

阿尔茨海默病早期筛查

血液标志物、影像与 AI 方法的进展及我们的研究思路

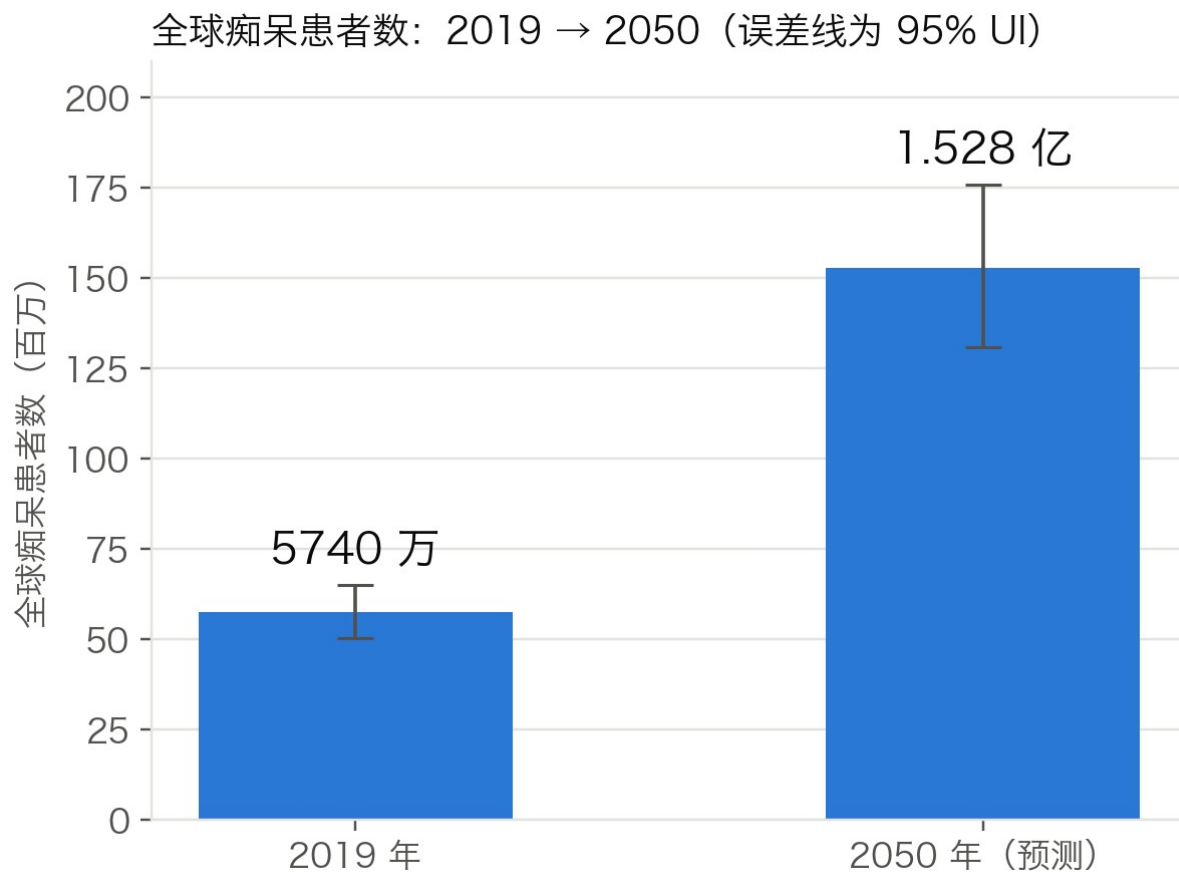
组会汇报

汇报人：_____ 指导老师：_____ 2026 年 10 月

01	研究背景	疾病负担 · 为何要“早” · 诊断框架演进 · 现行路径 痛点	P3–6
02	血液标志物进展	发展时间线 · 关键研究性能 · 指南与临床落地	P7–9
03	影像与 AI 方法对比	影像模态 · AI 模型 · 方法综合对比	P10–12
04	我们的思路	研究问题与设计 · 技术路线与样本量	P13–14
05	小结与讨论 · 参考文献	要点回顾 · 待组内讨论的问题	P15–16

研究背景①：痴呆负担持续加重

01 研究背景



GBD 2019 预测：全球患者数 2050 年约为 2019 年的 2.7 倍 [1]

1507 万

中国 ≥ 60 岁痴呆患者

患病率 6.0% (95%CI 5.8–6.3) [2]

983 万

其中阿尔茨海默病 (AD)

患病率 3.9% (3.8–4.1) [2]

3877 万

轻度认知障碍 (MCI)

患病率 15.5% (15.2–15.9) [2]

≈45%

痴呆可归因于 14 个可改变危险因素

Lancet 委员会 2024 报告 [3]

中国数据：2015–2018 年全国横断面调查，n = 46 011[2]

来源：[1] Nichols 2022, Lancet Public Health；[2] Jia 2020, Lancet Public Health；[3] Livingston 2024, Lancet

研究背景②：为什么强调“早”？

病理改变早于临床症状（示意）



已获批的抗 Aβ 单抗：只适用于早期，且需病理确认

	Lecanemab （Clarity AD） [5]	Donanemab （TRAILBLAZER-ALZ 2） [6]
入组人群	早期 AD （MCI/ 轻度痴呆） PET 或 CSF 证实淀粉样蛋白	早期症状性 AD Aβ + tau PET 证实
样本量	n = 1795，18 个月	n = 1736，76 周
CDR-SB 差值 （95%CI）	-0.45 （- 0.67 ~ -0.23）	-0.70 （- 0.95 ~ -0.45） （合并人群）
ARIA-E	12.6%	24.0%

关键证据

- 常染色体显性 AD 家系（PSEN1 E280A）中，血浆 p-tau217 在预计 MCI 发病前约 20 年即开始升高 [9]
- 2024 修订标准将 AD 定义为始于无症状期的生物学过程，可在症状出现前被生物标志物识别 [4]
- → 存在较长的“窗口期”，为早筛与早干预提供可能

启示：治疗窗口在早期 + 入组需 PET/CSF 确认 → 亟需低成本、可规模化的前置筛查 / 分诊工具

来源： [4] Jack 2024, Alzheimers Dement； [5] van Dyck 2023, NEJM； [6] Sims 2023, JAMA； [9] Palmqvist 2020, JAMA。级联图为概念示意

研究背景③：诊断框架从“临床综合征”走向“生物学定义”

生物学定义

- AD 始于 AD 神经病理改变（ADNPC）出现，此时可无症状
- 与肿瘤等领域一致：以生物学而非症状定义疾病

Core 1：早期变化标志物

- Aβ PET、获批 CSF 标志物、准确的血浆标志物（尤其 p-tau217）
- 任一 Core 1 异常即足以确立 AD 诊断

Core 2：晚期变化标志物

- tau PET 及部分体液标志物
- 提供预后信息；异常时更支持 AD 导致症状

整合分期：生物学分期（A–D） × 临床分期（0–6），并考虑共病理、认知储备与抵抗 [4]

参考标准	反映病理	主要局限
Aβ PET	淀粉样斑块	费用高、电离辐射、设备与示踪剂集中于大型中心
CSF Aβ42/40、p-tau	Aβ 与 tau 病理	需腰椎穿刺，有创，患者接受度与基层可及性有限
Tau PET	tau 缠结分布	费用最高、可及性最差，多用于研究与分期

来源： [4] Jack CR Jr, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2024。注：该标准不是临床操作指南，用于无症状人群仍有争议

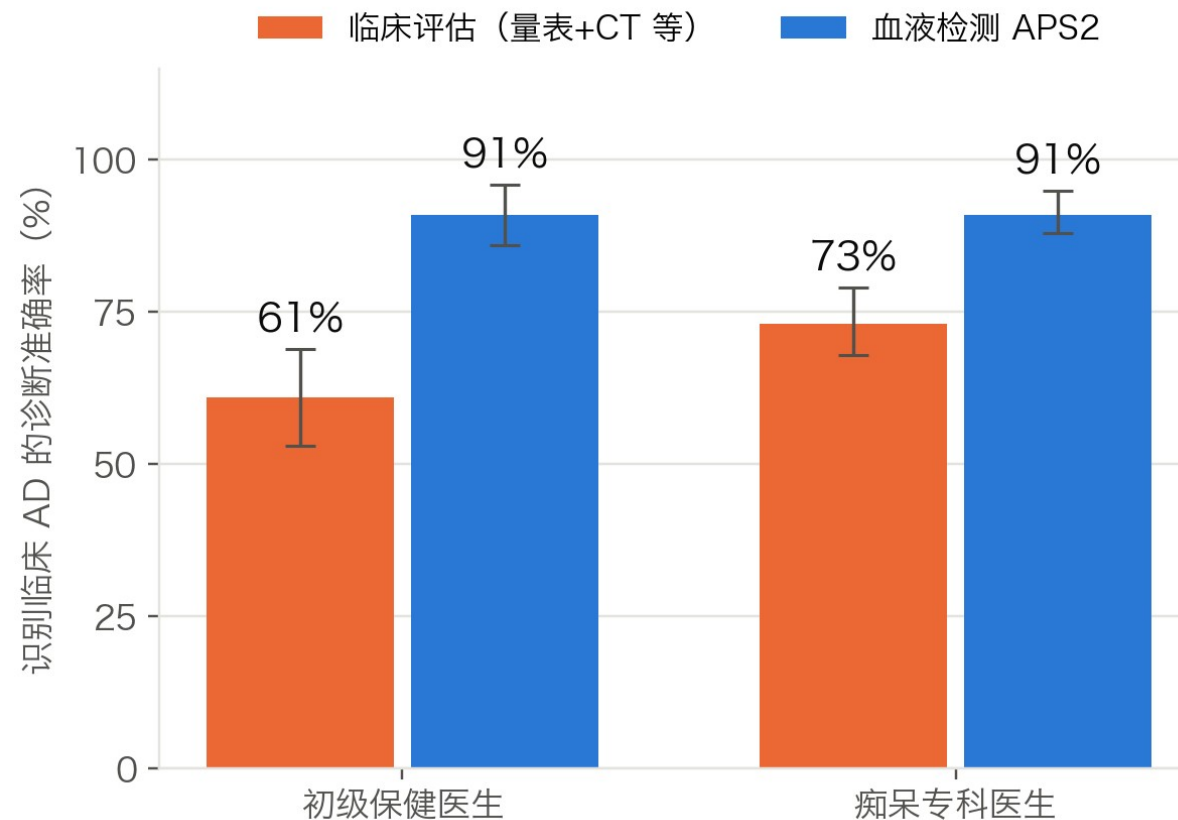
研究背景④：现行诊断路径与痛点

01 研究背景



痛点

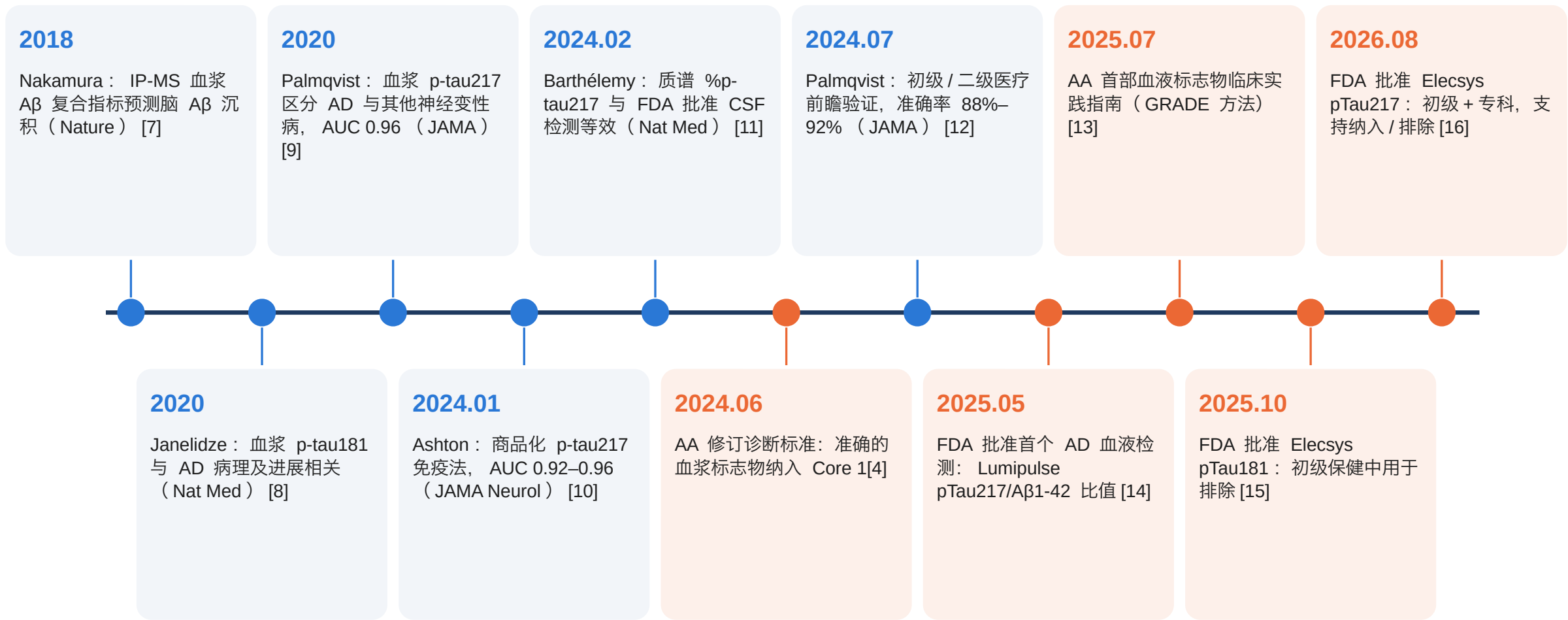
- 症状学判断准确率有限：初级保健医生仅 61%，专科医生 73%[12]
 - 确认检查“贵、难、有创”：PET 费用高且有辐射，CSF 需腰穿
 - 确认检查资源集中在大型中心，基层转诊链条长
 - 量表易受教育程度、语言文化影响，难以反映病理
- 需要在“量表 / 影像”与“PET/CSF”之间插入一个准确、便捷的分诊层



瑞典前瞻性研究 (n = 1213)：参考标准为 CSF Aβ42/40 + p-tau217；APS2 = 质谱 %p-tau217 + 血浆 Aβ42/40；误差线为 95%CI[12]

来源：[12] Palmqvist S, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care. JAMA, 2024

血液标志物①：十年间从研究走向临床



● 关键研究 ● 诊断标准 / 指南 / 监管里程碑

来源: [4][7]–[16], 详见参考文献; 月份为在线发表或公告时间

血液标志物②：关键研究的诊断性能

研究	标志物 / 平台	人群（n）	参考标准	主要性能
Palmqvist 2020 JAMA[9]	p-tau217 （免疫法）	3 个队列， n = 1402	神经病理 / 临床诊断	AD 痴呆 vs 其他神经变性病 AUC 0.96 （0.93–0.98）； 神经病理队列 AUC 0.89 （0.81–0.97）
Ashton 2024 JAMA Neurol[10]	p-tau217 （ALZpath 免疫法）	3 个队列， n = 786	Aβ/tau PET 或 CSF	识别 Aβ 异常 AUC 0.92–0.96； 三区间参考范围可减少约 80% 的确认检测
Barthélemy 2024 Nat Med[11]	%p-tau217 （质谱）	BioFINDER-2 n = 1422 Knight ADRC n = 337	Aβ PET / tau PET	Aβ PET AUC 0.95–0.97； 认知障碍者准确率、PPV、NPV 均为 89%–90%， 双阈值法提升至 95%
Palmqvist 2024 JAMA[12]	APS2 = %p-tau217 + Aβ42/40 （质谱）	初级 + 二级医疗 n = 1213	CSF Aβ42/40 + p-tau217	AUC 0.96–0.97； 4 个队列诊断准确率 88%–92%
FDA 2025 Lumipulse[14]	pTau217/Aβ1-42 比值 （全自动免疫法）	认知障碍者 n = 499	Aβ PET 或 CSF	检测阳性者 91.7% 病理阳性； 检测阴性者 97.3% 病理阴性

解读提示： 各研究人群、参考标准与阈值策略不同，数值不宜直接横向比较； p-tau217 在多平台上一致表现最优

来源： [9] Palmqvist 2020； [10] Ashton 2024； [11] Barthélemy 2024； [12] Palmqvist 2024； [14] FDA 新闻稿 2025-05-16

血液标志物③：指南推荐与临床落地

AA 2025 临床实践指南（专科场景， GRADE ） [13]

分诊（ Triage ）

敏感度 $\geq$ 90%
特异度 $\geq$ 75%

阴性者可降低 AD 病理可能性；
阳性者仍需 PET/CSF 确认

替代确认（ Confirmatory ）

敏感度 $\geq$ 90%
特异度 $\geq$ 90%

可替代 A β PET 或 CSF 检测，
作为完整诊断评估的一部分

双阈值 / 三区间策略 [10][11]



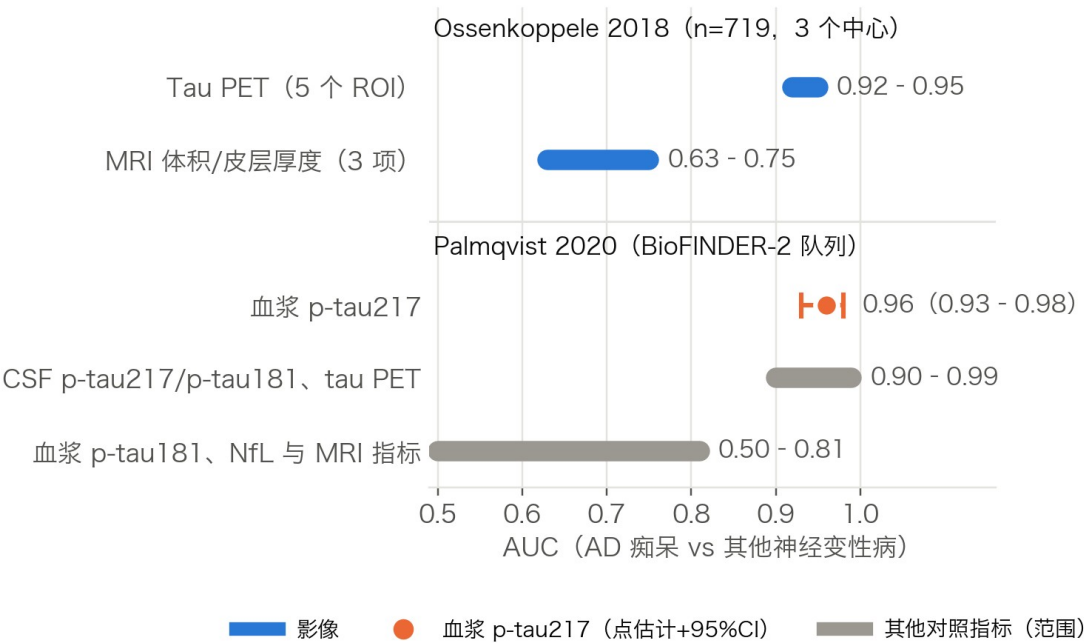
血浆 p-tau217 水平 $\rightarrow$ 中间区比例越小，可节省的确认检查越多

适用边界与待解决问题

- 适用人群：已获 FDA 批准的血液检测（ Lumipulse 、 Elecsys pTau181/pTau217 ）均限于有认知障碍症状 / 体征者，不用于无症状人群筛查 [14]–[16]
- 不能替代全临床评估，解读需考虑验前概率 [13]
- 平台间差异大：许多商用检测按单一阈值达不到指南标准 [13]
- 需在非选择性、多样化人群中验证 [9]，中国人群证据与本地化阈值仍不足
- 样本采集与前处理、共病等影响需标准化与校正
- PPV/NPV 随验前概率变化：用于低患病率人群（如社区）时阳性预测值会下降

来源： [13] Palmqvist 2025, Alzheimers Dement （ AA 指南 ）； [10] Ashton 2024 ； [11] Barthélemy 2024 ； [14] FDA 2025 ； [15][16] Alzheimer's Association 公告 2025/2026

模态	反映内容	优势	局限
结构 MRI	海马 / 内侧颞叶萎缩	无辐射、普及、可排除其他病因	反映神经变性，出现较晚、AD 特异性不足
FDG-PET	脑葡萄糖代谢	功能改变早于萎缩	非特异、费用高
Aβ PET	淀粉样斑块	Core 1，可确认病理	昂贵、辐射、可及性差
Tau PET	tau 缠结分布	与症状、分期相关性好（Core 2）	费用最高、示踪剂与设备有限



- 同一队列、同一任务下：tau PET 显著优于 MRI 体积指标 [17]
- 血浆 p-tau217 与 CSF、tau PET 无显著差异，显著优于 MRI 指标 [9]

小结

- PET 准确但难以规模化；MRI 普及但特异性不足 → AI 挖掘 MRI 信息、与血液标志物互补

来源： [17] Ossenkoppele R, et al. JAMA, 2018； [9] Palmqvist S, et al. JAMA, 2020。图中范围为原文报告的 AUC 区间

多模态深度学习

Qiu 2022 · Nat Commun[18]

- 输入：人口学、病史、神经心理、MRI、功能评估的灵活组合
- 逐级区分正常 / MCI / AD / 非 AD 痴呆
- 诊断准确性与执业神经科、神经影像科医生相当
- 可解释热图与尸检神经病理吻合

多病因鉴别诊断

Xue 2024 · Nat Med[19]

- 9 个数据集、51 269 人，识别 10 类痴呆病因
- NC/MCI/ 痴呆 micro-AUROC 0.94；病因鉴别 0.96
- 两种病理共存时平均 AUROC 0.78
- 100 例随机子集：AI 辅助使神经科医生 AUROC 提高 26.25%

视网膜照相 AI

Cheung 2022 · Lancet Digit Health[20]

- 眼底照片 12 949 张（AD 648 例，非 AD 3240 例）
- 内部验证 AUROC 0.93；外部测试 0.73–0.91
- 区分 A β PET 阳性 / 阴性：AUROC 0.68–0.86
- 低成本、无创，适合社区初筛探索

共性局限：多为回顾性或病例对照设计，依赖研究队列；外部与前瞻性验证不足；多以临床诊断而非 A β /tau 生物学定义为参考标准；

报告与评价：模型研究建议遵循 TRIPOD+AI[22]，诊断准确性研究遵循 STARD 2015[21]

方法	无创 / 微创	低成本	可及性	AD 病理特异性	证据成熟度	最适定位
认知量表	●●●	●●●	●●●	●○○	●●●	首诊初筛
血浆 p-tau217	●●○	●●○	●●●	●●○	●●○	分诊 / 部分替代确认
结构 MRI	●●●	●●○	●●○	●○○	●●●	排除其他病因
多模态 / MRI-AI	●●●	●●○	●●○	●●○	●○○	辅助鉴别诊断
视网膜照相 AI	●●●	●●●	●●●	●○○	●○○	社区初筛（探索）
CSF 标志物	●○○	●●○	●●○	●●●	●●●	确认诊断
Aβ PET	●○○	●○○	●○○	●●●	●●●	确认诊断
Tau PET	●○○	●○○	●○○	●●●	●●○	分期 / 预后

要点：没有单一方法同时满足“便捷、廉价、特异”；血浆 p-tau217（分诊）+ MRI/AI（鉴别）是最具互补性的组合 → 引出我们的思路

注：评分为基于本汇报所引文献的定性判断（● 越多越有利），供组内讨论，并非系统评价结果

研究问题：在有认知下降主诉的就诊人群中，“血浆 p-tau217 双阈值 + 中间区 MRI-AI 再分层”能否在保持诊断准确性的同时，显著减少 PET/CSF 确认检查？

立题依据

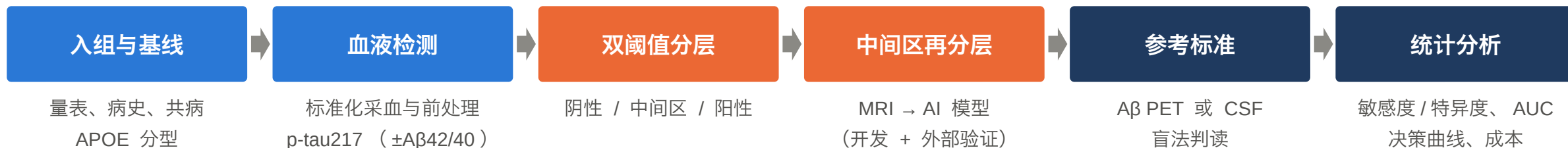
- 单一阈值存在“中间区”，需额外信息 [10][11]
- MRI 是常规检查，AI 可提取萎缩模式并辅助病因鉴别 [19]
- 两者信息互补：病理特异性 + 神经变性 / 鉴别
- 中国人群血液标志物阈值与路径证据不足

要素	设计（待组内讨论）
研究类型	前瞻性、多中心诊断准确性研究；报告遵循 STARD 2015[21]，AI 模型部分遵循 TRIPOD+AI[22]
研究对象	≥55 岁，主观认知下降 / MCI / 轻度痴呆，来自记忆门诊与社区转诊
指标检测	血浆 p-tau217（± Aβ42/40）双阈值 → 中间区追加 MRI-AI 模型
对照	单用 p-tau217；常规临床评估
参考标准	Aβ PET 或 CSF Aβ42/40（全体受试者，盲法判读）
主要结局	两阶段路径的敏感度、特异度（95%CI）
次要结局	需确认检查比例、AUC、净重分类、成本；共病（如肾功能）亚组

来源：本页为课题组初步设想，非既定方案。[10] Ashton 2024；[11] Barthélemy 2024；[19] Xue 2024；[21] Bossuyt 2015；[22] Collins 2024

我们的思路②：技术路线、样本量与伦理

04 我们的思路



样本量估算（Buderer 法 [23]）

- 预期敏感度 0.90，95%CI 半宽 ±0.05 → 需病理阳性 139 例
- 记忆门诊人群 AD 病理阳性率约 50% [12] → 共需约 278 例
- 特异度按 0.90 估算所需人数相同
- 考虑 10% 失访 / 样本不合格 → 计划入组约 310 例

参数待组内确认；社区人群患病率更低，需相应扩大样本

统计与质量控制

- 敏感度 / 特异度报告 95%CI；AUC 比较用 DeLong 检验
- 主要结局单一，次要结局多重比较校正
- 缺失数据：多重插补 + 完整病例敏感性分析
- 阈值在开发队列确定，外部队列独立验证
- 检测人员对参考标准结果设盲

伦理与时间安排

- 伦理委员会审批，书面知情同意；方案预先注册（ChiCTR/ClinicalTrials.gov）
- 数据去标识化；APOE 与标志物结果告知需配套咨询流程
- 第 1–6 月：方案、伦理、注册
- 第 7–24 月：入组与检测
- 第 25–30 月：分析与论文撰写

来源：[23] Buderer NM. Acad Emerg Med, 1996；[12] Palmqvist 2024（门诊人群病理阳性率约 50%）。计算： $n_{\text{阳性}} = 1.96^2 \times 0.9 \times 0.1 / 0.05^2 \approx 139$

三点小结

1

早筛的意义已改变

抗 $A\beta$ 治疗只惠及早期、病理阳性者，筛查与确认成为临床瓶颈

2

血浆 p-tau217 已进入临床

写入 2024 诊断标准与 2025 指南，多款检测获 FDA 批准；适用于有症状者

3

影像 /AI 是互补而非替代

PET 准确但难普及；MRI-AI 有助于鉴别与中间区再分层，但缺前瞻验证

待组内讨论的问题

- 目标人群：聚焦记忆门诊有症状者，还是延伸至社区（含无症状人群的伦理问题）？
- 检测平台：质谱 vs 全自动免疫法？国产平台的可及性与性能如何？
- 参考标准：PET 资源与 CSF 接受度能否支撑全员验证？需要哪些合作中心？
- MRI-AI：自建模型，还是验证已有开源模型？外部验证数据从何而来？

- [1] NICHOLS E, STEINMETZ J D, VOLLSET S E, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. Lancet Public Health, 2022, 7(2): e105-e125.
- [2] JIA L, DU Y, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. Lancet Public Health, 2020, 5(12): e661-e671.
- [3] LIVINGSTON G, HUNTLEY J, LIU K Y, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission[J]. Lancet, 2024, 404(10452): 572-628.
- [4] JACK C R Jr, ANDREWS J S, BEACH T G, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8): 5143-5169.
- [5] VAN DYCK C H, SWANSON C J, AISEN P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9-21.
- [6] SIMS J R, ZIMMER J A, EVANS C D, et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial[J]. JAMA, 2023, 330(6): 512-527.
- [7] NAKAMURA A, KANEKO N, VILLEMAGNE V L, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease[J]. Nature, 2018, 554(7691): 249-254.
- [8] JANELIDZE S, MATTSSON N, PALMQVIST S, et al. Plasma P-tau181 in Alzheimer's disease: relationship to other biomarkers, differential diagnosis, neuropathology and longitudinal progression to Alzheimer's dementia[J]. Nat Med, 2020, 26(3): 379-386.
- [9] PALMQVIST S, JANELIDZE S, QUIROZ Y T, et al. Discriminative accuracy of plasma phospho-tau217 for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. JAMA, 2020, 324(8): 772-781.
- [10] ASHTON N J, BRUM W S, DI MOLFETTA G, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology[J]. JAMA Neurol, 2024, 81(3): 255-263.
- [11] BARTHÉLEMY N R, SALVADÓ G, SCHINDLER S E, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests[J]. Nat Med, 2024, 30(4): 1085-1095.
- [12] PALMQVIST S, TIDEMAN P, MATTSSON-CARLGREN N, et al. Blood biomarkers to detect Alzheimer disease in primary care and secondary care[J]. JAMA, 2024, 332(15): 1245-1257.
- [13] PALMQVIST S, WHITSON H E, ALLEN L A, et al. Alzheimer's Association clinical practice guideline on the use of blood-based biomarkers in the diagnostic workup of suspected Alzheimer's disease within specialized care settings[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(7): e70535.
- [14] U.S. Food and Drug Administration. FDA clears first blood test used in diagnosing Alzheimer's disease[EB/OL]. (2025-05-16)[2026-10-20]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-clears-first-blood-test-used-diagnosing-alzheimers-disease>.
- [15] Alzheimer's Association. Alzheimer's Association welcomes FDA clearance of first blood test for use in primary care to rule out Alzheimer's-related amyloid pathology[EB/OL]. (2025-10-13)[2026-10-20]. <https://www.alz.org/news/2025/fda-clearance-blood-test-primary-care-rule-out-alzheimers-related-amyloid-pathology>.
- [16] Alzheimer's Association. FDA clears Elecsys pTau217 blood test for Alzheimer's[EB/OL]. (2026-08-24)[2026-10-20]. <https://www.alz.org/news/2026/fda-clearance-elecsys-ptau217-blood-test-alzheimers>.
- [17] OSSENKOPPELE R, RABINOVICI G D, SMITH R, et al. Discriminative accuracy of [18F]flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease vs other neurodegenerative disorders[J]. JAMA, 2018, 320(11): 1151-1162.
- [18] QIU S, MILLER M I, JOSHI P S, et al. Multimodal deep learning for Alzheimer's disease dementia assessment[J]. Nat Commun, 2022, 13(1): 3404.
- [19] XUE C, KOWSHIK S S, LTEIF D, et al. AI-based differential diagnosis of dementia etiologies on multimodal data[J]. Nat Med, 2024, 30(10): 2977-2989.
- [20] CHEUNG C Y, RAN A R, WANG S, et al. A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study[J]. Lancet Digit Health, 2022, 4(11): e806-e815.
- [21] BOSSUYT P M, REITSMA J B, BRUNS D E, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies[J]. BMJ, 2015, 351: h5527.
- [22] COLLINS G S, MOONS K G M, DHIMAN P, et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods[J]. BMJ, 2024, 385: e078378.
- [23] BUDERER N M. Statistical methodology: I. Incorporating the prevalence of disease into the sample size calculation for sensitivity and specificity[J]. Acad Emerg Med, 1996, 3(9): 895-900.