

· 标准与规范 ·

阿尔茨海默病血液生物标志物检测前样本处理操作规范(2026 版)

国家神经系统疾病医疗质量控制中心神经内科质控工作组认知障碍疾病质控专病组
通信作者:王延江,陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)神经内科,重庆 400042, Email: yanjiang_wang@tmmu.edu.cn; 唐毅,首都医科大学宣武医院神经内科,北京 100053, Email: tangyi@xwhosp.org; 郁金泰,复旦大学华山医院神经内科,上海 200040, Email: jintai_yu@fudan.edu.cn; 陈晓春,福建医科大学附属协和医院神经内科,福州 350001, Email: chenxc998@fjmu.edu.cn

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是危害老年健康的重大疾病。随着疾病修饰治疗药物进入临床应用,AD的早期诊断和精准诊断愈发必要。血液具有易于采集的优势,血液生物标志物检测成为AD早期筛查、临床诊断和病情监测的重要途径。近年来,AD血液生物标志物诊断研究取得显著进展,部分指标已进入临床应用。但 β -淀粉样蛋白、磷酸化 tau 蛋白等AD血液生物标志物的检测结果易受到检测前因素的影响,降低了其临床应用的可靠性,也限制了不同血液生物标志物研究间的可比性。当前我国兴起了对AD血液生物标志物的科学研究、产品研发和临床应用,有必要在我国对AD血液生物标志物检测进行规范,基于此,由国家神经系统疾病医疗质量控制中心神经内科质控工作组认知障碍疾病质控专病组制订了《阿尔茨海默病血液标志物检测前样本处理操作规范(2026 版)》。该规范参照国际推荐意见,结合我国血液生物标志物研究的实践经验,兼顾临床和科研需求,制订本血液样本检测前处理的操作规范,为我国AD血液生物标志物的研究和临床应用提供质量控制依据。

【关键词】 阿尔茨海默病; 血液生物标志物; 检测前因素; 操作规范; 质量控制

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC3605400);国家自然科学基金(82588301);重庆市科卫联合攻关项目(2024GGXM003)

Standard operating procedure for pre-analytical blood biomarker processing in Alzheimer's disease (2026 edition)

Cognitive Impairment Working Group of the National Medical Quality Control Center for Neurological Diseases, National Medical Quality Control Center for Neurological Diseases

Corresponding authors: Wang Yanjiang, Department of Neurology, Daping Hospital (Army Medical Center), Army Medical University, Chongqing 400042, China, Email: yanjiang_wang@tmmu.edu.cn; Tang Yi, Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China, Email: tangyi@xwhosp.org; Yu Jintai, Department of Neurology, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China, Email: jintai_yu@fudan.edu.cn; Chen Xiaochun, Department of Neurology, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China, Email: chenxc998@fjmu.edu.cn

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a major health threat to the elderly. With the clinical application of disease-modifying therapeutic drugs, early and accurate diagnosis of AD has

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20260202-00363

收稿日期 2026-02-02 本文编辑 张志巍

引用本文:国家神经系统疾病医疗质量控制中心神经内科质控工作组认知障碍疾病质控专病组.阿尔茨海默病血液生物标志物检测前样本处理操作规范(2026 版)[J].中华医学杂志, 2026, 106(25): 2568-2578.

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20260202-00363.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



become increasingly essential. Given the ease of collection, blood biomarker detection has emerged as a crucial method for early screening, clinical diagnosis, and disease monitoring of AD. In recent years, substantial progress has been achieved in the research of AD blood biomarkers, and some indicators have been introduced into clinical practice. However, the detection of AD blood biomarkers, such as β -amyloid protein and phosphorylated tau protein, are highly susceptible to pre-analysis factors, which reduces the reliability of their clinical application and restricts the comparability among different blood biomarker studies. Currently, in China, there is a growing trend in the scientific research, testing product development, and clinical application of AD blood biomarkers. Therefore, it is necessary to standardize the AD blood biomarker detection in China. Based on this background, Cognitive Impairment Working Group of the National Medical Quality Control Center for Neurological Diseases established the "Standard operating procedure for pre-analytical blood biomarker processing in Alzheimer's disease (2026 edition)". This standard is developed in line with international recommendations, incorporating the practical experience of blood biomarker research in China and taking into consideration both clinical and research needs. It formulates a standardized operating procedure for the pre-treatment of blood samples, providing a quality control reference for the research and clinical application of AD blood biomarkers in China.

[Key words] Alzheimer disease; Blood biomarker; Pre-analytical factors; Standard procedure; Quality control

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2023YFC3605400); Natural Science Foundation of China (82588301); Joint Project of the Chongqing Science and Technology Bureau and the Health Commission (2024GGXM003)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是最常见的痴呆类型, 已成为危害老年健康的重大疾病。我国面临严峻的 AD 发病形势, 2024 年 12 月国家卫生健康委员会等 15 个部门联合印发《应对老年痴呆国家行动计划 (2024—2030)》, 以全面推动老年痴呆防控工作, 建立健全我国老年痴呆防控体系。

随着抗 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid protein, A β) 单克隆抗体等疾病修饰治疗药物的临床应用, 早期和精准诊断 AD 的必要性日益凸显^[1-3]。脑内由 A β 沉积形成的老年斑和由磷酸化 tau 蛋白 (phosphorylated-tau, p-tau) 沉积形成的神经原纤维缠结是 AD 诊断的病理标准。由于大脑病理诊断实施困难和受 A β 与 tau 分子影像技术可及性限制, 我国当前大多数医疗机构对 AD 的诊断缺乏病理学依据, 误诊率高。为了提高诊断准确性, 近年来国内外指南将生物标志物纳入 AD 诊断标准^[4-7]。因血液具有易于采集的优势, 血液生物标志物检测成为 AD 早期筛查、临床诊断和病情监测的重要途径。近年来 AD 血液生物标志物诊断研究取得显著进展, 部分检测产品已进入临床应用^[8-9]。

然而, 目前 AD 血液生物标志物的准确检测存在挑战^[10-11]。第一, A β 和 tau 蛋白本身易于聚集, 其精准检测受环境因素的影响大; 第二, 血液中的 A β 和 tau 水平低, 其检测准确性受检测误差的影响大; 第三, 血液 A β 水平在 AD 患者和正常对照之间的

倍率变化小 (约 8%~15%)^[12-13], 限制其诊断效能。使用不同检测方法, 或者不同实验室使用同一检测方法, 或者同一实验室在不同时间使用同一方法检测, 检测结果间的变异较大, 影响诊断准确性。检测前流程中样本采集时间、空腹状态、从采集到样本处理时间、样本处理各步骤参数、样本存储条件、检测过程中样本冻融、样本检测顺序、检测环境等因素都会带来测量结果的变化, 进而降低临床诊断的可靠性^[14]。这也导致许多血液生物标志物的诊断界值难以统一, 限制了不同研究之间的可比性。为此, 阿尔茨海默病协会 (Alzheimer's Association) 通过其全球生物标志物标准化联盟 (Global Biomarker Standardization Consortium, GBSC) 发起了质量控制项目, 对体液生物标志物的检测流程进行标准化。该项目 2009 年启动对脑脊液生物标志物检测的质控, 2019 年扩展至血液生物标志物质控。同时, 阿尔茨海默病协会召集了由国际专家组成的工作组, 发布了关于血液生物标志物在 AD 诊断中的使用建议^[15-17]。

近年来, 我国兴起了对 AD 血液生物标志物的探索 and 检测产品的研发。同时, 相关诊断产品开始在国际上和国内获得批准, 进入临床应用的新阶段。因此, 有必要在我国对 AD 血液生物标志物检测进行标准化和质量控制。为此, 国家神经系统疾病医疗质量控制中心神经内科质控工作组认知障碍疾病质控专病组组织专家制订《阿尔茨海默病血



液标志物检测前样本处理操作规范(2026版)》,供国内同行参照使用。

一、制订过程

本规范由国家神经系统疾病医疗质量控制中心神经内科质控工作组认知障碍疾病质控专病组牵头,联合陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)神经内科、首都医科大学宣武医院神经内科、复旦大学华山医院神经内科和福建医科大学附属协和医院神经内科组建了《阿尔茨海默病血液标志物检测前样本处理操作规范》制订工作组,于2025年5月启动撰写工作。

本规范的制订遵循三个原则:一是参照国际推荐意见,以与国际接轨^[14, 18-19];二是结合我国国情,使本规范能够适应我国医疗和科研机构的常规实践和条件;三是兼顾临床诊断和科学研究的需求。本规范针对AD血液生物标志物检测前样本处理操作规范相关问题进行了系统的文献检索,检索数据库包括PubMed、中国知网和万方数据知识服务平台,检索时间为自建库至2026年1月。中文关键词为“阿尔茨海默病”“血液生物标志物”“检测前过程”“影响因素”“指南”“专家共识”“操作规范”和“质量控制”;英文关键词为“Alzheimer's disease”“blood biomarker”“pre-analytical process”“influence factor”“guideline”“consensus”“standard procedure”和“quality control”,使用布尔逻辑运算符AND、OR和NOT,进行关键词的不同组合检索,并通过不同平台搜索引擎的筛选功能,检索不同的研究类型文献。通过系统文献检索,参照GBSC的建议,结合我国衰老与神经退行性标志物转化研究(Translational Biomarker Research of Aging and Neurodegeneration, TBRAIN)^[20]、重庆衰老与痴呆研究(Chongqing Ageing and Dementia Study, CADs)、大湾区老年脑健康计划(Greater-Bay-Area Healthy Aging Brain Study, GHABS)、中国认知与衰老研究(China Cognition and Aging Study, COAST)、中国健康衰老和痴呆队列(Chinese Health Aging and Dementia Cohort, HEAD)、中国AD生物标记和生活方式研究队列(China Alzheimer's Disease Biomarker and Lifestyle Study, CABLE)等血液标志物研究的实践经验,征求部分国内医疗机构、科研机构和生物标志物检测研发企业建议,形成专家共识,制订出本规范。

二、血液采集流程

本规范的血液采集流程综合参考国家卫生行

业标准《静脉血液标本采集指南》及血液中AD标志物的影响因素制订而成^[21]。

(一)静脉血液标本采集前准备

1. 饮食和药物:饮食状态影响血液标志物水平。与空腹状态比较,非空腹状态下血浆中的p-tau181水平更高,而A β 42、A β 40、神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)、胶质纤维酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein, GFAP)水平更低,A β 42/A β 40不受禁食时间的影响^[22]。提前通知受检者空腹采血,空腹要求至少禁食8 h,以12~14 h为宜,但不宜超过16 h。若受试者为糖尿病患者,空腹时间不宜超过12 h。宜安排在7:00—9:00采血。空腹期间可少量饮水。受检者在采血前不宜改变饮食习惯,但生物素对生物标志物的测定具有潜在的干扰作用,因此服用B族维生素者建议停用维生素2~3 d^[23-24],且24 h内不宜饮酒。

2. 运动和情绪:运动和情绪可能影响血液标志物水平。采血前24 h,受检者不宜剧烈运动;采血当天受检者宜避免情绪激动;采血前宜静息至少5 min。

3. 采血时间:为了尽量减少采集时间引起的潜在偏差,建议在同一研究中,所有受检者都在同一时间段采血。

血浆中A β 42、A β 40、总tau(total-tau, t-tau)蛋白具有较弱的昼夜节律性变化,而A β 42/A β 40、p-tau217、p-tau181、p-tau231等标志物水平则保持相对稳定^[25-26]。

4. 输液:输液是影响血液标志物水平及其检测稳定性的潜在因素,宜在输液结束3 h后采血;对于输注代谢缓慢且严重影响检测结果(如脂肪乳剂)成分的液体,宜在下次输注前采血;紧急情况必须在输液时采血时,宜在输液的对侧肢体或同侧肢体输液点的远端静脉采血,并告知检验人员。

(二)静脉血液标本采集操作

1. 采血物品的准备:(1)采血管:使用真空采血管。AD核心生物标志物易于黏附和聚集,因此在采血管选择上需要考虑两方面的因素:一是在既往的脑脊液AD生物标志物研究中发现,管材的类型会影响生物标志物的水平。例如,聚苯乙烯材质会导致A β 和t-tau水平显著降低^[27-29]。为减轻生物标志物黏附的影响,降低采血管材质不同导致的结果变异,建议在样本采集过程使用聚对苯二甲酸乙二醇酯(polyethylene terephthalate, PET)材质采血管,在样本处理、储存以及检测的全过程中使用低吸



附、聚丙烯(polypropylene, PP)材质的样本管和移液器吸头。二是建议在整个研究中始终使用相同品牌的采血管,并尽可能减少批次数。使用聚丙烯、低密度聚乙烯或 PET 材质采血管时, A β 42、A β 40、A β 42/A β 40、t-tau、p-tau181、p-tau217 等生物标志物水平无明显差异^[25, 30]。但采血管的各种成分,如表面涂层、添加剂等,可能会干扰临床实验室检测结果,是分析前变异的潜在来源^[31]。血浆和血清均被用于 AD 生物标志物检测,一般认为血浆中生物标志物水平更高^[16, 32-36],且部分 p-tau 检测产品目前仅适用于血浆(如 p-tau217 和 p-tau212)^[37-38],故当前 AD 生物标志物检测多采用血浆。临床上血清收集常用不含添加剂的血清分离管(红色管盖)、含促凝剂的血清分离管(红色或金黄色管盖);血浆收集可采用乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)、肝素和柠檬酸等抗凝剂管。使用不同抗凝剂的血浆生物标志物水平具有较大差异^[16, 25, 32, 39]。AD 血浆标志物研究中多使用 EDTA 抗凝剂,EDTA 的不同钾盐形式(K₂-EDTA 与 K₃-EDTA)对 AD 生物标志物的检测无明显影响^[25]。为便于统一,收集血浆时建议使用 EDTA 钾盐抗凝采血管。(2)采血针:常规使用直针采血,选用 22 G 采血针。采血针过细时,血液通过针头的机械压力增大、采血时间延长,容易引起溶血,影响标志物检测。

2. 受检者身份与准备情况确认:(1)受检者身份确认:核对受检者的姓名、性别、年龄、住院号、诊疗卡、身份证等信息,确保受检者为被采血者本人。宜使用双重非唯一信息交叉核对。(2)受检者准备情况确认:采血前确认并记录受检者空腹状态、运动、服用药物等相关信息。

3. 采血管信息标记:推荐使用电子条形码,减少人为错误。

4. 穿刺静脉的选择:首选肘前区(正中、头、贵要静脉)。当无法在肘前区的静脉进行采血时,也可选择手背的浅表静脉。目前尚不清楚不同部位静脉血液的 AD 标志物是否存在差异,需进一步探索。

5. 绑扎止血带:止血带绑扎时间不宜超过 1 min,宜在采集第一管血时松开止血带,避免止血带绑扎过紧或时间过长导致溶血等情况,进而影响血液生物标志物的检测。

6. 消毒:待消毒剂自然干燥后进行穿刺,以尽可能避免样本溶血。

7. 静脉穿刺与血液标本采集:(1)保持针头斜面向上,使采血针与手臂呈 30°左右的角度刺入静脉。采血管的实际采血体积应大于采血管容积的 50%,采血管的实际采血体积过少可能导致 t-tau 水平降低^[25]。(2)为避免添加剂交叉污染,含不同添加剂的采血管需按序采集(柠檬酸钠→血清管→肝素管→EDTA 管→糖酵解抑制管)。(3)含有添加剂的采血管在血液采集后宜立即轻柔颠倒混匀,混匀次数按照产品说明书的要求。(4)预防标本溶血。预防标本溶血注意事项如下:①消毒后穿刺部位自然干燥;②不可穿过血肿部位采血;③如使用注射器采血,宜确保针头牢固地安装在注射器上以防出现泡沫;④使用注射器时避免过度用力抽拉针栓;⑤轻柔颠倒混匀含有添加剂的标本。

8. 采血时间记录:采血完成后立即使用书面或电子记录的方式记录采集时间。

(三)血液标本采集后的保存运送

静脉血液标本采集后应及时送检或分装保存。血液运送使用专用送检箱,在采血后 30 min 内室温(15~25 °C)条件下运送到血液成分分离或分装地点。运送过程保持采血管直立,避免颠簸,以减少溶血发生。关于极端环境中样本采集和运输对 AD 体液标志物的影响,目前缺乏相关数据,有待进一步研究。

血液采集是 AD 血液标志物检测前处理的首个关键环节,饮食、运动、采血耗材等多因素会对标志物水平造成影响。上述规范流程可减少样本溶血、蛋白吸附与降解。

三、血液处理流程

(一)从促凝管中收集血清

1. 静置:含有添加剂的促凝管在血液采集后立即轻柔颠倒,使血液与添加剂混匀。采集完成后,采血管在室温(15~25 °C)下直立静置 30~60 min,等待血凝块形成^[14]。

金黄色管盖采血管的凝血时间为 30 min,红色管盖采血管的凝血时间为 30~60 min。凝血时间过短可能导致纤维蛋白的残留,堵塞生物标志物测量仪器的样品探针^[40]。凝血时间过长可能导致细胞裂解,使血清被细胞成分污染^[18]。凝血时间不仅因采血管类型而异,也因受检者特性而异,对于患有某些疾病如肝病、多发性骨髓瘤或接受抗凝治疗的受检者,可适当延长静置时间。

如静置 30~60 min 后不能及时离心,可将采血管在 4 °C 暂存不超过 2 h^[18]。为了尽量减少血细胞

裂解和蛋白质降解,建议在 2 h 内完成整个血清收集过程^[14]。

2. 离心: (1 500~2 000)×g 离心力,室温(15~25 °C),离心 10~15 min。

最佳离心参数的设置对于获得高质量的血清样本至关重要,离心时间过长或离心力过大可能导致血细胞裂解,而离心时间太短或离心力太低可能导致血清与血细胞分离不完全^[41]。离心参数的设置因采血管类型而异,使用含分离胶或促凝剂的采血管时,可缩短离心时间至 10 min。若离心前采血管在 4 °C 暂存,应在 4 °C 离心^[18]。

3. 吸样混匀: 样本管、移液器吸头提前从干燥箱里取出,充分冷却至室温,防止管材温度过高致血清蛋白变性或降解。

用蛋白低吸附移液器吸头或移液管从液面上层轻柔抽取血清,并随液面向下移动移液器吸头或移液管,将血清转移至蛋白低吸附锥形管中,留下底部 5 mm 以上的上清液以避免吸取细胞成分。血清汇集至锥形管后,根据样本量轻柔翻转锥形管或使用移液器轻柔吹打 8~10 次混合血清,以确保均匀性^[18]。

4. 分装: 血清中的 AD 生物标志物对冻融次数较为敏感,Aβ₄₀ 水平在第 2 次冻融即显著下降,Aβ₄₂ 和 t-tau 水平在第 3 次冻融显著下降^[32]。因此通过合理分装减少血清样本的冻融次数十分必要。

建议使用标注有唯一二维码的蛋白低吸附冻存管作为样本管,将血清等分成 250 μl 至 1 ml 到标记的样本管中^[18],分装过程需使用蛋白低吸附移液器吸头,锥形管和样本管应置于冰上,具体分装规格可依据检测平台及检测项目确定。为减少管壁和枪头对蛋白的吸附,吸样时吸头尖端位于液面下 2 mm 内即可,向样本管打入样本时,吸头垂直、悬空,一次性打入。同时,为了减少蛋白黏附,同一样本分装过程中不再更换吸头。

5. 收集质控品: 将所有采血管内剩余的上清汇集至一蛋白低吸附离心管内, (1 500~2 000)×g 离心力,4 °C 离心 10 min,再将上清液转移至另一蛋白低吸附离心管中,做好质控品标记,于 -80 °C 冰箱或液氮中冻存。

(二) 从 EDTA 采血管中收集血浆

1. 静置: 采血完成后,立即轻柔颠倒 5~10 次使血液与添加剂混匀,在室温(15~25 °C)下直立静置 30 min。

延迟离心可导致血浆 AD 生物标志物水平下

降,其中以 Aβ 水平的下降最为显著^[42];将采血管置于 4 °C 可减轻延迟离心的影响^[16, 25]。为了尽量减少血细胞裂解和蛋白质降解的干扰,建议在 2 h 内完成离心^[14, 25, 42]。如不能在 2 h 内完成,最长可将血液在 4 °C 暂存 24 h,但需避免采血管与冰直接接触,防止细胞裂解^[16]。

2. 离心: 推荐离心参数为 2 000×g 离心力,室温(15~25 °C),离心 10 min。

在 AD 生物标志物研究中分离血浆的常见做法是在 (1 500~2 000)×g 离心力下离心 5~15 min^[18]。评估离心参数对 AD 血液生物标志物影响的研究有限,除 t-tau 在 4 °C 离心条件下水平较低外,其余大多数 AD 生物标志物水平在室温和 4 °C 离心条件下无显著差异^[16]。若离心前血液样本在 4 °C 暂存,应在 4 °C 离心^[7]。

3. 吸样混匀: 使用蛋白低吸附移液器吸头或移液管从液面上层轻柔抽取血浆,并随液面向下移动吸头或移液管,将血浆转移至蛋白低吸附锥形管中,留下底部 5 mm 以上的上清液以避免搅动细胞层。血浆汇集至锥形管后,根据样本量轻柔颠倒锥形管或使用移液器轻柔吹打 8~10 次混合血浆,以确保均匀性。

4. 分装: 血浆中大多数 AD 生物标志物在 3 个冻融循环内保持稳定^[16, 25, 32, 42-44]。但为了尽量减少冻融次数对血浆 AD 生物标志物的影响,应将样本分装为适当体积,控制样本的冻融次数不超过 2 次^[19]。

血浆样本的分装体积可根据检测使用的仪器和检测项目确定,一般来讲可分装为 330 μl/管。分装过程与血清分装相同。离心后样本延迟储存也可导致生物标志物水平的下降^[19],但此时标志物水平的下降速率较离心前延迟时更低^[16, 45],将样本置于 4 °C 可减轻延迟储存的影响^[16, 18]。

采血管内剩余上清可收集作为质控品,操作过程与血清质控品收集相同。

(三) 血液细胞成分的处理

如需收集血液细胞成分用于其他用途,比如提取 DNA、RNA 或某类细胞,可根据使用目的对离心后抗凝血的细胞成分进行进一步分离和处理。

(四) 存储

样本信息录入系统后将样本冻存至 -80 °C 冰箱或液氮中。需长期存储的样本应使用带密封圈的样本管,以防止液体蒸发。此外,建议使用低温专用的冻存管、冻存盒、标签纸等耗材。样本管需



直立保存于样本盒中,防止样本因倾斜、平置或倒置而增加蛋白的吸附。

(五)记录与追踪

1. 记录系统:建立完善的样本记录系统,采用纸质记录和电子记录相结合的方式,记录样本从采集到最终处理的全过程信息,包括但不限于受检者基本信息、采集时间、采集人员、采集部位、采集量、样本外观、运输时间和方式、接收时间、预处理情况、离心条件、储存温度和时间、冻融次数及操作人员等,确保数据的可追溯性。

2. 样本追踪:为每个样本赋予唯一的识别编号,该编号贯穿整个样本处理流程。在样本储存区域建立样本存放位置索引,便于快速找到所需样本。

(六)注意事项

1. 人员培训:操作人员需经过严格的专业培训,熟悉样本处理的各个环节和操作要点,具备应对突发情况的能力。

2. 生物安全:在处理样本过程中,严格遵守生物安全防护规定,佩戴适当的个人防护装备(如手套、口罩等),防止样本泄漏和操作人员感染。

3. 设备与耗材管理:所有使用的设备、试剂和耗材应符合质量标准,并定期进行检查。若发现设备故障、耗材不合格等情况,及时处理并记录,对受影响的样本进行评估和处理。

血液处理标准化的目的是保证检测前AD标志物水平的稳定。针对AD标志物易黏附、易降解、对冻融敏感的特性,本规范提出低吸附耗材使用、规范操作、控制样本冻融次数等针对性措施。血液处理的标准化可提高AD血液标志物临床诊断的可靠性和机构间的一致性。

四、样本运输

样本运输时需包装完好,防止渗漏和污染,运输过程中妥善固定样本,避免剧烈晃动。若采用邮寄方式,需选择可靠的快递公司,并确保符合生物安全要求及运输条件。全血运输条件严苛^[46],若运输条件不当易导致溶血从而影响AD生物标志物的检测,因此应尽可能使用血浆或血清样本进行运输。

(一)血浆样本的运输

1. 若样本采集后能在3 h内送达实验室完成处理及检测,可在室温(15~25℃)下运输。在室温条件下,4 h内血浆中的AD生物标志物水平无明显变化^[16]。

2. 若预计从采集到开始检测的时间在3~24 h内,样本应在冷藏(2~8℃)条件下运输。在冷藏条件下,延迟储存24 h对A β 42、A β 40、A β 寡聚体、GFAP、NfL、p-tau181等标志物无显著影响^[16]。

3. 若预计从采集到开始检测的时间在24 h以上,样本应在-20℃或-80℃条件下运输。在-20℃环境下,延迟2周储存对A β 42、A β 40、t-tau、p-tau181、p-tau217、p-tau217/A β 42等标志物均无显著影响^[16, 19]。

(二)血清样本的运输

目前缺乏血清转运条件对标志物影响的研究,血清转运建议参照血浆转运条件。

(三)记录与追踪

为了便于样本的跟踪,需对样本运输流程进行记录,记录内容包括:样本寄出时间、样本编号、受试者ID/住院号、样本规格(类型/样本量/数量)、寄送人、运输方式、运输条件、接收人、接收时间。

(四)注意事项

若样本使用干冰运输,其用量应维持到预计交付时间后24 h;此外,需将样本在超低温冰箱(-80℃)放置至少24 h再进行检测,以避免温度波动对蛋白质稳定性的影响以及干冰解冻改变样本pH值从而影响检测结果的可能^[16, 18, 47]。

目前AD血液标志物的检测在国内普及率较低,样本运输是检测前的重要环节。运输温度和时长直接影响标志物稳定性,因此需严格控制运输条件,保证样本质量。

五、样本检测前处理

(一)冻存样本的检测前处理

冻存样本建议在-80℃冰箱中至少存放24 h,稳定后再进行检测。冻存样本解冻时间和温度建议参考检测平台的说明书。大部分检测平台要求冻存血浆样本在解冻后进行离心,具体离心参数建议参考检测平台相关要求。

经过远程运输的样本,应确认样本运输条件符合要求,并对样本进行质量控制。

加样前记录冻存样本解冻后的异常状态,如是否有溶血、脂血、絮状物等。

(二)样本的稀释

样本的稀释过程可能对检测结果造成影响。如需样本稀释,需按照检测试剂说明书进行,尽可能选择全自动液体样品处理平台或全自动样品处理仪进行样本稀释,以减少手动稀释样本时由人为操作造成的误差。必须进行手动稀释时,可参考以



下要求进行。

1. 稀释液选择:使用检测试剂盒配套的样本稀释液,避免因试剂成分差异影响标志物的稳定性和检测结果。

2. 吸样操作规范:移液器吸取样本时,吸头尖端需置于液面下 2 mm 以内,一次性完成吸样;向稀释管中打入样本时,吸头保持垂直、悬空状态,不可接触样本或管壁,且需一次性打入,防止挂壁导致样本量偏差。

3. 混匀要求:一次性加入对应体积稀释液后,立即用移液器吹打 3 次,确保样本与稀释液充分混匀,避免局部浓度不均。

4. 无菌与防污染:样本稀释过程保持无菌操作,以防止样本或稀释液被污染,同时避免不同样本间的交叉污染。

5. 稀释比例把控:严格按照检测试剂说明书的稀释比例操作,稀释过度会导致检测结果偏高,稀释不足则导致结果偏低,直接影响数据准确性。

6. 样本取样量:在试剂盒要求范围内选择合适的取样体积,样本取样量不宜过小,样本取样量越小,稀释造成的误差越大。

7. 耗材使用:使用蛋白低吸附移液吸头,减少标志物的黏附。

(三)样本检测相关事项

1. 样本检测顺序的随机化:在样本检测过程中,批次间变异和批内检测顺序效应可能会带来偏倚,从而影响检测结果的准确性。为减少样本组别间的检测偏倚,需要对样本的检测顺序进行随机化。随机化的方法有多种,包括简单随机化、区组随机化、分层随机化和协变量自适应随机化等,根据研究设计及检测样本实际情况选择。简单随机化使用单一随机序列,易于实现,但可能导致组间的分布不均,不适用于样本量较小($n < 200$)的研究。区组随机化按照确定比例将每组样本随机分配到每个区块,确保样本均匀分配,因此小样本研究推荐使用区块随机化。对于具有多个协变量的研究,需分层随机化或协变量自适应随机化,以控制协变量的潜在不均匀分布。此外,对于纵向测量,建议同时测量同一参与者所有时间点的样本,以尽可能降低批次变异的影响^[18]。

2. 样本盲法:了解分组信息也可能产生偏倚,除了样本分析顺序排布者,检测者和数据分析者在测量结果最终确定之前应对分组保持盲态。

3. 桥接样本:对于探索性研究,建议使用相同

批次试剂分析所有样本,以减少变异。若必须使用不同批次试剂或者需要在不同时间或实验室进行分析,可通过重复测量样本来实现桥接。理想情况下,桥接样本应来自相同的样本队列,并涵盖研究样本测量值浓度的整体分布范围^[18]。

4. 纵向样本:纵向研究通常需要较长时间收集样本,在所有样本收集完毕后同时进行分析可减少变异。但有时需先检测部分样本以了解初步数据情况,有时需要在随访过程中分批检测样本。因此,检测的合理规划在纵向研究中至关重要,包括在整个研究期间储备试剂(包括质控样本和桥接样本)与耗材。然而纵向研究随访期很可能超过试剂保质期,难以避免批次变化带来的变异。为了最小化时间变异等影响,必须实施适当的控制措施以监测和维持检测的长期稳定性,包括保证实验环境一致、控制预分析变量、采用规范化操作流程、使用校准品和质控品,以及评估批次效应及桥接校正等。理想情况下,整个纵向研究期间应使用相同的质控样本^[18]。

5. 标志物测定顺序:需要对同一样本进行多种生物标志物的检测时,应优先检测对冻融最敏感、最易降解的生物标志物。例如,血液 AD 核心生物标志物 A β 40 和 A β 42 最容易降解,应尽可能先检测,随后是 t-tau、p-tau、BD-tau,最后是 GFAP 和 NfL^[18]。

样本检测前处理是否规范将直接影响 AD 血液标志物检测的准确性,检测顺序随机化、盲法、桥接样本的使用、纵向样本检测规划及标志物测定顺序对控制偏倚十分必要。目前不同检测平台的检测前样本处理要求并不统一,AD 血液标志物诊断性能的提高也依赖于全自动化检测技术的发展,未来需推动自动化检测设备的普及,开展多中心方法学比对,建立跨实验室校准体系,推动检测结果跨平台互认,支撑多中心研究和临床同质化诊断。

六、质量控制

(一)内部审核

定期对样本处理过程进行内部审核,检查各环节是否严格按照本规范执行。

1. 设备校准与维护质控:离心机、低温冰箱、移液器等设备,建立定期校准与维护频次标准。其中,低温冰箱需每日记录箱内温度,确保温度波动在正常工作范围,避免样本出现不必要的冻融。离心机和移液器维护按照产品说明进行。所有设备建立专属档案,记录校准时间、校准结果、维护内容、操作人员等信息,校准合格后方可使用,不合格



设备暂停使用并及时维修。

2. 操作人员资质与培训质控: 从事血液样本处理的人员, 需具备医学相关专业的教育背景, 经本规范流程培训合格后上岗。

3. 不合格样本的判定与处理: 常见的样本不合格情况包括溶血、脂血、浑浊、有絮状物等。在实际操作中, 肉眼观察是判定样本是否合格的最直接、最常用的方法: 在明亮背景下观察样本颜色, 正常样本呈澄清透明的淡黄色或稻草黄色, 溶血样本根据溶血程度的不同呈淡红色、橙红色、红色、深红色, 脂血呈乳白色浑浊。

发现不合格标本后, 需记录标本编号、受检者信息、不合格原因、处理意见、操作人员、处理时间等内容。p-tau217/A β 42 对溶血敏感^[19], 若样本出现中重度溶血(肉眼观察呈红色或深红色), 应及时与受检者沟通重新采集标本; 对无需重新采集的样本(如轻微异常但不影响检测), 按照正常检验流程处理, 但在检验报告中需注明样本存在轻度溶血情况, 以便临床医师和研究人员综合判断结果。

(二) 外部比对

积极参与外部质量控制活动, 如与其他实验室进行样本交换检测、参加相关机构组织的实验室间

质量评估等, 将本实验室的检测结果与其他实验室进行比对, 分析差异原因, 及时发现并纠正潜在问题, 持续改进样本处理流程和方法, 提高检测结果的准确性和可靠性。

七、结语

近年来, AD 血液生物标志物研究领域快速发展, 血液 AD 生物标志物在支持临床决策和防治、药物与技术研发方面发挥重要作用。本规范概述了 AD 血液生物标志物检测所涉及的各个步骤的一般操作标准(图 1), 以提高 AD 血液生物标志物在不同研究之间的可比较性和临床应用价值。

本规范仅为 AD 血液生物标志物检测过程提供一般适用原则。对于不同的检测平台, 可能有不同的分析前处理流程, 建议参考检测平台的操作说明。当前 AD 血液生物标志物的检测处于临床转化的早期阶段, 未来本规范也将根据研究进展和实际工作经验不断进行优化和完善。此外, 由于样本处理流程对检测结果存在影响, 建议企业在研发检测试剂和设备时, 尽量参照通用的样本处理流程进行设计, 以保证同样的样本处理流程适用于不同的检测技术和平台, 减少变量的引入, 实现检测结果之间的可比性。

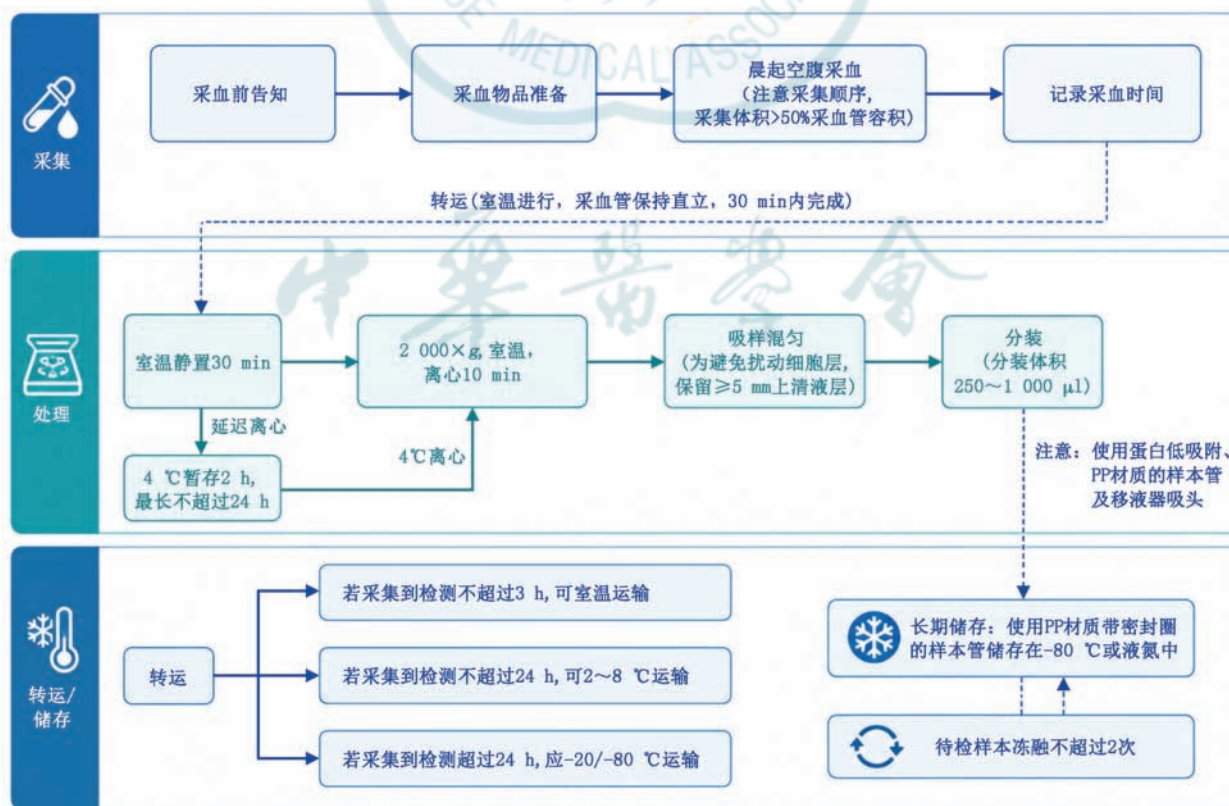


图1 阿尔茨海默病血液生物标志物检测前样本处理标准流程

随着 AD 血液标志物检测的临床应用与推广,未来需要开展高原高寒等极端环境、社区流调环境、新型血液样本保存技术(如干血斑^[48])与耗材等对 AD 血液标志物检测影响的相关研究,进一步完善上述流程。

当前在神经退行性疾病血液标志物诊断方面,AD 血液标志物的临床实践相对成熟。本规范的基本原则和流程可为其他神经退行性疾病血液标志物检测提供借鉴。

本规范自发布之日起将在我国各级医疗机构认知障碍相关诊疗工作中试行使用,并根据临床应用运行情况持续收集反馈意见,同时结合最新医学进展及循证证据进行动态完善与修订。

国家神经系统疾病医疗质量控制中心认知障碍工作组专家(按姓名汉语拼音排序):曹云鹏(中国医科大学附属第一医院神经内科);程爱春(首都医科大学附属北京天坛医院国家神经系统疾病临床医学研究中心);迟立君(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科);杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院神经内科);高晶(中国医学科学院北京协和医院神经内科);贺电(贵州医科大学附属医院神经内科);胡才友(广西壮族自治区江滨医院神经内科);李阳(山西医科大学第一医院神经内科);李耀伟(首都医科大学宣武医院神经内科);梁芙茹(内蒙古自治区包头市中心医院神经内科);刘军(广州医科大学附属第二医院神经内科);罗本燕(浙江大学医学院附属第一医院神经内科);马晓伟(河北医科大学第一医院神经内科);孟新玲(新疆维吾尔自治区中医医院神经内科);潘晓东(福建医科大学附属协和医院神经内科);屈秋民(西安交通大学第一附属医院神经内科);沈璐(中南大学湘雅医院神经内科);孙莉(吉林大学白求恩第一医院神经内科);唐毅(首都医科大学宣武医院神经内科);唐震宇(南昌大学第二附属医院神经内科);汪凯(安徽医科大学第一附属医院神经内科);王延江[陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)神经内科];王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科);肖艳(新疆生产建设兵团医院神经内科);徐运(南京鼓楼医院神经内科);杨鹤云(昆明市第一人民医院神经内科);游咏(海南医科大学第二附属医院神经内科);郁金泰(复旦大学附属华山医院神经内科);张杰文(河南省人民医院神经内科);张楠(天津医科大学总医院神经内科);张庆(宁夏医科大学总医院神经内科);张巍(首都医科大学附属北京天坛医院神经内科);张毅(甘肃省人民医院神经内科);章军建(武汉大学中南医院神经内科);周东(四川大学华西医院神经内科);朱爱琴(青海省人民医院神经内科)

国家神经系统疾病医疗质量控制中心神经内科质控工作组专家:陈晓春(福建医科大学附属协和医院神经内科)

执笔人员:赵佩文[陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学

中心)神经内科];沈盈盈[陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)神经内科];曾桂花[陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)神经内科];黄珊[陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)神经内科];贾玉娟(山西医科大学第一医院神经内科);王俊[陆军军医大学大坪医院(陆军特色医学中心)神经内科]

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease[J]. N Engl J Med, 2023, 388(1): 9-21. DOI: 10.1056/NEJMoa2212948.
- [2] Evans CD, Sims JR. Use of donanemab in early symptomatic Alzheimer disease-reply[J]. JAMA, 2023, 330(23):2304-2305. DOI: 10.1001/jama.2023.21109.
- [3] 王俊, 黄珊, 王延江. 阿尔茨海默病血液标志物临床转化的挑战和展望[J]. 阿尔茨海默病及相关病, 2024, 7(4): 287-292. DOI: 10.3969/j.issn.2096-5516.2024.04.009.
- [4] Jack CR, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup[J]. Alzheimers Dement, 2024, 20(8):5143-5169. DOI: 10.1002/alz.13859.
- [5] 中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组. 阿尔茨海默病源性轻度认知障碍诊疗中国专家共识 2024[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(7): 715-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172.
- [6] 中国痴呆与认知障碍写作组, 中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会. 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):阿尔茨海默病诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(13): 971-977. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.13.004.
- [7] 国家卫生健康委能力建设和继续教育中心, 中国神经科学学会, 衰老标志物联合体, 等. 阿尔茨海默病液体标志物临床应用中国指南(2024 版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(35): 3292-3306. DOI: 10.3760/cmaj.cn112137-20240523-01174.
- [8] Wang J, Huang S, Lan G, et al. Diagnostic accuracy of plasma p-tau217/Aβ42 for Alzheimer's disease in clinical and community cohorts[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(3):e70038. DOI: 10.1002/alz.70038.
- [9] Palmqvist S, Warmenhoven N, Anastasi F, et al. Plasma phospho-tau217 for Alzheimer's disease diagnosis in primary and secondary care using a fully automated platform[J]. Nat Med, 2025, 31(6): 2036-2043. DOI: 10.1038/s41591-025-03622-w.
- [10] Wang J, Chen M, Masters CL, et al. Translating blood biomarkers into clinical practice for Alzheimer's disease: challenges and perspectives[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(9):4226-4236. DOI: 10.1002/alz.13116.
- [11] Huang S, Wang J, Guo T, et al. The clinical translation of blood biomarkers for Alzheimer's disease: timing and challenges[J]. Alzheimers Dement, 2025, 21(8): e70478. DOI: 10.1002/alz.70478.
- [12] Syrjanen JA, Campbell MR, Algeciras-Schimnich A, et al. Associations of amyloid and neurodegeneration plasma biomarkers with comorbidities[J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(6):1128-1140. DOI: 10.1002/alz.12466.
- [13] Wang J, Fan DY, Huang S, et al. Performance of blood biomarkers in internal jugular vein for Alzheimer's



- disease pathologies: the Delta method study[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2025, 70(23): 4061-4069. DOI: 10.1016/j.scib.2025.10.044.
- [14] O'Bryant SE, Gupta V, Henriksen K, et al. Guidelines for the standardization of preanalytic variables for blood-based biomarker studies in Alzheimer's disease research[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(5): 549-560. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.08.099.
- [15] Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL, et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(12): 2669-2686. DOI: 10.1002/alz.12756.
- [16] Verberk I, Misdorp EO, Koelewijn J, et al. Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(8): 1484-1497. DOI: 10.1002/alz.12510.
- [17] Palmqvist S, Whitson HE, Allen LA, 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. DOI: 10.1002/alz.70535.
- [18] Zeng X, Chen Y, Sehrawat A, et al. Alzheimer blood biomarkers: practical guidelines for study design, sample collection, processing, biobanking, measurement and result reporting[J]. *Mol Neurodegener*, 2024, 19(1): 40. DOI: 10.1186/s13024-024-00711-1.
- [19] Verberk I, Gouda M, Antwi-Berko D, et al. Evidence-based standardized sample handling protocol for accurate blood-based Alzheimer's disease biomarker measurement: results and consensus of the Global Biomarker Standardization Consortium[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(10): e70752. DOI: 10.1002/alz.70752.
- [20] Aging Biomarker Consortium, Jia YJ, Wang J, et al. A framework of biomarkers for brain aging: a consensus statement by the Aging Biomarker Consortium[J]. *Life Med*, 2023, 2(3): lnad017. DOI: 10.1093/lifemedi/lnad017.
- [21] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 静脉血液标本采集指南: WS/T 661—2020[S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2020.
- [22] Wu Z, Mielke MM, Murray AM, et al. The impact of pre-analytical factors on plasma biomarkers for Alzheimer's disease: the ASPREE Healthy Ageing Biobank [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2025, 12(4): 100058. DOI: 10.1016/j.tjpad.2025.100058.
- [23] Dasgupta A. Immunoassay design and biotin interference [J]. *Adv Clin Chem*, 2022, 109: 165-183. DOI: 10.1016/bs.acc.2022.03.005.
- [24] Chiu KC, Jhan JR, Yan HN, et al. Biotin interference in routine clinical immunoassays[J]. *Pract Lab Med*, 2025, 45: e00472. DOI: 10.1016/j.plabm.2025.e00472.
- [25] Rózga M, Bittner T, Batrla R, et al. Preanalytical sample handling recommendations for Alzheimer's disease plasma biomarkers[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2019, 11: 291-300. DOI: 10.1016/j.dadm.2019.02.002.
- [26] Orduña Dolado A, Stomrud E, Ashton NJ, et al. Effects of time of the day at sampling on CSF and plasma levels of Alzheimer' disease biomarkers[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2024, 16(1): 132. DOI: 10.1186/s13195-024-01503-x.
- [27] Lewczuk P, Beck G, Esselmann H, et al. Effect of sample collection tubes on cerebrospinal fluid concentrations of tau proteins and amyloid beta peptides[J]. *Clin Chem*, 2006, 52(2): 332-334. DOI: 10.1373/clinchem.2005.058776.
- [28] Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, et al. Cerebrospinal fluid collection tubes: a critical issue for Alzheimer disease diagnosis[J]. *Clin Chem*, 2012, 58(4): 787-789. DOI: 10.1373/clinchem.2011.178368.
- [29] Toombs J, Paterson RW, Schott JM, et al. Amyloid-beta 42 adsorption following serial tube transfer[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(1): 5. DOI: 10.1186/alzrt236.
- [30] Kurz C, Stöckl L, Schürs I, et al. Impact of pre-analytical sample handling factors on plasma biomarkers of Alzheimer's disease[J]. *J Neurochem*, 2023, 165(1): 95-105. DOI: 10.1111/jnc.15757.
- [31] Bowen RA, Remaley AT. Interferences from blood collection tube components on clinical chemistry assays [J]. *Biochem Med (Zagreb)*, 2014, 24(1): 31-44. DOI: 10.11613/BM.2014.006.
- [32] Ashton NJ, Suárez-Calvet M, Karikari TK, et al. Effects of pre-analytical procedures on blood biomarkers for Alzheimer's pathophysiology, glial activation, and neurodegeneration[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2021, 13(1): e12168. DOI: 10.1002/dad2.12168.
- [33] O'Connell GC, Alder ML, Webel AR, et al. Neuro biomarker levels measured with high-sensitivity digital ELISA differ between serum and plasma[J]. *Bioanalysis*, 2019, 11(22): 2087-2094. DOI: 10.4155/bio-2019-0213.
- [34] Kac PR, Gonzalez-Ortiz F, Simrén J, et al. Diagnostic value of serum versus plasma phospho-tau for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2022, 14(1): 65. DOI: 10.1186/s13195-022-01011-w.
- [35] Jonaitis EM, Zetterberg H, Kosciak RL, et al. Crosswalk study on blood collection-tube types for Alzheimer's disease biomarkers[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2022, 14(1): e12266. DOI: 10.1002/dad2.12266.
- [36] Gonzalez-Ortiz F, Dias A, Turton M, et al. Preanalytical stability of plasma/serum brain-derived tau[J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(10): 4764-4770. DOI: 10.1002/alz.13156.
- [37] Kac PR, González-Ortiz F, Emeršič A, et al. Plasma p-tau212 antemortem diagnostic performance and prediction of autopsy verification of Alzheimer's disease neuropathology[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 2615. DOI: 10.1038/s41467-024-46876-7.
- [38] Gonzalez-Ortiz F, Ferreira P, González-Escalante A, et al. A novel ultrasensitive assay for plasma p-tau217: performance in individuals with subjective cognitive decline and early Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(2): 1239-1249. DOI: 10.1002/alz.13525.
- [39] Jiang L, Ding X, Wang W, et al. Head-to-head comparison of different blood collecting tubes for quantification of Alzheimer's disease biomarkers in plasma[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(9): 1194. DOI: 10.3390/biom12091194.
- [40] Reichstein E. The importance of preanalytical factors in immunodiagnostic testing[J]. *EJIFCC*, 2003, 14(3):



- 124-127.
- [41] Lippi G, Blanckaert N, Bonini P, et al. Haemolysis: an overview of the leading cause of unsuitable specimens in clinical laboratories[J]. Clin Chem Lab Med, 2008, 46(6): 764-772. DOI: 10.1515/CCLM.2008.170.
- [42] Sunde AL, Alsnes IV, Aarsland D, et al. Preanalytical stability of plasma biomarkers for Alzheimer's disease pathology[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2023, 15(2): e12439. DOI: 10.1002/dad2.12439.
- [43] Keshavan A, Heslegrave A, Zetterberg H, et al. Stability of blood-based biomarkers of Alzheimer's disease over multiple freeze-thaw cycles[J]. Alzheimers Dement (Amst), 2018, 10: 448-451. DOI: 10.1016/j.dadm.2018.06.001.
- [44] Liu HC, Chiu MJ, Lin CH, et al. Stability of plasma amyloid- β 1-40, amyloid- β 1-42, and total Tau protein over repeated freeze/thaw cycles[J]. Dement Geriatr Cogn Dis Extra, 2020, 10(1):46-55. DOI: 10.1159/000506278.
- [45] Walter M, Wiltfang J, Vogelgsang J. Pre-analytical sampling and storage conditions of amyloid- β peptides in venous and capillary blood[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 78(2):529-535. DOI: 10.3233/JAD-200777.
- [46] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血液运输标准: WS 400—2023[S]. 北京: 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 2023.
- [47] Murphy BM, Swarts S, Mueller BM, et al. Protein instability following transport or storage on dry ice[J]. Nat Methods, 2013, 10(4): 278-279. DOI: 10.1038/nmeth.2409.
- [48] Huber H, Montoliu-Gaya L, Brum WS, et al. A minimally invasive dried blood spot biomarker test for the detection of Alzheimer's disease pathology[J]. Nat Med, 2026, 32(2): 599-608. DOI: 10.1038/s41591-025-04080-0.

·读者·作者·编者·

本刊对来稿中统计学处理的有关要求

1. 统计研究设计: 应交代统计研究设计的名称和主要做法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究); 实验设计(应交代具体的设计类型, 如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等); 临床试验设计(应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施等)。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明, 尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

2. 资料的表达与描述: 用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料, 用 $M(Q_1, Q_3)$ 表达呈偏态分布的定量资料; 用统计表时, 要合理安排纵横标目, 并将数据的含义表达清楚; 用统计图时, 所用统计图的类型应与资料性质相匹配, 并使数轴上刻度值的标法符合数学原则; 用相对数时, 分母不宜 < 20 , 要注意区分百分率与百分比。

3. 统计分析方法的选择: 对于定量资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析; 对于定性资料, 应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和

频数所具备的条件以及分析目的, 选用合适的统计分析方法, 不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析, 应结合专业知识和散布图, 选用合适的回归类型, 不应盲目套用简单直线回归分析, 对具有重复实验数据的回归分析资料, 不应简单化处理; 对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

4. 统计结果的解释和表达: 当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$) 时, 应说明对比组之间的差异有统计学意义, 而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)的差别; 应写明所用统计分析方法的具体名称(如: 成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等), 统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等)应尽可能给出具体的 P 值(如 $P=0.023$); 当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时, 在给出显著性检验结果的同时再给出 95% 可信区间。

(本刊编辑部)

