

· 共识 ·

阿尔茨海默病患者脑脊液生物标志物 规范化检测和应用专家共识

中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组

通信作者:高晶,中国医学科学院北京协和医院神经科疑难重症及罕见病国家重点实验室,北京 100730,Email:gj107@163.com;邱玲,中国医学科学院北京协和医院检验科,北京 100730,Email:qiul@pumch.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】 随着社会人口老龄化的到来,阿尔茨海默病(AD)发病率和患病率逐年增高,给全球公共卫生系统带来了沉重的社会和经济负担。脑脊液生物标志物在 AD 早期和精准诊断中的价值得到大量研究证实及各大指南的推荐,但其临床检测仍存在很大的挑战,如检测流程的规范化程度不一,不同实验室、不同检测方法所得结果的一致性和可比性不足,缺乏国家层面规范的实验室质控,缺乏不同临床场景下、大规模人群规范的诊断划界值等,均影响检测结果的判读和临床应用。通过深度检索关于 AD 患者脑脊液生物标志物检测的相关文献,文献类型包括荟萃分析、系统评价、随机对照试验、队列研究等,采用改编版的证据质量和推荐分级评估、制订与评价系统方法,对证据级别及推荐等级进行分级,从 AD 患者脑脊液生物标志物的临床价值、适应证、检测方法的现状和挑战、检测标准化流程以及检测报告的书写和临床解读 5 个方面对 AD 患者脑脊液生物标志物的规范化检测流程提出了专家推荐,以期为 AD 患者脑脊液生物标志物的规范化检测和临床应用提供专家共识和指导方案。

【关键词】 阿尔茨海默病; 脑脊液; 生物标志物; 标准操作程序; 质控

Expert consensus on standard operating procedure and application of cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease patients

Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment

Corresponding authors: Gao Jing, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, State Key Laboratory of Complex, Severe and Rare Disease, Beijing 100730, China, Email: gj107@163.com; Qiu Ling, Department of Laboratory Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: qiul@pumch.cn; Chen Xiaochun, Department of Neurology, Fujian Medical University Union Hospital, Fuzhou 350001, China, Email: chenxc998@fjmu.edu.cn

【Abstract】 With the advent of an aging society, the incidence and prevalence of Alzheimer's disease (AD) have been increasing annually, imposing a heavy social and economic burden on global public health systems. The value of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers in the early and precise diagnosis of AD has been extensively validated by research and recommended by major guidelines. However, significant challenges remain in their clinical application. These include the lack of standardized testing procedures, insufficient consistency and comparability of results across different testing methods and laboratories, the absence of reliable laboratory quality control, and the lack of population-based diagnostic cut-off values for various clinical scenarios—all of which affect the interpretation and clinical use of test results. An in-depth review of the literature on AD CSF

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20260329-00205

收稿日期 2026-03-29 本文编辑 许倩

引用本文:中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组.阿尔茨海默病患者脑脊液生物标志物规范化检测和应用专家共识[J].中华神经科杂志,2026,59(8):801-810. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20260329-00205.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



biomarker testing was conducted, including meta-analyses, systematic reviews, randomized controlled trials, and cohort studies. Using an adapted version of the grading of recommendations assessment, development, and evaluation (GRADE) system, the evidence levels and recommendation grades were classified. Expert recommendations on the standardized testing of AD CSF biomarkers were proposed from five aspects: the clinical value of AD CSF biomarkers, indications, current status and challenges of testing methods, standardized testing procedures, and the writing and clinical interpretation of test reports. The goal is to provide expert consensus and guidance for the standardized testing and clinical application of AD CSF biomarkers.

【Key words】 Alzheimer disease; Cerebrospinal fluid; Biomarkers; Standard operating procedure; Quality control

Conflicts of interest: None declared

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经系统退行性疾病之一,其发病率和患病率逐年增高,给患者及其家庭造成了严重的损害,也给社会带来了沉重的负担。早期诊断和早期治疗对于改善AD的预后非常关键。 β 淀粉样蛋白(amyloid β , $A\beta$)和过度磷酸化的tau蛋白分别作为AD核心病理特征老年斑和神经原纤维缠结主要成分的发现开启了AD患者脑脊液生物标志物研究的大门,逐步发展并用于临床AD的早期和精准诊断^[1-2]。脑脊液检测是神经系统疾病诊断的常规方法之一^[3]。20多年前,人们已经通过酶联免疫吸附方法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)建立了检测AD患者脑脊液生物标志物 $[A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、总tau蛋白(total-tau, T-tau)、磷酸化tau蛋白181(phospho-tau181, P-tau181)]的方法,并明确了其典型表现是 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 减低, T-tau和P-tau₁₈₁水平升高^[4-5]。此后,全球大量的研究和临床队列进一步验证了其临床价值,脑脊液生物标志物自2007年国际工作组(International Working Group, IWG)发布的AD研究标准开始进入了AD的各类临床和研究指南推荐中,2018年美国国家衰老研究院-AD协会(National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA)的ATN研究框架进一步确立了其核心地位^[6-7]。同时,脑脊液生物标志物的检测技术和设备也不断迭代,化学发光免疫分析及单分子免疫检测等自动化设备的应用,显著提高了检测方式的敏感度和可重复性^[8],但检验结果的一致性和可比性尚存挑战^[9]。国际AD协会(Alzheimer's Disease Association)自2009年起开展了外部质量控制项目(Alzheimer's Association Quality Control Program, AAQC),旨在推进不同检测系统结果之间具有可比性和一致性的进程,并撰写了从脑脊液标本采集、检测前处理到检测环节的标准化流程^[10-12]。即便在这种情况下,

脑脊液生物标志物的检测仍存在挑战,不同检测系统结果间的差异及不同年份生产的试剂盒之间结果的趋势性变化,影响了AD诊断划界值的制订^[13-14]。

在AD疾病负荷和社会负担逐年增加的情况下,国内对于AD患者脑脊液生物标志物从标本采集、运送、处理到检测的规范化、标准化流程的普及明显落后于国际,且尚未开展有效的室内质控和室间质评,影响了其临床的进一步应用和推广。本专家共识撰写的目的包括规范AD患者脑脊液生物标志物的检测指征和临床应用场景,制订适用于临床的脑脊液 $A\beta$ 和tau蛋白全过程质量控制要求,最大限度地减少不同检测中心之间的结果差异,建立AD患者脑脊液生物标志物临床解读的基本共识。本共识根据现有国内外的相关研究证据做出工作框架和推荐,仅代表中华医学会神经病学分会痴呆与认知障碍学组的专业意见,不代表任何官方立场。临床医生在使用本共识时,请根据患者的具体情况和需求进行适当的选择和调整。本共识采用改编版的证据质量和推荐分级的评估、制订与评价(the grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统方法^[15],对证据级别及推荐等级进行分级:证据级别为:A级证据>B级证据>C级证据;相关干预的推荐等级为:I级推荐(强烈推荐)、II级推荐(弱推荐)、III级推荐(不推荐)。专家共识代表多数参与制订本共识的专家达成的统一推荐意见。

AD患者脑脊液生物标志物的临床价值

脑脊液生物标志物($A\beta_{40}$ 、 $A\beta_{42}$ 、T-tau、P-tau₁₈₁)及相关比值($A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 、T-tau/ $A\beta_{42}$ 、P-tau_{181}/ $A\beta_{42}$)已被广泛验证可用于AD的临床诊断和鉴别诊断^[16]。在一项纳入117例尸检诊断病例的研究中,患者生前脑脊液 $A\beta_{42}$ 的降低能明确区分AD和额颞叶变性、路易体痴呆及朊蛋白病^[17]。脑脊液 $A\beta_{42}$ 、T-tau、}



P-tau₁₈₁、T-tau/Aβ₄₂、P-tau₁₈₁/Aβ₄₂ 均被证实能有效区分病理诊断的 AD 和健康对照[曲线下面积(area under the curve, AUC) 0.86~1.00]以及非 AD 痴呆(AUC 0.94~0.97)^[18]。纳入 227 例经尸检诊断为痴呆患者的队列研究结果显示,比值对于 AD 诊断和鉴别诊断的敏感度和特异度均高于绝对值^[19]。脑脊液 Aβ 生物标志物尤其是比值(Aβ₄₂/Aβ₄₀、T-tau/Aβ₄₂)被证实与 Aβ-PET 具有高度一致性,可作为 Aβ 的病理标志物应用于临床^[20-22]。将多种脑脊液生物标志物和比值联合使用,可以进一步提高患者生前的 AD 诊断和鉴别诊断的准确性^[23]。此外,临床上对于不典型 AD 的鉴别诊断存在困难,脑脊液生物标志物也能够有效地帮助诊断^[24]。脑脊液生物标志物同时有助于厘清混合型痴呆的病因,尤其是 AD 合并血管性痴呆,对于临床表现和影像学检查结果部分支持诊断为血管性痴呆的病例,利用生物标志物能够发现合并的 AD 病理改变,从而达到更精准的诊断^[25-26]。

脑脊液生物标志物有助于预测临床前及轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者是否会进展为 AD 痴呆及其进展速度。一项纳入 137 例 MCI 患者的研究证实脑脊液中 Aβ₄₂降低在症状出现前至少 5~10 年就已开始,基线 Aβ₄₂/P-tau₁₈₁能够预测 9.2 年内进展为 AD 痴呆的风险,敏感度达到 88%,特异度 90%^[27]。一项纳入 327 例 MCI 患者的队列随访研究结果显示,同时具备脑脊液 Aβ₄₂降低和 tau 蛋白增高的 MCI 患者进展为 AD 痴呆的风险显著增高(OR=20, 95%CI 6~58)。联合脑脊液 Aβ₄₂和 Aβ₄₂/P-tau₁₈₁可以更好地预测 2 年内 MCI 向 AD 痴呆的转化风险[风险比=7.24(2.09~25.06)]^[28]。脑脊液生物标志物及其比值已经得到大量队列研究证实可用于 AD 痴呆的疾病预测,并推荐在 MCI 的临床评估中应用^[29-31]。

脑脊液生物标志物能够反映 AD 疾病的进展程度和分期,并可用于疾病修饰治疗(disease-modifying therapy, DMT)的疗效监测。目前相关研究结果显示,P-tau₁₈₁、P-tau₂₁₇、P-tau₂₃₁等生物标志物均为早期 AD 特异性标志物,难以区分中期(Braak III~IV)和晚期(Braak V~VI)的 tau 蛋白病理^[32]。一项纳入 648 例 AD 患者的多队列验证研究发现,脑脊液 Aβ₄₂/Aβ₄₀、P-tau₂₁₇、P-tau₂₀₅、微管结合区 tau₂₄₃(microtubule binding region-tau₂₄₃, MTBR-tau₂₄₃)以及非磷酸化 tau 蛋白能够用来构建整个 AD 疾病谱

的进展模型,所有患者均最早出现脑脊液 Aβ₄₂/Aβ₄₀降低,随后依次出现 P-tau₂₁₇、P-tau₂₀₅、MTBR-tau₂₄₃以及非磷酸化 tau 蛋白水平的升高^[33]。2024 年,AD 协会更新的诊断和分期标准中将 Aβ₄₂/Aβ₄₀、T-tau/Aβ₄₂、P-tau₁₈₁/Aβ₄₂定义为用于诊断的核心一生物标志物,将 MTBR-tau₂₄₃、其他磷酸化 tau 蛋白如 P-tau₂₀₅以及非磷酸化 tau 蛋白定义为用于分期、预后监测的核心二生物标志物^[34]。脑脊液生物标志物可作为抗淀粉样蛋白单克隆抗体治疗后的生物学疗效监测指标。在一项抗淀粉样蛋白单抗治疗的全球多中心三期临床研究中,经过单抗治疗后,患者的脑脊液 Aβ₄₂水平升高,P-tau₁₈₁水平降低,均可提示疾病在病理生理水平的治疗效果^[35-36]。

推荐意见:(1)脑脊液生物标志物(Aβ₄₀、Aβ₄₂、T-tau、P-tau₁₈₁)及比值(Aβ₄₂/Aβ₄₀、T-tau/Aβ₄₂、P-tau₁₈₁/Aβ₄₂)有助于 AD 的诊断及鉴别诊断(A 级证据, I 级推荐)。(2)脑脊液生物标志物及比值可用于 AD 源性轻度认知障碍的诊断和进展预测(A 级证据, I 级推荐)。(3)比值诊断性能优于脑脊液生物标志物的绝对值(A 级证据, I 级推荐)。(4)脑脊液生物标志物可用于 AD 患者 DMT 的疗效监测(A 级证据, I 级推荐)。

AD 患者脑脊液生物标志物检测的适应证

结合国内外研究及临床实践需求,脑脊液生物标志物在 AD 诊断中的适应证总结见表 1。总体上可用于以下 4 种临床场景^[37-39]。

一、AD 的精准诊断

AD 的临床精准诊断是基于临床病史、体格检查、神经心理学评估、实验室检查、神经影像的临床诊断和生物标志物密切结合的综合诊断。2021 年

表 1 阿尔茨海默病(AD)患者脑脊液生物标志物临床适应证^[37-38]

Table 1 Clinical indications for cerebrospinal fluid biomarkers in patients with Alzheimer's disease (AD)^[37-38]

临床适应证
临床疑诊 AD,需鉴别其他痴呆
不典型 AD,如语言型、后部皮质萎缩等
早发型 AD 和 MCI(<65 岁),无致病突变
明确混合型痴呆中的 AD 病理,如 AD 合并血管性痴呆等
诊断 AD 源性 MCI
抗淀粉样蛋白单克隆抗体治疗前诊断以及疗效评估
AD 研究入组,包括认知正常人群的临床前诊断

注:MCI:轻度认知障碍



IWG 的 AD 临床诊断推荐中也强调了临床表现和生物标志物的有机结合有助于 AD 的精准诊断^[40]。对于临床疑诊为 AD 且需要和其他类型痴呆进行鉴别以及对以视空间功能、语言功能和执行功能受损为早期或突出表现的痴呆患者,可以通过进行脑脊液生物标志物的检测以明确 AD 的诊断。对于部分以精神行为症状(冒充者综合征、偏执妄想、不明原因的谵妄等)起病而没有精神疾病病史的老年患者^[41],临床怀疑为 AD 时也应进行脑脊液生物标志物的检测以明确诊断。此外,对于<65 岁起病的早发型痴呆且未携带已知致病基因突变的患者,可进行脑脊液生物标志物检测以明确 AD 的诊断。临床上混合型痴呆常见,AD 常合并血管性痴呆、路易体痴呆、脑淀粉样血管病等,脑脊液生物标志物检测能够明确患者是否存在 AD 病理改变,可以帮助临床对混合型痴呆的诊断、治疗及预后判断。

二、AD 的早期诊断

MCI 阶段被认为是痴呆的早期阶段,脑脊液生物标志物对于明确是否为 AD 源性 MCI 并预测患者的临床转归具有积极作用,大量的研究和临床指南都推荐对 MCI 患者进行生物标志物诊断^[42-43]。

不建议常规对认知功能正常的人群进行临床前 AD 脑脊液生物标志物诊断,无论患者是否具有家族史、是否携带载脂蛋白 E (apolipoprotein E, *ApoE*) ϵ 4 等位基因等,除非有研究需求。对于有持续性认知功能下降主诉,但不存在客观认知功能异常者,需要评估其是否存在进展为痴呆的高危因素^[44]并和患者进行充分的个体化协商,选择是否进行脑脊液生物标志物检测。

三、AD 的治疗评估

抗淀粉样蛋白单克隆抗体治疗前需要明确 AD 的诊断,脑脊液生物标志物检测有助于 AD 的诊断评估,同时治疗后复查能够监测生物标志物层面的疗效。尤其是在没有条件进行 PET 检查的临床机构,重复脑脊液检测是对患者进行疗效监测的有效手段。

四、AD 的研究筛选

脑脊液生物标志物可用于 AD 预防和干预研究等需要纳入明确存在 AD 病理生理证据的人群时的筛选,其中根据研究需要也可对认知正常人群进行脑脊液生物标志物的检测,但需要经过伦理审批。

需要特别强调的是,并非所有临床诊断 AD 的过程中都要进行脑脊液生物标志物的检测。比如临床诊断符合典型 AD,且病情不符合 DMT 治疗条件或无 DMT 治疗需求者,抑或明确携带 AD 致病基

因突变者均不需要进行脑脊液生物标志物的检测。此外,脑脊液生物标志物的检测不能用于 AD 临床痴呆严重程度的判断。

推荐意见:(1)脑脊液生物标志物检测的临床适应证包括 AD 的精准诊断、早期诊断、疗效评估和研究筛选(A 级证据, I 级推荐)。(2)临床对 AD 患者进行脑脊液生物标志物检测应严格把握适应证,避免过度检测(B 级证据, I 级推荐)。

AD 患者脑脊液生物标志物检测的方法

早期,ELISA 因其设备和试剂可及性高被广泛应用,但其手工操作步骤繁琐、敏感度有限、检测重复性较差,且难以实现多种标志物的同步分析。因此,半自动化的 ELISA 方法和全自动免疫检测平台被不断开发与优化^[13]。全自动化学发光免疫分析平台(如 Lumipulse G1200、Roche Elecsys)通过整合样本前处理与检测流程,显著提升了检测效率(单次检测时间<30 min)与批间一致性(变异系数降至 5%~8%),诊断性能显著提高,但其应用成本较高^[45-47]。质谱技术凭借其基于肽段质荷比定量的物理原理,克服了免疫分析法存在的抗体交叉反应、钩状效应等问题,但其通量较低,难以大规模推广应用。截至目前,虽有部分针对脑脊液生物标志物的检测试剂盒通过了美国食品药品监督管理局和欧盟认证(表 2),但只有 Roche Elecsys AD 脑脊液系列试剂盒[Elecsys[®] A β 1~42 脑脊液 II、Elecsys[®] T-tau 脑脊液、Elecsys[®] P-tau(181P)脑脊液]在我国完成注册上市。与此同时,国产试剂盒的研发与临床验证仍处于初级阶段,迄今没有任何 AD 患者脑脊液生物标志物的国产检测试剂盒获得国家药品监督管理局的批准,这极大地限制了临床应用。

除技术可及性外,更深层次的挑战在于检测方法学的标准化和一致性的缺失——如何确保不同平台、实验室间的检测结果具有一致性和可比性,成为制约 AD 精准诊断亟待解决的核心问题。尽管有如国际 AD 协会以及国际临床化学和检验医学联合会等组织标准化工作的推动,但不同实验室之间检测结果的变异系数仍可高达 15%~25%,表明在检验前、中、后全流程中亟需加强标准化管理^[48]。目前仅脑脊液 A β ₄₂ 和 A β ₄₀ 基于液相色谱串联质谱技术成功建立了参考测量程序并获得国际检验医学溯源性联合委员会的认可^[49-51];另有基于脑脊液基质的 A β ₄₂ 有证标准物质(certified reference



表 2 阿尔茨海默病(AD)患者脑脊液生物标志物试剂盒

Table 2 Kit for cerebrospinal fluid biomarkers in patients with Alzheimer's disease (AD)

脑脊液生物标志物平台	检测项目	检测技术	获批情况
Fujirebio INNOTEST	$A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、T-tau、P-tau ₁₈₁	ELISA	$A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、T-tau、P-tau ₁₈₁ 获得欧盟认证
Fujirebio Lumipulse	$A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、T-tau、P-tau ₁₈₁	化学发光	$A\beta_{42}$ /A β_{40} 获得 FDA 批准; $A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、T-tau、P-tau ₁₈₁ 、 $A\beta_{42}$ /A β_{40} 及 $A\beta_{42}$ /P-tau ₁₈₁ 获得欧盟认证
Roche Elecsys	$A\beta_{42}$ 、T-tau、P-tau ₁₈₁	电化学发光	T-tau/A β_{42} 及 P-tau ₁₈₁ /A β_{42} 获得 FDA 批准; $A\beta_{42}$ 、T-tau、P-tau ₁₈₁ 、T-tau/A β_{42} 及 P-tau ₁₈₁ /A β_{42} 获得欧盟认证; $A\beta_{42}$ 、T-tau、P-tau ₁₈₁ 获得 NMPA 批准

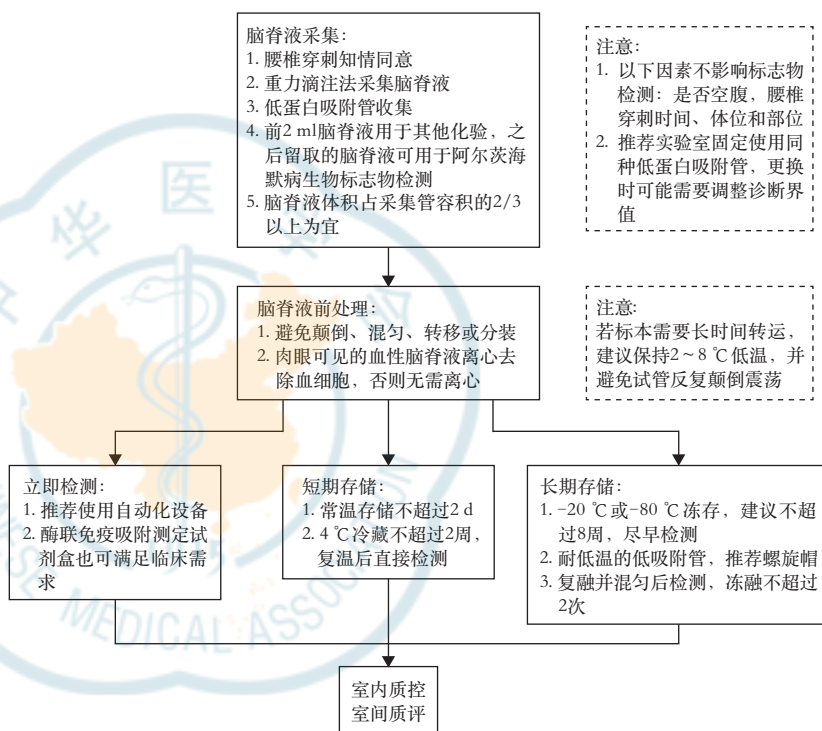
注: $A\beta$: β 淀粉样蛋白; T-tau: 总 tau 蛋白; P-tau: 磷酸化 tau 蛋白; ELISA: 酶联免疫吸附法; FDA: 美国食品药品监督管理局; NMPA: 国家药品监督管理局

materials, CRMs)^[52] 和水溶性基质的 $A\beta_{40}$ CRMs^[53] 被研制成功并发布。此外, 实验室间质量评价 (external quality assessment, EQA) 是保证检测结果可靠、推动检测一致化的重要手段。然而, 我国尚未建立系统性、常态化的全国性 EQA 体系, 导致不同实验室之间检测数据仍存在显著差异, 跨机构诊断结果难以互认。为推动脑脊液生物标志物检测的规范化发展, 亟需构建涵盖参考方法、标准物质与室间质评网络在内的全链条标准化体系。

推荐意见: (1) AD 患者的脑脊液生物标志物检测实验室应制备内部质控品并伴行每批次检测以保证不同批次间检测结果的一致性 (C 级证据, I 级推荐)。(2) AD 患者的脑脊液生物标志物检测实验室应定期检测 CRMs 或参与 AAQC 室间质评项目, 提升数据可比性 (C 级证据, I 级推荐)。

AD 患者脑脊液生物标志物检测的标准化流程

可靠的检测结果需要规范化的标本采集和处理、标准的检测流程以及严格的实验室质控来实现。AD 患者的脑脊液生物标志物, 尤其是 $A\beta_{42}$ 非常容易受标本容器、采集方法和转运过程等检测前因素的影响^[54], 必须严格遵照标准化的流程采集, 其结果才能用于指导临床诊断。国际上有大量的研究对脑脊液生物标志物检测各个环节的影响因素进行了分析和探索, 已经制订了推荐的标准化流程^[12]。本共识结合国内实际临床情况制订了流程 (图 1)。



注: 优先遵守试剂和采集管厂家说明书中的前处理方案

图 1 脑脊液生物标志物检测标准化流程图

Figure 1 Standardized flow chart for cerebrospinal fluid biomarker detection

一、脑脊液的采集

脑脊液通过腰椎穿刺方式留取, 操作前首先要排除患者腰椎穿刺术的禁忌证并签署患者知情同意书^[3]。腰椎穿刺操作的过程应按照常规进行, 目前研究结果显示腰椎穿刺的时间、部位、体位、穿刺针的大小、麻醉消毒剂的使用等对生物标志物的浓度不会产生影响^[38]。饮食对脑脊液 $A\beta_{42}$ 浓度并不产生影响^[55]。应采取重力滴注的方法采集脑脊液, 并避免用前 2 ml 脑脊液用于 AD 的生物标志物检测, 其目的是减少穿刺针空腔接触导致的 $A\beta_{42}$ 浓度降低^[56]。应选择低蛋白吸附管收集脑脊液, 以聚丙烯材质为佳, 建议实验室在建立参考区间和 (或) 诊断划界值时考虑采集管的选择并固定采用同种采集管, 避免不同采集管的吸附数量不同对



$A\beta_{42}$ 浓度产生影响^[57-58]。应选择合适容量的采集管,每个采集管留取脑脊液的容积应占总容积的 2/3 以上,避免空腔体积过大造成吸附相对增多(但过满冻存时需警惕体积膨胀后开盖)^[59-61]。对于一些自动化仪器进样时需达到一定标本高度的情况,建议使用外套管或假底管以减少样本的浪费。

二、脑脊液的储存、转运等检测前处理

脑脊液留取后勿进行任何处理,可直接进行检测,避免颠倒采集管,不推荐在不同采集管之间转移或分装,以免造成 $A\beta$ 蛋白的损失。检测前的新鲜脑脊液无需混匀,但冻融标本需要混匀^[56, 58]。不建议常规对脑脊液标本进行离心,但如果是肉眼可见的血性脑脊液,应进行离心去除血细胞减少其吸附 $A\beta_{42}$, 建议在采集脑脊液 2 h 内离心,室温下 2 000 g 离心 10 min^[55-56]。如需将脑脊液转运至其他实验室进行检测,运输时应注意避免采集管颠倒,保持直立状态,避免标本反复接触空腔管壁导致浓度改变。此外,建议采取 2~8 °C 低温转运(转运到目的地后短期内检测应避免冻存)。不能及时检测需要储存时,建议 20~25 °C 储存不超过 2 d, 2~8 °C 冷藏不超过 2 周。短期不能检测的标本应于 -20 °C 或 -80 °C 冻存,冻存时应选择可耐受低温的低吸附管,建议使用螺旋帽的冻存管,避免储存过程中因液体体积改变造成的开盖现象。冻存标本检测前需要室温复融并混匀,反复冻融不能超过 2 次。关于冻存时间,建议 -15~-25 °C 冻存不超过 8 周,虽然有研究结果显示 -80 °C 冻存 2 年不影响脑脊液生物标志物的检测结果^[62],但仍建议尽快完成检测或遵照厂家说明书。

三、脑脊液检测质控

检测过程的标准化是保证检测结果稳定的最关键因素,因此严格的室内质控和室间质评非常必要。首先建议有条件的单位采用自动化的检测机器,相对于容易受到人工操作影响的 ELISA,其检测结果变异更小。无论是采用自动化还是人工检测方法,技术人员均应该进行专业的培训和资格认定。实验室应开展室内质控,在每批次样本检测前(通常不超过 24 h)完成室内质控检测,质控合格方可检测样本;优先推荐使用商品化质控品,质控检测至少应该包括正常人和患者样本 2 个水平;当无法获得商品化质控品时,可以使用实验室自制脑脊液基质质控品,但应评估其稳定性和均一性;当更换试剂批次时,应完成基于不少于 3 例患者脑脊液样本的验证,新旧批号检测偏差不应大于设定的允

许偏差,可参考制造商建议,但偏差不应超过 10%。实验室宜参加第三方组织的 EQA 活动,其中国际 AD 协会组织的 AAQC 具有更高的权威性^[10]。

推荐意见: (1) AD 患者脑脊液生物标志物的采集和检测应遵循标准化的流程(A 级证据, I 级推荐)。(2) 脑脊液采集应采用重力滴注法,直接收集到低蛋白吸附管中,避免颠倒、混匀和分装等操作,推荐使用自动化的设备检测(B 级证据, I 级推荐)。(3) 脑脊液应及时检测,尽量避免长期储存,转运过程建议低温保护,避免反复冻融(B 级证据, I 级推荐)。(4) 脑脊液生物标志物检测的实验室应具备合规的室内质控和室间质评(C 级证据, I 级推荐)。

AD 患者脑脊液生物标志物检测的报告书写和临床解读

一、报告书写

AD 患者脑脊液生物标志物的检测报告需要包括临床医生解读报告所需的所有信息,主要包括以下几个部分: (1) 患者的基本信息,包括姓名、性别、年龄、病案号/ID 号、患者来源(门诊/病房)、临床诊断等; (2) 检测基本信息: 样本号、脑脊液种类(新鲜/冻融)、脑脊液采集时间、检测时间、报告时间等,建议注明实验室所用的检测方法和设备; (3) 具体检测值: 建议详细列出所有指标和比值($A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、T-tau、P-tau₁₈₁、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 、T-tau/ $A\beta_{42}$ 、P-tau_{181}/ $A\beta_{42}$) 的检测值及其单位,并根据诊断划界值标注异常提示; (4) 各个指标的诊断划界值: 各实验室应根据所选择的检测系统建立或验证本实验室所使用的诊断划界值,当检测方法或检测系统变更时应重新进行验证,必要时应重新建立或校正划界值。建议有条件的单位提供不同诊断特异度下的分层划界值,比如特异度达 85%、90%、95% 等不同程度时的划界值,或者特异度和敏感度分别达 95% 时的双划界值,有助于临床医生判断该指标对临床诊断的价值。}

二、临床应用和解读

脑脊液生物标志物是 AD 精准诊断的重要手段,但临床工作中仍应进行分层诊断,基于临床信息的诊断仍是基础。根据 IWG 2021 版指南的建议^[40],脑脊液生物标志物 A 和 T 阳性应结合临床表型综合判断,如临床为遗忘型痴呆、logopenic 失语和后皮质萎缩等 AD 常见临床表型,则诊断 AD 痴



呆为很可能;如临床为行为变异型痴呆、皮质基底节综合征、非流利型或语义变异型进行性失语等不典型表现,可以考虑AD痴呆的诊断,但仍需密切随诊观察;若临床表现为路易体痴呆、进行性核上性麻痹-理查德森综合征型、亨廷顿舞蹈症和肌萎缩侧索硬化,即使脑脊液生物标志物符合AD,也不能做出AD痴呆的诊断,应继续进行充分的鉴别诊断和病因排查。

临床出现比值和绝对值不一致时,应优先考虑比值的诊断价值。2024年新修订的诊断标准也重点推荐采用比值($A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 、 $T\text{-tau}/A\beta_{42}$ 、 $P\text{-tau}_{181}/A\beta_{42}$)作为脑脊液生物标志物^[34]。脑脊液 $A\beta$ 检测受前处理影响较大,大量研究优先选用比值辅助诊断以减少采集或检测误差造成的影响。此外, $A\beta$ 水平并非仅代表AD病理,不同个体的总 $A\beta$ 水平差异较大,从而造成 $A\beta_{42}$ 单体水平的个体差异,单纯评价 $A\beta_{42}$ 检测值可能造成假阳性或假阴性, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 可以增加不同个体之间的诊断稳定性^[63]。此外, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 相对于单体显示出与 $A\beta$ -PET 更高的一致性^[47, 64]。另有研究结果显示,非AD病理,如脑血管病理、脑白质病变等均可能影响 $A\beta$ 的检测绝对值,而 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 不受影响^[65-66]。尽管国际上研究均推荐使用比值,但这意味着需要至少同时检测 $A\beta_{42}$ 和 $A\beta_{40}$,在一定程度上增加了检测成本和需要的脑脊液样本量,各实验室仍需结合实际情况进行选择。

大量研究发现脑脊液和PET生物标志物检测结果存在不一致的情况,其中脑脊液 $A\beta$ 和 $A\beta$ -PET 结果不一致的发生率可高达20%^[67]。一项纳入417例认知障碍患者的研究结果显示,通过脑脊液生物标志物难以明确诊断的人群再进一步行PET可以将诊断准确性提高53.7%^[68]。脑脊液生物标志物和PET不匹配的可能原因有多个方面,脑脊液 $A\beta$ 降低被认为早于 $A\beta$ -PET 显像出现,与更早期的AD病理改变相关^[67];此外,由于检测方法的不同,检测的阈值也有差异,可能造成脑脊液和PET检查不同时为阳性的结果^[69];最后,脑脊液检测的是可溶性的生物标志物,存在动态演变的过程,而PET检查结果显示的则是累积结果,其生物学意义存在差异,导致其临床检测结果可能出现不匹配的情况^[70-72]。因此,当临床和脑脊液生物标志物诊断出现不一致时,可补充进行分子影像学检查协助诊断。

脑脊液生物标志物检测结果的报告解读建议详见表3。

表3 阿尔茨海默病(AD)患者脑脊液生物标志物临床报告解读建议^[73]

Table 3 Recommendations for the interpretation of clinical reports of cerebrospinal fluid biomarkers in patients with Alzheimer's disease (AD)^[73]

$A\beta$	T-tau	P-tau ₁₈₁	共识意见
阳性	阳性	阳性	异常的脑脊液检查结果;与AD一致
阳性	阴性	阳性	异常的脑脊液检查结果;与AD一致
阳性	阳性	阴性	异常的脑脊液检查结果;可能与AD一致,需结合其他检查
阳性	阴性	阴性	脑脊液检查结果与淀粉样蛋白病理一致,需结合其他检查
阴性	阴性	阴性	脑脊液检查结果与AD不符
阴性	阳性	阴性	脑脊液检查结果与AD不符,可能与其他神经退行性疾病和(或)神经元损伤一致(如果T-tau接近/超过检测上限,并且T-tau/P-tau ₁₈₁ 很高,则可能为克-雅病)
阴性	阳性	阳性	异常的脑脊液检查结果;与AD不符
阴性	阴性	阳性	异常的脑脊液检查结果;与AD不符

注: $A\beta$: β 淀粉样蛋白;T-tau:总tau蛋白;P-tau₁₈₁:磷酸化tau蛋白181

推荐意见:(1)AD患者的脑脊液生物标志物检测报告应具备患者的基本信息、检测基本信息、检测数值和划界值等关键信息(C级证据, I级推荐)。(2)检测报告建议提供所有指标的检测绝对值和比值($A\beta_{42}$ 、 $A\beta_{40}$ 、 $T\text{-tau}$ 、 $P\text{-tau}_{181}$ 、 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 、 $T\text{-tau}/A\beta_{42}$ 、 $P\text{-tau}_{181}/A\beta_{42}$),并提供不同诊断特异性下的划界值(C级证据, I级推荐)。(3)当脑脊液生物标志物比值和绝对值不一致时,应优先考虑比值的诊断价值(A级证据, I级推荐)。(4)脑脊液生物标志物的结果解读应密切结合临床和其他生物标志物结果(C级证据, I级推荐)。

执笔 毛晨晖(中国医学科学院北京协和医院 疑难重症及罕见病国家重点实验室)、马晓丽(中国医学科学院北京协和医院)

主审专家 高晶(中国医学科学院北京协和医院 疑难重症及罕见病国家重点实验室)、陈晓春(福建医科大学附属协和医院)、邱玲(中国医学科学院北京协和医院)

共识撰写小组专家委员会成员(按姓氏笔画排序) 毛晨晖(中国医学科学院北京协和医院、疑难重症及罕见病国家重点实验室)、朱晓蕾(南京大学医学院附属鼓楼医院)、关明(复旦大学附属华山医院)、汤芸冬(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、孙莉(吉林大学第一医院)、纪勇(天津市痴呆研究所/天津市环湖医院)、杜怡峰(山东第一医科大学附属省立医院)、李淑华(北京医院)、张杰文(郑州大学人民医院)、张旻(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张巍(首都医科大学附属北京天坛医院)、张巍(空军军医大学唐



都医院)、辛佳蔚(福建医科大学附属协和医院)、陈晓春(福建医科大学附属协和医院)、邱玲(中国医学科学院北京协和医院)、易斌(中南大学湘雅医院)、赵倩华(复旦大学附属华山医院)、侯德仁(中南大学湘雅三医院)、施炯(中国科学技术大学附属第一医院)、贺电(贵州医科大学附属医院)、钱海蓉(解放军总医院第三医学中心)、高晶(中国医学科学院北京协和医院 疑难重症及罕见病国家重点实验室)、郭燕军(首都医科大学附属北京同仁医院)、曹云鹏(中国医科大学附属第一医院)、曹颖平(福建医科大学附属协和医院)、梁芙茹(内蒙古包头市中心医院)、彭国平(浙江大学医学院附属第一医院)、黎钢(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、潘晓东(福建医科大学附属协和医院)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1985, 82(12): 4245-4249. DOI: 10.1073/pnas.82.12.4245.
- [2] Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Tung YC, et al. Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986, 83(13): 4913-4917. DOI: 10.1073/pnas.83.13.4913.
- [3] Engelborghs S, Niemantsverdriet E, Struyfs H, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with neurological diseases[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2017, 8: 111-126. DOI: 10.1016/j.dadm.2017.04.007.
- [4] Andreasen N, Hesse C, Davidsson P, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid(1-42) in Alzheimer disease: differences between early- and late-onset Alzheimer disease and stability during the course of disease[J]. *Arch Neurol*, 1999, 56(6): 673-680. DOI: 10.1001/archneur.56.6.673.
- [5] Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization[J]. *Neurosci Lett*, 2000, 285(1): 49-52. DOI: 10.1016/S0304-3940(0)01036-3.
- [6] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(8): 734-746. DOI: 10.1016/S1474-4422(7)70178-3.
- [7] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA research framework: toward a biological definition of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(4): 535-562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.
- [8] Blennow K, Zetterberg H. The past and the future of Alzheimer's disease fluid biomarkers[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(3): 1125-1140. DOI: 10.3233/JAD-170773.
- [9] Zou Y, Ma X, Mao C, et al. Method comparison and re-calibration of three top-used immunoassays and one LC-MS/MS assay for four core cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease: an explorative study for harmonization[J]. *Clin Chim Acta*, 2025, 575: 120352. DOI: 10.1016/j.cca.2025.120352.
- [10] Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. The Alzheimer's Association external quality control program for cerebrospinal fluid biomarkers[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(4): 386-395.e6. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.05.2243.
- [11] Mattsson N, Andreasson U, Persson S, et al. CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program[J]. *Alzheimers Dement*, 2013, 9(3): 251-261. DOI: 10.1016/j.jalz.2013.01.010.
- [12] Hansson O, Batrla R, Brix B, et al. The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(9): 1575-1582. DOI: 10.1002/alz.12316.
- [13] Zou Y, Yu S, Ma X, et al. How far is the goal of applying β -amyloid in cerebrospinal fluid for clinical diagnosis of Alzheimer's disease with standardization of measurements? [J]. *Clin Biochem*, 2023, 112: 33-42. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2022.11.013.
- [14] Tijms BM, Willemse E, Zwan MD, et al. Unbiased approach to counteract upward drift in cerebrospinal fluid amyloid- β 1-42 analysis results[J]. *Clin Chem*, 2018, 64(3): 576-585. DOI: 10.1373/clinchem.2017.281055.
- [15] Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2004, 328(7454): 1490. DOI: 10.1136/bmj.328.7454.1490.
- [16] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(7): 673-684. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)00070-3.
- [17] Bruzova M, Rusina R, Stejskalova Z, et al. Autopsy-diagnosed neurodegenerative dementia cases support the use of cerebrospinal fluid protein biomarkers in the diagnostic work-up[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10837. DOI: 10.1038/s41598-021-90366-5.
- [18] Grothe MJ, Moscoso A, Ashton NJ, et al. Associations of fully automated CSF and novel plasma biomarkers with Alzheimer disease neuropathology at autopsy[J]. *Neurology*, 2021, 97(12): e1229-e1242. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012513.
- [19] Seeburger JL, Holder DJ, Combrinck M, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(2): 525-539. DOI: 10.3233/JAD-141725.
- [20] Doecke JD, Rembach A, Villemagne VL, et al. Concordance between cerebrospinal fluid biomarkers with Alzheimer's disease pathology between three independent assay platforms[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(1): 169-183. DOI: 10.3233/JAD-170128.
- [21] Alcolea D, Pegueroles J, Muñoz L, et al. Agreement of amyloid PET and CSF biomarkers for Alzheimer's disease on Lumipulse[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(9): 1815-1824. DOI: 10.1002/acn3.50873.
- [22] Janelidze S, Pannee J, Mikulskis A, et al. Concordance between different amyloid immunoassays and visual amyloid positron emission tomographic assessment[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(12): 1492-1501. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2814.
- [23] Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, et al. Diagnostic



- performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia[J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(8): 1143-1159. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.016.
- [24] Paterson RW, Toombs J, Slattery CF, et al. Dissecting IWG-2 typical and atypical Alzheimer's disease: insights from cerebrospinal fluid analysis[J]. *J Neurol*, 2015, 262(12): 2722-2730. DOI: 10.1007/s00415-015-7904-3.
- [25] Bjerke M, Zetterberg H, Edman Å, et al. Cerebrospinal fluid matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases in combination with subcortical and cortical biomarkers in vascular dementia and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 27(3): 665-676. DOI: 10.3233/JAD-2011-110566.
- [26] Niemantsverdriet E, Feyen BF, Le Bastard N, et al. Overdiagnosing vascular dementia using structural brain imaging for dementia work-up[J]. *J Alzheimers Dis*, 2015, 45(4): 1039-1043. DOI: 10.3233/JAD-142103.
- [27] Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid levels of β -amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2012, 69(1): 98-106. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.155.
- [28] Hertze J, Minthon L, Zetterberg H, et al. Evaluation of CSF biomarkers as predictors of Alzheimer's disease: a clinical follow-up study of 4.7 years[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(4): 1119-1128. DOI: 10.3233/jad-2010-100207.
- [29] van Maurik IS, Zwan MD, Tijms BM, et al. Interpreting biomarker results in individual patients with mild cognitive impairment in the Alzheimer's biomarkers in daily practice (ABIDE) project[J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(12): 1481-1491. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.2712.
- [30] Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, et al. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study[J]. *Lancet Neurol*, 2006, 5(3): 228-234. DOI: 10.1016/S1474-4422(6)70355-6.
- [31] Frölich L, Peters O, Lewczuk P, et al. Incremental value of biomarker combinations to predict progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2017, 9(1): 84. DOI: 10.1186/s13195-017-0301-7.
- [32] Theriault J, Schindler SE, Salvadó G, et al. Biomarker-based staging of Alzheimer disease: rationale and clinical applications[J]. *Nat Rev Neurol*, 2024, 20(4): 232-244. DOI: 10.1038/s41582-024-00942-2.
- [33] Salvadó G, Horie K, Barthélemy NR, et al. Novel CSF tau biomarkers can be used for disease staging of sporadic Alzheimer's disease[J]. *MedRxiv*, 2023(2023-07-16) [2025-11-02]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10370223/>. DOI: 10.1101/2023.07.14.23292650. [published online ahead of print].
- [34] 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.
- [35] Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2022, 9(2): 197-210. DOI: 10.14283/jpad.2022.30.
- [36] 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.
- [37] Niemantsverdriet E, Valckx S, Bjerke M, et al. Alzheimer's disease CSF biomarkers: clinical indications and rational use[J]. *Acta Neurol Belg*, 2017, 117(3): 591-602. DOI: 10.1007/s13760-017-0816-5.
- [38] Hampel H, Shaw LM, Aisen P, et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(1): 159-177. DOI: 10.1002/alz.12372.
- [39] Shaw LM, Arias J, Blennow K, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(11): 1505-1521. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.220.
- [40] Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(6): 484-496. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1.
- [41] Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 195-202. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.05.017.
- [42] Vos SJ, Verhey F, Frölich L, et al. Prevalence and prognosis of Alzheimer's disease at the mild cognitive impairment stage[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 5): 1327-1338. DOI: 10.1093/brain/awv029.
- [43] 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. Chinese Society of Dementia and Cognitive Impairment. Chinese expert consensus on the diagnosis and treatment of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease 2024[J]. *Chin J Neurol*, 2024, 57(7): 715-737. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240320-00172.
- [44] Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(6): 844-852. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.01.001.
- [45] Bittner T, Zetterberg H, Teunissen CE, et al. Technical performance of a novel, fully automated electrochemiluminescence immunoassay for the quantitation of β -amyloid (1-42) in human cerebrospinal fluid[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(5): 517-526. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.09.009.
- [46] Leitão MJ, Silva-Spínola A, Santana I, et al. Clinical validation of the Lumipulse G cerebrospinal fluid assays for routine diagnosis of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 91. DOI: 10.1186/s13195-019-0550-8.
- [47] Mao C, Zou Y, Wang T, et al. Comparison of diagnostic accuracy of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid core biomarkers using INNOTEST, Lumipulse G, and Elecsys assays: insights from the PUMCH dementia cohort study [J]. *J Alzheimers Dis*, 2025, 108(2): 746-756. DOI: 10.1177/13872877251379084.
- [48] Giangrande C, Delatour V, Andreasson U, et al. Harmonization and standardization of biofluid-based biomarker measurements for AT(N) classification in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2023,



- 15(3): e12465. DOI: 10.1002/dad2.12465.
- [49] Lame ME, Chambers EE, Blatnik M. Quantitation of amyloid beta peptides A β (1-38), A β (1-40), and A β (1-42) in human cerebrospinal fluid by ultra-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. *Anal Biochem*, 2011, 419(2): 133-139. DOI: 10.1016/j.ab.2011.08.010.
- [50] Weber DM, Tran D, Goldman SM, et al. High-throughput mass spectrometry assay for quantifying β -amyloid 40 and 42 in cerebrospinal fluid[J]. *Clin Chem*, 2019, 65(12): 1572-1580. DOI: 10.1373/clinchem.2018.300947.
- [51] Giangrande C, Vaneeckhoutte H, Boeuf A, et al. Development of a candidate reference measurement procedure by ID-LC-MS/MS for total tau protein measurement in cerebrospinal fluid (CSF) [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2023, 61(7): 1235-1244. DOI: 10.1515/ccm-2022-1250.
- [52] Boulo S, Kuhlmann J, Andreasson U, et al. First amyloid β 1-42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(11): 1493-1503. DOI: 10.1002/alz.12145.
- [53] Feng L, Huo Z, Xiong J, et al. Certification of amyloid-beta (A β) certified reference materials by amino acid-based isotope dilution high-performance liquid chromatography mass spectrometry and sulfur-based high-performance liquid chromatography isotope dilution inductively coupled plasma mass spectrometry [J]. *Anal Chem*, 2020, 92(19): 13229-13237. DOI: 10.1021/acs.analchem.0c02381.
- [54] Hansson O, Mikulskis A, Fagan AM, et al. The impact of preanalytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: a review [J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(10): 1313-1333. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.05.008.
- [55] Darrow JA, Calabro A, Gannon S, et al. Effect of patient-specific preanalytic variables on CSF A β 1-42 concentrations measured on an automated chemiluminescent platform[J]. *J Appl Lab Med*, 2021, 6(2): 397-408. DOI: 10.1093/jalm/jfaa145.
- [56] Janelidze S, Stomrud E, Brix B, et al. Towards a unified protocol for handling of CSF before β -amyloid measurements[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2019, 11(1): 63. DOI: 10.1186/s13195-019-0517-9.
- [57] Vanderstichele HM, Janelidze S, Demeyer L, et al. Optimized standard operating procedures for the analysis of cerebrospinal fluid A β 42 and the ratios of A β isoforms using low protein binding tubes[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(3): 1121-1132. DOI: 10.3233/JAD-160286.
- [58] Hansson O, Rutz S, Zetterberg H, et al. Pre-analytical protocol for measuring Alzheimer's disease biomarkers in fresh CSF[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2020, 12(1): e12137. DOI: 10.1002/dad2.12137.
- [59] Toombs J, Foiani MS, Wellington H, et al. Amyloid β peptides are differentially vulnerable to preanalytical surface exposure, an effect incompletely mitigated by the use of ratios[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2018, 10: 311-321. DOI: 10.1016/j.dadm.2018.02.005.
- [60] Algeciras-Schimnich A, Bornhorst JA. Importance of cerebrospinal fluid (CSF) collection protocol for the accurate diagnosis of Alzheimer's disease when using CSF biomarkers[J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(5): 3657-3658. DOI: 10.1002/alz.13721.
- [61] Kwon HS, Kim GH, Park SA, et al. Standardized procedures for blood and cerebrospinal fluid collection and storage in neurodegenerative biomarker research: a comprehensive review[J]. *Dement Neurocogn Disord*, 2025, 24(3): 162-173. DOI: 10.12779/dnd.2025.24.3.162.
- [62] del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, et al. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update[J]. *Biomark Med*, 2012, 6(4): 419-430. DOI: 10.2217/bmm.12.46.
- [63] Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load[J]. *J Neurochem*, 2007, 101(4): 1053-1059. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04404.x.
- [64] Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, et al. Cerebrospinal fluid A β 42/40 corresponds better than A β 42 to amyloid PET in Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 55(2): 813-822. DOI: 10.3233/JAD-160722.
- [65] Selnes P, Blennow K, Zetterberg H, et al. Effects of cerebrovascular disease on amyloid precursor protein metabolites in cerebrospinal fluid[J]. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2010, 7: 10. DOI: 10.1186/1743-8454-7-10.
- [66] van Westen D, Lindqvist D, Blennow K, et al. Cerebral white matter lesions-associations with A β isoforms and amyloid PET[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20709. DOI: 10.1038/srep20709.
- [67] Mattsson N, Insel PS, Donohue M, et al. Independent information from cerebrospinal fluid amyloid- β and florbetapir imaging in Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 3): 772-783. DOI: 10.1093/brain/awu367.
- [68] Carrera-Muñoz I, Triguero-Cueva L, Romero-Fábrega JC, et al. PET-amyloid after inconclusive cerebrospinal fluid biomarkers in clinical practice. Is it necessary to duplicate procedures?[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(8): 698-708. DOI: 10.2174/1567205017666201109092637.
- [69] Landau SM, Lu M, Joshi AD, et al. Comparing positron emission tomography imaging and cerebrospinal fluid measurements of β -amyloid[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(6): 826-836. DOI: 10.1002/ana.23908.
- [70] Sala A, Nordberg A, Rodriguez-Vieitez E, et al. Longitudinal pathways of cerebrospinal fluid and positron emission tomography biomarkers of amyloid- β positivity[J]. *Mol Psychiatry*, 2021, 26(10): 5864-5874. DOI: 10.1038/s41380-020-00950-w.
- [71] Toledo JB, Bjerke M, Da X, et al. Nonlinear association between cerebrospinal fluid and florbetapir F-18 β -amyloid measures across the spectrum of Alzheimer disease[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(5): 571-581. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4829.
- [72] Cohen AD, Landau SM, Snitz BE, et al. Fluid and PET biomarkers for amyloid pathology in Alzheimer's disease [J]. *Mol Cell Neurosci*, 2019, 97: 3-17. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.12.004.
- [73] Delaby C, Teunissen CE, Blennow K, et al. Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: an international overview[J]. *Alzheimers Dement*, 2022, 18(10): 1868-1879. DOI: 10.1002/alz.12545.

