

介绍

Malavika Tampi (阿尔茨海默病协会)：大家好。欢迎来到“全球智慧，造福本土：生物标志物在阿尔茨海默病诊疗中的实用整合路径”。

这项经认证的继续医学教育项目由 Decera Clinical Education 推出，并由礼来公司提供教育资助。

我是主持人 Malavika Tampi，阿尔茨海默病协会指南制定总监。

专家组

我谨向大家介绍今天荣幸邀请到的国际专家组：

- Atsushi Iwata 博士，来自东京都老年医学和老年学研究所；
- Sebastian Palmqvist 博士，来自斯科讷大学医院和隆德大学；
- Jiong Shi 博士，来自中国科学技术大学；
- Scott Turner 博士，来自 MedStar 乔治城大学医院。

感谢各位今天到场。

需要说明的是，专家组将根据他们各自的临床经验进行发言。您即将听到的讨论不应被视为阿尔茨海默病协会的建议。

利益披露

您可以在此处查看所有披露信息。请花点时间查看这些信息。

学习目标

今天的学习目标包括：

- 评估有关血液生物标志物临床效用的新证据，以促进阿尔茨海默病的及时准确诊断；
- 识别适合接受血液生物标志物检测的患者，以支持制定个体化的诊疗路径；
- 在阿尔茨海默病的全病程管理中，应用循证策略和生物标志物检测相关临床指引，指导临床决策与转诊。

ADRD 检测和诊断的临床路径

现在让我们了解 ADRD 检测和诊断的临床路径。

现在请 Scott Turner 博士发言，他将从美国的视角简要概述当前的临床检测和诊断路径。Scott博士？

Raymond Scott Turner 博士 (MedStar 乔治城大学医院)：感谢您的介绍。感谢各位的到来。我觉得阿尔茨海默病领域已经发生了翻天覆地的变化，因为近年来取得了诸多进展。

阿尔茨海默病协会 DETeCD-ADRD 临床实践指南 2024

如何开始诊断阿尔茨海默病？这是一份于 2024 年发表的共识小组文件，探讨了七个核心要素，这些要素被推荐用于疑似认知障碍患者的评估，认知障碍可能是由于阿尔茨海默病或其他老年痴呆症引起。

核心要素之一是患者及其照护者共同制定诊断过程的目标。希望大家都能达成共识，寻求对某种疾病的诊断。

当然，我们首先要从病史讲起。从患者及其照护者处了解病史非常重要。我们常常会发现截然不同的病史。典型的情况是，患者可能只会说“我没什么问题，就是正常衰老，不要紧”，而护理者却会报告更多问题。

精神科医生可能会称之为否认。神经科医生可能会称之为病觉缺失。这其实是一种对自身问题缺乏认识的表现。为了更准确地了解病史，有时可能有必要将照护者与患者分开，但通常我们可以一起询问他们。

然后，作为病史的一部分，还应关注认知、功能以及行为方面的情况。我说的行为是指抑郁、焦虑、失眠，甚至精神病、妄想症和其他行为改变，这些都可能是阿尔茨海默病的体征或症状。

接下来要考虑高血压、糖尿病、高胆固醇、家族史、脑外伤史、抑郁病史等风险因素以及社会史。

然后进行检查。检查时，我们会要求您进行一些正式的认知评估，即经过验证的认知测试。显然，我们希望进行像 MMSE、MoCA 或 SLUMS 这样的测试，这些测试可能需要 5 到 10 分钟，但您可能没有 5 到 10 分钟的时间，因此有几种变通方法。一种方法是进行简易认知评估，只需两三分钟即可完成。另一种变通方法是另行预约进行认知测试。

还有一种变通办法是，诊所里的任何医务人员都可以进行认知评估。不一定非得是诊所里的医学博士或骨科博士来做这件事。

接下来要做出诊断，这位患者的衰老情况和认知能力是否正常？该患者是否存在主观记忆问题、轻度认知障碍，即认知能力下降且比以前更差，比同龄人或同等教育程度的人预期更差，但独立性和功能完好？或者，目前其独立性和功能是否受损？这属于痴呆症的范畴。病情分为轻度、中度和重度。

接下来，我们将探讨导致痴呆症的原因，即病理基础。显然，最常见的病理情况是阿尔茨海默病。还有其他情况。这时，您稍后会听到的血液检测就派上用场了，它有助于诊断并确定认知能力下降的病理基础。

疑似认知障碍患者的评估：初级保健环境

这是推荐用于初级保健环境的流程图。我不会在这上面花费太多时间，因为根据血液检测等新技术的应用及其在临床诊断和患者评估中的帮助，这份流程图正在修订中。

流程显然要从病史、体格检查、一些认知评估开始，然后进行基础血液检测，就可以开始诊断评估。这些检测包括 CBC、血生化检查、TSH、B12，以及根据情况可能需要的其他检查，例如 HIV 或梅毒，前提是存在相关风险因素或上述病史。

如果您对自己的认知评估没有十足的把握，或者这是一个特殊或棘手的病例，又或者评估过程中涉及一些法律或福利方面的问题，您可能需要咨询神经心理学家。

然后，根据您的信心程度和已完成的评估情况，您可能想转诊到痴呆症专科医生。或者，如果您有信心，可以继续进行检查，并进行脑部 MRI。首选 MRI 而非 CT，但都需要进行神经影像学研究以寻找结构变化，并排查痴呆症的其他病因，尤其是卒中、肿瘤及其他导致认知能力下降的原因。

疑似认知障碍患者的评估：痴呆症专科诊疗环境

如果患者确实去看了痴呆症专科医生，除了血液检测之外，当然还可以考虑进行其他检查，这些检查将会纳入下一版本的流程图中。痴呆症专科医生可能会想增加其他血液检测或脑脊液检测，可能会考虑进行葡萄糖 PET 扫描以区分别尔叶痴呆和阿尔茨海默病，也可能会考虑进行腰椎穿刺以检查脊髓液中的蛋白质，包括 A β 42/40、tau 蛋白、脑脊液中的磷酸化 tau 蛋白。

还可能考虑进行淀粉样蛋白 PET 扫描，以寻找认知能力下降的病理基础，并确定这是否为阿尔茨海默病。也可以将血液检测纳入其中，以确定是否需要对患者进行筛查，以及是否继续进行腰椎穿刺或淀粉样蛋白 PET 扫描。

当然，如果需要进一步的认知评估，专科医生还可以咨询神经心理学家，神经心理学家将花三到四个小时与患者进行一套标准化的认知测试，并根据患者年龄和教育程度制定标准，提供一份认知能力报告。

对于可能存在阿尔茨海默病常染色体显性突变的罕见患者，以及世界上约有 200 个存在 APP、早老素 1 或早老素 2 突变的家系，可以咨询遗传咨询师，讨论对这些个体进行基因检测。

然后把所有这些因素综合起来，包括病史、检查、所有生物标志物检测，以做出诊断，无论是正常的主观认知问题、轻度认知障碍还是痴呆症，然后得出病理基础。例如，您可能会确定一名患者患有轻度认知障碍，这是由于阿尔茨海默病理造成的。如果脑脊液或血液检测或淀粉样蛋白 PET 扫描显示有阿尔茨海默病理，或者我们可能会做出其他诊断，例如路易体痴呆、额颞叶痴呆、血管性痴呆等。

传统和新兴的阿尔茨海默病生物标志物

正如我所说，随着这些新兴生物标志物的不断涌现，尤其是近年来血液检测的发展，我们正进入一个全新的时代。最早生物标志物实际上是成像检查、CAT 扫描和 MRI。这些也可以通过容积分析、定量 MRI 或功能性 MRI 变得更加花哨。

然后是 PET 扫描，有一种配体可以观察葡萄糖的摄取情况，即氟代脱氧葡萄糖 PET 扫描，这项技术已经应用了二三十年。近年来，淀粉样蛋白 PET 和 Tau PET 可以让我们在活体患者体内观察到阿尔茨海默病理的标志物。

我们还研究了脊髓液中的蛋白质，包括 A β 、tau 蛋白、磷酸化 tau-181、217 等。

近年来，血液检测取得了长足发展，Palmqvist 博士将对此进行更详细的介绍。这些发展包括 A β 40/42 比值；磷酸化 tau-181、217；反映神经退行性变的神经丝轻链蛋白或 NfL；以及反映脑胶质增生或炎症的 GFAP，即胶质纤维酸性蛋白。当然，还有各种比值。

首个获得 FDA 批准的血浆检测是 P-tau217 与 A β 42 的比值，该检测于 2025 年已获批准。第二个获批的检测是 P-tau181，同样于 2025 年获得批准。

还有大量新兴的数字生物标志物，但我们今天确实没有时间对此进行讨论。

阿尔茨海默病生物标志物变化轨迹

所有这些生物标志物放在一个时间轴或时间框架上，就构成了所谓的 Jack 曲线，以梅奥诊所的 Cliff Jack 命名。这是生物标志物随着年龄增长而出现异常的情况。首先出现异常的是淀粉样蛋白。淀粉样蛋白 PET 检测到，脑脊液和血浆中的 A β 42 减少，而脑实质中的淀粉样蛋白沉积增加。

因为这是首先出现异常的生物标志物，所以我们提出了淀粉样蛋白级联假说，即淀粉样蛋白会触发其他病理，包括磷酸化 tau 聚集体（例如缠结），这些可以在脑脊液、血浆和 Tau PET 成像中检测到。这会导致神经元死亡，并将蛋白质泄漏到脊髓液中，进而进入血液，例如神经颗粒蛋白和神经丝轻链蛋白。

这一切最终会导致突触丢失、神经递质缺失、神经元丢失，这些都可以在 MRI 扫描中被测量为萎缩，并最终导致认知和功能下降。我们还认识到，这些生物标志物在出现任何临床体征或症状前 10 到 20 年就开始出现异常。

AA-SNMMI 淀粉样蛋白和 Tau PET 的适用标准

这是典型的淀粉样蛋白 PET 扫描图像。目前有三种获得 FDA 批准的淀粉样蛋白配体生物标志物。如图所示，即氟替美他莫、氟贝他苯和氟贝他吡。上方图像为淀粉样蛋白 PET 扫描阴性结果。

从此处阴性图像中可以看到白质纤维束中存在一些非特异性摄取。一旦灰白质交界处失去清晰界限，就意味着皮质中也存在配体摄取，表明淀粉样蛋白 PET 扫描结果呈阳性。还可以看到，淀粉样蛋白 PET 扫描阳性结果中示踪剂的摄取一直延伸至颅骨。这就是如何从阳性淀粉样蛋白 PET 扫描中推导阴性淀粉样蛋白的 PET 扫描结果的方法。按照惯例，氟替美他莫显示为红色，另外两种则为黑色和白色。

右下角是一张 Tau PET 图像，临床上通常不会获得 Tau PET 图像。这些图像主要用于研究用途。上方为 Tau PET 阴性图像，下方为 Tau PET 阳性图像。目前只有一种获得 FDA 批准的 Tau PET 配体。

2018 NIA-AA 研究框架：AT(N) 分类方案

2018 年，生物标志物按照所谓的 AT(N) 分类方案进行分类。A 代表淀粉样蛋白，显示聚集的 A β 。可通过脑脊液或血浆或淀粉样蛋白 PET 成像测量 A β 。T 代表 tau 蛋白或缠结，主要通过脑脊液中的磷酸化 tau 蛋白和 Tau PET 来测量。N 代表神经退行性变，即神经元死亡时蛋白质泄漏到脑脊液中，进而进入血浆。这包括总 tau 蛋白和神经丝轻链蛋白。可以通过 MRI 检查中脑体积极小和 PET 扫描中葡萄糖摄取的异常来测量。

这张幻灯片左下角的典型阿尔茨海默病全病程显示，疾病始于淀粉样蛋白阳性，随后是 tau 蛋白阳性，然后是神经退行性变。但我们随后发现很多患者并不符合这种分类。这些被称为“疑似非淀粉样蛋白病理”或“非阿尔茨海默病病理”。

其中一些主要是 tau 蛋白病理，被称为 PART，即原发性年龄相关 tau 蛋白病。许多患者存在 TDP-43 聚集体，这是另一种在衰老大脑中聚集的蛋白质。他们的淀粉样蛋白和 tau 蛋白检测均为阴性，但由于 TDP-43 聚集体，其认知能力却有所下降。这些被称为 LATE，即以边缘系统为主的年龄相关性 TDP-43 脑病。

2024 年 NIA-AA 生物标志物分类

2024 年，该分类体系进行了更新。现在，tau 蛋白或缠结被分为 T1 和 T2 两类，其中 T1 被认为具有诊断价值。这些标志物在脑脊液中可见，在血浆中也可见，主要是 p-tau217，它是预示淀粉样蛋白 PET 扫描呈阳性的最佳指标。

这些是具有诊断价值的 T1 生物标志物。T2 则对分期很有帮助。例如，血浆中的微管结合区 tau-243 或 Tau PET 成像。我们仍将神经丝轻链蛋白作为神经退行性变的标志物，胶质纤维酸性蛋白作为炎症的标志物。现在又新增了一些可能的共病，例如帕金森病和路易体痴呆中出现的 α -突触核蛋白或路易小体，以及成像检查中发现的血管性变化、白质变化或成像研究中发现的卒中、明显卒中或腔隙性卒中。我们经常在阿尔茨海默病病理之外观察到共病，尤其是在老年个体中。

2024 年 NIA-AA 生物标志物分类

这同样是 2024 年的综述论文。最上面是临床分期：0 期、I 期、II 期、III 期和 IV 期。

I 期是无症状的 A 阳性、T 阴性阶段，随后进展为早期轻度认知障碍、轻度认知障碍和痴呆症。左侧是病理分期。从 A、B、C 和 D 开始。对应 Tau PET 阳性及 tau 蛋白在大脑中的扩散。

典型的进展过程如黄色箭头所示。如果存在多种共病，曲线就会向右移动，患者临床状况会比根据阿尔茨海默病生物标志物所预期的要更差。如果有韧性因素，例如 APOE2 基因或地中海饮食、运动等，即存在韧性因素，患者状况看起来会比根据阿尔茨海默病生物标志物所预期的要好。

目前关于 BBM 在阿尔茨海默病诊断和护理中应用价值的证据

现在请 Palmqvist 博士发言。

Malavika Tampi: 非常感谢，Scott。请发言，Sebastian。

Sebastian Palmqvist 博士（马尔默隆德大学）: 非常感谢您提供的如此全面的概述。现在，我将接着展示关于血液生物标志物的详细幻灯片。

磷酸化 Tau 蛋白 (P-Tau) 测量的是什么？

我想先从基础知识讲起。P-tau 究竟测量的是什么？因为 p-tau 是目前市面上最常见的、经监管部门批准的血液生物标志物。

Tau 蛋白和 p-tau 是微管的组成单元，微管是细胞内的运输系统，很可能由大脑中 β 淀粉样蛋白斑块的积累触发，导致 tau 蛋白过度磷酸化和分泌。这种过度磷酸化可发生在 tau 蛋白的不同位点，通过 p-tau 后面的不同数字来表示。可能是 p-tau181、p-tau217 或 p-tau231。它们的特性略微不同，稍后会详细说明。

近三十年来，我们一直在脑脊液中测量 p-tau 水平。我们在脑脊液中测量的版本，也是目前市面上唯一可用的版本，是 p-tau181。

P-tau 与阿尔茨海默病中的 β 淀粉样蛋白病理和 tau 蛋白缠结病理均有独立关联。这些是统计学关联。P-tau 并非测量这两种病理，而是测量其他物质，但与这些病理相关。

尤其是在疾病初期，p-tau217 或 p-tau 总体上与 β 淀粉样蛋白斑块的关联性更高。随着疾病进展，与大脑中 tau 蛋白缠结病理的关联性越来越强。

阿尔茨海默病生物标志物变化轨迹

回到 Scott 展示的幻灯片，我想从血液生物标志物的角度强调几个方面。从时间上看，血浆中的变化几乎与脑脊液的变化同时发生。我认为相应的脑脊液生物标志物可能略微更敏感。

就不同 p-tau217 分析物的增加而言，我们可能最早看到的是 p-tau231 的增加，随后是 p-tau181 和 p-tau217 的增加。随着疾病进展，我们继续观察到 p-tau217 的增加。对于 p-tau231 和 p-tau181 而言，它们往往在疾病进展中更早地趋于稳定并达到平台期。

在各类 P-Tau 分析物中，P-tau217 最具前景

在识别使用脑脊液或淀粉样蛋白 PET 测量的阿尔茨海默病病理方面，这两种方法有何异同？

下面您将看到迄今为止最大的荟萃分析，比较了不同的 p-tau181 检测，并汇总了不同的 p-tau217 检测和 p-tau231 检测。从表示判别准确性的 AUC 值可以看出，p-tau217 的判别准确性最佳。

其性能更优的真正原因在于 p-tau217 的倍数增加。

这是一项头对头研究，在同人群中比较了不同的 p-tau 检测方法。如您所见，p-tau217 明显胜出，其在阿尔茨海默病与非阿尔茨海默病之间的增幅约为 500% 至 600%。

而 p-tau181 则没有达到同样的效果，甚至尚未获得监管授权。P-tau181 在此幻灯片或森林图的下部。

血浆 A β 42/A β 40 比值如何？

血浆 A β 42/40 水平如何？这一点值得强调，因为我在投票结果中注意到，大家最支持将 A β 42/40 作为独立的血液检测方法。据我所知，目前只有一种获批的独立 A β 42/40 检测，但它经常被纳入向临床医生报告的 p-tau 检测中。

对临床医生来说，A β 42/40 的使用稍显复杂，因为与 p-tau217 的 500% 至 600% 的增幅相比，A β 42/40 只有大约 10% 至 20% 的微小下降。不过我认为，20% 这个数字可能有些高估了。通常降幅在 10% 到 15% 之间。之所以差异这么小，是因为外周 β 淀粉样蛋白稀释了阿尔茨海默病与非阿尔茨海默病之间的对比度。

在特定队列中，如果您看左侧这张图，会发现差异看起来还不错，因为其中采用了非常精确的质谱 A β 42/40 检测。不同队列之间的水平差异很大。这是因为 β 淀粉样蛋白对样本处理方式、所用试管类型，甚至采样时间都非常敏感。因此，作为独立的生物标志物，它的稳健性较差。

如果与 p-tau217 结合使用，有时可以提供一些辅助价值，但通常来说，它本身并不适合单独使用。

经 FDA 批准及 CE 认证的 Lumipulse 血浆与脑脊液检测阈值

既然我们同时拥有了获得监管部门批准的血液检测和脑脊液检测，比较它们之间的表现会很有意思。

这里有一项研究，以淀粉样蛋白 PET 作为真实标准或参考标准，对获得监管部门批准的 Lumipulse 脑脊液 A β 42/40（使用经授权的临界值）与经 FDA 批准的 Lumipulse 血浆 p-tau217/A β 42 比值，以及最近经 CE 认证（即欧洲相应监管批准）的血浆 p-tau217（使用经监管批准的临界值）进行了直接比较。

在二级保健中，血液检测实际上比脑脊液检测具有稍高的准确性，或者更确切地说，血液检测与淀粉样蛋白 PET 的一致性更高。这是由于脑脊液检测的假阳性率高于血浆检测。

在初级保健中，情况略有不同。例如，血浆 A β 42 至少在本研究中似乎更难测量，这可能与初级保健中环境控制较差导致的分析条件有关，但 p-tau217 的表现则非常相似。

这意味着什么？这是否意味着有时血液检测比脑脊液检测更准确？

没有金标准——只有补充参考标准

我会说没有，因为我想强调的是，脑脊液 A β 42/40、血浆 p-tau217 和淀粉样蛋白 PET 测量的是阿尔茨海默病病理的不同方面，它们之间没有哪一种比其他 PET 更准确。

它测量的是随时间积累的非可溶性纤维状 A β 。所以它测量的是大脑过去发生的情况。而脑脊液 A β 42/40 测量的是当前情况以及可溶性 A β 的情况。

P-tau217 或其他 p-tau 种类也能反映当前的情况，但反映的是病理的另一个方面。在上一张幻灯片中，脑脊液 A β 42/40 性能较低可能是由于灵敏度较高所致，正如我们在所谓的 Jack 曲线中看到的，或者轨迹开始上升那样。

在开始实施血液检测时，这一点非常重要，因为我知道很多临床医生起初希望通过脑脊液或 PET 检测对每位患者进行随访，以便更好地了解血液检测结果。在此我想强调，仅仅因为脑脊液或 PET 检测与血液检测结果不一致，并不一定意味着脑脊液或 PET 检测比血液检测更准确。

阿尔茨海默病协会临床实践指南

最后，我想介绍一下阿尔茨海默病协会关于血液生物标志物的临床实践指南的一些最新进展，该指南针对的是在专科护理环境中对认知障碍个体进行阿尔茨海默病病理检测。

我所在的专家小组由临床专家和方法学家组成，我们已为此工作了数年。

使用 1 个阈值的血液检测性能

在第一版中，专家小组和协会建议，如果血液检测的灵敏度和特异性达到至少 90%，则将其用作阿尔茨海默病病理的确认试验；如果灵敏度达到至少 90%，且特异性达到至少 75%，则将其用作分诊检测。

在荟萃分析的第一轮迭代中，仅使用单一临界值，因为当时已发表的研究都只采用了单一临界值，我们注意到少数检测达到了分诊检测的阈值，但实际上，没有一种市售检测在仅使用单一临界值时能达到确认试验的阈值。

更新中（暂定于 2026 年冬季发布）

我们目前正在进行更新工作。我们仍将致力于研究接受专科护理且经客观验证存在认知障碍的个体，但我们现在将更加关注市售检测，并研究单阈值和双阈值方法，其中双阈值方法可能有助于检测达到确认状态，并且还将纳入不同的比值，因为这些均已获得监管部门批准。不过，我们目前可能提出与具体品牌无关的建议。

2 个临床角色：确诊与排除阿尔茨海默病病理

我们还将重点关注在不同的场景中，使用检测来确诊或排除病理，并观察该检测在不同的验前概率或患病率背景下的效果，例如，对典型临床表型、高度怀疑阿尔茨海默病的情况，患病率或验前概率约为 75%；或者在普通的专科护理环境中，通常约为 50%；或者较年轻个体和/或非典型表现的情况，概率降至 35%。

最后，感谢大家的时间，接下来交给 Malavika。

在初级保健中应用 BBM 诊断阿尔茨海默病病理的阿尔茨海默病协会决策支持工具

Malavika Tampi: 非常感谢，Palmqvist 博士。我还想补充一点，阿尔茨海默病协会已经开发出一款在初级保健中应用 BBM 诊断阿尔茨海默病病理的决策支持工具。今天应该就能上线了。如果您想了解 ALZPro，我们稍后会提供相关信息，供感兴趣的人参考。这里只是想提一下初级保健环境以及我们为此类环境提供的资源。

接下来，将由 Jiong Shi 博士为大家介绍来自中国的 BBM 数据。非常感谢大家。

Jiong Shi 博士（中国科学技术大学）：谢谢。很高兴来到这里。

聚焦中国基于 BBM 的诊断工作流程演进

我将重点介绍 BBM 在中国应用的发展现状。

中国 CLEAR-AD 研究中 BBM 的直接比较

我们进行了直接比较，以帮助临床医生选择最适合用于阿尔茨海默病的 BBM 检测。

这项研究严格验证了 BBM 在阿尔茨海默病中的诊断性能。关键结论是，在多个检测平台上，无论是使用血浆 p-tau217 还是 p-tau217/A β 42 比值，在识别 A β -PET 阳性方面均能一致地表现出高且相当的准确性。

如左图所示，p-tau217 的 AUC 曲线单独显示出对 A β -PET 状态的优异预测能力。右图则显示，在关键临床组之间，例如阿尔茨海默病组相对于正常组和不同的轻度认知障碍亚组之间，该方法具有强大的判别性能。这些发现是朝着实现阿尔茨海默病诊断更可及、侵入性更小的方向迈出的重要一步。

BBM 检测在临床应用中的挑战

虽然这项科学很有前景，特别是我们之前讨论过 BBM 的发展，但我们必须承认在实施 BBM 时面临的现实挑战。这些挑战可归纳为三个主要方面：

- 实践；
- 诊断；以及
- 治疗。

在实践方面，我们需要更多真实世界的的数据，并加强对医疗保健专业人员如何使用这些检测的教育。

在诊断方面，我们需要明确的解读指南，并需要建立对血液检测作为 PET 或脑脊液有效替代方案的信任。

在治疗方面，监管框架仍在完善中，我们缺乏有效对患者进行分层以进行特定治疗的工具。

归根结底，一个关键挑战仍然是我们如何准确地解读结果，并将其有效地传达给患者。

血浆 P-tau217 双阈值模型的潜在应用

为了应对这些挑战，我们提出了一种基于血浆 p-tau217 的双阈值模型的实用两步诊断工作流程。该流程从出现认知障碍症状的患者开始。进行简单的血浆 p-tau 测量。然后将结果输入风险分层模型，以确定潜在的 A β 病理概率。

这便引出了三条可能的路径。对于高概率患者，我们可以做出疑似临床阿尔茨海默病的诊断并考虑使用特定治疗。对于低概率患者，我们可以排除阿尔茨海默病，并调查其他病因，就像 Sebastian 之前提到的确诊和排除一样。

更重要的是，只有中间概率组，约不到 20% 的患者，需要进一步的确认试验，例如 A β -PET。这种方法大大减轻了诊断负担，并降低了患者和医疗保健系统的成本。

病例讨论

Malavika Tampi: 非常感谢, Jiong。现在, 我想邀请所有专家组成员讨论临床实践中融合 BBM 检测的议题, 既要讨论当前情况, 也要展望近期内我们可以期待的发展。

我们准备了三个病例场景供讨论。在本环节中, 我们会逐页阅读病例演示幻灯片。然后进行投票, 并简要讨论投票结果。之后进入由主持人引导的专家小组讨论环节。

病例 1: 初级保健困境

让我们来看第一个病例。一位 68 岁女性由女儿陪同参加年度常规就诊。记录显示其既往管理不一致, 包括药物依从性欠佳, 但药物治疗方案已稳定数年, 且近期依从性良好, 这一点也得到了她女儿的证实。

今天, 她在简易认知筛查中得分为边缘性不确定。当被问起时, 她说最近感觉自己记忆力变差了, 她的女儿也注意到她有些记忆力问题, 但并不严重。

初级保健医生考虑进行 BBM 检测, 但担心可能出现假阳性结果, 并且不确定检测结果会如何影响临床决策。

病例 1: 讨论

今天与在座专家组进行讨论。让我们从第一个提示开始。对于存在可能影响认知功能并干扰诊断评估的合并症患者, 现有证据表明 BBM 的临床效用如何?

本次为开放性讨论。欢迎各位随意发言, 发言结束后我们将继续讨论下一个问题。Sebastian, 请讲。

Palmqvist 博士: 或许我可以先提下第一点合并症。在这个病例中提到了肾功能。我认为, 根据这里的数值来看, 并没有要进行血液检测的禁忌症。即使 EGFR 降至 60 左右, 血液检测结果通常也非常好。只有当 EGFR 降到约 40 时, 才会看到浓度升高; 即使降到 30, 浓度可能升高 100% 或更多。

但要记住, 阿尔茨海默病患者与非阿尔茨海默病患者的浓度差异约为 500% 至 600%。所以要高得多。通常看到的是检测结果仍还是阳性, 或者可能被推入中间区域。

一般而言, 对于其他可能不影响 p-tau217 浓度但会影响认知功能的合并症, 我认为最好先观察一下, 看看是否存在任何可治疗、可能影响认知的合并症, 然后再考虑进行血液检测。这只是我的一些初步看法。

Malavika Tampi: Scott?

Turner 博士: 是的, 我有一些初步看法。病例中仅进行了一次简易认知评估, 且结果处于中间或不确定状态。基于这种快速的认知评估和不确定的诊断, 我不太愿意做出任何关于是否进行血液生物标志物检测的决定。

我首先会做的是至少进行一次时间更长、更全面的认知评估, 比如 MMSE、MoCA 或 SLUMS。如果您确实不想花时间做这些,

或许可以将患者转诊给神经心理学家进行全面的认知评估。然后根据这些结果，如果认知功能异常，我会决定是否进行血液生物标志物检测。因为在现阶段，我们不会给认知功能正常的人开具任何生物标志物检测。

所有建议都指出，如果一个人认知正常，就不要进行这些生物标志物检测，因为目前还没有针对正常人的治疗方法，即使他们可能有一些阿尔茨海默病病理改变，检测只会造成不必要的焦虑。

显然，如果认知功能异常，那么我当然会继续进行血液生物标志物检测。

Malavika Tampi: 谢谢，Scott。Atsushi？

Atsushi Iwata 博士（东京都老年医学和老年学研究所）：是。我只是想确认这位患者没有服用任何血管紧张素受体-脑啡肽酶抑制剂，因为她患有高血压，而这种药物会影响 Aβ42 的值。务必确认她没有服用这类药物。

Malavika Tampi: 谢谢。

下一个提示。在本病例中，BBM 检测结果为阳性、阴性或不确定分别能提供哪些信息？这是我们经常被问到的问题。

Palmqvist 博士：我完全同意 Scott 刚才的观点。在尝试回答这部分讨论时，这一点非常重要，因为我们并不真正了解该个体的认知状态，所以我们无法得知其验前概率。

这里展示的简易认知测试，对轻度认知障碍阶段的灵敏度非常低。因此，我们首先需要更好地了解认知阶段，如果可能的话，还需要了解认知特征，即是否具有特定的遗忘型？这样就更容易解读阳性检测结果，因为目前对这类患者进行检测时存在出现许多假阳性结果的风险。

Turner 博士：我认为，如果患者确实存在认知障碍，并且血液生物标志物检测结果为阳性或不确定，那么我很可能会继续进行淀粉样蛋白 PET 扫描。由于在美国，人们对腰椎穿刺的接受度不高，我们倾向于更多地通过 PET 而不是脑脊液来证实淀粉样蛋白阳性。

Shi 博士：没错，我同意 Scott 的观点。

Malavika Tampi: 很好。这些结果将如何影响您对该患者的临床建议？我们刚才已经讨论了一些进一步的诊断路径。例如，在通过 PET 或脑脊液检测诊断后，专家组会推荐哪些后续措施？

Turner 博士：如果存在认知障碍、血液生物标志物阳性或淀粉样蛋白 PET 扫描结果不确定或阳性，那么我会开始与患者讨论目前可用于治疗阿尔茨海默病的抗淀粉样蛋白疗法。看看患者是否感兴趣，以及是否符合条件。

Iwata 博士：我完全同意，因为这位患者的症状非常轻微，是抗 β 淀粉样蛋白疗法的理想人选。

Malavika Tampi: 好的。您如何与患者及其女儿讨论这些复杂情况？在这种特定情况下，如何进行共同决策沟通？

Palmqvist 博士：首先，在不进行任何额外检查的情况下，我会仔细解释为什么进行血液检测可能很困难，以及为什么在进行更全面的认知测试之前，我很难解读血液检测结果，因为许多患者可能相当有说服力。他们已经了解过这种血液检测。并想要进行检测。因此，必须说明的是，如果没有进一步的评估，我无法正确解读检测结果。我会解释这一点，并以此来激励他们进行额外的认知测试。

我不知道 Shi 和 Scott 会如何处理。

Turner 博士：我们会综合所有数据、病史、检查结果和所有生物标志物测试结果。得出一些临床诊断。然后，根据可用的生物标志物，做出病理诊断，我们将所有这些信息告知患者及其家属，并对其提供充分的教育，告知他们可能需要的其他检测或可用的其他治疗。

希望所有人都能达成共识，但我们常常遇到家属意见不一致的情况。

Malavika Tampi: Atsushi、Jiong，你们那边有什么看法吗？

Iwata 博士：正如我所说，这位患者的症状非常轻微，是抗 β 淀粉样蛋白疗法的理想人选。如果他们愿意接受治疗，我会建议他们进行淀粉样蛋白 PET 检测或脑脊液检测。如果检测结果呈阳性，我一定会建议她接受治疗。当然，我们还会谈到 APOE4 状态。

Shi 博士：是。在本病例中，认知测试当然很有帮助。此外，如果我们使用双阈值，也会很有帮助，因为如果采用高阈值，可能会漏诊这位患者，因为她确实有认知主诉。或许可以通过高阈值来验证某些 Aβ 病理。

Malavika Tampi: 非常好。

Turner 博士：如果血液生物标志物检测结果明显呈阳性，我倾向于将其作为阿尔茨海默病病理诊断的佐证。如果患者对抗体治疗不感兴趣或不符合抗体治疗条件，我可能不会进行淀粉样蛋白 PET 检查或 APOE 基因分型来讨论抗淀粉样蛋白抗体治疗的风险。

我倾向于只做病史采集、检查和血液生物标志物检测。如果结果明显呈阳性，则患者显然患有阿尔茨海默病。如果对抗体治疗没有兴趣或不符合条件，那么我就会到此为止。

Shi 博士：是。

Malavika Tampi：今天在座专家组的共识是，根据患者在测试后的认知情况，谨慎决定是否进行检测非常重要，然后遵循任何可用的诊断路径，并考虑治疗资格，将其作为共同决策方法的一部分。

病例 2：临界结果

下一个病例，关于临界结果。一名 55 岁、无重大健康问题的女性，因间歇性症状，主动前往记忆诊所进行认知评估。以下是她在就诊期间说的一些话。

“我经常走进一个房间，却想不起自己来的目的。如果不查看日历，我根本想不起过去几天都做了些什么。我一直都做填字游戏，但现在我有一半的单词都想不起来了。”

因有很明确的阿尔茨海默病家族史而担忧：母亲和外祖父在 60 岁左右出现痴呆症的早期症状，病情迅速恶化。经过初步认知评估和访谈，结果显示存在轻度认知障碍。

诊断检查包括一项市售的 BBM 检测，例如 p-tau217 检测，结果显示为不确定。已预约复诊，讨论这些结果和后续步骤。

病例 2：讨论

专家组讨论。让我们从第一点开始。向患者传达 BBM 检测出临界结果时，最好的方式是什么？在讨论中，您会考虑哪些个体患者因素？例如，焦虑程度。这是 Scott 之前提到过的事情。这些对话在全球不同的文化背景下有何不同？Sebastian，先从您开始吧。

Palmqvist 博士：好的，谢谢。或许我可以先向临床医生解释一下，这可能不是我会向患者解释的方式。我注意到在投票中，最大的不确定因素是如何解读结果。

这里使用了“不确定”这个术语，这在一些获得监管部门批准的文本中也有体现。我们还看到，对于同类型的检测结果，会出现“可能阳性”这样的表述。这都意味着这是一个中间检测结果。通过淀粉样蛋白 PET 和脑脊液 p-tau217，我们可以看到，通常血液检测能够相当准确地确定大脑中阿尔茨海默病病理的程度为中间水平。

在这个群体中，我们观察到淀粉样蛋白 PET 信号或脑脊液 p-tau217 水平略有升高。对于一种以 p-tau 病理逐渐增加为特征的疾病来说，这是符合预期的。与脑脊液 A β 42/40 的转换不同，这里没有明确的从正常到异常的转变。那里的变化相当剧烈，但是逐渐增加的过程。这通常就是中间区域所捕捉到的情况。这是临床医生会了解到的情况。

也许我可以先在这里暂停一下，我们接着讨论如何向患者解释这个问题。

Iwata 博士：我想强调一下这里的焦虑问题，因为中间结果很可能会增加患者的焦虑。如果患者对淀粉样蛋白阳性结果感到非常焦虑，我肯定会建议患者做 PET 或脑脊液检测来确认结果。

我不确定这是否能消除她的焦虑，但或许能对她有所帮助。

Turner 博士：关于这个病例，我想补充几点。我总是尽量从患者本人以及熟悉患者的人那里了解病史。很多时候，病人身边并没有非常了解他们的人，这个病例或许就是一个例子。

就像痴呆症有很多病因一样，轻度认知障碍也有很多病因。她可能患有临床上的轻度认知障碍，但不一定是由阿尔茨海默病引起。可能是路易体痴呆、额颞叶痴呆或血管性痴呆。也可能是其他原因导致了轻度认知障碍。

现在有了这个中间状态的血液生物标志物结果。我肯定会继续进行淀粉样蛋白 PET 检查，以确定该病例中的轻度认知障碍是否由淀粉样蛋白病理引起。如果淀粉样蛋白 PET 检查结果为阴性，则可能缓解焦虑。如果结果为阳性，那么我们可以开始讨论可能的治疗方案。

Shi 博士：是。我同意 Scott 的观点。例如，如果我们能从神经心理学测试中获得更多信息，就能确定这种轻度认知障碍是否属于遗忘型，从病史来看似乎是这样，但仍然需要更多来自神经心理学的的数据。

而且在她的病例中，她显然有家族病史。无论她是否真正有阿尔茨海默病病理，都应该接受确认试验。

Malavika Tampi：我有一个问题，在实施血液生物标志物检测之前，专家组的临床医生将如何进行鉴别诊断作为决策过程的一部分？或者你们根本不会进行鉴别诊断？

Turner 博士：是。显然，痴呆症和轻度认知障碍一样，都有许多病因。因此，鉴别诊断的范围非常广泛。初步血液检测、B12、TSH 和其他成像研究，最好是 MRI 或 CT 扫描，可以排除很多这类疾病。那么，主要就只剩下神经退行性疾病鉴别诊断、阿尔茨海默病、路易体痴呆、额颞叶痴呆、血管性痴呆以及其他痴呆症病因了。

然后基本上要经历整个过程，包括这些血液生物标志物，以期对临床症状做出准确的临床和病理诊断。

我想从日本的角度谈谈。如果我没记错的话，她当时是一位非常年轻的女性。在日本人群中，这类人往往不会出现血管性损伤，因为男性更容易受到血管因素的影响。因为她还年轻，所以不太可能患有 PART，即原发性年龄相关性 tau 蛋白病或其他任何晚发性疾病。

对她而言，患痴呆或轻度认知障碍的可能性不大，可能是阿尔茨海默病或路易体痴呆。如果能区分或鉴别这两种疾病，就能对她做出相当准确的诊断。

关于鉴别诊断，我还可以补充一点：在阿尔茨海默病中，55 岁这个年龄段，如果没有明显非常高的阿尔茨海默病病理负担，就不会出现阿尔茨海默病病理的症状。如果是由阿尔茨海默病病理引起，那么进行脑脊液和 PET 检查后，结果将明显异常。

鉴于目前的血液检测结果仅显示中间结果，我认为她的轻度认知障碍不太可能是由阿尔茨海默病病理引起。当然，对于这样的年轻个体，我肯定会进行进一步确认，确认结果可能会有所帮助，因为与老年个体通常水平较低不同，这些个体的阿尔茨海默病病理水平往往非常高。

Malavika Tampi: 好的。我们知道，PET 和脑脊液检测的可及性在不同地区甚至某些地区内可能存在差异。这些诊断检测的可及性可能存在很大差异。您认为在不同场景下应该如何管理可及性？

就淀粉样蛋白靶向疗法的可及性，患者的治疗意愿是否会影响您进行确认试验？

Turner 博士: 我先讲讲。在美国部分地区，可能无法进行 PET 成像。在美国，人们对腰椎穿刺的接受度也不高。有时，可能只能依靠血液检测、病史和检查来做出判断。

已有报告显示，一些患者仅凭阳性血液检测结果就接受了抗淀粉样蛋白抗体治疗，这支持了由阿尔茨海默病病理引起的轻度认知障碍或由阿尔茨海默病引起的轻度痴呆症的诊断。

对于不符合 Medicare 资格的患者来说，可及性更加困难。在美国，一些保险仍然将这些检测和治疗称为实验性项目，因此可及性可能存在问题。一种变通办法或许是看看患者是否符合参加某些研究的条件，这些研究可能包括淀粉样蛋白 PET 或脑脊液检测。这是在检测费用未覆盖时获取这些生物标志物结果的另一种途径。当然，自费支付对部分患者来说可能是获得检测结果的一个选择，也可能不是。

如果以上方法都行不通，那么也可以看看随着时间的推移会发生什么。您可以六个月或 12 个月后对患者进行复查，或许还可以六个月或 12 个月后重复进行血液检测，观察随时间的变化。我知道，仅仅旁观等待肯定无法缓解任何人的焦虑。但如果实在没有其他办法，可能只能这样做。

Malavika Tampi: 在看下一个病例之前，其他专家组成员还有其他看法吗？

病例 3：不同的系统，不同的路径

病例三：不同的系统，不同的路径。在此情境下，一名 62 岁男性，由初级保健医生转诊至痴呆症专科医生，该医生根据患者/知情者报告的症状和简要评估（例如，MMSE 或 MoCA 测试）初步诊断为早期痴呆症。在每个国家，初级保健医生开展的典型检查与初次专科医生就诊的检查内容可能有所不同；在每个国家，从初级保健医生就诊到专科医生就诊的典型时间线也可能有所不同。

患者及其家属对淀粉样蛋白靶向疗法感兴趣，倾向于可报销的方案，但也可能具备一定的自费能力和意愿。在每个国家，影响淀粉样蛋白靶向疗法决策的主要因素可能有所不同。同样，每个国家患者的诊断路径可能在此阶段出现分化。

在当前或未来各国患者诊疗过程中，BBM 的理想应用时间点可能不同。我们发现，在不同的环境中，这些路径的存在和运作方式同样存在很大差异。

病例 3：讨论

病例三，与专家组讨论。在理想体系中，在阿尔茨海默病诊断过程中的哪个（或哪些）阶段，BBM 检测最具临床实用价值？患者/家属的个人意愿会对检测决定产生多大影响？同样，您可以从学术研究机构与社区临床实践的角度来思考这个问题，也可以根据您所在地区的实际情况从未来案例场景中思考什么是可行的，什么是理想的。

Turner 博士: 我先来谈谈这个病例。对于这位患者，除了进行血液生物标志物检测以诊断轻度痴呆症外，我还希望进行脑部 MRI 检查。如果结果呈阳性，则表明患有轻度痴呆症，可能是由阿尔茨海默病引起。如果结果呈阴性，则可能提示痴呆症是由其他疾病引起。

我想通过 MRI 扫描来了解患者是否符合抗体治疗的条件。如果患者出现大量微出血，表明患有脑淀粉样血管病，则可能不符合抗体治疗的条件，在这种情况下，就没有必要再讨论该治疗方案了。如果 MRI 显示符合条件，且血液生物标志物检测结果显示阿尔茨海默病病理呈阳性，假设患者有兴趣接受抗体治疗，那么我可能会进行淀粉样蛋白 PET 和 APOE 基因分型。

显然，任何操作都不会违背患者和家属的意愿。我们会与他们讨论并介绍这是一种方案。如果患者和家属同意，我们才会继续进行其他检测。

Shi 博士：是。我认为，在理想的体系中，就像到了某个年龄，我们会做结肠镜检查、乳房 X 光检查一样，我们也应该进行脑部健康检查，就像年度体检一样，所以我们会做 MRI 检查。就像 Scott 所说，如果我们有任何脑血管事件或风险，就可以进行简单的记忆测试，看看是否存在任何认知障碍。在这种情况下，如果发现记忆缺陷，我会结合 BBM 来检测 MRI 病理。

关于第一个要点，我也想说几句。这有点困难，我认为我们无法找到一个适合所有医疗保健系统的解决方案，因为二级保健在不同地区和国家之间更加平等。在二级保健中，其目的是诊断患者，并确诊或排除痴呆症。

在初级保健中，这种评估的作用大不相同。在一些国家，初级保健机构也会诊断阿尔茨海默病；而在另一些国家，他们主要负责将怀疑患有这些疾病的患者转诊。

根据初级保健的角色，BBM 的实施方式应该有所不同。我认为这既有优势也有风险。一个风险是我们可能会过于关注阿尔茨海默病。也许初级保健医生会认为，对于有轻度认知障碍的患者，可以先进行血液检测随访。如果一切正常，那就没问题，不需要转诊患者。如果结果呈阳性，会将患者转诊，甚至可能已经确诊。

在这些情况下，患者仍有轻度认知障碍是有其原因的。其中许多患者可能仍应转诊至二级保健机构。也许在理想体系中，我们会设定不同的病例场景，让您能测试哪些情况该做检测、哪些不该做。

如果从一开始就计划将患者转诊，无论血液检测结果如何，那么当然不应在初级保健中实施检测。但在其他情况下，如果已决定不转诊，则必须在初级保健中做出诊断。那么在很多情况下，BBM 将提高诊断准确性，应该在初级保健中使用。这很难，而且有很多细微差别。

Turner 博士：是。它在轻度认知障碍和轻度痴呆症阶段最有用。我不会对认知能力正常的人进行 BBM 检测。虽然对诊断可能有所帮助，但对于中度至重度痴呆症患者来说，其价值可能不大。到那时，这对于使用抗体进行治疗的决策并无帮助。我确信，轻度认知障碍和轻度痴呆症患者最能从血液生物标志物检测中获益。

Iwata 博士：是的，我完全同意，因为我们必须确保这是一个病理学生物标志物。这并不代表任何临床症状。医生开具这项检测时必须理解其结果的意义。

我担心的一点是，如果患者就诊并主诉记忆问题，医生未进行任何临床诊断或临床评估（例如 MMSE 或 MoCA），就直接进行血液生物标志物检测。

如果结果呈阳性，就据此诊断为阿尔茨海默病。这种情况不应发生。

Turner 博士：是的，我完全同意。现在，这些 BBM 的可用性基本上需要先使用经过验证的工具进行认知评估，以确定认知能力是否正常。

Malavika Tampi：下一个问题。当前各国医疗保健体系在多大程度上能够支持 BBM 在这些理想阶段的实施？在各个国家，哪些患者临床情境可能特别适用或特别棘手？

Turner 博士：我可以谈谈美国。Medicare 正在为血液生物标志物检测和淀粉样蛋白 PET 提供保险。但 Medicare Advantage 以及其他保险有时在报销这些治疗方面存在困难。这非常依赖于具体保险的承保政策。正如我之前所说，一些保险计划仍认为这些检测和治疗是实验性的，不予报销。

如果患者符合 Medicare 资格，那就很好。可以获得报销。如果不符合，且参保的是 Medicare Advantage，那么我们就得走更多流程来争取承保，包括预先授权、申诉等诸如此类的手续。因此，报销可能是一个难题。

Palmqvist 博士：或许我可以接着讲讲欧洲的情况。不幸的是，欧洲并非单一体系。有很多不同的体系。有些体系类似于美国的报销制度，而在其他国家，例如我的祖国瑞典，我们没有报销制度。

医疗保健是一笔总预算，诊所或医院可以自行决定如何使用。在这种情况下，就很容易了。如果您优先考虑某项检测，您可以订购任何您想要的检测，而且在这种情况下，它比替代的脑脊液检测或淀粉样蛋白 PET 更便宜。

至少对我们来说，在专科护理领域开始采用和实施这些方法非常容易。我们在许多欧洲国家都看到了同样的情况。这不是是否报销的问题。

作为一种阿尔茨海默病检测，它的价格相当便宜，比 CT 或 MRI 扫描便宜，远低于淀粉样蛋白 PET 扫描。考虑到这种疾病的成本，着手实施起来相当容易。

Iwata 博士：从日本的角度来看。我们有政府运营的全民保险体系。每个人都享有保险保障，保险费用由政府支付。目前我们还没有任何可报销的 BBM 检测，但预计在不久的将来，可能是六个月内，也可能是一年左右，就会实现报销。

在这种情况下，我几乎可以肯定政府会将这项检测限制在 ATT 实施范围内，而非用于诊断目的，因为政府不想仅仅为了诊断而支付额外的费用。他们只想为支付方或受益方节省资金。这项测试肯定仅限于 ATT 的实施。

Shi 博士：是。我想没有哪个国家的患者比日本的患者更幸运了。他们的保障措施非常到位。在中国，BBM 部分费用可以报销，但 PET 扫描和 MRI 治疗均不在报销范围内。从这个意义上讲，如果想要得到诊断，BBM 是首选方法。

即使出现中间或不确定结果，由于成本原因，我们可以等待六个月再进行一次 BBM 检测。这比 PET 扫描要方便，也更容易获得。

Malavika Tampi：好的。谢谢大家。关于这个问题，我们已经听取了各位的意见。还有一分钟。随着 BBM 的整合，是否可能出现可及性或标准护理方面的不平等现象？我们将花一分钟讨论这个问题，然后进入总结和问答环节。

Turner 博士：显然，在每个医疗领域都存在不平等，包括这个领域。似乎也存在一些文化偏见，认为随着年龄增长认知能力下降只是正常的衰老现象。这可能在某些文化中更为突出，从而导致在何时因认知问题到诊所就诊方面存在一定的不公平现象。是在轻度认知障碍阶段、轻度痴呆症阶段还是中度痴呆症阶段就诊？什么时候才会真正出现临床症状？

此外，还存在可及性问题，因为医疗服务提供者不够，无法接诊所有需要就诊的痴呆症患者。解决这个问题的一种方法是充分利用医师助理和执业护士，特别是对他们进行痴呆症患者的评估和治疗方面的培训，或许还可以与专科医生合作，扩大服务范围，使更多认知障碍患者能够获得更好的服务。

当然，解决这个问题的另一种方法是对老年个体进行年度筛查，在筛查过程中及早发现认知缺陷。就像进行各种癌症筛查一样，我们也应该在某个时间点每年进行认知筛查，以便及早发现每个人的早期疾病。

Palmqvist 博士：我同意这个领域存在很多不公平现象，但我确实认为在阿尔茨海默病诊断路径中实施 BBM 的最终结果应该是减少不公平现象，因为与仅使用脑脊液和 PET 相比，它应该确实能让更多患者获得更准确的诊断。

Malavika Tampi：我看到 Atsushi 和 Jiong 也在点头表示赞同。所以我们在这一点上意见一致。

总结

Scott，我想请您总结几个关键点，然后由我继续发言。

我们了解多少？还需要解决什么？

Turner 博士：好的。显然我们已经学到了很多，现在我们有了一些血液生物标志物。在美国，我们有两种检测获得了 FDA 批准，因此有望很快得到广泛应用，但我们仍有很多问题需要解决。还有很多未知的事情。显然，这些检测是对病史、检查、脑脊液研究、成像模式（包括 MRI 和 PET）的补充。

我们现在已经证明 p-tau217 是预测淀粉样蛋白 PET 阳性的最佳指标，甚至有少数患者仅凭血液检测就接受了抗淀粉样蛋白抗体的治疗，这支持了淀粉样蛋白病理的诊断。

我们需要更多证据。我们需要弄清楚这些检测在更多样化的人群中的结果是什么，以及当存在合并症（例如肾功能下降）时，这些检测结果会发生什么变化。

我们已经了解到，比值法可能是获得更准确结果的一种方法，尤其适用于患有合并症的人，而不是单独使用任何单一分析物。我们需要弄清楚如何将血液生物标志物融入到临床流程中，无论是在初级保健还是专科领域。当然，我们需要所有第三方支付方与我们合作，一旦拥有经过验证的检测方法，就应该提供报销。

如前所述，这些血液生物标志物肯定比腰椎穿刺或 PET 成像便宜得多，可以用来进行诊断和确定病理。我们还了解到，在做出临床决策时，采用双阈值可能优于单阈值。此外，我们有时会发现大约 20% 的个体属于这种中间类别，我们会想：“那对于这些中间类别的患者，我们现在该怎么办？”

显然，还有很多东西需要学习。血浆和脑脊液中可能还存在其他待测分析物，其效果甚至可能优于 p-tau217。只是我们尚未发现它们。此外，还有其他分析物更适合对疾病进行分期而不是诊断，例如之前提到的 MTBR-tau。

仍有很多需要研究，但我们已取得了长足进步。现在，有了这些血液生物标志物，所有临床医生（包括初级保健医生）都可以使用这些标志物，它们有助于筛查、决策和诊断。我们在研究中长期使用它们来减少阴性的淀粉样蛋白 PET 扫描数量，因为如果血液生物标志物结果为阴性，我们就会止步于此，不再进行淀粉样蛋白 PET 扫描。

如今在临床实践中也是如此。我们认为，如果血液生物标志物检测结果为阴性，那么不太可能是阿尔茨海默病病理引起的，可以转向其他方向。确实已经取得了长足的进展，但仍有许多未知有待探索。

生物标志物在阿尔茨海默病诊疗中的实用整合路径

在进入问答环节之前，还有几点需要总结。我们只有大约五分钟的问答时间，但我们希望您能参与到区域专题的讨论中来。8 月和 9 月将分别举办面向美国、欧洲和中国的研讨会，分别由今天的一位专家组成员主持。

我们也希望举办一场以日本为主题的研讨会，所以如果您在日本，请持续关注。

问答

我们收到了一些观众提问，我想请专家组成员回答。第一个问题。大多数神经科医生是否了解这些较新的检测方法？商业保险、Medicare 和 Medicaid 是否已经开始为这些检测付费？我知道第二个问题 Scott 已经讨论过了。第一部分问题，大多数神经科医生是否了解这些较新的检测方法？

Turner 博士：大多数神经科医生可能都知道这些测试，大多数精神科医生、老年科医生，甚至可能大多数内科医生和初级保健医生也正在逐渐了解这些检测，如果他们还不知道的话。正如我之前提到的，如果某人超过 65 岁，Medicare 将予以报销。如果患者拥有 Medicare Advantage，或未满 65 岁且有其他保险，目前报销情况则不确定。所以需要进行预授权，但希望随着时间的推移，报销范围会有所改善。趋势正朝着正确的方向发展。

Palmqvist 博士：是。我也同意大多数人都知道这一点。目前的问题是，很少有人有实际使用经验，并且知道如何正确解读结果，但他们确实了解这些检测。

Malavika Tampi：还有一个问题。如果发现患者有淀粉样蛋白斑块，并且对淀粉样蛋白靶向疗法感兴趣，但由于胸部植入了迷走神经刺激器（VNS）而无法进行 MRI 检查。这是否意味着无法进行治疗？

Turner 博士：是的，我认为必须要能够进行 MRI 检查，以评估基于微出血（在 MRI 上可检测到，提示存在淀粉样血管病）的 ARIA 风险。还需要进行 MRI 检查，以寻找 ARIA-E（水肿）和 ARIA-H（出血）。这是使用这些抗淀粉样蛋白抗体已知的风险。如果患者无法进行 MRI 检查，则不符合接受抗体治疗的条件。

Malavika Tampi：我看到大家都在点头表示赞同。好的，我们可能还有时间再快速回答一个问题。对患有轻度 CKD 或慢性肾病的患者，或者正在服用 ACE 抑制剂的患者进行 BBM 检测是否有问题？

Palmqvist 博士：Sebastian？

Palmqvist 博士：是。不，我可以回答这个问题。是。我不认为这是个问题。正如我之前提到的，对于 EGFR 较低的患者，我们要考虑到可能会出现一些升高。我们可以从其他血液检测中获得很多信息，例如同型半胱氨酸检测。如果患有慢性肾病，指标往往会略有升高，但不会出现真正的异常水平。这是使用 p-tau217 的预期结果。

是的，可以预期会出现一些小幅增长，也许会被推入中间区域，但不会预期出现痴呆症阶段所看到的 500% 至 600% 的增长。

Malavika Tampi：今天的会议确实需要结束了。感谢专家组出席会议并提供专业意见。非常感谢。感谢今天所有学习者的参与，非常感谢大家的加入，祝大家度过愉快的一天。本次会议到此结束。各位再见。

Shi 博士：再见。谢谢大家。

[文字记录结束]