XXXX DOI:

外泌体在阿尔茨海默病早期诊断中的应用进展

李益灿[1],马 瑶[1],石林可[1],王 星[2],陈晓辉[2],杨纪春[2],王 丽[1]
(1.河南大学第一附属医院检验科,开封 475000;2.重庆大学医学院智慧检验与分子医学中心,重庆 400044)

【摘 要】阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)作为一种退行性中枢神经系统病变,目前尚无有效治疗手段,其早发现、早诊断、早干预对延缓病程十分重要。外泌体是细胞分泌的一类广泛存在于体液中、携带多种生物信息分子的微小囊泡,已成为新兴的液体活检标志物。脑源性外泌体跨过血脑屏障进入外周血,富含与AD发生发展密切相关的特征性蛋白质、核酸等生物分子,对其进行有效的识别检测为AD提供了一种非入侵的早期诊断方法。本文围绕外泌体在AD发生发展的分子机制及检测诊断新技术进展进行综述,探讨体液外泌体在AD早期诊断中的应用价值与前景。

【关键词】外泌体;细胞外囊泡;阿尔茨海默病;生物标志物
【中图分类号】R749.16 【文献标志码】A 【收稿日期】2025-06-26

Research advances in application of exosomes for early diagnosis of Alzheimer's disease

Li Yican[1], Ma Yao[1], Shi Linke[1], Wang Xing[2], Chen Xiaohui[2], Yang Jichun[2], Wang Li[1]
(1.Department of Clinical Laboratory, The First Affiliated Hospital of Henan University;
2.Center of Smart Laboratory and Molecular Medicine, School of Medicine, Chongqing University)

【Abstract】Alzheimer's disease(AD) is a degenerative disorder of the central nervous system that lacks effective treatments. Early detection, diagnosis, and intervention are therefore critical for delaying disease progression. Exosomes are small vesicles secreted by cells that are widely present in bodily fluids and carry various biomolecular markers, making them emerging liquid biopsy markers. Brain-derived exosomes enter the peripheral circulation by passing through the blood-brain barrier. They carry a large quantity of biomolecules, such as characteristic proteins and nucleic acids, which are closely associated with the development and progression of AD. The effective identification and detection of such molecules provide a non-invasive method for early AD diagnosis. This review focuses on the role of exosomes in the molecular mechanisms of development and progression of AD as well as technological advances in the detection and diagnosis of the disease, exploring the application value and prospects of body fluid exosomes in the early diagnosis of AD.

【Key words】exosome; extracellular vesicle; Alzheimer's disease; biomarker

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,AD)作为一种进行性不可逆的中枢神经系统病变,是老年痴呆的最常见类型。随着人口老龄化加剧,AD患病率与死亡率呈逐年上升趋势。最新调查报告显示,2021年全球AD及其他痴呆患者约5 700万例,其中中国患者约1 690万例,占全球29.8%,给社会带来沉重负担[1]。AD起病隐匿,病因尚不明确,其体内病理改变常先于临床症状显现前15~20年。目前AD尚无特效治疗药物,临床前期的早发现、早诊断、早干预是目前公认的延缓AD进程的有效手段[2]。根据2024年版NIA-AA阿尔茨海默病诊断与分期标准,AD的临床诊断依赖PET标志物和体液生物标志物,临床症状、神经心理学测试等方法[3],这些检查方法均具有一定的滞后性。其中脑脊液生物标志物是最早出现变化的指标,能更为有效诊断临床前AD[4],但是脑脊液取样具有侵入性,难以用于AD的早期筛查。近年来,有研究发现部分AD生物标志物水平在血液中与脑脊液中高度一致[5],因此,血液生物标志物检测有望成为AD早期筛查诊断的有效手段。

近年来,外泌体(exosomes)作为新型生物标志物载体在AD早期诊断领域展现出巨大潜力。外泌体是由细胞分泌的双层脂质纳米囊泡,广泛存在于各种体液中,如血液、尿液、

作者介绍:李益灿,Email:liyican@hene.edu.cn,
研究方向:阿尔茨海默病的诊断和治疗。
通信作者:王 丽,Email:wangli851217@163.com。
基金项目:国家重点研发计划资助项目(编号:2023YFC2413004)。

唾液等。大脑细胞分泌的外泌体可穿透血脑屏障进入外周血循环，为无创获取中枢神经系统病理信息提供“液体活检”窗口[6]。已有大量研究证明脑源性外泌体携载丰富的内容物分子，可有效反映颅内疾病的病理变化[7]。本综述系统阐述外泌体在AD早期诊断中的最新研究进展，重点聚焦其分子标志物价值、检测研究进展、应用前景及现存挑战，旨在为AD筛查开发新型诊断策略提供理论依据。

1 外泌体在AD发生发展的作用

外泌体是直径约40~160 nm的双层脂质球形纳米囊泡，由细胞膜内吞而成的早期内涵体与各类细胞器内涵体相融合，形成多囊泡体（multivesicular body，MVB）后释放到细胞外[8]。外泌体具有典型的磷脂双层膜结构，内载生物分子丰富，包含脂质、蛋白质、核酸和代谢产物等多种成分（图1）。外泌体通过膜表面配体，如整合素、黏附分子等，与靶细胞受体结合，或通过膜融合/内吞方式递送内容物，进行细胞信息传递[9]。受磷脂分子层的保护，外泌体成分具有细胞类型及状态特异性，能有效反映母体细胞的生理或病理状态，奠定了其作为疾病生物标志物的基础。有研究利用外泌体表面特异蛋白进行免疫磁珠分离成功提取脑源性外泌体，再对其内容物进行检测分析，发现其能呈现神经元和神经胶质细胞的活动状态，反映大脑内的病理生理改变[10]。AD的发生发展过程十分复杂，其病理表现主要包括由β-淀粉样蛋白（amyloid-beta peptide，Aβ）组成的纤维斑块沉积、过度磷酸化的Tau蛋白，神经元纤维缠结及丢失，同时还伴随胶质细胞增生、神经炎症损伤、血管淀粉样变性、神经递质紊乱等现象[11]。大量研究表明，外泌体作为细胞间通讯的重要媒介，在AD的发生发展中扮演着复杂且双重的角色。

一方面，外泌体能作为毒性蛋白及炎症因子等物质的载体，在AD进程中发挥着病程促进作用。Aβ蛋白的寡聚体（AβO）和磷酸化Tau蛋白（p-Tau）是目前公认的毒性蛋白。在AD中，代谢异常的Aβ增多聚合形成的AβO，是造成神经元毒性损伤的关键物质[12]。Tau蛋白异常磷酸化会形成纤维缠结，破坏神经元内部结构[13]。Sardar Sinha M等[14]研究发现，AD患者中神经元或小胶质细胞分泌的外泌体能作为AβO的载体，通过细胞间传递导致神经元轴突损伤，引发AD病理级联反应，并通过抑制外泌体的生成缓解AD神经毒性。Wang YP等[15]研究表明神经元外泌体可以介导Tau蛋白的跨突触传播，加剧神经纤维缠结的形成。另有研究发现抑制小胶质细胞外泌体合成能显著降低Tau蛋白在体外和体内的累积[16]。外泌体还可通过递送促炎因子（如IL-1β、TNF-α）激活小胶质细胞和星形胶质细胞，放大AD的炎症反应。此外，外泌体携带的特定miRNA（如miR-146a-5p）可通过调节NF-κB等通路，促进氧化应激和神经元死亡[17]。例如，小胶质细胞外泌体中的miR-146a-5p能靶向HIF1α调节线粒体活性氧生成，进而影响NLRP3炎性小体活化和炎症因子分泌[18]。

另一方面，部分研究揭示了神经胶质细胞来源的外泌体在AD中具有保护性功能，通过清除毒性物质和激活神经保护通路发挥作用。小胶质细胞来源的外泌体参与Aβ的清除，可将Aβ转运至溶酶体进行降解。该过程依赖于外泌体膜上表达的跨膜受体TREM2，其特异性结合Aβ不仅促进清除，还能调节周围炎症环境，增强小胶质细胞的吞噬功能[19]。有研究利用超声刺激星形胶质细胞促进其分泌外泌体，在体内外实验中均能有效减轻Aβ的神经毒性，并减少神经元上的淀粉样蛋白斑块累积[20]。另有研究发现人脑脊液来源的外泌体表面蛋白PrPC可隔离中和Aβ来源的可扩散性配体[21]。此外，外泌体携带的特定miRNA能够调控神经保护相关通路。例如，小胶质细胞外泌体携载miR-124-3p可靶

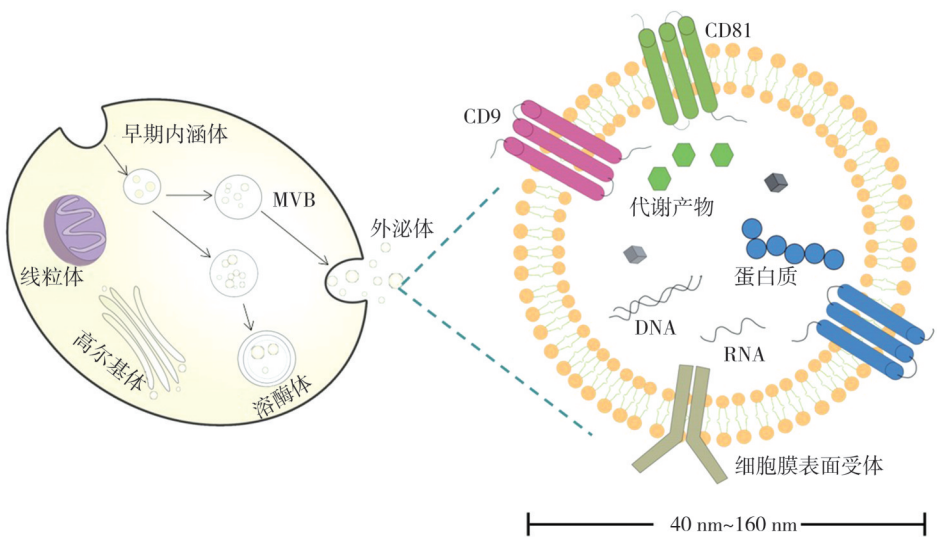


图1 外泌体的生成与组成示意图

向Rela/ApoE信号通路，抑制Aβ沉积，发挥神经保护作用[22]。循环外泌体中的miR-342-5p则可通过下调BACE1的表达，减少Aβ的生成，从而改善AD病理[23]。

因此，在AD的发生进展过程中，外泌体是促进AβO和p-Tau等关键毒性蛋白在神经元间传播、加剧神经炎症与氧化应激的重要媒介，能驱动AD病理扩散。同时，其携带的生物活性分子（如保护性miRNA），又能通过促进Aβ清除、减轻其神经毒性、抑制斑块沉积以及激活神经保护通路等多种机制，发挥对抗AD病理进程的保护作用（图2）。这种双重性功能主要取决于分泌外泌体的母体细胞，神经元细胞外泌体常表现出促进病理作用，而胶质细胞来源外泌体在早期常参与清除修复过程，晚期超负荷后多起到促进AD病灶扩散作用。因此，不同脑源性外泌体可作为不同阶段的AD检测诊断的生物标志物。

2 外泌体中的AD生物标志物

外泌体在AD诊断中展现出传统标志物无法比拟的多重优势，使其成为理想的“液体活检”标志物。外泌体的分子组成直接反映了其来源母细胞的病理生理状态，而外泌体的膜结构对内容物的保护作用，使得其内载生物分子具有更高的稳定性，这一特性是其作为诊断载体的核心价值。脑源性外泌体从神经元或神经胶质细胞分泌后通过血脑屏障，经外周血中分离提取后可进一步精准分析，用于AD的诊断。现有循证医学证据表明外泌体衍生的生物标志物对AD和MCI具有潜在诊断价值[24]。因此，外泌体在AD的早期预警诊断及无创检测领域展现出巨大潜力。

2.1 蛋白类标志物

Aβ和p-Tau蛋白被认为是AD的核心标志物，检测其在脑脊液中的水平能有效诊断AD。最新研究证明血液中神经元性外泌体中的Aβ和p-Tau可有效作为AD的生物标志物，应用于AD的诊断、筛查、预后预测和疾病监测[25-26]。Jia LF等[27]通过临床病例对照研究证明了血液外泌体中Aβ42、总Tau（t-Tau）和p-Tau含量与脑脊液中的水平高度一致，通过检测外泌体中的Aβ和p-Tau水平能有效区分AD患者与健康人群。AD中另一类重要蛋白生物标志物是突触相关蛋白，如突触结合蛋白、生长相关蛋白43、神经颗粒蛋白（neurogranin，Ng）、SNAP25蛋白等。突触蛋白的减少揭示AD早期Aβ与p-Tau介导的神经元突触损伤，并反映AD的严重程度[28]。Jia LF等[29]的另一项临床纵向研究证明神经元来源的外泌体GAP43、Ng、SNAP25和突触结合蛋白1有望作为AD的血液生物标志物，且这些指标在AD无症状期即出现变化，通过联合检测可早于认知障碍5~7年诊断临床前AD。Liu WL等[30]的Meta分析研究证明了脑脊液和血浆外泌体中Ng水平降低与认知能力下降高度相关，可作为AD的认知生物标志物。此外，一些补体蛋白和免疫相关蛋白主要参与免疫调节、补体级联反应和凝血通路，与晚发型AD及AD的淀粉样血管变性相关。Cai HM等[31]的研究通过对AD患者与健康人的血浆外泌体进行蛋白表达组学分析发现，A0A0G2JRQ6、C1QC、CO9、GP1BB、RSU1和ADA10这6种蛋白的表达改变，能有效区分AD患者与健康人群，且这些蛋白的组合分析与AD认知程度线性相关。

2.2 核酸类标志物

外泌体中除蛋白外还携载丰富的核酸分子，包括微小

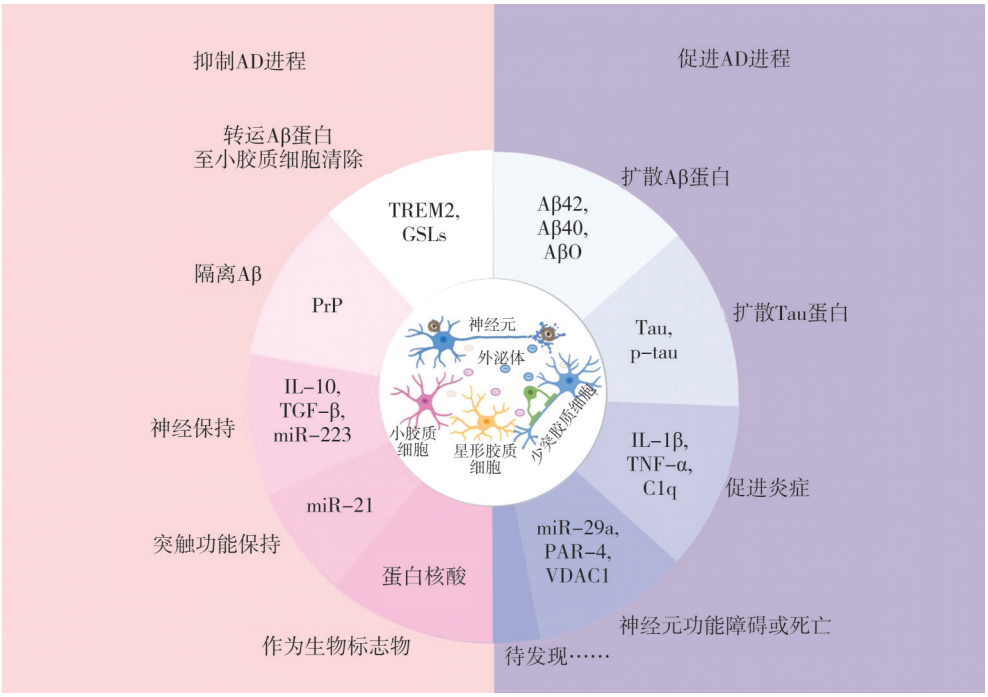


图2 外泌体在AD中的双重作用及作用分子

RNA（microRNA，miRNA）、长链非编码RNA（long non-coding RNA，lncRNA）和环状RNA（circular RNA，circRNA）等。现有研究已经发现多种miRNA的失调能引起AD的病理改变，具有作为AD理想生物标志物的潜在价值。Visconte C等[32]对AD患者和健康人群的血浆外泌体进行miRNA组学分析发现AD早期时即出现多种miRNA水平异常。Sbriscia M等[33]的研究发现miR-23a-3p、miR-223a-3p和miR-132-3p在AD患者血浆外泌体中显著下调，进一步扩展临床队列研究证实了在AD中miR-132-3p表达下降，证明其存在一定的诊断价值。Yang TT等[34]的研究发现AD患者血清外泌体中miR-135a和miR-384均上调，miR-193b下调，能作为AD的潜在生物标志物。BACE1-AS、51A、NEAT1、lincRNA-Cox2等lncRNA被证实参与AD中Aβ代谢、Tau磷酸化、神经炎症等病理过程。但关于AD患者外泌体中lncRNA作为诊断标志物的研究较少，且存在争议。Wang DW等[35]研究证明血浆外泌体BACE1-AS水平的检测结合右内嗅皮层的体积和厚度可以用作AD的生物标志物，但Fotuhi SN等[36]研究中AD患者与健康人群的血浆外泌体中BACE1-AS不存在显著差异。Su LN等[37]通过高通量转录组测序检测AD和健康小鼠中外泌体miRNAs和mRNAs的表达谱，通过生物信息学分析确定circRNAs-miRNAs-mRNAs和lncRNAs-miRNAs-mRNAs ceRNA调控网络，证明AD外泌体lncRNAs、mRNAs、circRNAs和miRNAs参与AD的进展，可能是AD的生物标志物和治疗靶点。

2.3 新型标志物与组合策略

近年来，随着AD的血液检测诊断取得突破后，检测病理蛋白构象变异体（主要是Aβ42和Aβ40）的浓度比值（Aβ42/Aβ40），成为AD诊断的重要工具。研究表明，Aβ42/Aβ40比值在区分AD患者（包括临床前AD）与认知正常人群，以及与其他类型痴呆的鉴别诊断方面，其准确性远高于单独检测Aβ42或Aβ40[38]。同时，有研究报道，血浆外泌体中Aβ构象异构体（Aβ42/Aβ40比值）与脑淀粉样蛋白沉积（PET检测）高度一致（r=0.89）[39]。另外，外泌体p-Tau的磷酸化位点特异性（Thr181、Ser396）可区分AD与其他Tau蛋白病，如额颞叶变性[40]。外泌体标志物组合检测利用特定表面蛋白分离富集神经来源外泌体，可高度特异地获取源自大脑细胞的“分子快照”。组合分析多种标志物能够构建反映疾病复杂病理生理网络的“分子指纹”，不仅显著提升了诊断的敏感性和特异性，而且有着在临床症状出现前识别早期病理改变的显著优势，还为疾病分型、监测进展和评估治疗反应提供了传统脑脊液检测难以企及的动态窗口。该技术有潜力通过血液检测替代需腰椎穿刺获取脑脊液的传统检测，极大提升患者依从性，便于重复采样以实现长期监测，推动AD的早期干预和精准诊疗。因此，多标志物整合分析成为了AD诊断发展的未来趋势。研究发现将Aβ42、t-Tau、p-Tau181、神经丝轻链（NFL）和神经影像学生物标志物联合检测，更有助于AD的早期诊断和进展监测[41]。

3 外泌体检测在AD早期诊断中的研究进展

外泌体中携带多种生物信息分子，在AD无症状阶段即可通过血液检测发现异常。同时对外泌体中多种蛋白联合分析或蛋白和核酸联合分析能更准确了解疾病的信息，有效应用于AD的早期诊断和病程监测，有望用于AD的治疗评估。血液中脑源性外泌体检测能避免脑脊液穿刺的侵入性风险，但血液样本中存在大量干扰物质，如其他细胞来源的外泌体、细胞碎片、蛋白复合物等，这些物质的血液丰度远高于外泌体。难以从血液中直接检测到特定外泌体的内容物，容易产生假阳性或者信号掩盖，通常需要对外泌体进行预分离处理才能提升检测的准确性和可重复性。此外，血液中AD相关外泌体的丰度极低，还需运用新型检测技术才能实现外泌体的超灵敏检测。

3.1 传统筛选分离检测技术

传统的外泌体检测分析方法为超高速离心富集后，利用酶联免疫吸附及PCR等分别对外泌体的蛋白质和核酸进行定量检测。这些长期面临灵敏度低、样本需求量大、操作复杂等瓶颈，且难以将血液中脑源性外泌体与其他细胞来源外泌体进行区分检测，难以满足AD早期诊断需求。因此，对脑源性外泌体进行分离筛选后检测，可进一步提高AD诊断的准确性。免疫吸附沉淀是常用的脑源性外泌体分离技术，其原理是利用抗体特异性结合外泌体膜上表面标志，有效区分脑源性外泌体，但其存在成本高、操作繁琐等问题。Liu CG等[42]利用免疫识别膜蛋白ABCA1捕获特异性外泌体，对其内容物miR-193b水平检测能有效辅助临床AD患者的检测与诊断。Hu S等[43]利用DNA偶联抗体技术，开发了一种免疫磁性外泌体聚合酶链式反应（iMEP）平台，用于血浆外泌体中Aβ蛋白和p-Tau蛋白的快速检测，其检测限低至10 fg/mL，显著优于传统ELISA技术。传统的脑源性外泌体分离筛选检测技术是AD精准诊断的重要基础，但是存在操作复杂、耗时长、灵敏度低、外泌体完整性破坏等固有局限。这严重限制了外泌体在临床诊断、实时监测和即时检测等领域的应用转化。因此，高效、准确的新型检测技术有着更广泛的应用前景。

3.2 新型传感检测技术

近年来，新型生物传感技术为脑源性外泌体的分离检测提供了新的思路。Zhou J等[44]基于适配体传感器开发设计了一种基于熵驱动链置换反应（ESDR）原理检测系统能同时检测外泌体样品中AβO42和miR-193b的变化，有效区分早期AD与健康人群。Li JH等[45]将石墨烯电解质门控晶体管生物传感器用于血清神经元衍生外泌体中Aβ42的无损检测，有效区分AD患者和健康人群，还能区分AD和血管性痴呆患者。Song S等[46]开发了一种基于可编程弯曲等离子体

纳米结构的生物传感器，用于血清外泌体的分离检测，能同时整合多种外泌体内生物标志物的表达水平，能有效区分AD、轻度认知障碍和健康人群。另一项研究提出一种基于DNA组装的高级等离子结构（DAPA）的等离子生物传感器，能准确检测人血清中外泌体的多种miRNA，通过miRNA组合分析有效区分AD患者与健康人群[47]。Lin SP等[48]通过硅烷偶联NFL抗体构建了一种纳米刷结构电化学传感器，能在2 min内捕获NFL特异性神经元衍生的外泌体，快速区分健康人群和不同阶段的AD患者。近年来，集成化微流控芯片、表面等离子体共振（SPR）和纳米孔测序技术等为脑源性外泌体的检测开辟了新途径。微流控芯片整合免疫亲和捕获和纳米结构增强的检测区，可在30 min内完成“样本进-结果出”的全流程[49]。SPR通过监测外泌体结合引起的折射率变化实时分析分子互作，避免了传统方法因抗体交叉反应引起假阳性问题[50]。这些新兴分离检测技术具备高灵敏度、高特异性、快速便捷等优势，但存在技术复杂，缺乏标准化、稳定性较差的问题，限制了其的广泛应用。AD检测的检测进展将在标准化分离技术的基础上进一步实现异质性外泌体的分析检测和动态分析，进一步开发协同诊疗一体化策略，从而推动AD诊断从“侵入式滞后检测”迈向“超早期无创精准干预”，重塑AD类神经退行性疾病的检测诊断新体系。

3.3 影像辅助诊断创新应用

外泌体具有良好的生物相容性，高负载率，且易于靶向修饰，其在原位成像领域具有重大的创新应用潜力。Banik M等[51]利用脑源性外泌体作为载体，递送ATP响应的适配体传感器，实现健康小鼠及AD小鼠脑组织中ATP的高空间分辨率成像，可精准判断其代谢位置及相对丰度。研究应用超声刺激不仅能促进星形胶质细胞外泌体释放增加5倍，还可通过暂时开放血脑屏障，提高治疗性外泌体在脑内的递送效率[20]。这种非侵入性物理调控手段有望成为AD早期干预的辅助工具。通过近红外荧光标记或放射性核素标记（如89Zr），可实时观察外泌体穿越血脑屏障并在脑内分布的过程[52]，为AD的影像学识别判断提供有效辅助工具。

4 外泌体与AD诊断发展新方向

在基于外泌体的AD检测诊断中，以往研究主要采用分子标记或识别的方法对其进行筛选分离检测。然而基于单分子的外泌体分析和AD外泌体本身双重作用的影响，关联外泌体的多因素联合分析，为AD检测诊断中的应用推广提供新思路。近年来，随着代谢组学技术和人工智能技术的应用发展，整合液体活检能全面分析外泌体内容物信息，提升疾病诊断的准确性和可靠性。功能化外泌体的特殊标记和载药性能，为其应用于AD诊疗一体化领域提供了新思路。

外泌体多组学整合液体活检作为检验医学发展的新趋势，通过联合蛋白质组、miRNA组、代谢组和脂质组数据，构建AD分子网络图谱，发现新的病理机制和诊断靶点。有研究发现外泌体鞘脂代谢物与Aβ沉积存在强相关性，为AD亚型分类提供了新依据[53]。跨液体组分关联分析则提供更全面视角，同步检测血浆外泌体、脑脊液游离DNA和尿液代谢物，建立多生物流体整合诊断模型，有望突破单一标志物的局限性。Na H等[54]开发了一款阿尔茨海默病早筛试剂盒，联合Aβ40、半乳糖凝集素-3结合蛋白、血管紧张素转换酶和骨膜蛋白能有效区分认知正常、主观认知能力下降、轻度认知障碍和AD。在此基础上，深度学习算法正变革外泌体组学数据分析。例如，有研究将卷积神经网络用于纳米孔阵列结合拉曼光谱检测尿液外泌体，将其应用于膀胱癌早期诊断的准确率达97.37%[55]。这类无标记、无需复杂前处理的方法有望发展成床旁快检技术。多模态数据融合模型则推动精准诊断。整合外泌体组学数据、MRI影像、认知量表和多基因风险评分，可构建AD个体化风险预测图谱。此类模型的预测准确性可达90%，能有效应用于AD的早期诊断，大幅提前干预时间窗[56]。

此外，工程化外泌体的研究和应用为AD的诊疗一体化提供新策略。通过基因编辑技术过表达脑靶向肽段（如RVG肽），可使外泌体有效靶向神经元细胞，现已广泛应用于神经退行性疾病的靶向递送研究领域[57]。外泌体仿生纳米颗粒能突破天然局限。合成纳米颗粒表面修饰外泌体膜蛋白，保留靶向性同时提高载药量和稳定性，为AD早期干预提供新工具。

5 结 语

外泌体作为神经退行性疾病研究的新范式，正在重塑AD早期诊断路径。其核心价值在于提供了一种微创、动态监测脑内病理变化的窗口，使在临床症状出现前识别高风险个体成为可能。当前研究已证实多种外泌体蛋白、核酸标志物具有优异诊断性能，如突触蛋白组合、补体蛋白panel和miRNA特征谱等。总之，相较于传统脑脊液检测和影像学方法，基于血液外泌体的生物标志物检测具有非侵入性、抗干扰能力强、早期诊断价值突出、支持多维信息整合以及便于动态监测等核心优势。然而，当前外泌体分离技术标准化、特异性个体化和规模化临床应用仍面临巨大挑战。未来单外泌体技术有望突破现有分辨率与通量限制，实现高通量、高灵敏度的单颗粒水平多参数检测（如表面蛋白、RNA载量、粒径分布等），彻底解析外泌体群体的高度异质性。与此同时，多组学整合策略将从简单的数据关联迈向动态网络化建模，通过人工智能驱动的算法融合基因组、转录组、蛋白组、代谢组乃至空间组学数据，构建外泌体生物发生、cargo装载及靶向作用的全局图谱。二者的协同进化推动外泌体在诊断领域实现单颗粒功能解码，为AD精准诊断及疗效评

估提供超高特异性液态活检新范式。

参 考 文 献

[1] 王 刚,齐金蕾,刘馨雅,等. 中国阿尔茨海默病报告2024[J]. 诊断学理论与实践,2024,23(3):219-256.
Wang G, Qi JL, Liu XY, et al. China Alzheimer report 2024[J]. J Diagn Concepts Pract, 2024, 23(3): 219-256.

[2] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. Curr Neuropharmacol, 2020, 18(11): 1106-1125.

[3] Jack Jr 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.

[4] Graff-Radford J, Yong KXX, Apostolova LG, et al. New insights into atypical Alzheimer's disease in the era of biomarkers[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(3): 222-234.

[5] 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.

[6] Picciolini S, Gualerzi A, Vanna R, et al. Detection and characterization of different brain-derived subpopulations of plasma exosomes by surface plasmon resonance imaging[J]. Anal Chem, 2018, 90(15): 8873-8880.

[7] Nigro A, Colombo F, Casella G, et al. Myeloid extracellular vesicles: messengers from the demented brain[J]. Front Immunol, 2016, 7: 17.

[8] Woodman PG, Futter CE. Multivesicular bodies: co-ordinated progression to maturity[J]. Curr Opin Cell Biol, 2008, 20(4): 408-414.

[9] Mulcahy LA, Pink RC, Carter DRF. Routes and mechanisms of extracellular vesicle uptake[J]. J Extracell Vesicles, 2014, 4: 3.

[10] Yousif G, Qadri S, Parray A, et al. Exosomes derived neuronal markers: immunoaffinity isolation and characterization[J]. Neuromolecular Med, 2022, 24(3): 339-351.

[11] DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 32.

[12] Reiss AB, Arain HA, Stecker MM, et al. Amyloid toxicity in Alzheimer's disease[J]. Rev Neurosci, 2018, 29(6): 613-627.

[13] Chong FP, Ng KY, Koh RY, et al. Tau proteins and tauopathies in Alzheimer's disease[J]. Cell Mol Neurobiol, 2018, 38(5): 965-980.

[14] Sardar Sinha M, Ansell-Schultz A, Civitelli L, et al. Alzheimer's disease pathology propagation by exosomes containing toxic amyloid-beta oligomers[J]. Acta Neuropathol, 2018, 136(1): 41-56.

[15] Wang YP, Balaji V, Kaniyappan S, et al. The release and trans-synaptic transmission of Tau *via* exosomes[J]. Mol Neurodegener, 2017, 12(1): 5.

[16] Asai H, Ikezu S, Tsunoda S, et al. Depletion of microglia and inhibition of exosome synthesis halt tau propagation[J]. Nat Neurosci, 2015, 18(11): 1584-1593.

[17] Gayen M, Bhomia M, Balakathiresan N, et al. Exosomal microRNAs released by activated astrocytes as potential neuroinflammatory biomarkers[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7). DOI:10.3390/ijms21072312.

[18] Zhang YD, Miao YY, Xiong XY, et al. Microglial exosomes alleviate intermittent hypoxia-induced cognitive deficits by suppressing NLRP3 inflammasome[J]. Biol Direct, 2023, 18(1): 29.

[19] Huang S, Liao XL, Wu JY, et al. The Microglial membrane receptor TREM2 mediates exosome secretion to promote phagocytosis of amyloid-β by microglia[J]. FEBS Lett, 2022, 596(8): 1059-1071.

[20] Deng ZT, Wang JQ, Xiao Y, et al. Ultrasound-mediated augmented exosome release from astrocytes alleviates amyloid-β-induced neurotoxicity[J]. Theranostics, 2021, 11(9): 4351-4362.

[21] An K, Klyubin I, Kim Y, et al. Exosomes neutralize synaptic-plasticity-disrupting activity of Aβ assemblies *in vivo*[J]. Mol Brain, 2013, 6: 47.

[22] Ge XT, Guo MT, Hu TP, et al. Increased microglial exosomal miR-124-3p alleviates neurodegeneration and improves cognitive outcome after rmTBI[J]. Mol Ther, 2020, 28(2): 503-522.

[23] Dong ZW, Gu HJ, Guo Q, et al. Circulating small extracellular vesicle-derived miR-342-5p ameliorates beta-amyloid formation *via* targeting beta-site APP cleaving enzyme 1 in Alzheimer's disease[J]. Cells, 2022, 11(23): 3830.

[24] Xing WM, Gao WY, Lv XL, et al. The diagnostic value of exosome-derived biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci, 2021, 13: 637218.

[25] Zhang X, Liu HY, Huang YY, et al. A meta-analysis of neurogenic exosomes in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Heliyon, 2023, 9(10): e20604.

[26] Kim KY, Shin KY, Chang KA. Brain-derived exosomal proteins as effective biomarkers for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Biomolecules, 2021, 11(7): 980.

[27] Jia LF, Qiu QQ, Zhang H, et al. Concordance between the assessment of Aβ42, T-tau, and P-T181-tau in peripheral blood neuronal-derived exosomes and cerebrospinal fluid[J]. Alzheimers Dement, 2019, 15(8): 1071-1080.

[28] Ribeiro FC, Cozachenco D, Heimfarth L, et al. Synaptic proteasome is inhibited in Alzheimer's disease models and associates with memory impairment in mice[J]. Commun Biol, 2023, 6(1): 1127.

[29] Jia LF, Zhu M, Kong CJ, et al. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage[J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(1): 49-60.

[30] Liu WL, Lin HW, He XJ, et al. Neurogranin as a cognitive biomarker in cerebrospinal fluid and blood exosomes for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1): 125.

[31] Cai HM, Pang YN, Wang Q, et al. Proteomic profiling of circulating plasma exosomes reveals novel biomarkers of Alzheimer's disease [J]. Alzheimers Res Ther, 2022, 14(1): 181.

[32] Visconte C, Fenoglio C, Serpente M, et al. Altered extracellular

vesicle miRNA profile in prodromal Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2023,24(19):4749.

[33] Sbriscia M,Spadoni T,Ambrogini P,et al. miR-132-3p is down-regulated in plasma and CD171$^+$ extracellular vesicles isolated from patients with mild Alzheimer's disease[J]. Mech Ageing Dev,2025,225:112063.

[34] Yang TT,Liu CG,Gao SC,et al. The serum exosome derived microRNA-135a,-193b,and-384 were potential Alzheimer's disease biomarkers[J]. Biomed Environ Sci,2018,31(2):87-96.

[35] Wang DW,Wang P,Bian XL,et al. Elevated plasma levels of exosomal BACE1-AS combined with the volume and thickness of the right entorhinal cortex may serve as a biomarker for the detection of Alzheimer's disease[J]. Mol Med Rep,2020,22(1):227-238.

[36] Fotuhi SN, Khalaj-Kondori M, Ali Hoseinpour Feizi M, et al. Long non-coding RNA BACE1-AS may serve as an Alzheimer's disease blood-based biomarker[J]. J Mol Neurosci,2019,69(3):351-359.

[37] Su LN,Li RQ,Zhang ZQ,et al. Identification of altered exosomal microRNAs and mRNAs in Alzheimer's disease[J]. Ageing Res Rev,2022,73:101497.

[38] Janelidze S,Barthélemy NR,Salvadó G,et al. Plasma phosphorylated tau 217 and Aβ42/40 to predict early brain aβ accumulation in people without cognitive impairment[J]. JAMA Neurol,2024,81(9):947-957.

[39] Winslow JW,Martone RL,Badal YW,et al. Clinical performance of the beta-amyloid 1-42/1-40 ratio determined from automated Lumipulse G1200 cerebrospinal fluid Abeta1-42 and Abeta1-40 assays,assessed by concordance with PET imaging status[J]. Alzheimers Dement,2021,17(S5):e057725.

[40] Wojdała AL,Bellomo G,Gaetani L,et al. Immunoassay detection of multiphosphorylated tau proteoforms as cerebrospinal fluid and plasma Alzheimer's disease biomarkers[J]. Nat Commun,2025,16(1):214.

[41] Park JE,Gunasekaran TI,Cho YH,et al. Diagnostic blood biomarkers in Alzheimer's disease[J]. Biomedicines,2022,10(1):169.

[42] Liu CG,Zhao Y,Lu Y,et al. ABCA1-labeled exosomes in serum contain higher microRNA-193b levels in Alzheimer's disease[J]. Biomed Res Int,2021,2021:5450397.

[43] Hu S,Zhang LD,Su Y,et al. Sensitive detection of multiple blood biomarkers *via* immunomagnetic exosomal PCR for the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Sci Adv,2024,10(13):eabm3088.

[44] Zhou J,Sun YW,Zhang J,et al. Dumbbell aptamer sensor based on dual biomarkers for early detection of Alzheimer's disease[J]. ACS Appl Mater Interfaces,2023,15(13):16394-16407.

[45] Li JH,Ni W,Jin D,et al. Nanosensor-driven detection of neuron-derived exosomal Aβ42 with graphene electrolyte-gated transistor for Alzheimer's disease diagnosis[J]. Anal Chem,2023,95(13):5719-5728.

[46] Song S,Lee JU,Jeon MJ,et al. Precise profiling of exosomal biomarkers *via* programmable curved plasmonic nanoarchitecture-based biosensor for clinical diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Biosens Bioelectron,2023,230:115269.

[47] Song S,Lee JU,Jeon MJ,et al. Detection of multiplex exosomal miRNAs for clinically accurate diagnosis of Alzheimer's disease using label-free plasmonic biosensor based on DNA-Assembled advanced plasmonic architecture[J]. Biosens Bioelectron,2022,199:113864.

[48] Lin SP,Lee WJ,Sun MC,et al. Nano-brush structure for rapid label-free differentiation of Alzheimer's disease stages and direct capture of neuron-derived exosomes from human blood plasma[J]. ACS Appl Mater Interfaces,2023,15(48):56478-56489.

[49] Mun B,Kim R,Jeong H,et al. An immuno-magnetophoresis-based microfluidic chip to isolate and detect HER2-Positive cancer-derived exosomes *via* multiple separation[J]. Biosens Bioelectron,2023,239:115592.

[50] Wang YD,Mao ZH,Chen Q,et al. Rapid and sensitive detection of PD-L1 exosomes using Cu-TCPP 2D MOF as a SPR sensitizer[J]. Biosens Bioelectron,2022,201:113954.

[51] Banik M,Ledray AP,Wu YT,et al. Delivering DNA aptamers across the blood-brain barrier reveals heterogeneous decreased ATP in different brain regions of Alzheimer's disease mouse models[J]. ACS Cent Sci,2024,10(8):1585-1593.

[52] Choi H,Kim MY,Kim DH,et al. Quantitative biodistribution and pharmacokinetics study of GMP-grade exosomes labeled with (89)Zr radioisotope in mice and rats[J]. Pharmaceutics,2022,14(6):1118.

[53] Yuyama K,Igarashi Y. Linking glycosphingolipids to Alzheimer's amyloid-ß: extracellular vesicles and functional plant materials[J]. Glycoconj J,2022,39(5):613-618.

[54] Na H,Shin KY,Lee D,et al. The QPLEX™ plus assay kit for the early clinical diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Int J Mol Sci,2023,24(13):1119.

[55] Yin LL,Han XY,Guo FL,et al. An all-in-one nanohole array for size-exclusive trapping and high-throughput digital counting of single extracellular vesicles for non-invasive cancer screening[J]. Angew Chem Int Ed,2025,64(29):e202506744.

[56] Rossini PM, Miraglia F, Vecchio F. Early dementia diagnosis, MCI-to-dementia risk prediction, and the role of machine learning methods for feature extraction from integrated biomarkers, in particular for EEG signal analysis[J]. Alzheimers Dement,2022,18(12):2699-2706.

[57] Chen HL,Li N,Cai YH,et al. Exosomes in neurodegenerative diseases: Therapeutic potential and modification methods[J]. Neural Regen Res,2026,21(2):478-490.

(责任编辑:李青颖)