

阿尔茨海默病合并肌少症骨骼肌 β -淀粉样蛋白沉积的病理机制及实验诊断研究进展

梁云龙^a, 郭丽^a, 冯兰兰^b, 袁华^a, 张迎春^b, 王娟^a, 张彦海^a, 晁满香^b
(空军军医大学西京医院第九八六医院 a. 老年医学科; b. 神经内科, 西安 710054)

摘要 老年人群中阿尔茨海默病(AD)与肌少症存在高度共病现象, 骨骼肌 β -淀粉样蛋白(A β)沉积是连接中枢神经退行性变与外周肌肉萎缩的关键分子桥梁。骨骼肌 A β 来源于中枢渗漏后的外周沉积与自身局部合成的双重通路, 导致血浆 A β 信号来源混杂, 而明确 A β 组织来源对区分病理驱动因素、实现精准分型及个体化治疗具有重要意义。该文分析了 Simoa、IP-MS 等高灵敏度检测平台在 A β 溯源检验中的局限性, 此类技术虽能精准定量, 却无法有效区分 A β 的组织来源, 且结果易受肾功能、肌肉量等混杂因素干扰, 同时介绍了细胞外囊泡多组学、空间蛋白质组学及单分子测序等新兴溯源检测策略的应用前景, 以期未来该共病的临床精准干预提供检验依据。

关键词: 阿尔茨海默病; 肌少症; 骨骼肌 β -淀粉样蛋白; 生物标志物; 溯源

中图分类号: R741; R446 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2026)05-194-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2026.05.033

Pathological Mechanisms of Skeletal Muscle β -Amyloid Deposition in Alzheimer's Disease Comorbid with Sarcopenia and Advances in Laboratory Testing

LIANG Yunlong^a, GUO Li^a, FENG Lanlan^b, YUAN Hua^a, ZHANG Yinchun^b, WANG Juan^a, ZHANG Yanhai^a, CHAO Manxiang^b (a. Department of Geriatrics; b. Department of Neurology, Xijing 986 Hospital, Air Force Medical University, Xi'an 710054, China)

Abstract: Alzheimer's disease (AD) and sarcopenia exhibit a high comorbidity rate in the elderly population. Skeletal muscle β -amyloid (A β) deposition serves as a critical molecular bridge linking central neurodegeneration with peripheral muscle atrophy. Skeletal muscle A β originates from the dual pathways of peripheral deposition following leakage from the central nervous system, and local synthesis within muscle tissue, leading to ambiguous plasma A β signals. Clarifying the tissue origin of A β is of great significance for distinguishing pathological drivers, achieving precise subtyping, and guiding individualized treatment. This review analyzes the limitations of high-sensitivity detection platforms, such as Simoa and immunoprecipitation-mass spectrometry (IP-MS), in tracing the source of A β . Although these techniques enable precise quantification, they cannot effectively distinguish the tissue origin of A β and are susceptible to confounding factors, such as renal function and muscle mass. Furthermore, this review introduces the application prospects of emerging source-tracing strategies, including extracellular vesicle-based multi-omics, spatial proteomics, and single-molecule sequencing, aiming to provide a laboratory basis for future precision intervention in this comorbidity.

Keywords: Alzheimer's disease; sarcopenia; skeletal muscle β -amyloid; biomarkers; source tracing

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的神经退行性疾病, 全球现有患者超过5 800万, 预计至2050年将突破1.52亿^[1]。肌少症是以骨骼肌质量减少、肌力下降和躯体功能障碍为特征的老年综合征, 60岁以上人群中患病率约为18.6%~20.7%, 80岁以上可高达38.1%~52%^[2]。流行病学研究表明, AD与肌少症在老年人群中存在显著共病现象, AD患者肌少症发生率约为一般老年人群的2~3倍, 提示两者可能存在共同的病理学基础^[3-4]。

β -淀粉样蛋白(amyloid-beta, A β)是AD的核心致病分子, 传统观点认为其病理效应主要局限于中枢神经系统^[5-6]。然而, 近年研究提示, 骨骼肌等外

周组织同样具备表达与沉积A β 的能力^[7]。同时AD患者血脑屏障损伤可促进中枢来源A β 经循环系统向骨骼肌等外周组织迁移^[8]。骨骼肌A β 的自身局部合成与脑源性外溢的双重来源, 共同构成了脑-肌轴病理交互的分子基础, 也为AD合并肌少症的实验室检测提供了核心生物学依据^[9]。

A β 组织来源的特异性检测在AD共病肌少症的早期预警、精准分型与分层治疗中均具有重要价值。明确血浆A β 的组织来源, 有助于鉴别神经退行性变与外周肌肉病变的主次效应, 从而指导个体化干预策略(如中枢靶向药物或外周A β 清除疗法), 避免因来源混淆导致临床误判。然而, 当前检验医

作者简介: 梁云龙(1993-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 老年退行性疾病, E-mail: ylongliang0608@163.com。

通讯作者: 晁满香(1976-), 女, 学士, 主治医师, 研究方向: 眩晕、神经系统感染免疫性疾病, E-mail: chaomanxiang@126.com。

学领域针对A β 的溯源问题仍存在明显短板^[10]；例如，单分子阵列技术(single-molecule array, Simoa)和免疫沉淀-质谱联用技术(immunoprecipitation-mass spectrometry, IP-MS)等高灵敏度平台，在共病人群中难以区分血浆A β 究竟来源于中枢还是骨骼肌。本文旨在系统梳理骨骼肌A β 的来源与损伤机制，剖析主流检验技术在共病场景中溯源的局限性，并结合新兴检验策略探讨未来发展方向，以期临床转化提供参考。

1 骨骼肌A β 的来源及损伤机制

1.1 骨骼肌A β 的来源 A β 由淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)经 β -分泌酶和 γ -分泌酶序贯裂解产生。骨骼肌细胞可表达APP及其裂解所必需的分泌酶，其裂解产物A β 在肌肉中的异常积累会导致病理性肌肉病变^[11]。肌少症患者骨骼肌活检标本中可观察到A β ₁₋₄₂阳性沉积，且沉积量与肌纤维萎缩程度呈正相关^[12]。此外，血脑屏障损伤可促进脑脊液A β 向血液渗漏，并经循环系统转运至骨骼肌，使得外周A β 同时来源于脑源性外溢与局部合成两

条路径，加剧了标志物溯源的复杂性^[13]。识别骨骼肌A β 来源对临床诊疗具有重要价值：中枢来源A β 升高提示脑内神经退行性病变进展，而骨骼肌来源A β 升高则反映外周肌肉损伤加剧，二者对应不同的病理驱动因素与干预靶点。

1.2 外周A β 介导的骨骼肌损伤机制 外周A β 对骨骼肌的损伤涉及氧化应激、钙稳态失衡、蛋白质降解系统激活及神经肌肉接头(neuromuscular junction, NMJ)损伤等多条交互的病理通路，见图1。在肌肉组织中，A β 寡聚体可激活NADPH氧化酶，诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)过量生成，导致肌纤维氧化损伤与蛋白质降解加速^[7,14]。其次，A β 可插入细胞膜形成离子通道，引发细胞内Ca²⁺异常升高，导致钙稳态失衡并损害兴奋-收缩偶联功能^[15]。氧化应激与钙超载可协同激活泛素-蛋白酶体系统及自噬-溶酶体通路，加速肌肉蛋白净分解^[16]。另外，A β 寡聚体可在NMJ处异常沉积，干扰乙酰胆碱受体聚集，导致NMJ传递效率下降，最终引发肌纤维失神经支配与废用性萎缩^[11]。

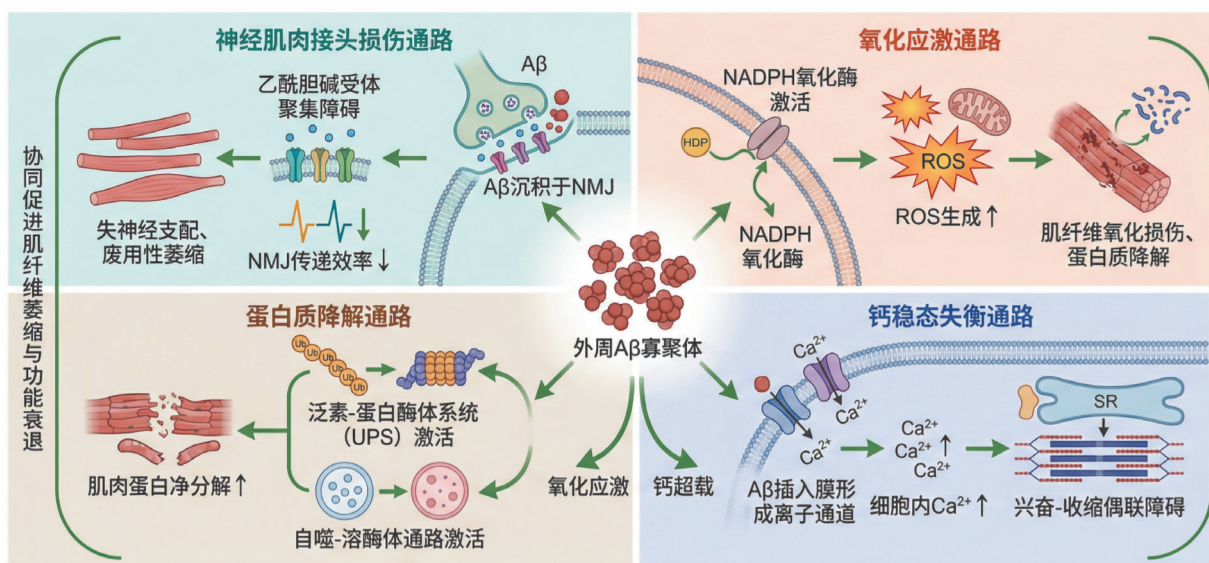


图1 外周A β 诱导骨骼肌损伤的分子机制^[7,11,14-16]。

2 经典高灵敏度检验技术在共病场景中的应用与局限

AD合并肌少症的早期识别高度依赖高灵敏度生物标志物检测。然而，现有经典高灵敏度平台在共病人群中普遍存在灵敏度虽高，但特异性不足的结构矛盾，其根本原因在于缺乏对组织标志物的溯源能力。

2.1 单分子阵列技术 Simoa技术可实现阿托摩尔级别(1×10^{-18} mol/L)的检测下限，对血浆A β _{42/40}比值、磷酸化tau蛋白181位点(p-tau181)及神经丝轻链蛋白(neurofilament light chain, NfL)等核心AD标志物的精准定量已较为成熟^[17]。Simoa已广泛用于AD

临床早期筛查、风险分层及抗A β 药物临床试验的入组筛选与疗效监测^[18]。然而，在合并肌少症的老年患者中，Simoa面临溯源困难的挑战。Simoa检测的血浆A β 信号是中枢溢出与外周合成的混合结果，无法区分两种来源。当骨骼肌A β 沉积加剧(如肌少症进展期)时，外周来源的A β 升高可能掩盖脑内淀粉样负荷的真实变化，导致A β _{42/40}比值的临床意义被误判。此外，共病人群中常见的肾功能下降与肌肉量减少可进一步干扰结果解读。慢性肾脏病可致A β 等蛋白代谢清除率降低，引起血浆水平假性升高^[19]；而基于血清肌酐估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)公式因肌酐生成减少

会高估肌少症患者的肾功能。上述因素表明, Simoa 的局限性不在于分析灵敏度, 而在于单一血液标志物浓度无法反映复杂的生理代谢动力学变化。若不引入基于真实肌肉量(如握力校正值、生物电阻抗相位角)与肾功能(如胱抑素C计算)的动态校正算法, 单纯依赖高灵敏度反而会放大临床误判风险。

2.2 免疫沉淀-质谱联用技术 IP-MS 基于肽段质量指纹图谱, 可精准区分 Aβ₁₋₄₀、Aβ₁₋₄₂ 及多种 N-端/C-端截短形式, 理论上具备识别不同分子修饰状态 Aβ 的潜力, 从而为区分中枢与外周来源提供分子证据^[20]。IP-MS 已成功用于检测 Aβ 的焦谷氨酸化(Aβ pE3)、磷酸化(pSer8-Aβ) 等翻译后修饰形式。研究表明, 与未修饰 Aβ 相比, 这些修饰型 Aβ 具有更强的聚集倾向、蛋白酶抗性 & 神经毒性^[21]。美国华盛顿大学研究证实, IP-MS 检测血浆 Aβ_{42/40} 比值对脑淀粉样变性的诊断准确性接近 PET 显像水平^[22]。然而, IP-MS 流程繁琐, 样本前处理、免疫沉淀效率及质谱仪器参数的微小变异均可导致批次间差异, 结果标准化困难; 加之设备成本高、技术门槛高, 目

前仍局限于少数研究型中心, 临床普及性差。

2.3 实时质谱诱导转化技术 实时质谱诱导转化技术(real-time quaking-induced conversion, RT-QuIC) 利用蛋白质错误折叠的种子扩增原理, 已较成熟地应用于脑脊液、皮肤活检液等样本中 α 突触核蛋白及朊病毒的检测, 近年来也被尝试用于 Aβ 检测^[23]。在 AD 检测方面, 针对 tau 蛋白的 AD-RT-QuIC 已在脑组织匀浆水平实现了对 AD tau 聚集体的高灵敏度鉴别^[24]。鉴于骨骼肌与皮肤成纤维细胞均可积累 Aβ, 该技术具备通过肌肉或皮肤微活检无创评估外周 Aβ 负荷的理论潜力。然而, 该技术假阳性率控制机制尚不完善, 且不同实验室在底物蛋白质量、振荡条件及阈值设定上的差异导致结果重现性差, 跨中心可比性验证数据不足^[25-26]。标准操作程序的建立与多中心质量控制体系的完善, 是 RT-QuIC 走向临床应用的前提。

3 从单一指标向多维溯源分型的新兴检验策略演进
面对经典平台的困境, 新兴策略致力于通过多种技术路径实现对骨骼肌来源 Aβ 的精准溯源与定量评估, 当前可应用的技术汇总如表 1 所示。

表 1 AD 共病肌少症相关检验技术对比

代表性技术	核心原理	优势	局限性
Simoa	超灵敏数字 ELISA, 检测下限达阿托摩尔级别	可精准定量 Aβ、p-tau、NfL 等核心标志物	易受肾功能及肌肉量干扰; 前处理不统一; 成本较高
IP-MS	免疫富集、质谱定量, 基于肽段指纹图谱识别	精准区分 Aβ 亚型及截短形式; 与 Aβ-PET 一致性高	操作复杂、周期长; 设备及人员门槛高, 临床推广难
RT-QuIC	病理性种子诱导底物蛋白聚集, 产生荧光信号	可检测脑脊液、血浆、皮肤样本中 Aβ 聚集种子	血浆样本需复杂前处理; 结果重现性待验证
NPS	单分子水平逐氨基酸序列解读	超高灵敏度; 可区分不同组织来源 Aβ 亚型	技术尚处验证阶段; 需解决准确性与通量问题
MOSAIC 等	单分子免疫检测 + 信号放大	多重检测、自动化程度高	设备复杂, 平台集成度要求高
细胞外囊泡多组学分析	富集特定来源 EVs, 进行多组学检测	实现组织来源特异性分析; 构建共病分子特征谱	富集与纯化方法未标准化
空间转录组 / 蛋白质组学	单细胞水平或保留空间信息的分子解析	高分辨率解析 Aβ 沉积微环境及外周病理机制	技术复杂、成本高、临床转化距离远
AI 多模态融合诊断	融合多模态数据, 通过机器学习建模	提升预测性能; 支持多中心协作	需大规模高质量队列验证

3.1 空间转录组/蛋白质组学与单分子蛋白质测序 空间转录组/蛋白质组学将分子信息锚定于组织原位, 已在骨骼肌 Aβ 沉积灶周围观察到炎症相关蛋白富集及 NMJ 相关蛋白(如 MuSK、rapsyn) 下调, 为外周 Aβ 局部病理效应提供了高分辨率直接证据^[27]。其通过冷冻切片贴附于带有空间条形码的捕获芯片, 经透化、探针捕获、测序及数据回贴, 获得具有空间坐标的分子表达图谱, 进一步通过抗 Aβ 抗体标记沉积灶并进行图像配准, 提取沉积灶周围区域的分子信息。依据肌球蛋白重链亚型基因(如 MYH7、MYH2) 的表达可鉴定 Aβ 相关肌纤维类型, 利用 NMJ 标志物基因(如 CHRNE、LRP4) 计算沉

积灶与 NMJ 的空间距离, 并结合免疫细胞特征基因集(如 CD68、CD3E) 综合鉴定 Aβ 来源。通过空间组学的溯源可以明确 Aβ 究竟沉积于肌纤维的何种区域和肌纤维类型, 这为理解骨骼肌 Aβ 的局部病理效应具有重要意义。更具前瞻性意义的是, 基于纳米孔技术的单分子蛋白质测序有望通过氨基酸序列直接测序, 在蛋白质层面实现来源区分^[28]。骨骼肌微环境中 MMP-2/9 活性增高, 可将 Aβ_{1-40/42} 水解为 C-端截短形式(Aβ₁₋₃₄、Aβ₁₋₃₀ 等), 从而改变外周 Aβ 亚型分布; 而 Aβ₃₋₄₀、Aβ₁₁₋₄₂ 等 N-端截短形式的产生与 meprin β 等酶的活性更为相关, 目前尚缺乏骨骼肌来源的直接证据^[29]。单分子蛋白质测序的价值在

于利用对单个A β 分子的全序列读取,可同时鉴定上述组织特异性截短形式——若血浆中检测到高比例的C-端截短体(如A β_{1-34}),则高度提示其来源于MMP-2/9活性增高的骨骼肌微环境,从而实现来源归属的单分子级别判定。尽管该技术尚处于验证阶段,但其在骨骼肌A β 溯源方面的理论优势使其成为未来体外诊断试剂盒开发的潜在核心技术。

3.2 细胞外囊泡多组学 细胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)携带来源细胞的蛋白质、核酸及脂质信息,其表面标志物可反映细胞归属,是实现液体活检的理想载体^[30]。EVs多组学策略是目前最具临床转化前景的技术路径之一。通过识别骨骼肌细胞特有的表面标志物(如肌钙蛋白T、肌球蛋白重链、CD56等),可从外周血中特异性富集骨骼肌来源的EVs,进而检测其内容物中的A β 及相关病理分子,实现液体肌肉活检。基于神经细胞黏附分子L1阳性富集的神经来源EVs与肌肉特异性蛋白(如肌钙蛋白T、肌球蛋白重链)阳性富集的骨骼肌来源EVs,可实现对A β 相关蛋白与肌肉萎缩相关蛋白(如肌生成抑制素、ActRIIB)的同步检测。具体操作上,可采用磁珠偶联的抗肌球蛋白重链抗体捕获肌源EVs,通过纳米流式或Western blot检测其内部A β_{42} 含量,并计算单位数量EVs中A β_{42} 的信号强度,以反映单个肌细胞的A β 负荷。已有研究表明肌肉来源的EVs能够携带A β 并介导脑-肌轴信息传递^[31]。与单纯提升检测灵敏度相比,EVs多组学策略更注重信号来源的分离与整合,更贴合共病临床检验的实际需求。

3.3 分子珠信号放大个体计数 分子珠信号放大个体计数(molecular on-bead signal amplification for individual counting, MOSAIC)技术平台在实现多重检测的同时,兼具小型化与即时检测潜力^[32-33]。在细胞因子超敏检测中,MOSAIC较Simoa不仅检出率更高,还能捕获唾液中后者判定为低于检测下限的细胞因子,显示出其在低丰度靶标分析及非血液生物流体无创检测中的优势^[33]。A β 诱导的肌肉损伤可导致肌细胞内的特异性microRNA(如miR-206、miR-133a)释放入唾液,而MOSAIC的超高灵敏度使其能够捕获这些信号,为骨骼肌A β 病理提供间接但无创的评估指标。此外,通过设计针对肌肉特异性A β 截短形式的捕获抗体,MOSAIC平台有望实现对骨骼肌来源A β 的直接检测,其小型化特点也使其适用于床旁快速筛查。然而,在老年共病患者复杂的血浆基质环境中,若单纯追求阿托摩尔级别的检测下限,背景噪声往往随之放大,从而增加假阳性风险。因此,对于MOSAIC等超敏平台,在骨骼肌溯源应用中应优先选择基质相对简单的样本(如唾液),以

降低背景干扰、提高信噪比。

3.4 人工智能驱动的多模态融合诊断 单一维度的血液检验难以全面捕捉AD与肌少症之间的复杂病理交互。人工智能(Artificial Intelligence, AI)多模态融合诊断可将反映骨骼肌结构与功能的多种参数(如骨骼肌超声回声强度、肌肉厚度、生物电阻抗相位角、握力等)与血液标志物(A $\beta_{42/40}$ 比值、肌源EVs A β 含量、肌肉特异性mRNA等)相融合。通过机器学习或深度神经网络提取多模态特征并构建联合诊断评分,正成为提升共病预测特异性的可行路径^[34]。具体而言,以有创肌肉活检证实的A β 来源为金标准,输入血液A β 总量、肌源EVs A β 含量、超声回声强度及临床肌少症评分等特征,通过特征重要性分析筛选出最具识别价值的参数组合,构建无创的A β 溯源评估模型。针对共病数据获取难、标注成本高的痛点,可引入图神经网络构建标志物相互作用网络,通过半监督学习降低对金标准样本量的依赖。此外,利用联邦学习架构,在不共享各中心原始数据的前提下,仅交换模型梯度参数,可实现跨多中心,如认知障碍中心、老年医学中心的联合建模,以提升模型在不同人群中的泛化性能。

4 展望

骨骼肌A β 沉积已不再被视为脑部病理的简单延伸,而是连接AD中枢退变与肌少症外周衰减的关键分子桥梁。然而,将这一认识转化为临床可用的检验工具仍面临挑战。现有高灵敏度平台虽能精准定量A β ,但因缺乏区分中枢与骨骼肌来源的机制,其在老年共病人群中的检测结果存在不可忽视的系统误差风险^[35]。因此,未来共病检验策略的优化应始终围绕溯源问题展开。

在临床检测路径构建方面,建议采用经患者真实肌肉量与肾功能动态校正的Simoa平台进行一级定量筛查;对初筛阳性或临床疑似病例,启动基于组织特异性EVs的二级溯源检测,定量评估肌源性囊泡内的A β 含量。在基础与病理研究路径探索中,应大力推动空间蛋白质组学及单分子测序技术的应用,在单细胞分辨率下解析骨骼肌A β 沉积微环境,寻找骨骼肌特异性的A β 截短形式,为开发新型临床体外诊断试剂盒提供靶点。综上所述,未来面向共病人群的检验医学策略,应从临床检测路径构建和基础研究路径探索两个方向协同推进,为AD合并肌少症的早期精准干预提供可推广的检验医学依据。

参考文献:

- [1] BAVISKAR P S, MAHAJAN H S. Unveiling Alzheimer's disease (1901-2025): historical insights, global burden, biological mechanisms, diagnostics, and therapeutic strategies[J]. Ageing Research Reviews, 2026,

- 114: 102990.
- [2] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会.老年人肌肉减少症体力活动管理专家共识(2026版)[J].中华老年医学杂志, 2026, 45(3): 303-318.
Chinese Society of Geriatrics, Editorial Board of *Chinese Journal of Geriatrics*. Expert consensus on physical activity management for sarcopenia in older adults(2026 edition)[J]. *Chinese Journal of Geriatrics*, 2026, 45(3): 303-318.
 - [3] ORNAGO A M, PINARDI E, GRANDE G, et al. Blood biomarkers of Alzheimer's disease and 12-year muscle strength trajectories in community-dwelling older adults: a cohort study[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2025, 6(5): 100715.
 - [4] 娄晓宇,汪星,张晶晶,等.社区老年人肌少性肥胖表型与轻度认知功能障碍的关联性研究[J].中华流行病学杂志, 2026, 47(1): 99-104.
LOU X Y, WANG X, ZHANG J J, et al. Association between sarcopenic obesity phenotype and mild cognitive impairment in community-dwelling old adults[J]. *Chinese Journal of Epidemiology*, 2026, 47(1): 99-104.
 - [5] SE THOE E, FAUZI A, TANG Y Q, et al. A review on advances of treatment modalities for Alzheimer's disease[J]. *Life Sciences*, 2021, 276: 119129.
 - [6] 刘倩,边娜,孙畅园.阿尔茨海默病患者脑脊液SMOC1和OLFML3水平表达及对病情程度的评估价值[J].现代检验医学杂志, 2024, 39(6): 124-129.
LIU Q, BIAN N, SUN Y Y. Expression of SMOC1 and OLFML3 in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer's disease and its value in evaluating the severity of the disease[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2024, 39(6): 124-129.
 - [7] KHOWDIARY M M, AL-KURAIISHY H M, AL-GAREEB A I, et al. The peripheral amyloid- β nexus: connecting Alzheimer's disease with atherosclerosis through shared pathophysiological mechanisms[J]. *Neuromolecular Medicine*, 2025, 27(1): 20.
 - [8] RUST R, SAGARE A P, ZHANG M Z, et al. The blood-brain barrier as a treatment target for neurodegenerative disorders[J]. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 2025, 22(5): 673-692.
 - [9] LIN J Q, SHAO X Y, SHI T S, et al. Exercise alleviates cognitive dysfunction in Alzheimer's disease mice via skeletal muscle-derived extracellular vesicles that enhance plaque clearance by microglia[J]. *Nature Aging*, 2026, 6(3): 579-596.
 - [10] SHAW L M, KORECKA M, LEE E B, et al. ADNI Biomarker Core: a review of progress since 2004 and future challenges[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(1): e14264.
 - [11] WU J L, TANG J, HUANG D, et al. Effects and mechanisms of APP and its cleavage product A β in the comorbidity of sarcopenia and Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2024, 16: 1482947.
 - [12] YI Y, LEE J M, LIM M H. Amyloid- β -interacting proteins in peripheral fluids of Alzheimer's disease[J]. *Trends in Chemistry*, 2024, 6(3): 128-143.
 - [13] YU Y H, CHEN K. Peripheral immune and metabolic regulation of A β and Tau by exercise in Alzheimer's disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2025, 16: 1678526.
 - [14] O'DAY D H. The complex interplay between toxic hallmark proteins, calmodulin-binding proteins, ion channels, and receptors involved in calcium dyshomeostasis in neurodegeneration[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(2): 173.
 - [15] SHAN X Q, ZHOU N, PEI C X, et al. Tetrandrine induces muscle atrophy involving ROS-mediated inhibition of Akt and FoxO3[J]. *Molecular Medicine*, 2024, 30(1): 218.
 - [16] FERRUCCI L, GUERRA F, BUCCI C, et al. Mitochondria break free: mitochondria-derived vesicles in aging and associated conditions[J]. *Ageing Research Reviews*, 2024, 102: 102549.
 - [17] DOECKE J D, BELLOMO G, VERMUNT L, et al. Diagnostic performance of plasma A β 42/40 ratio, p-tau181, GFAP, and NfL along the continuum of Alzheimer's disease and non-AD dementias: an international multi-center study[J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(6): e14573.
 - [18] PAIS M V, FORLENZA O V, DINIZ B S. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease: a review of available assays, recent developments, and implications for clinical practice[J]. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 2023, 7(1): 355-380.
 - [19] WU J, XIAO Z X, WANG M J, et al. The impact of kidney function on plasma neurofilament light and phospho-tau 181 in a community-based cohort: the Shanghai Aging Study[J]. *Alzheimer's Research & Therapy*, 2024, 16(1): 32.
 - [20] KANDI S, CLINE E N, RIVERA B M, et al. Amyloid β proteoforms elucidated by quantitative LC/MS in the 5xFAD mouse model of Alzheimer's disease[J]. *Journal of Proteome Research*, 2023, 22(11): 3475-3488.
 - [21] WANG P N, LIN K J, LIU H C, et al. Plasma pyroglutamate-modified amyloid beta differentiates amyloid pathology[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 12(1): e12029.
 - [22] SCHINDLER S E, BOLLINGER J G, OVOD V, et al. High-precision plasma β -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis[J]. *Neurology*, 2019, 93(17): e1647-e1659.
 - [23] SALCICCIA C, COSTANZO M, RUOCCO G, et al. Proteopathic seed amplification assays in easily accessible specimens for human synucleinopathies, tauopathies, and prionopathies: a scoping review[J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2025, 169: 105997.
 - [24] KRAUS A, SAIJO E, METRICK M A 2, et al. Seeding

- [27] 陈悦,郝玫茜,鞠曹云,等.脂筏特异性AIE荧光探针的设计、合成及其应用[J].中国药科大学学报, 2020, 51(5): 514-521.
CHEN Y, HAO M Q, JU C Y, et al. Design, synthesis and application of AIE fluorescent probe for lipid raft[J]. Journal of China Pharmaceutical University, 2020, 51(5): 514-521.
- [28] MA H Y, LI Z B, XUE N, et al. A Gold nanoparticle based fluorescent probe for simultaneous recognition of single-stranded DNA and double-stranded DNA[J]. Mikrochim Acta, 2018, 185(2): 93.
- [29] WANG M, ZHANG D Q, ZHANG G X, et al. Fluorescence turn-on detection of DNA and label-free fluorescence nuclease assay based on the aggregation-induced emission of silole[J]. Analytical Chemistry, 2008, 80(16): 6443-6448.
- [30] LEUNG C W T, HONG Y N, CHEN S J, et al. A photostable AIE luminogen for specific mitochondrial imaging and tracking[J]. Journal of the American Chemical Society, 2013, 135(1): 62-65.
- [31] HU R, CHEN B, WANG Z M, et al. Intriguing “chameleon” fluorescent bioprobes for the visualization of lipid droplet-lysosome interplay[J]. Biomaterials, 2019, 203: 43-51.
- [32] WANG Z M, GUI C, ZHAO E G, et al. Specific fluorescence probes for lipid droplets based on simple AIEgens[J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2016, 8(16): 10193-10200.
- [33] LEE H, CHOI W, KIM C, et al. Review on ultrasound-guided photoacoustic imaging for complementary analyses of biological systems in vivo[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2023, 248(9): 762-774.
- [34] 徐男,郭效宾,柯腾飞,等.磁共振/光声双模态分子影像探针的研究进展[J].中国CT和MRI杂志, 2023, 21(7): 172-173, 184.
XU N, GUO X B, KE T F, et al. Research progress of magnetic resonance(Mr)/photoacoustic(PA) bimodal molecular imaging probe[J]. Chinese Journal of CT and MRI, 2023, 21(7): 172-173, 184.
- [35] WANG S Y, YANG X J, ZHANG Z, et al. Responsive fluorescent probes for the imaging of cancer[J]. Bioorganic Chemistry, 2025, 167: 109246.
- [36] 陈昶旭,陈湘芸,张冰阳,等.聚集诱导发光材料在疾病诊断中的应用进展[J].分子诊断与治疗杂志, 2024, 16(6): 1187-1190.
CHEN C X, CHEN X Y, ZHANG B Y, et al. Progress in the application of aggregation-induced luminescent materials in disease diagnosis[J]. Journal of Molecular Diagnosis and Therapy, 2024, 16(6): 1187-1190.
- [37] ZHAO X Y, WANG Z X, LIU H R, et al. Mapping human fingerprint beyond level-3 based on an amphiphilic aggregation-induced emission luminogen and the construction of intelligent platform for personal identification[J]. Analytica Chimica Acta, 2025, 1352: 343927.
- 收稿日期: 2026-03-01
修回日期: 2026-03-17

(上接第198页)

- selectivity and ultrasensitive detection of tau aggregate conformers of Alzheimer disease[J]. Acta Neuropathologica, 2019, 137(4): 585-598.
- [25] ORRÚ C D, GROVEMAN B R, FOUTZ A, et al. Ring trial of 2nd Generation RT-QuIC diagnostic tests for sporadic CJD[J]. Annals of Clinical and Translational Neurology, 2020, 7(11): 2262-2271.
- [26] SRIVASTAVA A, ALAM P, CAUGHEY B, et al. RT-QuIC and related assays for detecting and quantifying prion-like pathological seeds of α -synuclein[J]. Biomolecules, 2022, 12(4): 576.
- [27] WANG H Y, CHENG P, WANG J, et al. Advances in spatial transcriptomics and its application in the musculoskeletal system[J]. Bone Research, 2025, 13(1): 54.
- [28] 赵梦珂,韩尧,孙岩松,等.纳米孔测序技术在分子生物学和分子医学研究的最新进展[J].现代检验医学杂志, 2025, 40(4): 208-213.
ZHAO M K, HAN Y, SUN Y S, et al. Latest advances in nanopore sequencing technology in molecular biology and molecular medicine[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2025, 40(4): 208-213.
- [29] KUMAR L, BISEN M, KHAN A, et al. Role of matrix metalloproteinases in musculoskeletal diseases[J]. Bio-medicines, 2022, 10(10): 2477.
- [30] NEWMAN L, ROWLAND A. Detection and isolation of tissue-specific extracellular vesicles from the blood[J]. Journal of Extracellular Biology, 2025, 4(6): e70059.
- [31] LIN H W, YIN L H, LIU W L, et al. Muscle-derived small extracellular vesicles mediate exercise-induced cognitive protection in chronic cerebral hypoperfusion[J]. Advanced Science, 2025, 12(27): e2410209.
- [32] MALHOTRA K, HANSEN L L, HAN S, et al. Ultrasensitive enzyme-free detection of proteins on magnetic beads[J]. J Am Chem Soc, 2026, 148(11): 11641-11653.
- [33] WU C, DOUGAN T J, WALT D R. High-throughput, high-multiplex digital protein detection with attomolar sensitivity[J]. ACS Nano, 2022, 16(1): 1025-1035.
- [34] KIM S, WANG S M, KANG D W, et al. Development of a prediction model for cognitive impairment of sarcopenia using multimodal neuroimaging in non-demented older adults[J]. Alzheimer's & Dementia, 2024, 20(7): 4868-4878.
- [35] HIRTZ C, BUSTO G U, BENNY S K, et al. Comparison of ultrasensitive and mass spectrometry quantification of blood-based amyloid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis in a memory clinic cohort[J]. Alzheimer's Research & Therapy, 2023, 15(1): 34.
- 收稿日期: 2026-03-26
修回日期: 2026-04-23