

北京神经变性病学会课题申报书

课题名称：中国阿尔茨海默病血浆标志物诊断多中心研究

申报单位：天津环湖医院

申报金额：63.5 万元

课题负责人：纪勇

课题负责人电话：13612048681

填写说明

1. 请填写本申报书所有栏目，无内容填写的栏目，请用“无”表示。第一次出现外文名词时，请注明中文全称和缩写，再出现同一词时可以使用缩写。
2. 填写内容应主要反映最近五年以来的工作情况，申报书应列出足够依据。
3. 所有材料一律用 A4 纸双面打印，填写内容应真实准确，所用字体统一使用宋体小四号字，页面不敷，可另加页。请沿左侧装订成册。

一、 课题组人员情况

1、 课题负责人情况

姓名	纪勇	性别	男	出生年月	
		民族		党 派	
专业专长	神经病学	学位	博士研究生	职称	主任医师
研究生导师	博导	是 否 院 士		否	
工作单位及职务	首都医科大学附属天坛医院、国家神经系统疾病临床研究中心、南开大学附属环湖医院神经内科主任，天津市痴呆研究所所长				
详细通讯地址	天津市环湖医院，天津市津南区吉兆路 6 号				
邮编	300000		手机号码	13612048681	
电子邮箱					
近 5 年承担的科研项目数					
国家级	省部级		国际合作		
4 项	6 项		无		
近 5 年取得的获奖成果数					
国家奖	省部奖		中华医学科技奖		
	2 项				
发表论文情况					
国际重要杂志发表的文章（题目、杂志、期刊号，限 3 篇以内）					
1. Caregivers' perspectives on Lecanemab use for Alzheimer's disease: A national survey in China. <i>Alzheimers & Dementia</i>. 2025 (IF: 14/Q1) 2. Ziming Xu#, Yong Ji#, Chen Wen, Jinghuan Gan, Zhichao Chen, Rui Li, Xiaoqi Lin, Jiaqi Dou, Yajie Wang, Shuai Liu, Zhihong Shi, Hao Wu, Hao Lu, Huijun Chen. Tracer kinetic model detecting heterogeneous blood-brain barrier permeability to water and contrast agent in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. <i>Alzheimers & Dementia</i>. 2024 (IF: 13/Q1) 3. Gan Jinghuan#, Xin Jiawei#, Wang Gang, Pan Xiaoping, Ren Zhihong, Xu Yuming, Peng Guoping, Sun Li, Zhang Min, You Yong, Chen Xuhui, Li Xia, Ji Yong*, Chen Xiaochun*. Current status of professional memory clinics, inpatient services, and health professionals in China. <i>Alzheimers & Dementia</i>. 2024.(IF: 13/Q1)					
国内核心期刊篇数（题目、杂志、期刊号，限 3 篇以内）					
《早期阿尔茨海默病疾病修饰治疗专家共识》2025 年 中华内科杂志 《中国路易体痴呆诊疗专家共识 2020（英文版）》 2021 年 中华医学会，中国微循环学会 《中国路易体痴呆诊断与治疗指南（中文版）》 2021 年 中华医学会，中国微循环学会					

2、多中心参与单位与人员情况简表

序号	属地	单位	姓名	科室	电话
1	北京	北京协和医院	李延峰	神经内科	13901246281
2	北京	航空总医院	邢岩	神经内科	13811623317
3	北京	航空总医院	孙洁	神经内科	18810623387
4	湖南	湘雅医院	沈璐	神经内科	13807480061
5	北京	北京友谊医院	张拥波	神经内科	13552909549
6	北京	北京老年病医院	张守宇	神经内科	13699143835
7	北京	北京大学第六医院	袁俊亮	神经内科	13401139148
8	北京	航天中心医院	王洪权	老年二科	13718023917
9	北京	北京大学第一医院	孙永安	神经内科	13391705678
10	北京	北京老年病医院	吕继辉	神经内科	13520094838
11	北京	北京大学第三医院	肖卫忠	神经内科	13031083858
12	北京	北京安定医院	王玥	神经内科	15901301206
13	北京	北京安定医院	范寅泰	神经内科	15810768590
14	北京	中国人民解放军总医院	钱海蓉	神经内科	18600310167

序号	属地	单位	姓名	科室	电话
15	北京	首都医科大学天坛医院	李旭东	神经内科	13651062282
16	天津	天津环湖医院	纪勇	神经内科	13612048681
17	天津	天津环湖医院	王盼	神经内一科	13920654554
18	天津	天津环湖医院	李攀	神经内三科	13114881943
19	天津	天津医科大学总医院	张楠	神经内科	13752128310
20	天津	天津中医药大学第一附属医院	于涛	康复科	13920999215
21	天津	天津市第一中心医院	马春潮	神经内科	13752067025
22	天津	天津市第一中心医院	拱忠影	神经内科	13212121250
23	天津	中国医学科学院血液病医院	宋毅军	神经内科	13012270022
24	河北	河北医科大学第二医院	甄军丽	神经内科	13831129670
25	河北	河北医科大学第一医院	马晓伟	神经内科	18633889096
26	河北	秦皇岛中医院	李淮安	脑病科	13833526600
27	河北	沧州市人民医院	张金洪	神经内科	13582672890
28	河北	唐山市工人医院	高海凤	神经内科	13739825994

序号	属地	单位	姓名	科室	电话
29	山西	临汾市中心医院	孙震	神经内科	15536895958
30	山西	山西医科大学第一医院	李阳	神经内科	15035182003
31	山西	山西白求恩医院	张旻	神经内科	18622758768
32	山西	运城中心医院	费敏	神经内科	13593594005
33	黑龙江	哈尔滨医科大学附属第一医院	迟立君	神经内科	13633668997
34	吉林	吉林大学第一医院	孙莉	神经内科	13504313689
35	辽宁	中国医科大学附属第一医院	刘华岩	神经内科	13609831417
36	山东	山东省公共卫生临床中心	张清华	神经内科	15168863112
37	河南	郑州人民医院	张杰文	神经内科	18538088666
38	河南	河南医药大学第一附属医院	苏洲	神经内科	13663738845
39	陕西	唐都医院	张巍	神经内科	13891955100
40	新疆	新疆自治区中医院	孟新玲	神经内科	13579990531
41	甘肃	甘肃省人民医院	张毅	神经内科	13893100670
42	厦门	厦门医学院附属第二医院	牛建平	神经内科	13859922750

二、课题简介 (800-1500 字)

美国国家老龄化研究所和阿尔茨海默病协会 (NIA-AA) 于 2023 年发布 AD 诊断新标准, 将阿尔茨海默病 (AD) 定义为以生物标志物为基础的疾病过程, 强调通过淀粉样蛋白和 tau 蛋白检测实现早筛的重要性。大量研究表明, 血浆 A β 42/40 比值、p-tau217/ A β 42、p-tau217、GFAP、NfL 等标志物能显著区分 AD 患者与正常对照。其中, 血浆 p-tau217 尤其能够区分 AD 与其他神经变性疾病, 其诊断准确率高于其他生物标志物及影像指标。在中国, AD 患者超过 1500 万并持续增长, 并已成为我国第五大死因。国家相关部门已发布老年期痴呆行动计划, 推动痴呆筛查与早期干预。国内指南和专家共识均推荐采用血浆 A β 、p-tau217、GFAP、NfL 等标志物进行 AD 早期筛查、诊断和病程评估。同时, 国内企业积极开展相关技术研发: 元化先生、华大基因、金域医学等相继推出基于化学发光或单分子免疫技术的 AD 血浆标志物检测试剂盒 (包含 p-tau217、A β 1-42/A β 1-40、NfL、GFAP 等)。尽管取得进展, 目前国内外仍缺乏统一的血液标志物检测流程和标准, 不同机构之间结果一致性差异大, 亟需建立系统化、规范化的智能检测体系。

阿尔茨海默病 (AD) 是一种进行性神经退行性疾病, 患者在早期常难以诊断。近年来研究表明, 血浆中的 A β 及磷酸化 tau 等生物标志物可用于 AD 的早期筛查和辅助诊断。基于单分子免疫检测平台, 可以实现对血浆中 fg 级蛋白指标的高灵敏度检测, 显著提升检测准确性。本项目旨在基于单分子免疫检测平台和智能化检测流程, 建立 AD 血浆标志物检测的智能化标准体系, 并形成中国专家共识。该体系涵盖样本采集、运输、前处理、检测操作、数据处理及智能模块等环节, 通过自动化流程和 AI 质控保证结果可靠。项目成果将为多中心临床辅助诊断实验室提供规范的检测指南, 有助于提高 AD 早期筛查与诊断的一致性和效率。

三、立题依据

1. 本研究的必要性 (与国内外同类研究比较):

随着 AD 疾病修饰疗法的出现, 临床辅助诊断及干预对于改善患者预后具有重要意义。血液标志物检测因其无创、便捷和高性价比的优势, 将在 AD 筛查—诊断—治疗全流程中发挥关键作用。建立统一、智能化的检测标准体系, 将有助于提高多中心检测结果的一致性和准确性, 为临床提供可靠依据, 符合国家老年痴呆行动计划等政策目标。

目前国内外尚无相对应的系统化、科学化、多中心研究。本项研究将开启国内中国阿尔茨海默病的临床辅助诊断的系统性、统一性、标准化的新起点。对于国家老年期痴呆的防治有创新性的推动作用。

2、现有工作基础和条件

申请单位天津环湖医院具备开展本项目的技术基础和条件。医院已与国内多家单分子免疫检测服务企业建立了临床检验合作，团队拥有熟练操作该平台的技术人员和医学检验、数据分析等专业人才。项目可协调多家医院检验科和研究机构参与，多中心协作基础良好。智能化检测所需的软件算法和 LIMS 对接模块已有成熟技术储备可供参考或合作开发。项目周期为 6 个月，适合完成流程设计、实验验证与专家共识制定。国内外 AD 血浆标志物检测技术进展迅速，相关政策（如《老年期痴呆国家行动计划(2024-2030)》）也提供了有利环境，这些因素综合确保了项目实施的可行性。

四、课题预期目标

1、课题解决的关键问题以及预期目标（包括拟解决的主要问题及预期发表论文数等）：

本科研项目拟基于已有单分子免疫检测技术经验，优化并验证 AD 血浆标志物的检测流程，实现从样本采集到数据分析的全流程智能化，并通过专家研讨形成国内统一的检测标准和共识。

- 文献调研与方案设计：** 系统总结国内外 AD 血浆标志物检测的最新研究进展与技术难点，明确关键检测指标和智能化需求。结合临床应用场景，制定初步的检测流程、质量控制方案和软件功能需求。
- 平台验证与方法优化：** 在单分子免疫检测平台上开展样本前处理和检测流程验证，选取 AD 血浆标志物（如 $A\beta$ 1-42、 $A\beta$ 1-40、p-tau217 等）进行定量测试，评估灵敏度、重复性和稳定性，优化加样、孵育时间和稀释倍数等关键参数。
- 智能系统开发：** 开发智能化的数据处理和质控系统，实现检测数据的自动化处理。包括建立标准校准曲线、制定 QC 程序，并引入 AI 算法监测质控数据的漂移和异常。实现平台与 LIMS 系统的对接，确保样本信息和检测结果的自动流转和可追溯。
- 多中心协同与标准制定：** 联合其他临床检验实验室，应用统一 SOP 进行 AD 血浆样本检测，收集跨中心数据并进行统计学分析。基于实验结果和专家意见，组织专家会议对检测方案进行修订和完善，编制《阿尔茨海默病血浆标志物智能化检测标准体系》技术文件和专家共识意见书。

2、社会效益和经济效益（社会效益包括社会需求量及其依据、对提高医疗质量，扩大医疗服务范围有何积极意义等）：

国家《应对老年期痴呆国家行动计划（2024-2030 年）》要求开展老年期痴呆筛查与早期干预。建立基层医疗卫生机构、医院、疾控机构等共同参与认知功能筛查与早期干预的工作机制。要求相关医疗机构要充分发挥在临床研究、人才培养、技术转化和管理示范等方面的辐射引领作用，不断提高全国老年期痴呆诊疗整体技术水平和服务能力。完善老年期痴呆相关诊疗规范。

本科研项目可以完善建立 AD 血浆标志物检测的智能化标准体系，并形成中国专家共识。有助于提高 AD 早期筛查与诊断的一致性和效率。协助各级医疗机构完成准确的 AD 临床辅助诊断工作，大大提升诊断的准确率

同时检测的标准化建设可以有效的提升各种治疗的方法,尤其是MDT治疗的推广与疗效监测与动态预测。这对整个 AD 诊疗市场的推动与发展会有关键性、专项性的推动作用。

五、研究方法与技术路线

1.研究方法和技术路线（含研究开展的类型、研究对象的确定、观察指标、样本量的确定依据、数据收集和管理、统计分析方法等内容）

本项目是在 AD “血检联盟”的基础上，在国内多中心的科研合作支持下共同完成。

研究技术路线包括以下步骤：

样本收集与前处理：按照统一规范在早晨空腹时段采集 EDTA 抗凝血样，4 ° C 离心分离血浆并分装冻存，避免反复冻融，全过程记录温控和操作时间。

单分子免疫检测操作：在全自动检测平台上进行标志物检测，仪器自动完成加样、孵育、洗涤和成像。每个反应孔通过宽视野荧光显微镜识别单分子荧光信号，并根据校准曲线定量蛋白浓度。

数据处理与质控：检测软件根据校准曲线将荧光信号转换为浓度值，并自动生成检测报告。建立统一的校准曲线和质控方案，使用统计方法剔除异常值。AI 质控模块自动分析质控数据波动，及时发出报警，确保检测过程稳定可靠。

智能化管理与多中心协同：检测平台与 LIMS 系统对接，实现样本信息与检测结果的自动流转和记录。多中心采用共享数据平台，各实验室使用统一流程并定期进行比对试验，通过专家讨论制定最终的检测标准和共识文件。

2.质量控制措施

1.运营配置管理

在多中心协同的业务模式下，实现业务架构、角色权限、人员资质、组织结构、设备信息的后端配置与管理，同时提供远程监控与报表功能。支持跨机构（医院、实验室、物流、科研单位）的标准化协作实现权限精细化。

配置与管理访问权限：机构类型，角色体系（中心管理员、实验室主管、检测员、物流员、科研人员），权限规则。

人员与资质管理：人员信息登记、资质证书上传（医师执照、实验室认证等）、资质审核与有效期，授权与合作信息（如物流服务合同）。

设备与资源管理：登记设备类型（检测仪、温控箱、运输车）、序列号、所属机构，校准维护、记录校准周期、维护历史。

操作审计与存档：记录关键行为：样本接收、检测操作、设备使用、权限变更，检测报告关联操作人、设备、时间戳，按时间/人员/设备/样本 ID 多维度检索，可视化报表等。

远程监控与预警：实时监控看板，展示多中心关键指标：设备在线率、样本积压量、运输异常事件、地理信息可视化（GIS 地图展示运输路径），智能预警，设备异常：检测仪参数偏离阈值（如温度波动 $\pm 2^{\circ}\text{C}$ ，系统配置各种设备的参数值，算法迭代优化），流程异常：样本超时未接收、运输超时等，权限风险：非常规时间操作敏感数据等。预警响应为分级预警（提醒/警告/严重），并自动触发通知（短信/邮件/系统弹窗，可配置）

2. DMS 模块化数据规范、管理

本模块为数据规范提供支持，包括数据格式与校验、数据存储、数据处理基本步骤与方法；AI 质控算法、统一校准曲线等。

此模块核心内容点如下：

数据格式：配合协会制定并落地统一数据格式，包括样本信息、检测数据、结果数据等。

数据校验：数据校验确保数据格式与正确性，此部分代码开源，供医药相关信息部门参考。

数据脱敏规范：结合国家数据局与美国 HIPAA 和欧盟 GDPR 要求，制定字段级数据脱敏步骤与实施办法。

参考范围标准化：结合世界各地研究机构的数据，根据已有病例指标，制定参考范围标准（建议值，需持续优化）。

统一校准曲线：根据已有病例指标，制定统一校准曲线，确保数据一致性。

AI 质量控制：使用异常挖掘是府进行数据质量监控、开发行为识别模型、验证输出是否符合医学先验知识，激活值异常检测等，以增强临床可解释性。

基于数据规范，以下应用成为业务可能，如间质评或比对试验、比较检测结果的一致性；各中心使用相同来源的质控样本和校准品，仪器校准物质和试剂统一采购等。

3. SPT 模块

为血浆采集、处理、储存和运输提供全流程数字化管理，确保标准化操作；为提高使用便利性提供移动端 App 功能。Web 管理平台则实现从样本采集到数据分析的全过程追踪。

样品管理模块：样品登记、操作指导、步骤确认、温度记录、扫码识别、异常上报、通知接收。支持批量导入、样品位置实时更新，历史操作记录查询。（注：样本报表在后台运营管理统计功能实现）

标准操作流程(SOP)管理模块：操作指南部分：按步骤提示，图文并茂、关键参数实时提醒、常见问题解答。操作流程植入以下两流程。

4. 数据安全

数据安全除严格的工作规程外，技术上主要通过加密和访问控制予以保证。

加密采用 AES-256 + TLS 1.3 ， 符合满足等保三级、医疗数据标准 HIPAA （美国）/GDPR （欧盟） 。访问控制采用 RBAC + ABAC 混合模型， 实现最小权限原则。 数据加密 传输层： TLS 1.3 双向认证 存储层： AES-256 静态加密 （密钥由 HSM 硬件管理） 字段级： 患者标识符、诊断结果等敏感字段独立加密 访问控制 基于 RBAC+ABAC 的动态权限模型 细粒度控制 （如： 研究员仅能访问脱敏数据集） 操作留痕 （100%操作日志审计） 威胁防御 数据脱敏引擎 （支持 K-匿名、差分隐私） 入侵检测系统 （IDS） + 数据库防火墙 定期漏洞扫描与渗透测试
--

六、课题进度

期 (年 月至 年 月)	限	研究内容	预期目标
2025 年 9 月至 2025 年 10 月		多中心协调与样本数量统一	完成多中心的协作支持工作， 同时确定样本精准数量与来源。
2025 年 9 月至 2025 年 12 月		建立智能化后台体系	分布完成重要模块的开发
2025 年 10 月至 2026 年 1 月		样本的收集与检测	完成全部样本的手机与检测。
2025 年 10 月-2026 年 4 月		MDT 治疗效果的分析	完成 MDT 治疗效果的分析与动态评估
2026 年 4 月		专家共识	完成基于多中心研究及智能化系统的 AD 血液标志物检测规范化中国专家共识。

七、医学伦理管理与风险分析

伦理管理:

项目严格遵循受试者权益优先原则: ①知情同意需明确血液标志物检测的辅助性质及假阳性风险 (如 p-tau217 虽特异性>85%, 但受肾功能干扰); ②隐私保护执行《个人信息保护法》, 加密生物数据 (含 APOE4 基因型); ③设立分级结果反馈机制, 阳性结果经临床复核后告知, 阴性结果提示非典型 AD 可能, 遗传风险由专业咨询师解读; ④多中心伦理委员会监督样本标准化 (抗凝剂/离心条件) 及 AI 算法公平性 (校正年龄/种族基线差异), 并为农村地区提供检测补贴, 减少医疗不平等。

风险应对:

主要风险包括: ①技术风险: 不同试剂盒 (如华大/金域) 结果一致性差。应对: 统一单分子免疫检测平台, 采用双阈值法 ($A\beta_{42/40}+p\text{-tau217}$) 并校正肾功能参数; ②临床风险: 过度诊断无症状淀粉样蛋白沉积者, 或漏诊非 AD 痴呆 (如 GFAP 交叉反应)。应对: 阳性结果必经神经科医生复核, 诊断用 ATN 标准 ($A\beta/\text{Tau}$ /神经变性三联标志物); ③社会风险: 早期诊断引发保险歧视或医疗资源挤兑。应对: 签署数据保密协议, 分阶段优先筛查高危人群 (APOE4 携带者)。

八、申报经费预算

课题经费预算: 63.5 万元

课题支出详细预算:

支出科目	金额 (万元)	计算根据及理由	经费来源
设备费	0		
实验材料费	28.5	100 例样本支持, 单例成本 2850 元。	企业支持 (卫材中国)
数据处理、统计费	5	100 例样本数据处理及统计, 单例 500 元	企业赞助 (山东元化先生生命科技)
会议费 (含交通、食宿、场租等会议相关支出)			
研究费 (包括测试费、受试者费、资料购买、文章发表、专利费等)	3	测试费	学会支持
劳务费 (包括参研的研究生费、专家咨询等人员劳务)			
标准化系统搭建	4	需求分析与系统设计	企业赞助 山东元化先生生命科技
	6	数据库设计开发	
	15	后端开发	
	2	集成测试	
总计	63.5		

九、课题申报单位意见

项目负责人意见:

项目负责人签字:

单位负责人意见:

单位负责人签字:

盖章

年 月 日

十、承诺

1.课题负责人承诺

我保证上述填报内容是真实的。如获批准,我与本课题组成员将严格遵守国家有关法律、法规,遵守有关规定,切实保证按计划开展工作,按时报送有关材料,接受检查与监督。

课题负责人 (签章)

年 月 日

2.申报单位承诺

我单位已对本申报书的各项内容进行了认真审核，情况属实并同意申报。申报项目如获资助，我单位将严格履行相应义务。

申报单位（公章）

年 月 日