

• 综 述 •

## 体液中生物标志物诊断阿尔茨海默病的研究进展\*

张 娜<sup>1,2</sup>, 秦少伟<sup>2</sup>, 吴海柱<sup>2</sup>, 赵利峰<sup>2</sup>, 方 方<sup>1△</sup>

(1. 桂林医科大学基础医学院, 广西 桂林 541199; 2. 桂林旅游学院食品与健康学院, 广西 桂林 541006)

**[摘要]** 阿尔茨海默病(AD)是一种复杂的神经系统退行性疾病,以学习和记忆能力减退为主要的临床特征。因 AD 诱因众多,发病机制复杂,尚无可逆转病情的特效药物,所以早期检测和干预至关重要。若有一种标志物能够在疾病出现临床症状前快速确诊,这将极大缓解 AD 早期难以检测的难题。该文主要介绍了血液、脑脊液及尿液中的 AD 生物标志物,期望为 AD 早期生物标志物的研究提供参考。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 生物标志物; 早期检测; 综述

**DOI:**10.3969/j.issn.1009-5519.2025.04.038 **中图法分类号:**R749.16

**文章编号:**1009-5519(2025)04-0997-04

**文献标识码:**A

## Research progress of biomarkers in body fluids for diagnosis of Alzheimer's disease\*

ZHANG Na<sup>1,2</sup>, QIN Shaowei<sup>2</sup>, WU Haizhu<sup>2</sup>, ZHAO Lifeng<sup>2</sup>, FANG Fang<sup>1△</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Guilin Medical University, Guilin, Guangxi 541199, China;

2. College of Leisure and Health, Guilin Tourism College, Guilin, Guangxi 541006, China)

**[Abstract]** Alzheimer's disease(AD) is a complex neurodegenerative disease characterized by reduced learning and memory capabilities. Due to the many triggers of AD, the pathogenesis is complex, and there is no specific drug to reverse the disease, so early detection and intervention are crucial. If there is a marker that can be quickly diagnosed before the clinical symptoms of the disease appear, this will greatly alleviate the difficulty of early detection of AD. This article mainly introduced the biomarkers of AD in blood, cerebrospinal fluid and urine, hoping to provide a reference for the study of early biomarkers of AD.

**[Key words]** Alzheimer's disease; Biomarkers; Early detection; Review

阿尔茨海默病(AD)是一种起病隐匿的中枢神经系统退行性疾病,以进行性认知功能障碍和行为异常为主要的临床特征。海马神经元细胞内的 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )沉积形成的老年斑和 Tau 蛋白过度磷酸化形成神经元纤维缠结为典型的病理特征。该病的发病率常随年龄的增加而呈上升趋势,成为危及老年人健康的非传染性疾病之一。目前,我国 AD 患者及其他痴呆患病人数已高达 1 000 多万例,患病率及死亡率也略高于全球平均水平<sup>[1]</sup>。AD 因患病率高发,治疗及护理费用昂贵,给患者家庭和社会都带来了严重的经济负担。尽管近年来投入了大量研究,但时至今日,在 AD 发病后,依旧不存在有效的治愈方法。唯有在明显的脑损伤发生前,借助疾病修正疗法对疾病的进展起到一定程度的延缓作用。目前批准上市的一些药物,如仑卡奈单抗(Lecanemab)等针对的都是轻度且无法彻底治愈的 AD 患者。对于 AD,防重于治,临床前无症状阶段的早期发现和早期诊断尤为重要。在体液中存在多种与 AD 相关的早期生物标志物,因其取材大多具有无创性及可重复性,为 AD 早期检测提供了新途径。因此,寻找一种能在体液中检

测得到,具有极高的灵敏度及特异度的早期生物标志物,对预防、治疗和监测疾病发生进程都极其重要。本文主要介绍了血液、脑脊液及尿液中的 AD 早期生物标志物,并分析了其优缺点,期望能为 AD 早期生物标志物的研究提供一些参考和帮助。

## 1 血液中生物标志物

A $\beta$  沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化均是导致 AD 发生的危险因素。A $\beta$  主要是由 $\beta$ -淀粉样前体蛋白(APP)经 $\beta$ 分泌酶和 $\gamma$ 水解酶分解产生。A $\beta$ 异常折叠形成的可溶性聚合物会在脑部沉积形成淀粉样斑块,从而导致神经元死亡,最终导致 AD 的发生。A $\beta_{42}$ 和 A $\beta_{10}$ 是 A $\beta$ 中最常见的亚型。其中,A $\beta_{42}$ 被认为是具有神经毒性的氨基酸肽段,外周血中水平变化与 AD 存在密切关系。有研究发现,使用外周血中 A $\beta_{42}$ /A $\beta_{10}$ 值在区别 AD 患者、轻度认知障碍患者(MCI)和健康对照方面的灵敏度高达 88.5%,能够在一定程度上鉴别出存在淀粉样蛋白斑块病理改变的个体,可作为诊断标志物<sup>[2]</sup>。

Tau 蛋白是一种调节神经细胞生长发育、维持神经元骨架结构的微管相关蛋白。当 Tau 蛋白过度磷

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(32160235);广西自然科学基金项目(2024GXNSFAA010328)。

△ 通信作者, E-mail:fangdouble@glmc.edu.cn。

酸化时会形成神经元纤维缠结堆积在神经元细胞内,导致神经元变性。AD 相关 Tau 蛋白分为总-Tau(T-Tau)蛋白和磷酸化-Tau(P-Tau)蛋白,两者含量都在 AD 患者外周血中升高,并且与认知功能下降存在相关关系。T-Tau 可反映神经元损伤程度,而 P-Tau 反映神经元纤维缠结形成。此外,P-Tau181 在 AD 发生早期阶段,认知还未受损时开始增加,达到痴呆期时则会进一步增加,是跟踪疾病发展进程并区分 AD 及非 AD 的有效标志物<sup>[3]</sup>。认知功能下降和脑病变与血浆中 P-Tau217 水平升高存在相关性,对 AD 具有特异度,相比于 P-Tau181,血浆中 P-Tau217 更适合用于 AD 的早期筛查<sup>[4]</sup>。载脂蛋白 E(ApoE)有 E2、E3、E4 3 种常见的等位基因型,其中,ApoE4 是导致散发性 AD 发生的最强遗传风险因素。虽 ApoE4 的存在并不一定会直接导致 AD 的发生,但加速了疾病的发生发展。ApoE4 参与 AD 的发病机制有多种方式,包括参与抑制 A $\beta$  的清除、促进 A $\beta$  的生成、加剧氧化应激及炎症反应、促进血脑屏障(BBB)的破坏等<sup>[5]</sup>。检测外周血中的 ApoE4 可以帮助评估个体患 AD 的风险。

酪氨酸激酶结合蛋白(TYROBP)是一种跨膜信号肽,当与髓样细胞触发受体 2(TREM2)结合时,可通过多种信号通路来介导炎症反应<sup>[6]</sup>。TYROBP 主要在大脑的小胶质细胞中表达,与 AD 的生物学过程及免疫、炎症反应有关,而神经炎症与 AD 的病情进展密切相关,这使得 TYROBP 在 AD 的研究领域备受关注。通过生物信息学的深入分析,发现 TYROBP 极可能是 AD 发生的枢纽基因<sup>[7]</sup>。在 AD 患者的大脑中,TYROBP 呈现出显著上调趋势。LIU 等<sup>[8]</sup>在 APP/PS1 转基因小鼠外周血中检测发现,TYROBP 表达增加,且 TYROBP 与 A $\beta$ 、APP 表达趋势一致,有望与 miR628-5 联合使用,用于 AD 的早期诊断。

神经丝蛋白轻链(NFL)是神经丝蛋白的一种亚型,仅存在于神经元中。当各种神经系统疾病发生时,NFL 会大量地从神经元细胞内释放到外周血中,浓度也会随着轴突的损伤程度呈比例增加<sup>[9]</sup>。众多研究聚焦于 NFL 与 AD 的关系,发现其在 AD 病程中扮演着关键角色。在 AD 患者尚未出现明显临床症状前,血清中 NFL 水平就已悄然升高,提前反映了神经系统的病理变化。并且,随着 AD 病情的逐步进展,从疾病早期到晚期,NFL 水平变化与疾病分期紧密相连,病情越严重,NFL 水平越高,呈现出明显的相关性<sup>[10]</sup>。因此,NFL 有可能成为 AD 早期诊断较为准确可靠的生物标志物。

胶质纤维酸性蛋白(GFAP)主要分布于星型胶质细胞中,当 AD 发生时,患者的脑部受到损伤,星型胶质细胞被激活产生 GFAP,GFAP 被释放到细胞外间隙,进而进入外周血。有研究表明,GFAP 在筛查淀粉样蛋白病理学特征和预测未来认知能力下降方面

具有潜在的预测价值,与 P-Tau181 在预测脑淀粉样蛋白状态方面起着实质性的互补作用,为预测脑淀粉样蛋白状态提供了准确的模型,当预测仅限于认知障碍的参与者时,GFAP 的性能优于 P-Tau181<sup>[11]</sup>。因此,GFAP 在早期检测 AD 方面具有一定的预测价值。

外泌体是细胞分泌的纳米级囊泡,携带蛋白质、核酸等生物分子,可反映细胞的生理和病理状态。近年来,外泌体中的生物标志物在 AD 诊断中的研究逐渐受到关注。外泌体中的 miR-124-3p 在 AD 患者中表达下调,且与认知功能障碍相关<sup>[12]</sup>。外泌体作为生物标志物载体具有独特优势,其稳定性好、可穿越 BBB,且能保护内部生物分子不被降解。通过检测外泌体中的生物标志物,有望实现 AD 的早期、准确诊断。

当 AD 发生时,患者的 BBB 遭受破坏,脑脊液中的标志物进入外周血,这为 AD 患者外周血中检测生物标志物提供了便利。血液中生物标志物的检测因取材具有微创性,对身体负担较小,降低了感染、疼痛的风险,更为大多数患者所接受,适合大规模筛查。然而,外周血中生物标志物的检测也存在一定的局限性,现有标志物浓度的变化常与饮食、压力、年龄存在相关性,特异度和灵敏度较低。因 AD 是一种复杂的神经退行性疾病,不同 AD 患者外周血中生物标志物可能存在差异,因此,联合应用多种生物标志物来检测可能更为准确。

## 2 脑脊液中的生物标志物

脑脊液中 A $\beta_{42}$  及 Tau 蛋白水平变化是公认的支持 AD 早期诊断的生物标志物之一。它们的存在监测着 AD 的发生发展,是区分 AD 与 MCI 之间的良好指标。

在正常生理条件下,A $\beta_{42}$  在脑脊液中的含量相对稳定,维持大脑内环境的平衡。然而,当个体患上 AD 时,脑脊液中 A $\beta_{42}$  的含量会显著下降。研究表明,这种下降可能与脑脊液中的 A $\beta_{42}$  向脑实质沉积密切相关,大量的 A $\beta_{42}$  在脑实质中异常聚集,进而导致脑脊液中 A $\beta_{42}$  含量降低<sup>[13]</sup>。相较于单纯关注 A $\beta_{42}$  的减少,A $\beta_{42}$ /A $\beta_{40}$  值的升高对早期检测 AD 更为准确<sup>[2,14]</sup>。

2023 年,HORIE 等<sup>[15]</sup>发现脑脊液中含有第 243 个残基的 Tau 蛋白微管结合区(MTBR-Tau243)水平变化有着关键意义。随着 AD 病程发展,MTBR-Tau243 水平与大脑中 Tau 蛋白缠结数量紧密相关,缠结数量增多时,其在脑脊液中的含量也会出现相应改变;同时,MTBR-Tau243 水平和患者认知障碍程度也存在明显关联,认知障碍越严重,该指标的变化越显著。基于这些发现,MTBR-Tau243 有潜力作为诊断 AD 中 Tau 蛋白缠结形成的特异性生物标志物。此外,脑脊液中 P-Tau231 和 P-Tau217 水平的升高同样可作为早期检测 AD 的生物标志物,其在疾病的分

期和病情检测中发挥着重要作用<sup>[16]</sup>。

微小 RNA(miRNA)是一类长度为 19~23 个核苷酸的单链非编码 RNA,miRNA 因在不同病理生理条件下表达谱会发生改变,在过去的几年中,miRNA 被认为是诊断、预后和治疗的非侵袭性生物标志物,包括 AD 等神经退行性疾病。FENG 等<sup>[17]</sup>发现,AD 患者脑脊液中的 miR-451a 水平显著低于 MCI 患者和健康对照者,这一差异使得 miR-451a 有潜力作为诊断 AD 的新型生物标志物。有研究团队还发现,AD 患者的脑脊液中 miR-146-b、miR-181a-5p 和 miR-182-5p 均下调,而 miR-138-5p 在脑脊液和海马中均上调表达<sup>[18]</sup>。这些 miRNA 标志物的发现,为 AD 的诊断提供了新的检测指标,有助于实现 AD 的早期精准诊断。

A $\beta$  前体蛋白裂解酶 1(BACE1)是水解 APP 生成 A $\beta$  的限速酶,高表达和高活性的 BACE1 会加速 A $\beta$  的沉积,从而导致迟发性 AD 的高风险。GAO 等<sup>[19]</sup>发现,脑脊液中 BACE1 水平与 AD 的淀粉样蛋白病理、神经退行性病变和认知功能密切相关,可作为诊断 AD 的潜在生物标志物。BACE1 的活性变化可更直接地反映疾病的病理生理过程,而不仅仅是疾病的后果。BACE1 在 AD 患者的大脑和脑脊液中的浓度和活性升高。这一变化可以在疾病的早期阶段被检测到,因此 BACE1 有可能成为 AD 的早期诊断生物标志物。

TREM2 是一种主要由小胶质细胞表达的跨膜糖蛋白,TREM2 的表达很大程度上会取决于小胶质细胞的转化。在 AD 早期可能会通过抑制小胶质细胞介导的细胞因子来减少相关促炎性细胞因子产生,加速 A $\beta$  摄取并且抑制 Tau 蛋白的过度磷酸化来降低认知障碍及炎症的发生,而在后期,小胶质细胞功能发生改变,A $\beta$  清除能力减弱,促进 Tau 蛋白过度磷酸化则会导致神经毒性。由此可知,TREM2 在调节 AD 发展方面发挥着动态作用。可溶性髓样细胞触发受体 2(sTREM2)是经酶切割 TREM2 全长生成的短肽,并且可以促 A $\beta$  周围的小胶质细胞增殖及迁移。有研究表明,脑脊液中 sTREM2 水平与 AD 病情发展存在高度相关性,sTREM2 水平增高的个体患 AD 的风险更高,脑脊液中 sTREM2 可能是预测 MCI 转变为 AD 的潜在生物标志物<sup>[20]</sup>。

脑脊液是寻找生物标志物的重要来源之一,其与大脑的细胞外环境密切相关,能够反映大脑内的病理生理变化。脑脊液中生物标志物的浓度较高,特异性更强,相比于在外周血中检测 AD 的早期生物标志物,脑脊液中检测能更直接地反映脑部病变。但脑脊液取材具有创伤性,当患者有其他合并症时,取材的风险极大,不易为大多患者所接受。

### 3 尿液中的生物标志物

目前,关于尿液中 AD 的早期生物标志物可用于临床的研究较少,但仍有一些研究成果表明,尿液中

存在 AD 相关的生物标志物。

有研究表明,同型半胱氨酸可能参与 AD 的发病机制,不仅参与促进 A $\beta$  沉积及 Tau 蛋白的过度磷酸化,还对神经系统有毒性作用<sup>[21]</sup>。尿液中高水平的同型半胱氨酸往往伴随着个体认知功能下降,增加 AD 的患病风险。同型半胱氨酸虽在临床上不能作为特异性诊断 AD 的标志物,但可作为一个辅助指标,结合其他检查结果进行综合判断。

AD 相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)是一种在 AD 患者脑内神经元受到损伤后释放的一种蛋白,可反映脑部受损情况。AD 发生时,BBB 受损,患者脑中的生物标志物可通过 BBB 进入外周血,在血液交换及全身代谢等多种途径的作用下,脑部的生物标志物可进入尿液。有研究表明,相较于正常个体,AD 患者尿液中 AD7c-NTP 含量明显更高,且 0.94 ng/mL 可作为区分 AD 和 MCI 的临界值<sup>[22]</sup>。AD 和 MCI 处于疾病发展的不同阶段,其病理生理过程存在差异,而尿液中 AD7c-NTP 含量的变化可反映这些差异。因此,尿液中 AD7c-NTP 含量的变化可以作为区分 AD 和 MCI 的一个参考指标,可作为 AD 潜在的早期生物标志物。

此外,尿液中的甲酸也被认为是 AD 潜在的早期生物标志物。当 AD 发生时,人体代谢发生紊乱。大脑作为受疾病影响的核心器官,其神经元功能出现异常、神经递质代谢失衡等情况,会引发一系列连锁反应,波及全身的代谢网络。一些涉及氨基酸代谢、脂肪酸氧化等过程出现异常后,会使得中间代谢产物的流向发生变化,进而导致甲酸产生量或排出量与健康人有所不同,最终反映在尿液中甲酸含量出现可检测到的差异。通过收集 AD 患者的尿液分析发现,AD 患者尿液中甲酸含量明显高于正常个体,且尿液中甲酸含量的升高往往伴随着认知功能的下降<sup>[23]</sup>。

ApoC 在 AD 的发病过程中起着至关重要的作用,但具体机制还在研究中。研究表明,在 AD 患者尿液中,ApoC 的含量远高于正常对照组,可作为诊断 AD 的潜在生物标志物<sup>[24]</sup>。

尿液来源的生物标志物取样简单,为非侵袭性,为多大患者所接受。使用尿液标本检测,便于重复检测,能更好地对病情进行动态监测。但尿液中的杂质较多,多种因素的存在会影响生物标志物的浓度,因而特异度和灵敏度也低。

### 4 总结与展望

目前,AD 在全世界大规模流行,患病率随着年龄的增加而呈上升趋势。AD 患病人数的增加,不仅给家庭和社会带来了严重的经济压力,患者也同样受到了精神和病痛的折磨。临床上,AD 的诊断有通过神经心理量表测试评估受检者认知功能、记忆能力、执行力;利用正电子发射计算机断层扫描技术检测沉积活体病灶等。虽有上述方法,但影像学检测价格昂贵,当测试评估记忆能力诊断 AD 时,患者体内早已出现了不可逆性的病理损伤。因此,早诊断、早干预、

早治疗已成为公认的有效策略。

随着对 AD 研究的不断深入,生物标志物作为 AD 早期检测指标的作用逐渐凸显。在体液中检测 AD 早期生物标志物虽大多具有无创性、便于重复性检测等优点,但也存在特异度和灵敏度不足等缺点。对 AD 的检测需进一步优化生物标志物组合来精准检测,方能提高在体液中检测标志物的准确性和可靠性。相信在不久的将来,体液中生物标志物的联合诊断准确性和可行性能够得到进一步验证,为预防和早期检测 AD 提供更多的参考和帮助。

## 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.
- [2] TRELLE A N, YOUNG C B, VOSSLER H, et al. Plasma  $A\beta_{12}/A\beta_{10}$  is sensitive to early cerebral amyloid accumulation and predicts risk of cognitive decline across the Alzheimer's disease spectrum [J]. *Alzheimers Dement*, 2025, 21(2):e14442.
- [3] INGANNATO A, BAGNOLI S, MAZZEO S, et al. Plasma GFAP, NfL and pTau 181 detect preclinical stages of dementia [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1375302.
- [4] YU L, BOYLE P A, JANELIDZE S, et al. Plasma p-tau181 and p-tau217 in discriminating PART, AD and other key neuropathologies in older adults [J]. *Acta Neuropathol*, 2023, 146(1):1-11.
- [5] SUN Y Y, WANG Z, HUANG H C. Roles of ApoE4 on the pathogenesis in Alzheimer's disease and the potential therapeutic approaches [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2023, 43(7):3115-3136.
- [6] YANG Y, WU J, JIA L, et al. Berberine modulates microglial polarization by activating TYROBP in Alzheimer's disease [J]. *Phytomedicine*, 2024, 135:156237.
- [7] SUN P Y, LIU J, HU J N, et al. Rejuvenation of peripheral immune cells attenuates Alzheimer's disease-like pathologies and behavioral deficits in a mouse model [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(22):ead1123.
- [8] LIU M, LI S L, MA C, et al. Bioinformatics analysis indicates that microRNA-628-5p overexpression may alleviate Alzheimer's disease by targeting TYROBP [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(2):142.
- [9] FANG T N, DAI Y Q, HU X Y, et al. Evaluation of serum neurofilament light chain and glial fibrillary acidic protein in the diagnosis of Alzheimer's disease [J]. *Front Neurol*, 2024, 15:1320653.
- [10] HOFMANN A, HÄSLER L M, LAMBERT M, et al. Comparative neurofilament light chain trajectories in CSF and plasma in autosomal dominant Alzheimer's disease [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1):9982.
- [11] YANG Z S, SREENIVASAN K, TOLEDANO STROM E N, et al. Clinical and biological relevance of glial fibrillary acidic protein in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1):190.
- [12] KONG E L, GENG X Q, WU F X, et al. Microglial exosome miR-124-3p in hippocampus alleviates cognitive impairment induced by postoperative pain in elderly mice [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(3):e18090.
- [13] ABANTO J, DWIVEDI A K, IMBIMBO B P, et al. Increases in amyloid- $\beta$ 42 slow cognitive and clinical decline in Alzheimer's disease trials [J]. *Brain*, 2024, 147(10):3513-3521.
- [14] JIA J P, NING Y Y, CHEN M L, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8):712-722.
- [15] HORIE K, LI Y, BARTHÉLEMY N R, et al. Change in cerebrospinal fluid Tau microtubule binding region detects symptom onset, cognitive decline, tangles, and atrophy in dominantly inherited Alzheimer's disease [J]. *Ann Neurol*, 2023, 93(6):1158-1172.
- [16] WOJDAŁA A L, 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.
- [17] FENG H, HU P P, CHEN Y, et al. Decreased miR-451a in cerebrospinal fluid, a marker for both cognitive impairment and depressive symptoms in Alzheimer's disease [J]. *Theranostics*, 2023, 13(9):3021-3040.
- [18] SUN Y Z, HEFU Z, LI B C, et al. Plasma extracellular vesicle microRNA analysis of Alzheimer's disease reveals dysfunction of a neural correlation network [J]. *Research (Wash D C)*, 2023, 6:0114.
- [19] GAO F, ZHANG M G, WANG Q, et al. Associations of CSF BACE1 with amyloid pathology, neurodegeneration, and cognition in Alzheimer's disease [J]. *Acta Neuropathol*, 2024, 147(1):97.
- [20] WANG Y, ZHANG X, et al. Soluble TREM2 in cerebrospinal fluid and plasma as a biomarker for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Alzheimer's Res Ther*, 2023, 15(1):141.
- [21] BHARGAVA S, BHANDARI A, CHOUDHURY S. Role of homocysteine in cognitive impairment and Alzheimer's disease [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2018, 33(1):16-20.
- [22] XU M R, DAI R F, WEI Q Q, et al. Urinary AD7c-NTP evaluates cognition impairment and differentially diagnoses AD and MCI [J]. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 2022, 37:15333175221115247.
- [23] WANG Y F, WANG Y, ZHU J H, et al. Systematic evaluation of urinary formic acid as a new potential biomarker for Alzheimer's disease [J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14:1046066.
- [24] WATANABE Y, HIRAO Y, KASUGA K, et al. Urinary apolipoprotein C3 is a potential biomarker for Alzheimer's disease [J]. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 2020, 10(3):94-104.