

• 神经病学多模态诊疗专题 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.12.006  
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250827.1803.004\(2025-08-28\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250827.1803.004(2025-08-28))

# 基于 Web of Science 的尿液生物标志物在阿尔茨海默病 早期诊断中的文献计量与可视化分析<sup>\*</sup>

叶嘉禧<sup>1</sup>, 邓梓泳<sup>1</sup>, 黎衍江<sup>1</sup>, 覃启京<sup>2△</sup>

(1. 广西中医药大学壮医临床医学院, 南宁 530201; 2. 广西中医药大学附属国际壮医医院, 南宁 530201)

**[摘要]** **目的** 运用文献计量学与可视化方法分析尿液生物标志物在阿尔茨海默病早期诊断中的应用现状、研究热点和趋势。**方法** 检索 Web of Science(WOS)核心合集中尿液生物标志物与阿尔茨海默病的相关文献,检索时间为建库日期至 2024 年 3 月 11 日,利用 CiteSpace6.2.R3 软件对数据进行分析,并绘制可视化知识图谱。**结果** 经过筛选最终纳入有效文献 64 篇,1998—2013 年发文量零散,2020 年发文量达到顶峰,此后总体发文量处于较为平稳的发展状态。纳入 21 个国家,中国在其中占主导地位,法国在其中学术影响力最高;纳入 122 个机构,发文量位于前 4 位的机构分别为首都医科大学、中国科学院、中国医学科学院-北京协和医学院、吉林大学;发文量位于前 10 位的作者中有 9 名是中国学者;纳入 258 个关键词,发现尿阿尔兹海默病相关神经丝蛋白(AD7c-NTP)为目前阿尔兹海默病早期诊断的热点尿液生物标志物。**结论** 尿液生物标志物在阿尔兹海默病早期诊断中的研究热点主要聚焦在尿 AD7c-NTP,未来应着眼于开发更稳定、可靠的检测手段,探索特异性更强及准确度更高的尿液生物标志物。

**[关键词]** 尿液生物标志物;阿尔茨海默病;文献计量学;可视化分析

**[中图法分类号]** R749.16;R446.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)12-2747-08

## Bibliometric and visual analysis of urine biomarkers in early diagnosis of Alzheimer's disease based on Web of Science<sup>\*</sup>

YE Jiaxi<sup>1</sup>, DENG Ziyong<sup>1</sup>, LI Yanjiang<sup>1</sup>, QIN Qijing<sup>2△</sup>

(1. Zhuang Medicine Clinical Medical College, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530201, China; 2. Affiliated International Zhuang Medicine Hospital, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530201, China)

**[Abstract]** **Objective** To analyze the application status quo, research hotspot and trend of urine biomarkers in the early diagnosis of Alzheimer's disease by bibliometrics and visualization methods. **Methods** The literatures related to urine biomarkers and Alzheimer's disease in Web of Science (WOS) core collection were retrieved from the database establishment date to March 11, 2024, the data was analyzed by the CiteSpace6.2.R3 software, and the visual knowledge map was drawn. **Results** After screening, 64 valid literatures were finally included. The number of published papers during 1998—2013 was scattered, and which in 2020 reached the peak. After that, the overall number of published papers was in a relatively stable development state. It included 21 countries, China played a dominant role, and France had the highest academic influence. A total of 122 institutions were included, and the top 4 institutions with the highest number of publications were Capital Medical University, Chinese Academy of Sciences, Peking Union Medical College of Chinese Academy of Medical Sciences and Jilin University. Nine of the top 10 authors were Chinese scholars; in the included 258 keywords, it was found that urine Alzheimer's disease-associated neuronal thread protein (AD7c-NTP) was a hot urine biomarker for the early diagnosis of Alzheimer's disease. **Conclusion** The research hotspots of urine biomarkers in the early diagnosis of AD mainly focus on urine AD-related neurofilament protein (AD7c-NTP). In the future, it should focus on developing more stable and reliable detection methods, exploring urine biomarkers with stronger specificity and higher accuracy.

**[Key words]** urine biomarker; Alzheimer's disease; bibliometrics; visual analysis

<sup>\*</sup> 基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2023GXNSFAA026084); 广西高校中青年教师科研基础能力提升项目(2023KY0325); 广西中医药大学博士科研启动基金项目(2018BS064)。 △ 通信作者, E-mail: qinqijing2004@163.com。

阿尔茨海默病(Alzheimer’s disease, AD)是一种进行性神经系统退行性疾病,是痴呆症最常见的类型。主要临床表现包括记忆力减退、语言障碍、空间定向能力丧失及日常生活自理能力下降等。根据《2023 年世界阿尔茨海默病报告》<sup>[1]</sup>报道,2019 年全球有 5 500 万 AD 患者,到 2050 年,这一数字将增长到 1.39 亿。随着人口老龄化程度的日益加剧,AD 的患病率逐年增加,且缺乏治愈或逆转的治疗方法,给个人、家庭和社会带来了沉重的经济负担和医疗负担。因此,早期诊断和干预对于延缓 AD 的发生和改善患者的生活质量具有重要意义<sup>[2]</sup>。

AD 的早期症状往往较为隐匿,导致许多患者在病情较为严重时才得到确诊。传统的诊断方法如 MRI、正电子发射断层扫描(positron emission computed tomography, PET)、脑脊液检测等,虽然准确度较高,但价格昂贵且具有一定的侵入性。因此,寻找一种既经济又无创的早期诊断方法成为研究的重点。尿液作为一种非侵入性的生物标本,具有采集方便、容易获得、无创伤等优点,故尿液中的某些生物标志物可能成为 AD 早期诊断的潜在指标而受到广泛关注。本研究运用 CiteSpace6. 2. R3 对 Web of Science(WOS)核心合集数据库中的尿液生物标志物与 AD 早期诊断的相关文献进行可视化分析,总结热点方向,以期为研究该领域的学者提供有益参考。

1 资料与方法

1.1 文献检索与筛选

本研究以 WOS 核心合集数据库作为文献来源进行检索。WOS 检索式如下: #1 TS=(“Alzheimer’s disease” OR “Alzheimer disease”), #2 TS=urine, #3 TS=(“Biomarkers” OR “Marker, Biological” OR “Marker, Biological” OR “Marker, Biological” OR “Biological Markers” OR “Markers, Biological” OR “Biomarker” OR “Markers, Biological” OR “Immune Markers” OR “Markers, Immune” OR “Marker, Immunologic” OR “Immunologic Markers” OR “Immune Marker” OR “Marker, Immune”) OR (“Immunologic Marker” OR “Immunologic Marker” OR “Markers, Serum” OR “Serum Marker” OR “Serum Marker” OR “Biochemical Marker” OR “Markers, Biochemical” OR “Marker, Biochemical” OR “Biochemical Markers” OR “Markers, Laboratory” OR “Laboratory Markers” OR “Laboratory Marker” OR “Marker, Laboratory” OR “Marker, Laboratory”); #1 AND #2 AND #3。文献类型限定为“Article OR Review”;检索时限为建库起至 2024 年 3 月 11 日,共检索获得相关文献 248 篇。

采用 WOS 数据库提取原始数据, WOS 保存格式:记录内容为[完整记录];文件格式为[TXT];运用 CiteSpace6. 2. R3 收集的信息主要包括发文量、发表

年份、作者、机构、国家/地区、关键词等。

文献纳入标准:(1)公开发表在专业学术期刊的文献;(2)所有内容为 AD 早期诊断与尿液生物标志物相关性研究的文献。排除标准:(1)信件、消息、会议摘要、报纸新闻类文献;(2)重复文献;(3)撤回的稿件。研究者通过阅读文献题目与摘要,排除不符合标准的文献,并进行交叉核对,对于任何有异议的文献,则经过阅读全文后讨论决定,最终纳入 64 篇文献。具体流程图见图 1。

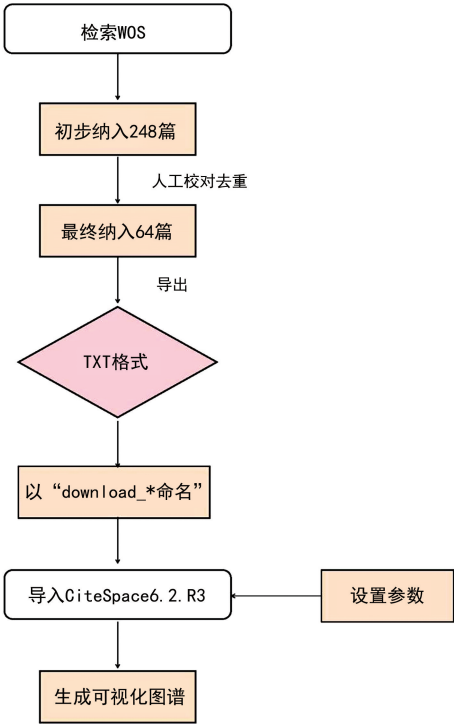


图 1 研究流程图

1.2 数据整理与分析

将检索到的文献数据导出并整理成标准格式,包括作者、国家、发表年份等信息并绘制成表格。分析文献的数量随时间的变化趋势,了解 AD 早期诊断与尿液生物标志物研究的发展动态;使用文献计量分析软件 CiteSpace6. 2. R3 进行文献可视化分析,分析文献的国家/地区分布、期刊分布、作者合作网络等情况,探讨尿液生物标志物在 AD 早期诊断的相关研究的国际合作和学术交流态势。通过共词网络图、聚类分析等方式,探索尿液生物标志物与 AD 早期诊断研究的热点领域、关键词、主题等;使用合作者网络图等方式展示研究者之间的合作关系和合作强度,了解领域内的学术合作情况。

2 结 果

2.1 年度发文量

1998—2023 年该研究领域发文共 64 篇。2013 年前该领域的研究较为零散,发文数量极少;2014 年发文量骤升,但至 2016 年回落,2017 年发文量又升至 3 篇,并在 2020 年达到顶峰,为 9 篇。此后,发文量稍有下降,但总体处于较为平稳的状态。

2.2 国家分析

导入文献,使用 CiteSpace6. 2. R3 软件进行国家合作网络的可视化分析,根据文献作者所在国家统计,得出国家合作网络图谱分析。国家合作分析结果得到 21 节点,52 条连线,网络密度为 0.247 6。节点越大,提示该国的发文量越多,连线越多,提示两国之间合作越紧密。发文量位于前 10 位的国家见表 1。发文量位于前 5 位的国家分别是中国、美国、日本、加拿大、法国。其中,中国的发文量为 36 篇,居于首位,说明我国在该研究领域处于领先地位。法国的中介中心性最高,表明法国与他国的合作更为密切,学术影响力强。

2.3 机构分析

由于机构名称未规范统一,笔者将 Chinese Academy of Medical Sciences-Peking Union Medical College 与 Peking Union Medical College 使用 CiteSpace6. 2. R3 的“Add to the Alias List”进行合并。该领域机构合作网络图谱见图 2,图谱得到 122 节点,267 条连线,网络密度为 0.036 2。机构之间连线越多,说明彼此之间合作越紧密。发文量位于前 9 位的机构见表 2,发文量位于前 4 位的机构分别是

Capital Medical University(首都医科大学)、Chinese Academy of Sciences(中国科学院)、Chinese Academy of Medical Sciences-Peking Union Medical College(中国医学科学院-北京协和医学院)、Jilin University(吉林大学)。中介中心性位于前 2 位的分别是 Chinese Academy of Sciences(中国科学院)、Capital Medical University(首都医科大学)。

表 1 发文量位于前 10 位的国家

序号	国家	发文量(篇)	中介中心性
1	中国	36	0.32
2	美国	8	0.17
3	日本	7	0
4	加拿大	4	0
5	法国	4	0.63
6	南非	4	0
7	西班牙	4	0.55
8	瑞典	2	0
9	澳大利亚	2	0.55
10	英国	2	0

发文量按第一作者国别统计。

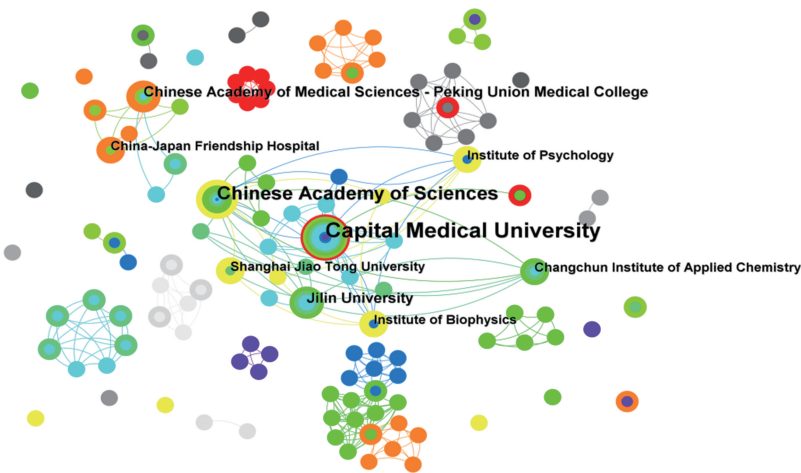


图 2 CiteSpace6. 2. R3 分析机构共现图谱

表 2 发文量位于前 9 位的机构

序号	机构	发文量(篇)	中介中心性
1	Capital Medical University(首都医科大学)	10	0.03
2	Chinese Academy of Sciences(中国科学院)	7	0.04
3	Chinese Academy of Medical Sciences-Peking Union Medical College(中国医学科学院-北京协和医学院)	4	0
4	Jilin University(吉林大学)	4	0.01
5	Shanghai Jiao Tong University(上海交通大学)	3	0.01
6	China-Japan Friendship Hospital(中日友好医院)	3	0
7	Institute of Psychology(心理研究所)	3	0
8	Institute of Biophysics(生物物理研究所)	3	0
9	Changchun Institute of Applied Chemistry(长春应用化学研究所)	3	0

### 2.4 作者合作分析

作者合作网络图谱见图 3,由图可知,各作者之间的合作较为紧密。发文量位于前 10 位的作者见表 3,从表中可知,在该领域的学者几乎以中国学者为主,

有 9 名为中国学者。可见,我国学者在该领域的研究人数较多,这其中以 JIN H、WANG R 为主要代表,两位学者的发文量最多且中介中心性均为 0.01,可见两位学者在该研究领域的贡献比较大。

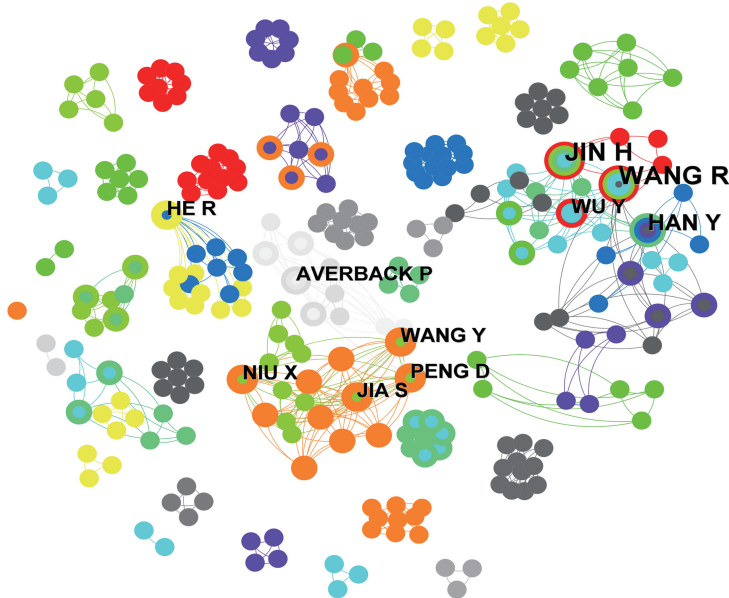


图 3 CiteSpace6.2.R3 分析作者合作共现图谱

表 3 发文量前 10 的作者

序号	作者	发文量(篇)	中介中心性
1	JIN H	5	0.01
2	WANG R	5	0.01
3	HAN Y	4	0.01
4	JIA S	3	0
5	AVERBACK P	3	0
6	HE R	3	0.01
7	WANG Y	3	0
8	WU Y	3	0
9	NIU X	3	0
10	PENG D	3	0

发文量按作者机构统计。

### 2.5 关键词共现分析

关键词是文章的核心提炼和高度概括。关键词图谱一共得到 258 节点,1 185 条连线,网络密度为 0.035 7,1 个节点表示 1 个关键词,节点越大提示关键词出现频次越高,节点间连线数量多少和长短与共现强度大小呈正相关。关键词频次位于前 8 位的分别是 Alzheimer's disease(阿尔茨海默病)、mild cognitive impairment(轻度认知障碍)、biomarkers(生物标志物)、dementia(痴呆)、expression(表达)、cerebrospinal fluid(脑脊液)、disease(疾病)、diagnosis(诊断)。其中,中介中心性位于前 5 的是 Alzheimer's disease(阿尔茨海默病)、disease(疾病)、biomarkers(生物标志物)、expression(表达)、cerebrospinal fluid

(脑脊液),见表 4。

表 4 频次位于前 8 位的关键词

序号	关键词	频次 (n)	中介中心性
1	Alzheimer's disease(阿尔茨海默病)	47	0.40
2	mild cognitive impairment(轻度认知障碍)	22	0.10
3	biomarkers(生物标志物)	16	0.23
4	dementia(痴呆)	14	0.12
5	expression(表达)	12	0.19
6	cerebrospinal fluid(脑脊液)	11	0.18
7	disease(疾病)	11	0.35
8	diagnosis(诊断)	9	0.01

### 2.6 关键词突现分析

突现词可以了解研究的前沿情况、研究焦点的转变和最新的研究热点动态,并帮助预测该领域后续的发展趋势。将  $\gamma$  参数设为 0.3,最小持续时间为 2,经统计分析得到 20 个突现词的图谱,分别为 cerebrospinal fluid(脑脊液)、tau(tau 蛋白)、modulation gene expression(调节基因表达)、brain(大脑)、marker(标志物)、neural thread protein(神经丝蛋白)、amyloid beta protein(淀粉样  $\beta$  蛋白)、AD7c-NTP(阿尔茨海默病相关神经丝蛋白)、metabonomics(代谢组学)、oxidative stress(氧化应激)、diagnosis(诊断)、early diagnosis(早期诊断)、Alzheimer-associated neuronal thread protein cognitive impairment biomarkers(阿尔茨海默病相关的神经丝蛋白认知障碍生物标志物)、biomarker(生物标志物)、diagnostic guidelines(诊断指南)、infammation(炎症)、national institute



(国际研究所)、association workgroups (协会工作组)、recommendations (建议)、impairment (障碍)。突现强度最强的关键词是“national institute(国际研究所)”；关键词“cerebrospinal fluid(脑脊液)”“tau (tau 蛋白)”持续时间最长，从 1998 年一直持续到 2011 年；近年来，“AD7c-NTP(阿尔兹海默相关神经丝蛋白)”“Alzheimer-associated neuronal thread protein(阿尔茨海默病相关的神经丝蛋白认知障碍生物标志物)”等关键词呈现增长趋势，这些变化可以反映该研究领域的整体动态变化过程。

2.7 关键词聚类分析

使用 CiteSpace6. 2. R3 软件中的对数似然率算法(log-likelihood rate, LLR), 设置最大聚类值为 3, 得到最终的聚类分析结果。聚类模块 Q 值>0. 3 意味着聚类结构显著; S 值>0. 7 表示聚类令人信服。本研究聚类图谱中显示 Q=0. 580 9, S=0. 834 1, 表明聚类结构显著、聚类成员间有较高相似度且结果具有较高的可信度。聚类分析后一共得到 8 个标签, 见图 4。8 个标签分别是 #0 protein(蛋白)、#1 brain(大脑)、#2 mass spectrometry(质谱分析)、#3 Alzhei-

mer’ disease(阿尔茨海默病)、#4 Alzheimer-associated neuronal thread protein(阿尔茨海默病相关神经丝蛋白)、#5 d-amino acids(D 型氨基酸)、#6 amyloid beta(Aβ)、#7 case-control study(病例对照研究)、8 # acrolein-glutathione metabolite(丙烯醛-谷胱甘肽代谢物)。这些聚类关键词重要涉及尿液生物标志物的测定和分析, 这方面可能会是将来的研究热点趋势。

2.8 关键词时间线分析

关键词聚类的时间线图谱可以反映关键词动态时间的脉络, 其中包含了 258 个节点和 1 185 条连线, 图谱以年份为 X 轴, 以聚类标签及序号为 Y 轴, 一个节点代表一个关键词, 节点越大表示该关键词出现的频次越多, 通过时间线图谱可以了解到该研究领域的发展趋势, 对于接下来的研究方面有一定指向作用。由图 5 可知, #4 Alzheimer-associated neuronal thread protein(阿尔茨海默病相关神经丝蛋白)、#2 mass spectrometry(质谱分析)从 1998 年持续到 2024 年, 这些都是研究中持续时间久、热度高的聚类关键词, 结合时间线图谱分析, 以上这些关键词是当前和将来的该研究领域的重点和方向。

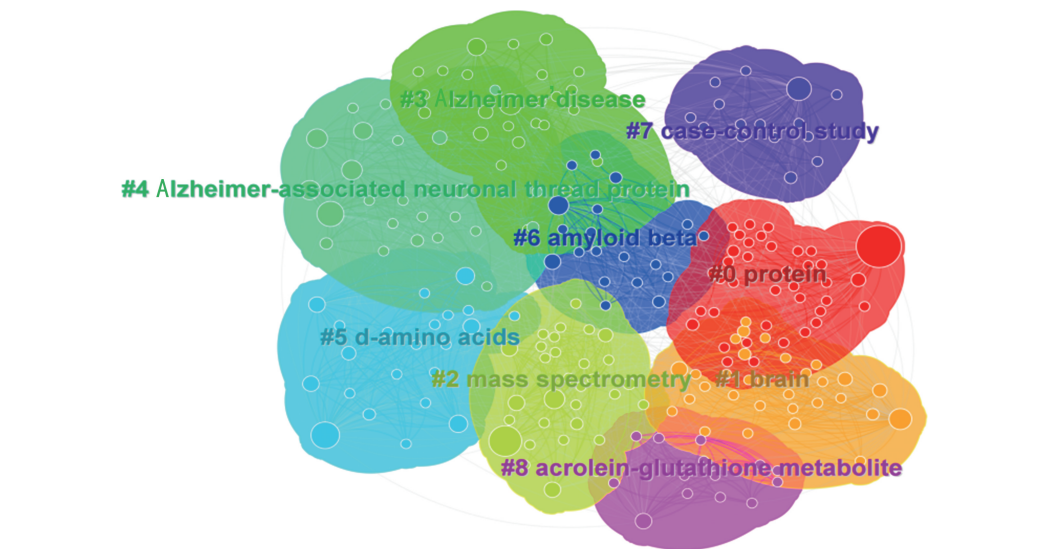


图 4 CiteSpace6. 2. R3 分析关键词聚类图谱

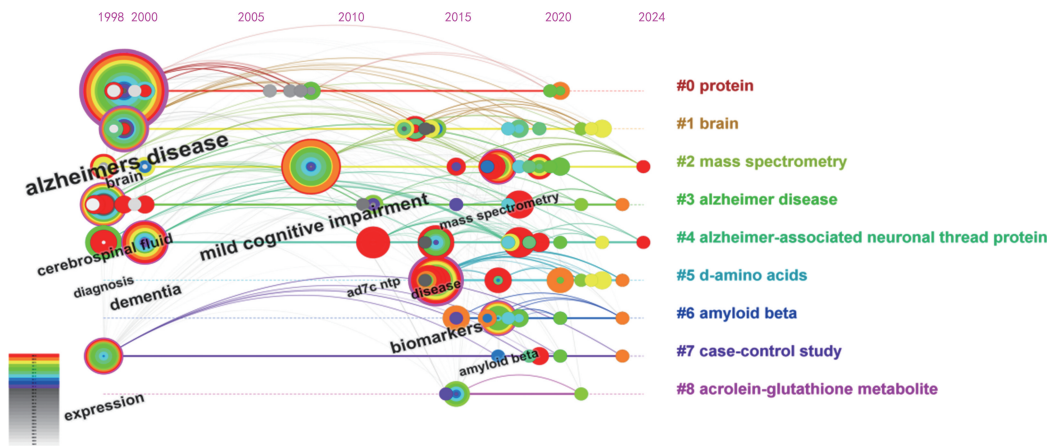


图 5 CiteSpace6. 2. R3 分析关键词时间线图谱

### 3 讨论

#### 3.1 文献信息分析

根据发文量分析,该领域的研究数量仍较少,2014 年研究者开始关注尿液生物标志物对于 AD 早期诊断的潜在优势,但未引起重视,因此在 2016 年研究热度有所回落。随着人口老龄化不断加剧,AD 患者数量逐年增多,学者们重新认识到采用无创、简易、可重复的尿液标本进行 AD 早期诊断的重要性,因此,2020 年该领域发文量达到顶峰,此后的发文量稍有减少,但处于较为平稳状态。

结合作者、机构、国家共现图谱分析,我国是该研究领域文章发表数量最多的国家,且在发文量位于前 10 位的作者和机构中,我国的学者及机构占比最高,这源于我国老年人口中患有 AD 患者数在全球所有国家中排名靠前,为预防 AD 患者数的急剧上涨,早期诊断 AD 的重要作用受到了我国学者的关注。虽然我国发文量较高,但缺乏高影响力的学术论文,文章学术影响力远不足法国,因此我国学者应加强对外合作,主动与世界其他国家和研究机构进行交流合作,从而提高我国在 AD 早期诊断中的尿液生物标志物研究领域的学术竞争力及影响力。

#### 3.2 研究热点及趋势分析

##### 3.2.1 尿 AD7c-NTP 为目前早期诊断 AD 的重要尿液生物标志物

本研究结果显示,尽管出现频次较多的是“表达”“蛋白”“诊断”等名词,但通过深入分析共现、聚类图谱及突现词,发现目前 AD 早期诊断中尿液生物标志物领域的研究热点为 AD7c-NTP。AD7c-NTP 的表达增加发生在神经纤维缠结之前,是 AD 的早期病理事件,其在 AD 患者的脑组织、脑脊液、尿液中高表达<sup>[3-4]</sup>。最早在 1999 年就有证据表明脑脊液和尿液检测 AD7c-NTP 可作为早期诊断 AD 的辅助手段<sup>[5]</sup>。由于脑组织、脑脊液的获取属于有创性操作,存在出血、感染等风险,且检测费用昂贵,在早期诊断中具有局限性,因此选择检测具有无创性、易收集、可重复性、检测价格低廉等优点的尿液作为早期诊断的工具,更易被患者所接受。携带载脂蛋白 E(apolipoprotein E, ApoE) $\epsilon 4$  基因型的人群会增加 AD 患病风险,而携带 ApoE $\epsilon 4$  等位基因的 AD 患者,其尿 AD7c-NTP 明显升高<sup>[6]</sup>。已有证据显示<sup>[7-8]</sup>,尿 AD7c-NTP 在早期诊断 AD 的特异度和灵敏度可以与脑脊液中的 AD7c-NTP 相当,目前尿 AD7c-NTP 检测已投入临床使用,以 1.5 ng/mL 为标准。XU 等<sup>[9]</sup>使用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析 AD7c-NTP 诊断 AD 组与健康组、AD 组与轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)组的价值,曲线下面积(area under the curve,

AUC)分别为 0.99(95%CI:0.97~0.99)、0.84(95%CI:0.79~0.90),AUC 越大则代表预测准确度越高,并表明尿 AD7c-NTP 在鉴别 AD 患者与健康人及 AD 与 MCI 患者的最佳截断值分别为 0.76 ng/mL 和 0.94 ng/mL。张李娜等<sup>[10]</sup>发现,尿 AD7c-NTP 检测在 AD 诊断中的诊断符合率达 86.0%。JIN 等<sup>[11]</sup>发现,AD7c-NTP 对尿液取样时间点无特殊要求,可以取随机尿液代替晨尿进行检测,若无法及时完成检测,可以使用硼酸防腐剂在 4℃ 下储存,但不建议冷冻保存。同时,AD7c-NTP 具有较好的稳定性,不受教育水平、居住环境、体重等因素或常见基础慢性疾病的影响<sup>[12]</sup>。

尿 AD7c-NTP 检测仍有亟待解决的问题,其对尿液标本质量要求较高,需选择颜色清澈透亮的尿液标本,尿液浑浊、颜色深及尿液中有红细胞、白细胞、尿蛋白、结晶体、比重异常、葡萄糖等异常指标的尿液标本需被剔除<sup>[13]</sup>。目前,尿 AD7c-NTP 检测手段较为丰富,但大多操作复杂,而尿 AD7c-NTP ELISA 诊断试剂盒是临床研究上操作较为简单、价格合理的检测工具,由于制备抗原和抗体时的方法不同,因此不同试剂盒的特异度存在一定差异<sup>[4]</sup>。所以,开发操作简单、价格合理、稳定性可靠的试剂盒是未来探索的方向之一。

##### 3.2.2 其他新兴尿液生物标志物的探索

尽管 AD7c-NTP 是目前 AD 早期诊断领域较为成熟的尿液生物标志物,但尿液中仍存在其他成分可以在早期诊断 AD 发挥重大作用,这方面仍待研究者深入挖掘。例如,内源性甲醛的过度积累与 AD 的病理过程密切相关,由于尿液是体内甲醛排泄的主要途径<sup>[14]</sup>,因此尿液中的甲醛水平可作为评估 AD 潜在的生物标志物。研究表明,选取晨尿作为尿液标本可提高早期诊断的特异度和灵敏度<sup>[15]</sup>。目前检测尿甲醛含量的方法包括甲醛特异性免疫探针 NaFA 探针、荧光高效液相色谱、电泳堆积法等,其中 NaFA 探针、电泳堆积法展现出更快速、灵敏、准确、低成本等优势<sup>[16-17]</sup>。此外,尿趋化因子单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)也显示出作为预测轻度认知障碍(amnesic mild cognitive impairment, aMCI)向 AD 进展的潜在生物标志物的重要作用,在一项对照研究中,与年龄、性别相匹配的认知正常(cognitively normal, CN)个体相比,AD 和 aMCI 患者的尿 MCP-1 水平明显高于 CN<sup>[18]</sup>。尿外泌体(urine exosomes, U-exo)在 AD 病理发展过程中的  $\beta$ -淀粉样蛋白(amyloid  $\beta$ -protein, A $\beta$ )清除与代谢过程中高度聚集<sup>[19]</sup>。SUN 等<sup>[20]</sup>发现,AD 患者尿液中外泌体明显高于健康对照组。尿蛋白等代谢产物的改变发生在淀粉样蛋白斑块沉积开始之前<sup>[21]</sup>。

2018 年 YAO 等<sup>[22]</sup>首次通过计算和实验相结合的方法鉴定出分泌型磷酸蛋白 1(secreted phosphoprotein 1,SPP1)、凝溶胶蛋白(gelsolin,GSN)、胰岛素样生长因子结合蛋白(insulin-like growth factor-binding protein 7,IGFBP7)可能为 AD 的潜在尿蛋白生物标志物。此外,还有一项临床研究<sup>[23]</sup>表明,AD 组与 CN 组的尿蛋白检测中存在 33 个差异蛋白。除了尿蛋白外,尿中的牛磺酸、马粪酸、尿素和甲胺等代谢产物也可以作为潜在生物标志物在认知功能下降之前鉴别 AD<sup>[24]</sup>。这些潜在尿液标志物将为寻找更好的早期筛查 AD 的外周生物标志提供参考。因此,探寻特异性更强、准确度更高的尿液生物标志物是未来研究的难点和趋势。

尿液生物标志物作为一种新兴的 AD 早期诊断手段,具有无创、经济、方便等优点,有望成为未来 AD 筛查的重要方法。本研究应用 CiteSpace6.2.R3 软件对 AD 早期诊断的尿液生物标志物进行可视化分析,运用知识图谱更直观、全面地呈现该领域的研究热点及未来趋势。本研究存在一定局限性:(1) CiteSpace6.2.R3 软件本身存在一定局限性,故仅纳入 WOS 数据库的相关文献,未能纳入更多英文数据库及中文文献;(2)仅采用主题词进行检索,不排除有检索不全的可能性。望后续有更多研究学者可以改进检索策略及文献分析方法,为该领域的研究提供更多参考与贡献。

参考文献

[1] Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2023:reducing dementia risk:never too early,never too late[R/OL]. (2023-09-21)[2025-01-26]. <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2023/>.

[2] 于震维. 肠道菌群与阿尔茨海默病的相关性研究进展[J]. 科技视界,2023(19):42-43.

[3] JIN H,WANG R. Alzheimer-associated neuronal thread protein:research course and prospects for the future[J]. J Alzheimers Dis,2021,80(3):963-971.

[4] MA L N,WANG R,HAN Y,et al. Development of a novel urine Alzheimer-associated neuronal thread protein ELISA kit and its potential use in the diagnosis of Alzheimer's disease[J]. J Clin Lab Anal,2016,30(4):308-314.

[5] DE LA MONTE S M,GHANBARI H,GHANBARI K,et al. AD7c-NTP biomarker for Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Rep,1999,2(6):

327-332.

[6] WANG C,CUI Y,YANG J,et al. Combining serum and urine biomarkers in the early diagnosis of mild cognitive impairment that evolves into Alzheimer's disease in patients with the apolipoprotein E ε4 genotype[J]. Biomarkers,2015,20(1):84-88.

[7] ZHANG J,ZHANG C H,LI R J,et al. Accuracy of urinary AD7c-NTP for diagnosing Alzheimer's disease:a systematic review and meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis,2014,40(1):153-159.

[8] GHANBARI H,GHANBARI K,BEHESHTI I,et al. Biochemical assay for AD7C-NTP in urine as an Alzheimer's disease marker[J]. J Clin Lab Anal,1998,12(5):285-288.

[9] 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 Demen,2022,37:15333-175221115247.

[10] 张李娜,崔莉,刘智,等. 尿液 AD7c-NTP 检测在阿尔茨海默病早期诊断中的价值[J]. 脑与神经疾病杂志,2021,29(3):170-173.

[11] JIN H,WANG R,LIU Z,et al. Some methodological characteristics of Alzheimer-associated urine neuronal thread protein detected by enzyme-linked immunosorbent assay[J]. J Alzheimers Dis,2018,63(1):255-262.

[12] JIN H,GUAN S,WANG R,et al. The distribution of urinary Alzheimer-associated neuronal thread protein and its association with common chronic diseases in the general population[J]. J Alzheimers Dis,2018,65(2):433-442.

[13] 严峰,肖世富. 尿 AD7c-NTP 水平在阿尔茨海默病早期诊断及轻度认知功能障碍诊断中的研究进展[J]. 世界临床药物,2016,37(5):356-359.

[14] CHEN F,WANG N,TIAN X,et al. The potential diagnostic accuracy of urine formaldehyde levels in Alzheimer's disease:a systematic review and meta-analysis[J]. Front Aging Neurosci,2022,14:1057059.

[15] TONG Z,WANG W,LUO W,et al. Urine formaldehyde predicts cognitive impairment in post-stroke dementia and Alzheimer's disease[J]. J Alzheimers Dis,2017,55(3):1031-1038.

[16] AI L,WANG J,LI T,et al. A rapid and sensi-



- tive fluorescence method for detecting urine formaldehyde in patients with Alzheimer's disease[J]. *Ann Clin Biochem*, 2019, 56(2): 210-218.
- [17] YI F, LIU L Z, ZHANG M J, et al. Electrophoretic determination of formaldehyde in human urine; application to Alzheimer's disease[J]. *Anal Lett*, 2018, 51(9): 1358-1372.
- [18] XU Y, SHEN Y Y, ZHANG X P, et al. Diagnostic potential of urinary monocyte chemoattractant protein-1 for Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27(8): 1429-1435.
- [19] ZHOU X, SHEIKH A M, MATSUMOTO K I, et al. iTRAQ-Based proteomic analysis of APP transgenic mouse urine exosomes[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 24(1): 672.
- [20] SUN R, WANG H, SHI Y, et al. A pilot study of urinary exosomes in Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*, 2020, 19(5/6): 184-191.
- [21] ZHANG F S, WEI J, LI X D, et al. Early candidate urine biomarkers for detecting Alzheimer's disease before amyloid- $\beta$  plaque deposition in an APP (swe)/PSEN1 dE9 transgenic mouse model[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 66(2): 613-637.
- [22] YAO F, HONG X Y, LI S M, et al. Urine-based biomarkers for Alzheimer's disease identified through coupling computational and experimental methods[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(2): 421-431.
- [23] WANG Y, SUN Y, WANG Y, et al. Identification of novel diagnostic panel for mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: findings based on urine proteomics and machine learning[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2023, 15(1): 191.
- [24] ZHENG Y, XU Q, JIN Q, et al. Urinary and faecal metabolic characteristics in APP/PS1 transgenic mouse model of Alzheimer's disease with and without cognitive decline[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 604: 130-136.
- (收稿日期: 2025-02-25 修回日期: 2025-06-26)  
(编辑: 管佩钰)
- 
- (上接第 2746 页)
- [15] 刘文卉, 陈军华. 76 例儿童隐球菌性脑膜炎临床分析[J]. *中国真菌学杂志*, 2021, 16(1): 24-28.
- [16] LIU J, DONG R, ZHANG H, et al. Clinical characteristics, treatment, and outcome of low-risk non-HIV-associated cryptococcal meningitis: a retrospective cohort study[J]. *Med Mycol*. 2023, 61(12): myad122.
- [17] 黄岳煊. 隐球菌荚膜抗原胶体金法在隐球菌脑膜炎中的价值[J]. *中国冶金工业医学杂志*, 2025, 42(1): 16-17.
- [18] 武文明, 崔巧珍, 冯娇, 等. 住院患者脑脊液分离菌 203 株的病原学分布及耐药性分析[J]. *中国药物与临床*, 2021, 21(19): 3262-3264.
- [19] 陈利俊, 钱春艳, 张莉芳, 等. 粤北地区脑脊液分离菌的分布和耐药性分析[J]. *广东医学*, 2023, 44(6): 754-759.
- [20] 李佳佳, 冯菊, 宋晓燕. 2018—2022 年我院收治艾滋病患者的细菌分布及耐药性分析[J]. *中国药物滥用防治杂志*, 2023, 29(11): 1926-1931.
- [21] BERNHARD M, WORASILCHAI N, KANGOGO M, et al. CryptoType-public datasets for MALDI-TOF-MS based differentiation of gattii Complexes[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 634382.
- [22] AI-ODAINI N, LI X Y, LI B K, et al. In vitro antifungal susceptibility profiles of *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* and *Cryptococcus gattii* clinical isolates in Guangxi, Southern China[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 708280.
- [23] FIRACATIVE C, MEYER W, CASTAÑEDA E. *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii* species complexes in Latin America: a map of molecular types, genotypic diversity, and antifungal susceptibility as reported by the Latin American Cryptococcal Study Group[J]. *J Fungi*, 2021, 7(4): 282.
- [24] 中华医学会感染病学分会艾滋病学组, 中国疾病预防控制中心, 李太生, 等. 中国艾滋病诊疗指南(2024 版)[J]. *中华传染病杂志*, 2024, 42(5): 257-284.
- [25] 杜珊, 王翔, 阳建政, 等. 超声测量视神经鞘直径和脑血流参数在艾滋病隐球菌脑膜炎颅内高压中的应用价值[J]. *重庆医学*, 2024, 53(4): 592-596, 602.
- (收稿日期: 2025-02-22 修回日期: 2025-07-28)  
(编辑: 袁皓伟)