



## (12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 107991490 B

(45) 授权公告日 2021.04.30

(21) 申请号 201710338962.1

(51) Int.Cl.

(22) 申请日 2017.05.15

G01N 33/68 (2006.01)

(65) 同一申请的已公布的文献号

审查员 许珊萍

申请公布号 CN 107991490 A

(43) 申请公布日 2018.05.04

(30) 优先权数据

15/335,036 2016.10.26 US

(73) 专利权人 百欧丝丹生物科技有限公司

地址 中国台湾宜兰县

(72) 发明人 林佳静 蔡澄伟

(74) 专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限公司

公司 11314

代理人 程伟

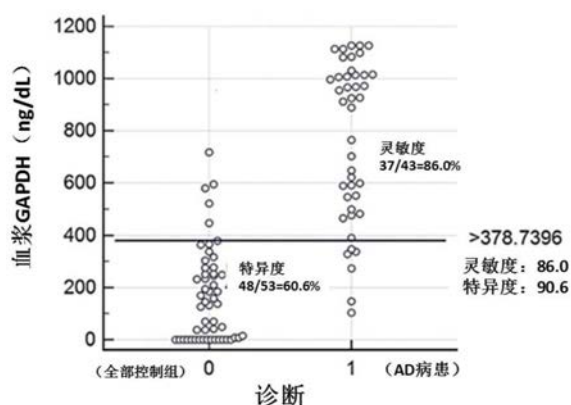
权利要求书1页 说明书7页 附图3页

### (54) 发明名称

诊断阿尔茨海默症的方法

### (57) 摘要

本发明涉及一种诊断阿尔茨海默症的方法。具体地,本发明涉及用于阿尔茨海默症(Alzheimer's disease;AD)风险检测、诊断、预后和监控的方法。所述方法包含的步骤有:(1)测量来自个体的一样本中的甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)量,以及(2)将所述样本中的GAPDH量与GAPDH的两个或多个AD参考量相比较。



1. 一种甘油醛-3-磷酸脱氢酶用于制备诊断阿尔茨海默症或检测阿尔茨海默症风险的试剂盒的用途,其特征在于,使用该试剂盒诊断或检测的步骤为:

1) 从一个体基准组采取样本,所述个体基准组包含一具有非阿尔茨海默症的个体的控制组和含有具有不同阿尔茨海默症阶段与类型的个体的阿尔茨海默症组;

2) 测量基准组的甘油醛-3-磷酸脱氢酶基准量,作为基准样本中的单一生物标记;

3) 基于所述基准组中甘油醛-3-磷酸脱氢酶的基准量确定所述基准组中甘油醛-3-磷酸脱氢酶的一或多个阿尔茨海默症参考量;

4) 测量一测试样本以获得甘油醛-3-磷酸脱氢酶量;以及

5) 若所述测试样本中甘油醛-3-磷酸脱氢酶量高于如步骤3)中所确定的所述阿尔茨海默症参考量,则确定所述测试样本就阿尔茨海默症而言是阳性或具有风险;

其中甘油醛-3-磷酸脱氢酶的所述阿尔茨海默症参考量是介于380ng/dL至720ng/dL之间;所述测试样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量高于720ng/dL表示诊断出阿尔茨海默症;所述测试样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量低于380ng/dL表示罹患阿尔茨海默症为低风险的诊断;所述测试样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量介于380ng/dL与720ng/dL之间表示罹患阿尔茨海默症为高风险的诊断;

其中所述样本是一血浆样本。

2. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,甘油醛-3-磷酸脱氢酶的所述阿尔茨海默症参考量是根据特异度/特异性数据的统计数据与来自所有个体的样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量来确定。

3. 根据权利要求2所述的用途,其特征在于,甘油醛-3-磷酸脱氢酶的所述阿尔茨海默症参考量是通过一回归分析来确定。

4. 根据权利要求1所述的用途,其特征在于,一样本中的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量是通过一酶联免疫吸附测定试剂盒来确定。

5. 一种甘油醛-3-磷酸脱氢酶用于制备用以在一需要治疗的个体中测试阿尔茨海默症阳性或具有风险的试剂盒的用途,其特征在于,使用该试剂盒诊断或检测的步骤为:

1) 测量在来自所述个体的一样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量,和

2) 将来自所述个体的样本中的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量与甘油醛-3-磷酸脱氢酶的一或多个阿尔茨海默症参考量相比较;以及

3) 若所述样本中的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量高于甘油醛-3-磷酸脱氢酶的阿尔茨海默症参考量,则确认所述样本就阿尔茨海默症而言是阳性或具有风险;

其中甘油醛-3-磷酸脱氢酶的所述阿尔茨海默症参考量是介于380ng/dL与720ng/dL之间;

其中来自所述个体的一样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量高于720ng/dL表示诊断出阿尔茨海默症;而来自所述个体的一样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量低于380ng/dL表示罹患阿尔茨海默症为低风险的诊断;且来自所述个体的一样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量介于380ng/dL与720ng/dL之间表示罹患阿尔茨海默症为高风险的诊断;

其中所述样本是一血浆样本。

6. 根据权利要求5所述的用途,其特征在于,在一样本中的甘油醛-3-磷酸脱氢酶量是通过一酶联免疫吸附测定试剂盒来确定。

## 诊断阿尔茨海默症的方法

### 技术领域

[0001] 本发明是涉及一种用于阿尔茨海默症风险检测、诊断、预后和监控的方法。

### 背景技术

[0002] 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease; AD) 是失智症的最常见形式。阿尔茨海默症被归类为一种神经退行性障碍, 其成因与进展并不十分为人所了解。其病程表达似与大脑中的斑块与纠结有关联。最常见的早期症状是短期记忆丧失—即记忆近期发生事件上有困难。

[0003] 直至今日, 并无任何针对AD的标准诊断检测, 因此诊断仍依赖由AD病患提供的临床信息与神经系统检查的认定作为诊断。通常, AD的诊断是通过检测以评估一病患行为与思考能力, 并经常在可行情况下接以一大脑扫描来确认。然而, 最终诊断却需要大脑组织检查。传统上用于评估AD的方法不具有特异性(度)或是十分昂贵, 包括, 例如, 简易智能状态检查 (Mini Mental State Examination; MMSE), 其是一种功能评估问卷 (Functional Assessment Questionnaire; FAQ) 形式的心理计量测验, 用以检查功能自主的等级 (Tombaugh, The mini-mental state examination: a comprehensive review. J. Am. Geriatr. Soc. 40, 922-935, 1992); 脑脊髓液中 $\tau$ 和乙型淀粉样蛋白 ( $A\beta$ ) 浓度的侵入性检测 (Wang et al., Proteomic analysis of neurofibrillary tangles in Alzheimer disease identifies GAPDH as a detergent-insoluble paired helical filament tau binding protein. FASEB J. 19, 869-871, 2005); 神经成像, 尤其是计算机断层扫描 (CT), 此方法是非常昂贵的 (Haydel et al., Indications for computed tomography in patients with minor head injury. N. Engl. J. Med. 343, 100-105, 2000)。

[0004] W02013153461揭示通过唾液中特异生物标记以进行阿尔茨海默和帕金森氏症风险检测、诊断、预后和监控的方法, 其特征在于, 所述唾液生物标记包含cTnI、肌红蛋白、MMP-9、MMP-8、MMP-2、sICAM-1、髓过氧化物酶 [MPO]、IL-4、和/或IL-5; B型排钠利尿胜肽 [BNP]、IL-1a、IL-11、IL-10、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、VEGF、胰岛素、GLP-1 (活性型)、GLP-1 (全部)、TREM1、白三烯E4、Akt1、 $A\beta$ -40、 $A\beta$ -42、Fas配体、PSA、G-CSF、MIP-1a、IL-22、IL-8、IL-21、IL-15、IL-6、IL-7、GM-CSF、IL-2、IL-12、IL-17a、IL-1 $\beta$ 、MCP、IL-32或RANTES、载脂蛋白A1、D和E、缺血修饰白蛋白 (IMA)、纤维接合素、s- $\alpha$ -淀粉酶、天门冬氨酸转氨酶、乳酸脱氢酶、组织因子活性、MCP-1、sVCAM-1、sCD-40、类胰岛素生长因子I (IGF-I)、和IGF-II中的二或更多者。

[0005] US9,012,237揭示一种方法, 其用于诊断阿尔茨海默症, 或通过测量若干特异生物标记来确定在一个体中发生阿尔茨海默症的风险, 其中所述生物标记是选自脑源性神经营养因子 (BDNF)、类胰岛素生长因子-1 (IGF-1)、, 肿瘤生长因子 $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、血管内皮生长因子 (VEGF)、白血球介素18 (IL-18)、和单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 的至少四个生物标记, 且通过IL-18、和/或MCP-1的增加、和/或BDNF、IGF-1、VEGF和/或TGF- $\beta$ 1的减少表示AD的存在或发生风险。

[0006] 仍期望能发展出一种更简易的方法以诊断AD和确定AD风险。

## 发明内容

[0007] 本发明意外地发现,来自AD病患样本中甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 的量可用作阿尔茨海默症的诊断或风险检测的单一生物标记。

[0008] 在一方面,本发明提供一种在个体中诊断阿尔茨海默症 (AD) 或检测AD风险的方法,其特征在于,步骤为:

[0009] (1) 从一个体基准组中采取样本,其特征在于,所述个体基准组包含具有非AD的个体的一控制组和含有具不同阿尔茨海默症阶段与类型的个体的AD组;

[0010] (2) 测量一甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 基准组的基准量,以在基线样本中作为一单一生物标记;

[0011] (3) 基于测试组中GAPDH的基准量确定测试组中的GAPDH的AD参考量;

[0012] (4) 测量一测试样本以获得GAPDH量;以及

[0013] (5) 若所述测试样本中GAPDH量高于如步骤 (3) 中所确定的AD参考量,则确定所述测试样本就AD而言是阳性或具有风险。

[0014] 在本发明的一项具体实施例中,样本是血液、尿液、或唾液样本。在一项特殊具体实施例中,样本是血浆样本。

[0015] 在本发明的一项具体实施例中,GAPDH的AD参考量是介于约380ng/dL与约720ng/dL之间;其中来自个体的一测试样本的GAPDH量高于约720ng/dL表示诊断出阿尔茨海默症;而来自个体的一测试样本的GAPDH量低于约380ng/dL表示罹患阿尔茨海默症为低风险的诊断;且来自个体的一测试样本的GAPDH量介于约380ng/dL与约720ng/dL之间表示罹患阿尔茨海默症为高风险的诊断。

[0016] 在本发明中,GAPDH量是由一酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒来确定。

[0017] 在另一方面,本发明提供一种用以在需要治疗的个体中测试阿尔茨海默症 (AD) 阳性或具有风险的方法,其特征在于,步骤为:

[0018] (1) 测量在来自个体的血浆样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 量,和

[0019] (2) 将来自个体的样本中的GAPDH量与GAPDH约380ng/dL和约720ng/dL的一或多个AD参考量相比较;以及

[0020] (3) 若所述样本中GAPDH量高于GAPDH的AD参考量,则确定所述样本就AD而言是阳性或具有风险。

[0021] 在本发明的一项具体实施例中,样本是血浆样本。

[0022] 在本发明的一项特定具体实施例中,GAPDH的AD参考量是介于约380ng/dL与约720ng/dL之间,其特征在于,来自个体的一测试样本的GAPDH量高于约720ng/dL表示诊断出阿尔茨海默症;而来自个体的一测试样本的GAPDH量低于约380ng/dL表示罹患阿尔茨海默症为低风险的诊断;且来自个体的一测试样本的GAPDH量介于约380ng/dL与约720ng/dL之间表示罹患阿尔茨海默症为高风险的诊断。

[0023] 在又另一方面,本发明提供一种用于执行本发明的方法以测试就阿尔茨海默症 (AD) 而言是阳性或具有风险的测试试剂盒,其特征在于:

[0024] 多个测试装置,各所述装置用以产生正比于呈现在GAPDH测试装置上的量的一信

号量;以及

[0025] 一读取器,用以读取所述测试装置的GAPDH量。

[0026] 通过接下来对较佳具体实施例的说明并配合阅读以下附图,将可明白这些和其他方面,虽然其中仍可能会有变异与修改,但不会因此背离本揭示本发明的新概念的精神与范畴。

## 附图说明

[0027] 配合随附附图,将能更轻易读懂前述发明内容以及接下来的本发明具体实施方式。在所述附图中:

[0028] 图1显示控制组和AD组的个体的血浆样本中的GAPDH量,其特征在于,数据是以盒状图从较小四分位数至较大四分位数表示;中位数是平行画在盒状图中;从盒状图侧部中间位置画出的须状图延伸至最小值与最大值;在相同盒状图中的不同字母表示显著差异 ( $P < 0.05$ )。

[0029] 图2A显示AD的关联标准是 $>378.74\text{ng/dL}$ ,其特征在于,指定诊断数字0和1分别表示非AD的控制组和AD组的个体。

[0030] 图2B显示在ROC曲线下的面积(AUC)为 $0.944 \pm 0.0219$ ,其表示高准确度;95%信赖区间(CI)为 $0.877-0.981$ 且z统计量为 $20.271$  ( $P < 0.0001$ ),能够达到86.4%的灵敏度和90.6%的特异度(性)。

[0031] 图3提供一ROC曲线,其是根据以特异性(度)(%)的统计资料作为Y轴、与血浆样本(ADD)中的GAPDH量作为X轴绘出。

[0032] 图4提供由图3给出的ROC曲线所获得的一回归线。

## 具体实施方式

[0033] 除非有另外加以定义,否则使用于此的全部技术和科学术语的意义均与所属领域技术人员公知的相同。

[0034] 如同本发明中所使用的,单数形式“一”、“一个”、“这个”、“那个”和“所述”包括多个参考物,除非上下文有清楚地另外要求。因此,例如,对“一样本”的参考,所属领域技术人员将明白,包含多个此类样本和其等效物。

[0035] 本发明提供一种通过确认来自需要治疗的个体的样本中的甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)量来诊断阿尔茨海默症(AD)的方法。

[0036] 如同本发明中所使用的,术语“诊断”或“进行诊断”指的是评估一个体是否有受一病症所困扰,所述病症在本发明中即阿尔茨海默症。如同那些所属领域技术人员将能明白的,这一评估,尽管希望能够,但无法对100%的检查个体都是准确的。然而,所述术语要求的是,能够准确地检查并因此诊断出个体中在统计学上显著的部分。所述术语包含阿尔茨海默症和其症状的个别诊断以及一个体的连续监控。监控,即在不同时间点或年龄诊断一具有或不具有阿尔茨海默症或伴随其的症状的个体,包含监控已知受阿尔茨海默症所困扰的个体,以及监控已知具有发生阿尔茨海默症风险的个体。此外,监控也可用以确认一个体是否已获成功治疗或至少通过一特定疗法是否可随着时间而改善阿尔茨海默症的症状。

[0037] 甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)被认为是AD海马回中的硝化作用目标,且GAPDH的

氧化机能障碍可明显导致AD大脑中的神经元机能丧失和神经退化。(Sultana et al., Identification of nitrated proteins in Alzheimer's disease brain using a redox proteomics approach. Neurobiol. Dis. 22, 76-87, 2006.) 也有报告指出GAPDH在神经退化中扮演关键角色 (Petrak et al., Dejavu in proteomics. A hit parade of repeatedly identified differentially expressed proteins. Proteomics 8, 1744-1749, 2008; Piechaczyk et al., Unusual abundance of vertebrate 3-phosphate dehydrogenase pseudogenes. Nature 312, 469-471, 1984)。然而, 至今为止仍无任何方法能通过确定GAPDH量来诊断AD。

[0038] 在本发明中, 来自个体的样本中的GAPDH量可通过任何用于测量GAPDH的已知或传统方法/试剂盒来确认。在本发明的一项具体实施例中, 可使用一种会特异连结至GAPDH的抗体的试剂盒, 例如, 酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒。

[0039] 在此使用的术语“生物标记”, 指一种如在本专利说明书中可用以指出疾病或效应的指标的分子物质。所述分子物质可以是, 但并不限于, 出现于个体的样本中的核苷酸序列、氨基酸序列、DNA、蛋白质或代谢物。

[0040] 在此使用的术语“个体”或“需要治疗的个体”指一哺乳动物、较佳是一人类, 任何年龄的男性或女性, 无论其是否罹患阿尔茨海默症。

[0041] 术语“抗体”指所有抗体、其衍生物即仍保留其连结特异性(度)的功能片段。尤其是在本发明中特异连结至GAPDH的抗体。

[0042] 在此使用的术语“样本”指获取自接受检查的个体的样本, 其特征在於, 例如, 血液、尿液、唾液和组织液样本。

[0043] 根据本发明, 在个体中诊断阿尔茨海默症 (AD) 或检测AD风险的方法包含的步骤为:

[0044] (1) 从一个个体基准组采取样本, 其特征在於, 所述个体基准组包含具有非AD的个体的一控制组和含有具有不同阿尔茨海默症阶段与类型的个体的AD组;

[0045] (2) 测量基准组的甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 基准量, 作为基准样本中的单一生物标记;

[0046] (3) 基于测试组中GAPDH的基准量确定测试组中GAPDH的一或多个AD参考量;

[0047] (4) 测量一测试样本以获得GAPDH量; 以及

[0048] (5) 若所述测试样本中GAPDH量高于如步骤(3)中所确定的AD参考量, 则确定所述测试样本就AD而言是阳性或具有风险。

[0049] 根据本发明, 所述样本可为血液、尿液、唾液或任何生理样本。在一项特殊具体实施例中, 所述样本为血液样本, 尤其是血浆样本。

[0050] 在另一方面, 本发明提供一种用以在需要治疗的个体中测试阿尔茨海默症 (AD) 阳性或具有风险的方法, 其特征在於, 步骤为:

[0051] (1) 测量来自个体的样本的甘油醛-3-磷酸脱氢酶 (GAPDH) 量, 和

[0052] (2) 将来自个体的样本中的GAPDH量与GAPDH的一或多个AD参考量相比较; 以及

[0053] (3) 若所述样本中的GAPDH量高于GAPDH的AD参考量, 则确认所述样本就AD而言为阳性或具有风险。

[0054] 在本发明中, GAPDH量可通过一运用特异连结至GAPDH的抗体的试剂盒来确定。如

同以下实例中所说明,GAPDH量是由一酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒来确定,且GAPDH的AD参考量是根据特异性数据的统计数据(%)和来自所有个体的样本的GAPDH量,特别是通过所述特异性数据和所述GAPDH量的回归分析来确定。

[0055] 如同在实例中显示,GAPDH的AD参考量是介于约380ng/dL与约720ng/dL之间;其特征在于,来自个体的一测试样本的GAPDH量高于约720ng/dL时,表示诊断出阿尔茨海默症;而来自个体的一测试样本的GAPDH量低于约380ng/dL时,表示罹患阿尔茨海默症为低风险的诊断;且来自个体的一测试样本的GAPDH量介于约380ng/dL与约720ng/dL之间时,表示罹患阿尔茨海默症为高风险的诊断。实例中将确认GAPDH量可用作阿尔茨海默症的诊断或风险检测的单一生物标记。

[0056] 本发明进一步是通过以下实例来说明,实例的提供是以展示为目的而非予以局限。

[0057] 实施例

[0058] I. 材料与方法

[0059] 1. 个体

[0060] 从台北荣民总医院(TVGH)记忆门诊的门诊病患征得共43位AD病患,年龄分布在60-69(n=5,男性3、女性2)、70-79(n=18,男性9、女性9)和80-89(n=20,男性10、女性10),以及37位较高龄控制组,年龄分布在70-79(n=20,男性11、女性9)以及80-89(n=17,男性13、女性4)。基于临床晤谈、身体检查、实验室调查与影像检测(CT和/或MRI)的结果,在一临床讨论会中诊断确定AD病患。AD诊断是根据国家神经与沟通疾病暨脑中风学会-阿尔茨海默症暨相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)的准则(Froese,Cube law,condition factor and weight-length relationships:history,meta-analysis and recommendations.J.Appl.Ichthyol.22,241-253,2006)。所有AD病患均接受神经检查、实验室测试、与神经造影评估以作为诊断检视。较高龄控制组是不具有认知疾病的自愿参加者,其是从门诊病患征得。此外,年龄分布在20-29(n=16,男性8、女性8)的16位年轻人是来自宜兰大学校园的自愿参加者。

[0061] 2. 样本

[0062] 人类血浆样本是由含EDTA-2Na塑料注射筒收集获得,随后并在4℃下,以3000rpm速度进行30分钟的离心以获得蛋白质上清液。血浆蛋白滴入液态氮中,并以-80℃维持在冷冻状态以供接下来的分析使用。酶联免疫吸附测定(ELISA)是用以量化血浆中的特定蛋白量。商用试剂是从人类GAPDH ELISA试剂盒(DuoSet<sup>®</sup>IC<sup>®</sup>DYC5718,R&D系统,美国)购得。使用试剂盒的标准是遵循其指示。样本是由ELISA分析仪(SpectraMax<sup>®</sup>M2Microplate Reader,Molecular Devices Inc.,California,USA)在450nm波长下进行分析。

[0063] 3. GAPDH量测定

[0064] ELISA量化的血浆GAPDH量是经无母数Kruskal-Wallis检定(GraphPad Prism<sup>®</sup> Version 5.01,©1992-2007GraphPad Software Inc.)。资料是从较小四分位数至较大四分位数以盒状图表示。中位数是平行画在盒状图中。从盒状图侧部中间位置画出的须状图延伸至最小值与最大值。接着,我们使用ROC曲线统计方法(MedCalc<sup>®</sup> Version 13.3.1.0,©1993-2014MedCalc Software bvba),分别从血浆GAPDH鉴别高AD风险的相关

标准以及从血浆Cyt C1鉴别自然老化。在ROC曲线下方的面积 (AUC) 可能落在1.0与0.5之间。AUC落在0.5至0.7间的准确度较低、0.7至0.9间则有一些准确度、而在超过0.9时准确度高。当AUC=0.5时,表示诊断方法完全无效,无任何诊断价值。AUC<0.5在实际操作时鲜少出现,不符合真实情况。

#### [0065] 统计分析

[0066] 两群组间的比较是通过学生t检验 (Student's t-test) 来分析。三个群组间的比较是通过ANOVA检验来分析。病患生存曲线的比较是通过对数等级检验 (Log-rank test) 来分析。活体内肿瘤生长能力的比较是通过费雪精确性检验 (Fisher's exact test) 来分析。P值<0.05在统计上被认定为显著。

#### [0067] II. 结果

[0068] 人类血浆样本是收集自年龄分布为20-29 (n=16, 男性8、女性8) 的年轻控制组、年龄分布在70-79 (n=20, 男性11、女性9) 与80-89 (n=17, 男性13、女性4) 的较高龄控制组、以及年龄分布在60-69 (n=5, 男性3、女性2)、70-79 (n=18, 男性9、女性9) 与80-89 (n=20, 男性10、女性10) 的AD病患。数据是经GraphPad Prism套件模块的无母数Kruskal-Wallis检定。

[0069] 请参见图1,根据盒须绘图,控制组的GADPH血浆与年龄和性别无关,全部是明显低于AD病患的血浆GADPH (P<0.05)。所有收集的数据是显示于表1中。

[0070] 如表1所示,血浆GADPH>718ng/dL的标准显示对AD具有100%特异度(性)。当血浆GADPH量坐落在0至378ng/dL范围中时,表示低AD风险的情况。与AD关联的标准的边界线经发现是血浆GADPH量为378ng/dL。此外,高AD风险情况(>90%特异度)经确认是当血浆GADPH量介于378.7与718ng/dL之间时。当血浆GADPH量高达718ng/dL时,对AD特异性(度)而言确定为100%有效诊断(confident diagnosis)。在ROC统计分析之后,所述方法遂经证实对评估AD情况具有高准确度。

#### [0071] 表1血浆GADPH量与AD风险间的相关性

标准	灵敏度	95% CI	特异度	95% CI	AD 风险
≥0	100.00	91.8 - 100.0	0.00	0.0 - 6.7	低
>70.472	100.00	91.8 - 100.0	45.28	31.6 - 59.6	低
>103.6066	97.67	87.7 - 99.9	45.28	31.6 - 59.6	低
>144.2486	97.67	87.7 - 99.9	52.83	38.6 - 66.7	低
>147.0755	95.35	84.2 - 99.4	52.83	38.6 - 66.7	低
>251.6232	95.35	84.2 - 99.4	75.47	61.7 - 86.2	低
>273.3577	93.02	80.9 - 98.5	75.47	61.7 - 86.2	低
>316.1778	93.02	80.9 - 98.5	83.02	70.2 - 91.9	低
>337.0781	88.37	74.9 - 96.1	83.02	70.2 - 91.9	低
>338.1439	88.37	74.9 - 96.1	84.91	72.4 - 93.3	低
>347.4587	86.05	72.1 - 94.7	84.91	72.4 - 93.3	低
>378.7396	86.05	72.1 - 94.7	90.57	79.3 - 96.9	高
>390.8812	83.72	69.3 - 93.2	90.57	79.3 - 96.9	高



[0073]	>446.6771	83.72	69.3 - 93.2	92.45	81.8 - 97.9	高
	>498.8583	74.42	58.8 - 86.5	92.45	81.8 - 97.9	高
	>521.3342	74.42	58.8 - 86.5	94.34	84.3 - 98.8	高
	>551.1322	69.77	53.9 - 82.8	94.34	84.3 - 98.8	高
	>579.6789	69.77	53.9 - 82.8	96.23	87.0 - 99.5	高
	>592.284	65.12	49.1 - 79.0	96.23	87.0 - 99.5	高
	>594.6474	65.12	49.1 - 79.0	98.11	89.9 - 100.0	高
	>702.3464	55.81	39.9 - 70.9	98.11	89.9 - 100.0	高
	>717.9637	55.81	39.9 - 70.9	100.00	93.3 - 100.0	是
	>1126.84	0.00	0.0 - 8.2	100.00	93.3 - 100.0	是

[0074] 据ROC曲线的统计分析,AD的血浆GAPDH如图2A显示是以大于378.74ng/dL为关联标准。指定的诊断数字0与1分别表示无AD的控制组和AD病患。如图2B所显示,ROC曲线下的面积(AUC)是 $0.944 \pm 0.0219$ ,表示高准确度,而95%信赖区间(CI)为0.877-0.981和z统计量为20.271 ( $P < 0.0001$ )也表示约86.4%的灵敏度和90.6%的特异度(性)。

[0075] 此外,接收者操作特征曲线(ROC曲线)是根据作为Y轴的特异度(%)统计资料,以及作为X轴的血浆样本中的GAPDH量而制得。ROC曲线绘制如图3。参见图4,其是取自图3中ROC曲线的线性部分以获得一回归线 $y = 0.1554x + 31.879$ ,并区分为5个AD风险指针等级。表2为这5个AD风险指针等级的意义。

[0076] 表2根据本发明的方法的5个等级的意义

[0077]	AD风险指标	意义
	>5	有阿尔茨海默症的可能性强烈明显
	4~5	有阿尔茨海默症的可能性中等明显
	3~4	有阿尔茨海默症的可能性微弱明显
	2~3	无阿尔茨海默症的可能性微弱明显
	1~2	无阿尔茨海默症的可能性中等明显
	<1	无阿尔茨海默症的可能性强烈明显

[0078] 相信所属领域技术人员可根据本发明中的说明将本发明做最广泛的运用,而无须进一步解释。因此,应该理解的是,本发明所提供的发明实施方式和发明权利要求书无论是在本发明的哪一方面的领域范畴均为示范而非局限的用途。

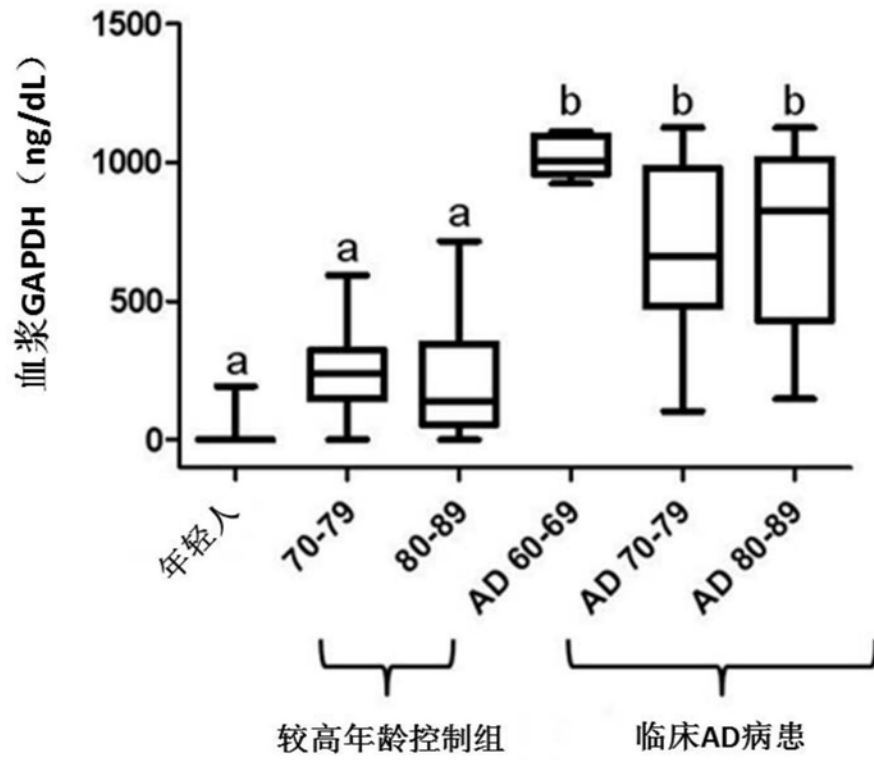


图1

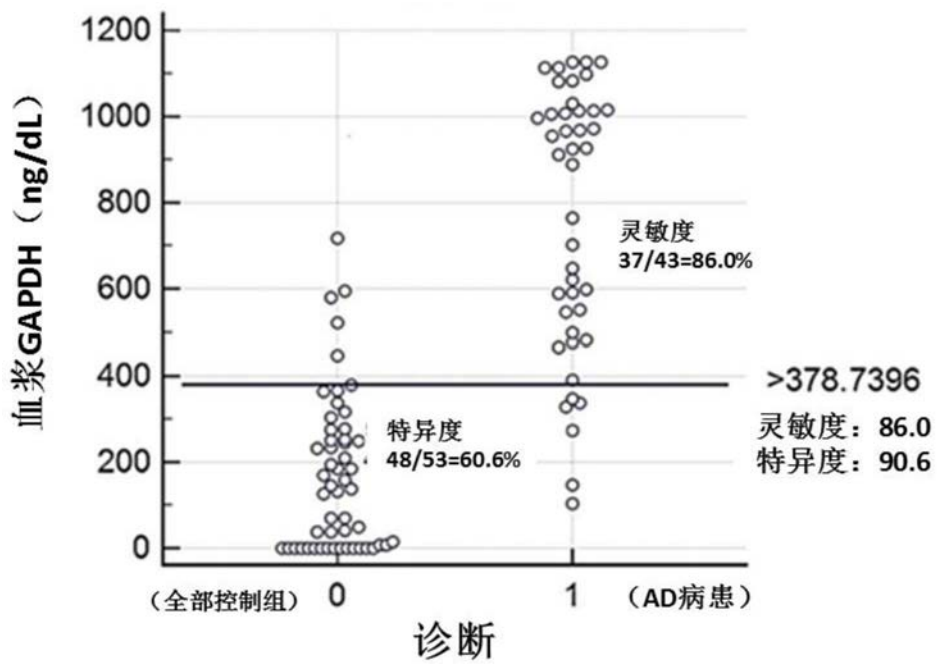


图2A

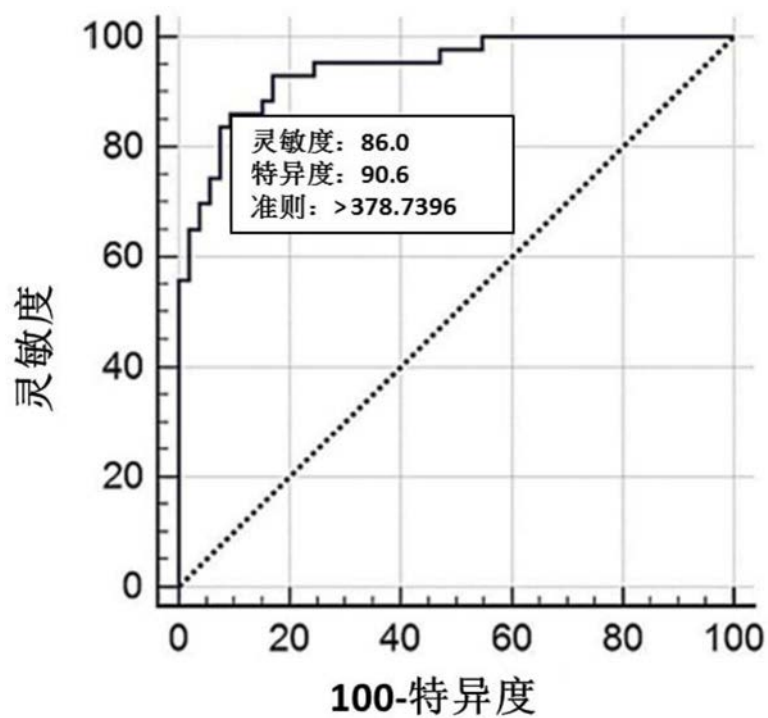


图2B

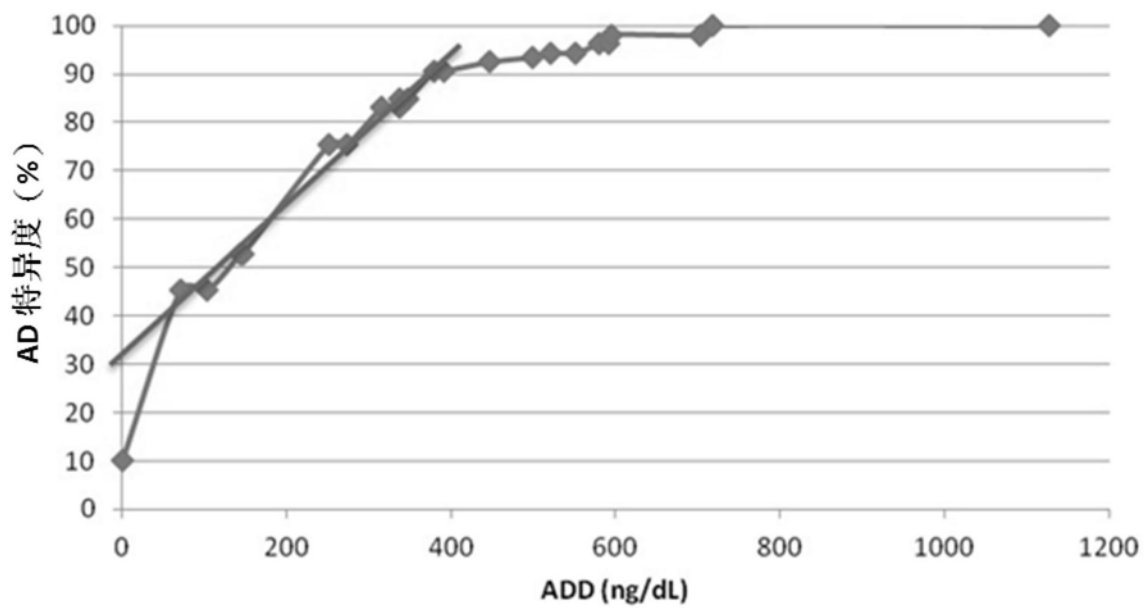


图3

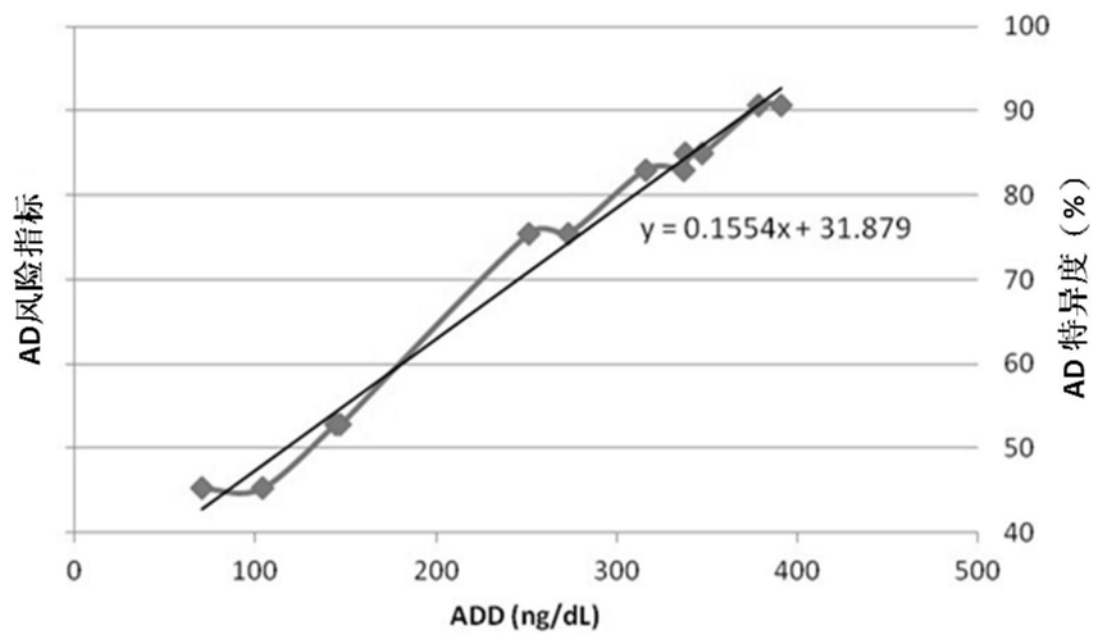


图4