

数字生物标志物在 AD 源性认知障碍早期识别与监测中的研究现状

皋文君¹, 张玲娟²

(1. 海军军医大学 护理系, 上海 200433; 2. 海军军医大学第一附属医院 护理处, 上海 200433)

认知症的早期识别是关乎个人福祉与社会负担的重要公共卫生任务。全球认知症患者数量预计在 2050 年达 1.53 亿, 而初级保健中未确诊率高达 60%^[1]。阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD) 作为认知症的最主要形式, 其病理在临床症状前已隐匿进展 10~20 年^[2]。传统临床路径主要聚焦于轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 及以后阶段, 对更早期病理变化识别不足。脑脊液检测和正电子发射断层扫描等生物与影像标志物虽可辅助诊断, 但受限于成本高、侵入性强、可及性低难以高频监测; 临床与神经心理评估亦存在耗时长、主观性强及受状态干扰等不足。这些局限凸显了对低成本、非侵入、可连续客观监测的新型评估手段的迫切需求, 也为数字生物标志物 (digital biomarker, DB) 指明了探索方向。DB 有望弥补传统方法不足, 尤其在 AD 源性认知症超早期识别领域日益受到关注。本综述系统梳理其研究现状与最新进展, 以期构建更高效客观的早期识别体系提供参考。

1 概述

DB 通常被定义为通过数字设备所采集并量化的客观生理与行为数据^[3], 其 AD 相关版本则特指用于捕获 AD 相关生理和行为信息的数字化指标^[4]。与传统生物标志物不同, DB 的优势在于其数据采集方式是依托数字设备, 能在临床环境之外以极小干扰实现高频连续的客观评估。借助广泛普及的消费级设备, DB 能够纵向捕捉与认知功能密切相关的精细化行为与生理变化, 且在很大程度上独立于临床评估者, 这为 AD 的超早期、低成本、规模化筛查与监测提供了切实可行的新路径。然而, DB 的科学可信度是其走向临床应用的基石。为此, 数字医学学会提出了从 V3 到 V3+ 的演进式验证框架^[5-6]。早期 V3 框架遵循“验证、分析验证、临床验证、可用性”的线性流程, 但存在可用性滞后、临床转化路径不清等问题。升级后的 V3+ 框架则将可用性从末端检查提升为贯穿全周期的用户参与式设计, 并前置规划监管与

临床转化路径。这一框架的演进使 DB 的验证从一份检查清单进化为一条通向临床转化的导航路径, 为 DB 最终成为经监管机构认可的数字终点 (digital endpoint, DE)^[7] 提供了方法学基础。

2 核心 DB 的研究进展

2.1 主动式任务驱动的数字生物标志物 主动式任务驱动范式通过标准化认知诱发任务与专用采集设备, 量化提取任务中的微观认知-行为耦合特征, 语音分析与书写运动分析为其典型代表。

2.1.1 语音分析生物标志物

2.1.1.1 核心维度 语音产生是一个高度整合的认知过程, 涉及多个脑区协同工作^[8]。AD 和 MCI 患者症状出现前数年, 其语音能力就已发生变化, 如找词困难、语义错误等^[8]。数字语音分析技术可从多维度量化这些变化, 为认知障碍早期筛查提供新途径。现有研究主要从以下几个维度提取语音 DB^[9]: 流利性与时序特征方面, 语音/静默比降低及平均语音段时长缩短, 反映思维流畅性与语言组织能力受损; 声学发音保真度方面, 基频、共振峰等可评估发声运动控制精度; 语言复杂性、词汇多样性等指标则反映语言生成的高级功能。

2.1.1.2 现状与演进 研究正从单一特征转向多维度复合 DB 以提升稳健性。1 项针对 AD 的 Meta 分析共纳入了 7 个基于连续语音的声学参数^[10], 速率与中断相关参数可有效区分 AD 患者与健康老年人, 而时间相关参数组间差异不显著且异质性较高。这提示前者有望成为 AD 的潜在 DB, 但也暴露了单一参数的稳健性局限。近期研究开始转向复合 DB 开发。如, ki:e SB-C^[6] 通过自动分析雷伊听觉词语学习测试和语义流畅性任务的语音, 生成涵盖学习记忆、执行功能和处理速度的复合评分。该标志物能有效区分 MCI 与 AD 各临床阶段, 敏感捕捉细微变化并与疾病严重程度显著相关, 兼具早期筛查、严重程度评估及纵向监测三重潜力。另 1 项研究^[11] 结合机器学习与自然语言处理及自动语音识别技术, 通过图片描述、环境叙述与事件回忆等任务提取词汇语义及声学特征, 发现该语言分析方法识别 MCI 显著优于传统认知筛查工具。该研究还探索了语音标志物与脑脊液 A β -42 水平的关联, 并将关键特征映射至潜在大脑

【收稿日期】 2026-04-10 【修回日期】 2026-07-20

【基金项目】 老年长期照护教育部重点实验室; 海军军医大学登峰人才项目 (2022KYD07)

【作者简介】 皋文君, 博士在读, 副教授, 电话: 021-81871526

【通信作者】 张玲娟, 电话: 021-31162989

网络,为AD早期神经病理机制研究提供依据。智能手机麦克风已能满足专业声学分析需求,如基于语音交互的认知评估小程序“上海认知筛查”^[12],融合任务表现、用时与人口学信息,实现了自动评分与风险分层,但尚缺大样本外部验证。此外,大型前瞻性队列研究^[13]显示,融合声学、语言及人口学特征的模型区分认知状态受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC)达0.942。综上,语音DB已从原理验证阶段进入深度验证和工具化开发阶段。但未来需进一步探索如何将这类工具无缝、低负担地整合到社区场景中。

2.1.2 书写运动数字生物标志物 书写与绘图作为高度习得的认知-运动行为,其流畅执行依赖于前端执行功能的整合^[14]。数字化采集技术,如数位板、带摩擦电传感器阵列的智能笔等,能够捕获书写过程的动态特征,将原本主观的笔迹转化为可量化的运动学DB,为早期识别AD/MCI相关功能损害提供新途径。

2.1.2.1 核心维度 现有研究通过标准化书写任务提取运动学特征,主要从时间维度、空间精度与认知-运动耦合3个层面反映认知功能^[15]。时间维度上,初始落笔延迟反映任务解码的效率,MCI患者此阶段显著延长提示其计划性启动功能受损;书写过程中的停顿频率及笔划内停顿则被视为认知监控的量化指标,MCI患者这些指标显著增加,表明其难以协调认知资源以维持连续运动输出。在空间精度层面,笔画数异常增多、笔迹压力变异度升高及书写速度的时变性增大,共同指向运动控制精度下降与运动程序执行效率降低。在认知-运动耦合层面,复杂任务中的笔尖离纸时间、空间布局错误及轨迹平滑度等指标,则能有效评估视觉空间构造能力。

2.1.2.2 现状与演进 从研究演进来看,早期研究多致力于发现单个有区分力的运动学参数,如Yu等^[16]通过手写分析鉴别MCI,证实了评估范式DB的潜力。后续研究日益认识到融合多维度特征的机器学习模型更佳,如有研究^[17]设计了基于投影式互容触觉反馈的数字化书写评估范式,要求参与者在3 min内用指尖重复书写汉字“米”,系统采集高精度笔迹轨迹与时间序列数据,提取信息处理速度与执行功能两类DB,区分AD源性MCI与健康对照的AUC达0.918,为社区智能筛查提供了新途径。该领域正从探索性发现向可临床验证的复合DB迈进,基于智能传感笔或触控屏的方案已成主流,深度学习框架减少了对人工设计特征的依赖^[18]。数字化书写与绘图分析通过量化微观运动学特征,为探测AD早期执行功能和视觉空间处理缺陷提供了一

个高度敏感的窗口。新的智能笔、摄像头系统和深度学习方法提升了这些DB的可获取性。同样,未来应在更大规模、多中心的队列中验证现有DB的普适性,进一步探索DB与AD特定病理生物标志物的纵向关联,以明确其在疾病进程中的预测价值。

2.2 被动式连续监测的数字生物标志物

2.2.1 可穿戴设备衍生的数字生物标志物 可穿戴设备的普及为持续、无扰式的健康监测提供了重要技术基础。这类设备集成了多类传感器,能够实时捕获多维数据,连续监测并记录一系列生物识别与行为活动数据,涵盖步数、心率、脉搏等多维指标^[19],尤其适合于对AD/MCI等相关行为与生理表型进行长期监测,从而全面捕捉与认知功能相关的宏观活动模式与微观系统变化。将智能手机作为多模态健康数据采集的核心平台,在方法学上已获得实证研究的支持^[20]。

2.2.1.1 核心维度 可穿戴设备在AD相关DB的研发与应用相对比较局限,现有研究主要从躯体运动相关指标和生活行为状态2个方面展开。步态作为一种受认知过程调控的复杂运动功能,在认知衰退早期即呈现微妙变化,是敏感的行为DB,基于可穿戴传感器的步态分析较传统诊断方法更具成本效益与可及性。现有研究已从传统宏观参数向多维度精细化指标演进,如有研究构建了涵盖五大领域共52项指标的步态DB体系,通过分析完整分布捕捉均值忽略的细节^[21]。步态变异性、规律性等动态指标对AD更为敏感,其中变异性被证明优于步速^[22]。步态参数还与AD脑脊液tau蛋白相关^[23],具转化风险的MCI个体步速、对称性和规律性显著降低。然而,步态分析的跌倒风险与肥胖等因素干扰,制约了其大规模应用的普适性^[24]。活动节律与耐力可早期反映自理能力,较长步行时间及较高步频与照护需求减少和AD风险降低相关^[25],轻度活动改善短时记忆^[26]。MCI患者7 d加速度计监测显示,其行走时间显著减少且质量呈特征性改变^[27],证实日常活动测量可预警认知功能衰退。

2.2.1.2 方法学演进与技术验证 该领域快速发展得益于方法学成熟。传感器层面,腕戴设备,通过信号处理与机器学习分类手臂姿态,测量精度已显著提升,其步速数据与金标准高度一致,且与自报步速中至强相关^[28];消费级加速度计步态参数可靠性已堪比实验室金标准,支持家庭化应用^[28]。范式层面,研究正从主动测试转向被动监测,如通过智能手机日常使用数据识别AD相关行为变化^[18];Apple Watch在老年及认知障碍人群中的长期监测已证实

可行性与依从性^[29]。近期方法学证实,腰部加速度计步数准确性优于鞋垫传感器,为构建低成本远程评估系统提供了技术路径^[19]。综上,可穿戴设备 DB 正从描述“是否活动”向刻画“如何活动”的深层动态特征发展,整合活动模式、步态动力学与睡眠生理的多维度指标,有望构建反映神经系统健康的数字表型,为 AD 早期识别与进展监测提供丰富信息。

2.2.2 嵌入式监测衍生的数字生物标志物 嵌入式传感器易受同住者活动干扰,植入式传感器则面临侵入性技术与伦理挑战,故两类技术在认知评估中的研究均较有限^[30]。目前研究多聚焦于非侵入式车载或家用传感器捕捉日常行为中的认知衰退信号。驾驶行为监测方面,Seelye 等^[31]利用车载传感器对社区老年人进行了平均 206 d 的跟踪,发现 MCI 患者的每日驾驶里程更短、高速公路驾驶时间更少,且驾驶习惯的日间波动性显著降低,提示其行为趋于刻板化。在居家活动监测领域,Dawadi 等^[32]通过智能家居系统证实,AD 老人的日常活动模式与认知健康者差异显著。Petersen 等^[33]聚焦于“每日外出总时长”这一单一指标,通过对独居老人的为期一年观察,发现外出时长与认知功能呈显著正相关。现有研究初步验证了嵌入式传感技术在识别认知功能下降方面的潜力,目前研究仍普遍存在样本量小、人群同质性强、混杂变量控制不足、技术标准不统一等问题。未来研究需依托大样本、多中心队列,融合多模态数据,推动行为指标的标准化。

2.2.3 多维度行为协同与综合性数字生物标志物 近年来涌现出多种基于人机交互与行为感知的多维度行为协同评估策略,通过整合不同行为任务或效应器间的互补信息,为 AD 及相关认知障碍的早期识别提供了多样化的技术路径。这类研究大致可分为三个方向:其一,基于游戏化评估的认知指标提取^[34]。通过将经典认知范式游戏化,研究者能够从高维行为数据中提取核心指标,借助可解释人工智能量化各指标对认知状态的贡献程度。其二,基于可穿戴传感器的平衡与运动功能评估。利用惯性传感器采集数据,可提取摇摆面积等指标,研究表明平衡功能可能成为早期认知衰退的敏感指标之一^[35]。其三,跨行为维度的协同分析。如 TapTalk 应用通过同步分析手指对敲运动与音节快速重复任务,从手口运动协同的角度探测早期 AD 风险,体现了多维度互补融合的研究思路^[36]。在上述研究基础上,研究已转向多维指标整合与临床转化。Altoida 神经运动指数(neuro motor index, NMI)为例^[37],该工具通过平板/手机触屏及传感器捕捉模拟日常任务中的行为数据,提取超 598 项特征并整合为综合

风险评分,支持患者居家远程评估并实时生成临床报告,为门诊决策提供客观支持。DB 研究正从单一维度的特征发现,迈向多行为维度整合与临床转化的成熟阶段。

3 小结

DB 为 AD 的超早期识别与动态监测提供了新途径。已有证据表明,语音、书写、步态等多模态数字信号可提取对 AD 和 MCI 敏感且特异的数字标志物。当前核心瓶颈集中在方法学薄弱:特征可重复性差,因任务范式、定义与计算流程不一;采集协议多样,设备、采样率、环境差异限制可比性;混杂因素控制不充分,影响标志物特异性和泛化性。为此,未来应聚焦建立跨学科标准化指南以推动数据与算法的开放共享,在研究设计中系统控制关键协变量,融合多模态数据与人工智能挖掘互补数字表型,早期引入用户参与,确保对老年群体友好、可及且公平。

【关键词】 数字生物标志物;认知障碍;研究现状

DOI:10.3969/j.issn.2097-1826.2026.08.021

【中图分类号】 R473.74 【文献标识码】 A

【文章编号】 2097-1826(2026)08-0090-04

【参考文献】

- [1] Aliberti M J R, Avelino-Silva T J, Suemoto C K. Maximizing early dementia detection through medicare annual wellness visits[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11869144/>. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2024.37162.
- [2] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission[J]. Lancet, 2020, 396(10248): 413-446.
- [3] Piau A, Wild K, Mattek N, et al. Current state of digital biomarker technologies for real-life, home-based monitoring of cognitive function for mild cognitive impairment to mild alzheimer disease and implications for clinical care: systematic review[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6743264/>. DOI:10.2196/12785.
- [4] Erickson C M, Wexler A, Largent E A. Digital biomarkers for neurodegenerative disease[J]. JAMA Neurol. 2025, 82(1): 5-6.
- [5] Tröger J, Baykara E, Zhao J, et al. Validation of the remote automated ki:e Speech Biomarker for cognition in mild cognitive impairment: verification and validation following DiME V3 framework[J]. Digit Biomark. 2022, 6(3): 107-116.
- [6] Bakker J P, Barge R, Centra J, et al. V3+ extends the V3 framework to ensure user-centricity and scalability of sensor-based digital health technologies[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11760348/>. DOI:10.1038/s41746-024-01322-2.
- [7] Kramer F, Krauss J, Pal J, et al. Putting theory into practice by developing a novel digital health technology-derived endpoint in sleep quality[J]. Digit Biomark. 2025, 10(1): 1-10.
- [8] Fagherazzi G, Fischer A, Ismael M, et al. Voice for health: the use of vocal biomarkers from research to clinical practice[J]. Digit Biomark. 2021, 5(1): 78-88.
- [9] König A, Satt A, Sorin A, et al. Automatic speech analysis for the

- assessment of patients with predementia and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2015, 1(1): 112-124.
- [10] Saeedi S, Hetjens S, Grimm M O W, et al. Acoustic speech analysis in Alzheimer's disease: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2024, 11(6): 1789-1797.
- [11] Hajjar I, Choi J, Moore E, et al. Development of voice digital biomarkers in AD, their associations with CSF amyloid beta ($A\beta_{1-42}$) and their underlying neural representations[J/OL]. [2026-03-01]. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/alz.056549>. DOI: 10.1002/alz.056549.
- [12] Wu J, Chen N, Xia H, et al. Design and development of the intelligent voice recognition-based cognitive assessment WeChat mini-program[J/OL]. [2026-03-01]. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/alz.077108>. DOI: 10.1002/alz.082146.
- [13] Thomas J A, Burkhardt H A, Chaudhry S, et al. Assessing the utility of language and voice biomarkers to predict cognitive impairment in the framingham heart study cognitive aging cohort data[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(3): 905-922.
- [14] Tseng M H, Cermak S A. The influence of ergonomic factors and perceptual-motor abilities on handwriting performance[J]. *Am J Occup Ther*, 1993, 47(10): 919-926.
- [15] Li S, Li K, Liu J, et al. A new method for community-based intelligent screening of early Alzheimer's disease populations based on digital biomarkers of the writing process[J]. *Front Comput Neurosci*, 2025, 4(19): 1-16.
- [16] Yu N Y, Chang S H. Characterization of the fine motor problems in patients with cognitive dysfunction? A computerized handwriting analysis[J]. *Hum Mov Sci*, 2019, 65: 71-79.
- [17] Li K, Ma X, Chen T, et al. A new early warning method for mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease based on dynamic evaluation of the "spatial executive process" [J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10467230/>. DOI: 10.1177/20552076231194938.
- [18] Bazarbekov I, Almisreb A, Ipalakova M, et al. Sim-to-Real domain adaptation for early Alzheimer's detection from handwriting kinematics using hybrid deep learning[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12788240/>. DOI: 10.3390/s26010298.
- [19] del Rosario M B, Redmond S J, Lovell N H. Tracking the evolution of smartphone sensing for monitoring human movement[J]. *Sensors (Basel)*, 2015, 15(8): 18901-18933.
- [20] Psaltos D, Chappie K, Karahanoglu F I, et al. Multimodal wearable sensors to measure gait and voice[J]. *Digit Biomark*, 2019, 3(3): 133-144.
- [21] Ghosal R, Varma V R, Volfson D, et al. Distributional data analysis via quantile functions and its application to modeling digital biomarkers of gait in Alzheimer's disease[J]. *Biostatistics*, 2023, 24(3): 539-561.
- [22] Byun S, Han J W, Kim T H, et al. Gait variability can predict the risk of cognitive decline in cognitively normal older people[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2018, 45(5-6): 251-261.
- [23] Muurling M, Rhodius-Meester H F M, Parkkää J, et al. Gait disturbances are associated with increased cognitive impairment and cerebrospinal fluid tau levels in a memory clinic cohort [J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 76(3): 1061-1070.
- [24] Dumurgier J, Artaud F, Touraine C, et al. Gait speed and decline in gait speed as predictors of incident dementia[J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2017, 72(5): 655-661.
- [25] Ustad A, Edwin T H, Melsæter K N, et al. Daily physical activity and trajectories of care service use among older adults: the HUNT4 Trondheim 70+ study[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11876037/>. DOI: 10.3389/fpubh.2025.1539179.
- [26] Volders E, de Groot R H M, Bolman C A W, et al. The longitudinal associations between change in physical activity and cognitive functioning in older adults with chronic illness(es) [J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8418733/>. DOI: 10.1186/s12877-021-02429-x.
- [27] Hausdorff J M, Hillel I, Shustak S, et al. Everyday stepping quantity and quality among older adult fallers with and without mild cognitive impairment: initial evidence for new motor markers of cognitive deficits? [J]. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2018, 73(8): 1078-1082.
- [28] Chan L L Y, Choi T C M, Lord S R, et al. Development and large-scale validation of the Watch Walk wrist-worn digital gait biomarkers[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9551062/>. DOI: 10.1038/s41598-022-20327-z.
- [29] Ford C T, Galler J A, He Y, et al. Using apple watches to monitor health and behaviors of individuals with cognitive impairment: a case series study[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11912970/>. DOI: 10.1093/gerona/glae250.
- [30] Manoufali M, Mobashsher A T, Mohammed B, et al. Implantable sensor for detecting changes in the loss tangent of cerebrospinal fluid[J]. *IEEE Trans Biomed Circuits Syst*, 2020, 14(3): 452-462.
- [31] Seelye A, Mattek N, Sharma N, et al. Passive assessment of routine driving with unobtrusive sensors: a new approach for identifying and monitoring functional level in normal aging and mild cognitive impairment[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(4): 1427-1437.
- [32] Dawadi P N, Cook D J, Schmitter-Edgecombe M. Automated cognitive health assessment from smart home-based behavior data [J]. *IEEE J Biomed Health Inform*, 2016, 20(4): 1188-1194.
- [33] Petersen J, Austin D, Mattek N, et al. Time out-of-home and cognitive, physical, and emotional wellbeing of older adults: a longitudinal mixed effects model[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4593630/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0139643.
- [34] Markovitch B, Markopoulos P, Birk M V. Game-Based cognitive aging assessment: toward a digital biomarker of cognitive health [J]. *Digit Biomark*, 2025, 9(1): 171-180.
- [35] Jamshed M, Shahzad A, Riaz F, et al. Exploring inertial sensor-based balance biomarkers for early detection of mild cognitive impairment[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11059265/>. DOI: 10.1038/s41598-024-59928-1.
- [36] Alty J, Goldberg L R, Roccati E, et al. Development of a smartphone screening test for preclinical Alzheimer's disease and validation across the dementia continuum[J/OL]. [2026-03-01]. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11020184/>. DOI: 10.1186/s12883-024-03609-z.
- [37] Rai L, Boyle R, Brosnan L, et al. Digital biomarkers based individualized prognosis for people at risk of dementia: the AltoidaML multi-site external validation study[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1194: 157-171.