

A β 状态调控ApoE ϵ 4对MCI认知功能的影响

王希田*, 巴茂文#

青岛大学附属烟台毓璜顶医院神经内科, 山东 烟台

收稿日期: 2024年7月21日; 录用日期: 2024年8月13日; 发布日期: 2024年8月23日

摘要

目的: 探讨不同 β 淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)状态调控ApoE ϵ 4对轻度认知功能障碍(Mild Cognitive Impairment, MCI)患者的认知功能(cognitive function)的影响。材料与方法: 选取阿尔茨海默病神经影像学计划(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)数据库中名421名MCI。收集他们的信息如性别、年龄、受教育年限、婚姻状况、¹⁸F-florbetapir-PET (用于检测脑内A β 沉积的放射性检查)、脑脊液(cerebral spinal fluid, CSF) A β 、CSF tau蛋白、CSF p-tau蛋白、神经心理学量表等。根据载脂蛋白E (Apolipoprotein E, ApoE)基因型将MCI患者分为ApoE ϵ 4(+)组(n=202)和ApoE ϵ 4(-)组(n = 219), 进一步根据A β 状态分为A β (+)亚组和A β (-)亚组。通过统计学方法比较对应分组之间的差异, 并分析引起差异的原因。结果: 在MCI患者的ApoE ϵ 4(+)和ApoE ϵ 4(-)分组中, A β (+)亚组的年龄均显著大于A β (-)亚组, 差异具有统计学意义(P < 0.001); A β (+)亚组的CSF A β 比A β (-)亚组低, CSF tau、p-tau比A β (-)亚组高, 差异均具有统计学意义(P < 0.001)。ApoE ϵ 4(+)组A β (+)亚组的多项神经心理学量表测评差于A β (-)亚组, 尤其是在反映记忆功能量表方面, 差异具有统计学意义(P < 0.05)。结论: A β 与ApoE ϵ 4的相互作用引起了MCI患者的认知功能下降, 其中记忆功能的下降更为明显。

关键词

轻度认知功能障碍, 阿尔茨海默病神经影像学计划, ApoE ϵ 4, β 淀粉样蛋白, 认知功能

The Effect of A β Regulating ApoE ϵ 4 on Cognitive Function in MCI

Xitian Wang*, Maowen Ba#

Department of Neurology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Jul. 21st, 2024; accepted: Aug. 13th, 2024; published: Aug. 23rd, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王希田, 巴茂文. A β 状态调控 ApoE ϵ 4 对 MCI 认知功能的影响[J]. 临床医学进展, 2024, 14(8): 986-993.
DOI: 10.12677/acm.2024.1482311

Abstract

Objective: Exploring the effect of different β -amyloid ($A\beta$) regulating ApoE $\epsilon 4$ on cognitive function in patients with Mild Cognitive Impairment (MCI). **Methods:** We selected 421 MCI patients from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). We collected their information, including gender, age, years of education, marital status, ^{18}F -florbetapir-PET scan (a radiological test used to detect $A\beta$ deposition in the brain), cerebrospinal fluid (CSF) $A\beta$, CSF tau protein, CSF p-tau protein, and neuropsychological test scores. Based on their Apolipoprotein E (ApoE) genotype, MCI patients were categorized into ApoE $\epsilon 4(+)$ group ($n = 202$) and ApoE $\epsilon 4(-)$ group ($n = 219$), further subdivided into $A\beta(+)$ and $A\beta(-)$ subgroups based on $A\beta$ status. We compared the differences between corresponding groups using statistical methods and analyzed the factors contributing to these differences. **Results:** In the MCI patient groups with ApoE $\epsilon 4(+)$ and ApoE $\epsilon 4(-)$, the age of the $A\beta(+)$ subgroup was significantly higher than that of the $A\beta(-)$ subgroup, with the difference being statistically significant ($P < 0.001$); the CSF $A\beta$ in the $A\beta(+)$ subgroup was lower than those in the $A\beta(-)$ subgroup, while the CSF tau and p-tau were higher, with the differences being statistically significant ($P < 0.001$). The ApoE $\epsilon 4(+)$ group's $A\beta(+)$ subgroup performed worse on multiple neuropsychological scales compared to the $A\beta(-)$ subgroup, particularly in memory function scales, with the difference being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The interaction between $A\beta$ and ApoE $\epsilon 4$ leads to a decline in cognitive functions among MCI patients, with a particularly pronounced impairment in memory.

Keywords

Mild Cognitive Impairment (MCI), Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), Apolipoprotein E $\epsilon 4$ (ApoE $\epsilon 4$), β Amyloid ($A\beta$), Cognitive Function

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

MCI 是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)进展过程中非常重要的早期阶段, 其核心症状是认知功能的轻度减退。目前对 AD 的研究在逐步深入, 其病理学特征是 $A\beta$ 沉积和 tau 蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs) [1] [2]。同时在 2018 年 NIA-AA 发布了新的 AD 研究框架, 提出了 A-T-N 标准(A 代表 $A\beta$ 状态、T 代表病理性 tau, N 代表神经变性), 对 AD 进行了生物学定义: AD 是一个连续体, 当 A+时无论 N 的状态即说明存在 AD 病理性改变[3]-[5], 因此 $A\beta$ 在 AD 的演变进展的过程中至关重要。而 APOE $\epsilon 4$ 是 AD 重要的风险基因, 对 AD 早期如 MCI 的预测有非常重要的意义, 其可以调节 $A\beta$ 的聚集、清除以及相关病理学发展等[6]。其中, Liu 等[7]分析了 ADNI 数据库的 1718 名参与者, 发现 ApoE $\epsilon 4$ 以基因剂量依赖方式使 $A\beta$ 沉积、tau/p-tau 升高。Kantarci K 和 Liu 等发现 ApoE $\epsilon 4$ 携带者的 MCI 向 AD 转化的风险较非携带者能增加 1 倍以上[7] [8]。为了更好地研究风险基因与病理状态的相互作用, 我们探讨了 $A\beta$ 调控 ApoE $\epsilon 4$ 对 MCI 认知功能的影响, 旨在为 MCI 的早期预测提供帮助。

2. 资料与方法

2.1. 研究对象

从 ADNI 数据库中选取了符合条件的 421 名 MCI 患者。其纳入标准是: ① 具有主观记忆障碍, 并

且有家属或临床医生等知情者证实; ② 简明精神状态量表(Mini-Mental State Examination, MMSE) 24-30分; ③ 临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR) 0.5分; ④ 存在记忆客观损害的证据; ⑤ 日常活动能力无明显缺损; ⑥ 尚未达到痴呆的诊断标准。排除标准包括以下几种情况: ① 受试者患有其他痴呆相关的神经系统疾病, 如帕金森病、颅内肿瘤、慢性硬脑膜下血肿、有严重头部创伤史, 或已知的大脑结构异常等; ② 受试者在过去的两年内患有抑郁症, 或根据 DSM-IV 标准判定的其他精神疾病; ③ 受试者有其他任何显著的全身系统性疾病; ④ 受试者正在服用以下药物, 主要包括: 治疗帕金森病的药物, 含有抗胆碱能成分的抗抑郁药, 含抗胆碱能成分神经阻断剂, 麻醉镇痛药等。有关 ADNI 的详细信息, 包括参与者的纳入、排除标准以及完整的研究方案可访问网站 <https://www.adni-info.org/>。

2.2. 研究方法

2.2.1. 资料收集

收集符合纳入标准的 MCI 患者的信息如性别、年龄、受教育年限、婚姻状况、 ^{18}F -florbetapir-PET、ApoE 基因型、CSF、神经心理学量表等。

2.2.2. 检测方法与判定标准

ApoE 基因型、 $\text{A}\beta$ 、CSF、神经心理学量表数据均来源于 ADNI 数据库。其中 ApoE 的测定方法为: 使用 Qiagen 试剂盒从受试者外周血样本中提取 DNA。采用聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)法分别检测 rs7412 和 rs429358 等位基因, rs7412 和 rs429358 的单倍型最终决定 ApoE 基因型[9]。在本研究中 ApoE(+)定义为携带 $\epsilon 4$ 等位基因的患者(包括携带 1 个和 2 个)。 ^{18}F -florbetapir 是美国食品和药物管理局认证的用于检测脑内淀粉样蛋白沉积的放射性药物, 其与脑内的淀粉样蛋白结合后产生一个正电子信号, 并通过 PET 显像技术来检测 $\text{A}\beta$ 斑块沉积情况。在本研究中, 标准摄取值比率(SUVr)高于 1.11, 判定为 $\text{A}\beta$ 阳性($\text{A}\beta+$) [10]。CSF 采集前要求患者禁食时间超过 6 小时, 并由有资质的临床医生行腰椎穿刺术。CSF 样本使用的试剂盒为 INNO-BIA A1zBio3 免疫试剂盒, 具体分析步骤参见既往采用相同标准化操作流程的文献[11]。CSF 生物标志物包括: $\text{A}\beta$, tau 蛋白(tau), 磷酸化 tau (p-tau)。神经心理学量表包括反映记忆功能的量表: ADNI_MEM、PHC_MEM、RAVLT_immediate、RAVLT_learning、RAVLT_rgetting、RAVLT_perc_forgetting、LDELTOTAL, 反映执行功能的量表: ADNI_EF、PHC_EXF、反映总体认知功能的量表: CDRSB、ADAS11、ADAS13、ADASQ4、MMSE、MOCA、mPACCdigit、mPACCtrailsB, 反映语言功能的量表: PHC_LAN。

2.2.3. 分组情况

根据其 ApoE 基因型分为 ApoE $\epsilon 4$ (+)组($n = 202$)和 ApoE $\epsilon 4$ (-)组($n = 219$); 进一步根据 $\text{A}\beta$ 状态不同分为 $\text{A}\beta$ (+)亚组和 $\text{A}\beta$ (-)亚组。

2.2.4. 观测结果

比较分组患者之间的一般资料, 如性别、年龄、受教育年限、婚姻状况。校正相关因素后, 再对比分组之间的 CSF 指标以及神经心理学量表的差异。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2.3. 统计学方法

采用 SPSS 26 软件进行统计学处理。对于计量资料(如年龄, 教育年限等人口统计学数据, 脑脊液数据, 神经心理学量表等), 符合正态分布的采用独立 t 检验来比较 $\text{A}\beta$ (+)组和(-)组的差异, 若数据分布不服从正态分布则使用非参数检验。对于计数资料(如性别), 使用卡方检验进行统计检验。“均数 $\pm$ 标准差”表示计量资料, “例数(%)”表示计数资料。在 $\text{A}\beta$ (+)组和(-)组分别构建线性回归模型校正年龄、性

别、婚姻状况、教育年限等对认知功能的影响。

3. 结果

3.1. 一般人口学统计

ApoE $\epsilon 4(+)$ 和 ApoE $\epsilon 4(-)$ 组的 A $\beta(+)$ 亚组的年龄均明显大于 A $\beta(-)$ 亚组, 差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 1)。

Table 1. The general demographic characteristics of the subjects, according to A β status

表 1. 按 A β 分层, 研究对象的一般人口统计学特征

	ApoE $\epsilon 4(+)$ n = 202			ApoE $\epsilon 4(-)$ n = 219		
	A $\beta(+)$ 155	A $\beta(-)$ 47	P值	A $\beta(+)$ 77	A $\beta(-)$ 142	P值
年龄(岁)	71.78 $\pm$ 6.45	65.85 $\pm$ 7.58	<0.001	74.93 $\pm$ 6.95	71.06 $\pm$ 7.41	<0.001
性别(男, 比例)	84 (54.19%)	29 (59.57%)	0.364	46 (59.74%)	71 (50.00%)	0.168
婚姻(已婚及占比)	117 (75.48%)	37 (78.72%)	0.648	62 (80.52%)	101 (71.13%)	0.128
受教育年数(年)	16.12 $\pm$ 2.76	16.30 $\pm$ 2.55	0.778	16.21 $\pm$ 2.69	16.30 $\pm$ 2.46	0.902

注: $P < 0.05$, 具有统计学意义。

3.2. 脑脊液标记物分析

控制性别、年龄、婚姻状况、受教育年限后, ApoE $\epsilon 4(+)$ 组和 ApoE $\epsilon 4(-)$ 组的 A $\beta(+)$ 亚组均比 A $\beta(-)$ 亚组的 CSF A β 水平显著降低, 而 CSF tau、p-tau 水平显著升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$) (表 2)。

Table 2. The analysis results of cerebrospinal fluid, according to A β status

表 2. 按 A β 分层, 脑脊液分析

	ApoE $\epsilon 4(+)$ n = 202				ApoE $\epsilon 4(-)$ n = 219			
	A $\beta(+)$ 155	A $\beta(-)$ 47	P值	校正 P值	A $\beta(+)$ 77	A $\beta(-)$ 142	P值	校正 P值
A β	709.31 $\pm$ 227.13	1255.21 $\pm$ 423.07	<0.001	<0.001	868.85 $\pm$ 329.83	1374.84 $\pm$ 347.43	<0.001	<0.001
TAU	348.97 $\pm$ 137.14	217.63 $\pm$ 75.08	<0.001	<0.001	298.20 $\pm$ 138.29	204.35 $\pm$ 73.47	<0.001	<0.001
PTAU	35.07 $\pm$ 15.31	18.96 $\pm$ 6.78	<0.001	<0.001	29.64 $\pm$ 15.50	17.90 $\pm$ 6.93	<0.001	<0.001

注: 校正 P: 用线性回归模型校正了性别、婚姻、年龄、受教育年数; $P < 0.05$, 具有统计学意义。

3.3. 神经心理学测评(认知功能)分析

控制性别、年龄、婚姻状况、受教育年限后, ApoE $\epsilon 4(+)$ 组的 A $\beta(+)$ 亚组的多项神经心理学量表测评差于比 A $\beta(-)$ 组(比如: ADNI_MEM、PHC_MEM、CDRSB、ADAS11、ADAS13、ADASQ4、RAVLT_immediate、RAVLT_learning、RAVLT_perc_forgetting、LDELTOTAL、mPACCdigit、mPACCtrailsB 等), 差异有统计学意义($P < 0.05$) (表 3)。

Table 3. The comparison of neuropsychological test results between ApoE $\epsilon 4(+)$ and ApoE $\epsilon 4(-)$, according to $A\beta$ status
表 3. 按 $A\beta$ 分层 ApoE $\epsilon 4(+)$ 和 ApoE $\epsilon 4(-)$ 神经心理学测试结果比较

	ApoE $\epsilon 4(+)$ n = 202				ApoE $\epsilon 4(-)$ n = 219			
	$A\beta(+)$ 155	$A\beta(-)$ 47	P值	校正 P值	$A\beta(+)$ 77	$A\beta(-)$ 142	P值	校正 P值
ADNI_MEM	0.04 $\pm$ 0.63	0.69 $\pm$ 0.55	<0.001	<0.001	0.30 $\pm$ 0.63	0.61 $\pm$ 0.66	0.001	0.058
ADNI_EF	0.19 $\pm$ 0.89	0.54 $\pm$ 0.77	0.007	0.918	0.31 $\pm$ 0.99	0.59 $\pm$ 0.76	0.01	0.618
PHC_MEM	0.01 $\pm$ 0.48	0.53 $\pm$ 0.43	<0.001	<0.001	0.24 $\pm$ 0.49	0.46 $\pm$ 0.52	0.003	0.119
PHC_EXF	0.30 $\pm$ 0.55	0.49 $\pm$ 0.45	0.035	0.988	0.41 $\pm$ 0.62	0.53 $\pm$ 0.49	0.065	0.892
PHC_LAN	0.36 $\pm$ 0.50	0.60 $\pm$ 0.42	0.001	0.362	0.40 $\pm$ 0.50	0.59 $\pm$ 0.46	0.006	0.129
CDRSB	1.71 $\pm$ 0.99	1.22 $\pm$ 0.67	0.004	0.005	1.41 $\pm$ 0.82	1.28 $\pm$ 0.79	0.216	0.649
ADAS11	10.91 $\pm$ 4.71	7.32 $\pm$ 3.18	<0.001	0.001	9.71 $\pm$ 4.68	7.79 $\pm$ 3.67	0.004	0.019
ADAS13	17.86 $\pm$ 6.96	11.43 $\pm$ 5.10	<0.001	<0.001	15.36 $\pm$ 6.69	12.42 $\pm$ 5.68	0.002	0.033
ADASQ4	6.27 $\pm$ 2.56	3.62 $\pm$ 1.85	<0.001	<0.001	4.90 $\pm$ 2.40	4.16 $\pm$ 2.38	0.032	0.327
MMSE	27.59 $\pm$ 1.90	28.49 $\pm$ 1.52	0.004	0.06	27.96 $\pm$ 1.65	28.59 $\pm$ 1.39	0.004	0.024
RAVLT_immediate	33.24 $\pm$ 9.63	40.96 $\pm$ 10.70	<0.001	0.001	35.51 $\pm$ 10.13	40.22 $\pm$ 11.48	0.004	0.143
RAVLT_learning	3.94 $\pm$ 2.60	5.89 $\pm$ 2.20	<0.001	<0.001	4.68 $\pm$ 2.67	5.02 $\pm$ 2.34	0.212	0.899
RAVLT_forgetting	5.17 $\pm$ 2.16	4.60 $\pm$ 2.56	0.173	0.182	4.64 $\pm$ 2.31	4.05 $\pm$ 2.70	0.075	0.221
RAVLT_perc_forgetting	68.09 $\pm$ 28.98	46.93 $\pm$ 28.44	<0.001	<0.001	56.02 $\pm$ 29.76	45.17 $\pm$ 31.42	0.014	0.116
LDELTOTAL	5.96 $\pm$ 3.57	8.57 $\pm$ 2.06	<0.001	<0.001	6.90 $\pm$ 3.12	8.21 $\pm$ 2.35	0.003	0.001
MOCA	22.56 $\pm$ 3.06	24.02 $\pm$ 3.00	0.004	0.212	23.32 $\pm$ 2.96	24.12 $\pm$ 2.87	0.102	0.383
mPACCdigit	-7.31 $\pm$ 4.27	-3.22 $\pm$ 2.92	<0.001	<0.001	-5.47 $\pm$ 4.00	-3.65 $\pm$ 3.24	0.001	0.009
mPACCtrailsB	-6.24 $\pm$ 3.76	-2.80 $\pm$ 2.50	<0.001	<0.001	-4.76 $\pm$ 3.68	-3.03 $\pm$ 2.94	0.001	0.014

注：校正 P：用线性回归模型校正了性别、婚姻、年龄、受教育年限；P < 0.05，具有统计学意义。

4. 讨论

AD 是一种神经系统退行性疾病，是包含神经病理改变到临床症状逐步出现的连续过程，MCI 是其中的早期阶段。本研究发现无论 ApoE $\epsilon 4(+)$ 组还是 ApoE $\epsilon 4(-)$ 组的 MCI 患者， $A\beta(+)$ 亚组的年龄均大于 $A\beta(-)$ ，这提示年龄是引起 MCI 患者 $A\beta$ 阳性的重要因素。根据 AD 新的研究框架 A-T-N，A+即表示从病理上属于阿尔茨海默病连续体，因此也印证了年龄是 AD 的重要危险因素。

关于 AD 的发病机制，目前倾向于淀粉样蛋白($A\beta$)级联假说，而最新发布的 A-T-N 标准也说明了 A 的重要性：符合 A+即属于阿尔茨海默病病理连续体。 $A\beta$ 作为启动子，其异常沉积诱发了一系列级联病理变化，包括 tau 蛋白异常磷酸化、大量 NFTs 形成、神经细胞突触变性、神经细胞的损伤或缺失、炎症反应等，最终导致痴呆的发生[12]。当患者脑部的 $A\beta$ 产生量、清除率不平衡后， $A\beta$ 的游离态单体聚集为不可溶性的沉淀，进而形成斑块，因此脑脊液 $A\beta$ 降低[13]，在本研究中 $A\beta(+)$ 亚组的脑脊液 $A\beta$ 明显低于 $A\beta(-)$ 组，符合脑脊液 $A\beta$ 降低的病理机制。此研究也同时发现 $A\beta(+)$ 组较 $A\beta(-)$ 组的 tau、p-tau 明显升高，说明了 $A\beta$ 参与调控 tau 蛋白的代谢，这也印证了 $A\beta$ 是决定 AD 连续体的核心标记物。

在认知功能方面的探讨, 本研究发现 ApoE $\epsilon 4(+)$ 组的 $A\beta(+)$ 亚组的认知功能较 $A\beta(-)$ 亚组明显下降, 且主要集中在反映记忆功能的相关量表, 如 ADNI_MEM、PHC_MEM、RAVLT_immediate、LDELTOTAL 等, 而 ApoE $\epsilon 4(-)$ 组的两亚组之间的差异相对不明显, 这提示 $A\beta$ 联合 APOE $\epsilon 4$ 在影响 MCI 患者认知功能尤其是记忆功能方面有重要作用。此前, Farlow 及其同事[14]调查了 494 名 MCI 患者, 发现其中 ApoE $\epsilon 4$ 携带者的记忆功能和总体认知水平更差, 而另一项研究也发现, ApoE $\epsilon 4$ 与中老年 MCI 的记忆功能受损相关联[15]。同时, 有纵向研究也提示 ApoE $\epsilon 4$ 阳性的 MCI 患者的认知功能下降更迅速[16], ApoE $\epsilon 4$ 携带者可能要比非 ApoE $\epsilon 4$ 携带者提前 10 余年患上 AD [17]。ApoE 是一种具有多态性的载脂蛋白, 神经系统中的 ApoE 主要是由星形胶质细胞和少突胶质细胞产生的[18], 其对 $A\beta$ 的聚集和清除有调节作用[19]。而 ApoE 的基因型分为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ 三个等位基因, 其中 ApoE $\epsilon 4$ 在 AD 中扮演着重要的负面角色[20]。已有影像学研究提示, APOE $\epsilon 4$ 患者的海马、杏仁核、内嗅皮层甚至整个脑体积的萎缩更为明显, 可能与 ApoE $\epsilon 4$ 参与调节的 $A\beta$ 在脑内沉积对髓鞘的损伤作用有关, 也可能与胆碱能神经元破坏以及胶质细胞活化有关[21] [22]。但 ApoE $\epsilon 4$ 基因影响 MCI 认知功能的具体机制尚未完全清楚, 可能是这些多通路的综合作用结果[23]-[25]。而在脑 $A\beta$ 与认知功能相关性方面, ChetelatG 等[26]在 2011 年研究分析了 43 名 MCI 和 93 名正常对照组的记忆与灰白质体积以及 $A\beta$ 沉积的相关性, 发现记忆障碍与 $A\beta$ 沉积有关。Hedden 等[27]在 2013 年回顾分析了老年人 $A\beta$ 沉积与认知之间的关系, 纳入 16 项研究(总样本量 1278 例)独立队列, 只有情景记忆与 $A\beta$ 显著相关(相关系数 $r = 0.12$), 且相关程度明显大于其他认知域, 而 $A\beta$ 与执行功能、工作记忆、处理速度、视觉空间功能、语义记忆及总体认知功能无显著相关。Landau SM 等[28]在 2018 年纵向研究了 ADNI 数据库 142 名基线认知正常老年人 $A\beta$ 与记忆、执行的相关性, 发现基线 $A\beta$ 阳性个体中淀粉样蛋白的积累与较差的纵向记忆表现相关, 但与执行功能的改变无关。Landau SM 等[28]考虑执行功能没有下降的一个可能解释是, 早期 AD 的神经元受损主要累及海马、内嗅皮层区域, 并不涉及前额叶皮层。Tsoy E [29]等在 2021 年用脑健康评估(brain health assessment, BHA)测试评估记忆、执行功能、视空间等, 发现在 MCI 组($n = 32$)记忆功能能显著预测 $A\beta$ 状态, 且能较好鉴别 $A\beta$ 阳性。因此目前研究提示 $A\beta$ 与认知功能中的记忆功能存在相关性, 但对执行功能、语言功能的影响缺乏足够的证据[30]。在本研究中, ApoE $\epsilon 4$ 、 $A\beta$ 均参与影响了 MCI 患者的认知功能, 这符合 Farlow [14]、Zhang [31] 等人的研究结果, 但孰轻孰重以及两者影响认知功能的权重比例目前尚不明确, 需要后续的分析研究。

通过上述研究发现, 年龄是 AD 的重要危险因素, $A\beta$ 调控了 tau 蛋白的代谢, 同时 $A\beta$ 与 ApoE $\epsilon 4$ 的相互作用导致了 MCI 患者的认知功能下降, 其中主要表现在记忆功能方面。这有助于解释 MCI 患者早期的病理以及认知功能的变化, 可以为早期诊治及预测提供帮助。需要注意的是该研究选取的是 ADNI 数据库患者, 其主要研究人群为北美人群且白种人群占主要比例, 是否同样适用于亚洲人群需进一步研证。

备 注

ADNI_MEM: ADNI 记忆功能得分量表

ADNI_EF: ADNI 执行功能得分量表

PHC_MEM: PHC 记忆功能得分量表

PHC_EXF: PHC 执行功能得分量表

PHC_LAN: PHC 语言功能得分量表

CDRSB: 临床痴呆评级量表

ADAS11: 阿尔茨海默病认知量表 11

ADAS13: 阿尔茨海默病认知量表 13

ADASQ4: 阿尔茨海默病认知量表 Q4

MMSE: 简明精神状态量表

RAVLT_immediate: Rey 听觉词语测验瞬时记忆量表

RAVLT_learning: Rey 听觉词语测验学习量表

RAVLT_forgetting: Rey 听觉词语测验遗忘量表

RAVLT_perc_forgetting: Rey 听觉词语测验遗忘比率量表

LDELTOTAL: 逻辑记忆-延迟回忆得分

MOCA: 蒙特利尔认知评估量表

mPACCdigit: 用数字表述的改良的临床前阿尔茨海默病认知复合量表

mPACCtrailsB: 改良的临床前阿尔茨海默病 B 型认知复合量表

参考文献

- [1] Castello, N.A., Green, K.N. and LaFerla, F.M. (2012) Genetic Knockdown of Brain-Derived Neurotrophic Factor in 3xTg-AD Mice Does Not Alter A β or Tau Pathology. *PLOS ONE*, **7**, e39566. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039566>
- [2] Sun, Y., Wang, Z. and Huang, H. (2023) Roles of ApoE4 on the Pathogenesis in Alzheimer's Disease and the Potential Therapeutic Approaches. *Cellular and Molecular Neurobiology*, **43**, 3115-3136. <https://doi.org/10.1007/s10571-023-01365-1>
- [3] Drzezga, A., Grimmer, T., Henriksen, G., Mühlau, M., Perneczky, R., Miederer, I., *et al.* (2009) Effect of APOE Genotype on Amyloid Plaque Load and Gray Matter Volume in Alzheimer Disease. *Neurology*, **72**, 1487-1494. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181a2e8d0>
- [4] Grimmer, T., Tholen, S., Yousefi, B.H., Alexopoulos, P., Förchler, A., Förstl, H., *et al.* (2010) Progression of Cerebral Amyloid Load Is Associated with the Apolipoprotein E E4 Genotype in Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, **68**, 879-884. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.05.013>
- [5] Ge, T., Sabuncu, M.R., Smoller, J.W., Sperling, R.A. and Mormino, E.C. (2018) Dissociable Influences of APOE E4 and Polygenic Risk of AD Dementia on Amyloid and Cognition. *Neurology*, **90**, e1605-e1612. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000005415>
- [6] Wisniewski, T. and Drummond, E. (2020) APOE-amyloid Interaction: Therapeutic Targets. *Neurobiology of Disease*, **138**, Article ID: 104784. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104784>
- [7] Liu, Y., Tan, L., Wang, H., Liu, Y., Hao, X., Tan, C., *et al.* (2015) Multiple Effect of APOE Genotype on Clinical and Neuroimaging Biomarkers across Alzheimer's Disease Spectrum. *Molecular Neurobiology*, **53**, 4539-4547. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9388-7>
- [8] Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S.A., Weigand, S.D., Senjem, M.L., Ivnik, R.J., *et al.* (2012) APOE Modifies the Association between A β Load and Cognition in Cognitively Normal Older Adults. *Neurology*, **78**, 232-240. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31824365ab>
- [9] Saykin, A.J., Shen, L., Foroud, T.M., Potkin, S.G., Swaminathan, S., Kim, S., *et al.* (2010) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Biomarkers as Quantitative Phenotypes: Genetics Core Aims, Progress, and Plans. *Alzheimer's & Dementia*, **6**, 265-273. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.03.013>
- [10] Joshi, A.D., Pontecorvo, M.J., Clark, C.M., Carpenter, A.P., Jennings, D.L., Sadowsky, C.H., *et al.* (2012) Performance Characteristics of Amyloid PET with Florbetapir F 18 in Patients with Alzheimer's Disease and Cognitively Normal Subjects. *Journal of Nuclear Medicine*, **53**, 378-384. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090340>
- [11] Shaw, L.M., Vanderstichele, H., Knapik-Czajka, M., Clark, C.M., Aisen, P.S., Petersen, R.C., *et al.* (2009) Cerebrospinal Fluid Biomarker Signature in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Subjects. *Annals of Neurology*, **65**, 403-413. <https://doi.org/10.1002/ana.21610>
- [12] Ittner, L.M. and Götz, J. (2010) Amyloid- β and Tau—A Toxic Pas De Deux in Alzheimer's Disease. *Nature Reviews Neuroscience*, **12**, 67-72. <https://doi.org/10.1038/nrn2967>
- [13] Gonsalves, D., Jovanovic, K., Da Costa Dias, B. and Weiss, S.F.T. (2012) Global Alzheimer Research Summit: Basic and Clinical Research: Present and Future Alzheimer research. *Prion*, **6**, 7-10. <https://doi.org/10.4161/pri.6.1.18854>
- [14] Farlow, M.R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R. and Charles, H.C. (2004) Impact of APOE in Mild Cognitive Impairment. *Neurology*, **63**, 1898-1901. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000144279.21502.b7>

- [15] Ramakers, I.H.G.B., Visser, P.J., Aalten, P., Bickers, O., Slegers, K., van Broeckhoven, C.L., *et al.* (2008) The Association between APOE Genotype and Memory Dysfunction in Subjects with Mild Cognitive Impairment Is Related to Age and Alzheimer Pathology. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **26**, 101-108. <https://doi.org/10.1159/000144072>
- [16] Whitehair, D.C., Sherzai, A., Emond, J., Raman, R., Aisen, P.S., Petersen, R.C., *et al.* (2010) Influence of Apolipoprotein E $\epsilon 4$ on Rates of Cognitive and Functional Decline in Mild Cognitive Impairment. *Alzheimer's & Dementia*, **6**, 412-419. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2009.12.003>
- [17] Quintas, J.L., Souza, V.C., Henriques, A.D., Machado-Silva, W., Toledo, J.O., Córdova, C., *et al.* (2013) Lack of Association between Apolipoprotein e Genotypes and Cognitive Performance in the Non-Demented Elderly. *Psychogeriatrics*, **14**, 11-16. <https://doi.org/10.1111/psyg.12029>
- [18] Aghajanova, L., Horcajadas, J.A., Esteban, F.J. and Giudice, L.C. (2010) The Bone Marrow-Derived Human Mesenchymal Stem Cell: Potential Progenitor of the Endometrial Stromal Fibroblast. *Biology of Reproduction*, **82**, 1076-1087. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.082867>
- [19] Becker, C.M., Beaudry, P., Funakoshi, T., Benny, O., Zaslavsky, A., Zurakowski, D., *et al.* (2011) Circulating Endothelial Progenitor Cells Are Up-Regulated in a Mouse Model of Endometriosis. *The American Journal of Pathology*, **178**, 1782-1791. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.037>
- [20] Zhang, B., Chen, W., Zhang, R., *et al.* (2015) Relationship between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Mild Cognitive Impairment in Chinese Population: A Meta Analysis. *Journal of Southeast University*, **34**, 83-87.
- [21] 朱小群, 周霞, 赵伟, 等. 载脂蛋白 E 基因型对遗忘型轻度认知障碍和阿尔茨海默病患者磁共振波谱的影响[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(15): 1156-1161.
- [22] 谷愉愉, 王丹, 龚晨, 等. ApoE 基因多态性与轻度认知障碍的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2021, 28(1): 5-10.
- [23] Zhao, N., Liu, C., Qiao, W. and Bu, G. (2018) Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, **83**, 347-357. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.03.003>
- [24] Zaliaduonyte-Peksiene, D., Simonyte, S., Lesauskaite, V., Vaskelyte, J., Gustiene, O., Mizariene, V., *et al.* (2013) Left Ventricular Remodelling after Acute Myocardial Infarction: Impact of Clinical, Echocardiographic Parameters and Polymorphism of Angiotensinogen Gene. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*, **15**, 286-293. <https://doi.org/10.1177/1470320312471228>
- [25] 王理鑫, 胡春雨, 陈渐玲. 轻度认知功能障碍计算机辅助认知训练与 LpPLA2 和 ApoE $\epsilon 4$ 基因相关分析[J]. 实用医学杂志, 2021, 37(14): 1827-1831.
- [26] Chételat, G., Villemagne, V.L., Pike, K.E., Ellis, K.A., Bourgeat, P., Jones, G., *et al.* (2011) Independent Contribution of Temporal B-Amyloid Deposition to Memory Decline in the Pre-Dementia Phase of Alzheimer's Disease. *Brain*, **134**, 798-807. <https://doi.org/10.1093/brain/awq383>
- [27] Hedden, T., Oh, H., Younger, A.P. and Patel, T.A. (2013) Meta-Analysis of Amyloid-Cognition Relations in Cognitively Normal Older Adults. *Neurology*, **80**, 1341-1348. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31828ab35d>
- [28] Landau, S.M., Horng, A. and Jagust, W.J. (2018) Memory Decline Accompanies Subthreshold Amyloid Accumulation. *Neurology*, **90**, e1452-e1460. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000005354>
- [29] Tsoy, E., Strom, A., Iaccarino, L., Erhloff, S.J., Goode, C.A., Rodriguez, A., *et al.* (2021) Detecting Alzheimer's Disease Biomarkers with a Brief Tablet-Based Cognitive Battery: Sensitivity to A β and Tau Pet. *Alzheimer's Research & Therapy*, **13**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00776-w>
- [30] 黄艳露, 郭起浩. 神经心理评估的新进展: 认知功能与脑淀粉样蛋白沉积的关系[J]. 重庆医科大学学报, 2021, 46(11): 1287-1290.
- [31] Zhang, C., Kong, M., Wei, H., Zhang, H., Ma, G. and Ba, M. (2020) The Effect of APOE $\epsilon 4$ on Clinical and Structural MRI Markers in Prodromal Alzheimer's Disease. *Quantitative Imaging in Medicine and Surgery*, **10**, 464-474. <https://doi.org/10.21037/qims.2020.01.14>