

APOE ϵ 4与A β 在轻度认知障碍患者中对脑脊液生物标志物、海马体积及认知功能的交互作用

台耀军¹, 郑兆燕^{2*}

¹同济大学附属东方医院胶州医院神经内科, 山东 胶州

²康复大学青岛中心医院康复医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年4月28日; 录用日期: 2025年5月21日; 发布日期: 2025年5月29日

摘要

背景: 轻度认知障碍(MCI)被视为阿尔茨海默病(AD)的临床前期阶段。载脂蛋白E (APOE) ϵ 4等位基因是散发性AD最明确的遗传风险因子之一, 其在A β 沉积、tau病理和认知功能障碍中的作用已被广泛报道。然而, APOE ϵ 4与A β 状态在MCI阶段对脑脊液生物标志物、脑结构及认知功能变化的交互影响尚不明确。方法: 本研究基于阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)数据库, 纳入396例符合MCI诊断的受试者。A β 阳性(A β +)定义为¹⁸F-AV45 PET标准摄取值比(SUVr) ≥ 1.11 , APOE ϵ 4携带者(APOE ϵ 4+)为至少携带一个 ϵ 4等位基因者。采用多元线性回归模型探讨APOE ϵ 4与A β 的对脑脊液A β 1-42、t-tau和p-tau181水平、海马体积及认知功能的交互作用。结果: 与非携带者相比, APOE ϵ 4携带者的脑脊液A β 1-42水平显著降低, t-tau和p-tau181水平显著升高, 提示其具有更严重的A β 沉积与tau病理负荷。其次, APOE ϵ 4携带者在海马体积、情景记忆、执行功能、语言能力及整体认知能力方面表现出显著下降。此外, 进一步分析显示, APOE ϵ 4+/A β ++个体的脑脊液t-tau和p-tau181水平升高, 海马萎缩和认知退化最为明显, 提示二者在MCI阶段可能协同促进神经退行性进展。结论: 本研究强调了APOE ϵ 4与A β 状态在MCI患者中对脑脊液生物标志物, 脑结构改变及认知功能损害的交互影响, 支持其在AD早期发病机制中的协同作用。

关键词

阿尔茨海默病, 载脂蛋白E, β -淀粉样蛋白, 认知下降, 轻度认知障碍

Interactive Effects of APOE ϵ 4 and Amyloid- β on Cerebrospinal Fluid Biomarkers, Hippocampal Atrophy, and Cognitive Decline in Individuals with Mild Cognitive Impairment

*通讯作者。

文章引用: 台耀军, 郑兆燕. APOE ϵ 4与A β 在轻度认知障碍患者中对脑脊液生物标志物、海马体积及认知功能的交互作用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(5): 2272-2282. DOI: 10.12677/acm.2025.1551619

Yaojun Tai¹, Zhaoyan Zheng^{2*}¹Department of Neurology, Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital, Tongji University, Jiaozhou Shandong²Department of Rehabilitation Medicine, Qingdao Central Hospital, University of Health and Rehabilitation Sciences, Qingdao ShandongReceived: Apr. 28th, 2025; accepted: May 21st, 2025; published: May 29th, 2025

Abstract

Background: Mild cognitive impairment (MCI) is widely recognized as a prodromal stage of Alzheimer's disease (AD). The apolipoprotein E $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4$) allele is a well-established genetic risk factor for sporadic AD and has been implicated in A β accumulation, tau pathology, and cognitive decline. However, the interactive effects of APOE $\epsilon 4$ and A β status on cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, brain structure, and cognitive outcomes in individuals with MCI remain unclear. **Methods:** A total of 396 individuals with MCI were included from the ADNI database. A β positivity (A β +) was defined as a standardized uptake value ratio (SUVR) ≥ 1.11 on ¹⁸F-AV45 PET imaging. APOE $\epsilon 4$ carriers (APOE $\epsilon 4$ +) were defined as individuals possessing at least one $\epsilon 4$ allele. Multivariable linear regression models were employed to assess the interaction effects of APOE $\epsilon 4$ status and A β positivity on CSF A β 1-42, total tau (t-tau), phosphorylated tau at threonine 181 (p-tau181), hippocampal volume, and cognitive performance. **Results:** Compared with non-carriers, APOE $\epsilon 4$ carriers exhibited significantly reduced levels of CSF A β 1-42 and significantly elevated levels of t-tau and p-tau181, indicating more severe A β deposition and tau pathological burden. Additionally, APOE $\epsilon 4$ carriers showed significant declines in hippocampal volume, episodic memory, executive function, language ability, and global cognitive function. Furthermore, further analysis revealed that individuals who were APOE $\epsilon 4$ +/A β +/ had the most pronounced increases in CSF t-tau and p-tau181 levels, as well as the most significant hippocampal atrophy and cognitive decline, suggesting that the two factors may synergistically promote neurodegenerative progression during the MCI stage. **Conclusion:** This study emphasizes the interactive effects of APOE $\epsilon 4$ and A β status on CSF biomarkers, brain structural changes, and cognitive impairment in patients with MCI, supporting their synergistic role in the early pathogenesis of AD.

Keywords

Alzheimer's disease, APOE, Amyloid- β , Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment

Copyright © 2025 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

痴呆症影响着全球约 5500 万人, 并已成为导致残疾的主要病因之一。其中, 阿尔茨海默病(AD)是最常见的痴呆类型, 约占 60%~80%的病例[1]。AD 的病理生理学主要由两种异常蛋白聚集所驱动, 分别为 β -淀粉样蛋白(A β)斑块和 tau 蛋白相关的神经原纤维缠结。A β 在细胞外空间异常沉积, 形成淀粉样斑块, 除导致其他病理效应外, 还会抑制神经元的信号传导功能, 破坏突触可塑性[2]。与此同时, tau 蛋白在神经元内发生过度磷酸化, 形成神经原纤维缠结, 从而干扰轴突运输, 进一步加剧神经元功能障碍[3]。AD 的主要特征是记忆力及其他认知功能的持续衰退, 最终导致患者无法独立生活[4]。由于 AD 具有极高的医疗负担和较高的死亡率, 其早期诊断及有效干预已成为全球公共卫生领域亟待解

决的重要挑战[5] [6]。

轻度认知障碍(MCI)是介于正常衰老与痴呆之间的中间阶段[7]。研究表明, MCI 患者的认知功能下降速度比正常老年人快 3~5 倍, 约 15%~20% MCI 患者会发展为 AD [8] [9]。因此, 大量研究聚焦于影响 MCI 进展至 AD 风险及疾病进程的关键因素。

载脂蛋白 E (APOE) $\epsilon 4$ 等位基因是散发性 AD 最重要的遗传风险因素之一, 已被证实与 MCI 及 AD 的发生风险密切相关[10]。研究显示, 相较于非携带者, $\epsilon 4$ 携带者的 AD 风险增加 3~12 倍[11]。大量证据表明 APOE $\epsilon 4$ 可以加速 AD 的发病进程[12] [13]。此外, 神经影像学研究同样提供了有力证据, 研究显示 APOE $\epsilon 4$ 携带者在 MCI 和 AD 阶段的海马萎缩更为严重[14]。

然而, APOE $\epsilon 4$ 在调控 AD 进程中的具体机制仍未完全阐明。最近研究表明, APOE 可通过 $A\beta$ 依赖性和 $A\beta$ 非依赖性两种途径影响 AD 的发生与发展[14] [15]。既往大量研究揭示了 APOE $\epsilon 4$ 在 $A\beta$ 沉积中的作用[16] [17]。然而, APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 在 MCI 人群中对脑脊液生物标志物、脑结构及认知功能的交互作用仍不清楚。深入探讨这一机制对于个体化风险评估及临床干预策略的优化具有重要意义。

因此, 本研究结合神经影像学数据与多维度认知评估, 探讨 APOE $\epsilon 4$ 和 $A\beta$ 对 MCI 人群的脑脊液生物标志物、海马及认知功能变化的潜在交互作用。这一研究将有助于深化对 MCI 阶段的神经病理机制的理解, 并为早期干预策略的制定提供重要临床依据。

2. 材料与方法

2.1. ADNI 和研究人群的纳入排除标准

本研究从阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)数据库中筛选受试者数据, 数据访问日期为 2023 年 10 月 1 日。ADNI 研究已获得各参与机构伦理审查委员会的批准, 并遵循《赫尔辛基宣言》的伦理准则。所有受试者均已提供知情同意。本研究纳入 ADNI 研究中符合以下标准的受试者: (1) 符合 MCI 临床诊断标准, 即简明精神状态量表(MMSE)评分 ≥ 24 , 临床痴呆评定量表(CDR)评分为 0.5, 存在记忆功能受损, 但未达到痴呆的诊断标准; (2) 具备可用的脑脊液、 ^{18}F -AV45 PET、神经心理学评估和海马体积数据; (3) 其他数据, 包括人口学信息及 APOE 基因分型。排除标准包括: (1) 既往存在脑梗塞或脑损伤病史; (2) 伴随其他可能引起认知障碍的神经系统疾病如有严重头部创伤史、多发性硬化、压力性脑积水、帕金森病、颅脑占位性病变等。

2.2. 分组情况

本研究中, ^{18}F -AV45-PET SUVR ≥ 1.11 的受试者被定义为 $A\beta$ 阳性[18]。至少携带一个 APOE $\epsilon 4$ 等位基因者归为 APOE $\epsilon 4$ 携带者, 其余则归为非携带者。

2.3. 数据收集和处理

本研究收集并分析以下数据: (1) 脑脊液生物标志物: 包括 $A\beta 1-42$ 、t-tau 和 p-tau181。(2) 神经心理学测验数据: 采用阿尔茨海默病评估量表 - 认知分量表(ADAS-Cog), 并从 ADNI-LONI 数据库获取认知复合评分, 以评估不同认知领域, 包括情景记忆(ADNI-MEM)、执行功能(ADNI-EF)、语言能力(ADNI-LAN)和视觉空间能力(ADNI-VS)。(3) 海马体积数据。(4) ^{18}F -AV45 PET 数据: 用于 $A\beta$ 状态评估。(5) 人口学与遗传信息: 包括年龄、性别、受教育年限及 APOE 基因型数据。所有数据均来自 ADNI 数据库, 并从以下文件中提取: “UPENNBIOMK_MASTER.csv”、“UWNPSYCHSUM.csv”、“ADAS.csv”、“UCSFFSX51_11_08_19.csv”、“UCBERKELEYAV45_04_26_22.csv”、“ADNIMERGE.csv”以及“APOERES.csv”。

2.4. 统计学处理

本研究首先采用 Shapiro-Wilk 检验评估连续变量的正态性。对于符合正态分布的变量, 采用独立样本 t 检验进行两组比较; 对于非正态分布的变量, 则采用秩和检验。分类变量采用卡方检验评估。

为探讨 APOE $\epsilon 4$ 与 A β 的交互作用对脑脊液、认知表现及海马体积的影响, 构建多元线性回归模型, 将 APOE $\epsilon 4 \times A\beta$ 作为主要自变量, 并控制年龄、性别及受教育年限。在回归模型的基础上, 进一步采用 R 语言中 emmeans 包进行组间事后成对比较, 并使用 FDR 方法进行多重比较校正。所有统计分析均使用 R (版本 4.3.3) 和 SPSS (版本 26.0) 完成, 双侧 $P < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 一般人口学统计特征

本研究比较了 APOE $\epsilon 4$ 非携带者与携带者的人口学特征(见表 1)。结果显示, 与 APOE $\epsilon 4$ 非携带者相比, 携带者的年龄显著较低($P = 0.016$)。此外, APOE $\epsilon 4$ 携带者的 ^{18}F -AV45 PET SUVR 水平显著高于非携带者($P < 0.001$), 提示 APOE $\epsilon 4$ 携带者的 A β 负荷较高。然而, 两组在性别和受教育年限方面无显著差异。

Table 1. Demographic characteristics of the study population

表 1. 研究人群的人口统计学特征

	APOE $\epsilon 4$ 非携带者 (N = 210)	APOE $\epsilon 4$ 携带者 (N = 186)	P
年龄(岁)	72.42 (7.50)	70.64 (7.17)	0.016
女性(%)	96 (46%)	82 (44%)	0.82
受教育年限(年)	16.34 (2.53)	16.04 (2.75)	0.26
18F-AV45-PET SUVR	1.13 (0.20)	1.31 (0.22)	<0.001

注: $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3.2. 脑脊液生物标志物分析结果

本研究进一步比较了 APOE $\epsilon 4$ 携带者和非携带者之间的脑脊液生物标志物水平(见表 2)。结果显示, 在调整性别、年龄及受教育年限后, APOE $\epsilon 4$ 携带者的脑脊液 A $\beta 1-42$ 水平显著降低, t-tau 和 p-tau181 水平升高(P 均<0.001)。

Table 2. Comparison of cerebrospinal fluid biomarkers between APOE $\epsilon 4$ carriers and non-carriers

表 2. APOE $\epsilon 4$ 携带者与非携带者的脑脊液生物标志物比较

	APOE $\epsilon 4$ 非携带者 (N = 210)	APOE $\epsilon 4$ 携带者 (N = 186)	P	Adjusted P
脑脊液 A $\beta 1-42$ (pg/ml)	198.82 (48.44)	150.89 (43.71)	<0.001	<0.001
脑脊液 t-tau (pg/ml)	66.64 (39.20)	106.18 (56.63)	<0.001	<0.001
脑脊液 p-tau181 (pg/ml)	32.72 (18.88)	49.42 (25.98)	<0.001	<0.001

注: Adjusted P 值校正了性别、年龄及受教育年限。 $P < 0.05$ 具有统计学意义。

3.3. APOE $\epsilon 4$ 与 PET A β 状态对脑脊液生物标志物的交互作用

本研究进一步分析了 APOE $\epsilon 4$ 与 PET A β 状态对脑脊液生物标志物的交互影响(见表 3)。结果显示,

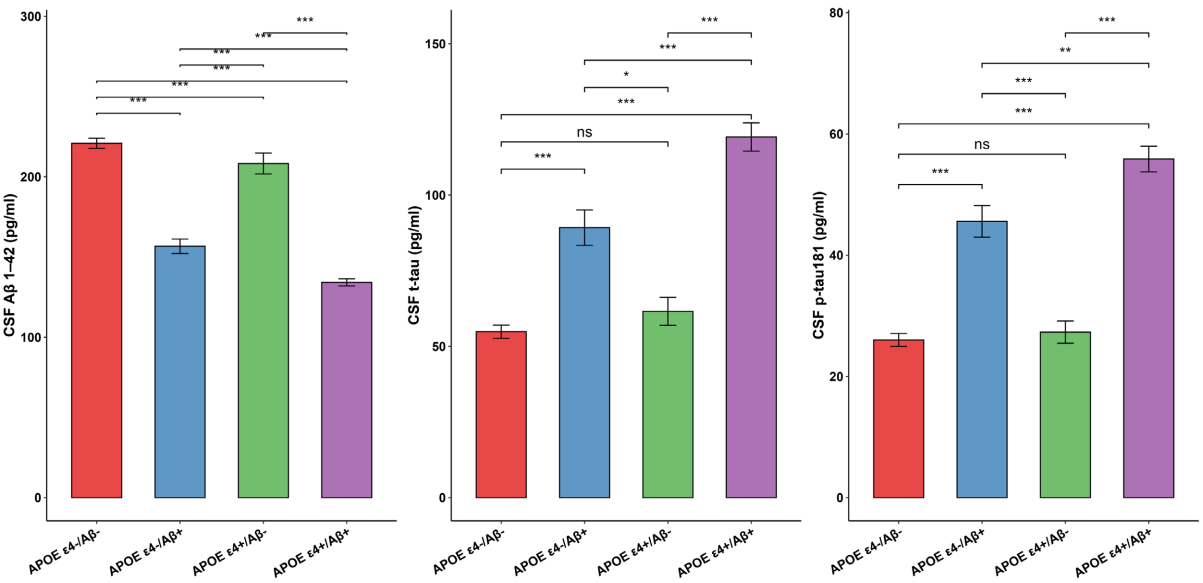
APOE $\epsilon 4 \times$ PET A β 的交互项与脑脊液 t-tau ($P = 0.048$)及 p-tau181 ($P = 0.042$)水平显著正相关, 且在校正性别、年龄和受教育年限后, 该关联仍有统计学显著性, 提示二者交互作用可能与 tau 蛋白病理相关。然而, 该交互作用与脑脊液 A β 1-42 水平之间未发现显著关联。

事后比较结果显示, 四组间脑脊液 A β 1-42 水平存在显著差异(P 均 <0.001), 如图 1 所示。APOE $\epsilon 4$ -/A β + 组和 APOE $\epsilon 4$ +/A β + 组的脑脊液 p-tau181 和 t-tau 水平均显著高于 APOE $\epsilon 4$ -/A β - 组(P 均 <0.001)。此外, APOE $\epsilon 4$ +/A β + 组的 p-tau181 和 t-tau 水平也高于 APOE $\epsilon 4$ +/A β - ($P = 0.011$)和 APOE $\epsilon 4$ -/A β + 组($P < 0.001$)。

Table 3. Interaction effects of APOE $\epsilon 4$ and PET A β on cerebrospinal fluid biomarkers
表 3. APOE $\epsilon 4$ 和 PET A β 对脑脊液生物标志物的交互作用

	APOE $\epsilon 4 \times$ PET A β		
	β	95% CI	P
脑脊液 A β 1-42 (pg/ml)	-0.18	-0.47~0.12	0.236
脑脊液 t-tau (pg/ml)	0.38	0.00~0.75	0.048
脑脊液 p-tau181 (pg/ml)	0.39	0.01~0.76	0.042

注: P 校正了性别、年龄、受教育年限; $P < 0.05$, 具有统计学意义。



注: *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, ns 表示无显著差异。

Figure 1. Post hoc comparisons of cerebrospinal fluid biomarkers across groups with different APOE $\epsilon 4$ and A β statuses
图 1. 不同 APOE $\epsilon 4$ 与 A β 状态下脑脊液生物标志物的组间事后比较

3.4. 海马体积结果分析

为评估 APOE $\epsilon 4$ 对脑结构的影响, 本研究比较了 APOE $\epsilon 4$ 携带者与非携带者的海马体积变化(见表 4)。结果显示, 与 APOE $\epsilon 4$ 非携带者相比, APOE $\epsilon 4$ 携带者的双侧海马皮质下体积显著减小。

3.5. APOE $\epsilon 4$ 与 PET A β 状态对海马体积的交互作用

为进一步探讨 APOE $\epsilon 4$ 与 PET A β 状态对海马结构的交互作用(见表 5), 本研究构建了多元线性回归模型, 并在控制性别、年龄及受教育年限等协变量后发现, APOE $\epsilon 4 \times$ A β 交互项与双侧海马皮质下体积

显著相关。具体而言, 该交互作用与左侧($\beta = -0.53$, $P = 0.008$)和右侧($\beta = -0.43$, $P = 0.030$)海马体积呈显著负相关, 提示 APOE $\epsilon 4$ 携带状态可能在 A β 阳性背景下加速海马萎缩过程。

进一步的事后比较分析显示, 如图 2 所示, APOE $\epsilon 4$ /A β + 组的左侧海马体积显著低于其他三组(P 均 < 0.05), 支持该交互作用对左侧海马结构的累积性影响。然而, 在右侧海马区域, 尽管回归模型中交互效应显著, 但四分类组的两两比较未观察到统计学显著的组间差异(P 均 > 0.05)。

Table 4. Comparison of hippocampal volume between APOE $\epsilon 4$ carriers and non-carriers

表 4. APOE $\epsilon 4$ 携带者与非携带者的海马体积比较

	APOE $\epsilon 4$ 非携带者 (N = 210)	APOE $\epsilon 4$ 携带者 (N = 186)	P	Adjusted P
左侧海马皮质下体积(mm ³)	3508.58 (601.07)	3464.57 (597.77)	0.47	0.036
右侧海马皮质下体积(mm ³)	3598.00 (578.78)	3540.69 (590.94)	0.33	0.013

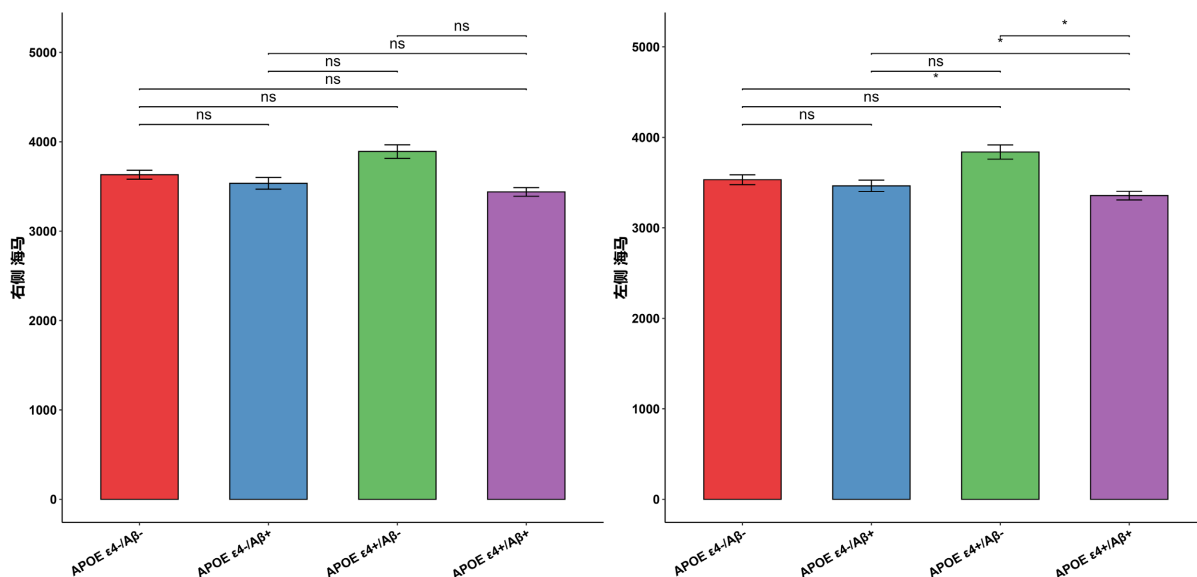
注: Adjusted P 值基于线性回归模型, 校正了性别、年龄及受教育年限。P < 0.05 具有统计学意义。

Table 5. Interaction effects of APOE $\epsilon 4$ and PET A β on hippocampal volume

表 5. APOE $\epsilon 4$ 和 PET A β 对海马体积的交互作用

	APOE $\epsilon 4 \times$ PET A β		
	β	95% CI	P
左侧海马皮质下体积(mm ³)	-0.53	-0.92~-0.14	0.008
右侧海马皮质下体积(mm ³)	-0.43	-0.83~-0.04	0.03

注: P 校正了性别、年龄、受教育年限; P < 0.05 , 具有统计学意义。



注: ***P < 0.001 , **P < 0.01 , *P < 0.05 , ns 表示无显著差异。

Figure 2. Post hoc analyses of hippocampal volume across groups with different APOE $\epsilon 4$ and A β statuses

图 2. 不同 APOE $\epsilon 4$ 与 A β 状态下海马体积的组间事后比较

3.6. 认知功能结果分析

研究比较了 APOE $\epsilon 4$ 携带者与非携带者的认知表现(见表 6)。结果显示, APOE $\epsilon 4$ 携带者的 ADNI-

MEM、ADNI-EF 和 ADNI-LAN 评分显著低于非携带者(P 均<0.05), 调整性别、年龄和教育年限后差异仍具有统计学意义。此外, APOE ϵ 4 携带者在 ADAS-Cog11 和 ADAS-Cog13 评分上显著高于非携带者(P 均<0.001), 提示其整体认知功能损害更为严重。然而, ADNI-VS 评分在两组间无显著差异。

Table 6. Comparison of cognitive performance between APOE ϵ 4 carriers and non-carriers
表 6. APOE ϵ 4 携带者与非携带者的认知功能比较

	APOE ϵ 4 非携带者 (N = 210)	APOE ϵ 4 携带者 (N = 186)	P	Adjusted P
ADNI-MEM	0.57 (0.76)	0.21 (0.75)	<0.001	<0.001
ADNI-EF	0.53 (0.82)	0.30 (0.86)	0.008	<0.001
ADNI-LAN	0.48 (0.75)	0.27 (0.77)	0.006	<0.001
ADNI-VS	0.07 (0.74)	0.00 (0.72)	0.38	0.332
ADASCog-11	8.47 (4.17)	10.08 (4.69)	<0.001	<0.001
ADAS-Cog13	13.48 (6.25)	16.40 (7.19)	<0.001	<0.001

注: Adjusted P 值基于线性回归模型, 校正了性别、年龄及受教育年限。P < 0.05 具有统计学意义。

3.7. APOE ϵ 4 与 PET A β 状态对认知功能的交互作用

通过线性回归模型进一步评估 APOE ϵ 4 与 PET A β 状态对认知表现的交互作用(见表 7), 结果显示: APOE ϵ 4 $\times$ A β 交互项与 ADNI-MEM 呈显著负相关($\beta = -0.47$, P = 0.018), 与 ADAS-Cog13 呈显著正相关($\beta = 0.49$, P = 0.017), 提示该交互作用可能加速情景记忆能力的下降并加剧整体认知衰退。然而, 该交互项与 ADNI-EF、ADNI-LAN、ADNI-VS 以及 ADAS-Cog11 的评分未呈现显著相关性(P 均>0.05), 表明其在执行功能、语言及视空间功能方面的影响相对有限。

事后比较结果进一步表明, APOE ϵ 4+/A β +组在 ADNI-MEM 评分显著低于其余三组, 且 ADAS-Cog13 评分显著升高(P 均<0.001), 提示该组个体的记忆功能与整体认知能力受损最为严重(见图 3)。

Table 7. Interaction effects of APOE ϵ 4 and PET A β on cognitive performance
表 7. APOE ϵ 4 和 PET A β 对认知功能的交互作用

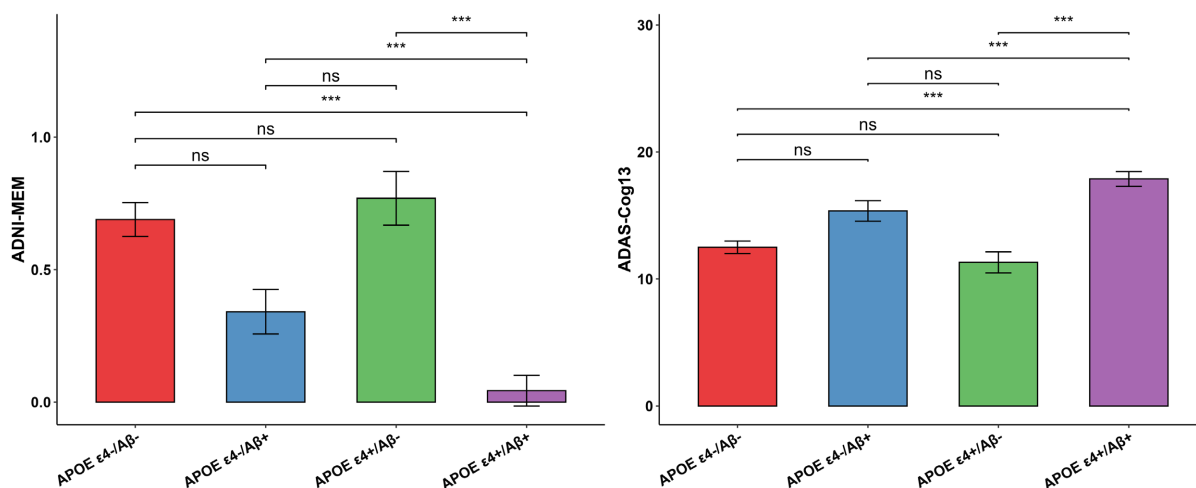
	APOE ϵ 4 $\times$ PET A β		
	β	95% CI	P
ADNI-LAN	-0.09	-0.50~0.32	0.667
ADNI-EF	0.01	-0.39~0.41	0.974
ADNI-MEM	-0.47	-0.86~-0.08	0.018
ADNI-VS	-0.08	-0.53~0.36	0.709
ADASCog-11	0.37	-0.04~0.78	0.08
ADAS-Cog13	0.49	0.09~0.89	0.017

注: P 校正了性别、年龄、受教育年限; P < 0.05, 具有统计学意义。

4. 讨论

4.1. 本研究的主要发现

本研究系统探讨了 APOE ϵ 4 基因型与 A β 状态在 MCI 患者中对脑脊液生物标志物、海马结构及认知



注: *** $P < 0.001$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.05$, ns 表示无显著差异。

Figure 3. Post hoc analyses of cognitive performance across groups with different APOE $\epsilon 4$ and $A\beta$ statuses

图 3. 不同 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 状态下认知功能的组间事后比较

功能的交互作用。研究结果主要体现在以下方面: 首先, APOE $\epsilon 4$ 携带者的脑脊液 $A\beta 1-42$ 水平显著降低, 而 t-tau 和 p-tau181 水平显著升高, 提示 APOE $\epsilon 4$ 携带者可能存在更严重的 $A\beta$ 沉积和 tau 蛋白病理。其次, 在脑结构和认知功能方面, APOE $\epsilon 4$ 携带者比非携带者表现出更显著的损伤, 包括双侧海马体积的显著缩小, 以及在情景记忆(ADNI-MEM)、执行功能(ADNI-EF)、语言能力(ADNI-LAN)和整体认知能力(ADAS-Cog)的明显衰退, 表明 APOE $\epsilon 4$ 可能在早期神经退行性病变中起到重要的促进作用。第三, APOE $\epsilon 4$ +/ $A\beta$ +/组的脑脊液 t-tau 和 p-tau181 水平显著升高, 海马体积显著萎缩, 情景记忆(ADNI-MEM)和整体认知功能(ADAS-Cog13)显著衰减, 这表明 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 之间可能存在协同效应, 加剧神经损伤的发生。

4.2. APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 对脑脊液生物标志物的影响

神经病理学研究表明, APOE $\epsilon 4$ 基因型与 tau 病理之间的关联在 $A\beta$ 阳性个体中更为显著[19], 提示 APOE $\epsilon 4$ 可能通过调节 $A\beta$ 下游通路影响 tau 蛋白的聚集过程。近期一项基于纵向 PET 成像的研究进一步证实了这一假设。Ferrari-Souza 等人对老年人群进行长达 2 年随访发现, 在 $A\beta$ 沉积的背景下, APOE $\epsilon 4$ 携带者表现出显著加速的 tau 蛋白累积进程[20]。这一发现提供了直接的影像学证据, 支持 APOE $\epsilon 4$ 在 $A\beta$ 病理基础上促进 tau 异常聚集并加剧神经退行性变化的假说。

与上述研究结果一致, 本研究亦观察到 APOE $\epsilon 4$ 携带状态与 $A\beta$ 阳性之间存在显著交互作用。具体而言, APOE $\epsilon 4$ +/ $A\beta$ +/个体的脑脊液 t-tau 和 p-tau181 水平均显著高于其他组, 提示 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 可能协同促进 tau 蛋白病理过程, 从而加速神经元结构破坏和神经退行性变。这些结果强调了在 AD 早期阶段识别 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 协同驱动 tau 病理进展的机制具有重要意义。

4.3. APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 对海马体积的影响

海马萎缩是 AD 最典型的结构性特征之一[21], 被认为与情景记忆障碍密切相关[22]。在本研究中, 我们发现 APOE $\epsilon 4$ 携带者在 MCI 阶段即表现出显著的双侧海马皮质下体积减少, 提示其在疾病早期的神经退行性进程中可能发挥重要作用。这一结果与 Suh 等人[23]研究一致, 其在 71 例 MCI 与轻度 AD 患者中发现, APOE $\epsilon 4$ 携带者即使在控制 $A\beta$ 负荷后, 仍表现出右侧及总海马体积的显著减少, 提示 APOE

$\epsilon 4$ 可能通过 $A\beta$ 非依赖性机制直接介导海马退变。

在此基础上, 我们进一步评估了 APOE $\epsilon 4$ 状态与 $A\beta$ 负荷之间的交互作用, 发现两者对左侧海马体积的影响尤为显著, 呈现出明显的结构性侧化效应。这一发现表明, 尽管 APOE $\epsilon 4$ 可能独立于 $A\beta$ 负荷发挥作用, 但在 $A\beta$ 阳性背景下, 二者之间可能存在协同作用, 从而加速局部脑区的退行性改变。这一结构性侧化效应与既往研究结果相一致。Shi 等人[24]在一项 Meta 分析中指出, MCI 和 AD 患者均表现出双侧海马萎缩, 但左侧海马的萎缩程度更为显著, 呈现出“左小于右”的结构性不对称性模式。这种不对称性在 MCI 阶段尤为突出, 提示左侧海马在疾病早期阶段对病理性损伤可能更为敏感。本研究结果也进一步支持, 左侧海马可能是 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 协同诱发神经退行性变化的主要受累区域。这一结构性侧化特征为理解 AD 早期的发病机制提供了新的证据, 并提示未来的精准干预策略应更多关注早期阶段左侧海马的结构和功能变化。

4.4. APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 对认知功能的影响

大量研究已证实, APOE $\epsilon 4$ 是 AD 记忆功能障碍的关键遗传风险因子, 多个独立队列均报道 APOE $\epsilon 4$ 携带者在情景记忆任务中的表现显著受损, 且其记忆能力下降的速率更快[25]-[27]。本研究结果进一步支持了这一观点, 发现 APOE $\epsilon 4$ 携带者在多项认知评估指标上表现整体较差, 尤其在执行功能、语言能力、情景记忆以及总体认知水平方面, 均显示出更为明显的认知缺陷。更为重要的是, 交互作用分析表明, APOE $\epsilon 4$ 携带状态与 $A\beta$ 阳性状态之间在记忆功能方面存在显著的协同效应。具体而言, APOE $\epsilon 4$ +/A β +组表现出最为严重的记忆障碍及全局认知衰退。这一发现与 Mormino 等人的研究结果一致, 该研究整合多个队列的临床正常人群随访数据, 揭示了 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 的交互作用对逻辑记忆即时回忆与延迟回忆的负面影响[28]。本研究进一步指出, 即使在认知功能已出现轻度受损的 MCI 个体中, APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 仍呈现出显著的协同作用, 且主要体现在记忆功能的持续性下降。这提示, APOE $\epsilon 4$ 可能通过增强 $A\beta$ 的神经毒性作用, 或延长其病理进程的持续时间, 从而加速下游神经认知系统的损伤, 推动疾病进展。

4.5. 本研究的创新性和局限性

本研究的创新性本研究的创新性在于通过综合分析 APOE $\epsilon 4$ 、 $A\beta$ 以及二者对脑脊液生物标志物、脑萎缩和认知功能在 MCI 患者中的作用。与以往仅单独探讨 $A\beta$ 或 APOE $\epsilon 4$ 的研究不同, 本研究着重于探讨这两者的交互效应, 进一步验证了其于脑萎缩和认知衰退的关系, 为理解 AD 早期病理机制提供了新的视角和证据。通过揭示 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 的交互作用, 本研究为疾病早期阶段的临床诊断和干预提供了潜在的生物标志物和机制依据。

本研究也存在一定的局限性。首先, 本研究采用横断面设计, 仅能揭示 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 状态在 MCI 个体中对脑脊液生物标志物、海马体积及认知功能的相关性, 尚无法推断其因果关系。具体而言, 当前研究难以明确 APOE $\epsilon 4$ 和 $A\beta$ 是诱发神经结构和功能退化的上游因素, 还是神经退行性改变反过来影响了 $A\beta$ 的沉积或 APOE $\epsilon 4$ 的表达与功能。因此, 未来需开展基于长期随访的纵向研究, 以厘清其时间顺序与病理机制, 验证二者交互效应在疾病进展过程中的稳定性和持续性。其次, 尽管 APOE $\epsilon 4$ 是目前最明确的 AD 遗传风险因子之一, 但本研究尚未纳入其他与 AD 密切相关的基因多态性(如 TREM2、CLU 等)进行系统评估。这些基因可能与 APOE $\epsilon 4$ 存在互作关系, 共同影响 $A\beta$ 和 tau 的病理累积过程。未来研究应结合更全面的遗传信息, 系统探讨多基因交互在 AD 发病机制中的作用, 以提升研究的生物学解释力。最后, 尽管本研究发现 APOE $\epsilon 4$ 与 $A\beta$ 状态的交互作用在左侧海马萎缩中更为显著, 提示可能存在结构性侧化效应, 但缺乏功能磁共振成像(如静息态 fMRI)或脑网络连接等数据的支持, 尚无法从脑功能或网络连接的角度阐释该侧化现象的潜在机制。未来可结合多模态神经影像学数据, 进一步探索左侧

海马在认知易损性中的作用, 为理解侧化特征背后的神经机制提供更直接的证据。

5. 结论

本研究揭示了 APOE $\epsilon 4$ 与 A β 在 MCI 患者中的交互作用, 表明二者共同影响脑脊液生物标志物、海马萎缩及认知功能衰退。这一发现进一步支持了 APOE $\epsilon 4$ 与 A β 在 AD 早期发病机制中的协同作用, 为理解其在疾病进展中的作用提供了新的视角。

参考文献

- [1] Jabir, N.R., Khan, F.R. and Tabrez, S. (2018) Cholinesterase Targeting by Polyphenols: A Therapeutic Approach for the Treatment of Alzheimer's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, **24**, 753-762. <https://doi.org/10.1111/cns.12971>
- [2] De Strooper, B. and Karran, E. (2016) The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell*, **164**, 603-615. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.12.056>
- [3] Scheltens, P., De Strooper, B., Kivipelto, M., Holstege, H., Chételat, G., Teunissen, C.E., et al. (2021) Alzheimer's disease. *The Lancet*, **397**, 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)
- [4] Jack, C.R., Bennett, D.A., Blennow, K., Carrillo, M.C., Dunn, B., Haeberlein, S.B., et al. (2018) NIA-AA Research Framework: Toward a Biological Definition of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **14**, 535-562. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>
- [5] Pyenson, B., Sawhney, T.G., Steffens, C., Rotter, D., Peschin, S., Scott, J., et al. (2019) The Real-World Medicare Costs of Alzheimer Disease: Considerations for Policy and Care. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, **25**, 800-809. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2019.25.7.800>
- [6] Knopman, D.S., Amieva, H., Petersen, R.C., Chételat, G., Holtzman, D.M., Hyman, B.T., et al. (2021) Alzheimer Disease. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00269-y>
- [7] Anderson, N.D. (2019) State of the Science on Mild Cognitive Impairment (MCI). *CNS Spectrums*, **24**, 78-87. <https://doi.org/10.1017/s1092852918001347>
- [8] Campbell, N.L., Unverzagt, F., LaMantia, M.A., Khan, B.A. and Boustani, M.A. (2013) Risk Factors for the Progression of Mild Cognitive Impairment to Dementia. *Clinics in Geriatric Medicine*, **29**, 873-893. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.009>
- [9] Liu, H., Lutz, M. and Luo, S. (2021) Association between Polygenic Risk Score and the Progression from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **84**, 1323-1335. <https://doi.org/10.3233/jad-210700>
- [10] Xu, W., Caracciolo, B., Wang, H., Santoni, G., Winblad, B. and Fratiglioni, L. (2012) Accelerated Progression from Mild Cognitive Impairment to Dementia among APOE E4 $\epsilon 4$ Carriers. *Journal of Alzheimer's Disease*, **33**, 507-515. <https://doi.org/10.3233/jad-2012-121369>
- [11] Heffernan, A.L., Chidgey, C., Peng, P., Masters, C.L. and Roberts, B.R. (2016) The Neurobiology and Age-Related Prevalence of the $\epsilon 4$ Allele of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease Cohorts. *Journal of Molecular Neuroscience*, **60**, 316-324. <https://doi.org/10.1007/s12031-016-0804-x>
- [12] Pietrzak, R.H., Lim, Y.Y., Ames, D., Harrington, K., Restrepo, C., Martins, R.N., et al. (2015) Trajectories of Memory Decline in Preclinical Alzheimer's Disease: Results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Flagship Study of Ageing. *Neurobiology of Aging*, **36**, 1231-1238. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.12.015>
- [13] Lim, Y.Y., Laws, S.M., Villemagne, V.L., Pietrzak, R.H., Porter, T., Ames, D., et al. (2016) A β -Related Memory Decline in APOE $\epsilon 4$ Noncarriers. *Neurology*, **86**, 1635-1642. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002604>
- [14] Liu, C., Kanekiyo, T., Xu, H. and Bu, G. (2013) Apolipoprotein E and Alzheimer Disease: Risk, Mechanisms and Therapy. *Nature Reviews Neurology*, **9**, 106-118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- [15] Holtzman, D.M., Herz, J. and Bu, G. (2012) Apolipoprotein E and Apolipoprotein E Receptors: Normal Biology and Roles in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, **2**, a006312-a006312. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006312>
- [16] Castellano, J.M., Kim, J., Stewart, F.R., Jiang, H., DeMattos, R.B., Patterson, B.W., et al. (2011) Human APOE Isoforms Differentially Regulate Brain Amyloid- β Peptide Clearance. *Science Translational Medicine*, **3**, 89ra57. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002156>
- [17] Zerbiniatti, C.V., Wozniak, D.F., Cirrito, J., Cam, J.A., Osaka, H., Bales, K.R., et al. (2004) Increased Soluble Amyloid- β Peptide and Memory Deficits in Amyloid Model Mice Overexpressing the Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **101**, 1075-1080. <https://doi.org/10.1073/pnas.0305803101>

- [18] Landau, S.M., Mintun, M.A., Joshi, A.D., Koeppe, R.A., Petersen, R.C., Aisen, P.S., *et al.* (2012) Amyloid Deposition, Hypometabolism, and Longitudinal Cognitive Decline. *Annals of Neurology*, **72**, 578-586.
<https://doi.org/10.1002/ana.23650>
- [19] Farfel, J.M., Yu, L., De Jager, P.L., Schneider, J.A. and Bennett, D.A. (2016) Association of APOE with Tau-Tangle Pathology with and without β -Amyloid. *Neurobiology of Aging*, **37**, 19-25.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.011>
- [20] Ferrari-Souza, J.P., Bellaver, B., Ferreira, P.C.L., Benedet, A.L., Povala, G., Lussier, F.Z., *et al.* (2023) Apoe ϵ 4 Potentiates Amyloid B Effects on Longitudinal Tau Pathology. *Nature Aging*, **3**, 1210-1218.
<https://doi.org/10.1038/s43587-023-00490-2>
- [21] Jack, C.R., Petersen, R.C., Xu, Y.C., Waring, S.C., O'Brien, P.C., Tangalos, E.G., *et al.* (1997) Medial Temporal Atrophy on MRI in Normal Aging and Very Mild Alzheimer's Disease. *Neurology*, **49**, 786-794.
<https://doi.org/10.1212/wnl.49.3.786>
- [22] Scoville, W.B. and Milner, B. (1957) Loss of Recent Memory after Bilateral Hippocampal Lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **20**, 11-21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- [23] Suh, H., Lee, Y., Park, J., Lee, B., Moon, E., Jeong, H., *et al.* (2021) Smaller Hippocampal Volume in APOE ϵ 4 Carriers Independent of Amyloid- β (A β) Burden. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, **317**, Article 111381.
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2021.111381>
- [24] Shi, F., Liu, B., Zhou, Y., Yu, C. and Jiang, T. (2009) Hippocampal Volume and Asymmetry in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Meta-Analyses of MRI Studies. *Hippocampus*, **19**, 1055-1064.
<https://doi.org/10.1002/hipo.20573>
- [25] van der Vlies, A.E., Pijnenburg, Y.A.L., Koene, T., Klein, M., Kok, A., Scheltens, P., *et al.* (2007) Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Is Modified by APOE Genotype. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **24**, 98-103.
<https://doi.org/10.1159/000104467>
- [26] Wolk, D.A., Dickerson, B.C., Weiner, M., Aiello, M., Aisen, P., Albert, M.S., *et al.* (2010) Apolipoprotein E (APOE) Genotype Has Dissociable Effects on Memory and Attentional-Executive Network Function in Alzheimer's Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **107**, 10256-10261. <https://doi.org/10.1073/pnas.1001412107>
- [27] Hirano, N., Hashimoto, M., Yasuda, M., Kazui, H. and Mori, E. (2003) Accelerated Memory Decline in Alzheimer's Disease with Apolipoprotein ϵ 4 Allele. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, **15**, 354-358.
<https://doi.org/10.1176/jnp.15.3.354>
- [28] Mormino, E.C., Betensky, R.A., Hedden, T., Schultz, A.P., Ward, A., Huijbers, W., *et al.* (2014) Amyloid and APOE ϵ 4 Interact to Influence Short-Term Decline in Preclinical Alzheimer Disease. *Neurology*, **82**, 1760-1767.
<https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000431>