

轻度认知障碍患者中APOE ϵ 4与Tau状态对认知变化的交互影响研究

黑君华¹, 迟增磊^{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胶州市中医医院神经内科, 山东 胶州

收稿日期: 2025年7月5日; 录用日期: 2025年7月28日; 发布日期: 2025年8月7日

摘要

背景: 轻度认知障碍(MCI)被认为是阿尔茨海默病(AD)由正常衰老向痴呆进展的关键过渡阶段。APOE ϵ 4是AD最主要的遗传易感基因, 已被广泛证实与 $A\beta$ 沉积及tau蛋白异常密切相关。然而, APOE ϵ 4与tau蛋白在认知功能变化中的交互作用尚不明确, 尤其是在MCI人群中。方法: 本研究从阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)数据库中纳入了321例轻度认知障碍(MCI)受试者, 并进行了为期2年的随访观察。APOE ϵ 4携带者(APOE ϵ 4+)定义为携带至少一个 ϵ 4等位基因。tau阳性(T+)定义为脑脊液(CSF)中p-tau181浓度 ≥ 23 pg/mL。采用线性混合效应模型评估APOE ϵ 4状态与tau状态(基于CSF p-tau181水平)对认知功能纵向变化的影响。结果: 与APOE ϵ 4非携带者相比, APOE ϵ 4携带者有更严重的 $A\beta$ 和tau病理负荷, 更显著的情景记忆、执行功能和整体认知衰退。随访2年发现, APOE ϵ 4携带者在执行功能、整体认知、日常功能和注意力方面呈现出更快的退化趋势。进一步的组间比较显示, 与APOE ϵ 4-/T+组相比, APOE ϵ 4+/T+组在日常功能、注意力和执行功能方面的退化显著加剧; 同时, 相较于APOE ϵ 4-/T-组, APOE ϵ 4+/T+组在整体认知水平上也表现出显著下降。这些结果共同支持APOE ϵ 4与tau状态之间可能存在协同交互作用, 加速认知功能衰退。此外, 在APOE ϵ 4携带者中, T+个体较T-个体在整体认知和日常功能方面的退化亦更为显著, 进一步提示tau病理可能在APOE ϵ 4背景下加剧认知恶化。结论: 本研究强调了APOE ϵ 4与tau状态对MCI患者认知功能变化的交互影响, 提示二者在MCI向AD进展过程中的潜在协同作用。

关键词

阿尔茨海默病, 轻度认知障碍, 载脂蛋白E, Tau病理, 认知功能

Study on Interactive Effects of APOE ϵ 4 and Tau Pathology on Cognitive Trajectories in Mild Cognitive Impairment

*通讯作者。

文章引用: 黑君华, 迟增磊. 轻度认知障碍患者中 APOE ϵ 4 与 Tau 状态对认知变化的交互影响研究[J]. 临床医学进展, 2025, 15(8): 503-512. DOI: 10.12677/acm.2025.1582260

Junhua Hei¹, Zenglei Chi^{2*}

¹Department of Neurology, Jiaozhou Branch of Shanghai East Hospital, Tongji University, Jiaozhou Shandong

²Department of Neurology, Jiaozhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiaozhou Shandong

Received: Jul. 5th, 2025; accepted: Jul. 28th, 2025; published: Aug. 7th, 2025

Abstract

Background: Mild cognitive impairment (MCI) is considered a critical transitional stage in the progression from normal aging to dementia in Alzheimer's disease (AD). APOE $\epsilon 4$ is the most prominent genetic susceptibility factor for AD and has been widely confirmed to be closely associated with A β deposition and tau protein abnormalities. However, the combined effects of APOE $\epsilon 4$ and tau protein on cognitive function changes remain unclear, particularly in individuals with MCI. **Methods:** This study included 321 individuals with mild cognitive impairment (MCI) from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database, who were followed for a period of two years. APOE $\epsilon 4$ carriers (APOE $\epsilon 4+$) were defined as individuals carrying at least one $\epsilon 4$ allele. Tau positivity (T+) was determined based on a cerebrospinal fluid (CSF) p-tau181 concentration ≥ 23 pg/mL. Linear mixed-effects models were used to assess the impact of APOE $\epsilon 4$ status and tau status (based on CSF p-tau181 levels) on longitudinal changes in cognitive function. **Results:** APOE $\epsilon 4$ carriers exhibited a greater burden of A β and tau pathology and showed significantly poorer performance in episodic memory, executive function, and global cognition compared to non-carriers of APOE $\epsilon 4$. Over the 2-year follow-up period, APOE $\epsilon 4$ carriers demonstrated a more rapid decline across multiple cognitive domains, including executive function, global cognition, functional abilities, and attention. Further groupwise comparisons revealed that, compared to the APOE $\epsilon 4- / T+$ group, the APOE $\epsilon 4+ / T+$ group experienced significantly greater declines in functional abilities, attention, and executive function. Additionally, compared to the APOE $\epsilon 4- / T-$ group, the APOE $\epsilon 4+ / T+$ group exhibited a significantly greater decline in global cognition. These findings collectively support a potential synergistic interaction between APOE $\epsilon 4$ and tau status in accelerating multidomain cognitive deterioration. Moreover, among APOE $\epsilon 4$ carriers, T+ individuals exhibited more pronounced declines in global cognition and functional ability than T- individuals, further suggesting that tau pathology may exacerbate cognitive decline in the context of APOE $\epsilon 4$. **Conclusion:** This study highlights the interactive effect of APOE $\epsilon 4$ and tau status on cognitive function changes in patients with MCI, suggesting a potential synergistic role of both factors in the progression from MCI to AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, APOE, Tau Pathology, Cognitive Function

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

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种常见的进行性神经退行性疾病, 其临床表现主要包括短期记忆障碍、语言功能减退、执行功能受损以及人格改变、情绪障碍等行为与精神症状。随着病情进展, 患者认知功能持续下降, 出现严重的记忆丧失、生活能力丧失, 最终导致死亡[1]。随着全球人口老龄化的加剧, AD的发病率逐年上升, 已成为威胁老年人健康的重要公共卫生问题。在病理生理层面上,

AD 典型的特征是细胞外淀粉样 β 蛋白(A β)沉积形成的淀粉样斑块, 以及细胞内高度磷酸化的 tau 蛋白(p-tau)聚集形成的神经原纤维缠结。已有研究表明, 这些病理改变可在临床症状出现前 20 年发生[2][3]。目前尚无能够逆转或根治 AD 的有效手段, 因此, 早期识别和干预 AD 至关重要。轻度认知障碍(MCI)被广泛认为是正常认知老化与痴呆之间的过渡状态。MCI 患者虽表现出一定程度的认知功能下降, 但尚未对日常生活造成显著影响, 且未达到痴呆的诊断标准[4]。因此, 评估 MCI 阶段的早期认知变化及其相关的生物标志物, 对于早期诊断、风险预测和干预具有重要意义。

目前, 关于 AD 的发病机制已提出多种假说, 如淀粉样蛋白级联学说、tau 蛋白学说、炎症假说、胆碱能假说等[5], 其中以 A β 级联假说最具代表性。A β 级联假说认为, A β 尤其是其寡聚体形式的沉积, 可形成神经炎斑, 诱导神经毒性和炎症反应, 进而启动一系列病理级联过程, 最终导致神经元功能受损和认知退化[6][7]。尽管大量研究和临床试验尝试通过清除 A β 或抑制其生成以减缓病情进展, 然而当前治疗效果仍不理想, 这提示 A β 可能并非 AD 的唯一致病因素[8]-[10]。近年来, tau 蛋白异常磷酸化与聚集的致病作用逐渐受到关注。研究显示, tau 病理负荷与认知功能损害密切相关, 其生物标志物可以较好地预测疾病进展[11][12]。即使在控制 A β 水平后, tau PET 与多维认知能力之间仍存在显著相关性[13], 提示 tau 可能在早期独立介导认知损害过程。

除 A β 和 tau 外, 遗传易感因素在 AD 的发病中也扮演着重要角色。载脂蛋白 E (APOE) ϵ 4 等位基因是迄今为止已知的最强的 AD 遗传易感基因[14], 研究显示, APOE 不同亚型在 A β 寡聚化、聚集和清除过程中发挥重要的调控作用[15]。近年来, 研究进一步发现 APOE ϵ 4 对 tau 病理的影响可能独立于 A β 通路。动物实验发现, APOE ϵ 4 携带者表现出更显著的 tau 异常磷酸化和相关神经退行性变, 即使在无 A β 负荷的条件下亦如此[16]。横断面的临床研究也证实, APOE ϵ 4 可显著调节 tau 与认知表现之间的关系, 在 ϵ 4 携带者中 tau 对记忆功能的负面影响更加突出[13]。

因此, 深入探究 APOE ϵ 4 与脑脊液(CSF) p-tau 状态之间的交互作用对认知功能纵向变化的影响, 有助于揭示 AD 在 MCI 阶段的早期病理机制。本研究拟基于 MCI 人群, 系统评估 APOE ϵ 4、CSF p-tau 及其交互项对认知功能退化的纵向影响, 以期为高风险人群的早期识别和靶向干预提供理论依据和实践参考。

2. 材料与方法

2.1. 研究数据来源与受试者筛选标准

本研究基于阿尔茨海默病神经影像学倡议(ADNI)数据库(<https://adni.loni.usc.edu/>), 筛选符合标准的受试者, 数据下载日期为 2023 年 12 月 10 日。ADNI 项目已获得各参与机构伦理委员会批准, 符合《赫尔辛基宣言》伦理规范, 所有受试者或其代理人均已签署知情同意书。纳入标准包括以下四项: 1) 符合 MCI 临床诊断标准: 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, 存在主观记忆功能障碍但不满足痴呆诊断标准; 2) 具有完整的 ^{18}F -AV45 PET 显像和 CSF p-tau181 数据。其中, A β 阳性(A+)定义为 ^{18}F -AV45 PET 标准摄取值比(SUVr) ≥ 1.11 ; tau 阳性(T+)界定为 CSF p-tau181 浓度 ≥ 23 pg/mL; 3) 神经心理学评估数据: 选取 ADNI-MEM、ADNI-EF、TMT-B、FAQ 和 MOCA 等指标, 分别评估记忆、执行功能、注意力控制、日常功能及整体认知水平; 4) 具有人口学与遗传学信息, 包括年龄、性别、受教育年限及 APOE 基因型(其中 APOE ϵ 4+定义为携带至少一个 ϵ 4 等位基因)。所用原始数据文件包括: “UCBERKELEYAV45_04_26_22.csv”、“UPENNBBIOMK_MASTER.csv”、“UWNPSYCHSUM.csv”、“ADNIMERGE.csv”和“APOERES.csv”, 均从 ADNI 官方网站下载获取。排除标准包括缺失关键生物标志物或神经心理学测评数据的受试者, 以及存在卒中、帕金森病、重度抑郁或其他可能显著影响认知功能的神经系统疾病患者。

2.2. 统计学方法

本研究使用 R 语言(版本 4.3.1)进行所有统计分析。对于连续变量, 若满足正态性和方差齐性假设, 则采用独立样本 t 检验; 否则采用 Wilcoxon 秩和检验。分类变量则通过 χ^2 检验进行组间比较。

为评估 APOE $\epsilon 4$ 状态与 tau 状态(基于 CSF p-tau181 水平)对认知功能纵向变化的影响, 构建线性混合效应模型。模型设定中, 将个体作为随机截距项, 固定效应包括时间、APOE $\epsilon 4$ 状态、tau 状态及其三重交互项(APOE $\epsilon 4 \times T \times \text{time}$), 并将基线年龄、性别、受教育年限及其与时间的交互项作为协变量纳入模型, 以控制潜在混杂因素。

为进一步控制 A β 状态的影响, 在 Model2 中增加 A β 状态及其与时间的交互项。此外, 本研究进一步采用组间对比分析, 比较四种组合状态(APOE $\epsilon 4$ -/T-、APOE $\epsilon 4$ -/T+、APOE $\epsilon 4$ +/T-、APOE $\epsilon 4$ +/T+)在认知功能随时间变化过程中的差异。

所有统计检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 被视为具有统计学意义。对于多重比较, 采用 Benjamini-Hochberg 方法进行 FDR 校正。

3. 结果

3.1. 研究对象的基线特征

本研究比较了 APOE $\epsilon 4$ 非携带者与携带者在基线时的人口学特征、生物标志物水平及认知功能表现(见表 1)。结果显示, APOE $\epsilon 4$ 携带者的年龄略低于非携带者, 但差异无统计学意义($P = 0.074$); 两组在性别比例和受教育年限方面亦无显著差异。

在生物标志物方面, APOE $\epsilon 4$ 携带者的 ^{18}F -AV45 PET SUVR 水平显著高于非携带者($P < 0.001$), 其 A β 阳性率亦显著升高($P < 0.001$)。此外, 与非携带者相比, APOE $\epsilon 4$ 携带者的 CSF p-tau181 水平及 tau 阳性率均明显升高(P 值均 < 0.001), 提示其可能存在更严重的 A β 和 tau 病理负荷。

在认知功能方面, APOE $\epsilon 4$ 携带者的情景记忆(ADNI-MEM)、执行功能(ADNI-EF)及整体认知水平(MOCA)评分均显著低于非携带者(P 值均 < 0.05); 而在注意力表现(TMT-B)和日常功能(FAQ)方面, 两组差异未达统计学显著性。

Table 1. Baseline demographic, biomarker, and cognitive characteristics of the participants
表 1. 研究对象的基线人口学、生物标志物及认知特征

	APOE $\epsilon 4$ -	APOE $\epsilon 4$ +	P
	N = 173	N = 148	
年龄(岁)	71.99 (7.28)	70.55 (7.07)	0.074
女性, 例(%)	79 (46%)	68 (46%)	0.96
受教育年限(年)	16.40 (2.57)	16.00 (2.78)	0.196
^{18}F -AV45 PET SUVR	1.13 (0.20)	1.32 (0.22)	<0.001
PET A β 阳性(A+)	61 (35%)	114 (77%)	<0.001
CSF p-tau181, pg/ml	33.05 (19.50)	49.79 (25.17)	<0.001
CSF p-tau181 positivity (T+)	108 (62%)	127 (86%)	<0.001
ADNI-MEM	0.58 (0.74)	0.23 (0.70)	<0.001
ADNI-EF	0.56 (0.82)	0.34 (0.85)	0.02
TMT-B	96.11 (48.73)	109.20 (61.19)	0.037

续表

FAQ	2.36 (3.41)	3.08 (4.17)	0.094
MOCA	23.77 (2.86)	22.81 (3.15)	0.005

注: $P < 0.05$ 具有统计学意义。FAQ 和 TMT-B 分数越高表示功能越差, 而 ADNI-MEM、ADNI-EF 和 MOCA 分数越低表示认知功能越差。

3.2. APOE $\epsilon 4$ 与 Tau 状态的交互作用对认知功能纵向变化的影响

本研究采用线性混合效应模型, 评估 APOE $\epsilon 4$ 状态与 tau 状态在 MCI 患者中对 2 年随访期间认知功能变化的影响。结果显示, APOE $\epsilon 4$ 、tau 状态与时间的三重交互项(APOE $\epsilon 4+$ $\times$ T+ $\times$ time)在执行功能(ADNI-EF)、整体认知水平(MOCA)、日常功能(FAQ)及注意力(TMT-B)等多个认知维度上均具有统计学显著性($P < 0.05$), 提示 APOE $\epsilon 4$ 与 tau 状态存在协同交互作用, 可以共同加速认知功能退化(见表 2)。在进一步将 $A\beta$ 状态及其与时间的交互项纳入模型后(Model 2), 上述交互效应仍保持显著, 表明该作用在独立于 $A\beta$ 病理的背景下也具有稳健性。

Table 2. Summary of results from linear results mixed-effect model analysis for longitudinal changes in cognitive function
表 2. 线性混合效应模型分析认知功能纵向变化的结果汇总

Term	ADNI-EF			ADNI-MEM			FAQ			MOCA			TMT-B		
	Esti- mate	SE	P	Esti- mate	SE	P	Esti- mate	SE	P	Esti- mate	SE	P	Estimate	SE	P
Model 1															
年龄 $\times$ time	-0.002	0.0025	0.4805	-0.007	0.0022	0.0014	0.0053	0.0164	0.7477	-0.031	0.0119	0.0089	0.0512	0.2007	0.7986
受教育年限 $\times$ time	-3E-04	0.0067	0.9619	0.0061	0.006	0.3045	0.0233	0.0443	0.5985	0.0383	0.0324	0.238	0.704	0.5424	0.1949
性别(女) $\times$ time	0.0019	0.0354	0.9571	0.0605	0.0316	0.056	-0.077	0.2363	0.7439	0.2722	0.1713	0.1125	2.3272	2.8731	0.4183
APOE $\epsilon 4$ (+) $\times$ time	0.1001	0.0777	0.1981	-0.144	0.0687	0.0363	0.0977	0.518	0.8504	0.4458	0.3757	0.2358	-11.7484	6.301	0.0628
T (+) $\times$ time	-0.07	0.0477	0.1452	-0.06	0.0428	0.1584	0.0703	0.3197	0.8261	0.0537	0.2306	0.8159	6.5985	3.8802	0.0896
T (+) $\times$ APOE $\epsilon 4$ (+) $\times$ time	-0.204	0.0873	0.02	0.0207	0.0773	0.7886	1.6161	0.5817	0.006	-1.046	0.4221	0.014	23.2539	7.0823	0.001
Marginal R ²	0.189			0.251			0.148			0.193			0.158		
Conditional R ²	0.817			0.862			0.748			0.679			0.753		
随机截距方差	0.543			0.568			17.489			5.671			2506.989		
残差方差	0.159			0.128			7.328			3.741			1042.723		
Model 2															
年龄 $\times$ time	-1E-04	0.0025	0.9734	-0.005	0.0023	0.0228	-0.004	0.017	0.8169	-0.021	0.0123	0.0946	-0.1256	0.2068	0.5437
受教育年限 $\times$ time	-2E-04	0.0067	0.9718	0.006	0.0059	0.3076	0.0236	0.0442	0.5931	0.0382	0.0322	0.235	0.7057	0.538	0.1901
性别(女) $\times$ time	-9E-04	0.0353	0.9804	0.0566	0.0314	0.0722	-0.061	0.2359	0.7968	0.2513	0.1701	0.1401	2.5682	2.8508	0.368
A (+) $\times$ time	-0.105	0.0435	0.0162	-0.121	0.0388	0.002	0.5633	0.2935	0.0554	-0.662	0.2093	0.0016	11.1	3.5187	0.0017
APOE $\epsilon 4$ (+) $\times$ time	0.114	0.0776	0.1425	-0.13	0.0683	0.058	0.0316	0.5186	0.9514	0.5302	0.3741	0.1569	-13.2526	6.2706	0.035
T (+) $\times$ time	-0.03	0.0502	0.5461	-0.015	0.0449	0.7466	-0.146	0.3374	0.6655	0.3043	0.2418	0.2088	2.4851	4.0614	0.5409
T (+) $\times$ APOE $\epsilon 4$ (+) $\times$ time	-0.179	0.0875	0.041	0.0507	0.0773	0.5122	1.4735	0.5844	0.012	-0.891	0.4214	0.035	20.5956	7.0726	0.004

续表

Marginal R ²	0.193	0.276	0.163	0.210	0.165
Conditional R ²	0.819	0.865	0.750	0.685	0.758
随机截距方差	0.543	0.549	17.120	5.553	2505.555
残差方差	0.157	0.126	7.296	3.684	1025.681

注：P < 0.05 表示具有统计学意义。Model 1 用于评估 APOE ε4 状态与 tau 状态(T+)对认知功能随时间变化的交互作用，控制协变量包括年龄、性别、受教育年限及其与时间的交互项。Model 2 在此基础上进一步引入 Aβ 状态(A+)及其与时间的交互项，以控制 Aβ 对上述关系的潜在混杂效应。A+定义为 ¹⁸F-AV45 PET 标准摄取值比(SUVr)≥1.11，T+界定为 CSF p-tau181 浓度 ≥23 pg/mL。SE 表示标准误；Estimate 为非标准化回归系数，反映各因变量每年随时间的变化量。Marginal R² 反映固定效应所解释的变异比例；Conditional R² 表示固定与随机效应共同解释的总变异比例。

3.3. APOE ε4 和 Tau 状态对认知功能纵向变化的组间比较分析

为进一步探讨 APOE ε4 与 tau 状态的交互作用对认知功能变化的影响，本研究基于线性混合效应模型，比较了四种组合状态(APOE ε4-/T-、ε4-/T+、ε4+/T-、ε4+/T+)在 2 年随访期间的认知变化轨迹(见表 3 和图 1)。所有模型均控制了基线年龄、性别、教育年限、Aβ 状态及其与时间的交互项，并引入个体随机截距以控制个体间差异。

结果显示，与 APOE ε4-/T-组相比，APOE ε4+/T+组在整体认知水平(MOCA)上呈现显著下降(P=0.01)，提示 APOE ε4 与 tau 病理可能存在协同作用，加速认知衰退。APOE ε4+/T+组在 FAQ、TMT-B 和 ADNI-EF 方面亦呈现下降趋势，但差异未达到统计学显著性(P 值均 > 0.05)。

组间比较显示，与 APOE ε4-/T-组相比，APOE ε4+/T+组在多项认知维度上均表现出显著更快的功能衰退，包括日常功能(FAQ, P=0.01)、注意力(TMT-B, P=0.02)、执行功能(ADNI-EF, P=0.02)以及整体认知水平(MOCA, P=0.01)，进一步支持 APOE ε4 与 tau 状态之间存在协同交互效应。

此外，在 APOE ε4 携带者中，T+个体较 T-个体在整体认知(MOCA, P=0.01)和日常功能(FAQ, P=0.02)方面表现出显著退化，提示 tau 病理可能在 APOE ε4 背景下进一步加剧认知与功能损害。

Table 3. Intergroup comparative analysis of cognitive function changes in different APOE ε4 and tau status combinations
表 3. 不同 APOE ε4 与 tau 状态组合对认知功能变化的组间比较分析

contrast	FAQ			ADNI-EF			ADNI-EF			MOCA		
	Estimate	SE	P	Estimate	SE	P	Estimate	SE	P	Estimate	SE	P
APOE ε4-/T- × time vs. APOE ε4-/T+ × time	0.26	0.74	0.73	0.81	8.95	0.98	-0.03	0.13	0.80	0.19	0.44	0.67
APOE ε4-/T- × time vs. APOE ε4+/T- × time	1.23	1.13	0.42	0.40	13.64	0.98	0.08	0.20	0.80	-0.52	0.67	0.52
APOE ε4-/T- × time vs. APOE ε4+/T+ × time	-1.77	0.83	0.07	-22.78	9.98	0.07	0.29	0.14	0.13	1.36	0.49	0.01
APOE ε4-/T+ × time vs. APOE ε4+/T- × time	0.97	1.08	0.45	-0.41	13.05	0.98	0.11	0.19	0.80	-0.71	0.64	0.40
APOE ε4-/T+ × time vs. APOE ε4+/T+ × time	-2.03	0.64	0.01	-23.59	7.72	0.02	0.33	0.11	0.02	1.18	0.38	0.01
APOE ε4+/T- × time vs. APOE ε4+/T+ × time	-2.99	1.11	0.02	-23.18	13.40	0.17	0.22	0.19	0.53	1.88	0.66	0.01

注：P < 0.05 表示具有统计学意义。所有线性混合效应模型均控制了基线年龄、性别、教育年限和 Aβ 状态及其与时间的交互项，并在模型中设置个体作为随机截距项，以考虑个体间差异。

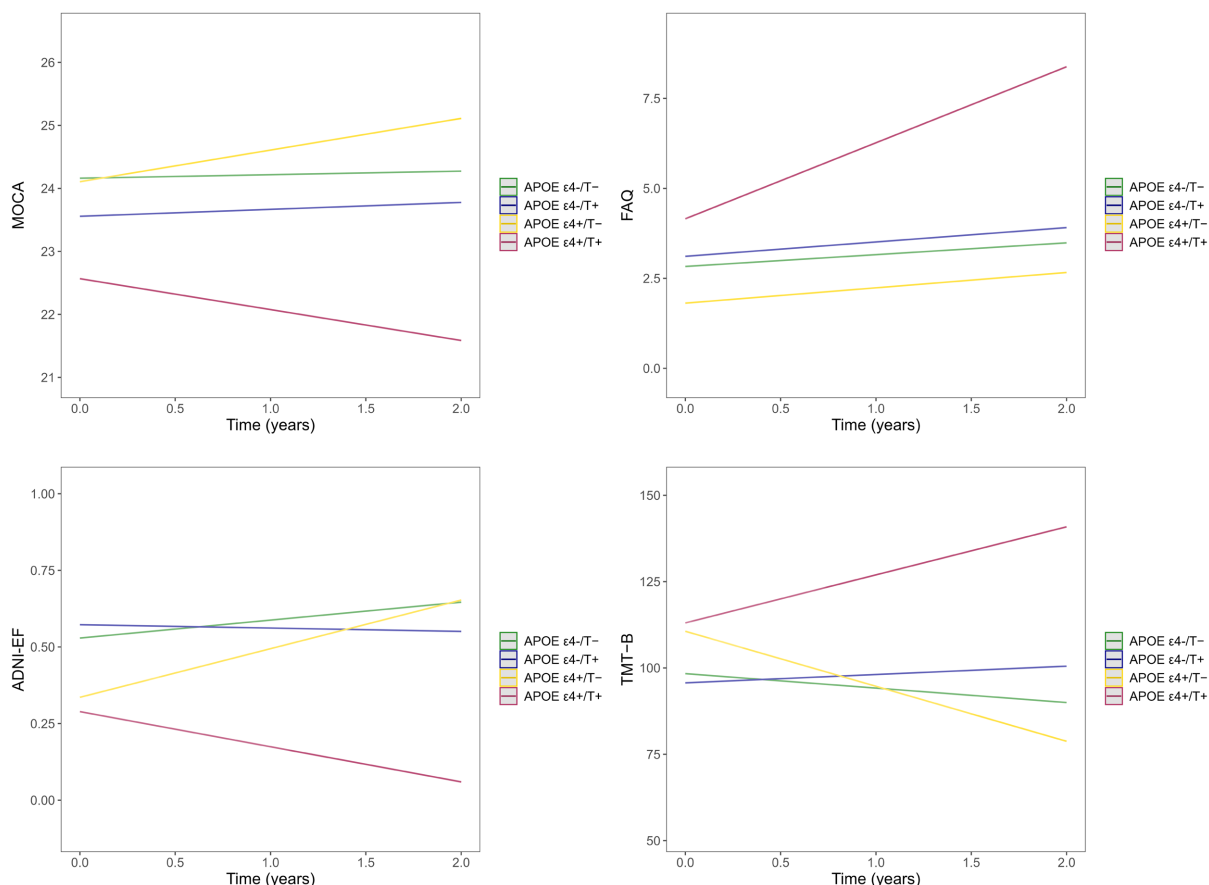


Figure 1. Longitudinal trajectories of cognitive function in different APOE $\epsilon 4$ and tau status combinations

图 1. 不同 APOE $\epsilon 4$ 与 tau 状态组合下认知功能的纵向变化趋势

4. 讨论

本研究系统评估了 APOE $\epsilon 4$ 基因型与 tau 状态在 MCI 人群中对认知功能纵向变化的协同作用, 主要发现如下: 首先, APOE $\epsilon 4$ 携带者展现出更严重的 $A\beta$ 和 tau 病理负荷, 并在情景记忆、执行功能与整体认知等多个维度上的表现显著劣于非携带者。其次, 在为期两年的随访中, APOE $\epsilon 4$ 携带者在整体认知、执行功能、注意力及日常功能等方面的认知退化速度显著加快。进一步的组间比较发现, 相较于 APOE $\epsilon 4$ -/T+组, APOE $\epsilon 4$ +/T+组在日常功能、注意力及执行功能等方面的退化更为显著; 与 APOE $\epsilon 4$ -/T-组相比, 该组在整体认知水平上也表现出显著下降, 提示 APOE $\epsilon 4$ 与 tau 病理存在协同交互作用。最后, 在 APOE $\epsilon 4$ 携带者中, T+个体的整体认知与日常功能退化更为严重, 进一步表明 tau 病理在 APOE $\epsilon 4$ 背景下可能加速神经变性进程。

AD 是最常见的痴呆类型, 其典型病理特征包括 $A\beta$ 斑块和神经原纤维缠结[17]。过去几十年中, “淀粉样蛋白级联假说”一直占据主导地位, 认为 $A\beta$ 的聚集沉积是 AD 发病的始发事件[18]。尽管多个靶向 $A\beta$ 的治疗策略已进入临床试验阶段, 但总体疗效有限, 无法有效逆转或延缓疾病进程。这一现象促使研究焦点逐渐转向 tau 蛋白的作用机制。现有研究表明, tau 蛋白的聚集与磷酸化与神经元损伤及认知功能障碍之间存在更紧密的关联, 且其预测价值优于 $A\beta$ [19]。

APOE $\epsilon 4$ 等位基因被确认为晚发型 AD 最重要的遗传风险因素之一[20]。传统观点认为, APOE 主要通过增强 $A\beta$ 沉积与清除障碍介导 AD 风险, 并表现出剂量依赖性和等位基因特异性($\epsilon 4 > \epsilon 3 > \epsilon 2$) [21]。然而, 近期研究提出, APOE $\epsilon 4$ 亦可能通过 $A\beta$ 非依赖性机制调控 tau 病理进程。首先, tau 的异常聚集

与神经退行性变和认知障碍的关联性更强[22]-[25]。体外实验发现, APOE 可与 tau 蛋白直接结合, 人类神经元中过表达 APOE $\epsilon 4$ 能诱导 tau 蛋白过度磷酸化($\epsilon 4 > \epsilon 3$) [26]。近期大规模全基因组关联研究(GWAS)发现, 即使在控制 $A\beta$ 负荷后, APOE $\epsilon 4$ 与 CSF tau/p-tau 水平均呈强相关性[27]。此外, 在额颞叶痴呆(FTD)中, $\epsilon 4$ 等位基因频率升高[28] [29], $\epsilon 4$ 携带者的大脑萎缩范围更广泛[30], 行为和认知功能受损亦更为严重[31], 进一步支持 APOE 与 tau 蛋白相关病理的直接联系。本研究进一步验证了 APOE $\epsilon 4$ 与 tau 状态的交互作用在 MCI 阶段即可显著影响多维认知退化, 尤其在执行功能、注意力与日常功能等方面表现尤为突出。

本研究的创新性体现在以下几个方面: 一是首次系统性地揭示了 APOE $\epsilon 4$ 与 tau 状态在 MCI 阶段对多维认知退化的协同效应; 二是通过控制 $A\beta$ 状态, 有效排除了其混杂干扰, 强调了 APOE $\epsilon 4$ 和 tau 的独立及联合作用; 三是识别了 APOE $\epsilon 4$ +/T+作为认知退化速度最快的高风险亚群, 具有重要的早期干预与临床分型价值。

本研究亦存在一定局限。首先, ADNI 样本主要来源于北美、受教育程度较高的人群, 结果的外推性有待在多中心、多族群中验证。其次, 随访时间较短(2年), 可能低估了长期认知变化趋势。第三, 未纳入 tau PET 等成像数据, 限制了对 tau 累积与特定脑区萎缩的空间解析。第三, 由于 ADNI 数据库中部分 MCI 受试者缺乏 tau-PET、皮层厚度与功能网络连通度等多模态影像资料, 当前研究难以深入探讨 tau 蛋白积聚的空间特异性、皮层结构变化与脑网络重构之间的动态耦合关系, 限制了对疾病在时空维度上传播机制的进一步解析。未来研究可结合其他独立队列中具备完整多模态数据的样本, 开展更系统的空间-时间序列建模, 以深入揭示 AD 进展的潜在机制。此外, 部分潜在混杂因素如心血管代谢状况、生活方式变量等尚未系统控制, 未来研究应在更大样本、更长时间、更高维度下进行机制验证与临床拓展。

综上所述, 本研究揭示了 APOE $\epsilon 4$ 状态与 CSF p-tau181 的协同作用可显著影响 MCI 个体的多维认知退化进程。研究指出, APOE $\epsilon 4$ 可能通过 $A\beta$ 非依赖机制加速 tau 介导的神经元损伤, 提示其作为早期干预和精准分型的重要生物标志物, 具有重要的基础研究与临床转化价值。

参考文献

- [1] López, O.L. and DeKosky, S.T. (2008) Clinical Symptoms in Alzheimer's Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **89**, 207-216. [https://doi.org/10.1016/s0072-9752\(07\)01219-5](https://doi.org/10.1016/s0072-9752(07)01219-5)
- [2] Villemagne, V.L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K.A., Salvado, O., *et al.* (2013) Amyloid β Deposition, Neurodegeneration, and Cognitive Decline in Sporadic Alzheimer's Disease: A Prospective Cohort Study. *The Lancet Neurology*, **12**, 357-367. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70044-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70044-9)
- [3] Jack, C.R., Lowe, V.J., Weigand, S.D., Wiste, H.J., Senjem, M.L., Knopman, D.S., *et al.* (2009) Serial PIB and MRI in Normal, Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: Implications for Sequence of Pathological Events in Alzheimer's Disease. *Brain*, **132**, 1355-1365. <https://doi.org/10.1093/brain/awp062>
- [4] Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R.C., Ritchie, K., Broich, K., *et al.* (2006) Mild Cognitive Impairment. *The Lancet*, **367**, 1262-1270. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(06)68542-5)
- [5] Hodson, R. (2018) Alzheimer's Disease. *Nature*, **559**, S1. <https://doi.org/10.1038/d41586-018-05717-6>
- [6] Busche, M.A. and Hyman, B.T. (2020) Synergy between Amyloid- β and Tau in Alzheimer's Disease. *Nature Neuroscience*, **23**, 1183-1193. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-0687-6>
- [7] Selkoe, D.J. (2008) Biochemistry and Molecular Biology of Amyloid β -Protein and the Mechanism of Alzheimer's Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **89**, 245-260. [https://doi.org/10.1016/s0072-9752\(07\)01223-7](https://doi.org/10.1016/s0072-9752(07)01223-7)
- [8] Panza, F., Lozupone, M., Logroscino, G. and Imbimbo, B.P. (2019) A Critical Appraisal of Amyloid- β -Targeting Therapies for Alzheimer Disease. *Nature Reviews Neurology*, **15**, 73-88. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0116-6>
- [9] Small, S.A. and Duff, K. (2008) Linking $A\beta$ and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease: A Dual Pathway Hypothesis. *Neuron*, **60**, 534-542. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.11.007>
- [10] Salloway, S., Sperling, R., Fox, N.C., Blennow, K., Klunk, W., Raskind, M., *et al.* (2014) Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, **370**, 322-333.

- <https://doi.org/10.1056/nejmoa1304839>
- [11] Digma, L.A., Madsen, J.R., Reas, E.T., Dale, A.M., Brewer, J.B. and Banks, S.J. (2019) Tau and Atrophy: Domain-Specific Relationships with Cognition. *Alzheimer's Research & Therapy*, **11**, Article No. 65. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0518-8>
 - [12] Lowe, V.J., Bruinsma, T.J., Wiste, H.J., Min, H., Weigand, S.D., Fang, P., *et al.* (2019) Cross-Sectional Associations of Tau-Pet Signal with Cognition in Cognitively Unimpaired Adults. *Neurology*, **93**, [page]. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007728>
 - [13] Weigand, A.J., Thomas, K.R., Bangen, K.J., Eglit, G.M.L., Delano-Wood, L., Gilbert, P.E., *et al.* (2020) APOE Interacts with Tau PET to Influence Memory Independently of Amyloid PET in Older Adults without Dementia. *Alzheimer's & Dementia*, **17**, 61-69. <https://doi.org/10.1002/alz.12173>
 - [14] Bertram, L., McQueen, M.B., Mullin, K., Blacker, D. and Tanzi, R.E. (2007) Systematic Meta-Analyses of Alzheimer Disease Genetic Association Studies: The Alzgene Database. *Nature Genetics*, **39**, 17-23. <https://doi.org/10.1038/ng1934>
 - [15] Kim, J., Basak, J.M. and Holtzman, D.M. (2009) The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease. *Neuron*, **63**, 287-303. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.026>
 - [16] Shi, Y., Yamada, K., Liddel, S.A., Smith, S.T., Zhao, L., Luo, W., *et al.* (2017) ApoE4 Markedly Exacerbates Tau-Mediated Neurodegeneration in a Mouse Model of Tauopathy. *Nature*, **549**, 523-527. <https://doi.org/10.1038/nature24016>
 - [17] Futch, H.S., Croft, C.L., Truong, V.Q., Krause, E.G. and Golde, T.E. (2017) Targeting Psychologic Stress Signaling Pathways in Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **12**, Article No. 49. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0190-z>
 - [18] Karran, E. and De Strooper, B. (2022) The Amyloid Hypothesis in Alzheimer Disease: New Insights from New Therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, **21**, 306-318. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00391-w>
 - [19] Agadjanyan, M.G., Zagorski, K., Petrushina, I., Davtyan, H., Kazarian, K., Antonenko, M., *et al.* (2017) Humanized Monoclonal Antibody Armanezumab Specific to N-Terminus of Pathological Tau: Characterization and Therapeutic Potency. *Molecular Neurodegeneration*, **12**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s13024-017-0172-1>
 - [20] Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Schmechel, D., Pericak-Vance, M., Enghild, J., Salvesen, G.S., *et al.* (1993) Apolipoprotein E: High-Avidity Binding to Beta-Amyloid and Increased Frequency of Type 4 Allele in Late-Onset Familial Alzheimer Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **90**, 1977-1981. <https://doi.org/10.1073/pnas.90.5.1977>
 - [21] 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. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006312>
 - [22] Strittmatter, W.J., Saunders, A.M., Goedert, M., Weisgraber, K.H., Dong, L.M., Jakes, R., *et al.* (1994) Isoform-Specific Interactions of Apolipoprotein E with Microtubule-Associated Protein Tau: Implications for Alzheimer Disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **91**, 11183-11186. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.23.11183>
 - [23] Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Ahmed, Z., Shiung, M.M., Weigand, S.D., Knopman, D.S., *et al.* (2008) β -Amyloid Burden Is Not Associated with Rates of Brain Atrophy. *Annals of Neurology*, **63**, 204-212. <https://doi.org/10.1002/ana.21223>
 - [24] Arriagada, P.V., Growdon, J.H., Hedley-Whyte, E.T. and Hyman, B.T. (1992) Neurofibrillary Tangles but Not Senile Plaques Parallel Duration and Severity of Alzheimer's Disease. *Neurology*, **42**, 631-631. <https://doi.org/10.1212/wnl.42.3.631>
 - [25] Williams, D.R., Holton, J.L., Strand, C., Pittman, A., de Silva, R., Lees, A.J., *et al.* (2007) Pathological Tau Burden and Distribution Distinguishes Progressive Supranuclear Palsy-Parkinsonism from Richardson's Syndrome. *Brain*, **130**, 1566-1576. <https://doi.org/10.1093/brain/awm104>
 - [26] Brecht, W.J., Harris, F.M., Chang, S., Tesseur, I., Yu, G., Xu, Q., *et al.* (2004) Neuron-Specific Apolipoprotein E4 Proteolysis Is Associated with Increased Tau Phosphorylation in Brains of Transgenic Mice. *The Journal of Neuroscience*, **24**, 2527-2534. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.4315-03.2004>
 - [27] Deming, Y., Li, Z., Kapoor, M., Harari, O., Del-Aguila, J.L., Black, K., *et al.* (2017) Genome-Wide Association Study Identifies Four Novel Loci Associated with Alzheimer's Endophenotypes and Disease Modifiers. *Acta Neuropathologica*, **133**, 839-856. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1685-y>
 - [28] Mishra, A., Ferrari, R., Heutink, P., Hardy, J., Pijnenburg, Y. and Postuma, D. (2017) Gene-Based Association Studies Report Genetic Links for Clinical Subtypes of Frontotemporal Dementia. *Brain*, **140**, 1437-1446. <https://doi.org/10.1093/brain/awx066>
 - [29] Stevens, M., van Duijn, C.M., de Knijff, P., van Broeckhoven, C., Heutink, P., Oostra, B.A., *et al.* (1997) Apolipoprotein E Gene and Sporadic Frontal Lobe Dementia. *Neurology*, **48**, 1526-1529. <https://doi.org/10.1212/wnl.48.6.1526>
 - [30] Agosta, F., Vessel, K.A., Miller, B.L., Migliaccio, R., Bonasera, S.J., Filippi, M., *et al.* (2009) Apolipoprotein E ϵ 4 Is Associated with Disease-Specific Effects on Brain Atrophy in Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia. *Proceedings*

of the National Academy of Sciences of the United States of America, **106**, 2018-2022.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0812697106>

- [31] Engelborghs, S., Dermaut, B., Marien, P., Symons, A., Vloeberghs, E., Maertens, K., *et al.* (2006) Dose Dependent Effect of APOE $\epsilon 4$ on Behavioral Symptoms in Frontal Lobe Dementia. *Neurobiology of Aging*, **27**, 285-292.
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.005>