

# APOE基因多态性在神经退行性疾病中的功能异质性及其机制探讨

郭可云<sup>1</sup>, 杨东东<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学临床医学院, 四川 成都

<sup>2</sup>成都中医药大学附属医院神经内科, 四川 成都

收稿日期: 2026年5月11日; 录用日期: 2026年6月5日; 发布日期: 2026年6月15日

## 摘要

载脂蛋白E (APOE)作为脂质转运和神经稳态的重要调节因子, 在多种神经退行性疾病中发挥着重要作用。人类APOE基因主要存在三种等位基因亚型, 分别为APOE $\epsilon$ 2、APOE $\epsilon$ 3、APOE $\epsilon$ 4, 其中APOE $\epsilon$ 4被广泛认为是阿尔茨海默病、帕金森病、脑淀粉样血管病的重要遗传易感因素, APOE $\epsilon$ 4通过促进 $\beta$ -淀粉样蛋白与Tau蛋白的聚集沉积、扰乱神经系统的脂质代谢平衡、诱导神经炎症反应的持续激活, 以及损害血脑屏障的完整性等方式推动疾病进程, 进而导致神经元功能障碍。另一方面, APOE $\epsilon$ 2等位基因在帕金森病中展现出显著的神经保护潜能。基于APOE复杂的病理机制, 目前多种靶向治疗策略正在积极探索, 包括模拟肽干预、基因编辑、AAV介导基因递送、反义寡核苷酸抑制、免疫治疗及脂质化调控等。本文将围绕APOE的结构特点与生物学功能展开系统性综述, 同时进一步从神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞及脑血管单元等细胞层面总结APOE作用网络, 并归纳当前争议、关键科学问题与未来研究方向, 以期深化对APOE功能异质性的机制认识, 并为后续研究和精准干预提供参考。

## 关键词

载脂蛋白E, 基因多态性, 神经退行性疾病, 功能异质性

## Study on Functional Heterogeneity of APOE Gene Polymorphism in Neurodegenerative Diseases and Its Underlying Mechanisms

Keyun Guo<sup>1</sup>, Dongdong Yang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>Department of Neurology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

\*通讯作者。

文章引用: 郭可云, 杨东东. APOE 基因多态性在神经退行性疾病中的功能异质性及其机制探讨[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 882-891. DOI: 10.12677/acm.2026.1662290

## Abstract

**Apolipoprotein E (APOE), an important regulator of lipid transport and neural homeostasis, plays a critical role in multiple neurodegenerative diseases. The human APOE gene mainly includes three allelic isoforms, namely APOE $\epsilon$ 2, APOE $\epsilon$ 3, and APOE $\epsilon$ 4. Among them, APOE $\epsilon$ 4 is widely recognized as an important genetic susceptibility factor for Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and cerebral amyloid angiopathy. APOE $\epsilon$ 4 promotes disease progression by facilitating the aggregation and deposition of  $\beta$ -amyloid and Tau proteins, disrupting lipid metabolic homeostasis in the nervous system, inducing sustained activation of neuroinflammatory responses, and impairing the integrity of the blood-brain barrier, ultimately leading to neuronal dysfunction. In contrast, the APOE $\epsilon$ 2 allele has shown notable neuroprotective potential in Parkinson's disease. Given the complex pathological mechanisms of APOE, various APOE-targeted therapeutic strategies are currently being actively explored, including mimetic peptide intervention, gene editing, AAV-mediated gene delivery, antisense oligonucleotide suppression, immunotherapy, and lipidation regulation. This review systematically summarizes the structural characteristics and biological functions of APOE. Furthermore, it discusses the APOE-related regulatory network at the cellular level, including neurons, astrocytes, microglia, oligodendrocytes, and the neurovascular unit, and summarizes current controversies, key scientific questions, and future research directions. This review aims to deepen mechanistic understanding of APOE functional heterogeneity and provide references for future research and precision intervention.**

## Keywords

**Apolipoprotein E, Genetic Polymorphism, Neurodegenerative Diseases, Functional Heterogeneity**

Copyright © 2026 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

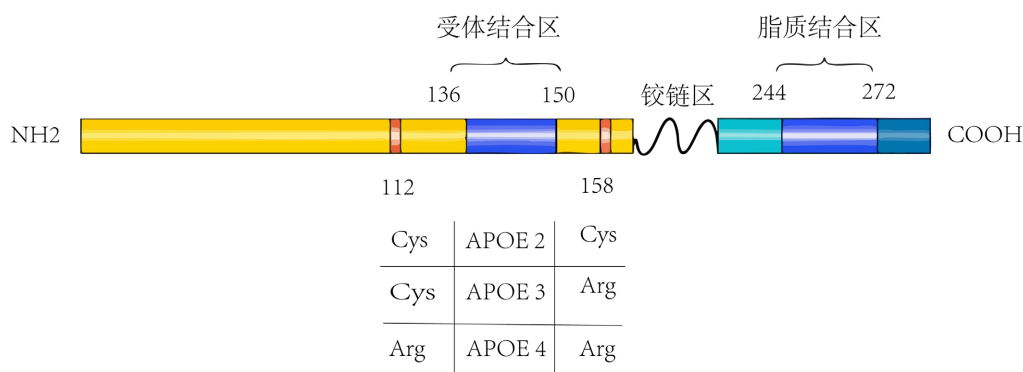
## 1. 前言

载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, APOE)最早是在 1973 年 Shore 通过对极低密度脂蛋白(Very low-density lipoprotein, VLDL)的分离过程中发现的[1]。随着蛋白质分离与表征技术的发展, APOE 逐步被认识为一种关键的脂质转运蛋白, 广泛分布于外周组织和中枢神经系统[2]。研究发现, APOE 不仅介导胆固醇和甘油三酯的跨细胞转运, 还参与维持细胞膜稳定性、调节炎症反应以及促进神经损伤修复等过程, 被视为脂质代谢与神经稳态的重要调控因子, APOE $\epsilon$ 2 及 APOE $\epsilon$ 3 则被认为具有神经保护潜力[3]。但 APOE $\epsilon$ 4 等位基因表现出较高的  $\alpha\beta$  亲和力和较低的脂质结合效率, 易导致蛋白聚集、炎症激活与细胞能量障碍[4], 被广泛认为是 AD 的易感基因之一, 同时也与帕金森病、脑出血和脑微血管病变等疾病密切相关。这种显著的功能异质性提示, APOE 并非一个简单的“致病”或“保护”蛋白, 其真实作用高度依赖于特定的细胞与病理环境。本文将从分子结构到疾病微环境等多个层面, 审视 APOE 在神经系统疾病中的双重角色, 并探讨由此衍生的新型治疗策略。

## 2. APOE 结构特点及表达调控

APOE 基因位于人类 19 号染色体长臂 q13.2 区, 由 4 个外显子和 3 个内含子组成。其编码的载脂蛋

白 E 是一个包含 299 个氨基酸的蛋白, 主要由 N 端的受体结合区和 C 端的脂质结合域组成[5]。其基因多态性由两个关键的单核苷酸多态性(SNP, Single Nucleotide Polymorphism)位点即 rs429358 (第 112 位密码子)和 rs7412 (第 158 位密码子)所决定, 这两个位点的不同碱基组合, 形成了三种最常见的等位基因:  $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$  和  $\epsilon 4$  [6], 它们分别编码对应的 ApoE2、ApoE3 和 ApoE4 蛋白亚型(见图 1), 正是这两个位点上的氨基酸变异, 导致了 APOE 蛋白三维构象的显著差异, 从而根本上影响了其与  $A\beta$  的相互作用、脂质结合效率以及受体结合亲和力, 构成了其在不同疾病中发挥差异化作用的结构基础。



注: 人类 APOE 蛋白主要由三个结构域构成, 一个铰链区域连接 N 末端结构域(包含受体结合区 135~150)和 C 末端结构域(包含脂质结合区 244~272)。APOE 的三种主要亚型(ApoE2, ApoE3, ApoE4)由第 112 位和第 158 位两个关键氨基酸位点的多态性所决定: ApoE2 在这两个位点均为半胱氨酸(Cys); ApoE3 在 112 位为 Cys, 158 位为精氨酸(Arg); 而 ApoE4 则在这两个位点均为 Arg。

Figure 1. Schematic diagram of APOE protein structure

图 1. APOE 蛋白结构示意图

载脂蛋白 E (APOE)的合成与表达具有显著的组织特异性。在外周, 肝细胞是合成 APOE 并将其分泌入血循环的主要位点[7]。而在中枢神经系统中, APOE 则主要由星形胶质细胞产生。星形胶质细胞分泌的 APOE 通过低密度脂蛋白受体(Low-Density Lipoprotein Receptor, LDLR)及极低密度脂蛋白受体等受体, 介导胆固醇等脂质的转运, 为神经元突触形成与髓鞘维持提供物质基础, 除了星形胶质细胞这一主要来源, 神经元和少突胶质细胞也进行着低水平的组成性表达[6]。在生理状态下, APOE 的表达呈现区域特异性, 在海马及大脑皮层等认知关键脑区的表达量较高。而在病理状态下, 其表达则会发生显著变化, 例如, 在阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)的炎症微环境中, 白细胞介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )等促炎细胞因子能够诱导小胶质细胞活化并上调 APOE 的表达[8], 这种在病理条件下由星形胶质细胞和小胶质细胞共同上调的 APOE, 参与了  $A\beta$  沉积、Tau 蛋白病理以及神经炎症的级联反应, 从而在分子层面驱动了神经退行性病变的进程。

### 3. APOE 基因多态性及其生理功能

APOE 基因的三种常见等位基因 APOE $\epsilon 2$ 、APOE $\epsilon 3$  和 APOE $\epsilon 4$  在结构和功能上存在显著差异, 这些差异使得不同等位基因的 APOE 蛋白在脂质代谢、神经保护、免疫反应等方面呈现出不同的生物学功能。APOE $\epsilon 2$  在全球人群中相对稀有, 其编码的载脂蛋白 E2 (ApoE2)具有显著的抗  $\beta$ -淀粉样蛋白(Amyloid beta,  $A\beta$ )聚集效应, ApoE2 可通过抑制淀粉样前体蛋白(Amyloid Precursor Protein, APP)的异常加工过程, 减少  $A\beta$  多肽的生成及寡聚体组装, 继而阻断  $A\beta$  寡聚体介导的神经毒性级联反应, 以维持突触超微结构完整性、保留突触信号传导功能, 并通过下调  $A\beta$  沉积相关的炎症反应及氧化应激损伤, 最终降低 AD 的疾病易感性[9]。APOE $\epsilon 3$  是最常见的等位基因, 与 APOE $\epsilon 4$  相比, 它在多种生理过程中表现出较中性的功能

特性[10]。APOE $\epsilon$ 4 是 AD 等神经退行性疾病的遗传高危因素, 能够促进 A $\beta$  异常沉积, 引发 Tau 蛋白过度磷酸化形成神经原纤维缠结, 破坏轴浆运输、激活炎症信号及诱导线粒体损伤导致神经元死亡, 促进 AD 等疾病的发生发展[11]。从 APOE $\epsilon$ 2 及 APOE $\epsilon$ 3 的神经保护到 APOE $\epsilon$ 4 的神经毒性, APOE 等位基因的差异直接影响了个体对神经退行性疾病的易感性, 这使其成为理解和干预神经退行性疾病的核⼼靶点之一。

#### 4. APOE 与神经退行性疾病: 基于细胞类型的病理网络

(1) 神经元: A $\beta$ /Tau 病理、 $\alpha$ -突触核蛋白聚集与突触功能障碍。在神经元相关病理中, APOE $\epsilon$ 4 的影响具有明显的疾病背景差异。在 AD 相关研究中, APOE $\epsilon$ 4 最突出的作用体现在 A $\beta$  与 Tau 蛋白代谢失衡[12]。A $\beta$  和 Tau 可共同破坏突触结构与功能, 并通过 Tau 异常磷酸化、神经原纤维缠结形成及轴浆运输障碍加重神经元损伤[13]。APOE $\epsilon$ 4 因构象特征与 A $\beta$  代谢异常密切相关, 可促进更早和更广泛的淀粉样病理沉积[14]。同时, A $\beta$ -APOE4 复合物的清除路径可由高效的 LRP1 相关转运转向效率较低的 VLDLR 介导路径, 使脑内 A $\beta$  持续积累[15]。血脑屏障模型研究进一步提示, APOE $\epsilon$ 4 可通过血管周细胞相关机制损害屏障功能, 为神经元暴露于炎症因子和毒性蛋白创造条件[16]。在 Tau 病理方面, APOE $\epsilon$ 4 可下调蛋白磷酸酶 2A 等 Tau 去磷酸化相关分子的活性, 使 Tau 磷酸化水平升高并促进其在皮层及海马区沉积[17]。此外, APOE $\epsilon$ 4 还可削弱小胶质细胞对神经退行性病理的反应能力, 影响异常蛋白的清除与炎症调控[18]。在 PD 背景下, APOE $\epsilon$ 4 对神经元损伤的影响则更多体现为对  $\alpha$ -synuclein 病理及神经炎症微环境的调控[19]。 $\alpha$ -synuclein 聚集是 PD 及相关突触核蛋白病的核⼼病理事件, 细胞实验提示  $\alpha$ -synuclein 聚集体可通过细胞表面硫酸乙酰肝素相关机制发生内吞, 其过程受聚集体构象和细胞类型影响[20]。但就 APOE $\epsilon$ 4 而言, 目前更直接的证据来自突触核蛋白病模型和人脑病理研究: APOE $\epsilon$ 4 可加重  $\alpha$ -synuclein 病理、神经元及突触损伤[21]。APOE $\epsilon$ 2 则可能通过改善脂质转运、减轻蛋白聚集和限制炎症反应发挥保护效应[9]。

(2) 星形胶质细胞: 脂质化缺陷与胶质 - 神经元代谢耦联。星形胶质细胞是中枢神经系统内 APOE 的主要来源, 其分泌的 APOE 通过脂质化形成脂蛋白颗粒, 并通过 LDLR、LRP1 等受体参与胆固醇及磷脂转运, 为突触形成、膜结构维持和神经损伤修复提供物质基础[22]。APOE 脂质化主要依赖 ABCA1 等转运体, 充分脂质化的 APOE 更有利于维持脑内脂质稳态和蛋白清除功能[23]。不同 APOE 亚型的脂质结合和受体结合能力存在显著差异, APOE $\epsilon$ 4 更倾向于与 VLDL/LDL 相关颗粒结合, 而 APOE $\epsilon$ 2 和 APOE $\epsilon$ 3 与 HDL 样颗粒的关系更为密切[24]。这种差异使 APOE $\epsilon$ 4 在星形胶质细胞中更容易诱发胆固醇转运障碍和溶酶体胆固醇积累, 进而影响线粒体稳态和氧化磷酸化功能[25]。在病理状态下, APOE $\epsilon$ 4 相关星形胶质细胞不仅承担异常脂质处理压力, 还可促进脂滴堆积和脂质毒性反应[26]。由于星形胶质细胞与神经元之间存在紧密的脂肪酸和胆固醇代谢耦联, APOE $\epsilon$ 4 造成的脂质化不足会削弱神经元膜结构修复和突触可塑性维持能力[27]。同时, APOE $\epsilon$ 4 可激活星形胶质细胞炎症反应, 促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放, 并与小胶质细胞炎症反应相互放大[28]。细胞类型特异性研究显示, APOE $\epsilon$ 4 导致的胆固醇稳态紊乱可在不同脑细胞中产生差异化影响, 其中星形胶质细胞内胆固醇和中性脂堆积会破坏胶质 - 神经元代谢支持[29]。

(3) 小胶质细胞: 蛋白清除、炎症表型与神经免疫放大。小胶质细胞是 APOE 介导神经免疫反应的核⼼细胞[30]。PD 以黑质多巴胺能神经元丢失和路易小体形成为主要病理特征, 部分患者可进展为帕金森病痴呆(Parkinson's Disease Dementia, PDD) [31]。中国人群研究提示 APOE rs405509 T 等位基因与 PD 易感性增加相关[32], 而 APOE $\epsilon$ 4 携带者发生 PDD 的风险较非携带者明显升高[33]。在 PD 及 PDD 中,  $\alpha$ -突触核蛋白聚集和跨细胞传播是关键病理环节[19]。APOE $\epsilon$ 4 因特定氨基酸构象更易与细胞表面硫酸肝素

蛋白聚糖结合[34], 可能竞争性影响  $\alpha$ -突触核蛋白通过 HSPG 介导的内吞和清除过程, 从而促进其寡聚体聚集及路易小体形成[20]。在免疫炎症层面, APOE $\epsilon$ 4 可通过 TREM2-DAP12 轴影响小胶质细胞活化状态, 并进一步启动 SYK、PI3K/AKT、NF- $\kappa$ B 及 MAPK 等下游通路, 促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等促炎因子释放[35]。因此, 小胶质细胞既是蛋白聚集物清除的执行人, 也是慢性神经炎症的放大器。当 APOE $\epsilon$ 4 使小胶质细胞从稳态表型转向促炎或脂质负荷表型时[36], 其吞噬清除 A $\beta$ 、Tau 及  $\alpha$ -突触核蛋白的能力下降[37], 而炎症因子的持续释放则进一步损害神经元与血脑屏障。

(4) 少突胶质细胞: 髓鞘脂质稳态与轴突支持不足。少突胶质细胞虽不是中枢 APOE 的主要来源, 但其髓鞘形成和轴突支持高度依赖胆固醇及磷脂稳态[38]。APOE 不同亚型所造成的脂质转运效率差异, 可能通过改变星形胶质细胞 - 少突胶质细胞 - 神经元之间的脂质供给关系, 影响髓鞘维持、轴突能量支持和神经环路稳定[39]。APOE $\epsilon$ 4 相关脂质化不足可使胆固醇递送效率下降, 间接削弱髓鞘修复和轴突保护能力[40]。需要指出的是, 与星形胶质细胞和小胶质细胞相比, 关于 APOE 亚型直接调控少突胶质细胞功能的证据仍相对有限, 未来需要结合单细胞转录组、空间转录组和髓鞘脂质组学进一步验证。

(5) 血管周细胞、内皮细胞与脑血管单元: 血脑屏障破坏和脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)进展。脑血管单元由内皮细胞、血管周细胞、星形胶质细胞足突、基底膜及神经元共同构成[41], 是连接蛋白清除、脑灌注和神经炎症的重要结构基础[42]。LRP1 介导的 A $\beta$  跨血脑屏障转运是脑内 A $\beta$  外排的重要途径[43], 而 APOE $\epsilon$ 4 可扰乱 A $\beta$  清除和脑血管稳态, 使 A $\beta$ 、Tau 和  $\alpha$ -突触核蛋白相关病理更容易在神经血管界面形成交叉放大[44]。例如,  $\alpha$ -突触核蛋白可促进 GSK3 $\beta$  相关 Tau 磷酸化, 形成蛋白聚集之间的协同损伤网络[45]; APOE $\epsilon$ 2 则在无认知障碍成年人中与较低 A $\beta$  负荷相关, 提示其可能通过改善 A $\beta$  处理和脑血管清除发挥保护作用[46]。另一方面, APOE 相关炎症反应还可通过 TLR/NF- $\kappa$ B/NLRP3 炎症小体等轴线加剧血管周围炎症和神经元损害[47]。CAA 是以 A $\beta$  在脑小血管和微血管壁沉积为特征的神经退行性血管病, 与脑出血及复发性出血风险密切相关[48]。APOE $\epsilon$ 4 是 CAA 的重要遗传风险因素, 其较高 A $\beta$  亲和力可促进 A $\beta$ 42 沿血管壁沉积, 导致基底膜增厚、管腔狭窄和血管脆性增加[49]。值得注意的是, APOE $\epsilon$ 4 对血管和神经退行性病变的影响并不完全依赖 A $\beta$  沉积, 动物研究提示, APOE $\epsilon$ 4 可通过亲环素 A 等机制在淀粉样蛋白相对独立的条件下加速晚期血管和神经退行性损害[50]。

## 5. APOE 靶向治疗策略

APOE 作为调节体内脂质运输与代谢的关键分子, 其基因多态性在个体血脂水平和对调脂治疗的反应中表现出显著差异[51]。研究表明, 携带 APOE $\epsilon$ 4 等位基因的人群往往伴随更高水平的 LDL-C 和总胆固醇(Total Cholesterol, TC), 同时对他汀类药物的降脂反应较弱。而相较之下, APOE $\epsilon$ 2 携带者通常具有较低的基础血脂水平, 并对他汀类药物最为敏感, 能获得更显著的降脂疗效; APOE $\epsilon$ 3 型个体的表现则介于两者之间, 属于中等反应水平。随着对 APOE 功能认识的不断深入, APOE 靶向治疗的策略也在不断发展, 部分方案已在神经系统疾病中展现出良好的应用前景。

### 5.1. 分子模拟与药物干预

APOE 模拟肽治疗策略的核心在于构建具备功能活性的肽段, 模拟 APOE 蛋白中与受体结合密切相关的区域, APOE 受体结合区来源的模拟肽能够与 LDLR 家族受体相互作用, 包括与 LRP1 发生结合[52]。已有研究报道某些人源 apoE 模拟肽可促进血浆 VLDL/LDL 胆固醇清除, 并呈现抗炎/抗氧化效应, 从而在动脉粥样硬化相关模型中显示潜在治疗价值[53]。部分核受体通路激动剂(如 PPAR $\gamma$ /RXR/LXR)可上调 ABCA1, 从而促进磷脂和胆固醇加载至 APOE 并提高其脂质化程度[54]。此外, 针对 APOE4 异常构象的“结构校正剂”(如 GIND25、PH002 等)可使 APOE4 的构象向“apoE3-like”转换, 降低分子内相互作用

相关的细胞毒性并恢复部分功能表型[55]。

## 5.2. 基因疗法与递送系统

CRISPRi 可通过 dCas9-KRAB 在转录层面抑制靶基因表达, 并已在 hiPSC 衍生神经元体系中被广泛验证为有效的基因沉默工具, 针对 APOE/APOE $\epsilon$ 4 位点的 dCas9 介导抑制策略已有体外与动物层面的概念验证报道, 显示可降低 APOE mRNA/蛋白表达[56]。腺相关病毒(Adeno-Associated Virus, AAV)基因递送系统是另一种重要的治疗手段, AAV 递送 APOE2 (LX1001; NCT03634007)正在开展 Phase 1/2 剂量递增研究以评估安全性与耐受性, 公开的中期结果显示治疗总体安全可耐受, 并可在 CSF 中检测到 APOE2 表达, 同时对部分 Tau 生物标志物呈下降趋势, 对淀粉样相关指标的影响仍在进一步随访与评估中[57]。AAV 载体具有相对良好的安全性与中枢长期表达潜力, 但仍需关注免疫反应与低频基因组整合等潜在风险, 并依赖长期随访评估其持久性与安全性[58]。

## 5.3. 免疫与 RNA 干预

最近的预临床研究中, 靶向人 APOE 蛋白病理构象的单克隆抗体 HAE-4 (Human APOE-specific Monoclonal Antibody 4)优先结合斑块内非脂质化、聚集的 APOE, 在表达 Human APOE4 的 APP 转基因模型中可降低 A $\beta$  斑块与不溶性 A $\beta$ , 提示其对淀粉样病理具有干预潜力[59]。反义寡核苷酸(Antisense Oligonucleotide, ASO)疗法也为调控 APOE4 提供了靶向治疗手段, ASO 结合 APOE mRNA, 可降低 APOE (包括 APOE4)蛋白表达。在 P301S/APOE4 双转基因 Tau 小鼠中, 脑内给药的 anti-APOE ASO 使 APOE4 蛋白水平下降约 50%, 并显著减轻 Tau 病理及相关神经退行性改变、降低炎症反应并保留突触密度[60]。

## 5.4. 脂质化调控

激活 ABCA1 等关键分子可促进 APOE 的脂质化。ABCA1 作为膜胆固醇/磷脂外排转运蛋白, 可以驱动 APOE 形成更充分脂质化的脂蛋白颗粒, 从而促进其在脑内的脂质转运及受体介导摄取等生理功能, 可降低淀粉样病理负担[61]。视黄酸 X 受体(RXR)激动剂(如贝沙罗汀)可上调 ABCA1 及相关脂质转运通路, 提高中枢 APOE 水平及其脂质化程度, 在 APOE4 靶向替换小鼠中, 贝沙罗汀被发现可逆转 APOE4 相关的突触及神经元损伤并可改善学习记忆等认知行为[62]。总体而言, 提高 APOE 脂质化水平被认为有望改善脑脂质稳态, 并可能通过影响胶质细胞脂质处理与蛋白聚集微环境而间接调控神经炎症与蛋白病理进程, 但其效应具有模型依赖性, 需进一步验证[54]。

## 6. 争议与未来方向

尽管 APOE 已被公认为神经退行性疾病领域重要的遗传和治疗靶点之一, 但其作用机制仍存在多方面争议。首先, APOE $\epsilon$ 4 到底应被“降低表达”、“结构校正”还是“功能替换”, 是治疗策略中的核心争议。ASO 等方法可降低 APOE4 蛋白水平, 理论上有助于减轻 Tau 病理、炎症反应和神经毒性。但 APOE 本身又承担胆固醇转运、突触修复和损伤应答等生理功能, 过度抑制可能带来脂质稳态失衡和修复能力下降。AAV 介导 APOE $\epsilon$ 2 递送、结构校正剂、脂质化增强剂和免疫治疗则分别从“补充保护性亚型”“纠正异常构象”“改善脂质化状态”和“清除病理性 APOE 复合物”等角度进行干预, 但这些策略在不同疾病阶段、不同 APOE 基因型和不同细胞来源中的风险-获益关系仍需长期验证。再者, APOE $\epsilon$ 2 并不能被绝对化地视为“保护基因”。虽然 APOE $\epsilon$ 2 在 AD 和部分 PD 相关研究中表现出降低 A $\beta$  沉积、改善脂质稳态和减轻炎症反应的潜能, 但其保护效应可能受年龄、性别、疾病类型、血管病理负荷、外周脂质代谢状态及细胞微环境影响。类似地, APOE $\epsilon$ 4 也并非在所有病理场景中都以相同方式发挥作用, 其影响可能随疾病阶段从早期蛋白清除障碍转向晚期炎症、血管和脂质毒性损伤。因此, 未来研究应避免将

不同 APOE 亚型简单划分为“有害”或“有益”，而应转向解析其在特定细胞类型、特定病理刺激和特定时间窗口中的条件性功能。

基于上述争议，未来研究需要在以下方向取得突破：第一，开展细胞类型特异性的 APOE 功能研究，明确神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、少突胶质细胞、血管周细胞及内皮细胞中 APOE 亚型的差异作用；第二，结合单细胞转录组、空间组学、蛋白组学和脂质组学，描绘 APOE 驱动的多细胞互作网络；第三，重视 APOE 靶向治疗的特异性设计，根据基因型、疾病阶段、病理负荷和外周代谢状态选择干预方式；第四，在临床转化中同步评估认知结局、影像学指标、脑脊液/血浆生物标志物以及安全性终点。

## 7. 结语

本文系统梳理了 APOE 基因多态性在神经退行性疾病中的功能异质性及其潜在机制。现有研究表明，APOE 并非单一意义上的致病或保护因子，而是在特定细胞类型、疾病阶段和病理微环境中发挥环境依赖的调控作用。APOE $\epsilon$ 4 可通过促进 A $\beta$  沉积、Tau 异常磷酸化、 $\alpha$ -突触核蛋白相关病理、神经炎症激活、脂质代谢紊乱及血脑屏障损伤等多重机制推动神经退行性病进展；相比之下，APOE $\epsilon$ 2/APOE $\epsilon$ 3 在脂质转运、蛋白清除和神经稳态维持方面可能具有相对保护作用。现已开发出多种靶向干预策略，这些策略涵盖了模拟肽介导的功能矫正、ASO 抑制 APOE4 表达、增强脂质化的 RXR 激动剂，以及利用 AAV 递送治疗性片段等多种前沿手段，这些策略为干预 APOE 相关病理提供了新的可能，但其疗效与安全性仍受到基因型差异、疾病阶段、细胞来源及血管风险等因素影响。因此，未来 APOE 研究应更加重视机制研究与临床转化之间的衔接。随着细胞类型特异性机制、多组学证据和临床分层策略的不断完善，APOE 有望从神经退行性疾病的遗传风险标志物，进一步转化为具有干预价值的精准治疗靶点。

## 参考文献

- [1] Patsch, W., Schonfeld, G., Gotto Jr., A.M. and Patsch, J.R. (1980) Characterization of Human High Density Lipoproteins by Zonal Ultracentrifugation. *Journal of Biological Chemistry*, **255**, 3178-3185. [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(19\)85868-4](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(19)85868-4)
- [2] Utermann, G., Langenbeck, U., Beisiegel, U., *et al.* (1980) Genetics of the Apolipoprotein E System in Man. *American Journal of Human Genetics*, **32**, 339-347.
- [3] Huang, Y.A., Zhou, B., Wernig, M. and Südhof, T.C. (2017) ApoE2, ApoE3, and ApoE4 Differentially Stimulate APP Transcription and A $\beta$  Secretion. *Cell*, **168**, 427-441.E21. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.12.044>
- [4] Mahley, R.W. (2016) Apolipoprotein E: From Cardiovascular Disease to Neurodegenerative Disorders. *Journal of Molecular Medicine*, **94**, 739-746. <https://doi.org/10.1007/s00109-016-1427-y>
- [5] Yamazaki, Y., Painter, M.M., Bu, G. and Kanekiyo, T. (2016) Apolipoprotein E as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease: A Review of Basic Research and Clinical Evidence. *CNS Drugs*, **30**, 773-789. <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0361-4>
- [6] Huebbe, P. and Rimbach, G. (2017) Evolution of Human Apolipoprotein E (APOE) Isoforms: Gene Structure, Protein Function and Interaction with Dietary Factors. *Ageing Research Reviews*, **37**, 146-161. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2017.06.002>
- [7] Martínez-Martínez, A.B., Torres-Perez, E., Devanney, N., Del Moral, R., Johnson, L.A. and Arbones-Mainar, J.M. (2020) Beyond the CNS: The Many Peripheral Roles of ApoE. *Neurobiology of Disease*, **138**, Article 104809. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104809>
- [8] Gong, C., Song, W., Zhu, Z., Yang, D., Zhao, X., Xu, Y., *et al.* (2025) APOE $\epsilon$ 4 Influences the Dynamic Functional Connectivity Variability and Cognitive Performance in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **104**, 1103-1114.
- [9] Li, Z., Shue, F., Zhao, N., Shinohara, M. and Bu, G. (2020) ApoE2: Protective Mechanism and Therapeutic Implications for Alzheimer's Disease. *Molecular Neurodegeneration*, **15**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s13024-020-00413-4>
- [10] Staurengi, E., Leoni, V., Lo Iacono, M., Sottero, B., Testa, G., Giannelli, S., *et al.* (2022) ApoE3 vs. ApoE4 Astrocytes: A Detailed Analysis Provides New Insights into Differences in Cholesterol Homeostasis. *Antioxidants*, **11**, Article 2168. <https://doi.org/10.3390/antiox11112168>

- [11] Qi, G., Mi, Y., Shi, X., Gu, H., Brinton, R.D. and Yin, F. (2021) ApoE4 Impairs Neuron-Astrocyte Coupling of Fatty Acid Metabolism. *Cell Reports*, **34**, Article 108572. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108572>
- [12] Spires-Jones, T.L. and Hyman, B.T. (2014) The Intersection of Amyloid Beta and Tau at Synapses in Alzheimer's Disease. *Neuron*, **82**, 756-771. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.05.004>
- [13] Bloom, G.S. (2014) Amyloid- $\beta$  and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis. *JAMA Neurology*, **71**, 505-508. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2013.5847>
- [14] Foley, K.E. and Wilcock, D.M. (2024) Three Major Effects of APOE<sup>ε4</sup> on A $\beta$  Immunotherapy Induced ARIA. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **16**, Article 1412006. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2024.1412006>
- [15] Deane, R., Sagare, A., Hamm, K., Parisi, M., Lane, S., Finn, M.B., *et al.* (2008) ApoE Isoform-Specific Disruption of Amyloid  $\beta$  Peptide Clearance from Mouse Brain. *Journal of Clinical Investigation*, **118**, 4002-4013. <https://doi.org/10.1172/jci36663>
- [16] Blanchard, J.W., Bula, M., Davila-Velderrain, J., Akay, L.A., Zhu, L., Frank, A., *et al.* (2020) Reconstruction of the Human Blood-Brain Barrier in Vitro Reveals a Pathogenic Mechanism of ApoE4 in Pericytes. *Nature Medicine*, **26**, 952-963. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0886-4>
- [17] Theendakara, V., Bredesen, D.E. and Rao, R.V. (2017) Downregulation of Protein Phosphatase 2A by Apolipoprotein E: Implications for Alzheimer's Disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*, **83**, 83-91. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2017.07.002>
- [18] Yin, Z., Rosenzweig, N., Kleemann, K.L., Zhang, X., Brandão, W., Margeta, M.A., *et al.* (2023) ApoE4 Impairs the Microglial Response in Alzheimer's Disease by Inducing TGF $\beta$ -Mediated Checkpoints. *Nature Immunology*, **24**, 1839-1853. <https://doi.org/10.1038/s41590-023-01627-6>
- [19] Calabresi, P., Mechelli, A., Natale, G., Volpicelli-Daley, L., Di Lazzaro, G. and Ghiglieri, V. (2023) Alpha-Synuclein in Parkinson's Disease and Other Synucleinopathies: From Overt Neurodegeneration Back to Early Synaptic Dysfunction. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 176. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05672-9>
- [20] Ihse, E., Yamakado, H., van Wijk, X.M., Lawrence, R., Esko, J.D. and Masliah, E. (2017) Cellular Internalization of Alpha-Synuclein Aggregates by Cell Surface Heparan Sulfate Depends on Aggregate Conformation and Cell Type. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 9008. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08720-5>
- [21] Zhao, N., Attrebi, O.N., Ren, Y., Qiao, W., Sonustun, B., Martens, Y.A., *et al.* (2020) ApoE4 Exacerbates  $\alpha$ -Synuclein Pathology and Related Toxicity Independent of Amyloid. *Science Translational Medicine*, **12**, eaay1809. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aay1809>
- [22] Hauser, P.S., Narayanaswami, V. and Ryan, R.O. (2011) Apolipoprotein E: From Lipid Transport to Neurobiology. *Progress in Lipid Research*, **50**, 62-74. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2010.09.001>
- [23] Wahrle, S.E., Jiang, H., Parsadanian, M., Legleiter, J., Han, X., Fryer, J.D., *et al.* (2004) ABCA1 Is Required for Normal Central Nervous System ApoE Levels and for Lipidation of Astrocyte-Secreted ApoE. *Journal of Biological Chemistry*, **279**, 40987-40993. <https://doi.org/10.1074/jbc.m407963200>
- [24] Nguyen, D., Dhanasekaran, P., Nickel, M., Nakatani, R., Saito, H., Phillips, M.C., *et al.* (2010) Molecular Basis for the Differences in Lipid and Lipoprotein Binding Properties of Human Apolipoproteins E3 and E4. *Biochemistry*, **49**, 10881-10889. <https://doi.org/10.1021/bi1017655>
- [25] Lee, H., Cho, S., Kim, M., Park, Y.J., Cho, E., Jo, Y.S., *et al.* (2023) ApoE4-Dependent Lysosomal Cholesterol Accumulation Impairs Mitochondrial Homeostasis and Oxidative Phosphorylation in Human Astrocytes. *Cell Reports*, **42**, Article 113183. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.113183>
- [26] Haney, M.S., Pálovics, R., Munson, C.N., Long, C., Johansson, P.K., Yip, O., *et al.* (2024) APOE4/4 Is Linked to Damaging Lipid Droplets in Alzheimer's Disease Microglia. *Nature*, **628**, 154-161. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07185-7>
- [27] Yang, L.G., March, Z.M., Stephenson, R.A. and Narayan, P.S. (2023) Apolipoprotein E in Lipid Metabolism and Neurodegenerative Disease. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, **34**, 430-445. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.05.002>
- [28] Dias, D., Portugal, C.C., Relvas, J. and Socodato, R. (2025) From Genetics to Neuroinflammation: The Impact of ApoE4 on Microglial Function in Alzheimer's Disease. *Cells*, **14**, Article 243. <https://doi.org/10.3390/cells14040243>
- [29] Jeong, W., Lee, H., Cho, S., *et al.* (2019) ApoE4-Induced Cholesterol Dysregulation and Its Brain Cell Type-Specific Implications in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Molecular Cells*, **42**, 739-746.
- [30] Lee, S., Devanney, N.A., Golden, L.R., Smith, C.T., Schwartz, J.L., Walsh, A.E., *et al.* (2023) APOE Modulates Microglial Immunometabolism in Response to Age, Amyloid Pathology, and Inflammatory Challenge. *Cell Reports*, **42**, Article 112196. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2023.112196>
- [31] Szeto, J.Y.Y., Walton, C.C., Rizos, A., Martinez-Martin, P., Halliday, G.M., Naismith, S.L., *et al.* (2020) Dementia in Long-Term Parkinson's Disease Patients: A Multicentre Retrospective Study. *npj Parkinson's Disease*, **6**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1038/s41531-019-0106-4>

- [32] Huang, M., Wang, Y., Wang, L., Chen, B., Wang, X. and Hu, Y. (2020) APOE Rs405509 Polymorphism and Parkinson's Disease Risk in the Chinese Population. *Neuroscience Letters*, **736**, Article 135256. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135256>
- [33] Real, R., Martinez-Carrasco, A., Reynolds, R.H., Lawton, M.A., Tan, M.M.X., Shoai, M., *et al.* (2023) Association between the *LRP1B* and *APOE* Loci and the Development of Parkinson's Disease Dementia. *Brain*, **146**, 1873-1887. <https://doi.org/10.1093/brain/awac414>
- [34] Fu, Y., Zhao, J., Atagi, Y., Nielsen, H.M., Liu, C., Zheng, H., *et al.* (2016) Apolipoprotein E Lipoprotein Particles Inhibit Amyloid- $\beta$  Uptake through Cell Surface Heparan Sulphate Proteoglycan. *Molecular Neurodegeneration*, **11**, Article No. 37. <https://doi.org/10.1186/s13024-016-0099-y>
- [35] Huang, P., Zhang, Z., Zhang, P., Feng, J., Xie, J., Zheng, Y., *et al.* (2024) TREM2 Deficiency Aggravates NLRP3 Inflammasome Activation and Pyroptosis in MPTP-Induced Parkinson's Disease Mice and LPS-Induced BV2 Cells. *Molecular Neurobiology*, **61**, 2590-2605. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03713-0>
- [36] Krasemann, S., Madore, C., Cialic, R., Baufeld, C., Calcagno, N., El Fatimy, R., *et al.* (2017) The TREM2-APOE Pathway Drives the Transcriptional Phenotype of Dysfunctional Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Immunity*, **47**, 566-581.E9. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.008>
- [37] Parhizkar, S. and Holtzman, D.M. (2022) APOE Mediated Neuroinflammation and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Seminars in Immunology*, **59**, Article 101594. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2022.101594>
- [38] Saher, G., Quintes, S. and Nave, K. (2011) Cholesterol: A Novel Regulatory Role in Myelin Formation. *The Neuroscientist*, **17**, 79-93. <https://doi.org/10.1177/1073858410373835>
- [39] Wuerch, E.C. and Yong, V.W. (2025) Cholesterol in the CNS: Functions, Recycling and Remyelination. *Journal of Neuroinflammation*, **22**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12974-025-03490-8>
- [40] Blanchard, J.W., Akay, L.A., Davila-Velderrain, J., von Maydell, D., Mathys, H., Davidson, S.M., *et al.* (2022) APOE4 Impairs Myelination via Cholesterol Dysregulation in Oligodendrocytes. *Nature*, **611**, 769-779. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05439-w>
- [41] McConnell, H.L. and Mishra, A. (2022) Cells of the Blood-Brain Barrier: An Overview of the Neurovascular Unit in Health and Disease. In: Stone, N., Ed., *Methods in Molecular Biology*, Springer, 3-24. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2289-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-2289-6_1)
- [42] Wang, N., Yang, X., Zhao, Z., Liu, D., Wang, X., Tang, H., *et al.* (2023) Cooperation between Neurovascular Dysfunction and A $\beta$  in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **16**, Article 1227493. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1227493>
- [43] Storck, S.E., Meister, S., Nahrath, J., Meißner, J.N., Schubert, N., Di Spiezio, A., *et al.* (2016) Endothelial LRP1 Transports Amyloid- $\beta_{1-42}$  across the Blood-Brain Barrier. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 123-136. <https://doi.org/10.1172/jci81108>
- [44] Gowdy, J., Ahn, J., Miller, R.H. and Islam, Y. (2026) Neurovascular Dysfunction in the Development and Progression of Neuroinflammatory Diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **20**, Article 1741928. <https://doi.org/10.3389/fncel.2026.1741928>
- [45] Duka, T., Duka, V., Joyce, J.N. and Sidhu, A. (2009)  $\alpha$ -Synuclein Contributes to Gsk-3 $\beta$ -Catalyzed Tau Phosphorylation in Parkinson's Disease Models. *The FASEB Journal*, **23**, 2820-2830. <https://doi.org/10.1096/fj.08-120410>
- [46] Insel, P.S., Hansson, O. and Mattsson-Carlgen, N. (2021) Association between Apolipoprotein E  $\epsilon 2$  vs  $\epsilon 4$ , Age, and  $\beta$ -Amyloid in Adults without Cognitive Impairment. *JAMA Neurology*, **78**, 229-235. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.3780>
- [47] Li, Y., Xia, Y., Yin, S., Wan, F., Hu, J., Kou, L., *et al.* (2021) Targeting Microglial  $\alpha$ -Synuclein/TLRs/NF-KAPPAB/NLRP3 Inflammasome Axis in Parkinson's Disease. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 719807. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.719807>
- [48] Szidonya, L. and Nickerson, J.P. (2023) Cerebral Amyloid Angiopathy. *Radiologic Clinics of North America*, **61**, 551-562. <https://doi.org/10.1016/j.rcl.2023.01.009>
- [49] Hu, H., Wan, S., Hu, Y., Wang, Q., Li, H. and Zhang, N. (2025) Deciphering the Role of APOE in Cerebral Amyloid Angiopathy: From Genetic Insights to Therapeutic Horizons. *Annals of Medicine*, **57**, Article 2445194. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2445194>
- [50] Montagne, A., Nikolakopoulou, A.M., Huuskonen, M.T., Sagare, A.P., Lawson, E.J., Lasic, D., *et al.* (2021) *APOE4* Accelerates Advanced-Stage Vascular and Neurodegenerative Disorder in Old Alzheimer's Mice via Cyclophilin A Independently of Amyloid- $\beta$ . *Nature Aging*, **1**, 506-520. <https://doi.org/10.1038/s43587-021-00073-z>
- [51] Zhang, L., He, S., Li, Z., Gan, X., Li, S., Cheng, X., *et al.* (2019) Apolipoprotein E Polymorphisms Contribute to Statin Response in Chinese ASCVD Patients with Dyslipidemia. *Lipids in Health and Disease*, **18**, Article No. 129. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1069-5>

- [52] Croy, J.E., Brandon, T. and Komives, E.A. (2004) Two Apolipoprotein E Mimetic Peptides, ApoE(130-149) and ApoE(141-155)<sup>2</sup>, Bind to LRP1. *Biochemistry*, **43**, 7328-7335. <https://doi.org/10.1021/bi036208p>
- [53] Xu, Y., Liu, H., Liu, M., *et al.* (2016) A Human Apolipoprotein E Mimetic Peptide Reduces Atherosclerosis in Aged Apolipoprotein E Null Mice. *American Journal of Translational Research*, **8**, 3482-3492.
- [54] Lanfranco, M.F., Ng, C.A. and Rebeck, G.W. (2020) APOE Lipidation as a Therapeutic Target in Alzheimer's Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article 6336. <https://doi.org/10.3390/ijms21176336>
- [55] Mahley, R.W. and Huang, Y. (2012) Small-Molecule Structure Correctors Target Abnormal Protein Structure and Function: Structure Corrector Rescue of Apolipoprotein E4-Associated Neuropathology. *Journal of Medicinal Chemistry*, **55**, 8997-9008. <https://doi.org/10.1021/jm3008618>
- [56] Li, A., Cartwright, S., Yu, A., Ho, S., Schrode, N., Deans, P.J.M., *et al.* (2021) Using the dCas9-KRAB System to Repress Gene Expression in hiPSC-Derived NGN2 Neurons. *STAR Protocols*, **2**, Article 100580. <https://doi.org/10.1016/j.xpro.2021.100580>
- [57] Johnson, K.G., Kaplitt, M., Kaminsky, S., Sondhi, D., Amato, G., Selvan, N., *et al.* (2025) Topline Results from Phase 1/2 AAV Gene Therapy (LX1001) in APOE4/4 Homozygotes with Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **21**, e101538. [https://doi.org/10.1002/alz70859\\_101538](https://doi.org/10.1002/alz70859_101538)
- [58] Wang, J., Gessler, D.J., Zhan, W., Gallagher, T.L. and Gao, G. (2024) Adeno-Associated Virus as a Delivery Vector for Gene Therapy of Human Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01780-w>
- [59] Liao, F., Li, A., Xiong, M., Bien-Ly, N., Jiang, H., Zhang, Y., *et al.* (2018) Targeting of Nonlipidated, Aggregated ApoE with Antibodies Inhibits Amyloid Accumulation. *Journal of Clinical Investigation*, **128**, 2144-2155. <https://doi.org/10.1172/jci96429>
- [60] Litvinchuk, A., Huynh, T.V., Shi, Y., Jackson, R.J., Finn, M.B., Manis, M., *et al.* (2021) Apolipoprotein E4 Reduction with Antisense Oligonucleotides Decreases Neurodegeneration in a Tauopathy Model. *Annals of Neurology*, **89**, 952-966. <https://doi.org/10.1002/ana.26043>
- [61] Wahrle, S.E., Jiang, H., Parsadanian, M., Kim, J., Li, A., Knoten, A., *et al.* (2008) Overexpression of ABCA1 Reduces Amyloid Deposition in the PDAPP Mouse Model of Alzheimer Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **118**, 671-682. <https://doi.org/10.1172/jci33622>
- [62] Boehm-Cagan, A. and Michaelson, D.M. (2014) Reversal of ApoE4-Driven Brain Pathology and Behavioral Deficits by Bexarotene. *The Journal of Neuroscience*, **34**, 7293-7301. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.5198-13.2014>