

ApoE4对阿尔茨海默病作用的研究进展

费章城 陈钟声 杜晞 曹海军 李长清

610052 成都, 中国医学科学院北京协和医学院输血研究所

通信作者: 曹海军, Email: chjr007@163.com; 李长清, Email: lichangqing268@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.05.011

【摘要】 阿尔茨海默病(AD)是老年痴呆最常见的原因,其发病机制复杂,目前无法治愈。载脂蛋白E(ApoE)是体内一种脂质转运蛋白,其亚型载脂蛋白E4(ApoE4)被认为是AD最强的风险因子。近年对ApoE4的研究不断深入,发现了ApoE4在AD发生、发展过程中新的重要作用,如免疫反应的介导、血脑屏障的破坏及线粒体受损等。现就ApoE4对AD作用的研究新进展进行综述,旨在为AD的防治提供一些思路 and 参考。

【关键词】 阿尔茨海默病; 载脂蛋白E4; 作用; 综述

基金项目: 四川省科技计划项目(2019YFS0105, 2019YFH0018); 中央高校基本业务费项目(3332018126)

Progress on the effect of ApoE4 in Alzheimer disease Fei Zhangcheng, Chen Zhongsheng, Du Xi, Cao Haijun, Li Changqing

Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Chengdu 610052, China

Corresponding authors: Cao Haijun, Email: chjr007@163.com; Li Changqing, Email: lichangqing268@163.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is the most common cause of dementia. The pathogenesis of AD is complex and can't be cured at present. Apolipoprotein E (ApoE) is a kind of lipid transporter in vivo, and its subtype apolipoprotein E4 (ApoE4) is considered to be the strongest risk factor for AD. In recent years, with the in-depth study of ApoE4, it has been found that ApoE4 plays new important roles in the occurrence and development of AD, such as the mediation of immune response, the destruction of blood-brain barrier, the damage of mitochondria and so on. This paper summarizes the latest research progress on the effect of ApoE4 in AD, and provides some new ideas and references for the prevention and treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Apolipoprotein E4; Effect; Review

Fund programs: Science and Technology Project of Sichuan (2019YFS0105, 2019YFH0018); Fundamental Research Funds for the Central Universities (3332018126)

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种起病隐匿的神经退行性疾病,也是导致老年痴呆最常见的原因^[1]。大多数AD患者在65岁以后发病,并且其发病率及病情程度与患者的年龄呈正相关^[2]。AD以学习和记忆障碍、认知受损以及人格改变等为典型临床症状^[3],目前罕有药物可减缓其病程的发展。随着全球人口老龄化的加剧,AD患病率逐年增加,预计2050年患者人数将超过1.52亿,由此也将产生巨大的社会公共支出^[4]。我国已是世界上老龄人口较多的国家^[5],随着未来几十年老龄化程度的不断加剧,AD患者将不断增加。

目前AD发病机制尚未完全明确,其假说及相关致病因素有30余种^[6]。AD最重要的病理生理

特征是细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)沉积形成神经性斑块以及细胞内过度磷酸化的Tau蛋白神经纤维缠结^[7],但至今基于A β 的疗法在改善AD的病程方面大多效果不佳。AD发病机制复杂,诸多假说及相关因素互相交织,为AD防治药物及技术的研发带来了巨大困难。近年,在阐明AD发病机制方面,发现了一些蛋白及关键分子的重要作用,为较全面地理解AD的发病机制提供了有益的补充。现就载脂蛋白E4(apolipoprotein E4, ApoE4)对AD作用的最新研究作一综述,为AD的防治提供一些参考。

一、ApoE4概述

ApoE4是ApoE的一种异构体。ApoE具有基因

多态性,由3个等位基因控制,编码ApoE2、ApoE3和ApoE4三种蛋白。ApoE4及其异构体均是由299个氨基酸残基组成的糖蛋白,在多种细胞中都有表达,其中以肝脏和大脑的表达水平最高。在大脑中,ApoE主要是在星形胶质细胞中产生,并通过其受体向神经元转运胆固醇。ApoE4与ApoE2、ApoE3相比,仅有1个氨基酸的差异,见图1。多年前,人们就发现ApoE4与AD的发生发展具有一定关联。如与ApoE ϵ 3的纯合子基因型人群相比,含1个ApoE ϵ 4等位基因的人群患AD的风险会增加3~4倍,而含有2个ApoE ϵ 4等位基因人群AD发病风险会增加12倍^[8]。随着研究的不断深入,现对AD的作用机制又有了新的认识。

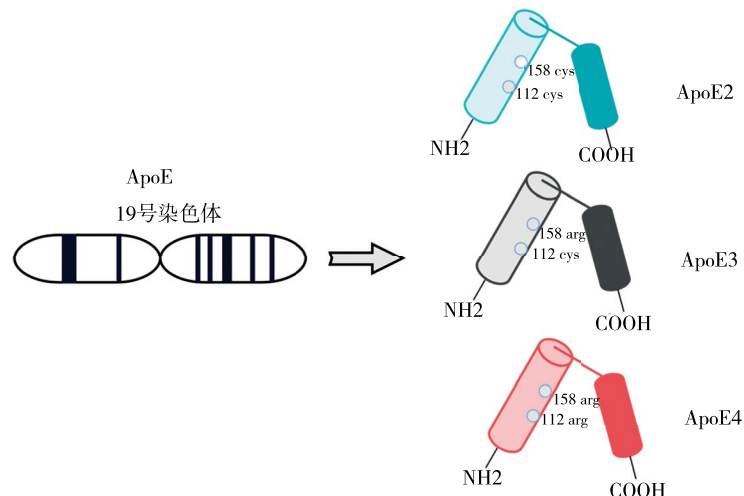
二、ApoE4对AD的作用

1. ApoE4对A β 的作用:A β 是脑膜血管淀粉样蛋白和淀粉样蛋白神经炎斑块的主要成分。它是由 β 分泌酶和 γ 分泌酶顺序切割前体蛋白(β -amyloid precursor protein, APP)产生^[9];由于 γ 分泌酶切割位点不同,得到的A β 的氨基酸数目也不同(A β_{38} 、A β_{40} 、A β_{42})。ApoE4可通过影响A β 的代谢而影响AD的发生。在实验中特异性降低转基因小鼠大脑中ApoE家族的表达,会减少A β 斑块以及斑块相关性神经性营养不良的发生^[10]。进一步研究证实ApoE4是促进淀粉样变性的关键因子,它可使神经细胞更早的形成A β 斑块。ApoE在细胞内可介导丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的三级磷酸化反应,从而增强APP转录,增加A β 的产量,其中ApoE4增加A β 产量的能力最强^[11](图2)。此外,ApoE4可促进A β

形成寡聚体并增加其神经毒性^[12]。如在转入人ApoE基因的小鼠中发现,ApoE4较其他异构体更能促进脑内A β 聚集^[13]。利用等离子体共振和硫代黄素-T分析技术证实,与其他异构体相比,ApoE4可更有效地促进A β 单体聚合为A β 纤维^[14]。另外,多项对AD患者临床检查研究表明,ApoE4等位基因携带者随着年龄的增长,大脑淀粉样蛋白沉积会增强,积累速度也比非携带者更快^[15]。除了能促进A β 的沉积,ApoE4也具有抑制A β 清除的能力^[16]。最初认为ApoE4是通过与A β 的直接相互作用调节清除,但研究结果证实,脑脊液中大多数ApoE4与A β 关系不大,ApoE4是通过竞争性结合A β 的受体,如星形胶质细胞表面的低密度脂蛋白受体相关蛋白1等来抑制A β 的清除^[17]。当ApoE4缺失时,小鼠脑内A β 斑块常表现出很高的清除率。

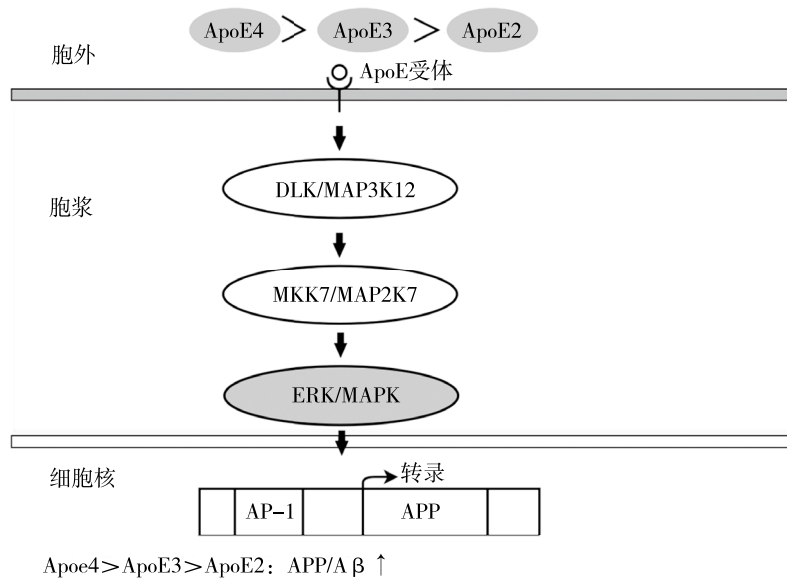
由此可见,ApoE4几乎参与并影响了A β 生成、变性、聚合、沉积及清除的全过程。虽然深入的机制仍然不清楚,但这些研究为针对ApoE4及A β 而设计的干预AD的靶向疗法提供了理论基础。

2. ApoE4对Tau蛋白的作用:Tau蛋白由17号染色体上微管相关蛋白Tau基因(microtubule-associated protein tau gene, MAPT)编码,主要在大脑中的神经元表达,Tau蛋白的病理分期与AD患者认知障碍的进展密切相关^[18]。研究发现,脑脊液中ApoE4水平与脑脊液中总Tau蛋白和磷酸化的Tau蛋白水平呈正相关^[19]。将携带ApoE ϵ 4等位基因的多能干细胞校正为ApoE ϵ 3纯合子基因型^[20],发现纠正后的干细胞不易发生钙调节失调,细胞死亡率也更低。这种变化与细胞内Tau磷酸化降低有关。在动物实



注: ApoE 载脂蛋白E; arg 精氨酸; cys 半胱氨酸

图1 ApoE三种异构体氨基酸序列的差异



注:DLK 双亮氨酸拉链激酶; MAP3K12 丝裂原活化蛋白激酶12; MKK7 丝裂原活化蛋白激酶7; MAP2K7 丝裂原活化蛋白激酶7; MAPK 丝裂原活化蛋白激酶; ERK 细胞外调节蛋白激酶; APP Aβ 前体蛋白

图2 ApoE通过介导MAPK途径增加Aβ 的产量^[11]

验中, ApoE ε 4敲入的转基因小鼠脑内的Tau水平显著增高, 其脑萎缩和神经炎症较其他基因型小鼠更严重^[21]。临床研究中也发现ApoE ε 4纯合子基因型AD患者Tau蛋白的磷酸化和病理性缠结明显多于其他型患者^[22]。

ApoE4致Tau介导的神经变性加重的原因可能是因为它引起了小胶质细胞增生和神经炎症细胞因子释放增加^[23]。此外, 在探究MAPT基因rs242557位点变异与Tau病理的关系中发现, ApoE4与MAPT rs242557变异产生的Tau磷酸化有一定相关性^[24], 可以推测ApoE4还可以通过影响MAPT来影响Tau病理。目前研究虽发现ApoE4可显著加重Tau介导的神经退行性病变, 但并未确定ApoE4是否能独立影响Tau病理, 其中是否涉及多种机制共同参与还需进一步阐明。

3. ApoE4对神经元和突触的作用: ApoE4可直接对神经元和神经网络产生毒性, 进而导致神经功能障碍^[25]。γ-氨基丁酸(γ-aminobutyric acid, GABA)能抑制性中间神经元是一类以GABA为神经递质的神经元, 其在协调活动^[26]、学习和记忆等方面有非常重要的作用^[27]。实验中降低海马GABA水平时会显著损害以上功能^[28], 导致认知障碍。在不同ApoE基因型的神经元培养中, ApoE ε 4纯合子神经元中的GABA能抑制性中间神经元更容易受到损伤^[29]。表达人ApoE4的小鼠模型海马结构的大脑代谢和活动增加, 分析表明, 模型小鼠神经元的过度活跃是由于GABA能神经元抑制兴奋功能

降低所致^[30]。可见, GABA能抑制性中间神经元对ApoE4具有易感性, ApoE4会损伤GABA能抑制性中间神经元, 导致其功能障碍, 之后进一步致使海马和皮层中神经网络的过度兴奋和失调, 最终发生学习、记忆和其他认知缺陷。

神经突触的减少和不完整性会导致认知障碍^[31], AD早期病理即发现了大脑中突触的减少^[32]。使用神经成像和电生理方法对小鼠海马突触的形态和功能进行观察, 发现ApoE4转基因小鼠与其他型小鼠相比, 其海马的神经元细胞突触缩短, 密度降低, 功能也受到了明显的损伤^[33]。研究证实, ApoE2通过介导reelin神经信号通路促进突触的发育、信号传导和更新^[34], 而ApoE4会促进细胞摄取ApoE2受体^[35], 从而减少ApoE2在神经元的表达, 进而减少ApoE2对衰老突触的吞噬功能。可以看出, ApoE4可直接或间接地损伤神经突触的功能, 由于突触丢失与AD认知功能下降密切相关, ApoE4对突触功能和神经网络的负性作用可能与ApoE4介导的其他途径相结合, 从而导致AD早期症状的出现。

4. ApoE4对线粒体的作用: 线粒体蛋白去乙酰化酶(sirtuin3, SIRT3)被认为是影响线粒体代谢的重要蛋白质, 与非痴呆者相比, 该蛋白在AD患者大脑中下调^[36]。增加SIRT3的表达可使ApoE ε 4转基因小鼠能量产生增加并且保护其神经功能^[37], 由此可见, 线粒体相关蛋白与认知能力密切相关。通过ApoE ε 4携带者和非携带者线粒体生物发生、动态、氧化应激等相关蛋白质水平的比较分析, 发现

ApoE4可以下调线粒体蛋白质的表达,进而损伤线粒体功能^[38]。对人ApoE ε 4转基因小鼠线粒体蛋白、认知表现和ATP产生水平进行测定和比较,发现ApoE4是通过过氧化物酶体增殖物激活受体-γ共激活因子-1α-去乙酰化酶(PGC-1α-SIRT3)途径抑制线粒体功能,导致氧化应激和突触损伤,进而导致认知功能障碍^[39]。

5. ApoE4对血脑屏障的作用:脑血管受损会导致人类认知功能障碍^[40]。对不同ApoE基因携带者血脑屏障通透性分析,发现与认知正常的ApoE ε 3纯合子携带者相比,认知正常的ApoE ε 4携带者的血脑屏障破坏增加,而且在认知障碍的ApoE ε 4携带者中血脑屏障破坏得更为严重^[41]。

ApoE4通过多种途径破坏血脑屏障。ApoE ε 4携带者脑脊液中促炎性亲环蛋白A(cyclophilinA, CypA)和基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平均升高^[41]。ApoE4一方面激活了CypA-MMP-9促炎性途径,该途径被证实可破坏并分解血脑屏障,最终导致认知功能障碍^[41](图3);另一方面也增加了血脑屏障对损伤的易感性。此外,ApoE4可通过激活脑内毛细血管周细胞核因子κB(NF-κB)-MMP-9通路破坏血脑屏障继而导致认知功能的障碍^[42]。

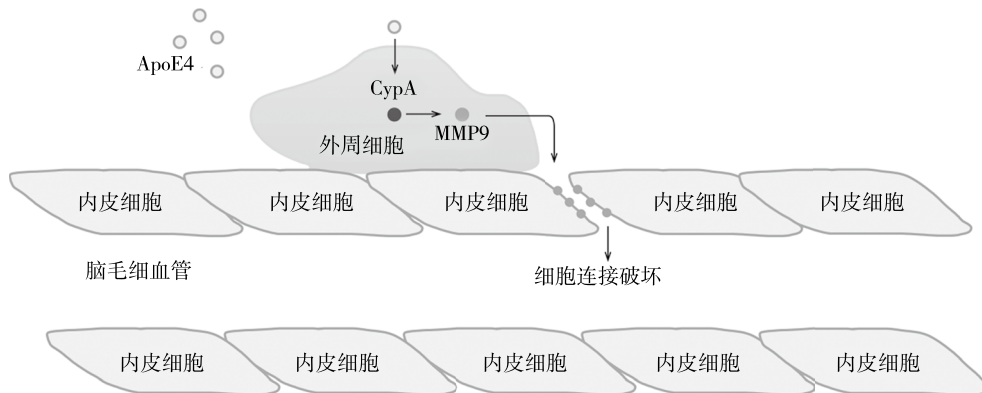
除上述途径外,ApoE4还可通过诱导Aβ在脑血管沉积而损伤血脑屏障^[43]。在可以重现人血脑屏障解剖和生理特性的三维模型中发现,ApoE4可以促进脑血管中沉积更多的Aβ,当抑制钙调神经磷酸酶活性时可减少ApoE4的表达和血管淀粉样蛋白的积聚^[44]。在ApoE4携带者的海马中,ApoE4和活化T细胞核因子(nuclear factor of activated T cells, NFAT)在血脑屏障周细胞中失调,这种失调可能诱导了Aβ的积聚。当体内给予钙调神经磷酸

酶-NFAT抑制剂时,ApoE4的表达和血管淀粉样蛋白的积聚被显著降低。这说明ApoE4可以通过钙调神经磷酸酶-NFAT信号来增加Aβ的积聚,最终破坏血脑屏障。血脑屏障的损坏是AD发生的早期事件,其导致相关的认知能力下降,而不依赖于Aβ和Tau病变。因此,对血脑屏障损伤的修复可能会成为阻止ApoE4携带者发展为AD的一种干预手段。

6. ApoE4对神经炎症的作用:免疫系统在AD病理生理学中的作用是近年来研究的热点,多种证据表明免疫介质的激活是AD病理的关键调节因素^[45-46]。

对多名志愿者静脉注射脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)^[47],发现ApoE ε 4携带者与其他基因型携带者相比出现了更强烈的全身炎症反应,这表明ApoE4可能有促进细胞炎性因子表达的功能。已知小胶质细胞在脑内的免疫反应中起着十分重要的作用^[48],ApoE4可以促进小胶质细胞的聚集和损伤,并提高小胶质细胞的促炎作用^[49]。通过数百名AD患者和健康人的脑脊液分析发现,炎症和ApoE4之间的协同关系会加剧AD神经退行性病变^[50]。有观点认为,ApoE4脂蛋白的特殊脂质成分会影响小胶质细胞膜上的脂筏结构,从而诱导大量反应性小胶质细胞活化增生,不仅加剧了Aβ或Tau的病理,也直接导致了神经退行性病变^[23]。

7. ApoE4通过其他途径作用影响AD:ApoE4可破坏脑磷脂稳态,其会加剧磷脂酰肌醇二磷酸的降解进而加重AD的病理^[51]。葡萄糖代谢异常已被证明与AD病理相关^[52],而ApoE4可减少胰岛素降解酶的生成,损伤胰岛素信号传导,最终破坏脑内葡萄糖代谢^[53]。ApoE4能使人海马体积萎缩,从而直接导致认知功能受损;同时,海马体积的缩小也会损伤突触和神经网络的功能,进而影响AD的进展^[54]。此外,最新研究表明ApoE家族通过重新编程神经



注: ApoE4 载脂蛋白 E4; CypA 促炎性亲环蛋白 A; MMP9 基质金属蛋白酶9

图3 ApoE4导致血脑屏障受损的CypA-MMP-9促炎性途径^[41]

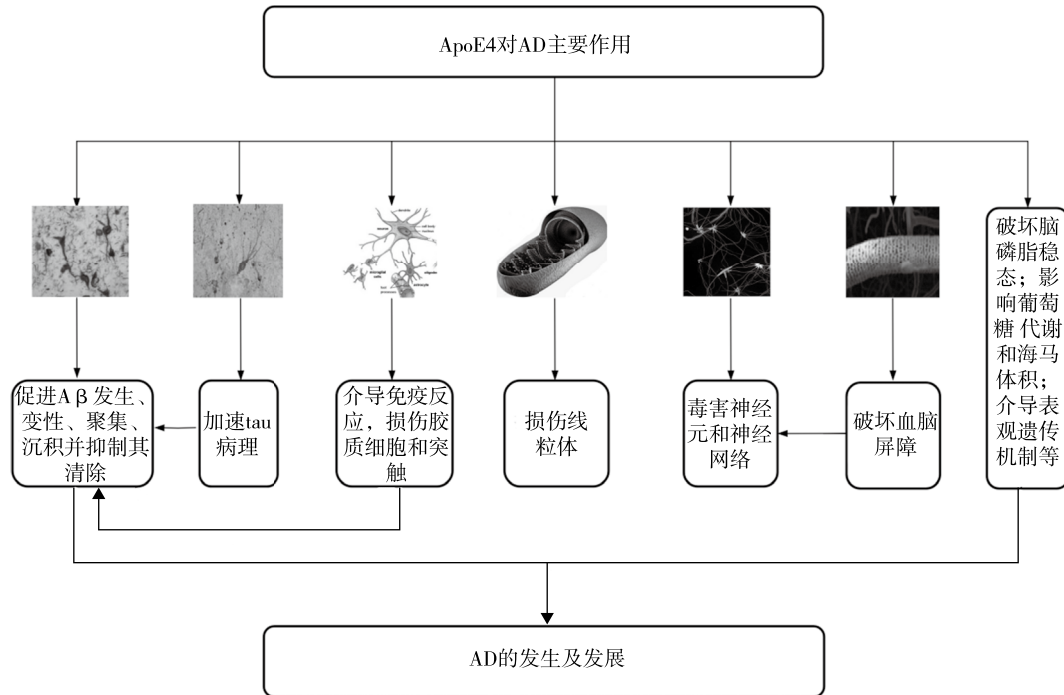


图4 载脂蛋白E4(ApoE4)致阿尔茨海默病(AD)发生发展的主要作用

元脂质代谢过程介导的表观遗传机制能巩固大脑记忆功能,而与其他异构体相比, ApoE4脂质代谢和调控表观遗传的能力最弱,其携带者大脑记忆功能更易受损^[55],这可能也促进了AD的发生发展。

综上,近年 ApoE4对AD的主要作用研究如图4所示。这些不同作用看似无明显关联,但深入研究发现其存在紧密的内在联系。Wang等^[29]提出了一种新的病理假说解释 ApoE4与AD的关系:除了星形胶质细胞可以表达 ApoE,在应激情况下,神经元也会激活 ApoE表达,来促进神经元的修复。与其他异构体相比, ApoE4更不稳定,易被水解成具有神经毒性的蛋白碎片。这些有毒片段进入胞质,引起 Tau蛋白磷酸化和线粒体受损,线粒体受损又会致氧化应激反应和突触的破坏,进一步导致神经元变性。同时,由于海马中的 GABA神经元对 ApoE4具有易感性,也会受到毒性片段的影响而损伤。这个假说将 ApoE4对AD的多种作用联系在了一起。

三、总结与展望

ApoE4是AD最强风险因子,通过对近年的研究可以明显看出, ApoE4可以从不同途径影响AD的发生及发展。目前临床上尝试多种措施通过干预 ApoE4进而干预AD。比如国内有实验室利用 Aβ₂₀₋₂₉短肽来阻断 ApoE4与 Aβ结合,进而达到抑制 Aβ聚集的作用^[56]。国外对小鼠使用维甲酸X受体激动剂贝沙罗汀(bexarotene)靶向调节 ApoE4的量,结果

不仅清除了 Aβ斑块,还减少了突触的丢失^[57],但是该实验结果目前并不能得到其他研究团队的验证。Wang等^[29]使用基因编辑技术,将 ApoE4神经元修复为 ApoE3后,该神经元的很多AD病理得到改善,包括 GABA能神经元数量回升, Aβ蛋白和 tau蛋白分泌下降等,该矫正剂目前在进一步优化以进入临床试验。静注人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)防治AD的Ⅲ期临床试验表明,尽管试验组与对照组认知改善结果没有明显差异,但 IVIg对 ApoEε4携带者这一群体的认识能力有改善作用^[58]。IVIg中是否存在某种成分通过作用于 ApoE4进而又干预了AD的病程,还需深入探究。

无论对AD防治目前采用何种措施,未来的试验和临床研究将AD的防治重点放在早期防控上已成为共识。因此,进一步加强对AD发病机制研究的同时,也要根据不同人群及发病的不同阶段进行针对性的干预。如在临床上要加强对 ApoEε4携带者AD早期事件的监测及干预,以减少此类人群发展成AD的概率。目前以 ApoE4为靶点干预AD的药物和技术均未问世,加强此方面的研究很有必要,其能充分发挥精准医学在AD防治上的作用和优势。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文章设计、文献调研与整理、论文撰写、论文修订为费章城、曹海军,文章构思为费章城、陈钟声、杜晞,文章修改、质量控制及审校为曹海军、李长清

参 考 文 献

- [1] 2020 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(3): 391-460. DOI: 10.1002/alz.12068.
- [2] Wegmann S, Bennett RE, Delorme L, et al. Experimental evidence for the age dependence of tau protein spread in the brain[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(6): eaaw6404. DOI: 10.1126/sciadv.aaw6404.
- [3] Ossenkopp R, Pijnenburg YA, Perry DC, et al. The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features[J]. *Brain*, 2015, 138(9): 2732-2749. DOI: 10.1093/brain/awv191.
- [4] Long JM, Holtzman DM. Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies[J]. *Cell*, 2019, 179(2): 312-339. DOI: 10.1016/j.cell.2019.09.001.
- [5] 陈艳玫, 刘子锋, 李贤德, 等. 2015—2050年中国人口老龄化趋势与老年人口预测[J]. *中国社会医学杂志*, 2018, 35(5): 480-483. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5625.2018.05.013.
Chen YM, Liu ZF, Li XD, et al. The Aging Trend of Chinese Population and the Prediction of Aging Population in 2015-2050[J]. *Chinese Journal of Social Medicine*, 2018, 35(5): 480-483.
- [6] 田杰, 孙荣欣, 王萍, 等. 阿尔茨海默病的发病机制研究进展[J]. *山东医药*, 2018, 58(27): 97-100. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2018.27.027.
- [7] Kang SS, Ebbert MT, Baker KE, et al. Microglial translational profiling reveals a convergent APOE pathway from aging, amyloid, and tau[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(9): 2235-2245. DOI: 10.1084/jem.20180653.
- [8] Wang C, Holtzman DM. Bidirectional relationship between sleep and Alzheimer's disease: Role of amyloid, tau, and other factors[J]. *Neuropsychopharmacol*, 2020, 45(1): 104-120. DOI: 10.1038/s41386-019-0478-5.
- [9] Haass C, Kaether C, Thinakaran G, et al. Trafficking and proteolytic processing of APP[J]. *Csh Perspect Med*, 2012, 2(5): a006270. DOI: 10.1101/cshperspect.a006270.
- [10] Huynh PV, Liao F, Francis CM, et al. Age-dependent effects of apoE reduction using antisense oligonucleotides in a model of β -amyloidosis[J]. *Neuron*, 2017, 96(5): 1013-1023. e4. DOI: 10.1016/j.neuron.2017.11.014.
- [11] Huang WA, Zhou B, Wernig M, et al. ApoE2, ApoE3, and ApoE4 differentially stimulate APP transcription and A β secretion[J]. *Cell*, 2017, 168(3): 427-441.e21. DOI: 10.1016/j.cell.2016.12.044.
- [12] Dafnis I, Argyri L, Chroni A. Amyloid-peptide β 42 enhances the oligomerization and neurotoxicity of apoE4: the C-terminal residues Leu279, Lys282 and Gln284 modulate the structural and functional properties of apoE4 [J]. *Neuroscience*, 2018, 394: 144-155. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.10.026.
- [13] Huynh PV, Davis AA, Ulrich JD, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer's disease: the influence of apolipoprotein E on amyloid- β and other amyloidogenic proteins[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(5): 824-836. DOI: 10.1194/jlr.R075481.
- [14] Islam T, Gharibyan AL, Golchin SA, et al. Apolipoprotein E impairs amyloid- β fibril elongation and maturation[J]. *FEBS J*, 2020, 287(6): 1208-1219. DOI: 10.1111/febs.15075.
- [15] Bussy A, Snider BJ, Coble D, et al. Effect of apolipoprotein E4 on clinical, neuroimaging, and biomarker measures in noncarrier participants in the Dominantly Inherited Alzheimer Network[J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 75: 42-50. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.10.011.
- [16] Ulrich JD, Ulland TK, Mahan TE, et al. ApoE facilitates the microglial response to amyloid plaque pathology[J]. *J Exp Med*, 2018, 215(4): 1047-1058. DOI: 10.1084/jem.20171265.
- [17] Ma Q, Zhao Z, Sagare AP, et al. Blood-brain barrier-associated pericytes internalize and clear aggregated amyloid- β 42 by LRP1-dependent apolipoprotein E isoform-specific mechanism [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 57. DOI: 10.1186/s13024-018-0286-0.
- [18] Hanseeuw BJ, Betensky RA, Jacobs HI, et al. Association of amyloid and tau with cognition in preclinical Alzheimer disease: a longitudinal study[J]. *Jama Neurol*, 2019, 76(8): 915-924. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1424.
- [19] Toledo JB, Da X, Weiner MW, et al. CSF Apo-E levels associate with cognitive decline and MRI changes[J]. *Acta Neuropathol*, 2014, 127(5): 621-632. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1424.
- [20] Wadhvani AR, Affaneh A, Van Gulden S, et al. Neuronal apolipoprotein E4 increases cell death and phosphorylated tau release in Alzheimer disease[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(5): 726-739. DOI: 10.1002/ana.25455.
- [21] Shi Y, Yamada K, Liddel SA, et al. ApoE4 markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Nature*, 2017, 549(7673): 523-527. DOI: 10.1038/nature24016.
- [22] Farfel JM, Yu L, De Jager PL, et al. Association of APOE with tau-tangle pathology with and without β -amyloid[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 37: 19-25. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.09.011.
- [23] Shi Y, Holtzman DM. Interplay between innate immunity and Alzheimer disease: APOE and TREM2 in the spotlight[J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(12): 759-772. DOI: 10.1038/s41577-018-0051-1.
- [24] Shen XN, Miao D, Li JQ, et al. MAPT rs242557 variant is associated with hippocampus tau uptake on 18F-AV-1451 PET in non-demented elders[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(3): 874-884. DOI: 10.18632/aging.101783.
- [25] Najm R, Jones EA, Huang Y. Apolipoprotein E4, inhibitory network dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2019, 14(1): 24. DOI: 10.1186/s13024-019-0324-6.
- [26] Li Y, Chen Z, Gao Y, et al. Synaptic adhesion molecule Pedh- γ C5 mediates synaptic dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci*, 2017, 37(38): 9259-9268. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1051-17.2017.
- [27] Mongillo G, Rumpel S, Loewenstein Y. Inhibitory connectivity defines the realm of excitatory plasticity[J]. *Nat Neurosci*, 2018, 21(10): 1463-1470. DOI: 10.1038/s41593-018-0226-x.
- [28] Prut L, Prenosil G, Willadt S, et al. A reduction in hippocampal GABAA receptor α 5 subunits disrupts the memory for location of objects in mice[J]. *Genes Brain Behav*, 2010, 9(5): 478-488. DOI: 10.1111/j.1601-183X.2010.00575.x.
- [29] Wang C, Najm R, Xu Q, et al. Gain of toxic apolipoprotein E4 effects in human iPSC-derived neurons is ameliorated by a small-molecule structure corrector[J]. *Nat Med*, 2018, 24(5): 647-657. DOI: 10.1038/s41591-018-0004-z.
- [30] Nuriel T, Angulo SL, Khan U, et al. Neuronal hyperactivity due to loss of inhibitory tone in APOE4 mice lacking Alzheimer's disease-like pathology[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 1464. DOI: 10.1038/s41467-017-01444-0.
- [31] Frere S, Slutsky I. Alzheimer's disease: from firing instability to homeostasis network collapse[J]. *Neuron*, 2018, 97(1): 32-58. DOI: 10.1038/s41467-017-01444-0.

- [32] Sweet RA, Macdonald ML, Kirkwood CM, et al. Apolipoprotein E* 4 (APOE* 4) genotype is associated with altered levels of glutamate signaling proteins and synaptic coexpression networks in the prefrontal cortex in mild to moderate Alzheimer disease[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2016, 15(7): 2252-2262. DOI: 10.1074/mcp.M115.056580.
- [33] Sun GZ, He YC, Ma XK, et al. Hippocampal synaptic and neural network deficits in young mice carrying the human APOE 4 gene[J]. *Cns Neurosci Ther*, 2017, 23(9): 748-758. DOI: 10.1111/cns.12720.
- [34] Lane-Donovan C, Herz J. The ApoE receptors Vldlr and Apoer2 in central nervous system function and disease[J]. *J Lipid Res*, 2017, 58(6): 1036-1043. DOI: 10.1194/jlr.R075507.
- [35] Chung WS, Verghese PB, Chakraborty C, et al. Novel allele-dependent role for APOE in controlling the rate of synapse pruning by astrocytes[J]. *P Natl Acad Sci Usa*, 2016, 113(36): 10186-10191. DOI: 10.1073/pnas.1609896113.
- [36] Yin J, Han P, Song M, et al. Amyloid- β increases tau by mediating sirtuin 3 in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 55(11): 8592-8601. DOI: 10.1007/s12035-018-0977-0.
- [37] Yin J, Nielsen M, Li S, et al. Ketones improves Apolipoprotein E4-related memory deficiency via sirtuin 3 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(13): 4579. DOI: 10.18632/aging.102070.
- [38] Yin J, Reiman EM, Beach TG, et al. Effect of ApoE isoforms on mitochondria in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2020, 94(23): e2404-e2411. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009582.
- [39] Yin J, Nielsen M, Carcione T, et al. Apolipoprotein E regulates mitochondrial function through the PGC-1 α -sirtuin 3 pathway[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(23): 11148. DOI: 10.18632/aging.102516.
- [40] Sweeney MD, Montagne A, Sagare AP, et al. Vascular dysfunction—The disregarded partner of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(1): 158-167. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.222.
- [41] Montagne A, Nation DA, Sagare AP, et al. APOE4 leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline[J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 71-76. DOI: 10.1038/s41586-020-2247-3.
- [42] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A[J]. *Nature*, 2012, 485(7399): 512-516. DOI: 10.1038/nature11087.
- [43] Nation DA, Sweeney MD, Montagne A, et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction[J]. *Nat Med*, 2019, 25(2): 270-276. DOI: 10.1038/s41591-018-0297-y.
- [44] Blanchard JW, Bula M, Davila-Velderrain J, et al. Reconstruction of the human blood-brain barrier in vitro reveals a pathogenic mechanism of APOE4 in pericytes[J]. *Nat Med*, 2020, 26(6): 952-963. DOI: 10.1038/s41591-020-0886-4.
- [45] Matarin M, Salih DA, Yasvoina M, et al. A genome-wide gene-expression analysis and database in transgenic mice during development of amyloid or tau pathology[J]. *Cell Rep*, 2015, 10(4): 633-644. DOI: 10.1016/j.celrep.2014.12.041.
- [46] Kunkle BW, Grenier-Boley B, Sims R, et al. Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(3): 414-430. DOI: 10.1038/s41588-019-0358-2.
- [47] Gale SC, Gao L, Mikacenic C, et al. APO ϵ 4 is associated with enhanced in vivo innate immune responses in human subjects[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2014, 134(1): 127-134. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.01.032.
- [48] Gong Z, Huang J, Xu B, et al. Urolithin A attenuates memory impairment and neuroinflammation in APP/PS1 mice[J]. *J Neuroinflamm*, 2019, 16(1): 62. DOI: 10.1186/s12974-019-1450-3.
- [49] Lin YT, Seo J, Gao F, et al. APOE4 causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types[J]. *Neuron*, 2018, 98(6): 1141-1154. e7. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.05.008.
- [50] Bonham LW, Desikan RS, Yokoyama JS. The relationship between complement factor C3, APOE ϵ 4, amyloid and tau in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol Com*, 2016, 4(1): 65. DOI: 10.1186/s40478-016-0339-y.
- [51] Zhu L, Zhong M, Elder GA, et al. Phospholipid dysregulation contributes to ApoE4-associated cognitive deficits in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *P Natl Acad Sci Usa*, 2015, 112(38): 11965-11970. DOI: 10.1073/pnas.1510011112.
- [52] Zhang Y, Huang NQ, Yan F, et al. Diabetes mellitus and Alzheimer's disease: GSK-3 β as a potential link[J]. *Behav Brain Res*, 2018, 339: 57-65. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.11.015.
- [53] Delikkaya B, Moriel N, Tong M, et al. Altered expression of insulin-degrading enzyme and regulator of calcineurin in the rat intracerebral streptozotocin model and human apolipoprotein E- ϵ 4-associated Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dementia (Amst)*, 2019, 11: 392-404. DOI: 10.1016/j.dadm.2019.03.004.
- [54] Saeed U, Mirza SS, Macintosh BJ, et al. APOE- ϵ 4 associates with hippocampal volume, learning, and memory across the spectrum of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies[J]. *Alzheimers Dement*, 2018, 14(9): 1137-1147. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.04.005.
- [55] Li X, Zhang J, Li D, et al. Astrocytic ApoE reprograms neuronal cholesterol metabolism and histone-acetylation-mediated memory[J]. *Neuron*, 2021. DOI: 10.1016/j.neuron.2021.01.005.
- [56] 张芄, 刘琳娜, 何功浩, 等. A β 20-29 短肽阻断 ApoE/A β 结合并减少 A β 1-42 纤维化及其神经毒性的效应作用[J]. *中国临床神经科学*, 2009, 17(1): 1-6. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0678.2009.01.001.
Zhang P, Liu LN, He GH, et al. Effects of A β 20-29 on Blocking the ApoE/A β Interaction and Reducing A β 1-42 Fibrillization and Neurotoxicity[J]. *Chinese Journal of Clinical Neurosciences*, 2009, 17(1): 1-6.
- [57] Tachibana M, Shinohara M, Yamazaki Y, et al. Rescuing effects of RXR agonist bexarotene on aging-related synapse loss depend on neuronal LRP1 [J]. *Exp Neurol*, 2016, 277: 1-9. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.12.003.
- [58] 辛叶, 曹海军, 李长清. 静注人免疫球蛋白在治疗阿尔茨海默病中的应用[J]. *中国生物制品学杂志*, 2014, 27(12): 1628-1632. DOI: 10.13200/j.cnki.cjb.000630.
Xin Y, Cao HJ, Li CQ. Application of intravenous immunoglobulin in treatment of Alzheimer disease[J]. *Chinese Journal of Biologicals*, 2014, 27(12): 1628-1632.

(收稿日期: 2021-01-06)

(本文编辑: 赵金鑫)