

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.21.020

载脂蛋白 E 基因多态性和早发性阿尔茨海默病关系的 Meta 分析

周杰超

广东省江门市五邑中医院检验科, 广东江门 529000

摘要:目的 综合评价载脂蛋白 E 基因(ApoE)多态性在早发性阿尔茨海默病(EOAD)中的产生的影响。方法 检索中国知网数据库、万方数据库、维普网数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane 数据库自建库起至 2022 年 11 月 16 日有关 ApoE 基因及基因多态性与阿尔茨海默病的相关文献,对文献进行汇总整理、筛选纳入和统计分析。结果 最终纳入 9 篇文献,其中 EOAD 组 948 例,对照组 1 989 例。Meta 分析结果显示,以 ApoE 基因型 E4E4 为对照,E2E2($OR=0.05,95\%CI:0.01\sim 0.22,P<0.05$)、E2E3($OR=0.04,95\%CI:0.02\sim 0.08,P<0.05$)和 E3E3($OR=0.07,95\%CI:0.04\sim 0.13,P<0.05$)为 EOAD 的保护因素;以 ApoE 等位基因 E4 为对照,E2($OR=0.20,95\%CI:0.15\sim 0.28,P<0.05$)、E3($OR=0.28,95\%CI:0.21\sim 0.37,P<0.05$)为 DOAD 的保护因素。结论 携带等位基因 E4 为 EOAD 的风险因素,其中以 E4E4 最为明显,而 ApoE 基因型 E2E2、E2E3、E3E3 为 EOAD 的保护因素,且 E2E3 的保护作用大于 E3E3。

关键词:阿尔茨海默病; 载脂蛋白 E 基因; 基因多态性; Meta 分析

中图法分类号:R749.16

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)21-3187-07

Association between apolipoprotein E gene polymorphisms and early-onset Alzheimer's disease: a Meta-analysis

ZHOU Jiechao

Department of Clinical Laboratory, Jiangmen Wuyi Hospital of TCM, Jiangmen, Guangdong 529000, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the effect of apolipoprotein E gene (ApoE) polymorphism in early-onset Alzheimer's disease (EOAD). **Methods** ApoE genes and gene polymorphisms associated with Alzheimer's disease were searched through CNKI database, Wanfang database, VIP database, China Biomedical Literature Service System, PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library literature from establishment of the database to November 16, 2022, and then the literature was summarized, screened, included and analyzed statistically. **Results** Finally, 9 articles were included, including 948 cases in the EOAD group and 1 989 cases in the control group. Meta-analysis showed that compared with ApoE genotype E4E4, E2E2 ($OR=0.05,95\%CI:0.01-0.22,P<0.05$), E2E3 ($OR=0.04,95\%CI:0.02-0.08,P<0.05$) and E3E3 ($OR=0.07,95\%CI:0.04-0.13,P<0.05$) were protective factors for EOAD. Compared with ApoE allele E4, E2 ($OR=0.20,95\%CI:0.15-0.28,P<0.05$), and E3 ($OR=0.28,95\%CI:0.21-0.37,P<0.05$) were protective factors for EOAD. **Conclusion** Allele E4 is the risk factor for EOAD, among which ApoE genotype E4E4 is the most obvious, while ApoE genotypes E2E2, E2E3, E3E3 are relatively protective factors for EOAD, and the protective significance of E2E3 is higher than E3E3.

Key words: Alzheimer's disease; apolipoprotein E gene; gene polymorphism; Meta-analysis

早发性阿尔茨海默病(EOAD)定义为发病年龄在 65 岁之前的阿尔茨海默病(AD),EOAD 患者通常呈现为疾病进展更具侵袭性和更短的相对生存时间^[1]。人类载脂蛋白 E(ApoE)是由 299 个氨基酸残基组成,可结合胆固醇和磷脂,以 3 种常见的亚型(ApoE2、ApoE3 和 ApoE4)存在,且参与大脑多种代谢调节和信号传导,故与 AD 的发生发展息息相关^[2]。ApoE 亚型影响 AD 发病中淀粉样蛋白(A β)斑

块的聚集和清除,3 种亚型影响 A β 病理性聚集能力依次为 ApoE4>ApoE3>ApoE2,与 ApoE3 纯合子相比,认知正常的 ApoE4 携带者大脑表现出更高的 A β 和 tau 水平,而 ApoE2 携带者具有较低的 A β 水平^[3-4]。鉴于公开发表的有关 ApoE 基因与 EOAD 的文献为单中心、研究病例较少、研究结果存在差异,本文对上述研究文献综合分析,以评价 ApoE 基因对 EOAD 的影响。

1 资料与方法

1.1 文献检索 以“阿尔茨海默病(Alzheimer's disease)、载脂蛋白 E(Apolipoprotein E)、基因多态性(Gene polymorphism)”等为关键词,检索方式以主题、题名或关键词“AND”“OR”组成相应高级检索信息,检索中国知网数据库、万方数据库、维普网数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Embase、Web of Science、Cochrane 数据库。检索时间为建库至 2022 年 11 月 16 日。

1.2 文献的纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 (1)AD 的诊断符合《精神疾病诊断与统计手册五版》(DSM-IV、DSM-V)及美国国立神经病及语言交流障碍及卒中研究所和阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)、美国国立老化研究所和阿尔茨海默病学会(NIA-AA)的诊断标准;(2)年龄≤65 岁的 AD 患者;(3)纳入文献符合伦理审查或有知情同意;(4)标本类型为血液。

1.2.2 排除标准:(1) Meta 分析、综述、重复发表、研究对象为动物和未具体说明的文献;(2)研究设计为非病例对照的文献;(3)比较组之间不均衡、基线不一致、难以对比的文献;(4)研究对象无健康或良性患者组、无具体年龄和性别等基本描述的文献;(5)数据不全或计算有误的文献;(6)没有伦理审批或知情同意的文献;(7)纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)评分≤5 分的文献。

1.3 纳入文献的质量评价分析、发表偏倚检测与数据提取 由 2 名独立的研究者采用 NOS 对符合纳入标准的文献从研究对象的选择、可比性和暴露 3 方面进行质量评价,总分为 10 分,评分≥5 分为高质量文献,如 2 名研究者的评价意见不一致,交由第 3 名人员进行评价,对该研究再次进行质量评价后决定是否纳入。采用 Review manager 5.3 和 STATA 15.1 进行发表偏倚分析。文献提取的数据包括第一作者、发表时间、种族、国家地区、性别、年龄、AD 诊断标准、标本检测类型和

方法及样本量、ApoE 基因型和基因频率等。

1.4 统计学处理 采用 Review manager 5.3 和 STATA15.1 统计软件对提取数据进行 Meta 分析。采用 Mantel-Haenszel 法绘制森林图,描述优势比值比(OR)和 95%置信区间(95%CI),检验水准为 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。研究异质性以 OR 的 Cochrane Q 检验和 I^2 统计量分析, $P > 0.1$ 或 $I^2 < 50\%$ 表示异质性较小采用固定效应模型, $P \leq 0.1$ 或 $I^2 \geq 50\%$ 表示异质性较大采用随机效应模型。采用 Egger's 检验分析发表偏倚, $P < 0.05$ 说明纳入文献存在发表偏倚,也可通过漏斗图作辅助判断,漏斗图两侧不对称说明存在发表偏倚。敏感性分析采用 Review manager 5.3 对数据进行更换合并模型的方法分析,更改模型前后 OR 值和 P 值变化不大认为本研究敏感性低。

2 结果

2.1 纳入文献的基本信息和质量评分 通过检索数据库得到文献 2 457 578 篇,进一步将以上所有数据库的高级检索信息关系改为“与、AND”之后检索,将检索到的文献以文献纳入和排除标准筛选,最终纳入 9 篇中英文文献,纳入文献的 EOAD 组和对照组在病程、年龄等方面基线统一,纳入总人数为 2 937 例,其中 EOAD 组 948 例,对照组 1 989 例。NOS 评分 > 5 分,表示本次纳入文献均为高质量文献。

2.2 异质性、发表偏倚和敏感性分析 Meta 分析结果显示,E2E4 与 E3E3、E3 与 E4 相比较存在异质性,运用随机效应模型分析数据,其他对比组合异质性较小,使用固定效应模型合并结果。Egger's 检验结果显示 E3E3 与 E4E4、E3E4 与 E4E4 的比较组合存在发表偏倚, $P < 0.05$,但是其 Cochrane Q 检验和 I^2 的 $P > 0.1$ 且 $I^2 < 50\%$,这时仍然使用固定效应模型合并分析结果,分析结果需谨慎。结果显示所有相比较的组合中两种合并模型的 OR 值、P 值变化不大,故本次纳入的文献敏感性低。见表 1。

表 1 ApoE 基因分型和等位基因的异质性、发表偏倚和敏感性分析

基因分型/ 等位基因	异质性检验		Egger's 检验		固定效应模型		随机效应模型	
	P	I^2 (%)	t	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
E2E2/E2E3	0.69	0	—	—	0.54(0.12~2.46)	0.43	0.65(0.14~3.10)	0.59
E2E2/E2E4	0.87	0	—	—	0.21(0.03~1.36)	0.10	0.22(0.03~1.39)	0.11
E2E2/E3E3	0.50	0	—	—	0.51(0.14~1.92)	0.32	0.72(0.18~2.85)	0.64
E2E2/E3E4	0.66	0	—	—	0.22(0.06~0.85)	0.03	0.27(0.07~1.06)	0.06
E2E2/E4E4	0.59	0	—	—	0.05(0.01~0.22)	<0.01	0.05(0.01~0.22)	<0.01
E2E3/E2E4	0.13	42	-1.27	0.332	0.53(0.28~0.98)	0.04	0.39(0.14~1.10)	0.07
E2E3/E3E3	0.73	0	-1.59	0.172	0.62(0.44~0.87)	0.01	0.64(0.46~0.90)	0.01
E2E3/E3E4	0.39	5	-0.29	0.787	0.24(0.17~0.35)	<0.01	0.25(0.17~0.36)	<0.01
E2E3/E4E4	0.99	0	0.64	0.555	0.04(0.02~0.08)	<0.01	0.04(0.02~0.08)	<0.01
E2E4/E3E3	0.05	53	-1.53	0.265	1.32(0.78~2.25)	0.30	2.00(0.74~5.43)	0.17

续表 1 ApoE 基因分型和等位基因的异质性、发表偏倚和敏感性分析

基因分型/ 等位基因	异质性检验		Egger's 检验		固定效应模型		随机效应模型	
	P	I ² (%)	t	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
E2E4/E3E4	0.27	21	-1.99	0.185	0.60(0.35~1.04)	0.07	0.69(0.33~1.44)	0.32
E2E4/E4E4	0.54	0	-0.39	0.731	0.09(0.04~0.22)	<0.01	0.09(0.04~0.23)	<0.01
E3E3/E3E4	0.26	21	-1.71	0.131	0.38(0.31~0.46)	<0.01	0.36(0.28~0.46)	<0.01
E3E3/E4E4	0.77	0	-4.37	0.005	0.07(0.04~0.13)	<0.01	0.08(0.04~0.13)	<0.01
E3E4/E4E4	0.69	0	-2.86	0.029	0.21(0.12~0.35)	<0.01	0.23(0.13~0.39)	<0.01
E2/E3	0.33	12	-1.92	0.113	0.59(0.45~0.77)	<0.01	0.61(0.44~0.83)	<0.01
E2/E4	0.23	25	-0.75	0.490	0.20(0.15~0.28)	<0.01	0.19(0.13~0.29)	<0.01
E3/E4	0.006	63	-2.09	0.075	0.33(0.28~0.38)	<0.01	0.28(0.21~0.37)	<0.01

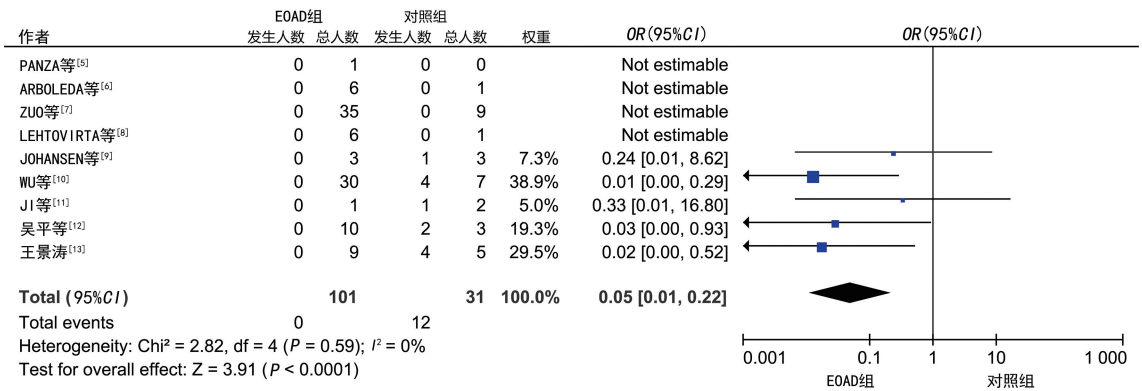
注:—表示无数据。

2.3 各效应量合并分析

2.3.1 ApoE 基因分型与 EOAD 的关系 将 ApoE 基因分型进行比较并组成 15 种组合,根据模型的 OR 值和 P 值判断 EOAD 的保护因素和风险因素,OR 值越小且 P<0.05,保护作用越大,反之风险越大。Meta 分析结果显示,E2E2 与 E3E4、E4E4 相比为 EOAD 的保护因素,同理可以推断出其他组合的保护因素。见表 1。组合中 OR 值最为显著的有:E2E2/E4E4, E2E3/E4E4, E3E3/E4E4,见图 1~3,漏斗图中只有

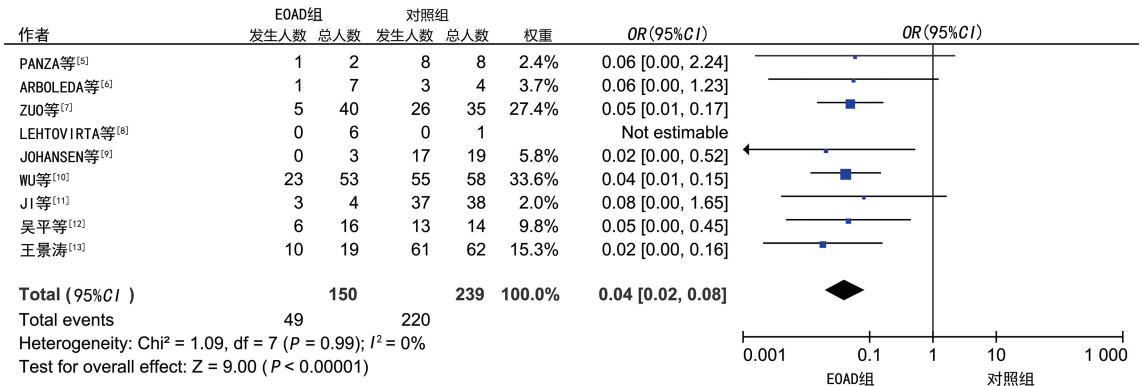
E3E3/E4E4 组合呈现不对称,但异质性小。

2.3.2 ApoE 等位基因与 EOAD 的关系 采用与基因分型同样的组合和判断方法,将 ApoE 等位基因 E2、E3、E4 相比组成 3 种组合。Meta 分析结果显示, E2 与 E3、E4 相比为 EOAD 的保护因素, E3 与 E4 相比为 EOAD 的保护因素。见表 1。组合中 OR 值较为显著的有 E2/E4, E3/E4,见图 4~5,漏斗图中只有 E3/E4 组合呈现不对称,但 Egger's 检验不存在发表偏倚。



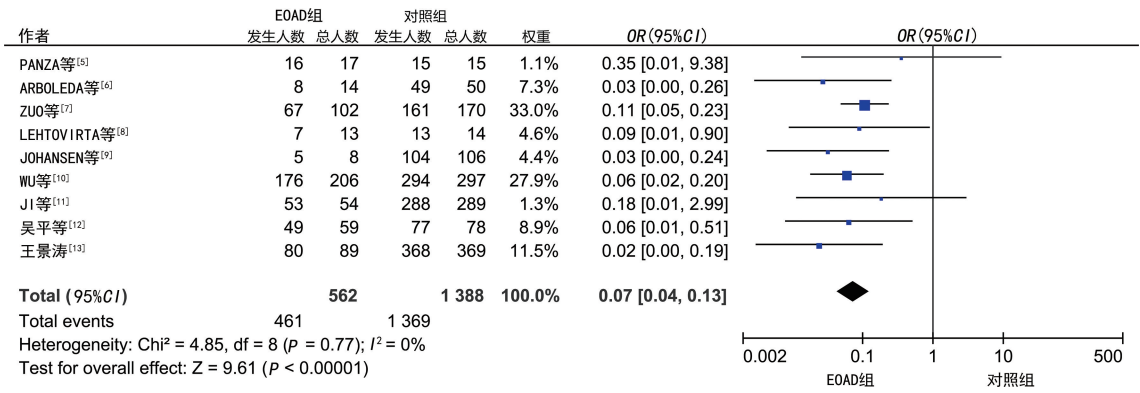
注:Heterogeneity 为异质性分析, I² 为异质性大小。

图 1 载脂蛋白 E2E2 与 E4E4 基因分型在 EOAD 中影响因素的森林图



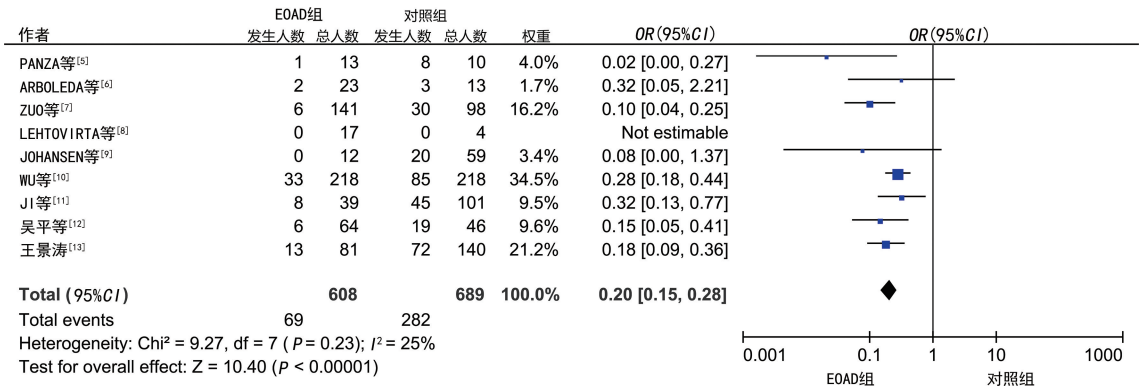
注:Heterogeneity 为异质性分析, I² 为异质性大小。

图 2 载脂蛋白 E2E3 与 E4E4 基因分型在 EOAD 中影响因素的森林图



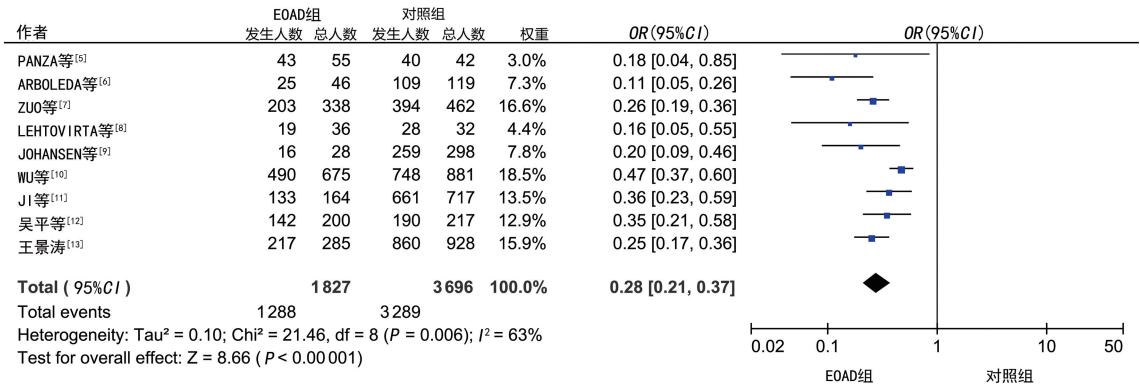
注: Heterogeneity 为异质性分析, I² 为异质性大小。

图 3 载脂蛋白 E3E3 与 E4E4 基因分型在 EOAD 中影响因素的森林图



注: Heterogeneity 为异质性分析, I² 为异质性大小。

图 4 载脂蛋白 E2 与 E4 等位基因在 EOAD 中影响因素的森林图



注: Heterogeneity 为异质性分析, I² 为异质性大小。

图 5 载脂蛋白 E3 与 E4 等位基因在 EOAD 中影响因素的森林图

3 讨论

EOAD 的首发症状在 30~65 岁, 大多数被诊断为 EOAD 的患者年龄在 45~60 岁, 除了记忆障碍的典型临床表现外, 还报道了视觉、语言、行为、运动功能和执行障碍等非典型临床表现。EOAD 的患病率相对较低, 早老素 1(PSEN1)、早老素 2(PSEN2) 和淀粉样蛋白前体(APP) 中的常染色体显性突变仅占有 EOAD 病例的 10% (占有 AD 的 1%), 而大多数 EOAD 的原因无法解释, 其中 ApoE 与 Aβ 互相作用从而影响 EOAD 的进展^[14]。

研究显示, 携带 ApoE4 基因和较高的医疗负担导致 12.9% 的轻度认知障碍(MCI) 患者进展为 AD,

提高收入和教育水平、增加社交活动和减少日常压力能降低 AD 的转化^[15]。一项研究表明, 携带 ApoE4 和白细胞介素 6-174 位点(IL-6-174 C) 等位基因可能是早期(<50 岁) 非典型临床表现 EOAD 的发病因素^[16], 其他 ApoE 基因型亦可能同时影响 EOAD 的进展, 且 ApoE 在 EOAD 和 LOAD 发病机制中可能发挥不同的作用。一项关于小鼠的研究显示, 与携带 ApoE2、ApoE3 基因的小鼠相比, 携带 ApoE4 的小鼠能上调磷脂和鞘脂的水平促进 AD 发生, 相反 ApoE2 携带者可能具有保护作用^[17]。一项 60% 非裔美国人和 40% 欧洲裔美国人的研究队列显示, 随着年龄的增长, 携带 ApoE2 基因的人群认知能力下降缓慢, 而携

带 ApoE4 的人群下降较快^[18]。伴随年龄的渐增, ApoE2 携带者对非痴呆老年人的认知影响具有保护作用,与 ApoE E3E3 纯合子相比, ApoE2 携带者发生 AD 的风险降低约 50%^[19]。ApoE 激活神经元信号通路的效力为 ApoE4>ApoE3>ApoE2, ApoE4 可能通过信号传导的方式增加 APP 基因的表达,加速 AD 的发病^[20]。由此可见,虽然研究已显示 AD 患者中 ApoE2 和 ApoE3 被认为是可能的保护因素, ApoE4 为风险因素,但 EOAD 的发病机制十分复杂,包括内源性因素和外源性因素(环境、饮食、教育等), ApoE 基因如何在 EOAD 复杂的发病机制中参与大脑多种信号通路和代谢调节值得探讨,也为后续研究 EOAD 的早期精准诊疗提供参考依据。研究报道, ApoE4 可能直接或间接与一种参与细胞凋亡起始的细胞表面受体(FAS)介导的细胞凋亡途径共同参与 EOAD 发病过程^[21]。ApoE 与大脑神经元细胞骨架蛋白 tau 蛋白、微管蛋白、肌动蛋白等蛋白质相互作用,直接或间接参与 AD 早期发病过程^[22-23]。一项小鼠模型实验显示, ApoE 敲除(ApoE^{-/-})小鼠的突触功能下降、炎症程度与年龄增长呈正相关^[24],表明 ApoE 影响大脑 tau 蛋白和 A β 蛋白的形成。ApoE 能与 ApoE 受体结合并激活一系列信号通路反应,刺激转录因子 AP-1,进而增强 APP 的转录,从而增加 A β 水平促进 AD 发病, ApoE 基因刺激 A β 蛋白产生的效力为 ApoE4>ApoE3>ApoE2^[25]。一种与早发性家族性 AD(EOFAD)相关的罕见功能丧失变异体干扰了人小胶质细胞(HM)的溶酶体活性,损害溶酶体功能,导致 AD 病理性蛋白积聚,此过程 ApoE 可能与其互动,使用 AAV 技术在小鼠中将其过度表达,显著加重了小鼠脑组织 A β 病理和 A β 介导的神经变性^[26]。MARTENS 等^[4]提出一种 AD 发病中的 ApoE 级联假说,从 ApoE 结构差异、脂质化、寡聚化、蛋白质水平再到受体结合,产生的生物变化会引起一系列反应,其中胞内脂质外排能力为 ApoE2>ApoE3>ApoE4。有研究显示, ApoE mRNA 诊断 AD 的曲线下面积(AUC)为 0.886,特异度较高,灵敏度高,可作为早期诊断 AD 的潜在生物标志物^[27]。MCI 或症状前痴呆患者与对照组之间存在 ApoE 基因差异甲基化,表明 ApoE 基因的甲基化可作为 AD 早期诊断的生物标志物^[28]。主观认知能力下降(SCD)与高 β -淀粉样蛋白负荷、ApoE 基因分型相结合,有助于识别处于临床前 AD 阶段的高风险个体,为诊断早期 EOAD 提供参考数据^[29]。一个由 ApoE4 等位基因状态、血浆胶质纤维酸性蛋白(GFAP)、p-tau181、p-tau231、年龄、性别构成的 AD 诊断模型具有较高的 AUC,能作为早期 AD 的诊断工具^[30]。一项小鼠实验显示,使用脂质体递送编码 ApoE2 质粒(PApoE2)可有效穿透血脑屏障且不良反应小,可成为治疗 AD 的有效手段^[31]。随着基因编辑 CRISPR 技术的发展,通过

CRISPR 将 ApoE4 基因转化为 ApoE3 或 ApoE2 样结构或许是一种有吸引力的方法,可以增加保护性 ApoE 基因,同时降低 ApoE4 的致病风险^[32-33]。一项非人灵长类动物实验显示,在中枢神经系统利用病毒载体递送 ApoE 保护基因 AAV-ApoE2 治疗 AD 能达到效率高风险低的效果^[34],然而,在小鼠大脑递送 AAV-ApoE4 却不能导致 tau 蛋白的病理性改变^[35],再次证明 ApoE4 并不是 tau 蛋白病理集聚的单一影响因素。另外,使用多能干细胞 iPSC 技术使表达不同 ApoE 亚型的患者来源 iPSC 细胞分化为各种类型脑细胞,可用于 AD 疾病建模、药物筛选和发病机制研究^[36]。HOU 等^[37]研究揭示,抑制 γ 分泌酶的能力为 ApoE2>ApoE3>ApoE4,因此可利用 ApoE 胞内功能开发在细胞内抑制 γ 分泌酶清除淀粉样斑块治疗 AD 的药物。一项大队列研究表明,血压升高与认知能力降低呈正相关,治疗高血压可能是预防和改善痴呆的有效方法^[38]。本研究 Meta 分析结果显示,以 ApoE 基因分型 E4E4 和等位基因 E4 为对照,EOAD 的保护因素为 E2E2、E2E3、E3E3,且 E2E3 保护作用大于 E3E3,其中在 E2E4/E4E4 的组合中,OR 为 0.09(95%CI:0.04~0.22),且 $P<0.001$,显示 E2E4 相对 E4E4 的且为保护因素,其保护作用仅次于 E2E3。E2E3/E2E4 的 OR 为 0.53(95%CI:0.28~0.98),且 $P=0.04$,因 E2E4/E4E4 的组合中 E2E4 携带等位基因 E4,却能显示出较为明显的保护作用,可能是由于 E2E4 在 EOAD 组和对照组中的发病人数差异不大,然而 E4E4 在 EOAD 组的发病人数明显大于对照组,而 E2E4 与其他基因分型的组合差异无统计学意义($P>0.05$)。ApoE 等位基因保护因素是 E2>E3,其中基因分型 E4E4 相对于 E2E2 的发病风险为 20.20 倍,E4E4 相对于 E2E3、E3E3 和 E2E4 的发病风险分别为 24.28 倍、13.46 倍和 10.85 倍,等位基因 E4 相对于 E2、E3 的发病风险分别为 4.90 倍和 3.58 倍。本研究中有两组合研究 Egger'S 检验 $P<0.05$ 存在发表偏倚,但是异质性较低,采用固定效应模型合并数据, I^2 结果显示为中度异质性的研究不存在发表偏倚,故没有对其进行亚组分析,以上原因考虑可能为不同国家、地区、种族、饮食等方面的影响导致发表偏倚和异质性的发生。总体 Meta 分析结果稳定、可靠。

综上所述,携带 ApoE4 等位基因的人群较易发生 EOAD,以 ApoE 基因分型 E4E4 为高风险因素,然而 ApoE 基因分型 E2E2、E2E3、E3E3 相对为保护因素,其显著性 E2E3 大于 E3E3。往后,仍需要大量的人群队列加以验证。

参考文献

- [1] AYODELE T, ROGAEVA E, KURUP J T, et al. Early-onset Alzheimer's disease: what is missing in research?

- [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2021, 21(2):4.
- [2] VECCHIO F L, BISCEGLIA P, IMBIMBO B P, et al. Are apolipoprotein E fragments a promising new therapeutic target for Alzheimer's disease? [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2022, 13:20406223221081605.
- [3] LOZUPONE M, IMBIMBO B P, BALDUCCI C, et al. Does the imbalance in the apolipoprotein E isoforms underlie the pathophysiological process of sporadic Alzheimer's disease? [J]. *Alzheimers Dement*, 2023, 19(1):353-368.
- [4] MARTENS Y A, ZHAO N, LIU C C, et al. ApoE Cascade Hypothesis in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related dementias[J]. *Neuron*, 2022, 110(8):1304-1317.
- [5] PANZA F, SOLFRIZZI V, TORRES F, et al. Apolipoprotein E in Southern Italy: protective effect of epsilon 2 allele in early- and late-onset sporadic Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2000, 292(2):79-82.
- [6] ARBOLEDA G H, YUNIS J J, PARDO R, et al. Apolipoprotein E genotyping in a sample of Colombian patients with Alzheimer's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2001, 305(2):135-138.
- [7] ZUO L, VAN DYCK C H, LUO X, et al. Variation at APOE and STH loci and Alzheimer's disease[J]. *Behav Brain Funct*, 2006, 2:13.
- [8] LEHTOVIRTA M, SOININEN H, HELISALMI S, et al. Clinical and neuropsychological characteristics in familial and sporadic Alzheimer's disease; relation to apolipoprotein E polymorphism[J]. *Neurology*, 1996, 46(2):413-419.
- [9] JOHANSEN M, JOENSEN S, RESTORFF M, et al. Polygenic risk of Alzheimer's disease in the Faroe Islands [J]. *Eur J Neurol*, 2022, 29(8):2192-2200.
- [10] WU P, LI H L, LIU Z J, et al. Associations between apolipoprotein E gene polymorphisms and Alzheimer's disease risk in a large Chinese Han population[J]. *Clin Interv Aging*, 2015, 10:371-378.
- [11] JI Y, LIU M, HUO Y R, et al. Apolipoprotein E ϵ 4 frequency is increased among Chinese patients with frontotemporal dementia and Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2013, 36(3/4):163-170.
- [12] 吴平, 郭起浩, 陈美蓉, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性与早发性阿尔茨海默病的相关性[J]. *中国临床神经科学*, 2009, 17(3):261-266.
- [13] 王景涛. 载脂蛋白 E 基因多态性与中国汉族不同类型痴呆关系的研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2010.
- [14] WISNIEWSKI T, DRUMMOND E. APOE-amyloid interaction: therapeutic targets [J]. *Neurobiol Dis*, 2020, 138:104784.
- [15] ANGEVAARE M J, VONK J M J, BERTOLA L, et al. Predictors of incident mild cognitive impairment and its course in a diverse community-based population[J]. *Neurology*, 2022, 98(1):e15-e26.
- [16] CHAKRABORTY S, JOARDAR A, ROY S, et al. ApoE ϵ 4 and IL-6-174G/C Polymorphism may Lead to Early Onset of Alzheimer's Disease with Atypical Presentation [J]. *Neurol India*, 2021, 69(5):1228-1233.
- [17] ZHAO N, REN Y, YAMAZAKI Y, et al. Alzheimer's risk factors age, apoe genotype, and sex drive distinct molecular pathways[J]. *Neuron*, 2020, 106(5):727-742.
- [18] RAJAN K B, BARNES L L, WILSON R S, et al. Apolipoprotein E genotypes, age, race, and cognitive decline in a population sample[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2019, 67(4):734-740.
- [19] LI Z, SHUE F, ZHAO N, et al. APOE2: protective mechanism and therapeutic implications for Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1):63.
- [20] HUANG Y A, ZHOU B, NABET A M, et al. Differential signaling mediated by ApoE2, ApoE3, and ApoE4 in human neurons parallels Alzheimer's disease risk[J]. *J Neurosci*, 2019, 39(37):7408-7427.
- [21] FEUK L, PRINCE J A, BREEN G, et al. Apolipoprotein-E dependent role for the FAS receptor in early onset Alzheimer's disease: finding of a positive association for a polymorphism in the TNFRSF6 gene [J]. *Hum Genet*, 2000, 107(4):391-396.
- [22] BALMIK A A, SONAWANE S K, CHINNATHAMBI S. The extracellular HDAC6 ZnF UBP domain modulates the actin network and post-translational modifications of Tau[J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19(1):49.
- [23] CAKIR Z, LORD S J, ZHOU Y, et al. Quantitative proteomic analysis reveals apoE4-dependent phosphorylation of the actin-regulating protein VASP [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2023, 3:100541.
- [24] BUCHANAN H, HULL C, CACHO BARRAZA M, et al. Apolipoprotein E loss of function: Influence on murine brain markers of physiology and pathology [J]. *Aging Brain*, 2022, 2:100055.
- [25] HUANG Y A, 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.
- [26] LUO R, FAN Y, YANG J, et al. A novel missense variant in ACAA1 contributes to early-onset Alzheimer's disease, impairs lysosomal function, and facilitates amyloid- β pathology and cognitive decline [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):325.
- [27] MARTÍNEZ-IGLESIAS O, NAIDOO V, CARRIL J C, et al. Gene expression profiling as a novel diagnostic tool for neurodegenerative disorders [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6):5746.
- [28] FRANSQUET P D, LACAZE P, SAFFERY R, et al. DNA methylation analysis of candidate genes associated with dementia in peripheral blood [J]. *Epigenomics*, 2020, 12(23):2109-2123.
- [29] LEE A K W, COLLIER M K, THOMPSON L I, et al. The Effects of subjective cognitive decline on APOE genotype disclosure in the bButler hospital Alzheimer's prevention registry [J]. *J Prev Alzheimers Dis*, 2023, 10(2):152-161.

- 的胰腺癌细胞死亡[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2022,43(3):354-360.
- [2] 葛英霖,李孟磊,肖纪涛. 多层螺旋 CT 在胰腺癌诊治中的临床价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2021,19(4):104-106.
- [3] 廖娟,鲜锐,杨菊生,等. MRI 联合 MSCT 在胰腺癌术前诊治中的应用[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(8):111-113.
- [4] 李雁儒,李娟,李培龙,等. 胰腺癌不同进展期血清外泌体蛋白质组学分析[J]. 山东大学学报(医学版),2022,60(10):33-41.
- [5] 钱佳璐,汤娜. 血小板与淋巴细胞比值联合 CA19-9 预测胰腺癌预后[J]. 现代消化及介入诊疗,2022,27(4):512-515.
- [6] 周欣,杨学燕,胡迎,等. 多层螺旋 CT 与 MRI 扫描对胰腺癌、慢性胰腺炎的诊断价值研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(3):94-96.
- [7] 张金令,王青青,魏艳蕾,等. 血清 CEACAM-1、CA199、MIC-1 联合检测在胰腺癌诊断中的临床价值[J]. 分子诊断与治疗杂志,2022,14(1):108-111.
- [8] 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 胰腺癌诊治指南(2014 版)[J]. 中华消化外科杂志,2014,13(11):831-837.
- [9] 赵建国,王震侠. 慢性肿块型胰腺炎诊断和外科治疗[J]. 肝胆胰外科杂志,2015,27(4):308-310.
- [10] KLEIN A P. Pancreatic cancer epidemiology: understanding the role of lifestyle and inherited risk factors[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol,2021,18(7):493-502.
- [11] 王子铭,单小霞,江峰. 超声、CT 检查对急性胰腺炎诊断及临床治疗的辅助作用研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022(2):102-104.
- [12] 朱亚莹,朱奎江,陈俊才. CT 检查联合血淀粉酶、脂肪酶在慢性胰腺炎分期诊断中的应用价值[J]. 川北医学院学报,2022,37(10):1325-1328.
- [13] 李真真,黄明刚,冯永恒,等. 多层动态容积 CT 胰腺癌灌注成像的临床应用研究[J]. 现代肿瘤医学,2021,29(5):829-832.
- [14] 李婷婷,李海燕,薛乐. 腹部 MSCT 检查联合 AMY、CRP 及 PCT 指标对胰腺炎的诊断价值分析[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2020,18(11):115-117.
- [15] ZHANG J,WANG Y,ZHAO T, et al. Evaluation of serum MUC5AC in combination with CA19-9 for the diagnosis of pancreatic cancer[J]. World J Surg Oncol,2020,18(1):31.
- [16] 周长升,苟欣,黄建钊,等. CEA 联合 CA19-9 检查在胆胰腺癌诊断中的价值连续 13 年单中心回顾性研究[J]. 肝胆外科杂志,2022,30(1):52-56.
- [17] CAI D,CHEN C,SU Y, et al. LRG1 in pancreatic cancer cells promotes inflammatory factor synthesis and the angiogenesis of HUVECs by activating VEGFR signaling[J]. J Gastrointest Oncol,2022,13(1):400-412.
- [18] 周思思,马颖才,赵相,等. LRG1 及 CA19-9 在胰腺癌患者血清中的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学,2020,28(7):1149-1152.
- [19] 余道武,余天雾,苟毅,等. 胰腺癌组织 ICAM-1、LRG1、TRIM14 的表达及临床意义[J]. 临床误诊误治,2022,35(3):49-53.
- [20] 蒋忠洋,孙欢,马世伟,等. MSCT 联合血清脂肪酶、淀粉酶检测对重型胰腺炎的诊断效能研究[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志,2022,20(7):110-111.

(收稿日期:2023-02-06 修回日期:2023-08-25)

(上接第 3192 页)

- [30] CHATTERJEE P,PEDRINI S,ASHTON N J, et al. Diagnostic and prognostic plasma biomarkers for preclinical Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2022, 18(6):1141-1154.
- [31] ARORA S,LAYEK B,SINGH J. Design and validation of liposomal ApoE2 gene delivery system to evade blood-brain barrier for effective treatment of Alzheimer's disease[J]. Mol Pharm,2021,18(2):714-725.
- [32] FERINGA F M,VAN DER KANT R. Cholesterol and Alzheimer's disease: from risk genes to pathological effects[J]. Front Aging Neurosci,2021,13:690372.
- [33] MARTENS Y A,XU S,TAIT R, et al. Generation and validation of APOE knockout human iPSC-derived cerebral organoids[J]. STAR Protoc,2021,2(2):100571.
- [34] ROSENBERG J B,KAPLITT M G,DE B P, et al. AAVrh. 10-mediated APOE2 central nervous system gene therapy for apoe4-associated Alzheimer's disease[J]. Hum Gene Ther Clin Dev,2018,29(1):24-47.
- [35] KOLLER E J,GONZALEZ DE LA CRUZ E,WEINRICH M, et al. Intracerebral expression of AAV-APOE4 is not sufficient to alter tau burden in two distinct models of tauopathy[J]. Mol Neurobiol,2020,57(4):1986-2001.
- [36] PENNEY J,RALVENIUS W T,TSAI L H. Modeling Alzheimer's disease with iPSC-derived brain cells[J]. Mol Psychiatry,2020,25(1):148-167.
- [37] HOU X,ZHANG X,ZOU H, et al. Differential and substrate-specific inhibition of γ -secretase by the C-terminal region of ApoE2, ApoE3, and ApoE4[J]. Neuron,2023,111(12):1898-1913.
- [38] SIEDLINSKI M,CARNEVALE L,XU X, et al. Genetic analyses identify brain structures related to cognitive impairment associated with elevated blood pressure[J]. Eur Heart J,2023,44(23):2114-2125.

(收稿日期:2023-02-05 修回日期:2023-09-05)