

载脂蛋白 E 参与阿尔茨海默病的作用机制研究进展*

李嘉媛¹ 柳婷¹ 孟胜喜^{2**}

¹上海交通大学医学院, 上海 200025; ²上海交通大学附属第六人民医院中医内科, 上海 200233

[摘要] 阿尔茨海默病 (AD) 是发生于老年期的常见中枢神经系统退行性病变, 其中载脂蛋白 E (ApoE) 基因是与 AD 相关性最强的遗传因素, 然而其与 AD 发生发展的作用机制尚未完全清楚。本文对 ApoE 与 AD 相关的概况, APOE 基因多态性对 AD 的影响, ApoE 与其他致病因素的相互作用, ApoE 在 AD 诊治中的相关应用作一综述, 有助于完善 AD 的发病机制网络, 为该病的防治提供更多思路。

[关键词] 阿尔茨海默病; 载脂蛋白 E; 作用机制

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2025.01.018

Research progress on the mechanisms of apolipoprotein E in Alzheimer's disease

Li Jiayuan¹, Liu Ting¹, Meng Shengxi^{2**}

¹Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025; ²Department of Chinese Internal Medicine, Sixth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233

** Corresponding author: Meng Shengxi, email: mengshengxi@sjtu.edu.cn

[Abstract] Alzheimer's disease (AD) is a degenerative disorder of the central nervous system that predominantly affects the elderly. The Apolipoprotein E (ApoE) gene is identified as the most significant genetic factor associated with AD. This article reviews current findings on the relationship between ApoE and AD, the impact of APOE gene polymorphisms on AD, the interaction between ApoE and other pathogenic factors, and the role of ApoE in AD. Additionally, it discusses the diagnosis and treatment of AD to enhance the understanding of its pathogenesis and to provide new perspectives for the prevention and management of the disease.

[Key words] Alzheimer's disease; Apolipoprotein E; Mechanism

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种复杂的神经退行性疾病, 也是痴呆的主要形式, 在早期或中后期表现为抑郁、冷漠、焦虑、异常行为运动、睡眠或食欲变化等多种神经精神症状。载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE) 在 AD 发病上的重要影响已经得到广泛承认与研究, 但尚存的研究成果往往散乱而不便于整体参考。因此, 本文以 APOE 为线索, 从基因型 (用 APOE 表示) 及蛋白产物 (用 ApoE 表示) 两方面对其致病机制及在 AD 治疗上的应用进行阐述, 对于今后进一步认识及充分利用 ApoE 与 AD 之间的关系对 AD 进行诊治提供参考。

1 AD 概述

AD 根据发病年龄及发病因素可分为: 早发病家族性 AD、其他早期 AD 和晚发性 AD。早发病家族性 AD 又称为常染色体显性遗传性 AD, 低于总患者数的 1%, APP、PSEN1、PSEN2 的基因突变可解释其发病的遗传基础^[1]。晚发性 AD 较常见, 主要在老年发病, 占全部 AD 类型的 90% 左右。由多种因素共同决定, 基因突变或多态性相互影响, 并与环境因素共同作用, 其发病机制复杂而涉及因素广泛, 其分子机制包括 β 淀粉样蛋白 (Beta

amyloid protein, A β) 异常沉积、过度磷酸化的 tau 蛋白聚集组成神经原纤维缠结、小胶质细胞和星形胶质细胞介导的炎症反应发生及相互影响。而在相关遗传因素中, APOE 基因则是公认的促进 AD 发生的主要风险基因。

2 ApoE 与 AD 发病的概述

人类 ApoE 是一种 34 kDa 的糖蛋白, 在中枢神经系统中表达在星形胶质细胞、小胶质细胞、血管壁细胞和脉络丛细胞。细胞表面的 ATP 结合盒转运蛋白可将胆固醇和磷脂储存在 ApoE 蛋白中从而形成脂蛋白颗粒, 参与脂类的运输, 这一过程对于细胞内脂类的重新分配和维持脑环境的胆固醇平衡具有重要意义。编码 ApoE 的基因具有多态性, 其等位基因共有 3 种: APOE- ϵ 2、APOE- ϵ 3、APOE- ϵ 4, 编码的蛋白质仅在第 112 和 158 位点的氨基酸彼此不同, 却能极大地改变整体蛋白质的结构和功能, 从而影响其与脂质及相应受体的结合特性^[2]。通过性别、年龄、基因型等层面上对 AD 的发病率进行比较, 可推测 APOE 基因为该病主要的半显性基因。在它的 3 个等位基因中, APOE- ϵ 4 则是最明显的危险因素。其他更多研究则显示 APOE- ϵ 4 在全种族、各性别中均具有显著影响,

收稿日期: 2024-03-11 修回日期: 2024-05-02 录用日期: 2024-05-06

* 上海交通大学医学院大学生创新性训练计划 (1824011Y)

** 通信作者: 孟胜喜, 电子邮箱 mengshengxi@sjtu.edu.cn

可提高晚发性 AD 的发病风险并降低其发病年龄。

ApoE 与 AD 之间的联系机制可从基因多态性和其与其他致病因素的相互作用两方面进行阐述。

3 APOE 基因多态性对 AD 的影响

APOE 的 3 种不同的等位基因 APOE- ϵ 2、APOE- ϵ 3、APOE- ϵ 4, 其单倍型含有两个 APOE 非同义单核苷酸多态性 (Single nucleotide polymorphism, SNP), 即两处可改变蛋白质氨基酸序列的单核苷酸突变: rs429358 (T/c, p. C112R) 和 rs7412 (C/t, p. R158C), rs7412 和 rs429358 的次要等位基因分别标记 ϵ 2 和 ϵ 4 单倍型; ϵ 3 单倍型在两个基因座都有主要等位基因。编码的 3 种人类 ApoE 异构体在第 112 和 158 位置的半胱氨酸 (Cysteine, Cys) 或精氨酸 (Arginine, Arg) 不同。不同种类 ApoE 异构体可不同程度地清除大脑间质液中的可溶性 A β , 从而调节 A β 的聚集和沉积。其中, APOE- ϵ 2 是 AD 的保护基因, 而 APOE- ϵ 4 是 AD 的高风险基因。

3.1 APOE- ϵ 2 与 AD

APOE- ϵ 2 编码的蛋白质的第 112 和 158 位点均为 Cys, 前者使该等位基因编码的异构体更倾向于形成高密度脂蛋白 (High density lipoprotein, HDL), 后者则使其对低密度脂蛋白 (Low density lipoprotein, LDL) 受体的亲和力相较于 ApoE- ϵ 3、ApoE- ϵ 4 异构体弱 50~100 倍^[3]。APOE- ϵ 4 等位基因存在时, APOE- ϵ 2 等位基因可通过减少 A β 的积累产生一定的保护作用。在携带 APOE- ϵ 2 基因且认知正常的老年人体中, ApoE- ϵ 2 蛋白可通过降低默认网络 (Default mode network, DMN) 的前区功能连接, 提高 DMN 的后区功能连接和中央执行网络的功能连接来应对 A β 在脑内的沉积, 对维持人脑正常认知具有重要意义^[4]。

3.2 APOE- ϵ 3 与 AD

APOE- ϵ 3 编码的蛋白质在第 112 位点上为 Cys, 第 158 位点上为 Arg, 其中 Arg158 可通过与第 154 位点上的天冬氨酸 (Aspartic acid, Asp) 形成盐桥, 抑制 Asp154 对 ApoE 结构中 LDL 受体结合区域的影响, 使其与 ApoE- ϵ 4 异构体均对 LDL 受体具有较高的亲和力, 而 Cys112 则使其对脂蛋白的结合倾向性与 ApoE- ϵ 4 异构体不同, Cys112 可使第 61 位点上的 Arg 的侧链发生改变, 从而影响其对蛋白质 C-末端的一个酸性残基的作用, 最终表现为倾向于结合形成 HDL。该等位基因对于 AD 患病率的影响介于 APOE- ϵ 2 和 APOE- ϵ 4 之间, 在人群中最多见, 占 70% 以上。ApoE 变体 p. V236E (编码的蛋白质中第 236 位上的氨基酸由缬氨酸突变为谷氨酸) 发生在 ApoE- ϵ 3 骨架上, 将其分为 ApoE- ϵ 3a 和 ApoE- ϵ 3b, 相较于前者, 后者可显著降低 AD 的发病风险。该变体的作用机制是可以抑制 ApoE 蛋白的自我聚集, 促进胆固醇流出。因为 ApoE- ϵ 4 聚集倾向的增加可能有助于 AD 中 A β 的沉积, 因而该变体表现出减少 A β 斑块的形成和相关毒性, 对 AD 和相关的痴呆性疾病具有预防作用^[5]。

3.3 APOE- ϵ 4 与 AD

APOE- ϵ 4 编码的蛋白质在第 112 和 158 位点上均为 Arg, Arg112 使其异构体倾向于结合形成极低密度脂蛋白和 LDL, Arg158 则使其具有与 ApoE- ϵ 3 相同的对 LDL 受体的高亲和力, 是晚发性 AD 最强大的遗传风险因素。APOE- ϵ 4 杂合子携带者患 AD 的风险与非携带者相比, 可高 3~4 倍, 发病年龄也较早。

有研究表明, 年轻的 APOE- ϵ 4 基因携带者 [平均年龄 (39 \pm 6) 岁] 和年长的 AD 患者 [平均年龄 (89 \pm 9) 岁] 表达发生改变的 25 种蛋白质中, 有部分与 A β 累积和 tau 蛋白磷酸化呈正相关, 如富含亮氨酸重复跨膜神经蛋白 3 (Leucine-rich repeat transmembrane neuronal protein 3, LRRTM3) 抗体、低密度脂蛋白受体相关蛋白关联蛋白 1 (Low density lipoprotein receptor related protein associated protein 1, LRPAP1) 等, 对 AD 的这两个主要病理特征的发展至关重要, 其多态性变异与晚发 AD 的风险增加有关^[6]。此外, 在这项研究中值得注意的是, 对于早期 AD 蛋白质组中的几乎所有具有特征性变化的蛋白质, 年轻的 APOE- ϵ 4 基因携带者和年长的 AD 个体之间的关联方向是相反的, 上述 25 种蛋白质中的大多数在年轻的 APOE- ϵ 4 基因携带者中相对于非携带者升高, 在年长的 AD 患者中相对于认知正常老年人, 其含量减少^[6]。APOE- ϵ 4 除对蛋白质的影响外, 还可影响细胞因子的分泌, 进而影响全身代谢, 加速 AD 的病发。全身代谢异常如肥胖、葡萄糖耐量异常和胰岛素敏感性降低等与大脑中 AD 特定病理细胞因子, 如干扰素 γ 诱导蛋白 10 (Interferon-inducible protein 10, IP-10)、白细胞介素-2 (Interleukin 2, IL-2) 等因子之间定量检测和预测性联系的研究中, 随着年龄的增长和代谢水平的下降, 雄性和雌性小鼠各自产生不同的特征性细胞因子, 而这些特征均与 APOE 基因型有关^[7]。其中, 与 ApoE- ϵ 4 有关的细胞因子是 IL-10、IL-2、IL-12、IL-13、IL-1 β 、干扰素 γ (Interferon gamma, INF γ)、单核细胞干扰素 γ 诱导因子 (Monocyte interferon gamma inducing factor, MIG)、巨噬细胞炎性蛋白 1 α (Macrophage inflammatory protein 1 alpha, MIP-1 α) 和 MIP2, 在雄性小鼠中与 ApoE- ϵ 4 协同表达的是 IL-10、IL-2、IL-12、INF γ , 差异表达的是 MIP-1 α ; 在雌性小鼠中与 ApoE- ϵ 4 协同表达的是 MIG 和 IL-10, 差异表达的是 MIP2、MIP-1 α 、IL-1 β 、IL-13 和 INF γ 。

基因型检测若发现 APOE- ϵ 4 基因的存在, 虽然不能说明携带者一定会患上 AD, 但一定程度上该等位基因的高风险性可作为警示与诊断依据, 便于 AD 早诊断早治疗。

4 ApoE 与其他致病因素的相互作用

4.1 ApoE 与小胶质细胞介导的炎症反应和相关细胞因子的分泌

神经炎症是 AD 的主要特征之一。小胶质细胞

是中枢神经系统中先天性免疫的核心参与者,生理状态下维持稳态,识别错误折叠的蛋白质可启动免疫反应,一方面可通过分泌促炎细胞因子介导炎症反应,另一方面通过内吞作用分解碎片和有毒蛋白质(如 A β 和 tau 蛋白)^[8]。然而,当其长期激活时,大量促炎因子持续引发免疫介质的释放,进而影响神经元的功能并导致细胞死亡^[9]。在神经退行性疾病中表现出神经变性表型(Neurodegenerative microglia, MGnD)。

ApoE 在 MGnD 小胶质细胞中表达丰富,早期动物实验证明, ApoE- ϵ 4 可通过促进大脑炎症反应和神经退化推动 AD 发病。后续研究进一步证明 ApoE- ϵ 4 与内侧颞叶皮层小胶质细胞的激活有关,而活化的小胶质细胞又可通过 A β 非依赖性途径促进局部 tau 蛋白积聚,引起神经元退行性病变与临床损伤^[10]。ApoE- ϵ 4 介导的整合素 β 8 (Integrin beta 8, ITGB8) - 转化生长因子- β (Transforming growth factor beta, TGF β) 的信号传导途径 (ApoE- ϵ 4-ITGB8-TGF β) 可通过上调包括肌醇多磷酸-5-磷酸酶 (Inositol polyphosphate-5-phosphatase, Inpp5d) 基因(编码的 Inpp5d 可负反馈调节骨髓细胞的增殖与存活,其突变与免疫系统缺陷和癌症有关)在内的小胶质细胞稳态调节机制,抑制 MGnD 小胶质细胞对 A β 斑块的包封与清除(MGnD 反应),增加 AD 的发病风险^[11]。另外, ApoE- ϵ 3 可介导小胶质细胞的激活并增加 A β 斑块周围的小胶质细胞,减少其毒性作用,而 ApoE- ϵ 4 可通过损害脂质代谢、下调补体和溶酶体途径、促进应激相关反应等抑制 ApoE- ϵ 3 的细胞自主效应^[12]。

4.2 ApoE 与 A β 异常沉积

ApoE 不同的亚型可改变 AD 小鼠模型部分基因的表达,从而影响 A β 的积累, ApoE- ϵ 4 小鼠脑中的 A β 42 随着年龄的增加而呈线性增加, ApoE- ϵ 3 小鼠脑中 A β 42 则在高龄阶段急剧增加^[13]。ApoE- ϵ 4 作为一种辅助因子,可通过增加寡聚 A β 的水平,并促进其在神经突触周围的聚集,从而加剧其对突触的毒性作用,导致认知功能的下降。同时, APOE- ϵ 4 等位基因在 A β 下游反应中也发挥着关键作用, APOE- ϵ 4 携带者可通过增加血浆中 tau 蛋白的磷酸化水平来增强 A β 对 tau 蛋白神经原纤维缠结累积的影响,促进磷酸化 tau 蛋白以神经丛状缠结的形式聚集^[14]。而与 APOE- ϵ 4 作用相反的, APOE- ϵ 2 等位基因携带者则对 AD 具有保护作用。该作用主要与抵抗 A β 沉积有关,与 tau 蛋白相关致病机制无关。

4.3 ApoE 与病理性 tau 蛋白缠结

ApoE 可影响 A β 依赖性的 tau 蛋白病理过程,如在较低 A β 水平下, APOE- ϵ 4 基因的存在可通过降低 A β 浓度阈值促进与 A β 相关的 tau 蛋白的积累,进而推动其在大脑区域传播^[15]。另外, ApoE 可独立于 A β 影响神经炎症和 tau 蛋白介导的神经退行性疾病。ApoE 对 AD 早期局部的 tau 蛋白

正电子发射断层成像 (Positron emission tomography, PET) 负荷的影响超过了对横断面 A β PET 负荷相关的影响,证明 ApoE 可对 tau 蛋白聚集产生额外的直接影响,其中 ApoE- ϵ 2 直接作用于内侧颞叶和新皮质区, ApoE- ϵ 4 的直接作用则仅在内侧颞叶区显著^[16]。使用 APOE 反义核苷酸治疗,可降低 ApoE 蛋白水平,或过度表达 LDL 受体,均可显著降低 tau 蛋白缠结和相关的神经退化,减少炎症反应,进一步证明了 ApoE 与病理性 tau 蛋白缠结的相关性^[17]。ApoE- ϵ 4 可增加囊泡单胺转运体 2 的渗漏和提高毒性代谢产物 3, 4-二羟基苯乙醇醛的水平,从而促进肽链内切酶介导的蓝斑中 tau 蛋白水解来加剧其神经毒性^[18]。去除星形胶质细胞中的 ApoE- ϵ 4 可显著降低 tau 蛋白磷酸化水平和 tau 蛋白介导的神经变性^[19]。星形胶质细胞分泌的蛋白质磷脂酰肌醇蛋白聚糖 4 (Glypican-4, GPC-4) 可与 ApoE- ϵ 4 结合促进 tau 蛋白高度磷酸化^[20]。而 ApoE 不同亚型对 tau 蛋白病理的影响则并不涉及其跨突触扩散,或者说没有直接的联系^[21]。

4.4 ApoE 与肠道微生物组

肠道微生物组 (Gut microbiota, GM) 在肠道和大脑之间双向通信的作用称为微生物群-肠道-脑轴 (Microbiome-gut-brain axis, MGBA), GM 平衡的破坏会损害这条轴上的各种途径,推动神经退行性疾病如 AD 的进展^[22]。且随着 AD 的进行,人体内 GM 也会发生相应变化,在 AD 的不同物种和疾病模型中, AD 发展中许多 GM 改变的机制及变化是相似的。

4 月龄表达不同 ApoE 的 AD 模型小鼠,即含有 5 个家族性阿尔茨海默病转基因 (Transgenic mice with five familial Alzheimer's disease, 5 \times FAD) 小鼠 [特点是携带 5 个突变基因的 APP/PS1 小鼠: APP 中的瑞典型 (K670N/M671L)、佛罗里达型 (I716V) 和伦敦型 (V717I) 突变, PS1 中的 M146L 和 L286V 突变] 的 GM 受 ApoE 和性别的共同调节,且 ApoE- ϵ 4 对 5 \times FAD 小鼠 GM 的影响由性别调节,雄性表现出更严重的相关病理模式^[23]。通过分析小鼠粪便,可知 APOE 基因型影响 GM 的组成,如梭菌纲梭菌目及其相关家族瘤胃球菌科等随着 ApoE- ϵ 2 的增加而增加,丹毒丝菌纲丹毒丝菌目等随着 ApoE- ϵ 4 的增加而增加^[24]。在不同的人类 APOE 基因型中,整体 GM 虽然没有显著差异,但有几种细菌分类群的相对丰度表现出了明显的不同。此外,利用抗生素鸡尾酒疗法可对神经产生保护作用, ApoE 亚型和性别的差异可调节 GM 对抗生素的反应,导致短链脂肪酸水平显著降低,而短链脂肪酸可促进磷酸化 tau 蛋白的病理性增加,表明 GM 以 ApoE 异构体依赖的方式调节 tau 蛋白介导的神经变性^[25]。

5 ApoE 在 AD 诊治中的作用

5.1 ApoE 与 AD 的临床诊断

APOE- ϵ 4 是 AD 的易感基因,可显著提高 AD 发

病率及降低发病年龄, 而 APOE- ϵ 2 是一种保护基因, 可抵抗 ApoE- ϵ 4 的负面作用。不同 APOE 基因亚型在 AD 病理的差异较为明显, 故针对 APOE 的基因检测对 AD 的早期诊断和早期干预有重要的意义^[26]。

一方面, 基因诊断可用于预测 AD 的发病风险, 如仅有 20%~25% 的普通人群携带一个或多个 APOE- ϵ 4 等位基因, 而 40%~65% 的 AD 患者为 APOE- ϵ 4 基因携带者。另一方面, 基于痴呆症的类型有多种, 失忆性轻度认知障碍 (Amnesic mild cognitive impairment, aMCI) 属于痴呆症前期阶段, 是早期诊断和干预的重要阶段, 定量脑电图、APOA-I 和 APOE- ϵ 4 等位基因均可对 aMCI 和 AD 作出早期诊断^[26]。轻度认知障碍患者基于认知网络的逻辑记忆节点特性受到 APOE- ϵ 4 等位基因的显著影响, 在 APOE- ϵ 4 基因非携带者中即时和延迟回忆中表现出同等的图论中心性, 但在携带者中, 延迟回忆的中心性显著降低, 表明其与其他认知测试得分的相关性明显更弱^[27]。

5.2 ApoE 与 AD 的临床治疗

在 APOE- ϵ 4 等位基因存在的情况下, 携带 APOE- ϵ 2 等位基因具有保护性作用, 如果能利用基因治疗手段提高 APOE- ϵ 4 基因携带者的 APOE- ϵ 2 表达水平, 或体内注入 ApoE- ϵ 2 类似物 (ApoE- ϵ 2 的 N 端片段) 等, 可有效模拟或增强这种保护性作用, 且由于 APOE- ϵ 4 基因携带者约占 AD 患者的三分之二, 同时发病年龄较早, 这种策略可

能代表了一种早期且广泛的防治选择。

基于 ApoE 与 A β 之间的联系, ApoE 免疫疗法, 抗人类 ApoE 抗体 HAE-4 可选择性地识别在 A β 血管病和脑实质 A β 病理中与 A β 共同沉积的 ApoE, 小鼠模型实验证明其不仅减少了 A β , 还抑制了皮层中的活性微胶质、星形胶质细胞和促炎相关基因, 同时可保护脑血管的完整性和功能, 相较于直接使用抗 A β 的抗体, 减少了水肿及出血等副作用^[28]。

基于 ApoE 与磷酸化 tau 蛋白之间的联系, 反义寡核苷酸法, 可降低 50% ApoE- ϵ 4 蛋白水平, 显著减少了 tau 蛋白相关的神经退行性病变和神经炎症, 并保持突触密度。

此外, 随着更多减少 A β 沉积的药物出现, 药物的安全性及疗效也引起了广泛重视, 而相关临床试验已证明 APOE 基因型与保障该类药物的安全性和疗效之间存在密切关联, 合理利用 APOE 基因及其他生物标志物的检测可为临床医生进行正确治疗做出有效的指导^[29]。

6 总结与展望

APOE 基因作为晚发性 AD 最强大的遗传因素, 对于深入了解 AD 的发病机制有重要意义, 无论是 APOE 基因型还是其表达产物, 都直接或间接地参与了 AD 各病理因素的发展过程, 涉及小胶质细胞、A β 、tau 蛋白、肠道微生物等多方面, 见图 1, 对 AD 病理网络的完善具有极大的促进作用。

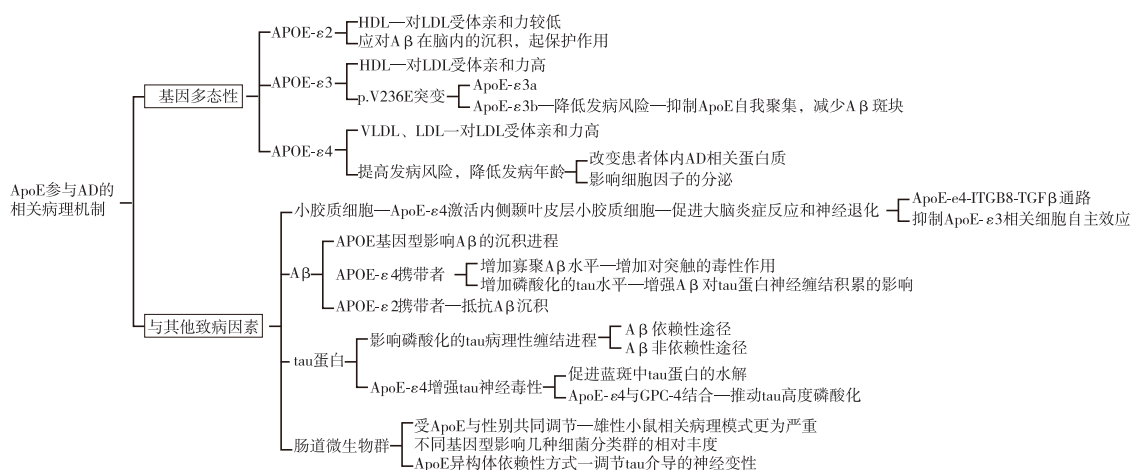


图 1 ApoE 参与 AD 的相关病理机制

Fig. 1 The related pathological mechanisms of ApoE in Alzheimer's disease

还需要看到现有研究的不足, 相较于 ApoE 与 A β 相关性研究的广泛和相对深入, ApoE 与其他致病因素相关研究起步较晚, 尚有诸多机制需要进一步的实验证明。虽然针对 ApoE 可对 AD 的诊疗带来新的努力方向, 但真正纳入临床应用还需考虑更多因素的影响, 对制药与给药方式也提出了更高要求。

参考文献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease [J]. *Lancet*, 2021, 397 (10284): 1577-1590.
- [2] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: pathobiology and targeting strategies [J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(9): 501-518.

- [3] Hatters D M, Peters-Libeu C A, Weisgraber K H. Apolipoprotein E structure: insights into function[J]. *Trends Biochem Sci*, 2006,31(8):445–454.
- [4] Wang S M, Kang D W, Um Y H, et al. Cognitivenormal older adults with APOE-2 allele show a distinctive functional connectivity pattern in response to cerebral A β deposition[J]. *Int J Mol Sci*, 2023,24(14). doi: 10.3390/ijms241411250.
- [5] Liu C C, Murray M E, Li X, et al. APOE3-Jacksonville (V236E) variant reduces self-aggregation and risk of dementia[J]. *Sci Transl Med*, 2021,13(613):eabc9375.
- [6] Roberts J A, Varma V R, An Y, et al. A brain proteomic signature of incipient Alzheimer’s disease in young APOE ϵ 4 carriers identifies novel drug targets[J]. *Sci Adv*, 2021,7(46):eabi8178.
- [7] Fleeman R M, Snyder A M, Kuhn M K, et al. Predictive link between systemic metabolism and cytokine signatures in the brain of apolipoprotein E ϵ 4 mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2023,123:154–169.
- [8] Cai Y, Liu J, Wang B, et al. Microglia in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer’s disease and related therapeutic targets [J]. *Front Immunol*, 2022, 13:856376.
- [9] Thakur S, Dhapola R, Sarma P, et al. Neuroinflammation in Alzheimer’s disease: current progress in molecular signaling and therapeutics[J]. *Inflammation*, 2023, 46(1):1–17.
- [10] Ferrari-Souza J P, Lussier F Z, Leffa D T, et al. APOE ϵ 4 associates with microglial activation independently of A β plaques and tau tangles[J]. *Sci Adv*, 2023, 9(14):eade1474.
- [11] Yin Z, Rosenzweig N, Kleemann K L, et al. APOE4 impairs the microglial response in Alzheimer’s disease by inducing TGF β -mediated checkpoints[J]. *Nat Immunol*, 2023,24(11):1839–1853.
- [12] Liu C C, Wang N, Chen Y, et al. Cell-autonomous effects of APOE4 in restricting microglial response in brain homeostasis and Alzheimer’s disease[J]. *Nat Immunol*, 2023,24(11):1854–1866.
- [13] Honda K, Saito Y, Saito H, et al. Accumulation of amyloid- β in the brain of mouse models of Alzheimer’s disease is modified by altered gene expression in the presence of human apoE isoforms during aging[J]. *Neurobiol Aging*, 2023,123:63–74.
- [14] Ferrari-Souza J P, Bellaver B, Ferreira P C L, et al. APOE ϵ 4 potentiates amyloid β effects on longitudinal tau pathology[J]. *Nat Aging*, 2023, 3(10): 1210–1218.
- [15] Steward A, Biel D, Dewenter A, et al. ApoE4 and connectivity-mediated spreading of tau pathology at lower amyloid levels[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(12): 1295–1306.
- [16] Young C B, Johns E, Kennedy G, et al. APOE effects on regional tau in preclinical Alzheimer’s disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2023,18(1):1.
- [17] Shi Y, Andhey P S, Ising C, et al. Overexpressing low-density lipoprotein receptor reduces tau-associated neurodegeneration in relation to apoE-linked mechanisms[J]. *Neuron*, 2021,109(15):2413–2426. e7.
- [18] Kang S S, Ahn E H, Liu X, et al. ApoE4 inhibition of VMAT2 in the locus coeruleus exacerbates Tau pathology in Alzheimer’s disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2021,142(1):139–158.
- [19] Wang C, Xiong M, Gratuze M, et al. Selective removal of astrocytic APOE4 strongly protects against tau-mediated neurodegeneration and decreases synaptic phagocytosis by microglia [J]. *Neuron*, 2021, 109(10): 1657–1674. e7.
- [20] Saroja S R, Gorbachev K, Julia T, et al. Astrocyte-secreted glypican-4 drives APOE4-dependent tau hyperphosphorylation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(34):e2108870119.
- [21] Davies C, Tulloch J, Yip E, et al. Apolipoprotein E isoform does not influence trans-synaptic spread of tau pathology in a mouse model [J]. *Brain Neurosci Adv*, 2023, 7:23982128231191046.
- [22] Martín-Peña A, Tansey M G. The Alzheimer’s risk gene APOE modulates the gut-brain axis[J]. *Nature*, 2023, 614(7949):629–630.
- [23] Maldonado Weng J, Parikh I, Naqib A, et al. Synergistic effects of APOE and sex on the gut microbiome of young EFAD transgenic mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2019,14(1):47.
- [24] Zajac D J, Green S J, Johnson L A, et al. APOE genetics influence murine gut microbiome[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):1906.
- [25] Seo D O, O’Donnell D, Jain N, et al. ApoE isoform and microbiota-dependent progression of neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. *Science*, 2023, 379(6628):eadd1236.
- [26] Niu X, Wang Y, Zhang X, et al. Quantitative electroencephalography (qEEG), apolipoprotein A-I (APOA-I), and apolipoprotein epsilon 4 (APOE ϵ 4) alleles for the diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease[J]. *Neurol Sci*, 2024,45(2):547–556.
- [27] De Marco M, Wright L M, Valera Bermejo J M, et al. APOE ϵ 4 positivity predicts centrality of episodic memory nodes in patients with mild cognitive impairment: a cohort-based, graph theory-informed study of cognitive networks[J]. *Neuropsychologia*, 2024,192:108741.
- [28] Xiong M, Jiang H, Serrano J R, et al. APOE immunotherapy reduces cerebral amyloid angiopathy and amyloid plaques while improving cerebrovascular function[J]. *Sci Transl Med*, 2021,13(581):eabd7522.
- [29] Ritchie M, Sajjadi S A, Grill J D. Apolipoprotein E genetic testing in a new age of Alzheimer disease clinical practice[J]. *Neurol Clin Pract*, 2024,14(2):e200230.