

载脂蛋白E基因多态性与脑淀粉样血管病相关脑出血风险：Meta分析和系统评价

杨玉媛¹, 李 洁²

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²日照市妇幼保健院内科, 山东 日照

收稿日期: 2023年3月26日; 录用日期: 2023年4月21日; 发布日期: 2023年4月29日

摘 要

背景和目的: 脑淀粉样血管病(Cerebral amyloid angiopathy, CAA)是一种脑小血管疾病, 可导致自发性脑出血, 短暂局灶性神经系统发作, 认知下降或痴呆。我们系统地回顾了载脂蛋白E (Apolipoprotein E, APOE) 基因多态性和CAA相关脑出血(cerebral amyloid angiopathy-intracerebral hemorrhage, CAA-ICH)相关的文章, 以更好地明确二者的关系。**方法:** 我们检索了PubMed, Embase, Scopus, Cochrane图书馆和Google学术等数据库已发表文献中英文文章, 检索时间截至2022年9月。通过计算包括显性模型、隐性模型、纯合子模型、杂合子模型、加性模型和等位基因模型等6种遗传模型的合并比值比(odds ratios, ORs)及其95%置信区间(95% confidence interval, 95% CI)来评估基因型的影响。**结果:** 本研究纳入6项符合条件的研究, 包括429名CAA-ICH患者。APOE ϵ 2: ϵ 3多态性和CAA-ICH分析结果表明, 显性模型(OR = 3.24, 95% CI: 1.65~6.34, P = 0.0006 < 0.01)、杂合子模型(OR = 3.09, 95% CI: 1.52~6.26, P = 0.002 < 0.01)、纯合子模型(OR = 3.24, 95% CI: 1.35~7.75, P = 0.008 < 0.01)和等位基因模型(OR = 2.51, 95% CI: 1.92~3.29, P < 0.00001)等差异具有统计学意义。APOE ϵ 4: ϵ 3多态性和CAA-ICH的荟萃结果明确表明, 在显性模型(OR = 1.87, 95% CI: 1.01~3.48, P = 0.05), 隐性模型(OR = 3.73, 95% CI: 1.98~7.02, P < 0.0001), 纯合子模型(OR = 3.91, 95% CI: 2.27~6.75, P < 0.0001)和等位基因模型(OR = 2.01, 95% CI: 1.3~3.12, P = 0.002 < 0.01)下与CAA-ICH存在显著关联。**结论:** APOE ϵ 2、 ϵ 4与CAA-ICH风险显著相关。需要进一步大样本研究验证这一发现。

关键词

载脂蛋白E, 脑淀粉样血管病, 自发性脑出血, 基因多态性

Meta-Analysis and Systematic Review of the Association between Apolipoprotein E Gene Polymorphism and Risk of Cerebral Hemorrhage in Cerebral Amyloid Angiopathy

Yuyuan Yang¹, Jie Li²

¹Medical College, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Medicine, Rizhao Maternal and Child Health Hospital, Rizhao Shandong

Received: Mar. 26th, 2023; accepted: Apr. 21st, 2023; published: Apr. 29th, 2023

Abstract

Background and Objective: Cerebral amyloid angiopathy (CAA) is a cerebral small vessel disease that can cause spontaneous brain hemorrhage, transient focal neurological episodes, cognitive decline or dementia. We conducted a systematic review of articles on the association between apolipoprotein E (APOE) gene polymorphism and cerebral amyloid angiopathy-related intracerebral hemorrhage (CAA-ICH) to better understand their relationship. **Methods:** We searched several databases including PubMed, Embase, Scopus, Cochrane Library, and Google Scholar for published articles in English and Chinese. The search was conducted up to September 2022. We assessed the influence of genotypes by calculating the pooled odds ratios (ORs) and their 95% confidence interval (CI) for six genetic models including dominant model, recessive model, homozygous model, heterozygous model, additive model, and allelic model. **Result:** Six eligible studies were included, involving 429 patients with CAA-ICH. The analysis of APOE $\epsilon 2:\epsilon 3$ polymorphism and CAA-ICH showed significant differences in dominant model (OR = 3.24, 95% CI: 1.65~6.34, P = 0.0006 < 0.01), heterozygous model (OR = 3.09, 95% CI: 1.52~6.26, P = 0.002 < 0.01), homozygous model (OR = 3.24, 95% CI: 1.35~7.75, P = 0.008 < 0.01), and allele model (OR = 2.51, 95% CI: 1.92~3.29, P < 0.00001). The meta-analysis results of APOE $\epsilon 4:\epsilon 3$ polymorphism and CAA-ICH clearly indicated significant associations under dominant model (OR = 1.87, 95% CI: 1.01~3.48, P = 0.05), recessive model (OR = 3.73, 95% CI: 1.98~7.02, P < 0.0001), homozygous model (OR = 3.91, 95% CI: 2.27~6.75, P < 0.0001), and allele model (OR = 2.01, 95% CI: 1.3~3.12, P = 0.002 < 0.01) with CAA-ICH. **Conclusion:** APOE $\epsilon 2$ and $\epsilon 4$ are significantly associated with the risk of CAA-ICH. Further large-scale studies are needed to validate this finding.

Keywords

Apolipoprotein E, Cerebral Amyloid Angiopathy, Spontaneous Intracerebral Hemorrhage, Genetic Polymorphism

Copyright © 2023 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

脑出血是一种严重的卒中亚型, 具有发病率高、死亡率高、残疾率高的特点。CAA-ICH 是老年人脑叶出血的最常见原因, 约占自发性脑出血患者的 1/3, 以 A β 淀粉样蛋白沉积在软脑膜及皮质的血管壁为特征, 常表现为脑出血的反复发作[1]。现有研究表明, CAA-ICH 发生可能与多种因素有关, 包括但不限于年龄、种族、高血压、低密度脂蛋白胆固醇和较低的甘油三酯水平[2]。其中, 遗传因素备受关注, 可能对 CAA-ICH 的发生产生重要影响。

APOE 基因位于 19 号染色体上, 编码 299 个氨基酸, 存在三种常见的基因型, 分别被标记为 $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 和 $\epsilon 4$, 对应蛋白产物称为 E2、E3 和 E4。 $\epsilon 3$ 是最常见的等位基因, $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 被认为是突变类型。APOE 基因在脂质代谢和运输、组织修复、周围神经损伤和再生等方面扮演着重要角色, 与多种疾病相关, 其中, 它在 β 淀粉样蛋白的生成和清除也有相关的贡献[3]。许多研究集中在 APOE 基因多态性以及 CAA 和自发性脑出血上[4], 但是, 对于特定的 CAA-ICH 人群目前尚缺乏确切结论。为明确 CAA-ICH 和 APOE 多态性二者之间的关系, 我们展开了这项研究。

2. 方法

2.1. 研究策略

根据 2020 年系统综述和荟萃分析的首选报告项目(Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses, PRISMA)声明[5], 我们检索了 Pubmed (1950 年至 2022 年 9 月)、Embase (1980 年至 2022 年 9 月)、Scopus (1995 年至 2022 年 9 月)、Cochrane 图书馆(1995 年至 2022 年 9 月)和谷歌学术搜索(截至 2022 年 9 月)使用搜索词的组合, 包括“脑淀粉样血管病”、“脑出血”和“APOE”。两名研究人员独立审查了文章, 并检查了参考书目和补充材料。无法提供有关详细基因等位基因频率或重复报告的信息的研究被排除在外。两位作者独立完成以确定研究是否符合条件, 通过讨论解决分歧。

2.2. 纳入标准

以下标准用于纳入已发表的研究: 1) 评估 APOE 与 CAA-ICH 之间关联的病例对照研究或队列研究; 2) 包含 CAA-ICH 病例中 APOE 等位基因的可用等位基因数据, 以及用于计算 OR 和 95%置信区间(CI)的对照; 3) 研究仅限于人类; 4) 英文或中文文章。

2.3. 数据提取

对于纳入的每项研究, 两位作者提取第一作者的信息、出版日期、国家、受试者的来源和特征、评估 CAA 的方法、DNA 来源等。我们还根据病例对照研究的纽卡斯尔-渥太华量表(the Newcastle-Ottawa Scale, NOS)评估文章质量。用于 APOE 基因位点频率包括 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 3$ 、 $\epsilon 3/\epsilon 4$ 和 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 等位基因参与者和对照组的用于荟萃分析。

2.4. 统计分析

我们使用 Cochrane RevMan (5.4)软件来分析数据。将 6 种不同的遗传模型(显性, 隐性, 纯合子, 杂合子, 加性和等位基因模型)分别应用于 APOE $\epsilon 2$ VS $\epsilon 3$, APOE $\epsilon 4$ VS $\epsilon 3$ 比较。固定效应的 Mantel-Haenszel 方法和随机效应的 Der-Simonian-Laird 方法用于计算合并 OR 和 95% CI, 使用相应的 P 值和 I^2 评估异质性。如果结果 $\leq 50\%$, 则采用固定效应方法, 否则使用随机效应模型。潜在的发表偏倚是通过漏斗图的对称性、Begg's 检验和 Egger's 检验来评估($P < 0.05$ 具有统计学意义)。

3. 结果

3.1. 研究特征与质量评价

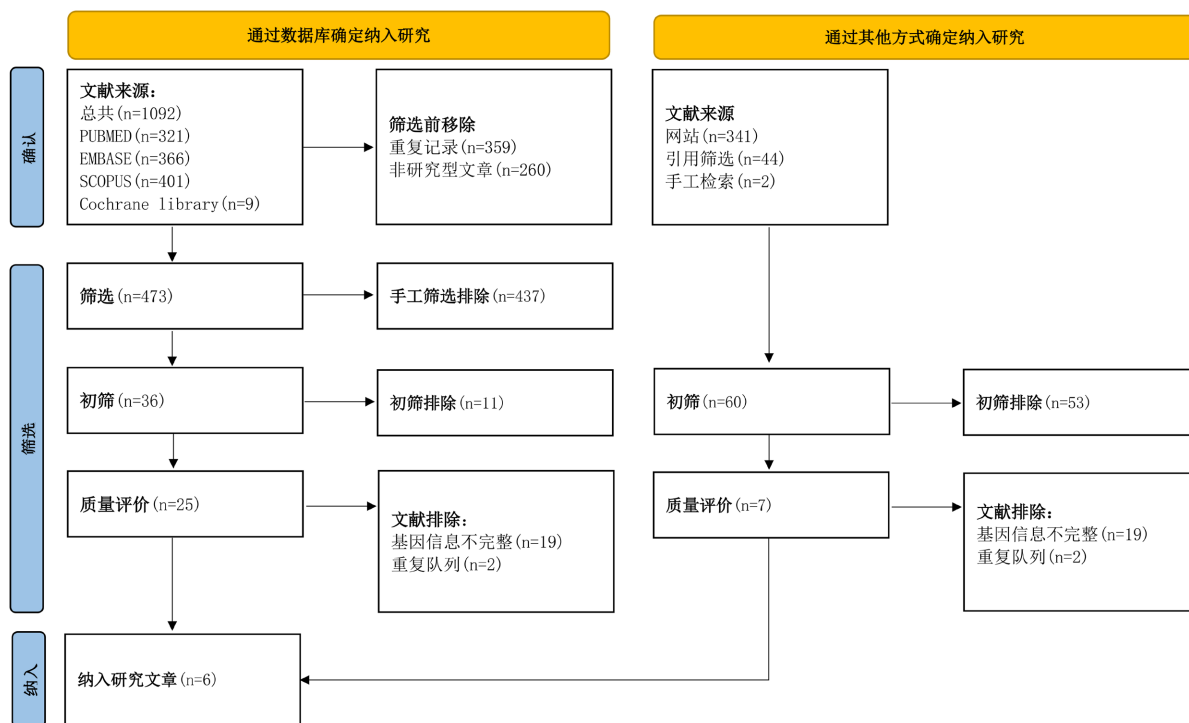


Figure 1. Flowchart of meta-analysis study inclusion process (following the PRISMA guidelines)

图 1. Meta 分析研究纳入流程图(遵循 PRISMA 指南)

Table 1. Characteristics of studies included in the meta-analysis

表 1. Meta 分析中纳入研究的特征

研究	国家	研究对象	年龄(岁)	男性/女性	评估 CAA 的方法	基因分型方法	病例数	对照数	NOS 评分
Daniel 1996 [6]	美国	AD 患者	79	/	尸检	/	13	16	4
Mccarron 1998 [7]	英国	ICH 尸检病例/ 头部受伤	46~97	14/26	尸检	PCR	40	406	4
Garcia 1999 [8]	葡萄牙	ICH	67.2 ± 6.2	12/12	影像	PCR	24	346	7
Zhang 2003 [9]	中国	CAA-ICH	73.8 ± 7.6	68/44	影像	PCR	112	120	4
Daniel 2013 [10]	美国	ICH	55	/	影像	/	204	508	5
Li 2019 [11]	中国	ICH	56~97	13/23	影像	PCR	36	50	6

注释: PCR: 聚合酶链反应; AD: 阿尔茨海默病; NOS: 纽卡斯尔 - 渥太华量表; ICH: 脑出血; CAA-ICH: 脑淀粉样血管病 - 脑出血。

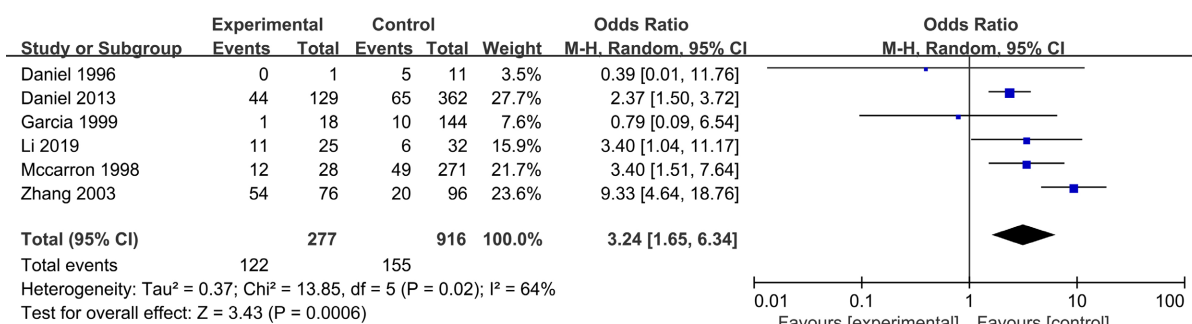
如图 1 所示, meta 分析共纳入了符合条件的 6 项研究(429 例 CAA-ICH 患者和 1446 例对照)。其中 3 项研究基于尸检和活检病理证据诊断的 CAA, 其他研究依赖于临床表现和 CT 或 MRI 影像检查。开展研究的国家主要来自于美国、英国、葡萄牙、中国。在评估纳入研究的质量时, 考虑内容包括样本量、DNA

来源、方法的基因分型。根据 NOS 量表对文章内容进行严格评价, 分数在 4 到 7 之间的。主要差异基于 CAA 的诊断方式(病理学证明的研究得分高于仅成像研究), 对照组匹配的描述, 以及是否报告了基因型和 CAA 状态之间的双盲。荟萃分析中包含的研究特点如表 1 所示。

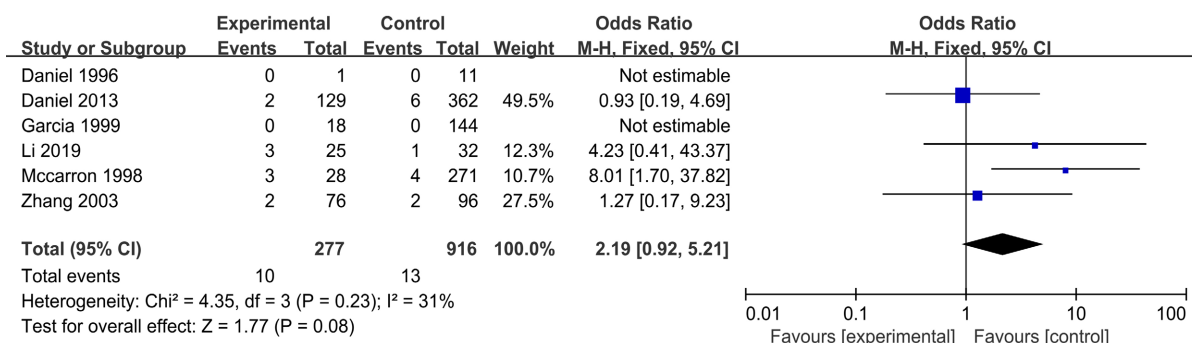
3.2. Meta-分析和异质性评价

1) APOE ε2:ε3 基因型和 CAA-ICH 风险

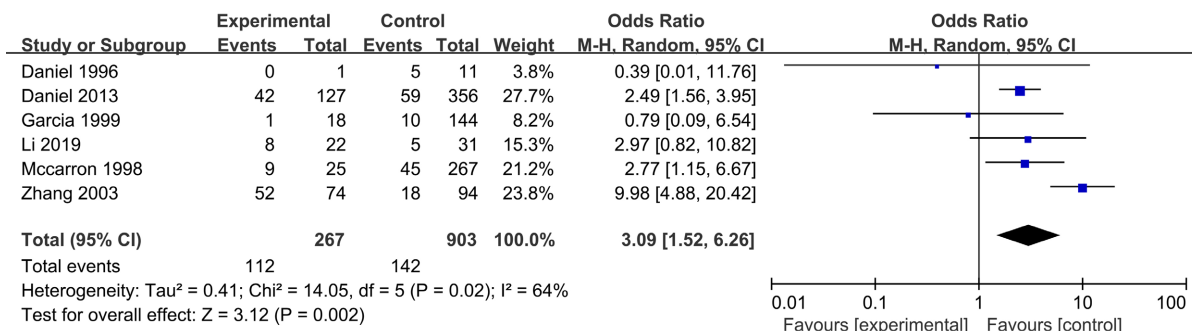
图 2 显示了六种不同遗传模型中 ε2:ε3 基因型和 CAA-ICH 的荟萃分析结果。对 6 项研究的综合分析表明, 在显性基因模型(OR = 3.24, 95% CI: 1.65~6.34, P = 0.0006 < 0.01), 杂合子模型(OR = 3.09, 95% CI: 1.52~6.26, P = 0.002 < 0.01), 纯合子模型(OR = 3.24, 95% CI: 1.35~7.75, P = 0.008 < 0.01)和等位基因模型(OR = 2.51, 95% CI: 1.92~3.29, P < 0.001)中, 差异有统计学意义, 表明 ε2 等位基因是 CAA-ICH 发生的危险因素。然而, 隐性基因模型没有发现显著差异, 加性模型的结果(OR = 0.3, 95% CI: 0.15~0.6, P = 0.0007 < 0.01)则表明 ε2 可能降低 CAA-ICH 发病风险, 起到保护作用。



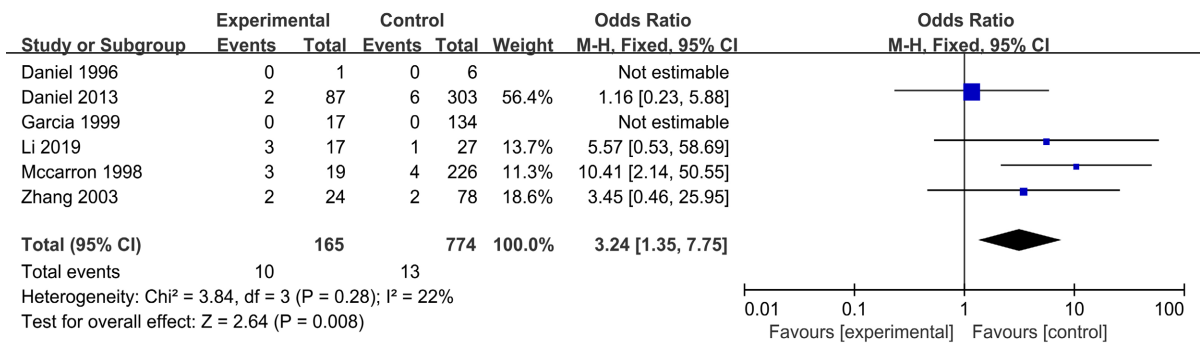
(a) 显性基因模型



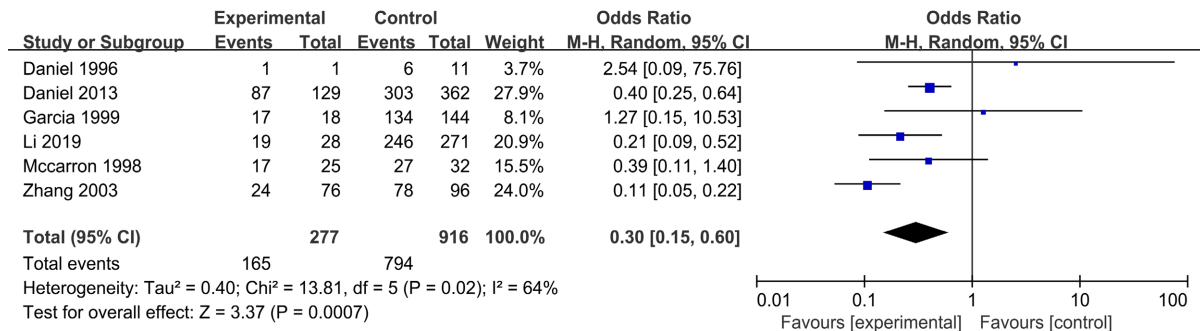
(b) 隐性基因模型



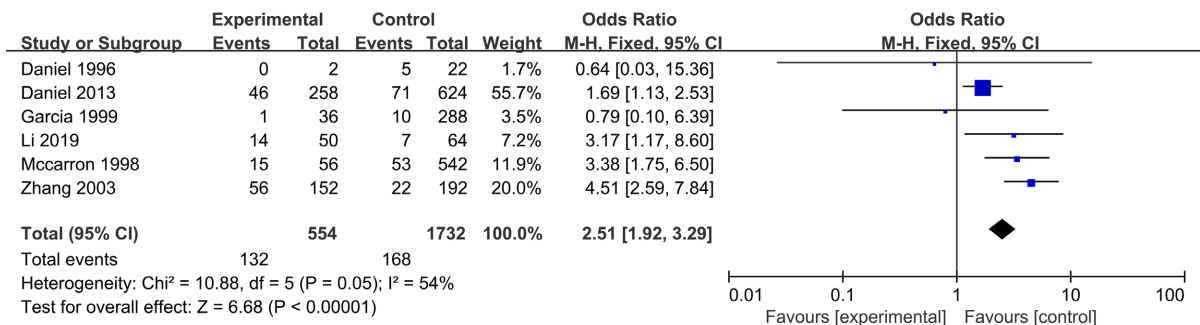
(c) 杂合子模型



(d) 纯合子模型



(e) 加性基因模型



(f) 等位基因模型

Figure 2. Forest plot of different genetic models for the association between the APOE $\epsilon 2:\epsilon 3$ genotype and the risk of CAA-ICH

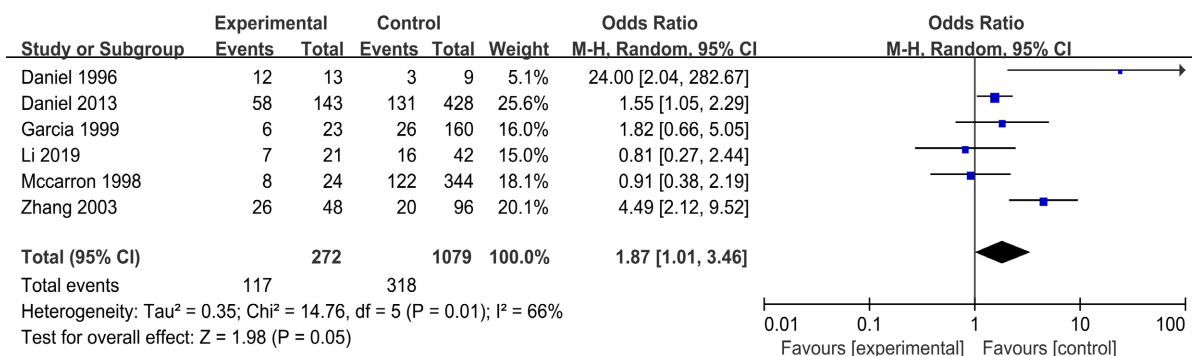
图 2. APOE $\epsilon 2:\epsilon 3$ 基因型与 CAA-ICH 风险不同遗传模型森林图

2) APOE $\epsilon 4:\epsilon 3$ 基因型和 CAA-ICH 风险

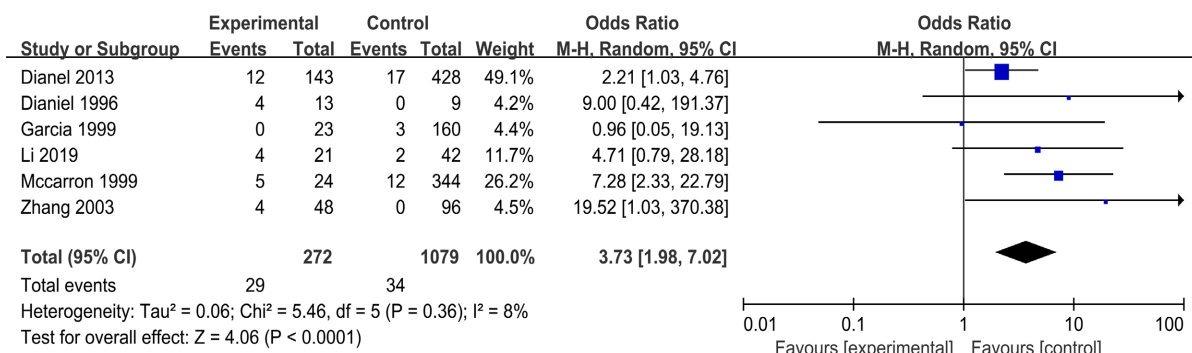
如图 3 所示, $\epsilon 4:\epsilon 3$ 和 CAA-ICH 的 meta 分析结果表明, 在显性基因模型($\text{OR} = 1.87, 95\% \text{ CI}: 1.01\sim 3.48, P = 0.05$), 隐性基因模型($\text{OR} = 3.73, 95\% \text{ CI}: 1.98\sim 7.02, P < 0.0001$), 纯合子模型($\text{OR} = 3.91, 95\% \text{ CI}: 2.27\sim 6.75, P < 0.0001$)和等位基因模型($\text{OR} = 2.01, 95\% \text{ CI}: 1.3\sim 3.12, P = 0.002 < 0.01$)中结果存在显著差异, 表明 APOE $\epsilon 4:\epsilon 3$ 是 CAA-ICH 的危险因素。其他杂合子模型和加性模型无显著差异。

3.3. 发表偏倚

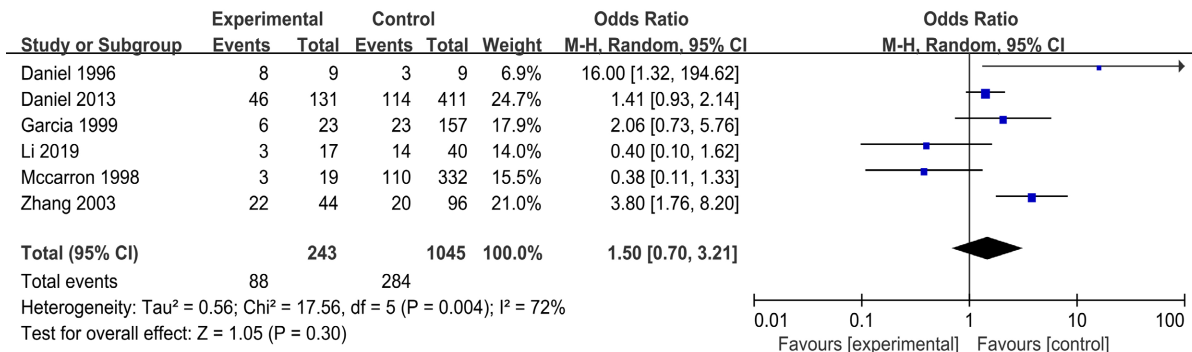
我们应用漏斗图来检查发表偏倚, 未见明显的不对称性。此外, Begger 和 Egger 的测试(表 2)证实没有发表偏倚($P > 0.05$)。



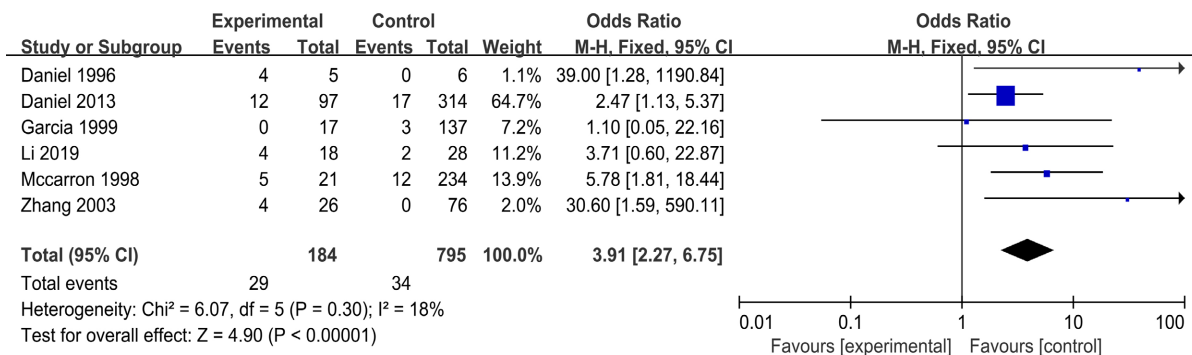
(a) 显性基因模型



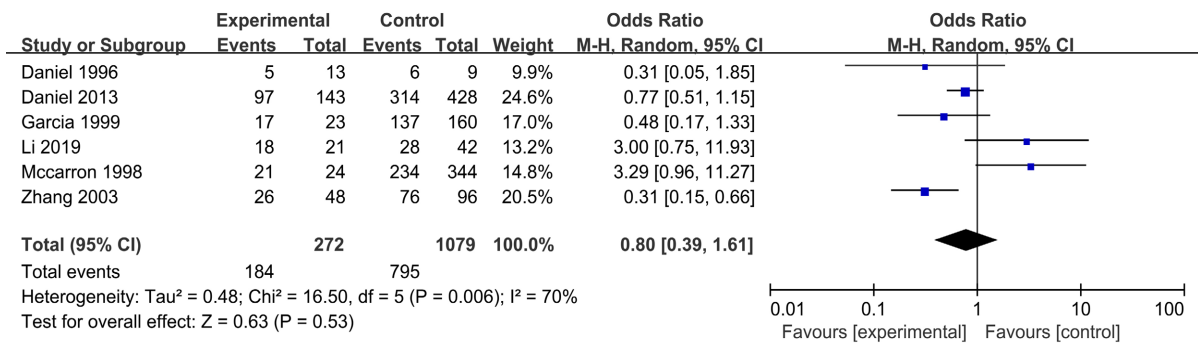
(b) 隐性基因模型



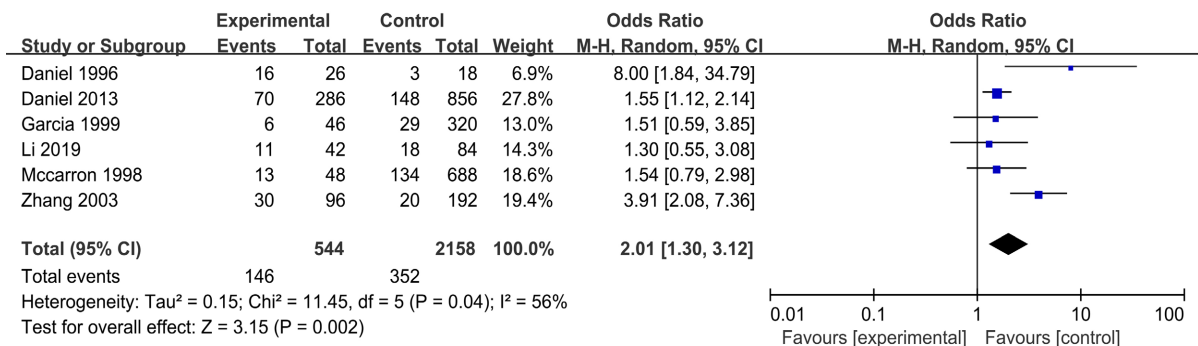
(c) 杂合子模型



(d) 纯合子模型



(e) 加性基因模型



(f) 等位基因模型

Figure 3. Forest plot of different genetic models for the association between the APOE $\epsilon_4:\epsilon_3$ genotype and the risk of CAA-ICH

图 3. APOE $\epsilon_4:\epsilon_3$ 基因型与 CAA-ICH 风险不同遗传模型森林图

Table 2. P-values of Egger’s test for publication bias among studies included in the meta-analysis

表 2. Meta 分析中纳入研究的发表偏倚的 Egger 检验 P 值

	显性基因模型	隐性基因模型	杂合子模型	纯合子模型	加性基因模型	等位基因模型
$\epsilon_2:\epsilon_3$	0.97	0.71	0.915	0.824	0.157	0.984
$\epsilon_4:\epsilon_3$	0.191	0.220	0.302	0.103	0.355	0.264

4. 讨论

本研究包含了 6 项研究共 1446 名受试者的荟萃分析表明, APOE ϵ_2 在显性遗传模型、杂合子遗传模型、纯合子模型和等位基因模型显示与 CAA-ICH 风险相关, APOE ϵ_4 在显性模型、隐性模型、纯合子模型、等位基因模型中与 CAA-ICH 风险相关。没有发现显著发表偏倚。

既往一项非脑出血相关的 CAA 患者与 APOE 相关荟萃分析的结果表明, CAA 与 APOE ϵ_4 有关, 且存在剂量反应关系, 即 APOE ϵ_4 基因位点数越多, 发病风险越高, 而与 APOE ϵ_2 无关[4]。在 ICH 患者与 APOE 相关研究中表明, APOE ϵ_2 、APOE ϵ_4 和 ICH 均有相关性[12]。且只有 APOE ϵ_2 携带者与脑出血不良结局有关, 包括血肿大小、功能结局和死亡率[13]。之后的一项纳入 353 例 CAA 血管病变严重程度与 APOE 关系的研究, 并未得到充分的证据支持 APOE ϵ_2 在其中发挥的作用(重度 CAA VS 轻中度 CAA: OR 2.3, 95% CI: 0.5~11.3, P = 0.3) [14]。相较于之前的研究, 我们纳入了更多数量的人群并通过运用多种遗传基因模型证明了 APOE ϵ_2 、APOE ϵ_4 和 CAA-ICH 均存在相关性。对于这些发现可能的解释是 APOE

$\epsilon 4$ 促进血管淀粉样蛋白沉积, $\epsilon 2$ 在形成更为严重的 CAA 发生相关的血管病变, 导致血管破裂和 ICH [15] 发挥重要作用。基于这种联系, APOE 位点多样性与脑小血管病影像标志物的对应关系, 可能有助于确定 CAA-ICH 的不同病理阶段。比如, APOE $\epsilon 2$ 与皮质下脑表面铁沉积过程的相关性最强[16], 是 CAA 晚期标志, APOE $\epsilon 4$ 与严格脑叶微出血[17]和血管周围间隙[18] [19], 多出现在 CAA 早期阶段。基因与影像的结合更有助于建立更准确的预测模型。

我们的研究显示不同的基因遗传模型对于 APOE 基因多态性和 CAA-ICH 的结论可能产生影响。既往研究多采用显性和遗传模型, 然而 Biffi 等通过构建预测模型, 将加性基因预测模型与显性、隐性基因预测模型分别比较, 发现加性模型可能更好地评估 APOE 基因型的影响, 但是在其他人中的应用性仍有待进一步证明。我们的荟萃分析应用已知的 6 种基因模型[12]显示不同遗传模型在 APOE 结果解读时可能存在差异, 应在未来研究中加以重视比较。

本文的局限性如下: 首先, 因为收录的文章数量太少, 无法进一步探讨种族, 认知, 性别和其他因素的影响。其次, 纳入的文献需要各个基因型的具体数目才能进行多基因模型操作, 但有些文献多只关注 $\epsilon 2$ 或 $\epsilon 4$ 基因型, 这可能导致数据丢失。本文对这部分文章进行了补充分析, 与目前的结果并不冲突。总之, 有证据表明 APOE $\epsilon 2$ 之间存在密切关联。 $\epsilon 4$ 和 CAA-ICH 以及需要进一步的工作来更好地了解它们的机制。

5. 总结

本文应用 6 种基因遗传模型, 系统地回顾了 APOE 和 CAA-ICH 的相关研究, 结果表明 APOE $\epsilon 2$ 和 $\epsilon 4$ 存在相关性: APOE $\epsilon 4$ 可能与 $A\beta$ 沉积有关, APOE $\epsilon 2$ 可能在血管破裂和出血起重要作用。为未来构建包含基因模型, 为 CAA-ICH 的诊断和预测提供了基础。

参考文献

- [1] Pezzini, A. and Padovani, A. (2008) Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Hemorrhages. *Neurological Sciences*, **29**, 260-263. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0957-7>
- [2] Sturgeon, J.D., Folsom, A.R., Longstreth, W.T., Shahar, E., Rosamond, W.D. and Cushman, M. (2007) Risk Factors for Intracerebral Hemorrhage in a Pooled Prospective Study. *Stroke*, **38**, 2718-2725. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.487090>
- [3] Mahley, R.W. (1988) Apolipoprotein E: Cholesterol Transport Protein with Expanding Role in Cell Biology. *Science*, **240**, 622-630. <https://doi.org/10.1126/science.3283935>
- [4] Rannikmäe, K., Samarasekera, N., Martínez-González, N.A., Al-Shahi Salman, R. and Sudlow, C.L. (2013) Genetics of Cerebral Amyloid Angiopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **84**, 901-908. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303898>
- [5] Page, M.J., McKenzie, J.E., Bossuyt, P.M., Boutron, I., Hoffmann, T.C., Mulrow, C.D., et al. (2021) The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews. *BMJ*, **372**, n71.
- [6] Premkumar, D.R., Cohen, D.L., Hedera, P., Friedland, R.P. and Kalaria, R.N. (1996) Apolipoprotein E-Epsilon4 Alleles in cerebral Amyloid Angiopathy and Cerebrovascular Pathology Associated with Alzheimer's Disease. *The American Journal of Pathology*, **148**, 2083-2095.
- [7] McCarron, M.O. and Nicoll, J.A. (1998) High Frequency of Apolipoprotein E Epsilon 2 Allele Is Specific for Patients with Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Haemorrhage. *Neuroscience Letters*, **247**, 45-48. [https://doi.org/10.1016/S0304-3940\(98\)00286-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3940(98)00286-9)
- [8] Garcia, C., Melo, P.T., Rocha, L. and Lechner, M.C. (1999) Cerebral Hemorrhage and apoE. *Journal of Neurology*, **246**, 830-834. <https://doi.org/10.1007/s004150050463>
- [9] 张德忠, 贺侠, 厉永伟. 脑淀粉样血管病性出血与载脂蛋白 E 等位基因 $\epsilon 2$ 关系的研究[J]. 浙江医学, 2003, 25(9): 513-515, 526.
- [10] Woo, D., Deka, R., Falcon, G.J., Flahert, M.L., Haverbusch, M., Martini, S.R., et al. (2013) Apolipoprotein E, Statins, and Risk of Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **44**, 3013-3017. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001304>

- [11] 李树志, 周军, 赵月明, 岳修臣, 孙许林, 赵鹏, 等. 载脂蛋白 E 基因多态性和脑淀粉样血管病相关脑出血的临床相关性研究[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2019, 5(4): 223-226.
- [12] Biffi, A., Sonni, A., Anderson, C.D., Kissela, B., Jagiella, J.M., Schmidt, H., *et al.* (2010) Variants at APOE Influence Risk of Deep and Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Annals of Neurology*, **68**, 934-943. <https://doi.org/10.1002/ana.22134>
- [13] Brouwers, H.B., Biffi, A., Ayres, A.M., Schwab, K., Cortellini, L., Romero, J.M., *et al.* (2012) Apolipoprotein E Genotype Predicts Hematoma Expansion in Lobar Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*, **43**, 1490-1495. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.643262>
- [14] Rannikmäe, K., Kalaria, R.N., Greenberg, S.M., Chui, H.C., Schmitt, F.A., Samarasekera, N., *et al.* (2014) APOE Associations with Severe CAA-Associated Vasculopathic Changes: Collaborative Meta-Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **85**, 300-305. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306485>
- [15] McCarron, M.O., Nicoll, J.A., Stewart, J., Ironside, J.W., Mann, D.M., Love, S., *et al.* (1999) The Apolipoprotein E ϵ 2 Allele and the Pathological Features in Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Hemorrhage. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, **58**, 711-718. <https://doi.org/10.1097/00005072-199907000-00005>
- [16] Charidimou, A., Zonneveld, H.I., Shams, S., Kantarci, K., Shoamanesh, A., Hilal, S., *et al.* (2019) APOE and Cortical Superficial Siderosis in CAA: Meta-Analysis and Potential Mechanisms. *Neurology*, **93**, e358-e371. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007818>
- [17] Maxwell, S.S., Jackson, C.A., Paternoster, L., Cordonnier, C., Thijs, V., Al-Shahi, S.R., *et al.* (2011) Genetic Associations with Brain Microbleeds: Systematic Review and Meta-Analyses. *Neurology*, **77**, 158-167. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318224afa3>
- [18] Schilling, S., DeStefano, A.L., Sachdev, P.S., Choi, S.H., Mather, K.A., De Carli, C.D., *et al.* (2013) APOE Genotype and MRI Markers of Cerebrovascular Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology*, **81**, 292-300. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31829bfd44>
- [19] Pinheiro, A., Demissie, S., Scruton, A., Charidimou, A., Parva, P., DeCarli, C., *et al.* (2022) Association of Apolipoprotein E ϵ 4 Allele with Enlarged Perivascular Spaces. *Annals of Neurology*, **92**, 23-31. <https://doi.org/10.1002/ana.26364>