

载脂蛋白E ϵ 4、脑脊液生长相关蛋白-43与轻度认知障碍个体认知及神经变性的相关性研究

石珂宁*, 李冰玉*, 巴茂文#, 阿尔茨海默病神经影像学计划

青岛大学附属烟台毓璜顶医院神经内科, 山东 烟台

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月26日

摘要

目的: 载脂蛋白E ϵ 4 (Apolipoprotein E ϵ 4, ApoE ϵ 4)等位基因是阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)的危险因素之一。脑脊液生长相关蛋白-43 (Growth-Associated Protein-43, GAP-43)已成为代表突触功能障碍的潜在生物标志物。本研究旨在分析ApoE ϵ 4、GAP-43与轻度认知障碍个体(Mild Cognitive Impairment, MCI)认知及神经变性的相关性。**方法:** 根据是否携带ApoE ϵ 4, 将阿尔兹海默病神经影像学计划中(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)的164名MCI分为ApoE ϵ 4携带者和ApoE ϵ 4非携带者。分析ApoE ϵ 4携带者与ApoE ϵ 4非携带者的GAP-43水平, ApoE ϵ 4是否影响GAP-43与AD核心生物标志物、认知及脑区体积之间的关系。随访阶段中GAP-43与认知及各脑区体积的关系。**结果:** 在基线和随访阶段, 与ApoE ϵ 4非携带者相比, 携带者具有更高的GAP-43水平($P < 0.01$)。在基线水平, 无论是否携带ApoE ϵ 4基因, GAP-43与磷酸化tau (phosphorylated tau, p-tau)和总tau (total tau, t-tau)水平有相关性($P < 0.01$)。随访阶段, ApoE ϵ 4非携带者与携带者的GAP-43变化率与t-tau和p-tau的变化率均有相关性($P < 0.01$)。基线GAP-43与随访2年后中颞体积萎缩、认知功能恶化有关($P < 0.05$)。**结论:** 在MCI中, ApoE ϵ 4可能会影响GAP-43水平, GAP-43与认知及神经退行性变的相关性与ApoE ϵ 4状态有关。GAP-43作为一种突触生物标志物可用于追踪MCI的进展。

关键词

阿尔兹海默病, 生长相关蛋白-43, 突触变性, 载脂蛋白E ϵ 4

The Correlation between Apolipoprotein E ϵ 4, Cerebrospinal Fluid Growth-Associated Protein-43 and Cognition, Neurodegeneration in Mild Cognitive Impairment

*并列第一作者。

*通讯作者 Email: bamaowen@163.com

文章引用: 石珂宁, 李冰玉, 巴茂文, 阿尔兹海默病神经影像学计划. 载脂蛋白 E ϵ 4、脑脊液生长相关蛋白-43 与轻度认知障碍个体认知及神经变性的相关性研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 11975-11982.

DOI: 10.12677/acm.2023.1371677

Kening Shi*, Bingyu Li*, Maowen Ba#, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

Department of Neurology, The Affiliated Yantai Yuhuangding Hospital of Qingdao University, Yantai Shandong

Received: Jun. 25th, 2023; accepted: Jul. 19th, 2023; published: Jul. 26th, 2023

Abstract

Objective: The apolipoprotein E $\epsilon 4$ (Apolipoprotein E $\epsilon 4$, ApoE $\epsilon 4$) allele is one of the genetic risk factors for Alzheimer's disease (AD). Growth-Associated Protein-43 (GAP-43) has emerged as a potential biomarker representing synaptic dysfunction. This study aims to analyze the correlation between ApoE $\epsilon 4$, GAP-43 and cognitive, neurodegeneration in Mild Cognitive Impairment (MCI). **Methods:** We included 164 MCI in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). According to whether the subjects carried ApoE $\epsilon 4$, they were stratified into ApoE $\epsilon 4$ non-carriers (MCI $\epsilon 4-$) and ApoE $\epsilon 4$ carriers (MCI $\epsilon 4+$). The cerebrospinal fluid GAP-43 levels of MCI $\epsilon 4-$ and MCI $\epsilon 4+$ were analyzed, whether ApoE $\epsilon 4$ affected the relationship between GAP-43 and AD core biomarkers, cognition and brain area volume, and the relationship between GAP-43 and cognition and the volume of each brain region during the follow-up stage. **Results:** At baseline and follow-up phases, MCI $\epsilon 4+$ had a higher GAP-43 level compared to MCI $\epsilon 4-$ ($P < 0.01$). At baseline levels, CSF GAP-43 was associated with phosphorylated tau (p-tau) and total tau (t-tau) levels, whether or not it carried the ApoE $\epsilon 4$ ($P < 0.01$). During the follow-up phase, the rate of change of cerebrospinal fluid GAP-43 in both the MCI $\epsilon 4+$ group and the MCI $\epsilon 4-$ group correlated with the rate of change of t-tau and p-tau ($P < 0.01$). GAP-43 in baseline cerebrospinal fluid was associated with middle temporal volume atrophy and cognitive function deterioration after 2 years of follow-up ($P < 0.05$). **Conclusions:** In MCI, ApoE $\epsilon 4$ may affect cerebrospinal fluid GAP-43 levels. The correlation between cerebrospinal fluid GAP-43 and cognitive and neurodegenerative degeneration is related to ApoE $\epsilon 4$ status. Cerebrospinal fluid GAP-43 can be used as a synaptic biomarker to track the progression of MCI.

Keywords

Alzheimer's Disease, Growth-Associated Protein-43, Synaptic Degeneration, Apolipoprotein E $\epsilon 4$

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. 背景

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进展性神经退行性疾病,也是我国老年人痴呆中最常见的原因。AD的 $\epsilon 4$, ApoE $\epsilon 4$ 等位基因是AD的危险因素之一[1]。ApoE $\epsilon 4$ 携带者在认知减退和神经退行性变中具有较快的速度[2]。ApoE $\epsilon 4$ 亦会选择性地破坏突触可塑性,加速神经元变性[3] [4]。

目前脑脊液突触生物标志物的评估取得了进展,其中脑脊液生长相关蛋白-43 (Growth-associated protein-43, GAP-43)在学习和记忆存储中起重要作用。GAP-43是一种突触前蛋白,主要在海马体和相关皮层中表达[5],参与轴突生长、突触可塑性以及学习和记忆功能的调节[6]。有证据表明,脑脊液GAP-43浓度在AD中升高[7],基线水平的脑脊液GAP-43水平与t-tau、p-tau以及认知能力等有较强的相关性[8] [9] [10],脑脊液GAP-43已被证实有可能成为AD突触功能障碍的候选生物标志物。

目前已有 GAP-43 与 ApoE ϵ 4 在基线水平的研究, 然而关于脑脊液 GAP-43 的纵向变化与 ApoE ϵ 4 的研究目前较缺乏, 临床极需明确。因此我们分析了阿尔茨海默病神经影像计划中(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ADNI)轻度认知障碍(Mild Cognitive Impairment MCI)受试者中 ApoE ϵ 4、GAP-43 与认知及神经变性的相关性。

2. 对象与方法

2.1. ADNI 数据库

本文中使用的数据均来自 ADNI 数据库。ADNI 于 2003 年作为公私合作伙伴关系启动, 由首席研究员 Michael W. Weiner 博士领导。该数据库是由国家生物医学成像和生物工程研究所、食品和药物管理局、私营制药公司和非营利组织赞助的纵向多站点研究。目的是开发用于早期检测和跟踪 AD 的临床, 成像, 遗传和生化生物标志物。ADNI 个体从美国和加拿大的 50 多个地点招募。所有参与机构的医学伦理委员会都批准了 ADNI。

2.2. 参与者纳入及分组标准

在 ADNI 数据库中, 我们纳入了 164 名年龄在 55 至 90 岁之间并完成 2 年随访的 MCI 参与者, MCI 的诊断基于认知评估。

纳入及分组标准

参与者至少有一个 ApoE ϵ 4 等位基因被视为 ApoE ϵ 4 携带者, 且均完成腰椎穿刺, 临床和神经心理学评估, 磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging MRI)。MCI 的诊断标准为记忆功能受损, 经教育评分校正后的韦氏记忆量表逻辑记忆 II 评价证实存在客观记忆力减退, 简易精神状态检查量(Mini-Mental State Examination, MMSE)分数在 24 至 30 之间, 临床痴呆评定量表(Clinical Dementia Rating, CDR)分数为 0.5, 日常生活活动保留, 没有痴呆。

2.3. 脑脊液标记物检测方法

2.3.1. GAP-43

使用酶联免疫测定(enzyme-linked immunoassay ELISA)方法分析脑脊液 GAP-43。ELISA 由小鼠单克隆 GAP-43 抗体 NM4 和多克隆 GAP-43 抗体与 C-末端表位联合开发。使用来自瑞典 M \ddot{O} lndal Sahlgrenska 大学医院神经化学实验室临床常规的脑脊液样本评估 ELISA 的性能。分析由委员会认证的实验室技术人员在盲法下进行。

2.3.2. 脑脊液中的其他生物标志物

使用多个 xMAP-Luminex 平台和 Innogenetics inno-bia AlzBio3 免疫测定试剂用于测量脑脊液 A β 、总 tau 和 p-tau。更多详细数据可见 <https://adni.loni.usc.edu/data-samples/access-data/>。

2.4. 认知评估

在记忆方面, 采用 ADNI 记忆量表(ADNI Memory, ADNI-MEM)和阿尔茨海默病测序项目表型协调联盟记忆量表(Alzheimer's Disease Sequencing Project Phenotypic Harmonization Alliance Memory, ADSP-PHC-MEM)。在语言方面, 采用阿尔茨海默病测序项目表型协调联盟语言量表(Alzheimer's Disease Sequencing Project Phenotypic Harmonization Alliance Language, ADSP-PHC-LAN)。在执行方面, 采用阿尔茨海默病测序项目表型协调联盟执行功能量表(Alzheimer's Disease Sequencing Project Phenotypic Harmonization Alliance Executive Functioning, ADSP-PHC-EXF)和 ADNI 执行功能量表(ADNI Executive Func-

tioning, ADNI-EF)。阿尔茨海默病评估量表 - 认知量表(Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale, ADAS-Cog)评估认知。并且还使用听觉语言学习测试(Rey Auditory Verbal Learning Test, RAVLT)来衡量学习和记忆。同时, 我们收集了社会活动功能量表(Functional Activities Questionnaire, FAQ)。

2.5. 结构磁共振

用海马、脑室容积、中颞体积等来评估神经退行性变, 结构成像使用 3.0-特斯拉磁共振成像扫描仪, 使用 FreeSurfer 5.1 版对 NiFTI 格式的 T1 加权图像进行区域体积量化, 这些数据根据总颅内容量进行调整。更多详细数据可见 <https://adni.loni.usc.edu/data-samples/access-data/>。

2.6. 统计方法

对于基线人口统计学信息, 分类变量采用卡方检验, 连续变量采用曼 - 惠特尼 U 检验。斯皮尔曼相关分析检验 ApoE $\epsilon 4$ 是否影响 GAP-43 水平与脑脊液核心生物标志物及认知、脑区体积之间的关系。脑脊液 GAP-43 水平与认知水平、脑区体积之间的纵向关系采用线性混合效应模型评估。我们将脑脊液 GAP-43 水平、认知量表评分、脑区体积进行 Z 转换来确保数据的正常。

所有检验均为双边检验, 统计学意义设定为 $P < 0.05$ 。所有统计均使用 R 4.1.2 和 IBM SPSS Statistics 26 执行。

3. 结果

3.1. 人口统计学特征

本研究共纳入了 164 名受试者, 其中 78 名 ApoE $\epsilon 4$ 非携带者, 86 名 ApoE $\epsilon 4$ 携带者。受试者的年龄、教育等基础信息和基线水平的生物标志物特征如表 1 所示。结果所示年龄和教育水平没有差别。在基线水平, ApoE $\epsilon 4$ 携带者的脑脊液 t-tau、p-tau 和 GAP-43 水平均显著高于 ApoE $\epsilon 4$ 非携带者($P < 0.05$), $A\beta$ 显著低于 ApoE $\epsilon 4$ 非携带者($P < 0.05$)。

Table 1. Demographic information for each group

表 1. 各组人口统计学信息

	ApoE $\epsilon 4$ 非携带者	ApoE $\epsilon 4$ 携带者	z	P
N	78	86		
年龄(年)	71.69 \pm 7.50	69.60 \pm 6.40	-1.54	0.12
教育(年)	16.21 \pm 2.76	16.27 \pm 2.54	-0.06	0.94
GAP-43 (pg/mL)	4750.73 \pm 2285.05	5952.11 \pm 3039.	-2.80	0.005
t-tau (pg/mL)	256.36 \pm 122.62	324.02 \pm 140.05	-3.68	<0.001
p-tau (pg/mL)	23.55 \pm 13.54	31.72 \pm 16.14	-4.28	<0.001
$A\beta$ (pg/mL)	1232.05 \pm 410.01	825.74 \pm 378.79	-6.11	<0.001

3.2. 纵向阶段脑脊液 GAP-43 的变化

在随访阶段, 脑脊液标记物的变化如表 2 所示。两组脑脊液 GAP-43 都随时间增加, ApoE $\epsilon 4$ 非携带者为 15.94 pg/(mL · 月), ApoE $\epsilon 4$ 携带者为 15.14 pg/(mL · 月), 但是并没有发现 GAP-43 增长率有统计学意义。随访 2 年后, ApoE $\epsilon 4$ 携带者的脑脊液 GAP-43 含量仍明显高于 ApoE $\epsilon 4$ 非携带者($P = 0.002$)。

Table 2. Biomarker comparison after 2 years of follow-up
表 2. 随访 2 年后生物标记物比较

	ApoE ϵ 4 非携带者	ApoE ϵ 4 携带者	<i>z</i>	<i>P</i>
GAP-43 (pg/mL)	5133.27 \pm 2889.41	6315.60 \pm 2978.06	-3.08	0.002
t-tau (pg/mL)	271.05 \pm 142.30	340.27 \pm 142.60	-3.70	<0.001
p-tau (pg/mL)	25.22 \pm 15.39	33.18 \pm 16.07	-4.23	<0.001
A β (pg/mL)	1187.18 \pm 429.51	788.49 \pm 377.46	-5.97	<0.001

3.3. 脑脊液 GAP-43 水平与脑脊液核心生物标志物的相关性

脑脊液 GAP-43 在基线和纵向水平与核心生物标志物的相关性如表 3 所示。在基线水平, 无论是否携带 ApoE ϵ 4 基因, 脑脊液 GAP-43 与 t-tau 和 p-tau 均有较强的相关性, 而与 A β 没有相关性。在随访期间内 GAP-43 的变化率与 t-tau 和 p-tau 的变化率有较强的相关性, 与 A β 的变化率没有相关性。

Table 3. Association of AD biomarkers with CSF GAP-43 baseline and longitudinal levels
表 3. 脑脊液核心生物标志物与脑脊液 GAP-43 基线和纵向水平的关联

	基线水平		变化率	
	ApoE ϵ 4 非携带者	ApoE ϵ 4 携带者	ApoE ϵ 4 非携带者	ApoE ϵ 4 携带者
t-tau (pg/mL)	0.80 (<i>P</i> < 0.001)	0.79 (<i>P</i> < 0.001)	0.56 (<i>P</i> < 0.001)	0.34 (<i>P</i> = 0.001)
p-tau (pg/mL)	0.76 (<i>P</i> < 0.001)	0.79 (<i>P</i> < 0.001)	0.61 (<i>P</i> < 0.001)	0.37 (<i>P</i> = 0.001)
A β (pg/mL)	0.04 (<i>P</i> = 0.73)	-0.06 (<i>P</i> = 0.567)	-0.03 (<i>P</i> = 0.798)	0.054 (<i>P</i> = 0.62)

3.4. 脑脊液 GAP-43 与认知量表、脑区体积的相关性

脑脊液 GAP-43 在基线和纵向水平与认知量表的相关性如表 4 所示。在基线水平, ApoE ϵ 4 携带者的 GAP-43 与 ADNI-MEM、ADNI-EF、ADAS-Cog13、PHC-MEM、FAQ 等认知量表存在相关性。在随访阶段, 这些认知量表亦与脑脊液 GAP-43 水平存在相关性。

基线水平没有发现脑脊液 GAP-43 与各脑区体积存在相关性。而基线水平的脑脊液 GAP-43 与 2 年后的中颞体积存在相关性(表 5)。

Table 4. Correlation of cerebrospinal fluid GAP-43 with cognition at baseline and follow-up
表 4. 脑脊液 GAP-43 与认知在基线和随访阶段的相关性

	基线水平		随访期间 MCI
	ApoE ϵ 4 非携带者	ApoE ϵ 4 携带者	
ADNI-MEM	-0.12 (<i>P</i> = 0.28)	-0.27 (<i>P</i> = 0.01)	-0.26 (<i>P</i> = 0.01)
ADNI-EF	-0.71 (<i>P</i> = 0.54)	-0.21 (<i>P</i> = 0.05)	-0.16 (<i>P</i> = 0.04)
ADAS-Cog13	0.03 (<i>P</i> = 0.80)	0.21 (<i>P</i> = 0.05)	0.27 (<i>P</i> = 0.01)
ADSP-PHC-MEM	-0.10 (<i>P</i> = 0.38)	-0.30 (<i>P</i> = 0.005)	-0.27 (<i>P</i> = 0.01)
ADSP-PHC-LAN	-0.14 (<i>P</i> = 0.21)	-0.29 (<i>P</i> = 0.007)	-0.28 (<i>P</i> = 0.01)
FAQ	-0.08 (<i>P</i> = 0.46)	0.23 (<i>P</i> = 0.037)	-0.26 (<i>P</i> = 0.01)
EcogSPtotal	-0.10 (<i>P</i> = 0.37)	0.29 (<i>P</i> = 0.008)	-0.11 (<i>P</i> = 0.08)

Table 5. Correlation of cerebrospinal fluid GAP-43 with brain region volume at baseline and follow-up phases
表 5. 脑脊液 GAP-43 与脑区体积在基线和随访阶段的相关性

	基线水平		随访期间 MCI
	ApoE ϵ 4 携带者	ApoE ϵ 4 非携带者	
脑室体积	-0.11 ($P = 0.54$)	-0.25 ($P = 0.11$)	-0.17 ($P = 0.14$)
海马体积	-0.12 ($P = 0.51$)	-0.15 ($P = 0.34$)	-0.12 ($P = 0.33$)
中颞体积	-0.04 ($P = 0.83$)	-0.19 ($P = 0.22$)	-0.24 ($P = 0.038$)

4. 讨论

研究发现, 在基线以及随访阶段, ApoE ϵ 4 携带者的脑脊液 GAP-43 水平高于 ApoE ϵ 4 非携带者。在基线水平, 无论是否携带 ApoE ϵ 4 基因, 脑脊液 GAP-43 与 t-tau 和 p-tau 有较强的相关性。基线水平的脑脊液 GAP-43 与较差的认知功能有相关性仅在 ApoE ϵ 4 携带者中发现。在随访期间内, GAP-43 的变化率与 t-tau 和 p-tau 的变化率亦有较强的相关性。同时, 基线脑脊液 GAP-43 可以预测认知和神经退行性变的进展。

突触功能障碍是许多神经退行性疾病中最早可检测到的变化之一, 甚至可能早于神经元变性, 因此突触功能障碍在 AD 病理中的重要作用促进了突触蛋白的分析和定量[11] [12]。GAP-43 是突触可塑性和轴突再生的调节因子, GAP-43 水平升高由突触损伤诱导, 本研究发现随访阶段 ApoE ϵ 4 携带者和 ApoE ϵ 4 非携带者中脑脊液 GAP-43 含量均高于基线水平, 这也进一步说明突触破坏逐渐加重[13]。有研究表明, 不同 ApoE 等位基因在调节突触可塑性和修复方面存在差异。ApoE ϵ 4 会抑制轴突的伸展, 使得神经元的修复受阻, 进而加剧了神经元的死亡[14]。也有研究表明 ApoE ϵ 4 与突触功能调节因子表达减少密切相关[15]。本研究发现在基线和随访阶段, ApoE ϵ 4 携带者的脑脊液 GAP-43 水平均高于非携带者, 这与先前研究一致, 说明 ApoE ϵ 4 影响了突触的完整性。但是在随访期内 MCI 的 ApoE ϵ 4 携带者与非携带者的脑脊液 GAP-43 水平的变化无统计学差异, 这可能由于我们的随访时间较短且脑脊液 GAP-43 的变化比较温和, 单位时间内 ApoE ϵ 4 对脑脊液 GAP-43 的影响变化并不能检测。

在本项研究中发现, 基线水平的脑脊液 GAP-43 与 p-tau、t-tau 相关, 随访阶段 GAP-43 的变化与 t-tau 和 p-tau 的变化存在正相关。既往有研究表明, 不同病理分组下脑脊液 GAP-43 与 t-tau、p-tau 均存在相关性[9] [10] [16]。tau 蛋白存在于 MCI 和 AD 患者的突触后末梢中, 脑脊液中 tau 蛋白增加可能是突触前-突触后功能障碍或存在原发性突触后损伤[17]。GAP-43 与 t-tau 和 p-tau 之间的相关性可能反映了 GAP-43 与 tau 病理学之间的共同致病过程。但是本研究中并没有发现 GAP-43 与 A β 存在相关性。根据淀粉样蛋白级联假说[18] [19], A β 启动 tau 病理, 而 tau 病理导致神经元功能障碍和细胞损失, A β 通过 tau 病理引发突触功能障碍。如果没有 tau 病理的存在, 就不会导致突触功能障碍。这可以部分解释为 GAP-43 所反映的突触功能障碍可能与 tau 病理密切相关, 而与脑脊液 A β 病理无明显相关性。

大量的突触缺失可能导致神经退行性变, 导致认知障碍[20] [21] [22]。在我们的研究中发现, 与 ApoE ϵ 4 非携带者相比, ApoE ϵ 4 携带者的脑脊液 GAP-43 与 ADNI-MEM、ADNI-EF、ADAS-Cog13、PHC-MEM、PHC-LAN、FAQ 均存在相关性。先前有研究分析基线水平的 GAP-43 与认知(MMSE)的相关性, 但本研究采用更全面的认知量表(ADNI-MEM, ADNI-EF, ADAS-Cog13, PHC-MEM, FAQ 等)进一步探究脑脊液 GAP-43 与认知子领域的相关性[8]。考虑到随访时间较短, 本研究合并基因型后进行纵向分析。研究发现 GAP-43 与认知的相关性不仅存在整体认知功能中, 在记忆、执行、语言等子领域亦存在相关性。突触功能障碍是 AD 所致痴呆的重要病理改变, 脑脊液 GAP-43 是神经元传递和突触可塑性必不可少的,

MCI 患者脑脊液 GAP-43 升高可能是突触功能障碍导致的渗漏[23], 因此它们的变化可能反映了认知能力下降的早期迹象[24] [25]。

本研究还评估了脑脊液 GAP-43 是否与反映神经退行性变的磁共振结果有关。在基线水平并没有发现脑脊液 GAP-43 与脑区体积存在相关性, 随访期间 GAP-43 的变化与颞叶萎缩存在相关性。有研究表明在神经影像学上, 高水平的脑脊液 GAP-43 与较小的海马和内侧颞叶体积有关, 并与海马和内侧颞叶体积随时间快速萎缩相关[11]。另外一项荟萃分析报告了 ApoE ϵ 4 携带者会有更严重的海马萎缩, ApoE ϵ 4 会导致神经元丢失, 海马萎缩主要是由于海马内神经元细胞的损失[26]。未来, 我们可以收集大量数据进一步研究和探索脑区体积与生物标志物之间的关系, 为病因和发病机制目前尚不清楚, 但全基因组研究表明, 载脂蛋白 E ϵ 4 (Apolipoprotein E) 生物标志物在 AD 临床研究和实践中的潜在作用提供更多证据。

本研究存在以下局限性, 由于 ADNI 队列主要是来自欧洲和美国的志愿者, 因此在解释数据时应考虑样本选择偏差。本研究仅对 MCI 进行了研究, 所获得的结果有需进一步在整个 AD 群体中研究。

5. 结论

在 MCI 个体中, ApoE ϵ 4 可能会影响脑脊液 GAP-43 水平, 脑脊液 GAP-43 对认知功能、神经退行性变的影响可能与 ApoE ϵ 4 状态有关。同时脑脊液 GAP-43 作为一种突触生物标志物可用于追踪 MCI 的进展。

基金项目

该研究由山东省重点研发项目(2018GSF118235)和国家自然科学基金(第 81571234 号)资助。

参考文献

- [1] Yin, Y. and Wang, Z. (2018) ApoE and Neurodegenerative Diseases in Aging. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, **1086**, 77-92. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1117-8_5
- [2] Emrani, S., Arain, H.A., Demarshall, C., *et al.* (2020) APOE4 Is Associated with Cognitive and Pathological Heterogeneity in Patients with Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Alzheimer's Research & Therapy*, **12**, Article No. 141. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00712-4>
- [3] Chen, Y., Durakoglugil, M.S., Xian, X., *et al.* (2010) ApoE4 Reduces Glutamate Receptor Function and Synaptic Plasticity by Selectively Impairing ApoE Receptor Recycling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **107**, 12011-12016. <https://doi.org/10.1073/pnas.0914984107>
- [4] Baum, L., Chen, L., Ng, H.K., *et al.* (2000) Apolipoprotein E Isoforms in Alzheimer's Disease Pathology and Etiology. *Microscopy Research and Technique*, **50**, 278-281. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20000815\)50:4<278::AID-JEMT5>3.0.CO;2-T](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20000815)50:4<278::AID-JEMT5>3.0.CO;2-T)
- [5] De La Monte, S.M., Ng, S.C. and Hsu, D.W. (1995) Aberrant GAP-43 Gene Expression in Alzheimer's Disease. *The American Journal of Pathology*, **147**, 934-946.
- [6] Neve, R.L., Finch, E.A., Bird, E.D., *et al.* (1988) Growth-Associated Protein GAP-43 Is Expressed Selectively in Associative Regions of the Adult Human Brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **85**, 3638-3642. <https://doi.org/10.1073/pnas.85.10.3638>
- [7] Sandelius, A., Portelius, E., Kallen, A., *et al.* (2019) Elevated CSF GAP-43 Is Alzheimer's Disease Specific and Associated with Tau and Amyloid Pathology. *Alzheimer's & Dementia*, **15**, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.08.006>
- [8] Zhu, Y., Guo, X., Zhu, F., *et al.* (2022) Association of CSF GAP-43 and APOE epsilon4 with Cognition in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Cells*, **12**, Article No. 13. <https://doi.org/10.3390/cells12010013>
- [9] Ohrfelt, A., Benedet, A.L., Ashton, N.J., *et al.* (2023) Association of CSF GAP-43 with the Rate of Cognitive Decline and Progression to Dementia in Amyloid-Positive Individuals. *Neurology*, **100**, e275-e285. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000201417>
- [10] Zhang, H., Lyu, D., Jia, J., *et al.* (2022) The Trajectory of Cerebrospinal Fluid Growth-Associated Protein 43 in the Alzheimer's Disease Continuum: A Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **85**, 1441-1452.

- <https://doi.org/10.3233/JAD-215456>
- [11] Qiang, Q., Skudder-Hill, L., Toyota, T., *et al.* (2022) CSF GAP-43 as a Biomarker of Synaptic Dysfunction Is Associated with Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 17392. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20324-2>
- [12] Mantzavinos, V. and Alexiou, A. (2017) Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. *Current Alzheimer Research*, **14**, 1149-1154. <https://doi.org/10.2174/1567205014666170203125942>
- [13] Allegra Mascaro, A.L., Cesare, P., Sacconi, L., *et al.* (2013) *In Vivo* Single Branch Axotomy Induces GAP-43-Dependent Sprouting and Synaptic Remodeling in Cerebellar Cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 10824-10829. <https://doi.org/10.1073/pnas.1219256110>
- [14] Uddin, M.S., Kabir, M.T., Al Mamun, A., *et al.* (2019) APOE and Alzheimer's Disease: Evidence Mounts That Targeting APOE4 May Combat Alzheimer's Pathogenesis. *Molecular Neurobiology*, **56**, 2450-2465. <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1237-z>
- [15] Hesse, R., Hurtado, M.L., Jackson, R.J., *et al.* (2019) Comparative Profiling of the Synaptic Proteome from Alzheimer's Disease Patients with Focus on the APOE Genotype. *Acta Neuropathologica Communications*, **7**, Article No. 214. <https://doi.org/10.1186/s40478-019-0847-7>
- [16] Lan, G., Cai, Y., Li, A., *et al.* (2022) Association of Presynaptic Loss with Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *Annals of Neurology*, **92**, 1001-1015. <https://doi.org/10.1002/ana.26492>
- [17] Tai, H.C., Serrano-Pozo, A., Hashimoto, T., *et al.* (2012) The Synaptic Accumulation of Hyperphosphorylated Tau Oligomers in Alzheimer Disease Is Associated with Dysfunction of the Ubiquitin-Proteasome System. *The American Journal of Pathology*, **181**, 1426-1435. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2012.06.033>
- [18] Barage, S.H. and Sonawane, K.D. (2015) Amyloid Cascade Hypothesis: Pathogenesis and Therapeutic Strategies in Alzheimer's Disease. *Neuropeptides*, **52**, 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.06.008>
- [19] John, A. and Reddy, P.H. (2021) Synaptic Basis of Alzheimer's Disease: Focus on Synaptic Amyloid Beta, P-Tau and Mitochondria. *Ageing Research Reviews*, **65**, Article ID: 101208. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101208>
- [20] Chen, Y., Fu, A.K.Y. and Ip, N.Y. (2019) Synaptic Dysfunction in Alzheimer's Disease: Mechanisms and Therapeutic Strategies. *Pharmacology & Therapeutics*, **195**, 186-198. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.006>
- [21] Terry, R.D., Masliah, E., Salmon, D.P., *et al.* (1991) Physical Basis of Cognitive Alterations in Alzheimer's Disease: Synapse Loss Is the Major Correlate of Cognitive Impairment. *Annals of Neurology*, **30**, 572-580. <https://doi.org/10.1002/ana.410300410>
- [22] Jacobs, J. and Kahana, M.J. (2010) Direct Brain Recordings Fuel Advances in Cognitive Electrophysiology. *Trends in Cognitive Sciences*, **14**, 162-171. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.01.005>
- [23] Sjogren, M., Davidsson, P., Gottfries, J., *et al.* (2001) The Cerebrospinal Fluid Levels of Tau, Growth-Associated Protein-43 and Soluble Amyloid Precursor Protein Correlate in Alzheimer's Disease, Reflecting a Common Pathophysiological Process. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **12**, 257-264. <https://doi.org/10.1159/000051268>
- [24] Haruta, T., Takami, N., Ohmura, M., *et al.* (1997) Ca²⁺-Dependent Interaction of the Growth-Associated Protein GAP-43 with the Synaptic Core Complex. *Biochemical Journal*, **325**, 455-463. <https://doi.org/10.1042/bj3250455>
- [25] Gerendasy, D.D., Herron, S.R., Jennings, P.A., *et al.* (1995) Calmodulin Stabilizes an Amphiphilic Alpha-Helix within RC3/Neurogranin and GAP-43/Neuromodulin Only When Ca²⁺ Is Absent. *Journal of Biological Chemistry*, **270**, 6741-6750. <https://doi.org/10.1074/jbc.270.12.6741>
- [26] Liu, Y., Yu, J.T., Wang, H.F., *et al.* (2015) APOE Genotype and Neuroimaging Markers of Alzheimer's Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **86**, 127-134. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-307719>