

载脂蛋白 E ϵ 4 基因型对阿尔茨海默病患者脑血流的影响分析

郭启雯, 陈淳淳, 许春燕, 邱国真, 朱飞奇

基金项目: 深圳市罗湖区软科学研究计划项目(编号:LX20200402); 深圳市科创委重点项目(编号:JCYJ20200109143431341); 深圳市三名工程项目(编号:SZSM201801014)

作者单位: 518001 广东, 深圳市罗湖区人民医院神经内科

作者简介: 郭启雯, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 老年性认知障碍疾病诊治。E-mail: qiwenguo123456@163.com

通信作者: 朱飞奇, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 老年性认知障碍疾病诊治。E-mail: zfuazu2004@aliyun.com

[摘要] **目的** 分析载脂蛋白 E(APOE) ϵ 4 基因型对阿尔茨海默病(AD)患者脑血流的影响。**方法** 选择 2020 年 4 月至 2021 年 4 月深圳市罗湖区人民医院收治的 AD 患者 31 例为观察组;另选择同期认知功能正常的老年健康者 25 名为对照组。所有患者采用简明精神状态量表(MMSE)评估认知功能。采用经颅多普勒超声(TCD)检测颅内动脉的平均血流速度(MFV)和搏动指数(PI)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应(qRT-PCR)检测 AD 患者的 APOE 基因型,分析 APOE ϵ 4 基因型对 AD 患者脑血流的影响。**结果** 观察组双侧大脑中动脉(MCA)、大脑前动脉(ACA)、大脑后动脉(PCA)、椎动脉(VA)以及基底动脉(BA)的 MFV 均低于对照组,PI 高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示,AD 患者的 MMSE 评分与颅内动脉的 MFV 呈正相关($P < 0.05$),与 PI 呈负相关($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,颅内动脉的 MFV 和 PI 均有诊断 AD 的应用价值($P < 0.05$),各指标的 AUC > 0.70 。31 例 AD 患者中有 26 例患者行 APOE 基因检测,11 例(42.31%)为 APOE ϵ 4 型。APOE ϵ 4 型组的 MMSE 评分较非 APOE ϵ 4 型组低,差异有统计学意义[(19.50 \pm 8.62)分 vs (24.15 \pm 5.14)分; $t = 2.322, P = 0.030$]。APOE ϵ 4 型组颅内动脉的 MFV 较非 APOE ϵ 4 型组低,PI 较非 APOE ϵ 4 型组高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** AD 患者存在以 MFV 降低、PI 升高为特征的脑血流动力学改变,认知功能损害程度与脑血流动力学变化显著相关,且携带 APOE ϵ 4 基因型可引起更严重的认知功能损害和脑血流动力学改变。

[关键词] 经颅多普勒超声; 载脂蛋白 E; 阿尔茨海默病

[中图分类号] R 749.1⁺6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)10-0976-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.10.16

Analysis of the effect of apolipoprotein E ϵ 4 genotype on cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease

GUO Qi-wen, CHEN Chun-chun, XU Chun-yan, et al. Department of Neurology, Shenzhen Luohu District People's Hospital, Guangdong 518001, China

[Abstract] **Objective** To analyze the effect of apolipoprotein E(APOE) ϵ 4 genotype on cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease(AD). **Methods** Thirty-one AD patients admitted to Shenzhen Luohu District People's Hospital from April 2020 to April 2021 were selected as the observation group, and other 25 elderly individuals with normal cognitive function during the same period were selected as the control group. Cognitive function was assessed by the Mini-mental State Examination(MMSE) scale in all the patients. The mean blood flow velocity(MFV) and pulsatility index(PI) of intracranial arteries were detected by transcranial Doppler sonography(TCD). The APOE genotype of the AD patients was detected by quantitative real-time polymerase chain reaction(qRT-PCR), and the effect of APOE ϵ 4 genotype on cerebral blood flow in the AD patients was analyzed. **Results** The MFV values of the bilateral middle cerebral artery(MCA), anterior cerebral artery(ACA), posterior cerebral artery(PCA), vertebral artery(VA) and basilar artery(BA) in the observation group were lower than those in the control group, and the PI of the observation group was higher than that of the control group, and the differences were statistically significant($P < 0.05$). The results of Pearson correlation analysis showed that the MMSE score of the AD patients was positively correlated with MFV of intracranial

arteries ($P < 0.05$), and negatively correlated with PI ($P < 0.05$). The results of receiver operator characteristic (ROC) curve analysis showed that both MFV and PI of intracranial arteries had application value in the diagnosis of AD ($P < 0.05$), and the AUC of each index was more than 0.70. Among the 31 AD patients, 26 cases underwent APOE gene detection, of whom 11 cases (42.31%) were APOE ϵ 4 genotype. The MMSE scores of the APOE ϵ 4 genotype group were lower than those of the non-APOE ϵ 4 genotype group, and the differences were statistically significant [(19.50 \pm 8.62) points vs (24.15 \pm 5.14) points; $t = 2.322$, $P = 0.030$]. The MFV of the intracranial arteries in the APOE ϵ 4 genotype group was lower than that in the non-APOE ϵ 4 genotype group, and the PI in the APOE ϵ 4 genotype group was higher than that in the non-APOE ϵ 4 genotype group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** AD patients have cerebral hemodynamic changes characterized by decreased MFV and increased PI. The degree of cognitive impairment is significantly correlated with cerebral hemodynamic changes, and the patients carrying the APOE ϵ 4 genotype have more severe cognitive impairment and cerebral hemodynamic changes.

[Key words] Transcranial Doppler sonography (TCD); Apolipoprotein E (APOE); Alzheimer's disease (AD)

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿的神经变性病变,也是老年性痴呆最常见的类型之一。“ β 淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 假说”是多年来被广泛接受的 AD 发病机制之一^[1]。但近年也有越来越多的研究发现,脑血流灌注 (cerebral blood flow perfusion, CBF) 降低是认知功能障碍发生、发展的基础^[2-7]。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, APOE) ϵ 4 基因型是公认的 AD 遗传危险因素,与早发性和晚发性 AD 的发生、发展风险呈正关联^[8],且与 CBF 降低相关^[9-10]。经颅多普勒超声 (transcranial Doppler sonography, TCD) 是一种临床常用的非侵入性、可简便评估颅内血流灌注的方法。本研究应用 TCD 检测患者颅内动脉的血流动力学变化,分析其与认知功能损害的相关性,并探讨 APOE ϵ 4 基因型对 AD 患者血流动力学变化的影响。现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2020 年 4 月至 2021 年 4 月深圳市罗湖区人民医院神经内科收治的 AD 患者 31 例为观察组;另选择同期认知功能正常的健康老年人 25 名为对照组。观察组简明精神状态量表 (Mini-mental State Examination, MMSE) 评分低于对照组,两组年龄、性别、合并症等一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较 [($\bar{x} \pm s$), n (%)]

| 组别 | 例数 | 性别 | | 年龄 (岁) | 受教育年限 (年) | 高血压 | 糖尿病 | MMSE 评分 (分) |
|----------|----|-------|-------|------------------|------------------|------------|-----------|------------------|
| | | 男 | 女 | | | | | |
| 观察组 | 31 | 8 | 23 | 72.23 \pm 9.59 | 9.90 \pm 3.94 | 17 (54.84) | 3 (9.68) | 19.00 \pm 5.44 |
| 对照组 | 25 | 5 | 20 | 76.24 \pm 8.90 | 10.32 \pm 3.88 | 11 (44.00) | 3 (12.00) | 28.50 \pm 1.53 |
| χ^2 | - | 0.262 | 1.607 | 0.396 | 0.650 | 0.056 | 8.469 | |
| P | - | 0.609 | 0.114 | 0.693 | 0.420 | 0.778 | 0.000 | |

1.2 纳入与排除标准 观察组纳入标准:(1)完善 MMSE 认知功能评估和头颅 MRI + 磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA) 检查,符合美

国神经病学、语言障碍及梗死-老年性痴呆和相关疾病学会 (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association, NINCDS-ADRDA) 可能为 AD 和(或)很可能为 AD 的诊断标准^[11];(2)MMSE 评分为 3 ~ 24 分 (根据文化程度不同,评分不同)^[12];(3)年龄 60 ~ 90 岁。对照组纳入标准:(1)无认知障碍主诉,MMSE 评分 > 27 分;(2)年龄 60 ~ 90 岁。排除标准:(1)合并其他非 AD 类型痴呆;(2)正常颅压脑积水、颅内占位病变、甲状腺功能低下、抑郁症、脑炎等所致的痴呆;(3)有吸毒史;(4)有精神病史;(5)有冠心病、心衰、房颤、颅内外动脉狭窄、脑血管病等病史。

1.3 评分和检测方法

1.3.1 MMSE 评分^[12] MMSE 量表内容共包含 30 项,每项回答正确得 1 分,总分 30 分。认知功能障碍的评判标准:文盲者, ≤ 17 分;受教育年限 ≤ 6 年者, ≤ 20 分,受教育年限 ≥ 7 年者, ≤ 24 分。

1.3.2 TCD 检测方法 应用深圳德力凯公司生产的 EMS-9PB 经颅多普勒脑血管诊断/监护系统,采用 2 MHz 脉冲 Doppler 探头,由专人完成检查。经患者颞窗、枕窗探查患者双侧大脑中动脉 (middle cerebral artery, MCA)、大脑前动脉 (anterior cerebral artery, ACA)、大脑后动脉 (posterior cerebral artery, PCA)、基底动脉 (basilar artery, BA) 和椎动脉 (vertebral artery, VA), 获得平均血流指数 (mean blood flow velocity, MFV) 及搏动指数 (pulsatility index, PI)。

1.3.3 APOE 基因型检测 检测由医院检验科完成。抽取研究对象静脉血 2 ml,采用赛乐奇生物科技有限公司 (珠海)生产的血液核酸提取试剂盒提取 DNA。应用实时荧光定量聚合酶链式反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR) 进行扩

增,反应条件设置为:95 °C 预变性 15 min,94 °C 变性 30 s,50 °C 退火 2 min,65 °C 延伸 45 s,共 45 个循环。将 qRT-PCR 扩增产物 99 °C 加热 5 min,冰浴 5 min,与基因芯片上特异性核酸探针进行杂交,测定 APOE 基因位点序列。基因芯片购自赛乐奇生物科技有限公司(珠海)。

1.4 统计学方法 应用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用成组 *t* 检验。计数资料以例数(百分率)

表 2 两组颅内动脉的 MFV 比较 [$(\bar{x} \pm s)$, cm/s]

| 组 别 | 例数 | LMCA | LACA | LPCA | LVA | RMCA | RACA | RPCA | RVA | BA |
|----------|----|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| 观察组 | 31 | 44.19 ± 5.08 | 40.71 ± 5.88 | 28.64 ± 4.56 | 25.38 ± 3.88 | 44.42 ± 5.34 | 40.71 ± 5.88 | 28.54 ± 4.18 | 25.58 ± 4.16 | 28.29 ± 5.13 |
| 对照组 | 25 | 54.04 ± 5.62 | 48.16 ± 5.34 | 39.28 ± 4.35 | 33.40 ± 5.38 | 54.68 ± 5.68 | 48.16 ± 5.42 | 39.20 ± 4.43 | 33.64 ± 5.67 | 36.69 ± 6.22 |
| <i>t</i> | - | 6.880 | 4.904 | 8.869 | 6.258 | 6.942 | 4.880 | 9.237 | 6.127 | 5.551 |
| <i>P</i> | - | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

注:LMCA:左侧大脑中动脉(left middle cerebral artery);LACA:左侧大脑前动脉(left anterior cerebral artery);LPCA:左侧大脑后动脉(left posterior cerebral artery);LVA:左侧椎动脉(left vertebral artery);RMCA:右侧大脑中动脉(right middle cerebral artery);RACA:右侧大脑前动脉(right anterior cerebral artery);RPCA:右侧大脑后动脉(right posterior cerebral artery);RVA:右侧椎动脉(right vertebral artery)

2.2 两组颅内动脉的 PI 比较 观察组双侧 MCA、ACA、PCA、VA,以及 BA 的 PI 均高于对照组,差异有

表 3 两组颅内动脉的 PI 比较

| 组 别 | 例数 | LMCA | LACA | LPCA | LVA | RMCA | RACA | RPCA | RVA | BA |
|----------|----|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 观察组 | 31 | 1.15 ± 0.14 | 1.14 ± 0.21 | 1.16 ± 0.19 | 1.15 ± 0.12 | 1.17 ± 0.14 | 1.15 ± 0.13 | 1.17 ± 0.12 | 1.12 ± 0.16 | 1.18 ± 0.17 |
| 对照组 | 25 | 0.96 ± 0.08 | 0.92 ± 0.07 | 0.98 ± 0.06 | 0.95 ± 0.07 | 0.93 ± 0.06 | 0.99 ± 0.12 | 0.97 ± 0.08 | 0.93 ± 0.13 | 0.99 ± 0.15 |
| <i>t</i> | - | 6.562 | 5.561 | 4.839 | 8.309 | 8.699 | 4.493 | 7.145 | 4.834 | 4.566 |
| <i>P</i> | - | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.3 AD 患者 MMSE 评分与颅内动脉血流动力学参数的相关性分析结果 Pearson 相关性分析结果显示,AD 患者的 MMSE 评分与双侧 MCA、ACA、PCA、

[*n*(%)]表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析探讨两指标间的相关性。采用 ROC 曲线分析颅内动脉血流动力学参数诊断 AD 的效能。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组颅内动脉的 MFV 比较 观察组双侧 MCA、ACA、PCA、VA 及 BA 的 MFV 均低于对照组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

统计学意义(*P* < 0.05)。见表 3。

VA 以及 BA 的 MFV 呈正相关(*P* < 0.05),与其 PI 呈负相关(*P* < 0.05)。见表 4,5。

表 4 AD 患者 MMSE 评分与颅内动脉的 MFV 的相关性分析结果

| 指 标 | LMCA | LACA | LPCA | LVA | RMCA | RACA | RPCA | RVA | BA |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>r</i> | 0.516 | 0.459 | 0.629 | 0.620 | 0.504 | 0.458 | 0.604 | 0.639 | 0.478 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

表 5 AD 患者 MMSE 评分与颅内动脉的 PI 的相关性分析结果

| 指 标 | LMCA | LACA | LPCA | LVA | RMCA | RACA | RPCA | RVA | BA |
|----------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <i>r</i> | -0.504 | -0.540 | -0.583 | -0.568 | -0.538 | -0.556 | -0.540 | -0.563 | -0.538 |
| <i>P</i> | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.4 颅内动脉 MFV、PI 诊断 AD 的效能分析结果 ROC 曲线分析结果显示,双侧 MCA、ACA、PCA、VA

以及 BA 的 MFV 和 PI 均有诊断 AD 的应用价值(*P* < 0.05),各指标的 AUC > 0.70。见表 6。

表6 颅内动脉的MFV、PI诊断AD的效能分析结果

| 颅内动脉 | MFV | | | | | PI | | | | |
|------|------|-------|-------|--------|--------|------|-------|------|--------|--------|
| | AUC | P | 截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) | AUC | P | 截断值 | 灵敏度(%) | 特异度(%) |
| LMCA | 0.87 | 0.000 | 48.50 | 81.25 | 83.90 | 0.83 | 0.000 | 1.09 | 79.61 | 89.23 |
| LACA | 0.84 | 0.000 | 43.50 | 79.33 | 84.67 | 0.79 | 0.000 | 1.13 | 73.67 | 87.88 |
| LPCA | 0.78 | 0.000 | 30.50 | 76.85 | 87.50 | 0.82 | 0.000 | 1.12 | 78.38 | 85.35 |
| LVA | 0.80 | 0.000 | 26.50 | 68.67 | 93.35 | 0.84 | 0.000 | 1.15 | 69.33 | 91.21 |
| RMCA | 0.89 | 0.000 | 46.50 | 73.35 | 91.23 | 0.87 | 0.000 | 1.08 | 82.25 | 89.78 |
| RACA | 0.82 | 0.000 | 42.50 | 63.28 | 89.17 | 0.85 | 0.000 | 1.16 | 76.54 | 87.36 |
| RPCA | 0.79 | 0.000 | 29.50 | 74.33 | 86.77 | 0.78 | 0.000 | 1.11 | 80.18 | 85.34 |
| RVA | 0.82 | 0.000 | 25.50 | 63.87 | 91.22 | 0.86 | 0.000 | 1.18 | 71.82 | 90.33 |
| BA | 0.85 | 0.000 | 32.50 | 71.23 | 89.50 | 0.82 | 0.000 | 1.10 | 82.17 | 88.27 |

2.5 AD患者APOE基因型情况 31例AD患者中有26例患者行APOE基因检测,其中APOE ϵ 4型11例(42.31%)(ϵ 4/4型5例, ϵ 3/4型4例, ϵ 2/4型2例),APOE ϵ 2型2例(7.69%)(ϵ 2/2型1例, ϵ 2/3型1例),APOE ϵ 3型13例(50.00%)(均为 ϵ 3/3型)。

2.6 APOE ϵ 4型组和非APOE ϵ 4型组的MMSE评

分、颅内动脉血流动力学参数的比较 AD患者中,APOE ϵ 4型组的MMSE评分较非APOE ϵ 4型组低,差异有统计学意义[(19.50±8.62)分 vs (24.15±5.14)分; $t=2.322,P=0.030$]。APOE ϵ 4型组颅内动脉的MFV较非APOE ϵ 4型组低,PI较非APOE ϵ 4型组高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表7,8。

表7 APOE ϵ 4型组和非APOE ϵ 4型组颅内动脉MFV的比较[($\bar{x}\pm s$),cm/s]

| 组别 | 例数 | LMCA | LACA | LPCA | LVA | RMCA | RACA | RPCA | RVA | BA |
|----------------------|----|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| APOE ϵ 4型组 | 11 | 39.58±4.72 | 31.26±3.17 | 25.33±4.16 | 18.67±5.03 | 38.89±4.23 | 30.39±3.68 | 25.10±3.56 | 18.08±5.53 | 23.16±4.69 |
| 非APOE ϵ 4型组 | 15 | 54.68±4.63 | 40.38±3.66 | 30.27±4.89 | 24.38±5.89 | 53.68±4.47 | 38.38±4.19 | 30.19±3.85 | 24.79±5.12 | 29.49±4.33 |
| <i>t</i> | - | 7.896 | 6.474 | 2.634 | 2.521 | 8.281 | 5.544 | 3.339 | 3.017 | 3.436 |
| <i>P</i> | - | 0.000 | 0.000 | 0.015 | 0.019 | 0.000 | 0.000 | 0.003 | 0.006 | 0.002 |

表8 APOE ϵ 4型组和非APOE ϵ 4型组颅内动脉PI的比较[($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | 例数 | LMCA | LACA | LPCA | LVA | RMCA | RACA | RPCA | RVA | BA |
|----------------------|----|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| APOE ϵ 4型组 | 11 | 1.18±0.14 | 1.13±0.22 | 1.16±0.18 | 1.24±0.11 | 1.16±0.19 | 1.20±0.06 | 1.12±0.26 | 1.17±0.12 | 1.21±0.15 |
| 非APOE ϵ 4型组 | 15 | 0.95±0.08 | 0.90±0.13 | 0.96±0.09 | 1.01±0.08 | 0.93±0.11 | 0.98±0.07 | 0.90±0.16 | 0.91±0.14 | 0.98±0.06 |
| <i>t</i> | - | 4.690 | 4.912 | 3.569 | 6.188 | 3.575 | 8.677 | 5.138 | 4.651 | 5.184 |
| <i>P</i> | - | 0.000 | 0.000 | 0.002 | 0.000 | 0.003 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

3 讨论

3.1 AD是最常见的老年痴呆类型,尽管“ $A\beta$ 假说”在AD的发病机制中长期处于主导地位,但是近年的研究认为脑血流下降是AD早期的发病机制^[2]。Nortley等^[13]通过AD患者和AD鼠模型证实, $A\beta$ 可诱导脑毛细血管产生活性氧,进而引起内皮素-1(endothelin-1,ET-1)释放,激活周细胞ET-1受体,诱导脑毛细血管收缩,导致脑微循环障碍。Zlokovic^[14]的研究提出,AD是继发于中枢神经系统血管功能异常的神经变性疾病,其神经变性是血脑屏障破坏、CBF下降、脑代谢改变等造成的结果。不少研究也表明,CBF下降可引起脑细胞代谢降低、神经细胞凋亡等,导致 $A\beta$ 沉积,以致神经元功能障碍,提示CBF降低是AD发生、发展的基础^[2-7]。本研究通过TCD检测发现,AD患者的双侧MCA、ACA、PCA、VA及BA的MFV降低,PI增高,提示AD患者存在CBF降低和血管顺应性下降

的情况。MMSE量表在临床上常用于认知功能的筛查^[12]。本研究结果显示,AD患者颅内动脉的MFV与MMSE评分呈正相关,其PI与MMSE评分呈负相关,提示AD患者的脑血流动力学异常程度与认知功能损害程度存在相关性,即患者认知损害程度越严重,其颅内动脉的平均血流速度降低越明显,血管顺应性越差,这与国内相关研究^[15]结果相似。这也表明AD患者的脑血流动力学改变会广泛累及颅底动脉环(Willis环)的动脉段,当AD患者出现CBF下降时将无法通过侧支循环代偿,引起脑部缺血、缺氧进一步加重,导致认知障碍进展。提示AD患者早期发现CBF降低时应尽早干预,如给予血管活性药物改善脑血流灌注,减缓AD的进展^[16]。本研究结果显示,双侧MCA、ACA、PCA、VA以及BA的MFV和PI均有诊断AD的应用价值,且AUC均>0.70,所得MFV、PI截断值有助于早期筛选AD患者。

3.2 APOE ϵ 4 基因型是散发型 AD 发病的重要风险基因之一,与早发性和晚发性 AD 的发生风险呈正关联^[8]。有研究发现, APOE ϵ 4 可能通过激活周细胞附近及内皮细胞中的亲环蛋白 A-基质金属蛋白酶-9 (cyclophilin A-matrix metalloproteinase-9, CypA-MMP9) 通道,引起血脑屏障的渗漏,进而导致认知功能下降^[17-18]。Sagare 等^[19]在 A β 沉积小鼠模型中发现, APOE ϵ 4 会干扰周细胞以 APOE 异构体依赖性方式摄取 A β ,导致脑淀粉样血管病和 A β 斑块负荷增加。Blanchard 等^[20]的体内研究发现, APOE ϵ 4 型基因携带者周细胞的 APOE mRNA 和蛋白质表达水平更高,导致 A β 在血管内沉积增加,暴露在 A β 寡聚体中的周细胞通过激活 ET-1 受体使毛细血管收缩,进而导致脑血流量减少^[13]。Yamazaki 等^[21]的研究发现血管壁细胞的 APOE ϵ 4 表达减少了脑微循环的血流量,引起认知功能损害。有研究发现,携带 APOE ϵ 4 基因型的 AD 患者多个脑区的 CBF 明显降低,且会引起患者语言、记忆等认知功能下降^[9-10]。Ungar 等^[22]的研究也表明,携带 APOE ϵ 4 基因型的 AD 患者临床症状更重、病程进展更快。上述研究提示, APOE ϵ 4 基因型是导致 AD 的脑血流改变及认知功能障碍的危险因素。本研究也发现, APOE ϵ 4 型组颅内动脉的 MFV 较非 APOE ϵ 4 型组低, PI 较非 APOE ϵ 4 型组高,且 MMSE 评分更低,提示 AD 患者脑血流调节功能下降及认知障碍与 APOE ϵ 4 基因型有关,这与上述研究结论相符。本研究中携带 APOE ϵ 4 基因型的 AD 患者存在广泛的颅内动脉血流动力学改变,这与 Wierenga 等^[10]研究发现携带 APOE ϵ 4 基因型的轻度认知功能障碍患者仅局部脑区的 CBF 降低的结果有所差异,分析其原因可能是携带 APOE ϵ 4 基因型的轻度认知功能障碍患者仍有较多脑内侧支循环代偿以维持认知功能,而携带 APOE ϵ 4 基因型的 AD 患者已逐渐失代偿。

综上所述, AD 患者存在以 MFV 降低、PI 升高为主要脑血流动力学改变的特点,且脑血流动力学变化与 AD 患者认知功能损害程度相关。携带 APOE ϵ 4 基因型可导致更显著的 CBF 下降以及更严重的认知功能损害。但本研究样本量较少,需加大样本量并联合其他辅助检测方法 & 指标进一步验证。

参考文献

[1] Masters CL, Simms G, Weinman NA, et al. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1985,82(12):4245-4249.
 [2] Korte N, Nortley R, Attwell D. Cerebral blood flow decrease as an early

pathological mechanism in Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2020,140(6):793-810.
 [3] Solis E Jr, Hascup KN, Hascup ER. Alzheimer's disease; the link between amyloid- β and neurovascular dysfunction[J]. J Alzheimers Dis, 2020,76(4):1179-1198.
 [4] Fazlollahi A, Calamante F, Liang X, et al. Increased cerebral blood flow with increased amyloid burden in the preclinical phase of Alzheimer's disease[J]. J Magn Reson Imaging, 2020,51(2):505-513.
 [5] Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, et al. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease[J]. Mt Sinai J Med, 2010,77(1):82-102.
 [6] den Abeelen AS, Lagro J, van Beek AH, et al. Impaired cerebral autoregulation and vasomotor reactivity in sporadic Alzheimer's disease[J]. Curr Alzheimer Res, 2014,11(1):11-17.
 [7] Binnewijzend MA, Benedictus MR, Kuijper JP, et al. Cerebral perfusion in the prodementia stages of Alzheimer's disease[J]. Eur Radiol, 2016,26(2):506-514.
 [8] Huang Y, Mucke L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies[J]. Cell, 2012,148(6):1204-1222.
 [9] Kim SM, Kim MJ, Rhee HY, et al. Regional cerebral perfusion in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment; effect of APOE epsilon 4 allele[J]. Neuroradiology, 2013,55(1):25-34.
 [10] Wierenga CE, Dev SI, Shin DD, et al. Effect of mild cognitive impairment and APOE genotype on resting cerebral blood flow and its association with cognition[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2012,32(8):1589-1599.
 [11] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease; report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease[J]. Neurology, 1984,34(7):939-944.
 [12] 郭起浩,秦震,吕传真.阿尔茨海默病认知功能量表述评[J].中华神经科杂志,2000,33(3):179.
 [13] Nortley R, Korte N, Izquierdo P, et al. Amyloid β oligomers constrict human capillaries in Alzheimer's disease via signaling to pericytes[J]. Science, 2019,365(6450):eaav9518.
 [14] Zlokovic BV. Vascular disorder in Alzheimer's disease; role in pathogenesis of dementia and therapeutic targets[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2002,54(12):1553-1559.
 [15] 拜合提亚·塔依尔,刘培琴,周晓辉,等.经颅多普勒超声检测阿尔茨海默病患者脑血流动力学变化特点的研究[J].临床超声医学杂志,2017,19(7):449-452.
 [16] 滕晓著,蒿心敬.阿尔茨海默病药物治疗的研究进展[J].中国临床新医学,2014,7(12):1174-1177.
 [17] 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.
 [18] Halliday MR, Rege SV, Ma Q, et al. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2016,36(1):216-227.
 [19] Sagare AP, Bell RD, Zhao Z, et al. Pericyte loss influences Alzheimer's

- like neurodegeneration in mice[J]. *Nat Commun*, 2013, 4:2932.
- [20] 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.
- [21] Yamazaki Y, Liu CC, Yamazaki A, et al. Vascular ApoE4 impairs behavior by modulating gliovascular function[J]. *Neuron*, 2021, 109(3):438-447.
- [22] Ungar L, Altmann A, Greicius MD. Apolipoprotein E, gender, and

Alzheimer's disease: an overlooked, but potent and promising interaction[J]. *Brain Imaging Behav*, 2014, 8(2):262-273.

[收稿日期 2022-06-22][本文编辑 余军 韦颖]

本文引用格式

郭启雯,陈淳淳,许春燕,等.载脂蛋白 Eε4 基因型对阿尔茨海默病患者脑血流的影响分析[J]. *中国临床新医学*, 2022, 15(10):976-981.

论著

感染性肾结石患者尿代谢及细菌培养结果分析

乔鹏飞, 易虎, 田振涛, 金珊, 何振

基金项目:天津市卫生健康委员会天津市中医药管理局中医中西医结合课题项目(编号:2019068)

作者单位:300193 天津,天津中医药大学第一附属医院泌尿外科,国家中医针灸临床医学研究中心

作者简介:乔鹏飞,医学硕士,主治医师,研究方向:泌尿外科疾病的诊治。E-mail:qp425@163.com

通信作者:田振涛,医学硕士,副主任医师,研究方向:泌尿外科疾病的诊治。E-mail:zhentaomail@126.com

[摘要] **目的** 分析感染性肾结石患者的尿代谢及细菌培养结果。**方法** 选择2015年1月至2018年1月天津中医药大学第一附属医院收治的感染性肾结石患者87例,根据结石成分将其分为单纯感染性肾结石组[磷酸铵镁和(或)碳酸磷灰石,32例]和混合感染性肾结石组[磷酸铵镁和(或)碳酸磷灰石+草酸钙,55例]。比较两组一般临床资料、尿代谢检测结果、尿细菌培养结果及复发情况。**结果** 两组性别、年龄、合并糖尿病、尿石症家族史情况比较差异无统计学意义($P>0.05$)。单纯感染性肾结石组有尿路感染病史及慢性尿路感染因素的人数比例大于混合感染性肾结石组,差异有统计学意义($P<0.05$)。混合感染性肾结石组大肠杆菌阳性比例高于单纯感染性肾结石组,变形杆菌阳性比例低于单纯感染性肾结石组,差异有统计学意义($P<0.05$)。混合感染性肾结石组高钙尿症、高草酸尿症、高尿酸尿症发生率均高于单纯感染性肾结石组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术后复查,单纯感染性肾结石组复发感染和新发结石的人数比例均高于混合感染性肾结石组,差异有统计学意义(71.88% vs 32.73%, 50.00% vs 20.00%; $P<0.05$)。**结论** 与单纯感染性肾结石患者比较,混合感染性肾结石患者尿代谢异常的发生率更高,这可能与其结石成因有关,故对此类患者除了控制感染外,还应针对尿代谢异常情况进行治疗。

[关键词] 单纯感染性肾结石; 混合感染性肾结石; 尿代谢; 细菌

[中图分类号] R 692.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2022)10-0981-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2022.10.17

Analysis on the results of urine metabolism and bacterial culture in patients with infectious kidney stones

QIAO Peng-fei, YI Hu, TIAN Zhen-tao, et al. Department of Urology, First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine; National Clinical Research Center for Chinese Medicine Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China

[Abstract] **Objective** To analyze the results of urine metabolism and bacterial culture in patients with infectious kidney stones. **Methods** Eighty-seven patients with infectious kidney stones who were admitted to First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine from January 2015 to January 2018 were selected. According to different stone compositions, the patients were divided into the simple infectious kidney stone group (magnesium ammonium phosphate and/or carbonated apatite, $n=32$) and the mixed infectious kidney stone group (magnesium ammonium phosphate and/or carbonated apatite + calcium oxalate, $n=55$). The general clinical data, urine metabolism test results,