

ApoE4干扰大脑代谢诱发阿尔茨海默病

毕丹蕾^{1,2,3,4}, 申勇^{1,2,3,4}

1. 中国科学技术大学附属第一医院脑衰老及脑疾病研究中心, 合肥 230036
2. 中国科学技术大学生命科学与医学部脑资源库暨神经退行性疾病研究中心, 合肥 230026
3. 合肥微尺度物质科学国家研究中心神经退行性疾病研究中心, 合肥 230026
4. 中国科学院脑科学与智能技术卓越创新中心, 上海 200031

摘要 阿尔茨海默病(AD)是导致老年人认知障碍的最主要疾病。AD也是主要的一种神经退行性疾病,其中约95%是晚发型AD(LOAD)。目前,LOAD的发病机制仍不清楚,但是,4型载脂蛋白E(ApoE ϵ 4, ApoE4)是已知的最大风险基因。以临床及基础实验结果为证据,探讨了ApoE4导致大脑出现糖脂代谢异常及相关机制。AD患者早期脑内也有糖脂代谢的紊乱,且代谢紊乱进一步加重认知障碍。因此,ApoE导致大脑代谢紊乱,可能促进AD的发生发展。靶向ApoE4改善大脑代谢,可能是AD药物研发的新方向。

关键词 载脂蛋白;阿尔茨海默病;代谢

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种神经退行性疾病,也是痴呆的最主要诱因。超过95%的AD患者在65岁以后发病,称为晚发型AD(late-onset AD, LOAD)^[1]。患者初期出现认知障碍,逐步加重至完全丧失认知能力,生活不能自理。AD的典型病理特征是脑内A β 沉积形成的淀粉样斑块,神经元内tau蛋白过度磷酸化形成的神经元纤维缠结。此外,脑内星形胶质细胞及小胶质细胞的过度激活、神经元丢失也是AD的主要病理特征。因此,AD的主要发病机制有淀粉样斑块假说、

tau蛋白假说、慢性炎症假说等。但是,尚未有一个假说被证明是AD的主要发病原因。

1 ApoE4是AD的主要风险基因

LOAD患者中,4型载脂蛋白E(Apolipoprotein E ϵ 4, ApoE4)是最主要的基因风险因素。ApoE4基因携带会使AD发病年龄显著降低、病理及认知障碍加重)^[2-4]。ApoE是一类载脂蛋白,也是脑内主要的脂质转运体。ApoE通过结合细胞表面的脂蛋白

收稿日期:2020-12-17;修回日期:2021-05-21

基金项目:国家自然科学基金重点项目(91749209);中央高校基本科研业务费专项资金项目(WK9100000011)

作者简介:毕丹蕾,副研究员,研究方向为阿尔茨海默病,电子信箱:dbi@ustc.edu.cn

引用格式:毕丹蕾,申勇. ApoE4干扰大脑代谢诱发阿尔茨海默病[J]. 科技导报, 2021, 39(20): 92-100; doi: 10.3981/j.issn.1000-7857.2021.20.008

受体,促进细胞内吞脂质,维持血浆等体液中的脂质平衡。ApoE有3种常见的等位基因2、3以及4。3种等位基因可以组合成为6种基因型:ApoE 2/2, 2/3, 2/4, 3/3, 3/4和4/4。ApoE4在人群中出现的频率约为14%,但是高达38%的AD患者携带至少一个ApoE4基因(表1)^[5]。与3/3人群相比,ApoE3/4使携带者罹患AD的风险增加3~4倍,平均发病年龄提前8年,而ApoE4/4使AD患病可能性提高至10~15倍,平均发病年龄提前15年^[6]。ApoE2则是AD的保护基因,会降低AD发病风险、延缓AD病理进展及认知损伤^[7-8]。然而,ApoE2/4人群的AD发病率与ApoE3/4无显著区别,说明ApoE4携带会中和ApoE2对AD的保护效应^[9]。但是,对于携带ApoE4的AD患者,ApoE2可以显著降低整体A β 水平及延缓斑块病理,AD患者认知水平仅与A β 水平相关,不受ApoE基因型影响^[10]。

表1 ApoE4基因携带显著增加AD发病率

	般人群中出现频率/%	AD患者中出现频率/%	相比3/3人群,发展为AD的概率
ApoE2	~7	~4	0.621
ApoE3	~79	~58	1.000
ApoE4	~14	~38	3.680

ApoE4与AD的主要病理显著相关,包括淀粉样斑块、纤维缠结和神经炎症。ApoE4导致A β 生成增加及清除障碍、增加tau的磷酸化及纤维缠结、加剧神经炎症、破坏血脑屏障^[11]。ApoE通过调节A β 代谢参与AD病理已经有大量的研究及相关综述^[10-17]。近年来,多个基于A β 假说开发的药物折戟于临床试验阶段。这促使研究者从新的角度研究AD的发病机制。越来越多证据表明,LOAD可能是一种代谢性疾病。首先,多种代谢疾病会增加LOAD发病的风险,如胰岛素抵抗、糖尿病、心脑血管疾病等。其次,在AD患者大脑、血液、脑脊液中,也可以检测到多种代谢物异常,尤其是在AD早期,甚至是更早的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)期^[18-21]。因此,近年来,代谢相关疗法的开发是AD药物研发的新方向^[22]。ApoE4作为目前为止LOAD的最大风险基因,也与代谢显著

相关。大量研究表明ApoE4导致大脑出现与AD相似的代谢异常,包括能量代谢、脂代谢。ApoE4是否通过干扰代谢提高AD发病率、加速AD病理进程仍不清楚。因此,本文从代谢角度讨论ApoE对AD发病的影响,从而解析ApoE作为AD治疗靶点的可能性。

2 ApoE4导致AD大脑中代谢紊乱

2.1 脂代谢

ApoE是一类载脂蛋白,也是脑内主要的脂质转运体。一旦ApoE从细胞释放之后,细胞膜表面的三磷酸腺苷结合盒转运体(ATP binding cassette transporters, ABC)A1及G1将胆固醇及磷脂转运给临近的ApoE形成脂蛋白颗粒^[5]。脑脊液、血浆、细胞间液及淋巴液中的脂蛋白也会通过ApoE形成脂蛋白颗粒。ApoE介导脂蛋白颗粒结合细胞膜表面的ApoE受体被内吞到胞内,ApoE运载的胆固醇等脂质也是细胞维持细胞膜完整性、生成突触及损伤修复的重要原料。ApoE也是清除体液中的脂蛋白、维持体内脂质平衡的关键蛋白^[5]。在体内,肝脏是生成及分泌ApoE的主要位置,其次是大脑^[13]。大脑中,星形胶质细胞是产生及分泌ApoE的主要细胞类型,其次,是其他胶质细胞及血管细胞^[5,13]。神经元,尤其是受到损伤时,为了促进自身修复,会产生及分泌ApoE^[6]。

ApoE4具有不同脂质亲和能力、受体结合能力,因此导致脂代谢异常。ApoE受体主要有LDL受体、LRP受体家族、VLDL受体、ApoE受体-2(ApoER2,或者又被称为LRP8)、sortilin及gp330^[13]。相比ApoE3及ApoE4,ApoE2几乎不具备LDL受体亲和能力,因此,ApoE2清除脂蛋白的能力较差,可以导致III型高脂血症^[13]。ApoE4结合极低密度脂蛋白的能力显著高于ApoE3,这反而阻碍了血液中极低密度脂蛋白的降解,进而促进动脉粥样硬化的形成^[5,13,23]。ApoE需要被脂化后,才能与受体结合介导脂质内吞。利用人源诱导性多能干细胞(induced pluripotent stem cells, iPSC)诱导分化的星形胶质细胞实验证明,ApoE4的脂化能力显

著低于 *ApoE3*^[24]。与此一致的是,相比 *ApoE3*,携带 *ApoE4* 的轻度认知障碍及 AD 患者的脑脊液中的 *ApoE* 脂化水平显著下降、*ApoE* 脂质颗粒较小、胆固醇水平显著上升^[25-27]。*ApoE4* 较低的脂化能力不仅会降低 *ApoE* 清除 $A\beta$ 的能力,也会降低 *ApoE* 清除脑脊液中脂质的能力^[5]。对人源基因替换技术构建的转基因小鼠 *ApoE2-TR*、*ApoE3-TR* 及 *ApoE4-TR* 进行血液代谢组学研究发现,与 *ApoE2* 或 *ApoE3* 基因型相比,*ApoE4* 基因型小鼠血清中脂质水平显著上调^[4]。因此,增强 *ApoE* 的脂化能力也是针对 *ApoE4* 的一个药物研发方向。此外,在 AD 患者脑组织中,*ApoE4* 携带者胆固醇和鞘脂水平显著高于 *ApoE3* 型患者,但是在认知正常人群中,胆固醇和鞘脂与 *ApoE* 表型不相关^[28]。这说明 *ApoE4* 可能不单独导致鞘脂代谢异常,而是与 AD 大脑中其他病理信号通路共同作用,影响脂代谢。

在神经元中,sortilin 是介导 *ApoE* 脂蛋白内吞的主要脂蛋白受体。*ApoE4* 降低了 sortilin 在细胞膜上的表达,进而模拟了 sorilin 敲除小鼠脑内 DHA (docosahexaenoic acid) 及 eCB 代谢紊乱的现象^[29]。由于 DHA 及 eCB 通过 PPAR- γ 通路调控神经炎症,因此,*ApoE4* 可能通过干扰神经元中的脂代谢导致神经元毒性及退行性病变^[30]。*ApoE4* 与多种神经系统疾病的不良预后相关,这说明不同亚型的 *ApoE* 功能不同,*ApoE4* 可能导致神经元无法修复损伤,反而进一步加重了神经元的病变,进而导致退行性病变。

ApoE 装载神经元中的脂质向星形胶质细胞转运,这不仅维持了神经元及星形胶质细胞的代谢耦合,也防止神经元因为脂质堆积产生的毒性而出现退行性病变^[31]。神经元中活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 聚集及线粒体障碍是神经元发生退行性病变的重要诱因。神经元中 ROS 上调导致星形胶质细胞中脂滴聚集^[31]。高度兴奋的神经元通过 *ApoE* 结合形成的脂滴将多余的脂肪酸外排,从而防止脂肪酸堆积对神经元造成毒性,*ApoE* 形成的脂滴进一步被临近的星形胶质细胞通过 *ApoE* 受体内吞并降解^[32]。*ApoE2* 及 *ApoE3* 可以有效完成神经元脂质向星形胶质细胞的转移,从而保护神经元

免受过氧化脂质的毒性作用,然而 *ApoE4* 这一能力较差^[33]。因此,*ApoE* 是防止神经元氧化应激及脂质过氧化的关键分子,但是 *ApoE4* 这一作用较差。这或许也是 iPSC 诱导的 *ApoE4* 具有较差的神经营养作用的原因之一^[24]。在 AD 大脑的早期,神经元表现为过度兴奋,*ApoE4* 型携带者神经元可能由于脂肪酸堆积产生的毒性更容易出现退行性病变。这一猜测仍有待进一步研究。

2.2 能量代谢

大脑是高耗能器官,代谢极为旺盛。正常生理情况下,大脑的能量来源是葡萄糖。在只占体重约 2% 的情况下,大脑消耗大约 1/4 的机体葡萄糖水平。葡萄糖代谢包括胞内糖酵解、三羧酸循环以及线粒体氧化磷酸化。常用于临床检测患者大脑中葡萄糖代谢水平的 flurodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 结果显示,AD 患者大脑多个区域的葡萄糖代谢水平下降^[34-35]。在 MCI 及 AD 患者出现临床症状之前,大脑出现糖代谢水平下降、胰岛素水平上升、胰岛素受体水平下降^[36]。*ApoE4* 也影响大脑多个脑区的能量代谢及胰岛素信号。这些脑区与 AD 中糖代谢异常的脑区相似,且出现时间早于 AD 发病或相关症状出现的时间。在青年及认知正常的老龄 *ApoE4* 携带者脑内,多个脑区表现为葡萄糖代谢水平下降^[37-39]。认知正常的 *ApoE3/4* 人群中,血浆中的 *ApoE4* 与 *ApoE3* 的比值与大脑中糖代谢失调正相关^[40]。与 *ApoE2* 相比,*ApoE4* 导致受试者大脑中己糖激酶表达水平显著下降,进而导致神经元糖酵解功能缺陷^[41]。这些都说明 *ApoE4* 可能通过影响能量代谢导致 AD。[18F]FDG-PET 可用于在体标记患者大脑中的纤维化的 $A\beta$ 及检测脑内葡萄糖代谢水平。通过分析认知正常老龄患者的 [18F]FDG-PET 影像中 $A\beta$ 水平以及葡萄糖代谢水平,发现 [18F] 探针信号强度与糖代谢没有显著相关性,但是 *ApoE4* 携带与糖代谢下降显著相关^[42]。这进一步说明 *ApoE4* 导致 AD 大脑糖代谢水平显著下降,且这一过程不依赖于 $A\beta$ 。然而,值得一提的是 *ApoE4* 是否通过抑制糖代谢导致 AD 发病仍有待直接证据证明。此外,由于 *ApoE* 与动脉粥样硬化、血脑屏障损伤等血管损伤的强相关

性, *ApoE4* 是通过影响血管功能间接影响大脑能量代谢还是直接作用于神经元及胶质细胞的能量代谢通路进而影响大脑能量代谢仍有待进一步研究。

在临床实验中, 能量代谢调节药物对 *ApoE* 不同亚型的作用不同。例如, β -羟丁酸等生酮剂改善 *ApoE3* 携带者的认知障碍, 但对 *ApoE4* 患者无效, 说明 *ApoE* 不同基因型可能对糖代谢影响不同^[43-44]。此外, *ApoE4* 干扰胰岛素受体通路的功能, 但是 2/3 期临床试验结果表明, 通过鼻腔补充胰岛素无法改善 AD 患者认知^[45]。这些结果也提示在临床上针对 *ApoE* 亚型确定分组治疗方案的必要性。

3 AD 大脑中 ApoE 影响不同细胞的机制

大脑中, 星形胶质细胞是生产及分泌 *ApoE* 的主要细胞类型, 但是神经元也表达 *ApoE*^[13]。在 AD 发病过程中, 神经元还是星形胶质细胞中的 *ApoE4* 占主导作用还存在争议。相比 *ApoE3-KI* 小鼠, *ApoE4-KI* 脑内存在更严重的 tau 病理、神经元退行性病变以及免疫验证反应星形胶质细胞及小胶质细胞的激活, 但是这一研究中并没有直接证明胶质细胞激活与 *ApoE* 引起的 tau 病理的因果关系^[46]。利用人源 iPSC 诱导的小胶质细胞、星形胶质细胞及神经元、CRISPR/Cas9 基因编辑技术以及单细胞测序技术, 研究发现 *ApoE4* 主要影响神经元中的突触数目、星形胶质细胞中的脂代谢、细胞内吞能力、小胶质细胞中的免疫反应相关基因^[47-48]。此外, *ApoE4* 还导致神经元生成更多的 $A\beta$ 、小胶质细胞及星形胶质细胞清除 $A\beta$ 能力下降^[47]。这与另一体外实验结果一致, 相比 *ApoE3*, *ApoE4* 星形胶质细胞促进神经突起生长的能力更弱^[49]。相比 *ApoE3*, 在星形胶质细胞中特异性过表达 *ApoE4* 的小鼠表现出工作记忆障碍, 但是没有空间记忆障碍^[50]。然而, 在神经元中特异性过表达 *ApoE4* 的小鼠出现树突棘密度下降、磷酸化 tau 增加、神经元退行性病变、空间记忆障碍^[51-54]。这说明 *ApoE4* 在不同神经元及星形胶质细胞中的作用机制不同。在 *ApoE3-KI* 及 *ApoE4-KI* 小鼠中, 特异性敲除星形胶质细胞

中的 *ApoE4* 不能恢复老年小鼠的认知障碍, 但是 γ -氨基丁酸 (GABA) 能神经元特异性敲除可以改善 tau 病理、认知障碍^[55]。此外, 通过向 AD 模型小鼠海马局部注射 GABA 能神经前体细胞, 可以显著缓解小鼠的认知障碍^[56-57]。这一结果进一步说明 *ApoE4* 主要是通过 GABA 能神经元导致认知障碍。利用人源 iPSC 诱导分化的神经元中, *ApoE4* 导致 GABA 能神经元生成更多的 $A\beta$ 及磷酸化的 tau^[58]。由此推论, *ApoE4* 可能是作用于 GABA 能神经元导致 AD。

ApoE4 导致神经元退行性病变的机制主要有以下 3 种: 第一, *ApoE4* 干扰神经元的脂代谢以及脂质向星形胶质细胞的转运, 脂质堆积产生的毒性导致神经元病变^[59]; 第二, *ApoE4* 本身在胞内被糜蛋白酶样丝氨酸蛋白酶、凝血酶水解生成毒性片段, 导致骨架破坏、线粒体损伤、tau 蛋白过度磷酸化, 进而造成神经元退变^[17, 59-60]; 第三, *ApoE4* 通过促进 tau 相关病理, 促进 AD 发生发展^[46]。可能的机制主要有 3 种: 第一, 相比 *ApoE3*, *ApoE4* 结合磷酸化 tau 的能力较差, 导致磷酸化的 tau 更容易在胞内聚集; 第二, *ApoE4* 片段滞留在分泌途径中, 聚集在胞浆内与细胞骨架蛋白, 包括 tau, 相互作用^[23]; 第三, *ApoE* 在胞内通过影响磷酸化相关的信号通路促进 tau 磷酸化^[51, 61]。虽然在大部分细胞及动物试验中, *ApoE4* 促进 tau 相关病理, 但是在人体实验中, *ApoE* 与 tau 之间的关系仍存在一定争议。利用 AD 患者组织进行的研究发现, 部分研究表明, *ApoE4* 以剂量依赖的方式增加神经元纤维缠结, 然而另一部分研究表明两者之间没有显著相关性^[17]。因此, *ApoE* 是否通过 tau 的磷酸化的相关信号通路促进神经元退行性病变也还有待进一步验证。

4 ApoE 可以作为 AD 的治疗靶点

虽然 *ApoE* 是否通过直接影响大脑代谢水平进而促进 AD 发病仍缺乏直接的实验证据, *ApoE4* 是 AD 药物研发的一个重要靶点。目前, 围绕 *ApoE* 的药物研发主要有 3 类, 分别是基因编辑结合干细胞疗法、*ApoE4* 结构修正的小分子药物以及针对

ApoE4 携带者的生活方式干预。

利用基因编辑结合干细胞移植的方法治疗 AD 是目前的研究热点^[55]。由于 *ApoE4* 会增加 LOAD 的发病概率,而 *ApoE2* 会降低发病率。因此,通过 AAV 病毒载体将 *ApoE4* 重新编辑为 *ApoE2*,可以显著增加 AD 模型小鼠 ApoE 的脂化水平,增加与 ApoE 结合的胆固醇水平,降低 A β 水平^[62-64]。此外, *ApoE4* 会导致小鼠海马区抑制性神经元丢失及认知障碍^[65-66]。向老年 *ApoE4-KI* 小鼠海马注射抑制性神经元前体细胞可以显著改善小鼠认知障碍,且在淀粉样斑块存在的情况下,这一改善作用仍然存在^[55-56]。目前,这一疗法仍有待临床验证。

ApoE 是由 2 个功能区,分别是 N 端的受体结合区和 C 端的脂质结合区,中间经由一段结构灵活的铰链区组成的(图 1)。ApoE 包含 299 个氨基酸。*ApoE2* 是指第 112 位氨基酸和第 158 位氨基酸是半胱氨酸(cysteine, Cys),*ApoE3* 是 158 位点突变为精氨酸(arginine, Arg),*ApoE4* 是 112 及 158 位点均为精氨酸。这些位点的突变使 ApoE 蛋白具有不同的生化特性及功能,主要表现为调节脂代谢、易水解性、水解及清除 A β 的能力、炎症调节作用等^[13,67]。*ApoE4* 的 112 及 158 位点的 2 个精氨酸突变导致其位于 N 端区域的 61 位的精氨酸与位于 C 端区域的 255 位的谷氨酸(glutamate, Glu)之间形成一个盐桥,导致 N 端与 C 端区域结合形成 AD 病理相关的特殊结构^[67-68]。这一结构在 *ApoE3* 中较少^[67-68]。*ApoE4* 的盐桥结构导致 iPSC 诱导分化的 GABA 能神经元中磷酸化的 tau 及 A β 40、A β 42 水平上升^[58]。体外药物筛选出的小分子药物 PH002,通过将 *ApoE4* 结构修正为 *ApoE3* 的结构,降低 GABA 能神经元中磷酸化的 tau 及 A β 40、A β 42 水平^[58,69]。另外,两个小分子结构修正药物 GIND105 及 GIND-25 可以改善培养神经元中的 ApoE 脂化水平,改善 ApoE 与脂质的结合能力^[67-68]。目前,这些结构修正小分子药物仍然处于临床前测试阶段。

由于 *ApoE4* 导致大脑代谢紊乱从而诱发 AD,因此,通过改善代谢延缓或治疗 AD 也是一个可行的方向。芬兰一项为期 2 年的多中心随机临床实验表明,健康的生活方式(饮食、锻炼、认知训练、血

管风险因素管理)能有效地延缓 *ApoE4* 携带者的认知功能减退^[70]。

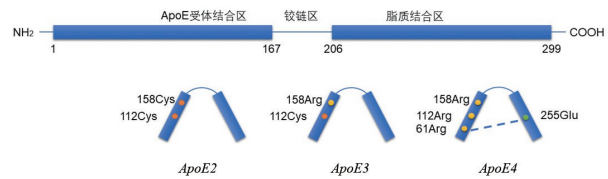


图 1 ApoE 不同亚型的结构

5 结论

ApoE4 对 AD 发病的作用已经毋庸置疑,然而仍有一些关键问题未被回答。例如,不同细胞来源的 ApoE 的生理功能及病理作用仍不清楚,神经元还是胶质细胞中的 *ApoE4* 对 AD 发病及病理进展贡献更大? 目前多种单细胞技术,包括单细胞测序、单细胞代谢、单细胞蛋白组学在这一方向的应用将有助于揭示不同神经元类型或不同细胞来源的 *ApoE4* 对代谢紊乱及 AD 发病的作用及机制。

近年来,越来越多的研究表明肠道菌群及其代谢物参与多种神经系统疾病的发生发展,包括 AD^[71-72]。携带 *ApoE4* 的 AD 患者的肠道菌群中含有更高的普里沃氏菌及瘤胃球菌^[73]。这一结果与 *ApoE4* 小鼠中的结果相似。在雌性小鼠中,相比 *ApoE3* 小鼠, *ApoE4* 小鼠的肠道菌群中普里沃氏菌及瘤胃球菌丰度显著上升^[74];而在雄性小鼠中, *ApoE4* 小鼠含有更高的萨顿氏菌^[74]。然而 AD 的发生发展是否与肠道菌群相关? ApoE 不同亚型是否会改变肠道菌群的种类及丰度? *ApoE4* 是否导致携带者对肠道菌群的改变更易感,进而导致 AD? 这些问题都有待进一步研究。

最后,虽然淀粉样斑块、神经元纤维缠结是 AD 的经典病理特征,与此相关的生物及影像标记物广泛用于 AD 的临床诊断。但是,不可否认的是 AD 的病理表型具有多样性的特征、临床表现也不尽相同^[75]。因此,越来越多的观点认为应该把 AD 作为一类病理情况相似的疾病的总称。*ApoE4* 是目前最强的 AD 风险基因^[76]。但是,如前文所述,临床药物实验证明,β-羟丁酸等生酮剂改善 *ApoE3* 携带者

的认知障碍,却对 *ApoE4* 患者无效,说明 *ApoE* 不同基因型可能对糖代谢影响不同^[43-44]。因此,根据 *ApoE* 对 AD 患者分型,也将有助于 AD 药效的准确评估以及临床的精准治疗。

参考文献(References)

- [1] Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures includes a special report on Alzheimer's detection in the primary care setting: Connecting patients and physicians[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2019, 15(3): 321-387.
- [2] Corder E H, Saunders A M, Strittmatter W J, et al. Gene dose of *apolipoprotein-E Type-4* Allele and the risk of Alzheimer's-disease in late-onset families[J]. *Science*, 1993, 261(5123): 921-923.
- [3] Caselli R J, Dueck A C, Osborne D, et al. Longitudinal modeling of age-related memory decline and the *ApoE epsilon4* effect[J]. *The New England Journal of Medicine*, 2009, 361(3): 255-263.
- [4] Caselli R J, Dueck A C, Locke D E C, et al. Longitudinal modeling of frontal cognition in *ApoE E4* homozygotes, heterozygotes, and noncarriers[J]. *Neurology*, 2011, 76(16): 1383-1388.
- [5] Yamazaki Y, Zhao N, Caulfield T R, et al. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: Pathobiology and targeting strategies[J]. *Nature Reviews: Neurology*, 2019, 15(9): 501-518.
- [6] Mahley R W, Huang Y. Apolipoprotein e Sets the stage: Response to injury triggers neuropathology[J]. *Neuron*, 2012, 76(5): 871-885.
- [7] Shinohara M, Kanekiyo T, Yang L, et al. *ApoE2* eases cognitive decline during aging: Clinical and preclinical evaluations[J]. *Annals of Neurology*, 2016, 79(5): 758-774.
- [8] Zhao L, Gottesdiener A J, Parmar M, et al. Intracerebral adeno-associated virus gene delivery of *apolipoprotein E2* markedly reduces brain amyloid pathology in Alzheimer's disease mouse models[J]. *Neurobiology of Aging*, 2016, 44: 159-172.
- [9] Reiman E M, Arboleda-Velasquez J F, Quiroz Y T, et al. Exceptionally low likelihood of Alzheimer's dementia in *ApoE2* homozygotes from a 5,000-Person Neuropathological Study[J]. *Nature Communications*, 2020, 11(1): 667.
- [10] Insel P S, Hansson O, Mattsson-Carlsson N. Association between *apolipoprotein E E2* vs *E4*, Age, and β -amyloid in adults without cognitive impairment[J]. *JAMA Neurology*, 2020, 78(2). doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3780.
- [11] Montagne A, Nation D A, Sagare A P, et al. *ApoE4* leads to blood-brain barrier dysfunction predicting cognitive decline[J]. *Nature*, 2020, 581(7806): 71-76.
- [12] Verghese P B, Castellano J M, Garai K, et al. ApoE influences Amyloid- β ($A\beta$) clearance despite minimal ApoE/ $A\beta$ association in physiological conditions[J]. *PNAS*, 2013, 110(19): E1807-E1816.
- [13] Huang Y, Mahley R W. Apolipoprotein E: Structure and function in lipid metabolism, neurobiology, and Alzheimer's diseases[J]. *Neurobiology of Disease*, 2014, 72 Pt A: 3-12.
- [14] 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.e6.
- [15] Huang Y W A, Zhou B, Wernig M, et al. *ApoE2*, *ApoE3*, and *ApoE4* differentially stimulate APP transcription and $A\beta$ secretion[J]. *Cell*, 2017, 168(3): 427-441.e21.
- [16] Holtzman D M, Herz J, Bu G. Apolipoprotein E and apolipoprotein E receptors: Normal biology and roles in Alzheimer disease[J]. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2012, 2(3): a006312.
- [17] Kim J, Basak J M, Holtzman D M. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease[J]. *Neuron*, 2009, 63(3): 287-303.
- [18] Cai H, Cong W, Ji S, et al. Metabolic dysfunction in Alzheimer's disease and related neurodegenerative disorders[J]. *Current Alzheimer Research*, 2012, 9(1): 5-17.
- [19] Giil L M, Midttun Ø, Refsum H, et al. Kynurenine pathway metabolites in Alzheimer's disease[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2017, 60(2): 495-504.
- [20] Varma V R, Oommen A M, Varma S, et al. Brain and blood metabolite signatures of pathology and progression in Alzheimer disease: A targeted metabolomics study[J]. *PLoS Medicine*, 2018, 15(1): e1002482.
- [21] Nho K, Kueider-Paisley A, Mahmoudiandehkordi S, et al. Altered bile acid profile in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Relationship to neuroimaging and CSF biomarkers[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2019, 15(2): 232-244.
- [22] Cunnane S C, Trushina E, Morland C, et al. Brain energy rescue: An emerging therapeutic concept for neurodegenerative disorders of ageing[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2020, 19(9): 609-633.
- [23] Chang S, Ran Ma T, Miranda R D, et al. Lipid-and receptor-binding regions of *apolipoprotein E4* fragments act in concert to cause mitochondrial dysfunction and

- neurotoxicity[J]. PNAS, 2005, 102(51): 18694–18699.
- [24] Zhao J, Davis M D, Martens Y A, et al. *ApoE ε4/ε4* diminishes neurotrophic function of human iPSC-derived astrocytes[J]. Human Molecular Genetics, 2017, 26(14): 2690–2700.
- [25] Hanson A J, Bayer-Carter J L, Green P S, et al. Effect of apolipoprotein E genotype and diet on apolipoprotein E lipidation and amyloid peptides: Randomized clinical trial[J]. JAMA Neurology, 2013, 70(8): 972–980.
- [26] Heinsinger N M, Gachechiladze M A, Rebeck G W. Apolipoprotein E genotype affects size of ApoE complexes in cerebrospinal fluid[J]. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, 2016, 75(10): 918–924.
- [27] Yassine H N, Feng Q, Chiang J, et al. ABCA1-mediated cholesterol efflux capacity to cerebrospinal fluid is reduced in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Journal of the American Heart Association, 2016, 5(2): e002886.
- [28] Bandaru V V R, Troncoso J, Wheeler D, et al. *ApoE4* disrupts sterol and sphingolipid metabolism in Alzheimer's but not normal brain[J]. Neurobiology of Aging, 2009, 30(4): 591–599.
- [29] Asaro A, Carlo-Spiewok A S, Malik A R, et al. *Apolipoprotein E4* disrupts the neuroprotective action of sortilin in neuronal lipid metabolism and endocannabinoid signaling[J]. Alzheimer's & Dementia, 2020, 16(9): 1248–1258.
- [30] Bazinet R P, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease[J]. Nature Reviews: Neuroscience, 2014, 15(12): 771–785.
- [31] Liu L, Zhang K, Sandoval H, et al. Glial lipid droplets and ROS induced by mitochondrial defects promote neurodegeneration[J]. Cell, 2015, 160(1/2): 177–190.
- [32] Ioannou M S, Jackson J, Sheu S H, et al. Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity[J]. Cell, 2019, 177(6): 1522–1535.e14.
- [33] Liu L, Mackenzie K R, Putluri N, et al. The glia-neuron lactate shuttle and elevated ROS promote lipid synthesis in neurons and lipid droplet accumulation in glia via ApoE/D[J]. Cell Metabolism, 2017, 26(5): 719–737. e6.
- [34] Alexander G E, Chen K, Pietrini P, et al. Longitudinal PET evaluation of cerebral metabolic decline in dementia: A potential outcome measure in Alzheimer's disease treatment studies[J]. The American Journal of Psychiatry, 2002, 159(5): 738–745.
- [35] Minoshima S, Frey K A, Koeppe R A, et al. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET[J]. Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 1995, 36(7): 1238–1248.
- [36] Butterfield D A, Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease[J]. Nature Reviews: Neuroscience, 2019, 20(3): 148–160.
- [37] Reiman E M, Caselli R J, Yun L S, et al. Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the Epsilon 4 allele for apolipoprotein E[J]. The New England Journal of Medicine, 1996, 334(12): 752–758.
- [38] Reiman E M, Chen K, Alexander G E, et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia[J]. PNAS, 2004, 101(1): 284–289.
- [39] Small G W, Ercoli L M, Silverman D H, et al. Cerebral metabolic and cognitive decline in persons at genetic risk for Alzheimer's disease[J]. PNAS, 2000, 97(11): 6037–6042.
- [40] Nielsen H M, Chen K W, Lee W, et al. Peripheral *ApoE* isoform levels in cognitively normal *ApoE E3/E4* individuals are associated with regional gray matter volume and cerebral glucose metabolism[J]. Alzheimer's Research & Therapy, 2017, 9(1): 5.
- [41] Wu L, Zhang X, Zhao L. Human ApoE isoforms differentially modulate brain glucose and ketone body metabolism: Implications for Alzheimer's disease risk reduction and early intervention[J]. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2018, 38(30): 6665–6681.
- [42] Jagust W J, Landau S M. Apolipoprotein E, not fibrillar β -amyloid, reduces cerebral glucose metabolism in normal aging[J]. The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2012, 32(50): 18227–18233.
- [43] Reger M A, Henderson S T, Hale C, et al. Effects of β -hydroxybutyrate on cognition in memory-impaired adults [J]. Neurobiology of Aging, 2004, 25(3): 311–314.
- [44] Henderson S T, Vogel J L, Barr L J, et al. Study of the ketogenic agent AC-1202 in mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial[J]. Nutrition and Metabolism, 2009, 6(1): 31.
- [45] Claxton A, Baker L D, Wilkinson C W, et al. Sex and *ApoE* genotype differences in treatment response to two doses of intranasal insulin in adults with mild cognitive impairment or Alzheimer's Disease[J]. Journal of Al-

- zheimer's Disease: JAD, 2013, 35(4): 789–797.
- [46] Shi Y, Yamada K, Liddelow S A, et al. *ApoE4* markedly exacerbates tau-mediated neurodegeneration in a mouse model of tauopathy[J]. Nature, 2017, 549(7673): 523–527.
- [47] Lin Y T, Seo J, Gao F, et al. *ApoE4* causes widespread molecular and cellular alterations associated with Alzheimer's disease phenotypes in human iPSC-derived brain cell types[J]. Neuron, 2018, 98(6): 1141–1154.e7.
- [48] Narayan P, Sienski G, Bonner J M, et al. PICALM rescues endocytic defects caused by the Alzheimer's disease risk factor *ApoE4*[J]. Cell Reports, 2020, 33(1): 108224.
- [49] Sun Y, Wu S, Bu G, et al. Glial fibrillary acidic protein-apolipoprotein E (ApoE) transgenic mice: Astrocyte-specific expression and differing biological effects of astrocyte-secreted *ApoE3* and *ApoE4* lipoproteins[J]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 1998, 18(9): 3261–3272.
- [50] Hartman R E, Wozniak D F, Nardi A, et al. Behavioral phenotyping of *GFAP-ApoE3* and *-ApoE4* transgenic mice: ApoE4 mice show profound working memory impairments in the absence of Alzheimer's-like neuropathology[J]. Experimental Neurology, 2001, 170(2): 326–344.
- [51] Brecht W J, Harris F M, Chang S, et al. Neuron-specific *apolipoprotein E4* proteolysis is associated with increased tau phosphorylation in brains of transgenic mice [J]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 2004, 24(10): 2527–2534.
- [52] Buttini M, Masliah E, Yu G Q, et al. Cellular source of *apolipoprotein E4* determines neuronal susceptibility to excitotoxic injury in transgenic mice[J]. The American Journal of Pathology, 2010, 177(2): 563–569.
- [53] Jain S, Yoon S Y, Leung L, et al. Cellular source-specific effects of *apolipoprotein (Apo) E4* on dendrite arborization and dendritic spine development[J]. PloS One, 2013, 8(3): e59478.
- [54] Raber J, Wong D, Buttini M, et al. Isoform-specific effects of human apolipoprotein E on brain function revealed in ApoE knockout mice: Increased susceptibility of females[J]. PNAS, 1998, 95(18): 10914–10919.
- [55] Knoferle J, Yoon S Y, Walker D, et al. *Apolipoprotein E4* produced in GABAergic interneurons causes learning and memory deficits in mice[J]. The Journal of neuroscience: The official journal of the Society for Neuroscience, 2014, 34(42): 14069–14078.
- [56] Tong L M, Djukic B, Arnold C, et al. Inhibitory interneuron progenitor transplantation restores normal learning and memory in *ApoE4* knock-in mice without or with A β accumulation[J]. The Journal of neuroscience: The official journal of the Society for Neuroscience, 2014, 34(29): 9506–9515.
- [57] Tong L M, Fong H, Huang Y. Stem cell therapy for Alzheimer's disease and related disorders: Current status and future perspectives[J]. Experimental & Molecular Medicine, 2015, 47(3): e151
- [58] Wang C, Najm R, Xu Q, et al. Gain of toxic *apolipoprotein E4* effects in human iPSC-derived neurons is ameliorated by a small-molecule structure corrector[N]. Nature Medicine, 2018: 1–11.
- [59] Tolar M, Keller J N, Chan S, et al. Truncated apolipoprotein E (ApoE) causes increased intracellular calcium and may mediate ApoE neurotoxicity[J]. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 1999, 19(16): 7100–7110.
- [60] Tamboli I Y, Heo D, Rebeck G W. Extracellular proteolysis of apolipoprotein E (ApoE) by secreted serine neuronal protease[J]. PloS One, 2014, 9(3): e93120.
- [61] Hoe H S, Harris D C, Rebeck G W. Multiple pathways of apolipoprotein E signaling in primary neurons[J]. Journal of Neurochemistry, 2005, 93(1): 145–155.
- [62] Hu J, Liu C C, Chen X F, et al. Opposing effects of viral mediated brain expression of *apolipoprotein E2 (ApoE2)* and *ApoE4* on ApoE lipidation and A β metabolism in *ApoE4*-targeted replacement mice[J]. Molecular Neurodegeneration, 2015, 10: 6.
- [63] Hudry E, Dashkoff J, Roe A D, et al. Gene transfer of human ApoE isoforms results in differential modulation of amyloid deposition and neurotoxicity in mouse brain [J]. Science Translational Medicine, 2013, 5(212): 212ra161.
- [64] 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]. Human Gene Therapy. Clinical Development, 2018, 29(1): 24–47.
- [65] Andrews-Zwilling Y, Bien-Ly N, Xu Q, et al. *Apolipoprotein E4* causes age- and tau-dependent impairment of GABAergic interneurons, leading to learning and memory deficits in mice[J]. Journal of Neuroscience, 2010, 30(41): 13707–13717.
- [66] Li G, Bien-Ly N, Andrews-Zwilling Y, et al. GABAergic interneuron dysfunction impairs hippocampal neurogenesis in adult *apolipoprotein E4* knockin mice[J]. Cell Stem Cell, 2009, 5(6): 634–645.
- [67] Chen H K, Ji Z S, Dodson S E, et al. *Apolipoprotein E4* domain interaction mediates detrimental effects on mitochondria and is a potential therapeutic target for Al-

- zheimer disease[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2011, 286(7): 5215–5221.
- [68] Chen H K, Liu Z, Meyer–Franke A, et al. Small molecule structure correctors abolish detrimental effects of apolipoprotein E4 in cultured neurons[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2012, 287(8): 5253–5266.
- [69] Lanfranco M F, Ng C A, Rebeck G W. ApoE lipidation as a therapeutic target in Alzheimer’s disease[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(17): 6336.
- [70] Solomon A, Turunen H, Ngandu T, et al. Effect of the apolipoprotein E genotype on cognitive change during a multidomain lifestyle intervention: A subgroup analysis of a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurology*, 2018, 75(4): 462–470.
- [71] Tremlett H, Bauer K C, Appel–Cresswell S, et al. The gut microbiome in human neurological disease: A review [J]. *Annals of Neurology*, 2017, 81(3): 369–382.
- [72] Westfall S, Lomis N, Kahouli I, et al. Microbiome, probiotics and neurodegenerative diseases: Deciphering the gut brain axis[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017, 74(20): 3769–3787.
- [73] Tran T T T, Corsini S, Kellingray L, et al. ApoE genotype influences the gut microbiome structure and function in humans and mice: Relevance for Alzheimer’s disease pathophysiology[J]. *FASEB Journal : Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 2019, 33(7): 8221–8231.
- [74] Maldonado W J, Parikh I, Naqib A, et al. Synergistic Effects of ApoE and sex on the gut microbiome of young EFAD transgenic mice[J]. *Molecular Neurodegeneration*, 2019, 14(1): 47.
- [75] Habes M, Grothe M J, Tunc B, et al. Disentangling heterogeneity in Alzheimer’s disease and related dementias using data-driven methods[J]. *Biological Psychiatry*, 2020, 88(1): 70–82.
- [76] Mayeux R, Saunders A M, Shea S, et al. Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer’s disease[J]. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338(8): 506–511.

ApoE4 induces Alzheimer's disease through brain metabolic abnormalities

BI Danlei^{1,2,3,4}, SHEN Yong^{1,2,3,4}

1. The First Affiliated Hospital of USTC, Division of Life Sciences and Medicine, Institute on Aging and Brain Disorders, University of Sciences and Technology of China, Hefei 230036, China
2. Neurodegenerative Disease Research Center, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China
3. Hefei National Laboratory for Physical Sciences at the Microscale, Neurodegenerative Disorder Research Center, CAS Key Laboratory of Brain Function and Disease, School of Life Sciences, Division of Life Sciences and Medicine, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China
4. Institute of Brain–Intelligence Science and Technology, Shanghai 200031, China

Abstract The Alzheimer’s disease (AD), a neurodegenerative disease, is the major cause of dementia in senior people. The late-onset AD (LOAD) accounts for more than 95% of the total AD population. *Apolipoprotein E ε4* (*ApoE4*) is the most prevalent risk gene in the LOAD. In this review, we discuss the mechanisms by which *ApoE4* contributes to the alterations of the energy and the lipid metabolism. Alterations of metabolism, including the energy and the lipid, are frequently observed in the brains of individuals with a mild cognitive impairment and the AD. Therefore, *ApoE4* induces the LOAD pathogenesis probably by impairing the metabolic homeostasis based on the clinical and basic researches. This could potentially provide new therapeutical targets in the drug development for the AD.

Keywords ApoE; Alzheimer’s disease; metabolism ●



(责任编辑 王志敏)