

# 载脂蛋白 E 与缺血性脑卒中的相关性研究进展

刘文婷 张卓伯

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2018)04-0479-04  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.04.032

载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 是血浆脂蛋白的重要组成部分, 在控制脂蛋白和胆固醇代谢的平衡中发挥重要作用。ApoE 具有基因多样性 ( $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ ), 形成具有不同结构及功能的 6 种亚型。研究证明, ApoE 在多种疾病中承担重要角色, 与动脉粥样硬化、冠心病及神经系统多种疾病密切相关。目前有许多研究表明 ApoE4 极有可能为缺血性脑卒中的危险因素, 但受限于多种干扰因素, 结论却也不尽相同, 故有待进一步的研究, 本研究就载脂蛋白 E 与缺血性脑卒中的关系和可能的作用机制进行综述。

脑卒中是导致神经系统残疾和死亡的首要原因。缺血性脑卒中是由血管、环境、遗传等多因素共同作用的疾病<sup>[1]</sup>。其中, 载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因是被广泛研究的基因之一, 主要集中在动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中等心脑血管疾病。ApoE 基因包括 3 种等位基因 (ApoE $\epsilon 2$ 、ApoE $\epsilon 3$ 、ApoE $\epsilon 4$ ), 编码 3 种蛋白质亚型 (ApoE2、ApoE3、ApoE4), 形成 6 种遗传表型, 其中最常见遗传表型为  $\epsilon 3/\epsilon 3$ , 出现在人群中的频率为  $1/3 \sim 1/2$ <sup>[2]</sup>。不同 ApoE 蛋白质亚型与脂蛋白受体可产生不同作用。在肝内它们通过不同的结合、摄取和分解乳糜微粒, 从而改变胆固醇以及极低密度脂蛋白 (VLDL) 的水平。其中,  $\epsilon 4$  等位基因携带者有较高的血浆胆固醇水平, 而  $\epsilon 2$  等位基因携带者胆固醇水平较低<sup>[2]</sup>, 所以 ApoE 不同基因型可能影响动脉粥样硬化的发展。据此本研究可以猜想, ApoE 是否与缺血性脑卒中等脑血管疾病也有着密切的关系, 本研究专注于载脂蛋白 E 与缺血性脑卒中的相关性研究进展。

## 1 ApoE 和 ApoE 基因

载脂蛋白为血浆脂蛋白的蛋白质部分, 主要分为 A、B、C、D、E 五类, 载脂蛋白在血浆脂蛋白中起着重要作用, 即它控制着脂蛋白代谢和胆固醇的平衡。载脂蛋白 E (ApoE) 被确定为脂蛋白关键成分的时间较晚。在 20 世纪 70 年代初 ApoE 首次被描述为极低密度脂蛋白 (VLDL) 中的次要载脂蛋白。随后在高胆固醇饮食喂养动物实验中载脂蛋白 E 被确定为  $\beta$ -VLDL 中的主要载脂蛋白, 并且不同亚型的高密度脂蛋白 (HDL; HDL1, HDLc) 也富含载脂蛋白 E<sup>[3]</sup>。起初该蛋白被称为富含精氨酸的载脂蛋白<sup>[3]</sup>, 在 1982 年被称为 ApoE<sup>[3]</sup>。

人类 ApoE 基因位于 19 号染色体长臂上, 像许多可溶性载脂蛋白一样, 载脂蛋白 E 基因含有 4 个外显子和 3 个内含子<sup>[4]</sup>, 其中外显子编码的 DNA 序列存在多态性, 即编码 112 位半胱氨酸 (cysteine, Cys) 和 158 位精氨酸 (Arginine, Arg), 这导致了 3 个等位基因的出现<sup>[5]</sup>, 它们在人群中出现的频率为 ( $\epsilon 2$ ,  $5\% \sim 10\%$ 、 $\epsilon 3$ ,  $65\% \sim 70\%$ 、 $\epsilon 4$ ,  $15\% \sim 20\%$ ), 并且可以产生三种纯合子遗传表型 (ApoE2/2, ApoE3/3, ApoE4/4) 及三种杂合子遗传表型 (ApoE3/2, ApoE4/2, ApoE4/3)。三种基因型的结构基础是 112 位和 158 位氨基酸不同 (ApoE 基因的单碱基变化): ApoE2 在 112 位和 158 位都编码 Cys, ApoE3 在 112 位编码 Cys 而 158 位编码 Arg, ApoE4 在 2 个位上均为 Arg<sup>[3]</sup>。包括类人猿在内的其他所有动物都只有单一异构体, 即在残基 112 位和 158 位上均为精氨酸<sup>[3]</sup>。

血浆载脂蛋白 E 主要由肝细胞合成, 占人体产生的载脂蛋白 E 总量的 75%。在血脂正常的人体中载脂蛋白 E 的血浆浓度为  $4 \sim 8 \text{ mg/dl}$ <sup>[3]</sup>; 其次 ApoE 由大脑合成, 主要是由星形胶质细胞产生, 但也可以由少突胶质细胞、小胶质细胞和神经元产生, 特别是受损或紧张神经元<sup>[6]</sup>。在大脑中载脂蛋白 E 是原位合成而不是从外周循环穿过血脑屏障而来。体内的各种细胞包括巨噬细胞也可合成载脂蛋白 E<sup>[3]</sup>。

### 1.1 ApoE 亚型的结构与功能

ApoE 是一种由 299 个氨基酸组成的 34 kDa 蛋白质, 在 194 位上的苏氨酸 (Threonine, Thr) 处有 1 个糖基化位点<sup>[4]</sup>以及 2 个由铰链区分开的结构域。其中氨基末端结构域含有低密度脂蛋白 (LDL) 受体结合区, 羧基末端结构域含有脂质结合区<sup>[7]</sup>。通过 X 射线晶体学解析, ApoE2, ApoE3 和 ApoE4 的氨基末端结构域的三级结构由 4 个反平行排列的螺旋构成, 羧基末端结构域具有与脂质结合的两亲  $\alpha$ -螺旋<sup>[8]</sup>。

ApoE3 和 ApoE4 以相似的亲和力与 LDL 受体结合 (比另一种 LDL 受体配体 ApoB100 高约 20 倍)。通过点突变和 III 型高脂蛋白血症患者中天然存在的受体缺陷, 确定了受体结合的关键氨基酸<sup>[8]</sup>。ApoE 是通过介导 VLDL、中密度脂蛋白和乳糜微粒残留物的摄取在调节胆固醇稳态中起作用<sup>[3]</sup>。在 ApoE2 中 158 位编码 Cys, 而在 ApoE3 和 ApoE4 中在 158 位为 Arg, 所以 ApoE2 与 LDL 受体结合缺陷 (大约为正常活性的 2%)。通过氨基末端结构域的 X-射线晶体学所示, 158 位编码的 Cys 通过改变 136~150 位碱性残基侧链的构象来阻止其与正常受体结合。在 ApoE3 中 158 位的 Arg 与 154 位的天冬氨酸 (Aspartic acid, Asp) 形成

盐桥,然而在 ApoE4 中因为 158 位为 Cys,不能与 154 位的 Asp 相互作用,所以盐桥被破坏,从而改变了整个受体结合区<sup>[8]</sup>。

ApoE4 在 112 位编码的 Arg 使 61 位上的 Arg 的侧链远离氨基末端结构域,112 位编码的 Arg 便可与 255 位的谷氨酸(glutamic acid, Glu)羧基末端结构域相互作用,这种特性为 ApoE4 的结构域相互作用<sup>[3]</sup>。在 ApoE3 或 ApoE2 中发生这种结构域相互作用的可能性较小,因为在这些异构体中 61 位上的 Arg 的侧链更多地位于氨基末端的螺旋结构域<sup>[8]</sup>。但是这种结构域相互作用不是 1 个全或无的过程,其蛋白质的结构是动态变化的,所以 ApoE 在结构域相互作用上可能具有一定的梯度倾向(ApoE4>ApoE3>ApoE2)<sup>[3]</sup>。

## 1.2 ApoE 与动脉粥样硬化

### 1.2.1 ApoE2

因为 ApoE2 与 LDL 受体结合缺陷,所以 ApoE2 纯合子可导致 III 型高脂血症。在糖尿病、肥胖、甲状腺功能减退或雌激素缺乏患者体内 VLDL 生产过盛或 LDL 受体减少,并且超出了 ApoE2 介导清除甘油三酯和  $\beta$ -VLDL 的能力,也会出现类似情况。ApoE 其他显性和隐性突变影响受体结合区域内及其附近的残基,也可导致 III 型高脂血症<sup>[8]</sup>。在环境或遗传因素的作用下受体的结合缺陷可诱发高脂血症,并且增加动脉粥样硬化的风险,尤其在外周动脉  $\beta$ -VLDL 在血浆中的累积导致胆固醇浓度升高及重度动脉粥样硬化。

### 1.2.2 ApoE4

ApoE4 增加血浆中 LDL 的水平及动脉粥样硬化的风险<sup>[3]</sup>。一方面 ApoE4 优先与大分子脂蛋白(30~80 nm)结合(如富含甘油三酯的 VLDL),而 ApoE2、ApoE3 则优先结合小分子脂蛋白(如富含磷脂和表面蛋白 9~16 nm 的球形 HDL 颗粒,载脂蛋白 AI);另一方面在肝脏高浓度的 VLDL 与 ApoE4 通过受体介导的内吞作用加速了它们的清除。因此,LDL 受体减少,导致血浆中 LDL 水平增加<sup>[9]</sup>。

由 240-260 位上的羧基末端结构域介导的脂质结合过程中 ApoE4 中 112 位的氨基末端结构域 Arg 与 ApoE3、ApoE2 中的 Cys 不同,这种氨基酸的差异通过结构域相互作用改变 ApoE4 的脂蛋白亲和力。ApoE4 是通过小分子阻止 Arg-61-Glu-255 离子相互作用或定点诱变(61 位的 Arg 变为 Thr),使结构域相互作用中断,从而使 ApoE4 的结合从 VLDL 转移到 HDL<sup>[3]</sup>。Nguyen 等人的研究证明 ApoE4 结构域相互作用与磷脂结合能力降低有关,因为结构域相互作用可以稳定延伸的螺旋结构,使其既能够与较大的 VLDL 相互作用又可以与较小曲率的脂蛋白颗粒的相互作用<sup>[10]</sup>。

## 2 缺血性脑卒中

缺血性脑卒中是全球死亡和残疾的主要原因之一<sup>[11]</sup>。过去认为其危险因素包括血脂异常、高血压病、房颤、吸烟、糖尿病等,这只能解释一小部分的观察临床事件。然而,很大一部分缺血性脑卒中患者的危险因素仍然不明。双胞胎和家族聚集性研究表明,脑卒中的风险有很大的遗传因素<sup>[12]</sup>。但由于缺血性脑卒中的发病机制尚未完全明确,且

检测候选基因的方法限制了发现新易感基因的能力,所以在一般人群中风险基因仍未确定。近年来研究表明,ApoE4 似乎因扰乱了脂代谢平衡尤其是影响甘油三酯、胆固醇及 LDL 的水平而增加冠心病的风险,故 ApoE 与缺血性脑卒中的关系引起了热议,并展开了一系列的研究。

## 3 ApoE 与缺血性脑卒中

来自大型荟萃分析的证据表明,ApoE 与冠心病(CHD)呈正向剂量-反应相关,与观察到的 LDL 结果一致,支持 LDL 在 CHD 中的因果作用。然而,ApoE 与缺血性脑卒中风险之间的相关性尚不清楚,不能从 CHD 相关性中推断出来,只有 1 个  $\epsilon$ 4 等位基因与缺血性脑卒中高风险相关的初步证据<sup>[13]</sup>。此外,该分析仅基于  $\epsilon$ 2 和  $\epsilon$ 4 基因携带者,而基于六种 ApoE 基因型的分析需要估计基因型剂量-反应关系。本研究可以通过 ApoE 与颈动脉内膜中层厚度(C-IMT)的关联性 & C-IMT 与缺血性脑卒中的关系,在随机试验中采用无创测量动脉粥样硬化当作替代结果<sup>[14]</sup>,从而分析 ApoE 与缺血性脑卒中的相关性。

### 3.1 ApoE 与缺血性脑卒中(IS)的研究进展

ApoE 基因与脑卒中的相关研究报道了一些积极的结果,如由 Banerjee 等人进行的研究显示在统计学上 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因与脑卒中显著相关<sup>[13]</sup>。同样,在中国人群中的研究表明 ApoE $\epsilon$ 4 增加患进展性脑卒中的风险<sup>[15]</sup>,并且关于中国北方的汉族人的研究表明高血压病和  $\epsilon$ 2、 $\epsilon$ 3、 $\epsilon$ 4 三种等位基因是缺血性脑卒中发病风险的独立危险因素<sup>[16]</sup>。然而,关于广西汉族人群的研究结果表明 ApoE 基因多态性与缺血性脑卒中无显著的关系。但是,随后的研究显示,一些基因型具有显著相关性,如  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4 与  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 与  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 与  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 以及等位基因  $\epsilon$ 4 与等位基因  $\epsilon$ 3<sup>[17]</sup>。目前研究证明,虽然一些特定的基因型( $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4)和基因型( $\epsilon$ 3 与  $\epsilon$ 4)与缺血性脑卒中无明确相关,但与出血性脑卒中患者有重要联系,并且研究发现缺血性脑卒中与出血性脑卒中中在一些基因型( $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 2 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 3 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4,  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 3,  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4 与  $\epsilon$ 2/ $\epsilon$ 4)上有明显差异<sup>[1]</sup>。

有关 ApoE 基因与缺血性脑卒中亚型关系的相关研究发现其与颅内大血管闭塞、腔隙性脑梗死和心源性脑卒中(CE)显著关联<sup>[1]</sup>。关于台湾人群的调查显示  $\epsilon$ 3/ $\epsilon$ 4 基因型与腔隙性脑梗死可能相关,但是与动脉粥样硬化性血栓性脑梗死却无明显相关<sup>[18]</sup>,并且有关日本人群的研究表明  $\epsilon$ 2 等位基因携带者具有动脉粥样硬化血栓形成、脑出血(ICH)和心源性脑栓塞的危险因素,并且  $\epsilon$ 4 等位基因携带者患动脉粥样硬化血栓形成、脑出血和蛛网膜下腔出血(SAH)的风险较高<sup>[19]</sup>。

综合以上的研究发现,由于缺血性脑卒中亚型较多,危险因素复杂,且不同种族差异较大,故 ApoE 基因与缺血性脑卒中的关系不易确定。大量研究表明在亚洲人群中 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因极有可能是缺血性脑卒中的危险因素。

### 3.2 ApoE 与缺血性脑卒中的可能作用机制

为了明确 ApoE 影响缺血性脑卒中的作用机制,大量研

究其可能与之相关的因素,其中包括血脂、炎症、内皮细胞活化以及代谢。

载脂蛋白 E 的结构和受体结合特性可能对脑血管系统产生强烈的影响。如外周产生的 ApoE 可以向大脑内皮细胞(brain endothelial cells, BEC)发出信号,并且神经血管单元(neurovascular unit, NVU)的细胞可以表达 ApoE 和 ApoE 受体。大量研究表明 ApoE 亚型特异性差异影响蛋白质折叠包括受体结合结构域(氨基末端)和脂质结合结构域(羧基末端)以及 ApoE 的稳定性<sup>[20]</sup>。在中枢神经系统大脑间质液中大部分 ApoE 是以脂蛋白的形式存在,而 ApoE 异构体之间的差异将影响脂蛋白的结构。Tai 等人的研究提出假设,认为脑中的 ApoE 亚型之间的结构差异导致 ApoE4 具有较低的脂化作用,ApoE4-脂蛋白稳定性较低,产生有毒的 ApoE4 片段,降低 ApoE4 水平,导致 ApoE4 细胞再循环受损和受体活性改变<sup>[21]</sup>。

针对脑血管系统,ApoE 特异性调节星形胶质细胞-周细胞-大脑内皮细胞的相互作用。在周细胞中 ApoE4(来源于星形胶质细胞)向低密度脂蛋白相关受体蛋白 1(LRP1)传递信号受损,从而导致周细胞中亲环蛋白 A(cypA)及 NFkB-基质金属-蛋白酶 9(MMP9)途径的高活性<sup>[22]</sup>。MMP9 水平的升高,通过基底膜降解和脑内皮细胞功能受损,导致脑血管形成功能障碍。重要的是,ApoE 异构体通过 LRP1 和 RhoA 途径特异性调节周细胞运动。由大脑分泌的 ApoE 可以激活大脑内皮细胞中的 ApoE 受体来调节脑血管功能,这一作用总是被忽略。事实上,在大脑内皮细胞中因为 ApoE3 的作用比 ApoE4 更大,所以来源于星形胶质细胞的 ApoE 经 LRP1 通路导致了 ApoE4 的蛋白磷酸化降低<sup>[23]</sup>。除了激动剂活性之外,在血管性痴呆中观察到的毒性 ApoE4 片段在脑内皮细胞内的积累也可诱导脑血管功能障碍。因此,与星形胶质细胞、周细胞和脑内皮细胞中的 ApoE3 相比,ApoE4 受体信号级联反应可能会变慢,从而导致脑血管破坏。

广泛研究认为,ApoE4 与 A $\beta$  非依赖性神经炎症和 A $\beta$  依赖性神经炎症的有害反应相关<sup>[24]</sup>。然而,由于慢性神经炎症的复杂性,包括时间特异性和细胞特异性发生的多种有害和有益的效应,几乎使每种炎性介质的功能数据相互冲突,而 ApoE4 诱导的有害神经炎症表型,其特征在于高浓度促炎细胞因子和低浓度抗炎细胞因子<sup>[24]</sup>,并且许多炎性介质在脑血管系统(脑血管内皮细胞功能、血管生成和基底膜)中起到了重要的作用。ApoE4 引起脑血管损伤一部分是通过上述的 ApoE 信号传导来介导对神经胶质炎症的作用,一部分 ApoE 是通过对脑内炎性细胞释放的可溶性介质的作用,从而抵御外界的打击<sup>[23]</sup>。

#### 4 机遇与挑战

近年来随着各种科学技术的不断提高,人类对 ApoE 基因的研究愈发的深入,证明了从动脉粥样硬化、冠心病到神经系统疾病等众多疾病都和 ApoE 基因多样性有着密切的关系。ApoE 基因的研究经历了漫长的过程,也产生了许多学说,尤其在 ApoE 基因与脑卒中方面,但至今尚无统一确

定的答案。随着对 ApoE 基因研究的不断深入以及联合其他科学新技术的应用,ApoE 基因对脑卒中的影响以及机制将得到更加科学的解释,并且以期能够在脑卒中的预防、诊断及治疗中发挥重要作用。

#### 参 考 文 献

- [1] Das S, Kaul S, Jyothy A, et al. Association of APOE (E2, E3 and E4) gene variants and lipid levels in ischemic stroke, its subtypes and hemorrhagic stroke in a South Indian population [J]. *Neurosci Lett*, 2016, 628(628): 136-141.
- [2] Blazejewska-Hyzorek B, Gromadzka G, Skowronska M, et al. APOE  $\epsilon$  2 allele is an Independent risk factor for vulnerable carotid plaque in ischemic stroke patients [J]. *Neurol Res*, 2014, 36(11): 950-954.
- [3] Mahley RW. Apolipoprotein E: from cardiovascular disease to neurodegenerative disorders [J]. *Journal of Molecular Medicine-JMM*, 2016, 94(7): 739-746.
- [4] Papaioannou I, Simons JP, Owen JS. Targeted in situ gene correction of dysfunctional APOE alleles to produce atheroprotective plasma ApoE3 protein [J]. *Cardiol Res Pract*, 2012, 2012: 148796.
- [5] Lee Y, Kockx M, Raftery MJ, et al. Glycosylation and sialylation of macrophage-derived human apolipoprotein E analyzed by SDS-PAGE and mass spectrometry: evidence for a novel site of glycosylation on Ser290 [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010, 9(9): 1968-1981.
- [6] Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS [J]. *J Lipid Res*, 2009, 50(Suppl): S183-S188.
- [7] Lopez MF, Krastins B, Ning M. The role of apolipoprotein E in neurodegeneration and cardiovascular disease [J]. *Expert Rev Proteomics*, 2014, 11(3): 371-381.
- [8] Mahley RW, Rall SC. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2000, 1: 507-537.
- [9] Li H, Dhanasekaran P, Alexander ET, et al. Molecular mechanisms responsible for the differential effects of ApoE3 and ApoE4 on plasma Lipoprotein-Cholesterol levels [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(4): 687-U101.
- [10] Nguyen D, Dhanasekaran P, Nickel MA, et al. Molecular basis for the differences in lipid and lipoprotein binding properties of human apolipoproteins E3 and E4 [J]. *Biochemistry*, 2010, 49(51): 10881-10889.
- [11] Ni XQ, Zhang JW. Association between 9p21 Genomic Markers and Ischemic Stroke Risk: Evidence Based on 21 Studies [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90255.
- [12] Sharma P, Yadav S, Meschia JF. Genetics of ischaemic stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84(12): 1302-1308.
- [13] Khan TA, Shah T, Prieto D, et al. Apolipoprotein E genotype, cardiovascular biomarkers and risk of stroke: systematic review and meta-analysis of 14,015 stroke cases and pooled analysis of Primary biomarker data from up to 60,883 individuals. *Int J [J]. Environment Epidemiology*, 2013, 42(2): 475-492.

---

(上接第 481 页)

- [14] Polak JF, Pencina MJ, Pencina KM, et al. Carotid-Wall Intima-Media thickness and cardiovascular events[J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(3):213-221.
- [15] Yan HQ, Yuan Y, Zhang P, et al. Association of the ApoE gene polymorphism and dietary factors with cerebral infarction and circulating lipid concentrations[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(1):665-670.
- [16] Wang B, Zhao H, Zhou L, et al. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: New data and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3):853-859.
- [17] Gu L, Su L, Chen Q, et al. Association between the apolipoprotein E gene polymorphism and ischemic stroke in Chinese populations: New data and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 5(3):853-859.
- [18] Lai CL, Liu CK, Lin RT, et al. Association of apolipoprotein E polymorphism with ischemic stroke subtypes in Taiwan[J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2007, 23(10):491-497.
- [19] Abboud S, Viiri LE, Lütjohann D, et al. Associations of apolipoprotein E gene with ischemic stroke and intracranial atherosclerosis[J]. *Eur J Hum Genet*, 2008, 16(8):955-960.
- [20] Kanekiyo T, XH, Aβ in Alzheimer's Disease: Accidental Encounters or Partners? [J]. *Neuron*, 2014, 81(4):740-754.
- [21] Tai LM, Mehra S, Shete V, et al. Soluble apoE/Aβ complex: mechanism and therapeutic target for APOE4-induced AD risk [Z], 2014;2.
- [22] Bell RD, Winkler EA, Singh I, et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A[J]. *Nature*, 2012, 485(7399):512-516.
- [23] Tai LM, Thomas R, Marottoli FM, et al. The role of APOE in cerebrovascular dysfunction[J]. *Acta Neuropathol*, 2016, 131(5):709-723.
- [24] Tai LM, Ghura S, Koster KP, et al. APOE-modulated Aβ-induced neuroinflammation in Alzheimer's disease: current landscape, novel data, and future perspective[J]. *J Neurochem*, 2015, 133(4):465-488.

(2017-11-30 收稿)