

基础研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003220

教育与载脂蛋白 E 基因交互作用调节轻度认知障碍患者的认知功能和脑网络活性

武文卉¹, 叶青², 陈晓琳¹

(南京大学医学院附属鼓楼医院 1. 老年医学科; 2. 神经内科, 南京 210009)

【摘要】目的:受教育水平和载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因均可影响认知障碍的发生, 但两者的交互作用尚不明确。本研究旨在探讨受教育水平和 ApoE 基因对轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者的认知功能和默认网络 (default mode network, DMN) 的交互作用。**方法:**本研究数据来源于阿尔茨海默病神经影像学计划数据集。根据受教育水平和 ApoE ϵ 4 等位基因 (ApoE ϵ 4, ApoE4) 状态将 MCI 受试者分为 4 组, 运用协方差法分析两者对认知功能和 DMN 的作用。**结果:**教育和 ApoE 基因型对 MCI 患者整体认知功能存在显著交互作用 ($P < 0.05$): 在低教育受试者中, 非 ApoE4 携带者的整体认知功能优于携带者 [23.00 (22.50, 25.50) vs. 22.00 (21.00, 24.00)], 而在高教育受试者中则相反 [23.00 (22.00, 26.00) vs. 25 (22.75, 26.25)]。另一方面, 受教育水平与 ApoE 基因型对 DMN 的左侧颞中回的功能连接值 (functional connectivity, FC) 存在显著交互作用 ($P < 0.05$): 在低教育受试者中, ApoE4 携带者的 FC 显著高于非携带者 (0.35 ± 0.32 vs. 0.15 ± 0.28), 而在高教育受试者中则相反 (0.09 ± 0.26 vs. 0.25 ± 0.23)。行为学关联分析发现左侧颞中回的 FC 与整体认知功能呈显著负相关 ($r = -0.560, P = 0.030$)。**结论:**高教育水平显著降低 ApoE4 等位基因对 MCI 患者认知功能的破坏作用, 该认知保护作用可能与高教育水平降低异常的 DMN 活性相关。该结果强调基因与环境交互作用对认知障碍的重要影响。

【关键词】教育; 载脂蛋白 E; 轻度认知障碍; 认知功能; 默认网络

【中图分类号】R741.02

【文献标志码】A

【收稿日期】2022-11-20

Interaction between education and apolipoprotein E genotype on regulating cognitive function and brain network activity in patients with mild cognitive impairment

Wu Wenhui¹, Ye Qing², Chen Xiaolin¹

(1. Department of Geriatrics, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School; 2. Department of Neurology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School)

【Abstract】Objective: Although both education and apolipoprotein E (ApoE) gene affect the risk of cognitive impairment, whether there is an interaction between them is still unclear. This study aimed to explore the effects and interaction of education level and ApoE genotype on cognitive function and default mode network (DMN) in patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods:** The study was based on the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative dataset. According to the level of education and the carrier status of ApoE ϵ 4 (ApoE4) allele, MCI subjects were divided into four groups. The effects of education level and ApoE genotype on cognitive function and the DMN were analyzed by using the covariance model. **Results:** There was a significant interaction between education and ApoE genotype on the global cognitive function of MCI patients ($P < 0.05$). Specifically, in subjects with low education level, the global function of non-ApoE4 carriers was better than that of carriers [23.00 (22.50, 25.50) vs. 22 (21, 24)], while in subjects with high education level, it was opposite [23.00 (22.00, 26.00) vs. 25.00 (22.75, 26.25)]. On the other hand, education level and ApoE genotype also had a significant interaction on the functional connectivity (FC) of the left middle temporal gyrus of DMN ($P < 0.05$). Among subjects with low education level, the FC of ApoE4 carriers was significantly higher than that of non-carriers (0.35 ± 0.32 vs. 0.15 ± 0.28), while it was opposite in subjects with high education level (0.09 ± 0.26 vs. 0.25 ± 0.23). Behavioral correlation analysis showed that the FC of the left middle temporal gyrus was negatively correlated with the global function ($r = -0.560, P = 0.030$). **Conclusion:** High education level can significantly reduce the damage effect of ApoE4 allele on cognitive function of MCI patients, which may be related to the

作者介绍: 武文卉, Email: wuwenhuixi@126.com,

研究方向: 老年认知障碍疾病早期预测与干预。

通信作者: 陈晓琳, Email: mlxq.dd@163.com。

基金项目: 江苏省卫生健康委科研课题资助项目 (编号: BJ20003)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms2/detail/50.1046.R.20230531.1507.006.html>

(2023-06-02)

reduction of abnormal DMN FC of ApoE4 carriers by high education level. These results support that the interaction between genes and the environment plays an important role in regulating the occurrence of cognitive impairment.

[Key words] education; apolipoprotein E; mild cognitive impairment; cognitive function; default mode network

目前,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的治疗手段相对匮乏,基于AD病理机制的新药研发工作相继受挫。而在AD的防治领域,认知储备对认知的保护作用日益受到关注。作为一种脑功能概念架构,认知储备反映了个体应对脑病理损害、维持认知功能的能力差异^[1]。受教育水平是认知储备最具代表性的衡量指标之一。既往研究证实,较高的受教育水平能够延缓AD的病情进展。在AD痴呆阶段和痴呆前阶段,受教育水平均与认知功能水平呈显著正相关^[2]。此外,受教育水平与临床前期AD患者的脑部氟脱氧葡萄糖(flurodeoxyglucose, FDG)代谢呈显著负相关,这提示较高的受教育水平可通过降低脑部FDG代谢发挥认知代偿作用^[3]。

载脂蛋白E $\epsilon 4$ (apolipoprotein E $\epsilon 4$, ApoE4)等位基因是散发型AD最重要的遗传学危险因素。ApoE4携带者比非携带者发生AD的风险更高,且发病年龄更早。在认知正常阶段、轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)阶段和AD阶段, ApoE4携带者比非携带者具有更差的认知功能和更严重的 β 淀粉样蛋白病理负荷^[4]。此外, ApoE基因具备复杂的遗传-环境交互作用特征^[5-6]。

尽管上述研究揭示了受教育水平和ApoE4对AD发病风险、认知功能水平和脑结构病理损害的影响,但受教育水平和ApoE基因型的交互作用鲜有报道,尤其是在防治AD的重要关口,即MCI阶段。MCI是正常老化和早期AD的中间阶段, MCI患者每年转化为AD的比例高达10%~15%^[7]。本研究将探讨受教育水平和ApoE基因型对MCI患者认知功能的影响及交互作用。

既往研究运用多模态功能核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术揭示MCI患者存在静息态脑功能网络异常改变,例如默认网络(default mode network, DMN)。DMN的异常改变早于脑结构损害的出现,且与认知功能损害密切相关^[8-9]。ApoE4携带者的顶叶和扣带回等区域DMN功能连接(functional connectivity, FC)显著降低^[10],且随年龄增长进一步下降^[11]。此外,受教育水平与DMN的FC强度呈显著负相关^[12]。然而, ApoE基因型与受教育水平能否交互作用于DMN鲜有报道。本研究将运用fMRI技术揭示受教育水平和ApoE基

因型对MCI患者DMN的交互作用,探讨受教育水平和ApoE基因型对认知功能影响的脑功能机制。

1 材料与方法

1.1 受试者情况

本研究数据均来自于阿尔茨海默病神经影像学计划(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, ADNI)数据库(<http://adni.loni.usc.edu>)。ADNI最初于2003年启动(ADNI-1),由弗吉尼亚医学中心和加利福尼亚大学旧金山分校的首席研究员Michael W. Weiner领导。ADNI的主要目的是测试神经影像学、生物标志物和神经心理评估是否能够支持AD的早期诊断与病情进展。详细信息请见<http://www.adni-info.org>。研究方案获得了ADNI批准,受试者知情同意均参照赫尔辛基宣言获得。

本研究从ADNI数据库中纳入84名MCI受试者, MCI诊断标准参照ADNI方案说明(<http://www.adni-info.org>)。MCI的简要入组标准包括:①受试者有主观的记忆力减退,且逻辑记忆延迟回忆总分(logical memory delayed recall total, LDELTOTAL)低于相应教育年限人群的参考值(16年及以上:11分;8~15年:9分;7年及以下:6分);②整体认知功能在正常范围,即24 \leq 简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE) \leq 30;③临床痴呆评定量表(clinical dementia rating, CDR)=0.5。主要排除标准为合并其他神经或精神疾病,如帕金森病、脑卒中、创伤性脑损伤、脑肿瘤、癫痫、多发性硬化和抑郁症等。

1.2 人口学与认知功能评估

人口学特征和认知功能数据均下载自ADNI数据库。所有受试者均接受了多认知域评估,包括MMSE、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、听觉词语学习测验-延迟回忆(auditory verbal learning test-delayed recall, AVLT-DR)、LDELTOTAL和连线测试-B(trail making tests-B, TMT-B)等。

根据受教育水平将受试者分为高教育水平受试者(>16年)和低教育水平受试者(\leq 15年)。

1.3 APOE基因分型

受试者的APOE基因型数据均从ADNI数据库下载。将所有入组受试者分为APOE4携带者(基因型为 $\epsilon 4/\epsilon 4$ 、 $\epsilon 4/\epsilon 2$ 或 $\epsilon 4/\epsilon 3$)和非APOE4携带者(基因型为 $\epsilon 2/\epsilon 2$ 、 $\epsilon 2/\epsilon 3$ 或 $\epsilon 3/\epsilon 3$)。

1.4 MRI扫描

受试者均接受西门子3.0 T核磁共振仪扫描。检查序列包括:①高分辨率T1加权序列(重复时间=2 300 ms, 翻转角=9°, 回波时间=2.98 ms, 反转时间=900 ms, 视野=256 mm \times 240 mm, 层数=176, 空间分辨率=1.2 mm \times 1.1 mm \times 1.1 mm); ②静息态功能MRI序列(重复时间=3 000 ms, 回波时间=30 ms, 层数=48, 层厚=3.4 mm, 时间点=140, 视野=220 mm \times

220 mm, 空间分辨率=3.44 mm × 3.44 mm × 3.40 mm)。

1.5 图像预处理和网络构建

本研究使用脑影像数据处理与分析软件(data processing and analysis of brain imaging, DPABI)2.3 版本进行图像预处理。预处理步骤包括:去除前 10 个时间点数据、时间校正、头动评估和校正、空间标准化(3 mm × 3 mm × 3 mm)、平滑处理(平滑和=6 mm × 6 mm × 6 mm)、去除协变量(Friston 24 向头动参数、全脑信号、脑白质信号和脑脊液信号)、滤波(0.01~0.08 Hz)和去线性漂移。

选取位于后扣带回区半径 5 mm 的球体(-2, -45, 34)为种子点,使用种子点功能连接法构建 DMN。提取各受试者种子点区的静息态脑功能影像时间序列,并应用皮尔逊关联分析法计算种子点时间序列与各体素时间序列的相关性,最后进行 Fisher's Z 转化得到由各体素的相关系数值构成的个体 DMN 图。应用静息态脑功能 MRI 数据处理工具(resting-state fMRI data analysis toolkit, REST)1.8 版本进行单样本 T 检验(使用蒙特卡罗模拟法进行多重比较校正,团块水平 $P < 0.01$, 体素水平 $P < 0.01$, 团块体积 $> 1\ 215\ \text{mm}^3$),最终得到基于全部受试者的 DMN 空间分布图。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计分析。呈正态分布的计量资料以均值 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;非正态分布的计量资料以 $M_d(P_{25}, P_{75})$ 表示。性别数据使用男女比例表示,并采用卡方检验分析组间差异。以受教育水平(> 16 年或 ≤ 15 年)和 ApoE 基因型(ApoE4 携带者和非 ApoE4 携带者)为固定因子,以年龄和性别作为协变量,进行双因素协方差分析,分析受教育水平和 ApoE 基因型对各组认知功能的影响及交互作用。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

在脑网络分析中,使用 SPM12 工具包(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>),以受教育水平和 ApoE 基因型为固定因子,以年龄和性别作为协变量,进行基于全脑体素水平的双因素协方差分析,分析受教育水平和 ApoE 基因型对各组 DMN 的影响。DMN 分析阈值设定为校正后团块水平 $P < 0.01$ (使用蒙特卡罗模拟法多重比较校正,体素水平 $P < 0.01$, 团块大小 $> 891\ \text{mm}^3$)。然后,使用 REST 工具包提取受教育水平和 ApoE 基因型交互作用脑区的个体水平的 FC

值。使用 SPSS 22.0 统计软件对交互作用脑区的 FC 值进行事后分析,揭示各组间 FC 值差异,事后分析的显著性设定为 $P < 0.05$ 。最后,基于 SPSS 22.0 统计软件,采用皮尔逊关联分析法分析交互作用脑区的 FC 值与整体认知功能(MMSE 评分)的相关性,相关分析的检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 人口学与认知功能分析

在人口学特征方面,4 组受试者的年龄存在显著差异:在低教育水平受试者中,ApoE4 携带者年龄大于非 ApoE4 携带者;而在高教育水平受试者中则相反。4 组受试者的性别比例无显著差异(表 1)。

在认知功能方面,高教育水平受试者的 MMSE 和 LDELTOTAL 评分显著高于低教育水平受试者;ApoE4 携带者的 MMSE 评分显著低于非 ApoE4 携带者。教育和 ApoE4 携带状态对 MoCA 评分的影响存在显著交互作用($P < 0.05$):在低教育水平受试者中,非 ApoE4 携带者的 MoCA 评分高于 ApoE4 携带者[23.00(22.50, 25.50) vs. 22.00(21.00, 24.00)],而在高教育水平受试者中则相反[23.00(22.00, 26.00) vs. 25.00(22.75, 26.25)]。

2.2 脑功能网络分析

本研究构建的 DMN 空间分布包含双侧的后扣带回、内侧前额叶、顶下小叶、颞叶外侧皮层和海马等脑区,与既往文献结果一致(图 1A)。

受教育水平与 ApoE4 携带状态在 DMN 的左侧颞中回区存在显著的交互作用($P < 0.05$)。事后分析发现:在低教育水平受试者中,ApoE4 携带者的 FC 强度显著高于非 ApoE4 携带者(0.35 ± 0.32 vs. 0.15 ± 0.28);而在高教育水平受试者中,ApoE4 携带者的 FC 强度则低于非 ApoE4 携带者(0.09 ± 0.26 vs. 0.25 ± 0.23)(图 1B,C)。

脑网络与认知功能的相关分析发现,在高教育水平-非 ApoE4 携带者中,左侧颞中回区的 FC 强度与 MMSE 评分呈显著负相关($r = -0.560, P = 0.030$)(图 1D),即 FC 强度越高,总体认知功能越差。

表 1 人口学和认知功能 [$n, \%; \bar{x} \pm s, M_d(P_{25}, P_{75})$]

组别	低教育水平		高教育水平		P/χ^2 值		
	非 ApoE4 ($n=25$)	ApoE4 ($n=19$)	非 ApoE4 ($n=14$)	ApoE4 ($n=19$)	教育主效应	ApoE 主效应	教育×ApoE 交互效应
年龄/岁	71.31 ± 6.82	73.95 ± 5.65	73.96 ± 7.37	68.41 ± 5.45	0.330	0.320	0.010
性别(男:女)	14:11	11:8	7:7	7:12		0.540	
受教育年限	15(13, 16)	13(12, 15)	18(18, 19)	19(18, 20)	-	-	-
MMSE	29.00(27.50, 29.00)	27.00(25.00, 28.00)	29.00(28.00, 30.00)	29.00(27.00, 30.00)	0.010	0.010	0.250
MoCA	23.00(22.50, 25.50)	22.00(21.00, 24.00)	23.00(22.00, 26.00)	25.00(22.75, 26.25)	0.060	0.360	0.040
AVLT-DR	4.00(3.00, 6.50)	3.00(2.00, 6.00)	7.00(3.75, 8.25)	5.00(2.00, 7.00)	0.060	0.130	0.960
LDELTOTAL	6.00(4.00, 8.50)	7.00(5.00, 9.00)	9.00(6.00, 10.00)	8.00(6.00, 9.00)	0.040	0.650	0.370
TMT-B/s	92.00(61.75, 130.25)	109.00(68.25, 149.75)	90.50(59.50, 149.50)	84.00(63.00, 113.00)	0.150	0.860	0.310

注:性别比例分析使用卡方检验。应用双因素方差分析法分析各组年龄差异。应用协方差分析法分析认知功能数据(教育层次和 ApoE4 携带状态作为固定因子,年龄和性别作为协变量)。针对不符合正态分布的数据,对其残差展开分析

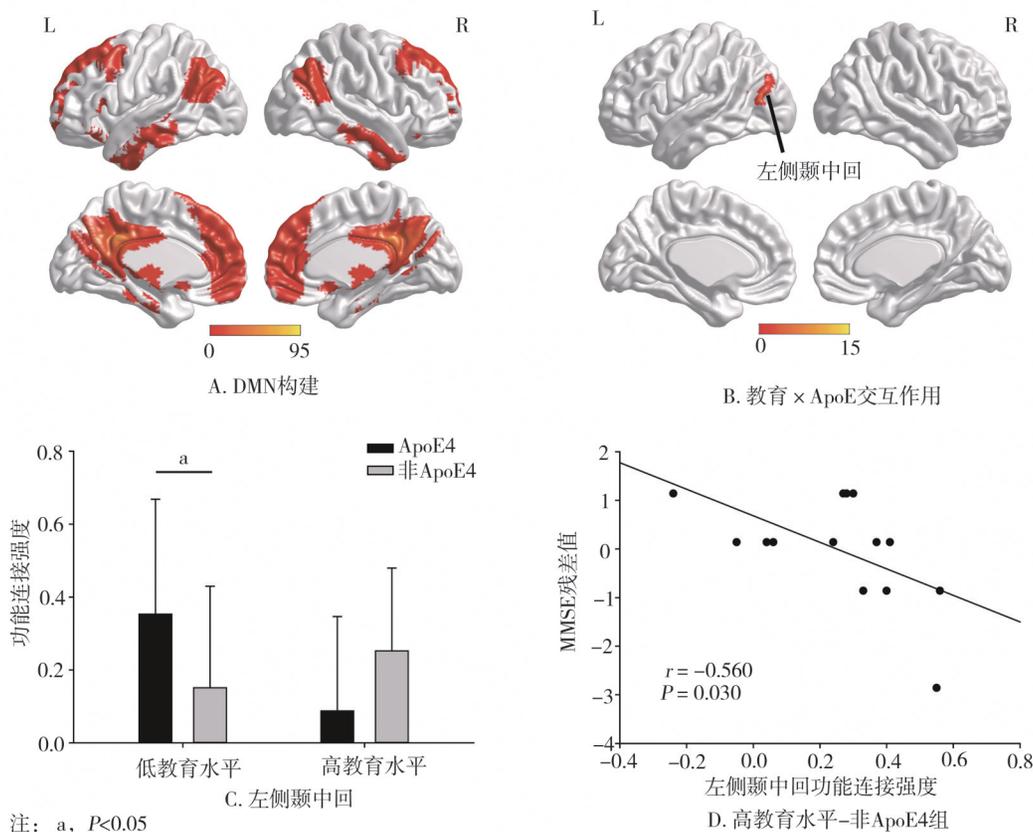


图1 教育与载脂蛋白E基因交互作用对默认网络的影响

3 讨论

本研究运用多维度神经心理学评估和多模态fMRI分析技术,揭示了受教育水平与ApoE基因型交互作用调节MCI患者认知功能和DMN活性。相较于非ApoE4携带者,高教育水平对ApoE4携带者认知功能的保护作用更为显著。高教育水平降低了ApoE4携带者的左侧颞中回FC,且行为学关联分析提示左侧颞中回FC的降低与认知代偿作用相关。

本研究中,高教育水平对MCI患者的整体认知功能存在保护作用,而ApoE4等位基因对MCI患者的整体认知功能存在破坏作用。同时,受教育水平和ApoE基因型对整体认知功能的影响存在交互作用:高教育水平显著提高了ApoE4携带者的MoCA评分,而对非ApoE4携带者的整体认知功能影响相对较小。既往基于认知正常老年人群和AD患者的研究发现,受教育水平和ApoE基因型对AD患者记忆功能的影响存在交互作用,即在认知正常老年人群中,受教育水平与ApoE4携带者、非携带者的记忆评分均呈正相关;而在AD患者中,受教育水平仅与非ApoE4携带者的记忆评分呈正相关,与ApoE4

携带者的记忆评分则呈负相关^[13-14]。本研究中,高教育水平对携带ApoE4的MCI患者认知功能的影响类似于上述研究中的携带ApoE4的认知正常老年人群。因此,在既往研究基础上,本研究进一步提示受教育水平和ApoE基因型的交互作用会随AD病程的进展而发生变化,交互作用变化的“拐点”位于从MCI向AD的转化阶段。

受教育水平和ApoE基因型对DMN的交互作用主要位于左侧颞中回。相较于低教育水平,高教育水平“逆转”了ApoE4携带者与非携带者左侧颞中回FC的高低趋势。颞叶是AD患者最先出现病理损害的部位之一,tau蛋白异常磷酸化最初起源于颞叶等部位。颞叶在维持情景记忆功能中发挥关键作用,而情景记忆损害通常是AD和MCI患者最先出现的特征^[15-16]。既往研究发现,受教育水平和ApoE基因型对认知正常人群的颞叶代谢水平存在交互作用:在低教育水平受试者中,ApoE4携带者比非携带者代谢水平更低;而高教育水平则能够提高ApoE4携带者的颞叶代谢水平,从而发挥认知代偿作用^[17]。与该研究结果不同的是,本研究中高教育水平降低了ApoE4携带者的颞叶FC强度。脑区FC增高的机制和行为学意义尚存在争议,部分研究认

为 FC 增高是代偿性脑区活性或同步性增加,而其他研究则认为 FC 增高是脑区异常兴奋性增加、脑区活性去差异化的结果,与认知功能恶化相关^[9]。本研究通过行为学关联分析发现,左侧颞中回 FC 越高, MCI 患者的整体认知功能越差。因此,高教育水平降低 ApoE4 携带者的颞中回 FC 能够发挥认知代偿作用。

本研究分别揭示了受教育水平和 ApoE 基因型对整体认知功能和 DMN 的交互作用。脑影像与行为学关联分析揭示了这 2 个层面交互作用的关联性,即高教育水平更为显著地提高 ApoE4 携带者的整体认知功能,该效应可能与高教育水平降低 DMN 的左侧颞中回 FC 的作用有关。需要指出的是,受教育水平和 ApoE 基因型对整体认知功能的交互作用体现在 MoCA 评分,而脑影像与行为学关联分析结果则体现在 MMSE 评分。尽管两项评分均代表整体认知功能, MoCA 量表识别早期认知损害的敏感性更高^[18],故认知功能层面的交互作用更容易出现在 MoCA 评分。脑影像与行为学关联分析的影响因素较多,且 MoCA 评分与 MMSE 评分存在密切正相关性,因此 DMN 层面的交互作用或能解释认知层面的交互作用。

本研究存在一些局限性。首先,本研究已纳入 ADNI 数据库中符合本研究入组标准和排除标准的全部 MCI 受试者,但根据受教育水平和 ApoE 基因型分组后,每组样本量相对较小,可能会对研究结果产生影响。第二,由于随访数据完整的 MCI 受试者数量更少,本研究没有进一步分析 ADNI 随访数据,无法得知受教育水平和 ApoE 基因型的交互作用对认知及脑网络纵向变化的影响。

本研究探讨了受教育水平和 ApoE 基因型对 MCI 患者认知功能和 DMN 的交互作用。高教育水平显著降低 ApoE4 对认知功能的破坏作用,这可能与降低 ApoE4 携带者的异常 DMN 功能连通性相关。该研究结果进一步揭示了基因与环境交互作用对 MCI 认知功能的重要影响,为深入阐明教育对 AD 发病的调节机制提供理论支撑。

参 考 文 献

- [1] Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(11):1006-1012.
- [2] Groot C, van Loenhoud AC, Barkhof F, et al. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2018, 90(2):e149-e156.
- [3] Ewers M, Insel PS, Stern Y, et al. Cognitive reserve associated with FDG-PET in preclinical Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2013, 80(13):1194-1201.
- [4] Li CF, Loewenstein DA, Duara R, et al. The relationship of brain amyloid load and APOE status to regional cortical thinning and cognition in the ADNI cohort[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 59(4):1269-1282.
- [5] Luck T, Riedel-Heller SG, Luppia M, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 genotype and a physically active lifestyle in late life: analysis of gene-environment interaction for the risk of dementia and Alzheimer's disease dementia[J]. *Psychol Med*, 2014, 44(6):1319-1329.
- [6] Meng XF, D'Arcy C. Apolipoprotein E gene, environmental risk factors, and their interactions in dementia among seniors[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013, 28(10):1005-1014.
- [7] Jongsiriyanong S, Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article[J]. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*, 2018, 33(8):500-507.
- [8] Eyler LT, Elman JA, Hatton SN, et al. Resting state abnormalities of the default mode network in mild cognitive impairment: a systematic review and Meta-analysis[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 70(1):107-120.
- [9] Ye Q, Chen HF, Su F, et al. An inverse U-shaped curve of resting-state networks in individuals at high risk of Alzheimer's disease[J]. *J Clin Psychiatry*, 2018, 79(2):17m11583.
- [10] Patel KT, Stevens MC, Pearlson GD, et al. Default mode network activity and white matter integrity in healthy middle-aged ApoE4 carriers[J]. *Brain Imaging Behav*, 2013, 7(1):60-67.
- [11] Shu H, Shi YM, Chen G, et al. Opposite neural trajectories of apolipoprotein E ε4 and ε2 alleles with aging associated with different risks of Alzheimer's disease[J]. *Cereb Cortex*, 2016, 26(4):1421-1429.
- [12] Conti L, Riccitelli GC, Preziosa P, et al. Effect of cognitive reserve on structural and functional MRI measures in healthy subjects: a multiparametric assessment[J]. *J Neurol*, 2021, 268(5):1780-1791.
- [13] Kang DW, Wang SM, Na HR, et al. Differential effects of the interaction between the education and APOE ε4 allele on amyloid-beta retention and memory performances in cognitively normal older adults and Alzheimer's disease patients[J]. *Curr Alzheimer Res*, 2020, 17(11):1023-1032.
- [14] López ME, Turrero A, Delgado ML, et al. APOE ε4 genotype and cognitive reserve effects on the cognitive functioning of healthy elders[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2017, 44(5/6):328-342.
- [15] 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):轻度认知障碍的诊断与治疗[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(17):1294-1301. Guidelines for the diagnosis and treatment of dementia and cognitive impairment in China in 2018(V): diagnosis and treatment of mild cognitive impairment[J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(17):1294-1301.
- [16] 田金洲,解恒革,秦斌,等.适用于中国人群的阿尔茨海默病筛查和诊断框架[J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(2):91-101. Tian JZ, Xie HG, Qin B, et al. The diagnostic framework for screening Alzheimer's disease in the Chinese population[J]. *Chin J Intern Med*, 2019, 58(2):91-101.
- [17] Arenaza-Urquijo EM, Gonnect J, Fouquet M, et al. Interaction between years of education and APOE ε4 status on frontal and temporal metabolism[J]. *Neurology*, 2015, 85(16):1392-1399.
- [18] 项洁,耿德勤,覃朝晖.蒙特利尔认知评估量表在轻度认知功能障碍诊断中的价值[J]. *中华老年医学杂志*, 2009, 28(11):905-907. Xiang J, Geng DQ, Qin CH. The value of the Montreal Cognitive Assessment in diagnosing mild cognitive impairment[J]. *Chin J Geriatr*, 2009, 28(11):905-907.

(责任编辑:冉明会)