

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.014
文章编号: 1005-8982 (2022) 04-0074-05

临床研究·论著

载脂蛋白E4基因与阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者 血脂、炎症因子及抑郁相关因子的关系*

肖英, 闫丽敏, 陈斌

(海南医学院第二附属医院, 海南 海口 570311)

摘要: **目的** 探究载脂蛋白E4(ApoE4)基因与阿尔茨海默病(AD)伴睡眠障碍患者炎症因子、脑源性神经营养因子(BDNF)、5-羟色胺(5-HT)的关系。**方法** 选取2018年6月—2020年7月在海南医学院第二附属医院就诊的78例AD患者,根据匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)量表将患者分为伴有睡眠障碍组(42例)及未伴有睡眠障碍组(36例),另取同期该院50例健康体检者作为健康组。分析所有受试者ApoE等位基因分布情况,比较AD伴睡眠障碍ApoE4携带组与未携带组患者血脂、炎症因子及抑郁相关因子水平。**结果** 健康组、伴有睡眠障碍组、未伴有睡眠障碍组ApoE2、ApoE3携带者占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。伴有睡眠障碍组ApoE4携带者占比高于健康组和未伴有睡眠障碍组($P<0.05$),而健康组与未伴有睡眠障碍组ApoE4携带者占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。AD伴睡眠障碍ApoE4携带组总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)及白细胞介素-1 β (IL-1 β)水平高于未携带组($P<0.05$),ApoE4携带组BDNF、5-HT水平低于未携带组($P<0.05$)。**结论** AD患者伴睡眠障碍与ApoE4基因多态性有关,其中ApoE4对该类患者影响最显著,其原因可能与ApoE4对患者血脂、炎症因子及抑郁相关因子水平的调控有关。

关键词: 阿尔茨海默病;睡眠障碍;载脂蛋白E4基因;炎症;脑源性神经营养因子;5-羟色胺

中图分类号: R749.16;

文献标识码: A

Relationship among the presence of ApoE4 allele and blood lipids, inflammatory factors and molecules associated with depression in AD patients with sleep disorder*

Ying Xiao, Li-min Yan, Bin Chen

(The Second Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570311, China)

Abstract: Objective To explore the relationship among the presence of ApoE4 allele and inflammatory factors, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and 5-hydroxytryptamine (5-HT) in Alzheimer's disease (AD) patients with sleep disorder. **Methods** A total of 78 patients with AD admitted to our hospital from June 2018 to July 2020 were selected. According to the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) scale, the patients were divided into a group with sleep disorder ($n = 42$) and the other group without sleep disorder ($n = 36$). Meanwhile, another 50 healthy individuals undergoing physical examination in our hospital during the same period were selected as the healthy group. The distribution of ApoE allele in each group was identified, and the levels of blood lipids, inflammatory factors and molecules associated with depression were compared between the ApoE4 carriers and ApoE4 non-carriers among the AD patients with sleep disorders. **Results** There was no difference in the frequency

收稿日期: 2021-09-26

* 基金项目: 海南省科协青年科技英才创新计划项目(No.: Q CXM201813)

[通信作者] 陈斌, E-mail: hmuwujingwei@163.com; Tel: 18489966998

of *ApoE2* and *ApoE3* allele among the healthy individuals, the AD patients with sleep disorder and those without sleep disorder ($P > 0.05$). The frequency of *ApoE4* allele was higher in AD patients with sleep disorder compared with the other two groups ($P < 0.05$), whereas there was no difference in the frequency of *ApoE4* allele between the healthy group and the AD group without sleep disorder ($P > 0.05$). The levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and interleukin-1 β (IL-1 β) in *ApoE4* carriers were higher than those in *ApoE4* non-carriers among the AD patients with sleep disorders ($P < 0.05$), while the levels of BDNF and 5-HT in *ApoE4* carriers were lower than those in *ApoE4* non-carriers ($P < 0.05$). **Conclusions** Sleep disorder in AD patients is associated with *ApoE* gene polymorphism, in which *ApoE4* plays a dominant role potentially through the regulation of the levels of blood lipids, inflammatory factors and molecules associated with depression.

Keywords: Alzheimer's disease; sleep disorders; *ApoE4* allele; inflammation; brain-derived neurotrophic factor; 5-hydroxytryptamine

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)属于神经系统退行性疾病,又称老年痴呆症,起病缓慢,随着时间延长病情可持续进展或恶化^[1]。睡眠障碍是AD患者较常见的并发症,严重影响患者生活质量及身心健康。目前AD伴睡眠障碍病变机制较为复杂,且尚未明确。既往研究表明,AD患者睡眠质量降低与血脂代谢紊乱、炎症及抑郁有一定关系^[2-3]。载脂蛋白E(apolipoprotein E, ApoE)由299个氨基酸构成,其基因多态性,尤其是*ApoE4*与AD病变关系密切。近年来研究表明,*ApoE4*可促进血脂代谢紊乱,诱发炎症反应,产生认知损伤而影响患者精神状态^[4-6]。目前AD伴睡眠障碍相关研究较少。因此,本研究通过分析AD伴睡眠障碍患者*ApoE*等位基因分布,探究*ApoE4*与AD伴睡眠障碍患者炎症因子、脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年6月—2020年7月在海南医学院第二附属医院就诊的78例AD患者,根据匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index, PSQI)量表^[7]将患者分为伴有睡眠障碍组(42例,PSQI > 7分)及未伴有睡眠障碍组(36例,PSQI ≤ 7分)。其中伴有睡眠障碍组男性25例,女性17例;年龄60~85岁,平均(72.19 ± 10.04)岁;文化程度:高中以下29例、高中及以上13例。未伴有睡眠障碍组男性20例,女性16例;年龄62~88岁,平均(72.51 ± 12.03)岁;文化程度:高中以下25例、高

中及以上11例。另取50例同期该院健康体检者作为健康组,男性27例,女性23例;年龄58~86岁,平均(72.61 ± 9.60)岁;文化程度:高中以下32例、高中及以上18例。3组患者性别、年龄、文化程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会审批,受试者均知情同意。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①符合《2018中国痴呆与认知障碍诊治指南(一):痴呆及其分类诊断标准》AD诊断标准^[8];②年龄<90岁;③临床资料完整。

1.2.2 排除标准 ①在本实验前3个月内服用过抗精神类、安眠类药物者;②心、肝、肾等脏器严重病变者;③食管胃反流、药物滥用及慢性阻塞性肺疾病者,除AD以外造成患者睡眠障碍的疾病;④内分泌代谢紊乱性疾病,如糖尿病、多囊卵巢综合征、甲状腺疾病等。

1.3 主要仪器及试剂

实时荧光定量聚合酶链反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR)仪(上海力康生物医疗科技控股有限公司,型号CG-05),全自动生化分析仪(江西特康科技有限公司,型号TC6090L)。酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(美国贝克曼库尔特公司)。

1.4 观察指标

1.4.1 *ApoE*等位基因分布 从所有受试者静脉血标本中提取DNA,设计及合成*ApoE*引物。*ApoE*正向引物:5'-CCTCTGCCC CGTTCCTTC-3',反向引物:5'-CGCCACCTGCTCCTTCAC-3',引物长度

20 bp, 由日本 TaKaRa 公司设计合成。qRT-PCR 反应条件: 95℃ 预变性 15 min, 94℃ 变性 30 s, 55℃ 退火 2 min, 65℃ 延伸 45 s, 共 45 个循环。然后采用 PCR 扩增其产物 99℃、5 min, 冰浴 5 min, 与基因芯片上特异性核酸探针进行杂交, 测定基因位点序列。

1.4.2 血脂 采用全自动生化分析仪检测 AD 伴睡眠障碍 ApoE4 携带组及未携带组患者血脂水平, 包括总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)。

1.4.3 血清炎症因子 采用 ELISA 检测 AD 伴睡眠障碍 ApoE4 携带组及未携带组患者血清炎症因子水平, 包括肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素 1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)。

1.4.4 抑郁相关因子 采用 ELISA 检测 AD 伴睡眠障碍 ApoE4 携带组及未携带组患者抑郁相关因子水平, 包括 BDNF、5-HT。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以构成比 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组 ApoE 等位基因分布

健康组、伴有睡眠障碍组、未伴有睡眠障碍组 ApoE2、ApoE3 携带者占比比较, 经 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

健康组、伴有睡眠障碍组、未伴有睡眠障碍组 ApoE4 携带者占比比较, 经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 其中伴有睡眠障碍组 ApoE4 携带者占比高于健康组和未伴有睡眠障碍组 ($P < 0.05$), 而健康组与未伴有睡眠障碍组 ApoE4 携带者占比比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 ApoE4 携带组与未携带组患者血脂水平

由结果 2.1 中可知 AD 伴睡眠障碍患者中, 14 例携带 ApoE4 基因 (ApoE4 携带组), 28 例未携带

表 1 ApoE 等位基因的分布 例 (%)

| 组别 | n | ApoE2 | ApoE3 | ApoE4 |
|------------|----|----------|-----------|------------------------|
| 伴有睡眠障碍组 | 42 | 2(4.76) | 26(61.90) | 14(33.33) [†] |
| 未伴有睡眠障碍组 | 36 | 5(13.89) | 26(72.22) | 5(13.89) |
| 健康组 | 50 | 9(18.00) | 39(78.00) | 2(4.00) |
| χ^2 值 | | 3.746 | 2.908 | 14.552 |
| P 值 | | 0.154 | 0.234 | 0.001 |

注: [†]与未伴有睡眠障碍组、健康组比较, $P < 0.05$ 。

ApoE4 基因 (ApoE4 未携带组)。ApoE4 携带组与未携带组 TC、TG 及 LDL-C 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ApoE4 携带组高于未携带组。见表 2。

表 2 ApoE4 携带组与未携带组患者血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TC | TG | LDL-C |
|------------|----|-----------------|-----------------|-----------------|
| ApoE4 携带组 | 14 | 6.12 \pm 1.25 | 1.83 \pm 0.69 | 4.25 \pm 0.93 |
| ApoE4 未携带组 | 28 | 4.64 \pm 0.90 | 1.55 \pm 0.46 | 3.14 \pm 0.57 |
| t 值 | | 4.402 | 2.182 | 4.793 |
| P 值 | | 0.000 | 0.034 | 0.000 |

2.3 ApoE4 携带组与未携带组患者血清炎症因子水平

ApoE4 携带组与未携带组血清 TNF- α 、IL-6 及 IL-1 β 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ApoE4 携带组高于未携带组。见表 3。

表 3 ApoE4 携带组与未携带组患者血清炎症因子水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | TNF- α | IL-6 | IL-1 β |
|------------|----|--------------------|--------------------|-------------------|
| ApoE4 携带组 | 14 | 213.76 \pm 52.60 | 122.41 \pm 30.05 | 57.11 \pm 10.24 |
| ApoE4 未携带组 | 28 | 124.75 \pm 38.02 | 72.49 \pm 12.38 | 32.39 \pm 6.54 |
| t 值 | | 6.197 | 7.655 | 9.519 |
| P 值 | | 0.000 | 0.000 | 0.000 |

2.4 ApoE4 携带组与未携带组患者抑郁相关因子水平

ApoE4 携带组与未携带组 BDNF、5-HT 水平比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ApoE4 携带组低于未携带组。见表 4。

表4 ApoE4携带组与未携带组患者抑郁相关因子水平比较 (ng/mL, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | BDNF | 5-HT |
|-----------|----|--------------|---------------|
| ApoE4携带组 | 14 | 21.76 ± 4.20 | 75.96 ± 8.70 |
| ApoE4未携带组 | 28 | 30.52 ± 5.32 | 98.47 ± 10.29 |
| t值 | | 5.369 | 7.016 |
| P值 | | 0.000 | 0.000 |

3 讨论

睡眠障碍是AD常见并发症,严重影响患者治疗及生活质量^[9]。ApoE是一种通过介导胆固醇代谢的载脂蛋白,在动脉粥样硬化及神经细胞功能中发挥重要生物学作用。本研究结果表明,伴有睡眠障碍组ApoE4携带者占比高于健康组及未伴有睡眠障碍组,而健康组及未伴有睡眠障碍组之间ApoE4分布无显著差异。提示携带ApoE4的AD患者更容易并发睡眠障碍,即ApoE4不仅是AD致病的危险因素,而且可能增加AD患者睡眠障碍发生风险。分析其原因可能为:①ApoE4致病机制与大脑中 β 淀粉样蛋白沉积有关,而 β 淀粉样蛋白沉积会对睡眠产生一定影响^[10-11];②可能与ApoE4对AD患者血脂、炎症因子及情绪相关因子的调节作用相关^[12-14]。然而现阶段ApoE4诱发AD患者睡眠障碍的具体作用机制尚未明确。

胡雨亭等^[15]研究报道,血脂水平异常对老年人认知功能有不利影响,TC、TG及LDL-C水平越高,认知能力越弱。且有报道证实,认知功能对患者睡眠障碍影响显著,两者相互作用^[16-17]。为进一步探究血脂水平与睡眠的关系,马爱娟等^[2]研究发现北京人存在睡眠问题,认为其与TC、TG及LDL-C水平呈正相关。本研究结果表明,ApoE4携带组TC、TG及LDL-C水平显著高于ApoE4未携带组。这一结果与贾新等^[4]的研究结果类似,其发现携带ApoE4的AD或轻度认知障碍患者血脂表达较未携带者更异常,认为ApoE基因的多态性与血脂水平密切相关。分析原因可能是ApoE4作为血浆中脂蛋白重要组分,参与脂蛋白代谢及胆固醇转运,对患者血脂水平起到一定的调节作用,因而推测ApoE4通过调节患者血脂代谢来影响睡眠。

睡眠调节不仅与心理、神经及内分泌等因素有关,而且受细胞因子的影响。TNF- α 、IL-1 β 虽然

是与免疫密切相关的炎症因子,但是其受体也广泛存在于脑干、海马、下丘脑等与睡眠觉醒周期调节相关的大脑组织中,被认为与机体的生理性非眼球快速运动睡眠调节相关。有研究表明,TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等炎症因子表达上调可促进睡眠障碍^[18]。低剂量TNF- α 、IL-1 β 可促进睡眠,高剂量则相反,可能是由于TNF- α 、IL-1 β 及其产物可以激活NF- κ B以延长满波睡眠时间,而NF- κ B又可以增强TNF- α 、IL-1 β 的转录,在睡眠/剥夺中起到类似神经递质的作用^[19]。IL-6是一种多功能细胞因子,健康人入睡前注射IL-6可明显缩短快动眼睡眠时间,白天易出现倦怠、精力不集中等表现,被认为参与了睡眠调节。本研究结果表明,ApoE4携带组TNF- α 、IL-6及IL-1 β 水平显著高于未携带组。分析原因可能与ApoE4的促炎机制有关,国希云等^[20]发现ApoE4可引发一系列炎症反应,致使脑血管功能严重退化。因而推测ApoE4可增强AD患者的炎症反应,进而导致睡眠障碍。

AD患者常伴有抑郁症状,且既往报道已证实抑郁症状对睡眠障碍影响显著,如张楼凤等^[3]研究报道抑郁患者的睡眠质量与健康人存在显著差异,且抑郁程度越重,患者睡眠障碍越严重。BDNF属于神经营养蛋白,动物实验发现敲除BDNF基因的小鼠抑郁症、狂躁症发生率显著高于健康小鼠^[21]。BDNF主要表达于大脑皮层、海马、下丘脑等组织中,可维持神经元功能、促进神经元再生、参与突触可塑性,当机体BDNF表达降低时导致神经元凋亡增多,中枢神经系统突触可塑性降低,进而引起抑郁、狂躁症状的出现^[22-23]。本研究结果表明,ApoE4携带组BDNF水平显著低于未携带组,提示ApoE4可能会抑制BDNF的表达,BDNF低表达则会导致抑郁症状的发生,而ApoE4抑制BDNF的机制有待进一步研究。

5-HT属于胺衍生物,与人体睡眠、痛觉等生理功能相关,5-HT水平升高可发挥抗抑郁作用。动物实验发现,酒精依赖伴抑郁症大鼠予以5-HT后,大鼠抑郁症状明显缓解^[24]。5-HT是一种存在于人体血液、肠道、大脑等部位的神经递质,其水平升高会导致机体中枢神经系统的慢波睡眠增多,觉醒减少;当其水平降低则可能导致失眠和情绪波动^[25]。本研究结果表明,ApoE4携带组5-HT水平显

著低于未携带组,提示 *ApoE4* 可能会抑制 5-HT 表达,5-HT 低表达会降低神经活动兴奋度,影响大脑快速动眼睡眠,导致抑郁及睡眠障碍的发生,而 *ApoE4* 抑制 5-HT 的机制仍有待进一步研究。

综上所述,AD 患者并发睡眠障碍与 *ApoE* 基因多态性有关,其中 *ApoE4* 对该类患者影响最显著,其原因可能与 *ApoE4* 调节患者血脂、炎症因子及抑郁相关因子水平有关。然而本研究具有一定不足之处,后续研究可扩大样本量及通过相关基础实验进一步明确其生物学作用机制。

参 考 文 献 :

- [1] PAQUIN V, THERRIault J, PASCOAL T A, et al. Frontal variant of alzheimer disease differentiated from frontotemporal dementia using in vivo amyloid and tau imaging[J]. Cogn Behav Neurol, 2020, 33(4): 288-293.
- [2] 马爱娟,方凯,隗瑛琦,等.北京市成年人睡眠问题与血脂异常关系的研究[J].中华流行病学杂志,2020,41(8): 1250-1255.
- [3] 张楼凤,孔晓明,郜见亮,等.抑郁症患者客观睡眠与临床特征的相关性[J].安徽医药,2018,22(8): 1514-1516.
- [4] 贾新,韩亚军,许荣,等.西北地区中老年人 *APOE* 基因分布特征及血脂水平与认知功能障碍的关系[J].心脏杂志,2018,30(1): 13-16.
- [5] 赵燕凌,王军,王效春,等. *ApoEε4* 等位基因对认知正常老年人脑微观结构影响的扩散峰度成像研究[J].首都医科大学学报,2017,38(2): 304-307.
- [6] 陈浙丽,兰光华,沈鑫华,等.老年抑郁症患者抗抑郁药治疗期间认知与抑郁症状的变化及其与 *APOEε4* 等位基因的关系[J].上海精神医学,2013,25(2): 99-106.
- [7] BUYSSE D J, REYNOLDS C F, MONK T H, et al. The pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research[J]. Psychiatry Research, 1989, 28(2): 193-213.
- [8] 陈晓春,张杰文,贾建平,等.2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(一): 痴呆及其分类诊断标准[J].中华医学杂志,2018,98(13): 965-970.
- [9] 郝元元,刚宝芝.阿尔茨海默病与睡眠障碍[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2018,25(2): 134-137.
- [10] GROOT C, SUDRE C H, BARKHOF F, et al. *APOE* clinical phenotype, atrophy, and small vessel disease in $\epsilon 2$ carriers with Alzheimer disease[J]. Neurology, 2018, 91(20): e1851-e1859.
- [11] LI L, ZENG F, LIU Y H, et al. CYP46A1 and the *APOEε4* allele polymorphisms correlate with the risk of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurobiol, 2018, 55(10): 8179-8187.
- [12] 路小婷,王昊,贾志建,等.铝和 *APOEε4* 等位基因对神经母细胞瘤细胞磷酸化 tau 蛋白和 A β 表达的影响[J].中华劳动卫生职业病杂志,2017,35(5): 359-361.
- [13] 郑培,薛蓉.睡眠对类淋巴系统清除 β 淀粉样蛋白的影响[J].中华老年心脑血管病杂志,2019,21(1): 100-102.
- [14] 石静,姜诗云,杨思敏,等.睡眠障碍诱发阿尔茨海默病的相关研究进展[J].中华神经医学杂志,2018,17(12): 1290-1295.
- [15] 胡雨亭,史秀欣,张秀敏,等.老年人认知能力与体型、血脂水平的关系[J].山东医药,2016,56(12): 88-89.
- [16] 顾海萍,孙亚鸣.睡眠障碍合并抑郁症患者的认知功能情况及其影响因素分析[J].医学临床研究,2019,36(4): 684-686.
- [17] 中华医学会神经病学分会睡眠障碍学组,中国医师协会神经内科分会睡眠障碍专业委员会,中国睡眠研究会睡眠障碍专业委员会.认知功能损害患者睡眠障碍评估和管理的专家共识[J].中华医学杂志,2018,98(33): 2619-2627.
- [18] 祝凌妃,杨震,秦利.睡眠时间与代谢性疾病[J].上海医学,2017,40(8): 500-503.
- [19] GIORDANO K R, DENMAN C R, DOLLISH H K, et al. Intracerebral hemorrhage in the mouse altered sleep-wake patterns and activated microglia[J]. Exp Neurol, 2020, 3(27): 113242.
- [20] 国希云,王曙霞,邓娴,等.载脂蛋白 E 基因多态性与心脑血管疾病患者 C 反应蛋白水平相关性分析[J].中国临床保健杂志,2019,22(3): 22-25.
- [21] KIM S H, SEOK H, KIM D S. Relationship between serum vitamin d levels and symptoms of depression in stroke patients[J]. Ann Rehabil Med, 2016, 40(1): 120-125.
- [22] 孙孟军,董泽飞,王宏.海马和前脑皮层 BDNF 和 VEGF 表达与慢性应激所致小鼠抑郁的相关性[J].中国比较医学杂志,2020,30(8): 92-97.
- [23] 琚李亮,曹月,赵炳佳,等. BDNF/TrkB 与抑郁症的研究进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(9): 1014-1017.
- [24] 韩树红,付文英,叶晓娟,等.帕罗西汀对酒精依赖性抑郁及小胶质细胞激活的影响[J].甘肃科学学报,2019,31(6): 55-61.
- [25] 王琳,宁南,石晶,等.5-HT_{2a}2cR 交互作用与抑郁症睡眠障碍关系[J].中国公共卫生,2018,34(12): 1672-1674.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 肖英,闫丽敏,陈斌.载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 基因与阿尔茨海默病伴睡眠障碍患者血脂、炎症因子及抑郁相关因子的关系[J].中国现代医学杂志,2022,32(4): 74-78.

Cite this article as: XIAO Y, YAN L M, CHEN B. Relationship among the presence of *ApoE4* allele and blood lipids, inflammatory factors and molecules associated with depression in AD patients with sleep disorder[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(04): 74-78.