

DOI:10.13350/j.cjpb.250405

• 论著 •

# AOPE 基因分型对阿尔茨海默病患者中医证型 与细菌感染危险因素的影响分析\*

李春雷<sup>1\*\*</sup>, 周海涛<sup>2</sup>, 孙争宇<sup>3</sup>, 汪海霞<sup>1</sup>, 樊书岭<sup>1</sup>

(1. 南阳市中心医院神经内科(神经康复病区), 河南南阳 473000; 2. 郑州大学附属洛阳中心医院神经内科; 3. 河南省人民医院神经内科)

**【摘要】** 目的 探讨 AOPE 基因分型对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者中医证型及细菌感染危险因素的影响。方法 选择 2020 年 6 月-2024 年 6 月期间在医院确诊为阿尔茨海默病的 158 例患者,按照 APOE 基因分型( $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ )进行分组。使用 PCR 技术对患者的 APOE 基因( $\epsilon 2$ 、 $\epsilon 3$ 、 $\epsilon 4$ )进行分型,依据《中医临床诊疗规范》对患者进行证型分类,包括痰湿阻络证、肝肾不足证、气血两虚证等。细菌感染情况通过临床症状评估结合 PCR 检测常见致病菌进行评估。临床数据通过 SPSS 25.0 软件进行统计分析,卡方检验用于单因素分析,使用多因素 Logistic 回归模型分析 APOE 基因分型、中医证型与细菌感染之间的关联。结果 158 例患者的 APOE 基因型分析显示, $\epsilon 3/\epsilon 3$  型是最常见的基因型,占 50.00%,其次为  $\epsilon 2/\epsilon 3$  型(27.21%), $\epsilon 3/\epsilon 4$  型占 17.17%,而  $\epsilon 2/\epsilon 2$  型和  $\epsilon 4/\epsilon 4$  型的频率分别为 1.92% 和 3.83%。无患者表现为  $\epsilon 2/\epsilon 4$  基因型。 $\epsilon 4$  基因型患者中,痰湿阻络证的发生率显著升高(84.00%, $P < 0.001$ )。此外, $\epsilon 2$  型和  $\epsilon 3$  型患者中,肝肾不足证和气血两虚证的比例较高,而在  $\epsilon 4$  型患者中,这些证型的发生率显著降低( $P < 0.05$ )。细菌感染方面,在不同 APOE 基因型患者中, $\epsilon 2$  型患者的细菌感染率显著低于  $\epsilon 3$  型和  $\epsilon 4$  型患者( $P = 0.008$ )。其中, $\epsilon 4$  型患者牙龈卟啉单胞菌的感染率最高(32.00%, $P = 0.015$ ),而幽门螺旋杆菌感染在不同基因型患者间差异不显著( $P = 0.376$ )。多因素 Logistic 回归分析结果显示,相较于  $\epsilon 2/\epsilon 2$  型患者, $\epsilon 3/\epsilon 3$  型( $OR = 2.34, 95\%CI: 1.12-4.88, P = 0.021$ )和  $\epsilon 3/\epsilon 4$  型( $OR = 3.12, 95\%CI: 1.45-6.73, P = 0.003$ )患者具有显著更高的细菌感染风险。此外,病程的延长( $OR = 1.10, 95\%CI: 1.02-1.19, P = 0.045$ )也显著增加了细菌感染的风险。结论 APOE 基因分型与阿尔茨海默病(AD)患者的中医证型及细菌感染危险因素存在关联,APOE 基因型和中医证型可能在 AD 患者的临床管理中具有潜在的预测价值。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; APOE 基因; 中医证型; 细菌感染; 危险因素

**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2025)04-0434-05

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Apr.; 20(04): 434-438.]

## Analysis of the influence of APOE genotype on Traditional Chinese Medicine syndromes and bacterial infection risk factors in Alzheimer's disease patients

LI Chunlei<sup>1</sup>, ZHOU Haitao<sup>2</sup>, SUN Zhengyu<sup>3</sup>, WANG Haixi<sup>1</sup>, FAN Shuling<sup>1</sup> (1. Department of Neurology, Nanyang Central Hospital, Nanyang 473000, Henan, China; 2. Department of Neurology, Luoyang Central Hospital Affiliated to Zhengzhou University; 3. Department of Neurology, Henan Provincial People's Hospital)\*\*\*

**【Abstract】** **Objective** This study aims to investigate the impact of APOE genotype on Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes and bacterial infection risk factors in Alzheimer's disease (AD) patients. **Methods** A total of 158 AD patients, diagnosed between June 2020 and June 2024 at hospital, were enrolled and grouped according to their APOE genotypes ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ , and  $\epsilon 4$ ). The APOE genotypes were determined using PCR technology. TCM syndromes, including Phlegm-Dampness Obstruction, Liver-Kidney Deficiency, and Qi-Blood Deficiency, were classified according to the "Clinical Guidelines for Traditional Chinese Medicine." Bacterial infections were assessed based on clinical symptoms and PCR detection of common pathogenic bacteria. Clinical data were statistically analyzed using SPSS 25.0 software, with Chi-square tests for univariate analysis and multivariate logistic regression models to analyze the associations between APOE genotype, TCM syndromes, and bacterial infections. **Results** APOE genotype analysis of the 158 patients revealed that the most common genotype was  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (50.00%), followed by  $\epsilon 2/\epsilon 3$  (27.21%) and  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (17.17%), with  $\epsilon 2/\epsilon 2$  and  $\epsilon 4/\epsilon 4$  genotypes observed in 1.92% and 3.83%, respectively. No patients exhibited the  $\epsilon 2/\epsilon 4$  genotype.

\* **【基金项目】** 南阳市科技发展计划项目(No. KJGG102)。

\*\* **【通信作者(简介)】** 李春雷(1980-),男,河南南阳人,硕士研究生,副主任医师,副教授,研究方向:中医、中西医结合内科脑病、痴呆、康复等。E-mail: Lcl6361781102@163.com

Among  $\epsilon 4$  genotype patients, the incidence of Phlegm-Dampness Obstruction was significantly higher (84.00%,  $P < 0.001$ ). Additionally, the proportions of Liver-Kidney Deficiency and Qi-Blood Deficiency syndromes were higher in  $\epsilon 2$  and  $\epsilon 3$  genotype patients, while these syndromes occurred significantly less in  $\epsilon 4$  genotype patients ( $P < 0.05$ ). Regarding bacterial infections, the infection rate in  $\epsilon 2$  genotype patients was significantly lower than that in  $\epsilon 3$  and  $\epsilon 4$  genotype patients ( $P = 0.008$ ). Among these,  $\epsilon 4$  genotype patients had the highest infection rate of *Porphyromonas gingivalis* (32.00%,  $P = 0.015$ ), while no significant difference in *Helicobacter pylori* infection was observed between genotypes ( $P = 0.376$ ). Multivariate logistic regression analysis showed that, compared to  $\epsilon 2/\epsilon 2$  genotype patients,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  (OR = 2.34, 95% CI: 1.12-4.88,  $P = 0.021$ ) and  $\epsilon 3/\epsilon 4$  (OR = 3.12, 95% CI: 1.45-6.73,  $P = 0.003$ ) genotype patients had a significantly higher risk of bacterial infections. Additionally, a longer disease duration (OR = 1.10, 95% CI: 1.02-1.19,  $P = 0.045$ ) was identified as an independent risk factor for bacterial infections. **Conclusion** This study reveals a significant association between APOE genotype, TCM syndromes, and bacterial infection risk factors in AD patients. APOE genotype and TCM syndrome may have potential predictive value in the clinical management of AD, offering new insights for early detection and intervention of bacterial infections.

**【Keywords】** alzheimer's disease; APOE genotype; Traditional Chinese Medicine syndrome; bacterial infection; risk factors

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种进展性神经退行性疾病, 主要表现为记忆力衰退、认知功能障碍和行为异常, 严重影响患者的生活质量和社会功能<sup>[1-2]</sup>。随着人口老龄化的加剧, 阿尔茨海默病的患病率逐年上升, 已成为全球最主要的老年性痴呆症类型之一<sup>[3]</sup>。尽管目前已知 AD 的发病机制复杂, 涉及遗传、环境、免疫及神经退行性等多个方面, 但其确切病因仍未完全明确<sup>[4]</sup>。近年来, 越来越多的研究表明, APOE 基因(载脂蛋白 E 基因)与 AD 的发生和进展密切相关, 尤其是 APOE  $\epsilon 4$  等位基因, 它被认为是 AD 的主要遗传风险因素之一<sup>[5-6]</sup>。

在中国传统医学中, 阿尔茨海默病的治疗常依赖于中医证型诊断, 根据患者的临床表现、体征、症状等综合因素进行分类<sup>[7]</sup>。中医证型包括痰湿阻络证、肝肾不足证、气血两虚证等, 而这些证型在患者的临床表现和病程进展上具有明显的差异<sup>[8]</sup>。尽管已有研究探讨了中医证型与 AD 的相关性, 但遗传因素与中医证型的关系尚未得到充分研究。APOE 基因的不同分型可能影响 AD 患者的临床表型, 进而影响中医证型的呈现。此外, 近年来有研究提出, 细菌感染可能在 AD 的病理过程中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。AD 患者常伴有免疫功能异常和慢性低度炎症, 细菌感染可能通过诱发免疫反应, 促进神经退行性病变的发生。因此, 探讨 APOE 基因分型与 AD 患者细菌感染的关系, 可为理解 AD 的病理机制提供新的视角。本研究旨在探讨 APOE 基因分型对阿尔茨海默病患者中医证型与细菌感染危险因素的影响, 进一步揭示 APOE 基因与中医证型、细菌感染之间的相互关系, 以期为 AD 的个性化诊疗提供理论依据。

## 对象与方法

### 1 研究对象

选择 2020 年 6 月-2024 年 6 月期间在医院确诊为阿尔茨海默病的 158 例患者。所有患者均经过临床专家的诊断并符合《精神障碍诊断与统计手册第五版》(DSM-5)对阿尔茨海默病的诊断标准, 且接受过完整的临床评估、神经影像学检查(如脑 CT 或 MRI)以及血液学检查。研究对象的纳入标准包括: (1) 年龄在 60 岁及以上; (2) 符合阿尔茨海默病的临床诊断标准; (3) 未患有其他神经系统疾病, 如帕金森病等; (4) 无严重的心、肝、肾等系统性疾病。排除标准包括: (1) 伴有急性传染性疾病或全身炎症反应的患者; (2) 存在其他类型痴呆或认知障碍的患者; (3) 存在严重精神疾病或心理障碍的患者。

所有患者均签署知情同意书, 研究方案经过医院伦理委员会审批。

### 2 APOE 基因分型

采用聚合酶链式反应 (Polymerase chain reaction, PCR)-荧光探针法测定 APOE 基因型, 采集所有患者的静脉血 5 mL, 置于抗凝试管中储存, 提取 DNA 后使用 Applied biosystems PCR 仪(赛默飞世尔科技公司, ProFlex)按照试剂盒说明操作(人类 ApoE 基因多态性检测试剂盒 国械注准 10193400487), 最终测得 APOE 基因型。

### 3 中医证型分类

本研究中的中医证型分类由三到五名丰富经验的资深中医师根据《中医临床诊疗规范》对患者的临床症状、体征及舌脉等进行综合辨识, 结果一致时方可记录该患者证型。患者的证型分为以下几类: (1) 痰湿阻络证: 患者表现为记忆力减退、语言迟缓、精神萎靡、肢体沉重、舌苔厚腻, 脉滑或沉迟等; (2) 肝肾不足证: 患者表现为记忆丧失、眩晕耳鸣、腰膝酸软、睡眠不佳、舌质淡, 脉沉细等; (3) 气血两虚证: 患者表现为头晕乏力、失眠多梦、面色苍白、食欲不振、舌质淡, 脉细弱等。根

据患者的临床表现,资深中医师对每位患者进行综合辨证,确定其主要证型,并记录相应的中医证型数据。每个患者只能归为一个证型,以确保分析的准确性。

#### 4 细菌感染评估

细菌感染的评估包括血液、口腔拭子及脑脊液样本的微生物培养和 PCR 检测:(1)血液培养:采集静脉血 5 mL,使用标准的血培养瓶进行培养,观察细菌生长情况。培养液通过显微镜检查,常见致病菌如葡萄球菌、链球菌、革兰阴性菌等进行定性分析;(2)口腔拭子检测:采用无菌口腔拭子采集口腔内的细菌样本,送至实验室进行微生物培养;(3)脑脊液 PCR 检测:对于符合临床指征的患者,采集脑脊液样本,使用实时荧光定量 PCR 技术检测细菌 DNA。细菌感染的判定标准为:样本中至少一种细菌检测为阳性,或者患者在培养和 PCR 检测中均出现阳性结果。

#### 5 统计学分析

所有数据均使用 SPSS25.0 统计软件进行分析。

定量数据以均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验或方差分析(ANOVA)。分类变量采用卡方检验(Chi-square test)进行比较。为了进一步评估 APOE 基因分型与中医证型及细菌感染之间的独立关系,使用多元 Logistic 回归分析控制可能的混杂因素(如年龄、性别、病程等)。根据回归模型计算每个因素的比值比(OR)及其 95% 置信区间(CI)。所有统计学检验均为双侧检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 1 患者基本信息

本研究共纳入 158 例确诊为阿尔茨海默病(AD)的患者,其中男性 80 例(50.63%),女性 78 例(49.37%)。患者 60~85(72.5±6.3)岁。各组间性别、年龄、教育程度、病程、合并疾病及药物使用情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 患者基本信息  
Table 1 Basic information of patients

特征	合计 (n=158)	痰湿阻络证型 (n=63)	肝肾不足证型 (n=58)	气血两虚证型 (n=37)	统计值	P
性别	男性	80(50.63%)	32(50.79%)	28(48.28%)	0.463	0.678
	女性	78(49.37%)	31(49.21%)	30(51.72%)		
年龄(岁)		72.5±6.3	73.1±6.4	72.0±6.2	0.291	0.752
	小学	40(25.32%)	16(25.40%)	14(24.14%)		
	初中	70(44.30%)	28(44.44%)	30(51.72%)		
教育程度	高中及以上	48(30.38%)	19(30.16%)	14(24.14%)	2.294	0.314
	病程(年)	4.5±2.3	4.6±2.4	4.4±2.2		
合并疾病	糖尿病	20(12.66%)	8(12.70%)	7(12.07%)	0.232	0.825
	高血压	50(31.65%)	20(31.75%)	18(31.03%)		
	冠心病	15(9.49%)	6(9.52%)	5(8.62%)		
药物使用	抗胆碱酯酶抑制剂	80(50.63%)	30(47.62%)	25(43.10%)	1.720	0.312
	抗炎药	30(19.05%)	12(19.05%)	10(17.24%)		

### 2 APOE 基因分型结果

158 例患者的 APOE 基因型分析显示,ε3/ε3 型是最常见的基因型,占 50.00%,其次为 ε2/ε3 型(27.21%),ε3/ε4 型占 17.17%,而 ε2/ε2 型和 ε4/ε4 型的频率分别为 1.92%和 3.83%。无患者表现为 ε2/ε4 基因型。

### 3 APOE 基因分型与 AD 患者中医证型的关系

结果显示,ε4 基因型患者中,痰湿阻络证的发生率显著较高(84.00%, $P < 0.001$ )。此外,ε2 型和 ε3 型患者中,肝肾不足证和气血两虚证的比例较高,而在 ε4 型患者中,这些证型的发生率显著降低( $P < 0.05$ ),见表 2。

### 4 APOE 基因分型与细菌感染关系

在不同 APOE 基因型患者中,ε2 型患者的细菌感染率显著低于 ε3 型和 ε4 型患者( $P = 0.008$ )。具体

而言,ε4 型患者的牙龈卟啉单胞菌感染率显著较高(32.00%, $P = 0.015$ ),表明 ε4 型可能更易感染此细菌。然而,幽门螺旋杆菌感染在不同基因型患者间的差异未达到统计学显著性( $P = 0.376$ )。其他细菌感染如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌和牙周链球菌,虽然存在一定的感染率差异,但均未达到显著水平( $P > 0.05$ )。见表 3。

表 2 APOE 基因分型与 AD 患者中医证型的关系  
Table 2 Relationship between APOE genotype and TCM syndrome types in AD patients

中医证型	ε2 型 (n=46)	ε3 型 (n=87)	ε4 型 (n=25)	统计值	P
痰湿阻络证	18(39.13%)	36(41.38%)	21(84.00%)	22.389	<0.001
肝肾不足证	15(32.61%)	24(27.59%)	2(8.00%)	6.650	0.019
气血两虚证	13(28.26%)	27(31.03%)	2(8.00%)	6.365	0.018

### 5 多因素 Logistic 回归分析

多因素 Logistic 回归分析结果显示,相较于  $\epsilon 2/\epsilon 2$  型患者,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型 ( $OR = 2.34, 95\% CI: 1.12-4.88, P = 0.021$ ) 和  $\epsilon 3/\epsilon 4$  型 ( $OR = 3.12, 95\% CI: 1.45-6.73, P = 0.003$ ) 患者具有显著更高的细菌感染风险。此外,病程的延长 ( $OR = 1.10, 95\% CI: 1.02-1.19, P = 0.045$ ) 也显著增加了细菌感染的风险(表 4)。

表 3 APOE 基因型与细菌感染的单因素分析  
Table 3 Univariate analysis of APOE genotype and bacterial infection

细菌感染类型	$\epsilon 2$ 型 (n=46)	$\epsilon 3$ 型 (n=87)	$\epsilon 4$ 型 (n=25)	统计值	P
无感染	37(80.43%)	58(66.67%)	13(52.00%)	6.914	0.008
牙龈卟啉单胞菌	5(10.87%)	19(21.84%)	8(32.00%)	6.342	0.015
幽门螺旋杆菌	4(8.70%)	10(11.49%)	4(16.00%)	1.980	0.376
大肠埃希菌	2(4.35%)	8(9.20%)	3(12.00%)	4.215	0.121
金黄色葡萄球菌	1(2.17%)	4(4.60%)	2(8.00%)	3.760	0.152
肺炎克雷伯菌	3(6.52%)	6(6.90%)	3(12.00%)	2.280	0.318
牙周链球菌	2(4.35%)	7(8.05%)	4(16.00%)	5.139	0.077

表 4 多因素 Logistic 回归分析  
Table 4 Multivariate Logistic regression analysis

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$	OR(95% CI)	P
$\epsilon 3/\epsilon 3$ vs. $\epsilon 2/\epsilon 2$	0.849	0.381	5.003	2.34(1.12-4.88)	0.021
$\epsilon 3/\epsilon 4$ vs. $\epsilon 2/\epsilon 2$	1.136	0.402	7.652	3.12(1.45-6.73)	0.003
年龄(每增加 1 岁)	0.021	0.015	1.805	1.02(0.99-1.06)	0.071
性别(男性 vs. 女性)	0.368	0.301	1.524	1.44(0.80-2.60)	0.217
病程(每增加 1 年)	0.093	0.046	4.032	1.10(1.02-1.19)	0.045
糖尿病(有 vs. 无)	0.551	0.394	1.964	1.74(0.80-3.81)	0.161
高血压(有 vs. 无)	0.413	0.312	1.760	1.51(0.83-2.74)	0.185
冠心病(有 vs. 无)	0.628	0.417	2.235	1.87(0.85-4.14)	0.135

## 讨 论

本研究的结果表明,阿尔茨海默病(AD)患者中,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型是最常见的基因型,  $\epsilon 4$  基因型患者中,痰湿阻络证的发生率显著较高,而  $\epsilon 2$  型和  $\epsilon 3$  型患者中,肝肾不足证和气血两虚证的比例较高,且在  $\epsilon 4$  型患者中这些证型的发生率显著降低。这一发现与现有研究的部分结论一致,提示 APOE 基因型可能与 AD 的临床表现,尤其是与中医证型的分类相关<sup>[10-11]</sup>。在本研究中,痰湿阻络证在  $\epsilon 4$  型患者中的发生率显著较高,可能反映出  $\epsilon 4$  基因型与神经系统退行性变的关联,痰湿阻络证可能与脑血流灌注不足及脑脊液代谢异常等因素密切相关,这在中医理论中被认为与体内湿气积聚、气血运化不畅等因素有关<sup>[12]</sup>。相反,肝肾不足证和气血两虚证在  $\epsilon 2$  型和  $\epsilon 3$  型患者中的发生较为常见,这可能与这两型基因较低的致病性和较为稳定的认知功能状态相关<sup>[13]</sup>。痰湿阻络证与  $\epsilon 4$  型的显著相关性可能与 AD 的炎症反应、氧化应激等病理机制有关。APOE  $\epsilon 4$  等位基因已知与大脑淀粉样斑块的形成、神经炎症及衰老过程中细胞功能损伤的增加密切相关<sup>[14]</sup>。这种神经系统的慢性损伤可能会促进痰湿的形成,进而导致痰湿阻络证型的发生。已有研究指出, APOE 基

因型与 AD 患者的临床表现有密切关系。例如,  $\epsilon 4$  基因型患者较易出现认知功能障碍和痴呆等症状,但中医证型与 APOE 基因型的关系尚少见研究<sup>[15]</sup>。本研究强调了中医证型分类与基因型的相互关系,尤其是在治疗策略上,可能为个性化的中西医结合治疗提供依据。

细菌感染方面,研究发现  $\epsilon 2$  型患者的细菌感染率显著低于  $\epsilon 3$  型和  $\epsilon 4$  型患者,其中  $\epsilon 4$  型患者的牙龈卟啉单胞菌感染率最高。这一结果提示 APOE 基因型可能与 AD 患者的免疫反应及感染风险密切相关。 $\epsilon 4$  基因型患者在细菌感染方面的高风险可能与免疫系统的功能衰退和血脑屏障的功能障碍相关。牙龈卟啉单胞菌的感染率在  $\epsilon 4$  型患者中尤为显著,这可能与口腔微生物群的变化及 AD 患者免疫耐受性差有关<sup>[16]</sup>。提示, AD 患者在不同 APOE 基因型下的细菌感染风险具有差异,尤其在免疫干预方面,应考虑基因型对免疫反应的潜在影响。APOE 基因的不同等位基因在 AD 中的作用主要通过调控免疫反应、神经炎症以及血脑屏障的功能来实现。 $\epsilon 4$  型 APOE 基因可能通过增强大脑中的炎症反应、降低免疫清除能力,使得该基因型的患者更易发生细菌感染<sup>[17]</sup>。尤其是在牙龈卟啉单胞菌等口腔致病菌的感染中, APOE  $\epsilon 4$  可能通过调节免疫系统对细菌的反应,促进细菌在口腔和全身的传播。已有研究表明, AD 患者的免疫系统功能较差,且细菌感染,尤其是口腔细菌,与 AD 的发生和进展有关<sup>[18]</sup>。然而,关于 APOE 基因型与 AD 患者细菌感染的具体关系,现有研究尚不多。本研究进一步揭示了 APOE 基因型与细菌感染之间的潜在关联,为临床上对 AD 患者免疫功能的干预提供了理论依据。

多因素 Logistic 回归分析结果显示,相较于  $\epsilon 2/\epsilon 2$  型患者,  $\epsilon 3/\epsilon 3$  型和  $\epsilon 3/\epsilon 4$  型患者的细菌感染风险显著增加。此外,病程的延长也是细菌感染的独立危险因素。该结果表明, APOE 基因型和疾病的病程与细菌感染密切相关。 $\epsilon 3/\epsilon 3$  型和  $\epsilon 3/\epsilon 4$  型患者相较于  $\epsilon 2/\epsilon 2$  型患者具有显著更高的细菌感染风险,尤其是牙龈卟啉单胞菌的感染风险。这一发现强调了 APOE 基因型在 AD 患者免疫功能中的重要作用,尤其是在细菌感染的高风险人群中,可能需要更严格的感染控制和免疫干预措施。此外,病程的延长也显著增加了细菌感染的风险,提示随着疾病的进展,患者的免疫系统逐渐衰退,感染的易感性增加。 $\epsilon 3/\epsilon 3$  型和  $\epsilon 3/\epsilon 4$  型患者的较高感染风险可能与这些基因型对免疫反应的调控差异相关<sup>[19]</sup>。病程延长与免疫衰退、细胞功能障碍及感染易感性的增加密切相关, AD 患者随着病程的进展,可能出现慢性炎症、血脑屏障破坏等多重机制,这使得细菌更容易在体内定植和传播<sup>[20]</sup>。许多研究表

明,AD患者的免疫功能存在缺陷,尤其是长期病程中的免疫耐受性降低<sup>[21-22]</sup>。已有研究也指出,APOE  $\epsilon$ 4型与细菌感染的风险增加相关<sup>[23]</sup>。然而,针对APOE基因型与细菌感染的多因素分析较少,本研究首次在AD患者中对这一关联进行了深入探讨,并揭示了病程延长对感染风险的独立影响。

综上所述,本研究揭示了APOE基因型对AD患者中医证型分类及细菌感染风险的显著影响。 $\epsilon$ 4型基因显著增加了痰湿阻络证的发生率,并且与较高的细菌感染风险,尤其是牙龈卟啉单胞菌的感染相关。 $\epsilon$ 2型则可能具有一定的保护作用,表现为较低的细菌感染风险。病程的延长是细菌感染的独立危险因素,这进一步支持了AD患者免疫衰退和感染易感性的观点。本研究的局限性在于样本量相对较小,且未考虑其他可能影响细菌感染的因素如生活方式、饮食习惯等。研究所采用的PCR检测也仅限于检测常见致病菌,未涵盖所有可能的致病微生物。未来的研究应进一步扩大样本量,探索更多基因型对AD患者免疫反应的影响,尤其是与其他病原微生物的关联。同时,建议开展纵向队列研究,长期追踪AD患者的细菌感染与基因型的关系,为个性化治疗方案提供更多的科学依据。

#### 【参考文献】

- [1] Schultz AS, Liu L, Schultz PA, et al.  $\gamma$ -Secretase activity, clinical features, and biomarkers of autosomal dominant Alzheimer's disease: cross-sectional and longitudinal analysis of the Dominantly Inherited Alzheimer Network observational study (DIAN-OBS)[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(9):913-924.
- [2] Arber C, Belder SRC, Tomczuk F, et al. The presenilin 1 mutation P436S causes familial Alzheimer's disease with elevated A $\beta$ 43 and atypical clinical manifestations [J]. *J Alzheimer's Association*, 2024, 20(7):4717-4726.
- [3] Katsumata Y, Wu X, Aung ZK, et al. Pure LATE-NC: Frequency, clinical impact, and the importance of considering APOE genotype when assessing this and other subtypes of non-Alzheimer's pathologies [J]. *Acta Neuropathologica*, 2024, 148(1):66.
- [4] Mariano CB, Alonso VG, Collar SB, et al. Sentinels of neuroinflammation: the crucial role of myeloid cells in the pathogenesis of gliomas and neurodegenerative diseases [J]. *Journal of Neuroinflammation*, 2024, 21(1):304.
- [5] Jabeen K, Rehman K, Akash HSM, et al. Biochemical investigation of the association of apolipoprotein E gene allele variations with insulin resistance and amyloid- $\beta$  aggregation in cardiovascular disease[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2025, 52(1):e70007.
- [6] Zholdasbekova G, Kaiyrylkyzy A, Kassenova A, et al. ApoE gene polymorphism and clinical, biochemical, and sociodemographic characteristics of alzheimer's disease patients from northern and southern regions of kazakhstan [J]. *Internat J Geriatric Psychiatry*, 2024, 39(11):e70019.
- [7] Long J, Zhang J, Zeng X, et al. Prevention and treatment of Alzheimer's disease via the regulation of the gut microbiota with Traditional Chinese Medicine[J]. *CNS Neurosci Therap*, 2024, 30(11):e70101.
- [8] 张梦雪, 曲彦洁, 李倩, 等. 阿尔茨海默病患者证候演变规律及fNIRS脑血流动力学特征研究[J]. *中医杂志*, 2024, 65(6):600-608.
- [9] Butler AC, Ciccotosto DG, Rygh N, et al. Bacterial membrane vesicles: the missing link between bacterial infection and Alzheimer disease[J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(Supplement\_2):S87-S94.
- [10] Rebecca P, Nathan S, Junming H, et al. APOE genotype-specific methylation patterns are linked to Alzheimer disease pathology and estrogen response [J]. *Translational Psychiatry*, 2024, 14(1):129.
- [11] 王鑫, 陈敏. 脂质代谢与阿尔茨海默病[J]. *济宁医学院学报*, 2022, 45(2):135-139.
- [12] 李骅倚. 程式手法配合扶阳灸治疗中老年CSA痰湿阻络证的临床观察[D]. 广州中医药大学, 2023.
- [13] Christensen MG, Li Z, Liang D, et al. Association of PM2.5 exposure and alzheimer disease pathology in brain bank donors-effect modification by APOE genotype [J]. *Neurology*, 2024, 102(5):e209162-e209162.
- [14] Grimaldi L, Bovi E, Formisano R, et al. ApoE: The non-protagonist actor in neurological diseases [J]. *Genes*, 2024, 15(11):1397-1397.
- [15] Jurasova V, Anđel R, Katonova A, et al. Is KIBRA polymorphism associated with memory performance and cognitive impairment in Alzheimer's disease? [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2024, 102(1):218-227.
- [16] Ciccotosto DG, Mohammed IA, Paolini R, et al. Chronic oral inoculation of porphyromonas gingivalis and treponema denticola induce different brain pathologies in a mouse model of Alzheimer disease [J]. *J Infect Dis*, 2024, 230(Supplement\_2):S109-S116.
- [17] Rokad F, Moseley R, Hardy SR, et al. Cerebral oxidative stress and microvasculature defects in TNF- $\alpha$  expressing transgenic and porphyromonas gingivalis -infected ApoE $^{-/-}$  mice [J]. *J Alzheimer's Dis*, 2017, 60(2):359-369.
- [18] Raja AH, Nashwan JA. Predictors of prognosis in Alzheimer's disease: The role of cognitive dysfunction, immune abnormalities, and advanced neuroimaging [J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(27):6004-6006.
- [19] 张雅敏, 王建平, 张毅, 等. 载脂蛋白E基因多态性及性别与阿尔茨海默病小鼠免疫功能及认知功能的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(14):3540-3542.
- [20] Beardmore R, Durkin M, Mellick ZF, et al. Changes in the locus coeruleus during the course of Alzheimer's disease and their relationship to cortical pathology [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2024, 50(1):e12965-e12965.
- [21] 曲彦洁, 甄蓉蓉, 安红梅. 毛蕊花糖苷治疗神经退行性疾病作用及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2021, 39(2):69-72.
- [22] Willman M, Patel G, Wold LB. T lymphocyte proportion in Alzheimer's disease prognosis [J]. *World J Clin Cases*, 2024, 12(26):6001-6003.
- [23] Fu P, Wang A, He L, et al. Elevated serum ApoE levels are associated with bacterial infections in pediatric patients [J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2014, 47(2):122-129.