

# 阿尔茨海默病相关心脏结构和功能损害

刘书雨 张巍

**【摘要】** 阿尔茨海默病是临床常见的神经系统变性疾病,可引起心脏结构和功能异常。 $\beta$ -淀粉样蛋白沉积和阿尔茨海默病相关致病基因变异等在阿尔茨海默病相关心脏病理生理改变中发挥重要作用。本文综述阿尔茨海默病相关心脏结构和功能损害及其可能作用机制,为全面理解阿尔茨海默病以及探索新型药物和治疗靶点提供理论依据。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 心脏病; 淀粉样 $\beta$ 肽类; 早老素类; 载脂蛋白E类; 综述

## Alzheimer's disease related heart structural and functional damage

LIU Shu-yu<sup>1</sup>, ZHANG Wei<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grade 2022, Graduate School, Xi'an Medical University, Xi'an 710021, Shaanxi, China

<sup>2</sup>Department of Neurology, Tangdu Hospital, Air Force Medical University of Chinese PLA, Xi'an 710038, Shaanxi, China

Corresponding author: ZHANG Wei (Email: tdzw@fmmu.edu.cn)

**【Abstract】** Alzheimer's disease (AD) is a common neurological degenerative disease that can cause structural and functional abnormalities of the heart. Amyloid- $\beta$  protein (A $\beta$ ) and AD-related gene variants play important roles in the pathophysiological changes of the heart associated with AD. This paper reviews the structural and functional damage of the heart associated with AD and its possible mechanism of action, providing theoretical basis for a comprehensive understanding of AD and exploring new drugs and therapeutic targets.

**【Key words】** Alzheimer disease; Heart diseases; Amyloid beta - peptides; Presenilins; Apolipoproteins E; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82271457).

**Conflicts of interest:** none declared

阿尔茨海默病是临床最常见的痴呆类型,作为一种缓慢进展的神经系统变性疾病,其典型临床表现为进行性认知功能下降,伴日常生活活动能力下降及精神行为异常<sup>[1]</sup>。阿尔茨海默病与心血管病在衰老过程中患病率逐渐增加,随着人口老龄化的加剧,这两种疾病逐渐成为不容忽视的公共卫生问题,给社会带来沉重负担<sup>[2]</sup>。心脑之间的联系在很早以前即被研究者注意到,如“心源性痴呆”这一概念<sup>[3]</sup>,这种心输出量减少导致的脑低灌注、神经炎症反应、氧化应激反应和脑白质病变等病理变化促进

痴呆的发生。研究表明,心血管病与阿尔茨海默病具有相似的流行病学特征、危险因素和遗传学特征,且心脏功能障碍患者痴呆患病率较高<sup>[4]</sup>,故将这种心脏功能障碍与痴呆之间的密切联系称为“心-脑连续体”<sup>[5]</sup>。近年有研究者在阿尔茨海默病患者心肌中发现蛋白异常聚集及早期心脏舒张功能下降,提示阿尔茨海默病可能是一种全身性疾病或导致心脏功能障碍的转移性疾病;此外,越来越多的证据表明心脏功能障碍在神经系统疾病进展中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。因此,深入探究二者之间关系有助于发现延缓或逆转心脑共病的新方法,为探究新型药物和治疗靶点提供理论依据。

### 一、阿尔茨海默病相关心脏病理生理改变

阿尔茨海默病发病机制复杂,目前广泛接受的机制为 $\beta$ -淀粉样蛋白(A $\beta$ )级联假说,即 $\beta$ -淀粉样蛋白(APP)经 $\beta$ 分泌酶降解生成的蛋白沉积后触

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2023.04.003

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:82271457)

作者单位:710021 西安医学院研究生处 2022 级(刘书雨);  
710038 西安,空军军医大学唐都医院神经内科(张巍)

通讯作者:张巍,Email:tdzw@fmmu.edu.cn

发神经炎症、神经变性及细胞死亡等一系列免疫反应,导致阿尔茨海默病<sup>[6]</sup>。A $\beta$ 沉积是阿尔茨海默病的主要病理改变之一,近年研究显示,阿尔茨海默病患者心肌细胞和细胞间质中也存在 A $\beta$ 沉积,这一新发现使研究者提出一个大胆假设,即 A $\beta$ 透过受损的血脑屏障至外周组织,除在远端器官和血管外沉积外<sup>[7]</sup>,还沉积于心肌细胞,引起心脏结构和功能异常<sup>[8]</sup>。目前关于阿尔茨海默病患者心脏 A $\beta$ 沉积的研究较少,仅在 4 例阿尔茨海默病患者尸检中发现心脏 A $\beta$ 沉积<sup>[8]</sup>。目前尚无证据证实心脏 A $\beta$ 沉积与阿尔茨海默病病程进展有关。蛋白毒性作用在 A $\beta$ 沉积造成心脏病理改变及功能改变进而导致心脏疾病的病理生理学机制中发挥重要作用,蛋白质错误折叠被认为是神经退行性变的重要机制,这些错误折叠的蛋白质聚集形成具有蛋白毒性作用的可溶性或不溶性多肽,正常情况下,细胞有多种防御机制以维持蛋白质的正常折叠和构象<sup>[9]</sup>,但当蛋白质错误折叠持续进行并形成蛋白毒性作用后,机体正常防御或纠正机制受损,同时,这些错误折叠的蛋白质还可在蛋白毒性产生早期通过膜干扰模型或膜蛋白受体相互作用两种主要机制导致细胞膜功能损害<sup>[10]</sup>,最终造成细胞死亡,其中淀粉样变性仍是蛋白聚集相关疾病的典型表现<sup>[9]</sup>,例如,阿尔茨海默病患者 A $\beta$ 沉积于神经细胞内外,激活一系列病理改变,最终导致脑组织神经炎症斑[NPs,亦称老年斑(SPs)]及其周围神经元变性死亡;心脏疾病早期和晚期,心肌细胞错误折叠的蛋白质诱导心力衰竭和心肌细胞快速死亡<sup>[11-12]</sup>。由此可见,阿尔茨海默病患者脑组织 A $\beta$ 沉积可导致神经元变性死亡,心肌细胞蛋白质错误折叠可导致心脏结构和功能异常<sup>[13-14]</sup>。因此,阿尔茨海默病患者心脏 A $\beta$ 沉积可能损害其结构和功能。

1. 心脏 A $\beta$ 沉积 阿尔茨海默病病理改变多样,典型表现为神经细胞外 A $\beta$ 沉积形成的神经炎症斑、细胞内 tau 蛋白异常磷酸化形成的神经原纤维缠结(NFTs),以及神经元丢失、神经营养不良、突触丢失等<sup>[15]</sup>。A $\beta$ 沉积和 tau 蛋白异常磷酸化通过诱发疾病靶向组织局部炎症反应以促进神经损伤和认知功能障碍<sup>[16]</sup>,通常在脑实质以淀粉样斑块形式聚集并扩散至大脑皮质,最终扩散至海马。A $\beta$ 沿组织间液经血管周围引流通路沉积于血管并损害血管壁<sup>[17]</sup>,甚至可能沉积于远端组织或器官如骨骼肌、皮肤、皮下组织及肠道等,引起其他形式的非神

经系统淀粉样变性<sup>[7]</sup>。阿尔茨海默病患者血脑屏障通透性增加,可能导致 A $\beta$ 透过血脑屏障渗透至血液<sup>[18]</sup>,进而血液循环中 A $\beta$ 在心脏沉积并形成类似的淀粉样聚集体,导致心脏结构和功能障碍。Troncone 等<sup>[8]</sup>的研究共选取 4 例阿尔茨海默病患者心脏及脑组织标本,抗淀粉样蛋白寡聚物(A11)抗体免疫组化染色和硫黄素 S 染色证实 4 例患者脑组织均存在 A $\beta$ ,免疫印迹法及酶联免疫吸附试验(ELISA)显示 4 例患者心肌细胞、细胞间质、脑组织均表达 A $\beta_{40}$ 和 A $\beta_{42}$ ;随后他们对 1 例 58 岁女性患者进行心脏分离获得左心室心肌细胞,并以 1 例 68 岁非阿尔茨海默病女性患者的心肌细胞作为对照,测量心肌细胞收缩力和钙瞬变,结果显示,与对照者相比,阿尔茨海默病患者心肌细胞松弛速度减慢、钙瞬变延长,表明阿尔茨海默病患者存在心脏功能障碍。值得注意的是,该项研究所纳入的 4 例阿尔茨海默病患者均无影响心肌功能的其他基础疾病,如冠心病、心肌梗死、肥厚性心肌病、高血压等,因此推测,阿尔茨海默病患者心脏功能损害可能主要是由于沉积在心肌细胞和细胞间质中的 A $\beta$ 毒性作用所致。

2. 心脏舒张功能异常 心电图 QRS 波群低电压是心脏淀粉样变性的标志性改变<sup>[19]</sup>。Sanna 等<sup>[12]</sup>的病例对照研究共纳入 32 例阿尔茨海默病患者以及 34 例年龄与之相匹配的认知功能正常者,结果发现,阿尔茨海默病患者心脏舒张功能障碍发生率约为认知功能正常者的 2 倍[65.63%(21/32)对 32.35%(11/34), $P=0.004$ ],且阿尔茨海默病患者的左心室最大壁厚[(10.80 $\pm$ 1.70) mm 对(9.30 $\pm$ 1.10) mm, $P=0.0001$ ]、室间隔[(10.10 $\pm$ 1.30) mm 对(9.30 $\pm$ 1.10) mm, $P=0.010$ ]、QRS 波群低电压发生率[28.13%(9/32)对 2.94%(1/34), $P=0.004$ ]均高于认知功能正常者,提示阿尔茨海默病患者存在心脏功能损害,同时伴心肌细胞和细胞间质的类似阿尔茨海默病病理改变的淀粉样变性。Troncone 等<sup>[8]</sup>对阿尔茨海默病患者与认知功能正常者的超声心动图进行线性回归分析,结果显示,<65 岁的阿尔茨海默病患者二尖瓣口舒张早期血流速度(E)/心房收缩期血流速度(A)比值低于认知功能正常者,而>80 岁的阿尔茨海默病患者 E/A 比值逐渐接近认知功能正常者,正常状态下,二尖瓣口血流频谱呈现双峰图形,左心室舒张功能正常时,E 峰大于 A 峰,即 E/A 比值>1,当左心室舒张功能受损时,E 峰降低、A 峰

升高, E/A 比值减小;他们还对 < 65 岁、65 ~ 80 岁、> 80 岁的阿尔茨海默病患者的左心室壁厚度进行分析,仅在 > 80 岁患者中发现左心室壁厚度增加。尽管心脏舒张功能下降是心肌衰老的正常事件,但该项研究结果提示,阿尔茨海默病患者心脏舒张功能降低可能与年龄增长引起的左心室壁厚度增加无关,而可能是缓慢迁移的过程或涉及系统性改变的结果。

3. 心脏收缩功能异常 短轴缩短率(FS)和射血分数(EF)是反映心肌收缩力的重要标志物, Murphy 等<sup>[20]</sup>采用超声心动图分别对阿尔茨海默病 5XFAD 模型小鼠与野生型小鼠 2、4 和 6 月龄时的心脏功能进行对比分析,发现模型小鼠左心室短轴缩短率在 4 月龄时首次下降,6 月龄时进一步下降;模型小鼠和野生型小鼠左心室射血分数于 4 ~ 6 月龄逐渐减少,但模型小鼠减少更显著,表明模型小鼠左心室收缩功能降低;模型小鼠 2 月龄时即发现脑内 A $\beta$  沉积,随着月龄增大,病情进展,提示阿尔茨海默病病情进展与心脏收缩功能下降同时发生;此外,他们还在 6 月龄模型小鼠大脑皮质和海马中观察到 A $\beta$  沉积增加。因此认为, A $\beta$  是阿尔茨海默病与心脏功能障碍之间的关键联系,中枢或外周循环中的 A $\beta$  可导致心血管损伤<sup>[21]</sup>。Murphy 等<sup>[20]</sup>发现心肌细胞能量代谢障碍导致心肌细胞缺血缺氧,进而激发氧化应激和炎症反应,造成心肌细胞功能损害,最终导致心脏收缩功能障碍,但阿尔茨海默病患者的心脏疾病是否由于心脏自身产生的淀粉样斑块所致,尚待更多动物试验及临床研究的验证。

## 二、阿尔茨海默病与心脏疾病的共同作用机制

阿尔茨海默病患者心肌 A $\beta$  沉积可能为心脑之间联系提供一个崭新的思路:阿尔茨海默病既可以被视为一种系统性疾病,也可被视为导致心脏和多器官功能衰竭的转移性疾病<sup>[8]</sup>。心血管病与阿尔茨海默病存在诸多共同危险因素,如高血压、糖尿病、肥胖、吸烟、炎症反应、氧化应激、载脂蛋白 E(ApoE) 基因多态性等,因此,阿尔茨海默病与心脏病的共同作用机制值得进一步探究<sup>[22]</sup>。

1. 共同基因机制 阿尔茨海默病按照发病年龄可以分为早发型(< 65 岁)和晚发型( $\geq$  65 岁),按照遗传性可以分为家族性和散发性,两种分类方法存在一定关联,早发型阿尔茨海默病(EOAD)以家族性为主,而晚发型则以散发性居多<sup>[23]</sup>。阿尔茨海默病的风险主要取决于遗传因素(60% ~ 80%)<sup>[1]</sup>,除

常见的晚发型阿尔茨海默病(LOAD)高危因素 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因外, APP、PSEN1 或 PSEN2 等致病基因变异与早发型家族性阿尔茨海默病的发生密切相关<sup>[24]</sup>。亦有研究发现, PSEN1 和 PSEN2 基因变异可能是特发性扩张型心肌病(IDCMB)的病因<sup>[25]</sup>,提示阿尔茨海默病与心脏病可能存在共同的基因起源。(1) ApoE $\epsilon$ 4 基因: ApoE 基因是一种胆固醇载体,主要参与大脑脂质运输和损伤修复过程,共包含  $\epsilon$ 2、 $\epsilon$ 3、 $\epsilon$ 4 3 个常见异构体,通过与 A $\beta$  寡聚体和纤维状 A $\beta$  直接作用,促进 A $\beta$  沉积。与 ApoE $\epsilon$ 2 和 ApoE $\epsilon$ 3 相比, ApoE $\epsilon$ 4 更易促进 A $\beta$  在体内的扩散和沉积,并减少其从组织间质中的清除,加速 A $\beta$  斑块生成<sup>[26]</sup>。脑组织表达 ApoE $\epsilon$ 4 基因可损伤脑血管,导致脑低灌注、血脑屏障通透性改变,增加阿尔茨海默病患病风险<sup>[27]</sup>。ApoE 基因通过血管相关途径增加阿尔茨海默病的风险,尽管大脑仅占人体重量的 2% ~ 3%,但其所需要的血流量至少占心输出量的 12%,因此心脏功能对脑血流量和血流动力学至关重要<sup>[28]</sup>。Bown 等<sup>[28]</sup>为探究 ApoE $\epsilon$ 4 基因在心输出量与认知功能之间关系中的作用,共纳入 132 例轻度认知损害(MCI)患者及 174 例认知功能正常者,基因检测显示,前者 ApoE $\epsilon$ 4 等位基因携带率显著高于后者[33.33% (44/132) 对 16.67% (29/174)],  $P = 0.008$ ],且在亚临床心输出量减少的情况下, ApoE $\epsilon$ 4 基因携带者较易出现认知功能下降,尤以信息处理能力和执行功能下降最为显著。接受穿支小动脉灌注的额叶-皮质下网络主要与理解力和执行功能相关,该认知域受损患者更易在心输出量减少的情况下受到脑低灌注的影响<sup>[28-29]</sup>。因此,携带 ApoE $\epsilon$ 4 基因可能加速心血管系统损害,如导致动脉粥样硬化、阻碍心脑血管血液流通,从而增加阿尔茨海默病及心血管系统疾病的风险。(2) PSEN 基因: PSEN 基因是早发型阿尔茨海默病的最常见致病基因,也是  $\gamma$  分泌酶的重要组成部分,致病性 PSEN1 基因变异可损伤  $\gamma$  分泌酶功能,使 A $\beta$  过度生成、A $\beta$ <sub>42</sub>/A $\beta$ <sub>40</sub> 比值升高,最终导致早发型阿尔茨海默病<sup>[30]</sup>。有学者在家族性特发性扩张型心肌病患者中发现 PSEN1 D133G 和 PSEN2 R62H 错义突变<sup>[31]</sup>。PSEN 基因在蛋白质加工和钙离子稳态调节中具有重要作用,其变异可能导致钙离子稳态失衡或者错误折叠的蛋白质异常累积,从而改变心肌细胞的部分功能<sup>[32]</sup>。错误折叠的蛋白质聚集并形成毒性可溶性低聚物, Gianni 等<sup>[33]</sup>利用在阿尔茨海默病患者脑组

织中首次发现的、能够特异性识别低聚物结构的抗体检测特发性扩张型心肌病患者(6例)的心脏低聚物片段,并以心力衰竭患者(8例)作为对照,发现特发性扩张型心肌病患者中5例存在低聚物片段,而对照组仅3例,这些低聚物片段可对心肌细胞产生毒性作用并破坏钙离子稳态;他们还在散发性特发性扩张型心肌病患者中发现阿尔茨海默病相关 *PSEN1* 和 *PSEN2* 基因变异,推测该基因变异可能导致蛋白兴奋-收缩耦联障碍,从而影响心肌力学,并认为是低聚物及 *PSEN* 基因变异双重作用机制<sup>[33]</sup>。

2. 心血管系统病变机制 阿尔茨海默病病理改变多样且无明确发病机制,目前主要有  $A\beta$  级联假说、tau 蛋白异常磷酸化假说和胆碱能假说<sup>[34]</sup>。近年来,血管因素被证实广泛参与阿尔茨海默病的发生发展过程,因此有学者提出血管假说,认为脑血管损伤是阿尔茨海默病的早期致病机制,多种血管危险因素导致脑血流量降低,诱发氧化应激反应或炎症反应,使血脑屏障及神经血管单元(NVU)功能异常,导致阿尔茨海默病<sup>[35]</sup>。脑组织  $A\beta$  沉积是阿尔茨海默病的重要生物学标志物, $A\beta$  沉积造成机体氧化还原失衡,引起氧化应激、炎症反应等,导致血管内皮细胞损伤及线粒体功能障碍,引起血脑屏障损伤,加速阿尔茨海默病患者的脑损伤<sup>[36-37]</sup>。心血管系统疾病患者更易出现认知功能障碍,心力衰竭作为众多心血管病的终末期,被认为与认知功能障碍相关,且认知功能障碍严重程度与心力衰竭程度呈正相关<sup>[38]</sup>。阿尔茨海默病患者心脑血管损害可导致脑血流量降低,Jin 等<sup>[39]</sup>的研究共纳入 34 例阿尔茨海默病患者,以及 34 例性别、年龄相匹配的认知功能正常者,采用超声心动图及经颅多普勒超声(TCD)对比分析二者心脏射血功能及脑血流量变化,结果显示,与对照者相比,阿尔茨海默病患者射血分数降低、脑血管阻力增加、基底动脉和双侧颈总动脉末端血流速度减慢,表明阿尔茨海默病患者脑动脉功能和血供受损,提示心血管因素在阿尔茨海默病发生发展中发挥重要作用。由于阿尔茨海默病患者心输出量降低导致脑血流量减少,使大脑长期处于低灌注和缺氧状态,负责物质交换的血脑屏障相关转运体功能损害,导致  $A\beta$  清除障碍,沉积的  $A\beta$  可以通过炎症反应、氧化应激等途径再次用于血脑屏障,形成恶性循环<sup>[40]</sup>。

### 三、小结与展望

无论是阿尔茨海默病与心脏病之间相似的危

险因素及流行病学特征<sup>[41]</sup>,还是在心脏病患者中发现与阿尔茨海默病共同的致病基因<sup>[33]</sup>,抑或是阐述心血管系统与大脑之间关系的血管假说<sup>[35]</sup>,均说明心脏和大脑作为退行性变发生率较高的两个器官,二者密切联系。既往 10 余年间,研究者的关注点多集中于心脏功能障碍影响大脑血供所致的一系列疾病,阿尔茨海默病患者心脏结构及功能障碍是否是由于阿尔茨海默病基因变异或原发性病理生理改变导致的一系列改变,尚待大规模随机对照临床试验进一步验证,以更好地阐明潜在致病机制并研发出相关药物以降低阿尔茨海默病的全身性损害,延长患者生存期,降低并发症发生率,更好地进行阿尔茨海默病的疾病管理。

利益冲突 无

### 参 考 文 献

- [1] Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, Cummings J, van der Flier WM. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021, 397:1577-1590.
- [2] Benenati S, Canale C, De Marzo V, Della Bona R, Rosa GM, Porto I. Atrial fibrillation and Alzheimer's disease: a conundrum [J]. Eur J Clin Invest, 2021, 51:e13451.
- [3] GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. Lancet, 2018, 392:1789-1858.
- [4] Tsao CW, Aday AW, Almarzoq ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, Boehme AK, Buxton AE, Carson AP, Commodore-Mensah Y, Elkind MSV, Evenson KR, Eze-Nliam C, Ferguson JF, Generoso G, Ho JE, Kalani R, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Levine DA, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Ma J, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Poudel R, Rezk-Hanna M, Roth GA, Schroeder EB, Shah SH, Thacker EL, VanWagner LB, Virani SS, Voecks JH, Wang NY, Yaffe K, Martin SS. Heart disease and stroke statistics-2022 update: a report from the American Heart Association [J]. Circulation, 2022, 145:e153-639.
- [5] Yang M, Li C, Zhang Y, Ren J. Interrelationship between Alzheimer's disease and cardiac dysfunction: the brain-heart continuum[J]? Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2020, 52: 1-8.
- [6] Guo T, Zhang D, Zeng Y, Huang TY, Xu H, Zhao Y. Molecular and cellular mechanisms underlying the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2020, 15:40.
- [7] Kuo YM, Kokjohn TA, Watson MD, Woods AS, Cotter RJ, Sue LI, Kalback WM, Emmerling MR, Beach TG, Roher AE. Elevated  $A\beta_{42}$  in skeletal muscle of Alzheimer disease patients suggests peripheral alterations of  $A\beta$ PP metabolism[J]. Am J Pathol, 2000, 156:797-805.
- [8] Troncone L, Luciani M, Coggins M, Wilker EH, Ho CY, Codispoti KE, Frosch MP, Kaye R, Del Monte F.  $A\beta$  amyloid pathology affects the hearts of patients with Alzheimer's disease: mind the heart[J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 68:2395-2407.

- [9] McLendon PM, Robbins J. Proteotoxicity and cardiac dysfunction[J]. *Circ Res*, 2015, 116:1863-1882.
- [10] Gonzalez - Garcia M, Fusco G, De Simone A. Membrane interactions and toxicity by misfolded protein oligomers [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:642623.
- [11] Jensen BC, Willis MS. The head and the heart: the Alzheimer's connection[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68:2408-2411.
- [12] Sanna GD, Nusdeo G, Piras MR, Forteleoni A, Murru MR, Saba PS, Dore S, Sotgiu G, Parodi G, Ganau A. Cardiac abnormalities in Alzheimer disease: clinical relevance beyond pathophysiological rationale and instrumental findings [J]? *JACC Heart Fail*, 2019, 7:121-128.
- [13] Liu Y, Subedi K, Baride A, Romanova S, Callegari E, Huber CC, Wang X, Wang H. Peripherally misfolded proteins exacerbate ischemic stroke - induced neuroinflammation and brain injury[J]. *J Neuroinflammation*, 2021, 18:29.
- [14] Ranek MJ, Bhuiyan MS, Wang X. Editorial: targeting cardiac proteotoxicity[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:669356.
- [15] Alawode DOT, Fox NC, Zetterberg H, Heslegrave AJ. Alzheimer's disease biomarkers revisited from the amyloid cascade hypothesis standpoint [J]. *Front Neurosci*, 2022, 16: 837390.
- [16] Saez-Atienzar S, Masliah E. Cellular senescence and Alzheimer disease: the egg and the chicken scenario [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2020, 21:433-444.
- [17] Morrone CD, Bishay J, McLaurin J. Potential role of venular amyloid in Alzheimer's disease pathogenesis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21:1985.
- [18] Liu RM. Aging, cellular senescence, and Alzheimer's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:1989.
- [19] Mussinelli R, Salinaro F, Alogna A, Boldrini M, Raimondi A, Musca F, Palladini G, Merlini G, Perlini S. Diagnostic and prognostic value of low QRS voltages in cardiac AL amyloidosis [J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2013, 18:271-280.
- [20] Murphy J, Le TNV, Fedorova J, Yang Y, Krause-Hauch M, Davitt K, Zoungrana LI, Fatmi MK, Lesnefsky EJ, Li J, Ren D. The cardiac dysfunction caused by metabolic alterations in Alzheimer's disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9:850538.
- [21] Wolters FJ, Hilal S, Leening MJG, Kavousi M, Ghanbari M, Franco OH, Hofman A, Koudstaal PJ, Vernooij MW, Ikram MK, Bos D, Ikram MA; Heart Brain Connection Consortium. Plasma amyloid -  $\beta$ 40 in relation to subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease: a population - based study [J]. *Atherosclerosis*, 2022, 348:44-50.
- [22] Hjelm C, Broström A, Dahl A, Johansson B, Fredrikson M, Strömberg A. Factors associated with increased risk for dementia in individuals age 80 years or older with congestive heart failure[J]. *J Cardiovasc Nurs*, 2014, 29:82-90.
- [23] Andrade-Guerrero J, Santiago-Balmaseda A, Jeronimo-Aguilar P, Vargas-Rodríguez I, Cadena-Suárez AR, Sánchez-Garibay C, Pozo-Molina G, Méndez-Catalá CF, Cardenas-Aguayo MD, Diaz-Cintra S, Pacheco-Herrero M, Luna-Muñoz J, Soto-Rojas LO. Alzheimer's disease: an updated overview of its genetics[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24:3754.
- [24] Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late - onset familial and sporadic Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1993, 43:1467-1472.
- [25] Li H, Chen Y, Zhou B, Peng Y, Sheng Y, Rao L. Polymorphisms of presenilin - 1 gene associate with dilated cardiomyopathy susceptibility[J]. *Mol Cell Biochem*, 2011, 358: 31-36.
- [26] Serrano - Pozo A, Das S, Hyman BT. APOE and Alzheimer's disease: advances in genetics, pathophysiology, and therapeutic approaches[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20:68-80.
- [27] Alata W, Ye Y, St - Amour I, Vandal M, Calon F. Human apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 expression impairs cerebral vascularization and blood - brain barrier function in mice [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35:86-94.
- [28] Bown CW, Liu D, Osborn KE, Gupta DK, Mendes LA, Pechman KR, Hohman TJ, Wang TJ, Gifford KA, Jefferson AL. Apolipoprotein E genotype modifies the association between cardiac output and cognition in older adults [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8:e011146.
- [29] Metin Ö, Tufan AE, Cevher Binici N, Saraçlı Ö, Atalay A, Yolga Tahiroğlu A. Executive functions in frontal lobe syndrome: a case report[J]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2017, 28:135-138.
- [30] Bagaria J, Bagyinszky E, An SSA. Genetics, functions, and clinical impact of presenilin-1 (PSEN1) gene[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23:10970.
- [31] Li D, Parks SB, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Ludwigsen S, Partain J, Nixon RR, Allen CN, Irwin RP, Jakobs PM, Litt M, Hershberger RE. Mutations of presenilin genes in dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. *Am J Hum Genet*, 2006, 79:1030-1039.
- [32] Pizzo P, Basso E, Filadi R, Greotti E, Leparulo A, Pendin D, Redolfi N, Rossini M, Vajente N, Pozzan T, Fasolato C. Presenilin-2 and calcium handling: molecules, organelles, cells and brain networks[J]. *Cells*, 2020, 9:2166.
- [33] Gianni D, Li A, Tesco G, McKay KM, Moore J, Raygor K, Rota M, Gwathmey JK, Dec GW, Aretz T, Leri A, Semigran MJ, Anversa P, Macgillivray TE, Tanzi RE, del Monte F. Protein aggregates and novel presenilin gene variants in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 2010, 121:1216-1226.
- [34] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18:1106-1125.
- [35] Milionis HJ, Florentin M, Giannopoulos S. Metabolic syndrome and Alzheimer's disease: a link to a vascular hypothesis [J]? *CNS Spectr*, 2008, 13:606-613.
- [36] Fisher RA, Miners JS, Love S. Pathological changes within the cerebral vasculature in Alzheimer's disease: new perspectives [J]. *Brain Pathol*, 2022, 32:e13061.
- [37] Kim HW, Hong J, Jeon JC. Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease: a review[J]. *Front Neurol*, 2020, 11:927.
- [38] Sauvé MJ, Lewis WR, Blankenbiller M, Rickabaugh B, Pressler SJ. Cognitive impairments in chronic heart failure: a case controlled study[J]. *J Card Fail*, 2009, 15:1-10.
- [39] Jin WS, Bu XL, Wang YR, Li L, Li WW, Liu YH, Zhu C, Yao XQ, Chen Y, Gao CY, Zhang T, Zhou HD, Zeng F, Wang YJ. Reduced cardiovascular functions in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58:919-925.
- [40] Kurz C, Walker L, Rauchmann BS, Pernecky R. Dysfunction of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: evidence from human studies [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48: e12782.
- [41] Tai XY, Veldsman M, Lyall DM, Littlejohns TJ, Langa KM, Husain M, Ranson J, Llewellyn DJ. Cardiometabolic multimorbidity, genetic risk, and dementia: a prospective cohort study[J]. *Lancet Healthy Longev*, 2022, 3:e428-436.

(收稿日期:2023-04-14)

(本文编辑:柏钰)