

# MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与阿尔茨海默病患者脑脊液生物标志物、认知水平及脑结构变化的关系

马瑜鞠<sup>1</sup> 黄良玉<sup>1</sup> 陈佳茹<sup>1</sup> 谭兰<sup>2</sup>

(1 青岛大学青岛医学院, 山东 青岛 266071; 2 青岛市市立医院神经内科)

**[摘要]** **目的** 探讨亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者脑脊液  $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 亚型( $A\beta_{1-42}$ )水平、认知水平及脑结构变化的关系。**方法** 选取 AD 神经影像学倡议计划(ADNI)数据库中符合纳入标准的 1 271 例研究对象,采用多元线性回归模型分析 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与 AD 患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、认知水平及脑结构变化的关系。采用中介分析模型分析脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与认知水平关联中的中介作用。**结果** 多元线性回归模型分析显示, A1298C-C 等位基因与 AD 患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、海马体积及认知水平呈负相关( $\beta = -0.121 \sim -0.084, t = -3.308 \sim -1.953, P < 0.05$ ), 与认知状态、脑室体积呈正相关( $\beta = 0.108, 0.126, t = 3.749, 3.653, P < 0.05$ )。中介分析模型显示, 脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 A1298C-C 等位基因与记忆功能(ADNI\_MEM)评分的关系中介导比率为 26.0%, 脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 A1298C-C 等位基因与简易精神状态检查表评分的关系中介导比率为 19.9%。**结论** MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性影响 AD 患者脑脊液生物标志物、认知水平及海马体积和脑室体积, A1298C-C 等位基因可能通过降低脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平促进 AD 的发展。MTHFR 基因靶向修饰可能成为未来高 AD 遗传风险人群的重要干预靶点。

**[关键词]** 阿尔茨海默病; 亚甲基四氢叶酸还原酶(NADPH); 多态性, 单核苷酸; 叶酸; 高半胱氨酸; 脑脊液; 淀粉样  $\beta$  肽类; 认知障碍

**[中图分类号]** R745.7

**[文献标志码]** A

## MTHFR gene A1298C (rs1801131) polymorphism and its correlations with cerebrospinal fluid biomarkers, cognitive level, and brain structure changes in patients with Alzheimer's disease

MA Yuju, HUANG Liangyu, CHEN Jiaru, TAN Lan (Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao 266071, China)

**[ABSTRACT]** **Objective** To investigate the relationship of A1298C (rs1801131) polymorphism in the MTHFR gene encoding methylenetetrahydrofolate reductase with the cerebrospinal fluid  $\beta$ -amyloid 1-42 subtype ( $A\beta_{1-42}$ ) level, cognitive level, and brain structure changes in patients with Alzheimer's disease (AD). **Methods** A total of 1 271 subjects who met the inclusion criteria in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) database were selected. A multivariable linear regression model was used to analyze the relationship of MTHFR gene A1298C (rs1801131) polymorphism with cerebrospinal fluid  $A\beta_{1-42}$  level, cognitive level, and brain structure changes in AD patients. A mediation model was used to analyze the role of cerebrospinal fluid  $A\beta_{1-42}$  level in mediating the relationship between MTHFR gene A1298C (rs1801131) polymorphism and cognitive level. **Results** Multivariable linear regression model analysis showed that A1298C-C allele was negatively correlated with the level of  $A\beta_{1-42}$  in cerebrospinal fluid, hippocampal volume, and cognitive level ( $\beta = -0.121 \sim -0.084, t = -3.308 \sim -1.953, P < 0.05$ ), and positively correlated with cognitive status and ventricular volume ( $\beta = 0.108, 0.126, t = 3.749, 3.653, P < 0.05$ ). The mediation model showed that the level of  $A\beta_{1-42}$  in cerebrospinal fluid mediated 26.0% of the relationship between A1298C-C allele and memory function (ADNI\_Memory score), and 19.9% of the relationship between A1298C-C allele and Mini-Mental State Examination score. **Conclusion** MTHFR gene A1298C (rs1801131) polymorphism affects cerebrospinal fluid biomarkers, cognitive level, hippocampal volume, and ventricular volume in AD patients. A1298C-C allele may promote the development and progression of AD by reducing the level of  $A\beta_{1-42}$  in cerebrospinal fluid. Targeted modification of the MTHFR gene may represent an important intervention strategy for populations with a high genetic risk of AD in the future.

**[KEY WORDS]** Alzheimer disease; Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH2); Polymorphism, single nucleotide; Folic acid; Homocysteine; Cerebrospinal fluid; Amyloid beta-peptides; Cognition disorders

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种由遗传因素和环境因素共同作用导致的中枢神经系统退行性疾病, AD 最重要的病理改变是  $\beta$  淀粉样物质在神经细胞外沉积形成的神经炎症斑和过度

磷酸化的 tau 蛋白在神经细胞内聚集形成的神经原纤维缠结<sup>[1-2]</sup>,随着 AD 疾病的进展,患者逐渐出现记忆障碍和认知能力下降等临床表现。亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)是叶酸代谢的关键酶,该酶活性的高低严重影响血清叶酸和同型半胱氨酸(HCY)水平<sup>[3-4]</sup>。研究发现,MTHFR 基因的多态性与 AD 密切相关<sup>[5-7]</sup>,但是 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与 AD 患者脑脊液生物标志物、认知水平以及海马体积和脑室体积的关系尚不明确。本研究首先通过多元线性回归模型分析 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与 AD 脑脊液生物标志物、认知水平以及海马体积和脑室体积的关联,再通过中介分析探讨 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性影响患者认知水平的可能机制,为 AD 的临床靶向治疗和干预措施的制定提供理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究资料

选取 AD 神经影像学倡议计划(ADNI)数据库(<http://adni.loni.usc.edu/data-samples>)中的 1 271 例研究对象的临床资料进行研究,其中包括认知正常(CN)者 474 例,轻度认知功能障碍(MCI)者 575 例,AD 患者 222 例。研究对象排除标准:①严重精神系统疾病者;②脑外伤或颅脑损伤者;③有精神药物使用史者;④有额外补充叶酸者。根据 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点的多态性(MTHFR A1298C 基因型来自 ADNI 数据库)将研究对象分为 A1298C-AA 组 788 例,A1298C-AC 组 375 例,A1298C-CC 组 108 例。

### 1.2 研究方法

在 ADNI 数据库中收集研究对象的性别、年龄、受教育年限、BMI 等基本特征,同时收集研究对象的 APOE $\epsilon$ 4 携带数量、脑脊液  $\beta$ -淀粉样蛋白 1-42 亚型( $A\beta_{1-42}$ )水平、认知水平、脑室体积、海马体积等指标。其中认知水平分别采用简易精神状态检查表(MMSE)、蒙特利尔认知评估量表(MoCA)、记忆功能(ADNI\_MEM)和执行功能(ADNI\_EF)复合评分进行评估<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用 R 软件(版本 4.0.3)、IBM SPSS Statistics 软件(版本 25.0)和 PLINK 软件(版本 1.07)对数据进行统计分析。计数资料以例(率)表示,组间比较采用 Pearson 卡方检验;计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组

间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 Bonferroni 检验。采用多元线性回归模型以分析 A1298C(rs1801131)位点多态性(自变量)与脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、海马体积、脑室体积和认知水平的相关性;以脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、海马体积、脑室体积和认知水平为因变量,以研究对象年龄、性别、BMI、教育程度及 APOE  $\epsilon$ 4 基因的携带数量为协变量,当分析脑结构时,颅内体积(对全脑实质的总测量)也加入协变量中。将脑脊液生物标志物和神经影像学数据去 3 倍极值以后进行正态化。采用中介分析模型分析脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与认知水平关联中的中介作用。通过 R 软件中的“mediate”、“car”和“lm”包进行介导分析,以 10 000 个自举重采样确定中介效应显著性,以 A1298C(rs1801131)位点多态性为自变量,AD 脑脊液生物标志物  $A\beta_{1-42}$  水平为中介变量,以认知评分(ADNI\_MEM、MMSE 评分)为因变量,性别、年龄、教育程度、BMI 和 APOE  $\epsilon$ 4 携带数量为协变量。以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 研究对象的基本特征

三组研究对象的 MMSE 评分、ADNI\_MEM 评分、海马体积、脑室体积和认知状态比较,差异有显著性( $F = 4.716 \sim 5.778, \chi^2 = 16.496, P < 0.05$ ),其中,与 A1298C-AA 组比较,A1298C-CC 组研究对象的 MMSE 和 ADNI\_MEM 评分显著降低,AD 患者比例显著增多,脑室体积显著增大,海马体积显著缩小( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与 AD 患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、海马体积、脑室体积及认知水平的关系

多元线性回归分析结果显示,A1298C-C 等位基因与脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、海马体积及认知水平呈负相关( $\beta = -0.121 \sim -0.084, t = -3.308 \sim -1.953, P < 0.05$ ),而与认知状态和脑室体积呈正相关( $\beta = 0.108, 0.126, t = 3.749, 3.653, P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性与认知水平关联中的中介作用

在 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性、脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、ADNI\_MEM 中介分析模型当中,A1298C-C 等位基因对于 ADNI\_MEM 评

分的直接效应 ( $\beta = -0.090, 95\% CI = -0.169 \sim -0.010, t = -2.210, P < 0.05$ )、间接效应 ( $\beta = -0.032, 95\% CI = -0.169 \sim 0.000, P < 0.05$ ) 和总效应 ( $\beta = -0.121, 95\% CI = -0.205 \sim -0.040, t = -2.812, P < 0.05$ ) 均达到统计学意义, 脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 A1298C-C 等位基因与 ADNI\_MEM 评分的关系当中介导比率为 26.0%; 而在 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131) 位点多态性、 $A\beta_{1-42}$ 、MMSE 中

介分析模型当中, A1298C-C 等位基因对 MMSE 评分的直接效应 ( $\beta = -0.122, 95\% CI = -0.219 \sim -0.020, t = -2.415, P < 0.05$ )、间接效应 ( $\beta = -0.031, 95\% CI = -0.060 \sim -0.000, P < 0.05$ ) 和总效应 ( $\beta = -0.152, 95\% CI = -0.252 \sim -0.050, t = -2.908, P < 0.05$ ) 同样均达到统计学意义, 脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 A1298C-C 等位基因与 MMSE 评分的关系中介导比率为 19.9%。

表 1 研究对象的基本特征

指标	A1298C-AA 组 (n=788)	A1298C-AC 组 (n=375)	A1298C-CC 组 (n=108)	F/ $\chi^2$	P
性别[例(X/%)]					
女	361(45.8)	186(49.6)	58(53.7)	3.224	0.199
男	427(54.2)	189(50.4)	50(46.3)		
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	73.13 $\pm$ 7.31	73.53 $\pm$ 6.99	73.31 $\pm$ 8.12	0.382	0.683
教育年限(年, $\bar{x} \pm s$ )	16.03 $\pm$ 2.77	15.90 $\pm$ 2.79	15.86 $\pm$ 2.85	0.390	0.677
BMI(kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	26.60 $\pm$ 4.40	27.01 $\pm$ 4.84	26.43 $\pm$ 4.45	1.260	0.284
APOE $\epsilon 4$ 携带数量[例(X/%)]					
0	421(53.4)	197(52.5)	53(49.1)	7.383	0.117
1	297(37.7)	150(40.0)	38(35.2)		
2	70( 8.9)	28( 7.5)	17(15.7)		
$A\beta_{1-42}$ ( $\rho/\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$ , $\bar{x} \pm s$ )	1 046.09 $\pm$ 568.12	1 028.68 $\pm$ 582.22	915.54 $\pm$ 547.91	1.675	0.188
认知水平(分, $\bar{x} \pm s$ )					
MMSE 评分	27.59 $\pm$ 2.52	27.34 $\pm$ 2.57	26.73 $\pm$ 2.76	5.778	0.003
MoCA 评分	23.96 $\pm$ 3.99	23.53 $\pm$ 4.21	22.92 $\pm$ 4.68	2.182	0.114
ADNI_MEM 评分	0.39 $\pm$ 0.86	0.29 $\pm$ 0.92	0.13 $\pm$ 0.94	5.032	0.007
ADNI_EF 评分	0.35 $\pm$ 1.05	0.24 $\pm$ 1.10	0.15 $\pm$ 1.18	2.522	0.081
认知状态[例(X/%)]					
CN	311(39.5)	134(35.7)	29(26.9)	16.496	0.002
MCI	360(45.7)	167(44.5)	48(44.4)		
AD	117(14.8)	74(19.7)	31(28.7)		
脑结构(V/ $\times 10^3 \text{mm}^3$ , $\bar{x} \pm s$ )					
脑室体积	36.15 $\pm$ 19.38	38.88 $\pm$ 20.01	41.70 $\pm$ 22.12	4.825	0.008
海马体积	7.01 $\pm$ 1.14	6.85 $\pm$ 1.17	6.70 $\pm$ 1.20	4.716	0.009

表 2 A1298C 位点多态性与患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、海马体积、脑室体积及认知水平关系的多元线性回归分析结果

指标	$\beta$	t	P	95%CI
脑脊液 $A\beta_{1-42}$ 水平	-0.098	-2.089	0.037	-0.191 $\sim$ -0.006
认知水平				
ADNI_MEM 评分	-0.112	-3.308	0.001	-0.178 $\sim$ -0.046
ADNI_EF 评分	-0.084	-1.980	0.048	-0.167 $\sim$ -0.001
MMSE 评分	-0.121	-3.002	0.003	-0.200 $\sim$ -0.042
MoCA 评分	-0.103	-1.953	0.050	-0.206 $\sim$ 0.000
认知状态(CN/MCI/AD)	0.108	3.749	<0.001	0.051 $\sim$ 0.164
脑结构				
脑室体积	0.126	3.653	<0.001	0.058 $\sim$ 0.193
海马体积	-0.106	-2.739	0.006	-0.182 $\sim$ -0.030

### 3 讨 论

越来越多的研究显示, MTHFR 基因 A1298C (rs1801131) 位点多态性与 AD 及认知障碍显著性

相关<sup>[9-11]</sup>, 但 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131) 位点多态性与 AD 患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、海马体积、脑室体积及认知水平的具体关系尚不清楚。

A1298C(rs1801131) 位点是 MTHFR 最常见的基因多态性位点之一, 该位点位于 1 号染色体 (1p36.3) 片段的 NADPH 调控域和 s-腺苷甲硫氨酸结合位点<sup>[12]</sup>, A1298C(rs1801131) 位点上的腺嘌呤被胞嘧啶取代, 导致 MTHFR 酶中的谷氨酸变为丙氨酸, 致 MTHFR 对热不耐受而活性降低<sup>[12-13]</sup>。在叶酸-HCY 的生物代谢过程中, MTHFR 将 5,10-亚甲基四氢叶酸转化为 5-甲基四氢叶酸, 为 HCY 转化为甲硫氨酸提供甲基, 甲硫氨酸进一步生成 S-腺苷甲硫氨酸, 为人体生物代谢提供活性甲基<sup>[14]</sup>。研究显示, A1298C-AC 杂合子和 A1298C-CC 纯合子个体细胞内 MTHFR 活性分别为 A1298C-AA 纯合

子的 60%~92% 和 52%~66%<sup>[15]</sup>,从而使机体内 5-甲基四氢叶酸和甲基的可用性减少,HCY 水平升高<sup>[16]</sup>,以上改变可能最终导致大脑的认知水平下降,增加患 AD 的风险<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示,A1298C-C 等位基因与患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平呈负相关,研究表明  $A\beta_{1-42}$  蛋白在脑组织细胞外沉积可导致脑脊液中  $A\beta_{1-42}$  水平的降低<sup>[18-19]</sup>,因此推测 A1298C-C 等位基因可能通过促进  $A\beta_{1-42}$  蛋白在脑组织细胞外沉积参与 AD 病理进程,进一步也提示 A1298C-C 等位基因可能是 AD 的危险因素。A1298C-C 等位基因携带者 MTHFR 酶活性降低,导致 5-甲基四氢叶酸水平降低,HCY 水平升高。进一步研究表明,机体血液中 HCY 水平升高和 5-甲基四氢叶酸水平降低均可促进脑脊液  $A\beta_{1-42}$  蛋白聚集而使淀粉样蛋白异常沉积<sup>[17,20]</sup>。HOFFMAN 等<sup>[21]</sup>研究认为,MTHFR 酶功能缺陷可增强淀粉样蛋白- $\beta$  前体上苏氨酸 668 位点的磷酸化和去甲基化蛋白磷酸酶 2A 的累积,以及激活糖原合成酶激酶 3 $\beta$ ,三者对促进脑组织中  $A\beta$  蛋白沉积变性发挥协同作用。

本研究结果显示,A1298C-C 等位基因与患者认知水平呈显著负相关,与认知状态呈显著正相关。因此,A1298C-C 等位基因携带者的总体认知水平、记忆及执行功能可能更容易受损,增加了认知障碍发生的风险。本研究结果显示,A1298C-C 等位基因与患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平呈负相关。研究显示,认知水平与患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平显著相关<sup>[22-24]</sup>。因此推测 A1298C 位点多态性可能通过影响脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平而致患者的认知水平下降。为了证实这一推论,本研究又进行了中介分析,结果显示脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 A1298C-C 等位基因与 ADNI\_MEM 评分关系中介导比率为 26.0%,脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平在 A1298C-C 等位基因与 MMSE 评分关系中介导比率为 19.9%,提示 MTHFR A1298C-C 等位基因患者对认知的影响不完全由脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平介导,A1298C-C 等位基因可能直接影响患者认知水平,或存在其他影响患者认知水平的中介物质,比如胆碱等<sup>[25]</sup>,有待未来进一步探讨。

本研究发现 A1298C-C 等位基因与患者脑室体积呈正相关,但与海马体积呈负相关,提示 A1298C-C 等位基因可能通过影响脑结构来促进 AD 的发生发展。既往研究报道显示 HCY 与患者区域脑容量缺陷有关<sup>[26]</sup>,且血浆中 HCY 水平可能介导了这一中介效应<sup>[27]</sup>。由于 ADNI 数据库中 HCY 数据不

足,所以在本研究当中未能发现这一中介效应。JADAVJI 等<sup>[28]</sup>研究发现,MTHFR 基因多态性改变导致的胆碱能代谢异常与小鼠的全脑和海马体积减小相关。因此,我们推断 MTHFR A1298C-C 等位基因可能通过影响脑结构促进 AD 的进展。

本研究所纳入的基因位点是叶酸代谢通路中最常见的突变位点之一,能够从基因层面出发解释叶酸代谢关键酶在 AD 发生发展中的作用。但本研究仍有一定的局限性,首先本研究没有纳入其他认知领域的测试,比如抑郁和焦虑量表评分(已知的混杂因素),而且缺乏血清中叶酸水平和 HCY 水平的数据,这些都限制了数据分析结果的可靠性;其次,A1298C(rs1801131)基因型的分布存在种族差异,因此本研究的结果可能无法直接外推到亚洲人群。

综上所述,本研究的结果表明 MTHFR 基因 A1298C(rs1801131)位点多态性影响 AD 患者脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平、认知水平及脑结构,最终导致 AD 发病风险增加,A1298C-C 等位基因可能通过降低脑脊液  $A\beta_{1-42}$  水平促进 AD 的发生发展。MTHFR 基因可能成为未来 A1298C-C 等位基因携带 AD 患者的重要干预靶点。

**作者声明:**谭兰、马瑜鞠参与了研究设计,马瑜鞠、黄良玉、陈佳茹参与了论文的写作和修改。所有作者均阅读并同意发表该论文,且均声明不存在利益冲突。

## [参考文献]

- [1] MUELLER S G, WEINER M W, THAL L J, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative[J]. Neuroimaging Clin N Am, 2005,15(4):869-877.
- [2] SCHELTENS P, DE STROOPER B, KIVIPILTO M, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2021,397(10284):1577-1590.
- [3] PERINÁN M T, MACÍAS-GARCÍA D, JESÚS S, et al. Homocysteine levels, genetic background, and cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2023,270(1):477-485.
- [4] PUJOL N, MANÉ A N, BERGÉ D, et al. Influence of BDNF and MTHFR polymorphisms on hippocampal volume in first-episode psychosis[J]. Schizophr Res, 2020,223:345-352.
- [5] BOUGUERRA K, TAZIR M, MELOULI H, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C genetic polymorphisms and plasma homocysteine in Alzheimer's disease in an Algerian population[J]. Int J Neurosci, 2024,134(8):918-923.
- [6] DUAN H L, ZHOU D Z, XU N, et al. Association of unhealthy lifestyle and genetic risk factors with mild cognitive impairment in Chinese older adults[J]. JAMA Netw Open,

- 2023,6(7):e2324031.
- [7] SASNER M, PREUSS C, PANDEY R S, et al. *In vivo* validation of late-onset Alzheimer's disease genetic risk factors[J]. *Alzheimers Dement*, 2024,20(7):4970-4984.
- [8] CRANE P K, CARLE A, GIBBONS L E, et al. Development and assessment of a composite score for memory in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)[J]. *Brain Imaging Behav*, 2012,6(4):502-516.
- [9] DURMAZ A, KUMRAL E, DURMAZ B, et al. Genetic factors associated with the predisposition to late onset Alzheimer's disease[J]. *Gene*, 2019,707:212-215.
- [10] JIANG Y L, XIAO X W, WEN Y F, et al. Genetic effect of *MTHFR* C677T, A1298C, and A1793G polymorphisms on the age at onset, plasma homocysteine, and white matter lesions in Alzheimer's disease in the Chinese population[J]. *Aging*, 2021,13(8):11352-11362.
- [11] SIMS R, HILL M, WILLIAMS J. The multiplex model of the genetics of Alzheimer's disease[J]. *Nat Neurosci*, 2020, 23(3):311-322.
- [12] RAGHUBEER S, MATSHA T E. Methylenetetrahydrofolate (*MTHFR*), the one-carbon cycle, and cardiovascular risks[J]. *Nutrients*, 2021,13(12):4562.
- [13] BOTTO L D, YANG Q. 5, 10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE review[J]. *Am J Epidemiol*, 2000,151(9):862-877.
- [14] LI W X, DAI S X, ZHENG J J, et al. Homocysteine metabolism gene polymorphisms (*MTHFR* C677T, *MTHFR* A1298C, *MTR* A2756G and *MTRR* A66G) jointly elevate the risk of folate deficiency[J]. *Nutrients*, 2015,7(8):6670-6687.
- [15] LIEVERS K J, BOERS G H, VERHOEF P, et al. A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene and its relationship to *MTHFR* enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk[J]. *J Mol Med*, 2001,79(9):522-528.
- [16] LUO M, JI H H, ZHOU X H, et al. Correlation of homocysteine metabolic enzymes gene polymorphism and mild cognitive impairment in the Xinjiang Uygur population[J]. *Med Sci Monit*, 2015,21:326-332.
- [17] KAMAT P K, VACEK J C, KALANI A, et al. Homocysteine induced cerebrovascular dysfunction: A link to Alzheimer's disease etiology[J]. *Open Neurol J*, 2015,9:9-14.
- [18] FAGAN A M, MINTUN M A, MACH R H, et al. Inverse relation between *in vivo* amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Aβ<sub>42</sub> in humans[J]. *Ann Neurol*, 2006,59(3):512-519.
- [19] WISCH J K, GORDON B A, BOERWINKLE A H, et al. Predicting continuous amyloid PET values with CSF and plasma Aβ<sub>42</sub>/Aβ<sub>40</sub>[J]. *Alzheimers Dement*, 2023,15(1):e12405.
- [20] JAKUBOWSKI H. Homocysteine thiolactone detoxifying enzymes and Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(15):8095.
- [21] HOFFMAN A, TALESKI G, QIAN H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency deregulates regional brain amyloid-β protein precursor expression and phosphorylation levels[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018,64(1):223-237.
- [22] BHATTARAI P, TAHA A, SONI B, et al. Predicting cognitive dysfunction and regional hubs using Braak staging amyloid-beta biomarkers and machine learning[J]. *Brain Inform*, 2023,10(1):33.
- [23] GULISANO W, MAUGERI D, BALTRONS M A, et al. Role of amyloid-β and tau proteins in Alzheimer's disease: Confuting the amyloid cascade[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019,68(1):415.
- [24] JIA J P, NING Y Y, CHEN M L, et al. Biomarker changes during 20 years preceding Alzheimer's disease[J]. *N Engl J Med*, 2024,390(8):712-722.
- [25] BEKDASH R A. Neuroprotective effects of choline and other methyl donors[J]. *Nutrients*, 2019,11(12):2995.
- [26] RAJAGOPALAN P, HUA X, TOGA A W, et al. Homocysteine effects on brain volumes mapped in 732 elderly individuals[J]. *Neuroreport*, 2011,22(8):391-395.
- [27] RAJAGOPALAN P, JAHANSHAD N, STEIN J L, et al. Common folate gene variant, *MTHFR* C677T, is associated with brain structure in two independent cohorts of people with mild cognitive impairment[J]. *Neuroimage Clin*, 2012,1(1):179-187.
- [28] JADAVJI N M, DENG L Y, LECLERC D, et al. Severe methylenetetrahydrofolate reductase deficiency in mice results in behavioral anomalies with morphological and biochemical changes in hippocampus[J]. *Mol Genet Metab*, 2012,106(2):149-159.

(本文编辑 耿波)

## 作者书写结构式摘要须知

为便于进行国际间的学术交流和计算机索引,本刊论著部分论文所附的中英文摘要,将采用国际通用的结构式摘要。中文摘要以 350 字左右为宜,英文摘要与中文摘要对应。结构式摘要的内容分为:①目的、②方法、③结果和④结论 4 部分,格式可连续书写不分段落,但要列出上述标题。现将各部分的撰写要求分述如下。①目的(Objective):简要说明研究的目的,说明提出问题的缘由,表明研究的范围和重要性。②方法(Methods):简要说明研究课题的基本设计,使用了什么材料和方法,如何分组对照,研究范围及精确程度,数据是如何取得的,经何种统计学方法处理。③结果(Results):简要列出研究的主要结果和数据,有什么新发现,说明其价值及局限。并给出结果的置信值,统计学显著性检验的确切值。④结论(Conclusion):简要说明经验、论证取得的正确观点及其理论价值或应用价值,是否可推荐或推广等。在英文摘要内容前必须附英文文题,作者署名与第 1 作者单位(包括邮政编码),与原文相同。