

文章编号:1003-2754(2023)07-0596-05

doi:10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2023.0139

阿尔茨海默病与 ABO 血型关联性研究概述

潘 波, 杜 晔, 费章城综述, 曹海军审校

摘要: ABO 血型的差异与多种疾病的发病风险相关。当前缺乏阿尔茨海默病(AD)发生、发展与 ABO 血型关联性研究的进展报告。本文概述了 AD 的发病机制、机体结构与异常功能及血液成分对 AD 的作用,总结了 ABO 血型的分子基础及其对机体、疾病的影响,探讨了二者之间的内在联系及关联机制,以期对 AD 的早期诊断及预防提供思路。

关键词: 阿尔茨海默病; ABO 血型; 关联性; 机制

中图分类号: R749.1⁺6 **文献标识码:** A

Review on correlation between Alzheimer's disease and ABO blood group PAN Bo, DU Xi, FEI Zhangcheng, et al. (Institute of Blood Transfusion, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College, Chengdu 610052, China)

Abstract: The differences in ABO blood group are associated with the risk of a variety of diseases. There is still a lack of reviews on research progress on the association between the development and progression of Alzheimer's disease (AD) and ABO blood group. This paper outlines the pathogenesis of AD and the influences of body structure, abnormal function, and blood components on AD. This review also summarizes the molecular basis of ABO blood group and its effects on the body and disease. Moreover, this paper discusses the intrinsic correlation between AD and ABO blood group and the underlying mechanism, so as to provide ideas for the early diagnosis and prevention of AD.

Key words: Alzheimer's disease; ABO blood group; Correlation; Mechanisms

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种因神经细胞变性而导致的隐匿性、进行性发展的神经系统退行性疾病,是老年期最常见的痴呆类型。随着世界人口老龄化的加剧,AD 的患病率逐年上升,世界卫生组织已将其列为亟待解决的全球公共卫生问题之一^[1]。我国已成为一个人口老龄化的国家,同时也是全球 AD 患者最多的国家^[2]。预计到 2030 年,中国的痴呆症患者总数将达到 2 330 万,治疗总成本将达到 1 142 亿美元,这将给患者家庭和社会经济带来沉重的负担^[2]。《健康中国 2030 规划纲要》已明确提出要对老年痴呆症等疾病加强有效干预,AD 早期防治已上升至国家战略层面。尽管如此,AD 目前无法治愈,且罕有药物可逆转或阻止其病程的进展,其早诊早防就显得尤为重要。

血型系统是根据红细胞膜上的同种异型抗原关系进行分类的组合,目前已发现的人类血型系统有 30 余种^[3]。ABO 血型系统作为人类发现并确认的第一个血型系统,其实际应用不仅局限于输血医学,还与移植医学、法医学、遗传学等密切相关,具有十分重要的意义。临床上,已发现 ABO 血型与疾病有密切的联系,越来越多的证据表明 ABO 血型对神经、消化、循环系统等疾病的发病风险有重要影响,其可能存在的作用机制在不断阐明^[4]。

鉴于我国目前面临 AD 防控的严峻形势,结合 ABO 血型与很多疾病的发生存在明显关联性,本文就 AD 和 ABO 血型的关联性研究进行综述,并探究其内在的作用机制,旨在为 AD 的早期诊断及预防

提供一些新的思路。

1 AD 概述

1.1 发病机制 AD 的发病机制至今尚未完全清楚,主要假说有: β -淀粉样蛋白(β -amyloid protein, A β)假说、Tau 蛋白假说、炎症机制假说、血脑屏障受损假说、氧化应激假说、金属离子假说等^[5]。尽管假说较多,但各种假说并非孤立,而是互相交织并最终共同决定着 AD 病情的进展。AD 患者脑部积聚的 A β 淀粉样蛋白具有较强的神经毒性,可以通过多种途径诱导神经细胞的氧化应激反应,造成细胞内线粒体功能受损和氧化磷酸化障碍,进而促进 Tau 蛋白过度磷酸化,导致神经细胞功能紊乱及神经纤维缠结,最终引起 AD 的发生^[6];此外,金属离子与氧化应激反应能够激活星形胶质细胞和小胶质细胞释放炎症因子,如肿瘤坏死因子、补体、C 反应蛋白等,这些炎症因子相互作用并共同参与了大脑的局部炎症反应,造成神经元自噬和突触丢失,使血脑屏障功能受损,又进一步促进 A β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白的沉积,如此形成一种恶性循环^[7]。

1.2 机体结构与异常功能对 AD 的影响

收稿日期:2022-09-12;修订日期:2022-11-20

基金项目:四川省科技计划重点研发项目(2019YFS0105);四川省卫生健康委员会科研课题(19PJ305);中国医学科学院医学与健康科技创新工程重大协同创新项目(2021-I2M-1-060)

作者单位:(中国医学科学院北京协和医学院输血研究所,四川 成都 610052)

通信作者:曹海军, E-mail: chjr007@163.com

1.2.1 大脑灰质和边缘系统 大脑灰质体积减小是 AD 发生和发展的重要因素。磁共振图像分析发现,与 26 例非痴呆患者相比,29 例轻度至中度 AD 患者的区域灰质密度降低,其中位于内侧颞叶区域降低最显著^[8]。海马是大脑边缘系统的重要结构,与学习、记忆和认知功能有密切联系。海马灰质萎缩和海马旁皮质变薄与 AD 的发生发展密切相关,在 AD 早期阶段海马即发生损害,其也是 AD 病理积聚的关键部位之一^[9]。

1.2.2 大脑白质 大脑白质高信号 (white matter hyperintensity, WMH) 可预测 AD 发生。WMH 与脑部小血管因素密切相关,往往分布于血液灌注水平相对较低的大脑区域,特别是在深部、脑室周围的白质。WMH 强度随心脑血管风险评分的增加而增加,进而导致大脑容量减少^[10]。对有脑血管损伤的 AD 患者实施脑血管护理的治疗措施,能减缓 WMH 进展,进而延缓 AD 病情发展^[11]。尽管对 WMH 与 AD 间是否具有因果关系存在一定争议^[12],但 WMH 影响 AD 发展,且将 AD 与心脑血管疾病这一因素联系了起来。

1.2.3 脑血管 脑部微血管系统损伤,会引起血管退变、脑组织血流灌注障碍以及神经血管炎症,进而导致血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 功能紊乱、神经细胞内环境失衡和神经元的退变,最终加重 AD 病情^[13]。脑血管功能障碍是 AD 病理中一个重要的早期事件。除了衰老外,造成脑血管功能障碍的常见原因主要有:高血压、糖尿病等疾病引起的脑动脉硬化^[14], ApoE4 基因亚型^[15] 引起的高脂血症等。这些引发脑血管功能障碍的常见原因,也均是 AD 发生的危险因素^[16]。

1.2.4 血脑屏障 血脑屏障是由星形胶质细胞、毛细血管内皮细胞和周细胞组成,它是中枢神经系统与外周血液循环之间存在的生物与物理屏障,对于调节 A β 的水平及保护脑的功能至关重要。BBB 功能障碍可通过引发神经炎症和氧化应激增强 β 分泌酶和 γ 分泌酶的活性而促进 A β 的产生^[17]; BBB 中的低密度脂蛋白受体相关蛋白-1 (Low density lipoprotein receptor associated protein 1, LRP1) 参与了 A β 的清除^[18], A β 的产生与清除的失衡,是 AD 的一个主要致病因素。A β 产生过多,会引起 A β 的沉积,它是 AD 病情恶化至至关重要的原因。A β 沉积又可破坏毛细血管内皮细胞之间的紧密连接,导致 BBB 的功能障碍^[18]。BBB 的功能障碍与 A β 沉积互相促进,从而加速 AD 发展进程。

1.2.5 肠道菌群 肠道菌群对机体发育、内环境稳定和细胞器功能起着重要的作用,可通过迷走神经、免疫系统、受体结合、神经元形成通路等影响

中枢神经功能^[19]。中枢神经系统功能与肠道菌群组成形成紧密联系,被称为微生物-脑-肠轴,其功能紊乱与多种神经系统疾病相关^[20],如 AD、多发性硬化、帕金森病等。肠道微生物变化导致肠道上皮细胞间的紧密连接受到破坏,肠道渗透性增加,肠道细菌产生的脂多糖进入血液循环,进而引起的全身炎症反应会影响 BBB 结构的完整性,增加了罹患 AD 的风险^[21]。此外,某些肠道菌群自身也会分泌淀粉样蛋白,这种与 A β 结构及免疫原性相似的蛋白可发生错误折叠并激活小胶质细胞,从而促进 A β 在脑内的播散,加重 AD 病情^[22]。

1.3 血液成分对 AD 的影响 血液成分对 AD 会产生一定影响。例如,LRP1 通过协同 BBB,调控了 A β 的代谢过程。在正常人血浆中,LRP1 的可溶性形式作为一种保护性蛋白,可阻止外周血中大部分 A β 蛋白通过 BBB 进入脑内,是一种主要的内源性脑 A β 清除器^[23];在 AD 患者中,血液中可溶性 LRP1 的水平及其结合 A β 的能力降低,从而增加了血浆中游离 A β 的含量^[24],进而加重了 AD 患者的疾病进展。

2 ABO 血型

2.1 分子基础 ABO 血型系统是兰德斯坦纳于 1901 年发现并确认的人类第一个血型系统,在众多血型系统中最具临床意义。ABO 血型抗原被称为组织血型抗原,在人体内分布广泛。它不仅存在于红细胞膜表面,还广泛分布于其他类型的细胞,如呼吸道、消化道等上皮细胞表面,同时能以可溶性的形式存在于人体的多种分泌物中^[3]。ABO 血型根据红细胞表面 A 或 B 两种特异性抗原的分布不同,分为 A 型、B 型、AB 型、O 型 4 种基本血型。其抗原特异性取决于红细胞膜表面的糖链结构,不同血型抗原的糖链结构基本相同,而糖链末端的糖基却有所差异,这种分子结构上的差异受等位基因 ABO 及 H 所调控^[3]。

2.2 ABO 血型对机体的影响

2.2.1 解剖水平上的影响 ABO 血型可在神经系统的发育中起作用。通过磁共振成像,计算 189 例受试者大脑灰质的体积,发现相对于非 O 血型, O 血型个体在小脑后部、左侧海马等边缘系统中有更多的灰质^[25]。尽管随着年龄的增长,大脑中灰质体积会生理性地减少,但这些发现预示着血型的差异可能会加剧大脑灰质减少,甚至引起病理性灰质改变。

2.2.2 分子表达水平上的影响 血管性血友病因子 (von willebrand factor, vWF) 是由内皮细胞和巨核细胞合成的多聚糖蛋白,其与凝血因子 VIII (Coagulation factor VIII, FV III) 结合形成的稳定复合物,

能够保护 FVⅢ 免受降解。二者形成的复合物能够促进血小板的聚集和黏附,参与凝血过程。多种遗传或环境因素会影响血浆 vWF 和 FVⅢ 水平,包括 ABO 血型 and 年龄等^[26]。研究表明非 O 血型的 vWF 和 FVⅢ 水平明显高于 O 血型人群,其原因可能与 ABO 相关的 vWF 糖基化调节剂清除并最终导致蛋白质水解受损有关^[27],因此,ABO 血型可能在凝血过程中担任着不可或缺的角色。此外,ABO 血型与黏附分子水平存在关联。ABO 血型位点与甲基化参与可溶性细胞间黏附因子 1、E 选择素等分子的调节,并在免疫和炎症过程中发挥作用^[28]。

2.3 ABO 血型对疾病的影响 ABO 血型抗原属于组织相关性抗原,其多态性影响细胞和个体的生理和病理过程,对许多疾病产生影响。

2.3.1 心血管疾病 相比于 O 血型的人群,非 O 血型人群患静脉血栓栓塞症、冠心病、心肌梗死的风险更高^[29]。O 血型人群,血浆 FVⅢ 和 vWF 水平较非 O 血型人群低^[29],这两种促凝蛋白的差异性表达,在 ABO 血型和血栓形成关联性方面可能起着关键作用。

2.3.2 消化系统疾病 肠道菌群能维持机体正常的消化功能和免疫功能,其功能紊乱可引起多种消化系统疾病^[30]。最新的研究表明,调控血型的基因会影响肠道菌群的组成,通过对德国 8 956 例受试者全基因组和肠道微生物进行生物信息学分析发现,与肠道菌群生物学特征相关的 38 个基因组位点中,ABO 血型基因是其中之一^[31]。

2.3.3 牙周疾病 ABO 血型对牙周疾病也存在一定影响。牙龈炎中 A 血型人群的患病率较高^[32],而 O 血型人群则有更高的牙周炎患病风险^[33],ABO 血型可作为牙周疾病的危险因素之一。

3 AD 与 ABO 血型的关联性

通过上述阐述,可以看出,机体结构、异常功能及血液成分对 AD 发生、发展有一定作用,而 ABO 血型对机体结构、分子表达及心血管疾病、消化系统疾病、牙周疾病等疾病也有相应的影响,这就引起了人们对 AD 与 ABO 血型关联性的关注。

3.1 二者关联性的研究 Alexander 等开展了 1 项大型的前瞻性队列研究,随访平均时间为 3.4 年,并使用巢式病例对照的设计对 495 例认知障碍患者和 587 例健康对照组的 ABO 血型进行基因分型检测^[34]。结果发现,与 O 血型相比,AB 血型与认知障碍风险增加相关,并支持了认知功能障碍和心血管疾病二者的联系可能是由 ABO 血型介导的假设。De Marco 等探索了灰质与 ABO 血型之间的关联性,发现小脑、大脑及边缘系统具有较大的灰质体积与 O 血型有关,并指出“心血管假说”可能作为大

脑结构或功能的调节器,参与 AD 与 ABO 血型之间的联系^[25]。

3.2 内在关联机制 AD 与 ABO 血型的关联性可能由以下几种因素导致。

3.2.1 vWF 和 FVⅢ vWF 和 FVⅢ 作为凝血过程的关键凝血因子和心血管疾病的重要风险因子,其水平的上调增加了罹患心血管疾病的风险,进而促进 AD 的发生及发展^[35]。而 ABO 血型可影响 vWF 和 FVⅢ 水平,二者在非 O 血型人群中具有更高的水平。

AB 血型和较高的认知障碍发生率有关^[34],其中 FVⅢ 介导了约 20% 的 AB 血型和认知障碍之间的关联。而非 O 血型人群中高水平的 vWF 和 FVⅢ 被认为与更大的痴呆和认知障碍风险有关,这种观点 Iannucci 等得到了证实,FVⅢ 参与的凝血级联反应,产生的凝血酶不仅是血液凝固的关键介质,而且可作为血管功能障碍和炎症发生的中介,通过诱导微管分解和促进脑血管内皮细胞炎症等机制改变 BBB 通透性,进而活化小胶质细胞、促进神经变性,增加 AD 的发病风险^[36]。

此外,AD、ABO 血型、vWF 和 FVⅢ 三者之间并非简单的线性关系。vWF 及其与 FVⅢ 复合物的清除率受巨噬细胞 LPR1 的调节^[29],而 LPR1 通过调控 A β 的代谢过程,影响着 AD 的发病风险,这表明 ABO 血型与 AD 发病风险之间存在的中介因素可能是多种因子共同作用并相互影响。

3.2.2 牙周疾病 AD 患者的脑中发现了定植于口腔中的微生物,这些病原微生物引起的牙周疾病和后续引发的持续炎症性反应,可增加 A β 沉积及 AD 患病风险^[37,38]。Kaslick 等^[39]发现 A 型和 B 血型人群有较高的牙周病患病率。牙龈卟啉单胞菌感染作为牙周疾病最常见的罪魁祸首,也被证实与 A β 的沉积相关^[40],而 A 型和 B 血型人群的牙龈卟啉单胞菌有着更强大的繁殖能力^[41]。引起牙周疾病的牙龈卟啉单胞菌可能介导了 AD 与 ABO 血型之间的关联。此外,Demir 和 Koregol 的研究^[32,33]得出了牙周炎患病率在 O 血型人群中较高的结果。尽管不同研究之间的结果不一致,但牙周疾病与 ABO 血型存在关联均得到了论证。

3.2.3 灰质 灰质体积大小与 AD 的发生、发展密切相关。大脑灰质及海马等边缘系统也受 ABO 血型影响。分析 189 例健康参与者脑部核磁共振成像,分别计算出大脑灰质的体积,并对不同血型之间的灰质体积进行比较,发现 O 血型组有着更多的大脑灰质,而非 O 血型的边缘区域(包括左海马体)具有较小的灰质体积^[25]。这可能是非 O 血型人群有更高 AD 患病风险的原因之一。

此外, O 血型组的小脑后部具有更大的灰质体积^[25]。小脑后部通过大脑-小脑网络这一功能回路, 维持了机体的感觉和运动, 尽管这并不是涉及 AD 发病的主要机制, 但这个区域 ABO 血型相关的灰质体积减小可能会增加老年认知功能下降的易感性^[42]。因此, 小脑灰质也可能介导了 AD 与 ABO 血型之间的关联。

3.2.4 肠道菌群 近年来, 微生物-脑-肠轴强调了肠道和大脑之间的双向通信对维持大脑稳态的重要作用。该通路涉及了内分泌、神经和免疫等多个系统, 并通过相应机制影响到疾病的发病风险, 进一步突出了肠道菌群失调可能是某些神经系统疾病不可或缺的参与者^[19]。尽管肠道菌群失调与神经功能障碍之间的因果关系仍难以确定, 但越来越多的证据表明^[21, 22], 肠道生态失调可能参与了 AD 发病机制中的 A β 聚集、神经炎症、氧化应激等多个环节, 从而与 AD 的发病相关联。

ABO 血型抗原不仅在红细胞膜表面形成, 还会存在于肠道中, 其差异会导致肠道微生物组成的偏差。在非 O 血型人群中, 分泌到肠道内的血型抗原作为一种糖残留物, 被某些细菌当作能量来源进行繁殖, 导致肠道菌群的组成和数量发生改变^[43]。通过分析芬兰南部 79 例健康白种人的粪便和血液样本发现, 携带 B 型抗原的个体, 其肠道微生物群与非 B 型抗原组存在显著差异^[44]。在 O 血型个体中, ABO 血型基因的变异影响肠道菌群的组成。家猪 ABO 血型基因 2.3 kb 的缺失变异导致 O 血型个体编码的蛋白质无 N-乙酰半乳糖胺转移酶活性, 并最终影响肠道中丹毒丝菌科相关细菌的丰度^[45]。猪的肠道菌群组成与人类极为相似, 而丹毒丝菌科等肠道菌群的变化与 AD 的炎症机制相关^[46]。可见, 肠道菌群可能参与 AD 与 ABO 血型之间的关联。

4 展望

尽管已有研究表明 AD 与 ABO 血型存在关联性, 但 Renvoize^[47]对 124 例 AD 患者与 196 例对照组的 ABO 血型分布进行多重比较和统计校正后, 并未发现 AD 与 ABO 血型之间存在显著相关性; Vasan 等在关于 AD 与 ABO 血型之间的关联性研究中发现二者没有统计学上的联系^[48]。目前关于 AD 与 ABO 血型关联性结论并非完全一致。但上述研究中, Renvoize 等^[47]研究样本量较少、样本筛选缺乏代表性, 而 Vasan 等^[48]虽然采用了较为公正的大样本研究方案, 但对 AD 患者的筛选是基于先前临床医生的诊断结果和网络上登记的数据, 存在一定程度的漏诊和误报, 导致样本也不能很好地反映总体水平。

为此, 对该领域研究, 我们提出 3 点建议: (1) 样本筛选前, 需明确 AD 诊断标准和病理分期指标, 制定出科学规范的筛选策略, 以确保样本具代表性; (2) 研究设计时, 有必要采用试验性研究方案, 探索 AD 与 ABO 血型之间关联机制, 而并非局限于观察性研究; (3) 研究不应只关注 AD 是否发生发展, 其临床分期也应考虑, 以便动态监测 AD 不同临床阶段与 ABO 血型间的关联性。

因 AD 罕有药物减缓其疾病进程, 加强其预防尤为重要。关注 AD 临床前阶段的预防, 可减少发病率, 极大地减轻疾病负担。ABO 血型是临床上常用的检测手段, 尽管 AD 与 ABO 血型关联性的内在机制还未清晰, 但可针对 ABO 血型对 AD 进行适当预防。如可从 AD、ABO 血型与心血管疾病发病风险这一角度开展, 由于非 O 血型人群具有较高的 vWF、FV III 水平, 心血管疾病的风险随之增加, 因此及时干预非 O 血型人群心血管疾病的发生风险, 从而对 AD 进行协助性预防。此外, 从一级预防和促进国民大健康的角度, 可以对高危血型人群进行筛查和培训, 以干预或改变他们的生活方式, 促进并维持其健康行为, 从而降低 AD 发生率。

此外, 通过对以往研究的概述我们还可以看出, AD 与 ABO 血型系统的关联性有待深入探讨, 这不仅可增加对 AD 的全面认识, 还可为 AD 的早期干预和防治提供一些新的思路。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 潘波、杜晔、费章城负责撰写论文、文献收集; 曹海军负责拟定写作思路、指导撰写论文并最后定稿。

[参考文献]

- [1] Chowdhary N, Barbui C, Anstey KJ, et al. Reducing the risk of cognitive decline and dementia: WHO recommendations[J]. *Front Neurol*, 2022, 12: 765584.
- [2] Xu J, Wang J, Wimo A, et al. The economic burden of dementia in china, 1990-2030: implications for health policy[J]. *Bull World Health Organ*, 2017, 95(1): 18-26.
- [3] Cooling L. Blood groups in infection and host susceptibility[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3): 801-870.
- [4] Abegaz SB. Human ABO blood groups and their associations with different diseases[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 6629060.
- [5] Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent advancements in pathogenesis, diagnostics and treatment of Alzheimer's disease[J]. *Curr Neuropharmacol*, 2020, 18(11): 1106-1125.
- [6] Arnsten AFT, Datta D, Del Tredici K, et al. Hypothesis: tau pathology is an initiating factor in sporadic Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2021, 17(1): 115-124.
- [7] Belaidi AA, Bush AI. Iron neurochemistry in Alzheimer's disease and Parkinson's disease: targets for therapeutics[J]. *J Neurochem*, 2016, 139Suppl 1: 179-197.
- [8] Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, et al. Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73(6): 657-664.

- [9] Mu Y, Gage FH. Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease[J]. *Mol Neurodegener*, 2011, 6:85.
- [10] Hase Y, Horsburgh K, Ihara M, et al. White matter degeneration in vascular and other ageing-related dementias [J]. *J Neurochem*, 2018, 144(5):617-633.
- [11] Richard E, Gouw AA, Scheltens P, et al. Vascular care in patients with Alzheimer disease with cerebrovascular lesions slows progression of white matter lesions on mri; the evaluation of vascular care in Alzheimer's disease (eva) study[J]. *Stroke*, 2010, 41(3):554-556.
- [12] Van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, et al. White matter hyperintensities and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a domain-specific meta-analysis [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(2):515-527.
- [13] Cortes-Canteli M, Iadecola C. Alzheimer's disease and vascular aging: JACC focus seminar[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(8):942-951.
- [14] Hardigan T, Ward R, Ergul A. Cerebrovascular complications of diabetes: focus on cognitive dysfunction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2016, 130(20):1807-1822.
- [15] Marais AD. Apolipoprotein e in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease[J]. *Pathology*, 2019, 51(2):165-176.
- [16] Dickstein DL, Walsh J, Brautigam H, et al. Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease[J]. *Mt Sinai J Med*, 2010, 77(1):82-102.
- [17] Cai Z, Qiao PF, Wan CQ, et al. Role of blood-brain barrier in Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4):1223-1234.
- [18] Kurz C, Walker L, Rauchmann BS, et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in Alzheimer's disease: evidence from human studies [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2022, 48(3):e12782.
- [19] Cryan JF, O'riordan KJ, Cowan CSM, et al. The microbiota-gut-brain axis[J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4):1877-2013.
- [20] Ma Q, Xing C, Long W, et al. Impact of microbiota on central nervous system and neurological diseases; the gut-brain axis[J]. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):53.
- [21] Kesika P, Suganthi N, Sivamaruthi BS, et al. Role of gut-brain axis, gut microbial composition, and probiotic intervention in Alzheimer's disease[J]. *Life Sci*, 2021, 264:118627.
- [22] Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's disease[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, 25(1):48-60.
- [23] Xue-Shan Z, Juan P, Qi W, et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 456:107-114.
- [24] Sagare AP, Deane R, Zlokovic BV. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a physiological A β homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(1):94-105.
- [25] De Marco M, Venneri A. 'O' blood type is associated with larger grey-matter volumes in the cerebellum [J]. *Brain Res Bull*, 2015, 116:1-6.
- [26] Alb  nez S, Ogiwara K, Michels A, et al. Aging and ABO blood type influence von willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(5):953-963.
- [27] Franchini M, Crestani S, Frattini F, et al. ABO blood group and von willebrand factor: biological implications[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2014, 52(9):1273-1276.
- [28] Kiehl S, Par   G, Barbali   M, et al. Association of variation at the ABO locus with circulating levels of soluble intercellular adhesion molecule-1, soluble p-selectin, and soluble e-selectin: a meta-analysis[J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2011, 4(6):681-686.
- [29] Franchini M, Favaloro EJ, Targher G, et al. ABO blood group, hypercoagulability, and cardiovascular and cancer risk[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2012, 49(4):137-149.
- [30] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(6):341-352.
- [31] R  hlemann MC, Hermes BM, Bang C, et al. Genome-wide association study in 8 956 German individuals identifies influence of ABO histo-blood groups on gut microbiome [J]. *Nat Genet*, 2021, 53(2):147-155.
- [32] Demir T, Tezel A, Orbak R, et al. The effect of ABO blood types on periodontal status[J]. *Eur J Dent*, 2007, 1(3):139-143.
- [33] Koregol AC, Raghavendra M, Nainegali S, et al. ABO blood groups and rhesus factor: an exploring link to periodontal diseases[J]. *Indian J Dent Res*, 2010, 21(3):364-368.
- [34] Alexander KS, Zakai NA, Gillett S, et al. ABO blood type, factor VIII, and incident cognitive impairment in the regards cohort [J]. *Neurol*, 2014, 83(14):1271-1276.
- [35] Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease-lessons from pathology [J]. *BMC Med*, 2014, 12:206.
- [36] Iannucci J, R  nehan W, Grammas P. Thrombin, a mediator of coagulation, inflammation, and neurotoxicity at the neurovascular interface: implications for Alzheimer's disease [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:762.
- [37] Olsen I, Taubman MA, Singhrao SK. *Porphyromonas gingivalis* suppresses adaptive immunity in periodontitis, atherosclerosis, and Alzheimer's disease[J]. *J Oral Microbiol*, 2016, 8:33029.
- [38] Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2020, 33(2):230-238.
- [39] Kaslick RS, West TL, Chasens AI. Association between ABO blood groups, HL-A antigens and periodontal diseases in young adults: a follow-up study[J]. *J Periodontol*, 1980, 51(6):339-342.
- [40] Costa MJF, De Ara  jo IDT, Da Rocha Alves L, et al. Relationship of *porphyromonas gingivalis* and Alzheimer's disease: a systematic review of pre-clinical studies [J]. *Clin Oral Investig*, 2021, 25(3):797-806.
- [41] Demir T, Uslu H, Orbak R, et al. Effects of different blood groups on the reproduction of periodontal pocket bacteria[J]. *Int Dent J*, 2009, 59(2):83-86.
- [42] Jacobs HIL, Hopkins DA, Mayrhofer HC, et al. The cerebellum in Alzheimer's disease: evaluating its role in cognitive decline [J]. *Brain*, 2018, 141(1):37-47.
- [43] Ewald DR, Sumner SCJ. Human microbiota, blood group antigens, and disease [J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2018, 10(3):e1413.
- [44] M  kivuokko H, Lahtinen SJ, Wacklin P, et al. Association between the ABO blood group and the human intestinal microbiota composition [J]. *BMC Microbiol*, 2012, 12:94.
- [45] Yang H, Wu J, Huang X, et al. ABO genotype alters the gut microbiota by regulating galnac levels in pigs [J]. *Nature*, 2022, 606(7913):358-367.
- [46] Wang H, Wang G, Banerjee N, et al. Aberrant gut microbiome contributes to intestinal oxidative stress, barrier dysfunction, inflammation and systemic autoimmune responses in mrl/lpr mice [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:651191.
- [47] R  nvoize EB. ABO and Rhesus blood groups in Alzheimer's disease [J]. *Age Ageing*, 1985, 14(1):43-45.
- [48] Vasan SK, Rostgaard K, Ullum H, et al. ABO blood group and dementia risk-a scandinavian record-linkage study [J]. *PLoS One*, 2015, 10(6):e0129115.

引证本文:潘波,杜晞,费章城,等. 阿尔茨海默病与 ABO 血型关联性研究概述[J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(7):596-600.