

· 综述 ·

传染性病毒感染对阿尔兹海默症影响的研究进展

刘茜^{1,2}, 许金珂³, 侯林^{2*}, 张晓平^{1*}

(¹ 山东中医药大学青岛中医药科学院, 山东 青岛 266109; ² 山东中医药大学青岛中医药科学院经典药酒研究所, 山东 青岛 266109; ³ 山东省疾病预防控制中心, 济南 250014)

【摘要】 阿尔兹海默症 (AD) 是一种受遗传和环境因素影响的 multifactorial 疾病, 发病隐匿, 进展缓慢, 也是最常见的痴呆类型之一, AD 已成为全球健康和社会护理的主要挑战。研究发现 AD 发病机制与淀粉样蛋白 β 过度沉积、Tau 蛋白异常磷酸化形成神经元纤维缠结、突触丢失、神经细胞死亡、神经炎症和氧化应激等因素密切相关。有研究表明传染性病毒感染与 AD 的发生与发展存在一定关联。传染性病毒感染可通过神经炎症、淀粉样蛋白 β 和氧化应激等途径促进 AD 的发病进程。本文综述了传染性病毒感染与 AD 的共性因素及二者的关系, 并以单纯疱疹病毒 1 型等典型传染性病毒为例, 阐述其对 AD 发病的影响, 探讨传染性病毒感染与 AD 之间可能的相互作用, 为 AD 的防治提供一种新思路。

【关键词】 阿尔兹海默症; 病毒; 共性因素; 神经炎症

【中图分类号】 R511; R749.16 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.01.014

Research progress on effect of infectious viral infection on Alzheimer's disease

Liu Qian^{1,2}, Xu Jinke³, Hou Lin^{2*}, Zhang Xiaoping^{1*}

(¹ Qingdao Academy of Chinese Medical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266109, Shandong Province, China; ² Classic Medicinal Wine Research Institute, Qingdao Academy of Chinese Medical Sciences, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Qingdao 266109, Shandong Province, China; ³ Shandong Provincial Center for Disease Control and Prevention, Ji'nan 250014, China)

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a multifactorial disease influenced by genetic and environmental factors, with insidious onset and slow progression. It is also one of the most common types of dementia, and has become a major challenge for global health and social care. Research has found that the pathogenesis of AD is closely associated with the factors such as excessive deposition of amyloid beta ($A\beta$), abnormal phosphorylation of Tau protein to form neurofibrillary tangles, synaptic loss, neuronal cell death, neuroinflammation, and oxidative stress. Evidence shows a certain correlation between infectious viral infections and the occurrence and development of AD. Infectious viral infections promote the progression of AD through pathways such as neuroinflammation, $A\beta$, and oxidative stress. In this article, we review the common factors between infectious virus infection and AD and elucidate their relationships. In addition, we take a typical infectious virus, herpes simplex virus type 1, as an example to illustrate its impact on the occurrence of AD to explore the possible interactions between viral infection and AD in order to provide a new approach for the prevention and treatment of AD.

【Key words】 Alzheimer's disease; virus; common factors; neuroinflammation

This work was supported by the Key Research and Development Project of Shandong Province (2021CXGC010511), the Project of Traditional Chinese Medicine Science and Technology of Shandong Province (M-2023078) and the People-Benefit Project of Qingdao Science and Technology (24-1-8-smjk-20-nsh).

Corresponding author: Hou Lin, E-mail: houlin5027@163.com; Zhang Xiaoping, E-mail: xia_opingzhang@126.com

阿尔兹海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种常见于老年人的疾病, 是痴呆的主要类型之一, 其表现为个人思维和日常活动的独立性下降。AD 的发

病机制与淀粉样蛋白 β (amyloid β -protein, $A\beta$) 脑内过度沉积、Tau 蛋白 (Tau protein, Tau) 异常磷酸化形成神经元纤维缠结、神经炎症和氧化应激等因素密

收稿日期: 2024-02-27; 接受日期: 2024-04-23

基金项目: 山东省重点研发项目 (2021CXGC010511); 山东省中医药科技项目 (M-2023078); 青岛科技惠民项目 (24-1-8-smjk-20-nsh)

通信作者: 侯林, E-mail: houlin5027@163.com; 张晓平, E-mail: xia_opingzhang@126.com

切相关,从而导致神经变性和认知功能障碍^[1]。据统计,2023 年有 670 万 65 岁及以上美国人患有 AD,官方死亡证明记录 2019 年有 121 499 人死于 AD^[2],由此看来,AD 已成为严重危害人类健康的疾病。由于对 AD 发病机制的认识有限,目前仅有两种类型的药物被美国食品和药物管理局批准用于 AD 治疗,分别是乙酰胆碱酯酶抑制剂和 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂。随着对 AD 研究的不断深入,一些新型治疗手段也不断显现,如针对 A β 或 Tau 蛋白的疫苗^[3]。

传染性病毒感染是世界上最常见和最普遍的疾病之一,越来越多的流行病学和研究数据表明,传染性病毒感染与 AD 风险增加有关。目前,已在 AD 患者的大脑中发现了传染性病毒病原体,如单纯疱疹病毒 1 型(herpes simplex virus type 1, HSV-1)。活动性 HSV-1 感染还可引发慢性神经炎症反应,导致单纯疱疹性脑炎,对与记忆和认知功能相关的大脑区域造成严重损害^[4]。随着新型冠状病毒感染(coronavirus disease-19, COVID-19)的大流行,部分 COVID-19 阳性患者出现非特异性神经系统症状,如认知异常、焦虑、睡眠评分低等^[5]。另外,有研究发现 A β 具有抗病毒活性,并表明 A β 的形成可能由病毒感染诱导^[6]。因此,传染性病毒可增加 AD 的患病风险。本文对近几年与 AD 发病相关的文献进行整理,对传染性病毒感染和 AD 的共性因素及传染性病毒感染对 AD 的影响进行综述,以期对 AD 的防治提供一种新思路。

1 传染性病毒与 AD 的共性因素

1.1 载脂蛋白 E

载脂蛋白 E(Apolipoproteins E, ApoE) 基因是 AD 的主要遗传风险因素,其中, ApoE ϵ 4 被认为是 AD 发展的最强遗传风险因素, ApoE ϵ 4 可以通过多种途径促进 AD 的发生与发展,如促进 A β 沉积、增加 Tau 缠结、突触功能障碍、加重神经炎症和脑血管缺陷^[7]。近期研究表明,携带 ApoE ϵ 4 基因型的人群可能在感染 COVID-19 时面临更严重的病情风险。研究表明 ApoE ϵ 4 会导致星形胶质细胞在严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染后出现细胞增大及细胞核碎裂的反应,因此, ApoE ϵ 4 可能导致星形胶质细胞的 SARS-CoV-2 易感性增加^[8]。ApoE ϵ 4 对 HSV-1 也有影响,有一项对 HSV-1 感染的 ApoE 转基因小鼠的研究表明, APOE ϵ 4 动物

表现出更大的病毒损伤潜力^[9]。上述研究表明, ApoE ϵ 4 在传染性病毒感染及 AD 发病中均发挥一定作用。

1.2 神经炎症

小胶质细胞的激活可以促进神经炎症和神经变性的几种炎症因子和细胞毒性成分的排出,随后发生炎症、突触缺失和神经元损伤,最终导致 AD^[10]。SARS-CoV-2 通过附着在血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 上进入宿主细胞,病毒成分被内体中的髓样分化因子 88 识别,导致免疫细胞释放白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6),并激活“核因子 κ B 轻链增强子活化 B 细胞”信号通路,从而产生神经炎症^[11]。还有研究建立了复发性 HSV-1 感染的小鼠模型,研究结果发现神经炎症标志物增多,从而引起小鼠神经变性和认知功能障碍,产生类似 AD 的表现^[12]。综上,神经炎症加强了 AD 与传染性病毒之间的关联,且传染性病毒可通过神经炎症加快 AD 的病程发展。

1.3 氧化应激

氧化应激是指正常人体内的过氧化作用与抗氧化作用失衡,导致自由基产生增多,自由基的数量一旦超过体内的抗氧化能力,就会进一步造成组织和细胞损伤。由衰老和疾病导致的线粒体功能丧失、金属稳态改变和抗氧化防御减少会导致活性氧产生增加,直接影响神经元的突触活动和神经传递,从而导致认知功能障碍,还会影响 A β 和过度磷酸化 Tau 蛋白的产生和积累,从而促进 AD 的发生与发展^[13]。氧化应激已被发现发生在各种病毒感染中,并可能增强病毒感染。如氧化应激会通过炎症因子风暴和细胞缺氧的方式导致 COVID-19 患者的疾病严重程度增加^[14]。另外,氧化应激显著增强了 HSV-1 对 A β 积累和分泌的影响,还有自噬的损害^[15]。因此,病毒感染也可通过触发氧化应激来促进 AD 的发生与发展。

1.4 衰老

AD 的发生率随着年龄的增长而急剧增加。据统计, 65~<75 岁人群中 AD 患者占 5%, 75~<85 岁人群中占 13.1%, 85 岁及以上人群中占 33.3%^[2]。另外衰老也是 COVID-19 的重要风险因素,研究表明, 40~<50 岁 COVID-19 患者的病死率约为 0.4% 或更低, 50~<60 岁 COVID-19 患者为 1.0%, 60~<70 岁 COVID-19 患者为 3.5%, 70~<80 岁 COVID-19 患者为 12.8%, 80 岁及以上 COVID-19 患者为 20.2%^[16]。衰老是所有生物生命周期中不可避免的

事件,由衰老导致的生理机能逐渐退化和免疫力降低增加了传染性病毒感染及 AD 的易感性。

1.5 血管紧张素转化酶 2

自 COVID-19 大流行开始以来,ACE2 已被公认为 SARS-CoV-2 感染的主要宿主细胞受体,ACE2 的数量和分布可能会影响 SARS-CoV-2 的感染风险^[11]。有研究为确定 AD 患者海马组织中 ACE2 的蛋白表达水平进行了蛋白质印迹实验,与对照组相比,发现 AD 患者大脑中的 ACE2 蛋白表达更高^[17]。另外,ACE2 表达中的常驻免疫细胞活化和上调会使其分泌一氧化氮合酶,导致相对大量的 NO 的合成,而高浓度的 NO 具有神经毒性,因此导致 AD 恶化^[18]。由此看来,ACE2 既能增加传染性病毒感染的风险,也能促进 AD 病程发展。

2 传染性病毒感染对 AD 的影响

2.1 HSV-1 与 AD

HSV-1 是一种嗜神经双链 DNA 病毒,主要在三叉神经节的感觉神经元中潜伏。在通过脑内接种减毒 HSV-1 建立的单纯疱疹病毒性脑炎小鼠模型中,发现了以持续小胶质细胞激活为特征的强烈宿主免疫和炎症反应,这种持续的炎症反应激活了神经元损伤、淀粉样变性等 AD 和神经变性的信号通路,最终导致神经元损失和自发运动能力下降^[4]。在人和大鼠神经元中,HSV-1 感染增加了 β 分泌酶和 γ 分泌酶的表达,并通过 β 分泌酶和 γ 分泌酶的作用介导触发淀粉样前体蛋白 (amyloid precursor protein, APP) 的分裂,导致不同 APP 片段的形成并在细胞内积累,而且这些片段具有一定的神经毒性^[19]。另外多次 HSV-1 重新激活后,小鼠大脑中的氧化应激标志物(4-羟基壬烯醛和 13 种 4-羟基壬烯醛修饰的蛋白质)增加,4-羟基壬烯醛是脂质过氧化的醛化产物,可上调 β 位点 APP 裂解酶的表达,从而导致 $A\beta$ 增加^[20]。综上,HSV-1 主要通过神经炎症、增加 β 分泌酶和 γ 分泌酶的表达及氧化应激的作用导致神经元损失和 $A\beta$ 积累,从而对 AD 产生影响。

2.2 SARS-CoV-2 与 AD

在 COVID-19 幸存者中常出现注意力问题、短期记忆缺陷、一般记忆丧失、执行功能受损等与 AD 相似的症状^[5]。SARS-CoV-2 感染会导致小胶质细胞和星形胶质细胞激活,产生神经炎症级联反应。另外,SARS-CoV-2 与 ACE2 的结合能下调血管紧张素转换酶的表达,这可能会增加小胶质细胞中的血

管紧张素 II 表达并随后激活血管紧张素 II 受体 2,从而导致“核因子 κB 轻链增强子活化 B 细胞”信号通路表达和促炎反应^[21]。SARS-CoV-2 在掺入内皮细胞的体内后,可以通过 toll 样受体 7 激活内体烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶^[22],从而促进活性氧的产生。过量的活性氧生成可以通过激活丝裂原活化蛋白激酶诱导小胶质细胞中的级联炎症信号,从而促进核因子 κB 轻链增强子活化 B 细胞的激活和多种促炎细胞因子的表达,如一氧化氮合酶等^[14]。炎症因子的产生可以通过激活细胞周期素依赖蛋白激酶 5 和糖原合成酶激酶 3 β 来影响神经元,从而导致 Tau 过度磷酸化及病理性配对螺旋样纤维和神经原纤维缠结聚集^[23]。COVID-19 患者可能出现脑代谢减退、大脑皮层灌注不足等脑部疾病^[5]。轻度慢性脑灌注不足通过糖原合成酶激酶 3 β / β -连环蛋白信号通路导致同侧脑毛细血管中三磷酸腺苷结合盒式转运蛋白 B3 蛋白水平持续降低,从而严重影响神经血管单位功能并产生代谢不良的微环境,该微环境可以启动并促进全身 $A\beta$ 沉积成小聚集体^[24]。由此可见,SARS-CoV-2 主要通过神经炎症、氧化应激和脑灌注不足的方式促进神经元损伤,p-Tau 及 $A\beta$ 的积累,从而参与 AD 的发展。

2.3 人类疱疹病毒 6 与 AD

人类疱疹病毒 6(human herpesvirus 6, HHV-6) 是一种嗜淋巴细胞病毒。有研究评估了髓系细胞触发受体 2 (triggering receptor expressed on myeloid cells 2, TREM2) (小胶质细胞反应状态的标志物) 在感染 HHV-6A 的小胶质细胞中的表达,结果观察到 TREM2 表达显著增加,且诱导小胶质细胞中的 ApoE 表达。HHV-6 感染小胶质细胞后,小胶质细胞可因 HHV-6A 感染而长期激活,加剧 TREM2-ApoE 通路表达及促炎细胞因子的释放,从而引起慢性神经炎症^[25]。HHV-6A U4 蛋白和 APP 都可以与 E3 泛素蛋白连接酶相互作用,因此 U4 蛋白可以竞争性结合 APP 的 E3 泛素蛋白连接酶,从而抑制泛素介导的 APP 蛋白酶体降解,导致 APP 清除率降低,最终导致 APP 积累和 $A\beta$ 生成^[26]。自噬可以防止活性氧和未折叠蛋白的积累,调节促炎细胞因子的释放,因此自噬的正常功能对于维持有效的免疫反应至关重要。有研究表明,HHV-6A 感染减少了自噬,从而导致星形细胞瘤细胞和原代神经元中 $A\beta$ 释放和 Tau 异常磷酸化增加^[27]。中枢神经系统中的活动性 HHV-6 感染可导致病毒糖蛋白与 $A\beta$ 低

聚物的结合,从而促进 A β 沉积^[26]。由上述可知, HHV-6 可通过神经炎症阻碍 APP 清除及减少自噬的途径影响 AD。

2.4 其他病毒与 AD

水痘-带状疱疹病毒 (varicella-zoster virus, VZV) 是一种人类疱疹病毒,以水痘作为原发感染,随后潜伏在外周神经节中。对 16 例 VZV 血管病变受试者和 36 例卒中对照者脑脊液中的 A β 进行测量。结果发现与对照组相比,VZV 血管病变脑脊液淀粉样蛋白增加^[28]。因此,VZV 感染可能会促进淀粉样蛋白相关疾病的产生与发展。

甲型流感病毒 (influenza A virus, IAV) 是一种重要的人畜共患病原体,可引起家禽、猪等动物疾病,可引起人类感染甚至死亡,对公众健康构成严重威胁。有研究表明:2 个月大的野生型小鼠感染嗜神经性甲型流感病毒 H7N7 亚型以及非嗜神经性甲型流感病毒 H3N2 亚型可以通过海马中的小胶质细胞激活引发炎症级联反应,从而增加发生神经退行性疾病的可能性^[29]。

巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 是一种普遍存在的病毒,能够感染人类和其他动物。一项研究调查单独或单纯疱疹病毒联合携带 CMV 是否会增加患 AD 的风险,结果显示 CMV 感染与 AD 发展之间没有直接关系;但 CMV 和 HSV-1 之间的相互作用与 AD 发展显著相关。因此,CMV 感染可能通过其对免疫系统的影响促进 HSV-1 相关 AD 的发展^[30]。

3 小 结

AD 是一种常见的神经系统退行性疾病且发病机制复杂。传染性病毒性疾病是最常见的人类疾病之一,且在发病过程中涉及许多精神障碍 (意识丧失、幻觉等) 及神经系统并发症 (肌痛、神经痛、头痛等)^[5],特别是在老年人和免疫功能低下的个体中,他们可能更容易受到感染。众多研究的结果表明传染性病毒感染在 AD 发展中的作用,也表明了传染性病毒感染与 AD 之间的关系,研究者应当给予密切关注。在患者仍处于 AD 症状前阶段时尽早使用抗病毒药物,减轻大脑的病毒负荷,从而减缓 AD 的发展。综上所述,传染性病毒感染可通过直接或间接增加 A β 及磷酸化 Tau 蛋白等 AD 病理产物,直接对神经中枢及周围神经系统产生影响 (如 HSV-1)、通过免疫系统失调 (如 IAV) 或通过引发持续的免疫反应对神经系统产生影响,从而影响

AD。未来对 AD 的防治研究可与传染性病毒感染治疗相结合,深入了解各类传染性病毒与机体的作用特点及对机体的伤害,各类传染性病毒之间是否存在相互作用,进一步了解传染性病毒感染在 AD 发展中可能的作用与机制,为 AD 的防治提供新的治疗思路。

【参考文献】

- [1] DeTure MA, Dickson DW. The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease[J]. Mol Neurodegener, 2019, 14(1): 32. DOI: 10.1186/s13024-019-0333-5.
- [2] Anon. 2023 Alzheimer's disease facts and figures[J]. Alzheimers Dement, 2023, 19(4): 1598-1695. DOI: 10.1002/alz.13016.
- [3] Tampi RR, Forester BP, Agronin M. Aducanumab: evidence from clinical trial data and controversies [J]. Drugs Context, 2021, 10: 2021-7-3. DOI: 10.7573/dic.2021-7-3.
- [4] Wang E, Huang X, Ye Y, et al. Persistent inflammation and neuronal loss in the mouse brain induced by a modified form of attenuated herpes simplex virus type I[J]. Virol Sin, 2023, 38(1): 108-118. DOI: 10.1016/j.virs.2022.11.008.
- [5] Zawilska JB, Kuczyńska K. Psychiatric and neurological complications of long COVID [J]. J Psychiatr Res, 2022, 156: 349-360. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.10.045.
- [6] Viganova D, Nemerut M, Liskova B, et al. Multi-pathogen infections and Alzheimer's disease[J]. Microb Cell Fact, 2021, 20(1): 25. DOI: 10.1186/s12934-021-01520-7.
- [7] Yamazaki Y, Painter MM, Bu G, et al. Apolipoprotein E as a therapeutic target in Alzheimer's disease: a review of basic research and clinical evidence[J]. CNS Drugs, 2016, 30(9): 773-789. DOI: 10.1007/s40263-016-0361-4.
- [8] Wang C, Zhang M, Garcia G, et al. ApoE-isoform-dependent SARS-CoV-2 neurotropism and cellular response[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(2): 331-342. e5. DOI: 10.1016/j.stem.2020.12.018.
- [9] Guzman-Sanchez F, Valdivieso F, Burgos JS. Aging-related neurostructural, neuropathological, and behavioral changes associated with herpes simplex virus type 1 brain infection in mice[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 30(4): 779-790. DOI: 10.3233/JAD-2012-120070.
- [10] Teleanu DM, Niculescu AG, Lungu II, et al. An overview of oxidative stress, neuroinflammation, and neurodegenerative diseases[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(11): 5938. DOI: 10.3390/ijms23115938.
- [11] Iwasaki M, Saito J, Zhao H, et al. Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augment drives multiple organ failure of severe COVID-19: molecular mechanisms and implications[J]. Inflammation, 2021, 44(1): 13-34. DOI: 10.1007/s10753-020-01337-3.
- [12] Chiara GD, Piacentini R, Fabiani M, et al. Recurrent herpes

- simplex virus-1 infection induces hallmarks of neurodegeneration and cognitive deficits in mice[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(3): e1007617. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007617.
- [13] Tönnies E, Trushina E. Oxidative stress, synaptic dysfunction, and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 57(4): 1105–1121. DOI: 10.3233/JAD-161088.
- [14] Kozlov EM, Ivanova E, Grechko AV, *et al.* Involvement of oxidative stress and the innate immune system in SARS-CoV-2 infection[J]. *Diseases*, 2021, 9(1): 17. DOI: 10.3390/diseases9010017.
- [15] Santana S, Sastre I, Recuero M, *et al.* Oxidative stress enhances neurodegeneration markers induced by herpes simplex virus type 1 infection in human neuroblastoma cells[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75842. DOI: 10.1371/journal.pone.0075842.
- [16] Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy[J]. *JAMA*, 2020, 323(18): 1775–1776. DOI: 10.1001/jama.2020.4683.
- [17] Ding Q, Shults NV, Gychka SG, *et al.* Protein expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) is upregulated in brains with Alzheimer's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 1687. DOI: 10.3390/ijms22041687.
- [18] Asiiimwe N, Yeo SG, Kim MS, *et al.* Nitric oxide: exploring the contextual link with Alzheimer's disease[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2016, 2016: e7205747. DOI: 10.1155/2016/7205747.
- [19] De Chiara G, Marcocci ME, Civitelli L, *et al.* APP processing induced by herpes simplex virus type 1 (HSV-1) yields several APP fragments in human and rat neuronal cells[J]. *PLoS One*, 2010, 5(11): e13989. DOI: 10.1371/journal.pone.0013989.
- [20] Protto V, Tramutola A, Fabiani M, *et al.* Multiple herpes simplex virus-1 (HSV-1) reactivations induce protein oxidative damage in mouse brain: novel mechanisms for Alzheimer's disease progression[J]. *Microorganisms*, 2020, 8(7): 972. DOI: 10.3390/microorganisms8070972.
- [21] Chen F, Chen Y, Wang Y, *et al.* The COVID-19 pandemic and Alzheimer's disease: mutual risks and mechanisms[J]. *Transl Neurodegener*, 2022, 11(1): 40. DOI: 10.1186/s40035-022-00316-y.
- [22] To EE, Vlahos R, Luong R, *et al.* Endosomal NOX2 oxidase exacerbates virus pathogenicity and is a target for antiviral therapy[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 69. DOI: 10.1038/s41467-017-00057-x.
- [23] Cortés N, Andrade V, Guzmán-Martínez L, *et al.* Neuroimmune Tau mechanisms: their role in the progression of neuronal degeneration[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(4): 956. DOI: 10.3390/ijms19040956.
- [24] ElAli A, Thériault P, Préfontaine P, *et al.* Mild chronic cerebral hypoperfusion induces neurovascular dysfunction, triggering peripheral beta-amyloid brain entry and aggregation[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2013, 1: 75. DOI: 10.1186/2051-5960-1-75.
- [25] Bortolotti D, Gentili V, Rotola A, *et al.* HHV-6A infection induces amyloid-beta expression and activation of microglial cells[J]. *Alzheimer's Res Ther*, 2019, 11(1): 104. DOI: 10.1186/s13195-019-0552-6.
- [26] Tang T, Jia J, Garbarino E, *et al.* Human herpesvirus 6A U4 inhibits proteasomal degradation of the amyloid precursor protein[J]. *J Virol*, 2022, 96(4): e0168821. DOI: 10.1128/JVI.01688-21.
- [27] Romeo MA, Gilardini Montani MS, Gaeta A, *et al.* HHV-6A infection dysregulates autophagy/UPR interplay increasing beta amyloid production and tau phosphorylation in astrocytoma cells as well as in primary neurons, possible molecular mechanisms linking viral infection to Alzheimer's disease[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(3): 165647. DOI: 10.1016/j.bba-dis.2019.165647.
- [28] Bubak AN, Beseler C, Como CN, *et al.* Amylin, A β 42, and amyloid in varicella zoster virus vasculopathy cerebrospinal fluid and infected vascular cells[J]. *J Infect Dis*, 2021, 223(7): 1284–1294. DOI: 10.1093/infdis/jiaa513.
- [29] Hosseini S, Wilk E, Michaelsen-Preusse K, *et al.* Long-term neuroinflammation induced by influenza A virus infection and the impact on hippocampal neuron morphology and function[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(12): 3060–3080. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1740-17.2018.
- [30] Lövheim H, Olsson J, Weidung B, *et al.* Interaction between cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1 associated with the risk of Alzheimer's disease development[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(3): 939–945. DOI: 10.3233/JAD-161305.

(编辑: 郑真真)