

阿尔茨海默病与病毒感染相关的研究进展

叶 桢^{1*}, 黄乐鑫¹, 邱 霞¹, 苏裕盛^{1,2#}

¹宁德师范学院医学院, 福建 宁德

²宁德师范学院毒物与药物毒理学重点实验室, 福建 宁德

收稿日期: 2026年7月12日; 录用日期: 2026年8月5日; 发布日期: 2026年8月12日

摘 要

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是一种病因复杂的神经退行性疾病, 近年来流行病学与分子生物学研究提示, 病毒感染可能在其发病与进展中发挥关键作用。本文从单纯疱疹病毒1型、巨细胞病毒、EB病毒及新型冠状病毒等多种病毒与AD关联的流行病学证据来进行综述, 并深入探讨了病毒诱导的神经炎症、 β -淀粉样蛋白(β -Amyloid protein, $A\beta$)沉积、Tau蛋白过度磷酸化及突触功能障碍等核心病理机制。通过整合现有研究, 本文旨在阐明病毒感染的致病作用, 并评估抗病毒治疗与疫苗接种在AD预防中的潜在价值, 从而为AD的病因学探索与临床干预提供新视角。

关键词

阿尔茨海默病, 病毒感染, 神经炎症, β -淀粉样蛋白, Tau蛋白

Research Progress on the Association between Alzheimer's Disease and Viral Infections

Zhen Ye^{1*}, Lexin Huang¹, Xia Qiu¹, Yusheng Su^{1,2#}

¹School of Medicine, Ningde Normal University, Ningde Fujian

²Key Laboratory of Toxicology and Drug Toxicology, Ningde Normal University, Ningde Fujian

Received: July 12, 2026; accepted: August 5, 2026; published: August 12, 2026

Abstract

Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative disorder with complex etiology. Recent epide-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 叶桢, 黄乐鑫, 邱霞, 苏裕盛. 阿尔茨海默病与病毒感染相关的研究进展[J]. 国际神经精神科学杂志, 2026, 15(3): 98-108. DOI: 10.12677/ijpn.2026.153012

miological and molecular biological studies suggest that viral infections may play a pivotal role in its pathogenesis and progression. This review synthesizes epidemiological evidence linking various viruses—including herpes simplex virus type 1, cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, and SARS-CoV-2—to AD, and delves into core pathological mechanisms such as virus-induced neuroinflammation, β -Amyloid protein ($A\beta$) deposition, excessive phosphorylation of Tau protein, and synaptic dysfunction. By integrating existing research, this study aims to elucidate the pathogenic role of viral infections and evaluate the potential value of antiviral therapy and vaccination in AD prevention, thereby providing new insights for etiological investigation and clinical intervention strategies of AD.

Keywords

Alzheimer's Disease, Viral Infection, Neuroinflammation, β -Amyloid Protein, Tau Protein

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

阿尔茨海默病(Alzheimer's Disease, AD)是最常见的失智类型, 主要病理特征为 β -淀粉样蛋白(β -Amyloid protein, $A\beta$)沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化[1]。其病因尚未完全明确, 可能与遗传、环境、代谢及感染等因素有关[2]。研究发现, AD 患者脑组织中单纯疱疹病毒I型(Herpes Simplex Virus Type 1, HSV-1)、EB 病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)等嗜神经病毒的检出率较高[3]。这些病毒可能通过神经炎症、 $A\beta$ 和 Tau 蛋白代谢异常及血脑屏障损伤参与 AD 病理过程, 其影响还可能受到载脂蛋白 E $\epsilon 4$ 等位基因(Apolipoprotein E epsilon 4, ApoE $\epsilon 4$)等遗传因素调节[4] [5]。新型冠状病毒(Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染也可能经由类似机制增加认知损害风险[6] [7]。病毒感染可激活小胶质细胞和星形胶质细胞, 促使炎症因子持续释放, 进而影响 $A\beta$ 清除、Tau 蛋白磷酸化及突触功能[8] [9]。部分嗜神经病毒还可直接损伤神经元或破坏血脑屏障, 其中 HSV-1 反复激活可能加重神经损伤[4] [10]。抗病毒药物和疫苗接种为 AD 防治提供了新的研究方向。部分观察性研究显示, 抗疱疹病毒药物以及带状疱疹、流感和卡介苗接种与较低的失智风险相关[11], 但尚不能据此确定因果关系。本文综述病毒感染与 AD 的流行病学证据、可能机制、生物标志物及干预研究, 为后续研究提供参考。

2. 与 AD 相关的病毒感染类型及流行病学证据

2.1. HSV-1 与 AD 关联的研究

多项病例对照和队列研究为 HSV-1 感染与 AD 风险增加之间的关联提供了流行病学证据。一项基于美国大型电子健康记录的真实世界研究发现, HSV-1 诊断史与 AD 风险显著相关(调整后 OR = 1.80) [12]。另一项针对瑞典 70 岁老年人的前瞻性研究也表明, 抗 HSV IgG 抗体阳性者患失智的风险增加了一倍以上(调整后 HR = 2.26) [13]。这些研究支持了 HSV-1 感染是 AD 潜在风险因素的假说。此外, HSV-1 的再激活与认知下降速率加快密切相关, 研究指出, 在载脂蛋白 E (Apolipoprotein E, ApoE)基因携带者中, 脑内潜伏的 HSV-1 在神经炎症等刺激下被激活, 可能加剧 AD 相关病理[14]。在 AD 患者脑组织中, HSV-1 DNA 和病毒蛋白(如 ICP0、VP16)在 $A\beta$ 斑块区域被检出, 支持病毒直接参与斑块形成的假说[15]。纵向研究数据表明, 抗 HSV 药物(如阿昔洛韦)的使用与 AD 发病率降低存在时间关联, 一项研究显示, 使

用抗疱疹药物的 HSV-1 感染者患 AD 的风险低于未使用者(调整后 HR = 0.83) [12], 抑制潜伏性 HSV-1 的再激活可能降低神经系统损伤风险。国内研究发现, AD 患者血浆 HSV-1 特异性 IgG 抗体阳性率较高, 且 ApoE ϵ 4 可能进一步放大 HSV-1 感染相关的 AD 风险[5]。

2.2. 巨细胞病毒及其他疱疹病毒的研究进展

巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)感染可导致慢性全身炎症, 其血清阳性率在 AD 患者中升高, 且 CMV 特异性抗体滴度与认知功能下降呈正相关。一项研究分析了多种病原体暴露与失智风险的关系, 发现 EBV 和沙眼衣原体的抗体滴度水平与失智/AD 风险增加相关[16]。同时感染多种疱疹病毒(如 HSV-1 + CMV + EBV)的患者 AD 风险显著高于单一病毒感染, 提示病毒间的协同作用加剧了病理级联反应。例如, 水痘-带状疱疹病毒(Varicella-Zoster Virus, VZV)的再激活(带状疱疹)被认为与 AD 风险增加有关, 而接种带状疱疹疫苗则可显著降低失智风险[17]。EBV 通过诱导自身免疫反应和 B 细胞活化, 可能间接促进神经炎症环境。有研究提出, EBV 感染神经元可能通过细胞周期失调和诱导凋亡驱动神经退行性变[18]。近期研究提示, AD 患者可能存在增强的 EBV 特异性适应性免疫应答, 病毒潜伏状态还可能与 ApoE ϵ 4 共同影响 AD 的发生风险[19]。然而, 直接病毒神经侵袭的证据仍需进一步证实。

2.3. SARS-CoV-2 与 AD 的最新关联

一项研究显示, COVID-19 患者中疲劳(57%)、记忆丧失(52%)和失眠(50%)是最常见的持续性症状, 且与生活质量下降显著相关[20]。SARS-CoV-2 可能通过 BBB 破坏、直接感染神经元及诱导持续神经炎症, 加速 A β 和 Tau 蛋白病理, 尤其是存在 ApoE ϵ 4 基因风险的人群。一项基于 UK Biobank 的研究发现, SARS-CoV-2 感染与血浆 A β 42:A β 40 比值降低(提示 A β 病理增加)相关, 且在住院患者或高血压患者中更为显著[21]。此外, SARS-CoV-2 的刺突蛋白片段被发现具有促淀粉样蛋白生成的潜力, 可促进 A β 的聚集和毒性[22]。纵向影像学研究发现, COVID-19 患者脑体积减少(尤其在海马区)与 AD 早期萎缩模式相似, 提示病毒感染可模拟或暴露潜在的 AD 病理。国内综述也指出, COVID-19 与 AD 在神经炎症、BBB 损伤、小胶质细胞激活等方面存在共同的病理机制[7]。这些发现共同表明, SARS-CoV-2 感染可能通过多种途径增加未来罹患 AD 的风险[23] (见表 1)。

Table 1. Comparative evidence of research demonstrating an association between major viral infections and Alzheimer’s disease
表 1. 主要病毒感染与 AD 关联的研究证据比较

病毒类型	与 AD 相关的主要证据	可能机制	潜在干预启示	当前证据局限
HSV-1	诊断史或血清抗体阳性与 AD/失智风险升高相关; 脑组织 A β 斑块区域可检出病毒成分; 抗疱疹病毒药物使用与风险降低存在观察性关联[12]-[15]	潜伏病毒再激活; 神经炎症; 促进 A β 沉积和 Tau 蛋白异常磷酸化; 与 ApoE ϵ 4 可能存在交互作用	探索高风险人群的病毒状态监测及早期抗病毒干预	观察性研究较多; 检测方法和人群差异较大; 大型随机对照试验尚未证实明确认知获益
CMV	血清阳性率及抗体滴度与认知下降或 AD 风险相关; 多重疱疹病毒暴露可能伴随更高风险[16]	慢性全身炎症、免疫衰老及血脑屏障功能受损	可能用于感染负荷和免疫状态的联合风险评估	病毒特异性效应难与年龄、共病及其他感染因素分离; 缺乏直接神经侵袭证据
EBV	抗体滴度与失智/AD 风险增加相关; AD 患者可能出现增强的 EBV 特异性免疫反应[16] [18] [19]	B 细胞活化、自身免疫反应、细胞周期失调及神经炎症	关注免疫表型与病毒潜伏状态, 探索感染亚型分层	直接感染神经元及其因果关系仍缺乏一致证据

续表

VZV	带状疱疹与失智风险可能相关；带状疱疹疫苗接种与较低失智风险相关[17] [45]-[47]	病毒再激活引发炎症和血管/神经损伤	疫苗接种可能是具有公共卫生价值的预防路径	疫苗研究多为观察性数据，可能受健康接种者偏倚等混杂影响
SARS-CoV-2	感染后可出现持续性认知症状；部分研究发现血浆 A β 标志物和脑影像改变与 AD 样病理相似[20]-[23] [36]-[39]	持续性神经炎症、血脑屏障损伤、微血管异常及 A β /Tau 相关通路改变	长期随访感染后认知变化，并控制心血管和基础认知风险	随访时间较短；AD 样生物标志物改变不等同于临床 AD；感染严重程度和共病混杂明显

注：现有证据主要来自观察性研究、体外实验及动物模型。病毒感染与 AD 之间的关联尚不能等同于已确立的因果关系。A β ： β -淀粉样蛋白；AD：阿尔茨海默病；ApoE ϵ 4：载脂蛋白 E ϵ 4 等位基因。

3. 病毒感染导致 AD 病理的分子机制

3.1. 病毒感染与神经炎症

病毒感染是触发和加剧 AD 神经炎症的关键因素之一。当病毒侵入中枢神经系统后，会首先被固有免疫细胞如小胶质细胞和星形胶质细胞上的模式识别受体识别。例如，HSV-1 的核酸和蛋白产物可激活 Toll 样受体(如 TLR2、TLR3)和 RIG-I 样受体，启动下游信号级联反应[24]。这种激活导致核因子 κ B (Nuclear Factor Kappa B, NF- κ B)等转录因子的活化，进而促进大量促炎细胞因子的释放，包括白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)和白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)[25]。这些细胞因子不仅直接损伤神经元，还进一步招募并激活更多的免疫细胞，形成恶性循环。持续的炎症环境会诱导小胶质细胞从具有神经保护作用的 M2 型向促炎的 M1 型转化。M1 型小胶质细胞失去其清除 A β 的能力，同时释放大量的活性氧和活性氮物种，直接攻击神经元，导致突触功能障碍和线粒体代谢异常[9]。此外，慢性神经炎症会破坏 BBB 的完整性，增加其通透性，使得外周免疫细胞如 T 细胞和单核细胞更容易浸润到脑实质中[26]。这些浸润的免疫细胞进一步加剧了局部的炎症反应，并可能直接参与 A β 沉积和 Tau 蛋白过度磷酸化的正反馈循环，从而加速 AD 的病理进程[27]。

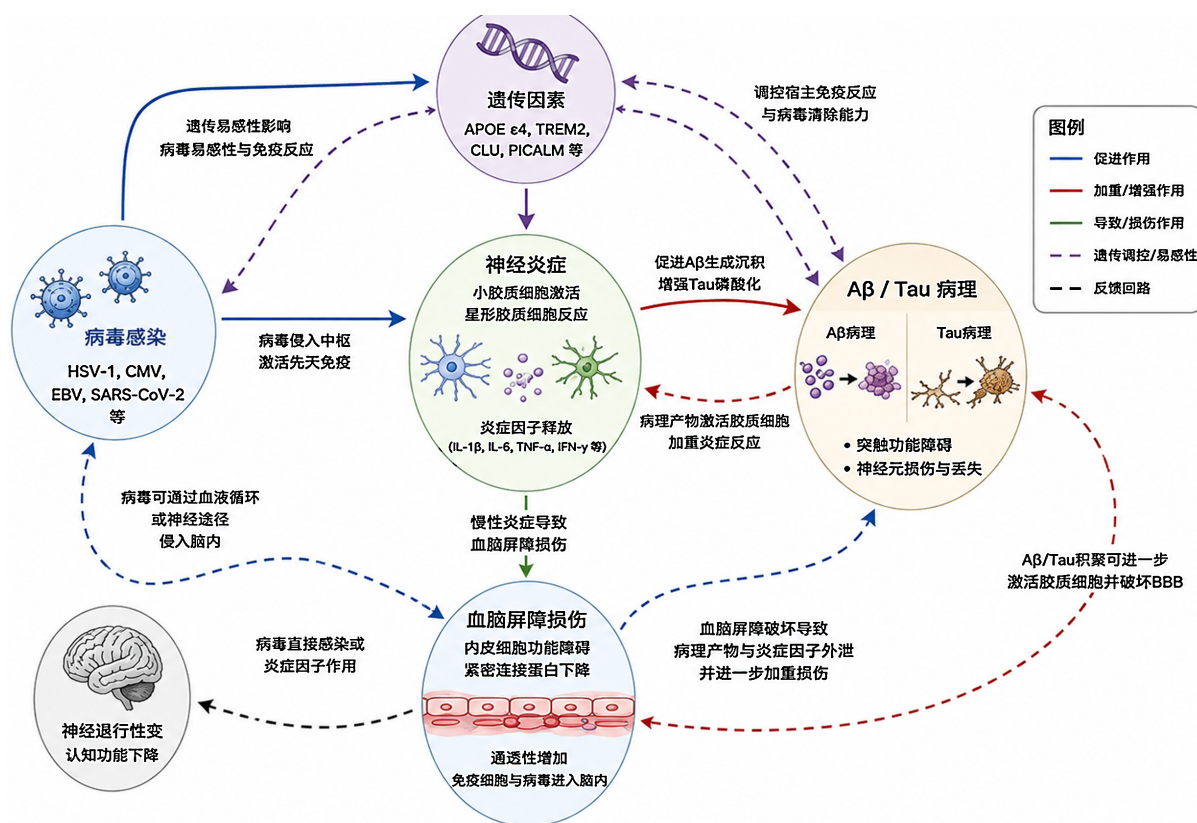
3.2. 病毒蛋白与 A β 的直接相互作用

病毒蛋白与 A β 前体蛋白(Amyloid β Precursor Protein, APP)及其代谢产物之间的直接相互作用是病毒感染促进 AD 病理的另一重要机制。以 HSV-1 为例，其病毒蛋白如糖蛋白 B 和衣壳蛋白能够直接与 APP 结合，干扰 APP 的正常加工过程[24]。这种异常结合可能改变 APP 的酶切位点，使其更倾向于通过 β -分泌酶和 γ -分泌酶途径进行切割，从而促进具有神经毒性的 A β 1~42 肽段的生成和聚集[28]。此外，病毒编码的某些酶，如 DNA 解旋酶或蛋白酶，可能直接或间接地激活 γ -分泌酶复合物的活性，导致 A β 产生显著增加[28]。有趣的是，A β 本身被发现具有抗微生物肽的特性，能够作为“诱饵”捕获并中和入侵的病毒颗粒，这被称为“感染陷阱”假说[24]。然而，这种保护性反应在慢性或反复感染中可能适得其反，因为 A β 的持续聚集会形成淀粉样斑块，成为 AD 的核心病理特征。体外实验和动物模型研究证实，HSV-1 感染后，神经元内 A β 寡聚体的形成显著增多[24]。更重要的是，当潜伏的病毒被再次激活时，A β 的沉积速度会明显加快，这表明病毒的复制周期与 A β 的动态变化密切相关，病毒再激活可能是推动 AD 从临床前阶段向症状期转化的一个关键事件[24]。

3.3. 病毒感染与 Tau 病理及突触损伤

病毒感染不仅影响 A β 的代谢，还通过多种途径直接或间接地促进 Tau 蛋白的过度磷酸化和聚集，并损害突触可塑性。病毒感染诱导的胞内钙离子稳态失衡是导致 Tau 蛋白异常磷酸化的关键上游事件[29]。

钙离子浓度的异常升高会激活多种蛋白激酶, 如糖原合酶激酶-3 β (Glycogen Synthase Kinase-3 β , GSK-3 β) 和细胞周期蛋白依赖性激酶 5 (Cyclin-Dependent Kinase 5, CDK5), 这些激酶能够直接催化 Tau 蛋白在多个位点(如 Ser404、Ser202)发生过度磷酸化[24]。此外, 某些病毒早期蛋白, 例如 HSV-1 的感染细胞蛋白 0 (Infected Cell Protein 0, ICP0), 能够直接与 Tau 蛋白相互作用, 促进其错误折叠和聚集, 形成神经原纤维缠结, 并干扰轴突的正常运输功能, 导致神经元营养供应中断和功能衰退[24]。突触可塑性是学习和记忆的神经基础, 而病毒感染对其造成严重破坏。研究表明, 病毒感染会导致海马区长时程增强(Long-Term Potentiation, LTP)受到抑制, 这是突触可塑性的一种重要表现形式[30]。同时, 突触后致密蛋白 95 (Postsynaptic Density Protein 95, PSD-95) 和谷氨酸受体 1 (Glutamate Receptor 1, GluA1) 等关键突触蛋白的表达水平会显著下调[31]。这些变化部分是通过降低脑源性神经营养因子(Brain-Derived Neurotrophic Factor, BDNF)的信号传导来实现的, BDNF 是维持突触功能和神经元存活所必需的神经营养因子[30]。因此, 病毒感染通过扰乱钙信号、直接作用于 Tau 蛋白以及下调突触蛋白和神经营养因子信号, 共同导致了 Tau 病理的加剧和认知功能的损伤(如图 1)。



注: 病毒感染通过神经炎症、A β /Tau 病理及血脑屏障损伤等相互作用, 并受遗传因素调控, 形成正反馈网络, 促进疾病发生与进展。

Figure 1. Mechanism diagram of Alzheimer's disease associated with viral infection

图 1. 病毒感染相关阿尔茨海默病机制图

4. 病毒感染在 AD 病程中的生物标志物研究

4.1. 脑脊液和血液中的病毒核酸与抗体标志物

脑脊液和血液中的病毒核酸与抗体标志物为探究病毒感染与 AD 的关联提供了重要线索。研究显示,

AD 患者脑脊液中 HSV-1 DNA 的阳性率显著高于健康对照,且病毒载量与核心 AD 生物标志物密切相关。具体而言,HSV-1 DNA 阳性率较健康对照可高出 2~3 倍,其病毒载量与脑脊液中 A β 1~42 水平呈负相关,与总 Tau 蛋白浓度呈正相关,提示病毒再激活可能直接参与 AD 的病理过程[32] [33]。此外,血清学标志物也展现出预测价值。例如,血清中抗 HSV-1 IgG 抗体的亲和力指数,特别是高亲和力抗体提示近期病毒再激活,与 Framingham 风险评分等 AD 风险指标联合使用时,可作为预测认知下降的复合标志物,增强了风险分层的准确性[34]。除了 HSV-1,其他疱疹病毒如 CMV 和 EBV 的抗体水平也在 AD 前驱期即出现升高。研究发现,针对 CMV 的 IgG 滴度和 EBV 病毒衣壳抗原(Viral Capsid Antigen, VCA)的抗体水平在 AD 临床前阶段就已显著高于正常对照,这为利用血液样本进行早期、无创的 AD 筛查提供了潜在的生物标志物[35]。这些发现共同表明,检测脑脊液和血液中的病毒核酸及特异性抗体,不仅有助于揭示病毒在 AD 发病中的作用,也为疾病的早期预警和风险分层提供了新的工具。

4.2. 神经影像学与病毒感染的关联特征

神经影像学技术的发展为揭示病毒感染与 AD 病理改变之间的空间关联提供了可视化证据。在 HSV-1 血清阳性人群中,正电子发射断层扫描(Positron Emission Tomography, PET)研究显示,其脑内 A β 沉积显著增加,尤其是在与记忆功能密切相关的内嗅皮层和海马区,且这种 A β 沉积的增加与病毒再激活的频率呈正相关,表明反复的 HSV-1 再激活可能加剧 AD 样病理改变[15] [32]。此外,磁共振成像(Magnetic Resonance Imaging, MRI)研究在 COVID-19 后出现认知障碍的患者中发现,其大脑存在双侧颞叶萎缩及白质微结构损伤,这种脑萎缩的模式与典型 AD 患者的萎缩模式高度重叠,提示 SARS-CoV-2 感染可能通过诱发或加速神经退行性过程,产生与 AD 相似的影像学特征[36] [37]。为了更精确地鉴别诊断,应用 11C-PIB (标记 A β)和 ¹⁸F-FDG (标记葡萄糖代谢) PET 联合检测显得尤为重要。这种双示踪剂技术可以有效区分由病毒感染诱导的、可逆的“假性失智”与真实的 AD 病理,因为前者可能仅表现为代谢异常而无显著的 A β 沉积,而后者则同时存在 A β 沉积和代谢减退[38] [39]。因此,神经影像学标志物,特别是结合病毒血清学状态的多模态成像,为理解病毒感染如何影响 AD 病理进程以及指导精准干预策略提供了关键依据。上述生物标志物证据不仅有助于揭示病毒感染与 AD 病理的关联,也为识别适宜抗病毒干预的高风险人群、动态监测治疗效果提供了潜在的分子依据,从而为临床精准防治策略的制定奠定了重要基础。

5. 抗病毒治疗与疫苗在 AD 防治中的应用潜力

5.1. 抗病毒药物的临床研究

针对单纯疱疹病毒(Herpes Simplex Virus, HSV)和 VZV 的抗病毒药物,如阿昔洛韦和伐昔洛韦,在 AD 防治中的潜力正受到越来越多的关注。小型随机对照试验的证据表明,伐昔洛韦(每日 500 mg)治疗 14 天后,轻度 AD 患者血浆中的 A β 1~42 水平有所降低,且其简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)评分保持稳定,提示认知功能下降可能得到延缓[40]。这一发现与流行病学研究结果相呼应,后者发现长期(至少 1 年)使用抗 HSV 药物的患者,其发展为 AD 的风险降低了约 45% [41]。然而,这种保护效果受到基线病毒抗体状态和 ApoE ϵ 4 基因型的影响,提示个体化治疗的重要性[42]。此外,一项基于荷兰人群的队列研究进一步证实,使用抗疱疹药物(如阿昔洛韦、伐昔洛韦、泛昔洛韦)与后续启动 AD 药物治疗的风险降低 90%相关,这一关联在近年的数据中依然显著[43]。在新型抗病毒药物方面,Brivudine 和 Prpazine 在体外实验中显示出减轻 HSV-1 诱导的神经元凋亡和 Tau 磷酸化的能力[40]。然而,尽管这些临床前和观察性研究结果令人鼓舞,但首个针对 AD 的大型抗病毒药物随机对照试验(伐昔

洛韦治疗 AD)结果为阴性,这提示了临床试验设计的复杂性,尤其是在缺乏突触完整性生物标志物作为终点的情况下[44]。因此,需要更多设计严谨的临床试验来验证这些抗病毒药物对 AD 的疗效。

5.2. 疫苗接种与预防策略

疫苗接种作为一种预防策略,在降低 AD 风险方面展现出巨大潜力。多项大规模人群队列研究发现,接种带状疱疹疫苗(包括 Zostavax 和 Shingrix)与 AD 发病率降低显著相关,风险比约为 0.75,这提示 VZV 的再激活是 AD 的一个可规避风险因素[45] [46]。一项针对退伍军人健康管理局(Veterans Health Administration, VHA)患者的研究显示,接种带状疱疹疫苗与失智风险降低 31%相关[45]。另一项基于 Optum 数据库的回顾性队列研究也发现,接种重组带状疱疹疫苗与失智风险降低 32%相关,且这种保护作用在女性中尤为显著[46]。此外,一项系统综述和荟萃分析综合了 21 项研究,证实接种带状疱疹疫苗可使 AD 风险降低 28% [47]。在预防性 HSV-1 疫苗方面,动物实验已取得初步成功,通过诱导特异性中和抗体,能够降低病毒在神经系统的潜伏和再激活,从而减少 A β 沉积[48]。值得注意的是,COVID-19 疫苗接种后的多项研究发现,长期新冠后认知症状的发生率降低,且疫苗预处理可能通过调节免疫记忆来减轻病毒诱导的神经病理损伤[49] [50]。一项针对以色列老年人群的研究显示,接种 COVID-19 疫苗的认知障碍患者死亡率显著降低,生存率提高至 93% [50]。这些发现共同表明,针对特定病毒的疫苗接种不仅能够预防原发感染,还可能通过调节免疫系统、减少神经炎症等机制,为 AD 的预防提供一种安全有效的策略[11] [51]。

6. 病毒感染与 AD 研究展望

6.1. 基因 - 环境交互作用

ApoE ϵ 4 不仅是 AD 的重要遗传风险因子,还可能削弱宿主对 HSV-1 等嗜神经病毒的控制能力,使潜伏病毒更易反复激活,进而加重中枢神经系统损伤并推动 AD 病理进展[3] [4]。在 HSV-1 血清阳性且携带 ApoE ϵ 4 的个体中,AD 发生风险是非携带者非感染人群的 4~5 倍,这提示遗传易感性与感染暴露之间产生了相加甚至乘积效应[52]。这种基因与病毒的交互效应可能是个体易感性差异的重要原因,联合评估 ApoE 基因型和病毒抗体状态或有助于识别 AD 高风险人群[5]。因此,针对 ApoE ϵ 4 携带者进行早期抗病毒干预,可能成为延缓或预防 AD 发生的重要策略。

6.2. 病毒感染的“种子 - 加速”假说

新的理论框架将病毒感染视为 AD 病理的“初始种子”而非唯一原因,这一“种子 - 加速”假说为理解 AD 的复杂病因提供了更全面的视角。该假说认为,在存在 A β 和 Tau 蛋白沉积易感性的背景下,病毒的循环再激活可加速不可逆的病理级联反应[8]。如早期的病毒感染(如儿童期 HSV-1 感染)可在中枢神经系统中建立潜伏库,而中年后因免疫衰老、应激或共感染等因素导致病毒再激活,从而触发突触功能障碍和 A β /Tau 沉积的爆发性增生[53]。这一模型强调了病毒感染在 AD 病程中的“加速器”作用,而非单纯的致病因子。基于此,该模型支持抗病毒和免疫调节治疗干预的时机窗口:在潜伏期抑制病毒再激活(早期预防)或在 AD 临床前阶段(治疗窗口)进行干预,可能最为有效[54]。因此,未来的研究应聚焦于开发能够有效抑制潜伏病毒再激活的药物,并探索其在 AD 预防和治疗中的潜力。

6.3. 未来研究方向

今后的研究应进一步明确病毒感染在 AD 发生发展中的作用。可通过大规模前瞻性队列,整合病毒基因组、宿主遗传变异以及脑脊液和血浆中的蛋白组、代谢组数据,分析病毒与宿主因素之间的关系,

并筛选有价值的生物标志物和干预靶点[55]。同时,可建立携带潜伏性 HSV-1 感染的人源化 AD 动物模型,以评估抗病毒药物及免疫治疗的效果[56]。在此基础上,结合病毒抗体、认知评估、神经影像和遗传信息构建预测模型,可能有助于识别感染相关的 AD 亚型及其适宜的干预人群[57]。不过,相关方法距离临床应用和指南推荐仍有较长距离。

7. 结论

现有研究提示,HSV-1、CMV 及 SARS-CoV-2 等病毒可能通过神经炎症、血脑屏障损伤以及影响 A β 、Tau 蛋白代谢和突触功能,参与 AD 的发生与进展。但相关证据主要来自观察性研究和实验模型,尚不足以证明病毒感染是 AD 的直接病因。感染更可能与衰老、免疫异常及 ApoE ϵ 4 等遗传因素共同作用,改变个体的发病风险。病毒核酸、特异性抗体与 AD 生物标志物的联合检测,可能有助于识别高风险人群。抗病毒药物和疫苗接种也显示出一定预防潜力,但其效果仍需大样本随机对照试验验证。未来应结合长期队列与多组学研究,明确病毒感染与 AD 病理变化的时间关系及因果联系,并筛选可能从抗病毒干预中获益的人群。现阶段,病毒感染更适合被视为 AD 多因素风险网络中的可干预环节,而非独立病因。

基金项目

2025 年宁德师范学院引进人才项目基金(2025Y05)。

参考文献

- [1] Hua, K. and Zhao, W. (2023) Current Study on Diagnosis and Treatment of Alzheimer's Disease by Targeting Amyloid B-Protein. *Folia Neuropathologica*, **61**, 8-15. <https://doi.org/10.5114/fn.2022.119778>
- [2] 王惠国, 赵小红, 张楠楠, 等. 阿尔茨海默病发病机制概况[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2234-2236.
- [3] 李慧英, 李延峰. 阿尔茨海默病的感染因素与炎症机制[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(11): 1342-1345.
- [4] 海吉涛, 罗焕敏. 病原微生物与阿尔茨海默病相关性研究进展[J]. 神经药理学报, 2020, 10(4): 58-64.
- [5] 李舒冉, 郭姗姗, 崔晓兰. 单纯疱疹病毒I型与阿尔茨海默病相关性及早抗单疱疹病毒I型感染研究进展[J]. 中国药物警戒, 2023, 20(3): 258-261.
- [6] 王康, 张琰, 赵慧, 等. 新型冠状病毒感染对阿尔茨海默病影响的研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(11): 1450-1455.
- [7] 宋振硕, 肖卫忠. 新型冠状病毒感染的神经后遗症: 共同的病理机制能否揭示阿尔茨海默病的进展? [J]. 中国临床研究, 2025, 38(3): 383-388.
- [8] Twarowski, B. and Herbet, M. (2023) Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease—Pathomechanism, Diagnosis and Treatment: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 6518. <https://doi.org/10.3390/ijms24076518>
- [9] Gao, D., Hao, J., Li, B., Zheng, C., Miao, B., Zhang, L., et al. (2023) Tetrahydroxy Stilbene Glycoside Ameliorates Neuroinflammation for Alzheimer's Disease via cGAS-STING. *European Journal of Pharmacology*, **953**, Article 175809. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2023.175809>
- [10] 巫晓宇, 刘凤, 刘利民, 等. 中枢神经系统病毒感染与阿尔茨海默病相关机制研究进展[J]. 医学研究杂志, 2024, 53(2): 184-187.
- [11] Greenblatt, C.L. and Lathe, R. (2024) Vaccines and Dementia: Part II. Efficacy of BCG and Other Vaccines against Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, **98**, 361-372. <https://doi.org/10.3233/jad-231323>
- [12] Liu, Y., Johnston, C., Jarousse, N., Fletcher, S.P. and Iqbal, S. (2025) Association between Herpes Simplex Virus Type 1 and the Risk of Alzheimer's Disease: A Retrospective Case-Control Study. *BMJ Open*, **15**, e093946. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-093946>
- [13] Vestin, E., Boström, G., Olsson, J., Elgh, F., Lind, L., Kilander, L., et al. (2024) Herpes Simplex Viral Infection Doubles the Risk of Dementia in a Contemporary Cohort of Older Adults: A Prospective Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, **97**, 1841-1850. <https://doi.org/10.3233/jad-230718>
- [14] Cairns, D.M., Smiley, B.M., Smiley, J.A., Khorsandian, Y., Kelly, M., Itzhaki, R.F., et al. (2025) Repetitive Injury Induces

- Phenotypes Associated with Alzheimer's Disease by Reactivating HSV-1 in a Human Brain Tissue Model. *Science Signaling*, **18**, eado6430. <https://doi.org/10.1126/scisignal.ado6430>
- [15] Li, D., Choi, E.S. and Bao, X. (2025) HSV-1 as a Potential Driver of Alzheimer's Disease. *Pathogens*, **14**, Article 1022. <https://doi.org/10.3390/pathogens14101022>
 - [16] Fu, J., Wei, Q., Chen, X., Lai, X. and Shang, H. (2024) Analysis of the Association between Pathogen Exposure and the Risk of Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, **100**, 961-972. <https://doi.org/10.3233/jad-240073>
 - [17] Roe, K. (2025) Herpesvirus Initiation of Dementias and Autoimmune Diseases. *Journal of NeuroVirology*, **31**, 305-332. <https://doi.org/10.1007/s13365-025-01265-8>
 - [18] Tiwari, D., Mittal, N. and Jha, H.C. (2022) Unraveling the Links between Neurodegeneration and Epstein-Barr Virus-Mediated Cell Cycle Dysregulation. *Current Research in Neurobiology*, **3**, Article 100046. <https://doi.org/10.1016/j.crneur.2022.100046>
 - [19] Kang, J. and Liu, P. (2020) Human Herpesvirus 4 and Adaptive Immunity in Alzheimer's Disease. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-0125-y>
 - [20] Figueiredo, I.R.D., Ferrão, J.B., Dias, S., *et al.* (2023) The Prevalence of COVID-19 Fog and the Impact on Quality of Life after SARS-CoV-2 Infection (QoL-COVID): A Cross-Sectional Study. *Acta Médica Portuguesa*, **36**, 631-638. <https://doi.org/10.20344/amp.18784>
 - [21] Duff, E.P., Zetterberg, H., Heslegrave, A., Dehghan, A., Elliott, P., Allen, N., *et al.* (2025) Plasma Proteomic Evidence for Increased β -Amyloid Pathology after SARS-CoV-2 Infection. *Nature Medicine*, **31**, 797-806. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03426-4>
 - [22] Cao, S., Song, Z., Rong, J., Andrikopoulos, N., Liang, X., Wang, Y., *et al.* (2023) Spike Protein Fragments Promote Alzheimer's Amyloidogenesis. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **15**, 40317-40329. <https://doi.org/10.1021/acsami.3c09815>
 - [23] Amadoro, G., Latina, V., Stigliano, E. and Micera, A. (2023) COVID-19 and Alzheimer's Disease Share Common Neurological and Ophthalmological Manifestations: A Bidirectional Risk in the Post-Pandemic Future. *Cells*, **12**, Article 2601. <https://doi.org/10.3390/cells12222601>
 - [24] Gurjar, P., Khan, A.A., Alanazi, A.M., Vasil'ev, V.G., Zouganelis, G. and Alexiou, A. (2024) Molecular Dissection of Herpes Simplex Virus Type 1 to Elucidate Molecular Mechanisms behind Latency and Comparison of Its Codon Usage Patterns with Genes Modulated during Alzheimer's Disease as a Part of Host-Pathogen Interaction. *Journal of Alzheimer's Disease*, **97**, 1111-1123. <https://doi.org/10.3233/jad-231083>
 - [25] Rani, A., Patra, P., Verma, T.P., Singh, A., Jain, A.K., Jaiswal, N., *et al.* (2024) Deciphering the Association of Epstein-Barr Virus and Its Glycoprotein M Peptide with Neuropathologies in Mice. *ACS Chemical Neuroscience*, **15**, 1254-1264. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.4c00012>
 - [26] Ayyubova, G., Gychka, S.G., Nikolaienko, S.I., Alghenaim, F.A., Teramoto, T., Shults, N.V., *et al.* (2024) The Role of Furin in the Pathogenesis of COVID-19-Associated Neurological Disorders. *Life*, **14**, Article 279. <https://doi.org/10.3390/life14020279>
 - [27] Mohammadi-Pilehdarmoni, H., Shenagari, M., Joukar, F., Naziri, H. and Mansour-Ghanaei, F. (2023) Alzheimer's Disease and Microorganisms: The Non-Coding RNAs Crosstalk. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **17**, Article 1256100. <https://doi.org/10.3389/fncel.2023.1256100>
 - [28] Wu, Y., Thomas, G.M., Thomsen, M., Bahri, S. and Lieberman, R.L. (2023) Lipid Environment Modulates Processivity and Kinetics of a Presenilin Homolog Acting on Multiple Substrates *In Vitro*. *Journal of Biological Chemistry*, **299**, Article 105401. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2023.105401>
 - [29] Zhao, J., He, C., Fan, X., Wang, L., Zhao, L., Liu, H., *et al.* (2024) Tripeptidyl Peptidase II Coordinates the Homeostasis of Calcium and Lipids in the Central Nervous System and Its Depletion Causes Presenile Dementia in Female Mice through Calcium/Lipid Dyshomeostasis-Induced Autophagic Degradation of CYP19A1. *Theranostics*, **14**, 1390-1429. <https://doi.org/10.7150/thno.92571>
 - [30] Dai, X., Lin, A., Zhuang, L., Zeng, Q., Cai, L., Wei, Y., *et al.* (2023) Targeting SIK3 to Modulate Hippocampal Synaptic Plasticity and Cognitive Function by Regulating the Transcription of HDAC4 in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology*, **49**, 942-952. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01775-1>
 - [31] Cai, H., Pang, Y., Ren, Z., Fu, X. and Jia, L. (2024) Delivering Synaptic Protein mRNAs via Extracellular Vesicles Ameliorates Cognitive Impairment in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *BMC Medicine*, **22**, Article No. 138. <https://doi.org/10.1186/s12916-024-03359-2>
 - [32] Rippee-Brooks, M.D., Wu, W., Dong, J., Pappolla, M., Fang, X. and Bao, X. (2024) Viral Infections, Are They a Trigger and Risk Factor of Alzheimer's Disease? *Pathogens*, **13**, Article 240. <https://doi.org/10.3390/pathogens13030240>
 - [33] 孙奕, 周辰, 潘晓东, 等. 1 型单纯疱疹病毒抗体与阿尔茨海默病的关联研究[J]. 徐州医科大学学报, 2017, 37(6): 372-376.

- [34] Harmouch, J., Green, R., Mayilsamy, K., Tosi, K., Mohapatra, S. and Mohapatra, S.S. (2026) Convergence of Neuroinflammation across Major Neurotropic Viral Exposomes in AD and ADRD. *Journal of Neuroinflammation*, **23**, 1-46. <https://doi.org/10.1186/s12974-026-03876-2>
- [35] Hosseiniinasab, S.S.M., Ebrahimi, R., Yaghoobpoor, S., Kazemi, K., Khakpour, Y., Hajibeygi, R., *et al.* (2025) Alzheimer's Disease and Infectious Agents: A Comprehensive Review of Pathogenic Mechanisms and microRNA Roles. *Frontiers in Neuroscience*, **18**, Article 1513095. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1513095>
- [36] Granholm, A. (2023) Long-Term Effects of SARS-CoV-2 in the Brain: Clinical Consequences and Molecular Mechanisms. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 3190. <https://doi.org/10.3390/jcm12093190>
- [37] Dubey, S., Das, S., Ghosh, R., Dubey, M.J., Chakraborty, A.P., Roy, D., *et al.* (2023) The Effects of SARS-CoV-2 Infection on the Cognitive Functioning of Patients with Pre-Existing Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, **7**, 119-128. <https://doi.org/10.3233/adr-220090>
- [38] Furman, S., Zayou, L., Tsourmas, K.I., Javonillo, D.I., Olivarria, G.M., Cheng, Y., *et al.* (2026) Infection of 5xFAD Mice with a Mouse-Adapted SARS-CoV-2 Does Not Alter Alzheimer's Disease Neuropathology Yet Induces Widespread Changes in Gene Expression across Diverse Cell Types. *Alzheimer's & Dementia*, **22**, e71394. <https://doi.org/10.1002/alz.71394>
- [39] Qi, X., Yuan, S., Ding, J., Sun, W., Shi, Y., Xing, Y., *et al.* (2024) Emerging Signs of Alzheimer-Like Tau Hyperphosphorylation and Neuroinflammation in the Brain Post Recovery from COVID-19. *Aging Cell*, **23**, e14352. <https://doi.org/10.1111/acer.14352>
- [40] Tripathi, P. and Shah, J. (2026) Valacyclovir Mitigates Amyloid Plaque Deposition, P-Tau Aggregation, and Neuroinflammation in Streptozotocin Induced Alzheimer's Disease Rat Model. *Molecular Neurobiology*, **63**, Article No. 356. <https://doi.org/10.1007/s12035-025-05652-4>
- [41] Kabakova, M., Patel, P., Bitterman, D., Wang, J.Y., Zafar, K., Fife, D.A., *et al.* (2026) Antiviral Treatment of Herpes Simplex Virus Decreases the Risk of Alzheimer's Disease and Dementia. *Journal of Drugs in Dermatology*, **25**, 234-239. <https://doi.org/10.36849/jdd.9474>
- [42] Maple, P.A.C. and Hosseini, A.A. (2025) Human Alpha Herpesviruses Infections (HSV1, HSV2, and VZV), Alzheimer's Disease, and the Potential Benefits of Targeted Treatment or Vaccination—A Virological Perspective. *Vaccines*, **13**, Article 572. <https://doi.org/10.3390/vaccines13060572>
- [43] Alghamdi, A., Balafas, S., Bos, J.H.J., van Munster, B.C., Rafie, K., Dolga, A.M., *et al.* (2026) Association between the Use of Anti-Herpetic Drugs and Subsequent Initiation of Alzheimer's Disease Drug Treatment: Dutch Population-Based Inception Cohort Study. *BMJ Open*, **16**, e114033. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2025-114033>
- [44] Lee, C.K., Woodward, M., Hohenberg, M.I. and Tang, J.W. (2025) Charting the Research Frontier for Viral Infections, Immunomodulation, and Dementia: A Perspective on Synaptic Biomarkers as Essential Clinical Trial Endpoints. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **15**, Article 1701760. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1701760>
- [45] Scherrer, J., Salas, J., Jacobs, C. and Wiemken, T. (2022) Lower Dementia Risk in Patients Vaccinated against Herpes Zoster. *The Annals of Family Medicine*, **20**, Article 2590. <https://doi.org/10.1370/afm.20.s1.2590>
- [46] Tang, E., Ray, I., Arnold, B.F. and Acharya, N.R. (2025) Recombinant Zoster Vaccine and the Risk of Dementia. *Vaccine*, **46**, Article 126673. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126673>
- [47] Yang, J. and Jiang, J. (2026) Association between Varicella-Zoster Virus and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Comprehensive Evidence from Infection, Treatment to Prevention. *Journal of Alzheimer's Disease*, **110**, 74-85. <https://doi.org/10.1177/13872877251411573>
- [48] Cui, W., Wang, Y., Tang, X., Liu, S., Duan, Y., Gu, T., *et al.* (2024) CRM197-Scaffolded Vaccines Designed by Epitope Grafting Ameliorate Cognitive Decline in an Alzheimer's Disease Model. *International Journal of Biological Macromolecules*, **281**, Article 136477. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2024.136477>
- [49] Shimohata, T. (2023) Cognitive Impairment as a Sequela of COVID-19: Pathophysiology and Prospects for Treatment. *Rinsho Shinkeigaku*, **63**, 725-731. <https://doi.org/10.5692/clinicalneuro.001902>
- [50] Radomyslsky, Z., Kivity, S., Alon, Y. and Saban, M. (2024) Modeling Mortality Prediction in Older Adults with Dementia Receiving COVID-19 Vaccination. *BMC Geriatrics*, **24**, Article No. 454. <https://doi.org/10.1186/s12877-024-04982-7>
- [51] Ma, Y., Karako, K., Song, P. and Xia, Y. (2025) Can the Herpes Zoster Vaccination Be a Strategy against Dementia? *Drug Discoveries & Therapeutics*, **19**, 124-128. <https://doi.org/10.5582/ddt.2025.01032>
- [52] Lukiw, W.J. (2023) MicroRNA (miRNA) Complexity in Alzheimer's Disease (AD). *Biology*, **12**, Article 788. <https://doi.org/10.3390/biology12060788>
- [53] Sekiya, M., Sakakibara, Y., Hirota, Y., Ito, N., Chikamatsu, S., Takei, K., *et al.* (2024) Decreased Plasma Nicotinamide and Altered NAD⁺ Metabolism in Glial Cells Surrounding A β Plaques in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Disease*, **202**, Article 106694. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106694>

-
- [54] Armstrong, P., Güngör, H., Anongjanya, P., Tweedy, C., Parkin, E., Johnston, J., *et al.* (2024) Protective Effect of PDE4B Subtype-Specific Inhibition in an App Knock-In Mouse Model for Alzheimer's Disease. *Neuropsychopharmacology*, **49**, 1559-1568. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01852-z>
- [55] Titze-de-Almeida, S.S., Marina, C.L., Ramos, M.V., Silva, L.D.D.S., Brandão, P.R.D.P., Bispo, D.D.D.C., *et al.* (2025) Exosomal Non-Coding RNAs as Potential Biomarkers for Alzheimer's Disease: Advances and Perspectives in Translational Research. *International Journal of Molecular Sciences*, **26**, Article 8246. <https://doi.org/10.3390/ijms26178246>
- [56] Shao, S., Lu, H., Zu, R., Chen, Y., Peng, Z., Peng, Q., *et al.* (2025) Pharmacological Regulation of Mitophagy by Natural Plant Products as a Therapeutic Target for Alzheimer's Disease. *Phytotherapy Research*, **40**, 248-266. <https://doi.org/10.1002/ptr.70131>
- [57] Zhang, X. and Pan, M. (2025) Changes and Forecast of the Disease Burden of Senile Dementias among Chinese Residents from 1992 to 2021. *Journal of Central South University (Medical Sciences)*, **50**, 2071-2081.