



·综述·

感染与阿尔茨海默病相关性的研究进展

陈瑶鑫, 傅勤慧, 裴建

上海中医药大学附属龙华医院针灸科, 上海 200032

摘要: 阿尔茨海默病(AD)发生的机制尚不清晰。长期以来,有学者一直怀疑病原体感染可能在阿尔茨海默病中起关键作用。病原体可能通过直接感染中枢神经系统或者间接感染其他系统,激活免疫系统,促进淀粉样蛋白的形成,损害神经元功能,导致阿尔茨海默病的发生。本综述的目的在于阐明感染与阿尔茨海默病的病理联系,回顾感染与阿尔茨海默病相关的证据。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 495-500.]

关键词: 阿尔茨海默病; 免疫系统; 微生物; 感染

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2021.05.018

Research advances in the association between microbial infection and Alzheimer's disease

CHEN Yao-Xin, FU Qin-Hui, PEI Jian

Longhua Hospital, University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Corresponding author: PEI Jian, Email: longhuaacup@aliyun.com

Abstract: The pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) remains elusive. Pathogen infection has long been proposed as a causative factor of AD. By directly infecting the central nervous system or indirectly affecting other systems, pathogens may activate the immune system, promote amyloid formation, and impair neuronal function, leading to the development of AD. The purpose of this article is to elucidate the pathological connection between infection and AD and to review the available evidence.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2021, 48(5): 495-500.]

Keywords: Alzheimer's disease; immune system; microorganism; infection

最近全球爆发的2019新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是由严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)引起的重大流行疾病,具有极高的感染性^[1]。尽管COVID-19的最突出症状是与呼吸系统感染有关,但近期也有文献报道冠状病毒可能会侵入中枢神经系统,直接或间接导致认知功能减退^[2]。而流感和肺炎疫苗的接种可以降低阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的风险^[3]。事实上,早在1991年,Itzhaki教授^[4]就提出了AD感染假说,但是这一理论很大程度上被学术界忽视。最近几年的几项新发现又重新点

燃了人们对感染假说的兴趣,有助于我们重新理解AD的病因^[5-7]。

AD是最为常见的痴呆类型,占有类型痴呆的60%~70%^[8]。我国60岁以上人群中约983万人患有AD^[9],预计到2050年,AD患者的数量将增加两倍^[10],但是超过一个世纪的研究尚未确定该疾病的病因和发病机制。在过去的30年中,淀粉样蛋白级联假说是最被广泛认可的假说,认为AD的病因是异常的淀粉样蛋白斑块积聚和高磷酸化的tau蛋白形成神经原纤维缠结导致神经元和突触的破坏,触发神经退行性改变。然而,目前为了

基金项目: 上海市科学技术委员会科研计划重点项目(18401970500, 16401970300); 上海市卫计委重点项目[ZY(2018-2020)CCCX1106]

收稿日期: 2021-02-04; **修回日期:** 2021-05-20

作者简介: 陈瑶鑫(1994—),女,博士研究生,主要从事神经系统疾病的干预及机制研究。

傅勤慧(1978—),女,主任医师,副教授,硕士生导师,主要从事神经系统疾病临床评价及机制研究。Email: yaoxinchen989@163.com。

通信作者: 裴建(1965—),男,主任医师,教授,博士生导师。研究方向: 神经系统疾病临床评价及机制研究。Email: longhuaacup@aliyun.com。

抑制淀粉样蛋白形成和积聚的临床试验尚未取得有效进展^[11]。最近开发的抗A β 药物aducanumab在FDA上市披审中被外部专家给出一致负面评价,这也预示着去除淀粉样蛋白来治疗AD的实验又一次经历挫折^[12]。当前药物研发的失败似乎表明所谓的“淀粉样蛋白级联假说”不完全正确。同时,在许多认知正常老人的大脑整个皮质中也发现了淀粉样斑块^[13],这揭示淀粉样蛋白在大脑中的功能不只是负面的作用。最近的研究支持, β 淀粉样蛋白可能具有一定的生理功能,是大脑用来对抗AD潜在原因(比如病毒、细菌和真菌等病原体的感染)的工具,能够作为天然的抗菌肽发挥作用^[14],直接参与杀灭病原体^[15]。许多实验和流行病学数据也支持感染参与痴呆症的发展^[15-17]。

感染假说的支持者认为,病原体诱发的大脑中枢

神经系统感染或者其他系统感染先于淀粉样斑块的形成,即可能是病原微生物诱导脑细胞产生淀粉样蛋白和纤维缠结,或者是被感染损伤的神经细胞在应对病原体免疫反应过程中产生相关病理产物^[14]。具有抗微生物特性的淀粉样蛋白在AD的早期可能是有益的,聚合物和原纤维可以形成网状结构,从而截获入侵的病原体^[18]。但是随着疾病的发展, β 淀粉样蛋白的过度积聚,进一步激活免疫系统,而免疫系统反过来会诱导 β 淀粉样蛋白的产生^[19-20],从而形成恶性循环,同时在外周和中枢水平上对先天免疫系统也有损害。还有一种可能是感染导致神经炎症,发展为全身炎症,并由全身炎症持续,最终导致神经变性和免疫细胞衰老(图1)。尽管已经提出了这样的可能性,提示相关联系的证据较多,但是将AD与感染联系起来的证据尚无定论。

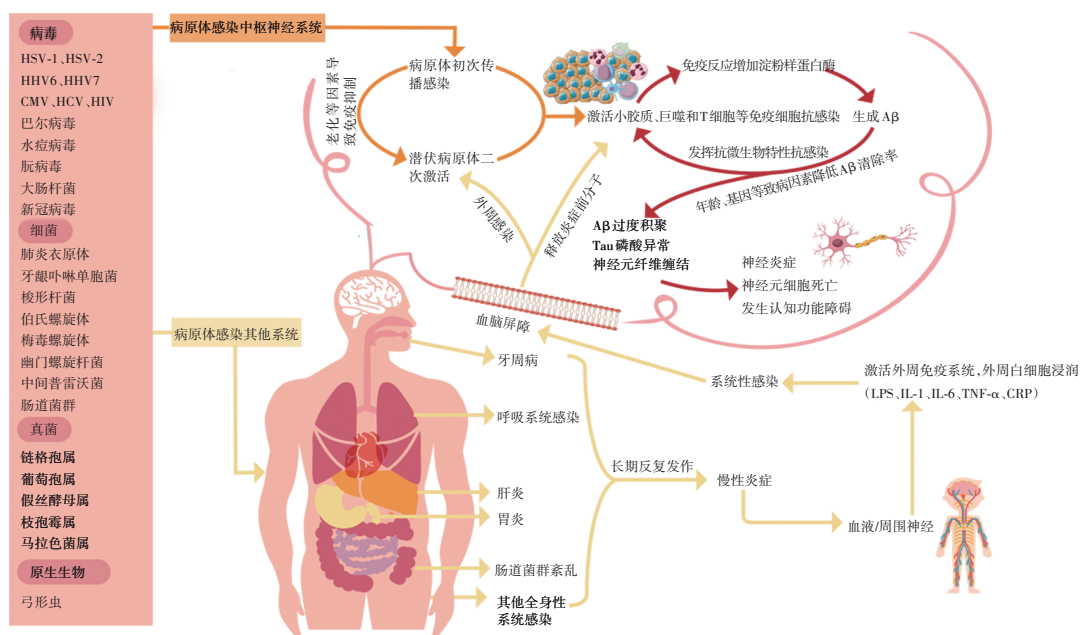


图1 根据感染假说推测可能导致AD发展的病理途径

本综述旨在讨论感染与AD相关的现有证据。具体而言:①检查AD神经病理学是否与感染病理存在相似性;②回顾主要特定感染病原体与AD相关的证据;③考虑感染通过其他系统促进AD发展的可能性。

1 AD与感染的病理学相似性

众所周知,AD以脑区A β 斑块和神经原纤维缠结为主要特征,但两者都不是AD特有的,他们也存在于多种其他中枢神经系统疾病,例如脑炎与大脑中磷酸化tau蛋白和神经原纤维缠结的形成有关^[21]。另外,AD的神经病理往往伴随着小胶质细胞和反应性星形胶质细胞等形式的炎性成分^[22],以及中枢神经系统和全身炎症细胞因子各种水平的升高,例如白细胞介素-1、白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α ^[23]。李明月^[24]的团队研究炎性细胞通过

免疫系统参与淀粉样蛋白产生的完整路径,首次直接揭示了炎症反应与AD重要病理变化之间的联系。尽管炎症反应不是仅由感染性病原体触发的,但它是大多数感染性疾病的典型特征。因此,AD神经病理可能是感染的表现。来自动物模型的证据支持这一假设,例如通过反复口服牙龈卟啉单胞菌诱发小鼠实验性慢性牙周炎,会触发小鼠脑内的神经炎症反应,主要特征是小胶质细胞增生和星形胶质细胞增生,海马中的变性神经元数量和磷酸化tau蛋白明显更多^[25]。在这项研究中观察到的神经病理学特征表明慢性牙周病原体感染可导致与AD一致的神经病理发展。此外,越来越多的证据表明,A β 具有抗菌特性^[20],这进一步支持了感染性病原体可能诱发A β 的产生和沉积的可能性。另一个假设是,感染性病原

体触发了自身免疫反应,产生自身抗体,神经炎症反映了自身免疫反应。越来越多的证据表明该疾病的重要特征是免疫调节异常。但是,特异性病原体与AD中的自身抗体的相关研究有待观察。

2 特定病原体直接侵袭中枢神经系统可能导致AD

由于血脑屏障的存在,大脑往往被认为是一个无菌的器官。但是近年来有学者对死后人体大脑的解剖发现细菌群图像,表明微生物可能直接对大脑产生作用^[26]。有证据表明AD与各种病原体之间存在显著关联,包括疱疹病毒(human herpes virus, HHV)、肺炎衣原体、幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, Hp)和各种牙周病原体等^[27]。其中,疱疹病毒最引起关注,这种病原体往往能够躲避宿主免疫系统的攻击,以潜伏形式存在于周围神经系统的三叉神经节中,可能沿已知的神经通路重新激活并上升,进入相关影响的大脑区域,并重新反复激活^[28]。有体外研究证据表明,该病原体会激发固有免疫蛋白IFITM3的表达,调节 γ 分泌酶活性,诱导AD病理,包括淀粉样蛋白积累、tau蛋白磷酸化以及神经元损伤和细胞凋亡^[15,24]。另外,基于流行病学调查的研究表明疱疹病毒的感染与人体大脑发生的AD病理改变有一定的联系。Readhead等^[5]认为与AD有所联系的疱疹病毒并不局限于某种特定类型,除了单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus-1, HSV-1)以外,人类疱疹病毒6A型(human herpes virus, HHV)与HHV-7同样与认知障碍的严重程度以及脑病理学显著相关。

还有研究从遗传因素出发将感染以及ApoE4的携带与AD的风险相联系。ApoE4基因型是公认的AD的危险因素,能增强各种感染性病原体的附着和进入宿主细胞的能力,与成年期感染的易感性和严重性也密切相关^[29]。ApoE4不仅可以增强包括HSV-1和肺炎衣原体在内的病原体的脑浸润,还与免疫系统的促炎反应加强有关。Linard团队^[30]的大型前瞻性队列研究强调HSV-1是AD的危险因素,但其影响取决于遗传易感性。在ApoE4携带者中,频繁HSV激活的携带者罹患AD的风险更高。在ApoE4非携带者中,HSV-1和AD之间则没有关联。然而,以上这些研究并不能证明感染就会引发AD,只是暗示可能存在相互关联。有一些学者从纵向队列研究的流行病学角度进行进一步探究人体中病原体与AD的因果关系。Lovheim等^[31]通过追踪3434位最初无痴呆症的老年患者11.3年发现,基线时IgM阳性的受试者出现AD的风险明显更高(HR=1.96),而不是IgG阳性。这说明比起原始感染,HSV的重新激活与AD的发病风险相关性更高。一项来自中国台湾地区的回顾性队列研究发现,对HSV感染者进行积极抗病毒治疗可以预防10年后的AD^[32]。

同样,有研究发现进行根除Hp管理的人群在2年的

随访后认知功能有所改善^[33]。在美国的一项大型流行病学调查中不仅发现Hp感染可能是老年人认知能力下降的危险因素,还发现与低钴胺素存在密切关系^[34]。Hp的感染是终生感染,会影响胃上皮功能从而导致胃酸输出减少,降低维生素B12与食物钴胺素等微量元素的吸收^[35],导致肠-脑轴失调影响神经功能,而这一情况在根除Hp后可以逆转。另一方面,Hp也可以通过产生过量有毒的生物胺,如色胺,经全身循环穿越血脑屏障进入脑部引发神经炎症^[36]。在一项为期18个月的动物实验中,小鼠感染Hp后脑部的星形胶质细胞明显增多,提示神经炎症的出现^[37]。

AD大脑中也发现了其他病原体,如衣原体肺炎细菌^[38]、伯氏疏螺旋体^[39]、大肠杆菌^[40]、牙龈卟啉单胞菌^[41]和白色念珠真菌^[42]等。随着年龄的增长,免疫系统的下降可能会使以前的沉默病毒重新激活,从而加剧病理的形成。最近有关SARS-CoV-2的观察发现新冠病毒患者出现认知下降的症状^[43],实验室研究表明新冠病毒可以破坏血脑屏障,并在大脑中复制,导致脑细胞的缺氧^[44]。虽然COVID-19与AD两者在神经系统症状上具有较多的相似性^[45],但是目前并没有两者直接关联的证据。研究表明在外周检测到的病原体种类越多,发生AD的可能性就越大^[46]。这表明触发AD可能不是单一的病原体,而是多种微生物共同作为环境致病性触发因素,这些微生物与遗传因素(例如ApoE4)和免疫因素相互作用可以解释对AD易感性的异质性。不同的病原体与AD的关联尚缺乏直接有力的证据,如从AD患者的大脑中分离出完整的病毒株。即使最初是由于某种病原体感染,但考虑基因、年龄等其他与感染相关的风险因素有助于未来的预防性试验的设计。

3 其他系统感染可能间接导致AD

此外,还有不少学者认为大脑以外的感染可能通过系统性感染激发大脑的免疫系统从而产生影响。例如研究表明,系统性感染反复发作的儿童在成年后或成年生活中表现出明显的认知障碍^[47],严重脓毒症幸存者事后随着时间的推移发展为中度到重度认知障碍的风险不断增加^[48]。脓毒症往往伴随着循环炎症因子、细胞因子和一氧化氮水平升高,而这些产物均具有神经毒性^[49]。这些研究表明,各种反复发作或慢性感染可能永久性损害中枢神经系统,最终表现为认知障碍。这一假设也得到了大鼠模型实验的支持^[50]。此外,流行病学调查表明,AD的个体经历各种系统感染的可能性显著增高,这进一步支持了系统感染可能在AD发生发展中作用的假设。研究发现牙周炎与心血管疾病、II型糖尿病^[51]和类风湿性关节炎^[52]等慢性炎症性疾病相关,这些疾病反过来又是发展AD的其他风险因素。流行病学调查表示牙周炎与AD的较高风险有关^[53]。然而,两者的相互联系涉及特

定病原体的可能性也应该被考虑,比如牙龈卟啉单胞菌。与上述微生物相似,该细菌能够逃避免疫系统,长期存活在人体^[51],通过不同的毒力因子破坏器官特异性炎症细胞,可能导致神经发炎^[51],破坏神经元和血脑屏障^[54],促进A β 沉积^[55]。

近几年关于肠脑轴对AD的影响引起广泛关注^[56],其核心是肠道菌群与大脑之间的相互作用,肠道菌群通过神经网络、神经内分泌系统和免疫系统对大脑产生重要影响。当外源性或者内源性因素的作用下肠道菌群的平衡被打破,幽门螺旋杆菌或者其他肠道菌群开始大量繁殖,从而表现出炎症效应。有研究采用RNA测序技术比较AD患者和正常人群的肠道菌群组成和多样性的差异,主要集中在放线菌属、拟杆菌属、瘤胃菌科、梭菌等菌群^[57]。肠道菌群的失调会导致全身性炎症状态,激活小胶质细胞,破坏血脑屏障,导致神经炎症,形成肠道和大脑之间的恶性循环^[56]。Wang等^[58]通过低聚甘露酸钠的寡糖类物质调节氨基酸代谢,重塑肠道菌群,减轻大脑炎症反应,抑制AD的进展。值得期待的是中国研发的新药甘露特钠胶囊已经在美国启动多中心3期临床试验,有望成为基于肠道菌群的AD治疗新方案。

4 小结

我们对文献的回顾表明,感染可能在AD的发病机制中起直接主导作用或者促进作用。AD的感染假说与某些公认的AD的病理变化以及危险因素的流行病学兼容。多项研究直接和间接地发现了AD神经病理的脑区中或附近的各种感染性病原体,并且可在体外诱导AD神经病理病变。此外,其他系统感染可能在AD发病过程中起作用,但是围绕全身性感染的相关作用问题都很复杂。关于晚年AD是否与成年期慢性细菌感染或其他感染疾病相关的研究是有限的。针对感染的抗生素治疗或者免疫反应调节应该是未来临床流行病学研究的重要方向。

迄今为止,还没有单一的感染病原体与AD的病因一致相关。另外,没有一项人类研究提供证据表明原发性中枢神经系统感染或继发性感染扩散至中枢神经系统是发生在AD神经病理改变之前。即使有非常有力的证据表明AD患者的大脑含有多种微生物,但这并不能证明AD是一种传染病。AD本身是否具有传染性有待进一步研究。总之,感染在AD的发病机制中所起的特定作用仍需进一步研究,但大量证据表明两者之间存在关联。需要进一步的研究以:①确定中枢神经系统感染是否早于AD神经病理;②确定中枢神经系统感染或者其他系统感染是否有助AD患者的诊断治疗以及改善生活质量并提高生存率;③考虑区别特定病原体与其他系统感染是否有助于患者的预防和预后。

参 考 文 献

- [1] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19) situation report - 122[EB/OL]. (2020-05-21)[访问日期]. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200521-covid-19-sitrep-122.pdf?sfvrsn=24f20e05_4.
- [2] ALMERIA M, CEJUDO JC, SOTOCA J, et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: clinical predictors leading to neuropsychological impairment[J]. *Brain Behav Immun Health*, 2020, 9: 100163.
- [3] ALZHEIMER'S ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE. FLU, pneumonia vaccinations tied to lower risk of Alzheimer's dementia[EB/OL]. (2020-07-27)[访问日期]. <https://www.alz.org/aaic/downloads2020/AAIC2020-Vaccines.pdf>.
- [4] JAMIESON GA, MAITLAND NJ, WILCOCK GK, et al. Latent herpes simplex virus type 1 in normal and Alzheimer's disease brains[J]. *J Med Virol*, 1991, 33(4): 224-227.
- [5] READHEAD B, HAURE-MIRANDE JV, FUNK CC, et al. Multiscale analysis of independent Alzheimer's cohorts finds disruption of molecular, genetic, and clinical networks by human herpesvirus[J]. *Neuron*, 2018, 99(1): 64-82; e7.
- [6] ABBOTT A. Are infections seeding some cases of Alzheimer's disease?[J]. *Nature*, 2020, 587(7832): 22-25.
- [7] ALLNUTT MA, JOHNSON K, BENNETT DA, et al. Human herpesvirus 6 detection in Alzheimer's disease cases and controls across multiple cohorts[J]. *Neuron*, 2020, 105(6): 1027-1035; e2.
- [8] WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia[EB/OL]. (2021-09-02) [2020-10-23]. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
- [9] JIA LF, DU YF, CHU L, et al. Prevalence, risk factors, and management of dementia and mild cognitive impairment in adults aged 60 years or older in China: a cross-sectional study[J]. *Lancet Public Health*, 2020, 5(12): e661-e671.
- [10] 2016 NEUROLOGY COLLABORATORSGBD. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [11] PLASCENCIA-VILLA G, PERRY G. Status and future directions of clinical trials in Alzheimer's disease[J]. *Int Rev Neurobiol*, 2020, 154: 3-50.
- [12] CARROLL J. FDA insider review offers a stellar endorsement for Biogen's controversial aducanumab to treat Alzheimer's - but statistical analysis mars the picture[EB/OL]. (2020-11-04) [2020-11-04]. <https://endpts.com/breaking-fda-insider-review-offers-a-stellar-endorsement-for-biogens-aducanumab-for-alzheimers-shares-rocket-higher/>.
- [13] BAKER-NIGH A, VAHEDI S, DAVIS EG, et al. Neuronal amyloid- β accumulation within cholinergic basal forebrain in ageing and Alzheimer's disease[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 6): 1722-1737.
- [14] GOSZTYLA ML, BROTHERS HM, ROBINSON SR. Alzheimer's amyloid- β is an antimicrobial peptide: a review of the evi-

- dence[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 62(4): 1495-1506.
- [15] EIMER WA, VIJAYA KUMAR DK, NAVALPUR SHANMUGAM NK, et al. Alzheimer's disease-associated β -amyloid is rapidly seeded by herpesviridae to protect against brain infection [J]. *Neuron*, 2018, 99(1): 56-63; e3.
- [16] ITZHAKI RF, LATHE R. Herpes viruses and senile dementia: first population evidence for a causal link[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(2): 363-366.
- [17] ITZHAKI RF. Herpes and Alzheimer's disease: subversion in the central nervous system and how it might be halted[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(4): 1273-1281.
- [18] KUMAR DKV, CHOI SH, WASHICOSKY KJ, et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm models of Alzheimer's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(340): 340ra72.
- [19] BOURGADE K, LE PAGE A, BOCTI C, et al. Protective effect of amyloid- β peptides against herpes simplex virus-1 infection in a neuronal cell culture model[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 50(4): 1227-1241.
- [20] BOURGADE K, DUPUIS G, FROST EH, et al. Anti-viral properties of amyloid- β peptides[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 54(3): 859-878.
- [21] CZUPRYNA P, MROCZKO B, PANCEWICZ S, et al. Assessment of the tau protein concentration in patients with tick-borne encephalitis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(3): 479-483.
- [22] HANSEN DV, HANSON JE, SHENG M. Microglia in Alzheimer's disease[J]. *J Cell Biol*, 2018, 217(2): 459-472.
- [23] NG A, TAM WW, ZHANG MW, et al. IL-1 β , IL-6, TNF- α and CRP in elderly patients with depression or Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 12050.
- [24] HUR JY, FROST GR, WU XZ, et al. The innate immunity protein IFITM3 modulates γ -secretase in Alzheimer's disease[J]. *Nature*, 2020, 586(7831): 735-740.
- [25] ILIEVSKI V, ZUCHOWSKA PK, GREEN SJ, et al. Chronic oral application of a periodontal pathogen results in brain inflammation, neurodegeneration and amyloid beta production in wild type mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(10): e0204941.
- [26] BRANTON WG, LU JQ, SURETTE MG, et al. Brain microbiota disruption within inflammatory demyelinating lesions in multiple sclerosis[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37344.
- [27] ASHRAF GM, TARASOV VV, MAKHMUTOVA A, et al. The possibility of an infectious etiology of Alzheimer disease[J]. *Mol Neurobiol*, 2019, 56(6): 4479-4491.
- [28] YAO HW, LING P, TUNG YY, et al. In vivo reactivation of latent herpes simplex virus 1 in mice can occur in the brain before occurring in the trigeminal ganglion[J]. *J Virol*, 2014, 88(19): 11264-11270.
- [29] ORIÁ RB, PATRICK PD, ZHANG H, et al. APOE4 protects the cognitive development in children with heavy diarrhea burdens in Northeast Brazil[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(2): 310-316.
- [30] LINARD M, LETENNEUR L, GARRIGUE I, et al. Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2020, 16(1): 200-208.
- [31] LÖVHEIM H, GILTHORPE J, ADOLFSSON R, et al. Reactivated herpes simplex infection increases the risk of Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2015, 11(6): 593-599.
- [32] TZENG NS, CHUNG CH, LIN FH, et al. Anti-herpetic medications and reduced risk of dementia in patients with herpes simplex virus infections—a nationwide, population-based cohort study in Taiwan[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(2): 417-429.
- [33] KOUNTOURAS J, BOZIKI M, GAVALAS E, et al. Eradication of helicobacter pylori may be beneficial in the management of Alzheimer's disease[J]. *J Neurol*, 2009, 256(5): 758-767.
- [34] CÁRDENAS VM, BOLLER F, ROMÁN GC. Helicobacter pylori, vascular risk factors and cognition in U.S. older adults[J]. *Brain Sci*, 2019, 9(12): 370.
- [35] ISSAC TG, SOUNDARYA S, CHRISTOPHER R, et al. Vitamin B12 deficiency: an important reversible Co-morbidity in neuropsychiatric manifestations[J]. *Indian J Psychol Med*, 2015, 37(1): 26-29.
- [36] PALEY EL, MERKULOVA-RAINON T, FAYNBOYM A, et al. Geographical distribution and diversity of gut microbial NADH: ubiquinone oxidoreductase sequence associated with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 61(4): 1531-1540.
- [37] ALBARET G, SIFRÉ E, FLOCH P, et al. Alzheimer's disease and helicobacter pylori infection: inflammation from stomach to brain?[J]. *J Alzheimers Dis*, 2020, 73(2): 801-809.
- [38] BALIN BJ, LITTLE CS, HAMMOND CJ, et al. Chlamydomphila pneumoniae and the etiology of late-onset Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 13(4): 371-380.
- [39] MIKLOSSY J. Bacterial amyloid and DNA are important constituents of senile plaques: further evidence of the spirochetal and biofilm nature of senile plaques[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 53(4): 1459-1473.
- [40] ZHAN XH, STAMOVA B, JIN LW, et al. Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology[J]. *Neurology*, 2016, 87(22): 2324-2332.
- [41] SINGHRAO SK, HARDING A, POOLE S, et al. Porphyromonas gingivalis periodontal infection and its putative links with Alzheimer's disease[J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2015: 137357.
- [42] WU YF, DU SQ, JOHNSON JL, et al. Microglia and amyloid precursor protein coordinate control of transient Candida cerebritis with memory deficits[J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 58.
- [43] ALONSO-LANA S, MARQUIÉ M, RUIZ A, et al. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia[J]. *Front Aging Neurosci*, 2020, 12: 588872.
- [44] SONG E, ZHANG C, ISRAELOW B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain[J]. *J Exp Med*, 2021, 218(3): e20202135.

- [45] ABATE G, MEMO M, UBERTI D. Impact of COVID-19 on Alzheimer's disease risk: viewpoint for research action[J]. *Healthcare (Basel)*, 2020, 8(3): 286.
- [46] BU XL, YAO XQ, JIAO SS, et al. A study on the association between infectious burden and Alzheimer's disease[J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22(12): 1519-1525.
- [47] PINKERTON R, ORIÁ RB, LIMA AAM, et al. Early childhood diarrhea predicts cognitive delays in later childhood independently of malnutrition[J]. *Am J Trop Med Hyg*, 2016, 95(5): 1004-1010.
- [48] IWASHYNA TJ, ELY EW, SMITH DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis[J]. *JAMA*, 2010, 304(16): 1787-1794.
- [49] SANTOS RM, LOURENÇO CF, LEDO A, et al. Nitric oxide inactivation mechanisms in the brain: role in bioenergetics and neurodegeneration[J]. *Int J Cell Biol*, 2012, 2012: 391914.
- [50] SEMMLER A, FRISCH C, DEBEIR T, et al. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model[J]. *Exp Neurol*, 2007, 204(2): 733-740.
- [51] CARTER CJ, FRANCE J, CREAN S, et al. The *Porphyromonas gingivalis*/host interactome shows enrichment in GWASdb genes related to Alzheimer's disease, diabetes and cardiovascular diseases[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 408.
- [52] KRIEBEL K, HIEKE C, MÜLLER-HILKE B, et al. Oral biofilms from symbiotic to pathogenic interactions and associated disease -connection of periodontitis and rheumatic arthritis by peptidylarginine deiminase[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 53.
- [53] PRITCHARD AB, CREAN S, OLSEN I, et al. Periodontitis, microbiomes and their role in alzheimer's disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 336.
- [54] KEANEY J, CAMPBELL M. The dynamic blood-brain barrier[J]. *FEBS J*, 2015, 282(21): 4067-4079.
- [55] NIE R, WU Z, NI JJ, et al. *Porphyromonas gingivalis* infection induces amyloid- β accumulation in monocytes/macrophages[J]. *J Alzheimers Dis*, 2019, 72(2): 479-494.
- [56] JIANG CM, LI GN, HUANG PR, et al. The gut microbiota and Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(1): 1-15.
- [57] ZHUANG ZQ, SHEN LL, LI WW, et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1337-1346.
- [58] WANG XY, SUN GQ, FENG T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression[J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.

责任编辑:龚学民