

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20246083

· 综述 ·

新型冠状病毒感染对阿尔茨海默病影响的研究进展

王康¹, 张琰¹, 赵慧², 邵龙¹, 冯玲玲³, 赵同¹

(1. 山东第一医科大学第二附属医院神经内科, 山东 泰安 271000; 2. 泰安市第一人民医院内分泌科, 山东 泰安 271000; 3. 山东第一医科大学第二附属医院影像科, 山东 泰安 271000)

[摘要] 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2, 新型冠状病毒)感染的全球发病率和病死率正逐渐降低,但老年人的死亡风险仍高于一般人群,特别是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者将面临更大风险。AD 是一种缓慢进展的神经系统退行性疾病,是痴呆最常见的类型,其神经病理学特征包括 β 淀粉样蛋白的过度生成与清除失衡,以及过度磷酸化的 tau 蛋白导致神经原纤维缠结等。AD 患者更容易感染新型冠状病毒,同样,该病毒也可能导致其感染者出现 AD。新型冠状病毒感染机体后,通过引起免疫反应、炎症反应、细胞衰老、DNA 损伤反应、自噬失调、脉络丛稳态紊乱、肾素-血管紧张素系统过度激活及氧化应激等对 AD 产生影响。本文主要就新型冠状病毒感染对 AD 影响的研究进展进行综述。

[关键词] 新型冠状病毒; 阿尔茨海默病; 免疫反应; 炎症; 细胞衰老; 自噬; 氧化应激

[中图分类号] R181.3⁺2

Research progress in the effect of SARS-CoV-2 infection on Alzheimer's disease

WANG Kang¹, ZHANG Yan¹, ZHAO Hui², SHAO Long¹, FENG Ling-ling³, ZHAO Tong¹

(1. Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China; 2. Department of Endocrinology, The First People's Hospital of Tai'an, Tai'an 271000, China; 3. Department of Imaging, The Second Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Tai'an 271000, China)

[Abstract] The global morbidity and mortality of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection are gradually decreasing, but the elderly people are still at higher risk of death than the general population, especially for those with Alzheimer's disease (AD). AD is a slowly progressing degenerative disease of the nervous system, and is the most common type of dementia. Its neuropathological features include overproduction and clearance imbalance of amyloid β -protein and overphosphorylated tau protein leading to neurofibrillary tangle. People with AD are more susceptible to be infected with SARS-CoV-2, likewise, the virus can also cause AD in those who are infected. After SARS-CoV-2 infection, it affects AD through immune response, inflammatory response, cell aging, DNA damage reaction, autophagy disorder, choroidal homeostasis disorder, over-activation of renin-angiotensin system, and oxidative stress. This article mainly reviews the research progress in the effect of SARS-CoV-2 infection on AD.

[Key words] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Alzheimer's disease; immune response; inflammation; cell aging; autophagy; oxidative stress

尽管严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2, 新型冠状病毒)感染的全球发病率和病死

率正逐渐降低,但老年人的死亡风险仍高于一般人群,特别是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease,

[收稿日期] 2024-01-25

[作者简介] 王康(1988-),男(汉族),山东省泰安市人,主治医生,主要从事神经退行性疾病的发病机制及防治研究。

[通信作者] 赵同 E-mail: aa3709231988@163.com

AD)患者,是新型冠状病毒的高危易感人群,可发展为重症,甚至死亡,因而面临更大风险^[1-2]。新型冠状病毒感染不仅可以通过直接引起免疫反应、炎症反应、细胞衰老、DNA 损伤反应、自噬失调、脉络丛稳态紊乱、肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)过度激活及氧化应激等方面对 AD 发展产生影响,其流行期间相关的社交距离措施也会对 AD 患者的心理健康、认知功能和神经精神症状产生负面影响^[3]。本文主要就新型冠状病毒感染对 AD 影响的研究进展进行综述。

AD 是一种缓慢进展的神经系统退行性疾病,其神经病理学特征主要包括:① β 淀粉样蛋白(amyloid β -protein, A β)的过度生成与清除失衡导致神经元变性;②过度磷酸化的 tau 蛋白导致神经原纤维缠结(neurofibrillary tangle, NFT),破坏神经元及突触的正常功能^[4]。新型冠状病毒主要通过三种方式进入中枢神经系统:①通过嗅觉系统进入大脑,嗅觉丧失常见于新型冠状病毒感染,嗅觉上皮皮层的 MRI 高信号提示感染,特别是嗅觉上皮细胞中存在血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体,病毒可以通过神经末梢进入并扩散到大脑^[5];②炎症细胞因子如白细胞介素(IL)-6、IL-17、IL-1 β 及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)破坏血脑屏障(blood-brain barrier, BBB),并促进病毒进入脑内皮细胞,先前存在的神经疾病或合并症可增加 BBB 的通透性^[6];③感染巨噬细胞及单核细胞等免疫细胞,在免疫细胞中复制并引发炎症反应^[7]。结合 AD 的病理特征及新型冠状病毒对人体的作用特点,其感染对 AD 的影响主要包括以下几个方面。

1 病毒感染引起免疫反应

免疫系统在 AD 进程中发挥重要作用。研究^[8]发现,在脑萎缩的 AD 小鼠模型中,海马、梨状皮层等区域除了以小胶质细胞为主的先天性免疫细胞发生显著变化外,以 T 细胞为代表的获得性免疫细胞同样在 NFT 周围大量聚集,且被证明和脑萎缩严重程度正相关。AD 患者的大脑标本同样证实, T 细胞的浸润与 NFT 及 AD 严重程度正相关。固有免疫和获得性免疫组成的异常免疫应答是 NFT 导致神经元死亡和脑萎缩的重要机制之一^[9]。

新型冠状病毒属于 RNA 病毒,其通过感染人体细胞进行繁殖和传播,与表达 ACE2 受体的宿主

细胞如神经胶质细胞和神经元结合后可进入大脑。当新型冠状病毒感染人体细胞时,免疫系统会启动 T 细胞和 B 细胞的免疫反应,抵御病毒的进一步传播。免疫反应有助于清除入侵的病毒,但异常激活及过度产生促炎细胞因子可损伤自身组织。重症新型冠状病毒感染死亡病例的脑细胞中出现异常数量 tau 蛋白和 A β 累积。当大脑损伤或发生感染时, A β 是免疫反应的关键因素,但其无法区分大脑细胞和入侵的病毒,因而错误攻击大脑细胞,引起其功能的慢性进行性丧失,最终导致 AD 的发生^[10]。T 细胞在新型冠状病毒感染死亡患者的大脑中比对照组丰富,这也印证了由免疫反应造成的神经系统改变^[11]。

2 炎症反应

炎症会影响认知功能并促进 AD 等神经退行性疾病的进展^[12]。在新型冠状病毒感染的重症病例中,病毒感染可引发全身炎症和细胞因子风暴,导致促炎细胞因子显著增加,大量炎症介质的释放可促进炎症并加速神经退变过程。

2.1 核苷酸结合寡聚结构域、富亮氨酸重复序列和含吡啶结构域 3(NLRP3) 研究发现, NLRP3 是导致 AD 发生的关键介质。新型冠状病毒感染诱发的全身炎症反应部分由 NLRP3 炎症小体通路的过度刺激介导。NLRP3 炎症小体的激活可能会通过损伤微胶质细胞对 A β 的清除而引发或加重 AD^[13]。NLRP3 炎性小体激活时释放的 IL-1 β 等促炎细胞因子及由免疫细胞为应对感染而产生的 IL-17、IL-6 和 TNF- α 可进一步促进新型冠状病毒感染患者的 AD 发展。新型冠状病毒辅助蛋白 ORF3a 可激活人体细胞的外源性凋亡途径,并通过促进 TNF 受体相关因子 3 (TRAF3) 依赖性泛素化凋亡相关斑点样蛋白激活 NLRP3 炎症小体。NLRP3 激活后分泌 IL-1 β , 其升高可诱发神经炎症、神经元死亡和认知障碍,新型冠状病毒感染可能通过激活 NLRP3 炎性小体和过度产生 IL-1 β 对 AD 产生影响。

2.2 IL-17、IL-6 和 TNF- α 由新型冠状病毒感染引起的全身炎症的特征是 IL-17、IL-6 和 TNF- α 等炎症介质的聚集。辅助性 T 细胞 17(Th17)诱导的 IL-17 与 AD 等慢性炎症性疾病的病理成因有关。IL-17 的主要靶标是中性粒细胞,在该细胞因子的刺激下,中性粒细胞可促进炎症和中枢神经系统的病变损伤^[14]。重症新型冠状病毒感染患者体内高

水平的 IL-6 预示着海马体萎缩,而海马体萎缩是 AD 的病理生理学特征之一^[15]。TNF- α 可将外周和中枢炎症联系起来,并被证明参与调节 AD 的各种神经病理机制。

2.3 干扰素刺激基因 15 (interferon-stimulated gene 15, ISG15) 干扰素(interferon, IFN)激发细胞表达数百种 ISG,可产生 ISG 蛋白分子并发挥抗病毒作用,其中 ISG15 蛋白分子作为泛素样蛋白可以共价结合其靶分子^[16]。研究^[17]发现,新型冠状病毒可通过其编码的木瓜样蛋白酶(papain-like protease, PLpro)诱导巨噬细胞分泌 ISG15,并释放大量的炎症细胞因子及诱导炎症损伤,这是新型冠状病毒感染过度炎症反应的机制之一。

3 细胞衰老

衰老细胞的积聚可能为 AD 发病创造理想的促炎环境。 $A\beta$ 的积累和 tau 病理驱动的衰老也是导致 AD 进程加重的原因。tau 的积累触发了神经元衰老,而衰老神经元的特异性消除减少了神经退行性病损^[18]。AD 中衰老细胞 DNA 损伤及 DNA 双链断裂、蛋白质平衡受损和线粒体功能失调等都是衰老的标志。

新型冠状病毒可以通过多种机制引发细胞衰老,即病毒诱导的细胞衰老(virus-induced senescence, VIS)。VIS 在新型冠状病毒感染病程中发挥重要作用,SARS-CoV-2 可以诱导细胞衰老并加剧衰老相关分泌表型(senescence-associated secretory phenotype, SASP),该表型主要由衰老细胞分泌的促炎因子、细胞外基质降解因子、补体激活因子和促凝血因子组成^[19]。由于组织中存在更高比例的衰老细胞,病毒诱发的 SASP 对老年人群的影响更为剧烈。SASP 可促进促炎细胞因子的过度释放、组织破坏性免疫细胞浸润、内皮炎症、纤维化和微血栓的形成^[20]。与 SARS-CoV-2 直接侵入细胞造成组织损伤不同,SASP 以旁分泌的方式驱动细胞衰老状态的扩散,并可通过增加衰老细胞的负担进一步放大 SASP。SARS-CoV-2 侵入细胞后,通过病毒复制压力、活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生和细胞压力传感器,如 toll 样受体 3 (toll-like receptor 3, TLR3)和 cGAS-STING 信号,在非衰老细胞或已经衰老细胞中诱导典型的衰老转录反应^[21]。

4 DNA 损伤反应(DNA damage response, DDR)

新型冠状病毒感染可造成 DNA 损伤,该过程与促炎、细胞因子产生和细胞衰老有关,细胞感染病毒后会改变多种细胞通路,如自噬通路、泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)和 DDR 等。DDR 已在 AD 模型和患者大脑神经元中被观察到^[22];早在 AD 症状出现之前, DNA 损伤就会出现在神经元中,神经元产生了许多双链 DNA 断裂,这些断裂可以迅速修复,但随着神经元的衰老,修复过程可能会出现故障,从而导致基因组重排和折叠缺陷,这些变化还可能影响与突触活动相关的基因,进而导致认知能力下降。

4.1 细胞周期检测点激酶 1(checkpoint kinase 1, CHK1) 细胞周期阻滞剂 CHK1 的主要作用是在细胞 DNA 损伤后通过及时阻滞细胞周期有效介导受损 DNA 的检测与修复,进而维持细胞基因组的稳定。研究^[23]发现,新型冠状病毒辅助蛋白 NSP13 与 ORF6 可分别促进 DNA 损伤应答蛋白 CHK1 的泛素化降解。CHK1 基因敲除后, DNA 合成过程中的脱氧核苷三磷酸酯(dNTP)含量降低,进而影响 DNA 复制。新型冠状病毒感染后,CHK1 蛋白水平逐渐下降,CHK1 缺失足以引起 DNA 复制应激和 DNA 损伤累积。CHK1 控制核糖核苷二磷酸还原酶 M2 亚基(RRM2)的表达。RRM2 可将核糖核苷三磷酸(rNTPs)转化为 dNTPs,为 DNA 合成所必需。新型冠状病毒感染造成 CHK1 的缺失,引起 RRM2 表达减少,dNTPs 水平降低,S 期过程受阻,进而导致 DNA 损伤和炎症因子的分泌^[24]。新型冠状病毒感染后 CHK1 蛋白不仅整体表达下降,与未感染相比,CHK1 还异位表达在细胞质。ORF6 通过改变 CHK1 的核-细胞质穿梭,可能导致其降解。用 UPS 抑制剂 MG132 处理后,发现 CHK1 表达量上升,推测 CHK1 通过 UPS 降解。NSP13 导致 CHK1 在细胞质中积聚,并与 P62 互相作用,通过自噬促进其降解^[25]。

4.2 p53 结合蛋白 1 (p53-binding protein 1, 53BP1) DNA 双链断裂(double-strand breaks, DSBs)修复对基因组完整性及维持细胞的平衡稳定起关键作用。53BP1 是 DSBs 的重要调控因子,新型冠状病毒的核衣壳蛋白(nucleocapsid protein, N 蛋白)可减少 53BP1 在 DSBs 上的聚集,最终影响非同源末端连接(non-homologous end joining,

NHEJ)的 DNA 修复^[26]。N 蛋白可识别病毒 RNA 并将其包装成核糖核蛋白(RNP)复合体,参与病毒复制、转录及免疫调节等。DNA 损伤诱导的长链非编码 RNAs(long noncoding RNAs, lncRNAs)被称为 dilncRNAs。N 蛋白可与 53BP1 竞争性结合 dilncRNAs,从而减少 53BP1 在 DSBs 上形成聚集,最终阻碍 NHEJ 的 DNA 修复,造成 DNA 损伤^[27]。

5 自噬失调

自噬受各种自噬相关基因(autophagy related gene, Atg)的控制,并与衰老、细胞存活、细胞死亡和免疫等机制有关。自噬受泛素样连接酶 1(ULK1)/ATG1 复合物控制,是线粒体雷帕霉素复合物(mTOR)1 的下游靶标。ULK1 激酶复合体能够促进 PI3K 和 ATG14 形成复合体,并且促进 Beclin1 从 Bcl2-Beclin1 复合体中解离出来,形成参与自噬体核形成的关键因子 Beclin1-PI3K-ATG14 复合体。自噬在细胞和病理系统中的重要性已经在新型冠状病毒感染暴发中得到证实,新型冠状病毒的多种蛋白可参与调节细胞自噬和免疫应答。新型冠状病毒的非结构蛋白 6(nonstructural protein 6, NSP6)可能在介导自噬方面发挥了关键作用,其与内质网伴侣蛋白 HSPA5/GRP78 结合后可激活 EIF2AK3/PERK-EIF2A/Elf2 α 通路介导的细胞自噬,使定位于内质网的 STING1 蛋白降解并抑制 I 型 IFN 产生,从而有利于新型冠状病毒逃逸宿主的天然免疫^[28-29]。

自噬对 AD 发挥着重要作用,自噬对于 A β 、tau 蛋白的生成和代谢都有密切的关系,对神经元存活与凋亡也有特殊作用,许多研究表明 SARS-CoV-2 引起的自噬可能在 AD 和病毒性传染病中发挥作用。Yang 等^[30]根据有无 AD 对新型冠状病毒感染患者的额叶皮层样本进行了系统的转录组分析并发现,在 AD 患者中,SARS-CoV-2 感染会显著增加 T 辅助细胞 1 型(Th1)介导的细胞免疫,并加剧 AD 进展,考虑自噬调节方面的富集度提高是其机制之一。另外,Ghaziel 等^[31]研究发现,作为胆固醇氧化产物的酮基胆固醇-D7 可通过促氧化和促炎症等机制激活细胞自噬,对老年相关疾病如 AD 的发病有重要影响。酮基胆固醇-D7 还具有抗病毒活性,包括对 SARS-CoV-2 的抗病毒活性,在新型冠状病毒感染中度和重度患者的血清中,酮基胆固醇-D7 会增加,但就新型冠状病毒感染病例而言,酮基胆固

醇-D7 的抗病毒活性可能会被其毒性作用抵消。结合以上几项研究,推测 SARS-CoV-2 可激活自噬并作用于 AD,但对于 SARS-CoV-2 病毒蛋白,尤其是不同变异株的蛋白如何激活自噬并作用于 AD 的机制尚未完全阐明,仍需要进一步研究。

6 脉络丛稳态紊乱

新型冠状病毒感染后发生认知功能受损可能与脉络丛上皮细胞中 I 型 IFN 的抗病毒反应有关。脉络丛是由脑脊液填充的一种复杂的脑结构,其上皮细胞紧密相连,在血液和脑脊液之间提供了有效的物理屏障。脉络丛上皮细胞通过产生趋化因子、调节紧密连接和分泌细胞因子等方式,协同免疫细胞如中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等进行炎症反应的调节,包括免疫细胞的募集、浸润、分化及屏障的修复。在发生感染、炎症、衰老和神经变性后,脉络丛稳态可能发生紊乱,导致认知能力下降^[32]。在新型冠状病毒感染期间,脉络丛上皮细胞的 I 型 IFN 和 IFN- γ 反应增加,脉络丛上皮细胞释放促炎症介质(如 IFN- β)、补体(如 C1s、C3、C7)和 CCL/CXCL 家族趋化因子(如 CCL2、CCL11、CXCL10),激活小胶质细胞和星形细胞,并释放促炎症细胞因子(如 IFN- β)及受损细胞的碎片等,使脉络丛上皮细胞处于炎症状态。脉络丛可能是新型冠状病毒进入大脑的潜在通道之一。新型冠状病毒可能不是通过病毒颗粒直接侵袭神经系统,而是通过触发机体某些特殊的生理机制,间接导致神经功能的损伤^[33]。

I 型 IFN 是人体对病毒的典型免疫防线的重要组成部分,大脑脉络丛中编码 I 型 IFN 基因的高表达与无病毒条件下衰老和神经退化的认知能力下降高度相关。脉络丛是最容易感染新型冠状病毒的大脑区域之一。感染新型冠状病毒后,即使在大脑内没有病毒颗粒的情况下,防御性免疫反应也会引发脉络丛中 I 型 IFN 基因的高表达。I 型 IFN(如 IFN- α 和 IFN- β)信号是应对病毒感染的一种独特的免疫防御反应,脉络丛中的 I 型 IFN 与 AD 等神经退行性疾病密切相关^[34]。

7 RAS 过度激活和氧化应激

RAS 系统参与 AD 的发生发展过程和信号传导,其中,以 ACE-Ang II-AT1R 为代表的生化信号通路反应有促进炎症的功能,而以 ACE2-Ang1-7-

MasR 为主的生化信号通路反应则可以抗炎、抗氧化。AD 的病理变化与 ACE-Ang II-AT1R 激活有关。AD 患者尸检发现海马与尾状核, 脑脊液中 ACE 水平有所升高, 而 ACE2 则有所减少。ACE2 是 RAS 系统中的关键酶, 可维持 RAS 系统的平衡。新型冠状病毒的 S 糖蛋白受体结合域与细胞中的 ACE2 结合后可导致 ACE2 下调, 打破体内 RAS 系统的平衡并倾向于促炎的 ACE-Ang II-AT1R, 从而可能加重全身性炎症反应并促进 AD 的发展^[35]。

活性氧(ROS)与抗氧化防御系统之间的不平衡状态引发的氧化应激参与了新型冠状病毒感染的发病机制。ROS 的产生可诱导脂质过氧化, 导致线粒体中与能量有关的关键复合体氧化功能障碍, 并引发神经退化, 最终可能导致注意力缺失症的发生。新型冠状病毒可能通过氧化应激机制引发 AD^[36]。Ang II 是 RAS 最重要的效应肽, 也是血压的主要全身调节因子。新型冠状病毒也可能通过诱导产生作用于星形胶质细胞的神经毒素和促炎因子, 间接刺激大脑中的 RAS 活动。许多组织, 如大脑的黑质系统, 都有局部 RAS, 其在黑质系统中过度激活会加剧氧化应激。氧化应激在先天免疫活动中具有突出的作用, 可通过延长细胞因子风暴周期和加剧细胞缺氧参与新型冠状病毒感染的发病机制。此外, 氧化应激似乎是加重部分新型冠状病毒感染患者疾病严重程度的重要因素, 主要与感染引起的细胞因子风暴、肺功能障碍和病毒性败血症有关。与此同时, AD 和新型冠状病毒感染的患者大多数是老年人, 因此更容易受到氧化应激的影响。

8 小结与展望

综上所述, 目前已经有大量关于新型冠状病毒感染和 AD 的研究, 但只有少数将两者之间的关系作为彼此的危险因素进行研究。未来对两者关系的研究可以采取以下形式: ①确定新型冠状病毒如何感染中枢神经系统细胞并侵入中枢神经系统; ②调查 AD 患者新型冠状病毒感染病死率上升的原因并制定治疗策略; ③利用动物模型和患者标本验证新型冠状病毒感染对 AD 相关病理和行为改变的影响; ④创造新颖的解决方案, 使患者能够在新型冠状病毒感染预期的长期影响下获得所需的护理。在证明了新型冠状病毒感染可影响 AD 后, 仍需继续研究其可能导致认知障碍的过程及预防方法, 为开发 AD 及其他认知障碍疾病早期诊断和新型靶标治疗

方法提供可能。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] Baranova A, Cao HB, Zhang FQ. Causal effect of COVID-19 on Alzheimer's disease: a mendelian randomization study[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28107.
- [2] Wang L, Davis PB, Volkow ND, et al. Association of COVID-19 with new-onset Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2022, 89(2): 411-414.
- [3] Rudnicka-Drożak E, Drożak P, Mizerski G, et al. Links between COVID-19 and Alzheimer's disease-what do we already know?[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2023, 20(3): 2146.
- [4] Li YM, Zhang J, Wan JL, et al. Melatonin regulates A β production/clearance balance and A β neurotoxicity: a potential therapeutic molecule for Alzheimer's disease[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 132: 110887.
- [5] Khani E, Khiali S, Beheshtirouy S, et al. Potential pharmacologic treatments for COVID-19 smell and taste loss: a comprehensive review[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 912: 174582.
- [6] Chen YT, Yang WR, Chen F, et al. COVID-19 and cognitive impairment: neuroinvasive and blood-brain barrier dysfunction[J]. *J Neuroinflammation*, 2022, 19(1): 222.
- [7] Knoll R, Schultze JL, Schulte-Schrepping J. Monocytes and macrophages in COVID-19[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 720109.
- [8] Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, et al. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection[J]. *Immunology*, 2021, 162(1): 30-43.
- [9] Šimić G, Španić E, Langer Horvat L, et al. Blood-brain barrier and innate immunity in the pathogenesis of Alzheimer's disease[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 168: 99-145.
- [10] Piekut T, Hurla M, Banaszek N, et al. Infectious agents and Alzheimer's disease[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(2): 73.
- [11] Biswas B, Chattopadhyay S, Hazra S, et al. COVID-19 pandemic: the delta variant, T-cell responses, and the efficacy of developing vaccines[J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(4): 377-396.
- [12] Huang Y, Xu W, Zhou RB. NLRP3 inflammasome activation and cell death[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(9): 2114-2127.
- [13] Xu HZ, Akinyemi IA, Chitre SA, et al. SARS-CoV-2 viroporin encoded by ORF3a triggers the NLRP3 inflammatory pathway[J]. *Virology*, 2022, 568: 13-22.
- [14] Zou YL, Meng ZD. Literature overview of the IL-17 inhibition from psoriasis to COVID-19[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 5611-5618.
- [15] Sparrow NA, Anwar F, Covarrubias AE, et al. IL-6 inhibi-

- tion reduces neuronal injury in a murine model of ventilator-induced lung injury[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2021, 65(4): 403–412.
- [16] Thomas E, Saito T. Special Issue “IFN-independent ISG expression and its role in antiviral cell-intrinsic innate immunity” [J]. *Viruses*, 2019, 11(11): 981.
- [17] Klemm T, Ebert G, Calleja DJ, et al. Mechanism and inhibition of the papain-like protease, PLpro, of SARS-CoV-2[J]. *EMBO J*, 2020, 39(18): e106275.
- [18] Wang QQ, Duan LY, Li XF, et al. Glucose metabolism, neuronal cell senescence and Alzheimer’s disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4351.
- [19] Lee S, Yu Y, Trimpert J, et al. Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19[J]. *Nature*, 2021, 599(7884): 283–289.
- [20] Baker DJ, Narita M, Muñoz-Cánoves P. Cellular senescence: beneficial, harmful, and highly complex[J]. *FEBS J*, 2023, 290(5): 1156–1160.
- [21] Tripathi U, Nchioua R, Prata LGPL, et al. SARS-CoV-2 causes senescence in human cells and exacerbates the senescence-associated secretory phenotype through TLR-3 [J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(18): 21838–21854.
- [22] Grand RJ. SARS-CoV-2 and the DNA damage response[J]. *J Gen Virol*, 2023, 104(11): 001918.
- [23] González Besteiro MA, Gottifredi V. The fork and the kinase: a DNA replication tale from a CHK1 perspective[J]. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 2015, 763: 168–180.
- [24] Koppenhafer SL, Goss KL, Terry WW, et al. Inhibition of the ATR-CHK1 pathway in Ewing sarcoma cells causes DNA damage and apoptosis via the CDK2-Mediated degradation of RRM2[J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(1): 91–104.
- [25] Gioia U, Tavella S, Martínez-Orellana P, et al. SARS-CoV-2 infection induces DNA damage, through CHK1 degradation and impaired 53BP1 recruitment, and cellular senescence[J]. *Nat Cell Biol*, 2023, 25(4): 550–564.
- [26] Jiang H, Mei YF. SARS-CoV-2 spike impairs DNA damage repair and inhibits V(D)J recombination *in vitro* [J]. *Viruses*, 2022, 14(5): 1011.
- [27] Pessina F, Giavazzi F, Yin YD, et al. Functional transcription promoters at DNA double-strand breaks mediate RNA-driven phase separation of damage-response factors [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(10): 1286–1299.
- [28] Prentice E, Jerome WG, Yoshimori T, et al. Coronavirus replication complex formation utilizes components of cellular autophagy[J]. *J Biol Chem*, 2004, 279(11): 10136–10141.
- [29] Jiao PT, Fan WH, Ma XY, et al. SARS-CoV-2 nonstructural protein 6 triggers endoplasmic reticulum stress-induced autophagy to degrade STING1 [J]. *Autophagy*, 2023, 19(12): 3113–3131.
- [30] Yang J, Song H, Hao XJ. Whole-transcriptome sequencing data reveals a disparate cognitive and immune signature in COVID-19 patients with and without dementia[J]. *J Med Virol*, 2023, 95(1): e28177.
- [31] Ghzaïel I, Sassi K, Zarrouk A, et al. 7-Ketocholesterol: effects on viral infections and hypothetical contribution in COVID-19 [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2021, 212: 105939.
- [32] Baruch K, Deczkowska A, David E, et al. Aging. aging-induced type I interferon response at the choroid plexus negatively affects brain function[J]. *Science*, 2014, 346(6205): 89–93.
- [33] Suzzi S, Tsitsou-Kampeli A, Schwartz M. The type I interferon antiviral response in the choroid plexus and the cognitive risk in COVID-19 [J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(2): 220–224.
- [34] Roy ER, Chiu G, Li SM, et al. Concerted type I interferon signaling in microglia and neural cells promotes memory impairment associated with amyloid β plaques [J]. *Immunity*, 2022, 55(5): 879–894. e6.
- [35] Bian JW, Li ZJ. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2): SARS-CoV-2 receptor and RAS modulator [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(1): 1–12.
- [36] Li F, Li JY, Wang PH, et al. SARS-CoV-2 spike promotes inflammation and apoptosis through autophagy by ROS-suppressed PI3K/AKT/mTOR signaling [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2021, 1867(12): 166260.

(本文编辑: 翟若南)

本文引用格式: 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. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20246083.

Cite this article as: WANG Kang, ZHANG Yan, ZHAO Hui, et al. Research progress in the effect of SARS-CoV-2 infection on Alzheimer’s disease [J]. *Chin J Infect Control*, 2024, 23(11): 1450–1455. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20246083.