

阿尔茨海默病的新范式：病毒 假说汇集多方证据成为焦点

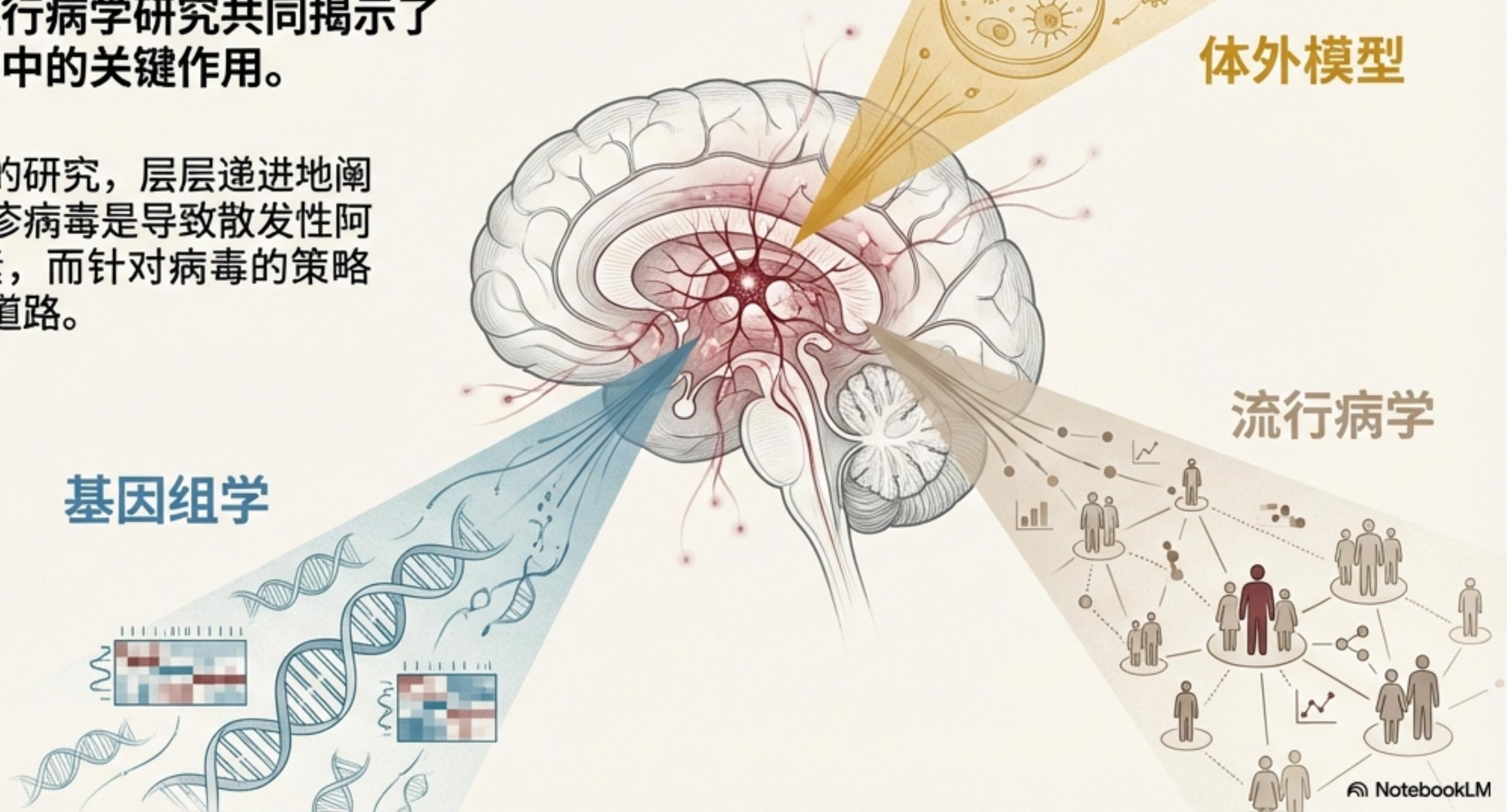
基因组学、体外模型和流行病学研究共同揭示了
疱疹病毒在阿尔茨海默病中的关键作用。

本演示将通过三个里程碑式的研究，层层递进地阐述一个令人信服的叙事：疱疹病毒是导致散发性阿尔茨海默病的一个关键因素，而针对病毒的策略为预防和治疗开辟了全新的道路。

基因组学

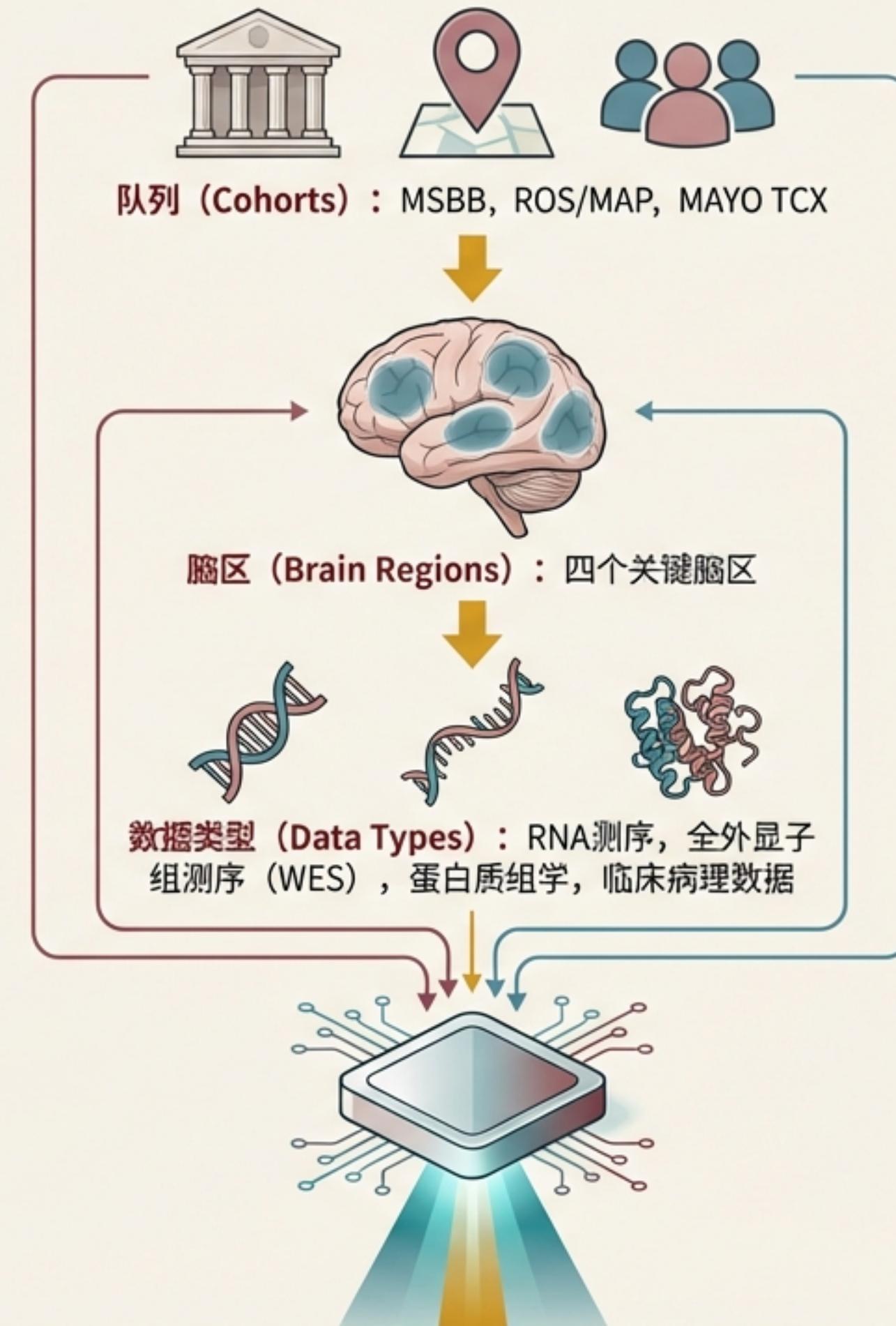
体外模型

流行病学

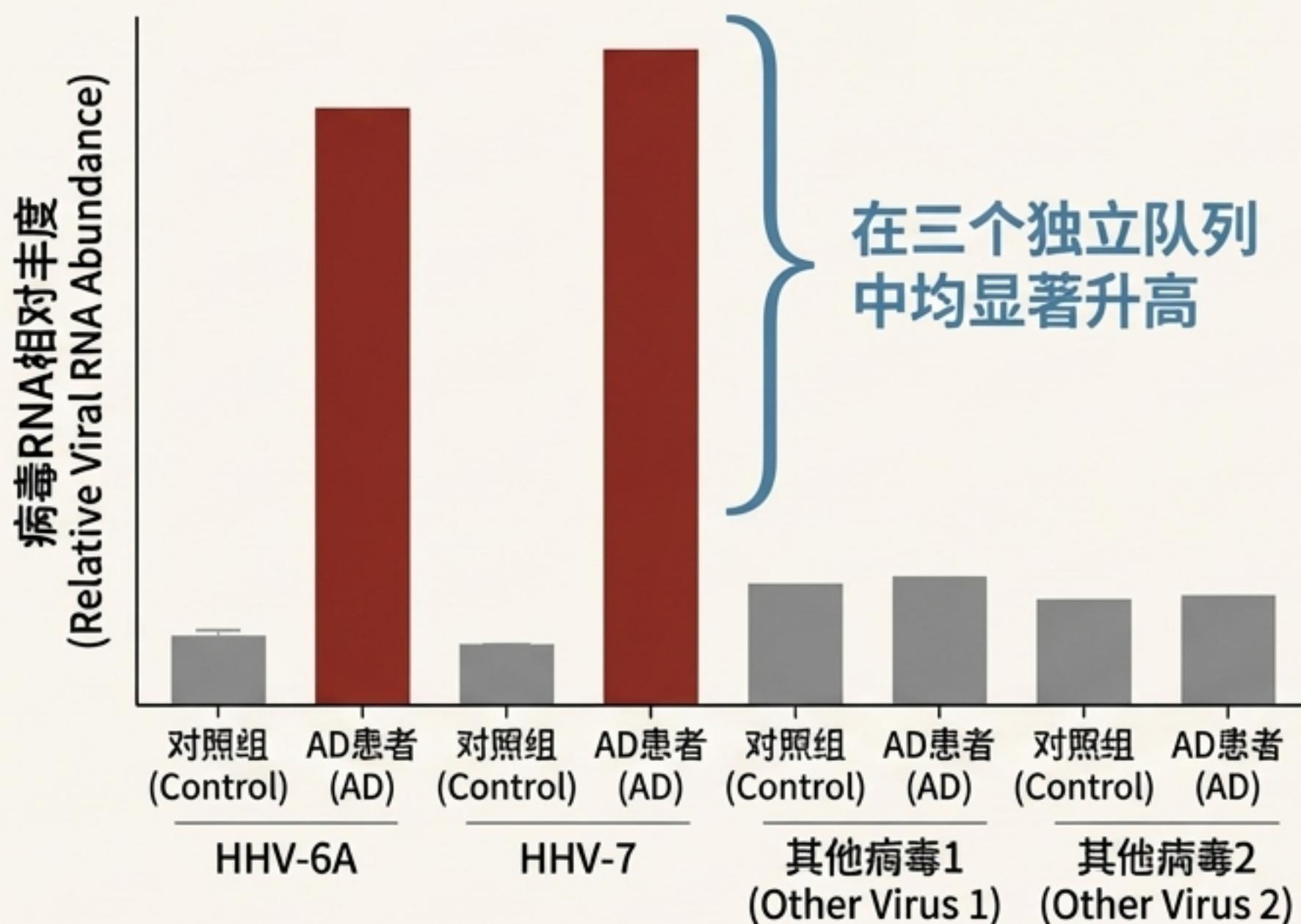


线索源自人脑：多组学分析揭示AD病理网络中的病毒印记

长期以来，病原体，尤其是病毒，被怀疑与阿尔茨海默病（AD）有关，但缺乏确凿证据。为了在无偏见的情况下寻找疾病驱动因素，研究人员对来自多个独立队列的AD患者和对照组的死后脑组织进行了全面的基因组、转录组、蛋白质组和病理学数据整合分析。



关键发现：人类疱疹病毒HHV-6A和HHV-7在AD患者大脑中显著富集



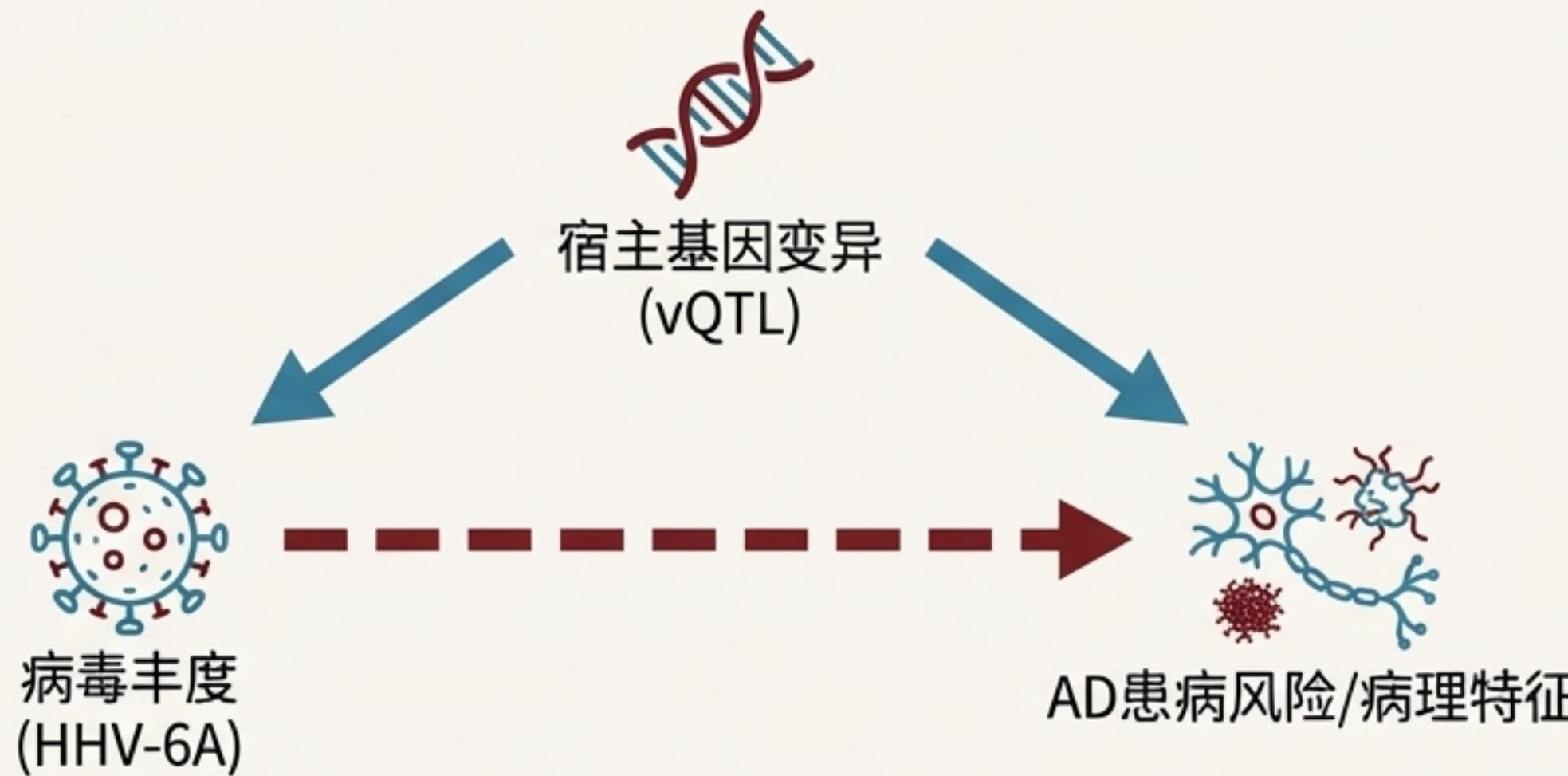
核心数据：通过对脑组织样本的RNA测序数据进行分析，发现与对照组相比，AD患者大脑中的人类疱疹病毒6A (HHV-6A) 和人类疱疹病毒7 (HHV-7) 的RNA水平显著更高。

证据的稳健性：这一发现在三个独立的队列 (MSBB、ROS/MAP、MAYO TCX) 和多个脑区 (如前额皮质、颞上回) 中得到了一致的重复验证。

不仅仅是神经退行性疾病的普遍特征：在MAYO队列中，与帕金森病相关的进行性核上性麻痹 (PSP) 等其他神经退行性疾病相比，HHV-6A和HHV-7的升高对AD具有一定的特异性。

超越相关性：宿主遗传变异 (vQTL) 将病毒丰度与AD遗传风险直接关联

解决“鸡与蛋”的问题：病毒是AD的原因还是结果？为了解决这个问题，研究人员识别了与病毒丰度相关的宿主DNA变异，即“病毒数量性状基因座”（vQTL）。



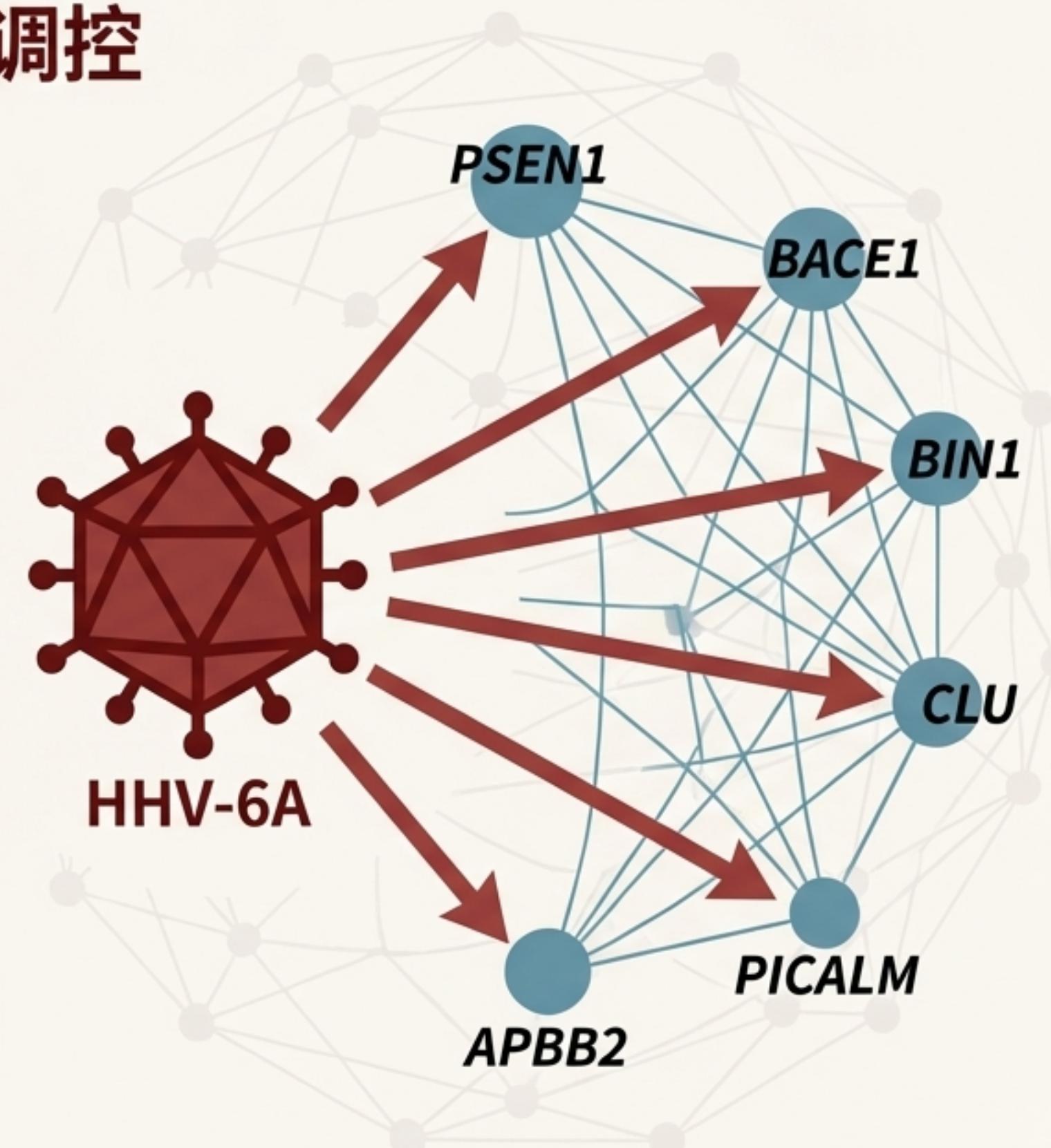
这一发现强有力地表明，导致AD的遗传倾向与导致特定病毒（尤其是HHV-6A）丰度增加的遗传倾向存在重叠，支持了病毒在AD发病中扮演的角色并非偶然。

机制的阐明：HHV-6A被证实能够调控APP代谢及其他关键AD风险基因

构建病毒-宿主调控网络：利用因果推断模型，研究人员构建了病毒如何影响宿主基因表达的网络。

HHV-6A的核心作用：分析显示，在所有检测到的病毒中，HHV-6A调控的宿主基因网络与已知的AD风险基因集存在最显著的重叠（FDR < 3e-3）。HHV-6A被发现能够诱导多个关键AD基因的表达，包括APP加工过程中的核心调控因子。

结论：这为病毒如何触发AD病理变化提供了直接的分子机制。病毒并非一个孤立的因素，而是通过劫持宿主的基因调控网络，直接干预了AD的核心病理通路。



从相关到因果：在实验室中验证病毒能否直接触发AD病理

尽管来自人脑的分子和遗传证据非常有力，但我们能否在受控环境中证明，一次单纯的疱疹病毒感染，就足以启动AD的整个病理级联反应？

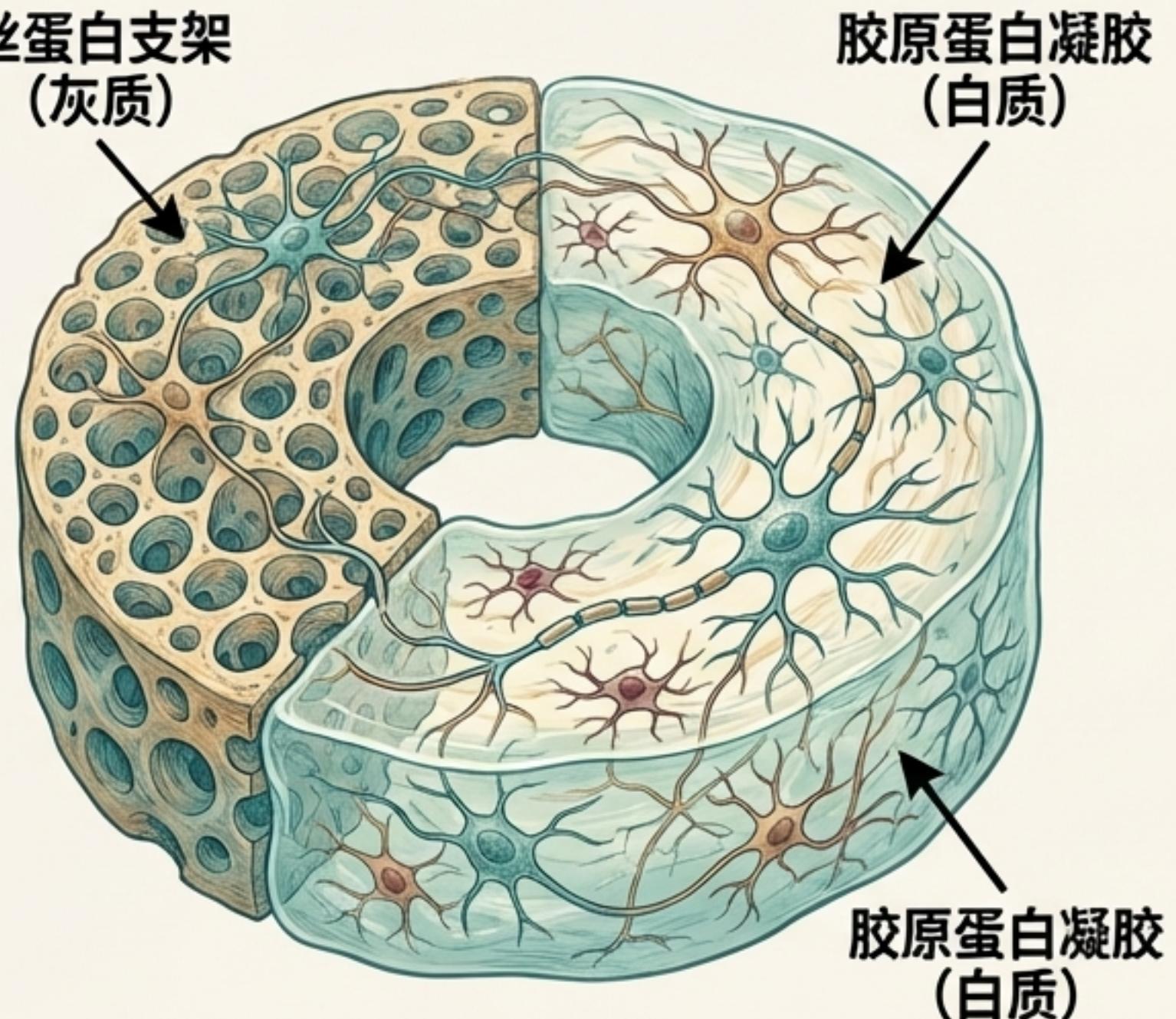
引入新模型：为回答此问题，Cairns等人开发了一个创新的3D人脑组织模型。

技术：

- 使用人类诱导神经干细胞（hiNSCs）在丝蛋白支架和胶原蛋白凝胶中培养，形成具有灰质和白质结构、能够产生电活动的类脑组织。

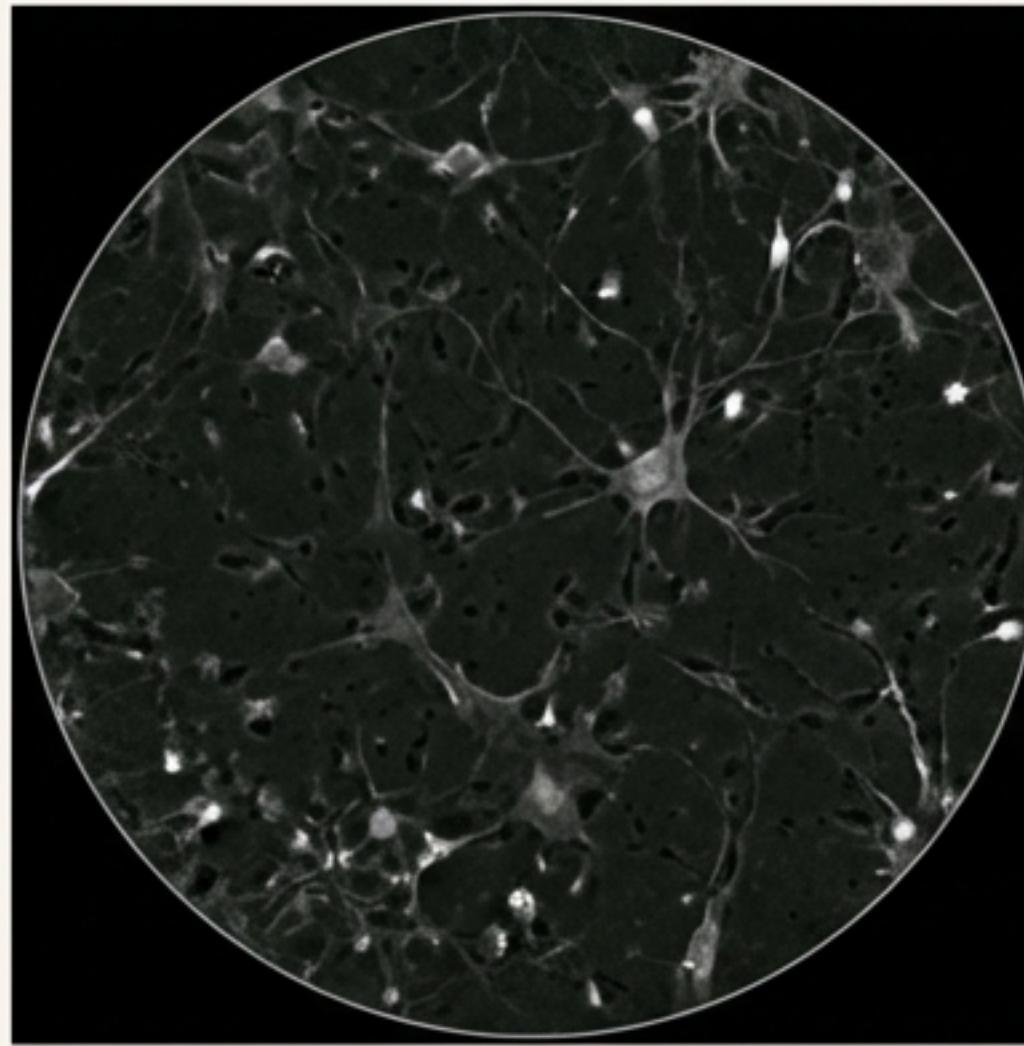
优势：

- 该模型不依赖于任何已知的家族性AD基因突变，因此是研究散发性AD病因的理想平台。

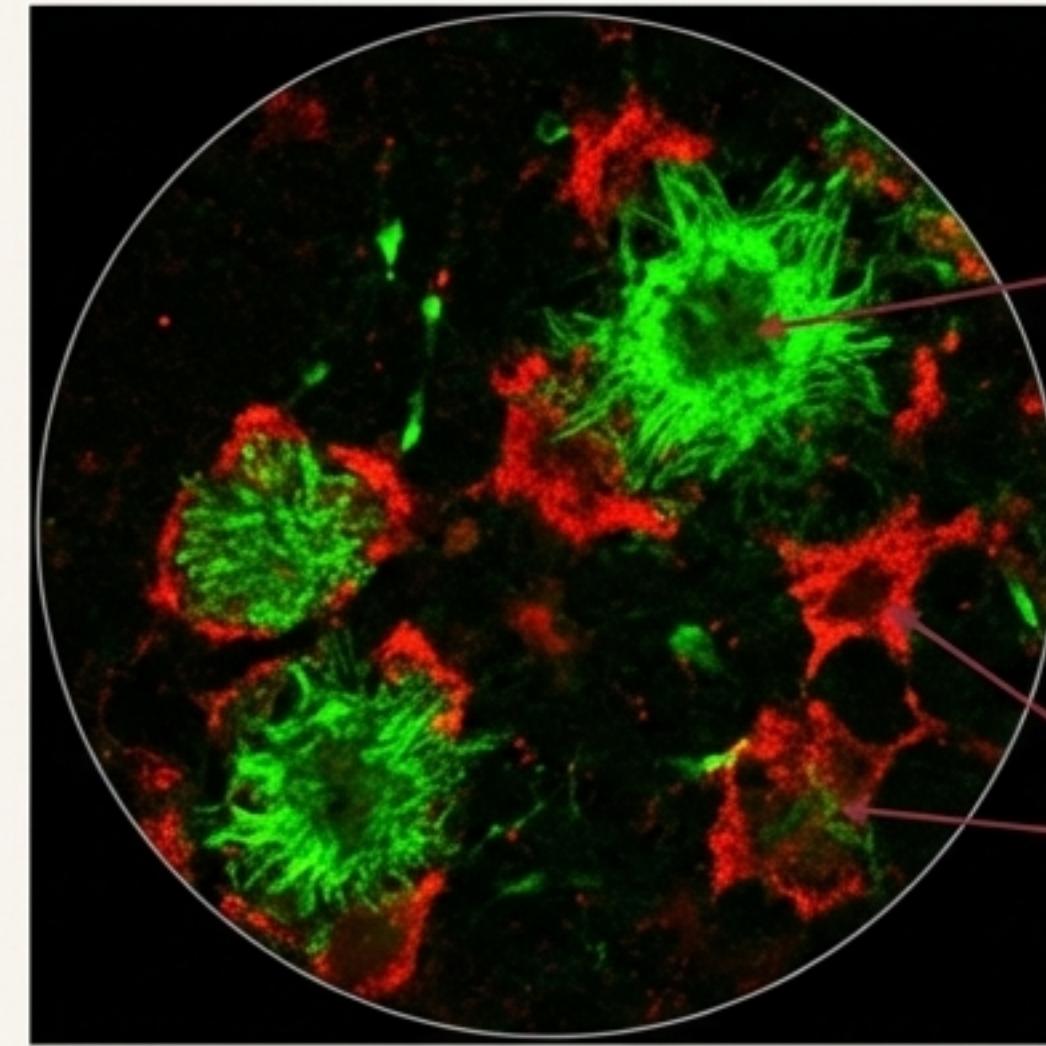


决定性证据：HSV-1感染在3D人脑模型中诱导了淀粉样斑块和Tau蛋白病变

对照组 (Mock-infected)



HSV-1感染组 (HSV-1 infected)



淀粉样蛋白斑块样形成物
(A β Plaque-like Formations)

过度磷酸化的Tau蛋白
(Hyperphosphorylated Tau)

惊人的结果

- **淀粉样蛋白斑块样形成物 (PLFs)**：感染仅3天后，模型中就出现了与AD患者脑中老年斑高度相似的致密纤维状斑块。ELISA分析证实A β 1-42水平显著升高。
- **Tau蛋白过度磷酸化**：在斑块样结构的周围，也检测到了过度磷酸化的Tau蛋白，这是神经纤维缠结 (NFTs) 的前兆。

结论

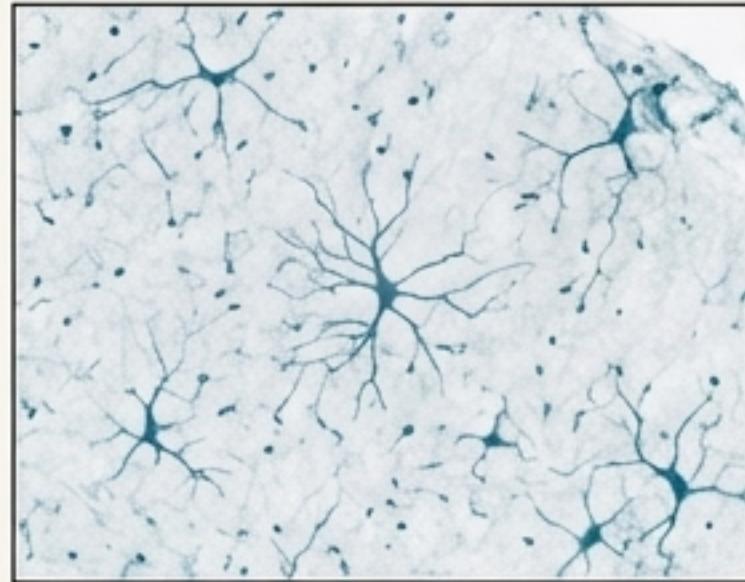
HSV-1感染能够独立地、从无到有地触发AD的两大核心病理特征。

这表明疱疹病毒可能通过操纵或调控宿主细胞内控制 APP 代谢的酶（如 BACE1 和 PSEN1），进而影响A (Amyloid-) 的生成和沉积，从而在 AD 的发生和进展中发挥作用。A 40、A 42 短肽，A 42 更容易聚集导致神经毒性，不是细菌、不是病毒、不是外来物，而是人体自己切出来的蛋白片段。

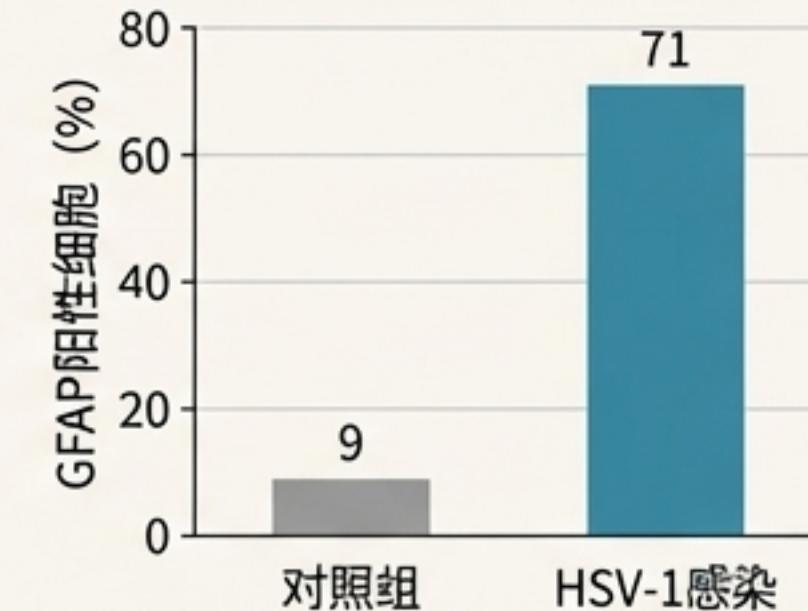
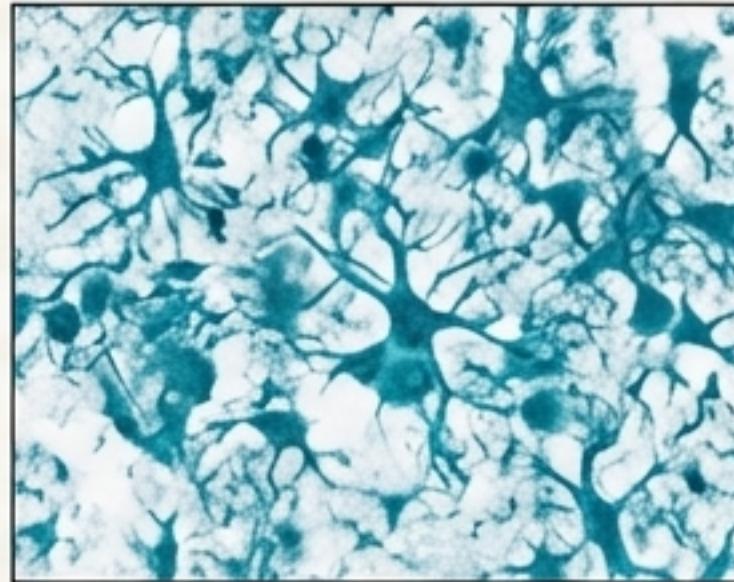
完整的病理级联：病毒感染同时触发了神经炎症和反应性胶质细胞增生

反应性胶质细胞增生

对照组

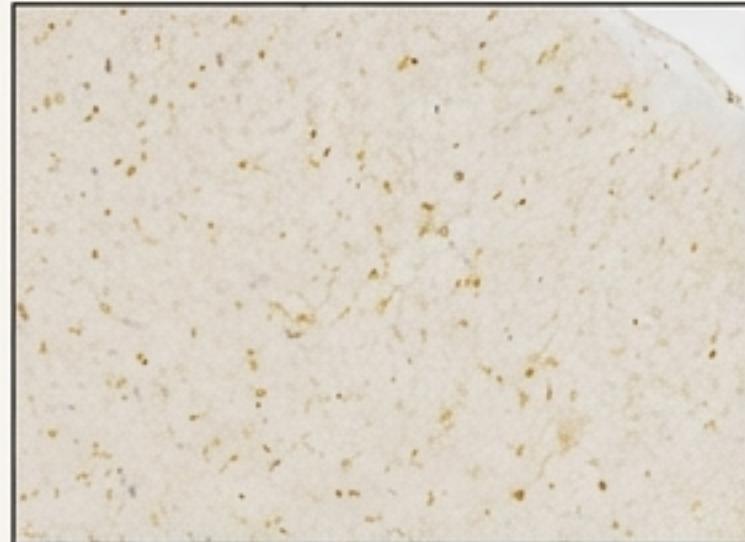


HSV-1感染

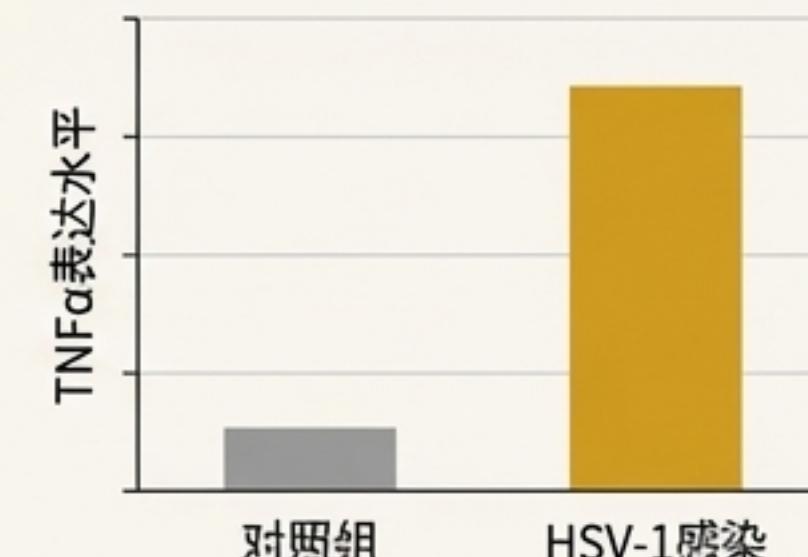
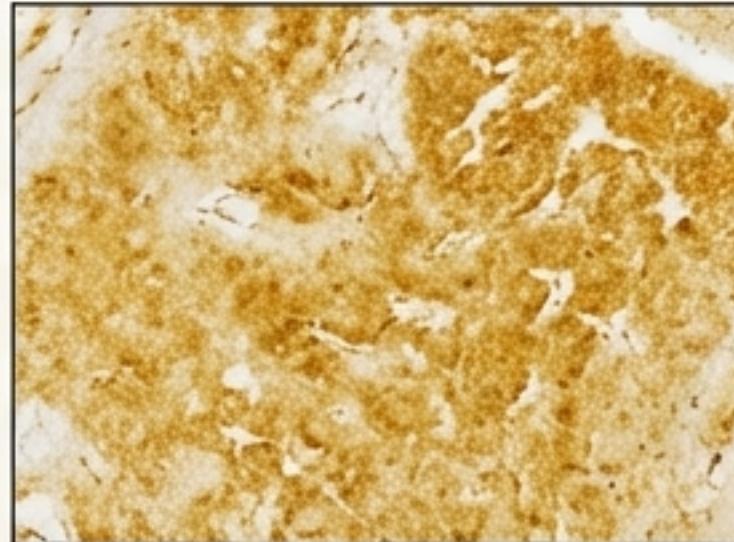


神经炎症

对照组

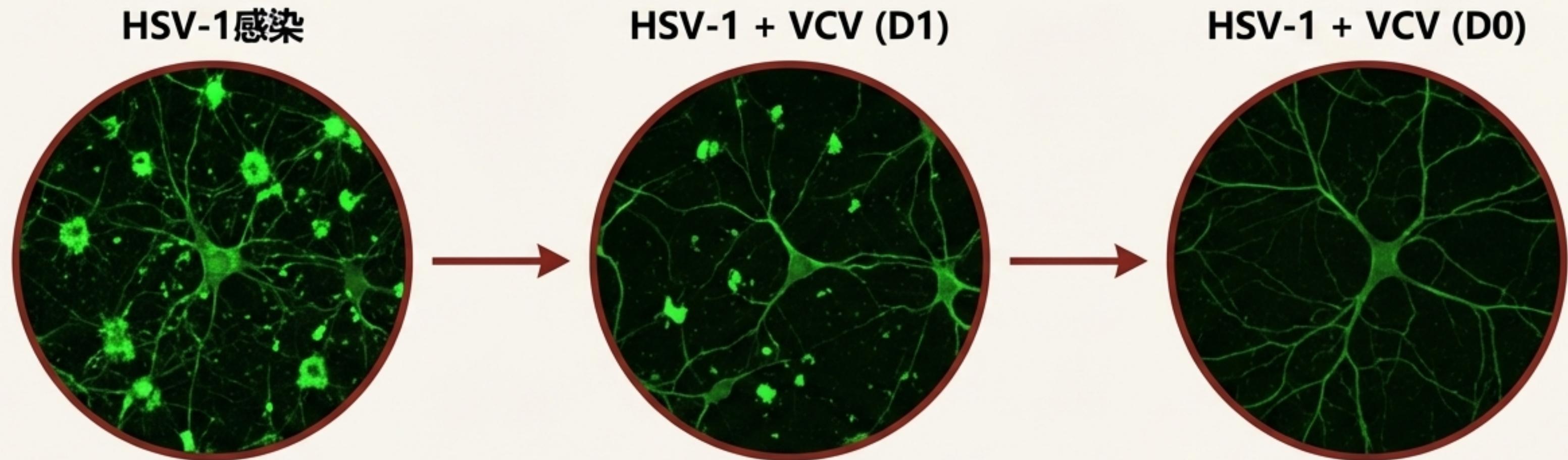


HSV-1感染



结论：HSV-1感染不仅启动了蛋白质异常聚集，还触发了与AD神经退行性过程密切相关的免疫反应和细胞变化，重现了疾病的复杂病理全貌。

概念验证：抗病毒药物伐昔洛韦能有效抑制HSV-1诱导的AD样病理



关键结果

- ✓ **病理的逆转**: 同时加入VCV (D0组) 几乎完全阻止了A_β斑块的形成、胶质细胞增生和神经炎症。
- ✓ **表达的正常化**: VCV处理使AD相关基因 (如*APP*, *BACE1*, *PSEN1*) 的表达恢复到接近正常水平。
- ✓ **功能的恢复**: 经VCV处理的受感染组织，其电生理活动 (神经元放电频率) 也得到了显著恢复。

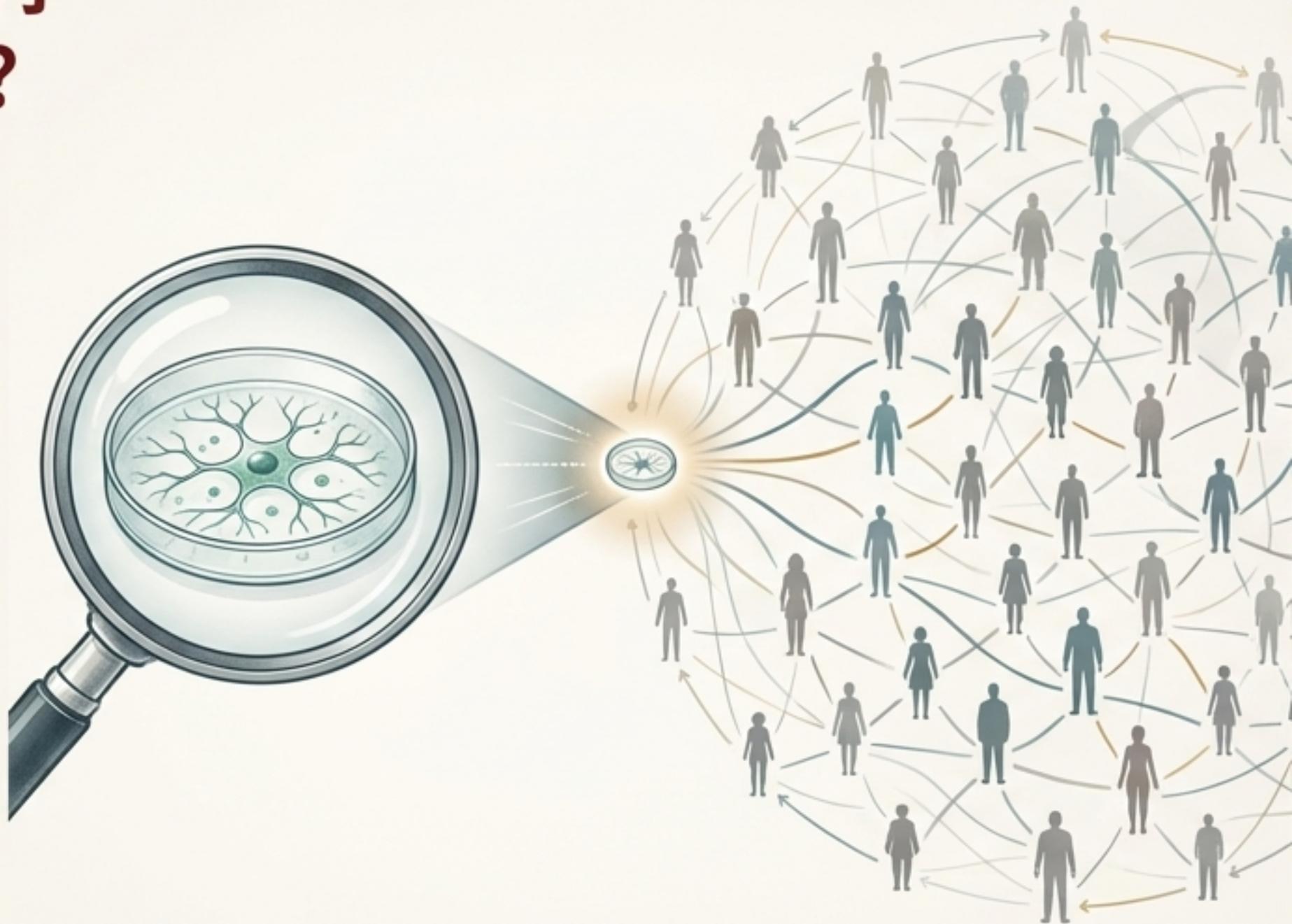
结论

这一结果为病毒假说提供了强有力的支持，并明确指出，抗病毒治疗可能成为预防或干预AD的有效策略。

真实世界的裁决：预防疱疹病毒再激活能否在人群中降低痴呆风险？

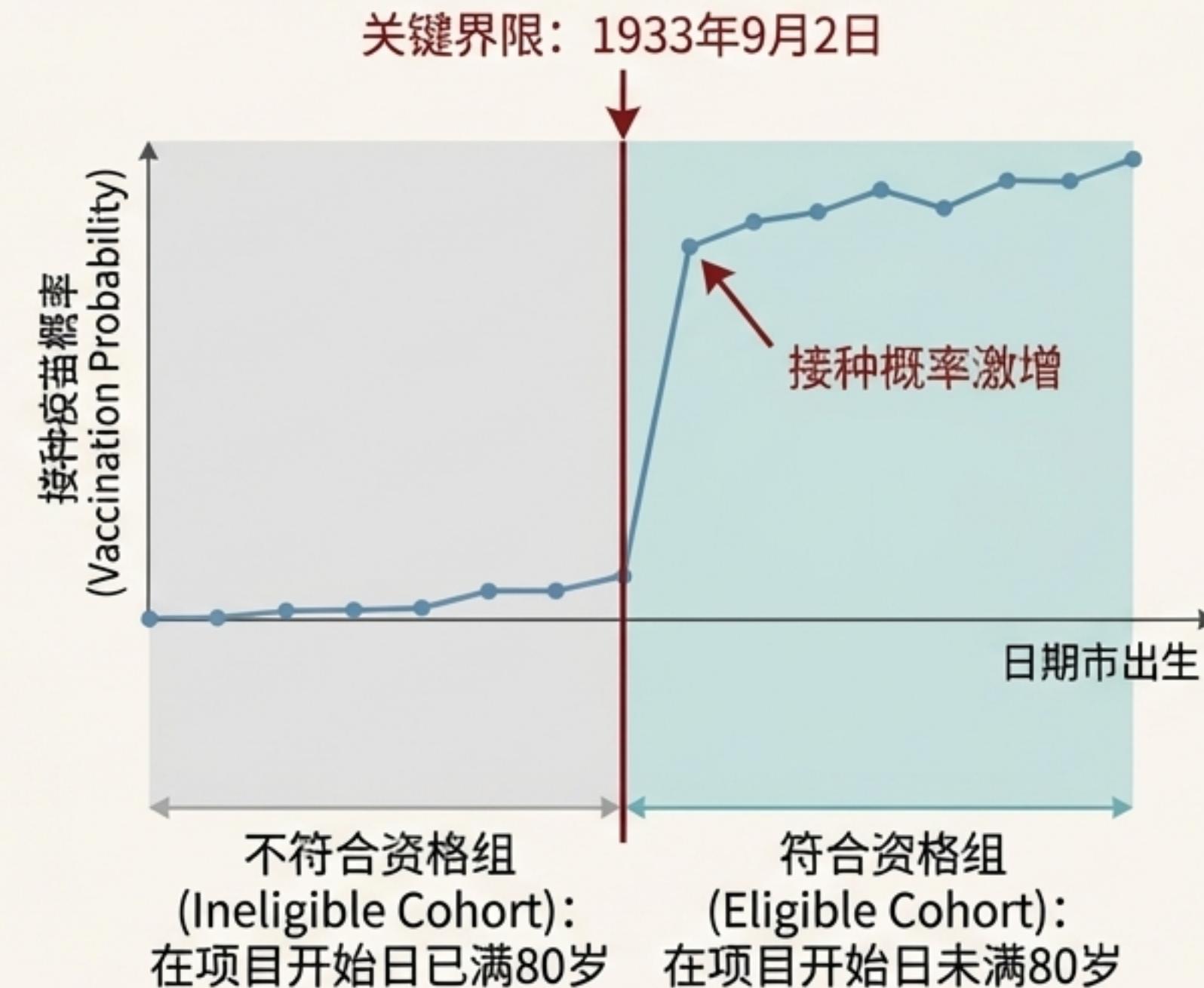
实验室模型证明了病毒可以“做什么”，但我们如何知道这在复杂的人体和大规模人群中确实“会发生”？一个关键的验证方法是观察：预防疱疹 疱疹病毒（如水痘-带状疱疹病毒，VZV）的再激活，是否真的能对痴呆的发生和发展产生可测量的影响？

Xie等人的研究利用了一次“自然实验”，为这个问题提供了迄今为止最接近因果推断的答案。



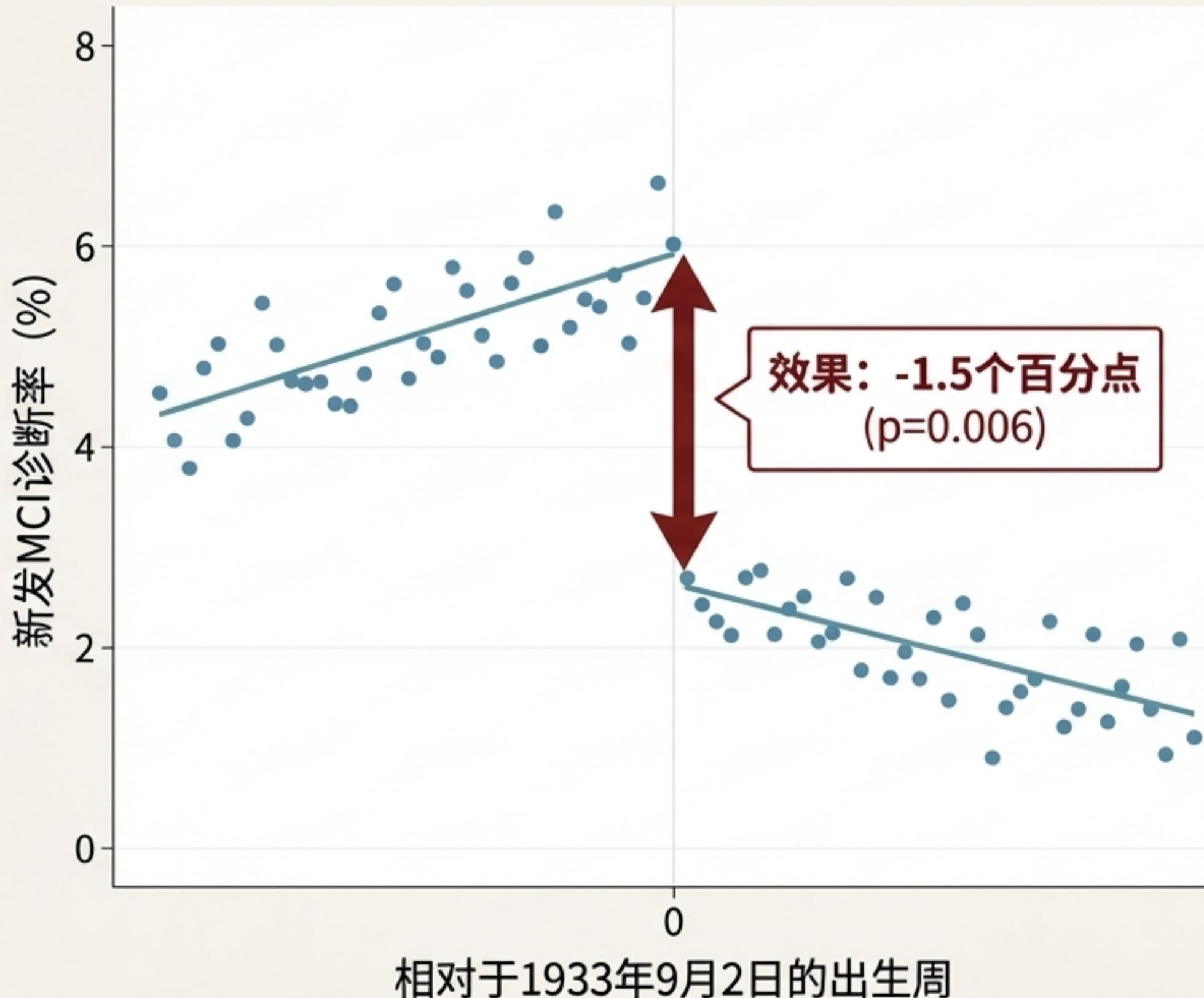
一次巧妙的自然实验：利用疫苗接种政策的严格界限日进行因果推断

回归断点设计
(Regression Discontinuity)：
该研究利用了英国威尔士地区带状疱疹疫苗的推广政策，该政策有非常严格的、基于出生日期的资格规定。



设计的威力：出生日期仅相差几天的人群，在各方面都应是相似的，唯一的系统性差异就是他们接种疫苗的概率。这创造了一个准随机对照，能有效避免“健康接种者偏倚”。

在痴呆的开端即起效：疫苗接种显著降低轻度认知障碍（MCI）发病率



研究队列

282,557名在研究开始时无任何认知障碍记录的个体。

核心发现

在9年的随访期内，仅仅是“有资格接种疫苗”，就使MCI的新发诊断率降低了1.5个百分点。

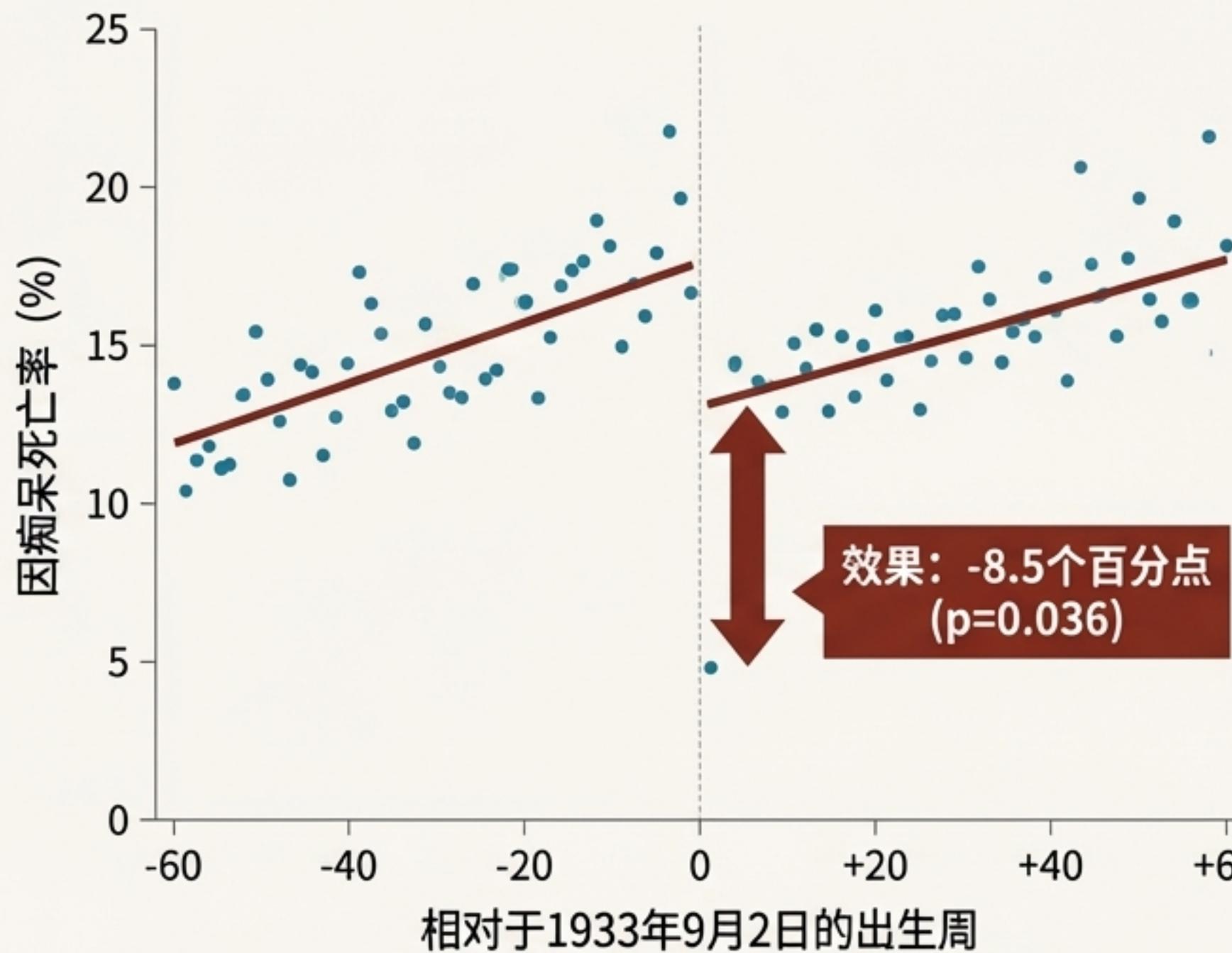
对实际接种者的效应

经过校正，实际接种带状疱疹疫苗的效果是使9年内MCI的新发诊断率降低了3.1个百分点。

结论

预防疱疹病毒再激活能够有效预防或推迟痴呆的第一个临床可识别阶段——MCI的出现。

在痴呆的终末期仍有效：疫苗接种显著降低已患病者在的痴呆相关死亡率



研究队列

14,350名在研究开始前已被诊断为痴呆的患者。

核心发现

在9年的随访期内，“有资格接种疫苗”使因痴呆死亡的发生率降低了8.5个百分点。

对实际接种者的效应

经校正后，实际接种疫苗的效果是使9年内因痴呆死亡的发生率降低了惊人的29.5个百分点。

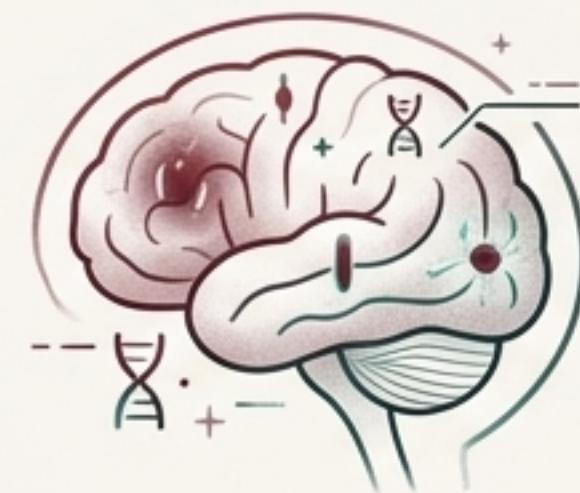
对总死亡率的影响

这种降低直接导致了该患者群体的全因死亡率下降，意味着疫苗延长了患者的预期寿命。

结论

疫苗的作用贯穿了痴呆的整个临床病程，不仅能预防发病，还能延缓已患病者的疾病进展。

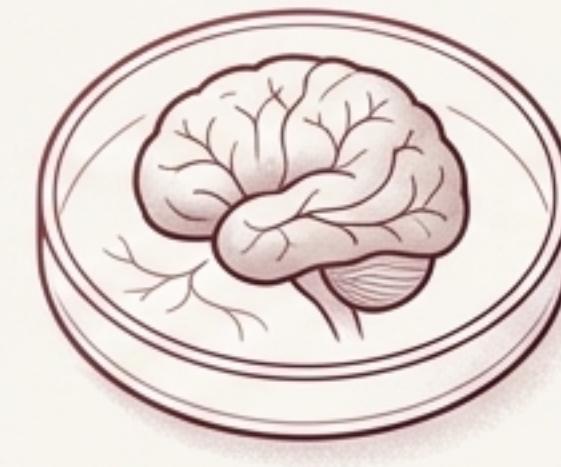
证据汇流：三大支柱共同构建阿尔茨海默病的病毒假说新范式



人脑中的线索

证据：分子与遗传学

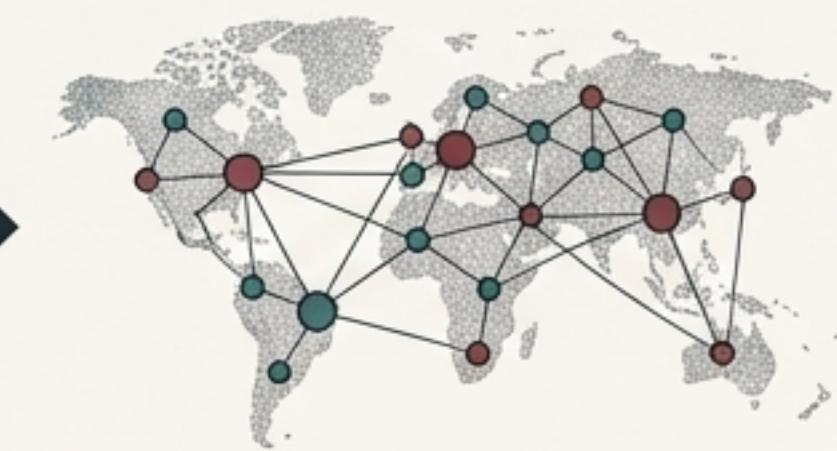
发现：HHV-6A和HHV-7在AD患者大脑中富集，并与AD的遗传风险和关键致病基因直接相关。



实验室的重现

证据：机制与体外模型

发现：HSV-1感染能直接在3D人脑模型中触发完整AD病理，且可被抗病毒药物阻断。



真实世界的裁决

证据：流行病学与临床影响

发现：在大规模人群中，接种疫苗预防疱疹病毒再激活，能够显著降低痴呆的发生率并延缓其病程进展。

开启新篇章：将阿尔茨海默病重新定义为一种可能被预防和治疗的疾病

范式转变的意义

从“无法避免的衰老”到“可干预的病理过程”：病毒假说将散发性AD从一个神秘的、与衰老捆绑的退行性疾病，转变为一个由特定触发因素启动、并可能被干预的疾病过程。

未来的方向

- **预防：**广泛接种抗疱疹病毒疫苗可能成为一级预防AD的公共卫生策略。
- **治疗：**对早期AD患者或高风险人群进行抗病毒药物治疗，可能成为一种全新的、针对病因的治疗方法。
- **研究：**深入探索病毒与其他风险因素的相互作用，开发靶向药物。

阿尔茨海默病的斗争远未结束，但一个清晰、可行的全新战场已经开辟。

