

## 丙型肝炎病毒对帕金森病影响的研究进展

曾昭豪<sup>1</sup>, 黄坤玉<sup>2</sup>, 汪露<sup>1</sup>, 李晓婷<sup>1</sup>, 毕伟<sup>1,3</sup>

1. 暨南大学附属第一医院神经内科, 广东 广州 510632;

2. 暨南大学药学院, 广东 广州 510632;

3. 暨南大学临床神经科学研究所, 广东 广州 510632

**【摘要】** 帕金森病(PD)是一种全球流行的神经退行性疾病,迄今为止,PD尚无药物根治,这主要源于PD发病机制中涉及多种因素。目前多数学者认为本病的发生发展与年龄、环境和遗传等因素之间的相互作用有关。近年来,越来越多的研究表明,病毒感染可能是PD的危险因素之一,多个流行病学研究的新数据表明PD与丙型肝炎病毒(HCV)感染之间可能存在关联。本文就丙型肝炎病毒与PD的关系及其可能致病机制的最新研究进行阐述。

**【关键词】** 丙型肝炎病毒;帕金森病;感染;抗HCV治疗;干扰素;发病机制

**【中图分类号】** R512.6<sup>3</sup> **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2020)19-2552-04

**Research progress in influence of hepatitis C virus on Parkinson's disease.** ZENG Zhao-hao<sup>1</sup>, HUANG Kun-yu<sup>2</sup>, WANG Lu<sup>1</sup>, LI Xiao-ting<sup>1</sup>, BI Wei<sup>1,3</sup>. 1. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, CHINA; 2. College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, CHINA; 3. Institute of Clinical Neuroscience, Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, CHINA

**【Abstract】** Parkinson's disease (PD) is a globally degenerative neurodegenerative disease. However, there is no cure for this disease due to the multiple factors involved in the pathogenesis of PD. At present, most scholars believe that this disease is related to interaction between age, environmental and genetic factors. In recent years, accumulating evidence has supported that viral infection is one of the possible risk factors for PD. Multiple epidemiological studies indicate that there may be a correlation between PD and hepatitis C virus (HCV) infection. This paper presents the latest research progress on the relationship between HCV and PD and its possible pathogenic mechanism.

**【Key words】** Hepatitis c virus (HCV); Parkinson's disease (PD); Infection; Anti-hepatitis C treatment; Interferon; Pathogenesis

基金项目:国家自然科学基金青年基金(编号:81200930);暨南大学科研培育与创新基金跃升计划项目(编号:21617482)

通讯作者:毕伟,副主任医师, E-mail:biwei4762@sina.com

\*\*\*\*\*

## 参考文献

- [1] 景柏华, 陈倩. 胎儿心脏结构异常的诊断和处理[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(3): 183-185.
- [2] 田广烽, 高慧, 胡莎莎, 等. 遗传和表观遗传机制在先天性心脏病中的研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2018, 47(3): 227-238.
- [3] 黄国英. 超声心动图检查在儿科的临床应用[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(11): 801-804.
- [4] 杨旭峰, 王霁箕, 彭振鹏, 等. MSCT低剂量血管成像技术在儿童先天性主动脉畸形诊断中的应用[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(6): 925-931.
- [5] 汪文磊, 王慧芳. 产前超声诊断动脉导管依赖型先天性心脏病的研究进展[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2016, 13(9): 715-717.
- [6] 赵博文, 任卫东, 王建华. 美国超声心动图学会《小儿超声心动图操作指南和标准》简介与解读[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2015, 12(3): 177-183.
- [7] 吴力军, 洪雯静, 张玉奇, 等. 先天性原发隔异位的多普勒超声心动图诊断[J]. 中华超声影像学杂志, 2020, 29(6): 494-498.
- [8] LAI CW, CHAU AK, LEE CP. Comparing the accuracy of obstetric sonography and fetal echocardiography during pediatric cardiology consultation in the prenatal diagnosis of congenital heart disease [J]. J ObstetGynaecol Res, 2016, 42(2): 166-171.
- [9] 张宏, 苗艳梅, 刘龙. 心脏超声筛查在胎儿先天性心脏病中的应用价值[J]. 海南医学, 2017, 28(19): 3180-3182.
- [10] 李静雅, 杨娅, 马宁, 等. 儿童先天性冠状动脉肺动脉瘘超声心动图特征分析[J]. 中国超声医学杂志, 2018, 34(5): 424-427.
- [11] 何欢, 任卫东, 孙菲菲, 等. 超声心动图诊断完全型肺静脉异位引流及合并心脏畸形[J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(2): 239-242.
- [12] 杨军, 张梅. 三维超声心动图在结构性心脏病中的应用[J]. 中国医学影像技术, 2019, 35(9): 1285-1286.
- [13] 吴明君, 董丽楠, 刘畅, 等. 超声心动图多切面综合评估肺动脉闭锁的诊断价值[J]. 中国超声医学杂志, 2019, 35(7): 594-596.
- [14] PICAZO-ANGELIN B, ZABALA-ARGÜELLES JI, ANDERSON RH, et al. Anatomy of the normal fetal heart: The basis for understanding fetal echocardiography [J]. Ann PediatrCardiol, 2018, 11(2): 164-173.
- [15] PALADINI D, PISTORIO A, WU LH, et al. Prenatal diagnosis of total and partial anomalous pulmonary venous connection: multicenter cohort study and meta-analysis [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 52(1): 24-34.
- [16] 叶赞凯, 李志强, 朱耀斌, 等. 单纯超声心动图引导下无放射线经皮封堵儿童房间隔缺损的安全性和有效性研究[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(2): 180-184.

(收稿日期:2020-04-15)

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是全球第二大神经退行性疾病,其病因起源于多因素,即需要多种遗传和环境因素之间的相互作用来触发神经变性的致病过程。直至目前PD的病因和发病机制尚并不完全明确。自1918年甲型H1N1型流感爆发了脑炎后PD,人们便开始探讨病毒与PD发病的关系。现越来越多的研究表明,病毒可能是导致PD的独立危险因素之一,这些病毒包括单纯疱疹病毒、EB病毒、人类免疫缺陷病毒、柯萨奇病毒、博尔纳病病毒、肝病毒、麻疹病毒、冠状病毒和烟草花叶病毒等<sup>[1]</sup>。

目前全世界有超过1.85亿人感染丙型肝炎病毒(HCV),并且发病率呈逐年上升趋势,其中每年有35万例因感染而死亡<sup>[2]</sup>。HCV的感染引起除消化系统症状外还可累及至中枢神经系统,表现为抑郁、疲劳、认知障碍等<sup>[3-4]</sup>。近年来研究发现HCV的感染可能增加PD发病的风险,抗HCV的治疗能够降低PD发病的风险。因此研究HCV与PD之间的关系,有利于临床上重视对HCV感染患者的筛查及治疗,降低PD发病率。现就HCV对PD影响机制的研究进展做一综述。

### 1 HCV感染对神经系统的影响

HCV感染被当前被认为是一种全身性疾病,该病毒可以长期在人体内持续慢性感染,通过直接感染或免疫介导等机制持续对人体造成影响。由于HCV具有嗜肝细胞和嗜淋巴细胞特性,并且在HCV感染后引起人体淋巴组织增生紊乱介导的免疫失调及循环免疫复合物的聚集,可引起肝内和肝外多种并发症。慢性HCV感染的患者可能出现神经系统疾病等肝外并发症。目前报道已知的HCV相关的神经系统疾病包括脑血管疾病、脑炎、脊髓炎、脑脊髓炎和认知障碍等,并可伴随抑郁、焦虑和疲劳等精神症状,影响患者的生活质量<sup>[5]</sup>。

丙型肝炎病毒可能对中枢神经系统有直接的生物学影响,另外由宿主免疫应答产生自身抗体、免疫复合物和冷球蛋白成为目前较为公认的发病机制。人体对慢性感染的HCV产生强烈的免疫应答,产生大量的免疫球蛋白复合物,由此导致冷球蛋白血症、血管炎或脱髓鞘性周围神经病变,这种伴或不伴冷球蛋白以及抗磷脂抗体的血管炎可能进一步导致脑血管疾病。病毒对中枢神经系统的直接侵犯或者由于肝脏功能异常所介导的免疫应答间接的致病作用,可能为引起脑炎、脑脊髓炎的主要原因。HCV感染可引起脑组织中5-羟色胺(5-HT)的失衡和多巴胺能的传递阻碍,这些都成为HCV感染引起精神症状的原因。另有研究显示HCV的感染可以对小胶质细胞的活性状态造成影响,激活后的小胶质细胞可以释放多种炎症介质,这预示HCV的感染与神经退行性疾病如帕金森病的发生有关<sup>[6-7]</sup>。

### 2 HCV感染与PD的相关性

HCV感染与PD的相关性由多项流行病学研究支持。在国内,WU等<sup>[8]</sup>在台湾基于社区的综合筛查计划的数据中发现,在控制潜在的混杂因素(年龄、性别和教育水平)后,HCV感染与PD之间存在显著的正相关。之后 TSAI 等<sup>[9]</sup>依据台湾健康保险研究数据库(2000—2010年)的数据,同样得出HCV感染的患者的PD发生风险显著增加的结论。在国外,KIM等<sup>[10]</sup>在一项以医院为基础的病例对照研究中,发现抗HCV抗体的存在与PD之间存在显著的总体相关性。英国国家医院事件统计(1999—2011年)的回顾性研究同样显示HCV感染与PD之间存在正相关,同时表明PD与其他形式的肝炎之间没有关联<sup>[8]</sup>。一项以色列的全国队列的回顾性研究中同样支持HCV患者发生PD的风险稍有增加<sup>[9]</sup>。

然而上述流行病学研究均无排除干扰素治疗在其中发挥的作用,故该流行病学结论可能是HCV和干扰素共同作用的结果。为此,一项基于台湾健康保险研究数据库的研究则对是否接受干扰素治疗分组,结果显示接受干扰素抗病毒治疗的慢性HCV感染患者的PD发生率较低<sup>[10]</sup>。RAJALAKSHMY等<sup>[11]</sup>基于台湾健康保险研究数据库(2004—2012年)对比有无慢性丙型肝炎,以及有无接受干扰素治疗的患者发生PD的风险,最终同样说明HCV感染与PD发生的风险增加有关,并发现抗病毒治疗可以降低这种风险。总之多项流行病学表明HCV感染可能会增加PD发病风险,同时抗HCV治疗可降低PD发病风险。

### 3 HCV对PD作用的可能机制

大多数研究证据支持帕金森病和HCV感染之间的联系,但机制尚不清楚。帕金森病可能为HCV感染的直接后果,或者由于HCV间接参与PD的发病机制中,并且HCV的治疗过程也可能对PD发病造成影响。

3.1 HCV直接侵犯CNS 血脑屏障是维持中枢神经系统内环境稳定的重要结构,病毒可穿越血脑屏障入侵中枢神经系统,导致神经功能障碍及炎症性疾病,研究表明在脑微血管系统中存在HCV受体(包括CD68、CD81、紧密连接蛋白-1、LDLR和清道夫受体-BI),HCV通过病毒结构蛋白和脑微血管内皮细胞上细胞受体的结合或受体介导的病毒内吞等途径引起脑微血管内皮细胞的坏死及凋亡,从而导致血脑屏障通透性改变,最终病毒进入脑组织<sup>[12]</sup>。HCV还可能在外周血液中侵入巨噬细胞,从而逃避宿主的免疫攻击,并跟随巨噬细胞通过血脑屏障<sup>[13]</sup>。小胶质细胞是常住的中枢神经系统巨噬细胞种群,透过血脑屏障的HCV以小胶质细胞作为其复制的主要靶标。受侵袭的小胶质细胞的状态会发生改变,研究显示HCV可与小胶质细胞表面的Toll样受体(TLR) 7、TLR9等受体

结合,激活下游信号蛋白诱导肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )和白介素8 (IL-8)等炎性物质的释放,直接或间接损伤神经细胞<sup>[8,14]</sup>。因此HCV可根据自身特性穿越血脑屏障,并长期定植在CNS中,破坏周围组织。

**3.2 神经炎症** 神经炎症在帕金森病的发病机理中起着至关重要的作用,黑质中多巴胺能神经元附近的小胶质细胞的活化可以诱导分泌多种炎症和神经毒性因子,继而导致多巴胺能神经元变性坏死。小胶质细胞活化释放炎性物质,如IL-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IL-12和IL-18等,这些炎症因子引起局部炎症反应,导致多巴胺能神经元损伤和凋亡<sup>[9]</sup>。目前小胶质细胞已经被免疫组织化学和分子技术方法证实为HCV感染的靶向细胞之一<sup>[10,13]</sup>。HCV NS3是具有蛋白酶和解旋酶活性的非结构蛋白,该蛋白具有抗原的特性,研究发现在HCV感染的人体外周的巨噬细胞内和脑内巨噬细胞的抗HCV NS3抗体呈阳性,进一步印证了HCV可以通过血脑屏障直接抵达脑组织中。在此基础上,有研究发现HCV NS3蛋白是HCV介导炎症反应的有效抗原,小胶质细胞能通过TLR2或TLR6介导的MyD88/NF- $\kappa$ B途径分泌IL-8、IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 等炎症物质对NS3作出反应<sup>[11,15-16]</sup>。使用质子磁共振波谱(MRS)或正电子发射断层扫描(PET)的体内研究也提示在慢性HCV感染中小胶质细胞处于激活的状态<sup>[16]</sup>。这些研究表明病毒或病毒的产物能激活小胶质细胞,进而分泌促炎物质,发挥对神经元的毒性作用。

**3.3 分子模拟** 某些病原体表面存在的抗原决定簇与机体内细胞表面分子具有相似结构,病原体入侵机体后诱发的生物免疫对病原体及机体内正常细胞具有双重杀伤效应,已有报道HCV与人类大脑抗原八肽之间高度匹配,这类病毒入侵机体后可引起机体交叉免疫反应,HCV可能通过HCV肽和脑组织抗原之间的免疫交叉反应诱导脑细胞的小胶质细胞损伤<sup>[1,17]</sup>,或引起小胶质细胞活化释放神经毒素。目前有证据显示HCV慢性感染人体内的CD8<sup>+</sup>T细胞可识别HCV core-17蛋白和组织中细胞色素P450 (CYP) 2A6和(CYP) 2A7肽,介导HCV感染后再损伤组织的过程<sup>[18]</sup>。HCV感染与多种自身免疫现象相关,尽管目前的抗病毒治疗在HCV感染的初级阶段可以根治HCV,但仍旧潜在有免疫介导组织损伤的风险。HCV可逃避宿主的免疫监视,从这个意义上讲,用于HCV感染预防或治疗的疫苗显得十分重要。但目前并没有显著的证据支撑HCV、帕金森病及分子模拟之间的因果关系。

**3.4 肠道菌群的变化** 帕金森病肠道起源学说提出早期肠道即存在 $\alpha$ -突触核蛋白异常沉积,并随着病程的进展,沿着肠道神经系统逐步累积至中枢,研究表明某些肠道菌群,如普雷沃菌科、肠杆菌科及其代谢产物与帕金森病密切相关,肠道菌群的结构及代谢产物变化在帕金森病的发病中起重要作用<sup>[19]</sup>。目前已有多种研究证实丙型肝炎病毒感染与肠道菌群

关系。有人首次系统地研究慢性感染HCV的患者(或不伴肝硬化)与无感染HCV及肝脏疾病的健康人群的肠道菌群,结果显示HCV感染可改变肠道微生物的结构及丰度,另外随着丙型肝炎病程的进展,这种微生物结构也会相应发生改变<sup>[20]</sup>。另一项日本的研究同样证明HCV慢性感染患者的肠道微生物的多样性较健康人群显著下降,并且乳果糖、益生菌等药物不能影响随着丙型肝炎病程的进展发生改变的肠道微生物的结构<sup>[21]</sup>。肠道菌群通过微生物-肠-脑轴对机体内分泌、炎症及免疫对中枢神经系统产生影响,肠道菌群结构及丰度的变化及代谢产物与PD具有重要联系,因此,HCV感染所致的肠道菌群的改变可能参与HCV引起的PD发病过程。

**3.5 自噬过程** 自噬是一种依赖溶酶体降解和回收细胞成分的高度保守过程,神经元内自噬水平的改变可以导致神经退行性疾病的发生<sup>[22]</sup>。 $\alpha$ -synuclein的异常积聚是PD发病的病理基础,这种毒性蛋白的异常积聚会导致神经元的变性坏死,适度自噬的激活能清除脑内异常蓄积的毒性蛋白和受损的细胞器,从而缓解PD的进展,自噬的过度激活则会导致神经元的程序性死亡<sup>[23]</sup>。已有研究证明HCV核心蛋白暴露于人小胶质细胞和星形胶质细胞中可导致神经元损伤,HCV核心蛋白对神经元具有直接神经毒性作用,并且通过测量自噬小体形成的标志轻链3 (LC3)的水平,确定HCV核心蛋白抑制了LC3-I向LC3-II的转化的过程,表明HCV核心蛋白可以通过调节神经元自噬而导致神经元死亡<sup>[24]</sup>。因此自噬与PD的发生发展紧密联系,HCV可能通过启动自噬机制在PD发病中发挥重要作用。

**3.6 氧化应激** HCV感染被证实是一种全身性的炎症疾病,长期慢性的HCV感染引起的肝外表现往往归因于全身性炎症以及氧化应激,HCV感染患者的血清和肝脏中氧化应激标志物水平升高,这意味着由HCV感染引起的氧化应激可能对多种脏器组织造成损伤<sup>[25]</sup>。大量的活性氧自由基(ROS)的产生能够打破脑组织对氧化与抗氧化动态平衡,导致DNA、蛋白质等关键分子的氧化降解,而且影响正常的细胞结构及功能。氧化应激被认为是帕金森病发病的重要机制<sup>[26]</sup>。脑组织对氧化应激尤为易感,但是当前缺乏证据显示由HCV引起的氧化应激是否与PD的发生相关,仍望进一步研究。

**3.7 抗HCV治疗** 干扰素是在病毒感染后机体细胞产生的一种抗病毒的糖蛋白,1986年以来,干扰素- $\alpha$ 成为治疗丙型肝炎病毒感染的基石<sup>[27]</sup>,在使用干扰素治疗的过程中最常见的不良反应包括有流感样症状和神经精神症状,如抑郁、焦虑、失眠、易怒、攻击行为、注意力不集中等,并且也有癫痫、中枢神经系统脱髓鞘等不良事件的发生<sup>[28]</sup>,最近干扰素抗病毒治疗过程出现帕金森病也有众多报道<sup>[29]</sup>。MIZOI等<sup>[30]</sup>首次

阐述了干扰素与帕金森病之间的关联。动物实验表明,反复给予干扰素 $\alpha$ 可导致小鼠脑内多巴胺和二羟基苯乙酸的水平降低,提示多巴胺能神经活动的抑制。另外干扰素 $\gamma$ 可以导致MPTP小鼠模型中多巴胺能神经元的丢失,干扰素 $\alpha$ 处理后的小鼠能够抑制多巴胺能传递<sup>[29]</sup>。在中断干扰素治疗后,患者病情往往会好转,少数情况下,症状会随着特发性PD的临床病程而持续或发展,需要长期治疗<sup>[31]</sup>。然而,干扰素对PD发生的致病机理仍旧不清楚,这种短暂性的导致功能下降的作用可能与干扰素介导的神经炎症、氧化应激以及免疫介导的级联反应的激活过程有关,最终导致多巴胺能神经元的变性或死亡。

#### 4 结语

综上所述,HCV与PD可能存在关联,HCV可能通过直接感染脑细胞或在治疗期间使用干扰素使得PD发病的风险增加。关于HCV如何导致PD的具体机制有赖于研究进一步明确。明确HCV与PD之间的关系,以及HCV治疗过程使用干扰素与PD之间的关系,有利于提高临床医生对抗HCV抗体阳性患者进行早期PD的筛查的警觉性,降低PD的发病率,并且有利于更进一步明确使用干扰素可能出现的神经系统并发症。

#### 参考文献

- [1] 唐春燕,徐仁仞.病毒感染和帕金森病[J].中国老年学杂志,2016,36(4):1011-1015.
- [2] CUI Y, JIA J. Update on epidemiology of hepatitis B and C in China [J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28 Suppl 1: 7-10.
- [3] KUNA L, JAKAB J, SMOLIC R, et al. HCV extrahepatic manifestations [J]. J Clin Transl Hepatol, 2019, 7(2): 172-182.
- [4] FLETCHER NF, MCKEATING JA. Hepatitis C virus and the brain [J]. J Viral Hepat, 2012,19(5): 301-306.
- [5] WU WY, KANG KH, CHEN SL, et al. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease [J]. J Viral Hepat, 2015, 22(10): 784-791.
- [6] TSAI HH, LIOU HH, MUO CH, et al. Hepatitis C virus infection as a risk factor for Parkinson disease: A nationwide cohort study [J]. Neurology, 2016, 86(9): 840-846.
- [7] KIM JM, JANG ES, OK K, et al. Association between hepatitis C virus infection and Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2016, 31(10): 1584-1585.
- [8] ADINOLFI LE, NEVOLA R, LUS G, et al. Chronic hepatitis C virus infection and neurological and psychiatric disorders: an overview [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(8): 2269-2280.
- [9] 曹飞,王琴琴.小胶质细胞介导的神经炎症在帕金森病发生发展中的作用[J].济宁医学院学报,2019,42(4):289-293,297.
- [10] WILKINSON J, RADKOWSKI M, ESCHBACHER JM, et al. Activation of brain macrophages/microglia cells in hepatitis C infection [J]. Gut, 2010, 59(10): 1394-1400.
- [11] RAJALAKSHMY AR, MALATHI J, MADHAVAN HN. Hepatitis C virus NS3 mediated microglial inflammation via TLR2/TLR6 MyD88/NF- $\kappa$ B pathway and Toll like receptor ligand treatment furnished immune tolerance [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0125419.
- [12] FLETCHER NF, WILSON GK, MURRAY J, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier [J]. Gastroenterology, 2012, 142(3): 634-643.e6.
- [13] WILKINSON J, RADKOWSKI M, LASKUS T. Hepatitis C virus neuroinvasion: identification of infected cells [J]. J Virol, 2009, 83(3): 1312-1319.
- [14] 胡坤,王国玮,王振海. HCV 刺激小胶质细胞后 TLR9 蛋白的表达及其与 MCP-1、TNF- $\alpha$  的关系 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(10): 1083-1085.
- [15] SILLANPÄÄ M, MELÉN K, PORKKA P, et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection [J]. Virol J, 2009, 6: 84.
- [16] LETENDRE S, PAULINO AD, ROCKENSTEIN E, et al. Pathogenesis of hepatitis C virus coinfection in the brains of patients infected with HIV [J]. J Infect Dis, 2007, 196(3): 361-370.
- [17] LUCCHESI G, KANDUC D. Single amino acid repeats connect viruses to neurodegeneration [J]. Curr Drug Discov Technol, 2014, 11(3): 214-219.
- [18] WEDEMEYER H, MIZUKOSHI E, DAVIS AR, et al. Cross-reactivity between hepatitis C virus and Influenza A virus determinant-specific cytotoxic T cells [J]. J Virol, 2001, 75(23): 11392-11400.
- [19] UNGER MM, SPIEGEL J, DILLMANN KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2016, 32: 66-72.
- [20] HEIDRICH B, VITAL M, PLUMEIER I, et al. Intestinal microbiota in patients with chronic hepatitis C with and without cirrhosis compared with healthy controls [J]. Liver Int, 2018, 38(1): 50-58.
- [21] INOUE T, NAKAYAMA J, MORIYA K, et al. Gut dysbiosis associated with hepatitis C virus infection [J]. Clin Infect Dis, 2018, 67(6): 869-877.
- [22] 杨志,赵斌.自噬与神经退行性疾病[J].海南医学,2011,22(4):119-122.
- [23] 余慧芬,陈霖,唐李,等.自噬在帕金森病发病机制中的研究进展[J].毒理学杂志,2019,33(6):489-491.
- [24] VIVITHANAPORN P, MAINGAT F, LIN LT, et al. Hepatitis C virus core protein induces neuroimmune activation and potentiates human immunodeficiency virus-1 neurotoxicity [J]. PLoS One, 2010, 5(9): e12856.
- [25] SEVASTIANOS VA, VOULGARIS TA, DOURAKIS SP. Hepatitis C, systemic inflammation and oxidative stress: correlations with metabolic diseases [J]. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2020,14(1): 27-37.
- [26] 朱羽婷,朱向阳,周永,等.氧化应激与帕金森病[J].中国实用神经疾病杂志,2019,22(11):1271-1276.
- [27] HOOFNAGLE JH, MULLEN KD, JONES DB, et al. Treatment of chronic non-A,non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report [J]. N Engl J Med, 1986, 315(25): 1575-1578.
- [28] MCCARTHY M, ORTEGA MR. Neurological complications of hepatitis C infection [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2012,12(6): 642-654.
- [29] WANGENSTEEN KJ, KRAWITT EL, HAMILL RW, et al. Parkinsonism in patients with chronic hepatitis C treated with interferons: case reports and review of the literature [J]. Clin Neuropharmacol, 2016, 39(1): 1-5.
- [30] MIZOI Y, KANEKO H, OHARAZAWA A, et al. Parkinsonism in a patient receiving interferon alpha therapy for chronic hepatitis C [J]. Rinsho Shinkeigaku, 1997, 37(1): 54-56.
- [31] ALMEIDA CM, GALVÃO MDE L, FERREIRA PL, et al. Interferon-induced Parkinsonism in a patient with chronic hepatitis C [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2009, 67(3A): 715-716.

(收稿日期:2020-06-01)