



感染在神经退行性疾病中的调控机制

赵梦圆^{1,2}, 张勇¹, 刘翠华^{1,2*}

¹中国科学院微生物研究所, 病原微生物与免疫学重点实验室, 北京 100101

²中国科学院大学存济医学院, 北京 100101

摘要: 神经退行性疾病以突触丢失和神经元死亡为特征, 表现为认知功能下降、痴呆和运动功能丧失。流行病学和实验证据提示: 慢性细菌、病毒和真菌感染可能是导致神经退行性疾病如阿尔兹海默症(AD)、帕金森病(PD)、肌萎缩性侧索硬化症(ALS)和多发性硬化症(MS)等的危险因素。病原体在中枢神经系统的持续感染可导致一系列细胞生物学功能的异常, 如诱导蛋白质的错误折叠和聚集、导致氧化应激损伤、细胞自噬异常以及神经元凋亡和坏死等; 感染还会触发炎症介质释放并激活宿主免疫应答; 此外, 感染还可引起慢性神经炎症并导致能量代谢障碍等。本文就感染在神经退行性疾病中的作用机制及其研究进展作一综述, 从而为科研人员开发新的药物和治疗方法提供新思路。

关键词: 感染, 神经退行性疾病, 中枢神经系统, 炎症介质, 代谢

神经退行性疾病(neurodegenerative diseases)是由于机体特定神经元结构或功能逐渐丧失, 进而导致认知和运动功能下降的一类不可逆转的神经系统疾病, 主要包括阿尔兹海默症(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、亨廷顿病(Huntington's disease, HD)、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)和多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)等^[1]。尽管有不同的临床特点, 它们有一些共同的特征: 如异常蛋白构象的形成和沉积、突触功能障碍、自噬异常与缺失以

及炎症等^[2]。全世界约有 5000 万人患有 AD, 1000 万人患有 PD, 200 多万人患有 MS, 并且随着人口老龄化, 神经退行性疾病的发病率将继续飙升^[3]。然而神经退行性疾病的发病机制还远未明确。

据报道, 许多因素与神经退行性疾病有关, 包括遗传因素、营养缺陷、环境污染物、某些金属、传染性病原体以及脑内液体的积累等。近年越来越多的流行病学和实验研究提示各种感染如细菌、病毒、真菌、寄生虫等是导致神经退行性疾病的潜在危险因素(表 1)。研究表明: ALS 的发

基金项目: 国家自然科学基金(81825014, 31830003); 国家重点研发计划(2017YFA0505900); 中国科学院战略性先导科技专项(XDB29020000); 后勤科研重点项目(BWS17J030)

*通信作者。Tel/Fax: +86-10-64806197; E-mail: liucuihua@im.ac.cn

收稿日期: 2020-05-29; 修回日期: 2020-08-09; 网络出版日期: 2020-08-14

表 1. 感染性病原体与神经退行性疾病
Table 1. Infectious agents associated with neurodegenerative diseases

ND	Infections	Evidence/Mechanisms	References
AD	<i>B. burgdorferi</i>	<i>B. burgdorferi</i> causes neurodegenerative changes through an induction of intracellular inflammation in neurons.	[14]
	Spirochetes	Chronic spirochetal infections can induce β -amyloid accumulation in the brain.	[15]
	<i>C. albicans</i>	CNS-localized <i>C. albicans</i> activate the transcription factor NF- κ B and induce production of IL-1 β , IL-6, and tumor necrosis factor (TNF), and enhance phagocytic capacity of microglial cells.	[16]
	HP	Increased levels of <i>H. pylori</i> -specific IgG antibody are found in the serum and CSF of AD patients.	[14]
	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. gingivalis</i> infection lead to increased brain colonization and A β ₁₋₄₂ .	[17]
	HSV-1	The HSV-1 and APOE- ϵ 4 combination results in the accumulation of A β and AD-like tau.	[14]
	HSV-2	HSV-2 infection inhibits the nonamyloidogenic pathway of APP processing and impairs A β secretion in these cells.	[8]
	H5N1, WNV, ZIKV	Virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration.	[15,18]
	EBV、HHV6、CMV	Herpes Virus Infections and Alzheimer's disease shared molecular markers.	[19]
	<i>T. Gondii</i>	Chronic infection with the protozoon <i>T. gondii</i> results in neuroinflammation.	[14]
PD	HSV-1	HSV-1 infection induces T cellular responses and increases levels of CD4 ⁺ T and CD8 ⁺ T cells.	[20]
	HCV	HCV enters the brain through the microvasculature and then infects microglia/brain macrophages, inducing an inflammatory state that triggers neurodegeneration.	[21]
	WNV	Virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration.	[22]
	Gut bacteria	Intestinal infection with Gram-negative bacteria elicit the establishment of cytotoxic mitochondria-specific CD8 ⁺ T cells in the periphery and in the brain.	[23]
	<i>T. Gondii</i>	Probably, the degeneration of dopamine producing neurons with the production of dopamine by <i>T. gondii</i> and the neurogenic inflammation could cause PD.	[10]
ALS	CVB3	CVB3 infection cleaves TDP-43 into fragments, which aggregate akin to what occurs in ALS patients exhibiting TDP-43 pathology.	[24]
	Poliovirus	ALS patients have poliovirus infection.	[6]
	HIV	HIV infects microglia and macrophages in the CNS may produce neurotoxic viral proteins or cytokines that damage motor neurons.	[25]
	HHV6, HTLV-I	Positive for reverse transcriptase activity in their serum.	[8]
	<i>Malassezia globosa</i> , <i>C. albicans</i> , Trychoderma viridae	Different fungal species can be detected in patients.	[4]
MS	Helminth	Helminth infection creates a B-cell population producing high levels of IL-10, dampening harmful immune responses through a mechanism mediated , at least in part, by the ICOS-B7RP-1 pathway.	[26]
	<i>C. pneumoniae</i>	IgG and DNA of <i>C. pneumoniae</i> were found in CSF.	[8]
	VZV, CMV, EBV	They were found in CSF.	[8]

ND: Neurodegenerative diseases; HTLV-I: Human T-lymphotropic Virus Type-I; HP: *Helicobacter pylori*; EBV: Epstein Barr virus; CMV: Cytomegalovirus; HHV-6: Human Herpesvirus 6; WNV: West Nile virus; ZIKV: Zika virus; VZV: Varicella Zoster Virus; CVB3: Coxsackievirus B3.

病和进展与细菌、病毒、真菌和支原体的感染有关, 如平滑假丝酵母(*Candida parapsilosis*)、无名假丝酵母(*Candida famata*)、伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)、人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)和人疱疹病毒(Human herpesviruses, HHVs)等导致的感染^[4-7]。AD与单纯疱疹病毒1型(herpes simplex virus 1, HSV-1)和2型(herpes simplex virus 2, HSV-2)、肺炎衣原体(*C. pneumoniae*, *C. pn*)和幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, HP)的感染相关。神经系统囊虫病(neurocysticercosis)是人类常见的神经系统寄生虫感染性疾病, 猪肉绦虫是其主要的致病因子, 其常见症状为癫痫、头痛、头晕、中风和神经功能障碍^[8]。弓形虫病是由原生动物的弓形虫感染引起的, 在免疫能力强的个体中, 弓形虫感染基本上是无症状的, 然而最近的许多研究表明, 弓形虫感染与某些神经退行性疾病和精神疾病有很强的相关性, 弓形虫感染被认为是AD、PD和精神分裂症的一个重要潜在危险因素^[8-11]。另外, 肠道菌群的破坏也已被证明是AD、PD的危险因素^[12], 在人类中HD与微生物群的变化有关, 特别是普雷沃菌属(*Prevotellaceae*)和肠杆菌属(*Enterobacteriaceae*)^[13]。在感染过程中, 病原体可能逃逸宿主免疫监视, 穿越血脑屏障, 侵入中枢神经系统, 其在脑内的持续感染可导致一系列细胞生物学功能的异常, 如诱导蛋白质的错误折叠和聚集、引起氧化应激损伤、细胞自噬异常、神经元凋亡和坏死等; 病原体感染还可能触发炎症介质释放并进而激活宿主免疫应答; 此外, 病原体感染还可引起慢性神经炎症并导致能量代谢障碍等, 最终导致神经元损伤并促发神经退行性病变。本文将对病原体感染在神经退行性疾病中的

调控机制研究进展作一综述, 以便为科研人员开发新的药物和治疗方法提供新思路。

1 调控细胞生物学功能

嗜神经病毒, 如虫媒病毒、流感病毒和疱疹病毒等可以逃逸宿主免疫监视而进入神经中枢, 导致神经系统长期感染^[19]。正常情况下血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)会保护神经系统, 选择性地过滤血液中的细胞、大分子和病毒颗粒, 阻止病毒等病原体进入大脑实质。但是在感染过程中, 血脑屏障受损导致病毒粒子进入大脑。病原体进入神经系统有多种可能的途径, 如: (1) 病原体感染单核-巨噬细胞系统/小胶质细胞, 穿过血脑屏障; (2) 病原体直接通过破损的血脑屏障进入神经系统; (3) 血管内皮的直接感染; (4) 周围神经元介导运输; (5) 感染嗅球上皮并转移至中枢神经系统; (6) 直接轴突逆行转运^[15]等。病原体进入中枢神经系统后, 其在脑内的持续感染可导致一系列细胞生物学功能的异常, 如诱导蛋白质的错误折叠和聚集、引起氧化应激损伤、细胞自噬异常、凋亡和程序性坏死等, 最终导致神经元损伤并促进神经退行性病变的发生发展。

1.1 蛋白质的错误折叠和聚集

大量研究表明许多神经退行性疾病均伴随有蛋白质的错误折叠和聚集。AD有两种特征性蛋白沉积: β 淀粉样斑块(A β)和由过度磷酸化和异常聚集的tau蛋白组成的神经原纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。PD患者 α -突触核蛋白(α -syn)在黑质中聚集沉积形成路易体。在HD患者纹状体细胞核内发现了富含多聚谷氨酰胺的亨廷顿蛋白变异体^[27-28]。有研究提出蛋白质聚集

沉积通常从大脑的特定区域开始,然后扩散到其他区域,尽管这是如何发生的仍然存在争议。聚集体的扩散(特别是形成细胞内聚集体的 tau 和 α -syn),可能是以朊病毒样的方式进行的,聚集体被临近细胞吸收后会使该细胞内的可溶性蛋白聚集,造成播种效应,这也可以解释为什么可溶性纤维要比其他大的聚集体(如 A β)更具神经毒性^[28]。然而,这些细胞内蛋白质的聚集也有可能是一种细胞自主的方式发生的,并且受影响的神经元处于一个蛋白质易于聚集的微环境中^[28]。

最近的研究表明,AD 患者脑内的 A β 沉积可能是由传染性病原体引起的,并且 A β 具有抗菌活性,刺激先天免疫系统,抑制细菌、真菌和病毒的生长^[29-30]。在 AD 患者脑内 A β 斑块中存在单纯疱疹病毒 DNA。HSV-1 和 APOE-e4 结合导致 A β 积累^[14]。HSV-2 感染导致过度磷酸化的 tau 和 β 淀粉样肽 A β 40 和 A β 42 在人神经母细胞瘤细胞中积累。此外 HSV-2 感染与 β 40 分泌减少和 β 淀粉样前体蛋白(APP)的蛋白水解片段明显有关。这些结果表明 HSV-2 感染可抑制 APP 加工的非淀粉样蛋白生成途径,并减少这些细胞中 A β 的分泌^[8]。据报道:流感病毒、HIV 可引起 α -syn 聚集。Jang 等发现甲型 H5N1 流感病毒从外周神经系统进入中枢神经系统,引起 α -syn 的磷酸化和聚集,并且在感染消除后还会存在很长时间,导致感染 60 天后黑质多巴胺神经元丢失^[18]。Khanlou 等在 HIV 感染者大脑黑质中检测到 α -突触核蛋白的表达^[31]。另外肠道微生物群也被报道可以影响 PD 患者 α -syn 聚集。牙龈卟啉单胞菌(*Porphyromonas gingivalis*, *P. gingivalis*)是慢性牙周炎的主要病原体,在 AD 患者的大脑中发现有 *P. gingivalis* 存在,同时也发现了细菌的毒性蛋白酶 gingipains。小鼠

口腔感染 *P. gingivalis* 导致了脑定殖和 A β ₁₋₄₂ 的产生增加^[17]。此外 gingipains 在体内和体外都具有神经毒性,对正常神经元功能所需的 tau 蛋白产生有害影响。有人提出 tau 的截短和片段化在诱导不溶性和磷酸化的 tau 中起重要作用^[32],该研究还发现 tau 可以被 gingipains 分解,因此,他们设计并合成了针对 gingipains 的小分子抑制剂以阻断这种神经毒性,降低了小鼠脑中 *P. gingivalis* 负荷,阻断 A β ₁₋₄₂ 的产生,减少神经炎症^[17]。这一研究表明 gingipains 抑制剂可能是治疗脑感染 *P. gingivalis* 和 AD 的神经变性的有价值的药物,为治疗相关疾病提供了新的思路。

1.2 氧化应激损伤

由于大脑的高氧需求,大脑特别容易受到氧化应激损伤。氧化应激是由于氧化剂和抗氧化剂的不平衡造成的,活性氧过度产生和抗氧化剂(如谷胱甘肽)水平降低是氧化应激的标志。AD 患者的脑尸检查显示脑组织中存在氧化损伤标志如脂质过氧化、蛋白质氧化损伤和糖氧化。在 AD 患者脑内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平增高而海马和皮质中的谷胱甘肽(GSH)含量显著下降。多种病毒可在脑内甚至是黑质诱导氧化损伤,如 HIV、HSV、流感病毒等感染会导致 ROS 和 RNS (reactive nitrogen species)的增加,这可能是由于病毒对细胞的直接影响以及病毒与宿主互作导致的慢性炎症反应所致。在 HSV-1 感染期间,细胞内 GSH 水平下降,ROS 产生,脂质过氧化,蛋白质亚硝基化,诱导线粒体 DNA 损伤和产生内质网应激。HSV-1 诱导神经元细胞氧化应激可激活 β -和 γ -分泌酶,促进 APP 加工和 A β 的形成。HSV-1 感染诱导的氧化应激增加了细胞内 A β 的积累,抑制 A β 的分泌。Garaci 等发现体外 HIV 感染可显

著降低人巨噬细胞的 GSH 含量。此外, HIV-1 可诱导星形胶质细胞和小胶质细胞产生 ROS。病毒蛋白 gp120 和 Tat 也被发现可通过 GSH 和脂质过氧化直接诱导神经元凋亡和氧化应激增加^[33]。氧化应激和 GSH 水平降低及 ROS 或 RNS 水平增加也在流感病毒感染的细胞和动物中被发现。NADPH 氧化酶(NOX4)是流感病毒感染过程中 ROS 的主要来源, 并且可以调节流感病毒的复制^[34]。病毒诱导的 GSH 降低对于病毒复制至关重要, 它可以通过允许病毒血凝素折叠和成熟并激活参与病毒蛋白核质运输的细胞激酶来实现自身复制。当流感病毒感染衰老的神经元细胞时, 氧化爆发增加, 促进蛋白的错误折叠而促进 PD 的发病。

1.3 细胞自噬异常

细胞自噬是细胞动物的一种应激反应机制, 是由溶酶体参与的胞内物质降解的过程, 在维持细胞代谢平衡和内环境稳态中扮演重要角色。细胞内物质降解主要有自噬和泛素-蛋白酶体两种降解途径, 自噬负责处理不能被泛素-蛋白酶体系统降解的长寿蛋白、蛋白聚集体、损伤的细胞器和细胞内病原体。根据物质进入溶酶体的不同途径, 自噬被分为 3 种类型: 宏自噬(macroautophagy)、微自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(chaperone mediated autophagy, CMA)^[35]。大量的研究表明自噬与神经退行性疾病密切相关, 过度或不充分的自噬活动会影响神经元的存活并导致神经变性, 例如, 大多数神经退行性疾病相关蛋白形成的胞浆内聚集体均是自噬的底物, 表明自噬在神经退行性疾病中的重要性。自噬作用可降解神经退行性疾病中异常沉积的蛋白质, 同时也可清除包括病毒在内的多种病原体, 通过影响自噬体形成和自噬体与自噬溶酶体融合, 抑制自噬

过程。有研究表明, AD 患者常伴有自噬活性不足的现象, 其脑部的自噬相关蛋白 Beclin-1 表达水平明显降低, 提示神经元自噬程度降低。此外在 Beclin-1 缺乏的 AD 小鼠模型表现出较低的自噬活性并观察到细胞内 A β 沉积增多^[36]。然而病毒进化出多种抑制自噬的方式以维持自身存活。HSV-1 编码的神经毒性蛋白(ICP34.5)可结合 Beclin-1 干扰自噬过程, 从而保证自身不受损害。HIV 能阻断自噬体的成熟, HIV 病毒蛋白 Nef 与 Beclin-1 结合, 阻止自噬蛋白复合物的形成从而抑制自噬体与溶酶体融合。脊髓灰质炎病毒、流感病毒也可以影响自噬过程, 病毒为进行复制, 在感染早期激活自噬过程, 在后期会诱导自噬体成熟缺陷, 导致自噬体的聚集, 促进宿主凋亡, 由此可见, 阻断自噬过程可能会促进病毒诱导的细胞凋亡和神经退行性病变^[37]。有研究表明泛素连接酶 Nrdp1 (neuregulin receptor degradation protein-1)可介导帕金森症关键蛋白 Parkin 通过泛素-蛋白酶体通路降解^[38]。而我们最近的一项合作研究进一步发现 SIP/CacyBP (Siah1-interacting protein/calcyclin-binding protein)这一在脑组织和多种肿瘤细胞中高表达的蛋白质可与 Nrdp1 相互作用, 并可通过调控 Nrdp1 介导的多种底物的泛素化进而在凋亡和自噬之间发挥双向开关的作用。SIP 的缺失可抑制细胞自噬并进而阻抑神经退行性疾病相关的 polyQ 类蛋白聚集体通过自噬途径降解, 提示 SIP 可通过调控自噬进而在神经退行性疾病的发生发展中发挥重要调控作用^[39]。

1.4 细胞凋亡

细胞凋亡(Apoptosis)是一种程序性细胞死亡的主要形式, 其特征是细胞收缩、染色质浓缩、DNA 断裂和凋亡小体的形成, 是多种神经退行性

疾病的发病机制之一。部分嗜神经病毒可直接诱导神经细胞凋亡,而其他病毒为持续感染可阻止宿主细胞凋亡,受感染的细胞的命运取决于病毒与宿主之间的复杂的相互作用。例如,HIV感染可在中枢神经系统中诱导细胞凋亡,HIV调节蛋白Vpr具有神经毒性,已被证明通过增加caspase-8的激活和阻滞细胞周期诱导细胞凋亡^[40]。HIV毒性蛋白Tat和gp120也可激活凋亡途径,导致神经功能障碍^[41-42]。Gougeon等认为ATM、p38MAPK、p53的顺序激活参与HIV诱导的细胞凋亡^[43]。另外HIV感染会诱导TRAIL(TNF-related apoptosis-inducing ligand)的表达上调并在体外实验得到了验证,如重组人TRAIL通过激活caspase-3诱导培养的人神经元凋亡^[44]。Yang等首先证明在神经元和其他非神经细胞中转染WNV(west nile virus)衣壳蛋白可导致凋亡,WNV感染导致了caspase-9和caspase-3激活,诱导神经元凋亡。在WNV感染的小鼠神经母细胞瘤Neuro-2a细胞中存在泛素化蛋白的积累,被报道与这些细胞的凋亡有关^[45]。SARM(sterile alpha and HEAT/Armadillo motif)是TIR结构域蛋白家族成员,最近的研究发现在感染嗜神经病毒后,SARM可以引起神经元凋亡,例如布尼亚病毒(bunyavirus)感染神经元后,SARM促进神经元凋亡,提示针对特定的病毒感染,可能通过抑制SARM的方法来提高治疗效果^[46]。肺炎衣原体(*C. pn*)感染宿主细胞后,为了促进自身的存活,抑制宿主细胞的凋亡成为其主要的调节机制^[47]。已有报道,*C. pn*感染抑制神经母细胞瘤细胞凋亡,还可抑制中性粒细胞、单核细胞、内皮细胞、小胶质细胞和神经元细胞凋亡^[27,48]。此外,*C. pn*感染可以通过细胞凋亡途径或炎性细胞死亡途径来诱导活化的T淋巴细胞凋亡,而对

非活化的T细胞影响较小^[49]。通过干扰宿主细胞凋亡,*C. pn*在神经细胞中维持一种慢性感染状态,从而导致AD患者大脑中慢性炎症状态的持续存在,促进AD的发展。

1.5 细胞程序性坏死

细胞程序性坏死(necroptosis)是以RIPK1-RIPK3-MLKL组成的坏死小体介导的,以细胞膜的破损,细胞和细胞器的肿胀为主要特征的程序性的细胞死亡方式,在凋亡缺陷的情况下会诱导坏死。细胞坏死有助于宿主抵御微生物的感染,而腺病毒(adenoviruses)、痘病毒(poxviruses)和疱疹病毒(herpes viruses)等病毒可逃避宿主凋亡机制。如果宿主细胞仅执行caspase依赖的凋亡这种细胞死亡形式,则无法清除病毒。例如,牛痘病毒(vaccinia viruses)编码caspase8抑制剂以在感染时阻断细胞凋亡,在这种条件下细胞会转而发生程序性坏死^[50]。由此产生的坏死对杀死病毒感染的细胞并传递信号至胞外激活先天免疫反应至关重要。此外,程序性坏死也发生在神经退行性疾病中。Caccamo等最近的研究发现AD患者中与程序性坏死相关的RIPK1、MLKL显著高表达,并且通过免疫共沉淀技术证实了RIPK与MLKL有着紧密的联系,提示AD患者大脑中程序性坏死的发生,而阻断坏死的发生可减少小鼠神经元死亡^[51]。另外也在PD患者黑质纹状体中、ALS小鼠模型脊髓中发现RIPK1、RIPK3和MLK表达上调,这表明坏死参与了PD和ALS的病理过程^[52-53]。研究发现猴免疫缺陷病毒(SIV)感染后,新生猕猴脑血管周围巨噬细胞大量坏死^[54]。RIPK1抑制剂Nec-1可以阻断坏死,保护多巴胺能神经元,提示该途径可能是PD的一种新的神经保护和治疗靶标^[55]。

2 调控宿主免疫应答

在感染中枢神经系统的过程中, 病原体导致的损伤还可能会触发炎症介质的释放并进而激活宿主免疫应答。其中, 先天免疫应答对于首次感染的初始阶段的宿主防御至关重要。在大脑中, 小胶质细胞是关键的自然免疫细胞, 无论是异常激活还是功能下调而导致小胶质细胞功能受损都可能导致神经退行性疾病。如感染未能被天然免疫防御机制及时清除, 则适应性免疫应答机制将被激活, 以消除特定的病原体。需要指出的是, 宿主免疫应答本来是消除侵袭性病原体所必需的, 但是持续释放的炎症因子也可导致慢性神经炎症并造成神经元不可逆的损伤。

2.1 天然免疫

天然免疫系统是抵御感染的第一道防线, 参与组织修复、伤口愈合及清除凋亡细胞和细胞碎片。脑内的免疫细胞主要是小胶质细胞(Microglia)和星形胶质细胞(Astrocyte), 它们是定居在脑实质中的固有免疫细胞(Innate immune cells)。小胶质细胞与其他组织内巨噬细胞不同, 不是由骨髓前体产生的, 而是来源于卵黄中原始的造血祖细胞, 这些祖细胞迁移到胚胎发育中的大脑, 成为大脑的常驻免疫细胞^[28]。小胶质细胞是高度动态的细胞, 具有不同的稳态功能, 在维持神经元稳态、突触重塑、对中枢神经系统感染的反应和清除等方面都发挥重要作用^[28]。在健康的神经元中, 小胶质细胞和星形胶质细胞处于静止的不活跃状态(deactivated), 一旦检测到神经元的感染和损伤, 活化的小胶质细胞改变其形态, 迁移到损伤部位, 产生许多促炎细胞因子, 引发天然免疫应答^[56]。在病原体或组织损伤等各种刺激下, 小胶质细胞

可以改变成两种不同的状态即“M1”和“M2”。“M1”状态下分泌促炎细胞因子如 TNF- α 、IL-1- β 、IL-6、IL-12、IL-18 和细胞毒性因子如 NO 和 ROS, 具有组织修复、吞噬和抗感染作用; “M2”状态分泌抗炎因子如 TGF- β 、IL-10, 下调炎症反应恢复中枢神经系统稳态。

与外周免疫细胞相似, 小胶质细胞和星形胶质细胞可以表达多种天然免疫信号受体, 又称模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 包括 Toll 样受体(TLR)、RIG-I 样受体(RLR)、c 型凝集素受体(CLR)、NOD 样受体(NLR)和胞内 DNA 传感器等^[57]。这些受体可以识别和结合病原体相关的分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)或者损伤相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs)。随着病原体的复制, 它们释放出可以被先天免疫细胞识别的分子, 即 PAMPs; 同时组织损伤会释放出 DAMPs。PAMPs 和 DAMPs 会被特异的 PRRs 识别, 引起细胞内信号转导, 进而表达并分泌多种细胞因子, 以清除病原体。炎症小体(Inflammasome)是由传感器(Sensor)接头蛋白(Adaptor)和效应蛋白(Effector)组成的胞内多聚蛋白复合体, 在感知外界 PAMPs 和 DAMPs 后会进行组装、诱导细胞凋亡(Apoptosis)并促进炎症因子 IL-1 β 和 IL-18 的释放。例如, NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain, leucine rich repeat and pyrin domain containing 3)蛋白是细胞内感知多种微生物抗原和内源性“危险”信号的传感器, 其在感受到刺激后会形成并激活 NLRP3 炎症小体^[58]。早在 2012 年, Michael 等的研究发现在活化的小胶质细胞中 A β 可以激活 NLRP3 炎症小体, 诱导神经炎症并导致 AD 的发生。在 AD 小

鼠模型中,抑制 NLRP3 炎症小体的活性不仅降低了 A β 的沉积,还降低了促炎细胞因子的产生以及认知损伤^[59]。最近 Michael 教授团队新的研究发现 NLRP3 炎症小体还能促进 tau 蛋白过度磷酸化,从而导致其在神经元内聚集,提示开发靶向 NLRP3 炎症小体的药物可能是治疗 AD 的新希望。而不同病原微生物感染引起宿主免疫应答的机制是多样的,例如,人类肠道病毒 71 (human enterovirus 71, EV71)是嗜神经病毒, Luo 等发现 EV71 感染星形胶质细胞后上调 TLR7 的表达,诱导 IL-6,导致神经变性^[60]。另外病毒毒性蛋白 Tat 通过上调黏附分子如 VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)和 ICAM-1(intracellular cell adhesion molecule-1)来破坏神经系统的先天免疫反应,这与单核细胞对星形胶质细胞粘附增加有关^[41]。而丙型肝炎病毒(HCV)具有跨越 BBB 的能力,并能感染巨噬细胞或单核细胞,巨噬细胞分泌大量的细胞因子,在脑组织中可引起兴奋性中毒^[14]。人类的 *CH25H* 易受 AD 的影响,病毒感染引起胆固醇 25-羟化酶(*CH25H*)基因上调,产生 25-羟胆固醇(25OHC),从而诱导天然抗病毒免疫^[61-62]。最近的一项研究还发现,有效的小胶质细胞功能依赖于微生物菌群产生的短链脂肪酸,这表明微生物菌群也可能对天然免疫功能产生影响^[63]。由此可见,TLRs 具有作为药物靶点的潜力,针对小胶质细胞激活以及天然抗病毒免疫的调节可能是神经退行性疾病治疗学发展的潜在途径。

2.2 适应性免疫

虽然天然免疫一直是神经退行性疾病研究的焦点,但新的结果表明适应性免疫系统也可能在疾病进展中发挥重要作用,如 PD 患者黑质中有 T 细胞浸润^[64]。适应性免疫包括 T 细胞介导的细胞

免疫及 B 细胞介导的体液免疫,在感染未消除的情况下,病原体被抗原呈递细胞摄取和处理,将抗原呈递给 T/B 淋巴细胞,进一步激活、增殖、分化,启动适应性免疫机制。

2.2.1 T 淋巴细胞: T 淋巴细胞发挥细胞免疫及免疫调节等功能,可按照功能和表面标志分成很多种类,主要包括:细胞毒 T 细胞(cytotoxic T cell, CD8⁺)、辅助 T 细胞(Th cell, CD4⁺)和调节 T 细胞(Treg cell, CD4⁺)等。NKT (natural killer T)细胞是 T 淋巴细胞中一个独特的亚群,具有 T 细胞受体(TCR)和 NK 细胞受体的表达,能迅速释放大量细胞因子,在先天免疫和适应性免疫之间起着桥梁作用。据报道 I 型 NKT 细胞在诱导的小鼠 ALS 模型的脊髓、脾脏和肝脏中大量积聚。Mars 等证明 I 型 NKT 细胞驻留在神经系统,局部的病毒感染后急剧增加,浸润的 NKT 细胞表达促炎性细胞因子并抑制 CD8⁺ T 细胞的抗病毒应答,表明 I 型 NKT 细胞参与了神经系统的病毒感染^[65]。据报道,CD4⁺ T 细胞参与 AD 免疫反应,其中 Th1、Th2、Th17 和 Treg 起重要作用。Th1 在动物模型中被认为是加重 AD 的因素;相反,Th2 改善了认知功能,减少了 A β 沉积;Treg 的缺失损害了 APP/PS1 小鼠的认知功能,全身性移植 Tregs 可降低认知功能下降和斑块沉积以及小胶质细胞的激活。尽管认为 Tregs 可抑制神经炎症,具有潜在的神经保护作用,但是也存在相反的证据, Kipins 等证明在 BALB/C 小鼠神经元损伤后,Tregs 具有有害作用,而 C57BL/6 小鼠具有神经保护作用;另外随着年龄的增加,Tregs 增加但其抑制活性也增加,这与 Tregs 的保护作用相矛盾^[66]。同样,在 PD 患者中 HSV-1 感染能够诱导 T 细胞反应,CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞水平升高^[20]。最近有研究首

次证实在 AD 患者脑脊液中存在克隆扩增的 CD8⁺ T 细胞, 从而提示适应性免疫系统的免疫细胞亚群也可能在 AD 的发展进程中起作用^[67]。此外, Matheoud 等发现 *Pink1*^{-/-} 小鼠肠道感染革兰氏阴性细菌可诱导线粒体抗原呈递过程并引起细胞毒性线粒体特异性的 CD8⁺ T 细胞在大脑中的浸润, 导致多巴胺能神经元受损^[23]。麻风分枝杆菌与人外周神经上的髓鞘 P0 结合并在施旺细胞(Schwann cells)中定居, 受感染的施旺细胞会进行脱髓鞘作用并重编程为未成熟的干细胞样实体。随后巨噬细胞将加工后的抗原呈递给辅助性 T 细胞, 并释放出各种炎症因子如 IFN- γ 。在 IFN- γ 存在的条件下, 施旺细胞表面表达 MHC II, 将麻风分枝杆菌抗原加工并呈递给抗原特异性的 T 细胞, T 细胞攻击感染的施旺细胞, 从而导致神经退行性疾病^[68]。

2.2.2 B 淋巴细胞: B 细胞能够递呈抗原, 分泌抗体和各种细胞因子, 在免疫应答中发挥重要作用。部分 B 细胞还具有抑制免疫炎症反应的功能, 被称为调节性 B 细胞。动物实验发现, α -syn 过度表达的黑质中可以观察到 IgG 和活化的 B 细胞^[69]。对 AD 患者进行跟踪, 显示 EBV、CMV (cytomegalovirus) 抗原的 IgG 抗体水平升高, 提示适应性免疫发挥了作用^[14]。研究表明, 蠕虫感染的 MS 患者诱导调节性 B 细胞, 部分通过 ICOS-B7RP-1 途径产生高水平的 IL-10, 并可能改变 MS 的病程^[26]。Kigerl 等使用广谱抗生素诱导的微生物失调使小鼠脊髓损伤后的恢复情况恶化, 导致损伤部位的白质减少, CD45R⁺B 细胞和 CD3⁺T 细胞浸润增强^[70], 强调了微生物在神经退行性疾病环境中调节宿主免疫的重要性。

3 慢性神经炎症

慢性神经炎症是中枢神经系统的持续损伤或感染引起的慢性炎症反应。近年来的研究发现在

神经退行性疾病的发生发展中, 脑内始终存在着慢性炎症反应, 其特征是小胶质细胞的持续激活, 炎症细胞因子水平升高以及抗炎分子水平降低。一般来说, 大脑中的急性炎症是一个保护过程, 保护细胞免受有害物质的损伤, 帮助恢复大脑稳态。在不受控制的条件下, 持续的炎症过程会导致细胞过度损伤, 诱发神经退行性病变^[14]。大脑中持续的炎症改变了小胶质细胞的功能, 慢性小胶质细胞激活也可能有助于神经退行性疾病的发生发展, 但是小胶质细胞的激活是神经退行性疾病的原因还是结果目前仍存在争议^[71]。越来越多的证据表明病毒、细菌、真菌和原生动物感染释放大量的促炎介质, 如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎介质, 可能导致 BBB 的破坏, 最终导致神经元的损伤和死亡, 促进了 AD、PD、ALS 的发展^[14]。HCV 通过微血管进入大脑后感染小胶质细胞, 导致促炎趋化因子如 ICAM-1, RANTES (regulated on activation normal T cell expressed and secreted) 和 LIX (LPS induced CXC chemokine) 水平升高, 神经保护趋化因子如 TIMP-1 (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1) 水平降低^[72]。即使在轻度慢性感染 HCV 的情况下, 在基底节和白质中也检测到胆碱/肌酸比(炎症生物标志物)升高^[21]。HIV 已经被证明影响 PD 相关蛋白的水平, 包括 DJ1 和 LRRK2 (leucine rich repeat kinase 2), 病理 LRRK2 激活是 HIV 相关神经疾病体外和体内模型神经炎症和神经元损伤的重要介质^[73]。*B. burgdorferi* 及其合成的膜蛋白也是主要的炎症介质, 不断扩大的炎症过程会导致异常的 Tau 磷酸化、微管功能障碍、NFTs 的产生以及酶稳态的破坏, 从而引起神经退行性改变。Gal-3 (galectin-3) 是凝集素超家族的成员, 能够与几种免疫细胞表达的糖基受

体相互作用, 作为表面分子或以旁分泌或内分泌的方式分泌在微环境中发挥生物学功能。研究发现, *Hp* 可能会通过 Gal-3 介导的信号引起神经系统炎症, Gal-3 在神经炎症激活的神经胶质细胞中表达显著增加, 并通过 JAK-STAT 通路诱导高水平的促炎介质, 从而促进炎症和神经变性^[74]。*P. gingivalis* 是一种常见的牙周病原菌, 在 AD 中发现慢性口腔感染促进炎症, 牙周炎过程产生的促炎因子循环进入大脑, 增强大脑的炎症反应, 导致混乱和痴呆^[14]。*C. pneumoniae* 和禽流感 H7N9 病毒等感染均可诱发神经系统慢性炎症^[68,75]。

神经变性的内毒素假说是内毒素引起或促成神经变性的假说。内毒素是一种脂多糖(LPS), 革兰氏阴性细菌外膜的组成成分, 在细菌感染期间以高浓度存在于肠道, 牙龈, 皮肤和其他组织中。血浆内毒素水平通常较低, 但在感染、肠道炎症、牙龈疾病和神经退行性疾病期间会升高。向小鼠的体内添加高水平内毒素可诱导脑小胶质细胞活化和全身性炎症以及脑突触和神经元的丧失。内毒素主要通过激活细胞表面的 TLR4 引起炎症, 导致 NF- κ B 转录激活炎症基因, 产生如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 等促炎细胞因子。近期 Wu 等的研究证明 *Candida* 感染诱导了 NF- κ B 的活化以及 TNF- α 、IL-1 β 的产生也证明了这一点^[16]。研究显示, AD 患者大脑中内毒素水平增加, 内毒素可以促进 A β 的产生、聚集和 Tau 磷酸化^[76-77], AD 患者中细菌种类和数量都增加, 可能是脑内内毒素的潜在来源。内毒素还会诱导 α -syn 的产生和聚集以及黑质中多巴胺能神经元的丢失。在 ASL 中血液内毒素升高, 促进 TDP43 的聚集和神经病理学^[78]。内毒素的假设尚未得到证实, 但如果正确, 则可以通过降低内毒素水平或内毒素诱导的神经炎症来减少神经变性。

4 能量代谢障碍

稳定而协调的代谢对脑组织保持正常状态并随时应对各种侵扰具有重要意义。能量代谢障碍是导致神经退行性疾病的重要原因, 大脑的高能量需求使其对能量供应的变化相当敏感, 即使是能量代谢的微小改变也能导致大脑功能的紊乱, 从而导致神经退行性疾病的发生和发展。在正常衰老过程中, 大脑的能量代谢会持续下降, 能量稳态的失调可能是导致中枢神经系统功能损伤的早期事件^[79]。葡萄糖是大脑的主要能量底物, 大多数葡萄糖通过糖酵解和线粒体氧化磷酸化来传递能量, 以产生维持膜电位所需的大量 ATP。功能影像学研究显示在 AD、PD、HD 和 ALS 病人中, 大脑区域葡萄糖利用率降低。大脑能量代谢缺陷, 特别是葡萄糖代谢低下及线粒体功能障碍被认为是神经退行性疾病病例的早期指标。

4.1 葡萄糖代谢低下

小胶质细胞是大脑驻留免疫细胞, 由小胶质细胞激活产生的神经炎症也被认为是导致大脑能量损伤的原因。目前, 人们对胶质细胞生物能量学、神经炎症和脑能量衰竭之间的联系知之甚少。最近的研究发现, 在 AD 动物模型中神经炎症和葡萄糖消耗同时存在。通过控制小胶质细胞能量代谢来调节小胶质细胞活性可能是一种阻碍神经退行性进程的创新方法, 靶向小胶质细胞钾通道已被证明可以控制炎症小胶质细胞激活。PD 患者在疾病早期表现为黑质小胶质细胞激活和脑糖代谢降低。 α -突触核蛋白刺激诱导小胶质细胞代谢反应, 调节谷氨酸-谷氨酰胺循环, 使细胞内谷氨酸减少, 细胞外氨基酸浓度增加。谷氨酸-谷氨酰胺循环是生物能量平衡和神经传递的关键。已经证明激活的小胶质细胞分泌大量的谷氨酸, 介导

活化小胶质细胞诱导的神经毒性, 然后激活 NMDA 受体。在 HD 模型中, 发现丙酮酸介导的纹状体神经元神经保护的机制包括抑制小胶质细胞的激活^[71]。同时星形胶质细胞也是神经元存活的关键, 维持中枢神经系统内的稳态, 其可以通过谷氨酸转运蛋白 GLT-1 (glutamate transporter 1) 去除细胞外的谷氨酸, 避免谷氨酸积累至病理水平, 损害神经元。其机制为 GLT-1 吸收神经元释放的谷氨酸, 将谷氨酸转化为可被细胞转化成能量的物质-谷氨酰胺。而在 HIV-1 感染的情况下, 星形胶质细胞谷氨酸的再摄取能力受到损害, 这可能是由于与感染的巨噬细胞相互作用所致^[40]。另外 David 等的小鼠实验发现, 弓形虫感染后 GLT-1 不能正确表达, 显著减少, 导致细胞外谷氨酸积累, 促使有神经疾病倾向的小鼠发病, 并且发现头孢曲松(ceftriaxone)在弓形虫感染期间具有神经保护作用^[80]。

4.2 线粒体功能障碍

线粒体是人体内的能量代谢工厂, 通过 TCA 循环和氧化磷酸化过程产生 ATP, 保障神经组织的正常功能活动。线粒体功能出现障碍会阻碍氧化磷酸化反应和 ATP 的产生, 导致神经退行性疾病的发生。 Ca^{2+} 在神经元的生物能量学中起着重要作用, 线粒体 Ca^{2+} 的积累受到严格的调控, 并密切参与 ATP 的合成。HIV-1 蛋白, 包括 Tat 和 gp120, 可引起神经元和胶质细胞内 Ca^{2+} 失调, 表现为 Ca^{2+} 内流异常, 导致细胞内 Ca^{2+} 显著升高^[81]。Tat 已被证明可通过大鼠海马神经元中的 IP3R [inositol-1,4,5-trisphosphate (IP3) receptor] 触发 Ca^{2+} 从内质网(ER)释放来改变细胞内 Ca^{2+} 水平^[82]。综上所述, HIV 及其毒性蛋白对 Ca^{2+} 信号的失调可能是线粒体功能紊乱的上游介质, 并随后导致有害的高代谢条件^[79]。同样, 在体内和体外证据

表明, 线粒体异常与 HIV 感染有关^[83-84], HIV 相关的神经认知障碍与线粒体功能相关基因明显下调^[85]。总之, HIV 感染影响脑能量代谢是多种因素共同作用的结果, 在中枢神经系统创造了一种环境, 将线粒体、胶质细胞、神经元联系在一起, 共同改变了整个大脑的代谢。具体来说, 星形胶质细胞容易利用葡萄糖进行糖酵解, 在 TCA 循环中倾向于产乳酸, 且具有较低的氧化代谢水平。乳酸被神经元摄取用作能量来源, 产生高水平的 ATP。最近 Cotto 等的研究证明 Tat 蛋白诱导星形胶质细胞从葡萄糖利用到脂肪酸氧化代谢转变, 导致线粒体对 Ca^{2+} 的摄取增强, 从而促进线粒体有氧呼吸, 增加 ATP 的水平, 并减少乳酸的产生, 加重了神经元能量代谢缺陷, 促进认知障碍^[79]。

5 总结和展望

神经退行性疾病的发生并非是单一因素促成, 而是遗传、神经病理、感染免疫乃至更多因素共同参与的病理过程。大约在 30 年前, 有人提出了大脑中的感染性病原体在 AD 发病机制中发挥作用的设想, 随后越来越多的流行病学证据表明感染性病原体存在于 AD、PD、HD、ALS 等神经退行性疾病患者中, 提示细菌、病毒、真菌等病原体导致的慢性感染在神经退行性疾病的发生发展中起着不可忽视的作用, 然而具体的分子机制尚不清楚。病原体入侵大脑可引起急性感染和慢性持续性感染。病原体在感染过程中可进行复制并释放出 PAMPs, 病原感染也可导致组织损伤进而产生 DAMPs, 机体一旦检测到神经元的感染和损伤, 就会触发炎症介质的释放和宿主免疫应答的激活, 这是消除病原体所必须的。但是由于病原与宿主互作的复杂性, 急性感染可能会在某

些情况下转变为慢性感染，进而导致一系列细胞生物学功能的异常，如诱导蛋白质的错误折叠和聚集、引起氧化应激损伤、细胞自噬异常、凋亡和程序性坏死等。此外，病原体慢性感染也可引起炎症介质的持续释放并进而导致免疫应答失调、慢性神经炎症和能量代谢障碍等，最终导致神经元损伤并促发神经退行性病变。需要指出的是，以上各种因素和各个过程可能相互作用并互

为因果从而形成恶性循环，如病原体感染可诱导上述一系列宿主应激反应，而这些过程又可受到病原体的干扰和调控从而有利于病原体在神经细胞中维持慢性感染并引起慢性炎症。总之，病原体感染可能作为一种刺激因素，激活大脑中的应激反应，改变大脑微环境，在多种因素相互影响和共同作用下，最终导致神经退行性疾病的发生发展(图 1)。目前针对感染与退行性疾病的相关性

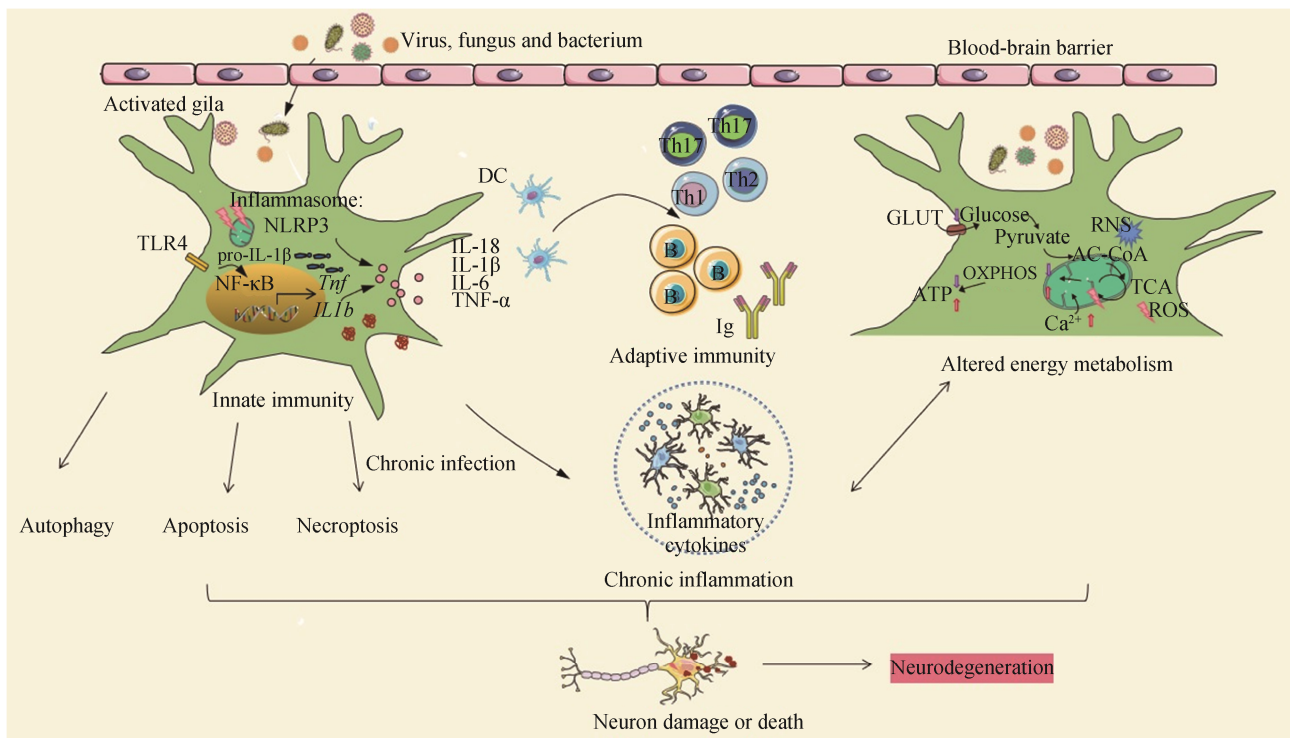


图 1. 感染在神经退行性疾病中的调控机制

Figure 1. Summary of the possible mechanisms of infection in neurodegenerative diseases. Infectious pathogens may escape host immune surveillance, cross the blood-brain barrier and invade the central nervous system. Infections in the central nervous system may cause acute and chronic infections. The pathogens could release PAMPs during their replication and cause tissue damages to produce DAMPs, thus triggering the release of the inflammatory mediators and the activation of the innate immune response. For example, pathogen infections could induce the production of cytokines such as TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-12 and IL-18; and be able to activate the inflammasome, which in turn triggers IL-1 β release. When infection is not eliminated by innate immunity, T- and B-lymphocytes are activated. Due to the complexity of pathogen-host interactions, the inflammation could be switched from acute phase to chronic phase, thus inducing protein misfolding and aggregation, leading to increased oxidative stress, abnormal autophagy, neuronal apoptosis or necrosis, immune dysregulation, chronic nerve inflammation and metabolic dysfunction. Taken together, pathogen infections may act as a stimulating factor, activating the stress response in the brain, changing the microenvironment of the brain, and promoting the susceptibility to develop neurodegenerative diseases. Eventually, the intricate interactions among various factors lead to the occurrence and development of neurodegenerative diseases.

仍然存在争议,主要有以下几个方面。首先,感染和神经退行性疾病的因果关系还没有得到确定,例如,AD可能导致口腔卫生不良,从而导致口腔微生物群的变化,所以是改变的口腔微生物群导致AD还是AD导致口腔微生物群的变化?另外,无法证明或反驳神经退行性疾病起源于感染,如AD的病理学开始于症状出现前20年或者更长时间,那么如何证明在症状发作前几十年发生的某些感染过程确实是导致该疾病进程的原因呢?除非可以更紧密的将急性感染与AD生物标志物的改变联系起来,最终与AD症状联系起来,否则很难证明起源理论^[86]。再者,感染导致疾病的实际作用机制不清楚,仍待进一步的研究。微生物感染与神经退行性疾病的关联可能并非简单的一对一的关系,可能存在多种微生物的相互作用,最初感染的微生物可能会促进其他微生物的进一步定殖,且最近Pisa等报道了PD中存在混合微生物的感染^[87]。值得一提的是,神经退行性疾病研究的一个新兴领域——肠道微生物群的失调作为CNS功能障碍的危险因素最近受到了广泛关注。肠道微生物组成的改变也可能导致参与免疫稳态及具有神经保护或神经毒性的肠道细菌代谢产物水平的变化。此外,肠道微生物也包括各种各样的病毒、真菌和古细菌,这些至今还没有成为广泛的研究对象^[88]。总之,感染与神经退行性疾病相关性的已有研究结果提示:适当地结合抗炎、抗病毒和抗生素治疗可能会有利于阻止神经退行性疾病的进展。进一步深入阐明感染性病原体 and 肠道微生物及其代谢产物介导的神经系统损伤的分子机制,将为神经退行性疾病提供新的治疗策略和干预靶点。

参考文献

- [1] Khanam H, Ali A, Asif M, Shamsuzzaman. Neurodegenerative diseases linked to misfolded proteins and their therapeutic approaches: a review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2016, 124: 1121–1141.
- [2] Jellinger KA. Basic mechanisms of neurodegeneration: a critical update. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2010, 14(3): 457–487.
- [3] Patrick KL, Bell SL, Weindel CG, Watson RO. Exploring the "multiple-hit hypothesis" of neurodegenerative disease: bacterial infection comes up to bat. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 138.
- [4] Alonso R, Pisa D, Marina AI, Morato E, Rábano A, Rodal I, Carrasco L. Evidence for fungal infection in cerebrospinal fluid and brain tissue from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *International Journal of Biological Sciences*, 2015, 11(5): 546–558.
- [5] Andrews WD, Tuke PW, Al-Chalabi A, Gaudin P, Ijaz S, Parton MJ, Garson JA. Detection of reverse transcriptase activity in the serum of patients with motor neurone disease. *Journal of Medical Virology*, 2000, 61(4): 527–532.
- [6] Celeste DB, Miller MS. Reviewing the evidence for viruses as environmental risk factors for ALS: a new perspective. *Cytokine*, 2018, 108: 173–178.
- [7] Gil C, González AAS, León IL, Rivera A, Olea RS, Cedillo L. Detection of mycoplasmas in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Advances in Microbiology*, 2014, 4(11): 712–719.
- [8] Alam MZ, Alam Q, Kamal MA, Jiman-Fatani AA, Azhar EI, Khan MA, Haque A. Infectious agents and neurodegenerative diseases: exploring the links. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2017, 17(12): 1390–1399.
- [9] Kusbeci OY, Miman O, Yaman M, Aktepe OC, Yazar S. Could *Toxoplasma gondii* have any role in Alzheimer disease? *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 2011, 25(1): 1–3.
- [10] Miman O, Kusbeci OY, Aktepe OC, Cetinkaya Z. The probable relation between *Toxoplasma gondii* and Parkinson's disease. *Neuroscience Letters*, 2010, 475(3): 129–131.
- [11] Torrey EF, Bartko JJ, Yolken RH. *Toxoplasma gondii* and other risk factors for schizophrenia: an update. *Schizophrenia Bulletin*, 2012, 38(3): 642–647.

- [12] Lee HU, McPherson ZE, Tan B, Korecka A, Pettersson S. Host-microbiome interactions: the aryl hydrocarbon receptor and the central nervous system. *Journal of Molecular Medicine*, 2017, 95(1): 29–39.
- [13] Scheperjans F, Aho V, Pereira PAB, Koskinen K, Paulin L, Pekkonen E, Haapaniemi E, Kaakkola S, Eerola - Rautio J, Pohja M, Kinnunen E, Murros K, Auvinen P. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*, 2015, 30(3): 350–358.
- [14] Ashraf GM, Tarasov VV, Makhmutova A, Chubarev VN, Avila-Rodriguez M, Bachurin SO, Aliev G. The possibility of an infectious etiology of Alzheimer disease. *Molecular Neurobiology*, 2019, 56(6): 4479–4491.
- [15] Tohidpour A, Morgun AV, Boitsova EB, Malinovskaya NA, Martynova GP, Khilazheva ED, Kopylevich NV, Gertsog GE, Salmina AB. Neuroinflammation and infection: molecular mechanisms associated with dysfunction of neurovascular unit. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 276.
- [16] Wu YF, Du SQ, Johnson JL, Tung HY, Landers CT, Liu YW, Seman BG, Wheeler RT, Costa-Mattioli M, Kheradmand F, Zheng H, Corry DB. Microglia and amyloid precursor protein coordinate control of transient *Candida* cerebritis with memory deficits. *Nature Communications*, 2019, 10: 58.
- [17] Dominy SS, Lynch C, Ermini F, Benedyk M, Marczyk A, Konradi A, Nguyen M, Haditsch U, Raha D, Griffin C, Holsinger LJ, Arastu-Kapur S, Kaba S, Lee A, Ryder MI, Potempa B, Mydel P, Hellvard A, Adamowicz K, Hasturk H, Walker GD, Reynolds EC, Faull RLM, Curtis MA, Dragunow M, Potempa J. *Porphyromonas gingivalis* in Alzheimer's disease brains: evidence for disease causation and treatment with small-molecule inhibitors. *Science Advances*, 2019, 5(1): eaau3333.
- [18] Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, Shepherd KR, Jiao Y, Webster R, Smeyne RJ. Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2009, 106(33): 14063–14068.
- [19] Sa ACC, Madsen H, Brown JR. Shared molecular signatures across neurodegenerative diseases and herpes virus infections highlights potential mechanisms for maladaptive innate immune responses. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 8795.
- [20] Caggiu E, Paulus K, Galleri G, Arru G, Manetti R, Sechi GP, Sechi LA. Homologous HSV1 and alpha-synuclein peptides stimulate a T cell response in Parkinson's disease. *Journal of Neuroimmunology*, 2017, 310: 26–31.
- [21] Abushouk AI, El-Husseny MWA, Magdy M, Ismail A, Attia A, Ahmed H, Pallanti R, Negida A. Evidence for association between hepatitis C virus and Parkinson's disease. *Neurological Sciences*, 2017, 38(11): 1913–1920.
- [22] Lesteberg KE, Beckham JD. Immunology of West Nile virus infection and the role of alpha-synuclein as a viral restriction factor. *Viral Immunology*, 2019, 32(1): 38–47.
- [23] Matheoud D, Cannon T, Voisin A, Penttinen AM, Ramet L, Fahmy AM, Ducrot C, Laplante A, Bourque MJ, Zhu L, Cayrol R, Le Campion A, McBride HM, Gruenheid S, Trudeau LE, Desjardins M. Intestinal infection triggers Parkinson's disease-like symptoms in *Pink1*^{-/-} mice. *Nature*, 2019, 571(7766): 565–569.
- [24] Fung G, Shi J, Deng H, Hou J, Wang C, Hong A, Zhang J, Jia W, Luo H. Cytoplasmic translocation, aggregation, and cleavage of TDP-43 by enteroviral proteases modulate viral pathogenesis. *Cell Death & Differentiation*, 2015, 22(12): 2087–2097.
- [25] Jubelt B, Berger JR. Does viral disease underlie ALS?: lessons from the AIDS pandemic. *Neurology*, 2001, 57(6): 945–946.
- [26] Correale J, Farez M, Razzitte G. Helminth infections associated with multiple sclerosis induce regulatory B cells. *Annals of Neurology*, 2008, 64(2): 187–199.
- [27] De Chiara G, Marcocci ME, Sgarbanti R, Civitelli L, Ripoli C, Piacentini R, Garaci E, Grassi C, Palamara AT. Infectious agents and neurodegeneration. *Molecular Neurobiology*, 2012, 46(3): 614–638.
- [28] Labzin LI, Heneka MT, Latz E. Innate immunity and neurodegeneration. *Annual Review of Medicine*, 2018, 69: 437–449.
- [29] White MR, Kandel R, Hsieh IN, De Luna X, Hartshorn KL. Critical role of C-terminal residues of the Alzheimer's associated β -amyloid protein in mediating antiviral activity and modulating viral and bacterial interactions with neutrophils. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194001.
- [30] Alonso R, Pisa D, Carrasco L. Brain microbiota in Huntington's disease patients. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 2622.

- [31] Khanlou N, Moore DJ, Chana G, Cherner M, Lazzaretto D, Dawes S, Grant I, Masliah E, Everall IP, The HNRC group. Increased frequency of α -synuclein in the substantia nigra in human immunodeficiency virus infection. *Journal of Neurovirology*, 2009, 15(2): 131–138.
- [32] Kovacech B, Novak M. Tau truncation is a productive posttranslational modification of neurofibrillary degeneration in Alzheimer's disease. *Current Alzheimer Research*, 2010, 7(8): 708–716
- [33] Butler TR, Smith KJ, Self RL, Braden BB, Prendergast MA. Neurodegenerative effects of recombinant HIV-1 Tat(1-86) are associated with inhibition of microtubule formation and oxidative stress-related reductions in microtubule-associated protein-2(a, b). *Neurochemical Research*, 2011, 36(5): 819–828.
- [34] Amatore D, Sgarbanti R, Aquilano K, Baldelli S, Limongi D, Civitelli L, Nencioni L, Garaci E, Ciriolo MR, Palamara AT. Influenza virus replication in lung epithelial cells depends on redox-sensitive pathways activated by NOX4-derived ROS. *Cellular Microbiology*, 2015, 17(1): 131–145.
- [35] Yao H, Zhao DM, Khan SH, Yang LF. Role of autophagy in prion protein-induced neurodegenerative diseases. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica (Shanghai)*, 2013, 45(6): 494–502.
- [36] Roy K, Chakrabarti O, Mukhopadhyay D. Interaction of Grb2 SH3 domain with UVRAG in an Alzheimer's disease-like scenario. *Biochemistry and Cell Biology*, 2014, 92(3): 219–225.
- [37] Gannagé M, Rämmer PC, Münz C. Targeting Beclin 1 for viral subversion of macroautophagy. *Autophagy*, 2010, 6(1): 166–167.
- [38] Yu FR, Zhou JH. Parkin is ubiquitinated by Nrdp1 and abrogates Nrdp1-induced oxidative stress. *Neuroscience Letters*, 2008, 440(1): 4–8.
- [39] Jiang TX, Zou JB, Zhu QQ, Liu CH, Wang GF, Du TT, Luo ZY, Guo F, Zhou LM, Liu JJ, Zhang WS, Shu YS, Yu L, Li P, Ronai ZA, Matsuzawa SI, Goldberg AL, Qiu XB. SIP/CacyBP promotes autophagy by regulating levels of BRUCE/Apollon, which stimulates LC3-I degradation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2019, 116(27): 13404–13413.
- [40] Sillman B, Woldstad C, McMillan J, Gendelman HE. Neuropathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Handbook of Clinical Neurology*, 2018, 152: 21–40.
- [41] Gougeon ML. Alarmins and central nervous system inflammation in HIV-associated neurological disorders. *Journal of Internal Medicine*, 2017, 281(5): 433–447.
- [42] Jones M, Olafson K, Bigio MRD, Peeling J, Nath A. Intraventricular injection of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) tat protein causes inflammation, gliosis, apoptosis, and ventricular enlargement. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, 57(6): 563–570.
- [43] Gougeon ML, Piacentini M. New insights on the role of apoptosis and autophagy in HIV pathogenesis. *Apoptosis*, 2009, 14(4): 501–508.
- [44] Huang Y, Erdmann N, Peng H, Zhao Y, Zheng JL. The role of TNF related apoptosis-inducing ligand in neurodegenerative diseases. *Cellular & Molecular Immunology*, 2005, 2(2): 113–122.
- [45] Peng BH, Wang T. West Nile virus induced cell death in the central nervous system. *Pathogens*, 2019, 8(4): 215.
- [46] Carty M, Bowie AG. SARM: from immune regulator to cell executioner. *Biochemical Pharmacology*, 2019, 161: 52–62.
- [47] Byrne GI, Ojcius DM. *Chlamydia* and apoptosis: life and death decisions of an intracellular pathogen. *Nature Reviews Microbiology*, 2004, 2(10): 802–808.
- [48] Appelt DM, Roupas MR, Way DS, Bell MG, Albert EV, Hammond CJ, Balin BJ. Inhibition of apoptosis in neuronal cells infected with *Chlamydomphila (Chlamydia) pneumoniae*. *BMC Neuroscience*, 2008, 9: 13.
- [49] Olivares-Zavaleta N, Carmody A, Messer R, Whitmire WM, Caldwell HD. *Chlamydia pneumoniae* inhibits activated human T lymphocyte proliferation by the induction of apoptotic and pyroptotic pathways. *The Journal of Immunology*, 2011, 186(12): 7120–7126.
- [50] Cho YS. The role of necroptosis in the treatment of diseases. *BMB Reports*, 2018, 51(5): 219–224.
- [51] Caccamo A, Branca C, Piras IS, Ferreira E, Huentelman MJ, Liang WS, Readhead B, Dudley JT, Spangenberg EE, Green KN, Belfiore R, Winslow W, Oddo S. Necroptosis activation in Alzheimer's disease. *Nature Neuroscience*, 2017, 20(9): 1236–1246.
- [52] Iannielli A, Bido S, Folladori L, Segnali A, Cancellieri C, Maresca A, Massimino L, Rubio A, Morabito G, Caporali L, Tagliavini F, Musumeci O, Gregato G, Bezard E, Carelli V, Tiranti V, Broccoli V. Pharmacological inhibition of

- necroptosis protects from dopaminergic neuronal cell death in Parkinson's disease models. *Cell Reports*, 2018, 22(8): 2066–2079.
- [53] Ito Y, Ofengeim D, Najafov A, Das S, Saberi S, Li Y, Hitomi J, Zhu H, Chen HB, Mayo L, Geng JF, Amin P, DeWitt JP, Mookhtiar AK, Florez M, Ouchida AT, Fan JB, Pasparakis M, Kelliher MA, Ravits J, Yuan JY. RIPK1 mediates axonal degeneration by promoting inflammation and necroptosis in ALS. *Science*, 2016, 353(6299): 603–608.
- [54] Bohannon DG, Wang YY, Reinhart CH, Hattler JB, Luo JT, Okhravi HR, Zhang JS, Li QS, Kuroda MJ, Kim J, Kim WK. Perivascular macrophages in the neonatal macaque brain undergo massive necroptosis after simian immunodeficiency virus infection. *Brain Pathology*, 2020, 30(3): 603–613.
- [55] Wu JR, Wang J, Zhou SK, Yang L, Yin JL, Cao JP, Cheng YB. Necrostatin-1 protection of dopaminergic neurons. *Neural Regeneration Research*, 2015, 10(7): 1120–1124.
- [56] Heneka MT, Carson MJ, Khoury JE, Landreth GE, Brosseron F, Feinstein DL, Jacobs AH, Wyss-Coray T, Vitorica J, Ransohoff RM, Herrup K, Frautschy SA, Finsen B, Brown GC, Verkhratsky A, Yamanaka K, Koistinaho J, Latz E, Halle A, Petzold GC, Town T, Morgan D, Shinohara ML, Perry VH, Holmes C, Bazan NG, Brooks DJ, Hunot S, Joseph B, Deigendesch N, Garaschuk O, Boddeke E, Dinarello CA, Breitner JC, Cole GM, Golenbock DT, Kummer MP. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(4): 388–405.
- [57] Barichello T, Generoso JS, Goularte JA, Collodel A, Pitcher MR, Simões LR, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Does infection-induced immune activation contribute to dementia? *Aging and Disease*, 2015, 6(5): 342–348.
- [58] Swanson KV, Deng M, Ting JP. The NLRP3 inflammasome: molecular activation and regulation to therapeutics. *Nature Reviews Immunology*, 2019, 19(8): 477–489.
- [59] Heneka MT, Kummer MP, Stutz A, Delekate A, Schwartz S, Vieira-Saecker A, Griep A, Axt D, Remus A, Tzeng TC, Gelpi E, Halle A, Korte M, Latz E, Golenbock DT. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature*, 2013, 493(7434): 674–678.
- [60] Luo Z, Su R, Wang WB, Liang YC, Zeng XF, Shereen MA, Bashir N, Zhang Q, Zhao L, Wu KL, Liu YL, Wu JG. EV71 infection induces neurodegeneration via activating TLR7 signaling and IL-6 production. *PLoS Pathogens*, 2019, 15(11): e1008142.
- [61] Liu SY, Aliyari R, Chikere K, Li GM, Marsden MD, Smith JK, Pernet O, Guo HT, Nusbaum R, Zack JA, Freiberg AN, Su LS, Lee B, Cheng GH. Interferon-inducible cholesterol-25-hydroxylase broadly inhibits viral entry by production of 25-hydroxycholesterol. *Immunity*, 2013, 38(1): 92–105.
- [62] Blanc M, Hsieh WY, Robertson KA, Kropp KA, Forster T, Shui GH, Lacaze P, Watterson S, Griffiths SJ, Spann NJ, Meljon A, Talbot S, Krishnan K, Covey DF, Wenk MR, Craigon M, Ruzsics Z, Haas J, Angulo A, Griffiths WJ, Glass CK, Wang YQ, Ghazal P. The transcription factor STAT-1 couples macrophage synthesis of 25-hydroxycholesterol to the interferon antiviral response. *Immunity*, 2013, 38(1): 106–118.
- [63] Erny D, de Angelis ALH, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, Keren-Shaul H, Mhlahkoiv T, Jakobshagen K, Buch T, Schwierzeck V, Utermohlen O, Chun E, Garrett WS, McCoy KD, Diefenbach A, Staeheli P, Stecher B, Amit I, Prinz M. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*, 2015, 18(7): 965–977.
- [64] Sulzer D, Alcalay RN, Garretti F, Cote L, Kanter E, Agin-Liebes J, Liong C, McMurtrey C, Hildebrand WH, Mao XB, Dawson VL, Dawson TM, Oseroff C, Pham J, Sidney J, Dillon MB, Carpenter C, Weiskopf D, Phillips E, Mallal S, Peters B, Frazier A, Arlehamn CSL, Sette A. T cells from patients with Parkinson's disease recognize α -synuclein peptides. *Nature*, 2017, 546(7660): 656–661.
- [65] Cui Y, Wan Q. NKT cells in neurological diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2019, 13: 245.
- [66] Bryson KJ, Lynch MA. Linking T cells to Alzheimer's disease: from neurodegeneration to neurorepair. *Current Opinion in Pharmacology*, 2016, 26: 67–73.
- [67] Gate D, Saligrama N, Leventhal O, Yang AC, Unger MS, Middeldorp J, Chen K, Lehallier B, Channappa D, De Los Santos MB, McBride A, Pluvinage J, Elahi F, Tam GKY, Kim Y, Greicius M, Wagner AD, Aigner L, Galasko DR, Davis MM, Wyss-Coray T. Clonally expanded CD8 T cells patrol the cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Nature*, 2020, 577(7790): 399–404.
- [68] Dehghani M, Panahi HKS, Guillemin GJ. Microorganisms' footprint in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 2018, 12: 466.

- [69] Barkholt P, Sanchez-Guajardo V, Kirik D, Romero-Ramos M. Long-term polarization of microglia upon α -synuclein overexpression in nonhuman primates. *Neuroscience*, 2012, 208: 85–96.
- [70] Main BS, Minter MR. Microbial immuno-communication in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 2017, 11: 151.
- [71] Aldana BI. Microglia-specific metabolic changes in neurodegeneration. *Journal of Molecular Biology*, 2019, 431(9): 1830–1842.
- [72] Wu WYY, Kang KH, Chen SLS, Chiu SYH, Yen AMF, Fann JCY, Su CW, Liu HC, Lee CZ, Fu WM, Chen HH, Liou HH. Hepatitis C virus infection: a risk factor for Parkinson's disease. *Journal of Viral Hepatitis*, 2015, 22(10): 784–791.
- [73] Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D, Kozubski W. Infectious etiologies of parkinsonism: pathomechanisms and clinical implications. *Frontiers in Neurology*, 2019, 10: 652.
- [74] Boziki M, Polyzos SA, Deretzi G, Kazakos E, Katsinelos P, Doulberis M, Kotronis G, Giartzia-Taxidou E, Laskaridis L, Tzivras D, Vardaka E, Kountouras C, Grigoriadis N, Thomann R, Kountouras J. A potential impact of *Helicobacter pylori*-related galectin-3 in neurodegeneration. *Neurochemistry International*, 2018, 113: 137–151.
- [75] Ng YP, Yip TF, Peiris JSM, Ip NY, Lee SMY. Avian influenza A H7N9 virus infects human astrocytes and neuronal cells and induces inflammatory immune responses. *Journal of Neurovirology*, 2018, 24(6): 752–760.
- [76] Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation? *Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, 39(1): 169–179.
- [77] Gardner LE, White JD, Eimerbrink MJ, Boehm GW, Chumley MJ. Imatinib methanesulfonate reduces hyperphosphorylation of tau following repeated peripheral exposure to lipopolysaccharide. *Neuroscience*, 2016, 331: 72–77.
- [78] Brown GC. The endotoxin hypothesis of neurodegeneration. *Journal of Neuroinflammation*, 2019, 16(1): 180.
- [79] Cotto B, Natarajaneenivasan K, Langford D. HIV-1 infection alters energy metabolism in the brain: contributions to HIV-associated neurocognitive disorders. *Progress in Neurobiology*, 2019, 181: 101616.
- [80] David CN, Frias ES, Szu JI, Vieira PA, Hubbard JA, Lovelace J, Michael M, Worth D, McGovern KE, Ethell IM, Stanley BG, Korzus E, Fiocco TA, Binder DK, Wilson EH. GLT-1-dependent disruption of CNS glutamate homeostasis and neuronal function by the protozoan parasite *Toxoplasma gondii*. *PLoS Pathogens*, 2016, 12(6): e1005643.
- [81] Fitting S, Knapp PE, Zou SP, Marks WD, Bowers MS, Akbarali HI, Hauser KF. Interactive HIV-1 Tat and morphine-induced synaptodendritic injury is triggered through focal disruptions in Na^+ influx, mitochondrial instability, and Ca^{2+} overload. *Journal of Neuroscience*, 2014, 34(38): 12850–12864.
- [82] Kruman II, Nath A, Mattson MP. HIV-1 protein Tat induces apoptosis of hippocampal neurons by a mechanism involving caspase activation, calcium overload, and oxidative stress. *Experimental Neurology*, 1998, 154(2): 276–288.
- [83] Bennett GJ, Doyle T, Salvemini D. Mitotoxicity in distal symmetrical sensory peripheral neuropathies. *Nature Reviews Neurology*, 2014, 10(6): 326–336.
- [84] Opii WO, Sultana R, Abdul HM, Ansari MA, Nath A, Butterfield DA. Oxidative stress and toxicity induced by the nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI)—2', 3'-dideoxycytidine (ddC): relevance to HIV-dementia. *Experimental Neurology*, 2007, 204(1): 29–38.
- [85] Levine AJ, Miller JA, Shapshak P, Gelman B, Singer EJ, Hinkin CH, Commins D, Morgello S, Grant I, Horvath S. Systems analysis of human brain gene expression: mechanisms for HIV-associated neurocognitive impairment and common pathways with Alzheimer's disease. *BMC Medical Genomics*, 2013, 6: 4.
- [86] Itzhaki RF, Golde TE, Heneka MT, Readhead B. Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease? *Nature Reviews Neurology*, 2020, 16(4): 193–197.
- [87] Pisa D, Alonso R, Carrasco L. Parkinson's disease: a comprehensive analysis of fungi and bacteria in brain tissue. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(7): 1135–1152.
- [88] Tulisak CT, Mercado G, Peelaerts W, Brundin L, Brundin P. Can infections trigger alpha-synucleinopathies? *Progress in Molecular Biology and Translational Science*, 2019, 168: 299–322.

Regulatory mechanisms of infection in neurodegenerative diseases

Mengyuan Zhao^{1,2}, Yong Zhang¹, Cuihua Liu^{1,2*}

¹ CAS Key Laboratory of Pathogenic Microbiology and Immunology, Institute of Microbiology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

² Savaid Medical School, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

Abstract: Neurodegenerative diseases are generally characterized by loss of synapses and death of neurons, leading to decreased cognitive function, dementia and loss of motor function. Increasing epidemiological and experimental evidence indicates that chronic bacterial, viral and fungal infections may cause neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Amyotrophic lateral sclerosis and Multiple sclerosis. Chronic infections in the central nervous system could lead to a series of cellular dysfunction such as protein misfolding and aggregation, increased oxidative stress, abnormal autophagy, neuronal apoptosis or necrosis. Pathogen infection may also trigger the release of inflammatory mediators and the activation of host immune responses. Furthermore, infection could lead to chronic nerve inflammation and metabolic dysfunction. Here we review recent progress in the research of the regulatory roles and mechanisms of infections in the pathogenesis of neurodegenerative diseases. A better understanding of the relationship between pathogenic infections and neurodegenerative diseases will promote the development of new drugs and therapies.

Keywords: infection, neurodegenerative diseases, central nervous system, inflammatory mediators, metabolism

(本文责编: 张晓丽)

Supported by the National Natural Science Foundation of China (81825014, 31830003), by the National Key Research and Development Program of China (2017YFA0505900), by the Strategic Priority Research Program of the Chinese Academy of Sciences (XDB29020000) and by the Key Program of Logistics Research (BWS17J030)

*Corresponding author. Tel/Fax: +86-10-64806197; E-mail: liucuihua@im.ac.cn

Received: 29 May 2020; Revised: 9 August 2020; Published online: 14 August 2020