

角膜神经及 P 物质在病毒性角膜炎中的研究进展

穆 祎,张 弘

引用:穆祎,张弘. 角膜神经及 P 物质在病毒性角膜炎中的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(6):908-912

基金项目:国家自然科学基金(No.U20A20363,81970776);黑龙江省自然科学基金(No.LH2020H039)

作者单位:(150001)中国黑龙江省哈尔滨市,哈尔滨医科大学附属第一医院眼科医院

作者简介:穆祎,毕业于哈尔滨医科大学,硕士,住院医师,研究方向:眼表疾病。

通讯作者:张弘,毕业于哈尔滨医科大学,博士,教授,博士生导师,主任医师,研究方向:眼表疾病. zhanghong@hrbmu.edu.cn

收稿日期:2022-06-09 修回日期:2023-05-08

摘要

角膜神经在维持角膜的健康和功能方面发挥关键作用,病毒性角膜炎等疾病可致其损伤。近年来研究发现单侧角膜病变不仅影响患侧的角膜神经,对侧眼的神经也会受累;此外,除了负责角膜知觉的感觉神经发生改变,病毒性角膜炎还可以影响交感神经。但临床除了共聚焦显微镜和角膜知觉外,尚缺乏评估角膜神经损伤程度及预后的有效指标。角膜神经通过释放神经肽发挥多种作用,其中 P 物质作为首个局部应用于临床的神经肽,被证明可以调控病毒感染的病理过程,并通过促炎、营养等多种作用参与病毒性角膜炎双眼角膜病变的进展,具有潜在的辅助诊断及治疗价值。因此本文对角膜神经和神经肽 P 物质在病毒性角膜炎中的改变及作用进行综述,为相关机制的基础研究及临床应用提供参考。

关键词:单纯疱疹病毒性角膜炎;对侧眼;交感神经;P 物质;角膜神经

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.6.05

Research progress on corneal nerves and substance P in viral keratitis

Yi Mu, Hong Zhang

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No. U20A20363, 81970776); Natural Science Foundation of Heilongjiang Province (No.LH2020H039)

Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China

Correspondence to: Hong Zhang, Eye Hospital, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, Heilongjiang Province, China. zhanghong@hrbmu.edu.cn

Received:2022-06-09 Accepted:2023-05-08

Abstract

• Diseases like viral keratitis can harm corneal nerves, which are necessary for maintaining the health and functionality of the cornea. Recent research has shown that corneal nerve pathology affects the infected eye as well as the contralateral one, and that aberrant changes in sympathetic nerves can be seen, with the exception of sensory nerves that correspond to corneal sensation. However, apart from *in vivo* confocal microscopy and corneal sensation, there have been no additional prognostic indicators that allow clinicians to assess the severity of corneal nerve damage. While multiple functions of corneal nerves are mediated by neuropeptides, substance P, the first topical neuropeptide used in ocular clinical practice, was proved to regulate the process of viral infections, and it is involved in bilateral corneal pathologies through pro-inflammatory and neurotrophic functions in viral keratitis, so it may be used as a diagnostic biomarker or a therapeutic target. Therefore, this review summarized the changes and roles of corneal nerves as well as substance P in viral keratitis, which may serve as a reference for further study into associated mechanisms and clinical applications.

• KEYWORDS: herpes simplex keratitis; contralateral eye; sympathetic nerve; substance P; corneal nerves

Citation: Mu Y, Zhang H. Research progress on corneal nerves and substance P in viral keratitis. *Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci)* 2023; 23(6):908-912

0 引言

病毒性角膜炎是临床上常见的感染性角膜疾病,主要由 1 型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus type 1, HSV-1)引起。我国人群中单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)的发病率为 $11/10^4$, 多为单眼发病,约 1.3%~12% 的病例累及双眼,此时病情往往更严重^[1-2]。由于病毒可在三叉神经节建立潜伏感染,沿角膜神经周期性地引起疾病复发, HSK 已成为主要致盲原因^[3]。活体共聚焦显微镜(*in vivo* confocal microscopy, IVCN)的出现使我们能够对角膜神经在双眼的变化规律进行观察和分析。近年来,基础研究发现交感神经也参与了病毒性角膜炎的进展,但 IVCN 无法对交感神经和感觉神经进行区分。角膜神经通过释放多种神经介质维持眼表的完整性和稳态,其中神经肽 P 物质(substance P, SP)为主要介质之一。SP 是参与神经源性炎症的关键物质,介导神经对角膜的多种调控作用,与病毒感染角膜的病理过程密切相关,具有评估角膜感觉神经损伤及炎症程度的潜在诊断价值^[4]。在治疗方面,SP 已成功应用于临床,改善由于严重

的病毒性角膜炎导致的神经营养性角膜病变(neurotrophic keratopathy, NK)患者的病情^[5]。由于角膜神经、SP与病毒感染之间相互联系且作用复杂,本文就病毒性角膜炎中角膜神经和SP的研究进展进行综述。

1 角膜神经的种类及功能

角膜是人体内神经分布最密集的结构之一,主要由感觉和自主神经纤维支配。

1.1 感觉神经 眼部的感觉神经主要来源于三叉神经眼支的鼻睫神经,支配眼表及其毗邻区域。其中,角膜的神经支配较结膜和睑缘更加丰富^[6]。角膜感觉神经构成了角膜中的大部分神经纤维,其内含有丰富的SP和降钙素基因相关肽,通过释放大量的神经介质,如神经肽、神经递质等,执行调节流泪反射和眨眼反射、传递感觉信息及促进角膜创伤愈合等功能^[7]。

1.2 交感神经 角膜也有明显的自主神经支配,主要为来自颈上交感神经节的交感神经,其中所含有的酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)被认为是交感神经元,特别是神经末梢的标志物。Figueira等^[8]通过TH免疫荧光染色发现,人类角膜周边前部基质中的交感纤维表达更高,并延伸至上皮基底层。

TH为肾上腺素和去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)合成的限速酶^[9],这些儿茶酚胺可通过肾上腺素能“关闭”反应和毒蕈碱能“开放”反应双重调节角膜上皮细胞的增殖,环磷酸腺苷-蛋白激酶A(protein kinase A, PKA)通路在其中发挥重要作用。研究表明,肾上腺素能刺激可通过腺苷酸环化酶激活PKA,而 α -2A肾上腺素能受体(adrenoreceptor, AR)的激活则抑制该通路^[8]。此外,交感神经还参与角膜的神经源性炎症^[10],如过度生长的交感神经可通过生成NE刺激 β -AR激活炎症细胞,促进角膜炎症;而结膜下注射 β -AR拮抗剂则使角膜的炎症反应明显减轻^[11]。

1.3 副交感神经 在大鼠和猫中,源自睫状神经节的副交感神经纤维已被证明终止于角膜基质的外周部分。然而,这种神经支配尚未在人类中得到证实^[12]。

2 病毒性角膜炎中角膜神经的改变

病毒性角膜炎患者常表现为角膜知觉减退,角膜神经损伤严重者将导致NK,甚至发展为角膜溃疡或穿孔^[7]。为避免以上并发症,有必要探讨疾病中损伤神经的变化规律及其相关因素。

2.1 单眼病毒性角膜炎患者双侧角膜神经的变化 目前IVCM已成为研究角膜神经的金标准^[12],IVCM可以对角膜神经进行定量,结合角膜知觉等评估神经功能的检查及眼部体征,可准确评估角膜神经的损伤。有趣的是,国内外研究均表明,角膜病变并非仅累及患眼,未出现明显临床症状的对侧眼也检测到了异常改变。我们的研究也发现在单眼感染性角膜炎患者的对侧眼中角膜神经密度同时出现降低^[13],提示临床上单侧疾病可导致双侧神经改变。

2.1.1 单眼病毒性角膜炎中双侧角膜神经改变的原因

2010年,Hamrah等^[14]首次通过IVCM探究了单眼HSK患者双侧角膜神经的改变及其与角膜知觉的相关性。结果

显示,患者双眼的平均神经密度和总神经数量均显著低于正常对照组,推测HSV在三叉神经节至对侧中脑三叉神经核通路间的传播造成对侧远端神经丛损伤。此外,角膜神经的形态和密度在发病后数天内即发生显著变化,且急、慢性期的神经改变无统计学差异,表明角膜神经的损伤在疾病急性期即出现,且持续较长时间。相关性分析显示患者双眼的神经密度、主干神经数量均与角膜知觉呈正相关,患眼的神经改变还与总病程和总发作次数呈负相关,这提示我们复发次数较多或病程较长的患者可能更易发展为NK,需要更积极的治疗。

最新研究还评估了角膜瘢痕位置对HSK患者双眼角膜神经形态学和功能改变的影响^[15]。结果表明,在患眼中,中央瘢痕组的角膜中央及周边上皮神经密度(corneal subbasal nerve density, CSND)及知觉均显著降低,而周边瘢痕组仅在角膜中央和周边瘢痕对应部位出现CSND减少。这提示我们,HSK患眼病变位于中央区域时,角膜神经损伤更广泛,临床医生应进行更加密切的随访。在对侧眼中,则发现仅有患眼瘢痕对应的部位出现CSND的减少,即患眼角膜瘢痕的位置在其对侧眼中具有镜像效应。我们推测,任何来自外周器官的周围神经冲动都被转移到脊髓或大脑的高级中枢,然后沿着相应的神经分布向两侧投射,这种神经元信号的双向传输导致了单眼HSK在对侧眼中的镜像效应。

2.1.2 病毒性角膜炎中角膜神经的恢复 有学者进一步对单眼HSK患者进行了平均超过3a的随访观察,测得患眼的神经再生率为 $37.5 \pm 13.2 \mu\text{m}/(\text{mm}^2 \cdot \text{mo})$,该数值远低于非病毒性角膜感染 $1020 \pm 520 \mu\text{m}/(\text{mm}^2 \cdot \text{mo})$,且观察终点的CSND仍低于对照组^[16-17]。而对侧眼并未发现有明显的神经再生,提示HSK对侧眼发生角膜神经损伤的机制可能与患眼不同。角膜知觉检测的结果显示患者双眼的减退程度在随访结束时均无明显变化,表明角膜神经的功能并未恢复。

2.2 交感神经在病毒性角膜炎中的作用 随着基础研究的深入,发现交感神经也参与了HSK。Yun等^[18]证明,HSK小鼠角膜中的感觉神经发生退行性病变,随后被广泛生长的TH阳性交感神经所取代,角膜病变加重。这些交感神经定位于角膜基质,未能形成神经丛或延伸末端进入上皮细胞。而在行颈上交感神经节切除术(superior cervical ganglionectomy, SCGx)阻断交感神经的侵袭后,角膜混浊和新生血管程度明显减轻,感觉神经重新形成神经丛支配感染的角膜。角膜交感神经和感觉神经分布模式的差异,提示二者可能对不同的神经营养因子或引导分子作出反应,或者这些因子的来源和位置可能被SCGx改变。

由于血管内皮生长因子-A(vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)具有神经营养活性,Yun等^[19]进一步测定了其在HSV感染角膜中的水平。结果表明,VEGF-A的浓度与HSK严重程度相关。VEGF-A主要来源于 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞和 $\text{F4}/80^+\text{Ly}6\text{G}^-$ 髓系细胞,其中 $\text{CD4}^+\text{T}$ 细胞依赖性VEGF-A的产生可能受补体调节^[20]。在进行睑缘缝合后,髓系细胞的数量及其产生的VEGF-A明显减少,

CD4⁺T 细胞则无明显改变;同时角膜的交感神经支配减少,HSK 严重程度减轻,但感觉神经未发生重建。而在 CD4⁺T 细胞敲除后,则发现感染角膜中出现了感觉神经的再支配。随后该团队又利用 VEGF-A 抑制剂(贝伐珠单抗)进行体外实验,结果表明加入贝伐珠单抗的培养组中,100%感觉神经突起延伸,85.7%交感神经收缩。这提示 CD4⁺T 细胞产生的 VEGF 在 HSK 角膜建立病理性交感神经和抑制感觉神经再生中发挥关键作用,VEGF 抑制剂则有助于预防导致 HSK 加重的神经元结构变化。目前有研究表明,VEGF 188 可促进损伤角膜的神经再生^[21],但并未区分再生神经的具体类型,因此进一步探讨 VEGF 不同亚型对角膜神经的作用将为 HSK 的治疗提供新思路。

3 神经肽 SP 与病毒性角膜炎

角膜神经的多种作用由其释放的神经介质所介导,因此评估这些因子的水平有助于阐明角膜神经的改变及其相关的病理生理学机制。其中,神经肽 SP 作为主要的神经介质之一,对于神经的信号传导及自身反馈具有重要作用,并与病毒感染角膜的病理过程密切相关,因此本文主要探讨神经肽 SP 与病毒性角膜炎的关系。

3.1 SP 的结构与功能 SP 是一种含有 11 个氨基酸的神经肽,由速激肽-1 基因编码,主要由神经元分泌,广泛分布于中枢和周围神经系统。SP 还可由免疫细胞等非神经细胞产生,以自分泌或旁分泌的方式调节免疫细胞的功能^[22]。SP 的受体为 G 蛋白偶联受体,共分为三型,其中神经激肽-1 受体(neurokinin-1 receptor,NK-1R)对 SP 的亲合力最高,分布于神经、免疫细胞和上皮细胞中。SP/NK-1R 复合物一旦形成,将启动信号级联反应,参与感觉信息传递、痛觉调控、神经营养等生理过程以及多种疾病的发生^[23]。

3.2 SP 在角膜中的分布 由于 SP 是感觉神经中主要的神经肽,He 等^[24]将其作为角膜感觉神经的标志物,对大鼠角膜进行免疫荧光染色,测得 SP 阳性神经纤维约占总神经纤维的 35%,并详细展示了其在涡状区角膜上皮神经纤维中的分布特征。另有研究表明,SP 阳性纤维分 2 层从巩膜进入角膜,一部分神经纤维较粗,从巩膜基质层达角膜中央区后,再分支进入角膜上皮层,另一部分从巩膜表层进入角膜基质层,与前者形成致密的神经网络^[25]。除正常存在于角膜上皮细胞及基质细胞,SP 还通过泪液及房水到达角膜^[26]。正常生理状态下即可在人泪液中检测到 SP 及其代谢物,浓度为 $306.0 \pm 96.5 \text{ pg/mL}$,该数值与性别或年龄无明显关系^[27]。

3.3 SP 在病毒性角膜炎中的作用

3.3.1 SP 调控病毒感染过程 SP 参与 HSV 在角膜的侵袭、复制、潜伏、再活化等多个感染过程,作用复杂。万珊珊^[28]利用 SP 基因敲除小鼠及细胞模型证明,SP 的缺失将引起抗病毒相关因子 IFN- α/β 、tetherin 的表达降低,识别病毒的细胞表面受体 nectin-1 及 NEAT1 等的表达增加,并抑制免疫细胞浸润角膜组织,最终导致角膜中病毒滴度增加;进一步研究发现,SP 通过调控 STING/TBK1/IRF3 信号通路的表达,干预抗病毒信号的转导,从而控制病毒感染。周洪伟^[29]则针对复发性 HSK 进行研究,证明

SP 通过激活 PI3K/Akt 信号通路抑制 HSV 复制,促进其进入潜伏期,进而抑制疾病的复发。

3.3.2 SP 介导神经系统与免疫系统的相互作用 神经和免疫系统虽执行不同的功能,但二者的相互作用在维持眼内环境稳定中发挥重要作用。当神经受到刺激或损伤时,将导致促炎神经介质的释放增加,进而破坏血液组织屏障并招募和激活免疫细胞,这一过程称为神经源性炎症^[30]。其中,具有促炎活性的 SP 作为神经源性炎症的关键介质已被广泛研究^[31]。

首先,SP 参与的炎症过程调节了病毒性角膜炎的严重程度。Twardy 等^[4]将 HSK 小鼠根据新生血管和角膜混浊程度进行分组,发现病变较重的角膜中 SP 水平明显升高,同时检测到更多的促炎细胞因子(IL-6、IFN- γ)和趋化因子(CCL3、CXCL2),推测 SP 可能通过上调这些促炎因子的表达来调控角膜基质损伤,这一过程或可由 SP 与 NK-1R 结合后,核因子- κ B 信号通路的激活所介导,因此 SP 与 NK-1R 的亲合力决定了 HSK 的进展速度^[32]。而结膜下注射 SP 受体拮抗剂可使角膜混浊和新生血管程度减轻,中性粒细胞和 CD4⁺T 细胞浸润以及 IL-6 和 CCL3 蛋白显著减少。

此外,SP 介导的炎症反应不仅局限于感染眼,还可通过中枢神经系统的三叉神经节,诱导对侧角膜的免疫异常^[33]。Paunicka 等^[34]研究发现,初次行穿透性角膜移植的植片存活率为 50%,而随后对侧眼行角膜移植的术后排斥率为 100%。究其原因,认为手术所致角膜神经损伤引起双眼 SP 分泌增多,从而使同种异体移植存活所需的抑制免疫反应的调节性 T 细胞失活,相反,给予 SP 拮抗剂则可提高移植物的存活率。我们的研究结果也表明,在病毒性角膜炎患者对侧眼中可观察到树突状细胞形态变长,数目增多,提示角膜的免疫和神经系统在双眼之间存在紧密联系^[13]。

3.3.3 SP 促进角膜创伤愈合

3.3.3.1 SP 与角膜上皮修复 SP 可通过调控细胞增殖、迁移、分化、黏附等过程促进角膜上皮细胞的更新^[35]。例如,SP 与胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF-1)协同发挥营养作用^[5],促进角膜 DNA 合成以及上皮细胞的生长和迁移,诱导损伤后的愈合^[36]。此外,SP/NK-1R 信号通路对炎症环境的调节也将影响创面愈合。例如,在 NK 模型中,SP 与 NK-1R 结合后,可通过上调 Akt 信号通路,促进角膜上皮伤口愈合^[37]。而 NK-1R 的缺失将导致表层角膜上皮细胞剥脱,同时伴随基底上皮细胞有丝分裂增加、角膜神经密度降低;NK-1R^{-/-}小鼠角膜的稳态破坏,角膜内的树突状细胞和中性粒细胞进而增多,在感染 HSV 后,NK-1R^{-/-}小鼠角膜中病毒载量明显增加,病变也更严重^[38]。因此,当角膜神经减少时,SP 水平降低^[39],上皮-神经相互作用发生异常,角膜上皮稳态受损,最终表现为上皮形态和数量的变化^[40],严重者导致 NK 的发生。有趣的是,我们的研究发现,病毒性角膜炎患者对侧眼的角膜上皮细胞密度也出现了降低,并且体积增大^[13],但其机制有待进一步阐明。

3.3.3.2 SP 与角膜神经再生 SP 可能经由神经生长因子

(nerve growth factor, NGF)途径参与角膜神经的损伤和修复。SP和NGF存在相互作用,NGF可通过与其两种受体结合,即特异性酪氨酸激酶受体(tyrosine kinase receptor, Trk)A和非特异性神经营养因子受体p75^{NTR},增加SP在神经细胞内的含量及释放^[41];而SP可通过刺激单核细胞和肥大细胞释放肿瘤坏死因子 α 和IL-1 β ,提高炎症反应组织中NGF的产生^[25]。SP/NK-1R信号通路也被证明可通过影响中性粒细胞的浸润及其NGF的表达调控角膜神经的再生^[42]。基于NGF对感觉神经的营养和再生作用,其滴眼液治疗NK具有临床疗效^[43],而SP不仅可以促进角膜神经纤维再生,还直接作用于角膜上皮细胞,其在HSK治疗中的应用前景也将十分广阔。

3.3.4 SP的诊断与治疗价值 在诊断方面,基础研究表明在初次感染HSV后的急性期,小鼠角膜中的SP水平与病毒性角膜炎的严重程度呈正相关^[4],在复发性HSK小鼠中则显示负相关^[29];而在临床研究中,仅有学者检测了非活动期HSK患者双眼泪液中的SP浓度,结果表明患眼SP水平明显减低,并且与角膜神经损伤的持续时间相关^[39]。目前在合并周围神经病变的糖尿病患者中,泪液SP已被证明可作为判断角膜神经健康状态的生物标志物^[44]。由于角膜知觉减退及上皮神经减少是HSK的常见表现,我们认为进一步确定不同分期的HSK患者中二者与泪液SP的相关性,将为其定量检测用于HSK的辅助诊断及病情评估提供临床依据。

在治疗方面,SP参与病毒感染过程的相关基础研究提示神经肽在病毒性角膜炎中具备一定治疗潜力,有望成为抗病毒治疗的新靶点。此外,SP受体NK-1R抑制剂也被发现具有减轻炎症的治疗作用。目前含有SP和IGF-1衍生肽(FGLM-amide和SSSR)的滴眼液已应用于临床,可成功诱导NK患者的角膜上皮快速愈合并提高其角膜知觉和视力^[5]。其中衍生肽的应用既保留了它们的协同作用,又防止了不良反应的发生,如SP诱导的瞳孔缩小和IGF-1诱导的血管生成^[22]。而对于NK-1R抑制剂,其应用于非眼部疾病的临床试验正在进行,观察此类患者用药后HSK的发生率,将为其在眼部的治疗作用提供参考。在评估其安全性时,还需要注意可能延迟上皮损伤愈合的副作用,但已知HSK标准治疗方案中的糖皮质激素同样具有此缺点,我们认为只要施以合理的剂量并掌握好用药时机,则不会妨碍其应用。

4 小结与展望

角膜神经在维持角膜健康和功能中的重要作用和IVCM相关自动化软件的开发,使其成为研究热点。研究提示,对于单眼HSK患者的未感染眼也应进行相关监测;交感神经、VEGF、神经肽SP均参与病毒性角膜炎的发生发展,但具体机制尚无定论。其中,SP在病毒性角膜炎的诊断及治疗方面具有良好的研究前景。SP与疾病炎症程度及角膜神经损伤的相关性,均提示其定量检测可能成为HSK辅助诊断指标。目前,SP衍生物的局部治疗已成功恢复NK患者的上皮缺损^[5],NK-1R抑制剂也被证实有助于缓解眼痛和抑制角膜新生血管生成^[23]。由于SP对病毒性角膜炎具有调控作用,其局部应用或许也可作为一

种辅助治疗方法,而如何调节SP的水平以减轻炎症反应,促进病毒进入潜伏期,同时又最大程度地发挥其上皮营养功能也为HSK的个性化治疗提供了研究方向。总之,SP在人类眼部炎症中的潜在作用的临床研究刚刚开始,相信未来将开展大规模的多中心试验以明确其有效性及安全性。

参考文献

- 1 中华医学会眼科学分会角膜病学组. 感染性角膜病临床诊疗专家共识(2011年). 中华眼科杂志 2012;48(1):72-75
- 2 Kaye S, Choudhary A. Herpes simplex keratitis. *Prog Retin Eye Res* 2006;25(4):355-380
- 3 Rolinski J, Hus I. Immunological aspects of acute and recurrent herpes simplex keratitis. *J Immunol Res* 2014;2014:513560
- 4 Twardy BS, Channappanavar R, Suvas S. Substance P in the corneal stroma regulates the severity of herpetic stromal keratitis lesions. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(12):8604-8613
- 5 Yamada N, Matsuda R, Morishige N, et al. Open clinical study of eye-drops containing tetrapeptides derived from substance P and insulin-like growth factor-1 for treatment of persistent corneal epithelial defects associated with neurotrophic keratopathy. *Br J Ophthalmol* 2008;92(7):896-900
- 6 Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al. TFOS DEWS II pain and sensation report. *Ocular Surf* 2017;15(3):404-437
- 7 Ruiz-Lozano RE, Hernandez-Camarena JC, Loya-Garcia D, et al. The molecular basis of neurotrophic keratopathy: diagnostic and therapeutic implications. A review. *Ocul Surf* 2021;19:224-240
- 8 Figueira L, Janeiro C, Ferreira F, et al. Regulation of corneal noradrenaline release and topography of sympathetic innervation: functional implications for adrenergic mechanisms in the human cornea. *Exp Eye Res* 2018;174:121-132
- 9 Padro CJ, Sanders VM. Neuroendocrine regulation of inflammation. *Semin Immunol* 2014;26(5):357-368
- 10 Cruzat A, Qazi Y, Hamrah P. *In Vivo* confocal microscopy of corneal nerves in health and disease. *Ocular Surf* 2017;15(1):15-47
- 11 王谦. 交感神经在维持单纯疱疹病毒(HSV-1)性角膜炎炎症中的作用. 青岛大学 2019
- 12 Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, et al. Corneal nerves in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2019;73:100762
- 13 刘馨甜, 张红, 金鑫, 等. 单眼感染性角膜炎患者对侧未感染眼活体共聚焦显微镜下改变. 中华实验眼科杂志 2019;37(6):454-459
- 14 Hamrah P, Cruzat A, Dastjerdi MH, et al. Corneal sensation and subbasal nerve alterations in patients with herpes simplex keratitis: an *in vivo* confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2010;117(10):1930-1936
- 15 Chirapapaisan C, Muller RT, Şahin A, et al. Effect of herpes simplex keratitis scar location on bilateral corneal nerve alterations: an *in vivo* confocal microscopy study. *Br J Ophthalmol* 2020;106(3):319-325
- 16 Moein HR, Kheirkhah A, Müller RT, et al. Corneal nerve regeneration after herpes simplex keratitis: a longitudinal *in vivo* confocal microscopy study. *Ocular Surf* 2018;16(2):218-225
- 17 Müller RT, Abedi F, Cruzat A, et al. Degeneration and regeneration of subbasal corneal nerves after infectious keratitis: A Longitudinal *in vivo* confocal microscopy study. *Ophthalmology* 2015;122(11):2200-2209
- 18 Yun HM, Lathrop KL, Hendricks RL. A central role for sympathetic nerves in herpes stromal keratitis in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(4):1749

19 Yun HM, Yee MB, Lathrop KL, *et al.* Production of the cytokine VEGF-A by CD4⁺ T and myeloid cells disrupts the corneal nerve landscape and promotes herpes stromal keratitis. *Immunity* 2020;53(5):1050-1062

20 Royer DJ, Echeagaray-Mendez J, Lin LW, *et al.* Complement and CD4⁺ T cells drive context-specific corneal sensory neuropathy. *Elife* 2019;8:e48378

21 Brash JT, Denti L, Ruhrberg C, *et al.* VEGF188 promotes corneal reinnervation after injury. *JCI Insight* 2019;4(21):e130979

22 Suvas S. Role of substance P neuropeptide in inflammation, wound healing, and tissue homeostasis. *J Immunol* 2017;199(5):1543-1552

23 Muñoz M, Coveñas R. Neurokinin receptor antagonism: a patent review (2014-present). *Expert Opin Ther Pat* 2020;30(7):527-539

24 He JC, Pham TL, Bazan HEP. Neuroanatomy and neurochemistry of rat cornea: changes with age. *Ocular Surf* 2021;20:86-94

25 汪鑫, 赵桂秋. P物质与角膜损伤修复. *中华眼科杂志* 2010;46(9):857-860

26 Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, *et al.* Corneal nerves: structure, contents and function. *Exp Eye Res* 2003;76(5):521-542

27 Yamada M, Ogata M, Kawai M, *et al.* Substance P in human tears. *Cornea* 2003;22(7 Suppl):S48-54

28 万珊珊. P物质对小鼠单纯疱疹病毒性角膜炎的影响及其机制研究. 武汉大学 2019

29 周洪伟. P物质在小鼠单纯疱疹病毒性角膜炎复发中的作用研究. 武汉大学 2016

30 Lasagni Vitar RM, Rama P, Ferrari G. The two-faced effects of nerves and neuropeptides in corneal diseases. *Prog Retin Eye Res* 2022;86:100974

31 王烽, 邵毅, 梁栋. 神经肽在干眼发病机制中的作用研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(10):1642-1646

32 Wang L, Wang RB, Xu CY, *et al.* Pathogenesis of herpes stromal keratitis: immune inflammatory response mediated by inflammatory regulators. *Front Immunol* 2020;11:766

33 Guzmán M, Miglio MS, Zgajnar NR, *et al.* The mucosal surfaces of

both eyes are immunologically linked by a neurogenic inflammatory reflex involving TRPV1 and substance P. *Mucosal Immunol* 2018;11(5):1441-1453

34 Paunicka KJ, Mellon J, Robertson D, *et al.* Severing corneal nerves in one eye induces sympathetic loss of immune privilege and promotes rejection of future corneal allografts placed in either eye. *Am J Transplant* 2015;15(6):1490-1501

35 Bignami F, Rama P, Ferrari G. Substance P and its inhibition in ocular inflammation. *Curr Drug Targets* 2016;17(11):1265-1274

36 Shaheen BS, Bakir M, Jain S. Corneal nerves in health and disease. *Surv Ophthalmol* 2014;59(3):263-285

37 Yanai R, Nishida T, Hatano M, *et al.* Role of the neurokinin-1 receptor in the promotion of corneal epithelial wound healing by the peptides FGLM-NH₂ and SSSR in neurotrophic keratopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(8):29

38 Gaddipati S, Rao P, Jerome AD, *et al.* Loss of neurokinin-1 receptor alters ocular surface homeostasis and promotes an early development of herpes stromal keratitis. *J Immunol* 2016;197(10):4021-4033

39 Yamada M, Ogata M, Kawai M, *et al.* Decreased substance P concentrations in tears from patients with corneal hypesthesia. *Am J Ophthalmol* 2000;129(5):671-672

40 Hamrah P, Sahin A, Dastjerdi MH, *et al.* Cellular changes of the corneal epithelium and stroma in herpessimplex keratitis. *Ophthalmology* 2012;119(9):1791-1797

41 Skoff AM, Adler JE. Nerve growth factor regulates substance P in adult sensory neurons through both TrkA and p75 receptors. *Exp Neurol* 2006;197(2):430-436

42 张娜. 神经肽 Substance P 调控中性粒细胞影响角膜神经再生的作用及机制研究. 济南大学 2017

43 Deeks ED, Lamb YN. Cenergermin: a review in neurotrophic keratitis. *Drugs* 2020;80(5):489-494

44 Tummanapalli SS, Willcox MDP, Issar T, *et al.* Tear film substance P: a potential biomarker for diabetic peripheral neuropathy. *Ocular Surf* 2019;17(4):690-698