

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.035

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.035>

P物质及其在病毒感染中的作用

徐文雅¹ 综述 周洪伟² 审校

(涟水县人民医院 1. 门诊部; 2. 眼科, 江苏 淮安 223400)

[摘要] P物质是一种重要的神经肽, 其受体主要是神经激肽受体1(neurokinin receptors 1, NK1-R)。P物质在多种感染中发挥作用。P物质受体拮抗剂阿瑞吡坦有抗HIV-1的作用。利用宿主蛋白抗病毒的机制不依赖于病毒DNA聚合酶, 减少了病毒耐药的可能。

[关键词] P物质; 神经激肽受体1; 病毒感染

Substance P and its role in viral infection

XU Wenya¹, ZHOU Hongwei²

(1. Department of Outpatient; 2. Department of Ophthalmology, Lianshui County People's Hospital, Huaian Jiangsu 223400, China)

Abstract Substance P (SP) is an important neuropeptide, and its receptor is mainly neurokinin receptors 1 (NK1-R). SP plays a role in the process of multiple viral infections. Aprepitant, which is a SP receptor antagonist, has anti-HIV-1 effect. The anti-viral mechanism of host protein does not depend on the virus DNA polymerase, and thus reduces the possibility of drug resistance.

Keywords substance P; neurokinin receptors 1; virus infection

P物质是11个氨基酸的多肽, 属于速激肽家族, CAS登录号为33507-63-0, P物质及其受体在多种病理生理过程中发挥作用, 与病毒感染关系密切。

1 P物质及其受体

1.1 P物质及其受体的发现、基因、组织分布和作用通路

P物质最初在马的脑和小肠中被发现, 是由11个氨基酸组成的多肽, 具有促进肠蠕动和降血压作用, 是脑肠肽家族的第一个成员, 在肠神

经细胞、肠内分泌细胞和脑神经中表达^[1]。Chang等^[2]1970年从20 kg牛丘脑下部分离出0.15 mg的纯P物质, 并测定其氨基酸序列^[3], 接着人类合成了有生物学功能的P物质^[4]。P物质的分子结构式如图1所示。

基因Tac1的两种剪切异构体(α Tac1, β Tac1)最初是从牛纹状体中克隆的^[5], 2种mRNA都能翻译为P物质。速激肽家族有3种受体即神经激肽受体1(neurokinin receptors 1, NK1-R), NK2-R, NK3-R, 分别由Tacr1, Tacr2, Tacr3基因编码。P物质与NK1-R亲和力最强, NK1-R即为通常所说的P物质受体^[6]。NK1-R有两种受体, 即全长受体和截短受体^[7]。

收稿日期 (Date of reception): 2017-07-26

通信作者 (Corresponding author): 周洪伟, Email: zhouhongwei@sjtu.org

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81570820)。This work was supported by National Natural Science Foundation of China (81570820).

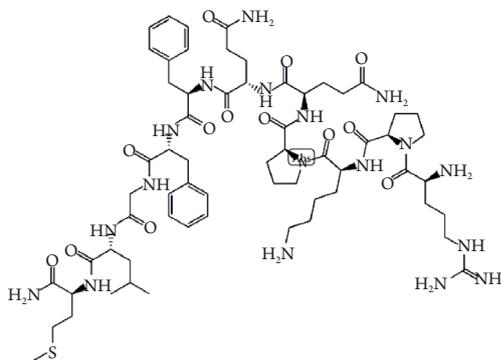


图1 P物质的分子结构式

Figure 1 Molecular structure of Substance P

P物质主要由神经元细胞合成,也有研究^[8]发现在SIV/HIV病毒感染过程中免疫细胞也表达P物质的mRNA。NK1-R主要表达于T细胞、B细胞、单核/巨噬细胞、NK细胞、星状细胞和神经元^[9]。

P物质激活HEK293细胞系NK1-R后,引起形态上的快速改变,包括胞内质膜小泡形成^[10],与细胞内通信有关^[11]。P物质与NK1-R结合后可激活EGFR,进一步激活MAPK和ERK途径,导致DNA合成和细胞增殖^[12-13]。这种机制部分介导NK1-R促进结肠上皮细胞愈合^[14]。黏膜愈合与P物质抗凋亡作用有关,相关信号通路包括JAK-2(Janus kinase 2)和PI3K介导抗凋亡分子PKB的激活^[15]。P物质激活U373MG细胞系NK1-R后激活p38进而产生促炎因子,包括IL-6和IL-8^[16]。P物质还可通过Rho因子家族激酶和PKC激活NF- κ B,进而导致IL-6, IL-8和TNF- α 生成^[17]。P物质与NK1-R结合导致环氧酶-2和前列腺素E2表达^[18]。P物质可通过激活截短NK1-R抑制IL-8表达^[19]。阻断NK1-R糖基化可促进NK1-R入胞并抑制IL-8分泌^[20]。背根神经节神经元释放的P物质介导了神经源性炎症和疼痛^[6]。P物质介导疼痛主要通过两种信号通路,即Ca²⁺-磷脂依赖性蛋白激酶途径^[21]和环腺苷酸-蛋白激酶途径^[22]。

P物质信号通路的终止依赖于脑啡肽酶对其的降解^[23]。另外GRK2, GRK3, GRK5可影响NK1-R,使其磷酸化脱敏^[24]。

1.2 P物质的主要病理生理功能

刺激肠神经可导致肠肌层神经元NK1-R入胞,这个过程伴随神经转导、P物质释放和NK1-R激活。P物质激活Cajal间质细胞非选择性钙离子通道,控制肠兴奋节律。微小隐孢子虫感染恒河猴空肠后引起黏膜表面P物质和NK1-R上调,介

导氯离子释放和葡萄糖吸收障碍。三硝基苯磺酸可以激活瞬时受体电位通道香草醛亚型-1,促进P物质释放并引起结肠神经源性炎症。NK1-R激活后通过脊髓小胶质细胞和P38 MAPK信号系统导致内脏痛觉过敏。P物质与NK1-R结合,促进呼吸道黏膜下腺体分泌酶、NO、血管活性肠肽和毒蕈碱M2受体。P物质与NK1-R在气道过敏反应中发挥作用。P物质通过导致细胞间黏附分子-1介导的炎症和活性氧导致超敏膀胱。P物质促进膀胱血管的血浆渗出、中性粒细胞浸润、肥大细胞脱颗粒、活性氧簇产生,并促进促炎细胞因子、趋化因子、黏附分子和环氧合酶-2表达;促进男性精子运动并参与勃起;调节皮肤角细胞产生促炎因子和神经生长因子,调节黏膜神经的再生;促进皮肤神经突再生和创伤愈合。P物质在痛觉传递中发挥作用,机制为增加谷氨酸释放。减少小鼠脊髓中的P物质能缓解癌痛,NK1-R拮抗剂可抑制疼痛。P物质促进中性粒细胞释放细胞因子、趋化因子、基质金属蛋白酶和活性氧,进而促进其吞噬细菌。P物质可促进树突状细胞聚集,调节肺对吸入抗原的反应;可促进多种癌生长,NK1-R拮抗剂可抑制多种癌细胞生长^[6]。

2 P物质及其受体在病毒感染中的作用

P物质在多种病毒感染病理过程中发挥作用,既有抗病毒作用也有加强病毒感染作用,应用其受体拮抗剂治疗病毒感染已取得初步成果。P物质利用宿主蛋白抗病毒的机制不依赖于病毒DNA聚合酶,减少了病毒耐药的可能,且一些宿主蛋白可透过血脑屏障和血眼屏障。

2.1 P物质及其受体与HIV

2.1.1 P物质在HIV感染中的作用

大麻素受体激动剂可抑制Gp120导致的由P物质介导的钙内流,显著减少人脑微血管内皮细胞通透性,抑制ZO-1、claudin-5、连接黏附分子-1表达下调,抑制人单核细胞穿过血脑屏障,降低血脑屏障通透性;HIV-1感染可改变血脑屏障的结构和功能,可能与HIV相关痴呆有关,机制可能是通过Gp120等病毒成分激活脑内皮细胞,导致血脑屏障通透性增高;Gp120通过P物质介导的途径改变紧密连接蛋白表达和脑内皮细胞通透性,Gp120可直接导致P物质分泌,在HIV相关痴呆中发挥作用,P物质和Gp120均可直接减少ZO-1, claudin-5

蛋白表达, 导致血脑屏障通透性增加^[25]。类人猿感染猴类免疫缺陷病毒(simian immunodeficiency virus, SIV)可作为非人类灵长动物模型用来研究艾滋病神经病变; P物质及NK1-R在SIV脑炎病变中大量表达, 巨噬细胞是表达NK1-R的主要细胞, 所有的SIV感染巨噬细胞均表达NK1-R, P物质处理巨噬细胞后导致细胞膜表达CCR5和NK1-R, P物质预处理增加P物质和CCR5介导的化学趋化, 显示NK1-R和CCR5之间有串话(crosstalk), P物质促进血脑屏障的细胞转运, 进而加速SIV脑炎的发展, 病理解剖发现HIV脑炎患者死后扣带回皮质有NK1-R的表达, 这与SIV脑炎类似^[26]。HIV感染巨噬细胞的作用在CD163存在时加强, P物质通过诱导CD163表达也可增加HIV感染巨噬细胞, HIV感染CD163表达高的细胞时效率更高, HIV感染CD163敲除的巨噬细胞时效率下降; P物质通过与NK1-R结合导致人类单核细胞内钙增加进而引起单核细胞向巨噬细胞分化, 此时细胞膜结合的CD163增加, 这种细胞膜高表达CD163的巨噬细胞对HIV感染更加敏感^[27]。P物质促进HIV对培养的表达全长NK1-R受体的胎儿脑细胞的感染; 培养的胎儿脑细胞添加P物质后细胞内钙浓度升高, NK1-R受体拮抗剂阿瑞吡坦可以阻止这种效应, 而培养的感染HIV-1的胎儿脑细胞添加P物质后可引起HIV-1表达增加; 鸡尾酒疗法不能从中枢神经系统清除HIV-1, 而阿瑞吡坦可透过血脑屏障从而对神经系统提供保护; P物质与全长NK1-R结合后, 引起NF- κ B转录因子表达增加, 进而促进HIV/SIV在淋巴细胞和单核细胞中表达, 激活造血祖细胞中潜伏的HIV^[28]。

2.1.1.2 阻断NK1-R受体抑制HIV感染

选择性5-羟色胺(5-hydroxy-tryptamine, 5-HT)再摄取抑制剂和P物质拮抗剂增加感染HIV患者的NK细胞天然免疫, 此时NK细胞溶细胞作用显著增强, 而NK细胞在抗HIV感染的过程中发挥关键作用; HIV感染患者血浆中P物质升高, P物质可能直接增加巨噬细胞和T细胞中HIV的复制, 或通过改变 β 化学趋化因子及受体而间接增加HIV复制; 体外实验证实P物质拮抗剂CP-96345显著上调感染HIV女性外周血NK细胞活性^[29]。吗啡戒断可通过诱导P物质表达增加HIV感染人T淋巴细胞的能力; 吗啡突然戒断和渐进性戒断均可导致HIV在潜伏感染的人T细胞中复制, 其机制与诱导P物质在外周血淋巴细胞和T细胞系中表达有关; 阿片类毒品可显著加重HIV感染, P物质受体拮抗剂CP-96345不仅可阻断吗啡戒断引起的内源性P

物质表达, 也消除了戒断引起的HIV在T细胞中的复制^[30]。P物质受体拮抗剂阿瑞吡坦有抗HIV-1作用, 与其他抗反转录病毒药有协同作用; NK1-R拮抗剂可有效穿过血脑屏障, 因而对脑内炎症反应的治疗有重要作用; 该实验采用HIV-1感染培养外周血单核细胞, 测定p24抗原在其中表达而确定抗HIV-1的活性, 发现阿瑞吡坦与利托那韦或沙奎那韦联合应用有协同作用; HIV-1感染必须利用CCR5或CXCR4之一或必须同时利用两者, 非肽类P物质受体拮抗剂CP-96345和阿瑞吡坦下调CCR5(HIV-1进入巨噬细胞的主要受体)进而抑制HIV感染巨噬细胞^[31]。Tebas等^[32]对阿瑞吡坦治疗HIV-1感染进行了1期临床试验, 发现阿瑞吡坦治疗患者血浆表达程序性死亡1(programmed death 1, PD-1)受体的CD4⁺T细胞数量、P物质水平和可溶性CD163均下降, 而HIV炎症过程中可溶性CD163升高, 提示阻断NK1-R途径有调节单核细胞抗HIV感染能力的作用; 该临床实验使用阿瑞吡坦的剂量为375 mg/d, 用药时间为2周, 用药安全, 有显著的生物学效应, 但是无明显的抗病毒效应。伐普肽是合成的生长激素抑制素类似物, 有镇痛作用, 通过阻滞NK1-R发挥作用, 伐普肽可以减轻P物质导致的细胞内钙增高、NF- κ B激活、IL-8和MCP-1生成, 伐普肽在体外可抑制HIV-1感染人单核细胞来源的巨噬细胞, 这种作用在使用P物质预处理细胞时消失^[33]。

2.2 P物质及其受体与疱疹病毒感染

2.2.1 P物质在疱疹病毒感染病理过程中发挥作用

小鼠单纯疱疹病毒角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)的角膜敏感度和角膜P物质水平快速下降, P物质水平对比角膜敏感度恢复得更晚提示P物质在角膜中不参与眨眼反射的消失, 该研究认为P物质在角膜中的作用未知^[34]。Hamza等^[35]用表达HSV-1潜伏相关转录子(latency associated transcript, LAT)的质粒转化原代培养的大鼠胚胎三叉神经节细胞, 发现LAT表达增加了2/3倍的P物质免疫阳性细胞, 当使用BMP-7处理培养的细胞时逆转LAT导致的P物质表达增高, 但是添加BMP-7不影响培养的神经元的存活, LAT表达不影响脊髓背根神经元P物质表达量。小鼠HSK模型中, HSK症状严重的角膜中的P物质水平比HSK症状轻微的角膜中的P物质水平更高; P物质主要存在于角膜基质并与 β -III tubulin和IAb+类型细胞共定位; 该试验发现症状严重的角膜的P物质含量比症状较轻的含量高15倍, 含有较高P物质的角

膜也有较高水平的促炎因子和化学趋化因子; 结膜下接种P物质受体拮抗剂spantide I显著减少小鼠HSK模型临床期的角膜混浊和新生血管; 此外该研究认为HSK病变的严重程度与角膜病毒的清除率无关, 虽然不同的病毒清除率可能导致发生轻度或严重的角膜症状, 但是在不同时间点采集的角膜拭子未能显示症状轻微和症状严重的角膜的病毒量差异有统计学意义; 虽然HSV-1在角膜中复制是导致角膜基质炎症反应必须的, 但是病毒的存在并不是引起角膜组织持续性病变所必须的; 该实验显示P物质调节HSK的不同轻重程度的炎症反应, 基于该实验不同炎症反应程度角膜的病毒量间没有明显差异^[36]。

2.2.2 P物质对疱疹病毒感染的的作用存在争议

Yaraee等^[37]发现P物质能增加感染HSV-1巨噬细胞的NO产量, 但24 h后作用减小或消失, P物质增加HSV-1的空斑形成效应(HSV-1感染腹腔巨噬细胞后添加P物质), 且添加P物质后10 h空斑形成效应最强, 但是在感染HSV-1前添加P物质不影响HSV-1的空斑形成效应; P物质可促进感染的HSV-1巨噬细胞分泌炎症因子。

Svensson等^[38]发现HSV-2感染小鼠生殖道后P物质表达水平显著增加, P物质在防卫HSV-2天然免疫中发挥重要作用, NK1-R缺失小鼠感染HSV-2后生殖道中HSV-2病毒量显著增加, 病程进展明显加快, 这种现象与生殖道中NK细胞活性降低有关, NK1-R缺失不损伤动物接种HSV-2减毒疫苗后产生的保护性免疫反应, 这些说明P物质和NK1-R信号途径在对HSV-2的天然免疫中发挥作用; NK1-R^{-/-}小鼠阴道内每个NK细胞的细胞毒效应平均降低8倍, 控制病毒复制的能力受损。Israel等^[39]报道P物质和NK1-R阻滞剂不影响HSV-1的空斑形成能力, 但 10^{-5} mol/L的P物质可减少42%的空斑形成能力。Quinn等^[40]研究发现TAC1或TACR1基因缺失小鼠均对鼠类呼吸道病毒 γ 疱疹病毒68(murine gamma herpes virus, MHV-68)更易感, 但是两种小鼠杂交的TAC1和NK1-R基因均缺失(NK1-R^{-/-}×TAC1^{-/-})的小鼠却对MHV-68免疫力更强, 可能与缺少对其他P物质可结合受体的反馈抑制有关, 该研究再次确认TAC1和TACR1基因在控制病毒感染中的作用, 但是也提示其作用机制复杂; 敲除TAC1基因P物质和神经激肽A表达缺失, 因此TAC1基因敲除小鼠对MHV-68更易感, 可能与使炎症反应和细胞毒T细胞特异性反应下降有关。

2.3 P物质及其受体与病毒性心肌炎

2.3.1 P物质在病毒性心肌炎中的作用

Robinson等^[41]发现P物质是脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)感染小鼠的病理过程中必需的, 8周C57BL/6小鼠感染心肌炎后导致P物质表达水平升高61倍, P物质基因敲除小鼠不发生EMCV相关的死亡、心脏扩大、心脏炎症以及心肌细胞坏死、凋亡和肥大。Wang等^[42]发现P物质的表达水平和表达P物质的细胞密度在EMCV感染出生后4周DBA/2小鼠心脏后第6天降低, 心脏P物质表达水平与心脏重量/身体重量呈负相关, 提示心脏中P物质水平与病毒性心肌炎严重性和心脏功能相关, 感染后第6天血浆中的P物质水平也降低; 第14天时更低, 他们认为P物质降低可能与心脏中含有P物质的神经纤维被破坏有关, 因为P物质分布于全部的心脏传导系统, P物质的减少可能会影响心脏电传导而导致心律失常; 但是前述Robinson等^[41]发现EMCV感染出生后8周小鼠心脏后第14天P物质水平升高, 心肌坏死和炎症在P物质敲除小鼠不发生, 可能与两者使用小鼠种系和年龄不同有关。P物质与它的受体结合可激活Rho因子A, 进而导致体外培养心肌细胞的肥大和凋亡^[43]。

2.3.2 P物质受体拮抗剂抗病毒性心肌炎

Robinson等^[44]发现1.2 mg/kg阿瑞吡坦于EMCV感染小鼠前和感染后给药均可以显著降低病死率、心脏大小、心肌细胞大小和心脏病毒RNA含量, 而Rho因子A抑制剂法舒地尔于感染前和感染后给药均不能显著影响临床表现和病理表现, 提示P物质在ECMV感染后的心肌重构和功能失常过程中发挥作用, 但不是通过Rho因子A途径。

2.4 P物质及其受体与呼吸道合胞病毒感染

2.4.1 P物质在呼吸道病毒感染中的作用

呼吸道合胞病毒(respiratory syncytial virus, RSV)感染豚鼠气道后, 引起肺神经元表达神经肽的改变改变进而引起气道高反应性, 其中P物质阳性神经元增加, 而气道由兴奋性物质如P物质和抑制性物质如NO和血管活性肠肽调节, RSV持续感染加强P物质的促炎作用; 呼吸道合胞病毒感染可以导致NGF和神经营养因子表达, 刺激P物质和NK1-R表达^[45]。RSV感染小鼠后, P物质在气道中的表达明显增高, 预防性使用高选择性NK1-R拮抗剂Sendide抑制RSV感染小鼠后引起的气道炎

症和气道高反应性, 治疗性使用降钙素基因相关肽, 去除RSV感染动物的气道高反应性, 即使在P物质水平升高和已经存在气道炎症的条件下^[46]。Semple等^[47]发现严重的婴儿RSV感染性支气管炎与减少的气道IFN- γ 和P物质有关, 需氧组婴儿和机械通气组婴儿鼻咽抽吸物中的IFN- γ 和P物质浓度较低, 鼻咽抽吸物中低IFN- γ 和P物质浓度可作为严重性疾病的独立预测因素。

2.4.2 阻断P物质作用缩短RSV感染引起的呼吸暂停时间

呼吸暂停是RSV感染婴儿的常见并发症, 选择性抑制刚断奶的大鼠NK1-R后呼吸暂停的时长缩短, RSV感染病程中感觉神经刺激与呼吸暂停发生有关, 其机制与P物质作用于NK1-R有关^[48]。

2.5 P物质及其受体与麻疹病毒感染

在细胞培养体系中P物质抑制麻疹病毒复制, 在溶血体系中部分抑制病毒融合至细胞的能力, P物质单个复制周期抑制50%麻疹病毒感染的剂量是0.6 $\mu\text{mol/L}$, 而且效应完全可逆, P物质抗病毒效应与合成的长度为3肽到7肽寡肽一致, 它们可能与副黏病毒(包括麻疹病毒)的融合蛋白N端有短的同共序列^[49]。P物质阻断麻疹病毒神经元间传播, 采用敲除NK1-R基因或药物阻断NK1-R的方法可减少易感小鼠的感染, 提示NK1-R在麻疹病毒中枢神经感染和传播中发挥作用, 可能是作为麻疹病毒融合的受体或共受体; 实验中, 大部分NK1-R缺失新生小鼠或使用阿瑞吡坦治疗的正常成年小鼠在麻疹病毒感染中都存活了下来, 没有任何疾病的症状或病毒在中枢神经复制的迹象, NK1-R可能是麻疹病毒感染CD46⁺神经元的接合受体, P物质阻断麻疹病毒感染可能与其竞争性抑制NK1-R有关^[50]。

2.6 P物质及其受体与EB病毒感染

Pierson等^[51]研究发现10次航天飞行中的32名宇航员的唾液标本中EB病毒(Epstein-Barr virus, EBV)拷贝数在航天飞行中平均为417个/mL, 显著高于飞行前(40个/mL)和飞行后(44个/mL), 对其中5名宇航员进一步研究发现: 着陆后的血浆P物质浓度较飞行前升高, P物质升高可降低细胞免疫, 可能在EB病毒的激活中有作用。

2.7 P物质及其受体与肠道病毒71感染

引起手足口病的主要病原体肠道病毒71(enterovirus 71, EV71)感染恒河猴幼猴后外周血单

核细胞中TAC1基因和IL17A基因表达上调, 中枢神经系统的TAC1基因比肺中的TAC1基因表达水平高, 感染EV71病毒恒河猴下丘脑中P物质表达量显著高于未感染恒河猴, 提示P物质可能在EV71病毒感染中发挥作用^[52]。

3 结语

P物质是一类广泛分布的, 有重要病理生理功能的速激肽和脑肠肽。P物质及其受体在病毒感染中发挥重要作用, 已经有P物质受体阻断剂抗HIV感染研究进入临床实验阶段。神经组织分布广泛, HSK是一种与神经系统关系密切的角膜炎, P物质可能在HSK病理过程中发挥重要作用, 其是否具有抗HSV-1的或调节HSK症状的作用已有初步结论, 有必要进一步研究P物质及其受体在HSK中的作用。

参考文献

1. V Euler US, Gaddum JH. An unidentified depressor substance in certain tissue extracts[J]. *J Physiol*, 1931, 72(1): 74-87.
2. Chang MM, Leeman SE. Isolation of a sialogogic peptide from bovine hypothalamic tissue and its characterization as substance P[J]. *J Biol Chem*, 1970, 245(18): 4784-4790.
3. Chang MM, Leeman SE, Niall HD. Amino-acid sequence of substance P[J]. *Nat New Biol*, 1971, 232(29): 86-87.
4. Tregear GW, Nial HD, Potts JT Jr, et al. Synthesis of substance P[J]. *Nat New Biol*, 1971, 232(29): 87-89.
5. Nawa H, Hirose T, Takashima H, et al. Nucleotide sequences of cloned cDNAs for two types of bovine brain substance P precursor[J]. *Nature*, 1983, 306(5938): 32-36.
6. Muñoz M, Coveñas R. Involvement of substance P and the NK-1 receptor in human pathology[J]. *Amino Acids*, 2014, 46(7): 1727-1750.
7. Fong TM, Anderson SA, Yu H, et al. Differential activation of intracellular effector by two isoforms of human neurokinin-1 receptor. *Mol Pharmacol* 1992, 41: 24992
8. Ho WZ, Douglas SD. Substance P and neurokinin-1 receptor modulation of HIV[J]. *J Neuroimmunol*, 2004, 157(1/2): 48-55.
9. Douglas SD, Lai JP, Tuluc F, et al. Neurokinin-1 receptor expression and function in human macrophages and brain: perspective on the role in HIV neuropathogenesis[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1144: 90-96.
10. Meshki J, Douglas SD, Lai JP, et al. Neurokinin 1 receptor mediates

- membrane blebbing in HEK293 cells through a Rho/Rho-associated coiled-coil kinase-dependent mechanism[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(14): 9280-9289.
11. Chen P, Douglas SD, Meshki J, et al. Neurokinin 1 receptor mediates membrane blebbing and sheer stress-induced microparticle formation in HEK293 cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(9): e45322.
 12. Castagliuolo I, Valenick L, Liu J, et al. Epidermal growth factor receptor transactivation mediates substance P-induced mitogenic responses in U-373 MG cells[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(34): 26545-26550.
 13. Koh YH, Moochhala S, Bhatia M. Activation of neurokinin-1 receptors up-regulates substance P and neurokinin-1 receptor expression in murine pancreatic acinar cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2012, 16(7): 1582-1592.
 14. Castagliuolo I, Morteau O, Keates AC, et al. Protective effects of neurokinin-1 receptor during colitis in mice: role of the epidermal growth factor receptor[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 136(2): 271-279.
 15. Koon HW, Zhao D, Zhan Y, et al. Substance P mediates antiapoptotic responses in human colonocytes by Akt activation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(6): 2013-2018.
 16. Fiebich BL, Schleicher S, Butcher RD, et al. The neuropeptide substance P activates p38 mitogen-activated protein kinase resulting in IL-6 expression independently from NF-kappa B[J]. *J Immunol*, 2000, 165(10): 5606-5611.
 17. Koon HW, Zhao D, Zhan Y, et al. Substance P-stimulated interleukin-8 expression in human colonic epithelial cells involves protein kinase Cdelta activation[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3): 1393-1400.
 18. Koon HW, Zhao D, Zhan Y, et al. Substance P stimulates cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 expression through JAK-STAT activation in human colonic epithelial cells[J]. *J Immunol*, 2006, 176(8): 5050-5059.
 19. Lai JP, Lai S, Tuluc F, et al. Differences in the length of the carboxyl terminus mediate functional properties of neurokinin-1 receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(34): 12605-12610.
 20. Tansky MF, Pothoulakis C, Leeman SE. Functional consequences of alteration of N-linked glycosylation sites on the neurokinin 1 receptor[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(25): 10691-10696.
 21. Garcia M, Sakamoto K, Shigekawa M, et al. Multiple mechanisms of arachidonic acid release in Chinese hamster ovary cells transfected with cDNA of substance P receptor[J]. *Biochem Pharmacol*, 1994, 48(9): 1735-1741.
 22. Takeda Y, Blount P, Sachais BS, et al. Ligand binding kinetics of substance P and neurokinin A receptors stably expressed in Chinese hamster ovary cells and evidence for differential stimulation of inositol 1,4,5-trisphosphate and cyclic AMP second messenger responses[J]. *J Neurochem*, 1992, 59(2): 740-745.
 23. Lu B, Figini M, Emanuelli C, et al. The control of microvascular permeability and blood pressure by neutral endopeptidase[J]. *Nat Med*, 1997, 3(8): 904-907.
 24. Jorgensen R, Holliday ND, Hansen JL, et al. Characterization of G-protein coupled receptor kinase interaction with the neurokinin-1 receptor using bioluminescence resonance energy transfer[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 73(2): 349-358.
 25. Lu TS, Avraham HK, Seng S, et al. Cannabinoids inhibit HIV-1 Gp120-mediated insults in brain microvascular endothelial cells[J]. *J Immunol*, 2008, 181(9): 6406-6416.
 26. Vinet-Oliphant H, Alvarez X, Buza E, et al. Neurokinin-1 receptor (NK1-R) expression in the brains of SIV-infected rhesus macaques: implications for substance P in NK1-R immune cell trafficking into the CNS. *Am J Pathol*, 2010, 177(3): 1286-1297.
 27. Tuluc F, Meshki J, Spitsin S, et al. HIV infection of macrophages is enhanced in the presence of increased expression of CD163 induced by substance P[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 96(1): 143-150.
 28. Schwartz L, Spitsin SV, Meshki J, et al. Substance P enhances HIV-1 infection in human fetal brain cell cultures expressing full-length neurokinin-1 receptor[J]. *J Neurovirol*, 2013, 19(3): 219-227.
 29. Evans DL, Lynch KG, Benton T, et al. Selective serotonin reuptake inhibitor and substance P antagonist enhancement of natural killer cell innate immunity in human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(9): 899-905.
 30. Wang X, Douglas SD, Peng JS, et al. An in vitro model of morphine withdrawal manifests the enhancing effect on human immunodeficiency virus infection of human T lymphocytes through the induction of substance P[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(5): 1663-1670.
 31. Manak MM, Moshkoff DA, Nguyen LT, et al. Anti-HIV-1 activity of the neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant and synergistic interactions with other antiretrovirals[J]. *AIDS*, 2010, 24(18): 2789-2796.
 32. Tebas P, Spitsin S, Barrett JS, et al. Reduction of soluble CD163, substance P, programmed death 1 and inflammatory markers: phase 1B trial of aprepitant in HIV-1-infected adults[J]. *AIDS*, 2015, 29(8): 931-939.
 33. Spitsin S, Tuluc F, Meshki J, et al. Analog of somatostatin vapreotide exhibits biological effects in vitro via interaction with neurokinin-1 receptor[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2013, 20(5): 247-255.
 34. Tullo AB, Keen P, Blyth WA, et al. Corneal sensitivity and substance P in experimental herpes simplex keratitis in mice[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1983, 24(5): 596-598.
 35. Hamza MA, Higgins DM, Ruyechan WT. Herpes simplex virus type-1 latency-associated transcript-induced immunoreactivity of substance P in trigeminal neurons is reversed by bone morphogenetic protein-7[J]. *Neurosci Lett*, 2007, 413(1): 31-35.
 36. Twardy BS, Channappanavar R, Suvas S. Substance P in the corneal stroma regulates the severity of herpetic stromal keratitis lesions[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(12): 8604-8613.

37. Yaraee R, Ebtekar M, Ahmadiani A, et al. The effect of substance P on nitric oxide production by HSV-1 infected macrophages[J]. *Int Immunopharmacol*, 2007, 7(2): 135-139.
38. Svensson A, Kaim J, Mallard C, et al. Neurokinin 1 receptor signaling affects the local innate immune defense against genital herpes virus infection[J]. *J Immunol*, 2005, 175(10): 6802-6811.
39. Israel BA, Schultz KT, Murphy CJ. Lack of detectable interaction between HSV-1 and integrins or tachykinins[J]. *Intervirology*, 1998, 41(2/3): 132-134.
40. Quinn JP, Kipar A, Hughes DJ, et al. Altered host response to murine gammaherpesvirus 68 infection in mice lacking the tachykinin 1 gene and the receptor for substance P[J]. *Neuropeptides*, 2011, 45(1): 49-53.
41. Robinson P, Garza A, Moore J, et al. Substance P is required for the pathogenesis of EMCV infection in mice[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2009, 2(1): 76-86.
42. Wang Y, Shimada M, Xu Y, et al. Role of substance P in viral myocarditis in mice[J]. *Heart Vessels*, 2010, 25(4): 348-352.
43. Del Re DP, Miyamoto S, Brown JH. Focal adhesion kinase as a RhoA-activable signaling scaffold mediating Akt activation and cardiomyocyte protection[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(51): 35622-35629.
44. Robinson P, Taffet GE, Engineer N, et al. Substance P receptor antagonism: a potential novel treatment option for viral-myocarditis[J]. *Biomed Res Int*. 2015, 2015: 645153.
45. Tan YR, Yang T, Liu SP, et al. Pulmonary peptidergic innervation remodeling and development of airway hyperresponsiveness induced by RSV persistent infection[J]. *Peptides*, 2008, 29(1): 47-56.
46. Dakhama A, Park JW, Taube C, et al. Alteration of airway neuropeptide expression and development of airway hyperresponsiveness following respiratory syncytial virus infection[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2005, 288(4): L761-L770.
47. Semple MG, Dankert HM, Ebrahimi B, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants is associated with reduced airway interferon gamma and substance P[J]. *PLoS One*, 2007, 2(10): e1038.
48. Sabogal C, Auais A, Napchan G, et al. Effect of respiratory syncytial virus on apnea in weanling rats[J]. *Pediatr Res*, 2005, 57(6): 819-825.
49. Schroeder C. Substance P, a neuropeptide, inhibits measles virus replication in cell culture[J]. *Acta Virol*, 1986, 30(5): 432-435.
50. Makhortova NR, Askovich P, Patterson CE, et al. Neurokinin-1 enables measles virus trans-synaptic spread in neurons[J]. *Virology*, 2007, 362(1): 235-244.
51. Pierson DL, Stowe RP, Phillips TM, et al. Epstein-Barr virus shedding by astronauts during space flight[J]. *Brain Behav Immun*, 2005, 19(3): 235-242.
52. Zhang Y, Yang E, Pu J, et al. The gene expression profile of peripheral blood mononuclear cells from EV71-infected rhesus infants and the significance in viral pathogenesis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1): e83766.

本文引用：徐文雅, 周洪伟. P物质及其在病毒感染中的作用[J]. *临床与病理杂志*, 2018, 38(2): 443-449. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.035

Cite this article as: XU Wenya, ZHOU Hongwei. Substance P and its role in viral infection[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2018, 38(2): 443-449. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.02.035