

· 综 述 ·

神经肽 P 物质与神经营养性角膜病变的关系及其应用现状

万珊珊¹ 综述 周庆军² 谢立信² 审校¹武汉大学人民医院眼科 430060²山东省医学科学院 山东省眼科研究所 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验
室培育基地, 青岛 266071

通信作者: 谢立信, Email: lixin_xie@hotmail.com

【摘要】 神经营养性角膜病变是由多种因素损伤角膜感觉神经, 导致角膜知觉减退, 进而引起角膜营养障碍和炎症性改变, 其常表现为复发性或持续性的角膜上皮缺损、角膜创伤愈合的延迟, 产生角膜溃疡, 甚至穿孔。目前临床靶向性治疗神经修复仍有一定难度。P 物质作为一种神经递质, 在眼部神经、角膜上皮细胞、角膜基质细胞及多种免疫细胞中广泛表达, 通过启动胞内信号通路产生相应生物学功能。近年来, 随着 P 物质相关研究增多, 神经营养性角膜病变的治疗方式逐渐发生改变。本文回顾神经营养性角膜病变的临床特征及发病机制, 从感染、手术及全身性疾病导致神经营养性角膜病变方面, 总结神经肽 P 物质与神经营养性角膜病变关系及其应用前景。

【关键词】 神经营养性角膜病变; P 物质; 疱疹病毒感染; 眼部手术; 糖尿病**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81570820)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.015

Research advances in relationship between substance P and neurotrophic keratopathy and its applicationWan Shanshan¹, Zhou Qingjun², Xie Lixin²¹Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China²State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Shandong Eye Institute, Shandong Academy of Medical Sciences, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin_xie@hotmail.com

【Abstract】 Neurotrophic keratopathy is caused by a variety of factors that damage the corneal sensory nerves, resulting in hypoesthesia of cornea, corneal dystrophy and inflammatory changes. The manifestations of neurotrophic keratopathy are recurrent or persistent corneal epithelial defects, delayed corneal wound healing, corneal ulcers and even perforation. There are still some difficulties in therapy targeting to nerve pleriosis. Substance P, as a neurotransmitter, is expressed in ophthalmic nerves and many cell types, including corneal epithelial cells, stromal cells and immunological cells, and exerts its biological functions by activating intracellular signaling pathways. Recently, with the increasing researches of substance P, the treatment of neurotrophic keratopathy is gradually changing. This paper retrospected the clinical features and pathogenesis of neurotrophic keratopathy, summarized the association between substance P and neurotrophic keratopathy from the perspective of infection, surgery and systemic disease, and the prospects of substance P application in neurotrophic keratopathy.

【Key words】 Neurotrophic keratopathy; Substance P; Herpesvirus infection; Ophthalmic operations; Diabetes

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570820)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2019.03.015

神经营养性角膜病变 (neurotrophic keratopathy, NK) 是指由于支配角膜的三叉神经通路受损, 导致角膜知觉逐渐减退, 甚至缺失的一种退行性疾病^[1]。多种原因, 包括先天性全身疾病、中枢神经系统疾病、眼部感染及化学性或医源性损伤皆有可能引起 NK, 其中最常见为单疱病毒感染^[2]。角膜作为人体敏感的组织, 大量神经纤维形成的密集网状结构能够感受外界刺激以维持稳定的眼表状态。这些神经纤维末端还可分泌具

有再生能力的神经肽、神经营养因子及生长因子^[3]。自 1931 年神经肽 P 物质 (substance P, SP) 被发现并且作为首个应用于眼部的神经递质以来, 其逐渐改变了 NK 的治疗方式。本文就 SP 在 NK 中的相关研究进行综述。

1 NK 的临床表现及发病机制

虽然导致 NK 的病因具有多样性, 但其眼部常表现为角膜

知觉减退,复发性或持续性的角膜上皮缺损、角膜创伤愈合的延迟导致溃疡,甚至穿孔^[4]。Mackie^[5]根据病情严重程度将 NK 分为以下 3 个阶段:第 1 阶段主要为角膜上皮改变,出现浅层点状角膜病变及角膜水肿,长期可引起角膜上皮增生不规则、表面新生血管化和基质瘢痕、泪液破裂时间缩短及结膜上皮的损伤;第 2 阶段的特征是复发或持续性上皮缺损,常位于角膜上半部,由于周围上皮损伤修复可形成一个卵圆形或圆形边缘光滑的缺损区域,但这部分修复的上皮常混浊水肿,易分离形成范围更广的上皮缺损,此阶段偶尔可观察到基质水肿和后弹力层皱褶;第 3 阶段的特点是角膜溃疡,可导致进一步基质融解,甚至角膜穿孔,偶见无菌性前房积脓相关前房炎性反应。

角膜由丰富的感觉神经纤维和自主神经纤维组成^[6],其中占大部分的感觉神经纤维来源于第 V 对脑神经三叉神经的眼支,对维持角膜解剖结构完整及上皮功能起着重要作用。目前认为 NK 的根本病因在于三叉神经损伤,角膜感觉神经支配减弱,导致角膜上皮厚度下降,上皮细胞肿胀、微绒毛减少及基底膜异常形成^[7]。Cavanagh 等^[8]研究表明角膜上皮细胞内源性增生是由肾上腺素能依赖环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)及胆碱能毒蕈碱型依赖环磷酸鸟苷(cyclic adenosine monophosphate, cGMP)进行双重调节。NK 发生过程中,角膜浅层上皮损伤及去神经支配可降低上皮细胞核内乙酰胆碱水平并短暂性抑制细胞增生,影响上皮修复过程。调控角膜上皮细胞迁移能力相关因素还包括体液因子及多种基质成分,如表皮生长因子、角质细胞生长因子或肝细胞生长因子等,这些因子可活化细胞内 MAPK 及 Smad 信号通路参与上皮修复过程。角膜感觉神经损伤后 SP 分泌量减少,并可能进一步加重 NK 进展^[9]。在眼部 SP 发挥多种生物学功能,可通过活化蛋白酶 C 和钙/钙调蛋白激酶诱导 E-钙粘蛋白生成^[9],参与 NK 发生机制。此外 SP 可促进角膜上皮细胞和基质细胞迁移、抑制新生血管细胞、抗细胞凋亡、募集 CD29⁺ 细胞,对角膜损伤修复、前房免疫反应、炎症反应等起到重要作用^[10-17]。并且在角膜上皮细胞和基质角膜细胞中,内源性 SP 以自分泌和旁分泌方式调节细胞功能^[18]。

2 SP 与 NK 发生和发展的关系

NK 发生的具体机制尚不明确,其早期症状和体征具有非特异性,因此目前对 NK 诊断和治疗仍有一定难度。下面将从感染、手术及全身相关疾病 3 个方面总结 SP 与 NK 发生机制方面研究。

2.1 SP 与感染相关 NK

NK 常见的感染性病因是疱疹病毒感染,包括单纯疱疹病毒及带状疱疹病毒。NK 可占病毒感染晚期并发症的 25%^[2]。疱疹病毒的感染使传入角膜感觉神经严重退化,基底下神经丛明显稀疏,在感染晚期虽然在角膜基质中周部可见神经纤维再修复,但在上皮下未见正常的神经束及 SP 免疫染色阳性的神经纤维^[19],所以 SP 免疫阳性神经纤维可作为神经损伤的标志^[20]。疱疹病毒感染的持续加重及反复发作使角膜神经损伤进一步加重。

在 1 型单纯疱疹病毒(herpes simplex virus-1, HSV-1)感染的体外培养小鼠腹腔巨噬细胞中,SP 可增加其分泌细胞因子,如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和白细胞介素(interleukin, IL)-1 β ,表明 SP 可通过调节免疫反应以抵抗 HSV-1 感染^[21]。在单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)感染初期,特征性表现为角膜知觉降低、瞬目反射损伤及泪液分泌减少,小鼠 HSK 模型的症状越重,角膜中 SP 含量越高且主要定位于基质层并非上皮层,此时 SP 主要来源于感觉神经及抗原递呈细胞的分泌。随之增加的 SP 调节致炎因子 IL-6、干扰素(interferon, IFN)- γ 以及趋化因子 CCL3 和 CXCL2 表达上调^[22]。近来研究表明,缺乏神经激肽受体 1(neurokinin receptor 1, NK1R)促使 E-钙黏蛋白和紧密连接蛋白-1 表达减少或定位异常,导致角膜顶端上皮过度剥脱,破坏角膜上皮稳态,进而影响上皮内神经分布。此外,缺乏 NK1R 可增加中性粒细胞浸润,使得 NK1R^{-/-}小鼠感染 HSV-1 后早期出现病毒滴度增加,小鼠对 HSV-1 易感性有所增加。所以,临床应用 NK1R 抑制剂需要关注长期使用后眼部并发症^[23]。在病毒感染潜伏阶段,HSV-1 一般由感染部位从三叉神经轴突逆向运输到三叉神经的胞核,与病毒沉默基因表达相关的潜伏相关转录因子(latency-associated transcript, LAT)沉默 HSV-1 基因组表达。研究表明,在三叉神经的神经元内随着 LAT 的表达增加,SP 免疫阳性神经特异性增加 2/3,而在其他神经元中并无此类现象,说明 SP 在病毒潜伏的建立和维持过程中发挥重要作用^[24]。

角膜的神经纤维除接受感觉神经支配外,还接受来源于颈上神经节的交感神经和睫状神经节的副交感神经支配。小鼠 HSK 模型经化学性交感神经切除术处理后宿主免疫反应发生改变,角膜内病毒感染量瞬时增加,但中性粒细胞未见明显浸润,引起小鼠死亡率升高^[25]。然而 HSK 模型小鼠颈上神经节切除术后,角膜混浊减轻和新生血管生成减少,恢复角膜感觉神经支配,并形成神经丛以及在上皮细胞间形成神经末梢。SP 免疫阳性神经纤维在颈上神经节切除术早期和晚期出现,也可形成神经丛以及在上皮细胞间形成神经末梢^[26]。综上所述,交感神经在控制 HSK 角膜炎症情况方面发挥一定的作用。激光扫描共焦显微镜观察单侧带状疱疹病毒性角膜炎患者双眼角膜神经及免疫细胞改变发现,与正常人相比,患者双眼树突状细胞密度增加,角膜基质下神经减少;与无角膜瘢痕的患者相比,没有瘢痕的患者神经密度更高,但在神经长度、神经总数、神经主干及分支总数方面无明显差异^[27]。明确神经变化对免疫功能的影响能够进一步了解疱疹病毒的病理机制,从而从分子生物学水平发现治疗靶点,避免 NK 的发生。

2.2 SP 与手术导致的 NK

手术源性 NK 常见于三叉神经痛或听神经瘤手术术后^[28],眼科手术,如准分子激光角膜原位磨镶术(laser in situ keratomileusis, LASIK)、角膜移植术及白内障手术等^[29-31]。手术操作引起不同程度神经损伤,但在角膜神经分布中,基质神经穿透前弹力层部位 80% 位于离角膜顶点 3~5 mm 直径范围角膜区域,再加上大量基底下神经直接从角膜缘进入离角膜顶点 5~6 mm 直径范围角膜区域,各个方向的神经会聚形成一个

中心离角膜顶点鼻下方 2.5 mm 呈顺时针涡旋状的结构。这种高度密集分布的中周部和周边基底下神经为 LASIK、角膜移植及白内障术后神经修复提供了重要来源^[32]。

在 LASIK 术中常用角膜瓣厚度约为 160 μm , 光学性切削去除大约 100 μm 角膜基质组织, 研究表明 LASIK 术中损伤大约 37% 源于周边角膜深度 250 μm 的基质神经束主干及少部分上皮神经^[32]。临床研究发现, LASIK 术后 3 个月泪液中 SP 含量增加, LASIK 术后眼部不适症状与泪液中 SP 浓度呈正相关^[33]。另有研究报道泪液中 SP 含量对术后神经再生呈负相关^[34], 但此项研究入选患者时存在偏倚误差, 所以探讨 SP 在 LASIK 术后眼部具体作用机制仍需进一步研究。正常角膜基质神经主干之间平均距离为 0.5 mm, 白内障术中所做的角膜缘透明切口长度一般为 2.8 ~ 3.0 mm, 将会损伤 5 ~ 6 个基质神经主干, 占总角膜神经支配的 6% ~ 11%, 所以白内障术后在角膜切口附近的角膜敏感度下降, 但角膜中心位置角膜敏感度尚可^[35]。在角膜移植小鼠模型中发现, 利用环钻术短暂切断神经时上调环钻眼 NK1R 的表达和对侧眼角膜中 SP 含量, 神经切断后通过 CD11c⁺ 反抑制性细胞和失能调节性 T 细胞介导免疫赦免丧失, 影响通过黏膜表面诱导的免疫耐受, 而随着反抑制性细胞的产生, SP 含量也相应增加^[36], 进一步提示神经及免疫学方面的紧密联系。

2.3 SP 与全身性疾病导致的 NK

导致 NK 常见的全身神经功能减退疾病包括麻风、糖尿病和神经系统结节病等^[37], 并随着全身病程进展逐渐影响角膜神经功能。麻风引起角膜知觉减退的发生率为 8.1% ~ 59.2%, 随着麻风病病程的延长, 皮肤及脊髓 SP 免疫阳性神经纤维逐渐减少, 这与麻风分支杆菌定位于外周神经施万细胞, 并引起免疫炎症反应损伤神经末梢有关^[2]。

近年来随着糖尿病患者的增多, 糖尿病相关角膜病变发生率上升, 常累及 50% 以上的糖尿病患者, 导致角膜敏感性逐渐降低, 角膜上皮缺损、愈合延迟以及角膜溃疡风险增加^[38]。正常角膜神经通过释放神经营养因子和其他神经驱动因子对角膜上皮发挥营养作用, 但糖尿病影响 SP 的合成、转运以及释放^[39], 同时角膜敏感度下降程度与糖尿病严重程度呈正相关^[40]。体外共培养角膜基质纤维母细胞与具备细长轴突的神经细胞研究提示, 与对照组相比, SP 在 1 型和 2 型糖尿病皆有不同程度表达, 表明角膜基质细胞与神经细胞之间存在密切生物学联系^[41]。在糖尿病患者泪液中 SP 表达量降低, 且与角膜基底下神经密度呈正相关, 提示 SP 可作为一种潜在的神经检测的生物学标志^[40]。SP 和 NK1R 在角膜上皮细胞和基质细胞中表达^[42], SP 通过 NK1R 增加 IL-8 转录子半衰期, 增加 IL-8 合成, 明显增加角膜基质细胞迁移^[43]; 此外, SP 活化上皮细胞中 AKT、表皮生长因子受体、Sirt1 以及减少氧化应激等相关局部生长因子和细胞因子变化, 加快糖尿病角膜上皮损伤修复^[44]。SP 还可通过 AKT 活化和氧自由基清除来抑制糖尿病高渗透诱导的角膜上皮细胞凋亡^[45]。

3 SP 在 NK 的诊断中的应用现状

目前, NK 的诊断主要依据患者的既往病史, 有无炎症、手

术和肿瘤损伤三叉神经及其各个分支的可能原因, 并结合眼表的临床检查, 如裂隙灯显微镜检查、角膜敏感度、角膜染色、眼睑状态和瞬目频率等, 以及角膜激光扫描共焦显微镜辅助检查和病原学检查^[2]。在 HSK 小鼠模型中, SP 抑制剂可抑制致炎因子 IL-6、IFN- γ 以及趋化因子 CCL3 和 CXCL2 的表达, 减轻角膜混浊及新生血管程度^[22]。近年来研究发现, 利用 SP 及其短肽与胰岛素生长因子-1 (insulin like growth factor-1, IGF-1) 可协同治疗角膜上皮损伤^[46], 或利用相关受体抑制剂通过控制眼部炎症以及抑制角膜新生血管来发挥重要作用^[47]。在体外培养模型中, SP 与 IGF-1 联合应用可与细胞外基质蛋白黏附, 增加角膜上皮细胞迁移^[47]。与糖尿病小鼠模型中不同的是, 在兔角膜上皮损伤模型中单独局部使用 SP 修复上皮的效果欠佳^[48]。为避免 SP 的降解和促炎作用, 利用 SP 衍生短肽 (phenylalanineglycine-leucine-methionine, FGLM) 联合 IGF-1 对大鼠糖尿病角膜上皮缺损有一定的修复作用^[49]。此外, 从 IGF-1 派生的四肽小分子 SSSR 与 FGLM 协同作用同样能增加角膜上皮损伤修复, 这样缩短的 SP 和 IGF-1 在保持协同作用的同时, 避免了两者所致的不良反应, 如 SP 导致的瞳孔缩小及 IGF-1 诱导的新生血管生成^[50]。Yamada 等对 25 例上皮损伤患者联合应用 SP 和 IGF-1 后 4 周发现, 上皮完全修复可达 73%^[51]。此外, FGLM 联合 IGF-1 应用于持续性上皮缺损的 11 例 NK 患者中, 上皮完整修复比例占 89%^[52]。除角膜上皮修复方面的研究外, 在糖尿病小鼠模型中利用 SP 可恢复角膜上皮内神经纤维再生, 在体外实验中 SP 可增加高糖损伤三叉神经元的生长^[45], 小鼠皮下注射 C 肽可以增加角膜基底下神经分布, C 肽可恢复糖尿病大鼠模型神经中 NGF 和 SP 水平, 同时 NGF 可以调节 SP 分泌^[53], 预示着 SP 可从恢复角膜神经支配方面进一步治疗糖尿病导致的 NK。

4 展望

SP 既能在神经元间传递信号, 也可通过多种受体偶联信号转导通路发挥神经营养及免疫调节作用, 并且在不同细胞中作用机制具备多样性和特异性。目前关于感觉神经损伤如何导致角膜病变具体机制尚不明确, 治疗 NK 的根本在于三叉神经纤维的再生, 以恢复角膜神经支配, 增加神经营养支持并促进角膜修复过程。虽然目前 NK 的治疗仍有一定的难度, 但是近年来随着角膜神经成像和神经肽分子结构改良技术的发展, 已有报道应用 FGLM 和 IGF-1 衍生肽 SSSR 滴眼液治疗 NK, 可促进角膜上皮修复, 具有不良反应小以及复发率低等优点^[4], 未来可通过与 NK 相关持续性角膜上皮缺损患者的大规模多中心临床试验以验证其有效性。通过监测角膜神经纤维形态的变化程度, 可为应用 SP 最佳治疗时机提供指导作用^[54]。Robert 课题组近年来研究显示, CD4⁺ T 细胞可逆转及调节 HSK 中角膜神经损伤^[55], 未来可结合 SP 神经及免疫调节作用, 进一步理解 HSK 的发病机制, 为神经损伤修复提供新的治疗方向。NK1R 抑制剂 Lanepitant 可有效抑制新生血管和淋巴管的生成^[56]。同时根据泪液中 SP 浓度与神经密度的相关性可将 SP 作为一项检测神经变化的标志。综上所述, SP 在神经营养

性角膜病变治疗及诊断方面具备良好的研究前景,但仍需进一步阐明 SP 与 NK 各种致病因素之间机制,为 NK 的个体化治疗提供新的思路。

参考文献

- [1] Hsu HY, Modi D. Etiologies, Quantitative hypoesthesia, and clinical outcomes of neurotrophic keratopathy [J]. *Eye Contact Lens*, 2015, 41(5): 314-317. DOI:10.1097/ICL.000000000000133.
- [2] Davis EA, Dohlman CH. Neurotrophic keratitis [J]. *Int Ophthalmol Clin*, 2001, 41(1): 1-11.
- [3] He J, Bazan HE. Mapping the nerve architecture of diabetic human corneas [J]. *Ophthalmology*, 2012, 119(5): 956-964. DOI:10.1016/j.ophtha.2011.10.036.
- [4] Yanai R, Nishida T, Chikama T, et al. Potential new modes of treatment of neurotrophic keratopathy [J]. *Cornea*, 2015, 34 Suppl 11: S121-127. DOI:10.1097/ICO.0000000000000587.
- [5] Mackie IA. Paralytic keratitis [M]//Fraunfelder F, Roy FH, Meyer SM. *Current Ocular Therapy*. Philadelphia, PA, USA: WB Saunders, 1995: 452-454.
- [6] Müller LJ, Marfurt CF, Kruse F, et al. Corneal nerves: structure, contents and function [J]. *Exp Eye Res*, 2003, 76(5): 521-542.
- [7] Semeraro F, Forbice E, Romano V, et al. Neurotrophic keratitis [J]. *Ophthalmologica*, 2014, 231(4): 191-197. DOI: 10.1159/000354380.
- [8] Cavanagh HD, Colley AM. The molecular basis of neurotrophic keratitis [J]. *Acta Ophthalmol Suppl*, 1989, 192: 115-134.
- [9] Araki-Sasaki K, Aizawa S, Hiramoto M, et al. Substance P-induced cadherin expression and its signal transduction in a cloned human corneal epithelial cell line [J]. *J Cell Physiol*, 2000, 182(2): 189-195.
- [10] Sloniecka M, Le RS, Boman P, et al. Expression profiles of neuropeptides, neurotransmitters, and their receptors in human keratocytes *in vitro* and *in situ* [J/OL]. *PLoS One*, 2015, 10(7): e0134157 [2018-05-09]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26214847>. DOI:10.1371/journal.pone.0134157.
- [11] Hong HS, Lee J, Lee E, et al. A new role of substance P as an injury-inducible messenger for mobilization of CD29(+) stromal-like cells [J]. *Nat Med*, 2009, 15(4): 425-435. DOI:10.1038/nm.1909.
- [12] 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. DOI: 10.1073/pnas.0610664104.
- [13] Backman LJ, Danielson P. Akt-mediated anti-apoptotic effects of substance P in Anti-Fas-induced apoptosis of human tenocytes [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(6): 723-733. DOI:10.1111/jcmm.12059.
- [14] Backman LJ, Fong G, Andersson G, et al. Substance P is a mechanoresponsive, autocrine regulator of human tenocyte proliferation [J/OL]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e27209 [2018-04-07]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22069500>. DOI:10.1371/journal.pone.0027209.
- [15] Dong J, Feng F, Xu G, et al. Elevated SP/NK-1R in esophageal carcinoma promotes esophageal carcinoma cell proliferation and migration [J]. *Gene*, 2015, 560(2): 205-210. DOI:10.1016/j.gene.2015.02.002.
- [16] Kohara H, Tajima S, Yamamoto M, et al. Angiogenesis induced by controlled release of neuropeptide substance P [J]. *Biomaterials*, 2010, 31(33): 8617-8625. DOI:10.1016/j.biomaterials.2010.07.079.
- [17] 汪鑫, 赵桂秋. P 物质与角膜损伤修复 [J]. *中华眼科杂志*, 2010, 46(9): 857-860. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2010.09.023.
Wang X, Zhao GQ. Substance P and corneal wound healing [J]. *Chin J Ophthalmol*, 2010, 46(9): 857-860. DOI:10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2010.09.023.
- [18] Watanabe M, Nakayasu K, Iwatsu M, et al. Endogenous substance P in corneal epithelial cells and keratocytes [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2002, 46(6): 616-620.
- [19] Chucacir-Elliott AJ, Zheng M, Carr DJ. Degeneration and regeneration of corneal nerves in response to HSV-1 infection [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(2): 1097-1107. DOI:10.1167/iovs.14-15596.
- [20] 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.
- [21] Yaraee R, Ebtekar M, Ahmadiani A, et al. Neuropeptides (SP and CGRP) augment pro-inflammatory cytokine production in HSV-infected macrophages [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(13-14): 1883-1887. DOI:10.1016/S1567-5769(03)00201-7.
- [22] 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. DOI:10.1167/iovs.11-8089.
- [23] 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]. *J Immunol*, 2016, 197(10): 4021-4033. DOI:10.4049/jimmunol.1600836.
- [24] 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. DOI:10.1016/j.neulet.2006.11.063.
- [25] Templeton A, Nguyen G, Ash JD, et al. Chemical sympathectomy increases susceptibility to ocular herpes simplex virus type 1 infection [J]. *J Neuroimmunol*, 2008, 197(1): 37-46. DOI:10.1016/j.jneuroim.2008.03.011.
- [26] Yun H, Lathrop KL, Hendricks RL. A central role for sympathetic nerves in herpes stromal keratitis in mice [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(4): 1749-1756. DOI:10.1167/iovs.16-19183.
- [27] Cavalcanti BM, Cruzat A, Sahin A, et al. *In vivo* confocal microscopy detects bilateral changes of corneal immune cells and nerves in unilateral herpes zoster ophthalmicus [J]. *Ocul Surf*, 2018, 16(1): 101-111. DOI:10.1016/j.jtos.2017.09.004.
- [28] Davies MS. Corneal anaesthesia after alcohol injection of the trigeminal sensory root. Examination of 100 anaesthetic corneae [J]. *Br J Ophthalmol*, 1970, 54(9): 577-586.
- [29] Fuchsluger TA, Steuhl KP, Meller D. Neurotrophic keratopathy—a post-LASIK case report [J]. *Klin Monbl Augenheilkd*, 2005, 222(11): 901-904. DOI:10.1055/s-2005-858800.
- [30] Richter A, Slowik C, Somodi S, et al. Corneal reinnervation following penetrating keratoplasty—correlation of esthesiometry and confocal microscopy [J]. *Ger J Ophthalmol*, 1996, 5(6): 513-517.
- [31] Chikamoto N, Chikama T, Yamada N, et al. Efficacy of substance P and insulin-like growth factor-1 peptides for preventing postsurgical superficial punctate keratopathy in diabetic patients [J]. *Jpn J Ophthalmol*, 2009, 53(5): 464-469. DOI:10.1007/s10384-009-0693-4.
- [32] Marfurt CF, Cox J, Deek S, et al. Anatomy of the human corneal innervation [J]. *Exp Eye Res*, 2010, 90(4): 478-492. DOI:10.1016/j.exer.2009.12.010.
- [33] Chao C, Golebiowski B, Zhao X, et al. Long-term Effects of LASIK on corneal innervation and tear neuropeptides and the associations with dry eye [J]. *J Refract Surg*, 2016, 32(8): 518-524. DOI:10.3928/1081597X-20160603-01.
- [34] Chao C, Stapleton F, Zhou X, et al. Structural and functional changes in corneal innervation after laser in situ keratomileusis and their relationship with dry eye [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2015, 253(11): 2029-2039. DOI:10.1007/s00417-015-3120-1.
- [35] Sitompul R, Sancayo GS, Hutaauruk JA, et al. Sensitivity change in cornea and tear layer due to incision difference on cataract surgery with either manual small-incision cataract surgery or phacoemulsification [J]. *Cornea*, 2008, 27 Suppl 1: S13-18. DOI:10.1097/ICO.

- Ob013e31817f29d8.
- [36] Mo J, Neelam S, Mellon J, et al. Effect of corneal nerve ablation on immune tolerance induced by corneal allografts, oral immunization, or anterior chamber injection of antigens[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1): 137–148. DOI:10.1167/iovs.16-20601.
- [37] Mantelli F, Nardella C, Tiberi E, et al. Congenital corneal anesthesia and neurotrophic keratitis: diagnosis and management[J/OL]. Biomed Res Int, 2015, 2015: 805876 [2018-04-09]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26451380. DOI:10.1155/2015/805876.
- [38] Abdelkader H, Patel DV, CNJ M, et al. New therapeutic approaches in the treatment of diabetic keratopathy: a review[J]. Clin Exp Ophthalmol, 2011, 39(3): 259–270. DOI:10.1111/j.1442-9071.2010.02435.x.
- [39] Calcutt NA, Stiller C, Gustafsson H, et al. Elevated substance-P-like immunoreactivity levels in spinal dialysates during the formalin test in normal and diabetic rats[J]. Brain Res, 2000, 856(1–2): 20–27.
- [40] Markoulli M, You J, Kim J, et al. Corneal nerve morphology and tear film substance P in diabetes[J]. Optom Vis Sci, 2017, 94(7): 726–731. DOI:10.1097/OPX.0000000000001096.
- [41] Priyadarsini S, Rowsey TG, Ma JX, et al. Unravelling the stromal-nerve interactions in the human diabetic cornea[J]. Exp Eye Res, 2017, 164: 22–30. DOI:10.1016/j.exer.2017.08.003.
- [42] Yamada M, Ogata M, Kawai M, et al. Substance P and its metabolites in normal human tears[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002, 43(8): 2622–2625.
- [43] Słoniecka M, Le RS, Zhou Q, et al. Substance P enhances keratocyte migration and neutrophil recruitment through interleukin-8[J]. Mol Pharmacol, 2016, 89(2): 215–225. DOI:10.1124/mol.115.101014.
- [44] Yang L, Di G, Qi X, et al. Substance P promotes diabetic corneal epithelial wound healing through molecular mechanisms mediated via the neurokinin-1 receptor[J]. Diabetes, 2014, 63(12): 4262–4274. DOI:10.2337/db14-0163.
- [45] Yang L, Sui W, Li Y, et al. Substance P inhibits hyperosmotic stress-induced apoptosis in corneal epithelial cells through the mechanism of Akt activation and reactive oxygen species scavenging via the neurokinin-1 receptor[J/OL]. PLoS One, 2016, 11(2): e0149865 [2018-03-10]. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26901348. DOI:10.1371/journal.pone.0149865.
- [46] Chikama T, Fukuda K, Morishige N, et al. Treatment of neurotrophic keratopathy with substance-P-derived peptide (FGLM) and insulin-like growth factor I[J]. Lancet, 1998, 351(9118): 1783–1784.
- [47] Bignami F, Rama P, Ferrari G. Substance P and its inhibition in ocular inflammation[J]. Curr Drug Targets, 2016, 17(11): 1265–1274.
- [48] Kingsley RE, Marfurt CF. Topical substance P and corneal epithelial wound closure in the rabbit[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997, 38(2): 388–395.
- [49] Nakamura M, Kawahara M, Morishige N, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing in diabetic rats by the combination of a substance P-derived peptide (FGLM-NH2) and insulin-like growth factor-1[J]. Diabetologia, 2003, 46(6): 839–842. DOI:10.1007/s00125-003-1105-9.
- [50] Yamada N, Yanai R, Kawamoto K, et al. Promotion of corneal epithelial wound healing by a tetrapeptide (SSSR) derived from IGF-1[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(8): 3286–3292. DOI:10.1167/iovs.05-1205.
- [51] 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[J]. Br J Ophthalmol, 2008, 92(7): 896–900. DOI:10.1136/bjo.2007.130013.
- [52] Nishida T, Chikama T, Morishige N, et al. Persistent epithelial defects due to neurotrophic keratopathy treated with a substance p-derived peptide and insulin-like growth factor 1[J]. Jpn J Ophthalmol, 2007, 51(6): 442–447. DOI:10.1007/s10384-007-0480-z.
- [53] Jolivald CG, Rodriguez M, Wahren J, et al. Efficacy of a long-acting C-peptide analogue against peripheral neuropathy in streptozotocin-diabetic mice[J]. Diabetes Obes Metab, 2015, 17(8): 781–788. DOI:10.1111/dom.12477.
- [54] Edwards K, Pritchard N, Vagenas D, et al. Standardizing corneal nerve fibre length for nerve tortuosity increases its association with measures of diabetic neuropathy[J]. Diabet Med, 2014, 31(10): 1205–1209. DOI:10.1111/dme.12466.
- [55] Yun H, Rowe AM, Lathrop KL, et al. Reversible nerve damage and corneal pathology in murine herpes simplex stromal keratitis[J]. J Virol, 2014, 88(14): 7870–7880. DOI:10.1128/JVI.01146-14.
- [56] Bignami F, Giacomini C, Lorusso A, et al. NK1 receptor antagonists as a new treatment for corneal neovascularization[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2014, 55(10): 6783–6794. DOI:10.1167/iovs.14-14553.

(收稿日期:2018-06-29 修回日期:2019-02-15)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

本刊对实验研究中动物使用方面的要求

为了提高实验研究论文中实验动物这个基础环节在国际上的认可度,本刊要求作者投稿时提供以下相应信息:(1)实验动物的种属、来源、一般信息及饲养条件;(2)实验动物的等级;(3)实验所遵循的相关实验动物保护条例或法规的具体名称以及颁布的机构名称。

(本刊编辑部)

广告目次

止血祛瘀明目片 陕西摩美得气血和制药有限公司……封二

同息通(曲安奈德注射液) 广东省医药进出口公司珠海公司……前插页

赛乐(氯替泼诺妥布霉素滴眼液) 博士伦(上海)贸易有限公司……前插页

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……前插页

拓普康 OCT(全能真彩扫频源 OCT) 北京拓普康医疗器械有限公司……前插页

泰普罗斯(他氟前列腺素滴眼液) 参天制药(中国)有限公司……封三

迈达科技 天津迈达科技股份有限公司……封底