



SP/NK-1R 系统在肝纤维化中作用的研究进展

林啟浩, 朱家逸, 闫志斌

(浙江理工大学生命科学与医药学院, 杭州 310018)

摘要: 肝纤维化是各种慢性肝病发展为肝硬化甚至肝癌的必经阶段, 抑制或逆转肝纤维化对阻止慢性肝病恶化具有重要意义。P 物质/神经激肽受体-1 (Substance P/Neurokinin-1 receptor, SP/NK-1R) 系统在人类许多病理生理过程中发挥重要的作用, 包括炎症、氧化应激和细胞凋亡等。近年来研究表明, SP/NK-1R 系统参与肝纤维化的生理和病理调节过程, 而 NK-1R 拮抗剂可抑制纤维化进程, 因此阻断 SP/NK-1R 系统可为临床治疗肝纤维化疾病提供解决方案。文章从肝纤维化、SP/NK-1R 系统及其在肝纤维化中发挥的作用、SP/NK-1R 系统的药物研究进展等方面展开综述, 为靶向 SP/NK-1R 系统治疗肝纤维化相关研究与诊疗提供理论基础。

关键词: 肝纤维化; P 物质; 神经激肽-1 受体; 神经激肽-1 受体拮抗剂; SP/NK-1R 系统

中图分类号: Q291

文献标志码: A

文章编号: 1673-3851 (2025) 01-0113-07

引文格式: 林啟浩, 朱家逸, 闫志斌. SP/NK-1R 系统在肝纤维化中作用的研究进展[J]. 浙江理工大学学报(自然科学), 2025, 53(1): 113-119.

Reference Format: LIN Qihao, ZHU Jiayi, YAN Zhibin. Advances on the role of the SP/NK-1R system in liver fibrosis [J]. Journal of Zhejiang Sci-Tech University, 2025, 53(1): 113-119.

Advances on the role of the SP/NK-1R system in liver fibrosis

LIN Qihao, ZHU Jiayi, YAN Zhibin

(College of Life Sciences and Medicine, Zhejiang Sci-Tech University, Hangzhou 310018, China)

Abstract: Liver fibrosis is the necessary stage for various chronic liver diseases to develop into cirrhosis and even liver cancer. Therefore, inhibiting or even reversing liver fibrosis is of great significance to prevent the deterioration of chronic liver disease. The substance P/Neurokinin-1 receptor (SP/NK-1R) system plays an important role in many human pathophysiological processes, including inflammation, oxidative stress and apoptosis. Recent studies have shown that the SP/NK-1R system is involved in the physiological and pathological regulation of liver fibrosis, and NK-1R antagonists inhibit the progression of fibrosis. The SP/NK-1R system antagonists may provide a solution for the clinical treatment of liver fibrosis. This article summarizes the role of the SP/NK-1R system in liver fibrosis, and the research progress of SP/NK-1R system drugs, so as to provide a theoretical basis for targeting SP/NK-1R as a way to treat liver fibrosis.

Key words: liver fibrosis; substance P; neurokinin-1 receptor; neurokinin-1 receptor antagonists; SP/NK-1R system

0 引言

肝纤维化是指肝组织损伤后的病理性修复过程, 是慢性肝病的共同病理结局, 主要由肝毒性损伤和胆汁淤积性损伤 2 种慢性肝损伤引起, 其特点是

细胞外基质 (Extracellular matrix, ECM) 过度沉积。引起肝毒性损伤的因素有乙型肝炎和(或)丙型肝炎感染、酒精或代谢综合征诱发的非酒精性脂肪性肝炎等, 引起胆汁淤积性损伤的因素有原发性(和继发性)胆道胆管炎、原发性硬化性胆管炎和胆道闭

收稿日期: 2024-04-30 网络出版日期: 2024-09-13

基金项目: 国家自然科学基金项目(82204492)

作者简介: 林啟浩(1999—), 男, 广东清远人, 硕士研究生, 主要从事生物化学与分子生物学方面的研究。

通信作者: 闫志斌, E-mail: yanzhb15@zstu.edu.cn

锁^[1]。这些因素可直接或间接地激活肝星状细胞(Hepatic stellate cells, HSC),导致 ECM 过度积累,形成纤维瘢痕来破坏肝脏结构,影响肝脏的正常功能。近年来,研究发现肝纤维化过程是可逆的,未及时治疗将持续发展成肝硬化、甚至肝癌,严重危害人类健康^[2]。每年,全世界有 200 多万患者死于与肝纤维化/肝硬化相关的并发症,造成了巨大的社会和经济负担^[3]。据 2023 年最新研究统计,中国肝纤维化患病率超过 10%,且呈逐年递增趋势^[4],然而目前临床上还没有批准针对肝纤维化的治疗药物。

HSC 为肝脏特异性间充质细胞,占肝内细胞总数的 5%~8%,是肝内 ECM 的主要生成细胞。在正常情况下,HSC 处于静止状态;遭遇慢性损伤后,HSC 从静止表型转分化为高度增殖、收缩、促炎和促纤维化的肌成纤维细胞样表型,肌成纤维细胞释放大量的 ECM,导致胶原等 ECM 成分的积累,引起肝脏结构和功能的破坏,导致肝功能下降^[5]。在肝纤维化中,HSC/肌成纤维细胞内有多种分子和信号通路失调,包括细胞膜受体信号通路转化生长因子(Transforming growth factor- β , TGF- β)/SMAD、Hedgehog 通路和 Wnt/ β -catenin 通路等,细胞核受体信号通路过氧化物酶体增殖物激活受体(Peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs)和肝 X 受体(Liver X receptors, LXRs)等,SRX-盒包含蛋白 9(Sex-determining region Y-box 9, SOX9)、GATA 结合蛋白 4(GATA binding protein 4, GATA4)等转录因子^[6]。神经激肽-1 受体(Neurokinin-1 receptor, NK-1R)是速激肽受体家族的一种 G 蛋白偶联受体,除了在情绪、呕吐反射、疼痛传递和炎症中发挥生理作用外,越来越多的研究发现 NK-1R 在肝脏疾病中发挥重要作用^[7]。肝脏受交感神经、副交感神经和肽能神经支配,由肝脏内神经纤维受神经肽 P 物质(Substance P, SP)调节,SP 与受体 NK-1R 结合后,调控一系列生理病理功能,包括炎症、细胞增殖和抑制细胞凋亡等;P 物质/神经激肽受体-1(Substance P/Neurokinin-1 receptor, SP/NK-1R)系统已被确定为肝纤维化发生和发展的重要介体^[8]。本文对 SP/NK-1R 系统在肝纤维化中发挥的作用展开综述,为 SP/NK-1R 系统作为治疗肝纤维化的靶点提供理论基础。

1 SP/NK-1R 系统简介

SP 及其 NK-1R 受体(也称为速激肽 1 受体)广泛分布于哺乳动物的中枢和外周神经系统(包括脊

髓、延髓、纹状体、海马和大脑皮质),还存在于脑干、血管内皮细胞、肌肉、胃肠道、泌尿生殖道、肺组织、甲状腺和不同类型的免疫细胞^[9]。1973 年,SP 首次在马的大脑和肠道中被发现;SP 为多肽,由 11 个氨基酸残基组成,氨基酸序列为 Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met,相对分子质量为 1348^[10]。SP 由位于人类第 7 号染色体的 TAC-1 基因编码,经过基因转录、蛋白翻译过程,刚开始在核糖体中作为一种较大的蛋白质合成,随后在酶催化下转化为有活性的小肽,以自分泌和旁分泌的方式发挥作用^[11]。SP 通过 G 蛋白偶联受体,主要是神经激肽受体(Neurokinin receptors, NKRs),启动下游信号通路。神经激肽受体有 3 种典型类型,即 NK-1R、NK-2R、NK-3R,分别由 TACR1、TACR2 和 TACR3 基因编码,其中 SP 与 NK-1R 的亲和力最高,因此 NK-1R 又称为 SP 受体^[12]。由位于人类第 2 号染色体的 TACR 1 编码的 NK-1R 蛋白结构在各物种中均高度保守,包含 7 个疏水 α -螺旋跨膜区(Transmembrane, TM1、TM2、TM3、TM4、TM5、TM6、TM7);螺旋结构之间由 3 个细胞外环(Extracellular loops, ECL1、ECL2、ECL3)结构和 3 个细胞内环(Intracellular loops, ICL1、ICL2、ICL3)结构相连;其中 ECL2 是一个 β -发夹结构,与螺旋 III 以二硫键的形式相连^[13]。NK-1R 蛋白结构示意图见图 1。SP 与位于 NK-1R 胞外第二环中间的第 178~183 位残基(Val-Val-Cys-Met-Ile-Glu)结合, NK-1R 拮抗剂结合在 NK-1R 的第二和第三跨膜结构域之间, NK-1R 的胞内第三环与 G 蛋白结合^[11]。当 SP 与其受体 NK-1R 结合后,引起磷脂酶 C 的活化,磷脂酶 C 催化磷脂酰肌醇水解为 1,4,5-三磷酸肌醇和二酰甘油;这 2 种水解产物作为第二信使可动员细胞内钙,激活蛋白激酶 C,进而调节多种生物学过程,包括调节神经元活动、细胞增殖、伤害性感受、内分泌和外分泌、血管扩张、炎症和免疫系统^[14-15]。

NK-1R 存在有 2 种亚型:全长型(407 个氨基酸)和截短型(311 个氨基酸, C 端 96 个氨基酸残基丢失)。不同亚型可触发不同的细胞内信号通路,在生理和病理生理机制中发挥不同的作用,其中全长型与 SP 的结合亲和力比截短型高 10 倍^[16]。NK-1R 全长型的 C 端是细胞内多种修饰的底物,当 NK-1R 的 C 端发生磷酸化时,引起 NK-1R 的快速内吞和内化,促进细胞对 SP 信号的脱敏。全长型参与 NK-1R 的脱敏和内化,而截短型虽不影响 SP 与 NK-1R 结合,但截短型导致 NK-1R 受体内化受损,最终抑制 SP 引起的下游反应^[17]。

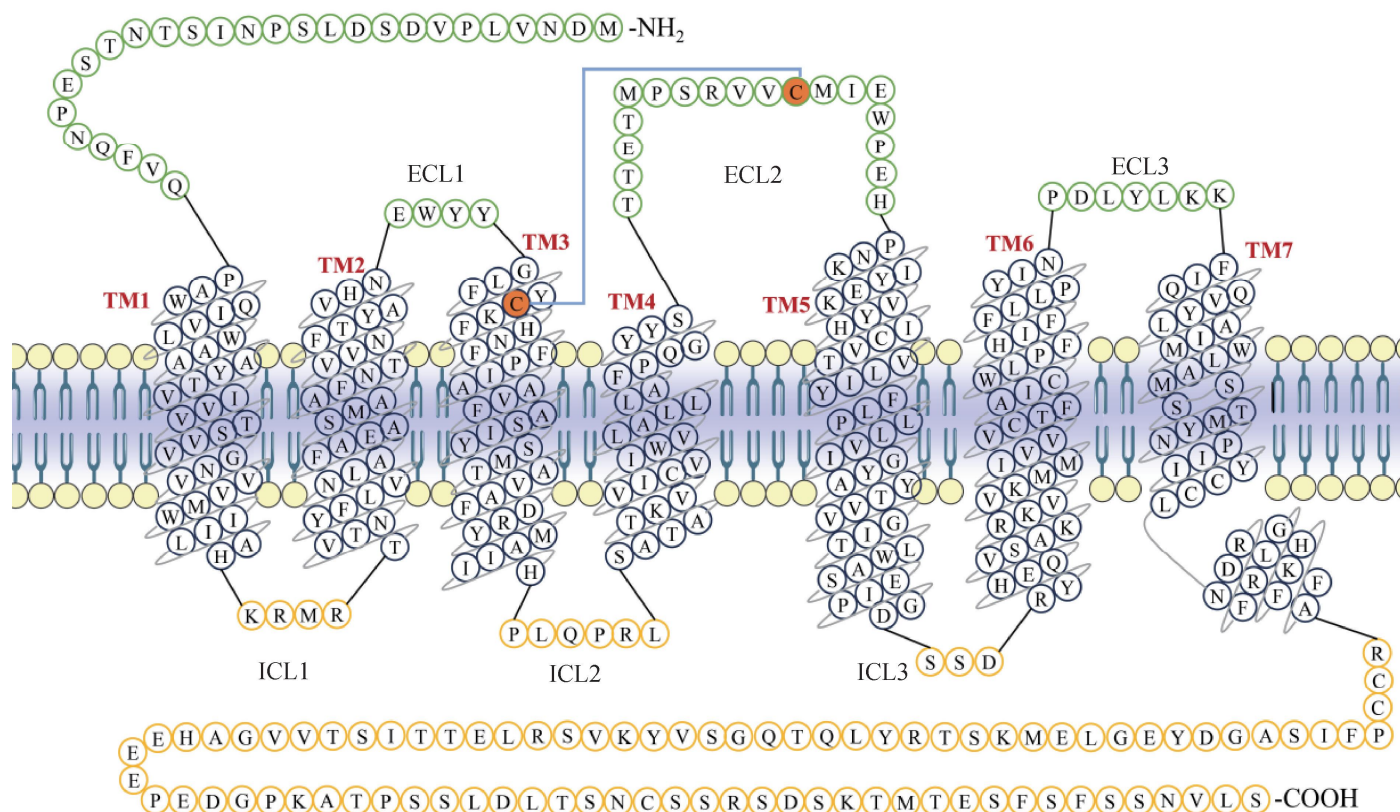


图 1 NK-1R 蛋白结构示意图

2 SP/NK-1R 系统与肝纤维化

SP/NK-1R 系统涉及肝纤维化疾病过程^[18],在肝纤维化患者或小鼠肝纤维化模型中,SP 和 NK-1R 的表达水平都升高,推测 SP/NK-1R 系统在肝纤维化的发生发展过程中发挥重要作用^[19],如参与调控肝星状细胞活化、肝脏炎症反应、胆管细胞的功能和肝窦内皮细胞功能等。

2.1 SP/NK-1R 系统调控肝星状细胞活化

HSC 的激活被认为是肝纤维化发展的中心事件,活化的 HSC 表现出显著的增殖和迁移特性,并转化为肌成纤维细胞,分泌大量 ECM,导致肝纤维化^[20]。因此,诱导活化的 HSC 发生凋亡或恢复到失活表型是促进肝纤维化消退的主要方法^[2]。

SP/NK-1R 系统与细胞的增殖和迁移密切相关,过表达 SP 显著诱导细胞增殖和迁移,而 NK-1R 拮抗剂则发挥相反的作用^[21-22]。Peng 等^[23]通过体外功能实验及机制研究发现:SP 可促进 2 种类型 HSC 系(人肝星状细胞 LX-2 和大鼠肝星状细胞 HSC-T6)的增殖活化,从而引起纤维化;NK-1R 拮抗剂 L-732138 通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路抑制 HSC 增殖活化,降低肝纤维化标志物 α -平滑肌肌动蛋白(α -Smooth muscle actin, α -SMA)和 I 型胶原蛋白(Collagen I)蛋白的表达,发挥抗肝纤维化的作用。此外,SP 还表现出抗凋亡作用。Zhu 等^[24]

发现:SP 通过 NK-1R 激活 JNK/p38 通路调节细胞的命运,包括生长停滞、抗凋亡和促纤维化基因的表达,而 NK-1R 拮抗剂 L-732138 可通过阻断 NK-1R 诱导细胞发生凋亡^[23-25]。这表明 SP/NK-1R 系统参与肝星状细胞的增殖与凋亡等过程,进而调控肝星状细胞活化。

2.2 SP/NK-1R 系统调控肝脏炎症反应

炎症反应是肝纤维化发展的重要驱动因素,炎症因子可诱导肝纤维化过程中的主要效应细胞 HSC 活化,而活化的 HSC 又能产生促炎介质,使肝脏炎症持续存在,导致纤维瘢痕组织形成,最终导致器官衰竭^[26]。因此抑制炎症反应也被认为是有效的抗纤维化策略之一。

SP/NK-1R 系统在炎症性疾病中发挥重要作用,SP/NK-1R 系统诱导炎症介质(如,细胞因子、氧自由基、花生四烯酸衍生物和组胺)释放加剧了组织损伤,并刺激免疫细胞进一步募集,从而放大了炎症反应^[27]。由此推测,SP/NK-1R 系统可通过介导炎症反应调控肝纤维化的发生与发展。研究人员在多种小鼠炎症性肝损伤模型中发现肝脏循环 SP 水平显著升高^[28]。Yang 等^[29]建立了刀豆蛋白 A 诱导的小鼠肝损伤模型来评价 SP 的作用,结果发现:SP 通过增强肝内巨噬细胞 Kuffer 细胞中白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 和肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的分泌来促进神经源性炎

症,而利用 NK-1R 拮抗剂可使 SP 的促炎作用消失。NK-1R 拮抗剂 CP-96,345 和 L-733,060 通过阻断 NK-1R 抑制 TNF- α 和 IFN- γ 的表达,增加白细胞介素 10(Interleukin-10, IL-10)等抗炎因子的产生,以此减轻脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)诱导的 D-半乳糖胺致敏小鼠炎症性肝损伤^[30]。同时,研究人员在分化簇 95(Cluster of differentiation 95, CD95)抗原和 TNF- α 介导的凋亡性肝损伤模型中也发现了相似的结果,即:激活 SP/NK-1R 系统加剧肝细胞凋亡信号,而 NK-1R 拮抗剂抑制肝脏的促炎细胞因子反应,阻止肝细胞凋亡,发挥肝保护作用,进而抑制肝纤维化^[19];进一步的机制研究表明,SP 可激活 Akt/NF- κ B 信号通路介导炎症反应^[22]。LPS 可诱导巨噬细胞中 NK-1R 表达升高,而 NK-1R 受体拮抗剂阿瑞匹坦(Aprepitant)通过阻断 NK-1R 抑制 NF- κ B 信号通路,包括抑制 NF- κ B 抑制因子(I κ B α)磷酸化和降解、p65 核转位、NF- κ B 荧光素酶活性、促炎细胞因子和趋化因子的分泌,最终达到抑制炎症作用^[31-32]。此外,已有多项研究表明:NK-1R 基因的 5'侧翼区域含有 NF- κ B 结合位点,活化的 NF- κ B 信号通路又可诱导 NK-1R 的表达升高,进一步促进细胞存活,阻断细胞凋亡,NK-1R 与 NF- κ B 之间形成正反馈效应,由此加剧了炎症反应^[17,33-34]。因此,抑制 SP/NK-1R 系统可通过抑制炎症反应来减缓肝纤维化。Kim 等^[35]研究发现:在胆总管结扎(Common bile duct ligation, CBDL)模型中,SP 可产生抗纤维化环境,伴随 TGF- β 1 表达减少, Collagen I 减弱,基质金属蛋白酶 9 上调,同时抑制胆汁淤积性肝损伤模型的炎症反应。SP 提高抗炎因子 IL-10 水平、降低炎症因子 TNF- α 表达,上调循环调节性 T 细胞的水平,发挥抑制肝纤维化的作用;研究人员进一步引入了乙醇诱导的体外和体内肝毒性模型评估 SP 对肝纤维化的作用,结果发现 SP 通过上调 Akt/GSK-3 β 激活来阻止乙醇诱导的氧化应激,阻断肝损伤从而减缓肝纤维化的发展^[36]。

2.3 SP/NK-1R 系统调控胆管细胞的功能

胆汁流动受阻导致胆汁酸积累,不仅引起肝内细胞损伤和慢性炎症,还会引起以胆管细胞增殖和胆管增生为特征的管状反应;增生的胆管又可诱导 HSC 激活,促进肝纤维化进程^[37]。因此,调控胆管细胞的作用可能成为治疗肝纤维化的潜在靶点。胆管结扎(Bile duct ligation, BDL)模型是一种建立实验动物肝纤维化的经典模型。研究表明,与对照组

相比,人类晚期原发性硬化性胆管炎肝脏样本和 BDL 小鼠模型中 SP 和 NK-1R 的表达水平升高^[38-39]。已有研究发现:SP 通过激活 NK-1R 促进胆汁淤积期间胆管细胞增殖,并引起环磷腺苷水平增加和蛋白激酶 A(Protein kinase A, PKA)磷酸化,引发下游促纤维化过程^[40-41];而在 NK-1R 敲除(NK-1R^{-/-})胆汁淤积小鼠的胆管细胞中,PKA 磷酸化表达降低,同时细胞内增殖细胞核抗原表达降低^[41]。Bang 等^[19]也分析了敲除 NK-1R 对 BDL 小鼠的影响,结果显示在 NK-1R^{-/-} BDL 小鼠的肝脏样本中,胆管细胞增殖受到抑制,肝纤维化标志物 Collagen I 和 α -SMA 的表达降低,同时伴有血清转氨酶和胆红素水平降低,表明敲除 NK-1R 可以改善肝纤维化的进展。多药耐药蛋白 2(Multidrug resistance protein 2, Mdr2)敲除(Mdr2^{-/-})的小鼠因胆汁中磷脂缺乏而导致胆汁淤积的一种肝病模型^[42]。研究发现 Mdr2^{-/-} 小鼠经过胆管结扎后,总肝脏中 SP 和 NK-1R 的表达增加;升高的 SP 使肝内胆管质量和胶原沉积增加,加重肝纤维化;敲除 NK-1R 或者用 L-733,060 对 NK-1R 进行药理学阻断可通过增加 HSC 衰老和减少胆管细胞的衰老逆转肝纤维化^[38]。在后续的研究中,研究人员通过敲除 Mdr2^{-/-} 小鼠模型胆管细胞中的 NK-1R 构建了 NK-1R^{-/-}/Mdr2^{-/-} 双基因敲除小鼠模型,发现在该模型中肝损伤和肝纤维化得到改善,表明敲除 NK-1R 通过抑制衰老相关分泌表型和 TGF- β 的释放来减缓肝纤维化^[43]。

2.4 SP/NK-1R 系统调控肝窦内皮细胞功能

在正常肝脏中,肝窦内皮细胞(Liver sinusoidal endothelial cells, LSEC)完全分化,细胞之间存在窗孔。健康的 LSEC 通过旁分泌因子(包括一氧化氮)促进 HSC 处于静息状态。在纤维化肝脏中,LSEC 失去窗孔并经历毛细血管化,这些毛细血管化的 LSEC 不能阻止 HSC 的激活,进一步促进肝纤维化的发展^[2]。目前,关于 SP/NK-1R 系统调控肝窦内皮细胞功能的研究较少。有研究发现:盲肠结扎穿刺术通过上调 SP 水平引起 LSEC 失去窗孔造成 LSEC 功能失调;敲除编码 SP 的基因后,LSEC 表型和功能恢复正常,提示 SP 在肝纤维化和肝硬化的治疗中起着重要作用^[44]。然而,还有研究报道:SP 可通过一氧化氮/肝细胞生长因子信号通路保护 LSEC 免受 TNF 诱导的炎症应激损伤^[45],并且 SP 可以通过调节氧化应激和炎症来保护 LSEC 免受胆汁酸诱导的细胞应激^[46],这表明 SP 可阻止 LSEC

功能失调,从而抑制肝纤维化进展。SP/NK-1R 系统调控肝窦内皮细胞功能有待深入探讨。

3 SP/NK-1R 系统的药物研究进展

目前,针对 SP/NK-1R 系统已研发出多种拮抗剂,包括小分子化合物、多肽、纳米分子等^[47],其中常用的小分子化合物有 Aprepitant、福沙匹坦、罗拉匹坦等。Aprepitant 是第一款 FDA 批准上市的 NK-1R 拮抗剂类化合物,可以通过改变 NK-1R 的构象干扰 SP 的结合,从而对 NK-1R 产生长期的抑制作用,临床用于治疗由细胞毒性化疗药物引发的急性和迟发性恶心呕吐反应^[39]。福沙匹坦是 Aprepitant 的前体药物,通过静脉注射服用,并且与口服 Aprepitant 呈生物等效性,目前用于治疗化疗初始或反复用药时引起的迟发性恶心和呕吐,主要用于改善对 Aprepitant 耐受性不良反应^[48]。罗拉匹坦是新一代高选择性的 NK-1R 拮抗剂,与相应药物联合使用可明显改善由于化疗导致的恶心和呕吐,可用于口服和静脉注射,安全性较好^[48]。除此之外,还有许多处于临床前研究的 NK-1R 拮抗剂小分子,SR140333^[48]、L-732138 和 CP-96345 等^[30]。由于这些 NK-1R 小分子拮抗剂普遍存在水溶性差、溶解率低、生物利用度低的问题,需要较大的注射剂量才可达到治疗疾病所需的血药浓度^[49]。而药物纳米制剂能够在很大程度上增加药物的溶解性,提高药物稳定性和靶向性,改善药物组织分布和生物利用度,从而提高药物的作用效果^[50]。因此,药物纳米制剂作为一种极具开发潜力的药物递送策略,已被应用于包括肝纤维化在内的各种疾病治疗研究^[51]。Li 等^[52]基于透明质酸(Hyaluronic acid, HA)和甘草次酸(Glycyrrhetic acid, GA)修饰的聚合物,构建了一种新型脂质体 CUR-Aprepitant/HA&GA-LPs,该脂质体可以使 Aprepitant 有效递送至肝纤维化区域,利用 Aprepitant 抑制 HSC 活化,从而缓解肝纤维化的发展。

竞争性抑制剂通过直接作用于激活的受体结合位点,与配体竞争性结合受体,从而阻碍受体下游的信号通路^[53]。因此,开发 SP 的类似物与 SP 竞争性结合 NK-1R,对于阻止 SP/NK-1R 系统信号传递具有重要意义。目前已研发出多个 SP 类似物,如 Seckl 等^[54]设计合成了 SP 的类似物[DArg1, DPhe5, DTrp7, 9, Leu11] SP(AntD)和[Arg6, DTrp7, 9, MePhe8] SP(6-11)(AntG),可抑制包括 SP 在内的多种不同神经肽的作用。Krolicki 等^[55]

报道,采用局部注射²¹³Bi - SP 类似物可以延长高表达 NK-1R 患者的生存期。基于上述 SP/NK-1R 系统与肝纤维化的调控关系,这些阻断 SP/NK-1R 系统的分子有望成为肝纤维化治疗的候选化合物。

4 结 语

肝纤维化因为患者数量多、发病机制不够明确、有效治疗手段有限,成为严重威胁人类健康的疾病之一,目前临床上还没有被批准用于治疗肝纤维化的药物,所以探寻特异且高效的肝纤维化的治疗策略对于阻止慢性肝病持续恶化具有重要意义。SP/NK-1R 系统广泛分布于中枢神经系统和外周组织,在免疫调节、炎症、平滑肌收缩和疼痛传递中发挥重要作用,近年来研究证实 SP/NK-1R 系统在肝纤维化的进展中具有重要作用,包括参与调控肝星状细胞活化、炎症反应、胆管细胞和肝窦内皮细胞功能等。利用 SP/NK-1R 系统拮抗剂可改善肝纤维化。因此,SP/NK-1R 系统是极具潜力的抗肝纤维化靶点。然而其潜在的作用机制尚不清楚,未来的研究应深入探讨 SP/NK-1R 系统调控肝纤维化发展的具体分子机制,并结合单细胞测序、空间转录组学等先进技术明确 SP 和 NK-1R 在肝纤维化发展不同阶段的功能和表达变化,从而为肝纤维化药物研发提供新的策略。

参考文献:

- [1] 李明芳,李曹飞,左东泽,等. 肝纤维化的发病机理及相关信号转导机制研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2023, 33(8): 147-152.
- [2] Kisseleva T, Brenner D. Molecular and cellular mechanisms of liver fibrosis and its regression[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2021, 18(3): 151-166.
- [3] Wang C Y, Bai Y W, Li T Q, et al. Ginkgetin exhibits antifibrotic effects by inducing hepatic stellate cell apoptosis via STAT1 activation[J]. Phytotherapy Research: PTR, 2024, 38(3): 1367-1380.
- [4] Man S, Deng Y H, Ma Y, et al. Prevalence of liver steatosis and fibrosis in the general population and various high-risk populations: A nationwide study with 5.7 million adults in China[J]. Gastroenterology, 2023, 165(4): 1025-1040.
- [5] Ribera J, Vilches C, Sanz V, et al. Treatment of hepatic fibrosis in mice based on targeted plasmonic hyperthermia[J]. ACS Nano, 2021, 15(4): 7547-7562.
- [6] Higashi T, Friedman S L, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2017, 121: 27-42.

- [7] 陈麒, 黄荷森, 葛晨涛, 等. P物质/神经激肽1受体系统在肿瘤治疗中的研究进展[J]. 解剖学报, 2019, 50(6): 861-864.
- [8] Ma Z J, Zhu L L, Liu Y, et al. Lovastatin alleviates endothelial-to-mesenchymal transition in glomeruli via suppression of oxidative stress and TGF- β 1 signaling [J]. *Frontiers in Pharmacology*, 2017, 8: 473.
- [9] 周云丽, 姚智. P物质及其受体的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2011, 34(3): 190-194.
- [10] Herpfer I, Lieb K. Substance P receptor antagonists in psychiatry: Rationale for development and therapeutic potential [J]. *CNS Drugs*, 2005, 19(4): 275-293.
- [11] O'Connor T M, O'Connell J, O'Brien D I, et al. The role of substance P in inflammatory disease[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2004, 201(2): 167-180.
- [12] Kant V, Mahapatra P S, Gupta V, et al. Substance P, a neuropeptide, promotes wound healing via neurokinin-1 receptor[J]. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, 2023, 22(2): 291-297.
- [13] Chen S H, Lu M J, Liu D S, et al. Human substance P receptor binding mode of the antagonist drug aprepitant by NMR and crystallography[J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 638.
- [14] Goode T, O'Connell J, Anton P, et al. Neurokinin-1 receptor expression in inflammatory bowel disease: Molecular quantitation and localisation[J]. *Gut*, 2000, 47(3): 387-396.
- [15] Quartara L, Maggi C A. The tachykinin NK1 receptor. Part I: Ligands and mechanisms of cellular activation [J]. *Neuropeptides*, 1997, 31(6): 537-563.
- [16] Steinhoff M S, von Mentzer B, Geppetti P, et al. Tachykinins and their receptors: Contributions to physiological control and the mechanisms of disease[J]. *Physiological Reviews*, 2014, 94(1): 265-301.
- [17] Coveñas R, Rodríguez F D, Robinson P, et al. The repurposing of non-peptide neurokinin-1 receptor antagonists as antitumor drugs: an urgent challenge for aprepitant [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023, 24(21): 15936.
- [18] Peng L, Agogo G O, Guo J Q, et al. Substance P and fibrotic diseases[J]. *Neuropeptides*, 2019, 76: 101941.
- [19] Bang R, Biburger M, Neuhuber W L, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists protect mice from CD95- and tumor necrosis factor- α -mediated apoptotic liver damage [J]. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2004, 308(3): 1174-1180.
- [20] Ding X, Zhu X L, Xu D H, et al. NPM promotes hepatotoxin-induced fibrosis by inhibiting ROS-induced apoptosis of hepatic stellate cells and upregulating lncMIAT-induced TGF- β 2 [J]. *Cell Death & Disease*, 2023, 14(8): 575.
- [21] Dong J Q, Feng F, Xu G H, et al. Elevated SP/NK-1R in esophageal carcinoma promotes esophageal carcinoma cell proliferation and migration[J]. *Gene*, 2015, 560(2): 205-210.
- [22] Deng X T, Tang S M, Wu P Y, et al. SP/NK-1R promotes gallbladder cancer cell proliferation and migration[J]. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 2019, 23(12): 7961-7973.
- [23] Peng L, Jia X Q, Zhao J J, et al. Substance P promotes hepatic stellate cell proliferation and activation via the TGF- β 1/Smad-3 signaling pathway [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2017, 329: 293-300.
- [24] Zhu E Y, Liu Y, Zhong M, et al. Targeting NK-1R attenuates renal fibrosis via modulating inflammatory responses and cell fate in chronic kidney disease[J]. *Frontiers in Immunology*, 2023, 14: 1142240.
- [25] Muñoz M, Rosso M, Coveñas R. The NK-1 receptor antagonist L-732, 138 induces apoptosis in human gastrointestinal cancer cell lines[J]. *Pharmacological Reports*, 2017, 69(4): 696-701.
- [26] Hammerich L, Tacke F. Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis [J]. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2023, 20(10): 633-646.
- [27] Pakai E, Tekus V, Zsiborás C, et al. The neurokinin-1 receptor contributes to the early phase of lipopolysaccharide-induced fever via stimulation of peripheral cyclooxygenase-2 protein expression in mice [J]. *Frontiers in Immunology*, 2018, 9: 166.
- [28] Ng S W, Zhang H L, Hegde A, et al. Role of preprotachykinin-a gene products on multiple organ injury in LPS-induced endotoxemia[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2008, 83(2): 288-295.
- [29] Yang Y, Yan M, Zhang H T, et al. Substance P participates in immune-mediated hepatic injury induced by concanavalin A in mice and stimulates cytokine synthesis in Kupffer cells[J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2013, 6(2): 459-464.
- [30] Bang R, Sass G, Kiemer A K, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists CP-96, 345 and L-733, 060 protect mice from cytokine-mediated liver injury[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2003, 305(1): 31-39.
- [31] Zhao X N, Bai Z Z, Li C H, et al. The NK-1R antagonist aprepitant prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation in RAW264.7 macrophages[J]. *Drug Design, Development and Therapy*, 2020, 14: 1943-1952.
- [32] Liu X P, Zhu Y L, Zheng W, et al. Antagonism of NK-1R using aprepitant suppresses inflammatory response in rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes[J]. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 2019, 47(1): 1628-1634.
- [33] Weinstock J V, Blum A, Metwali A, et al. IL-18 and IL-12 signal through the NF- κ B pathway to induce NK-1R expression on T cells[J]. *Journal of Immunology*, 2003, 170(10): 5003-5007.
- [34] Guo C J, Douglas S D, Gao Z Y, et al. Interleukin-1 β upregulates functional expression of neurokinin-1 receptor (NK-1R) via NF- κ B in astrocytes[J]. *Glia*, 2004, 48(3): 259-266.
- [35] Kim S, Hong H S. Substance-P prevents the cholestatic liver injury by regulating inflammatory responses [J]. *Peptides*,

- 2021, 137: 170494.
- [36] Seo E J, Kim S, Yoo K, et al. Substance P blocks ethanol-induced hepatotoxicity[J]. *Life Sciences*, 2018, 203: 268-275.
- [37] Sato K, Marzioni M, Meng F Y, et al. Ductular reaction in liver diseases: Pathological mechanisms and translational significances[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1): 420-430.
- [38] Wan Y, Meng F Y, Wu N, et al. Substance P increases liver fibrosis by differential changes in senescence of cholangiocytes and hepatic stellate cells[J]. *Hepatology*, 2017, 66(2): 528-541.
- [39] Yang Y, Cao X Y, Wang Y T, et al. Neurokinin-1 receptor antagonist aprepitant regulates autophagy and apoptosis via ROS/JNK in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. *Liver International*, 2024, 44(7): 1651-1667.
- [40] Meng F Y, DeMorrow S, Venter J, et al. Overexpression of membrane metalloendopeptidase inhibits substance P stimulation of cholangiocarcinoma growth[J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2014, 306(9): G759-G768.
- [41] Glaser S, Gaudio E, Renzi A, et al. Knockout of the neurokinin-1 receptor reduces cholangiocyte proliferation in bile duct-ligated mice [J]. *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, 2011, 301(2): G297-G305.
- [42] Liu Y H, Chen K F, Li F Y, et al. Probiotic lactobacillus rhamnosus GG prevents liver fibrosis through inhibiting hepatic bile acid synthesis and enhancing bile acid excretion in mice[J]. *Hepatology*, 2020, 71(6): 2050-2066.
- [43] Ceci L, Francis H, Zhou T H, et al. Knockout of the tachykinin receptor 1 in the Mdr2^{-/-} (Abcb4^{-/-}) mouse model of primary sclerosing cholangitis reduces biliary damage and liver fibrosis[J]. *The American Journal of Pathology*, 2020, 190(11): 2251-2266.
- [44] Gaddam R R, Chambers S, Fraser R, et al. Cystathionine-gamma-lyase-derived hydrogen sulfide-regulated substance P modulates liver sieve fenestrations in caecal ligation and puncture-induced sepsis[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(13): 3191.
- [45] Piao J Y, Jeong J, Jung J, et al. Substance P promotes liver sinusoidal endothelium-mediated hepatic regeneration by NO/HGF regulation[J]. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 2019, 39(3): 147-154.
- [46] Lee D, Park J S, Kim D, et al. Substance P hinders bile acid-induced hepatocellular injury by modulating oxidative stress and inflammation[J]. *Antioxidants*, 2022, 11(5): 920.
- [47] McSweeney K R, Gadanec L K, Qaradakh T, et al. Mechanisms of cisplatin-induced acute kidney injury: Pathological mechanisms, pharmacological interventions, and genetic mitigations [J]. *Cancers*, 2021, 13(7): 1572.
- [48] Hong X Y, Ma J J, Zheng S S, et al. Advances in the research and application of neurokinin-1 receptor antagonists [J]. *Journal of Zhejiang University Science B*, 2024, 25(2): 91-105.
- [49] Yeo S, An J, Park C, et al. Design and characterization of phosphatidylcholine-based solid dispersions of aprepitant for enhanced solubility and dissolution[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(5): 407.
- [50] Naeem M, Awan U A, Subhan F, et al. Advances in colon-targeted nano-drug delivery systems: Challenges and solutions [J]. *Archives of Pharmacal Research*, 2020, 43(1): 153-169.
- [51] Vyas K, Patel M M. Insights on drug and gene delivery systems in liver fibrosis[J]. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2023, 18(2): 100779.
- [52] Li Z P, Wang F Q, Li Y Y, et al. Combined anti-hepatocellular carcinoma therapy inhibit drug-resistance and metastasis via targeting " substance P-hepatic stellate cells-hepatocellular carcinoma" axis[J]. *Biomaterials*, 2021, 276: 121003.
- [53] Waters N J. Preclinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of pinometostat (EPZ-5676), a first-in-class, small molecule S-adenosyl methionine competitive inhibitor of DOT1L[J]. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2017, 42(6): 891-901.
- [54] Seckl M J, Newman R H, Freemont P S, et al. Substance P-related antagonists inhibit vasopressin and bombesin but not 5'-3-O-(thio) triphosphate-stimulated inositol phosphate production in Swiss 3T3 cells [J]. *Journal of Cellular Physiology*, 1995, 163(1): 87-95.
- [55] Krolicki L, Bruchertseifer F, Kunikowska J, et al. Prolonged survival in secondary glioblastoma following local injection of targeted alpha therapy with ²¹³Bi-substance P analogue[J]. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 45(9): 1636-1644.

(责任编辑:张会巍)