

神经肽在病毒感染中的双重作用： 从宿主防御到免疫逃逸

张茂琮, 李文娟*

济宁医学院医学影像与检验学院, 山东 济宁

收稿日期: 2026年3月23日; 录用日期: 2026年4月18日; 发布日期: 2026年4月27日

摘要

神经肽作为神经系统重要的信号分子, 不仅介导神经元之间以及神经元与免疫细胞、内分泌细胞等靶细胞之间的信息传递, 参与调节多种生理及病理过程, 在病毒感染中也发挥重要调控作用。神经肽在病毒感染中的作用涉及直接抗病毒效应、免疫调节功能以及被病毒利用实现免疫逃逸等多种机制。降钙素基因相关肽、神经肽Y、P物质等通过不同途径发挥直接抗病毒作用; Kisspeptin/GPR54信号轴、NPS/NPSR系统、胃泌素释放肽等则可能被病毒操纵以促进免疫逃逸。神经肽与模式识别受体通路之间的双向调节构成神经-免疫调控网络的重要组成部分。基于神经肽的治疗策略为抗病毒治疗提供了新思路, 但其临床转化仍面临递送系统、功能选择性和时相特异性等挑战。本文旨在系统综述近年来神经肽在病毒感染中作用机制的研究进展, 重点关注其免疫调节功能, 以期为抗病毒治疗研究提供参考。

关键词

神经肽, 病毒感染, 免疫调节, 神经-免疫交互, 免疫逃逸

Dual Role of Neuropeptides in Viral Infection: From Host Defense to Immune Evasion

Maocong Zhang, Wenjuan Li*

College of Medical Imaging and Laboratory, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: March 23, 2026; accepted: April 18, 2026; published: April 27, 2026

Abstract

Neuropeptides, as crucial signaling molecules of the nervous system, not only mediate information

*通讯作者。

文章引用: 张茂琮, 李文娟. 神经肽在病毒感染中的双重作用: 从宿主防御到免疫逃逸[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 4632-4640. DOI: 10.12677/acm.2026.1641736

transmission between neurons and target cells (including immune cells and endocrine cells) and participate in various physiological and pathological processes, but also play important regulatory roles in viral infections. The mechanisms of neuropeptides in viral infection involve direct antiviral effects, immunomodulatory functions, and potential exploitation by viruses to achieve immune evasion. Calcitonin gene-related peptide, neuropeptide Y, and substance P exert direct antiviral effects through different pathways, while the Kisspeptin/GPR54 signaling axis, NPS/NPSR system, and gastrin-releasing peptid can be manipulated by viruses to promote immune evasion. The bidirectional regulation between neuropeptides and pattern recognition receptor pathways constitutes an important component of the neuro-immune regulatory network. Although therapeutic strategies targeting neuropeptides offer new approaches for antiviral treatment, their clinical translation still faces challenges including delivery systems, functional selectivity, and temporal specificity. This review systematically summarizes recent research progress on the mechanisms of neuropeptides in viral infection, with a focus on their immunomodulatory functions, aiming to provide references for antiviral therapy research.

Keywords

Neuropeptides, Viral Infection, Immunomodulation, Neuro-Immune Interaction, Immune Evasion

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

神经系统作为机体生命活动的调节中枢, 其微环境稳态的维持对于正常生理功能的实现至关重要。而感染性疾病常累及神经系统, 其中病毒感染因其往往导致严重的后遗症或致死性疾病, 且缺乏特异性治疗药物, 给人类健康带来重大威胁[1] [2]。能够侵入神经系统的病毒被主要包括单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)、西尼罗病毒(West Nile virus, WNV)、狂犬病病毒(rabies virus, RABV)、肠道病毒(enterovirus, EV)以及严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)等可引发多种神经系统疾病, 如脑炎、脑膜炎、脊髓炎等, 严重时可导致永久性神经功能损伤甚至死亡[3]。

与非神经组织不同, 中枢神经系统由大量不可再生的神经元细胞构成, 这一特性对免疫防御策略提出了特殊要求。在外周组织中, 免疫系统可借助细胞毒性 T 细胞清除被病毒感染的细胞, 被感染细胞亦可启动凋亡通路。然而, 当病毒入侵神经系统时, 免疫系统必须在有效清除病原体与避免造成不可逆的免疫病理损伤之间寻求平衡, 呈现出独特的调控特征[4]。

传统研究认为, 神经系统在面对病毒入侵时处于相对被动地位, 主要依赖免疫系统提供保护。然而, 近年来研究显示, 神经系统并非仅仅是被动承受病毒感染, 而是通过释放特有的信号分子——神经肽, 参与抗病毒防御。神经肽作为神经系统重要的信号分子, 不仅介导神经元之间以及神经元与免疫细胞间的信息传递, 在病毒感染中更呈现出功能双重性: 一方面可直接或间接发挥抗病毒效应, 帮助机体清除病原; 另一方面, 某些神经肽信号通路可被病毒利用, 通过抑制干扰素应答或诱导过度炎症反应实现免疫逃逸。这使得神经肽成为理解病毒感染病理机制和开发治疗策略的重要靶点。本文旨在系统综述近年来神经肽在病毒感染中作用机制的研究进展, 重点关注其免疫调节功能, 以期为抗病毒治疗研究提供参考。

2. 神经肽概述

神经肽是一类由神经系统合成并释放的多肽类信号分子, 通常由 3~100 个氨基酸残基组成。从进化角度看, 神经肽可能是最古老的神经递质——在刺胞动物等早期神经系统中, 神经肽已是主要的神经传递分子, 这种进化上的保守性提示神经肽在宿主防御中的重要性[5]。在神经系统中, 神经肽主要作为神经递质或神经调质, 介导神经元之间以及神经元与免疫细胞、内分泌细胞等靶细胞之间的信息传递, 参与调节多种生理及病理过程[6]。

根据结构特征和功能差异, 神经肽可分为多个家族: 速激肽家族(tachykinin family), 包括 P 物质(substance P, SP)、神经激肽 A (neurokinin A, NKA)和神经激肽 B (neurokinin B, NKB); 胰多肽相关家族(pancreatic polypeptide-related family), 主要包括神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY); 降钙素基因相关肽(calcitonin gene-related peptide family, CGRP)家族, 主要有 α -CGRP 和 β -CGRP; 阿片样肽家族(opioid peptide family), 包括内啡肽(endorphin)、脑啡肽(enkephalin)和强啡肽(dynorphin); 以及下丘脑释放激素家族等[7]。不同家族神经肽在组织分布、受体选择性及生物学功能上呈现明显差异。

与经典小分子神经递质相比, 神经肽具有独特的生化与药理特征。在合成途径上, 神经肽并非在神经末梢局部合成, 而是在神经元胞体的核糖体上以较大前体蛋白形式合成, 经内质网和高尔基体加工修饰后储存于致密核心囊泡中, 合成周期较长但可持续释放[6]。在释放机制上, 神经肽通常需要高频刺激或特定信号方能引发释放, 释放后作用范围较广, 可通过体积传输扩散至邻近区域。在作用时程上, 神经肽与 G 蛋白偶联受体(G protein-coupled receptor, GPCR)结合后, 通过激活第二信使系统调控多种细胞内信号通路, 其效应发生较慢但持续时间较长, 主要发挥调节功能[7]。此外, 神经肽可调节经典神经递质的突触传递效率, 调控靶细胞基因表达, 进而影响细胞功能状态。

上述特性使神经肽在需要长期、系统性应对的病理生理过程中发挥协调作用。在病毒感染过程中, 神经肽能够将神经系统的感知信号传递给免疫细胞, 调节免疫应答的强度与持续时间, 从而在宿主防御与免疫病理损伤之间维持平衡。

3. 神经肽在病毒感染中的作用机制

神经肽在病毒感染中发挥着复杂而多样的作用, 其机制涉及直接抗病毒效应、免疫调节功能以及病毒利用神经肽系统实现免疫逃逸等多个方面。

3.1. 神经肽的直接抗病毒效应

3.1.1. CGRP 对 SARS-CoV-2 的抑制作用

CGRP 是由 37 个氨基酸组成的神经肽, 在呼吸道中含量丰富。作为强效血管舒张剂和免疫调节剂, CGRP 由支配气道的周围感觉神经元分泌。Barbosa Bomfim CC 等探讨了 CGRP 对 SARS-CoV-2 的影响[8]。研究发现, 在重症 COVID-19 患者中, 支气管肺泡灌洗液中的 CGRP 水平呈现动态变化: 早期 SARS-CoV-2 阳性患者的 CGRP 水平显著升高, 而在病毒清除后恢复至基线水平。这一动态变化提示 CGRP 升高可能是机体的代偿性保护反应, 而非病理损伤的标志。体外实验表明, CGRP 能直接抑制支气管上皮细胞 Calu-3 感染 SARS-CoV-2 Omicron 和 Alpha 变异株, 且呈剂量依赖性。这种抑制作用涉及 CGRP 受体的激活, 导致 SARS-CoV-2 进入受体 ACE2 在细胞表面的表达下调。CGRP 的稳定类似物 SAX 同样表现出类似的抗病毒效果, 为药物开发提供了候选分子。

3.1.2. TMEFF1 对 HSV 的抑制作用

2024 年, Dai Y 等首次发现了一种由神经元细胞特异表达的 TMEFF1 蛋白, 该蛋白在中枢神经系统

中对 HSV-1 具有显著的限制作用[9]。在 TMEFF1 基因敲除的小鼠模型中, 大脑神经元中的病毒载量显著升高, 并引发神经元死亡, 表明 TMEFF1 在控制病毒复制和预防神经系统感染中具有关键作用。研究显示, TMEFF1 通过双重机制有效限制病毒复制: 一方面, 通过与细胞入膜受体 Nectin-1 和非肌肉肌球蛋白重链 IIA 和 IIB 相互作用, 阻止病毒进入细胞; 另一方面, 干扰 HSV-1 gD 蛋白介导的病毒结合及 HSV-1 gB 蛋白介导的病毒融合, 限制病毒的复制。值得注意的是, TMEFF1 的表达不受经典的干扰素通路调控, 表明这是一种独立于干扰素系统的神经元特有的 HSV-1 抗病毒因子。这一发现也为开发新型抗病毒治疗策略提供了新靶点, 助力未来新型抗 HSV 药物的开发。

3.1.3. VIP/PACAP 对 HIV-1 的抑制作用

血管活性肠肽(vasoactive intestinal peptide, VIP)和垂体腺苷酸环化酶激活肽(pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide, PACAP)是两个密切相关的神经肽家族成员, 广泛分布于多种组织。Temerozo JR 等研究发现, VIP 和 PACAP 可通过激活蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA)和蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC)信号通路抑制 HIV-1 在巨噬细胞中的复制[10]。值得注意的是, VIP 和 PACAP 可诱导 HIV-1 前病毒 DNA 发生 G-A 突变, 降低病毒传染性。这一发现提示了增强 VIP 和 PACAP 的抗逆转录病毒潜力, 拓展了对神经肽直接抗病毒作用的认识。

3.2. 神经肽的免疫调节作用

3.2.1. CGRP-RAMP3 轴促进抗病毒 T 细胞应答

除直接抗病毒作用外, CGRP 还可通过调节适应性免疫应答间接发挥抗病毒功能。Xu Y 等研究发现了 CGRP-RAMP3 轴在协调抗病毒 T 细胞应答中的核心作用[11]。研究表明, CGRP 与 T 细胞表面的 RAMP3 受体结合后, 激活下游 cAMP 信号通路。细胞内 cAMP 水平升高导致磷酸化 CREB 和转录因子 ATF3 的表达增加, ATF3 进而上调 Th1 分化的关键转录因子 STAT1 的表达, 最终促进 T 细胞向 Th1 亚群分化, 增强 IFN- γ 的产生, 同时减少 Th2 型细胞因子 IL-13 和 IL-5 的分泌[7]。在淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒(lymphocytic choriomeningitis virus, LCMV)感染过程中, 神经元分泌的 CGRP 通过激活 RAMP3-CREB 通路增强了 Th1 反应, 从而确保有效的 Th1 和效应性 CD8⁺ T 细胞反应以及病毒清除。这一发现解释了神经系统如何主动指导适应性免疫应答。

3.2.2. 神经肽 Y 的免疫调控作用

神经肽 Y 是由 36 个氨基酸组成的神经肽, 广泛分布于中枢和外周神经系统, 也可由某些免疫细胞产生。NPY 通过与其受体(主要为 Y1 受体)结合, 参与摄食、能量代谢、情绪调节等多种生理过程。近年研究发现, NPY 在病毒感染中发挥关键的免疫调控作用, 不同来源的 NPY 协同作用, 维持免疫稳态, 防止过度免疫病理损伤。

1. 神经元来源 NPY 对单核细胞浸润的负向调控

单核细胞向中枢神经系统浸润是多种嗜神经病毒感染的病理特征。研究发现, NPY 基因缺陷小鼠在逆转录病毒感染后神经系统疾病发病率显著升高, 中枢神经系统中 Ly6C⁺炎性单核细胞浸润明显增加, 提示 NPY 具有抑制单核细胞向中枢神经系统募集的作用[12]。浸润至中枢神经系统的单核细胞高表达 NPY 受体 Y2R; 使用 Y2R 特异性肽段处理可降低疾病发病率, 证实 NPY 通过 Y2R 信号通路发挥保护作用。这一发现表明, 神经元来源 NPY 作为单核细胞募集的负向调控因子, 抑制单核细胞向脑组织迁移, 减轻病毒感染的神经病理损伤。

2. 免疫细胞来源 NPY 的抗炎保护作用

除神经元来源 NPY 外, 免疫细胞来源 NPY 同样在病毒感染中发挥重要作用。Fujiwara S 等发现肺吞

噬细胞来源 NPY 在重症流感病毒感染中的保护功能[13]。甲型流感病毒感染可诱导肺组织中 NPY 表达显著上调, 且 NPY 上调主要来源于肺巨噬细胞和树突状细胞。在小鼠模型中, 髓系细胞特异性 NPY 基因敲除可显著改善重症流感病毒感染的病理结局, 表现为病毒复制减少、肺部炎症减轻、存活率提高, 提示免疫细胞来源 NPY 实际上加剧了病毒感染进程。进一步研究发现, NPY 通过与吞噬细胞上的受体 NPY1R 结合, 诱导细胞因子信号转导抑制因子 3(SOCS3)表达上调; SOCS3 的诱导一方面抑制了抗病毒应答, 另一方面促进了促炎性细胞因子的产生, 从而加重流感病毒感染的病理损伤。

除流感病毒外, NPY-Y1 信号通路在 SARS-CoV-2 感染中同样呈现表达变化。Nishimura H 等发现, SARS-CoV-2 感染显著增加仓鼠肺部 NPY、NPY-Y1 受体及多种炎症细胞因子和趋化因子的 mRNA 表达[14]; 联合使用抗病毒药物莫努匹拉韦和瑞德西韦可显著降低这些表达水平, 表明抗病毒治疗能够逆转 NPY 通路的异常激活。NPY-Y1 受体表达的变化与 NPY、IL-10、IL-12 和 IFN- γ 相关, 提示其在抗病毒反应通路中起作用, 其作用机制是否与流感病毒模型中发现的 SOCS3 通路相关, 值得进一步研究[14]。

3.2.3. 甲硫氨酸脑啡肽抑制 TLR7 信号通路的抗流感病毒机制

甲硫氨酸脑啡肽(Methionine Enkephalin, MENK)是一种内源性阿片样神经肽, 近年来发现其具有抗病毒免疫调节功能。Tian J 等研究发现了 MENK 抗甲型流感病毒感染的新机制[15]。MENK 处理可显著抑制甲型流感病毒在体外和体内的复制, 提高感染小鼠的存活率。进一步研究表明, MENK 通过抑制 TLR7-MyD88-TRAF6-NF- κ B p65 信号通路的激活, 减少炎症细胞因子和趋化因子的产生, 从而减轻病毒诱导的免疫病理损伤[15]。此外, MENK 还可调节 T 细胞应答, 促进调节性 T 细胞的功能, 进一步抑制过度炎症反应。阿片样神经肽家族成员通过对天然免疫信号通路的负向调节, 在抗病毒免疫与免疫病理损伤之间维持平衡。

3.3. 病毒利用神经肽系统实现免疫逃逸

与前文所述神经肽介导的宿主防御机制不同, 某些神经肽可被病毒操纵, 进而抑制宿主抗病毒免疫应答, 促进免疫逃逸。这一现象揭示了神经肽在病毒感染中的功能双重性——既可作为宿主防御的效应分子, 亦可被病毒利用成为致病的辅助因素。

3.3.1. Kisspeptin/GPR54 轴介导的免疫抑制

Huang H 等研究发现一种病毒利用宿主神经肽信号抑制干扰素应答、实现免疫逃逸的机制[16]。病毒感染会显著提高小鼠下丘脑和垂体中神经肽激素 Kisspeptin 的表达。这些神经肽激素通过免疫细胞表面表达的 GPR54 受体, 进而抑制抗病毒因子 I 型干扰素的产生, 抑制机体的抗病毒免疫功能。GPR54 基因缺失的小鼠对于病毒感染的耐受能力显著提高, 病毒诱导的死亡率明显降低, 表明 Kisspeptin/GPR54 信号通路参与病毒免疫逃逸机制。GPR54 基因缺失不仅能够抑制 VSV、NDV 以及 HSV 等病毒复制, 还可显著降低病毒诱导的急性肺部炎症。

3.3.2. 胃泌素释放肽促进流感病毒感染

胃泌素释放肽(Gastrin-releasing peptide, GRP)是一种参与多种生理过程的神经肽, 最初被认为具有调节肠道胃酸分泌的功能。Shirey KA 等则发现其在流感病毒感染中发挥促炎和致病作用[17]。甲型流感病毒感染可诱导肺组织中胃泌素释放肽及其受体的表达显著上调。在流感病毒肺炎发病小鼠模型中应用 GRP 或其受体(GRPR)拮抗剂, 可减轻致死率, 提高存活率, 同时肺部神经内分泌细胞中 GRP 的产生减少, 肺组织病理学改善, 细胞因子基因表达受到抑制。这一发现提示, 流感病毒可能利用宿主胃泌素释放肽信号诱导过度炎症反应, 促进免疫病理损伤。

3.3.3. 神经肽 S 通过免疫抑制促进伪狂犬病毒复制

神经肽 S (neuropeptide S, NPS)及其受体 NPSR 是近年来发现的中枢神经系统信号系统,在焦虑、觉醒和食物摄入等生理过程中发挥调节作用。Li C 等发现这一神经肽系统可被伪狂犬病毒(pseudorabies virus, PRV)利用,通过抑制干扰素应答、促进炎症信号通路,增强病毒复制和致病性[18]。PRV 感染可显著上调 PK15 细胞和小鼠脑中 NPS 及其受体 NPSR 的表达水平,进而诱导 IL-6/STAT3 通路过度活化,同时抑制 IFN- β 介导的抗病毒应答,从而创造有利于病毒复制的免疫微环境。与 Kisspeptin/GPR54 轴类似,NPS/NPSR 系统代表了病毒利用神经肽信号实现免疫逃逸的另一机制。

3.3.4. P 物质在 HSV-1 角膜炎中的双重作用

P 物质(Substance P, SP)是速激肽家族的代表成员,广泛分布于中枢神经系统和周围感觉神经纤维。万珊珊在 C57BL/6 小鼠单纯疱疹病毒性角膜炎(herpes simplex keratitis, HSK)模型中发现 P 物质参与 HSK 的急性发作与复发过程[19]。在 SP 基因敲除小鼠 HSK 模型中,病毒滴度显著升高,抗病毒相关的因子 IFN- α 及 IFN- β 的降低,病毒识别受体 nectin-1 及核旁富集转录本 1 (nuclear enriched abundant transcript 1, NEAT1)等表达增加、限制性因子 tetherin 减少,浸润进入角膜的免疫细胞减少。进一步研究显示,SP 通过调控 STING/TBK1/IRF3 信号通路影响 HSV-1 在人角膜上皮细胞中的感染。周洪伟则发现,SP 参与 HSK 复发过程[20]。HSV-1 感染可诱导 SP 表达,上调的 SP 可通过多途径激活 PI3K/Akt 信号通路,进而抑制 HSV-1 复制,诱导并维持 HSV-1 在三叉神经节内潜伏。可见,SP 在单纯疱疹病毒性角膜炎的发病及复发中的作用呈现复杂的双重性。

3.3.5. 狂犬病毒对 CGRP 信号的利用

Weihe 等研究发现,狂犬病毒感染可诱导大脑中 CGRP 强烈表达。CGRP 作为感觉神经末梢释放的神经肽,具有抑制抗原呈递细胞功能的免疫调节作用。研究者提出,狂犬病毒可能通过诱导 CGRP 上调,抑制抗原呈递细胞的激活和功能,从而削弱宿主抗病毒免疫应答,促进病毒在中枢神经系统中的复制和传播。这一发现为病毒利用神经肽实现免疫逃逸提供了经典证据[21]。

3.4. 神经肽与模式识别受体的相互作用

神经肽信号通路与经典模式识别受体(PRR)通路之间存在双向调节关系。一方面,神经肽可调控 PRR 信号通路的激活强度,如甲硫氨酸脑啡肽抑制 TLR7 信号通路[15]、P 物质调控 STING/TBK1/IRF3 通路[19];另一方面,PRR 信号亦可直接激活神经肽释放,如脂多糖通过 TLR4 激活神经元释放 NPY [22]。这种双向调节构成神经-免疫调控网络的重要基础,为理解神经系统如何感知病原入侵、如何调节免疫应答提供了分子机制。

3.5. 神经肽的双重性:从宿主防御到免疫逃逸

神经肽在病毒感染中的作用可归为两种主要类型:一类以 CGRP、TMEFF1、MENK 和肺巨噬细胞来源的 NPY 为代表,通过直接抗病毒效应或正向免疫调节帮助宿主清除病原、限制免疫病理损伤,发挥宿主防御功能;另一类以 Kisspeptin/GPR54 轴和胃泌素释放肽为代表,可被病毒利用,通过抑制宿主抗病毒免疫或诱导过度炎症反应,促进免疫逃逸或加剧病理损伤。

神经肽的双重功能性是多种因素交互作用的结果。神经肽的局部浓度是关键因素之一,以 MENK 为例,低剂量可增强免疫,高剂量则可能诱导免疫抑制[23][24]。其次,靶细胞类型也决定效应方向,如 NPY 作用于神经元 Y2 受体可抑制单核细胞募集[12],作用于肺吞噬细胞 Y1 受体则加剧炎症病理[13]。第三,感染阶段也影响作用取向,如 P 物质在单纯疱疹病毒性角膜炎初期发挥保护作用,复发期则促进病毒再

激活感染阶段也决定功能取向[19] [20]; NPS/NPSR 系统在 PRV 感染中呈现双向调控特征[18]。此外, 局部微环境亦发挥重要调节作用, 如 CGRP 既可直接抑制 SARS-CoV-2 感染, 又在狂犬病病毒感染时被病毒利用促进免疫逃逸, 其功能差异与感染微环境中炎症因子谱密切相关[8] [21]。

这种功能双重性的形成可能源于神经肽在神经-免疫相互作用中的核心地位。神经系统通过释放神经肽感知病原入侵, 并将信号传递给免疫细胞, 调节免疫应答的强度和性质。这一机制在进化上高度保守。然而, 正因神经肽在免疫调控中的关键位置, 其信号通路也易成为病毒作用的靶点。病毒可通过上调特定神经肽或其受体的表达, 诱导免疫抑制微环境或过度炎症反应, 为自身复制和持续存在创造条件。这体现了宿主与病原体在共进化过程中的复杂相互作用。

4. 神经肽在病毒感染中的转化前景与挑战

病毒感染, 尤其是嗜神经病毒感染, 常导致疼痛、疲劳、认知障碍等长期后遗症, 这些症状可能与神经肽功能紊乱密切相关。P 物质上调可诱导神经源性炎症, 参与病毒相关性疼痛[19]; NPY 通过调控边缘系统神经环路, 可能参与病毒感染后焦虑、抑郁及疲劳综合征的病理过程[12] [25] [26]; 食欲素功能抑制则与“长新冠”患者的脑雾、嗜睡等认知障碍密切相关[27]。病毒对神经肽系统的利用, 不仅是分子水平的免疫逃逸策略, 更可能是病毒感染后长期神经精神后遗症的直接病理基础。

深入理解神经肽在病毒感染中的功能双重性及其调控机制, 不仅有助于全面揭示神经-免疫相互作用的复杂网络, 也为开发针对病毒感染的新治疗策略提供了理论依据和潜在靶点。

然而, 将神经肽研究转化为临床治疗策略面临多重挑战。首先, 神经肽半衰期通常较短, 易被蛋白酶降解且难以通过血脑屏障, 对于需要靶向中枢神经系统的治疗尤为困难。其次, 多数神经肽具有功能多效性, 影响多种生理过程, 因此需开发能够选择性靶向其免疫调节功能而不干扰其他生理过程的策略。此外, 神经肽水平呈现疾病时相特异性, 干预时机需精准把握[8]。Augustyniak 等指出神经肽兼具直接抗菌活性和间接免疫调节功能, 但也可能增强微生物毒力[28] [29]。

面对这些挑战, 当前研究已探索多条转化路径: 靶向神经肽受体(如 NPY-Y1 受体拮抗剂、GPR54 拮抗剂)可调节炎症反应或阻断免疫抑制[13] [16]; 补充 CGRP 等神经肽或其类似物可发挥直接抗病毒与免疫调节双重效应[8], 例如订书肽技术通过化学修饰稳定肽的 α -螺旋构象, 已成功用于开发抗病毒候选药物[30]; 通过神经调控技术改变内源性神经肽释放, 或与现有抗病毒药物联合应用, 亦展现出协同治疗潜力[13]。未来, 单细胞测序与 CRISPR 筛选等多组学技术整合将有助于绘制神经-免疫互作图谱并发现新靶点[11]; 发展实时监测技术以揭示神经-免疫相互作用的时空动态规律; 通过跨物种比较研究(如 NPY/NPF 在果蝇至哺乳动物中的保守功能)识别核心机制[22] [31]; 深入研究病毒-神经-免疫轴的相互作用, 这些方向将为开发新型抗感染策略奠定基础。

5. 结论

神经系统通过神经肽主动参与抗病毒防御和免疫调节, 其作用呈现双重性特征: 既可以通过直接抗病毒效应或正向免疫调节帮助宿主清除病原; 也可能被病毒利用, 通过抑制干扰素应答或诱导过度炎症反应促进免疫逃逸。神经肽功能的复杂性反映了神经系统在协调免疫应答中的精密调控: 既增强必要的抗病毒免疫, 又限制过度炎症反应, 在清除病毒的同时最小化神经元损伤。基于神经肽机制的干预策略为抗病毒治疗提供了新思路。尽管递送系统、功能选择性和时相特异性等挑战依然存在, 但随着对神经-免疫相互作用机制的深入理解, 靶向神经肽的治疗策略有望成为抗病毒治疗的新前沿。

基金项目

济宁医学院大学生创新创业训练计划项目(cx2024111z; cx2023148z)。

参考文献

- [1] Carty, M., Reinert, L., Paludan, S.R. and Bowie, A.G. (2014) Innate Antiviral Signalling in the Central Nervous System. *Trends in Immunology*, **35**, 79-87. <https://doi.org/10.1016/j.it.2013.10.012>
- [2] Koyuncu, O.O., Hogue, I.B. and Enquist, L.W. (2013) Virus Infections in the Nervous System. *Cell Host & Microbe*, **13**, 379-393. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.03.010>
- [3] Solomon, T., Lewthwaite, P., Perera, D., Cardosa, M.J., McMinn, P. and Ooi, M.H. (2010) Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of Enterovirus 71. *The Lancet Infectious Diseases*, **10**, 778-790. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(10\)70194-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(10)70194-8)
- [4] Chakraborty, S., Nazmi, A., Dutta, K. and Basu, A. (2010) Neurons under Viral Attack: Victims or Warriors? *Neurochemistry International*, **56**, 727-735. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.02.016>
- [5] Grimmelikhuijzen, C.J.P. and Hauser, F. (2012) Mini-Review: The Evolution of Neuropeptide Signaling. *Regulatory Peptides*, **177**, S6-S9. <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2012.05.001>
- [6] Hoyer, D. and Bartfai, T. (2012) Neuropeptides and Neuropeptide Receptors: Drug Targets, and Peptide and Non-Peptide Ligands: A Tribute to Prof. Dieter Seebach. *Chemistry & Biodiversity*, **9**, 2367-2387. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201200288>
- [7] van den Pol, A.N. (2012) Neuropeptide Transmission in Brain Circuits. *Neuron*, **76**, 98-115. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.09.014>
- [8] Barbosa Bomfim, C.C., Génin, H., Cottoignies-Callamarte, A., Gallois-Montbrun, S., Murigneux, E., Sams, A., et al. (2024) CGRP Inhibits SARS-CoV-2 Infection of Bronchial Epithelial Cells, and Its Pulmonary Levels Correlate with Viral Clearance in Critical COVID-19 Patients. *Journal of Virology*, **98**, e0012824. <https://doi.org/10.1128/jvi.00128-24>
- [9] Dai, Y., Idorn, M., Serrero, M.C., Pan, X., Thomsen, E.A., Narita, R., et al. (2024) TMEFF1 Is a Neuron-Specific Restriction Factor for Herpes Simplex Virus. *Nature*, **632**, 383-389. <https://doi.org/10.1038/s41586-024-07670-z>
- [10] Temerozo, J.R., de Azevedo, S.S.D., Insuela, D.B.R., Vieira, R.C., Ferreira, P.L.C., Carvalho, V.F., et al. (2018) The Neuropeptides Vasoactive Intestinal Peptide and Pituitary Adenylate Cyclase-Activating Polypeptide Control HIV-1 Infection in Macrophages through Activation of Protein Kinases α and γ . *Frontiers in Immunology*, **9**, Article ID: 1336. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01336>
- [11] Xu, Y., Chen, L., Wang, Y., et al. (2024) A Neuropeptide Signaling Pathway Regulates Th1 Cell Differentiation and Antiviral Immunity. *Nature*, **625**, 812-820.
- [12] Woods, T.A., Du, M., Carmody, A. and Peterson, K.E. (2016) Neuropeptide Y Negatively Influences Monocyte Recruitment to the Central Nervous System during Retrovirus Infection. *Journal of Virology*, **90**, 2783-2793. <https://doi.org/10.1128/jvi.02934-15>
- [13] Fujiwara, S., Hoshizaki, M., Ichida, Y., Lex, D., Kuroda, E., Ishii, K.J., et al. (2019) Pulmonary Phagocyte-Derived NPY Controls the Pathology of Severe Influenza Virus Infection. *Nature Microbiology*, **4**, 258-268. <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0289-1>
- [14] Nishimura, H., Araki, K., Mitsuoka, C., Toriumi, W., Kitajima, S. and Takahashi, E. (2025) Possible Involvement of Neuropeptide Y Sub-Receptor 1 (NPY-Y1) in the Anti-Viral Response of SARS-CoV-2 Infection in Syrian Hamster. *Biomedical Research*, **46**, 37-50. <https://doi.org/10.2220/biomedres.46.37>
- [15] Tian, J., Jiao, X., Wang, X., Geng, J., Wang, R., Liu, N., et al. (2018) Novel Effect of Methionine Enkephalin against Influenza A Virus Infection through Inhibiting TLR7-MyD88-TRAF6-NF- κ B P65 Signaling Pathway. *International Immunopharmacology*, **55**, 38-48. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2017.12.001>
- [16] Huang, H., Xiong, Q., Wang, N., Chen, R., Ren, H., Siwko, S., et al. (2018) Kisspeptin/GPR54 Signaling Restricts Antiviral Innate Immune Response through Regulating Calcineurin Phosphatase Activity. *Science Advances*, **4**, eaas9784. <https://doi.org/10.1126/sciadv.aas9784>
- [17] Shirey, K.A., Sunday, M.E., Lai, W., Patel, M.C., Blanco, J.C.G., Cuttitta, F., et al. (2019) Novel Role of Gastrin Releasing Peptide-Mediated Signaling in the Host Response to Influenza Infection. *Mucosal Immunology*, **12**, 223-231. <https://doi.org/10.1038/s41385-018-0081-9>
- [18] Li, C., Ma, Y., Cai, Z., Wan, Q., Tian, S., Ning, H., et al. (2022) Neuropeptide S and Its Receptor NPSR Enhance the Susceptibility of Hosts to Pseudorabies Virus Infection. *Research in Veterinary Science*, **146**, 15-23. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2022.03.008>
- [19] 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[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2019.
- [20] 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[D]: [博士学位论文]. 武汉: 武汉大学, 2016.
- [21] Weihe, E., Bette, M., Preuss, M.A., et al. (2008) Role of Virus-Induced Neuropeptides in the Brain in the Pathogenesis of Rabies. *Developmental Biology (Basel)*, **131**, 73-81.

-
- [22] Yu, J., Xiao, K., Chen, X., Deng, L., Zhang, L., Li, Y., *et al.* (2022) Neuron-Derived Neuropeptide Y Fine-Tunes the Splenic Immune Responses. *Neuron*, **110**, 1327-1339.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.01.010>
- [23] von Hörsten, S., Nave, H., Ballof, J., Helfritz, F., Meyer, D., Schmidt, R.E., *et al.* (1998) Centrally Applied NPY Mimics Immunoactivation Induced by Non-Analgesic Doses of Met-enkephalin. *NeuroReport*, **9**, 3881-3885. <https://doi.org/10.1097/00001756-199812010-00021>
- [24] Janković, B.D. and Radulović, J. (1992) Enkephalins, Brain and Immunity: Modulation of Immune Responses by Methionine-Enkephalin Injected into the Cerebral Cavity. *International Journal of Neuroscience*, **67**, 241-270. <https://doi.org/10.3109/00207459208994788>
- [25] Zenz, G., Farzi, A., Fröhlich, E.E., Reichmann, F. and Holzer, P. (2019) Intranasal Neuropeptide Y Blunts Lipopolysaccharide-Evoked Sickness Behavior but Not the Immune Response in Mice. *Neurotherapeutics*, **16**, 1335-1349. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00758-9>
- [26] Chen, W., Liu, Y., Liu, W., Zhou, Y., He, H. and Lin, S. (2020) Neuropeptide Y Is an Immunomodulatory Factor: Direct and Indirect. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 580378. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.580378>
- [27] Heinicke, U., Talbot, S.R., Thanasis, F., Adam, E.H., von Knethen, A., Steinbicker, A.U., *et al.* (2025) Systemic Role of Orexin A, Substance P, Bradykinin, and DABK in Severe COVID-19 and 2.5-Yr Follow-Ups: An Observational Study. *BJA Open*, **14**, Article 100415. <https://doi.org/10.1016/j.bjao.2025.100415>
- [28] Augustyniak, D., Nowak, J. and T. Lundy, F. (2012) Direct and Indirect Antimicrobial Activities of Neuropeptides and Their Therapeutic Potential. *Current Protein & Peptide Science*, **13**, 723-738. <https://doi.org/10.2174/138920312804871139>
- [29] Augustyniak, D., Kramarska, E., Mackiewicz, P., Orczyk-Pawilowicz, M. and Lundy, F.T. (2021) Mammalian Neuropeptides as Modulators of Microbial Infections: Their Dual Role in Defense versus Virulence and Pathogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article 3658. <https://doi.org/10.3390/ijms22073658>
- [30] Outlaw, V.K., Bovier, F.T., Mears, M.C., Cajimat, M.N., Zhu, Y., Lin, M.J., *et al.* (2020) Inhibition of Coronavirus Entry *in Vitro* and *ex Vivo* by a Lipid-Conjugated Peptide Derived from the Sars-Cov-2 Spike Glycoprotein HRC Domain. *mBio*, **11**. <https://doi.org/10.1128/mbio.01935-20>
- [31] Nässel, D.R. and Wegener, C. (2011) A Comparative Review of Short and Long Neuropeptide F Signaling in Invertebrates: Any Similarities to Vertebrate Neuropeptide Y Signaling? *Peptides*, **32**, 1335-1355. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.03.013>