

## Semaphorin 家族在动脉粥样硬化中的作用

吴丽丽<sup>1</sup>, 朱力<sup>1,2,3</sup>

(1. 苏州大学唐仲英医学研究院血液学研究中心, 2. 苏州市血栓与血管生物学重点实验室, 3. 江苏省血液学协同创新中心, 江苏省苏州市 215123)

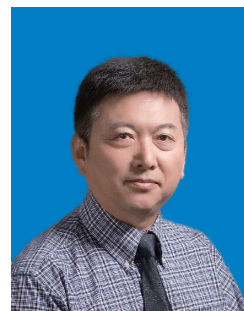
[专家简介] 朱力, 教授, 博士研究生导师。苏州大学唐仲英医学研究院血液学研究中心副主任, 兼学位分委员会主席。苏州市血栓与血管性疾病重点实验室主任、江苏省血液学协同创新中心血栓与止血研究部主任、江苏省高校重点实验室老年病预防医学与转化副主任、国际动脉粥样硬化学会中国分会副主席、国际血栓与止血学会国际顾问委员会委员。主要从事血小板活化、血栓形成和动脉粥样硬化等血管性疾病的基础和转化研究。先后主持国家自然科学基金重大研究计划和重点国际合作与交流等项目, 成果发表在 *Blood*、*JCI*、*PNAS*、*ATVB* 等刊物, 担任国际学术期刊 *J Cell Mol Med* 副主编。

[关键词] 动脉粥样硬化; 旗语蛋白; 血管细胞; 血液细胞; 血管新生

[摘要] 动脉粥样硬化是一类慢性炎症性血管疾病, 其复杂的发病机制涉及多种细胞和分子的参与。Semaphorin 是一类由分泌、跨膜以及糖基化磷脂酰肌醇锚定的旗语蛋白组成的轴突导向分子家族, 通过与其受体 Neuropilin 和 Plexin 结合, 在许多病理生理过程中发挥作用, 包括神经生长、免疫反应、肿瘤转移、血管生成以及代谢性疾病等。近十年来, 有关 Semaphorin 参与动脉粥样硬化机制的研究逐渐增多。本文主要介绍 Semaphorin 家族通过影响血管细胞、血液细胞、血管新生, 参与动脉粥样硬化发生发展的研究进展。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A



### The role of semaphorin family in atherosclerosis

WU Lili<sup>1</sup>, ZHU Li<sup>1,2,3</sup>

(1. Cyrus Tang Hematology Center, Cyrus Tang Medical Institute, Soochow University; 2. Suzhou Key Laboratory of Thrombus and Vascular Disease; 3. Collaborative Innovation Center of Hematology of Jiangsu Province, Suzhou, Jiangsu 215123, China)

[KEY WORDS] atherosclerosis; semaphorin; vascular cells; blood cells; angiogenesis

[ABSTRACT] Atherosclerosis is a chronic inflammatory vascular disease with complicated pathogenesis involving multiple cells and molecules. Semaphorin is a family of secreted, transmembrane, and GPI-anchored axon signaling proteins that play an important role in many pathophysiological processes by binding to their receptors neuropilin and plexin, such as nerve growth, immune response, tumor metastasis, angiogenesis, and metabolic disease. Studies on the cellular and molecular mechanisms of semaphorin in atherosclerosis have been progressed in the past decade. This article summarizes the research progress on the role of semaphorin in the development of atherosclerosis, focusing on how semaphorin affect vascular cells and blood cells, and regulate angiogenesis.

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 是一种多因素诱导的慢性炎症性血管疾病。内皮功能受损后, 内膜的通透性改变, 血液中低密度脂蛋白在穿过内膜的同时受到氧化修饰, 一方面被诱导形成氧化型

低密度脂蛋白, 另一方面促使内皮细胞表达黏附分子和趋化因子, 趋化白细胞浸润<sup>[1]</sup>。接着浸润的单核/巨噬细胞吞噬脂质形成泡沫细胞, 不断堆积的泡沫细胞又会形成脂质条纹, 最终导致 As 斑块的形

[收稿日期] 2021-03-31

[修回日期] 2021-04-25

[基金项目] 国家自然科学基金重点国际合作与交流项目(81620108001); 国家自然科学基金面上项目(81870325)

[作者简介] 吴丽丽, 博士研究生, 研究方向为动脉粥样硬化与血管生物学, E-mail 为 wljlsd@sina.com。通信作者朱力, 博士, 教授, 研究方向为血栓与血管生物学, E-mail 为 zhul@suda.edu.cn。

成<sup>[2]</sup>。旗语蛋白 (semaphorin) 是一类由分泌、跨膜以及糖基化磷脂酰肌醇 (glycosylphosphatidylinositol, GPI) 锚定的旗语蛋白组成的家族, 最初是因为其对神经元轴突生长的导向作用而被发现, 并命名为轴突导向分子<sup>[3]</sup>。该家族分子由胞外富含半胱氨酸的 Sema 结构域、丛蛋白-旗语蛋白-整合素 (plexin-semaphorin-integrin, PSI) 结构域和一段可变蛋白结构域组成。蛋白种类多达二十几种, 根据 C 端可变结构域的不同, 将 Semaphorin 家族分为八大类, 其中 I 类和 II 类在无脊椎动物中发现, III 到 VII 类在脊椎动物中编码, 而 VIII 类由病毒编码<sup>[4]</sup>。已知丛蛋白 (plexin) 和神经纤毛蛋白 (neuropilin) 是 Semaphorin 的主要受体。在脊椎动物中发现四大类

丛蛋白, 依次为 Plexin A-D, 也包含一段胞外的 Sema 结构域, Semaphorin 胞外的 Sema 结构域可以同 Plexin 的胞外 Sema 区结合, 并促进信号转导<sup>[5]</sup> (图 1)。Plexin 通过与不同组织中的辅助受体, 包括 Neuropilin 结合, 使其得以发挥多样化的功能。迄今为止, 已经发现它们在很多生理及病理过程中发挥重要作用, 包括心脏发育、肿瘤血管新生与转移、破骨细胞生成和免疫调节等<sup>[6]</sup>。本文重点讨论 Semaphorin 家族在 As 发生发展中的作用, 针对 As 发生过程中血液及血管的变化, 从内皮细胞、平滑肌细胞、单核/巨噬细胞、血小板以及血管新生角度阐明轴突导向分子 Semaphorin 在 As 过程中的调控和作用机制。

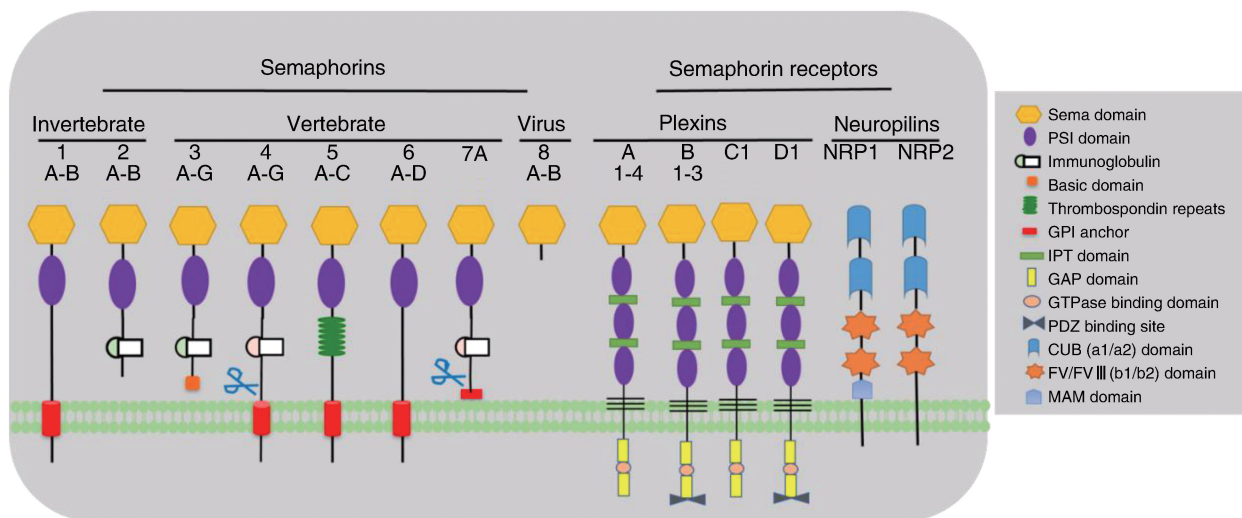


图 1. Semaphorin 家族及其受体

Semaphorin 家族分为八大类, I 类和 II 类在无脊椎生物中发现, III 到 VII 类属于脊椎动物, VIII 类由病毒表达。

其中 II、III 和 VIII 类是分泌型蛋白, I、IV 到 VI 类属于跨膜型蛋白, VII 类是 GPI 膜锚定蛋白。

Plexin 和 Neuropilin 是 Semaphorin 的主要受体。脊椎动物中 Plexins 分为 PlexinA1-4、PlexinB1-3、PlexinC1 和 PlexinD1。Semaphorin III 家族成员需要 NRP1 或者 NRP2 作为共受体进行信号转导。

Figure 1. Semaphorins and their receptors

## 1 Semaphorin 通过影响内皮细胞和平滑肌细胞参与 As

### 1.1 内皮细胞

As 斑块好发于血流紊乱的动脉血管分支或血流急剧变化处。通常情况下, 覆盖在血管腔内侧的内皮细胞通过感知并响应物理、生物、化学信号, 控制血管张力、血液流动性、内皮通透性来维持血管稳态<sup>[7]</sup>。血管内血流紊乱或者血液内脂蛋白代谢异常都会影响内皮细胞屏障功能, 导致内皮通透性改变<sup>[8]</sup>。越来越多的研究发现 Semaphorin 家族可

以影响内皮细胞的生物学功能<sup>[9]</sup>。van Gils 等<sup>[10]</sup>发现, 内皮细胞分泌的 Semaphorin 3A (Sema3A) 受到血液震荡流剪切力影响表达下调, 进而导致 As 过程中白细胞在内皮上的滚动黏附以及向内皮下的迁移浸润。在喂食高胆固醇饲料的 LDLR<sup>-/-</sup>小鼠中发现 Sema3A 在层流剪切力为主的主动脉大弯处表达丰富, 明显高于以震荡流为特征的主动脉小弯处。在体外将人类冠状动脉内皮细胞暴露于抗 As 的层流和促 As 的震荡流环境中, 发现 Sema3A 在前者的表达显著高于后者。Sema3A 封闭肽抑制其活性, 可明显增加白细胞滚动和黏附。Zhang 等<sup>[11]</sup>通过

分析转录组芯片发现, Semaphorin 3F (Sema3F) 在内皮细胞上表达丰富, 且受到炎症细胞因子和剪切应力的调节。为了研究剪切应力对 Sema3F 表达的调控机制, 将人脐静脉内皮细胞 (human umbilical vein endothelial cell, HUVEC) 置于层流和震荡流环境中, 发现剪切依赖转录因子 Kruppel 样因子 2 (KLF2) 在层流状态下表达增加。同时, 内皮细胞过表达或抑制 KLF2 的体外实验表明, Sema3F 的表达依赖于 KLF2 的上调或者减少。通过在内皮细胞中敲降 Sema3F, 观察到 HUVEC 形态改变, 骨架蛋白破坏。进一步研究发现, 在促炎条件下, Sema3F 表达下调, 内皮细胞屏障受损。本课题组<sup>[12]</sup>利用 Semaphorin 7A (Sema7A) 敲除的 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠, 通过喂食高胆固醇饲料发现在主动脉弓处斑块面积相较于 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠明显降低, 但在降主动脉处却没

有差异, 这提示 Sema7A 的表达可能存在区域差异性。使用颈动脉部分结扎手术体内扰动流模型筛选响应血液扰动流表达的 Semaphorin 家族分子, 结果表明 Sema7A 在血液扰动流处的内皮细胞中表达上调, 进一步研究发现, 这种表达的变化受到 PKA/CREB 信号通路调控。体外实验利用过表达 Sema7A 的 HUVEC 细胞进一步研究发现, Sema7A 作为一种促 As 分子, 通过内皮  $\beta 1$  整合素/FAK/MEK1/2/NF- $\kappa$ B 通路导致内皮细胞功能障碍, 黏附分子表达增加, 促进白细胞黏附。近期又发现 Sema7A 敲除之后会减缓血管内膜内皮细胞间质化程度, 在体外过表达 Sema7A 则会上调转录因子 ATF3 的表达, 进而通过 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路促进内皮细胞发生间质化转变, 这也可能是 Sema7A 促进 As 作用的一个潜在机制<sup>[13]</sup> (图 2)。

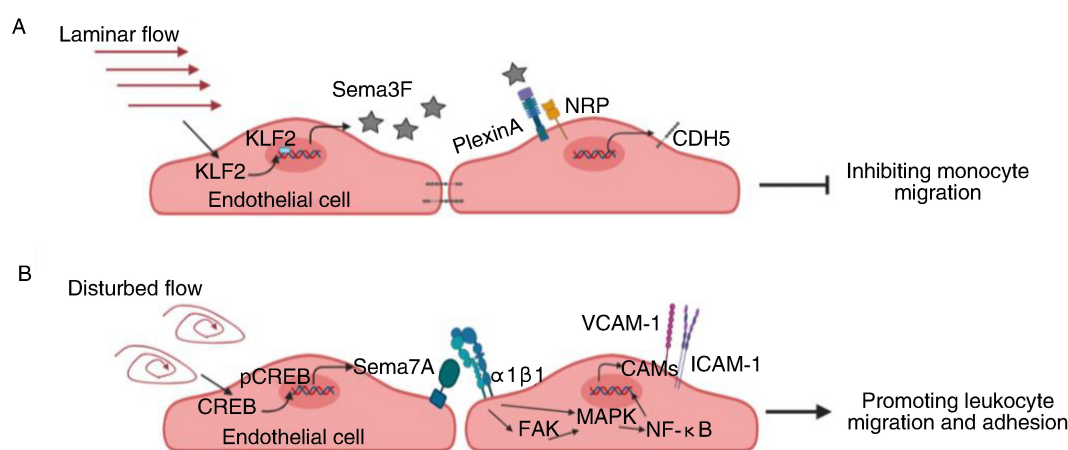


图 2. Semaphorin 通过响应血流变化作用于内皮细胞参与 As

层流通过上调内皮细胞中 KLF2 转录因子, 促进 Sema3F 表达增加, 上调的 Sema3F 增强血管内皮钙黏蛋白 CDH5 的表达, 维持血管内皮屏障功能, 抑制活化的单核细胞往内皮下迁移 (A); 扰动流通过 PKA/CREB 通路上调内皮细胞 Sema7A 表达, Sema7A 通过与其受体整合素  $\beta 1$  结合, 活化 NF- $\kappa$ B 信号通路, 并促进黏附分子 ICAM-1 和 VCAM-1 表达增加, 继而募集白细胞在内皮上的滚动黏附, 加速 As 进程 (B)。

Figure 2. Semaphorins are involved in atherosclerosis by affecting endothelial cells in response to blood flow changes

## 1.2 血管平滑肌细胞

血管平滑肌细胞是维持血管张力的主要细胞, 其结构和功能的改变可能会导致多种心血管疾病的发生, 如高血压、As 和血管成形术后管腔再狭窄等。平滑肌细胞对 As 具有双重作用, 一方面可以通过稳固纤维帽维持斑块的稳定, 另一方面平滑肌细胞表型转化又会导致 As 的发展<sup>[14]</sup>。越来越多的研究表明, 血管平滑肌细胞的迁移和增殖是新内膜形成的重要过程, 而新内膜增生是 As 的重要病理生理过程。Sema3A 是一类以二硫键结合的分泌型蛋白, 在神经轴突生长过程中发挥排斥作用。进一步

研究表明 Sema3A 的生物学功能远不止调节神经生长。Wu 等<sup>[15]</sup> 研究发现 Sema3A 在人 As 斑块中的表达显著下调, 体外过表达 Sema3A 可以抑制平滑肌细胞的增殖和迁移, 利用慢病毒在颈动脉过表达 Sema3A 可以抑制血管损伤后的内膜新生。机制研究发现 Sema3A 通过与 NRP1-PlexinA1 形成复合物, 降低了 NRP1-PDGFR $\beta$  复合物形成, 从而抑制了 PDGFR $\beta$  的磷酸化。该团队研究还发现 Semaphorin 3E (Sema3E) 在人 As 斑块平滑肌细胞中的表达显著下调, 并且在体外以 Sema3E 依赖的方式抑制血管平滑肌细胞的增殖和迁移<sup>[16]</sup>。进一步研究发现

Sema3E 通过与 PlexinD1 结合,抑制平滑肌细胞内 Rap1-Akt 信号通路,因此,Sema3E 在新生内膜增生过程中起负向调节作用。

## 2 Semaphorin 通过影响单核/巨噬细胞和血小板参与 As

### 2.1 单核/巨噬细胞

髓系来源的细胞在内皮下的积蓄是晚期 As 斑块的特征,这些炎症细胞尤其是单核来源的巨噬细胞不仅引起 As 加速,而且还通过基质金属蛋白酶的斑块内分泌,促使细胞外基质降解,导致斑块的不稳定性增加<sup>[17]</sup>。Sema3E 在 As 病变中表达,并且与渗透的巨噬细胞存在共定位现象。在两种斑块消退模型中,巨噬细胞 Sema3E 的表达水平显著降低,体外实验发现 Sema3E 通过与 PlexinD1 结合破坏 Rho-GTPase 信号级联和肌动蛋白聚合从而抑制巨噬细胞迁移<sup>[18]</sup>。Zhang 等<sup>[11]</sup>通过体外 Transwell 实验发现 Sema3F 可以直接抑制肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 刺激活化的单核细胞迁移。在体外使用 PlexinB2 和 Semaphorin 4D (Sema4D) 的阻断剂,发现可以抑制单核细胞 THP-1 与内皮细胞 HUVEC 之间的黏附<sup>[19]</sup>。招募的单核/巨噬细胞吞噬脂质,分化形成泡沫细胞堆积于内皮下导致血管功能障碍,血管内斑块形成,血管壁增厚<sup>[20]</sup>。Kang 等<sup>[21]</sup>研究发现 Semaphorin 6D (Sema6D) 通过影响 m-TOR 信号通路,在调控巨噬细胞极化过程中发挥重要作用。通过阻断该通路或者抑制 Sema6D 的表达,都会引起单核细胞向促炎型巨噬细胞 M1 分化的增

加。因此 Sema6D 可能在 As 的发展中发挥作用。

### 2.2 血小板

血小板不仅在止血中起关键作用,而且在病理性血栓的形成中也起着至关重要的作用。血栓形成的第一步是血小板黏附在改变的血管表面或暴露的内皮下细胞外基质上,然后被激活并相互聚集,其表面分子相互作用,形成一个反应微环境<sup>[22]</sup>。在这个过程中,整合素  $\alpha$  II b $\beta$ 3 对血小板的功能是不可或缺的。Kashiwagi 等<sup>[23]</sup>证实 Sema3A 可以通过抑制整合素  $\alpha$  II b $\beta$ 3 的活化,显著抑制胶原诱导的血小板聚集和其在纤维蛋白原上的黏附和扩散。研究结果表明 Sema3A 调控血小板功能以及血栓的形成,并可能在一定程度上参与 As 的发展。本课题组以往的研究发现 Sema4D 通过影响高脂血症小鼠血小板的敏感性和活化,在脂质代谢紊乱的情况下,血小板呈现高反应状态,并分泌趋化因子和炎症因子,参与 As 的发展<sup>[24]</sup>。进一步的研究表明,Sema4D<sup>-/-</sup> 的血脂异常小鼠体内血小板过度反应被降低,并且延缓了 As 内膜斑块的形成。

## 3 Semaphorin 通过调控新生血管参与 As

新生血管在 As 病变中起着重要作用,一方面,这些新生血管的形成增加了局部营养物质和氧气的交换,从而促进斑块的进展<sup>[25]</sup>。另一方面,新生的毛细血管不成熟和易脆性易导致斑块内出血,也是斑块不稳定和破裂的重要因素<sup>[26]</sup>。近年来的研究发现,Semaphorin 家族可能通过调控血管生成而参与 As 的发生过程(表 1)。

表 1. Semaphorin 调控新生血管

Table 1. Role of semaphorins in neovascularization

Semaphorin	血管生成	功能	参考文献
Sema3A	抑制	减少炎症细胞浸润和异常血管生长,促进肿瘤血管正常化,抑制肿瘤生长	[25-28]
Sema3B	抑制	排斥内皮细胞并抑制内皮细胞增殖和血管环形成	[29]
Sema3E	抑制	破坏整合素结构,抑制内皮细胞黏附,调节血管张力,抑制血管生成	[30-31]
Sema3F	抑制	维持视网膜和脉络膜生理性无血管化	[32]
	促进	促进胚胎外血管发育	[33]
Sema4A	促进	促进血管内皮生长因子表达	[34]
	抑制	抑制内皮细胞增殖和迁移	[35]
Sema4C	促进	诱导肿瘤细胞产生血管生成素和集落刺激因子 1,促进肿瘤细胞增殖	[36]
Sema4D	促进	诱导内皮细胞趋化、管腔形成,协同 VEGF 促进恶性肿瘤中血管生成	[37-38]
Sema5A	促进	促进颅血管分支生成,增加内皮细胞的增殖和迁移,抑制凋亡	[39]
Sema6A	促进	调控 VEGFR2 的表达,促进内皮细胞的生存和生长	[40]
Sema6D	促进	激活胃癌细胞中 VEGFR2 表达,促进肿瘤血管生成	[41]
Sema7A	促进	上调 VEGFA/VEGFR2 的表达并促进细胞迁移和生成血管	[42-43]

大部分Ⅲ类家族信号分子是发挥抗血管生成作用,在心脏和大脑的发育中 Sema3A 有助于血管系统的重塑,形成成熟的血管网络。Adi 等<sup>[27]</sup>研究发现,在小鼠支气管哮喘模型中,Sema3A 作为哮喘相关炎症的有效抑制因子,可减少细支气管炎细胞浸润,明显抑制哮喘相关的血管生成。Yu 等<sup>[28]</sup>在利用氧诱导的小鼠视网膜病变模型中,发现在小鼠玻璃体中注射 Sema3A 可以减少异常血管生长并降低新生血管面积。研究者们进一步在体内和体外细胞中证实了 Sema3A 通过 NRP1 依赖的方式抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)介导的血管新生,并作为血管生成的抑制因素抵抗肿瘤生长,促使肿瘤血管正常化<sup>[30-31]</sup>。Sakurai 等<sup>[44]</sup>报道 Sema3E 的抗血管生成作用主要是通过 PlexinD1 而不是 NRP 信号来发挥的,Sema3E 与 PlexinD1 结合后抑制 R-Ras 活性并激活 Arf6 因子,影响整合素 Integrin 活性并抑制内皮细胞黏附。此外,在大鼠缺血性脑卒中模型中,Sema3E/Plexin-D1 信号通路通过调节内皮细胞 DLL4 的表达抑制血管生成<sup>[45]</sup>。

在Ⅳ类家族中,Sema4D 通过与受体 PlexinB1 和 PlexinB2 结合,传导促血管生成信号通路。近年来研究显示 Sema4D 具有强大的血管生成效应,能够在体外和体内诱导内皮细胞趋化、管腔形成、细胞骨架重排和血管生长等<sup>[46]</sup>。Kazunori 等<sup>[42]</sup>利用 Sema4D 基因敲除的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,探究 Sema4D 参与 As 和新生血管形成的关系,免疫组织化学结果显示 Sema4D 在 As 病变损伤部位表达,相较于 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,Sema4D<sup>-/-</sup> ApoE<sup>-/-</sup>小鼠斑块中新生血管的程度明显降低。

Sema7A 也被证实具有促进血管生成作用。研究表明在乳腺癌细胞中敲低 Sema7A 可导致体内肿瘤血管生成减少<sup>[43]</sup>。本课题组发现在内皮细胞中过表达 Sema7A 后可以显著上调血管内皮生长因子 A/血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)的表达,并促进细胞迁移和血管生成,同时用 Sema7A 基因敲除的 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠,阐述了 Sema7A 通过整合素  $\beta 1$  依赖的方式促进 VEGFR2 的激活,诱导斑块内新生血管,并参与 As 的发生发展<sup>[47]</sup>。

#### 4 展 望

越来越多的证据表明,Semaphorin 具有多种生物学活性,其功能不仅局限于神经系统,还可以调控其他病理生理过程。近年来,本课题组和国内外

其他实验室相继报道了 Semaphorin 参与 As 的发生发展,以及分子机制。当血管内皮受扰动流或者炎症因子刺激时,内皮细胞通过上调 Sema7A,下调保护性 Sema3A 和 Sema3F 诱导白细胞迁移和黏附。Sema7A 可以通过调控单核细胞向巨噬细胞分化,促进 As 的发生发展<sup>[48]</sup>。来自于血小板、巨噬细胞和内皮细胞的 Sema4D 可增强白细胞浸润,提高血小板的敏感性,活化巨噬细胞,以及诱导斑块内血管生成,促进 As 的发展。平滑肌细胞分泌 Sema3E,与巨噬细胞表面的 PlexinD1 相互作用,抑制斑块内巨噬细胞的迁出,并诱导巨噬细胞向促炎型巨噬细胞 M1 分化,从而可能加速 As 发展。值得注意的是分泌型Ⅲ类家族成员能调节轴突发育和血管生成,被认为是一种新的治疗异常血管发育的药物<sup>[49]</sup>。相关研究多集中在局部注射可溶性蛋白进行治疗,如缺血性视网膜病变、肿瘤生长等,但这些蛋白能否用于调控 As 斑块消退以及斑块内血管新生尚待更深入的研究。

本文从 As 发生发展过程中血管内皮细胞、平滑肌细胞、单核/巨噬细胞、血小板以及血管新生角度总结了 Semaphorin 家族成员的调控作用。然而 Semaphorin 家族成员在单核/巨噬细胞分化、平滑肌表型转换以及内皮细胞异质性方面发挥的作用机制目前还不十分清楚。研究 Semaphorin 在 As 发生过程中的网络调控作用以及其他促/抗 As 分子之间的相互作用,不仅可以发现在 As 过程中的潜在治疗靶点,更可以为心血管疾病的预防和药物干预提供新的思路,具有广阔的临床应用前景。

#### [参考文献]

- [1] LIBBY P, RIDKER P M, HANSSON G K, et al. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54(23): 2129-2138.
- [2] SIEGEL-AXEL D, DAUB K, SEIZER P, et al. Platelet lipoprotein interplay: trigger of foam cell formation and driver of atherosclerosis [J]. *Cardiovasc Res*, 2008, 78(1): 8-17.
- [3] KOLODKIN A L, MATTHES D J, GOODMAN C S. The semaphorin genes encode a family of transmembrane and secreted growth cone guidance molecules [J]. *Cell*, 1993, 75(7): 1389-1399.
- [4] CAPPARUCCIA L, TAMAGNONE L. Semaphorin signaling in cancer cells and in cells of the tumor microenvironment--two sides of a coin [J]. *J Cell Sci*, 2009, 122(Pt 11): 1723-1736.
- [5] JANSSEN B J, ROBINSON R A, PÉREZ-BRANGULÍ F,

- et al. Structural basis of semaphorin-plexin signalling[J]. *Nature*, 2010, 467(7319): 1118-1122.
- [6] HU S, ZHU L. Semaphorins and their receptors: from axonal guidance to atherosclerosis[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1236.
- [7] GIMBRONE J, GARCIA-CARDENA G. Endothelial cell dysfunction and the pathobiology of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 620-636.
- [8] 瞿凯, 邱菊辉, 王贵学. 血管内皮细胞屏障功能的血流动力学调控及其与动脉粥样硬化的关系[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(1): 1-6.
- [9] TREPS L, LE GUELTE A, GAVARD J. Emerging roles of semaphorins in the regulation of epithelial and endothelial junctions[J]. *Tissue Barriers*, 2013, 1(1): e23272.
- [10] VAN GILS J M, RAMKHELAWON B, FERNANDES L, et al. Endothelial expression of guidance cues in vessel wall homeostasis dysregulation under proatherosclerotic conditions[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(5): 911-919.
- [11] ZHANG H, VREEKEN D, JUNAID A, et al. Endothelial semaphorin 3F maintains endothelial barrier function and inhibits monocyte migration[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4): 1471.
- [12] HU S, LIU Y, YOU T, et al. Vascular semaphorin 7A upregulation by disturbed flow promotes atherosclerosis through endothelial  $\beta 1$  integrin[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(2): 335-343.
- [13] HONG L, LI F, TANG C, et al. Semaphorin 7A promotes endothelial to mesenchymal transition through ATF3 mediated TGF- $\beta 2$ /Smad signaling[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 695.
- [14] GOMEZ D, OWENS G K. Smooth muscle cell phenotypic switching in atherosclerosis[J]. *Cardiovasc Res*, 2012, 95(2): 156-164.
- [15] WU J H, YF Z, HONG C D, et al. Semaphorin-3A protects against neointimal hyperplasia after vascular injury[J]. *EBioMedicine*, 2019, 39: 95-108.
- [16] WU J H, LI Y, YF Z, et al. Semaphorin-3E attenuates neointimal formation via suppressing VSMCs migration and proliferation[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(14): 1763-1775.
- [17] 彭雪英, 武怀珠, 王敏杰, 等. 高脂血症、单核细胞亚型与动脉粥样硬化[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(9): 815-822.
- [18] WANSCHER A, SEIBERT T, HEWING B, et al. Neuro-immune guidance cue semaphorin 3E is expressed in atherosclerotic plaques and regulates macrophage retention[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2013, 33(5): 886-893.
- [19] LUQUE M C, GUTIERREZ P S, DEBBAS V, et al. CD100 and plexins B2 and B1 mediate monocyte-endothelial cell adhesion and might take part in atherogenesis[J]. *Mol Immunol*, 2015, 67(2 Pt B): 559-567.
- [20] TABAS I, BORNFELDT K E. Macrophage phenotype and function in different stages of atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2016, 118(4): 653-667.
- [21] KANG S, NAKANISHI Y, KIOI Y, et al. Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(6): 561-570.
- [22] 朱力. 动脉粥样硬化血栓形成中的血小板突触分子[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(3): 169-175.
- [23] KASHIWAGI H, SHIRAGA M, KATO H, et al. Negative regulation of platelet function by a secreted cell repulsive protein, semaphorin 3A[J]. *Blood*, 2005, 106(3): 913-921.
- [24] ZHU L, STALKER T J, FONG K P, et al. Disruption of SEMA4D ameliorates platelet hypersensitivity in dyslipidemia and confers protection against the development of atherosclerosis[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29(7): 1039-1045.
- [25] MORENO P R, PURUSHOTHAMAN K R, SIROL M, et al. Neovascularization in human atherosclerosis[J]. *Circulation*, 2006, 113(18): 2245-2252.
- [26] MICHEL J B, MARTIN-VENTURA J L, NICOLETTI A, et al. Pathology of human plaque vulnerability: mechanisms and consequences of intraplaque haemorrhages[J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(2): 311-319.
- [27] ADI S D, EIZA N, BEJAR J, et al. Semaphorin 3A is effective in reducing both inflammation and angiogenesis in a mouse model of bronchial asthma[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 550.
- [28] YU W, BAI Y, HAN N, et al. Inhibition of pathological retinal neovascularization by semaphorin 3A[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 1397-1405.
- [29] VARSHAVSKY A, KESSLER O, ABRAMOVITCH S, et al. Semaphorin-3B is an angiogenesis inhibitor that is inactivated by furin-like pro-protein convertases[J]. *Cancer Res*, 2008, 68(17): 6922-6931.
- [30] ACEVEDO L M, BARILLAS S, WEIS S M, et al. Semaphorin 3A suppresses VEGF-mediated angiogenesis yet acts as a vascular permeability factor[J]. *Blood*, 2008, 111(5): 2674-2680.
- [31] MAIONE F, MOLLA F, MEDA C, et al. Semaphorin 3A is an endogenous angiogenesis inhibitor that blocks tumor growth and normalizes tumor vasculature in transgenic mouse models[J]. *J Clin Invest*, 2009, 119(11): 3356-3372.

- [32] BUEHLER A, SITARAS N, FAVRET S, et al. Semaphorin 3F forms an anti-angiogenic barrier in outer retina [J]. *FEBS Lett*, 2013, 587(11): 1650-1655.
- [33] REGANO D, VISINTIN A, CLAPERO F, et al. Semaphorin 3F (semaphorin 3F) selectively drives an extraembryonic proangiogenic program [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2017, 37(9): 1710-1721.
- [34] MEDA C, MOLLA F, DE PIZZOL M, et al. Semaphorin 4A exerts a proangiogenic effect by enhancing vascular endothelial growth factor-A expression in macrophages[J]. *J Immunol*, 2012, 188(8): 4081-4092.
- [35] TOYOFUKU T, YABUKI M, KAMEI J, et al. Semaphorin-4A, an activator for T-cell-mediated immunity, suppresses angiogenesis via Plexin-D1 [J]. *EMBO J*, 2007, 26(5): 1373-1384.
- [36] YANG J, ZENG Z, QIAO L, et al. Semaphorin 4C promotes macrophage recruitment and angiogenesis in breast cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2019, 17(10): 2015-2028.
- [37] ZHOU H, BINMADI N O, YANG Y H, et al. Semaphorin 4D cooperates with VEGF to promote angiogenesis and tumor progression [J]. *Angiogenesis*, 2012, 15 (3): 391-407.
- [38] CHEN Y, ZHANG L, LIU W X, et al. VEGF and Semaphorin 4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23: 2.
- [39] SADANANDAM A, ROSENBAUGH E G, SINGH S, et al. Semaphorin 5A promotes angiogenesis by increasing endothelial cell proliferation, migration, and decreasing apoptosis [J]. *Microvasc Res*, 2010, 79(1): 1-9.
- [40] SEGARRA M, OHNUKI H, MARIC D, et al. Semaphorin 6a regulates angiogenesis by modulating VEGF signaling [J]. *Blood*, 2012, 120(19): 4104-4115.
- [41] LU Y, XU Q, CHEN L, et al. Expression of semaphorin 6D and its receptor plexin-A1 in gastric cancer and their association with tumor angiogenesis [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12(5): 3967-3974.
- [42] YUKAWA K, TANAKA T, KISHINO M, et al. Deletion of Semaphorin 4D gene reduces intimal neovascularization and plaque growth in apolipoprotein E-deficient mice [J]. *Int J Mol Med*, 2010, 26(1): 39-44.
- [43] GARCIA-AREAS R, LIBREROS S, AMAT S, et al. Semaphorin7a promotes tumor growth and exerts a pro-angiogenic effect in macrophages of mammary tumor-bearing mice [J]. *Front Physiol*, 2014, 5: 17.
- [44] SAKURAI A, GAVARD J, ANNAS-LINHARES Y, et al. Semaphorin 3E initiates antiangiogenic signaling through plexin D1 by regulating Arf6 and R-Ras [J]. *Mol Cell Biol*, 2010, 30(12): 3086-3098.
- [45] YF Z, CHEN A Q, WU J H, et al. Semaphorin 3E/PlexinD1 signaling inhibits postischemic angiogenesis by regulating endothelial DLL4 and filopodia formation in a rat model of ischemic stroke [J]. *FASEB J*, 2019, 33(4): 4947-4961.
- [46] XIA Y, CAI X Y, FAN J Q, et al. The role of semaphorin 4D in vasculogenic mimicry formation in non-small cell lung cancer and the underlying mechanisms [J]. *Int J Cancer*, 2019, 144(9): 2227-2238.
- [47] HU S, LIU Y, YOU T, et al. Semaphorin 7a promotes VEGFA/VEGFR2-mediated angiogenesis and intraplaque neovascularization in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1718.
- [48] ZHANG H, PRINS J, VREEKEN D, et al. Comprehensive analysis of neuronal guidance cue expression regulation during monocyte-to-macrophage differentiation reveals post-transcriptional regulation of semaphorin 7A by the RNA-binding protein quaking [J]. *Innate Immun*, 2021, 27(2): 118-132.
- [49] SERINI G, BUSSOLINO F, MAIONE F, et al. Class 3 semaphorins: physiological vascular normalizing agents for anti-cancer therapy [J]. *J Intern Med*, 2013, 273(2): 138-155.

(此文编辑 秦旭平)