

## Semaphorin 家族调控 APC 与 T 细胞相互作用的研究进展

宋香芋<sup>1,2</sup> 综述 文瑞婷<sup>2</sup>, 杨志刚<sup>2</sup> 审校

1. 广东医科大学, 广东 湛江 524000;

2. 广东医科大学附属湛江中心医院血液内科, 广东 湛江 524000

**【摘要】** 信号素(Semaphorin)家族最初被认为是在神经轴突发育过程中起着导向作用的信号分子。最近, 越来越多的研究表明Semaphorin家族在免疫系统中也具有重要作用。Semaphorin家族中的不同分子可以结合相应的受体, 参与生理或病理性免疫反应的不同阶段, 包括免疫细胞的活化、分化、增殖及迁移。本文就国内外关于Semaphorin家族调控抗原呈递细胞和T细胞相互作用的研究进展做一综述, 为进一步探究其在疾病中的作用提供参考。

**【关键词】** 信号素; 免疫反应; 抗原呈递细胞; T 细胞; 相互作用

**【中图分类号】** R329.2    **【文献标识码】** A    **【文章编号】** 1003—6350(2021)03—0346—04

**Research progress on semaphorin family for regulating the interaction between antigen-presenting cells and T cells.** SONG Xiang-yu<sup>1,2</sup>, WEN Rui-ting<sup>2</sup>, YANG Zhi-gang<sup>2</sup>. 1. Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA; 2. Department of Hematology, Zhanjiang Central Hospital Affiliated to Guangdong Medical University, Zhanjiang 524000, Guangdong, CHINA

**[Abstract]** Semaphorin family was originally thought to be signaling molecules that play a guiding role in the development of axons. Recently, more and more studies have shown that semaphorin family also plays an important role in the immune system. Different molecules in semaphorin family can bind to corresponding receptors and participate in different stages of physiological or pathological immune responses, including the activation, differentiation, proliferation, and migration of immune cells. In this review, recent advances in research of semaphorin in regulating the interaction between antigen-presenting cells (APC) and T cells are summarized and discussed to provide reference for further exploring its role in diseases.

**[Key words]** Semaphorin; Immune response; Antigen-presenting cell; T cell; Interaction

信号素(semaphorin, SEMA)是一类包含长度为 500 个氨基酸胞外结构域的蛋白质家族。SEMA 家族包括 8 类成员, 第 1、4、5、6 类为跨膜型, 第 2、3、8 类为分泌型, 第 7 类为糖基磷脂酰肌醇(GPI)连接型<sup>[1]</sup>。有些膜结合型 SEMA 分子可以被蛋白水解后变成游离形式, 如 SEMA4A、SEMA4D、SEMA5A、SEMA7A, 而其他的则为严格的膜结合形式分子(例如 SEMA6B)<sup>[2-5]</sup>。SEMA 分子最初被确定为神经元发育过程中的轴突导向分子<sup>[6]</sup>, 后来更多的研究发现 SEMA 分子在调节血管生成<sup>[7]</sup>、维持骨动态平衡<sup>[8-9]</sup>、维持视网膜稳态<sup>[10-11]</sup>、调节肿瘤微环境<sup>[12-13]</sup>及参与免疫反应<sup>[14-15]</sup>等多种生理或病理过程中具有重要作用。抗原呈递细胞(antigen-presenting cell, APC)包括树突状细胞(dendritic cell, DC)、B 细胞、巨噬细胞等, 与 T 细胞膜上的受体相互作用向 T 细胞呈递抗原, 刺激 T 细胞活化、增殖从而执行各种免疫应答效应<sup>[16]</sup>。SEMA 分子可以抑制中性粒细胞的活化<sup>[17]</sup>, 可以直接诱导体内 T 细胞应答<sup>[3]</sup>, 也可以控制巨噬细胞的极化<sup>[18]</sup>, 这些结果表明 SEMA 分子参与免疫应答的各个阶段。本文综述了 SEMA 分子参与免疫调节的功能, 重点探讨 SEMA3、SEMA4 及 SEMA6 等几种 SEMA 亚家族分子在 APC 与 T 细胞相互作用中所扮演的角色。

### 1 SEMA3 亚家族

SEMA3 亚家族是一种分泌型家族, 其家族中的分子可以在不同类型的细胞中表达, 例如结肠黏膜细胞<sup>[19]</sup>、肿瘤细胞<sup>[20]</sup>、血管平滑肌细胞<sup>[21]</sup>、成骨细胞<sup>[22]</sup>及脂肪细胞<sup>[23]</sup>等。SEMA3 亚家族中参与 APC 与 T 细胞相互作用的分子是 Sema3A 及 Sema3E。Sema3A 主要表达于激活的 DC 细胞和 T 细胞<sup>[24]</sup>。研究表明 Sema3A 可以通过限制其受体神经纤毛蛋白-1(neuropilin-1, NRP-1)转位阻断 DC-T 细胞间的共刺激信号、破坏树突状免疫突触的形成从而抑制 T 细胞的活化和增殖<sup>[25]</sup>。研究发现舌癌组织中 Sema3A 表达降低而 NRP-1 表达升高, NRP-1/Sema3A 比值 $\geq 1$  预示生存期缩短, 唾腺样囊性癌血行转移与高表达 NRP-1、VEGF 和低表达 Sema3A 相关<sup>[26-27]</sup>。此外, 急性白血病患者外周血中 Sema3A 表达水平也较健康对照者降低, 并且在体外增加外源性 Sema3A 蛋白可以抑制外周血单个核细胞中调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)及 Treg 细胞上 NRP-1 的表达并促进白血病细胞凋亡<sup>[28]</sup>。这些结果表明 Sema3A 在多种实体瘤和血液肿瘤中发挥了肿瘤抑制作用, 但其抗肿瘤免疫的具体机制尚不清楚。

Sema3E 通过调节肺 CD11b<sup>+</sup>DC 亚群的募集, 从而

基金项目: 广东省普通高校省级重大科研项目(编号: 2017KZDXM042)

通讯作者: 杨志刚, 教授, 医学博士, 博士生导师, E-mail: yangzg@gdmu.edu.cn

促进辅助 T 细胞 2/辅助 T 细胞 17 (Th2/Th17) 极化的免疫应答<sup>[29]</sup>。缺乏 Sema3E 表达的小鼠, 在屋尘螨 (house dust mite, HDM) 刺激下, 其支气管灌洗液中 Th2 细胞分泌的细胞因子白细胞介素 4 (interleukin, IL-4)、IL-5 和 Th17 细胞分泌的 IL-17A 因子水平较野生型明显升高, 并且 CD4<sup>+</sup>T 细胞上 Th2/Th17 细胞的关键转录因子 GATA-3、ROR $\gamma$ δ 表达水平也较野生型高。CD11b<sup>+</sup>DC 表达 OX40L, 从而促进 Th2 细胞的极化<sup>[30]</sup>; CD11b<sup>+</sup>DC 表达 IRF-4, 分泌 IL-23, 促进 Th17 细胞的极化<sup>[31]</sup>。值得注意的是, Sema3E 的受体 PlexinD1 在 CD11b<sup>+</sup>DC 上表达<sup>[32]</sup>。因此, Sema3E 可通过结合 DC 上的 PlexinD1, 调节 CD11b<sup>+</sup>DC 的募集, 表达不同的蛋白和分泌不同的细胞因子, 促进 Th2/Th17 细胞为主的免疫应答。

## 2 SEMA4 亚家族

SEMA4 亚家族是一种跨膜型蛋白家族, 其中 SEMA4A、SEMA4D 可在蛋白酶的水解作用下变成游离形式<sup>[2,17]</sup>, 它们也是该家族中参与 APC 与 T 细胞相互作用的分子。Sema4A 在骨髓来源的 DC 上表达丰富, 在静息的 T 细胞上不表达<sup>[33]</sup>。小鼠重组游离 Sema4A 和人免疫球蛋白 G Fc 片段融合物 (Sema4A-Fc) 可以特异性的与表达 T 细胞免疫球蛋白及黏蛋白域蛋白分子 2 (T cell immunoglobulin and mucin domain-containing protein 2, Tim-2) 受体的非洲绿猴 SV40 转化的肾细胞 (COS7 细胞) 结合, 这种细胞间的结合可被过量的猴 Tim-2 和人免疫球蛋白 G Fc 片段融合物 (Tim-2-Fc) 特异性阻断, 同时检测到 Tim-2 的酪氨酸磷酸化<sup>[33]</sup>。因此, DC 上表达的 Sema4A 可与 T 细胞上的 Tim-2 受体结合, 通过 Tim-2 受体的磷酸化传递信号, 促进 T 细胞的活化, 包括促进 T 细胞的增殖及 IL-2 的产生, 进而参与免疫应答过程<sup>[34]</sup>。

然而, 来源于人类的 SEMA4A 促进 T 细胞的活化有不同的机制。来源于人外周血的 DC 可以增强 T 细胞的活化, 这种增强作用可被 SEMA4A 单克隆抗体阻断<sup>[35]</sup>。此外, 研究表明表达于人类 DC 上的 SEMA4A 可以通过结合 T 细胞上的免疫球蛋白样转录子 (immunoglobulin-like transcript 4, ILT-4) 受体, 促进 T 细胞的增殖<sup>[35]</sup>。

Sema4A 可以通过与 Treg 细胞上的 NRP-1 受体结合, 促进 Treg 细胞的增殖。浆细胞样 DC 表达 Sema4A, 与 CD3 刺激下表达 NRP-1 的 Treg 细胞共培养, 能够促进 Treg 细胞的增殖, 加入 Sema4A 抗原的磷脂双分子层刺激 Treg 细胞活化后, 能募集 NRP-1 到 IS 处, 抑制 Akt 磷酸化<sup>[37]</sup>。激活的 Akt 可以使 Foxo (一种对 Treg 细胞发育至关重要的因子) 磷酸化, 并促进其从细胞核排出<sup>[38]</sup>。这些结果表明, DC 上表达的 Sema4A 可以结合 Treg 细胞上的 NRP-1 受体, 通过抑制 Akt 磷酸化促进 Foxo 在细胞核内的定位, 从而增

强 Treg 细胞的功能。

Sema4D 也可称为 CD100, 是首个被报道在免疫系统中发挥作用的 Semaphorin 分子<sup>[39]</sup>。Sema4D 在 T 细胞、NK 细胞上表达丰富, 在 B 细胞、DC 及单核细胞上表达微弱<sup>[3]</sup>。Sema4D 可以与 B 细胞上表达的 CD72 结合, 使 CD72 去磷酸化, 使蛋白酪氨酸磷酸酶 1 (Src-homology 2-domain-containing protein tyrosine phosphatase-1, SHP-1) 分离, 从而增强 CD40 介导的 B 细胞的活化<sup>[40]</sup>。在正常小鼠中, 加入外源性 Sema4D 后, 可以增强 CD40 介导的 DC 启动特异性 T 细胞应答及建立 T 细胞记忆的能力<sup>[41]</sup>。SHP-1 中的多个基质被证明参与了 DC 中 CD40 信号介导的活化<sup>[42]</sup>, 此外, 脾脏 DC 上表达 CD72, 采用 CD72 激动剂可以模拟 Sema4D 对 DC 的作用。因此, Sema4D 可以促进 DC 的活化, 进一步增强 T 细胞的功能。

## 3 SEMA6 亚家族

SEMA6 亚家族中参与 APC 与 T 细胞相互作用的分子是 Sema6D。Sema6D 在 T 细胞、B 细胞及 NK 细胞上表达, 其受体 PlexinA1 在 DC 上特异性表达<sup>[43-44]</sup>。研究发现 Sema6D 与其受体 PlexinA1 结合可以激活 DC, 并促进 IL-12 的产生, 将抗原特异性 T 细胞与 DC 共培养后发现, Sema6D 可直接激活 abl 激酶, 继而调节 T 细胞连接处 (LAT) 的磷酸化, 在 T 细胞活化的后期调节 T 细胞的增殖, Sema6D 的这一作用与 DC 上表达的 PlexinA1 有关<sup>[43]</sup>。但是, Sema6D-/- 小鼠在 T 细胞启动中并没有显示出缺陷, 因此需要进一步的研究来确定 Sema6D 在免疫应答中的作用<sup>[45]</sup>。

## 4 其他 SEMA 亚家族

除上述 Sema 家族分子外, SEMA5A 和 SEMA7A 也通过参与 APC 的抗原呈递作用发挥免疫调节作用。研究发现原发性免疫性血小板减少症患者治疗前血浆 SEMA5A 和 IFN- $\gamma$  水平较治疗后以及健康对照者升高, 而 plexinB3mRNA 表达水平降低, 推测升高的 SEMA5A 水平可能通过下调受体 plexinB3 的表达参与 Th1 极化<sup>[46]</sup>。SEMA7 亚家族与 SEMA 的其他亚家族不同, 是一种通过 GPI 连接细胞膜的蛋白质, 其可以被一种整合素和金属蛋白酶水解切割从细胞膜脱落, 变成可溶形式<sup>[4]</sup>。SEMA7 亚家族中的 Sema7A 被在活化的 T 细胞上表达, 其可以促进活化的 T 细胞诱导巨噬细胞产生细胞因子, 但是不影响抗原刺激的 T 细胞的活化<sup>[47]</sup>。

## 5 展望

许多研究表明, SEMA 家族中的一些分子结合相应的受体, 通过介导 APC 与 T 细胞的相互作用而参与免疫应答, 例如 Sema3E 与 PlexinD1、Sema4D 与 CD72、Sema6D 与 PlexinA1 等。但是对 SEMA 家族与其受体的相互作用仍需要更深入的研究来进一步阐明, 例如来源于人类的 SEMA4A, 其结合的受体为 ILT-4, 与小鼠并不相同。不仅如此, 目前对于跨模型 SEMA 分子的生物活性, 大多数是通过其重组或裂解

的可溶性形式来研究的,而膜结合分子与其可溶性分子的作用是否相似也是一个关键问题。另外,目前关于 SEMA 家族对免疫系统的影响大多局限于自身免疫性疾病,而在肿瘤等其他疾病的中的研究比较匮乏,值得进一步研究探索。

#### 参考文献

- [1] FRANZOLIN G, TAMAGNONE L. Semaphorin signaling in cancer-associated inflammation [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 377.
- [2] CARVALHEIRO T, AFFANDI AJ, MALVAR-FERNÁNDEZ B, et al. Induction of inflammation and fibrosis by semaphorin 4A in systemic sclerosis [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2019, 71(10): 1711-1722.
- [3] YANG S, WANG L, PAN W, et al. MMP2/MMP9-mediated CD100 shedding is crucial for inducing intrahepatic anti-HBV CD8 T cell responses and HBV clearance [J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 685-698.
- [4] XIE J, WANG H. Semaphorin 7A as a potential immune regulator and promising therapeutic target in rheumatoid arthritis [J]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1): 10.
- [5] KO PH, LENKA G, CHEN YA, et al. Semaphorin 5A suppresses the proliferation and migration of lung adenocarcinoma cells [J]. *Int J Oncol*, 2020, 56(1): 165-177.
- [6] HONG YG, KANG B, LEE S, et al. Identification of -regulatory region controlling semaphorin-1a expression in the embryonic nervous system [J]. *Mol Cells*, 2020, 43(3): 228-235.
- [7] SUN Q, LIU S, LIU K, et al. Role of Semaphorin signaling during cardiovascular development [J]. *J Am Heart Assoc*, 2018, 7(11): e008853.
- [8] DEB ROY A, YIN T, CHOUDHARY S, et al. Optogenetic activation of Plexin-B1 reveals contact repulsion between osteoclasts and osteoblasts [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 15831.
- [9] HAYASHI M, NAKASHIMA T, YOSHIMURA N, et al. Autoregulation of osteocyte sema3A orchestrates estrogen action and counteracts bone aging [J]. *Cell Metab*, 2019, 29(3): 627.
- [10] VILLAIN G, POISSONNIER L, NOUEIHED B, et al. miR-126-5p promotes retinal endothelial cell survival through SetD5 regulation in neurons [J]. *Development*, 2018, 145(1): dev156232.
- [11] WU JH, LI YN, CHEN AQ, et al. Inhibition of sema4D/plexinB1 signaling alleviates vascular dysfunction in diabetic retinopathy [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12(2): e10154.
- [12] JURCAK NR, RUCKI AA, MUTH S, et al. Axon guidance molecules promote perineural invasion and metastasis of orthotopic pancreatic tumors in mice [J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(3): 838.
- [13] PEACOCK JW, TAKEUCHI A, HAYASHI N, et al., SEMA3C drives cancer growth by transactivating multiple receptor tyrosine kinases via Plexin B1 [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(2): 219-238.
- [14] GUTIÉRREZ-FRANCO A, EIXARCH H, COSTA C, et al. Semaphorin 7A as a potential therapeutic target for multiple sclerosis [J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(6): 4820-4831.
- [15] MOVASSAGH H, SHAN L, CHAKIR J, et al. Expression of semaphorin 3E is suppressed in severe asthma [J]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2017, 140(4): 1176-1179.
- [16] MAJEDI FS, HASANI-SADRABADI MM, THAULAND TJ, et al. Augmentation of T-cell activation by oscillatory forces and engineered antigen-presenting cells [J]. *Nano Lett*, 2019, 19(10): 6945-6954.
- [17] NISHIDE M, NOJIMA S, ITO D, et al. Semaphorin 4D inhibits neutrophil activation and is involved in the pathogenesis of neutrophil-mediated autoimmune vasculitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(8): 1440-1448.
- [18] KANG S, NAKANISHI Y, KIOI Y, et al. Semaphorin 6D reverse signaling controls macrophage lipid metabolism and anti-inflammatory polarization [J]. *Nature immunology*, 2018, 19(6): 561-570.
- [19] KERMARREC L, EISSL A, WANG H, et al. Semaphorin-3E attenuates intestinal inflammation through the regulation of the communication between splenic CD11C and CD4 CD25 T-cells. *Br J Pharmacol* 2019, 176(9): 1235-1250.
- [20] ZHANG X, KLAMER B, LI J, et al. A pan-cancer study of class-3 semaphorins as therapeutic targets in cancer [J]. *BMC Med Genomics*, 2020, 13(Suppl 5): 45.
- [21] WU JH, LI Y, ZHOU YF, et al. Semaphorin-3E attenuates neointimal formation via suppressing VSMCs migration and proliferation [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(14): 1763-1775.
- [22] RYYNÄNEN J, KRIEBITZSCH C, MEYER MB, et al. Class 3 semaphorins are transcriptionally regulated by 1,25(OH)D in osteoblasts [J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2017, 173: 185-193.
- [23] YOSHIDA Y, SHIMIZU I, HAYASHI Y, et al. Peptide vaccine for semaphorin3E ameliorates systemic glucose intolerance in mice with dietary obesity [J]. *Scientific reports*, 2019, 9(1): 3858.
- [24] GIOELLI N, MAIONE F, CAMILLO C, et al. A rationally designed NRP1-independent superagonist SEMA3A mutant is an effective anticancer agent [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10(442): eaah4807.
- [25] LEPELLETIER Y, MOURA IC, HADJ-SLIMANE R, et al. Immuno-suppressive role of semaphorin-3A on T cell proliferation is mediated by inhibition of actin cytoskeleton reorganization [J]. *Eur J Immunol*, 2006, 36(7): 1782-1793.
- [26] SONG X, ZHANG W, ZHANG Y, et al. Expression of semaphorin 3A and neuropilin 1 with clinicopathological features and survival in human tongue cancer [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2012, 17(6): e962-e968.
- [27] NI Q, SUN J, MA C, et al. The neuropilins and their ligands in hematogenous metastasis of salivary adenoid cystic carcinoma—an immunohistochemical study [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2018, 76(3): 569-579.
- [28] YANG ZG, WEN RT, QI K, et al. The neuropilin-1 ligand, sema3A, acts as a tumor suppressor in the pathogenesis of acute leukemia [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2019, 302(7): 1127-1135.
- [29] MOVASSAGH H, SHAN L, MOHAMMED A, et al. Semaphorin 3E deficiency exacerbates airway inflammation, hyperresponsiveness, and remodeling in a mouse model of allergic asthma [J]. *J Immunol*, 2017, 198(5): 1805-1814.
- [30] GUTTMAN-YASSKY E, PAVEL AB, ZHOU L, et al. GBR 830, an anti-OX40, improves skin gene signatures and clinical scores in patients with atopic dermatitis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2019, 144(2): 482-493.
- [31] SCHLITZER A, MCGOVERN N, TEO P, et al. IRF4 transcription factor-dependent CD11b<sup>+</sup> dendritic cells in human and mouse control mucosal IL-17 cytokine responses [J]. *Immunity*, 2013, 38(5): 970-983.
- [32] MOVASSAGH H, SHAN L, DUKE-COHAN JS, et al. Semaphorin 3E alleviates hallmarks of house dust mite-induced allergic airway disease [J]. *Am J Pathol*, 2017, 187(7): 1566-1576.
- [33] KUMANOGOH A, MARUKAWA S, SUZUKI K, et al. Class IV semaphorin Sema4A enhances T-cell activation and interacts with Tim-2 [J]. *Nature*, 2002, 419 (6907): 629-633.
- [34] IYER AS, CHAPOVAL SP. Neuroimmune semaphorin 4A in cancer angiogenesis and inflammation: a promoter or a suppressor? [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 20(1): 124.
- [35] LU N, LI Y, ZHANG Z, et al. Human Semaphorin-4A drives Th2 responses by binding to receptor ILT-4 [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1):

## 遗传性心率失常的最新治疗进展

蒋礼祥 综述 邓文文,谷宁,石蓓 审校

遵义医科大学附属医院心血管内科,贵州 遵义 563000

**【摘要】** 遗传性心率失常主要包括长 QT 综合征、短 QT 综合征、儿茶酚胺能性多形性室性心动过速和 Brugada 综合征。这些罕见的疾病通常是年轻人猝死的主要原因,他们主要是由编码离子通道的基因或编码参与其调控蛋白的基因突变引起的。遗传缺陷导致心脏动作电位期间离子电流发生改变,患有这些疾病的个体经常出现晕厥或危及生命的心律失常发作。该类疾病的诊断目前主要基于临床表现、病史、心电图特征以及遗传学分析。治疗主要包括药物治疗及外科手术干预。本文将简述该类疾病的发病机制及诊断方法,重点讲述该类疾病的治疗方法和最新治疗进展。

**【关键词】** 遗传性;心率失常;基因突变;心脏疾病;治疗进展

**【中图分类号】** R541.7   **【文献标识码】** A   **【文章编号】** 1003—6350(2021)03—0349—05

**Recent advances in inherited cardiac arrhythmias.** JIANG Li-Xiang, DENG Wen-Wen, GU Ning, SHI Bei. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, CHINA

**[Abstract]** The main inherited cardiac arrhythmias are long QT syndrome (LQTS), short QT syndrome (SQTS), catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, and Brugada syndrome. These rare diseases are often the underlying cause of sudden cardiac death in young individuals and result from mutations in several genes encoding ion channels or proteins involved in their regulation. The genetic defects lead to alterations in the ionic currents that determine the morphology and duration of the cardiac action potential, and individuals with these disorders often present with syncope or a life-threatening arrhythmic episode. The diagnosis is based on clinical presentation and history, electrocardiogram (ECG) characteristics and genetic analyses. Management relies on pharmacological therapy or surgical interventions. This article will briefly describe the pathogenesis and diagnosis methods of this type of disease, focusing on the treatment methods and the latest treatment progress of this type of disease.

**[Key words]** Heredity; Arrhythmia; Gene mutation; Heart disease; Treatment progress

基金项目:国家自然科学基金(编号:81860063);贵州省科技合作计划项目(编号:黔科合 LH 字[2015]7512 号)

通讯作者:石蓓,硕士,教授,博士研究生导师,E-mail:shibei2147@163.com

\*\*\*\*\*

742.

- [36] LYNCH JP, WERDER RB, LOH Z, et al. Plasmacytoid dendritic cells protect from viral bronchiolitis and asthma through semaphorin 4a-mediated T reg expansion [J]. J Exp Med, 2018, 215(2): 537-557.
- [37] DELGOFFE GM, WOO SR, TURNIS ME, et al. Stability and function of regulatory T cells is maintained by a neuropilin-1-semaphorin-4a axis [J]. Nature, 2013, 501(7466): 252-256.
- [38] MERKENSCHLAGER M, VON BOEHMER H. PI3 kinase signaling blocks Foxp3 expression by sequestering Foxo factors [J]. J Exp Med, 2010, 207(7): 1347-1350.
- [39] TSUDA T, NISHIDE M, MAEDA Y. Pathological and therapeutic implications of eosinophil-derived semaphorin 4D in eosinophilic chronic rhinosinusitis [J]. J Allergy Clin Immunol, 2020, 145(3): 843-854.
- [40] SHI W, KUMANOGOH A, WATANABE C, et al. The class IV semaphorin CD100 plays nonredundant roles in the immune system: defective B and T cell activation in CD100-deficient mice [J]. Immunity, 2000, 13(5): 633-642.
- [41] KUMANOGOH A, SUZUKI K, CH'NG E, et al. Requirement for the lymphocyte semaphorin, CD100, in the induction of antigen-specific T cells and the maturation of dendritic cells [J]. J Immunol, 2002, 169(3): 1175-1181.
- [42] VIDALAIN PO, AZOCAR O, SERVET-DELPRAT C, et al. CD40 signaling in human dendritic cells is initiated within membrane rafts [J]. EMBO J, 2000, 19(13): 3304-3313.
- [43] O'CONNOR BP, EUN SY, YE Z, et al. Semaphorin 6D regulates the late phase of CD4<sup>+</sup> T cell primary immune responses [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(35): 13015-13020.
- [44] CURRELI S, WONG BS, LATINOVIC O, et al. Class 3 semaphorins induce F-actin reorganization in human dendritic cells: Role in cell migration [J]. J Leukoc Biol, 2016, 100(6): 1323-1334.
- [45] TAKAMATSU H, KUMANOGOH A. Diverse roles for semaphorin-plexin signaling in the immune system [J]. Trends Immunol, 2012, 33(3): 127-135.
- [46] LYU M, LI Y, HAO Y, et al. Elevated Semaphorin 5A correlated with Th1 polarization in patients with chronic immune thrombocytopenia [J]. Thromb Res, 2015, 136(5): 859-864.
- [47] SUZUKI K, OKUNO T, YAMAMOTO M, et al. Semaphorin 7A initiates T-cell-mediated inflammatory responses through alpha1beta1 integrin [J]. Nature, 2007, 446(7136): 680-684.

(收稿日期:2020-10-09)