

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.22.027

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20191008.1032.004.html>(2019-10-08)

## Semaphorins 调控 T 淋巴细胞功能的研究进展\*

李曼琳<sup>1</sup>综述,胥琴<sup>2△</sup>审校

(1. 昆明理工大学医学院,昆明 650500;2. 昆明理工大学附属医院/云南省第一人民医院生殖医学科,昆明 650000)

**[摘要]** Semaphorins 家族蛋白包括分泌型与膜结合型蛋白,最初关于 Semaphorins 家族蛋白的报道多为神经系统方面的研究。近年来,研究认为 Semaphorins 蛋白及其受体共同参与调控多种生理途径,包括血管形成、肿瘤形成、免疫调节、神经系统的轴突导向形成等。有关 Semaphorins 信号分子在免疫调节中的作用机制研究目前仍处于起步阶段,本文通过查阅文献简要论述与免疫相关的几类 Semaphorins 蛋白调控 T 淋巴细胞功能的研究进展。

**[关键词]** Semaphorins 蛋白;T 淋巴细胞;免疫调节

**[中图分类号]** R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)22-3892-05

### Research progress on function of Semaphorins for regulating T-lymphocytes\*

LI Manlin<sup>1</sup>, XU Qin<sup>2△</sup>

(1. Faculty of Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming, Yunnan 650500, China; 2. Department of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital, Kunming University of Science and Technology/Yunnan Provincial People's Hospital, Kunming, Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** The Semaphorins family proteins include secreted and membrane-bound proteins, and the initial reports on the Semaphorins family proteins are mostly neurological studies. In recent years, studies have shown that Semaphorins proteins and their receptors are involved in the regulation of a variety of physiological pathways, including angiogenesis, tumor formation, immune regulation, and axon-oriented formation of the nervous system. The research on the mechanism of the action of Semaphorins signaling molecules in immune regulation is still in its infancy. This paper briefly reviews the research progress of immune-related Semaphorins proteins on regulating T lymphocyte function.

**[Key words]** Semaphorins protein; T-lymphocytes; immunomodulation

Semaphorins 分子最初是作为轴突导向分子被发现,目前研究表明,不同类别的 Semaphorins 家族蛋白与其受体结合可以介导细胞多种生理反应,从而参与机体的复杂生理过程。T 淋巴细胞在机体中参与多种免疫反应包括免疫细胞的激活、分化及免疫细胞的迁徙与回巢等多种过程。目前,关于 Semaphorins 蛋白与 T 淋巴细胞功能的相关性的研究并不多见,但 Semaphorins 家族及其受体的研究已由最初神经系统上的相关性逐渐转向与复杂细胞生理变化的研究,后者主要包括肿瘤微环境中 Semaphorins 家族蛋白及其受体参与的信号转导,在免疫系统中的调控作用,

旨在为靶向治疗肿瘤寻找新的靶点。

### 1 Semaphorins 家族分子概述

Semaphorins 名称来源于 Semaphore,最初被确定为轴突生长导向因子,在神经元发育过程中起主要作用。Semaphorins 是一类具有保守结构域的蛋白家族,该家族蛋白 N 末端的序列上都存在约 500 个氨基酸的相似结构,即 Sema 域<sup>[1]</sup>。Semaphorins 家族蛋白有跨膜蛋白和分泌型蛋白,其特异性受体主要有两类蛋白,分别是 Plexin 和 Neuropilin<sup>[2]</sup>,其中 Plexin 家族蛋白为信号转导受体,Neuropilin 家族蛋白为膜结合受体,当 Semaphorins 蛋白家族成员与其受体结

\* 基金项目:国家自然科学基金项目(81760470);云南省卫生和计划生育委员会云南省卫生科技计划项目(2016NS196);云南省科学技术厅云南省科技计划项目省应用基础研究(昆医联合专项)[2017FE468(-167)];云南省第一人民医院“昆华·奥新”科技计划项目(2014BS004)。作者简介:李曼琳(1993-),在读硕士研究生,主要从事肿瘤免疫方面的研究。△ 通信作者,E-mail:xuqin407@163.com。

合后才能激活相应的信号通路,从而调节细胞的多种生理活动。

研究表明,Semaphorins 家族蛋白分子主要被分成 8 类,前 7 类按照数字编码分别为 Sema1-7 亚家族,第 8 类亚家族(Sema8)表达于病毒中,也称为 V 类,包括 VA 和 VB<sup>[1,3-4]</sup>。Semaphorins 家族成员至少有 20 个,其中 Sema1A、Sema1B 和 Sema2A 在无脊椎动物中表达,Sema3~7 在脊椎动物中表达(包括 Sema3A-F、Sema4A-G、Sema5A-B、Sema6A-D、Sema7A),Sema5 家族成员则在脊椎动物与无脊椎动物中均有表达。Sema1 类和 Sema4-7 类主要为膜结合蛋白,Sema3 类和 Sema8 类主要是分泌型蛋白。Semaphorins 家族蛋白参与多种重要的生理过程,如神经系统发育、血管生成、肿瘤发生与发展及肿瘤细胞迁移等。近年来,Semaphorins 蛋白在树突状细胞(DC)、B 淋巴细胞、T 淋巴细胞等免疫细胞中的研究逐渐增多,为各类疾病的免疫疗法提供新的治疗思路 and 方向。

## 2 T 淋巴细胞概述

先天免疫及后天接受抗原感染所引发的特异性免疫是人体免疫的主要方式,各类免疫细胞都有共同的来源,即骨髓中的多能造血干细胞。多能造血干细胞经过分化最先形成髓样干细胞和淋巴样干细胞,随着不断的分化,最终形成在机体中发挥免疫功能的各类免疫细胞、红细胞、血小板等。T 淋巴细胞起源于骨髓中的多能造血干细胞分化成的淋巴样干细胞。淋巴样干细胞随血流到达胸腺,在胸腺中发育成熟<sup>[5]</sup>。T 淋巴细胞的表面有许多非常重要的膜分子,成熟的 T 淋巴细胞膜表面可表达两类蛋白分子即 CD4 或 CD8,分别称为 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞或 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞,成熟的 T 淋巴细胞最终释放到外周组织中与其他免疫细胞共同协调参与机体的免疫应答反应。T 淋巴细胞是阿米巴样迁移细胞,迁移过程不需要很强的细胞与细胞间或细胞与基质间的黏附作用,而是依靠细胞骨架的震荡变形和细胞的假足动力学与周围组织元素产生足够的摩擦力向前迁移。因此,细胞可快速迁移,能够达到每分钟数十微米的速度。这些迁移的形成几乎完全由可溶性化学物质吸引或化学排斥信号引导,这些化学信号通过 G 蛋白耦联受体进行传递<sup>[6]</sup>。

## 3 Semaphorins 与 T 淋巴细胞相关研究进展

### 3.1 Semaphorin3A(Sema3A)

Semaphorins 家族第三类亚家族 Sema3 中第一个被发现的辅助受体是 PlexinA;在 Sema3 蛋白家族中 Sema3A 第一个被发

现,属于分泌型蛋白,是 Sema3 蛋白家族中被研究最广的成员之一<sup>[7]</sup>。尽管如此对于 Sema3A 蛋白的分子结构仍然处于研究当中。在恶性肿瘤的研究中表明,PlexinA 分子在 Sema3A 信号传导过程中起关键作用。YAMADA 等<sup>[8]</sup>研究发现,降低 PlexinA1 或 Sema3A 表达可导致路易斯肺癌细胞(Lewis lung carcinoma, LLC)对酪氨酸酶抑制剂吉非替尼和厄洛替尼的敏感性增加,该研究证明了 PlexinA1 分子调节细胞增殖和糖酵解,抑制 PlexinA1 导致糖酵解活动减少,以及增加对氧化磷酸化的依赖性。通过相关的串联网路证明,Sema3A/PlexinA1 信号通过糖酵解途径可调节癌细胞的增殖。

SUZUKI 等<sup>[9]</sup>研究发现,Semaphorin/Plexin 信号系统中 Sema3A/PlexinA 信号传导对于成人体内各种器官的平衡是至关重要的。在骨骼中,Sema3A 通过促进及抑制成骨细胞和破骨细胞的分化,分别作为骨形成和再吸收之间的耦联因子。Sema3A 的这种“骨保护”效应表明,Sema3A/PlexinA 信号可能在治疗骨关节疾病中具有潜在的效用。在免疫系统中,由淋巴管内皮细胞产生的 Sema3A 通过 PlexinA1 受体作用于 DC 介导淋巴引流,通过及时的抗原呈递使有效的免疫诱导成为可能。Sema3A 及其受体 PlexinA1 在 DC 和 T 淋巴细胞中均有表达。Sema3A/PlexinA1 也被证明可通过调节 T 淋巴细胞增殖发挥免疫抑制作用<sup>[4]</sup>。T 淋巴细胞成熟的关键是骨髓中的造血干细胞迁移到相应的器官中。因此,细胞迁移是胸腺中 T 淋巴细胞分化的关键,Sema3A 与其受体 Neupilins1(Nrp1)及 PlexinA 分子可参与人胸腺细胞迁移的生理过程。趋化因子 CCL12、CCL19、CCL21、CCL25 等在胸腺细胞迁移中起主要作用,其中 CCL12 是人和小鼠胸腺细胞迁移的趋化因子。Sema3A-NPR1 结合可影响 CCL12 诱导胸腺细胞的成熟,特别是对未成熟的 CD4<sup>+</sup>T 淋巴细胞和 CD8<sup>+</sup>T 淋巴细胞。

### 3.2 Semaphorin3E(Sema3E)

Sema3E 是 Semaphorins 家族中第三类亚家族成员之一,在胚胎发生过程中调节神经系统发育。在免疫系统中 Semaphorin3E 与其受体 PlexinD1 结合后激活相应信号通路发挥免疫作用。MOVASSAGH 等<sup>[10]</sup>研究表明,Sema3E/PlexinD1 对人呼吸道平滑肌细胞功能产生抑制作用,通过建立慢性过敏性哮喘小鼠模型,发现该小鼠暴露于慢性尘螨环境中后,气道中 Sema3E 表达被显著抑制,并可诱导气道发生辅助性 T 淋巴细胞(Th)2/Th17 炎症反应。Sema3E 参与嗜中性粒细胞

诱导的炎症反应,是调节嗜中性粒细胞迁移的重要调节介质。给予外源重组 Sema3E 可显著减少过敏原诱导的嗜中性粒细胞向肺部募集,这与缓解过敏性气道炎症和改善肺功能有关<sup>[11]</sup>。

Sema3E 在脂肪组织炎症及胰岛素抵抗中发挥作用。在饮食性肥胖的小鼠模型中,Sema3E 与其受体 PlexinD1 的表达均上调,可活化巨噬细胞,进而引起脂肪组织炎症和与饮食性肥胖相关的全身性胰岛素抵抗,Sema3E/PlexinD1 抑制后可显著降低脂肪组织炎症并改善胰岛素抵抗<sup>[12]</sup>。

婴儿血管瘤(infantile hemangioma, IH) 研究中显示,Sema3E、Sema3F 能抑制 IH 细胞和血管内皮细胞中肌动蛋白纤维,导致细胞骨架崩解和细胞运动性丧失<sup>[13]</sup>。Sema3E、Sema3F 抑制 IH 衍生细胞的血管生成能力,因此可潜在抑制 IH 生长,也表明 Sema3E、Sema3F 可应用于高度增殖性 IH 的治疗。研究发现,Sema3E 目前还可作为胃癌转移至淋巴结的肿瘤标志物<sup>[14]</sup>。淋巴结转移是胃癌复发的一个关键因素,淋巴结转移的出现对于胃癌患者的生存率具有影响。因此,准确预测淋巴结转移可为胃癌患者提供可靠的预后评估。研究中选取几个癌症和淋巴结转移相关的基因,如 Sema3E、PDX1、TP73、NMT1 等根据其 DNA 甲基化数据进行评估。结果表明,该预测方法可以在检测淋巴结转移方面获得更高的准确性,间接证明了所选择的生物标记物的可靠性。

**3.3 Semaphorin4C(Sema4C)** Sema4C 的受体为 PlexinB。研究发现,在卵泡 T 辅助细胞(follicular T helper, TFH)局部发生的募集现象中,TFH 变形虫样迁移依赖的是 PlexinB2 分子与其跨膜结合的配体 Sema4C 通过调控 TFH 的招募功能进而优化抗体应答<sup>[6]</sup>。Sema4C 缺陷小鼠模型中,小鼠接触过敏原后出现气道炎症增加、Th2 细胞因子水平上升。研究表明,Sema4C 缺陷型小鼠的 CD19、CD138 在体内和体外表达白细胞介素(IL)-10 水平降低,IL-4 水平上升。通过缺陷型与野生型的过继转移实验确定了 Sema4C 介导的 Th2 免疫反应新途径<sup>[15]</sup>。

乳腺癌宫颈癌患者血清中检测到可溶性 Sema4C (sSema4C) 表达水平升高。sSema4C 通过激活淋巴管内皮细胞中 PlexinB2/ERBB2 信号通路促进淋巴管生成,并通过刺激 PlexinB2/MET 信号传导促进肿瘤细胞的增殖与迁移,从而促进淋巴转移<sup>[16]</sup>。除乳腺癌、宫颈癌外,Sema4C 在食管癌、胃癌和直肠癌中高表达,与淋巴结转移密切相关。因此,Sema4C 可能在食管癌、胃癌和直肠癌的侵袭和淋巴结转移中发挥关

键作用<sup>[17]</sup>。可为癌症治疗提供一个新的靶点,也可作为癌症预后的靶标分子。

**3.4 Semaphorin4D(Sema4D)** Sema4D 也被称为 CD100,是一种相对分子质量  $150 \times 10^3$  的蛋白质,在炎症及肿瘤疾病中会出现可溶性 CD100(sCD100),为相对分子质量  $120 \times 10^3$  的蛋白质。CD100 为表达于自然杀伤细胞(NK 细胞)、T 淋巴细胞膜上的信号分子,在 T 淋巴细胞活化过程中起重要作用。免疫系统中还可通过与其受体 CD72 结合激活 B 淋巴细胞和 DC,完整的 CD100 和 CD72 的相互调节作用是 T 淋巴细胞受体诱导 T 淋巴细胞增殖的关键<sup>[4]</sup>。靶向 CD100 的抗体阻断是一种潜在的癌症治疗策略,相较于其他免疫细胞,T 淋巴细胞的 CD100 表达水平较高,当 T 淋巴细胞活化后其表达水平将进一步增加。

CD100 在 T 淋巴细胞中高度表达,其抗体则在 T 淋巴细胞增殖过程中起作用,但目前其机制尚不清楚。CD100 有 3 种不同的受体,分别是 PlexinB1、Plexin2 和 CD72,通过对 CD100<sup>+</sup> T 淋巴细胞的 RNA 测序发现,CD72 的表达水平比 PlexinB1 和 PlexinB2 高出 3~8 倍。利用流式细胞技术分析 CD72 在 T 淋巴细胞表面的表达,其在 T 淋巴细胞活化后表达水平上升。为研究 CD100-CD72 在 T 淋巴细胞增殖中的作用,阻断 CD100 后刺激 T 淋巴细胞受体将胞内 IL-2、 $\gamma$  干扰素(IFN- $\gamma$ )染色 24 h 后并未发现抑制扩散的现象,实验数据分析表明 CD100-CD72 在 T 淋巴细胞增殖过程中发挥作用<sup>[18]</sup>。

CD100 和受体结合可以诱导多种免疫反应。在皮肤损伤修复过程中,Sema4D 与 PlexinB2 在  $\gamma\delta$ T 淋巴细胞上相互作用,在愈合过程中发挥作用。体外观察发现 Sema4D 在人口腔角质形成细胞中结合 PlexinB1,通过蛋白激酶 B/核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)级联诱导产生趋化因子 CXCL9、CXCL10,从而引发口腔扁平苔藓(OLP)中 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞迁移<sup>[19]</sup>。

ZHANG 等<sup>[20]</sup>研究发现,在非特异性皮炎的银屑病患者损伤的皮肤角质形成细胞中 PlexinB2 存在特异性增加。在银屑病患者血清和皮肤角质形成细胞中,CD100 及 sCD100 的表达水平均升高。通过与 PlexinB2 结合,sCD100 能够促进角质细胞产生 CXCL-1、CCL-20、IL-1 $\beta$  和 IL-18 并激活 NLRP3 炎性小体。这表明 CD100 和 PlexinB2 结合能够激活 NF- $\kappa$ B 和 NLRP3 炎性小体,从而促进角质形成细胞的炎症反应并参与银屑病的发病。银屑病患者血清中 sCD100 与膜结合 CD100 的水平分别升高。通过角质形成细胞结合 PlexinB2 与 sCD100,促进 CXCL-1、CXCL-2、IL-1

和 IL-18 分泌并激活 NLRP3 炎性小体。该研究还发现,CD100 与 PlexinB2 结合活化 NF- $\kappa$ B 通路及 NLRP3 炎性小体从而促进角质形成细胞的炎性反应,并参与牛皮癣的发病机制。因此,在相关疾病的治疗上,CD100/PlexinB2 可能是牛皮癣潜在的治疗靶点。

**3.5 Semaphorin6D(Sema6D)** Sema6D 在 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞及 NK 细胞中均有表达,涉及的生理过程包括免疫反应、心脏发育及神经系统发育等。Sema6D 的主要受体是 Plexin-A1,在成熟的 DC 中表达水平较高。TAKEGAHARA 等<sup>[21]</sup>在对 PlexinA1 的研究中发现,Sema6D 与 PlexinA1 结合后在体内能够形成复合体血管内皮细胞生长因子受体 2 (VEGFR2)从而影响心脏发育。Sema6D 结合并激活 DC,通过 PlexinA1 促进 IL-12 分泌。PlexinA1 在 DC 中表达并发挥作用,从而影响 T 淋巴细胞的功能。WONG 等<sup>[22]</sup>通过 DNA 微阵列的分析显示,PlexinA1 是 CIITA 的一个靶蛋白分子,通过转录因子促进主要组织相容性复合体 II (MHC II)类分子表达。

**3.6 Semaphorin7A(Sema7A)** Sema7A 又称为 CD108,在先天性免疫系统及获得性免疫系统中表达。研究发现,先天性免疫系统中可溶性 Sema7A (sSema7A)可诱导产生促炎因子 IL-1、IL-6、IL-8 及肿瘤坏死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )<sup>[23]</sup>。较少程度的 Sema7A 还能够诱导人嗜中性粒细胞中 IL-8、TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 的产生。单核细胞和嗜中性粒细胞中 Sema7A 可显著促进 IL-8 分泌,诱导人单核细胞表型改变,使其分化为 CD11b<sup>+</sup>、CD14<sup>-</sup>、CD1a<sup>-</sup>、CD83<sup>+</sup>、CD40<sup>+</sup>、CD86<sup>+</sup> DC。

获得性免疫发生过程中,Sema7A 在胸腺组织中高表达,在脾和淋巴结中低表达。在 T 淋巴细胞发育过程中,流式细胞术分析显示 15% 的胸腺细胞表达 Sema7A 分子。T 淋巴细胞前体中没有 Sema7A 的进一步表达,直到单阳性 T 淋巴细胞离开胸腺并在外周激活。Sema7A 在早期活化的淋巴细胞中表达,且激活后 4 h 在大多数 T 淋巴细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞中表达,激活后 48 h 达到峰值,随后逐渐减少至消失。这些结果表明,Sema7A 与淋巴细胞的活化和分化有关<sup>[24]</sup>。GARCIA-AREAS 等<sup>[25]</sup>研究确定了 Sema7A 在晚期乳腺癌 4T1 小鼠模型中的治疗效果,证明了 SEMA7A 在介导乳腺癌进展中的作用。研究发现,SEMA7A 在 4T1 乳腺癌细胞中 shRNA 抑制肿瘤的生长,延缓转移并提高存活率。除乳腺癌外 SEMA7A 在黑色素瘤、胶质母细胞瘤、口腔鳞状细胞瘤中均有表达,表明 SEMA7A 在不同癌症中介导迁移,

并在基质金属蛋白酶(MMPs)的转移过程中起作用。

#### 4 小 结

近年来,Semaphorin 家族蛋白在免疫过程中的作用逐渐受到学界重视。Semaphorin 家族分子在乳腺癌、宫颈癌、卵巢癌、食管癌、胃癌、直肠癌、口腔鳞状细胞癌、过敏性哮喘、银屑病等不同的疾病中都存在相应表达,其与相应受体结合后对 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞的成熟、增殖、分化等存在影响,为今后免疫治疗提供理论基础。但由于 Semaphorin 家族蛋白成员数量较多,对于各成员在免疫系统中的具体调节机制仍需要大量研究去不断发现与证实。

#### 参考文献

- [1] ZHOU Y,GUNPUT R A,PASTERKAMP R J. Semaphorin signaling: progress made and promises ahead[J]. Trends Biochem Sci,2008,33(4):161-170.
- [2] MICUCCI C,ORCIARI S,CATALANO A. Semaphorins and their Receptors in Stem and Cancer Cells[J]. Curr Med Chem,2010,17(30):3462-3475.
- [3] Semaphorin Nomenclature Committee. Unified nomenclature for the semaphorins/collapsins[J]. Cell,1999,97(5):551-552.
- [4] MORETTI S,PROCOPIO A,BOEMI M,et al. Neuronal semaphorins regulate a primary immune response[J]. Curr Neurovasc Res,2006,3(4):295-305.
- [5] SCHWARZ B A,BHANDOOLA A. Trafficking from the bone marrow to the thymus: a prerequisite for thymopoiesis[J]. Immunol Rev,2006,209(1):47-57.
- [6] YAN H,WU L Y,SHI H C,et al. Plexin B2 and semaphorin 4C guide T cell recruitment and function in the germinal center[J]. Cell Rep,2017,19(5):995-1007.
- [7] SHARMA A,VERHAAGEN J,HARVEY A R. Receptor complexes for each of the Class 3 Semaphorins[J]. Front Cell Neurosci,2012,6(1):28.
- [8] YAMADA D,WATANABE S,KAWAHARA K,et al. Plexin a1 signaling confers malignant phenotypes in lung cancer cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,480(1):75-80.
- [9] SUZUKI K,TSUNODA H,OMIYA R,et al. Structure of the plexin ectodomain bound by Semaphorin-Mimicking antibodies[J]. PLoS One,2016,11(6):e0156719.
- [10] MOVASSAGH H,SHAN L Y,DUKE-COHAN J S,et al. Downregulation of semaphorin 3E promotes hallmarks of experimental chronic allergic asthma[J]. Oncotarget,2017,8(58):98953-98963.
- [11] MOVASSAGH H,SAATI A,NANDAGOPAL S A,et al. Chemorepellent semaphorin 3E negatively regulates

- neutrophil migration in vitro and in vivo[J]. *J Immunol*, 2017,198(3):1023-1033.
- [12] SHIMIZU I, YOSHIDA Y, MORIYA J, et al. Semaphorin3E-Induced inflammation contributes to insulin resistance in dietary obesity[J]. *Cell Metab*, 2013,18(4):491-504.
- [13] NAKAYAMA H, HUANG L, KELLY R P, et al. Infantile hemangioma-derived stem cells and endothelial cells are inhibited by class 3 semaphorins[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015,464(1):126-132.
- [14] WU J, XIAO Y W, XIA C, et al. Identification of biomarkers for predicting lymph node metastasis of stomach cancer using clinical DNA methylation data [J]. *Dis Markers*, 2017(2017):5745724.
- [15] XUE D, KAUFMAN G N, DEMBELE M, et al. Semaphorin 4C protects against allergic inflammation; requirement of regulatory CD138<sup>+</sup> plasma cells[J]. *J Immunol*, 2017,198(1):71-81.
- [16] WEI J C, YANG J, LIU D, et al. Tumor-associated lymphatic endothelial cells promote lymphatic metastasis by highly expressing and secreting SEMA4C[J]. *Clin Cancer Res*, 2017,23(1):214-224.
- [17] 叶双梅, 韩敏, 阚淳一, 等. 信号素分子 4C 在食管癌、胃癌和直肠癌中的表达及其意义[J]. *中华医学杂志*, 2012,92(28):1954-1958.
- [18] JIANG X, BJORKSTROM N K, MELUM E. Intact CD100-CD72 interaction necessary for TCR-Induced T cell proliferation[J]. *Front Immunol*, 2017,8:765.
- [19] KE Y, DANG E, SHEN S, et al. Semaphorin4D drives CD8<sup>+</sup> T-Cell lesional trafficking in oral lichen planus via CXCL9/CXCL10 upregulations in oral keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2017,137(11):2396-2406.
- [20] ZHANG C, XIAO C Y, DANG E L, et al. CD100-Plexin-B2 promotes the inflammation in psoriasis by activating NF- $\kappa$ B and the inflammasome in keratinocytes[J]. *J Invest Dermatol*, 2018,138(2):375-383.
- [21] TAKEGAHARA N, KUMANOGOH A, KIKUTANI H. Semaphorins; a new class of immunoregulatory molecules[J]. *Philos Trans the R Soc Lond B Biol Sci*, 2005,360(1461):1673-1680.
- [22] WONG A W, BRICKEY W J, TAXMAN D J, et al. CITA-regulated plexin-A1 affects T-cell-dendritic cell interactions[J]. *Nat Immunol*, 2003,4(9):891-898.
- [23] JONGBLOETS B C, RAMAKERS G M, PASTERKAMP R J. Semaphorin7a and its receptors: pleiotropic regulators of immune cell function, bone homeostasis, and neural development[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2013,24(3):129-138.
- [24] GARCIA-AREAS R, LIBREROS S, IRAGAVARAPU-CHARYULU V. Semaphorin7a: branching beyond axonal guidance and into immunity [J]. *Immunol Res*, 2013,57(1/3):81-85.
- [25] GARCIA-AREAS R, LIBREROS S, SIMOES M, et al. Suppression of tumor-derived Semaphorin 7A and genetic ablation of host-derived Semaphorin 7A impairs tumor progression in a murine model of advanced breast carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017,51(5):1395-1404.

(收稿日期:2019-03-12 修回日期:2019-06-04)

(上接第 3891 页)

- [35] SCHIATTARELLA G G, SANNINO A, TOSCANO E, et al. Gut microbe-generated metabolite trimethylamine-N-oxide as cardiovascular risk biomarker; a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Eur heart J*, 2017,38(39):2948-2956.
- [36] CANFORA E E, BEEK C M, HERMES G D A, et al. Supplementation of diet with galacto-oligosaccharides increases bifidobacteria, but not insulin sensitivity, in obese prediabetic individuals[J]. *Gastroenterol*, 2017,153(1):87-97.
- [37] WU W, SUN M, CHEN F, et al. Microbiota metabolite short-chain fatty acid acetate promotes intestinal IgA response to microbiota which is mediated by GPR43[J]. *Mucosal Immunol*, 2017,10(4):946-956.
- [38] LU Y, FAN C, LIANG A, et al. Effects of SCFA on the DNA methylation pattern of adiponectin and resistin in high-fat-diet-induced obese male mice[J]. *Brit J Nutr*, 2018,120(4):385-392.
- [39] ZUO T, WONG S H, LAM K, et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in infection is associated with treatment outcome[J]. *Gut*, 2018,67(4):634-643.

(收稿日期:2019-03-14 修回日期:2019-07-02)