

· 综述 ·

Semaphorin3A 及其受体与糖尿病血管并发症的关系

周梦云 胡小磊 张晓梅

【摘要】 Semaphorin3A 是最初在神经系统中发现的分泌型糖蛋白。它有两个受体:Nrp 和 Plexin。Nrp 为非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白, Plexin 为单通道跨膜蛋白家族成员。近年来发现, Semaphorin3A 及其受体可介导内皮细胞受损, 与糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变等并发症密切相关, 促进糖尿病血管并发症的发生与发展。对 Semaphorin3A 更深入的研究, 将为糖尿病血管并发症的早期诊断、监测和治疗开辟新的途径。

【关键词】 Semaphorin3A; 糖尿病; 血管并发症

基金项目: 安徽省卫生计生委科研项目 (2016QK021); 安徽省自然科学基金 (1508085SQH220)

Relationship between Semaphorin3A, its receptors and diabetic vascular complications Zhou Mengyun, Hu Xiaolei, Zhang Xiaomei. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, China

Corresponding author: Zhang Xiaomei, Email: zxm87517@163.com

【Abstract】 Semaphorin3A is a secretory glycoprotein originally found in the nervous system. Its has two receptors: Nrp and Plexin. Nrp is a non-tyrosine kinase transmembrane glycoprotein and Plexin is a member of single-channel transmembrane protein family. In recent years, it has been found that Semaphorin3A and its receptors can mediate the damage of endothelial cells and are closely related to the complications such as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy and diabetic neuropathy, and promote the occurrence and development of diabetic vascular complications. Along with more and more researches of Semaphorin3A, new pathways for early diagnosis, monitor and intervention of diabetic vascular disease would be found.

【Key words】 Semaphorin3A; Diabetes mellitus; Vascular complications

Fund program: Scientific Research Project of Health and Family Planning Commission of Anhui Province (2016QK021); Natural Science Foundation of Anhui Province of China (1508085SQH220)

糖尿病血管并发症是常见的慢性并发症, 可发生在全身多个系统, 已成为糖尿病患者致残、致死的主要原因。糖尿病血管并发症的发病机制极其复杂, 目前尚未完全阐明, 虽然可以通过药物治疗、改变生活方式等手段有效减少并发症的发病率, 但仍不时有各项生化指标控制良好的糖尿病患者出现血管并发症, 因此, 深入研究其发病机制, 对于糖尿病血管并发症的早期预防和治疗具有积极意义。近年来在糖尿病血管病变发生、发展过程中, Semaphorin (Sema) 3A 及其受体发挥的重要作用引起广泛关注。现就 Sema3A 及其受体与糖尿病血管并发症的

关系作一综述。

1 Sema 家族及其受体的生物学特征

1.1 Sema 的种类及分布 Sema 家族是以半胱氨酸富集区域为特征的一组分泌型或膜相关的糖蛋白, 最初在神经系统中被发现。近年来发现, Sema 在肾脏、视网膜、骨骼和心血管、免疫、神经系统的多种细胞中发挥关键的调节作用, 其中 Sema3A 是研究较深入的单体之一, 可由内皮细胞、上皮细胞、神经元和特定肿瘤细胞分泌产生^[1-5]。Sema 家族至今已经确定了 20 多个家族成员, 并根据结构特点和生物学特征分为 8 类并进一步分成不同亚组。其中, Sema3 属于分泌型蛋白, 含有 7 个 β 螺旋折叠结构、Plexin-信号素-整合素结构域、免疫球蛋白结构域以及短碱性结构域, 这些结构在传递生物信息的过程

中各自发挥其不同的作用。

1.2 Sema 受体的种类及相互作用 Sema3A 受体主要包括两个蛋白家族:Neuropilin(Nrp)和 Plexins。

Nrp 作为一种非酪氨酸激酶跨膜糖蛋白,包括 Nrp-1 和 Nrp-2,也属于血管内皮生长因子(VEGF)受体家族,是 Sema3A 和 VEGF 的共同受体。Nrp-1 对 Sema3A 十分重要,Sema3A 必须同 Nrp-1 及信号受体亚基丛绑定后,才能再和 PlexinA1 ~ A4 或 PlexinD1 结合,发挥其转导信号的作用^[6-7]。

Plexin 为单通道跨膜蛋白家族,有 9 个成员,进一步分成 4 个亚家族。其中,PlexinsA1 ~ A4 和 PlexinsD1 存在于内皮细胞中,可以作为血管中 Sema3A 的信号受体,将细胞外的信息传递到细胞内。大多数 Sema3 可与 Nrp 结合,协调 Plexin 共同参与信号转导。Sema-Plexin 可调节血管发育。在内皮细胞中,Sema3A 可以通过 PlexinA4 或 Plexin D1 传递信号,抑制内皮细胞迁移,从而进一步抑制血管生成^[8]。

2 Sema3A 与糖尿病血管病变

2.1 Sema3A 和糖尿病肾病 在正常的肾脏中,Sema3A 可在足细胞和集合管中表达。肾发育期间功能损伤的研究表明,Sema3A 可抑制内皮细胞迁移到肾小球,同时限制输尿管芽分支的生长。研究表明,足细胞 Sema3A 可在成年小鼠中引起肾小球疾病,Sema3A 过表达会诱导肾素、基质金属蛋白酶-9 和 $\alpha_v\beta_3$ 整合素的可逆失调,并导致足细胞消除、肾小球系膜扩张和内皮细胞损伤,从而破坏肾小球滤过屏障^[9]。但由成年小鼠足细胞 Sema3A 表达过剩引起的肾小球疾病是部分可逆的。已有研究发现,在糖尿病肾病小鼠的足细胞中 Sema3A 蛋白和 mRNA 表达增加^[10]。Veron 等^[11]发现,Sema3A 功能获得性突变小鼠可发生大量白蛋白尿、肾功能不全和广泛的结节性肾小球硬化。Sema3A 通过与 nephrin、 $\alpha_v\beta_3$ 整合素、MICAL1 和 PlexinA1 的相互作用,加剧了层粘连蛋白和 IV 型胶原在 Kimmelstiel-Wilson 综合征样的肾小球结节中积累,并导致足细胞足突消失和纤维状肌动蛋白的破坏。表明过量的 Sema3A 介导了肾脏损伤并且加快了糖尿病肾病的发展,同时部分研究已证实,抑制 Sema3A 的功能可抑制糖尿病肾病的发展,并提出 Sema3A 可能是治疗糖尿病肾病的新型标志物。

炎症反应在糖尿病肾病发展中也发挥着重要作用。已有研究显示,肿瘤坏死因子 α (TNF α) 等多种

炎症介质可加快糖尿病肾病的发生、发展^[12]。在糖尿病肾病中,TNF α 会使细胞外基质增加、系膜增生,促进超氧化物释放和黏附分子表达上调,加剧肾脏损伤。而在其他细胞中已发现 Sema3A 可抑制 TNF α 的表达:体外培养的破骨细胞在加入 TNF α 72 h 后,表达的 Sema3A、Nrp-1 和 Plexin1 mRNA 均降低^[13]。用 TNF α 处理皮肤细胞,在白细胞介素(IL)-4 和 TNF α 都存在的情况下,Sema3A 表达降低,但是单独的 TNF α 不影响 Sema3A mRNA 或蛋白质的表达^[14]。在过敏反应中,Sema3A 治疗可降低血清 TNF α 和 IL-4 水平。在肾脏中,Sema3A 可能通过抑制 TNF α 减少炎症反应和组织损伤。另外,有研究发现,cAMP 效应分子 Epac (exchange protein directly activated by cAMP) 与糖尿病肾病有着密切关系,Epac 是 Ras 癌基因家族的一类单分子蛋白质,可激活 Ras 相关蛋白 Rap,Rap 包括两种结构相近的蛋白:Rap1 和 Rap2。而 Rap1 在肾小管细胞肥大、凋亡和肾小管间质纤维化过程中发挥重要作用,激活 Rap1 可以逆转糖尿病肾病过程^[15]。Sema3A 可以和 Plexin 结合,在激活胞内 GTP 酶激活蛋白结构域的同时,关闭 R-Ras 和 Rap1 GTP 酶,从而抑制糖尿病肾病的发展。总之,在糖尿病肾病发生、发展中,Sema3A、Nrp-1 和 Plexin 的作用存在争论,仍需进一步研究证实。

2.2 Sema3A 和糖尿病视网膜病变(DR) 已有实验发现,DR 患者血浆 Sema3A 水平比糖尿病未合并视网膜病变患者显著升高,表明 Sema3A 与 DR 关系密切^[1]。抗 VEGF 治疗是目前预防 DR 的主要策略^[16]。作为 VEGF 共同受体,Nrp-1 显著增强 VEGF 信号转导并促进血管通透性和血管内皮细胞迁移,且已有研究证实,对糖尿病小鼠予以 Nrp-1 抑制剂可保持血管完整性,减少氧化应激反应和糖尿病的早期视网膜损伤^[17]。Sema3A 与 VEGF 存在竞争关系,Sema3A 和 VEGF-A 的 C 端都含有精氨酸,可竞争性结合 Nrp-1 的 b1 结构域,可能互相影响二者介导的血管生成作用。Groppa 等^[18]提出,VEGF 可通过直接抑制 Sema3A-表达 Nrp-1 的单核细胞-转化生长因子- β 1 轴,影响血管稳定,而用重组 Sema3A-Fc 治疗可募集表达 Nrp-1 的单核细胞并加速血管稳定化,且不抑制血管生长。另外,Acevedo 等^[19]试验发现,Sema3A 可作为血管通透性因子,抑制 VEGF 介导的 Src 磷酸化,进而影响血管再生。因此,Sema3A 可能参与了 VEGF-A 诱导的视网膜外血管生长,导

致视觉障碍性出血和视网膜脱离。去除 Sema3A 可加速神经组织的血管再生,改善视网膜功能,并降低玻璃体内新生血管形成的风险。

在 DR 的早期阶段,血管通透性功能障碍是 DR 进展中的重要病理生理学表现。血管通透性过高可能导致组织损伤性水肿,在几项研究中,Nrp-1 已被认为是渗透性介质。已有研究显示,Sema3A 注射到成年小鼠皮肤可通过 Nrp-1 依赖机制诱导血管通透性升高^[20]。血管渗漏随着 Sema3A 浓度的升高而增加,玻璃体内注射 Sema3A 可增加视网膜脉管系统的通透性。虽然 Sema3A 在成年小鼠的健康视网膜中不高度表达,但在诱导的 1 型糖尿病小鼠模型中,由视网膜神经节细胞分泌的 Sema3A 表达上调。在人和小鼠糖尿病的早期阶段,Sema3A 在玻璃体中表达也增加。这些研究表明,Sema3A 及 Nrp-1 与 DR 早期的病变有密切关联。

血管损伤是 DR 始发的重要因素,已有研究表明,Sema3A 在 DR 屏障功能受损中发挥重要作用^[21]。Sema3A 在体外可促进内皮细胞凋亡,阻断 Sema3A 可能增加 DR 中内皮细胞存活的可能性。同时血液-视网膜屏障破坏可诱导白细胞黏附和浸润,许多报告已经证明,在白细胞聚集和浸润过程中,DR 患者体内活性氧簇和炎性因子水平升高,加重了视网膜损伤^[22-23]。而 Sema3A 可抑制免疫反应、减少细胞因子和促炎细胞因子的产生^[24]。这些研究提示,Sema3A、Nrp-1 在 DR 形成及发展过程中起十分重要的作用。

2.3 Sema3A 和糖尿病神经病变 在各种形式的糖尿病神经病变中,糖尿病远端对称性多发性神经病变和心血管自主神经病变是目前最普遍的^[25]。糖尿病感觉神经病变可导致隐匿性心肌缺血,这是引起糖尿病心源性猝死的主要原因。

炎症反应在糖尿病心血管自主神经病变中发挥重要作用。TNF α 是重要的炎性因子,已有研究发现,单纯糖尿病患者与糖尿病合并心血管自主神经病变的患者相比,后者 TNF α 水平显著升高,与神经传导速率呈负相关,而 Sema3A 可抑制 TNF α 的表达^[26]。Sema3A 可能在糖尿病心血管自主神经病变发生、发展中发挥调节作用。但具体分子机制尚未完全阐明,有待进一步研究。

3 结语

随着对 Sema3A 及其受体的不断认识,调节 Sema3A、Nrp-1、Plexin 的功能,可减轻由炎症反应、

血管渗出、神经损害及内皮细胞凋亡等所导致的血管损害,有望为糖尿病血管并发症的防治提供新途径。

参 考 文 献

- [1] Kwon SH, Shin JP, Kim IT, et al. Association of plasma semaphorin 3A with phenotypes of diabetic retinopathy and nephropathy [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57 (7): 2983-2989. DOI: 10.1167/iov.16-19468.
- [2] Rezaeepoor M, Shapoori S, Ganjalikhani-Hakemi M, et al. Decreased expression of Sema3A, an immune modulator, in blood sample of multiple sclerosis patients [J]. *Gene*, 2017, 610: 59-63. DOI: 10.1016/j.gene.2017.02.013.
- [3] Noguchi K, Ishikawa R, Kawaguchi M, et al. Expression patterns of Sema3A in developing amniote limbs: with reference to the diversification of peripheral nerve innervation [J]. *Dev Growth Differ*, 2017, 59 (4): 270-285. DOI: 10.1111/dgd.12364.
- [4] Ma R, Wang L, Zhao B, et al. Diabetes perturbs bone microarchitecture and bone strength through regulation of Sema3A/IGF-1/ β -catenin in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 41 (1): 55-66. DOI: 10.1159/000455936.
- [5] Zhao C, Liu J, Zhang M, et al. Semaphorin 3A deficiency improves hypoxia-induced myocardial injury via resisting inflammation and cardiomyocytes apoptosis [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2016, 62 (2): 8-14.
- [6] Merte J, Wang Q, Vander Kooi CW, et al. A forward genetic screen in mice identifies Sema3A (K108N), which binds to neuropilin-1 but cannot signal [J]. *J Neurosci*, 2010, 30 (16): 5767-5775. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5061-09.2010.
- [7] Nogi T, Yasui N, Mihara E, et al. Structural basis for semaphorin signalling through the plexin receptor [J]. *Nature*, 2010, 467 (7319): 1123-1127. DOI: 10.1038/nature09473.
- [8] Kigel B, Rabinowicz N, Varshavsky A, et al. Plexin-A4 promotes tumor progression and tumor angiogenesis by enhancement of VEGF and bFGF signaling [J]. *Blood*, 2011, 118 (15): 4285-4296. DOI: 10.1182/blood-2011-03-341388.
- [9] Reidy KJ, Aggarwal PK, Jimenez JJ, et al. Excess podocyte semaphorin-3A leads to glomerular disease involving plexinA1-nephrin interaction [J]. *Am J Pathol*, 2013, 183 (4): 1156-1168. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.06.022.
- [10] Aggarwal PK, Veron D, Thomas DB, et al. Semaphorin3a promotes advanced diabetic nephropathy [J]. *Diabetes*, 2015, 64 (5): 1743-1759. DOI: 10.2337/db14-0719.
- [11] Veron D, Bertuccio CA, Marlier A, et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf₁₆₄) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2011, 54 (5): 1227-1241. DOI: 10.1007/s00125-010-2034-z.
- [12] Rodriguez F, Lopez B, Perez C, et al. Chronic tempol treatment attenuates the renal hemodynamic effects induced by a hemeoxygenase inhibitor in streptozotocin diabetic rats [J]. *Am J Physiol*

- Regul Integr Comp Physiol, 2011, 301 (5) : R1540-R1548. DOI: 10.1152/ajpregu.00847.2010.
- [13] Saad S, Dharmapathi AASSK, Crotti TN, et al. Semaphorin-3a, neuropilin-1 and plexin-A1 in prosthetic-particle induced bone loss[J]. Acta Biomater, 2016, 30:311-318. DOI:10.1016/j.actbio.2015.11.025.
- [14] Sakai T, Takahashi D, Nikaido K, et al. Co-stimulation with interleukin-4 and tumor necrosis factor- α increases epidermal innervation accompanied by suppression of semaphorin 3A [J]. J Dermatol Sci, 2014, 76 (1) : 69-71. DOI:10.1016/j.jdermsci.2014.06.005.
- [15] 阳石坤, 肖力, 刘伏友, 等. cAMP-Epac-Rap1 信号通路在肾脏疾病中的研究进展 [J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28 (6) : 498-501. DOI:10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.06.018.
- [16] Cheema HR, Al Habash A, Al-Askar E. Improvement of visual acuity based on optical coherence tomography patterns following intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema[J]. Int J Ophthalmol, 2014, 7 (2) : 251-255. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.02.11.
- [17] Wang J, Wang S, Li M, et al. The neuropilin-1 inhibitor, ATWLPPr peptide, prevents experimental diabetes-induced retinal injury by preserving vascular integrity and decreasing oxidative stress[J]. PLoS One, 2015, 10 (11) : e0142571. DOI:10.1371/journal.pone.0142571.
- [18] Groppa E, Brkic S, Bovo E, et al. VEGF dose regulates vascular stabilization through Semaphorin3A and the Neuropilin-1 + monocyte/TGF- β 1 paracrine axis [J]. EMBO Mol Med, 2015, 7 (10) : 1366-1384. DOI:10.15252/emmm.201405003.
- [19] Acevedo LM, Barillas S, Weis SM, et al. Semaphorin 3A suppresses VEGF-mediated angiogenesis yet acts as a vascular permeability factor[J]. Blood, 2008, 111 (5) : 2674-2680. DOI:10.1182/blood-2007-08-110205.
- [20] Hou ST, Nilchi L, Li X, et al. Semaphorin3A elevates vascular permeability and contributes to cerebral ischemia-induced brain damage[J]. Sci Rep, 2015, 5:7890. DOI:10.1038/srep07890. DOI:10.1038/srep07890.
- [21] Cerani A, Tetreault N, Menard C, et al. Neuron-derived semaphorin 3A is an early inducer of vascular permeability in diabetic retinopathy via neuropilin-1[J]. Cell Metab, 2013, 18 (4) : 505-518. DOI:10.1016/j.cmet.2013.09.003.
- [22] Li G, Veenstra AA, Talahalli RR, et al. Marrow-derived cells regulate the development of early diabetic retinopathy and tactile allodynia in mice[J]. Diabetes, 2012, 61 (12) : 3294-3303. DOI:10.2337/db11-1249.
- [23] Huang X, Sun M, Li D, et al. Augmented NADPH oxidase activity and p22phox expression in monocytes underlie oxidative stress of patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 91 (3) : 371-380. DOI:10.1016/j.diabres.2010.12.026.
- [24] Tanaka J, Tanaka H, Mizuki N, et al. Semaphorin 3A controls allergic and inflammatory responses in experimental allergic conjunctivitis[J]. Int J Ophthalmol, 2015, 8 (1) : 1-10. DOI:10.3980/j.issn.2222-3959.2015.01.01.
- [25] Ang L, Jaiswal M, Martin C, et al. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials [J]. Curr Diab Rep, 2014, 14 (9) : 528. DOI:10.1007/s11892-014-0528-7.
- [26] Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, et al. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies[J]. Curr Diab Rep, 2016, 16 (3) : 29. DOI:10.1007/s11892-016-0727-5.

(收稿日期:2017-03-23)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对缩略语的使用说明

文题原则上不能使用缩略语,文中应尽量减少缩略语。公认的缩略语在文中可以直接使用。未公布的名词术语,请按照如下规则进行缩写:原词过长且在文中出现3次以上者,可在第一次出现时写出全称,并在括号内写出缩略语。不超过5个汉字的名称不宜使用缩略语,以免影响文章的可读性。

缩略语	中文名称	缩略语	中文名称
ADA	美国糖尿病协会	MRI	磁共振成像
CT	电子计算机体层扫描	MtDNA	线粒体 DNA
ELISA	酶联免疫吸附试验	OR	优势比
HE	苏木素-伊红	PCR	聚合酶链反应
HIV	人类免疫缺陷病毒	PET	正电子发射断层摄影术
HbA1c	糖化血红蛋白	Real-time PCR	实时定量聚合酶链反应
HR	风险比	RT-PCR	反转录聚合酶链反应
ICU	重症监护治疗病房	WHO	世界卫生组织

本刊编辑部