

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260632

信号素在肝脏疾病中的作用及其机制

穆巴热斯·曼吾拉^{1,2}, 丁 轩^{1,2}, 罗壹丹^{1,2}, 梁清帅^{1,2}, 周 旭^{1,3}, 刘玉武^{1,4}

1 新疆医科大学基础医学院病理学教研室, 乌鲁木齐 830017

2 新疆医科大学第一临床医学院, 乌鲁木齐 830054

3 新疆医科大学第六临床医学院, 乌鲁木齐 830054

4 新疆地方病分子生物学重点实验室, 乌鲁木齐 830017

通信作者: 刘玉武, xjlyw-007@126.com (ORCID: 0000-0002-6329-120X)

摘要: 肝脏是维持人体生命活动的重要代谢器官,其功能紊乱与多种肝脏疾病密切相关。近年来,越来越多的研究表明,信号素(SEMA)可通过与其受体神经丛蛋白和神经毡蛋白的相互作用,在肝脏疾病免疫炎症反应、肿瘤进展及纤维化等病理过程中发挥重要作用。本文系统综述了不同SEMA在病毒性肝炎、肝癌、肝纤维化、非酒精性脂肪性肝病及肝脏缺血再灌注损伤中的表达、功能及分子机制,并探讨了SEMA在肝脏疾病诊断与治疗中的潜在应用价值,旨在为肝脏疾病的精准诊断与靶向治疗提供新思路。

关键词: 信号素类; 肝疾病; 神经丛蛋白; 神经毡蛋白

基金项目: 新疆医科大学大学生创新计划项目(S202410760081)

Role and mechanism of semaphorins in liver diseases

MUBARESI Manwula^{1,2}, DING Xuan^{1,2}, LUO Yidan^{1,2}, LIANG Qingshuai^{1,2}, ZHOU Xu^{1,3}, LIU Yuwu^{1,4}

1. Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Xinjiang Medical University, Urumqi 830017, China; 2. The First Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 3. The Sixth Clinical Medical College of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China; 4. Xinjiang Key Laboratory of Molecular Biology for Endemic Diseases, Urumqi 830017, China

Corresponding author: LIU Yuwu, xjlyw-007@126.com (ORCID: 0000-0002-6329-120X)

Abstract: The liver is a vital metabolic organ sustaining human life activities, and its dysfunction is closely associated with various liver diseases. In recent years, an increasing number of studies have shown that semaphorins (SEMA) play a significant role in pathological processes such as immune inflammatory response, tumor progression, and fibrosis in liver diseases by interacting with their receptors plexins and neuropilins. This article reviews the expression, functions, and molecular mechanisms of different SEMA in viral hepatitis, hepatocellular carcinoma, liver fibrosis, nonalcoholic fatty liver disease, and hepatic ischemia-reperfusion injury, and it also explores the potential application value of SEMA in the diagnosis and treatment of liver diseases, in order to provide new ideas for precise diagnosis and targeted treatment of liver diseases.

Key words: Semaphorins; Liver Disease; Plexin; Neuropilin

Research funding: Xinjiang Medical University Undergraduate Innovation Training Program Project(S202410760081)

肝脏是维持人体正常生命活动不可或缺的代谢器官,具有消化、解毒和代谢等多种重要功能^[1]。在全球范围内,由多种肝脏疾病引发的肝功能紊乱严重威胁人类

健康,每年因肝脏疾病死亡的人数超200万,占全球总死亡人数的4%^[2]。随着诊疗技术的提高,过去十年内对于肝脏疾病的研究已取得显著进展。尽管如此,多数肝脏

疾病仍缺乏有效的靶向治疗,药物治疗方法也极为有限,其诊断与治疗依然面临严峻挑战。信号素(semaphorin, SEMA)最初在神经元发育过程中被发现具有重要作用,并确定为神经导向因子^[3],后续越来越多的研究发现,SEMA还参与细胞迁移、血管生成及肿瘤细胞的生长、转移等多个病理、生理过程^[4]。这些过程多与肝脏疾病的发生发展密切相关,提示SEMA可能是肝脏疾病诊断与治疗的潜在靶点。基于此,本文旨在系统综述SEMA在肝脏疾病中的作用及其相关分子机制。

1 SEMA的结构及其受体

SEMA也被称为神经导向分子,是一类包含分泌型和膜结合型的糖蛋白分子,由20多个成员组成。根据结构相似性、来源物种及羧基末端结构域分子特征,SEMA可分为8类,其中仅第Ⅲ~Ⅷ类SEMA表达于脊椎动物,而第Ⅷ类仅表达于病毒中。在蛋白形态上,第Ⅲ类SEMA为分泌型蛋白,第Ⅳ~Ⅶ类SEMA主要为膜结合型蛋白,部分SEMA成员还可以同时以两种形式存在,如SEMA4A和SEMA4D^[5]。在结构特征方面,所有类型的SEMA氨基末端均有一个半胱氨酸内切酶结构域,即SEMA结构域,这一结构由7个 β 螺旋折叠形成,并且与紧密连接的丛蛋白-信号素-整合素区共同组成SEMA的重要功能区^[6]。

SEMA的受体主要为神经丛蛋白(plexin)和神经毡蛋白(neuropilin, Nrp)。其中,plexin是一类跨膜细胞表面受体,根据胞外域的不同可分为A、B、C、D 4个亚类,进一步分为plexinA1~4、plexinB1~3、plexinC1和plexinD1等9个成员。Nrp可分为Nrp-1和Nrp-2两个亚类,不仅作为分泌型SEMA的受体,还被证实是血管内皮生长因子家族成员的受体。Nrp可参与多种信号传导通路,尤其在生长因子酪氨酸激酶受体介导的途径中发挥重要作用^[5],因此,SEMA也可通过受体Nrp调控肿瘤细胞的增殖、转移等多个过程。

综上所述,SEMA通过与不同的受体结合传导各类信号,在肝脏疾病中表现出不同的生物学效应。

2 SEMA在肝脏疾病中的作用

2.1 SEMA与病毒性肝炎

病毒性肝炎是全球范围内的重大公共卫生问题,也是导致肝硬化与肝癌的主要风险因素,然而其发病与进展机制尚未完全明确。在此背景下,阐明病毒性肝炎进展的关键分子机制并探索新型干预策略至关重要。近年来的研究表明,SEMA与多种病毒性肝炎存在显著关联,揭示

其作为新的预后标志物和治疗靶点的潜能。

2.1.1 SEMA6B SEMA6B是一种可与plexin-A2受体结合的跨膜蛋白,属于第Ⅵ类SEMA^[7]。中国重症乙型肝炎研究小组在一项前瞻性研究中发现,免疫代谢紊乱是引起乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)相关慢加急性肝衰竭的主要原因,而包括SEMA6B在内的4个关键基因的表达水平随此疾病的进展而显著上调,提示SEMA6B可能通过调节免疫代谢过程加剧免疫代谢紊乱,并且有望成为HBV相关慢加急性肝衰竭的重要预后标志物^[8]。在巨噬细胞中,SEMA6B过表达可显著增加白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-2等促炎细胞因子以及C-C基序趋化因子配体2等炎症介质的释放,并激活IL-17及肿瘤坏死因子等多个促炎通路,进而在病原体相关分子模式和损伤相关分子模式的相互作用下加剧炎症反应。而在肝细胞中,SEMA6B的过表达会引发细胞周期G0/G1期停滞,并诱导细胞凋亡,进而加剧肝功能衰竭^[9]。上述研究提示,靶向调控SEMA6B可能有助于缓解炎症反应并预防HBV相关慢加急性肝衰竭的进展。此外,丙型肝炎病毒感染者血清中SEMA6B的浓度显著高于健康对照组,但其浓度与肝纤维化分期无显著相关性,其具体机制仍未完全阐明,有待深入研究^[10]。

2.1.2 SEMA4D SEMA4D是一种分子量为150 kDa的跨膜蛋白,也称为CD100,主要由T淋巴细胞产生。SEMA4D包括膜结合型SEMA4D(membrane-bound SEMA4D, mSEMA4D)和可溶性SEMA4D(soluble SEMA4D, sSEMA4D)两种表达形式,可与CD72、plexin-B受体结合,参与免疫调节过程^[11]。有研究表明,乙型肝炎患者CD4⁺T淋巴细胞、CD8⁺T淋巴细胞表面mSEMA4D的表达显著高于乙型肝炎肝硬化患者,而血清中sSEMA4D的表达显著低于乙型肝炎肝硬化患者,且sSEMA4D与肝损伤指标(如丙氨酸氨基转移酶)和HBV DNA定量呈正相关,其可能机制为:在乙型肝炎向肝硬化进展过程中,T细胞逐渐衰竭,而在基质金属蛋白酶2和基质金属蛋白酶9的作用下,T细胞上的mSEMA4D裂解为血清中的sSEMA4D,从而导致血清中sSEMA4D水平随乙型肝炎肝硬化病程的发展而逐渐升高,这一结果提示SEMA4D有望成为判断乙型肝炎进展的一个重要免疫学指标^[11-12]。

2.2 SEMA与肝癌

肝癌是全球癌症相关死亡的第三大原因^[2]。近期多项研究表明,免疫检查点抑制剂及其联合疗法在肝癌治疗中展现出潜力,然而免疫疗法目前仅对部分患者有益^[4,13]。因此,探索肝癌的新治疗靶点显得尤为迫切。

SEMA家族在多种肿瘤中表现出促进或抑制的作用,尽管多数SEMA在肝癌中的功能尚不明确,但已有部分成员表现出重要的研究价值与应用潜力。

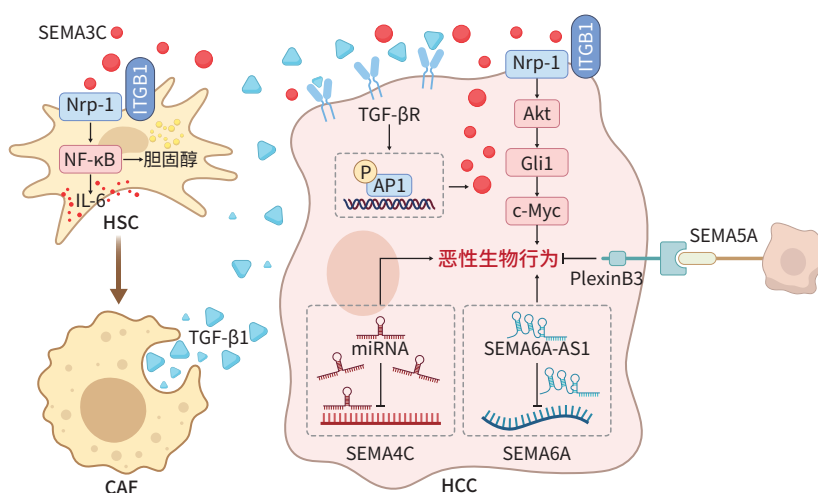
2.2.1 SEMA3C SEMA3C是SEMA家族中的分泌蛋白,可通过Nrp或plexin受体传递信号。研究发现,SEMA3C可重塑间质微环境促进肝细胞癌(hepatocellular carcinoma, HCC)进展。进一步机制研究表明,SEMA3C与肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)表面受体Nrp-1和整合素 $\beta 1$ (integrin $\beta 1$, ITGB1)结合,激活核因子 κB 信号传导,诱导促炎细胞因子IL-6产生,并上调胆固醇合成关键酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A还原酶活性,从而协同驱动HSC向肿瘤相关成纤维细胞转化,而激活的肿瘤相关成纤维细胞分泌转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$),进而激活HCC中由激活蛋白1磷酸化介导的SEMA3C转录,上调SEMA3C在HCC中的表达。在HCC细胞中,SEMA3C通过与Nrp-1和ITGB1受体结合,激活蛋白激酶B/胶质瘤相关癌基因同源物1/细胞源性髓细胞增生癌基因蛋白信号通路,维持HCC的肿瘤干细胞特性。因此,SEMA3C以自分泌与旁分泌的方式共同构成促癌循环(图1)。研究进一步证实,沉默SEMA3C可提高HCC小鼠对索拉非尼的敏感性,并提出未来可以联合TGF- β 靶向药物,抑制HCC的增殖和免疫逃逸,并下调SEMA3C表达以降低HCC的耐药性和预防肿瘤复发^[14]。

2.2.2 SEMA4C SEMA4C是IV类SEMA成员,以跨膜形式存在。研究证实,SEMA4C在乳腺癌^[15]、结肠癌^[16]等多种肿瘤中发挥促进作用。癌症基因组图谱数据与实时荧光定量聚合酶链反应结果显示,SEMA4C在HCC中的表达显著高于正常组织,如在肝癌细胞Hep3B和Huh7中,SEMA4C表达分别是正常肝细胞THLE-2的6.61和3.61倍^[3],并与HCC的进展和预后不良有关^[13]。多项研究报道,微小RNA(microRNA, miRNA)中的miR-129-2-3p^[3]、miR-205^[17]、miR-642a^[18]和miR-3612^[13]等,均可靶向抑制SEMA4C的表达,进而抑制HCC的增殖、迁移、侵袭以及上皮-间质转化过程。其中,仅miR-642a被证实可通过靶向SEMA4C的3'UTR区域并抑制p38促分裂原活化的蛋白质激酶信号通路来发挥抑制HCC的作用^[18],而其他miRNA的具体机制仍有待阐明(图1)。此外,Moor团队^[19]首次利用体内CRISPR激活筛选技术发现,plexin-B2在肝细胞与转移性癌细胞的相互作用中发挥关键作用,通过腺相关病毒8传递单链引导RNA将plexin-B2递送至肝细胞,结果表明,过表达肝细胞中的

plexin-B2可使小鼠肝内的转移灶数量增加3倍;相反,敲除肝细胞中的plexin-B2基因几乎可以完全阻止转移灶形成,且此效应在结直肠癌、胰腺癌和黑色素瘤的转移实验中均有体现,说明plexin-B2是肝脏转移定植的关键调节因子。其具体机制为:正常肝细胞中的plexin-B2与癌细胞表面的IV类SEMA结合后,可提高癌细胞内转录因子KLF4的活性,进而抑制上皮-间质转化,促进肿瘤细胞在肝脏中的定植形成转移灶。这些研究提示,未来有望通过研发靶向miRNA类药物调控IV类SEMA的表达,可能为治疗HCC及降低其他肿瘤的肝转移风险提供新策略。

2.2.3 SEMA5A SEMA5A是第V类SEMA,是一种完整的跨膜蛋白,其结构因有血小板反应蛋白重复序列而区别于其他类SEMA^[20]。在乳腺癌细胞中,SEMA5A通过结合plexin-B3激活上皮-间质转化因子/非受体型酪氨酸激酶SRC信号通路,从而在肿瘤进展中发挥关键作用^[21]。然而,SEMA5A在HCC中的作用较为复杂,多项研究通过癌症基因组图谱数据和体内外实验表明,SEMA5A在HCC中的表达低于正常肝组织,应用小干扰RNA技术沉默HCC细胞中SEMA5A可促进HCC细胞增殖,抑制细胞凋亡^[22-23]。因此,SEMA5A在HCC中可能发挥抑癌作用(图1)。有学者利用不同的胰腺癌小鼠模型发现,SEMA5A的表达水平在肝转移癌中高于原发胰腺癌,且敲低plexin-B3可减少胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)肝转移。深入研究揭示,M2型肿瘤相关巨噬细胞分泌的SEMA5A与PDAC细胞表面的plexin-B3受体结合,可增强瓦博格效应,促进PDAC细胞增殖和肝转移^[24]。此结果提示,靶向调控SEMA5A-plexin-B3轴可能成为治疗PDAC肝转移的新策略,且SEMA5A有望成为判断HCC恶性程度及患者预后的重要指标。

2.2.4 SEMA6A SEMA6A是第VI类SEMA跨膜蛋白,在多种生理和病理过程中发挥重要作用^[25-26]。研究表明,SEMA6A在HCC中的表达高于正常肝细胞^[27]。而在HBV相关HCC中,长链非编码RNA SEMA6A反义RNA 1(long non-coding RNA semaphorin 6A antisense RNA 1, SEMA6A-AS1)的表达与SEMA6A的表达呈负相关,并能抑制HCC细胞的增殖、转移和侵袭。其具体机制为:SEMA6A-AS1可直接与SEMA6A信使RNA结合并降低其表达,减少肌动蛋白应力纤维丢失和肌动蛋白细胞骨架重塑,从而抑制肿瘤的发展^[28](图1)。而在BRAF基因突变的黑色素瘤细胞中,SEMA6A也体现了类似的作用,通过Ras同源基因家族成员A依赖的Yes相关蛋白的激活抑制肿瘤细胞死亡,并通过细胞骨架重



注:HSC,肝星状细胞;CAF,肿瘤相关成纤维细胞;HCC,肝细胞癌;SEMA,信号素;Nrp-1,神经毡蛋白1;ITGB1,整合素 β 1;NF- κ B,核因子 κ B;IL-6,白细胞介素6;TGF- β 1,转化生长因子 β 1;TGF- β R,转化生长因子 β 受体;AP1,激活蛋白1;Akt,蛋白激酶B;Gli1,神经胶质瘤相关癌基因同源物;c-Myc,细胞源性髓细胞增生癌基因蛋白;plexin,神经丛蛋白;miRNA,微RNA;SEMA6A-AS1,SEMA6A反义RNA 1。

图1 信号素在肝细胞癌中的作用机制

Figure 1 Mechanism of semaphorins in hepatocellular carcinoma

塑促进肿瘤细胞趋化和侵袭,且同时介导对 BRAF 与上皮-间质转化因子双重抑制的耐药^[29-30]。此外,SEMA6A 还参与血管生成,一项研究发现,在内皮细胞中沉默 SEMA6A 可促进细胞凋亡,并阻断血管内皮细胞生长因子受体-2 介导的信号传导,从而抑制肿瘤血管生成和肿瘤生长;此效应可通过添加外源性可溶性胞外域的 SEMA6A 来逆转,表明 SEMA6A 通过不同的作用机制影响肿瘤血管生成和肿瘤进展^[31]。因此,SEMA6A 有望成为一个重要的标志物,为 HCC 的治疗提供新的方向。通过 SEMA6A-AS1 调节 SEMA6A 的表达或功能,或许可以成为 HCC 干预的新策略,但仍需开展更多研究以明确其具体机制。

2.3 SEMA 与肝纤维化

肝纤维化是肝脏中纤维组织异常增多,导致肝脏结构和功能异常的病理过程。若不加以干预,可进展为肝硬化甚至肝癌,成为慢性肝病患者死亡的主要原因之一^[32]。研究发现,活化的 HSC 是最关键的纤维化效应细胞,其活化后可促使肝内细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度累积并沉积于肝纤维间隙,破坏肝小叶正常结构,形成假小叶^[33],最终可能发展为肝硬化甚至肝癌。因此,干预 HSC 活化与增殖过程及调控肝内 ECM 的相关分子有可能成为肝纤维化治疗的潜在靶点。

2.3.1 SEMA3C SEMA3C 通过与其受体 plexin-D1、Nrp-1 和 Nrp-2 的相互作用,在肝纤维化的发病机制中发挥重要作用。SEMA3C 是肝硬化患者肝组织中富集最多

的 SEMA 家族成员,且 SEMA3C 的高表达与非酒精性脂肪性肝炎、酒精性肝炎或乙型肝炎患者促纤维化转录组特征密切相关^[34]。在两种大鼠肝纤维化模型中发现, Nrp-1 能增强血小板衍生生长因子与其受体的结合亲和力,促进其自磷酸化;且通过非受体型酪氨酸激酶 c-Abl 激活 Ras 相关 C3 肉毒杆菌毒素底物 1,进而增强 HSC 的迁移能力。同时, Nrp-1 还可强化 TGF- β 诱导的胶原蛋白分泌,共同加剧肝纤维化的进程。值得注意的是,有研究证实 Nrp-1 的促纤维化作用不依赖于其经典配体 SEMA3A^[35],而鉴于 SEMA3C 已被证实可与 Nrp-1 及 ITGB1 结合并促进 HSC 活化^[14],提示 SEMA3C 可能是肝纤维化中激活上述 Nrp-1 信号通路的关键配体。除 Nrp-1 外, Nrp-2 也被揭示为介导 SEMA3C 促纤维化功能的另一核心受体。SEMA3C 过表达会通过受体 Nrp-2 促进 TGF- β 信号通路,增强 SMAD2 的磷酸化水平和 TGF- β 靶基因的表达,进而激活 HSC 分化为肌成纤维细胞,导致 ECM 沉积增加,加剧肝纤维化的发展^[34]。这一发现提示, SEMA3C 在肝纤维化中不仅是 HSC 活化的标志物,更是参与其发展的功能性分子。因此,靶向调节 SEMA3C 或其信号通路,可能为治疗肝纤维化提供新的策略。

2.3.2 SEMA7A SEMA7A 是一种结构高度保守、表达广泛且功能多样的膜相关糖蛋白,是 SEMA 家族中唯一一个与糖基化磷脂酰肌醇相偶联的成员,主要通过与其配体 plexin-C1 和整合素 α 1 β 1 结合发挥作用^[36]。近年来,多项研究揭示了 SEMA7A 在肝纤维化中的重要作用。小

鼠体内SEMA7A的过表达可以增强HSC的活化和纤维化标志物的表达,而敲除SEMA7A基因能明显减轻小鼠肝纤维化程度,表明SEMA7A可以通过调节HSC的活化和炎症反应,促进肝纤维化的发生和发展。进一步的机制研究显示,SEMA7A通过其受体ITGB1激活蛋白激酶B和胞外信号调节激酶通路,进而调控TGF- β 信号通路(不依赖SMAD2/3信号通路),促进细胞增殖和ECM合成。此外,SEMA7A还可能通过调节炎症反应间接影响肝纤维化的进展^[37]。这些发现为肝纤维化的治疗提供了新的思路 and 方向,有望成为未来临床干预的重要靶点。

2.3.3 SEMA4D 近年来,SEMA4D在肝纤维化中的作用逐渐受到关注。有研究通过小鼠模型和体外实验表明,SEMA4D能显著上调HSC中 α -平滑肌肌动蛋白和胶原蛋白I的表达,对肝纤维化的进展发挥促进作用。深入研究发现,日本血吸虫的卵源性细胞外囊泡中的Sja-miR-71a可靶向抑制SEMA4D的表达,进而阻断SEMA4D通过受体plexin-B1和CD72激活TGF- β 1/SMAD与IL-13/STAT6信号通路的作用,最终抑制HSC的活化^[38]。这些研究结果揭示了SEMA4D在肝纤维化中的直接调控作用,并为其作为潜在治疗靶点提供了理论依据(图2)。

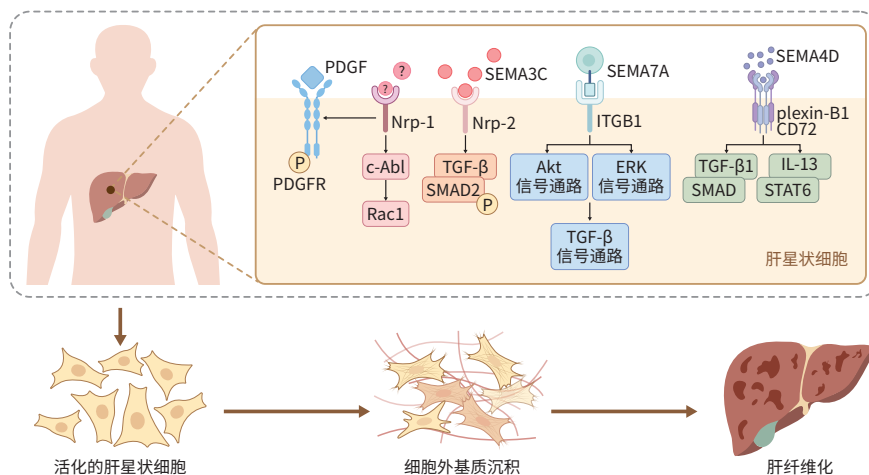
2.4 SEMA与非酒精性脂肪性肝病

非酒精性脂肪性肝病(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)是全球最常见的慢性肝病之一,发病机制复杂,涉及遗传、代谢与环境等多种因素。近年来,SEMA家族在NAFLD中的作用逐渐受到关注。有研究显示,NAFLD患者血清中SEMA3A、SEMA3C和SEMA4D

水平显著升高,而SEMA5A和SEMA7A水平则显著降低^[39]。此外,该研究表明SEMA3C和SEMA4D水平与肝纤维化阶段呈正相关,而SEMA3A水平则随纤维化程度加重而降低,提示SEMA可能参与了NAFLD的发病过程,尤其是在炎症和纤维化的形成中发挥作用。

2.4.1 SEMA3A SEMA3A是一种分泌性蛋白,可与Nrp-1和Nrp-2受体结合,也可以与血管及淋巴内皮细胞上的plexin受体结合^[40-41]。近年研究表明,SEMA3A在NAFLD患者肝组织中的表达显著上调^[39]。这一现象在多种动物模型中也得到了证实。例如,在肥胖、2型糖尿病以及饮食诱导的肥胖小鼠模型中,肝窦内皮细胞内SEMA3A的表达水平明显增加。进一步研究发现,小鼠模型中SEMA3A通过其受体Nrp-1介导的信号通路,激活LIM激酶1,促使丝切蛋白1磷酸化,抑制其活性^[42]。该过程会导致细胞骨架重塑,窗孔数量减少及肝窦内皮细胞通透性下降,从而阻碍肝脏脂肪排出,促进肝细胞内脂肪堆积,加剧NAFLD的发生和发展。但目前SEMA3A在人类肝脏中的具体功能仍不明确。

2.4.2 SEMA7A SEMA7A也称为CD108,是一种糖基化磷脂酰肌醇锚定的膜结合蛋白,广泛表达于肝脏、肺和脑等多种组织中。多项研究表明,SEMA7A的基因突变可能通过影响肝脏代谢途径,促进NAFLD的进展。Pan等^[43]首次报道了1例携带SEMA7A基因R148W突变的家族性肝内胆汁淤积症病例,通过对患者家族进行全基因组测序,发现患者携带SEMA7A的R148W突变,而该突变在小鼠模型中也引发了类似的肝功能异常和



注:PDGF,血小板衍生生长因子;PDGFR,血小板衍生生长因子受体;Nrp,神经毡蛋白;c-Abl,非受体酪氨酸激酶Abelson;Rac1,Ras相关的C3肉毒杆菌毒素底物1;SEMA,信号素;TGF- β ,转化生长因子 β ;ITGB1,整合素B1;Akt,蛋白激酶B;ERK,胞外信号调节激酶;Plexin,神经丛蛋白;CD72,白细胞分化抗原72;IL-13,白细胞介素13;STAT6,信号转导与转录激活因子6。

图2 信号素在肝纤维化中的作用机制

Figure 2 Mechanism of semaphorins in hepatic fibrosis

胆汁酸代谢紊乱。进一步机制研究揭示,SEMA7A R148W 突变通过降低胆汁酸转运蛋白胆盐输出泵和多药耐药相关蛋白 2 的表达,导致胆汁酸在肝内蓄积。随后有学者进一步探讨了 SEMA7A R148W 突变在 NAFLD 中的作用,研究发现,SEMA7A 基因的杂合突变在 470 例经活检证实的 NAFLD 患者中出现频率显著高于普通人群,提示 SEMA7A 突变可能是 NAFLD 的遗传风险因素。在高脂饮食诱导的 SEMA7A R145W(对应人类 R148W)杂合突变小鼠模型中,脂肪肝和肝功能异常更为严重。机制上,SEMA7A R148W 突变使 SEMA7A 及其受体 plexin-β1 在肝细胞膜上的表达增加,并增强了蛋白激酶 C-α 的激活。这一改变进一步促进了脂肪酸与甘油三酯的合成以及脂肪酸的摄取,导致肝脏中脂肪的过度沉积。此外,研究还发现,其他 SEMA7A 突变(如 V334I、R302K 等)也可能通过类似机制影响脂肪代谢^[44]。这些发现不仅为深入了解 NAFLD 的发病机制提供了新的视角,也为探索 SEMA7A 作为潜在治疗靶点奠定了理论基础。

2.5 SEMA 与肝脏缺血再灌注损伤 肝脏缺血再灌注损伤(hepatic ischemia reperfusion injury, HIRI)是肝部分

切除术等手术中常见的并发症,严重影响患者预后^[45]。近年来,SEMA 及其受体在 HIRI 中的作用逐渐受到关注,为防治该损伤提供了新视角。研究表明,在 HIRI 过程中,SEMA7A-plexin-C1 信号通路的激活会促进中性粒细胞的浸润并加剧肝细胞的损伤^[46]。相关研究证实,使用抗 plexin-C1 抗体抑制 SEMA7A 与 plexin-C1 的结合,或使用 SEMA7A 肽段阻断二者的结合,可显著减轻 HIRI,以及显著降低肝酶水平和促炎标志物表达^[47]。这些研究结果提示,通过药物干预 SEMA7A-plexin-C1 通路,有望开发出针对 HIRI 的新型治疗策略。然而,鉴于其作用机制的复杂性,其临床应用仍需通过进一步研究验证。

3 总结

SEMA 是一类分泌型和膜结合型糖蛋白分子,在多种生理和病理过程中发挥重要作用。在肝脏疾病中,SEMA 参与病毒性肝炎、肝癌、肝纤维化、NAFLD 以及 HIRI 等多种病理过程的发生、发展和转归(表 1)。然而,目前已知的 20 多种 SEMA 中,仅有少数成员的功能得到初步阐明,其具体作用机制仍未完全明确。因此,

表 1 信号素在肝疾病中的生物学作用及其具体机制

Table 1 Biological functions and specific mechanisms of semaphorins in liver diseases

生物学作用	信号素	受体	具体机制	参考文献
促进炎症反应	SEMA6B	plexin-A2	促巨噬细胞释放细胞因子并激活多种促炎通路	[9]
	SEMA7A	plexin-C1	激活中性粒细胞和巨噬细胞,加剧肝脏缺血再灌注损伤	[46-47]
促进细胞凋亡	SEMA6B	—	诱导肝细胞周期 G0/G1 期停滞	[9]
免疫调节	SEMA4D	—	反映乙型肝炎的进展程度	[11-12]
抑制 HCC 恶性生物学行为	SEMA5A	—	促进肝癌细胞凋亡	[22-23]
促进 HCC 恶性生物学行为	SEMA3C	Nrp-1、ITGB1	激活 Akt/Gli1/c-Myc 通路,维持肿瘤干细胞特性;重塑基质微环境;诱导索拉非尼耐药	[14]
	SEMA4C	—	受多种 miRNA 调控,促进肝细胞癌增殖、迁移、侵袭和上皮-间质转化	[3, 13, 17-18]
	SEMA6A	—	导致肌动蛋白应力纤维丢失和肌动蛋白细胞骨架重塑	[28]
促进肿瘤细胞肝转移	IV 类 SEMA	plexin-B2	激活转录因子 KLF4 并抑制上皮-间质转化,促进转移灶形成	[19]
促进肝纤维化	SEMA5A	plexin-B3	增强瓦博格效应,促进胰腺导管腺癌细胞增殖和肝转移	[24]
	SEMA3C	Nrp-1、Nrp-2	促 PDGF 受体自磷酸化,通过 c-Abl 激活 Rac1 促进 SMAD2 磷酸化,增强 TGF-β 信号通路	[34-35]
	SEMA7A	ITGB1	激活 Akt 和 ERK 通路,调控 TGF-β 信号通路	[37]
影响脂质代谢	SEMA4D	plexin-B1、CD72	促进 TGF-β1/SMAD 和 IL-13/STAT6 信号通路	[38]
	SEMA3A	Nrp-1	激活 LIM 激酶 1 并磷酸化丝切蛋白,减少肝窦内皮细胞的窗孔	[42]
	SEMA7A	plexin-B1	R148W 突变增强蛋白激酶 C-α 的激活,促进脂肪酸和甘油三酯的合成与摄取	[44]

注:SEMA,信号素;plexin,神经丛蛋白;Nrp,神经毡蛋白;ITGB1,整合素 B1;Akt,蛋白激酶 B;Gli1,胶质瘤相关癌基因同源物 1;c-Myc,细胞源性髓细胞增生癌基因蛋白;miRNA,微 RNA;PDGF,血小板衍生生长因子;c-Abl,非受体酪氨酸激酶 Abelson;Rac1,Ras 相关的 C3 肉毒杆菌毒素底物 1;TGF-β,转化生长因子 β;ERK,胞外信号调节激酶;CD72,白细胞分化抗原 72;IL-13,白细胞介素 13;STAT6,信号转导与转录激活因子 6。

SEMA在肝脏疾病诊治中的潜在价值亟待进一步探索,未来研究应聚焦于阐明SEMA在不同肝疾病中的具体机制,并探索基于SEMA的靶向治疗策略,从而为肝脏疾病的精准治疗提供新的思路和方法。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 穆巴热斯·曼吾拉负责撰写论文及绘制图片;丁轩、罗壹丹负责设计论文框架及修改论文;梁清帅、周旭负责文献检索及整理;刘玉武负责指导、审阅文章及最后定稿。

参考文献:

- [1] XU BN, ZHANG X, XIE WF. Role of hepatocyte nuclear factor 4 α in liver diseases and its regulatory mechanism[J]. Chin J Dig, 2023, 43(7): 491-494. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230217-00073. 徐博男, 张新, 谢渭芬. 肝细胞核因子4 α 在肝脏疾病中的作用及调控机制[J]. 中华消化杂志, 2023, 43(7): 491-494. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20230217-00073.
- [2] DEVARBHAVI H, ASRANI SK, ARAB JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update[J]. J Hepatol, 2023, 79(2): 516-537. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.03.017.
- [3] MA SY, PU C. miR-129-2-3p binds SEMA4C to regulate HCC development and inhibit the EMT[J]. Mutat Res, 2024, 829: 111872. DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2024.111872.
- [4] GONG L, PAN GQ. Advances in axon guidance molecule SEMA5A [J]. Chongqing Med, 2020, 49(15): 2566-2571. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.034. 龚琳, 潘国庆. 神经导向分子SEMA5A的研究进展[J]. 重庆医学, 2020, 49(15): 2566-2571. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8348.2020.15.034.
- [5] JIANG YX, LIU XY, GUO ZH, et al. Research progress on relationship between semaphorins family and asthma[J]. Int J Immunol, 2022, 45(6): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2022.06.016. 蒋云秀, 刘欣怡, 郭子涵, 等. 信号素家族与哮喘的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2022, 45(6): 651-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4394.2022.06.016.
- [6] LU YJ, ZHANG SL, XU Q, et al. Advances in effect of Semaphorin family and their receptors on tumor angiogenesis[J]. Acad J Chin PLA Med Sch, 2015, 36(10): 1056-1060. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.10.025. 鲁艳杰, 张淑玲, 许倩, 等. Semaphorin家族及其受体对肿瘤血管生成影响的研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2015, 36(10): 1056-1060. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5227.2015.10.025.
- [7] WAGNER W, OCHMAN B, WAGNER W. Semaphorin 6 family-an important yet overlooked group of signaling proteins involved in cancerogenesis[J]. Cancers, 2023, 15(23): 5536. DOI: 10.3390/cancers15235536.
- [8] LI J, LIANG X, JIANG J, et al. PBMC transcriptomics identifies immune-metabolism disorder during the development of HBV-ACLF [J]. Gut, 2022, 71(1): 163-175. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323395.
- [9] YANG H, CAI Q, XIN JJ, et al. SEMA6B induces macrophage-mediated inflammation and hepatocyte apoptosis in hepatitis B virus-related acute-on-chronic liver failure[J]. Theranostics, 2024, 14(13): 5200-5218. DOI: 10.7150/thno.97007.
- [10] PAPIC N, ZIDOVEC LEPEJ S, GORENEC L, et al. The association of semaphorins 3C, 5A and 6D with liver fibrosis stage in chronic hepatitis C[J]. PLoS One, 2018, 13(12): e0209481. DOI: 10.1371/journal.pone.0209481.
- [11] WEN X, HE YJ, YUAN QQ, et al. Expression of Sema4D in peripheral blood T cells and serum of patients with hepatitis B cirrhosis and its clinical significance[J]. J Clin Hepatol, 2023, 39(4): 810-817. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.011. 温雪, 何昱静, 袁倩倩, 等. Sema4D在乙型肝炎肝硬化患者外周血T淋巴细胞和血清中的表达及意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(4): 810-817. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.04.011.
- [12] YANG SQ, 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. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.013.
- [13] MA SY, ZHANG BC, LI XR, et al. miR-3612 regulates the malignant biological behaviors of hepatocellular carcinoma cells via targeting SEMA4C[J]. Chin J Cancer Biother, 2024, 31(3): 231-239. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.004. 马思源, 张博超, 李贤锐, 等. miR-3612靶向SEMA4C调控肝细胞癌细胞的恶性生物学行为[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2024, 31(3): 231-239. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.03.004.
- [14] PENG H, YANG M, FENG K, et al. Semaphorin 3C (Sema3C) reshapes stromal microenvironment to promote hepatocellular carcinoma progression[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 169. DOI: 10.1038/s41392-024-01887-0.
- [15] LIU HJ, YE H, LI XZ. Effect of microrna-138 on epithelial-Mesenchymal transition and invasion of breast cancer cells by targeting semaphorin 4C[J]. Bioengineered, 2021, 12(2): 10117-10125. DOI: 10.1080/21655979.2021.2000733.
- [16] HUANG YD, BAI QY, YU HB, et al. Circ-POLA2-mediated miR-138-5p/SEMA4C axis affects colon cancer cell activities[J]. Acta Biochim Pol, 2023, 70(3): 517-523. DOI: 10.18388/abp.2020_6457.
- [17] LU J, LIN YX, LI FY, et al. miR-205 suppresses tumor growth, invasion, and epithelial-mesenchymal transition by targeting SEMA4C in hepatocellular carcinoma[J]. FASEB J, 2018. DOI: 10.1096/fj.201800113R. [Epub ahead of print]
- [18] YU ZJ, DU YH, LI HY, et al. miR-642 serves as a tumor suppressor in hepatocellular carcinoma by regulating SEMA4C and p38 MAPK signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2020, 20(4): 74. DOI: 10.3892/ol.2020.11935.
- [19] BORRELLI C, ROBERTS M, ELETTO D, et al. In vivo interaction screening reveals liver-derived constraints to metastasis[J]. Nature, 2024, 632(8024): 411-418. DOI: 10.1038/s41586-024-07715-3.
- [20] NAGY GN, ZHAO XF, KARLSSON R, et al. Structure and function of Semaphorin-5A glycosaminoglycan interactions[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 2723. DOI: 10.1038/s41467-024-46725-7.
- [21] ZUO QZ, YANG YK, LYU YJ, et al. Plexin-B3 expression stimulates MET signaling, breast cancer stem cell specification, and lung metastasis[J]. Cell Rep, 2023, 42(3): 112164. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.112164.
- [22] WANG Y, ZHANG S, ZHANG JG, et al. Effect of SEMA5A on cell proliferation and apoptosis of hepatocellular carcinoma and possible mechanism[J]. Chin J Cancer Prev Treat, 2023, 30(7): 397-405. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.07.04. 王燕, 张曙, 章建国, 等. SEMA5A对肝细胞癌增殖及凋亡的影响及可能机制[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(7): 397-405. DOI: 10.16073/j.cnki.cjcp.2023.07.04.
- [23] JIANG CX, ZHANG XX, ZHANG S, et al. Expression and clinical significance of SEMA5A and Ki-67 in hepatocellular carcinoma[J]. Chin J Clin Exp Pathol, 2023, 39(2): 151-156. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.02.005. 姜晨霞, 章小霞, 张曙, 等. 肝细胞癌中Semaphorin5A及Ki-67的表达及其临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2023, 39(2): 151-156. DOI: 10.13315/j.cnki.cjcep.2023.02.005.
- [24] WANG K, HE M, FAN X, et al. SEMA5A-PLXNB3 axis promotes PDAC liver metastasis outgrowth through enhancing the Warburg effect[J]. J Immunol Res, 2023, 2023: 3274467. DOI: 10.1155/2023/3274467.
- [25] MA Y, ZHANG ZY, CAO XL, et al. Semaphorin 6A phase separation

- sustains a histone lactylation-dependent lactate buildup in pathological angiogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2025, 122(16): e2423677122. DOI: 10.1073/pnas.2423677122.
- [26] JI J, XU YX, XIE MR, et al. VHL-HIF-2 α axis-induced SEMA6A up-regulation stabilized β -catenin to drive clear cell renal cell carcinoma progression[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(2): 83. DOI: 10.1038/s41419-023-05588-4.
- [27] SONG ZB, YU Y, ZHANG GP, et al. Genomic instability of mutation-derived gene prognostic signatures for hepatocellular carcinoma[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 728574. DOI: 10.3389/fcell.2021.728574.
- [28] YU SM, ZHANG M, LI SL, et al. Long noncoding RNA semaphorin 6A-antisense RNA 1 reduces hepatocellular carcinoma by promoting semaphorin 6A mRNA degradation[J]. *World J Gastroenterol*, 2025, 31(13): 102527. DOI: 10.3748/wjg.v31.i13.102527.
- [29] LORIA R, LAQUINTANA V, SCALERA S, et al. SEMA6A/RhoA/YAP axis mediates tumor-stroma interactions and prevents response to dual BRAF/MEK inhibition in BRAF-mutant melanoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2022, 41(1): 148. DOI: 10.1186/s13046-022-02354-w.
- [30] LORIA R, BON G, PEROTTI V, et al. SemA6A and Mical1 control cell growth and survival of BRAFV600E human melanoma cells[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(5): 2779-2793. DOI: 10.18632/oncotarget.2995.
- [31] SEGARRA M, OHNUKI H, MARIC D, et al. Semaphorin 6A regulates angiogenesis by modulating VEGF signaling[J]. *Blood*, 2012, 120(19): 4104-4115. DOI: 10.1182/blood-2012-02-410076.
- [32] LIAO ZH, XIE ZY. Research progress in molecular mechanism of hepatic fibrosis and related therapeutic targets[J]. *J Jilin Univ Med Ed*, 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532. 廖昭辉, 谢正元. 肝纤维化发病的分子机制及其相关治疗靶点的研究进展[J]. *吉林大学学报(医学版)*, 2024, 50(5): 1450-1456. DOI: 10.13481/j.1671-587X.20240532.
- [33] ABIDAN BHTYE, GUO JS. Metabolic adaptation of activated hepatic stellate cells during hepatic fibrogenesis[J]. *Chin J Cell Biol*, 2021, 43(10): 2054-2060. DOI: 10.11844/cjcb.2021.10.0014. 阿比丹·拜合提亚尔, 郭津生. 肝纤维化发生时活化肝星状细胞的代谢改变[J]. *中国细胞生物学学报*, 2021, 43(10): 2054-2060. DOI: 10.11844/cjcb.2021.10.0014.
- [34] de ANGELIS RIGOTTI F, WIEDMANN L, HUBERT MO, et al. Semaphorin 3C exacerbates liver fibrosis[J]. *Hepatology*, 2023, 78(4): 1092-1105. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000407.
- [35] CAO S, YAQOOB U, DAS A, et al. Neuropilin-1 promotes cirrhosis of the rodent and human liver by enhancing PDGF/TGF-beta signaling in hepatic stellate cells[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2379-2394. DOI: 10.1172/JCI41203.
- [36] CAO XY, TANG YH, YUAN M. Research progress of semaphorin 7A in immune inflammation and nervous system diseases[J]. *Curr Immunol*, 2022, 42(4): 340-343. 曹湘玉, 汤永红, 袁梅. 信号素 7A 在免疫炎症及神经系统疾病中的研究进展[J]. *现代免疫学*, 2022, 42(4): 340-343.
- [37] de MINICIS S, RYCHLICKI C, AGOSTINELLI L, et al. Semaphorin 7A contributes to TGF- β -mediated liver fibrogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2013, 183(3): 820-830. DOI: 10.1016/j.ajpath.2013.05.030.
- [38] WANG LF, LIAO Y, YANG RB, et al. Sja-miR-71a in Schistosoma egg-derived extracellular vesicles suppresses liver fibrosis caused by schistosomiasis via targeting semaphorin 4D[J]. *J Extracell Vesicles*, 2020, 9(1): 1785738. DOI: 10.1080/20013078.2020.1785738.
- [39] ŠAMADAN L, PAPIĆ N, MIJIĆ M, et al. Do semaphorins play a role in development of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease? [J]. *Biomedicines*, 2022, 10(12): 3014. DOI: 10.3390/biomedicines10123014.
- [40] PLEIN A, FANTIN A, RUHRBERG C. Neuropilin regulation of angiogenesis, arteriogenesis, and vascular permeability[J]. *Microcirculation*, 2014, 21(4): 315-323. DOI: 10.1111/micc.12124.
- [41] ZHANG F, ZARKADA G, HAN J, et al. Lactal junction zippering protects against diet-induced obesity[J]. *Science*, 2018, 361(6402): 599-603. DOI: 10.1126/science.aap9331.
- [42] EBERHARD D, BALKENHOL S, KÖSTER A, et al. Semaphorin-3A regulates liver sinusoidal endothelial cell porosity and promotes hepatic steatosis[J]. *Nat Cardiovasc Res*, 2024, 3(6): 734-753. DOI: 10.1038/s44161-024-00487-z.
- [43] PAN Q, LUO G, QU JQ, et al. A homozygous R148W mutation in Semaphorin 7A causes progressive familial intrahepatic cholestasis [J]. *EMBO Mol Med*, 2021, 13(11): e14563. DOI: 10.15252/emmm.202114563.
- [44] ZHAO N, ZHANG XX, DING JJ, et al. SEMA7AR148W mutation promotes lipid accumulation and NAFLD progression via increased localization on the hepatocyte surface[J]. *JCI Insight*, 2022, 7(15): e154113. DOI: 10.1172/jci.insight.154113.
- [45] LI SJ, XU TF, YUAN GD, et al. Advances in basic and clinical research on hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Chin J Exp Surg*, 2023, 40(10): 1925-1930. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20230207-01048. 李双江, 徐挺锋, 袁观斗, 等. 肝脏缺血再灌注损伤的临床与基础研究进展[J]. *中华实验外科杂志*, 2023, 40(10): 1925-1930. DOI: 10.3760/cma.j.cn421213-20230207-01048.
- [46] WORZFELD T, OFFERMANN S. Semaphorins and plexins as therapeutic targets[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(8): 603-621. DOI: 10.1038/nrd4337.
- [47] KÖNIG K, GRANJA T, ECKLE VS, et al. Inhibition of plexin C1 protects against hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(8): e625-32. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001609.

收稿日期: 2025-09-26; 录用日期: 2025-11-05

本文编辑: 王莹

引证本文: MUBARESI MWL, DING X, LUO YD, et al. Role and mechanism of semaphorins in liver diseases[J]. *J Clin Hepatol*, 2026, 42(6): 1454-1461.

穆巴热斯·曼吾拉, 丁轩, 罗壹丹, 等. 信号素在肝脏疾病中的作用及其机制[J]. *临床肝胆病杂志*, 2026, 42(6): 1454-1461.