

Semaphorin 3A 在系统性红斑狼疮合并血小板减少患者中的水平及意义

郭 倩^{1,2*}, 马晓旭^{1*}, 高 辉², 石连杰², 钟昱超¹, 谢琳峰¹, 邵 苗¹, 张学武^{1△}

(1. 北京大学人民医院风湿免疫科, 北京 100044; 2. 北京大学国际医院风湿免疫科, 北京 102206)

[摘 要] **目的:**通过测定血清 Semaphorin 3A (Sema3A) 的水平, 分析 Sema3A 与系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 血小板减少的相关性。 **方法:**应用酶联免疫吸附法检测 170 例 SLE 患者、50 例干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 患者、19 例脾功能亢进 (hypersplenism, HS) 患者及 150 例健康对照 (healthy controls, HC) 血清中 Sema3A 的水平, 收集患者及健康对照的临床资料及实验室检查, 实验室检查主要为患者的血常规及骨髓穿刺活检结果。根据是否合并血小板减少及血小板减少是否缓解, 将 SLE 患者分为 SLE 合并血小板减少组 (41 例)、SLE 合并血小板减少缓解组 (28 例) 及 SLE 未合并血小板减少组 (101 例)。根据是否合并血小板减少, 将 SS 患者分为 SS 合并血小板减少组 (18 例) 及 SS 未合并血小板减少组 (32 例)。将 28 例进行骨髓穿刺活检的 SLE 患者, 根据骨髓象结果从骨髓增生情况方面将其分为骨髓增生正常组 (19 例) 和增生减低组 (9 例), 从巨核细胞成熟方面将其分为有巨核细胞成熟障碍组 (8) 和无巨核细胞成熟障碍组 (20 例)。比较各组 Sema3A 水平差异, 并分析各组患者血清 Sema3A 水平与血小板的相关性及不同骨髓象间血清 Sema3A 的水平。 **结果:** (1) SLE 患者血清 Sema3A 水平较 HC 显著降低 [(3.84 ± 2.76) μg/L vs. (6.96 ± 2.62) μg/L, *P* < 0.001], SS 患者血清 Sema3A 水平亦较 HC 显著降低 [(4.35 ± 3.57) μg/L vs. (6.96 ± 2.62) μg/L, *P* < 0.001], HS 患者血清 Sema3A 水平较 HC 也明显降低 [(5.67 ± 2.26) μg/L vs. (6.96 ± 2.62) μg/L, *P* = 0.041]。 (2) SLE 患者血清 Sema3A 水平较 SS 患者降低, 但差异无统计学意义 [(3.84 ± 2.76) μg/L vs. (4.35 ± 3.57) μg/L, *P* = 0.282], SLE 患者血清 Sema3A 水平与 HS 患者相比显著降低, 差异有统计学意义 [(3.84 ± 2.76) μg/L vs. (5.67 ± 2.26) μg/L, *P* = 0.006]。 (3) SLE 合并血小板减少组 Sema3A 水平显著低于 SLE 合并血小板减少缓解组 [(1.28 ± 1.06) μg/L vs. (3.83 ± 2.65) μg/L, *P* < 0.001] 和 SLE 未合并血小板减少组 [(1.28 ± 1.06) μg/L vs. (4.87 ± 2.60) μg/L, *P* < 0.001], 而 SLE 合并血小板减少缓解组与 SLE 未合并血小板减少组相比, 差异无统计学意义 [(3.83 ± 2.65) μg/L vs. (4.87 ± 2.60) μg/L, *P* = 0.123]。 SLE 合并血小板减少组患者 Sema3A 水平与 SS 合并血小板减少组患者相比降低, 但差异无统计学意义 [(1.28 ± 1.06) μg/L vs. (1.68 ± 1.11) μg/L, *P* = 0.189]。 (4) 相关性分析显示 SLE 患者的 Sema3A 水平与血小板显著相关 (*r* = 0.600, *P* < 0.001), SS 患者的 Sema3A 水平与血小板亦呈明显的正相关 (*r* = 0.573, *P* < 0.001), 但 HS 患者与 Sema3A 却没有表现出明显的相关性 (*P* = 0.393)。 (5) 血清 Sema3A 在骨髓增生正常和减低的 SLE 患者, 及有和无巨核细胞成熟障碍的 SLE 患者中的水平差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。 **结论:**血清 Sema3A 在多种合并血小板减少的疾病中水平普遍下降, SLE 患者血清 Sema3A 水平显著降低, 并与血小板呈明显正相关, 在 SS 患者中亦可得出类似结论, 提示 Sema3A 与结缔组织病的小血小板减少相关。

[关键词] Semaphorin 3A; 红斑狼疮, 系统性; 血小板减少

[中图分类号] R593.24 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2020)05-0892-05

doi:10.19723/j.issn.1671-167X.2020.05.016

Association of Semaphorin 3A with thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus

GUO Qian^{1,2*}, MA Xiao-xu^{1*}, GAO Hui², SHI Lian-jie², ZHONG Yu-chao¹, XIE Lin-feng¹, SHAO Miao¹, ZHANG Xue-wu^{1△}

(1. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China; 2. Department of Rheumatology and Immunology, Peking University International Hospital, Beijing 102206, China)

ABSTRACT Objective: To measure the level of serum Semaphorin 3A (Sema3A) and to analyze the relationship between serum Sema3A and systemic lupus erythematosus (SLE) with thrombocytopenia. **Methods:** The concentration of serum Sema3A was detected by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA) in 170 SLE patients, 50 Sjögren's syndrome (SS) patients, 19 hypersplenism (HS) patients

基金项目: 国家自然科学基金(81501396)Supported by the National Natural Science Foundation of China (81501396)

△ Corresponding author's e-mail, xuewuore@163.com

* These authors contributed equally to this work

网络出版时间:2020-8-20 11:15:16 网络出版地址: http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20200819.1829.016.html

and 150 healthy controls (HC). Based on the presence of thrombocytopenia and whether the thrombocytopenia was in remission, the SLE patients were divided into three groups: SLE with thrombocytopenia (41 cases), SLE with thrombocytopenia remission (28 cases), and SLE without thrombocytopenia (101 cases). According to whether there was thrombocytopenia, the SS patients were divided into SS with thrombocytopenia (18 cases) and SS without thrombocytopenia (32 cases). The 28 SLE patients who underwent bone marrow aspiration biopsy were divided into two groups from the aspect of whether the bone marrow hyperplasia was normal (19 cases) or low (9 cases), as well as from the aspect of whether the maturity disturbance of megakaryocyte was positive (8 cases) or negative (20 cases). The serum Sema3A levels in SLE, SS, HS with HC were compared, meanwhile, the correlation between serum Sema3A level and platelet (PLT) in the patients with different diseases analyzed. **Results:** (1) Serum Sema3A levels in SLE were significantly lower than in HC [$(3.84 \pm 2.76) \mu\text{g/L}$ vs. $(6.96 \pm 2.62) \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$], serum Sema3A levels in SS were also obviously lower than in HC [$(4.35 \pm 3.57) \mu\text{g/L}$ vs. $(6.96 \pm 2.62) \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$], and in HS it was lower than HC at a certain extent [$(5.67 \pm 2.26) \mu\text{g/L}$ vs. $(6.96 \pm 2.62) \mu\text{g/L}$, $P = 0.041$]. (2) Serum Sema3A levels in SLE were slightly lower than in SS, but there was no significant difference [$(3.84 \pm 2.76) \mu\text{g/L}$ vs. $(4.35 \pm 3.57) \mu\text{g/L}$, $P = 0.282$]. However, when compared with HS, serum Sema3A levels in SLE were significantly lower [$(3.84 \pm 2.76) \mu\text{g/L}$ vs. $(5.67 \pm 2.26) \mu\text{g/L}$, $P = 0.006$]. (3) Serum Sema3A concentration in SLE with thrombocytopenia was significantly lower than in SLE with thrombocytopenia remission [$(1.28 \pm 1.06) \mu\text{g/L}$ vs. $(3.83 \pm 2.65) \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$], and in SLE patients without thrombocytopenia [$(1.28 \pm 1.06) \mu\text{g/L}$ vs. $(4.87 \pm 2.60) \mu\text{g/L}$, $P < 0.001$]. There was no significant difference between SLE with thrombocytopenia remission and SLE without thrombocytopenia [$(3.83 \pm 2.65) \mu\text{g/L}$ vs. $(4.87 \pm 2.60) \mu\text{g/L}$, $P = 0.123$]. Serum Sema3A concentration in SLE with thrombocytopenia was slightly lower than in SS with thrombocytopenia, but there was no significant difference [$(1.28 \pm 1.06) \mu\text{g/L}$ vs. $(1.68 \pm 1.11) \mu\text{g/L}$, $P = 0.189$]. (4) Strong positive correlations were found between serum Sema3A and PLT in SLE ($r = 0.600$, $P < 0.001$). Positive correlations were also found between serum Sema3A and PLT in SS ($r = 0.573$, $P < 0.001$). However, there was no such correlation showed in HS patients ($P = 0.393$). (5) There was no significant difference of serum Sema3A concentration in SLE whether the bone marrow hyperplasia was normal or low. And the same situation appeared in the patients whether the maturity disturbance of megakaryocyte was positive or negative ($P > 0.05$). **Conclusion:** Serum Sema3A was significantly reduced in SLE patients, and it was highly correlated with the blood damage. Similar conclusions could be drawn in patients with SS. The serum level of Sema3A was generally decreasing in desmosis which merged thrombocytopenia, and was obviously positive correlated with platelet counts.

KEY WORDS Semaphorin 3A; Lupus erythematosus, systemic; Thrombocytopenia

Semaphorin 3A (Sema3A) 又称 Collapsin, 它是脊椎动物类 Semaphorins 家族成员中最先被确定的神经轴突导向因子。近年来, 有多项研究显示 Sema3A 参与了机体抑制自身免疫反应的负调控机制, 其可能抑制树突状细胞^[1]、巨噬细胞^[2]、T 细胞^[3-4] 等免疫细胞的功能而在自身免疫性疾病的发病中发挥重要的调控作用。在一项针对 32 例系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE) 患者的研究显示, SLE 患者血清 Sema3A 水平较健康对照及类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者均显著降低, 且与疾病活动、肾脏损害和抗心磷脂抗体呈负相关^[5]。血小板减少是 SLE 血液系统损害中最常见的表现^[6], 有研究显示 Sema3A 可以抑制血小板的聚集、活化及黏附, 提示内皮细胞来源的 Sema3A 具有维持循环中血小板静息状态的功能, 能抑制损伤后血栓的生成^[7]。本研究的初期结果显示 SLE 患者血清 Sema3A 水平较健康对照显著降低, 且在 SLE 合并血小板减少的患者中这种缺陷更为明显^[8]。本研究通过测定 Sema3A 在系统性红斑狼

疮, 以及合并血小板减少的疾病中的血清 Sema3A 水平, 为进一步研究 Sema3A 在血小板减少中的作用机制提供研究基础。

1 资料与方法

1.1 研究对象与资料采集

本研究纳入 SLE 患者 170 例, 均为 2011 年 6 月至 2013 年 10 月就诊于北京大学人民医院风湿免疫科的门诊及住院患者, 所有入选 SLE 患者均符合 1997 年美国风湿病学会 (American College of Rheumatology, ACR) 修订的 SLE 分类标准。疾病对照为同期于北京大学人民医院风湿免疫科、血液科及肝病科门诊及住院部就诊的 50 例干燥综合征 (Sjögren's syndrome, SS) 及 19 例除外免疫因素导致的脾功能亢进 (hypersplenism, HS) 患者, 所有入组病例均符合相应的疾病诊断标准, 150 例健康对照 (healthy controls, HC) 来自健康体检者。收集患者及健康对照的一般资料 (性别、年龄) 及实验室检查, 实验室指标主要为血常规及骨髓穿刺活检结果。

根据是否合并血小板减少及血小板减少是否缓解,将 SLE 患者分为 SLE 合并血小板减少组(41 例)、SLE 合并血小板减少缓解组(28 例)及 SLE 未合并血小板减少组(101 例)。根据是否合并血小板减少,将 SS 患者分为 SS 合并血小板减少组(18 例)及 SS 未合并血小板减少组(32 例)。根据骨髓象结果,将进行了骨髓穿刺活检的 28 例 SLE 患者进行分类:根据骨髓增生的情况将其分为骨髓增生正常组(19 例)和增生减低组(9 例);根据巨核细胞成熟的情况分为有巨核细胞成熟障碍组(8 例)和无巨核细胞成熟障碍组(20 例)。本研究经北京大学人民医院医学伦理委员会批准(批准号:2015-40),所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 血清 Sema3A 水平的检测

清晨空腹采集患者和健康对照静脉全血 2 mL×2 管,4 ℃ 放置自然凝固后 3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,分装后置于 -20 ℃ 低温冰箱保存,应用酶联免疫吸附测定法试剂盒(购自中国武汉 Cusabio 公司)同批检测血清 Sema3A 水平,具体操作按说明书进行。

1.3 统计学分析

所有数据均采用 SPSS 13.0 统计软件分析。对

于正态分布的计量资料用均数 ± 标准差表示,计量资料的组间比较采用 *t* 检验或方差分析,多组间的比较用单因素方差法(One-way ANOVA)分析,用 Bonferroni 方法进行组间比较;对于非正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,3 组以上比较用 Kruskal-Wallis 检验;计数资料采用 Pearson's χ^2 检验。两变量间采用 Pearson 或 Spearman 法进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组研究对象的一般资料及血清 Sema3A 水平

表 1 所示为 SLE 患者、疾病对照 SS 患者、HS 患者及 HC 的一般资料及血清 Sema3A 的水平。SLE 患者的血清 Sema3A 水平较 HC 显著下降($P < 0.001$),SS 患者的血清 Sema3A 水平也显著低于 HC($P < 0.001$),HS 患者的血清 Sema3A 水平较 HC 亦明显降低($P = 0.041$)。在 SLE 患者与 SS 及 HS 患者的比较当中,SLE 患者血清 Sema3A 水平较 SS 患者降低,但差异无统计学意义($P = 0.282$),而 SLE 患者血清 Sema3A 水平与 HS 患者相比显著降低,差异具有统计学意义($P = 0.006$)。

表 1 各组研究对象的一般资料及血清 Sema3A 水平

Table 1 General characteristics and serum Sema3A concentration of each group

| Groups | <i>n</i> | Age/years | Male/Female, <i>n</i> | PLT/($\times 10^9/L$) | Sema3A/($\mu g/L$) | <i>P</i> * |
|--------|----------|---------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|------------|
| SLE | 170 | 34.49 ± 14.53 | 22/148 | 163.88 ± 88.61 | 3.84 ± 2.76 | <0.001 |
| SS | 50 | 51.63 ± 13.13 | 6/44 | 125.84 ± 74.90 | 4.35 ± 3.57 | <0.001 |
| HS | 19 | 57.58 ± 11.16 | 11/8 | 51.0(11.0 - 116.0) | 5.67 ± 2.26 | 0.041 |
| HC | 150 | 42.05 ± 12.82 | 31/119 | | 6.96 ± 2.62 | |

Sema3A, Semaphorin 3A; SLE, systemic lupus erythematosus; SS, Sjögren's syndrome; HS, hypersplenism; HC, healthy controls; PLT, platelet.

* the serum Sema3A concentration of each disease group compared with HC.

2.2 3 组 SLE 患者血清 Sema3A 水平比较

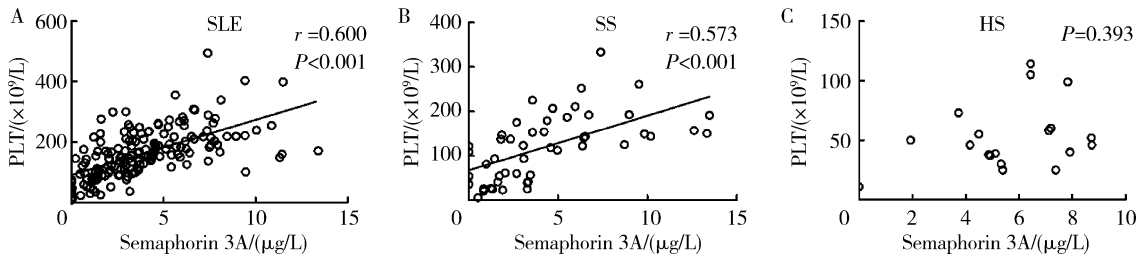
根据是否合并血小板减少及血小板减少是否缓解将 SLE 患者分为 3 组,3 组血清 Sema3A 水平差异有统计学意义($F = 34.143, P < 0.001$),且 3 组血清 Sema3A 水平均显著低于 HC($P < 0.001$)。3 组之间比较两两比较,SLE 合并血小板减少组[(1.28 ± 1.06) $\mu g/L$]明显低于 SLE 合并血小板减少缓解组[(3.83 ± 2.65) $\mu g/L$]和 SLE 未合并血小板减少组[(4.87 ± 2.60) $\mu g/L$],差异具有统计学意义($P < 0.001$),而 SLE 合并血小板减少缓解组与 SLE 未合并血小板减少组相比,差异无统计学意义($P = 0.123$)。

2.3 合并血小板减少的 SLE 及 SS 患者血清 Sema3A 水平比较

SLE 合并血小板减少组血清 Sema3A 水平[(1.28 ± 1.06) $\mu g/L$]与 SS 合并血小板减少组患者的血清 Sema3A 水平[(1.68 ± 1.11) $\mu g/L$]相比降低,但差异无统计学意义($P = 0.189$)。

2.4 SLE、SS 和 HS 患者血清 Sema3A 水平与血小板的相关性分析

对 SLE、SS 和 HS 患者血清 Sema3A 的水平与血小板进行相关性分析,结果显示 SLE 患者的血清 Sema3A 水平与血小板呈显著的正相关关系($r = 0.600, P < 0.001$),SS 患者的 Sema3A 水平与血小板亦呈明显的正相关($r = 0.573, P < 0.001$),但 HS 患者的 Sema3A 表达与血小板则不相关($P = 0.393$),如图 1。



A, relationship between serum Semaphorin 3A and PLT in SLE; B, relationship between serum Semaphorin 3A and PLT in SS; C, relationship between serum Semaphorin 3A and PLT in HS. SLE, systemic lupus erythematosus; SS, Sjögren's syndrome; HS, hypersplenism; PLT, platelet.

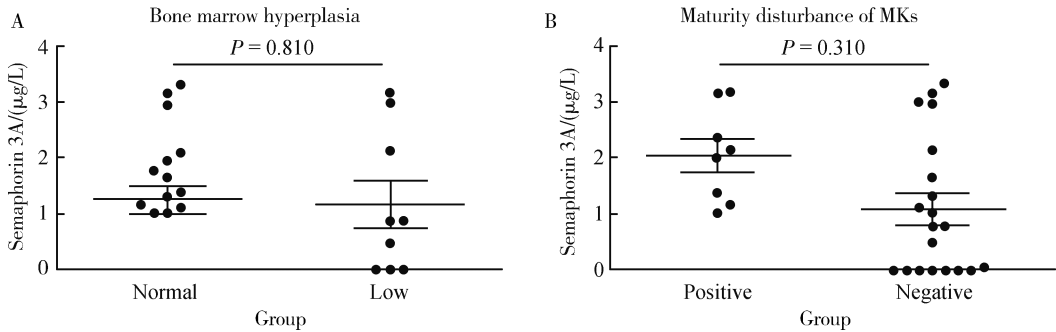
图1 SLE、SS 和 HS 患者血清 Semaphorin 3A 水平与血小板计数的相关性分析

Figure 1 Correlation between serum Semaphorin 3A levels and platelet count in patients with SLE, SS and HS

2.5 不同骨髓象间血清 Sema3A 的水平

将 SLE 患者分成骨髓增生正常组和增生减低组,两组之间 Sema3A 的水平差异无统计学意义

($P=0.81$);将 SLE 患者分为有巨核细胞成熟障碍组和无巨核细胞成熟障碍组,两组差异也无统计学意义($P=0.31$),见图 2。



A, level of serum Semaphorin 3A in bone marrow hyperplasia normal group and low group; B, level of serum Semaphorin 3A in maturity disturbance of megakaryocyte positive group and negative group. MKs, megakaryocytes.

图2 不同骨髓象间血清 Semaphorin 3A 的水平

Figure 2 Serum Semaphorin 3A levels in different bone marrow

3 讨论

Sema3A 是 Semaphorins 家族中最经典的外分泌蛋白,已有证据表明 Sema3A 在多种自身免疫病中表达异常,并参与了多种自身免疫性疾病的发生发展,如多发性硬化^[9-10]、类风湿关节炎^[11]、SLE^[5]等。既往研究发现 Sema3A 对 T 淋巴细胞的增殖活化具有明显抑制作用,活化的树突状细胞及 T 淋巴细胞可分泌 Sema3A, Sema3A 与其受体 Nrp-1 的相互作用可通过胞内信号转导,抑制细胞骨架的重排,进而抑制抗 CD3/CD28 介导的 T 淋巴细胞的增殖活化及炎症细胞因子的分泌^[3]。一项对 32 例 SLE 患者的研究显示, SLE 患者血清 Sema3A 水平较健康对照及 RA 患者均显著降低,且与疾病活动、肾脏损害和抗心磷脂抗体呈负相关^[5]。

我们的初期研究结果显示, Sema3A 在 SLE 患者血清 Sema3A 水平显著低于健康对照,且与 SLE 患者血小板水平相关^[8]。基于以上结果,本课题组进一步深入研究发现,无论是否合并血小板减少,

Sema3A 在 SLE 患者外周血中的表达均异常减少,合并血小板减少的 SLE 患者 Sema3A 下降幅度更大,提示无论 SLE 是否合并血液系统损害,外周血 Sema3A 水平均可出现显著降低,而合并血小板减少后加重了 Sema3A 的表达缺陷。SLE、SS 患者血清 Sema3A 水平较健康对照显著降低,合并血小板减少的非免疫因素导致的 HS 患者血清 Sema3A 水平较健康对照亦有一定程度的降低。但在 SLE 与 SS 患者的比较当中,我们发现,无论两组患者是否合并血小板减少, SLE 患者的血清 Sema3A 水平虽较 SS 患者有所降低,但差异无统计学意义。此外,相关性分析结果显示 SLE 和 SS 患者的 Sema3A 水平与血小板计数显著相关,而 HS 患者与 Sema3A 却未表现出相关性。综上,我们可以看出 Sema3A 降低与 SLE 合并血小板减少相关,但在 SS 患者中亦可得出类似结论,提示 Sema3A 与结缔组织病的血小板减少相关。

血小板减少的原因包括生成障碍、分布异常和破坏增多。HS 引起的血小板减少主要是由于血小

板在脾内被过分阻滞及过分筛选和吞噬,从而导致血液中血小板分布异常,因此,HS 患者循环中的血小板整体水平可能是正常的。这可能是 HS 患者的 Sema3A 与血小板没有相关性的原因。在对 SLE 患者的骨髓象进行分析中,未发现 Sema3A 的水平与骨髓增生异常及巨核细胞成熟障碍具有相关性,但由于可分析的样本量较小,尚不能得出完全无关的结论,在后续的研究中可进一步扩大样本量进行探讨。

自身免疫性疾病引起的血小板减少的原因主要是自身抗体介导的血小板破坏。本课题前期研究结果发现 SLE 患者 Sema3A 阳性组抗核抗体阳性率和抗心磷脂抗体阳性率均显著高于阴性组^[8],提示 Sema3A 的下降可能与自身抗体的产生相关,这可能是 Sema3A 与血小板减少相关的可能原因之一。近年来,关于特发性血小板减少性紫癜的免疫学研究逐渐从体液免疫扩展到了细胞免疫领域,主要包括 T 淋巴细胞的克隆性增生^[12]、T 淋巴细胞的凋亡异常^[13]、Th1/Th2 比例失衡^[14]、调节性 T 细胞数目减少和/或功能缺陷^[15]和细胞毒 T 淋巴细胞介导的血小板破坏^[16]等。Sema3A 已被证实具有多重免疫调节作用,而 Sema3A 是否可通过这些机制对血小板数目进行调节还不得而知。

此外,血小板的信使核糖核酸水平和蛋白水平都已证实存在 Sema3A 受体 Nrp-1 和 PlexinA1 ~ A3 的表达^[17]。Kashiwagi 等^[7]研究了 Sema3A 对血小板功能的影响,结果发现 Sema3A 重组蛋白可有效抑制二磷酸腺苷、U46619、抗酒石酸酸性磷酸酶 (tartrate-resistant factor acid phosphatase, TRAP) 和 convulxin 诱导的 α II b β 3 活化,并且 TRAP 诱导血小板扩散至纤维蛋白原的过程在 Sema3A 存在的情况下也被抑制。除此之外,Sema3A 还可减弱 TRAP 导致的 Rac1 活化、cofilin 磷酸化和纤维状肌动蛋白的生成,提示 Sema3A 是通过作用于细胞骨架来调节血小板功能的。Kashiwagi 等^[7]认为内皮细胞源性的 Sema3A 具有维持循环中血小板保持静息状态的功能,并具有抑制损伤后血栓生成的作用。关于 Sema3A 在血小板中的作用机制还有很多未知的地方值得我们去探索,如 Sema3A 是否通过抑制血小板生成从而减少血小板的数量? 亦或是 Sema3A 参与了血小板的破坏过程? 血小板是否是外周血 Sema3A 的主要来源? 这些问题都还有待进一步的研究。

既往研究证实了 Sema3A 与 SLE 病情活动有关,且对 SLE 具有一定的诊断价值。本课题组研究

报道了血清 Sema3A 水平与结缔组织病血小板减少的显著相关性,并从多个方面进行了证实,为 Sema3A 的功能定位提供了新的方向,因此,在未来的研究中,可针对 Sema3A 在合并血小板减少的免疫性疾病中的免疫调控及血液系统损伤的作用机制进行深入研究,探讨该分子作为特异性诊断和创新性免疫干预的潜能。

参考文献

- [1] Sarris M, Andersen KG, Randow F, et al. Neuropilin-1 expression on regulatory T cells enhances their interactions with dendritic cells during antigen recognition [J]. *Immunity*, 2008, 28(3): 402 - 413.
- [2] Ji JD, Park-Min KH, Ivashkiv LB. Expression and function of semaphorin 3A and its receptors in human monocyte-derived macrophages [J]. *Hum Immunol*, 2009, 70(4): 211 - 217.
- [3] Lepelletier Y, Moura IC, Hadj-Slimane R, et al. Immunosuppressive 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.
- [4] Catalano A, Caprari P, Moretti S, et al. Semaphorin 3A is expressed by tumor cells and alters T-cell signal transduction and function [J]. *Blood*, 2006, 107(8): 3321 - 3329.
- [5] Vadasz Z, Haj T, Halasz K, et al. Semaphorin 3A is a marker for disease activity and a potential immunoregulator in systemic lupus erythematosus [J]. *Arthritis Res Ther*, 2012, 14(3): R146.
- [6] Sturrock RD. Hematologic disorders in rheumatic disease [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 1991, 3(1): 172.
- [7] 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.
- [8] 高辉, 马晓旭, 郭倩, 等. Sema3A 在系统性红斑狼疮患者血清及单个核细胞中的表达 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(5): 370 - 374.
- [9] Okuno T, Nakatsuji Y, Kumanogoh A. The role of immune semaphorins in multiple sclerosis [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(23): 3829 - 3835.
- [10] Eixarch H, Gutierrez-Franco A, Montalban X, et al. Semaphorins 3A and 7A: potential immune and neuroregenerative targets in multiple sclerosis [J]. *Trends Mol Med*, 2013, 19(3): 157 - 164.
- [11] Takagawa S, Nakamura F, Kumagai K, et al. Decreased semaphorin3A expression correlates with disease activity and histological features of rheumatoid arthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2013, 14: 40.
- [12] Kuwana M, Kawakami Y, Ikeda Y. Suppression of autoreactive T-cell response to glycoprotein II b/III a by blockade of CD40/CD154 interaction: implications for treatment of immune thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 2003, 101(2): 621 - 623.
- [13] Shenoy S, Mohanakumar T, Chatila T, et al. Defective apoptosis in lymphocytes and the role of IL-2 in autoimmune hematologic cytopenias [J]. *Clin Immunol*, 2001, 99(2): 266 - 275.
- [14] Panitsas FP, Theodoropoulou M, Kouraklis A, et al. Adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the manifestation of a type-1 polarized immune response [J]. *Blood*, 2004, 103(7): 2645 - 2647.
- [15] Ling Y, Cao X, Yu Z, et al. Circulating dendritic cells subsets and CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone [J]. *Eur J Haematol*, 2007, 79(4): 310 - 316.
- [16] Olsson B, Andersson PO, Jernas M, et al. T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Nat Med*, 2003, 9(9): 1123 - 1124.
- [17] Wannemacher KM, Wang L, Zhu L, et al. The role of semaphorins and their receptors in platelets: Lessons learned from neuronal and immune synapses [J]. *Platelets*, 2011, 22(6): 461 - 465.