

# Semaphorin家族介导成血管-成骨耦联的研究进展

刘伟<sup>1</sup> 孙志鹏<sup>1</sup> 黄锦蕊<sup>1</sup> 彭冉东<sup>2</sup> 张德宏<sup>2</sup> 唐强<sup>1</sup> 毕军伟<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>甘肃中医药大学, 兰州 730000; <sup>2</sup>甘肃省中医院, 兰州 730050)

**摘要** Sema(semaphorin)家族作为经典轴突导向因子, 近年被证实在成血管-成骨耦联中发挥重要作用, 通过与神经纤毛蛋白1/神经纤毛蛋白2(neuropilin1/neuropilin2, NRP1/NRP2)及Plexin受体(Plexin, A~D型)互作, 不仅影响内皮细胞迁移与血管分支, 还调控成骨细胞与破骨细胞的动态平衡, 并与多条信号通路发生交叉, 不同Sema成员在成血管-成骨微环境中具有差异化的功能。该文系统综述Sema家族在成骨-成血管耦联中的分子机制与研究进展, 并提出结合单细胞/空间组学与生物材料递送策略的未来方向, 以期为骨相关疾病的精准治疗提供新靶点与新思路。

**关键词** semaphorin家族; 成血管-成骨耦联; 信号通路

## Advances in Research on the Role of the Semaphorin Family in Angiogenesis-Osteogenesis Coupling

LIU Wei<sup>1</sup>, SUN Zhipeng<sup>1</sup>, HUANG Jinrui<sup>1</sup>, PENG Randong<sup>2</sup>, ZHANG Dehong<sup>2</sup>, TANG Qiang<sup>1</sup>, BI Junwei<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China;

<sup>2</sup>Gansu Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lanzhou 730050, China)

**Abstract** The Sema (semaphorin) family, traditionally recognized as classic axon guidance molecules, has recently been shown to play pivotal roles in angiogenesis-osteogenesis coupling. By interacting with NRP1/NRP2 (neuropilin1/neuropilin2) and Plexin-A-Plexin-D, semaphorins not only regulate endothelial cell migration and vascular branching but also modulate the dynamic balance between osteoblasts and osteoclasts. Moreover, they engage in crosstalk with multiple signaling pathways, with distinct Sema members exhibiting differential functions within the angiogenic-osteogenic microenvironment. This review systematically summarizes the molecular mechanisms and recent advances concerning the role of the Sema family in angiogenesis-osteogenesis coupling. Furthermore, future research should integrate single-cell/spatial omics and biomaterial-based delivery strategies, aiming to provide novel targets and innovative approaches for the precision treatment of bone-related diseases.

**Keywords** semaphorin family; angiogenesis-osteogenesis coupling; signaling pathways

骨组织的再生与重塑并非单一的成骨过程, 而是依赖血管新生与骨形成的高度耦联。近年来, H型血管(type-H vessels)被确立为骨-血管耦联的重要解剖与功能节点, 其丰度与骨量变化呈高度一致性, 已成为骨重塑与骨修复质量的关键评价指标<sup>[1]</sup>。在

此多细胞互作过程中, Sema(semaphorin)家族作为一类最初被发现的轴突导向因子, 显现出在骨-血管单元调控中的重要作用。相关研究表明, Sema蛋白通过与神经纤毛蛋白1/神经纤毛蛋白2(neuropilin1/neuropilin2, NRP1/NRP2)和Plexin受体(Plexin, A~D型)结合, 可

收稿日期: 2025-10-28

接受日期: 2025-12-25

甘肃省中医药科研课题(批准号: GZKZ-2024-5、GZKG-2024-46)和甘肃省自然科学基金(批准号: 26JRRA782)资助的课题

\*通信作者。Tel: 18215319559, E-mail: pengrandong@163.com

Received: October 28, 2025 Accepted: December 25, 2025

This work was supported by the Scientific Research Project of Traditional Chinese Medicine in Gansu Province (Grant No.GZKZ-2024-5, GZKG-2024-46) and the Gansu Provincial Natural Science Foundation (Grant No.26JRRA782)

\*Corresponding author. Tel: +86-18215319559, E-mail: pengrandong@163.com

激活或抑制 Wnt/ $\beta$ -连环蛋白信号通路(Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway, Wnt/ $\beta$ -catenin)、Rho蛋白A(Ras homolog family member A, RhoA)、血管内皮生长因子/其受体(vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor, VEGF/VEGFR)、Notch信号通路(Notch signaling pathway, Notch)及骨形态发生蛋白/Smad信号通路(bone morphogenetic protein/Smad signaling pathway, BMP/SMAD)等,从而精准调控成骨分化、破骨生成及血管模式化<sup>[2]</sup>。临床人群研究显示,血清Sema3A水平与骨密度及骨代谢指标存在正向关联,进一步支持其在骨稳态调控中的潜在意义<sup>[3]</sup>,同时,Sema3E-Plexin-D1主要参与血管模式化塑形,而人类遗传流行病学研究提示,Sema7A基因多态性与骨密度下降以及较高骨折风险有关<sup>[4]</sup>。上述证据提示,Sema因子在不同病理状态下可能发挥相反效应,为骨缺损修复、骨质疏松及缺血性骨病等临床难题的研究与干预带来新的机遇,也提出更高挑战<sup>[5]</sup>。因此,系统梳理Sema家族介导成骨-成血管耦联的最新研究进展,探讨其分子机制、病理意义及潜在的应用前景,对于阐明骨重建机制和推动临床转化具有重要价值。

## 1 Sema家族概述

### 1.1 分类与结构特点

Sema家族是一类高度保守的信号分子,最初因在神经系统中介导轴突导向而被发现,现已证实免疫、血管生成和骨重塑等多系统过程中发挥重要作用。该家族按结构和进化划分为八个亚类:Sema1~Sema7及病毒来源Sema viral; Sema1和Sema2主要存在于无脊椎动物中,Sema3~Sema7主要分布于脊椎动物中<sup>[6]</sup>。Sema蛋白的典型结构特征包括:一个位于N-端、约500个氨基酸的Sema结构域,构成七叶 $\beta$ -螺旋,是与其受体结合的核心结构;PSI结构域(plexin-semaphorin-integrin domain, PSI)和IPT结构域(immunoglobulin-plexin-transcription domain, IPT),分别参与分子间相互作用和信号复合体的组装<sup>[7]</sup>。

不同亚类还具有亚型特有的结构特点:Sema3类蛋白具有一个C-端基本型域(basic domain),该结构域使其能够以可溶性分泌型分子形式存在,并参与NRP(neuropilin)的结合;Sema4~6类通常是跨膜蛋白,具有细胞外Ig样结构域<sup>[3]</sup>;Sema7A是一种通过糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol, GPI)

锚定于细胞膜的分子,其结构定位使其既能发挥细胞-细胞接触功能,也具有分泌型Sema的灵活性<sup>[8]</sup>。Sema家族结构多样性反映其在细胞间信号转导中的高度适应性,既能作为远程的可溶信号,也能作为紧邻细胞膜上的接触依赖信号。

### 1.2 相关受体体系

Sema的功能主要依赖其受体体系,核心受体包括NRP1/NRP2与Plexin(A~D类)。NRP1/2是跨膜糖蛋白,胞内结构较短,通常作为辅受体增强Sema与Plexin的结合亲和力和特异性<sup>[9]</sup>,其中Sema3A-NRP1-Plexin-A1复合体是成血管-成骨耦联研究中最经典的模式之一<sup>[10]</sup>。Plexin家族分为A~D四类,胞外含有Sema、PSI与IPT结构域,胞内则具备Ras GTP酶激活蛋白(Ras GTPase-activating protein, Ras-GAP)模块和Rho小GTP酶(Rho small GTPase, Rho GTPase)结合位点,可调控细胞骨架重塑、迁移与黏附。除核心受体外,Sema还可与VEGFR、Integrin、血管内皮钙黏蛋白(vascular endothelial cadherin, VE-cadherin)等形成复合体,实现信号的交叉与扩大。

### 1.3 与其他信号路径的协同作用

Sema信号在骨-血管再生以及细胞迁移和形态重塑过程中与其他关键受体体系[包括VEGFR/VEGF、整合素(integrin)和VE-cadherin等]形成协同或竞争关系<sup>[11]</sup>。Neuropilin既是Sema的受体,也是VEGF-A165的共受体,并可与VEGFR2共同组装血管生成信号复合体,从而使Sema与VEGF在受体层面具有直接的竞争或协作关系<sup>[12]</sup>。Sema/Neuropilin信号通过NRP1胞质短尾的SEA基序(Ser-Glu-Ala motif, SEA)影响Integrin的内吞与黏附动态,进而调节细胞迁移与形态重排。Plexin受体的胞内GTP酶激活蛋白(GTPase-activating protein, GAP)模块可调节Rap/R-Ras和Rho等小GTP酶,协同调控细胞骨架重构与细胞黏附,并与Integrin介导的黏附稳态及VE-cadherin的细胞连接功能协同作用,使Sema信号在血管方向引导、细胞迁移以及成骨细胞定位中具备更高的可塑性与调控精度。

## 2 Sema代表分子在成血管-成骨耦联中的研究进展

### 2.1 Sema3A: 促成骨与血管的情境依赖调控

Sema3A是目前研究最深入的Sema成员,被普遍认为是一种骨保护因子,其在成骨方面的作用主

要通过两条经典信号轴实现。首先,在骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)及成骨细胞中, Sema3A-NRP1/Plexin-A1复合体能够上行激活Wnt/ $\beta$ -catenin通路,诱导轴突蛋白2(axis inhibition protein 2, *Axin2*)、*Wnt3a*、*Wnt10a*等靶基因上调,从而促进成骨谱系分化与矿化,并形成Sema3A-NRP1的正反馈环,进一步巩固成骨表型<sup>[13]</sup>。其次, Sema3A能抑制核因子 $\kappa$ B受体活化因子配体(receptor activator of nuclear factor- $\kappa$ B ligand, RANKL)诱导的破骨分化,通过阻断免疫受体酪氨酸激活基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)-磷脂酶C $\gamma$ 2(phospholipase C $\gamma$ 2, PLC $\gamma$ 2)-Ca<sup>2+</sup>振荡与RhoA信号,以及干预Plexin-A1-TREM2-DAP12复合体,从而抑制破骨前体向成熟破骨细胞分化并降低骨吸收活性,整体呈现出骨保护效应<sup>[14]</sup>。在卵巢切除或骨质疏松模型中,外源性或内源性Sema3A上调可显著改善小梁结构并维持骨量,显示其潜在的治疗价值与药物开发前景<sup>[15]</sup>。

在血管系统中, Sema3A的作用呈现明显的情境依赖性。在早期发育或肿瘤微环境中, Sema3A可与VEGF-A165在NRP1上共享结合位点,形成竞争关系,从而选择性抑制VEGF诱导的内皮细胞迁移与血管分支,表现为抗血管生成效应,并伴随血管通透性增加<sup>[16]</sup>。在骨修复及组织工程情境下, Sema3A则更多表现为“稳网”效应。通过将重组Sema3A固着于

支架基质(如可与纤维蛋白交联的TG-Sema3A),能够显著促进人脂肪来源基质血管组分形成的微血管网络与宿主循环持久连接,并促进其长期功能维持<sup>[17]</sup>。此外,在硅化胶原支架修复骨缺损的模型中, Sema3A可由感觉神经源性上调,进而同步促进成骨与血管生成,提示其在骨缺损微环境中可能通过修剪不稳定血管、促进成熟血管稳定的“双相-情境依赖”作用,最终优化耦联再生质量<sup>[18]</sup>。

Sema3A通过NRP1/Plexin-A1-Wnt/ $\beta$ -catenin通路促进成骨,并通过ITAM-PLC $\gamma$ 2-RhoA轴抑制破骨,构成“骨保护”的分子双刃机制;而在血管调控方面,其作用取决于微环境背景:在异常血管条件下偏向抑制和血管重塑,在骨再生和工程化植入中则有利于血管网络的稳态化与成熟化(图1)。

## 2.2 Sema4D: 破骨-成骨-血管的负向耦联枢纽

Sema4D(又称CD100)由破骨细胞及其前体高表达,是破骨-成骨耦联中最典型的“负向调控”因子。其通过与成骨细胞表面的Plexin-B1结合,激活下游RhoA信号,从而削弱IGF-1 $\rightarrow$  Akt/ERK(extracellular signal-regulated kinase)的促成骨通路,抑制成骨细胞分化与矿化。小鼠遗传学和体外机制研究首次确立了这一轴线:缺失Sema4D或Plexin-B1的小鼠骨量显著升高,而在成骨细胞中模拟RhoA激活可逆转IGF-1的促成骨效应,相反抑制RhoA/ROCK则可增强IGF-1信号和成骨表型<sup>[19]</sup>。近年来研究发现,破

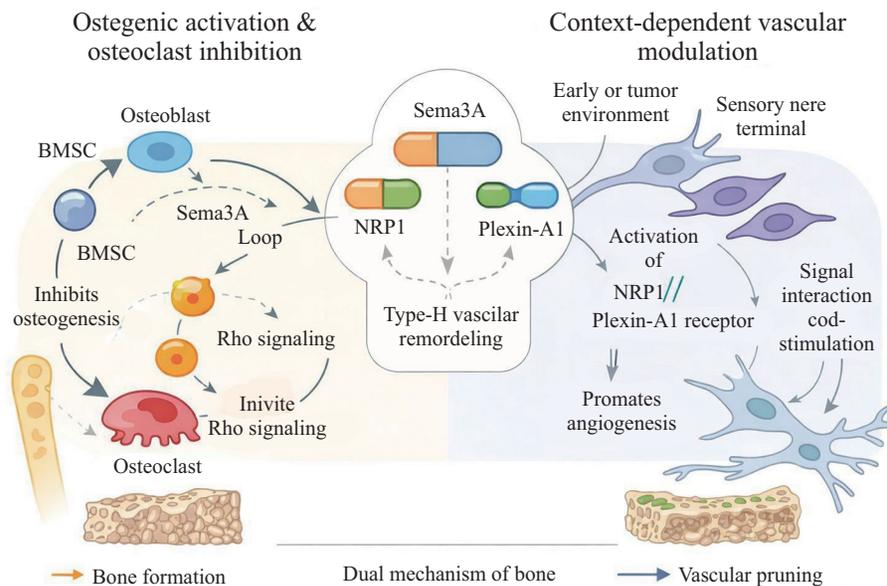


图1 Sema3A: 促成骨与血管的情境依赖调控

Fig.1 Context-dependent regulation of osteogenesis and angiogenesis by Sema3A

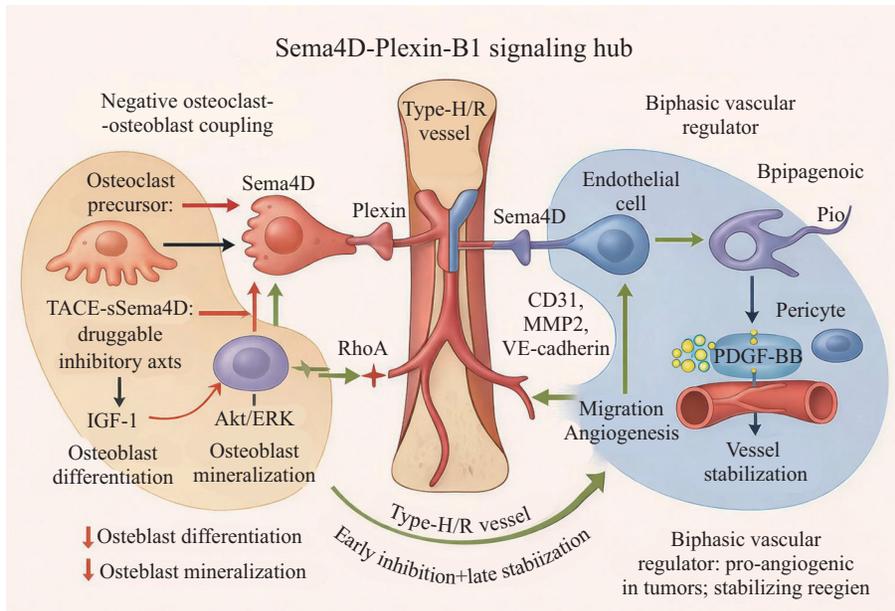


图2 Sema4D: 破骨-成骨-血管的负向耦联枢纽

Fig.2 Sema4D as a negative coupling hub among osteoclasts, osteoblasts, and vessels

骨前体膜表面的Sema4D可被肿瘤坏死因子 $\alpha$ 转化酶(tumor necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme, TACE)/去整合素与金属蛋白酶17(a disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)剪切, 释放出具有活性的可溶性形式(sSema4D)。在关键尺寸骨缺损模型中, 抑制TACE可降低局部sSema4D水平, 减轻对成骨的抑制效应; 外源补充重组sSema4D又可恢复其抑制效应, 提示“TACE/ADAM17-Sema4D”轴是破骨-成骨互作中的关键可药靶点<sup>[20]</sup>。

在血管系统中, 一方面Sema4D通过Plexin-B1通路促进肿瘤细胞与内皮细胞的血管模拟和迁移, 提高血管密度, 并诱导CD31、MMP2、VE-cadherin等血管生成/EMT标志物的上调, 在肿瘤等病理环境下呈促血管生成效应<sup>[21]</sup>。另一方面, Sema4D也可通过内皮-周细胞或干细胞的相互作用促进血管稳定化, 提示其在再生稳态期更可能发挥“稳网/成熟”作用<sup>[22]</sup>。因此, Sema4D在血管生成中的作用具有语境依赖性: 在病理新生血管中偏促血管, 而在再生或修复阶段则有利于血管壁成熟与灌注。

在血管-骨单元层面, Sema4D不仅促进内皮细胞迁移和分支, 还可通过内皮来源PDGF-BB招募周细胞或牙源干细胞至血管壁, 从而增强微血管稳定性; 血管结构与周细胞覆盖的完善亦有助于改善局部血流灌注, 为骨再生提供基底条件<sup>[22]</sup>。器官芯片与体内实验均支持Sema4D-Plexin-B1  $\rightarrow$  PDGF-BB的

稳定化通路, 提示在骨缺损修复中, 实现对该轴线的时序化调控——既避免早期过强的负向成骨效应, 又利用其后期稳网优势, 这一策略值得作为重要的组织工程方向深入探索<sup>[23]</sup>。

综合来看, 破骨来源的Sema4D通过Plexin-B1-RhoA下调IGF-1信号抑制成骨, 是负向耦联的核心枢纽; 其可溶性形式进一步扩大作用范围, 在骨缺损及炎症微环境背景下强化对成骨过程的负调控。阻断Sema4D-Plexin-B1或干预TACE  $\rightarrow$  sSema4D的策略, 在多种动物模型中均提升了骨量并优化了骨修复结局, 并展现出较传统抗VEGF干预更优的安全性/有效性窗口。对血管一端而言, Sema4D在病理新生血管中偏促血管, 而在再生稳态中偏向稳定化与成熟, 提示其为双相的血管调节因子(图2)。

### 2.3 Sema3E-Plexin-D1: 血管模式化与骨再生

Sema3E与其受体Plexin-D1是决定血管走向与分枝模式的重要导航模块。Sema3E-Plexin-D1通过下调VEGF信号强度, 抑制过度血管生成, 从而确保血管网络的有序化与屏障修复。最新小鼠卒中模型研究表明, 缺失内皮Plexin-D1导致VEGFR2过度激活、血管形态紊乱、通透性升高及功能恢复受损; 给予VEGFR2抑制剂SU5416可部分逆转异常表型, 证实Sema3E-Plexin-D1经由负反馈调节VEGF信号实现血管整形与屏障恢复<sup>[24]</sup>。同时, 该研究还观察到Delta样配体4(Delta-like ligand 4, Dll4)/Notch

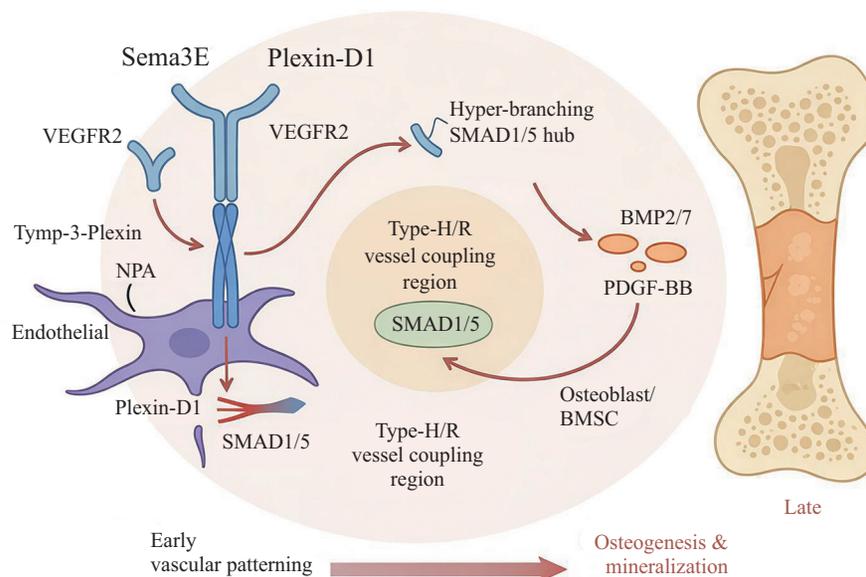


图3 Sema3E-Plexin-D1: 血管模式化与骨再生

Fig.3 Sema3E-Plexin-D1 signaling in vascular patterning and bone regeneration

水平随VEGF过度而失衡,提示Sema3E-Plexin-D1-VEGF-Dll4/Notch枢纽共同决定血管分枝、干支比例及管网的有序化。当Dll4/Notch信号削弱时,血管容易出现非生产性血管生成(non-productive angiogenesis, NPA),形成大量无灌注的分枝。结合Plexin-D1缺失时的Dll4水平异常与分枝失衡,提示Sema3E-Plexin-D1通过抑制VEGF信号过度激活,间接维持Dll4-Notch的正常区间,避免无效分枝生成,利于血管成熟与灌注建立<sup>[25]</sup>。

骨特异性内皮研究进一步揭示,SMAD1/5是将血管图样与骨形成节律相衔接的关键节点。当内皮细胞中SMAD1/5活性被削弱时,骨内血管网络表现为血管过度分枝、环形结构和通透性升高,并伴随成骨节律紊乱;Sema3E-Plexin-D1通过调控VEGF信号并重塑血管几何结构,为SMAD1/5信号承接血管-骨耦联提供合适的“血管底图”<sup>[26]</sup>。在骨缺损修复早期,激活Sema3E-Plexin-D1轴以抑制VEGF信号过度激活,随后释放或转向促成熟信号包括血管生成素1(angiotensin-1, Ang1)、血小板衍生生长因子BB(platelet-derived growth factor BB, PDGF-BB),这可能优于持续高VEGF策略,可降低渗漏、炎症与纤维化风险<sup>[27]</sup>。近年来,骨再生材料研究强调成血管-成骨的时序递送与剂量窗口,将Sema3E模拟物/Plxnd1激活剂作为早期短程整形因子,再结合BMP2/7或促SMAD1/5的力学生物学信号,有望将“有序血管网”高效转译为“高质量骨形成”<sup>[28]</sup>。除血

管侧作用外,早期研究还发现Sema3E具备抑制破骨生成的能力,提示其在骨微环境中还可能发挥“负向骨吸收”作用<sup>[29]</sup>。因此,Sema3E-Plexin-D1轴不仅通过促进血管成熟与功能化、优化血管质量改善骨再生微环境,同时双向调控骨吸收与成骨耦联。

综上所述,Sema3E-Plexin-D1通路作为血管模式化的核心因子,通过抑制VEGF过度激活、稳住Dll4-Notch区间并重塑血管几何,为骨修复提供有序且高质量的血管网络;该通路与SMAD1/5、BMP等骨相关信号形成时序耦联,通过血管-骨耦联使其在骨缺损修复及组织工程中具备重要应用潜力,尤其适合作为早期血管整形因子与后期成骨因子的时序组合干预(图3)。

#### 2.4 Sema7A: 神经-血管-骨轴的潜在调控者

Sema7A在骨微环境中表现出对成骨与破骨的双向调节作用。其经典受体之一Integrin  $\beta$ 1广泛表达于间充质干/祖细胞(mesenchymal stem/stromal cells, MSCs),并通过黏附-机械-黏着斑激酶(focal adhesion kinase, FAK)/细胞外信号调节激酶(ERK)通路参与细胞命运决定。近年来的干细胞与细胞外基质研究证实,Integrin  $\beta$ 1信号对MSC成骨谱系分化具有显著支持作用,为“Sema7A-Integrin  $\beta$ 1-FAK/ERK-Runt相关转录因子2(Runt-related transcription factor 2, RUNX2)/碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)上调”的成骨促进链路提供了坚实的受体与信号学基础<sup>[30]</sup>。此外,在炎症主导的骨病模型包括根尖周炎

及骨溶解中, *Sema7A*表达上调可加速骨吸收, 提示其在特定病理环境下可能促进破骨分化或增强破骨细胞活性<sup>[31]</sup>。

在血管系统中, *Sema7A*已被证实能够通过 *Integrin*  $\beta 1$ 介导的 *VEGFA/VEGFR2*通路, 促进血管生成与新生血管形成<sup>[32]</sup>。然而, 其作用并非单一正向, 研究表明 *Sema7A-Plexin-C1/Integrin*  $\beta 1$ 信号还可增强内皮通透性并放大炎症反应。此类“促血管-促通透”的双刃剑效应提示, 在骨再生情境中, 早期适度的促血管作用有助于建立供血, 而若过度则可能导致通透性升高、炎症水平升高与稳态破坏。最新研究揭示, 成人骨存在特化的R型血管(*type-R vessels, Type-R*), 围绕松质骨重塑区分布, 与成骨前体及破骨细胞紧密伴行, 是骨重塑节律中的交通枢纽<sup>[33]</sup>。该发现提示, 骨内血管-细胞的空间组织比 *Type-H*血管更复杂。*Sema7A*由于其在内皮、免疫与骨细胞的跨系统表达, 以及与 *Integrin*  $\beta 1/Plexin-C1$ 受体网络的连接, 极有可能参与 *Type-R*微区的细胞黏附、迁移与血管稳定精调, 是值得优先验证的候选调控因子。

*Sema*家族最初的神经导向背景, 为其参与“神经-血管-骨”三元互作提供了理论基础。已有研究提示, 神经肽与轴突导向分子在调控内皮分支、MSC循环归巢及免疫重塑中发挥作用<sup>[34]</sup>。结合“神经源性 *Sema3A*促进骨-血管再生”的证据, 在损伤早期, 神经末梢伴随血管进入缺损区, *Sema7A*经 *Integrin*  $\beta 1$ 促进内皮迁移与ECM黏附, 同时为BMSCs提供成骨分化所需的黏附/机械信号; 而在炎症高峰期, 若 *Sema7A*持续高表达, 则可能提高微血管通透性并招募炎症细胞<sup>[35]</sup>, 因此以 *Sema7A*为靶点的调控/干预策略需与 *Ang1*、*PDGF-BB*等促稳网因子或抗炎策略进行时序化配伍, 以实现最优的神经-血管-骨轴。

结合上述内容, *Sema7A*在成血管-成骨耦联中展现出多维度的调控潜能: 通过 *Integrin*  $\beta 1$ 促进MSC成骨分化, 但在炎症微环境中 *Sema7A*信号可能偏向促破骨活化并增强骨吸收效应, 能促进血管新生, 同时可能增加血管通透性与促进炎症反应; 在成人骨特化血管微区和神经伴行入侵中, *Sema7A*有望成为协调“神经-血管-骨轴”的关键信号。

在上述不同 *Sema*成员介导成血管-成骨耦联的机制研究中, 各成员在受体选择性、下游信号轴、作用细胞类型及情境依赖性方面呈现高度异质性。*Sema3A*通过 *NRP1-Plexin-A1*上调 *Wnt/ $\beta$ -catenin*,

促进成骨并抑制破骨, 同时在血管侧维持新生血管的结构稳定。*Sema4D*则由破骨细胞高表达, 经 *Plexin-B1-RhoA*抑制成骨, 但在血管成熟与周细胞招募中发挥正向作用。*Sema3E-Plexin-D1*主要负责血管模式化, 通过调控 *VEGFR2*及 *Dll4/Notch*信号以构建高质量的灌注网络, 从而优化成骨微环境。*Sema7A*依托 *Integrin*  $\beta 1/Plexin-C1$ 参与MSC分化、内皮通透性及炎症调控, 是神经-血管-骨互作的重要调控枢纽。

总体来看, *Sema3A*、*Sema4D*、*Sema3E*、*Sema7A*分别作用于成骨调控、破骨-成骨耦联、血管整形及神经-血管-骨协调等关键环节, 为工程化骨再生提供多靶点调控框架, 这也提示后续应基于时序与剂量窗口设计更精准的 *Sema*递送策略, 以推动其在组织工程材料、骨缺损修复及再生医学中的转化应用(图4)。

### 3 *Sema*家族介导成血管-成骨耦联的应用及前景

#### 3.1 生物材料与组织工程

近年来, *Sema*信号被尝试整合到多种生物材料体系中, 以优化骨再生结局并提升组织重建效率。*Sema3*的作用包括调控免疫反应、血管生成、凋亡和细胞入侵等<sup>[36]</sup>。研究显示, 将重组 *Sema3A*或其活性片段固载于胶原、纤维蛋白、羟基磷灰石以及可注射水凝胶等支架中, 能够显著促进局部微血管网络的稳定化, 并同步增强成骨活性<sup>[37-39]</sup>。这种“稳血管网+促骨再生”的双重作用, 为组织工程提供新思路; 固定化的 *TG-Sema3A*基质可提高移植后血管的持久性, 硅化胶原支架则可诱导神经源性 *Sema3A*表达, 间接促进骨-血管再生<sup>[17]</sup>, 体现了 *Sema*在材料工程中的应用潜力。与传统骨组织工程中常用的生长因子(如 *VEGF*、*BMP-2*)相比, *Sema*分子不仅可同时调控成骨与破骨过程, 还能够在特定微环境下参与血管网络的稳定化与成熟化调控, 体现出对成血管-成骨耦联的精细调节优势。然而, *Sema*信号同样具有明显的情境依赖性, 其剂量、递送方式及作用时序仍需在材料工程体系中进一步优化, 以充分发挥其潜在优势并降低非特异性效应风险。

#### 3.2 骨折与骨缺损修复

在骨折延迟愈合及临界骨缺损中, 血管新生与骨形成的同步性是决定修复质量的关键环节<sup>[15]</sup>。相

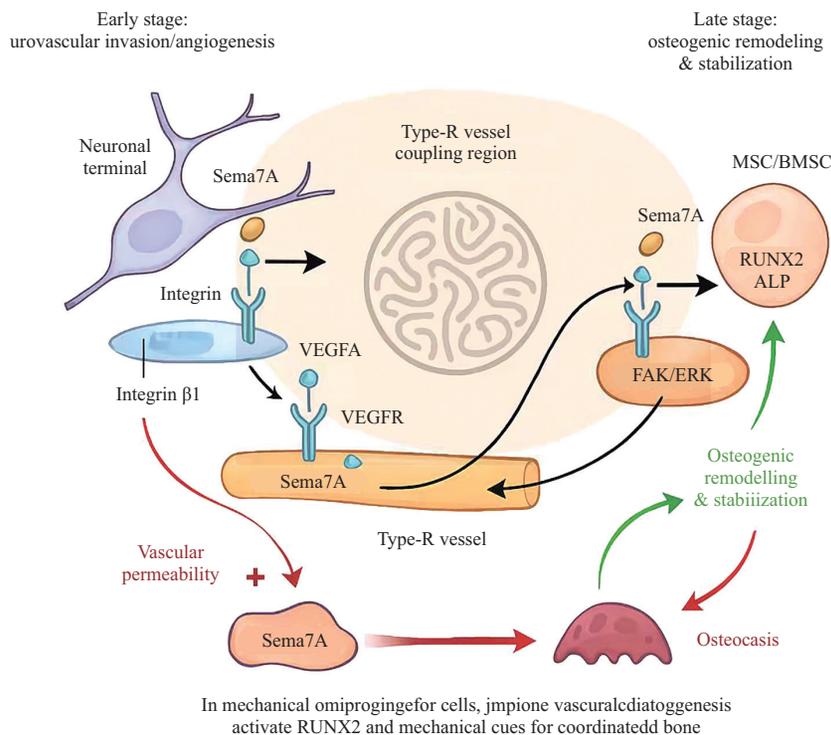


图4 Sema7A: 神经-血管-骨轴的潜在调控者

Fig.4 Sema7A as a potential regulator of the neurovascular-bone axis

关研究者发现局部递送 Sema3A 被证实能够提高骨量, 改善小梁结构, 并加快修复进程<sup>[40]</sup>, 其机制基础在于早期通过整形血管网络改善供血, 后期促进成骨分化与矿化, 可显著促进新生血管网络形成, 并增强成骨细胞的分化和矿化能力, 从而加快骨缺损修复进程。与传统单一的促血管或促成骨因子相比, Sema 信号在时序性和双向调控上的优势, 更适合同步协调骨折与骨缺损的修复。

### 3.3 骨质疏松与缺血性骨病干预

骨质疏松、糖皮质激素相关骨坏死及绝经后骨量丢失等疾病, 均与破骨-成骨平衡失调及血管功能障碍密切相关<sup>[41]</sup>。Sema3A 已被验证在去卵巢骨质疏松模型中具有“挽救”骨量的作用, 通过骨靶向基因递送策略[如(Asp-Ser-Ser)<sub>6</sub>基序修饰的质粒], 实现对骨组织的特异性上调, 显示出该策略在骨质疏松治疗中的可行性<sup>[42]</sup>; 而阻断破骨来源的 Sema4D-Plexin-B1 通路可解除其对成骨的抑制, 进一步促进血-骨再生<sup>[43]</sup>。由此可见, 靶向 Sema3A 的激动剂或 Sema4D 的拮抗剂, 有望成为骨质疏松及骨坏死防治的新型药物策略, 为传统抗骨吸收药物或激素治疗提供补充。

### 3.4 神经-血管-骨三元重建

骨再生不仅依赖血管-骨的单一耦联, 还与神经

调控密切相关, Sema 的另一应用前景在于调控神经-血管-骨的协同再生<sup>[45]</sup>。已有研究发现, 神经纤维常在骨缺损早期伴随血管入侵, 而 Sema3A 与 Sema7A 在此过程中可分别通过促进 MSC 黏附分化、调节血管通透性与炎症反应来协调三者关系<sup>[46-47]</sup>, 提示 Sema 信号可能成为多系统再生的“枢纽分子”, 尤其适合应用于复杂骨缺损、炎症骨病及组织工程复合修复策略。针对 Sema 介导的协同调控通路进行精准干预, 有利于未来深入探索其在 Type-R 血管及损伤修复中的作用, 或将为骨再生与临床转化提供新的靶点与策略。

## 4 总结与展望

Sema 家族最初在神经系统中被鉴定为轴突导向因子, 近年来被证实在成血管-成骨耦联中发挥重要作用。其通过 NRP1/2 与 Plexin(A~D) 等受体, 介导多条关键信号通路, 包括 Wnt/ $\beta$ -catenin、ITAM/PLC $\gamma$ 2-RhoA、VEGF/VEGFR 以及 Notch、BMP/SMAD 等网络, 进而调控成骨分化、破骨生成与血管模式化。相关信号系统的多靶点特征, 使 Sema 家族成为骨重建与骨缺损修复中潜在的关键调控轴。现有证据表明, Sema3A 的骨保护效应、Sema4D 的负向耦联作用、

Sema3E的血管整形功能以及Sema7A在神经-血管-骨轴中的跨系统调节,共同构建了血管-骨单元的分子图谱。值得注意的是,上述效应具有显著的微环境依赖性,其作用方向可随炎症水平、病程阶段及受体表达谱的变化而发生转变。

尽管机制研究取得显著进展,但Sema信号在临床转化中仍面临多重挑战。首先,同一分子在不同背景下可能呈现相反结果,如Sema3A在肿瘤微环境中表现为抗血管生成,而在骨修复中则促进血管稳态;Sema7A在生理状态下促进成骨,但在炎症骨病中可能加速破骨吸收。其次,Sema信号中NRP1同时介导Sema3A与VEGF信号附着复杂的交叉调控,增加靶向干预的不确定性。此外,如何在不影响免疫与神经功能的前提下精准调控血管-骨特异性效应,是转化路径中的关键难题。未来研究可聚焦于以下几个方面:①针对特定受体Plexin-B1、Plexin-D1或关键剪切过程TACE→sSema4D,研发小分子或中和抗体,提升特异性与安全性;②利用可控释放的支架、纳米载体或基因编辑工具,实现Sema信号的时序化与局部化调控,避免系统副作用;③将Sema通路干预与现有的促血管/成骨因子包括BMP2、VEGF或抗炎相结合,形成协同效应;④应用单细胞测序与空间转录组技术,揭示Sema信号在不同血管亚型及骨微环境中的时空特异性;⑤在骨质疏松、骨折延迟愈合及骨坏死等临床问题中开展干预性研究,系统评估其有效性与安全性。

综上,Sema家族为骨-血管耦联提供了关键的分子纽带,具有广阔的基础研究与临床转化前景。然而,鉴于其在神经、免疫及血管系统中的广泛表达,Sema靶向干预可能存在非骨组织信号扰动、剂量与时序控制困难等潜在风险,其长期安全性仍需在系统性研究中进一步验证。未来需通过机制解析、药物设计和精准治疗策略的协同推进,为Sema靶向调控在骨再生与骨科疾病的精准治疗开辟新路径。

### 参考文献 (References)

- [1] LI S, CAI X, GUO J, et al. Cell communication and relevant signaling pathways in osteogenesis-angiogenesis coupling [J]. *Bone Res*, 2025, 13(1): 45.
- [2] DENG J, COHEN D J, SABALEWSKI E L, et al. Semaphorin 3A delivered by a rapidly polymerizing click hydrogel overcomes impaired implant osseointegration in a rat type 2 diabetes model [J]. *Acta Biomater*, 2023, 157: 236-51.
- [3] ISHII T, RUIZ-TORRUELLA M, KIM J Y, et al. Soluble Sema4D cleaved from osteoclast precursors by TACE suppresses osteoblastogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(12): 1750-6.
- [4] DALLE CARBONARE L, COMINACINI M, TRABETTI E, et al. The bone microenvironment: new insights into the role of stem cells and cell communication in bone regeneration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 169.
- [5] XU H, WANG W, LIU X, et al. Targeting strategies for bone diseases: signaling pathways and clinical studies [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 202.
- [6] MENG Z, LI F L, FANG C, et al. The Hippo pathway mediates semaphorin signaling [J]. *Sci Adv*, 2022, 8(21): eab19806.
- [7] NOURISANAMI F, SOBOL M, LI Z, et al. Molecular mechanisms of proteoglycan-mediated semaphorin signaling in axon guidance [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2024, 121(31): e2402755121.
- [8] GRANJA T, KÖHLER D, TANG L, et al. Semaphorin 7A coordinates neutrophil response during pulmonary inflammation and sepsis [J]. *Blood Adv*, 2024, 8(11): 2660-4.
- [9] WATERS B J, BLUM B. Axon guidance molecules in the islets of Langerhans [J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13: 869780.
- [10] ZHOU B, FENG C, SUN S, et al. Identification of signaling pathways that specify a subset of migrating enteric neural crest cells at the wavefront in mouse embryos [J]. *Dev Cell*, 2024, 59(13): 1689-706, e8.
- [11] CARRETERO-ORTEGA J, CHHANGAWALA Z, HUNT S, et al. GIPC proteins negatively modulate Plexin1 signaling during vascular development [J]. *eLife*, 2019, 8: e30454.
- [12] QAMAR T, MISRA D P, KAR S. Semaphorins and its receptors: emerging cellular biomarkers and therapeutic targets in autoimmune and inflammatory disorders [J]. *Life Sci*, 2025, 361: 123281.
- [13] SHI J, ZHANG B, WU Z, et al. Peripheral nerve-derived Sema3A promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the Wnt/ $\beta$ -catenin/Nrp1 positive feedback loop [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(8): e18201.
- [14] MEI H, LI Z, LÜ Q, et al. Sema3A secreted by sensory nerve induces bone formation under mechanical loads [J]. *Int J Oral Sci*, 2024, 16(1): 5.
- [15] WU K, HUANG D, HUANG X. The effects of semaphorin 3A in bone and cartilage metabolism: fundamental mechanism and clinical potential [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1321151.
- [16] ROTH L, PRAHST C, RUCKDESCHEL T, et al. Neuropilin-1 mediates vascular permeability independently of vascular endothelial growth factor receptor-2 activation [J]. *Sci Signal*, 2016, 9(425): ra42.
- [17] SCHWAGER J M, DI MAGGIO N, GROSSO A, et al. Semaphorin 3A promotes the long-term persistence of human SVF-derived microvascular networks in engineered grafts [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2024, 12: 1396450.
- [18] SHI J, ZHANG B, WU Z et al. Peripheral nerve-derived Sema3A promotes osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells through the Wnt/ $\beta$ -catenin/Nrp1 positive feedback loop [J]. *J Cell Mol Med*, 2024, 28(8): e18201.
- [19] NEGISHI-KOGA T, SHINOHARA M, KOMATSU N, et al. Suppression of bone formation by osteoclastic expression of

- semaphorin 4D [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1473-80.
- [20] ISHII T, RUIZ-TORRUELLA M, KIM J Y, et al. Soluble Sema4D cleaved from osteoclast precursors by TACE suppresses osteoblastogenesis [J]. *J Cell Mol Med*, 2023, 27(12): 1750-6.
- [21] CHEN Y, ZHANG L, LIU W X, et al. VEGF and SEMA4D have synergistic effects on the promotion of angiogenesis in epithelial ovarian cancer [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2018, 23: 2.
- [22] ZHANG L, THALAKIRIYAWA D S, LIU J, et al. Semaphorin-4D signaling in recruiting dental stem cells for vascular stabilization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 25.
- [23] ZHANG L, HAN Y, CHEN Q, et al. Sema4D-plexin-B1 signaling in recruiting dental stem cells for vascular stabilization on a microfluidic platform [J]. *Lab Chip*, 2022, 22(23): 4632-4.
- [24] YU R, KIM N S, LI Y, et al. Vascular Sema3E-Plexin-D1 signaling reactivation promotes post-stroke recovery through VEGF down-regulation in mice [J]. *Transl Stroke Res*, 2022, 13(1): 142-9.
- [25] LEE C, KIM M J, KUMAR A, et al. Vascular endothelial growth factor signaling in health and disease: from molecular mechanisms to therapeutic perspectives [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2025, 10(1): 170.
- [26] LANG A, BENN A, COLLINS J M, et al. Endothelial SMAD1/5 signaling couples angiogenesis to osteogenesis in juvenile bone [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1): 315.
- [27] DU H, XU Y, ZHU L. Role of semaphorins in ischemic stroke [J]. *Front Mol Neurosci*, 2022, 15: 848506.
- [28] XU Z, WANG B, HUANG R, et al. Efforts to promote osteogenesis-angiogenesis coupling for bone tissue engineering [J]. *Biomater Sci*, 2024, 12(11): 2801-830.
- [29] HUGHES A, KLEINE-ALBERS J, HELFRICH M H, et al. A class III semaphorin (Sema3e) inhibits mouse osteoblast migration and decreases osteoclast formation *in vitro* [J]. *Calcif Tissue Int*, 2012, 90(2): 151-2.
- [30] NOVOSELETSKAYA E S, EVDOKIMOV P V, EFIMENKO A Y. Extracellular matrix-induced signaling pathways in mesenchymal stem/stromal cells [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 244.
- [31] WANG L, SONG Y, YI X, et al. Semaphorin 7A accelerates the inflammatory osteolysis of periapical lesions [J]. *J Endod*, 2022, 48(5): 641-9, e2.
- [32] HU S, LIU Y, YOU T, et al. Semaphorin 7A promotes VEGFA/VEGFR2-mediated angiogenesis and intraplaque neovascularization in ApoE<sup>-/-</sup> mice [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1718.
- [33] MOHANAKRISHNAN V, SIVARAJ K K, JEONG H W, et al. Specialized post-arterial capillaries facilitate adult bone remodeling [J]. *Nat Cell Biol*, 2024, 26(12): 2020-4.
- [34] QIN Q, LEE S, PATEL N, et al. Neurovascular coupling in bone regeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(11): 1844-9.
- [35] HUANG J, ZHAO C, ZHANG S. Semaphorin 7A promotes endothelial permeability and inflammation via plexin C1 and integrin  $\beta 1$  in Kawasaki disease [J]. *BMC Pediatr*, 2024, 24(1): 285.
- [36] 陈杏, 张明媚, 王亚门, 等. 类风湿性关节炎患者膝关节滑膜组织轴突导向因子(semaphorin)表达增强并与临床炎症指标正相关[J]. *细胞与分子免疫学杂志*(CHEN X, ZHANG M M, WANG Y M, et al. The expression of semaphorins in synovial tissue of knee joint in patients with rheumatoid arthritis is increased and positively correlated with clinical inflammatory markers [J]. *Chinese Journal of Cellular and Molecular Immunology*, 2022, 38(2): 153-8.
- [37] LONG C, LI X, FAN Y, et al. Effects and mechanisms of engineered exosomes pretreated with *Scutellaria baicalensis* Georgi on osteoporosis [J]. *PLoS One*, 2025 Oct 27, 20(10): e0333897.
- [38] BANERJEE K, ISHII H, OYANE A, et al. Sema3A- and ascorbate-functionalized apatite-collagen scaffolds for enhanced bone regeneration [J]. *MRS Commun*, 2025, doi: 10.1557/s43579-025-00796-9.
- [39] MA Y X, JIAO K, WAN Q Q, et al. Silicified collagen scaffold induces semaphorin 3A secretion by sensory nerves to improve *in-situ* bone regeneration [J]. *Bioact Mater*, 2021, 9: 475-90.
- [40] HAN X, MA Y, LU W, et al. Bioactive semaphorin 3A promotes sequential formation of sensory nerve and type H vessels during *in situ* osteogenesis [J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2023, 11: 1138601.
- [41] MI B, XIONG Y, KNOEDLER S, et al. Ageing-related bone and immunity changes: insights into the complex interplay between the skeleton and the immune system [J]. *Bone Res*, 2024, 12(1): 42.
- [42] YANG K, MIRON R J, BIAN Z, et al. A bone-targeting drug-delivery system based on semaphorin 3A gene therapy ameliorates bone loss in osteoporotic ovariectomized mice [J]. *Bone*, 2018, 114: 40-9.
- [43] ZHANG L, THALAKIRIYAWA D S, LIU J, et al. Semaphorin-4D signaling in recruiting dental stem cells for vascular stabilization [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 25.
- [44] QIN Q, LEE S, PATEL N, et al. Neurovascular coupling in bone regeneration [J]. *Exp Mol Med*, 2022, 54(11): 1844-9.
- [45] ZHAO X, WU G, ZHANG J, et al. Activation of CGRP receptor-mediated signaling promotes tendon-bone healing [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(10): eadg7380.
- [46] TERMINI C M, PANG A, FANG T, et al. Neuropilin 1 regulates bone marrow vascular regeneration and hematopoietic reconstitution [J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 6990.
- [47] LIU L, JIANG Y, STEINLE J J. Semaphorin 7A regulates inflammatory mediators and permeability in retinal endothelial cells [J]. *Microvasc Res*, 2023, 150: 104587.