

DNA甲基化在银屑病和瘢痕疙瘩中的交叉机制研究

王雪芹¹, 张杰瑞¹, 孙凯宇¹, 鞠凤桐¹, 王志国^{2*}

¹青岛大学青岛医学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院美容整形外科, 山东 青岛

收稿日期: 2026年3月3日; 录用日期: 2026年3月26日; 发布日期: 2026年4月7日

摘要

目的: 瘢痕疙瘩(Keloid)是一种以成纤维细胞过度增殖和细胞外基质异常沉积为特征的良性真皮纤维增生性肿瘤, 慢性炎症反应在瘢痕疙瘩的发生发展过程中发挥重要作用。银屑病作为一种典型的慢性炎症性皮肤病, 在病理生理方面与瘢痕疙瘩存在部分重叠。本研究旨在通过生物信息学方法, 识别可能介导两者发生发展的关键分子。**方法:** 本研究采用差异表达分析和加权基因共表达网络分析(Weighted Gene Co-expression Network Analysis, WGCNA)探索交叉关键基因。寻找交叉关键基因的DNA甲基化位点并与银屑病和瘢痕疙瘩进行孟德尔随机化分析。**结果:** 通过差异分析及WGCNA分析, 筛选出银屑病与瘢痕疙瘩之间21个交叉关键基因, 包括6个上调基因及15个下调基因。寻找交叉关键基因的DNA甲基化位点并进行孟德尔随机化分析, 我们发现PLXND1的cg15504747位点与银屑病及瘢痕疙瘩之间同时存在显著的正相关性, 对银屑病OR为1.08 (95% CI = 1.03~1.13, p = 0.0016), 对瘢痕疙瘩OR为1.20 (95% CI = 1.06~1.35, p = 0.0047)。**结论:** 本研究筛选出与银屑病及瘢痕疙瘩相关的DNA甲基化位点, 这可能有助于研究瘢痕疙瘩形成及发展的分子机制, 同时可能成为未来药物治疗靶点之一。

关键词

瘢痕疙瘩, 银屑病, DNA甲基化, 加权基因共表达网络分析, 孟德尔随机化分析

Research on the Cross Mechanism of DNA Methylation in Psoriasis and Keloids

Xuepeng Wang¹, Jierui Zhang¹, Kaiyu Sun¹, Fengtong Ju¹, Zhiguo Wang^{2*}

¹Qingdao Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Plastic and Cosmetic Surgery, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: March 3, 2026; accepted: March 26, 2026; published: April 7, 2026

*通讯作者。

文章引用: 王雪芹, 张杰瑞, 孙凯宇, 鞠凤桐, 王志国. DNA甲基化在银屑病和瘢痕疙瘩中的交叉机制研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(4): 1461-1470. DOI: 10.12677/acm.2026.1641380

Abstract

Objective: Keloid is a benign dermal fibroproliferative tumor characterized by excessive proliferation of fibroblasts and abnormal deposition of extracellular matrix. Chronic inflammatory response plays a significant role in the occurrence and development of keloids. Psoriasis, as a typical chronic inflammatory skin disease, shares some pathophysiological similarities with keloids. This study aims to identify key molecules that may mediate the occurrence and development of both conditions through bioinformatics methods. **Methods:** This study employed differential expression analysis and weighted gene co-expression network analysis (WGCNA) to explore cross-key genes. DNA methylation sites of the cross-key genes were identified and Mendelian randomization analysis was conducted for psoriasis and keloids. **Results:** Through differential analysis and WGCNA, 21 cross-key genes between psoriasis and keloids were screened out, including 6 up-regulated genes and 15 down-regulated genes. DNA methylation sites of the cross-key genes were identified and Mendelian randomization analysis was performed. We found that the cg15504747 site of PLXND1 was significantly positively correlated with both psoriasis and keloids, with an OR of 1.08 (95% CI = 1.03~1.13, $p = 0.0016$) for psoriasis and an OR of 1.20 (95% CI = 1.06~1.35, $p = 0.0047$) for keloids. **Conclusion:** This study identified DNA methylation sites related to psoriasis and keloids, which may help to understand the molecular mechanisms of keloid formation and development and may become a potential target for future drug treatment.

Keywords

Keloid, Psoriasis, DNA Methylation, WGCNA, Mendelian Randomization Analysis

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

皮肤完整性损伤是人类生活中最常见的损伤之一。当损伤累及真皮层时，会启动复杂的伤口愈合反应以恢复皮肤的完整性与功能。这一复杂过程主要包含五个阶段，即止血、炎症、增殖、再上皮化和重塑，最终形成瘢痕[1]。然而，部分患者可能形成病理性瘢痕，包括肥厚性瘢痕和瘢痕疙瘩。瘢痕疙瘩目前被视为良性纤维增生性真皮肿瘤，其特征为凸出于皮肤表面并超出原伤口边缘生长。这些瘢痕可在伤后数月甚至数年形成并发展，可能伴随瘙痒与疼痛症状。当瘢痕疙瘩发生于面部时，还会引发心理及精神症状，对患者生活质量造成显著影响[2]。然而，瘢痕疙瘩的发病机制尚不明确。目前大量研究表明，炎症在瘢痕疙瘩的发生和发展中起着关键作用[1]。银屑病是临床常见的皮肤疾病，虽然与瘢痕疙瘩的临床表现不同，但均涉及慢性炎症、成纤维细胞的异常增殖以及细胞外基质的重塑等过程[3] [4]，提示可能存在共享的分子病因学基础。

DNA 甲基化是一种重要的表观遗传机制，表现为对 DNA 的直接化学修饰。DNA 甲基化通常发生在 CpG 二核苷酸的胞嘧啶 5'位置，由 DNA 甲基转移酶(DNA methyl-transferase, Dnmts)家族催化，该家族主要包括三种 DNMT，即 DNMT1、DNMT3A 和 DNMT3B，其作用机制是将甲基基团从 S-腺苷甲硫氨酸(SAM)转移到胞嘧啶残基的第五碳中，形成 5 mC，从而使 DNA 甲基化。DNA 去甲基化可能现于 DNA 甲基化维持机制功能障碍的 DNA 复制过程中。有多项研究表明，DNA 甲基化及去甲基化在多种炎症性疾病的发病中发挥关键作用[5] [6]。

本研究利用基因集差异分析和 WGCNA 方法识别与银屑病和瘢痕疙瘩相关的基因。寻找相关基因甲基化位点, 运用孟德尔随机化(MR)分析识别银屑病与瘢痕疙瘩之间存在共同因果关系的 DNA 甲基化位点。

2. 方法与材料

2.1. 数据来源和准备

本研究从 GEO 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载疾病数据集, 选择 GSE145725 作为瘢痕疙瘩的数据集(包含 10 个正常皮肤样本和 9 个瘢痕疙瘩皮肤样本), 选择 GSE274560 作为银屑病的数据集(包含 8 个正常皮肤样本和 8 个银屑病皮肤样本)。

2.2. 差异分析及加权基因共表达网络分析

本研究对 GSE145725、GSE274560 数据集分别进行差异分析, 我们使用 R 语言来筛选数据集中疾病和正常组织之间的差异表达基因(DEGs)。DEGs 的选择标准设定为 $|\logFC| > 0.5$ 和校正后 $p < 0.05$ 。其次, 分别对 GSE145725、GSE274560 数据集进行了加权基因共表达网络分析, 以获取与各表型密切相关的模块。为了确定银屑病与瘢痕疙瘩的关键基因, 对差异基因与重要模块进行了交集分析。随后, 使用 R 语言的“clusterProfiler”包进行了 GO 富集分析, 以帮助我们理解疾病进展和发病机制的潜在机制。

2.3. 寻找 DNA 甲基化位点及孟德尔随机化(MR)分析

我们通过 R 语言的“illuminaHumanMethylation450kanno.ilmn12.hg19”R 包分别寻找交叉关键基因的 DNA 甲基化位点。选择来自 GoDMC 数据库(<http://mqtldb.godmc.org.uk/downloads>)的各 DNA 甲基化位点数据、来自 MRC-IEU OpenGWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)的瘢痕疙瘩数据(GCST90018874)、来自芬兰数据库的银屑病数据(finngen_R12_L12_PSORIASIS), 使用单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量(IV), 将各位点作为暴露因素, 瘢痕疙瘩和银屑病分别作为结局因素进行孟德尔随机化分析。我们主要采用 IVW 方法, 并辅以 MR Egger 检验、加权中位数和加权众数检验。同时, 我们采用 Cochran's Q 统计量验证工具变量的异质性, 采用 MR-Egger 方法来检验水平多效性, 最后, 我们还进行了“留一法”分析, 以检验暴露与结局之间的因果关系是否受单个 SNP 的影响。

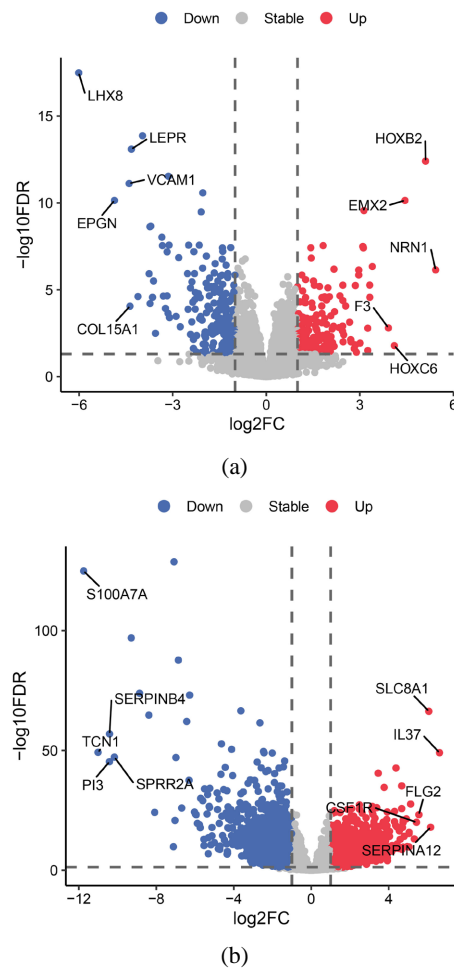
3. 结果

3.1. 各皮肤炎症性疾病与瘢痕疙瘩的交叉关键基因

对 GSE145725、GSE274560 数据集分别进行差异分析, 基于 $|\logFC| > 0.5$ 和校正后 $p < 0.05$ 的标准, GSE145725 鉴定出 167 个上调基因和 206 个下调基因, GSE274560 鉴定出 2483 个上调基因和 1889 个下调基因(图 1)。

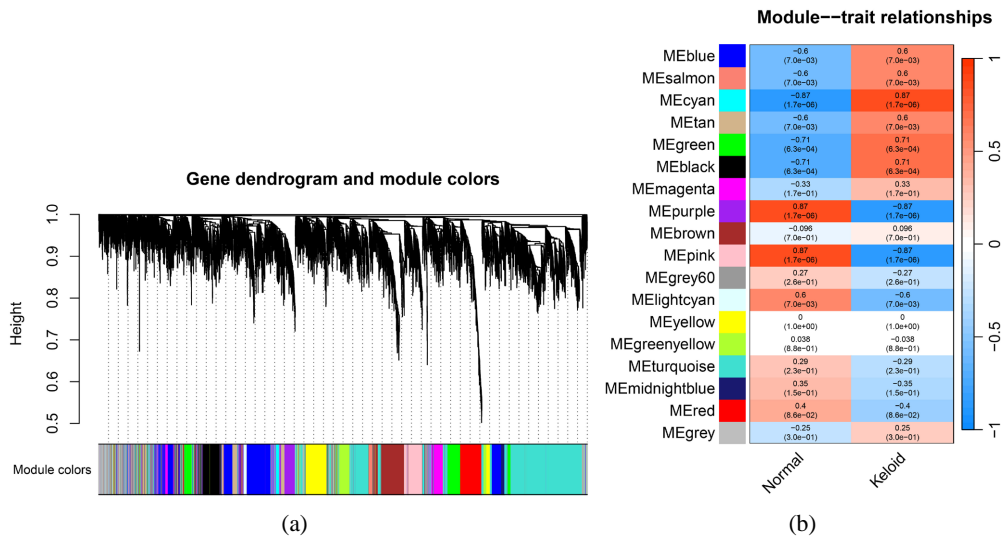
其次, 分别对 GSE145725、GSE274560 数据集进行了加权基因共表达网络分析(WGCNA), 基于模块特征值与各表型的相关性, 我们最终确定了包含 122 个基因的“cyan”模块($Cor = 0.87, p = 1.7 \times 10^{-6}$)、包含 404 个基因的“purple”模块($Cor = 0.87, p = 1.7 \times 10^{-6}$)、包含 0457 个基因的“pink”模块($Cor = 0.87, p = 1.7 \times 10^{-6}$)为瘢痕疙瘩中最具临床价值的模块, 确定了包含 4666 个基因的“turquoise”模块($Cor = 0.87, p = 1.3 \times 10^{-5}$)、包含 790 个基因的“black”模块($Cor = 0.87, p = 1.3 \times 10^{-5}$)、包含 3490 个基因的“blue”模块($Cor = 0.87, p = 1.3 \times 10^{-5}$)为银屑病中最具临床价值的模块(图 2)。

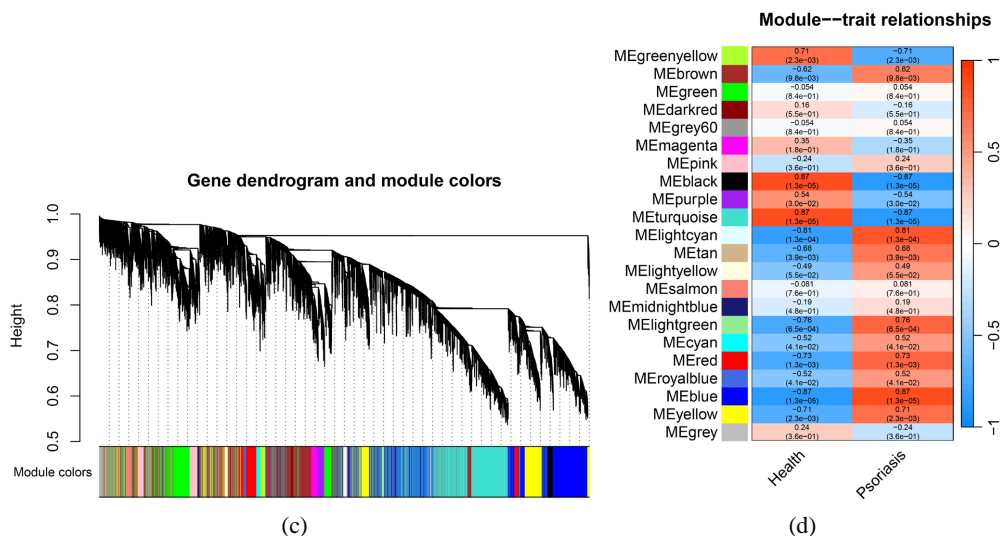
最后, 为了确定银屑病与瘢痕疙瘩的关键基因, 对差异基因与重要模块进行了交集分析, 得到 6 个上调基因及 15 个下调基因(图 3)。



图中(a)为瘢痕疙瘩数据集差异分析火山图, (b)为银屑病数据集差异分析火山图结果, 红色点表示对照组与实验组之间显著上调的基因, 蓝色点表示显著下调的基因, 灰色点表示无显著差异的基因, 图中同时标注了上调与下调各 Top 5 的差异基因。

Figure 1. Volcano plot results of differential analysis of keloid and psoriasis datasets
图 1. 瘢痕疙瘩及银屑病数据集差异分析火山图结果





(a)为瘢痕疙瘩基因聚类树状图, (c)为银屑病基因聚类树状图, (b)为瘢痕疙瘩相关性热图, (d)为银屑病相关性热图, 红色表示正相关, 蓝色表示负相关, 图中数据表示相关性大小及显著性。

Figure 2. Clustering dendrogram and correlation heatmap of WGCNA genes in keloids and psoriasis

图 2. 瘢痕疙瘩及银屑病 WGCNA 基因聚类树状图及相关性热图

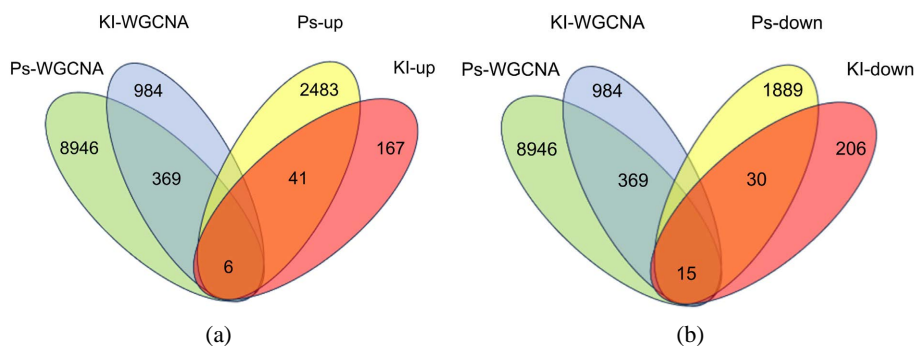


Figure 3. Cross-linking key genes in keloids and psoriasis

图 3. 瘢痕疙瘩及银屑病交叉关键基因

3.2. 与银屑病和瘢痕疙瘩同时存在因果关系的 DNA 甲基化位点

我们通过 R 语言的“*illuminaHumanMethylation450kanno.ilmn12.hg19*” R 包分别寻找 6 个上调基因及 15 个下调基因的 DNA 甲基化位点。选择来自 GoDMC 数据库的各 DNA 甲基化位点数据、来自 MRC-IEU OpenGWAS 数据库(<https://gwas.mrcieu.ac.uk/>)的瘢痕疙瘩数据以及银屑病数据, 使用单核苷酸多态性(SNP)作为工具变量(IV), 将各位点作为暴露因素, 瘢痕疙瘩和银屑病分别作为结局因素进行孟德尔随机化分析。我们主要采用 IVW 方法, 并辅以 MR Egger 检验、加权中位数和加权众数检验。IVW 分析显示仅有 PLXND1 的 cg15504747 位点与银屑病及瘢痕疙瘩之间同时存在显著的正相关性, 对银屑病 OR 为 1.08 (95% CI = 1.03~1.13, $p = 0.0016$), 对瘢痕疙瘩 OR 为 1.20 (95% CI = 1.06~1.35, $p = 0.0047$) (图 4)。同时, 我们采用 Cochran's Q 统计量验证工具变量的异质性, 采用 MR-PRESS 法来检验水平多效性, 结果表明均不存在异质性(银屑病 $Q = 5.2327, p = 0.9497$; 瘢痕疙瘩 $Q = 9.7445, p = 0.2035$) 及水平多效性(银屑病截距 = -0.0010, 标准误 = 0.0087, $p = 0.9091$; 瘢痕疙瘩截距 = -0.0294, 标准误 = 0.0343, $p = 0.4234$)。我们还进行了“留一法”分析, 以检验暴露与结局之间的因果关系是否受单个 SNP 的影响, 结果表明不受任何单个 SNP

的影响(图 5)。

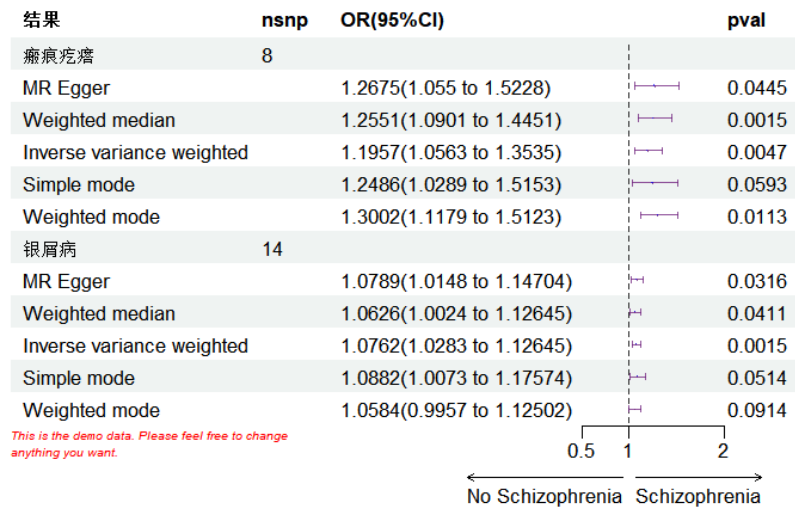
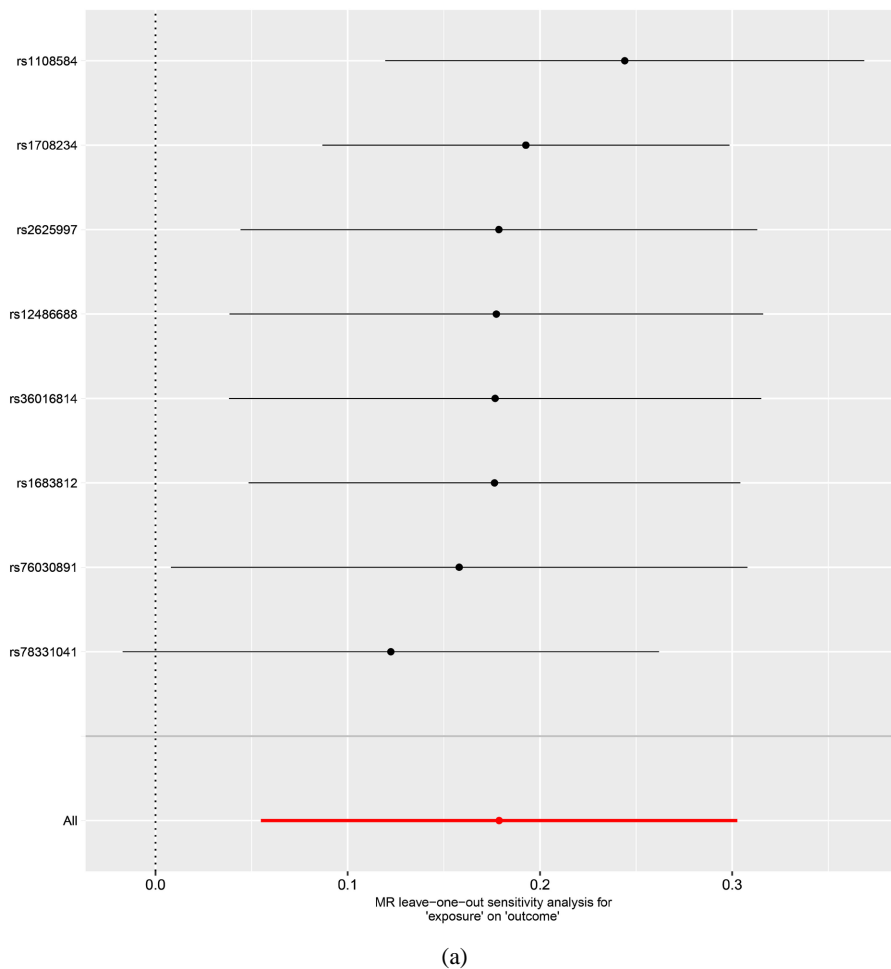
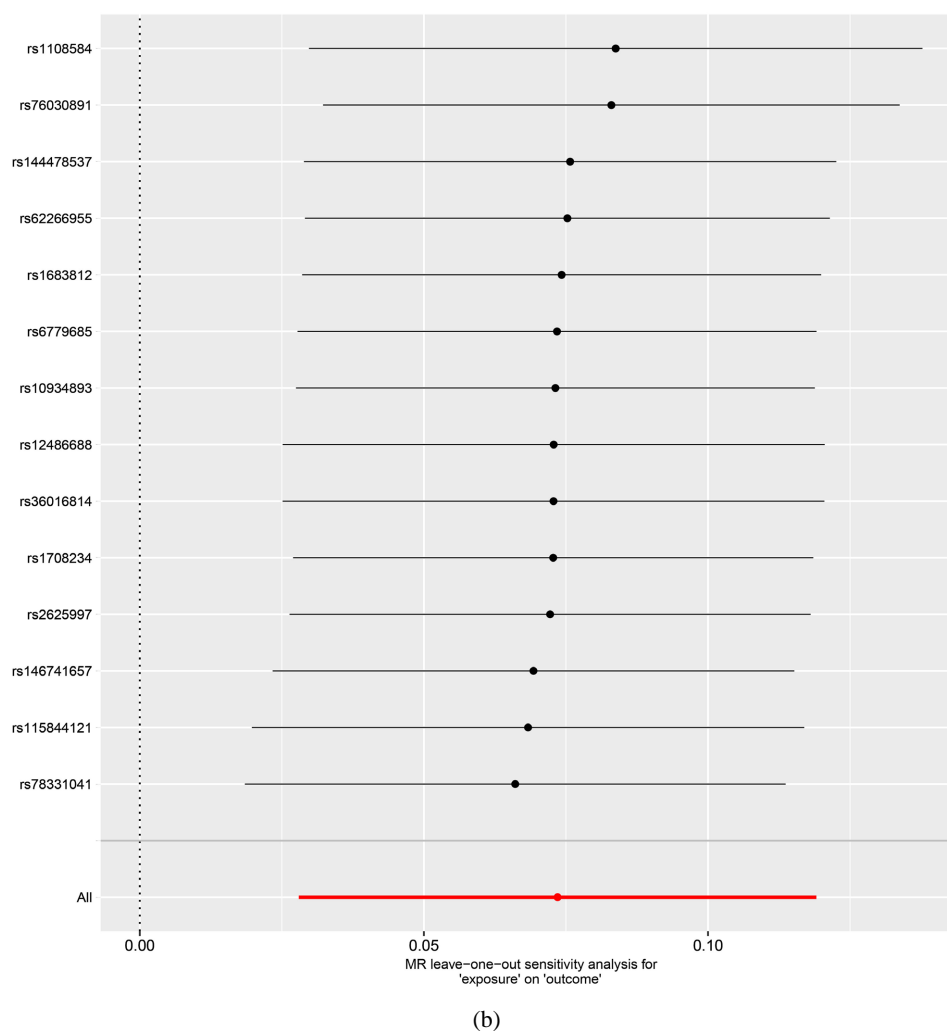


Figure 4. Results of Mendelian randomization analysis on the cg15504747 locus in relation to keloid and psoriasis
图 4. cg15504747 位点与瘢痕疙瘩及银屑病孟德尔随机化分析结果





(a)为 cg15504747 位点与瘢痕疙瘩留一法分析结果, (b)为 cg15504747 位点与银屑病留一法分析结果。

Figure 5. Results of cg15504747 site analysis with keloids and psoriasis using the one-retention method
图 5. cg15504747 位点与瘢痕疙瘩及银屑病留一法分析结果

4. 讨论

本研究通过整合多组学分析方法,发现 PLXND1 基因的 cg15504747 位点甲基化水平升高是瘢痕疙瘩与银屑病共有的风险因素,MR 分析提供了该表观遗传修饰与疾病间因果关系的遗传学证据。

4.1. PLXND1 的生物学功能与信号通路

Plexin D1 (PLXND1)是 I 型跨膜蛋白,作为信号素(特别是 Sema3E、Sema4A 等)的主要受体,通过介导细胞骨架重排、影响整合素活性等下游信号通路,在胚胎发育、血管形成、神经导向及免疫调节中发挥关键作用[7]。PLXND1 主要通过配体信号素结合,激活其胞内 GTP 酶激活蛋白(GAP)结构域,进而调控 Rho 家族 GTP 酶(如 RhoA、Rac1)的活性,影响肌动蛋白细胞骨架的动态组装,最终决定细胞的迁移、粘附和形态[8]。在血管系统中,Sema3E-PLXND1 轴是动脉形成和模式化的关键调节者,能够引导内皮细胞迁移并稳定血管网络[9]。在免疫系统中,PLXND1 表达于多种免疫细胞(如巨噬细胞、T 细胞),参与炎症反应的调控[10]。

4.2. PLXND1 在各类疾病中的研究

在过去的多项研究中, Plexin D1 被发现常在多种肿瘤组织中表达失调。Plexin D1 在肿瘤细胞及其血管系统中都过度表达, 目前发现的包括胰腺癌、黑色素瘤、卵巢癌和结肠癌等。Plexin D1 促进肿瘤生长的潜在机制是通过血管生成帮助形成新血管系统。因此, Plexin D1 被认为是肿瘤血管的标志物, 并在癌症研究中越来越突出[11]。

PLXND1 在心血管发育和疾病中的作用至关重要。敲除 PLXND1 的小鼠会出现严重的心血管畸形, 导致胚胎致死[12]。在动脉粥样硬化研究中, PLXND1 高表达于斑块内的巨噬细胞, 在振荡剪切应力条件下, SEMA3E 促进 PLXND1 介导的巨噬细胞向 M1 表型极化, 通过调节炎症细胞浸润影响斑块稳定性[13]。

作为神经导向分子受体, PLXND1 参与中枢神经系统的发育和损伤后修复。Sema3E-Plexin-D1 信号通路对于缺血性损伤后血管重塑过程中功能性脑血管的发育至关重要。缺血后, 梗死周围区域的神经元上调 Sema3E 的表达, 随后损伤区域附近的血管表达 Plexin-D1。Plexin-D1 功能的缺失会加剧脑损伤和行为异常, 并伴有梗死周围区域血管密度降低[14]。

PLXND1 在纤维化过程中可能上调, 在肺纤维化模型中, 成纤维细胞在 TGF- β 1 刺激下分泌 P61-Sema3E。P61-Sema3E 随后通过自分泌信号与成纤维细胞膜上的 Plexin D1 受体相互作用, 从而促进成纤维细胞的增殖、迁移和分化[15]。相关研究为 PLXND1 参与皮肤纤维化疾病(如瘢痕疙瘩)提供了间接证据。

4.3. PLXND1 甲基化及表达上调在银屑病与瘢痕疙瘩中的可能意义

我们的研究首次将 PLXND1 的表观遗传调控与两种常见的皮肤疾病——银屑病(以角质形成细胞过度增殖和免疫浸润为特征)和瘢痕疙瘩(以成纤维细胞过度增殖和胶原过度沉积为特征)联系起来。这提示 PLXND1 可能是一个连接皮肤炎症和纤维化过程的共同节点。

我们发现 PLXND1 基因启动子区或特定 CpG 岛存在甲基化。通常, 基因启动子区的高甲基化会导致基因转录沉默。然而, 我们的差异分析显示瘢痕疙瘩组织中 PLXND1 基因表达上调, 这似乎存在矛盾。这种现象可能有以下几种解释: (1) 所检测的甲基化位点并非关键的转录抑制区域, 甚至可能位于增强子区, 其甲基化状态与表达的关系复杂; (2) 存在转录后或翻译水平的强力调控机制, 掩盖了甲基化对转录的影响; (3) 在疾病的不同阶段或不同细胞亚群中, 甲基化状态与表达关系可能动态变化。在银屑病中, PLXND1 的甲基化状态如何影响其表达, 仍需进一步实验验证。

瘢痕疙瘩的特征是成纤维细胞异常活化、胶原合成失控和微血管增生。结合既往研究, PLXND1 在瘢痕疙瘩中高表达可能通过以下机制参与发病:

(1) 促进纤维化: PLXND1 可能直接响应或与 TGF- β 1 (瘢痕疙瘩的关键促纤维化因子)信号串扰, 激活下游 RhoA/ROCK 通路, 促进成纤维细胞向肌成纤维细胞转化。

(2) 驱动病理性血管生成: 瘢痕疙瘩组织通常血供丰富。PLXND1 作为血管导向受体, 其过表达可能导致局部微血管结构紊乱、通透性增加, 不仅为过度增生的组织提供营养, 还可能通过释放更多的生长因子和招募炎症细胞来维持纤维化进程。

(3) 调控免疫炎症微环境: PLXND1 在免疫细胞上的表达提示其可能影响 T 细胞、巨噬细胞在瘢痕疙瘩中的浸润和功能极化, 而慢性炎症是推动瘢痕疙瘩持续生长的重要驱动力。这与银屑病中 PLXND1 可能参与的免疫失调机制存在潜在交集。

本研究发现银屑病和瘢痕疙瘩共享 PLXND1 甲基化及表达上调这一遗传特征, 为理解其共病机制或内在联系提供了新线索。例如, 部分重度或特殊类型的银屑病可伴随皮肤纤维化; 而瘢痕疙瘩的发生也常先有局部炎症损伤。PLXND1 可能正是介导“炎症向纤维化转化”这一病理过程的关键分子之一。

4.4. 当前研究的不足与未来展望

尽管我们的发现为 PLXND1 在皮肤疾病中的作用开辟了新视角,但当前研究仍存在明显不足:目前仅观察到 PLXND1 甲基化状态与疾病、以及蛋白表达与疾病的相关性,尚未在细胞或动物模型中直接证明其甲基化改变如何精确调控表达,并最终导致银屑病或瘢痕疙瘩的表型;PLXND1 在病变皮肤组织中究竟由何种细胞(内皮细胞、成纤维细胞、角质形成细胞、免疫细胞)表达变化最显著尚未解答;在银屑病和瘢痕疙瘩背景下,PLXND1 的具体配体、下游效应分子及其与 TGF- β 、Wnt 等已知疾病关键通路的交互作用亟待阐明。

5. 结论

PLXND1 是一个多功能的细胞导向受体,在多种生理病理过程中发挥作用。本研究首次将 PLXND1 的表观遗传失调与银屑病和瘢痕疙瘩的发病联系起来,并证实了其在瘢痕疙瘩组织中的高表达。尽管具体机制尚不明确,但这一发现强烈提示 PLXND1 可能是连接皮肤炎症和纤维化病理过程的一个新颖且重要的分子节点,其 cg15504747 位点的甲基化可能通过上调基因表达,从而共同驱动两种疾病的病理进程。未来通过跨学科、多层次的研究,不仅有望揭示 PLXND1 在皮肤疾病中的精确作用机制,还可能为开发针对这两种难治性皮肤病的全新治疗策略提供理论依据和潜在靶点。

参考文献

- [1] Wang, Z., Zhao, W., Cao, Y., Liu, Y., Sun, Q., Shi, P., *et al.* (2020) The Roles of Inflammation in Keloid and Hypertrophic Scars. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article 603187. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.603187>
- [2] Jeschke, M.G., Wood, F.M., Middelkoop, E., Bayat, A., Teot, L., Ogawa, R., *et al.* (2023) Scars. *Nature Reviews Disease Primers*, **9**, Article No. 64. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00474-x>
- [3] Andrews, J.P., Marttala, J., Macarak, E., Rosenbloom, J. and Uitto, J. (2016) Keloids: The Paradigm of Skin Fibrosis—Pathomechanisms and Treatment. *Matrix Biology*, **51**, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2016.01.013>
- [4] Lowes, M.A., Suárez-Fariñas, M. and Krueger, J.G. (2014) Immunology of Psoriasis. *Annual Review of Immunology*, **32**, 227-255. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>
- [5] Moore, L.D., Le, T. and Fan, G. (2013) DNA Methylation and Its Basic Function. *Neuropsychopharmacology*, **38**, 23-38. <https://doi.org/10.1038/npp.2012.112>
- [6] Zhang, L., Lu, Q. and Chang, C. (2020) Epigenetics in Health and Disease. In: Chang, C. and Lu, Q., Eds., *Epigenetics in Allergy and Autoimmunity*, Springer, 3-55. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3449-2_1
- [7] Tamagnone, L., Artigiani, S., Chen, H., He, Z., Ming, G., Song, H., *et al.* (1999) Plexins Are a Large Family of Receptors for Transmembrane, Secreted, and GPI-Anchored Semaphorins in Vertebrates. *Cell*, **99**, 71-80. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80063-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80063-x)
- [8] Oh, W. and Gu, C. (2013) The Role and Mechanism-Of-Action of Sema3E and Plexin-D1 in Vascular and Neural Development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, **24**, 156-162. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.12.001>
- [9] Kim, J., Oh, W., Gaiano, N., Yoshida, Y. and Gu, C. (2011) Semaphorin 3E-Plexin-D1 Signaling Regulates VEGF Function in Developmental Angiogenesis via a Feedback Mechanism. *Genes & Development*, **25**, 1399-1411. <https://doi.org/10.1101/gad.204201>
- [10] Takamatsu, H. and Kumanogoh, A. (2012) Diverse Roles for Semaphorin-Plexin Signaling in the Immune System. *Trends in Immunology*, **33**, 127-135. <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.01.008>
- [11] Vivekanadhan, S. and Mukhopadhyay, D. (2019) Divergent Roles of Plexin D1 in Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1872**, 103-110. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2019.05.004>
- [12] Gitler, A.D., Lu, M.M. and Epstein, J.A. (2004) PlexinD1 and Semaphorin Signaling Are Required in Endothelial Cells for Cardiovascular Development. *Developmental Cell*, **7**, 107-116. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2004.06.002>
- [13] Zhang, S., Zhang, Y., Zhang, P., Wei, Z., Ma, M., Wang, W., *et al.* (2023) Plexin D1 Mediates Disturbed Flow-Induced M1 Macrophage Polarization in Atherosclerosis. *Heliyon*, **9**, e17314. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17314>
- [14] Yu, R., Kim, N., Li, Y., Jeong, J., Park, S., Zhou, B., *et al.* (2022) Vascular Sema3E-Plexin-D1 Signaling Reactivation Promotes Post-Stroke Recovery through VEGF Downregulation in Mice. *Translational Stroke Research*, **13**, 142-159.

<https://doi.org/10.1007/s12975-021-00914-4>

- [15] Deng, Z., Chen, J., Yang, R., Zhan, Y., Chen, S., Zhang, J., *et al.* (2025) Semaphorin 3E-Plexin D1 Axis Drives Lung Fibrosis through ErbB2-Mediated Fibroblast Activation. *Advanced Science*, **12**, Article ID: 2415007.
<https://doi.org/10.1002/adv.202415007>