

• 论 著 •

RASGRF1 基因多态性与先天性白内障合并高度近视的关系*

克里木江·阿不拉,麦迪娜·那毕江,甫拉提·阿布都热衣木,秦艳莉[△]
新疆维吾尔自治区人民医院眼科,新疆乌鲁木齐 830001

摘 要:**目的** 探讨 Ras 特异性鸟嘌呤核苷酸释放因子(RASGRF1)基因多态性与先天性白内障(CC)合并高度近视的关系。**方法** 选取 2020 年 4 月至 2022 年 3 月该院的 CC 患儿 186 例为研究对象,根据是否合并高度近视分为两组,其中合并高度近视的 105 例患儿为 A 组,未合并高度近视的 81 例患儿为 B 组;另选取同期该院的体检健康者 93 例为对照组。比较 CC 患儿与体检健康者 RASGRF1 基因的单核苷酸多态性(SNP)分型与基因型频率,比较 A、B 两组 RASGRF1 基因的 SNP 分型与基因型频率及一般资料,采用 Logistic 回归分析 RASGRF1 基因 rs8033417 分型对 CC 合并高度近视患儿的独立作用。**结果** CC 患儿与体检健康者 RASGRF1 基因的 SNP 分型 rs2870087、rs8033417、rs939658、rs4778879、rs12902831 的基因型频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组与 B 组 RASGRF1 基因的 SNP 分型 rs8033417 的基因型频率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。A 组女性、年龄 $>12\sim14$ 岁人数多于 B 组,眼轴长度、屈光度、黄斑区中心凹视网膜膜厚度大于 B 组,黄斑区上方、下方、鼻侧、颞侧视网膜膜厚度小于 B 组($P<0.05$)。在未校正因素时,RASGRF1 基因 rs8033417 分型为 C/T-C/C 的 CC 患儿发生高度近视的风险是 T/T 基因型患儿的 0.476 倍;在模型 2、模型 3 中,RASGRF1 基因 rs8033417 分型为 C/T-C/C 的 CC 患儿发生高度近视的风险分别是 T/T 基因型患儿的 0.441 倍、0.426 倍($P<0.05$)。**结论** RASGRF1 基因与 CC 密切相关,且其 rs8033417 分型是 CC 患儿发生高度近视的独立影响因素。当 CC 患儿 RASGRF1 基因 rs8033417 分型为 C/T-C/C 时,高度近视发生率较低。

关键词:先天性白内障; 高度近视; Ras 特异性鸟嘌呤核苷酸释放因子; 基因多态性

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.12.014 **中图法分类号:**R779.7

文章编号:1673-4130(2023)12-1479-06 **文献标志码:**A

Association between RASGRF1 gene polymorphisms and congenital cataract with high myopia*

KELIMUJIANG · Abula, MAIDINA · Nabijiang, FULATI · Abudureyimu, QIN Yanli[△]

Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomus
Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract: Objective To investigate the association between Ras-specific guanine nucleotide releasing factor (RASGRF1) gene polymorphism and congenital cataract (CC) with high myopia. **Methods** A total of 186 children with CC in this hospital from April 2020 to March 2022 were selected as the research objects, and were divided into two groups according to whether they were complicated with high myopia. Among them, 105 children with high myopia were in group A, and 81 children without high myopia were in group B. In addition, 93 healthy people in the same hospital during the same period were selected as the control group. The RASGRF1 single nudetide polymorphism (SNP) typing and genotype frequency of CC children and healthy people were compared, and the RASGRF1 SNP typing and genotype frequency, general data of group A and group B were compared. Logistic regression analysis was used to analyze the independent effect of RASGRF1 rs8033417 genotype on CC with high myopia. **Results** There were significant differences in rs2870087, rs8033417, rs939658, rs4778879 and rs12902831 genotype frequencies of RASGRF1 between CC children and healthy people ($P<0.05$). There was significant difference in RASGRF1 rs8033417 genotype frequency between group A and group B ($P<0.05$). Compared with group B, group A had more female, older than 12 to 14 years old, larger axial length, diopter, thicker macular fovea and smaller superior, inferior, nasal and temporal retinal thickness ($P<0.05$). Without adjusting for factors, RASGRF1 rs8033417 CC patients with C/T-C/C genotype were 0.476 times more likely to develop high myopia than those with T/T genotype. In model 2 and model 3, the risk of high myopia in CC children with C/T-C/C genotype of RASGRF1 rs8033417 was 0.441 and 0.426

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2021D01C146)。
作者简介:克里木江·阿不拉,男,主治医师,主要从事眼眶疾病、泪道疾病相关研究。 [△] 通信作者, E-mail: 13659926229@163.com。

times higher than that in children with T/T genotype, respectively ($P<0.05$). **Conclusion** RASGRF1 gene is closely related to CC, and its rs8033417 genotype is an independent risk factor for high myopia in children with CC. When rs8033417 of RASGRF1 gene is C/T-C/C, the incidence of high myopia is lower.

Key words: congenital cataract; high myopia; Ras-specific guanine nucleotide releasing factor; genetic polymorphism

先天性白内障(CC)是指胎儿发育时由于多种因素导致晶状体形态或功能异常,是影响小儿视功能的常见疾病。一项研究显示,2010—2012 年法国儿童 CC 发病率约在 0.01%~0.03%,其中 76.49% 的患儿接受了白内障手术联合人工晶状体植入术^[1]。对造成瞳孔区遮挡的白内障,应尽早通过手术摘除,但合并近视的患儿手术难度较高,且术后易出现视力下降,甚至进展为高度近视,故评估 CC 患儿出现高度近视的风险对临床制订干预方案有一定指导作用。有研究认为,近视的发生是遗传、环境因素共同作用的结果,尤其小儿高度近视受遗传因素影响更加明显,遗传学方法表明,单核苷酸多态性(SNP)与高度近视相关,这对揭示高度近视发生机制有重要意义^[2]。Ras 特异性鸟嘌呤核苷酸释放因子(RASGRF1)与近视的关系在相关研究中得到证实^[3-4],但其 SNP 分型与高度近视的关系仍需进一步验证。本研究选取本院的 CC 患儿为研究对象,通过对是否合并高度近视的 CC 患儿进行对照分析,旨在探究 RASGRF1 基因多态性与 CC 患儿合并高度近视的关系,以揭示可能影响高度近视发生风险的相关机制。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究经医学伦理委员会审批通过(批号:KY20200325082)。选取 2020 年 4 月至 2022

年 3 月本院的 CC 患儿 186 例为研究对象,其中男 102 例,女 84 例;年龄 6~14 岁,平均(10.31±1.53)岁。根据是否合并高度近视分为两组,其中合并高度近视(经裂隙灯检查、眼压测定、眼底检查、视力检查确诊为高度近视,屈光度为-6D 或以上)的 105 例患儿为 A 组,未合并高度近视的 81 例患儿为 B 组。纳入标准:符合《中华眼科学》中 CC 诊断标准^[5],白内障遮盖视轴,均为单眼发病;所有患儿均无亲属关系;患儿家属知情本研究,签署同意书。排除标准:合并代谢性疾病,心、肾、肝等脏器功能障碍;既往有眼部手术史;有眼部外伤史;眼部畸形。另选取同期本院的体检健康者 93 例为对照组,其中男 53 例,女 40 例;年龄 5~14 岁,平均(10.07±1.62)岁。CC 患儿与体检健康者性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 EDTA 抗凝真空采血管采集外周静脉血 5 mL,4℃保存待测。从外周血白细胞中提取全基因组 DNA,纯化后进行试验,全血提取试剂盒由德国 Qiagen 公司提供;采用聚合酶链式反应进行基因测序,仪器选择赛默飞 SeqStudio Flex 基因分析仪;采用多重连接酶检测反应技术进行 SNP 分型,以 GeneMapper4.1 软件进行分型数据分析。具体分型见表 1,聚合酶链式反应引物见表 2。

表 1 RASGRF1 基因 SNP 分型

SNP 分型	基因间区	基因组定位	片段长度(bp)
rs2870087	Intron20	chr15:79289437	131
rs8033417	Intron23	chr15:79278663	216
rs4778879	Intron1	chr15:79372875	192
rs939658	5'Upstream(-68.7 kb)	chr15:79451869	216
rs12902831	5'Upstream(-50 kb)	chr15:79433171	167

表 2 聚合酶链式反应引物

SNP 分型	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
rs2870087	CTGGGAGCAGACAGGCTGAGTC	TCCCCAAACCCATGCTTGTCTT
rs8033417	TGGAGCAGCTGGGGATGGGG	AGCCGAGATGACACCACTGCA
rs4778879	GAAACTGGGCAGGCTGAGAACA	GCTGGTATTCCAAAACCTCCATGTAGAA
rs939658	CCACGCAGCATTCATTCACCTTG	CCTCCCTCATCCGTACCTGTC
rs12902831	ATCTGTACCTGCCACCATCCT	GGCTGCCTTCTTTGTGCCTTTT

1.3 观察指标 (1)比较 CC 患儿与体检健康者 RASGRF1 基因的 SNP 分型与基因型频率。(2)比较

A、B 两组 RASGRF1 基因的 SNP 分型与基因型频率。(3)比较 A、B 两组一般资料,包括性别、年龄、父母近视情况、看电视距离、近距离用眼休息时间、每天是否做眼保健操、睡眠时间、居住地、眼轴长度、屈光度、黄斑区视网膜厚度(中心凹、上方、下方、鼻侧、颞侧)。(4)分析 RASGRF1 基因 rs8033417 分型对 CC 合并高度近视患儿的独立作用。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析 RASGRF1 基因 rs8033417 分型对 CC 合并高度近视的影

响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CC 患儿与体检健康者 RASGRF1 基因的 SNP 分型与基因型频率比较 CC 患儿与体检健康者 RASGRF1 基因 SNP 分型 rs2870087、rs8033417、rs939658、rs4778879、rs12902831 的基因型频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.2 A、B 两组 RASGRF1 基因的 SNP 分型与基因型频率比较 A 组与 B 组 RASGRF1 基因的 SNP 分型 rs8033417 的基因型频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 CC 患儿与体检健康者 RASGRF1 基因的 SNP 分型与基因型频率比较[n(%)]

SNP 分型	基因型	CC 患儿(n=186)	体检健康者(n=93)	OR(95%CI)	χ^2	P
rs2870087	T/T	142(76.34)	51(54.84)	1	13.447	<0.001
	C/T-C/C	44(23.66)	42(45.16)	0.418(0.185~0.946)		
rs8033417	T/T	109(58.60)	27(29.03)	1	21.698	<0.001
	C/T-C/C	77(41.40)	66(70.97)	0.365(0.137~0.972)		
rs939658	G/G	56(30.11)	28(30.11)	1	9.270	0.010
	G/A	98(52.69)	35(37.63)	3.355(1.753~6.422)		
	A/A	32(17.20)	30(32.26)	0.396(0.184~0.853)		
rs4778879	G/G	52(27.96)	35(37.63)	1	9.561	0.008
	G/A	90(48.39)	27(29.03)	2.751(2.031~3.725)		
	A/A	44(23.66)	31(33.33)	0.498(0.266~0.931)		
rs12902831	G/G	77(41.40)	53(56.99)	1	6.057	0.014
	G/A-A/A	109(58.60)	40(43.01)	2.432(1.384~4.272)		

表 4 A、B 两组 RASGRF1 基因的 SNP 分型与基因型频率比较[n(%)]

SNP 分型	基因型	A 组(n=105)	B 组(n=81)	OR(95%CI)	χ^2	P
rs2870087	T/T	78(74.29)	64(79.01)	1	0.566	0.452
	C/T-C/C	27(25.71)	17(20.99)	1.266(0.714~2.246)		
rs8033417	T/T	69(65.71)	40(49.38)	1	5.027	0.025
	C/T-C/C	36(34.29)	41(50.62)	0.466(0.243~0.895)		
rs939658	G/G	35(33.33)	21(25.93)	1	2.952	0.229
	G/A	56(53.33)	42(51.85)	1.005(0.541~1.866)		
	A/A	14(13.33)	18(22.22)	0.915(0.483~1.732)		
rs4778879	G/G	34(32.38)	18(22.22)	1	3.154	0.146
	G/A	51(48.57)	39(48.15)	1.102(0.615~1.974)		
	A/A	20(19.05)	24(29.63)	0.896(0.497~1.616)		
rs12902831	G/G	41(39.05)	36(44.44)	1	0.549	0.459
	G/A-A/A	64(60.95)	45(55.56)	1.070(0.592~1.934)		

2.3 A、B 两组一般资料比较 两组父母近视情况、看电视距离、近距离用眼休息时间、每天是否做眼保健操、睡眠时间、居住地比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。A 组女性、年龄 $> 12 \sim 14$ 岁人数多于 B 组,眼轴长度、屈光度、黄斑区中心凹视网膜厚度大于 B

组,黄斑区上方、下方、鼻侧、颞侧视网膜厚度小于 B 组($P < 0.05$)。见表 5。

2.4 RASGRF1 基因 rs8033417 分型对 CC 合并高度近视患儿的独立作用 Logistic 回归分析结果显示,在未校正因素时,RASGRF1 基因 rs8033417 分型

为 C/T-C/C 的 CC 患儿发生高度近视的风险是 T/T 基因型患儿的 0.476 倍;在模型 2、模型 3 中,RAS-GRF1 基因 rs8033417 分型为 C/T-C/C 的 CC 患儿发

生高度近视的风险分别是 T/T 基因型患儿的 0.441 倍、0.426 倍($P<0.05$)。见表 6。

表 5 A、B 两组一般资料比较[$n(\%)$ 或 $\bar{x}\pm s$]

一般资料	A 组($n=105$)	B 组($n=81$)	χ^2/t	P
性别			5.075	0.024
男	50(47.62)	52(64.20)		
女	55(52.38)	29(35.80)		
年龄(岁)			4.123	0.042
6~12	60(57.14)	58(71.60)		
>12~14	45(42.86)	23(28.40)		
父母近视情况			2.168	0.338
父母均近视	37(35.24)	21(25.93)		
父母一方近视	57(54.29)	48(59.26)		
父母均不近视	11(10.48)	12(14.81)		
看电视距离(m)			1.987	0.159
≤2.5	41(39.05)	39(48.15)		
不看或>2.5	64(60.95)	42(51.85)		
近距离用眼休息时间(min)			3.215	0.122
<30	18(17.14)	19(23.46)		
30~60	35(33.33)	34(41.98)		
>60	52(49.52)	28(34.57)		
每天做眼保健操			0.243	0.622
是	36(34.29)	25(30.86)		
否	69(65.71)	56(69.14)		
睡眠时间(h/d)			0.537	0.464
<8	74(70.48)	53(65.43)		
≥8	31(29.52)	28(34.57)		
居住地			0.137	0.711
城区	62(59.05)	50(61.73)		
非城区	43(40.95)	31(38.27)		
眼轴长度(mm)	25.54±1.27	22.08±0.71	22.002	<0.001
屈光度(D)	-7.84±0.91	-0.98±0.31	64.966	<0.001
黄斑区视网膜厚度(μm)				
上方	295.12±10.57	302.07±11.62	4.257	<0.001
下方	282.75±11.34	290.66±10.83	4.810	<0.001
鼻侧	304.19±12.11	309.85±10.42	3.356	0.001
颞侧	266.95±16.03	277.35±15.79	4.416	<0.001
中心凹	279.64±21.33	264.82±19.28	4.897	<0.001

表 6 RASGRF1 基因 rs8033417 分型对 CC 合并高度近视的独立作用

基因型	模型 1		模型 2		模型 3	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
T/T	1	—	1	—	1	—
C/T-C/C	0.476(0.264~0.859)	0.025	0.441(0.216~0.902)	0.023	0.426(0.197~0.923)	0.021

注:模型 1 未校正;模型 2 校正性别、年龄;模型 3 校正性别、年龄、眼轴长度、屈光度、黄斑区视网膜厚度;—为此项无数据。

3 讨 论

CC 是影响儿童视功能的常见疾病,在胎儿发育过程中形成不同形式、不同程度的晶状体浑浊,具有发病时间早、对视力影响大等特点,是儿童致盲的重

要原因^[6]。CC 可导致患儿视力下降,尤其合并轻度近视的患儿易进展为高度近视。CC 合并高度近视患儿眼部结构改变较明显,增加手术难度,且术后视力恢复不佳,不利于患儿的健康成长。因此,筛选 CC 合并高度近视的高风险患儿,有助于指导临床针对性采取干预措施。

RASGRF1 基因是核交换因子,可促进 Ras 家族 GTP 酶上的 GDP/GTP 交换,参与光感受器反应的突触传递^[7]。相关研究表明,敲除 RASGRF1 基因的小鼠会表现出视网膜感光缺陷^[8]。RASGRF1 基因在视网膜中高度表达,对光感受过程的神经传递具有重要作用,RASGRF1 基因缺陷可造成晶状体异常、视觉感觉过程受损,临床有研究证实,RASGRF1 是近视发生的易感基因^[9-10]。本研究发现,CC 患儿与体检健康者 RASGRF1 基因 SNP 分型基因型频率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 RASGRF1 基因或与 CC 有关。RASGRF1 基因编码的 RASGRF1 蛋白可从 Ras-GDP 复合体中解离 Ras 蛋白,并与 GTP 结合形成 Ras-GTP 复合体,激活 N-Ras、H-Ras、K-Ras 等特定的 Ras 信号通路,在表观遗传学调控机制中有重要作用^[11]。DNA 甲基化是表观遗传学修饰的主要方式,RASGRF1 基因异常甲基化与编码蛋白有直接关系,对晶状体发育过程有一定影响^[12-13]。遗传因素是 CC 发生的主要因素,约 1/3 的患儿为染色体显性遗传,此类患儿易出现视力下降,高度近视的发生率更高^[14]。为进一步寻找 RASGRF1 基因中与高度近视发生有关的具有功能性的 SNP,本研究通过对是否合并高度近视的 CC 患儿进行对照研究,发现 A、B 两组 RASGRF1 基因分型 rs8033417 的基因型频率存在明显差异;通过 Logistic 回归模型分析发现,在校正及未校正其他变量时,RASGRF1 基因 rs8033417 分型为 C/T-C/C 时均可明显降低高度近视发生率,表明 RASGRF1 基因 rs8033417 分型与 CC 患儿发生高度近视密切相关。RASGRF1 基因对近视的发展具有明显影响,有研究显示,RASGRF1 基因的遗传变异可造成近视及屈光不正,其机制与 RASGRF1 基因对视觉信号的传递与处理有关^[15]。RASGRF1 基因参与维持视网膜的正常功能,且参与导致近视的信号通路,若 RASGRF1 基因缺乏可导致下游基因发生变化,其中包括视觉障碍基因^[16-17]。RASGRF1 基因中的 rs8033417 及其周围序列具有基因增强特征,其与 RASGRF1 mRNA 水平无明显相关性,而与 RASGRF1 的长链非编码 RNA 基因 RP11-16K12.1 密切相关^[18]。RP11-16K12.1 与 RASGRF1 转录方向相反,位于 RASGRF1 基因的反义链,可通过介导转录因子的相互作用参与基因转录调控,且在诱导染色体重构、细胞分化、细胞维持等活动中有重要作用^[19-20]。

RP11-16K12.1 可通过调控视网膜细胞生长分化,促进眼部疾病发生,这可能是 RASGRF1 基因与高度近视密切相关的主要机制之一。因此,通过检测 RASGRF1 基因分型可一定程度上分析 CC 患儿发生高度近视的风险,具有一定临床应用价值。

综上所述,RASGRF1 基因的 SNP 对 CC 患儿是否发生高度近视具有直接影响,且主要与 rs8033417 分型有关,若 rs8033417 分型为 C/T-C/C,则 CC 患儿发生高度近视的风险较低。本研究仅选取了我国人群分布频率较高的 RASGRF1 基因 SNP 分型,对于其他 SNP 分型是否对 CC 合并高度近视患儿存在影响,仍需临床进一步深入研究。

参考文献

- [1] DAIEN V, LE-PAPE A, HEVE D, et al. Incidence and characteristics of congenital cataract surgery in france from 2010 to 2012: the EPISAFE program[J]. *Ophthalmic Res*, 2017, 58(2): 114-116.
- [2] ZHANG H F, CHEN Z J, HE K W, et al. Unique presentation of congenital cataract concurrent with microcornea, microphthalmia plus posterior capsule defect in monozygotic twins caused by a novel GJA8 mutation[J]. *Eye (Lond)*, 2019, 33(4): 686-689.
- [3] MEGURO A, YAMANE T, TAKEUCHI M, et al. Genome-wide association study in asians identifies novel loci for high myopia and highlights a nervous system role in its pathogenesis[J]. *Ophthalmology*, 2020, 127(12): 1612-1624.
- [4] KUNCEVICIENE E, SRIUBIENE M, LIUTKEVICIENE R, et al. Heritability of myopia and its relation with GDJ2 and RASGRF1 genes in Lithuania[J]. *BMC Ophthalmol*, 2018, 18(1): 124.
- [5] 李凤鸣, 谢立信. 中华眼科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 217-218.
- [6] 孙莉尧, 刘平, 葛红岩. 先天性膜性白内障临床研究进展[J]. *国际眼科杂志*, 2021, 21(7): 1191-1195.
- [7] JIN S X, DICKSON D A, MAGUIRE J, et al. RASGRF1 in CRF cells controls the early adolescent female response to repeated stress[J]. *J Endocrinol*, 2020, 245(3): 397-410.
- [8] PAN Y H, CHEN J, SUN C, et al. Effect of ras-guanine nucleotide release factor 1-mediated H-Ras/ERK signaling pathway on glioma[J]. *Brain Res*, 2021, 1754(1): 147247.
- [9] XIAO H S, LIN S D, JIANG D D, et al. Association of extracellular signal-regulated kinase genes with myopia: a longitudinal study of Chinese children[J]. *Front Genet*, 2021, 12: 654869.
- [10] 汪向利, 杨丽媛, 金庸, 等. RASGRF1 基因遗传多态性与甘肃地区近视易感性的相关性[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2022, 24(3): 198-207. (下转第 1489 页)

[8] 黄臻,李铁军,高源泽,等. 术前 AGR、NLR、FOXQ1 联合检测对低位直肠癌根治性切除手术患者术后复发的预测价值[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(9):1754-1759.

[9] LAKEMEYER L, SANDER S, WITTAU M, et al. Diagnostic and prognostic value of CEA and CA19-9 in colorectal cancer[J]. Diseases, 2021, 9(1):21.

[10] DI-BENEDETTO P, RUSCITTI P, LIAKOULI V, et al. Linking myofibroblast generation and microvascular alteration; the role of CD248 from pathogenesis to therapeutic target (review)[J]. Mol Med Rep, 2019, 20(2):1488-1498.

[11] KONDO Y, HONOKI K, KISHI S, et al. Endosialin/CD248 may be a potential therapeutic target to prevent the invasion and metastasis in osteosarcoma[J]. Oncol Lett, 2022, 23(2):42.

[12] PARK G B, JEONG J Y, KIM D. Modified TLR-mediated downregulation of miR-125b-5p enhances CD248 (endosialin)-induced metastasis and drug resistance in colorectal cancer cells[J]. Mol Carcinog, 2020, 59(2):154-167.

[13] YANG F, WEI Y, HAN D H, et al. Interaction with CD68 and regulation of GAS6 expression by endosialin in fibroblasts drives recruitment and polarization of macrophages in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Res, 2020, 80(18):3892-3905.

[14] HONG C L, YU I S, PAI C H, et al. CD248 regulates Wnt signaling in pericytes to promote angiogenesis and tumor growth in lung cancer[J]. Cancer Res, 2022, 11(22):1695.

[15] ZHANG X L, KLAMER B, LI J, et al. A pan-cancer study of class-3 semaphorins as therapeutic targets in cancer[J]. BMC Med Genomics, 2020, 13(Suppl 5):45.

[16] BARLAK N, CAPIK O, KILIC A, et al. MicroRNA-145 transcriptionally regulates semaphorin 3A expression in prostate cancer cells[J]. Cell Biol Int, 2021, 45(5):1082-1090.

[17] CASAZZA A, LAOUI D, WENES M, et al. Impeding macrophage entry into hypoxic tumor areas by Sema3A/Nrp1 signaling blockade inhibits angiogenesis and restores antitumor immunity[J]. Cancer Cell, 2013, 24(6):695-709.

[18] DE VLAEMINCK Y, BONELLI S, AWAD R M, et al. Targeting neuropilin-1 with nanobodies reduces colorectal carcinoma development[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12):3582.

[19] BEETCH M, LUBECKA K, SHEN K, et al. Stilbenoid-mediated epigenetic activation of semaphorin 3A in breast cancer cells involves changes in dynamic interactions of DNA with DNMT3A and NF1C transcription factor[J]. Mol Nutr Food Res, 2019, 63(19):e1801386.

[20] MAIONE F, CAPANO S, REGANO D, et al. Semaphorin 3A overcomes cancer hypoxia and metastatic dissemination induced by antiangiogenic treatment in mice[J]. J Clin Invest, 2012, 122(5):1832-1848.

[21] 张丽霞,高垠,张婉婷,等. 结直肠癌根治术后患者预后影响因素分析[J]. 浙江医学, 2021, 43(17):1862-1864.

(收稿日期:2022-10-16 修回日期:2023-02-11)

(上接第 1483 页)

[11] COOPER A J, KOBAYASHI Y, KIM D, et al. Identification of a RAS-activating TMEM87A-RASGRF1 fusion in an exceptional responder to sunitinib with non-small cell lung cancer[J]. Clin Cancer Res, 2020, 26(15):4072-4079.

[12] 唐维平,林珺珺,李启信. 胃癌组织中 RASGRF1 基因甲基化及蛋白表达与其临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(9):1223-1226.

[13] 张高波,崔亭松,郑贵倩,等. DNA 甲基化调控年龄相关性白内障的研究进展[J]. 牡丹江医学院学报, 2022, 43(3):148-151.

[14] XIAO Z Y, GUO L, ZHANG Y, et al. Structural analysis of missense mutations occurring in the DNA-binding domain of HSF4 associated with congenital cataracts[J]. J Struct Biol X, 2019, 4:100015.

[15] BERNARDI R E, OLEVSKA A, MORELLA I, et al. The Inhibition of RasGRF2, but Not RasGRF1, alters cocaine reward in mice[J]. J Neurosci, 2019, 39(32):6325-6338.

[16] MANYES L, HOLST S, LOZANO M, et al. Spatial learning and long-term memory impairments in RasGrf1 KO, Pttg1 KO, and double KO mice[J]. Brain Behav, 2018, 8(11):e01089.

[17] WU R F, LIAO C X, HATOUM H D, et al. RasGRF couples Nox4-dependent endoplasmic reticulum signaling to ras[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1):98-107.

[18] WATTS J M, PEREZ A, PEREIRA L, et al. A case of AML characterized by a novel t(4;15)(q31;q22) translocation that confers a growth-stimulatory response to retinoid-based therapy[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7):1492.

[19] KARAMITROS T, HURST T, MARCHI E, et al. Human endogenous retrovirus-K HML-2 integration within RASGRF2 is associated with intravenous drug abuse and modulates transcription in a cell-line model[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018, 115(41):10434-10439.

[20] WU R F, LIAO C, HATOUM H, et al. RasGRF couples Nox4-dependent endoplasmic reticulum signaling to Ras[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2017, 37(1):98-107.

(收稿日期:2022-09-25 修回日期:2023-02-11)