

· 论 著 ·

基于 CiteSpace 的肺动脉高压研究可视化分析*

朱浚哲¹, 李海滨², 张 静^{3△}

(济宁医学院:1. 临床医学院;2. 精准医学研究院;3. 图书馆, 山东 济宁 272067)

[摘要] 目的 对近 10 年肺动脉高压(PH)领域研究的前沿和热点进行分析,为该领域以后的研究提供一定参考。**方法** 检索 Web of Science 数据库核心合集中 2012—2021 年 PH 领域相关文献,运用 CiteSpace 软件对作者、机构、国家进行共现分析,并对关键词进行聚类分析及 burst 分析。**结果** 共纳入相关文献 12 774 篇。分析结果显示,近年来 PH 领域的研究呈上升趋势,该领域发文量最多的是美国;研究机构中加州大学圣地亚哥分校有较高学术影响力;发文量 10 篇以上的该领域核心作者共 130 位。PH 领域的研究热点主要集中在发病机制、早期诊断与预后、靶向药物、新生儿持续 PH 和肺纤维化相关 PH 等方面。**结论** 近 10 年来,PH 领域的研究热点不断更新。新型靶向药物、生物标志物在诊断与预后中的价值是未来的重点研究方向。

[关键词] 文献计量学; 肺动脉高压; CiteSpace 软件; 可视化分析; 知识图谱

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2024.01.003 中图法分类号:R543.2

文章编号:1009-5519(2024)01-0014-06

文献标识码:A

Visual analysis of pulmonary hypertension research based on CiteSpace*

ZHU Junzhe¹, LI Haibin², ZHANG Jing^{3△}

(1. Clinical Medical College; 2. Institute of Precision Medicine; 3. Library, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067, China)

[Abstract] **Objective** To analyze the research frontiers and hot spots in the field of pulmonary hypertension (PH) in the past 10 years, and to provide a certain reference for the future research in this field. **Methods** The related literatures in the field of PH in the core collection of the Web of science database from 2012 to 2021 were retrieved. The CiteSpace software was used to perform the co-occurrence analysis of authors, institutions and countries, and the cluster analysis and burst analysis were conducted on the keywords. **Results** A total of 12 774 related articles were included. The analysis results showed that the researches on PH in recent years maintained an upward trend, the largest number of published articles in this field was in the United States. Among the research institutions, the University of California-San Diego has high academic influence; In this field, there were 130 core authors who published more than 10 articles. The research hotspots in the field of PH mainly focused on the pathogenesis, early diagnosis and prognosis, targeted drugs, persistent PH in neonates and pulmonary fibrosis-related PH. **Conclusion** In the last 10 years, the research hotspots in the field of PH have been continuously updated. The value of new targeted drugs and biomarkers in the diagnosis and prognosis is the focused research direction in the future.

[Key words] Bibliometrics; Pulmonary hypertension; CiteSpace software; Visualization analysis; Knowledge map

肺动脉高压(PH)是一类恶性进行性肺血管性疾病,主要病理性表现为小中肺动脉持续异常性收缩及重构,导致肺血管阻力和肺动脉压力升高,并最终导致不同程度的右心功能衰竭^[1]。目前,PH在我国临

床上较为多见,其具有发病年龄轻、病因复杂、临床症状不典型和病死率高等特征。据统计,70%以上 PH 患者年龄介于 20~40 岁,其中女性发病率是男性的 2 倍以上,症状出现后 75% 的患者死于诊断后的 5

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81770058);济宁医学院教师科研扶持基金项目(JYFC2018KJ071)。

作者简介:朱浚哲(2001—),本科,主要从事肺动脉高压及文献计量学分析研究。△ 通信作者,E-mail:zjinger39@126.com。

年内^[2-3]。

近年来,新兴的治疗手段如靶向药物治疗、介入治疗及肺移植手术等显著提高了我国 PH 患者的 5 年生存率,由 20% 升高至 50% 以上^[4]。尽管对 PH 的诊断和治疗取得了很大进展,但是 PH 仍然是预后较差的致死性疾病。为全面了解和分析 PH 领域的研究现状和最新进展,本文基于 Web of Science 数据库内的文献,利用 CiteSpace V 软件对 PH 领域的相关文献进行可视化分析,并绘制知识图谱,直观地展现该领域的研究现状、热点,以期为该领域的临床工作者及科研人员提供参考。

1 资料与方法

1.1 数据获取 文献数据来源于 Web of Science 核心合集数据库,检索式为:TS="pulmonary hypertension",检索时间设定为:2012 年 1 月 1 日至 2021 年 12 月 31 日,文献类型限定为 Article,检索语种选择 English。纳入标准:与主题“肺动脉高压”相关并公开发表的期刊文献。排除标准:(1)会议论文、书籍章节、撤稿;(2)与“肺动脉高压”主题不相关的文献;(3)作者、标题、来源出版物等题录信息不全的文献。经去重后共纳入 12 774 篇文献。

1.2 数据分析 参数设置:时间分区为 2012—2021 年,时间切片为“1”,节点类型分别选择作者、机构、国家、关键词,节点阈值均设置 50,绘制知识图谱。

2 结果

2.1 年发文量分析 对纳入的文献以时间为轴进行统计分析,以 2017 年为节点,2017 年前发文量稳步增长,2017 年发文量有所回落,2019—2021 年迅速大幅增长,2021 年达顶峰为 1 568 篇。见图 1。

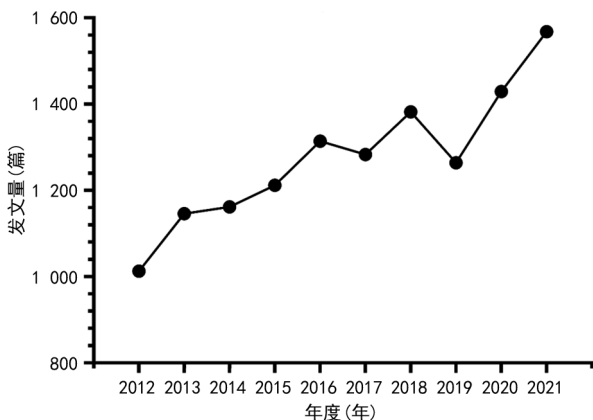


图 1 2012—2021 年 PH 研究的年发文量变化趋势

2.2 国家合作网络分析 以“国家”为节点生成国家合作网络图谱,密度较高,由此可知该领域内国际合作关系紧密。发文量最多的为美国(4 866 篇,占比

38.09%),其次为中国(1 683 篇,占比 13.18%)。中心值最大的是意大利(0.19),其次是法国(0.16)和巴西(0.10)。

2.3 机构合作网络分析 以“机构”为节点生成机构合作网络图谱,发文量排名前 3 位的研究机构分别为匹兹堡大学(263 篇)、科罗拉多大学(258 篇)和梅奥诊所(248 篇)。加州大学圣地亚哥分校具有较高的中心值(0.14)。结果显示,PH 研究领域发文机构相对集中,机构间合作密切。

2.4 作者合作网络可视化 以“作者”为节点生成作者合作网络图谱,根据普赖斯定律,核心作者发文量最小值 $n = 0.749 \times (N_{pmax})$ (N_{pmax} 为 2012—2021 年内发文数量最高的作者发文量)。本研究中高产作者为 MARC HUMBERT,其发文量为 168 篇,由此可得出核心作者发文量最小值为 10 篇,经筛选可得出核心作者 130 人,发文总量 3 489 篇,占总发文量的 27.31% (<50%)^[5]。

2.5 关键词分析

2.5.1 关键词共现分析 表 1 列出了文献中出现频次排名前 20 的高频关键词,高频关键词“缺氧、心衰、动脉性高血压”主要涉及 PH 的发病机制,“生存、病死率、结局”主要涉及 PH 的预后。

表 1 PH 高频关键词及中心性统计

关键词	频次(次)	中心性	年份(年)	关键词	频次(次)	中心性	年份(年)
动脉性高血压	2 147	0.62	2012	管理	797	0.20	2012
生存	1 314	0.21	2012	治疗	710	0.16	2012
高血压	1 296	0	2012	指南	709	0.11	2012
疾病	1 265	0.05	2012	儿童	665	0.05	2012
超声心动图	1 229	0	2012	一氧化氮	650	0	2012
心衰	1 155	0.68	2012	压力	647	0.05	2012
诊断	1 153	0	2012	结局	646	0.26	2013
表达	949	0.21	2012	功能障碍	635	0.05	2012
动脉性肺动脉高压	933	0	2012	缺氧	603	0.16	2012
病死率	859	0.39	2012	炎症	534	0.05	2012

2.5.2 关键词聚类分析 关键词聚类分析可以了解当前 PH 研究的热点,关键词被聚成 9 类,反映了 PH 研究的整体研究结构,其聚类信息见表 2。聚类模块值(Modularity Q)0.793 1 > 0.3,代表聚类结构显著,平均轮廓值(Mean Silhouette)0.848 1 > 0.7 表明聚类合理,说明研究主题集中,整体聚类效果较好^[6]。

2.5.3 关键词突现分析 突现词分析通过计算关键

词频次,将某段时间内频次变化率高的词从大量主题词中检测出来^[7],从一定程度上可以反映该领域的发展趋势,图 2 列出突现分析得到的 35 个突现词,说明 2012—2015 年该领域主要研究 PH 的靶向药物治疗;

2016—2018 年主要围绕 PH 的发病机制及其各亚型的研究;2019 年至今围绕生物标志物在 PH 诊断和预后中的价值、肺纤维化相关 PH 的机制及治疗,成为该领域的研究热点。

表 2 关键词聚类内容

聚类编号	节点数	聚类名称	轮廓值或中心度	聚类下的高频关键词(排名前 5 位)
# 0	10	增殖	0.963	表达、炎症、平滑肌细胞、抑制、增殖
# 1	10	PH	1.000	PH、高血压、儿童、一氧化氮、压力
# 2	10	超声心动图	1.000	超声心动图、诊断、指南、患病率、关联
# 3	10	缺氧	0.969	缺氧、激活、机制、肺、细胞
# 4	9	病死率	0.967	病死率、结局、危险因素、衰竭、影响
# 5	9	动脉性 PH	0.944	动脉高血压、动脉性 PH、治疗、西地那非、前列环素
# 6	6	心力衰竭	0.785	心力衰竭、功能障碍、运动、右心室、推荐
# 7	5	预后	0.956	生存、疾病、预后、登记、小鼠
# 8	5	婴儿	0.898	管理、婴儿、支气管肺发育不良、吸入性一氧化碳

Top 35 Keywords with the Strongest Citation Bursts

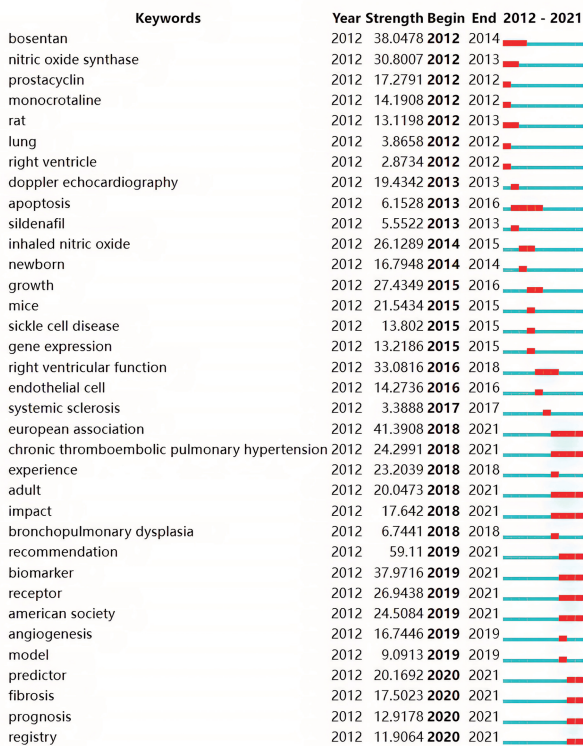


图 2 PH 突现词图谱

3 讨 论

3.1 研究现状 通过年发文量和国家分析显示,近 10 年来 PH 领域的发文量总体呈上升趋势,2021 年发文量达到顶峰为 1 568 篇,表明该领域受到全球科研界的高度关注,在未来有较大的探索和发展空间。美国和中国在该领域发文量最多,而意大利、法国和巴西与其他国家合作更紧密,我国应加强该领域研究

的国际合作,提高研究质量与创新性。

从机构合作分析可以看出,机构间已形成密切联系的网路结构,加州大学圣地亚哥分校是具有较高影响力的核心机构,国内研究机构以中国医学科学院、首都医科大学为主,且彼此之间已形成一定规模的合作网络,研究机构均以院校为主,院校与附属医院合作较少,建议院校科研人员与附属医院间多开展学术交流,加强科研合作,提高科研质量。

从作者合作分析来看,130 位核心作者的发文总量(27.31%)远小于总发文量的 50%,说明该领域未形成稳定的核心作者群。以 MARC HUMBERT 教授为核心的研究团队发文量最多,近年来该研究团队主要研究囊性纤维化跨膜转导调节因子(CFTR)在 PH 发病机制中的作用^[8]、Kcnk3 通道功能障碍在 PH 发展中的作用^[9]等。

3.2 研究热点 结合高频关键词、关键词聚类图谱及突现词分析,可将近 10 年来 PH 领域的研究热点及趋势归纳如下。

3.2.1 肺动脉平滑肌细胞(PASMC)的增殖在 PH 发病机制中的研究 PH 的发病机制至今尚未阐明,而对疾病的诊断和治疗的关键便是对其发病机制的了解。近期研究发现 PASMC 的增殖在肺血管重构中起到关键作用,PASMC 可根据局部环境的变化来改变自己的表型,以满足其在生长发育、组织损伤和血管重构中组织需求的变化。在 PH 条件下,PASMC 会从收缩表型转换至增殖表型^[10],从而导致肺血管重构,进而诱发 PH。近年来的研究表明在缺

氧条件下,线粒体损伤释放的线粒体 DNA 可激活 cGAS-STING 通路和上调 TLR9-JNK 通路促进 PSMC 的增殖^[11-12],而小檗碱和槲皮素可能通过抑制 MAPK1、NADPH 氧化酶 4(NOX4)和 CYP1B1 的表达来抑制缺氧诱导的 PSMC 过度增殖^[13]。因此,对抑制 PSMC 增殖的研究将为 PH 治疗提供新的诊治思路。

3.2.2 PH 的早期诊断及预后 PH 病理机制复杂,且发病率、病死率较高,多数患者初次诊断时病情进展已较为严重,故早期诊断、早期治疗是改善预后的重要措施。右心导管检查是 PH 诊断的“金标准”,但因其为侵入性操作,而不适用于疾病的筛查。无创影像学检查如超声心动图在实际应用中的准确性也饱受其受声窗限制,传统计算公式准确性欠佳。近年来 PH 相关生物标志物检测的发展,为 PH 的早期诊断和预后提供了新的策略。

DNA 类相关生物标志物中的 BMPR2 基因是 PH 常见的遗传因素,其表达降低可导致肺血管渐进性重塑,是该病发展的关键因素^[14]。因此对该基因的检测和筛查,是 PH 早期诊断和预后评估的重要方法。

脑钠尿肽(BNP)和 N 末端脑钠尿肽前体(NT-proBNP)是 PH 和其他心血管疾病公认的临床生物标志物^[15],它们水平的升高与右心负荷增加、心肌损伤有关,因此可作为反映右心功能和 PH 预后的标志物。BNP 和 NT-proBNP 是目前唯一被列入指南的风险评估和预后评估指标的生物标志物,但其在评估 PH 合并左心功能不全或肾功能不全的患者中具有一定的局限性。

MicroRNA 类生物标志物是近年来的研究热点,研究者发现 MicroRNA-150 过度表达可以抑制缺氧导致的 PSMC 过度增殖和肺血管重构,且 PH 患者 MicroRNA-150 水平的降低与较差的预后有关^[16]。国内学者发现 MicroRNA-508-3p 的下调通过诱导 NR4A3 激活 MAPK/ERK 激酶信号通路来促进 PSMC 的增殖和迁移,进而加快了 PH 的进展^[17]。

3.2.3 靶向药物对动脉性 PH 的治疗 由于 PH 的分类较多,各类型的发病机制和病理生理学不同,治疗方法多样,靶向药物治疗主要是临床上针对动脉性 PH 常用的治疗方案^[18]。

目前,靶向药物治疗主要通过内皮素受体拮抗剂途径,一氧化氮-环磷酸鸟苷(NO-cGMP)途径及前列环素类似物和前列环素受体激动剂通路。3 种通路主要通过拮抗血管收缩,扩张血管来实现治疗目的,但

该方法只能延长患者的生存周期,而不能根本逆转病情。因此,未来针对动脉性 PH 的靶向治疗将重点关注在改善和逆转肺血管的重构上。近期研究发现,低表达的 cacyBP/SIP 通过 PI3K/AKT 信号通路可促进 PSMC 的表型转换、增殖和迁移,而 cacyBP/SIP 表达的恢复可逆转先天性心脏病合并动脉性 PH 的肺血管重构,这揭示了动脉性 PH 新的治疗靶点^[19]。

3.2.4 新生儿持续性肺动脉高压(PPHN)的病理机制及治疗 小儿 PH 不同于成人 PH,肺发育和遗传条件是其发病的重要因素,儿童 PH 的发生大多在产前,早产、支气管发育不良、肺发育不良和染色体异常等是其常见病因。目前儿童 PH 的主要类型是 PPHN,其生理机制是肺血管阻力的持续升高和出生后持续的低氧血症,常继发于许多心肺相关的疾病,如先天性膈疝、胎粪吸入综合征、先天性肺炎和相关的先天性心脏病^[20-21]。

NO-cGMP 途径是目前研究最完善的 PPHN 作用机制,吸入性 NO 是唯一被批准用于治疗 PPHN 的肺血管扩张剂。NO 具有直接扩张血管作用,同时还能通过刺激 PSMC,与 sGC 结合产生 cGMP,间接使肺动脉血管扩张。除了吸入 NO 治疗外,西地那非、前列腺素、米力农和波生坦等血管扩张剂均显示出了对 PPHN 潜在的治疗作用^[22]。

3.2.5 肺纤维化相关 PH 的机制及治疗 在肺纤维化进展中,肺部瘢痕组织压迫肺动脉,引起肺动脉血压升高和肺血管阻力增加^[23]。目前,肺纤维化详细的疾病机制仍不清楚。据报道,曲前列环素(口-气管途径给药)、重组人血管紧张素转换酶-2、选择性血管紧张素 II 型受体激动剂化合物 21 和 pan-PPAR 激动剂 IV A337 等可能存在对肺纤维化相关 PH 和肺血管重塑的有效治疗效果^[24-27]。有研究者用雄性 SD 大鼠建立博来霉素诱导的肺纤维化和 PH 动物模型,发现 BMP9/BMPR2/SMAD 信号通路的早发和持续抑制可能诱发肺血管内皮损伤和肺血管重塑,对该信号通路的激活和加强可能对该型 PH 有治疗作用^[28]。

3.3 研究局限性 虽然 CiteSpace 软件可以对大量文献进行可视化分析,帮助研究者快速把握研究现状及发展趋势,并可大致地预测未来的发展方向。但是,本文也存在一定的局限性。首先,本文仅收集了 Web of Science 核心合集数据库的数据,数据来源较单一;其次,在分析时,一些近期发布的高质量文章因发布时间较短,被引频次较低而被忽视,导致文献计量学分析结果并不完全与实际相符。因此,仍应结合近年研究文献,综合分析所得结果,使研究尽可能更

加准确。综上所述,近 10 年来 PH 有关领域研究热度持续增高,PH 的发病机制、早期诊断、靶向药物治疗 PPHN 的研究、肺纤维化相关 PH 的机制和治疗成为该领域近年来的研究热点。生物标志物在早期诊断中的运用及其与预后的关联,逆转肺血管重构的新型靶向药物等有待进一步研究,是该领域未来重要的研究方向。

参考文献

- [1] GELZINISTA. Pulmonary Hypertension in 2021: Part I-definition, classification, pathophysiology, and presentation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022,36(6):1552-1564.
- [2] BENZA R L, MILLER D P, BARST R J, et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry[J]. *Chest*, 2012, 142(2):448-456.
- [3] ELLIOTT C G, AUSTIN E D, BADESCH D, et al. United States Pulmonary Hypertension Scientific Registry (USPHSR): Rationale, design, and clinical implications[J]. *Pulm Circ*, 2019, 9(2):2045894019851696.
- [4] 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(12):933-964.
- [5] 何圳泳. 近 20 年明清苗疆研究领域核心作者测评研究——基于普赖斯定律和综合指数法[J]. *攀枝花学院学报*, 2020, 37(1):74-80.
- [6] 陈悦, 陈超美, 刘则渊, 等. CiteSpace 知识图谱的方法论功能[J]. *科学学研究*, 2015, 33(2):242-253.
- [7] 周琳, 柳卓, 曾普华. 基于 CiteSpace 对肝癌铁死亡研究现状的可视化分析[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(1):104-109.
- [8] LE RIBEUZH, TO L, GHIGNAMR, et al. Involvement of CFTR in the pathogenesis of pulmonary arterial hypertension[J]. *Eur Respir J*, 2021, 58(5):2000653.
- [9] LAMBERT M, MDNDES-FERREIRA P, GHIGNA MR, et al. Kcnk3 dysfunction exaggerates the development of pulmonary hypertension induced by left ventricular pressure overload[J]. *Cardiovasc Res*, 2021, 117(12):2474-2488.
- [10] GALLARDO-VARA E, NTOKOU A, DAVE J M, et al. Vascular pathobiology of pulmonary hypertension[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(5):544-552.
- [11] 韦汉南, 陈德伟, 张二龙, 等. 缺氧诱导线粒体 DNA 释放后激活 cGAS-STING 通路促进肺动脉平滑肌细胞增殖[J]. *陆军军医大学学报*, 2022, 44(2):117-124.
- [12] 吴启建, 张二龙, 孙滨达, 等. TLR9-JNK 信号通路调控缺氧诱导大鼠肺动脉平滑肌细胞增殖[J]. *陆军军医大学学报*, 2021, 43(21):2350-2357.
- [13] LUO S, KAN J, ZHANG J, et al. Bioactive compounds from *Coptidis rhizoma* alleviate pulmonary arterial hypertension by inhibiting pulmonary artery smooth muscle cells' proliferation and migration[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2021, 78(2):253-262.
- [14] BHAGWANI A R, ALI M, PIPER B, et al. A p53-TLR3 axis ameliorates pulmonary hypertension by inducing BMPR2 via IRF3 [J]. *iScience*, 2023, 26(2):105935.
- [15] CAO Z, JIA Y, ZHU B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(8):1820.
- [16] LI Y, REN W, WANG X, et al. MicroRNA-150 relieves vascular remodeling and fibrosis in hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109:1740-1749.
- [17] MA Y, CHEN S S, JIANG F, et al. Bioinformatic analysis and validation of microRNA-508-3p as a protective predictor by targeting NR4A3/MEK axis in pulmonary arterial hypertension [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(11):5202-5219.
- [18] 中国肺动脉高压诊断与治疗指南(2021 版)[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(1):11-51.
- [19] ZHOU J, LI F, YANG Y. Protective effects of calcyclin-binding protein against pulmonary vascular remodeling in flow-associated pulmonary arterial hypertension [J]. *Respir Res*, 2022, 23(1):223.
- [20] MUKHERJEE D, KONDURI G G. Pediatric pulmonary hypertension: Definitions, mechanisms, diagnosis, and treatment [J]. *Compr*

Physiol, 2021, 11(3):2135-2190.

- [21] SINGH Y, LAKSHMINRUSIMHA S. Pathophysiology and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn[J]. Clin Perinatol, 2021, 48(3):595-618.
- [22] MARTINHO S, ADÃO R, LEITE-MOREIRA AF, et al. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: Pathophysiological mechanisms and novel therapeutic approaches[J]. Front Pediatr, 2020, 8:342.
- [23] ELIA D, CAMINATI A, ZOMPATORI M, et al. Pulmonary hypertension and chronic lung disease: where are we headed? [J]. Eur Respir Rev, 2019, 28(153):190065.
- [24] NIKITOPOULOU I, MANITSOPOULOS N, KOTANIDOU A, et al. Orotracheal treprostinil administration attenuates bleomycin-induced lung injury, vascular remodeling, and fibrosis in mice [J]. Pulm Circ, 2019, 9(4):2045894019881954.
- [25] RATHINASABAPATHY A, BRYANT A J, SUZUKI T, et al. rhACE2 therapy modifies

bleomycin-induced pulmonary hypertension via rescue of vascular remodeling[J]. Front Physiol, 2018, 9:271.

- [26] RATHINASABAPATHY A, HOROWITZ A, HORTON K, et al. The selective angiotensin II type 2 receptor agonist, compound 21, attenuates the progression of lung fibrosis and pulmonary hypertension in an experimental model of bleomycin-induced lung injury [J]. Front Physiol, 2018, 9:180.
- [27] AVOUAC J, KONSTANTINOVA I, GUIGNABERT C, et al. Pan-PPAR agonist IVA337 is effective in experimental lung fibrosis and pulmonary hypertension [J]. Ann Rheum Dis, 2017, 76(11):1931-1940.
- [28] JIANG Q, LIU C, LIU S, et al. Dysregulation of BMP9/BMP2/SMAD signalling pathway contributes to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension induced by bleomycin in rats[J]. Br J Pharmacol, 2021, 178(1):203-216.

(收稿日期:2023-05-08 修回日期:2023-10-21)

(上接第 13 页)

- kinase signaling, regulates GTPase activity, modulates cell morphology, and induces cell transformation [J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(24):9212-9224.
- [10] BUSTELO X R. Regulatory and signaling properties of the Vav family[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(5):1461-1477.
- [11] MOORES S L, SELFORS L M, FREDERICKS J, et al. Vav family proteins couple to diverse cell surface receptors[J]. Mol Cell Biol, 2000, 20(17):6364-6373.
- [12] REN W L, XU C W, WANG S Y, et al. The effect of VAV3 polymorphisms on thyroid cancer[J]. Endocrine, 2022, 75(1):178-184.
- [13] FACCIÒ R, TEITELBAUM S L, FUJIKAWA K, et al. Vav3 regulates osteoclast function and bone mass[J]. Nat Med, 2005, 11(3):284-290.
- [14] SAUZEAU V, SEVILLA M A, RIVAS-ELENA J V, et al. VAV3 proto-oncogene deficiency leads to sympathetic hyperactivity and cardiovascular dysfunction [J]. Nat Med, 2006, 12(7):841-845.

- [15] SINDRILARU A, PETERS T, SCHYMEINSKY J, et al. Wound healing defect of VAV3^{-/-} mice due to impaired {beta}2-integrin-dependent macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils [J]. Blood, 2009, 113(21):5266-5276.
- [16] PEACOCK S O, FAHRENHOLTZ C D, BURNSTEIN K L. VAV 3 enhances androgen receptor splice variant activity and is critical for castration-resistant prostate cancer growth and survival[J]. Mol Endocrinol, 2012, 26(12):1967-1979.
- [17] TAN B B, LI Y, SHI X M, et al. Expression of VAV3 protein and its prognostic value in patients with gastric cancer[J]. Pathol Res Pract, 2017, 213(5):435-440.
- [18] CITTERIO C, MENACHO-MÁRQUEZ M, GA-RCÍA-ESCUADERO R, et al. The rho exchange factors VAV2 and VAV3 control a lung metastasis-specific transcriptional program in breast cancer cells [J]. Sci Signal, 2012, 5(244):ra71.

(收稿日期:2023-07-04 修回日期:2023-10-11)