

ARHGAP29 基因在非综合征型唇腭裂中 作用机制的研究进展

余梦 马坚

宁夏医科大学口腔医学院 宁夏口腔疾病研究重点实验室 宁夏医科大学总医院口腔医院 银川 750004

[摘要] 唇腭裂是口腔颌面部常见的先天性畸形，其中非综合征型唇腭裂占大多数，其发生受遗传和环境因素的共同影响。ARHGAP29 基因在非综合征型唇腭裂的发病机制中发挥着关键作用。ARHGAP29 通过调控细胞骨架的稳定性、细胞迁移和增殖等生物学过程参与颅面部的正常发育，通过调节 Rho GTP 酶信号通路和 Wnt 信号通路等途径发挥其生物学功能。本文对 ARHGAP29 的基因结构、在颅面部发育中的表达和功能、不同人群中 ARHGAP29 的突变以及与其他基因的相互作用等进行综述，为深入理解唇腭裂的致病机制提供理论依据。

[关键词] ARHGAP29 基因；非综合征型唇腭裂；基因突变；信号通路

[中图分类号] R782.2 **[文献标志码]** A **[doi]** 10.7518/gjkq.2026624



本文链接

OSID 码

Research progress on the mechanism of ARHGAP29 in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate

She Meng, Ma Jian

College of Stomatology, Ningxia Medical University, Ningxia Key Laboratory of Oral Diseases Research, Stomatological Hospital, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Supported by: Key Research and Development Program of Ningxia Hui Autonomous Region (2022BEG03159)

Correspondence: Ma Jian, Email: majianhs310@163.com

[Abstract] Cleft lip and palate (CL/P) is a prevalent congenital malformation of the craniofacial region, with non-syndromic cleft lip and palate (NSCL/P) representing the majority of cases. The development of NSCL/P is influenced by a combination of genetic and environmental factors. ARHGAP29 gene plays a pivotal role in the pathogenesis of NSCL/P. ARHGAP29 regulates biological processes such as cytoskeletal stability, cell migration, and proliferation, and it contributes to normal craniofacial development. This gene likely exerts its function through signaling pathways, including Rho GTPase and Wnt pathways. This review highlights the findings about ARHGAP29, focusing on its gene structure, expression and role in craniofacial development, as well as its mutations in various populations and its interactions with other genes. These insights are essential for understanding the pathogenesis of CL/P.

[Key words] ARHGAP29; non-syndromic cleft lip with or without cleft palate; gene mutation; signaling pathway

唇腭裂 (cleft lip with or without cleft palate, CL/P) 是常见的先天性颅面畸形之一，全球患病率为 0.45/1 000，随着产前诊断技术的不断发展，其发病率呈现下降趋势^[1]，不同种族群体之间存在显

著差异^[2-3]。根据是否合并其他器官畸形，唇腭裂可分为综合征型唇腭裂 (syndromic cleft lip with or without cleft palate, SCL/P) 和非综合征型唇腭裂 (non-syndromic cleft lip with or without cleft palate, NSCL/P) 两大类，其中 NSCL/P 约占唇腭裂的 70%^[4-5]，男性发病率高于女性^[3]。

NSCL/P 的发病机制复杂，涉及遗传因素、环境因素及其相互作用^[6]。在遗传因素方面，特定基因通过调控胚胎期细胞增殖、迁移和分化等关键生

[收稿日期] 2025-03-01; **[修回日期]** 2026-04-24

[基金项目] 宁夏回族自治区重点研发计划 (2022BEG03159)

[第一作者] 余梦，硕士，Email: 15121979678@163.com

[通信作者] 马坚，主任医师，博士，Email: majianhs310@163.com

物学过程,对口腔与面部的正常发育发挥重要作用。深入研究与NSCL/P相关的基因机制,不仅有助于揭示其发病机制,还为早期诊断和基因治疗提供了潜在的研究方向。近年来,全基因组关联研究(genome-wide association studies, GWAS)已鉴定出多个与NSCL/P相关的风险基因,包括IRF6、8q24、MAFB和ABCA4等^[7-10]。其中,IRF6和8q24的功能已被广泛研究^[11-12],而ABCA4和MAFB的功能尚未完全阐明。研究^[7]发现,ABCA4在RNA和蛋白质水平上的表达主要局限于视网膜,与NSCL/P的遗传关联性较弱。位于ABCA4附近染色体1p22区域的ARHGAP29基因(编码Rho GTP酶激活蛋白29)逐渐被认为是NSCL/P的潜在致病基因^[13]。ARHGAP29最早于1997年被鉴定,其编码的蛋白参与调控细胞增殖、迁移及黏附等关键生物学过程^[14]。ARHGAP29在颅面部发育过程中的特异性表达及其在NSCL/P患者中的高频突变,进一步支持了其作为NSCL/P重要致病基因的潜力。2024年笔者课题组利用CRISPR/Cas9技术建立了ARHGAP29敲除小鼠模型,成功诱导出腭裂表型,证实了ARHGAP29在唇腭裂发病机制中的关键作用^[15]。本研究通过系统性回顾相关文献,深入探讨NSCL/P的遗传机制及ARHGAP29基因在颅面部发育中的作用,旨在为揭示唇腭裂的发生发展机制提供理论依据和研究方向。

1 ARHGAP29的基因结构和突变

ARHGAP29位于染色体1p22.1-p21.3,包含23个外显子和4个转录本,基因长度63 575 bp,分子量为 142.34×10^3 。该基因编码Rho GTP酶激活蛋白29,具有4个结构域:N-端ZPH结构域(线虫ZK669.1a和PARG同源性)、富含半胱氨酸的中央结构域、C-端GAP结构域和PDZ结合位点。其中C-端GAP结构域是发挥GTP酶激活功能的关键区域,富含半胱氨酸的结构域则与蛋白激酶C家族的Zn²⁺结合调节区相似^[14]。

2012年,Leslie等^[13]通过系统性突变筛查联合小鼠胚胎时空表达谱分析,首次从遗传学和功能学层面证实ARHGAP29是NSCL/P的致病基因。随着高通量测序技术的应用,ARHGAP29的突变谱得到显著扩展。目前报道的突变类型包括:1)无义突变(如c.62_63delCT, p.Ser21Tyrfs*20; c.976A>T, p.Lys326*); 2)错义突变(如c.76A>G, p.

Thr26Ala; c.2615C>T, p.Pro872Leu); 3)剪接位点突变(如c.2109+1G>A); 4)终止突变(如c.1475C>A, p.Ser492*)。无义突变及终止突变可通过移码或提前终止密码子引起mRNA降解或产生功能缺陷的截短蛋白;剪接位点突变可导致外显子跳跃或内含子保留,生成异常转录本;而错义突变虽保留蛋白完整性,但可能通过破坏RhoGAP结构域的空间构象,降低其调控Rho GTPase的催化活性。Ranji等^[16]研究发现,截短变异会导致RhoGAP结构域完全缺失,使其丧失GTP酶激活功能。此外,动物模型研究^[17]显示,ARHGAP29纯合突变可导致胚胎致死,这可能是临床仅检测到杂合突变的重要原因。

2 ARHGAP29在颅面部发育过程中的表达及功能

2.1 ARHGAP29在颅面部发育过程中的表达。

颅面发育是一个高度时空特异的生物学过程,ARHGAP29在这一过程中展现出特异性表达模式。在小鼠胚胎发育第10.5天,ARHGAP29在中鼻突和侧鼻突中高表达,在下颌突和上颌突中相对低表达。中鼻突和侧鼻突是形成上唇和鼻部结构的重要来源,因此,ARHGAP29的表达可能与这些结构的正常发育密切相关。至胚胎发育第14.5天,ARHGAP29在继发腭的上皮和间充质中仍有弱表达^[13]。然而,亦有研究^[18]发现,在胚胎发育的第13.5天和14.5天,小鼠腭突组织中ARHGAP29的表达显著升高,尤其在间充质细胞中,表明ARHGAP29在腭突的发育中发挥重要作用,而腭突异常发育是唇腭裂的重要病因之一。Paul等^[17]研究发现,ARHGAP29在口腔、舌及腭上皮细胞中表达显著,在间质组织中表达处于中等水平,提示ARHGAP29可能通过调控上皮与间质相互作用,参与唇腭裂的发生过程;亚细胞定位分析表明,ARHGAP29蛋白主要分布于细胞质膜,少量存在于细胞核中,表明其可能通过细胞膜的信号通路及细胞骨架的动态调控,影响细胞的迁移。这一特定的时空表达模式表明,ARHGAP29可能通过调控细胞骨架的动态变化及细胞间连接,参与颅面发育并在唇腭裂的发生过程中发挥重要作用。

2.2 ARHGAP29对颅面部细胞增殖、迁移、黏附和凋亡的影响

颅面部发育是一个精确调控的复杂过程,涉及细胞增殖、迁移、黏附和凋亡等关键生物学行为的

协同作用。ARHGAP29在调控这些过程的分子机制中发挥了重要作用,其功能缺陷可能导致唇腭裂等颅面发育异常。

细胞增殖为颅面部组织和器官的形成提供了足够的细胞数量。神经嵴细胞的有序增殖决定了面部骨骼、软组织和神经的发育。敲除小鼠腭突间充质细胞中的ARHGAP29基因,会引起细胞增殖显著增加,而腭突间充质细胞的过度增殖,会引起腭裂的发生^[15,18-19]。ARHGAP29可能通过抑制异常增殖来维持腭突细胞的发育平衡,从而确保腭的正常融合。

细胞迁移是颅面部发育的核心环节,特别是在神经嵴细胞从神经管迁移至面部突起的过程中至关重要。这些迁移的神经嵴细胞进一步分化为软骨细胞、成骨细胞和成纤维细胞,参与颅面部结构的形成。研究^[20]发现,携带ARHGAP29 p.Ser552Pro突变的斑马鱼,其原肠胚细胞的表皮脱落延迟,这可能由肌动蛋白聚合异常引起。表皮脱落延迟可能影响神经嵴细胞的正常迁移,进而干扰面部突起的融合。ARHGAP29基因沉默还会影响腭突间充质细胞的迁移能力。在小鼠模型中,ARHGAP29缺失后,腭突间充质细胞的迁移能力显著下降^[18]。这一发现与在角质形成细胞中的研究结果一致^[21],表明ARHGAP29可能通过调控细胞骨架重组和迁移行为,在颅面部发育中发挥关键作用。

细胞黏附通过介导细胞—细胞和细胞—基质的相互作用,维持组织结构的稳定性。ARHGAP29功能缺陷会干扰腭突的正常黏附过程。在ARHGAP29 K326X杂合突变小鼠中,约20%的胚胎在第14.5天时出现腭板与其他口腔结构的异常黏附,干扰腭突的融合过程,从而增加腭裂的发生风险^[17]。此外,ARHGAP29基因缺失可导致小鼠内皮细胞对细胞外基质的黏附显著减少,表现为成熟黏附斑减少及活化 β 1整合素水平下降,这表明ARHGAP29在细胞黏附过程中可能通过调节细胞对基质的黏附能力,从而影响颅面部的正常发育^[22]。

细胞凋亡在颅面部发育中具有重要的塑造作用。在腭部融合过程中,细胞凋亡能够清除腭突之间的上皮细胞,从而促进腭的正常闭合。ARHGAP29基因沉默显著促进了小鼠腭突间充质细胞的凋亡,这可能破坏腭突的正常发育并导致腭裂的发生^[18]。ARHGAP29通过精细调控细胞凋亡行为,确保发育过程中多余或异常定位细胞的及时清除,为正常颅面部形态的形成提供保障。

2.3 调控血管生成和内皮屏障

ARHGAP29通过与Rasip1结合调控血管生成和内皮屏障功能。Rasip1通过RhoA信号通路维持内皮细胞对基质的黏附,确保血管形成的完整性。ARHGAP29或Rasip1的缺失会导致细胞黏附不成熟和血管生成障碍^[22]。在人脐静脉内皮细胞中,Rasip1作为Rap1的效应因子,与Radil和ARHGAP29共同调控内皮屏障功能和细胞扩散^[23-24]。

3 ARHGAP29在NSCL/P中的遗传变异、基因互作与信号机制

3.1 ARHGAP29基因变异在不同地理人群中的分布特征

自2012年ARHGAP29被鉴定为NSCL/P的致病基因以来,许多研究围绕ARHGAP29基因与NSCL/P之间的遗传关联展开,已在不同地理人群中识别出与NSCL/P相关的遗传变异(表1)。这些变异可能通过影响蛋白质的结构与功能,直接或间接参与胚胎期颅面发育的关键过程。

1) 亚洲人群。一项对菲律宾NSCL/P患者的研究^[13]发现,移码突变c.62_63delCT (p.S21Yfs*20)可导致ARHGAP29蛋白截短;终止突变c.976A>T (p.Lys326X)与NSCLP显著相关。此外,该人群中还检出多个错义变异(如p.Thr622Met、p.Ile845Val),这些变异可能通过改变蛋白质功能域,削弱其在细胞迁移与增殖中的调控作用,增加患病风险。中国一个NSCL/P家系中鉴定出杂合错义变异c.2615C>T (p.A872V),提示为该家系的致病变异^[25]。另一个三代中国家系(连续2名胎儿患病)中发现新的剪接供体变异c.1920+1G>A,此变异未在公共数据库中报告,提示为家系特异性风险因素^[26]。在印度人群的一项研究^[27]中发现,终止突变c.94A>T与NSCLP显著相关。

2) 非洲人群。尼日利亚和埃塞俄比亚患者中检出两个变异:c.2864G>A和c.2738C>A,其中c.2864G>A与美国人群中的变异位点相同,提示ARHGAP29可能为跨种族的共同易感基因,其致病机制可能受遗传背景与环境因素交互影响^[28]。

3) 欧洲人群。一个欧洲非综合征型单纯腭裂家系的研究^[20]表明,杂合错义突变p.Ser552Pro与腭裂表型显著相关,呈常染色体显性遗传特征,可能通过干扰颅面发育相关信号通路发挥作用。

表 1 ARHGAP29 基因的突变谱

Tab 1 Mutational spectrum of ARHGAP29

年份	研究类型	样本含量/人	研究方法	样本来源	突变位点		疾病亚型	突变类型	参考文献
					DNA 突变位点	蛋白质突变位点			
2012	群体研究	病例组 770, 对照组 516	外显子测序	菲律宾	c.62_63delCT	p.S21Yfs*20	NSCLP	移码突变	[13]
					c.76A>G	p.Thr26Ala	NSCLO	错义突变	
					c.3764G>A	p.Asp1255G	NSCL/P	错义突变	
					c.888G>C	p.Arg296Ser	NSCL/P	错义突变	
					c.976A>T	p.Lys326X	NSCLP	终止突变	
					c.1252G>A	p.Val418Ile	NSCL/P	错义突变	
					c.3604G>T	p.Val1202Leu	NSCL/P	错义突变	
					c.1847G>A	p.Arg616His	NSCL/P	错义突变	
					c.1865C>T	p.Thr622Met	NSCLP	错义突变	
					c.2494G>A	p.Ala832Thr	NSCLO	错义突变	
					c.2533A>G	p.Ile845Val	NSCLP	错义突变	
					c.3764G>A	p.Asp1255G	NSCL/P	错义突变	
2012	群体研究	病例组 280, 对照组 456	外显子测序	美国	c.2017T>G	p.Phe673Val	NSCL/P	错义突变	[13]
					c.3023G>A	p.Arg1008Lys	NSCL/P	错义突变	
					c.3425G>A	p.Arg1142Gln	NSCL/P	错义突变	
					c.3764G>A	p.Asp1255G	NSCL/P	错义突变	
					c.137A>G	p.Lys46Arg	NSCLP	错义突变	
					c.1252G>A	p.Val418Ile	NSCL/P	错义突变	
					c.2864G>A	p.Arg955His	NSCL/P	错义突变	
2014	群体研究	病例组 188 (巴西 173, 英国 15) 对照组 1 210	下一代测序	巴西、英国	c.3604G>T	p.Val1202Leu	NSCL/P	错义突变	[27]
					c.94A>T	p.Asp32Val	NSCLP	终止突变	
2014	群体研究	埃塞俄比亚 80, 尼日利亚 140	外显子测序	埃塞俄比亚、尼日利亚	c.2864G>A	p.Arg955His	NSCLP	错义突变	[28]
					c.2738C>A	p.Ser913Leu	NSCLO	错义突变	
2017	群体研究	病例组 188 (巴西 173, 英国 15) 对照组 1 210	下一代测序	巴西、英国	c.3339T>G	p.I1113M	NSCL/P	错义突变	[29]
					c.3326_3328 delCAA	p.T1109del	NSCL/P	框内缺失	
					c.2617C>T	p.R873C	NSCL/P	错义突变	
					c.2393G>A	p.R798Q	NSCL/P	错义突变	
					c.2109+1G>A	-	NSCL/P	剪接位点突变	
					c.1576+1G>A	-	NSCL/P	剪接位点突变	
					c.1475C>A	p.S492*	NSCL/P	终止突变	
					c.G1252A	p.V418I	NSCL/P	错义突变	
					c.698-1G>C	-	NSCL/P	剪接位点突变	
					c.91C>T	p.L31F	NSCL/P	错义突变	
2017	家系研究	家系 (病例 5/对照 5)	外显子测序	欧洲	c.1654T>C	p.Ser552Pro	NSCPo	错义突变	[20]
2020	家系研究	家系 (病例 4/对照 12)	外显子测序	中国	c.2615C>T	p.A872V	NSCLP	错义突变	[25]
2022	家系研究	家系 (连续 2 胎患病, 病例 4/对照 2)	外显子测序	中国	c.1920+1G>A	-	NSCLP, NSCLO	剪接位点突变	[26]

注: NSCLP 为非综合征型唇裂合并腭裂, NSCLO 为非综合征型单纯唇裂, NSCPO 为非综合征型单纯腭裂。

4) 美洲人群。美国 NSCL/P 患者中检出多个错义变异 (如 p.Lys46Arg、p.Arg1142Gln), 变异多位于蛋白关键功能域, 推测其影响蛋白活性或下游分子互作^[13]。一项以巴西人群为主 (173 例) 的研究^[29]表明, 采用下一代测序技术在全部 188 例病例中识别出 10 个罕见变异, 包括 5 个错义变异、1 个

框内缺失、3 个剪接位点突变和 1 个终止突变, 其中剪接位点突变 (c.2109+1G>A、c.1576+1G>A、c.698-1G>C) 及终止突变 (c.1475C>A) 与 NSCL/P 显著相关。

5) 其他。Letra 等^[30]研究发现, 非西班牙裔白人群体 ARHGAP29 的 3 个单核苷酸多态性位点

(3'UTR rs1576593、内含子 rs1541098 和 rs3789688) 与 NSCL/P 显著相关, 提示可能通过影响转录调控或 RNA 稳定性参与颅面发育, 而这些位点在西班牙裔人群中未显示类似关联, 提示其具有种族特异性。

3.2 ARHGAP29 与其他基因相互作用对 NSCL/P 易感性的影响

NSCL/P 的个体易感性不仅受到单一基因的影响, 还受到多个基因之间复杂交互作用的调控。ARHGAP29 与其他关键基因相互作用, 共同参与 NSCL/P 发病过程。ARHGAP29 与 PBX1 (rs6426870) 和 P63 (rs4575879) 相互作用显著增加 NSCL/P 的患病风险^[30]。此外, BMP4 (rs17563) 与 ARHGAP29 (rs560426) 的基因互作显著增加单纯唇裂的风险^[31]。这些研究表明, ARHGAP29 的遗传变异与 NSCL/P 的发病显著相关, 并且可能作为多基因网络中的核心节点, 揭示了 NSCL/P 复杂遗传机制的新研究方向。

3.3 ARHGAP29 发挥作用的可能信号通路

3.3.1 Rho 信号通路

关于 ARHGAP29 调控细胞迁移和增殖的具体信号通路目前尚不完全明确, 但已有研究表明 ARHGAP29 与 IRF6 在细胞迁移和增殖中存在显著的协作关系, 且这一协作可能通过 Rho 信号通路实现。在角质形成细胞中, IRF6 缺陷会导致 ARHGAP29 表达水平显著下降, 同时 RhoA 活性升高和肌动蛋白应力纤维积累, 从而削弱细胞迁移能力, 延缓伤口愈合过程; 而应用 Rho 相关激酶 (Rho-associated kinase, ROCK) 抑制剂可部分恢复该迁移缺陷^[21,32]。在 IRF6 缺陷胚胎的上皮细胞中, ARHGAP29 的表达显著下降, 这表明 ARHGAP29 可能位于 IRF6 的下游, 并通过 Rho GTPase 信号通路调控细胞骨架重塑和迁移行为^[13]。IRF6 是已明确的 NSCL/P 致病基因之一, 其缺陷与细胞迁移和组织融合障碍密切相关^[11,33]。这些研究提示, ARHGAP29 与 IRF6 可能通过共同调控 Rho GTPase 信号通路, 协同影响颅面发育过程中细胞的迁移与增殖能力, 从而参与唇腭裂的发生机制。

ARHGAP29 的核心作用依赖于其高度保守的 GTP 酶激活蛋白结构域, 通过负调控 Rho 家族 GTP 酶的活性来实现。Rho GTP 酶 (包括 RhoA、Rac1 和 Cdc42) 是调控细胞骨架重组和细胞运动的关键分子。ARHGAP29 通过催化 RhoA 结合的 GTP 水解为 GDP, 抑制 RhoA 活性, 进而影响细胞形态和迁

移能力。具体而言, 活化的 RhoA 可能通过 ROCK 激活 LIM 激酶 1/2 (LIMK1/2), 后者可磷酸化肌动蛋白解聚因子 (cofilin)。被磷酸化的 cofilin 失去活性, 无法切割肌动蛋白丝, 导致细胞骨架稳定性增强, 从而限制细胞的迁移能力。虽然该通路在肿瘤转移及创伤愈合中已得到验证, 但在颅神经嵴细胞中的功能表征仍属空白^[23,34-35]。本研究据此提出假说: ARHGAP29 通过负向调控 RhoA-ROCK-LIMK-cofilin 信号轴, 动态维持腭突间充质细胞的骨架可塑性, 其功能缺失可能导致细胞迁移动力学紊乱, 最终诱发腭板融合障碍 (图 1)。

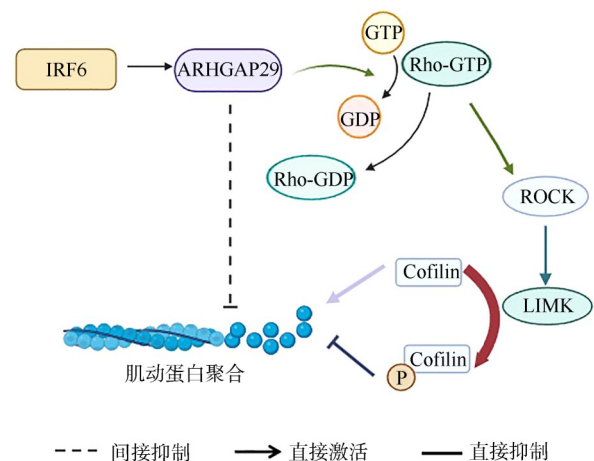


图 1 ARHGAP29 通过 Rho 信号通路发挥作用的假设模型

Fig 1 Hypothetical model of ARHGAP29 functioning through Rho signaling pathway

3.3.2 WNT 信号通路

WNT 信号通路在胚胎发育过程中起着至关重要的作用, 尤其是在颅面部发育中调控细胞的增殖、迁移和分化。WNT 信号通路的异常激活或抑制可能导致面部突起发育障碍, 从而引发唇腭裂等畸形^[36]。

WNT 信号通路包括经典的 β -连环蛋白 (β -catenin) 依赖通路和非经典通路。经典通路通过调控基因转录来调节细胞行为, 而非经典通路则通过细胞骨架重组影响细胞迁移和极性。WNT 信号通路已被证明在神经嵴细胞迁移、颌突融合及腭突延长等过程中发挥重要作用^[37]。

WNT 信号的非经典通路通过激活 Rho GTPase 来调控细胞骨架, 而 ARHGAP29 作为 Rho GTPase 的负调控因子, 可能在这一过程中发挥关键作用。具体来说, ARHGAP29 通过抑制 RhoA 活性, 减少肌动蛋白丝的聚合, 从而维持细胞骨架的动态平衡, 这一调控可能影响 WNT 信号介导的细胞迁移

和组织融合,进一步参与唇腭裂的发生。

4 结论与展望

ARHGAP29是位于染色体1p22.1-p21.3的重要NSCL/P致病基因,其编码的Rho GTP酶激活蛋白29通过调控细胞骨架重组、细胞迁移、增殖、黏附及凋亡等关键生物学过程,参与胚胎颅面发育。该基因在颅面组织(尤其是中鼻突、侧鼻突及腭突间充质)呈现时空特异性表达,功能缺失可导致腭突间充质细胞增殖过度、迁移能力下降、黏附异常及凋亡增加,进而干扰腭的正常融合。

遗传学研究鉴定出ARHGAP29的多种致病变异(无义、错义、剪接位点及移码突变),部分变异呈家系共分离。ARHGAP29与IRF6、PBX1、P63、BMP4等基因存在交互作用,其表达受IRF6调控,可能通过RhoA-ROCK-LIMK-cofilin轴影响细胞骨架动态平衡。此外,ARHGAP29还参与WNT非经典信号通路及血管生成调控。ARHGAP29杂合突变可致腭裂。本课题组^[15]研究发现,Arhgap29缺失可导致小鼠出现EEC样综合征(外胚层发育不良—外指畸形—唇腭裂综合征),提示其在综合征型唇腭裂中可能发挥作用。

环境因素在唇腭裂的发生中具有重要作用。母亲孕期的营养状况、药物、感染等因素可能通过与遗传因素的相互作用,共同影响胎儿的发育^[38]。目前关于ARHGAP29基因与环境因素协同作用的研究仍十分有限。在颅面部发育过程中,神经嵴细胞迁移至颌突和鼻突后需与局部血管网络协同作用,血管生成不足或异常可干扰面部突起的发育与融合。ARHGAP29缺失会导致内皮细胞黏附不成熟、形态异常及血管生成障碍^[21],提示该基因可能通过调控血管生成间接影响颅面发育。当前ARHGAP29在NSCL/P中的研究多集中于基因突变鉴定与功能预测,缺乏对具体机制的深入探索;现有动物模型多为腭裂模型,与人群遗传变异分析所显示的NSCL/P表型存在差异,提示建模偏差未能完全涵盖ARHGAP29在人类颅颌面发育中的多效性调控网络。

未来研究可结合单细胞转录组学、空间组学等技术,绘制ARHGAP29在颅面发育过程中的时空表达图谱,解析其通过Rho GTPase信号通路与其他基因协作调控细胞行为的精确机制。同时,基于人诱导多能干细胞构建的颅面发育类器官模型可弥

补传统动物模型的局限性,结合CRISPR-Cas9技术精确编辑ARHGAP29基因,模拟不同变异对颅面发育的影响,为NSCL/P的个性化治疗奠定基础。综上,ARHGAP29是NSCL/P研究领域的重要基因,其在颅面发育中的核心作用为揭示病因学提供了关键线索;通过整合遗传学、分子生物学与表型分析,未来有望进一步阐明其致病机制,为NSCL/P的精准诊断与个性化治疗提供理论和技术支持。

利益冲突声明:作者声明本文无利益冲突。

5 参考文献

- [1] Salari N, Darvishi N, Heydari M, et al. Global prevalence of cleft palate, cleft lip and cleft palate and lip: a comprehensive systematic review and Meta-analysis [J]. J Stomatol Oral Maxillofac Surg, 2022, 123(2): 110-120.
- [2] Saad AN, Parina RP, Tokin C, et al. Incidence of oral clefts among different ethnicities in the state of California[J]. Ann Plast Surg, 2014, 72(Suppl 1): S81-S83.
- [3] Yow M, Jin AZ, Yeo GSH. Epidemiologic trends of infants with orofacial clefts in a multiethnic country: a retrospective population-based study[J]. Sci Rep, 2021, 11: 7556.
- [4] Yan SJ, Yu QX, Zhou H, et al. Association of prenatal cleft lip and palate ultrasound abnormalities with copy number variants at a single Chinese tertiary center[J]. Ital J Pediatr, 2024, 50: 152.
- [5] Yu YQ, Zuo X, He M, et al. Genome-wide analyses of non-syndromic cleft lip with palate identify 14 novel loci and genetic heterogeneity[J]. Nat Commun, 2017, 8: 14364.
- [6] Feng H, Wei B, Xie XD, et al. The potential up-regulation risk of 3' UTR SNP (rs10787760 G>A) for the VAX1 gene is associated with NSCLP in the north-west Chinese population[J]. Gene, 2024, 922: 148458.
- [7] Beaty TH, Murray JC, Marazita ML, et al. A genome-wide association study of cleft lip with and without cleft palate identifies risk variants near MAFB and ABCA4[J]. Nat Genet, 2010, 42(6): 525-529.
- [8] Mukhopadhyay N, Feingold E, Moreno-Urbe L, et al. Genome-wide association study of non-syndromic orofacial clefts in a multiethnic sample of families

- and controls identifies novel regions[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 621482.
- [9] 杨怡欣, 李沐嘉, 郑谦, 等. 后全基因组关联研究时代非综合征型唇腭裂遗传学及易感基因功能学研究策略[J]. *中华口腔医学杂志*, 2024, 59(6): 634-639.
- Yang YX, Li MJ, Zheng Q, et al. Genetic and functional research strategies of non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in the post genome-wide association study era[J]. *Chin J Stomatol*, 2024, 59(6): 634-639.
- [10] 王世奎, 宋庆高, 兰雪娇. MAFB 基因多态性与非综合征型唇腭裂的研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2021, 29(1): 61-64.
- Wang SK, Song QG, Lan XJ, et al. Research progress on MAFB gene polymorphism and nonsyndromic cleft lip and palate[J]. *J Prevent Treat Stomatol Dis*, 2021, 29(1): 61-64.
- [11] Zhang SD, You Y, Yao ML, et al. Review on the role of IRF6 in the pathogenesis of non-syndromic orofacial clefts[J]. *Chin J Dent Res*, 2024, 27(1): 29-38.
- [12] Mukhopadhyay N, Feingold E, Moreno-Urbe L, et al. Genome-wide association study of multiethnic nonsyndromic orofacial cleft families identifies novel loci specific to family and phenotypic subtypes[J]. *Genet Epidemiol*, 2022, 46(3/4): 182-198.
- [13] Leslie EJ, Mansilla MA, Biggs LC, et al. Expression and mutation analyses implicate ARHGAP29 as the etiologic gene for the cleft lip with or without cleft palate locus identified by genome-wide association on chromosome 1p22[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2012, 94(11): 934-942.
- [14] Saras J, Franzén P, Aspenström P, et al. A novel GTPase-activating protein for rho interacts with a PDZ domain of the protein-tyrosine phosphatase PTPL1[J]. *J Biol Chem*, 1997, 272(39): 24333-24338.
- [15] Chi DD, Wang YM, Yu LL, et al. Arhgap29 deficiency causes EEC like syndrome in mice[J]. *Genes Dis*, 2025, 12(4): 101404.
- [16] Ranji P, Pairet E, Helaers R, et al. Four putative pathogenic ARHGAP29 variants in patients with non-syndromic orofacial clefts (NsOFC)[J]. *Eur J Hum Genet*, 2025, 33(1): 38-43.
- [17] Paul BJ, Palmer K, Sharp JC, et al. ARHGAP29 mutation is associated with abnormal oral epithelial adhesions[J]. *J Dent Res*, 2017, 96(11): 1298-1305.
- [18] 阮文彦. Arhgap29 对小鼠腭突间充质细胞增殖、迁移和凋亡的影响[D]. 银川: 宁夏医科大学, 2022.
- Ruan WY. Effects of Arhgap29 on mouse EPM cells proliferation, migration and apoptosis[D]. Yinchuan: Ningxia Medical University, 2022.
- [19] 胡晓, 李叶扬, 梁岷, 等. 维甲酸改变腭突发育关键时期细胞增殖和凋亡导致腭裂[J]. *中华整形外科杂志*, 2016, 32(3): 220-224.
- Hu X, Li YY, Liang M, et al. Induced cleft palate by retinoic acid through altering the cell proliferation and apoptosis at the key stages of palatal development[J]. *Chin J Plast Surg*, 2016, 32(3): 220-224.
- [20] Liu H, Busch T, Eliason S, et al. Exome sequencing provides additional evidence for the involvement of ARHGAP29 in Mendelian orofacial clefting and extends the phenotypic spectrum to isolated cleft palate[J]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 2017, 109(1): 27-37.
- [21] Rhea L, Reeb T, Adelizzi E, et al. ARHGAP29 promotes keratinocyte proliferation and migration *in vitro* and is dispensable for *in vivo* wound healing[J]. *Dev Dyn*, 2025, 254(4): 310-329.
- [22] Xu K, Sacharidou A, Fu S, et al. Blood vessel tubulogenesis requires Rasip1 regulation of GTPase signaling[J]. *Dev Cell*, 2011, 20(4): 526-539.
- [23] Post A, Pannekoek WJ, Ross SH, et al. Rasip1 mediates Rap1 regulation of Rho in endothelial barrier function through ArhGAP29[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(28): 11427-11432.
- [24] Tagashira T, Fukuda T, Miyata M, et al. Afadin facilitates vascular endothelial growth factor-induced network formation and migration of vascular endothelial cells by inactivating rho-associated kinase through ArhGAP29[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2018, 38(5): 1159-1169.
- [25] Tang JX, Xiao XS, Wang K, et al. Identification of a novel variant of ARHGAP29 in a Chinese family with nonsyndromic cleft lip and palate[J]. *Biomed Res Int*, 2020: 8790531.
- [26] Yu QX, Deng Q, Fu F, et al. A novel splicing mutation of ARHGAP29 is associated with nonsyndromic cleft lip with or without cleft palate[J]. *J Matern Fetal*

- Neonatal Med, 2022, 35(13): 2499-2506.
- [27] Chandrasekharan D, Ramanathan A. Identification of a novel heterozygous truncation mutation in exon 1 of ARHGAP29 in an Indian subject with nonsyndromic cleft lip with cleft palate[J]. Eur J Dent, 2014, 8(4): 528-532.
- [28] Butali A, Mossey P, Adeyemo W, et al. Rare functional variants in genome-wide association identified candidate genes for nonsyndromic clefts in the African population[J]. Am J Med Genet A, 2014, 164(10): 2567-2571.
- [29] Savastano CP, Brito LA, Faria AC, et al. Impact of rare variants in ARHGAP29 to the etiology of oral clefts: role of loss-of-function vs missense variants [J]. Clin Genet, 2017, 91(5): 683-689.
- [30] Letra A, Maili L, Mulliken JB, et al. Further evidence suggesting a role for variation in ARHGAP29 variants in nonsyndromic cleft lip/palate[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2014, 100(9): 679-685.
- [31] Wang Y, Shi J, Zheng Q, et al. Gene-gene interactions between BMP4 and ARHGAP29 among non-syndromic cleft lip only (NSCLO) trios from western Han Chinese population[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(2): 295-301.
- [32] van Eekelen M, Runtuwene V, Masselink W, et al. Pair-wise regulation of convergence and extension cell movements by four phosphatases via RhoA[J]. PLoS One, 2012, 7(4): e35913.
- [33] Rahimov F, Nieminen P, Kumari P, et al. High incidence and geographic distribution of cleft palate in Finland are associated with the IRF6 gene[J]. Nat Commun, 2024, 15(1): 9568.
- [34] Qiao YT, Chen JX, Lim YB, et al. YAP regulates actin dynamics through ARHGAP29 and promotes metastasis[J]. Cell Rep, 2017, 19(8): 1495-1502.
- [35] Shimizu K, Matsumoto H, Hirata H, et al. ARHGAP29 expression may be a novel prognostic factor of cell proliferation and invasion in prostate cancer [J]. Oncol Rep, 2020, 44(6): 2735-2745.
- [36] Reynolds K, Kumari P, Sepulveda Rincon L, et al. Wnt signaling in orofacial clefts: crosstalk, pathogenesis and models[J]. Dis Model Mech, 2019, 12(2): dmm037051.
- [37] Menezes R, Letra A, Kim AH, et al. Studies with Wnt genes and nonsyndromic cleft lip and palate[J]. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2010, 88(11): 995-1000.
- [38] 陆铤, 王江玥, 贾仲林. 影响非综合征型唇腭裂的环境因素[J]. 华西口腔医学杂志, 2019, 37(5): 547-550.
- Lu C, Wang JY, Jia ZL. Environmental factors of non-syndromic cleft lip and palate[J]. West China J Stomatol, 2019, 37(5): 547-550.

(本文编辑 李彩)