



安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 脑肿瘤患儿血管内皮生长因子 A 基因多态性对化疗毒性和临床预后的影响研究

作者： 刘正跃，孟令嘉，闫安，李苗，王淑梅

收稿日期： 2026-03-13

网络首发日期： 2026-04-10

引用格式： 刘正跃，孟令嘉，闫安，李苗，王淑梅. 脑肿瘤患儿血管内皮生长因子 A 基因多态性对化疗毒性和临床预后的影响研究[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260409.1031.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

脑肿瘤患儿血管内皮生长因子 A 基因多态性对化疗毒性和临床预后的影响研究

刘正跃¹，孟令嘉¹，闫安¹，李苗^{1,2}，王淑梅¹

(¹首都医科大学附属北京世纪坛医院药学部，北京 100038；²首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科，北京 100038)

摘要 目的 探讨脑肿瘤儿童血管内皮生长因子 A (*VEGFA*) 基因 rs2010963 和 rs3025039 位点遗传多态性对化疗毒性和临床预后的影响。**方法** 纳入 104 例接受标准化疗的脑肿瘤患儿，应用基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱平台进行 *VEGFA* rs2010963 C>G 和 rs3025039 C>T 多态性分型，采用 χ^2 检验分析基因型与化疗毒性的相关性，采用 COX 回归分析临床病理特征、基因型与无进展生存期 (PFS) 的相关性，基于生物信息学方法分析两个 SNP 位点影响的调控因子。**结果** 脑肿瘤组织中 *VEGFA* 的表达 (5.17 ± 1.81) 显著高于正常对照 (4.33 ± 1.56 , $P < 0.001$)，*VEGFA* 高表达组的总生存期显著劣于低表达组 ($P < 0.001$)。rs2010963 位点 CC、CG 和 GG 基因型的占比分别为 14.42%、55.77% 和 29.81%，C 和 G 等位基因的占比分别为 42.31% 和 57.69%，rs3025039 位点 CC、CT 和 TT 基因型的占比分别为 70.19%、25.96% 和 3.85%，C 和 T 等位基因的占比分别为 83.17% 和 16.83%。rs3025039 位点 C 基因型组的血小板减少症 (46.58%) 和胃肠道毒性 (56.16%) 发生率显著高于 CT 基因型组 (22.22%、33.33%， $P < 0.05$)，凝血障碍发生率 (4.11%) 显著低于 TT 基因型组 (50.00%， $P < 0.05$)，高脂血症发生率 (2.74%) 显著低于 CT 基因型组 (14.82%， $P < 0.05$)。在单因素和多因素 COX 回归分析中，肿瘤类型和 rs2010963 基因型均与 PFS 显著相关 ($P < 0.05$)。生信分析结果显示，rs2010963 和 rs3025039 多态性分别通过影响转录因子和 miRNA 与靶基因序列的结合，从而调控 *VEGFA* 表达。**结论** *VEGFA* rs3025039 CC 基因型显著影响血小板减少症、胃肠道毒性、凝血障碍和高脂血症风险，rs2010963 CG 基因型显著影响脑肿瘤进展风险。

关键词 脑肿瘤；血管内皮生长因子 A；单核苷酸多态性；化疗毒性；预后

中图分类号 R 968

文献标志码 A

Effects of *VEGFA* genetic polymorphisms on chemotherapy toxicities and clinical

2026-03-13 接收

基金项目：国家自然科学基金项目 (编号：81872926)

作者简介：刘正跃，硕士，药师；

王淑梅，博士，主任药师，硕士生导师，通信作者，E-mail: wangshumei1980@126.com

prognosis in children with brain tumors

Liu Zhengyue¹, Meng Lingjia¹, Yan An¹, Li Miao^{1,2}, Wang Shumei¹

(¹Department of Pharmacy, ²Department of Pediatrics, Beijing Shijitan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038)

Abstract *Objective* To explore the effects of Vascular Endothelial Growth Factor A (*VEGFA*) rs2010963 and rs3025039 polymorphisms on chemotherapy toxicities and clinical prognosis in children with brain tumors. *Methods* A total of 104 pediatric patients with brain tumors receiving standardized chemotherapy were enrolled. Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry was used for *VEGFA* rs2010963 and rs3025039 genotyping. The χ^2 test was applied to analyze the association between genotypes and chemotherapy-related toxicities. Cox proportional hazards regression was used to evaluate the correlations of clinicopathological characteristics and genotypes with the progression-free survival (PFS). In addition, bioinformatic analyses were conducted to investigate the regulatory factors potentially affected by the two SNP loci. *Results* The *VEGFA* expression in brain tumors (5.17 ± 1.81) was significantly higher than that in normal tissues (4.33 ± 1.56 , $P < 0.001$). Patients with high *VEGFA* expression had significantly worse overall survival than patients with low *VEGFA* expression ($P < 0.001$). Among the 104 children with brain tumors included, the rs2010963 CC, CG, and GG genotypes accounted for 14.42%, 55.77%, and 29.81%, respectively. The frequencies of C and G alleles were 42.31% and 57.69%, respectively. The rs3025039 CC, CT, and TT genotypes accounted for 70.19%, 25.96%, and 3.85%, respectively. The frequencies of C and T alleles were 83.17% and 16.83%, respectively. The children with the rs3025039 CC genotype had significantly higher incidences of thrombocytopenia (46.58%) and gastrointestinal toxicity (56.16%), and significantly lower incidences of coagulation disorders (4.11%) than CT genotype carriers (22.22%, 33.33%, and 50.00%, respectively, $P < 0.05$). They had significantly lower incidences of dyslipidemia (2.74%) than TT genotype carriers (14.82%, $P < 0.05$). The tumor type and the rs2010963 genotype were significantly associated with PFS ($P < 0.05$) in univariable and multivariable Cox regression analysis. Bioinformatic analysis indicated that the rs2010963 and rs3025039 polymorphisms regulated *VEGFA* expression by affecting the binding of transcription factors and miRNAs to their target gene sequences, respectively. *Conclusion* The *VEGFA* rs3025039 CC genotype significantly

affects the risk of thrombocytopenia, gastrointestinal toxicity, coagulation disorders, and hyperlipidemia, while the rs2010963 CG genotype significantly affects the risk of brain tumor progression.

Key words brain tumor; vascular endothelial growth factor A; single nucleotide polymorphism; chemotherapy toxicity; prognosis

Fund program National Natural Science Foundation of China (No. 81872926)

Corresponding author Wang Shumei, E-mail: wangshumei1980@126.com

近年来,脑肿瘤发病率不断上升,严重威胁患儿生命健康与神经发育,并带来沉重的医疗与社会负担^[1]。当前手术联合放化疗虽改善了生存,但仍面临化疗耐药、毒副作用明显及易复发等问题,亟待从分子层面探索精准诊疗策略。血管内皮生长因子A(vascular Endothelial growth factor A, VEGFA)介导的肿瘤血管生成在恶性肿瘤发生、发展及微环境调控中至关重要^[2-3],其基因多态性可能通过调控表达水平,影响肿瘤生物学行为及治疗反应,其中rs2010963位点被报道与肿瘤化疗耐受性及恶性进展有关^[4],而rs3025039位点则与肿瘤血管生成能力及相关并发症风险密切相关^[5]。然而,针对中国儿童脑肿瘤人群的相关研究仍较缺乏,且不同种群间基因型分布与临床意义存在异质性。因此,该研究旨在分析中国脑肿瘤儿童VEGFA基因rs2010963和rs3025039位点多态性对化疗相关毒性及临床预后的影响,以期作为化疗风险预测和个体化治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

本研究为单中心回顾性研究,以2019年1月—2023年12月在首都医科大学附属北京世纪坛医院儿科进行化疗的104例脑肿瘤患儿[男61/女43,年龄3.00(2.00,7.00)岁]为研究对象。纳入标准:①经病理或核磁检查确诊为脑肿瘤;②年龄不超过18周岁,性别不限;③接受以环磷酰胺、长春新碱、铂类、大剂量甲氨蝶呤为基础的化疗方案。排除标准:①VEGFA rs2010963 C>G或rs3025039 C>T基因分型不成功;②病例资料不完整。本研究获得本院科学研究伦理委员会批准[批号为sjtkyll-lx-2023(053)]。

1.2 试剂与仪器

DNA提取试剂盒,购自美国Qiagen公司。基质辅助激光解吸电离飞行时间质谱(matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry, MALDI-TOF-MS)系统(美国Sequenom公司);GeneAmp®9700型PCR仪(美国ABI公司)。

1.3 VEGFA rs2010963和rs3025039位点基因型分析

按照既往文献的方法^[6]，从外周血中提取基因组 DNA，通过 1.5% 的琼脂糖凝胶电泳鉴定 DNA 的完整性。通过 MALDI-TOF-MS 法进行基因型检测，rs2010963 位点所用引物分别为 ACGTTGGATGAAGAGCTCCAGAGAGAAGTC 、 ACGTTGGATGAGCAGGTCACTCACTTTGCC 和 GGCGTGCGAGCAGCGAAAG ， rs3025039 位点所用引物分别为 ACGTTGGATGTGAAGGAAGAGGAGACTCTG 、 ACGTTGGATGATGGCGAATCCAATTCCAAG 和 GCGGGTGACCCAGCA，实验操作细节同既往研究^[6]。

1.4 观察指标

本研究分析的安全性指标包括在脑肿瘤患儿化疗过程中观察到的血液系统、消化系统、肝脏、肾脏、心脏、电解质、皮疹、黏膜炎等方面的不良事件，依据当前通用的药物不良事件术语评定标准 5.0 版进行判定。预后指标为无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。

1.5 生物信息学分析

本研究自 UCSC (<https://xenabrowser.net/>) 数据库中下载了经统一标准化的美国癌症基因组图谱计划 (the cancer genome atlas, TCGA) 脑瘤患者 ($n=662$) 和 GTEx 正常对照 ($n=1157$) 的 *VEGFA* 基因表达数据，进行 *VEGFA* 的差异表达分析；自中国脑胶质瘤基因组图谱计划 (Chinese glioma genome atlas, CGGA, <https://www.cgga.org.cn/index.jsp>) 数据库 mRNAseq_693 数据集中下载了经统一标准化的 *VEGFA* 基因表达数据，分析世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) II ($n=188$)、III ($n=255$)、IV 级 ($n=249$) 脑肿瘤中 *VEGFA* 的表达趋势，以及原发性 ($n=422$) 和复发性脑肿瘤 ($n=271$) 中 *VEGFA* 的表达差异。设置最小分组样本数 $>25\%$ ，最大样本数分组 $<75\%$ ，使用 4.2.1 版 R 软件包 maxsta 计算了 *VEGFA* 的最佳截断值，在 TCGA 脑肿瘤组织中以 5.35 为截断值，在 CGGA 脑肿瘤组织中以 5.58 为截断值，分成 *VEGFA* 高、低表达两组，分析两组的预后差异。采用 SNPinf 数据库 (<https://snpinf.niehs.nih.gov/>) 和 3DSNP v2.0 (<https://omic.tech/3dsnpv2/>) 数据库对 rs2010963 和 rs3025039 进行功能注释。

1.6 统计学处理

采用 Graphpad Prism 9.0 版和 R 软件 4.2.1 版本进行统计分析，统计分析均基于双尾，检验水准 $\alpha=0.05$ 。采用 χ^2 检验分析 rs2010963 位点和 rs3025039 位点多态性分布是否符合 Hardy-Weinberg 平衡、不同肿瘤类型之间的基因型和等位基因分布差异以及不同基因型间的化疗毒性发生率比较。采用单因素和多因素 COX 回归分析各变量与 PFS 的相关性。采用 Mann Whitney 检验分析 *VEGFA* 在脑肿瘤和正常组织、不同 WHO 分级脑肿瘤组织以及原发

性与复发性脑肿瘤组织中的表达差异。采用 Log rank 检验分析 *VEGFA* 高、低表达两组之间的预后差异。

2 结果

2.1 *VEGFA* 在脑肿瘤中的作用分析

TCGA 脑瘤组织中 *VEGFA* 的表达显著高于正常组织 ($P<0.001$), 见图 1A。在 CGGA 脑瘤组织中 *VEGFA* 的表达呈现随 WHO 级别增加而增加的趋势, WHO IV 级脑瘤组织中的 *VEGFA* 的表达显著高于 WHO III 级 ($P<0.001$) 和 II 级 ($P<0.001$), 见图 1B。在 CGGA 复发性脑瘤组织中 *VEGFA* 的表达显著高于原发性脑瘤组织 ($P<0.001$), 见图 1C。分别使用 TCGA 和 CGGA 数据库中的脑肿瘤测序数据进行生存分析, 结果显示 *VEGFA* 高表达组的总生存期均显著劣于低表达组 ($P<0.001$), 见图 2。

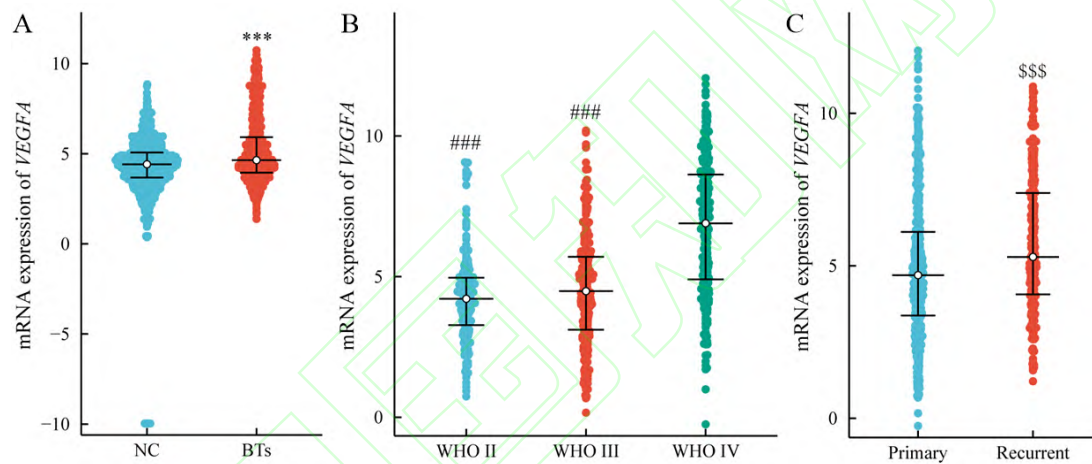


图 1 脑肿瘤组织中 *VEGFA* 的差异表达

Fig.1 Differential expression of *VEGFA* in brain tumors

A: *VEGFA* mRNA expression level in brain tumors (BT) and normal tissues (NC); B: WHO grades II, III, and IV; C: *VEGFA* mRNA expression level in primary and recurrent brain tumors;

*** $P<0.001$ vs NC group; ### $P<0.001$ vs WHO IV group; \$\$\$ $P<0.001$ vs Primary group.

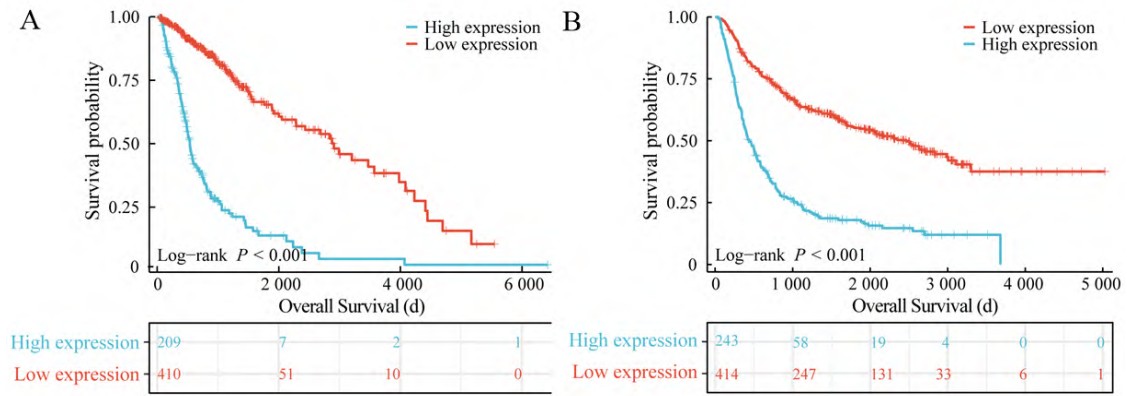


图 2 脑肿瘤组织 *VEGFA* 表达与生存预后的相关性

Fig.2 The association between *VEGFA* expression in brain tumor tissues and survival prognosis.

A: the TCGA database; B: the CGGA database.

2.2 一般资料

如表 1 所示，本研究共纳入脑肿瘤患儿 104 例（男 61 例、女 43 例；汉族 99 例，少数民族 5 例），其中室管膜瘤（ependymoma, EPN）24 例，髓母细胞瘤（medulloblastoma, MB）63 例，其他脑肿瘤 17 例，WHO I-II 级 23 例，III-IV 级 81 例。就诊时的中位年龄为 3.00（2.00, 7.00）岁。*VEGFA* rs2010963 和 rs3025039 位点各基因型组之间的基线特征分布差异无统计学意义。

表 1 基线特征表[M(P₂₅, P₇₅), n(%)]

Tab.1 Baseline characteristics [M(P₂₅, P₇₅), n(%)]

Variables	Total (n=104)	The rs2010963 genotype			P value	The rs3025039 genotype			P value
		CC (n=15)	CG (n=58)	GG (n=31)		CC (n=73)	CT (n=27)	TT (n=4)	
Age (year)	3.00 (2.00, 7.00)	2.00 (1.50,4.00)	3.00 (2.00,6.00)	4.00 (2.00,8.50)	0.072	3.00 (2.00,8.00)	3.00 (2.00,5.50)	7.50 (3.50,11.00)	0.301
Gender					0.193				0.482
Male	61 (58.65)	12 (80.00)	32 (55.17)	17 (54.84)		44 (60.27)	16 (59.26)	1 (25.00)	
Female	43 (41.35)	3 (20.00)	26 (44.83)	14 (45.16)		29 (39.73)	11 (40.74)	3 (75.00)	
Ethnic group					0.119				1.000
Han	99 (95.19)	13 (86.67)	55 (94.83)	31 (100.00)		69 (94.52)	26 (96.30)	4 (100.00)	
Ethnic minority	5 (4.81)	2 (13.33)	3 (5.17)	0 (0.00)		4 (5.48)	1 (3.70)	0 (0.00)	
Tumor diagnosis					0.324				0.654
EPN	24 (23.08)	5 (33.33)	11 (18.97)	8 (25.81)		19 (26.03)	5 (18.52)	0 (0.00)	
MB	63 (60.58)	7 (46.67)	40 (68.97)	16 (51.61)		41 (56.16)	18 (66.67)	4 (100.00)	
Others	17 (16.35)	3 (20.00)	7 (12.07)	7 (22.58)		13 (17.81)	4 (14.81)	0 (0.00)	
WHO Grade					0.276				0.607
I-II	23 (22.12)	3 (20.00)	16 (27.59)	4 (12.90)		18 (24.66)	5 (18.52)	0 (0.00)	
III-IV	81 (77.88)	12 (80.00)	42 (72.41)	27 (87.10)		55 (75.34)	22 (81.48)	4 (100.00)	

2.3 VEGFA rs2010963 和 rs3025039 位点遗传多态性在脑肿瘤患儿中的分布结果

在 104 例脑肿瘤患儿中，VEGFA rs2010963 和 rs3025039 的基因型和等位基因分布均符合 Hardy-Weinberg 平衡 ($P>0.05$)。EPN、MB 与其他脑肿瘤类型之间的两个位点基因型和等位基因分布差异均无统计学意义。见表 2。

表 2 VEGFA rs2010963 和 rs3025039 位点遗传多态性在脑肿瘤患儿中的分布[n(%)]

Tab.2 The distribution of VEGFA rs2010963 and rs3025039 polymorphisms in children with brain tumors [n(%)]

SNP	Genotype and allele	Total (n=104)	EPN (n=24)	MB (n=63)	Others (n=17)
rs2010963	CC	15 (14.42)	5 (20.83)	7 (11.11)	3 (17.64)
	CG	58 (55.77)	11 (45.83)	40 (63.49)	7 (41.18)
	GG	31 (29.81)	8 (33.33)	16 (25.40)	7 (41.18)
	C	88 (42.31)	21 (43.75)	54 (42.86)	13 (38.24)
	G	120 (57.69)	27 (56.25)	72 (57.14)	21 (61.76)
rs3025039	CC	73 (70.19)	19 (79.17)	41 (65.08)	13 (76.47)
	CT	27 (25.96)	5 (20.83)	18 (28.57)	4 (23.52)
	TT	4 (3.85)	0 (0.00)	4 (6.35)	0 (0.00)
	C	173 (83.17)	43 (89.58)	100 (79.37)	30 (88.24)
	T	35 (16.83)	5 (10.42)	26 (20.63)	4 (11.76)

2.4 rs2010963 和 rs3025039 位点基因型对化疗毒性的影响

除 rs3025039 位点 CC 基因型组的血小板减少症发生率高于 CT 基因型组 ($P<0.05$)，CC 基因型组的胃肠道毒性发生率高于 CT 基因型组 ($P<0.05$)，CC 基因型组的凝血障碍发生率低于 TT 基因型组 ($P<0.05$)，CC 基因型组的高脂血症发生率低于 CT 基因型组 ($P<0.05$)，其余化疗毒性的发生与 rs2010963 和 rs3025039 位点基因型无显著相关性。见表 3。

表 3 中枢神经系统肿瘤患儿 *VEGFA* rs2010963 和 rs3025039 位点基因型与化疗毒性的相关性[n(%)]

Tab.3 The associations of *VEGFA* rs2010963 and rs3025039 genotypes with chemotherapy toxicities [n(%)]

Variables	Total (n = 104)	The rs2010963 genotype			The rs3025039 genotype		
		CC (n = 15)	CG (n = 58)	GG (n = 31)	CC (n = 73)	CT (n = 27)	TT (n = 4)
Leukopenia	100 (96.15)	15 (100.00)	55 (94.83)	30 (96.77)	71 (97.26)	25 (92.59)	4 (100.00)
Neutropenia	96 (92.31)	14 (93.33)	54 (93.10)	28 (90.32)	69 (94.52)	23 (85.19)	4 (100.00)
Anemia	85 (81.73)	11 (73.33)	46 (79.31)	28 (90.32)	60 (82.19)	22 (81.48)	3 (75.00)
Thrombocytopenia	42 (40.39)	6 (40.00)	20 (34.48)	16 (51.61)	34 (46.58)*	6 (22.22)*	2 (50.00)
Gastrointestinal toxicity	53 (50.96)	7 (46.67)	28 (48.28)	18 (58.07)	41 (56.16)*	9 (33.33)*	3 (75.00)
Hepatic toxicity	43 (41.35)	8 (53.33)	21 (36.21)	14 (45.16)	29 (39.73)	11 (40.74)	3 (75.00)
Renal toxicity	4 (3.85)	1 (6.67)	2 (3.45)	1 (3.23)	3 (4.11)	1 (3.70)	0 (0.00)
Cardiotoxicity	8 (7.69)	1 (6.67)	5 (8.62)	2 (6.45)	7 (9.59)	1 (3.70)	0 (0.00)
Electrolyte disturbance	35 (33.65)	5 (33.33)	21 (36.21)	9 (29.03)	23 (31.51)	11 (40.74)	1 (25.00)
Skin rash	11 (10.58)	4 (26.67)	4 (6.90)	3 (9.68)	7 (9.59)	4 (14.82)	0 (0.00)
Mucositis	41 (39.42)	5 (33.33)	24 (41.38)	12 (38.71)	32 (43.84)	8 (29.63)	1 (25.00)

Thyroid dysfunction	5 (4.81)	0 (0.00)	2 (3.45)	3 (9.68)	4 (5.48)	1 (3.70)	0 (0.00)
Coagulation disorders	10 (9.62)	1 (6.67)	6 (10.35)	3 (9.68)	3 (4.11)#	5 (18.52)	2 (50.00)#
Dyslipidemia	6 (5.77)	0 (0.00)	4 (6.90)	2 (6.45)	2 (2.74)*	4 (14.82)*	0 (0.00)
Hyperuricemia	4 (3.85)	0 (0.00)	2 (3.45)	2 (6.45)	4 (5.48)	0 (0.00)	0 (0.00)

注: * $P < 0.05$ vs CT; # $P < 0.05$ vs TT.

2.5 rs2010963 和 rs3025039 位点基因型对 PFS 的影响

在单因素 COX 回归分析中年龄、肿瘤类型、WHO 分级以及 rs2010963 基因型与 PFS 显著相关 ($P<0.05$)。脑肿瘤患儿的年龄与 PFS 风险显著正相关 ($HR=1.06, P=0.023$)，MB 患儿发生疾病进展的风险显著高于 EPN 患儿 ($HR=2.89, P=0.010$)，WHO I-II 级患儿发生疾病进展的风险显著低于 III-IV 级患儿 ($HR=0.49, P=0.040$)，rs2010963 位点 CG 基因型患儿发生疾病进展的风险显著低于 GG 基因型患儿 ($HR=0.52, P=0.021$)。在多因素 COX 回归分析中，肿瘤类型和 rs2010963 基因型仍与 PFS 显著相关 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 PFS 的单变量和多变量 COX 回归分析

Tab.4 Univariable and multivariable Cox regression analysis of PFS

Characteristics	n	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		HR (95% CI)	P value	HR (95% CI)	P value
Age	104	1.06 (1.01 - 1.11)	0.023	1.02 (0.95 - 1.09)	0.577
Gender					
Female	43	Reference		Reference	
Male	61	1.42 (0.82 - 2.46)	0.215	1.43 (0.77 - 2.65)	0.264
Ethnic group					
Han	99	Reference		Reference	
Ethnic minority	5	0.57 (0.14 - 2.35)	0.438	0.51 (0.12 - 2.28)	0.380
Tumor diagnosis					
EPN	24	Reference		Reference	
MB	63	2.89 (1.29 - 6.46)	0.010	2.80 (1.12 - 6.97)	0.027
Others	17	1.56 (0.58 - 4.21)	0.383	1.68 (0.57 - 4.93)	0.348
WHO Grade					
III-IV	81	Reference		Reference	
I-II	23	0.49 (0.24 - 0.97)	0.040	0.77 (0.30 - 1.96)	0.581
The rs2010963 genotype					
GG	31	Reference		Reference	
CC	15	0.55 (0.23 - 1.30)	0.172	0.57 (0.22 - 1.50)	0.255
CG	58	0.52 (0.29 - 0.91)	0.021	0.44 (0.23 - 0.85)	0.014

The rs3025039 genotype

CC	73	Reference		Reference	
CT	27	1.42 (0.79 - 2.56)	0.247	1.51 (0.80 - 2.83)	0.202
TT	4	1.29 (0.31 - 5.36)	0.727	1.12 (0.23 - 5.39)	0.891

2.6 VEGFA rs2010963 和 rs3025039 位点多态性功能分析

rs2010963 和 rs3025039 均位于 6p21.1, rs2010963 的功能注释为 5'非翻译区变异, rs3025039 的功能注释为 3'非翻译区变异, SNPinf 数据库分析结果显示, rs2010963 处于转录因子结合区域内, 可能通过影响基本螺旋-环-螺旋家族成员 E40 (basic helix-loop-helix family member E40, BHLHE40)、染色质域解旋酶 DNA 结合蛋白 1 (chromodomain helicase DNA binding protein 1, CHD1)、Zeste 同源物增强子 2 (enhancer of Zeste homolog 2, EZH2) 等转录因子与 RNA 序列的结合调控 VEGFA 表达, rs3025039 处于 miRNA 结合区域内, 可能通过影响 hsa-miR-145、hsa-miR-591、hsa-miR-636、hsa-miR-638 与靶基因序列的结合调控 VEGFA 表达。见表 5。

表 5 VEGFA rs2010963 和 rs3025039 位点遗传多态性的功能预测

Tab.5 The predicted functions of VEGFA rs2010963 and rs3025039 polymorphisms

SNP	Allele	TFBS/ miRNA
rs2010963	C/G	BHLHE40、CHD1、EZH2、GTF2B、MAZ、POLR2A、RCOR1、REST、SIN3AK20、TAF1、TAF7、TBP、USF1、WRNIP1、YY1、ZBTB7A
rs3025039	C/T	hsa-miR-145、hsa-miR-591、hsa-miR-636、hsa-miR-638

3 讨论

儿童脑肿瘤的治疗至今仍是一项严峻的临床挑战, 其高度的异质性和治疗相关毒性迫切需要寻找能够指导个体化治疗的生物标志物。本研究聚焦于血管生成的核心调控因子——VEGFA 基因 rs2010963 和 rs3025039 位点的多态性, 旨在探索其对脑肿瘤患儿化疗毒性和预后的影响。关键发现表明, VEGFA 在脑肿瘤中高表达与不良预后相关, rs3025039 多态性与特定化疗毒性显著相关, 而 rs2010963 基因型则与疾病进展风险相关。这些结果提示 VEGFA 遗传变异在影响儿童脑肿瘤治疗反应中的潜在价值。

在脑肿瘤中, VEGFA 通过激活 VEGFR2 等信号通路, 促进肿瘤新生血管形成, 支持肿瘤生长与侵袭^[7]。同时, VEGFA 可增加血管通透性, 导致免疫抑制微环境, 并可能影响化

疗药物的局部浓度与疗效^[2, 8]。这些机制共同解释了本研究中观察到的 *VEGFA* 高表达与患儿较差生存结局的关联，也与既往关于 *VEGFA* 作为实体瘤不良预后因子的报道一致^[9]。然而，其在儿童脑肿瘤中的具体作用机制仍需进一步探索。

本研究测得的 *VEGFA* rs2010963 和 rs3025039 变异频率与中国其他人群相近^[10]，但 rs2010963 变异频率高于欧洲人群，rs3025039 变异频率低于欧洲人群^[11]，提示其种族特异性，在跨种族比较和结果解读时需谨慎。在中国人群和伊朗人群均有研究显示，rs2010963 和 rs3025039 多态性与胶质母细胞瘤发生风险显著相关^[10,12]。另外，有研究显示在中国南方汉族人群中 rs2010963 多态性与乳腺癌增殖指数 Ki-67 相关^[13]，但在巴西非转移性乳腺癌患者中未发现其对病理特征和预后的显著影响^[14]，这反映了不同种族和肿瘤类型中 *VEGFA* 多态性效应的异质性，凸显了遗传背景与肿瘤微环境在调节其生物学效应中的复杂性。

关于 rs3025039 CC 基因型同时影响多种化疗毒性的矛盾效应，可能与 VEGF 通路的多效性和组织特异性有关^[15]。在肠道黏膜，高水平的 VEGF 可能过度增加血管通透性，加剧化疗药物对脆弱黏膜的损伤，导致严重的胃肠道毒性。在骨髓造血微环境，VEGF 的过高水平可能反而会破坏血管壁的完整性，影响造血干细胞的归巢和增殖，可能与血液学毒性相关联。另外，rs3025039 位点还会影响染色质三维结构或非编码 RNA 与靶基因结合，在不同细胞类型中产生差异化的基因调控效果，从而导致 VEGF 在表达水平、时空特异性上产生细微差别，最终引发不同的表型^[15]。本研究初步揭示了 rs3025039 多态性与儿童肿瘤化疗毒性间的关联，为基因分型指导临床风险预测提供了依据，但未来前瞻性研究需完善合并用药等混杂因素的记录，以更精确地评估各种因素的作用。在 rs2010963 多态性与 PFS 相关性方面，已有文献^[5]表明该位点可通过影响 5'非编码区转录因子结合，从而调节 *VEGFA* 的启动子活性及蛋白表达量。具体机制上，C 等位基因携带者往往表现出更高的 *VEGFA* 表达，进而促进肿瘤血管形成和耐药通路的激活^[5]。

本研究的局限性包括：单中心回顾性设计可能引入选择偏倚；由于化疗方案复杂且周期长，未校正合并用药等混杂因素；机制验证缺少荧光素酶报告基因等功能实验；使用公共数据库数据而非患者样本验证 *VEGFA* 表达。未来需要多中心前瞻性研究，结合功能实验和蛋白水平验证，深入探讨 *VEGFA* 基因多态性的分子机制及临床价值。

综上所述，本研究为中国儿童脑肿瘤的精准医疗提供了遗传学依据，*VEGFA* 基因分型有望用于化疗毒性预测和预后分层，为改善患儿治疗效果提供新思路。

参考文献

- [1] Yeoh T D Y Y, Nga V, Kimpo M, et al. Intracranial germ cell tumors[J]. *Semin Neurol*, 2023, 43(6): 897-908. doi:10.1055/s-0043-1776763.
- [2] Khalil S S, Salihi A. Mutations in the *TP53* *VEGFA* and *CTH* genes as key molecular markers for the diagnosis of glioblastoma[J]. *Cureus*, 2024, 16(5): e61165. doi:10.7759/cureus.61165.

- [3] 薛乐乐, 井玉莹, 杨凯歌, 等. 乙醇脱氢酶 1A 和血管内皮生长因子-A 在肝细胞癌中的表达 [J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(3): 499-505. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.020.
- [3] Xue L L, Jing Y Y, Yang K G, et al. Expression of alcohol dehydrogenase 1A and vascular endothelial growth factor-a in hepatocellular carcinoma[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(3): 499-505. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.03.020.
- [4] Bakhshian-Dehkordi E, Safaei M, Fattahi S, et al. The association of VEGF rs833061 and rs2010963 polymorphisms with susceptibility to colorectal cancer in an Iranian population[J]. Cancer Epidemiol, 2021, 75: 102041. doi:10.1016/j.canep.2021.102041.
- [5] Shimizu Y, ARIMA K, Noguchi Y, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) polymorphism rs3025039 and atherosclerosis among older with hypertension[J]. Sci Rep, 2022, 12: 5564. doi:10.1038/s41598-022-09486-1.
- [6] Li M, Kong X Y, Wang S M. Effects of splicing-regulatory polymorphisms in ABCC2, ABCG2, and ABCB1 on methotrexate exposure in Chinese children with acute lymphoblastic leukemia[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2023, 91(1): 77-87. doi:10.1007/s00280-022-04498-0.
- [7] Karimi H, Lee S, Xu W, et al. Advances in molecular imaging of VEGFRs: innovations in imaging and therapeutics[J]. Int J Mol Sci, 2025, 26(11): 5373. doi:10.3390/ijms26115373.
- [8] Holst C B, Pedersen H, Obara E A A, et al. Perspective: targeting VEGF-A and YKL-40 in glioblastoma - matter matters[J]. Cell Cycle, 2021, 20(7): 702-15. doi:10.1080/15384101.2021.1901037.
- [9] Zabihi A. The role of biological macromolecules in the regulation of angiogenesis in glioblastoma: focus on vascular growth factors, integrins, and extracellular matrix proteins[J]. Int J Biol Macromol, 2025, 311: 143838. doi:10.1016/j.ijbiomac.2025.143838.
- [10] Zhao P, Chen A, Qi Q, et al. Impact of *VEGFA* polymorphisms on glioma risk in Chinese[J]. Oncotarget, 2017, 8(48): 83712-22. doi:10.18632/oncotarget.19380.
- [11] Zidi S, Stayoussef M, Gazouani E, et al. Relationship of common vascular endothelial growth factor polymorphisms and haplotypes with the risk of cervical cancer in Tunisians[J]. Cytokine, 2015, 74(1): 108-12. doi:10.1016/j.cyto.2014.11.009.
- [12] Hanaei S, Mojtahedi H, Namvar M, et al. VEGF gene polymorphisms in Iranian patients with intracranial glioblastoma[J]. J Neurosurg Sci, 2024, 68(5): 583-9.

doi:10.23736/s0390-5616.22.05832-5.

[13] Li Z, Wang Y, Liu C, et al. Association between VEGF single nucleotide polymorphism and breast cancer in the Northern China Han population[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 186(1): 149-56. doi:10.1007/s10549-020-06024-3.

[14] de Andrade Vieira-Monteiro H, Freitas-Alves D R, Sobral-Leite M, et al. Prognostic evaluation of VEGFA genotypes and haplotypes in a cohort of Brazilian women with non metastatic breast cancer[J]. *Cancer Biol Ther*, 2016, 17(6): 674-83. doi:10.1080/15384047.2016.1190486.

[15] Ravegnini G, Nannini M, Zenesini C, et al. An exploratory association of polymorphisms in angiogenesis-related genes with susceptibility, clinical response and toxicity in gastrointestinal stromal tumors receiving sunitinib after imatinib failure[J]. *Angiogenesis*, 2017, 20(1): 139-48. doi:10.1007/s10456-016-9534-5.