

网络出版时间:2026-04-10 08:18:13 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260409.1031.002

脑肿瘤患儿 VEGFA 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

(首都医科大学附属北京世纪坛医院¹药学部、²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低于低表达组($P < 0.001$)。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 CC 基因型组的小血小板减少症(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 基因型是血小板减少症和胃肠道毒性的危险因素,是凝血障碍和高脂血症的保护因素,rs2010963 CG 基因型是脑肿瘤进展的保护因素。

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 **文章编号** 1000-1492(2026)05-0901-07

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2026.05.014

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:① VEGFA 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: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

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,男,硕士,药师;

王淑梅,女,博士,主任药师,硕士生导师,通信作者,

E-mail: wangshumei1980@126.com

(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^[6]方法,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 F: 5'-ACGTTGGA TGAAGAGCTCCAGAGAGAAGTC-3', R: 5'-ACGT TGGATGAGCAGGTCACCTACTTTGCC-3', 单碱基延伸引物: 5'-GGCGTGCAGCAGCGAAAG-3', rs3025039 位点所用引物分别为 F: 5'-ACGTTG GATGTGAAGGAAGAGGAGACTCTG-3', R: 5'-ACG TTGGATGATGGCAATCCAATCCAAG-3', 单碱基延伸引物: 5'-GCGGGTGACCCAGCA-3', 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 U 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低于低表达组 ($P < 0.001$), 见图 2。

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。

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。

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

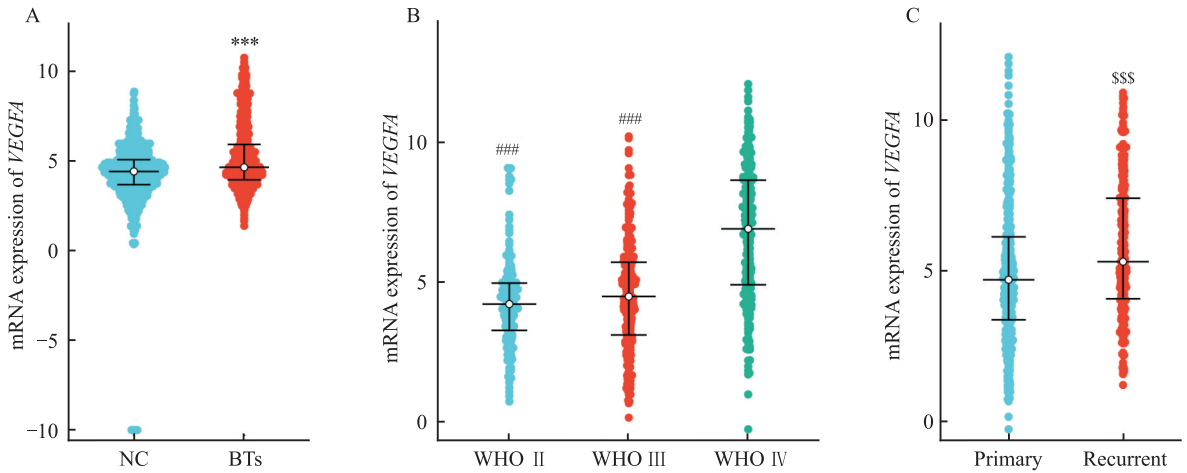


图1 脑肿瘤组织中 VEGFA 的差异表达

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; SSS $P < 0.001$ vs Primary group.

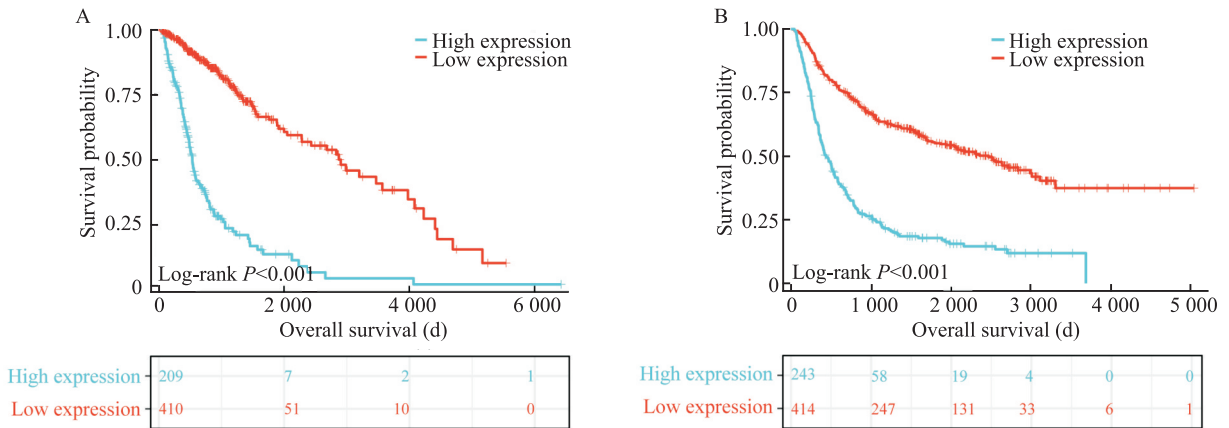


图2 脑肿瘤组织 VEGFA 表达与生存预后的相关性

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

A: TCGA database; B: CGGA database.

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。

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。

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)、

表1 基线特征表 [M(P₂₅,P₇₅), n(%)]

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

Variable	The rs2010963 genotype				P value	The rs3025039 genotype				P value
	Total (n=104)	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)		4 (5.48)	1 (3.70)	0 (0)		
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)		
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)		
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)		
III-IV	81 (77.88)	12 (80.00)	42 (72.41)	27 (87.10)		55 (75.34)	22 (81.48)	4 (100.00)		

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)
rs3025039	G	120 (57.69)	27 (56.25)	72 (57.14)	21 (61.76)
	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)	4 (6.35)	0 (0)
	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)	

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。

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。本研究中,

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。

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(%)]

Variable	The rs2010963 genotype				The rs3025039 genotype		
	Total (n=104)	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)
Cardiotoxicity	8 (7.69)	1 (6.67)	5 (8.62)	2 (6.45)	7 (9.59)	1 (3.70)	0 (0)
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)
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)	2 (3.45)	3 (9.68)	4 (5.48)	1 (3.70)	0 (0)
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)	4 (6.90)	2 (6.45)	2 (2.74)*	4 (14.82)	0 (0)
Hyperuricemia	4 (3.85)	0 (0)	2 (3.45)	2 (6.45)	4 (5.48)	0 (0)	0 (0)

*P<0.05 vs CT; #P<0.05 vs TT.

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

Characteristic	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

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

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

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]。肠道黏膜中,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。

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 *ABC1* 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, Gzouani 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.

Effects of *VEGFA* genetic polymorphisms on chemotherapy toxicities and clinical 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 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%) than CT genotype carriers (22.22% and 33.33%, respectively, $P < 0.05$), and significantly lower incidences of coagulation disorders (4.11%) than TT genotype carriers (50.00%, $P < 0.05$). The incidence of hyperlipidemia (2.74%) was significantly lower than that in the CT 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 is a risk factor for thrombocytopenia and gastrointestinal toxicity, and a protective factor for coagulation disorders and hyperlipidemia. The rs2010963 CG genotype is a protective factor for 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