

• 肿瘤专栏 •

# ACVRL1 基因多态性与结直肠癌贝伐单抗靶向治疗反应的关系探讨

翟明慧<sup>1</sup>, 袁殿宝<sup>1</sup>, 高灵娟<sup>2</sup>, 成丹蕾<sup>1</sup>

(1.河北北方学院附属第一医院肿瘤内科,河北 张家口 075000;2.陆军第八十一集团军医院肿瘤内科,河北 张家口 075000)

**[摘要]** 目的 探讨类激活素受体1型(activin A receptor like type 1, ACVRL1)基因多态性与结直肠癌贝伐单抗靶向治疗反应的关系。方法 选取2022年1月—2024年4月河北北方学院附属第一医院收治的结直肠癌患者254例,均实施贝伐单抗靶向治疗。治疗前采取外周血应用连接酶检测反应技术检测 ACVRL1 rs706819、rs2293094、rs1169953 位点基因多态性,并进行连锁不平衡分析;根据治疗反应将患者分为有效组和无效组,比较2组一般资料和 ACVRL1 rs706819、rs2293094、rs1169953 位点基因型分布与等位基因频率;Logistic 回归分析确定患者治疗效果的影响因素。实时荧光定量聚合酶链反应检测不同 ACVRL1 基因单体型患者的癌组织 ACVRL1 基因表达情况。结果 无效组 ACVRL1 基因 rs2293094 位点 AA 基因型与 A 等位基因、ACVRL1 基因 rs1169953 位点 TT 基因型与 T 等位基因占比均高于有效组(45.10% vs. 21.18%, 62.75% vs. 45.07%, 52.94% vs. 26.60%, 69.61% vs. 50.25%,  $P < 0.05$ );ACVRL1 rs706819、rs2293094、rs1169953 位点存在连锁不平衡,且分为4个单体型;患者贝伐单抗靶向治疗无效率为20.08%;Logistic 回归分析结果显示,临床分期Ⅳ期、未低分化、ACVRL1 基因 H1 单体型均是贝伐单抗靶向治疗效果的危险因素( $P < 0.05$ ),ACVRL1 基因 H2 单体型、联合同步放化疗是其保护因素( $P < 0.05$ )。ACVRL1 H1 单体型患者 ACVRL1 基因表达低于其他3种单体型( $P < 0.05$ ),H2 单体型患者 ACVRL1 基因表达高于 H3 和 H4 单体型( $P < 0.05$ )。结论 ACVRL1 基因 H1 单体型、临床分期Ⅳ期、未低分化均是结直肠癌患者靶向治疗效果的危险因素,ACVRL1 基因 H2 单体型、联合同步放化疗则是其保护因素。

**[关键词]** 结直肠肿瘤;贝伐单抗;类激活素受体1型;基因多态性 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2025.07.004

**[中图分类号]** R735.34

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-3205(2025)07-0762-07

## Exploration of the relationship between ACVRL1 gene polymorphism and response to bevacizumab targeted therapy in colorectal cancer

ZHAI Ming-hui<sup>1</sup>, YUAN Dian-bao<sup>1</sup>, GAO Ling-juan<sup>2</sup>, CHENG Dan-lei<sup>1</sup>

(1.Department of Medical Oncology, the First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China; 2.Department of Medical Oncology, Hospital of the 81st Group Army of the PLA, Hebei Province, Zhangjiakou 075000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between the activin A receptor like type 1 (ACVRL1) gene polymorphism and the response to bevacizumab targeted therapy in colorectal cancer (CRC). **Methods** In total, 254 CRC patients admitted to the First Affiliated Hospital of Hebei North University from January 2022 to April 2024 were enrolled and given bevacizumab targeted therapy. Before treatment, peripheral blood was collected, ligase detection reaction technology was used to detect gene polymorphisms of the ACVRL1 rs706819, rs2293094, and rs1169953 loci, and a chain imbalance analysis was conducted. According to the treatment response, patients were divided into effective group and ineffective group. The general

[收稿日期]2024-12-25

[基金项目]河北省医学科学研究课题计划(20210617);张家口市

市级科技计划项目(2021037D)

[作者简介]翟明慧(1985—),女,河北衡水人,河北北方学院附属第一医院主治医师,医学硕士,从事恶性肿瘤诊治研究。

information and genotype distributions and allele frequencies of ACVRL1 rs706819, rs2293094, rs1169953 loci were compared between the two groups, and Logistic regression analysis was used to explore the influencing factors of ineffective treatment in patients. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-qPCR) was used to detect and compare the expressions of ACVRL1 gene in cancer tissues of patients with different ACVRL1 gene haplotypes. **Results** The proportions of AA genotype and A allele at the rs2293094 locus of the ACVRL1 gene and the proportions of TT genotype and T allele at the rs1169953 locus of the ACVRL1 gene in the ineffective group were higher than those in the effective group (45.10% vs. 21.18%, 62.75% vs. 45.07%, 52.94% vs. 26.60%, 69.61% vs. 50.25%,  $P < 0.05$ ). There was chain imbalance in ACVRL1 rs706819, rs2293094, and rs1169953 loci, and the patients were classified into four haplotypes. The ineffective rate of bevacizumab targeted therapy in patients was 20.08%. The results of Logistic regression analysis showed that stage IV, undifferentiated status, and ACVRL1 gene H1 haplotype were all risk factors for efficacy bevacizumab targeted therapy ( $P < 0.05$ ), while ACVRL1 gene H2 haplotype and combined synchronous radiotherapy and chemotherapy were protective factors ( $P < 0.05$ ). The expression of ACVRL1 gene in ACVRL1H1 haplotype patients was lower than those in the other three haplotypes ( $P < 0.05$ ), and the expression of ACVRL1 gene in H2 haplotype patients was higher than those in H3 and H4 haplotypes ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The H1 haplotype, stage IV, and undifferentiated status of the ACVRL1 gene are risk factors for efficacy targeted therapy in CRC patients, while the H2 haplotype of the ACVRL1 gene and combined synchronous radiotherapy and chemotherapy are protective factors.

**[Key words]** colorectal neoplasms; bevacizumab; activin A receptor like type 1; gene polymorphism

结直肠癌是常见的消化系统癌症,好发于40岁以上人群,早期常缺乏典型症状,随着疾病进展可出现便血、消瘦、贫血、水肿等表现。根据流行病学资料,中国结直肠癌发病率为36.63/10万,总体呈增长趋势;该病的病死率为17.00/10万,尽管近年来随着医疗技术的进步该病的生存率有所提高,但仍处于较低水平<sup>[1]</sup>。贝伐单抗是一种分子靶向药物,可对血管内皮生长因子直接作用,进而抑制肿瘤生长和疾病进展<sup>[2]</sup>。但仍有部分结直肠癌患者对贝伐单抗靶向治疗的反应不理想,王毅等<sup>[3]</sup>报道指出,使用贝伐单抗靶向治疗晚期结直肠癌的临床控制率为88.89%,2年生存率为77.78%;王桂英<sup>[4]</sup>研究发现,使用贝伐单抗治疗晚期转移性结直肠癌的临床控制率为82.61%。上述报道均证实贝伐单抗靶向治疗结直肠癌的效果仍有提升空间。但是影响贝伐单抗靶向治疗反应的分子机制目前尚不十分清楚,需着重探讨。类激活素受体1型(activin A receptor like type 1, ACVRL1)可编码丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶受体R3,而后者是转化生长因子 $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ )受体的重要成分,可参与血管内皮功能的调控<sup>[5]</sup>。ACVRL1受

体可结合TGF $\beta$ 激活素受体2参与TGF $\beta$ 通路的调控,且内皮因子与ACVRL1功能配合可影响TGF $\beta$ 结合的精确性<sup>[6]</sup>。既往有研究发现,ACVRL1基因多态性与动静脉畸形发病风险、贝伐单抗治疗效果有关<sup>[7]</sup>;也有报道指出,贝伐单抗治疗反应受TGF $\beta$ 通路的影响<sup>[8]</sup>。但ACVRL1基因多态性与结直肠癌贝伐单抗靶向治疗反应是否有关尚需要进一步研究。既往报道发现,ACVRL1 rs706819、rs2293094、rs1169953位点基因多态性均与血管生成有关<sup>[9]</sup>,故本研究选取三者进行试验,以期指导临床干预、提高贝伐单抗靶向治疗效果。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 样本量计算:根据预试验发现贝伐单抗靶向治疗效果的影响因素共5个(包括临床分期、分化程度、ACVRL1基因 rs2293094位点基因型、ACVRL1基因 rs1169953位点TT基因型和联合同步放化疗),治疗无效患者需 $\geq$ 影响因素个数 $\times$ 10,即治疗无效患者需 $>$ 50例。治疗无效率根据预试验为20.20%(20/99),故总例数需 $>$ 247例。脱落率设为5%,总样本量需 $>$ 260例。选取2022年

1月—2024年4月河北北方学院附属第一医院收治的结直肠癌患者261例,男性114例,女性147例;年龄31~78岁,平均(62.44±8.93)岁;肿瘤位置:结肠103例、直肠158例;临床分期:Ⅲ期104例、Ⅳ期157例;分化程度:未低分化68例、中高分化193例。纳入标准:①经病理学检查证实为结直肠癌患者;②符合贝伐单抗靶向治疗指征,拟采用该药物治疗;③对本研究知情同意。排除标准:①其他部位原发性肿瘤转移至结直肠者;②合并有感染、脏器功能不全者;③可进行根治性放疗或手术切除者;④卡氏评分<60分,或预计生存时间<3个月者;⑤需同时配合其他靶向药物治疗者;⑥有其他可能影响本研究结果的疾病者,如动静脉畸形等。261例患者中有5例未严格遵医嘱诊疗,有2例转院,均脱落,最终入组254例患者。

本研究经医院医学伦理委员会审核批准。

## 1.2 方法

**1.2.1 治疗方法** 所有患者均采用贝伐单抗治疗,静脉滴注贝伐单抗(武汉维斯尔曼生物工程有限公司,规格为100 mg、4 mL)5.0 mg/kg,1次/2周。同时根据患者情况配合放疗、化疗或同步放化疗,具体治疗方案选择及详细方法参照《结直肠癌靶向治疗中国专家共识》<sup>[10]</sup>,每3周记为1个周期,每个周期结束后休息1周,共3个周期。

**1.2.2 ACVRL1 基因多态性检测** 所有患者均于治疗前抽取外周血3 mL采用连接酶检测反应技术检测 ACVRL1 rs706819、rs2293094、rs1169953 位点基因多态性。首先提取外周血脱氧核糖核酸,所用试剂为 Trizol(美国 Invitrogen 公司),具体按说明书操作。利用紫外分光光度计(美国 Agilent 公司,Cary50 型)测算脱氧核糖核酸样品 260 nm 与 280 nm 处的光密度值,计算二者比值,若结果在 1.8~2.0 证实质量达标,否则需进行纯化。Primer 5.0 online 设计引物序列,详细信息见表 1。配置聚

合酶链反应体系,具体:脱氧核糖核酸模板 1 μL、缓冲液 2 μL、镁溶液 0.6 μL、脱氧核糖核苷三磷酸 2 μL、脱氧核糖核酸聚合酶 0.2 μL、上下游引物各 1 μL、超纯水 12.2 μL。采用聚合酶链反应仪(美国 ABI 公司,9700 型)进行扩增反应,反应条件:95 °C 2 min,35 个循环:94 °C 30 s,53 °C 90 s,65 °C 30 s,最后 65 °C 10 min。琼脂糖凝胶电泳后对聚合酶链反应产物进行纯化。根据目的基因设计探针,具体信息见表 2;然后进行多重连接酶检测反应,反应体系:缓冲液 1 μL、脱氧核糖核酸聚合酶连接酶 0.05 μL、探针法定量聚合酶链反应混合物各 1 μL、聚合酶链反应产物 4 μL、超纯水 4 μL;反应条件:95 °C 2 min,40 个循环:94 °C 15 s,50 °C 25 s。反应完成后采用测序仪(美国 ABI 公司,3730XL 型)进行测序分析获得基因型。

**1.2.3 癌组织 ACVRL1 基因表达检测** 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测。取癌组织液氮冷冻后研磨匀浆,提取总脱氧核糖核酸并进行反转录。利用 Primer5.0 软件设计 ACVRL1 基因的上下游引物(上游:5'-CTAGAGCTAGAGGCTAG-3',下游:5'-AGAGCTATGAGAGCTAGA-3'),内参为 β-actin(上游:5'-TTGAGATCGAGGATCGA-3',下游:5'-CGGATAGAGCTAGAGCTAG-3')。扩增反应:95 °C 30 s,40 个循环(92 °C 10 s,74 °C 45 s),最后 54 °C 5 min。计算 2<sup>-ΔΔC<sub>t</sub></sup>。

表 1 ACVRL1 基因引物信息

基因位点	引物序列	产物长度 (bp)
rs706819	5'-AGAAGTGGAGCTTGCAGACT-3'	212
	5'-GGAAGATTTGGTCTGATGTCC-3'	
rs2293094	5'-ATTCCAGTGACCAGAGGACG-3'	246
	5'-AGGGCAGTGAAGAAAGCTCT-3'	
rs1169953	5'-AGGTACGGACAGAGGATCCT-3'	190
	5'-GTGGGATGGGATGGAGAGAG-3'	

表 2 ACVRL1 基因探针序列信息

Table 2 Sequence information of ACVRL1 gene probe

基因位点	探针序列	连接酶检测长度 (bp)
rs706819-modify	P-TCAGTCTCATCTATTCCTTATTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-FAM	—
rs706819-A	TTTTTTTTTTTTTTTTTAGCCTATATCACAGCTAACTTCT	77
rs706819-G	TTTTTTTTTTTTTTTTTAGCCTATATCACAGCTAACTTCC	79
rs2293094-modify	P-ATGTGTGTCTTCCACCATCCTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT-FAM	—
rs2293094-A	TTTTTTTTTTTTTTTTTTAGCCTCCCCAGGCCGGCATCTT	82
rs2293094-G	TTTTTTTTTTTTTTTTTTAGCCTCCCCAGGCCGGCATCTC	84
rs1169953-modify	P-AAAAAGTGGCTAAACAATAAGTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTT -FAM	—
rs1169953-A	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGAGGGTTGAGGTGGAAGG	112
rs1169953-G	TTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTTGGAGAGGGTTGAGGTGGAAGA	114

1.3 观察指标 ①患者贝伐单抗靶向治疗反应:将完全缓解(经影像学检查目标病灶消失且持续>4周)与部分缓解(经影像学检查目标病灶缩小>30%且持续>4周)记为有效,将稳定(经影像学检查目标病灶缩小≤30%,或目标病灶增大≤20%)与进展(经影像学检查目标病灶增大>20%或出现新病灶)记为无效;②比较有效组与无效组的一般资料及ACVRL1各位点的基因型分布、等位基因频率,一般资料包括性别、年龄、肿瘤位置、临床分期、分化程度、治疗方式;③分析患者贝伐单抗靶向治疗效果的影响因素。

1.4 统计学方法 应用 Haploview 4.2 软件对 ACVRL1 各位点基因多态性进行连锁不平衡分析。应用 SPSS 21.0 统计软件分析数据。计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;计量资料比较采用独立样本  $t$  检验、单因素方差分析和 SNK- $q$  检验;单因素和多因素 Logistic 回归分析确定患者贝伐单抗治疗无效的影响因素(变量筛选方式为 Forward),记录各变量的

比值比(odds ratio, OR)和 95% 置信区间(95% confidence interval, 95% CI),并利用方差膨胀因子值评估自变量间的多重共线性程度。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者贝伐单抗靶向治疗反应及 2 组相关资料比较 254 例患者中共有完全缓解 50 例、部分缓解 153 例、稳定 33 例、进展 18 例,有效率为 79.92% (203/254)、无效率为 20.08% (51/254)。无效组与有效组性别、年龄、肿瘤位置、ACVRL1 基因 rs706819 位点基因型分布和等位基因频率差异均无统计学意义( $P > 0.05$ );无效组临床分期Ⅳ期、未低分化、ACVRL1 基因 rs2293094 位点 AA 基因型与 A 等位基因、ACVRL1 基因 rs1169953 位点 TT 基因型与 T 等位基因占比均高于有效组,联合同步放化疗占比低于有效组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 有效组与无效组相关资料比较

Table 3 Comparison of relevant data between effective and ineffective groups

组别	例数	性别(例数,%)		年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	肿瘤位置(例数,%)		临床分期(例数,%)	
		男性	女性		结肠	直肠	Ⅲ期	Ⅳ期
无效组	51	22(43.14)	29(56.86)	63.10±9.57	21(41.18)	30(58.82)	9(17.65)	42(82.35)
有效组	203	87(42.86)	116(57.14)	61.58±8.16	78(38.42)	125(61.58)	92(45.32)	111(54.68)
$\chi^2/t$ 值		0.001		1.147	0.130		13.032	
$P$ 值		0.971		0.252	0.719		<0.001	

  

组别	例数	分化程度(例数,%)		联合同步放化疗(例数,%)		ACVRL1 基因 rs706819 位点基因型(例数,%)		
		未低分化	中高分化	是	否	AA	AG	GG
无效组	51	24(47.06)	27(52.94)	15(29.41)	36(70.59)	10(19.61)	23(45.10)	18(35.29)
有效组	203	41(20.20)	162(79.80)	95(46.80)	108(53.20)	35(17.24)	87(42.86)	81(39.90)
$\chi^2/t$ 值		15.445		5.018		0.157		
$P$ 值		<0.001		0.025		0.692		

  

组别	例数	ACVRL1 基因 rs2293094 位点基因型(例数,%)			ACVRL1 基因 rs1169953 位点基因型(例数,%)		
		AA	AG	GG	CC	CT	TT
无效组	51	23(45.10)	18(35.29)	10(19.61)	7(13.73)	17(33.33)	27(52.94)
有效组	203	43(21.18)	97(47.78)	63(31.03)	53(26.11)	96(47.29)	54(26.60)
$\chi^2/t$ 值		10.910			11.835		
$P$ 值		<0.001			<0.001		

  

组别	例数	ACVRL1 基因 rs706819 位点等位基因(基因数,%)		ACVRL1 基因 rs2293094 位点等位基因(基因数,%)		ACVRL1 基因 rs1169953 位点等位基因(基因数,%)	
		A	G	A	G	C	T
无效组	51	43(42.16)	59(57.84)	64(62.75)	38(37.25)	31(30.39)	71(69.61)
有效组	203	157(38.67)	249(61.33)	183(45.07)	223(54.93)	202(49.75)	204(50.25)
$\chi^2/t$ 值		0.415		9.495		12.308	
$P$ 值		0.519		0.002		<0.001	

2.2 ACVRL1 基因 3 个位点连锁不平衡分析 对 ACVRL1 基因 3 个位点的多态性进行连锁不平衡分析,发现 rs2293094-rs706819,  $D' = 0.68$ ,  $r^2 = 0.21$ ; rs2293094-rs1169953,  $D' = 0.74$ ,  $r^2 = 0.33$ ;

rs706819-rs1169953,  $D' = 0.52$ ,  $r^2 = 0.12$ ,提示三者存在完全连锁不平衡。进一步进行单体型分析,显示 H1 与 H2 单体型与疗效有关( $P < 0.05$ ),见表 4。

表4 无效组与有效组 ACVRL1 基因的单体型比较

Table 4 Comparison of ACVRL1 gene haplotypes between ineffective and effective groups

单体型	基因位点			无效组(%)	有效组(%)	P 值	OR 值	95%CI
	rs706819	rs2293094	rs1169953					
H1	A	A	T	28.6	15.2	<0.001	2.24	1.47~3.40
H2	G	G	T	22.1	32.7	0.008	0.58	0.39~0.87
H3	A	G	C	18.9	24.6	0.142	0.71	0.45~1.13
H4	G	A	T	12.4	8.3	0.119	1.56	0.89~2.73

2.3 患者贝伐单抗靶向治疗效果的影响因素分析

将 2.1 和 2.2 项下差异有统计学意义的指标作为自变量,但因 ACVRL1 基因 3 个位点存在连锁不平衡,故纳入单体型分析;另将贝伐单抗靶向治疗反应作为因变量。变量赋值见表 5。单因素 Logistic 回归分析显示,临床分期Ⅳ期、未低分化、H1 单体型、H2 单体型和联合同步放化疗均与贝伐单抗靶向治疗效果有关( $P < 0.05$ ),见表 6;多因素 Logistic 回归分析显示,临床分期Ⅳ期、未低分化、H1 单体型均是贝伐单抗靶向治疗效果的危险因素( $P <$

0.05),H2 单体型和联合同步放化疗均是贝伐单抗靶向治疗效果的保护因素( $P < 0.05$ ),见表 7。另经多重共线性检验发现上述各因素均相互独立(方差膨胀因子 $< 10$ )。

2.4 不同 ACVRL1 基因单体型患者癌组织 ACVRL1 基因表达比较 ACVRL1H1 单体型 H1 型患者 ACVRL1 基因表达低于其他 3 种单体型, H2 单体型患者 ACVRL1 基因表达高于 H3 和 H4 单体型,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 8。

表5 变量赋值

Table 5 Variable assignment

变量	赋值	变量	赋值
临床分期	Ⅲ期=0,Ⅳ期=1	ACVRL1 单体型	以 H3 为参照, V(1)=1 是 H1, V(1)=0 不是 H1; V(2)=1 是 H2, V(2)=0 不是 H2; V(3)=1 是 H4, V(3)=0 不是 H4
分化程度	中高分化=0,未低分化=1	治疗反应	有效=0,无效=1
联合同步放化疗	否=0,是=1		

表6 患者贝伐单抗靶向治疗效果的影响因素单因素 Logistic 回归分析

Table 6 Univariate Logistic regression analysis of influencing factors for ineffective bevacizumab targeted therapy in patients

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
临床分期Ⅳ期	0.736	0.302	5.939	0.007	2.088	1.155~3.773
未低分化	0.899	0.317	8.043	<0.001	2.457	1.320~4.574
联合同步放化疗	-0.543	0.244	4.952	0.025	0.581	0.360~0.937
ACVRL1 基因单体型(以 H3 为参照)						
H1	0.750	0.255	8.651	<0.001	2.117	1.284~3.490
H2	-0.638	0.207	9.499	<0.001	0.528	0.352~0.793
H4	0.441	0.408	1.168	0.186	1.554	0.699~3.458
常数项	-10.269	1.632	39.593	<0.001	-	-

表7 患者贝伐单抗靶向治疗效果的影响因素多因素 Logistic 回归分析

Table 7 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors for ineffective bevacizumab targeted therapy in patients

变量	回归系数	标准误	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95%CI
临床分期Ⅳ期	0.745	0.311	5.738	0.010	2.016	1.145~3.875
未低分化	0.883	0.320	7.614	0.002	2.418	1.291~4.528
联合同步放化疗	-0.520	0.205	6.434	0.008	0.595	0.398~0.889
ACVRL1 基因单体型(以 H3 为参照)						
H1	0.769	0.247	9.693	<0.001	2.158	1.330~3.501
H2	-0.647	0.212	9.314	<0.001	0.524	0.346~0.793
H4	0.416	0.408	1.040	0.206	1.516	0.681~3.373
常数项	-11.368	1.658	47.011	<0.001	-	-

表8 不同 ACVRL1 基因单体型患者癌组织

## ACVRL1 基因表达比较

Table 8 Comparison of ACVRL1 gene expressions in cancer tissues of patients with different ACVRL1 gene haplotypes

ACVRL1H1 单体型	例数	ACVRL1 基因表达 ( $\bar{x} \pm s$ )
H1 型	56	0.15±0.03
H2 型	91	0.85±0.12 *
H3 型	73	0.60±0.09 * #
H4 型	34	0.61±0.09 * #
F 值		654.620
P 值		<0.001

\* P 值<0.05 与 H1 型比较 # P 值<0.05 与 H2 型比较 (SNK-q 检验)

## 3 讨 论

当前贝伐单抗已经被作为晚期结直肠癌一线靶向治疗药物,且也有不少研究证实,相较于单纯化疗,贝伐单抗联合化疗能提高患者的有效率、延长无进展生存时间和总生存时间<sup>[11-13]</sup>。然而本研究中有 20.08% 的结直肠癌患者贝伐单抗靶向治疗无效,与前述王桂英<sup>[4]</sup>的报道结果基本一致,但高于前述王毅等<sup>[3]</sup>的报道,可能与患者的辅助治疗措施差异、个体对贝伐单抗治疗的敏感性不同等有关。但是目前关于结直肠癌贝伐单抗靶向治疗反应的基因调控机制尚缺乏深入的认识,且对其影响因素也缺乏系统性地探讨,而了解该方面问题有助于指导临床医师对患者实施针对性的干预、进而提升贝伐单抗靶向治疗效果。

本研究结果显示,ACVRL1 基因 3 个位点存在连锁不平衡,提示三者存在非随机关联,需要进行单体型分析;结果发现 ACVRL1 基因 H1 单体型(即 rs706819 位点 A 等位基因+rs2293094 位点 A 等位基因+rs1169953 位点 T 等位基因)是结直肠癌贝伐单抗靶向治疗的危险因素,而 ACVRL1 基因 H2 单体型(即 rs706819 位点 G 等位基因+rs2293094 位点 G 等位基因+rs1169953 位点 T 等位基因)则是其保护因素。ACVRL1 基因转录翻译后的蛋白质经磷酸化后可与活化的 II 型受体产生交互作用,参与血管内膜 TGF $\beta$  信号通路的调控,还可与 Smads 产生作用激活基因转录,进而影响血管生成与发育<sup>[14-16]</sup>。在 TGF $\beta$  通路中,ACVRL1 主要参与血管生成消退阶段的生物过程,若 ACVRL1 基因突变引起其活性下降,则可导致促血管生成因子(包括血管内皮生长因子等)分泌增加、引起血管生成激活阶段延长,进而导致大量新血管生成,参与肿瘤生成和进展<sup>[17-19]</sup>。有报道证实,在结直肠癌患

者中 ACVRL1 表达异常,且可通过多靶向影响酪氨酸激酶抑制剂治疗此类患者的效果<sup>[20]</sup>;另有研究指出,在转移性结直肠癌一线贝伐单抗靶向治疗中,高 ACVRL1 表达者无论同时接受 FOLFOXIRI 化疗或是 FOLFIRI 化疗均较低 ACVRL1 表达者有更长的总生存期和无进展生存期(32.7 个月 vs. 13.5 个月,11.7 个月 vs. 5.9 个月),提示 ACVRL1 若存在基因突变导致其表达下降则可缩短转移性结直肠癌贝伐单抗靶向治疗者的总生存期和无进展生存期,ACVRL1 被认为是接受贝伐单抗靶向治疗的转移性大肠患者的反应率、总生存期和无进展生存期的最强鉴别标志物,并证实该基因表达与疾病复发、近期生存率间均有显著相关性<sup>[21]</sup>。另外,贝伐单抗是通过抑制血管内皮生长因子发挥抗肿瘤作用的<sup>[22-24]</sup>,而 ACVRL1 基因突变可影响血管内皮生长因子合成与分泌,推测这也是 ACVRL1 基因多态性可影响结直肠癌贝伐单抗靶向治疗反应的重要原因,但其具体的调控机制仍需要进一步探讨。本研究结果与上述报道均提示,应关注结直肠癌 ACVRL1 rs2293094、rs1169953 位点基因多态性,以预测贝伐单抗靶向治疗效果,且本研究进行了连锁不平衡分析具有创新性,ACVRL1 H1 单体型患者癌组织 ACVRL1 基因相对表达量最低,而 H2 单体型 ACVRL1 基因相对表达量最高,可能是不同单体型通过各种途径最终影响 ACVRL1 的基因表达,并对结直肠癌贝伐单抗靶向治疗反应产生调控作用。

本研究结果显示,临床分期 IV 期、未低分化均是结直肠癌贝伐单抗靶向治疗效果的危险因素,而联合同步放化疗是其保护因素。既往也有报道表明上述因素可影响结直肠癌患者的疗效与预后<sup>[25-26]</sup>,但并未针对性提出其可影响贝伐单抗靶向治疗效果。临床分期越高表明患者的病情越严重,贝伐单抗靶向治疗控制病情的难度越大,治疗无效的风险也越高;分化程度越低,肿瘤恶性潜能越高,越容易出现病灶增大、浸润和转移等情况,贝伐单抗靶向治疗的效果越不理想;联合同步放化疗可配合放化疗的作用共同控制肿瘤生长、延缓病情进展,因此患者治疗无效的风险可显著降低。

综上所述,ACVRL1 基因多态性可影响结直肠癌贝伐单抗靶向治疗反应,其中 ACVRL1 基因 H1 单体型、临床分期 IV 期、未低分化均是患者靶向治疗效果的危险因素,ACVRL1 基因 H2 单体型、联合同步放化疗则是其保护因素。然后本研究仍存在如下问题:① ACVRL1 基因多态性改变影响患者治疗效果的具体机制尚不清楚;② 通过基因疗法增加患

者 ACVRL1 基因表达是否可增强贝伐单抗靶向治疗效果、如何增加患者 ACVRL1 基因表达均不明确。建议将上述问题作为后续研究的新方向以服务于临床。

#### [参考文献]

- [1] 黄钊慰,薛明劲,胡雨迪,等. 1990—2019年中国结直肠癌归因于各类危险因素的疾病负担分析与模型预测[J]. 中华疾病控制杂志,2022,26(1):7-13.
- [2] Cheng AL, Qin S, Ikeda M, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma [J]. J Hepatol, 2022, 76(4): 862-873.
- [3] 王毅,赵红梅,郭鹏伟,等.CEA,CA125,CA199 评估贝伐单抗靶向治疗联合 XELOX 辅助化疗方案对晚期结直肠癌的效果[J].河北医药,2024,46(8):1207-1209,1213.
- [4] 王桂英.贝伐单抗联合 FOLFIRI 化疗方案治疗晚期转移性结直肠癌患者的效果[J].中国民康医学,2023,35(2):42-44,48.
- [5] Ola R, Hessels J, Hammill A, et al. Executive summary of the 14th HHT international scientific conference [J]. Angiogenesis, 2023, 26(Suppl 1): 27-37.
- [6] Fan J, Xia X, Fan Z. Hsa\_circ\_0129047 regulates the miR-375/ACVRL1 axis to attenuate the progression of lung adenocarcinoma[J]. J Clin Lab Anal, 2022, 36(9): e24591.
- [7] 杜池刚.TGFB1、ENG、ACVRL1 基因多态性 AVM 相关研究及贝伐单抗对 GBM 治疗效果的 meta 分析[D].济南:山东大学,2016.
- [8] Luo W, Quan Q, Xu Z, et al. Bioinformatics analysis of MMP14 + myeloid cells affecting endothelial-mesenchymal transformation and immune microenvironment in glioma[J]. Heliyon, 2024, 10(5): e26859.
- [9] Ge M, Du C, Li Z, et al. Association of ACVRL1 genetic polymorphisms with arteriovenous malformations: A case-control study and meta-analysis[J]. World Neurosurg, 2017, 108: 690-697.
- [10] 中国医师协会结直肠肿瘤专业委员会,中国抗癌协会大肠癌专业委员会,国家癌症中心国家肿瘤质控中心结直肠癌质控专家委员会.结直肠癌靶向治疗中国专家共识[J/CD].中华结直肠疾病电子杂志,2022,11(5):353-360.
- [11] Watanabe J, Muro K, Shitara K, et al. Panitumumab vs bevacizumab added to standard first-line chemotherapy and overall survival among patients with RAS wild-type, left-sided metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2023, 329(15): 1271-1282.
- [12] Wang F, He MM, Xiao J, et al. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin C plus FOLFOX ± bevacizumab versus FOLFOX ± bevacizumab in unresectable untreated metastatic colorectal cancer (VITALITY Study) [J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(19): 4232-4239.
- [13] 朱洋,夏丽丽,孙正平.贝伐单抗联合卡培他滨维持治疗 RAS 突变转移性结直肠癌的疗效和安全性分析[J].现代消化及介入诊疗,2023,28(6):740-745.
- [14] Schmid CD, Olsavszky V, Reinhart M, et al. ALK1 controls hepatic vessel formation, angiobiodiversity, and angiocrine functions in hereditary hemorrhagic telangiectasia of the liver [J]. Hepatology, 2023, 77(4): 1211-1227.
- [15] Pak B, Kim M, Han O, et al. ACVRL1/ALK2-p21 signaling axis modulates proliferation of the venous endothelium in the retinal vasculature[J]. Angiogenesis, 2024, 27(4): 765-777.
- [16] Xiang-Tischhauser L, Bette M, Rusche JR, et al. Generation of a syngeneic heterozygous ACVRL1(wt/mut) knockout iPS cell line for the in vitro study of HHT2-associated angiogenesis[J]. Cells, 2023, 12(12): 1600.
- [17] Balachandar S, Graves TJ, Shimonty A, et al. Identification and validation of a novel pathogenic variant in GDF2(BMP9) responsible for hereditary hemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations[J]. Am J Med Genet A, 2022, 188(3): 959-964.
- [18] Iwasa T, Urasaki A, Kakihana Y, et al. Computational and experimental analyses for pathogenicity prediction of ACVRL1 missense variants in hereditary hemorrhagic telangiectasia[J]. J Clin Med, 2023, 12(15): 5002.
- [19] Tanyanskiy DA, Maltseva ON, Trulioff AS, et al. The influence of adiponectin on transport of low-density lipoproteins through human endothelial cell monolayer in vitro[J]. Bull Exp Biol Med, 2023, 176(2): 165-169.
- [20] Lu X, Liu R, Liao Y, et al. ACVRL1 drives resistance to multitarget tyrosine kinase inhibitors in colorectal cancer by promoting USP15-mediated GPX2 stabilization [J]. BMC Med, 2023, 21(1): 366.
- [21] Hanna DL, Loupakis F, Yang D, et al. Prognostic value of ACVRL1 expression in metastatic colorectal cancer patients receiving first-line chemotherapy with bevacizumab: Results from the triplet plus bevacizumab (TRIBE) study [J]. Clin Colorectal Cancer, 2018, 17(3): e471-e488.
- [22] Prager GW, Taieb J, Fakhri M, et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer [J]. N Engl J Med, 2023, 388(18): 1657-1667.
- [23] Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): A randomised, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet, 2024, 403(10421): 31-43.
- [24] Badhrinarayanan S, Cotter C, Zhu H, et al. IMbrave152/SKYSCRAPER-14: A Phase III study of atezolizumab, bevacizumab and tiragolumab in advanced hepatocellular carcinoma [J]. Future Oncol, 2024, 20(28): 2049-2057.
- [25] Ciobanu AE, Pirvu DC, Marginean CM, et al. Molecular prognostic factors in colorectal cancer: 5-year follow-up [J]. Rom J Morphol Embryol, 2023, 64(1): 65-71.
- [26] 关宇,杨磊,蒋世濡,等.散发性青年直肠癌肝转移患者临床特点及其预后影响因素[J].解放军医学杂志,2024,49(1):23-30.

(本文编辑:赵丽洁)