

ATP 酶 Na^+/K^+ 转运亚基 $\alpha 2$ 基因在脑胶质瘤中的表达特征及其临床意义

刘玉清 付海韬 王政

100070 北京市神经外科研究所(刘玉清、付海韬); 100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(王政)

通信作者: 王政, Email: wangzheng1024@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.12.003

【摘要】目的 探究 ATP 酶 Na^+/K^+ 转运亚基 $\alpha 2$ (*ATPIA2*) 基因在脑胶质瘤中的表达特征、临床关联及其潜在的生物学功能, 深入剖析该基因在脑胶质瘤病理进展中的生物学作用。**方法** 回顾性分析中国脑胶质瘤基因组图谱计划(CGGA) ($n=325$) 和癌症基因组图谱(TCGA) ($n=675$) 脑胶质瘤队列的 mRNA 测序数据, 评估 *ATPIA2* 的表达水平。依据 X-tile 及 R 语言 survminer 包中的 surv_cutpoint 函数选取与生存关联最显著的截断值(CGGA: 6.446 1, TCGA: 12.660 23), 其中以 *ATPIA2* 表达量大于最显著截断值的为 *ATPIA2* 高表达组, 小于最显著截断值的为 *ATPIA2* 低表达组。采用 Kaplan-Meier 曲线、Log-rank 检验和 Cox 比例风险模型评估 *ATPIA2* 表达与患者总生存期的关系。通过基因本体(GO) 功能注释和京都基因与基因组百科全书(KEGG) 通路富集分析探索与 *ATPIA2* 共表达基因的功能。**结果** CGGA 与 TCGA 数据库中脑胶质瘤队列临床病理特征比较显示, 2 个队列在主 WHO 分级、异柠檬酸脱氢酶(*IDH*) 突变、1p/19q 共缺失方面比较, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 2 个队列的 mRNA 测序数据显示, *ATPIA2* 表达量在 WHO 2 ~ 4 级脑胶质瘤组织中差异有统计学意义($F=28.67$ 、 48.26 , 均 $P < 0.01$), 且随肿瘤分级升高呈降低的趋势。进一步分析显示, 在 CGGA 和 TCGA 数据库中, *IDH* 突变型脑胶质瘤的 *ATPIA2* 表达均高于 *IDH* 野生型(均 $P < 0.01$); 而在不同 O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(MGMT) 启动子甲基化状态中, *ATPIA2* 表达差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$); CGGA 及 GSE131928 单细胞数据分析表明, *ATPIA2* 主要在肿瘤细胞中表达。*ATPIA2* 低表达患者的总生存期在 CGGA 和 TCGA 队列中均显著缩短(CGGA: *ATPIA2* 高表达组 6.411 年, *ATPIA2* 低表达组 1.203 年, $\chi^2=41.05$, $P < 0.01$; TCGA: *ATPIA2* 高表达组 4.233 年, *ATPIA2* 低表达组 1.467 年, $\chi^2=28.81$, $P < 0.01$)。单因素($HR=0.721$, 95%CI: 0.654 ~ 0.794) 及多因素 Cox($HR=0.793$, 95%CI: 0.716 ~ 0.879) 分析显示 *ATPIA2* 表达是脑胶质瘤预后的独立风险因子(均 $P < 0.01$); GO 富集分析显示, TCGA 和 CGGA 数据库中与 *ATPIA2* 正相关的基因主要参与酸性氨基酸转运、L-谷氨酸跨膜转运及氨基酸转运等生物学过程有关。KEGG 通路富集分析表明, CGGA 数据库中与 *ATPIA2* 正相关的基因与 γ -氨基丁酸能突触、神经活性配体信号传导相关。TCGA 数据库中与 *ATPIA2* 正相关的基因与丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸的代谢、近端小管对碳酸氢盐的重吸收相关。**结论** *ATPIA2* 是脑胶质瘤的一个独立预后生物标志物, 其低表达提示患者预后不良, 为脑胶质瘤的预后评估提供了新的分子工具, 其关联的生物学通路为未来开发针对肿瘤微环境中离子代谢和神经递质稳态的新的治疗策略提供了潜在靶点。

【关键词】 脑胶质瘤; ATP 酶 Na^+/K^+ 转运亚基 $\alpha 2$; 预后; 生存期

基金项目: 国家自然科学基金(82003193); 北京市神经外科研究所自然科学基金(2025 改革与发展—所自然 7)

Expression characteristics and clinical significance of ATPase Na^+/K^+ transporting subunit alpha 2 gene in glioma Liu Yuqing, Fu Haitao, Wang Zheng
Beijing Neurosurgical Institute, Beijing 100070, China (Liu YQ, Fu HT); Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China (Wang Z)

Corresponding author: Wang Zheng, Email: wangzheng1024@126.com

【Abstract】 Objective To explore the expression characteristics, clinical correlations, and potential biological functions of the ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit alpha 2 (*ATPIA2*) gene in glioma, and thoroughly analyze its biological role in the pathological progression of glioma. **Methods** mRNA sequencing data from the Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA) (*n*=325) and The Cancer Genome Atlas (TCGA) (*n*=675) glioma cohorts were retrospectively analyzed to assess *ATPIA2* expression levels. Based on the X-tile platform and the surv_cutpoint function in the R language's survminer package, the cutoff value most significantly associated with survival was selected (CGGA: 6.446 1, TCGA: 12.660 23). The group with *ATPIA2* expression levels above the most significant cutoff value was classified as the *ATPIA2* high-expression group, while the group with levels below the cutoff was classified as the *ATPIA2* low-expression group. Kaplan-Meier curve, log-rank test, and Cox proportional hazard model were employed to evaluate the relationship between *ATPIA2* expression and overall survival in patients. The functions of genes co-expressed with *ATPIA2* were explored through Gene Ontology (GO) annotation and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway enrichment analysis. **Results** The comparison of clinical and pathological characteristics between CGGA and TCGA cohorts revealed statistically significant differences between the two cohorts in primary WHO grading, isocitrate dehydrogenase (*IDH*) mutation status, and 1p/19q co-deletion (all *P* < 0.05). mRNA sequencing data from two cohorts showed statistically significant differences in *ATPIA2* expression levels in WHO grade 2 to 4 glioma tissues (*F*=28.67, 48.26; both *P* < 0.01), with a decreasing trend observed as tumor grade increased. Further analysis revealed that in both the CGGA and TCGA databases, *ATPIA2* expression was statistically higher in *IDH*-mutant gliomas compared to *IDH* wild-type gliomas (both *P* < 0.01). No statistical differences in *ATPIA2* expression were observed across different O⁶-methylguanine-DNA methyltransferase (*MGMT*) promoter methylation states (all *P* > 0.05). Analysis of CGGA and GSE131928 single-cell data indicated that *ATPIA2* was primarily expressed in tumor cells. Patients with low *ATPIA2* expression exhibited significantly short overall survival in both the CGGA and TCGA cohorts, with statistically significant differences (CGGA: *ATPIA2* high-expression group 6.411 years, *ATPIA2* low-expression group 1.203 years, $\chi^2=41.05$, *P*<0.01; TCGA: *ATPIA2* high-expression group 4.233 years, *ATPIA2* low-expression group 1.467 years, $\chi^2=28.81$, *P*<0.01). Univariate [*HR*=0.721, 95%*CI* (0.654, 0.794)] and multivariate Cox [*HR*=0.793, 95%*CI* (0.716, 0.879)] analysis demonstrated that *ATPIA2* expression was an independent risk factor for glioma, with statistically significant differences (*P* < 0.01). GO enrichment analysis revealed that genes positively correlated with *ATPIA2* in the TCGA and CGGA databases were primarily involved in biological processes such as acidic amino acid transport, L-glutamate transmembrane transport, and amino acid transport. KEGG pathway enrichment analysis indicated that genes positively correlated with *ATPIA2* in the CGGA database were associated with GABAergic synapses and neuroactive ligand signaling. Genes positively correlated with *ATPIA2* in the TCGA database were associated with the metabolism of alanine, aspartate, and glutamate, as well as the reabsorption of bicarbonate in the proximal tubule. **Conclusions** This study confirms that *ATPIA2* is an independent prognostic biomarker for glioma, with its low expression indicating poor patient prognosis. This discovery not only provides a novel molecular tool for assessing the prognosis of gliomas, but also identifies potential targets within associated biological pathways for developing new therapeutic strategies targeting ion metabolism and neurotransmitter homeostasis within the tumor microenvironment.

【Key words】 Glioma; ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit alpha 2; Prognosis; Survival

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (82003193); Natural Science Foundation of Beijing Neurosurgical Institute (2025 Reform and Development- Institute Natural Science 7)

脑胶质瘤是最常见的 CNS 原发恶性肿瘤, 尽管采用手术切除联合术后放疗和替莫唑胺化疗的标准方案, 大多数患者的预后依然不佳^[1]。根据 2021 年 WHO CNS 肿瘤分类指南, 脑胶质瘤的分类需要综合组织学特征与分子生物标志物检测结果^[2]。因此, 识别参与脑胶质瘤发生发展的新型分子标志物, 对于改善预后预测和发现治疗靶点至关重要。ATP 酶 Na⁺/K⁺ 转运亚基 α 2 (ATPase Na⁺/K⁺ transporting subunit alpha 2, *ATPIA2*) 基因定位于 1q23.2 染色体, 编码 Na⁺/K⁺-ATP 酶泵的 α 2 催化亚基。该亚基在

维持 CNS、心脏、骨骼肌和平滑肌细胞膜电化学梯度中发挥关键作用^[3]。既往研究表明, *ATPIA2* 编码的离子转运蛋白与家族性偏瘫性偏头痛 (familial hemiplegic migraine, FHM) 的发病机制相关^[4]。近年来, 有研究报道 *ATPIA2* 基因的突变在肺部类癌肿瘤中发挥重要作用, 可影响多个关键生物过程和信号通路^[5]; 在前列腺癌中, *ATPIA2* 的低表达与患者预后不良相关, 其过表达可通过抑制转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/Smad 通路抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和上皮-间质转化^[6]。

尽管目前直接针对 *ATPIA2* 在脑胶质瘤中表达和功能的研究尚不充分,但已有研究提示其在神经系统肿瘤微环境中可能具有重要作用^[7]。*ATPIA2* 集中表达在星形胶质细胞中,对维持细胞外离子平衡和谷氨酸稳态至关重要,而脑胶质瘤的恶性进展与瘤周微环境中谷氨酸浓度升高及兴奋性毒性密切相关^[8]。综上所述,尽管目前缺乏 *ATPIA2* 在脑胶质瘤中的直接研究报道,但基于其在其他癌症中的抑癌功能及其在神经胶质细胞中的核心生理作用,推测 *ATPIA2* 可能在脑胶质瘤的发生发展中扮演重要角色,其表达失调可能影响肿瘤细胞的离子代谢、增殖活性及微环境互作。因此,阐明 *ATPIA2* 在脑胶质瘤中的表达谱与分子机制,对于深入理解脑胶质瘤生物学行为及开发新的治疗策略具有重要意义。

一、对象与方法

1. 数据来源: 回顾性分析来自中国脑胶质瘤基因组图谱计划(Chinese Glioma Genome Atlas, CGGA; <http://cgga.org.cn>) 的 325 例脑胶质瘤样本的转录组测序数据及相应临床信息^[9]。其中男 203 例,女 122 例;年龄 8~79(43±12) 岁。验证队列: 使用癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA; <http://cancergenome.nih.gov>) 的 675 例脑胶质瘤样本作为独立验证队列。其中男 350 例,女 252 例,性别未标注 73 例;年龄 14~89(48±16) 岁。纳入标准: (1) 年龄和性别不限; (2) 经过神经病理诊断,属于脑胶质瘤的患者(经过组织病理学形态+分子特征+免疫组织化学表型的整合诊断模式)。排除标准: (1) 合并其他恶性肿瘤的患者; (2) 对于缺失的分类变量,直接将该样本排除在涉及该变量的分析之外^[10]。

2. 功能富集分析: 基于 Pearson 相关分析(筛选标准: $|r| \geq 0.5$ 且 $P < 0.001$), 鉴定与 *ATPIA2* 显著共表达(正/负相关)的基因。使用 R 包“org.Hs.eg.db”进行基因 ID 转换,“clusterProfiler”包进行基因本体(Gene Ontology, GO)功能注释和京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)通路富集分析,结果利用“ggplot2”包进行可视化分析。

3. 统计学方法: 采用 SPSS 27.0 统计软件进行数据处理。其中, *ATPIA2* 的表达量为连续变量; WHO 分级、异柠檬酸脱氢酶(isocitrate dehydrogenase, *IDH*) 突变状态、1p/19q 缺失状态、O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶(O⁶-methylguanine DNA methyltransferase, MGMT) 甲基化状态为分类变量。对于缺失的分类

变量,直接排除。采用 Kolmogorov-Smirnov 检验(样本量 $n \geq 50$) 方法进行正态分布检验,符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,两组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料用频数、百分数(%) 表示,组内比较采用 χ^2 检验。采用 Pearson 相关分析 *ATPIA2* 与筛选基因集的相关性。生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,组间差异用 Log-rank 检验评估;总生存期定义为从病理诊断日期到因任何原因死亡的时间,末次随访时尚存活的患者,其生存时间按删失数据处理^[11]。单因素和多因素 Cox 比例风险模型用于评估 *ATPIA2* 表达水平及其他因素的预后价值;其中多因素 Cox 变量筛选方法为将单因素分析中 $P < 0.2$ 的变量纳入初步候选变量集,随后将这些候选变量全部纳入多因素 Cox 模型,并对 CGGA ($n=325$) 和 TCGA ($n=675$) 队列进行上述数据质量检查和统计前提验证,2 个队列均满足各自统计分析方法的适用条件。单细胞数据分析在 R 环境中利用“Seurat”包完成,基因表达可视化采用“VlnPlot”函数(GSE131928 单细胞数据来源于 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE131928>)。GraphPad Prism 10.1.2 用于生成图表。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

二、结果

1. CGGA 与 TCGA 数据库中脑胶质瘤队列临床病理特征比较: CGGA 队列特征,WHO 分级 2 级 103 例,3 级 79 例,4 级 139 例,未分类 4 例;TCGA 队列特征,WHO 分级 2 级 216 例,3 级 240 例,4 级 146 例,未分类 73 例。CGGA 与 TCGA 的临床病理特征比较显示,2 个队列在主 WHO 分级、*IDH* 突变、1p/19q 共缺失 MGMT 启动子甲基化方面比较,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),见表 1。

2. *ATPIA2* 在不同病理特征脑胶质瘤中的表达水平比较: 2 个队列的 mRNA 测序数据显示, *ATPIA2* 表达量在 WHO 2 级脑胶质瘤中最高,3 级次之,4 级最低(均 $P < 0.01$)。在 CGGA 和 TCGA 数据库中, *IDH* 突变型脑胶质瘤的 *ATPIA2* 表达均高于 *IDH* 野生型(均 $P < 0.01$)。在 CGGA 队列中 1p/19q 共缺失病例的 *ATPIA2* 表达高于非共缺失病例($P < 0.01$); TCGA 队列中 1p/19q 共缺失病例的 *ATPIA2* 表达高于非共缺失病例,但差异无统计学意义($P >$

表1 CGGA 与TCGA 数据库中脑胶质瘤队列临床病理特征比较[例(%)]

临床病理特征	CGGA 数据库 (n=325)	TCGA 数据库 (n=675)	χ^2 值	P 值
WHO 分级				
2 级	103(31.7)	216(32.0)	69.27	< 0.001
3 级	79(24.3)	240(35.6)		
4 级	139(42.8)	146(21.6)		
未分类	4(1.2)	73(10.8)		
IDH 突变				
野生型	149(45.8)	232(34.4)	16.67	< 0.001
突变型	175(53.8)	426(63.1)		
未分类	1(0.4)	17(2.5)		
1p/19q 共缺失 ^a				
共缺失	63(36.0)	105(24.6)	79.48	< 0.001
非共缺失	109(62.3)	163(38.3)		
未分类	3(1.7)	158(37.1)		
MGMT 启动子甲基化				
甲基化	157(48.3)	316(46.8)	130.60	< 0.001
非甲基化	149(45.8)	126(18.7)		
未分类	19(5.9)	233(34.5)		

注: CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱; WHO 世界卫生组织; IDH 异柠檬酸脱氢酶; MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; 1p/19q 1 号染色体短臂/19 号染色体长臂; ^a1p/19q 共缺失病例样本量, CGGA 中 175 例, TCGA 中 426 例

0.05)。在 CGGA 和 TCGA 数据库中, MGMT 启动子甲基化状态与非甲基化状态的 *ATPIA2* 表达水平比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 2。不同级别的

脑胶质瘤样本进行免疫组化染色, 结果显示, *ATPIA2* 表达水平随脑胶质瘤级别升高而降低, 见图 1。

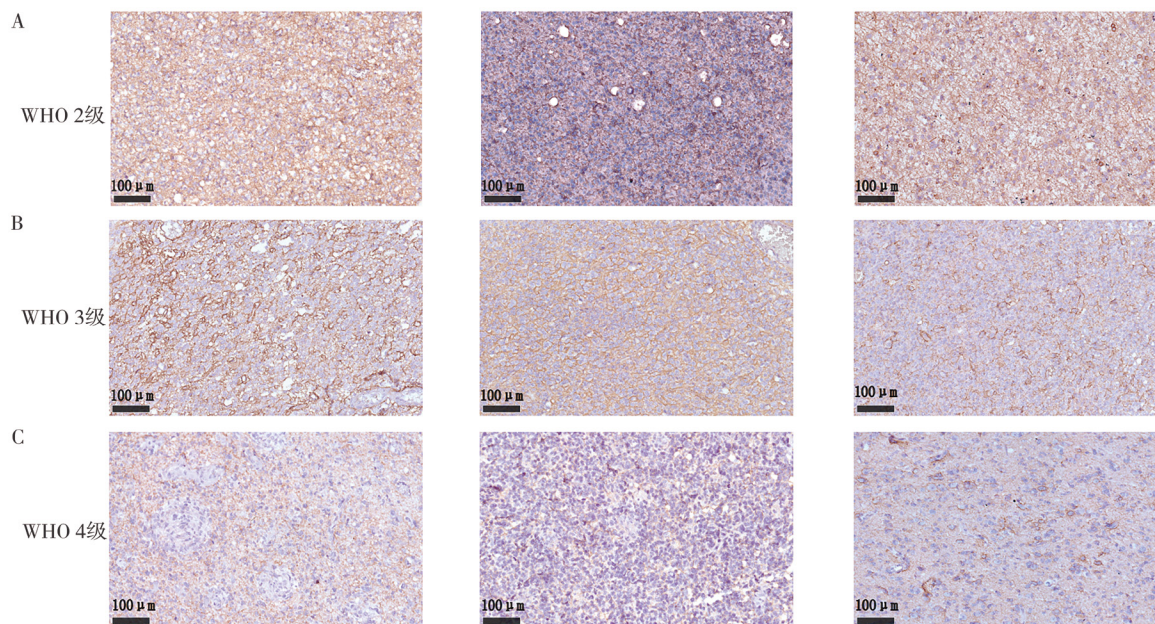
3. *ATPIA2* 表达的临床预后价值: 单细胞转录组分析(CGGA 和 GSE131928 数据集) 显示 *ATPIA2* 表达主要富集于肿瘤细胞, 而在微环境中的淋巴细胞、少突胶质细胞和髓系细胞中表达较低, 见图 2。依据 X-tile 及 R 语言 survminer 包中的 surv_cutpoint 函数选取与生存关联最显著的截断值, 并根据所筛选的 *ATPIA2* 最显著截断值(CGGA: 6.446 1, TCGA: 12.660 23) 将患者分为高、低表达组。生存分析结果显示, 低表达组患者的总生存期在 CGGA (*ATPIA2* 高表达组 6.411 年, *ATPIA2* 低表达组 1.203 年, $\chi^2=41.05$, $P < 0.01$) 和 TCGA (*ATPIA2* 高表达组 4.233 年, *ATPIA2* 低表达组 1.467 年, $\chi^2=28.81$, $P < 0.01$) 队列中均显著短于高表达组, 见图 3。单因素 Cox 回归分析结果显示, 年龄、WHO 分级、IDH 状态、1p/19q 状态、放疗及 *ATPIA2* 表达均是脑胶质瘤患者总生存期的影响因素(均 $P < 0.001$)。多因素 Cox 模型进一步显示, WHO 分级、1p/19q 共缺失、放疗和 *ATPIA2* 表达水平是脑胶质瘤患者总生存期的独立影响因素(均 $P < 0.05$)。见表 3。

4. *ATPIA2* 共表达基因的功能富集: 基于 Pearson 相关性分析筛选, 在 CGGA 和 TCGA 队列中分别鉴定出 212 个和 242 个与 *ATPIA2* 显著正相关的基因, 以及 102 个和 67 个显著负相关的基因。GO 分析显示,

表2 *ATPIA2* 在不同特征脑胶质瘤患者中的表达量比较($\bar{x} \pm s$)

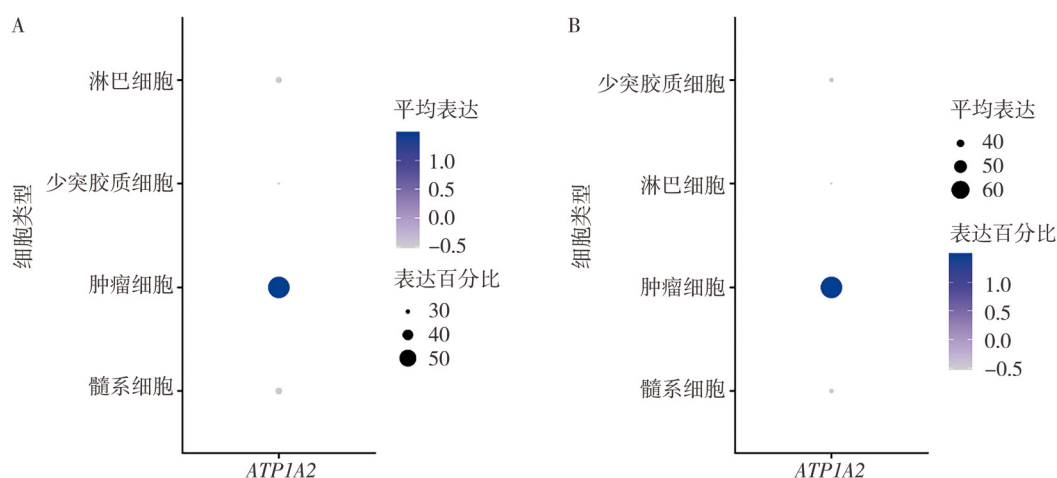
项目	CGGA 数据库(n=325)				TCGA 数据库(n=675)			
	例数	<i>ATPIA2</i> 表达量	F/t 值	P 值	例数	<i>ATPIA2</i> 表达量	F/t 值	P 值
WHO 分级								
2 级	103	7.060 ± 1.241	28.67	< 0.001	216	14.38 ± 1.316	48.26	< 0.01
3 级	79	6.170 ± 1.522			240	13.80 ± 1.577		
4 级	139	5.455 ± 1.929			146	12.81 ± 1.605		
未分类	4	—			73	—		
IDH 突变								
野生型	149	5.825 ± 1.995	3.10	0.002	232	13.47 ± 1.861	3.69	< 0.001
突变型	175	6.445 ± 1.506			426	13.94 ± 1.405		
未分类	1	—			17	—		
1p/19q 共缺失								
共缺失	63	6.878 ± 1.378	3.24	0.001	105	14.15 ± 1.158	1.38	0.167
非共缺失	109	6.135 ± 1.484			163	13.92 ± 1.423		
未分类	3	—			158	—		
MGMT 启动子甲基化								
甲基化	157	6.413 ± 1.677	0.70	0.486	316	14.11 ± 1.408	0.20	0.839
非甲基化	149	6.553 ± 1.828			126	13.80 ± 1.836		
未分类	19	—			233	—		

注: *ATPIA2* ATP 酶 Na⁺/K⁺ 转运亚基 $\alpha 2$; CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱; WHO 世界卫生组织; IDH 异柠檬酸脱氢酶; 1p/19q 1 号染色体短臂/19 号染色体长臂; MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶; — 无数据



注: A 为 *ATP1A2* 在 WHO 2 级脑胶质瘤中的免疫组化染色结果; B 为 *ATP1A2* 在 WHO 3 级脑胶质瘤中的免疫组化染色结果; C 为 *ATP1A2* 在 WHO 4 级脑胶质瘤中的免疫组化染色结果; *ATP1A2* ATP 酶 Na^+/K^+ 转运亚基 $\alpha 2$; WHO 世界卫生组织

图 1 *ATP1A2* 在不同 WHO 级别脑胶质瘤中的免疫组化染色结果



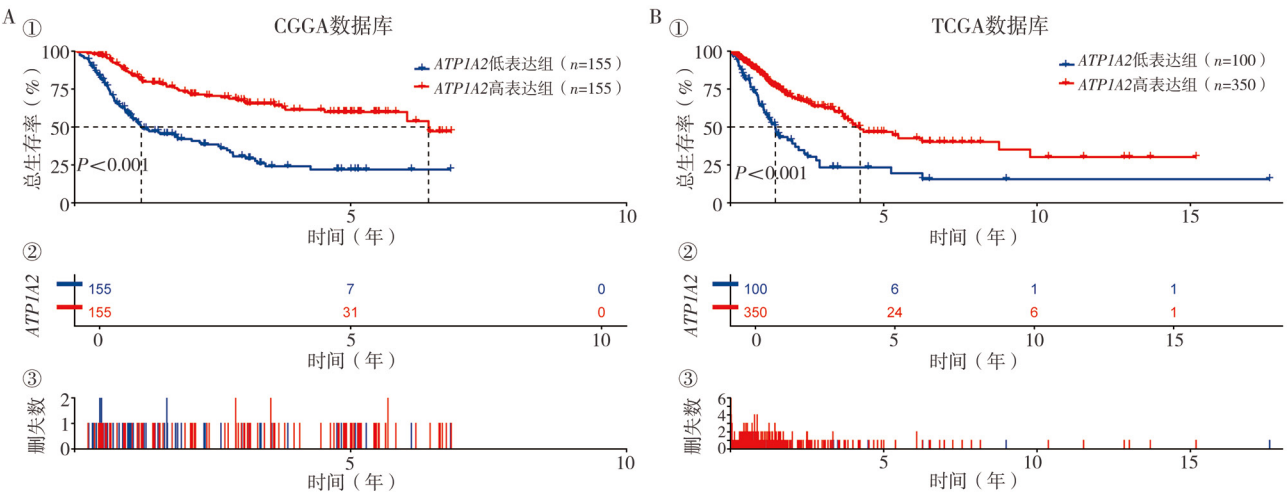
注: A 为 CGGA 单细胞数据集; B 为 GSE131928 单细胞数据集; CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划; *ATP1A2* ATP 酶 Na^+/K^+ 转运亚基 $\alpha 2$

图 2 单细胞分辨率下 *ATP1A2* 的细胞类型特异性表达

正相关基因在生物学过程(biological process, BP)上主要参与酸性氨基酸转运、L-谷氨酸跨膜转运及氨基酸转运等过程;在细胞组分(cellular component, CC)上定位于星形胶质细胞突起、神经胶质细胞突起和突触膜;在分子功能(molecular function, MF)上表现为转运蛋白活性(图 4A、B)。负相关基因在 CGGA 中的 BP 主要涉及细胞外基质形成, CC 集中于内质网腔和胶原蛋白三聚体, MF 包括细胞外基质结构成分和血小板衍生生长因子结合;在 TCGA 中 BP 则富集于核苷酸糖生物合成过程、蛋白质折叠, CC 富集在内质网腔, MF 富集在异构酶活性(图 4C、D)。

KEGG 通路分析表明, CGGA 中 *ATP1A2* 正相关基因富集于 γ -氨基丁酸能突触和神经活性配体-受体互作通路, 负相关基因富集于细胞外基质与受体互作和蛋白质消化吸收通路。TCGA 中正相关基因关联丙氨酸、天冬氨酸、谷氨酸代谢和近端小管碳酸氢盐重吸收通路, 负相关基因则富集于核苷酸糖生物合成及代谢通路(图 4A ~ D)。

讨论 离子泵 Na^+/K^+ ATP 酶在大多数真核细胞中均有表达。除了能够在质膜两侧产生钠离子和钾离子梯度外, Na^+/K^+ ATP 酶还具有信号传导功能^[12]。其中 Na^+/K^+ ATP 酶的 α 亚基编码了离子泵的主要催



注：A：①CGGA 队列生存曲线；②CGGA 队列生存曲线风险人数；③CGGA 队列生存曲线删失数；B：①TCGA 队列生存曲线；②TCGA 队列生存曲线风险人数；③TCGA 队列生存曲线删失数；CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划；TCGA 癌症基因组图谱；ATP1A2 ATP 酶 Na⁺/K⁺ 转运亚基 α 2

图3 ATP1A2 表达水平与脑胶质瘤患者总生存期的关联分析

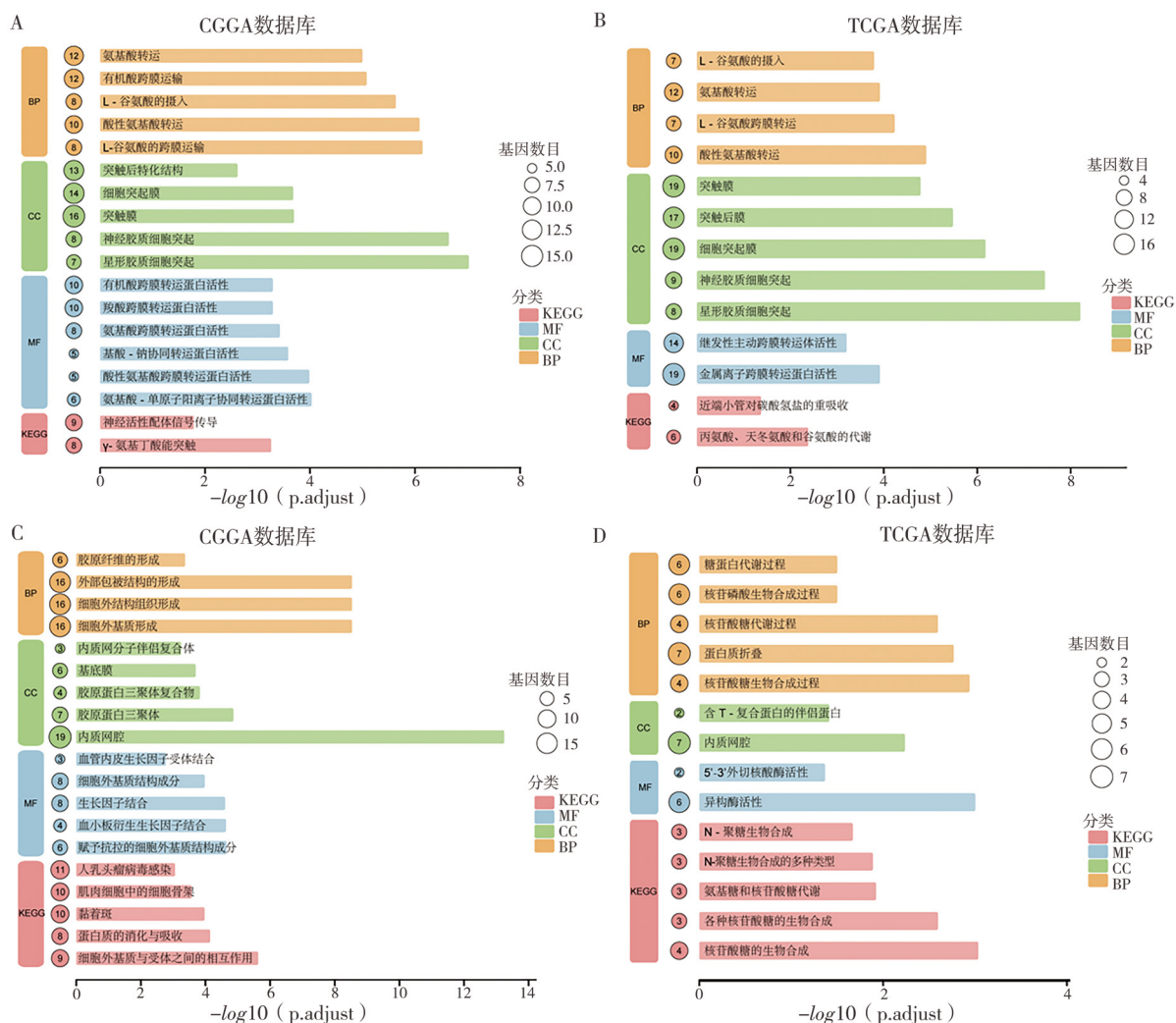
表3 CGGA 队列脑胶质瘤患者总生存期影响因素的单因素及多因素 Cox 回归分析

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI	P 值
年龄	1.032	1.015 ~ 1.050	< 0.001	0.999	0.980 ~ 1.019	0.956
性别	0.632	0.423 ~ 0.945	< 0.025	0.689	0.454 ~ 1.043	0.787
WHO 分级	4.950	3.268 ~ 7.497	< 0.001	2.198	1.325 ~ 3.648	0.002
IDH 突变	0.257	0.173 ~ 0.384	< 0.001	0.531	0.303 ~ 0.931	0.027
1p/19q 共缺失	0.130	0.060 ~ 0.282	< 0.001	0.282	0.123 ~ 0.646	0.003
MGMT 启动子甲基化	0.775	0.535 ~ 1.121	< 0.176	0.840	0.554 ~ 1.273	0.410
放疗	0.376	0.253 ~ 0.558	< 0.001	0.376	0.246 ~ 0.573	< 0.001
化疗	1.418	0.965 ~ 2.083	< 0.075	0.947	0.611 ~ 1.423	0.745
ATP1A2 表达水平	0.721	0.654 ~ 0.794	< 0.001	0.793	0.716 ~ 0.879	< 0.001

注：CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划；WHO 世界卫生组织；IDH 异柠檬酸脱氢酶；1p/19q：1 号染色体短臂/19 号染色体长臂；MGMT O⁶-甲基鸟嘌呤-DNA 甲基转移酶；ATP1A2 ATP 酶 Na⁺/K⁺ 转运亚基 α 2

化机制。在 Na⁺/K⁺ATP 酶 α 亚基的 4 种 α 亚型中，神经元主要表达 α 1 和 α 3，而星形胶质细胞则主要表达 α 2，且 α 2 表达对于星形胶质细胞的 K⁺ 清除以及随后的神经递质间接摄取至关重要，这 2 个过程对于正常的大脑活动都是必不可少的。ATP1A2 基因的常染色体显性突变会导致 FHM2^[13-14]。既往有研究团队开发了一种用于预测胶质母细胞瘤 (glioblastoma, GBM) 患者总生存期的放射基因组学模型，该模型识别的一组与预后分析高度相关的基因中包含 ATP1A2 基因^[15]。然而，目前 ATP1A2 在脑胶质瘤中的研究仍缺乏系统性研究。基于此，本研究全面分析了 ATP1A2 在脑胶质瘤中的表达谱特征、临床预后关联及其潜在的生物学调控功能，旨在为脑胶质瘤的分子机制研究与精准诊疗提供新的理论依据。

本研究发现 ATP1A2 表达水平随着脑胶质瘤 WHO 分级的升高而显著降低，提示其表达与肿瘤恶性程度呈负相关。单细胞转录组数据进一步揭示 ATP1A2 表达主要局限于肿瘤细胞本身。生存分析及多因素 Cox 回归模型一致表明，ATP1A2 低表达是脑胶质瘤患者不良预后的独立风险因素，而高表达则预示较好的生存结局。值得注意的是，ATP1A2 在其他肿瘤中的作用存在差异，例如，在卵巢浆液性囊腺癌中，其高表达与晚期分期和高级别相关，可以作为预测患者预后的参考因素；在卵巢浆液性囊腺癌中，ATP1A2 表达下调可能破坏星形胶质细胞的 K⁺ 清除功能，导致细胞外 K⁺ 浓度升高，进而激活电压门控离子通道，促进肿瘤细胞异常增殖^[16]。这一机制与脑胶质瘤中 ATP1A2 低表达与恶性程度正相关的现象形成对比，提示 ATP1A2 的功能可能



注: A为CGGA数据库中与ATPIA2正相关基因富集分析结果; B为TCGA数据库中与ATPIA2正相关基因富集分析结果; C为CGGA数据库中与ATPIA2负相关基因富集分析结果; D为TCGA数据库中与ATPIA2负相关基因富集分析结果; 圆圈大小代表基因数目多少, 圈内数字代表富集在此条目中的基因数; KEGG 京都基因与基因组百科全书; MF 分子功能, CC 细胞组分, BP 生物过程; CGGA 中国脑胶质瘤基因组图谱计划; TCGA 癌症基因组图谱; ATPIA2 ATP酶Na⁺/K⁺转运亚基α2

图4 ATPIA2共表达基因的功能与通路富集分析

具有组织特异性。此外, ATPIA2突变在肺部类癌肿瘤中被证实可促进肿瘤进展, 其机制可能与线粒体功能异常相关。研究显示, ATPIA2突变可降低Na⁺/K⁺ATP酶活性, 导致线粒体膜电位失衡, 进而激活mTOR信号通路, 促进细胞代谢重编程^[5]。这一发现为解释ATPIA2在不同肿瘤中的作用提供了新视角, 也提示靶向线粒体代谢可能成为ATPIA2相关肿瘤的治疗策略。其次, 研究表明转录因子ARID3A可通过直接抑制ATPIA2的转录来影响血管平滑肌细胞功能^[17], 这提示在脑胶质瘤富含血管的微环境中, ATPIA2可能通过类似的转录调控机制参与肿瘤血管生成或细胞增殖。

本研究结果显示, 在CGGA与TCGA队列中, 1p/19q共缺失状态对ATPIA2表达的影响存在不一

致性。这种差异可能源于2个队列在样本来源、种族背景、检测平台或生物信息处理流程等方面的异质性。例如, CGGA队列全部为中国人, 而TCGA以西方人群为主, 可能存在人群特异性分子背景。此外, 不同队列中1p/19q共缺失与其他分子事件(如IDH突变亚型、TERT启动子突变等)的交互作用也可能影响ATPIA2的表达调控网络, 这值得在未来扩大样本或进行多中心整合分析时予以关注。

本研究功能富集分析提示, ATPIA2可能参与调控氨基酸转运(如L-谷氨酸)和神经递质信号通路(如GABA能突触), 其表达缺失可能导致星形胶质细胞离子稳态失调及代谢紊乱, 进而影响脑胶质瘤微环境。已有研究报道ATPIA2的缺失改变了代谢基因的表达, 导致大脑中丝氨酸和甘氨酸的升高。在

星形胶质细胞中条件性缺失 α 2- Na^+/K^+ ATP 酶的小鼠表现出发作性瘫痪^[18]。在脑胶质瘤的发生发展过程中, *ATPIA2* 的低表达可能会导致破坏细胞膜离子稳态与代谢稳态, 进而影响肿瘤微环境, 促进肿瘤的发生发展。此外, 本研究的功能富集分析揭示 *ATPIA2* 共表达基因显著富集于“ γ -氨基丁酸能突触”与“神经活性配体-受体相互作用”等通路, 提示 *ATPIA2* 可能通过调节神经递质稳态影响肿瘤微环境中的神经元-胶质细胞互作。脑胶质瘤细胞可通过释放谷氨酸等兴奋性神经递质促进自身增殖并诱发周围神经元过度兴奋, 形成“兴奋毒性微环境”^[8]。*ATPIA2* 作为星形胶质细胞中关键的谷氨酸转运体调控因子, 其表达下降可能导致细胞外谷氨酸积累, 进而激活肿瘤细胞上的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA)受体, 促进钙内流与下游促生存信号通路。这一机制与报道的 *ATPIA2* 相关癫痫性脑病患者对 NMDA 受体拮抗剂治疗有较好反应的现象相呼应^[7, 19], 也为探索靶向离子稳态-神经递质轴的治疗策略提供了理论依据。

本研究存在以下局限性: 首先, 本研究主要基于公共数据库的回顾性数据, 缺乏大量前瞻性临床队列验证。其次, 尽管本研究观察到 *ATPIA2* 表达与脑胶质瘤预后显著相关, 并初步探索了其共表达网络, 但尚未通过体内外实验验证其具体的生物学功能及作用机制, 无法确立因果关系。此外, 本研究未能整合蛋白质水平表达数据, mRNA 与蛋白表达之间可能存在不一致。最后, 不同数据库在样本收集、处理平台和生物信息分析流程上的差异可能对结果一致性造成影响, 尤其是在 1p/19q 亚组分析中观察到的队列间异质性, 需在未来研究中通过标准化流程加以解决。

综上所述, 本研究系统性揭示了 *ATPIA2* 在脑胶质瘤中的表达特征、预后价值及潜在功能, 为其作为新型预后标志物提供了依据。然而, *ATPIA2* 调控脑胶质瘤进展的具体分子机制仍需深入探索, 未来研究应聚焦于此, 为开发靶向 *ATPIA2* 或其相关通路的治疗策略奠定基础, 需通过体外细胞实验与体内动物模型, 直接验证 *ATPIA2* 对脑胶质瘤细胞恶性行为的调控作用; 其次, 在机制深入层面, 应着力揭示 *ATPIA2* 影响肿瘤进展的下游信号通路, 特别是其与代谢重编程和兴奋性毒性相关的分子机制; 可构建整合 *ATPIA2* 的多模态预后模型,

以提升脑胶质瘤患者风险分层的精准度; 最后, 在治疗探索层面, 本研究为靶向 *ATPIA2* 及其相关通路以开发新的脑胶质瘤治疗策略提供了理论依据和方向。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 试验设计为刘玉清、王政, 数据收集、数据分析为刘玉清、付海韬、王政, 论文撰写为刘玉清、付海韬, 论文修订为刘玉清、王政

参 考 文 献

- [1] Lin H, Liu C, Hu A, et al. Understanding the immunosuppressive microenvironment of glioma: mechanistic insights and clinical perspectives[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 31. DOI: 10.1186/s13045-024-01544-7.
- [2] Weller M, Wen PY, Chang SM, et al. Glioma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 33. DOI: 10.1038/s41572-024-00516-y.
- [3] Friedrich T, Tavraz NN, Junghans C. ATP1A2 mutations in migraine: seeing through the facets of an ion pump onto the neurobiology of disease[J]. Front Physiol, 2016, 7: 239. DOI: 10.3389/fphys.2016.00239.
- [4] Di Stefano V, Rispoli MG, Pellegrino N, et al. Diagnostic and therapeutic aspects of hemiplegic migraine[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(7): 764-771. DOI: 10.1136/jnnp-2020-322850.
- [5] Asiedu MK, Thomas CF, Dong J, et al. Pathways impacted by genomic alterations in pulmonary carcinoid tumors[J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(7): 1691-1704. DOI: 10.1158/1078-0432.Ccr-17-0252.
- [6] Zhang B, Zhu Z, Zhang X, et al. Inhibition of the proliferation, invasion, migration, and epithelial-mesenchymal transition of prostate cancer cells through the action of ATP1A2 on the TGF- β /Smad pathway[J]. Transl Androl Urol, 2022, 11(1): 53-66. DOI: 10.21037/tau-21-1117.
- [7] Liu Y, Ren J, Zhang W, et al. Astroglial membrane camouflaged Ptp1 siRNA delivery hinders glutamate homeostasis via SDH/Nrf2 pathway[J]. Biomaterials, 2025, 312: 122707. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2024.122707.
- [8] de Groot J, Sontheimer H. Glutamate and the biology of gliomas[J]. Glia, 2011, 59(8): 1181-1189. DOI: 10.1002/glia.21113.
- [9] Zhao Z, Zhang KN, Wang Q, et al. Chinese Glioma Genome Atlas (CGGA): a comprehensive resource with functional genomic data from chinese glioma patients[J]. Genomics Proteomics Bioinformatics, 2021, 19(1): 1-12. DOI: 10.1016/j.gpb.2020.10.005.
- [10] 中华医学会病理学分会脑神经病理学组. 胶质瘤分子病理诊断中国专家共识(2025版)[J]. 中华病理学杂志, 2025, 54(6): 580-592. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20250212-00090. Expert Group of Neuropathology of Chinese Society of Pathology, Chinese Medical Association. Chinese expert consensus for molecular pathological diagnosis of gliomas (2025 version)[J]. Chin J Pathol, 2025, 54(6): 580-592.
- [11] Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(4): 1121-1131.

[12] Aperia A. New roles for an old enzyme: Na, K-ATPase emerges as an interesting drug target[J]. J Intern Med, 2007, 261(1): 44-52. DOI: 10.1111/j.1365-2796.2006.01745.x.

[13] Melone M, Ciriachi C, Pietrobon D, et al. Heterogeneity of astrocytic and neuronal GLT-1 at cortical excitatory synapses, as revealed by its colocalization with Na⁺/K⁺-ATPase α isoforms[J]. Cereb Cortex, 2019, 29(8): 3331-3350. DOI: 10.1093/cercor/bhy203.

[14] Isaksen TJ, Lykke-Hartmann K. Insights into the pathology of the α 2-Na(+)/K(+)-ATPase in neurological disorders; Lessons from animal models[J]. Front Physiol, 2016, 7: 161. DOI: 10.3389/fphys.2016.00161.

[15] Wijethilake N, Islam M, Ren H. Radiogenomics model for overall survival prediction of glioblastoma[J]. Med Biol Eng Comput, 2020, 58(8): 1767-1777. DOI: 10.1007/s11517-020-02179-9.

[16] Huang W, Zhang Y, Xu Y, et al. Comprehensive analysis of the expression of sodium/potassium-ATPase α subunits and prognosis of ovarian serous cystadenocarcinoma[J]. Cancer Cell Int, 2020, 20: 309. DOI: 10.1186/s12935-020-01414-5.

[17] Wang Q, Li N, Guo X, et al. Comprehensive analysis identified a reduction in ATP1A2 mediated by ARID3A in abdominal aortic aneurysm[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(10): 2866-2880. DOI: 10.1111/jcmm.17301.

[18] Smith SE, Chen X, Brier LM, et al. Astrocyte deletion of α 2-Na/K ATPase triggers episodic motor paralysis in mice via a metabolic pathway[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 6164. DOI: 10.1038/s41467-020-19915-2.

[19] Córdoba NM, Lince-Rivera I, Gómez JLR, et al. ATP1A2-related epileptic encephalopathy and movement disorder: Clinical features of three novel patients[J]. Epileptic Disord, 2024, 26(3): 332-340. DOI: 10.1002/epd2.20220.

(收稿日期: 2025-04-29)

(本文编辑: 王影)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	CT	电子计算机体层扫描	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	BDNF	脑源性神经营养因子	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	WHO	世界卫生组织	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	PANSS	阳性与阴性症状量表	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	ICD-10	国际疾病分类第十版	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	CCMD	中国精神障碍分类与诊断标准	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册