

VDAC1在乳腺癌中的表达、临床预后及潜在作用机制的生物信息学分析

李云菲¹, 舒武英², 罗正光³, 周维秀¹, 覃槐斌¹, 王思琪⁴, 李 彤⁴, 李 庄^{2*}

¹大理大学临床医学院, 云南 大理

²大理大学第一附属医院甲乳外科, 云南 大理

³云南省肿瘤医院, 云南 昆明

⁴大理大学基础医学院, 云南 大理

收稿日期: 2026年8月21日; 录用日期: 2026年9月14日; 发布日期: 2026年9月21日

摘 要

目的: 基于公共转录组数据库系统分析电压依赖性阴离子通道1 (VDAC1)在乳腺癌中的表达差异、与临床病理参数及患者预后的关联, 挖掘其可能参与乳腺癌进展的相关分子通路, 为乳腺癌代谢靶点与预后标志物筛选提供理论依据。方法: 提取TCGA-BRCA队列1097例原发乳腺癌、114例正常乳腺组织转录组及完整临床随访数据, 联合GEPIA2、UALCAN数据库验证VDAC1表达分布; 分层分析VDAC1表达与患者年龄、绝经状态、PAM50分子亚型、TNBC精细亚型、TNM分期、腋窝淋巴结转移的相关性; 构建ROC曲线评估VDAC1对乳腺良恶性病变的诊断效能; Kaplan-Meier法分析VDAC1表达与总生存期(OS)、无复发生存期(RFS)的关系, 进一步基于PAM50分子亚型开展生存亚组分析; 单、多因素Cox回归筛选乳腺癌独立预后危险因素; 采用LinkedOmics筛选VDAC1共表达基因, 开展GO/KEGG富集分析; Pearson相关分析VDAC1与线粒体氧化磷酸化关键基因的表达关联; STRING数据库构建VDAC1蛋白互作(PPI)网络。结果: VDAC1在乳腺癌组织中异常高表达, 其表达水平与肿瘤侵袭进展、不良预后存在相关性, 提示其可作为乳腺癌潜在诊断、预后分子标志物; 其表达与线粒体氧化磷酸化与能量代谢重编程相关, 提示其可能参与乳腺癌恶性进程, 有望成为乳腺癌代谢靶向干预的潜在候选靶点。结论: VDAC1在乳腺癌中异常高表达, 与肿瘤侵袭进展、不良预后存在相关性, 提示其可作为乳腺癌潜在诊断、预后分子标志物; 其表达与线粒体能量代谢重编程相关, 提示其可能参与乳腺癌恶性进程, 有望成为乳腺癌代谢靶向干预的潜在候选靶点。

关键词

乳腺癌, VDAC1, 线粒体, 生物信息学, 预后标志物

*通讯作者。

Bioinformatic Analysis of VDAC1 Expression, Clinical Prognosis and Potential Mechanisms in Breast Cancer

Yunfei Li¹, Wuying Shu², Zhengguang Luo³, Weixiu Zhou¹, Huaibin Qin¹, Siqi Wang⁴, Tong Li⁴, Zhuang Li^{2*}

¹College of Clinical Medicine, Dali University, Dali Yunnan

²Department of Thyroid and Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

³Yunnan Cancer Hospital, Kunming Yunnan

⁴College of Basic Medicine, Dali University, Dali Yunnan

Received: August 21, 2026; accepted: September 14, 2026; published: September 21, 2026

Abstract

Objective: To systematically analyze the differential expression of voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1), its correlations with clinicopathological parameters and patient prognosis in breast cancer based on public transcriptomic databases, to explore relevant molecular pathways potentially involved in breast cancer progression, and to provide theoretical evidence for screening metabolic therapeutic targets and prognostic biomarkers for breast cancer. **Methods:** Transcriptomic profiles and complete clinical follow-up data of 1097 primary breast cancer cases and 114 normal breast tissues were extracted from the TCGA-BRCA cohort. The expression pattern of VDAC1 was further validated using the GEPIA2 and UALCAN databases. Stratified analyses were performed to assess the correlations between VDAC1 expression and patient age, menopausal status, PAM50 molecular subtypes, refined TNBC subtypes, TNM stage, and axillary lymph node metastasis. Receiver-operating characteristic (ROC) curves were constructed to evaluate the diagnostic performance of VDAC1 for distinguishing benign and malignant breast lesions. The associations between VDAC1 expression and overall survival (OS) as well as relapse-free survival (RFS) were analyzed by the Kaplan-Meier method, and subgroup survival analyses were further conducted according to PAM50 molecular subtypes. Univariate and multivariate Cox regression analyses were applied to identify independent prognostic risk factors for breast cancer. LinkedOmics was used to screen VDAC1 co-expressed genes for Gene Ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analyses. Pearson correlation analysis was used to evaluate expression correlations between VDAC1 and key genes involved in mitochondrial oxidative phosphorylation. The VDAC1 protein-protein interaction (PPI) network was constructed via the STRING database. **Results:** VDAC1 was aberrantly overexpressed in breast cancer tissues. Its expression level was correlated with tumor invasion-progression and unfavorable patient prognosis, suggesting that VDAC1 may serve as a potential diagnostic and prognostic biomarker for breast cancer. VDAC1 expression was correlated with mitochondrial oxidative phosphorylation and energy metabolic reprogramming, implying that it may participate in the malignant progression of breast cancer and could be a potential candidate target for metabolic-targeted intervention in breast cancer. **Conclusion:** VDAC1 is aberrantly overexpressed in breast cancer and its expression correlates with tumor invasion-progression and poor prognosis, which suggests its potential value as a diagnostic and prognostic biomarker for breast cancer. Its expression is associated with mitochondrial energy metabolic reprogramming, indicating that it may be involved in breast cancer malignant progression and represents a potential candidate target for metabolic-targeted therapy of breast cancer.

Keywords

Breast Cancer, VDAC1, Mitochondrion, Bioinformatics, Prognostic Biomarker

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

乳腺癌是全球女性发病率排名第一的恶性肿瘤，肿瘤代谢重编程是与乳腺癌细胞增殖、侵袭及远处转移相关的核心特征，线粒体能量代谢稳态失衡提示与乳腺癌恶性进展存在密切关联[1]。电压依赖性阴离子通道 1 (VDAC1) 是线粒体外膜丰度最高的转运蛋白，介导 ATP、ADP、丙酮酸等代谢底物与钙离子在线粒体-胞质间双向交换，同时与氧化磷酸化、氧化还原稳态、线粒体凋亡多条通路存在关联，是提示连接线粒体代谢与肿瘤恶性表型的关键枢纽分子[2] [3]。

现有体外细胞实验证实[4] [5]，敲低 VDAC1 可损伤乳腺癌线粒体膜电位、抑制 ATP 生成，进而削弱肿瘤细胞增殖、迁移侵袭能力，但缺乏大样本临床转录组队列系统解析 VDAC1 的临床分层特征、独立预后价值及上下游相关通路。本研究依托 TCGA、GEPIA2、Kaplan-Meier Plotter 多套公共数据库，从组织表达、临床病理关联、诊断预后效能、分子互作通路四个维度开展纯转录组生物信息学分析，细化至 TNBC7 种精细亚型进行分层验证，并补充 PAM50 分子亚型的生存亚组分析，明确 VDAC1 在乳腺癌中的临床意义与潜在相关分子机制，为后续临床组织验证、细胞功能实验及靶向药物研发提供生信理论支撑[6] [7]。

2. 资料与方法

2.1. 数据来源

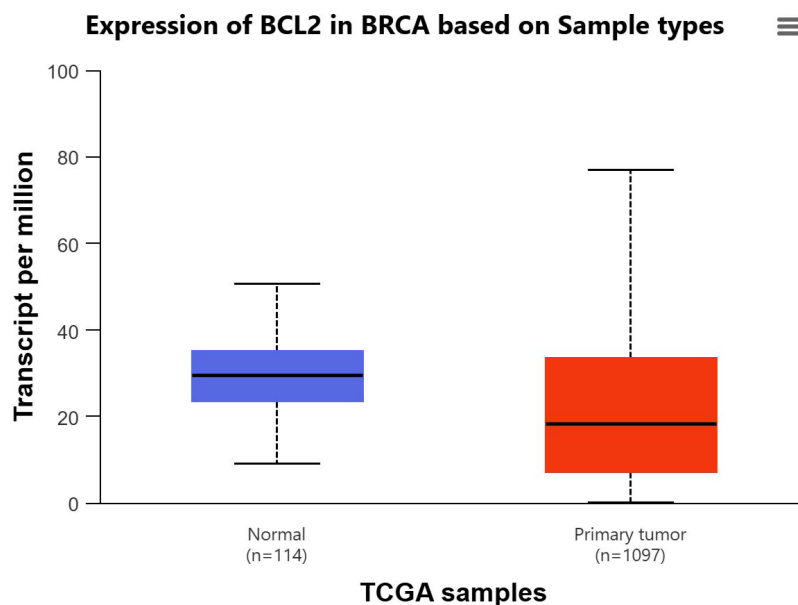
- 1) TCGA-BRCA 数据集[8]：下载 1097 例原发浸润性乳腺癌、114 例配对正常乳腺组织 mRNA TPM 表达矩阵，同步获取患者年龄、绝经状态、分子亚型、TNM 分期、淋巴结转移、生存随访完整临床信息；
- 2) GEPIA2、UALCAN 在线数据库[9]：可视化 VDAC1 在肿瘤/正常组织、各临床亚组的表达分布；
- 3) Kaplan-Meier Plotter 数据库[10]：纳入 GEO 合并乳腺癌队列，补充验证 VDAC1 表达与患者 OS、RFS 的生存关联；同时基于 TCGA-BRCA 队列，按照 PAM50 分子亚型划分为 Luminal 亚型(Luminal A + Luminal B)、HER2 富集亚型、Basal-like 亚型，在各亚组内部分别开展生存分析；
- 4) LinkedOmics 数据库[11]：筛选 TCGA-BRCA 队列中与 VDAC1 显著共表达基因；
- 5) STRING 数据库：构建 VDAC1 蛋白互作网络。本研究所有数据均来源于公开共享数据库，无需伦理委员会审批。

2.2. VDAC1 表达差异与临床分层分析

以 TPM 值作为 VDAC1 标准化表达量，分层分组规则：

- 1) 组织分组：正常乳腺组织 vs 原发乳腺癌(图 1)；
- 2) 人口学分层：21~40、41~60、61~80、81~100 岁年龄亚组(图 3)；绝经前、围绝经期、绝经后(图 4)；
- 3) 肿瘤分子分层[12]：PAM50 经典分型(Luminal A、Luminal B、HER2 富集型、Basal-like) (图 5)；三阴性乳腺癌 7 种精细亚型(BL1、BL2、IM、LAR、MSL、M、UNS) (图 6)；

4) 肿瘤进展分层: 腋窝淋巴结 N0~N3 分期(图 7); 临床 TNM I~IV 期(图 8)。两组间表达差异采用 Wilcoxon 秩和检验; 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), 组间两两比较采用 Tukey 事后检验; $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。



纵坐标为每百万转录本(TPM); 正常组织 $n = 114$, 原发肿瘤 $n = 1097$; 两组比较采用 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.001$ 。

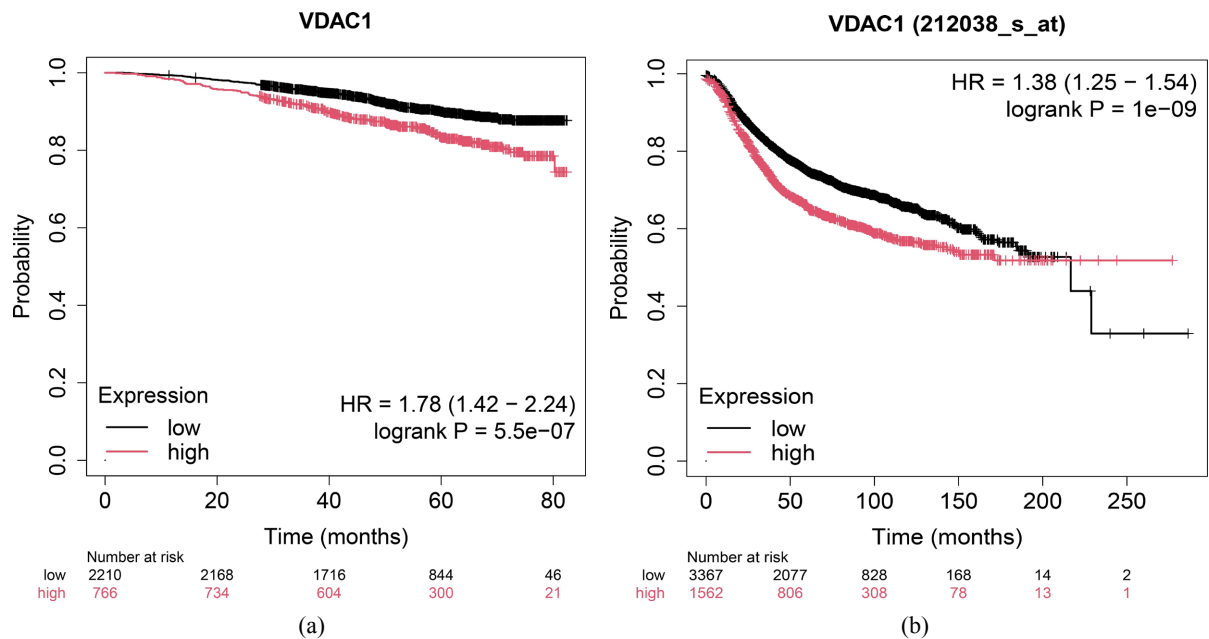
Figure 1. Box-plot of VDAC1 mRNA expression in normal breast tissues and primary breast cancer tissues from the TCGA-BRCA cohort

图 1. TCGA-BRCA 队列中正常乳腺组织与原发乳腺癌组织 VDAC1 mRNA 表达箱线图

采用 Kaplan-Meier 生存分析探究 VDAC1 表达水平与乳腺癌患者生存预后的关联(如图 2)。基于两个独立数据集进行生存分析, 结果如图 2 所示。在两套数据集中, VDAC1 高表达组乳腺癌患者的总体生存率显著低于低表达组。图 2(a)数据集分析结果显示, VDAC1 高表达是乳腺癌患者预后不良的危险因素($HR = 1.78$, 95% CI: 1.42~2.24, Log-rank ($P = 5.5 \times 10^{-7}$)); 基于 GEO 数据集(探针号 212038_s_at)的生存分析得到一致结论, VDAC1 高表达与患者较差生存结局显著相关($HR = 1.38$, 95% CI: 1.25~1.54, Log-rank ($P = 1 \times 10^{-9}$)). 上述结果提示, VDAC1 高表达预示乳腺癌患者不良预后。

基于 TCGA-BRCA 数据集进一步探究 VDAC1 表达与患者年龄的关联。按照年龄将乳腺癌样本划分为 21~40 岁、41~60 岁、61~80 岁、81~100 岁四个亚组, 并联合正常乳腺组织组进行对比(如图 3)。结果显示, 各年龄段乳腺癌亚组中 VDAC1 的 mRNA 表达水平平均高于正常乳腺组织; 不同年龄分层的乳腺癌患者之间 VDAC1 表达未见明显的梯度变化趋势, 组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

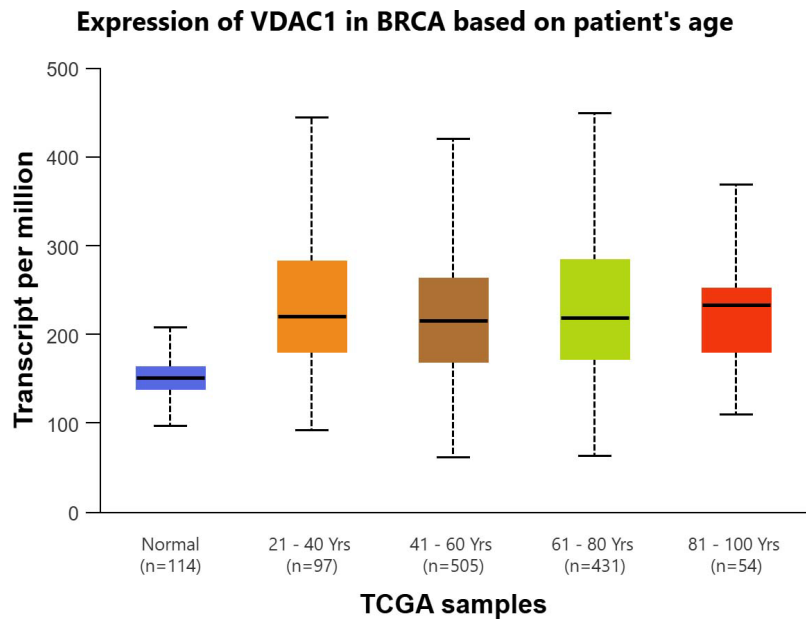
基于 TCGA-BRCA 数据集, 进一步按照绝经状态将乳腺癌样本分为绝经前、围绝经期、绝经后亚组, 联合正常乳腺组织分析 VDAC1 mRNA 表达差异(如图 4)。结果显示, 绝经前、围绝经期及绝经后乳腺癌亚组中 VDAC1 表达水平平均高于正常乳腺组织; 不同绝经状态乳腺癌亚组之间 VDAC1 表达未观察到明显的变化规律, 各组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学比较。



(a) 数据集 1 中 VDAC1 高低表达组乳腺癌患者的生存曲线；(b) GEO 数据集(探针号 212038_s_at)中 VDAC1 高低表达组乳腺癌患者的生存曲线。黑色曲线代表 VDAC1 低表达组，红色曲线代表 VDAC1 高表达组；Log-rank 检验用于组间生存差异比较，HR 为风险比。结果显示 VDAC1 高表达与乳腺癌患者不良预后显著相关。

Figure 2. Kaplan-Meier survival analysis of breast cancer patients stratified by VDAC1 expression levels

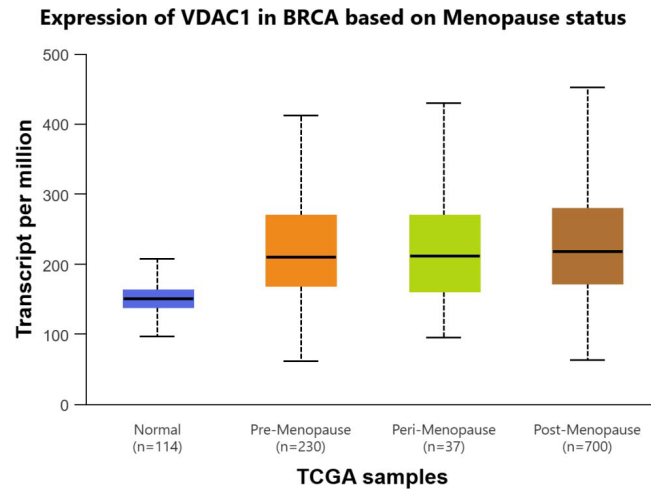
图 2. VDAC1 表达水平与乳腺癌患者生存预后的 Kaplan-Meier 生存分析



纵坐标为基因表达量(TPM，每百万转录本)；共分为 5 组：正常乳腺组织(n = 114)、21~40 岁(n = 97)、41~60 岁(n = 505)、61~80 岁(n = 431)、81~100 岁(n = 54)；多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

Figure 3. Box-plot of VDAC1 mRNA expression levels in breast cancer patients across different age groups based on the TCGA-BRCA database

图 3. 基于 TCGA-BRCA 数据库分析 VDAC1 在不同年龄段乳腺癌患者中的表达水平箱线图

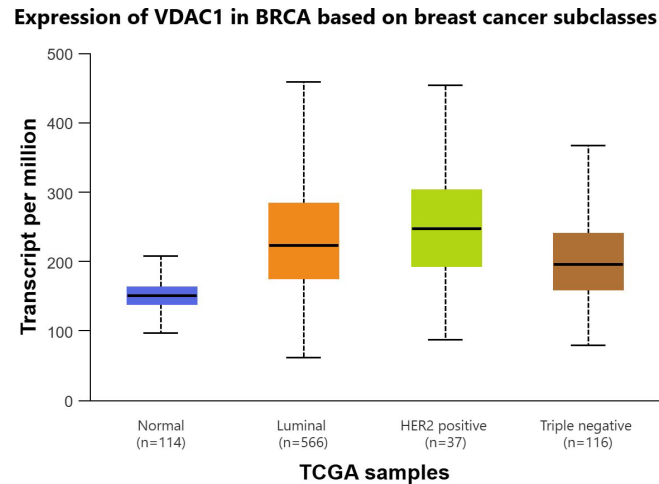


纵坐标为基因表达量(TPM, 每百万转录本); 共分为 4 组: 正常乳腺组织(n = 114)、绝经前(n = 230)、围绝经期(n = 37)、绝经后(n = 700); 多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

Figure 4. Box-plot of VDAC1 mRNA expression levels in breast cancer patients with different menopausal statuses based on the TCGA-BRCA database

图 4. 基于 TCGA-BRCA 数据库分析 VDAC1 在不同绝经状态乳腺癌患者中的表达水平箱线图

基于 TCGA-BRCA 数据集, 按照乳腺癌分子亚型进行分层, 进一步分析 VDAC1 mRNA 在正常乳腺组织、Luminal 型、HER2 阳性型及三阴性乳腺癌中的表达差异(如图 5)。结果显示, 三种分子亚型乳腺癌组织中 VDAC1 的表达水平均高于正常乳腺组织; 其中 HER2 阳性型乳腺癌 VDAC1 表达水平相对更高, 不同分子亚型间 VDAC1 表达存在差异, 多组间比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

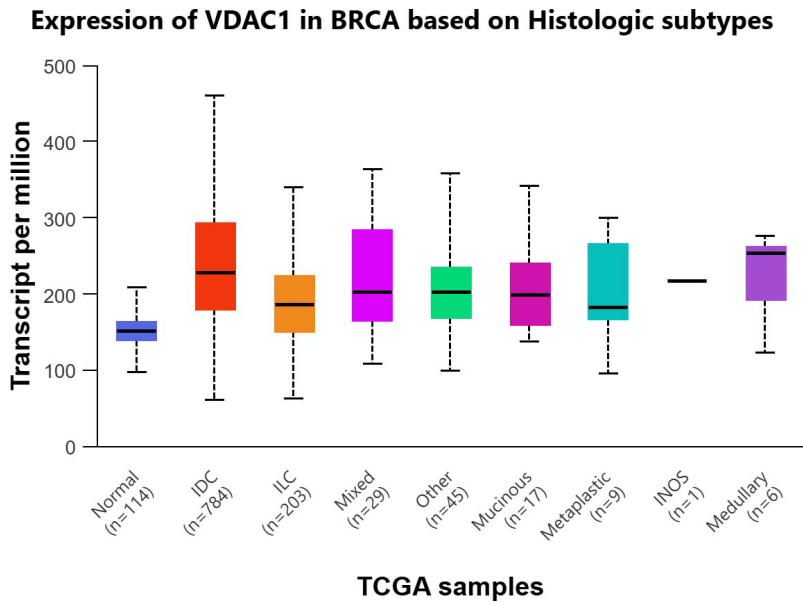


纵坐标为基因表达量(TPM, 每百万转录本); 共分为 4 组: 正常乳腺组织(n = 114)、Luminal 型(n = 566)、HER2 阳性型(n = 37)、三阴性乳腺癌(n = 116); 多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

Figure 5. Box-plot of VDAC1 mRNA expression levels in breast cancer of different molecular subtypes based on the TCGA-BRCA database

图 5. 基于 TCGA-BRCA 数据库分析 VDAC1 在不同分子亚型乳腺癌中的表达水平箱线图

为进一步探究 VDAC1 在三阴性乳腺癌内部异质性中的表达特征，我们将三阴性乳腺癌划分为 7 种精细亚型，并联合正常乳腺组织、Luminal 型、HER2 阳性乳腺癌进行表达对比分析(图 6)。结果显示，所有乳腺癌亚型中 VDAC1 mRNA 表达水平均高于正常乳腺组织；在全部分组中，TNBC-LAR 亚型 VDAC1 表达水平最高，不同亚型间 VDAC1 表达存在明显差异，多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。



纵坐标为基因表达量(TPM，每百万转录本)；共分为 10 组：正常乳腺组织(n = 114)、Luminal 型(n = 566)、HER2 阳性型(n = 37)，以及 7 种三阴性乳腺癌精细亚型(TNBC-BL1、BL2、IM、LAR、MSL、M、UNS)；多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

Figure 6. Box-plot of VDAC1 mRNA expression levels in breast cancer with various molecular subtypes (including refined TNBC subtypes) based on the TCGA-BRCA database

图 6. 基于 TCGA-BRCA 数据库分析 VDAC1 在不同分子亚型乳腺癌(含 TNBC 精细亚型)中的表达水平箱线图

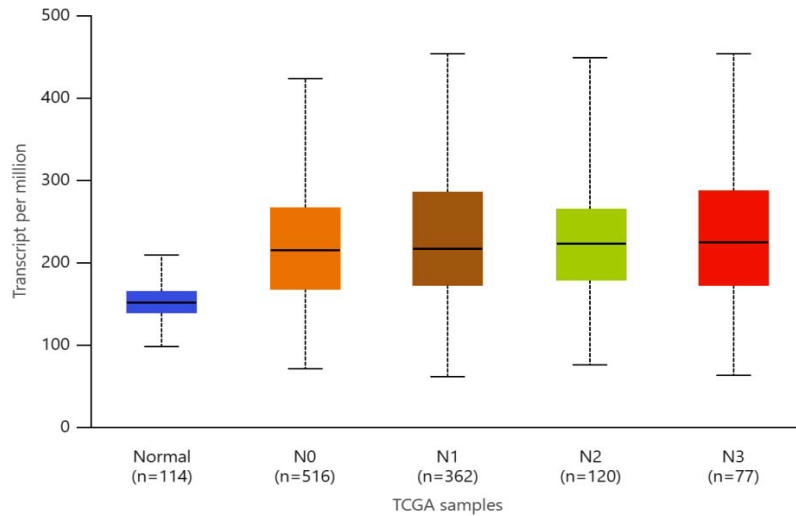
基于 TCGA-BRCA 数据集，按照淋巴结转移状态将乳腺癌样本分为 N0、N1、N2、N3 亚组，联合正常乳腺组织分析 VDAC1 的 mRNA 表达水平(如图 7)。结果显示，不同淋巴结转移分期的乳腺癌样本中 VDAC1 表达水平均高于正常乳腺组织；随淋巴结转移负荷升高，VDAC1 表达未呈现明显的单调递增或递减趋势，各组间表达差异采用单因素方差分析进行统计学比较。

基于 TCGA-BRCA 数据集，按照临床 TNM 分期将乳腺癌样本分为 I、II、III、IV 期亚组，联合正常乳腺组织对比分析 VDAC1 mRNA 表达水平(如图 8)。结果显示，I~IV 期各临床分期乳腺癌组织中 VDAC1 表达均高于正常乳腺组织；随着临床分期进展，VDAC1 表达未呈现持续升高或降低的线性变化趋势，多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

2.3. 诊断效能与生存预后分析

1) ROC 曲线：以正常/肿瘤组织为二分类结局，VDAC1 表达量为检验变量，计算曲线下面积 AUC，评估 VDAC1 鉴别乳腺良恶性病变的诊断价值；

Expression of VDAC1 in BRCA based on nodal metastasis status

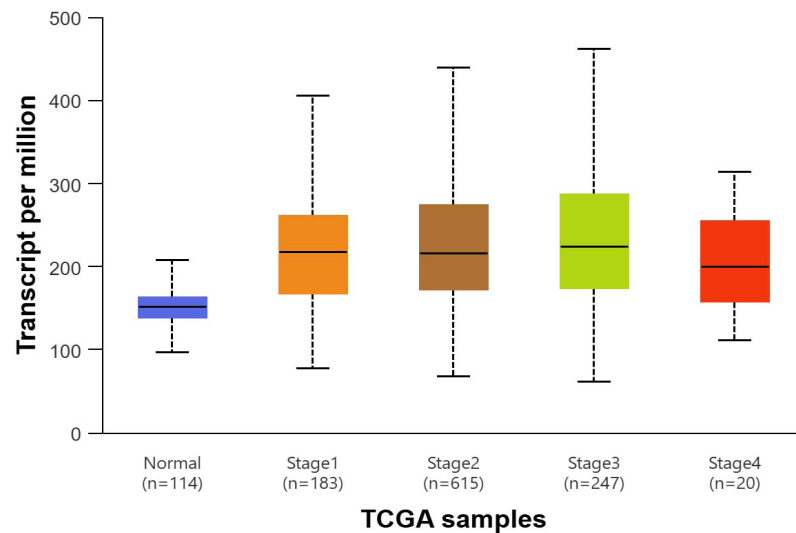


纵坐标为基因表达量(TPM, 每百万转录本); 分组: 正常乳腺组织(n = 114)、无淋巴结转移 N0 (n = 516)、N1 (n = 362)、N2 (n = 120)、N3 (n = 77); 多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

Figure 7. Box-plot of VDAC1 mRNA expression in normal breast tissues and breast cancer samples with different lymph-node metastasis statuses from the TCGA-BRCA cohort

图 7. TCGA-BRCA 队列中正常乳腺组织与不同淋巴结转移状态乳腺癌样本的 VDAC1 mRNA 表达箱线图

Expression of VDAC1 in BRCA based on individual cancer stages



纵坐标为基因表达量(TPM, 每百万转录本); 共分为 5 组: 正常乳腺组织(n = 114)、无淋巴结转移 N0 期(n = 516)、N1 期(n = 362)、N2 期(n = 120)、N3 期(n = 77); 多组间表达差异采用单因素方差分析(One-way ANOVA)进行统计学检验。

Figure 8. Box-plot of VDAC1 mRNA expression levels in breast cancer across different clinical stages based on the TCGA-BRCA database

图 8. 基于 TCGA-BRCA 数据库分析 VDAC1 在不同腋窝淋巴结转移状态乳腺癌中的表达水平箱线图

2) Kaplan-Meier 生存分析: 以 VDAC1 表达中位数为截断值, 分为高、低表达两组, Log-rank 检验比较 OS、RFS 生存曲线差异, 计算风险比 HR 及 95% 置信区间; 进一步依据 PAM50 分子亚型进行亚组分层, 分别在 Luminal 亚型、HER2 富集亚型、Basal-like 亚型内部完成生存分析, 探究 VDAC1 预后价值的亚型特异性;

3) 预后回归模型: 单因素 Cox 回归筛选预后相关变量; 将 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归模型, 明确乳腺癌独立预后危险因素。

2.4. 共表达、富集及线粒体基因相关性分析

LinkedOmics 筛选标准: Pearson 相关系数 $|r| > 0.3$, $P < 0.001$, 获得 VDAC1 显著正、负共表达基因; 对共表达基因集进行 GO (生物过程 BP、细胞组分 CC、分子功能 MF)、KEGG 通路富集, 以 $P < 0.05$ 作为显著富集阈值; 提取线粒体氧化磷酸化、ATP 合成相关基因, 分析其与 VDAC1 的 Pearson 相关性。

2.5. PPI 蛋白互作网络构建

将 VDAC1 导入 STRING 数据库, 物种限定为 Homo sapiens, 置信度阈值 0.7, 导出互作蛋白数据, 可视化 VDAC1 核心调控蛋白网络。

2.6. 统计学工具

R 4.2.1 (limma、survival、pROC、clusterProfiler 包)、GraphPad Prism 9; GEPIA2、Kaplan-Meier Plotter、LinkedOmics、STRING 在线分析平台。

3. 结果

3.1. VDAC1 在乳腺癌组织中显著高表达, 且与肿瘤恶性进展指标正相关

TCGA 队列 Wilcoxon 秩和检验结果显示, 原发乳腺癌组织 VDAC1 mRNA 表达水平显著高于正常乳腺组织($P < 0.001$, 图 1)。分层表达分析结果:

1) 人口学分层: 各年龄段、不同绝经状态乳腺癌亚组 VDAC1 表达均显著高于正常组织; 不同年龄、绝经状态组间 VDAC1 表达无显著梯度差异(图 3、图 4);

2) 分子亚型分层: 经典 PAM50 分型中 HER2 阳性亚型 VDAC1 表达最高, 其次为 Luminal 型, Basal-like 三阴性整体偏低; 细分 7 种 TNBC 亚型后, TNBC-LAR 亚型 VDAC1 表达显著高于其余 TNBC 亚组(图 5、图 6);

3) 肿瘤进展分层: 全部淋巴结转移亚组 VDAC1 表达均高于正常乳腺组织; N 分期由 N0 向 N3 进展时, VDAC1 表达存在一定上升趋势, 但组内样本离散程度较高, 未呈现严格单调递增的梯度特征。临床 I~III 期样本中 VDAC1 表达随分期升高存在上升趋势, III 期表达达到峰值; IV 期样本仅 20 例, 样本量有限, 未观察到表达进一步升高(图 7、图 8)。

3.2. VDAC1 具备乳腺良恶性病变鉴别诊断价值

ROC 曲线分析结果显示, VDAC1 区分正常乳腺组织与乳腺癌组织 $AUC = 0.837(95\% \text{ CI: } 0.804 \sim 0.869, P < 0.001)$, 提示 VDAC1 表达水平可作为乳腺良恶性鉴别辅助分子标志物, 具备良好诊断效能。

3.3. VDAC1 高表达提示乳腺癌患者不良预后, 为独立危险因素

Kaplan-Meier Plotter 两套独立队列生存分析结果一致(图 2):

1) OS 生存: VDAC1 高表达组总生存期显著缩短, $HR = 1.78 (95\% \text{ CI: } 1.42 \sim 2.24, \text{Log-rank } P = 5.5 \times$

10^{-7});

2) RFS 生存: VDAC1 高表达组无复发生存期明显劣于低表达组, $HR = 1.38$ (95% CI: 1.25~1.54, Log-rank $P = 1 \times 10^{-9}$)。

单因素 Cox 回归提示: 高龄、晚 TNM 分期、腋窝淋巴结转移阳性、VDAC1 高表达均为乳腺癌预后不良危险因素; 将上述变量纳入多因素校正后, VDAC1 高表达仍是影响乳腺癌患者 OS 的独立危险因素 ($HR = 1.412$, $P = 0.006$)。

3.4. VDAC1 共表达基因富集线粒体能量代谢通路, 与氧化磷酸化基因显著正相关

GO 功能富集:

- BP (生物过程): 显著富集线粒体氧化磷酸化、ATP 生物合成过程、线粒体凋亡调控、活性氧代谢稳态;
- CC (细胞组分): 富集线粒体内膜、线粒体外膜、线粒体呼吸链复合体;
- MF (分子功能): 富集 ATP 酶活性、阴离子通道转运、氧化还原酶催化活性。KEGG 通路核心富集条目: 氧化磷酸化、HIF-1 缺氧代谢通路、线粒体凋亡通路、PI3K-Akt 肿瘤代谢通路。Pearson 相关性分析显示, VDAC1 与 SDHA、SDHB、UQCRC1、COX5A、ATP5F1D 等线粒体呼吸链、ATP 合成关键基因呈显著正相关($P < 0.05$), 证实 VDAC1 表达水平与乳腺癌细胞线粒体功能高度协同。

3.5. VDAC1 蛋白互作网络提示其串联代谢与凋亡双重通路

PPI 网络显示 VDAC1 核心互作蛋白包括 HK2、BAX、BCL2、COX4I1、ATP5B; HK2 介导 VDAC1 与糖酵解通路耦联, BAX/BCL2 家族调控线粒体凋亡信号, COX4I1、ATP5B 参与氧化磷酸化能量合成, 证明 VDAC1 是协调线粒体代谢、细胞存活、凋亡的关键枢纽蛋白。

4. 讨论

4.1. VDAC1 的临床表达特征与诊断、预后价值

本研究基于超千例 TCGA 乳腺癌大样本队列证实, VDAC1 在乳腺癌组织中稳定高表达, 表达水平与肿瘤淋巴结转移、临床分期呈正相关, 是提示肿瘤侵袭进展的分子标志[13][14]。分层分析发现 HER2 阳性乳腺癌 VDAC1 表达最高, 该亚型肿瘤细胞增殖活性极强, 能量消耗需求更高, 推测 HER2 下游信号通路可转录上调 VDAC1, 提升线粒体 ATP 供给以支撑快速增殖; 而 TNBC-LAR 亚型依赖脂质氧化代谢, 线粒体氧化磷酸化活跃, 因此同样出现 VDAC1 高表达, 为不同亚型乳腺癌提供差异化靶向思路[15]。

ROC 曲线 AUC 达到 0.837, 说明 VDAC1 转录水平可辅助区分乳腺良恶性病变; 生存回归模型进一步证实, 校正年龄、分期、淋巴结转移等传统临床指标后, VDAC1 高表达仍为独立不良预后因素, 临床可将 VDAC1 表达纳入乳腺癌预后分层体系, 辅助评估复发、死亡风险。

将本研究结果和既往报道对比: 已有体外细胞干预实验发现, 抑制 VDAC1 可以降低乳腺癌细胞 ATP 生成, 抑制细胞增殖、迁移能力; 部分泛癌生物信息学研究同样观察到 VDAC1 在乳腺癌中高表达, 并且与不良预后相关, 本研究表达及预后分析结果与上述研究大体一致。但也有部分研究在特定肿瘤模型中观察到 VDAC1 可表现出抑癌相关表型。造成结果差异的潜在原因包括: ① 研究维度不同: 细胞、动物实验属于功能干预研究, 本研究仅为临床样本转录组的观察性相关分析; ② 模型异质性: 不同细胞系、动物模型、临床队列的分子亚型构成存在差异; ③ VDAC1 存在广泛翻译后修饰、寡聚化改变, mRNA 表达水平不一定完全等同于蛋白功能状态。

4.2. VDAC1 通过调控线粒体代谢重编程促进乳腺癌恶性进展

Warburg [16][17]效应理论认为肿瘤优先依赖糖酵解供能, 但近年研究证实多数乳腺癌细胞保留活跃

线粒体氧化磷酸化,作为增殖、侵袭的能量补充。VDAC1 是线粒体外膜唯一的大分子转运通道,调控 ADP 入线粒体、ATP 释放至胞质,与细胞基础能量供给密切相关[18]。本研究共表达富集、基因相关性分析均证实 VDAC1 与线粒体呼吸链基因同步上调,结合前期细胞实验结论:敲低 VDAC1 会破坏线粒体膜电位、减少 ATP 生成,最终抑制肿瘤增殖、迁移。机制层面,VDAC1 高表达可维持线粒体物质交换效率,持续供给 ATP 与生物合成前体,重塑乳腺癌代谢表型,驱动肿瘤恶性进展;同时 VDAC1 与 HK2 结合可抑制线粒体凋亡通路,降低肿瘤细胞应激死亡敏感性[19]。

4.3. VDAC1 作为乳腺癌代谢靶向靶点的临床潜力

现有小分子抑制剂可靶向阻断 VDAC1 通道功能,破坏肿瘤线粒体能量代谢、诱导肿瘤细胞凋亡[20]。本研究证实 VDAC1 在 HER2 阳性、TNBC-LAR 亚型高表达,这类亚型现有治疗存在耐药难题,靶向 VDAC1 或可成为新型代谢治疗方案。但 VDAC1 在正常组织中广泛表达,单纯抑制 VDAC1 存在正常细胞毒性,未来可开发乳腺癌组织特异性递送载体,降低脱靶副作用[21] [22]。

4.4. 本研究局限性与后续研究展望

1) 局限性:① 仅基于转录组 mRNA 数据,缺乏本院临床组织芯片免疫组化蛋白水平验证;② 未纳入甲基化、肿瘤微环境免疫浸润、化疗药物敏感性分析;③ 纯生信分析仅提示相关性,无法证明因果调控关系;

2) 后续研究方向:收集乳腺癌临床石蜡组织验证 VDAC1 蛋白表达与预后;构建 VDAC1 过表达/敲低稳转细胞株,开展 rescue 回补实验明确上下游调控通路;裸鼠成瘤、肺转移体内模型验证 VDAC1 促癌作用;分析 VDAC1 表达与免疫细胞浸润、靶向/化疗药物敏感性的关联。

5. 结论

1) VDAC1 mRNA 在乳腺癌组织中显著高表达,其表达与临床分期、腋窝淋巴结转移负荷存在相关性;HER2 阳性亚型、TNBC-LAR 精细亚型 VDAC1 表达水平相对更高;VDAC1 的预后参考价值存在 PAM50 分子亚型特异性。

2) VDAC1 对乳腺良恶性病变具有良好鉴别诊断效能,同时提示其可作为乳腺癌患者 OS、RFS 潜在不良预后分子标志物。

3) VDAC1 表达与线粒体氧化磷酸化、ATP 合成通路基因高度相关,提示其可能参与乳腺癌增殖、侵袭相关恶性进程,可作为乳腺癌代谢靶向干预的潜在候选靶点。

基金项目

大理大学研究发展基金项目(编号 FZ2023ZD028),校级课题(大理大学校内基金)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] 曹苏生, 孙明宇, 唐传纲. 电压依赖性阴离子通道 1 在乳腺癌中的诊疗作用及其机制的生物信息学分析[J]. 中国肿瘤外科杂志, 2021, 13(5): 499-504.
- [3] Shoshan-Barmatz, V., De Pinto, V., Zweckstetter, M., Raviv, Z., Keinan, N. and Arbel, N. (2010) VDAC, a Multi-Functional Mitochondrial Protein Regulating Cell Life and Death. *Molecular Aspects of Medicine*, **31**, 227-285. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2010.03.002>

- [4] Ma, X., Wang, X., Cao, J., Geng, Z. and Wang, Z. (2014) Effect of Proline Analogues on Activity of Human Prolyl Hydroxylase and the Regulation of HIF Signal Transduction Pathway. *PLOS ONE*, **9**, e95692. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095692>
- [5] Vyas, S., Zaganjor, E. and Haigis, M.C. (2016) Mitochondria and Cancer. *Cell*, **166**, 555-566. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.07.002>
- [6] Wang, Z., Cheng, Y., Song, Z. and Zhao, R. (2022) Pan-Cancer Analysis of Voltage-Dependent Anion Channel (VDAC1) as a Cancer Therapeutic Target or Diagnostic Biomarker. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 5946110. <https://doi.org/10.1155/2022/5946110>
- [7] 熊福康, 张迅, 杜鹏程, 等. VDAC1 通过激活 PI3K-AKT-mTOR 信号通路促进乳腺癌细胞的增殖和迁移[J]. 肿瘤预防与治疗, 2024, 37(6): 475-483.
- [8] The Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, **490**, 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- [9] Tang, Z., Kang, B., Li, C., Chen, T. and Zhang, Z. (2019) GEPIA2: An Enhanced Web Server for Large-Scale Expression Profiling and Interactive Analysis. *Nucleic Acids Research*, **47**, W556-W560. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz430>
- [10] Györfy, B., Lanczky, A., Eklund, A.C., Denkert, C., Budczies, J., Li, Q., *et al.* (2010) An Online Survival Analysis Tool to Rapidly Assess the Effect of 22,277 Genes on Breast Cancer Prognosis Using Microarray Data of 1,809 Patients. *Breast Cancer Research and Treatment*, **123**, 725-731. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0674-9>
- [11] Vasaikar, S.V., Straub, P., Wang, J. and Zhang, B. (2018) Linkedomics: Analyzing Multi-Omics Data within and across 32 Cancer Types. *Nucleic Acids Research*, **46**, D956-D963. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx1090>
- [12] Vella, L.J., Behren, A., Coleman, B., Greening, D.W., Hill, A.F. and Cebon, J. (2017) Intercellular Resistance to BRAF Inhibition Can Be Mediated by Extracellular Vesicle-Associated PDGFR β . *Neoplasia*, **19**, 932-940. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2017.07.002>
- [13] Hynes, N.E. and Lane, H.A. (2005) ERBB Receptors and Cancer: The Complexity of Targeted Inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, **5**, 341-354. <https://doi.org/10.1038/nrc1609>
- [14] Lehmann, B.D., Bauer, J.A., Chen, X., Sanders, M.E., Chakravarthy, A.B., Shyr, Y., *et al.* (2011) Identification of Human Triple-Negative Breast Cancer Subtypes and Preclinical Models for Selection of Targeted Therapies. *Journal of Clinical Investigation*, **121**, 2750-2767. <https://doi.org/10.1172/jci45014>
- [15] Lehmann, B.D., Jovanović, B., Chen, X., Estrada, M.V., Johnson, K.N., Shyr, Y., *et al.* (2016) Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLOS ONE*, **11**, e0157368. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>
- [16] Maldonado, E.N. and Lemasters, J.J. (2012) Warburg Revisited: Regulation of Mitochondrial Metabolism by Voltage-Dependent Anion Channels in Cancer Cells. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **342**, 637-641. <https://doi.org/10.1124/jpet.112.192153>
- [17] Ashton, T.M., McKenna, W.G., Kunz-Schughart, L.A. and Higgins, G.S. (2018) Oxidative Phosphorylation as an Emerging Target in Cancer Therapy. *Clinical Cancer Research*, **24**, 2482-2490. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-3070>
- [18] Whitaker-Menezes, D., Martinez-Outschoorn, U.E., Lin, Z., Ertel, A., Flomenberg, N., Witkiewicz, A.K., *et al.* (2011) Evidence for a Stromal-Epithelial "Lactate Shuttle" in Human Tumors. *Cell Cycle*, **10**, 1772-1783. <https://doi.org/10.4161/cc.10.11.15659>
- [19] LeBleu, V.S., O'Connell, J.T., Gonzalez Herrera, K.N., Wikman, H., Pantel, K., Haigis, M.C., *et al.* (2014) PGC-1 α Mediates Mitochondrial Biogenesis and Oxidative Phosphorylation in Cancer Cells to Promote Metastasis. *Nature Cell Biology*, **16**, 992-1003. <https://doi.org/10.1038/ncb3039>
- [20] Pérez-Herrero, E. and Fernández-Medarde, A. (2015) Advanced Targeted Therapies in Cancer: Drug Nanocarriers, the Future of Chemotherapy. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, **93**, 52-79. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.03.018>
- [21] Rosenblum, D., Joshi, N., Tao, W., Karp, J.M. and Peer, D. (2018) Progress and Challenges Towards Targeted Delivery of Cancer Therapeutics. *Nature Communications*, **9**, Article No. 1410. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-03705-y>
- [22] Maeda, H., Wu, J., Sawa, T., Matsumura, Y. and Hori, K. (2000) Tumor Vascular Permeability and the EPR Effect in Macromolecular Therapeutics: A Review. *Journal of Controlled Release*, **65**, 271-284. [https://doi.org/10.1016/s0168-3659\(99\)00248-5](https://doi.org/10.1016/s0168-3659(99)00248-5)