

# 基于组学数据对离子通道基因突变致癌机制研究

杨培萱

河北工业大学理学院, 天津

收稿日期: 2026年3月16日; 录用日期: 2026年4月6日; 发布日期: 2026年4月20日

## 摘要

本研究基于TCGA数据库中多种消化道肿瘤(包括肝细胞癌、胃腺癌、结肠癌、胰腺癌及食管癌)的组学数据, 旨在探究离子通道基因突变在肿瘤发生发展中的致癌机制及其对患者预后的影响。研究首先通过严格的质控标准筛选样本, 随后利用单因素Cox比例风险回归模型筛选出与患者总生存期显著相关的15个离子通道基因。研究进一步通过共突变分析揭示了这些基因及其家族成员间存在协同与互斥的突变模式, 表明它们可能通过形成复杂的调控网络发挥作用。功能富集分析(GO与KEGG)显示, 这些基因主要参与离子跨膜转运、膜电位调控等核心生物学过程。最后, 通过构建蛋白质-蛋白质相互作用(PPI)网络, 研究鉴定出CACNB1、KCNB2、TRPC6等核心枢纽基因。研究结论认为, 离子通道基因突变通过破坏细胞离子稳态等机制, 在消化道肿瘤的进展中发挥重要作用, 并为预后评估和潜在的治疗靶点提供了新的线索。

## 关键词

泛癌种, 组学数据, 离子通道, 基因突变, 消化道癌症, 生物统计学

# Research on the Oncogenic Mechanisms of Ion Channel Gene Mutations Based on Multi-Omics Data

Peixuan Yang

School of Science, Hebei University of Technology, Tianjin

Received: March 16, 2026; accepted: April 6, 2026; published: April 20, 2026

## Abstract

This study utilized multi-omics data from The Cancer Genome Atlas (TCGA) across several gastrointestinal malignancies—including hepatocellular carcinoma, gastric adenocarcinoma, colorectal cancer, pancreatic cancer, and esophageal cancer—to investigate the oncogenic mechanisms of ion channel

gene mutations in tumor development and progression, as well as their impact on patient prognosis. First, samples were screened using stringent quality control criteria. Subsequently, univariate Cox proportional hazards regression analysis was applied to identify 15 ion channel genes significantly associated with overall survival. Co-mutation analysis further revealed synergistic and mutually exclusive mutation patterns among these genes and their family members, suggesting that they may function through complex regulatory networks. Functional enrichment analyses (GO and KEGG) indicated that these genes are primarily involved in key biological processes such as transmembrane ion transport and membrane potential regulation. Finally, by constructing a protein-protein interaction (PPI) network, the study identified CACNB1, KCNB2, and TRPC6 as central hub genes. Overall, the findings suggest that mutations in ion channel genes contribute to the progression of gastrointestinal cancers by disrupting cellular ion homeostasis, and they provide new insights for prognostic evaluation and potential therapeutic targets.

## Keywords

Pan-Cancer, Multi-Omics Data, Ion Channels, Gene Mutations, Gastrointestinal Cancers, Biostatistics

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. 文献综述

### 1) 消化道肿瘤分子异质性现状

消化道癌症(Gastrointestinal Cancers, GICs)是一类起源于消化道黏膜上皮或腺体组织的恶性肿瘤总称,主要涵盖食管癌、胃癌、结直肠癌及肝细胞癌等常见亚型,在全球范围内均属于发病率与死亡率最高的恶性肿瘤类型之一[1][2]。不同消化道癌亚型在解剖部位、组织起源、致病危险因素及临床表型等方面存在显著异质性。例如,食管癌主要包括鳞状细胞癌与腺癌两种病理类型,其发生发展与吸烟、饮酒及胃食管反流等因素密切相关;胃癌多起源于胃黏膜上皮,幽门螺杆菌感染与不良饮食结构是其重要致病因素;结直肠癌好发于直肠及乙状结肠,与遗传易感性及膳食模式密切相关,且易发生肝转移;肝细胞癌则多由慢性乙型或丙型病毒性肝炎、肝硬化等慢性肝损伤进展而来[3][4]。

在分子水平上,不同类型消化道癌症表现出显著异质性。研究发现,食管鳞癌中鳞状上皮相关标志物(如CK5/6)呈显著高表达;胃癌中常出现胃黏液素MUC5AC的异常表达;结直肠癌中抑癌基因APC突变频率可达70%以上,进而介导WNT信号通路异常激活[5];肝细胞癌则普遍存在乙肝病毒(HBV)基因组整合事件,不同的消化道癌症中,表达异常的基因不同,但是都对肿瘤发生发展具有重要的驱动作用[6]。该研究发现为消化道肿瘤的病理分型、预后评估及个体化诊疗策略制定提供了重要的理论依据。

尽管不同消化道癌亚型在组织起源与分子表型上存在显著异质性,但其核心致癌机制却呈现高度共性。Tanba和Dong等人通过多组学与单细胞转录组研究证实,消化道肿瘤普遍存在原癌基因(如KRAS、MYC)异常激活及抑癌基因(如TP53、PTEN)功能失活,进而介导PI3K/AKT、MAPK及Wnt等经典致癌信号通路持续活化,这些基因的功能失活驱动肿瘤细胞异常增殖、上皮-间质转化(EMT)、血管生成及侵袭转移等恶性生物学过程[2][7]。此外,Ren等在肺癌中的研究表明,肿瘤进展与免疫微环境紊乱密切相关,肿瘤进展过程中会造成抗炎型巨噬细胞大量富集、促炎型巨噬细胞功能受抑及效应T细胞浸润受阻,而免疫细胞亚群的功能失衡与动态重塑,共同构成了肿瘤免疫逃逸及侵袭转移的重要微环境基础[8]。上述共性机制的阐明,为跨消化道癌种的靶向药物研发及联合干预策略提供了理论依据。

## 2) 离子通道在消化道癌症发生发展中的作用

离子通道是一类定位于细胞膜及细胞器膜的跨膜蛋白，其核心功能为介导  $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Ca}^{2+}$ 、 $\text{Cl}^-$  等带电离子的跨膜转运，维持胞内离子稳态，并广泛参与细胞多种生理及病理进程的调控。近年来大量研究证实，离子通道的异常表达与功能紊乱在多种消化道癌症的发生发展中均发挥关键调控作用，且呈现“癌种间差异表达、核心通路共性调控”的典型特征。离子通道可通过影响消化道癌细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭及血管生成等恶性生物学表型，逐渐成为消化道肿瘤共性机制与异质性研究领域的新兴热点[9]。

$\text{Ca}^{2+}$ 通道是目前消化道癌症领域研究最为深入的离子通道类型之一。Stokłosa 等[10] (2020年)通过系统综述 TRP 通道家族在消化道肿瘤中的调控作用，发现 TRPV1 在口腔癌及舌癌组织中呈表达上调趋势，但其通过钙离子信号通路驱动肿瘤进展的具体分子机制，可能存在非通道依赖的调控方式。在食管鳞状细胞癌中，也有研究报道 TRPV1 普遍呈高表达状态，且其过度激活可通过增强  $\text{Ca}^{2+}$  依赖性信号通路的活化，促进肿瘤细胞的异常增殖与迁移能力[11]，这一结果为 TRPV1 在不同消化道癌种中可能具有显著的双向调控特性提供了理论基础。

$\text{K}^+$ 通道同样广泛参与消化道癌症的恶性进展调控过程。钙激活钾通道  $\text{KCa3.1}$  在肝细胞癌组织中呈显著高表达，可通过调控相关信号通路，促进肿瘤细胞增殖、迁移及血管生成等恶性生物学行为[12]。Lu 等[13]利用 TCGA 及 ICGC 数据库，对 328 个离子通道基因进行差异表达分析，筛选出  $\text{CLCN2}$  与  $\text{ANO10}$  两个显著上调的核心基因，进一步通过实验验证了其对消化道癌症患者预后的影响，并基于这两个基因构建了具有临床应用价值的风险评分模型。

## 3) 突变与癌症预后的研究进展

肿瘤 DNA 中的突变负荷(Tumor Mutational Burden, TMB)或突变数量是衡量突变的重要指标，已被广泛证实为预测免疫检查点抑制剂(Immune Checkpoint Inhibitors, ICIs)治疗反应的重要生物标志物，研究发现该指标在多种肿瘤类型中均展现出良好的预测效能[14]-[16]。通常情况下，高 TMB 水平与更优的免疫治疗临床获益及更长的患者生存期密切相关[17][18]。近年来，随着精准医学及生物标志物驱动治疗策略的快速发展，作为肿瘤抗原性重要定量指标的 TMB，在肿瘤诊疗研究领域受到越来越多的关注。Gao 等[19]通过对三阴乳腺癌患者的肿瘤突变负荷及基因转录数据进行差异分析，发现 TMB 与免疫细胞浸润及三阴乳腺癌患者预后密切相关，并证实  $\text{FAT3}$  基因可作为潜在的生物治疗靶点。

此外，肿瘤相关基因的异常表达、缺失及突变，往往通过细胞膜信号转导系统及细胞膜离子通道介导，进而调控肿瘤细胞的恶性生物学行为[20]。细胞膜离子通道在细胞增殖、凋亡、迁移及侵袭等关键生理病理过程中发挥核心调控作用，其结构与功能异常广泛参与肿瘤的发生、侵袭及转移进程，是肿瘤信号转导网络中的重要组成部分[21]。其中，原癌基因  $\text{KRAS}$  突变是胰腺癌、结直肠癌及肺癌等多种实体瘤的重要驱动事件，该突变可通过持续激活  $\text{MAPK}$ 、 $\text{PI3K-Akt}$  等下游信号通路，促进肿瘤细胞无限增殖及代谢重编程，且与肿瘤的高侵袭性及不良预后密切相关[22]。此外， $\text{PIK3CA}$  基因激活突变或  $\text{PTEN}$  基因功能失活，可导致  $\text{PI3K-Akt-mTOR}$  信号轴持续活化，驱动肿瘤细胞存活、异常增殖及血管生成，这也是多种消化道癌症及其他恶性肿瘤中普遍存在的核心分子机制[23]。

尽管目前已经有许多针对消化道癌症的组学数据研究，但针对离子通道基因突变的消化道癌症分析仍存在多方面局限。目前，对离子通道的相关研究多聚焦于单一消化道癌种，缺乏对离子通道基因突变在多癌种中的分布规律、共性调控机制的系统探索，这些研究结果无法全面揭示其在不同癌种中的特异性功能及泛癌相关性。此外，现有研究多围绕离子通道基因的表达水平展开分析，但是对离子通道基因突变如何调控消化道癌症致癌机理的深入研究较为匮乏，限制了对离子通道在消化道癌症中作用机制的全面认知。

## 2. 数据来源及统计方法

### 1) 数据来源与筛选

针对上述研究局限,本研究基于癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库,系统获取肝细胞癌(Liver Hepatocellular Carcinoma, LIHC)、胃腺癌(Stomach Adenocarcinoma, STAD)、结肠癌(Colon Adenocarcinoma, COAD)、胰腺癌(Pancreatic Adenocarcinoma, PAAD)及食管癌(Esophageal Carcinoma, ESCA)的样本转录组表达数据、体细胞点突变测序数据及对应的临床信息。在对所有原始数据均经过统一整理与标准化处理后,获得了高质量的组学数据,用于后续的质量控制及多维度综合分析,为深入探究离子通道基因突变在多消化道癌种中的作用机制奠定基础。

### 2) 数据预处理

本研究从 TCGA 数据库中提取上述 5 种消化道癌种的体细胞点突变测序数据后,为了确保原始突变数据不存在检测不到位或者污染等情况,对数据进行筛选,从而保障分析结果的可靠性。以样本总突变数作为核心筛选指标,设定如下质控标准:首先,剔除总突变数小于 10 个变异的低突变数样本,该类样本易因测序质量不佳、目标区域捕获失败等问题导致结果偏差;其次,剔除总突变数高于整体样本均值加 3 倍标准差(均值 + 3 × SD)的高突变数异常样本,以此规避样本污染、测序实验误差及突变位点调用错误等因素对后续分析结果的干扰。

在完成体细胞点突变数据的质量控制后,本研究进一步筛选同时具备完整临床信息、转录组表达数据及体细胞点突变信息的合格样本,将其纳入后续多维度综合分析,确保研究数据的完整性与分析结果的科学性。

### 3) 单因素分析

数据预处理工作全部完成后,采用单因素分析方法筛选与目标消化道癌种相关的潜在关键指标,为后续差异表达分析及功能机制研究缩小范围、明确方向。本研究以离子通道体细胞点突变状态作为自变量,以患者总生存期(Overall Survival, OS)、无病生存期(Disease-Free Survival, DFS)作为因变量,借助 R 语言 survival 包开展单因素 Cox 比例风险回归分析,明确各离子通道基因突变指标与患者预后的相关性。筛选标准设定为 P 值 < 0.05,即认为该离子通道基因突变状态与多消化道癌种患者预后存在统计学显著关联;将筛选得到的具有显著预后关联的指标纳入后续深入分析,为后续研究提供了一定的理论基础。

### 4) 共突变分析

基于筛选得到的核心基因,对其所在家族的所有基因进行扩展分析,采用 R 语言 maftools 包进行共突变与互斥突变分析,筛选显著关联突变对;同时构建核心基因共突变矩阵,利用 pheatmap 包绘制热力图直观展示共突变特征。

### 5) 功能富集分析

为明确突变显著核心基因的生物功能及参与的信号通路,对筛选得到的突变显著核心基因进行功能富集分析,具体方法如下:① 富集分析工具:采用 clusterProfiler 包(R 语言),结合 GO (Gene Ontology) 数据库和 KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)数据库进行富集分析;② 分析内容:GO 富集分析主要包括生物过程(BP)、细胞组分(CC)和分子功能(MF)三个层面,KEGG 富集分析主要用于筛选突变显著核心基因显著富集的信号通路;③ 筛选标准:以  $\text{padj} < 0.05$  作为显著富集的筛选阈值,剔除富集基因数过少(<3 个)的条目;④ 结果可视化:采用 ggplot2 包绘制 GO 富集柱状图、气泡图及 KEGG 富集气泡图,清晰展示突变显著核心基因富集的主要功能条目及信号通路,便于后续生物学意义的解读。

### 6) PPI 网络分析

针对上述筛选得到的突变关键基因,进一步开展蛋白质-蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction,

PPI)网络分析,明确其编码蛋白质之间的相互作用关系,为解析基因协同调控机制提供支撑。本研究采用 STRING 数据库提取上述突变显著基因编码蛋白质的潜在互作关系,通过设定合理的置信度阈值筛选可靠的蛋白质互作对,剔除低置信度、无明确互作证据的关联关系。随后,对筛选得到的可靠 PPI 关系进行可视化展示,清晰呈现蛋白质间的互作模式,并基于网络拓扑结构筛选出 PPI 网络中的核心节点蛋白质,为后续深入解析突变显著基因在消化道癌症中的协同作用机制、挖掘核心调控通路提供重要依据。

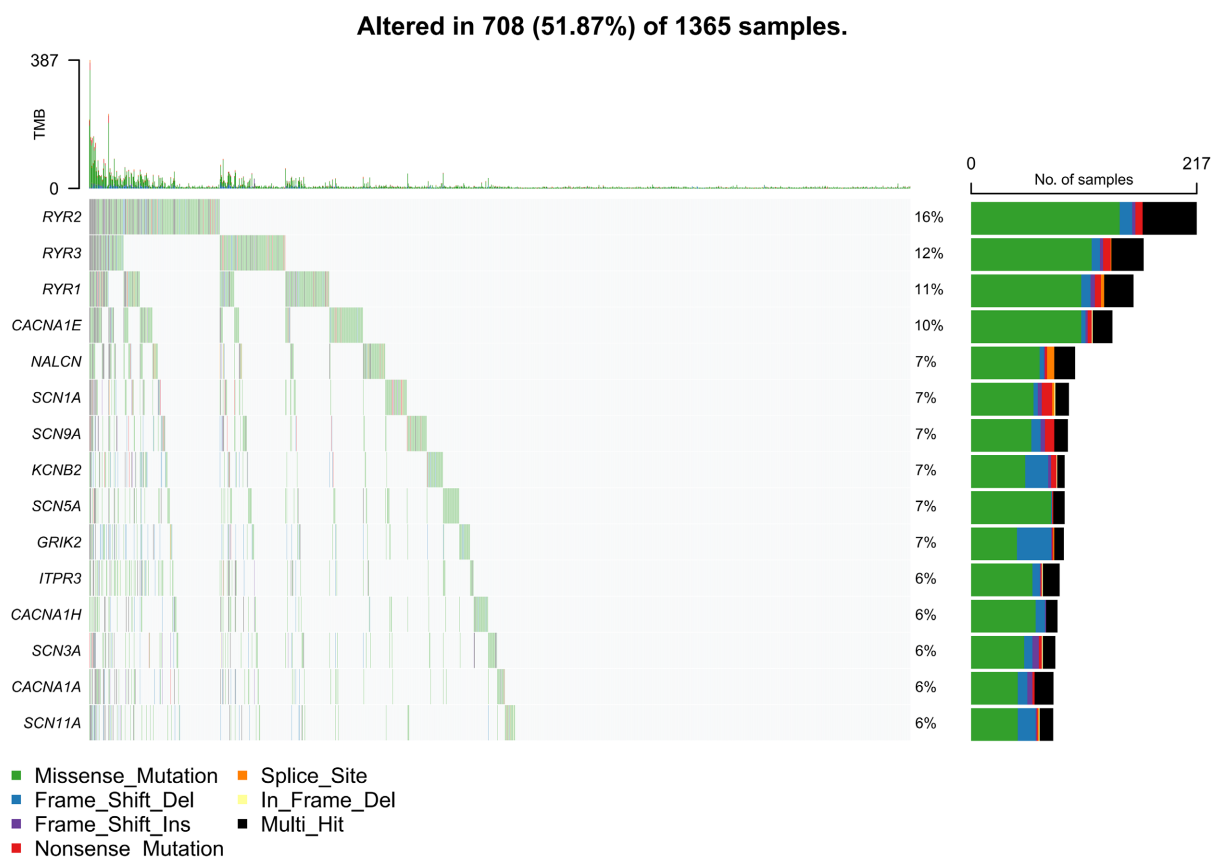
### 3. 结果

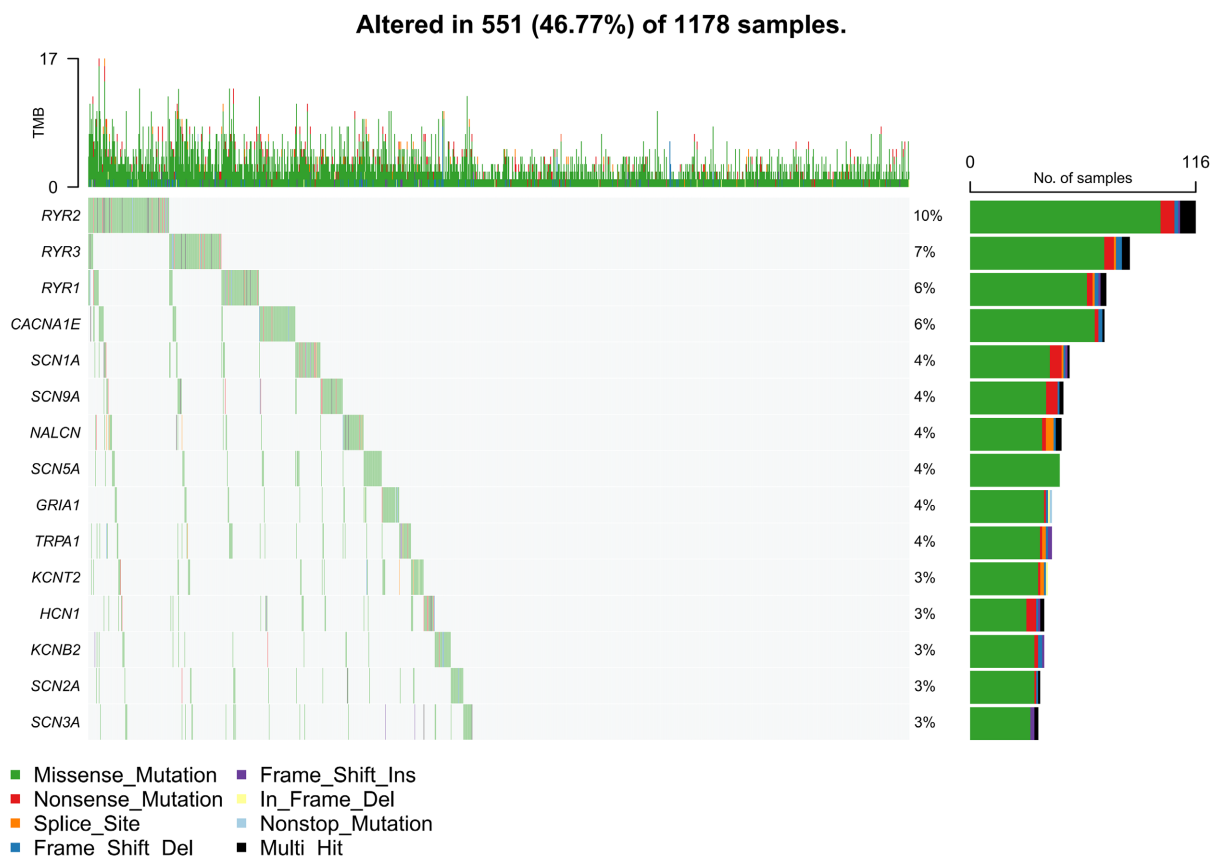
#### 1) 样本筛选

本研究在完成体细胞点突变数据的质量控制后,进一步筛选同时具备完整临床信息、转录组表达数据及体细胞点突变信息的样本,并将其纳入后续多维度综合分析,以保证研究数据的完整性和分析结果的可靠性。在经过上述质量控制标准,对 TCGA 数据库中 5 种消化道肿瘤的体细胞点突变数据进行系统筛选,共剔除高突变负荷异常样本 179 例及低突变负荷不合格样本 34 例,最终获得质量控制合格样本 1365 例(如图 1(a)所示)。在此基础上,进一步筛选同时具有完整临床资料、基因表达数据及体细胞突变数据的样本(如图 1(b)所示),在去除生存时间  $\leq 0$  的样本后,最终确定纳入多维度综合分析的样本共 1157 例,其中包括肝细胞癌(LIHC) 353 例、胃腺癌(STAD) 310 例、结肠癌(COAD) 345 例及胰腺癌(PAAD) 140 例。形成了高质量的突变 - 临床关联数据。

#### 2) 单因素 Cox 分析

采用单因素分析方法对核心数据集进行筛选,探索与目标消化道癌种相关的潜在关键指标,为后续





(b)

**Figure 1.** Landscape of ion channel gene mutations with (a) and without (b) extreme TMB values

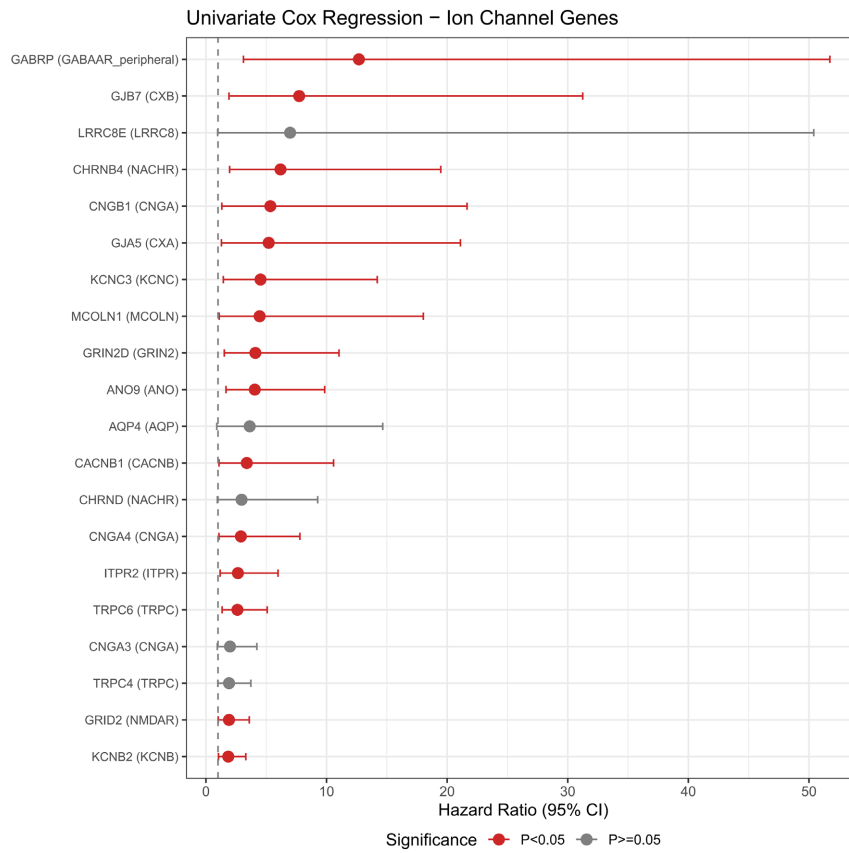
**图 1.** 保留极端 TMB 值(a)和去除极端 TMB 值(b)的离子通道基因突变全景图

差异表达分析及功能机制研究缩小范围、明确方向。通过离子通道数据全景图分析可见，离子通道基因在肿瘤体细胞突变中具有显著稀疏性特征，单个离子通道基因的突变频率通常维持在 1%~2%之间。在此基础上，本研究采用单因素 Cox 比例风险回归模型，对各离子通道基因突变数据与患者预后的关联关系进行初步筛选(结果如图 2(a)所示)。本研究以离子通道基因突变状态作为自变量，以患者五年内总生存期作为因变量，对各基因逐一开展单因素 Cox 比例风险回归分析，以  $P < 0.05$  为筛选标准，最终获得与多消化道癌种患者预后显著相关的离子通道基因 15 个，为进一步排除临床混杂因素的影响，将这 15 个与生存显著相关的基因与患者的年龄、性别、癌症类型和 TMB 值共同纳入多因素 Cox 回归模型。结果如图 2(b)所示，即使在校正临床特征后，这 15 个离子通道基因符合  $P < 0.05$  的统计学显著，且 HR 相对稳定。为后续深入分析提供可靠的候选变量。

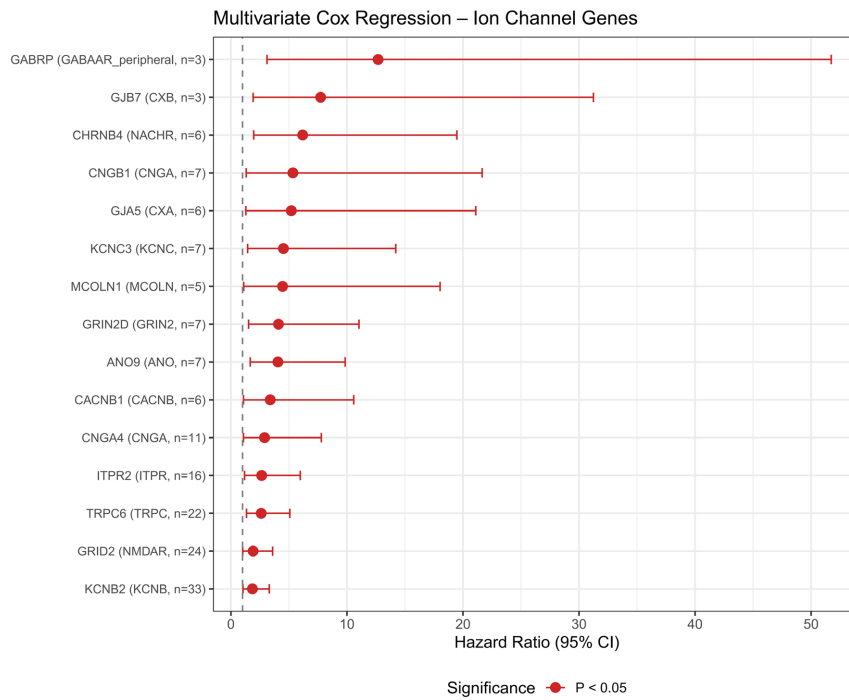
在单因素 Cox 回归分析的基础上，本研究进一步采用 LASSO 回归模型对筛选得到的 15 个候选预后相关基因进行再次筛选，以降低变量间共线性对模型稳定性的影响，并优化预后预测模型的构建。然而，由于离子通道基因突变数据整体较为稀疏，且部分基因之间存在共突变现象，候选变量之间不可避免地存在一定冗余，导致 LASSO-Cox 回归模型在正则化过程中未能获得具有明确独立预后价值的关键变量。基于上述结果，后续分析仍以单因素 Cox 回归筛选出的基因为基础开展，以保证研究结论的可靠性和可实施性。

### 3) 共突变分析

基于前述研究结果，已发现目标离子通道候选基因与其他基因所在家族基因间可能存在共突变特征。



(a)



(b)

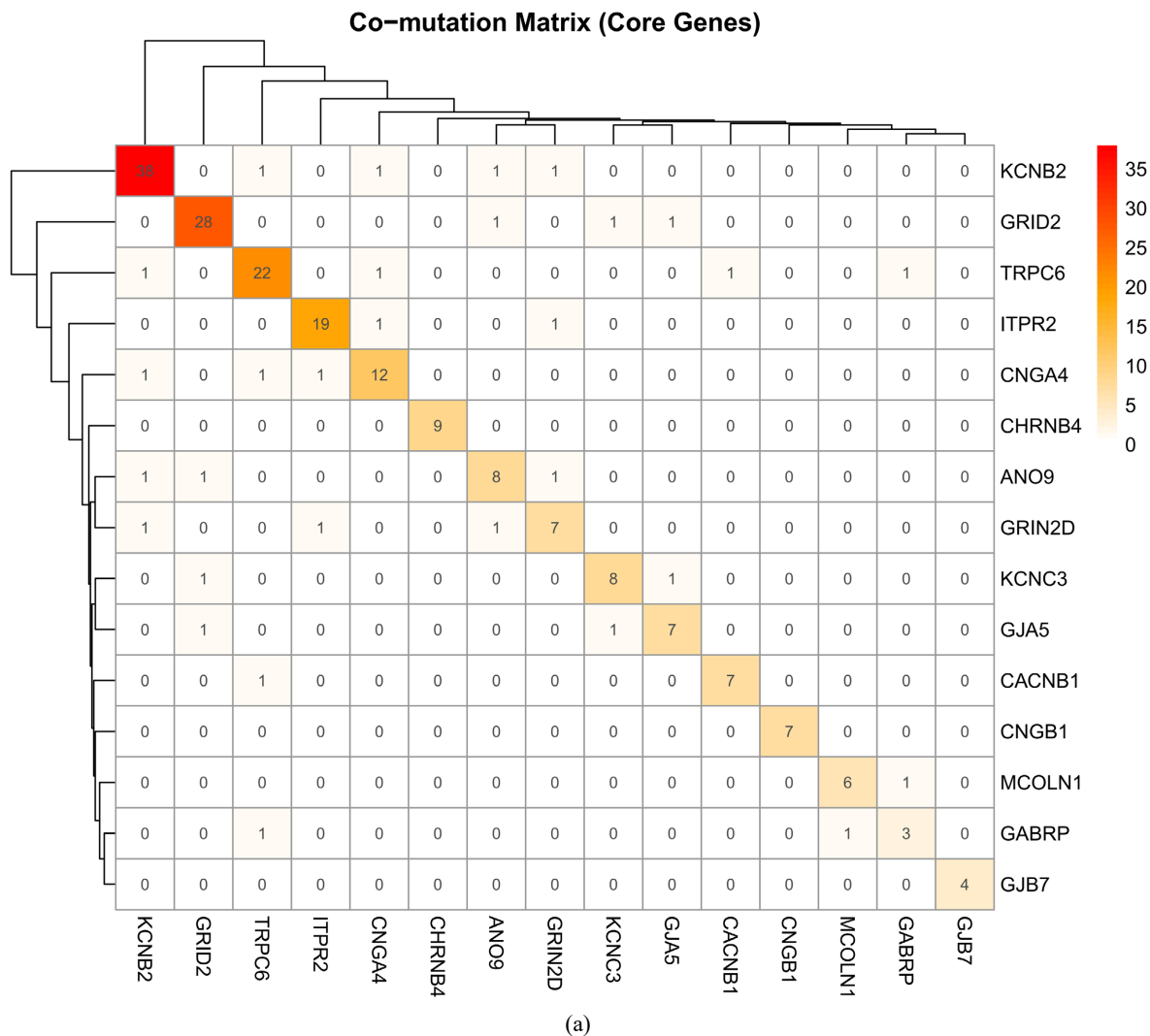
**Figure 2.** Univariate analysis results (a) and multivariate analysis results (b)  
**图 2.** 单因素分析结果(a)和多因素分析结果(b)

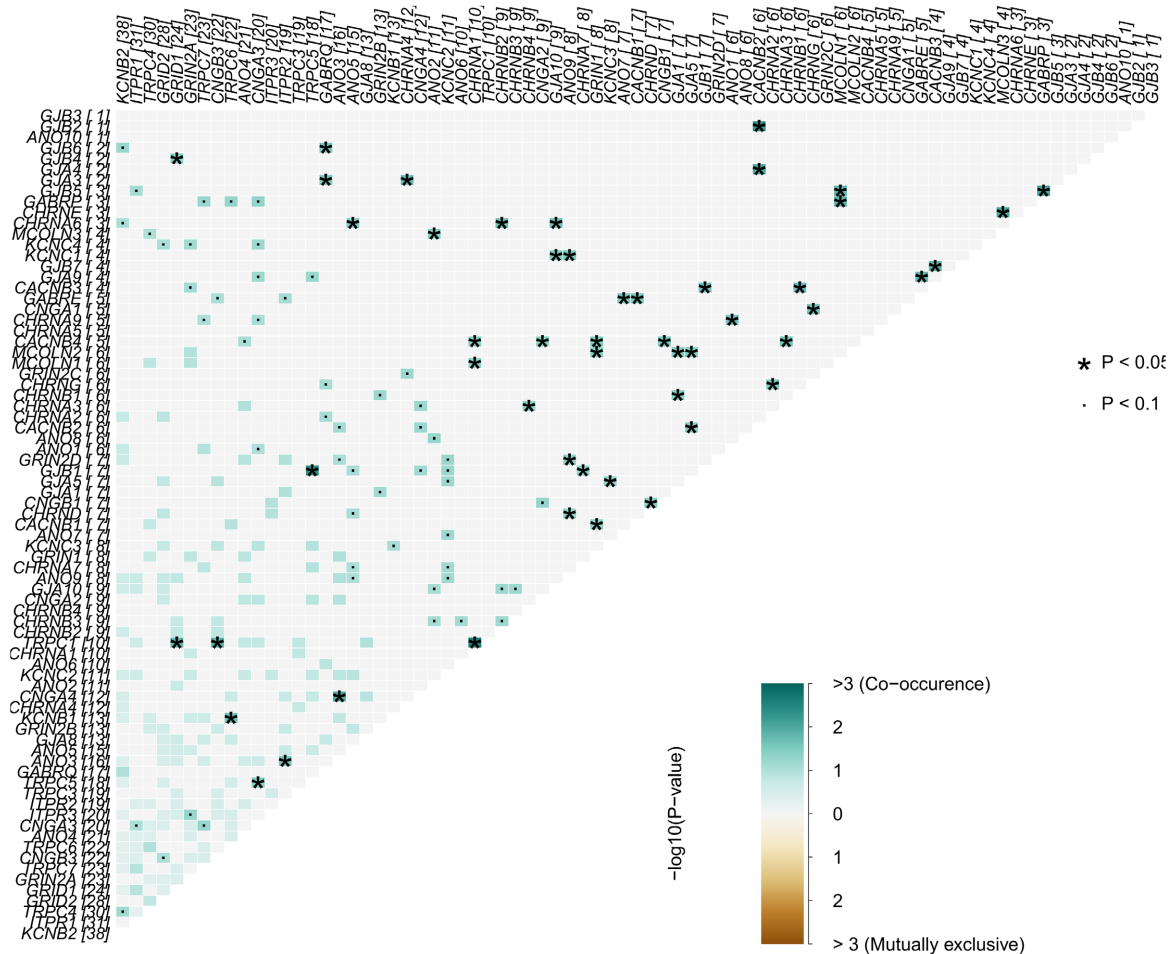
基于上述结论，本研究将进一步开展共突变分析，重点探究目标候选基因之间、目标基因与其所在离子通道基因家族内其他基因的共突变关系及共突变频率，明确共突变现象对后续分析结果的潜在影响，同时深入挖掘目标基因间的内在调控联系，为后续解析离子通道基因突变在多消化道癌种中的协同调控机制、规避共突变带来的分析偏差提供重要支撑。

共突变分析(如图 3(a)所示)可以看出，本研究关注的目标离子通道候选基因间存在不同程度的共突变关联，但整体共突变频率偏低。为系统揭示目标基因潜在的协同作用机制，本研究进一步纳入各目标基因的全部家族成员，构建基于离子通道基因家族的突变共现与互斥分析矩阵(如图 3(b)所示)，全面解析基因家族内的突变关联模式。分析结果显示，部分同一家族的离子通道基因成员之间呈现明显的共突变关系，这一现象暗示此类基因在功能上可能具有一定的冗余性，即不同家族成员可通过相似的调控路径发挥作用，从而实现功能互补。上述共突变分析结果提示，与多消化道癌种患者预后相关的离子通道基因并非孤立发挥调控作用，而是通过形成复杂的家族协同突变网络，这些突变基因可能共同参与疾病进展并影响疾病结局。

#### 4) 富集分析

根据 Cox 风险比例回归模型得到的核心基因，使用 GO 功能富集分析与 KEGG 信号通路富集分析





(b)

**Figure 3.** Co-mutation heatmap of 15 core genes (a) and co-mutation analysis heatmap of core genes and their gene families (b)

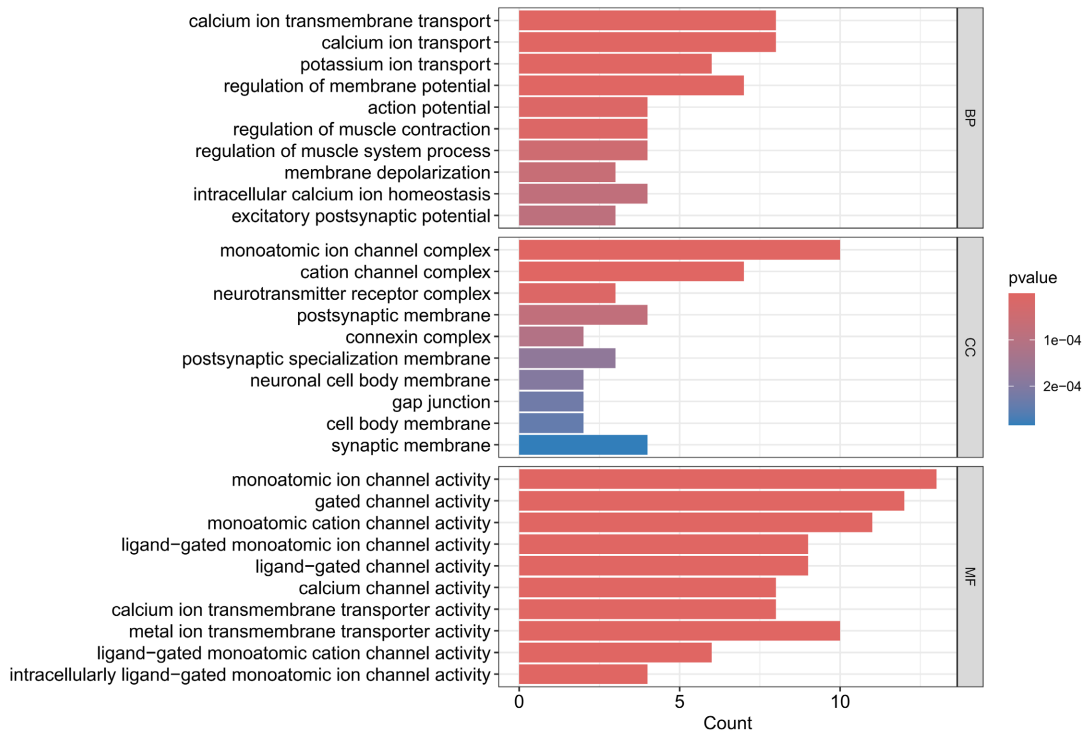
**图 3.** 15 个核心基因共突变热图(a)和核心基因及所在基因家族共突变分析热图(b)

相结合的方式，对筛选得到的预后相关离子通道目标基因进行系统的功能及通路注释。富集分析筛选标准设定为  $P < 0.05$ 、 $FDR < 1$ ，结果见图 4。

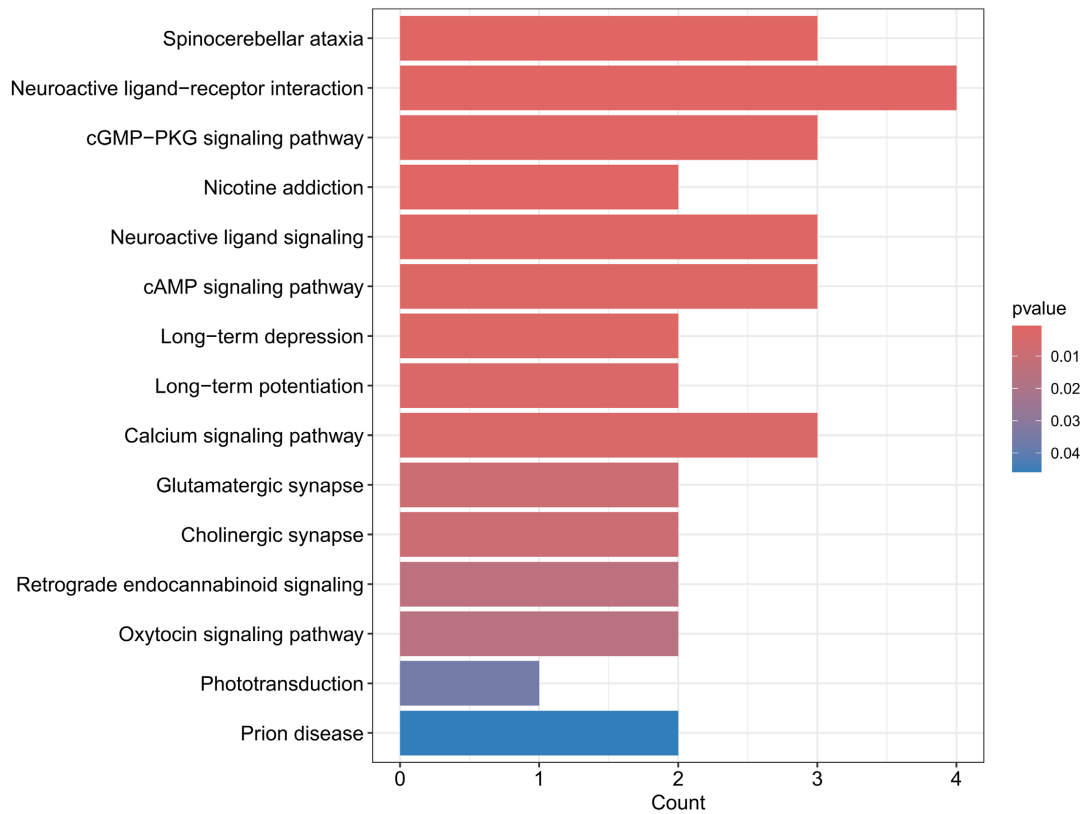
分析结果显示，这些预后相关离子通道基因家族主要富集于离子通道活性、离子跨膜转运及膜电位调控等基础细胞生理过程，这一结果表明，此类基因可能在维持细胞离子稳态及正常生理功能中发挥核心作用。显著离子通道基因突变可能通过改变细胞膜上离子通道的表达丰度，进而影响细胞间信号通讯及离子转运平衡，参与肿瘤恶性进展调控。上述富集分析结果与相关基因的功能注释高度一致，进一步支持了所构建离子通道基因协同突变网络在功能层面的合理性与可靠性，并为后续深入探讨其潜在协同调控机制提供了重要依据。

### 5) PPI 网络分析

为进一步探索显著突变离子通道基因对消化道癌症发展进程的影响机制，本研究利用 STRING 数据库构建蛋白质 - 蛋白质相互作用(Protein-Protein Interaction, PPI)网络，对蛋白质间的相互作用关系进行分析。PPI 网络分析结果见图 5，这些由离子通道基因突变构成的核心基因并非孤立存在，而是通过蛋白质间的相互作用形成了紧密的功能互作模块，提示此类基因之间可能存在协同作用，共同参与消化道癌症的

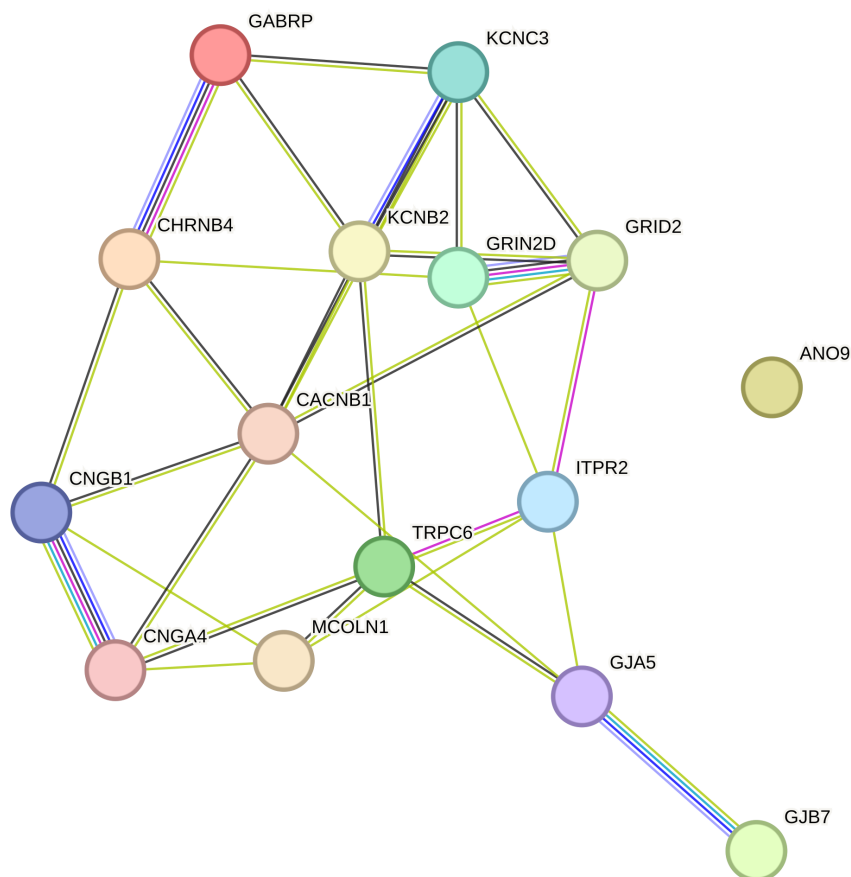


(a)



(b)

**Figure 4.** Results of GO functional enrichment analysis (a) and KEGG pathway enrichment analysis (b)  
**图 4.** GO 功能富集分析(a)和 KEGG 信号通路富集分析(b)结果



**Figure 5.** Protein-protein interaction (PPI) network of core prognosis-related candidate ion channel genes  
**图 5.** 核心预后相关候选离子通道基因 PPI 蛋白质互作网络

调控,对消化道癌症发展产生一定影响。通过计算网络中各节点的联通度,本研究进一步鉴定出 CACNB1、KCNB2、TRPC6、GRIN2D 及 KCNC3 为该 PPI 网络的核心枢纽基因,此类核心节点基因可能在离子通道基因协同调控网络中发挥关键介导作用。上述 PPI 网络分析结果,为后续深入探究离子通道基因突变对消化道癌症的致病机理提供了明确的候选靶点,也为后续功能验证实验提供了线索。

已有相关实验研究表明, CACNB1 与炎症和氧化应激有关,具有调控细胞信号通路的功能,但是在消化道癌症中的研究尚不明确[24]。KCNB2 钾通道通过介导钾离子外流,参与维持髓母细胞瘤增殖细胞的体积稳态和质膜张力,当 KCNB2 功能受抑时,钾离子在胞内积聚导致渗透压失衡,细胞发生渗透性肿胀,质膜张力下降,进而抑制肿瘤生长[25]。Ge 等[26]通过一系列体外和体内实验研究发现,血管内皮生长因子能够直接激活内皮细胞上的 TRPC6 通道,引发钙离子内流,在肿瘤血管中发挥重要作用。Lv 等[27]对肺癌进行生物信息学分析锁定 GRIN2D 并预测其与 PI3K/AKT/mTOR 通路相关,并通过一系列生物实验验证 GRIN2D 能够显著促进肺癌细胞增殖、克隆形成,并抑制细胞凋亡。

#### 4. 总结

综上所述,本研究通过对 TCGA 数据库中四种消化道肿瘤(LIHC、STAD、CHOL、PAAD)的体细胞突变数据进行系统分析,探索了与患者预后显著相关的离子通道基因突变景观,得出主要结论如下:

1) 预后标志物筛选:在经过严格的质量控制(质控合格样本  $n = 1157$ ),确保研究的普适性情况下,本研究通过单因素 Cox 比例风险回归分析,成功鉴定出 15 个与患者五年总生存期(OS)显著相关的离子通

道突变基因，为消化道肿瘤的预后评估提供了潜在的分子标志物。

2) 突变模式特征：共突变分析结果揭示，目标离子通道基因及其家族成员间存在一定的协同突变与互斥关系，该特征提示，离子通道功能异常在消化道肿瘤发生发展过程中呈现出整体性和协同性特征，而非由单个基因的独立作用所致。

3) 生物学功能富集：研究通过 GO 功能富集分析与 KEGG 信号通路富集分析，筛选得到候选离子通道基因显著富集于离子跨膜转运、膜电位调控及钙信号通路等生物学过程，从功能层面验证了离子通道基因突变对细胞离子稳态的破坏作用，为解析其致癌机制提供了功能学支撑。

4) 核心枢纽鉴定：蛋白质互作(PPI)网络分析锁定了 CACNB1、TRPC6、KCNB2、GRIN2D 及 KCNC3 为核心枢纽基因，推测此类核心基因可能通过干扰细胞离子稳态、重塑肿瘤生物微环境，参与消化道肿瘤的恶性进展调控。

综上所述，本研究从组学数据出发，系统揭示了离子通道基因突变在消化道肿瘤发生发展及预后评估中的潜在作用。

研究结果鉴定出与患者生存结局密切相关的离子通道突变基因。并从突变模式、功能富集及蛋白互作网络等多个层面，阐明了离子通道功能异常在肿瘤进展过程中呈现出的整体性与协同性特征。尤其是 CACNB1、TRPC6、KCNB2、GRIN2D 及 KCNC3 等核心枢纽基因的识别，为深入解析离子稳态失衡介导的肿瘤发生机制提供了重要线索。

上述发现不仅加深了对消化道肿瘤分子机制的认识，也为潜在预后标志物的开发及靶向治疗策略的探索奠定了理论基础。

## 5. 不足

1) 突变数据的稀疏性与统计效能：本研究虽识别出 15 个关键预后离子通道基因，但因为离子通道相关基因在消化道癌症样本中的体细胞突变普遍具有稀疏性，单个基因突变频率仅 1%~2%。这种稀疏性导致数据量过低，使得数据波动较大，并且 LASSO-Cox 等回归模型难以筛选出合适变量，未来需更大规模临床队列数据验证其生物学意义。

2) 缺乏外部临床数据与实验验证：本研究基于 TCGA 公共数据库数据进行分析，缺乏独立性的临床队列数据进行外部验证。同时，研究结果多依赖生物信息学预测及统计相关性分析，缺少生物实验佐证，无法明确突变与离子通道功能改变的直接因果关系。

3) 忽略了非突变行为水平的调节机制：离子通道的功能失调不仅源于基因突变，更多情况下是由于基因表达差异、表观遗传修饰、替代剪接或蛋白质翻译后修饰驱动所引起的。而本研究聚焦于突变景观，可能忽略了那些虽然没有突变但是通过表达量改变影响肿瘤进程的离子通道基因。

## 参考文献

- [1] Jin, Y., He, X. and Wu, Y. (2025) Gastrointestinal Cancer: Molecular Pathogenesis and Targeted Therapy. *Molecular Biomedicine*, **6**, Article No. 136. <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00361-9>
- [2] Tanabe, S. (2024) Advances in Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Tumors. *Cancers (Basel)*, **16**, Article No. 1603.
- [3] Smyth, E.C., et al. (2023) Oesophageal Cancer. *Nature Reviews Disease Primers*, **3**, Article No. 17048.
- [4] Baccili Cury Megid, T., Farooq, A.R., Wang, X. and Elimova, E. (2023) Gastric Cancer: Molecular Mechanisms, Novel Targets, and Immunotherapies: From Bench to Clinical Therapeutics. *Cancers*, **15**, Article No. 5075. <https://doi.org/10.3390/cancers15205075>
- [5] Patel, A. and Gulhati, P. (2024) Molecular Landscape and Therapeutic Strategies against Colorectal Cancer. *Cancers*, **16**, Article No. 1551. <https://doi.org/10.3390/cancers16081551>
- [6] Park, N.H. and Chung, Y. (2007) Molecular Mechanisms of Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma.

- The Korean Journal of Hepatology*, **13**, Article No. 320. <https://doi.org/10.3350/kjihp.2007.13.3.320>
- [7] Dong, D., Yu, X., Xu, J., Yu, N., Liu, Z. and Sun, Y. (2024) Cellular and Molecular Mechanisms of Gastrointestinal Cancer Liver Metastases and Drug Resistance. *Drug Resistance Updates*, **77**, Article ID: 101125. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2024.101125>
- [8] Ren, Y., Ma, Q., Zeng, X., Huang, C., Ren, J., Li, F., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing Reveals Immune Microenvironment Niche Transitions during the Invasive and Metastatic Processes of Ground-Glass Nodules and Part-Solid Nodules in Lung Adenocarcinoma. *Molecular Cancer*, **23**, Article No. 263. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02177-7>
- [9] Prevarskaya, N., Skryma, R. and Shuba, Y. (2018) Ion Channels in Cancer: Are Cancer Hallmarks Oncochannelopathies? *Physiological Reviews*, **98**, 559-621. <https://doi.org/10.1152/physrev.00044.2016>
- [10] Stokłosa, P., Borgström, A., Kappel, S. and Peinelt, C. (2020) TRP Channels in Digestive Tract Cancers. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 1877. <https://doi.org/10.3390/ijms21051877>
- [11] Huang, R., Wang, F., Yang, Y., Ma, W., Lin, Z., Cheng, N., *et al.* (2019) Recurrent Activations of Transient Receptor Potential Vanilloid-1 and Vanilloid-4 Promote Cellular Proliferation and Migration in Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cells. *FEBS Open Bio*, **9**, 206-225. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12570>
- [12] Du, Y., Song, W., Chen, J., Chen, H., Xuan, Z., Zhao, L., *et al.* (2019) The Potassium Channel KCa3.1 Promotes Cell Proliferation by Activating SKP2 and Metastasis through the EMT Pathway in Hepatocellular Carcinoma. *International Journal of Cancer*, **145**, 503-516. <https://doi.org/10.1002/ijc.32121>
- [13] Lu, S., Dai, M., Hu, X., Yi, H. and Zhang, Y. (2021) A New Survival Model Based on Ion Channel Genes for Prognostic Prediction in Hepatocellular Carcinoma. *Genomics*, **113**, 171-182. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.12.028>
- [14] Halima, A., Vuong, W. and Chan, T.A. (2022) Next-Generation Sequencing: Unraveling Genetic Mechanisms That Shape Cancer Immunotherapy Efficacy. *Journal of Clinical Investigation*, **132**, e154945. <https://doi.org/10.1172/jci154945>
- [15] Nandakumar, V. and Mills, J.R. (2019) The Now and Beyond of Tumor Mutational Burden as a Predictor of Response to Immune Checkpoint Inhibitors. *Clinical Chemistry*, **65**, Article No. 357. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.295097>
- [16] Wang, X. and Li, M. (2019) Correlate Tumor Mutation Burden with Immune Signatures in Human Cancers. *BMC Immunology*, **20**, Article No. 4. <https://doi.org/10.1186/s12865-018-0285-5>
- [17] Marabelle, A., Fakih, M., Lopez, J., Shah, M., Shapira-Frommer, R., Nakagawa, K., *et al.* (2020) Association of Tumour Mutational Burden with Outcomes in Patients with Advanced Solid Tumours Treated with Pembrolizumab: Prospective Biomarker Analysis of the Multicohort, Open-Label, Phase 2 KEYNOTE-158 Study. *The Lancet Oncology*, **21**, 1353-1365. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30445-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30445-9)
- [18] Pedersen, S.F. and Stock, C. (2013) Ion Channels and Transporters in Cancer: Pathophysiology, Regulation, and Clinical Potential. *Cancer Research*, **73**, 1658-1661. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-12-4188>
- [19] Gao, C., Li, H., Liu, C., Xu, X., Zhuang, J., Zhou, C., *et al.* (2021) Tumor Mutation Burden and Immune Invasion Characteristics in Triple Negative Breast Cancer: Genome High-Throughput Data Analysis. *Frontiers in Immunology*, **12**, Article 650491. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.650491>
- [20] Costa, B.P., Nunes, F.B., Noal, F.C. and Branchini, G. (2022) Ion Channels in Endometrial Cancer. *Cancers*, **14**, Article No. 4733. <https://doi.org/10.3390/cancers14194733>
- [21] Xiong, Z.G. (2011) Ion Channels as Targets for Cancer Therapy. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*, **3**, 156-166.
- [22] Moore, A.R., Rosenberg, S.C., McCormick, F. and Malek, S. (2020) RAS-Targeted Therapies: Is the Undruggable Drugged? *Nature Reviews Drug Discovery*, **19**, 533-552. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-0068-6>
- [23] Fruman, D.A., Chiu, H., Hopkins, B.D., Bagrodia, S., Cantley, L.C. and Abraham, R.T. (2017) The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, **170**, 605-635. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>
- [24] Shao, Q., Zhang, J. and Wang, H. (2025) *cacnb1* Alleviates Mepivacaine-Induced Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Promoting Nrf2 Nuclear Translocation. *Molecular Medicine Reports*, **33**, Article No. 71. <https://doi.org/10.3892/mmr.2025.13781>
- [25] Fan, J.J., Erickson, A.W., Carrillo-Garcia, J., Wang, X., Skowron, P., Wang, X., *et al.* (2025) A Forward Genetic Screen Identifies Potassium Channel Essentiality in SHH Medulloblastoma Maintenance. *Developmental Cell*, **60**, 1532-1549.e7. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2025.01.001>
- [26] Ge, R., Tai, Y., Sun, Y., Zhou, K., Yang, S., Cheng, T., *et al.* (2009) Critical Role of TRPC6 Channels in VEGF-Mediated Angiogenesis. *Cancer Letters*, **283**, 43-51. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2009.03.023>
- [27] Lv, Y., Bu, X., Du, Z., Zhang, Y., Si, Y., Shi, H., *et al.* (2026) Promotion of Lung Cancer Growth via Glutamate Ionotropic Receptor N-Methyl-D-Aspartate-Type Subunit 2D (GRIN2D). *Journal of Thoracic Disease*, **18**, Article No. 36. <https://doi.org/10.21037/jtd-2025-1-2538>