

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.16.014

# 基于数据挖掘分析 ATP1A1 基因在肾透明细胞癌中的表达及意义 \*

崔强<sup>1</sup> 朱合欢<sup>1</sup> 陈展<sup>1</sup> 齐闯<sup>2</sup> 赵虎<sup>2</sup> 路君<sup>2Δ</sup> 谭建明<sup>2Δ</sup>

(1 厦门大学附属东方医院 福建 福州 350025 2 福建省移植生物学重点实验室 福建 福州 350025)

**摘要** 目的：通过数据挖掘分析 ATP1A1 在肾透明细胞癌中的表达及意义。方法：通过 Oncomine 数据库检索关于 ATP1A1 的 mRNA 信息，采用 The Human Protein Atlas 分析 ATP1A1 蛋白在正常肾组织和肾透明细胞癌中表达情况，GEPIA 网站中 TCGA 数据对 ATP1A1 低表达的肾透明细胞癌患者进行生存分析，MethHC 数据库分析 ATP1A1 甲基化水平和蛋白相互作用，利用 String-DB 数据分析 ATP1A1 与上下游蛋白的相互作用。结果：肾透明细胞癌 (Clear cell Renal Cell Carcinoma, ccRCC) 组织中 ATP1A1 的 mRNA 表达水平较正常对照组明显降低。免疫组化结果证实 ATP1A1 蛋白质表达变化与 mRNA 相似。TCGA 数据中得出 ATP1A1 低表达患者的总体生存期明显短于高表达组患者。此外，ATP1A1 基因启动子区在肾透明细胞癌中的甲基化水平明显高于正常肾组织中。同时，ATP1A1 与 ATP1B1、FXD2、ATP1B2 等蛋白可能存在相互作用。结论：大数据分析结果表明 ATP1A1 在肾透明细胞癌中低表达，并与其发生发展相关，可能作为其潜在的治疗靶点。

**关键词**：ATP1A1；肾透明细胞癌；数据库分析

中图分类号：R737.11 文献标识码：A 文章编号：1673-6273(2018)16-3066-06

## Expression of ATP1A1 Gene in Clear Cell Renal Cell Carcinoma and Its Significance basing on Data Mining\*

CUI Qiang<sup>1</sup>, ZHU He-huan<sup>1</sup>, CHEN Zhan<sup>1</sup>, QI Chuang<sup>2</sup>, ZHAO Hu<sup>2</sup>, LU Jun<sup>2Δ</sup>, TAN Jian-ming<sup>2Δ</sup>

(1 Xiamen University Affiliated East Hospital, Fuzhou, Fujian, 350025, China;

2 Fujian Provincial Key Laboratory of Transplant Biology, Fuzhou, Fujian, 350025, China)

**ABSTRACT Objective:** To analyze the ATP1A1 expression and its significance in the renal clear cell carcinoma by data mining.

**Methods:** The expression of ATP1A1 protein in normal renal tissue and renal clear cell carcinoma was analyzed by The Human Protein Atlas. Survival analysis of patients with low expression of ATP1A1 in renal clear cell carcinoma using TCGA data from GEPIA website. The ATP1A1 methylation level and protein interaction was analyzed by using the MethHC database, the interaction between ATP1A1 and upstream and downstream proteins was analyzed by String-DB data. **Results:** The mRNA expression of ATP1A1 in clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) was significantly lower than that in the normal control group. The results of immunohistochemistry confirmed that ATP1A1 protein expression was similar to mRNA. The overall survival of patients with low expression of ATP1A1 was significantly lower than the patients with high expression in TCGA data. In addition, it was found that the methylation level of the ATP1A1 gene promoter region in renal clear cell carcinoma was significantly higher than that in normal renal tissue. At the same time, it shows that ATP1A1 interacts with ATP1B1, FXD2, ATP1B2 and other genes. **Conclusions:** Based on a large data analysis, ATP1A1 is lowly-expressed in the renal clear cell carcinoma and is related to its development. It may be a potential target for the therapy of ccRCC.

**Key words:** ATP1A1; ccRcc; Database analysis

**Chinese Library Classification(CLC):** R737.11 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2018)16-3066-06

### 前言

肾细胞癌(Renal Cell Carcinoma, RCC)是起源于肾小管上皮细胞的肿瘤<sup>[1]</sup>，肾透明细胞癌(ccRCC)是最常见的类型，约占 RCC 的 75%<sup>[2]</sup>。手术切除可以实现局部 ccRCC 的治愈，但在高比例的转移或复发的患者中仍然存在预后差等问题<sup>[3]</sup>。因此，为

了进一步提高诊断水平以预后并开发新的生物疗法，迫切需要探索肾癌发生发展的新型生物标志物。

Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase 是 P 型 ATP 酶家族中最突出的成员，包括三种类型的多肽 α 和 β 亚基和 FXD 蛋白<sup>[4]</sup>。Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase α 亚基是一种多功能蛋白，在细胞连接、粘附、运动和信号转导中起作用，Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase α1 亚基 (ATP1A1) 是一个具有 Mg<sup>2+</sup>、

\* 基金项目：国家自然科学基金项目(81370948, 81570748)

作者简介：崔强(1991-)，硕士研究生，主要研究方向：泌尿外科，E-mail: 345743075@qq.com

△通讯作者：路君(1981-)，硕士生导师，副教授，主要研究方向：肿瘤基础研究，E-mail: junlu.heather@xmu.edu.cn，电话：13599091436

谭建明(1957-)，博士生导师，教授，主要研究方向：器官移植，组织与细胞移植，

E-mail: Tanjm156@xmu.edu.cn，电话：13705005511

(收稿日期：2017-10-31 接受日期：2017-11-25)

ATP、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>和哇巴因结合位点的催化亚基<sup>[5]</sup>。目前已经有来自乳腺癌<sup>[6]</sup>、食管鳞状细胞癌<sup>[7]</sup>、肝癌<sup>[8]</sup>和非小细胞肺癌<sup>[9]</sup>的肿瘤标本报道过 ATP1A1 的过表达,但结肠直肠癌<sup>[10]</sup>中 ATP1A1 的表达下调。在本研究中,我们采用 Oncomine 及 TCGA(The Cancer Genome Atlas)等数据库来分析 ATP1A1 在肾癌中的表达及其与患者生存的关系,以期为进一步研究 ATP1A1 在肾癌的诊断、生物治疗及其预后提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 Oncomine 数据库(<https://www.oncomine.org/>)分析 ATP1A1 的表达

Oncomine 数据库是一个公共数据库,可以对所选择的基因表达谱进行可视化和分析。在本研究中,我们设置的检索条件如下:① selected 6 datasets (162 samples);② Analysis Type: Cancer vs. Normal Analysis;③ Cancer Type: Clear Cell Renal Cell Carcinoma;④ Cancer Type: Non-Hereditary Clear Cell Renal Cell Carcinoma;⑤ Concept Type: Top 5% under-expressed (Oncomine Concepts);⑥ Data Type: mRNA。

### 1.2 The Human Protein Atlas(人类蛋白质表达图谱)(<http://www.proteinatlas.org/>)<sup>[11,12]</sup>

人类蛋白质表达图谱是应用抗体的方法探索人类蛋白质组学研究计划。它由细胞、正常组织和癌组织三部分构成,涉及 RNA 和蛋白质数据的相应蛋白质的表达和定位。在检索窗口输入 ATP1A1,然后选择 Renal cancer。

### 1.3 GEPIA(Gene Expression Profiling Interactive Analysis)生存期分析

基因表达谱数据动态分析(GEPIA, <http://gepia.cancer-pku.cn/>)使用标准处理流程分析来自 TCGA 和 GTEx 项目的 9736 个肿瘤和 8587 个正常样品的 RNA 测序表达数据。在本文中,选择使用 TCGA 数据库做患者生存分析。在本研究中,在 GEPIA 网站中选择 single gene analysis,填入 ATP1A1,点击 survival analysis。检索条件为:① methods: overall survival;② Group cutoff:median;③ Color Reverse: No;④ Hazards Ratio(HR): Yes;⑤ 95% Confidence Interval: Yes;⑥ Axis Units: Months;⑦ Datasets Selection:KIRC。

### 1.4 MethHC 甲基化分析(<http://MethHC.mbc.nctu.edu.tw>)

MethHC 系统性地整理了 TCGA 的肿瘤基因组的基因表达、甲基化、miRNA 表达、miRNA 甲基化以及各自表达和甲基化之间的关系。进入网页点击 Gene Search,检索条件:① search by gene;② cancers:kirc;③ Select a gene region: Promoter;④ Select a methylation lever evaluation method: Average;⑤ Gene: ATP1A1。

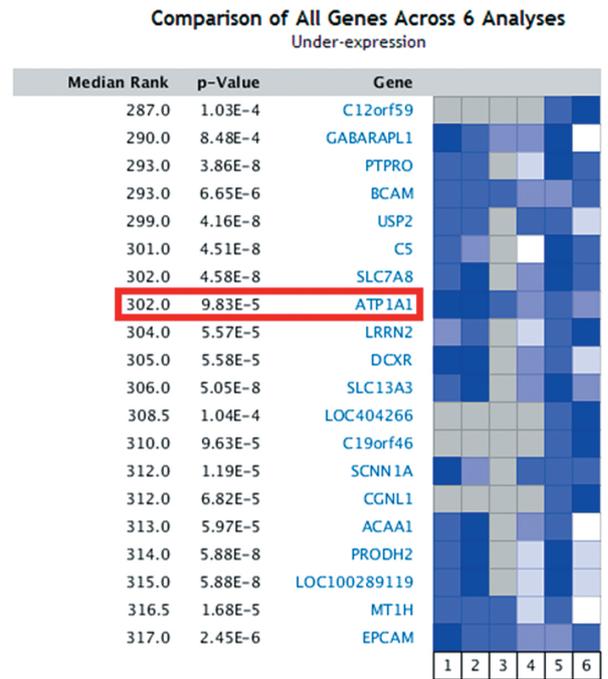
### 1.5 String 网站进行上下游关系预测(<https://string-db.org/>)

STRING 是已知和预测的蛋白质-蛋白质相互作用的数据库。检索条件:① Protein Name: ATP1A1;② Organism: auto-detect。

## 2 结果

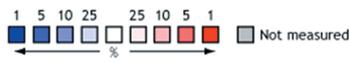
### 2.1 Oncomine 数据库分析肾透明细胞癌中 mRNA 转录水平下调表达基因

Oncomine 数据库分析肾透明细胞癌中表达下降的比较分析按照前文中检索条件,在 Oncomine 中得出 6 个数据库,分别是 Beroukhim Renal、Gumz Renal、Higgins Renal、Jones Renal、Lenburg Renal、Yusenko Renal。对以上 6 个数据库对肾透明细胞癌进行比较分析(排除遗传性肾透明细胞癌),我们发现 ATP1A1 基因在肾透明细胞癌中普遍低表达,且在肾透明细胞癌中目前尚未见相关研究。见图 1。



#### Legend

1. Non-Hereditary Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Beroukhim Renal, Cancer Res, 2009
2. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Gumz Renal, Clin Cancer Res, 2007
3. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Higgins Renal, Am J Pathol, 2003
4. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Jones Renal, Clin Cancer Res, 2005
5. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Lenburg Renal, BMC Cancer, 2003
6. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Yusenko Renal, BMC Cancer, 2009



The rank for a gene is the median rank for that gene across each of the analyses. The p-value for a gene is its p-value for the median-ranked analysis.

图 1 Oncomine 数据库中 ATP1A1 在肾透明细胞癌中的表达

Fig. 1 The expression of ATP1A1 in renal clear cell carcinoma in the Oncomine database

### 2.2 Oncomine 数据库中 ATP1A1 在所有肿瘤类型中的表达结果

采用 Oncomine 检索 ATP1A1 可见 Oncomine 数据库共收集了 392 个不同类型的研究,其中有 15 个研究中的 ATP1A1 在肿瘤和正常组织表达具有统计学意义,ATP1A1 肿瘤高表达的研究有 3 个,低表达的有 12 个。在泌尿系统中,只有有关肾癌的研究具有统计学意义,并且都是肿瘤组织低表达,见图 2。

### 2.3 ATP1A1 基因 mRNA 在肾透明细胞癌中较正常肾组织显著低表达

关于 ATP1A1 基因在肾透明细胞癌中的荟萃分析,输入 ATP1A1 基因,检索条件如前文所示,对得出的 6 个数据库比较分析,如图 3 所示。ATP1A1 在 6 个数据库中均较正常组织低表达。在 Gumz Renal 中有 20 个样本,ATP1A1 在 mRNA 水

平上在肾透明细胞癌中较正常组织低  $p=4.78E-10$ , fold change=-3.293。在 Beroukhim Renal 中有 70 样本,选择非遗传性肾透明细胞癌 27 例,ATP1A1 在正常肾脏与肾透明细胞癌具有差异  $p=6.03E-11$ , fold change=-4.138。Lenburg Renal 含有 18 个样本  $p=8.77E-5$ , fold change=-3.518。在 Jones Renal 中,有 92 个样本  $p=1.24E-9$ , fold change=-3.382。在 Higgins Renal 中有 44 个样本  $p=1.09E-4$ , fold change=-7.660。在 Yusenko Renal 中有 67 个样本  $p=0.003$ , fold change=-2.767。

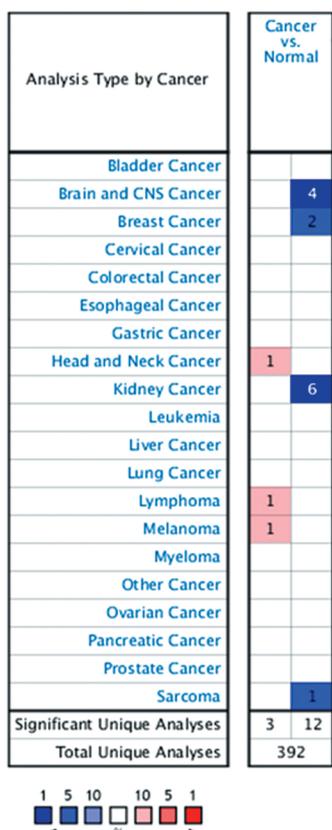


图 2 OncoPrint 数据库中 ATP1A1 在所有肿瘤研究中的表达

Fig. 2 The expression of ATP1A1 in all oncological studies in the OncoPrint database

### 2.4 ATP1A1 在肾透明细胞癌中的蛋白表达降低

在 The Human Protein Atlas 中,使用抗体 CAB018702 和 CAB069993 从蛋白质表达水平上分析 ATP1A1 在正常与透明细胞癌中表达情况。在正常肾小球中分布极少,未检测出,而在肾小管中表达"高"。在 42 例肾透明细胞癌中,4 例蛋白表达"高",18 例 ATP1A1 蛋白表达"中等",10 例"低",10 例未检测出。从蛋白质水平上,可以得出 ATP1A1 在肾透明细胞癌中正常组织中低表达。如图 4 所示:

### 2.5 GEPIA 生存期曲线

在 GEPIA 中使用 TCGA 数据分析 ATP1A1 在肾透明细胞癌中表达水平对患者生存期的影响,在 TCGA 中 KIRC 数据库,可得出 ATP1A1 基因高表达与低表达患者各 258 例的总体生存率曲线,如图 5 所示,我们发现 ATP1A1 基因在肾透明细胞癌中高表达者总体生存率百分数明显高于低表达者(LogrankP=2E-4)。其中 HR=0.56 P(HR)=0.00024。

### 2.6 MethHC 数据库 TP1A1 在肾透明细胞癌和肾组织中甲基化水平

在 MethHC 中,可以得出 ATP1A1 有 1 转录模板 "NM\_000701 NM\_001160233 NM\_001160234",其中 NM\_001160234 为主要转录模板,在肾透明细胞癌和正常肾组织的甲基化水平差异分析中,均在肾透明细胞癌中较正常高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。见图 6。

### 2.7 String 网站进行 ATP1A1 基因上下游关系预测

按照前述条件输入,得到下图, PPI 富集 P 值 (PPI enrichment p-value)=3.55e-15,相互作用节点数为 11 个。其中在 PPI 网络中与 ATP1A1 相互作用 score>0.400 的有 ATP1B1、FXVD2、ATP1B2、AYP1B3、FXVD1、FXVD7、FXVD4、FXVD6、ATP1B4、FXVD3,主要参与的增加蛋白质稳定性、分子功能调节、调节 ATP 酶活性、跨膜蛋白调解、离子运输、转运蛋白活性等生理过程。见图 7。

## 3 讨论

肾透明细胞癌是最常见的肾实质性恶性肿瘤之一,约占恶性肿瘤的 2%-3%,发病年龄段主要分布在 50-70 岁,男女比例约为 2:1,且发病率有逐年增加的趋势<sup>[1]</sup>。ccRCC 的恶性程度较高,目前采取的主要治疗方式为手术切除,化疗和放疗的效果并不明显,仍存在较高的复发率和预后较差的问题。尽管越来越多的证据显示离子通道在肿瘤发生发展中的功能和异常表达,但使用离子通道靶向药物治疗癌症的发展仍处在早期阶段。研究表明 T 型  $Ca_v$  通道也被认为是某些脑肿瘤的潜在治疗靶点。钙磷通道抑制剂 Mibefradil 可抑制人神经胶质瘤和神经母细胞瘤细胞的增殖<sup>[13]</sup>。与替莫唑胺(TMZ)敏感细胞和星形胶质细胞相比,经化疗药物 TMZ 处理的人胶质母细胞瘤细胞显示出较高的  $Na^+/K^+$ -ATPase  $\alpha 2$  和  $\alpha 3$  亚基的表达。这些细胞在低浓度下也对哇巴因敏感,并且敲除  $\alpha 3$  亚单位使细胞对 TMZ 敏感<sup>[14]</sup>。这些研究为离子通道是癌症治疗的有效靶标提供了依据。从癌症中大量离子通道的变化来看, $Na^+/K^+$ -ATP 酶可能是肾透明细胞癌治疗的潜在靶点。

$Na^+/K^+$ -ATPase 是重要的整合膜蛋白分子,广泛分布于人体细胞的质膜上,具有多种重要的生理学功能,如其作为泵,每分解一个 ATP,有 3 个  $Na^+$  从细胞中输出胞外的同时,转运 2 个  $K^+$  至胞内,产生细胞内外电化学梯度和维持细胞内外的  $Na^+$  和  $K^+$  的浓度。这些梯度对维持细胞体积和渗透压至关重要<sup>[6]</sup>。此外,在神经元细胞中, $Na^+/K^+$ -ATPase 是产生动作电位的关键酶,与脑室系统的形成密切相关,参与调节中脑发育的过程,如神经上皮极性和连接形成,神经上皮的通透性和脑脊液产生等<sup>[15]</sup>。ATP1A1 是  $Na^+/K^+$ -ATPase 的催化亚基,它由必需的非共价结合亚基  $\alpha 1$  和  $\beta 1$  组成。其中,ATP1A1  $\beta 1$  亚基参与质膜上  $\alpha 1$  亚基的翻译、稳定和转运<sup>[16]</sup>。目前已经在多种癌症中报道了 ATP1A1  $\alpha 1$  和 ATP1A1  $\beta 1$  的异常表达<sup>[17]</sup>。最近的一项研究表明将人类肝细胞癌细胞的 ATP1A1 基因敲除后,细胞的增殖能力和迁移能力降低,细胞凋亡明显增加。裸鼠成瘤实验中,ATP1A1 基因敲除的肝细胞癌细胞其致瘤性明显下降<sup>[8]</sup>。

$Na^+/K^+$ -ATPase 不仅对维持  $Na^+$  和  $K^+$  稳态至关重要,而且对细胞功能的发挥和信号转导的传递也起着非常重要的作用。 $Na^+/K^+$ -ATPase 的特异性抑制剂(例如哇巴因或地高辛)可以通过激活某些细胞多种信号通路,包括 EGFR/Src-Ras-Erk 通路和

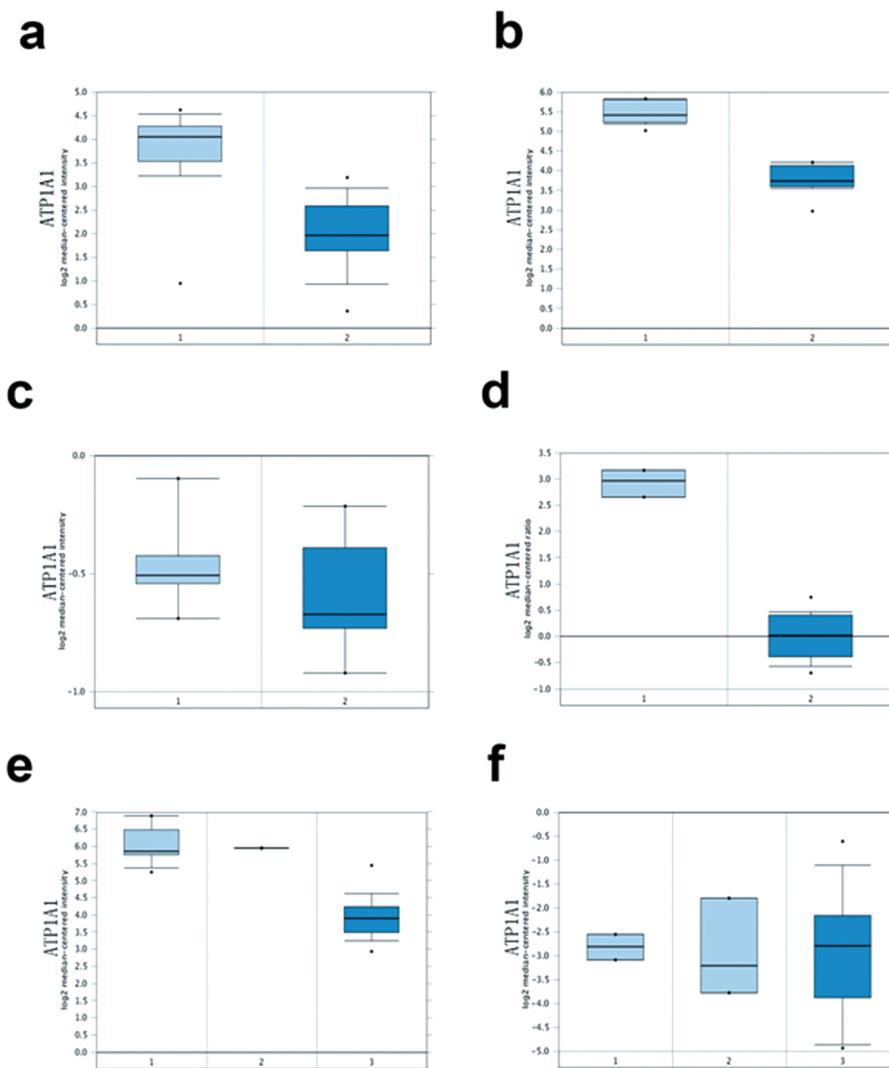


图 3 Oncomine 数据库中 ATP1A1 在不同肾透明细胞癌研究中的表达

Fig. 3 The expression of ATP1A1 in the study of different renal clear cell carcinomas in the Oncomine database

Note: Oncomine 数据库中 ATP1A1 在不同肾透明细胞癌研究中的表达。

- a. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Lenburg Renal, BMC Cancer, 2003 (1.Kidney 2. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
- b. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Gumz Renal, Clin Cancer Res, 2007(1.Kidney 2. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
- c. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Jones Renal, Clin Cancer Res, 2005 (1.Kidney 2. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
- d. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Higgins Renal, Am J Pathol, 2003 (1.Kidney 2. Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
- e. Non-Hereditary Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Beroukhim Renal, Cancer Res, 2009 (1.Renal Cortex 2.Renal Tissue 3.Non-Hereditary Clear Cell Renal Cell Carcinoma)
- f. Clear Cell Renal Cell Carcinoma vs. Normal Yusenko Renal, BMC Cancer, 2009(1. Fetal Kidney 2. Kidney 3. Clear Cell Renal Cell Carcinoma).

PI3K-PDK-Akt 途径<sup>[18,19]</sup>,从而参与癌细胞的肿瘤发生和迁移。在肝细胞癌细胞中,ATP1A1 的下调影响细胞周期和代谢的相关基因。此外,ATP1A1 的下调使肝细胞癌细胞中 ROS 积累增加,过度产生的 ROS 进一步导致 DNA 的氧化损伤,引发细胞凋亡和细胞周期停滞<sup>[8]</sup>。已知 ATP1A1 致瘤性和转移的可能机制包括:(1)影响成纤维细胞生长因子 2(FGF2)从细胞质向胞外迁移和 PI3K/Akt 信号通路影响细胞增殖、迁移和侵袭<sup>[20]</sup>;(2)与 ATP1A1 $\alpha$ 1 亚基和磷酸肌醇 3-激酶(PI3K)调节单位相互作用,以调节粘着斑激酶(FAK)磷酸化<sup>[21]</sup>;(3)影响 K<sup>+</sup> 体内平衡导致细胞凋亡或坏死<sup>[20]</sup>。

人类已经步入大数据时代,大数据正在改变科研工作者的科研方式。通过对生物信息学海量数据的整合分析,为实验研究提供了重要的手段,既提高了科学研究的效率,又节省了科研资源。另外,大样本量的数据整合分析也避免了小样本实验

研究的误差,增加了研究结果的可信度。因此,如何挖掘科研大数据的能量和潜力,更好利用数据库资源为科研服务,将大数据资源融会贯通是当务之急。其中,类似 Oncomine 和 TCGA 等大型数据库为我们提供了巨大的便捷,促进了我们对肿瘤的发生发展机制的初步了解和认识,为今后具体的实验研究提供了可靠思路 and 方向。

本研究中,我们通过数据库分析发现 ATP1A1 在肾透明细胞癌中表达明显减低,其表达与正常肾脏组织表达具有统计学意义,但是 ATP1A1 的表达差异在与肾透明细胞癌的分期、分级中并没有如此显著的关系。然而,在 TCGA 数据库中,ATP1A1 高表达组比低表达组拥有更好的预后和较长的生存期,ATP1A1 可能是肾透明细胞癌中潜在的重要基因。在分析机制上,结合 MethHC 数据库中 ATP1A1 在肾透明细胞癌中的低表达,显示肾透明细胞癌的发生发展可能与 ATP1A1 基因启

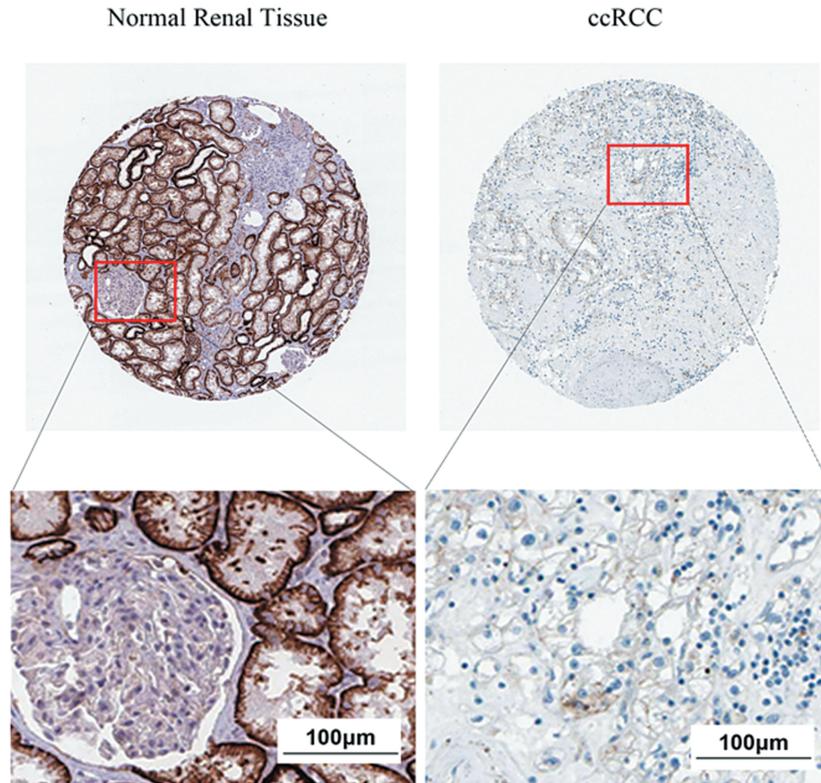


图 4 The Human Protein Atlas 分析 ATP1A1 在肾正常组织与肾透明细胞癌中的蛋白表达水平

Fig. 4 The Human Protein Atlas analyzes the expression of ATP1A1 in normal renal tissues and renal clear cell carcinoma

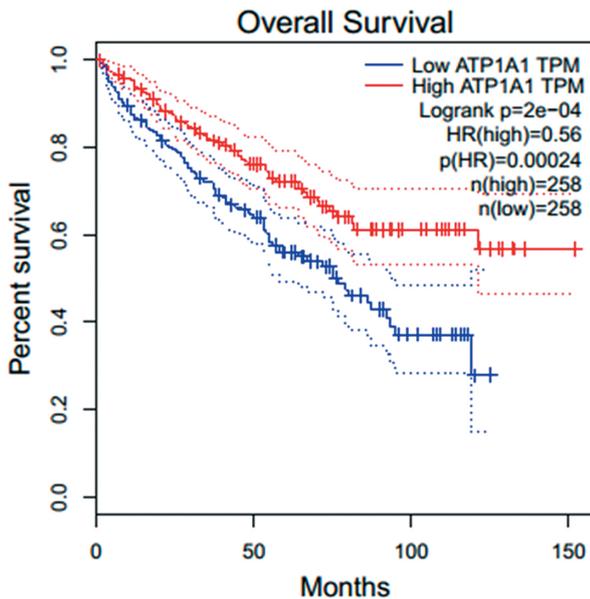


图 5 TCGA 数据库中 ATP1A1 高表达组与低表达组患者的总体生存曲线

Fig. 5 The overall survival curve of ATP1A1 overexpression group and low expression group in TCGA database

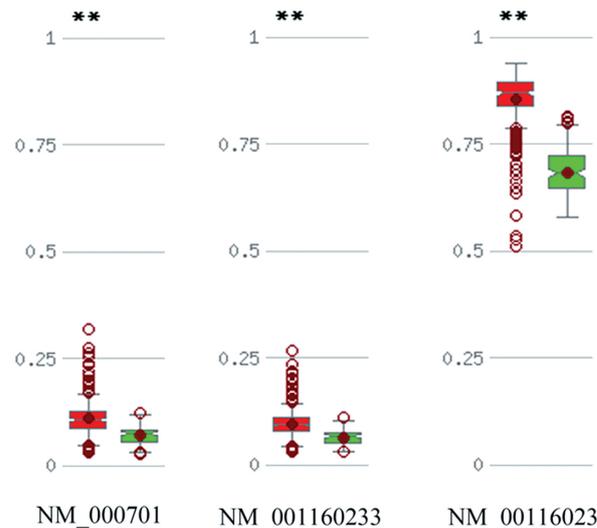


图 6 MethHC 数据库中 ATP1A1 在肾透明细胞癌和正常肾组织中的甲基化水平。红色表示肾透明细胞癌 绿色表示正常肾组织，

\*\* 表示  $p < 0.005$

Fig. 6 The methylation level of ATP1A1 in renal clear cell carcinoma and normal renal tissue in MethHC database, Red represents renal clear cell carcinoma, green represents normal kidney tissue, \*\* means  $p < 0.005$

动子区的甲基化水平升高密切相关。利用 String 网站预测分析,我们进一步发现了 ATP1A1 和 ATP1B1、FXYP2、ATP1B2、ATP1B3、FXYP1、FXYP7、FXYP4、FXYP6、ATP1B4、FXYP3 之间的相互作用关系。目前已有研究显示 ATP1B1 基因突变增加了乳腺癌的发生几率 [22], FXYP6 与人骨肉瘤细胞的增殖和迁移有关 [23], 在胆管癌中显著高表达, 且与胆管癌的分化程度

相关 [24], FXYP3 与直肠癌的复发有关 [25], 同时与子宫内膜癌密切相关 [26], 且在肌层浸润性膀胱癌中显著高表达 [27]。

总而言之, 大数据数据库分析研究发现肾透明细胞癌疾病进程的关键基因 ATP1A1, 并对 ATP1A1 在肾透明细胞癌中的功能作进一步的分析, 明确 ATP1A1 在肾透明细胞癌组织中呈低表达, 且与肾透明细胞癌的总生存期密切相关, 为今后进一步

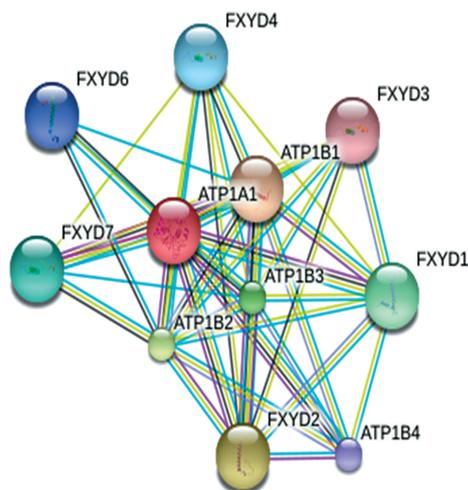


图 7 利用 String 网站进行 ATP1A1 基因与其上下游关系的预测

Fig. 7 Using the String website to predict ATP1A1 gene and its upstream and downstream relationship

研究 ATP1A1 参与肾透明细胞癌发展的机制提供了理论依据。本研究不足之处在于对于肾透明细胞癌和 ATP1A1 相关数据分析主要是从 Oncomine 和 TCGA 等数据共享平台上挖掘出潜在的数据进行整合分析得出, 其是一种探索型的研究方法, 只是符合在我们选取的相应的数据库, 而与实际的基本原理知识可能并不一致。且 TCGA 等数据库获得的样本绝大多数为非中国人样本, 在后期研究中我们将通过实验研究和本国临床样本加以证明。

#### 参考文献(References)

- [1] Deng F M, Melamed J, Zhou M. Pathology of Renal Cell Carcinoma [J]. Renal Cancer, 2013, 43(3 Supplement): 51-69
- [2] Kanesvaran R, Tan M H. Targeted therapy for renal cell carcinoma: The next lap[J]. Journal of Carcinogenesis, 13, 1(2014-02-20), 2014, 13: 3
- [3] Zhou L, Liu X D, Sun M, et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma [J]. Oncogene, 2016, 35(21): 2687-2697
- [4] Chang J T, Lowery L A, Sive H. Multiple roles for the Na,K-ATPase subunits, Atp1a1 and Fxyd1, during brain ventricle development[J]. Developmental Biology, 2012, 368(2): 312-322
- [5] Contreras R G, Flores-Maldonado C, Lázaro A, et al. Ouabain binding to Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase relaxes cell attachment and sends a specific signal (NACos) to the nucleus [J]. Journal of Membrane Biology, 2004, 198 (3): 147-158
- [6] Bogdanov A, Moiseenko F, Dubina M. Abnormal expression of ATP1A1 and ATP1A2 in breast cancer[J]. F1000research, 2017, 6: 10
- [7] Wu M T. Abstract 3913: ATP1A1 overexpression correlates with clinical diagnosis and staging of esophageal cancer: from in vivo to human[J]. Cancer Research, 2014, 74(19 Supplement): 3913
- [8] Zhuang L, Xu L, Peng W, et al. Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\alpha$ 1 subunit, a novel therapeutic target for hepatocellular carcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6(29): 28183-28193
- [9] Mijatovic T, Roland I, Van Q E, et al. The alpha1 subunit of the sodium pump could represent a novel target to combat non-small cell lung cancers[J]. Journal of Pathology, 2007, 212(2): 170-179
- [10] Sakai H, Suzuki T, Maeda M, et al. Up-regulation of Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase alpha 3-isoform and down-regulation of the alpha1-isoform in human colorectal cancer[J]. Febs Letters, 2004, 563(1-3): 151-154
- [11] Ponten F. A Tissue-Based Map of the Human Proteome [C]. International Symposium on Sjogren's Syndrome, 2015: 329
- [12] Thul P J, Åkesson L, Wiking M, et al. A subcellular map of the human proteome[J]. Science, 2017, 356(6340)
- [13] Panner A, Cribbs L L, Zainelli G M, et al. Variation of T-type calcium channel protein expression affects cell division of cultured tumor cells[J]. Cell Calcium, 2005, 37(2): 105-119
- [14] Chen D, Song M, Osama M, et al. Inhibition of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase induces hybrid cell death and enhanced sensitivity to chemotherapy in human glioblastoma cells[J]. BMC Cancer, 2014, 14(1): 716
- [15] Chang J T, Lowery L A, Sive H. Multiple roles for the Na,K-ATPase subunits, Atp1a1 and Fxyd1, during brain ventricle development [J]. Developmental Biology, 2012, 368(2): 312-322
- [16] Xie Z, Cai T. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase-mediated signal transduction: from protein interaction to cellular function [J]. Molecular Interventions, 2003, 3(3): 157-168
- [17] Litan A, Langhans S A. Cancer as a channelopathy: ion channels and pumps in tumor development and progression[J]. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2015, 9: 86
- [18] Pierre S V, Xie Z. The Na, K-ATPase receptor complex: its organization and membership [J]. Cell Biochemistry & Biophysics, 2006, 46(3): 303-316
- [19] Reinhard L, Tidow H, Clausen M J, et al. Na(+), K, (+)-ATPase as a docking station: protein-protein complexes of the Na (+), K, (+) -ATPase [J]. Cellular & Molecular Life Sciences Cmls, 2013, 70(2): 205-222
- [20] Zacherl S, Venuta G L, Müller H M, et al. A Direct Role for ATP1A1 in Unconventional Secretion of Fibroblast Growth Factor 2[J]. Journal of Biological Chemistry, 2015, 290(6): 3654-3665
- [21] Barwe S P, Anilkumar G, Moon S Y, et al. Novel Role for Na, K-ATPase in Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling and Suppression of Cell Motility[J]. Molecular Biology of the Cell, 2005, 16(3): 1082-1094
- [22] Garcia-Closas M, Kristensen V, Langerød A, et al. Common genetic variation in TP53 and its flanking genes, WDR79 and ATP1B2, and susceptibility to breast cancer [J]. International Journal of Cancer, 2007, 121(11): 2532-2538
- [23] Li Z M, Zhang H Y, Wang Y X, et al. MicroRNA-137 is downregulated in human osteosarcoma and regulates cell proliferation and migration through targeting FXYD6 [J]. Journal of Drug Targeting, 2015, 24(2): 1-9
- [24] Chen X, Sun M, Hu Y, et al. FXYD6 is a new biomarker of cholangiocarcinoma[J]. Oncology Letters, 2014, 7(2): 393-398
- [25] Loftas P, Arbman G, Sun X F, et al. FXYD-3 expression in relation to local recurrence of rectal cancer [J]. Radiation Oncology Journal, 2016, 34(1): 52-58
- [26] Li Y, Zhang X, Xu S, et al. Expression and clinical significance of FXYD3 in endometrial cancer[J]. Oncology Letters, 2014, 8(2): 517-522
- [27] Ramírezbackhaus M, Fernándezserra A, Rubiobrones J, et al. External validation of FXYD3 and KRT20 as predictive biomarkers for the presence of micrometastasis in muscle invasive bladder cancer lymph nodes[J]. Actas Urologicas Espanolas, 2015, 39(8): 473-481