

基于 GEO 数据库探讨翼状胬肉线粒体代谢基因 AKT1 与 ATP5F1 及 BAG3 表达与作用

王诗逸¹, 王婧³, 王华¹, 陈玉萍²

引用: 王诗逸, 王婧, 王华, 等. 基于 GEO 数据库探讨翼状胬肉线粒体代谢基因 AKT1 与 ATP5F1 及 BAG3 表达与作用. 国际眼科杂志, 2026, 26(3):398-404.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (No.81903879); 盐城市科技基础研究计划项目 (No.YCBK202219); 江苏医药职业学院校地协同项目 (No.20239418); 江苏医药职业学院科技创新团队 (2024 年度)

作者单位: ¹(224199) 中国江苏省盐城市, 江苏医药职业学院附属大丰人民医院眼科; ²(224005) 中国江苏省盐城市, 江苏医药职业学院²科技处; ³公共卫生学院

作者简介: 王诗逸, 女, 硕士, 住院医师, 研究方向: 眼科基础和临床研究。

通讯作者: 陈玉萍, 女, 博士, 副教授, 研究方向: 中药药理学.
12064@jsmc.edu.cn

收稿日期: 2025-08-05 修回日期: 2026-01-19

摘要

目的: 探讨丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1)、ATP 合酶 F1 亚基 (ATP5F1) 及 Bcl-2 相关抗凋亡基因 3 (BAG3) 三者在翼状胬肉发生发展中的表达差异及作用机制。

方法: 通过 GEO 数据库获取翼状胬肉相关基因表达数据, 筛选差异表达基因; 利用 String 数据库构建蛋白相互作用 (PPI) 网络, 结合 Cytoscape 软件筛选核心靶点; 采用 GO 和 KEGG 通路富集分析线粒体代谢相关通路特征。收集翼状胬肉手术患者的胬肉头部、体部组织标本, HE 染色观察两组组织病理形态差异, 免疫组化法检测 AKT1、ATP5F1、BAG3 的蛋白表达水平。

结果: GEO 数据库分析共筛选出差异表达基因 1 264 个, 其中上调 585 个、下调 679 个。GO 富集分析显示, 生物学过程、细胞组分及分子功能层面均存在线粒体相关通路的显著富集; KEGG 富集分析以氧化磷酸化、化学致癌-活性氧簇通路差异最为显著。收集翼状胬肉手术患者 28 例 28 眼的胬肉头部、体部组织标本, 其中男 7 例 7 眼, 女 21 例 21 眼, 平均年龄 69.32 ± 8.98 岁。HE 染色结果显示, 褶肉头部较体部上皮细胞异型增生更明显、基质纤维排列更紊乱, 且炎症细胞浸润更显著。免疫组化结果显示, AKT1、ATP5F1、BAG3 在胬肉头部的蛋白表达水平显著低于体部 (均 $P < 0.05$)。

结论: 线粒体代谢相关基因 AKT1、ATP5F1、BAG3 在翼状胬肉中存在明显表达差异, 且与病变组织的病理进展密切相关, 其可能通过调控线粒体能量代谢参与翼状胬肉的发生发展, 为该病的机制研究及靶向治疗提供新的实验依据与思路。

关键词: 翼状胬肉; GEO 数据库; 线粒体代谢; 丝氨酸/苏氨酸激酶 1 (AKT1); ATP 合酶 F1 亚基 (ATP5F1); Bcl-2 相关抗凋亡基因 3 (BAG3)

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2026.3.06

GEO database-based investigation on the expression and role of mitochondrial metabolism genes AKT1, ATP5F1, and BAG3 in pterygium

Wang Shiyi¹, Wang Jing³, Wang Hua¹, Chen Yuping²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.81903879); Yancheng Science and Technology Basic Research Program (No. YCBK202219); College - local Collaborative Innovation Research Project of Jiangsu Medical College (No. 20239418); Science and Technology Innovation Team of Jiangsu Medical College (2024)

¹Department of Ophthalmology, Dafeng People's Hospital Affiliated to Jiangsu Medical College, Yancheng 224199, Jiangsu Province, China; ²Department of Science and Technology; ³School of Public Health, Jiangsu Medical College, Yancheng 224005, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Chen Yuping, Department of Science and Technology, Jiangsu Medical College, Yancheng 224005, Jiangsu Province, China. 12064@jsmc.edu.cn

Received: 2025-08-05 Accepted: 2026-01-19

Abstract

• AIM: To investigate expression differences and mechanism of action of serine/threonine kinase 1 (AKT1), ATP synthase F1 subunit (ATP5F1), and Bcl-2-associated anti-apoptotic gene 3 (BAG3) in the occurrence and progression of pterygium.

• METHODS: Pterygium-related gene expression data were retrieved from GEO database to screen differentially expressed genes (DEGs). String and Cytoscape were used to construct protein-protein interaction (PPI) networks and identify core targets. GO/KEGG enrichment analyzed mitochondrial metabolic pathways. The pterygium samples (head/body) were collected; pathological features were evaluated by HE staining, and the expression of AKT1, ATP5F1, and BAG3 was detected via immunohistochemistry (IHC).

• RESULTS: A total of 1 264 DEGs were identified (585

upregulated, 679 downregulated). GO analysis showed significant enrichment of mitochondrial pathways regarding to biological processes, cell components and molecular functions; KEGG analysis highlighted oxidative phosphorylation and chemical carcinogenesis – reactive oxygen species (ROS) pathways. The head and body pterygium samples were collected from 28 cases (28 eyes) that received pterygium surgery, including 7 males (7 eyes) and 21 females (21 eyes), with a mean age of 69.32 ± 8.98 years. HE staining showed more severe dysplasia, disordered stroma, and inflammation in the pterygium head versus the body. IHC detection confirmed significantly lower AKT1, ATP5F1, and BAG3 expression in the head compared with the body (all $P < 0.05$).

- CONCLUSION: GEO – based bioinformatics and experiments confirmed that AKT1/ATP5F1/BAG3 (mitochondrial genes) had significant differential expression in pterygium, correlating with pathological progression. They may regulate mitochondrial metabolism to mediate pterygium progression, offering new insights for targeted therapy.
- KEYWORDS: pterygium; GEO database; mitochondrial metabolism; serine/threonine kinase 1 (AKT1); ATP synthase F1 subunit (ATP5F1); Bcl – 2 – associated anti-apoptotic gene 3 (BAG3)

Citation: Wang SY, Wang J, Wang H, et al. GEO database-based investigation on the expression and role of mitochondrial metabolism genes AKT1, ATP5F1, and BAG3 in pterygium. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)*, 2026, 26(3):398–404.

0 引言

翼状胬肉是一种常见的眼科疾病,表现为眼角处的白色或粉红色的肉状组织生长,主要由结膜组织的慢性炎症和增生导致,可能影响视力和眼部健康。尽管翼状胬肉的发病机制尚不完全明确,但已有研究指出其与多种因素相关,包括环境因素(如紫外线、风沙等)、眼部感染、遗传及免疫因素、菌群失调、炎症和凋亡等^[1-2]。

线粒体能量代谢障碍在多种疾病发生发展中的作用受到不可或缺的关注。线粒体作为细胞内的“能量工厂”,通过氧化磷酸化过程产生三磷酸腺苷(ATP),为细胞活动提供必要的能量。然而,线粒体氧化磷酸化功能障碍可能导致细胞能量代谢异常,进而引发一系列病理变化。在心血管疾病中,线粒体功能障碍可能导致心肌细胞能量代谢异常,进而引发心力衰竭等严重后果^[3]。在癌症领域,线粒体基因突变调控肿瘤的发生、发展、侵袭和转移^[4]。神经退行性疾病、糖尿病等也与线粒体氧化磷酸化功能障碍密切相关^[5]。在眼科疾病中,线粒体功能障碍可能导致青光眼、进行性眼外肌麻痹、视网膜病变和视神经病变等疾病^[6-7]。紫外线为翼状胬肉的主要影响因素,可诱导线粒体DNA损伤及氧化磷酸化功能障碍,进而导致ATP合成减少,抑制丝氨酸/苏氨酸激酶1(serine/threonine kinase 1, AKT1)等生存信号通路^[8]。值得注意的是,AKT1、ATP合酶F1亚基(ATP synthase F1 subunit, ATP5F1)、Bcl-2相关抗凋亡基因3(Bcl-2-associated anti-apoptotic gene 3, BAG3)作为线粒体代谢调控的关键

分子,在能量合成、线粒体质量控制及细胞存活中发挥核心作用,其表达异常可能成为翼状胬肉线粒体功能紊乱的重要驱动因素,但目前尚未有研究系统探讨这些基因在翼状胬肉中的作用。

关于翼状胬肉发病机制的研究目前主要集中在环境因素、眼部感染、遗传因素等方面,尚未从线粒体代谢视角结合生物信息学技术对AKT1、ATP5F1、BAG3等核心基因的表达及功能进行深入解析。因此,本研究旨在基于GEO数据库筛选翼状胬肉差异基因,聚焦线粒体代谢核心基因AKT1、ATP5F1、BAG3,探讨其在翼状胬肉中的表达特征及作用机制,以期为翼状胬肉的机制研究及靶向治疗提供新策略。

1 对象和方法

1.1 对象 前瞻性研究,纳入2024年4月至2025年5月于江苏医药职业学院附属大丰人民医院眼科诊断为原发性翼状胬肉并拟行手术治疗的患者作为研究对象,病例纳入标准符合《眼表疾病学》中原发性翼状胬肉的诊断标准;病例排除标准:(1)有眼球外伤手术史或者其他眼部手术史;(2)复发性和假性翼状胬肉;(3)存在其他眼部感染性疾病,如角膜炎、结膜炎等。翼状胬肉位于角膜内的尖端部分即头部,位于球结膜的宽大三角形中底部即体部。

试剂与仪器: 免疫组化DAB显色试剂盒(G12122)、HE染色试剂盒(G1076)、AKT1抗体(GB111114)购自武汉赛维尔生物公司;ATP5F1抗体(sc-514419)、BAG-3抗体(sc-136467)购自Santa Cruz公司;倒置荧光显微镜购自日本尼康公司;正置荧光显微镜及Olympus VS200全玻片扫描系统购自日本奥林巴斯公司。本研究遵循江苏医药职业学院附属大丰人民医院医学伦理学原则,取得医学伦理委员会审查批准,所有参与者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 差异基因表达分析 在GEO数据库中以“Pterygium”为关键词进行检索,筛选到GSE155776测序数据集,该数据集是基于NextSeq 500(Illumina)平台获得的高通量测序数据集^[9]。基于DESeq2(版本1.22.2)进行差异表达分析, $|logFC| > 2$ 和校正的 P 值 < 0.05 的基因被认定为差异表达基因。

1.2.2 GO富集及KEGG信号通路富集分析 利用clusterProfiler(版本4.14.0)进行GO、KEGG和GSEA富集分析,校正后 $P < 0.05$ 被认为是显著富集的GO条目和KEGG通路。通路富集结果通过气泡图可视化,横轴表示通路富集得分,纵轴为通路名称,气泡大小和颜色分别反映基因富集比例和 P 值。通过韦恩图分析两种方法富集的通路的交集。

1.2.3 蛋白互作网络的构建 本研究关注翼状胬肉上调的差异基因,根据logFC将筛选的上调的前100个基因导入String数据库(版本12.0),物种选择“Homo sapiens”,进行蛋白互作(protein–protein interaction, PPI)网络分析,阈值 ≥ 0.7 被认为具有互作,随后将结果导入Cytoscape 3.9.1软件中构建PPI网络,使用cytoHubba插件中的Degree、MCC、MNC和EPC算法筛选核心靶点,将每种算法筛选出的排名前五十的核心靶点取交集,即为最终的与翼状胬肉

关联的核心靶点。此外,我们使用 Cytoscape 中的 MCODE 插件来识别 PPI 网络中的核心子网络。

1.2.4 临床标本的验证

1.2.4.1 HE 染色 手术切除翼状胬肉组织标本并置于4%的多聚甲醛溶液内,常规脱水、石蜡包埋、切片。进行HE染色,中性树胶封片。显微镜下观察,根据炎性细胞浸润、纤维组织和血管增生、上皮细胞改变等情况判断病变严重程度评分。

1.2.4.2 免疫组化 将石蜡包埋组织切成 4 μm 厚切片, 经二甲苯脱蜡及梯度乙醇水化后, 用蛋白酶 K 经 37 $^{\circ}\text{C}$ 进行抗原修复, 以 1% BSA 溶液封闭, 滴加稀释一抗 4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜, PBS 洗涤后加入二抗室温孵育, DAB 显色, 苏木精复染, 经梯度乙醇脱水、二甲苯透明后, 中性树胶封片, 显微镜下观察拍照。用 Image J 软件读取图片的阳性光密度值, 并进行统计分析。

统计学分析:使用统计软件 Graphpad Prism 10.1.2 进行统计学分析,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,独立样本 t 检验比较翼状胬肉头部和体部两组标本组织间的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 GEO 数据集处理与差异基因表达分析 在 GEO 数据库中选择与翼状胬肉相关的数据集 GSE155776, 该数据集共包含 16 个样本, 其中正常结膜组织样本 8 个, 翼状胬肉样本 8 个, 两组样本在转录组测序数据的标准化表达水平上呈现高度同源性分布模式, 说明样本之间的归一性较高, 见图 1A。对其进行差异基因分析, 筛选得到差异基因 1 264 个, 其中正常结膜组织与翼状胬肉组织相比上调基因 585 个, 下调基因 679 个, 见图 1B。

2.2 PPI 网络分析及核心靶点预测 将 Degree、MCC、MNC

和 EPC 这四种核心靶点预测算法的结果取交集, 我们找到了 44 个共有的核心靶点, 见图 1C, 其中一些与能量代谢相关的基因具有较高的 degree 值, 如 AKT1、ATP5F1D 和 BAG3。同时, 核心子网络预测结果显示, 与能量代谢相关的基因组成的子网络是该 PPI 网络中的核心子网络, 见图 1D。

2.3 GO 和 KEGG 富集通路分析 将上调和下调的差异基因进行 GO 富集分析,根据差异表达的显著性进行排序,其中位于前十的生物学过程富集通路主要包括 ATP 代谢过程、前体代谢物和能量的生成、胞质翻译、有氧呼吸、氧化磷酸化、细胞呼吸链、呼吸电子传递、有氧电子传递链、ATP 合成偶联电子传递链、线粒体 ATP 合成偶联电子传递;细胞组分包括线粒体内膜蛋白复合体、核糖体、呼吸链复合体、线粒体蛋白复合体;分子功能主要包括钙黏蛋白结合、细胞色素结合、氧化还原酶活性、NAD(P)H 的氧化还原酶活性、氧化还原驱动的主动跨膜转运活性、NADH 脱氢酶(醌类)活性、原发性主动跨膜转运蛋白活性、NADH 脱氢酶活性、NADH 脱氢酶(泛醌)活性、电子转移活性,见图 2A。KEGG 通路中差异显著性排名前十的通路包括:糖尿病性心肌病、氧化磷酸化、化学致癌-活性氧簇、帕金森病、朊病毒病、核糖体、亨廷顿病、肌萎缩侧索硬化、非酒精性脂肪性肝病、阿尔茨海默病,见图 2B。

2.4 翼状胬肉手术患者临床资料 本研究全程无失访病例, 经过严格的纳入排除标准筛选后, 本研究共纳入翼状胬肉患者 28 例 28 眼的样本进行后续的实验验证研究, 患者年龄分布见图 3A, 患者年龄 52-82(平均 69.32 ± 8.98 岁)。其中 51-60 岁 6 例, 61-70 岁 8 例, 71-80 岁 10 例, 81-90 岁 4 例; 性别分布见图 3B, 其中男 7 例 7 眼, 女 21 例 21 眼。

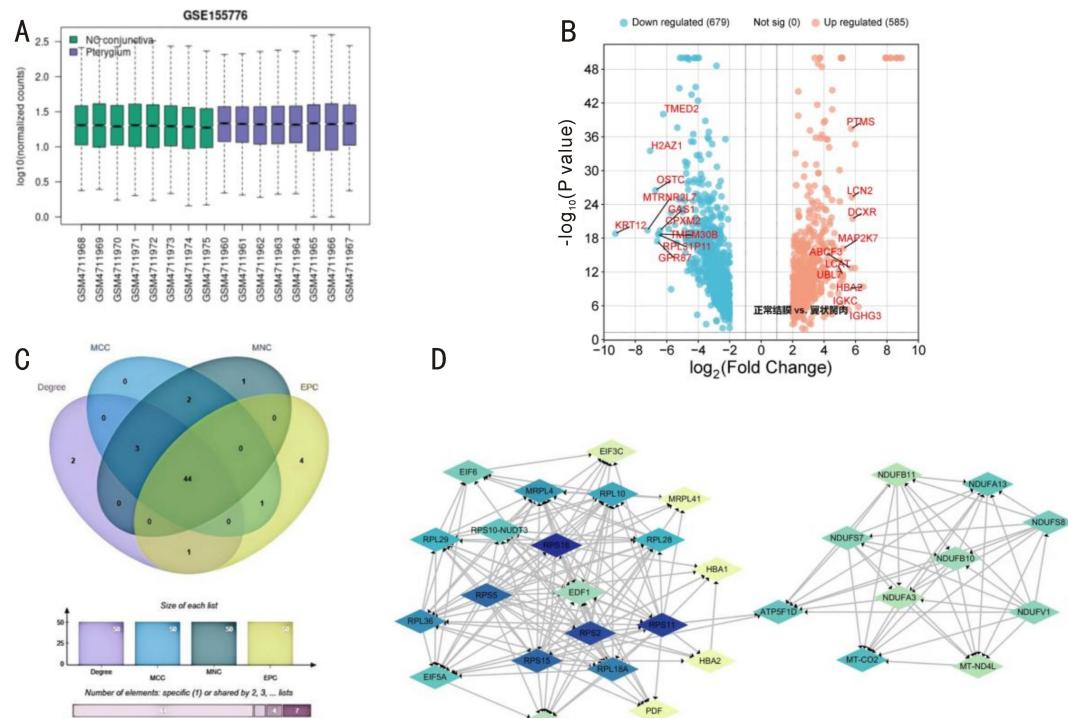


图 1 GSE155776 数据集差异基因分析结果及上调靶点 PPI 网络分析结果 A:GSE155776 数据集各样的标准化情况;B: 差异基因火山图;C: 韦恩图显示 Degree、MCC、MNC 和 EPC 这四种核心靶点预测算法的结果交集;D: PPI 网络中的核心子网络, 颜色深浅代表 P 值的高低

2.5 翼状胬肉病理形态结果分析 本研究采用翼状胬肉切除的体部组织作为对照,头部组织作为病变研究区,HE病理染色结果显示,体部对照区上皮层细胞层次增多,有增生表现,基质层可见纤维组织和炎症细胞,一些杯状细胞存在一定程度的组织结构紊乱和炎症反应,但整体结构排列有规律,见图3C。头部病变区上皮层细胞排列紊乱更明显,细胞形态多样且异型性相对突出,显示出更严重的增生异常,意味着上皮细胞在结构和形态上偏离正常状态程度大,基质层纤维组织增生显著且排列极度紊乱,有较多炎症细胞浸润,血管增生扩张明显,充血区域也较多,表明炎症反应和组织增殖程度高,见图3D。

2.6 AKT1 在翼状胬肉组织中的表达 AKT1 是 PPI 网络中 Degree 值排名最前的核心靶点,免疫组化进一步检测翼状胬肉中 AKT1 的表达,结果显示翼状胬肉体部组织在 50× 和 200× 视野下可见较多棕黄色染色区域,说明 AKT1

有明显表达,且分布相对集中,其体部蛋白表达平均光密度 (IOD/Area) 均值为 20.63 ± 5.38 ,头部蛋白表达平均光密度均值为 5.28 ± 1.56 ,组织中棕黄色染色区域明显少于体部,组间比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图4。

2.7 ATP5F1 在翼状胬肉组织中的表达 在 GO 和 KEGG 富集分析中多条通路显示翼状胬肉与线粒体能量代谢相关,如 ATP 代谢过程、氧化磷酸化等,其中 ATP5F1 是 ATP 合酶的关键亚基复合体,与细胞能量代谢密切相关,在 ATP 的合成过程中起核心作用。通过免疫组化实验于 50× 和 200× 视野下观察 ATP5F1 的表达,发现体部呈现出大量棕黄色染色区域,其体部蛋白表达平均光密度均值为 18.75 ± 5.01 ,表明 ATP5F1 在体部有显著表达,与之形成对比的是,ATP5F1 在头部组织的棕黄色染色区域显著少于体部,表达量下调,蛋白表达平均光密度均值为 4.09 ± 1.96 ,二者的表达差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图5。

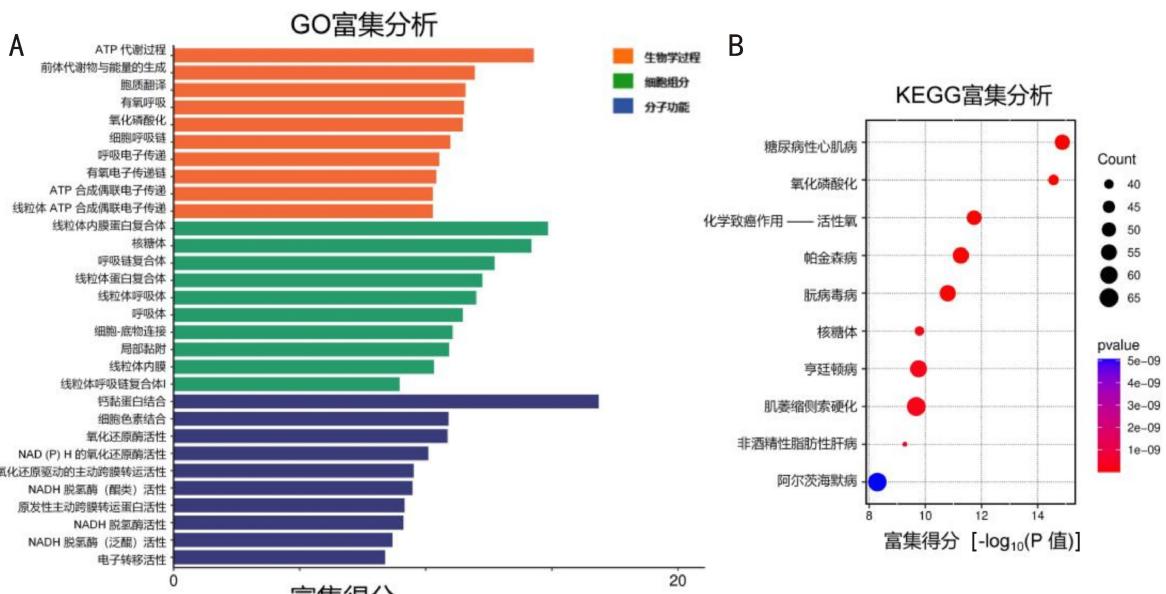


图 2 差异表达基因 GO 和 KEGG 富集分析结果 A:GO 分析图;B:KEGG 富集分子图。

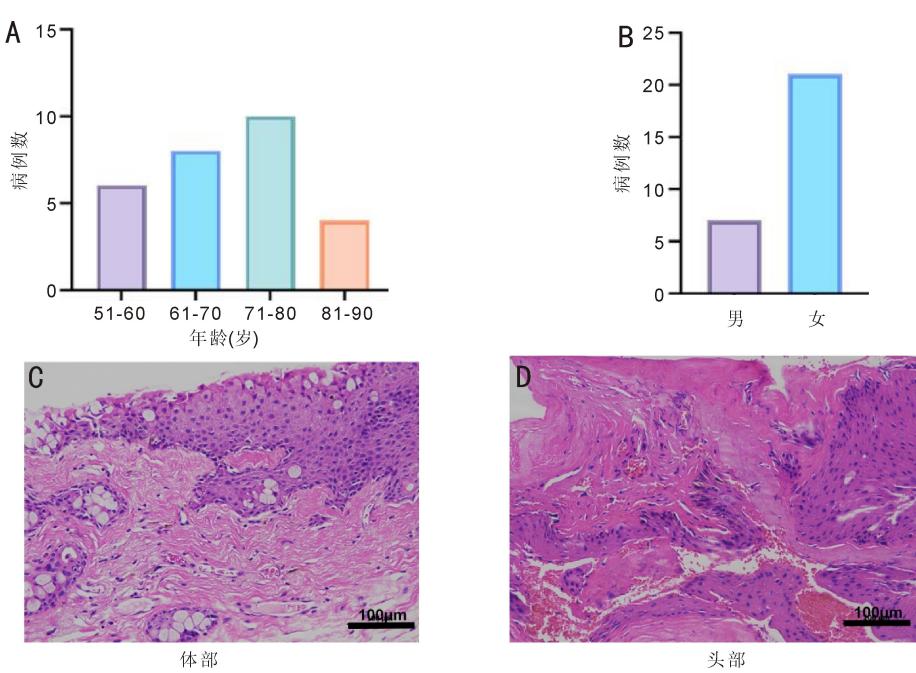


图 3 患者一般临床资料和翼状胬肉体部与头部组织的 HE 染色 C:翼状胬肉体部组织 HE 染色;D:翼状胬肉头部组织 HE 染色。

2.8 BAG3 在翼状胬肉组织中的表达 GO 富集分析显示分子功能富集最显著的通路为钙黏蛋白通路,此通路中 BAG3 是最核心的靶点,进一步进行免疫组化检测,结果显示,翼状胬肉体部存在大量棕黄色染色区域,其体部蛋白表达平均光密度 (IOD/Area) 均值为 19.12 ± 6.34 ,这清晰地表明 BAG3 在体部呈现出显著表达。头部组织中的棕黄色染色相较于体部更低,蛋白表达平均光密度均值为 6.35 ± 1.30 ,经统计分析证实, BAG3 在头部的表达低于体部,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见图 6。

3 讨论

翼状胬肉是一种常见的眼科疾病,其术后复发率高,复发的危险因素多而繁杂^[10]。目前,尚未发现预防或减缓翼状胬肉发生、发展的特效药物,其主要治疗手段为手术切除。翼状胬肉的发病机制尚不明确,但已有研究指出其与多种因素相关,如氧化应激、病毒感染、增殖与凋亡失衡等多个因素^[11-12]。本研究基于 GEO 数据库的生物信息

学分析结合临床样本验证,聚焦线粒体代谢核心基因 AKT1、ATP5F1、BAG3,从线粒体能量代谢障碍的角度初步揭示了翼状胬肉的关键分子机制,为阐明其病理过程及寻找新的药物干预靶点提供了新视角。

差异基因分析显示,翼状胬肉与正常结膜组织间存在 1 264 个差异表达基因,其中上调基因 585 个,下调基因 679 个,提示翼状胬肉的发生伴随广泛的转录组改变。样本间高度同源的标准化表达模式表明数据可靠性高,为筛选 AKT1、ATP5F1、BAG3 等线粒体代谢核心靶点提供了数据支撑,此外富集分析显示,差异基因在生物学过程中的 ATP 代谢过程、氧化磷酸化、有氧呼吸等通路显著富集,细胞组分中在线粒体内膜蛋白复合体、呼吸链复合体等线粒体结构富集,KEGG 通路中氧化磷酸化通路位居前列,均提示线粒体能量代谢异常在翼状胬肉发生中起核心作用。线粒体作为能量代谢的核心细胞器,通过氧化磷酸化生成 ATP 以满足细胞增殖需求。本研究中,翼状胬肉组织中参

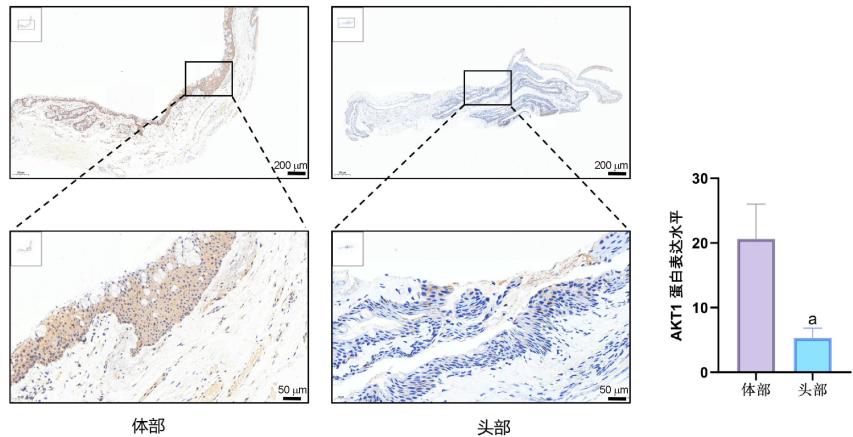


图 4 免疫组化检测翼状胬肉体部及头部组织 AKT1 蛋白表达水平 ^a $P < 0.05$ vs 体部。

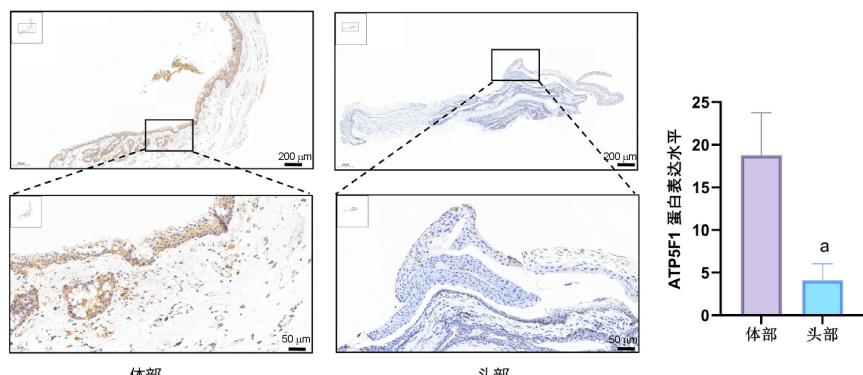


图 5 免疫组化检测翼状胬肉体部及头部组织 ATP5F1 蛋白表达水平 ^a $P < 0.05$ vs 体部。

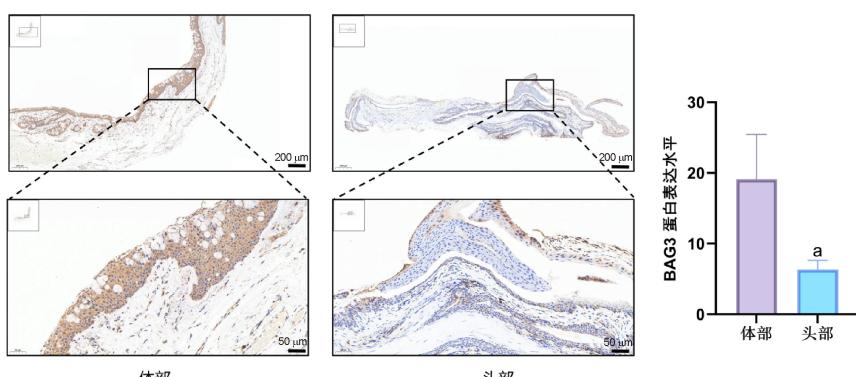


图 6 免疫组化检测翼状胬肉体部及头部组织 BAG3 的表达 ^a $P < 0.05$ vs 体部。

与氧化磷酸化的关键基因(如ATP5F1D编码ATP合酶亚基)在PPI网络中呈高连接度,提示线粒体呼吸链复合体的功能重塑。然而,免疫组化结果显示ATP5F1在翼状胬肉头部组织中表达显著下调,与体部相比存在代谢活性差异。这可能表示病变进展中头部异常增生的上皮细胞和基质细胞虽需更高能量供给,但线粒体ATP合成能力受限,导致能量代谢代偿性紊乱,结合病理形态学中头部组织更严重的细胞异型性和血管增生,推测线粒体可能通过上调基础代谢通路如糖酵解补偿维持能量供应,形成“Warburg效应”样代谢重编程,尽管GO分析未显著富集糖酵解通路,但其与氧化磷酸化的动态平衡失调可能成为促进病变发生发展的关键因素^[13]。Song等^[14]发现翼状胬肉组织中多个线粒体能量代谢相关模块显著上调,证实线粒体功能障碍参与了病变进展,但未聚焦具体调控基因,而本研究明确了AKT1、ATP5F1、BAG3三个核心靶点的作用,进一步细化了线粒体代谢异常的调控机制。

氧化磷酸化过程中电子传递链异常可导致活性氧簇(ROS)过量生成,本研究KEGG通路中“化学致癌-活性氧簇”的富集与此一致。线粒体ROS累积可损伤DNA、蛋白质和脂质,诱发炎症反应和细胞增殖信号激活^[15]。在PPI网络分析中,AKT1、BAG3及ATP5F1作为核心靶点被重点识别,揭示了三者可能共同构成翼状胬肉线粒体代谢调控的关键节点。AKT1作为PI3K-AKT通路枢纽,参与细胞增殖、存活和代谢调节,可通过磷酸化调控线粒体凋亡蛋白影响细胞存活^[16],有研究证实肾小管线粒体AKT1激活可保护肾脏功能,抑制其功能会引发线粒体呼吸解偶联、氧化应激增加,加重肾损伤,提示AKT1对线粒体功能的调控具有普遍性,其表达异常可能通过破坏线粒体代谢稳态推动病变进展,与本研究中翼状胬肉组织AKT1差异表达及线粒体通路富集的结果相契合^[17]。BAG3作为热休克蛋白共伴侣,是线粒体质量控制的关键分子,参与线粒体自噬的调控^[18],本研究中,BAG3在翼状胬肉头部组织的表达显著低于体部,提示病变核心区域的线粒体自噬能力下降,导致功能异常的线粒体累积。受损线粒体无法被及时清除,进一步引发线粒体呼吸链复合体(如ATP合酶、NADH脱氢酶)组装缺陷,直接抑制氧化磷酸化效率,造成ATP生成不足。这与GO富集分析中“线粒体ATP合成偶联电子传递链”“氧化磷酸化”通路的显著富集一致,表明BAG3低表达可能是线粒体能量代谢障碍的上游驱动因素。

值得注意的是,KEGG通路中帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病相关通路的富集,与线粒体功能障碍的共性机制密切相关^[19-20]。这些疾病均存在线粒体呼吸链复合体缺陷、ATP生成不足及ROS累积,提示翼状胬肉可能共享“线粒体病”的核心病理特征,即能量代谢崩溃与氧化应激驱动的细胞异常增殖。AKT1、ATP5F1、BAG3的表达异常可能参与这一共性病理过程,为跨疾病的线粒体代谢调控研究提供了参考。临床样本中中老年患者占比高(71-80岁占35.7%),可能与年龄相关的线粒体质量控制能力下降有关,线粒体衰老叠加BAG3生理性下调^[21],且抑制ATP5F1转录可加剧线粒体代谢障碍^[22];而女性高发(占75%)与雌激素对线粒体功能的保护作用减弱相关,中老年女性雌激素下降可削弱对AKT1、BAG3的正向调控及线粒体抗氧化能力,加速病变进展^[23],未来需通过年龄和性别分层分析验证靶点差异,明确通路交互,

探索个体化治疗方案。

本研究中ATP5F1和BAG3在头部的低表达,初步提示翼状胬肉存在线粒体能量代谢障碍,AKT1的差异表达则为该过程提供了潜在的调控线索,从线粒体代谢核心基因调控网络解析发病机制,突破单一因素研究局限,采用“生物信息学筛选-临床验证”策略精准锁定AKT1、ATP5F1、BAG3三个核心靶点,为后续靶向治疗提供了明确的候选分子,明确的线粒体代谢核心靶点可作为翼状胬肉早期诊断的潜在生物标志物,同时,针对这三个靶点的药物开发可能为翼状胬肉的非手术治疗提供新方向,具有重要的临床转化意义。但研究仍存在局限性:(1)样本量相对有限,需纳入更多中心、更大规模的样本验证结果普适性;(2)尚未完全阐明AKT1调控线粒体能量代谢的直接因果机制;(3)未明确AKT1、ATP5F1、BAG3三者间的相互作用关系。后续研究将聚焦上述问题,深入解析翼状胬肉中线粒体代谢的关键调控节点,为靶向AKT1、ATP5F1、BAG3的治疗策略提供实验依据。

综上所述,本研究通过GEO数据库生物信息学分析与临床样本验证相结合的方式,揭示了翼状胬肉中能量代谢的异常调控。基于GEO数据库筛选的线粒体代谢核心基因AKT1、ATP5F1、BAG3的差异表达特征,为阐明翼状胬肉病理机制提供了新靶点,三者可能通过调控线粒体能量代谢参与翼状胬肉的发生发展,这也为翼状胬肉的发病机制提供了线粒体视角的新阐释,为开发针对能量代谢异常的干预策略奠定了理论基础。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:王诗逸临床标本收集,论文选题与修改,初稿撰写;王婧文献检索,数据分析;王华患者临床标本和一般资料收集;陈玉萍选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] 王宇珊, 郑晓汾. 原发性翼状胬肉发病机制的研究进展. 眼科学报, 2024, 39(1): 53-62.
- [2] 王龙龙, 刘信秋, 孟磊, 等. 眼表菌群失调与翼状胬肉发病关系的研究现状. 国际眼科杂志, 2025, 25(10): 1641-1644.
- [3] Lopaschuk GD, Karwi QG, Tian R, et al. Cardiac energy metabolism in heart failure. Circ Res, 2021, 128(10): 1487-1513.
- [4] Smith ALM, Whitehall JC, Bradshaw C, et al. Age-associated mitochondrial DNA mutations cause metabolic remodeling that contributes to accelerated intestinal tumorigenesis. Nat Cancer, 2020, 1 (10): 976-989.
- [5] Rehman MU, Sehar N, Dar NJ, et al. Mitochondrial dysfunctions, oxidative stress and neuroinflammation as therapeutic targets for neurodegenerative diseases: an update on current advances and impediments. Neurosci Biobehav Rev, 2023, 144: 104961.
- [6] Zeng Z, You ML, Fan C, et al. Pathologically high intraocular pressure induces mitochondrial dysfunction through Drp1 and leads to retinal ganglion cell PANoptosis in glaucoma. Redox Biol, 2023, 62: 102687.
- [7] Sharma I, Yadav KS, Mugale MN. Redoxisome and diabetic retinopathy: Pathophysiology and therapeutic interventions. Pharmacol Res, 2022, 182: 106292.
- [8] Kilic-Toprak E, Toprak I, Caliskan S, et al. Oxidative stress and genotoxicity in pterygium: a systemic investigation. Eye Contact Lens Sci Clin Pract, 2019, 45 (6): 399-404.
- [9] Wolf J, Hajdu RI, Boneva S, et al. Characterization of the cellular microenvironment and novel specific biomarkers in Pterygia using RNA

sequencing. *Front Med*, 2022,8:714458.

[10] 陈昌凤, 倪琴, 宣光城. 翼状胬肉切除术后复发的危险因素分析. *国际眼科杂志*, 2025,25(2):311-314.

[11] Zhang YR, Liu F. Elevation of S100 calcium-binding protein A7 in recurrent pterygium. *Exp Ther Med*, 2019,18(4):3147-3152.

[12] Ding PQ, Wang RQ, He YX. Risk factors for pterygium: Latest research progress on major pathogenesis. *Exp Eye Res*, 2024, 243:109900.

[13] Hansman DS, Ma YF, Thomas D, et al. Metabolic reprogramming of the retinal pigment epithelium by cytokines associated with age-related macular degeneration. *Biosci Rep*, 2024,44(4):BSR20231904.

[14] Song C, Myung S, Cho H, et al. Anatomical region-specific transcriptomic signatures and the role of epithelial cells in pterygium inflammation: a multi-omics analysis. *Transl Vis Sci Technol*, 2025, 14(8):13.

[15] Li S, Lu ZY, Huang Y, et al. Anti-oxidative and anti-inflammatory micelles: break the dry eye vicious cycle. *Adv Sci (Weinh)*, 2022,9(17):e2200435.

[16] Hu WH, Xie NN, Pan MM, et al. Chinese herbal medicine alleviates autophagy and apoptosis in ovarian granulosa cells induced by testosterone through PI3K/AKT1/FOXO1 pathway. *J Ethnopharmacol*, 2024,318(Pt B):117025.

[17] Lin HY, Chen Y, Chen YH, et al. Tubular mitochondrial AKT1 is activated during ischemia reperfusion injury and has a critical role in predisposition to chronic kidney disease. *KidneyInt*, 2021, 99 (4): 870-884.

[18] Martin TG, Sherer LA, Kirk JA. BAG3 localizes to mitochondria in cardiac fibroblasts and regulates mitophagy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2024,326(5):H1124-H1130.

[19] Wang WZ, Zhao FP, Ma XP, et al. Mitochondria dysfunction in the pathogenesis of Alzheimer's disease: recent advances. *Mol Neurodegener*, 2020,15(1):30.

[20] Liu W, Wang MJ, Shen LH, et al. SHP2-mediated mitophagy boosted by lovastatin in neuronal cells alleviates Parkinsonism in mice. *Signal Transduct Target Ther*, 2021,6(1):34.

[21] Pattingre S, Turtoi A. BAG family members as mitophagy regulators in mammals. *Cells*, 2022,11(4):681.

[22] Bou-Teen D, Fernandez-Sanz C, Miro-Casas E, et al. Defective dimerization of FoF1-ATP synthase secondary to glycation favors mitochondrial energy deficiency in cardiomyocytes during aging. *Aging Cell*, 2022,21(3):e13564.

[23] Shin E, Lim DH, Chung TY, et al. Reproductive risk factors of pterygium in postmenopausal women: a nationwide study in the Republic of Korea. *Sci Rep*, 2021,11(1):12473.