

# 线粒体在葡萄膜黑色素瘤中的研究进展

张希茜茹<sup>1</sup>, 王锐峰<sup>2</sup>, 吴柔情<sup>1</sup>, 刘永琦<sup>2</sup>, 张月梅<sup>1</sup>

引用:张希茜茹,王锐峰,吴柔情,等. 线粒体在葡萄膜黑色素瘤中的研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(4):600-604.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82160857)

作者单位:<sup>1</sup>(730000)中国甘肃省兰州市,兰州大学第一临床医学院 兰州大学第一医院;<sup>2</sup>(730000)中国甘肃省兰州市,甘肃中医药大学敦煌医学与转化教育部重点实验室

作者简介:张希茜茹,在读硕士研究生,主治医师,研究方向:眼底病。

通讯作者:刘永琦,博士,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药疾病防治. liuyongqi73@163.com;张月梅,博士,教授,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底病. 429611599@qq.com

收稿日期:2025-08-30 修回日期:2026-02-11

## 摘要

葡萄膜黑色素瘤(UM)是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤,主要表现为脉络膜黑色素瘤。线粒体作为细胞内重要的细胞器,不仅参与能量代谢,还在细胞信号传导和细胞凋亡中发挥关键作用。近年来,线粒体在UM中的研究逐渐深入,揭示了其在遗传学改变、信号通路调控以及作为潜在治疗靶点等方面的重要作用。文章综述了线粒体DNA拷贝数变异、线粒体代谢相关基因表达变化以及线粒体自噬在UM中的作用机制,并探讨了线粒体通过PI3K/AKT信号通路调控UM的机制。此外,还总结了多种天然化合物和药物通过影响线粒体功能诱导UM细胞功能障碍的研究进展。这些研究为理解UM的发病机制和开发新的治疗策略提供了新的视角。

关键词:葡萄膜黑色素瘤;线粒体;线粒体自噬;PI3K/AKT信号通路

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.08

## Research progress of mitochondria in uveal melanoma

Zhang Xiqianru<sup>1</sup>, Wang Ruifeng<sup>2</sup>, Wu Rouqing<sup>1</sup>, Liu Yongqi<sup>2</sup>, Zhang Yuemei<sup>1</sup>

Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No.82160857)

<sup>1</sup>The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University; the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China; <sup>2</sup>Key Laboratory of Dunhuang Medical and Transformation, Ministry of Education of the People's Republic of China, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu Province, China

Correspondence to: Liu Yongqi. Key Laboratory of Dunhuang Medical and Transformation, Ministry of Education of the People's Republic of China, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou

730000, Gansu Province, China. liuyongqi73@163.com; Zhang Yuemei. The First School of Clinical Medicine, Lanzhou University; the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu Province, China. 429611599@qq.com

Received:2025-08-30 Accepted:2026-02-11

## Abstract

• Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular malignancy in adults and arises predominantly from the choroid. Mitochondria, as essential organelles, not only fuel energy metabolism, but also orchestrate signal transduction and apoptosis. Recent studies have progressively uncovered the multifaceted roles of mitochondria in UM, including mitochondrial DNA copy-number alterations, reprogramming of mitochondria-related metabolic genes, and mitochondria-dependent autophagy. Moreover, mitochondria modulate UM progression partly through the PI3K/AKT axis. Natural compounds and small-molecule drugs that impair mitochondrial function have also shown promising activity in inducing UM cell dysfunction. These findings provide new insights into UM pathogenesis and highlight mitochondria as potential therapeutic targets.

• KEYWORDS: uveal melanoma; mitochondria; mitophagy; PI3K/AKT signaling pathway

Citation: Zhang XQR, Wang RF, Wu RQ, et al. Research progress of mitochondria in uveal melanoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2026,26(4):600-604.

## 0 引言

葡萄膜黑色素瘤(uveal melanoma, UM)是成人最常见的原发性眼内恶性肿瘤,主要表现为脉络膜黑色素瘤。据记录,UM的发病率在美国为每百万人5例,在欧洲为每百万人5-7.4例;并且主要影响高加索血统的个体(97.8%)。易患UM的个体通常表现出诸如浅色皮肤、金发、浅色虹膜、存在葡萄膜痣、发育不良痣和眼睑黑色素细胞增多症等特征。UM发病年龄为50-80(中位58)岁<sup>[1]</sup>。该病的发病机制复杂,涉及遗传、环境和代谢等多方面因素。线粒体作为细胞内的能量中枢,不仅在细胞的能量代谢中发挥关键作用,还参与调控细胞的生长、分化和凋亡等过程。近年来,随着对线粒体功能研究的不断深入,其在肿瘤发生和发展中的作用逐渐被揭示。在UM中,线粒体的结构和功能发生显著变化,驱动肿瘤细胞的代谢重编程、信号传导和细胞凋亡等关键生物学过程。因此,深入研究线粒体在UM中的作用机制,不仅有助于理解UM的发病机制,还可能为开发新的治疗策略提供重要线索。本文将围绕“线粒体遗传学改变—信号通路调控—治疗靶点三个层面”综述线粒体在UM中的研究进展,旨在为

UM 的诊断和治疗提供新的思路。

### 1 线粒体在肿瘤中的生物学功能

线粒体是执行能量代谢、生物合成与细胞信号转导等多种功能的细胞器,其稳态直接决定细胞命运。传统观念认为,线粒体仅通过氧化磷酸化(OXPHOS)生成ATP;然而,Nature 最新研究报道,肿瘤微环境中至少存在两类功能迥异的线粒体亚群:(1)含完整嵴结构且富含ATP合酶的经典“氧化型”线粒体,主要维持OXPHOS;(2)缺乏嵴及ATP合酶、但高表达吡咯啉-5-羧酸合成酶(P5CS)等合成酶的“合成型”线粒体,可定向提供氨基酸、脂质及核苷酸前体,从而支持肿瘤细胞快速增殖<sup>[2]</sup>。线粒体结构由两个磷脂双层膜、外膜和内膜组成(图1);OXPHOS 复合体嵌入在线粒体的内膜上,负责电子传递和产生ATP合成的质子梯度;线粒体DNA(mtDNA)是一个约16.5 kb的小型双链环状基因组,编码37个基因用于细胞呼吸;当线粒体受损时,线粒体自噬途径会激活,PINK1/Parkin、BNIP3/NIX、AMPK-ULK1 和 RAB9A/B 通路通过溶酶体降解来控制线粒体的质量,以达到清除受损线粒体的目的。值得注意的是,线粒体功能状态不仅决定细胞命运,其内在的氧化还原稳态更深刻重塑肿瘤免疫微环境。最新研究表明,肿瘤内氧化还原编程通过 ROS-SPP1-CD44 轴驱动免疫抑制,而靶向线粒体 OXPHOS 可打破氧化还原平衡并下调 SPP1,揭示 UM 代谢-免疫互作的新机制<sup>[3]</sup>,这些发现提示线粒体代谢重编程不仅发生于肿瘤细胞,亦存在于肿瘤微环境免疫成分中。在癌细胞的生长过程中,功能性线粒体会产生有氧糖酵解或 Warburg 效应(图2),从而影响线粒体功能,为癌细胞创造有利的环境。有研究用单细胞测序鉴定出 UM 中促肿瘤的 MΦ-C4 巨噬细胞亚群,其线粒体 OXPHOS 和代谢信号增强,与不良预后和侵袭行为显著相关,为靶向肿瘤微环境代谢提供新靶点<sup>[4]</sup>。UM 细胞通过 OXPHOS、谷氨酰胺分解及脂肪酸氧化等代谢重编程适应微环境压力,靶向代谢可塑性为克服治疗耐药提供新策略<sup>[5]</sup>。

### 2 线粒体在 UM 中的遗传学与代谢改变

#### 2.1 UM 中线粒体 DNA 与呼吸链因子的变化

在 UM 的遗传学研究中,mtDNA 的变异显示出与肿瘤转移的潜在联系。Singh 等<sup>[6]</sup>在一项研究中提出,铁死亡相关基因(SLC7A11、GPX4、TFR1)表达与 BAP1 突变状态相关,线粒体功能障碍及 mtDNA 含量升高是侵袭性 UM 的标志性特征,提示铁死亡-线粒体轴可作为治疗靶点。此外,SAMMSON lncRNA 在 UM 中广泛表达<sup>[7]</sup>,其抑制导致线粒体翻译受损,影响线粒体功能,进而降低细胞活力并增加细胞凋亡。Giallongo 等<sup>[8]</sup>在另一项研究中发现,敲低组蛋白变体 macroH2A1 后,线粒体代谢相关基因如线粒体转录因子 A(TFAM)表达减少,表明这些基因的表达与 UM 患者的肿瘤侵袭性相关。Proteau 等<sup>[9]</sup>通过全基因组 CRISPR-Cas9 敲除筛选,发现 LKB1-SIK2 在抑制 UM 肿瘤发生中起关键作用,其缺失抑制 SIK2 并上调钙/钙交换体 SLC8A1,促进细胞内钙和线粒体 ROS 的增加。LHPP 通过去除线粒体鸟氨酸酶 ACO2 的组氨酸磷酸化,恢复其酶活性及 TCA 循环功能,减少柠檬酸积累和脂质合成过载,从而缓解 UM 脂质代谢障碍<sup>[10]</sup>。SLC25A38 基因在转移性 UM 患者中显性下调<sup>[11]</sup>,其低表达是 UM 的预测和预后因素。

#### 2.2 线粒体自噬在 UM 进展中的作用

线粒体自噬途径

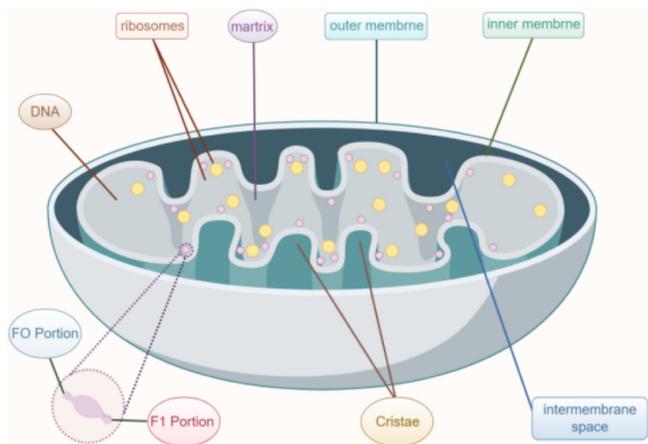


图1 线粒体结构 外膜(outer membrane):线粒体的平滑外边界,允许分子进出;内膜(inner membrane):高度折叠的内边界,增加了化学反应的表面积;嵴(cristae):内膜的折叠部分,进一步增加了其表面积;膜间隙(intermembrane space):外膜和内膜之间的空间,含有参与线粒体功能的酶和蛋白质;基质(matrix):内膜包围的空间,含有线粒体DNA、核糖体和细胞呼吸所需的酶;核糖体(ribosomes):在线粒体基质中,负责合成线粒体自身的蛋白质;线粒体DNA,编码蛋白质;FO部分(FO portion):ATP合成酶的跨膜部分,位于内膜上,将质子梯度能量转化为ATP;F1部分(F1 portion):ATP合成酶的基质部分,与FO一起工作,催化ATP的合成。本图由Figdraw绘制。

在 UM 的发生中也扮演着重要角色。缺氧诱导的 BNIP3 通过介导线粒体自噬途径增强线粒体 OXPHOS,可使 UM 细胞线粒体 ROS 均值荧光强度下降约 50%;同时显著抑制 UM 进展和转移<sup>[12]</sup>,在 OCM1 异种移植模型中,BNIP3 敲除组肿瘤体积缩小约 40%,肺转移灶减少约 60%。线粒体自噬相关生物标志物如 PGAM5、SQSTM1、ATG9A 和 GABARAPL1 与 UM 患者的临床预后密切相关<sup>[13]</sup>,但目前尚无具体的预测模型。Cheng 等<sup>[14]</sup>在一项研究中筛选出了 6 个关键的线粒体自噬相关基因,包括 ATG12、CSNK2B、MTERF3、TOMM5、TOMM40 和 TOMM70,并基于这些基因开发出 UM 风险预测模型,结果提示高风险组 5 a 无转移生存率低于低危组。同样地,Cai 等<sup>[15]</sup>在近期研究中利用 Cox 回归、聚类分析等方法,基于线粒体代谢相关基因(MMRGs)的筛选结果构建了风险评估模型,该研究表明了 MMRGs 在 UM 预后预测中的潜在价值,但仍需进一步的临床和基础研究以验证其适用性并阐明相关机制。

### 3 线粒体通过 PI3K/AKT 调控 UM 的机制

在 UM 的分子机制研究中,线粒体通过 PI3K/AKT 信号通路的调控作用(图2)日益受到关注。PI3K/AKT 和哺乳动物雷帕霉素靶标(mTOR)信号通路在细胞生长、代谢和存活中扮演着至关重要的角色,且在多种癌症中常常发生失调<sup>[16]</sup>。激活的 PI3K/AKT 通路能够促进线粒体合成代谢和柠檬酸盐代谢的重编程,这些生物过程均依赖于功能性线粒体。作为 PI3K/AKT 通路的下游效应因子,mTOR 复合物整合了生长信号转导和营养调节,影响翻译、合成代谢和自噬等过程。mTORC1 不仅调控线粒体生物发生,还激活多种线粒体代谢途径。例如通过抑制 SIRT4 激活谷氨酸脱氢酶(GDH)来促进谷氨酰胺分解,以

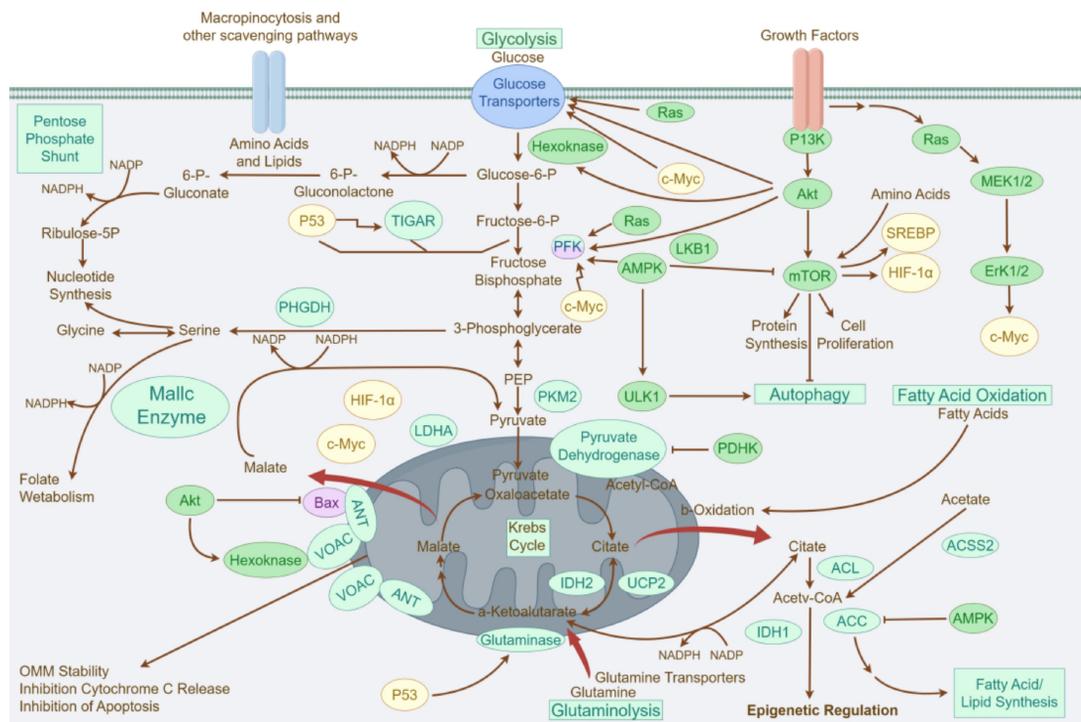


图2 线粒体在肿瘤发生中的机制图 其中线粒体在脉络膜黑色素瘤中的机制涉及 Warburg 效应、线粒体自噬、PI3K/AKT 信号通路。Warburg 效应指的是即使在氧气充足的情况下,肿瘤细胞倾向于通过糖酵解 (glycolysis) 而不是氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation) 来产生能量;糖酵解 (glycolysis): 葡萄糖转化为丙酮酸的过程,是 Warburg 效应的核心;葡萄糖转运蛋白 (glucose transporters): 葡萄糖通过转运蛋白进入细胞,为糖酵解提供原料;戊糖磷酸途径 (pentose phosphate shunt): 提供 NADPH 和核苷酸合成的前体,对细胞生长和增殖至关重要;己糖激酶 (hexokinase): 在糖酵解过程中起关键作用,将葡萄糖转化为葡萄糖-6-磷酸;磷酸果糖激酶 (phosphofruktokinase, PFK): 在糖酵解过程中将果糖-6-磷酸转化为果糖-1,6-二磷酸;丙酮酸脱氢酶 (pyruvate dehydrogenase, PDH): 通常将丙酮酸转化为乙酰辅酶 A,进入三羧酸循环,在 Warburg 效应中,这个步骤被抑制;乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDHA): 将丙酮酸转化为乳酸,是 Warburg 效应的一个标志;三羧酸循环 (krebs cycle): 细胞能量代谢的一部分,在 Warburg 效应中被抑制;氧化磷酸化 (oxidative phosphorylation): 在线粒体内膜上产生 ATP, Warburg 效应中被抑制;生长因子 (growth factors): 通过信号传导途径促进细胞增殖和存活;自噬 (autophagy): 细胞通过自噬过程回收和再利用细胞成分,以维持能量平衡;脂肪酸氧化 (fatty acid oxidation): 脂肪酸的氧化过程,与肿瘤细胞的代谢重编程有关;脂肪酸合成 (fatty acid synthesis): 脂肪酸的合成过程,与肿瘤细胞的代谢重编程有关;表观遗传调控 (epigenetic regulation): 通过改变基因表达来影响代谢途径。本图由 Figdraw 绘制。

及通过线粒体叶酸通路上调嘌呤合成来促进肿瘤细胞生长。线粒体 AKAP1 (A 激酶锚蛋白) 促进翻译并积极促进 mTOR 依赖性信号转导级联反应<sup>[17]</sup>。受体  $\gamma$  共激活因子 1- $\alpha$  (PGC1- $\alpha$ ) 作为控制线粒体生物发生的转录程序的主要调节因子,其表达受 mTOR 上调影响,从而依赖性地促进线粒体生物发生和合成代谢。生存相关线粒体黑色素瘤特异性致癌非编码 (survival associated mitochondrial melanoma specific oncogenic non-coding, SAMMSON) RNA, 一种与 UM 细胞存活密切相关的线粒体黑色素瘤特异性致癌非编码 RNA,其沉默会损害细胞活力和体外肿瘤生长, mTOR 抑制剂可以增强脂质复合物 SAMMSON 反义寡核苷酸 ASO 的摄取并减少溶酶体积累,进一步降低 UM 的细胞活力<sup>[18]</sup>。造血细胞特异性 LYN 底物 1 相关蛋白 X-1 (HCLS1-associated protein X-1, HAX-1), 一种对多种恶性肿瘤至关重要的抗凋亡蛋白,其在 UM 细胞中的敲除导致线粒体膜电位 (MMP) 的丢失减少,细胞色素 C (Cyt C) 的转移升高,以及 Bax、Caspase-3 和 Bcl-2 的蛋白表达变化,提示线粒体诱导的细胞凋亡增加,且这种作用通过 PI3K/AKT/eNOS 信号通路起效<sup>[19]</sup>。高迁移率族 AT 钩蛋白 1 (high mobility group AT-hook 1, HMGA1), 一种

结构转录因子;通过 PI3K/AKT/MMP9 通路和 miR-222 加速 UM 的进展<sup>[20]</sup>。WARS9 (色氨酸-tRNA 合成酶) 在 UM 细胞中的过表达通过调节 PI3K/AKT 信号通路促进 UM 细胞的生存能力和运动性<sup>[21]</sup>。胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1) 通过 PI3K/AKT 通路抑制 FoxO3a 在 UM 细胞增殖和侵袭中的作用,表明 FoxO3a 和 IGF 信号通路可能成为研究 UM 新治疗策略的有效靶点<sup>[22]</sup>。PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活与 MAPK 激活相配合共同生成并维持 UM 的恶性表型,联合 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂和 MAPK 抑制剂能够显著降低细胞活力并诱导 UM 细胞凋亡<sup>[23]</sup>。G $\alpha$ q 抑制剂 FR900359 能够减弱 UM 细胞中的糖酵解和线粒体呼吸过程,并降低线粒体代谢过程中间体的水平,这项研究表明致癌 Gq/11 信号转导是 UM 代谢重编程的关键驱动因素<sup>[24]</sup>。基于 PI3K/AKT/mTOR 通路相关基因 (PRGs) 的预后相关风险模型为评估 UM 的预后提供了新的工具<sup>[25]</sup>。然而,上述机制多源于细胞系或动物模型,临床层面尚存争议,未来可探索“PI3K/AKT/mTOR 抑制剂+线粒体氧化磷酸化抑制剂”序贯方案,或利用单细胞转录组指导联合阻断的用药时机,以克服现有靶向治疗的耐药性等不足。

#### 4 靶向线粒体的 UM 治疗策略

在探索 UM 的治疗策略中,线粒体功能的调节已成为一个有前景的研究方向。以下是一些具有潜力的线粒体靶向化合物,它们通过影响线粒体的功能来影响肿瘤细胞,显示出治疗 UM 的潜力。三氧化二砷(ATO)通过抑制 Bcl-2 的表达和增强 Cyt C 蛋白的表达,显著提高 Caspase-3 和 Caspase-8 的活性,促进人 UM 细胞通过线粒体依赖的凋亡途径<sup>[26]</sup>。小白菊内酯(PTL)通过阻滞 G1 期和调节线粒体途径来抑制 UM 细胞增殖并诱导细胞凋亡<sup>[27]</sup>。YAP 抑制剂联合光动力疗法诱导核 DNA 与线粒体 DNA 双重损伤,激活 cGAS-STING 通路,促进免疫原性细胞死亡,增强抗肿瘤免疫应答<sup>[28]</sup>。姜黄素对培养的人 UM 细胞具有选择性有效的细胞毒性作用,这种作用与姜黄素处理后线粒体中 Cyt C 的释放以及 Caspase-9 和 Caspase-3 的激活有关<sup>[29]</sup>。非瑟酮蛋白通过破坏线粒体跨膜电位,增加促凋亡 Bcl-2 蛋白、Cyt C 和各种 caspase 活性的水平,促进 UM 细胞凋亡<sup>[30]</sup>。白杨素增加 UM 细胞中的线粒体通透性、Cyt C 水平以及 Caspase-9 和 Caspase-3 活性,表明其通过线粒体途径诱导人 UM 细胞凋亡,并表明白杨素可能是治疗 UM 的一种潜在的药物<sup>[31]</sup>。玉米黄质可以增加线粒体通透性、Cyt C 和 Caspase-9、Caspase-3 活性水平,内源性线粒体途径参与玉米黄质诱导的 UM 细胞凋亡<sup>[32]</sup>。蟾毒灵(Cinobufagin)一种由亚洲蟾蜍分泌的中药,广泛用于肿瘤治疗,通过激活线粒体凋亡途径,增加 Bad 和 Bax 表达,降低 Bcl-2 和 Bcl-xl 表达,以及降低 MMP,在 UM 细胞中以剂量依赖性方式抑制细胞存活并诱导细胞凋亡<sup>[33]</sup>。青蒿素通过减少 UM 细胞中 PI3K、AKT 和 mTOR 的磷酸化,并诱导 UM 细胞的线粒体膜电位的丧失和细胞凋亡,显示出抗癌作用<sup>[34]</sup>。扁蒴藤素(醌甲基三萜类化合物,Pristerin)是一种天然的奎宁甲醚三萜类化合物,通过促使 ROS 增加,线粒体膜电位降低,诱导细胞凋亡,并最终通过 PI3K/AKT/FoxO3a 通路诱导细胞死亡,可能是 UM 患者的潜在治疗药物<sup>[35]</sup>。PHA665752(c-Met 选择性抑制剂)作为一种选择性 C-MET 抑制剂,通过 PI3K/AKT 通路抑制 HGF 诱导的细胞运动,表明靶向 HGF/c-MET 可能是一种很有前途的 UM 治疗策略<sup>[36]</sup>。光动力纳米粒子通过 ROS 与铂嵌入剂协同损伤线粒体及 DNA,激活 cGAS-STING 通路,诱导全身抗肿瘤免疫应答及免疫记忆效应,为联合治疗提供新策略<sup>[37]</sup>。丹参酮 IIA 的光敏作用可有效诱导 UM 细胞的凋亡和坏死,增加细胞内 ROS 水平,降低线粒体膜电位,对 UM 细胞产生显著的毒性<sup>[38]</sup>。奈比洛尔在 UM 中有着抗肿瘤潜力<sup>[39]</sup>,可以诱导 ATP 耗竭和影响 Caspase-3/Caspase-7 活性,从而影响线粒体依赖性信号传导功能。铜离子依赖的线粒体呼吸功能障碍可诱导铜死亡(cuproptosis),在 UM 等眼部疾病中具有治疗潜力,为线粒体靶向治疗提供新策略<sup>[40]</sup>。尽管上述化合物可通过干扰线粒体功能在体外或动物模型中展现一定的抗肿瘤活性,但其作用靶点相对单一,尚缺乏对肿瘤发生多环节的同步干预。未来研究应聚焦于“线粒体-代谢-信号网络”多节点协同阻断,通过合理配伍实现多靶点联合治疗,以期克服单药治疗的局限并延缓耐药的发生。

#### 5 总结与展望

与既往报道的青光眼线粒体损伤机制相比<sup>[41]</sup>,本文聚焦 UM,系统阐述 mtDNA 变异、代谢重编程及自噬调控在肿瘤进展与靶向治疗中的新角色,拓展眼内线粒体病理研究范畴。线粒体在 UM 的发生和发展中扮演了多重角色:(1)线粒体 DNA 的拷贝数变异与 UM 的转移密切相关,提示其可作为肿瘤进展的预警指标。(2)线粒体代谢相关基因的表达变化与 UM 的侵袭性和预后相关,如 SDHA 的上调和 SLC25A38 的下调分别对应 OXPHOS 增强与谷胱甘肽代谢受阻。(3)线粒体自噬在调节 UM 细胞凋亡和增殖中具有重要作用,其相关生物标志物如 BNIP3、PINK1 可作为预后评估的指标。信号通路方面,目前的研究提示线粒体主要通过 PI3K/AKT/mTOR 信号通路调控 UM 细胞的生长和代谢,mTOR 作为关键效应分子,影响线粒体生物发生和代谢途径。(4)多种天然化合物和药物通过影响线粒体功能诱导 UM 细胞凋亡,显示出潜在的治疗价值。

未来的研究应进一步阐明线粒体在 UM 不同分子亚型中的特异性作用;开发高选择性的线粒体自噬调节剂及氧化磷酸化抑制剂,并明确其安全窗口;整合单细胞测序与功能影像,构建基于线粒体特征的个体化预后模型。总之,线粒体研究将为 UM 的精准诊疗提供新的突破口,值得持续深入探索。

**利益冲突声明:**本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:**张希茜茹论文选题与修改,初稿撰写;吴柔情、王锐峰文献检索;张月梅、刘永琦选题指导,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] Kaštelan S, Pavičić AD, Pašalić D, et al. Biological characteristics and clinical management of uveal and conjunctival melanoma. *Oncol Res*, 2024,32(8):1265-1285.
- [2] Ryu KW, Fung TS, Baker DC, et al. Cellular ATP demand creates metabolically distinct subpopulations of mitochondria. *Nature*, 2024, 635(8039):746-754.
- [3] Ge T, Yang Y, Zhang W, et al. Tumor-intrinsic redox programming drives an SPP1-CD44 axis of immune suppression in uveal melanoma. *Redox Biol*, 2026,90:104011.
- [4] Li K, Sun L, Wang Y, et al. Single-cell characterization of macrophages in uveal melanoma uncovers transcriptionally heterogeneous subsets conferring poor prognosis and aggressive behavior. *Exp Mol Med*, 2023,55(11):2433-2444.
- [5] Kuranaga Y, Hatem Y, Grossniklaus HE, et al. The emerging role of metabolic interventions in uveal melanoma. *Semin Cancer Biol*, 2025, 117:23-37.
- [6] Singh L, Kumar N, Supriya M, et al. Ferroptosis dysregulation, mitochondrial dysfunction, and iron metabolism alterations are correlated with aggressiveness in uveal melanoma. *Apoptosis*, 2026,31(1):13.
- [7] Dewaele S, Delhaye L, de Paepe B, et al. The long non-coding RNA SAMMSON is essential for uveal melanoma cell survival. *Oncogene*, 2022,41(1):15-25.
- [8] Giallongo S, di Rosa M, Caltabiano R, et al. Loss of macroH2A1 decreases mitochondrial metabolism and reduces the aggressiveness of uveal melanoma cells. *Aging*, 2020,12(10):9745-9760.
- [9] Proteau S, Krossa I, Husser C, et al. LKB1-SIK2 loss drives uveal melanoma proliferation and hypersensitivity to SLC8A1 and ROS

inhibition. *EMBO Mol Med*, 2023,15(12):e17719.

[10] Yang Z, Ma L, Fu Y, et al. LHPP Attenuates Lipid Dysfunction of Uveal Melanoma by Relieving the Histidine Phosphorylation of ACO2. *Research (Wash D C)*, 2025,8:0896.

[11] Fan ZY, Duan JJ, Luo P, et al. SLC25A38 as a novel biomarker for metastasis and clinical outcome in uveal melanoma. *Cell Death Dis*, 2022,13(4):330.

[12] Sun J, Ding J, Yue H, et al. Hypoxia-induced BNIP3 facilitates the progression and metastasis of uveal melanoma by driving metabolic reprogramming. *Autophagy*, 2025,21(1):191-209.

[13] Liu C, Wu Z, Wang LP, et al. A mitophagy-related gene signature for subtype identification and prognosis prediction of hepatocellular carcinoma. *Int J Mol Sci*, 2022,23(20):12123.

[14] Cheng YH, Liu JY, Fan HM, et al. Integrative analyses of a mitophagy-related gene signature for predicting prognosis in patients with uveal melanoma. *Front Genet*, 2022,13:1050341.

[15] Cai WJ, Chen RR, Liu ZB, et al. Prognostic prediction and immune microenvironment characterization in uveal melanoma: a novel mitochondrial metabolism-related gene signature. *ACS Omega*, 2024,9(42):43034-43045.

[16] Liu YE, Shi YF. Mitochondria as a target in cancer treatment. *MedComm*, 2020,1(2):129-139.

[17] Rinaldi L, Delle Donne R, Borzacchiello D, et al. The role of compartmentalized signaling pathways in the control of mitochondrial activities in cancer cells. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2018,1869(2):293-302.

[18] Dewaele S, Delhaye L, De Paepe B, et al. mTOR inhibition enhances delivery and activity of antisense oligonucleotides in uveal melanoma cells. *Nucleic Acid Ther*, 2023,33(4):248-264.

[19] Wang S, Tan J, Chen L, et al. Hax-1 regulates radiation-induced mitochondrial-dependent apoptosis of uveal melanoma cells through PI3K/AKT/ENOS pathway. *J Oncol*, 2022,2022:2956888.

[20] Cheng Y, Cheng TJ, Zhao YQ, et al. HMGA1 exacerbates tumor progression by activating miR-222 through PI3K/Akt/MMP-9 signaling pathway in uveal melanoma. *Cell Signal*, 2019,63:109386.

[21] Yang PP, Yu XH, Zhou J. Tryptophanyl-tRNA synthetase (WARS) expression in uveal melanoma - possible contributor during uveal melanoma progression. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2020,84(3):471-480.

[22] Yan FX, Liao RF, Farhan M, et al. Elucidating the role of the FoxO3a transcription factor in the IGF-1-induced migration and invasion of uveal melanoma cancer cells. *Biomed Pharmacother*, 2016,84:1538-1550.

[23] Ho AL, Musi E, Ambrosini G, et al. Impact of combined mTOR and MEK inhibition in uveal melanoma is driven by tumor genotype. *PLoS One*, 2012,7(7):e40439.

[24] Onken MD, Noda SE, Kaltenbronn KM, et al. Oncogenic Gq/11 signaling acutely drives and chronically sustains metabolic reprogramming in uveal melanoma. *J Biol Chem*, 2022,298(1):101495.

[25] Geng YX, Geng YL, Liu XL, et al. PI3K/AKT/mTOR pathway-derived risk score exhibits correlation with immune infiltration in uveal melanoma patients. *Front Oncol*, 2023,13:1167930.

[26] Chen MJ, Yang PY, Ye YZ, et al. Arsenic trioxide induces apoptosis in uveal melanoma cells through the mitochondrial pathway. *Am J Chin Med*, 2010,38(6):1131-1142.

[27] Che ST, Bie L, Li X, et al. Parthenolide inhibits the proliferation and induces the apoptosis of human uveal melanoma cells. *Int J Ophthalmol*, 2019,12(10):1531-1538.

[28] Zhang S, Song M, Zhang J, et al. Combination of YAP inhibition and photodynamic therapy induces dual DNA damage and activates STING pathway to enhance immunotherapy in uveal melanoma. *Redox Biol*, 2026,89:103965.

[29] Lu CW, Song E, Hu DN, et al. Curcumin induces cell death in human uveal melanoma cells through mitochondrial pathway. *Curr Eye Res*, 2010,35(4):352-360.

[30] Wang K, Hu DN, Lin HW, et al. Fisetin induces apoptosis through mitochondrial apoptosis pathway in human uveal melanoma cells. *Environ Toxicol*, 2018,33(5):527-534.

[31] Xue CY, Chen YQ, Hu DN, et al. Chrysin induces cell apoptosis in human uveal melanoma cells via intrinsic apoptosis. *Oncol Lett*, 2016,12(6):4813-4820.

[32] Bi MC, Rosen R, Zha RY, et al. Zeaxanthin induces apoptosis in human uveal melanoma cells through bcl-2 family proteins and intrinsic apoptosis pathway. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013,2013:205082.

[33] Zhang LL, Huang XL, Guo T, et al. Study of cinobufagin as a promising anticancer agent in uveal melanoma through intrinsic apoptosis pathway. *Front Oncol*, 2020,10:325.

[34] Farhan M, Silva M, Xingan X, et al. Artemisinin inhibits the migration and invasion in uveal melanoma via inhibition of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Oxid Med Cell Longev*, 2021,2021:9911537.

[35] Yan FX, Liao RF, Silva M, et al. Pristimerin-induced uveal melanoma cell death via inhibiting PI3K/Akt/FoxO3a signalling pathway. *J Cell Mol Med*, 2020,24(11):6208-6219.

[36] Wang Z, He C, Liu L, et al. PHA665752 inhibits the HGF-stimulated migration and invasion of cells by blocking PI3K/AKT pathway in uveal melanoma. *Neoplasia*, 2017,64(3):377-388.

[37] Tao H, Tan J, Zhang H, et al. cGAS-STING Pathway Activation and Systemic Anti-Tumor Immunity Induction via Photodynamic Nanoparticles with Potent Toxic Platinum DNA Intercalator Against Uveal Melanoma. *Adv Sci (Weinh)*, 2023,10(33):e2302895.

[38] Li J, Wei DD, Wang JF, et al. Efficient anticancer effect on choroidal melanoma cells induced by tanshinone IIA photosensitization. *Photochem Photobiol*, 2021,97(4):841-850.

[39] Farhoumand LS, Liu HT, Tsimpaki T, et al. Blockade of  $\beta$ -adrenergic receptors by nebivolol enables tumor control potential for uveal melanoma in 3D tumor spheroids and 2D cultures. *Int J Mol Sci*, 2023,24(6):5894.

[40] Xiong X, Li Q, Zhang Y, et al. Exploring copper metabolism and cuproptosis, and their implications in ocular diseases. *Eur J Pharmacol*, 2026,1011:178472.

[41] Zhang ZQ, Xie Z, Chen SY, et al. Mitochondrial dysfunction in glaucomatous degeneration. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(5):811-823.