

代谢组学在眼部疾病中的研究进展

蒋佳璇, 刘俊鹏, 欧阳珺雯, 张成晓, 胡 凯

引用: 蒋佳璇, 刘俊鹏, 欧阳珺雯, 等. 代谢组学在眼部疾病中的研究进展. 国际眼科杂志, 2024, 24(3): 420-426.

基金项目: 江苏省自然科学基金 (No. BK20201114); 南京鼓楼医院临床专项 (No. 2022-LCYJ-MS-36)

作者单位: (210008) 中国江苏省南京市, 南京大学医学院附属鼓楼医院眼科

作者简介: 蒋佳璇, 南京大学医学院在读博士研究生, 研究方向: 角膜病、眼表疾病。

通讯作者: 胡凯, 医学博士, 美国哈佛大学医学院博士后, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 角膜病、眼表疾病. Kai_hu@nju.edu.cn

收稿日期: 2023-09-27 修回日期: 2024-01-17

摘要

眼部疾病是全球的重要健康问题。代谢组学是对一个系统中的代谢物进行识别和定量的新兴研究技术, 可用于阐明疾病机制及识别新的生物标志物, 为深入探究眼部疾病的发生和发展提供了新的策略。本文简介了代谢组学的基本技术, 汇总分析了代谢组学在糖尿病视网膜病变、年龄相关性黄斑变性、青光眼和干眼四种眼部疾病中的最新研究进展, 总结了潜在的生物标志物和代谢途径, 并对代谢组学在未来眼部疾病管理和治疗中的应用前景进行了展望。

关键词: 代谢组学; 眼部疾病; 糖尿病视网膜病变; 年龄相关性黄斑变性; 青光眼

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2024.3.17

Advances of metabolomics in ocular diseases

Jiang Jiaxuan, Liu Junpeng, Ouyang Junwen, Zhang Chengxiao, Hu Kai

Foundation items: Natural Science Foundation of Jiangsu Province (No. BK20201114); Clinical Trials from the Nanjing Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University (No. 2022-LCYJ-MS-36)

Department of Ophthalmology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Hu Kai. Department of Ophthalmology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu Province, China. Kai_hu@nju.edu.cn

Received: 2023-09-27 Accepted: 2024-01-17

Abstract

• Ocular diseases pose a significant challenge to global health. The field of metabolomics, which involves the systematic identification and quantification of metabolites within a biological system, has emerged as a promising research approach for unraveling disease mechanisms and discovering novel biomarkers. Through its application, metabolomics has yielded valuable knowledge pertaining to the initiation and advancement of various ocular diseases. This review presents an overview of metabolomics and examines recent research progress in four ocular diseases, specifically diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, glaucoma, and dry eye, summarizing potential biomarkers and metabolic pathways associated with these diseases. Additionally, this review offers insights into the future prospects of utilizing metabolomics for the management and treatment of ocular diseases.

• KEYWORDS: metabolomics; ocular diseases; diabetic retinopathy; age-related macular degeneration; glaucoma

Citation: Jiang JX, Liu JP, Ouyang JW, et al. Advances of metabolomics in ocular diseases. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024, 24(3): 420-426.

0 引言

生物过程涉及基因、RNA、蛋白质和代谢物之间的相互作用, 而环境因素可以在各个层面改变生物过程, 这些复杂的相互作用共同塑造了疾病的表型^[1] (图 1A)。“组学”是一种高通量分析生物过程的方法^[2], 可在各个层面追踪生物过程的变化 (图 1A)。“代谢组学”是最新发展的组学技术, 针对样本中的代谢物进行的高通量识别和定量。代谢物是质量在 50-1 500Da 的小分子, 是代谢过程的产物或底物, 包括氨基酸、糖类、脂质、有机酸等^[3]。代谢组学根据检测的范围分为非靶向和靶向代谢组学^[2]; 非靶向代谢组学旨在全面检测样品中尽可能多的代谢物, 主要用于生物标志物的探索 and 发现; 靶向代谢组学专注于具有相似功能或参与相同代谢途径的特定代谢物, 主要用于验证非靶向研究的结果, 或作为生物途径的验证工具。代谢组学主要使用核磁共振 (NMR) 光谱和质谱 (MS) 技术^[4], 常见的样本来源包括血液、血清、血浆、尿液、脑脊液、实体组织和细胞等^[5]。眼部疾病通常是复杂的多因素疾病, 而由于血-房水屏障和血-视网膜屏障, 眼部自身代谢组受全身环境的影响较小, 因此是理想的代谢组学分析器官。眼部可用于分析的样本包括角膜、晶状体、视网膜、泪腺、眼睑、玻璃体、房水和泪液等^[6] (图 1B)。其中, 玻璃体是最常用的眼部组织之一, 因其在手术中易于获得, 且解剖结构靠近视网膜。此外, 血浆或血清代谢组学也用于

研究血-视网膜屏障受损或与全身相关的眼部疾病。代谢组学已在眼部疾病中得到广泛应用, Luo^[7]综述了眼基质中代谢组学的样本处理方法、研究进展和生物标志物, 本文在其基础上系统性地汇总了代谢组学在糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, ARMD)、青光眼和干眼(dry eye syndrome, DES)中的研究成果, 总结了最新研究进展中的潜在生物标志物和代谢途径, 并对代谢组学在眼部疾病中未来的发展和应用进行了展望。

1 代谢组学在 DR 中的研究进展

DR 是糖尿病最常见的微血管并发症之一^[8]。早期 DR 的特征包括微动脉瘤、视网膜出血和硬性渗出物, 称为非增殖性糖尿病视网膜病变(non proliferative diabetic retinopathy, NPDR); 晚期 DR 以新血管形成为特征, 称为增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。代谢组学的应用可以识别 DR 中的代谢物紊乱, 分析 DR 的诊断、分型和预后的生物标志物, 找到个性化治疗的靶向代谢物。

多项研究已表明, 糖代谢紊乱在 DR 中起到了关键作用。Barba 等^[9]发现 PDR 患者的玻璃体中葡萄糖、乳酸盐和乙酸升高, 而半乳糖醇和抗坏血酸降低。Haines 等^[10]发现 PDR 患者的玻璃体中糖酵解的下游产物减少, 磷酸戊糖途径产物增加, 与氧化应激下的变化相同。Chen 等^[11]发现血浆中 11 种代谢物与 DR 相关, 其中 2-脱氧核糖、3,4-二羟基丁酸、赤藓糖醇、葡萄糖酸和核糖浓度升高, 而麦芽糖浓度下降; 葡萄糖酸在非糖尿病个体、无 DR 的糖尿病患者、DR 患者的血浆中逐步增加, 是 DR 风险预测的潜在标志代谢物。

嘌呤和嘧啶代谢物也被认为是 DR 潜在的生物标志物。Xia 等^[12-13]发现 DR 患者的血浆中四种嘌呤(腺苷、肌苷、尿酸和黄嘌呤)和三种嘧啶(胞苷、胞嘧啶和胸苷)浓度升高。Chen 等^[11]也发现, 胞嘧啶、胸腺嘧啶和胞苷浓度的增加与 DR 相关, 其中胞苷的曲线下面积、敏感性和特异性最高, 提示胞苷可能是 DR 的潜在生物标志物。

脂代谢相关研究表明, 脂代谢在 DR 的疾病进展中也发挥了重要作用, 与炎症稳态失衡和血管生成有关。Schwartzman 等^[14]发现 DR 患者的玻璃体中花生四烯酸衍生的 5-羟基二十碳四烯酸(5-HETE)的浓度增加, 而抗炎性的环氧二十碳三烯酸(EET)浓度降低, 提示 5-脂氧合酶(5-LOX)通路参与了 DR 中炎症的启动和放大。与此一致, Al-Shabrawey 等^[15]报道 PDR 患者的玻璃体中

5-HETE、12-HETE 和 15-HETE 的浓度增加, 这些 HETEs 与氧诱导缺血性视网膜病变(OIR)小鼠模型中视网膜新生血管的形成相关。此外, Lin 等^[16]发现脂氧合酶(LOX)和细胞色素 P450(CYP)催化的氧化脂质(oxylinp)在 PDR 患者的玻璃体中发生显著变化, 5-HETE、12-HETE、20-HETE、20-羧基花生四烯酸(20-COOH-AA)水平升高。Zhao 等^[17]的最新研究也发现 PDR 患者的玻璃体中参与 LOX 和 CYP 通路的氧化脂质受影响最大, 进一步反映了 PDR 中炎症失衡的情况。Wang 等^[18]的最新研究则通过靶向和非靶向代谢组学的结合, 发现 PDR 患者血清中去氧胆酸和二十碳五烯酸(EPA)水平显著低于 NPDR 期, 可作为 DR 疾病进展的代谢标志物。

随着代谢组学研究的进展, 精氨酸代谢和尿素循环途径在 DR 中也受到了关注。Paris 等^[19]发现 PDR 患者的血浆中精氨酸及其相关代谢产物(瓜氨酸、鸟氨酸、脯氨酸)浓度增加, 类似的趋势也在 OIR 小鼠模型中得到验证。Sumarriva 等^[20]和 Peters 等^[21]的最新研究也发现 DR 患者的血浆中精氨酸和瓜氨酸水平升高, 与玻璃体中精氨酸和瓜氨酸水平升高相对应。而 Tomita 等^[22]则报道 PDR 患者的玻璃体中精氨酸下游的肌酸水平以及与肌酸相关的通路下调, 在小鼠 OIR 模型中, 口服肌酸抑制了新生血管形成, 提示补充肌酸可作为 DR 的治疗以及预防方法^[23]。

氨基酸和其他代谢物质在 DR 中的变化也受到了最新的关注。Rhee 等^[24]发现 DR 患者血浆中谷氨酰胺升高、谷氨酸降低, 二者及二者的比值可作为血浆中预测 DR 预后的生物标志物。Jin 等^[25]发现 DR 患者房水中乳酸、琥珀酸、抗坏血酸和甲酸减少, 天冬酰胺、异亮氨酸、二甲胺(DMA)增加。其中 DMA 是不对称二甲基精氨酸(ADMA)的代谢物, 通过引起 NOS 解耦联来促进氧化应激, DR 中 DMA 的升高与氧化应激和内皮功能障碍有关。高血糖诱导的氧化应激状态促进了 NADPH 向 NADH 的转换, 提高了 NADH/NAD 比例, 使 TCA 循环减少、分解降低, 增加了天冬酰胺和谷氨酰胺的浓度, 在 Ding 等^[26]对 DR 患者血浆的最新代谢组学研究中也得到了验证。Wang 等^[27]的最新研究则进一步提出了芳香族氨基酸代谢途径在 DR 患者玻璃体中的失调。

代谢组学已在 DR 中较为广泛的应用, 可以鉴别 DR 疾病过程中发生变化的各个代谢过程和代谢物, 提示 DR 预测、分层和预后的生物标志物, 对发现 DR 预防和个性化治疗的潜在靶代谢物具有重要意义。

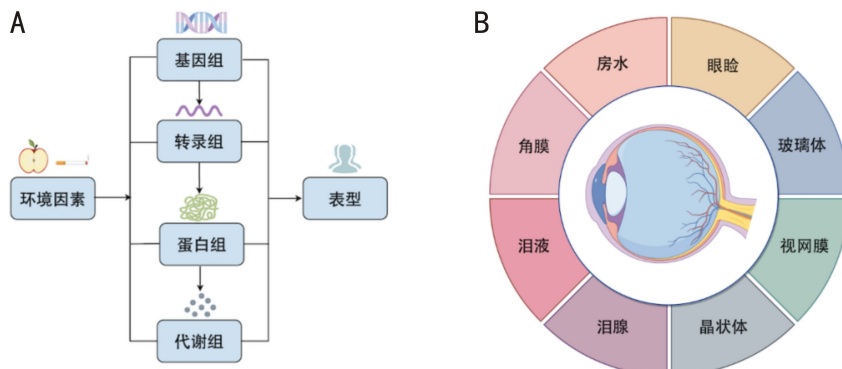


图 1 生物过程中的组学层次及眼部代谢组学的样本 A: 代谢组是基因组转录、翻译及其与环境因素相互作用的下游; B: 眼部的各部分实体组织和液体均可作为代谢组学的检测样本。

2 代谢组学在 ARMD 中的研究进展

ARMD 是发达国家老年人失明的主要原因之一^[28]。ARMD 的特征包括光感受器和视网膜色素上皮的进行性退化,可分为新生血管型(湿性)ARMD 和萎缩型(干性)ARMD。房水是 ARMD 代谢组学研究的主要样本,通过代谢组学可以深入了解 ARMD 的发病机制,为治疗 ARMD 提供新的方向。

能量相关的糖代谢异常是湿性 ARMD 的主要发病因素之一^[29]。Han 等^[30]对 ARMD 患者房水中的葡萄糖代谢进行了靶向代谢组学研究,发现枸橼酸和异柠檬酸升高,琥珀酸和 α -酮戊二酸降低,提示糖代谢异常。进一步的非靶向代谢组学分析发现^[31],湿性 ARMD 患者的房水中有 18 种代谢物明显改变,涉及氨基酸代谢、糖代谢、肉碱代谢、肌酸代谢等途径,提示了 ARMD 中代谢紊乱的全貌。Liu 等^[32]对 ARMD 与白内障患者的血清进行代谢组学研究发现,ARMD 与磷酸戊糖途径和线粒体电子传递链有关。

脂质代谢途径也参与了 ARMD 的发生,尤其是脂质氧化产生的氧化应激增加^[33]。Lafins 等^[34]分析 ARMD 患者和对照组血浆的代谢组学发现,最显著的差异出现在脂质谱,其次是氨基酸和核苷酸谱。两组间有 87 种代谢物差异显著,其中大多数的代谢物(82.8%)参与了甘油磷脂代谢,支持了脂质代谢紊乱在 ARMD 发病机制中的重要作用^[29]。在 ARMD 的早期、中期和晚期,甘油磷脂的水平也有显著不同,甘油磷脂的改变可能与 ARMD 中氧化应激的激活有关^[35]。肉碱是一种促进脂肪酸进入线粒体氧化的二肽。Chao de la Barca 等^[36]和 Mitchell 等^[37-38]发现,在 ARMD 患者的血液样本中中长链酰基肉碱升高,证实了 ARMD 中肉碱穿梭途径的改变,提示 ARMD 中线粒体脂肪酸代谢发生障碍。Deng 等^[39]通过非靶向代谢组学在湿性 ARMD 患者血浆中发现了 17 种差异代谢物,其中大部分是参与 ARA 代谢的氧化脂质。Acar 等^[40]通过对 2 267 例 ARMD 患者和 4 266 例对照组血清样本的大型代谢组学分析,确定了 60 种与 ARMD 相关的代谢物,其中高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)水平升高,极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)水平降低。

氨基酸代谢紊乱也与 ARMD 的发病机制相关。Osborn 等^[41]使用非靶向代谢组学在湿性 ARMD 患者的血浆中发现天冬氨酸、谷氨酰胺和苯丙氨酸水平降低,酪氨酸水平升高,提示 ARMD 中酪氨酸和尿素代谢失调。Luo 等^[42]也报道了 ARMD 患者血浆中氨基酸的代谢紊乱,包括 N-乙酰-L-丙氨酸、L-酪氨酸、L-苯丙氨酸、L-蛋氨酸、L-精氨酸等。此外,Han 等^[30-31]的最新研究报道了在 ARMD 患者房水中谷氨酰胺降低、谷氨酸升高;Lains 等^[34]报道了 ARMD 患者和对照组之间以及 ARMD 各阶段的患者之间血浆中的谷氨酸和谷氨酰胺水平显著变化,提示了 ARMD 中神经递质的供应障碍,对视网膜和视觉通路至关重要,该团队的最新研究发现 ARMD 患者的血浆代谢组学特征与 ARMD 3a 临床进展和功能改变相关^[43]。Mendez 等^[44]的最新研究发现 ARMD 患者血浆中与谷氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸代谢相关的氨基酸与杆截距时间(RIT)和暗适应曲线下面积相关,表明氧化应

激和线粒体功能障碍可能在 ARMD 和视力障碍中起作用。

代谢组学在 ARMD 中的应用正在快速发展,将代谢组学鉴别出的差异代谢物与 ARMD 已知的生物标志物相结合,可以优化 ARMD 进展的预测模型、制定个性化的预防策略和靶向治疗方法。

3 代谢组学在青光眼中的研究进展

青光眼(glaucoma)是全球最常见的不可逆性失明病因。青光眼的主要机制是眼内压(IOP)升高,导致视网膜神经节细胞受损,引发不可逆的视神经损伤。原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是研究最广泛的亚型,而原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)和原发性剥脱性青光眼(PEXG)仍缺乏大规模的组学研究^[45]。

现有研究显示,青光眼发病与糖代谢的改变有关。Agudo-Barriuso 等^[46]研究发现,眶内视神经挤压后的大鼠视网膜中,损伤后第 14d TCA 循环的中间产物减少,而与渗透应激(亚牛磺酸、尿素、山梨醇、肌醇和赤藓糖醇)、氧化应激(抗坏血酸、麦角硫因、半胱氨酸-谷胱甘肽二硫化物)和葡萄糖代谢(果糖、葡萄糖、葡萄糖-6-磷酸、麦芽糖)相关的代谢物增加。Mayordomo-Febrer 等^[47]对注射透明质酸钠的青光眼模型大鼠进行研究发现,青光眼模型眼中的葡萄糖水平降低。作者认为葡萄糖水平降低反映了前房能量供应减少,进而影响了小梁网的流出,而 IOP 的升高又进一步导致进入毛细血管内的 ATP 减少。Pan 等^[48]对 POAG 和白内障患者的房水样本进行非靶向代谢组学检测,发现了 18 种差异代谢物,涉及碳水化合物、酰基肉碱、磷脂酰胆碱、氨基酸和多胺家族等,其中潜在的生物标志物包括 2-巯基乙烷磺酸、d-赤藓内酯、脱氢抗坏血酸、半乳糖、甘露糖、壬二酸和利糖醇。

此外,脂质代谢紊乱在青光眼的病理生理过程中也起到重要作用。在眶内视神经挤压后的大鼠视网膜中,鞘氨醇和磷酸胆碱水平增加^[46]。Buisset 等^[49]在 POAG 患者的房水中发现 7 种磷脂酰胆碱、1 种溶血磷脂酰胆碱、1 种鞘磷脂的升高,提示磷脂代谢可能是开发神经保护疗法的关键。Mayordomo-Febrer 等^[47]发现青光眼模型大鼠的房水中 VLDL 显著上升,VLDL 可以促进纤维连接蛋白、层粘连蛋白和 IV 型胶原蛋白的表达,从而减少细胞对小梁网基底膜的黏附。Burgess 等^[50]在 POAG 患者的血浆中检测到棕榈酰肉碱、鞘脂、维生素 D 相关化合物和类固醇前体的代谢过程上升,其中棕榈酰肉碱的增加反映了线粒体脂肪酸代谢失调。Nusinovici 等^[51]的最新研究调查了 POAG 患者血液中的脂质代谢物,研究表明总 HDL3-胆固醇水平的升高与 POAG 发生率的降低显著相关,支持了胆固醇转运紊乱在 POAG 发病机制中的作用。

关于氨基酸和多胺家族的研究也揭示了青光眼的代谢特征。Buisset 等^[49]在 POAG 患者的房水中发现谷氨酰胺、甘氨酸、丙氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、羟脯氨酸、乙酰鸟氨酸含量升高,精胺、亚精胺、牛磺酸水平下降。Leruez 等^[52]对 POAG 患者血浆的检测也发现了精胺和亚精胺水平的降低。牛磺酸、精胺、亚精胺均参与保护视网膜神经节细胞;精胺和亚精胺的降低导致线粒体膜电位调节受损,提示青光眼中发生视神经元受损和氧化应激。

Kouassi Nzoughet 等^[53]在 POAG 患者的血浆中发现 9 种浓度增加的代谢物,其中烟酰胺、N-乙酰基-L-亮氨酸和精氨酸最为显著,与青光眼发病机制中线粒体损伤的假说一致。Javadiyan 等^[54]发现晚期青光眼患者的血清中 ADMA 和对称二甲基精氨酸 (SDMA) 升高。ADMA 是一氧化氮合酶抑制剂,SDMA 则与精氨酸竞争摄取,此项研究结果支持了一氧化氮调节途径作为青光眼的治疗靶点^[55]。Tang 等^[56]的最新研究调查了 POAG 患者房水和血浆中的代谢组学特征,房水中的环 AMP、2-甲基苯甲酸、3'-唾液酸乳糖和血浆中的 N-乙酰基苯丙氨酸 (N-lac-phe) 是 POAG 的潜在生物标志物,此外 POAG 的代谢特征还指向嘌呤代谢途径的改变。

在 PACG 相关的研究中,Rong 等^[57]在 PACG 患者的血清样本中发现了长链不饱和脂肪酸谱的显著变化:棕榈油酸和 γ -亚麻酸增加,其中 γ -亚麻酸水平与眼压呈正相关;亚油酸和花生四烯酸减少,与眼压呈负相关。该研究表明长链不饱和脂肪酸是与 PACG 相关的重要代谢产物,对 PACG 的筛查具有潜在的临床意义。黄悦等^[58]总结了基因组学、转录组学、蛋白组学、代谢组学以及脂质组学对 PEXG 生物标志物的研究进展,目前关于 PEXG 代谢改变的研究相对较少,应有更多的研究来完善 PEXG 的代谢生物标志物。

综上,糖代谢紊乱、脂代谢紊乱和其他代谢紊乱在青光眼的疾病发生中均发挥了作用,针对各种代谢损伤的潜在治疗靶点也已被提出。需要更多的研究来验证各型青光眼中独特的代谢失调,寻找新的生物标志物和治疗机会。

4 代谢组学在 DES 中的研究进展

DES 已成为一个日益严重的公共卫生问题,全球患病率高,对其致病机制的了解仍有待深入^[59]。DES 是一种由泪膜不稳定、眼表高渗状态、眼表损伤和神经感觉异常等多种因素导致的眼表疾病^[60]。分析和识别 DES 的代谢标志物,可为 DES 的诊断和治疗提供新的途径。

目前已有多项研究表明脂质代谢紊乱是 DES 的显著特征之一。Lam 等^[61]发现泪液中胆固醇硫酸盐和糖鞘脂的水平与泪液的生理分泌量呈正相关,而低分子量蜡酯和含有饱和脂肪酰基部分的蜡酯与 DES 发生呈负相关,提示泪液中脂质成分的改变可作为评估 DES 的指标。激素作为脂质组的重要组成部分之一,在 DES 中的作用也备受关注。Pieragostino 等^[62]发现,DES 女性患者的泪液中皮质醇、4-雄烯-3,17-二酮和 17- α -羟孕酮水平降低。这三种类固醇的联合测定显示出良好的诊断能力,提示泪液类固醇有望成为在 DES 诊断的潜在指标。Vehof 等^[63]发现 DES 患者的血清雄激素水平降低,其中硫酸雄酮、硫酸表雄酮与 DES 的相关性最强。雄激素缺乏在 DES 的病理过程中起到作用,并有望成为生物标志物^[64],已经进行的临床试验证实雄激素可以缓解 DES 相关症状并增加泪液分泌,支持了雄激素治疗 DES 的潜力^[65]。

除脂质代谢外,DES 的其他代谢特征也得到了广泛的研究。Galbis-Estrada 等^[66]分析了 DES 患者的反射性泪液的代谢组学变化,发现胆固醇、N-乙酰氨基葡萄糖、谷氨酸、肌酸、氨基正丁酸、胆碱、乙酰胆碱、精氨酸、磷酸乙醇胺、葡萄糖和苯丙氨酸等代谢物水平均有不同程度的变化,这些代谢物的改变有助于区分 DES 的不同亚型,推进

对发病机制的了解和治疗方法的改进。Lee 等^[67]使用 ¹H-NMR 测定了大鼠干眼模型中血浆和尿液的内源性代谢物。对照组和 DES 组大鼠之间的血浆代谢物变化未达到统计学的显著意义;尿液中的苯丙氨酸、苯乙酸盐、泛酸酯、甘氨酸、琥珀酸盐、甲醇、缬氨酸、丙二醇、组氨酸、苏氨酸、乳酸和乙酸盐则存在显著差异。Chen 等^[68]通过蛋白质组学和代谢组学综合分析确定了在 DES 患者泪液中显著表达的 190 种蛋白质和 34 种代谢物,主要与免疫和炎症途径相关,糖酵解、糖异生和氨基酸代谢途径也参与了 DES 的疾病进展。Chen 等^[69]的最新研究中,通过基质辅助激光解吸电离质谱成像 (MALDI-MSI) 测定了大鼠特定眼部区域(中央角膜、周围角膜、穹窿结膜、眼睑结膜和房水)的代谢物,综合通路分析表明在大鼠干眼组织的特定区域,甘油磷脂、鞘脂苯丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸和苏氨酸等代谢途径发生了显著改变,提示了具有时空特征的代谢途径参与 DES 的过程,是代谢组学探究 DES 疾病进展的新方向。

综上,代谢组学在 DES 中的研究拓展了目前对 DES 代谢标志物的认识,为 DES 的治疗提供了新的潜在靶点。代谢组学在 DES 疾病中仍有较大的研究空间,以泪液为检测样本的代谢组学研究,因其非侵入的采集过程,可用于大规模的临床研究,是 DES 和其他眼表疾病代谢组学研究的新方向。

5 总结和展望

代谢组学在眼部疾病的研究中显现出巨大的潜力,为深入了解正常眼部组织的代谢以及各种疾病的发病机制提供了新的途径。目前,已发表的关于这四种眼部疾病代谢组学的各自研究已经很多了,本文主要对各疾病已有的重大研究进展按代谢途径进行了梳理,为广大临床和科研工作者提供代谢组学在眼部疾病中的研究背景和研究思路,其具体的发病机制和详尽的生物标志物,需要聚焦在各个疾病进行更系统的综述(表 1)。

同时,代谢组学的广泛应用还存在一些限制和挑战:(1)尽管眼睛是代谢组学研究的理想器官,但样本的获取并不容易。采集眼部组织样本通常需要侵入性手术,而对照样本通常只能从接受眼部手术的患者获得,限制了临床代谢组学研究的样本数量。(2)眼部疾病具有很大的异质性,地域、种族等因素对代谢组学研究结果的解释和推广影响很大;代谢组学涉及多种技术平台和数据处理方法,需要更多的标准化工作以确保分析结果的一致性和可比性。(3)代谢组学分析产生大量的数据,而代谢物参与的代谢途径复杂多样,因此确定代谢物变化对特定途径的影响,以及解释这些变化的生物学意义也是巨大的挑战。

充分发挥代谢组学在眼部疾病研究中的潜力,需要更多的样本、更长的随访时间,以及更加严谨的验证。同时,多组学整合是一个重要的方向,通过整合代谢组学、基因组学、表观基因组学、转录组学和蛋白质组学等多个层次的数据,可以提供更全面的信息,以加深对生物过程的理解。

代谢组学在眼部疾病的生物标志物鉴定、疾病预测和早期诊断、预防策略测定和治疗靶点的确定等方面具有广阔的应用前景。眼科学领域的代谢组学研究目前仍处于相对初期阶段,但有望成为未来眼部疾病研究和治疗的有力工具。

表1 近3a代谢组学在四种眼部疾病中的代表性研究汇总

疾病	年份	作者	样本	技术平台	主要差异代谢物
糖尿病视网膜病变	2021	Tomita 等 ^[22]	玻璃体	UHPLC-MS/MS	丙酮酸、乳酸、脯氨酸、甘氨酸、瓜氨酸、鸟氨酸、尿囊素、肌酸、二甲基甘氨酸、N-乙酰丝氨酸、琥珀酸、α-酮戊二酸
	2022	Zhao 等 ^[17]	玻璃体	UHPLC-MRM-MS/MS	PUFAs、19,20-EpDPE、12-HETE、PGF2α、14,15-DiHETE、花生四烯酸、DHA
	2022	Wang 等 ^[27]	玻璃体、血浆	UPLC-MS/MS	苯乙酰谷氨酰胺、泛酸、辅酶A、酪氨酸、苯丙氨酸
	2022	Peters 等 ^[21]	血浆	LC-MS/MS	精氨酸、瓜氨酸、不对称二甲基精氨酸、鸟氨酸、脯氨酸、精氨酸琥珀酸
	2022	Ding 等 ^[26]	血浆	LC-MS/MS	脯氨酸、苏氨酸、谷氨酰胺、天门冬氨酸、谷氨酸、色氨酸
年龄相关性黄斑变性	2021	Mitchell 等 ^[37]	血浆	LC-MS/MS	L-瓜氨酸、吡啶乙酸、1-甲基组氨酸、磷脂酰胆碱、己酰肉碱、去氧胆酸、二十碳五烯酸
	2021	Deng 等 ^[39]	血浆	UHPLC-MS	十七酰肉碱、十八烯基肉碱、亚油酰肉碱、亚麻酰肉碱、戊二酰肉碱、硬脂酰肉碱、lysoSM、lysoPC、亚油酰乙酰胺、N-油酰乙醇胺、25-羟基维生素D2、皮质酮
	2021	Mendez 等 ^[44]	血浆	LC-MS	12-HEPE、12-HETE、4-HDHA、9-HETE、14-HDHA、15-oxoETE、2,4-二羟基苯甲酸、1,2,3-三羟基苯、1-甲基尿酸、三甲胺、N-氧化物、L-色氨酸、1-甲基黄嘌呤、UDP-葡萄糖
	2022	Lains 等 ^[43]	血浆	UPLC-MS/MS	谷氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、缬氨酸、N-乙酰谷氨酰胺、N-乙酰亮氨酸
青光眼	2021	Tang 等 ^[56]	房水	UPLC-MS/MS	琥珀酸甲酯、苯丙氨酸、谷氨酸、N-甲基羟脯氨酸、核糖醇、N-棕榈酰鞘氨醇
	2021	Tang 等 ^[56]	血浆	UPLC-MS/MS	3-唾液酸乳糖、半乳糖醇、lysoPCs、尿酸、苯基乳酸、羟基苯基乳酸、巴比妥酸、L-3-苯基乳酸、PAF、N6-琥珀酰腺苷、D-山梨糖醇;环AMP、2-甲基苯甲酸、次黄嘌呤、黄嘌呤核苷
干眼	2021	Lee 等 ^[67]	(大鼠)血浆	¹ H-NMR	D-甘露醇、肌苷、次黄嘌呤、胍基乙基磺酸盐、对氨基苯甲酸;3-丙酸、N-乙酰基苯丙氨酸、羟基丙酮、2-氨基己二酸
	2021	Lee 等 ^[67]	(大鼠)尿液	¹ H-NMR	2-羟基丁酸盐、柠檬酸盐、琥珀酸盐(尿液)苯丙氨酸、苯乙酸盐、泛酸酯、甘氨酸、琥珀酸盐、甲醇、缬氨酸、丙二醇、组氨酸、苏氨酸、乳酸、乙酸盐
	2022	Chen 等 ^[69]	(大鼠)角膜、结膜、房水	MALDI-MSI	甘油磷脂、鞘脂苯丙氨酸、甘氨酸、丝氨酸、苏氨酸

参考文献

[1] Rinschen MM, Ivanisevic J, Giera M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019,20(6):353-367.
 [2] Babu M, Snyder M. Multi-omics profiling for health. *Mol Cell Proteom*, 2023,22(6):100561.
 [3] Nazifova-Tasinova N, Radeva M, Galunska B, et al. Metabolomic analysis in ophthalmology. *Biomed Pap*, 2020,164(3):236-246.
 [4] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics: beyond biomarkers and towards mechanisms. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016,17(7):451-459.
 [5] Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and

pathophysiological processes. *Physiol Rev*, 2019,99(4):1819-1875.
 [6] Alseekh S, Aharoni A, Brotman Y, et al. Mass spectrometry-based metabolomics: a guide for annotation, quantification and best reporting practices. *Nat Methods*, 2021,18(7):747-756.
 [7] Luo Y. Metabolomics and biomarkers in ocular matrix: beyond ocular diseases. *Int J Ophthalmol*, 2020,13(6):991-1003.
 [8] 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators GBD, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight; an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*, 2021,9(2):e144-e160.

- [9] Barba I, Garcia – Ramírez M, Hernández C, et al. Metabolic fingerprints of proliferative diabetic retinopathy: An ¹H-NMR-based metabolomic approach using vitreous humor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010,51(9):4416–4421.
- [10] Haines NR, Manoharan N, Olson JL, et al. Metabolomics analysis of human vitreous in diabetic retinopathy and rhegmatogenous retinal detachment. *J Proteome Res*, 2018,17(7):2421–2427.
- [11] Chen LY, Cheng CY, Choi H, et al. Plasma metabolomic profiling of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2016,65(4):1099–1108.
- [12] Xia JF, Wang ZH, Liang QL, et al. Correlations of six related pyrimidine metabolites and diabetic retinopathy in Chinese type 2 diabetic patients. *Clin Chim Acta*, 2011,412(11–12):940–945.
- [13] Xia JF, Wang ZH, Zhang FF. Association between related purine metabolites and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *Int J Endocrinol*, 2014,2014:651050.
- [14] Schwartzman ML, Iserovich P, Gotlinger K, et al. Profile of lipid and protein autacoids in diabetic vitreous correlates with the progression of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2010,59(7):1780–1788.
- [15] Al – Shabrawey M, Mussell R, Kahook K, et al. Increased expression and activity of 12-lipoxygenase in oxygen-induced ischemic retinopathy and proliferative diabetic retinopathy: implications in retinal neovascularization. *Diabetes* 2011;60:614–624.
- [16] Lin AL, Roman RJ, Regan KA, et al. Eicosanoid profiles in the vitreous humor of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci*, 2020,21(20):7451.
- [17] Zhao TT, Wang YB, Guo XJ, et al. Altered oxylipin levels in human vitreous indicate imbalance in pro –/– anti – inflammatory homeostasis in proliferative diabetic retinopathy. *Exp Eye Res*, 2022, 214:108799.
- [18] Wang ZY, Tang JY, Jin EZ, et al. Metabolomic comparison followed by cross-validation of enzyme-linked immunosorbent assay to reveal potential biomarkers of diabetic retinopathy in Chinese with type 2 diabetes. *Front Endocrinol*, 2022,13:986303.
- [19] Paris LP, Johnson CH, Aguilar E, et al. Global metabolomics reveals metabolic dysregulation in ischemic retinopathy. *Metabolomics*, 2015,12(1):15.
- [20] Sumarriva K, Uppal K, Ma CY, et al. Arginine and carnitine metabolites are altered in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019,60(8):3119.
- [21] Peters KS, Rivera E, Warden C, et al. Plasma arginine and citrulline are elevated in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2022, 235:154–162.
- [22] Tomita Y, Cagnone G, Fu ZJ, et al. Vitreous metabolomics profiling of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia*, 2021,64(1):70–82.
- [23] Sun Y, Kong L, Zhang AH, et al. A hypothesis from metabolomics analysis of diabetic retinopathy: arginine-creatine metabolic pathway may be a new treatment strategy for diabetic retinopathy. *Front Endocrinol*, 2022,13:858012.
- [24] Rhee SY, Jung ES, Park HM, et al. Plasma glutamine and glutamic acid are potential biomarkers for predicting diabetic retinopathy. *Metabolomics*, 2018,14(7):89.
- [25] Jin HY, Zhu BJ, Liu X, et al. Metabolic characterization of diabetic retinopathy: an ¹H-NMR-based metabolomic approach using human aqueous humor. *J Pharm Biomed Anal*, 2019,174:414–421.
- [26] Ding C, Wang N, Wang ZC, et al. Integrated analysis of metabolomics and lipidomics in plasma of T2DM patients with diabetic retinopathy. *Pharmaceutics*, 2022,14(12):2751.
- [27] Wang HY, Li S, Wang C, et al. Plasma and vitreous metabolomics profiling of proliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(2):17.
- [28] Apte RS. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*, 2021, 385(6):539–547.
- [29] Lin JB, Halawa OA, Husain D, et al. Dyslipidemia in age-related macular degeneration. *Eye*, 2022,36(2):312–318.
- [30] Han GG, Wei PH, He MQ, et al. Glucose metabolic characterization of human aqueous humor in relation to wet age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(3):49.
- [31] Han GG, Wei PH, He MQ, et al. Metabolomic profiling of the aqueous humor in patients with wet age-related macular degeneration using UHPLC-MS/MS. *J Proteome Res*, 2020,19(6):2358–2366.
- [32] Liu K, Fang JW, Jin J, et al. Serum metabolomics reveals personalized metabolic patterns for macular neovascular disease patient stratification. *J Proteome Res*, 2020,19(2):699–707.
- [33] Ren JB, Ren AL, Deng XZ, et al. Long-chain polyunsaturated fatty acids and their metabolites regulate inflammation in age-related macular degeneration. *J Inflamm Res*, 2022,15:865–880.
- [34] Lafins I, Gantner M, Murinello S, et al. Metabolomics in the study of retinal health and disease. *Prog Retin Eye Res*, 2019,69:57–79.
- [35] Kang QZ, Yang CX. Oxidative stress and diabetic retinopathy: molecular mechanisms, pathogenetic role and therapeutic implications. *Redox Biol*, 2020,37:101799.
- [36] Chao de la Barca JM, Rondet – Courbis B, Ferré M, et al. A plasma metabolomic profiling of exudative age – related macular degeneration showing carnosine and mitochondrial deficiencies. *J Clin Med*, 2020,9(3):631.
- [37] Mitchell SL, Ma CY, Scott WK, et al. Plasma metabolomics of intermediate and neovascular age-related macular degeneration patients. *Cells*, 2021,10(11):3141.
- [38] Mitchell SL, Uppal K, Williamson SM, et al. The carnitine shuttle pathway is altered in patients with neovascular age – related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018,59(12):4978–4985.
- [39] Deng YH, Shuai P, Wang HX, et al. Untargeted metabolomics for uncovering plasma biological markers of wet age – related macular degeneration. *Aging*, 2021,13(10):13968–14000.
- [40] Acar IE, Lores – Motta L, Colijn JM, et al. Integrating Metabolomics, Genomics, and Disease Pathways in Age – Related Macular Degeneration: The EYE – RISK Consortium. *Ophthalmology*, 2020, 127:1693–1709.
- [41] Osborn MP, Park Y, Parks MB, et al. Metabolome – wide association study of neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One*, 2013,8(8):e72737.
- [42] Luo D, Deng TT, Yuan W, et al. Plasma metabolomic study in Chinese patients with wet age – related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*, 2017,17(1):165.
- [43] Lains I, Mendez K, Nigalye A, et al. Plasma metabolomic profiles associated with three – year progression of age – related macular degeneration. *Metabolites*, 2022,12(1):32.
- [44] Mendez KM, Kim J, Láins I, et al. Association of human plasma metabolomics with delayed dark adaptation in age – related macular degeneration. *Metabolites*, 2021,11(3):183.
- [45] May C, Reinehr S. The pathology behind glaucoma: what we already know using omics technologies. *Neural Regen Res*, 2023, 18(12):2701–2702.
- [46] Agudo – Barriuso M, Lahoz A, Nadal – Nicolás FM, et al. Metabolomic changes in the rat retina after optic nerve crush. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013,54(6):4249.
- [47] Mayordomo – Febrer A, López – Murcia M, Morales – Tatay JM, et al. Metabolomics of the aqueous humor in the rat glaucoma model induced by a series of intracameral sodium hyaluronate injection. *Exp Eye Res*, 2015,131:84–92.

- [48] Pan CW, Ke C, Chen Q, et al. Differential metabolic markers associated with primary open-angle glaucoma and cataract in human aqueous humor. *BMC Ophthalmol*, 2020,20:183.
- [49] Buisset A, Gohier P, Leruez S, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor in glaucoma points to taurine and spermine deficiency: findings from the eye-D study. *J Proteome Res*, 2019, 18(3):1307-1315.
- [50] Burgess LG, Uppal K, Walker DI, et al. Metabolome-wide association study of primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015,56(8):5020-5028.
- [51] Nusinovi S, Li HT, Thakur S, et al. High-density lipoprotein 3 cholesterol and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology*, 2022,129(3):285-294.
- [52] Leruez S, Marill A, Bresson T, et al. A metabolomics profiling of glaucoma points to mitochondrial dysfunction, senescence, and polyamines deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(11):4355-4361.
- [53] Kouassi Nzoughe J, Guehlouz K, Leruez S, et al. A data mining metabolomics exploration of glaucoma. *Metabolites*, 2020,10(2):49.
- [54] Javadiyan S, Burdon KP, Whiting MJ, et al. Elevation of serum asymmetrical and symmetrical dimethylarginine in patients with advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012,53(4):1923-1927.
- [55] Garhöfer G, Schmetterer L. Nitric oxide: a drug target for glaucoma revisited. *Drug Discov Today*, 2019,24(8):1614-1620.
- [56] Tang YZ, Pan YQ, Chen YH, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor and plasma in primary open angle glaucoma patients points towards novel diagnostic and therapeutic strategy. *Front Pharmacol*, 2021,12:621146.
- [57] Rong SZ, Li Y, Guan Y, et al. Long-chain unsaturated fatty acids as possible important metabolites for primary angle-closure glaucoma based on targeted metabolomic analysis. *Biomed Chromatogr*, 2017, 31(9).
- [58] 黄悦, 李妍, 包郑伊琳, 等. 假性剥脱性青光眼的生物标志物研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(7):1134-1138.
- [59] Akpek EK, Amescua G, Farid M, et al. Dry eye syndrome preferred practice pattern®. *Ophthalmology*, 2019,126(1):286-334.
- [60] Yazdani M, Elgstøen KBP, Rootwelt H, et al. Tear metabolomics in dry eye disease: a review. *Int J Mol Sci*, 2019,20(15):3755.
- [61] Lam SM, Tong L, Reux B, et al. Lipidomic analysis of human tear fluid reveals structure-specific lipid alterations in dry eye syndrome I. *J Lipid Res*, 2014,55(2):299-306.
- [62] Pieragostino D, Agnifili L, Cicalini I, et al. Tear film steroid profiling in dry eye disease by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Int J Mol Sci*, 2017,18(7):1349.
- [63] Vehof J, Hysi PG, Hammond CJ. A metabolome-wide study of dry eye disease reveals serum androgens as biomarkers. *Ophthalmology*, 2017,124(4):505-511.
- [64] Dietrich J, Garreis F, Paulsen F. Pathophysiology of meibomian glands—an overview. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021,29(4):803-810.
- [65] Wang LX, Deng YP. The applications of androgen in the treatment of dry eye disease: a systematic review of clinical studies. *Endocr J*, 2020,67(9):893-902.
- [66] Galbis-Estrada C, Martinez-Castillo S, Morales JM, et al. Differential effects of dry eye disorders on metabolomic profile by ¹H nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:542549.
- [67] Lee JD, Kim HY, Park JJ, et al. Metabolomics approach to biomarkers of dry eye disease using ¹H-NMR in rats. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2021,84(8):313-330.
- [68] Chen XL, Rao J, Zheng Z, et al. Integrated tear proteome and metabolome reveal panels of inflammatory-related molecules via key regulatory pathways in dry eye syndrome. *J Proteome Res*, 2019,18(5):2321-2330.
- [69] Chen XN, Zhang CY, Tian L, et al. *In situ* metabolic profile and spatial distribution of ocular tissues: new insights into dry eye disease. *Ocul Surf*, 2022,24:51-63.