

解锁青光眼分子密码：代谢组学驱动的精准确诊革命

刘博文, 胡欣欣, 陆勤康

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2025.05.002

【中图分类号】 R775 【文献标志码】 C 【文章编号】 1671-0800(2025)05-0446-04

青光眼是一种以视乳头(optic nerve head, ONH)和视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)损伤为特征的视神经退行性疾病,通常与眼内压(intraocular pressure, IOP)升高有关。据估计,至2040年青光眼患者会增加到1.118亿,且居住在亚洲和非洲的人群患病率相较于其他地区会更高^[1],每年约有450万人因为青光眼而丧失视力^[2]。目前尚无治疗方法可以逆转青光眼导致的视力丧失,但可以通过治疗有效缓解青光眼导致的视力丧失速度^[3];因此,青光眼的早期筛查、诊断和治疗尤为重要。目前用于评估青光眼和监测疾病进展的诊断方法包括眼内压测量、视野检查和光学相干断层扫描^[4],但这些检查在青光眼诊断中存在局限性^[5]。

近年来,随着生物技术的快速发展,“组学”技术,尤其是代谢组学,被广泛应用于青光眼的研究之中。代谢组学旨在系统地识别和量化生物体液中的小分子代谢物^[6]。差异代谢物可作为生物标志物,显著提升患者诊断、病情监测、风险预测及预后评估的特异性与准确性^[7-11]。此外,发现并鉴定小分子代谢物或代谢通路异常,不仅有助于解析疾病的病理生理学机制,还可为治疗靶点的开发提供关键线索^[12]。

基金项目: 国家自然科学基金(82000887);宁波市医学重点学科建设项目(2016-S05);宁波市眼部疾病临床医学研究中心(2022L003);科创甬江 2035(2024Z233)

作者单位: 315040 宁波,宁波大学附属人民医院

通信作者: 陆勤康,主任医师,教授,研究生导师。中国医师协会眼科医师分会眼视光专业委员会委员,中国老年医学学会眼科分会委员,浙江省中西医结合学会眼科专业委员会副主任委员,浙江省康复医学会视觉功能专业委员会副主任委员,浙江省医学会眼科分会常务委员,宁波市医学会眼科分会主任委员。Email: lqktyyx@163.com

本文旨在概述代谢组学在青光眼领域的最新研究进展,探讨其在疾病诊断、预后评估及治疗靶点发现方面的潜在价值。

1 代谢组学的概念

代谢组学是一门专注于分析生物体液、细胞及组织中代谢产物的学科,旨在全面理解生命过程中的代谢活动^[13]。根据代谢物的覆盖度可以分为非靶向(或全局)代谢组学和靶向代谢组学两大类^[14-15]。非靶向代谢组学致力于捕捉所有可检测的代谢物,提供一个全面的代谢物图谱;而靶向代谢组学则专注于对特定已知代谢物进行精确的定量分析。代谢组包含了成千上万种分子,涵盖碳水化合物、核苷/核苷酸、氨基酸、三羧酸循环中间体和脂类等多种物质。代谢组通过与基因组、表观基因组、转录组和蛋白质组等其他“组学”层面的交互作用,深刻影响细胞的功能状态。

代谢组学不仅能够阐明代谢物在生理过程和疾病发展中的角色,而且为疾病的早期诊断、预后评估及治疗靶点的发现提供重要线索^[6]。近年来,代谢组学的应用已扩展至生物标志物的识别,以及疾病预防和治疗策略的开发等领域,展现出巨大的潜力和价值^[16-18]。

2 代谢组学分析技术

在代谢组学的研究中,核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)波谱和质谱(mass spectrometry, MS)是两种最为关键的技术手段,它们能有效分析样品中大量共存的小分子,实现代谢物的鉴定与定量。尽管这两项技术的基本功能相似,但各自拥

有独特的技术特点和应用优势。MS 技术以其极高的灵敏度、精确的质量分辨率和测量准确性,以及高效的高通量数据采集能力著称,常与液相色谱(liquid chromatography, LC)或气相色谱(gas chromatography, GC)等分离技术联合使用,这些技术联用可显著提高选择性,并成为代谢物分析中最常用的平台,尤其是液相色谱-质谱联用技术(LC-MS)。相比之下,NMR 波谱技术则因其简便的样品准备流程、非破坏性的采样方式、优秀的实验重复性和高度的定量准确性,以及卓越的分子结构解析能力而受到青睐^[19]。两种技术的互补特性,使得它们在代谢组学研究中扮演着不可或缺的角色,共同推动了该领域的发展。

3 青光眼的代谢组学研究

青光眼是一组以视神经萎缩和视野损害为特征的眼科疾病,具有复杂的病理生理背景。根据病因的不同,青光眼主要分为原发性、继发性和发育性三大类。其中,原发性青光眼依据前房角的状态进一步细分为原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)和原发性闭角型青光眼(primary angle-closure glaucoma, PACG)^[20]。近年来代谢组学在青光眼领域的研究取得了重要进展,特别是在开发新的生物标志物方面。

3.1 POAG 研究者通过分析房水、血液和泪液中的差异代谢物,为青光眼的诊断和治疗开辟了新路径。房水作为最接近青光眼病理部位的体液,受全身代谢波动影响极小,其代谢组特征能直接反映视神经损害相关的分子事件。Sato 等^[7]分析了正常眼压青光眼(normal-tension glaucoma, NTG)与 POAG 患者房水的代谢特征,发现 POAG 患者房水中谷胱甘肽浓度显著下降,且与视野损害程度呈负相关。Myer 等^[21]通过高效 LC-MS 联合 NMR 技术,首次报道 POAG 患者房水中苯丙氨酸、4-氨基丁酸和异丙醇浓度下降,半胱氨酸、烟酸、4-羟基苯甲酸、肌醇、丙二醇、2-羟基丁酸、肌酸和胆碱浓度上升。Pulukool 等^[22]发现,POAG 患者房水中二甲基精氨酸(Dimethylarginine, DMAG)浓度升高与色氨酸代谢通路异常相关,这提示一氧化氮合成障碍可能驱动 POAG 进展。尽管房水代谢图谱可以有效区分青光眼与非

青光眼个体,但在 POAG 和 NTG 亚型间缺乏特异性^[23]。Hanyuda 等^[24]首次基于血浆代谢组学将 POAG 分为 5 种类型,其中一类以脂肪酸合成上调及酮体代谢异常为特征,为个性化治疗策略的制定提供了分子分型依据。泪液作为易获取的外周液体,在 POAG 早期筛查中展现出潜力。Botello-Marabotto 等^[25]发现 POAG 患者泪液中苯丙氨酸、苯乙酸、亮氨酸、N-乙酰化化合物、甲酸和尿苷浓度下降,而牛磺酸、甘氨酸、尿素、葡萄糖和不饱和脂肪酸浓度上升。相较于单样本,多样本分析能提供更加广泛的代谢组学信息。Tang 等^[8]对 POAG 患者房水和血浆进行广泛的靶向代谢组学分析,在房水中鉴定出 22 个差异表达代谢物,血浆中鉴定出 11 个差异表达代谢物,确定房水中的环磷酸腺苷、2-甲基苯甲酸、3'-唾液乳糖和血浆中的 N-乙酰-苯丙氨酸是 POAG 的潜在生物标志物。Xu 等^[12]通过通路富集分析发现,以花生四烯酸为核心的免疫炎症通路具有显著特异性。相较于精准的靶向代谢组学分析,Pan 等^[26]对 POAG 患者的房水进行了更为广泛的非靶向代谢组学分析,筛选出 14 种潜在的房水代谢生物标志物,并发现生物素代谢通路显著失调。而 Kouassi Nzoughet 等^[9]则针对 POAG 患者的血浆进行了非靶向代谢组学分析,发现 9 种代谢物在 POAG 患者的血浆中发生变化,其中烟酰胺、N-乙酰-L-亮氨酸和精氨酸浓度改变最为显著。

3.2 PACG 代谢组学对 PACG 开发潜在的代谢物生物标志物也有新的进展。Li 等^[27]通过广泛靶向 LC-MS 或靶向化学发光免疫测定法,鉴定了雄烯二酮作为 PACG 的新生物标志物,该标志物能有效区分健康个体与 PACG 患者,并在诊断和预测视野进展方面显示出巨大潜力。另外,有研究者发现三磷酸腺苷、细胞因子、免疫代谢和小胶质细胞炎症浓度的升高与 PACG 的进展密切相关,这些指标可能成为潜在的生物标志物^[28]。Qin 等^[29]发现,PACG 患者血浆代谢物游离脂肪酸浓度降低,推测可能与脂质过氧化有关。另有研究团队^[30]发现,在 PACG 患者血浆中棕榈酰肉碱和鸟氨酸的浓度与 PACG 的发病率呈负相关,且鸟氨酸与局部视神经退行性病变同样呈负相关。这些发现加深了对 PACG 病理生理的理解,并为 PACG 的诊断和靶向治疗提供了新的方向。

3.3 继发性青光眼 Myer 等^[31]通过房水代谢谱分析发现,剥脱性青光眼(exfoliation glaucoma, XFG)患者酪氨酸、赖氨酸、组氨酸及精氨酸代谢通路异常激活。Kang 等^[32]在血浆中观察到溶血磷脂酰胆碱和磷脂酰乙醇胺溶血磷脂与 XFG 患病风险呈正相关,而三酰甘油和类固醇(如皮质醇)则呈负相关。这些发现为 XFG 诊断提供了新型生物标志物组合。

3.4 青光眼发病机制及治疗中代谢组学研究 青光眼的代谢组学研究不仅限于特定类型,还涵盖了对整体发病机制的深入探讨。有研究表明,青光眼的发生可能与脂质代谢异常^[10]和线粒体功能障碍密切相关^[33]。此外,由全身性氧化应激(如较低的抗氧化能力)引发的眼部氧化应激^[34]可能是青光眼的一个致病因素。而关于青光眼眼外致病因素的研究, Gong 等^[35]提供了新的方法,也为以肠道菌群为靶点的青光眼治疗带来了新的见解。基于代谢组学的研究成果,研究人员正在探索新的药物治疗策略,如利用抗坏血酸代谢物降低眼压^[36],以及通过丙酮酸、雷帕霉素^[37]、吡咯喹啉酮^[38]或烟酰胺^[39-40]等物质的神经保护作用,旨在预防线粒体和代谢功能障碍,为青光眼的治疗开辟新的方向。

4 总结

青光眼患者体内存在显著的代谢网络的紊乱,涉及氨基酸代谢、脂质过氧化、氧化应激和线粒体功能障碍等多个关键通路,并发现多种不同生物样本中的差异代谢标志物,如苯丙氨酸、精氨酸、烟酸、丙酮酸及烟酰胺等。这些频繁出现的差异代谢物不仅可能成为青光眼早期诊断的生物标志物,而且关键代谢途径的识别为解析青光眼的发病机制及寻找新的治疗靶点提供了重要的理论基础和实践指导。然而,要将这些潜在的生物标志物转化为临床诊断和治疗的实际应用,仍然面临着多重挑战。(1)未来的研究需要在更大的样本量中重复验证这些发现,确保其普遍性和可靠性。(2)还需深入探究不同生物流体(如房水、血浆和泪液)之间代谢物的潜在关联,以构建更为完整的青光眼代谢图谱。(3)积促进对更多青光眼亚型的代谢组学研究,旨在为青光眼的精准检测和个性化治疗提供更为精确的生物标志物。通过这些努力,代谢组学有望在青光眼的早期

诊断、病理机制解析及治疗策略开发等方面发挥更加重要的作用。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] THAM Y C, LI X, WONG T Y, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: A systematic review and meta-analysis[J]. *Ophthalmology*, 2014, 121(11): 2081-2090.
- [2] GUNGOR K, HOTEZ P J, OZDEMIR V, et al. Glaucomics: A call for systems diagnostics for 21(st) century ophthalmology and personalized visual health[J]. *OMICS*, 2014, 18(5): 275-279.
- [3] LEE S S, MACKEY D A. Glaucoma-risk factors and current challenges in the diagnosis of a leading cause of visual impairment[J]. *Maturitas*, 2022, 163: 15-22.
- [4] STEIN J D, KHAWAJA A P, WEIZER J S. Glaucoma in adults-screening, diagnosis, and management: A review[J]. *JAMA*, 2021, 325(2): 164-174.
- [5] BAKSHEEVA V E, TIULINA V V, IOMDINA E N, et al. Tear nano DSF denaturation profile is predictive of glaucoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8): 7132.
- [6] RINSCHEN M M, IVANISEVIC J, GIERA M, et al. Identification of bioactive metabolites using activity metabolomics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(6): 353-367.
- [7] SATO K, SAIGUSA D, KOKUBUN T, et al. Reduced glutathione level in the aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma[J]. *NPJ Aging*, 2023, 9(1): 28.
- [8] TANG Y Z, PAN Y Q, CHEN Y H, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor and plasma in primary open angle glaucoma patients points towards novel diagnostic and therapeutic strategy[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 621146.
- [9] KOUASSI NZOUGHET J, GUEHLOUZ K, LERUEZ S, et al. A data mining metabolomics exploration of glaucoma[J]. *Metabolites*, 2020, 10(2): 49.
- [10] ZELENIN O A, KANG J H, LASKY-SU J, et al. Plasma metabolite profile for primary open-angle glaucoma in three US cohorts and the UK Biobank[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2860.
- [11] NUSINOVICI S, LI H T, THAKUR S, et al. High-density lipoprotein 3 cholesterol and primary open-angle glaucoma: Metabolomics and mendelian randomization analyses[J]. *Ophthalmology*, 2022, 129(3): 285-294.
- [12] XU J M, FU C Z, SUN Y R, et al. Untargeted and oxylipin-targeted metabolomics study on the plasma samples of primary open-angle glaucoma patients[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(3): 307.
- [13] JOHNSON C H, IVANISEVIC J, SIUZDAK G. Metabolomics: Beyond biomarkers and towards mechanisms[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(7): 451-459.
- [14] CHALECKIS R, MEISTER I, ZHANG P, et al. Challenges, progress and promises of metabolite annotation for LC-MS-based metabolomics[J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 55: 44-50.
- [15] KARNOVSKY A, LIS Z. Pathway analysis for targeted and untargeted

- metabolomics[J]. *Methods Mol Biol*, 2020, 2104: 387-400.
- [16] KUMAR A, MISRA B B. Challenges and opportunities in cancer metabolomics[J]. *Proteomics*, 2019, 19(21/22): e1900042.
- [17] LAINS I, GANTNER M, MURINELLO S, et al. Metabolomics in the study of retinal health and disease[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2019, 69: 57-79.
- [18] MCGARRAH R W, CROWN S B, ZHANG G F, et al. Cardiovascular metabolomics[J]. *Circ Res*, 2018, 122(9): 1238-1258.
- [19] LI X, CAI S C, HE Z M, et al. Metabolomics in retinal diseases: An update[J]. *Biology (Basel)*, 2021, 10(10): 944.
- [20] JONAS J B, AUNG T, BOURNE R R, et al. Glaucoma[J]. *Lancet*, 2017, 390(10108): 2183-2193.
- [21] MYER C, PEREZ J, ABDELRAHMAN L, et al. Differentiation of soluble aqueous humor metabolites in primary open angle glaucoma and controls[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 194: 108024.
- [22] PULUKOOL S K, BHAGAVATHAM S K S, KANNAN V, et al. Elevated dimethylarginine, ATP, cytokines, metabolic remodeling involving tryptophan metabolism and potential microglial inflammation characterize primary open angle glaucoma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 9766.
- [23] BARBOSA BRED A J, CROITOR SAVA A, HIMMELREICH U, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor from glaucoma patients: The metabolomics in surgical ophthalmological patients (MISO) study[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 201: 108268.
- [24] HANYUDA A, RAITA Y, NINOMIYA T, et al. Metabolomic profiling of open-angle glaucoma etiologic endotypes: Tohoku multi-omics glaucoma study[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024, 65(13): 44.
- [25] BOTELLO-MARABOTTO M, CARMEN MARTINEZ-BISBAL M, DOLORES PINAZO-DURAN M, et al. Tear metabolomics for the diagnosis of primary open-angle glaucoma[J]. *Talanta*, 2024, 273: 125826.
- [26] PAN C W, KE C F, CHEN Q, et al. Differential metabolic markers associated with primary open-angle glaucoma and cataract in human aqueous humor[J]. *BMC Ophthalmol*, 2020, 20(1): 183.
- [27] LI S J, REN J, JIANG Z D, et al. Metabolomics identifies and validates serum androstenedione as novel biomarker for diagnosing primary angle closure glaucoma and predicting the visual field progression[J]. *eLife*, 2024, 12: RP91407.
- [28] KANNAN V, BHAGAVATHAM S K S, DANDAMUDI R B, et al. Integrated clinical and metabolomic analysis identifies molecular signatures, biomarkers, and therapeutic targets in primary angle closure glaucoma[J]. *Front Mol Biosci*, 2024, 11: 1421030.
- [29] QIN Y T, FENG X F, LUO H H, et al. Association between plasma free fatty acid levels and primary angle-closure glaucoma based on a mass spectrometry metabolomics analysis[J]. *Acta Ophthalmol*, 2022, 100(1): e204-e212.
- [30] ZHANG Z J, LI L, ZHANG C, et al. Relationship between plasma amino acid and carnitine levels and primary angle-closure glaucoma based on mass spectrometry metabolomics[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 227: 109366.
- [31] MYER C, ABDELRAHMAN L, BANERJEE S, et al. Aqueous humor metabolite profile of pseudoexfoliation glaucoma is distinctive[J]. *Mol Omics*, 2020, 16(5): 425-435.
- [32] KANG J H, ZELENZNIK O, FRUEH L, et al. Prediagnostic plasma metabolomics and the risk of exfoliation glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(9): 15.
- [33] LILLO A, MARIN S, SERRANO-MARIN J, et al. Targeted metabolomics shows that the level of glutamine, kynurenine, acyl-carnitines and lysophosphatidylcholines is significantly increased in the aqueous humor of glaucoma patients[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 935084.
- [34] TAKAYANAGI Y, TAKAI Y, KADZU S, et al. Evaluation of redox profiles of the serum and aqueous humor in patients with primary open-angle glaucoma and exfoliation glaucoma[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2020, 9(12): 1305.
- [35] GONG H J, ZHANG S M, LI Q G, et al. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle glaucoma[J]. *Exp Eye Res*, 2020, 191: 107921.
- [36] HYSI P G, KHAWAJA A P, MENNI C, et al. Ascorbic acid metabolites are involved in intraocular pressure control in the general population[J]. *Redox Biol*, 2019, 20: 349-353.
- [37] HARDER J M, GUYMER C, WOOD J P M, et al. Disturbed glucose and pyruvate metabolism in glaucoma with neuroprotection by pyruvate or rapamycin[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(52): 33619-33627.
- [38] CANOVAI A, TRIBBLE J R, JOE M, et al. Pyrroloquinoline quinone drives ATP synthesis in vitro and in vivo and provides retinal ganglion cell neuroprotection[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2023, 11(1): 146.
- [39] TRIBBLE J R, OTMANI A, SUN S S, et al. Nicotinamide provides neuroprotection in glaucoma by protecting against mitochondrial and metabolic dysfunction[J]. *Redox Biol*, 2021, 43: 101988.
- [40] CIMAGLIA G, TRIBBLE J R, VOTRUBA M, et al. Oral nicotinamide provides robust, dose-dependent structural and metabolic neuroprotection of retinal ganglion cells in experimental glaucoma[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2024, 12(1): 137.

收稿日期:2025-04-08

(本文编辑:孙海儿)