

· 综述 ·

## 代谢组学在青光眼中的应用现状及展望

卢运庆 综述 钟华 审校

昆明医科大学第一附属医院眼科, 昆明 650032

通信作者: 钟华, Email: zhoculist@163.com

**【摘要】** 代谢组学作为系统生物学的重要组成部分, 通过定性和定量检测分析机体受病理生理或基因修饰等刺激前后所有内源性低相对分子质量代谢产物的变化规律, 揭示机体生命活动代谢本质特征, 为探索疾病的发病机制、早期诊断、治疗及预后等提供指导。代谢组学主要依赖于色谱、质谱、磁共振波谱等分析化学技术获取数据, 眼科检查标本通常为血液、泪液、房水等体液标本及小梁网、玻璃体或视网膜等组织。青光眼是一种具有特征性视盘损伤和视野缺损的视神经疾病, 目前已有国内外研究者通过代谢组学技术分析了青光眼动物模型或患者的代谢物轮廓特征, 筛选出较多有价值的潜在代谢标志物以及与青光眼病情进展密切相关的代谢产物。代谢组学与基因组学、转录组学、蛋白质组学共同构成了生物信息系统, 多组学联合研究的开展将是未来发展的方向。本文在对代谢组学概述的基础上, 就青光眼基于不同组织、体液标本的代谢组学研究进展进行综述。

**【关键词】** 青光眼; 代谢组学; 房水; 质谱

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81970800)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200808-00572

### Research progress and prospect of metabolomics in glaucoma

Lu Yunqing, Zhong Hua

Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Zhong Hua, Email: zhoculist@163.com

**[Abstract]** Metabolomics is an important component of systems biology. It reveals the essential metabolic characteristics of the activities of organisms using qualitative and quantitative detection and analysis of the dynamics of all endogenous low-molecular-weight metabolites within an organism before and after stimulation such as pathophysiological stimuli or genetic modification. Therefore, it provides insight into the pathogenesis, early diagnosis, treatment and prognosis of diseases. Metabolomics relies on chromatography, mass spectrometry, nuclear magnetic resonance spectroscopy and other analytical chemistry techniques to obtain data. The examination specimens are usually body fluids including blood, tear, aqueous humor and tissues such as trabecular meshwork, vitreous body, retina, etc. Glaucoma is an optic nerve disease characterized by optic disc damage and visual field defect. Previous animal and human studies have provided some preliminary results on metabolites associated with glaucoma. Metabolomics, genomics, transcriptomics, and proteomics constitute a bioinformatics system. Joint multi-omics research will be the direction of future development. On the basis of an overview of metabolomics, this paper reviewed the research progress of metabolomics in glaucoma based on different tissues and body fluid specimens.

**[Key words]** Glaucoma; Metabolomics; Aqueous humor; Mass spectrometry

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81970800)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200808-00572

代谢组学是继基因组学、转录组学、蛋白质组学之后发展而来的一门新兴学科, 属于系统生物学的一个分支。代谢组学的概念来源于代谢组, 1999 年由 Nicholson 等<sup>[1]</sup>于代谢轮廓分析中首次提出。代谢组是指某一生物或细胞在特定生理时期内的全部低相对分子质量代谢产物。代谢组学则是对某一生物体系在特定生理时期内受病理生理或基因修饰等刺激前后

所有低相对分子质量(相对分子质量<1 000)代谢产物进行定性和定量分析的一门学科。相比于其他组学技术, 代谢组学具有明显的优势:(1)作为生物信息传递的终端, 代谢组学之前的基因组学、转录组学、蛋白质组学任一环节的改变均可在代谢组水平得以表现, 具有很强的综合信息优势。(2)与受到表观遗传调节和翻译后修饰的基因和蛋白质不同, 代谢物可作为机

体生化过程的直接标记,更易与表型相关联<sup>[2]</sup>。(3)以机体内动态变化的内源性代谢物质为研究对象,不仅可以放大基因和蛋白的微小变化,数量上也少于基因和蛋白质,检测相对容易和准确。(4)生物体中内源性小分子化合物的组成较基因组、蛋白质组简单,目前有很多小分子化合物的生化代谢网络已研究透彻,而对基因、蛋白质功能认识仍十分有限。代谢组学的研究可以在生物体内或体外,甚至直接在眼部水平进行。由于血-房水屏障和血-视网膜屏障的存在,使得眼部代谢组具有相对独立性,玻璃体和房水的代谢受全身环境影响小,并在很大程度上能够代表眼局部的代谢特征。因此,代谢组学在眼科领域的应用具有十分有利的条件,应用该技术可对不同疾病状态下眼部组织代谢物进行分析鉴别,筛选生物标志物,用于眼病的早期诊断,探索疾病发病机制及评价药物疗效等<sup>[3]</sup>。本文就青光眼基于不同组织、体液标本的代谢组学研究进展进行综述。

## 1 代谢组学与青光眼

青光眼是一种具有特征性视盘损伤和视野缺损的视神经疾病,目前仍缺少快速、可靠的诊断方法,临床医生在很大程度上依赖于定期的结构和功能检查,但这些检查在早期诊断中均缺乏敏感性。近年来,组学技术陆续被应用于探寻青光眼的可能病理机制<sup>[4]</sup>。分子遗传学研究发现了基因突变和常见的基因变异与部分类型的青光眼有关,但面对庞大的青光眼患者,筛查致病或可能致病基因的阳性率却很低,遗传因素只能解释青光眼患者中较少部分<sup>[5]</sup>。并且在已知青光眼相关的致病基因中,仍有很多致病机制不明确。基因组学上的检测,尚只能用于解释与青光眼的相关性,很难作为青光眼疾病特征的检查。

青光眼的发生和发展可能与相应的代谢改变有关,明确这些代谢物或代谢途径的变化,找到潜在的生物学标志物,是代谢组学在青光眼研究中的突破口<sup>[6]</sup>。在已有研究中,发现了许多青光眼的共同代谢特征,如同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、谷氨酸、丙二醛、磷脂酰胆碱等在青光眼患者或动物模型中高表达,而精胺、亚精胺、柠檬酸及维生素 C 等水平降低。除了用于筛选这些生物标志物,Gong 等<sup>[7]</sup>借助气相色谱质谱联用技术(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)检测原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者血清中与肠道菌群有关的代谢产物,发现柠檬酸、甘氨酸、次黄嘌呤等多种代谢物质存在显著差异,并进一步找出了 POAG 患者肠道微生物种类的变化及与这些代谢产物之间的关系。Gong 等<sup>[7]</sup>采用代谢组学技术,为青光眼外致病因素的研究提供了新的方法,也为以肠道菌群为靶点的青光眼治疗带来了新的见解。

### 1.1 基于血液标本的代谢组学研究

Leruez 等<sup>[8]</sup>采用液相色谱质谱联用技术(liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS)比较了 POAG 患者与正常人血浆中 151 种代谢产物,从中筛选了 18 种具有特征性差异的代谢物,尤其是参与能量代谢的物质蓄积,如己糖、酰基肉碱总量增加,以及与衰老有关的代谢特征,如磷脂酰胆碱增加,精胺、亚精胺降低,强调了与衰老相关的线粒体功能障碍在 POAG 发生和发展中的作用。Kouassi Nzoughet 等<sup>[9]</sup>采用

LC-MS 技术同样发现了 POAG 患者血浆中多种特异性改变的代谢产物,如烟酰胺、次黄嘌呤、黄嘌呤、亮氨酸、精氨酸等增加,N-乙酰基-L-亮氨酸、精氨酸、胱硫醚等降低。Leruez 等<sup>[10]</sup>的另一项研究中,对假性剥脱性青光眼(pseudoexfoliation glaucoma, PXG)和白内障患者的血浆样本进行代谢组学分析,结果发现 PXG 患者血浆中辛酰基肉碱(C8)、癸酰基肉碱(C10)、酪氨酸、异亮氨酸、亮氨酸和缬氨酸浓度高于对照组,精胺和亚精胺等浓度降低。柠檬酸盐的合成是在线粒体中进行的,被认为是一种诊断青光眼生物标志物的有机分子,其与线粒体功能受损参与到青光眼发病中有关,据报道青光眼患者血浆柠檬酸盐水平降低<sup>[11]</sup>。

Rong 等<sup>[12]</sup>采用 GC-MS 检测发现原发性闭角型青光眼患者血清中脂肪酸特异性代谢差异,棕榈油酸、γ-亚麻酸、肾上腺酸较健康对照组明显升高,而亚油酸、花生四烯酸显著降低且与眼压呈强负相关。Burgess 等<sup>[13]</sup>证实 POAG 患者血浆中脂肪酸代谢发生了显著变化,其中棕榈酰肉碱、C17 鞘胺醇等表达增加,而维生素 D、磷酸鞘胺醇表达减少。脂肪酸 β 氧化在线粒体中进行,长链脂肪酸需要肉碱依赖的转运系统运输到线粒体基质才能发生 β 氧化,其中任一环节异常均可导致脂肪酸代谢障碍。而肉碱棕榈酰转移酶 II(carnitine palmitoyl transferase II, CPT II)在长链脂肪酸转运至线粒体过程中发挥了重要作用,Singh 等<sup>[14]</sup>也报道了 CPT II 缺乏可能与正常眼压性青光眼(normal tension glaucoma, NTG)病情进展有关。血液中脂肪酸代谢障碍可能是青光眼患者重要的异常代谢特征。

血液中 Hcy 水平与青光眼的发生和发展密切相关<sup>[15]</sup>。研究发现,POAG 及 NTG 患者血浆中 Hcy 及半胱氨酸水平明显高于正常对照组<sup>[16]</sup>。据报道,假性剥脱综合征患者血浆 Hcy 水平越高,发生 PXG 的可能性越大。研究者认为血液中 Hcy 表达增加可能直接损伤血管内皮,引起视神经微循环功能障碍,进而导致视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)的凋亡<sup>[17]</sup>。Navneet 等<sup>[18]</sup>通过小鼠和人体研究发现,Hcy 对 RGCs 的损伤主要取决于视网膜神经胶质细胞和视网膜抗氧化系统的功能状态。然而高同型半胱氨酸血症是否为导致青光眼 RGCs 凋亡的直接原因,还是仅仅是青光眼患者血浆中一种潜在的生物学标志物,仍需进一步研究。

### 1.2 基于眼部体液和组织的代谢组学研究

#### 1.2.1 泪液

Chen 等<sup>[19]</sup>在健康人群泪液中成功鉴别出了 60 多种代谢物质,其中 Hcy、不对称二甲基精氨酸、对称二甲基精氨酸、一氧化氮(nitric oxide, NO)等与青光眼密切相关。Roedl 等<sup>[20]</sup>发现了剥脱性青光眼、POAG 患者泪液中 Hcy 水平显著高于对照组。Rossi 等<sup>[21]</sup>通过质谱技术检测到 POAG 患者泪液中多种氨基酸、乙酰肉碱及 2 种溶血磷脂酰胆碱表达水平降低。Openkova 等<sup>[22]</sup>以 94 例 POAG 患者为研究对象,发现泪液中与氧化应激有关的代谢产物丙二醛、NO 表达水平升高,而过氧化氢酶活性降低。

随着代谢组学技术的不断进步,由此产生的潜在代谢标志物种类也会越来越多,孤立的代谢标志物预测能力有限,但系统性筛选涉及多种组织来源、多条代谢通路的特异性代谢产

物,其在青光眼研究中具有重要意义。

**1.2.2 房水** 房水循环受阻、病理性眼压升高仍然是青光眼发生的主要危险因素,眼压改变引起局部微环境发生变化,眼部内源性代谢物也可能会出现相应改变。由于血-房水屏障的存在,房水的代谢特征相对稳定,受全身及外源性代谢因素干扰小。因此,与全身样本相比,房水代谢组学特征具有更高的特异性,能够更准确地反映出青光眼患者眼局部代谢微环境的病理变化特征。

Pan 等<sup>[23]</sup>进行的一项非靶向代谢组学研究,从房水样本中筛选出生物素、甲基丙二酸、核糖醇等 14 种代谢物作为潜在差异性代谢标志物,能够成功将 POAG 患者与白内障对照组区分开。Myer 等<sup>[24]</sup>也比较了 POAG 及正常对照组的房水代谢特征,结果发现 POAG 患者房水代谢物组成存在显著差异,如 4 种氨基酸(赖氨酸、半胱氨酸、精氨酸、甘氨酸)、丙二醇、肌醇、抗坏血酸等浓度升高,而苯丙氨酸、谷氨酰胺、异丙醇等浓度降低。然而,POAG 患者房水中这些特征性代谢改变是否与房水的产生及房水循环功能有关,仍需要进一步研究。

Wang 等<sup>[25]</sup>研究发现,自发性高眼压 DBA/2J 小鼠房水中不同类型的磷脂表达水平受眼压影响较大,随着眼压升高,溶血磷脂(lysophospholipids, LP)、磷脂酰丝氨酸(phosphatidylserine, PS)及磷脂总量降低,而磷脂酰乙醇胺(phosphatidylethanolamine, PE)、磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol, PI)含量升高。Edwards 等<sup>[26]</sup>研究发现,POAG 患者房水中 LP 含量升高,其余各类磷脂及总磷脂含量改变与 DBA/2J 小鼠房水特征基本一致。青光眼患者房水中脂质代谢谱的显著差异可能与氧化应激相关。研究表明,青光眼患者前房中普遍存在氧化与抗氧化失衡,其中诱导性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、NO、丙二醛等氧化应激标志物水平升高,而维生素 C、谷胱甘肽转移酶等水平及总体抗氧化能力下降<sup>[27]</sup>。Benoist d'Azy 等<sup>[28]</sup>通过 Meta 分析也发现,青光眼患者血清和房水中许多与氧化应激有关的标志物均升高,并认为丙二醛是青光眼患者血清中氧化应激的最佳生物标志物。

Song 等<sup>[29]</sup>采用磁共振频谱技术对曲安奈德诱导高眼压模型兔的房水代谢物进行检测,结果发现高眼压组房水中脂质、糖类等物质均发生改变,其中,三羧酸循环的代谢物改变最为显著,其可能的机制为糖皮质激素抑制了糖代谢,导致黏多糖等沉积于小梁网,阻碍了房水流出,从而导致高眼压。

**1.2.3 小梁网** 随着代谢组学数据库的不断完善以及高通量检测技术的出现,使得基于小梁网组织的代谢组学研究成为可能。Aribindi 等<sup>[30]</sup>通过质谱技术检测了 POAG 患者小梁网组织中 4 类磷脂的分布,发现 PE、PI 表达增加,PC、PS 及磷脂总量降低,这与 POAG 患者房水中磷脂代谢特征基本相似。另外,他们还发现部分类型的磷脂仅在正常对照组的小梁网组织中存在,而在 POAG 患者血液中也同样发现该类型的磷脂酰胆碱水平随着青光眼严重程度的增加而降低<sup>[31]</sup>。

内源性 NO 是人体内重要的活性氮自由基,研究证实 NO 参与眼压调节,这也可能是青光眼潜在的治疗靶点<sup>[32-33]</sup>。一氧化氮合酶表达增加,可以诱导机体产生大量的 NO,而 NO 可

减少 Schlemm 管细胞体积,从而降低小梁网房水外流的阻力。随着眼内灌注压的升高,小梁网内 NO 生成增加,诱导型 NOS 基因表达上调。然而在小梁网周围氧化应激的微环境里,NO 蓄积又能与活性氧自由基反应,形成高细胞毒性的过氧亚硝基阴离子,可加重小梁网内皮细胞损伤,导致房水流速受阻<sup>[27]</sup>。借助代谢组学技术,研究小梁网及房水中氧化损伤标志物水平,将有助于寻找新型的保护青光眼靶组织的抗氧化剂,延缓病情进展等。

**1.2.4 玻璃体及视网膜** 谷氨酸是中枢神经系统的主要兴奋性神经递质,青光眼患者 RGCs 凋亡与谷氨酸兴奋性毒性作用是否存在必然联系,目前仍存在争议。高眼压状态可引起眼部谷氨酸上升,大量谷氨酸聚集会导致 RGCs 凋亡<sup>[34]</sup>。Dreyer 等<sup>[35]</sup>研究发现,伴有青光眼的白内障患者玻璃体中谷氨酸浓度高于单纯白内障患者。但多项类似的人体或动物研究均未发现青光眼患者或模型玻璃体中谷氨酸浓度升高<sup>[6,36]</sup>。据报道,过量谷氨酸会激活 RGCs 的 N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-Aspartate, NMDA)受体,引发大量钙离子内流,导致细胞内钙超载,通过一系列的级联反应,最终引起 RGCs 凋亡,而 D-丝氨酸可以增强 NMDA 诱导的 RGCs 凋亡<sup>[37]</sup>。Zhang 等<sup>[38]</sup>研究发现,实验性青光眼大鼠的视网膜中 D-丝氨酸水平升高,补充 D-氨基酸氧化酶可显著提高青光眼 RGCs 的存活率。Tanaka-Gonomo 等<sup>[39]</sup>研究发现,虾青素能够减弱谷氨酸神经毒性作用及氧化应激,对 RGCs 具有一定的保护作用。代谢途径的干预可能为青光眼 RGCs 的凋亡提供潜在的治疗靶点。

Sato 等<sup>[40]</sup>采用 LC-MS 检测视网膜组织切片特定区域的代谢物,发现 RGCs 死亡高峰前,左旋肉碱和磷脂酰胆碱不仅在整个视网膜增加,而且定位在 RGCs 层也增加(分别为 2.3 倍和 1.2 倍),由此推测这些磷脂潜在参与了 RGCs 凋亡的病理过程。研究证实,急性视神经损伤 2 d 前,虽然已经出现多种细胞信号上调导致细胞死亡,但未发现明显的 RGCs 丢失<sup>[41]</sup>。因此,借助代谢组学技术若能够揭示 RGCs 凋亡早期的代谢变化特征,则有可能提供关键调控因子,用于早期青光眼代谢干预等。

### 1.3 基于视觉传导通路及视中枢的代谢组学研究

近年来,磁共振技术逐渐成为代谢组学常用的检测方法,临床多采用氢质子磁共振频谱分析(<sup>1</sup>H magnetic resonance spectroscopy, <sup>1</sup>H MRS) 检测活体组织的代谢变化。Boucard 等<sup>[42]</sup>采用单体素<sup>1</sup>H MRS 检测了有明确视野缺损的 POAG 患者大脑枕部视放射区域的 N-乙酰天冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、肌酸(Creatine, Cr)、胆碱(Choline, Cho) 3 种代谢物浓度,结果显示与对照组比较差异无统计学意义。随后,Chan 等<sup>[43]</sup>采用单体素<sup>1</sup>H MRS 检测青光眼大鼠视皮层中多种代谢物,发现 Cho 相对于 Cr(即 Cho/Cr) 明显降低,NAA/Cr、谷氨酰胺和谷氨酸(glutamine and glutamate, Glx)/Cr 与正常大鼠相比差异无统计学意义。Zhang 等<sup>[44]</sup>采用多体素<sup>1</sup>H MRS 检测青光眼患者膝距束及纹状体区,发现 NAA/Cr、Cho/Cr 均降低。

回顾既往研究发现,青光眼基于视中枢及视觉传导通路的代谢组学分析结果一致性并不高,但研究的潜在代谢标志物大体相同,并且每项研究中有显著差异的代谢产物总体变化趋势

相同。研究证实青光眼视神经、外侧膝状体及视中枢在组织形态学上表现出病理性萎缩以及神经元数量减少等<sup>[45]</sup>。青光眼患者出现上述病理改变,也可能会发生相应的代谢微环境变化。NAA 完全位于神经元胞体和突触中,被认为是神经元完整性的重要标志物;Cr 反映能量状况,在大脑中含量较稳定,因此常作为参考值比较其他代谢产物的变化;Cho 是细胞含胆碱化合物的总量,与细胞膜磷脂的合成与分解有关,参与信号传递等功能;Glx 是谷氨酰胺和谷氨酸盐的总量,主要为中枢神经系统的兴奋性神经递质,氧化损伤有关的兴奋性毒性作用可能参与了青光眼视觉通路损伤<sup>[44,46]</sup>。上述代谢物质与大脑神经元的数量和功能均有密切联系,理论上作为青光眼视觉传导通路的潜在代谢标志物具有可行性。除了上述代谢物质,Guo 等<sup>[46]</sup>采用单体素<sup>1</sup>H MRS 还发现早期开角型青光眼患者初级视皮质中肌醇 (myo-inositol, Ins) 表达水平明显降低。Ins 主要存在于胶质细胞中,是神经胶质细胞的标志,具有维持渗透压平衡的作用。Ins 降低可能与青光眼视皮层中兴奋性神经递质谷氨酸等聚集导致的高渗性环境有关,需要进一步研究。

## 2 代谢组学临床应用的限制

代谢组学是近年来发展起来的一门新兴学科,在眼科中的应用仍处于起步阶段。与其他技术一样,代谢组学并不能解决所有问题,临床应用中仍有许多问题亟待解决:(1)就研究对象而言,年龄、性别、饮食、生活方式等引起偏差的因素多,临床难以控制。研究筛选的潜在代谢标志物的敏感性和特异性不高,还需要进一步规范实验设计或重复实验以完善研究结果。(2)机体内具有特定研究意义的内源性小分子物质只占一小部分,绝大部分代谢物与研究目的无关。(3)各种高通量分析技术假阴性率、假阳性率均较高,仪器测量受各种因素影响,容易产生随机测量误差和系统误差。(4)各种代谢产物并非独立存在,相互之间具有不同程度的相关性,识别这些具有复杂关系的生物标志物难度大<sup>[47]</sup>。

总体而言,代谢组学数据变异来源多,常需要根据研究目的、数据类型以及所选用统计学方法的不同,选择适当的数据预处理方法来减少变异带来的干扰,常用的数据预处理方法有归一化、标准化、尺度化、数据转换等。传统的流行病学统计方法,如主成分分析、偏最小二乘判别分析法等,并不太适用于复杂的代谢组数据分析,需要建立更合适的统计学模型才能筛选出与青光眼发病及进展有关的代谢标志物。遗传算法是模拟自然界生物进化过程与机制求解极值问题的一类自组织、自适应人工智能技术;贝叶斯网络将概率论和图论相结合,用以处理不确定性推理和数据分析。遗传算法和贝叶斯网络并行运算的组合模型在代谢组学数据分析中分类准确率高,优于其他方法<sup>[47]</sup>。目前,仍需要开发新的统计学方法,尽量减少分析中产生的误差,使结果更准确。此外,单一的代谢组学研究平台只能为系统生物学的研究提供有限的认知,需要基因组学、蛋白质组学等多组学的平行研究,并将这些高通量组学数据进行整合,才能充分挖掘包含在这些数据中的生物学意义<sup>[48-49]</sup>。

## 3 前景与展望

目前,对青光眼的研究仍不充分,应用代谢组学技术对青光眼患者血液、泪液、房水、小梁网、玻璃体或视网膜等样本的代谢产物进行分析,从代谢物水平提供了大量系统生物学信息,但是代谢组学并不足以全面解决复杂的生物学问题,单一的代谢生物标志物检测对青光眼的诊断和预测能力有限。因此,下一步需要对青光眼进行多组学的全面研究,整合各种高通量的组学信息,通过构建代谢网络和代谢途径变化的数学模型,从分子生物学水平进行功能验证,最终揭示青光眼发生和发展的生理病理机制,为青光眼早期诊断及治疗靶点等研究提供新的思路。医学的未来正向个体化方向发展,随着代谢组学研究技术的不断完善,以及与基因组学、蛋白质组学等联合进行多组学研究的开展,代谢组学将可能成为青光眼患者病情分析和精准医疗的重要工具。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- Nicholson JK, Lindon JC, Holmes E. 'Metabonomics': understanding the metabolic responses of living systems to pathophysiological stimuli via multivariate statistical analysis of biological NMR spectroscopic data [J]. Xenobiotica, 1999, 29 (11): 1181-1189. DOI: 10.1080/004982599238047.
- Patti GJ, Yanes O, Siuzdak G. Innovation: metabolomics; the apogee of the omics trilogy [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13 (4): 263-269. DOI: 10.1038/nrm3314.
- Nazifova-Tasinova N, Radeva M, Galunska B, et al. Metabolomic analysis in ophthalmology [J]. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub, 2020, 164 (3): 236-246. DOI: 10.5507/bp.2020.028.
- Bhattacharya SK, Lee RK, Grus FH, et al. Molecular biomarkers in glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 (1): 121-131. DOI: 10.1167/ios.12-11067.
- 姚贻华,朱益华,阳菊华.原发性开角型青光眼的分子遗传学研究进展[J].中华实验眼科杂志,2017,35(6):572-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.018.
- Yao YH, Zhu YH, Yang JH. Advances in genetic study of primary open angle glaucoma [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2017, 35 (6): 572-576. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.018.
- Barbosa-Breda J, Himmelreich U, Ghesquière B, et al. Clinical metabolomics and glaucoma [J]. Ophthalmic Res, 2018, 59 (1): 1-6. DOI: 10.1159/000479158.
- Gong H, Zhang S, Li Q, et al. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle glaucoma [J/OL]. Exp Eye Res, 2020, 191: 107921 [2022-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917963/. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107921.
- Leruez S, Marill A, Bresson T, et al. A metabolomics profiling of glaucoma points to mitochondrial dysfunction, senescence, and polyamines deficiency [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (11): 4355-4361. DOI: 10.1167/ios.18-24938.
- Kouassi Nzoughet J, Guehlouz K, Leruez S, et al. A data mining metabolomics exploration of glaucoma [J/OL]. Metabolites, 2020, 10 (2): 49 [2022-03-10]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32012845/. DOI: 10.3390/metabo10020049.
- Leruez S, Bresson T, Chao de la Barca JM, et al. A plasma metabolomic signature of the exfoliation syndrome involves amino acids, acylcarnitines, and polyamines [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59 (2): 1025-1032. DOI: 10.1167/ios.17-23055.
- Michalcuk M, Tadeusz P, Urban B, et al. Plasma citrate concentration: a possible biomarker for glaucoma in children [J/OL]. BMJ Paediatr Open, 2017, 1 (1): e000023 [2022-03-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29637096/. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000023.
- Rong S, 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 [J/OL]. Biomed Chromatogr, 2017, 31 (9): e3963 [2022-03-11]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28214354/. DOI: 10.1002/bmc.3963.
- Burgess LG, Uppal K, Walker DI, et al. Metabolome-wide association

- study of primary open angle glaucoma [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2015, 56(8) : 5020–5028. DOI: 10.1167/ivs.15-16702.
- [14] Singh R, Dubey R, Montfort J, et al. Carnitine palmitoyl transferase II deficiency: a possible association with progression of normal pressure glaucoma [J/OL]. Clin Exp Ophthalmol, 2012, 40(4) : e237–e238 [2022-03-12]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21902793/. DOI: 10.1111/j.1442-9071.2011.02702.x.
- [15] Jünemann A, Rejdak R, Hohberger B. Significance of homocysteine in glaucoma [J]. Klin Monbl Augenheilkd, 2018, 235(2) : 163–174. DOI: 10.1055/s-0044-101621.
- [16] Lin Z, Huang S, Yu H, et al. Analysis of plasma hydrogen sulfide, homocysteine, and l-cysteine in open-angle glaucoma patients [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2020, 36(8) : 649–657. DOI: 10.1089/jop.2020.0023.
- [17] Ajith TA, Raninenon. Homocysteine in ocular diseases [J]. Clin Chim Acta, 2015, 450 : 316–321. DOI: 10.1016/j.cca.2015.09.007.
- [18] Navneet S, Zhao J, Wang J, et al. Hyperhomocysteinemia-induced death of retinal ganglion cells: the role of Müller glial cells and NRF2 [J/OL]. Redox Biol, 2019, 24 : 101199 [2022-03-14]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31026769/. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101199.
- [19] Chen L, Zhou L, Chan EC, et al. Characterization of the human tear metabolome by LC-MS/MS [J]. J Proteome Res, 2011, 10(10) : 4876–4882. DOI: 10.1021/pr004874.
- [20] Roedl JB, Bleich S, Schlöter-Schrehardt U, et al. Increased homocysteine levels in tear fluid of patients with primary open-angle glaucoma [J]. Ophthalmic Res, 2008, 40(5) : 249–256. DOI: 10.1159/000127832.
- [21] Rossi C, Cicalini I, Cufaro MC, et al. Multi-omics approach for studying tears in treatment-naïve glaucoma patients [J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20(16) : 4029 [2022-03-14]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31426571/. DOI: 10.3390/ijms20164029.
- [22] Openkova YY, Korobeinikova EN, Rykin VS, et al. The analysis of status of biochemical indicators in blood serum and lacrimal fluid in patients with primary open-angle glaucoma [J]. Klin Lab Diagn, 2013, (5) : 8–11.
- [23] Pan CW, Ke C, Chen Q, et al. Differential metabolic markers associated with primary open-angle glaucoma and cataract in human aqueous humor [J/OL]. BMC Ophthalmol, 2020, 20(1) : 183 [2022-03-14]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32375707/. DOI: 10.1186/s12886-020-01452-7.
- [24] Myer C, Perez J, Abdelrahman L, et al. Differentiation of soluble aqueous humor metabolites in primary open angle glaucoma and controls [J/OL]. Exp Eye Res, 2020, 194 : 108024 [2022-03-15]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246983/. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108024.
- [25] Wang H, Edwards G, Garzon C, et al. Aqueous humor phospholipids of DBA/2J and DBA/2J-Gpnmb (+)/SjJ mice [J]. Biochimie, 2015, 113 : 59–68. DOI: 10.1016/j.biochi.2015.03.019.
- [26] Edwards G, Aribindi K, Guerra Y, et al. Phospholipid profiles of control and glaucomatous human aqueous humor [J]. Biochimie, 2014, 101 : 232–247. DOI: 10.1016/j.biochi.2014.01.020.
- [27] 孙瑞竹, 张绍丹, 梁远波. 氧化应激对小梁网的损伤 [J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(4) : 375–379. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.019.
- Sun RZ, Zhang SD, Liang YB. Oxidative injury on trabecular meshwork [J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(4) : 375–379. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.04.019.
- [28] Benoit d'Azy C, Pereira B, Chiambretta F, et al. Oxidative and anti-oxidative stress markers in chronic glaucoma: a systematic review and meta-analysis [J/OL]. PLoS One, 2016, 11(12) : e0166915 [2022-03-16]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27907028/. DOI: 10.1371/journal.pone.0166915.
- [29] Song Z, Gong Y, Liu H, et al. Glycyrrhizin could reduce ocular hypertension induced by triamcinolone acetonide in rabbits [J]. Mol Vis, 2011, 17 : 2056–2064.
- [30] Aribindi K, Guerra Y, Lee RK, et al. Comparative phospholipid profiles of control and glaucomatous human trabecular meshwork [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54(4) : 3037–3044. DOI: 10.1167/ivs.12-10517.
- [31] Acar N, Berdeaux O, Grégoire S, et al. Lipid composition of the human eye: are red blood cells a good mirror of retinal and optic nerve fatty acids? [J/OL]. PLoS One, 2012, 7(4) : e35102 [2022-03-16]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22496896/. DOI: 10.1371/journal.pone.0035102.
- [32] Hu C, Zhang Y, Song M, et al. Prolonged use of nitric oxide donor sodium nitroprusside induces ocular hypertension in mice [J/OL]. Exp Eye Res, 2021, 202 : 108280 [2022-03-17]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33069697/. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108280.
- [33] Reina-Torres E, De Ieso ML, Pasquale LR, et al. The vital role for nitric oxide in intraocular pressure homeostasis [J/OL]. Prog Retin Eye Res, 2021, 83 : 100922 [2022-03-17]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33253900/. DOI: 10.1016/j.preteyes.2020.100922.
- [34] Hu X, Zhuang D, Zhang R, et al. The small molecule inhibitor PR-619 protects retinal ganglion cells against glutamate excitotoxicity [J]. Neuroreport, 2020, 31(16) : 1134–1141. DOI: 10.1097/WNR.00000000000001522.
- [35] Dreyer EB, Zurakowski D, Schumer RA, et al. Elevated glutamate levels in the vitreous body of humans and monkeys with glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 1996, 114(3) : 299–305. DOI: 10.1001/archophth.1996.01100130295012.
- [36] Wamsley S, Gabelt BT, Dahl DB, et al. Vitreous glutamate concentration and axon loss in monkeys with experimental glaucoma [J]. Arch Ophthalmol, 2005, 123(1) : 64–70. DOI: 10.1001/archophth.123.1.64.
- [37] Nickells RW. From ocular hypertension to ganglion cell death: a theoretical sequence of events leading to glaucoma [J]. Can J Ophthalmol, 2007, 42(2) : 278–287.
- [38] Zhang X, Zhang R, Zhou X, et al. Decreased d-serine levels prevent retinal ganglion cell apoptosis in a glaucomatous animal model [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2018, 59(12) : 5045–5052. DOI: 10.1167/ivs.18-24691.
- [39] Tanaka-Gonomo T, Xie Y, Yamauchi K, et al. The protective effect of astaxanthin on the ganglion cell complex in glutamate/aspartate transporter deficient mice, a model of normal tension glaucoma, analyzed by spectral domain-optical coherence tomography [J/OL]. Biochem Biophys Rep, 2020, 23 : 100777 [2022-03-18]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32637659/. DOI: 10.1016/j.bbrep.2020.100777.
- [40] Sato K, Saigusa D, Saito R, et al. Metabolomic changes in the mouse retina after optic nerve injury [J/OL]. Sci Rep, 2018, 8(1) : 11930 [2022-03-19]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30093719/. DOI: 10.1038/s41598-018-30464-z.
- [41] Agudo M, Pérez-Marín MC, Lönnqvist U, et al. Time course profiling of the retinal transcriptome after optic nerve transection and optic nerve crush [J]. Mol Vis, 2008, 14 : 1050–1063.
- [42] Boucard CC, Hoogduin JM, van der Grond J, et al. Occipital proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) reveals normal metabolite concentrations in retinal visual field defects [J/OL]. PLoS One, 2007, 2(2) : e222 [2022-03-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17311099/. DOI: 10.1371/journal.pone.0000222.
- [43] Chan KC, So KF, Wu EX. Proton magnetic resonance spectroscopy revealed choline reduction in the visual cortex in an experimental model of chronic glaucoma [J]. Exp Eye Res, 2009, 88(1) : 65–70. DOI: 10.1016/j.exer.2008.10.002.
- [44] Zhang Y, Chen X, Wen G, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy ((1)H-MRS) reveals geniculocalcarine and striate area degeneration in primary glaucoma [J/OL]. PLoS One, 2013, 8(8) : e73197 [2022-03-20]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24009739/. DOI: 10.1371/journal.pone.0073197.
- [45] Doganay S, Cankaya C, Alkan A. Evaluation of corpus geniculatum laterale and vitreous fluid by magnetic resonance spectroscopy in patients with glaucoma; a preliminary study [J]. Eye (Lond), 2012, 26(8) : 1044–1051. DOI: 10.1038/eye.2012.84.
- [46] Guo L, Wang R, Tang Z, et al. Metabolic alterations within the primary visual cortex in early open-angle glaucoma patients: a proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. J Glaucoma, 2018, 27(12) : 1046–1051. DOI: 10.1097/IIG.0000000000001098.
- [47] St John PC, Strutz J, Broadbelt LJ, et al. Bayesian inference of metabolic kinetics from genome-scale multiomics data [J/OL]. PLoS Comput Biol, 2019, 15(11) : e1007424 [2022-03-21]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31682600/. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007424.
- [48] 柯朝甫, 张涛, 武晓岩, 等. 代谢组学数据分析的统计学方法 [J]. 中国卫生统计, 2014, 31(2) : 357–359, 365.
- [49] Hawe JS, Theis FJ, Heinig M. Inferring interaction networks from multi-omics data [J/OL]. Front Genet, 2019, 10535 [2022-03-22]. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31249591/. DOI: 10.3389/fgene.2019.00535.

(收稿日期:2022-04-10 修回日期:2022-12-30)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)