

代谢组学方法对近视机制研究的系统评价

刘尚¹ 综述 熊淑毓² 何鲜桂^{1,2} 审校

¹上海市眼病防治中心 上海市眼科医院,上海 200040;²上海交通大学附属第一人民医院眼科 国家眼部疾病临床医学研究中心 上海市儿童青少年近视防治技术中心 上海市眼底病重点实验室,上海 200080

通信作者:熊淑毓,Email:shuyu_xiong@outlook.com

【摘要】 近视患病率逐年上升,已成为重要的公共卫生问题。近视是遗传和环境共同作用的结果,通过探索近视过程中代谢物的变化有利于获知关于其致病机制的新线索。代谢组学对构成生物系统的所有小分子代谢物(相对分子量<1 000)进行整体分析,是一种发现潜在生物标志物的有效工具。通过对近视人群的代谢组学研究可以发现与近视相关的代谢变化,筛选出具有潜在生物学意义的标志物,用于近视的早期诊断及治疗。目前已发现与氧化应激及炎症相关的代谢产物在近视的发生和发展中起重要作用,能量代谢及氨基酸代谢异常也与近视眼底改变相关。此外,近视相关经典代谢物,如视黄酸、多巴胺及维生素 D,其他代谢物,如褪黑素、环磷酸腺苷和 5-羟吲哚乙酸,以及包括脂肪酸代谢和线粒体内新陈代谢相关的多种代谢途径,与近视密切相关。本文对近视相关的代谢组学研究进行系统综述,为近视防治研究和应用提供线索。

【关键词】 近视;代谢组学;代谢物;代谢途径

基金项目: 国家重点研发计划项目(2019YFC0840607);上海市优秀医学青年人才培养计划项目(2017YQ019)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200613-00429

A systematic review of metabolomic studies on the mechanism of myopia

Liu Shang¹, Xiong Shuyu², He Xiangu^{1,2}

¹Shanghai Eye Disease Prevention and Treatment Center/Shanghai Eye Hospital, Shanghai 200040, China;²Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School, National Eye Disease Clinical Medicine Research Center, Shanghai Children and Adolescent Myopia Prevention and Treatment Technology Center, Shanghai Key Laboratory of Ocular Fundus Disease, Shanghai 200080, China

Corresponding author: Xiong Shuyu, Email:shuyu_xiong@outlook.com

【Abstract】 Myopia has become a global public health concern with its increasing prevalence. It is the interaction result of genetic and environmental factors. Exploration of the changes of metabolites in myopia is helpful to know new clues about its pathogenic mechanism. Metabolomics focuses on the integral analysis of all small molecular metabolites (relative molecular mass <1 000) which form a biological system and it is used as an effective tool to discover potential biomarkers. Metabolomic analysis of the myopic population could discover the metabolic changes related to myopia and screen the markers with potential biological significance, which can be used in the early diagnosis and treatment of myopia. It has been found that metabolites related to oxidative stress and inflammation play an important role in the development of myopia. Abnormal energy metabolism and amino acid metabolism are associated with myopic fundus changes. In addition, classical myopia-associated metabolites such as retinoic acid, dopamine and vitamin D, other metabolites such as melatonin, cyclic adenosine monophosphate and 5-hydroxy indole acetic acid, as well as multiple metabolic pathways such as fatty acid metabolism and mitochondrial metabolism are all closely related to myopia. This article systematically reviewed metabolomics researches on myopia, providing clues for better prevention and control of myopia in the future.

【Key words】 Myopia; Metabolomics; Metabolites; Metabolic pathways

Fund program: National Key R & D Program of China (2019YFC0840607); Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Young Talents in Medical and Health Sciences in Shanghai (2017YQ019)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200613-00429

近视已成为全球重要的公共卫生问题。在东亚和东南亚地区,高中生近视患病率为 80%~90%,高度近视患病率为

10%~20%^[1]。近视会增加白内障、青光眼、视网膜脱离和近视性黄斑变性等一系列眼部病变的发生风险。但近视病因尚未

明确,目前认为近视不仅与遗传有关,环境因素也在其发生和发展过程中发挥重要作用^[2]。代谢组是指生物样品中所有内源性小相对分子质量($<1\ 000$)代谢物质的动态整体,其代表了遗传和环境因素的相互作用,且与疾病状态有关,通过探索疾病过程中的代谢组有利于获知关于致病机制的新线索^[3],从而寻找早期干预措施。代谢组学即是对生物流体、细胞和组织中的代谢产物进行定量分析,通过检测生物途径中的细微变化,以识别各种生理状况和异常过程潜在机制的研究技术^[4]。将代谢组学应用于近视研究,筛选出潜在的生物标志物,有望应用于近视防控,降低近视发病率。目前已发现多种代谢物含量和代谢途径在近视的发生和发展过程中存在上调或下调。本文将围绕代谢组学的研究方法、近视代谢组学及近视相关代谢物的研究进展进行综述,为近视防控提供线索。

1 代谢组学研究方法

代谢组学是研究生物系统中内源性代谢物的一种方法,旨在提供系统中所有代谢物的相对半定量信息和器官的“生理状态的功能性读数”,有助于对生物系统复杂分子相互作用的理解^[5]。生物体系的代谢产物分析有 4 个层次:(1)代谢物靶标分析;(2)代谢轮廓分析;(3)代谢组学分析;(4)代谢指纹分析。为了有别于基因组学、转录组学和蛋白质组学,代谢组学检测的通常是相对分子质量 $<1\ 000$ 的小分子代谢物,如氨基酸、脂肪酸和核苷酸等。可用于分析的样品有血液、血清、血浆、尿液、脑脊液、实体组织以及细胞,常用的眼部分析样品包括角膜、晶状体、视网膜、玻璃体以及房水。由于血液-房水和血液-视网膜屏障的存在,眼具有自己独特的代谢组^[5]。代谢组学可用于下述几个方面的眼科研究:(1)健康生物流体、组织或细胞代谢组的表征研究;(2)组织代谢研究;(3)疾病病理学研究;(4)生物标志物及疾病危险因素的研究;(5)药物开发、疗效评估、不良反应和毒性的研究^[5]。

代谢组学的研究方法有非靶向和靶向研究 2 种。非靶向研究旨在无先验知识的情况下,大范围检测生物样品中的代谢产物,以跨越整个代谢网络^[4]。此类研究可分 3 个阶段进行:(1)发现研究 即初步研究,抽样样本量相对较小,但实验设计要严谨,以确保发现的“生物标志物”代谢物的可靠性;(2)研究验证 即重复研究,以验证前期发现;(3)队列验证 靶向分析较大样本($n=1\ 000$),以验证前期发现的标志物在目标人群中的有效性^[6]。靶向研究则是在具备先验知识的基础上,分析特定代谢物以及目标代谢途径。该方法是针对已知具有生物学意义的代谢物进行的假设检验,特异性、精度和准确性均较高,且可测量预定义的代谢物浓度。应用此方法可以获得非靶向研究识别代谢物的确切浓度,进一步验证和扩展非靶向研究的结果^[4,5]。上述内容提示,对于近视的代谢组学研究,可先进行非靶向研究筛选出与近视密切相关的代谢物组,再进行后续实验以找到此类代谢物组的具体作用机制及通路。

代谢组学常用的分析技术有质谱(mass spectrometry, MS)和核磁共振谱(nuclear magnetic resonance spectroscopy, NMR) 2 种。MS 通过测量离子的质荷比(mass-to-charge ratio, m/z)来检

测相对分子质量,灵敏度高,能检测多种代谢物,但前期样品的预处理过程较为复杂;NMR 运用原子核的磁性来确定其中所包含的原子或分子的理化性质,耗时少,对组织样品无损伤,可对样品进行多次分析,但灵敏度不如 MS^[5,7],这 2 种分析技术均可应用于眼科研究。在早期阶段,NMR 是眼基质研究的主要技术,各种类型的同位素可检测不同的代谢途径,例如³¹P NMR 被应用于检测房水、玻璃体、角膜和晶状体内的高能磷酸盐^[5]; ¹³C NMR 可用于跟踪角膜葡萄糖和乳酸的形成过程^[8]; ¹H NMR 检测的代谢物变化则更广泛^[8]。NMR 特别适合于检测高极性化合物,如糖、有机酸、醇和多元醇等,此外应用高分辨率魔角旋转(magic angle spinning, MAS) NMR 技术还可对固体状态下完整组织样本进行分析^[9]。由于 MS 具有高灵敏度以及可检测到较大范围的代谢物等优点,近年来已广泛应用于眼科研究中,已有多项应用 MS 对不同眼基质,如泪液、房水、玻璃体、角膜、晶状体、视网膜以及血清进行的研究^[9],更高效地探讨生理状态下以及不同疾病下(如眼内炎症、白内障、青光眼、近视和糖尿病眼病等)的代谢变化^[5,9]。上述分析检测到的代谢物可使用代谢组学数据库进行鉴定。用于 MS 的数据库有美国国家科学技术研究院数据库(US National Institute of Science and Technology database, NIST)、Golm 代谢物数据库(Golm Metabolite Database, GMD)、MassBank、METLIN 和 Madison 代谢组学联合会数据库(Madison Metabolomics Consortium Database, MMCD);用于 NMR 的数据库有类代谢组数据库(Human Metabolome Database, HMDB)、METLIN 和生物磁共振数据库(Biological Magnetic Resonance Databank)^[10]。

2 近视代谢产物分析

2.1 近视代谢组学研究

代谢组学可以了解近视发生和发展过程中的代谢变化,并筛选潜在生物标志物。目前,有关近视代谢组学的研究较少。本研究以“myopia”“nearsightedness”“short-sightedness”结合“metabolomics”“metabonomics”“metabolome”等关键词,检索 PubMed、EMBASE 和 Cochrane library 数据库,检索时间范围为建库起至 2023 年 2 月 27 日。文献纳入标准:(1)研究类型 队列研究、病例对照研究、横断面研究、动物实验;(2)研究对象 有明确近视和非近视定义的人群或近视动物模型;(3)研究内容 应用代谢组学方法对近视人群进行代谢产物的测量和分析;(4)研究结果 文章明确给出具体代谢产物的变化结果。文献排除标准:(1)综述、评论、会议论文、硕博论文;(2)各数据库间重复的文献;(3)仅有摘要,无法获取全文的文献。应用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)文献质量评价量表从研究对象选择、组间可比性、暴露因素测量 3 个方面对纳入的文献进行质量评分^[11],总分为 9 分,得分 ≥ 5 分视为文献质量较高。结果显示共筛选出 8 篇相关研究,其中 7 篇为病例对照研究,按 NOS 评价标准进行质量评分,评分为 9 分者 2 篇,评分为 8 分者 4 篇(Dai 等^[12]的研究因文内未对对照的选择进行确切描述而少 1 分; Ji 等^[13]和 Lian 等^[14]的研究因文内对照的选择为医院对照而少 1 分; Hou

等^[15]的研究因文内组间可比性中未控制重要混杂因素而少 1 分), 评分为 6 分者 1 篇 (Barbas-Bernardos 等^[16]的研究因文内对照的选择为医院对照, 组间可比性中未提及控制任何重要及其他混杂因素, 故共少 3 分), 此外还纳入 1 篇动物实验研究。筛选流程详见图 1, 纳入文献的特点详见表 1。

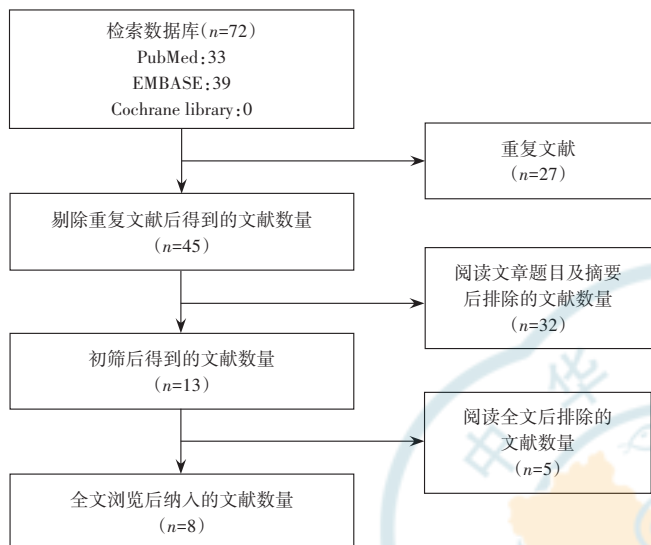


图 1 近视代谢组学文献筛选流程图

共有 4 篇文献利用患者血清进行代谢组学研究。Dai 等^[12]使用液相色谱四极杆飞行时间质谱 (liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry, LC-QTOF/MS) 对高度近视病例血清进行代谢组学分析, 发现 9 种代谢物与近视密切相关, 其中 γ -谷氨酰酪氨酸和 12-氧代-20-三羟基-白三烯 B4 是近视潜在的生物标志物, 两者结合预测近视时具有高灵敏度 (为 97%) 和特异度 (为 90%)。研究表明, 近视中低水平的 12-氧代-20-三羟基-白三烯 B4 和高水平的 γ -谷氨酰酪氨酸与氧化应激和炎症的增加密切相关^[17-18]。Ke 等^[19]应用气相色谱与飞行时间质谱相结合 (gas chromatography system coupled with a Pegasus HT time-of-flight mass spectrometer, GC-TOF-MS) 技术对高度和低度近视患者血清进行分析, 筛选出 20 种高度近视的潜在血清生物标志物, 其中氨基丙二酸和棕榈油酸在高度近视中浓度升高, 提示氧化应激水平增加^[20-21]; 此外还发现在高度近视眼中能量代谢增加、氨基酸代谢异常以及生物素代谢紊乱。Hou 等^[15]同样应用 GC-TOF-MS 技术发现近视性视网膜病变者中存在能量代谢异常。Du 等^[22]利用超高效液相色谱-串联质谱 (ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UHPLC-MS) 对近视儿童青少年的血清进行分析发现, 有 5 条发生变化的代谢通路与氧化应激的增加有关, 有 5 条与多巴胺受体中的 D2 受体有关。此外, 还有研究中选择患者房水进行研究。Barbas-Bernardos 等^[16]基于毛细管电泳质谱 (capillary electrophoresis mass spectrometry, CE-MS) 对近视患者房水进行代谢组学研究, 结果表明高度近视中氨基辛酸、精氨酸、瓜氨酸和鞘氨酸含量较高, 其中瓜氨酸和精氨酸与氧化应激密切相关^[23]。一项基于 GC-TOF-MS 针对高度近视患者

房水的代谢组学研究显示, 29 种代谢物变化显著, 其中谷氨酰胺 1 和亚油酸甲基有显著变化, 与活性氧的产生有关^[13]。Lian 等^[14]基于 UHPLC-MS 发现病理性近视中 10 种氨基酸代谢异常, 其中丝氨酸与抗氧化及炎症紧密相关^[24]。上述研究均提示氧化应激可能在高度近视中发挥着重要作用。氧化应激损伤可以改变一氧化氮和多巴胺对眼球生长的神经调节作用, 同时氧化应激中产生的自由基超氧化物或过氧亚硝酸盐可通过损害视网膜、玻璃体和晶状体等结构导致高度近视并发症的发生^[25]。另外能量代谢及氨基酸代谢异常也在近视眼底改变中起着重要作用。此外, 有基于 GC-TOF-MS 对形觉剥夺豚鼠视网膜的研究表明, 葡萄糖积累增加和脂质水平降低与近视进展相关^[26]。

2.2 近视相关代谢物及代谢途径

近视的发生和发展涉及一系列代谢变化。除上述代谢组学研究中发现的与氧化应激相关的代谢产物外, 研究中还发现一些代谢产物的变化与目前已知的多种近视相关经典代谢物, 如视黄酸、多巴胺及维生素 D 等有关, 在近视过程中起重要作用。研究这些代谢物的变化可为了解近视的发病机制提供线索。

视黄酸是一种多功能的生物活性调节剂。视黄醇在视黄醇脱氢酶的作用下转换为视黄醛, 视黄醛经视黄醛脱氢酶 (retinaldehyde dehydrogenase, RALDH) 及醛脱氢酶 2 (aldehyde dehydrogenase 2, AHD2) 催化形成视黄酸^[27]。近视眼中, 视网膜和脉络膜的视黄酸代谢过程均发生了改变。在多种近视模型中均证实视网膜中视黄酸水平显著升高^[28-29]; 但对于脉络膜视黄酸水平的变化存在争议, 这可能与不同物种巩膜结构和眼轴伸长机制存在差异有关^[30]。视网膜视黄酸可能作用于脉络膜视黄酸的上游, 调节视网膜、视网膜色素上皮 (retinal pigment epithelium, RPE) 以及脉络膜中相关生长因子及视黄酸的表达^[30-31], 而脉络膜视黄酸则通过血流扩散至巩膜发挥作用^[32]。巩膜本身几乎不合成视黄酸, 其主要接受外源性视黄酸的调节^[29]。视黄酸作为一个视网膜信号分子, 参与了从视网膜到巩膜控制眼生长的信号级联反应^[16], 从而通过调节 Fibulin-1 蛋白表达、抑制蛋白聚糖产生等机制增加巩膜细胞外基质的降解, 最终导致眼轴延长^[29, 33]。在 Barbas-Bernardos 等^[16]的代谢组学研究发现, 双脱氢视黄酸在高度近视与低度近视患者房水中存在差异, 在低度近视患者房水中含量更高。双脱氢视黄酸为视黄酸代谢产物。由此推测, 相比于高度近视, 视黄酸可能在低度近视发生和发展中发挥更大作用。

多巴胺属于儿茶酚胺类, 是视网膜的主要神经递质之一。酪氨酸被多巴胺能神经元摄取后, 在酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 作用下变为左旋多巴, 再经多巴脱羧酶作用形成多巴胺。合成的多巴胺在单胺氧化酶作用下生成二羟基苯乙酸 (3, 4-di-hydroxyphenylacetic acid, DOPAC), 继而在儿茶酚甲基转移酶催化下生成高香草酸^[34]。许多研究已证实, 在近视眼中, 由于多巴胺合成减少、分解加快, 导致视网膜多巴胺和 DOPAC 的水平显著降低^[34-35]。此外, 毛俊峰等^[36]研究发现, 形觉剥夺对豚鼠 RPE/脉络膜复合体的多巴胺、DOPAC 含量均无明显影响, 且未检测到 TH 蛋白表达, 推测 RPE/脉络膜多巴

表 1 纳入文献的特点及质量评分(根据病例对照研究的 NOS 评价标准)

研究	年份	参与者	国家/地区	分析样品	分析技术	结果	质量评分
病例对照研究							
Hou 等 ^[15]	2023	发现队列:185 例近视性视网膜病变病例[存在豹纹状眼底或弥漫性脉络膜视网膜萎缩的近视者,平均年龄 15.97(13.63,17.65)岁]和 331 例近视对照[无豹纹状眼底或弥漫性脉络膜视网膜萎缩的近视者,平均年龄 13.34(11.62,15.78)岁] 验证队列:13 例近视性视网膜病变病例(存在豹纹状眼底或弥漫性脉络膜视网膜萎缩的近视者,文中未给出年龄)和 47 例近视对照(无豹纹状眼底或弥漫性脉络膜视网膜萎缩的近视者,文中未给出年龄)	中国上海	血清	GC-TOF-MS	筛选出 12 种主要代谢产物,主要涉及能量代谢,近视性视网膜病变可能存在能量代谢异常	8
Lian 等 ^[14]	2022	房水样本:30 例病理性近视病例[AL>26.5 mm,伴有黄斑劈裂或黄斑裂孔,平均年龄(57.83±6.60)岁]和 30 例非近视对照[AL<24 mm,伴有黄斑裂孔或黄斑前膜,平均年龄(57.63±9.32)岁] 玻璃体液样本:30 例病理性近视病例[AL>26.5 mm,伴有黄斑劈裂或黄斑裂孔,平均年龄(55.60±11.48)岁]和 30 例非近视对照[AL<24 mm,伴有黄斑裂孔或黄斑前膜,平均年龄(58.55±9.20)岁]	中国广州	房水和玻璃体液	UHPLC-MS	房水中 104 种代谢物及玻璃体液中 114 种代谢物在 2 个组间有显著差异。在房水和玻璃体液中都富集的 4 条代谢途径被认为与病理性近视相关:胆汁分泌、胰岛素分泌、甲状腺激素合成和 cGMP-PKG 信号通路。10 种氨基酸的浓度在病理性近视中显著升高	8
Du 等 ^[22]	2020	108 例近视病例[SE<-0.5 D,平均年龄(10.15±0.99)岁]和 103 例非近视对照[无定义,平均年龄(10.09±1.01)岁]	中国天津	血清	UHPLC-MS	275 种代谢物在 2 个组间有显著变化,可映射至 33 条代谢通路。综合考虑后选择了 9 条通路进行生物学功能分析,在近视过程中 5 条通路氧化应激有关,5 条通路 DA 受体 D2 有关	9
Ke 等 ^[19]	2020	40 例高度近视病例(SE<-6 D,平均年龄 69.5 岁)和 40 例轻度近视对照病例(0<SE<-3.0 D,平均年龄 69.6 岁)	中国苏州	血清	GC-TOF-MS	20 种代谢物被鉴定为高度近视的潜在血清生物标志物(AUC=0.59-0.71),与高度近视有关的代谢途径包括能量代谢增加,氧化应激增加,氨基酸代谢异常和生物素代谢变化	9
Dai 等 ^[12]	2019	发现队列:30 例高度近视病例[SE≤-6.00 D,平均年龄(21.0±5.2)岁]和 30 例非近视对照[-0.50 D<SE<+0.50 D,平均年龄(23.2±6.9)岁] 验证队列:20 例高度近视病例[SE≤-6.00 D,平均年龄(20.8±3.3)岁]和 19 例非近视对照[-0.50 D<SE<+0.50 D,平均年龄(22.6±5.5)岁]	中国哈尔滨	血清	LC-QTOF/MS	9 种代谢物与近视密切相关(发现队列),验证队列中验证了 8 种,对代谢物进行分析发现高度近视与氧化应激和炎症密切相关。γ-谷氨酰酪氨酸 & 12-氧代-20-三羟基-白三烯 B4 是近视潜在生物标志物,具有高灵敏度(97%),特异性(90%),AUC=0.983,95% CI=0.962-1.000	8
Ji 等 ^[13]	2017	40 例白内障患者:20 例高度近视病例(AL>26 mm,平均年龄约 60 岁)和 20 例对照(AL<26 mm,平均年龄约 63 岁)	中国上海	房水	GC-TOF-MS	29 种代谢物在 2 个组间有显著差异。谷氨酰胺 1 和亚油酸甲基的显著变化涉及活性氧的产生,表明高度近视患者氧化应激增加。此外,氨基酸在高度近视代谢中有重要作用。	8
Barbas-Bernardos 等 ^[16]	2016	12 例高度近视病例(AL≥26.0 mm,文中未给出年龄)和 24 例轻度近视对照病例(AL<26.5 mm,文中未给出年龄)	西班牙	房水	CE-MS 和 LC-MS	22 种代谢物在 2 个组间有显著差异,高度近视中氨基辛酸,精氨酸,瓜氨酸和鞘氨酸含量较高,其中瓜氨酸和精氨酸与氧化应激密切相关	6
动物实验							
Yang 等 ^[26]	2017	48 只形觉剥夺豚鼠和 22 只对照豚鼠		视网膜	GC-TOF-MS	11 种代谢物发生改变在形觉剥夺 3 d 后,2 周后,发生改变的代谢物升至 16 种。葡萄糖积累增加和脂质水平降低与近视进展相关	

注:NOS:纽卡斯尔-渥太华量表;AL:眼轴长度;SE:等效球镜度;GC-TOF-MS:气相色谱与飞行时间质谱相结合;UHPLC-MS:超高效液相色谱-串联质谱;LC-QTOF/MS:液相色谱四极杆飞行时间质谱;GE-MS:毛细管电泳质谱;AUC:曲线下面积;CI:置信区间

胺可能主要来源于视网膜转运和血液供应。在 5 种 DA 受体中,D1 和 D2 受体最为典型,研究证实 D2 受体的激活可抑制近视进展^[37],且多巴胺能激动剂可上调 D2 水平^[38],说明近视的发生和发展受到 D2 受体的负调控。而 D1 受体在近视发展中的作用则尚未明确,D2 受体在多巴胺信号控制眼屈光发育中的作用大于 D1 受体^[34]。此外,多巴胺还可与一氧化氮、γ-氨基丁酸和胆碱能神经元等近视相关信号分子产生交互作用来调节近视^[39]。综上,多巴胺通过与相应受体结合,参与视觉系统的信号传递和调控过程,进而延缓眼轴增长,抑制近视的发

生和发展^[34]。此外,有代谢组学研究揭示了部分代谢产物与 DA 及 D2 受体的相关性,Du 等^[22]对儿童青少年近视患者的血清进行研究发现,5 条与 D2 受体相关的代谢通路被下调,包括:(1)类固醇生物合成 类固醇激素受体可诱导 DA 能激活;(2)精氨酸和脯氨酸代谢 蛋白质精氨酸甲基转移酶(protein arginine methyltransferase,PRMT5)可促进 D2 样多巴胺受体信号传导;(3)亚油酸;(4)α-亚麻酸代谢 α-亚麻酸缺乏对多巴胺能神经传递有不良影响且降低 D2 受体密度及内源性 DA 含量;(5)鞘脂代谢 鞘氨醇激酶 1 和鞘氨醇-1-磷酸在氧化应激

发生时可上调 D2 受体^[22]。上述代谢通路的下调可降低 D2 受体的含量,抑制多巴胺能信号传导,从而促进近视进展。

血清 25-羟基维生素 D [25-hydroxyvitamin D, 25(OH)D] 有多种来源。维生素 D₃ 除了光照时在皮肤中合成,也可通过饮食摄入,而维生素 D₂ 主要经饮食摄入。2 种前体在肝脏中被羟基化为 25(OH)D^[40]。多项研究证实,近视人群中血清 25(OH)D 浓度显著下降^[41-42]。较高的 25(OH)D 可能通过调节多巴胺的功能及水平,或通过干扰促进近视信号级联反应的基因转录,从而延缓眼轴增长,控制近视^[41]。Dai 等^[12] 应用代谢组学发现,高度近视人群血清中 25-羟基维生素 D2-25-葡萄糖醛酸含量增加,提示在近视患者中葡萄糖醛酸化途径发生改变,而此改变可能导致维生素 D 排泄增加。此结果与上述研究结果相符。但也有前瞻性队列研究发现,无证据表明维生素 D 与近视发展独立相关^[43]。

此外,还有其他代谢产物在近视的发生和发展过程中存在变化。近视眼中,早晨血清褪黑素(melatonin, Mel)水平升高,巩膜环磷酸腺苷(cyclic adenosine monophosphate, cAMP)含量增加,而 5-羟吲哚乙酸含量减少^[44-46]。

近视发生和发展过程中同时伴有多种代谢途径的改变。Riddell 等^[47] 研究发现,在镜片诱导雏鸡近视的过程中,第 1 天即有代谢途径的改变,脂肪酸和鞘脂代谢的核心基因在负镜片诱导组中成比例上调;第 2 天,脂肪酸代谢下游的柠檬酸循环途径和与线粒体代谢相关的一系列通路均被上调。与此类似, Giummarra 等^[48] 也发现,雏鸡剥夺性近视中,与维持线粒体代谢有关的基因集(氧化磷酸化、柠檬酸循环和呼吸电子转运/ATP 合成)以及线粒体功能障碍性疾病的基因集均显著上调。此外,过氧化物酶体增生剂激活受体信号传导、丙酮酸和丙酮酸酯代谢途径均在近视发展中起到一定作用^[49]。

综上所述,现有近视代谢组学研究显示与氧化应激及炎症相关的代谢产物在高度近视发生和发展中发挥重要作用,能量代谢及氨基酸代谢异常也与近视眼底改变密切相关。此外,近视代谢组学研究中也有部分代谢产物与近视相关经典代谢物视黄酸、多巴胺及维生素 D 具有相关性,上述三者在近视中的变化和作用机制已得到广泛研究。还有研究发现其他代谢物,如 Mel、cAMP 和 5-羟吲哚乙酸,以及包括脂肪酸代谢和线粒体内新陈代谢相关的多种代谢途径,与近视密切相关。然而上述近视代谢组学研究仍存在一定的局限性:(1)研究对象包括了人及豚鼠,相关研究结果应用于人时应考虑物种间的差异;(2)研究对象的年龄不同,屈光状态分层不明显,除 2 项研究聚焦于儿童青少年近视外,其他研究多集中在成年人高度近视,此外运用的分析方法及分析样品不同,样本量相对较小,因而筛选出的代谢物组有差异且不能代表整个近视人群;(3)筛选出的文献研究类型多为病例对照研究,虽然发现了一些代谢产物与近视具有相关性,但不能证明其因果关系。未来可以划分不同年龄层或屈光状态进行前瞻性队列研究,针对已发现的代谢物进行靶向研究,从而进一步揭示与近视发生和发展相关的分子生物学机制。总之,采用代谢组学方法研究近视中代谢物的变化,筛选出具有标志性的代谢物对揭示近视病理机制、开

发更有效的近视防控方法具有重要意义,是近视研究的新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Morgan IG, French AN, Ashby RS, et al. The epidemics of myopia: aetiology and prevention [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2018, 62: 134-149. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2017.09.004.
- [2] Morgan IG, Ohno-Matsui K, Saw SM. Myopia [J]. *Lancet*, 2012, 379(9827): 1739-1748. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60272-4.
- [3] Holmes E, Wilson ID, Nicholson JK. Metabolic phenotyping in health and disease [J]. *Cell*, 2008, 134(5): 714-717. DOI: 10.1016/j.cell.2008.08.026.
- [4] Johnson CH, Ivanisevic J, Siuzdak G. Metabolomics; beyond biomarkers and towards mechanisms [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2016, 17(7): 451-459. DOI: 10.1038/nrm.2016.25.
- [5] Tan SZ, Begley P, Mullard G, et al. Introduction to metabolomics and its applications in ophthalmology [J]. *Eye (Lond)*, 2016, 30(6): 773-783. DOI: 10.1038/eye.2016.37.
- [6] Dunn WB, Broadhurst DI, Atherton HJ, et al. Systems level studies of mammalian metabolomes; the roles of mass spectrometry and nuclear magnetic resonance spectroscopy [J]. *Chem Soc Rev*, 2011, 40(1): 387-426. DOI: 10.1039/b906712b.
- [7] Young SP, Wallace GR. Metabolomic analysis of human disease and its application to the eye [J]. *J Ocul Biol Dis Infor*, 2009, 2(4): 235-242. DOI: 10.1007/s12177-009-9038-2.
- [8] Midelfart A. Metabonomics—a new approach in ophthalmology [J]. *Acta Ophthalmol*, 2009, 87(7): 697-703. DOI: 10.1111/j.1755-3768.2009.01516.x.
- [9] Luo Y, Cui HP, Liu Y, et al. Metabolomics and biomarkers in ocular matrix; beyond ocular diseases [J]. *Int J Ophthalmol*, 2020, 13(6): 991-1003. DOI: 10.18240/ijo.2020.06.21.
- [10] Go EP. Database resources in metabolomics; an overview [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2010, 5(1): 18-30. DOI: 10.1007/s11481-009-9157-3.
- [11] Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses [J]. *Eur J Epidemiol*, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- [12] Dai L, Yang W, Qin X, et al. Serum metabolomics profiling and potential biomarkers of myopia using LC-QTOF/MS [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2019, 186: 107737 [2022-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31325450/>. DOI: 10.1016/j.exer.2019.107737.
- [13] Ji Y, Rao J, Rong X, et al. Metabolic characterization of human aqueous humor in relation to high myopia [J]. *Exp Eye Res*, 2017, 159: 147-155. DOI: 10.1016/j.exer.2017.03.004.
- [14] Lian P, Zhao X, Song H, et al. Metabolic characterization of human intraocular fluid in patients with pathological myopia [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2022, 222: 109184 [2023-02-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35820467/>. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109184.
- [15] Hou XW, Yang JL, Li DL, et al. Machine learning-based integration of metabolomics characterisation predicts progression of myopic retinopathy in children and adolescents [J/OL]. *Metabolites*, 2023, 13(2): 301 [2023-02-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36837920/>. DOI: 10.3390/metabo13020301.
- [16] Barbas-Bernardos C, Armitage EG, García A, et al. Looking into aqueous humor through metabolomics spectacles—exploring its metabolic characteristics in relation to myopia [J]. *J Pharm Biomed Anal*, 2016, 127: 18-25. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.03.032.
- [17] Di Gennaro A, Haeggström JZ. Targeting leukotriene B4 in inflammation [J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(1): 79-93. DOI: 10.1517/14728222.2013.843671.
- [18] Zhou X, Zhang H, He L, et al. Long-term l-serine administration reduces food intake and improves oxidative stress and Sirt1/NFκB signaling in the hypothalamus of aging mice [J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 476 [2022-10-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30190704/>. DOI: 10.3389/fendo.2018.00476.
- [19] Ke C, Xu H, Chen Q, et al. Serum metabolic signatures of high myopia among older Chinese adults [J]. *Eye (Lond)*, 2021, 35(3): 817-824.

- DOI:10.1038/s41433-020-0968-z.
- [20] Jing L, Chengji W. GC/MS-based metabolomics strategy to analyze the effect of exercise intervention in diabetic rats [J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(6): 654-660. DOI:10.1530/EC-19-0012.
- [21] Lee J, Lim JW, Kim H. Lycopene inhibits oxidative stress-mediated inflammatory responses in ethanol/palmitoleic acid-stimulated pancreatic acinar AR42J cells [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2101 [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33672594/>. DOI:10.3390/ijms22042101.
- [22] Du B, Jin N, Zhu X, et al. A prospective study of serum metabolomic and lipidomic changes in myopic children and adolescents [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 199: 108182 [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32781198/>. DOI:10.1016/j.exer.2020.108182.
- [23] Hattenbach LO, Allers A, Klais C, et al. L-Arginine-nitric oxide pathway-related metabolites in the aqueous humor of diabetic patients [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2000, 41(1): 213-217.
- [24] Sinha T, Ikelle L, Naash MI, et al. The intersection of serine metabolism and cellular dysfunction in retinal degeneration [J/OL]. *Cells*, 2020, 9(3): 674 [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32164325/>. DOI:10.3390/cells9030674.
- [25] Francisco BM, Salvador M, Amparo N. Oxidative stress in myopia [J/OL]. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 2015: 750637 [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25922643/>. DOI:10.1155/2015/750637.
- [26] Yang J, Reinach PS, Zhang S, et al. Changes in retinal metabolic profiles associated with form deprivation myopia development in guinea pigs [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 2777 [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28584257/>. DOI:10.1038/s41598-017-03075-3.
- [27] 于曼容, 戴锦晖. 视黄酸在实验性近视发生中作用的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2017, 35(6): 552-555. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.014.
- Yu MR, Dai JH. Research progress of retinoic acid in experimental myopia [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2017, 35(6): 552-555. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.06.014.
- [28] Brown DM, Kowalski MA, Paulus QM, et al. Altered structure and function of murine sclera in form-deprivation myopia [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022, 63(13): 13 [2023-02-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36512347/>. DOI:10.1167/iovs.63.13.13.
- [29] Brown DM, Mazade R, Clarkson-Townsend D, et al. Candidate pathways for retina to scleral signaling in refractive eye growth [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2022, 219: 109071 [2023-02-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35447101/>. DOI:10.1016/j.exer.2022.109071.
- [30] Rada JA, Holloway LR, Lam W, et al. Identification of RALDH2 as a visually regulated retinoic acid synthesizing enzyme in the chick choroid [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(3): 1649-1662. DOI:10.1167/iovs.11-8444.
- [31] Zhang D, Deng Z, Tan J, et al. All-trans retinoic acid stimulates the secretion of TGF- β 2 via the phospholipase C but not the adenylyl cyclase signaling pathway in retinal pigment epithelium cells [J/OL]. *BMC Ophthalmol*, 2019, 19(1): 23 [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30658598/>. DOI:10.1186/s12886-018-1017-6.
- [32] Summers JA, Harper AR, Feasley CL, et al. Identification of apolipoprotein A-I as a retinoic acid-binding protein in the eye [J/OL]. *J Biol Chem*, 2016, 291(36): 18991-19005 [2022-10-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27402828/>. DOI:10.1074/jbc.M116.725523.
- [33] Li C, McFadden SA, Morgan I, et al. All-trans retinoic acid regulates the expression of the extracellular matrix protein fibulin-1 in the guinea pig sclera and human scleral fibroblasts [J]. *Mol Vis*, 2010, 16: 689-697.
- [34] Zhou X, Pardue MT, Iuvone PM, et al. Dopamine signaling and myopia development: what are the key challenges [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2017, 61: 60-71. DOI:10.1016/j.preteyeres.2017.06.003.
- [35] 吕瀛娟. 多巴胺在眼科相关领域中的研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2014, 32(3): 278-280. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.020.
- Lyu YJ. An updated view on dopamine in ophthalmology [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2014, 32(3): 278-280. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.03.020.
- [36] 毛俊峰, 刘双珍, 秦文娟, 等. 豚鼠形觉剥夺性近视眼视网膜、脉络膜多巴胺代谢的变化 [J]. *眼视光学杂志*, 2009, 11(1): 33-37. DOI:10.3760/cma.j.issn.1008-1801.2009.01.010.
- Mao JF, Liu SZ, Qin WJ, et al. The change in dopamine metabolism in the retina and choroid of the guinea pig with form-deprivation myopia [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2009, 11(1): 33-37.
- [37] Wang WY, Chen C, Chang J, et al. Pharmacotherapeutic candidates for myopia: a review [J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 133: 111092 [2022-10-15]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33378986/>. DOI:10.1016/j.biopha.2020.111092.
- [38] Ashby RS, Schaeffel F. The effect of bright light on lens compensation in chicks [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(10): 5247-5253. DOI:10.1167/iovs.09-4689.
- [39] 孙文峰, 杨景雷, 周翔天. 多巴胺在近视形成中作用的研究进展 [J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2015, 17(6): 377-380. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.06.015.
- Sun WF, Yang JL, Zhou XT. Advances in research on the role of dopamine in myopia [J]. *Chin J Optom Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 17(6): 377-380. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2015.06.015.
- [40] Lingham G, Yazar S, Lucas RM, et al. Low 25-hydroxyvitamin D concentration is not associated with refractive error in middle-aged and older western australian adults [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2019, 8(1): 13 [2022-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30697464/>. DOI:10.1167/tvst.8.1.13.
- [41] Tideman JW, Polling JR, Voortman T, et al. Low serum vitamin D is associated with axial length and risk of myopia in young children [J]. *Eur J Epidemiol*, 2016, 31(5): 491-499. DOI:10.1007/s10654-016-0128-8.
- [42] Tang SM, Lau T, Rong SS, et al. Vitamin D and its pathway genes in myopia: systematic review and meta-analysis [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(1): 8-17. DOI:10.1136/bjophthalmol-2018-312159.
- [43] Guggenheim JA, Williams C, Northstone K, et al. Does vitamin D mediate the protective effects of time outdoors on myopia? Findings from a prospective birth cohort [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(12): 8550-8558. DOI:10.1167/iovs.14-15839.
- [44] Kearney S, O'Donoghue L, Pourshahidi LK, et al. Myopes have significantly higher serum melatonin concentrations than non-myopes [J]. *Ophthalmic Physiol Opt*, 2017, 37(5): 557-567. DOI:10.1111/opo.12396.
- [45] Srinivasalu N, Lu C, Pan M, et al. Role of cyclic adenosine monophosphate in myopic scleral remodeling in guinea pigs: a microarray analysis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10): 4318-4325. DOI:10.1167/iovs.17-224685.
- [46] 洪慧, 田彦杰, 刘萍, 等. 鸡形觉剥夺性近视眼发病机制的研究 [J]. *实验动物科学与管理*, 2004, 21(2): 17-20. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2004.02.005.
- Hong H, Tian YJ, Liu P, et al. Studies on the mechanism of form-deprivation myopia (FDM) in chickens [J]. *Laborat Animal Sci*, 2004, 21(2): 17-20. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2004.02.005.
- [47] Riddell N, Giummarra L, Hall NE, et al. Bidirectional expression of metabolic, structural, and immune pathways in early myopia and hyperopia [J/OL]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 390 [2022-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27625591/>. DOI:10.3389/fnins.2016.00390.
- [48] Giummarra L, Crewther SG, Riddell N, et al. Pathway analysis identifies altered mitochondrial metabolism, neurotransmission, structural pathways and complement cascade in retina/RPE/choroid in chick model of form-deprivation myopia [J/OL]. *PeerJ*, 2018, 6: e5048 [2022-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967729/>. DOI:10.7717/peerj.5048.
- [49] Guo D, Ding M, Song X, et al. Regulatory roles of differentially expressed microRNAs in metabolic processes in negative lens-induced myopia guinea pigs [J/OL]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 13 [2022-10-18]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31906852/>. DOI:10.1186/s12864-020-6447-x.

(收稿日期:2022-10-25 修回日期:2023-02-27)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)