

# 基于转录组学的早发性白内障潜在致病机制分析

徐素<sup>1</sup> 司玮<sup>1</sup> 张宇航<sup>1</sup> 黄玥琳<sup>2</sup> 李福祯<sup>1</sup> 邵敬芝<sup>1</sup> 毛一<sup>1</sup> 杜珊珊<sup>1</sup> 祁颖<sup>1</sup> 张凤妍<sup>1</sup>

<sup>1</sup>郑州大学第一附属医院眼科, 郑州 450000; <sup>2</sup>中南大学湘雅二医院普外科, 长沙 410000

司玮现在河南省人民医院眼科, 郑州 450003

通信作者: 张凤妍, Email: zhangfengyanx@aliyun.com

**【摘要】 目的** 采用转录组学技术探索早发性白内障相关的差异表达基因 (DEGs) 及其致病机制。**方法** 采用病例对照研究, 收集 2023 年 9 月至 2024 年 9 月于郑州大学第一附属医院拟行手术的白内障患者 96 例 96 眼, 其中早发性白内障 48 例 48 眼, 年龄相关性白内障 48 例 48 眼。收集 2 个组患者的一般临床资料, 经匹配后采集晶状体前囊样本, 进行 mRNA 测序分析。使用基因本体论 (GO) 和京都基因与基因组百科全书 (KEGG) 对 DEGs 进行功能富集分析, 并构建竞争性内源 RNA (ceRNA) 互作网络。采用实时荧光定量 PCR 对具有显著性差异的关键基因进行验证。**结果** 共鉴定出 678 个 DEGs, 其中上调 33 个; 下调 645 个。GO 分析获得 679 个富集词条, 以细胞器、蛋白结合与生物发育最为显著。KEGG 通路主要富集于肿瘤相关通路、mTOR 信号通路和 HIF-1 信号通路。以 *ACTN4*、*COX7A1*、*SCG5*、*SERPINE1* 为靶点, 构建 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 网络, 得到 36 个互作 miRNA 和 48 个互作 lncRNA。实时荧光定量 PCR 验证结果显示, 早发性白内障组患者前囊组织中 *COX7A1*、*SCG5*、*SERPINE1* 表达水平分别为  $19.090 \pm 7.975$ 、 $5.871 \pm 1.911$  和  $7.996 \pm 2.190$ , 较年龄相关性白内障组的  $1.014 \pm 0.213$ 、 $1.060 \pm 0.408$ 、 $1.013 \pm 0.194$  均明显升高; 早发性白内障组患者前囊组织中 *ACTN4* 表达水平为  $0.403 \pm 0.200$ , 较年龄相关性白内障组的  $1.022 \pm 0.268$  明显降低, 差异均有统计学意义 ( $t = 3.925$ 、 $4.266$ 、 $5.501$ 、 $3.213$ , 均  $P < 0.05$ ), 均与测序结果一致。**结论** *ACTN4*、*COX7A1*、*SCG5*、*SERPINE1* 在早发性白内障患者的晶状体前囊中表达异常, 可能通过影响细胞器功能、蛋白相互作用及 mTOR 与 HIF-1 等信号通路, 参与其发病过程。

**【关键词】** 白内障; 晶状体; 序列分析, RNA; 生物学标志物; 基因

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250425-00136

## Transcriptomics-based analysis of potential pathogenic mechanisms in presenile cataract

Xu Su<sup>1</sup>, Si Wei<sup>1</sup>, Zhang Yuhang<sup>1</sup>, Huang Yuelin<sup>2</sup>, Li Fuzhen<sup>1</sup>, Shao Jingzhi<sup>1</sup>, Mao Yi<sup>1</sup>, Du Shanshan<sup>1</sup>, Qi Ying<sup>1</sup>, Zhang Fengyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, China;

<sup>2</sup>Department of General Surgery, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410000, China

Si Wei works at the Department of Ophthalmology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450003, China

Corresponding author: Zhang Fengyan, Email: zhangfengyanx@aliyun.com

**【Abstract】 Objective** To investigate differentially expressed genes (DEGs) associated with presenile cataract and to explore their potential pathogenic mechanisms using transcriptomic analysis. **Methods** A case-control study was conducted. A total of 96 patients (96 eyes) with cataract who underwent surgery at the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from September 2023 to September 2024 were enrolled, including 48 patients (48 eyes) with presenile cataract and 48 patients (48 eyes) with age-related cataract. General clinical data were collected from both groups. After matching, anterior lens capsule samples were obtained for messenger RNA sequencing. Gene Ontology and Kyoto Encyclopedia of Genes (KEGG) and Genomes analyses were performed to identify functional enrichment of DEGs, and a competing endogenous RNA interaction network was constructed. Key genes with significant differential expression were further validated by quantitative real-time PCR. This study adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by the Ethics Committee of the First Affiliated Hospital of Zhengzhou

University (No. 2022-KY-0006-001). Written informed consent was obtained from all participants. **Results** A total of 678 DEGs were identified, including 33 upregulated and 645 downregulated genes. Gene Ontology analysis yielded 679 enriched terms, predominantly related to cellular components, protein binding, and biological development. KEGG pathway analysis indicated significant enrichment in cancer-related pathways, the mTOR signaling pathway, and the HIF-1 signaling pathway. A lncRNA-miRNA-mRNA competing endogenous RNA network was constructed with *ACTN4*, *COX7A1*, *SCG5*, and *SERPINE1* as target genes and 36 interacting miRNAs and 48 interacting lncRNAs were identified. Quantitative real-time PCR results demonstrated that the expression levels of *COX7A1*, *SCG5*, and *SERPINE1* of anterior lens capsule tissues in the presenile cataract group were  $19.090 \pm 7.975$ ,  $5.871 \pm 1.911$ , and  $7.996 \pm 2.190$ , respectively, which were all significantly higher than  $1.014 \pm 0.213$ ,  $1.060 \pm 0.408$ , and  $1.013 \pm 0.194$  in the age-related cataract group ( $t = 3.925$ ,  $4.266$ ,  $5.501$ ; all  $P < 0.05$ ); *ACTN4* expression in the presenile cataract group was  $(0.403 \pm 0.200)$ , which was significantly lower than  $1.022 \pm 0.268$  in the age-related cataract group ( $t = 3.213$ ,  $P < 0.05$ ), and the expression results were consistent with the sequencing data. **Conclusions** *ACTN4*, *COX7A1*, *SCG5*, and *SERPINE1* are aberrantly expressed in the anterior lens capsule of patients with presenile cataract and may participate in its pathogenesis by affecting organelle function, protein interactions, and signaling pathways such as mTOR and HIF-1.

**[Key words]** Cataract; Lens; Sequence analysis; RNA; Biological markers; Genes

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20250425-00136

白内障是全球范围内主要的致盲眼病之一。尽管超声乳化术及人工晶状体植入术在临床上已广泛应用,白内障依然造成了巨大的公共健康负担。早发性白内障特指发病年龄小于 45 岁,且已排除所有已知病因的特殊类型白内障,近年来其发病率呈上升趋势<sup>[1-2]</sup>。已有研究发现,早发性白内障患者的房水代谢组与年龄相关性白内障患者存在显著差异,提示其代谢通路可能发生紊乱<sup>[3]</sup>。此外,遗传因素亦被认为在早发性白内障的发病中发挥重要作用<sup>[4]</sup>。因此,深入探讨其潜在发病机制,识别新的诊断和治疗靶点,对推动个体化诊疗和疾病干预具有重要的临床与科研价值。

mRNA 测序技术可高效获取细胞、组织或器官内所有转录本,现已广泛应用于多种疾病的机制研究、早期筛查及靶向治疗<sup>[2,5]</sup>。基于此技术,本研究对早发性白内障患者与年龄相关性白内障患者晶状体前囊组织的 mRNA 表达谱进行比较,识别差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),旨在探讨早发性白内障潜在的代谢异常与调控机制,拓展对其发病机制的理解。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

采用病例对照研究,纳入 2023 年 9 月至 2024 年 9 月就诊于郑州大学第一附属医院拟行手术的白内障患者 96 例 96 眼,其中早发性白内障 48 例 48 眼,年龄相关性白内障 48 例 48 眼。纳入标准:(1)年龄 18~45

岁(早发性白内障组)或 60 岁以上(年龄相关性白内障组);(2)晶状体混浊分类系统 III 核性混浊评分为 2~4 级,或皮质/后囊下混浊评分  $\geq 2$  级,符合白内障诊疗标准且拟行手术治疗者。排除标准:(1)患有葡萄膜炎、青光眼、高度近视、眼底病变等眼部疾病者;(2)有眼部手术史者;(3)患有糖尿病、高血压、恶性肿瘤、心血管疾病、自身免疫性疾病等可能影响白内障发生和发展因素者。2 个组间年龄比较差异有统计学意义( $t = -36.298$ ,  $P < 0.001$ ),其他基线指标比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ) (表 1)。本研究遵循《赫尔辛基宣言》,研究方案经郑州大学第一附属医院伦理委员会审核批准(批文号:2022-KY-0006-001)。获得所有患者的知情同意,所有患者信息均经匿名化和去标识化处理,在数据收集及分析阶段无任何暴露患者隐私的可能。

### 1.2 方法

**1.2.1 眼科相关检查** 记录患者术前裸眼视力(uncorrected visual acuity, UCVA),用最小分辨角对数(logarithm of the minimum angle of resolution, LogMAR)视力表示,视力数指/眼前、手动/眼前、光感分别记为 LogMAR 2.0、LogMAR 3.0、LogMAR 4.0。采用 TX-20 非接触眼压计(日本 Canon 公司)测量眼压。采用 IOLMaster 700(德国 Zeiss 公司)测量眼轴长度(axial length, AL)、前房深度(anterior chamber depth, ACD)、中央角膜厚度(central corneal thickness, CCT)、晶状体厚度(lens thickness, LT)、角膜水平直径(white-to-white, WTW);采用 iTrace 视觉功能分析仪(美国 Tracey

公司)测量晶状体功能失调指数(dysfunctional lens index, DLI)。

**1.2.2 前囊样本的收集及保存** 常规消毒铺巾,采用盐酸丙美卡因滴眼液行表面麻醉,术眼覆盖无菌手术薄膜。开睑器充分暴露患者手术区域,使用聚维酮碘冲洗结膜囊。于 10:00 位角膜缘作 3.0 mm 透明角膜隧道主切口,隧道长度为 2.0 mm,2:00 位角膜缘作 1.0 mm 辅助切口,将粘弹剂注入前房,使用撕囊镊于前囊膜进行直径 5.0~5.5 mm 连续环形撕囊,即刻将撕下的前囊组织转移至 1 ml RNase Free EP 管并于 -80 °C 液氮保存待用。所有操作均由同一医师完成。

**1.2.3 前囊样本 mRNA 测序及 DEGs 富集分析** 由于单个晶状体前囊组织缺乏足够的 RNA 进行 mRNA 测序,因此将 8 个晶状体前囊组织混合作为一个样本进行检测。高通量测序采用前囊组织测序样本建立 3 个实验组和 3 个对照组,提取得到的 mRNA 进行质量检测后,利用 mRNA 捕获磁珠进行富集。高温将 mRNA 进行片段化后,以片段化 mRNA 作为模板,在逆转录酶混合体系中合成 cDNA 第 1 链;在合成 cDNA 第 2 链的同时,完成末端修复和加 A 尾;连接接头,利用 Hieff NGS<sup>®</sup> DNA 选择磁珠进行纯化,选择目标片段;最后进行 PCR 文库扩增。成功建立的测序文库进行 RNA 完整性、是否存在 DNA 污染、RNA 纯度、RNA 浓度等检测,质检合格后,进行上机测序。得到数据后,利用 fastp 对下机的 raw reads 进行质控,以减少无效数据所带来的分析干扰。基因表达水平分析中得到的 reads count 数据使用 R 语言分析得到假设检验概率(*P* 值)及错误发现率(false discovery rate, FDR)。使用 R

语言的 clusterProfiler 包对 FDR<0.05、差异倍数为 2 倍以上的 DEGs 进行基因本体论(gene ontology, GO)和京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)通路富集分析。

**1.2.4 lncRNA-miRNA-mRNA 相关竞争性内源 RNA 网络的构建** 采用 miRDB 数据库(<https://mirdb.org/>)及 TargetScan 数据库([https://www.targetscan.org/vert\\_80/](https://www.targetscan.org/vert_80/))检索筛选出的 DEGs miRNA-mRNA 的相互关系,进一步检索 Starbase 数据库(<https://rnasysu.com/encori/>)获取 lncRNA-miRNA 匹配情况。采用 cytoscape 3.9.0 软件构建基于 DEGs 的竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)网络并进行可视化。

**1.2.5 衰老相关基因与 DEGs 的交集获取** 使用 Human Ageing Genomic Resources(HAGR)数据库<sup>[6]</sup>中的 GenAge-Human 模块(<https://genomics.senescence.info/genes/human.html>),下载该数据库中所有人类衰老相关基因,并采用 R 语言的 VennDiagram 包绘制 DEGs 与衰老相关基因的 Venn 图。

**1.2.6 DEGs 的验证** 采用 ABI 7500 系统(美国 Applied Biosystems 公司)对前囊组织进行实时荧光定量 PCR 以验证测序结果。根据 RNAiso 试剂(北京 Takara 公司)的操作方法,将 8 个前囊组织混合为 1 个样本,从每个样本中提取总 RNA,用 1 μg 总 RNA 合成 cDNA,将等量的 cDNA 与 Faststart Universal SYBR Green Master Mix(美国 Roche 公司)混合。DEGs 检测引物序列见表 2,引物由北京擎科生物科技有限公司合成。PCR 反应条件:95 °C 预变性 30 s;95 °C 变性

表 1 2 个组患者基线资料比较  
Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

组别	例数/眼数	年龄*	男/女( <i>n</i> )	UCVA* ( $\bar{x}\pm s$ )	眼压* ( $\bar{x}\pm s$ , mmHg)	AL* ( $\bar{x}\pm s$ , mm)
早发性白内障组	48/48	37.19±4.59	28/20	0.97±0.52	16.04±3.44	23.98±1.20
年龄相关性白内障组	48/48	73.60±5.22	28/20	1.02±0.50	15.25±2.78	23.55±0.98
<i>t/Z</i> 值		-36.298		-0.509	1.240	1.941
<i>P</i> 值		<0.001		0.612	0.218	0.055
组别	例数/眼数	ACD* ( $\bar{x}\pm s$ , mm)	CCT* ( $\bar{x}\pm s$ , μm)	LT* ( $\bar{x}\pm s$ , mm)	WTW* ( $\bar{x}\pm s$ , mm)	DLI# [ <i>M</i> ( <i>Q</i> <sub>1</sub> , <i>Q</i> <sub>3</sub> ), 分]
早发性白内障组	48/48	3.31±0.37	508.44±25.04	4.39±0.41	11.69±0.52	1.60(0.81, 2.22)
年龄相关性白内障组	48/48	3.24±0.34	513.23±31.30	4.39±0.52	11.59±0.50	0.92(0.69, 2.42)
<i>t/Z</i> 值		1.024	-0.828	0.063	0.933	-0.839
<i>P</i> 值		0.308	0.410	0.950	0.353	0.401

注:(\* : 独立样本 *t* 检验;# : Mann-Whitney *U* 检验) UCVA: 裸眼视力;AL: 眼轴长度;ACD: 前房深度;CCT: 中央角膜厚度;LT: 晶状体厚度;WTW: 角膜水平直径;DLI: 晶状体功能失调指数 1 mmHg=0.133 kPa

Note: (\* : Independent samples *t*-test; # : Mann-Whitney *U* test) UCVA: uncorrected visual acuity; AL: axial length; ACD: anterior chamber depth; CCT: central corneal thickness; LT: lens thickness; WTW: white-to-white; DLI: dysfunctional lens index 1 mmHg=0.133 kPa

**表 2 DEGs 检测引物序列**  
**Table 2 Primer sequences for DEGs detection**

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
<i>ACTN4</i>	GCTTCTACCACGCTTTCTCG	TGACAGCCAGCACCTTACAG
<i>COX7A1</i>	GAGTGCGCGAGAAACAGAAG	ACAAGCTGTAGACAGTGCCG
<i>SCG5</i>	CCTGTCTCTGTGGAAAAACAGCAG	ATTGACACTCTCCGCTTTCC
<i>SERPINE1</i>	GACCTCAGGAAGCCCTAGA	TCAGGGTTCATCACTTGGC
<i>β-actin</i>	TGGCACCCAGCACAAATGAA	CTAAGTCATAGTCCGCTAGAAGCA

注:DEGs:差异表达基因

Note: DEGs: differentially expressed genes

10 s, 60 °C 退火及延伸 30 s, 共 40 个循环; 95 °C 变性 15 s, 60 °C 退火 60 s, 95 °C 再次变性 15 s, 以提高 PCR 产物的特异性。待反应结束后获得 Ct 值, 以 β-actin 作为内参, 采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法计算 mRNA 相对表达量。

### 1.3 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件和 GraphPad Prism 10.1.2 软件进行统计分析及作图。计量资料经 Shapiro-Wilk 检验证实符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; 不符合正态分布者以  $M(Q_1, Q_3)$  表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以频数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用双侧检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 2 个组 DEGs 及其功能分析

2 个组共鉴定出 678 个 DEGs, 其中 645 个下调, 33 个上调(图 1), 上调和下调前 5 位 DEGs 见表 3。DEGs 的 GO 富集分析获得 679 个富集词条, 细胞组分显著富集在胞内解剖结构及细胞器; 分子功能显著富集在蛋白结合及离子结合; 生物学过程显著富集在生物发育及细胞成分组织(图 2)。

KEGG 分析结果显示, DEGs 主要富集于肿瘤相关通路和 Notch、FoxO、mTOR 及 HIF-1 信号通路等(图 3、4)。

### 2.2 ceRNA 网络的构建

以 *P* 值较高 DEGs 中的 *ACTN4*、*COX7A1*、*SCG5*、*SERPINE1* 为靶点, 构建 lncRNA-miRNA-mRNA 的 ceRNA 网络, 得到 36 个互作 miRNA 和 48 个互作 lncRNA, 这些 miRNA 和 lncRNA 在调控靶基因表达及相关生物学过程中发挥重要作用(图 5)。

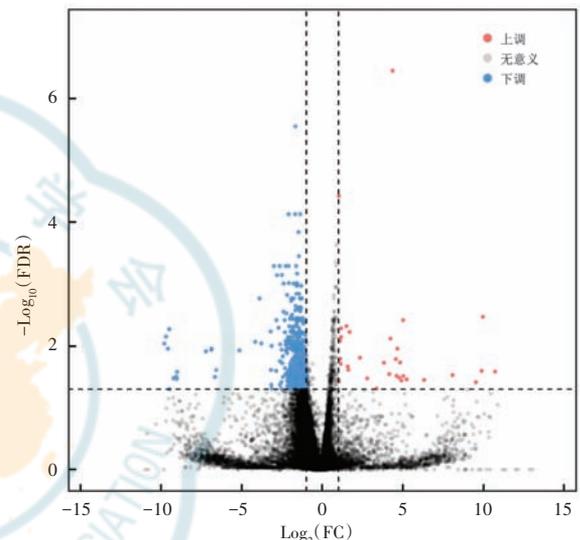
### 2.3 衰老相关基因与 DEGs 的交集基因

从 HAGR 下载了 307 个人类衰老相关基因, 与 678 个 DEGs 取交集后, 得到 22 个共同基因(图 6)。

为排除衰老对早发性白内障机制的混杂影响, 后续验证阶段中将这些基因排除在外。

### 2.4 2 个组 DEGs 的 mRNA 相对表达量比较

实时荧光定量 PCR 结果显示, *ACTN4*、*COX7A1*、*SCG5*、*SERPINE1* 的变化均与测序结果趋势一致。早发性白内障组患者前囊组织中 *COX7A1*、*SCG5*、*SERPINE1* 表达水平较年龄相关性白内障组患者明显升高, *ACTN4* 表达水平明显降低, 差异均有统计学意义( $t = 3.925, 4.266, 5.501, 3.213$ , 均  $P < 0.05$ )(表 4)。



**图 1 早发性白内障组与年龄相关性白内障组前囊组织 DEGs 火山图**  
筛选阈值为  $|FC| > 2$ , 红色代表上调基因, 蓝色代表下调基因  
FDR: 错误发现率; FC: 差异倍数; DEGs: 差异表达基因

**Figure 1 Volcano plot of DEGs in anterior lens capsule tissues between the presenile cataract group and the age-related cataract group**  
The filtering threshold was  $|FC| > 2$ . Red indicated upregulated genes; blue indicated downregulated genes. FDR: false discovery rate; FC: fold change; DEGs: differentially expressed genes

**表 3 2 个组上调和下调前 5 位 DEGs**  
**Table 3 Top five upregulated and downregulated DEGs in the two groups**

基因	<i>P</i> 值	Log <sub>2</sub> FC
<i>SCG5</i>	$0.217 \times 10^{-9}$	4.35
<i>SSR4</i>	$0.660 \times 10^{-8}$	1.02
<i>TYRPI</i>	$0.114 \times 10^{-4}$	9.95
<i>FHL2</i>	$0.189 \times 10^{-4}$	5.01
<i>PTPN20</i>	$0.288 \times 10^{-4}$	1.49
<i>MT-CO1</i>	$0.346 \times 10^{-9}$	-1.68
<i>NUAK2</i>	$0.201 \times 10^{-7}$	-2.10
<i>C4B</i>	$0.254 \times 10^{-7}$	-1.38
<i>ACTN4</i>	$0.274 \times 10^{-7}$	-1.69
<i>P3H2</i>	$0.618 \times 10^{-7}$	-1.48

注:DEGs:差异表达基因;FC:差异倍数

Note: DEGs: differentially expressed genes; FC: fold change

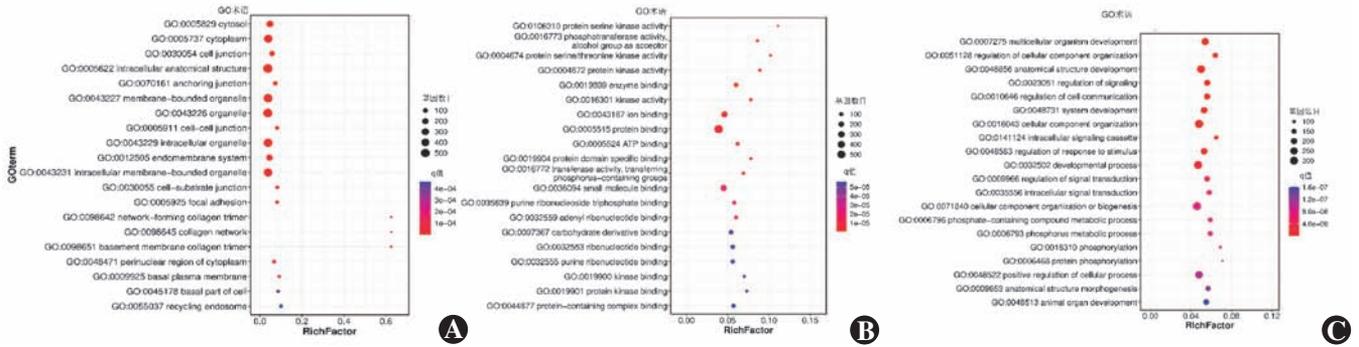


图 2 早发性白内障组与年龄相关性白内障组前囊组织 DEGs 基因本体论分析 A:细胞组分 B:分子功能 C:生物学过程 DEGs:差异表达基因

Figure 2 Gene ontology analysis of DEGs in anterior lens capsule tissues between the presenile cataract group and the age-related cataract group A: Cellular component B: Molecular function C: Biological process DEGs: differentially expressed genes

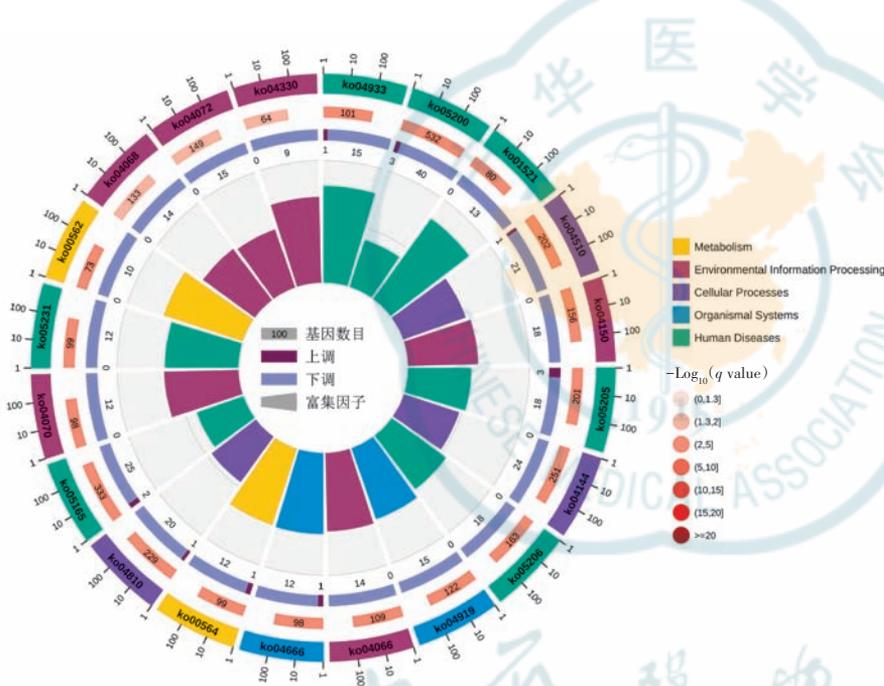


图 3 早发性白内障组与年龄相关性白内障组前囊组织 DEGs 京都基因与基因组百科全书富集圈图 自外向内第 1 圈为富集前 20 位的通路;第 2 圈为 DEGs 背景中该通路的数目以及 q 值,DEGs 背景数量越多条形越长,颜色越红 q 值越小;第 3 圈为上/下调 DEGs 比例条形图,深紫色代表上调 DEGs 比例,浅紫色代表下调 DEGs 比例;第 4 圈为各通路的富集因子值 DEGs:差异表达基因

Figure 3 Kyoto encyclopedia of genes and genomes enrichment circular plot of DEGs in anterior lens capsule tissues between the presenile cataract group and the age-related cataract group From outer to inner rings: the first ring showed the top 20 enriched pathways; the second ring showed the number of DEGs and q values for each pathway (longer bars indicated more genes; darker red indicated smaller q values); the third ring showed the proportion of upregulated and downregulated DEGs (dark purple for upregulated, light purple for downregulated); the fourth ring represented the enrichment factor of each pathway DEGs: differentially expressed genes

### 3 讨论

早发性白内障的形成可能受到遗传、环境及代谢多因素的共同影响。除高血压、吸烟、紫外线暴露等环境因素外,遗传背景也被认为在其发生中发挥关键作用<sup>[4,7]</sup>。尽管早发性白内障尚未被严格定义

为一种病因学分类,但作为一类在 45 岁前即出现显著晶状体混浊并无明确致病因素的患者群体,其临床特征在研究中被逐步认识,相关代谢组学、蛋白组学及影像学研究亦逐渐开展,提示其可能具有相对独立的分子改变与致病机制。既往代谢组学研究发现,早发性白内障患者房水中多种代谢物,如丙酮酸、棕榈酸、亮氨酸、脯氨酸及抗坏血酸水平显著改变,提示丙酮酸代谢、谷胱甘肽代谢、半胱氨酸-蛋氨酸代谢及糖酵解等通路紊乱可能与早发性白内障的晶状体上皮细胞功能障碍及氧化应激密切相关<sup>[3]</sup>。对前囊晶状体上皮细胞的电子显微镜观察结果揭示,细胞结构异常,如空泡、细胞肿胀、拉伸形成孔道,可能是早发性白内障发展的重要基础<sup>[7]</sup>。

随着转录组学技术的成熟,其在解析复杂疾病机制中的应用日益广泛<sup>[8-9]</sup>。真核生物个体的

发育,以及细胞的生长、分化和凋亡过程,实质上是基因选择性表达及调控的结果。通过识别 DEGs 可以在一定程度上揭示不同状态下的分子特征,为探究疾病的发病机制提供线索。因此,本研究基于转录组学技术,严格根据既往早发性白内障的定义<sup>[10]</sup>,从基因水平为早发性白内障提供新的研究视角。

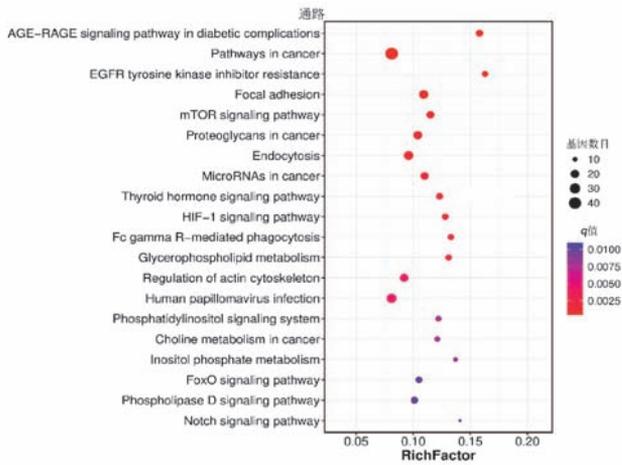


图 4 早发性白内障组与年龄相关性白内障组前囊组织 DEGs 涉及 的信号转导通路 仅纳入  $q$  值最小的前 20 条通路,颜色越红  $q$  值越 小,气泡越大数量越多 DEGs: 差异表达基因

Figure 4 Signal transduction pathways involving DEGs in anterior lens capsule tissues between the presenile cataract group and the age-related cataract group Only the top 20 pathways with the smallest  $q$  values were shown; darker red indicated smaller  $q$  values; bigger bubble represented more genes DEGs: differentially expressed genes

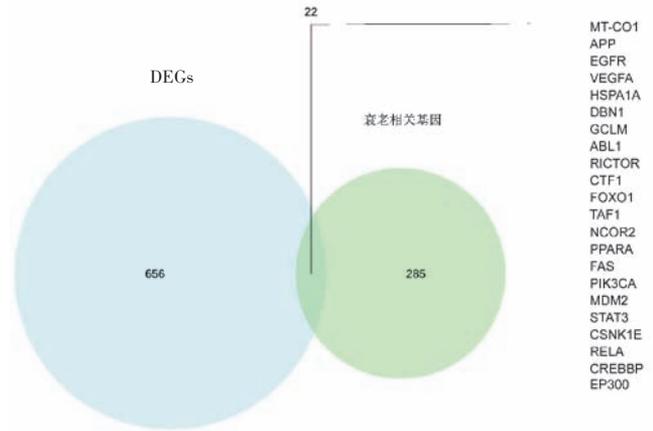


图 6 衰老相关基因与 DEGs 交集的 Venn 图 DEGs: 差异表达 基因

Figure 6 Venn diagram showing the intersection between aging-related genes and DEGs DEGs: differentially expressed genes

在本研究中, mRNA 测序共鉴定出 678 个 DEGs, 其中 645 个呈下调趋势, 这种广泛的表达抑制提示早 发性白内障晶状体组织在功能及结构完整性维持、代

谢调节方面的普遍失衡。进一步的 GO 功能富集分 析显示, DEGs 在细胞组分 方面显著富集于胞内解剖 结构与细胞器, 提示晶状体 细胞内部结构完整性与器 官功能可能受损, 影响蛋白 加工与代谢稳定性, 最终加 速晶状体混浊。在分子功 能方面, DEGs 显著富集于 蛋白结合和离子结合, 提示 晶状体蛋白之间的相互作 用与金属离子稳态受到干 扰, 而任何可能影响蛋白空 间构象与聚集状态的因素 均可能损害晶状体的光学 透明性。生物学过程方面, DEGs 富集于生物发育与 细胞成分组织, 表明结构维 持方面可能出现异常, 这与 早发性白内障晶状体上皮 细胞的病理性改变一致<sup>[7,11]</sup>。

KEGG 通路分析结果 显示, 多个与细胞分化、应 激反应、衰老密切相关的信

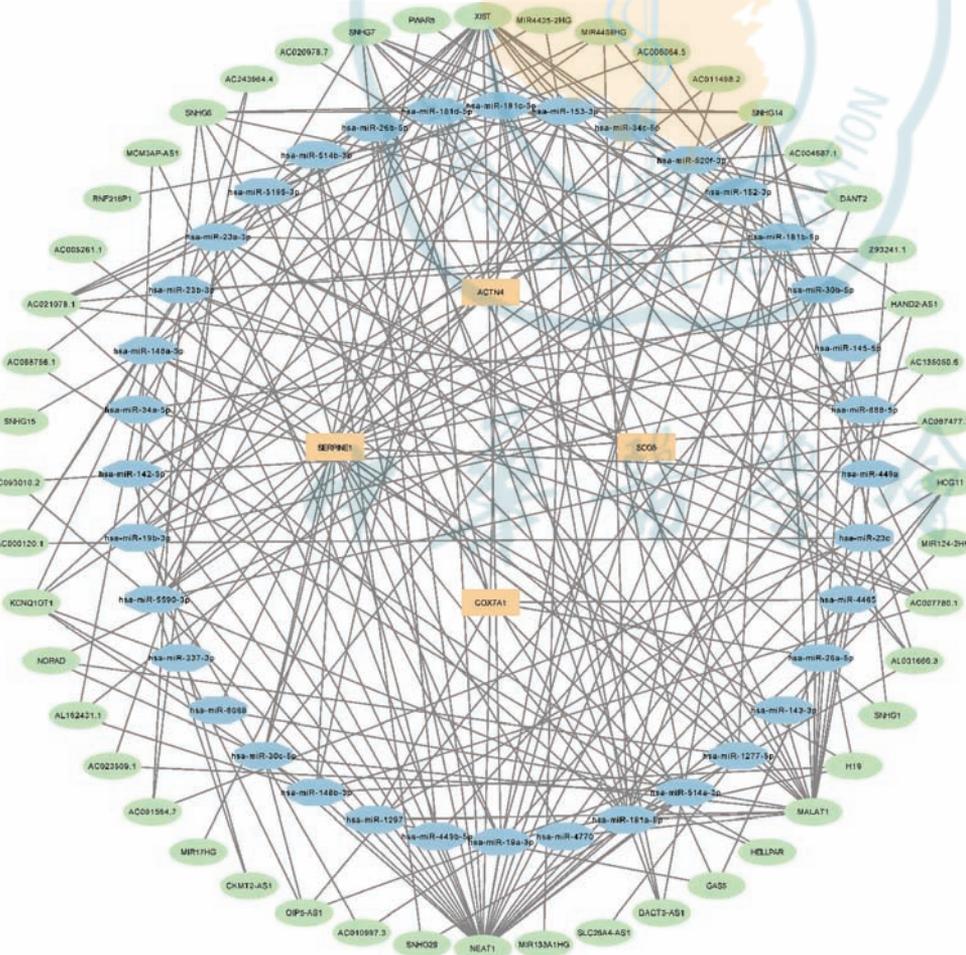


图 5 基于 *ACTN4*, *COX7A1*, *SCG5*, *SERPINE1* mRNA 的竞争性内源 RNA 网络 得到 36 个交互 miRNA 及 48 个交互 lncRNA 黄色: mRNA; 蓝色: miRNA; 绿色: lncRNA

Figure 5 Competing endogenous RNA network based on *ACTN4*, *COX7A1*, *SCG5*, and *SERPINE1* mRNA A total of 36 interacting miRNAs and 48 interacting lncRNAs were identified Yellow: mRNA; blue: miRNA; green: lncRNA

表 4 早发性白内障组与年龄相关性白内障组

DEGs 的 mRNA 相对表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Table 4 Comparison of relative mRNA expression levels of DEGs between the presenile cataract group and the age-related cataract group ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	样本量	ACTN4	COX7A1	SCG5	SERPINE1
早发性白内障组	6	0.403±0.200	19.090±7.975	5.871±1.911	7.996±2.190
年龄相关性白内障组	6	1.022±0.268	1.014±0.213	1.060±0.408	1.013±0.194
t 值		3.213	3.925	4.266	5.501
P 值		0.032	0.017	0.013	0.005

注: (独立样本 t 检验) DEGs: 差异表达基因

Note: (Independent samples t-test) DEGs: differentially expressed genes

号轴参与早发性白内障的发生,包括 Notch、FoxO、mTOR 及 HIF-1 等关键通路。Notch 信号通路是晶状体发育调控的重要通路<sup>[12]</sup>,其表达变化可能影响上皮细胞分化并加速组织退变。FoxO 信号通路通常在细胞遭受氧化损伤或营养缺乏时被激活<sup>[13]</sup>,曾在晶状体上皮细胞中被证实对氧化应激诱导的细胞死亡具有抑制作用<sup>[14]</sup>,因此,其表达下调可能会削弱晶状体的抗氧化应激能力,导致早期氧化损伤的累积。mTOR 信号轴调控细胞代谢与自噬平衡,其异常富集提示自噬抑制与蛋白聚集过程在晶状体中可能存在异常,对透明结构的维持造成损害<sup>[15]</sup>。HIF-1 信号通路作为对低氧环境的适应机制,其异常可能反映晶状体长期处于慢性氧化应激状态,进而打破氧化还原的动态平衡,推动蛋白质变性以及最终的晶状体混浊形成<sup>[16-17]</sup>。此外,DEGs 还富集于多条肿瘤相关通路,包括肿瘤的蛋白聚糖调控、miRNA 调控以及胆碱代谢等,提示早发性白内障可能伴随晶状体微环境的结构性紊乱、广泛的转录后调控失衡、膜脂代谢紊乱,进而影响晶状体上皮细胞的正常功能及蛋白稳态维持,促进混浊形成。

基于实验验证结果,本研究进一步筛选出了 4 个潜在关键基因。COX7A1 作为线粒体呼吸链复合物 IV 成员,参与细胞氧化磷酸化过程,是维持细胞能量稳态的关键因子。既往研究证实了 COX7A1 在肿瘤代谢和治疗中的巨大潜力,发现其在胃癌组织中可通过调节成纤维细胞的数量及成纤维细胞与免疫细胞间的细胞通讯来诱导免疫逃逸,影响肿瘤侵袭性<sup>[18-19]</sup>。SCG5 作为分泌蛋白加工的伴侣分子,可能参与异常蛋白的处理或分泌通路,在多种恶性肿瘤组织中表达增强<sup>[20]</sup>。因此,COX7A1 及 SCG5 的异常上调可能参与晶状体细胞与周围基质细胞的相互作用,影响细胞外基质稳定性和细胞黏附状态,进而影响晶状体的稳态。SERPINE1 在多种退行性疾病中被认为是应激后组织

反应的标志,其表达上调提示晶状体组织可能处于持续应激状态,并伴随纤维化或细胞外基质重塑过程<sup>[21-22]</sup>。ACTN4 编码  $\alpha$ -辅肌动蛋白,与细胞结构维持密切相关<sup>[23]</sup>,ACTN4 下调可能反映细胞骨架网络的不稳定,即晶状体上皮细胞的机械支持系统被削弱,加速晶状体透明性的丧失。值得注意的是,本研究筛选出的 4 个关键基因在多个显著富集的 KEGG 通路中具有潜在的功能联系,提示其可能不仅具有表达差异,也与早发性白内障相关病理通路高度关联。COX7A1 与 HIF-1 信号通路密切相关,可能调节晶状体对低氧环境的适应与氧化磷酸化状态的维持;SCG5 作为分泌调控相关分子,其上调可能影响 mTOR 信号轴介导的细胞代谢及蛋白加工;SERPINE1 与 Notch 通路及肿瘤微环境重塑密切相关,可能在晶状体纤维化或组织重塑中具有诱导效应;ACTN4 则可能通过调控 FoxO 信号轴影响细胞骨架稳定性与应激应答。这些关键基因在通路中的潜在作用,为深入阐释早发性白内障的病理机制提供了重要线索。

综上所述,本研究利用转录组学分析技术对比了早发性白内障与年龄相关性白内障患者的基因表达差异,结合富集分析结果与关键基因的表达模式可以推测,早发性白内障并非单纯的加速老化过程,可能由晶状体上皮细胞结构破坏、代谢通路紊乱及氧化还原失衡等多因素协同驱动,形成早发性晶状体混浊的复杂病理过程,这为深入理解早发性白内障的发病机制提供了基础,也为开发早期干预靶点提供了思路。然而,需要指出的是,在本研究中由于晶状体前囊组织面积较小,导致 RNA 起始量不足,故采用了将多例样本等量混合的策略,在一定程度上提高了 RNA 量,然而合并后得到的表达谱反映混合个体的平均信号,难以捕捉单个样本的特异性变化。今后的研究可通过增加样本量和生物学重复数,更充分地评估群体内变异并验证差异表达结果的稳定性和普适性。另外,本研究虽揭示了早发性白内障的相关信号通路及潜在关键基因,但尚未明确各通路之间的调控网络及因果关系,仍需进一步的功能实验验证以阐明具体机制。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 徐素:参与选题及研究设计、研究实施、论文撰写;司玮、张宇航:研究实施、论文修改;黄玥琳:研究实施、可视化分析;李福祺、邵敬芝:参与选题及研究设计、数据审核;毛一、杜珊珊:数据审核、论文修改;祁颖、张凤妍:数据审核、论文定稿

## 参考文献

- [1] Shiels A, Hejtmancik JF. Genetic origins of cataract [J]. Arch Ophthalmol, 2007, 125(2): 165-173. DOI: 10.1001/archoph.125.

2. 165.
- [2] Shiels A, Hejtmancik JF. Mutations and mechanisms in congenital and age-related cataracts[J]. *Exp Eye Res*, 2017, 156 : 95–102. DOI: 10.1016/j.exer.2016.06.011.
- [3] 陈曦腾, 高楠, 寇振宇, 等. 早发性白内障与年龄相关性白内障患者房水代谢组学的差异研究[J]. *中华眼科杂志*, 2024, 60(6) : 518–527. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20240106-00013. Chen XT, Gao N, Kou ZY, et al. Differential analysis of aqueous humor metabolomics between presenile cataract and senile cataract[J]. *Chin J Ophthalmol*, 2024, 60(6) : 518–527. DOI: 10.3760/cma.j.cn112142-20240106-00013.
- [4] López Valverde G, García Martín E, Larrosa Povés JM, et al. Correction: study of association between pre-senile cataracts and the polymorphisms rs2228000 in XPC and rs1042522 in p53 in Spanish population[J/OL]. *PLoS One*, 2017, 12(1) : e0171395[2025-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28125715/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0171395.
- [5] Holliday M, Singer ES, Ross SB, et al. Transcriptome sequencing of patients with hypertrophic cardiomyopathy reveals novel splice-altering variants in *MYBPC3*[J/OL]. *Circ Genom Precis Med*, 2021, 14(2) : e003202[2025-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33657327/>. DOI: 10.1161/CIRCGEN.120.003202.
- [6] Tacutu R, Thornton D, Johnson E, et al. Human ageing genomic resources: new and updated databases[J]. *Nucleic Acids Res*, 2018, 46(D1) : D1083–D1090. DOI: 10.1093/nar/gkx1042.
- [7] Andjelic S, Drašlar K, Hvala A, et al. Structural characteristics of the lens in presenile cataract [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8 : 802275. DOI: 10.3389/fmed.2021.802275.
- [8] 张咏雅, 李晓华, 赵雪茹, 等. MeCP2 诱导的视网膜色素上皮细胞转录组和 m6A 的改变[J]. *中华实验眼科杂志*, 2024, 42(5) : 408–416. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230920-00105. Zhang YY, Li XH, Zhao XR, et al. MeCP2-induced alterations of transcriptome and m6A modification in retinal pigment epithelial cell [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2024, 42(5) : 408–416. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20230920-00105.
- [9] 刘丽芳, 曾锦惠, 黄楚开, 等. RNA 测序法比较 POAG 与非 POAG 供体眼球小梁网基因表达的差异[J]. *中华实验眼科杂志*, 2020, 38(8) : 646–652. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191018-00451. Liu LF, Zeng JH, Huang CK, et al. Differential gene expression profiles of trabecular meshwork between POAG and non-POAG donated eyes by using RNA-sequencing[J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2020, 38(8) : 646–652. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20191018-00451.
- [10] Praveen MR, Shah GD, Vasavada AR, et al. A study to explore the risk factors for the early onset of cataract in India[J]. *Eye (Lond)*, 2010, 24(4) : 686–694. DOI: 10.1038/eye.2009.137.
- [11] Wu J, Zhou J, Ping X, et al. Scanning and transmission electron microscopy study of anterior lens epithelium in presenile cataract[J]. *Int Ophthalmol*, 2020, 40(6) : 1411–1418. DOI: 10.1007/s10792-020-01307-6.
- [12] Ni Y, Liu L, Jiang F, et al. JAG1/Notch pathway inhibition induces ferroptosis and promotes cataractogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2025, 26(1) : 307. DOI: 10.3390/ijms26010307.
- [13] Li H, Gao L, Du J, et al. Differentially expressed gene profiles and associated ceRNA network in ATG7-deficient lens epithelial cells under oxidative stress[J]. *Front Genet*, 2022, 13 : 1088943. DOI: 10.3389/fgene.2022.1088943.
- [14] Li G, Luna C, Navarro ID, et al. Resveratrol prevention of oxidative stress damage to lens epithelial cell cultures is mediated by forkhead box O activity[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(7) : 4395–4401. DOI: 10.1167/iovs.10-6652.
- [15] Liu WN, Huang HL, Lan Y, et al. Hyperhomocysteine promotes cataract development through mTOR-mediated inhibition of autophagy and connexins expression [J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 140 : 112827. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112827.
- [16] Takashima M, Nagaya M, Takamura Y, et al. HIF-1 inhibition reverses opacity in a rat model of galactose-induced cataract [J/OL]. *PLoS One*, 2024, 19(2) : 0299145[2025-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38416732/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0299145.
- [17] Ababneh H, Balogh E, Csiki DM, et al. High glucose promotes osteogenic differentiation of human lens epithelial cells through hypoxia-inducible factor (HIF) activation [J/OL]. *J Cell Physiol*, 2024, 239(5) : e31211[2025-04-25]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38304971/>. DOI: 10.1002/jcp.31211.
- [18] Wang SY, Wang YX, Shen A, et al. Construction of a gene model related to the prognosis of patients with gastric cancer receiving immunotherapy and exploration of *COX7A1* gene function [J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1) : 180. DOI: 10.1186/s40001-024-01783-x.
- [19] Wang SY, Yang XQ, Wang YX, et al. Overexpression of *COX7A1* promotes the resistance of gastric cancer to oxaliplatin and weakens the efficacy of immunotherapy [J]. *Lab Invest*, 2024, 104(8) : 102090. DOI: 10.1016/j.labinv.2024.102090.
- [20] Zhang W, Wang R, Yi Z, et al. Investigation of the expression and regulation of *SCG5* in the context of the chromogranin-secretogranin family in malignant tumors [J]. *Protein Pept Lett*, 2024, 31(9) : 657–666. DOI: 10.2174/0109298665325956240819064853.
- [21] Matveeva D, Kashirina D, Ezdakova M, et al. Senescence-associated alterations in matrixome of mesenchymal stem cells[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10) : 5332. DOI: 10.3390/ijms25105332.
- [22] Catarinella G, Nicoletti C, Bracaglia A, et al. SerpinE1 drives a cell-autonomous pathogenic signaling in Hutchinson-Gilford progeria syndrome[J]. *Cell Death Dis*, 2022, 13(8) : 737. DOI: 10.1038/s41419-022-05168-y.
- [23] Yang Z, Peng Y, Wang Y, et al. KLF5 regulates actin remodeling to enhance the metastasis of nasopharyngeal carcinoma [J]. *Oncogene*, 2024, 43(23) : 1779–1795. DOI: 10.1038/s41388-024-03033-0.

(收稿日期:2025-08-06 修回日期:2025-12-20)

(本文编辑:骆世平 刘艳)

## 广告目次

瑞秀复(眼科用生物羊膜) 广州瑞泰生物科技有限公司……封二

镜净® GP 硬性接触镜护理消毒仪 广州瑞泰生物科技有限公司……前插 3 正

中华医学期刊 APP 《中华医学杂志》社有限责任公司……前插页 3 反

沃丽汀(卵磷脂络合碘片) 广东泰恩康医药股份有限公司……封三

中华医学期刊全文数据库 《中华医学杂志》社有限责任公司……封底