

# 捕捉眼病的临界转变：基于临界慢化理论的眼科精准诊疗新视角

康玉婷 王宁利 李仕明

首都医科大学附属北京同仁医院 北京同仁眼科中心 北京市眼科研究所 视神经相关眼病智能诊断技术与设备研发北京市重点实验室 国家眼科诊断与治疗设备工程研究中心, 北京 100730

通信作者: 李仕明, Email: lishiming81@163.com

**【摘要】** 临界慢化(CSD)理论描述复杂系统在达到临界点时的恢复能力会随着韧性降低而显著下降, 可以作为系统即将发生状态转变的早期预警信号。动态网络生物标志物(DNB)作为其高维系统的延伸, 已在肿瘤等领域验证其早期预警的临床意义。随着人工智能和多组学等技术的发展, 眼科领域已发现了许多眼病相关的生物标志物, 主要被用于评估疾病严重程度、预测疾病发生概率等, 但尚不能在关键可逆期内预警即将发生的临界转变。这些新发现的眼病生物标志物, 能否与 CSD/DNB 理论进行融合, 可能是实现眼科精准诊疗的一个切入点。本文梳理 CSD/DNB 理论的概念、原理和发展脉络, 探究其与眼科领域交叉的可能性, 针对眼科临床数据获取难的痛点提出单样本网络推断及居家监测等解决策略, 重点探讨该理论在新生血管性疾病的稳定性监测、青光眼等神经退行性病进展风险评估, 以及近视和角膜扩张等疾病失稳中的应用潜力, 同时对比该理论与传统人工智能预测模型的优劣, 为眼科疾病的动态监测和干预提供新的理论视角。

**【关键词】** 眼病; 临界慢化; 动态网络生物标志物; 早期预警; 精准诊疗

**基金项目:** 国家重点研发计划(2022YFC3502502); 国家自然科学基金(82471113); 北京市高创计划登峰项目(G202512030); 北京市科技新星计划交叉合作项目(20250484983); 北京市自然科学基金(L248023); 首都卫生发展科研专项(2024-2G-1081); 首都医科大学优秀青年人才项目 A 类(A2307)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20260129-00052

## Capturing critical transitions in ocular diseases: a novel perspective for precision ophthalmology via critical slowing down

Kang Yuting, Wang Ningli, Li Shiming

Beijing Tongren Eye Center, Beijing Tongren Hospital, Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Key Laboratory of Intelligent Diagnosis Technology and Equipment for Optic Nerve-Related Eye Diseases, National Engineering Research Center for Ophthalmology, Capital Medical University, Beijing 100730, China

Corresponding author: Li Shiming, Email: lishiming81@163.com

**【Abstract】** The theory of critical slowing down (CSD) posits that as a complex system approaches a critical tipping point, its ability to recover from perturbations significantly declines due to a loss of resilience. Consequently, CSD serves as a potent early warning signal for imminent state transitions. As an extension of CSD applied to high-dimensional systems, dynamic network biomarkers (DNBs) have demonstrated clinical value in providing early warnings for diseases such as cancer. With advancements in artificial intelligence and multi-omics technologies, numerous ocular disease-related biomarkers have been identified. However, current clinical applications primarily utilize these biomarkers to assess disease severity or predict incidence probabilities, failing to provide early warnings of imminent critical transitions within the crucial reversible therapeutic window. Integrating these newly discovered biomarkers with CSD and DNB theories represents a promising entry point for achieving precision diagnosis and treatment in ophthalmology. This article systematically elucidates the conceptual frameworks, underlying principles, and historical evolution of CSD/DNB theories, exploring their potential for cross-disciplinary synergy within the ophthalmic field. Addressing the clinical bottleneck of high-frequency longitudinal data acquisition, we propose technical pathways including single-sample network inference and home-based monitoring strategies. This review

primarily investigates the potential of these theories in monitoring homeostatic stability in neovascular diseases, assessing progression risks in neurodegenerative conditions such as glaucoma, and predicting structural decompensation in myopia and corneal ectasia. Furthermore, by contrasting CSD/DNB with traditional artificial intelligence-based predictive models, this work provides a novel theoretical perspective for the proactive monitoring and early intervention of ocular diseases.

**[Key words]** Eye diseases; Critical slowing down; Dynamic network biomarkers; Early warning; Precision diagnosis and treatment

**Fund program:** National Key R&D Program (2022YFC3502502); National Natural Science Foundation of China (82471113); Beijing High-level Talent Gathering Program Peak Project (G202512030); Beijing Municipal Science and Technology Nova Program Cross-Cooperation Project (20250484983); Beijing Natural Science Foundation (L248023); Capital Health Development Research Project (2024-2G-1081); Excellent Young Talents Program Class A of Capital Medical University (A2307)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20260129-00052

青光眼、年龄相关性黄斑变性及糖尿病视网膜病变等复杂眼病,在临床上往往表现为隐匿性起病与不可逆性的功能损害。传统的诊疗范式主要依赖于眼压、视网膜厚度或视觉功能指标的“静态”评估,即通过单一时间点的检查值来判断病情的严重程度。然而,眼生理系统是一个高度动态且复杂的非线性系统,疾病的演进并非总是呈平缓波动趋势,而常表现为从“健康稳态”向“疾病状态”的突发性转变。

将临界转变理论与动态网络生物标志物(dynamic network biomarkers, DNB)引入眼科临床,可有效构建一套能够捕捉眼生理系统失稳的技术路径。这一系统的构建,不仅要求我们解决临床环境下高频纵向数据获取难的痛点,更需要建立一套将现有静态生物标志物转化为动态预警信号的方法论。通过识别系统在发生不可逆损伤前的“失稳”迹象,可实现研究重心从关注“已病”的结构改变转向关注“欲病”的系统韧性衰减,从而实现从被动治疗向主动预警的模式转变。本文梳理临界慢化(critical slowing down, CSD)/DNB理论的概念、原理和发展脉络,探究其与眼科领域交叉的可能性,为眼科疾病的动态监测和干预提供新的理论视角。

## 1 CSD 与 DNB

### 1.1 CSD: 预测系统转变的通用前兆

复杂系统的演化往往并非平缓的线性过程,有些系统会在内外因素的影响下发生由稳定系统转化为不稳定系统的突然性转变,即临界转变<sup>[1]</sup>。在临界转变前,系统往往会经历一个 CSD 的预警阶段。CSD 是指当一个系统的稳定性降低,其从微小扰动中恢复的速度会明显变慢,恢复时间也随之延长<sup>[2-3]</sup>。为了更直观地阐释其背后的数学原理,可将健康的眼生理系统

类比为处于“势能景观(Potential Landscape)”深谷底部的球:系统受到微小扰动(如一过性眼压波动、光氧化应激)后能迅速滚回原位,这种自我修复能力定义为系统的“韧性”;随着病理性因素的持续累积,系统逼近临界点,原来的深谷会逐渐变浅、变宽。此时,同样的扰动会导致球恢复至平衡态的速度大幅变慢。其中状态变量的方差(指数据围绕均值波动的大小,波动越大,系统越不稳定)和一阶自相关系数(指同一变量在相邻时刻数值的关联,关联越紧密,系统越迟钝)的升高是系统恢复变慢的 2 个重要预警信号<sup>[4-5]</sup>。该原理已在古气候转变<sup>[6-8]</sup>、生态系统崩溃等领域的实证研究中得到验证。

### 1.2 DNB: CSD 理论的高维生物系统延伸

随着高通量组学技术的发展,研究视角已经从生理指标转变到分子网络。许多复杂疾病(如癌症、癫痫或抑郁症等)的发生和发展过程被视为从健康稳态到疾病稳态的过渡;但是经典的单变量 CSD 指标无法描绘高维度和高复杂度分子互作网络的全景图<sup>[9]</sup>。为了解决该问题, DNB 理论被提出并作为 CSD 理论在高维生物系统中的延伸<sup>[10]</sup>。在疾病临界点到来之前,系统中会出现 1 个分子模块,该模块具有 3 个标志性特征:(1)模块内分子(基因、蛋白等)的相关性显著增强;(2)模块内分子的波动性(以标准差或方差表示)急剧升高;(3)模块与网络其他分子的相关性显著降低<sup>[11]</sup>。DNB 的理论和算法不断演进,已从早期需要多个时间点样本的模型,发展为更适用于临床的单样本 DNB 算法(如 SNMB<sup>[12]</sup>、SKLD<sup>[13]</sup>、SMFE<sup>[14]</sup>等),为疾病的超早期预警和干预提供了理论指导。该理论在识别肿瘤发生<sup>[15]</sup>、转移<sup>[16]</sup>、药物耐药<sup>[17]</sup>及其他复杂疾病<sup>[18-19]</sup>的临界转变中具有广泛的临床价值,为疾病不可逆转变前的主动干预提供了有效途径。

## 2 眼科建模方法与数据获取策略的技术路径

### 2.1 克服数据瓶颈:从高频采样到单样本推断

传统的 CSD 分析高度依赖密集的时间序列数据,而眼科临床中,尤其是慢性进展性疾病患者难以实现高频随访,目前主要有 2 条解决路径:(1)利用单样本网络算法(sDNB)进行推断 针对多组学数据同步采集成本高、患者依从性差的难题,新近发展的 sDNB 算法通过构建大规模健康或疾病人群的参考网络,使得仅需患者单一时间点的样本(如单次房水检测或单次多模态影像),即可计算该个体分子网络当前的协同波动指数,极大地降低了对长时序数据的依赖;(2)整合居家监测与远程医疗技术 针对眼压、视功能等宏观指标,利用家用眼压计、手持式便携光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)仪及基于智能手机的视功能自测 APP,可低成本获取高频次时间序列数据。这些高频数据能够捕捉系统在短时间内的波动特征,为 CSD 预警信号的提取提供充足的采样密度。

### 2.2 影像学生物标志物:从结构量化向动态分析的重构

在解决了数据获取路径后,接下来的关键在于如何利用这些数据,将传统的静态影像指标重构为动态信号。作为眼科影像学的主要技术,OCT 的分析潜力已被深度学习算法充分挖掘,传统的 OCT 图像解读多依赖于定性观察,而深度学习则可使 OCT 图像成为更精准、更可靠的定量分析模型,例如人工智能(artificial intelligence, AI)能够实现年龄相关性黄斑变性中视网膜下/内液体的纳米升级别体积量化,并发现液体体积的波动性与黄斑纤维化等不良预后密切相关<sup>[20-21]</sup>。在 CSD 视角下,我们不仅关注积液的绝对值,更应监测其随时间波动的方差变化。在青光眼领域,利用深度学习可对纵向共聚焦显微镜序列影像进行分析,精准量化视盘结构的致密变形<sup>[22]</sup>,或基于黄斑整体三维形态的拓扑学参数和体积参数进行早期诊断<sup>[23]</sup>。若能结合纵向监测计算其自相关系数,将比单纯的视网膜神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度变薄更早揭示视网膜神经节细胞结构的稳定性丧失。此外,AI 从眼底图像中分析得出的“眼底屈光度偏差(fundus refraction offset, FRO)”<sup>[24]</sup>及“视网膜年龄差”<sup>[25-27]</sup>等新概念,均可作为评估全身及局部系统稳态的动态观测变量。

### 2.3 体液分子与单细胞图谱:构建动态预警网络

眼部体液(泪液、房水、玻璃体)及单细胞技术提

供了疾病微观世界的丰富信息,现有研究已证实泪液中的炎症细胞因子,如白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、单核细胞趋化蛋白(monocyte chemoattractant protein, MCP-1)水平与高度近视性黄斑变性的严重程度显著相关<sup>[28]</sup>;圆锥角膜患者泪液中,促炎因子和氧化应激标志物水平升高,抗氧化剂水平降低<sup>[29-31]</sup>;在甲状腺相关眼病<sup>[32]</sup>和干燥综合征相关干眼<sup>[33]</sup>中,泪液的细胞因子和蛋白质组学谱也显示出特异性改变。然而,CSD 理论认为,有效的预警信号并非源于单一因子的浓度升高,而是来自这些因子间相关性的突然增强(即协同波动)以及它们自身波动的同步剧增。这种从“浓度描述”向“网络关联分析”的转变,是实现临界预警的核心。眼内液体更能反映眼内深度病变,如房水深度 RNA 测序获得与原发性开角型青光眼相关的特异基因转录本,可区分稳定期与进展期患者<sup>[34]</sup>;房水神经丝轻链水平检测有助于评估青光眼神经退行性病变<sup>[35]</sup>;视网膜母细胞瘤患者房水蛋白质组学分析获得不同疾病阶段的特异性蛋白表达谱,为其诊断提供了“液体活检”基础<sup>[36]</sup>;糖尿病视网膜病变患者玻璃体与血浆代谢物联合测序已建立良好的诊断模型<sup>[37]</sup>等,这些研究为揭示疾病的发生和发展机制提供了重要切入点和关键信息。结合人类房水流出通路及健康角膜的单细胞图谱<sup>[38-39]</sup>,可明确基本功能单位的分子联系,这是建立精准 DNB 模型、识别驱动系统失稳的关键分子模块的生物学基础。

## 3 整合 CSD 和眼科生物标志物的眼科临床应用场景

基于前述建模方法与数据获取策略的技术路径,CSD/DNB 理论在眼科临床的应用并非理论模型的简单平移,而是对传统诊疗范式的深层重构。眼科疾病虽病理机制各异,但在系统动力学层面均表现为由生理稳态向病理稳态的跨越,且在转变发生前均存在韧性逐渐丧失的通用阶段。为系统展现该理论的应用潜力,本章将针对新生血管性与炎症性眼病的失稳监测、神经退行性病变的韧性量化,以及结构性疾病生物力学的失代偿预测这三大核心场景,深度剖析如何利用动态预警信号识别疾病演变的“机会窗口”。

### 3.1 新生血管性、增生性与炎症性眼病的临界转变预警

新生血管性年龄相关性黄斑变性、糖尿病性黄斑水肿等渗出性眼病的病理本质是血-视网膜屏障失稳。基于深度学习的 OCT 影像自动分割技术,实现了对视网膜积液从定性观察向高精度定量分析的跨越。液体体积波动性与黄斑纤维化等不良预后相关联<sup>[20]</sup>,

与 CSD 中“方差增加”对临界点前兆预测的概念基本一致。

通过纵向监测房水或玻璃体中的炎症分子网络,利用 DNB 理论检测驱动失稳的“促血管生成/促炎分子网络”,结合影像学 CSD 信号,可建立稳健的多模态预警系统。在增生性玻璃体视网膜病变发生时伴有复杂的炎症纤维化因子网络<sup>[40]</sup>,在 OCT 影像尚未显示明显纤维化改变前,通过 sDNB 检测到促纤维化网络从静止到失控的特征改变,将为临床从“被动治疗”转向“主动干预”创造机会。这一思路同样适用于葡萄膜炎<sup>[41]</sup>、干燥综合征相关干眼<sup>[33]</sup>、甲状腺相关眼病<sup>[32]</sup>的早期预警。

### 3.2 青光神经退行性变的韧性量化与进展预测

青光眼是典型的神经退变过程,视网膜神经节细胞网络在眼压升高时失去韧性,功能最终崩溃。传统方法所监测的 RNFL 厚度线性变化率受限于测量变异性,难以实现提前预测<sup>[42]</sup>。CSD 理论主张监测系统对扰动的响应,观察 RNFL 厚度、黄斑拓扑结构<sup>[23]</sup>或视盘形态<sup>[22]</sup>等的时序序列,计算其自然生理波动的方差/自相关,即可直接量化结构网络的“韧性”。CSD 监测模式的核心优势在于“自身参照”,即不关注 RNFL 厚度是否低于人群正常均值,而关注该个体厚度波动序列的统计特征是否出现“慢化”。这种基于个体化序列动态变化的评估,能够有效消除不同患者之间基线差异对预警系统的干扰。结合房水流出通路单细胞图谱<sup>[39]</sup>,进一步探究引起青光眼发展的特异细胞亚群和失调网络,可为青光眼乃至更广泛的神经退行性疾病风险评估提供参考<sup>[43]</sup>。

### 3.3 近视、角膜扩张及相关并发症失稳预测

近视、圆锥角膜等扩张性疾病的发展过程本质上是眼球生物力学和生化稳态失调的结果。CSD/DNB 可直接应用于预测这些疾病的自然恶化进程,或用于评估屈光手术等干预后并发症的发生风险,乃至后期引起的青光眼或眼底病变。高度近视恶化为病理性近视就是一个典型的临界转变,其临界转变是炎症、脉络膜-视网膜血管重构、氧化应激等的网络失调<sup>[31,44-45]</sup>。已有证据显示,泪液中 IL-6、MCP-1 等炎症因子水平和高度近视性黄斑变性程度相关<sup>[28]</sup>。通过纵向追踪分子动态网络,DNB 可以在其发生前检测系统失稳的预警信号,宏观影像指标也可用于病情监测。例如,后眼球曲率<sup>[46]</sup>和 FRO<sup>[24]</sup>识别高风险病理改变的敏感性远高于眼轴长度。使用这些形态学参数进行高频次的时间序列检查,有可能检测出眼球后段结构失稳的 CSD 信号。这一预警策略并非理论推演,而是在近视前期

已得到证实。在一项针对学龄儿童的前瞻性研究中,Kang 等<sup>[47]</sup>使用 DNB 同源的动态景观熵方法,在远视储备加速消耗前 1~4 年,检测出了眼部生物学参数网络失稳的“临界点”。这一长达数年的预警窗口期,为近视防控干预的“关口前移”提供了强有力的实证依据,也为未来利用类似方法预测从单纯近视向病理性近视转化的复杂过程奠定了基础。

关于屈光手术术后并发症预警,屈光手术(如准分子激光原位角膜磨镶术)后发生的医源性角膜膨隆,是角膜在手术应力下发生的严重生物力学失稳,本质上是一种被触发的临界转变。圆锥角膜被认为是涉及炎症、氧化应激和细胞外基质重塑失衡的“准炎症性”疾病<sup>[29,31]</sup>,其泪液和角膜组织中存在大量差异表达的蛋白酶(如基质金属蛋白酶 9)、炎症因子和氧化应激标志物<sup>[30]</sup>。通过对患者泪液进行蛋白质组学或代谢组学分析,并应用 DNB 模型,有望识别出角膜生物化学网络已处于“亚稳态”或“临近临界点”的高风险个体。这些个体的角膜韧性较低,在手术的外部扰动下更容易发生失代偿。术后可转向基于不同时间点影像的 CSD 监测。通过对角膜地形图、眼前节 OCT 等数据进行纵向随访,不再仅关注后表面高度、角膜厚度等参数的绝对变化,转而计算这些关键生物力学指标时序序列的方差和自相关性。在角膜膨隆的临床体征显现之前,CSD 指标的显著增加可能预示着角膜结构的稳定性正在丧失,从而为早期干预(如角膜交联术)提供预警。

## 4 总结与展望

### 4.1 CSD 模型与传统预测模型比较分析

将 CSD/DNB 理论引入眼科诊疗体系,实质上实现了从“静态观测”向“动态感知”的维度提升。相较于主流的 AI 深度学习模型,其依托海量标注数据在病灶结构的静态模式识别上表现卓越<sup>[48-50]</sup>,但其“黑盒”属性使其往往难以揭示病理演变的内在机制;相比之下,CSD 聚焦于系统动力学演化特征,通过捕捉系统韧性丧失这一物理本质,能够在缺乏大量先验数据的情况下预测未曾见过的突变,具有更强的物理学可解释性。在风险评估维度上,多基因风险评分本质上反映的是由遗传背景决定的个体先天易感性,属于静态背景风险因素<sup>[51]</sup>;而 CSD/DNB 模型则通过实时监测生理参数的动态波动,评估机体当前状态与疾病爆发阈值间的距离,更能为临床即时的干预决策提供依据。此外,临床长期关注的眼压变异性分析,实质上是 CSD 理论中“方差增加”这一单指标的特例;CSD 理论不仅

将其系统化为通用原理,更引入了对系统迟缓效应敏感的“自相关性”维度,构建起灵敏且稳健的预警体系。CSD 和 DNB 可以将高维系统扩大,作为复杂系统临界转变预测模型。当前眼科的生物标志物很丰富,由 AI 驱动的影像技术、无创多组学检测可更精准地评估眼科病理生理状态,未来可以结合眼科检测手段,建立 CSD 理论纵向数据库,基于 AI 技术对结构、功能指标的高频自动采集,结合房水、泪液等多组学数据寻找病变调控网络,通过扰动-恢复实现更直接的验证,即通过对眼内生理系统施加安全可控的小扰动,可直接验证眼内生理系统的稳定性和韧性。

#### 4.2 临床转化的现实挑战

想要实现 CSD/DNB 高精度预测仍面临技术与临床挑战,测量噪声是核心技术障碍;眼科影像检查(如 OCT)中的微小变异或伪影极易被算法误判为系统失稳信号,需开发鲁棒性更强的抗噪滤波算法。此外,数据获取的异质性也不容忽视,结构影像与分子组学数据在采集频率和时间尺度上存在不匹配,亟需建立更精确的多模态融合模型。最后,如何针对眼科特定疾病建立标准化预警阈值,仍需大规模、高质量的纵向队列数据进行验证<sup>[52]</sup>。

#### 4.3 后续研究方向

CSD 和 DNB 理论为眼科精准诊疗提供了全新视角。未来研究应着重于以下方向:(1)建立高频采样的眼科纵向标准化数据库,结合 AI 自动采集技术,为不同眼病的韧性量化提供参考基准;(2)开发嵌入电子病历系统或影像设备的实时动态评估工具;(3)探索主动“扰动-恢复”测试方法,在临床安全范围内施加可控微小扰动(如短暂光刺激、眼压测量时的机械接触等),通过观察系统的恢复特征直接测量眼生理系统的稳定性。这一方向尚需深入研究其可行性与安全性。将 CSD 复杂系统理论应用到眼科,有望推动临床诊疗从“被动对症”向“主动预测”的新范式转变。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参考文献

[1] van Nes EH, Arani B, Staal A, et al. What do you mean, 'tipping point'? [J]. *Trends Ecol Evol*, 2016, 31(12): 902-904. DOI: 10.1016/j.tree.2016.09.011.

[2] Deb S, Bhandary S, Sinha SK, et al. Identifying critical transitions in complex diseases [J]. *J Biosci*, 2022, 47(2): 25. DOI: 10.1007/s12038-022-00258-7.

[3] Olde Rikkert MG, Dakos V, Buchman TG, et al. Slowing down of recovery as generic risk marker for acute severity transitions in chronic diseases [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(3): 601-606. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001564.

[4] Dakos V, van Nes EH, D'Odorico P, et al. Robustness of variance and

autocorrelation as indicators of critical slowing down [J]. *Ecology*, 2012, 93(2): 264-271. DOI: 10.1890/11-0889.1.

[5] Hayes AM, Andrews LA. A complex systems approach to the study of change in psychotherapy [J]. *BMC Med*, 2020, 18(1): 197. DOI: 10.1186/s12916-020-01662-2.

[6] Veraart AJ, Faassen EJ, Dakos V, et al. Corrigendum: recovery rates reflect distance to a tipping point in a living system [J]. *Nature*, 2012, 484(7394): 404. DOI: 10.1038/nature10723.

[7] Dai L, Vorselen D, Korolev KS, et al. Generic indicators for loss of resilience before a tipping point leading to population collapse [J]. *Science*, 2012, 336(6085): 1175-1177. DOI: 10.1126/science.1219805.

[8] Dakos V, Scheffer M, van Nes EH, et al. Slowing down as an early warning signal for abrupt climate change [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(38): 14308-14312. DOI: 10.1073/pnas.0802430105.

[9] Helmich MA, Olthof M, Oldehinkel AJ, et al. Early warning signals and critical transitions in psychopathology: challenges and recommendations [J]. *Curr Opin Psychol*, 2021, 41: 51-58. DOI: 10.1016/j.copsyc.2021.02.008.

[10] Han C, Zhong J, Zhang Q, et al. Development of a dynamic network biomarkers method and its application for detecting the tipping point of prior disease development [J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2022, 20: 1189-1197. DOI: 10.1016/j.csbj.2022.02.019.

[11] Aihara K, Liu R, Koizumi K, et al. Dynamical network biomarkers: theory and applications [J]. *Gene*, 2022, 808: 145997. DOI: 10.1016/j.gene.2021.145997.

[12] Zhong J, Liu H, Chen P. The single-sample network module biomarkers (sNMB) method reveals the pre-deterioration stage of disease progression [J]. *J Mol Cell Biol*, 2022, 14(8): mjac052. DOI: 10.1093/jmcb/mjac052.

[13] Zhong J, Liu R, Chen P. Identifying critical state of complex diseases by single-sample Kullback-Leibler divergence [J]. *BMC Genomics*, 2020, 21(1): 87. DOI: 10.1186/s12864-020-6490-7.

[14] Liu J, Tao Y, Lan R, et al. Identifying the critical state of cancers by single-sample Markov flow entropy [J/OL]. *PeerJ*, 2023, 11: e15695 [2026-04-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37520244>. DOI: 10.7717/peerj.15695.

[15] Yu H, Yan X, Chen G, et al. Dynamic network biomarker C1QTNF1 regulates tumor formation at the tipping point of hepatocellular carcinoma [J]. *Biomol Biomed*, 2024, 24(4): 939-951. DOI: 10.17305/bb.2024.10103.

[16] Yang M, Cheng S, Gu H, et al. RPL6 interacts with HMGCS1 to stabilize HIF-1 $\alpha$  by promoting cholesterol production in hepatocellular carcinoma [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2025, 12(38): e01373 [2026-04-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40650669>. DOI: 10.1002/advs.202501373.

[17] Gu X, Huang Q, Huang Y, et al. Identification of dynamic network biomarker ITGB1 for erlotinib pre-resistance using single-cell differential covariance entropy [J]. *Mol Ther Oncol*, 2025, 33(2): 200993. DOI: 10.1016/j.omton.2025.200993.

[18] Guo W, Jin P, Li R, et al. Dynamic network biomarker identifies cdkn1a-mediated bone mineralization in the triggering phase of osteoporosis [J]. *Exp Mol Med*, 2023, 55(1): 81-94. DOI: 10.1038/s12276-022-00915-9.

[19] Zhang L, Du F, Jin Q, et al. Identification and characterization of CD8<sup>+</sup> CD27<sup>+</sup> CXCR3<sup>+</sup> T cell dysregulation and progression-associated biomarkers in systemic lupus erythematosus [J/OL]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(35): e2300123 [2026-04-01]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37875396>. DOI: 10.1002/advs.202300123.

[20] Gandhewar R, Guimaraes T, Sen S, et al. Imaging biomarkers and artificial intelligence for diagnosis, prediction, and therapy of macular

- fibrosis in age-related macular degeneration: narrative review and future directions[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2025, 263(7): 1789–1800. DOI: 10.1007/s00417-025-06790-0.
- [21] Schmidt-Erfurth U, Reiter GS, Riedl S, et al. AI-based monitoring of retinal fluid in disease activity and under therapy[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 86: 100972. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2021.100972.
- [22] Salehi A, Balasubramanian M. Dense optic nerve head deformation estimated using CNN as a structural biomarker of glaucoma progression [J]. *Eye (Lond)*, 2023, 37(18): 3819–3826. DOI: 10.1038/s41433-023-02623-8.
- [23] Mohammadzadeh V, Cheng M, Zadeh SH, et al. Central macular topographic and volumetric measures: new biomarkers for detection of glaucoma[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2022, 11(7): 25. DOI: 10.1167/tvst.11.7.25.
- [24] Yü F, MacCormick I, Strang N, et al. Fundus refraction offset as an individualized myopia biomarker [J]. *JAMA Ophthalmol*, 2025, 143(7): 597–606. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2025.1513.
- [25] Martin E, Cook AG, Frost SM, et al. Ocular biomarkers: useful incidental findings by deep learning algorithms in fundus photographs [J]. *Eye (Lond)*, 2024, 38(13): 2581–2588. DOI: 10.1038/s41433-024-03085-2.
- [26] DeBuc DC. AI for identification of systemic biomarkers from external eye photos: a promising field in the oculomics revolution [J/OL]. *Lancet Digit Health*, 2023, 5(5): e249–e250 [2026–03–31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36966119/>. DOI: 10.1016/S2589-7500(23)00047-X.
- [27] Wang J, Wang YX, Zeng D, et al. Artificial intelligence-enhanced retinal imaging as a biomarker for systemic diseases[J]. *Theranostics*, 2025, 15(8): 3223–3233. DOI: 10.7150/thno.100786.
- [28] Guo D, Qi J, Du Y, et al. Tear inflammatory cytokines as potential biomarkers for myopic macular degeneration[J]. *Exp Eye Res*, 2023, 235: 109648. DOI: 10.1016/j.exer.2023.109648.
- [29] Lombardo M, Fruschelli M, Serrao S. The immunopathology of keratoconus: tear film biomarkers and immune pathways[J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2025, 25(5): 351–354. DOI: 10.1097/ACI.0000000000001099.
- [30] Shetty R, D'Souza S, Khamar P, et al. Biochemical markers and alterations in keratoconus[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2020, 9(6): 533–540. DOI: 10.1097/APO.0000000000000332.
- [31] Hsueh YJ, Chen YN, Tsao YT, et al. The pathomechanism, antioxidant biomarkers, and treatment of oxidative stress-related eye diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1255. DOI: 10.3390/ijms23031255.
- [32] Bajkowska D, Szelachowska M, Buczyńska A, et al. Tears as a source of biomarkers in the diagnosis of Graves' orbitopathy[J]. *Biomolecules*, 2022, 12(11): 1620. DOI: 10.3390/biom12111620.
- [33] Wu KY, Serhan O, Faucher A, et al. Advances in Sjögren's syndrome dry eye diagnostics: biomarkers and biomolecules beyond clinical symptoms[J]. *Biomolecules*, 2024, 14(1): 80. DOI: 10.3390/biom14010080.
- [34] Zhao M, Ma P, Xie Q, et al. Biomarkers for primary open-angle glaucoma progression[J]. *Exp Eye Res*, 2022, 219: 109025. DOI: 10.1016/j.exer.2022.109025.
- [35] Lin JB, El Helwe H, Falah H, et al. Evaluation of serum and aqueous humor neurofilament light chain as markers of neurodegeneration in glaucoma[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2025, 14(2): 24. DOI: 10.1167/tvst.14.2.24.
- [36] Galardi A, Stathopoulos C, Colletti M, et al. Proteomics of aqueous humor as a source of disease biomarkers in retinoblastoma[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(21): 13458. DOI: 10.3390/ijms232113458.
- [37] Wang Y, Li S, Li T, et al. Metabolic fingerprint of dual body fluids deciphers diabetic retinopathy [J/OL]. *Small*, 2025, 21(10): e2412195 [2026–03–31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39871789>. DOI: 10.1002/smll.202412195.
- [38] Català P, Groen N, Dehnen JA, et al. Single cell transcriptomics reveals the heterogeneity of the human cornea to identify novel markers of the limbus and stroma[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21727. DOI: 10.1038/s41598-021-01015-w.
- [39] van Zyl T, Yan W, McAdams A, et al. Cell atlas of aqueous humor outflow pathways in eyes of humans and four model species provides insight into glaucoma pathogenesis[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2020, 117(19): 10339–10349. DOI: 10.1073/pnas.2001250117.
- [40] Chaudhary R, Scott R, Wallace G, et al. Inflammatory and fibrogenic factors in proliferative vitreoretinopathy development[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(3): 23. DOI: 10.1167/tvst.9.3.23.
- [41] Bansal R, Gupta A. Protein biomarkers in uveitis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 610428. DOI: 10.3389/fimmu.2020.610428.
- [42] Krämer J, Balloff C, Weise M, et al. Evolution of retinal degeneration and prediction of disease activity in relapsing and progressive multiple sclerosis[J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 5243. DOI: 10.1038/s41467-024-49309-7.
- [43] Roda M, Ciavarella C, Giannaccare G, et al. Biomarkers in tears and ocular surface: a window for neurodegenerative diseases [J]. *Eye Contact Lens*, 2020, 46 Suppl 2: S129–S134. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000663.
- [44] Pan S, Yuan J, Jin Y, et al. Innate immune responsive inflammation in development of progressive myopia[J]. *Eye (Lond)*, 2024, 38(8): 1542–1548. DOI: 10.1038/s41433-024-02947-z.
- [45] Park J, Snow Z, Zhou HW, et al. Retinal and choroidal vascular biomarkers are correlated with the degree of myopia[J]. *Transl Vis Sci Technol*, 2025, 14(8): 39. DOI: 10.1167/tvst.14.8.39.
- [46] Chen H, Pan Z, Liu X, et al. Posterior eye curvature as a biomarker for differentiating pathologic myopia from high myopia [J]. *Am J Ophthalmol*, 2025, 275: 88–98. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.03.024.
- [47] Kang YT, Tao Y, Zhong JY, et al. Early detection of accelerated hyperopia reserve depletion in chinese children with poor visual habits: a longitudinal cohort study [J]. *Am J Ophthalmol*, 2025, 279: 213–222. DOI: 10.1016/j.ajo.2025.07.026.
- [48] Kang MT, Hu Y, Wang N, et al. Deep learning prediction of childhood myopia progression using fundus image and refraction data [J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2026, 9(1): e2553543 [2026–03–31]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41587032>. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2025.53543.
- [49] Jin Z, Kang M, Zhao W, et al. Robust and interpretable unit level causal inference in neural networks for pediatric myopia[J]. *NPJ Digit Med*, 2026, 9(1): 263. DOI: 10.1038/s41746-026-02442-7.
- [50] Qi Z, Li T, Chen J, et al. A deep learning system for myopia onset prediction and intervention effectiveness evaluation in children[J]. *NPJ Digit Med*, 2024, 7(1): 206. DOI: 10.1038/s41746-024-01204-7.
- [51] Clark R, Lee SS, Du R, et al. A new polygenic score for refractive error improves detection of children at risk of high myopia but not the prediction of those at risk of myopic macular degeneration [J]. *EBioMedicine*, 2023, 91: 104551. DOI: 10.1016/j.ebiom.2023.104551.
- [52] Chen N, Jayaprakash C, Yu K, et al. Rising variability, not slowing down, as a leading indicator of a stochastically driven abrupt transition in a dryland ecosystem [J/OL]. *Am Nat*, 2018, 191(1): E1–E14 [2026–04–01]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29244557/>. DOI: 10.1086/694821.

(收稿日期:2026-01-29 修回日期:2026-04-09)

(本文编辑:张宇)