

多组学在干眼发病机制中的应用研究进展

王 烽^{1*}, 邵 毅^{2*}, 刘婷婷¹, 赖江峰¹

引用:王烽,邵毅,刘婷婷,等. 多组学在干眼发病机制中的应用研究进展. 国际眼科杂志, 2026,26(4):605-610.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82160195)

作者单位:¹(514000)中国广东省梅州市人民医院眼科;
²(200031)中国上海市,上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科 国家眼部疾病临床医学研究中心

*:王烽和邵毅对本文贡献一致。

作者简介:王烽,男,毕业于南昌大学,硕士,主治医师,研究方向:眼表、眼科影像;邵毅,男,博士,主任医师,井冈学者,博士研究生导师,研究方向:眼表、眼科影像。

通讯作者:赖江峰,男,主任医师,研究方向:眼表和眼底疾病. 13549160290@163.com

收稿日期:2025-09-19 修回日期:2026-02-09

摘要

干眼(DED)是一种多因素疾病,其发病机制尚不清楚。组学技术的进步提供了一种新的医学研究方法,组学技术可用于通过单因素视角识别全局响应变量。然而,多组学方法结合了多个组学数据,可以分析所有可能的反应变量,生成多维度和多证据支持的整体推断,以确定疾病过程中眼内细胞的功能丧失和生物分子过程,有助于揭示生物分子与复杂疾病之间的相关性。文章总结了多组学技术在阐明干眼发病机制和复杂分子机制方面的应用,整合了包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学中的特有表征,以进一步加深我们对于干眼发病机制和复杂分子机制的理解。

关键词:干眼;多组学;代谢组学;生物标志物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2026.4.09

Research progress on the application of multi-omics in the pathogenesis of dry eye

Wang Feng^{1*}, Shao Yi^{2*}, Liu Tingting¹, Lai Jiangfeng¹

Foundation item: National Natural Science Foundation (No. 82160195)

¹Department of Ophthalmology, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514000, Guangdong Province, China; ²Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, National Clinical Research Center for Eye Disease, Shanghai 200031, China

* Co-first authors: Wang Feng and Shao Yi

Correspondence to: Lai Jiangfeng, Department of Ophthalmology, Meizhou People's Hospital, Meizhou 514000, Guangdong Province, China. 13549160290@163.com

Received:2025-09-19 Accepted:2026-02-09

Abstract

• Dry eye disease (DED) is a multifactorial disorder with an unclear pathogenesis. Advances in omics technologies have introduced a novel medical research approach, enabling the identification of global response variables from a single-factor perspective. However, multi-omics methods integrate multiple omics datasets to analyze all potential response variables, generating multidimensional and evidence-supported holistic inferences. These insights help elucidate functional impairments of ocular cells and biomolecular processes during disease progression, thereby revealing correlations between biomolecules and complex diseases. This review summarizes the application of multi-omics technologies in clarifying the pathogenesis and intricate molecular mechanisms of dry eye disease. Distinctive features from genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics, and microbiomics are integrated to deepen the understanding of the pathogenesis and complex molecular mechanisms underlying dry eye disease.

• KEYWORDS: dry eye disease; multi-omics; metabolomics; biomarker

Citation: Wang F, Shao Y, Liu TT, et al. Research progress on the application of multi-omics in the pathogenesis of dry eye. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2026,26(4):605-610.

0 引言

干眼(dry eye disease, DED)是一种慢性、多因素眼表疾病,影响全球约5%-50%的人口^[1]。尽管患病率很高,但DED的发病机制仍未完全阐明,现有治疗仍通常无法持久的缓解症状,尤其是对于其异质亚型^[2]。目前DED的主要治疗方法依赖于使用滴眼液和抗炎药物来缓解症状,没有有效的预防性疗法可用,尚未确定无创、可靠且易于重复的生物标志物^[3]。医学大数据分析、从多组学研究和移动健康应用程序中挖掘信息,可能为管理DED等慢性病提供解决方案^[3]。基于组学的个体生理状态数据可用于预防高危疾病、准确诊断疾病和改善患者预后。单一的组学数据只能部分解释复杂疾病背后的生物学和分子机制的一个方面。多组学技术的进步,包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物学,为揭示DED的复杂病理生理学提供了强大的工具^[2]。随着高通量测序技术的进步,组学数据(例如基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学)为研究人员提供了新的机会,通过疾病筛查、诊断、分期、预后和治疗反应监测来了

解生物分子过程^[4]。多组学(multiple omics)提供了一个综合的视角,以支持跨多个生物学层次的发现。这种方法将基因组数据与来自其他模式(如转录组学和蛋白质组学)的数据相结合,以测量基因表达、基因调控和蛋白质水平^[5]。它能够生成一个组合的、完整的、互补的和因果的推断,这将有助于提高对疾病研究和分子研究的理解。因此,本文总结了近年来多组学在DED发病机制中的最新应用,重点是发现新颖的生物标志物,阐明致病机制以及实现个性化治疗策略中的作用,以期这种综合分析方法为DED的诊治提供新的途径。

1 多组学技术及其在 DED 中的应用

目前 DED 研究中常规组学技术包括基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学和微生物组学,见表 1^[2]。目前关于 DED 的多组学研究集中在 DED 患者的组织或体液(例如眼泪、角膜、结膜、泪腺)样品以及睑板腺的分泌物等^[6]。其中,基于泪液的组学研究是最普遍的,因为从临床患者收集泪液相对容易,使其成为 DED 研究中的实用和可获得的样本来源^[7]。转录组学、代谢组学和微生物组分析对样品质量特别敏感,相比之下,蛋白质组学更加稳定,只需要样本满足基本标准,使其成为 DED 组学研究中的主导方法^[2]。通过结合基因组、转录组、蛋白质组、代谢组和微生物组数据,研究人员可以绘制复杂的分子网络,并阐明不同生物层之间的相互作用。可以增强对眼表疾病诊断、预后和治疗中涉及的分子途径的分析,解决个性化治疗开发和可靠生物标志物鉴定中的关键挑战。多组学技术对推进精准医学产生了深远的影响,包括生物标志物的发现、药物的靶向治疗、发病机制、药物疗效预测和疾病的诊断分类,多组学技术的整合提供了一个全面的和研究干眼的系统观点。

2 DED 的多组学研究进展

2.1 基因组学 基因组学旨在研究生物体的整个 DNA 序列,并了解基因如何发挥作用和相互作用以影响性状和行为^[8]。全基因组关联研究(genome-wide association study, GWAS)在检测大量人群的遗传变异方面起着关键作用,以建立基因型-表型相关性,Hsu 等^[9]利用台湾生物样本库(TWB)数据库进行大规模 GWAS,并构建了多基因风险评分(PRS),结果发现,基因组水平上识别了与 DED 相关的 9 个独立风险基因座,包括 DNAJB6、MAML3、

LINC02267、DCHS1、SIRPB3P、HULC、MUC16、GAS2L3、ZFPPM2,它们在这些基因座与 DED 的预后之间表现出显著的相关性。Sjögren 综合征相关干眼(Sjögren's syndrome-DED, SS-DED)是一种顽固性自身免疫性疾病,其特征是泪腺(lacrimal gland, LG)的慢性炎症,其表观遗传因素被证明在该病的发病机制中起着至关重要的作用。De Paiva 等^[10]利用了免疫学面板分析 SS-DED 患者结膜中的基因表达,结果分析表明,共观察到 53/594 个差异表达基因(differentially expressed genes, DEGs),26/29 DEGs 与泪液破裂时间(tear film break-up time, TBUT)相关,5/26 DEGs 与眼表疾病指数(OSDI)相关,16/26 与结膜染色评分相关,5 个上调的 DEGs (CFB、CFI、IL1R1、IL2RG、IL4R)与 TBUT 呈负相关,这些数据表明,SS-DED 患者的结膜表现出免疫激活的表型,某些基因可能具有抑制性,因此,结膜印记的基因分析可能是了解 SS-DED 患者发病机制和开发新治疗靶点的有力工具。Na 等^[11]首次报告确定促炎细胞因子基因是否为韩国非 SS-DED 患者潜在的易感候选基因的研究,该基因组 DNA 来自非 SS-DED 患者和健康对照,结果发现白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)中的 rs1143634 和白细胞介素 6 受体(IL6R)中的 rs8192284 可能是韩国非 SS-DED 患者的易感性变异基因,突出了可能导致该疾病的遗传因素。Sun 等^[12]对 SS-DED 小鼠 LG 中的 DNA 甲基化和 RNA-Seq 数据进行了综合分析,结果发现,随着 SS-DED 的进展,鉴定出小鼠泪腺中的高甲基化,DEGs 主要富集在 GTP 酶激活和 Ras 信号通路中,DNA 甲基化调节基因如 Itgal、Vav1、Irf4、Icosl 等可作为 SS-DED 治疗的新靶点,T 细胞免疫相关基因的表观遗传调控在 SS-DED 进展中发挥关键作用,这些发现突出了基因组学在理解 DED 病理生理学中的关键作用,强调了其鉴定生物标志物和治疗靶标的潜力。综上,基因组学分析可以通过 GWAS 鉴定出与免疫调节和泪腺功能相关的候选遗传基因,但 DED 基因组学研究仍处于早期阶段,对基因组的进一步探索可能会提供对 DED 遗传基础的宝贵见解。

2.2 转录组学 转录组学研究能够在全球范围内分析基因功能和结构,从而洞悉生物学过程和疾病发病机制的分子机制^[13]。转录组研究的重点是表征基因的转录结构,包括起始位点、5'和3'末端、剪接模式以及转录后修饰,

表 1 组学技术及其在 DED 中的应用

组学技术	定义	样本来源	在 DED 中的应用
基因组学	基因组研究,包括 DNA 测序以及遗传变异	泪液、结膜和泪腺、血等	基因鉴定倾向和易感位点,如 DNAJB6、MAML3、LINC02267、DCHS1、SIRPB3P 等
转录组学	RNA 转录物的研究了解基因表达动力学	泪腺组织、角膜、结膜组织、结膜印迹细胞学样本、睑板腺等	鉴定 DED 炎症标志物,如 Chrb2、Gabarapl2、Usp31
蛋白质组学	综合分析蛋白质,包括表达和修改	泪液、结膜上皮、结膜杯状细胞、角膜、泪腺等	发现泪液蛋白,如乳铁蛋白、脂质运载蛋白-1 等作为 DED 亚型的生物标志物
代谢组学	代谢产物和代谢途径	泪液、唾液、血浆、尿液、睑板腺、泪腺等	鉴定代谢途径和代谢产物,如肉碱、精胺、氨脯氨酸、油酰胺、亚精胺
微生物组学	研究微生物及其与宿主的联系	眼睑、结膜拭子、泪液等	肠道眼部探索微生物组与眼部的联系,DED 中的益生菌治疗管理

它还量化了在各种生理和病理条件下基因表达的变化^[14]。DED 会损害角膜和结膜上皮组织,破坏眼表微环境^[15]。Tang 等^[16]发现在 DED 小鼠模型中,有 3 种主要的 LG 实质细胞类型发生了显著改变,其特征是腺泡细胞比例降低,分泌电位降低,导管细胞和肌上皮细胞的比例增加,LG 免疫细胞表现出强烈的炎症反应,与 3 个主要 LG 实质细胞的细胞间通讯失调,这项研究提供了 DED 小鼠模型中 LG 的全身单核转录组学图谱,以及免疫细胞与主要 LG 实质细胞复杂相互作用的图谱,这些发现还有助于理解 DED 的发病机制。SS 等慢性炎症是全球缺水性干眼(aqueous deficient dry eye, ADDE)的主要原因之一。Mauduit 等^[17]首次使用 Visium 技术分析了 SS 小鼠模型泪腺切片内所有细胞簇的空间细胞分布和基因表达变化,数据表明,在 SS 小鼠模型的 LG 中,新陈代谢的改变以及上皮细胞和免疫细胞的炎症反应特征会引发炎症,巨噬细胞相关过程(TYROBP 通路)的激活以及 LG 腺泡细胞中脂质和线粒体代谢的下调是慢性炎症进展的潜在驱动机制,调节这些途径可能会减少 LG 中的炎症刺激,并且将来可能适用于治疗 ADDE。Yang 等^[18]在 DED 小鼠模型的角膜组织上进行了 RNA 测序,结果观察到 DED 小鼠的角膜荧光染色显著增加和泪液产生减少,并且差异随着时间的推移而增加,在 DED 小鼠中总共鉴定出 2 649 个上调和 704 个下调的长链非编码核糖核酸(long noncoding RNA, lncRNA),其中 Chrnb2、Gabarapl2 和 Usp31 被证实为改变最显著的 lncRNA,而在处理 Gabarapl2 小干扰 RNA(small interfering RNA, siRNA)和 Chrnb2 siRNA 后,人角膜上皮细胞系(HCEC)中的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-1 β 和 IL-6 显著下调,研究表明,Chrnb2 和 Gabarapl2 可能通过调节 DED 中的 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 参与炎症反应,这些候选 lncRNA 既可能是 DED 的潜在生物标志物。总之,转录组学加深了对 DED 潜在的病理机制的理解,在 DED 患者组织和泪液中,尤其是参与细胞因子和趋化因子信号传导途径的几种关键炎症基因上调,这些被认为是 DED 炎症的主要驱动因素。

2.3 蛋白质组学 蛋白质组学是研究生物体动态变化蛋白质的组成,表达水平和翻译后修饰,并探索蛋白质间的相互作用和联系^[19]。泪液蛋白质组学在识别与 DED 相关的特定蛋白质标记方面非常有价值,能提供对 DED 患者中泪液蛋白组成差异的见解,并为临床治疗策略提供指导^[20]。LG 是泪液产生的主要来源,LG 分泌不足会导致 ADDE 疾病。Toribio 等^[21]通过定量质谱分析野生型和 ADDE 小鼠模型中 LG 的蛋白质提取物,结果发现,野生型与 ADDE 小鼠模型中的 LG 中存在 500 多种显著差异表达的蛋白质,这表明慢性炎症会导致 LG 蛋白质组发生显著改变。使用基因集富集分析(GSEA)发现在 ADDE 小鼠模型的 LG 中分别确定了几种细胞骨架组织和代谢途径上调和下调,上调最显著的是 LG 中细胞骨架和肌动蛋白微丝中的蛋白质,这表明炎症 LG 中许多细胞骨架蛋白和代谢酶的表达在改变,这些发现表明,除了炎症因子外,许多非炎症因子的调节也在 ADDE 发病中发挥作用。Chen 等^[22]将纳米级液相色谱和四极杆飞行时间串联质谱

(nanoLC/Q-TOF-MS/MS)和超高效 LC/Q-TOF-MS/MS 技术应用于 18 例 DED 患者和 19 名健康对照的泪液样本,用于蛋白质组学和代谢组学综合分析,结果检测到 1 031 种泪液蛋白,而 190 种蛋白在 DED 患者中显著表达,进一步的功能分析表明,免疫和炎症过程高度表达并参与了 DED 的发病机制,结果突出了炎症相关蛋白质和代谢物在 DED 发展中发挥了重要作用,此外,主要途径的调节作用,包括补体和凝血级联反应、糖酵解/糖异生和氨基酸代谢,也被确定为参与 DED 的过程,这些结果有助于对 DED 用于诊断和预后目的的潜在生物标志物的深入了解。Lépine 等^[23]探索了 SS-DED 患者的泪液蛋白质组学,结果发现其中 64 种蛋白质可能与 SS-DED 有关,这些蛋白质有助于确认诊断并可能对疾病严重程度进行分层,SS-DED 中增加的蛋白质显示出免疫系统的激活和体内平衡的改变,发现几种蛋白酶和蛋白酶抑制剂在 SS-DED 中发生显著变化,并且已知由泪腺分泌的特定蛋白质持续减少。此外,在糖尿病 DED 中还鉴定出与免疫炎症、凋亡和葡萄糖代谢有关的泪液蛋白,Zou 等^[24]应用蛋白质组学分析鉴定 2 型糖尿病性 DED 患者的泪液,结果总共鉴定出 1 922 种蛋白质,其中 1 814 种包含定量信息,其中 650 种蛋白质产生定量值,DED 与 2 型糖尿病中泪蛋白的差异表达有关,炎症、免疫因子和脂质代谢可能在糖尿病性 DED 的发展中发挥作用,LTF、LYZ、ZAG 和 DNAJC3 有可能成为糖尿病性 DED 的生物标志物。Hsiao 等^[25]分别评估了非 SS-DED、患有原发性 SS-DED(pSS-DED)和继发性 SS-DED(sSS-DED)患者的泪液蛋白改变,结果发现,两种比较(sSS-DED 与 pSS-DED, sSS-DED 与非 SS-DED)的主要功能途径都与炎症和应激相关信号传导相关,并鉴定出 5 种蛋白,发现 ADAM10 蛋白是所有组的重要候选生物标志物,其次是 EGF,这项研究揭示了 ADAM10 和 EGF 可以通过深入的蛋白质组学分析来区分鉴别 DED 类型。Kuo 等^[26]比较了 SS-DED 患者与非 SS-DED 的泪液蛋白改变,结果发现,与非 SS-DED 对照组相比,SS-DED 参与者泪液分泌较少,眼表炎症较高,泪液基质金属蛋白酶(MMP-9)/乳铁蛋白浓度比较高,泪液蛋白质组更多样化,丰富泪液蛋白中脂质运载蛋白-1、乳素和催乳素诱导蛋白的光谱强度较低。SS-DED 患者中泪液 MMP-9/乳铁蛋白浓度比和脂质运载蛋白-1 信号分别与眼部炎症和泪膜稳定性呈正相关,研究表明,泪液的蛋白质组学分析已发展成为发现 DED 生物标志物最有前途的方法之一。综上,蛋白质组学已经揭示了 DED 患者泪液中的复杂蛋白质的变化,尤其是炎症和修复相关蛋白的升高,这反映了眼表损伤与修复环境之间的不平衡。

2.4 代谢组学 代谢组学的重点是分析扰动后内源代谢产物的类型,数量和总体轨迹的变化,旨在反映特定的病理生理过程^[27]。由于代谢组学位于生物信息流的中点,因此在基因遗传、蛋白质和生物学信息方面具有独特的优势^[28]。代谢组学的当前方法包括核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)光谱法和质谱法(MS)^[29]。在 DED 的背景下,代谢组学研究的主要重点是生物标志物的发现和临床应用,可以提供个性化的治疗选择并加深对

疾病机制的理解。由于泪液的非侵入性和易于收集性,因此是DED研究的特别合适的生物标本^[30]。Jiang等^[31]使用超高效液相色谱联合四极杆/飞行时间串联质谱(UPLC-Q/TOF-MS/MS)来分析85例DED患者泪液的代谢特征,结果确认了有48种显著不同的代谢物,主要代谢物是氨基酸、碳水化合物和脂质,并且在不同年龄组中存在明显变化,代谢途径分析显示,主要途径为糖代谢、氨基酸代谢和谷胱甘肽代谢。这一证据揭示了代谢物变化、干眼症状和年龄之间的关系。Li等^[32]对6例脉冲(IPL)治疗后睑板腺功能障碍(MGD)引起的DED患者进行了对睑板腺分泌物的代谢组学测试,结果鉴定出53种差异代谢产物,涉及的主要生物途径是类固醇激素的生物合成,表明该途径的激活可能会产生抗炎作用。Fineide等^[33]对19例高蒸发干眼(泪膜破裂时间为0-5s)女性患者中的泪液进行代谢组学分析,检测到56种差异代谢产物,其中肉碱、精胺、氨脯氨酸、油酰胺和亚精胺发生了显著改变,这些代谢产物的浓度与泪膜不稳定性相关。Urbanski等^[34]使用液相色谱联合质谱的标准化靶向代谢组学方法以区分SS-DED与非pSS-DED,结果鉴定出氨基酸、生物胺和脂质可以作为疾病严重程度的预测标志物。脂质学研究还为MGD的发病机制及其与DED的联系提供了宝贵的见解。Ebriht等^[35]使用靶向脂质组学测定比较了年轻和老年小鼠LG之间多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acids, PUFA)代谢的变化,以及参与这些脂质代谢的酶的基因表达,与年轻对照组相比,老年小鼠的泪腺中发现PUFA及其代谢物总体减少,在老年小鼠中观察到除 ω -3二十二碳五烯酸(DPA)及其特殊的促分离介质(SPM)外,所有检测到的脂质分析物均持续减少,这表明LG炎症的风险增加,并揭示了由于脂质代谢酶失调,PUFA衍生的生物活性脂质介质随着年龄的增长而全面下调。在DED动物模型中使用NMR代谢组学的研究也发现了组之间的代谢物的显著差异,例如尿苯丙氨酸、苯乙酸酯、泛硫酸钠、甘氨酸与DED的代谢调节有关^[36-37]。这些结果可能有助于了解DED中涉及的代谢调节,总之,代谢组学阐明了新的代谢途径,突出了脂质代谢和氧化应激在维持眼表稳态中的关键作用。DED患者的泪液脂质组成显著改变,导致蒸发增加,为基于脂质修复的治疗策略提供了基础。

2.5 微生物组学 眼表具有多样化且复杂的微生物种群,微生物种群发挥了保护眼表的作用,然而,眼表微生物的结构和丰度的变化也会改变眼表面炎症反应,并影响DED的发展和进展^[38]。眼表微生物群在调节外部因素的免疫活性中起着至关重要的作用,并且对这些微生物的更深入了解可以阐明DED中眼表面动力学的流行病学和病理学^[39]。眼表面微生物群的破坏会导致眼部微环境的失衡,尤其是在DED发作期间。这些变化的特征是微生物多样性降低,促炎细菌的增加以及产生短链脂肪酸的细菌的减少^[40]。Qi等^[41]从49例无自身免疫性疾病DED患者和38例患有自身免疫性疾病DED患者的下结膜囊中收集了拭子样品,用于微生物组测序,结果发现,棒状杆菌属和佩洛单胞菌属的组合可以将两组的参与者区分开来,曲

线下面积为0.73(95%CI=0.62-0.84),对于同一细菌,两组微生物丰度与眼表参数的相关性不同,此外,两组微生物群落的功能也发生了变化,这表明两种疾病之间的发病机制不同。Naqvi等^[42]使用了高通量测序鉴定61例DED患者结膜样品,结果发现最丰富的属是葡萄球菌属、棒状杆菌属和丙酸杆菌属,布劳特氏菌属和棒状杆菌属可能与严重DED相关。Chen等^[43]在一项研究中对各参与者双眼结膜拭子进行16S rRNA V3-V4区进行高通量测序,发现微生物可以清楚地区分糖尿病性DED、非糖尿病DED、健康的个体、DED患者,结果发现厚壁菌门和无氧芽孢杆菌属是糖尿病性DED特有的细菌门和属,该研究揭示了糖尿病DED组和其他研究组之间眼表存在不同的微生态成分。Tong等^[44]采用鸟枪法宏基因组测序分析14例轻度DED参与者结膜微生物组组成,结果发现,在正常的眼部微生物组中,变形菌门占主导地位,其中无色杆菌属的浓度随年龄增长而增加,还发现,木糖氧化无色杆菌可诱导基底上皮细胞和应激上皮细胞的细胞因子表达,随着年龄增长,眼表微生物生态系统的改变可能影响其对炎症的易感性。此外,涉及益生菌、益生元或粪便秘移植的调节方法已经表现出对DED治疗的希望, Lee等^[45]发现口服发酵黏液乳杆菌HY7302益生菌可恢复DED小鼠的泪液分泌,并减少了角膜上皮的脱落从而改善DED症状。此外, HY7302通过调节基质金属蛋白酶9(MMP-9)表达和影响肠道微生物群组成的改变来缓解角膜炎症,这些发现表明, HY7302可以通过炎症反应调节肠眼轴调节来缓解DE。Wattanathorn等^[46]发现连续8wk食用富含花青素的功能性成分的功能性汤“Anthaplex”,可以改善肠道菌群结构以及DED症状,潜在机制可能是通过组蛋白乙酰化过程和调节肠道微生物组,特别是双歧杆菌属,因此,“Anthaplex”可能是一种有用的新功能成分,这可能是DED的一种有希望的辅助治疗策略。鉴于当前DED疗法的局限性,微生物组学的新方式探索为实现眼表稳态提供了有希望的途径。综上,眼表微生物组研究的最新进展表明,健康个体和DED患者之间的微生物群组成有显著差异,微生物多样性降低和致病细菌的增加。这种微生物不平衡不仅会影响局部免疫调节,而且还可能加剧炎症反应,强调微生物群调节在DED发病机制中的双重作用。

3 小结

在本文中,我们总结了多组学在DED研究中的应用,通过整合来自基因组学、蛋白质组学、转录组学和代谢组学的数据,多组学的应用彻底改变了我们对DED的理解。基因组分析已经确定了与免疫调节和泪腺功能相关的遗传倾向和关键变异。转录组学发现了上调的炎症途径,而蛋白质组学揭示了与炎症和修复有关的泪液蛋白质组成失衡。代谢组学强调了脂质代谢和氧化应激在泪膜稳定性中的作用,而微生物组的研究表明,眼表面微生物多样性发生了显著变化。这些发现共同说明了多组学方法在DED中推动精确诊断和靶向治疗剂的潜力。虽然多组学研究提供了全面的分子见解,但它们与特定的DED机制的直接联系通常需要进一步验证。并且缺乏用于采样和处理的标准化协议,尤其是在临床环境中。此外,多组学

技术的高成本和技术需求可能会限制其在常规临床实践中的可及性。另一个重要的局限性是数据源的变异性,其发现来自人类和动物实验模型。尽管动物模型提供了有价值的见解,但它们可能无法完全复制人类 DED 的复杂性。同样,样本类型的差异(例如眼泪与结膜细胞)可能会导致检测到的生物标志物的变化,从而强调了多项研究中对交叉验证的需求。未来的研究应优先考虑用于多组学数据收集和标准化方法的开发。此外,降低多组学平台的成本等对于促进其在临床实践中的广泛采用至关重要。鉴定可靠的临床生物标志物以及针对个别患者量身定制的靶向疗法的开发将是实现 DED 精确医学的关键里程碑。这种综合方法不仅会提高我们对 DED 的理解,而且有望将多组学技术应用于其他复杂疾病的模型。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 王烽、邵毅论文选题与修改,初稿撰写;邵毅、刘婷婷文献检索,数据分析;赖江峰选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

[1] Nagino K, Akasaki Y, Fuse N, et al. Integration of Digital Phenotyping and Genomics for Dry Eye Disease: Protocol for a Prospective Cohort Study. *JMIR Res Protoc*, 2025,14:e67862.

[2] Zhang ZR, Liu CX, Zhao LY, et al. Systems biology of dry eye: Unraveling molecular mechanisms through multi-omics integration. *Ocul Surf*, 2025,36:25-40.

[3] Inomata T, Sung J, Nakamura M, et al. Using medical big data to develop personalized medicine for dry eye disease. *Cornea*, 2020,39(1):S39-S46.

[4] Durán-Cristiano SC, Bustamante-Arias A, Fernandez GJ, et al. Omics in Keratoconus: From Molecular to Clinical Practice. *J Clin Med*, 2025,14(7):2459.

[5] 刘晓静,张越,许衍辉,等.多组学研究在糖尿病视网膜病变发病机制中的应用研究进展. *眼科新进展*, 2025,45(5):403-409.

[6] Dietrich J, Garreis F, Paulsen F. Pathophysiology of meibomian glands—an overview. *Ocul Immunol Inflamm*, 2021,29(4):803-810.

[7] Khanna RK, Catanese S, Emond P, et al. Metabolomics and lipidomics approaches in human tears: a systematic review. *Surv Ophthalmol*, 2022,67(4):1229-1243.

[8] Kim DH, Kim YS, Son NI, et al. Recent omics technologies and their emerging applications for personalised medicine. *IET Syst Biol*, 2017,11(3):87-98.

[9] Hsu CC, Chuang HK, Hsiao YJ, et al. Predicting risks of dry eye disease development using a genome-wide polygenic risk score model. *Trans Vis Sci Tech*, 2024,13(5):13.

[10] de Paiva CS, Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, et al. Differentially expressed gene pathways in the conjunctiva of sjögren syndrome keratoconjunctivitis sicca. *Front Immunol*, 2021,12:702755.

[11] Na KS, Mok JW, Kim JY, et al. Proinflammatory gene polymorphisms are potentially associated with Korean non-Sjogren dry eye patients. *Mol Vis*, 2011,17:2818-2823.

[12] Sun M, Wei YK, Zhang CY, et al. Integrated DNA methylation and transcriptomics analyses of lacrimal glands identify the potential genes implicated in the development of sjögren's syndrome-related dry eye. *J Inflamm Res*, 2023,16:5697-5714.

[13] Zormpas E, Queen R, Comber A, et al. Mapping the transcriptome: Realizing the full potential of spatial data analysis. *Cell*, 2023,186(26):5677-5689.

[14] Jones EF, Haldar A, Oza VH, et al. Quantifying transcriptome diversity: a review. *Brief Funct Genom*, 2024,23(2):83-94.

[15] Huang RJ, Su CY, Fang LJ, et al. Dry eye syndrome: comprehensive etiologies and recent clinical trials. *Int Ophthalmol*, 2022,42(10):3253-3272.

[16] Tang Y, Dou SQ, Wei C, et al. Single-nuclei characterization of lacrimal gland in scopolamine-induced dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2024,65(4):46.

[17] Mauduit O, Delcroix V, Umazume T, et al. Spatial transcriptomics of the lacrimal gland features macrophage activity and epithelium metabolism as key alterations during chronic inflammation. *Front Immunol*, 2022,13:1011125.

[18] Yang YH, Chen MJ, Zhai ZM, et al. Long non-coding RNAs *Gabarp12* and *Chrb2* positively regulate inflammatory signaling in a mouse model of dry eye. *Front Med*, 2021,8:808940.

[19] 周顺,王雁,冷静,等.糖尿病视网膜病变的蛋白质组学研究现状. *国际眼科杂志*, 2025,25(3):428-433.

[20] Kannan R, Das S, Shetty R, et al. Tear proteomics in dry eye disease. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(4):1203-1214.

[21] Toribio D, Morokuma J, Pellino D, et al. Quantitative changes in the proteome of chronically inflamed lacrimal glands from a sjögren's disease animal model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025,66(4):44.

[22] Chen XL, Rao J, Zheng Z, et al. Integrated tear proteome and metabolome reveal panels of inflammatory-related molecules *via* key regulatory pathways in dry eye syndrome. *J Proteome Res*, 2019,18(5):2321-2330.

[23] Lépine M, Robert MC, Sleno L. Discovery and verification of sjögren's syndrome protein biomarkers in tears by targeted LC-MRM. *J Proteome Res*, 2024,23(6):2219-2229.

[24] Zou XR, Zhang P, Xu Y, et al. Quantitative proteomics and weighted correlation network analysis of tear samples in type 2 diabetes patients complicated with dry eye. *Proteomics Clin Apps*, 2020,14(4):1900083.

[25] Hsiao YT, Huang YT, Yu HJ, et al. Tear proteomics approach to distinguishing primary from secondary sjögren's syndrome for dry eye patients with long-term instillation of eyedrops. *Int J Mol Sci*, 2022,23(23):15239.

[26] Kuo MT, Fang PC, Chao TL, et al. Tear proteomics approach to monitoring sjögren syndrome or dry eye disease. *Int J Mol Sci*, 2019,20(8):1932.

[27] 蒋佳璇,刘俊鹏,欧阳珺雯,等.代谢组学在眼部疾病中的研究进展. *国际眼科杂志*, 2024,24(3):420-426.

[28] Schrimpe-Rutledge AC, Codreanu SG, Sherrod SD, et al. Untargeted metabolomics strategies—challenges and emerging directions. *J Am Soc Mass Spectrom*, 2016,27(12):1897-1905.

[29] Nguyen QH, Nguyen H, Oh EC, et al. Current approaches and outstanding challenges of functional annotation of metabolites: a comprehensive review. *Brief Bioinform*, 2024,25(6):bbae498.

[30] Kumar NR, Praveen M, Narasimhan R, et al. Tear biomarkers in dry eye disease: Progress in the last decade. *Indian J Ophthalmol*, 2023,71(4):1190-1202.

[31] Jiang YP, Yang CX, Zheng YX, et al. A set of global metabolomic biomarker candidates to predict the risk of dry eye disease. *Front Cell Dev Biol*, 2020,8:344.

- [32] Li D, Lu JM, Hu ZY, et al. Intense pulsed light therapy to inhibit meibomian gland inflammation; untargeted metabolomics analysis of meibomian gland secretions. *Photobiomodulation Photomed Laser Surg*, 2022,40(10):715-727.
- [33] Fineide FA, Tashbayev B, Elgstøen KBP, et al. Tear and saliva metabolomics in evaporative dry eye disease in females. *Metabolites*, 2023,13(11):1125.
- [34] Urbanski G, Assad S, Chabrun F, et al. Tear metabolomics highlights new potential biomarkers for differentiating between Sjögren's syndrome and other causes of dry eye. *Ocul Surf*, 2021,22:110-116.
- [35] Ebricht B, Yu ZY, Dave P, et al. Effects of age on lacrimal gland bioactive lipids. *Ocul Surf*, 2024,33:64-73.
- [36] Lee JD, Kim HY, Park JJ, et al. Metabolomics approach to biomarkers of dry eye disease using ¹H-NMR in rats. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2021,84(8):313-330.
- [37] Kim HY, Lee JD, Kim H, et al. Mass spectrometry (MS)-based metabolomics of plasma and urine in dry eye disease (DED)-induced rat model. *J Toxicol Environ Health Part A*, 2025,88(3):122-135.
- [38] Hernández-Zulueta J, Navarro-Partida J, Sánchez-Aguilar OE, et al. An insight on the eye bacterial microbiota and its role on dry eye disease. *Apmis*, 2023,131(3):103-111.
- [39] Aragona P, Baudouin C, Benitez del Castillo JM, et al. The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Surv Ophthalmol*, 2021,66(6):907-925.
- [40] Song JP, Dong H, Wang TT, et al. What is the impact of microbiota on dry eye: a literature review of the gut-eye axis. *BMC Ophthalmol*, 2024,24(1):262.
- [41] Qi Y, Wan Y, Li TH, et al. Comparison of the ocular microbiomes of dry eye patients with and without autoimmune disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021,11:716867.
- [42] Naqvi M, Fineide F, Utheim TP, et al. Culture- and non-culture-based approaches reveal unique features of the ocular microbiome in dry eye patients. *Ocul Surf*, 2024,32:123-129.
- [43] Chen ZL, Lin SL, Xu Y, et al. Unique composition of ocular surface microbiome in the old patients with dry eye and diabetes mellitus in a community from Shanghai, China. *BMC Microbiol*, 2024,24(1):19.
- [44] Tong L, Constancias F, Hou AH, et al. Shotgun metagenomic sequencing analysis of ocular surface microbiome in Singapore residents with mild dry eye. *Front Med*, 2022,9:1034131.
- [45] Lee K, Gwon H, Shim JJ, et al. Consumption of *Limosilactobacillus fermentum* inhibits corneal damage and inflammation in dry eye disease mouse model through regulating the gut microbiome. *Int J Mol Sci*, 2024,25(6):3528.
- [46] Wattanathorn J, Tong-un T, Thukham-mee W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an anthocyanin-rich functional ingredient on cognitive function and eye dryness in late adulthood volunteers: roles of epigenetic and gut microbiome modulations. *Nutrients*, 2023,15(16):3499.