

代谢组学在年龄相关性黄斑变性中的研究进展

王 烽^{1*}, 蓝诚红^{1*}, 刘毅玲¹, 邵 毅²

引用:王烽,蓝诚红,刘毅玲,等. 代谢组学在年龄相关性黄斑变性中的研究进展. 国际眼科杂志, 2025,25(5):760-764.

基金项目:国家自然科学基金项目(No.82160195);广东省梅州市医药卫生科研立项课题(No.2023-B-32);广东省梅州市人民医院科研培育项目(No.PY-C2021060)

作者单位:¹(514000)中国广东省梅州市人民医院眼科;²(200080)中国上海市,上海交通大学医学院附属第一人民医院眼科中心

*:王烽和蓝诚红对本文贡献一致。

作者简介:王烽,毕业于南昌大学,硕士,住院医师,研究方向:眼科影像与智能医疗;蓝诚红,硕士,副主任医师,研究方向:眼科影像与眼底病。

通讯作者:邵毅,男,博士,主任医师,井冈学者,博士研究生导师,研究方向:眼科影像与智能医疗. freebee99@163.com

收稿日期:2024-08-13 修回日期:2025-03-20

摘要

年龄相关性黄斑变性(ARMD)是老年人常见的多因素疾病,可能导致不可逆的视力丧失;然而,ARMD的发病机制尚不清楚。代谢组学是一种相对较新的“组学”技术,它可以提供有关生物系统中低分子量代谢物的定性和定量信息,从而揭示细胞或组织样品在特定时间点的生理或病理状态。近年来,越来越多的证据表明代谢功能障碍在ARMD的发展和进展中起着重要作用。代谢途径失调涉及脂质代谢、核苷酸代谢、氨基酸代谢和能量代谢,这些可能在ARMD的发生发展中发挥重要作用。视网膜是人体代谢最活跃的组织之一,因此使用代谢组学技术来测量ARMD的分子变化将进一步增强对发病机制的理解,这将为ARMD的预防和治疗提供重要的见解。文章就代谢组学在ARMD中的应用作一综述。

关键词:年龄相关性黄斑变性;代谢组学;生物标志物;代谢途径

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.5.12

Research progress of metabolomics in age-related macular degeneration

Wang Feng^{1*}, Lan Chenghong^{1*}, Liu Yiling¹, Shao Yi²

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82160195); Medical and Health Research Project of Meizhou in Guangdong Province (No. 2023 - B - 32); Research and Cultivation Project of Guangdong Meizhou People's Hospital (No. PY-2021060)

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, Shanghai 200080, China

* Co-first authors: Wang Feng and Lan Chenghong

Correspondence to: Shao Yi. Department of Ophthalmology, Shanghai General Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200080, China. freebee99@163.com

Received:2024-08-13 Accepted:2025-03-20

Abstract

• Age - related macular degeneration (ARMD) is a common multifactorial disease among the elderly, which may lead to irreversible vision loss; however, the pathogenesis of ARMD is still unclear. Metabolomics is a relatively new “ omics ” technique that can provide qualitative and quantitative information about low molecular weight metabolites that make up biological systems, thereby revealing the physiological or pathological state of cell or tissue samples at specific time points. In recent years, increasing evidence suggests that metabolic dysfunction plays an important role in the development and progression of ARMD. Metabolic pathway dysregulation involves lipid metabolism, nucleotide metabolism, amino acid metabolism, and energy metabolism, which may play important roles in the occurrence and development of ARMD. The retina is one of the most metabolically active tissues in the human body, so using metabolomics techniques to measure molecular changes in ARMD will further enhance our understanding of the pathogenesis. This will provide important insights for the prevention and treatment of ARMD, This article reviews the application of metabolomics in ARMD.

• KEYWORDS: age - related macular degeneration; metabolomics; biomarkers; metabolic pathways

Citation: Wang F, Lan CH, Liu YL, et al. Research progress of metabolomics in age - related macular degeneration. Guoji Yanke Zazhi(Int Eye Sci), 2025,25(5):760-764.

0 引言

年龄相关性黄斑变性(age - related macular degeneration, ARMD)是老年人不可逆失明的主要原因之一。ARMD早期没有明显的临床症状,不易被发现^[1]。ARMD的晚期发展为两种具有不同特征的亚型,包括干性和湿性 ARMD,导致不可逆转的视力丧失,目前,超过 80% 的 ARMD 患者处于早期、中期和萎缩期尚无有效治疗方法^[2]。因此,确定有用的生物标志物至关重要,这些生物标志物可以有效预测 ARMD 的发生,并有助于疾病的早期诊断和预防。代谢组学,一种将高通量分析与化学计量

方法相结合的方法,用于分析构成整个生物系统的所有小分子(<1 000 Da)^[3]。代谢组学在眼科疾病中的成功应用表明其巨大潜力,如干眼^[4]、糖尿病视网膜病变^[5]、青光眼^[6]和葡萄膜炎^[7]等。视网膜是人体代谢活跃的组织,感光细胞是视网膜中数量最多的细胞,对新陈代谢的要求最高。视网膜色素上皮(retinal pigment epithelial, RPE)的形态及功能的正常维持对于光感受器细胞至关重要,具有提供营养和代谢物质、维持血-视网膜屏障等重要生理功能^[8]。许多小分子,如多不饱和脂肪酸、氨基酸、维生素 A 类似物、磷脂、氧化物,富集在视网膜的外层,是维持视网膜稳态的关键因素^[9]。随着年龄的增长,光感受器和 RPE 之间的代谢交换障碍可能导致视网膜变性,特别是影响黄斑区域,导致 ARMD^[10]。视网膜、RPE 和脉络膜之间的物质交换为研究 ARMD 的局部代谢组学变化提供了重要基础^[11]。代谢组学在 ARMD 研究中的应用有望揭示 ARMD 的复杂发病机制,并确定疾病预测的潜在生物标志物。

1 代谢组学的概要和主要分析技术

代谢物是基因组累积效应及其与环境暴露相互作用的下游产物,因此,代谢组学被认为与疾病表型密切相关,尤其是 ARMD 等多因素疾病^[12]。代谢组学的工作流程包括样品采集、样品制备(提取和浓缩)、样品测定(数据采集)和数据分析。每个阶段都由许多步骤和关键点组成。准确测量和明确识别代谢物对于代谢组学研究至关重要。从广义上讲,代谢物由内源性化合物和化合物组成。内源性来源于内源性分解代谢或合成代谢。主要来自饮食或环境^[13]。根据代谢物的覆盖率,代谢组学可分为非靶向代谢组学和靶向代谢组学^[14]。非靶向代谢组学旨在检测所有可测量的代谢物,为进一步研究提供线索,靶向代谢组学能够对一组预定义的代谢物进行绝对定量,这些代谢物通常位于特定途径内或具有相似结构。人们对与转录组和蛋白质组相关的成分的理解越来越多,但代谢组提供了细胞过程和环境因素可能对生物状态产生的影响的综合视角。与其他用于研究个体和群体生理变化的“组学”方法相比,代谢组学仍处于起步阶段^[15]。代谢组学是一种强大的工具,在增强对病理机制和分子过程的理解、发现新途径以及确定诊断和预后的生物标志物方面具有巨大潜力。

代谢组学分析有两种主要分析工具:核磁共振(nuclear magnetic resonance, NMR)波谱和质谱(mass spectrometry, MS)^[16]。MS 和 NMR 波谱是用于从各种样品类型中获取代谢组学图谱的主要平台。MS 具有高灵敏度、高质量分辨率和质量测量精度,以及数据集中的高通量,通常与液相色谱(liquid chromatograph mass spectrometer, LC-MS)和气相色谱(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)等色谱技术相结合。这些“联用”技术可以提高选择性,是代谢物分析最常用的平台,尤其是 LC-MS^[17]。尽管在代谢物检测方面取得了进展,但基于质谱法的代谢组学仍面临着一些问题,包括基质效应、峰重叠以及代谢物定量、鉴定和注释方面的挑战。NMR 是代谢组学的另一个基石,因为它具有显著的优势,包括最少的样品制备、非破坏性取样、出色的重现性以及

强大的结构解析能力^[18]。这种类型的仪器适用于临床环境或实验室,但灵敏度和分辨率有限。由于生物体液与全身的各个器官接触,它们也提供了更具代表性的整体代谢特征。即使采用最佳样品制备方法,也存在局限性,因为目前的后续分离和检测方法技术无法鉴定所有体内代谢物,这主要是由于目前已知代谢物的化学性质不同^[19]。随着这些分离和检测平台的改进,将有越来越多的研究调查更深入的代谢组学知识和理解,已鉴定的人类代谢物从 6 800 多个迅速扩展到超过 110 000 个代谢物实体^[20]。

2 ARMD 中的代谢组学特征

ARMD 的危险因素是高龄、遗传因素、吸烟、体质指数、饮食因素和高血压,血脂异常和代谢功能障碍也被发现与 ARMD 有关^[21]。眼球内部的生理屏障包括血-眼屏障和血-视网膜屏障,这给眼睛提供了独特的代谢环境,其中大分子不能通过屏障,但一些小代谢物可以通过^[22]。这使得使用代谢组学来研究 ARMD 患者血液中的代谢物以揭示疾病的机制成为可能。与基因组学相反,只要涉及相同的致病途径,眼部疾病的代谢方法可能适用于任何突变的患者。ARMD 发病机制的代谢途径包括:(1)脂质代谢途径,脂质代谢异常是 ARMD 的主要途径之一,其中肉碱及其代谢产物主要参与脂肪酸代谢,肉碱水平降低会导致能量代谢紊乱^[23]。(2)嘌呤核苷酸途径,腺苷和次黄嘌呤的代谢主要影响嘌呤核苷酸循环。嘌呤不仅参与细胞内能量代谢,还通过受体激活细胞间通讯,导致光感受器和 RPE 细胞凋亡,所有这些都是 ARMD 的发病机制^[24]。(3)氨基酸代谢途径,苯丙氨酸、酪氨酸和色氨酸生物合成在通路分析中的影响最大。例如和脯氨酸被认为与 ARMD 的发病机制和发展相关^[12]。(4)能量代谢,据报道,随着人类年龄的增长,视网膜感光器消耗的葡萄糖越来越少,导致线粒体功能障碍和 RPE 的 DNA 损伤,导致 ARMD^[25]。在目前的研究中,用于 ARMD 代谢组学分析的生物样本种类繁多,主要包括血浆、血清、房水、玻璃体和尿液。

3 代谢组学在 ARMD 中的应用

3.1 血浆标志物与 ARMD Zhao 等^[26]构建了新生血管性 ARMD(neovascular ARMD, nARMD)的全球代谢网络,对从 30 例 nARMD 患者和 30 名年龄匹配的对照者收集的的血浆样本进行非靶向代谢组学和脂质组学分析,结果发现,在 nARMD 组和对照组中,阳性和负离子模式分别检测到 62 种和 44 种显著不同的代谢物,使用多变量统计机器学习方法可以有效识别 nARMD 病例中 16 种代谢物和脂质组成的鉴别性生物标志物,在这 16 种化合物中,有 8 种是脂质,属于三种脂质类别(甘油磷脂、鞘脂和异戊烯醇脂质),重要性得分最高的前三个生物标志物都是脂质,包括一种甘油磷脂[即 PC(18:0_22:5)+HCOO]和两种鞘脂[即 Cer(d42:1)+HCOO 和 Hex2Cer(m17:1_20:4)-H],这些结果进一步证明了脂质代谢途径,尤其是甘油磷脂和鞘脂途径在 nARMD 中的重要性,这项研究表明 nARMD 患者和无 ARMD 的老年人的代谢和血脂谱之间的这些差异提供了 nARMD 整体代谢状态的读数。研究代谢物和 ARMD 之间的共同遗传成分可以增强对其发病机制的理解, Han 等^[27]首次在多血统和多流体数据集中进行了全

面的大规模代谢物全基因组关联研究,通过对 16 144 例晚期 ARMD 患者和 17 832 例对照者的双向孟德尔随机化分析,确定了血浆代谢物与晚期 ARMD 之间的 108 种假定因果关系,鉴定出的代谢物富含甘油磷脂代谢、溶血磷脂、三酰甘油和长链多不饱和脂肪酸途径,证明了不同血统代谢物的遗传效应高度一致,但尿液和血浆之间的一致性较低,进一步验证了 ARMD 相关代谢物富含脂质相关途径,并揭示了代谢物与 ARMD 风险之间的许多假定因果关系,从而有助于深入了解它们在 ARMD 发病机制中的潜力。血浆代谢组学特征已被证明与 ARMD 及其严重程度分期相关。Lains 等^[28]首次分析了 ARMD ($n=108$ 眼)和对照组 ($n=45$ 眼)受试者的血浆代谢组学特征与 ARMD 在 3 a 内进展之间的关联,使用彩色眼底照片对不同分期的 ARMD 患者进行检测成像,并测试具有暗适应 (dark adaptation, DA) 的视网膜功能,还收集了空腹血浆样本进行代谢组学分析,结果显示,基于彩色眼底照片,戊糖和葡萄糖磷酸酯相互转化途径和孕烯醇酮类固醇中代谢物的基线水平和 3 a 变化都与 ARMD 进展相关,此外,当使用 DA 作为功能结果时,观察到谷氨酰胺以及丙氨酸、天冬氨酸和谷氨酸途径的基线和变化与 DA 曲线下面积的 3 a 变化相关,这表明氧化应激可能在 ARMD 的进展中起着特别重要的作用,但需要进一步研究,这些发现有助于了解 ARMD 进展的机制,并有助于确定 ARMD 的潜在成药靶点。为了评估 ARMD 的血浆代谢组学特征及其严重程度阶段,Laíns 等^[29]使用超高效 LC-MS 分析比较了 ARMD 患者 ($n=196$) 和对照组 ($n=295$) 的血浆代谢物以及不同疾病阶段,结果显示,ARMD 患者与对照组之间的 28 种代谢物存在显著差异 ($P<0.05$),这些代谢物中的大多数 ($n=22, 79\%$) 在疾病的严重程度阶段也存在显著差异,大多数鉴定的代谢物是脂质,其次是氨基酸和核苷酸,通路分析显示甘油磷脂、嘌呤、牛磺酸和次牛磺酸以及氮代谢显著富集,数据表明,ARMD 患者血浆中与甘油磷脂和神经变性相关的通路发生了改变,并且可能在这种神经退行性疾病的发病机制中很重要,研究结果支持 ARMD 患者表现出不同的血浆代谢组学特征,这些特征随疾病严重程度而变化。总之,这些研究结果有助于理解 ARMD 病理生理学,并可能成为未来针对这种疾病的生物标志物和精准医学的基础。

3.2 血清标志物与 ARMD Yuan 等^[30]通过超高效 LC-MS 结合 Q-Exactive Orbitrap 质谱 (UPLC-MS) 对 17 例 nARMD 患者和 16 例年龄和性别匹配的无 nARMD 老年对照者的 ARMD 血清代谢组进行分析,以研究 nARMD 患者和非 ARMD 对照之间代谢特征的差异。nARMD 患者的血清代谢组学特征显示神经保护性 4-HBA 和脂质 PA 显著降低,不饱和脂肪酸 AdA 富集,被确定为 nARMD 的潜在血清生物标志物,血清样品中的 4-HBA 可能来自绿茶的儿茶素代谢,绿茶参与人体泛醌的生物合成,可以抑制氧化应激,从而保护神经退行性变中的神经元细胞^[31]。PA 是存在于人体血液和视网膜中的一种主要脂肪酸,会干扰多种正常的生物学功能,并参与与年龄相关的神经退行性疾病^[32]。而高水平的 AdA 可能会增强炎症,增加多种疾病的风险^[33]。这项研究表明通过饮食营养调整治疗

可能改善 nARMD 患者的神经保护代谢物并缓解 ARMD 疾病过程。Kersten 等^[2]对 72 例早期或中期 ARMD 患者和 72 例对照个体的血清样本进行了靶向代谢组学,并通过稀疏偏最小二乘判别分析鉴定了预测 ARMD 的代谢物,结果发现,研究确定了以下代谢物变量,包括谷氨酰胺、谷氨酸、谷氨酰胺比率、谷氨酰胺分解和磷脂酰胆碱二酰基 C28:1 (PC aa C28.1),这些变量对 ARMD 的早期和中期阶段最具预测性,谷氨酰胺代谢的其他指标表明谷氨酰胺和 ARMD 之间可能存在关联。在 ARMD 患者中,谷氨酰胺分解 (谷氨酸、天冬氨酸和丙氨酸与谷氨酰胺的比率) 以及 Glu : Gln 比率均降低,尽管这些影响主要是由谷氨酰胺水平升高驱动的。谷氨酰胺是维持免疫能力所必需的非必需氨基酸,免疫过程是 ARMD 病理学的核心^[34]。血清中谷氨酰胺的增加是对免疫系统更高需求的生理反应,还是蛋白质分解代谢增加、谷氨酰胺清除率降低、谷氨酰胺膳食摄入量增加或其他机制的结果仍有待研究^[35]。总之,这项研究表明代谢组学是发现 ARMD 候选生物标志物的合适方法。Gao 等^[10]对 100 例接受抗血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 治疗的 nARMD 患者血清代谢组进行分析,将患者分为两组:反应者 ($n=54$) 和无反应者 ($n=46$),结果发现甘油磷酸胆碱、溶血磷脂酰胆碱 (LysoPC) (18:2) 和磷脂酰丝氨酸 (PS) (18:0/20:4) 的表达水平在无反应者中更高,这意味着甘油磷脂代谢显著受损,研究表明这些生物标志物可用作初始抗 VEGF 治疗的预测反应。未来,更大规模的代谢组学研究可以增加在未知的 ARMD 通路中发现新的生物标志物,并扩大对 ARMD 病理生理学的见解。

3.3 房水标志物与 ARMD Jiang 等^[36]通过 LC-MS 对不同病因的黄斑水肿 (macular edema, ME) 患者房水 (aqueous humor, AH) 进行了代谢分析,包括 20 例 ARMD (ARMD-ME)、20 例糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema, DME) 和 20 例视网膜分支静脉阻塞 (branch retinal vein occlusion-ME, BRVO-ME) 患者,并与 20 名年龄和性别匹配的健康者进行对照,结果发现,ME 患者和健康对照组 AH 的代谢特征存在显著差异,并鉴定了差异表达的代谢物,通路分析表明,这些差异表达的代谢物主要参与脂质代谢和氨基酸代谢,与对照组相比,ARMD-ME 发现了 21 种病因特异性改变代谢物。此外,通过基于 AH 的机器学习诊断模型验证,ARMD-ME 的 ROC 曲线下面积为 0.79, DME 为 0.94, BRVO-ME 为 0.77, 这项研究表明 ME 人群中不同病因的 AH 的潜在代谢基础,这些生物标志物可以改善不同病因的 ME 患者的鉴别诊断和治疗分层。Han 等^[37]使用超高效 LC-MS 比较了湿性 ARMD 患者 ($n=26$) 和接受白内障手术的年龄和性别匹配的患者 ($n=20$) 之间的房水代谢组学特征,结果显示,在测量的 291 种代谢物中,有 18 种代谢物发生了显著改变。这些不同的代谢组学特征指向了三种相互关联的代谢途径:受损的肉碱相关线粒体氧化途径受损 (肉碱、脱氧肉碱、N6-三甲基-L-赖氨酸)、改变的碳水化合物代谢途径 (顺式乌头酸、衣康酸和中康酸),在衰老和免疫中发挥作用,以及激活的渗透保护途径 (甘氨酸甜菜碱、肌酸),这些结果表明,ARMD 的代谢功能障碍以线粒体为中心,可能为湿性

ARMD 的病理生理学和新的治疗策略提供新的见解。

3.4 尿液标志物与 ARMD 尿液是一种可以无创获得的生物流体,在其他领域,尿液代谢组学已被提议作为血浆生物标志物的可行替代品。Lains 等^[38]使用 LC-MS 评估不同阶段 ARMD 患者($n=185$)和对照组($n=299$)的尿液代谢组学特征,结果发现,尿液代谢组学特征在 ARMD 的各个阶段具有微弱的统计学差异,已鉴定的两种尿液代谢物(鞘氨醇和磷酸乙醇胺)具有重要意义,研究报道鞘氨醇会促进光感受器和无长突细胞的死亡并参与 ARMD 进展,而磷酸乙醇胺是甘油磷脂,被认为参与视觉色素的运输^[39]。这些发现表明,尽管尿液代谢组学与 ARMD 的关联并不强,但这些可能代表了 ARMD 的未来生物标志物,随着进一步的研究,这些生物标志物有可能适用于临床实践。Lains 等^[40]首次使用 $1H-NMR$ 评估了不同阶段 ARMD 患者和对照组(>50 岁)的尿液代谢组学特征,研究包括来自两个队列的受试者:来自葡萄牙科英布拉的 305 例参与者 (ARMD 患者 $n=252$;对照组 $n=53$) 和来自美国波士顿的 194 例参与者 (ARMD 患者 $n=147$;对照组 $n=47$),采集了所有参与者的彩色眼底照片(用于 ARMD 分期)和空腹尿液样本,结果显示,在两个队列中,对照组和晚期 ARMD 患者的尿代谢组学特征差异很大,但对对照组和早期 ARMD 受试者之间也发现了重要差异,对这些分离的代谢物的分析表明,尽管每个队列都观察到不同的特征,但 ARMD 通常与疾病某些阶段排泄的柠檬酸盐和选定氨基酸的消耗有关,这些变化可能表明,ARMD 患者对能量的需求增加,从而导致三羧酸循环中间产物转向葡萄糖生成。总之,NMR 代谢组学能够识别 ARMD 的尿液信号及其严重程度,这可能代表该疾病的潜在代谢组学生物标志物。

3.5 玻璃体标志物与 ARMD 由于眼睛具有血-视网膜屏障,因此最好使用眼内液(如房水和玻璃体液)代替血液,以更好地了解视网膜的代谢改变。然而,由于眼内液收集的限制,很少有研究使用房水或玻璃体液来研究 ARMD 的代谢物。Yoon 等^[41]使用高分辨率 LC-MS 对 31 例中度 ARMD 患者和 30 例接受玻璃体切除术治疗视网膜前膜的对照组进行了代谢组学,结果发现,在玻璃体液中分析的 858 种代谢物中,确定了 258 种将 ARMD 患者与对照组区分开来的代谢物($P<0.05$),发现中度 ARMD 患者玻璃体液中脂肪酰胺(如二十二酰胺)和酰基肉碱(如乙酰左旋肉碱和 L-棕榈酰肉碱)显著增加(均 $P<0.05$),此外,与能量代谢相关的代谢物,如烟酰胺和琥珀酸减少(均 $P<0.05$),表明与脂肪酰胺和酰基肉碱相关的代谢物改变和能量代谢可能与 ARMD 的病因有关。

4 小结与展望

我们对 ARMD 的代谢组学研究进行了系统总结,包括 ARMD 患者的血浆、血清、房水、玻璃体和尿液等代谢物的研究分析,揭示了其独特的代谢特征和代谢模式,这为 ARMD 的诊断、治疗、进展和预后的新型生物标志物提供了新的线索,然而,大多数涉及代谢组学研究的临床研究仍处于初步阶段,并显示出明显的局限性。由于研究之间存在各种差异,包括方法学差异(禁食与非禁食)、具有不同饮食习惯的不同人群、不同的研究设计、不同的分析

方法和校正因素,以及研究中包括的 ARMD 类型,缺乏对生物标志物的有效验证和对队列规模的评估,难以解释相互矛盾的结果。因此,识别像 ARMD 这样的多因素疾病的生物标志物仍然是一个重大挑战。此外,ARMD 和许多其他疾病的危险因素之间存在明显的重叠。需要更严格的实验设计和进一步的大规模、多中心临床研究。ARMD 的其他生物标志物类型,如遗传因素、影像学生物标志物或视觉功能测量,这些潜在的代谢物标志物可能会与临床参数相结合,在未来的 ARMD 治疗中用作精准医疗工具。

利益冲突声明: 本文不存在利益冲突。

作者贡献声明: 王烽论文选题与修改,初稿撰写;蓝诚红、刘毅玲文献检索,数据分析;邵毅选题指导,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] Brown C, Green B, Thompson R, et al. Metabolomics and age-related macular degeneration. *Metabolites*, 2019,9(1):4.
- [2] Kersten E, Dammeier S, Ajana S, et al. Metabolomics in serum of patients with non-advanced age-related macular degeneration reveals aberrations in the glutamine pathway. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0218457.
- [3] Bino RJ, Hall RD, Fiehn O, et al. Potential of metabolomics as a functional genomics tool. *Trends Plant Sci*, 2004,9(9):418-425.
- [4] 饶军,刘钰川,张林峰,等. 针灸治疗干眼的代谢组学分析. *国际眼科杂志*, 2021,21(3):389-397.
- [5] Chen LY, Cheng CY, Choi H, et al. Plasma metabolomic profiling of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2016,65(4):1099-1108.
- [6] Barbosa Breda J, Croitor Sava A, Himmelreich U, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor from glaucoma patients - The metabolomics in surgical ophthalmological patients (MISO) study. *Exp Eye Res*, 2020,201:108268.
- [7] Xu J, Su GN, Huang XY, et al. Metabolomic analysis of aqueous humor identifies aberrant amino acid and fatty acid metabolism in vogt-koyanagi-harada and behcet's disease. *Front Immunol*, 2021,12:587393.
- [8] Country MW. Retinal metabolism: a comparative look at energetics in the retina. *Brain Res*, 2017,1672:50-57.
- [9] Rowan S, Jiang SH, Korem T, et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017,114(22):E4472-E4481.
- [10] Gao Y, Teo YCK, Beuerman RW, et al. A serum metabolomics study of patients with nARMD in response to anti-VEGF therapy. *Sci Rep*, 2020,10(1):1341.
- [11] Thompson RB, Reffatto V, Bundy JG, et al. Identification of hydroxyapatite spherules provides new insight into subretinal pigment epithelial deposit formation in the aging eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015,112(5):1565-1570.
- [12] Hou XW, Wang Y, Pan CW. Metabolomics in age-related macular degeneration: a systematic review. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(14):13.
- [13] Wishart DS. Metabolomics for investigating physiological and pathophysiological processes. *Physiol Rev*, 2019,99(4):1819-1875.
- [14] Karnovsky A, Li SZ. Pathway analysis for targeted and untargeted metabolomics. *Methods Mol Biol*, 2020,2104:387-400.
- [15] Wei QL, Yu ZQ, Zhou XJ, et al. Metabolomic profiling of aqueous humor from pathological myopia patients with choroidal neovascularization. *Metabolites*, 2023,13(8):900.
- [16] 蒋佳璇,刘俊鹏,欧阳璐雯,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.
- [17] Li DP, Gaquerel E. Next-generation mass spectrometry

metabolomics revives the functional analysis of plant metabolic diversity. *Annu Rev Plant Biol*, 2021,72:867-891.

- [18] Li X, Cai S, He Z, et al. Metabolomics in retinal diseases: an update. *Biology (Basel)*, 2021,10(10):944.
- [19] Cui L, Lu HT, Lee YH. Challenges and emergent solutions for LC-MS/MS based untargeted metabolomics in diseases. *Mass Spectrom Rev*, 2018,37(6):772-792.
- [20] Wishart DS, Feunang YD, Marcu A, et al. HMDB 4.0: the human metabolome database for 2018. *Nucleic Acids Res*, 2018,46(D1):D608-D617.
- [21] Mendez K, Lains I, Kelly RS, et al. Metabolomic - derived endotypes of age-related macular degeneration (ARMD): a step towards identification of disease subgroups. *Sci Rep*, 2024,14:12145.
- [22] Greenwood J, Pryce G, Devine L, et al. SV40 large T immortalised cell lines of the rat blood-brain and blood-retinal barriers retain their phenotypic and immunological characteristics. *J Neuroimmunol*, 1996,71(1-2):51-63.
- [23] Kendler BS. Carnitine: an overview of its role in preventive medicine. *Prev Med*, 1986,15(4):373-390.
- [24] Reichenbach A, Bringmann A. Purinergic signaling in retinal degeneration and regeneration. *Neuropharmacology*, 2016,104:194-211.
- [25] Kanow MA, Giarmarco MM, Jankowski CS, et al. Biochemical adaptations of the retina and retinal pigment epithelium support a metabolic ecosystem in the vertebrate eye. *ELife*, 2017,6:e28899.
- [26] Zhao TT, Li JN, Wang YB, et al. Integrative metabolome and lipidome analyses of plasma in neovascular macular degeneration. *Heliyon*, 2023,9(10):e20329.
- [27] Han XK, Lains I, Li J, et al. Integrating genetics and metabolomics from multi-ethnic and multi-fluid data reveals putative mechanisms for age-related macular degeneration. *Cell Rep Med*, 2023,4(7):101085.
- [28] Lains I, Mendez K, Nigalye A, et al. Plasma metabolomic profiles associated with three - year progression of age - related macular degeneration. *Metabolites*, 2022,12(1):32.
- [29] Lains I, Chung W, Kelly RS, et al. Human plasma metabolomics in age - related macular degeneration: meta - analysis of two cohorts.

Metabolites, 2019,9(7):127.

- [30] Yuan QX, Zhu S, Yue SQ, et al. Alterations in faecal and serum metabolic profiles in patients with neovascular age - related macular degeneration. *Nutrients*, 2023,15(13):2984.
- [31] Winter AN, Brenner MC, Punessen N, et al. Comparison of the neuroprotective and anti - inflammatory effects of the anthocyanin metabolites, protocatechuic acid and 4-hydroxybenzoic acid. *Oxid Med Cell Longev*, 2017,2017:6297080.
- [32] Agostoni C, Moreno L, Shamir R. Palmitic acid and health: introduction. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016,56(12):1941-1942.
- [33] Horas H, Nababan S, Nishiumi S, Kawano Y, et al. Adrenic acid as an inflammation enhancer in non-alcoholic fatty liver disease. *Arch Biochem Biophys*, 2017,623:64-75.
- [34] Calder PC, Yaqoob P. Glutamine and the immune system. *Amino Acids*, 1999,17(3):227-241.
- [35] Camelo S. Potential sources and roles of adaptive immunity in age-related macular degeneration: shall we rename ARMD into autoimmune macular disease? *Autoimmune Dis*, 2014,2014:532487.
- [36] Jiang D, Yan CC, Ge LN, et al. Metabolomic analysis of aqueous humor reveals potential metabolite biomarkers for differential detection of macular edema. *Eye Vis (Lond)*, 2023,10(1):14.
- [37] Han GG, Wei PH, He MQ, et al. Metabolomic profiling of the aqueous humor in patients with wet age - related macular degeneration using UHPLC - MS/MS. *J Proteome Res*, 2020,19(6):2358-2366.
- [38] Lains I, Mendez KM, Gil JQ, et al. Urinary mass spectrometry profiles in age - related macular degeneration. *J Clin Med*, 2022,11(4):940.
- [39] Simon MV, Basu SK, Qaladize B, et al. Sphingolipids as critical players in retinal physiology and pathology. *J Lipid Res*, 2021,62:100037.
- [40] Lains I, Duarte D, Barros AS, et al. Urine nuclear magnetic resonance (NMR) metabolomics in age-related macular degeneration. *J Proteome Res*, 2019,18(3):1278-1288.
- [41] Yoon CK, Kim YA, Park UC, et al. Vitreous fatty amides and acyl carnitines are altered in intermediate age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(3):28.