

病理性近视的多组学研究现状及其进展

周卓雅, 陈璐

暨南大学第二临床医学院, 深圳市眼科医院, 广东 深圳

收稿日期: 2026年6月28日; 录用日期: 2026年7月22日; 发布日期: 2026年7月30日

摘要

病理性近视(pathologic myopia, PM)是以眼轴过度延长和后极部特征性病理改变为特征的致盲性眼病, 其发病机制涉及遗传、环境及表观遗传等多层次因素的复杂交互。近年来, 多组学技术的迅猛发展使PM研究从单一分子层面迈向系统整合。基因组学通过GWAS和全外显子/全基因组测序鉴定了LILRB2、KDELR3等新易感基因, 并揭示了PM与遗传性视网膜疾病的遗传重叠; 表观遗传学研究强调DNA甲基化、组蛋白修饰(如H3K27me3)及非编码RNA在环境-遗传对话中的桥梁作用; 转录组学(含单细胞测序)和蛋白质组学共同阐明了巩膜ECM重塑、TGF- β 信号、炎症及氧化应激等核心通路; 代谢组学与微生物组学则发现房水、血浆及肠道菌群来源的代谢物(如3-IAA)参与眼轴调控, 并提出“肠-眼轴”新视角。多组学整合策略不仅深化了对PM分子机制的理解, 还筛选出ANGPTL7、BDH1等潜在生物标志物及治疗靶点。未来, 跨尺度、多维度的组学融合将推动PM的早期预警、分子分型及精准干预。

关键词

病理性近视, 多组学, 基因组学, 表观遗传学, 生物标志物

Multi-Omics Research in Pathological Myopia: Current Status and Progress

Zhuoya Zhou, Lu Chen

Shenzhen Eye Hospital, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen Guangdong

Received: June 28, 2026; accepted: July 22, 2026; published: July 30, 2026

Abstract

Pathologic myopia (PM) is a sight-threatening ocular disease characterized by excessive axial elongation and characteristic posterior segment pathological changes. Its pathogenesis involves complex interactions among genetic, environmental, and epigenetic factors across multiple biological layers. In recent years, the rapid advancement of multi-omics technologies has propelled PM research

from a single-molecule level toward systemic integration. Genomics, through genome-wide association studies (GWAS) and whole-exome/whole-genome sequencing, has identified novel susceptibility genes such as LILRB2 and KDELR3, and has revealed genetic overlaps between PM and inherited retinal dystrophies. Epigenetics has underscored the bridging role of DNA methylation, histone modifications (e.g., H3K27me3), and non-coding RNAs in environment-genome crosstalk. Transcriptomics, including single-cell sequencing, together with proteomics, has collectively elucidated core pathways involved in scleral extracellular matrix (ECM) remodeling, TGF- β signaling, inflammation, and oxidative stress. Metabolomics and microbiome analyses have identified metabolites derived from aqueous humor, plasma, and gut microbiota (e.g., 3-indoleacetic acid, 3-IAA) that participate in axial length regulation, thereby introducing the novel “gut-eye axis” perspective. Integrative multi-omics strategies have not only deepened our mechanistic understanding of PM but also enabled the screening of potential biomarkers and therapeutic targets, including ANGPTL7 and BDH1. Looking forward, cross-scale, multi-dimensional omics integration will facilitate early warning, molecular subtyping, and precision intervention for PM.

Keywords

Pathologic Myopia, Multi-Omics, Genomics, Epigenetics, Biomarkers

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

根据国际近视学会(International Myopia Institute, IMI)的定义, 病理性近视(pathologic myopia, PM)是由眼轴过度延长引起的后极部结构异常, 包括后巩膜葡萄肿、近视性黄斑病变及高度近视相关视神经病变等, 严重者可导致最佳矫正视力下降甚至失明。Ohno-Matsui 等[1]进一步提出, PM 定义为出现近视性黄斑病变(其程度等于或重于弥漫性脉络膜萎缩), 或出现附加征: 包括漆裂纹、近视性新生血管、Fuchs 斑也可确诊, 或出现后巩膜葡萄肿的眼睛。与单纯性近视不同, PM 具有发病早、进展快、屈光度持续加深及成年后仍继续进展的特点。流行病学方面, PM 已成为全球不可逆性盲的主要病因之一。随着近视患病率持续攀升和低龄化, 高度近视及 PM 的绝对人口迅速增长。2021 年一项全球系统综述与荟萃分析显示, 成年人群 PM 总体患病率约为 0.9%~3.1%, 而在东亚及东南亚地区高达 6.8%~9.1%。预计至 2050 年全球 PM 患者将超过 2 亿, 由此带来的视力损伤与社会经济负担极为沉重[2]。PM 的发病机制具有高度复杂性, 其病因学呈现典型的遗传与环境因素交互作用的复杂性特征[3]。迄今已发现逾 200 个近视相关基因, 涉及巩膜重塑、视网膜信号传导及脉络膜发育等多条通路[4]。全外显子组测序和 GWAS 持续鉴定出新的罕见变异与易感位点, 而近距离用眼、户外活动时间等环境因素则通过与多基因风险评分的交互作用影响疾病进程。表观遗传机制——包括 DNA 甲基化、非编码 RNA 及组蛋白修饰——在遗传与环境“对话”中发挥关键桥梁作用。一项整合 GWAS、mQTL 和 eQTL 数据的研究即在高度近视患者外周血中检测到多个基因启动子区的显著甲基化改变[5]。眼轴过度增长是 PM 的核心病理改变, 但其分子调控尚未完全阐明。巩膜层细胞外基质(ECM)重塑是关键环节, EFEMP1 作为 ECM 调控因子在形觉剥夺性近视中的表达变化已被证实参与其中[6]。单细胞 RNA 测序亦发现高度近视眼中晶状体纤维细胞分化增加与 NOTCH2 信号抑制密切相关[7]。然而, 这些通路如何在时空上协同驱动眼轴过度增长, 仍是未解的科学难题。面对 PM 的复杂性, 从单一因素走向

系统性、全局性研究已成为学界共识。多组学(multi-omics)是指将基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多个层次的生物分子信息进行系统整合的研究策略。在眼科学领域,多组学技术的进步为探究生物体遗传变异与表型的潜在联系,能够从多维度、多层次深入揭示复杂眼病的分子机制。近视研究中,整合 GWAS 与 mQTL、eQTL 数据的多组学分析已识别出与近视风险相关的 DNA 甲基化标志物[5];类似的多组学策略亦发现了高度近视中损害脉络膜血管发育的 NFE2L3 新变异体[8],为 PM 的遗传研究提供了线索。

2. 病理性近视的基因组学研究

2.1. 全基因组关联分析

全基因组关联分析(GWAS)通过比较大量病例与对照个体的全基因组单核苷酸多态性(SNP)频率差异,已成为鉴定病理性近视(pathological myopia, PM)遗传易感性的核心手段。近年来,多项大规模 GWAS 及荟萃分析极大地拓展了人们对 PM 遗传架构的认识。

在东亚人群中进行的一项大规模 GWAS 及验证分析中,研究者鉴定出 19q13.42 区域的 LILRB2 基因为 PM 新的候选易感位点。进一步的机制研究表明, LILRB2/Pirb 蛋白表达上调可促进脂肪酸合成与脂质蓄积,进而导致脉络膜功能障碍并推动 PM 的发生发展,这一发现揭示了脂质代谢紊乱在 PM 发病中的全新分子机制[9]。关于常见变异在 PM 遗传风险中的贡献,一项纳入 51,624 名参与者的全外显子组序列分析表明,常见变异仅能解释约 18%的屈光不正遗传易感性,提示存在大量的“缺失遗传度”,而罕见变异可能在 PM 尤其是严重表型的遗传发病中扮演更为重要的角色。该研究同时鉴定出 COL4A4 和 ATM 为与屈光不正相关的新候选基因[10]。

2.2. 全外显子组与全基因组测序

近年来,全外显子组测序(WES)和全基因组测序(WGS)技术的快速发展,为系统鉴定病理性近视(PM)的罕见致病突变提供了强有力工具,有力推动了其遗传病因学研究的深入。这些研究不仅发现了多个新致病基因,还揭示了 PM 与遗传性视网膜疾病在遗传背景上的显著重叠,并初步明确了 PM 常见并发症的遗传易感特征。

在关键致病基因的鉴定方面,基于 WES 的筛查已识别出 ZC3H11A 等锌指蛋白家族基因为高度近视候选基因,其突变可通过激活 PI3K-AKT 和 NF- κ B 信号通路介导的炎症反应参与发病。OMIM 数据库当前收录了 9 个非综合征型高度近视致病基因,分别为 SCO2、ZNF644、CCDC111、SLC39A5、CPSF1、P4HA2、LOXL3、LRPAP1 和 ARR3,这些基因的单基因变异可直接导致高度近视表型,提示孟德尔遗传在部分 PM 病例中发挥重要作用。针对超高度近视(EM, 等效球镜 ≤ -10.00 D)的大规模 WES 研究,通过比较 449 例 EM 患者与 9606 名对照,发现 EM 病例中罕见蛋白质截短变异(PTVs)显著富集,并鉴定出 KDELR3 基因为主要贡献基因。单细胞 RNA 测序显示 KDELR3 在巩膜成纤维细胞中高表达,参与巩膜细胞外基质(ECM)的组织调控;斑马鱼模型功能实验进一步证实, *kdelr3* 下调可导致眼轴延长和晶状体直径增加,直接支持其在眼轴生长调控中的因果作用[11]。

关于早发性高度近视(early-onset high myopia, eoHM)的遗传诊断率及与遗传性视网膜疾病的重叠,一项对 41 名 eoHM 先证者的 WES 研究发现,高达 46%的候选变异与 RetNet 数据库中记载的遗传性视网膜疾病基因重叠,表明 eoHM 可能是多数遗传性眼病的早期主要临床表现[12]。另一项针对 36 名斯洛文尼亚儿童 eoHM 患者的队列研究同样显示,61.1%的患者找到了明确的遗传病因,进一步证实了 eoHM 与遗传性视网膜疾病之间存在显著的遗传重叠[13]。

3. 病理性近视的表观遗传学研究

3.1. 表观遗传学在近视研究中的桥梁作用

表观遗传学(epigenetics)指不涉及 DNA 序列改变的可遗传基因表达变化, 主要包括 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控及 RNA 修饰等。表观遗传修饰因其可逆性、可遗传性及对环境信号的高度敏感性, 被视为连接遗传易感性与环境暴露(如近距离工作、户外活动不足)的关键分子桥梁[14]。近年多种表观遗传调控机制研究表明, DNA 甲基化、组蛋白修饰和非编码 RNA 在高度近视的发生与进展中发挥重要作用。这些修饰相互作用构成复杂的调控网络, 通过调控巩膜基质重塑、眼内细胞增殖和视网膜发育等过程, 共同影响眼球的形态特征与屈光状态。

3.2. DNA 甲基化研究

DNA 甲基化是研究最为深入的表观遗传修饰形式。近年来, 全基因组 DNA 甲基化研究已在高度近视中鉴定出多个差异甲基化位点和候选标志物。已有研究利用全基因组甲基化芯片在外周血中鉴定出多个高度近视相关的差异甲基化基因, 这些基因主要富集于启动子区域。动物实验中, 形觉剥夺性近视(FDM)豚鼠后巩膜组织的研究显示, 关键基因启动子区 CpG 位点甲基化水平降低, 同时其 mRNA 表达升高, 提示启动子区低甲基化可能通过激活基因转录参与巩膜重塑[14]。Peng 等通过整合线粒体相关基因的 mQTL、eQTL 和 pQTL 数据与近视 GWAS 数据, 利用基于汇总数据的孟德尔随机化(SMR)方法, 鉴定出 BDH1 是唯一一稳健的近视候选基因。研究发现启动子近端位点 cg02569554 的高甲基化与 BDH1 表达降低显著相关。BDH1 编码线粒体 3-羟基丁酸脱氢酶 1, 参与酮体代谢, 其甲基化调控的表达改变可能通过影响线粒体能量代谢进而与近视发病相关, 但该假说的因果关系尚需体内功能实验证实[14]。另一项研究整合 GWAS 与 mQTL、eQTL 多组学数据, 鉴定出 PRMT6、SH3YL1、ZKSCAN4、GATS、NPAT 和 UBE2I 等 6 个与近视显著关联的甲基化标志物[5]。这些发现为阐明 PM 的病因机制提供了新线索。

3.3. 组蛋白修饰

组蛋白 H3 第 27 位赖氨酸三甲基化(H3K27me3)是一种转录抑制性组蛋白修饰标志。2026 年, Lei 等发表在 *Genome Medicine* 的研究揭示了 H3K27me3 作为连接间断性近视性视觉刺激与持续性染色质重塑的关键表观遗传介质。研究发现, 人类近视 GWAS 位点显著富集 H3K27me3 调控因子和靶基因。在小鼠和豚鼠 FDM 模型中, 巩膜组织 H3K27me3 水平升高, 而其特异性去甲基酶 KDM6A 和 KDM6B 的蛋白水平下降。机制上, 巩膜缺氧通过降低去泛素化酶 USP16 含量、增加 E3 连接酶 NEDD4 含量, 促进 KDM6A 的蛋白酶体降解, 导致 H3K27me3 累积。增加巩膜 H3K27me3 可诱导胶原丢失和近视形成, 而基因干预或药理学手段减少 H3K27me3 则可抑制上述改变。该研究提出的“KDM6A-H3K27me3-Sp1”信号轴, 为理解间断性视觉风险因素如何通过表观遗传“累积效应”驱动近视持续进展提供了分子框架[15]。组蛋白修饰对巩膜重塑和眼轴增长的调控作用日益受到重视。近视期间巩膜的主要病理改变包括 I 型胶原含量下降和成纤维细胞向肌成纤维细胞转分化(FMT)增加。表观遗传修饰通过调控巩膜基质重塑相关基因的表达, 参与这一病理过程[16]。

3.4. 非编码 RNA

非编码 RNA 是表观遗传调控网络中的重要组成部分。主要包括长链非编码 RNA(lncRNA)和环状 RNA(circRNA)。在 lncRNA 研究方面, Hu 等收集病理性近视并发白内障(PMC)患者晶状体前囊膜进行全转录组测序, 发现差异表达的 lncRNAs 可能通过竞争性内源 RNA(ceRNA)机制海绵吸附 miRNAs, 调控下游靶 mRNA 的表达。其中, MALAT1 作为 ceRNA 通过海绵吸附 miRNAs 参与 PMC 的发生发展。MALAT1

在多种眼部疾病(包括白内障)中表达异常,通过调控炎症反应、细胞增殖和上皮-间充质转化等过程发挥作用[17]。在 circRNA 方面, circRNA 具有共价闭合环状结构,对核酸外切酶降解具有高度抵抗性,使其成为理想的 ceRNA 分子。Guan 等研究揭示了 circFAM53B 在病理性近视脉络膜血管功能障碍中的作用:在病理性近视进展过程中,脉络膜血管内皮细胞的 circFAM53B 显著上调,敲低 circFAM53B 在体外模型中可减轻脉络膜血管内皮细胞的功能障碍表型,提示 circFAM53B 可能是 PM 脉络膜病变的潜在驱动因子之一[18]。ceRNA 调控网络方面,竞争性内源 RNA 假说认为, lncRNA 和 circRNA 可通过海绵吸附 miRNA 来调控后者靶基因的表达。在近视诱导的视网膜神经节细胞(RGC)损伤中, lncRNA-XR_002792574.1 通过 miR-760-3p/Adcy1 通路参与近视的发生发展[19]。在高度近视玻璃体液中, circRNA 相关 ceRNA 网络分析也鉴定出多个近视关键基因[14]。这些发现提示非编码 RNA 介导的 ceRNA 网络在近视视网膜病理过程中发挥重要调控作用,且特定 circRNA 的组织特异性和稳定性使其具备作为生物标志物和治疗靶点的潜力。

4. 转录组学研究

4.1. 组织水平转录组分析

PM 涉及视网膜、巩膜和脉络膜等多个眼组织的协同病变,组织水平转录组分析奠定了理解其分子改变的基础。视网膜层面,形觉剥夺小鼠模型的转录组测序鉴定出 235 个显著差异表达基因,涉及 BMP2 信号及昼夜节律通路[20]。巩膜层面,缺氧条件下巩膜成纤维细胞中 Adamts1 和 Adamts5 表达上调,参与细胞外基质(ECM)重塑,与巩膜变薄密切相关[21]。脉络膜层面,动物实验性近视模型的视网膜及脉络膜 RNA-Seq 显示,基因表达差异随取样时间点显著波动,部分基因在多时间点持续差异表达,提示昼夜节律在近视发病中的重要性[22]。

4.2. 转录组荟萃分析

为克服单样本研究统计效力不足,荟萃分析整合多个独立数据集以识别稳健的差异表达基因及通路。一项纳入小鼠和鸡视网膜转录组数据的荟萃分析显示,小鼠与鸡分别鉴定出 427 个和 1110 个差异表达基因,物种间重叠有限;但 TGF- β 信号和昼夜节律通路在两者中均被共鉴定,提示其跨物种保守性。小鼠视网膜特异性通路包括多巴胺及 HIF-1 信号,鸡视网膜则特异性涉及胰高血糖素信号。此外, follistatin 基因在两种动物中均表达改变,且已证实与人类近视相关[20]。

4.3. 单细胞转录组学的前沿应用

单细胞 RNA 测序(scRNA-seq)突破批量测序局限,可在单细胞分辨率解析眼组织细胞异质性[23]。在高度近视小鼠视网膜 scRNA-seq 研究中,绘制了单细胞转录组图谱,系统揭示各细胞类型在疾病进展中的分子改变[24]。在基于 449 例极端近视患者全外显子测序,创新性运用单细胞多基因负荷评分(scPBS),将 PI16⁺/SFRP4⁺成纤维细胞鉴定为最相关细胞类型,并发现 KDELR3 在巩膜成纤维细胞中高表达,参与 ECM 组织,斑马鱼模型中 kdelr3 敲低可致眼轴延长和晶状体增大[11]。此外,巩膜 scRNA-seq 揭示 Wnt5a 高表达成纤维细胞减少可通过破坏 ECM 稳态加剧小鼠近视进展[25]。

4.4. 转录组学揭示的关键信号通路

综合多水平转录组发现,数条信号通路在 PM 发病中发挥核心作用。TGF- β 信号被认为是巩膜重塑中最为关键的信号通路之一,跨物种转录组荟萃分析显示其在小鼠、鸡和人类近视中均被激活[26];蛋白质组学提示 TGF- β 通过磷酸化 EEF1A1 诱导脉络膜视网膜细胞凋亡,参与巩膜重塑[27]。炎症相关通路同样关键:ZC3H11A 突变通过激活 PI3K-AKT 和 NF- κ B 信号级联诱导高度近视,伴随 TGF- β 1、MMP-2

和 IL-6 在视网膜或巩膜中上调; TGF- β 2 可通过 Smad7-TAK1-NF- κ B 信号通路促进视网膜色素上皮细胞的炎症反应[26]。此外, 细胞衰老与免疫互作的协同作用渐受关注, 整合转录组分析揭示了衰老驱动分子网络和免疫互作在近视发病中的潜在影响[28]。

5. PM 的蛋白质组学研究

巩膜、脉络膜和视网膜的组织蛋白质组学研究为理解病理性近视的器官特异性分子改变提供了直接证据。

5.1. 组织蛋白质组学

Song 等对形觉剥夺性近视豚鼠三个组织进行全面蛋白质组学和磷酸化蛋白质组学分析, 分别鉴定视网膜 6470 种、脉络膜 6708 种、巩膜 3236 种蛋白质及相应磷酸化位点。视网膜富集神经信号转导通路, NTRK2 下调提示神经营养受损; 脉络膜 SYK 和 BTK 上调伴随 NF- κ B、p65、IL-1 β 升高, 提示炎症增强; 巩膜 TNNT3、TPM2 和 ACTN3 上调反映细胞骨架重塑; 磷酸化分析表明剪接体信号在三组织中广泛参与[29]。透镜诱导性近视豚鼠巩膜转录组-蛋白质组整合鉴定 34 个上调基因, 昼夜节律通路激活, ROR α 、ROR β 、褪黑素受体和 HIF-1 α 为潜在调控因子[30]。Liu 等建立透镜诱导性近视脉络膜蛋白质组和 SNO 修饰组整合图谱, 确立 SNO 为关键翻译后调控层级, 影响细胞骨架完整性和铁死亡[31]。多组学整合通过孟德尔随机化、共定位和蛋白互作网络, 鉴定 PDGFRA、LRRTM2 和 PCOLCE 为 PM 关键调控因子, 分别涉及 ECM 重塑、视网膜神经传递及胶原稳定性[32]。

5.2. 蛋白质组学揭示的病理机制

ECM 重塑是核心病理基础。近视巩膜中 COL12A1、COL4A1、COL4A2、SERPINH1、SERPINF1、HTRA1、TNC、PCOLCE 等 8 种蛋白上调, MMRN1、ABI3BP、DPT、OGN 等 4 种下调[32]。氧化应激与炎症密切相关: 视网膜蛋白质组提示氧化应激为近视进展主要机制之一, 远周边视网膜为关键应答区域[29]。Jiang 等[33]对公开蛋白质组数据集的再分析强调了先天免疫系统和炎症在近视发展中的潜在作用, 基于公开蛋白质组数据集的再分析提示, 视网膜中 Granzyme A 和 S100 家族信号通路以及巩膜中肌成纤维细胞转分化过程可能参与近视的病理过程。功能富集显示免疫信号、脂质代谢和氧化应激通路共同参与发病[32]。房水炎症分析亦证实趋化因子及免疫炎症通路富集[34]。

5.3. 从蛋白质到生物标志物

差异蛋白正逐步向临床转化。房水 ANGPTL7 已被确立为高度近视相关眼压失调的预测性标志物和致病介质, 将轴性延长应力与小梁网流出阻力机制性联系, 为围手术期眼压管理提供风险分层工具[35]。此外, 房水中 HGF、CST5、CCL19 等炎症相关蛋白[34]、玻璃体中 TUBA1A 和 EEF1A1 [27]、泪液中 TTR 和抗凝血酶-III [36]等均有潜力作为 PM 的生物标志物。基于微量房水的多组学整合策略为手术风险评估和靶向治疗提供框架[35]。随着技术迭代与多组学整合深化, PM 精准诊疗有望实现新突破。

6. 病理性近视的代谢组学与微生物组学研究

6.1. 眼内液代谢组学

房水作为眼前段微环境的直接反映介质, 其代谢组学特征与眼轴长度等近视表型密切相关。一项基于核磁共振(NMR)的房水代谢组学研究纳入了 116 例患者, 定量分析了 59 种代谢物, 发现高近视患者房水中的谷胱甘肽(包括还原型和氧化型)水平在所有患者组间存在显著差异($p < 0.01$), 并与氧化应激状态及生物能量代谢通路密切相关。该研究还鉴定出胆碱及其衍生物、2-氨基丁酸、甘氨酸、乳酸等与近视相

关的差异代谢物[37]。另一项针对高度近视并发核性白内障患者的房水代谢组学分析也揭示了异常的鞘磷脂代谢与近视的密切关联, 其中植物鞘氨醇水平在不同眼轴长度组间的变化可能作为视网膜早期改变的预警信号[38]。

在血浆层面, 病理性近视同样存在系统性的代谢重编程。一项基于 UPLC-MS/MS 的血清代谢组学研究纳入了 30 例病理性近视患者、27 例单纯高度近视患者和 27 例低度近视患者, 系统揭示了病理性近视的全面代谢改变, 为区分病理性近视与单纯高度近视提供了新的分子视角[39]。基于机器学习方法的血浆代谢组学研究进一步发现, 病理性近视患者存在氨基酸代谢和脂质代谢的系统性重编程, 这可能介导了氧化应激、炎症、激素/神经递质系统及能量代谢的功能障碍[40]。

6.2. 肠道微生物组与“肠-眼轴”

近年来, “肠-眼轴”(gut-eye axis)的概念在近视研究中受到广泛关注。一项发表于 Cell Discovery 的研究通过对高度近视患者进行 16S rRNA 基因测序和靶向代谢组学分析, 发现高度近视患者存在显著的肠道菌群失调。益生菌丰度较健康对照明显降低, 血浆中肠道微生物来源的代谢产物吲哚-3-乙酸(3-IAA)水平显著下降, 且与高度近视严重程度呈负相关。机制研究表明, 3-IAA 通过促进 SP1 转录因子富集于 COL1A1 基因启动子区域, 转录激活 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链的表达, 从而维持巩膜胶原合成、抑制眼轴过度延长。粪菌移植实验证实, 将健康供体的肠道菌群移植至高近视模型小鼠后, 血浆 3-IAA 水平升高, 高度近视进展得到延缓, 巩膜中 COL1A1 表达得以维持[41]。

另一项多组学研究纳入了高度近视白内障患者与年龄相关性白内障对照, 粪便 16S rDNA 测序显示高度近视白内障患者具有独特的肠道微生物特征, 突出表现为乳杆菌目(Lactobacillales)富集和罗斯氏菌属(Roseburia)减少, 这些菌群改变与全身炎症状态相关。该研究还发现系统过程与眼部改变之间存在密切的生物学联系, 为理解高度近视发病机制中的肠道微生物群-视网膜轴提供了新见解[42]。单细胞转录组学研究也证实, 近视中存在跨越眼、脑、肠等多器官的共享性促炎巨噬细胞特征, 提示多器官间的交叉对话在近视发病中发挥作用[43]。

6.3. 代谢物标志物

代谢组学研究发现了一批具有潜在鉴别诊断价值的代谢物标志物。在上述多组学研究中, 血浆中的 4-苯酚磺酸(4-phenolsulfonic acid)和房水中的 5'-N-乙基甲酰胺腺苷(5'-N-ethylcarboxamidoadenosine)在高度近视白内障组与年龄相关性白内障对照组之间表现出最强的鉴别诊断潜力[42]。此外, 多种代谢物与眼轴长度存在显著相关性。代谢组学综述研究亦指出, 在近视中甘油、谷氨酸、丙酮酸、甘氨酸、半胱氨酸和 α -酮戊二酸等为显著差异代谢物, 而精氨酸与脯氨酸代谢、蛋氨酸代谢、甘氨酸与丝氨酸代谢、尿素循环代谢及嘌呤代谢是近视相关的共同富集代谢通路[44]。

多组学技术已将 PM 研究从单一分子层面推进至系统整合的新阶段。基因组学鉴定了 LILRB2、KDELR3 等新易感基因并揭示了与遗传性视网膜疾病的遗传重叠; 表观遗传学阐明了环境-遗传对话的桥梁机制, 特别是 H3K27me3 介导的视觉刺激累积效应; 转录组学(包括 scRNA-seq)与蛋白质组学共同描绘了巩膜 ECM 重塑、TGF- β 信号、炎症及氧化应激的核心通路图谱; 代谢组学和微生物组学则开辟了“肠-眼轴”这一全新视角, 提供了可干预的代谢靶点。多组学整合已初步筛选出 ANGPTL7、BDH1、circFAM53B 等具有转化潜力的生物标志物和干预靶点。展望未来, PM 多组学研究应在以下几个方向重点突破: 第一, 建立 PM 高发家系及高危人群的大规模前瞻性多组学队列, 采用纵向设计捕捉从高度近视向 PM 转化的动态分子事件, 厘清因果关系而非停留于相关性描述。第二, 构建影像组学(OCT/OCTA/自发荧光)与多层级分子组学深度融合的 AI 模型, 利用多模态数据实现 PM 的早期预警和分子亚型划分,

为个体化干预时机和策略提供循证依据。第三, 对多组学筛选中涌现的关键候选分子(尤其是 KDEL3、circFAM53B 及肠道菌群-3-IAA 轴)进行系统的功能验证, 通过条件性基因敲除动物模型、ASO 靶向干预及益生菌概念验证性临床试验, 明确其致病机制和干预窗口, 为 PM 的精准治疗探索可转化的路径。随着跨尺度、多维度的组学融合不断深化, PM 有望在未来的临床实践中实现从“结构损害后被动治疗”向“分子事件早期预警和主动干预”的模式转变。

参考文献

- [1] Ohno-Matsui, K., Kawasaki, R., Jonas, J.B., Cheung, C.M.G., Saw, S., Verhoeven, V.J.M., *et al.* (2015) International Photographic Classification and Grading System for Myopic Maculopathy. *American Journal of Ophthalmology*, **159**, 877-883.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.01.022>
- [2] Holden, B.A., Fricke, T.R., Wilson, D.A., Jong, M., Naidoo, K.S., Sankaridurg, P., *et al.* (2016) Global Prevalence of Myopia and High Myopia and Temporal Trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*, **123**, 1036-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- [3] Yii, F., Nguyen, L., Strang, N., Bernabeu, M.O., Tatham, A.J., MacGillivray, T., *et al.* (2024) Factors Associated with Pathologic Myopia Onset and Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmic and Physiological Optics*, **44**, 963-976. <https://doi.org/10.1111/opo.13312>
- [4] Voogelaar, M., Tedja, M.S., Guggenheim, J.A., Saw, S., Tjon-Fo-Sang, M., Mackey, D.A., *et al.* (2025) IMI-Myopia Genetics Report. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **66**, 22. <https://doi.org/10.1167/iops.66.13.22>
- [5] Dong, X.X., Chen, D.L., Chen, H.M., *et al.* (2024) DNA Methylation Biomarkers and Myopia: A Multi-Omics Study Integrating GWAS, mQTL and eQTL Data. *Clinical Epigenetics*, **16**, Article No. 157. <https://doi.org/10.1186/s13148-024-01772-1>
- [6] Shi, X.H., Dong, L., Zhang, R.H., Zhou, W.D., Li, Y.F., Wu, H.T., *et al.* (2023) Reduction of Experimental Ocular Axial Elongation by Neuregulin-1 Antibody. *Frontiers in Medicine*, **10**, Article 1277180. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1277180>
- [7] Yao, Y., Wei, L., Chen, Z., Li, H., Qi, J., Wu, Q., *et al.* (2023) Single-Cell RNA Sequencing: Inhibited Notch2 Signalling Underlying the Increased Lens Fibre Cells Differentiation in High Myopia. *Cell Proliferation*, **56**, e13412. <https://doi.org/10.1111/cpr.13412>
- [8] He, J., Ye, L., Xu, H., Yang, H., Shen, J., Li, M., *et al.* (2024) Multi-Omics Analysis Reveals a Novel NFE2L3 Variant Impairing Choroidal Vasculature Development in High Myopia and Myopic Maculopathy. *National Science Review*, **12**, nwae291. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwae291>
- [9] Jiang, L., Huang, L., Dai, C., Zheng, R., Miyake, M., Mori, Y., *et al.* (2024) Genome-Wide Association Analysis Identifies LILRB2 Gene for Pathological Myopia. *Advanced Science*, **11**, e2308968. <https://doi.org/10.1002/adv.202308968>
- [10] Guggenheim, J.A., Clark, R., Cui, J., Terry, L., Patasova, K., Haarman, A.E.G., *et al.* (2022) Whole Exome Sequence Analysis in 51624 Participants Identifies Novel Genes and Variants Associated with Refractive Error and Myopia. *Human Molecular Genetics*, **31**, 1909-1919. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddac004>
- [11] Yuan, J., Zhuang, Y., Liu, X., Zhang, Y., Li, K., Chen, Z.J., *et al.* (2024) Exome-Wide Association Study Identifies KDEL3 Mutations in Extreme Myopia. *Nature Communications*, **15**, Article No. 6703. <https://doi.org/10.1038/s41467-024-50580-x>
- [12] Han, C., Wu, S., Yang, Y., Yang, X. and Li, H. (2026) Whole-Exome Sequencing for the Genetic Diagnosis of Early-Onset High Myopia and Associated Hereditary Eye Disorders. *BMC Medical Genomics*, **19**, Article No. 51. <https://doi.org/10.1186/s12920-026-02334-5>
- [13] Šenk, U., Čizman, B., Writzl, K. and Tekavčič Pompe, M. (2024) Genetic Background of High Myopia in Children. *PLOS ONE*, **19**, e0313121. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313121>
- [14] Zhang, Y., Yang, Z., Zhang, M., Yang, Y., Ma, Z., Wu, M., *et al.* (2025) Research Progress of Epigenetic Modifications in Myopia. *International Journal of Medical Sciences*, **22**, 3084-3100. <https://doi.org/10.7150/ijms.110640>
- [15] Lei, Y., Lin, X., Ling, X., Tan, Y., Yuan, J., Li, Y., *et al.* (2026) Intermittent Myopic Visual Exposure Triggers Myopia Progression via H3K27me3. *Genome Medicine*, **18**, Article No. 77. <https://doi.org/10.1186/s13073-026-01652-8>
- [16] Xu, J., Wang, L. and Shen, Z. (2026) Associations between Mechanical Stress and Epigenetic Modifications in Outer Retinal Layer Remodeling in High Myopia. *Frontiers in Medicine*, **13**, Article 1780606. <https://doi.org/10.3389/fmed.2026.1780606>
- [17] Hu, Y., Fan, Y., Li, N., Xu, C. and Wang, J. (2024) Expression of LncRNAs in Anterior Capsule of Lens in Patients with

- Pathologic Myopia Complicated with Cataract. *International Ophthalmology*, **45**, Article No. 10. <https://doi.org/10.1007/s10792-024-03366-5>
- [18] Guan, M., Zhang, B., Wu, W., Li, Y. and Zhang, F. (2025) The Role of circFAM53B in Regulating Choroidal Vascular Function in Pathological Myopia. *Current Eye Research*, **50**, 758-770. <https://doi.org/10.1080/02713683.2025.2477550>
 - [19] Wang, X., Lin, Q., Liu, S., Li, X., Kong, X., Wang, Y., *et al.* (2023) LncRNA-XR_002792574.1-Mediated ceRNA Network Reveals Potential Biomarkers in Myopia-Induced Retinal Ganglion Cell Damage. *Journal of Translational Medicine*, **21**, Article No. 785. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04662-x>
 - [20] Palumaa, T., Balamurugan, S. and Pardue, M.T. (2025) Meta-Analysis of Retinal Transcriptome Profiling Studies in Animal Models of Myopia. *Frontiers in Medicine*, **11**, Article 1479891. <https://doi.org/10.3389/fmed.2024.1479891>
 - [21] Chen, T., Liu, S., Yang, Z., Feng, S., Fang, W., Lu, X., *et al.* (2024) Investigation Roles of Adamts1 and Adamts5 in Scleral Fibroblasts under Hypoxia and Mice with Form-Deprived Myopia. *Experimental Eye Research*, **247**, Article 110026. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2024.110026>
 - [22] Stone, R.A., Tobias, J.W., Wei, W., Schug, J., Wang, X., Zhang, L., *et al.* (2024) Diurnal Retinal and Choroidal Gene Expression Patterns Support a Role for Circadian Biology in Myopia Pathogenesis. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 533. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50684-2>
 - [23] Cheng, Y., Gu, S., Lu, X. and Pei, C. (2025) The Advance of Single-Cell RNA Sequencing Applications in Ocular Physiology and Disease Research. *Biomolecules*, **15**, Article 1120. <https://doi.org/10.3390/biom15081120>
 - [24] Yao, Y., Chen, Z., Wu, Q., Lu, Y., Zhou, X. and Zhu, X. (2023) Single-Cell RNA Sequencing of Retina Revealed Novel Transcriptional Landscape in High Myopia and Underlying Cell-Type-Specific Mechanisms. *MedComm*, **4**, e372. <https://doi.org/10.1002/mco2.372>
 - [25] Zhu, H., Chen, W., Ling, X., Jiao, S., Yu, L., Liu, H., *et al.* (2025) Decreased Scleral Wnt5ahi Fibroblasts Exacerbate Myopia Progression by Disrupting Extracellular Matrix Homeostasis in Mice. *Nature Communications*, **17**, Article No. 554. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-67246-x>
 - [26] Ku, H., Chen, J.J., Chen, W., Tien, P., Lin, H., Wan, L., *et al.* (2024) The Role of Transforming Growth Factor Beta in Myopia Development. *Molecular Immunology*, **167**, 34-42. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2024.01.011>
 - [27] Wen, Y., Ren, C., Zhu, L., Huang, L., Qi, H., Yu, W., *et al.* (2024) Unmasking of Molecular Players: Proteomic Profiling of Vitreous Humor in Pathologic Myopia. *BMC Ophthalmology*, **24**, Article No. 352. <https://doi.org/10.1186/s12886-024-03584-6>
 - [28] Su, W., Qiu, P., Li, Y., Xie, P. and Yuan, X. (2025) Integrated Genomics Reveals Cellular Senescence-Driven Molecular Networks and Immune Crosstalk in Myopia Pathogenesis. *Journal of Cell Communication and Signaling*, **19**, e70045. <https://doi.org/10.1002/ccs3.70045>
 - [29] Song, Y., Xu, Z., Li, H., Xie, Y., Zhao, L., Feng, J., *et al.* (2025) Proteomic and Phosphoproteomic Characteristics of the Retina, Choroid, and Sclera in Guinea Pigs with Form-Deprivation Myopia. *Molecular & Cellular Proteomics*, **24**, Article 101069. <https://doi.org/10.1016/j.mcpro.2025.101069>
 - [30] Li, H., Shi, X., Dong, L., Yu, C., Li, Y., Zhang, R., *et al.* (2025) Transcriptomic and Proteomic Analyses of Sclera in Lens-Induced Myopic Guinea Pigs. *BMC Genomics*, **26**, Article No. 242. <https://doi.org/10.1186/s12864-025-11422-2>
 - [31] Liu, Y., Chen, X., Kou, J., Wen, X. and Liu, L. (2026) Integrated Proteomic and Nitrosylomic Profiling Suggests a Role for S-Nitrosylation in Choroidal Dysregulation during Myopia Pathogenesis. *Experimental Eye Research*, **266**, Article 110909. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2026.110909>
 - [32] Hui, J., Cui, X. and Han, Q. (2026) Multi-Omics Integration Uncovers Key Molecular Mechanisms and Therapeutic Targets in Myopia and Pathological Myopia. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*, **15**, Article 100277. <https://doi.org/10.1016/j.apjo.2026.100277>
 - [33] Jiang, L., Koh, J.H.Z., Seah, S.H.Y., Dan, Y.S., Wang, Z., Chan, X., *et al.* (2024) Key Role for Inflammation-Related Signaling in the Pathogenesis of Myopia Based on Evidence from Proteomics Analysis. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 23486. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-67337-7>
 - [34] Yang, M., Wu, W., Dong, N. and Li, M. (2026) 92-Plex Inflammatory Proteomic Signatures in Aqueous Humor of High Myopia and Candidate Biomarkers. *Clinical Ophthalmology*, **20**, 1-12. <https://doi.org/10.2147/opth.s614714>
 - [35] Zhu, M., Huang, Z., Li, M., Fang, Y., Du, Y., Lu, Y., *et al.* (2025) Proteomic Profiling Reveals ANGPTL7 Elevation in Aqueous Humor Linked to Intraocular Pressure Dysregulation in High Myopia. *Journal of Proteome Research*, **24**, 6033-6044. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.5c00458>
 - [36] Wang, D., Wang, C., Hu, Z., Su, Y. and Jia, Z. (2025) A Preliminary Proteomic Analysis of Tear Fluid in Patients with High Myopia. *BMC Ophthalmology*, **25**, Article No. 302. <https://doi.org/10.1186/s12886-025-04129-1>
 - [37] Mérida, S., Navea, A., Desco, C., Celda, B., Pardo-Tendero, M., Morales-Tatay, J.M., *et al.* (2024) Glutathione and a Pool of Metabolites Partly Related to Oxidative Stress Are Associated with Low and High Myopia in an Altered

- Bioenergetic Environment. *Antioxidants*, **13**, Article 539. <https://doi.org/10.3390/antiox13050539>
- [38] Huo, Q., Xu, Y., Wang, Y., Zhang, S., Liu, Z. and Li, J. (2025) Metabolomics Analysis of Aqueous Humor from Patients with High-Myopia Complicated Nuclear Cataract. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1454840. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1454840>
- [39] Liu, X., Wu, Y., Liu, Y., Qian, W., Huang, L., Wu, Y., *et al.* (2025) UPLC-MS/MS-Based Serum Metabolomics Analysis for Comprehensive Pathological Myopia Profiling. *Experimental Eye Research*, **251**, Article 110152. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2024.110152>
- [40] Qi, Z., Qi, J., Zhang, Y., Wang, Y., Feng, Y., Yang, Z., *et al.* (2025) Plasma Metabolic Profile with Machine Learning Reveals Distinct Diagnostic and Biological Signatures for Pathologic Myopia. *Advanced Science*, **12**, e05861. <https://doi.org/10.1002/advs.202505861>
- [41] Li, H., Du, Y., Cheng, K., Chen, Y., Wei, L., Pei, Y., *et al.* (2024) Gut Microbiota-Derived Indole-3-Acetic Acid Suppresses High Myopia Progression by Promoting Type I Collagen Synthesis. *Cell Discovery*, **10**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00709-5>
- [42] Gu, X., Ruan, X., Yang, W., He, J., Tang, L., Niu, D., *et al.* (2025) Integrative Multi-Omics Identifies Coordinated Alterations in the Gut Microbiome and in Plasma and Aqueous Humor Metabolomes in High Myopic Cataract. *Scientific Reports*, **15**, Article No. 39636. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-23265-8>
- [43] Meng, J., Zhang, Y., Zhu, M., Du, Y., Yao, Y., Liu, S., *et al.* (2025) Single-Cell Profiling Reveals a Shared Proinflammatory Macrophage Signature across Multiple Organs in Myopia. *Cell Discovery*, **11**, Article No. 97. <https://doi.org/10.1038/s41421-025-00835-8>
- [44] Belete, G.T., Zhou, L., Li, K.K., *et al.* (2024) Metabolomics Studies in Common Multifactorial Eye Disorders: A Review of Biomarker Discovery for Age-Related Macular Degeneration, Glaucoma, Diabetic Retinopathy and Myopia. *Frontiers in Molecular Biosciences*, **11**, Article 1403844. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2024.1403844>