

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2025.01.0060

论著

# 维吾尔族与汉族假性剥脱综合征性白内障患者房水蛋白质组学分析

殷轲<sup>1</sup>, 徐钊<sup>1</sup>, 冯强<sup>2</sup>, 张丹丹<sup>2</sup>, 阿依古再丽·图尔迪麦提<sup>2</sup>, 李欣怡<sup>1</sup>, 东莉洁<sup>1</sup>, 刘爱华<sup>1</sup>

(1.天津医科大学眼科医院青光眼科, 眼视光学院, 眼科研究所, 国家眼耳鼻喉疾病临床医学研究中心天津市分中心, 天津市视网膜功能与疾病重点实验室, 天津 300384; 2.新疆和田地区人民医院眼科, 和田 848000)

**摘要** 目的: 分析维吾尔族与汉族假性剥脱综合征性白内障(PXEC)患者房水蛋白质表达差异。方法: 分别收取2020年6月至2021年1月在和田地区人民医院拟手术治疗的新疆维吾尔族PXEC患者(U组)与天津医科大学眼科医院拟手术治疗的汉族PXEC患者(H组)房水样本各6例, 采用非标记定量蛋白质组学技术对两组房水中的蛋白进行鉴定和定量分析, 筛选出差异蛋白并通过基因本体(GO)功能分析、京都基因与基因组百科全书(KEGG)信号通路分析两组患者房水中差异蛋白的功能及调控的信号通路。利用STRING数据库建立蛋白-蛋白互作(PPI)网络, 使用Cytoscape软件中MCODE插件识别PPI中的枢纽蛋白。结果: 本次研究共鉴定出629个蛋白。以差异倍数 $>2$ 且 $P < 0.05$ 为标准共筛选出123种差异表达蛋白, 与H组相比, U组下调蛋白92种, 上调蛋白31种。GO分析和KEGG分析发现, 这些差异蛋白主要集中在补体及凝血级联通路、细胞外基质受体相互作用通路、系统性红斑狼疮通路、焦点黏附通路、阿米巴病通路、血小板激活通路、溶酶体通路、胆固醇代谢通路和多种类型的N-聚糖生物合成等通路。通过PPI筛选出17种枢纽蛋白, 其中包括纤维连接蛋白(FN1)、载脂蛋白E(ApoE)、淀粉样 $\beta$ 蛋白前体(APP)、玻连蛋白(VTN)、簇集蛋白(CLU)、载脂蛋白A-IV(ApoA4)、补体C4A(C4A)、补体C4B(C4B)、凝血因子12(F12)、纤维蛋白原 $\alpha$ 链(FGA)、纤维蛋白原 $\beta$ 链(FGB)、纤维蛋白原 $\gamma$ 链(FGG)、激肽原-1(KING1)、富组氨酸糖蛋白(HRG)、补体C8A(C8A)、视黄醇结合蛋白4(RBP4)与肝素辅因子2(SERPIND1), MCODE分数为12.375。结论: ApoA4、FGA、FGB、FGG等17种枢纽蛋白主要涉及补体及凝血级联通路与胆固醇代谢通路, 提示两民族在胆固醇代谢与炎症调节方面存在生物学差异。

**关键词** 假性剥脱综合征性白内障; 房水; 蛋白质组学; 维吾尔族; 汉族

中图分类号 R776.1

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2025)01-0060-07

## Proteomic analysis of aqueous humor in Uygur and Han cataracts patients with pseudoexfoliation syndrome

YIN Ke<sup>1</sup>, XU Zhao<sup>1</sup>, FENG Qiang<sup>2</sup>, ZHANG Dandan<sup>2</sup>, TUERDIMAIMAITI Ayiguzaili<sup>2</sup>, LI Xinyi<sup>1</sup>, DONG Lijie<sup>1</sup>, LIU Aihua<sup>1</sup>

(1. Department of Glaucoma, Eye Hospital of Tianjin Medical University, Institute of Ophthalmology, School of Optometry, Eye Hospital, Tianjin Branch of National Clinical Medical Research Center for Ocular ENT Diseases, Tianjin Key Laboratory of Retinal Function and Diseases, Tianjin 300384, China; 2. Department of Ophthalmology, Hotan Regional People's Hospital, Hotan 848000, China)

**Abstract Objective:** To analyze the difference of aqueous humor protein expression in pseudoexfoliation syndrome cataract (PXEC) between Uygur and Han patients. **Methods:** Six aqueous humor samples were collected from Xinjiang Uygur PXEC patients undergoing surgical treatment in Hotan Regional People's Hospital (group U) and Han PXEC patients (group H) undergoing surgical treatment in the Eye Hospital of Tianjin Medical University from June 2020 to January 2021, respectively. Non-label quantitative proteomics was used to identify and quantitatively analyze the proteins in aqueous humor of the two groups, the differential proteins were screened out, and the functions and regulatory signaling pathways of the differential proteins in aqueous humor of the two groups were analyzed by gene ontology (GO) function analysis and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) signaling pathway. The protein-protein interaction (PPI) network was established using STRING database, and MCODE plug-in in Cytoscape software was used to identify the hub proteins in PPI network. **Results:** In this study, a total of 629 proteins were identified. A total of 123 differentially expressed proteins were screened with the difference ratio  $>2$  and  $P < 0.05$ . Compared with group H, 92 proteins were down-regulated and 31 proteins were up-regulated in group U. Gene Ontology (GO) analysis and the Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) analysis of these differential proteins focused on the complement and coagulation grade pathway, extracellular matrix receptor interaction pathway, systemic lupus erythematosus pathway, focal adhesion pathway, amoebiasis pathway, platelet activation pathway, lysosomal pathway, cholesterol metabolism pathway, and various types of N-Chitosan biosynthesis and other pathways. 17 hub proteins were screened through PPI network, including fibronectin (FN1), apolipoprotein E (ApoE), amyloid beta protein precursor (APP), vitronectin (VTN), cluster (CLU),

基金项目 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2020D01A06); 天津市医学重点学科(专科)建设项目资助(TJYXZDXK-037A); 天津市卫生健康科研项目(TJWJ2023ZD002)

作者简介 殷轲(1999-), 男, 硕士在读, 研究方向: 青光眼, 白内障; 通信作者: 刘爱华, E-mail: liuaihua8136@126.com。

apolipoprotein A-IV (ApoA4), complement C4A (C4A), complement C4B (C4B), Coagulation factor XII (F12), fibrinogen alpha chain (FGA), fibrinogen beta chain (FGB), fibrinogen gamma chain (FGG), kininogen 1 (KING1), histidine-rich glycoprotein (HRG), complement C8A (C8A), retinol-binding protein 4 (RBP4), and Heparin cofactor 2 (SERPIND1), with an MCODE Score of 12.375.

**Conclusion:** The 17 hub proteins, including ApoA4, FGA, FGB and FGG, are mainly involved in complement and clotting pathway and cholesterol metabolism pathway, suggesting that there are biological differences in cholesterol metabolism and inflammation regulation between the two ethnic groups.

**Key words** pseudoexfoliation syndrome; cataract; aqueous humor; proteomics; Uyghur; Han

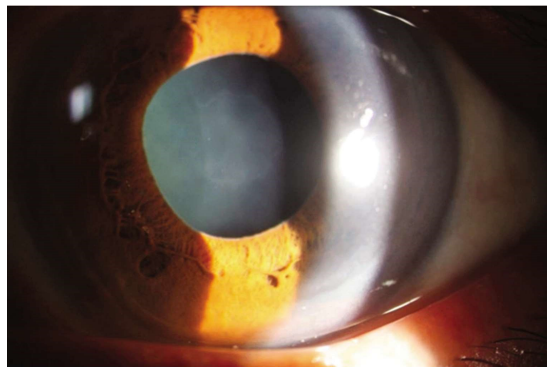
假性剥脱综合征(PXE)是一种年龄相关疾病,呈明显的地域性分布和种族聚集性,其特征在于眼内和眼外组织中异常纤维物质的产生和慢性积累。PXE通常伴随悬韧带与晶状体异常,容易导致白内障和青光眼等并发症。假性剥脱综合征性白内障(PXEC)进展缓慢,剥脱物质容易阻塞房角,合并症和并发症多,手术风险高<sup>[1-2]</sup>。目前研究表明,不同国家或种族之间PXEC的发病率存在差异。我国新疆维吾尔族PXEC发病率较高,汉族发病率较低<sup>[3]</sup>。

非标记蛋白质组学是一种通过液相色谱-质谱联用技术对蛋白质酶解产物进行定性定量分析的技术,无需同位素标记<sup>[4]</sup>。数据依赖采集(DDA)作为其中一种方法,擅长检测复杂样本中的低丰度蛋白,提高定量分析的可靠性。该技术广泛应用于生物医药领域,如药物靶点研究和疾病标志物筛选<sup>[5]</sup>。动态的房水蛋白质组成的变化,可反映眼内生化过程和周围组织的病理变化,因此眼部疾病的蛋白质组学研究常以房水为组织样本<sup>[6-7]</sup>。运用非标记定量蛋白质组学技术揭示维吾尔族和汉族PXEC患者房水中的蛋白差异,有望为个体化治疗和更精准的医学干预提供新的线索。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 收集2020年6月至2021年1月在和田地区人民医院拟手术治疗的新疆维吾尔族PXEC患者(U组)与在天津医科大学眼科医院拟手术治疗的汉族PXEC患者(H组)房水样本,各6例。纳入标准:根据文献进行临床诊断<sup>[8-9]</sup>。(1)裂隙灯下瞳孔缘出现明显灰白色小片状剥脱物碎屑。(2)部分或全部色素皱褶缺失。(3)扩瞳后观察到晶体前囊表面附有沉着物。(4)晶状体皮质与核混浊,见图1。排除标准:(1)高度近视。(2)眼部炎性反应。(3)3个月内眼部手术史。(4)高血压、糖尿病等眼底病变。

本研究严格遵循《赫尔辛基宣言》伦理准则,并经过天津医科大学眼科医院伦理委员会审查批准[批文号2020KY(L)-21]。所有受检者均在充分知情的情况下同意参与研究并签署了知情同意书。



注:扩瞳后可见中央盘区模糊,无光泽而难辨认;瞳孔缘灰白色细碎屑(头皮屑样)剥脱物质以及色素皱褶部分缺失;PXEC:假性剥脱综合征性白内障

图1 PXEC裂隙灯显微镜检查

Fig.1 Microscopic examination with PXEC slit lamp

## 1.2 方法

**1.2.1 样本采集与储存** 两组患者均采取常规的超声乳化白内障摘除联合人工晶状体植入术,术中于2点方位行前房穿刺,用1号针头接1 mL针筒借手术穿刺通道进入前房中部,缓慢抽吸房水至前房开始变浅时停止,约50~100  $\mu$ L,拔出后注入无菌冻存管,投入液氮中,快速送于-80 $^{\circ}$ C冰箱低温保存。

**1.2.2 样本制备及纯化** 将500  $\mu$ L尿素裂解液(8 mol/L尿素、50 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 、1 $\times$ 蛋白酶抑制剂)加入样本,室温裂解5 min。样本冰上超声破碎(超声功率35%,总时长2 min),14 000 $\times$ g离心10 min,取上清液,重复离心确保清洁。使用BCA法(bicinchoninic acid,比色法)测定蛋白浓度,取100  $\mu$ g蛋白。加入10 mmol/L二硫苏糖醇(DTT),37 $^{\circ}$ C孵育1 h,再加入40 mmol/L碘乙酰胺(IAA)避光孵育1 h。样本经10 kD超滤管过滤并纯化3次,加入50 mmol/L  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ 清洗。加入胰酶(3  $\mu$ g),37 $^{\circ}$ C孵育12~16 h,终止酶切后在60 $^{\circ}$ C真空蒸发。样本用0.1%甲酸水重悬,测量蛋白浓度。

**1.2.3 液相质谱参数** 取10  $\mu$ g肽段进行DDA分析。使用ekspertnanoLC 415液相色谱与Triple TOF 6600质谱仪。肽段通过C18填料的Trap柱分离,使

用不同梯度的 B 相洗脱并进入质谱分析。

1.3 质谱数据处理及生物学信息分析 采用 ProteinPilot 软件(版本 5.0.1)对 DDA 数据进行数据库搜索,酶切方式为胰蛋白酶(trypsin),数据库为 UniProt 人类数据库,未使用蛋白质评分(unused prot-Score) $>0.05$ 。将搜库结果导入 SWATH 软件 Peak View(版本 2.0)进行 DIA 数据定量,选取每个蛋白 6 个肽段、每个肽段 6 个离子转移(transitions),肽段鉴定置信度(confidence)为 99%,假发现率(FDR)为 1%,峰提取窗口为 10 min,质量偏差 $\leq 50$  ppm,输出峰面积作为定量值。使用 R 语言的 preprocessCore

包中的 normalize.median 函数对原始定量值进行中位数校正,并对转换后的数据进行 Log2 转换以满足正态分布。通过 corrplot 包进行主成分分析,去除无基因名称的蛋白质。使用 stats 包中的 t.test 函数对蛋白表达进行差异分析,筛选  $P<0.05$  且倍数变化绝对值 $>1.5$  倍的蛋白作为差异蛋白。利用 clusterProfiler 包对 GO 和 KEGG 通路进行富集分析,借助 STRING 数据库分析蛋白互作网络。通过 Cytoscape 软件的 MCODE 插件识别关键模块,筛选标准为 MCODE 评分 $>10$ ,度截断=2,节点得分截断=0.2,  $k$ -核=2,最大深度=100。工作流程图如图 2 所示。

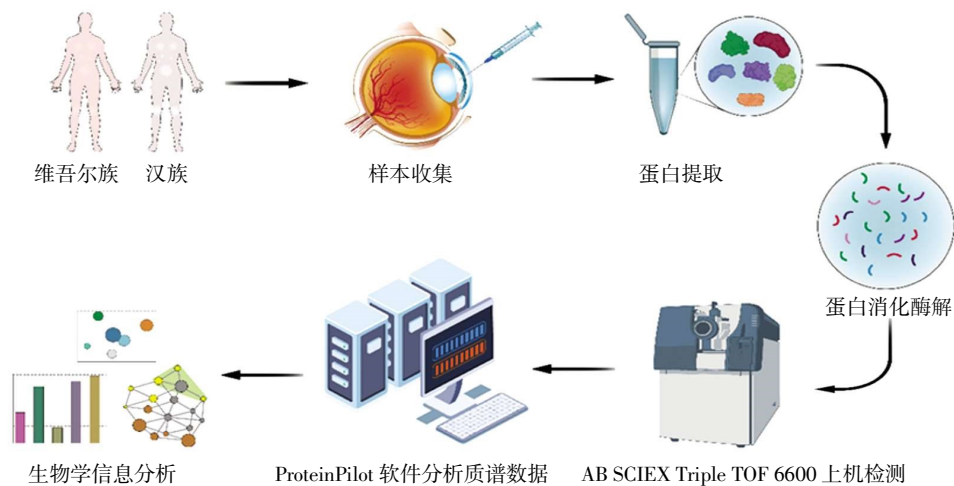


图 2 非标记定量蛋白质组学分析工作流程示意图

Fig.2 Schematic diagram of the workflow of non-label quantitative proteomics analysis

1.4 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件分析,正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,各组间差异比较采用独立样本  $t$  检验。对于非正态分布的计量资料,以中位数(四分位间距)表示,组间差异采用 Mann-Whitney  $U$  检验。计数资料的组间比较采用 Fisher 精确检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者一般资料比较 U 组及 H 组均无其他疾病史。两组年龄、眼压、性别分布差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ),见表 1。

2.2 差异蛋白分析 与 H 组相比,本次蛋白质组学研究共鉴定出差异蛋白 123 种,其中 91 种表达下调,32 种表达上调。表 2 仅展示 40 种代表性差异蛋白,其中包括 30 种下调蛋白与 10 种上调蛋白。

2.3 数据质控与聚类分析结果 两组患者房水蛋白表达量的主成分分析(PCA,图 3)结果显示,各组分蛋白质谱在主成分 1(PC1)和主成分 2(PC2)方向上存在明显的分离趋势,总贡献率为 36.7%,两组蛋白质谱有较明显变化。样本间的皮尔森相关性系数

表 1 两组患者临床基本信息比较( $\bar{x}\pm s$ )

Tab.1 Comparison of basic clinical information between the two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数/眼数	年龄(岁)	性别分布(例数)		眼压(mmHg)
			男性	女性	
U 组	6/6	71.8 $\pm$ 5.8	5	1	15.3 $\pm$ 4.6
H 组	6/6	76.5 $\pm$ 7.4	1	5	14.1 $\pm$ 3.8
	$t\chi^2$	0.761	3.000		1.018
	$P$	0.405	0.083		0.892

注:U 组:维吾尔族假性剥脱综合征性白内障组;H 组:汉族假性剥脱综合征性白内障组;1 mmHg=0.133 kPa

(图 4)均达到了 0.79 及以上。差异蛋白聚类热图显示差异蛋白表达的上下调、不同蛋白间距离的远近和差异蛋白在样本间的重复性(图 5)。从热图中可看出每个样本间差异蛋白的表达基本一致,样本间差异蛋白的重复性好。

2.4 GO 富集结果 对差异蛋白在生物学过程、细胞组分和分子功能 3 个方面进行富集分析,分别选取  $P$  值最小的前 12 个结果(图 6)。在生物学过程中,差异表达蛋白主要富集于体液免疫应答、肽酶

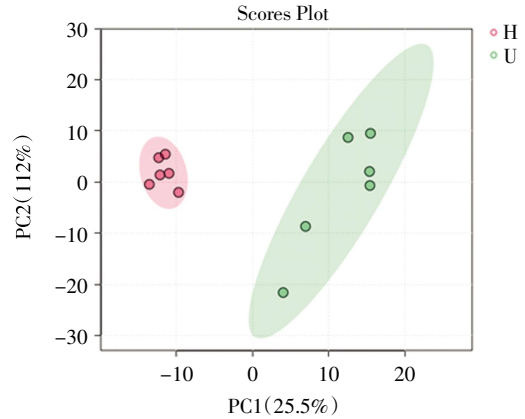
表 2 U 组与 H 组患者房水中主要差异蛋白的差异比值及表达变化

Tab.2 Difference ratio and expression changes of major differential proteins in aqueous humor between group U and group H

基因号	基因名称	FC U/H	pValue. U/H	上调/下调
O75153	CLU	3.452 60	0.000 048	下调
P06396	GSN	3.086 96	0.000 474	下调
P10745	RBP3	2.999 13	0.000 803	下调
Q9UBM4	OPTC	2.778 30	0.000 000	下调
Q8IZJ3	CPAMD8	2.679 76	0.000 124	下调
P02649	APOE	2.632 49	0.000 521	下调
P06727	APOA4	2.560 51	0.014 279	下调
Q86UD1	OAF	2.499 51	0.000 020	下调
Q9Y5W5	WIF1	2.222 08	0.000 257	下调
P07339	CTSD	2.188 81	0.004 029	下调
P02748	C9	2.140 08	0.006 088	下调
P16870	CPE	2.095 48	0.000 506	下调
P17900	GM2A	2.084 30	0.011 925	下调
P06733	ENO1	1.972 88	0.017 063	下调
Q15582	TGFBI	1.948 15	0.000 057	下调
Q99969	RARRES2	1.926 05	0.001 544	下调
Q12805	EFEMP1	1.780 13	0.003 043	下调
P05546	SERPIND1	1.772 40	0.012 751	下调
P01034	CST3	1.736 47	0.000 850	下调
P78509	RELN	1.735 40	0.000 975	下调
POC0L5	C4B	1.671 82	0.010 704	下调
P51844	LUM	1.662 59	0.000 628	下调
P19534	CDH2	1.649 05	0.000 273	下调
Q14209	F2	1.640 06	0.017 525	下调
Q99972	MYOC	1.637 34	0.015 549	下调
POC0L4	C4A	1.628 02	0.012 526	下调
P01042	KNG1	1.595 97	0.019 981	下调
P20774	OGN	1.587 17	0.010 313	下调
P51693	APLP1	1.526 87	0.000 161	下调
P35555	FBN1	1.512 05	0.000 167	下调
P07451	CA3	3.100 80	0.007 751	上调
P01591	JCHAIN	2.682 62	0.016 470	上调
P01706	IGLV2-11	2.013 06	0.003 364	上调
P0DP04	IGHV3-43	2.001 88	0.020 656	上调
P15291	B4GALT1	1.956 21	0.028 891	上调
P69905	HBA1	1.782 82	0.013 138	上调
P08637	FCGR3A	1.767 03	0.033 800	上调
P01860	IGHG3	1.659 93	0.006 498	上调
O95185	UNC5C	1.531 12	0.037 501	上调
P80188	LCN2	1.437 72	0.004 072	上调

注:U 组:维吾尔族假性剥脱综合征性白内障组;H 组:汉族假性剥脱综合征性白内障组

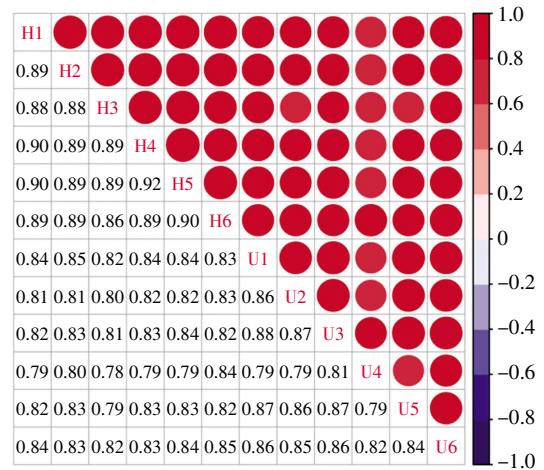
活性调控、细胞外基质组织、细胞外结构组织等。在细胞组分方面,差异表达蛋白主要定位于含胶原蛋白的细胞外基质、分泌颗粒管腔、血液微粒、质膜外



注:对 U 组与 H 组房水蛋白质进行 PCA 主成分分析,绿色表示 U 组,红色表示 H 组

图 3 PCA 主成分分析

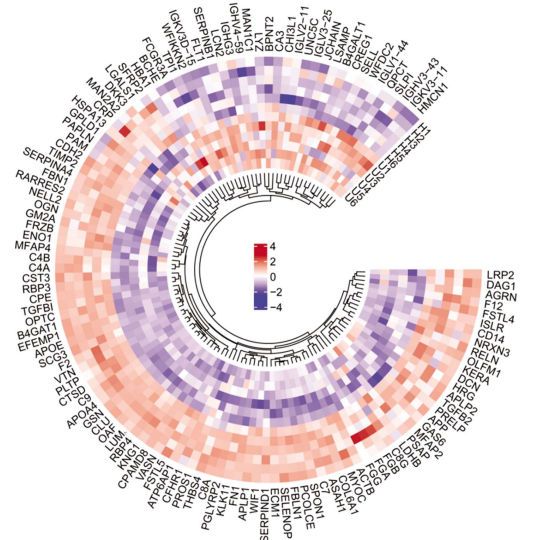
Fig.3 PCA principal component analysis



注:样本间皮尔森相关性分析,如 H1 和 H2 样本相关性为 0.89, H2 与 H3 样本相关性为 0.88,相关性越高表明数据线性关系越强

图 4 皮尔森相关性分析

Fig.4 Pearson correlation analysis



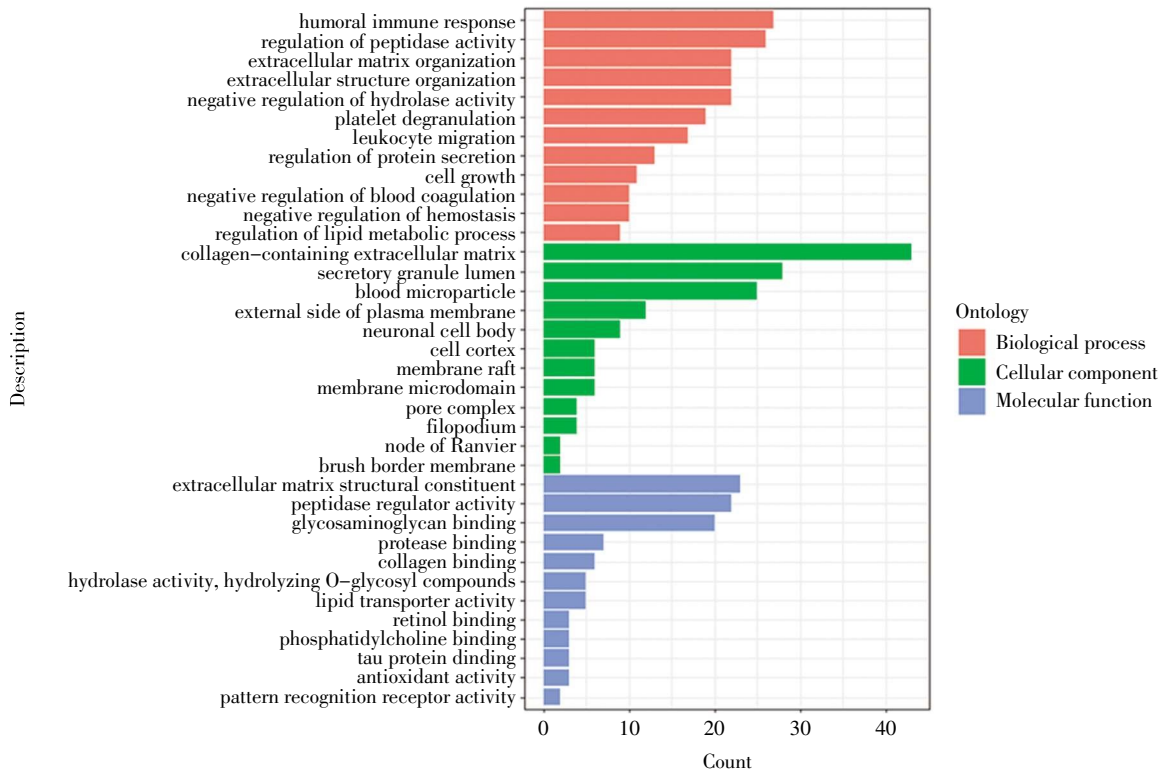
注:U 组和 H 组房水蛋白差异聚类热图红色表示蛋白表达较另一组上调,蓝色表示蛋白表达较另一组下调;U 组:维吾尔族假性剥脱综合征性白内障组;H 组:汉族假性剥脱综合征性白内障组

图 5 差异蛋白聚类热图

Fig.5 Differential protein clustering heatmap

侧、神经元细胞体等。在分子功能方面,差异表达蛋白主要参与细胞外基质结构成分、肽酶调节活性、糖胺聚糖结合、蛋白酶结合等功能。其中可能参与 PXEC 的分析结果有:在生物学过程中,簇集蛋白 (CLU)、纤维蛋白原  $\alpha$  链 (FGA)、纤维蛋白原  $\beta$  链 (FGB)、玻连蛋白 (VTN) 等参与体液免疫应答过程,纤连蛋白 1 (FN1)、激肽释放酶原 1 (KNG1)、富组氨

酸糖蛋白 (HRG) 等参与肽酶活性调控,载脂蛋白 A-IV (ApoA4)、载脂蛋白 E (ApoE) 参与脂代谢调节过程。细胞组分定位中, ApoA4、ApoE、FGA、FGB、纤维蛋白原  $\gamma$  链 (FGG)、KNG1、HRG、玻连蛋白 (VTN) 定位于细胞外基质与血液微粒。分子功能中, FGA、FGB、FGG、VTN 等分子功能为细胞外基质结构成分, ApoA4、ApoE 分子功能为脂质转运体活性。



注: X 轴表示生物过程、细胞组分、分子功能蛋白富集数目; 纵坐标分别为所富集的生物过程、细胞组分、分子功能名称; 图中红色、绿色、蓝色条形图分别表示生物过程、细胞组分、分子功能

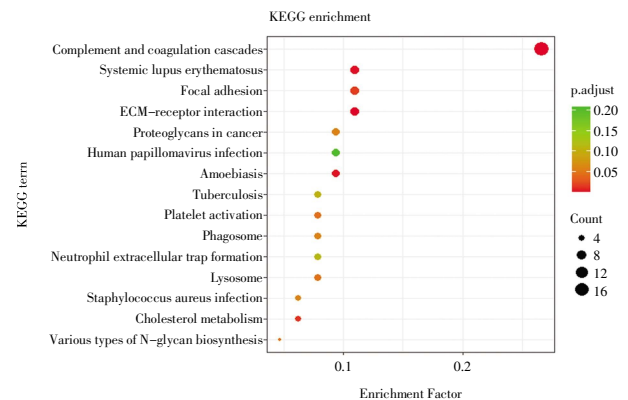
图 6 差异蛋白 GO 富集图

Fig.6 GO enrichment map of differential protein

2.5 KEGG 富集结果 差异表达蛋白共涉及 28 条信号通路, 其中主要富集于 15 条通路: 补体和凝血级联反应、系统性红斑狼疮、焦点黏连、细胞外基质受体交互、胆固醇代谢等(图 7)。其中下调的 FGA、FGB、FGG、VTN 等参与补体及凝血级联通路, ApoA4、ApoE 参与胆固醇代谢通路。

2.6 筛选蛋白互作网络核心蛋白 应用 STRING 数据库和 Cytoscape 软件对蛋白互作网络进行可视化和评估, 结果如图 8A 所示。共有 115 个节点和 474 个边缘节。运用 Cytoscape MCODE 插件进行网络计算分析, 筛选最显著的模块, 该模块包含 17 种蛋白质(图 8B, MCODE 得分为 12.375)。MCODE 插件的分析结果表明 ApoA4 具有最高的 MCODE 得分 (8.571), 较高的度 (degree=24), 以及较高的中心性

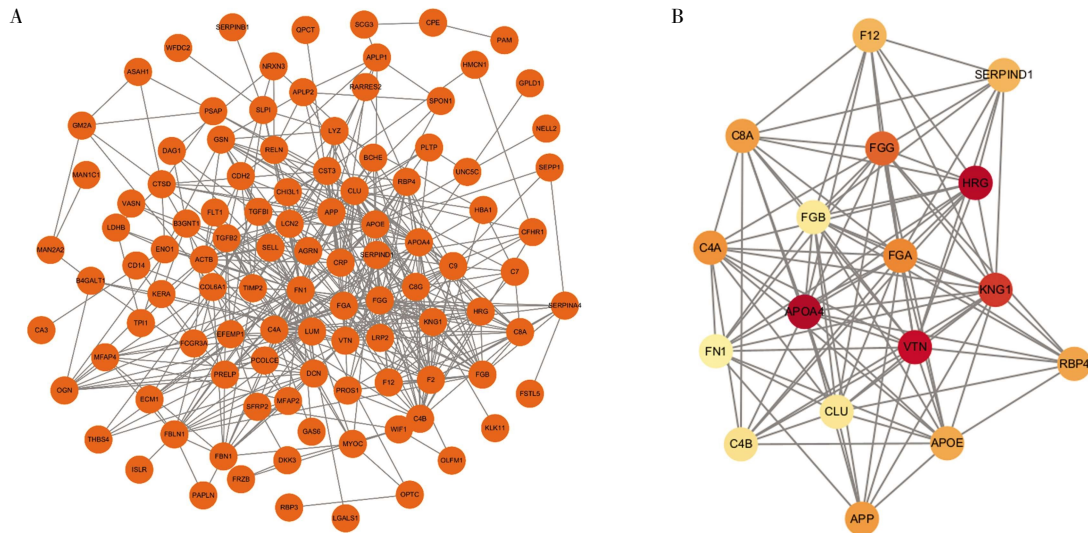
(centrality=2.0)。因此确认 ApoA4 是这一关键模块中的核心枢纽蛋白。



注: X 轴表示富集比率分数, Y 轴表示富集的不同信号通路名称; 圆圈越大表示富集的差异蛋白越多, 颜色越红代表显著性越高

图 7 差异蛋白 KEGG 富集图

Fig.7 KEGG enrichment map of differential protein



注: A: 由 STRING 创建的差异表达蛋白的蛋白相互作用网络。圆圈代表蛋白质, 线代表蛋白相互作用网络; B: 蛋白-蛋白相互作用网络中最显著的模块, 有 17 个蛋白节点与 81 条连线(由 cytoscape 软件里的 MCODE 插件分析得到, MCODE 得分为 12.375); PPI: 蛋白-蛋白相互作用

图 8 差异蛋白的 PPI 网络

Fig.8 PPI networks of differential proteins

### 3 讨论

PXE 是一种年龄相关性全身性纤维病变, 特征为白色纤维物质在眼部(睫状体、虹膜、晶状体小梁网等眼内部位)以及全身其他组织产生和沉积<sup>[10]</sup>。其病因受环境和基因复杂的相互作用影响<sup>[11]</sup>。过去已有来自多个国家及不同种族的研究对 PXE、PXEC 以及 PXEG 患者房水蛋白组学进行分析探讨。这些研究结果主要涉及氧化应激反应的增加、潜在的轻度炎症、细胞外基质的降解和合成失衡以及细胞自噬功能受损和线粒体功能损伤等方面<sup>[6, 12-13]</sup>。本研究通过非标记蛋白质组学技术筛选出新疆维吾尔族 PXEC 患者的房水中差异蛋白免疫球蛋白重链  $\gamma 3$  (IGHG3)、免疫球蛋白 J 链(JCHAIN)、血红蛋白  $\alpha$  链 1(HBA1)等 31 种蛋白表达升高, FGA、ApoA4、ApoE 等 91 种蛋白表达下降。这些差异蛋白涉及氧化应激、炎症、纤维化和细胞外基质、脂质代谢等关键过程。经过 Cytoscape 软件分析, 筛选出 MCODE 得分最高模块。其中包含 ApoA4、ApoE、FGA、FGB、FGG、FN1、补体 C4A(C4A)、补体 C4B(C4B)、补体 C8A(C8A)、淀粉样  $\beta$  蛋白前体(APP)、CLU、VTN、KING1、视黄醇结合蛋白 4(RBP4)、凝血因子 XII(F12)、肝素辅因子 2(SERPIND1)。

ApoA4 为 PPI 网络显著模块中 MCODE 得分最高的蛋白, 表明该蛋白与其他节点蛋白具有密切联系, 是这一关键模块中的核心蛋白。KEGG 分析显示其与 ApoE 共同参与胆固醇代谢通路。ApoA4 是一种抗氧化糖蛋白, 哺乳动物以肠道合成为主, 部分由肝脏产生。高密度脂蛋白(HDL)是房水中的主要脂蛋白, ApoA4 为 HDL 的一个成分, 与促进胆固醇

逆向转运和抗氧化作用密切相关<sup>[14-15]</sup>。在人体乳糜微粒的脂解过程中, ApoA4 通过激活 ATP 结合盒转运蛋白 A1(ABCA1)和卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)受体发挥作用, 可分别促进胆固醇的外排和酯化<sup>[16]</sup>。在心血管研究中, 胆固醇运输功能受损会导致低密度脂蛋白(LDL)水平升高, 促使其在动脉壁滞留、聚集和氧化。巨噬细胞吞噬这些 LDL, 激活并扩大炎症, 从而推动动脉粥样硬化的进程<sup>[17-18]</sup>。对 PXE 患眼的晶状体前表面沉积物的质谱分析发现, ApoA4 为新鉴定出的剥脱物质的组成成分<sup>[19]</sup>。研究表明, ApoA4 与眼前房水屏障功能和房水中的抗氧化作用相关。ApoA4 表达下调可能导致房水中的氧化应激和炎症。此外, PXE 的患病率受地理特征和环境因素(如温度和阳光照射)的影响<sup>[20]</sup>。由于地理方面因素差异, 海拔高且日照充足的维吾尔族人比汉族人接收更多的紫外线照射, 而低剂量长期暴露于紫外线照射是白内障、翼状胬肉和角结膜鳞状细胞癌的风险因素<sup>[21]</sup>。紫外线照射可导致眼内产生活性氧化自由基, 损害蛋白质、核酸和脂类, 并随着年龄增长和氧化物积累, 导致抗氧化剂活性减弱<sup>[22]</sup>。因此, 紫外线照射对 PXEC 的发生具有一定的促进作用。研究显示, 新疆地区维吾尔族和汉族之间的血脂水平差异显著, 维吾尔族表现出较高的 LDL 和胆固醇水平, 而汉族则有较高的甘油三酯水平<sup>[23]</sup>。这与本次蛋白质组学研究中 ApoA4 和 ApoE 表达下调结果一致。ApoA4 蛋白可能在 PXEC 的病理过程中发挥着关键调控作用, 这为解释两个民族间 PXEC 的发病率差异提供了线索。

纤维蛋白原(FGA、FGB、FGG)由两个相同亚单

位的二聚体组成,每个亚单位由3条多肽链  $A\alpha$ 、 $B\beta$  和  $\gamma$  编码,分别对应 FGA、FGB 和 FGG 基因。纤维蛋白原是机体病理急性期的反应物,在机体损伤、血管破裂、感染或与炎症相关的疾病中,血液中的纤维蛋白原浓度可能呈数倍增加<sup>[24]</sup>。这种异常状态不仅是炎症的指标,也是血管炎症疾病(如高血压、动脉粥样硬化)的高危标志。研究表明,纤维蛋白原及其降解产物在凝血和伤口修复中发挥作用,并通过调节免疫、促进细胞迁移和炎症消退,调控炎症,保护组织并促进修复<sup>[25-26]</sup>。GO 分子功能注释显示,FGA、FGB、FGG 参与细胞外基质结构。KEGG 通路分析显示,它们富集于补体和凝血级联及血小板激活通路。FGA、FGB、FGG 不仅参与 PXE 的剥脱物质构成,还影响细胞外基质稳态和炎症调节,从而推动 PXEC 进展及并发症。它们在不同民族患者房水中的表达差异提示炎症调节机制可能存在差异,这为理解 PXEC 在不同民族中的发病机制提供了证据,强调了炎症的关键作用。

综上所述,本文通过对 PXEC 患者房水蛋白质组学的研究,探讨了两个不同民族患者之间房水蛋白质成分的变化。17 种枢纽蛋白中显著下调的 ApoA4 以及 FGA、FGB、FGG 提示在胆固醇代谢与炎症调节反应上,维吾尔族可能与汉族存在不同的生物学特征。本研究使用质谱检测结合生物学信息分析,初步推断出这些蛋白可能参与的分子病理学过程,但由于样本量较少以及缺乏有效的实验模型,差异蛋白的验证仍需进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] JIANG Y, ZHANG F, GAO W, et al. Investigation of phacoemulsification on exfoliation syndrome combined cataract with different nuclear hardness[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2015, 25(5): 416-421.
- [2] VAZQUEZ-FERREIRO P, CARRERA-HUESO F J, FIKRI-BENBRAHIM N, et al. Intraocular lens dislocation in pseudoexfoliation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Acta Ophthalmol*, 2017, 95(3): e164-e169.
- [3] YE H, JIANG Y, JING Q, et al. LOXL1 hypermethylation in pseudoexfoliation syndrome in the uighur population[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(10): 5838-5843.
- [4] HUANG Q, YANG L, LUO J, et al. SWATH enables precise label-free quantification on proteome scale[J]. *Proteomics*, 2015, 15(7): 1215-1223.
- [5] LIU A, WANG L, FENG Q, et al. Low expression of GSTP1 in the aqueous humour of patients with primary open-angle glaucoma[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(6): 3063-3079.
- [6] KLIUCHNIKOVA A A, SAMOKHINA N I, ILINA I Y, et al. Human aqueous humor proteome in cataract, glaucoma, and pseudoexfoliation syndrome[J]. *Proteomics*, 2016, 16(13): 1938-1946.
- [7] YOUNGBLOOD H, ROBINSON R, SHARMA A, et al. Proteomic biomarkers of retinal inflammation in diabetic retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19):4755.
- [8] KONSTAS AGP, RINGVOLD A. Epidemiology of exfoliation syndrome[J]. *J Glaucoma*, 2018, 27(Suppl 1): S4-S11.
- [9] KASIM B, IRKEÇ M, ALIKASIFOGLU M, et al. Association of LOXL1 gene polymorphisms with exfoliation syndrome/glaucoma and primary open angle glaucoma in a Turkish population[J]. *Mol Vis*, 2013, 19: 114-120.
- [10] SCHLÖTZER-SCHREHARDT U, NAUMANN G O. Ocular and systemic pseudoexfoliation syndrome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2006, 141(5): 921-937.
- [11] RITCH R. Systemic associations of exfoliation syndrome[J]. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*, 2016, 5(1): 45-50.
- [12] DE MARIA A, ZIENTEK K D, DAVID L L, et al. Compositional analysis of extracellular aggregates in the eyes of patients with exfoliation syndrome and exfoliation glaucoma[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(15): 27.
- [13] BOTLING TAUBE A, KONZER A, ALM A, et al. Proteomic analysis of the aqueous humour in eyes with pseudoexfoliation syndrome [J]. *Br J Ophthalmol*, 2019, 103(8): 1190-1194.
- [14] ANDRASKI A B, SINGH S A, HIGASHI H, et al. The distinct metabolism between large and small HDL indicates unique origins of human apolipoprotein A4[J]. *JCI Insight*, 2023, 8(8):e162481.
- [15] PATEL P A, LEE T J, KODEBOYINA S K, et al. Intra-population differences of apolipoproteins in the aqueous humor[J]. *Lipids Health Dis*, 2021, 20(1): 128.
- [16] DUKA A, FOTAKIS P, GEORGIADOU D, et al. ApoA-IV promotes the biogenesis of apoA-IV-containing HDL particles with the participation of ABCA1 and LCAT[J]. *J Lipid Res*, 2013, 54(1): 107-115.
- [17] MOORE K J, TABAS I. Macrophages in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. *Cell*, 2011, 145(3): 341-355.
- [18] TALL A R, YVAN-CHARVET L. Cholesterol, inflammation and innate immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(2): 104-116.
- [19] SHARMA S, CHATAWAY T, KLEBE S, et al. Novel protein constituents of pathological ocular pseudoexfoliation syndrome deposits identified with mass spectrometry[J]. *Mol Vis*, 2018, 24: 801-817.
- [20] PASQUALE L R, JIWANI A Z, ZEHAVIDORIN T, et al. Solar exposure and residential geographic history in relation to exfoliation syndrome in the United States and Israel[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2014, 132(12): 1439-1445.
- [21] PASTOR-VALERO M, FLETCHER A E, DE STAVOLA B L, et al. Years of sunlight exposure and cataract: a case-control study in a Mediterranean population[J]. *BMC Ophthalmol*, 2007, 7: 18.
- [22] IVANOV I V, MAPPES T, SCHAUPP P, et al. Ultraviolet radiation oxidative stress affects eye health[J]. *J Biophotonics*, 2018, 11(7): e201700377.
- [23] 周晓辉, 卡比努尔·克依木, 李莉, 等. 新疆维、汉两民族中老年人血脂水平调查分析[J]. *心血管康复医学杂志*, 2009, 18(4): 317-321.
- [24] MOSESSON M W. Fibrinogen and fibrin structure and functions[J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(8): 1894-1904.
- [25] JENNEWEIN C, TRAN N, PAULUS P, et al. Novel aspects of fibrin(ogen) fragments during inflammation[J]. *Mol Med*, 2011, 17(5-6): 568-573.
- [26] DAVALOS D, AKASSOGLU K. Fibrinogen as a key regulator of inflammation in disease[J]. *Semin Immunopathol*, 2012, 34(1): 43-62.