



空间多组学揭示视网膜病理微环境中的鞘脂代谢重编程特征

时昀宏^{1,2#}, 林进培^{3,4#}, 吴怡^{1#}, 许晟嵩^{2,5#}, 张乃元^{1#}, 潘奕吉¹, 任安利¹, 方莹¹, 黄煜⁶, 张夏茵⁷, 朱卓婷⁸, 卓业鸿^{2*}, 余洪华^{9*}

1 广东省人民医院（广东省医学科学院）眼科 广东省眼科研究所

2 中山大学中山眼科中心 眼科学国家重点实验室 广东省眼科学重点实验室

3 中国科学院大学生命科学学院

4 浙江大学农生环测试中心

5 南方医科大学 深圳眼科医院 深圳眼科医学中心

6 英国利物浦大学生命历程与医学科学研究所眼与视觉科学系

7 新加坡全国眼科中心、新加坡眼科研究所

8 澳大利亚墨尔本大学澳大利亚眼科研究中心、墨尔本大学眼科系

9 汕头大学·香港中文大学联合汕头国际眼科中心

共同第一作者

* 共同通讯作者

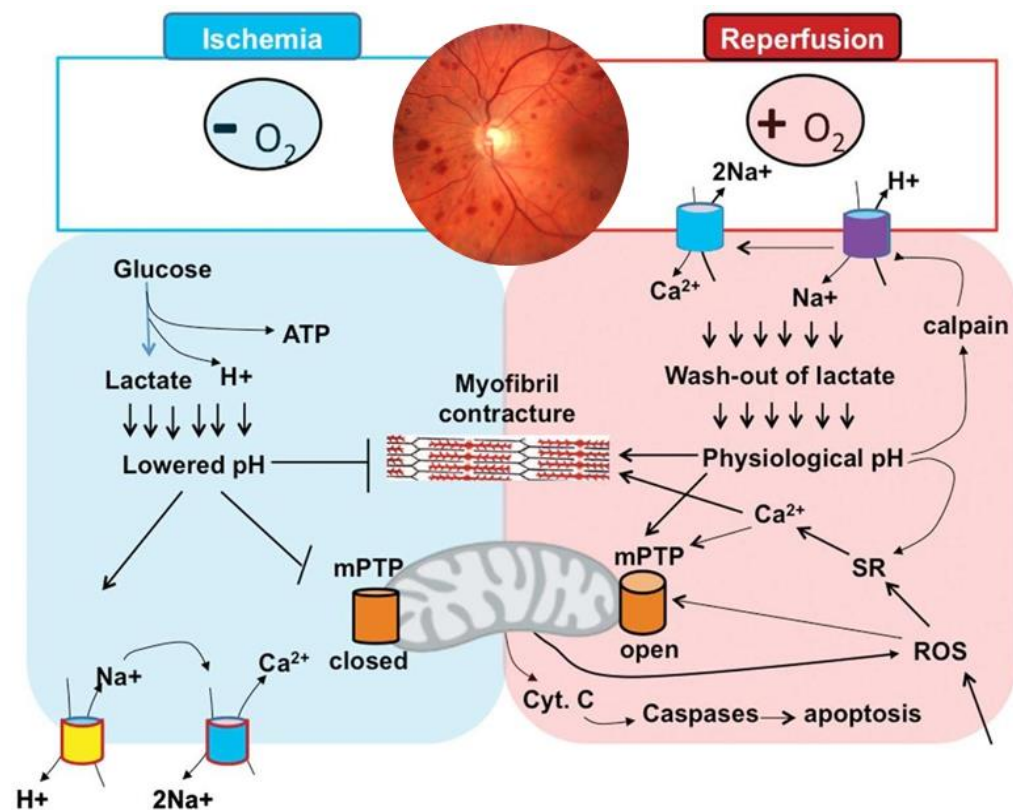


Yunhong Shi, Jinpei Lin, Yi Wu, Shengsong Xu, Naiyuan Zhang, Yiji Pan, Anli Ren, et al. 2026. Spatial multi-omics unveils sphingolipid metabolic reprogramming within the retinal pathological niche. *iMeta* 5: e70163.

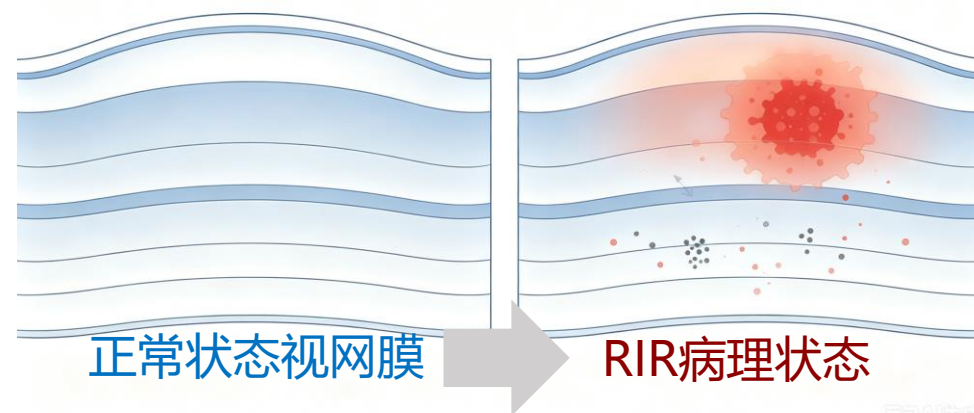
<https://doi.org/10.1002/imt2.70163>

引言

视网膜缺血-再灌注损伤 (RIR) 是导致青光眼等多种眼病发生不可逆视力损伤的**核心病理机制**，损伤程度远超单纯的视网膜缺血带来的组织损伤。



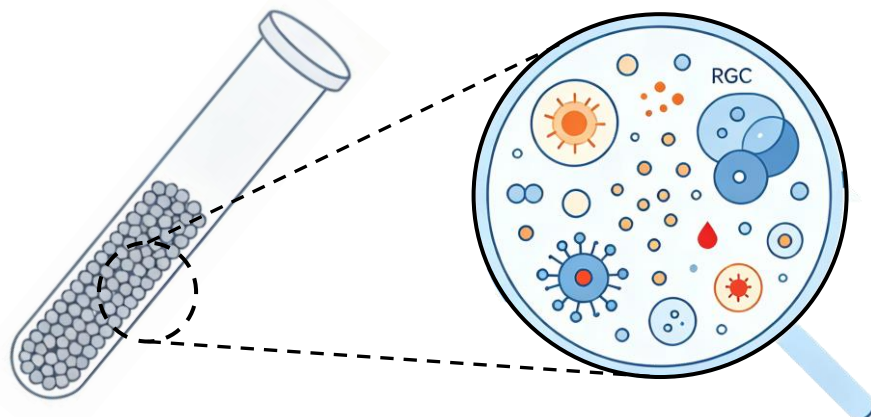
RIR的损伤在视网膜上呈现出显著的**空间差异**，且以**代谢异常**为突出表现，包括线粒体损伤、活性氧过量蓄积等代谢异常。



拟解决的问题

当前问题

- 传统匀浆组学技术**难以解析**代谢物的**空间异质性**及**细胞亚群**的特异性代谢改变。

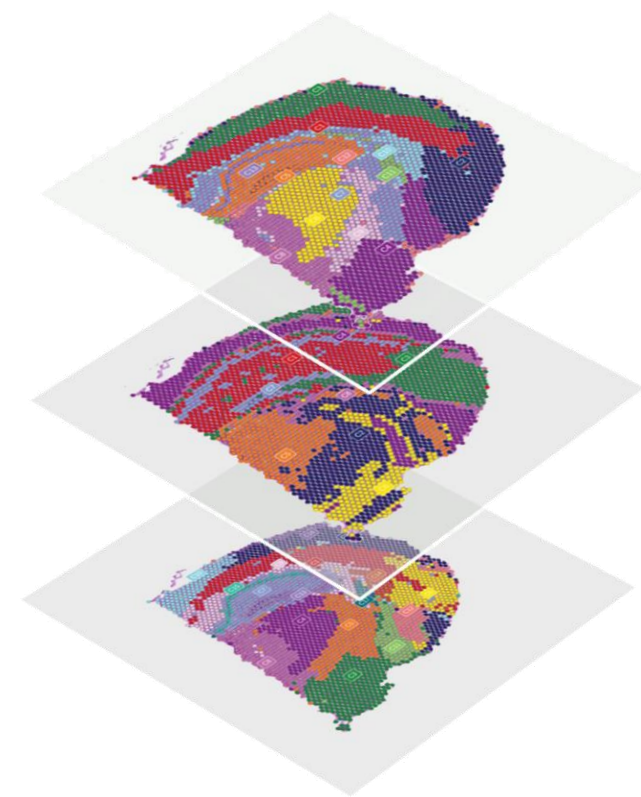


→ 现有研究尚无法阐明：

代谢应激如何在视网膜神经节细胞局部微环境中启动，或在视网膜的何种亚类细胞微生态区域发生调控紊乱。

解决手段

- √ **空间转录组学及空间代谢组学技术**可原位解析空间位置信息，有望解答这一问题。

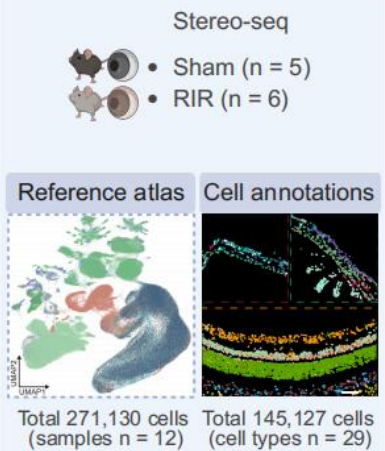




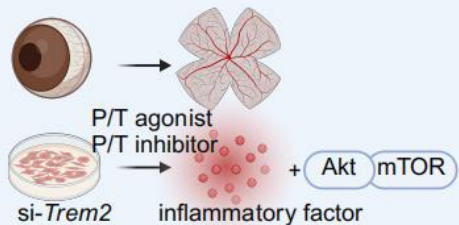
亮点

Spatial multi-omics unveils sphingolipid metabolic reprogramming within the retinal pathological niche

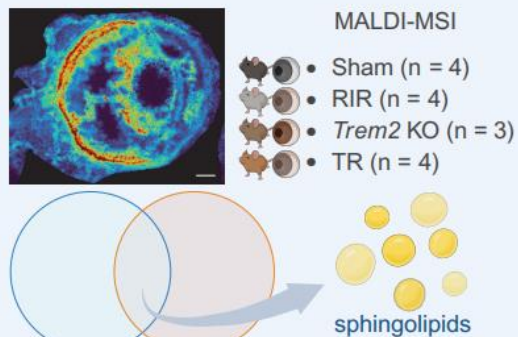
① Spatial transcriptomics reveals microglia-RGC crosstalk



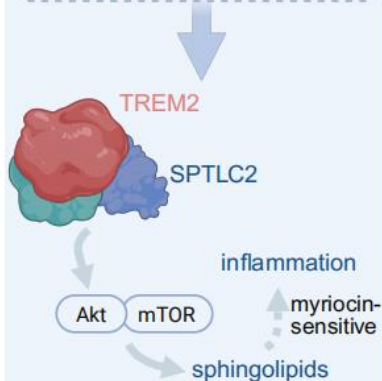
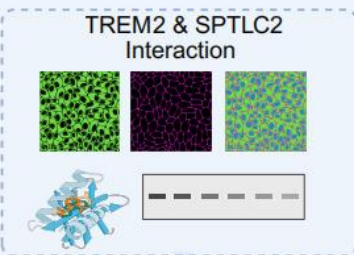
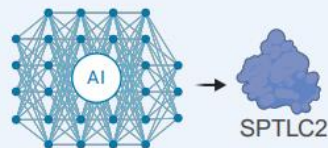
② Trem2 deficiency attenuates inflammation and protects RGCs



③ Spatial metabolomics identifies Trem2 upregulated sphingolipids

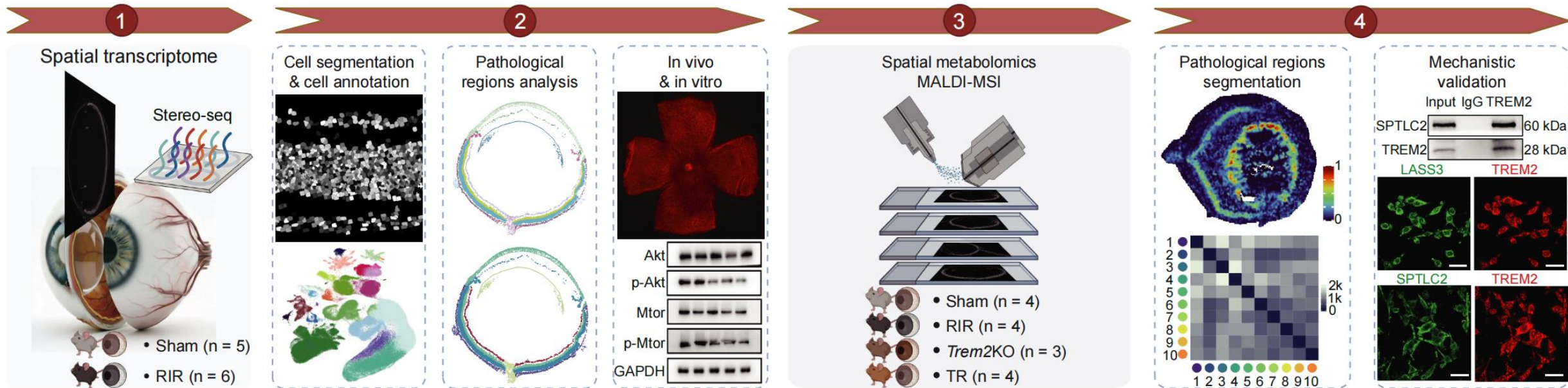


④ TREM2 binds SPTLC2 to drive AKT-mTOR-sphingolipid inflammation axis



- **空间多组学绘制 RIR 微环境**
视网膜系统由“神经元中心型”转向“免疫代谢型”
- **Trem2⁺小胶质细胞在GCL层富集**
与退行性RGC在病理微环境共定位
- **TREM2 与 SPTLC2相互作用**
二者机制与鞘脂代谢重塑相关
- **靶向 SPTLC2 具有治疗潜力**
抑制鞘脂合成可减轻炎症、保护RGC

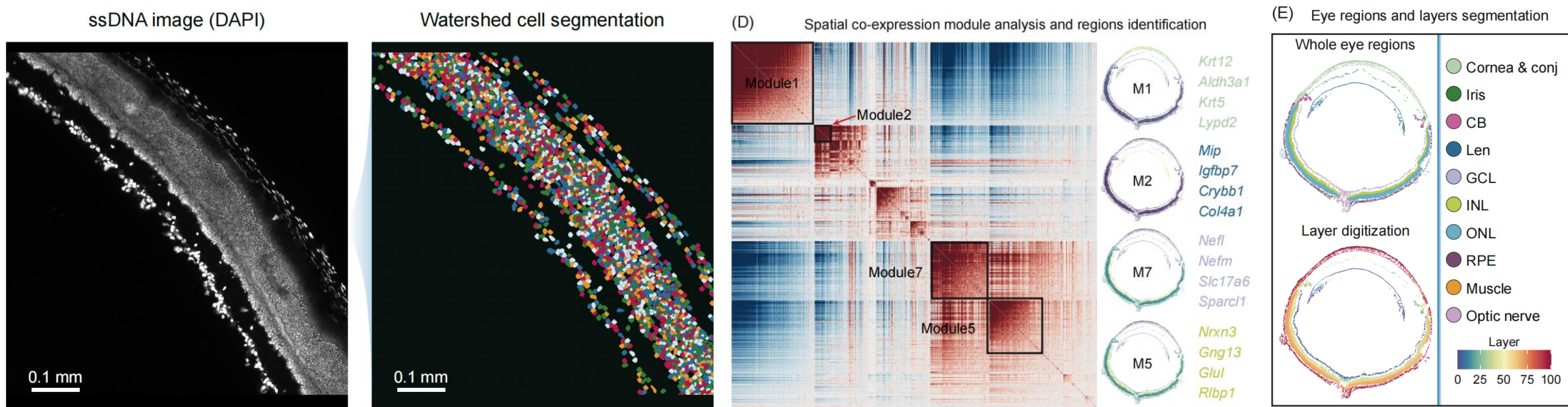
方法



方法及技术路线

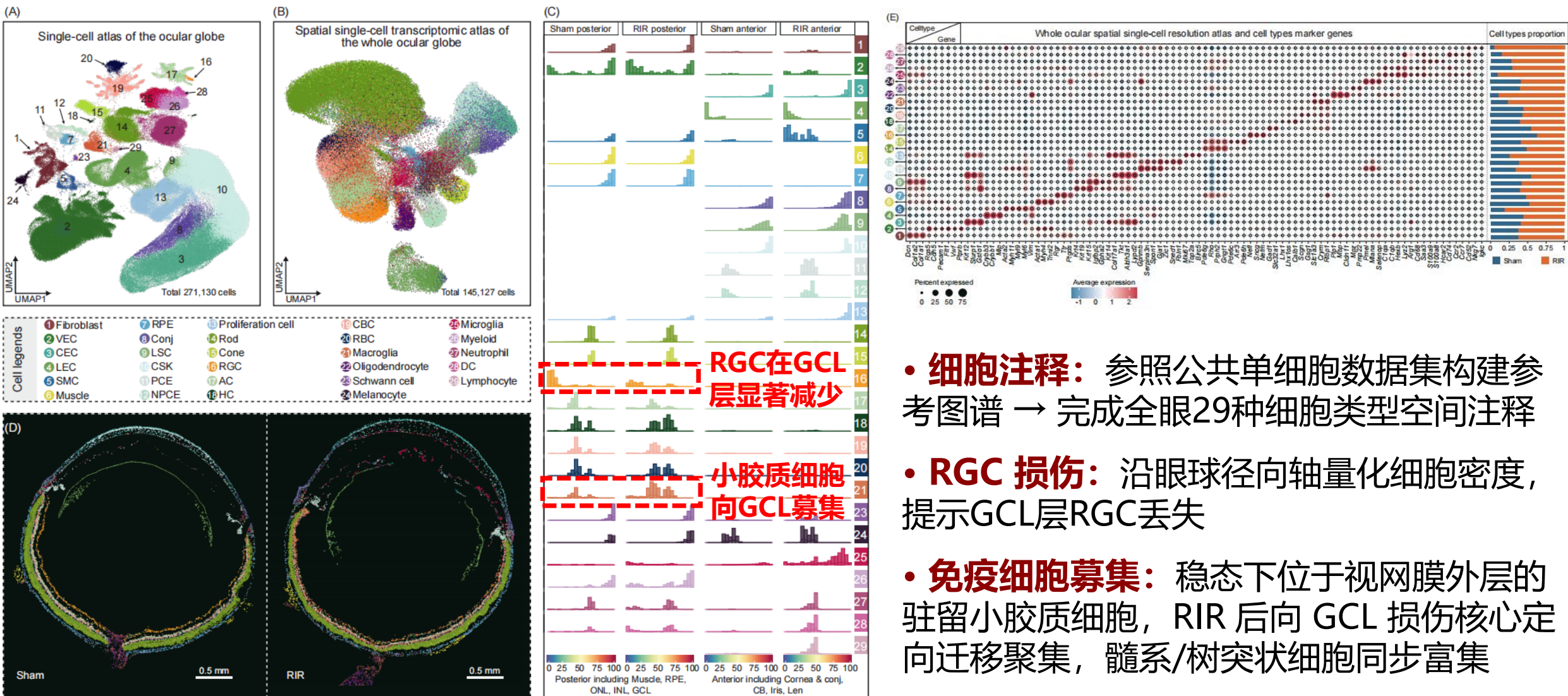
- 1. 全眼球空间转录组图谱构建：** Stereo-seq 空间转录组技术 → 获取带精确空间坐标的全眼球基因表达谱
- 2. 单细胞注释与病理区域功能分析：** ssDNA 核染色图像完成单细胞分割 → 完成全眼细胞亚型的空间注释/区域划分
- 3. 空间代谢组原位谱学检测：** 空间代谢组 → 获取代谢物原位空间分布信息 → 解析RIR模型+ *Trem2* 干扰后的代谢重塑
- 4. 体内外验证：** 空间多组学确定GCL层鞘脂代谢异常核心轴 → 体内外实验验证 TREM2 与 SPTLC2 作用机制与成药潜力

结果1：高分辨率空间转录组绘制全眼分子解剖图谱

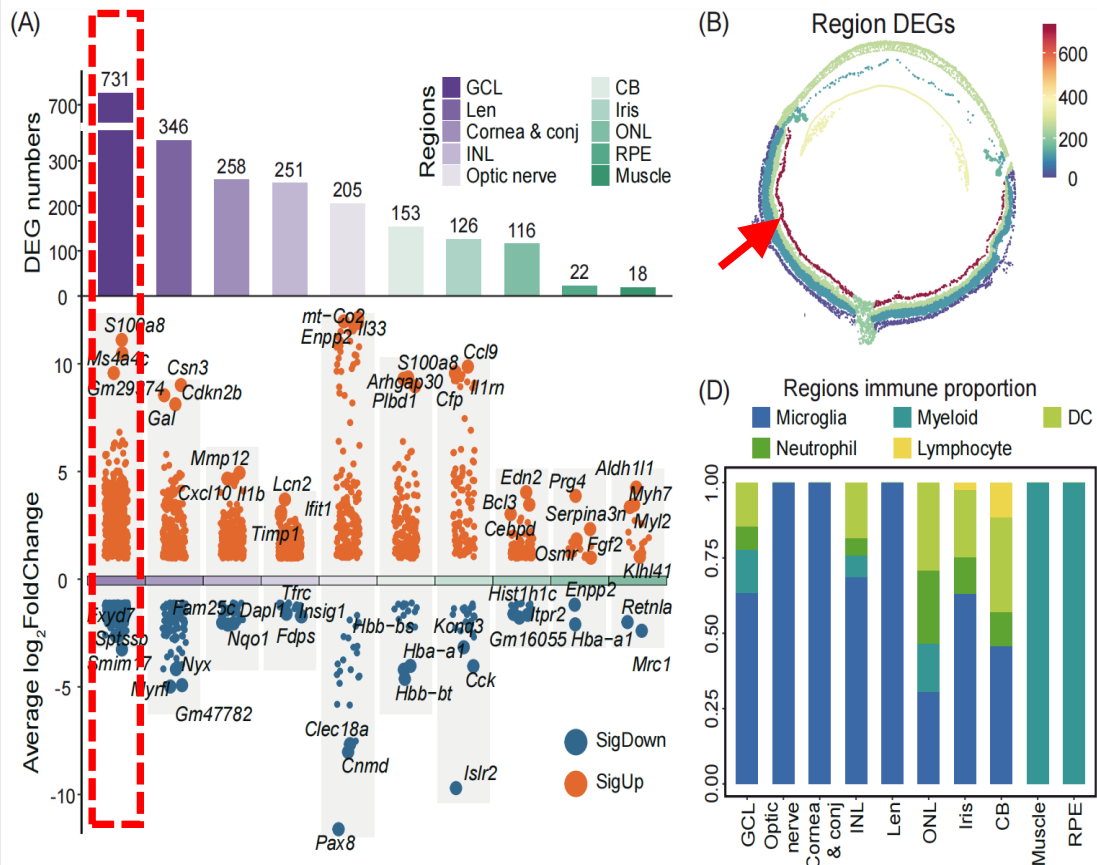


- **高分辨率空间转录组构建分子图谱：** Stereo-seq 测序后基于 ssDNA 成像与分水岭算法实现单细胞分割；样本间功能通路富集模式一致、表达谱相关性高，数据重复性与可靠性良好
- **共表达模块区域界定：** 通过空间共表达模块分析，鉴定出与角膜、虹膜、睫状体及视网膜 GCL/ INL/ ONL 等 10 个经典解剖结构对应的特征基因集
- **分区与功能验证：** 建立解剖分区 + 连续数字化分区两套空间划分体系； *Rho/ Nefl/ Krt12* 等经典标记基因分布与解剖定位高度吻合，各层功能特化明确

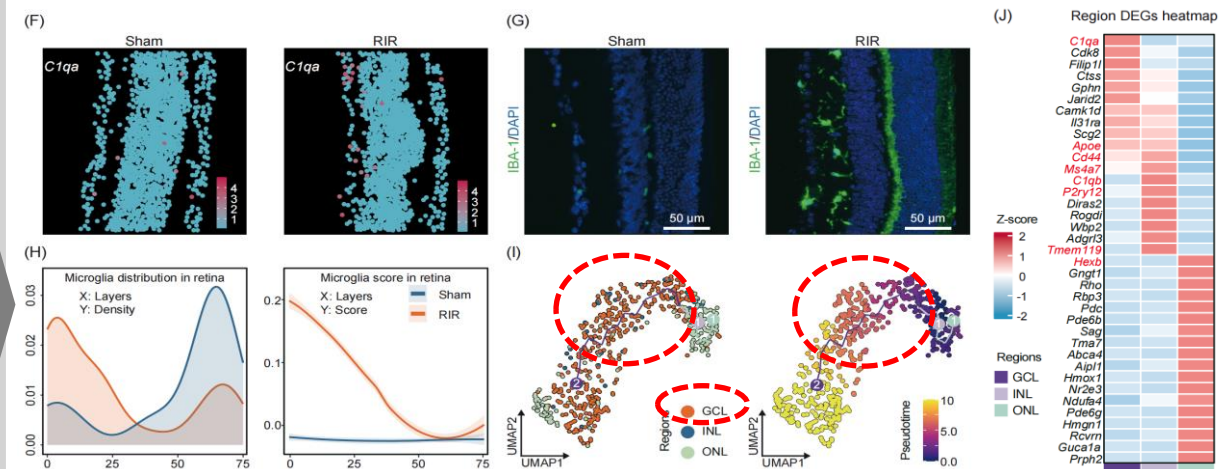
结果2: RIR 损伤诱导视网膜RGC及小胶质细胞发生空间重排



结果3: GCL 层小胶质细胞以 *Trem2-Apoe* 轴构建病理微环境

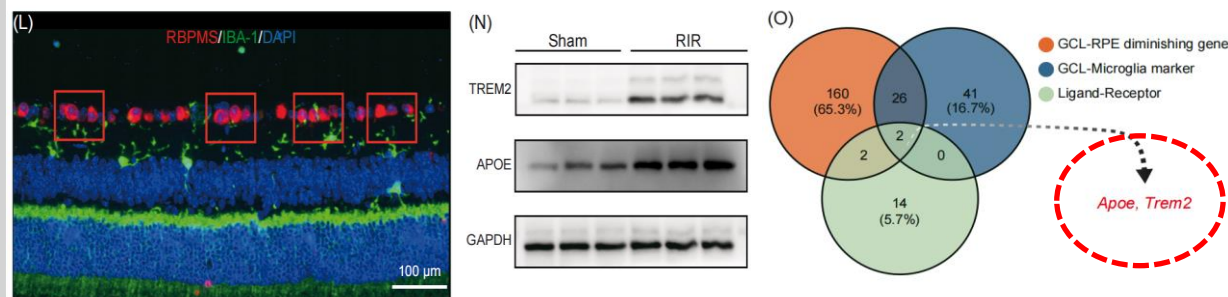


• **区域差异:** RIR模型的差异基因的变化高度集中于 GCL 层, 表现为: 视觉功能通路下调, 小胶质细胞相关的免疫炎症通路上调

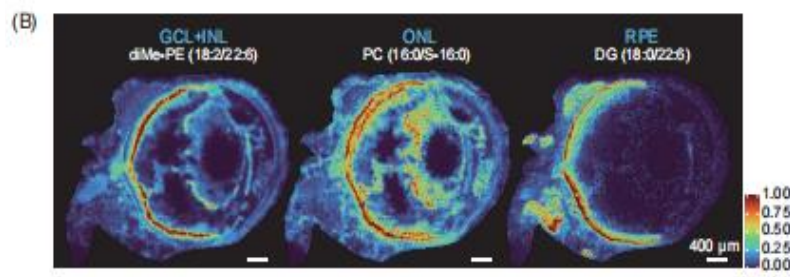
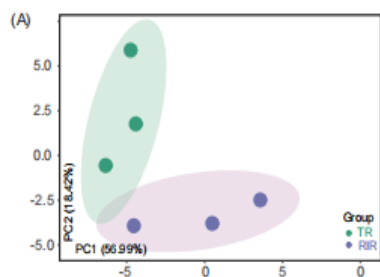


• **小胶质细胞激活特征:** 存在GCL-INL-ONL激活梯度分布, GCL内为促炎表型, 脂质代谢显著活化

• **核心机制:** RGC 周围免疫细胞以小胶质为主, 基因交集筛选验证 *Trem2-Apoe* 轴为核心调控机制

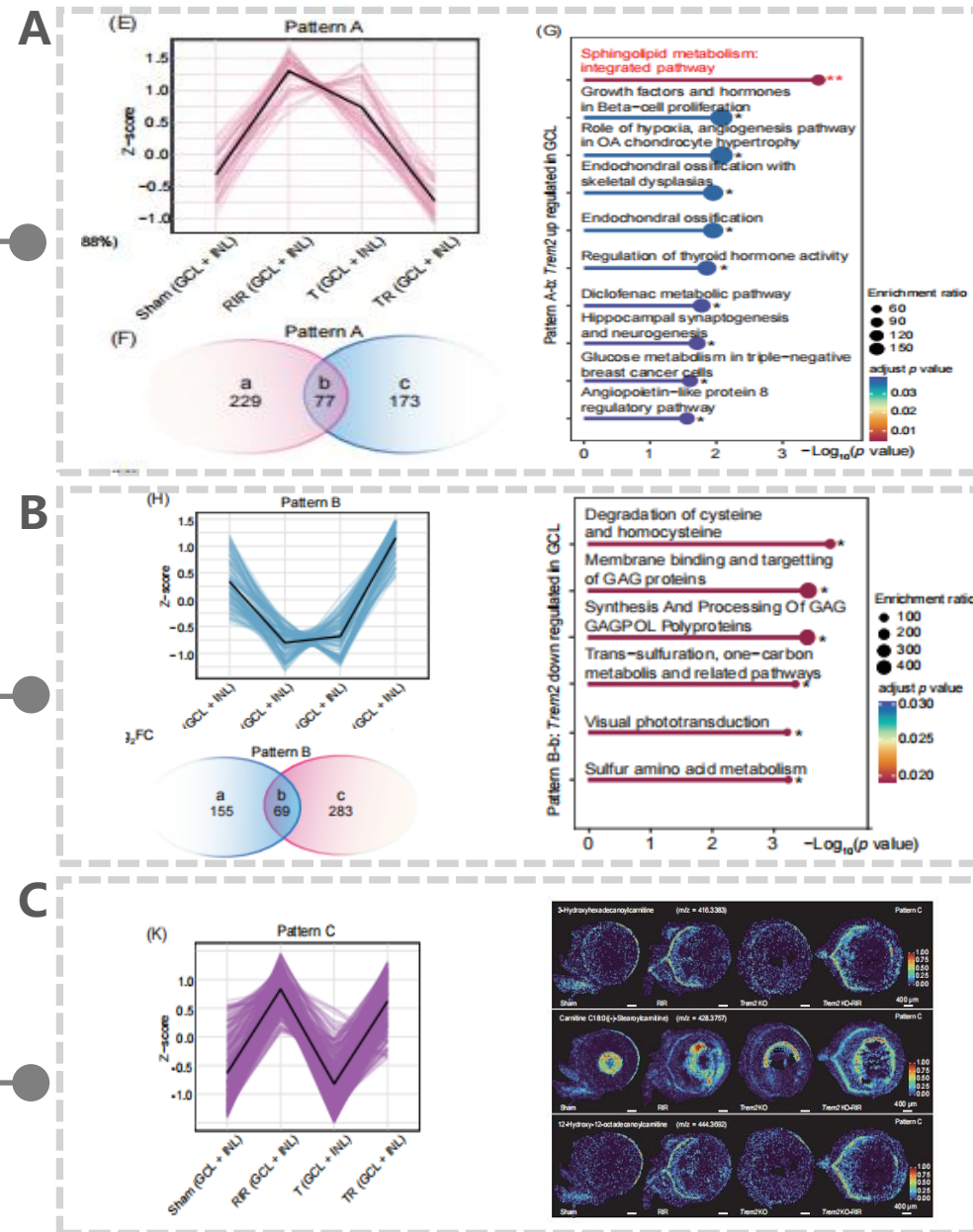


结果4：空间代谢组验证 Trem2 介导视网膜内层鞘脂重编程

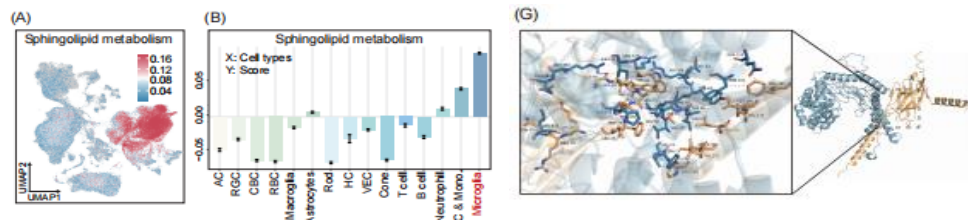


- 代谢谱整体差异：Trem2 敲除显著改变RIR诱导的视网膜代谢谱，代谢重塑集中于GCL+INL，与转录组空间定位一致

- 代谢模式聚类：三类模式
 - Pattern A: Trem2 依赖上调簇
核心通路为鞘脂代谢
 - Pattern B: Trem2 依赖下调代谢
 - Pattern C: Trem2 非依赖变化

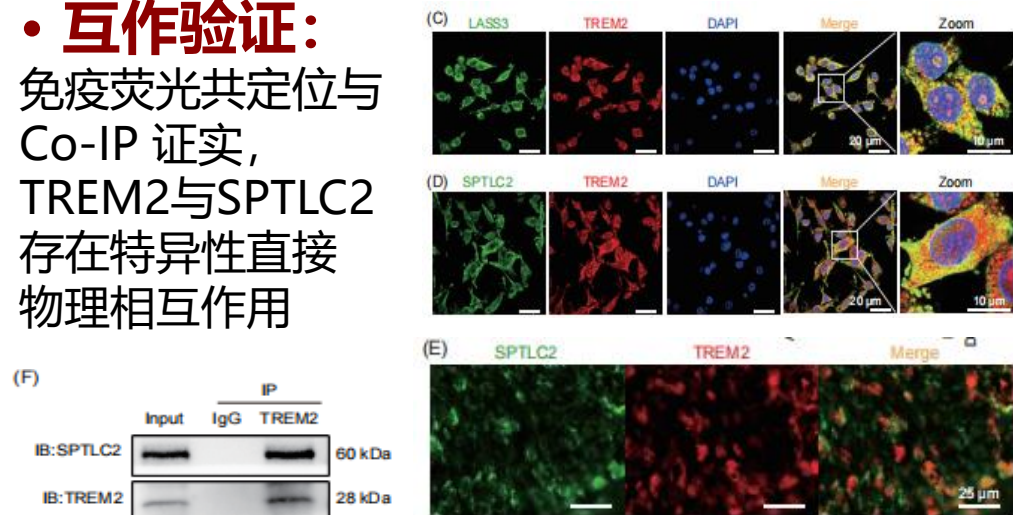


结果5: TREM2 结合 SPTLC2 靶向鞘脂合成, 具有神经保护潜力

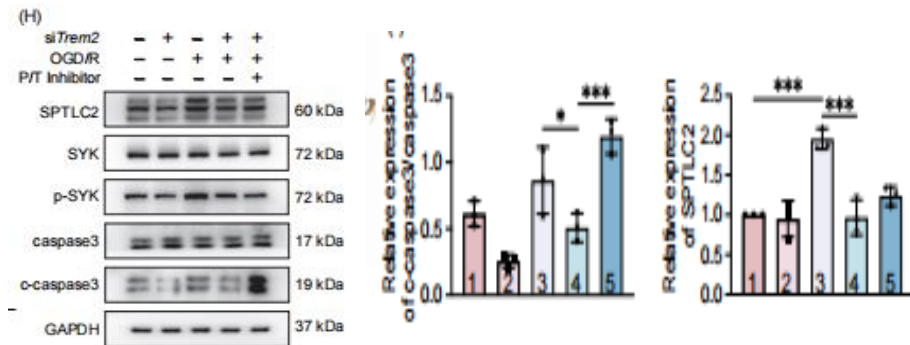


• **靶点预测:** 多视网膜疾病模型单细胞数据证实鞘脂代谢高度富集于小胶质细胞; 分子对接预测 TREM2与SPTLC2存在结合界面

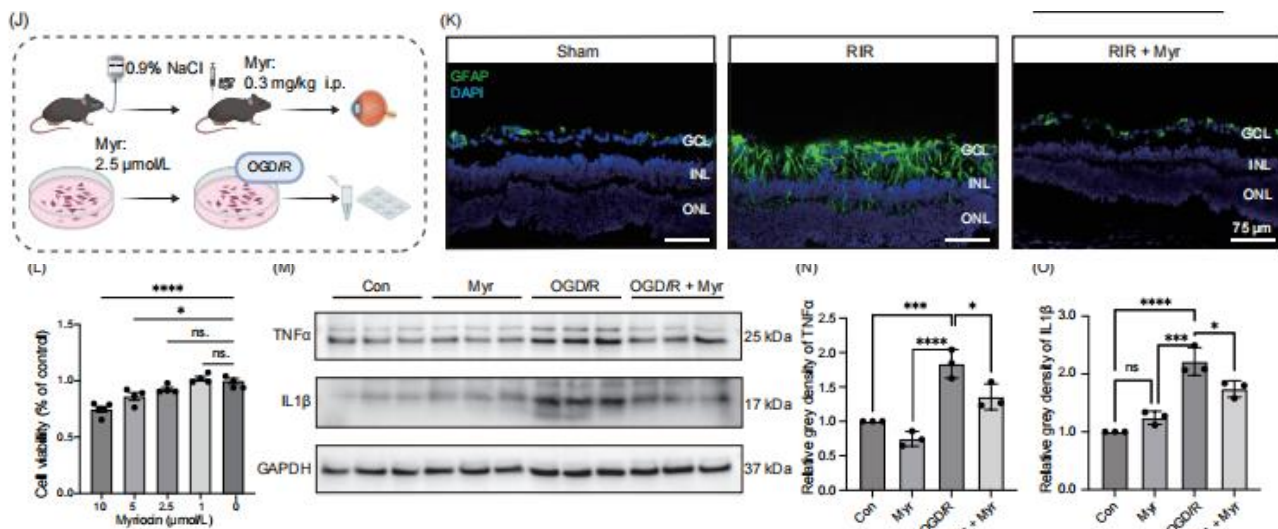
• **互作验证:** 免疫荧光共定位与 Co-IP 证实, TREM2与SPTLC2 存在特异性直接物理相互作用



• **机制解耦:** *Trem2* 通过 AKT-mTOR调控 SPTLC2 表达, 该调控独立于小胶质细胞状态变化



• **成药验证:** 鞘脂合成抑制剂Myriocin可减轻视网膜胶质激活、降低小胶质细胞炎症, 存在抗炎神经治疗潜力

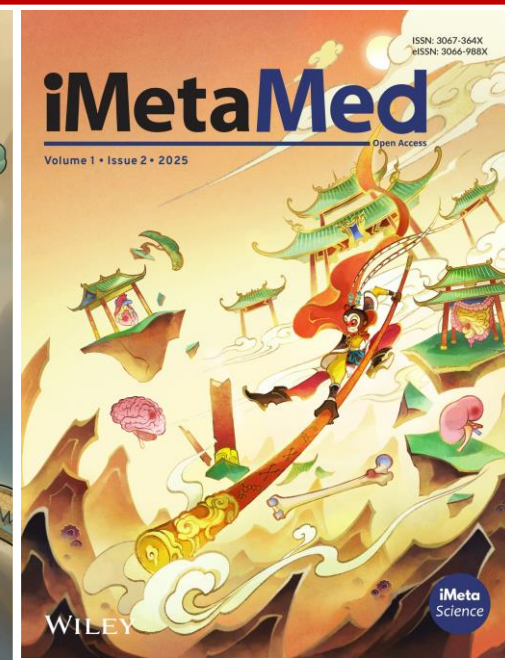




总结

1. 通过**空间多组学联合**解析**视网膜缺血再灌注损伤**的致病微环境，**在组织原位揭示了病理微环境下的视网膜神经节细胞层由“神经元主导网络”向“免疫代谢网络”的表型转换。**
2. 空间层面证实 ***Trem2*⁺小胶质细胞募集**与RGC损伤的关联；
并发现 **TREM2-SPTLC2轴**介导了局部鞘脂代谢重编程，阐明全新机制并提供了潜在干预靶点

Yunhong Shi, Jinpei Lin, Yi Wu, Shengsong Xu, Naiyuan Zhang, Yiji Pan, Anli Ren, et al. 2026. Spatial multi-omics unveils sphingolipid metabolic reprogramming within the retinal pathological niche. *iMeta* 5: e70163.
<https://doi.org/10.1002/imt2.70163>



iMeta(宏)期刊由宏科学创办，对标**Cell**的生物/医学综合期刊，**SCIE**、**PubMed**收录，影响因子(IF)44.4，位列全球第47，中国第4，**分区表生物学1区Top**，外审平均21天，投稿至发表中位数87天(比同水平期刊快3倍)，欢迎高影响力的研究、方法和综述投稿，CNS外审稿件可带意见和回复转投。

iMetaOmics (宏组学)，定位IF>15对标**NC/SA**的生物/医学综合期刊，已被**ESCI**、**PubMed**等收录。

iMetaMed (宏医学)定位IF>15的医学综合期刊，欢迎投稿！



主页: <http://www.imeta.science>

出版社: <https://wileyonlinelibrary.com/journal/imeta>



iMeta: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMT2>

投稿: iMetaOmics: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMO2>

iMetaMed: <https://wiley.atyponrex.com/journal/IMM3>



office@imeta.science

imetaomics@imeta.science



宣传片



[iMeta](https://www.imeta.science)



更新日期
2026/6/17