

# S1P在增殖型糖尿病性视网膜病变患者玻璃体液中的表达及意义

杨砚亭<sup>1</sup>,高郁茹<sup>2</sup>,张逸<sup>1</sup>,李欢欢<sup>1</sup>,刘瑶<sup>1\*</sup>

(1.苏州大学附属第三医院眼科,江苏常州 213000;2.中国医学科学院血液病医院眼科,天津 300041)

**[摘要]** 目的 玻璃体液中1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)水平与增殖型糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)的相关性研究。**方法** 选取2023年10月—2024年5月就诊于苏州大学附属第三医院接受经睫状体平坦部玻璃体切割手术(pars plana vitrectomy, PPV)的患者33例(33眼)。其中包括22例(22眼)并发PDR的糖尿病患者作为PDR组,并根据术前7~15 d是否接受玻璃体腔抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)作为辅助治疗,将PDR组进一步分为注药组8例(8眼)和未注药组14例(14眼);11例(11眼)接受PPV手术的非糖尿病患者为对照组。采用酶联免疫吸附试验检测每组患者玻璃体腔中S1P的浓度。**结果** 3组性别、年龄、血压、肝功能、肾功能以及血脂等生化指标差异无统计学意义。anti-VEGF-PDR组玻璃体腔S1P水平高于对照组[(61.02±14.74) μg/L vs. (34.57±23.14) μg/L, P=0.006]; Non-anti-VEGF-PDR组患者玻璃体腔S1P水平高于对照组[(59.42±18.26) μg/L vs. (34.57±23.14) μg/L, P=0.003]; Anti-VEGF-PDR组患者玻璃体腔S1P水平与non-anti-VEGF-PDR组相比,差异无统计学意义[(61.02±14.74) μg/L vs. (59.42±18.26) μg/L, P=0.853]。**结论** S1P含量上升可能被视为PDR发展的生物学指标,而玻璃体腔是否注射抗VEGF药物并不会影响S1P的表达。

**[关键词]** 糖尿病视网膜病变;磷酸鞘氨醇;玻璃体液 doi:10.3969/j.issn.1007-3205.2026.05.012

**[中图分类号]** R587.26

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-3205(2026)05-0579-06

## Expression and significance of S1P in vitreous humor of patients with proliferative diabetic retinopathy

YANG Yan-ting<sup>1</sup>, GAO Yu-ru<sup>2</sup>, ZHANG Yi<sup>1</sup>, LI Huan-huan<sup>1</sup>, LIU Yao<sup>1\*</sup>

(1.Department of Ophthalmology, the Third Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Province,

Changzhou 213000, China; 2.Department of Ophthalmology, Institute of Hematology &

Blood Diseases Hospital, Tianjin 300041, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between vitreous humor levels of sphingosine 1-phosphate (S1P) and proliferative diabetic retinopathy (PDR). **Methods** In total, 33 patients (33 eyes) undergoing pars plana vitrectomy (PPV) in the Third Affiliated Hospital of Soochow University from October 2023 to May 2024 were selected, including 22 diabetic patients (22 eyes) with PDR as the PDR group. Based on whether they received intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) as an adjunctive therapy at 7-15 d before surgery, the PDR group was further divided into an anti-VEGF-PDR subgroup (8 patients, 8 eyes) and a non-anti-VEGF-PDR subgroup (14 patients, 14 eyes). A total of 11 non-diabetic patients (11 eyes) who underwent PPV served as the control group. The concentration of S1P in the vitreous humor of each group was measured using enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** There was no significant difference in age, gender, blood pressure, and biochemical indicators such as liver function, kidney function and blood lipids between the three groups. The vitreous humor levels of S1P was higher in the anti-VEGF-PDR subgroup than in the control group [(61.02±14.74) μg/L vs. (34.57±23.14) μg/L, P=0.006] and higher in the non-anti-VEGF-PDR subgroup than in the control group [(59.42±18.26)

[收稿日期]2026-03-20

[基金项目]常州市应用基础研究计划项目(CJ20250122);常州市卫健委科技项目(ZD202507);常州市卫健委科技项目(QN202515)

[作者简介]杨砚亭(1988-),女,江苏常州人,苏州大学附属第三医院主治医师,医学硕士,从事眼底病及白内障疾病诊治研究。

\*通信作者。E-mail: Jiah12000@163.com



$\mu\text{g/L}$  vs.  $(34.57 \pm 23.14) \mu\text{g/L}$ ,  $P=0.003$ ], while the difference between the anti-VEGF-PDR subgroup and the non-anti-VEGF-PDR group was not significant [ $(61.02 \pm 14.74) \mu\text{g/L}$  vs.  $(59.42 \pm 18.26) \mu\text{g/L}$ ,  $P=0.853$ ].

**Conclusion** Elevated S1P levels may serve as a biomarker for the development of PDR, while intravitreal anti-VEGF injection does not affect the expression of S1P.

**[Key words]** diabetic retinopathy; sphingosine 1-phosphate; vitreous humor

作为糖尿病微血管并发症中最常见的类型之一,糖尿病性视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)已成为工作年龄人群视力丧失的首要致病因素<sup>[1]</sup>。统计数据显示<sup>[2]</sup>,我国18~74岁糖尿病患者中,DR总患病率高达16.3%,总患病人数接近2 000万。随着糖尿病患病率逐年上升和病程的延长,DR的患者人数逐年增加且总体病情呈现持续恶化的趋势<sup>[3]</sup>。临床上主要依据视网膜病变的严重程度,将DR分为2个关键阶段:早期表现为非增殖型糖尿病性视网膜病变(nonproliferative diabetic retinopathy, NPDR)阶段,其特征为视网膜微血管病变;晚期则发展为增殖型糖尿病性视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)阶段,以病理性新生血管形成为标志。当前DR的临床干预策略主要涵盖血糖管理、玻璃体腔注射抗血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及全视网膜激光光凝治疗等。这些方法虽然在一定程度上减缓了DR的进程但由于对其发病分子机制的认识不充分,缺乏针对性的预防与干预策略,难以有效遏制DR的病理进程<sup>[4]</sup>。1-磷酸鞘氨醇(sphingosine 1-phosphate, S1P)作为一种具有生物学活性的鞘脂代谢产物,既可以与细胞膜上的五类G蛋白偶联受体(sphingosine 1-phosphate receptor, S1PR)1~5发生特异性结合,又可以作为第二信使,直接调控细胞增殖、迁移、炎性细胞浸润、血管生成和自身免疫等功能<sup>[5]</sup>。VEGF不仅能诱导血管的发生以及维持发育的内皮组织的结构框架,还可调节血管内皮细胞的增殖和迁移,而且可以上调炎症介质表达并诱导病理性血管生成,最终破坏DR血-视网膜屏障功能,在糖尿病血管并发症的病理进程中发挥着核心调控作用<sup>[6]</sup>。S1P与VEGF信号通路之间交互作用复杂,根据组织环境和受体亚型的不同,S1P既可以协同<sup>[7]</sup>,也可以拮抗VEGF的功能<sup>[8-9]</sup>。目前S1P在PDR患者玻璃体液中的表达情况,以及抗VEGF治疗是否会影响S1P的表达,现有证据尚不充分。本研究检测了在苏州大学附属第三医院眼科接受经睫状体平坦部玻璃体切割术(pars plana vitrectomy, PPV)的33

例(33眼)患者玻璃体腔S1P的表达情况,并探讨了S1P与抗VEGF治疗之间的关系,期望为PDR的研究提供新的切入点。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取2023年10月—2024年5月就诊于苏州大学附属第三医院眼科接受PPV手术的患者33例(33眼)。其中包括22例(22眼)PDR者,并根据术前7~15 d是否接受玻璃体腔抗VEGF药物注射,将PDR组进一步分为注药组(anti-VEGF-PDR组)8眼和未注药组(non-anti-VEGF-PDR组)14眼;接受PPV手术的非糖尿病患者11眼为对照组,其中包含孔源性视网膜脱离(rhegmatogenous retinal detachment, RRD)6只眼、特发性黄斑裂孔(idiopathic macular hole, IMH)3眼、特发性黄斑前膜(idiopathic macular epiretinal membrane, IMEM)1只眼、玻璃体黄斑牵拉综合征(vitreomacular traction, VMT)1眼。

本研究经苏州大学附属第三医院医学伦理委员会审核批准[批准文号:2024(教)第031号]。所有受试者在充分知悉本研究的目的、实施流程及潜在风险后,自愿签署书面知情同意。

### 1.2 纳入标准及排除标准

**1.2.1 纳入标准(以手术眼为研究眼)** ①PDR组纳入标准:确诊为2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)并发PDR(采用2002年国际临床分级标准判定DR分期)<sup>[10]</sup>,接受经睫状体平坦部25G标准三通道玻璃体切除手术者。依据术前7~15 d是否接受玻璃体腔抗VEGF药物辅助治疗,将该组患者进一步细分为anti-VEGF-PDR亚组与non-anti-VEGF-PDR亚组。②对照组纳入标准:因健康人的玻璃体液无法获取,故以无糖尿病病史,因RRD、IMH、IMEM或VMT行PPV手术的患者作为对照组。

**1.2.2 排除标准** ①除anti-VEGF-PDR组在PPV术前7~15 d接受玻璃体腔抗VEGF注射治疗外,其余研究对象需排除既往眼部创伤史及眼科手术史;②合并牵引性视网膜脱离(tractional retinal detachment, TDR)者;③伴有严重心血管系统、

脑血管系统、血液系统、肾脏系统疾病，或确诊精神障碍、恶性肿瘤，以及近期接受糖皮质激素或免疫调节治疗者；④合并其他可能导致新生血管形成的眼底疾病（涵盖视网膜中央静脉阻塞、外层渗出性视网膜病变及视网膜静脉周围炎等疾病）者。

### 1.3 方法

**1.3.1 一般资料** 收集并记录受试者一般资料，包括人口学特征（性别、年龄）、人体测量学指标（身高、体重、血压）、糖尿病病程及样本采集时间；同时详细询问既往眼病史及手术史。

**1.3.2 术前眼部检查** 测量受试者最佳矫正视力及眼压，并行彩色眼底照相、光学相干断层扫描及眼部B型超声等专科检查，并由2名眼科医师综合上述检查结果做出诊断。

**1.3.3 玻璃体标本收集** 所有手术均由同一资深眼科医师施行，手术方式采用标准三通道术式。玻切设备调试完成后，于无灌注状态下以5 mL注射器连接于切割头吸引管，在玻切机辅助下抽取适量玻璃体。标本经统一编码后置于-80℃冰箱待测。

**1.3.4 玻璃体液标本检测** 使用人S1P酶联免疫吸附法（enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA）试剂盒（EH2564，武汉菲恩生物科技有限公司）测定。试剂性能参数：检测范围3.125~200.000 μg/L，精密度：批内差为CV<8%、批间差为CV<10%。操作设置：标准品2个重复孔，样本3个重复孔；测定450 nm（主波长）和570/630 nm（参考波长）的吸光度，并以450 nm读数减去570 nm或630 nm读数获得校正OD值。

**1.4 统计学方法** 应用SPSS 26.0统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，非正态分布的计量资料以 $[M(QR)]$ 表示；同时满足正态分布和方差齐性的资料采用方差分析或LSD-*t*检验；否则采用非参数检验；绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic curve, ROC）曲线，分析S1P预测PDR的价值；应用SPSSAU 24.0软件对所需样本量进行估算及Power功效检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3组人口学信息及基本临床资料分析** 3组年龄、血压等一般人口学资料，以及肝功能指标丙氨酸转氨酶（alanine transaminase, ALT）、天冬氨酸转氨酶（aspartate transaminase, AST），肾功

能指标尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、肌酐（creatinine, Cre）和尿酸（uric acid, UA）以及血脂谱三酰甘油（triglyceride, TG）、高密度脂蛋白（high density lipoprotein, HDL）和低密度脂蛋白（low density lipoprotein, LDL）等基本临床资料比较差异无统计学意义（均 $P > 0.05$ ），具有可比性。3组的空腹血糖（fasting plasma glucose, FPG）比较差异有统计学意义（ $P = 0.024$ ）。其中，anti-VEGF-PDR组FPG为 $(7.54 \pm 1.42)$  mmol/L，non-anti-VEGF-PDR组FPG为 $(7.30 \pm 2.89)$  mmol/L，对照组FPG为 $(5.22 \pm 0.25)$  mmol/L。anti-VEGF-PDR组FPG浓度是对照组FPG浓度的1.44倍（ $P = 0.020$ ），non-anti-VEGF-PDR组FPG浓度是对照组FPG浓度的1.40倍（ $P = 0.016$ ），FPG可能是PDR发生的危险因素，血糖控制不佳可能预示着PDR的病情加重。见表1。

**2.2 3组玻璃体标本S1P浓度比较** 通过ELISA法检测了33例（33眼）玻璃体标本S1P的含量。结果显示PDR组S1P浓度为 $(60.00 \pm 16.72)$  μg/L [其中anti-VEGF-PDR组S1P浓度为 $(61.02 \pm 14.74)$  μg/L，non-anti-VEGF-PDR组S1P浓度为 $(59.42 \pm 18.26)$  μg/L]，对照组S1P浓度为 $(34.57 \pm 23.14)$  μg/L。anti-VEGF-PDR组玻璃体标本S1P浓度是对照组玻璃体标本S1P浓度的1.76倍，差异有统计学意义（ $P = 0.008$ ）；non-anti-VEGF-PDR组玻璃体标本S1P浓度是对照组玻璃体标本S1P浓度的1.72倍，差异有统计学意义（ $P = 0.003$ ）；而anti-VEGF-PDR组S1P浓度与non-anti-VEGF-PDR组S1P浓度相比，差异无统计学意义（ $P = 0.853$ ）。提示S1P可能在PDR的发生及演变中发挥重要作用，而玻璃体腔抗VEGF药物注射对S1P的表达无明显影响。见表2。

**2.3 玻璃体标本S1P表达对PDR的诊断价值** 将S1P作为检验变量，PDR是否发生作为状态变量（无=0，有=1），绘制ROC曲线，结果显示，S1P预测PDR发生的AUC为0.798（95%CI: 0.610~0.985），截断值为44.10，敏感度、特异度分别为72.73%、90.91%，约登指数为0.636（图1）。

**2.4 样本量估算及Power功效检验** 应用SPSSAU软件，对所需样本量进行了估算及Power功效检验。结果显示，在把握度80%、 $\alpha = 0.05$ 条件下，预计需要PDR组20例和对照组10例，能够得出稳健结论。本研究实际共纳入受试者33

表1 3组人口学信息及基本临床资料分析

Table 1 Analysis of demographic information and basic clinical data of patients in the three groups

| 组别                 | 例数 | 性别(例数,%) |          | 年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁) | 收缩压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg) | 舒张压( $\bar{x}\pm s$ ,mmHg) | FPG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) |
|--------------------|----|----------|----------|------------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
|                    |    | 男性       | 女性       |                        |                            |                            |                              |
| anti-VEGF-PDR组     | 8  | 5(62.50) | 3(37.50) | 56.63±14.19            | 141.63±23.40               | 88.13±10.78                | 7.54±1.42*                   |
| non-anti-VEGF-PDR组 | 14 | 8(57.14) | 6(42.86) | 59.07±10.54            | 156.36±16.79               | 88.79±8.89                 | 7.30±2.89*                   |
| 对照组                | 11 | 4(36.36) | 7(63.64) | 57.64±8.42             | 142.73±11.77               | 88.45±10.13                | 5.22±0.25                    |
| $\chi^2/F/Z$ 值     |    | 1.527    |          | 0.138                  | 2.713                      | 0.012                      | 4.214                        |
| P值                 |    | 0.466    |          | 0.872                  | 0.083                      | 0.988                      | 0.024                        |

| 组别                 | 例数 | ALT                  | AST                  | BUN            | Cre                  | UA                              |
|--------------------|----|----------------------|----------------------|----------------|----------------------|---------------------------------|
|                    |    | [M(QR), $\mu$ mol/L] | [M(QR), $\mu$ mol/L] | [M(QR),mmol/L] | [M(QR), $\mu$ mol/L] | ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ mol/L) |
| anti-VEGF-PDR组     | 8  | 13.90(15.65)         | 20.15(11.53)         | 6.48(1.52)     | 79.5(56.25)          | 365.59±91.76                    |
| non-anti-VEGF-PDR组 | 14 | 18.55(8.37)          | 20.50(7.48)          | 6.01(6.04)     | 87.00(71.75)         | 356.71±133.66                   |
| 对照组                | 11 | 19.80(14.30)         | 24.60(11.90)         | 5.13(1.38)     | 59.00(23.00)         | 326.43±65.93                    |
| $\chi^2/F/Z$ 值     |    | 1.958                | 4.345                | 4.386          | 5.404                | 0.387                           |
| P值                 |    | 0.649                | 0.114                | 0.112          | 0.067                | 0.682                           |

| 组别                 | 例数 | TC( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | TG( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | HDL( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) | LDL( $\bar{x}\pm s$ ,mmol/L) |
|--------------------|----|-----------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                    |    | anti-VEGF-PDR组              | 8                           | 4.43±1.36                    | 1.15±0.48                    |
| non-anti-VEGF-PDR组 | 14 | 4.68±1.34                   | 1.29±0.68                   | 1.30±0.27                    | 2.91±1.18                    |
| 对照组                | 11 | 4.92±1.12                   | 1.55±1.19                   | 1.54±0.50                    | 2.83±0.89                    |
| $\chi^2/F/Z$ 值     |    | 0.352                       | 0.070                       | 1.691                        | 0.076                        |
| P值                 |    | 0.706                       | 0.966                       | 0.202                        | 0.927                        |

\*P值<0.05与对照组比较(LSD-t检验);1 mmHg=0.133 kPa

表2 3组玻璃体标本S1P浓度比较

Table 2 Comparison of S1P concentration in the vitreous specimens of patients in the three groups

| 组别                 | 例数 | S1P                           |
|--------------------|----|-------------------------------|
|                    |    | ( $\bar{x}\pm s$ , $\mu$ g/L) |
| anti-VEGF-PDR组     | 8  | 61.02±14.74*                  |
| non-anti-VEGF-PDR组 | 14 | 59.42±18.26*                  |
| 对照组                | 11 | 34.57±23.14                   |
| F值                 |    | 6.364                         |
| P值                 |    | 0.005                         |

\*P值<0.05与对照组比较(LSD-t检验)

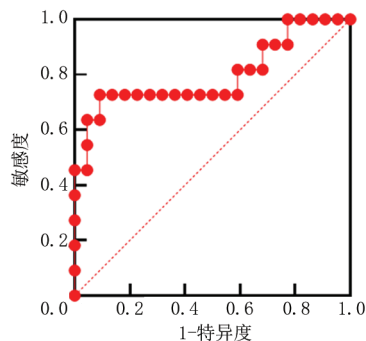


图1 玻璃体S1P表达对PDR的诊断价值

Figure 1 Diagnostic value of vitreous S1P levels in PDR

例(PDR组22例,对照组11例),已满足上述最低样本量要求,并计算得出本研究的统计把握度(Power)为0.857,满足统计学要求(Power>

0.8),表明结论较为可靠。

### 3 讨论

DR是糖尿病患者最严重的微血管并发症之一,也是我国最常见的眼底致盲性疾病之一。传统治疗以全视网膜激光光凝术为主,通过光凝周边缺血视网膜以遏制异常血管增生,虽能保全患者中心视力,但会牺牲周边视野及暗视力,并可能诱发黄斑水肿,且难以完全阻断PDR进展。抗VEGF药物可有效穿透患者视网膜,达到抑制新生血管生成、预防血管渗漏等效果,同时也为PDR的玻璃体手术治疗提供了新策略。对于需行玻璃体手术的PDR患者,术前玻璃体腔注射抗VEGF药物可显著减少术中出血风险及术后新生血管的形成,便利手术操作,并可减轻黄斑水肿发生率,降低玻璃体再出血率,从而改善患者术后视力及提升手术成功率。

S1P是一种细胞膜鞘磷脂代谢产物,主要由鞘氨醇激酶(sphingosine kinase 1, SPHK)催化鞘氨醇而产生,细胞内生成的S1P可由转运蛋白转运到细胞外,并以自/旁/内分泌方式作用于S1PR,也可作为第二信使直接作用于细胞内靶点,如组蛋白去乙酰化酶、肿瘤坏死因子受体辅助因子2等,参与细胞生长与凋亡、免疫与凝血系统调

节等多种功能<sup>[11-12]</sup>。研究<sup>[13]</sup>显示, S1P可以通过调节脂质代谢、胰岛素敏感性、炎症反应等多种途径延缓糖尿病的进展。例如, 近期一项前瞻性队列研究显示, 低血浆S1P是T2DM发病的独立预测因子, 优于传统危险因素<sup>[14]</sup>。在糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的相关研究中, 早在2015年, Bekpinar等<sup>[15]</sup>研究显示, 血清S1P降低是T2DM患者发生DN的重要因素, DN患者S1P水平降低主要源自该病引起的大量尿白蛋白流失, 而低水平的S1P又会对内皮细胞完整性及屏障功能产生不利影响, 引起恶性循环。翟莎娜等<sup>[16]</sup>同样指出, DN患者S1P水平较健康对照组显著降低; S1P缺乏可诱导血管内皮炎症介质表达上调, 促进病理性血管增生, 最终加速肾小球硬化及肾间质纤维化。在糖尿病心肌病的相关研究中发现, 抑制S1P裂解酶可升高心肌细胞内S1P水平, 通过GLUT4依赖途径增强心肌细胞糖酵解。并在糖尿病前期小鼠模型中证实该策略能够恢复受损的糖酵解通量, 为糖尿病心肌病的代谢治疗提供了新的参考<sup>[17]</sup>。但也有多项研究<sup>[18-20]</sup>指出, 糖尿病往往伴随S1P水平的升高, 我们认为, 上述分歧可能与样本来源、细胞类型以及S1P在循环中的载体类型等有关。

在眼部, 目前已有多项研究聚焦于S1P-S1PR1轴抑制VEGF介导的病理改变。例如, Alshaikh等<sup>[9]</sup>发现, S1PR1激活可减少血管生成、增加内皮完整性; 而S1PR2信号可增加新生血管形成、刺激VEGF释放。Jung等<sup>[7]</sup>在小鼠激光诱导的湿性年龄相关性黄斑变性(neovascular age-related macular degeneration, nAMD)模型中, 观察到血浆中的载脂蛋白M可以结合S1P, 并通过作用于S1PR1抑制脉络膜新生血管的生成, 其效果与抗VEGF治疗相当。Nakamura等<sup>[21]</sup>使用S1PR1/S1PR5激动剂ASP4058对nAMD模型进行干预, 发现ASP4058能够抑制VEGF诱导的人视网膜微血管内皮细胞增殖和通透性增高, 并且ASP4058口服给药可以抑制血管高通透性和新生血管的形成。在青光眼的相关研究中, 学者们认为, S1P是对视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)存活至关重要的神经保护性脂质, 红细胞S1P释放障碍可导致RGC丢失<sup>[22]</sup>。并提出, L-肉碱可恢复红细胞S1P释放功能, 为青光眼提供神经保护治疗<sup>[23]</sup>。在DR的相关研究中, 徐进等<sup>[24]</sup>发现, 糖尿病大鼠视网膜组织S1P含量明显高于对照组, 氧化苦参碱可以通过抑制SPHK/

S1P信号通路并下调S1P蛋白的表达, 改善DR。此外, Ensari Delioğlu等<sup>[25]</sup>对施行白内障手术的患者进行S1P含量测定, 发现PDR组血浆及房水S1P水平明显高于非糖尿病视网膜病变(non-diabetic retinopathy, NDR)组, NPDR组及对照组, 提示鞘脂代谢通路可能在DR的病理发生机制中扮演重要角色。

相对于房水, 玻璃体与视网膜解剖位置紧密相邻, 因此玻璃体样本能更敏感地反映视网膜的病理生理变化, 然而目前罕有玻璃体S1P含量与PDR关系的相关临床报道。本研究观察了S1P在PDR及对照组玻璃体液中的表达情况, 并在对照组入组时排除了TDR的患者。原因是尽管TDR与PDR具有不同的病因和临床特点, 但两者均属于增殖型玻璃体视网膜病变, 两种增殖膜具有相似的特点。基线资料分析显示, PDR患者FPG水平显著高于对照组, 提示FPG升高可能是PDR发病的危险因素, 且血糖控制不佳可能与PDR病情进展相关。进一步分析发现, 无论PPV术前是否接受抗VEGF治疗(anti-VEGF-PDR组与non-anti-VEGF-PDR组), PDR患者玻璃体S1P水平均显著高于对照组( $P$ 值分别为0.006和0.003), 推测玻璃体腔S1P含量的增高或可作为PDR的预测指标之一。而anti-VEGF-PDR与non-anti-VEGF-PDR组玻璃体腔S1P含量几乎相当( $P=0.853$ ), 表明玻璃体腔抗VEGF药物注射对S1P的表达影响不大。并通过ROC曲线评价玻璃体S1P表达对PDR的预测价值, 结果显示, S1P预测PDR发生的AUC为0.798, 诊断临界值为44.10, 敏感度、特异度分别为72.73%、90.91%, 约登指数为0.636, 具有一定预测价值。并且, 为了评估结论的稳健性, 还以主要结局指标S1P为依据, 通过SPSSAU软件进行样本量估算及Power功效检验, 在把握度80%、 $\alpha=0.05$ 条件下, PDR组和对照组至少需要20例及10例样本, 本研究已满足上述最低样本量要求, Power值为0.857, 结论较为可靠。

本研究仍存在一定的局限性: 首先, 鉴于纳入标准较为严格, 导致入组样本量有限。其次, 本研究未对抗VEGF药物的种类及抗VEGF注射与PPV治疗的时间间隔进行分层分析, 而这些因素均可能对S1P表达水平产生潜在影响。例如, 不同种类的抗VEGF药物在分子结构、结合特性及玻璃体半衰期上存在差异, 这些差异又可能通过影响VEGF下游信号通路, 间接对S1P的代谢及功能产生影响。此外, 患者抗VEGF注射与

PPV 治疗的间隔也存在 (7~15 d) 差异。在未来, 将开展多中心、大样本验证研究, 并严格控制抗 VEGF 药物的种类及 PPV 手术的干预时机, 以更准确地阐明 S1P 在 PDR 及抗 VEGF 治疗中的意义。

#### [参考文献]

- [1] Lee BJ, Afshari NA. The global burden of blindness[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2025, 36(1):1-3.
- [2] Hou X, Wang L, Zhu D, et al. Prevalence of diabetic retinopathy and vision-threatening diabetic retinopathy in adults with diabetes in China[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 4296.
- [3] Zaman M, Zajner C, Xie J, et al. Association between sociodemographic factors and self-reported diabetic retinopathy: A cross-sectional, population-based analysis[J]. *Am J Ophthalmol*, 2025, 271:138-148.
- [4] 中华医学会眼科学分会眼底病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2022年)[J]. *中华眼底病杂志*, 2023, 39(2):99-124.
- [5] Gurgul-Convey E. To be or not to be: The divergent action and metabolism of sphingosine-1 phosphate in pancreatic beta-cells in response to cytokines and fatty acids[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3):1638.
- [6] 王苏涵, 张乐颖, 秦婷婷, 等. VEGF 在糖尿病视网膜病变破坏血-视网膜屏障机制中的研究新进展[J]. *国际眼科杂志*, 2024, 24(8):1260-1265.
- [7] Jung B, Yagi H, Kuo A, et al. ApoM-bound S1P acts via endothelial S1PR1 to suppress choroidal neovascularization and vascular leakage[J]. *Angiogenesis*, 2025, 28(2):24.
- [8] Wille A, Weske S, von Wnuck Lipinski K, et al. Sphingosine-1-phosphate promotes osteogenesis by stimulating osteoblast growth and neovascularization in a vascular endothelial growth factor-dependent manner[J]. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(3): 357-372.
- [9] Alshaikh RA, Ryan KB, Waeber C. Sphingosine 1-phosphate, a potential target in neovascular retinal disease [J]. *Br J Ophthalmol*, 2022, 106(9):1187-1195.
- [10] 中华医学会眼科学分会眼底病学组. 我国糖尿病视网膜病变临床诊疗指南(2014年)[J]. *中华眼科杂志*, 2014, 50(11): 851-865.
- [11] Li J, Huang Y, Zhang Y, et al. S1P/S1PR signaling pathway advancements in autoimmune diseases [J]. *Biomol Biomed*, 2023, 23(6):922-935.
- [12] 卜妍红, 吴虹, 孙明慧, 等. 1-磷酸鞘氨醇及其信号通路在炎症相关性疾病中的作用[J]. *中国药理学通报*, 2019, 35(8): 1041-1046.
- [13] Li J, Fan Y, Tu W, et al. Sphingosine-1-phosphate in the regulation of diabetes mellitus: A scientometric study to an in-depth review [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1377601.
- [14] Fan KC, Yen IW, Lin CH, et al. The relationship between plasma sphingosine-1-phosphate, plasma apolipoprotein M, obesity, and the risk of incident type 2 diabetes: A prospective cohort study[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2025, 49(11):2320-2326.
- [15] Bekpinar S, Yenidunya G, Gurdol F, et al. The effect of nephropathy on plasma sphingosine 1-phosphate concentrations in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(18):1264-1267.
- [16] 翟莎娜, 叶芳, 刘茂东, 等. 糖尿病肾病患者血清 1-磷酸鞘氨醇和摄食抑制因子-1 水平变化及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(9):917-920.
- [17] Vogt J, Nowak MK, Benkhoff M, et al. Sphingosine-1-phosphate lyase inhibition increases glycolysis in adult cardiomyocytes and restores glycolytic flux in diabetic cardiomyopathy[J]. *J Cell Mol Med*, 2025, 29(21):e70924.
- [18] Yang X, Wang Q, Nie H, et al. Hypoxia-inducible factor 2 $\alpha$  overexpression in podocytes ameliorates lipid metabolism disorders in diabetic kidney disease by inhibiting S1P[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1):2568972.
- [19] 全小品, 安春玲, 崔楠楠. 血清 S1P、sICAM-1、尿 mAlb 对糖尿病肾病的诊断价值及其与疾病严重程度的相关性分析[J]. *深圳中西医结合杂志*, 2025, 35(11):64-67, 145.
- [20] 朱亚丽, 徐伟娜, 何丽. 血清 S1P 及 CD69 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J]. *临床心身疾病杂志*, 2021, 27(3):105-108.
- [21] Nakamura S, Yamamoto R, Matsuda T, et al. Sphingosine-1-phosphate receptor 1/5 selective agonist alleviates ocular vascular pathologies[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):9700.
- [22] Li Y, Liu Q, Xia X, et al. Metabolomic analysis of RBCs in glaucoma highlights systemic metabolic dysregulation [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(8):1402.
- [23] Liu Q, Li Y, Xia X, et al. L-carnitine restores erythrocytes function and protects retinal ganglion cells in glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2025, 66(8):3457.
- [24] 徐进, 冯娟, 王菲. 基于 SPHK2/S1P 通路探索氧化苦参碱对大鼠糖尿病视网膜病变的治疗作用及机制[J]. *四川医学*, 2025, 46(5):525-531.
- [25] Ensari Delioğlu EN, Uğurlu N, Erdal E, et al. Evaluation of sphingolipid metabolism on diabetic retinopathy [J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69(11):3376-3380.

(本文编辑:王聪)