

神经酰胺调控中间代谢产物对视网膜静脉阻塞的作用

杨彪,解传奇

引用:杨彪,解传奇. 神经酰胺调控中间代谢产物对视网膜静脉阻塞的作用. 国际眼科杂志, 2025,25(9):1484-1490.

作者单位:(476100)中国河南省商丘市第一人民医院眼科
作者简介:杨彪,男,硕士,主治医师,研究方向:眼底疾病的分子机制。
通讯作者:解传奇,硕士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:白内障、眼底疾病、泪囊炎. xiechuanqi0222@163.com
收稿日期:2025-03-20 修回日期:2025-07-22

摘要

目的:使用孟德尔随机化研究的方法探究神经酰胺对视网膜静脉阻塞(RVO)的作用以及其中介调控关系。
方法:选取4种神经酰胺全基因组关联研究(GWAS)数据为暴露,选取芬兰数据库中RVO的GWAS数据为结局,研究其因果关系。此外,选取1400种代谢产物的GWAS数据为待选择的中介因子,研究暴露到结局的中介作用。
结果:神经酰胺(d40:1) [IVW OR(95% CI):0.750(0.604-0.930), $P<0.05$]和神经酰胺(d42:2) [IVW OR(95% CI):0.771(0.632-0.941), $P<0.05$]与RVO有因果关联。神经酰胺(d40:1)通过介导3-甲基黄嘌呤、支链或直链或环丙基10:1脂肪酸、谷氨酰胺、羟基棕榈酰基鞘磷脂调控RVO的发生。神经酰胺(d42:2)通过介导N-甲基羟脯氨酸、支链或直链或环丙基10:1脂肪酸、N1-甲基腺苷、亮氨酸与N-棕榈酰肌氨酸的比率调控RVO的发生。
结论:神经酰胺(d40:1)和神经酰胺(d42:2)对RVO具有保护作用,其通过调控多种中介因子作用于RVO。
关键词:神经酰胺;孟德尔随机化研究;视网膜静脉阻塞;代谢产物;中介分析
DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.9.17

Role of ceramide – regulated metabolic intermediates in retinal vein occlusion

Yang Biao, Xie Chuanqi

Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, Henan Province, China
Correspondence to: Xie Chuanqi. Department of Ophthalmology, the First People's Hospital of Shangqiu, Shangqiu 476100, Henan Province, China. xiechuanqi0222@163.com
Received:2025-03-20 Accepted:2025-07-22

Abstract

• AIM: To investigate the causal effects of ceramides on retinal vein occlusion (RVO) and elucidate their potential mediating mechanisms using Mendelian randomization (MR) analysis.

• METHODS: Genome-wide association study (GWAS) data for four ceramide species were utilized as exposures, and RVO GWAS data from the FinnGen database as the outcome. Additionally, GWAS data for 1400 intermediate metabolites were analyzed to identify potential mediators in the ceramide-RVO pathway.
• RESULTS: Two ceramide species exhibited significant causal associations with RVO: ceramide (d40:1) [IVW OR (95% CI): 0.750 (0.604 – 0.930), $P<0.05$] and ceramide (d42:2) [IVW OR (95% CI): 0.771 (0.632 – 0.941), $P<0.05$], suggesting protective effects. Mediation analysis revealed that ceramide (d40:1) influenced RVO risk through metabolites including 3 – methylxanthine, branched/straight – chain/cyclopropyl 10:1 fatty acids, glutamine, and hydroxypalmitoyl sphingomyelin. Similarly, ceramide (d42:2) acted via N – methylhydroxyproline, the same fatty acid group, N1 – methyladenosine, and the leucine – to – N – palmitoyl – sarcosinate ratio.
• CONCLUSION: Ceramides (d40:1) and (d42:2) confer protection against RVO, partially mediated by specific metabolic pathways.
• KEYWORDS: ceramide; Mendelian randomization; retinal vein occlusion; metabolites; mediation analysis

Citation: Yang B, Xie CQ. Role of ceramide-regulated metabolic intermediates in retinal vein occlusion. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025,25(9):1484-1490.

0 引言

视网膜静脉阻塞(retinal vein occlusion, RVO)是第二大最常见的视网膜疾病,发病率仅次于糖尿病视网膜病变,不同的种族,发病率略有差异,估计为0.3%-2.3%,并可导致血管性失明^[1]。RVO常见于中青年,其引发的黄斑水肿导致中心视力受损,对患者的生理及心理造成重大损害。RVO并不是一个孤立的疾病,它与全身系统疾病特别是心血管疾病息息相关^[2]。常见的危险因素包括高血压、糖尿病、高胆固醇血症、脂质代谢异常等^[3-4]。神经酰胺是鞘脂代谢产物,神经酰胺在体内的堆积可能引发胰岛素抵抗、甘油三酯产生、细胞凋亡和纤维化的信号传导和代谢途径^[5]。在以啮齿类动物为模型的研究中,抑制神经酰胺的合成可改善高脂血症、2型糖尿病^[6]、动脉粥样硬化^[7]等。由于血浆中神经酰胺浓度与胰岛素抵抗和心血管不良事件密切相关,有机构以血浆中的神经酰胺浓度预测心血管事件死亡率^[8]。由此可见,神经酰胺是多种与心血管疾病相关代谢疾病的危险因素,但是其对RVO的作用尚不明确。本文利用孟德尔随机化研究的方法,探究神经酰胺与RVO的关系,并初步探讨其可能的调控机制,以期找到对RVO预测和治疗的新靶点。孟德尔随机

化(Mendelian randomization, MR)是一种利用遗传变异作为工具变量,推断暴露因素与疾病结局之间因果关系的统计方法。MR的基本思想源于孟德尔的遗传定律,假设基因型在受精时被随机分配,因此个体的基因型不受环境因素的影响,也不易受表型的逆向干扰,从而为因果推断提供了天然的随机化设计^[9-10]。

1 资料和方法

1.1 资料 本研究采用双样本孟德尔随机化方法,探究神经酰胺对 RVO 的作用,得到结果为总效应。进而进行反向孟德尔随机化研究及正向贝叶斯加权法验证。为了进一步探寻其中介作用,研究中挑选了代谢物为中介因素,进行两步法孟德尔随机化研究。以神经酰胺对代谢物的效应值与代谢物对 RVO 的效应值之乘积为中介效应。相对应的,以总效应减去中介效应为所得到的直接效应(图 1)。本研究符合伦理学标准,且通过商丘市第一人民医院医学伦理委员会审查(审批号:2018-19)。

1.2 方法

1.2.1 GWAS 数据来源 本研究采用的全部数据来自于公共数据库,神经酰胺 GWAS 数据引用 Linda Ottensmann、Rubina Tabassum 等对 7 174 名欧洲人群参与者血浆中的 179 种脂质的全基因组关联分析,数据上传在 GWAS catalog(编号 GCST90277238-GCST90277416)^[11]。为了验证神经酰胺对 RVO 的中介效应,我们选取了 1 400 种代谢产物为待筛选的中介因子,数据引用于 Chen 等^[12]对欧洲人群中 1 091 种血液代谢物和 309 种代谢物的全基因组关联分析,数据上传在 GWAS catalog(编号 GCST90199621-90201020)。本研究 RVO 的 GWAS 数据来源于芬兰数据库(FinnGen)的 R9 版本,共纳入 775 例病例及 308 633 正常对照,FinnGen 研究是一项大规模的基因组学计划,它分析了 50 多万份芬兰生物库样本,并将基因变异与健康数据相关联,以了解疾病机制和易感性。该项目是芬兰国内研究机构和生物库与国际行业合作伙伴之间的合作项目。

1.2.2 工具变量的选择 工具变量的选择标准要符合孟德尔随机化研究的三大假设:相关性假设、排他性假设、独立性假设。具体筛选标准如下:(1)与所选暴露因素具有明显显著性($P<1\times10^{-5}$)的遗传变异单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism,SNP)位点,由于在全基因组显著

性($P<5\times10^{-8}$)下获得的 SNP 有限,这种宽松的阈值设置也被应用于以往许多研究中^[13]。(2)设置连锁不平衡(LD)参数为 r^2 ,阈值为 0.001,遗传距离为 10 000 碱基对。(3)去除回文 SNP。(4)计算 F 统计量量化各个 SNP 的统计强度,以 $F>10$ 为纳入标准。

1.2.3 孟德尔随机化分析 本研究中采用孟德尔随机化研究中常用的 5 种方法,即逆方差加权法(inverse-variance weighting,IVW)、MR-Egger 回归法^[14]、加权中位数法^[15]、简单模式法和加权模式法。IVW 的应用基于所有 SNP 都是有效工具变量的前提。因此,该方法可以获得准确的估计结果^[16]。本次研究以 IVW 为主要的结果,使用 MR-Egger 和加权中位数方法、简单模式法和加权模式法作为 IVW 的补充。另外,本研究利用贝叶斯加权法进行暴露到结局的辅助验证。所有统计分析在 R4.3.2 统计软件中分析。

1.2.4 中介分析 中介分析是一种用于研究自变量(暴露因素)如何通过中介变量影响因变量(结局变量)的统计方法。其基本目标是探索自变量对因变量的影响是否是通过某些中介机制(如生物标志物、行为、环境因素等)实现的,进而揭示潜在的因果路径。本研究中我们从 1 400 种代谢物中筛选出有中介效应的代谢物。采用两步法进行中介分析,整体效应分解为间接效应(通过中介)和直接效应(不通过中介)^[16]。如图 1 所示,beta1 为总效应,表示神经酰胺与 RVO 的总体效应。中间效应为 $\text{beta}2 * \text{beta}3$,表示神经酰胺通过介导特定的代谢产物作用于 RVO 的效应。在孟德尔随机化分析中,beta 值及其 95% 可信区间(CI)用于量化暴露因素对结局的因果效应大小及统计可靠性,具体意义为:beta 值反映效益方向及强度。如 $\text{beta}>0$ 表示暴露增加会升高结局风险(正相关), $\text{beta}<0$ 表示暴露增加会降低结局风险(负相关)。若结局为连续变量,beta 表示暴露每增加一个单位,结局的变化量,若结局为二分类变量,需将 β 转换为 OR 值。

1.2.5 敏感性分析 水平多效性检测采用 MR-Egger 回归方法检测,MR-Egger 评估工具变量的方向多效性,其中截距可以解释为遗传变异的平均多效性的估计值。使用 Cochran's Q 统计量检查结果的异质性,并使用留一分析法检查单个 SNP 的灵敏性,是否存在显著异常的 SNP^[17]。如存在显著异常 SNP,则剔除此 SNP。

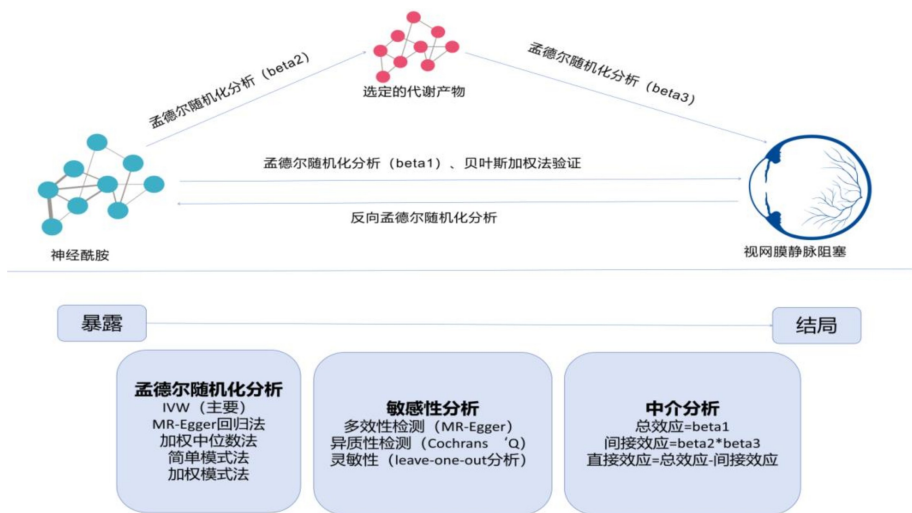


图 1 研究设计及分析方法。

统计学分析:使用 R 软件(4.3.2)中的 TwoSampleMR、ggplot2、foreach 统计包进行统计分析,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 神经酰胺与 RVO 关系 本研究共用到 4 种神经酰胺的 GWAS 数据,分别是神经酰胺(d40;1)、神经酰胺(d40;2)、神经酰胺(d42;1)、神经酰胺(d42;2)。经分析发现只有神经酰胺(d40;1)(IVW $OR(95\%CI):0.750(0.604-0.930)$, $P<0.05$)和神经酰胺(d42;2)(IVW $OR(95\%CI):0.771(0.632-0.941)$, $P<0.05$)与 RVO 有因果关联(表 1)。贝叶斯加权孟德尔随机化(BWMR)结果显示神经酰胺(d40;1)[$OR(95\%CI):0.748(0.593-0.944)$, $P<0.05$]和神经酰胺(d42;2)[$OR(95\%CI):0.769(0.626-0.946)$, $P<$

0.05]均与 RVO 有因果关系。在随后的反向孟德尔随机化研究中 RVO 与神经酰胺(d40;1)($P>0.05$)、神经酰胺(d42;2)($P>0.05$)均无因果关联(表 2)。敏感性分析均未发现异质性与多效性(表 3)。

2.2 神经酰胺(d40;1)-代谢产物-RVO 的关系 神经酰胺(d40;1)与 RVO 的孟德尔随机化分析共用到 5 种方法,其中 IVW 方法具有显著性($P<0.05$),由于 IVW 是判断因果关系的主要方法,因此认为此因果关系成立(图 2A)。本研究利用两样本孟德尔随机化研究,分别分析了神经酰胺(d40;1)与 1 400 种代谢物的关系,1 400 种代谢物与 RVO 的关系,以 IVW 为主要参考结果,以 $P<0.05$ 为具有显著性标准,剔除具有多效性的待选代谢产物。最终确定了 4 种具有中介效应的代谢产物,分别是 3-甲基黄嘌呤

表 1 神经酰胺与 RVO 的 MR 分析

暴露	结局	工具变量数	IVW	
			$OR(95\%CI)$	P
神经酰胺(d40;1)	RVO	28	0.750(0.604-0.930)	0.008
神经酰胺(d40;2)	RVO	21	0.861(0.700-1.060)	0.159
神经酰胺(d42;1)	RVO	27	0.947(0.730-1.229)	0.682
神经酰胺(d42;2)	RVO	29	0.771(0.632-0.941)	0.010

表 2 神经酰胺与 RVO 正反向 MR 分析及 BWMR 分析

暴露	结局	工具变量数	方法	$OR(95\%CI)$	P
神经酰胺(d40;1)	RVO	28	IVW	0.750(0.604-0.930)	0.008
神经酰胺(d40;1)	RVO	28	BWMR	0.748(0.593-0.944)	0.014
RVO	神经酰胺(d40;1)	60	IVW	1.019(0.998-1.040)	0.073
神经酰胺(d42;2)	RVO	29	IVW	0.771(0.632-0.941)	0.010
神经酰胺(d42;2)	RVO	29	BWMR	0.769(0.626-0.946)	0.013
RVO	神经酰胺(d42;2)	60	IVW	1.011(0.990-1.033)	0.301

表 3 敏感性分析

暴露	结局	异质性		多效性		
		Q	P	MR-Egger 截距	SE	P
神经酰胺(d40;1)	RVO	29.960	0.269	0.023	0.033	0.502
神经酰胺(d42;2)	RVO	30.573	0.289	-0.008	0.037	0.838
神经酰胺(d40;1)	3-甲基黄嘌呤	26.837	0.418	-0.013	0.009	0.167
神经酰胺(d40;1)	支链或直链或环丙基 10;1 脂肪酸	20.833	0.751	-0.005	0.009	0.599
神经酰胺(d40;1)	谷氨酰胺	68.656	0.051	-0.015	0.015	0.329
神经酰胺(d40;1)	羟基棕榈酰基鞘磷脂[d181160(OH)]	50.878	0.053	-0.004	0.012	0.737
3-甲基黄嘌呤	RVO	10.966	0.975	-0.034	0.033	0.314
支链或直链或环丙基 10;1 脂肪酸	RVO	19.395	0.196	-0.023	0.028	0.433
谷氨酰胺	RVO	22.373	0.557	0.012	0.036	0.747
羟基棕榈酰基鞘磷脂[d181160(OH)]	RVO	31.489	0.343	0.014	0.030	0.655
神经酰胺(d42;2)	N-甲基羟脯氨酸	28.154	0.456	-0.015	0.011	0.212
神经酰胺(d42;2)	支链或直链或环丙基 10;1 脂肪酸	44.240	0.077	0.004	0.013	0.773
神经酰胺(d42;2)	N1-甲基腺苷	31.438	0.298	0.002	0.011	0.820
神经酰胺(d42;2)	亮氨酸与 N-棕榈酰肌氨酸(d18;1-16;0)的比率	29.884	0.369	0.000	0.010	0.974
N-甲基羟脯氨酸	RVO	16.376	0.229	0.024	0.071	0.736
支链或直链或环丙基 10;1 脂肪酸	RVO	19.395	0.196	-0.023	0.028	0.433
N1-甲基腺苷	RVO	27.515	0.596	-0.025	0.037	0.500
亮氨酸与 N-棕榈酰肌氨酸(d18;1-16;0)的比率	RVO	15.728	0.733	0.019	0.044	0.673

(3-methylxanthine)、支链或直链或环丙基 10:1 脂肪酸 (Branched-chain, straight-chain, or cyclopropyl 10:1 fatty acid)、谷氨酰胺 (Glutamine)、羟基棕榈酰基鞘磷脂 [d181160(OH)] [Hydroxypalmitoyl sphingomyelin (d181160 (OH))]. 以神经酰胺 (d40:1) 为暴露, 以 4 种选定的代谢物为结局, 使用 IVW 的方法计算的效应值及 *P* 值可见图 2B, 以 4 种选定的代谢物为暴露, RVO 为结局, 使用 IVW 的方法计算的效应值及 *P* 值可见图 2C. 各个步骤的分析均未见明显的异质性与多效性 (表 3).

2.3 神经酰胺 (d42:2)-代谢产物-RVO 的关系 本研究还分析了神经酰胺 (d42:2)-代谢产物-RVO 的关系. 神经酰胺 (d42:2) 与 RVO 的孟德尔随机化分析采用的 5 种方法中, IVW 具有显著性 ($P<0.05$) (图 3). 随后分别分析了神经酰胺 (d42:2) 与 1 400 种代谢物的关系, 1 400 种代谢物与 RVO 的关系, 以 IVW 为主要参考结果, 以 $P<0.05$ 为具有显著性标准, 筛选出 4 种具有中介效应的代谢物或代谢物比, 分别为 N-甲基羟脯氨酸 (N-methylhydroxyproline)、支链或直链或环丙基 10:1 脂肪酸 (Branched-chain, straight-chain, or cyclopropyl 10:1 fatty

acid)、N1-甲基腺苷 (N1-methyladenosine)、亮氨酸与 N-棕榈酰肌氨酸 (d18:1-16:0) 的比率 (Leucine to N-palmitoyl-sphingosine (d18:1 to 16:0) ratio) (图 3). 以神经酰胺 (d42:2) 为暴露, 以 4 种选定的代谢物为结局, 使用 IVW 的方法计算的效应值及 *P* 值可见图 3B, 以 4 种选定的代谢物为暴露, RVO 为结局, 使用 IVW 的方法计算的效应值及 *P* 值可见图 3C. 各个步骤的分析均未见明显的异质性与多效性 (表 3).

2.4 中介分析 通过以上分析, 可计算出神经酰胺 (d40:1) 与 RVO 的总效应值为 β (95% CI) = -0.288 (-0.504--0.072). 由此我们认为神经酰胺 (d40:1) 对 RVO 是一种保护因素. 通过中介分析, 我们找到神经酰胺 (d40:1) 通过调控羟基棕榈酰基鞘磷脂 [d181160(OH)] [中介效应 β (95% CI) = -0.025 (-0.084-0.034)] 和谷氨酰胺 [中介效应 β (95% CI) = -0.032 (-0.099-0.035)] 降低 RVO 的发病风险. 然而, 我们也发现神经酰胺 (d40:1) 通过调控支链或直链或环丙基 10:1 脂肪酸 [中介效应 β (95% CI) = 0.019 (-0.032-0.070)]、3-甲基黄嘌呤 [中介效应 β (95% CI) = 0.018 (-0.053-0.088)] 升高 RVO 的发病

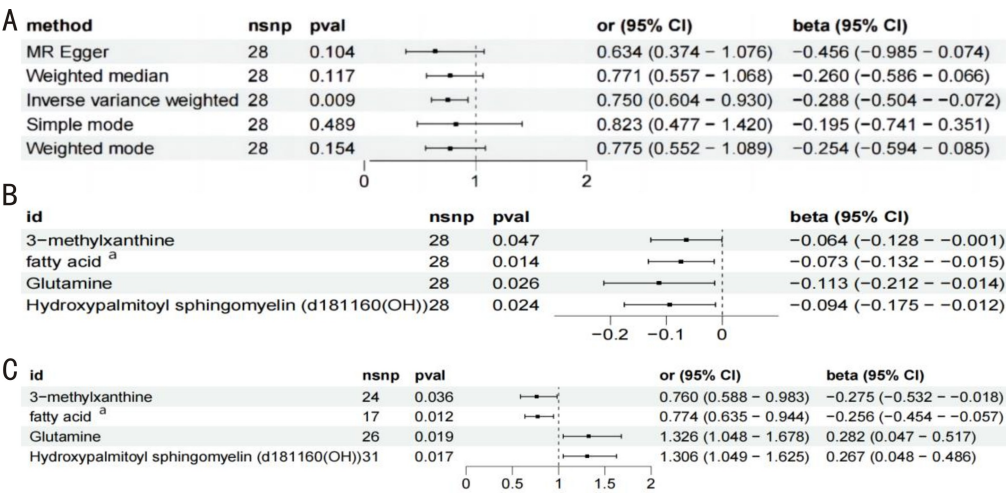


图 2 神经酰胺 (d40:1)-代谢产物-RVO 的关系 A: 神经酰胺 (d40:1) 与 RVO 之间关联的 MR 估计值; B: 神经酰胺 (d40:1) 与选定代谢物之间关联 MR 估计值; C: 选定代谢物与 RVO 之间关联 MR 估计值。a: fatty acid; Branched-chain, straight-chain, or cyclopropyl 10:1 fatty acid.

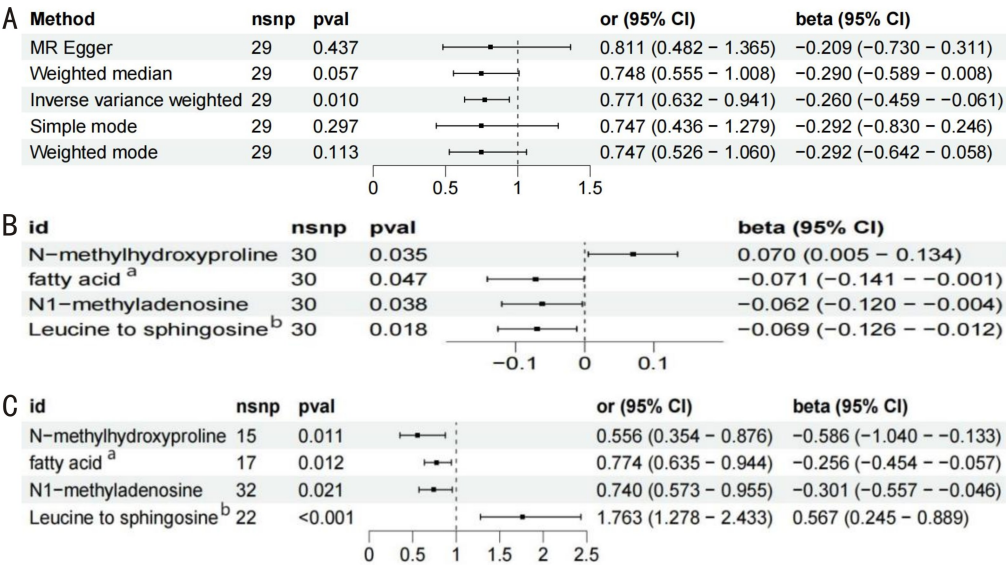


图 3 神经酰胺 (d42:2)-代谢产物-RVO 的关系 A: 神经酰胺 (d42:2) 与 RVO 之间关联的 MR 估计值; B: 神经酰胺 (d42:2) 与选定代谢物之间关联 MR 估计值; C: 选定代谢物与 RVO 之间关联 MR 估计值。a: fatty acid; Branched-chain, straight-chain, or cyclopropyl 10:1 fatty acid; b: Leucine to N-palmitoyl-sphingosine (d181 to 160) ratio.

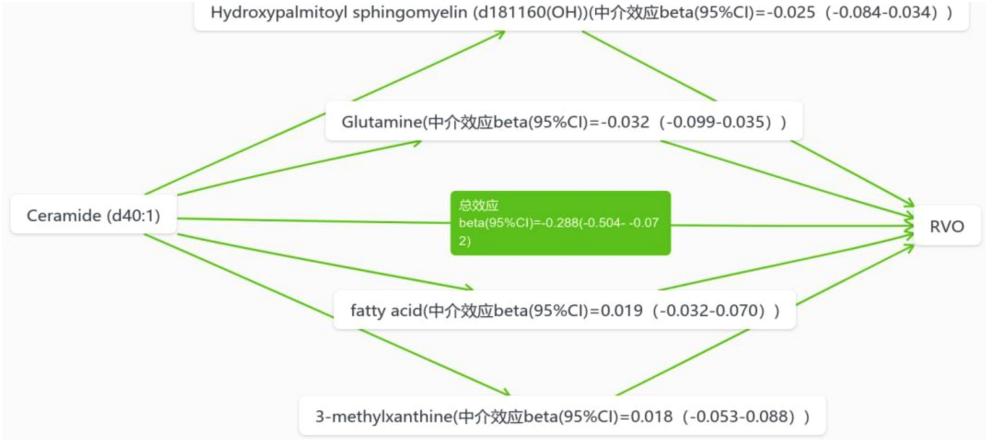


图 4 神经酰胺 (d40:1) 调控 RVO 总效应及其中介效应。



图 5 神经酰胺 (d42:2) 调控 RVO 总效应及其中介效应。

风险(图 4)。神经酰胺 (d42:2) 同样也是 RVO 的保护因素[总效应 $\beta(95\%CI) = -0.260(-0.459--0.061)$],其通过调控亮氨酸与 N-棕榈酰肌氨酸 (d18:1-16:0) 的比率[中介效应 $\beta(95\%CI) = -0.039(-0.221-0.144)$]和 N-甲基羟脯氨酸[中介效应 $\beta(95\%CI) = -0.041(-0.307-0.225)$]降低 RVO 的发病风险,而通过调控支链或直链或环丙基 10:1 脂肪酸[中介效应 $\beta(95\%CI) = 0.018(-0.033-0.069)$]和 N1-甲基腺苷[中介效应 $\beta(95\%CI) = 0.019(-0.058-0.096)$]升高了 RVO 的发病风险(图 5)。

3 讨论

在本研究中,我们探究了神经酰胺的不同亚型对 RVO 的作用,发现神经酰胺 (d40:1) 和神经酰胺 (d42:2) 均对 RVO 具有保护作用,进而我们进行了反向 MR 分析,结果均不显著,这说明暴露因素对结局存在明确的单向因果关系,而结局不会反向影响暴露因素。这种结果模式强化了因果推断的可靠性。通过中介分析,我们发现神经酰胺 (d40:1) 和神经酰胺 (d42:2) 可能通过不同的中介物质实现对 RVO 发病的调控,在某些调控的通路中可降低 RVO 的发病几率,而在另外一些调控通路中又升高了 RVO 的发病几率。在目前国内的孟德尔随机化研究中,多以单纯两样本为主^[18],本文以两样本孟德尔随机化研究为基础,结合中介分析,突显创新性。由于研究的局限性,本研究选取了 1 400 种代谢产物为中介因子,但尚不能阐明所有的调控机制,有可能存在其他的调控通路共同作用使所述的神经酰胺亚型降低 RVO 的发病风险。

本次研究使用 MR 分析的 5 种方法,即 IVW、MR-Egger 回归法、加权中位数法、简单模式法和加权模式法。IVW 被选为主要方法的核心原因在于其统计学特性:当工具变量严格满足三大假设(关联性、独立性、排除性)时,IVW 在五大常用方法中具有最高的检验效能(统计功效可达 90%以上),且其本质是加权最小二乘法的无截距回归,能最直接反映 SNP 对暴露-结局的因果效应^[19-20]。文中神经酰胺 (d40:1)、神经酰胺 (d42:2) 与 RVO 之间关联分析中只有 IVW 的方法为显著结果,其他方法均不显著,可能是其他检验方法效能低于 IVW 引起。乘积法是传统中介分析的一种方法,通过路径系数相乘来估计间接效应。这种方法需满足:(1)暴露→中介、中介→结局的因果路径均通过工具变量独立验证。(2)工具变量对暴露、中介、结局均无多效性。本文中 SNP 的筛选和多效性分析可以满足以上假设,可以应用,而且也有诸多研究也是使用这种方法^[21-22]。

在以往的研究中,神经酰胺作为一种信号分子发挥着重要的作用,与心血管性疾病密切相关。在脂质过载的情况下,神经酰胺可以促进脂肪酸合成甘油三酯储存在细胞内^[5]。长期的营养负载会导致神经酰胺的堆积,导致胰岛素抵抗、损伤血管内皮从而增加糖尿病、心血管疾病的发生风险^[23]。但是,还有一些研究认为适度的神经酰胺水平对于维持血管内皮细胞的正常功能是必要的,过低神经酰胺水平可能导致内皮功能障碍和心血管疾病的加重^[24-25]。因此,神经酰胺在血管健康中扮演着复杂的角色,既可能是血管性疾病的促进因子,也可能在某些情况

下具有保护作用,这可能是神经酰胺的不同亚型会起到不同的作用。例如,神经酰胺的碳链长度和饱和度影响其与酶活性位点的结合能力。超长链神经酰胺(如 C24:0)更易被鞘磷脂合酶(SGMS)转化为鞘磷脂,而中长链神经酰胺(如 C16:0)优先被神经酰胺酶(ASAH1/2)降解为鞘氨醇^[26]。但是,目前尚没有探讨神经酰胺与 RVO 的相关性的报道。在本研究中,神经酰胺(d40:1)和神经酰胺(d42:2)的增加则表现出对 RVO 的保护作用。这对进一步研究不同亚型的神经酰胺对 RVO 的作用有一定的意义。

游离脂肪酸是合成甘油三酯的重要原料,本研究中发现神经酰胺与脂肪酸有负相关的因果关联,这与以往研究相吻合,而脂肪酸与 RVO 有负相关的因果关联。由此我们认为神经酰胺通过脂肪酸的中介调控增加了 RVO 的发病风险。在 Ren 等^[27]的研究中发现,RVO 患者血浆中长链多不饱和脂肪酸浓度比正常对照组血浆中的长链多不饱和脂肪酸浓度明显升高,提示多不饱和脂肪酸与 RVO 的发生相关联。在我们的研究中,两种神经酰胺均可通过介导脂肪酸调控 RVO,提示脂肪酸在神经酰胺调控 RVO 通路中具有重要作用。

在 Wei 等^[28]的研究中发现,谷氨酰胺在 RVO 患者房水中的浓度较正常对照组明显减低。而在本次研究中,我们发现神经酰胺(d40:1)通过谷氨酰胺介导 RVO,而谷氨酰胺提高 RVO 的发病风险。目前尚无研究直接讨论谷氨酰胺与 RVO 的关系,但是房水中谷氨酰胺的浓度并不能说明在视网膜中的浓度,因此与本研究并不冲突。此外,我们还发现神经酰胺可通过调控 3-甲基黄嘌呤、羟基棕榈酰基鞘磷脂、N-甲基羟脯氨酸、N1-甲基腺苷(N1-methyladenosine)、亮氨酸与 N-棕榈酰肌氨酸(d18:1-16:0)的比率来调控 RVO 的发生,但这些中介因子对 RVO 的作用尚未见报道。

本研究发现的中介因子效能较弱且 95%CI 跨零,这可能是存在其他尚未探明替代中介路径干扰,也可能是统计效力不足或工具变量弱所导致。关于神经酰胺作用于 RVO 的中介通路仍需进一步的研究。

本研究提示神经酰胺调控 RVO 的几种中介因子,但尚有一些不足之处:(1)本文只在选定的范围内进行筛选,其他的中介通路在本文中尚未涉及,比如炎症因子等,需要进一步研究。(2)孟德尔随机化研究可以有效减小混杂因素的影响,但是并不能完全消除,仍可能存在水平多效性的影响。(3)文中所涉及的 GWAS 数据均来自欧洲人群,国内缺乏相关的 GWAS 数据,对我国人群只能作为参考,未来可以对亚洲人群进行研究。(4)本文以双样本 MR 分析为基础,没有相关的实验验证,相关性证据略显单薄。(5)虽然结果显示神经酰胺(d40:1)和神经酰胺(d42:2)的增加表现出对 RVO 的保护作用,但具体的作用机制还需进一步探索。

综上所述,此次研究通过孟德尔随机化分析提示神经酰胺对 RVO 的因果关系及可能的中介因素。提示神经酰胺及其中介因素可能是 RVO 的预防与治疗的参考靶点,这为以后临床预防 RVO 的发生提供一些生物标记物,预测 RVO 的发生,也可以作为新的药物靶点,为 RVO 的治疗提供新的思路。

利益冲突声明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:杨彪论文选题与修改,初稿撰写,文献检索,数据分析;解传奇选题指导,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] Lendzioszek M, Mrugacz M, Bryl A, et al. Prevention and treatment of retinal vein occlusion: the role of diet—a review. *Nutrients*, 2023, 15(14):3237.
- [2] Hayreh SS, Zimmerman B, McCarthy MJ, et al. Systemic diseases associated with various types of retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2001, 131(1):61–77.
- [3] 李水, 杨华静, 代家乐, 等. 视网膜静脉阻塞机制及危险因素研究进展. *国际眼科杂志*, 2024, 24(1):72–76.
- [4] Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion—consensus document. *J Int Ophthalmol*, 2011, 226(1):4–28.
- [5] Summers SA, Chaurasia B, Holland WL. Metabolic messengers: ceramides. *Nat Metab*, 2019, 1(11):1051–1058.
- [6] Chaurasia B, Tippetts TS, Mayoral Monibas R, et al. Targeting a ceramide double bond improves insulin resistance and hepatic steatosis. *Science*, 2019, 365(6451):386–392.
- [7] Glaros EN, Kim WS, Quinn CM, et al. Myriocin slows the progression of established atherosclerotic lesions in apolipoprotein E gene knockout mice. *J Lipid Res*, 2008, 49(2):324–331.
- [8] Summers SA. Could ceramides become the new cholesterol? *Cell Metab*, 2018, 27(2):276–280.
- [9] Levin MG, Burgess S. Mendelian randomization as a tool for cardiovascular research: a review. *JAMA Cardiol*, 2024, 9(1):79–89.
- [10] Lovegrove CE, Howles SA, Furniss D, et al. Causal inference in health and disease: a review of the principles and applications of Mendelian randomization. *J Bone Miner Res*, 2024, 39(11):1539–1552.
- [11] Ottensmann L, Tabassum R, Ruotsalainen SE, et al. Genome-wide association analysis of plasma lipidome identifies 495 genetic associations. *Nat Commun*, 2023, 14:6934.
- [12] Chen YH, Lu TY, Pettersson-Kymmer U, et al. Genomic atlas of the plasma metabolome prioritizes metabolites implicated in human diseases. *Nat Genet*, 2023, 55(1):44–53.
- [13] Sanna S, van Zuydam NR, Mahajan A, et al. Causal relationships among the gut microbiome, short-chain fatty acids and metabolic diseases. *Nat Genet*, 2019, 51(4):600–605.
- [14] Burgess S, Thompson SG. Interpreting findings from Mendelian randomization using the MR-Egger method. *Eur J Epidemiol*, 2017, 32(5):377–389.
- [15] Bowden J, Davey Smith G, Haycock PC, et al. Consistent estimation in mendelian randomization with some invalid instruments using a weighted Median estimator. *Genet Epidemiol*, 2016, 40(4):304–314.
- [16] Yuan J, Xiong X, Zhang B, et al. Genetically predicted C-reactive protein mediates the association between rheumatoid arthritis and atlantoaxial subluxation. *Front Endocrinol*, 2022, 13:1054206.
- [17] 赵经委, 侯煜铨, 杨自逸, 等. 肠道菌群在胆道良性疾病中致病作用的全基因组孟德尔随机化研究. *中华外科杂志*, 2024, 62(3):217–223.
- [18] 姚文, 曹原, 冯雁雯, 等. 肠道菌群与 POAG 因果关系的两样本孟德尔随机化研究. *国际眼科杂志*, 2024, 24(8):1291–1296.
- [19] Zhang ZX, Li DT, Xie FX, et al. The cause-and-effect relationship between gut microbiota abundance and carcinoid syndrome: a bidirectional Mendelian randomization study. *Front Microbiol*, 2023, 14:1291699.
- [20] Fan YD, Huang HY, Chen XD, et al. Causal effect of vitamin D on myasthenia gravis: a two-sample Mendelian randomization study. *Front Nutr*, 2023, 10:1171830.

[21] Ding TJ, Lin QM, Qu XH. From chronic obstructive pulmonary disease (COPD) to lung cancer: a Mendelian randomization study revealing mediation pathways through plasma metabolomics, proteomics, and immunophenotyping. Discov Oncol, 2025,16(1):629.

[22] Zhou HJ, Wang JZ, Cui XH. Causal effect of immune cells, metabolites, cathepsins, and vitamin therapy in diabetic retinopathy: a Mendelian randomization and cross – sectional study. Front Immunol, 2024,15:1443236.

[23] Russo SB, Baicu CF, Van Laer A, et al. Ceramide synthase 5 mediates lipid-induced autophagy and hypertrophy in cardiomyocytes. J Clin Invest, 2012,122(11):3919–3930.

[24] SenthilKumar G, Zirgibel Z, Cohen KE, et al. Ying and Yang of ceramide in the vascular endothelium. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2024,44(8):1725–1736.

[25] Guo JY, Feng JL, Qu HY, et al. Potential drug targets for ceramide metabolism in cardiovascular disease. J Cardiovasc Dev Dis, 2022,9(12):434.

[26] Zhou HJ, Wang JZ, Cui XH. Causal effect of immune cells, metabolites, cathepsins, and vitamin therapy in diabetic retinopathy: a Mendelian randomization and cross – sectional study. Front Immunol, 2024,15:1443236.

[27] Ren JB, Ren AL, Huang ZR, et al. Metabolomic profiling of long–chain polyunsaturated fatty acid oxidation in adults with retinal vein occlusion: a case – control study. Am J Clin Nutr, 2023,118(3):579–590.

[28] Wei PH, He MQ, Teng H, et al. Quantitative analysis of metabolites in glucose metabolism in the aqueous humor of patients with central retinal vein occlusion. Exp Eye Res, 2020,191:107919.

2024 版《中国科技期刊引证报告》核心版眼科期刊主要指标及排名

(以综合评价总分为序)

期刊名称	核心总被引频次		核心影响因子		综合评价总分	
	数值	排名	数值	排名	数值	排名
中华眼科杂志	2013	2	1.328	1	63.8	1
国际眼科杂志	2806	1	1.125	2	58.2	2
眼科新进展	1208	3	0.826	3	52.7	3
中国眼耳鼻喉科杂志	423	7	0.542	7	40.9	4
中华眼科医学杂志电子版	173	11	0.318	10	32.0	5
中华实验眼科杂志	924	4	0.614	5	30.2	6
中华眼底病杂志	684	6	0.549	6	29.1	7
临床眼科杂志	336	8	0.278	11	23.0	8
中华眼视光学与视觉科学杂志	764	5	0.767	4	22.9	9
眼科	292	9	0.323	9	19.8	10
中国斜视与小儿眼科杂志	236	10	0.385	8	13.4	11

摘编自 2024 版《中国科技期刊引证报告》核心版