

肠道菌群在眼科疾病中的研究进展

沈钱逸 综述 管怀进 季敏 审校

南通大学附属医院眼科, 南通 226000

通信作者: 季敏, Email: amyji1234@hotmail.com

【摘要】 近年来,关于肠道菌群的研究越来越多。多项研究表明,肠道菌群失调在各种疾病的发生和发展中起到关键作用,是多种疾病预防和治疗干预的新靶点。本文就肠道菌群在一些眼部疾病的研究进行综述,包括自身免疫性葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、原发性开角型青光眼和 Sjögren 综合征等,其作用机制可能是通过肠道菌群的改变,影响如丁酸盐等微生物代谢物,从而影响肠道上皮细胞屏障;或是肠道菌群介导的免疫反应,最终引起组织损伤。研究肠道菌群失调在眼部疾病发生和发展中的作用可提高对相关疾病发生机制的认识,为进一步探索相关眼病的治疗策略提供新的思路。

【关键词】 肠道菌群; 葡萄膜炎; 年龄相关性黄斑变性; 糖尿病视网膜病变; 青光眼

基金项目: 国家自然科学基金 (81670852); 江苏省卫生健康委科研资助项目 (M2021084); 南通市科技项目 (MS22022020)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200120-00036

Research progress of gut microbiota in ophthalmic diseases

Shen Qianyi, Guan Huaijin, Ji Min

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, China

Corresponding author: Ji Min, Email: amyji1234@hotmail.com

【Abstract】 In recent years, research on gut microbiota has been increasing. Multiple studies have shown that the dysbiosis of gut microbiota plays a key role in the occurrence and development of various diseases, potentially revealing a new target for disease prevention and treatment intervention. This article reviews the role of gut microbiota in the pathogenesis and treatment of ophthalmic diseases, including autoimmune uveitis, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, primary open-angle glaucoma and Sjögren syndrome, etc. The mechanism of ocular tissue damage may be the imbalance of the gut microbiota affects microbial metabolites such as butyrate, which influences the intestinal epithelial cell barrier, or mediates immune responses. Investigating the role of gut microbiota dysbiosis in the development and progression of ocular diseases may improve our understanding of the mechanisms of related diseases. Regulation of the gut microbiota or modulation of the metabolites may be a potential way to treat certain eye diseases. It provides new ideas for further exploration of the pathogenesis and adjuvant treatment of such eye diseases.

【Key words】 Gut microbiota; Uveitis; Age-related macular degeneration; Diabetic retinopathy; Glaucoma

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670852); Jiangsu Commission of Health (M2021084); Science and Technology Project of Nantong Municipality (MS22022020)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20200120-00036

人体几乎所有屏障表面都有数万亿种微生物,这些微生物分布于人体表面和内部器官。胃肠道菌群以其数量多、种类丰富的特点,引起众多研究者的关注^[1]。饮食改变、抗生素应用和感染等因素可导致菌群失调。菌群失调则可通过破坏肠道屏障功能,诱导特异性或非特异性免疫反应等途径诱发多种全身性疾病,包括胃肠道疾病(如肥胖、腹泻、大肠癌和溃疡性结肠炎等)和非胃肠道疾病(如关节炎、多发性硬化及其他神经变性病等)。与其他非胃肠道疾病一样,眼部疾病,特别是免疫炎症相关的眼病和胃肠道菌群失调的关系也受到越来越多研究者的关注。本文就目前与胃肠道菌群研究较多的眼病,如自身免

疫性葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性(age-related macular degeneration, AMD)、糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)和 Sjögren 综合征(Sjögren syndrome, SS)等研究进展进行综述。

1 肠道菌群与眼科疾病

1.1 肠道菌群与自身免疫性葡萄膜炎

肠道菌群是调节机体免疫应答的关键因素,在自身免疫性疾病的发生和发展中起重要作用。自身免疫性葡萄膜炎是常

见的自身免疫性致盲眼病,越来越多的证据表明肠道菌群失调在其发病中起重要作用。Nakamura 等^[2]采用视网膜抗原肽和灭活分枝杆菌抗原诱导自身免疫性葡萄膜炎小鼠模型,结果显示与正常对照组相比,实验组小鼠肠道粪球菌、多尔菌、脱硫弧菌等菌种数量增加,口服甲硝唑和万古霉素(两者可杀灭或抑制上述菌种)均可明显减轻炎症,提示葡萄膜炎的严重程度与肠道菌群的种类和数量有关。也有研究发现,无菌饲养的模型小鼠或者给其口服抗生素可改变肠道微生物组,缓解葡萄膜炎^[2-3]。Nakamura 等^[4]发现,给予外源性短链脂肪酸可增加循环中调节性 T 细胞以及减少效应 T 细胞的运输,从而减轻葡萄膜炎。国内有研究比较了白塞病患者和健康人的粪便菌群,发现白塞病患者中一种硫酸盐还原菌和一些机会性致病菌(如副细菌属和副杆菌属)增加,而产丁酸盐的梭状杆菌和产甲烷菌减少;将白塞病患者粪便移植入葡萄膜炎小鼠模型可促进炎症因子白细胞介素 17 和 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ)表达,加重小鼠葡萄膜炎^[5]。上述研究表明肠道微生物组在自身免疫性葡萄膜炎病程进展中发挥了一定作用。

1.2 肠道菌群与 AMD

AMD 被认为是发达国家 55 岁以上人群不可逆盲的主要原因。AMD 是一种受环境影响的多基因疾病,其具体发病机制尚不明确,但目前大量研究表明疾病发生与固有免疫及炎症机制相关,如血管内皮生长因子等炎症因子表达改变、补体途径激活和单核巨噬细胞浸润等^[6-7],近年来陆续有研究者报道 AMD 发病与肠道菌群失调有关。Zinkernagel 等^[8]研究发现,湿性 AMD 患者的肠道微生物含有丰富的颤杆菌属、扭链胃球菌和凸腹真杆菌,而健康对照组则含有丰富的具有保护作用的埃氏拟杆菌。Lin 等^[9]研究发现,AMD 患者肠道瘤胃球菌科种类较对照组减少。Rowan 等^[10]研究发现,高糖饮食的小鼠视网膜色素上皮显示为基底内褶的丢失和大量基底层微空泡结构的沉积,细胞内有更多的脂滴、吞噬体和脂褐素颗粒的累积,与人类干性 AMD 病理变化非常相似。而低糖饮食不会出现这种改变,并且这些黄斑变性样病理改变多可通过转为低糖饮食被阻止或逆转^[11]。有研究肯定了高糖饮食微生物群在 AMD 中的致病作用,其致病机制可能是高糖饮食使晚期糖基化终末产物累积,导致自噬和泛素蛋白水解系统等结构蛋白功能障碍,从而加速受损蛋白和脂褐素的累积,导致 AMD 样改变的发生^[11-12]。目前研究表明,AMD 的发生与肠道菌群有一定相关性,但仍没有直接证据表明肠道菌群失调在 AMD 发生和发展中的作用,相关机制仍需进一步研究。

1.3 肠道菌群与 DR

DR 是糖尿病常见的微血管并发症,是全世界工作人群盲的主要原因^[13]。虽然越来越多的证据表明,2 型糖尿病与肠道菌群的改变有关,但肠道菌群改变与 DR 发病的关系仍具有争议。在人类研究中,Moubayed 等^[14]发现糖尿病患者肠道菌群中厌氧菌,尤其是拟杆菌的比例更高,而有视网膜病变与肠道菌群的相关性不大。但 Liu 等^[15]通过孟德尔随机研究表明,克里斯滕森菌和消化球菌是 DR 的保护因素,证实了肠道菌群与 DR 相关。2 型糖尿病并发视网膜病理改变小鼠的肠道菌群

与对照组有明显差异,并且这些小鼠肠道屏障功能受损^[16]。对糖尿病小鼠和人类的相关研究均表明,二甲双胍可部分减轻 DR,但作用机制尚不明确^[17]。研究表明,二甲双胍可不依赖于血糖水平而对肠道微生物产生很强的影响^[18-19],提示二甲双胍可能通过改变肠道微生物改善 DR,但肠道菌群在 DR 发生和发展中的作用仍需进一步探索证实。

1.4 肠道菌群与 POAG

青光眼是全世界盲的第二大常见原因,其基本病理改变是视网膜神经节细胞及其轴突损伤^[20]。越来越多研究表明,慢性青光眼,特别是 POAG 和微生物组之间存在联系。Gong 等^[21]发现,POAG 患者肠道中不明肠杆菌、大肠杆菌及普氏杆菌的相对丰度增加,而巨单胞菌和普通拟杆菌的相对丰度减少;代谢组学分析发现,POAG 患者血清中甘氨酸、柠檬酸等含量减少,而次黄嘌呤等微生物代谢产物含量增多。另有多个研究发现,幽门螺杆菌感染可能与 POAG 有关^[22-24]。这些结果提示,肠道菌群及其代谢产物可能在 POAG 的发生和发展中起一定作用。研究发现,青光眼迟发神经节细胞损伤是由热休克蛋白 27(heat shock protein 27, HSP27)特异的 CD4⁺ Th1 细胞亚群介导,而肠道菌群在高眼压诱导 HSP27 特异的 Th1 细胞和视网膜神经节细胞损伤中是必需的,因为无菌环境下生长的小鼠,即使眼压升高也不易导致视网膜神经节细胞丢失^[25],证实了肠道菌群介导的免疫反应在青光眼视神经损伤中的重要作用。

1.5 肠道菌群与 SS

SS 是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病,引起唾液腺和泪腺组织中淋巴细胞和单核细胞的浸润,临床表现主要为口干、眼干等,患者常首诊于眼科。de Paiva 等^[26]发现,SS 患者的粪便中假丁酸弧菌属、大肠埃希菌属/志贺菌属、布劳特菌属和链球菌相对丰度较高,而拟杆菌属、副杆菌属、粪杆菌属和普雷沃菌属的相对丰度降低,并且肠道微生物组的多样性与眼部和全身疾病的严重程度呈负相关。Mandl 等^[27]也发现,SS 患者的双歧杆菌属、另枝菌属以及粪杆菌属减少。在干眼小鼠模型的研究中,抗生素诱导的肠道菌群失调可加剧 SS 对干燥的反应,并增加效应 T 细胞向眼表的募集^[28]。Zaheer 等^[29]和 Wang 等^[30]从干眼小鼠模型中分离出 CD4⁺ T 细胞转移到免疫缺陷小鼠中,发现能使免疫缺陷小鼠出现 SS 样角结膜症状。将来自常规小鼠的粪便菌群移植到干眼小鼠,能改善干眼小鼠的干眼表型,减少致病性 CD4⁺ IFN- γ 的生成,上述结果均提示菌群失调可能参与了 SS 的发生和发展。

2 肠道菌群在眼科疾病中的研究展望

肠道菌群失调参与眼部疾病的发生和发展,一方面可能是由于微生物代谢物的改变,引起适应性免疫应答受损,辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞失衡,从而导致免疫炎症性眼病的发生;另一方面是肠道屏障破坏后细菌或其产物脂多糖等导致炎症因子表达改变、补体途径激活、单核巨噬细胞浸润,加剧局部免疫炎症反应。但是在不同的眼病或者同一眼病的不同病程中,肠道菌群发挥的作用和具体机制仍需进一步探讨。随着肠道菌群研究的迅速进展,维持肠道微生物生态平衡已成为未来

对慢性眼病预防和治疗的重要策略,如调节饮食、口服益生菌、适当使用抗生素以及微生物移植等,具有广阔的研究前景和潜在的应用价值,值得我们深入研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] St Leger AJ, Caspi RR. Visions of eye commensals: the known and the unknown about how the microbiome affects eye disease [J/OL]. *Bioessays*, 2018, 40(11) : e1800046 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30289987/>. DOI: 10.1002/bies.201800046.
- [2] Nakamura YK, Metea C, Karstens L, et al. Gut microbial alterations associated with protection from autoimmune uveitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016, 57(8) : 3747-3758. DOI: 10.1167/iov.16-19733.
- [3] Heissigerova J, Seidler Stangova P, Klimova A, et al. The microbiota determines susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis [J/OL]. *J Immunol Res*, 2016, 2016 : 5065703 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27294159/>. DOI: 10.1155/2016/5065703.
- [4] Nakamura YK, Janowitz C, Metea C, et al. Short chain fatty acids ameliorate immune-mediated uveitis partially by altering migration of lymphocytes from the intestine [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1) : 11745 [2023-08-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28924192/>. DOI: 10.1038/s41598-017-12163-3.
- [5] Ye Z, Zhang N, Wu C, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease [J/OL]. *Microbiome*, 2018, 6(1) : 135 [2023-08-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30077182/>. DOI: 10.1186/s40168-018-0520-6.
- [6] Akhtar-Schäfer I, Wang L, Krohne TU, et al. Modulation of three key innate immune pathways for the most common retinal degenerative diseases [J/OL]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(10) : e8259 [2023-08-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30224384/>. DOI: 10.15252/emmm.201708259.
- [7] Gorusupudi A, Nelson K, Bernstein PS. The age-related eye disease 2 study: micronutrients in the treatment of macular degeneration [J]. *Adv Nutr*, 2017, 8(1) : 40-53. DOI: 10.3945/an.116.013177.
- [8] Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, et al. Association of the intestinal microbiome with the development of neovascular age-related macular degeneration [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7 : 40826 [2023-08-11]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28094305/>. DOI: 10.1038/srep40826.
- [9] Lin P. The role of the intestinal microbiome in ocular inflammatory disease [J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2018, 29(3) : 261-266. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000465.
- [10] Rowan S, Jiang S, Korem T, et al. Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration [J/OL]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(22) : E4472-E4481 [2023-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28507131/>. DOI: 10.1073/pnas.1702302114.
- [11] Rowan S, Taylor A. Gut microbiota modify risk for dietary glycemia-induced age-related macular degeneration [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(5) : 452-457. DOI: 10.1080/19490976.2018.1435247.
- [12] Sonnenburg JL, Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism [J]. *Nature*, 2016, 535(7610) : 56-64. DOI: 10.1038/nature18846.
- [13] Fernandes R, Viana SD, Nunes S, et al. Diabetic gut microbiota dysbiosis as an inflammaging and immunosenescence condition that fosters progression of retinopathy and nephropathy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(7) : 1876-1897. DOI: 10.1016/j.bbdis.2018.09.032.
- [14] Moubayed NM, Bhat RS, Al Farraj D, et al. Screening and identification of gut anaerobes (*bacteroidetes*) from human diabetic stool samples with and without retinopathy in comparison to control subjects [J]. *Microb Pathog*, 2019, 129 : 88-92. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.01.025.
- [15] Liu K, Zou J, Fan H, et al. Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: a mendelian randomization study [J/OL]. *Front Immunol*, 2022, 13 : 930318 [2023-08-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36159877/>. DOI: 10.3389/fimmu.2022.930318.
- [16] Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice [J]. *Diabetes*, 2018, 67(9) : 1867-1879. DOI: 10.2337/db18-0158.
- [17] Rowan S, Taylor A. The role of microbiota in retinal disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1074 : 429-435. DOI: 10.1007/978-3-319-75402-4_53.
- [18] Lee H, Ko G. Effect of metformin on metabolic improvement and gut microbiota [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, 80(19) : 5935-5943. DOI: 10.1128/AEM.01357-14.
- [19] Forslund K, Hildebrand F, Nielsen T, et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2015, 528(7581) : 262-266. DOI: 10.1038/nature15766.
- [20] Astafurov K, Elhawry E, Ren L, et al. Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9) : e104416 [2023-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25180891/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0104416.
- [21] Gong H, Zhang S, Li Q, et al. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle glaucoma [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2020, 191 : 107921 [2023-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917963/>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107921.
- [22] Zeng J, Liu H, Liu X, et al. The relationship between helicobacter pylori infection and open-angle glaucoma: a meta-analysis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(9) : 5238-5245. DOI: 10.1167/iov.15-17059.
- [23] Baim AD, Movahedan A, Farooq AV, et al. The microbiome and ophthalmic disease [J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2019, 244(6) : 419-429. DOI: 10.1177/1535370218813616.
- [24] Kim JM, Kim SH, Park KH, et al. Investigation of the association between *helicobacter pylori* infection and normal tension glaucoma [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(2) : 665-668. DOI: 10.1167/iov.10-6096.
- [25] Chen H, Cho KS, Vu T, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma [J/OL]. *Nat Commun*, 2018, 9(1) : 3209 [2023-08-13]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30097565/>. DOI: 10.1038/s41467-018-05681-9.
- [26] de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, et al. Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjögren syndrome [J/OL]. *Sci Rep*, 2016, 6 : 23561 [2023-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27087247/>. DOI: 10.1038/srep23561.
- [27] Mandl T, Marsal J, Olsson P, et al. Severe intestinal dysbiosis is prevalent in primary Sjögren's syndrome and is associated with systemic disease activity [J/OL]. *Arthritis Res Ther*, 2017, 19(1) : 237 [2023-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29065905/>. DOI: 10.1186/s13075-017-1446-2.
- [28] Trujillo-Vargas CM, Schaefer L, Alam J, et al. The gut-eye-lacrimal gland-microbiome axis in Sjögren syndrome [J]. *Ocul Surf*, 2020, 18(2) : 335-344. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.10.006.
- [29] Zaheer M, Wang C, Bian F, et al. Protective role of commensal bacteria in Sjögren syndrome [J]. *J Autoimmun*, 2018, 93 : 45-56. DOI: 10.1016/j.jaut.2018.06.004.
- [30] Wang C, Zaheer M, Bian F, et al. Sjögren-like lacrimal keratoconjunctivitis in germ-free mice [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2) : 565 [2023-08-14]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438346/>. DOI: 10.3390/ijms19020565.

(收稿日期:2023-08-20 修回日期:2024-04-28)

(本文编辑:刘艳 施晓萌)