

肠-视网膜轴机制及其与眼科疾病的相互作用

黄银花¹ 综述 陈建苏² 唐仕波³ 审校

¹上海爱尔眼科医院, 上海 200336; ²爱尔眼科研究所, 长沙 410015; ³暨南大学附属广州爱尔眼科医院, 广州 510071

通信作者: 陈建苏, Email: chenjiansu2000@163.com; 唐仕波, Email: tangshibo@vip.163.com

【摘要】 肠道菌群是维持机体稳态的重要组成部分, 近年来, 随着 16S rRNA 和宏基因组等测序技术的快速发展, 人们对微生物有了更加深入而全面的认识, 在动物和人类中的研究证实肠道菌群不仅参与免疫性、代谢性和神经系统等全身性疾病的病变过程, 还与眼病的发生密切相关。宿主高血糖、免疫异常、衰老和高眼压等因素可引起肠道菌群失调, 肠-血屏障通透性增加。肠道菌群相关的脂多糖和肽聚糖等病原相关分子模式穿过受损的肠道屏障进入体循环, 最终沉积到视网膜和葡萄膜组织中, 参与免疫及炎症反应过程, 而肠道来源的宿主免疫细胞或损伤相关的分子模式又可加重眼部炎症的级联反应。同时, 包括饮食和环境诱导在内的肠道菌群代谢产物, 如胆红素、胆汁酸和短链脂肪酸等, 通过调节免疫 T 细胞平衡、miRNA 表达和视网膜细胞炎性活化等参与视网膜疾病的进展。本文拟对近年来国内外关于肠道菌群与糖尿病视网膜病变、葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性和青光眼的相关研究进行综述, 探讨肠道菌群通过肠-视网膜轴参与眼科疾病的可能机制, 为眼部疾病的机理研究和防治提供一些新的思路。

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

基金项目: 爱尔眼科集团科研基金项目 (AGF2301D38)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210201-00083

Interaction mechanism between gut-retina axis and eye diseases

Huang Yinhua¹, Chen Jiansu², Tang Shibo³

¹Shanghai Aier Eye Hospital, Shanghai 200336; ²Aier Eye Institute, Changsha 410015; ³Guangzhou Aier Eye Hospital, Jinan University, Guangzhou 510071

Corresponding authors: Chen Jiansu, Email: chenjiansu2000@163.com; Tang Shibo, Email: tangshibo@vip.163.com

【Abstract】 Gut microbiome is an important part of maintaining human homeostasis. In recent years, with the rapid development of sequencing technologies such as 16S rRNA and metagenome, people have a deeper and more comprehensive understanding about microorganisms. Studies in animals and humans have confirmed that the gut microbiome is not only involved in the pathological process of systemic diseases such as immune, metabolic and neurological disorders, but is also closely related to eye diseases. Factors such as host high blood glucose, immune disorders, aging, high intraocular pressure can cause gut microbiota dysbiosis and increase gut-blood barrier permeability. Lipopolysaccharide, peptidoglycan and other pathogen-associated molecular patterns enter the systemic circulation through the damaged gut barrier and eventually reach the retina and uveitis where they participate the immune and inflammatory response process. In addition, gut-derived host immune cells or injury-related molecular patterns may exacerbate the ocular inflammatory cascade. At the same time, metabolites of microbiota, including those induced by diet and environment factors, such as bilirubin, bile acids and short-chain fatty acids, are involved in the progression of retinal diseases via regulating immune T cell balance, miRNA expression and retinal cell inflammatory activation. This article aims to review the domestic and foreign studies on gut microbiome in diabetic retinopathy, uveitis, age-related macular degeneration and glaucoma in recent years, and discuss the possible mechanisms of gut microbiome in eye diseases via the gut-retina axis in order to provide some new ideas for further study and treatment of eye diseases.

【Key words】 Gut microbiome; Gut-retina axis; Diabetic retinopathy; Uveitis; Age-related macular degeneration; Glaucoma

Fund program: Science Research Foundation of Aier Eye Hospital Group (AGF2301D38)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210201-00083

肠道菌群是机体内环境的重要组成部分,在成人肠道中,细菌数量高达 10^{14} 数量级,是人体细胞总数 (10^{13} 个) 的 10 倍,所携带基因数量是人体总基因的 200~300 倍,主要由拟杆菌门、厚壁菌门、放线菌门和变形菌门组成^[1]。肠道菌群参与物质代谢,为机体提供营养并维持其正常生理功能,与宿主处于一种复杂的动态平衡。当遗传、免疫、代谢、营养或外界环境等因素打破这种平衡时,可引起菌群失调,激活自体免疫细胞和炎性通路导致机体免疫异常和全身慢性低度炎症状态,而这些都是视网膜、视神经疾病发生的危险因素。随着测序方法和技术的快速发展,人们对肠道菌群组成和功能的研究更加广泛和深入,肠道菌群已成为当前眼病机理和防治策略研究的新兴热门领域。本文拟对肠-视网膜轴的理念及近年来其在眼科相关疾病的研究进行综述,以期为后续的机理和防治研究提供参考。

1 肠-视网膜轴

大脑与肠道之间可通过“肠-脑轴”进行双向调控,一方面,大脑通过神经和内分泌系统实现对胃肠道功能的多种调控;另一方面,肠道菌群又可通过调节肠道内激素分泌、副交感神经、神经信号和营养因子等参与中枢神经系统疾病的发生及其功能的调控^[2]。在胚胎发育时期,视网膜和视神经均起源于大脑,而后发育为中枢神经系统的一部分。已有研究表明阿尔茨海默病和帕金森病等神经退行性疾病与肠道菌群有关,其涉及的病变机制,如炎症加剧、血脑屏障功能受损、血管功能障碍和代谢异常等,均与视网膜疾病有共同之处^[3]。2017 年 Rowan 等^[4]发现饮食结构可影响年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, AMD) 的特征,且这一变化与肠道菌群相关,进而提出了“肠-视网膜轴”的概念。然而,与之相关的机制研究近年来才逐渐开展。

肠道菌群是宿主与外界环境的天然生物屏障,其稳态对于维持宿主健康至关重要。菌群失调时,肠壁黏膜通透性增加,肠道菌群及其代谢产物等微生物相关分子模式可穿过受损的肠道屏障进入血液,最终沉积到视网膜组织参与炎症过程;而肠道来源的宿主免疫细胞或损伤相关的分子模式又可加重眼部炎症的级联反应。因此,探究肠-视网膜轴在眼部疾病中的作用,有利于为眼病的机理研究和防治带来新的发现和思路。

2 肠道菌群与眼科疾病

2.1 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 是糖尿病常见的并发症之一,也是导致工作年龄人群盲的首要原因。近年来发现肠道菌群失调与 DR 的发生发展有关,几种潜在机制包括内毒素相关的慢性低度炎症、胆红素和胆汁酸库失衡、短链脂肪酸 (short chain fatty acids, SCFAs) 代谢异常以及肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 功能障碍。

2.1.1 慢性低度炎症 肠道菌群参与炎症反应是糖尿病和/

或肥胖这类代谢性疾病发生的重要机制之一。Moubayed 等^[5]对伴/不伴 DR 的糖尿病患者的粪便样本进行细菌培养,发现 DR 患者肠道中拟杆菌门更为富集,表明糖尿病患者肠道中存在更多的革兰阴性菌。革兰阴性菌细胞壁外膜的组成成分脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 是一种强烈的炎症诱导剂,可引起内毒素血症并引发全身炎症反应^[6]。Kokona 等^[7]通过腹腔注射 LPS 诱使小鼠产生系统性炎症,并检测到视网膜中肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、IL-9 等促炎因子和胰岛素样生长因子结合蛋白-6、碱性成纤维细胞生长因子等表达升高。其中 TNF- α 可上调内皮细胞中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 受体-2 来调节 VEGF 的生物活性,又可激活核因子 κ B 信号通路,上调细胞间黏附分子-1 的表达,细胞间黏附分子-1 可进一步促进白细胞与视网膜血管内皮细胞之间黏附,使糖尿病早期发生内皮细胞死亡、毛细血管无灌注和血-视网膜屏障破坏^[8]。既往研究证实 LPS 可激活 Toll 样受体 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) 信号通路活化视网膜中星形胶质细胞和小胶质细胞,导致血-视网膜屏障破坏和视网膜下液形成^[7]。与正常人群相比,2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 及糖耐量受损的患者血清中内毒素水平明显升高^[9],提示糖尿病患者机体内慢性低度炎症可能来源于肠道内的 LPS,尽管肠道菌群产生的 LPS 与全身内毒素血症和视网膜病变之间的直接因果关系尚未得到证实,但肠道菌群失调引起的体内炎症反应增强和视网膜炎性损伤的病变机制类似。

除细菌外,印度一项研究发现 DR 患者肠道内真菌失调,尤其在门和属水平上与无 DR 糖尿病患者差异显著^[10],但具体机制尚不清楚。

2.1.2 胆红素和胆汁酸库失衡

肠道是参与胆红素和胆汁酸代谢的重要场所,两者均对视网膜有潜在的保护作用。梅军等^[11]研究表明,DR 患者血清中总胆红素、直接胆红素、间接胆红素和总胆汁酸均较无 DR 的糖尿病患者显著降低。胆红素是一种内源性抗氧化剂,可抑制血管中氧化应激和炎症反应,在糖尿病或糖耐量代谢受损的人群中,DR 患病率增加与血清胆红素降低显著相关^[12]。DR 患者中胆红素水平降低可能与肠道菌群紊乱和/或肠屏障破坏,继发血浆中 LPS 和尿液中尿胆素原水平升高有关^[13]。然而,目前对胆红素与 DR 之间通路的研究还不够深入,其具体作用机制也尚不明确。

胆汁酸是胆固醇经肝脏代谢的最终产物,约 5% 未被吸收的初级胆汁酸排入肠道,首先富含胆盐水解酶的肠道菌群将结合型的胆汁酸代谢成非结合型的胆汁酸,随后肠道菌群对胆汁酸骨架结构上的羟基进行异构化、脱氢、脱羟基等修饰,最终形成次级胆汁酸^[14]。次级胆汁酸除维持胆汁酸库的稳定外,也可与其受体结合发挥生理调节作用。Beli 等^[15]证实 db/db 糖尿病小鼠间断禁食干预后,肠道菌群发生重构,厚壁菌门丰度增加,代谢调节次级胆汁酸牛磺酸脱氧胆酸增加,牛磺酸脱氧胆酸被证实通过激活位于视网膜神经节细胞上的 Takeda G 蛋

白偶联受体 5, 进而抑制 TNF- α 的释放, 减少视网膜无细胞毛细血管和白细胞的浸润, 从而减轻 DR 程度。

2.1.3 SCFAs 代谢异常 对我国 T2DM 及 DR 患者的粪便样本进行 16S rRNA 基因测序的研究表明, DR 患者肠道中与产 SCFAs 相关的菌群, 如丁酸菌属、梭菌科和消化链球菌科减少, 而条件致病菌增多^[16-17]。SCFAs 由结肠中细菌发酵膳食纤维后生成, 既可作为能量来源被结肠上皮细胞吸收利用, 又可通过 G 蛋白偶联受体信号转导途径调节机体免疫应答, 减轻眼部炎症^[18]。SCFAs 的主要组成成分丁酸盐可有效缓解糖尿病小鼠肠道菌群失调, 增强肠道屏障功能, 减轻 DR 相关的视网膜结构损伤并改善视网膜功能^[19]。Tolhurst 等^[20] 研究证实 SCFAs 与其受体 G 蛋白偶联受体 41 (G protein-coupled receptor 41, GPR41) 和 GPR 43 结合后可诱导肠内分泌 L 细胞分泌胰高血糖素样肽 (glucagon-like peptide, GLP)-1 和酪酪肽。其中 GLP-1 不仅可刺激胰岛素分泌、抑制胰高血糖素释放, 还可与视网膜细胞上受体结合发挥保护视网膜的作用。在视网膜周细胞中, GLP-1R 活化后可减轻糖基化修饰的牛血清白蛋白诱导的周细胞迁移和磷脂酰肌醇 3-激酶激活, 以保护血-视网膜屏障功能^[21]。而在神经节细胞中, 活化的 GLP-1R 可抑制线粒体凋亡和细胞色素 C 释放, 减少促凋亡基因 Bax 和蛋白酶 caspase-3 表达, 增加抑凋亡基因 Bcl-2 表达, 减轻高糖诱导的视网膜神经节细胞损伤^[22]。提示增加保护性细菌或代谢产物 SCFAs 也许是治疗 DR 潜在的新方法。

2.1.4 RAS 功能障碍 RAS 参与 DR 的机制主要由血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 介导。ACE2 是 RAS 的主要活性肽, 通过将 Ang II 转化为 Ang1-7 与 Mas 受体相互作用, 介导抗氧化和抗炎等多种作用^[23]。高血糖环境中肠-血管屏障破坏, 来自肠腔的肽聚糖移位到循环中并进入视网膜, 在视网膜内皮细胞中, 肽聚糖激活 TLR2 介导的非典型 MyD88-ARNO-ARF6 信号通路, 导致 p120 连接蛋白失稳和血管内皮钙粘素内化, 进而损害视网膜内皮细胞的完整性而加重 DR^[24]。Verma 等^[25] 给糖尿病小鼠补充分泌血管紧张素-(1-7) 的乳杆菌, 可降低视网膜 TNF- α 、IL-1 β 、单核细胞趋化蛋白-1 (chemoattractant protein-1, MCP-1) 等炎症细胞因子和 VEGF 的表达, 减少糖尿病小鼠视网膜毛细血管和视网膜神经节细胞的丢失, 提示以肠道菌群为靶点对 DR 具有重要的治疗潜力。

2.2 葡萄膜炎

葡萄膜炎是一类常见的导致严重视力障碍的眼病, 其致病机理与自身免疫异常相关, 但尚不清楚自身免疫性细胞和眼外抗原物质如何被激活并进入眼内。研究发现肠道菌群可作为一种“佐剂”为葡萄膜炎的发展提供先天信号, 并放大和引导宿主发生免疫反应。

2.2.1 免疫 T 细胞失衡 目前认为肠道菌群激活的先天免疫分子是眼内交叉反应抗原物质的主要来源。正常情况下, 眼内抗体由于免疫赦免不会产生病理性免疫应答。当肠道菌群失调时可产生视网膜抗原类似物, 激活肠道固有层中的视网膜特异性 T 细胞, 使之获得穿过血-视网膜屏障的能力, 并转化为辅

助性 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 和 Th1^[26]。这 2 种细胞又是葡萄膜炎的致病效应细胞。与健康受试者相比, 强直性脊柱炎患者的肠-血屏障受损, 伴有 Zonulin 蛋白表达显著上调, 肠道通透性增加, 血清中 LPS 结合蛋白、肠脂肪酸结合蛋白和 LPS 等细菌产物的水平增加^[27]。Yadav 等^[28] 在大腿皮下或脚垫注射 LPS 可成功诱导小鼠葡萄膜炎的发生, 提示全身性的 LPS 可通过血液循环沉积到葡萄膜组织, 引起局部的免疫和炎症反应。此外, Horai 等^[26] 发现表达 R161 T 细胞受体的转基因小鼠 (R161H) 口服抗生素后小肠和结肠固有层中 IL-17A⁺ T 细胞减少, 且与无菌小鼠中 IL-17A⁺ T 细胞减少的结果一致。该团队进一步研究发现, 将 R161H 无菌小鼠转移到 SPF 环境饲养后可产生与 SPF 中小鼠类似的葡萄膜炎病变, 从肠道内容物提取的含细菌蛋白在体外也可激活视网膜特异性 T 细胞。与之类似, Janowitz 等^[29] 发现在实验性自身免疫性葡萄膜炎 (experimental autoimmune uveitis, EAU) 小鼠早期, 肠粘膜屏障通透性增加与肠系膜淋巴结中 Th17 细胞增加在时间上一致, 且小鼠回肠中闭锁连接蛋白-1 的表达增加, 与菌群物种差异、脂钙蛋白生成高峰及葡萄膜炎高峰一致。将白塞病患者的粪菌移植至 EAU 小鼠体内可加重葡萄膜炎的严重程度和 IL-17、 γ 干扰素等细胞因子的表达^[30]。以上研究为肠道菌群诱导激活的 Th1 和 Th17 细胞成为眼内交叉免疫反应的主要来源提供了证据。

此外, Nakamura 等^[31] 发现 EAU 小鼠肠道细菌梭菌属、粪球菌属和杜尔氏菌属增加, 而瘤胃球菌属和颤螺菌属降低, 肠道中的淋巴细胞激活且 Th17 细胞增多, 而调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Tregs) 减少。胸腺来源的 Tregs 可负调节免疫效应细胞以维持肠道正常的免疫稳态。在 EAU 小鼠中的研究证实, 口服抗生素后肠固有层和肠外淋巴组织的 Tregs 细胞增加, 而效应 T 细胞减少, 视网膜组织炎性血管损伤和葡萄膜炎的严重程度减轻, 这一变化可能与肠道菌群的调节有关^[31]。

2.2.2 SCFAs 调节免疫 T 细胞和炎性平衡 SCFAs 主要通过组蛋白修饰和 G 蛋白偶联受体信号转导调节 Th1、Th17 和 Tregs 细胞的生成, 以维持免疫 T 细胞之间的平衡^[32]。临床研究发现产 SCFAs 菌的丰度在白塞病和伏格特-小柳-原田综合征患者肠道中降低, 而硫化乳杆菌的丰度在 HLA-B27 相关性急性前葡萄膜炎患者中显著增加, 可能与触发或维持自身炎症有关^[30, 33-34]。Nakamura 等^[35] 发现口服 SCFAs 可减轻葡萄膜炎的严重程度, SCFAs 不仅可诱导 EAU 小鼠肠道固有层和颈部淋巴结中 Tregs 细胞的形成, 还可抑制颈部淋巴结和肠系膜淋巴结中效应 T 细胞的活化。随后, 该团队利用 Kaede 转基因小鼠追踪细胞迁移的特性, 证实了葡萄膜炎病变时, Th1 和 Th17 细胞在远端结肠和肠外淋巴组织之间迁移增加, 而补充 SCFAs 后则可减少两者在肠道和肠外组织的转运^[35]。此外, Chen 等^[36] 证实腹腔注射的 SCFA 可通过体循环到达眼内, 增强特异性 T 细胞的免疫应答, 促进 IRBP 特异性 T 细胞增殖, 诱导产生 γ 干扰素和 IL-17 的 Th1 和 Th17 细胞增加, 还可增强视网膜星形胶质细胞的抗原提呈能力, 并减少 TNF- α 、CXCL1 和 CXCL12 等细胞因子和趋化因子的生成, 从而减轻 LPS 诱导的

葡萄膜炎。补充外源性的 SCFAs 可作为一种潜在的治疗葡萄膜炎的策略,但仍需进一步研究证实。

2.2.3 与微小 RNA 的相互调节 微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种小的非编码 RNA,长度为 18~23 个核苷酸,在细胞核内合成,在细胞质中加工并发挥作用。肠道菌群与 miRNA 之间的双向调控机制可能与眼病的发生相关。一方面,来源于宿主肠上皮细胞和 Hopx 阳性细胞中 miRNA,可分泌到胞外囊泡中发挥作用^[37]。不同于传统的 miRNA 调控,这些 miRNA 可以进入细菌,特异性地调节细菌的基因转录本,重塑菌群的组成,最终影响宿主的生理状态和疾病进程。Liu 等^[37]发现 miR-515-5p 和 miR-1226-5p 可分别促进具核梭杆菌和大肠杆菌的生长,且在小鼠和人的粪便中均检测到 miR-1224 和 miR-155 等 17 种 miRNAs。其中 miR-155 是参与葡萄膜炎发生的主要 miRNA。Zhou 等^[38]报道活动性白塞病患者外周血单个核细胞和树突状细胞中 miR-155 表达降低,miR-155 可通过靶向转化生长因子 β 活化酶 1 结合蛋白,负向调节树突状细胞中 TLR/IL-1 信号通路的级联反应和炎症因子的生成。过表达树突状细胞中 miR-155 可抑制 IL-6 和 IL-1 β 的生成,促进 IL-10 的表达,而经 miR-155 转染的树突状细胞可显著抑制 CD4⁺T 细胞内 IL-17 的表达。

另一方面,肠道菌群及饮食诱导的代谢产物又可影响宿主 miRNA 的表达。肠道菌群可通过 Toll 样受体及其配体的相互作用下调 miR-10a 的表达,miR-10a 调控 Treg 细胞向滤泡辅助 T 细胞的表型转化,并限制 Th17 细胞的分化^[39]。Wu 等^[40]证实共生菌、TNF 和 γ 干扰素可下调人树突状细胞中 miR-10a 表达,靶向抑制人树突状细胞 IL-12/IL-23p40、NOD2 和核因子 κ B 信号通路,进而抑制 IL-12 和 IL-23 的产生,阻断树突状细胞活化和 Th1/Th17 细胞免疫应答。此外,肠道菌群代谢物对白色脂肪组织中 miR-181 的调节是宿主代谢应对饮食和环境变化的核心机制。Virtue 等^[41]证实高脂饮食模式下,肠道菌群衍生的色氨酸代谢产物吲哚减少,吲哚通过负向调控白色脂肪细胞 miR-181 家族的表达,抑制胰岛素抵抗、脂肪组织炎症和脂质堆积。腹腔注射雷公藤红素可以重塑肠道微环境,抑制 STAT3-IL17 信号通路并减少 Th17 细胞的视网膜浸润,进而改善 EAU 病变程度^[42]。T 细胞中依赖 STAT3 的 miR-155 水平增加与 EAU 易感性及发病时间有关。STAT3 与 CD4⁺T 细胞中 miR-155 直接结合,诱导 CD4⁺T 细胞分化为 Th17,介导葡萄膜炎的致病性^[43]。然而,目前尚无直接证据表明肠道菌群通过调节 miRNA 来影响葡萄膜炎的发生。

2.3 AMD

AMD 是常见的黄斑病变,也是发达国家老年人人群中不可逆盲的首要原因。流行病学研究表明年龄、饮食模式和环境对 AMD 发病风险有重要贡献,但具体机制尚不清楚。近年来发现 AMD 与肠道菌群有关^[44]。

2.3.1 炎症状态 肠道菌群可随年龄变化而改变,到老年阶段,肠道中拟杆菌门增加,厚壁菌门与拟杆菌门比值 (*Firmicutes/Bacteroidetes* ratio, F/B) 降低,兼性厌氧菌增加,而保护性双歧杆菌减少,机体处于一种免疫及炎症衰老状态^[45]。

与健康受试者相比,AMD 患者的菌群变化表现为 F/B 降低,而伶俐瘤胃球菌、格式乳杆菌和普雷沃菌科 uSGB 2135 显著富集^[46]。Andriessen 等^[47]发现高脂饮食的小鼠出现以 F/B 升高为主的菌群失调,肠黏膜通透性增强,机体处于一种以 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和 VEGF-A 等因子分泌升高为特征的慢性低度炎症状态,这些炎症因子可加剧脉络膜新生血管形成,导致新生血管性 AMD 的发生。此外,研究表明厌氧菌属、瘤胃菌科丰度增加与老龄小鼠血清中单 MCP-1 水平升高有关^[48]。MCP-1 作为趋化因子家族成员之一,可趋化单核巨噬细胞进入视网膜内,诱导 TNF- α 、IL-1 β 和 VEGF 的分泌,参与视网膜组织的炎症反应和血管生成^[49]。Mimura 等^[50]在 AMD 患者的房水中也发现 MCP-1 水平增高。提示肠道菌群可能通过 TNF- α 和 MCP-1 等介质调节机体的炎症状态,参与 AMD 的病变过程。

2.3.2 饮食模式 晚期糖基化终末产物 (advanced glycation end products, AGEs) 是蛋白质、氨基酸和脂类等物质与还原糖通过非酶糖基化反应生成的一类终末产物,可通过氧化应激、炎症反应和血管生成等途径促进 AMD 的发生,其机制可能与肠道菌群有关^[51]。Rowan 等^[4]分别喂食 AMD 模型小鼠高升糖指数 (high-glycemia, HG) 支链淀粉与低升糖指数 (low-glycemia, LG) 直链淀粉后发现, HG 饮食小鼠随着年龄的增长表现出 AMD 特征性病变,如视网膜色素上皮的色素减退与萎缩、脂褐素沉积和光感受器退化,而 LG 饮食小鼠则未出现以上特征,且 HG 饮食小鼠的 AGEs 水平明显升高;在晚期阶段将 HG 饮食换为 LG 饮食又可减轻甚至逆转 AMD 特征,进一步分析发现 HG 饮食引起的 AMD 特征变化与梭菌目相关,而 LG 饮食对 AMD 特征的改善作用与拟杆菌目有关。

此外,既往研究也表明不同的饮食模式,如微量营养素 (维生素 C、E 和 D、锌、 β -胡萝卜素、叶黄素和玉米黄质)、饮食习惯 (高脂肪、高葡萄糖、果糖饮食) 及 omega-3 脂肪酸均可调节肠道菌群,通过肠-视网膜轴影响 AMD 的进展^[52]。通过饮食干预的方式有望预防或阻止 AMD 的进展,未来还需进一步的探索。

2.3.3 环境因素 光暴露是 AMD 发生的危险因素之一,包括环境中自然光在内的所有光,可诱导视网膜色素上皮中活性氧物质生成,产生脂质和蛋白质的过氧化产物损伤视网膜^[53]。随着年龄的增长,晶状体逐渐变黄变硬,对视力和色觉的感知能力下降。食物的颜色和鲜艳度可影响人的食欲,如黄色、白色可增加人的食欲,促进胃液的分泌,而蓝色却会抑制食欲^[54]。Barne 等^[55]发现使用色彩鲜艳的器皿盛放食物可有效提高老年人的食欲,增加摄入量并改善营养不良。此外, Li 等^[56]发现不同颜色的光照可改变肠道菌群结构,进而影响消化、吸收功能和生长性能。视觉器官接收的外界光信息既可影响 AMD 的发生,又可影响肠道菌群,但两者间的联系和机制有待进一步研究。

2.4 青光眼

青光眼是由视网膜神经节细胞死亡和视神经损伤引起的神经退行性疾病,可导致不可逆盲和视野丧失。目前研究表明肠道菌群可通过眼压调节、免疫激活和代谢调节参与青光眼的

发生。

2.4.1 眼压调节 眼压是青光眼唯一可变的危险因素,其受房水生成和吸收的影响。以往认为交感神经系统可通过升高血压来调节房水的生成^[57]。近年来研究发现,SCFAs 可通过位于血管和神经系统中的嗅觉感受器 78 和 GPR41 影响血压和交感神经系统,参与眼压的调节^[58]。Gong 等^[59]发现原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者肠道中与丁酸生成有关的普雷沃菌科明显增加。Skrzypecki 等^[60]发现正常血压的大鼠腹腔注射丁酸盐后其眼压和血压降低,而在自发性高血压大鼠中,丁酸盐治疗对眼压无显著影响,仅产生一过性的血压下降,证实了丁酸可不依赖于眼交感神经支配而独立发挥降眼压作用。

2.4.2 免疫细胞活化 青光眼的发生与肠道菌群诱导活化的致敏 T 细胞暴露有关。Chen 等^[61]发现在微珠诱导的青光眼模型中,小鼠眼压升高后视网膜神经节细胞和轴突发生变性,且神经节细胞层出现 CD4⁺T 细胞浸润。CD4⁺T 细胞可与表达热休克蛋白的视网膜神经节细胞发生交叉反应,导致视神经退行性变,而无菌青光眼小鼠未出现热休克蛋白特异性的 T 细胞反应和相关的神经变性^[61]。对 POAG 患者基因数据集和肠道菌群/菌群代谢物靶基因数据集进行生物信息学分析发现, *NFKB1*、*IL18*、*KITLG*、*TLR9*、*FKBP2* 和 *HDAC4* 是 POAG 和肠道菌群调控的枢纽基因,主要富集在免疫调节,尤其是巨噬细胞相关的通路^[62]。以上研究表明肠道菌群失调可激活免疫细胞诱导的青光眼损伤,但各种作用途径以及彼此间的平衡机制还需进一步研究。

2.4.3 代谢产物调节 肠道菌群对宿主代谢的影响是青光眼进展的环境因素。2011 年开展的一项设盲研究报道了青光眼患者血浆中柠檬酸盐水平显著降低^[63]。Gong 等^[59]对 POAG 患者的肠道菌群和血清代谢表型进行相关性分析,发现巨杆菌属和平常拟杆菌减少,且前者与柠檬酸代谢呈正相关,而后者与 L-γ-谷氨酰-L-丙氨酸(支链氨基酸)呈负相关。柠檬酸代谢不仅在调节能量稳态和细胞代谢中起着关键作用,而且与青光眼线粒体功能障碍有关^[64]。此外,对青光眼小鼠的研究证实,支链氨基酸可刺激 ATP 的产生,在减轻光感受器细胞和视网膜神经节细胞凋亡方面发挥作用^[65]。

2.4.4 口腔和胃部菌群 除肠道菌群外,口腔微生物可通过上调 TLR4 信号通路和补体途径介导视网膜和视神经小胶质细胞的激活,参与青光眼神经退行性变的发生^[66]。此外,胃部的幽门螺杆菌(*helicobacter pylori*, HP)同样被证明在青光眼中具有潜在致病性。Zullo 等^[67]对 POAG 及剥脱性青光眼患者的血清和房水样本进行 HP 抗体检测,发现 HP 抗体明显升高。Atilgan 等^[68]也发现 HP 感染的患者视神经更易发生青光眼性损害,可在早期出现视神经纤维层的缺损。

3 小结及展望

遗传、自身免疫、代谢性疾病、衰老及饮食习惯等环境因素均可引起肠道菌群失调,但其变化特点并不完全相同。遗传、免疫性因素主要表现为菌群异位、产 SCFAs 细菌减少和非编码

RNA 调节;代谢性因素主要表现为产 SCFAs 细菌减少,且条件致病菌增多;衰老则主要表现为炎性相关的菌群增加;饮食结构和方式存在差异,其菌群变化也不尽相同。通过靶向调节肠道菌群,以恢复其正常稳态,进而治疗视网膜和视神经疾病是未来研究的一个重要方向。

目前基于“肠-视网膜轴”理念的研究主要集中在肠道菌群失调后,机体代谢、免疫和炎症异常导致眼病发生的方向。眼睛是人类获取外界信息的重要器官,其感知的颜色信息可影响食欲、消化、吸收功能,甚至肠道菌群结构^[54,56]。故推测眼与肠道系统间可能存在类似于“肠-脑轴”的双向调控机制,视觉器官既可直接或通过大脑间接接收外界环境信息实现对胃肠道功能的调控;而肠道菌群又可通过调节代谢、免疫和炎症反应等途径参与眼病的发生。然而,目前关于视觉器官感知外界环境信息后如何影响肠道菌群变化的研究甚少。此外,DR、葡萄膜炎、AMD 及青光眼等眼科疾病的发病机制复杂,往往涉及遗传、免疫、代谢和环境等多种因素。因此,明确眼部疾病具体受哪些细菌影响,菌群及其代谢产物又是通过何种途径、方式参与眼病的发生和发展,以及“肠-视网膜轴”如何实现双向调控仍需进一步的研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Shivaji S. We are not alone; a case for the human microbiome in extra intestinal diseases[J/OL]. Gut Pathog, 2017, 9: 13 [2024-01-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28286571>. DOI: 10.1186/s13099-017-0163-3.
- [2] Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan C, et al. The microbiota-gut-brain axis [J]. Physiol Rev, 2019, 99(4): 1877-2013. DOI: 10.1152/physrev.00018.2018.
- [3] Fabi JP. The connection between gut microbiota and its metabolites with neurodegenerative diseases in humans [J]. Metab Brain Dis, 2024, 39(5): 967-984. DOI: 10.1007/s11011-024-01369-w.
- [4] 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 [2024-01-12]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28507131>. DOI: 10.1073/pnas.1702302114.
- [5] 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.
- [6] Meena AS, Shukla PK, Rao R, et al. TRPV6 deficiency attenuates stress and corticosterone-mediated exacerbation of alcohol-induced gut barrier dysfunction and systemic inflammation[J/OL]. Front Immunol, 2023, 14: 1093584 [2024-01-05]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36817471>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1093584.
- [7] Kokona D, Ebnetter A, Escher P, et al. Colony-stimulating factor 1 receptor inhibition prevents disruption of the blood-retina barrier during chronic inflammation[J/OL]. J Neuroinflammation, 2018, 15(1): 340 [2024-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30541565>. DOI: 10.1186/s12974-018-1373-4.
- [8] Jousseaume AM, Poulaki V, Mitsiades N, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs prevent early diabetic retinopathy via TNF-alpha suppression[J]. FASEB J, 2002, 16(3): 438-440. DOI: 10.1096/fj.



- 01-0707fje.
- [9] Harte AL, Varma MC, Tripathi G, et al. High fat intake leads to acute postprandial exposure to circulating endotoxin in type 2 diabetic subjects[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(2): 375–382. DOI: 10.2337/dc11-1593.
- [10] Jayasudha R, Das T, Kalyana Chakravarthy S, et al. Gut mycobiomes are altered in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy [J/OL]. *PLoS One*, 2020, 15(12): e0243077 [2024-01-16]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33259537>. DOI: 10.1371/journal.pone.0243077.
- [11] 梅军, 汤畴旺, 刘桑燕. 2 型糖尿病视网膜病变患者血清胆红素、胆汁酸的相关性研究[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2018, 39(3): 262–265. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2018.03.005. Mei J, Tang CW, Liu SY. Clinical significance of serum bilirubin and bile acid in patients with type 2 diabetic retinopathy[J]. *J Qiqihar Univ Med*, 2018, 39(3): 262–265. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2018.03.005.
- [12] Yasuda M, Kiyohara Y, Wang JJ, et al. High serum bilirubin levels and diabetic retinopathy: the Hisayama Study [J]. *Ophthalmology*, 2011, 118(7): 1423–1428. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.12.009.
- [13] Ding Y, Zhao J, Liu G, et al. Total bilirubin predicts severe progression of diabetic retinopathy and the possible causal mechanism [J/OL]. *J Diabetes Res*, 2020, 2020: 7219852 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32832563>. DOI: 10.1155/2020/7219852.
- [14] Winston JA, Theriot CM. Diversification of host bile acids by members of the gut microbiota [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(2): 158–171. DOI: 10.1080/19490976.2019.1674124.
- [15] 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.
- [16] Jiang SQ, Ye SN, Huang YH, et al. Gut microbiota induced abnormal amino acids and their correlation with diabetic retinopathy [J]. *Int J Ophthalmol*, 2024, 17(5): 883–895. DOI: 10.18240/ijo.2024.05.13.
- [17] Huang Y, Wang Z, Ma H, et al. Dysbiosis and implication of the gut microbiota in diabetic retinopathy [J/OL]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 646348 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33816351>. DOI: 10.3389/fcimb.2021.646348.
- [18] Ratajczak W, Rył A, Mizerski A, et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs) [J]. *Acta Biochim Pol*, 2019, 66(1): 1–12. DOI: 10.18388/abp.2018_2648.
- [19] Huang Y, Wang Z, Ye B, et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids [J/OL]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 451 [2024-01-18]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37420234>. DOI: 10.1186/s12967-023-04259-4.
- [20] Tolhurst G, Heffron H, Lam YS, et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2 [J]. *Diabetes*, 2012, 61(2): 364–371. DOI: 10.2337/db11-1019.
- [21] Lin WJ, Ma XF, Hao M, et al. Liraglutide attenuates the migration of retinal pericytes induced by advanced glycation end products [J]. *Peptides*, 2018, 105: 7–13. DOI: 10.1016/j.peptides.2018.05.003.
- [22] Hao M, Kuang HY, Fu Z, et al. Exenatide prevents high-glucose-induced damage of retinal ganglion cells through a mitochondrial mechanism [J]. *Neurochem Int*, 2012, 61(1): 1–6. DOI: 10.1016/j.neuint.2012.04.009.
- [23] Jarajapu YP, Bhatwadekar AD, Caballero S, et al. Activation of the ACE2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis enhances the reparative function of dysfunctional diabetic endothelial progenitors [J]. *Diabetes*, 2013, 62(4): 1258–1269. DOI: 10.2337/db12-0808.
- [24] Duan Y, Prasad R, Feng D, et al. Bone marrow-derived cells restore functional integrity of the gut epithelial and vascular barriers in a model of diabetes and ACE2 deficiency [J]. *Circ Res*, 2019, 125(11): 969–988. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315743.
- [25] Verma A, Zhu P, Xu K, et al. Angiotensin-(1-7) expressed from lactobacillus bacteria protect diabetic retina in mice [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2020, 9(13): 20 [2024-01-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33344064>. DOI: 10.1167/tvst.9.13.20.
- [26] Horai R, Zárate-Bladés CR, Dillenburger-Pilla P, et al. Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site [J]. *Immunity*, 2015, 43(2): 343–353. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.014.
- [27] Ciccio F, Guggino G, Rizzo A, et al. Dysbiosis and zonulin upregulation alter gut epithelial and vascular barriers in patients with ankylosing spondylitis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(6): 1123–1132. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210000.
- [28] Yadav U, Ramana KV. Endotoxin-induced uveitis in rodents [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 1960: 161–168. DOI: 10.1007/978-1-4939-9167-9_14.
- [29] Janowitz C, Nakamura YK, Metea C, et al. Disruption of intestinal homeostasis and intestinal microbiota during experimental autoimmune uveitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60(1): 420–429. DOI: 10.1167/iovs.18-24813.
- [30] 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 [2024-01-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30077182>. DOI: 10.1186/s40168-018-0520-6.
- [31] 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/iovs.16-19733.
- [32] Sun M, Wu W, Liu Z, et al. Microbiota metabolite short chain fatty acids, GPCR, and inflammatory bowel diseases [J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(1): 1–8. DOI: 10.1007/s00535-016-1242-9.
- [33] Ye Z, Wu C, Zhang N, et al. Altered gut microbiome composition in patients with Vogt-Koyanagi-Harada disease [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(3): 539–555. DOI: 10.1080/19490976.2019.1700754.
- [34] Morandi SC, Herzog EL, Munk M, et al. The gut microbiome and HLA-B27-associated anterior uveitis: a case-control study [J/OL]. *J Neuroinflammation*, 2024, 21(1): 120 [2024-10-10]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38715051>. DOI: 10.1186/s12974-024-03109-4.
- [35] 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 [2024-01-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28924192>. DOI: 10.1038/s41598-017-12163-3.
- [36] Chen N, Wu J, Wang J, et al. Short chain fatty acids inhibit endotoxin-induced uveitis and inflammatory responses of retinal astrocytes [J/OL]. *Exp Eye Res*, 2021, 206: 108520 [2024-01-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33617852>. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108520.
- [37] Liu S, da Cunha AP, Rezende RM, et al. The host shapes the gut microbiota via fecal microRNA [J]. *Cell Host Microbe*, 2016, 19(1): 32–43. DOI: 10.1016/j.chom.2015.12.005.
- [38] Zhou Q, Xiao X, Wang C, et al. Decreased microRNA-155 expression in ocular Behcet's disease but not in Vogt Koyanagi Harada syndrome [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2012, 53(9): 5665–5674. DOI: 10.1167/iovs.12-9832.
- [39] Xue X, Feng T, Yao S, et al. Microbiota downregulates dendritic cell expression of miR-10a, which targets IL-12/IL-23p40 [J]. *J Immunol*, 2011, 187(11): 5879–5886. DOI: 10.4049/jimmunol.1100535.



- [40] Wu W, He C, Liu C, et al. miR-10a inhibits dendritic cell activation and Th1/Th17 cell immune responses in IBD[J]. *Gut*, 2015, 64(11): 1755-1764. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-307980.
- [41] Virtue AT, McCright SJ, Wright JM, et al. The gut microbiota regulates white adipose tissue inflammation and obesity via a family of microRNAs [J/OL]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(496): eaav1892 [2024-01-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31189717>. DOI: 10.1126/scitranslmed.aav1892.
- [42] Xiang S, Chen J, Deng M, et al. Celastrol ameliorates experimental autoimmune uveitis through STAT3 targeting and gut microenvironment reprofiling[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 127: 111339 [2024-01-26]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38064813>. DOI: 10.1016/j.intimp.2023.111339.
- [43] Escobar T, Yu CR, Muljo SA, et al. STAT3 activates miR-155 in Th17 cells and acts in concert to promote experimental autoimmune uveitis [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013, 54(6): 4017-4025. DOI: 10.1167/iovs.13-11937.
- [44] Li C, Lu P. Association of gut microbiota with age-related macular degeneration and glaucoma; a bidirectional mendelian randomization study[J/OL]. *Nutrients*, 2023, 15(21): 4646 [2024-01-20]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37960299>. DOI: 10.3390/nu15214646.
- [45] Mariat D, Firmesse O, Levenez F, et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age [J/OL]. *BMC Microbiol*, 2009, 9: 123 [2024-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508720>. DOI: 10.1186/1471-2180-9-123.
- [46] Xue W, Peng P, Wen X, et al. Metagenomic sequencing analysis identifies cross-cohort gut microbial signatures associated with age-related macular degeneration[J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023, 64(5): 11 [2024-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37195657>. DOI: 10.1167/iovs.64.5.11.
- [47] Andriessen EM, Wilson AM, Mawambo G, et al. Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization[J]. *EMBO Mol Med*, 2016, 8(12): 1366-1379. DOI: 10.15252/emmm.201606531.
- [48] Conley MN, Wong CP, Duyck KM, et al. Aging and serum MCP-1 are associated with gut microbiome composition in a murine model[J/OL]. *PeerJ*, 2016, 4: e1854 [2024-01-22]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069796>. DOI: 10.7717/peerj.1854.
- [49] Du Z, Wu X, Song M, et al. Oxidative damage induces MCP-1 secretion and macrophage aggregation in age-related macular degeneration (AMD) [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2016, 254(12): 2469-2476. DOI: 10.1007/s00417-016-3508-6.
- [50] Mimura T, Funatsu H, Noma H, et al. Aqueous humor levels of cytokines in patients with age-related macular degeneration [J]. *Ophthalmologica*, 2019, 241(2): 81-89. DOI: 10.1159/000490153.
- [51] AnandBabu K, Sen P, Angayarkanni N. Oxidized LDL, homocysteine, homocysteine thiolactone and advanced glycation end products act as pro-oxidant metabolites inducing cytokine release, macrophage infiltration and pro-angiogenic effect in ARPE-19 cells[J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(5): e0216899 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31086404>. DOI: 10.1371/journal.pone.0216899.
- [52] Rinninella E, Mele MC, Merendino N, et al. The role of diet, micronutrients and the gut microbiota in age-related macular degeneration: new perspectives from the gut-retina axis [J/OL]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1677 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30400586>. DOI: 10.3390/nu10111677.
- [53] Margrain TH, Boulton M, Marshall J, et al. Do blue light filters confer protection against age-related macular degeneration? [J]. *Prog Retin Eye Res*, 2004, 23(5): 523-531. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2004.05.001.
- [54] Suzuki M, Kimura R, Kido Y, et al. Color of hot soup modulates postprandial satiety, thermal sensation, and body temperature in young women [J]. *Appetite*, 2017, 114: 209-216. DOI: 10.1016/j.appet.2017.03.041.
- [55] Barne M. Can colour stimulate intake in older population groups? [J]. *Br J Community Nurs*, 2017, 22(Sup7): S11-S12. DOI: 10.12968/bjcn.2017.22.Sup7.S11.
- [56] Li X, Zheng Z, Pan J, et al. Impacts of colored light-emitting diode illumination on the growth performance and fecal microbiota in goose [J]. *Poult Sci*, 2020, 99(4): 1805-1812. DOI: 10.1016/j.psj.2019.12.034.
- [57] Belmonte C, Bartels SP, Liu JH, et al. Effects of stimulation of the ocular sympathetic nerves on IOP and aqueous humor flow [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1987, 28(10): 1649-1654.
- [58] Pluznick J. A novel SCFA receptor, the microbiota, and blood pressure regulation [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5(2): 202-207. DOI: 10.4161/gmic.27492.
- [59] 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 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31917963>. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107921.
- [60] Skrzynecki J, Žera T, Ufnal M. Butyrate, a gut bacterial metabolite, lowers intraocular pressure in normotensive but not in hypertensive rats [J]. *J Glaucoma*, 2018, 27(9): 823-827. DOI: 10.1097/IJG.0000000000001025.
- [61] 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 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30097565>. DOI: 10.1038/s41467-018-05681-9.
- [62] Chen S, Wang N, Xiong S, et al. The correlation between primary open-angle glaucoma (POAG) and gut microbiota; a pilot study towards predictive, preventive, and personalized medicine [J]. *EPMA J*, 2023, 14(3): 539-552. DOI: 10.1007/s13167-023-00336-2.
- [63] Fraenkl SA, Muser J, Groell R, et al. Plasma citrate levels as a potential biomarker for glaucoma [J]. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2011, 27(6): 577-580. DOI: 10.1089/jop.2011.0062.
- [64] He W, Miao FJ, Lin DC, et al. Citric acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors [J]. *Nature*, 2004, 429(6988): 188-193. DOI: 10.1038/nature02488.
- [65] Hasegawa T, Ikeda HO, Iwai S, et al. Branched chain amino acids attenuate major pathologies in mouse models of retinal degeneration and glaucoma [J/OL]. *Heliyon*, 2018, 4(2): e00544 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29560458>. DOI: 10.1016/j.heliyon.2018.e00544.
- [66] Astafurov K, Elhawry E, Ren L, et al. Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e104416 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25180891>. DOI: 10.1371/journal.pone.0104416.
- [67] Zullo A, Ridola L, Hassan C, et al. Glaucoma and *Helicobacter pylori*: eyes wide shut? [J]. *Dig Liver Dis*, 2012, 44(8): 627-628. DOI: 10.1016/j.dld.2012.03.011.
- [68] Atilgan CU, Kosekahya P, Yozgat A, et al. Are optic nerve heads of patients with helicobacter pylori infection more susceptible to glaucomatous damage? [J/OL]. *Helicobacter*, 2017, 22(6): e12443 [2024-01-24]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28980734>. DOI: 10.1111/hel.12443.

(收稿日期:2024-03-17 修回日期:2024-10-12)

(本文编辑:张宇 骆世平)