

· 综 述 ·

人体共生微生物群与青光眼发生和发展的关系

张维嘉 综述 张纯 审校

北京大学第三医院眼科, 北京 100191

张维嘉、张纯现在北京清华长庚医院眼科中心, 北京 102218

通信作者: 张纯, Email: zhangc1@yahoo.com

【摘要】 人体共生微生物群存在于胃肠道、口腔、眼表及眼内等各器官。胃肠道共生微生物群可通过自身免疫损伤机制、炎症或氧化应激反应造成青光眼视神经损害。其中以幽门螺杆菌感染为代表的肠道微生物群平衡失调, 可能通过炎症介质和血管活性物质的释放影响小梁细胞的功能; 产生的活性代谢产物影响小梁细胞氧化应激凋亡; 以及自身免疫激活神经胶质细胞导致视网膜神经节细胞凋亡。口腔共生微生物群平衡失调可通过机体免疫反应, 介导的视网膜和视神经中小胶质细胞激活, 视网膜神经节细胞丢失; 细菌产物毒性作用导致视神经变性; 诱发慢性亚临床全身炎症血管内皮细胞功能障碍造成视神经损害。眼表共生微生物群主要通过免疫反应造成视神经损害, 但是否与青光眼等内眼疾病相关仍有待研究。眼内共生微生物群平衡失调呈现青光眼疾病特异性表征, 眼内微生物群导致眼内免疫微环境的改变可能涉及多种炎症介质及多条分子通路的复杂作用。本文对上述研究进展进行全面综述, 眼外、眼表及眼内共生微生物群及其代谢产物, 直接或间接在青光眼发病中可能发挥一定程度的作用, 关于同一个体各个部位的微生物组整体研究分析, 可能会提供一种全新的角度探究青光眼的起因及发病机制, 为青光眼的诊治提供新的研究思路。

【关键词】 共生微生物群; 失调; 青光眼**基金项目:** 北京市自然科学基金 (昌平重点研究专题) (L234016)

DOI: 10. 3760/cma. j. cn115989-20221230-00596

Relationship between human symbiotic microbiota and the occurrence and development of glaucoma

Zhang Weijia, Zhang Chun

Department of Ophthalmology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

Zhang Weijia and Zhang Chun now work at Beijing Tsinghua Changgung Hospital Eye Center, Beijing 102218, China

Corresponding author: Zhang Chun, Email: zhangc1@yahoo.com

【Abstract】 Human commensal microbiota exists in the gastrointestinal tract, oral cavity, ocular surface, and intraocular organs. Gastrointestinal commensal microbiota can cause glaucomatous optic nerve damage through autoimmune injury mechanisms, inflammation, or oxidative stress. The imbalance of intestinal microbiota represented by *Helicobacter pylori* infection may affect the function of trabecular cells by releasing inflammatory mediators and vasoactive substances. The resulting active metabolites affect the oxidative stress and apoptosis of trabecular cells. Autoimmune activation of glial cells leads to apoptosis of retinal ganglion cells. The imbalance of oral symbiotic microbiota can mediate the activation of microglia in the retina and optic nerve and the loss of retinal ganglion cells through the body's immune response. Bacterial products' toxic effects lead to optic nerve degeneration and induce chronic subclinical systemic inflammatory vascular endothelial cell dysfunction resulting in optic nerve damage. Ocular surface commensal microbiota mainly causes optic nerve damage through immune response, but whether it is related to intraocular diseases such as glaucoma remains to be studied. The imbalance of intraocular symbiotic microbiota is a specific characteristic of glaucoma. The changes in the intraocular immune microenvironment caused by intraocular microbiota may involve the complex effects of multiple inflammatory mediators and multiple molecular pathways. This article reviews the recent research in these areas, the extraocular, ocular surface, and intraocular symbiotic microbiota and their metabolites may directly or indirectly play a specific role in the pathogenesis of glaucoma. The comprehensive study and analysis of the microbiome of each part of the same individual in the future will provide a new angle to explore the cause and pathogenesis of glaucoma and provide new research ideas for the diagnosis and treatment of glaucoma.

【Key words】 Microbiota; Imbalance; Glaucoma

Fund program: Changping Key Research Project of the Beijing Natural Science Foundation Program (L234016)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20221230-00596

人体黏膜表面,包括胃肠道、口腔黏膜和呼吸道,通常被多种微生物群落定植,微生物群的变化可能导致宿主发生致病性感染或炎症^[1]。微生物群是一个动态的生态系统,在宿主健康中起着重要作用。美国国立卫生研究院人类微生物组报道了一些临床表型与微生物群组成之间的关联^[2]。最近,研究者们越来越关注眼睛和人体微生物群之间的相互作用。微生物群的作用正在慢慢开始显现。人体微生物群生态失调可能是青光眼发病和进展的关键因素之一。

1 肠道微生物群与青光眼

青光眼是一种以与视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 损伤相关的进行性不可逆视神经病变为特征的疾病。越来越多的研究证实,肠道菌群通过微生物-肠-眼轴调控宿主免疫和代谢,参与青光眼的发生和发展^[3-5]。青光眼眼压升高造成的损伤可改变眼免疫状态,导致局部的保护性免疫作用减弱,增强损伤性免疫反应^[6]。Chen 等^[7]研究显示,肠道共生菌群产生的热休克蛋白激活 T 细胞,青光眼小鼠模型及青光眼患者眼压升高,导致活化的 T 细胞浸润至视网膜,诱导自身免疫反应及 RGCs 凋亡。胶质细胞异常激活, Th1/Th2 免疫失衡、补体通路的激活、氧化应激、衰老等免疫因素等均可导致 RGCs 的继发性损伤^[8]。肠道是免疫系统的重要部位,肠道菌群对免疫系统具有显著的调节作用^[9-10]。肠道屏障的完整性对防止健康个体的微生物群引发适应性免疫反应及炎症至关重要^[11-12]。

既往研究表明,青光眼与幽门螺杆菌 (*Helicobacter pylori*, Hp) 之间可能存在关联^[13-15]。Ala 等^[16]研究发现,根除 Hp 后,原发性开角型青光眼 (primary open-angle glaucoma, POAG) 患者的眼压显著下降。Hp 可能通过以下机制参与青光眼的病理生理过程:(1) 诱发局部慢性炎症。Hp 感染部位可募集多形核中性粒细胞和淋巴细胞,释放的血管活性因子和促炎因子 (如内皮素-1 和一氧化氮等) 可导致具有血管特征的小梁网细胞功能障碍,破坏房水循环平衡^[17]。(2) 诱发氧化应激损伤。Hp 感染产生的活性氧代谢产物 (如脂质过氧化物、活性氧簇等), 可能从胃黏膜迁移至视盘或小梁网,造成小梁网细胞线粒体的氧化应激损伤和细胞凋亡^[18]。与对照组相比,POAG 患者的小梁网中线粒体 DNA 缺失明显增加^[19]。POAG 患者的小梁网细胞 ATP 水平较低,因其功能受线粒体复合物 I 缺陷的影响,最终导致小梁网细胞线粒体呼吸链缺陷^[20]。(3) 可能直接损伤 RGCs。Hp 感染引起的自身免疫可引起小胶质细胞激活和 Fas 受体上调,通过 Fas/FasL 诱导细胞凋亡,从而参与青光眼患者 RGCs 损伤^[21-22]。青光眼患者血清中 IgG 抗体明显增加,而 Hp 感染可导致机体 IgG、IgM 等抗体水平升高,可能与眼组织存在交叉反应导致 RGCs 凋亡^[23]。

综上所述, Hp 感染导致青光眼的可能机制为:(1) 引起炎

症介质和血管活性物质的释放,影响小梁细胞功能,导致房水循环障碍;(2) 产生活性代谢产物,引起氧化应激反应,促进小梁细胞凋亡;(3) 引起自身免疫激活神经胶质细胞,导致 RGCs 凋亡。但肠道微生物群组成复杂且具有个体性差异,肠道微生物群平衡失调与青光眼是否有关及其发病机制,仍需进一步的临床研究、微生物生态学研究及分子生物学研究加以验证。

2 口腔微生物群与青光眼

口腔是外部微生物进入人体的门户,而栖息在口腔和相关结构中的微生物会影响远处的系统和器官,例如眼睛。在复杂的分子生物学技术进步之前,眼部疾病就被认为是口腔感染的表现^[24]。口腔微生物群可能参与多种全身系统性疾病的病理过程^[25]。近年来,眼部疾病与口腔健康之间的相关性得到重新认识,多项研究相继证实,口腔微生物组与青光眼视神经变性相关^[26-29]。作为持续性慢性炎症的来源,牙周病原体可诱导血管改变,导致视网膜和视乳头的局部免疫系统激活,促使血液循环中的细菌及其毒性产物或免疫介质进入这些部位,局部小胶质细胞被启动并对视神经细胞造成持续性损害^[30]。因此,对口腔共生微生物的深入分析对于早期识别和预防某些全身性疾病至关重要,使我们对口腔微生物参与眼部疾病,特别是青光眼的发生和预后有了全新认识。

多项临床研究发现口腔微生物群平衡失调与青光眼有关。一项来自卫生专业人员随访研究的数据显示,牙齿脱落与 POAG 之间存在关联^[31]。Polla 等^[27]发现牙齿数量与青光眼的患病率呈负相关;与对照组相比,青光眼患者的牙齿健康状况较差,这为慢性牙齿感染可能影响青光眼视神经变性的假设提供了依据,另外 POAG 患者口腔中链球菌数量增加,提示特定口腔共生细菌达到一定阈值可能引发青光眼性视神经变性。Sun 等^[28]通过回顾性队列研究,分析了牙周炎患者和无牙周炎对照组中青光眼的发病情况,发现 2 个组患者青光眼的发病率均随着年龄的增长而增加,牙周炎组较对照组更可能发生青光眼,但牙周炎与不同青光眼亚型之间的确切关联仍需进一步研究。Yoon 等^[29]应用 16S rRNA 基因测序对比青光眼患者和健康对照的口腔微生物组,发现 2 个组受试者的口腔细菌多样性无显著差异,但细菌的组成存在显著差异,例如青光眼患者口腔中粪杆菌增加、乳杆菌减少,据此推测微生物群生态失调可能在青光眼的病理生理过程中发挥作用。进一步分析发现视野平均偏差与粪杆菌之间呈负相关,而 RNFL 厚度与链球菌之间呈正相关^[29]。这些研究表明口腔微生物群可能参与青光眼发病机制,但其临床意义和确切机制有待进一步阐明。

另有研究者对口腔微生物群平衡失调与青光眼的机制进行了研究。Astafurov 等^[26]通过青光眼动物模型证明,外周口腔细菌及其活性产物可导致 RGCs 丢失,其机制涉及 TLR4 信号传导及补体介导的视网膜和视神经中小胶质细胞的激活,虽



然并不能直接证明口腔微生物促使青光眼发病,但鉴于口腔和眼部微生物群含有相似的细菌,可推测眼部微生物群也可能与疾病有关,二者的因果关系有待深入研究。Napolitano 等^[3]提出,口腔菌群生态失调引发的慢性炎症,可能通过细菌及其产物通过血液或淋巴系统扩散至视神经激活小胶质细胞,导致 RGCs 表观遗传学改变,此过程可能是青光眼的发病机制之一。Tonetti 等^[32]发现牙周炎与炎症标志物(如 C 反应蛋白、纤维蛋白原和白细胞介素-6 等)水平升高有关,并导致血管内皮细胞功能障碍。而内皮功能障碍可导致血流介导的血管舒张受损,引起视神经灌注不良,从而导致青光眼的发生^[33]。

因此,类似于肠道微生物群平衡失调,我们总结口腔共生微生物群平衡失调导致青光眼视神经损害的可能机制如下:(1)免疫反应导致 RGCs 变性:口腔微生物组平衡失调,细菌及其活性产物引发机体免疫反应,通过 TLR4 信号传导和补体上调介导的视网膜和视神经中小胶质细胞的激活,导致 RGCs 丢失;(2)细菌产物毒性作用导致视神经变性:某些细菌的产物通过诱导小胶质细胞和星形胶质细胞中促炎因子的产生,介导 RGCs 的毒性作用;(3)血管内皮细胞功能障碍:口腔微生物组平衡失调可诱发慢性亚临床全身炎症,致视网膜血管内皮细胞功能障碍和 RGCs 损伤。目前,口腔共生微生物和青光眼发病机制的因果关系尚未明确。今后需对宿主-细菌相互作用所涉及的机制进行深入研究,以了解口腔共生微生物群在感染性、炎症性及自身免疫性眼病中的病理生理学机制,阐明口腔细菌向眼内迁移所涉及的具体机制,为青光眼的预防和治疗应用提供临床及实验依据。

3 眼表微生物群与青光眼

健康个体的结膜、睑缘和泪液中含有独特的微生物种群^[34]。相对于存在于肠道、口腔、鼻腔和皮肤中的人体微生物组,健康的眼睛具有小而独特且广泛的微生物组,多样性较低^[35]。像肠黏膜一样,眼表通过精细的免疫调节来保持其完整性和体内平衡,眼表微生物群(ocular surface microbiome, OSM)的存在具有重要免疫调节作用,可增强对眼部病原体感染的抵抗^[36-37]。得益于大量研究和检测技术的进步,目前已从结膜拭子中鉴定出 500 多个细菌属^[38]。正常健康眼中培养最丰富的细菌微生物是凝固酶阴性葡萄球菌、不动杆菌、甲基杆菌、丙酸杆菌、假单胞菌、链球菌、鞘氨毛菌和棒状杆菌^[39-40]。

Chang 等^[41]对比了单眼使用降眼压药物的青光眼患者与健康对照组 OSM,发现使用降眼压药物的眼表呈现高度多样化的革兰阴性菌,显著区别于健康对照眼表的主要革兰阳性菌,然而青光眼患者用药眼和对侧未用药眼之间的微生物组没有差异。推测可能原因是,两只眼的眼表微生物组可能构成一个微生物生态系统,而非两个独立的系统^[42],左右眼微生物组之间的相似性可能是通过揉眼,或通过连接左右结膜的泪道和鼻黏膜机械转移生物体,因此单眼药物暴露足以驱动对侧眼发生类似变化。Honda 等^[43]同样发现,与健康对照组相比,接受局部降眼压药物的青光眼患者结膜革兰阴性菌的丰度增加,但该

研究仅限于可培养的微生物。Spörri 等^[44]提出 OSM 与泪液蛋白组之间的相互作用也可能在青光眼发病中发挥作用,青光眼患者眼表与免疫相关的泪液蛋白较健康对照组明显富集。

革兰阳性菌群平衡破坏可能增加感染及炎症风险。一项眼表疾病的小鼠模型研究证实,眼表存在的乳杆菌可诱导结膜中 $\gamma\delta$ T 细胞产生白细胞介素-17^[45],而白细胞介素-17 已被证明可诱导视网膜胶质细胞活化,释放炎症因子,造成免疫微环境改变,介导 RGCs 凋亡^[46-47]。宏基因组推断分析预测,革兰阴性生物能够合成脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)——细胞质膜的一种成分,可作为内毒素与免疫细胞的 toll 样受体结合。在眼表, LPS 已被证实与 toll 样受体 4 相互作用,导致下游产生细胞因子和小胶质细胞活化^[48],可能与青光眼视神经变性有关。

综上所述,眼表共生菌群可能通过调节免疫反应造成 RGCs 损伤。但眼表共生菌群平衡失调是否与青光眼等内眼疾病相关仍是一个全新的研究领域,为深入了解眼表共生菌群在眼健康和疾病中的作用,未来研究仍需要对共生菌群的组成、数量变化、不同菌群的活力和功能特征,以及菌群间的生态平衡等方面进一步研究。

4 眼内共生微生物群与青光眼

传统观点认为眼内环境是无菌的,源于眼部封闭的解剖结构以及血-视网膜屏障提供的保护。除非由于非自然因素而被病原体入侵,否则眼内通常维持无菌。这导致眼部微生物群落的研究稀少,对其组成及其功能也所知甚少。然而,在内眼手术过程中或穿透性眼外伤后,可能会发生眼内污染。此外,某些细菌也可能在吞噬细胞内的自噬体中存活,并与细胞一起迁移穿过屏障,从肠道转移至眼等部位^[49]。

Wen 等^[50]在 2018 年应用高通量宏基因组和宏转录组测序技术,在不伴炎症的人和动物眼睛以及葡萄膜炎患者眼内均发现了不同的、个性化的微生物组,这或许可以潜在地解释眼内炎症过程中的某些现象。眼内微生物群可能是人体免疫系统无法接近或耐受的。眼细胞可以通过其表面的主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I 类分子处理和呈递外来肽,而不会立即诱导功能性免疫反应,一旦耐受性和/或物理屏障被破坏,针对病原微生物的特殊免疫反应就会启动并靶向在其表面呈现外来抗原的眼细胞。

2021 年, Xue 团队^[51]通过定量 PCR、阴染色透射电子显微镜、直接培养和高通量测序技术,证实既往被视为无菌的眼内环境存在低量的共生微生物群。该团队进一步利用宏基因组分析,前瞻性地评估了白内障、年龄相关性黄斑变性、青光眼患者的房水标本,证明患者眼内存在多种共生微生物群;且不同疾病患者的眼内共生微生物群存在疾病特异性表征,提示眼内微生物群的组成和功能可以与某些眼部疾病密切相关。Zavos 等^[52]在接受小梁切除术的 POAG 患者的小梁和虹膜标本中发现了 Hp。许多共生微生物可能与宿主共同进化,在眼内以“休眠”状态存在,诱导宿主对其免疫耐受^[53],这在理论上与眼部疾病中组织特异性微生物群生态失调的概念一致,因此眼内共

生微生物平衡失调可能与青光眼等威胁视力的疾病发病机制存在新的关联。

迄今为止,眼内微生物群仍可被视为“黑匣子”。共生微生物如何进入眼内空间及其对健康与疾病的影响,均未阐明。眼内组织血管化程度很高,含有多种类型的免疫细胞或免疫介质。眼内微生物群和眼内免疫微环境如何相互作用来调节自身免疫性眼病,如青光眼,仍是未解之谜。眼内微生物群如何调节先天性和继发性眼内免疫反应的难题有待回答,其过程很可能涉及多种炎症介质及多条分子通路的复杂作用^[50]。进一步研究青光眼患者眼中共生微生物群类型、比例和结构,对进一步认识青光眼的发病机制具有重要意义。

5 展望与未来

共生菌群是人体免疫系统的重要构成成分,在免疫系统的触发、促进与调节中均发挥重要作用。既往的临床和基础研究揭示了青光眼与微生物群的潜在联系,提示眼外、眼表及眼内共生微生物群及其代谢产物,可能直接或间接参与青光眼的发病过程。但共生微生物群否真正与青光眼的发生和发展存在因果关系,尚有待新证据证实。未来,通过对同一个体各个部位的微生物组进行整体研究分析,或许可以以一种全新的角度探究青光眼的病因及发病机制,为青光眼的预防、诊断和治疗提供新思路。

利益冲突 本文所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Consortium HMP. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome[J]. Nature, 2012, 486(7402): 207–214. DOI: 10.1038/nature11234.
- [2] NIH Human Microbiome Portfolio Analysis Team. A review of 10 years of human microbiome research activities at the US National Institutes of Health, Fiscal Years 2007–2016[J]. Microbiome, 2019, 7(1): 31. DOI: 10.1186/s40168-019-0620-y.
- [3] Napolitano P, Filippelli M, Davinelli S, et al. Influence of gut microbiota on eye diseases: an overview[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 750–761. DOI: 10.1080/07853890.2021.1925150.
- [4] 黄银花, 陈建苏, 唐仕波. 肠-视网膜轴机制及其与眼科疾病的相互作用[J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(11): 1053–1059. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20210201-00083.
- [5] 沈钱逸, 管怀进, 季敏. 肠道菌群在眼科疾病中的研究进展[J]. 中华实验眼科杂志, 2024, 42(6): 584–586. DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20200120-00036.
- [6] 李维义, 黄萍. 免疫与青光眼[J]. 中华实验眼科杂志, 2014, 32(5): 466–470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.05.017.
- [7] Li WY, Huang P. Immunization and glaucoma[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32(5): 466–470. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.05.017.
- [8] Chen H, Cho KS, Vu T, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma[J]. Nat Commun, 2018, 9(1): 3209. DOI: 10.1038/s41467-018-05681-9.
- [9] Tham YC, Li X, Wong TY, et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis[J]. Ophthalmology, 2014, 121(11): 2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- [10] Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism[J]. J Clin Invest, 2011, 121(6): 2242–2253. DOI: 10.1172/JCI44031.
- [11] Han K, Xu J, Xie F, et al. Engineering strategies to modulate the gut microbiome and immune system[J]. J Immunol, 2024, 212(2): 208–215. DOI: 10.4049/jimmunol.2300480.
- [12] Manfredo Vieira S, Hiltensperger M, Kumar V, et al. Translocation of a gut pathobiont drives autoimmunity in mice and humans[J]. Science, 2018, 359(6380): 1156–1161. DOI: 10.1126/science.aar7201.
- [13] Neurath MF, Artis D, Becker C. The intestinal barrier: a pivotal role in health, inflammation, and cancer[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2025, 10(6): 573–592. DOI: 10.1016/S2468-1253(24)00390-X.
- [14] 万欢, 王茜, 郭玉楠, 等. 幽门螺旋杆菌感染与原发开角型青光眼发病关联性的 Meta 分析[J]. 中华实验眼科杂志, 2016, 34(7): 639–644. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.014.
- [15] Wan H, Wang Q, Guo YN, et al. Association between Helicobacter pylori infection and primary open angle glaucoma: a meta analysis[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2016, 34(7): 639–644. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.07.014.
- [16] Douberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, et al. Association between active Helicobacter pylori infection and glaucoma: a systematic review and meta-analysis[J]. Microorganisms, 2020, 8(6): 894. DOI: 10.3390/microorganisms8060894.
- [17] Kountouras J, Zavos C, Papanikolaou IS, et al. Potential impact of Helicobacter pylori infection on primary-angle closure glaucoma and primary open-angle glaucoma pathophysiology[J]. Neuroscience, 2025, 567: 271–272. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2025.01.002.
- [18] Ala S, Maleki I, Sanjari Araghi A, et al. Helicobacter pylori eradication in the management of glaucoma[J]. Caspian J Intern Med, 2020, 11(2): 143–149. DOI: 10.22088/cjim.11.2.143.
- [19] Papaefthymiou A, Douberis M, Katsinelos P, et al. Impact of nitric oxide's bidirectional role on glaucoma: focus on Helicobacter pylori-related nitrosative stress[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1465(1): 10–28. DOI: 10.1111/nyas.14253.
- [20] Goyal A, Srivastava A, Sihota R, et al. Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients[J]. Curr Eye Res, 2014, 39(8): 823–829. DOI: 10.3109/02713683.2011.556299.
- [21] Izzotti A, Saccà SC, Longobardi M, et al. Mitochondrial damage in the trabecular meshwork of patients with glaucoma[J]. Arch Ophthalmol, 2010, 128(6): 724–730. DOI: 10.1001/archophthalmol.2010.87.
- [22] He Y, Leung KW, Zhang YH, et al. Mitochondrial complex I defect induces ROS release and degeneration in trabecular meshwork cells of POAG patients: protection by antioxidants[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2008, 49(4): 1447–1458. DOI: 10.1167/iovs.07-1361.
- [23] Almasieh M, Wilson AM, Morquette B, et al. The molecular basis of retinal ganglion cell death in glaucoma[J]. Prog Retin Eye Res, 2012, 31(2): 152–181. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2011.11.002.
- [24] Kotłowska-Kmieć A, Bakowska A, Szarszewski A, et al. Helicobacter pylori increases expression of proapoptotic markers Fas and FasL on CD4 lymphocytes in children[J]. Acta Biochim Pol, 2009, 56(3): 433–438.
- [25] Bell K, Und Hohenstein-Blaul N, Teister J, et al. Modulation of the immune system for the treatment of glaucoma[J]. Curr Neuropharmacol, 2018, 16(7): 942–958. DOI: 10.2174/1570159X15666170720094529.
- [26] 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.
- [27] Tuganbaev T, Yoshida K, Honda K. The effects of oral microbiota on health[J]. Science, 2022, 376(6596): 934–936. DOI: 10.1126/

- science. abn1890.
- [26] Astafurov K, Elhawry E, Ren L, et al. Oral microbiome link to neurodegeneration in glaucoma[J]. PLoS One, 2014, 9(9): e104416. DOI: 10.1371/journal.pone.0104416.
- [27] Polla D, Astafurov K, Hawry E, et al. A pilot study to evaluate the oral microbiome and dental health in primary open-angle glaucoma[J]. J Glaucoma, 2017, 26(4): 320–327. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000465.
- [28] Sun KT, Shen TC, Chen SC, et al. Periodontitis and the subsequent risk of glaucoma: results from the real-world practice[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 17568. DOI: 10.1038/s41598-020-74589-6.
- [29] Yoon BW, Lim SH, Shin JH, et al. Analysis of oral microbiome in glaucoma patients using machine learning prediction models[J]. J Oral Microbiol, 2021, 13(1): 1962125. DOI: 10.1080/20002297.2021.1962125.
- [30] Arjunan P, Swaminathan R. Do oral pathogens inhabit the eye and play a role in ocular diseases? [J]. J Clin Med, 2022, 11(10): 2938. DOI: 10.3390/jcm11102938.
- [31] Pasquale LR, Hyman L, Wiggs JL, et al. Prospective study of oral health and risk of primary open-angle glaucoma in men: data from the health professionals follow-up study[J]. Ophthalmology, 2016, 123(11): 2318–2327. DOI: 10.1016/j.optha.2016.07.014.
- [32] Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L, et al. Treatment of periodontitis and endothelial function[J]. N Engl J Med, 2018, 378(25): 2450. DOI: 10.1056/NEJMx180022.
- [33] Su WW, Cheng ST, Ho WJ, et al. Glaucoma is associated with peripheral vascular endothelial dysfunction[J]. Ophthalmology, 2008, 115(7): 1173–1178. e1. DOI: 10.1016/j.optha.2007.10.026.
- [34] Doan T, Akileswaran L, Andersen D, et al. Paucibacterial microbiome and resident DNA virome of the healthy conjunctiva[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2016, 57(13): 5116–5126. DOI: 10.1167/iovs.16-19803.
- [35] Lu LJ, Liu J. Human microbiota and ophthalmic disease[J]. Yale J Biol Med, 2016, 89(3): 325–330.
- [36] Ozkan J, Willcox MD. The ocular microbiome: molecular characterisation of a unique and low microbial environment[J]. Curr Eye Res, 2019, 44(7): 685–694. DOI: 10.1080/02713683.2019.1570526.
- [37] Gagliano C, Salvat ML, Musa M, et al. Bacterial insights: unraveling the ocular microbiome in glaucoma pathogenesis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2024, 29(8): 310. DOI: 10.31083/j.fbl2908310.
- [38] St Leger AJ, Caspi RR. Visions of eye commensals: the known and the unknown about how the microbiome affects eye disease[J]. Bioessays, 2018, 40(11): e1800046. DOI: 10.1002/bies.201800046.
- [39] Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2011, 52(8): 5408–5413. DOI: 10.1167/iovs.10-6939.
- [40] Willcox MD. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface[J]. Exp Eye Res, 2013, 117: 99–105. DOI: 10.1016/j.exer.2013.06.003.
- [41] Chang CJ, Somohano K, Zemsky C, et al. Topical glaucoma therapy is associated with alterations of the ocular surface microbiome[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2022, 63(9): 32. DOI: 10.1167/iovs.63.9.32.
- [42] Cavuoto KM, Mendez R, Miller D, et al. Effect of clinical parameters on the ocular surface microbiome in children and adults[J]. Clin Ophthalmol, 2018, 12: 1189–1197. DOI: 10.2147/OPHTH.S166547.
- [43] Honda R, Toshida H, Suto C, et al. Effect of long-term treatment with eyedrops for glaucoma on conjunctival bacterial flora[J]. Infect Drug Resist, 2011, 4: 191–196. DOI: 10.2147/IDR.S24250.
- [44] Spörri L, Uldry AC, Kreuzer M, et al. Exploring the ocular surface microbiome and tear proteome in glaucoma[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 6257. DOI: 10.3390/ijms25116257.
- [45] St Leger AJ, Desai JV, Drummond RA, et al. An ocular commensal protects against corneal infection by driving an interleukin-17 response from mucosal $\gamma\delta$ T cells[J]. Immunity, 2017, 47(1): 148–158. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.014.
- [46] Qiu AW, Huang DR, Li B, et al. IL-17A injury to retinal ganglion cells is mediated by retinal Müller cells in diabetic retinopathy[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(11): 1057. DOI: 10.1038/s41419-021-04350-y.
- [47] Liu Z, Qiu AW, Huang Y, et al. IL-17A exacerbates neuroinflammation and neurodegeneration by activating microglia in rodent models of Parkinson's disease[J]. Brain Behav Immun, 2019, 81: 630–645. DOI: 10.1016/j.bbi.2019.07.026.
- [48] 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.
- [49] O'Keeffe KM, Wilk MM, Leech JM, et al. Manipulation of autophagy in phagocytes facilitates staphylococcus aureus bloodstream infection[J]. Infect Immun, 2015, 83(9): 3445–3457. DOI: 10.1128/IAI.00358-15.
- [50] Wen X, Hu X, Miao L, et al. Epigenetics, microbiota, and intraocular inflammation: new paradigms of immune regulation in the eye[J]. Prog Retin Eye Res, 2018, 64: 84–95. DOI: 10.1016/j.preteyeres.2018.01.001.
- [51] Xue W, Li JJ, Zou Y, et al. Microbiota and ocular diseases[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 759333. DOI: 10.3389/fcimb.2021.759333.
- [52] Zavos C, Kountouras J, Sakkiak G, et al. Histological presence of *Helicobacter pylori* bacteria in the trabeculum and iris of patients with primary open-angle glaucoma[J]. Ophthalmic Res, 2012, 47(3): 150–156. DOI: 10.1159/000330053.
- [53] Deng Y, Ge X, Li Y, et al. Identification of an intraocular microbiota[J]. Cell Discov, 2021, 7(1): 13. DOI: 10.1038/s41421-021-00245-6.

(收稿日期: 2025-01-13 修回日期: 2025-08-10)

(本文编辑: 张宇 骆世平)

读者·作者·编者

本刊对来稿中电子版图片的要求

自我刊开通网上投稿以来,作者均采用将 Word 文档从网上在线投稿的方式,但部分来稿中所包含的图片像素较低,这些图片便于网上审稿,并不能用于制版印刷。因为显示器与彩印纸品的色彩形成截然不同,显示器应用红、绿、蓝的三原色原理发射光线形成图像,这种色彩形成的原理被称为 RGB 模式;而彩色印刷品是蓝、红、黄、黑四色油墨印制在纸制品上来形成彩色图像,这种原理被称为 CMYK 模式。那些在显示器上看起来比较清晰但分辨率较低的图片在实际印刷时不能转换为高质量 CMYK 模式的图片。为了保证论文的刊出质量及本刊的印刷出版质量,如果作者的来稿中附有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、细胞图,请作者将原图保存为 TIFF 格式或 JPG 格式,图片的分辨率至少 300 dpi。

(本刊编辑部)

