

# 肠道菌群在眼病中的作用研究进展

姜佳译, 陆培荣

引用: 姜佳译, 陆培荣. 肠道菌群在眼病中的作用研究进展. 国际眼科杂志 2023; 23(7): 1153-1157

基金项目: 江苏省科教强卫医学创新团队暨领军人才项目 (No. CXTDA2017039)

作者单位: (215006) 中国江苏省苏州市, 苏州大学附属第一医院眼科

作者简介: 姜佳译, 在读硕士研究生, 研究方向: 致盲性眼病的基础研究。

通讯作者: 陆培荣, 毕业于日本金泽大学, 博士, 主任医师, 教授, 研究方向: 重要致盲性眼病的临床及基础研究. lupeirong@suda.edu.cn

收稿日期: 2022-09-22 修回日期: 2023-05-29

## 摘要

研究发现肠道菌群通过神经、免疫、内分泌等系统与机体进行着精密的双向调节, 在健康维系中扮演着重要的作用。肠道菌群不仅在肠道产生局部作用, 还对宿主全身的多器官、系统产生影响。肠道菌群失调在青光眼、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变以及年龄相关性黄斑变性等的发展中起着重要作用。动物实验及临床研究证明, 肠道菌群及相关的代谢物 (包括来源于菌群与宿主) 都对眼部疾病有着至关重要的影响。因此, 调控肠道菌群或代谢物可能有利于眼部稳态的维持或相关眼病的治疗。本文就肠道菌群与几种常见眼部疾病关系的研究进展进行综述, 以期对相关研究领域提供潜在的转化研究和治疗靶点。

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

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2023.7.18

## Research progress on the role of gut microbiota in ocular diseases

Jia-Yi Jiang, Pei-Rong Lu

**Foundation item:** Jiangsu Provincial Medical Innovation Team (No. CXTDA2017039)

Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Pei-Rong Lu. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215006, Jiangsu Province, China. lupeirong@suda.edu.cn

Received: 2022-09-22 Accepted: 2023-05-29

## Abstract

• Many studies have confirmed that gut microbiota plays a pivotal role in human health. It affects multiple organ systems other than the digestive tract. The bidirectional communication between the microbiota and the human

body is finely orchestrated by different systems, including the nervous, immune, and endocrine systems. Moreover, intestinal flora imbalance plays an important role in the occurrence and development of ocular diseases such as glaucoma, uveitis, diabetic retinopathy, and age-related macular degeneration. Multiple microbiota and related metabolite (involving both microbe and host) both impact ocular diseases in animal models and demonstrate striking associations in clinical studies. Therefore, modulation of gut microbiota and metabolite may be beneficial for the maintenance of ocular homeostasis and the treatment of related ocular diseases. This article reviews the recent progress in the studies on relationship between intestinal microorganisms and several common ocular diseases, providing therapeutic targets for potential translational investigations within this research field.

• **KEYWORDS:** gut microbiota; glaucoma; uveitis; diabetic retinopathy; age-related macular degeneration

**Citation:** Jiang JY, Lu PR. Research progress on the role of gut microbiota in ocular diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023; 23(7): 1153-1157

## 0 引言

人类肠道是一个复杂的生态系统, 其中定植的大量微生物称为肠道菌群, 包括细菌如厚壁菌、拟杆菌、真菌、病毒等<sup>[1]</sup>。肠道菌群自人出生定植于肠道, 随着人体的生长和衰老而动态变化并维持一定的稳态, 并对维持人体正常生理功能有重要作用, 其在机体免疫、代谢、结构和神经系统中承担着一些基本功能<sup>[1]</sup>。肠道菌群与宿主基因型、饮食结构、生活方式、免疫反应等有关, 其稳态的破坏与多种疾病有相关性, 如炎症性肠病、糖尿病、心血管疾病<sup>[2-3]</sup>等, 同时越来越多的研究表明, 肠道菌群与宿主眼健康有关, 其在青光眼、葡萄膜炎、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 和年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 中都起到一定的作用<sup>[4-6]</sup>。本文就肠道菌群与几种常见眼部疾病的关系进行综述。

## 1 肠道菌群与青光眼

青光眼是一种以神经退行性病变为特征的致盲性眼病, 常表现为视网膜神经节细胞凋亡、视神经萎缩和视野缺损<sup>[7-8]</sup>。造成青光眼组织损伤的主要原因是眼压升高, 临床实践中降眼压一直作为一种有效的治疗手段。有研究发现, 幽门螺旋杆菌感染可能影响宿主的的眼压。青光眼患者房水中的幽门螺旋杆菌抗体 IgG 显著高于对照组, 抗体的效价与青光眼的严重程度呈正相关<sup>[9]</sup>, 幽门螺旋杆菌感染与青光眼的发生有相关性, 其中活动性的感染状态与青光眼发生的关联性最强<sup>[10-11]</sup>。幽门螺旋杆菌可能引起炎症因子的释放, 继而引起全身活性氮含量增加, 线粒体

损伤和神经节细胞凋亡、血管舒张收缩功能障碍,继而引起眼压升高和视神经损伤<sup>[12]</sup>。

此外,肠道菌群的代谢产物也对眼内压产生影响。肠道产物硫化氢可以降低青光眼兔的眼压,保护视网膜功能<sup>[13-14]</sup>。硫化氢可以阻断兴奋性氨基酸神经递质的作用,促进房水流出。肠道菌群代谢物丁酸盐对于肠道屏障和肠上皮细胞损伤修复有促进作用,Skrzypecki等<sup>[15]</sup>发现丁酸盐可以降低正常血压大鼠的眼压,并且这种作用独立于眼交感神经作用以及血压变化,其具体机制还有待于进一步研究。

除了眼压,越来越多的证据表明免疫异常可能是一个独立于眼压的青光眼危险因素<sup>[16]</sup>。Chen等<sup>[17]</sup>发现,短暂的眼压升高可以使正常小鼠体内的T细胞持续性渗入视网膜,从而导致视网膜神经节细胞变性,但在无菌鼠中不会发生T细胞浸润及神经节细胞的变性。这提示共生菌群在青光眼导致的T细胞视网膜浸润,以及神经损伤中起到重要作用。

Gong等<sup>[18]</sup>采用16S rRNA测序对原发性开角型青光眼患者和健康对照组的肠道菌群进行分析,并研究肠道菌群、宿主循环代谢物与临床表型之间的关系。结果显示,大部分原发性开角型青光眼患者中普雷沃氏菌科、不明肠杆菌科和大肠杆菌属显著增多,而巨单胞菌属和普通拟杆菌属明显减少。患者平均视力与布劳特氏菌属呈负相关,平均视野缺损值与柔嫩梭菌属呈负相关,平均神经纤维层厚度与链球菌呈正相关<sup>[18]</sup>。最新的研究发现,间歇性禁食通过促进肠道革兰氏阳性菌产生3-吡啶丙酸,继而促进轴突再生和神经修复<sup>[19]</sup>。这提示青光眼患者或许可以通过饮食限制,改善肠道菌群,减缓视神经的损伤。

## 2 肠道菌群与葡萄膜炎

葡萄膜炎是一种累及虹膜、睫状体、玻璃体、脉络膜、视网膜及视网膜血管的炎性疾病,其病因有感染、自身免疫、药物等,其中自身免疫因素引起的葡萄膜炎最为常见。人白细胞抗原B27(human leucocyte antigen B27, HLA-B27)是急性葡萄膜炎的主要危险因素之一,HLA-B27转基因大鼠及HLA-B27敲除大鼠的肠道菌群与正常大鼠表现出差异,利用BRISK算法与16S rRNA技术,将表达HLA-B27和人 $\beta$ 2微球蛋白的转基因Lewis大鼠与野生型大鼠的盲肠菌群进行比较,结果显示,转基因大鼠普雷沃菌和普通拟杆菌属的丰度增加,嗜黏蛋白阿克曼菌与理研菌科丰度降低,其中普雷沃菌种与人类风湿性关节炎的发生有关<sup>[20]</sup>,普通拟杆菌与Fischer大鼠产生结肠炎有关<sup>[21]</sup>,这两种菌群的丰度增加提示肠道菌群可能通过炎症反应参与自身免疫性葡萄膜炎的发生<sup>[22]</sup>。

实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)模型通过给予小鼠外源性视网膜光感受器间维生素A类结合蛋白,激活免疫细胞,获得对葡萄膜的免疫活性构建而成。有研究发现,在EAU小鼠中,肠道通透性的增加与肠道菌群改变、载脂蛋白生成和葡萄膜炎的高峰一致<sup>[23]</sup>。而口服抗生素后EAU小鼠盲肠内厚壁菌门、拟杆菌门、 $\alpha$ -变形菌纲显著减少, $\gamma$ -变形菌纲数量的增加,淋巴结和视网膜Treg细胞数量增加,效应T细胞和炎症因子减少,临床评分显著降低<sup>[24]</sup>。

在自发性自身免疫性葡萄膜炎模型中,小鼠T细胞激活不依赖于外源性抗原刺激,其发病机制可能更接近人葡萄膜炎。在这种葡萄膜炎模型中,T细胞在未接触过视网膜抗原的情况下,对肠道菌群的非同源抗原产生应答并产生IL-17A,从而引起葡萄膜炎<sup>[25]</sup>。并且,葡萄膜炎小鼠口服短链脂肪酸后,肠道趋化因子减少,抑制效应T细胞向眼部迁移,诱导调节性T细胞数量增加,从而改善葡萄膜炎的症状<sup>[26]</sup>。

肠道菌群可能是葡萄膜炎发生的始动因素,或作为辅助因素参与自身免疫通路。尽管自身免疫性葡萄膜炎目前的治疗方案多种多样,包括糖皮质激素、非甾体抗炎药、免疫抑制剂等都展现出一定的疗效,但药物副作用较多、病情易反复<sup>[27]</sup>,调控肠道菌群及其代谢物可能为非感染性葡萄膜炎的治疗提供新的思路。

## 3 肠道菌群与 DR

DR是糖尿病的严重并发症之一,发病机制复杂,目前认为慢性炎症、氧化应激以及胰岛素抵抗是DR发生的重要机制<sup>[28]</sup>。根据是否有新生血管可分为非增殖性糖尿病视网膜病变(non-proliferative diabetic retinopathy, NPDR)和增殖性糖尿病视网膜病变(proliferative diabetic retinopathy, PDR)。有研究证明糖尿病患者的肠道菌群与正常受试者有差异。和健康人相比,T2DM患者中厚壁菌门的数量明显降低,梭状杆菌属比例降低<sup>[29]</sup>。部分研究发现糖尿病患者拟杆菌门与拟杆菌属的比例升高<sup>[30]</sup>。然而,也有研究报道糖尿病患者上述两种菌群的丰度降低<sup>[31]</sup>,不同研究中糖尿病患者菌群的差异可能由受试者的饮食、生活习惯和其他因素造成。动物实验显示,db/db小鼠肠道菌群也产生了变化,疣微菌门及软壁菌门数量增加,而拟杆菌门及厚壁菌门数量降低<sup>[32]</sup>。

肠道菌群及其代谢物可能对DR的发生发展产生重要影响,其中主要包括次级胆汁酸、短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)、氧化三甲胺(trimethylamine N-oxide, TMAO)和吡啶2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)。

次级胆汁酸由肠道菌群代谢宿主分泌的初级胆汁酸生成,包括牛磺熊去氧胆酸等,其主要辅助蛋白和脂质的吸收。T2DM患者厚壁菌门丰度与胆汁酸及结合物的变化成正相关,采取间断性进食后,db/db小鼠体内厚壁菌门含量增加,牛磺熊去氧胆酸含量增加,其通过抑制炎症、抵抗氧化应激、修复血-视网膜屏障来保护视网膜<sup>[32-33]</sup>,同时可以增加GLP-1的分泌,降低血糖水平<sup>[34]</sup>。

TMAO主要由胆碱等前体物质经过肠道菌群代谢为三甲胺,再经由肝脏转化生成。基于美国国家健康与营养调查(NHANES)2005~2008年的横断面数据分析结果显示,膳食胆碱摄入水平升高与DR发生的可能性增加具有相关性,这种相关性在女性糖尿病患者中更为显著<sup>[35]</sup>。

为进一步探索血浆TMAO与DR的相关性,Liu等<sup>[36]</sup>对2型糖尿病患者血浆TMAO浓度进行横断面研究,发现伴DR的糖尿病患者血浆TMAO水平显著高于无DR患者;糖尿病患者TMAO血浆水平的程度越高,患DR的可能性更大或程度更严重。在诊断模型中,纳入TMAO作为独立危险因素,对于DR的诊断识别能力提高10.7%



(IDI = 10.7%), 显示外周血 TMAO 对 DR 的诊断价值。既往研究发现, 较高血浆 TMAO 水平与糖尿病的发生、糖尿病相关心血管事件、较差的肾脏功能和较高的死亡率具有显著相关性, TMAO 是独立于血糖和传统危险因素的一个新的生物学标志物<sup>[37-38]</sup>。TMAO 通过激活 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎症小体等多种途径引起血管的氧化应激损伤及炎症反应<sup>[39-40]</sup>。在 DR 中, TMAO 也可能作为一个独立危险因素促进病变的发生和发展, 这提示糖尿病人群应关注日常胆碱的摄入量, 利于控制 DR 的发生发展。

肠道菌群代谢产生的短链脂肪酸主要包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐, SCFA 在维持肠道屏障功能和稳态中有着重要的作用, 它可以诱导胰高血糖素样肽-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1) 分泌增加、降低血糖、减缓炎症反应, 从而维持视网膜稳态。

Shen 等<sup>[41]</sup>发现 1 型糖尿病大鼠摄入必需脂肪酸后, 瘤胃球菌属、拟普雷沃氏菌属、普雷沃氏菌科丰度增加, 肠道 SCFA 水平升高, 次级胆汁酸水平升高, 血糖和血脂水平明显改善, 视网膜厚度趋近正常, 组织中的炎症因子水平显著降低。同时, PDR 患者房水中脂氧素 A4 (必需脂肪酸的代谢物, 具有抗炎作用) 水平比正常对照显著降低。

Laurans 等<sup>[42]</sup>发现肠道菌群通过调节色氨酸代谢中的关键酶 IDO 影响代谢类疾病。对 DR 患者的血清中的 IDO、色氨酸及其代谢物进行分析, IDO、犬尿氨酸、犬尿喹啉酸和 3-羟基犬尿氨酸的水平相较于正常受试者显著升高, 在 PDR 患者中升高更为明显<sup>[43]</sup>。相较于没有发生视网膜病变的糖尿病对照组, DR 患者和 DR 小鼠的视网膜中 IDO 与炎症细胞因子  $\gamma$ -干扰素 (interferon  $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 的水平升高, 在人视网膜微血管内皮细胞 (human retinal microvascular endothelial cells, HREC) 细胞中阻断 IDO 可以引起活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 水平下降、细胞凋亡减少<sup>[44]</sup>。因此, 通过增加有益菌群, 有利于提升人体次级胆汁酸、SCFA 的浓度, 减少 TMAO 及 IDO 含量, 从而保护视网膜功能。

#### 4 肠道菌群与 ARMD

ARMD 是一种引起中心视力进行性下降的退行性疾病, 常累及黄斑部。根据临床症状和病理类型不同分为干性黄斑变性、湿性黄斑变性。许多因素会促进 ARMD 的发生, 包括营养、基因、环境以及肠道菌群的变化<sup>[45]</sup>。这些因素之间相互依赖, 互为因果。

肠道菌群与 ARMD 的发生发展有着密切的关系, 其可能通过代谢物对视网膜产生影响。经过宏基因组测序, Zinkernagel 等<sup>[46]</sup>发现相对于健康对照, ARMD 患者厌氧棍状杆菌属、颤螺旋菌属、瘤胃球菌属、优杆菌属相对富集, 埃氏拟杆菌属较少。ARMD 患者肠道菌群 L-丙氨酸发酵、谷氨酸降解和精氨酸生物合成通路相关基因富集, 脂肪酸延长相关基因表达下降。也有研究显示 ARMD 患者厚壁菌纲丰度显著增加, 而颤杆菌属与拟杆菌属的丰度在正常人中较高<sup>[47]</sup>。因此, 厚壁菌门可能促进 ARMD 的发生, 可以作为 ARMD 的生物标志物, 而拟杆菌属起到保

护视网膜的作用。通过粪便移植, 可以让老年小鼠的肠道菌群拥有年轻小鼠的特征, 并且年龄相关的视网膜炎症反应、视网膜色素上皮细胞 (retinal pigment epithelium, RPE) 和 Bruch 膜间补体 C3 的沉积也得到改善<sup>[48-49]</sup>。

许多研究证明, 饮食和营养因素会影响肠道菌群的结构与 ARMD 的发生发展。高糖饮食的小鼠会产生类似 ARMD 的表现, 如 RPE 层萎缩、光感受器变性、脂褐素沉积, 而在摄入总能量相同的情况下, 低糖饮食的小鼠不会产生类似的改变。从高糖饮食转换为低糖饮食后, 非靶向代谢组学显示, 肠道菌群产生的血清素等对视网膜有保护作用, 小鼠的视网膜病变发展减缓甚至有所恢复<sup>[49]</sup>。

经微生物群分类分析, 梭菌目丰度增加与高糖饮食、ARMD 特征性视网膜改变有关, 而拟杆菌目则与低糖饮食、ARMD 的保护作用有关<sup>[50]</sup>。关于饮食与 ARMD 发生的研究 AREDS I 和 II 证明, 补充多种营养素, 包括矿物质、维生素、类胡萝卜素等, 可以降低晚期 ARMD 发展的风险<sup>[51-52]</sup>。在激光诱导湿性 ARMD 模型中<sup>[53]</sup>, 高脂饮食饲养小鼠肠道拟杆菌门丰度降低, 而厚壁菌门丰度提高, 脉络膜新生血管 (choroidal neovascularization, CNV) 病变程度明显高于正常饮食小鼠。

通过分析微生物组与临床元数据, Zysset-Burri 等<sup>[47]</sup>发现肠道菌群、补体系统与新生血管性 ARMD 有关。ARMD 患者肠道菌群基因富集于嘌呤核糖核苷酸降解通路, 而嘌呤核糖核苷酸降解异常可能导致免疫功能异常, 引起自身免疫性疾病<sup>[54]</sup>。补体因子 H (CFH) 作为补体系统中抑制炎症进展的成员, 其突变与 ARMD 的发生有关<sup>[55]</sup>。进一步研究发现, 肠道菌群中的拟杆菌属与瘤胃球菌属与 CFH1 亚型呈负相关。梭菌目丰度与 CFH3 表达正相关, 与 CFH1、CFH2 表达呈负相关; 厚壁菌纲丰度与 CFH3 表达呈正相关。

#### 5 其他

Graves 病 (Graves' disease, GD) 是一种组织特异性自身免疫病, 约 20% 患者会发生 Graves 眼病, 表现为眶内细胞外基质增生、脂肪形成、组织重构等。Masetti 等<sup>[56]</sup>利用 16S rRNA 测序及肠道菌群培养对表现出 Graves 眼病的促甲状腺激素受体 (thyroid stimulating hormone receptor, TSHR) 免疫鼠进行分析, 观察到其厚壁菌门丰度升高, 拟杆菌门丰度降低。这与 GD 患者发生眼病时肠道菌群拟杆菌门比例显著降低一致。梭菌纲及芽孢杆菌纲数目与眼眶脂肪组织增生呈正相关。尽管不同实验室建立的 Graves 眼病模型鼠甲状腺刺激抗体 (thyroid stimulating antibody, TSAb) 水平、炎症水平及眼眶病理学改变有所不同, 其肠道菌群组成也有所不同, 但 Sajad 等<sup>[57]</sup>发现通过抗生素清肠达到减少肠道菌群丰度和数量, 可以整体改善 GD 小鼠全身及眼部症状, 相反, 移植 Graves 眼病患者粪便的小鼠导致眶周脂肪组织增生。此外, 有证据认为干眼以及干燥综合征导致的干眼与肠道菌群失衡有关。抗生素导致的肠道菌群改变会使小鼠杯状细胞数目减少, 炎症因子增多、引流淋巴结炎症细胞增多, 干眼加剧<sup>[58-59]</sup>。Wu 等<sup>[60]</sup>发现高脂饮食可以诱导小鼠出现类似干眼的症状。临床研究显示干眼与干燥综合征干眼患者肠道中拟杆菌门比例上升、厚壁菌门比例下降<sup>[59-61]</sup>, 普拉梭菌比例上

升<sup>[62-63]</sup>。尽管目前尚未发现某一特定类型的菌群会引起干燥综合征干眼或干眼,但以上研究发现证实肠道菌群失调与干眼相关。

## 6 总结

越来越多证据表明肠道菌群与眼部健康有关,证实了肠-眼轴的存在。突飞猛进的组学技术让我们认识到肠道菌群与眼部疾病的相关性,目前已知肠道菌群通过产生免疫和炎症相关因子、代谢物 SCFA 和 TMAO 等调节宿主免疫系统,参与宿主代谢途径、影响表观遗传学修饰等。也有证据显示肠道屏障功能破坏时,微生物会进入血液系统,诱导机体产生抗体,引起对眼部组织的交叉免疫。既往研究多聚焦于肠道菌群与眼部疾病的相关性,而二者之间的因果关系尚不清楚。Liu 等<sup>[64]</sup>通过孟德尔随机化分析证明肠道菌群变化与 DR 的发生有因果关系,为肠-眼轴的存在提供了新的证据。未来还需要更多的研究证实肠道菌群在眼部疾病发生发展中是否起到始动作用。然而目前对肠道菌群的认识还有许多不足,包括健康人群肠道菌群的多样性及差异、各种菌群的特征及对宿主的影响、其与系统性疾病或局部疾病的双向调节。许多肠道微生物的分类及作用鲜为人知,包括病毒、真菌、噬菌体、古细菌等。有研究表明,益生菌和益生元可以改善肠道菌群的组成,以及下游的代谢物来调节免疫相关的干眼<sup>[65]</sup>。随着研究技术的发展,我们可以更好地理解肠道菌群在眼部疾病中的作用,这将有利于为难治性眼病开发新的治疗靶点。我们期望通过非医疗干预手段,如通过改变饮食习惯、使用益生菌和益生元调控肠道菌群,从而改善眼部疾病或维持眼健康,甚至通过监控和调整肠道菌群达到预防眼病的目的。此外,肠道菌群有望作为生物标志物,在眼部疾病的诊断中起到作用。

## 参考文献

- 1 Adak A, Khan MR. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(3):473-493
- 2 Witkowski M, Weeks TL, Hazen SL. Gut microbiota and cardiovascular disease. *Circ Res* 2020;127(4):553-570
- 3 Lavelle A, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020;17(4):223-237
- 4 Bringer MA, Gabrielle PH, Bron AM, et al. The gut microbiota in retinal diseases. *Exp Eye Res* 2022;214:108867
- 5 Floyd JL, Grant MB. The gut-eye axis: lessons learned from murine models. *Ophthalmol Ther* 2020;9(3):499-513
- 6 Wang YX, Panda-Jonas S, Jonas JB. Optic nerve head anatomy in myopia and glaucoma, including parapapillary zones alpha, beta, gamma and delta: Histology and clinical features. *Prog Retin Eye Res* 2021;83:100933
- 7 Agarwal P, Agarwal R. Tackling retinal ganglion cell apoptosis in glaucoma: role of adenosine receptors. *Expert Opin Ther Targets* 2021;25(7):585-596
- 8 Cavuoto KM, Banerjee S, Galor A. Relationship between the microbiome and ocular health. *Ocul Surf* 2019;17(3):384-392
- 9 Kountouras J, Mylopoulos N, Konstas AGP, et al. Increased levels of Helicobacter pylori IgG antibodies in aqueous humor of patients with primary open-angle and exfoliation glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(11):884-890
- 10 Douberis M, Papaefthymiou A, Polyzos SA, et al. Association

- between active helicobacter pylori infection and glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Microorganisms* 2020;8(6):894
- 11 Zeng J, Liu HH, Liu XA, et al. The relationship Between Helicobacter pylori Infection and open-angle glaucoma: a meta-analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56(9):5238-5245
- 12 Papaefthymiou A, Douberis M, Katsinelos P, et al. Impact of nitric oxide's bidirectional role on glaucoma: focus on helicobacter pylori-related nitrosative stress. *Ann N Y Acad Sci* 2020;1465(1):10-28
- 13 Salvi A, Bankhele P, Jamil J, et al. Effect of hydrogen sulfide donors on intraocular pressure in rabbits. *J Ocul Pharmacol Ther* 2016;32(6):371-375
- 14 Ohia SE, Robinson J, Mitchell L, et al. Regulation of aqueous humor dynamics by hydrogen sulfide: potential role in glaucoma pharmacotherapy. *J Ocul Pharmacol Ther* 2018;34(1-2):61-69
- 15 Skrzybecki J, Żera T, Ufnal M. Butyrate, a gut bacterial metabolite, lowers intraocular pressure in normotensive but not in hypertensive rats. *J Glaucoma* 2018;27(9):823-827
- 16 Wang LX, Wei X. T cell-mediated autoimmunity in glaucoma neurodegeneration. *Front Immunol* 2021;12:803485
- 17 Chen HH, Cho KS, Khanh Vu TH, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun* 2018;9(1):3209
- 18 Gong HJ, Zhang SM, Li QG, et al. Gut microbiota compositional profile and serum metabolic phenotype in patients with primary open-angle glaucoma. *Exp Eye Res* 2020;191:107921
- 19 Serger E, Luengo-Gutierrez L, Chadwick JS, et al. The gut metabolite indole-3 propionate promotes nerve regeneration and repair. *Nature* 2022;607(7919):585-592
- 20 Scher JU, Szczesnak A, Longman RS, et al. Expansion of intestinal Prevotella copri correlates with enhanced susceptibility to arthritis. *Elife* 2013;2:e01202
- 21 Hoentjen F, Welling GW, Harmsen HJM, et al. Reduction of colitis by prebiotics in HLA-B27 transgenic rats is associated with microflora changes and immunomodulation. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11(11):977-985
- 22 Lin P, Bach M, Asquith M, et al. HLA-B27 and human  $\beta$ 2-microglobulin affect the gut microbiota of transgenic rats. *PLoS One* 2014;9(8):e105684
- 23 Janowitz C, Nakamura YK, Metea C, et al. Disruption of intestinal homeostasis and intestinal microbiota during experimental autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(1):420-429
- 24 Nakamura YK, Metea C, Karstens L, et al. Gut microbial alterations associated with protection from autoimmune uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(8):3747-3758
- 25 Horai R, Zárate-Bladés CR, Dillenburg-Pilla P, et al. Microbiota-dependent activation of an autoreactive T cell receptor provokes autoimmunity in an immunologically privileged site. *Immunity* 2015;43(2):343-353
- 26 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. *Sci Rep* 2017;7(1):11745
- 27 Couret C, Ducloyer JB, Touhami S, et al. Treatment of noninfectious intermediate uveitis, posterior uveitis, or panuveitis. *J Fr Ophthalmol* 2020;43(4):341-361
- 28 李宝花, 宁博彪, 杨凡, 等. 眼部 IL-8 水平与糖尿病视网膜病变关系的 Meta 分析. *国际眼科杂志* 2022;22(6):981-989
- 29 Napolitano A, Miller S, Nicholls AW, et al. Novel gut-based pharmacology of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One* 2014;9(7):e100778
- 30 Larsen N, Vogensen FK, van den Berg FWJ, et al. Gut microbiota in

- human adults with type 2 diabetes differs from non-diabetic adults. *PLoS One* 2010;5(2):e9085
- 31 Dicksved J, Flöistrup H, Bergström A, *et al.* Molecular fingerprinting of the fecal microbiota of children raised according to different lifestyles. *Appl Environ Microbiol* 2007;73(7):2284–2289
- 32 Beli E, Yan YQ, Moldovan L, *et al.* Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice. *Diabetes* 2018;67(9):1867–1879
- 33 Oveson BC, Iwase T, Hackett SF, *et al.* Constituents of bile, bilirubin and TUDCA, protect against oxidative stress-induced retinal degeneration. *J Neurochem* 2011;116(1):144–153
- 34 Hansen M, Scheltema MJ, Sonne DP, *et al.* Effect of chenodeoxycholic acid and the bile acid sequestrant colestevam on glucagon-like peptide-1 secretion. *Diabetes Obes Metab* 2016;18(6):571–580
- 35 Liu WM, Ren C, Zhang WP, *et al.* Association between dietary choline intake and diabetic retinopathy: national health and nutrition examination survey 2005–2008. *Curr Eye Res* 2022;47(2):269–276
- 36 Liu W, Wang C, Xia Y, *et al.* Elevated plasma trimethylamine-N-oxide levels are associated with diabetic retinopathy. *Acta Diabetol* 2021;58(2):221–229
- 37 Croyal M, Saulnier PJ, Aguesse A, *et al.* Plasma trimethylamine n-oxide and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(7):dgaa188
- 38 Winther Signe A, Øllgaard Jens C, Nete T, *et al.* Utility of plasma concentration of trimethylamine N-oxide in predicting cardiovascular and renal complications in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42(8):1512–1520
- 39 Chen ML, Zhu XH, Ran L, *et al.* Trimethylamine-N-Oxide induces vascular inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through the sirt3 – sod2 – mtros signaling pathway. *J Am Heart Assoc* 2017;6(9):e006347
- 40 Sun XL, Jiao XF, Ma YR, *et al.* Trimethylamine N-oxide induces inflammation and endothelial dysfunction in human umbilical vein endothelial cells via activating ROS – TXNIP – NLRP3 inflammasome. *Biochem Biophys Res Commun* 2016;481(1–2):63–70
- 41 Shen JH, Zhang L, Wang YQ, *et al.* Beneficial actions of essential fatty acids in streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus. *Front Nutr* 2022;9:890277
- 42 Laurans L, Venteclaf N, Haddad Y, *et al.* Genetic deficiency of indoleamine 2, 3 – dioxygenase promotes gut microbiota – mediated metabolic health. *Nat Med* 2018;24(8):1113–1120
- 43 Munipally PK, Agraharm SG, Valavala VK, *et al.* Evaluation of indoleamine 2, 3 – dioxygenase expression and kynurenine pathway metabolites levels in serum samples of diabetic retinopathy patients. *Arch Physiol Biochem* 2011;117(5):254–258
- 44 Nahomi RB, Sampathkumar S, Myers AM, *et al.* The absence of indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibits retinal capillary degeneration in diabetic mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018;59(5):2042–2053
- 45 杨进寿, 李凌, 关瑞娟. 年龄相关性黄斑变性危险因素的研究进展. *国际眼科杂志* 2021;21(9):1566–1569
- 46 Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC, Keller I, *et al.* Association of the intestinal microbiome with the development of neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep* 2017;7:40826
- 47 Zysset-Burri DC, Keller I, Berger LE, *et al.* Associations of the intestinal microbiome with the complement system in neovascular age-related macular degeneration. *NPJ Genom Med* 2020;5:34
- 48 Aimée P, Stefano R, Rebecca A, *et al.* Fecal microbiota transfer between young and aged mice reverses hallmarks of the aging gut, eye, and brain. *Microbiome* 2022;10(1):68
- 49 Rowan S, Jiang SH, Korem T, *et al.* Involvement of a gut-retina axis in protection against dietary glycemia-induced age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2017;114(22):E4472–E4481
- 50 Chen M, Luo C, Zhao J, *et al.* Immune regulation in the aging retina. *Prog Retin Eye Res* 2019;69:159–172
- 51 Agrón E, Mares J, Clemons TE, *et al.* Dietary nutrient intake and progression to late age-related macular degeneration in the age-related eye disease studies 1 and 2. *Ophthalmology* 2021;128(3):425–442
- 52 Chew EY, Clemons TE, Agrón E, *et al.* Long-term outcomes of adding lutein/zeaxanthin and ω-3 fatty acids to the AREDS supplements on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report 28. *JAMA Ophthalmol* 2022;140(7):692–698
- 53 Andriessen EM, Wilson AM, Mawambo G, *et al.* Gut microbiota influences pathological angiogenesis in obesity-driven choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med* 2016;8(12):1366–1379
- 54 Longhi MS, Moss A, Jiang ZG, *et al.* Purinergic signaling during intestinal inflammation. *J Mol Med* 2017;95(9):915–925
- 55 Toomey CB, Johnson LV, Bowes Rickman C. Complement factor H in ARMD: bridging genetic associations and pathobiology. *Prog Retin Eye Res* 2018;62:38–57
- 56 Masetti G, Moshkelgosha S, Köhling HL, *et al.* Gut microbiota in experimental murine model of Graves' orbitopathy established in different environments may modulate clinical presentation of disease. *Microbiome* 2018;6(1):97
- 57 Sajad M, Luise VH, Giulia M, *et al.* Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease. *Microbiome* 2021;9(1):45
- 58 Wang CJ, Schaefer L, Bian F, *et al.* Dysbiosis modulates ocular surface inflammatory response to liposaccharide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(13):4224–4233
- 59 de Paiva CS, Jones DB, Stern ME, *et al.* Altered mucosal microbiome diversity and disease severity in Sjögren syndrome. *Sci Rep* 2016;6:23561
- 60 Wu Y, Wu JL, Bu JH, *et al.* High-fat diet induces dry eye-like ocular surface damages in murine. *Ocul Surf* 2020;18(2):267–276
- 61 Moon J, Choi SH, Yoon CH, *et al.* Gut dysbiosis is prevailing in Sjögren's syndrome and is related to dry eye severity. *PLoS One* 2020;15(2):e0229029
- 62 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. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):237
- 63 Roberto M, Arjun W, Monika F, *et al.* Gut microbial dysbiosis in individuals with Sjögren's syndrome. *Microb Cell Fact* 2020;19(1):90
- 64 Liu K, Zou J, Fan H, *et al.* Causal effects of gut microbiota on diabetic retinopathy: A Mendelian randomization study. *Front Immunol* 2022;13:930318
- 65 Yoshifuji K, Inamoto K, Kiridoshi Y, *et al.* Prebiotics protect against acute graft-versus-host disease and preserve the gut microbiota in stem cell transplantation. *Blood Adv* 2020;4(19):4607–4617