

# 肠道菌群与 POAG 因果关系的两样本孟德尔随机化研究

姚文,曹原,冯雁雯,陈放

引用: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.

作者单位:(225001)中国江苏省扬州市,苏北人民医院眼科  
作者简介:姚文,毕业于南京医科大学,硕士,住院医师,研究方向:眼底病、青光眼。  
通讯作者:陈放,毕业于扬州大学,博士,主任医师,副教授,硕士研究生导师,研究方向:眼底病、青光眼. cfyzsbyy@163.com  
收稿日期:2024-01-08 修回日期:2024-07-02

## 摘要

**目的:**利用两样本孟德尔随机化(MR)的研究方法探究肠道菌群(GM)与原发性开角型青光眼(POAG)的潜在因果关系。

**方法:**利用英国布里斯托尔大学的GM的全基因组关联研究数据(GWAS)作为暴露和IEU Open GWAS数据库中POAG的GWAS数据作为结局,采用逆方差加权(IVW)、MR Egger、加权中位数(WM)、Simple Mode、Weighted Mode方法分析POAG与GM之间存在的潜在关系,其中IVW为主要分析方法。敏感性分析检测该MR分析结果是否可靠。

**结果:**IVW分析显示,Butyrivibrio( $OR = 1.170$ , 95%  $CI: 1.057-1.295$ ,  $P = 0.002$ )、Howardella( $OR = 1.188$ , 95%  $CI: 1.043-1.355$ ,  $P = 0.010$ )、LachnospiraceaeUCG001( $OR = 1.229$ , 95%  $CI: 1.016-1.485$ ,  $P = 0.033$ )增加了POAG的发病风险;而Candidatus Soleaferrea( $OR = 0.810$ , 95%  $CI: 0.670-0.981$ ,  $P = 0.031$ )、Ruminococcustorquesgroup( $OR = 0.656$ , 95%  $CI: 0.453-0.950$ ,  $P = 0.026$ )、Ruminococcaceae-UCG013( $OR = 0.770$ , 95%  $CI: 0.598-0.990$ ,  $P = 0.041$ )降低了POAG的发病风险。敏感性分析结果表明以上结果不存在异质性和多效性,分析结果具有可靠性。

**结论:**GM与POAG存在潜在的因果关系,由于POAG具有致盲性,早期诊断和早期干预POAG的相关因素对该病的临床预后具有重要意义。

**关键词:**肠道菌群;原发性开角型青光眼(POAG);孟德尔随机化

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2024.8.21

## Mendelian randomization study on the causal relationship between gut microbiota and primary open angle glaucoma

Yao Wen, Cao Yuan, Feng Yanwen, Chen Fang

Department of Ophthalmology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China

**Correspondence to:** Chen Fang. Department of Ophthalmology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu Province, China. cfyzsbyy@163.com

Received:2024-01-08 Accepted:2024-07-02

## Abstract

• **AIM:** To investigate the potential causal relationship between gut microbiota (GM) and primary open-angle glaucoma (POAG) based on a two-sample Mendelian randomization (MR) analysis.

• **METHODS:** The exposure data was derived from the Genome-Wide Association Studies (GWAS) of GM at the University of Bristol, while the outcome data for POAG was sourced from the MRC Integrative Epidemiology Unit (IEU) Open GWAS database. In this study, inverse variance weighted (IVW), MR Egger, weighted median (WM), Simple Mode, and Weighted Mode were analyzed to investigate the potential causal relationships between GM and POAG. IVW was used as the primary method for this study, and sensitivity analysis was conducted to assess the reliability of the MR analysis.

• **RESULTS:** The IVW analysis revealed that Butyrivibrio ( $OR = 1.170$ , 95%  $CI: 1.057-1.295$ ,  $P = 0.002$ ), Howardella ( $OR = 1.188$ , 95%  $CI: 1.043-1.355$ ,  $P = 0.010$ ), and LachnospiraceaeUCG001 ( $OR = 1.229$ , 95%  $CI: 1.016-1.485$ ,  $P = 0.033$ ) were correlated with the risk of POAG. Conversely, Candidatus Soleaferrea ( $OR = 0.810$ , 95%  $CI: 0.670-0.981$ ,  $P = 0.031$ ), Ruminococcustorquesgroup ( $OR = 0.656$ , 95%  $CI: 0.453-0.950$ ,  $P = 0.026$ ), and RuminococcaceaeUCG013 ( $OR = 0.770$ , 95%  $CI: 0.598-0.990$ ,  $P = 0.041$ ) were protective factors for POAG. Sensitivity analysis showed that there were no heterogeneity and pleiotropy among the instrumental variables.

• **CONCLUSION:** The MR study indicated a causal relationship between GM and POAG. Given the sight-threatening characteristic of POAG, early identification and intervention in the relative factors was significant for the prognosis of POAG.

• **KEYWORDS:** gut microbiota; primary open angle glaucoma (POAG); Mendelian randomization

**Citation:** Yao W, Cao Y, Feng YW, et al. Mendelian randomization study on the causal relationship between gut microbiota and primary open angle glaucoma. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2024,24(8):1291-1296.

## 0 引言

原发性开角型青光眼(primary open angle glaucoma, POAG)是一种以房角开放、眼压进行性升高、视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)进行性变性、视野缺失

为特征的慢性进展性眼病<sup>[1]</sup>。POAG 早期发病隐匿,直到疾病晚期因出现视野缺损而就诊,目前已经成为致盲性眼病最常见的原因之一。POAG 好发于 40-80 岁人群,是常见的青光眼类型,亚洲 POAG 发病率占全球的近 50%,并且其发病率呈逐年上升趋势<sup>[2]</sup>。目前为止,POAG 的发病机制尚不完全清楚,可能的致病因素尚不明确。肠道菌群 (gut microbiota, GM) 是肠道微生态系统中主要的活性成分,其作为人体内重要的微生态系统,对于外界信号反应产生相应的变化,年龄和不健康因素等因素会导致 GM 主要组成发生变化或功能发生异常,改变免疫环境和代谢产物,包括丁酸和短链脂肪酸,从而引起一系列疾病的发生发展<sup>[3]</sup>。研究表明<sup>[4-7]</sup> 肠道菌群失调参与了 POAG、糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)、年龄相关性黄斑变性 (age-related macular degeneration, ARMD) 等眼部疾病的发生发展。随着 GM 在神经退行性病变研究的深入,有学者提出“微生物-肠-眼轴 (microbiome-gut-eye axis)”的相关理论,认为 GM 在人体视网膜及视神经疾病发生发展中发挥重要作用,且研究表明 GM 通过调控宿主免疫参与眼部疾病发生发展的结论,同时为其他自身反应性疾病的发病机制提供新的研究方向<sup>[8]</sup>。但是上述研究可能存在偏倚或是混杂因素的影响,从而导致结论的不准确。但是临床研究可能存在选择偏倚、信息偏倚、混杂偏倚的影响以及样本量较少和花费较高的限制<sup>[9-10]</sup>,进一步导致结论的不准确。孟德尔随机化 (Mendelian randomization, MR) 的研究使用数据大多数基于已公开发表的全基因组关联研究数据 (genome-wide association studies, GWAS),使用遗传变异作工具变量 (instrumental variables, IVs),免受混杂因素的影响,测量差异较小、样本量较大、因果关系明确、更容易实现<sup>[11-12]</sup>。因此在本文中,我们通过两样本 MR 的研究方法,使用 GWAS 的公共数据作为 IVs,识别 GM 与 POAG 潜在的因果关系。

## 1 对象和方法

### 1.1 对象

POAG 的数据来自于 Integrative Epidemiology Unit (IEU) Open GWAS 数据库 (<https://gwas.mrcieu.ac.uk>) 中 GWAS 公共可用数据 (finn - b - H7 - GLAUCPRIMOPEN),纳入结局 POAG 公共数据集,总样本量 214 634 例,其中包括 4 433 例 POAG 患者,210 201 例对照组,共计 16 380 455 个单核苷酸多样性 (Single Nucleotide Polymorphisms, SNPs),见表 1。该数据集中的数据均来源于欧洲人群。GM 数据来自于英国布里斯托尔大学的 GWAS 数据库,这项研究分析了来自 24 个队列的 18 340 名参与者。该研究包含从属到门级别共计 196 个 GM 分类群,其中与 GM 遗传变异相关联的有 9 个门、16 个纲、20 个目、35 个科和 119 个属,排除了 15 个未命名的 GM。MR 分析流程图见图 1。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 工具变量的筛选

首先满足相关性假设:IVs 的遗传变异与 GM 暴露因素具有显著相关。本研究通过 GWAS 数据集在全基因组水平上确定与 POAG 相关的 SNPs,即达到统计意义阈值结果 ( $P < 1 \times 10^{-5}$ )。然后,通过设置连续不平衡 (linkage disequilibrium, LD) 聚类即  $R^2 < 0.001$ ,等位基因距离  $> 10\ 000\ kb$ ,为标准获取暴露的独立 SNPs。通过设置 IVs 的  $F$  值  $> 10$ ,避免弱 IVs 所引起的偏差,其中  $F$  统计量的公式是  $F = \frac{R^2}{1 - R^2} \cdot \frac{N - k - 1}{k}$ 。为满

足第二、三 MR 假设,我们使用 PhenoScanner V2 (<http://www.phenoscaner.medschl.cam.ac.uk/>) 数据库分别去除同时与 POAG 相关的混杂因素 (如高血压、收缩压、舒张压、2 型糖尿病、情绪紧张、高度近视等) 的 IVs。此外,为了协调数据,本研究删除等位基因频率的回文 SNPs。本研究筛选的工具变量需要满足以下 3 个条件:(1) 遗传工具可预测目标暴露 ( $P < 1 \times 10^{-5}$ );(2) 遗传工具与混杂因素无关;(3) 遗传工具与结局变量无关,仅通过目标暴露影响结局。

#### 1.2.2 MR 分析方法

采用 Wald 比值 (WR) 方法对单个 SNP 进行因果估计分析。通过对暴露和结局的 Beta 值、SE 值采用逆方差加权 (IVW)、MR Egger、加权中位数 (WM)、Simple Mode、Weighted Mode 等方法并结合森林图分析 POAG 与 GM 存在的潜在关系。其中,IVW 方法能够提供最为准确的效应估计值,因此 IVW 法比其他方法检验效能更好,所以本研究采用 IVW 法作为主要的分析方法。当  $P \geq 0.05$  时,证明 POAG 暴露因素与 GM 结果之间不存在因果关系;当  $P < 0.05$  时,证明 POAG 暴露因素与 GM 结果之间存在显著的因果关系。

#### 1.2.3 敏感性分析

为了研究单个 SNP 驱动因果关联中所起到的作用,我们通过留一法进行探究。即通过逐个剔除某个工具变量来评估每一个 SNP 的综合影响。其次,对暴露和结局的 Beta 值、SE 值、SE 值使用 MR Egger 回归和 MR-PRESSO 检验,以检测 MR 分析结果是否存在水平多效性,  $P \geq 0.05$  认为以上的 MR 的分析结果不存在水平多效性。若 MR-PRESSO 结果存在  $P < 0.05$  的情况,则剔除相应的 SNPs 重新进行 MR 分析。最后,对暴露和结局的 Beta 值、SE 值进行 Cochran's Q 检验,以检测 MR 分析结果是否存在异质性。Cochran's Q 检验的  $P \geq 0.05$  时表明以上的 MR 因果分析不存在异质性,  $P < 0.05$  时表明以上的 MR 因果分析不存在异质性。

统计学分析:采用 R 软件 (4.3.1) 中的 MRInstruments、plyr、dplyr、data.table、TwoSampleMR、ieugwasr、plinkbinr、MR-PRESSO、forestmodel、forestploter 等 R 包进行统计分析。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

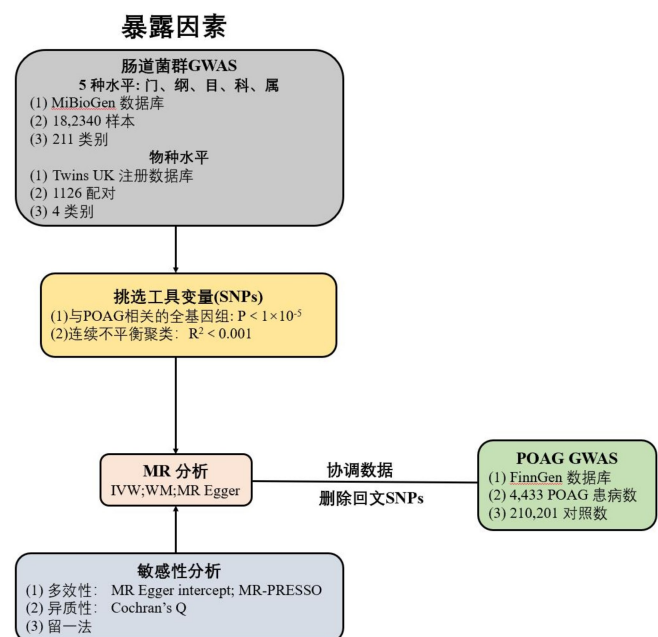


图 1 MR 分析流程图。

## 2 结果

**2.1 MR 结果分析** 对 196 种 GM 进行聚类,共有 2 213 个独立的 SNPs 与 GM 相关,其中包括门、纲、目、科和属 5 个分类水平。经过一系列的质控步骤,筛选出 119 个 IVs 进行 MR 研究。其中,所有筛选出的 SNPs 的统计量  $F$  均  $>10$ 。其中 Streptococcaceae 包含 17 个 SNPs, Butyrivibrio、Candidatus Soleaferrea、Lachnospiraceae UCG001 各包含 16 个 SNPs, Oxalobacteraceae 和 Ruminococcaceae UCG013 各包含 15 个 SNPs, Ruminococcustorquesgroup 包含 13 个 SNPs, Howardella 包含 11 个 SNPs。IVW 分析显示,共发现 8 种 GM 与 POAG 存在关联,其中 Butyrivibrio ( $OR = 1.170, 95\% CI: 1.057-1.295, P = 0.002$ )、Howardella ( $OR = 1.188, 95\% CI: 1.043-1.355, P = 0.010$ )、Lachnospiraceae UCG001 ( $OR = 1.229, 95\% CI: 1.016-1.485, P = 0.033$ )、Streptococcaceae ( $OR = 1.330, 95\% CI: 1.020-1.734, P = 0.035$ ) 与 POAG 的发病存在一定的联系,增加了 POAG 的发病风险,与 POAG 的发病呈正相关;而 Ruminococcaceae UCG013 ( $OR = 0.772, 95\% CI: 0.601-0.991, P = 0.042$ )、Candidatus Soleaferrea ( $OR = 0.773, 95\% CI: 0.647-0.923, P = 0.005$ )、Ruminococcustorquesgroup ( $OR = 0.631, 95\% CI: 0.440-0.905, P = 0.012$ ) 和 Oxalobacteraceae ( $OR = 0.833, 95\% CI:$

$0.704-0.986, P = 0.034$ ) 可能降低了 POAG 的发病风险,与 POAG 的发病呈负相关。在该项研究中,我们使用 PhenoScanner V2 网站查询与 8 种肠道菌群相关的 SNPs 以排除混杂因素的影响以及使用 MR-PRESSO 分析方法排除水平多效性的影响。根据查询结果发现有 5 个 SNPs 跟混杂因素高血压、收缩压、舒张压、2 型糖尿病和焦虑相关,见表 1。

根据 MR - PRESSO 分析结果可得知 Ruminococcustorquesgroup 和 Oxalobacteraceae 的 MR - PRESSO 的  $P < 0.05$ 。因此将这些 SNP 排除后重新进行 MR 分析。重新计算的结果显示,在 IVW 方法中, Candidatus Soleaferrea ( $OR = 0.810, 95\% CI: 0.670-0.981, P = 0.031$ )、Ruminococcustorquesgroup ( $OR = 0.656, 95\% CI: 0.453-0.950, P = 0.026$ )、Ruminococcaceae UCG013 ( $OR = 0.770, 95\% CI: 0.598-0.990, P = 0.042$ ) 均降低了 POAG 的发病风险,与 POAG 的发病呈负相关。而 Streptococcaceae、Oxalobacteraceae 在分别去除 rs2952251、rs111966731 后,与 POAG 的发病不相关 ( $P > 0.05$ )。通过 MR Egger、Weighted median、IVW、Simple mode、Weighted mode 分析方法对 GM 与 POAG 因果关系的分析见图 2。同样散点图分析也证明了上述结果(图 3)。

表 1 肠道菌群的工具变量中具有潜在多效性的 SNPs

GM	SNPs	多效性特征	P
Candidatus Soleaferrea	rs6489992	医生诊断的高血压	7.43E-10
		自我发现的高血压	1.97E-09
		舒张压	2.00E-07
		收缩压	2.14E-06
		2 型糖尿病	2.66E-06
Streptococcaceae	rs2952251	焦虑	1.19E-09
		自我发现的高血压	2.51E-07
Ruminococcustorquesgroup	rs35866622	收缩压	7.43E-06

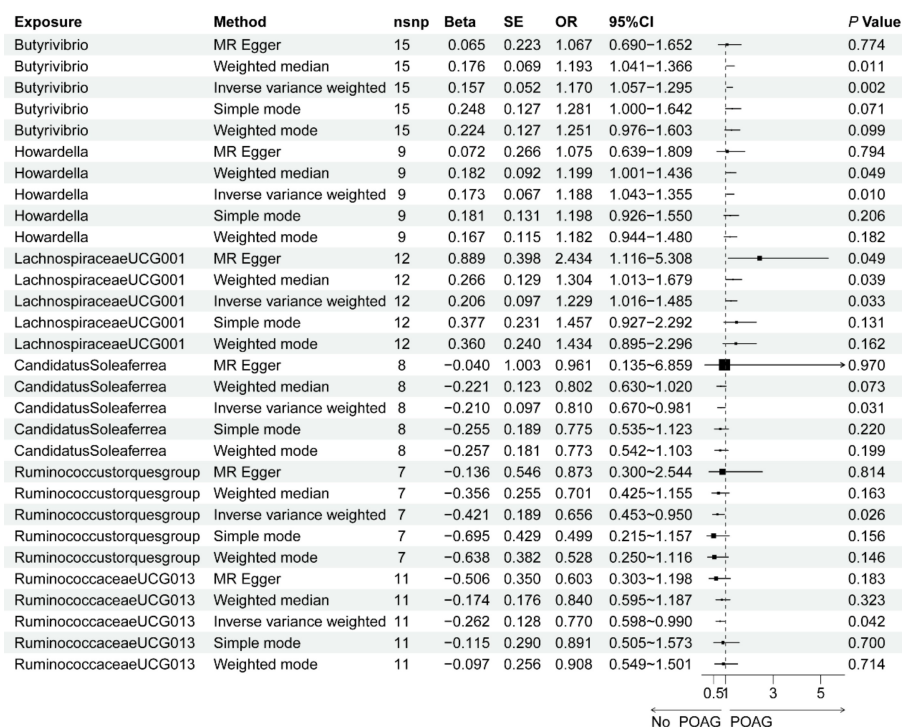


图 2 与 POAG 存在因果联系的 GM 效应森林图。

**2.2 敏感性分析** SNPs 与结局 POAG 的水平多效性通过 MR Egger 回归予以进一步分析验证。该结果显示 *Butyrivibrio* ( $P = 0.679$ )、*Howardella* ( $P = 0.708$ )、*Lachnospiraceae*UCG001 ( $P = 0.793$ )、*Candidatus Soleaferrea* ( $P = 0.870$ )、*Ruminococcustorquesgroup* ( $P = 0.599$ )、*Ruminococcaceae*UCG013 ( $P = 0.473$ ) 分析结果均不存在多效性。再次使用 MR-PRESSO 分析后上述所有菌群检测出的  $P$  值均  $\geq 0.05$ , 无异常值。采用 Cochran's 检验异质性, 该分析结果显示所有菌群的 IVW 和 MR Egger 的  $Q_{pval}$  均  $> 0.05$ , 均未出现异质性 (表 2)。

留一法方法表明, 依次剔除 GM 的每个 SNP 后, 剩余的 SNPs 对分析结果未产生显著影响, 即没有单一的某个 SNP 对总体评估能够发挥有主导作用 (图 4)。

**3 讨论**

本研究通过双样本 MR 的分析方法分析了 GM 与 POAG 之间的发病关系。在该分析中, 我们通过一系列质控措施对 SNPs 的筛选, 如去除弱工具变量、去除混杂因素、MR 分析、MR Egger 回归、MR-PRESSO 检验、Cochran's  $Q$  检验, 避免了混杂因素、水平多效性、异质性的影响, 共鉴定出 *Butyrivibrio*、*Howardella*、

*Lachnospiraceae*UCG001、*Candidatus Soleaferrea*、*Ruminococcaceae*UCG013、*Ruminococcustorquesgroup* 共 6 种人类 GM 与 POAG 的患病风险存在着因果关系。

GM 失调或功能异常均会诱发局部或全身炎症, 参与一系列疾病的发生发展, 包括炎症肠病、自身免疫性疾病、癌症、代谢疾病以及神经退行性疾病等<sup>[13-15]</sup>。目前为止, GM 失调在 POAG 中的发病机制仍不明确。*Lachnospiraceae* 和 *Ruminococcaceae* 都是人类肠道微生物群的核心菌属, 它们通过产生丁酸盐, 从而参与了糖代谢过程<sup>[16]</sup>。另一项研究发现, 丁酸盐治疗可抑制脱髓鞘并增强髓鞘再形成<sup>[17]</sup>。研究表明 *Lachnospiraceae* 和 *Ruminococcaceae* 丰富度的增加可能加速衰老<sup>[18]</sup>。在眼科疾病中, *Lachnospiraceae* 和 *Ruminococcaceae* 与细菌性角膜炎和葡萄膜炎有关<sup>[19-20]</sup>, *Lachnospiraceae* 也与真菌性角膜炎和黏膜类天疱疮有关<sup>[21-22]</sup>。POAG 患者和健康对照组之间约 300 个属的相对丰度存在显著差异, 其中包括 *Lachnospiraceae* 和 *Ruminococcaceae*。另一项孟德尔随机化研究, 同样证实 *Ruminococcaceae* 是青光眼的危险因素<sup>[5]</sup>。这些研究和我们的结果表明, *Lachnospiraceae* 和 *Ruminococcaceae* 也可能与青光眼的神经炎症和免疫损伤有关。

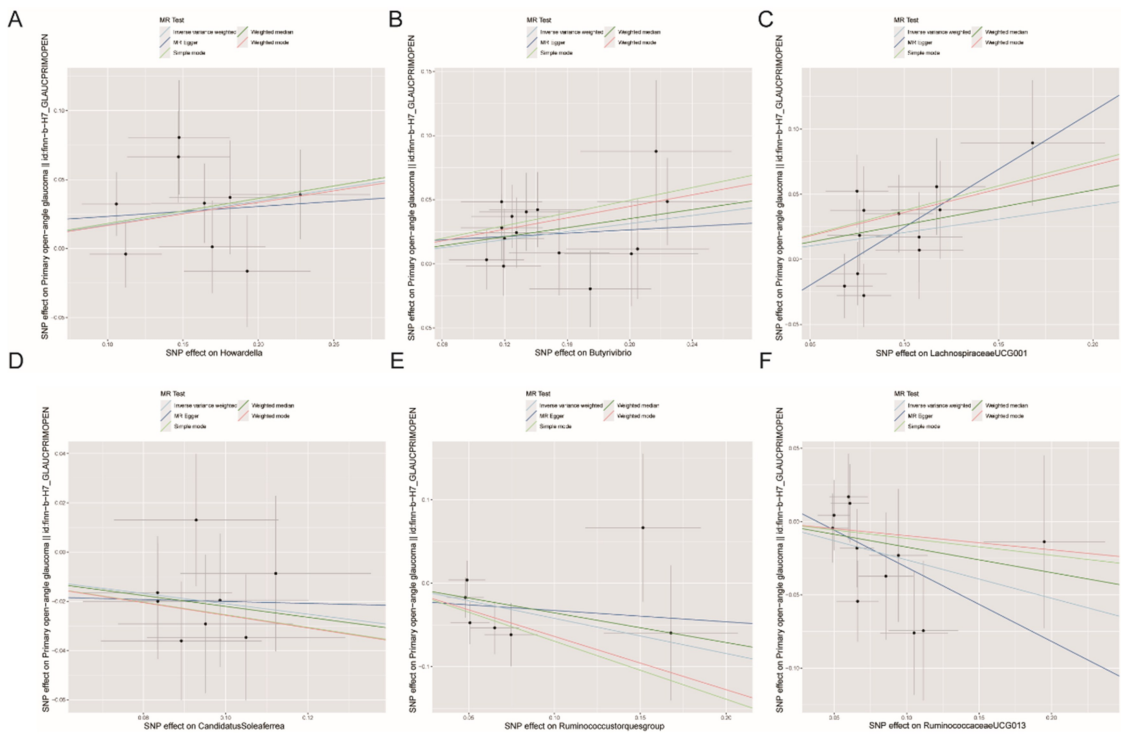


图 3 GM 与 POAG 之间相关性的散点图 A: *Howardella*; B: *Butyrivibrio*; C: *Lachnospiraceae*UCG001; D: *Candidatus Soleaferrea*; E: *Ruminococcustorquesgroup*; F: *Ruminococcaceae*UCG013。

表 2 水平多效性检测和异质性检验结果

GM	MR Egger		MR-PRESSO		Cochran's $Q$			
	Intercept	$P$	RSSobs	$P$	MR Egger		IVW	
					$Q$	$Q_{pval}$	$Q$	$Q_{pval}$
<i>Butyrivibrio</i>	0.013	0.679	10.860	0.871	8.319	0.822	8.497	0.862
<i>Howardella</i>	0.016	0.708	8.181	0.695	6.713	0.459	6.866	0.551
<i>Lachnospiraceae</i> UCG001	-0.064	0.793	18.040	0.353	8.049	0.624	11.182	0.428
<i>Candidatus Soleaferrea</i>	-0.016	0.870	15.284	0.463	2.537	0.864	2.567	0.922
<i>Ruminococcustorquesgroup</i>	-0.019	0.599	22.909	0.050	5.371	0.372	5.709	0.457
<i>Ruminococcaceae</i> UCG013	0.019	0.473	9.719	0.829	6.998	0.637	7.559	0.672

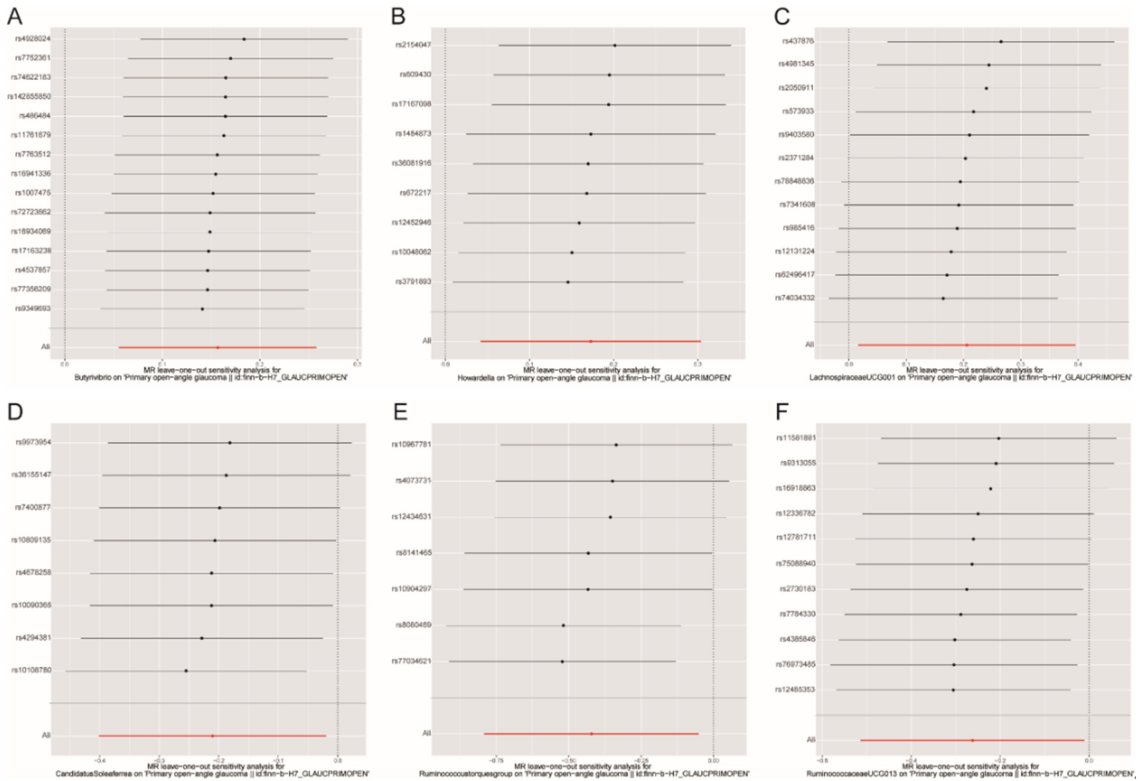


图 4 GM 与 POAG 相关性的留一法敏感性分析 A: Butyrivibrio; B: Howardella; C: LachnospiraceaeUCG001; D: Candidatus Soleaferrea; E: Ruminococcustorquesgroup; F: RuminococcaceaeUCG013。

POAG 是以 RGC 丢失、视网膜神经纤维层 (retinal nerve fibers layer, RNFL) 变薄和视盘沿沿缺损为主要特征,而导致的眼部神经退行性疾病<sup>[23]</sup>。视神经是中枢神经系统的延长部分,且 POAG 跟脊髓性肌肉萎缩症 (spinal muscular atrophy, SMA)、帕金森病 (Parkinson disease, PD)、阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 在许多的临床表现上有相似之处,包括年龄、症状前阶段、临床进展、遗传倾向和发病机制等<sup>[24]</sup>。Howardella 的丰度与 SMA 密切相关<sup>[25]</sup>,同时 Howardella 通过肌醇、2-硬脂酰甘油磷酸胆碱和  $\alpha$ -谷氨酰胺代谢途径影响到重症新型冠状病毒肺炎<sup>[26]</sup>。Lachnospiraceae 是 AD 认知障碍形成和 PD 发病的关键肠道细菌<sup>[27-28]</sup>。Lachnospiraceae 能够产生短链脂肪酸 (SCFA),例如丁酸盐。SCFA 失调可能会影响“肠-脑轴”,从而导致神经炎症的发生和促使 PD 进展<sup>[29]</sup>。GM 可能通过影响嘌呤代谢和调节氧化应激的关键代谢产物来改善认知障碍和延缓大脑衰老<sup>[30]</sup>。但是该结论仍需要进一步的研究验证。Lachnospiraceae 还能够参与抑郁症的关键神经递质如谷氨酸、丁酸、5-羟色胺和  $\gamma$ -氨基丁酸的合成<sup>[31]</sup>。

研究报道<sup>[32]</sup> Butyrivibrio 丰度的增加降低类风湿性关节炎发生的风险,且其与之存在一定的因果关系。此外,Butyrivibrio 作为一种常见的革兰氏阴性菌,血清学检测中 POAG 患者显示 Butyrivibrio 增加。革兰氏阴性菌可引起强烈的免疫反应,并通过其主要产物脂多糖 (LPS) 促进促炎细胞因子,一氧化氮和类花生酸的分泌<sup>[33]</sup>。Zhou 等<sup>[34]</sup> 研究表明 Candidatus Soleaferrea 与氧化应激引起炎症反应密切相关,而线粒体介导的氧化应激是 POAG 患者 RGC 损伤和人眼小梁网细胞死亡的关键。而目前为止,尚无明确的报道 Ruminococcustorquesgroup 与 POAG 疾病的发生发展有

关,未来可进一步探究 Ruminococcustorquesgroup 引起 POAG 的发病机制。

尽管本文为 POAG 发病风险的研究提供了潜在的价值,但是本研究也同样存在一些局限性:(1) 本研究基于 GWAS 的数据库汇总数据,缺乏对年龄、性别和治疗方式等变量的亚组分析。(2) 本研究主要基于欧洲人群的 GWAS 数据,该项研究结果能否适用于其他种群的人群仍存在一定的限制,需要进一步验证<sup>[35]</sup>。(3) 本研究仅局限于属这一层面上进行分析,未进一步在种层面上或具体菌群上予以分析。(4) 本研究由足够的 IVs 进行 MR 分析,选取 IVs 时非传统全基因组显著水平,即  $P < 5 \times 10^{-8}$ ,而是使用  $P < 1 \times 10^{-5}$  作为标准<sup>[4]</sup>。(5) 该研究在 GM 对 POAG 的影响方面只是一个初步的研究,未来还需要扩大样本量以明确 GM 与 POAG 的因果关系,为 POAG 相关的“微生物-肠-眼轴”的研究寻找潜在的机制。

综上所述,本研究采用了双样本 MR 的分析方法探究 GM 与 POAG 之间的潜在因果关系。由于 POAG 具有致盲性,早期发病隐匿,发现时往往出现视野缺损,已进入病程发展中晚期,所以对于 POAG 的保护因素和危险因素的认识和及早干预具有重要意义。我们的研究结果可能为 POAG 存在的发病机制和治疗方法提供新思路。

#### 参考文献

[1] 吴艳, 杨璐. 原发性开角型青光眼的研究现状. 国际眼科杂志, 2021, 21(9): 1552-1556.  
 [2] Chua J, Baskaran M, Ong PG, et al. Prevalence, risk factors, and visual features of undiagnosed glaucoma: The singapore epidemiology of eye diseases study. JAMA Ophthalmol, 2015, 133(8): 938-946.  
 [3] Das T, Jayasudha R, Chakravarthy S, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in people with type 2 diabetes mellitus and diabetic retinopathy. Sci Rep, 2021, 11(1): 2738.  
 [4] 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.

[5] Li C, Lu PR. Association of gut microbiota with age-related macular degeneration and glaucoma: A bidirectional mendelian randomization study. *Nutrients*, 2023,15(21):4646.

[6] Mao DS, Tao BR, Sheng SY, et al. Causal effects of gut microbiota on age-related macular degeneration: a Mendelian randomization study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2023,64(12):32.

[7] 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.

[8] Ning J, Huang SY, Chen SD, et al. Investigating casual associations among gut microbiota, metabolites, and neurodegenerative diseases: A mendelian randomization study. *J Alzheimers Dis*, 2022, 87(1): 211-222.

[9] Rajpurohit S, Musunuri B, Shailesh, et al. Novel drugs for the management of hepatic encephalopathy: still a long journey to travel. *J Clin Exp Hepatol*, 2022,12(4):1200-1214.

[10] Herath M, Reid JL, Ting YY, et al. Patient focused interventions and communication in the surgical clinic: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 2023, 57:101893.

[11] Sekula P, Del Greco M F, Pattaro C, et al. Mendelian randomization as an approach to assess causality using observational data. *J Am Soc Nephrol*, 2016,27(11):3253-3265.

[12] Jansen H, Lieb W, Schunkert H. Mendelian randomization for the identification of causal pathways in atherosclerotic vascular disease. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2016,30(1):41-49.

[13] Huang L, Hong YW, Fu XY, et al. The role of the microbiota in glaucoma. *Mol Aspects Med*, 2023,94:101221.

[14] Chen HH, Cho KS, Khanh Vu THK, et al. Commensal microflora-induced T cell responses mediate progressive neurodegeneration in glaucoma. *Nat Commun*, 2018,9(1):3209.

[15] Gilbert JA, Quinn RA, Debelius J, et al. Microbiome-wide association studies link dynamic microbial consortia to disease. *Nature*, 2016,535(7610):94-103.

[16] Chen JL, Chen DF, Cho KS. The role of gut microbiota in glaucoma progression and other retinal diseases. *Am J Pathol*, 2023,193(11):1662-1668.

[17] Chen T, Noto D, Hoshino Y, et al. Butyrate suppresses demyelination and enhances remyelination. *J Neuroinflammation*, 2019, 16(1):165.

[18] Wang JJ, Qie JL, Zhu DR, et al. The landscape in the gut microbiome of long-lived families reveals new insights on longevity and aging-relevant neural and immune function. *Gut Microbes*, 2022,14(1):2107288.

[19] Kalyana Chakravarthy S, Jayasudha R, Ranjith K, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients. *PLoS One*, 2018,13(6):e0199640.

[20] Kalyana Chakravarthy S, Jayasudha R, Sai Prashanthi G, et al. Dysbiosis in the gut bacterial microbiome of patients with uveitis, an

inflammatory disease of the eye. *Indian J Microbiol*, 2018, 58(4): 457-469.

[21] Chaput N, Lepage P, Coutzac C, et al. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. *Ann Oncol*, 2017,28(6):1368-1379.

[22] Low L, Suleiman K, Shamdas M, et al. Gut dysbiosis in ocular mucous membrane pemphigoid. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12:780354.

[23] Stuart KV, Madjedi K, Luben RN, et al. Alcohol, intraocular pressure, and open-angle glaucoma A systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2022,129(6):637-652.

[24] Heravi FS, Naseri K, Hu HH. Gut microbiota composition in patients with neurodegenerative disorders (parkinson's and Alzheimer's) and healthy controls: a systematic review. *Nutrients*, 2023, 15(20):4365.

[25] Feng YJ, Cui YQ, Jin JN, et al. The alterations of gut microbiome and lipid metabolism in patients with spinal muscular atrophy. *Neurol Ther*, 2023,12(3):961-976.

[26] Yan H, Zhao S, Huang HX, et al. Systematic Mendelian randomization study of the effect of gut microbiome and plasma metabolome on severe COVID-19. *Front Immunol*, 2023,14:1211612.

[27] Li F, Wang P, Chen Z, et al. Alteration of the fecal microbiota in North-Eastern Han Chinese population with sporadic Parkinson's disease. *Neurosci Lett*, 2019,707:134297.

[28] Hill-Burns EM, Debelius JW, Morton JT, et al. Parkinson's disease and Parkinson's disease medications have distinct signatures of the gut microbiome. *Mov Disord*, 2017,32(5):739-749.

[29] Sharon G, Sampson TR, Geschwind DH, et al. The central nervous system and the gut microbiome. *Cell*, 2016,167(4):915-932.

[30] Liu Z, Fayyaz S, Zhao D, et al. Polygonatum sibiricum polysaccharides improve cognitive function in D-galactose-induced aging mice by regulating the microbiota-gut-brain axis. *J Funct Foods*, 2023, 103:105476.

[31] Radjabzadeh D, Bosch JA, Uitterlinden AG, et al. Gut microbiome-wide association study of depressive symptoms. *Nat Commun*, 2022, 13(1):7128.

[32] Gou Y, Zhang J, Li C, et al. Causal relationship between gut microbiota and rheumatoid arthritis: A two-sample mendelian randomisation study. *Clin Exp Rheumatol*, 2024,42(1):166-173.

[33] 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.

[34] Zhou XY, Xu JH, Zhang XY, et al. Causal relationships between Gut microbiota and primary open-angle glaucoma: a Mendelian randomization and mediation analysis of glaucoma endophenotypes. *Exp Eye Res*, 2024,240:109788.

[35] Park S, Lee S, Kim Y, et al. Short or long sleep duration and CKD: a Mendelian randomization study. *J Am Soc Nephrol*, 2020, 31(12):2937-2947.