

肠 - 眼轴：眼科疾病防治的新途径

顾晨浩¹, 姚 靖^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院眼科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年11月25日; 录用日期: 2024年12月18日; 发布日期: 2024年12月26日

摘 要

肠道微生物群对于宿主的健康起着十分重要的作用, 其结构复杂, 功能多样, 并且与不同疾病的各种病理通路有关, 故而受到了广泛的研究。近期, 越来越多的研究结果表明, 肠道微生物群与眼部健康之间存在着重要的关联, 肠 - 眼轴这一概念也随之兴起。本综述基于PubMed、中国知网、万方数据库、维普网上以“肠 - 眼轴”为主题的论文, 研究了已发表的关于肠道微生物群与眼部发病之间关系的研究结果, 阐述并总结肠 - 眼轴的存在参与了一些眼部疾病的发病机制, 包括青光眼、高度近视、干眼症、自身免疫性葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病视网膜病变、细菌性角膜炎。了解肠道微生物群与上述眼部疾病之间的联系, 有助于开发新的治疗方法, 例如益生菌、益生元或粪便微生物群移植。总之, 肠 - 眼轴为眼科疾病的研究和防治提供了新的视角和方向。

关键词

肠 - 眼轴, 眼科疾病, 作用机制, 临床意义

Gut-Eye Axis: A New Approach for the Prevention and Treatment of Ophthalmic Diseases

Chenhao Gu¹, Jing Yao^{2*}

¹Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Ophthalmology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 25th, 2024; accepted: Dec. 18th, 2024; published: Dec. 26th, 2024

Abstract

The gut microbiota plays a very important role in the health of the host. It has a complex structure

*通讯作者。

文章引用: 顾晨浩, 姚靖. 肠-眼轴: 眼科疾病防治的新途径[J]. 临床个性化医学, 2024, 3(4): 2112-2119.

DOI: 10.12677/jcpm.2024.34299

and diverse functions and is related to various pathological pathways of different diseases, so it has received extensive research. Recently, more and more research results have shown that there is an important correlation between the gut microbiota and eye health, and the concept of the gut-eye axis has also emerged. This review is based on papers on "gut-eye axis" in PubMed, CNKI, Wanfang Database, and VIP database. It studies the published research results on the relationship between the gut microbiota and the onset of eye diseases, and expounds and summarizes that the existence of the gut-eye axis is involved in the pathogenesis of some eye diseases, including glaucoma, high myopia, dry eye, autoimmune uveitis, age-related macular degeneration, diabetic retinopathy, bacterial keratitis. Understanding the connection between the gut microbiota and the above eye diseases will help develop new treatment methods, such as probiotics, prebiotics, or fecal microbiota transplantation. In short, the gut-eye axis provides a new perspective and direction for the research and prevention of ophthalmic diseases.

Keywords

Gut-Eye Axis, Ophthalmic Diseases, Mechanism of Action, Clinical Significance

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

人类肠道微生物群由超过 100 万亿个微生物组成, 其中厚壁菌门和拟杆菌门占整个肠道微生物群的 80%~90%。梭状芽孢杆菌属占厚壁菌门的 95% [1], 这些微生物具有从营养代谢到抵御病原体等多种功能 [2]。而且随着研究的深入, 肠道微生物群与其他身体系统存在的联系逐渐被发现。在过去几年中, 有证据表明由厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭杆菌门和疣微菌门这六个门组成的肠道微生物群(其中厚壁菌门和拟杆菌门是主要的)对眼部疾病的发生和发展有影响[3], 包括青光眼、高度近视、干眼症、自身免疫性葡萄膜炎、年龄相关性黄斑变性、糖尿病性视网膜病变、细菌性角膜炎、甲状腺相关性眼病。据此, 肠-眼轴的存在越发被认可, 而针对肠道微生物群的治疗策略在替代眼部疾病传统治疗方面, 也被认为具有极大的潜力: 包括预防眼部疾病、降低疾病发生风险、在早期干预; 此外, 可依据患者肠道微生物群特征制定个性化治疗方案, 实现精准医疗, 此类治疗包括使用抗生素、引入特定微生物、使用益生菌和粪菌移植疗法[4]。

2. 肠-眼轴的理论基础

2.1. 肠-眼轴的概念

肠-眼轴是连接肠道与眼睛的生理轴, 指的是肠道菌群通过多种途径与眼部相互作用, 影响眼部健康和疾病发生发展的机制。

2.2 肠-眼轴可能的作用机制

2.2.1. 微生物代谢产物相关机制

① 短链脂肪酸(SCFAs): 是由肠道细菌通过发酵膳食纤维以及膳食和内源性蛋白质产生的有机酸, 主要在肠道腔内产生。SCFAs 具有抗炎特性, 可促进抗炎细胞因子产生, 协助免疫细胞成熟, 促进 IgA 分泌, 还具有抗氧化特性, 能减少中性粒细胞产生细胞因子和巨噬细胞的 NF- κ B 信号。在肠道炎症情况

下, SCFAs 可能进入血液到达眼睛。例如, 它们可以部分通过改变淋巴细胞从肠道的迁移来缓解免疫介导的眼部疾病, 还能抑制脂多糖(LPS)诱导的眼内炎症[5] [6]。

② 胆汁酸(BAs): 由肝细胞产生, 通过胆管运输到胆囊, 然后在肠道腔内被肠道微生物组通过多种方式修饰。BAs 具有多种生理功能, 除了维持肝细胞活力、协助胆固醇分解代谢等, 它们还是激素, 具有抗炎和抗氧化作用, 通过与孤儿核受体法尼醇 X 受体(FXR)等相互作用调节基因活动[7], 在肝脏和其他器官(包括肠道)的代谢和稳态中起重要作用, 这种对全身生理功能的影响也与眼部健康相关。在视网膜中, BAs 可作为信号分子激活 FXR 和 TGR5 受体。例如, 通过激活 TGR5 受体, 熊去氧胆酸(UDCA)和牛磺熊去氧胆酸(TUDCA)等胆汁酸可以减少无细胞毛细血管、炎症以及巨噬细胞、白细胞和活化的小胶质细胞数量[8]。

2.2.2. 免疫调节相关机制

① T 细胞调节: 肠道菌群失调会激活树突状细胞, 树突状细胞会分泌促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 和 IL1B), 导致特定视网膜 T 细胞激活为促炎 T 细胞(Th17), 并抑制调节性 T 细胞。一旦这些 T 细胞到达眼睛, 它们就会开始分泌促炎细胞因子、增加血管通透性、丧失眼部微生物组耐受性、补体激活和新血管形成[9]。

② 模式识别受体(PRRs): 当肠道微生物组的产物, 如脂多糖(LPS)和鞭毛蛋白等, 被先天免疫系统的 PRRs 识别时, 会引发免疫反应。例如, 树突状细胞对鞭毛蛋白的感知会触发先天淋巴细胞(ILC)产生 IL-22 [10]。

2.2.3. 肠道屏障相关机制

肠道微生物组的失衡可能导致肠道屏障功能受损, 使细菌和肠道代谢产物泄漏到血液中, 进而影响眼睛健康。例如, 在炎症性肠病(IBD)中, 肠道屏障的破坏会导致细菌和内毒素的泄漏, 增加眼部疾病的发病风险[11]。此外, 肠道中的微生物代谢产物和细胞因子可以调节紧密连接蛋白的表达和功能, 从而影响肠道屏障的完整性[12]。

2.2.4. 分子模拟相关机制

分子模拟模型表明[13], 由于微生物肽与自身抗原之间的交叉反应, 可能会产生由自身反应性 T 细胞介导的自身免疫反应。致病性 Th17 细胞能够从肠道迁移至眼表, 通过这种交叉反应机制促成自身免疫性疾病。这些致病性 Th17 细胞的产生可能受到诸如白细胞介素-23 和饮食成分等因素的调节。

3. 肠道微生物与眼病的相关性

3.1. 青光眼

青光眼是一种与眼内压升高和眼球前房水引流改变有关的视神经病变。鲁芳教授团队的研究发现[14], 在青光眼的发病过程中, 具备肠道归巢特性的 $\beta7^+CD4^+T$ 细胞发挥着关键作用。此类细胞能够促使视网膜微血管内皮细胞表达肠道特异性血管地址分子 MAdCAM-1, 并且借助 $\beta7^+$ 与 MAdCAM-1 的结合, 达成跨血管内皮迁移, 进而浸润视网膜, 最终致使青光眼视网膜神经节细胞受损。研究团队对 519 名青光眼患者的血液样本进行分析, 发现那些 $CD4^+T$ 细胞水平较高的青光眼患者眼睛受到的损伤更大, 这进一步证实了 $\beta7^+CD4^+T$ 细胞在青光眼视网膜神经节细胞损伤中的重要作用。外周阻断 $\beta7^+$ 与眼局部抑制 MAdCAM-1 均有效减少节细胞损伤。有研究表明[15], 在青光眼中, 以厚壁菌门/拟杆菌门比例高和普雷沃氏菌等促炎细菌为特征的肠道失衡会加重神经退行性变。Vergoesen 等[16]通过分析 225 名青光眼患者和 1247 名年龄和性别匹配的无青光眼患者的粪便样本, 发现与健康对照组相比, 青光眼人群中几种产生

丁酸酯的分类群的数量较少, 同一类群也与较低的眼内压和较小的垂直杯盘比相关。上述研究证明肠道微生物群与青光眼的发病具有密切联系。

3.2. 高度近视

复旦大学竺向往/卢奕团队的研究表明[17], 肠道微生物来源的代谢产物吲哚-3-乙酸(3-IAA)与高度近视的发展紧密相关。高度近视患者的血浆中肠道微生物来源的代谢物 3-IAA 水平显著降低, 且 3-IAA 水平与眼轴长度呈负相关, 与屈光不正呈正相关。益生菌 *Akkermansia* 已被证明是 3-IAA 的主要生产者, 而高度近视患者的肠道中益生菌 *Akkermansia* 的丰度显著降低。3-IAA 抑制高度近视进展的机制主要是通过促进转录因子 SP1 在 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL1A1)编码基因的启动子区域富集和结合, 进而上调 COL1A1 的转录和表达。I 型胶原蛋白是巩膜中的主要结构蛋白质, 维持巩膜的结构完整性。高度近视的特点是眼睛的眼轴长度过度延长, 这主要归因于巩膜变薄。3-IAA 通过促进巩膜中 I 型胶原蛋白的合成, 有助于阻止或减缓由于巩膜结构重构导致的近视进展。研究还发现, 当高度近视模型小鼠接受来自健康供体的粪便微生物移植后, 血浆中 3-IAA 水平增加, 同时高度近视进展得到减缓, 以及巩膜中 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ (COL1A1)的表达得到更好的维持。

3.3. 干眼

干眼为多因素引起的慢性眼表疾病, 是由泪液的质、量及动力学异常导致的泪膜不稳定或眼表微环境失衡, 可伴有眼表炎症反应、组织损伤及神经异常, 造成眼部多种不适症状和(或)视功能障碍[18]。丁酸盐来自微生物群菌株对益生元纤维的发酵, 在大肠中产生, 在一项药理学研究中, 丁酸盐被证明可以调节眼表炎症反应, 并且在干眼病小鼠模型中, 通过 SCFA 转运体 SLC5A8 灌胃, 可以减轻眼表疾病[19]。在另一项小鼠实验中[20], 抗生素引起的肠道菌群失调会恶化干眼对干燥刺激的反应, 并增加了眼表效应 T 细胞的募集。并且, 肠道菌群失衡会影响 T 细胞的功能和分化。例如, 无菌小鼠肠道中调节性 T 细胞 (Tregs) 数量和功能降低, 而将 CD4⁺T 细胞过继转移到免疫缺陷宿主中可重现干眼表型, 粪便移植则可逆转供体的自发疾病并降低 CD4⁺T 细胞的致病性。

3.4. 葡萄膜炎

葡萄膜炎多属于自身免疫性疾病, 涉及虹膜、睫状体、脉络膜。急性前葡萄膜炎是最常见的形式之一, 与白细胞细胞表面蛋白-人类白细胞抗原 B27 (HLA-B27) 有关。Huang 等通过构建动物模型, 比较了 HLA-B27 阳性的转基因大鼠和阴性的同窝对照, 发现两组肠道细菌组成有显著差异[21]。葡萄膜炎患者表现出肠道缺乏多样性, 且促炎细菌丰富[22], 葡萄膜炎是一种炎症性肠病, 约占病例的 4%~6% [23], 其中来自肠道的微生物抗原可以通过促进自身反应性 Th17 细胞和其他 T 辅助细胞的发育来引发眼部炎症。Nakamura 等[24]发现口服抗生素可以通过增加 Treg 细胞的活性来减轻葡萄膜炎症状的严重程度。Kim [25]等人研究了 IRT-5 的调节作用, IRT-5 是五种益生菌菌株的混合物, 发现这种治疗可以减缓自身免疫性葡萄膜炎的发展。这些结果强调了肠道微生物群与葡萄膜炎之间的密切关联。

3.5. 年龄相关性黄斑变性(AMD)

AMD 的特征是视网膜色素上皮细胞功能障碍和感光细胞丢失, 包括饮食在内的各种因素都会影响 AMD 的发展。研究表明, 在动物和临床研究中, 肠道微生物群与新生血管 AMD 之间存在联系。饮食习惯会影响肠道微生物群的组成, 从而可能影响 AMD 的进展[26] [27]高血糖指数饮食是非糖尿病个体发生和进展的重要风险因素。在动物研究中, 这种类型的饮食与特定变化有关, 包括视网膜色素上皮色素减

少和丧失、脂褐素的积累以及感光细胞的退化。高脂饮食可加重脉络膜新生血管形成, 增加肠道通透性, 并通过增加厚壁菌门的数量促进小鼠模型中炎症分子的产生。研究还发现, 肠道中促炎细菌厌氧棍状菌和颤杆菌属增加, 会导致肠道通透性的增加。此外, 还观察到与高脂肪饮食相关的扭链瘤胃球菌和凸腹真杆菌水平升高。谷氨酸(视网膜中的主要兴奋性神经递质)的减少与视网膜神经传递的障碍有关, 而精氨酸水平升高与进行性脉络膜视网膜萎缩有关。综上所述, 肠道菌群与 AMD 有显著的关联。

3.6. 糖尿病视网膜病变

糖尿病视网膜病变(DR)是糖尿病患者最常见的眼部并发症。目前已经发现拟杆菌门可以打破肠道粘膜屏障并进入血液, 低 SCFA 水平会导致炎症。此外, 拟杆菌门可以产生脂多糖(LPS), LPS 可以侵犯肠道粘膜屏障, 并通过增加白细胞介素-6 (IL-6)在视网膜炎中发挥作用[28] [29]。并且, 高血糖环境有利于革兰氏阴性菌的增加, 而这也促进了 LPS 的产生[30]。在出现并发症的患者中, 柔嫩梭菌属、双歧杆菌属和乳杆菌属减少, 而克雷伯氏菌属等分类群增加。柔嫩梭菌属和乳杆菌属与炎症、高血糖和胰岛素抵抗呈负相关[31]。此外, Hong 等还观察到, 食用含有双歧杆菌属和乳杆菌属的益生菌可降低糖尿病患者的血糖和糖化血红蛋白, 因此可以得出结论, 这些菌属减少时, 会增加该疾病微血管并发症的风险。当存在肠道失调时, 益生菌/益生元补充剂和粪移植可促进肠道内稳态。另一种选择是间歇性禁食, 这可以促进牛磺熊去氧胆酸的产生。牛磺熊去氧胆酸激活武田 G5 蛋白受体, 从而保护视网膜神经。这表明维持肠道微生物组对视网膜具有保护作用, 可防止视网膜病变的发展[32]。

3.7. 细菌性角膜炎(BK)

BK 是一种眼部炎症性疾病, 动物模型表明, 肠道微生物群可以通过调节成熟的中性粒细胞来预防铜绿假单胞菌诱导的角膜炎。肠道菌群的失衡会增加对眼角膜炎的易感性, 导致角膜中的细菌载量增加和炎症因子的增多[33]。此外, 有研究表明[34], 在 BK 患者中, 厚壁菌门减少, 而普雷沃氏菌属(如普氏栖粪杆菌)、嗜胆菌属、致病性肠球菌、拟杆菌属(脆弱拟杆菌)和 CF231 属等促炎细菌增加。

4. 调节肠 - 眼轴治疗眼科疾病的方法

4.1. 间歇性禁食(IF)

IF 可以通过多种方式改变肠道菌群。IF 发挥有益作用的可能机制包括通过改变肠道菌群、昼夜节律以及饮食、活动和睡眠等生活方式因素来调节炎症、胰岛素水平、脂质水平和饱腹感激素。有研究表明[35], 针对代谢综合征患者, IF 可以明显改变其肠道微生物群, 增加 SCFAs 的产生, 降低循环中 LPS 的水平。

4.2. 粪菌移植

粪菌移植是将健康供体的粪便细菌移植到疾病个体的肠道中, 重建患者的肠道菌群而达到治疗疾病的目的。例如在糖尿病视网膜病变中, 肠道菌群失调可能影响血糖代谢和肠道血管屏障的完整性, 导致细菌细胞壁的组分肽聚糖进入血液循环, 激活宿主的促炎通路, 参与疾病的发生。粪菌移植有可能通过重建肠道菌群, 改善肠道血管屏障功能, 减少肽聚糖的移位, 从而降低糖尿病视网膜病变的风险。

4.3. 益生菌和益生元

益生菌是摄入足够数量、能够对宿主产生健康益处的活性微生物。益生元是不可消化的食物成分, 能够选择性地促进肠道有益细菌的生长, 是乳酸杆菌和双歧杆菌等益生菌的代谢底物。益生菌可以通过

抑制致病菌的定植、改善肠道屏障功能和调节肠道免疫来改善肠道健康。益生元则通过选择性地刺激有益菌的生长和繁殖, 间接地促进肠道健康。益生菌和益生元在眼科疾病治疗中具有辅助作用。例如, 在—项课题研究[36]中提示, 益生菌和益生元均能改善 2 型糖尿病小鼠干眼的症状及眼部的病理学变化。

5. 结论与展望

肠-眼轴在眼科疾病中具有重要的作用机制和临床意义。虽然目前一些具体的机制还不明确, 但越来越多的证据已经可以证实, 肠道微生物的失调在许多眼病中都发挥着关键的作用, 由此衍生出的诊断和治疗手段也在逐步走入人们的视野。中国传统医学在调节肠道功能和治疗眼部疾病方面有着丰富的经验, 未来可以进一步研究中医药与肠-眼轴的关系, 探索中药方剂、针灸等传统疗法对肠道菌群的调节作用, 以及其在眼科疾病治疗中的应用潜力。

参考文献

- [1] Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggianno, G.A.D., Gasbarrini, A., *et al.* (2019) What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, **7**, Article No. 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- [2] Thursby, E. and Juge, N. (2017) Introduction to the Human Gut Microbiota. *Biochemical Journal*, **474**, 1823-1836. <https://doi.org/10.1042/bcj20160510>
- [3] Donabedian, P., Dawson, E., Li, Q. and Chen, J. (2021) Gut Microbes and Eye Disease. *Ophthalmic Research*, **65**, 245-253. <https://doi.org/10.1159/000519457>
- [4] Shivaji, S. (2017) We Are Not Alone: A Case for the Human Microbiome in Extra Intestinal Diseases. *Gut Pathogens*, **9**, Article No. 13. <https://doi.org/10.1186/s13099-017-0163-3>
- [5] Chen, N., Wu, J., Wang, J., Piri, N., Chen, F., Xiao, T., *et al.* (2021) Short Chain Fatty Acids Inhibit Endotoxin-Induced Uveitis and Inflammatory Responses of Retinal Astrocytes. *Experimental Eye Research*, **206**, Article ID: 108520. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2021.108520>
- [6] Nakamura, Y.K., Janowitz, C., Metea, C., Asquith, M., Karstens, L., Rosenbaum, J.T., *et al.* (2017) Short Chain Fatty Acids Ameliorate Immune-Mediated Uveitis Partially by Altering Migration of Lymphocytes from the Intestine. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 11745. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12163-3>
- [7] Hofmann, A.F. and Hagey, L.R. (2014) Key Discoveries in Bile Acid Chemistry and Biology and Their Clinical Applications: History of the Last Eight Decades. *Journal of Lipid Research*, **55**, 1553-1595. <https://doi.org/10.1194/jlr.R049437>
- [8] Lobysheva, E., Taylor, C.M., Marshall, G.R. and Kisselev, O.G. (2018) Tauroursodeoxycholic Acid Binds to the G-Protein Site on Light Activated Rhodopsin. *Experimental Eye Research*, **170**, 51-57. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.02.015>
- [9] Lima Barrientos, J., Rojas Huerta, A., Perez Mendoza, A., Abreu Lopez, B.A., Salolin Vargas, V.P., Garcia Gonzalez, O.Y., *et al.* (2024) The Relationship between Gut Microbiome and Ophthalmologic Diseases: A Comprehensive Review. *Cureus*, **16**, e66808. <https://doi.org/10.7759/cureus.66808>
- [10] Moon, J., Yoon, C.H., Choi, S.H. and Kim, M.K. (2020) Can Gut Microbiota Affect Dry Eye Syndrome? *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 8443. <https://doi.org/10.3390/ijms21228443>
- [11] Vavricka, S.R., Schoepfer, A., Scharl, M., Lakatos, P.L., Navarini, A. and Rogler, G. (2015) Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, **21**, 1982-1992. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000392>
- [12] Hu, J., Chen, J., Xu, X., Hou, Q., Ren, J. and Yan, X. (2023) Gut Microbiota-Derived 3-Phenylpropionic Acid Promotes Intestinal Epithelial Barrier Function via Ahr Signaling. *Microbiome*, **11**, Article No. 102. <https://doi.org/10.1186/s40168-023-01551-9>
- [13] McGeachy, M.J., Chen, Y., Tato, C.M., Laurence, A., Joyce-Shaikh, B., Blumenschein, W.M., *et al.* (2009) The Interleukin 23 Receptor Is Essential for the Terminal Differentiation of Interleukin 17-Producing Effector T Helper Cells in Vivo. *Nature Immunology*, **10**, 314-324. <https://doi.org/10.1038/ni.1698>
- [14] He, C., Xiu, W., Chen, Q., Peng, K., Zhu, X., Wang, Z., *et al.* (2023) Gut-Licensed $\beta 7^{+}$ CD4 $^{+}$ T Cells Contribute to Progressive Retinal Ganglion Cell Damage in Glaucoma. *Science Translational Medicine*, **15**, eadg1656. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adg1656>
- [15] Chen, J., Chen, D.F. and Cho, K. (2023) The Role of Gut Microbiota in Glaucoma Progression and Other Retinal Diseases.

- The American Journal of Pathology*, **193**, 1662-1668. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.06.015>
- [16] Vergroesen, J.E., Jarrar, Z.A., Weiss, S., Frost, F., Ansari, A.S., Nguyen, P., *et al.* (2024) Glaucoma Patients Have a Lower Abundance of Butyrate-Producing Taxa in the Gut. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **65**, Article No. 7. <https://doi.org/10.1167/iovs.65.2.7>
- [17] Li, H., Du, Y., Cheng, K., Chen, Y., Wei, L., Pei, Y., *et al.* (2024) Gut Microbiota-Derived Indole-3-Acetic Acid Suppresses High Myopia Progression by Promoting Type I Collagen Synthesis. *Cell Discovery*, **10**, Article No. 89. <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00709-5>
- [18] 亚洲干眼协会中国分会, 海峡两岸医药卫生交流协会眼科学专业委员会眼表与泪液病学组, 中国医师协会眼科医师分会眼表与干眼学组. 中国干眼专家共识: 定义和分类(2020 年) [J]. 中华眼科杂志, 2020, 56(6): 418-422.
- [19] Schaefer, L., Hernandez, H., Coats, R.A., Yu, Z., Pflugfelder, S.C., Britton, R.A., *et al.* (2022) Author Correction: Gut-Derived Butyrate Suppresses Ocular Surface Inflammation. *Scientific Reports*, **12**, Article No. 6581. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10856-y>
- [20] de Paiva, C.S., Jones, D.B., Stern, M.E., Bian, F., Moore, Q.L., Corbiere, S., *et al.* (2016) Altered Mucosal Microbiome Diversity and Disease Severity in Sjögren Syndrome. *Scientific Reports*, **6**, Article No. 23561. <https://doi.org/10.1038/srep23561>
- [21] Huang, X., Ye, Z., Cao, Q., Su, G., Wang, Q., Deng, J., *et al.* (2018) Gut Microbiota Composition and Fecal Metabolic Phenotype in Patients with Acute Anterior Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **59**, 1523-1531. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-22677>
- [22] Janetos, T.M., Zakaria, N. and Goldstein, D.A. (2023) The Microbiome and Uveitis. *The American Journal of Pathology*, **193**, 1638-1647. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2023.03.004>
- [23] Vavricka, S.R., Brun, L., Ballabeni, P., Pittet, V., Vavricka, B.M.P., Zeitz, J., *et al.* (2011) Frequency and Risk Factors for Extraintestinal Manifestations in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort. *American Journal of Gastroenterology*, **106**, 110-119. <https://doi.org/10.1038/ajg.2010.343>
- [24] Nakamura, Y.K., Metea, C., Karstens, L., Asquith, M., Gruner, H., Moscirocki, C., *et al.* (2016) Gut Microbial Alterations Associated with Protection from Autoimmune Uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, **57**, 3747-3758. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19733>
- [25] Kim, J., Choi, S., Kim, Y., Jeong, H., Ryu, J., Lee, H., *et al.* (2017) Clinical Effect of IRT-5 Probiotics on Immune Modulation of Autoimmunity or Alloimmunity in the Eye. *Nutrients*, **9**, Article No. 1166. <https://doi.org/10.3390/nu9111166>
- [26] Zinkernagel, M.S., Zysset-Burri, D.C., Keller, I., Berger, L.E., Leichtle, A.B., Largiadèr, C.R., *et al.* (2017) Association of the Intestinal Microbiome with the Development of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Scientific Reports*, **7**, Article ID: 740826. <https://doi.org/10.1038/srep40826>
- [27] Andriessen, E.M., Wilson, A.M., Mawambo, G., Dejda, A., Miloudi, K., Sennlaub, F., *et al.* (2016) Gut Microbiota Influences Pathological Angiogenesis in Obesity-Driven Choroidal Neovascularization. *EMBO Molecular Medicine*, **8**, 1366-1379. <https://doi.org/10.15252/emmm.201606531>
- [28] Tanase, D.M., Gosav, E.M., Neculae, E., Costea, C.F., Ciocoiu, M., Hurjui, L.L., *et al.* (2020) Role of Gut Microbiota on Onset and Progression of Microvascular Complications of Type 2 Diabetes (T2DM). *Nutrients*, **12**, Article No. 3719. <https://doi.org/10.3390/nu12123719>
- [29] Jiao, J., Yu, H., Yao, L., Li, L., Yang, X. and Liu, L. (2021) Recent Insights into the Role of Gut Microbiota in Diabetic Retinopathy. *Journal of Inflammation Research*, **14**, 6929-6938. <https://doi.org/10.2147/jir.s336148>
- [30] Liu, K., Zou, J., Fan, H., Hu, H. and You, Z. (2022) Causal Effects of Gut Microbiota on Diabetic Retinopathy: A Mendelian Randomization Study. *Frontiers in Immunology*, **13**, Article ID: 930318. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.930318>
- [31] Hong, J., Fu, T., Liu, W., Du, Y., Min, C. and Lin, D. (2022) Specific Alterations of Gut Microbiota in Diabetic Microvascular Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Endocrinology*, **13**, Article ID: 1053900. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1053900>
- [32] Zhang, H. and Mo, Y. (2023) The Gut-Retina Axis: A New Perspective in the Prevention and Treatment of Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Endocrinology*, **14**, Article ID: 1205846. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1205846>
- [33] Kugadas, A., Christiansen, S.H., Sankaranarayanan, S., Surana, N.K., Gauguier, S., Kunz, R., *et al.* (2016) Impact of Microbiota on Resistance to Ocular *Pseudomonas Aeruginosa*-Induced Keratitis. *PLOS Pathogens*, **12**, e1005855. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1005855>
- [34] Hatzioanou, D., Gherghisan-Filip, C., Saalbach, G., Horn, N., Wegmann, U., Duncan, S.H., *et al.* (2017) Discovery of a Novel Lantibiotic Nisin O from *Blautia Obeum* A2-162, Isolated from the Human Gastrointestinal Tract. *Microbiology*, **163**, 1292-1305. <https://doi.org/10.1099/mic.0.000515>

-
- [35] Guo, Y., Luo, S., Ye, Y., Yin, S., Fan, J. and Xia, M. (2020) Intermittent Fasting Improves Cardiometabolic Risk Factors and Alters Gut Microbiota in Metabolic Syndrome Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, **106**, 64-79. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa644>
- [36] 戴诗睿. 益生菌和益生元通过肠眼轴改善 2 型糖尿病小鼠干眼[D]: [博士学位论文]. 长沙: 中南大学, 2023.