

DOI: 10.20135/j.issn.1006-8147.2024.01.0101

综述

肠道微生物群在眼表疾病中的研究现状

王子荀 综述,秦秀虹 审校

(大连医科大学附属第一医院眼科,大连 116011)

摘要 肠道微生物(GM)参与人体代谢及免疫调节等许多生理过程,如营养物质的代谢、免疫系统的刺激和调节,抵御病原体和维持肠道屏障等。GM与眼部疾病的关系及机制也存在关联性,许多研究表明GM对眼表具有影响,参与眼表疾病如眼睑病、泪器病、干眼症、结膜炎、角膜炎的发生,通过对发病机制的探讨,为未来转化研究提供了思路。

关键词 肠道微生物群;眼表疾病;干眼症;细菌性角膜炎

中图分类号 R771

文献标志码 A

文章编号 1006-8147(2024)01-0101-04

人体由数万亿个微生物细胞构成,包括生活在人体内部和皮肤表面的各种细菌、真菌和其他微生物等,其中最庞大的是肠道微生物群(gut microbiome, GM),其包含的细菌数量(3.8×10^{13})与人体细胞总数(3.0×10^{13})近乎相当。GM是一个复杂的微生物生态系统,包括细菌、病毒、古生细菌和真核生物等。近年来研究者逐步揭示了GM与人体稳态以及其复杂性及动态性在参与人体免疫系统中的强大作用等^[1]。GM参与了许多人体代谢及免疫调节等生理过程,如营养物质的代谢、免疫系统的刺激和调节、抵御病原体和维持肠道屏障等,目前证实与GM相关的全身疾病包括肠易激综合征、乳糜泻、脂肪肝等消化系统疾病^[2],帕金森病、多发性硬化、风湿等免疫及神经系统疾病^[3],糖尿病、糖尿病肾病等内分泌代谢系统疾病^[4],哮喘等呼吸系统疾病,肿瘤相关疾病,有研究发现GM代谢会影响神经系统发育^[5]。

同样,近年来也发现GM与眼部疾病的关系及影响。有研究发现GM生态失调与眼部疾病之间存在关联^[6]。肠道微生物群的失衡与睑板腺囊肿、角结膜等眼表疾病,青光眼,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、视网膜色素变性、脉络膜视网膜炎、视网膜中央动脉阻塞、中心性浆液性脉络膜视网膜炎等眼底病有关。眼表疾病作为目前社会常见眼部疾病会影响视觉及生活质量,严重甚至可能导致视力下降及失明,最新研究致力于通过促进GM中有益微生物的增殖进而影响眼表的病程变化^[7]。本文综述了近年来研究中GM与眼表疾病的关联、临床转化的最新观点及目前阶段研究的局限性与展望。

1 GM稳态与失衡

1.1 GM常见微生物群、功能及失调 据估计,GM有330万个基因,是人体中基因数的150倍,因此,GM相关基因很可能具有调控相关疾病的功能^[8]。基于一种针对细菌16S rRNA基因可变区域的测序技术,可以测定目前GM的组成主要为厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、梭菌门和疣状梭菌门等。其中,厚壁菌门和拟杆菌门数目及种类最为庞大,占肠道菌群的70%~90%。厚壁菌门细菌是革兰阳性细菌,通过短链脂肪酸的合成在人体的代谢中发挥关键作用;而拟杆菌门包括大约7000种不同种类的革兰阴性细菌,与脂多糖和鞭毛蛋白介导的宿主免疫反应有关^[9]。GM包括益生菌和致病菌,参与抗炎过程的同时促进炎症的发生,二者在不断动态发展中最终达到平衡体现出正常的免疫功能。一旦打破该平衡,如高脂肪饮食、过量的糖摄入、久坐不动等不良生活方式、抗生素滥用以及在全身其他疾病作用下,微生物群的平衡倾斜到“有害”为主的状态则被称为GM生态失调。

1.2 GM失调导致人体疾病的研究证据 Turnbaugh等^[10]用大鼠GM粪便实验,即较瘦的小鼠在进行与肥胖小鼠的肠道细菌粪便移植后转化为肥胖小鼠的现象,证明了细菌一旦发生生态失调可能引起生理功能及疾病变化。有研究将含有Christensenella菌(与加速人体代谢有关)的粪便移植入肥胖小鼠,小鼠逐渐变瘦,以上表明GM参与并影响了人体代谢^[11]。研究表明,GM容易受到个体性质(如年龄、性别、出生环境、遗传和肠道内在因素如pH、胆汁酸等)、环境因素(如营养物质和药物)和微生物因素(如黏附能力、细菌酶、噬菌体等)等的影响^[12]。

关于GM与眼部疾病是否存在关联的基础研究证据也逐渐增多,目前非互斥的理论可以解释GM如何诱发肠道外的炎症性疾病。首先,T细胞阈

作者简介 王子荀(1996-),男,医师,硕士,研究方向:眼底病及眼表疾病;通信作者:秦秀虹,E-mail:iris201113@163.com。

值理论,即 GM 成分变化导致生态失调、免疫分化失调,从而通过增加从肠道以外部位迁移的效应性免疫细胞(如 Th17 细胞)来降低 T 细胞激活的阈值,并在特定的环境中转为致病菌;其次,分子拟态模型,即自身抗原与肠道共生肽的交叉反应,从而导致组织反应性 T 细胞激活,最终导致疾病发生。最近有研究表明,肠道生态失调会破坏肠道屏障功能,从而导致非特异性细菌抗原或细菌自身从血液或淋巴管中扩散,从而导致肠外适应性免疫反应的失调^[13]。

2 GM 与眼表疾病

眼表疾病泛指损害眼表正常结构与功能的疾病。临床上炎症、外部因素等各种损伤均可导致角膜、结膜上皮表型等眼表结构及组成紊乱,稳定性破坏,从而使角膜新生血管化,出现干眼等一系列的病理变化,进而造成患者视功能受损,因此维持眼表结构和功能的正常是获得清晰视觉的先决条件。

2.1 GM 与干眼综合征 研究表明,GM 平衡性对于 Sjögren 综合征及干眼的相关性较高,但同时要考虑到干眼发病机制的复杂性。动物研究证实,GM 失调与干眼的发生密切关联。目前较为经典的抗生素治疗模型及无菌模型均证实了 GM 失调对干眼的调控机制。

共生菌群是指与生物体共同生存的细菌。健康的人体也藏匿着各种不同的细菌群,人体肠道也存在其他病菌,人体内的共生菌群对人体有益。Zaheer 等^[14]证实共生菌群在干眼中起保护眼表的作用。研究表明,共生菌减少所造成肠道生态失调不仅增加了相关炎症细胞数目,同时增加了局部脂多糖的分布,抗菌处理后的小鼠局部给予脂多糖会增加眼表炎症,表明 GM 中共生菌在眼表免疫反应中具有保护作用^[15]。Mendez 等^[16]发现,经抗生素治疗的小鼠 GM 明显减少,而干燥应激的眼表反应和敏感度也显著提升。可见,抗生素诱导的 GM 失调,与眼表的炎症增加相关,而炎症是导致干眼的关键因素。

研究表明,CD-25 基因敲除小鼠会逐步发展出 Sjögren 综合征干眼表型,并伴有角膜屏障改变和杯状细胞的减少及炎症细胞(如 LGs、结膜中的 TH1 细胞和 IL-12⁺树突状细胞等)的增加^[17]。Wang 等^[15]发现干眼相关的眼表炎症介质显著增加与 GM 失调相关。GM 发酵会产生丁酸盐,而丁酸盐转运体 SLC5A8 在小鼠结膜和角膜上皮中表达并参与干眼相关眼表组织的修复过程^[18]。

由于睑板腺功能障碍引起干眼的动物模型,同样证明 GM 生态平衡性对眼表环境的影响^[19]。雄性

C57BL/6 小鼠 GM 组成及代谢与干眼症状的严重程度有关。Osae 等^[20]实验发现,高血脂模型小鼠表现为睑板腺功能不同程度的降低进而发展为干眼综合征,因此认为 GM 对睑板腺障碍性干眼起到调控作用。

在 Sjögren 综合征患者中,拟杆菌门增加,厚壁菌门减少,厚壁菌门/拟杆菌门的比例较健康个体有所下降。而最近研究发现,随着 GM 多样性及数目的减少,Sjögren 综合征干眼患者的眼部疾病发病率增加,GM 的失调与 Sjögren 综合征干眼患者的眼部疾病发病率显著相关。同时严重的 GM 失调者干眼临床表现的严重程度也显著增加,而非 Sjögren 综合征干眼患者的 GM 变化介于 Sjögren 综合征干眼患者和健康者之间^[21]。说明 GM 稳态失衡程度与干眼的发生及严重程度呈正相关。

Choi 等^[22]对干眼模型小鼠应用一种由干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、双歧乳杆菌和嗜热乳杆菌组成的益生菌治疗 3 周,之前已部分破坏的角膜屏障及眼表微环境得到部分恢复,同时增加了泪液分泌进而缓解干眼症状。表明益生菌和益生元可以影响 GM,并有益于眼表疾病症状的缓解。 Ω -3 及 Ω -6 是可调节人体 GM 的有益脂肪酸。Epitropoulos 等^[23]发现,口服酯化 Ω -3 脂肪酸可有效缓解干眼症状,改善眼表微环境。 Ω -6 脂肪酸可以降低结膜炎性相关标志物的表达,也可能有助于缓解干眼症状。最近关于干眼和益生菌的动物研究发现,益生元和益生菌通过减轻炎症细胞反应的作用方式参与眼表疾病的治疗^[24]。

2.2 GM 与结膜炎 结膜炎是由于感染、免疫因素或外界刺激等出现眼红、分泌物增多等为体征的眼表疾病。实验证明,益生菌通过增加血清总免疫球蛋白 E 和调节性 T 细胞百分比的基线水平来改善结膜炎症状。Villaescusa 等^[25]发现,注射含益生菌的发酵乳杆菌 CECT5716(Lc40)的母亲其婴儿出生后结膜炎的发生率显著降低。同时,Banerjee 和 Nelson^[26]报道沙眼衣原体与 GM 的关联性,GM 衍生的蛋白质代谢物三丙烯酸钠和 β -丙烯酸与色氨酸竞争结合衣原体 TrpR,阻止 trpO 与 TrpR 的结合,这与沙眼衣原体发病机制高度一致,为 GM 与沙眼致病机制关系提供新的研究思路。

2.3 GM 与角膜疾病 角膜病是主要致盲眼病之一。角膜炎典型特征是角膜水肿、炎症细胞浸润和睫状充血。除极少数细菌(如淋球菌、白喉杆菌等)能直接感染角膜外,其他病原体需要在角膜局部防御机制被破坏或机体免疫力下降时才致病。因而 GM 紊

乱导致的机体免疫力下降与角膜炎的易感性和发病机制是近年 GM 与眼表疾病研究的热点。

2.3.1 角膜发育 Wu 等^[27]研究表明,氨苄西林、万古霉素和甲硝唑等介入会导致 GM 失调,损害角膜发育,包括改变角膜形态和影响角膜缘血管及角膜神经的形成;动物模型实验通过粪便移植和益生菌治疗重建 GM 的平衡来逆眼角膜发育中的先天性缺陷。说明 GM 在角膜发育过程中的杠杆作用,同时揭示了 GM 平衡性对于角膜发育中的重要性。同样,Li 等^[28]最新研究发现 GM 失调对于角膜发育影响的深层机制,即 GM 失调影响 CCR2-巨噬细胞的分布,从而损害角膜神经的发育,由于神经损害的不可逆性机制从而调控角膜的发育。

2.3.2 细菌性角膜炎 研究证明 GM 和真菌微生物群种类及数量的改变与细菌性角膜炎的敏感性增加有关。在正常人群中,GM 中蓝藻菌、铜绿假单胞菌等丰度较低,而在细菌性角膜炎患者中,GM 中铜绿假单胞菌等可能导致细菌性角膜炎发生的致病菌的丰度较高,这提示 GM 中导致细菌性角膜炎的致病菌丰度的提高可能会增加细菌性角膜炎发生概率;就 GM 数量而言,有数据显示,与细菌性角膜炎患者的 GM 相比,健康对照组比肠道微生物组数量及丰度增加,肠道免疫过程中不可避免的导致肠道血管屏障受损,使易感菌进入血液,造成细菌性角膜炎的发生,这也支持了肠-眼轴假说^[29]。而在细菌性角膜炎患者中也发现了通常富集于胃肠炎患者 GM 中的大量病原体,这支持了 GM 的失衡参与细菌性角膜炎的炎症发生机制^[30]。

2.3.3 真菌性角膜炎 真菌性角膜炎的发病人数每年超过 100 万例,是热带国家角膜致盲发生的主要原因之一。Kalyana 等^[31]发现,与健康人群相比,真菌性角膜炎患者的 GM(如抗炎菌、乳酸杆菌、白拟杆菌和双歧杆菌等益生菌均不同程度减少)丰富度和多样性显著降低。同时该实验验证了 GM 中促炎性志贺氏菌和单一病原体密螺旋体等致病菌丰度的增加与真菌性角膜炎的发生显著相关,揭示了 GM 失调与真菌性角膜炎发生的相关关系。

2.4 GM 与眼睑疾病 睑板腺囊肿是睑板腺特发性无菌性慢性肉芽肿性炎,因为睑板腺排出管道阻塞和分泌物潴留,也称之为霰粒肿。最近研究表明,正常眼表微生物群的破坏可能在霰粒肿的发病机制中起着重要的辅助作用。此外,摄入过量饱和脂肪酸会导致睑板腺分泌的脂质组成发生变化,进而使分泌物很难从腺体中溢出造成堵塞,最终导致眼睑炎症的发生。Mariaelena 等^[32]进行了一项随机对照研

究,将 26 例 26 眼睑板腺囊肿儿童分为两组各 13 例,在第 1 组中,13 例接受了热敷和局部激素眼药等传统方式治疗,连续 3 个月;在第 2 组中,13 例患者接受上述治疗联合益生菌,连续 3 个月。结果表明联合益生菌治疗霰粒肿会明显缩短病程,加快恢复。用益生菌修饰的 GM 可以通过重建肠道和免疫稳态来改变霰粒肿恢复的速度。因此益生菌可以在预防和治疗儿童霰粒肿方面发挥作用,且补充益生菌可以减少霰粒肿病程所需的时间,同时不会引起明显的并发症。这项研究为 GM 转化医学应用于眼表疾病的治疗提供了丰富的启示作用,由于眼表疾病治疗的恢复时间大都较长,期待 GM 稳态重建对更多眼表疾病的加速恢复发挥重要作用及影响。

2.5 GM 与泪腺炎 泪腺是产生泪液的重要结构,属外分泌腺,产生浆液及泪液通过排泄管排入结膜囊,对眼球起润滑和保护作用。在泪腺的间质囊腔中存在着各种免疫细胞,而 GM 的稳态对免疫细胞参与免疫反应具有一定的作用。研究证明无菌小鼠模型伴 IgA 和 IgM 产生减少,从而表现出干燥综合征样泪腺炎,而腹腔注射大肠杆菌诱导自身抗体产生和眼表炎症发生同样会诱导泪腺炎的发生^[33]。Choi 等^[22]观察到益生菌增强了干眼综合征小鼠模型中泪腺免疫调节蛋白的表达,从而对于该种泪腺炎的预后及预防发挥积极作用。有研究表明,共生菌的缺乏会加速泪腺炎的发病及增加该病的严重程度,抗生素治疗可通过显著降低肠道共生菌群并增加血清中的脂多糖水平来引起 GM 失调,其中拟杆菌门减少,变形菌门和厚壁菌门增加,从而造成泪腺炎发生^[14]。综上,GM 与泪腺炎密切相关,但具体机制尚未阐明,需要更多的基础实验和临床研究加以验证,同时诱导 GM 平衡的应用对于泪腺炎及干眼综合征带来的泪器疾病的防治提供了新的眼外防治思路。

3 展望

近年来许多研究表明,GM 影响眼表疾病的发生,同时研究发现益生菌、益生元、维生素、饮食和粪便微生物群移植增强 GM 对人体眼表的有益作用。但是涉及研究也有明显的局限性。首先,肠道和其他微生物群受饮食、环境和生活方式等混杂因素影响。其次,益生菌和益生元对于 GM 稳态稳定性及眼表疾病具有治疗意义的证据仍在临床试验阶段,疗效难以形成共识。关于 GM 与眼部疾病的动物实验结果在人体是否也有效果并不明确,单一变量的菌群研究和实际情况的复合影响仍需要进一步研究。目前研究仍停留在发现 GM 与眼表疾病发

生之间相关性,主动干预 GM 以解决难治性眼表疾病及提高治愈率的相关研究值得期待。

参考文献:

- [1] VRANCKEN G, GREGORY A C, HUYS G R B, et al. Synthetic ecology of the human gut microbiota[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2019, 17(12): 754–763.
- [2] PITTAYANON R, LAU J T, LEONTIADIS G I, et al. Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: a systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(4): 930–946.
- [3] NUZUM N D, LOUGHMAN A, SZYMLEK GAY E A, et al. Gut microbiota differences between healthy older adults and individuals with Parkinson's disease: a systematic review[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 112: 227–241.
- [4] WANG Y, ZHAO J, QIN Y, et al. The specific alteration of gut microbiota in diabetic kidney diseases—a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 219–222.
- [5] TRAN S M, MOHAJERI M H. The role of gut bacterial metabolites in brain development, aging and disease[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3): 732.
- [6] ZYSSET BURRI D C, MORANDI S, HERZOG E L, et al. The role of the gut microbiome in eye diseases[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2022, 5: 111–117.
- [7] THAKUR S, SHEPPARD J D. Gut microbiome and its influence on ocular surface and ocular surface diseases[J]. *Eye Contact Lens*, 2022, 48(7): 278–282.
- [8] MATIJAŠIĆ M, MEŠTROVIĆ T, ČIPČIĆ PALJETAK H, et al. Gut microbiota beyond Bacteria—mycobiome, virome, archaeome, and eukaryotic parasites in IBD[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2668.
- [9] STOJANOV S, BERLEC A, STRUKELJ B. The influence of probiotics on the firmicutes/ bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease[J]. *Eye Contact Lens*, 2020, 20(15): 98–101.
- [10] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest[J]. *Nature*, 2006, 444: 1027–1031.
- [11] GOODRICH J K, WATERS J L, POOLE A C, et al. Human genetics shape the gut microbiome[J]. *Cell*, 2014, 159: 789–799.
- [12] SOKO L H, LANDMAN C, SEKSIK P, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study[J]. *Microbiome*, 2020, 8: 12–15.
- [13] MAEDA Y, KURAKAWA T, UMEMOTO E, et al. Dysbiosis contributes to arthritis development via activation of autoreactive T cells in the intestine[J]. *Arthritis Rheumatol*, 2018, 68: 2646–2661.
- [14] ZAHEER M, WANG C, BIAN F, et al. Protective role of commensal bacteria in sjögren syndrome[J]. *Autoimmun*, 2018, 93: 45–56.
- [15] WANG C, SCHAEFER L, BIAN F, et al. Dysbiosis modulates ocular surface inflammatory response to liposaccharide[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2019, 60: 4224–4233.
- [16] MENDEZ R, WATANE A, FARHANGI M, et al. Gut microbial dysbiosis in individuals with Sjogren's syndrome[J]. *Microb Cell Fact*, 2020, 19: 90.
- [17] VAN DER MEULEN T A, HARMSSEN HJM, VILA A V, et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjogren's syndrome and systemic lupus erythematosus[J]. *Autoimmun*, 2019, 97: 77–87.
- [18] SCHAEFER L, HERNANDEZ H, COATS R A, et al. Gut-derived butyrate suppresses ocular surface inflammation[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 4512.
- [19] YOON C H, RYU J S, MOON J, et al. Association between aging-dependent gut microbiome dysbiosis and dry eye severity in C57BL/6 male mouse model: a pilot study[J]. *BMC Microbiol*, 2021, 21: 106.
- [20] OSAE E A, STEVEN P, REDFERN R, et al. Dyslipidemia and meibomian gland dysfunction: utility of lipidomics and experimental prospects with a diet induced obesity mouse model[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20: 3505.
- [21] DAVANI-DAVARI D, NEGAHDARIPOUR M, KARIMZADEH I, et al. Prebiotics: definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications[J]. *Foods*, 2019, 8: 92.
- [22] CHOI S H, OH J W, RYU J S, et al. IRT5 Probiotics changes immune modulatory protein expression in the extraorbital lacrimal glands of an autoimmune dry eye mouse model[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61: 42.
- [23] VIJAY A, ASTBURY S, LE ROY C, et al. The prebiotic effects of omega-3 fatty acid supplementation: a six-week randomised intervention trial[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1–11.
- [24] KAWASHIMA M, TSUNO S, MATSUMOTO M, et al. Hydrogen-producing milk to prevent reduction in tear stability in persons using visual display terminals[J]. *Ocul Surf*, 2019, 17: 714–721.
- [25] PASTOR VILLAESCUSA B, HURTADO J A, GIL CAMPOS M, et al. Effects of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 Lc40 on infant growth and health: a random clinical trial in nursing women[J]. *Benef Microbes*, 2020, 11: 235–244.
- [26] BANERJEE A, NELSON D E. How *Chlamydia trachomatis* conquered gut microbiome-derived antimicrobial compounds and found a new home in the eye[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019, 116(25): 12136–12138.
- [27] WU M, LIU J, LI F. Antibiotic-induced dysbiosis of gut microbiota impairs corneal development in postnatal mice by affecting CCR2 negative macrophage distribution[J]. *Mucosal Immunol*, 2020, 13(1): 47–63.
- [28] LIU J, WU M, HE J, et al. Antibiotic-induced dysbiosis of gut microbiota impairs corneal nerve regeneration by affecting CCR2 – negative macrophage distribution[J]. *Am J Pathol*, 2018, 188(12): 2786–2799.
- [29] JAYASUDHA R, CHAKRAVARTHY S K, PRASHANTHI G S, et al. Alterations in gut bacterial and fungal microbiomes are associated with bacterial Keratitis, an inflammatory disease of the human eye[J]. *Bioscience*, 2018, 43: 835–856.
- [30] SHIVAJI S. A systematic review of gut microbiome and ocular inflammatory diseases: are they associated?[J]. *Indian J Ophthalmol*, 2021, 69: 535–542.
- [31] KALYANA CHAKRAVARTHY S, JAYASUDHA R, RANJITH K, et al. Alterations in the gut bacterial microbiome in fungal Keratitis patients[J]. *PLoS One*, 2018, 13: 639–640.
- [32] FILIPPELLI M, DELL'OMO R, AMORUSO A, et al. Intestinal microbiome: a new target for chalaziosis treatment in children[J]. *Eur J Pediatr*, 2021, 180(4): 1293–1298.
- [33] WANG C, ZAHEER M, BIAN F, et al. Sjögren-like lacrimal keratoconjunctivitis in germ-free mice[J]. *Mol Sci*, 2018, 19: 595–599.

(2023-07-03 收稿)