

肠道菌群在干眼中的肠-眼轴免疫代谢调控机制及治疗新策略

刘晓彤,孙心怡,高卫萍

引用:刘晓彤,孙心怡,高卫萍. 肠道菌群在干眼中的肠-眼轴免疫代谢调控机制及治疗新策略. 国际眼科杂志, 2025, 25(11): 1771-1776.

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.82474638);江苏省干部保健科研课题项目(No.BJ23012)

作者单位:(210029)中国江苏省南京市,南京中医药大学附属医院眼科

作者简介:刘晓彤,女,在读硕士研究生,研究方向:中医眼科学。

通讯作者:高卫萍,女,主任中医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医眼科学. 260790@njucm.edu.cn

收稿日期:2025-03-08 修回日期:2025-09-18

摘要

干眼作为多因素所致的慢性眼表疾病,其发病机制与治疗仍面临诸多待突破的挑战。“肠-眼轴”理论的提出,为解析干眼发病机制提供了新视角,也为探索创新防治策略指明了方向。肠道菌群紊乱引发干眼的原因与机制复杂,涉及炎症反应、眼表微生物、眼表神经损伤及菌群代谢产物等方面。文章围绕“肠-眼轴”的免疫代谢调控机制展开综述,梳理以肠道菌群为靶点防治干眼的应用,包括粪便微生物移植、补充益生菌、改善饮食等,以期为干眼的预防与治疗提供理论依据。

关键词:干眼;肠-眼轴;肠道菌群;眼表微生物群;代谢产物

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2025.11.09

Immune-metabolic regulatory mechanism of the gut-eye axis of intestinal flora in dry eye and new treatment strategies

Liu Xiaotong, Sun Xinyi, Gao Weiping

Foundation items: National Natural Science Foundation of China (No.82474638); Research Project on the Health Care of Cadres in Jiangsu Province (No.BJ23012)

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Gao Weiping. Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, Jiangsu Province, China. 260790@njucm.edu.cn

Received:2025-03-08 Accepted:2025-09-18

Abstract

Dry eye disease is a multifactorial chronic ocular surface disorder that is challenging to manage because its pathogenesis is not well understood. The gut-eye axis theory provides insights into its pathogenesis to guide prevention and treatment. Intestinal flora dysbiosis induces dry eye disease through complex mechanisms involving inflammation, ocular surface microbiota, nerve damage, and microbial metabolites. This article reviews the immunometabolic regulation of the gut-eye axis and summarizes gut flora-targeted interventions (fecal microbiota transplantation, probiotic supplementation, and dietary modification) to provide a theoretical basis for dry eye disease prevention and treatment.

• KEYWORDS: dry eye; gut-eye axis; gut microbiome; ocular surface microbes; metabolite

Citation: Liu XT, Sun XY, Gao WP. Immune-metabolic regulatory mechanism of the gut-eye axis of intestinal flora in dry eye and new treatment strategies. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(11):1771-1776.

0 引言

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,可伴有眼表炎性反应、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。针对干眼的病因病机前人做了大量的研究,但全身因素对干眼可能的影响尚未被充分提示,肠道菌群作为人体内一个复杂而关键的微生态系统,在调节宿主免疫系统和炎症反应中起到了关键作用。2017年,一项网络分析首次强调了肠道微生物群失衡在年龄相关性黄斑变性及视网膜损伤中的潜在作用,由此催生出“肠-眼轴”这一概念。后续研究发现,通过饮食调节肠道微生物群,可预防或逆转年龄相关性黄斑变性,充分证明了肠道微生物与眼部健康的密切关联。随着研究的深入,越来越多的证据表明,多种眼部疾病与肠道微生物群失调相关^[1]。基于此,“肠-眼轴”或许同样参与了干眼的发病过程。已有研究显示其对系统性炎性疾病的影响,这提示其可能对干眼的发生发展有潜在作用。本综述将聚焦于肠道菌群在干眼中的作用机制,重点分析免疫代谢调控机制,同时评估其作为治疗干预靶点的潜力,以期为未来干眼相关研究和临床实践提供有价值的理论依据。

1 肠道菌群概述

1.1 肠道菌群的作用 肠道菌群(gut microbiota, GM),是指定植在人体消化道内的一个极为复杂且多样的微生物

群落集合体。它们广泛分布于人体的胃肠道,从胃、小肠到大肠都有微生物的存在^[2]。早期研究主要聚焦于肠道菌群对局部生理功能的调节作用,包括营养代谢、肠道屏障完整性等。近年来,宏基因组学技术的应用揭示了肠道菌群更为广泛的系统效应^[3-5]。这些研究表明,肠道菌群已从单纯的消化系统局部调节因子,逐渐演变成多系统交互网络的关键参与者,为全身疾病的防治提供了全新的靶点。

1.2 肠道菌群在眼部的作用 近年来,“肠-眼轴”这一新兴假说被提出,有研究表明肠道菌群或许能影响年龄相关性黄斑变性等眼部疾病的发生发展^[6]。此外有临床研究表明,干眼患者的肠道菌群发生显著改变,这些变化可能通过“肠-眼轴”机制影响眼表健康。研究发现,与健康对照组相比,干燥综合征干眼患者的肠道菌群丰富度和多样性降低,拟杆菌门和变形菌门丰度增加,而厚壁菌门和放线菌门丰度下降^[7]。Moon 等^[8]报道干燥综合征干眼患者与健康人群的肠道菌群组成存在差异,与健康人相比,患者肠道中布劳特氏菌(Blautia)、多雷氏菌(Dorea)等属菌群减少,其中,双歧杆菌等菌属的丰度与干眼严重程度密切相关。单因素分析显示,肠道中双歧杆菌属水平降低与泪液分泌减少、泪膜破裂时间(break-up time, BUT)缩短及角膜损伤加重显著相关;多元回归分析进一步表明,在调整年龄、性别等混杂因素后,放线菌属丰度降低是影响泪膜稳定性的重要因素,且放线菌门对 BUT 有显著影响。该结果或为肠道菌群与自身免疫性干眼严重程度的相关性提供新证据。

2 肠道菌群参与干眼的发病机制

2.1 肠道菌群紊乱通过免疫反应引发眼表炎症

2.1.1 细胞因子释放引发炎症反应 在干眼机制中免疫反应会引发炎症,从而导致和加重干眼。具体而言,肠道菌群紊乱时,肠道上皮细胞和树突状细胞释放转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)等炎性介质。这些分子经循环系统到达眼表,通过激活 STAT3 信号通路(signal transducer and activator of transcription 3 signaling pathway, STAT3)驱动辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cell, Th17)分化。活化的 Th17 细胞分泌白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17),可通过延长中性粒细胞存活时间并促进其组织浸润,以及诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)激活等机制,加剧眼表损伤^[9]。此外,MMPs 能够降解角膜上皮的细胞外基质和基底膜,损伤角膜屏障功能,从而增加眼表疾病易感性。在此基础上,外源性肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-alpha, TNF-α)介导的凋亡通路与内源性有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)通路协同激活,进一步破坏上皮结构并加重屏障损伤,造成干眼症状的恶性循环^[10]。

2.1.2 免疫细胞失衡加剧眼表炎症 肠道菌群失调会破坏 Th17/调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)的免疫平衡,加重眼表炎症^[11-12]。例如,肠道中分节丝状菌(segmented filamentous bacteria, SFB)的过度增殖会促进 Th17 分化及白细胞介素-17A(interleukin-17A, IL-17A)、白细胞介素-17F(interleukin-17F, IL-17F)等促炎因子分泌,同时

抑制 Treg 细胞功能并减少抗炎因子(如白细胞介素-10、TGF-β)释放,导致 Th17/Treg 比值失衡^[13-16]。这种失衡可增加肠道与血管屏障通透性,使脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等毒性代谢产物进入循环系统到达眼表,在眼表形成慢性炎症的正反馈。临床研究显示,干燥综合征患者外周血 Th17/Treg 比值明显升高^[17-18],动物实验也发现 Th17 免疫阻断可缓解睑板腺病变^[19]。

综上所述,肠道菌群失调通过释放促炎因子、Th17/Treg 失衡等机制,驱动眼表微环境持续炎症与角膜屏障损伤,最终推动干眼的进展。维持肠道菌群稳态或许是阻断这一病理级联反应的关键,调控肠道菌群稳态,恢复免疫平衡与屏障功能,有望成为干预眼表炎症的新方法。

2.2 肠道菌群通过眼表微生物群紊乱诱导眼表损伤

2.2.1 眼表微生物群的特征 眼表微生物群(ocular surface microbiome, OSM)是定植在眼表黏膜及泪膜的低丰度共生微生物群体,包含细菌、真菌和病毒等。有研究表明,眼表微生物菌群可通过调节宿主免疫反应参与眼表屏障的构建^[20]。研究显示,不同临床亚型的干眼呈现出特异性的菌群紊乱模式。在睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)相关的干眼患者结膜中,金黄色葡萄球菌与头链球菌的丰度异常升高;而水液缺乏型患者则以人链球菌的富集为特征^[21]。这些证据共同表明,眼表微生物群的失调与干眼的疾病进程密切相关,为解析干眼发病机制提供了新方向。

2.2.2 肠道菌群紊乱诱导眼表损伤 研究显示,与健康人群相比,干眼患者的眼表微生物群显著失衡,表现为微生物种类丰富度降低、共生菌丰度下降以及条件致病菌的异常增殖,其中葡萄球菌与鞘氨醇单胞菌的比值变化已被证实可作为干眼特异性诊断标志物^[22]。这种菌群失衡可能与“肠-眼轴”介导的免疫级联反应相关。

肠道菌群紊乱导致 Th17 细胞数量增加,迁移至眼表的 Th17 细胞通过双重机制加剧眼表微环境紊乱:(1)其分泌的 IL-17 和白细胞介素-22(interleukin-22, IL-22)可促进中性粒细胞浸润,并诱导上皮细胞过表达抗菌肽,对共生菌群进行无差别攻击^[23-25];(2)其分泌的白细胞介素-26(interleukin-26, IL-26)因具有两亲性结构及正电荷特性,可形成孔道直接破坏眼表共生菌细菌膜^[24]。当肠道菌群失调持续驱动 Th17 细胞在眼表异常聚集时,持续升高的抗菌肽水平会打破微生物组平衡,损伤眼表上皮屏障。

动物实验证实,口服益生菌可显著降低眼表金黄色葡萄球菌定植量并改善泪膜稳定性^[26-27],这为基于“肠-眼轴”理论开发微生态干预策略提供了关键证据。未来,通过调节肠道菌群间接恢复眼表微生物平衡或将成为干眼治疗的新方向,针对肠道与眼表的联合调控体系可能进一步提升临床疗效。

2.3 肠道菌群介导眼表神经损伤

2.3.1 眼表神经系统概述 眼表神经系统由感觉、运动等神经纤维组成,能感受刺激、调节分泌等以维持眼表功能。眼表神经系统的功能依赖于三叉神经眼支的双向调控机制;其传入纤维负责感知温度、机械刺激等外界信号,而传出纤维通过调控眨眼反射和泪液分泌维持眼表湿润状态。值得注意的是,眼表神经与上皮细胞之间存在协同作用,

这种机制对维持眼表稳态具有关键作用^[28]。

2.3.2 肠道菌群紊乱影响神经肽的释放 肠道菌群紊乱可导致肠道神经元释放的神经肽 Y(neuropeptide Y, NPY) 和 P 物质(substance P, SP) 等关键信号分子异常, 这些神经肽通过神经免疫调控网络在干眼中发挥作用^[29-31]。具体而言: 肠道中的 SP 可通过血液循环到达眼表或直接经神经反射通路影响眼表神经。SP 异常升高可通过多重途径导致眼表损伤:(1)破坏 Treg 细胞功能, 破坏免疫稳态, SP 受体拮抗剂环孢霉素 A 可逆转这一过程;(2)作为肥大细胞特异性激动剂触发神经源性炎症, 促进免疫细胞向眼表募集; (3)驱动分化簇 4 阳性 T 细胞(cluster of differentiation 4-positive T cell, CD4⁺T cell) 向 Th17 细胞分化, Th17 细胞分泌 IL-17 等炎症因子加重眼表炎症^[32-33]。眼表慢性炎症又可通过激活 C 纤维表达的瞬时受体电位香草酸亚型 1 通道或瞬时受体电位锚蛋白亚型 1 通道(transient receptor potential vanilloid 1 channel/transient receptor potential ankyrin 1 channel, TRPV1/TRPA1), 形成神经肽释放的正反馈环路:(1)激活的 TRPV1/TRPA1 受体诱导 SP 释放, 增强神经源性炎症;(2)SP 本身可直接上调 TRPV1 受体表达, 形成促炎信号的持续放大。动物实验表明, 干眼小鼠模型中 SP 在淋巴组织中的表达增加会直接损害 Treg 功能, 阻断 SP 信号通路可改善疾病进程^[34]。

在保护机制层面, NPY 及其家族成员肽 YY(peptide YY, PYY) 构成重要的神经防御体系。基础状态下, 肠道菌群代谢产物短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA) 可激活游离脂肪酸受体(free fatty acid receptor, FFAR) 促进 PYY 生成, 该分子经循环系统到达眼表, 兼具抗炎和营养神经功能。此外, SCFA 还能通过上调 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR) 表达强化 PYY 合成通路。当肠道菌群紊乱导致 SCFA 水平下降时, PYY 表达随之减少, 造成眼表神经保护机制失效^[2]。研究表明, NPY 不仅能够修复受损神经元, 促进角膜轴突再生, 还能抑制促炎因子释放减轻眼表炎症反应。临床观察显示, 干眼患者泪液 NPY 水平降低与泪腺功能受损密切相关^[35]。

综上, 现有证据揭示了肠道菌群失调通过神经肽介导的“肠-眼轴”信号网络影响眼表健康的机制(图 1), 肠道菌群紊乱可通过神经免疫交互作用引发眼表炎症, 促成眼表稳态失衡。这些发现为干眼的发病机制提供了新的理论框架, 并为靶向肠道微生物的干预策略奠定了科学基础。

3 与干眼相关的肠道菌群代谢产物

3.1 SCFA SCFA 是肠道菌群发酵膳食纤维后的主要产物, 在预防炎症性疾病、维持肠道屏障完整性方面起关键作用^[36]。SCFA 中的丁酸盐可经由肠道上皮细胞转运蛋白溶质载体家族 5 成员 8(solute carrier family 5 member 8, SLC5A8) 进入循环系统抵达眼表组织从而发挥作用^[37]; 有研究阐明, SCFA 通过调节神经元离子通道活动维持神经稳态^[38], 这一发现为改善干眼症状提供了新思路。同时, 丁酸盐能够阻断干燥应激诱导的组蛋白去乙酰化酶(histone deacetylases, HDACs) 过度活化, 从而减少 I 型干扰素等促炎因子释放, 同时增强杯状细胞的黏液分泌功能, 保护角膜屏障^[39]。此外, 丁酸盐还能够参与 Treg 的激活, 促使 Treg 分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10) 等抗炎因子, 抑制免疫反应^[40]。基于此, 靶向 HDACs 抑制剂或通过益生菌干预提升丁酸盐水平, 可能成为治疗干眼的新型治疗策略, 凸显了肠道微生物代谢产物在跨器官免疫调控中的重要医学价值。

3.2 氧化三甲胺 肠道菌群将含氮化合物转化为三甲胺(trimethylamine, TMA), 随后在肝脏中被氧化为氧化三甲胺(trimethylamine N-Oxide, TMAO)^[41]。在高渗泪膜环境下, TMAO 可扩散至角膜上皮细胞, 通过平衡细胞内外的渗透压梯度减少细胞脱水, 同时稳定蛋白质结构以抵抗高渗应激导致的蛋白变性。此外, TMAO 能够抑制慢性炎症相关的淋巴细胞浸润, 可能加速眼表损伤修复, 研究显示, 局部应用 TMAO 能改善干眼症状, 但无法恢复角膜上皮层厚度或细胞层数, 提示其临床疗效可能源于短期渗透保护及炎症微环境调控, 而组织结构修复需更长期干预; TMAO 对正常角膜无影响, 具有病理选择性。在干眼大鼠

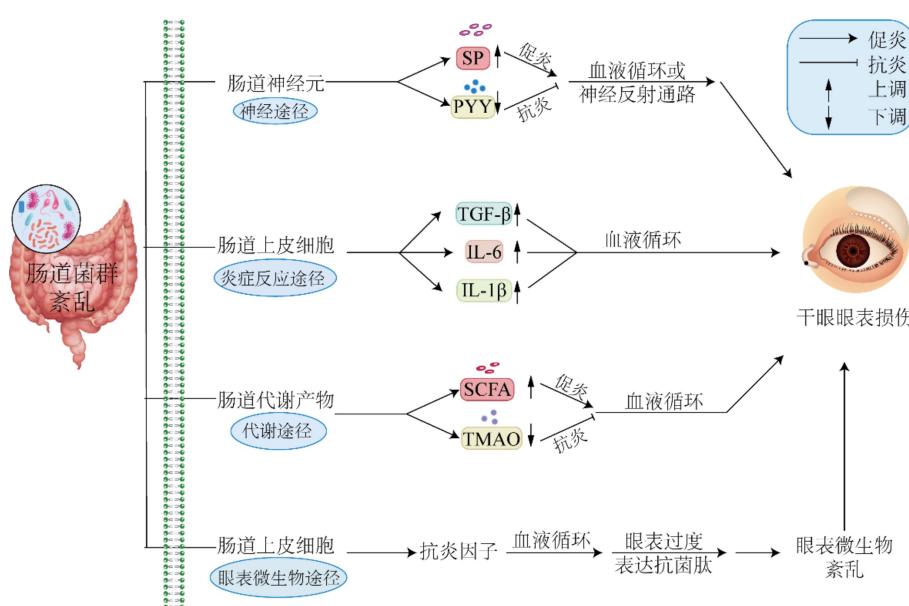


图 1 “肠-眼轴”免疫代谢调控机制导图。

模型中,TMAO 干预可减少角膜荧光素染色,提示其对干眼的潜在益处,但其与人类角膜的相互作用机制仍需长期深入研究^[42]。

4 以肠道菌群为靶点防治干眼的应用

4.1 粪便微生物移植 粪便微生物移植(fecal microbial transplantation,FMT)是一种将健康供体的肠道菌群移植到受体肠道内的治疗方法,其主要通过提升拟杆菌门等有益菌的丰度和抑制变形菌门等条件致病菌的增殖,来恢复肠黏膜屏障功能^[43]。Wang 团队^[44]在动物实验中采用粪便悬液管饲法干预干眼模型小鼠,不仅显著恢复了肠道菌群多样性,更提升结膜杯状细胞密度,角膜荧光素染色评分降低,证实了 FMT 对眼表组织的修复作用。

目前 FMT 的主要给药方式为利用结肠镜将菌群输送至下消化道部位,且取得了不错的效果^[45]。Watane 团队^[46]针对干燥综合征相关干眼患者的临床研究显示,单次 FMT 灌肠治疗后 3 mo,50% 参与者的眼表疾病指数(ocular surface disease index,OSDI)评分下降,BUT 延长,且未观察到严重不良事件。结肠镜给药有一定风险性,所以给药途径呈现多元化发展趋势。目前,非侵入性替代方案如口服胶囊等新型给药方式正逐步应用于临床^[47]。

FMT 安全性问题亟待规范,为进一步提升 FMT 治疗的安全性,建议完善供体筛查时的耐药基因检测和病毒组分析。此外,FMT 缺乏长期随访数据使得其疗效持久性存疑,未来研究应聚焦于开发更安全且疗效持久的 FMT 制剂,以提升治疗精准度和安全性。

4.2 补充益生菌 益生菌是一种具有调节炎症和改善免疫功能潜力的膳食补充剂。研究发现发酵乳杆菌 016 通过激活核因子红细胞 2 相关因子 2-Kelch 样 ECH 相关蛋白 1(nuclear factor erythroid 2-related factor 2-Kelch-like ECH-associated protein 1,Nrf2-Keap1)信号通路调节氧化应激水平,增强了小鼠抗氧化能力,降低促炎细胞因子(例如 IL-1 β 、IL-6)的释放,改善肠道免疫微环境^[48];Lee 等^[49]研究显示,口服乳酸杆菌 HY7302 干预 14 d 后,干眼小鼠的肠道菌群多样性显著提升,同时眼表组织中的 MMP-9 水平较对照组降低 1.12 倍,IL-6 水平降低 5.09 倍;该干预还可改善小鼠泪液分泌功能,减少角膜上皮脱落,从而有效缓解干眼症状。

临床研究通过泪河高度(TMH)指标评估发现,基线时口服 MULTIBIOTICTM 益生菌的治疗组与对照组(接受益生菌安慰剂)差异不显著;干预 1 mo 后,治疗组 TMH 显著升至 0.24 mm,展现出短期改善效果,但 4 mo 时指标出现回落,停药 1 mo 后随访恢复至基线水平。这一结果从临床层面证实了肠道菌群干预可通过“肠-眼轴”短期内有效提升干眼患者的 TMH,揭示了“肠-眼轴”调控在干眼治疗中的潜在价值。此外,植物乳杆菌 NK151 和双歧杆菌 NK175 也被证实可通过重塑肠道菌群、平衡抗炎与促炎因子,对干眼症状起到缓解作用^[50-52]。然而,当前研究仍存在局限性,为实现更持久的治疗效果,亟需优化干预方案,可探索延长用药周期或联合益生元使用,从而维持肠道菌群稳态、强化长期疗效,助力益生菌融入干眼综合防治体系。同时,鉴于益生菌临床应用的复杂性,其潜在副作用

及长期使用安全性不容忽视。未来需开展多中心、长期跟踪的随机对照试验,全面验证益生菌在干眼治疗中的疗效与安全性,为临床推广提供坚实依据。

4.3 调整饮食

4.3.1 减少高脂饮食 高脂饮食是一种以高脂肪含量为特征的饮食习惯,通常包含大量动物性脂肪和某些植物性油脂。长期高脂饮食不仅会导致热量摄入过多,还会对肠道菌群和眼表健康产生负面影响。

高脂饮食会破坏肠道微生态平衡,促使有害细菌增殖,引发肠道炎症与氧化应激反应^[53],进而加重干眼症状。多项动物实验从不同维度证实了这一关联:Wu 等^[54]通过对比研究发现,相较于标准脂肪饮食组,高脂饮食小鼠的泪液分泌量显著减少,杯状细胞密度降低,最终导致角膜表面功能受损。Zhang 等^[55]发现高脂饮食会使小鼠睑板腺内脂质过度沉积,引发腺体阻塞、上皮细胞过度角化,最终导致睑板腺功能障碍。Zhang 等^[56]研究进一步揭示了肠道菌群与眼部病变的联系,高脂饮食小鼠肠道内拟杆菌门丰度显著下降,厚壁菌门和脱碘杆菌门比例上升,同时出现点状角膜染色,泪液分泌明显减少。这些研究共同表明,高脂饮食可通过破坏肠道菌群加重干眼症状,为深入理解饮食与眼部健康的关系提供了重要依据。

4.3.2 合理搭配饮食 与高脂饮食形成对比的是地中海饮食,作为一种健康的饮食模式,被证明可以显著改善干眼症状。地中海饮食以高摄入水果、蔬菜、豆类、谷物,低摄入饱和脂肪为特点。这类食物富含欧米伽-3 脂肪酸(omega-3, ω -3)和欧米伽-6 脂肪酸 omega-6(omega-6, ω -6)等不饱和脂肪酸,在调节炎症和免疫反应中发挥重要作用。研究表明,高 ω -3 摄入量和适度摄入 ω -6 对睑板腺功能障碍具有保护作用,并对眼表健康产生积极影响。研究显示,地中海饮食可调节肠道菌群并显著改善干眼患者主观症状和临床体征^[57]。

综上所述,高脂饮食通过影响肠道菌群的稳态和诱导眼表氧化应激,加剧干眼症状和眼表损伤。因此,减少高脂食物的摄入,增加富含膳食纤维、水果、蔬菜和健康脂肪的食物,有助于降低眼部炎症风险并维持肠道菌群的稳态。通过合理搭配饮食,确保营养均衡,不仅可以有效改善干眼症状,还能为全身健康提供保障。

5 小结与展望

近年来,“肠-眼轴”理论的不断深化,促使肠道菌群与干眼相关性研究成为眼科领域热点。整合现有研究证据显示,肠道菌群失调可通过免疫失衡、神经炎症等跨器官信号通路,参与干眼的病理进程。其中,菌群代谢产物如 SCFA、TMAO 等,可通过调节眼表免疫微环境稳态与神经功能,在维持角膜屏障完整性中发挥关键作用。基于肠道菌群调控的干预策略,包括粪便微生物移植、益生菌补充及饮食结构调整等,为干眼的系统性治疗开辟了新路径。然而,菌群调控存在显著的个体差异性,其临床应用安全性及长期疗效仍需大样本随机对照试验验证。未来研究需进一步阐明“肠-眼轴”的动态互作机制,明确关键菌群代谢物的作用靶点,推动干眼防治策略从传统局部治疗向全身微生态调控的范式转变。

利益冲突说明:本文不存在利益冲突。

作者贡献声明:刘晓彤论文选题与修改,初稿撰写,文献检索;孙心怡论文设计与修改;高卫萍选题指导,论文修改及审阅。所有作者阅读并同意最终的文本。

参考文献

- [1] Kammoun S, Rekik M, Dlensi A, et al. The gut–eye axis: the retinal/ocular degenerative diseases and the emergent therapeutic strategies. *Front Cell Neurosci*, 2024,18:1468187.
- [2] Labetoulle M, Baudouin C, Benitez del Castillo JM, et al. How gut microbiota may impact ocular surface homeostasis and related disorders. *Prog Retin Eye Res*, 2024,100:101250.
- [3] Yu W, Sun S, Fu Q. The role of short-chain fatty acid in metabolic syndrome and its complications: focusing on immunity and inflammation. *Front Immunol*, 2025,16:1519925.
- [4] Davison S, Mascellani Bergo A, Ward Z, et al. Cardiometabolic disease risk in gorillas is associated with altered gut microbial metabolism. *NPJ Biofilms Microbiomes*, 2025,11(1):33.
- [5] Fukasawa N, Tsunoda J, Sunaga S, et al. The gut–organ axis: Clinical aspects and immune mechanisms. *Allergol Int*, 2025,74(2):197–209.
- [6] Jin QZ, Wang SY, Yao YJ, et al. The gut–eye axis: from brain neurodegenerative diseases to age-related macular degeneration. *Neural Regen Res*, 2025,20(10):2741–2757.
- [7] Cano-Ortiz A, Laborda-Illanes A, Plaza-Andrade I, et al. Connection between the gut microbiome, systemic inflammation, gut permeability and FOXP3 expression in patients with primary sjögren's syndrome. *Int J Mol Sci*, 2020,21(22):8733.
- [8] 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.
- [9] Garbutcheon-Singh KB, Carnt N, Pattamatta U, et al. A review of the cytokine IL-17 in ocular surface and corneal disease. *Curr Eye Res*, 2019,44(1):1–10.
- [10] De Paiva CS, Chotikavanich S, Pangelinan SB, et al. IL-17 disrupts corneal barrier following desiccating stress. *Mucosal Immunol*, 2009,2(3):243–253.
- [11] Chauhan SK, El Annan J, Ecoiffier T, et al. Autoimmunity in dry eye is due to resistance of Th17 to Treg suppression. *J Immunol*, 2009,182(3):1247–1252.
- [12] Scuderi G, Troiani E, Minnella AM. Gut microbiome in retina health: the crucial role of the gut–retina axis. *Front Microbiol*, 2022,12:726792.
- [13] Eisenstein EM, Williams CB. The treg/Th17 cell balance: a new paradigm for autoimmunity. *Pediatr Res*, 2009,65(7):26–31.
- [14] Dubin PJ, Kolls JK. Th17 cytokines and mucosal immunity. *Immunol Rev*, 2008,226(1):160–171.
- [15] Leppkes M, Becker C, Ivanov II, et al. ROR γ -expressing Th17 cells induce murine chronic intestinal inflammation via redundant effects of IL-17A and IL-17F. *Gastroenterology*, 2009,136(1):257–267.
- [16] Scheinecker C, Göschl L, Bonelli M. Treg cells in health and autoimmune diseases: New insights from single cell analysis. *J Autoimmun*, 2020,110:102376.
- [17] Hao LR, Li XF, Gao C, et al. Th17/Treg cell level and clinical characteristics of peripheral blood of patients with Sjogren's syndrome complicated with primary biliary cirrhosis. *Medicine*, 2019,98(24):e15952.
- [18] Miao M, Hao ZY, Guo YY, et al. Short-term and low-dose IL-2 therapy restores the Th17/Treg balance in the peripheral blood of patients with primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis*, 2018,77(12):1838–1840.
- [19] Reyes NJ, Yu C, Mathew R, et al. Neutrophils cause obstruction of eyelid sebaceous glands in inflammatory eye disease in mice. *Sci Transl Med*, 2018,10(451):eaas9164.
- [20] Doan T, Akileswaran L, Andersen D, et al. Paucibacterial microbiome and resident DNA virome of the healthy conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2016,57(13):5116–5126.
- [21] Liang QX, Li J, Zou YL, et al. Metagenomic analysis reveals the heterogeneity of conjunctival microbiota dysbiosis in dry eye disease. *Front Cell Dev Biol*, 2021,9:731867.
- [22] Li ZH, Gong YF, Chen SZ, et al. Comparative portrayal of ocular surface microbe with and without dry eye. *J Microbiol*, 2019,57(11):1025–1032.
- [23] Milner JD, Brenchley JM, Laurence A, et al. Impaired TH17 cell differentiation in subjects with autosomal dominant hyper-IgE syndrome. *Nature*, 2008,452(7188):773–776.
- [24] Weiss DI, Ma FY, Merleev AA, et al. IL-1 β induces the rapid secretion of the antimicrobial protein IL-26 from Th17 cells. *J Immunol*, 2019,203(4):911–921.
- [25] Meller S, Di Domizio J, Voo KS, et al. TH17 cells promote microbial killing and innate immune sensing of DNA via interleukin 26. *Nat Immunol*, 2015,16(9):970–979.
- [26] Willis KA, Postnikoff CK, Freeman A, et al. The closed eye harbours a unique microbiome in dry eye disease. *Sci Rep*, 2020,10(1):12035.
- [27] ChisariG, Chisari Em, FrancavigliaA, et al. The mixture of bifidobacterium associated with fructo-oligosaccharides reduces the damage of the ocular surface. *Clin Ter*, 2017,168(3):e181–e185.
- [28] Labetoulle M, Baudouin C, Calonge M, et al. Role of corneal nerves in ocular surface homeostasis and disease. *Acta Ophthalmol*, 2019,97(2):137–145.
- [29] Mantelli F, Micera A, Sacchetti M, et al. Neurogenic inflammation of the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2010,10(5):498–504.
- [30] Holzer P, Farzi A. Neuropeptides and the microbiota–gut–brain axis. *Microbial Endocrinology: The Microbiota–Gut–Brain Axis in Health and Disease*. New York, NY: Springer New York, 2014:195–219.
- [31] Beuerman RW, Stern ME. Neurogenic inflammation: a first line of defense for the ocular surface. *Ocul Surf*, 2005,3(4):S203–S206.
- [32] Taketani Y, Marmalidou A, Dohlman TH, et al. Restoration of regulatory T-cell function in dry eye disease by antagonizing substance P/neurokinin-1 receptor. *Am J Pathol*, 2020,190(9):1859–1866.
- [33] Gitter BD, Waters DC, Threlkeld PG, et al. Cyclosporin A is a substance P (tachykinin NK1) receptor antagonist. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol*, 1995,289(3):439–446.
- [34] Naderi A, Taketani Y, Wang SD, et al. Topical neurokinin-1 receptor antagonism ameliorates ocular pain and prevents corneal nerve degeneration in an animal model of dry eye disease. *PAIN Rep*, 2025,10(1):e1232.
- [35] Zhang YR, Zhang H, Zhu XY, et al. Tear neuropeptides are associated with clinical symptoms and signs of dry eye patients. *Ann Med*, 2025,57(1):2451194.
- [36] Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 2016,7(3):189–200.

- [37] Vagnerová K, Hudecovic T, Vodička M, et al. The effect of oral butyrate on colonic short-chain fatty acid transporters and receptors depends on microbial status. *Front Pharmacol*, 2024, 15:1341333.
- [38] Sashide Y, Takeda M. Gut microbiota-derived short-chain fatty acid suppresses the excitability of rat nociceptive secondary neurons via G-protein-coupled receptor 41 signaling. *Mol Pain*, 2025, 21:17448069251320233.
- [39] Wang HF, Shen JR, Han XK, et al. Sodium butyrate alleviates lipopolysaccharide-induced inflammation through JAK/STAT signalling in primary human corneal fibroblasts. *Eur J Pharmacol*, 2024, 983:176998.
- [40] Chen BR, Guan LZ, Wu C, et al. Gut microbiota-butyrate-PPAR γ axis modulates adipose regulatory T cell population. *Adv Sci*, 2025, 12(20):2411086.
- [41] Wang XX, Chen LY, Teng Y, et al. Effect of three oral pathogens on the TMA-TMAO metabolic pathway. *Front Cell Infect Microbiol*, 2024, 14:1413787.
- [42] Skrzypecki J, Huc T, Cieplaszuk K, et al. Effect of TMAO, a gut-bacteria metabolite, on dry eye in a rat model. *Curr Eye Res*, 2019, 44(6):651-656.
- [43] Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent Clostridium difficile infection. *Gastroenterology*, 2019, 156(5):1324-1332.e3.
- [44] 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.
- [45] Ramai D, Zakhia K, Ofosu A, et al. Fecal microbiota transplantation: donor relation, fresh or frozen, delivery methods, cost-effectiveness. *Ann Gastroenterol*, 2019, 32(1):30-38.
- [46] Watane A, Cavuoto KM, Rojas M, et al. Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye. *Am J Ophthalmol*, 2022, 233:90-100.
- [47] Wei Y, Gong JF, Zhu WM, et al. Fecal microbiota transplantation restores dysbiosis in patients with methicillin resistant *Staphylococcus aureus* enterocolitis. *BMC Infect Dis*, 2015, 15(1):265.
- [48] Pan HC, Yang SM, Kulyar MF, et al. *Lactobacillus fermentum* 016 alleviates mice colitis by modulating oxidative stress, gut microbiota, and microbial metabolism. *Nutrients*, 2025, 17(3):452.
- [49] Lee K, Gwon H, Shim JJ, et al. Consumption of *limosilactobacillus fermentum* inhibits corneal damage and inflammation in dry eye disease mouse model through regulating the gut microbiome. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(6):3528.
- [50] Tavakoli A, Markoulli M, Papas E, et al. The impact of probiotics and prebiotics on dry eye disease signs and symptoms. *J Clin Med*, 2022, 11(16):4889.
- [51] Kawashima M, Nakamura S, Izuta Y, et al. Dietary supplementation with a combination of lactoferrin, fish oil, and *Enterococcus faecium* WB2000 for treating dry eye: a rat model and human clinical study. *Ocul Surf*, 2016, 14(2):255-263.
- [52] Yun SW, Son YH, Lee DY, et al. *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium bifidum* alleviate dry eye in mice with exorbital lacrimal gland excision by modulating gut inflammation and microbiota. *Food Funct*, 2021, 12(6):2489-2497.
- [53] Wei CW, Xu TC, Geng Y, et al. High-fat diet disrupts the gut microbiome, leading to inflammation, damage to tight junctions, and apoptosis and necrosis in *Nyctereutes procyonoides* intestines. *Microbiol Spectr*, 2024, 12(4):e0418223.
- [54] 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.
- [55] Zhang Q, Su JX, Chen J, et al. Diurnal rhythm-modulated transcriptome analysis of meibomian gland in hyperlipidemic mice using RNA sequencing. *Int Ophthalmol*, 2025, 45(1):57.
- [56] Zhang MJ, Liang YC, Liu YB, et al. High-fat diet-induced intestinal dysbiosis is associated with the exacerbation of Sjogren's syndrome. *Front Microbiol*, 2022, 13:916089.
- [57] Valero-Vello M, Peris-Martínez C, García-Medina JJ, et al. Searching for the antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective potential of natural food and nutritional supplements for ocular health in the Mediterranean population. *Foods*, 2021, 10(6):1231.