

Doi : doi.org/10.70693/cjmsr.v1i1.693

短链脂肪酸与眼部疾病的研究进展

刘莹莹¹, 李嘉文²

(¹重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331

²通讯作者: 重庆医科大学附属大学城医院, 重庆 401331)

摘要: 短链脂肪酸 (Short-chain fatty acids, SCFAs) 是肠道微生物群发酵产物, 在维持肠道稳态、调节免疫反应及抑制炎症反应中发挥重要作用。近年来, 研究发现 SCFAs 可能通过肠-眼轴影响眼部疾病的发生与发展。文章综述了 SCFAs 在眼部疾病中的作用机制, 重点关注其在糖尿病性视网膜病变、葡萄膜炎和角膜炎中的研究进展, 探讨其作为潜在治疗靶点的可能性。

关键词: 短链脂肪酸; 糖尿病性视网膜病变; 葡萄膜炎; 角膜炎;

含有 1-6 个碳的脂肪酸被归类为短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs), 它们是细菌发酵的副产物, 主要由肠道微生物群的成员在结肠中产生。短链脂肪酸中乙酸、丙酸、丁酸含量最高, 约占所有短链脂肪酸的 95%。乙酸约为 60%, 丙酸约为 20%, 丁酸约 20%^{[1][2]}。近年来, SCFAs 在全身性疾病中的作用逐渐被揭示, 而其与眼部疾病的关联也成为研究热点。越来越多的研究也进一步验证了其在眼部疾病中的作用。文章从 SCFAs 的生物学功能出发, 综述其在糖尿病视网膜病变、角膜炎、年龄相关性黄斑变性、青光眼等眼部疾病中的研究进展。

1. 短链脂肪酸 (SCFAs)

SCFAs 是在肠道内产生的有机酸。它们主要由未消化的膳食碳水化合物 (淀粉、纤维素、纤维、糖) 的细菌发酵产生, 但也可由膳食和内源性蛋白质产生^[3]。有三种主要的 SCFAs: 醋酸酯、丙酸酯和丁酸酯。丁酸盐是结肠上皮细胞的主要能量来源^[4]。醋酸盐是促进其他细菌生长的辅助因子, 丙酸盐可以在肠道内转化为葡萄糖^[5]。丁酸盐是一种四碳 SCFA, 作为结肠细胞的主要能量来源, 具有许多影响结肠健康的细胞功能^[4]。虽然, 如前文所述, 主要的三种 SCFAs 是丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐, 但丁酸盐的抗炎特性是最强的, 这也是后续文献中研究最多的一种短链脂肪酸^[6]。

1.1 SCFAs 的生物学特性

¹ 刘莹莹 (1994-), 女, 重庆人, 重庆医科大学第四临床学院眼科学硕士研究生。

² 李嘉文 (1973-), 男, 重庆人, 重庆医科大学第四临床学院硕士研究生导师, 主任医师。

项目基金: 重庆医科大学附属大学城医院“高层次人才引进计划”科研启动基金

SCFAs 最集中于肠道，在体内呈梯度分布。丁酸盐主要由肠道上皮吸收，而丙酸盐和醋酸盐主要分别在肝脏和外周吸收。短链脂肪酸最重要的生物学特性是能量供应以及抑制炎症反应。丁酸是结肠上皮细胞的主要能量来源，提供高达 70% 的能量需求。乙酸和丙酸则进入外周组织或肝脏进一步代谢，为全身提供能量。SCFAs 能够抑制炎症反应，特别是丁酸盐可以通过抑制核因子 κ B (NF- κ B) 信号通路从而减少促炎性细胞因子的产生^[7]。短链脂肪酸不仅在能量供应及抑制炎症反应方面起着关键作用，还在调节免疫反应、维持肠道健康以及预防多种疾病等方面展现出显著的效果。且最近的研究指出，SCFAs 还可以通过“肠-脑轴”影响大脑功能，包括认知能力、情绪状态及神经退行性疾病的风险。

1.2 SCFAs 与眼部作用机制

SCFAs 通过激活 G 蛋白偶联受体（如 GPR43）调控免疫反应，并可通过血液循环跨越血-眼屏障进入眼内来调控眼内反应^[8]。其作用机制主要包括：调节免疫细胞（如小胶质细胞、视网膜抗原呈递细胞）的炎症因子分泌^[9]；增强自噬活性，促进病原体清除；抑制 NLRP3 炎症小体等促炎信号通路^[10]；维持血-视网膜屏障完整性^[11]。动物实验证实，SCFAs 能通过肠道-眼轴双向调节眼部免疫稳态^[12]。

2. SCFAs 在特定眼部疾病中的研究

2.1 糖尿病性视网膜病变

糖尿病性视网膜病变 (Diabetic Retinopathy, DR) 是糖尿病最常见且严重的微血管并发症之一，它影响眼睛的视网膜，随着病情的发展可能导致视力下降甚至失明，其发展与肠道微生物群和相关代谢物的紊乱也有关。糖尿病患者肠道中益生菌丰度下降，而条件致病菌水平明显升高。既往文献中发现，在 1 型糖尿病小鼠模型的视网膜中发现了潜在的致病微生物和微生物代谢产物^[13]。随着越来越多的研究作为背景支持，肠道菌群逐渐开始成为预防和治疗 DR 的新靶点。一项实验动物研究表明，饮食干预可以通过改变肠道微生物组的组成来预防小鼠 DR 的发展^[14]。也有文献提出，与对照糖尿病小鼠相比，口服丁酸盐对糖尿病小鼠的视觉功能也有改善^[11]。总的来说，丁酸盐可通过降低血糖水平，减少高糖诱导的氧化应激以及上调抗菌肽 (CRAMP、S100A7/A8) 表达，增强视网膜细胞吞噬功能，甚至通过 AMP 活化蛋白激酶依赖性自噬抑制视网膜神经细胞凋亡，从而来改善 DR^[11]。另一项研究证实，补充丁酸盐可显著改善 SDT 糖尿病大鼠的视网膜新生血管形成^[15]。所以，从已发现的丁酸盐的抗炎、降糖和增强屏障活性等特点，它对 DR 潜在治疗是有价值的。

2.2 角膜炎

角膜炎 (Keratitis) 是指眼睛的角膜发生炎症的情况，它可能由多种原因引起，包括感染、机械性损伤、化学物质刺激或免疫反应等。角膜炎不仅会引起疼痛和其他不适症状，严重时还可能导致视力丧失。目前已有的对于角膜炎的治疗主要是还是滴眼液，但最新研究表明，SCFAs 可通过 G 蛋白偶联受体 43 调节角膜对 Toll 样受体 (TLR) 配体的炎症反应。在 TLR 配体诱导的角膜炎小鼠模型中，丁酸盐显著抑制了炎症反应，且这种抑制作用依赖于 GPR43 的表达。这表明 SCFAs 可能通过调节 G 蛋白偶联受体 43 的活性，发挥抗炎作用，从而减轻角膜炎的严重程度^[8]。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 给药，可以减轻眼表疾病^[16]。这也说明短链脂肪酸在眼表疾病中是有抗炎作用的，以后可以通过调控短链脂肪酸相关菌群来减轻角膜炎的严重程度，从而开辟一种新的针对严重角膜炎的治疗策略。

2.3 葡萄膜炎

葡萄膜炎 (Uveitis)，是累及眼球壁中层结构——葡萄膜组织，涵盖虹膜（调节瞳孔大小及光量摄入的关键结构）、睫状体（房水分泌及晶状体悬韧带附着部位）及脉络膜（视网膜外层营养供给与代谢支持的主要来源）。葡萄膜炎的致病途径较多，可能是由感染（细菌、病毒、真菌及寄生虫）、自身免疫性疾病（如强直性脊柱炎、类风湿关节炎）、眼部创伤或其他未知因素引起。在一些情况下，病因不明，被称为特发性葡萄膜炎。对于葡萄膜炎的病因研究，肠道菌群及其代谢产物与葡萄膜炎的研究已经非常多了，而短链脂肪酸与葡萄膜炎的研究也有一部分。有研究发现，SCFAs 可以通过血眼屏障，减少由脂多糖 (LPS)

诱导的眼内炎症。过程中伴随抑制炎症细胞因子的产生，同时增强 T 细胞的激活能力。而口服丙酸盐通过增强调节性 T 细胞 (Treg) 和抑制肠道和淋巴结中的效应 T 细胞，有效降低葡萄膜炎的严重程度。值得关注的是，它阻碍了免疫细胞在肠道和眼睛之间的迁移，这提示了一种新的治疗方法^[17]。若能进一步研究 SCFAs 的具体作用机制和最佳剂量，这可能为改善葡萄膜炎和其他潜在炎症性疾病的治疗提供全新思路。同样，另一项研究测试了外用丁酸钠替代皮质类固醇治疗葡萄膜炎的潜力。虽然结果最后提示低于地塞米松的效果，但与未治疗的大鼠相比，丁酸钠组显示大鼠临床相关的炎症是减轻的。而且，过程中细胞因子水平没有明显变化，这表明与皮质类固醇有不同的抗炎作用机制^[18]。这表明 SCFAs 在调节眼部免疫反应中具有重要作用，可能成为治疗葡萄膜炎的潜在靶点。

2.4 年龄相关性黄斑变性 (AMD)

年龄相关性黄斑变性 (Age-related Macular Degeneration, AMD)，这是一种主要影响老年人视力的疾病，特别是中心视力。而在 AMD 的多种病因研究中，高脂肪饮食已被证实可以增加患病风险。肠道微生物在 AMD 的发病机制中作用是被证实的，其中包括短链脂肪酸。有文献提出，SCFAs 通过调控脉络膜新生血管的形成而发挥作用：丁酸钠能抑制血管内皮生长因子 (VEGF) 信号通路，减少人脐静脉内皮细胞迁移和管腔形成^[19]。另一项研究发现，涂有壳聚糖的丁酸钠负载纳米颗粒可提高丁酸盐在脉络膜组织的靶向递送效率，显著抑制湿性 AMD 模型中的异常血管增生，这为未来针对异常血管生长的靶向治疗提供了新策略^[20]。此外，膳食补充 SCFAs 前体物质 (如菊粉) 可改善 AMD 患者的肠道菌群组成，间接影响视网膜代谢^[21]。总之，研究短链脂肪酸对 AMD 的新的治疗方式是有价值的。

2.5 青光眼

青光眼 (glaucoma) 是一种以视神经损伤和视野缺损为特征的眼科疾病，通常与眼内压升高有关。它是全球范围内不可逆性失明的主要原因之一。在最新的研究中，青光眼的发生、发展过程中，也伴随着肠道菌群代谢物的调控。有研究在动物模型中发现，缺乏 SCFAs 的肠道菌群会加剧眼压升高诱导的视网膜神经节细胞损伤^[22]。另一项研究发现，丁酸盐产生菌 (如 *Roseburia*、*Faecalibacterium*) 的丰度降低与青光眼风险升高是相关的^[23]。而发生机制上，SCFAs 可能通过调节调节性 T 细胞 (Treg) 抑制视神经的自身免疫攻击^[22]，来控制青光眼是神经的损害。这也提示了肠道微生物在青光眼疾病中的作用，若能通过药物制剂进一步控制青光眼是神经损害那也是非常有研究意义的。

2.6 感染性眼内炎

感染性眼内炎 (Endophthalmitis) 是一种严重的眼部感染，涉及眼球内部结构，包括玻璃体和视网膜，这种状况可以迅速导致视力丧失，所以在感染性眼内炎的治疗中是非常急迫的。现目前对于感染性眼内炎的治疗方案主要包括眼部滴眼液、抗生素注射、全身抗生素治疗、皮质类固醇以手术干预。但有一些新的治疗策略也在被提出和研究。在一项金黄色葡萄球菌引起的眼内炎模型中，丁酸盐通过增强视网膜小胶质细胞的吞噬功能，显著降低玻璃体内细菌载量^[10]。值得注意的是，SCFAs 对 TLR 介导的炎症反应具有双向调节作用：低浓度时抑制细胞因子分泌，高浓度时增强 T 细胞活化^[9]。这也为短链脂肪酸在未来可能会成为治疗感染性眼内炎的一种新的方案提供背景支持。

3. 短链脂肪酸作为潜在治疗靶点

鉴于 SCFAs 在眼部疾病中的潜在调节作用，其作为治疗靶点的研究逐渐受到关注。有文献提出，丁酸盐前体药物 (如三丁酸甘油酯) 在动物模型中显示出良好的视网膜保护作用^[19]；益生菌 (如产丁酸菌株) 或膳食纤维干预可增加肠道 SCFAs 产量，改善 DR 患者的视网膜微循环^[11]；壳聚糖包被的纳米颗粒可将丁酸盐有效递送至脉络膜组织，生物利用度提高 3 倍^[20]；SCFAs 与抗 VEGF 药物联用可协同抑制病理性血管生成^[19]。通过调节肠道微生物群来增加 SCFAs 的产生，或直接补充 SCFAs，可能成为一种新的治疗策略。然而，目前相关研究仍处于早期阶段，后续仍需通过大规模队列研究进行系统评估，及进一步的临床试验来验证其长期安全性和个体化治疗适用性。

4. 挑战与局限性

目前短链脂肪酸与眼部疾病的研究内容还不多，就目前的研究来看，仍存在以下局限性，首先大多数证据来自动物模型，缺乏大规模临床验证；其次 SCFAs 种类特异性作用尚未明确，对于单种短链脂肪酸的作用研究还不够；最后，当涉及到临床试验及研究时，肠道菌群的个体差异将影响实际干预效果。

当时我们也希望未来能解析不同 SCFAs（乙酸、丙酸、丁酸）的单独或者协同效应，为进一步探索短链脂肪酸在全身及眼部的作用机制提供新思路。进一步开发出针对眼组织特异性 SCFAs 相关制剂，探索有价值的微生物代谢组学指导的个性化治疗策略。

5. 总结

SCFAs 作为肠道-眼轴的关键介质，通过多途径参与眼部疾病的病理生理过程。尽管其治疗潜力已初步显现，但机制解析和临床转化仍需深入探索。

总之，短链脂肪酸，特别是丁酸盐，通过多种机制成为眼健康的有效调节剂。从抑制炎症和调节屏障完整性到影响血管生成和细菌杀灭，SCFAs 在各种眼部疾病的新治疗方法中具有巨大的前景。研究探索它们的肠-眼轴作用机制、作用通路以及与其他干预措施的协同潜力，结合微生物组学与代谢组学技术，开发基于 SCFAs 的精准干预策略，随着我们对肠道微生物错综复杂的世界及其对眼睛的影响的深入研究，治疗的视野继续扩大，有望为眼部疾病防治提供新思路。

参考文献:

- [1] Rooks, Michelle G., Garrett, et al. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nature reviews. Immunology*, 2016, 16(6):341-52.
- [2] Du Y, He C, An Y, et al. The Role of Short Chain Fatty Acids in Inflammation and Body Health[J]. *Int J Mol Sci*. 2024 Jul 5;25(13):7379.
- [3] Insull W Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review[J]. *South Med J*. 2006 Mar;99(3):257-73.
- [4] den Besten G, van Eunen K, Groen AK, et al. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism[J]. *J Lipid Res*. 2013 Sep;54(9):2325-40.
- [5] Gill PA, van Zelm MC, Muir JG, et al. Review article: short chain fatty acids as potential therapeutic agents in human gastrointestinal and inflammatory disorders[J]. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Jul;48(1):15-34.
- [6] Grant MB, Bernstein PS, Boesze-Battaglia K, et al. Inside out: Relations between the microbiome, nutrition, and eye health[J]. *Exp Eye Res*. 2022 Nov;224:109216.
- [7] Yan M, Li X, Sun C, et al. Sodium Butyrate Attenuates AGEs-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Inhibiting Autophagy and Affecting Cellular Metabolism in THP-1 Cells[J]. *Molecules*. 2022 Dec 9;27(24):8715.
- [8] Wu J, Chen N, Grau E, et al. Short chain fatty acids inhibit corneal inflammatory responses to TLR ligands via the ocular G-protein coupled receptor 43[J]. *Ocul Surf*. 2024 Apr;32:48-57.
- [9] Chen N, Wu J, Wang J, et al. Short chain fatty acids inhibit endotoxin-induced uveitis and inflammatory responses of retinal astrocytes[J]. *Exp Eye Res*. 2021 May;206:108520.
- [10] Singh S, Singh PK, Kumar A. Butyrate Ameliorates Intraocular Bacterial Infection by Promoting Autophagy and Attenuating the Inflammatory Response[J]. *Infect Immun*. 2023 Jan 24;91(1):e0025222.
- [11] Huang Y, Wang Z, Ye B, et al. Sodium butyrate ameliorates diabetic retinopathy in mice via the regulation of gut microbiota and related short-chain fatty acids[J]. *J Transl Med*. 2023 Jul 7;21(1):451.

- [12] Nguyen Y, Rudd Zhong Manis J, Ronczkowski NM, et al. Unveiling the gut-eye axis: how microbial metabolites influence ocular health and disease[J]. *Front Med (Lausanne)*. 2024 May 10;11:1377186.
- [13] Prasad R, Asare-Bediko B, Harbour A, et al. Microbial signatures in the rodent eyes with retinal dysfunction and diabetic retinopathy[J]. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2022;63:5.
- [14] Beli E, Yan Y, Moldovan L, et al. Restructuring of the gut microbiome by intermittent fasting prevents retinopathy and prolongs survival in db/db mice[J]. *Diabetes*. 2018;67:1867–1879.
- [15] Trotta MC, Gesualdo C, Herman H, et al. Systemic Beta-Hydroxybutyrate Affects BDNF and Autophagy into the Retina of Diabetic Mice[J]. *Int J Mol Sci*. 2022 Sep 5;23(17):10184.
- [16] Schaefer L, Hernandez H, Coats RA, et al. Author Correction: Gut-derived butyrate suppresses ocular surface inflammation[J]. *Sci Rep*. 2022 Apr 21;12(1):6581.
- [17] 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[J]. *Sci Rep*. 2017 Sep 18;7(1):11745.
- [18] Krix-Jachym K , Onyszkiewicz M , Witkiewicz M ,et al.Evaluation of butyric acid as a potential supportive treatment in anterior uveitis[J].*Ophthalmology Journal*, 2022.
- [19] Xiao X , Chen M , Xu Y ,et al. Sodium Butyrate Inhibits Neovascularization Partially via TNXIP/VEGFR2 Pathway[J].*Oxidative Medicine and, Cellular Longevity*, 2020, 2020:1-13.
- [20] Reis JSD, Dos Reis Teixeira A, De Vasconcelos Quaresma A, et al. Sodium butyrate-loaded nanoparticles coated with chitosan for the treatment of neovascularization in age-related macular degeneration: Ocular biocompatibility and antiangiogenic activity[J]. *Eur J Pharm Biopharm*. 2022 Oct;179:26-36.
- [21] Baldi S, Pagliai G, Di Gloria L, et al. Beneficial Effects of Micronutrient Supplementation in Restoring the Altered Microbiota and Gut-Retina Axis in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration-A Randomized Clinical Trial[J]. *Nutrients*. 2024 Nov 20;16(22):3971.
- [22] Chang C C J , Liu B , Liebmann J M ,et al. Glaucoma and the Human Microbiome[J].*Journal of glaucoma*, 2025-02-26. 33(8):529-538
- [23] Vergoesen JE, Jarrar ZA, Weiss S, et al. Glaucoma Patients Have a Lower Abundance of Butyrate-Producing Taxa in the Gut[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2024 Feb 1;65(2):7.

Research Progress of short-chain fatty acids and ocular diseases

Liu Yingying¹, Li Jiawen²

¹UniversityTownHospitalofChongqingMedicalUniversity,Chongqing401331,China

²CorrespondingAuthor:UniversityTownHospitalofChongqingMedicalUniversity,Chongqing401331,China

Abstract: Short-chain fatty acids (SCFAs) are fermented products of intestinal microbiota and play an important role in maintaining intestinal homeostasis and regulating immune response. In recent years, it has been found that SCFAs may affect the occurrence and development of eye diseases through the intestine-eye axis. This article reviews the mechanism of action of SCFAs in ocular diseases, focusing on the research progress of SCFAS in diabetic retinopathy, uveitis and keratitis, and discusses the possibility of SCFAS as a potential therapeutic target.

Key words: Short-chain fatty acids; Diabetic retinopathy; Uveitis; Keratitis;