

犬尿氨酸代谢途径在眼科疾病的相关研究进展



李林蔚^{1#}, 黄平平^{1#}, 谢浩², 郑梦雪¹, 肖璇^{1, 2}, 杨安怀¹

1. 武汉大学人民医院眼科中心 (武汉 430060)

2. 武汉大学人民医院检验科/转化研究院 (武汉 430060)

【摘要】犬尿氨酸代谢途径 (KP) 是大多数哺乳动物细胞中色氨酸代谢的主要途径, 约 95% 的膳食色氨酸转化为犬尿氨酸及其下游代谢产物。犬尿氨酸是色氨酸的中心代谢物, 具有抗炎、抗氧化、神经保护作用。目前的研究表明 KP 在角膜炎、白内障、青光眼、糖尿病性视网膜病变等疾病中发挥作用, 其通过免疫调节、抗氧化、神经保护及介导光损伤等多重机制, 深度参与眼部病理生理过程。本文对 KP 及其在眼内的作用, 以及在角膜炎、白内障、青光眼、糖尿病性视网膜病变等眼科疾病中的有关机制进行了综述, 并对未来研究方向进行了展望。

【关键词】犬尿氨酸代谢; 角膜炎; 白内障; 青光眼; 糖尿病性视网膜病变

【中图分类号】R 77 **【文献标识码】**A

Research progress of kynurenine pathway in ophthalmic diseases

LI Linwei^{1#}, HUANG Pingping^{1#}, XIE Hao², ZHENG Mengxue¹, XIAO Xuan^{1, 2}, YANG Anhuai¹

1. Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

2. Department of Clinical Laboratory, Institute of Translational Medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China

[#]Co-first authors: LI Linwei and HUANG Pingping

Corresponding authors: YANG Anhuai, Email: yah0525@126.com; XIAO Xuan, Email: xiaoxuan1111@whu.edu.cn

【Abstract】The kynurenine pathway (KP) is the primary route of tryptophan metabolism in most mammalian cells, with approximately 95% of dietary tryptophan being converted into kynurenine and its downstream metabolites. Kynurenine is a central metabolite of tryptophan and possesses anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective properties. Current research has shown that the KP plays a role in various diseases such as keratitis, cataract, glaucoma, and diabetic retinopathy. It was deeply involved in ocular pathophysiology through multiple mechanisms, including immunomodulation, antioxidant activity, neuroprotection, and mediation of photodamage. This paper presents a review of the role of KP in the eye and their related mechanisms in ocular diseases, including keratitis, cataract, glaucoma, and diabetic retinopathy, along with an outlook on future research.

【Keywords】Kynurenine metabolism; Keratitis; Cataract; Glaucoma; Diabetic retinopathy

DOI: 10.12173/j.issn.1004-5511.202501113

[#] 共同第一作者

基金项目: 国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”重点专项 (2023YFC2308404); 国家自然科学基金面上项目 (82371079)

通信作者: 杨安怀, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: yah0525@126.com

肖璇, 博士, 教授, 博士研究生导师, Email: xiaoxuan1111@whu.edu.cn

犬尿氨酸代谢途径 (kynurenine pathway, KP) 是色氨酸代谢的主要途径之一, 其代谢产物在多种生理和病理过程中发挥重要作用, 在众多领域中逐渐成为热点^[1]。近年来, 多项研究表明, KP 与多种眼科疾病的发生和发展密切相关, 包括角膜炎、白内障、青光眼和糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR) 等^[2-5]。这些眼科疾病严重影响患者的视觉功能和生活质量, 深入研究 KP 在眼科疾病中的作用机制具有重要的临床意义。本综述旨在总结 KP 在眼科疾病中的相关研究进展, 探讨其在疾病发生、发展中的作用机制, 以及潜在的治疗靶点, 希望为未来的研究和临床实践提供参考, 推动相关疾病的早期诊断和有效治疗。

1 犬尿氨酸代谢途径概述

色氨酸是人体必需氨基酸, 也是色胺、血清素和褪黑素等生物活性分子的前体。其中 95% 的色氨酸是通过 KP 代谢的, 这种代谢途径发生在不同组织中。正常情况下, 色氨酸-KP 主要发生在肝脏, 由色氨酸 2, 3 双加氧酶 (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO) 介导, 少数发生在肝外组织 (主要是中枢神经系统和免疫系统), 由吲哚胺 2, 3 双加氧酶 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) 介导。在炎症、肿瘤和中枢神经系统疾病等病理情况下, 由 IDO 介导的 KP 显得更加重要。色氨酸通过 TDO 或 IDO 转化为犬尿氨酸 (kynurenine, KYN), 之后在不同酶的作用下分解代谢为 3-羟基犬尿氨酸 (3-hydroxy-kynurenine, 3-OHKYN)、邻氨基苯甲酸和犬尿喹啉酸 (kynurenic acid, KYNA)。3-OHKYN 可代谢生成吡啶甲酸、喹啉酸和烟酰胺^[6], 图 1 为该途径的示意图。

此外, 肠道菌群也参与了 KP, 一些肠道细菌可以产生 KYN 通路中涉及的关键酶的同源酶, 从而产生各种 KYN 通路代谢物^[1]。据报道, 炎症状态下 IDO 可被激活, 导致色氨酸进入 KYN 途径, 另一方面 KYN 及其下游代谢产物具有免疫调节的作用, 可以缓解炎症^[7]。KP 产生的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸可产生大量能量, 提供给免疫细胞来抵御病原体^[8]。KP 依赖于芳香烃受体 (aryl hydrocarbon receptor, AhR) 调节 T 细胞表型, 起到免疫抑制的作用^[7]。然而, 不同的 KYN 代谢产

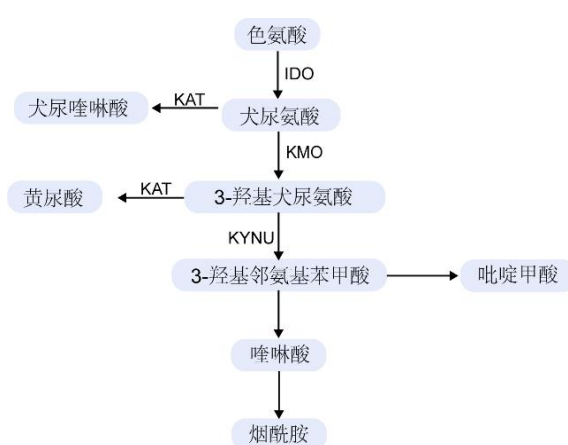


图1 犬尿氨酸代谢途径

Figure 1. Kynurenine metabolic pathway

注: 本图由Adobe Illustrator绘制; IDO.吲哚胺2, 3双加氧酶; KATs. 犬尿氨酸氨基转移酶; KMO.犬尿氨酸-3-单加氧酶; KYNLU.犬尿氨酸酶。

物对于神经细胞的作用截然相反, 喹啉酸是由 L-色氨酸通过 KP 合成的内源性 N-甲基-D-天冬氨酸受体激动剂, 因此具有介导 N-甲基-D-天冬氨酸神经元损伤和功能障碍的潜力。相反, 相关代谢物 KYNA 是 N-甲基-D-天冬氨酸受体的拮抗剂, 可以调节喹啉酸的神经毒性作用以及破坏兴奋性氨基酸神经传递^[9]。基于 KYN 及其代谢产物的不同作用, 越来越多的研究表明其可能参与了肿瘤、神经精神性疾病、代谢性疾病、心血管等多种疾病的病理过程^[10-12]。

2 犬尿氨酸代谢在眼内的作用

眼内的 KYN 一部分是通过肝脏代谢产生并经血液循环获得, 另外一部分是眼内通过 IDO 原位代谢产生。人眼结构 (角膜^[13]、视网膜和视神经^[14]) 中存在能将 KYN 转化为 KYNA 的犬尿氨酸氨基转移酶 (kynurenine aminotransferases, KATs)。

IDO 及其代谢产物对于角膜内皮具有保护作用, 并可延长角膜移植物的存活率及存活时间, 对于眼表重建也存在积极的作用。色氨酸可以通过酶和非酶机制在眼睛晶状体中被氧化。KYN 作为眼内固有成分, 具有吸收紫外光的物理性质, 可以作为紫外线过滤剂, 保护眼部组织免受有害的紫外线辐射^[6]。KYN 的氧化产物在光照下可以共价地结合到晶状体蛋白上, 这种共价连接不仅形成了黄褐色色素, 也使得被修饰的蛋白质更容易发生光氧化; 3-OHKYN 衍生物的修饰可以

发生在人类晶状体中,这些修饰可能有助于白内障的形成^[15]。由此推断,KYN 及其代谢物可以通过保护角膜与晶状体来预防光对于视网膜的损伤^[14]。KP 也在缺血再灌注、神经毒性、炎症免疫等方面影响着视网膜的结构功能^[16-20]。作为内源性 AhR 配体,KYN 可作用于 AhR 参与视网膜的发育过程。研究发现 KYNA 在视网膜中也可以作为 N-甲基-D-天冬氨酸受体的拮抗剂来发挥神经保护作用,并且与视网膜的衰老与变性存在联系^[16]。DR 中炎症因子(如 IFN- γ 、TNF- α)可激活 IDO,促使色氨酸向 KP 倾斜,导致局部免疫抑制或过度炎症反应。

3 犬尿氨酸代谢在眼科疾病的作用

3.1 犬尿氨酸代谢与角膜疾病

角膜共分为 5 层,分别是角膜上皮细胞层、前弹力层、基质层、后弹力层及内皮层,其中内皮层对于角膜稳态具有重要的作用。已有研究表明人角膜中存在 IDO^[21]与 KATs^[13]的表达。IDO 的表达可以维持角膜免疫特权^[22],多项研究表明 IDO 的表达可以促进角膜同种异体移植物的存活,而 IDO 主要是通过抑制 T 细胞增殖发挥作用^[23-25]。进一步的研究发现 KP 中产生的 3-OHKYN 可能是 IDO 发生作用的一种途径,Zaher 等^[26]研究发现 3-OHKYN 可以抑制 CD⁴⁺的 T 细胞增殖,诱导调节性 T 细胞发育,从而达到延长移植物存活时间的作用。此外,IDO 及其代谢产物 KYN 还可以保护角膜内皮细胞免受紫外线诱导的氧化应激和细胞凋亡的影响,这可能是防止角膜内皮损伤的积极保护机制^[27]。角膜中存在的 KATs 可以催化 KYN 合成为 KYNA,故角膜中可同时存在色氨酸、KYN 及 KYNA。研究发现这些物质在体外可以降低角膜上皮 IL-6 及 NO 的释放,促进 IL-10 的释放,从而参与眼表的重建^[28]。综上所述,KYN 的多种代谢产物通过免疫调节或直接作用于角膜内皮细胞参与眼表重建。

KP 在角膜炎的发生发展中也起着重要作用。在真菌性角膜炎中,烟曲霉菌角膜炎患者角膜中 IDO 表达升高,并且随着病变程度的增加而增加,表明 IDO 参与调节真菌性角膜炎的发生^[29]。此外,在小鼠模型中发现角膜上皮中 IDO 表达显著增高^[30],进一步研究发现 IDO 可以抑制中性粒细

胞募集和趋化作用^[31],从而发挥抗炎作用。研究发现 IDO 可阻断 CCL2/CCR2 信号通路^[32],激活 MERK/ERK 信号通路^[33],抑制巨噬细胞的吞噬作用和杀伤功能,介导烟曲霉的保护免疫作用,促进巨噬细胞极化为 M1 型。而在病毒性角膜炎中,Haruki 等^[34]通过体外实验发现 IDO 并未抑制 HSV-1 病毒的复制,而是限制和抑制了角膜内皮细胞中过度的获得性免疫反应。

KYN 代谢产物可延长角膜移植物的存活时间,未来可能成为提高角膜移植成功率的目标。此外,其可以调控角膜内的免疫与炎症反应,对于角膜炎的治疗也具有一定的指导意义。

3.2 犬尿氨酸代谢与青光眼

青光眼作为常见的致盲性眼病,其病理特点主要为不可逆性的视网膜神经节细胞受损,现阶段的治疗手段仅限于控制眼压以减缓病情发展。KYN 代谢与青光眼的发生发展具有相关性。人眼中房水的代谢组学分析显示,原发性开角型青光眼中色氨酸代谢被明显激活,导致小胶质细胞被激活并介导炎症反应,从而促进疾病发展^[35]。然而患者血清代谢组学分析表示无论是开角型还是闭角型青光眼,色氨酸代谢物都显著降低^[36]。遗传性青光眼小鼠模型视网膜中色氨酸、KYN 和 3-OHKYN 浓度明显低于健康小鼠,然而并未观察到 IDO 被明显激活,原因可能是色氨酸的摄取存在障碍^[37]。研究者发现外源性补充色氨酸代谢产物 2-(1'H-吲哚-3'-羧基)-噻唑-4-羧酸甲酯,通过 AhR 激活下调小胶质细胞的 ERK 和 NF- κ B 依赖性炎症,从而发挥神经保护的作用^[36]。研究显示,在视网膜缺血-再灌注小鼠模型中,KYNA 可保护缺血再灌注所带来的视网膜神经节细胞的损伤,但机制仍有待进一步阐明^[18]。虽然以上证据表明色氨酸代谢紊乱可能通过介导小胶质细胞的炎症反应参与青光眼的发生发展,但相关研究仍相对较少,对于色氨酸各个产物在青光眼疾病中的作用并未有具体的阐述。随着单细胞测序、空间代谢组学和基因编辑技术的进步,未来研究可进一步明确色氨酸代谢关键酶(如 IDO、TDO)在青光眼不同病程中的动态变化,并探索代谢重编程(如补充 KYNA 或抑制 3-OHKYN 生成)联合免疫调节的协同治疗方案。此外,基于人工智能的个体化代谢图谱分析可能助力早期诊断和精准治疗。

3.3 犬尿氨酸代谢与白内障

白内障是全球范围内导致视力障碍的主要原因之一，特别是在中老年人群中^[38]。白内障是由于晶状体混浊导致的一类疾病，晶状体中存在大量的蛋白质，目前的研究表明晶状体蛋白的翻译后修饰与白内障的发生发展存在密切联系。在人类晶状体中存在着大量的 KP 代谢产物，如 KYN、3- 羟基犬尿氨酸 O- β -D- 葡萄糖苷、3-OHKYN、4- (2- 氨基 -3- 羟基苯基) -4- 氧代丁酸 O- β -D- 葡萄糖苷和谷胱甘肽 -3- 羟基犬尿氨酸糖苷^[38]，这些代谢产物参与了晶状体蛋白的翻译后修饰。研究表明，色氨酸与白内障的发生发展有密切关系。一方面，色氨酸及 KYN 等可能参与晶状体混浊的形成^[39]；另一方面，色氨酸及 KYN 的缺乏会加剧晶状体氧化损伤^[40]。随着年龄的增长，3- 羟基犬尿氨酸 O- β -D- 葡萄糖苷、KYN 和 3-OHKYN 的浓度每十年下降 12%，而谷胱甘肽 -3- 羟基犬尿氨酸糖苷的浓度会增加，提高了晶体对于紫外线的敏感度^[41]。通过检测糖尿病性白内障患者的房水色氨酸代谢产物的变化，发现色氨酸的神经活性代谢物在糖尿病患者白内障形成中可能发挥重要作用。研究观察到白内障晶状体中 KYNA 水平升高，眼液中 KYN 和 KYNA 含量增加，TRP/KYN 比率也发生变化^[42]，提示糖尿病患者的色氨酸代谢紊乱导致眼内抗氧化能力下降，可能加速晶状体混浊。此外，3-OHKYN 能以游离形式存在，并与晶状体蛋白结合，可通过 I 型光敏反应介导晶状体氧化，从而导致白内障的发生^[43]。

KYN 及其代谢产物因其对于紫外光的吸收能力，一方面可以保护眼内组织免受光氧化，另一方面也参与了晶状体蛋白的修饰，导致白内障的发生发展。通过对色氨酸的检测可以在分子水平上诊断白内障并进行白内障的分级^[44]。

3.4 犬尿氨酸代谢与糖尿病性视网膜病变

DR 是糖尿病的常见并发症，是由长期高葡萄糖水平引起的微血管视网膜变化的结果。目前，已有诸多研究报道了 KP 与糖尿病之间存在相关性^[45-50]。DR 作为糖尿病的晚期并发症也存在 KYN 代谢的紊乱。Ancel 等^[51]通过非靶向代谢组学分析，发现 KP 是 DR 中最丰富的失调途径。此外，与未患 DR 的糖尿病患者相比，非增殖性 DR 和增殖性 DR 患者的血清色氨酸水平

均有所降低^[52]，DR 患者的色氨酸代谢物浓度和 IDO 表达升高^[53]，说明 KP 动态平衡失调可能是 DR 核心病理改变之一，色氨酸及其代谢产物可作为 DR 的生物标志物，例如代谢产物血清 Semaphorin3A^[54]。研究表明，DR 中的炎症刺激可上调 IDO 的活性，促进色氨酸转变为 KYN，导致视网膜微血管内皮细胞的活性氧蓄积，引起凋亡^[55]，这与 KYN 公认的抗氧化性作用恰恰相反，但目前无进一步研究解释这一现象。

4 研究展望

随着对 KP 在眼科疾病中作用的深入研究，这一领域展现出潜在的研究前景和临床应用价值。未来的研究方向可能集中在以下几个方面。

目前的研究已经揭示了 KP 在多种眼科疾病中的潜在作用，如视网膜神经保护、角膜移植中的免疫调节、白内障形成等。然而，这些作用的具体分子机制尚未完全明确。未来的研究需进一步探索 KP 代谢产物（如 KYNA、3-OHKYN 等）在不同眼科疾病中的具体作用机制，以及它们如何与神经细胞、免疫细胞和其他细胞相互作用。

KP 代谢途径的调节可能为多种眼科疾病的治疗提供新的策略。例如，通过调节 KP 代谢产物的水平，可能有助于减轻炎症反应、保护视网膜神经细胞、延缓白内障的形成。此外，针对 KP 的关键酶（如 IDO）的抑制剂或激活剂，有望成为治疗眼科疾病的新型药物。

不同的眼科疾病可能涉及 KP 的不同代谢产物和途径。例如，在角膜移植中，IDO 介导的 KYN 生成有助于维持眼部的免疫豁免；而在视网膜疾病中，KYNA 可能通过拮抗 N- 甲基 -D- 天冬氨酸受体发挥神经保护作用。未来的研究需进一步明确 KP 在不同眼科疾病中的特异性，以开发更具针对性的治疗方法。

KP 代谢途径不仅在眼科疾病中发挥作用，还与其他多种疾病（如心血管疾病^[56]、炎症性疾病^[57]）相关。研究 KP 在不同疾病中的共同机制和交叉点，可能有助于发现新的治疗靶点和联合治疗策略。例如，KP 代谢产物的调节可能同时对眼科疾病和心血管疾病具有治疗潜力。

尽管目前对 KP 的研究主要集中在基础研究层面，但其临床应用前景值得期待。未来需开展更多的临床研究，验证 KP 调节策略在眼科疾病

中的安全性和有效性。例如,通过临床试验评估 IDO 抑制剂在角膜移植中的应用效果,或研究 KP 代谢产物水平作为疾病诊断和预后的生物标志物。

综上, KP 在眼科疾病中的研究仍处于发展阶段,但其潜在的临床应用价值已逐渐显现。通过深入研究 KP 在眼科疾病中的作用机制,开发基于 KP 的新型治疗策略,有望为眼科疾病的治疗带来新的突破。

伦理声明:不适用

作者贡献:查阅文献:李林蔚、郑梦雪;撰写文章:李林蔚;修改文章:谢浩、黄平平;审阅文章:肖璇、杨安怀、黄平平

数据获取:不适用

利益冲突声明:无

致谢:不适用

参考文献

- 1 Xue C, Li G, Zheng Q, et al. Tryptophan metabolism in health and disease[J]. *Cell Metab*, 2023, 35(8): 1304–1326. DOI: [10.1016/j.cmet.2023.06.004](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2023.06.004).
- 2 Milosavljevic S, Smith AK, Wright CJ, et al. Kynurenine aminotransferase II inhibition promotes sleep and rescues impairments induced by neurodevelopmental insult[J]. *Transl Psychiatry*, 2023, 13(1): 106. DOI: [10.1038/s41398-023-02399-1](https://doi.org/10.1038/s41398-023-02399-1).
- 3 Ueland HO, Ulvik A, Løvås K, et al. Systemic activation of the kynurenine pathway in graves disease with and without ophthalmopathy[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023, 108(6): 1290–1297. DOI: [10.1210/clinem/dgad004](https://doi.org/10.1210/clinem/dgad004).
- 4 Xu X, Harvey-Samuel T, Yang J, et al. Ommochrome pathway genes kynurenine 3-hydroxylase and cardinal participate in eye pigmentation in *Plutella xylostella*[J]. *BMC Mol Cell Biol*, 2020, 21(1): 63. DOI: [10.1186/s12860-020-00308-8](https://doi.org/10.1186/s12860-020-00308-8).
- 5 Zarnowski T, Tulidowicz-Bielak M, Zarnowska I, et al. Kynurenic acid and neuroprotective activity of the ketogenic diet in the eye[J]. *Curr Med Chem*, 2017, 24(32): 3547–3558. DOI: [10.2174/0929867324666170509120257](https://doi.org/10.2174/0929867324666170509120257).
- 6 Mrštná K, Krčmová LK, Švec F. Advances in kynurenine analysis[J]. *Clin Chim Acta*, 2023, 547: 117441. DOI: [10.1016/j.cca.2023.117441](https://doi.org/10.1016/j.cca.2023.117441).
- 7 Tsuji A, Ikeda Y, Yoshikawa S, et al. The tryptophan and kynurenine pathway involved in the development of immune-related diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(6): 5742. DOI: [10.3390/ijms24065742](https://doi.org/10.3390/ijms24065742).
- 8 Savitz J. The kynurenine pathway: a finger in every pie[J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(1): 131–147. DOI: [10.1038/s41380-019-0414-4](https://doi.org/10.1038/s41380-019-0414-4).
- 9 Heyes MP, Saito K, Crowley JS, et al. Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease[J]. *Brain*, 1992, 115(Pt 5): 1249–1273. DOI: [10.1093/brain/115.5.1249](https://doi.org/10.1093/brain/115.5.1249).
- 10 Kincses ZT, Toldi J, Vécsei L. Kynurenines, neurodegeneration and Alzheimer's disease[J]. *J Cell Mol Med*, 2010, 14(8): 2045–2054. DOI: [10.1111/j.1582-4934.2010.01123.x](https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2010.01123.x).
- 11 Liu XH, Zhai XY. Role of tryptophan metabolism in cancers and therapeutic implications[J]. *Biochimie*, 2021, 182: 131–139. DOI: [10.1016/j.biochi.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.biochi.2021.01.005).
- 12 Sudar-Milovanovic E, Gluvic Z, Obradovic M, et al. Tryptophan metabolism in atherosclerosis and diabetes[J]. *Curr Med Chem*, 2022, 29(1): 99–113. DOI: [10.2174/0929867328666210714153649](https://doi.org/10.2174/0929867328666210714153649).
- 13 Matysik-Woźniak A, Jünemann A, Turski WA, et al. The presence of kynurenine aminotransferases in the human cornea: evidence from bioinformatics analysis of gene expression and immunohistochemical staining[J]. *Mol Vision*, 2017, 23: 364–371. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28706436/>
- 14 Rejdak R, Rummelt C, Zrenner E, et al. Presence of L-kynurenine aminotransferase III in retinal ganglion cells and corpora amylacea in the human retina and optic nerve[J]. *Folia Neuropathol*, 2011, 49(2): 132–137. DOI: [10.3109/15513815.2011.618873](https://doi.org/10.3109/15513815.2011.618873).
- 15 Staniszewska MM, Nagaraj RH. 3-hydroxykynurenine-mediated modification of human lens proteins: structure determination of a major modification using a monoclonal antibody[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(23): 22154–22164. DOI: [10.1074/jbc.m501419200](https://doi.org/10.1074/jbc.m501419200).
- 16 Fiedorowicz M, Chorągiewicz T, Thaler S, et al. Tryptophan and kynurenine pathway metabolites in animal models of retinal and optic nerve damage: different dynamics of changes[J]. *Front Physiol*, 2019, 10: 1254. DOI: [10.3389/fphys.2019.01254](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01254).
- 17 Hebbar S, Traikov S, Hälsig C, et al. Modulating the kynurenine pathway or sequestering toxic 3-hydroxykynurenine protects the retina from light induced damage in *Drosophila*[J]. *PLoS Genet*, 2023, 19(3): e1010644. DOI: [10.1371/journal.pgen.1010644](https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1010644).
- 18 Nahomi RB, Nam MH, Rankenberg J, et al. Kynurenic acid protects against ischemia/reperfusion-induced retinal ganglion cell death in mice[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1795. DOI: [10.3390/ijms21051795](https://doi.org/10.3390/ijms21051795).
- 19 Rejdak R, Junemann A, Grieb P, et al. Kynurenic acid and kynurenine aminotransferases in retinal aging and neurodegeneration[J]. *Pharmacol Rep*, 2011, 63(6): 1324–1334. DOI: [10.1016/s1734-1140\(11\)70697-1](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(11)70697-1).
- 20 Vorwerk CK, Kreutz MR, Dreyer EB, et al. Systemic L-kynurenine administration partially protects against NMDA, but not kainate-induced degeneration of retinal ganglion cells, and reduces visual discrimination deficits in adult rats[J]. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 1996, 37(12): 2382–2392. DOI: [10.1111/j.1574-695X.1996.tb00111.x](https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.1996.tb00111.x).
- 21 Ryu YH, Kim JC. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in human corneal cells as a local immunosuppressive factor[J]. *Invest Ophthalmol Visual Sci*, 2007, 48(9): 4148–4152. DOI: [10.1167](https://doi.org/10.1167)

- [iovs.05-1336](#).
- 22 Yang JW, Ham DS, Kim HW, et al. Expression of Stat3 and indoleamine 2, 3-dioxygenase in cornea keratocytes as factor of ocular immune privilege[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2011, 250(1): 25-31. DOI: [10.1007/s00417-011-1768-8](#).
 - 23 Beutelspacher SC, Pillai R, Watson MP, et al. Function of indoleamine 2,3-dioxygenase in corneal allograft rejection and prolongation of allograft survival by over-expression[J]. Eur J Immunol, 2006, 36(3): 690-700. DOI: [10.1002/eji.200535238](#).
 - 24 Bock F, Rössner S, Onderka J, et al. Topical application of soluble CD83 induces IDO-mediated immune modulation, increases Foxp3+ T cells, and prolongs allogeneic corneal graft survival[J]. J Immunol, 2013, 191(4): 1965-1975. DOI: [10.4049/jimmunol.1201531](#).
 - 25 Ke H, Zhang W, Xu W, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-transfected bone marrow-derived mesenchymal stem cells promote corneal allograft survival by inhibiting T cell proliferation: a rat study[J]. Transplant Immunol, 2023, 82: 101960. DOI: [10.1016/j.trim.2023.101960](#).
 - 26 Zaher SS, Germain C, Fu H, et al. 3-hydroxykynurenine suppresses CD⁴⁺ T-cell proliferation, induces T-regulatory-cell development, and prolongs corneal allograft survival[J]. Invest Ophthalmol Visual Sci, 2011, 52(5): 2640-2648. DOI: [10.1167/iovs.10-5793](#).
 - 27 Serbecic N, Beutelspacher SC. Indoleamine 2,3-dioxygenase protects corneal endothelial cells from UV mediated damage[J]. Exp Eye Res, 2005, 82(3): 416-426. DOI: [10.1016/j.exer.2005.07.016](#).
 - 28 Matysik-Woźniak A, Paduch R, Turski WA, et al. Effects of tryptophan, kynurenine and kynurenic acid exerted on human reconstructed corneal epithelium in vitro[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(4): 722-729. DOI: [10.1016/j.pharep.2017.02.020](#).
 - 29 Jiang N, Zhao G, Lin J, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase is involved in the inflammation response of corneal epithelial cells to Aspergillus fumigatus infections[J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0137423. DOI: [10.1371/journal.pone.0137423](#).
 - 30 Jiang N, Zhao GQ, Lin J, et al. Expression of indoleamine 2,3-dioxygenase in a murine model of Aspergillus fumigatus keratitis[J]. Int J Ophthalmol, 2016, 9(4): 491-496. DOI: [10.18240/ijo.2016.04.03](#).
 - 31 Guo SX, Jiang N, Zhang L, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase adjusts neutrophils recruitment and chemotaxis in Aspergillus fumigatus keratitis[J]. Int J Ophthalmol, 2022, 15(3): 380-387. DOI: [10.18240/ijo.2022.03.02](#).
 - 32 Yu F, Jiang W, Zhang L, et al. IDO regulates macrophage functions by inhibiting the CCL2/CCR2 signaling pathway in fungal keratitis[J]. Cornea, 2023, 42(8): 1005-1015. DOI: [10.1097/ico.0000000000003309](#).
 - 33 Jiang N, Zhang L, Zhao G, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase regulates macrophage recruitment, polarization and phagocytosis in Aspergillus fumigatus keratitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(8): 28. DOI: [10.1167/iovs.61.8.28](#).
 - 34 Haruki T, Miyazaki D, Inata K, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase 1 in corneal endothelial cells limits herpes simplex virus type 1-induced acquired immune response[J]. Br J Ophthalmol, 2015, 99(10): 1435-1442. DOI: [10.1136/bjophthalmol-2015-306863](#).
 - 35 Pulukool SK, Bhagavatham SKS, Kannan V, et al. Elevated dimethylarginine, ATP, cytokines, metabolic remodeling involving tryptophan metabolism and potential microglial inflammation characterize primary open angle glaucoma[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 9766. DOI: [10.1038/s41598-021-89137-z](#).
 - 36 Yang Y, Wang N, Xu L, et al. Aryl hydrocarbon receptor dependent anti-inflammation and neuroprotective effects of tryptophan metabolites on retinal ischemia/reperfusion injury[J]. Cell Death Dis, 2023, 14(2): 92. DOI: [10.1038/s41419-023-05616-3](#).
 - 37 Fiedorowicz M, Chorągiewicz T, Turski WA, et al. Tryptophan pathway abnormalities in a murine model of hereditary glaucoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1039. DOI: [10.3390/ijms22031039](#).
 - 38 Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990-2020: a systematic review and Meta-analysis[J]. Lancet Glob Health, 2017, 5(12): e1221-e1234. DOI: [10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](#).
 - 39 Gakamsky A, Duncan RR, Howarth NM, et al. Tryptophan and non-tryptophan fluorescence of the eye lens proteins provides diagnostics of cataract at the molecular level[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40375. DOI: [10.1038/srep40375](#).
 - 40 Wood AM, Truscott RJW. UV filters in human lenses: tryptophan catabolism[J]. Exp Eye Res, 1993, 56(3): 317-325. DOI: [10.1006/exer.1993.1041](#).
 - 41 Tsentalovich YP, Sherin PS, Kopylova LV, et al. Photochemical properties of UV filter molecules of the human eye[J]. Invest Ophthalmol Visual Sci, 2011, 52(10): 7687-7696. DOI: [10.1167/iovs.11-8120](#).
 - 42 Flieger J, Święch-Zubilewicz A, Śniegocki T, et al. Determination of tryptophan and its major metabolites in fluid from the anterior chamber of the eye in diabetic patients with cataract by liquid chromatography mass spectrometry (LC-MS/MS)[J]. Molecules, 2018, 23(11): 3012. DOI: [10.3390/molecules23113012](#).
 - 43 Zhuravleva YS, Sherin PS. Influence of pH on radical reactions between kynurenic acid and amino acids tryptophan and tyrosine. Part I. amino acids in free state[J]. Free Radical Biol Med, 2021, 172: 331-339. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2021.06.015](#).
 - 44 Gakamsky A, Duncan RR, Howarth NM, et al. Tryptophan and non-tryptophan fluorescence of the eye lens proteins provides diagnostics of cataract at the molecular level[J]. Sci Rep, 2017, 7: 40375. DOI: [10.1038/srep40375](#).
 - 45 Al-Qahtani Z, Al-Kuraishy HM, Ali NH, et al. Kynurenine pathway in type 2 diabetes: role of metformin[J]. Drug Dev Res, 2024, 85(5): e22243. DOI: [10.1002/ddr.22243](#).
 - 46 Bakker L, Ramakers IHGB, Van Boxtel MPJ, et al. Associations between plasma kynurenines and cognitive function in individuals with normal glucose metabolism, prediabetes and type 2 diabetes:

- the Maastricht study[J]. *Diabetologia*, 2021, 64(11): 2445–2457. DOI: [10.1007/s00125-021-05521-4](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05521-4).
- 47 Cernaro V, Loddo S, Macaione V, et al. RAS inhibition modulates kynurenine levels in a CKD population with and without type 2 diabetes mellitus[J]. *Int Urol Nephrol*, 2020, 52(6): 1125–1133. DOI: [10.1007/s11255-020-02469-z](https://doi.org/10.1007/s11255-020-02469-z).
- 48 Chailurkit LO, Chanprasertyothin S, Thongmung N, et al. Targeted metabolomics suggests a probable role of the FTO gene in the kynurenine pathway in prediabetes[J]. *PeerJ*, 2022, 10: e13612. DOI: [10.7717/peerj.13612](https://doi.org/10.7717/peerj.13612).
- 49 Kozieł K, Urbanska EM. Kynurenine pathway in diabetes mellitus—novel pharmacological target?[J]. *Cells*, 2023, 12(3): 460. DOI: [10.3390/cells12030460](https://doi.org/10.3390/cells12030460).
- 50 Kubacka J, Staniszewska M, Sadok I, et al. The kynurenine pathway in obese middle-aged women with normoglycemia and type 2 diabetes[J]. *Metabolites*, 2022, 12(6): 492. DOI: [10.3390/metabo12060492](https://doi.org/10.3390/metabo12060492).
- 51 Ancel P, Martin JC, Doukbi E, et al. Untargeted multiomics approach coupling lipidomics and metabolomics profiling reveals new insights in diabetic retinopathy[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12053. DOI: [10.3390/ijms241512053](https://doi.org/10.3390/ijms241512053).
- 52 Yun JH, Kim JM, Jeon HJ, et al. Metabolomics profiles associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients[J]. *PLoS One*, 2020, 15(10): e0241365. DOI: [10.1371/journal.pone.0241365](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241365).
- 53 Munipally PK, Agraharm SG, Valavala VK, et al. Evaluation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression and kynurenine pathway metabolites levels in serum samples of diabetic retinopathy patients[J]. *Arch Physiol Biochem*, 2011, 117(5): 254–258. DOI: [10.3109/13813455.2011.623705](https://doi.org/10.3109/13813455.2011.623705).
- 54 Mokhtar ER, Mahmoud DA, Ebrahim GE, et al. Serum metabolomic profiles and semaphorin-3A as biomarkers of diabetic retinopathy progression[J]. *Egypt J Immunol*, 2023, 30(2): 83–98. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37031410/>
- 55 Nagaraj R, Nahomi R. Pro-inflammatory cytokines induce apoptosis of human retinal capillary endothelial cells through downregulation of Hsp27[J]. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 2013, 1842(2): 164–174. DOI: [10.1111/j.1755-3768.2013.4663.x](https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2013.4663.x).
- 56 Yang Y, Liu X, Liu X, et al. The role of the kynurenine pathway in cardiovascular disease[J]. *Front Cardiovasc Med*, 2024, 11: 1406856. DOI: [10.3389/fcvm.2024.1406856](https://doi.org/10.3389/fcvm.2024.1406856).
- 57 Zhang J, Liu Y, Zhi X, et al. Tryptophan catabolism via the kynurenine pathway regulates infection and inflammation: from mechanisms to biomarkers and therapies[J]. *Inflamm Res*, 2024, 73(6): 979–996. DOI: [10.1007/s00011-024-01878-5](https://doi.org/10.1007/s00011-024-01878-5).

收稿日期: 2025 年 01 月 20 日 修回日期: 2025 年 04 月 25 日
本文编辑: 李绪辉 曹 越

引用本文: 李林蔚, 黄平平, 谢浩, 等. 犬尿氨酸代谢途径在眼科疾病的相关研究进展[J]. 医学新知, 2025, 35(10): 1221–1227. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501113](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501113).
Li LW, Huang PP, Xie H, et al. Research progress of kynurenine pathway in ophthalmic diseases[J]. *Yixue Xinzhi Zazhi*, 2025, 35(10): 1221–1227. DOI: [10.12173/j.issn.1004-5511.202501113](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-5511.202501113).