

# 人眼表微生物群与眼表疾病研究进展

王丹, 杨瑞波

**引用:**王丹, 杨瑞波. 人眼表微生物群与眼表疾病研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(11):1844-1848

**基金项目:**天津市自然科学基金项目(No.19JCYBJC25700);天津市滨海新区卫生健康委员会科技项目(No.2019BWKZ008);天津市医学重点学科(专科)建设项目(No.TJYXZDXK-037A);北京白求恩公益基金项目(No.BJ-GY2021008J)

**作者单位:**(300384)中国天津市,天津医科大学眼科医院 眼视光学院 眼科研究所 国家耳鼻咽喉疾病临床医学研究中心天津市分中心 天津市视网膜功能与疾病重点实验室

**作者简介:**王丹,天津医科大学在读硕士研究生,研究方向:屈光角膜疾病。

**通讯作者:**杨瑞波,毕业于天津医科大学,眼科学博士,博士研究生导师,主任医师,研究方向:屈光角膜疾病. yangruiibo771@163.com

收稿日期:2023-01-05 修回日期:2023-09-19

## 摘要

眼表微生物群是人体眼表微环境的一部分,在维持其稳定中占据重要作用。许多研究对于健康与疾病状态下眼表微生物群的组成进行探究,但研究结果基于内外因素的不同而存在差异,且微生物失调与疾病之间的关系也尚未明确。近年来,随着肠道微生物与全身性疾病的研究不断深入,眼科研究者们也从中获得了一些启发,对眼表微生物群与眼表非感染性疾病的关系有了更进一步的探讨。本文将对正常眼表核心微生物群、眼部及全身性疾病眼表微生物群的变化进行综述,并讨论微生物失调引起疾病的可能机制,希望对未来眼表微生物群的进一步研究提供参考依据。

**关键词:**眼表微生物群;干眼;过敏性结膜炎;Sjögren 综合征;微生物失调机制

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.11.15

## Research progress of human surface microbiota and ocular surface diseases

Dan Wang, Rui-Bo Yang

**Foundation items:** Natural Science Foundation of Tianjin City (No. 19JCYBJC25700); Science and Technology Project of Health Commission of Tianjin Binhai New Area (No. 2019BWKZ008); Tianjin Key Medical Discipline (Specialty) Construction Project (No. TJYXZDXK-037A); Beijing Bethune Charitable Foundation Project (No. BJ-GY2021008J)

Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry; Eye

Institute; National Clinical Medical Research Center for Ocular Diseases, Tianjin Municipality Division; Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin 300384, China

**Correspondence to:** Rui-Bo Yang. Tianjin Medical University Eye Hospital; School of Optometry; Eye Institute; National Clinical Medical Research Center for Ocular Diseases, Tianjin Municipality Division; Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin 300384, China. yangruiibo771@163.com

Received:2023-01-05 Accepted:2023-09-19

## Abstract

• The ocular surface microbiota is a part of the human ocular surface microenvironment and is critical to its stability. Many studies have explored the composition of the ocular surface microbiota in health and disease, but the research results are different based on internal and external factors, and the relationship between microorganism dysbiosis and diseases also remains unclear. As the research on intestinal microorganisms and systemic diseases has intensified in recent years, ophthalmic researchers have been inspired to further explore the relationship between ocular surface microbiota and non-infectious ocular surface diseases. Therefore, this article will review the core microbiota of the normal ocular surface as well as alterations in ocular surface microbiota in ocular and systemic diseases, and discuss the possible mechanisms of diseases caused by microorganism dysbiosis, hoping to provide a reference for future studies in ocular surface microbiota.

• **KEYWORDS:** ocular surface microbiota; dry eye; allergic conjunctivitis; Sjögren's syndrome; mechanism of microorganism dysbiosis

**Citation:** Wang D, Yang RB. Research progress of human surface microbiota and ocular surface diseases. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(11):1844-1848

## 0 引言

近年来,干眼、过敏性结膜炎等非感染性眼表疾病的发病率越来越高,而疾病的确切病因及病理生理机制尚有待阐明。2014年,随着人类微生物组计划的实施,对包括皮肤、胃肠道和泌尿生殖道等身体许多部位进行微生物特征分析,并评估其在人类健康和疾病中的作用,眼表微生物群在眼表疾病中作用的探索也逐渐进入研究者的视野<sup>[1]</sup>。眼表黏膜暴露于外部环境,有特定的微生物群定植于眼表,与眼表组织、细胞及细胞因子共同构成稳定的眼

部微环境<sup>[2]</sup>。正常情况下,眼表中各种微生物处于相对平衡状态,组成正常微生物群的细菌种类可通过竞争机制抑制致病菌生长<sup>[3]</sup>,但当眼表屏障的防御功能损伤时会引起微生物失调,使致病菌过度繁殖,加重眼表损害。因此,了解眼表微生物群的组成、疾病中微生物的变化将有助于更好地了解眼表疾病的致病机制。

### 1 正常眼表核心微生物群

回顾国内外基于传统细菌培养技术对眼表微生物群的研究<sup>[4-8]</sup>,发现正常眼表分离出来的细菌主要是凝固酶阴性葡萄球菌、金黄色葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌、棒状杆菌等。随着人类微生物组学研究的进展,对于眼表是否与人体其他部分一样存在核心微生物群的疑问被研究者们提出<sup>[1]</sup>。但是细菌培养的结果并不能包含眼表所有的微生物群,高通量测序技术的应用逐渐解决了该问题(表1<sup>[4,7-15]</sup>)。

2011年,Dong等<sup>[9]</sup>第一次采用16S rDNA高通量测序技术对4位受试者的结膜囊细菌进行测序分析,发现了变形菌门、放线菌门、厚壁菌门3个主要菌门和假单胞菌属、慢生根瘤菌属、丙酸杆菌属、不动杆菌属、棒状杆菌属5个主要菌属,但由于样本量太小,未表明其稳定性就直接定义“核心”微生物群还为时尚早。为了更好地确定眼表核心微生物群及眼表微生物的稳定性,Ozkan等<sup>[8]</sup>对45位健康受试者在3mo内的3个时间点进行结膜采样,发现每个时间节点的主要菌属是棒状杆菌属、不动杆菌属、假单胞菌属、鞘氨醇单胞菌属、链球菌属,并且由于存在1位或多位受试者受检的所有时间点均出现的菌属,分析认为可能存在针对个体的微小核心微生物群。与上述研究一致,2021年,Kang等<sup>[12]</sup>采用宏基因组测序技术对健康人眼表微生物组分析,发现属水平主要有链球菌属、葡萄球菌属、丙酸杆菌属、棒状杆菌属,而个体在物种水平上存在菌株异质性,这进一步验证了个体微小核心微生物群的存在。

同年Delbeke等<sup>[13]</sup>对已发表的11篇文献中的可用原始数据进行分析,将至少在5个已发表队列研究中存在且相对丰度大于1%的菌属定义为健康成年人的核心微生物群——棒状杆菌属、不动杆菌属、假单胞菌属、葡萄球菌属、丙酸杆菌属、链球菌属。

目前对于眼表核心微生物群的研究主要集中在细菌方面,但眼表微生物群并不是只有细菌,还包括真菌、病毒<sup>[12]</sup>。Wang等<sup>[15]</sup>使用内源转录间隔区(internal transcribed spacer,ITS)测序的方法对健康人眼表的真菌进行分析,发现担子菌门和子囊菌门2个主要门类及马拉色菌属、红酵母菌属、Davidiella、曲霉菌属和链格孢属5个主要属类,并且这些微生物在80%以上的样本中发现,与Shivaji等<sup>[14]</sup>研究发现的马拉色菌属和曲霉菌属在所有检测到真菌的样本中均存在的结果一致。真菌微生物的确定将有助于更全面地定义正常眼表核心微生物群,但相关研究还较少,未来应加强对眼表真菌、病毒等的鉴定以更好地了解疾病的发病机制。

### 2 眼部及全身性疾病与眼表微生物群的变化

#### 2.1 干眼与眼表微生物群的变化

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<sup>[16]</sup>,主要分为水液缺乏型、脂质异常型、黏蛋白异常型、泪液动力学异常型及混合型干眼。

在干眼的发病及病理损伤机制研究中,眼表微生物失调近年来备受关注。基于传统细菌培养方式在干眼中检测出的细菌主要为凝固酶阴性葡萄球菌<sup>[17]</sup>。2007年,Graham等<sup>[18]</sup>通过PCR技术检测出了相当数量的非典型的红平红球菌、产酸克雷伯氏菌、欧文氏菌属,这些细菌菌群的检出表明干眼患者眼表微生物群构成的变化。2019年,Li等<sup>[19]</sup>使用16S rDNA测序技术对35例干眼患者和

表1 正常眼表核心微生物

文献及年份	研究方法	门水平	属/物种水平
Perkins等 <sup>[4]</sup> 1975	传统细菌培养		表皮葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌、链球菌、微球菌、金黄色葡萄球菌
Doan等 <sup>[7]</sup> 2016			凝固酶阴性葡萄球菌、丙酸杆菌属、白喉杆菌、链球菌
Ozkan等 <sup>[8]</sup> 2017		放线菌门、厚壁菌门	葡萄球菌属、丙酸杆菌属、微球菌属、棒状杆菌属
Dong等 <sup>[9]</sup> 2011	16S rDNA	变形菌门、放线菌门、厚壁菌门	假单胞菌属、慢生根瘤菌属、丙酸杆菌属、不动杆菌属、棒状杆菌属、短波单胞菌属、葡萄球菌属
Huang等 <sup>[10]</sup> 2016		变形菌门、放线菌门、厚壁菌门	棒状杆菌属、假单胞菌属、葡萄球菌属、不动杆菌属、链球菌属
Ozkan等 <sup>[8]</sup> 2017		变形菌门、厚壁菌门、放线菌门	棒状杆菌属、不动杆菌属、假单胞菌属、鞘氨醇单胞菌属、链球菌属
Ham等 <sup>[11]</sup> 2018		变形菌门、厚壁菌门、放线菌门	慢生根瘤菌属、链球菌属、棒状杆菌属、假单胞菌属、奈瑟氏菌科、鞘氨醇单胞菌属、不动杆菌属
Kang等 <sup>[12]</sup> 2021	宏基因组	厚壁菌门、放线菌门、变形菌门	链球菌属、葡萄球菌属、丙酸杆菌属、棒状杆菌属
Delbeke等 <sup>[13]</sup> 2021	分析总结	放线菌门、变形菌门、厚壁菌门	棒状杆菌属、不动杆菌属、假单胞菌属、葡萄球菌属、丙酸杆菌属、链球菌属
Shivaji等 <sup>[14]</sup> 2019	ITS	子囊菌门、担子菌门	曲霉菌属、Setosphaeria、马拉色菌属、Haematonectria
Wang等 <sup>[15]</sup> 2020		担子菌门、子囊菌门	马拉色菌属、红酵母菌属、Davidiella、曲霉菌属、链格孢属



54例非干眼患者结膜囊拭子进行分析,发现干眼患者的 $\alpha$ 、 $\beta$ 多样性与非干眼患者存在显著差异,并且非干眼患者微生物群落聚集性更好且优势物种更多。与此研究一致,Andersson等<sup>[20]</sup>对于水液缺乏型干眼的研究表明干眼患者的 $\alpha$ 多样性显著降低, $\beta$ 多样性与健康人之间存在显著差异。

睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)是脂质异常型干眼的主要类型。通过传统细菌培养方式在MGD患者眼表中检测到的主要细菌与健康人眼表一致,均是凝固酶阴性葡萄球菌,但MGD患者的细菌分离率及检测出的细菌种类却显著高于健康人<sup>[21]</sup>,提示MGD患者存在微生物的失调主要反映在细菌的量及种类的变化。随后研究者基于更精确的16S rDNA测序技术对MGD患者眼表微生物的变化进行分析,试图寻找出对疾病的发生发展具有重要意义的微生物群。2019年,Dong等<sup>[22]</sup>利用16S rDNA测序技术分析发现葡萄球菌属和鞘氨醇单胞菌属为MGD中的标志性微生物,且睑板腺的萎缩程度随葡萄球菌属的相对丰度增加而加重,这表明葡萄球菌属在MGD的发病过程中有着重要作用:(1)睑板腺分泌过多的胆固醇酯和游离脂肪酸酯,刺激金黄色葡萄球菌生长,导致眼表菌群紊乱;(2)葡萄球菌属产生的酯酶可显著改变眼表及睑板腺周围游离脂肪酸的分布,使泪膜不稳定,加重眼表不适症状<sup>[23]</sup>。2020年,Zhao等<sup>[24]</sup>采用宏基因组测序技术对代谢途径进行分析,发现在MGD样本中微生物参与碳水化合物和脂质代谢的酶丰度增加,这种改变似乎降低了微生物对环境中的能量的要求,使其在低能量的环境中也可以更好地生存。

上述研究表明,干眼患者存在眼表微生物群的失衡,并且在不同类型干眼中对疾病有影响的微生物群可能存在差异,但具体微生物的改变及具体的作用机制还需要更多的样本及更加精准的研究方法来确定。

**2.2 过敏性结膜炎与眼表微生物群的变化** 过敏性结膜炎(allergic conjunctivitis, AC)是最常见的眼表疾病之一,包括以抗原特异性免疫球蛋白E(IgE)和辅助型T细胞2(Th2)介导的超敏反应为特征的一系列疾病。

越来越多的证据表明,皮肤、肠道和呼吸道的微生物群在过敏性疾病(如特应性皮炎、食物过敏和哮喘)中起着重要作用<sup>[25]</sup>。近年来对AC中结膜微生物群变化的研究逐渐增多。2015年,Al-Hakami等<sup>[26]</sup>通过常规细菌培养的方法发现在春季角结膜炎患者眼表可分离出更多的金黄色葡萄球菌,而性别、年龄匹配的健康对照组眼表可分离出更多的表皮葡萄球菌,认为金黄色葡萄球菌定植在春季角结膜炎发生中具有潜在加重作用。2021年,Vishwakarma等<sup>[27]</sup>发现,虽然春季角结膜炎患者和健康对照组眼表细菌组成上相似,但春季角结膜炎患者的细菌负荷增加且金黄色葡萄球菌的分离率较高。既往认为金黄色葡萄球菌来源的外毒素对于特应性皮炎具有促进作用,其是否在AC的发生发展中也有类似的作用还需要未来更多的研究探索。通过16S rDNA测序发现,AC患者存在结膜囊微生物失调,其中卡他莫拉氏菌在AC中富集,并且对于不同类型的AC患者,其眼表微生物群组成存在显

著差异<sup>[28]</sup>,提示与研究不同类型干眼的发病机制一样,对AC的不同类型也要进行细分,或许能从微生物群组成的角度进一步挖掘其发病机制。多项关于AC的研究采用了ITS测序技术对真菌的组成变化进行分析,几乎均发现马拉色菌的相对丰度显著增高<sup>[27-28]</sup>。这种真菌还可以产生多种免疫球蛋白引起特异性IgE抗体的产生,并可以诱导促炎因子释放及T细胞反应,从而促进特应性皮炎的发生<sup>[29]</sup>。值得注意的是,季节和常年AC主要是由IgE介导的反应,因此这种真菌在其中的作用机制值得进一步研究。

**2.3 全身性疾病与眼表微生物群的变化** 近年研究发现,眼表微生物群的变化不仅与眼表疾病有关,全身性疾病也可通过一定的机制途径影响眼表微生态,进而导致眼表微生物失调。

Sjögren综合征(Sjögren's syndrome, SS)是一种自身免疫性疾病,肠道微生物失调在该病中的作用已被证实。2020年,Moon等<sup>[30]</sup>发现原发性Sjögren综合征(primary Sjögren's syndrome, pSS)患者肠道微生物中厚壁菌门/拟杆菌门比值下降,这一比例的偏移被认为是微生态失调,厚壁菌门/拟杆菌门比值降低与肠道的炎症状态有关,而该比值增加与肥胖症有关<sup>[31]</sup>。2022年,Yang等<sup>[32]</sup>比较了30例pSS患者和20例健康人的肠道微生物群,发现pSS患者肠道中促炎微生物丰度升高,而抗炎微生物丰度降低。SS除了肠道微生物群的失调,在局部如口腔<sup>[33]</sup>、阴道<sup>[34]</sup>微生物群也有变化,因该病在眼部也有相应干眼表现,研究者对眼表微生物群的失调也进行了研究,发现SS患者眼表微生物的多样性下降,门属层面上也存在细菌的显著性差异,其中厚壁菌门/拟杆菌门的比值升高,这与在肠道中的比值相反,而两个方向的比值变化均是微生物失调的标志,因此推测被扰乱的微生物组成可能会激活不同的免疫调节和炎症途径,从而导致或加重泪膜不稳定和眼部损伤<sup>[31,35]</sup>。

### 3 微生物失调引起疾病的可能机制

眼表微生物防御屏障主要由生理防御、生化防御、免疫防御三部分组成,能够将眼内组织与一些有害微生物、炎症因子等分隔开<sup>[36]</sup>。生理防御主要包括睫毛机械性遮挡和瞬目动作,防止异物进入眼内并使泪液中的微生物通过泪道排入鼻腔,此外还包括眼表上皮细胞的屏障作用<sup>[36]</sup>。生化防御主要是泪液中的抗菌物质<sup>[37]</sup>——溶菌酶(水解革兰氏阳性菌的细胞壁)、乳铁蛋白(结合 $Fe^{2+}$ ,剥夺细菌营养物质)、泪液脂联素(保护眼睛不受细菌半胱氨酸蛋白酶影响)等。免疫防御主要包括免疫细胞<sup>[38]</sup>,如中性粒细胞、淋巴细胞及分泌型IgA、补体C3等,可以防御微生物侵入眼表。但在感染、配戴隐形眼镜等一系列风险因素的作用下,微生物防御系统被破坏,这可能进一步导致微生物在眼表的增殖,造成眼表微生物群构成改变,破坏原有正常微生物群的保护作用<sup>[39]</sup>。

基于16S rDNA技术,研究者对细菌性角膜炎患者的结膜拭子和角膜刮片进行分析,发现眼表微生物群发生显著变化, $\alpha$ 多样性与健康人存在显著差异,且一些致病菌属如链球菌属、葡萄球菌属、棒状杆菌属、甲基杆菌属相对

丰度显著升高<sup>[40]</sup>。配戴隐形眼镜已被认为是干眼、巨乳头型结膜炎等眼部疾病的危险因素。Shin 等<sup>[41]</sup>通过对隐形眼镜配戴者的眼部微生物群检测,发现甲基杆菌属、乳酸杆菌属、不动杆菌属、假单胞菌属丰度较高,而这些菌属往往是感染性角结膜炎的致病菌。

虽然眼表微生物失调引起疾病的具体机制目前尚不明,但肠道微生物失调引起炎症肠病<sup>[42]</sup>等疾病的机制已有可喜发现。在肠道微生物失调时,导致某些细菌相对丰度的增加或减少,随之这些细菌的代谢产物也会发生相应变化。一些重要的代谢产物在维持免疫系统的平衡方面具有重要作用,如短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)<sup>[43]</sup>,其作为一类菌群的代谢产物,可与 Ffar2 编码的 GPR43 受体结合,通过组蛋白去乙酰化酶抑制剂的作用,影响结肠 Treg 细胞(调节性 T 细胞)。Treg 细胞是抑制肠道炎症的关键细胞,其可抑制异常激活的免疫反应并维持肠道免疫耐受,但在炎症肠病患者中,Treg 细胞水平明显下降<sup>[44]</sup>。同样的细菌代谢物也在肥胖症的发生发展中具有重要作用<sup>[40]</sup>。此外,肠道微生物可以影响 B 细胞、巨噬细胞及树突状细胞而参与疾病进程<sup>[38]</sup>。

虽然眼表疾病中发生失调的微生物类型与上述研究不同,但对于微生物失调如何导致疾病的机制或许在两者中存在类似之处。因此未来对于眼表微生物失调的机制研究或许可以借鉴对肠道微生物的研究思路。

#### 4 结语

健康眼表的微生物群有助于预防感染,具有刺激和调节先天和适应性免疫的能力,并为免疫系统提供了一种指示,使免疫屏障不断得到加强,为维持自身新陈代谢和阻止病原体的入侵提供了必要环境。虽然目前已有相当多的研究对正常及各种眼表疾病中眼表微生物群的变化进行描述,但仍有很多问题需要继续探索。目前多数研究仍主要集中在细菌菌群的变化,对于眼表真菌菌群的研究只在 AC 中有部分体现;同时,对微生物失调与疾病发生发展之间关系的机制研究还远远不够。为了揭示这些科学问题,今后仍需进行包括更大样本受试者、相对标准化的实验技术与评价体系的多中心研究,从而推动该领域研究以获得更有价值的发现。

#### 参考文献

- 1 Zegans ME, Van Gelder RN. Considerations in understanding the ocular surface microbiome. *Am J Ophthalmol* 2014;158(3):420-422
- 2 Li JJ, Yi SJ, Wei L. Ocular microbiota and intraocular inflammation. *Front Immunol* 2020;11:609765
- 3 Aragona P, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, et al. The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders. *Surv Ophthalmol* 2021;66(6):907-925
- 4 Perkins RE, Kundsinn RB, Pratt MV, et al. Bacteriology of normal and infected conjunctiva. *J Clin Microbiol* 1975;1(2):147-149
- 5 曾树森, 吴晓梅. 正常结膜囊细菌的研究. *国际眼科杂志* 2006;6(4):854-856
- 6 Willcox MDP. Characterization of the normal microbiota of the ocular surface. *Exp Eye Res* 2013;117:99-105
- 7 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

- 8 Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, et al. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome. *Sci Rep* 2017;7:9880
- 9 Dong QF, Brulic JM, Iovieno A, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(8):5408-5413
- 10 Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect* 2016;22(7):643. e7-643. e12
- 11 Ham B, Bin Hwang H, Jung SH, et al. Distribution and diversity of ocular microbial communities in diabetic patients compared with healthy subjects. *Curr Eye Res* 2018;43(3):314-324
- 12 Kang YT, Lin SD, Ma XL, et al. Strain heterogeneity, cooccurrence network, taxonomic composition and functional profile of the healthy ocular surface microbiome. *Eye Vis (Lond)* 2021;8(1):6
- 13 Delbeke H, Younas S, Casteels I, et al. Current knowledge on the human eye microbiome: a systematic review of available amplicon and metagenomic sequencing data. *Acta Ophthalmol* 2021;99(1):16-25
- 14 Shivaji S, Jayasudha R, Sai Prashanthi G, et al. The human ocular surface fungal microbiome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(1):451-459
- 15 Wang Y, Chen H, Xia T, et al. Characterization of fungal microbiota on normal ocular surface of humans. *Clin Microbiol Infect* 2020;26(1):123. e9-e13
- 16 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). *中华眼科杂志* 2020;56(6):418-422
- 17 Seal DV, McGill JI, Mackie IA, et al. Bacteriology and tear protein profiles of the dry eye. *Br J Ophthalmol* 1986;70(2):122-125
- 18 Graham JE, Moore JE, Xu JR, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(12):5616-5623
- 19 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
- 20 Andersson J, Vogt JK, Dalgaard MD, et al. Ocular surface microbiota in patients with aqueous tear-deficient dry eye. *Ocul Surf* 2021;19:210-217
- 21 Zhang SD, He JN, Niu TT, et al. Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf* 2017;15(2):242-247
- 22 Dong XJ, Wang YQ, Wang WN, et al. Composition and diversity of bacterial community on the ocular surface of patients with meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019;60(14):4774-4783
- 23 孙圣书, 黄悦. 抗生素治疗睑板腺功能障碍的研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(5):827-832
- 24 Zhao FX, Zhang DK, Ge CX, et al. Metagenomic profiling of ocular surface microbiome changes in meibomian gland dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2020;61(8):22
- 25 Kemter AM, Nagler CR. Influences on allergic mechanisms through gut, lung, and skin microbiome exposures. *J Clin Invest* 2019;129(4):1483-1492
- 26 Al-Hakami AM, Al-Amri A, Abdulrahim I, et al. Is there an association between the presence of Staphylococcus species and occurrence of vernal keratoconjunctivitis? *Saudi J Ophthalmol* 2015;29(4):255-258
- 27 Vishwakarma P, Mitra S, Beuria T, et al. Comparative profile of ocular surface microbiome in vernal keratoconjunctivitis patients and

- healthy subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021;259(7):1925-1933
- 28 Liang QX, Li J, Zhang SY, *et al.* Characterization of conjunctival microbiome dysbiosis associated with allergic conjunctivitis. *Allergy* 2021;76(2):596-600
- 29 Szczepańska M, Blicharz L, Nowaczyk J, *et al.* The role of the cutaneous mycobiome in atopic dermatitis. *J Fungi (Basel)* 2022;8(11):1153
- 30 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
- 31 Stojanov S, Berlec A, Štrukelj B. The influence of probiotics on the firmicutes/bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms* 2020;8(11):1715
- 32 Yang L, Xiang Z, Zou JM, *et al.* Comprehensive analysis of the relationships between the gut microbiota and fecal metabolome in individuals with primary Sjögren's syndrome by 16S rRNA sequencing and LC-MS-based metabolomics. *Front Immunol* 2022;13:874021
- 33 Tseng YC, Yang HY, Lin WT, *et al.* Salivary dysbiosis in Sjögren's syndrome and a commensal-mediated immunomodulatory effect of salivary gland epithelial cells. *NPJ Biofilms Microbiomes* 2021;7(1):21
- 34 van der Meulen TA, van Nimwegen JF, Harnsen HJM, *et al.* Normal vaginal microbiome in women with primary Sjögren's syndrome-associated vaginal dryness. *Ann Rheum Dis* 2019;78(5):707-709
- 35 Song H, Xiao K, Chen ZY, *et al.* Analysis of conjunctival sac microbiome in dry eye patients with and without Sjögren's syndrome. *Front Med* 2022;9:841112
- 36 Wang YC, Ding Y, Jiang XD, *et al.* Bacteria and dry eye: a narrative review. *J Clin Med* 2022;11(14):4019
- 37 Ting DSJ, Mohammed I, Lakshminarayanan R, *et al.* Host defense peptides at the ocular surface: roles in health and major diseases, and therapeutic potentials. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:835843
- 38 de Paiva CS, St Leger AJ, Caspi RR. Mucosal immunology of the ocular surface. *Mucosal Immunol* 2022;15(6):1143-1157
- 39 金子群, 纪海峰, 张明杰, 等. 眼表病理生理改变在干眼中的研究进展. *国际眼科杂志* 2022;22(1):83-86
- 40 Shivaji S, Jayasudha R, Chakravarthy SK, *et al.* Alterations in the conjunctival surface bacterial microbiome in bacterial keratitis patients. *Exp Eye Res* 2021;203:108418
- 41 Shin H, Price K, Albert L, *et al.* Changes in the eye microbiota associated with contact lens wearing. *mBio* 2016;7(2):e00198
- 42 杨阳, 薛沾枚, 陈昭, 等. 炎性肠病中菌群与肠道免疫关系的研究进展. *中国免疫学杂志* 2021;37(11):1396-1399, 1403
- 43 Yang WJ, Yu TM, Huang XS, *et al.* Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity. *Nat Commun* 2020;11(1):4457
- 44 于淼, 徐肆昭, 杨晓莹, 等. 肠道菌群介导肥胖的机制及调控方法研究进展. *食品科学* 2022[网络首发]