

# 糖尿病患者眼表菌群的研究进展

吴怡洁<sup>1,2</sup>, 何圣玉<sup>1</sup>, 江敏烨<sup>1,2</sup>, 鲍炯琳<sup>1</sup>

引用: 吴怡洁, 何圣玉, 江敏烨, 等. 糖尿病患者眼表菌群的研究进展. 国际眼科杂志, 2025, 25(2): 264-269.

作者单位:<sup>1</sup>(510062) 中国广东省广州市, 广东药科大学附属第一医院眼科; <sup>2</sup>(510006) 中国广东省广州市, 广东药科大学

作者简介: 吴怡洁, 女, 在读硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 眼底病、白内障、眼表泪膜疾病。

通讯作者: 鲍炯琳, 女, 硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 眼底病、白内障、眼表泪膜疾病. 835897224@qq.com

收稿日期: 2024-04-28 修回日期: 2024-12-19

## 摘要

糖尿病(DM)是一种以持续性高血糖为特征的慢性代谢性疾病,其发病率逐年上升。眼表菌群(OSM)是定植于眼表的微生物群落,以细菌为主,对于维持眼部健康起着重要作用。在糖尿病患者中,高血糖状态会导致眼表菌群的组成发生变化,这与干眼、角膜神经病变和感染性眼表疾病的发生和发展密切相关。近年来,随着高通量基因测序技术的进步,我们对糖尿病与眼表菌群相互作用的认识不断深入。研究表明,眼表菌群失调在糖尿病相关眼表疾病的发生与进展中起着重要作用。文章综述了国内外关于糖尿病患者眼表菌群变化及其影响的研究,以期对糖尿病相关眼表疾病的发生、发展及治疗提供参考。

关键词: 糖尿病; 眼表菌群; 眼表疾病

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2025.2.16

## Advance in ocular surface microbiota in patients with diabetes mellitus

Wu Yijie<sup>1,2</sup>, He Shengyu<sup>1</sup>, Jiang Minye<sup>1,2</sup>, Bao Jionglin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510062, Guangdong Province, China; <sup>2</sup>Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Correspondence to: Bao Jionglin. Department of Ophthalmology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510062, Guangdong Province, China. 835897224@qq.com

Received: 2024-04-28 Accepted: 2024-12-19

## Abstract

• Diabetes mellitus (DM) is a chronic metabolic disease characterized by persistent hyperglycemia and rapidly increasing. The ocular surface microbiota (OSM) consists of microbial communities that colonize the eye surface, mainly bacteria, and perform an important role in

maintaining ocular health. Hyperglycemia creates a favorable microenvironment for the OSM, leading to an imbalance of the microflora. However, unpredictable changes in OSM are strongly associated with dry eye disease, corneal neuropathy, and infectious ocular surface diseases in environmental changes. In recent years, next-generation sequencing technology has been applied to detect the OSM and confirm that the eye microbiome is closely related to DM. Research indicates that dysbiosis of the OSM plays a critical role in the onset and progression of DM-related ocular surface diseases. This review investigates the correlation between OSM and patients with DM. Moreover, we provide a reference for the occurrence and development of diabetes-related ocular surface diseases and their treatment.

• KEYWORDS: diabetes mellitus; ocular surface microbiota; ocular surface diseases

Citation: Wu YJ, He SY, Jiang MY, et al. Advance in ocular surface microbiota in patients with diabetes mellitus. Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci), 2025, 25(2): 264-269.

## 0 引言

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种由遗传、环境和生活方式等多种因素共同作用引起的慢性代谢性疾病,其主要特征是血糖水平的持续升高。长期高血糖状态会导致多个器官的损伤和功能障碍,包括心血管疾病、神经病变、肾脏病变和视网膜病变等。此外,高血糖环境为眼表菌群(ocular surface microbiota, OSM)提供了有利的生长条件,导致 OSM 组成发生变化<sup>[1]</sup>。OSM 定植于眼表的正常微生物群落,包括多种细菌、真菌等,对维持眼表生态平衡和眼部健康中起着重要作用<sup>[1]</sup>。近年来,已有研究发现糖尿病患者 OSM 的多样性增加,优势菌群发生变化,这种菌群失衡与干眼、角膜神经病变、上皮愈合延迟和角膜溃疡等多种眼部病变密切相关<sup>[2-4]</sup>。本综述就糖尿病患者 OSM 的变化特征及其对糖尿病相关眼表疾病的影响机制展开讨论,旨在为糖尿病相关眼表疾病的防治提供新的思路和方法。

## 1 正常 OSM 的组成及影响因素

1.1 正常 OSM 的组成 正常 OSM 主要由革兰氏阳性菌组成,包括葡萄球菌、链球菌、棒状杆菌和丙酸杆菌。相比之下,革兰氏阴性菌在眼表的丰度较低,主要有嗜血杆菌和奈瑟菌<sup>[5]</sup>。随着分子生物学技术的进步,16S rRNA 基因测序技术被广泛应用于 OSM 的研究。研究一致表明,在门分类水平上,变形菌门、放线菌门和厚壁菌门在 OSM 中占优势;在属分类水平上,棒状杆菌属、不动杆菌属、假单胞菌属、葡萄球菌属、丙酸杆菌属和链球菌属是 OSM 中常见的细菌<sup>[6-10]</sup>。

**1.2 影响 OSM 的因素** 影响健康人群 OSM 的因素包括年龄、性别和种族等。研究发现,与成年人相比,儿童的 OSM 丰度较低<sup>[11-12]</sup>。Wen 等<sup>[13]</sup>揭示了年轻与老年个体在 OSM 的  $\beta$  多样性方面存在显著差异,老年个体的结膜菌群中某些抗生素耐药基因的丰度较高。此外,该研究还发现,男性与女性之间的细菌  $\beta$  多样性也存在差异。 $\alpha$  多样性和  $\beta$  多样性是评估菌群多样性的两个指标。 $\alpha$  多样性反映特定生态系统内部的物种丰富度,即物种数量;而  $\beta$  多样性描述不同生态系统之间的物种组成差异程度。另外,不同国家的健康人群在 OSM 的门分类水平上表现出高度的相似性,主要以变形菌门、厚壁菌门和放线菌门为主。然而,在属分类水平上,杆状杆菌属、葡萄球菌属、链球菌属和丙酸杆菌属的相对丰度在不同国家的人群中存在显著差异<sup>[8]</sup>。

除了上述因素,眼表的健康状态、使用抗生素或其他药物治疗史以及配戴隐形眼镜等因素也可能影响 OSM 的组成和多样性。Chang 等<sup>[14]</sup>研究表明,青光眼患者在长期使用降眼压滴眼液治疗期间,OSM 中革兰氏阴性菌的多样性和丰度明显增加,而革兰氏阳性菌的多样性和丰度明显减少。这一现象可能与降眼压滴眼液中所含的防腐剂苯扎氯铵有关,苯扎氯铵会破坏泪膜,导致眼表局部缺氧,从而影响眼表微生态的平衡。Kaldirim 等<sup>[15]</sup>发现在 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者接受玻璃体注药术后,使用莫西沙星滴眼液会显著提高结膜菌群中表皮葡萄球菌的培养阳性率,增强 OSM 对氟喹诺酮类抗生素的耐药性。Shin 等<sup>[16]</sup>研究发现,配戴隐形眼镜会改变 OSM 的组成,使其更接近皮肤微生物群。此外,配戴隐形眼镜还可能增加眼部感染的风险,成为巨大乳头状结膜炎和角膜炎等眼部疾病的潜在诱因<sup>[17]</sup>。

## 2 糖尿病患者 OSM 的特征

**2.1 糖尿病患者 OSM 的多样性** 大量研究表明,与非糖尿病患者相比,糖尿病患者的 OSM  $\alpha$  多样性显著增加<sup>[18-21]</sup>。Zhu 等<sup>[18]</sup>通过 16S rRNA 基因测序技术比较了 79 例 T2DM 患者和 113 例非 DM 患者的结膜菌群,结果显示 T2DM 患者的结膜菌群  $\alpha$  多样性显著增加。此外,16S rRNA 基因测序分析发现,糖尿病患者的 OSM 在丰富度、多样性、均匀度及覆盖率方面均显著高于健康对照组<sup>[20]</sup>。多项研究显示,DM 患者的 OSM  $\beta$  多样性与健康人群存在显著差异<sup>[20-22]</sup>,且  $\beta$  多样性与 T2DM 患者的病程有关,病程较长的 T2DM 患者表现出较低的 OSM  $\beta$  多样性<sup>[18]</sup>。总体而言,DM 患者的 OSM 多样性发生了显著变化。

**2.2 糖尿病患者 OSM 的组成** 糖尿病患者的高血糖水平改变了代谢环境,进而影响了 OSM 的组成,使眼表微环境不再适宜正常菌群生长。在门分类水平上,DM 患者与健康人群的优势菌群表现出一定的相似性,主要包括变形菌门、厚壁菌门、放线菌门和拟杆菌门,其中变形菌门和厚壁菌门丰度尤为显著<sup>[20-23]</sup>。Zhu 等<sup>[18]</sup>研究发现,健康对照组与 T2DM 患者的结膜菌群丰度存在显著差异,最丰富的前 4 个门分别是变形菌门 (41.25% 和 40.65%)、厚壁菌门 (32.14% 和 25.73%)、放线菌门 (18.17% 和 20.31%) 和拟杆菌门 (4.89% 和 8.02%)。Chen 等<sup>[20]</sup>发现在儿童 DM 患者中,OSM 主要包括变形菌门、厚壁菌门、拟杆菌门、微内菌门和放线菌门。此外,DM 患者与健康人群在特定菌群

的相对丰度方面存在差异,变形菌门在 DM 患者中更为丰富,而厚壁菌门在健康对照组中占较高比例。

在属分类水平上,DM 患者的 OSM 与健康人群的 OSM 在一定程度上具有相似性,但也存在显著差异。研究表明,与健康人群相比,DM 患者 OSM 中假单胞菌属、不动杆菌属、芽孢杆菌属、棒状杆菌属的平均相对丰度相似<sup>[1]</sup>。然而,T2DM 患者的 OSM 中短芽孢杆菌属和类芽孢杆菌属的丰度显著高于健康对照组,而栖水菌属的丰度显著低于健康对照组<sup>[19]</sup>。这表明高血糖状态可能引起 OSM 的特定变化。此外,儿童 DM 患者与成人 DM 患者的 OSM 在属分类水平上的组成也存在差异。儿童 DM 患者的 OSM 主要由假单胞菌属、类芽孢杆菌属、红球菌属、微小杆菌属、棒状杆菌属和葡萄球菌属组成<sup>[20]</sup>。这种差异可能与年龄、生理状态和取样方法等因素相关,进一步强调了在不同年龄段和疾病状态下研究 OSM 的重要性。Ham 等<sup>[21]</sup>研究发现,在 T2DM 患者中,不动杆菌属的丰度显著高于健康受试者,这可能与 DM 对宿主免疫功能的影响有关。然而,这种关联性还需要更多的研究进一步验证和阐释。这些发现加深了我们对 DM 患者 OSM 特征的理解,为探索与糖尿病相关的眼表疾病的机制提供了科学依据。

维护糖尿病患者的眼表微生态平衡对保持眼表健康和预防眼部疾病至关重要。菌群失衡可能成为多种眼表疾病的潜在风险因素。因此,深入研究糖尿病患者 OSM 的变化及其机制,对于开发有效的预防策略和治疗方法具有重要意义。

## 3 糖尿病 OSM 失调的发病机制

**3.1 眼表的高糖环境** 在糖尿病患者中,OSM 失调与眼表微环境的高糖状态密切相关,并受到糖基化终产物 (advanced glycation end products, AGEs) 形成、炎症反应以及眼表糖萼减少等多重因素的影响:(1) 在高糖环境下,DM 患者的泪液渗透压升高,泪液组成发生变化,刺激眼表上皮细胞产生应激反应,分泌更多的促炎因子,改变眼表微环境,为某些病原微生物的生长提供了有利条件,从而改变了 OSM 的结构和丰度<sup>[18,24]</sup>。(2) 高糖环境引起的泪液渗透压升高促进了 AGEs 的生成,增加的 AGEs 能够抑制眼表细胞的增殖能力、促进上皮细胞凋亡,并激发基底神经丛的免疫应答<sup>[25]</sup>。过度活跃的免疫系统对 OSM 作出反应,增强的免疫反应可能导致大量微生物死亡,从而引起 OSM 失调。(3) 泪液渗透压的升高和 AGEs 的积累会激活免疫细胞,启动炎症级联反应,释放大量促炎因子,这些因子进一步破坏眼表的免疫平衡,增加眼表组织的易感性<sup>[26]</sup>。(4) 高糖环境还可能通过降低调控细胞周期和增殖的关键蛋白基因表达,减少角膜和结膜上皮细胞的增殖能力,进而导致眼表糖萼的减少。糖萼减少不仅削弱了眼表屏障的功能,还增加了眼表感染的风险<sup>[27]</sup>。

**3.2 眼表屏障和免疫平衡被破坏** 眼表在持续面临干燥、污染和病原体的外界环境下,依赖于一系列精密的防御机制来维持其生理稳态。这些机制包括物理屏障、化学屏障以及免疫应答与免疫耐受之间的严格调控<sup>[24]</sup>。眼表的物理屏障由紧密结合的上皮细胞和细胞间的连接组成,有效防止 OSM 对眼组织的侵袭和感染。化学屏障包括溶菌酶和分泌性免疫球蛋白 A 等抗菌物质<sup>[28]</sup>。这些抗菌物质通

过抑制微生物生长、中和毒素和消除病原体,为眼表提供额外保护。在糖尿病患者中,高血糖环境和 AGEs 的积累会破坏眼表的物理和化学屏障功能,表现为上皮细胞中紧密连接蛋白表达的减少,以及炎症因子如白细胞介素-6 和白细胞介素-17 水平的显著升高,导致上皮细胞间的紧密连接被破坏,削弱了物理-化学屏障,使病原菌更易侵入<sup>[29-30]</sup>。由于眼表屏障的破坏,OSM 更容易接触眼表,触发免疫反应并加剧炎症。在正常生理状态下,眼表与固有的微生物群落共存,这得益于免疫耐受机制。免疫耐受是指免疫系统对共生微生物中特定抗原的反应调节能力,通过精细的调控来避免对有益共生体的过度反应<sup>[31]</sup>。然而,在糖尿病患者中,树突状细胞和调节性 T 细胞的数量和功能受到抑制,降低了对眼表微生物的免疫耐受性,导致对自身组织的免疫攻击<sup>[29]</sup>。这种免疫攻击加剧了 OSM 失调和眼表炎症<sup>[32-33]</sup>。眼表的慢性炎症状态引发大量促炎细胞因子的释放、结膜上皮细胞的凋亡及 T 细胞的浸润。这些过程增加了血管内皮的通透性,进一步破坏了眼表的物理-化学屏障,加剧了 OSM 失调<sup>[24]</sup>。

**3.3 共生 OSM 保护的失衡** 眼表的正常微生物群落与宿主之间存在共生关系,对维持眼表健康稳态起关键作用。共生菌群与上皮细胞和免疫细胞相互作用,协调不同功能,以保护眼表物理-化学屏障功能、抑制细胞凋亡和炎症、加速伤口愈合、竞争性排除潜在病原体及维持免疫耐受<sup>[32]</sup>。共生 OSM 通常不会引起感染或炎症反应<sup>[34]</sup>。在 DM 患者中,OSM 的紊乱破坏了这种共生关系,为致病菌的滋生提供了机会,进而损害先天免疫功能<sup>[35]</sup>。St Leger 等<sup>[36]</sup>已经阐明了共生 OSM 群落在维持免疫稳态和增强宿主防御功能方面的细胞学机制,指出眼部共生菌通过激活黏膜中的  $\gamma\delta$ -T 细胞,促进白细胞介素-17 产生,这对预防角膜感染具有重要意义。Spindler 等研究发现,在高糖环境中,暴露于外周血单核细胞中的白细胞介素-16 和白细胞介素-17A 表达减少,导致免疫反应受损,致使病原体更易进入眼表,进而引发炎症和感染等眼部疾病<sup>[29]</sup>。健康的眼部共生菌群还可以通过提高泪液中 IgA 和补体蛋白的水平来增强眼部的免疫屏障功能,从而强化宿主的防御机制<sup>[37]</sup>。然而,研究表明,糖尿病患者 IgA 及补体蛋白的产生减少,导致眼部免疫屏障功能下降<sup>[29]</sup>。此外,共生菌群通过 toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 对革兰氏阴性菌的主要毒力因子脂多糖产生炎症反应,激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF $\kappa$ B) 和丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK) 信号通路,调控促炎细胞因子、趋化因子、生长因子和细胞黏附分子的活性,调节树突状细胞、辅助性 T 细胞和 B 淋巴细胞的功能<sup>[38]</sup>。先前研究表明,高血糖环境会损害角质形成细胞中 p38MAPK 的活性<sup>[39]</sup>。Martinez 等<sup>[40]</sup>报道,在糖尿病小鼠中,参与病原体识别的 TLR-2 结构域含接头蛋白的表达降低。Gupta 等<sup>[41]</sup>分析发现,在有并发症和血糖控制不佳的糖尿病患者中,TLRs 表达较低,而在血糖控制良好且无并发症的高血糖患者中则较高。因此,高血糖对糖尿病患者 TLRs 表达及相关免疫的影响尚不清楚,需进一步研究。

综上,高糖环境、眼表稳态的失衡、过度的免疫反应以及共生 OSM 的失调都会引发眼表的炎症反应,而炎症在

糖尿病患者 OSM 失调中起到了多方面的推动作用。因此,控制炎症反应并维持眼表微生态的平衡,对于保持 OSM 的稳态至关重要。

#### 4 糖尿病患者 OSM 改变对眼表疾病的影响

**4.1 干眼与睑板腺功能障碍** 干眼 (dry eye disease, DED) 是一种由多种因素引发的炎症性疾病,其特征是泪膜不稳定,并伴有眼部不适症状。根据不同的病理过程,干眼可分为水液缺乏型、脂质异常型、黏蛋白异常型、泪液动力学异常型和混合型干眼<sup>[42]</sup>。其中,脂质异常型干眼主要与睑板腺功能障碍 (meibomian gland dysfunction, MGD) 相关。DM 会导致眼表核心菌群稳态的紊乱,从而增加 DED 和 MGD 的患病率。糖尿病干眼患者与无干眼的糖尿病患者在 OSM 组成上存在差异,糖尿病干眼患者的眼表中变形菌门、苍白杆菌属、芽孢杆菌属和贪铜菌属相对丰度较低,而放线菌门、拟杆菌门和棒状杆菌属相对丰度较高<sup>[2]</sup>。

DM 患者干眼及睑板腺功能障碍的发病率增加,主要归因于 OSM 失调引发的眼表炎症<sup>[43-44]</sup>。眼表炎症会损害角膜上皮、腺体和神经,导致泪液分泌减少、眨眼频率降低,并改变泪液成分<sup>[45-46]</sup>。其次,DM 患者眼表的高糖环境可能导致角膜神经病变,使患者无法及时察觉干眼的发生<sup>[47]</sup>。Zou 等<sup>[48]</sup>研究发现,糖尿病干眼患者泪液中的溶菌酶 C 和锌- $\alpha$ -2 糖蛋白含量降低,这些物质能够促进细菌溶解和脂质降解,其含量的降低导致 OSM 失调和泪液稳定性下降。Jiang 等<sup>[49]</sup>研究发现菌群分泌的脂肪酶及其水解产物会影响眼表脂质的组成,导致脂质的流动性降低、黏度增加,从而引起睑板腺开口堵塞,进一步促进细菌生长。因此,细菌丰度与 MGD 的严重程度呈正相关。这些研究为糖尿病干眼及睑板腺功能障碍的治疗提供了新靶点,有助于针对这些疾病进行有效干预。

**4.2 角膜神经病变** 角膜神经病变是 DM 患者常见的并发症,表现为角膜上皮伤口愈合延迟、复发性角膜糜烂综合征和神经营养性溃疡<sup>[3,26]</sup>。常田等<sup>[50]</sup>研究发现,角膜神经病变的发生与 OSM 组成的变化有关,在糖尿病合并角膜神经病变的患者中,短芽孢杆菌属和类芽孢杆菌属的丰度增加。短芽孢杆菌属利于厌氧菌生长和免疫功能,而类芽孢杆菌属则能抑制有害菌。然而,这些菌属在糖尿病合并角膜神经病变患者 OSM 中的增加及其具体作用机制仍需进一步研究。

DM 患者角膜神经病变的发生与持续的高血糖状态有关,眼表的高糖环境会对角膜造成损伤,导致血清神经生长因子和鞘脂等神经营养因子水平降低,从而引起角膜神经病变并降低角膜感觉能力;高糖环境还会损害角膜基底神经,增加角膜上皮细胞的凋亡<sup>[51]</sup>。此外,DM 患者泪液中的葡萄糖水平升高、角膜神经功能障碍及相关眼表异常为潜在致病菌的生长和定植提供了有利条件<sup>[52]</sup>。这些致病菌的增加会导致 OSM 多样性下降,破坏 OSM 与免疫系统之间的平衡<sup>[19]</sup>。一旦这种平衡被打破,就会加剧 DM 患者的眼部细胞凋亡和炎症反应,增加眼部并发症的风险。

**4.3 感染性眼表疾病** 糖尿病患者眼表的高糖环境会触发免疫和炎症反应,损害细胞免疫功能,减弱巨噬细胞和白细胞清除病原体的能力,导致 OSM 失衡,从而增加感染的风险<sup>[29,53-54]</sup>。研究发现,与非糖尿病组相比,糖尿病组

的眼表上定植了更多的革兰氏阴性细菌和病原菌<sup>[23]</sup>。此外,DM患者眼表葡萄球菌的丰度增高,而葡萄球菌是一种常见的皮肤和眼部感染病原体,作为一种机会致病菌,它与白内障手术后细菌性角膜炎、结膜炎和眼内炎的发生率密切相关<sup>[55]</sup>。最近的研究表明,葡萄球菌的一个主要毒力因素是生物膜的形成。形成生物膜的微生物更容易产生抗生素耐药性<sup>[56]</sup>,进而增加感染风险。糖尿病患者眼表中葡萄球菌生物膜的形成率为30%,而非糖尿病患者仅为10%。此外,糖尿病患者中金黄色葡萄球菌生物膜形成率高达88%,非糖尿病患者仅为20%<sup>[56]</sup>。除了葡萄球菌外,糖尿病患者的OSM中还有其他潜在的感染源。例如,DM患者结膜囊中鞘氨醇单胞菌的相对丰度增加,已有研究报道鞘氨醇单胞菌引起眼内炎临床病例<sup>[57]</sup>。Suwajanakorn等发现DM患者OSM中存在雷特格氏变形杆菌,这种细菌也可以在健康的肠道中找到,是一种潜在的眼部感染源,可引起结膜炎、角膜炎、小结核细胞炎和眼内炎等眼部感染<sup>[11]</sup>。此外,DM患者OSM中纤毛菌属和短波单胞菌属的丰度增加,这些是引起医院感染的机会致病菌,其中纤毛菌还与免疫功能低下个体的多种疾病相关<sup>[58]</sup>。

综上所述,DM患者OSM的紊乱与眼表疾病的发生和发展之间存在密切且复杂的相互作用。在高血糖环境下,OSM的失衡会触发炎症反应、削弱免疫功能、改变泪液的组成和分泌,从而损伤角膜神经并降低角膜的感觉敏感度。这些变化可能进一步加剧OSM的失衡,为潜在的致病菌提供滋生的环境。

## 5 展望

目前,国内外对DM患者OSM中的优势菌群及其致病机制的研究仍存在一定的局限性。未来的研究应重点探讨哪些特定细菌会增加DM患者眼表炎症因子的分泌,从而干扰眼表的稳态,并研究这些细菌如何影响泪膜的稳定性和眼表的免疫反应,乃至增加感染病原体的风险。这些因素可能成为引发眼部不适及相关眼表疾病的重要原因。此外,需要对DM患者进行长期随访,观察其OSM的变化。通过分析DM病程中OSM的动态演变,可以更加深入地理解OSM与糖尿病相关眼表疾病之间的复杂关系。

近期的研究成果已经证实,口服益生菌和益生元在治疗干眼方面具有一定疗效,为干眼的治疗提供了一种潜在的替代疗法<sup>[59]</sup>。越来越多的研究表明,肠道菌群(gut microbes, GM)与眼表疾病之间存在密切的关联,并提出了“肠道菌群失调-眼表-泪腺轴”与“微生物-肠道-视网膜轴”的概念<sup>[60-61]</sup>。在健康状态下,平衡的GM能够有效地限制微生物及其代谢产物进入体循环,从而防止炎症反应的激活。GM失调可导致慢性炎症,进而影响肠道通透性、糖脂代谢、胰岛素敏感性和整体能量稳态。这些改变可能导致全身性炎症和代谢功能障碍<sup>[62]</sup>。在DM患者中,GM的失调可能引发持续的炎症反应和免疫功能的减弱<sup>[61]</sup>。此外,肠道生态失调可引起角膜、结膜杯状细胞、泪腺等眼表组织的损伤,其机制可能包括两个方面:(1)GM失衡可直接影响早期眼表组织的生长发育,导致其功能障碍。(2)通过介导自身免疫反应,导致炎症因子在眼表相应靶组织浸润<sup>[60]</sup>。粪菌移植(fecal microbial

transplant, FMT)是一种通过改善GM,重建健康的肠道微生物生态,进而增强肠道屏障功能的方法<sup>[63]</sup>。已有研究表明,FMT可以纠正肠道生态失调小鼠的角膜发育缺陷、泪腺炎和角膜结膜炎;恢复角膜屏障功能和杯状细胞密度,减少炎症细胞浸润,降低CD4<sup>+</sup>T细胞的致病性<sup>[64-65]</sup>。因此,FMT也有望成为眼表疾病新的治疗方法。然而,目前的研究尚不足以全面了解GM失调引起的眼表疾病的发病机制<sup>[66]</sup>。未来的研究应深入探讨不同微生物疗法对OSM的具体影响,并构建包括益生菌、益生元和粪菌移植在内的综合干预策略,进一步阐明“肠道失调-眼表-泪腺轴”与“微生物-肠道-视网膜轴”的关键病理生理机制。通过选择特定的有益于眼表的肠道微生物群,建立高度针对性和个性化的干预措施,实现对OSM的精准调控。通过深入研究DM患者OSM的变化规律,我们期望开发出更具针对性的微生物疗法,为糖尿病相关眼表疾病提供更为有效和精准的治疗选择。

**利益冲突声明:** 本文不存在利益冲突。

**作者贡献声明:** 吴怡洁论文选题与修改,初稿撰写;何圣玉、江敏烨文献检索,论文修改;鲍炯琳选题指导,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] Li SQ, Yi GG, Peng H, et al. How ocular surface microbiota debuts in type 2 diabetes mellitus. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019,9:202.
- [2] Zhang Z, Zou XR, Xue WW, et al. Ocular surface microbiota in diabetic patients with dry eye disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(12):13.
- [3] 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.
- [4] Chiang, Chern E. Ocular surface microbiota: Ophthalmic infectious disease and probiotics. *Front Microbiol*, 2022,13:952473.
- [5] Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, et al. Current evidence on the ocular surface microbiota and related diseases. *Microorganisms*, 2020,8(7):1033.
- [6] Delbeke H, Younas S, Casteels I, et al. Current knowledge on the human eye microbiome: asystematic review of available amplicon and metagenomic sequencing data. *Acta Ophthalmol*, 2021,99(1):16-25.
- [7] Cavuoto KM, Banerjee S, Galor A. Relationship between the microbiome and ocular health. *Ocul Surf*, 2019,17(3):384-392.
- [8] Ozkan J, Willcox MD. The ocular microbiome: molecular characterisation of a unique and low microbial environment. *Curr Eye Res*, 2019,44(7):685-694.
- [9] Lin KY, Hsih WH, Lin YB, et al. Update in the epidemiology, risk factors, screening, and treatment of diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig*, 2021,12(8):1322-1325.
- [10] Suzuki T, Sutani T, Nakai H, et al. The microbiome of the meibum and ocular surface in healthy subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020,61(2):18.
- [11] Cavuoto KM, Banerjee S, Miller D, et al. Composition and comparison of the ocular surface microbiome in infants and older children. *Transl Vis Sci Technol*, 2018,7(6):16.
- [12] Cavuoto KM, Galor A, Banerjee S. Anatomic characterization of the ocular surface microbiome in children. *Microorganisms*, 2019,7(8):259.
- [13] Wen XF, Miao L, Deng YH, et al. The influence of age and sex on ocular surface microbiota in healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,

2017,58(14):6030-6037.

[14] Chang CJ, Somohano K, Zemsky C, et al. Topical glaucoma therapy is associated with alterations of the ocular surface microbiome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(9):32.

[15] Kaldirim H, Yazgan S, Kirgiz A, et al. Effect of topical antibiotic prophylaxis on conjunctival flora and antibiotic resistance following intravitreal injections in patients with type 2 diabetes. *Korean J Ophthalmol*, 2020,34(4):265-273.

[16] Shin H, Price K, Albert L, et al. Changes in the eye microbiota associated with contact lens wearing. *mBio*, 2016,7(2):e00198.

[17] Sagerfors S, Edslev S, Lindblad BE, et al. In the eye of the ophthalmologist: the corneal microbiome in microbial keratitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2024,262(5):1579-1589.

[18] Zhu XJ, Wei L, Rong XF, et al. Conjunctival microbiota in patients with type 2 diabetes mellitus and influences of perioperative use of topical levofloxacin in ocular surgery. *Front Med*, 2021,8:605639.

[19] 王丽敏, 常田, 高山俊, 等. 2型糖尿病患者眼表菌群的构成研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2020,36(7):572-578.

[20] Chen ZL, Jia Y, Xiao Y, et al. Microbiological characteristics of ocular surface associated with dry eye in children and adolescents with diabetes mellitus. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2022,63(13):20.

[21] Ham B, Hwang HB, 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.

[22] Ali SM, Abdel-Gawad MM, Azab M, et al. Comparative analysis of the ocular surface microbiome in type-1, type-2 diabetes mellitus and healthy individuals. *J Appl Microbiol*, 2023,134(5):lxad096.

[23] Suwajanakorn O, Puangsrichareon V, Kittipibul T, et al. Ocular surface microbiome in diabetes mellitus. *Sci Rep*, 2022,12(1):21527.

[24] Garza A, Diaz G, Hamdan M, et al. Homeostasis and defense at the surface of the eye: the conjunctival microbiota. *Curr Eye Res*, 2021,46(1):1-6.

[25] Richdale K, Chao C, Hamilton M. Eye care providers' emerging roles in early detection of diabetes and management of diabetic changes to the ocular surface: a review. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020,8(1):e001094.

[26] Soleimani M, Masoumi A, Ali Tabatabaei S, et al. *Citrobacter* keratitis: predisposing factors and clinical characteristics. *J Ophthalmic Inflamm Infect*, 2023,13(1):3.

[27] Weng J, Trinh S, Lee R, et al. Impact of High Glucose on Ocular Surface Glycocalyx Components; Implications for Diabetes-Associated Ocular Surface Damage. *Int J Mol Sci*, 2022,23(22):14289.

[28] Na KS, Hwang KY, Lee HS, et al. Wakayama symposium: interface between innate and adaptive immunity in dry eye disease. *BMC Ophthalmol*, 2015,15(Suppl 1):159.

[29] Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, et al. Type 2 diabetes and its impact on the immune system. *Curr Diabetes Rev*, 2020,16(5):442-449.

[30] Spindler MP, Ho AM, Tridgell D, et al. Acute hyperglycemia impairs IL-6 expression in humans. *Immun Inflamm Dis*, 2016,4(1):91-97.

[31] Galletti JG, Guzmán M, Giordano MN. Mucosal immune tolerance at the ocular surface in health and disease. *Immunology*, 2017,150(4):397-407.

[32] 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.

[33] Galletti JG, de Paiva CS. Age-related changes in ocular mucosal tolerance: lessons learned from gut and respiratory tract immunity.

*Immunology*, 2021,164(1):43-56.

[34] Human Microbiome Project Consortium. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature*, 2012,486(7402):207-214.

[35] Kugadas A, Gadjeva M. Impact of microbiome on ocular health. *Ocul Surf*, 2016,14(3):342-349.

[36] St Leger AJ, Desai JV, Drummond RA, et al. An ocular commensal protects against corneal infection by driving an interleukin-17 response from mucosal  $\gamma\delta$  T cells. *Immunity*, 2017,47(1):148-158.e5.

[37] Kugadas A, Wright Q, Geddes-McAlister J, et al. Role of microbiota in strengthening ocular mucosal barrier function through secretory IgA. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2017,58(11):4593-4600.

[38] Chang CJ, Winn BJ. Perturbations of the ocular surface microbiome and their effect on host immune function. *Curr Opin Ophthalmol*, 2023,34(2):181-188.

[39] Lan CC, Wu CS, Huang SM, et al. High-glucose environment inhibits p38MAPK signaling and reduces human  $\beta$ -Defensin-3 Expression [corrected] in keratinocytes. *Mol Med*, 2011,17(7-8):771-779.

[40] Martinez N, Ketheesan N, Martens GW, et al. Defects in early cell recruitment contribute to the increased susceptibility to respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in diabetic mice. *Microbes Infect*, 2016,18(10):649-655.

[41] Gupta S, Maratha A, Siednienko J, et al. Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Sci Rep*, 2017,7(1):7633.

[42] 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.

[43] Wang HH, Chen WY, Huang YH, et al. Interleukin-20 is involved in dry eye disease and is a potential therapeutic target. *J Biomed Sci*, 2022,29(1):36.

[44] Schlegel I, De Götuyon Matignon de Pontourade CMF, Lincke JB, et al. The human ocular surface microbiome and its associations with the tear proteome in dry eye disease. *Int J Mol Sci*, 2023,24(18):14091.

[45] Chen ZL, Xiao Y, Jia Y, et al. Metagenomic analysis of microbiological changes on the ocular surface of diabetic children and adolescents with a dry eye. *BMC Microbiol*, 2023,23(1):286.

[46] Zou XR, Zhang P, Zhou Y, et al. Ocular surface microbiota in patients with varying degrees of dry eye severity. *Int J Ophthalmol*, 2023,16(12):1986-1995.

[47] Priyadarsini S, Sarker-Nag A, Allegood J, et al. Description of the sphingolipid content and subspecies in the diabetic Cornea. *Curr Eye Res*, 2015,40(12):1204-1210.

[48] Zou XR, Wang SS, Zhang P, et al. Quantitative proteomics and weighted correlation network analysis of tear samples in adults and children with diabetes and dry eye. *Transl Vis Sci Technol*, 2020,9(13):8.

[49] Jiang XD, Deng AH, Yang JR, et al. Pathogens in the meibomian gland and conjunctival sac; microbiome of normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction. *Infect Drug Resist*, 2018,11:1729-1740.

[50] 常田, 王丽敏, 高山俊, 等. 2型糖尿病患者角膜神经病变与眼表菌群相关性的研究. *中华内分泌代谢杂志*, 2021,37(6):534-541.

[51] Bu YS, Shih KC, Wong HL, et al. The association between altered intestinal microbiome, impaired systemic and ocular surface immunity, and impaired wound healing response after corneal alkaline-chemical injury in diabetic mice. *Front Immunol*, 2023,14:1063069.

- [52] Andersson J, Vogt JK, Dalgaard MD, et al. Ocular surface microbiota in contact lens users and contact-lens-associated bacterial keratitis. *Vision*, 2021,5(2):27.
- [53] Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F, et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol*, 2020,202(5):953-965.
- [54] Ren ZC, Liu Q, Li WF, et al. Profiling of diagnostic information of and latent susceptibility to bacterial keratitis from the perspective of ocular bacterial microbiota. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:645907.
- [55] Christensen GJ, Brüggemann H. Bacterial skin commensals and their role as host guardians. *Benef Microbes*, 2014,5(2):201-215.
- [56] Kıvanç SA, Anık G, Akova-Budak B, et al. Biofilm forming capacity and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus* spp. with the *icaA/icaD/bap* genotype isolated from ocular surface of patients with diabetes. *Malawi Med J*, 2018,30(4):243-249.
- [57] Daroy ML, Lopez JS, Torres BC, et al. Identification of unknown ocular pathogens in clinically suspected eye infections using ribosomal RNA gene sequence analysis. *Clin Microbiol Infect*, 2011, 17(5): 776-779.
- [58] Ryan MP, Pembroke JT. *Brevundimonas* spp: Emerging global opportunistic pathogens. *Virulence*, 2018,9(1):480-493.
- [59] 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.
- [60] Bai XD, Xu Q, Zhang WN, et al. The gut-eye axis: correlation between the gut microbiota and autoimmune dry eye in individuals with sjögren syndrome. *Eye Contact Lens*, 2023,49(1):1-7.
- [61] Jiao JH, Yu HH, Yao LT, et al. Recent insights into the role of gut microbiota in diabetic retinopathy. *J Inflamm Res*, 2021, 14:6929-6938.
- [62] Yang Y, Yan JJ, Li S, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*, 2024,84(1):48-62.
- [63] Blackwood BP, Yuan CY, Wood DR, et al. Probiotic *Lactobacillus* species strengthen intestinal barrier function and tight junction integrity in experimental necrotizing enterocolitis. *J Probiotics Health*, 2017, 5(1):159.
- [64] Kang K, Zhou Q, McGinn L, et al. High fat diet induced gut dysbiosis alters corneal epithelial injury response in mice. *Ocul Surf*, 2022,23:49-59.
- [65] Wang C, Zaheer M, Bian F, et al. Sjögren-like lacrimal keratoconjunctivitis in germ-free mice. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(2):E565.
- [66] 姜佳译, 陆培荣. 肠道菌群在眼病中的作用研究进展. *国际眼科杂志*, 2023,23(7):1153-1157.