

## 眼表微生物群及其与眼表疾病的关系

孙晓雯 综述 黄悦 张晓敏 审校

天津医科大学眼科医院 天津医科大学眼视光学院 天津医科大学眼科研究所 国家眼耳鼻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, 天津 300384

孙晓雯, 在职博士研究生, 现在山东省日照市人民医院眼科, 日照 276800

通信作者: 黄悦, Email: 1097813271@qq.com

**【摘要】** 眼表直接暴露在外环境中, 容易受到各种抗原和病原体的影响, 眼表微生物群参与免疫耐受、代谢和上皮屏障功能的调节。微生物组成在维持健康和疾病发生中都起着重要作用, 微生物分布失衡可能导致某些疾病的发生。体内微生物的组成主要是细菌。在微生物组学研究中, 最初主要集中在胃肠道、口腔、鼻腔、皮肤和泌尿生殖道 5 个部位。随着 16S 核糖体核糖核酸基因 (16SrRNA) 高通量测序及宏基因组学分子生物学检测技术的发展, 眼表细菌群落与疾病的关系成为研究热点。眼表不同部位细菌群落的分布有一定差异, 菌群存在也具有垂直分布的特点。年龄、性别、地理环境等因素对眼表菌群的组成和功能有一定影响, 眼局部重复使用抗生素可增加眼表的耐药菌群。不同类型的干眼、角膜炎、睑缘炎等眼表疾病与眼表菌群的改变有一定关系。本文主要就正常眼表菌群的组成、分布、影响因素及眼表菌群与干眼、角膜炎、睑缘炎等眼表疾病的关系进行综述, 以期对眼表疾病发生机制的研究提供新的认识, 同时为眼表疾病的治疗提供指导依据。

**【关键词】** 微生物组学; 细菌; 干眼; 角膜炎; 睑缘炎; 眼表疾病

**基金项目:** 天津市临床重点学科 (专科) 建设项目 (TJLCZDXKM013)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20220117-00021

### Ocular surface microbiota and its relationship with ocular surface diseases

Sun Xiaowen, Huang Yue, Zhang Xiaomin

Tianjin Key Laboratory of Retinal Functions and Diseases, Tianjin Branch of National Clinical Research Center for Ocular Disease, Eye Institute and School of Optometry, Tianjin Medical University Eye Hospital, Tianjin 300384, China  
Sun Xiaowen, in-service doctoral student, works at Department of Ophthalmology, People's Hospital of Rizhao, Rizhao 276800, China

Corresponding author: Huang Yue, Email: 1097813271@qq.com

**【Abstract】** In direct contact with the external environment, the ocular surface is susceptible to multiple antigens and pathogens. Ocular microbial communities are involved in the regulation of immune tolerance, metabolism, and epithelial barrier function. The microbial composition of the human eye plays an important role in both health maintenance and disease development. It is increasingly evident that certain diseases are caused by imbalances in the microbiota. The human microbiome is complex and primarily consists of bacteria. The human microbiome has initially been studied in five major body regions, namely, gastrointestinal tract, nasal cavity, skin, urogenital tract, and oral mucosa. The relationship between the ocular surface bacterial community and disease has become one of the hot research topics with the development of high-throughput 16SrRNA sequencing and metagenomic shotgun sequencing in the past few years. Ocular surface microbiomes differ in different regions, and they also exhibit vertical distribution characteristics. In addition, several factors, such as age, gender, environment, and geography, may affect the composition of the ocular surface bacterial community. Repeated use of topical antibiotics could lead to increased antibiotic resistance of the ocular surface bacterial community. Ocular surface diseases such as different types of dry eye, keratitis and blepharitis are related to the changes in the ocular surface bacterial community. This article reviewed the composition, distribution, and influencing factors of the ocular surface bacterial community and its relationship with dry eye, keratitis, and blepharitis, providing new insights into the mechanisms of ocular surface disease and guidance for treatment.

[Key words] Microbiomics; Bacteria; Dry eye syndromes; Keratitis; Blepharitis; Ocular surface disease

Fund program: Tianjin Clinical Key Discipline Project (TJLCZDXKM013)

DOI:10.3760/cma.j.cn115989-20220117-00021

微生物群落是人体的基本组成部分,包括细菌、真菌、病毒、古细菌等,体内微生物的组成主要是细菌,其他含量较少<sup>[1]</sup>。美国科学院发起的人类微生物组学的研究由关注单个微生物体转变到微生物的相互作用,揭示了人体内微生物群落的多样性<sup>[2]</sup>。研究发现,正常的微生物群在防止病原菌增生方面起保护作用,因此,体内微生物群失衡可能与疾病的发生有关<sup>[1]</sup>。最初的微生物组学研究主要集中在胃肠道、口腔、鼻腔、皮肤和泌尿生殖道这 5 个部位<sup>[3]</sup>。目前对肠道微生物群的研究相对成熟,研究结果提示肠道微生物群落与多种自身免疫性和炎症性疾病有关<sup>[4]</sup>。研究发现,相对体内其他部位,眼表存在相对稳定、多样性低的核心微生物群,这些微生物群的功能主要是参与免疫调节和防止潜在病原体的入侵<sup>[5]</sup>。正常眼部宿主-微生物和微生物-微生物的复杂相互作用表明微生物群的有益作用<sup>[6]</sup>。目前常用的微生物群的研究方法有培养、16S 核糖体核糖核酸基因(16SrRNA)高通量测序及宏基因组测序。研究微生物群在眼科疾病中的作用可以指导眼局部和全身抗生药的正确使用,以及为开发益生菌治疗眼科疾病提供新的思路。近年来,随着分子生物学检测技术的发展,眼表微生物群成为研究热点,但眼表微生物群与眼表疾病关系的研究仍不成熟。本文主要对正常眼表菌群的组成、分布、影响因素及眼表菌群与干眼、角膜炎、睑缘炎等眼表疾病的关系进行综述。

## 1 正常眼表菌群的组成

眼表菌群是指存在于角膜和结膜的常驻细菌,不包括眼睑菌群,目前认为眼睑微生物是皮肤微生物群的一部分<sup>[5]</sup>。眼表直接暴露在外环境中,容易受到各种抗原和病原体的影响,眼表除了起到作为物理屏障抵御外界环境的作用外,在先天免疫中也起着至关重要的作用。研究表明,眼表上皮细胞通过产生促炎细胞因子来识别和选择性地对病原微生物做出反应。由于眼表上皮细胞对共生菌无免疫应答反应,虽然眼表与共生菌接触,但健康人角膜和结膜上皮细胞不会发生炎症反应<sup>[3]</sup>。St Leger 等<sup>[7]</sup>研究发现,小鼠眼表黏膜存在乳腺炎棒状杆菌,可引起眼部  $\gamma\delta^+$  T 细胞的白细胞介素-17(interleukin-17, IL-17)发生反应,没有乳腺炎棒状杆菌感染的小鼠角膜容易感染白念珠菌和铜绿假单胞菌。因此,眼表共生菌对外界病原微生物的入侵可能起到一定的保护作用,某些菌群的改变可能导致疾病的发生。

应用细菌培养方法鉴定的眼表菌群主要以革兰阳性菌为主,尤其是葡萄球菌、链球菌、棒状杆菌和丙酸杆菌,也存在一些革兰阴性菌,如嗜血杆菌和奈瑟菌。但细菌培养方法对菌群鉴定存在检出率低的缺点,主要能检测出在标准培养基上快速生长的微生物<sup>[8]</sup>。

由于泪液的抗菌性和眼睑的机械作用不利于细菌在眼表的定植,所以眼表相对于体内其他部位含菌量低,应用分子生

物学技术可以全面分析眼表菌群分布。16SrRNA 高通量测序通过检测细菌基因组部分保守序列来鉴定细菌种类,还可以分析菌群的多样性和相对丰度及进行菌群比较等,物种鉴别只能分析到属水平。宏基因组测序是直接从样品中提取全部微生物的 DNA 开展基因水平的分析,通过对基因序列进行功能注释,分析不同基因的功能、参与的生物通路和抗生素耐药性等,进一步量化微生物组成,物种鉴别能分析到种水平,同时也能对真菌、病毒、古细菌进行鉴定<sup>[9-10]</sup>。2011 年,美国 Bascom Palmer 眼科研究所首次应用 16SrRNA 高通量测序研究了眼表菌群,发现眼表菌群的多样性,平均每个受试者有 221 种细菌,该细菌被分为 5 个门和 59 个属,其中 12 个属在所有研究对象中普遍存在,占总分类细菌 DNA 序列的 96% 以上,代表了眼表的“核心菌群”,包括共生性、环境性和机会性致病菌<sup>[11]</sup>。大部分研究发现,在门水平,变形菌门、厚壁菌门和放线菌门是眼表的优势菌,其次为拟杆菌门。在属水平上,各个研究存在一定差异,总的来说,大多数研究发现棒状杆菌、葡萄球菌在眼表普遍存在,不同研究之间的相对丰度存在差异。正常人眼表菌群中也发现链球菌、丙酸杆菌、芽孢杆菌、葡萄球菌、慢生根瘤菌、鞘氨醇单胞菌等<sup>[1,6,11-13]</sup>。不同研究结果的差异考虑与取样方法、检测过程、环境、地区等不同因素的影响有关。

## 2 眼表菌群的分布及影响因素

### 2.1 眼表菌群的分布

眼表不同部位存在不同的细菌群落,结膜菌群存在垂直分布的特点。应用无菌拭子进行结膜取样时,同一部位施加不同压力,取样菌群的相对丰度存在显著变化。用无菌拭子轻微擦拭结膜取样,属于厚壁菌门中的葡萄球菌属、放线菌门中的棒状杆菌属增加,变形菌门减少;而用无菌拭子加压擦拭结膜取样,属于变形菌门中的慢生根瘤菌属、代尔夫特菌属和鞘氨醇单胞菌属明显增加;考虑轻微擦拭结膜得到的菌群可能是眼表的暂时性菌群<sup>[11]</sup>。Ozkan 等<sup>[5,14]</sup>的研究中用无菌拭子取球结膜样本以及在翼状胬肉手术中切除穹窿部结膜及角膜缘组织,应用 16SrRNA 测序比较球结膜、穹窿部结膜、角膜缘的菌群分布,结果发现穹窿部结膜与角膜缘菌群分布无明显差异,属于变形菌门的假单胞菌占优势,而这 2 个部位与球结膜菌群分布有差别,球结膜中棒状杆菌占优势,而假单胞菌较少;切除的穹窿部与角膜缘组织也代表了结膜深层组织,同时也证实了结膜菌群存在垂直分布的特点。Matysiak 等<sup>[1]</sup>研究发现,角膜和结膜菌群分布存在差异,该研究采用在角膜移植术中切除的角膜组织及使用结膜拭子获取的球结膜标本分析角膜与结膜菌群分布,发现角膜中变形菌门为优势菌,而结膜中主要为厚壁菌门。Katzka 等<sup>[15]</sup>研究发现,不同材质的结膜拭子也会影响菌群分析的结果,海藻酸钙结膜拭子取样的菌群最接近角膜上皮取样的菌群分布。与肠道微生物群不同,眼表微生物含量低,

不同因素对分析结果的影响较大。因此,最具代表性采样方式仍需进一步研究。

## 2.2 年龄和性别对眼表菌群的影响

眼表菌群随年龄的改变而发生变化。Katzka 等<sup>[15]</sup>研究发现,年龄较大者(65 岁以上)眼表菌群的多样性高,与肠道菌群中的变化类似<sup>[16]</sup>。新生儿在刚出生时结膜菌群多样性更高,含有与宫颈相似的菌群,2 d 后,从结膜中分离到的细菌菌落减少<sup>[17]</sup>。Zhou 等<sup>[13]</sup>研究发现,10 岁以下儿童的结膜囊菌群多样性增加,链球菌含量明显增加,考虑可能与儿童免疫力低下、卫生行为等因素有关。另一项应用宏基因组测序的研究发现,45 岁以上年龄组菌群的多样性高,菌群在代谢功能、抗生素耐药基因表达、相对丰度等方面与 45 岁以下年龄组存在显著差异<sup>[18]</sup>。这些结果表明,从出生到青春期,眼部菌群可能先发生改变,然后趋于稳定,到中老年时可能变得更加多样化。随年龄增长,可能通过改变眼表共生菌群来改变眼表的免疫动态平衡。Ozkan 等<sup>[12]</sup>研究发现,眼表菌群丰富度和多样性随年龄变化均无影响。Suzuki 等<sup>[19]</sup>研究则发现,眼表菌群的多样性随年龄增长而显著降低,老年人结膜囊菌群主要为棒状杆菌属和奈瑟菌属。考虑不同研究之间的差异可能归因于年龄分层、测序方法及样本量的差异。

有研究发现性别对菌群的变化无影响<sup>[5,13]</sup>。而 Ozkan 等<sup>[12]</sup>研究发现男性的菌群多样性指数高于女性。Wen 等<sup>[18]</sup>研究发现,在老年患者中,男性和女性眼表微生物组成和功能存在显著差异,而在年轻患者中,男性和女性眼表微生物组成和功能无明显差异。考虑在眼表微生物群重塑过程中,年龄可能是较强的影响因素,而性别在与年龄相互作用时才影响微生物群。

## 2.3 环境对眼表菌群的影响

眼表微生物群的组成和功能存在地理差异。Deng 等<sup>[9]</sup>应用宏基因组测序研究发现,北京受试者结膜样本中微生物群多样性较高且具有独特性,广州和温州受试者结膜微生物群的多样性无明显差异。痤疮杆菌和铜绿假单胞菌分别是广州和北京受试者结膜微生物群落中最丰富的菌群。患者自广州前往省内周边城市短途旅行后结膜菌群无明显变化,而自广州前往省外其他城市长途旅行后结膜菌群在多样性、组成及功能等方面发生了显著改变。在美国、中国、韩国、澳大利亚、冈比亚和北爱尔兰对健康人眼表菌群的分析中发现,其优势菌相似,但是不同菌群的相对丰度不同。因此,不同地区环境的不同可导致眼表菌群多样性、相对丰度及优势菌的改变<sup>[20]</sup>。

## 2.4 局部使用抗生素对眼表菌群的影响

局部重复使用抗生素可以使眼表的耐药菌群增加。Dave 等<sup>[21]</sup>研究发现,局部多次重复使用阿奇霉素和氟喹诺酮类抗生素后,结膜表面培养分离的表皮葡萄球菌百分比显著增加,损害其他共生菌,增加抗生素的耐药性,耐药的表皮葡萄球菌比敏感的表皮葡萄球菌会引起更严重的眼内炎症。Yin 等<sup>[22]</sup>研究发现,局部重复使用莫西沙星可显著增加眼表菌群的抗生素耐药性。吴琮等<sup>[23]</sup>研究了玻璃体内药物注射患者术前局部使用抗生素对眼表菌群的影响,结果发现眼表局部使用抗生素使

结膜囊菌群的多样性减少,眼表共生菌(葡萄球菌、棒状杆菌)明显减少,致病菌(链球菌、不动杆菌)增加。Iwasaki 等<sup>[24]</sup>研究发现,白内障术后局部预防性使用左氧氟沙星后 1 个月眼表菌群的多样性降低,对左氧氟沙星的耐药性增加,末次局部使用左氧氟沙星后 6~9 个月敏感性菌群才能恢复。因此,应尽量避免眼局部重复使用抗生素来预防和控制感染,减少耐药菌的产生。

## 3 眼表菌群与眼表疾病

### 3.1 眼表菌群与干眼

研究发现,干眼患者眼表菌群的多样性降低,优势菌减少。干眼患者眼表富含拟杆菌,而假单胞菌、变形杆菌在健康人群中含量较高。眼表菌群组成和多样性的改变在干眼的发生中起着重要作用,优势菌的改变可能会影响眼表的自身免疫,减少免疫球蛋白的产生<sup>[25]</sup>。Graham 等<sup>[26]</sup>采用常规培养和 16SrRNA 测序比较正常人和干眼患者眼表菌群,只在干眼患者中发现芽孢杆菌和催产克雷伯菌等细菌,而且细菌计数升高与杯状细胞的减少有关,杯状细胞减少导致泪膜变薄,促进了外部病原体的侵入。Andersson 等<sup>[27]</sup>研究发现,水样缺乏型干眼患者眼表菌群多样性较健康人减少,细菌组成发生改变,芽孢杆菌被鉴定为水样缺乏型干眼组的细菌标志物,假单胞菌被鉴定为健康对照组的细菌生物标志物。因此,考虑泪液分泌减少可引起细菌多样性和成分的改变。

Qi 等<sup>[28]</sup>研究发现,有无自身免疫性干眼患者眼表菌群的多样性无明显差异,但菌群的组成结构不同。放线菌门、厚壁菌门、拟杆菌门在自身免疫性干眼组中含量较高,无自身免疫性干眼组中变形杆菌含量明显升高。棒状杆菌属在自身免疫性干眼组中含量显著增加,该属已被证明与自身免疫有关,可以影响巨噬细胞的功能,因此,棒状杆菌可能促进了干眼的免疫变化;2 个组患者的眼表参数与菌群丰度的相关性不同,推测 2 个组间存在不同的免疫状态,同一细菌在不同免疫状态下的功能可能发生改变。

Zhang 等<sup>[29]</sup>应用细菌培养方法发现,睑板腺功能障碍(meibomian gland dysfunction, MGD)患者比健康人结膜囊细菌培养阳性率高,细菌特征更复杂。Dong 等<sup>[30]</sup>研究发现,MGD 患者与健康人相比菌群的多样性无明显变化,重度 MGD 患者与轻、中度 MGD 患者及健康对照组的细菌群落组成有显著差异。MGD 患者结膜囊葡萄球菌和鞘氨醇单胞菌含量明显升高,棒状杆菌减少,重度 MGD 组葡萄球菌相对丰度显著高于其他各组,而且葡萄球菌的相对丰度与睑板腺丢失程度相关。已有研究证明,棒状杆菌作为眼表共生菌,可保护宿主免受病原微生物感染<sup>[7]</sup>。Jiang 等<sup>[31]</sup>研究发现,随着 MGD 程度的加重,眼表细菌组成更加复杂。重度 MGD 组的结膜细菌分离率和菌种数量均显著高于轻度、中度 MGD 和健康对照组,重度 MGD 组表皮葡萄球菌细菌分离率也明显高于其他各组。因此,MGD 中棒状杆菌的减少可能导致眼表对病原菌的抵抗力下降,是结膜囊病原菌增生的因素,这也为抗生素治疗重度 MGD 提供了理论依据。

因此,不同类型干眼患者眼表菌群的分布不同,细菌发挥的作用也不同,眼表微生物与干眼的具体作用机制仍需进一步研究。

### 3.2 眼表菌群与睑缘炎

Lee 等<sup>[32]</sup>研究发现,睑缘炎患者眼表葡萄球菌属、链球菌属、棒状杆菌属和芽孢杆菌属的相对丰度均高于健康人,丙酸杆菌明显低于健康人,考虑丙酸杆菌可能是预防睑缘炎的一种共生菌,睑缘炎可能是由混合皮肤微生物群落的感染引起的。Graham 等<sup>[26]</sup>研究发现,芽孢杆菌等计数的增加与睑缘炎发生有关。Yan 等<sup>[33]</sup>研究发现,蠕形螨性睑缘炎患者眼表菌群的组成与健康人有显著差异,蠕形螨性睑缘炎患者结膜囊蓝藻菌的相对丰度明显高于健康人,厚壁菌门和棒状杆菌的相对丰度明显升高;引起眼脸蠕形螨感染的主要潜在因素是芽孢杆菌、厚壁菌、蓝藻菌、乳杆菌和链球菌。此外,蠕形螨的数量和类型会影响特定的眼表细菌。考虑蠕形螨可能作为媒介传播皮肤和环境的菌群,导致睑缘炎的发生。因此,在治疗蠕形螨性睑缘炎时,在除螨和睑缘清洁的同时,抗菌治疗也非常重要。而蠕形螨与细菌在睑缘炎发病中的因果关系仍需进一步探讨。

### 3.3 眼表菌群与角膜炎

Ren 等<sup>[34]</sup>研究发现,细菌性角膜炎患者眼表放线杆菌和棒状杆菌显著减少,变形杆菌、假单胞菌、拟杆菌和志贺菌明显增多,因此,细菌性角膜炎的易感因素可能不是简单的某一细菌属含量的波动,而是整体菌群失衡。Kang 等<sup>[10]</sup>研究发现,外伤性角膜炎患者眼表微生物群落的丰富度和均匀度显著降低,变形杆菌和假单胞菌较健康人明显增加。Ge 等<sup>[35]</sup>研究发现,真菌性角膜炎患者患眼和对侧眼均出现结膜菌群多样性降低和结构的改变,棒状杆菌和葡萄球菌含量降低,假单胞菌和冷杆菌含量升高。St Leger 等<sup>[7]</sup>研究发现,乳腺炎棒状杆菌是眼表共生菌,通过诱导 IL-17<sup>+</sup>γδ<sup>+</sup>T 细胞反应,保护眼表免受白念珠菌和铜绿假单胞菌感染。因此健康人眼表菌群保护性和侵袭性细菌的失衡可促进角膜炎的发生,推测通过调节眼表菌群来预防和治疗感染性眼病似乎是有希望的。

## 4 小结与展望

健康的眼表具有相对稳定、多样性相对较低的核心微生物群。16SrRNA 测序和宏基因组测序等分子生物学检测技术揭示了眼表丰富的微生物群落。眼表微生物群落参与免疫调节,可受多种宿主、环境、病理因素影响而发生变化。正常的眼表微生物群在防止病原菌增生方面起着保护作用,菌群失衡与疾病发生有关,不同细菌在疾病中的作用不同。目前对眼表微生物菌落的研究还比较局限,对于眼表微生物菌落与疾病之间的作用机制仍有待进一步研究。未来的研究不仅需要了解微生物群落的组成变化,还需要了解微生物种群的数量差异及功能变化,对眼表疾病发生机制有更深入的认识,为益生菌用于眼科疾病防治奠定基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

[1] Matysiak A, Kabza M, Karolak JA, et al. Characterization of ocular

surface microbial profiles revealed discrepancies between conjunctival and corneal microbiota [J/OL]. *Pathogens*, 2021, 10(4): 405 [2022-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8067172/>. DOI: 10.3390/pathogens10040405.

- [2] Gevers D, Knight R, Petrosino JF, et al. The Human Microbiome Project: a community resource for the healthy human microbiome [J/OL]. *PLoS Biol*, 2012, 10(8): e1001377 [2022-11-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419203/>. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001377.
- [3] Lu LJ, Liu J. Human microbiota and ophthalmic disease [J]. *Yale J Biol Med*, 2016, 89(3): 325-330.
- [4] Kataoka K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease [J]. *J Med Invest*, 2016, 63(1-2): 27-37. DOI: 10.2152/jmi.63.27.
- [5] Ozkan J, Willcox M, Wemheuer B, et al. Biogeography of the human ocular microbiota [J]. *Ocul Surf*, 2019, 17(1): 111-118. DOI: 10.1016/j.jtos.2018.11.005.
- [6] Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities [J/OL]. *Clin Microbiol Infect*, 2016, 22(7): 643. e7-643. e12 [2022-11-08]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27102141/>. DOI: 10.1016/j.cmi.2016.04.008.
- [7] St Leger AJ, Desai JV, Drummond RA, et al. An ocular commensal protects against corneal infection by driving an interleukin-17 response from mucosal γδ T cells [J]. *Immunity*, 2017, 47(1): 148-158. DOI: 10.1016/j.immuni.2017.06.014.
- [8] Miller D, Iovieno A. The role of microbial flora on the ocular surface [J]. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2009, 9(5): 466-470. DOI: 10.1097/ACI.0b013e3283303e1b.
- [9] Deng Y, Wen X, Hu X, et al. Geographic difference shaped human ocular surface metagenome of young Han Chinese from Beijing, Wenzhou, and Guangzhou cities [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(2): 47 [2022-11-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7329964/>. DOI: 10.1167/iov.61.2.47.
- [10] Kang Y, Zhang H, Hu M, et al. Alterations in the ocular surface microbiome in traumatic corneal ulcer patients [J/OL]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(6): 35 [2022-11-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7415308/>. DOI: 10.1167/iov.61.6.35.
- [11] Dong Q, Brule JM, Iovieno A, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8): 5408-5413. DOI: 10.1167/iov.10-6939.
- [12] Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, et al. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome [J/OL]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9880 [2022-11-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575025/>. DOI: 10.1038/s41598-017-10494-9.
- [13] Zhou Y, Holland MJ, Makalo P, et al. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: a case control study [J/OL]. *Genome Med*, 2014, 6(11): 99 [2022-11-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4256740/>. DOI: 10.1186/s13073-014-0099-x.
- [14] Ozkan J, Coroneo M, Willcox M, et al. Identification and visualization of a distinct microbiome in ocular surface conjunctival tissue [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10): 4268-4276. DOI: 10.1167/iov.18-24651.
- [15] Katzka W, Dong TS, Luu K, et al. The ocular microbiome is altered by sampling modality and age [J/OL]. *Transl Vis Sci Technol*, 2021, 10(12): 24 [2022-11-17]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8525833/>. DOI: 10.1167/tvst.10.12.24.
- [16] Dong TS, Gupta A. Influence of early life, diet, and the environment on the microbiome [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17(2): 231-242. DOI: 10.1016/j.cgh.2018.08.067.
- [17] Eder M, Fariña N, Sanabria RR, et al. Normal ocular flora in newborns delivered in two hospital centers in Argentina and Paraguay [J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005, 243(11): 1098-1107. DOI: 10.1007/s00417-004-1096-3.
- [18] Wen X, Miao L, Deng Y, et al. The influence of age and sex on ocular

- surface microbiota in healthy adults [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(14): 6030-6037. DOI: 10.1167/iovs.17-22957.
- [19] Suzuki T, Sutani T, Nakai H, et al. The microbiome of the meibum and ocular surface in healthy subjects [J/OL]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(2): 18 [2022-09-06]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7326502/>. DOI: 10.1167/iovs.61.2.18.
- [20] Ozkan J, Willcox MD. The ocular microbiome: molecular characterisation of a unique and low microbial environment [J]. Curr Eye Res, 2019, 44(7): 685-694. DOI: 10.1080/02713683.2019.1570526.
- [21] Dave SB, Toma HS, Kim SJ. Changes in ocular flora in eyes exposed to ophthalmic antibiotics [J]. Ophthalmology, 2013, 120(5): 937-941. DOI: 10.1016/j.ophtha.2012.11.005.
- [22] Yin VT, Weisbrod DJ, Eng KT, et al. Antibiotic resistance of ocular surface flora with repeated use of a topical antibiotic after intravitreal injection [J]. JAMA Ophthalmol, 2013, 131(4): 456-461. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2379.
- [23] 吴琼, 张明, 惠娜, 等. 局部使用抗生素对拟行玻璃体内注射患者眼表微生物群落影响的自身前后对照研究 [J]. 眼科新进展, 2020, 40(12): 1157-1161. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2020.0257.
- Wu Q, Zhang M, Hui N, et al. A self-controlled study on influence of topical antibiotics to ocular surface microbiome in the patients undergoing intravitreal injection [J]. Rec Adv Ophthalmol, 2020, 40(12): 1157-1161. DOI: 10.13389/j.cnki.rao.2020.0257.
- [24] Iwasaki T, Nejima R, Miyata K. Ocular surface flora and prophylactic antibiotics for cataract surgery in the age of antimicrobial resistance [J]. Jpn J Ophthalmol, 2022, 66(2): 111-118. DOI: 10.1007/s10384-021-00899-5.
- [25] Li Z, Gong Y, Chen S, et al. Comparative portrayal of ocular surface microbe with and without dry eye [J]. J Microbiol, 2019, 57(11): 1025-1032. DOI: 10.1007/s12275-019-9127-2.
- [26] Graham JE, Moore JE, Jiru X, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2007, 48(12): 5616-5623. DOI: 10.1167/iovs.07-0588.
- [27] Andersson J, Vogt JK, Dalgaard MD, et al. Ocular surface microbiota in patients with aqueous tear-deficient dry eye [J]. Ocul Surf, 2021, 19: 210-217. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.09.003.
- [28] Qi Y, Wan Y, Li T, et al. Comparison of the ocular microbiomes of dry eye patients with and without autoimmune disease [J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 716867 [2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8493086/>. DOI: 10.3389/fcimb.2021.716867.
- [29] Zhang SD, He JN, Niu TT, et al. Bacteriological profile of ocular surface flora in meibomian gland dysfunction [J]. Ocul Surf, 2017, 15(2): 242-247. DOI: 10.1016/j.jtos.2016.12.003.
- [30] Dong X, Wang Y, Wang W, et al. Composition and diversity of bacterial community on the ocular surface of patients with meibomian gland dysfunction [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2019, 60(14): 4774-4783. DOI: 10.1167/iovs.19-27719.
- [31] Jiang X, Deng A, Yang J, et al. Pathogens in the meibomian gland and conjunctival sac: microbiome of normal subjects and patients with meibomian gland dysfunction [J]. Infect Drug Resist, 2018, 11: 1729-1740. DOI: 10.2147/IDR.S162135.
- [32] Lee SH, Oh DH, Jung JY, et al. Comparative ocular microbial communities in humans with and without blepharitis [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2012, 53(9): 5585-5593. DOI: 10.1167/iovs.12-9922.
- [33] Yan Y, Yao Q, Lu Y, et al. Association between *Demodex* infestation and ocular surface microbiota in patients with *Demodex* blepharitis [J/OL]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 592759 [2022-09-10]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7672197/>. DOI: 10.3389/fmed.2020.592759.
- [34] Ren Z, Liu Q, Li W, et al. Profiling of diagnostic information of and latent susceptibility to bacterial keratitis from the perspective of ocular bacterial microbiota [J/OL]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 645907 [2022-09-12]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8155582/>. DOI: 10.3389/fcimb.2021.645907.
- [35] Ge C, Wei C, Yang BX, et al. Conjunctival microbiome changes associated with fungal keratitis: metagenomic analysis [J]. Int J Ophthalmol, 2019, 12(2): 194-200. DOI: 10.18240/ijo.2019.02.02.

(收稿日期: 2023-01-17 修回日期: 2023-08-18)

(本文编辑: 刘艳 施晓萌)

## 消息

## 《角膜病学》(第2版)出版发行



由山东省眼科研究所谢立信院士和史伟云教授主编的《角膜病学》(第2版)于2023年9月由人民卫生出版社正式出版发行。

全书分上、下2册,共5篇35章175节,版面字数240.8万字,含1800余幅插图,全面反映了角膜病及相关专业领域的新进展和新成果。在第1版的基础上,新版《角膜病学》大幅更新了角膜病基础研究内容,对疾病篇章进行了全面修订,充分反映学科进展和学术发展趋势,增加了角膜屈光手术、角膜接触镜与角膜病相关内容,配套26段精选手术视频,适合角膜病专业研究生、医师和相关研究人员全面系统地学习角膜病规范和创新诊疗知识。

购书可通过北京人卫文化传播有限公司,电话:010-59787426/13466797893(微信同步)。读者也可与山东省眼科研究所杨老师15166606658(加微信,可获得著者亲笔签名)联系购书。零售价568元,识别二维码购买可获7.5折优惠,共426元。



(本刊编辑部)