DOI:10.12138/j.issn.1671－9638.20262717

·综述·

眼表菌群与干眼相关性的研究进展

王 康[1,2],韩立存[3],李晓宇[1],林姿含[1,2],张芸帆[1,2],李 静[1]
(1.中国中医科学院眼科医院,北京 100040;2.中国中医科学院研究生院,北京 100070;3.解放军空军特色医学中心疾控科,北京 100089)

[摘 要] 眼表微生物组是由共生和致病微生物组成的微生物群落,对维持眼表微环境稳态至关重要。眼表菌群失调不仅参与角膜炎、结膜炎和干眼等眼表疾病的发生发展,还与多种全身免疫性疾病所致干眼并发症相关。干眼是一种多因素相关的眼表疾病,随着生活方式改变和人口老龄化,其防治已成为重要的公共卫生问题。干眼与眼表菌群失衡密切相关,眼表共生菌群可通过免疫耐受和炎症反应等机制影响干眼的发生发展,并参与干眼并发症的恶性循环,但其具体作用途径尚不明晰。本文就眼表菌群与干眼的相关性进行综述,包括健康人群与干眼患者眼表菌群的组成差异、两者的关联机制,以及眼表菌群在干眼诊断和治疗中的应用前景,以期为干眼的防治提供新思路。

[关 键 词] 干眼;眼表菌群;微生态疗法;微生物组;菌群失调;免疫调节
[中图分类号] R777.34

Research progress in correlation between ocular surface microbiota and dry eye disease

WANG Kang[1,2], *HAN Licun*[3], *LI Xiaoyu*[1], *LIN Zihan*[1,2], *ZHANG Yunfan*[1,2], *LI Jing*[1]
(1. *Eye Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100040, *China*; 2. *Graduate School, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing* 100070, *China*; 3. *Department of Disease Prevention and Control, Air Force Medical Center, PLA, Beijing* 100089, *China*)

[**Abstract**] The ocular surface microbiome is a microbial community composed of commensal and pathogenic microorganisms, which plays a crucial role in maintaining the homeostasis of the ocular surface microenvironment. Dysbiosis of ocular surface microbiota is not only involved in the occurrence and progression of ocular surface diseases such as keratitis, conjunctivitis, and dry eye disease (DED), but also related to dry eye complications caused by various systemic immune diseases. DED is an ocular surface disease related to multiple factors, and its prevention and treatment have become an important public health issue due to changes in lifestyle and population aging. DED is closely related to the imbalance of ocular surface microbiota. The commensal microbiota on the ocular surface can influence the occurrence and progression of DED through mechanisms such as immune tolerance and inflammatory responses, and it also contributes to the vicious cycle of DED complications, but its specific pathways remain unclear. This review explores the correlation between ocular surface microbiota and DED, including differences in the composition of ocular surface microbiota between healthy individuals and DED patients, the correlation between the two, as well as the applications of ocular surface microbiota in the diagnosis and treatment of DED, aiming to provide new insights for its prevention and management.

[**Key words**] dry eye disease; ocular surface microbiota; microbiota therapy; microbiome; dysbiosis; immunomodulation

[收稿日期] 2025－07－03
[基金项目] 中国中医科学院眼科医院中央高水平医院资助项目(GSP2－12)
[作者简介] 王康(1999－),男(土家族),重庆市黔江区人,硕士研究生在读,主要从事中医眼科相关研究。
[通信作者] 李静 E-mail:Lijing9969@163.com

干眼(dry eye disease, DED)是一种以泪膜不稳定和高渗透压为主要特征的慢性眼表疾病,常伴随眼部炎症和神经感觉异常,主要表现为干涩、异物感、烧灼感等持续性不适,以及视力模糊、波动等渐进性视力损伤[1]。这些症状严重影响患者的日常生活,并带来沉重的社会与经济负担。流行病学调查[2]显示,全球 DED 患病率为 5%～50%,国内约为 13.55%,且总体呈现年轻化与高龄化趋势。近年来,研究者开始关注眼表菌群在 DED 发生与发展中的作用。研究[3]表明,眼表菌群及其代谢产物通过与眼表的保护机制相互作用,共同维持眼表的稳态与健康。在 DED 的发生发展过程中,菌群失调可能诱导炎症与免疫失衡,进而加重病情。目前认为,DED 相关的菌群紊乱既可能源于疾病进程对眼部微生态环境的改变,也可能是菌群组成的改变直接推动了疾病的进展。在健康状态下,眼表共生菌群可诱导免疫耐受,抑制过度的炎症反应[4]。然而在疾病状态下,菌群失调可导致条件致病菌或促炎性菌群过度繁殖,刺激宿主释放肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素(IL)-1β 等促炎因子,引发眼表炎症,破坏泪膜结构与角膜上皮完整性。这些复杂的交互作用表明,眼表菌群的动态变化在 DED 的发生发展中具有关键作用,其潜在机制有待深入探究[5-6]。因此,本文旨在重点探讨眼表菌群失衡与 DED 的关系,阐述其关联机制,并展望眼表微生态调控在 DED 诊疗中的应用前景。

1 正常眼表菌群的特征与多样性

1.1 眼表菌群的组成特征 正常眼表菌群由核心共生菌和低丰度菌群共同组成,通过与睑板腺、泪腺、神经网络和免疫细胞等协同维持眼表健康。眼表菌群可竞争性抑制病原菌,调节免疫反应并维持泪膜稳定。正常眼表定植有 50～90 种细菌,呈现较高的 α-多样性,但细菌负载量远低于肠道、皮肤和口腔,平均每个结膜细胞仅负载约 0.06 CFU,而肠道上皮细胞约可负载 10 CFU[7]。成人眼表以革兰阳性菌为主,包括葡萄球菌、链球菌、棒状杆菌和丙酸杆菌等核心菌群,这些菌群有助于构建眼表生物屏障并维持泪膜稳定[8]。同时存在少量革兰阴性菌,如假单胞菌、嗜血杆菌和奈瑟氏菌,多为环境相关菌,在正常状态下因竞争性抑制难以致病,但免疫低下或菌群失衡时可能成为致病菌。总体而言,眼表菌群组成较为稳定,但因眼部解剖结构复杂和外部环境变化,不同区域的菌群构成存在差异。

1.2 影响眼表菌群多样性的因素

1.2.1 环境因素 外界气候条件、地理位置和生活习惯会显著影响眼表菌群构成。研究[9-10]表明,不同地区人群的眼表主要菌属存在差异,如北京地区最常见的是假单胞菌、山东地区棒状杆菌占优势,而广州和温州地区痤疮丙酸杆菌占优势。此外,海拔高度亦会影响眼表微生态[11]。高海拔人群眼表棒状杆菌、葡萄球菌和厌氧链球菌的丰度高于低海拔人群,而假单胞菌和马赛菌属丰度显著降低,提示含氧量等环境压力对特定菌群定植有较大影响。此外,居住环境(湿度与温度)和个人习惯也会造成菌群差异。例如,隐形眼镜佩戴者结膜菌群中假单胞菌、醋酸杆菌、甲基杆菌和乳酸杆菌的丰度升高,而链球菌属、嗜血杆菌属、棒状杆菌属和凝固酶阴性葡萄球菌属减少,这可能是隐形眼镜佩戴群体 DED 高发的原因之一[12]。

1.2.2 生理因素 宿主的遗传特性和生理状况,如解剖结构、性别、年龄及免疫功能等,也会影响眼表菌群的稳定和多样性。不同眼部结构的菌群存在差异,研究[13]发现,睑缘、皮肤和结膜的菌群组成具有显著差异,结膜的丰度最低,可能存在控制菌群丰度的机制;而睑缘和皮肤的菌群结构则更丰富,反映不同部位对菌群的独特调控。在性别和年龄方面,Shin 等[12]发现健康眼表中的特定菌属在性别间存在一定差异,但无统计学意义。年龄是影响眼表菌群的重要因素,菌群失调已被视为衰老的生物标志物之一[14]。随着年龄增长,泪腺功能和激素水平等逐渐降低,眼表生态多样性随之下降[15]。研究[16]显示,老年群体角膜上皮菌群的 β-多样性会随年龄增长而改变,且 α-多样性的平均值呈下降趋势。这些变化表明,眼表菌群失调与视觉系统衰老密切相关。

2 DED 患者的眼表菌群群落

2.1 DED 患者眼表群落的组成特征 DED 患者的眼表菌群组成较健康人发生显著改变。研究发现,DED 患者的菌群 β-多样性高于健康对照,眼表菌群结构出现了系统性差异。具体而言,DED 患者眼表促炎菌群的丰度(或数量)显著升高,而具有保护作用的益生菌比例下降。在属水平上,假单胞菌、普雷沃氏菌、肠球菌和链球菌等促炎菌大量增加,这些能分泌毒素或代谢产物,或通过竞争性抑制其他菌群,激活局部免疫反应并破坏泪膜屏障功能[17]。同时,乳酸杆菌、芽孢杆菌等益生菌比例显著降低,削

弱了眼表的免疫保护作用。这些菌群失衡不仅导致眼表微生态紊乱，还会加重角膜上皮屏障损伤。此外，DED 患者的 α-多样性明显低于健康人，反映菌群丰度和均匀度下降，进一步提示菌群稳态遭到破坏。

2.2 DED 亚型与眼表菌群 不同类型的 DED 患者，其眼表菌群特征存在差异，菌群变化可能反映不同的病理过程。在睑板腺功能障碍（meibomian gland dysfunction，MGD）相关 DED 中，泪膜脂质的不稳定往往伴随菌群结构变化，患者眼表的金黄色葡萄球菌、克雷伯菌属、表皮葡萄球菌、麦氏棒状杆菌和痤疮丙酸杆菌的丰度增加，而健康眼表常见的凝固酶阴性葡萄球菌则相对减少[18-19]。这一变化可能与眼表脂质成分异常有关，MGD 患者不稳定的睑板腺脂质会影响菌群的增殖和多样性。一些脂质代谢相关细菌，如痤疮丙酸杆菌，能分解睑板腺脂质并促进定植，进而影响泪膜的稳定性。水液缺乏型干眼（aqueous tear deficiency，ATD）主要由泪腺分泌不足导致，眼表菌群以多样性降低、总负荷下降为特征[20]。然而，眼表干燥环境更易富集金黄色葡萄球菌，而这一菌属可能在 DED 的炎症启动和泪膜屏障破坏中发挥作用[18]。总体而言，不同亚型 DED 的眼表菌群失调各具特点，这种异质性的菌群变化反映了 DED 不同的病理特征和发展趋势。

2.3 DED 严重程度与眼表菌群 DED 严重程度会影响眼表菌群的组成，并呈现一定的动态变化。研究[21]表明，重度 MGD DED 患者的菌群 α-多样性略高于轻中度患者，但仍显著低于健康人群[22]。随着病情加重，部分菌属的丰度出现趋势性改变，DED 加重时，表皮葡萄球菌丰度逐渐降低，而棒状杆菌则会相应升高[23]。从 DED 检测指标来看，链球菌的丰度与 OSDI 评分、泪液分泌量、泪膜破裂时间及角膜荧光素染色评分均呈正相关，棒状杆菌丰度亦与 OSDI 评分呈正相关。痤疮丙酸杆菌和假单胞菌的丰度则分别与泪液分泌量和泪膜破裂时间呈负相关。棒状杆菌是 DED 患者眼表的优势菌属，其丰度变化可能与眼表环境恶化密切相关，提示其具有潜在致病性。痤疮丙酸杆菌在 MGD 患者中的相对丰度较低，其减少程度可能反映病情严重性[22]。尽管多数研究支持菌群与干眼严重程度的关联，但不同研究间存在一定差异。如有研究[5]指出，相较健康眼表，中重度 DED 患者的固着菌比例下降，同时拟杆菌和粪肠球菌的丰度也有所减少。这种差异可能源于地域、采样方法和分析技术的不同。

3 眼表菌群与 DED 的作用机制

3.1 眼表物理屏障的改变 眼表物理屏障是眼部防御系统的重要组成部分，主要包括眨眼反射和上皮细胞间的紧密连接。正常情况下，人平均每分钟眨眼 15～20 次，通过泪液的均匀分布和持续流动清除异物和病原体，保持角膜表面清洁[24]。角膜是一种高度敏感的组织，其神经末梢能感受有害刺激并触发反射性眨眼和泪液分泌，从而防止病原菌在角膜定植[25]。即使在轻度干燥环境下，物理防御机制仍可部分抑制病原体入侵。然而，在干眼的病理状态下，炎症反应可导致眨眼频率降低、泪液分泌减少、泪膜稳定性下降（更易破裂）。同时，炎症介质持续损伤角膜上皮细胞，破坏细胞间的紧密连接，导致眼表物理防御屏障功能受损。物理屏障的削弱不仅增加了致病菌定植的风险，也使其更易引发继发性感染。

3.2 眼表化学屏障的调节 眼表的化学屏障调节功能主要依赖于泪液中的多种抗菌成分，如溶菌酶、乳铁蛋白、脂质分子和分泌型免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A，sIgA）等。在健康状态下，这些成分通过抑制病原菌生长和促进免疫耐受，共同维持眼表菌群稳态。溶菌酶可裂解细菌细胞壁，抑制革兰阳性菌生长；乳铁蛋白通过竞争性结合铁离子抑制病原菌增殖；sIgA 可包被病原体，阻止其黏附于角结膜上皮表面。但在慢性炎症状态下，角膜上皮、泪腺和神经功能受损，抗菌成分分泌减少，导致眼表菌群失衡和眼表炎症加剧[26]。DED 患者泪液中溶菌酶、乳铁蛋白和 sIgA 的分泌水平降低，致使病原菌更易在眼表定植，破坏菌群稳态。同时，泪液渗透压升高及抗菌肽水平下降也会改变眼表微生态，使促炎性菌群占优势，共生菌数量减少[27]。这种菌群改变可进一步引发炎症或加重炎症，并对角膜上皮造成持续损伤。泪膜三层结构在持续炎症刺激下功能紊乱，加之特定菌群的异常交互作用，可进一步加剧眼表炎症[28]。

3.2.1 泪膜脂质层的代谢 泪膜脂质层主要由睑板腺分泌的蜡脂、甘油三脂、游离脂肪酸等组成，其核心功能是防止泪液过度蒸发，同时也具有一定的抗菌作用。在 MGD 患者中，腺体功能异常可导致脂质黏度增加、腺体导管阻塞，从而为致病菌过度繁殖提供了环境。研究[29]发现，MGD 患者眼表菌群中脂质代谢相关基因的表达上调，可能加剧泪膜脂质的异常。这可能与具有特定脂质代谢的菌群富集有关，

如可分泌胆固醇酯酶和蜡酯水解酶的表皮葡萄球菌，以及可分泌磷脂酶、脂肪酶和脂肪酸修饰酶的金黄色葡萄球菌等。在局部高渗和炎症刺激下，这些细菌为适应环境并修复自身膜损伤，会增强脂质代谢活动，反而加速消耗泪膜脂质层的组成成分，削弱其完整性和稳定性。此外，其代谢产物（如游离脂肪酸）可作为炎症介质，进一步诱导或加剧眼表炎症反应。

3.2.2 *泪膜水液层抗菌成分的变化* 泪腺水液层主要由泪腺及副泪腺分泌，含有多种抗菌成分，其持续流动不仅能抑制病原菌，还可清除代谢废物。在 DED 患者中，泪液分泌减少及成分改变导致泪膜清除能力下降，致使细菌代谢、环境抗原及炎症介质，如 IL-1β、TNF-α 和 MMP-9 等在眼表积聚[30]。同时，眼表共生菌群比例的改变可通过利用泪液中的分泌酶和代谢物影响泪膜稳态。如在失衡的菌群中，痤疮丙酸杆菌可降解睑板腺及结膜囊内的脂质以促进自身生长，导致泪膜脂质层缺损和厚度减薄[18]。该菌产生的过量脂肪酶及细胞毒素可破坏泪膜脂质层的稳定性，并影响黏蛋白的组成与分泌，从而诱发或加重角膜与结膜炎症，形成菌群失调与炎症相互促进的恶性循环。此外，失衡菌群产生的某些代谢产物（如短链脂肪酸）或过量蛋白，也可能加速正常上皮屏障的破坏。

3.2.3 *泪膜黏液层黏蛋白的降解* 泪膜最内层的黏液层主要由结膜杯状细胞分泌的黏蛋白组成，具有高度亲水性及一定的抗菌作用。黏蛋白形成的网状结构有助于降低表面张力，使泪膜能均匀覆盖于眼表。然而，部分眼表定植菌（如金黄色葡萄球菌）可分泌多糖酶降解黏蛋白，从而影响宿主上皮细胞功能[31]。研究[32]发现，棒状杆菌的相对丰度与黏蛋白表达水平呈正相关，且在一定范围内与总体菌群数量保持相对稳定，提示其过度繁殖可能参与了泪膜成分的破坏过程。棒状杆菌的定植不仅可诱导局部 IL-17 表达，其分泌的含分枝菌酸的糖脂还能激活巨噬细胞，促进 TNF-α 的产生[33]。黏蛋白的减少会破坏眼表菌群间的竞争性平衡，使眼表更易受病原菌侵袭，并进一步促进炎症扩散，最终形成菌群失调与眼表屏障损伤相互加剧的恶性循环。

3.3 *眼部免疫反应的作用*

3.3.1 *局部免疫反应与菌群交互* 眼表菌群与眼相关淋巴组织密切互动，在维持局部免疫稳态、调节免疫反应及防御病原体感染方面发挥关键作用[4]。在生理状态下，眼表虽暴露于多种菌群，但得益于免疫耐受机制，通常不会引发异常炎症反应。这种稳态依赖于眼表上皮细胞与菌群的相互作用。如上皮细胞表达的 Toll 样受体可识别共生菌相关分子模式，并通过调节炎症介质的分泌来维持免疫平衡[4]。健康的眼表菌群还能促进调节性 T 细胞（Tregs）分化，从而抑制过度炎症反应并增强对潜在病原体的免疫耐受。当眼表菌群失调时，宿主的免疫耐受机制被破坏，可导致天然免疫（固有免疫）和适应性免疫反应过度激活。在 DED 患者中，过度增殖的革兰阴性菌可释放大量脂多糖和内毒素，激活角膜及结膜上的 TLR4/NF-κB 信号通路，触发固有免疫反应，促进 IL-6、IL-23 等促炎细胞因子的分泌[28]。这些促炎因子可驱动 $CD4^+$ T 细胞向辅助性 T 细胞 17（Th17）亚群分化，并大量释放 IL-17A，进而损伤角膜上皮屏障功能，诱导基质金属蛋白酶（MMPs）表达及中性粒细胞浸润，最终破坏泪膜稳定性、加剧眼表炎症[34]。此外，昼夜节律紊乱作为 DED 发生发展的重要影响因素，已被证实可经 BMAL1-REV-ERBα-IL-17 轴进一步放大 Th17 细胞介导的炎症反应，并诱发以厚壁菌门过度增殖为主要特征的眼表菌群失调[35]。同时，眼表持续的促炎环境会减少某些短链脂肪酸（如丁酸）的产生。丁酸对于 Tregs 的分化和功能维持至关重要[36]。短链脂肪酸的减少会削弱 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 调节性 T 细胞的调控能力，从而进一步削弱宿主对炎症的抑制能力[33]。

3.3.2 *全身免疫反应与“菌群－肠－眼轴”* 肠道菌群对维持全身免疫稳态至关重要。其失调会破坏肠黏膜屏障完整性，激活全身性免疫反应，并通过免疫介导的“菌群－肠－眼轴”影响包括眼在内的远端器官。研究[37-38]显示，肠道菌群紊乱与干燥综合征（Sjögren syndrome，SS）及 2 型糖尿病等全身性疾病的发病密切相关，而 DED 常作为这些疾病的并发症出现。与单纯 DED 患者相比，SS 相关 DED 患者的肠道菌群组成发生显著变化，主要表现为厚壁菌门相对丰度降低，而变形菌门、放线菌门及拟杆菌门相对丰度增加。动物实验[39]也表明，改变肠道菌群组成可调节应激诱导的小鼠 DED 严重程度，其机制可能与全身免疫调节有关。

临床上，合并自身免疫性疾病的 DED 患者，其眼表细胞损伤往往更严重，治疗难度也更大[40]。在 SS 相关 DED 中，泪腺受到活化的 $CD4^+$ T 细胞及 B 细胞浸润，导致泪液分泌减少。同时，活化的上皮细胞与免疫细胞产生的细胞因子会加剧眼表屏障损伤，如上皮细胞紧密连接破坏、杯状细胞功能障碍及泪液抗菌成分减少等，从而进一步加剧免疫异常。

另有研究[41]发现，SS 相关 DED 患者眼表棒状杆菌的定植量增加，而泪液中乳铁蛋白及溶菌酶水平降低。乳铁蛋白与溶菌酶具有抗菌及促进脂质代谢的作用。二者的缺乏可能导致棒状杆菌异常增殖，而该菌的细胞壁成分可进一步激活免疫反应。尽管眼表与肠道菌群间的复杂关系尚需深入研究，但二者间的相互作用可能影响包括 DED 在内的多种全身性疾病的眼部表现。

4 眼表菌群在 DED 诊断与治疗中的应用前景

4.1 DED 诊断的生物标志物 菌群及其衍生的蛋白质和代谢物被认为是影响疾病进程的重要因素。眼表菌群的变化或可作为评估 DED 严重程度、预测疾病进展及优化治疗方案的潜在指标。研究[18]表明，金黄色葡萄球菌、痤疮丙酸杆菌及某些芽孢杆菌属细菌等与眼表屏障功能密切相关，其相对丰度的变化可能反映局部微生态失衡及持续的微生物应激状态。这对判断 DED 的严重程度与类型，预测病情进展及预后，制定个体化治疗策略具有重要意义。然而，在将眼表菌群确立为可靠的临床生物标志物之前，仍需经过严格的验证。测序所依据的菌群分类水平、眼表菌群的定量标准化方法等技术问题仍有待解决。

4.2 干眼的微生态调节策略

4.2.1 眼表微生态调节剂 眼表微生态是由眼表菌群与宿主相互作用形成的动态微环境，维持其平衡对眼表健康至关重要。研究[42]表明，特定共生微生物具有益生潜能，可能有助于改善眼部健康。在 DED 动物模型[43]中，给予由双歧杆菌、三种乳酸杆菌及链球菌组成的混合物，可在一定程度上改善小鼠的 DED 症状。Heydari 等[6]研究进一步证实，含有清酒乳杆菌裂解物的人工泪液能显著改善 DED 患者的症状和体征，其机制可能与降低促炎因子表达有关。益生元是一种可选择性促进有益菌生长与活性、调节菌群结构的非消化性食物成分，在眼表微生态调节中已显出潜在应用价值[44]。Chisari 等[45]研究发现，局部应用低聚果糖联合两种不同细菌混合物（乳双岐杆菌 + 布拉氏酵母菌 + 粪肠球菌），可有效增加 DED 患者的泪液分泌量并延长泪膜破裂时间。此效应可能与干预后眼表金黄色葡萄球菌定植减少，同时有益的表皮葡萄球菌数量增加有关。总体而言，相较于单一菌种制剂，多菌种制剂因其可能的协同作用而受到更多关注，以期获得更佳疗效。益生元与益生菌的联合应用（即合生元）相关研究尚处于起步阶段。未来，经过合理设计的菌群调节策略有望成为治疗 DED 的有效微生态疗法。

4.2.2 口服益生菌调节剂 口服益生菌被认为对改善 DED 症状具有一定潜力。在自身免疫性 DED 动物模型[46]中，口服 IRT-5 复合益生菌制剂（含干酪乳杆菌、嗜酸乳杆菌、罗伊氏乳杆菌、乳双歧杆菌和嗜热链球菌）可下调抗原递呈细胞（CD11b +、CD11c +）相关分子表达，减少 Th17 相关促炎因子（IL-17A、TNF-α、IL-6）释放，从而改善 DED 症状。另有研究[47]表明，口服发酵利莫西拉杆菌 HY7302 能有效恢复 DED 小鼠泪液分泌，减轻角膜上皮损伤并抑制角膜炎症。进一步的机制探索显示，该益生菌可能通过调节基质金属蛋白酶-9（MMP-9）表达，改善肠道菌群组成，并经由“肠 - 眼轴”调控炎症反应来发挥治疗作用。此外，在泪腺切除诱导的 DED 小鼠模型中，补充具有抗炎潜能的益生菌（植物乳杆菌 NK151 和长、短双歧杆菌 NK175）可增加泪液分泌并提高结膜杯状细胞密度[39]。这些益生菌可能通过降低结膜组织中 IL-1β 及 TNF-α 表达、下调 IL-17/Th17 炎症通路相关信号，并提升 IL-10 水平发挥作用。嗜热链球菌（iHA318）也被证实可在小鼠模型中缓解 DED 症状[48]。这些研究结果提示，调节肠道菌群可能有助于改善 DED。

4.2.3 粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT） FMT 可帮助重建肠道菌群多样性，增强对病原体定植的抵抗。研究[49]表明，将健康小鼠的粪便菌群移植到无菌诱导 DED 模型小鼠体内，可减轻 DED 严重程度并减少眼组织中 $CD4^+$ T 细胞的浸润，提示正常肠道菌群可能对 DED 具有一定保护作用。FMT 可能通过促进功能性 Tregs 细胞产生，抑制自反应 Th17 细胞活化，以及恢复肠道屏障功能等多条途径，减轻全身炎症对眼表微环境的影响。尽管 FMT 在炎症性肠病、代谢综合征等疾病中的应用已取得一定进展，但在眼表疾病中的研究仍较有限。未来，FMT 或可成为治疗 DED 的一种新策略。

4.2.4 其他 强脉冲光（intense pulsed light，IPL）是治疗 MGD DED 的常用物理疗法，其通过改善睑板腺功能、稳定泪膜来缓解 DED 症状。研究[50]表明，IPL 治疗不仅能通过其热效应和光调作用改善睑板腺功能，还可能通过调节眼表菌群发挥治疗效果。IPL 治疗后，DED 患者眼表的芽孢杆菌、痤疮丙酸杆菌及棒状杆菌等细菌载量相对减少，而其他多种共生细菌的数量则有所增加。这表明上述细菌的相对丰度与 DED 存在关联，IPL 可能通过减少特

定促炎菌的丰度来缓解眼表炎症。褪黑素是调控昼夜节律的关键内源性激素。动物实验[35]表明，褪黑素可通过激活 BMAL1-REV-ERBα 通路，有效抑制结膜 IL-17 的表达，同时降低眼表菌群中厚壁菌门的相对丰度，有助于恢复眼表菌群稳态，从而改善 DED 症状。该研究为褪黑素用于生活方式相关性 DED 的防治提供了实验依据。

总体而言，眼表菌群与潜在致病微生物处于动态平衡，并与宿主眼表防御系统相互作用，共同维护眼表健康。眼表菌群在维持眼表稳态中发挥关键作用，其失调可能是 DED 发生和发展的重要参与因素。尽管多项研究证实了眼表菌群与 DED 密切相关，但目前对核心菌群的定义与组成尚无共识，这为整合不同研究成果，系统性构建眼表微生态网络模型，以及深入解析微生态在应激条件下失衡、自我修复与重建的动态过程带来巨大挑战。眼表菌群与 DED 之间的具体病理生理学机制仍有待进一步阐明。然而，针对眼表菌群的干预措施已在研究中显示出改善 DED 症状的潜力，其潜在影响值得深入研究。对于 DED 患者而言，微生态疗法提供了一种新的治疗思路。未来研究需进一步明确眼表菌群在生理与病理状态下对宿主眼表功能的影响，阐明其在 DED 发生、发展及转归中的具体作用机制与因果关系，进而开发基于菌群调控的 DED 预防、早期筛查与治疗新策略，为 DED 的临床管理提供新方向。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

[1] Hakim FE, Farooq AV. Dry eye disease: an update in 2022 [J]. JAMA, 2022, 327(5): 478－479.

[2] Papas EB. The global prevalence of dry eye disease: a Baye-sian view[J]. Ophthalmic Physiol Opt, 2021, 41(6): 1254－1266.

[3] Zilliox MJ, Bouchard CS. The microbiome, ocular surface, and corneal disorders[J]. Am J Pathol, 2023, 193(11): 1648－1661.

[4] de Paiva CS, St Leger AJ, Caspi RR. Mucosal immunology of the ocular surface[J]. Mucosal Immunol, 2022, 15(6): 1143－1157.

[5] Gupta N, Chhibber-Goel J, Gupta Y, et al. Ocular conjunctival microbiome profiling in dry eye disease: a case control pilot study[J]. Indian J Ophthalmol, 2023, 71(4): 1574－1581.

[6] Heydari M, Kalani M, Ghasemi Y, et al. The effect of ophthalmic and systemic formulations of latilactobacillus sakei on clinical and immunological outcomes of patients with dry eye disease: a factorial, randomized, placebo-controlled, and triple-masking clinical trial[J]. Probiotics Antimicrob Proteins, 2024, 16(3): 1026－1035.

[7] Sender R, Fuchs S, Milo R. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body[J]. PLoS Biol, 2016, 14(8): e1002533.

[8] Borroni D, Paytuví-Gallart A, Sanseverino W, et al. Exploring the healthy eye microbiota niche in a multicenter study [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10229.

[9] Lu J, Zhang L, Zhai QX, et al. Chinese gut microbiota and its associations with staple food type, ethnicity, and urbanization [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2021, 7(1): 71.

[10] 行姝颖. 山东、山西、温州、上海四地区部分健康人眼表菌群分布特征的数据分析[D]. 太原：山西医科大学，2023.
Xing SY. Data analysis of distribution characteristics of human surface bacteria in Shandong, Shanxi, Wenzhou and Shanghai [D]. Taiyuan: Shanxi Medical University, 2023.

[11] Li ZY, Xiang YG, Wang Y, et al. Ocular microbial diversity, community structure, and function at high altitude [J]. Microb Pathog, 2021, 161(Pt A): 105253.

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

[13] Cavuoto KM, Galor A, Banerjee S. Anatomic characterization of the ocular surface microbiome in children[J]. Microorganisms, 2019, 7(8): 259.

[14] Haran JP, McCormick BA. Aging, frailty, and the microbiome-how dysbiosis influences human aging and disease[J]. Gastroenterology, 2021, 160(2): 507－523.

[15] Ebright B, Yu ZY, Dave P, et al. Effects of age on lacrimal gland bioactive lipids[J]. Ocul Surf, 2024, 33: 64－73.

[16] Suzuki T, Sutani T, Nakai H, et al. The microbiome of the meibum and ocular surface in healthy subjects [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(2): 18.

[17] Naqvi M, Fineide F, Utheim TP, et al. Culture- and non-culture-based approaches reveal unique features of the ocular microbiome in dry eye patients[J]. Ocul Surf, 2024, 32: 123－129.

[18] Liang QX, Li J, Zou YL, et al. Metagenomic analysis reveals the heterogeneity of conjunctival microbiota dysbiosis in dry eye disease[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 731867.

[19] 夏婷，杨蕾蕾，龚小伟. 睑板腺功能障碍患者眼表菌群特征及其与干眼症的关系[J]. 中国微生态学杂志，2025，37(8)：939－944，953.
Xia T, Yang LL, Gong XW. Characteristics of flora on ocular surface in patients with meibomian gland dysfunction and their relationship with dry eye disease [J]. Chinese Journal of Microecology, 2025, 37(8): 939－944, 953.

[20] 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.

[21] Wongsaroj L, Pongpirul K, Watthanathirakawi A, et al. Ocular microbiota of severe meibomian gland dysfunction (chronic dry eyes) after intense pulsed light (IPL)[J]. Emerg Sci J, 2023, 7(5): 1691－1698.

[22] Taherkhani H, Kavianfar A, Salimi M. Exploring the micro-

bial changes in meibomian gland dysfunction through 16S rDNA sequencing[J]. J Ophthalmic Optom Sci, 2022, 6(1): 1 - 13.

[23] Frizon L, Rocchetti TT, Frizon A, et al. Ocular bacterial microbiome analysis by next-generation sequencing in patients with Stevens-Johnson syndrome and Sjögren's disease: asso-ciations with dry eye indices[J]. Exp Eye Res, 2025, 260: 110622.

[24] Ortega J, Plaska CR, Gomes BA, et al. Spontaneous eye blink rate during the working memory delay period predicts task accuracy[J]. Front Psychol, 2022, 13: 788231.

[25] Guerrero-Moreno A, Baudouin C, Melik Parsadaniantz S, et al. Morphological and functional changes of corneal nerves and their contribution to peripheral and central sensory abnormalities[J]. Front Cell Neurosci, 2020, 14: 610342.

[26] Zemanová M. Dry eye disease. A review[J]. Cesk Slov Oftalmol, 2021, 77(3): 107 - 119.

[27] Aragona P, Baudouin C, Benitez Del Castillo JM, et al. The ocular microbiome and microbiota and their effects on ocular surface pathophysiology and disorders[J]. Surv Ophthalmol, 2021, 66(6): 907 - 925.

[28] Fan NW, Dohlman TH, Foulsham W, et al. The role of Th17 immunity in chronic ocular surface disorders[J]. Ocul Surf, 2021, 19: 157 - 168.

[29] Zhao FX, Zhang DK, Ge CX, et al. Metagenomic profiling of ocular surface microbiome changes in meibomian gland dysfunction[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2020, 61(8): 22.

[30] Harrell CR, Feulner L, Djonov V, et al. The molecular mechanisms responsible for tear hyperosmolarity-induced pathological changes in the eyes of dry eye disease patients[J]. Cells, 2023, 12(23): 2755.

[31] Howden BP, Giulieri SG, Wong Fok Lung T, et al. *Staphylococcus aureus* host interactions and adaptation[J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(6): 380 - 395.

[32] Naqvi M, Utheim TP, Charnock C. Whole genome sequencing and characterization of *Corynebacterium* isolated from the healthy and dry eye ocular surface[J]. BMC Microbiol, 2024, 24(1): 368.

[33] Aoki T, Kitazawa K, Deguchi H, et al. Current evidence for *Corynebacterium* on the ocular surface[J]. Microorganisms, 2021, 9(2): 254.

[34] Chen YH, Dana R. Autoimmunity in dry eye disease-an updated review of evidence on effector and memory Th17 cells in disease pathogenicity[J]. Autoimmun Rev, 2021, 20(11): 102933.

[35] Wang BW, Zeng H, Yang X, et al. Melatonin ameliorates circadian disruption-associated dry eye via modulation of BMAL1-REV-ERBα-IL-17 axis and ocular surface microbiota homeostasis[J]. J Pineal Res, 2025, 77(5): e70076.

[36] Schaefer L, Hernandez H, Coats RA, et al. Gut-derived butyrate suppresses ocular surface inflammation[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 4512.

[37] Pal S, Vani G, Donthineni PR, et al. Tear film microbiome in Sjogren's and non-Sjogren's aqueous deficiency dry eye[J]. Indian J Ophthalmol, 2023, 71(4): 1566 - 1573.

[38] Dai SR, Long JF, Han WT, et al. Alleviative effect of probiotics and prebiotics on dry eye in type 2 diabetic mice through the gut-eye axis[J]. Ocul Surf, 2025, 36: 244 - 260.

[39] Yun SW, Son YH, Lee DY, et al. *Lactobacillus plantarum* and *Bifidobacterium bifidum* alleviate dry eye in mice with exorbital lacrimal gland excision by modulating gut inflammation and microbiota[J]. Food Funct, 2021, 12(6): 2489 - 2497.

[40] Qi Y, Wan Y, Li TH, et al. Comparison of the ocular microbiomes of dry eye patients with and without autoimmune disease[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 716867.

[41] Singh S, Maity M, Shanbhag S, et al. Lid margin microbiome in Stevens-Johnson syndrome patients with lid margin keratinization and severe dry eye disease[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2024, 65(6): 28.

[42] Kang YT, Lin SD, Ma XL, et al. Strain heterogeneity, cooccurrence network, taxonomic composition and functional profile of the healthy ocular surface microbiome[J]. Eye Vis (Lond), 2021, 8(1): 6.

[43] Messmer EM. Pathophysiology of dry eye disease and novel therapeutic targets[J]. Exp Eye Res, 2022, 217: 108944.

[44] Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(11): 687 - 701.

[45] Chisari G, Chisari EM, Borzi AM, et al. Aging eye microbiota in dry eye syndrome in patients treated with *Enterococcus faecium* and *Saccharomyces boulardii*[J]. Curr Clin Pharmacol, 2017, 12(2): 99 - 105.

[46] Moon J, Ryu JS, Kim JY, et al. Effect of IRT5 probiotics on dry eye in the experimental dry eye mouse model[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0243176.

[47] Lee K, Gwon H, Shim JJ, et al. Consumption of *Limosilactobacillus fermentum* inhibits corneal damage and inflammation in dry eye disease mouse model through regulating the gut microbiome[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(6): 3528.

[48] Yen CH, Chang YW, Sun YL, et al. Oral intake of *Streptococcus thermophilus* iHA318 mitigates dry eye symptoms in a randomized clinical study[J]. Biomedicines, 2025, 13(4): 931.

[49] Watane A, Cavuoto KM, Rojas M, et al. Fecal microbial transplant in individuals with immune-mediated dry eye[J]. Am J Ophthalmol, 2022, 233: 90 - 100.

[50] Watthanathirakawi A, Wongsaroj L, Wanumkarng N, et al. Ocular surface quantitative microbiota of mild and moderate meibomian gland dysfunction before and after intense pulsed light therapy[J]. J Physiol Biomed Sci, 2023, 34(1): 5 - 10.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:王康,韩立存,李晓宇,等.眼表菌群与干眼相关性的研究进展[J].中国感染控制杂志,2026,25(3):456 - 462. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20262717.

Cite this article as: WANG Kang, HAN Licun, LI Xiaoyu, et al. Research progress in correlation between ocular surface microbiota and dry eye disease[J]. Chin J Infect Control, 2026, 25(3): 456 - 462. DOI: 10.12138/j.issn.1671 - 9638.20262717.