

DOI:10.13350/j.cjpb.251106

• 论著 •

2型糖尿病对白内障患者眼表菌群多样性及功能的影响^{*}孟克青^{1**}, 许衍辉¹, 刘晓静², 董伟¹

(1. 河北省眼科医院, 河北省眼科学重点实验室, 河北省眼部疾病临床医学研究中心白内障科, 河北邢台 054001;

2. 河北医科大学眼科学教研室)

【摘要】 目的 探究2型糖尿病对白内障患者眼表微生物群落多样性、组成结构、功能基因的影响,并进一步评估糖化血红蛋白水平和泪液中炎症相关因子与眼表微生物群落特征的相关性。 **方法** 采用前瞻性病例对照研究设计,纳入2型糖尿病合并白内障患者30例(糖尿病组)和非糖尿病白内障患者30例(对照组)。术前采集眼表泪液样本,采用宏基因组测序技术分析眼表微生物群落特征,比较2组间微生物多样性、物种组成、功能基因。 **结果** 糖尿病组眼表微生物多样性显著降低,Shannon指数[2.35(2.05~2.63) vs 3.17(2.91~3.44), $P<0.01$], Simpson指数和Chao1指数均显著低于对照组。糖尿病组葡萄球菌属[30.85%(26.42%~35.17%) vs 23.76%(20.14%~27.39%), $P<0.01$]和链球菌属相对丰度显著增加,而棒状杆菌属[9.14%(7.32%~10.96%) vs 15.84%(12.67%~19.01%), $P<0.01$]和丙酸杆菌属显著减少。功能基因组分析显示糖尿病组糖代谢通路上调, LPS合成[1.82%(1.56%~2.08%) vs 1.21%(1.03%~1.39%), $P<0.01$]和生物膜形成相关基因增加,抗氧化系统功能下降。糖化血红蛋白水平与机会性致病菌丰度($r=0.756$)呈强正相关。泪液炎症因子IL-1 β 、TNF- α 水平与葡萄球菌属丰度呈显著正相关($r=0.672, 0.685$, 均 $P<0.01$),与棒状杆菌属丰度呈负相关($r=-0.634, -0.651$, 均 $P<0.01$),提示局部炎症环境促进致病菌增殖并抑制有益菌生长。 **结论** 2型糖尿病显著改变白内障患者眼表微生物群落结构和功能,导致有益菌减少、机会性致病菌增加,增加术后感染风险。糖化血红蛋白水平可作为眼表微生态风险评估的生物标志物。

【关键词】 2型糖尿病;眼表微生物;宏基因组测序;白内障;炎症因子**【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5234(2025)11-1414-06

[Journal of Pathogen Biology. 2025 Nov.; 20(11):1414-1419, 1425.]

Impact of type 2 diabetes on ocular surface microbiota diversity and function in patients with cataractMENG Keqing¹, XU Yanhui¹, LIU Xiaojing², DONG Wei¹ (1. Hebei Eye Hospital, Hebei Key Laboratory of Ophthalmology, Cataract Department of Hebei Clinical Medical Research Center for Eye Diseases, Xingtai 054001, Hebei, China; 2. Hebei Medical University, Ophthalmology Teaching and Research Office) ^{***}

【Abstract】 Objective To investigate the effects of type 2 diabetes mellitus on the diversity, composition, and functional genes of the ocular surface microbiome in patients with cataract, and to further evaluate the correlation between glycosylated hemoglobin levels and inflammatory factors in tears and the characteristics of the ocular surface microbiome. **Methods** A prospective case-control study was conducted, involving 30 patients with type 2 diabetes and cataract (diabetes group) and 30 patients with non-diabetic cataract (control group). Tear samples were collected preoperatively, and metagenomic sequencing was used to analyze the characteristics of the ocular surface microbiome. The microbial diversity, species composition, and functional genes were compared between the two groups. **Results** The ocular surface microbial diversity was significantly reduced in the diabetic group, with significantly lower Shannon index [2.35 (2.05-2.63) vs 3.17 (2.91-3.44), $P<0.01$], Simpson index, and Chao1 index compared with the control group. The relative abundance of *Staphylococcus* [30.85% (26.42%-35.17%) vs 23.76% (20.14%-27.39%), $P<0.01$] and *Streptococcus* significantly increased in the diabetic group, while the abundance of *Corynebacterium* [9.14% (7.32%-10.96%) vs 15.84% (12.67%-19.01%), $P<0.01$] and *Propionibacterium* significantly decreased. Functional genomic analysis revealed upregulation of glucose metabolism pathways, including an increase in genes related to LPS synthesis [1.82% (1.56%-2.08%) vs 1.21% (1.03%-1.39%), $P<0.01$], and biofilm formation, and decreased antioxidant system function in the diabetic group. A strong positive correlation was observed between glycosylated hemoglobin levels and the abundance of opportunistic pathogens ($r=0.756$). Tear inflammatory cytokines IL-1 β and TNF- α levels were significantly positively correlated with the abundance of *Staphylococcus* ($r=0.672, 0.685$, both $P<0.01$) and negatively correlated with the abundance of *Corynebacterium* ($r=-0.634, -0.651$, both $P<0.01$), suggesting that the local

^{*} 【基金项目】 邢台市重点研发计划项目(No. 2024ZC132)。^{**} 【通信作者(简介)】 孟克青(1980-),女,河北邢台人,本科,副主任医师,从事白内障及晶状体疾病相关研究。E-mail: mengkeqing01@sina.com

inflammatory environment promotes the proliferation of pathogenic bacteria and inhibits the growth of beneficial bacteria.

Conclusion Type 2 diabetes significantly alters the structure and function of the ocular surface microbiome in cataract patients, leading to a decrease in beneficial bacteria and an increase in opportunistic pathogens, increasing the risk of postoperative infection. Glycated hemoglobin levels can be used as a biomarker for assessing ocular surface microecological risk.

【Keywords】 type 2 diabetes mellitus; ocular surface microbiota; metagenomic sequencing; cataract; inflammatory cytokines

眼表微生态系统作为机体与外界环境的重要界面,承担着维护眼部健康的关键屏障功能^[1]。既往微生物组学研究表明,眼表定植的微生物群落不仅参与眼表免疫稳态的调节,更与多种眼部疾病的发生发展密切相关^[2]。健康状态下,眼表微生物群落呈现相对稳定的多样性特征,以葡萄球菌属、棒状杆菌属和丙酸杆菌属为主要优势菌群,通过竞争性抑制、代谢产物调节等机制维持微生态平衡^[3]。糖尿病作为影响全球超过 4.6 亿人群的慢性代谢性疾病,其全身性代谢紊乱对机体各器官系统均产生深远影响^[4]。糖尿病患者长期处于高血糖状态,伴随免疫功能受损、炎症反应异常以及微循环障碍,这些病理生理改变为微生物群落失调创造了条件^[5]。已有研究证实糖尿病患者的肠道微生物组、口腔微生物组均发生显著改变^[6-8],但眼表微生态在糖尿病病理过程中的变化规律及其临床意义仍缺乏深入研究。白内障手术作为全球施行量最大的眼科手术,其术后感染性眼内炎虽然发生率较低(0.04%~0.2%),但一旦发生往往导致严重的视功能损害甚至失明^[9-10]。糖尿病患者接受白内障手术的感染风险显著高于非糖尿病患者,这一现象的微生物学机制尚未得到充分研究。传统的微生物培养方法仅能检出眼表微生物群落的极小部分,且无法全面反映微生物群落的功能特征。宏基因组测序技术能够在不依赖培养的条件下全面揭示微生物群落的物种组成和功能基因^[11]。

鉴于糖尿病患者庞大的患病人群基数以及白内障手术的广泛开展,深入研究糖尿病对眼表微生态系统的影响机制具有重要的临床价值。通过比较分析糖尿病与非糖尿病白内障患者的眼表微生物群落特征,有望识别糖尿病相关的微生态标志物,为制定个体化的围手术期感染防控策略提供科学依据。

本研究运用宏基因组测序技术,系统比较 2 型糖尿病合并白内障患者与非糖尿病白内障患者的眼表微生物群落特征,旨在探究糖尿病对眼表微生态系统物种多样性、功能基因组成的影响规律,为糖尿病患者白内障手术的风险评估和个体化管理策略的制定提供微生物生态学理论基础。

对象与方法

1 研究对象

本研究采用前瞻性病例对照研究设计,于 2024 年 3 月至 2024 年 10 月在河北省眼科医院白内障科纳入拟行白内障超声乳化手术的患者。糖尿病组纳入确诊 2 型糖尿病且病程 ≥ 2 年的白内障患者 30 例,糖化血红蛋白控制在 6.5%~9.0%,年龄 50~80 岁。对照组纳入年龄性别与糖尿病组相匹配的非糖尿病白内障患者 30 例,空腹血糖 < 6.1 mmol/L。2 组均入组前 1 个月内未使用抗生素或激素类眼药。排除标准包括活动性眼表疾病、青光眼、眼外伤史、近 3 个月内全身抗生素用药史、免疫系统疾病或正在使用免疫抑制剂的患者。所有入组患者均排除急性眼部感染、严重干眼症、翼状胬肉等可能影响眼表微生态的疾病。糖尿病患者排除糖尿病酮症酸中毒等急性并发症,以及严重的糖尿病肾病、视网膜病变等影响全身状况的慢性并发症。

本研究经河北省眼科医院伦理委员会审查批准(伦理审查号:2022LW10),所有参与者在入组前均签署知情同意书,研究过程严格遵循《赫尔辛基宣言》的伦理原则。

2 方法

2.1 泪液样本采集 泪液样本采集于术前 3 d 完成,采集前患者停止眼部用药至少 24 h,采样时间为上午 9:00-11:00。患者采样前需休息 15 min,避免眼部揉搓及滴用眼药水。使用微量玻璃毛细管从下睑结膜穹隆部采集 10~20 μ L 泪液,立即转移至低蛋白吸附 EP 管中,置于干冰中保存并于 30 min 内转入-80 $^{\circ}$ C 超低温冰箱储存。同时收集患者临床资料,包括年龄、性别、糖尿病病程、糖化血红蛋白水平、白内障分级及用药史。糖尿病患者另外记录胰岛素使用情况和并发症。采集的泪液样本分别用于宏基因组测序和炎症因子检测,泪液炎症因子 IL-1 β 、TNF- α 、浓度采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测。

2.2 DNA 提取与质控 样本解冻后使用 QIAamp DNA Mini Kit 进行基因组 DNA 提取,提取过程中设置空白对照,DNA 提取完成后立即进行质量评估,使用 Qubit 4.0 荧光定量仪检测 DNA 浓度,浓度 ≥ 10 ng/ μ L,总量 ≥ 1 μ g 以满足后续文库构建需求。通过

1%琼脂糖凝胶电泳评估 DNA 完整性,使用 NanoDrop 分光光度计检测 DNA 纯度, A_{260}/A_{280} 比值控制在 1.8~2.0 范围内, A_{260}/A_{230} 比值 >1.8 ,确保 DNA 样本无蛋白质和有机溶剂残留。所有 DNA 样本分装保存于 -20°C ,避免反复冻融对 DNA 质量的影响。

2.3 宏基因组测序 使用 Nextera XT DNA Library Prep Kit 构建测序文库,DNA 样本经超声波随机打断至 350 bp 左右片段,添加测序接头和条形码标签进行 PCR 扩增。文库质量通过 Agilent 2100 生物分析仪检测,确保片段大小分布符合要求,文库浓度 $\geq 2\text{ ng}/\mu\text{L}$ 。测序在 Illumina NovaSeq 6000 平台进行,采用双端 150 bp 测序策略,每个样本测序深度 $\geq 10\text{ Gb}$ 以保证足够的微生物基因组覆盖度。测序过程中监控 Q30 质量值 $\geq 85\%$,测序完成后生成 FASTQ 格式的原始数据文件,通过 FastQC 软件进行初步质量评估。

2.4 生物信息学分析 原始测序数据使用 Trimmomatic 软件去除低质量序列和接头序列,质量值阈值设为 Q20,最小序列长度 50 bp。通过 BWA 软件将质控后序列比对人类参考基因组(GRCh38),去除宿主 DNA 污染。微生物物种分类注释采用 MetaPhlAn4 软件,基于物种特异性标记基因进行分类和相对丰度定量。使用 Kraken2 结合 Bracken 进行补充验证,提高物种注释的准确性。计算 α 多样性指数包括 Shannon 指数、Simpson 指数和 Chao1 指数,采用 Bray-Curtis 距离矩阵进行 β 多样性分析。功能基因注释通过 DIAMOND 软件比对 KEGG 数据库完成,使用 HUMAnN3 流程分析代谢通路丰度。重点关注糖代谢、脂代谢、氨基酸代谢及炎症免疫相关通路的差异表达。

3 统计学分析

采用 R 语言(版本 4.3.0)进行统计分析。连续变量采用 Shapiro-Wilk 检验评估正态性,正态分布资料以均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,采用独立样本 t 检验;非正态分布资料以中位数(四分位数间距)表示,采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以频数(百分比)表示,采用卡方检验或 Fisher 精确检验。微生物 α 多样性指数比较采用 Mann-Whitney U 检验, β 多样性差异采用 PERMANOVA 分析评估组间显著性。使用 LEfSe 分析筛选两组间差异显著的标志性物种,LDA 阈值设为 2.0。Spearman 相关分析探讨糖化血红蛋白水平与关键微生物指标的关联性。泪液炎症因子浓度比较采用 Mann-Whitney U 检验,炎症因子与微生物指标的相关性采用 Spearman 相关分析。多重比较校正采用 Benjamini-Hochberg 方法控制假发现率。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结果

1 一般资料

糖尿病组和对照组平均年龄组间无显著差异($t=1.147, P=0.256$),性别分布无显著差异($\chi^2=0.067, P=0.796$)。糖尿病组患者平均病程 8.42 ± 4.18 年,糖化血红蛋白平均水平(7.58 ± 0.79)%,空腹血糖 $8.94\pm 2.13\text{ mmol/L}$,均显著高于对照组的(5.41 ± 0.32)%($t=13.726, P<0.01$)和 $5.19\pm 0.42\text{ mmol/L}$ ($t=8.967, P<0.01$)。2 组白内障分级分布差异无统计学意义($\chi^2=2.134, P=0.344$)。见表 1。

表 1 2 组患者基线特征比较
Table 1 Comparison of baseline characteristics of patients between the two groups

特征	糖尿病组 (n=30)	对照组 (n=30)	统计量	P 值
年龄(岁)	66.83 ± 8.21	64.52 ± 7.94	$t=1.147$	0.256
男性[n(%)]	16(53.3)	15(50.0)	$\chi^2=0.067$	0.796
糖化血红蛋白(%)	7.58 ± 0.79	5.41 ± 0.32	$t=13.726$	<0.01
空腹血糖(mmol/L)	8.94 ± 2.13	5.19 ± 0.42	$t=8.967$	<0.01
胰岛素使用[n(%)]	13(43.3)	0(0.0)	-	-
白内障分级 [n(%)]			$\chi^2=2.134$	0.344
Ⅱ级	12(40.0)	15(50.0)		
Ⅲ级	12(40.0)	12(40.0)		
Ⅳ级	6(20.0)	3(10.0)		

2 眼表微生物群落多样性比较

α 多样性分析显示,糖尿病组眼表微生物群落多样性显著低于对照组(图 1)。Shannon 多样性指数糖尿病组 $2.35(2.05\sim 2.63)$ 显著低于对照组 $3.17(2.91\sim 3.44)$,差异有统计学意义($Z=-5.872, P<0.01$)。Simpson 多样性指数糖尿病组为 $0.74(0.67\sim 0.81)$ 低于对照组 $0.89(0.84\sim 0.94)$,2 组差异显著($Z=-5.234, P<0.01$)。Chao1 丰富度指数糖尿病组为 $155.23(137.45\sim 175.67)$ 显著低于对照组为 $201.78(178.23\sim 226.45)$ ($Z=-4.927, P<0.01$)。 β 多样性分析采用 Bray-Curtis 距离进行主坐标分析(PCoA),结果显示 2 组眼表微生物群落结构存在显著差异(图 2)。PERMANOVA 分析结果表明组间差异有统计学意义($F=6.847, R^2=0.106, P<0.01$),表明糖尿病显著影响眼表微生物群落的整体组成结构。

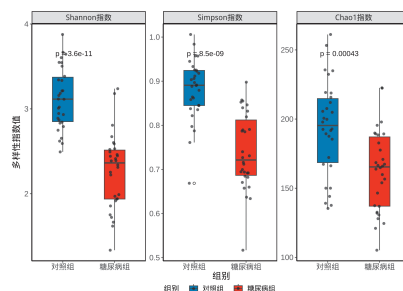


图 1 两组患者眼表微生物 α 多样性比较
Fig. 1 Comparison of α -diversity of ocular surface microorganisms between the two groups of patients

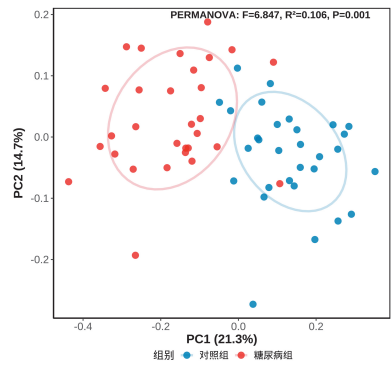
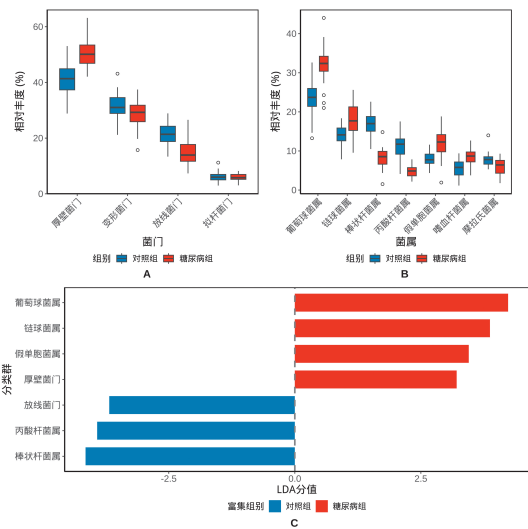


图 2 基于 Bray-Curtis 距离的主坐标分析 (PCoA)
Fig. 2 Principal coordinate analysis (PCoA) based on Bray-Curtis distance

3 眼表微生物物种组成差异

门水平分析显示 2 组眼表微生物群落主要菌门分布上存在显著差异(图 3A)。糖尿病组厚壁菌门相对丰度 51.87% (47.23%~56.41%), 显著高于对照组 40.96% (36.84%~45.12%) ($Z=-4.623, P<0.01$)。放线菌门在糖尿病组相对丰度 13.84% (11.67%~16.28%) 显著低于对照组 21.73% (18.92%~24.56%) ($Z=4.791, P<0.01$)。变形菌门和拟杆菌门在 2 组间无显著差异。见表 2。

表 2 2 组患者眼表微生物门水平组成比较 Table 2 Comparison of ocular surface microbial phylum composition between the two groups of patients				
菌门	糖尿病组(n=30)	对照组(n=30)	Z 值	P 值
厚壁菌门(%)	51.87(47.23~56.41)	40.96(36.84~45.12)	-4.623	<0.01
变形菌门(%)	27.94(24.67~31.21)	31.15(27.89~34.41)	1.847	0.065
放线菌门(%)	13.84(11.67~16.28)	21.73(18.92~24.56)	4.791	<0.01
拟杆菌门(%)	6.35(4.92~7.78)	6.16(4.73~7.59)	-0.324	0.746



A2 组患者眼表微生物门水平组成比较 B 两组患者眼表微生物属水平主要菌属组成比较 C LEfSe 分析识别的差异生物标志物
图 3 眼表微生物物种组成差异分析
Fig. 3 Analysis of differences in ocular surface microbial species composition

属水平分析(图 3B),糖尿病组葡萄球菌属相对丰度 30.85% (26.42%~35.17%) 显著高于对照组 23.76% (20.14%~27.39%) ($Z=-3.847, P<0.01$)。链球菌属在糖尿病组 17.91% (15.23%~20.58%) 高于对照组的 13.67% (11.84%~15.51%) ($Z=-3.252, P<0.01$)。假单胞菌属在糖尿病组相对丰度 11.73% (8.95%~14.52%) 显著高于对照组的 7.86% (6.21%~9.51%) ($Z=-3.419, P<0.01$)。相比之下,有益共生菌在糖尿病组中显著减少,棒状杆菌属在糖尿病组相对丰度 9.14% (7.32%~10.96%) 显著低于对照组 15.84% (12.67%~19.01%) ($Z=4.186, P<0.01$);丙酸杆菌属在糖尿病组 5.28% (3.84%~6.72%) 低于对照组 10.93% (8.45%~13.41%) ($Z=5.024, P<0.01$)。见表 3。

表 3 2 组患者眼表微生物属水平主要菌属比较 Table 3 Comparison of the main bacterial genera at the ocular surface microbial level between the two groups of patients				
菌属	糖尿病组(n=30)	对照组(n=30)	Z 值	P 值
葡萄球菌属(%)	30.85(26.42~35.17)	23.76(20.14~27.39)	-3.847	<0.01
链球菌属(%)	17.91(15.23~20.58)	13.67(11.84~15.51)	-3.252	<0.01
棒状杆菌属(%)	9.14(7.32~10.96)	15.84(12.67~19.01)	4.186	<0.01
丙酸杆菌属(%)	5.28(3.84~6.72)	10.93(8.45~13.41)	5.024	<0.01
假单胞菌属(%)	11.73(8.95~14.52)	7.86(6.21~9.51)	-3.419	<0.01

LEfSe 分析进一步识别 2 组间的生物标志物,糖尿病组的特征性菌群包括葡萄球菌属(LDA=4.23)、链球菌属(LDA=3.87)和假单胞菌属(LDA=3.45),这些菌属多与机会性感染相关。对照组的特征性菌群主要为棒状杆菌属(LDA=4.15)和丙酸杆菌属(LDA=3.92),这些菌属通常为眼表有益共生菌,具有维持微生态平衡的作用。见图 3C。

4 功能基因组差异分析

糖代谢相关通路在糖尿病组显著上调 6.78% (6.12%~7.44%) vs 5.79% (5.21%~6.37%) ($Z=-3.142, P<0.01$)。磷酸戊糖途径在糖尿病组 2.41% (2.05%~2.77%) 显著高于对照组 1.92% (1.68%~2.16%) ($Z=-3.387, P<0.01$)。半乳糖代谢通路也表现出类似趋势,糖尿病组为 3.09% (2.65%~3.53%), 对照组为 2.48% (2.19%~2.77%) ($Z=-2.964, P<0.01$)。见表 4。

脂代谢通路在糖尿病组呈现下调趋势,脂肪酸合成通路相对丰度糖尿病组 4.18% (3.72%~4.64%) 低于对照组 5.12% (4.58%~5.66%) ($Z=2.891, P<0.01$)。脂肪酸降解通路糖尿病组 3.52% (3.15%~3.89%) 显著低于对照组 4.48% (4.01%~4.95%) ($Z=2.746, P<0.01$)。氨基酸代谢功能整体下降,氨基酸合成通路糖尿病组 8.94% (7.89%~9.99%) 显著低于对照组 10.57% (9.23%~11.91%) ($Z=$

2.658, $P < 0.01$)。见表4。

表4 2组患者眼表微生物功能基因组差异分析
Table 4 Analysis of functional genomic differences in ocular surface microorganisms between the two groups of patients

代谢通路	糖尿病组(n=30)	对照组(n=30)	Z值	P值
糖代谢				
糖酵解(%)	6.78(6.12~7.44)	5.79(5.21~6.37)	-3.142	0.002
磷酸戊糖途径(%)	2.41(2.05~2.77)	1.92(1.68~2.16)	-3.387	0.001
半乳糖代谢(%)	3.09(2.65~3.53)	2.48(2.19~2.77)	-2.964	0.003
脂代谢				
脂肪酸合成(%)	4.18(3.72~4.64)	5.12(4.58~5.66)	2.891	0.004
脂肪酸降解(%)	3.52(3.15~3.89)	4.48(4.01~4.95)	2.746	0.006
氨基酸代谢				
氨基酸合成(%)	8.94(7.89~9.99)	10.57(9.23~11.91)	2.658	0.008
LPS合成(%)	1.82(1.56~2.08)	1.21(1.03~1.39)	-3.524	0.001
炎症免疫				
生物膜形成(%)	2.49(2.16~2.82)	1.69(1.45~1.93)	-3.667	0.001
毒力因子(%)	3.68(3.24~4.12)	2.21(1.89~2.53)	-4.125	0.001
抗氧化系统(%)	2.91(2.54~3.28)	4.08(3.58~4.58)	3.892	0.001

炎症免疫相关通路在糖尿病组显著激活,脂多糖(LPS)合成通路相对丰度糖尿病组 1.82%(1.56%~2.08%)显著高于对照组 1.21%(1.03%~1.39%)($Z = -3.524, P < 0.01$)。生物膜形成相关基因糖尿病组 2.49%(2.16%~2.82%)显著高于对照组的 1.69%(1.45%~1.93%)($Z = -3.667, P < 0.01$)。毒力因子相关基因在糖尿病组 3.68%(3.24%~4.12%)显著高于对照组的 2.21%(1.89%~2.53%)($Z = -4.125, P < 0.01$)。抗氧化系统功能在糖尿病组受损,相对丰度为 2.91%(2.54%~3.28%),显著低于对照组的 4.08%(3.58%~4.58%)($Z = 3.892, P < 0.01$)。见图4。

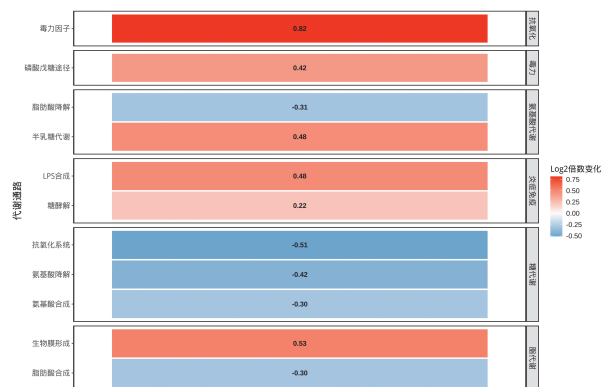


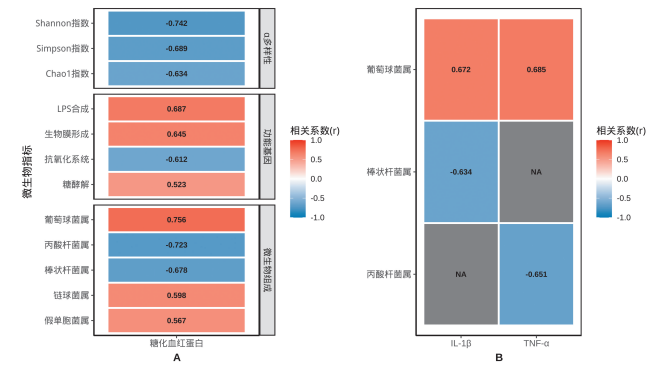
图4 2组患者眼表微生物功能基因组差异热图显示糖尿病组糖代谢、炎症免疫和毒力相关通路上调(红色),脂代谢、氨基酸代谢和抗氧化通路下调(蓝色)

Fig. 4 Heatmap of ocular surface microbial functional genomic differences between the two groups of patients showed that glucose metabolism, inflammatory immunity, and virulence-related pathways were upregulated (red), while lipid metabolism, amino acid metabolism, and antioxidant pathways were downregulated (blue) in the diabetic group

5 相关性分析

Spearman 相关分析表明糖化血红蛋白水平与眼表微生物群落特征之间的存在密切关联(图5)。糖化血红蛋白与 Shannon 指数呈显著负相关($r = -0.742$,

$P < 0.01$),与 Simpson 指数($r = -0.689, P < 0.01$)和 Chao1 指数($r = -0.634, P < 0.01$)均呈显著负相关。



A 糖化血红蛋白与眼表微生物指标的相关性 B 泪液炎症因子与主要菌属的相关性

图5 Spearman 相关分析结果
Fig. 5 Spearman correlation analysis results

糖化血红蛋白与机会性致病菌呈显著正相关,葡萄球菌属相对丰度与糖化血红蛋白水平呈强正相关($r = 0.756, P < 0.01$),链球菌属也表现出相似趋势($r = 0.598, P < 0.01$),假单胞菌属同样与糖化血红蛋白正相关($r = 0.567, P < 0.01$)。相反,有益共生菌与糖化血红蛋白呈负相关,棒状杆菌属相对丰度与糖化血红蛋白呈显著负相关($r = -0.678, P < 0.01$),丙酸杆菌属也表现出强负相关($r = -0.723, P < 0.01$)。此外,糖化血红蛋白与致病相关通路呈正相关,糖酵解通路与糖化血红蛋白呈中等正相关($r = 0.523, P < 0.01$),LPS 合成通路呈强正相关($r = 0.687, P < 0.01$),生物膜形成相关基因也与糖化血红蛋白正相关($r = 0.645, P < 0.01$)。而抗氧化系统功能与糖化血红蛋白呈显著负相关($r = -0.612, P < 0.01$)。

6 泪液炎症因子检测

结果显示,糖尿病组 IL-1 β 水平为 45.8(38.2~53.4) pg/mL,显著高于对照组的 28.3(23.7~32.9) pg/mL($Z = -4.825, P < 0.01$)。TNF- α 水平糖尿病组为 38.6(31.4~45.8) pg/mL,高于对照组的 22.1(18.3~25.9) pg/mL($Z = -4.637, P < 0.01$)。相关性分析显示,IL-1 β 水平与葡萄球菌属丰度呈显著正相关($r = 0.672, P < 0.01$),与棒状杆菌属丰度呈负相关($r = -0.634, P < 0.01$)。TNF- α 水平与葡萄球菌属丰度正相关($r = 0.685, P < 0.01$),与丙酸杆菌属丰度负相关($r = -0.651, P < 0.01$)。

讨论

本研究通过宏基因组测序技术发现糖尿病显著改变了眼表微生物的多样性、组成结构、功能基因组。Shannon 指数、Simpson 指数和 Chao1 指数的同步下降表明糖尿病不仅减少了眼表微生物的物种丰富度,

也降低了群落的均匀度。这种多样性丧失与糖尿病患者的血糖环境、免疫功能异常以及氧化应激增加密切相关^[12-14]。微生物多样性的降低往往伴随生态位空缺,为机会性致病菌的定植和增殖创造了条件^[15]。

葡萄球菌属(*Staphylococcus*)相对丰度的显著增加具有重要临床意义,该菌属是眼内炎最常见的病原菌之一^[16-17]。表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌在血糖环境下毒力基因表达上调,感染风险增加^[18]。本研究亦发现链球菌属丰度的增加,该菌属在糖尿病患者中常表现为更强的侵袭性^[19]。相比之下,*Corynebacterium*(棒状杆菌)属和*Propionibacterium*(丙酸杆菌)属等有益共生菌的减少削弱了眼表的天然防御屏障。这些有益菌通过产生抗菌肽、竞争性抑制和维持局部pH平衡等机制发挥保护作用^[20-21],其丰度下降为病原菌定植提供了机会。尽管两组在年龄和性别方面无显著差异,但糖尿病患者的病程平均超过8年,提示长期代谢紊乱对眼表微生态具有累积性影响;糖化血红蛋白较高的患者更易出现群落多样性降低及机会致病菌优势定植,可能与慢性炎症状态持续存在有关。

糖代谢通路上调反映了微生物对高血糖环境的适应性反应。糖酵解和磷酸戊糖途径的激活使微生物能够更有效地利用葡萄糖作为碳源,这种代谢优势可能是某些菌属在糖尿病患者眼表占据优势地位的重要原因^[22-24]。脂代谢和氨基酸代谢功能的下调可能与糖尿病患者营养代谢紊乱有关,过度依赖糖类而忽视脂类代谢^[25]。

LPS合成通路上调表明糖尿病患者眼表存在更高的内毒素累积,这可能加剧局部炎症反应并增加术后感染风险^[26]。生物膜形成相关基因的丰度增加解释了糖尿病患者感染难以清除的分子机制,因为生物膜能够保护细菌免受抗生素和免疫系统的攻击^[27]。毒力因子基因的富集进一步证实了糖尿病眼表微生物致病性的增强,抗氧化系统功能的受损可能与糖尿病患者氧化应激增加有关,微生物抗氧化能力的下降可能加剧眼表氧化损伤^[28]。本研究检测的泪液炎症因子进一步证实了这一机制,IL-1 β 和TNF- α 水平的升高与机会性致病菌丰度的增加密切相关,表明局部炎症环境与微生物失调形成恶性循环。

糖化血红蛋白与各项微生物指标的强相关性证实了血糖控制水平对眼表微生态的直接影响,糖化血红蛋白7.0%作为微生态变化临界点为糖尿病患者术前风险分层提供了新的生物标志物。

糖尿病患者白内障手术前应进行眼表微生物风险评估,特别是糖化血红蛋白 $\geq 7.0\%$ 的患者。术前可考虑使用益生菌或益生元干预恢复眼表微生态平衡。本

研究揭示的糖尿病对眼表微生物群落的多层面影响为开发基于微生态调控的新型治疗策略奠定了基础。

【参考文献】

- [1] Zilliox MJ, Bouchard CS. The microbiome, ocular surface, and corneal disorders [J]. Am J Pathol, 2023, 193(11):1648-1661.
- [2] 孙晓雯, 黄悦, 张晓敏. 眼表微生物群及其与眼表疾病的关系[J]. 中华实验眼科杂志, 2023, 41(10):1038-1042.
- [3] Peter VG, Morandi SC, Herzog EL, et al. Investigating the ocular surface microbiome: What can it tell us? [J]. Clin Ophthalmol, 2023, 17(1):259-271.
- [4] Cioana M, Deng J, Nadarajah A, et al. Global prevalence of diabetic retinopathy in pediatric type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis [J]. JAMA Netw Open, 2023, 6(3):e231887.
- [5] Zhou Z, Sun B, Yu D, et al. Gut microbiota: An important player in type 2 diabetes mellitus [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12(1):834485.
- [6] 曹姝贤, 刘冬, 逯素梅. 代谢性疾病的表现转录组学研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2025, 20(5):661-665, 660.
- [7] Crudele L, Gadaleta RM, Cariello M, et al. Gut microbiota in the pathogenesis and therapeutic approaches of diabetes [J]. EBioMedicine, 2023, 97(1):104821.
- [8] Nibali L, Gkraniias N, Mainas G, et al. Periodontitis and implant complications in diabetes [J]. Periodontol, 2000, 2022, 90(1):88-105.
- [9] 许衍辉, 陈娅, 李楠, 等. 高度近视性与年龄相关性白内障患者泪液微生物构成差异研究[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(4):417-423.
- [10] Althiabi S, Aljbreen AJ, Alshutily A, et al. Postoperative endophthalmitis after cataract surgery: An update [J]. Cureus, 2022, 14(2):e22003.
- [11] Scarano C, Veneruso I, De Simone RR, et al. The third-generation sequencing challenge: Novel insights for the omic sciences [J]. Biomolecules, 2024, 14(5):568.
- [12] 陈章玲. 糖尿病患者眼表和房水微生物组学分析研究[D]. 江苏:南京医科大学, 2023.
- [13] Chen Z, Lin S, Xu Y, et al. Unique composition of ocular surface microbiome in the old patients with dry eye and diabetes mellitus in a community from Shanghai, China [J]. BMC Microbiol, 2024, 24(1):19.
- [14] 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]. J Appl Microbiol, 2023, 134(5):lxad096.
- [15] Caballero-Flores G, Pickard JM, Nunez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation [J]. Nat Rev Microbiol, 2023, 21(6):347-360.
- [16] Gaur N, Takkar B, Chandra P, et al. Clinical profile, antibiotic resistance and outcomes in bacterial endophthalmitis: coagulase-negative *Staphylococcus* endophthalmitis as compared to other organisms [J]. Cureus, 2024, 16(2):e53532.

- Lancet, 2018, 392(10141): 75-87.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国医师协会急诊医师分会, 等. 中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识 [J]. 中华急诊医学杂志, 2020, 29(7): 885-895.
- [11] Chu C, Wang X, Yang C, et al. Neutrophil extracellular traps drive intestinal microvascular endothelial ferroptosis by impairing Fundc1-dependent mitophagy [J]. Redox Biol, 2023, 67: 102906.
- [12] 唐苏予. 早期液体复苏治疗对严重脓毒症大鼠肠道微生态的影响研究[D]. 石河子大学, 2018.
- [13] Wrobeln A, Jagers J, Quinting T, et al. Albumin-derived perfluorocarbon-based artificial oxygen carriers can avoid hypoxic tissue damage in massive hemodilution [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 11950.
- [14] Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, et al. Intestinal mucosal lesion in low-flow states. I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal [J]. Arch Surg, 1970, 101(4): 478-483.
- [15] Liu Z, Jiang J, Dai W, et al. MicroRNA-674-5p induced by HIF-1 α targets XBP-1 in intestinal epithelial cell injury during endotoxemia [J]. Cell Death Discov, 2020, 6: 44.
- [16] Wu F, Wuri G, Fang B, et al. Alleviative mechanism and effect of *Bifidobacterium animalis*A6 on dextran sodium sulfate-induced ulcerative colitis in mice [J]. Food Sci Nutr, 2023, 11(2): 892-902.
- [17] Gao K, Ren X, Chen C, et al. Oral administration of *Bifidobacterium longum* WHH2270 ameliorates type 2 diabetes in rats [J]. J Food Sci, 2023, 88(9): 3967-3983.
- [18] Zhong W, Wu K, Long Z, et al. Gut dysbiosis promotes prostate cancer progression and docetaxel resistance via activating NF- κ B-IL6-STAT3 axis [J]. Microbiome, 2022, 10(1): 94.
- [19] 戴昱婕, 胡婷婷, 孙捷睿, 等. 吡喹酮对脂多糖诱导脓毒症小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 中国病原生物学杂志, 2024, 19(10): 1123-1128.
- [20] Li Q, Wang C, Tang C, et al. Therapeutic modulation and reestablishment of the intestinal microbiota with fecal microbiota transplantation resolves sepsis and diarrhea in a patient [J]. Am J Gastroenterol, 2014, 109(11): 1832-1834.
- [21] 史海燕, 徐梅先, 耿文锦, 等. 不同液体复苏策略对脓毒症患者肠道菌群及预后的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2024, 49(11): 1467-1471.
- [22] Wang Z, Huang J, Zhao P. Unveiling the therapeutic potential of probiotics in sepsis: A review [J]. Food Sci Nutr, 2025, 13(6): e70364.
- [23] McIntyre MK, Winkler CJ, Gomez BI, et al. The Effect of burn resuscitation volumes on the gut microbiome in a swine model [J]. Shock, 2020, 54(3): 368-376.
- [24] 程荣叶, 李树东, 秦达, 等. 干酪乳杆菌刺激小鼠肠道的转录组学分析[J]. 微生物学杂志, 2023, 43(4): 61-73.
- [25] Chen TA, Chuang YT, Pai SC, et al. The potential of probiotics in reducing ventilator-associated pneumonia: A literature-based analysis [J]. Microorganisms, 2025, 13(4): 856.

【收稿日期】 2025-04-28 【修回日期】 2025-07-12

(上接 1419 页)

- [17] Soon MY, Allen PJ, Dawkins RCH. Cytokine expression in staphylococcal and streptococcal endophthalmitis [J]. Biomed Hub, 2022, 7(2): 88-98.
- [18] O'Connor MJ, Bartler AV, Ho KC, et al. Understanding *Staphylococcus aureus* in hyperglycaemia: A review of virulence factor and metabolic adaptations [J]. Wound Repair Regen, 2024, 32(5): 661-670.
- [19] Keogh RA, Haerberle AL, Langouet-Astrie CJ, et al. Group B *Streptococcus* adaptation promotes survival in a hyperinflammatory diabetic wound environment [J]. Sci Adv, 2022, 8(45): eadd3221.
- [20] Tegegne BA, Kebede B. Probiotics, their prophylactic and therapeutic applications in human health development: A review of the literature [J]. Heliyon, 2022, 8(6): e09725.
- [21] Mazziotta C, Tognon M, Martini F, et al. Probiotics mechanism of action on immune cells and beneficial effects on human health [J]. Cells, 2023, 12(1): 184.
- [22] 李青博, 邵彦. 代谢组学在糖尿病视网膜病变中的研究进展[J]. 中华眼底病杂志, 2023, 39(6): 510-514.
- [23] Zhao J, Yao Y, Li D, et al. Metagenome and metabolome insights into the energy compensation and exogenous toxin degradation of gut microbiota in high-altitude rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. NPJ Biofilms Microbi, 2023, 9(1): 20.
- [24] Gong H, Zeng R, Li Q, et al. The profile of gut microbiota and central carbon-related metabolites in primary angle-closure glaucoma patients [J]. Int Ophthalmol, 2022, 42(6): 1927-1938.
- [25] Zhu H, Bai M, Xie X, et al. Impaired amino acid metabolism and its correlation with diabetic kidney disease progression in type 2 diabetes mellitus [J]. Nutrients, 2022, 14(16): 3345.
- [26] Zhang L, Zhang Y, Liu J, et al. Association of lipopolysaccharide-toll-like receptor 4 signaling and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2022, 15(1): 3143-3152.
- [27] Wang X, Liu M, Yu C, et al. Biofilm formation: mechanistic insights and therapeutic targets [J]. Mol Biomed, 2023, 4(1): 49.
- [28] Peng ML, Fu Y, Wu CW, et al. Signaling pathways related to oxidative stress in diabetic cardiomyopathy [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13(1): 907757.

【收稿日期】 2025-06-03 【修回日期】 2025-08-25