

经鼻内镜下泪囊鼻腔吻合手术前后结膜囊菌群变化

朱江, 刘太祥, 江兵

遵义医科大学附属医院 眼科, 贵州 遵义 563100

摘要:目的 探讨经鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术前后术眼与健侧眼结膜囊菌群的变化规律, 为术后内眼手术时机的选择提供理论依据。方法 选取行经鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术患者 16 例 (32 眼), 并采集受试者双眼结膜囊拭子, 所有患者均进行一般细菌培养, 随机选取 3 例患者的双眼结膜囊样本进行 16S rRNA 测序。结果 细菌培养结果显示, 术眼细菌培养阳性率由术前的 10/16 眼 (62.50%) 在术后第 2 天下降至 2/16 眼 (12.50%) ($P=0.001$); 菌群数从术前的 34 个在术后第 1 天下降至 20 个, 第 2 天下降至 2 个, 并在后续随访期间保持阴性状态。16S rRNA 测序结果显示, 结膜囊菌群 α 多样性分析中, Pielou 指数的时间主效应具有统计学意义 ($P=0.031$), β 多样性差异无统计学意义。结论 经鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术可有效降低术眼结膜囊的菌群丰度, 对健侧眼菌群影响较小。术后术眼菌群负荷的下降有助于降低感染风险, 为后续内眼手术时机的选择提供了微生物学依据。

关键词:泪囊鼻腔吻合术; 结膜囊菌群; 16S rRNA 测序

中图分类号: R777.2; R765.9

文献标志码: A

文章编号: 1673-3770(2026)01-0013-08

引用格式:朱江, 刘太祥, 江兵. 经鼻内镜下泪囊鼻腔吻合手术前后结膜囊菌群变化[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2026, 40(1):13-20. ZHU Jiang, LIU Taixiang, JIANG Bing. Changes in conjunctival sac microbiota before and after endoscopic dacryocystorhinostomy[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2026, 40(1):13-20.

Changes in conjunctival sac microbiota before and after endoscopic dacryocystorhinostomy

ZHU Jiang, LIU Taixiang, JIANG Bing

Department of Ophthalmology, Affiliated Hospital Of Zunyi Medical University, Zunyi 563000, Guizhou, China

Abstract: Objective This study aimed to characterise the temporal changes in the conjunctival sac microbiota of both the operated and contralateral eyes following endoscopic dacryocystorhinostomy (EN-DCR), and to provide microbiological evidence to optimise the timing of subsequent intraocular procedures. **Methods** This study included 16 patients (32 eyes) who underwent EN-DCR at our institution. Bilateral conjunctival sac swabs were collected from each patient and processed for conventional bacterial culture. In addition, 16S rRNA gene sequencing was conducted on samples obtained from three randomly selected patients. **Results** In the operated eyes, the rate of positive bacterial cultures declined significantly from 10/16 (62.5%) preoperatively to 2/16 (12.5%) on postoperative day 2 ($P=0.001$). The number of bacterial species decreased from 34 preoperatively to 20 on postoperative day 1 and to 2 on day 2, and remained sterile throughout the subsequent follow-up period. 16S rRNA gene sequencing revealed significant temporal changes in alpha diversity, as measured by the Pielou index ($P=0.031$), while β diversity remained statistically unchanged over time. **Conclusions** EN-DCR leads to a marked reduction in the bacterial evenness within the conjunctival sac of the operated eye, with negligible effect on the contralateral eye. The postoperative decrease in microbial load may mitigate the risk of infection and provides microbiological evidence to guide the timing of subsequent intraocular procedures.

Key words: Endoscopic dacryocystorhinostomy; Conjunctival sac microbiota; 16SrRNA sequencing

临床实践中, 鼻泪管阻塞 (nasolacrimal duct obstruction, NLDO) 是泪液排出系统常见的疾病之一。泪液排出系统受累会导致结膜囊菌群的组成发生重大变化^[1], 导致潜在致病细菌过度生长^[2]。当患者在泪液排出系统功能障碍的情况下, 进行内眼

手术或角膜手术, 可能会导致角膜炎或眼内炎等术后并发症^[1]。因此, 患有 NLDO 的患者应在接受眼内手术前进行治疗以减少术后发生眼内炎的风险, 这一观点在临床上已被广泛接受^[3]。但是在临床实践中, NLDO 手术治疗后何时可以进行下一步手

术治疗尚未形成临床指南。

NLDO 手术治疗后结膜囊菌群正常化时间的影响因素是多方面的,正常眼表和受感染眼的菌群差异受患者年龄、免疫状况、地理位置和周围气候等多种因素影响^[4]。尽管已有学者对相关方面进行了研究,但目前对于“正常化”的标准仍无统一定义^[1,3]。据报道^[5-7],结膜囊菌群在泪囊鼻腔吻合术(dacryocystorhinostomy, DCR)后几周内恢复正常。然而,本课题前期研究结果显示,DCR 术后术眼结膜囊内细菌丰度和菌群多样性在短时间内迅速下降,其变化过程明显早于文献中建议的等待下一步内眼手术的时间间隔。基于此,本研究旨在进一步对经鼻内镜下泪囊鼻腔吻合术(endoscopic dacryocystorhinostomy, EN-DCR)患者结膜囊菌群进行取样,在传统细菌培养的基础上,辅以高通量测序技术,对泪道手术患者术前、术后结膜囊菌群进行连续性采样,进一步分析泪液排出系统受累患者结膜囊菌群分布特征以及术后结膜囊菌群正常化的最短时间,以期明确需要行内眼手术患者所需的间隔时间,缩短患者住院治疗时间,改善就医体验。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2021 年 1 月 1 日至 2022 年 9 月 1 日行 EN-DCR 患者 16 例(32 眼),其中男 2 例(4 眼)、女 14 例(28 眼),所有对照眼均为同一患者自身健眼。受试者年龄(40.63±5.51)岁。

纳入标准:患有单侧慢性泪囊炎,且行 EN-DCR 手术的患者。

排除标准:①存在可导致眼部感染的眼附属器或眼表疾病(如干眼症、眼睑炎症、眼睑位置与功能异常、角膜炎、泪腺炎等),泪器肿瘤(如泪腺肿瘤、泪囊肿瘤);②有眼鼻部位外伤史或手术史,先天性解剖结构异常;③手术前局部或全身使用过抗生素、激素或免疫抑制剂;④身体其他部位有感染病灶,以及同时存在泪小管、泪总管或鼻泪管狭窄或阻塞需联合泪道激光或植管手术的患者。

本研究已通过本院伦理审查委员会批准(KLLY-2021-183),遵循《赫尔辛基宣言》原则,保护受试者权益,研究开展前已向入选患者说明取材流程以及研究目的并取得患者同意。

1.2 方法

1.2.1 取材方法

取样时间点为术前 1 d 以及术后连续 7 d,共

8 个时间点。取样者完成个人消毒后,于治疗室嘱患者取仰卧位平躺,用无菌棉签轻压患者睑缘以暴露结膜囊,拭子取材时确保不接触结膜边缘或睫毛以避免污染。取材部位应包括:术眼与健侧眼结膜囊靠近泪小点处、上下穹隆同一深度。手术均由同一位医生完成,所有患者术后均不使用抗生素。随机选取 3 例患者双眼术前及术后连续 3 d 的样本进行 16S rRNA 基因测序。随访期间评估患者术眼情况,如出现感染征象或患者自述不适则立即停止研究。研究取样方法遵循《感染性眼病细菌学检查操作专家共识(2019)》^[8]。为避免操作带来的误差,所有取材及送检过程均由同一位医师完成。

1.2.2 样本送检

需进行一般细菌培养的样本经采集后立即接种至血琼脂培养基,在 33℃~37℃ 恒温箱培养 48 h 后通过标准的细菌学实验室技术对菌群进行计数。需要进行 16S rRNA 测序的样本取材后放置于无菌试管中立即保存至 -80℃ 直至分析,测序分析由杭州联川生物技术股份有限公司完成。

1.2.3 16SrRNA 测序流程

根据十六烷基三甲基溴化铵法(cetyltrimethylammonium bromide, CTAB)进行微生物组总脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)的提取,所有样本所有经过扩增、产物回收纯化及定量。根据 Illumina(KapaBiosciences, Woburn, MA, 美国)的测序方案并使用 Agilent 2100 生物分析仪(Agilent, 美国)进行评估。将合格的各上机测序文库(Index 序列不可重复)浓度定量,并经氢氧化钠变性后上机测序;使用 NovaSeq 6000 测序仪进行 2×250 bp 的双端测序。

1.2.4 生信分析流程

基于获得的扩增子序列变体(amplicon sequence variant, ASV)和对应的丰度表,开展 α 多样性和 β 多样性分析。α 多样性分析用于评估单一样本内部微生物群落的丰富度和均匀度。本研究采用 Shannon 指数、Chao1 指数、Simpson 指数和 Pielou e 均匀度指数进行评价。Shannon 指数衡量菌群多样性和均匀度,值越高表示群落结构越复杂;Chao1 指数估算潜在物种总数,反映物种丰富度;Simpson 指数描述优势菌属所占比例,值越低表示优势菌属占比越高;Pielou e 指数反映物种均匀性,值越高说明分布越均匀。β 多样性分析用于评估不

同样本间菌群结构的差异程度。本研究采用主坐标分析(Principal Coordinates Analysis, PCoA)对 β 多样性结果进行可视化。PCoA 可将多个样本在多维距离空间中的关系降维至二维坐标系,展示样本之间菌群组成的相似性或差异性。本研究根据 ASV 特征序列,采用 SILVA 数据库(Release 138, <https://www.arb-silva.de/documentation/release138/>)进行 NT-16S 注释,并基于丰度表统计各样本中各物种的相对丰度。为进一步识别术眼与对照眼之间差异显著的菌群分类单元,使用线性判别分析效应量(linear discriminant analysis effect size, LEfSe)进行微生物标志物分析。分析结果通过两种可视化方式呈现:一是进化分支图(cladogram),用于展示差异菌群的系统发育关系,图中每个节点代表一个分类单元,从内至外依次表示门、纲、目、科、属水平,节点颜色表示该类群在哪一组中富集,颜色越深表示其线性判别分析值(linear discriminant analysis, LDA)越高、判别能力越强;二是 LDA 柱状图,用于展示显著差异菌群的 LDA 分值,反映各分类单元对组间差异的贡献效应量(effect size)。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 统计软件。计数资料以 $n(\%)$ 表示。本研究对细菌培养阳性率的多时间点比较采用 Cochran's Q 检验。 α 多样性指数采用双因素重复测量方差分析进一步析比较患者术眼和对照眼在术前 1 天及术后连续 3 天共 4 个时间点的 α 多样性变化。 β 多样性通过 weighted UniFrac、unweighted UniFrac、Bray-Curtis 和 Jaccard 4 种距离公式采用置换多元方差分析(permutational multivariate analysis of variance, PERMANOVA)检验进行分析。注物种注释的置信度阈值为 0.7, LEfSe 分析的 LDA score 预设值设定为 4, 差异具有统计学意义的标志性物种使用线性判别法筛选。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般细菌培养结果

通过一般细菌培养分析所有患者术前、术后结膜囊菌群培养情况。在随访期间,所有患者均未述特殊不适,术区无感染征象。术眼菌群数量由术前的 34 个在术后第 2 天下降至 2 个, Cochran's Q 检验提示三个时间点的细菌阳性率差异具有统计学意义($Q = 14.25, P = 0.001$), 阳

性率由术前 10/16 眼(62.50%)下降至术后第 2 天 2/16 眼(12.50%)呈现显著下降。术后第 3 天所有术眼的细菌培养结果均为阴性,并在后续随访期间保持阴性状态。

2.2 16S rRNA 基因测序结果

3 例患者的术眼和对照眼结膜囊拭子样本经 16SrRNA 基因测序后,产生了 1 597 960 条原始序列。经过上游处理中对原始序列的质量控制、拼接和接头过滤,研究最后保留了 1 471 018 条序列,平均每个样本为 61 292 条序列,最低样本序列为 29 700 条,最高样本序列为 76 438 条。

2.2.1 结膜囊菌群生物多样性

非参数检验结果显示 3 例患者各样本的 Shannon 指数、Chao1 指数、Simpson 指数和 Pielou 指数之间差异均无统计学意义(表 1)。重复测量方差分析结果(图 1)显示, Shannon 指数的时间主效应($F_{\text{time}} = 1.713, P = 0.255$)、组间主效应($F_{\text{group}} = 0.202, P = 0.677$)及时间与组间交互效应($F_{\text{interaction}} = 1.748, P = 0.250$)均无统计学意义; Chao1 指数的时间主效应($F_{\text{time}} = 0.624, P = 0.613$)、组间主效应($F_{\text{group}} = 0.003, P = 0.962$)及交互效应($F_{\text{interaction}} = 0.311, P = 0.817$)均无统计学意义; Simpson 指数的时间主效应($F_{\text{time}} = 1.097, P = 0.388$)、组间主效应($F_{\text{group}} = 0.111, P = 0.756$)及交互效应($F_{\text{interaction}} = 1.330, P = 0.311$)均无统计学意义; Pielou 指数的时间主效应($F_{\text{time}} = 4.143, P = 0.031$)具有统计学意义,提示菌群均匀性在不同时间点存在显著变化,而组间主效应($F_{\text{group}} = 0.885, P = 0.400$)及交互效应($F_{\text{interaction}} = 2.889, P = 0.079$)无统计学意义。基于 4 种距离计算公式的 β 多样性分析结果(图 2)显示,术眼与对照眼间物种组成和丰度分布差异均无统计学意义(基于 Bray-curtis 距离, $P = 0.238, R^2 = 0.049$; 基于 Jaccard 距离, $P = 0.131, R^2 = 0.052$; 基于 weighted UniFrac 距离, $P = 0.467, R^2 = 0.019$; 基于 unweighted UniFrac 距离, $P = 0.387, R^2 = 0.024$)。

表 1 患者菌群 α 多样性结果

Table 1 Alpha diversity comparison results of the patient microbiota

指标	H	自由度	P
Shannon 指数	5.595	2	0.06
Chao1 指数	1.005	2	0.61
Simpson 指数	3.785	2	0.15
Pielou 指数	4.235	2	0.12

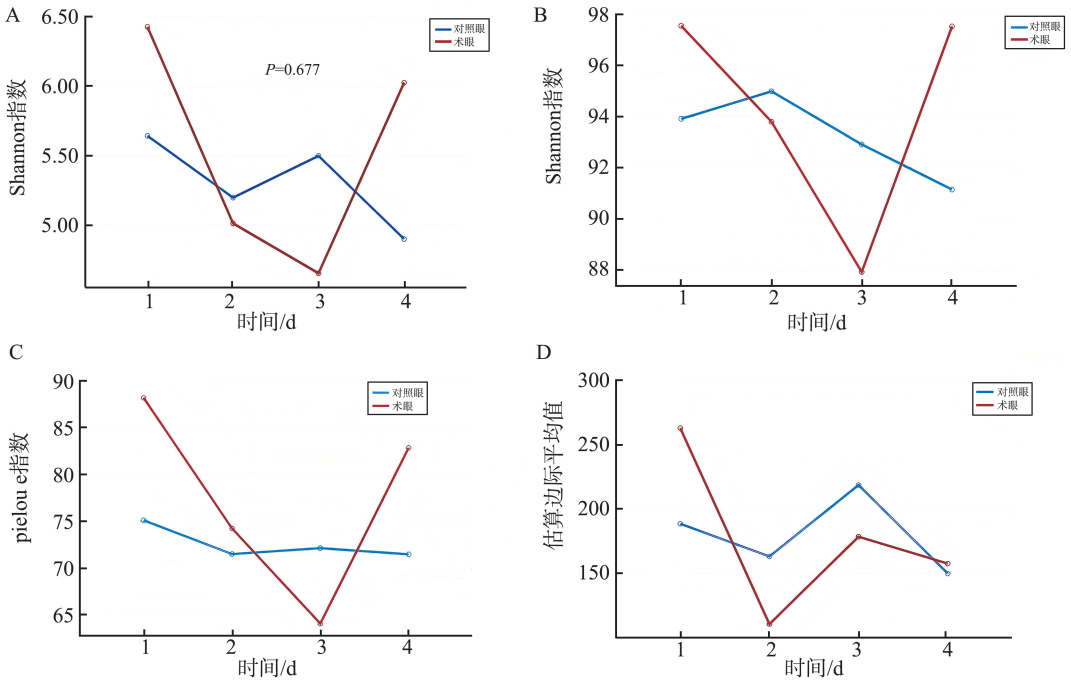


图 1 患者术眼和对照眼的 α 多样性变化趋势

A: Shannon 指数; B: Simpson 指数; C: Pielou e 指数; D: Chao1 指数

Figure 1 Temporal trends of α diversity in the operated and contralateral eyes

A: Shannon index; B: Simpson index; C: Pielou e index; D: Chao1 index

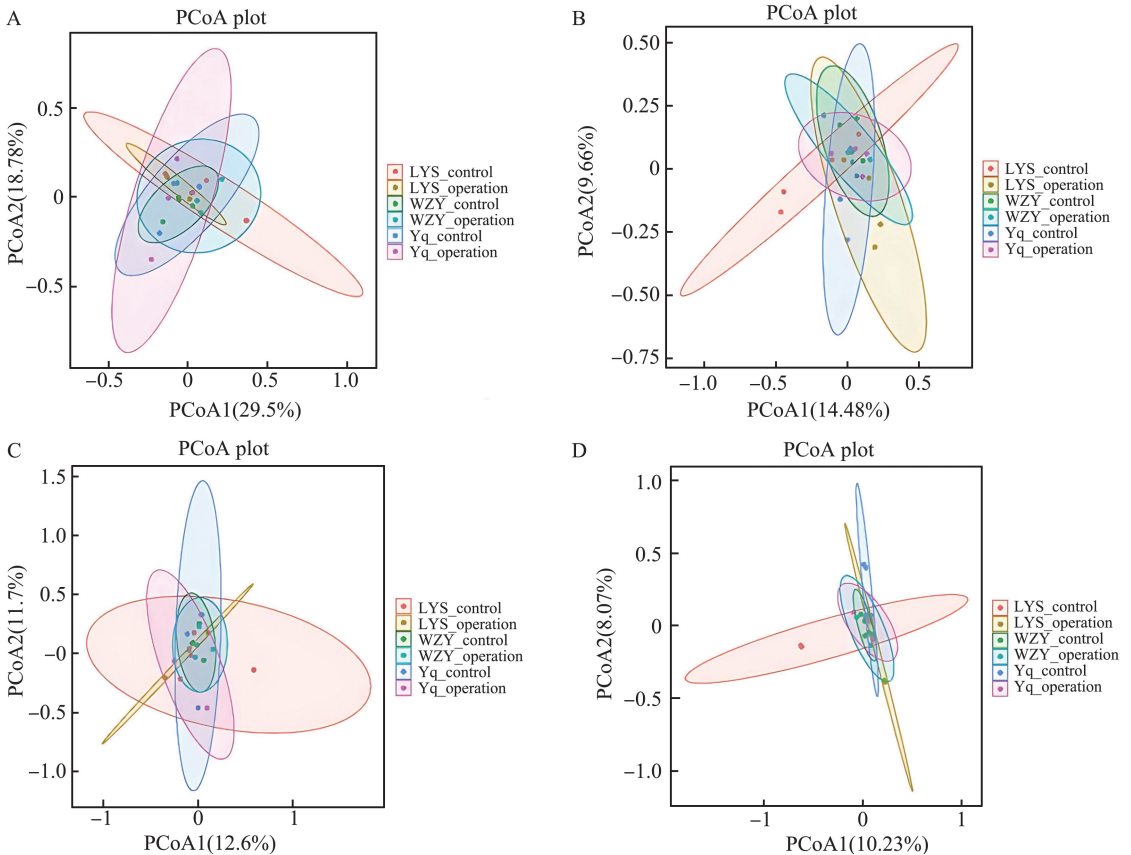


图 2 患者术眼与对照眼眼睑菌群的 PCoA 分析

A: weighted UniFrac 距离公式; B: unweighted UniFrac 距离公式; C: Bray-curtis 距离公式; D: Jaccard 距离公式

Figure 2 Principal coordinates analysis (PCoA) of eyelid microbiota in operated and contralateral eyes

A: Weighted UniFrac distance metric; B: Unweighted UniFrac distance metric; C: Bray-Curtis distance metric; D: Jaccard distance metric

2.2.2 结膜囊菌群物种注释

通过对菌群进行物种注释,分析发现 3 例患者的术眼和对照眼在术前及术后 3 天两个时间节点的菌群可被分类为 1 个界、25 个门、49 个纲、119 个目、199 个科、470 个属和 713 个种。以下仅从属水平对菌群组成和相对丰度进行结果展示(表 2、图 3),术眼术前相对丰度最高的属为志贺氏菌属(*Escherichia-Shigella*)(8.71%),其次为未分类的鼠状杆菌属(*Muribaculaceae_unclassified*)(8.1%)、阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)(3.9%)、链球菌属(*Streptococcus*)(3.88%)和拟杆菌属(*Bacteroides*)(2.42%);术后相对丰度最高的属为乳杆菌属(*Lactobacillus*)(7.04%),其次为未分类的变形菌(*Proteobacteria_unclassified*)(5.12%)、鞘氨醇单胞

菌属(*Sphingomonas*)(5.86%)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)(3.91%)和拟杆菌属(*Bacteroides*)(3.22%)。对照眼术前相对丰度最高的属为乳杆菌属(*Lactobacillus*)(12.8%),其次为志贺氏菌属(*Escherichia-Shigella*)(10.23%)、未分类的鼠状杆菌属(*Muribaculaceae_unclassified*)(6.06%)、拟杆菌属(*Bacteroides*)(4.23%)和双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)(3.89%);术后相对丰度最高的属为阿克曼氏菌属(*Akkermansia*)(10.16%),其次为志贺氏菌属(*Escherichia-Shigella*)(8.67%)、未分类的鼠状杆菌属(*Muribaculaceae_unclassified*)(8.16%)、双歧杆菌属(*Bifidobacterium*)(5.22%)和棒状杆菌属(*Corynebacterium*)(3.98%)。

表 2 术眼和对照眼在属水平的菌群相对丰度

Table 2 Relative abundance of bacterial genera in the operated and contralateral eyes

术眼			对照眼		
菌群	术前占比/%	术后占比/%	菌群	术前占比/%	术后占比/%
志贺氏菌属(<i>Escherichia-Shigella</i>)	8.71	6.11	乳杆菌属(<i>Lactobacillus</i>)	12.80	0.04
鼠状杆菌属(<i>Muribaculaceae_unclassified</i>)	8.10	4.07	志贺氏菌属(<i>Escherichia-Shigella</i>)	10.23	8.67
阿克曼氏菌属(<i>Akkermansia</i>)	3.90	0.68	鼠状杆菌属(<i>Muribaculaceae_unclassified</i>)	6.06	8.16
链球菌属(<i>Streptococcus</i>)	3.88	2.52	拟杆菌属(<i>Bacteroides</i>)	4.23	0.85
拟杆菌属(<i>Bacteroides</i>)	2.42	3.22	双歧杆菌属(<i>Bifidobacterium</i>)	3.89	5.22
双歧杆菌属(<i>Bifidobacterium</i>)	1.46	3.91	鞘氨醇单胞菌属(<i>Sphingomonas</i>)	2.91	0.65
棒状杆菌属(<i>Corynebacterium</i>)	1.20	1.11	未分类的变形菌(<i>Proteobacteria_unclassified</i>)	2.53	2.78
未分类的变形菌(<i>Proteobacteria_unclassified</i>)	0.39	5.12	阿克曼氏菌属(<i>Akkermansia</i>)	2.44	10.16
鞘氨醇单胞菌属(<i>Sphingomonas</i>)	0.31	5.86	棒状杆菌属(<i>Corynebacterium</i>)	1.62	3.98
乳杆菌属(<i>Lactobacillus</i>)	0.01	7.04	链球菌属(<i>Streptococcus</i>)	1.56	1.95

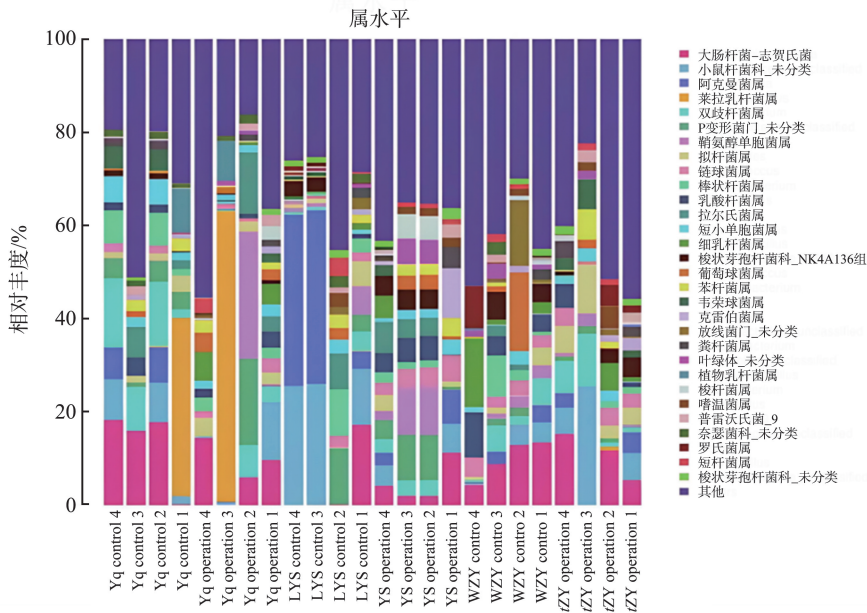


图 3 各样本在属水平上的菌群物种相对丰度

Figure 3 Genus-level relative abundance of microbiota in individual samples

2.2.3 结膜囊菌群生物标志物分析

LEfSe 分析结果(图 4、5) 显示术眼和对照眼菌群的比较提示组间有统计学差异的物种,包括 3 个纲、9 个目、18 个科、19 个属。手术组有 33 个优势菌群,对照组有 43 个优势菌群。手术组优势菌群主要有:厚壁菌门(Firmicutes)、杆菌纲(Bacilli)、乳杆菌目(Lactobacillales)、乳杆菌科(Lactobacillaceae)、

颤螺旋菌目(Oscillospirales)链球菌科(Streptococaceae)、梭杆菌科(Fusobacteriaceae)、丛毛单胞菌科(Comamonadaceae);对照组优势菌群主要有:沙雷氏菌属(*Serratia*)、根瘤菌目(Rhizobiales)、沙雷氏菌 S3.MAC.008 (*Serratia*-sp-s3-mac-008)、肠杆菌(Muribaculum)、根瘤菌科(Rhizobiaceae)、副杆菌属(*Parabacteroides*)。

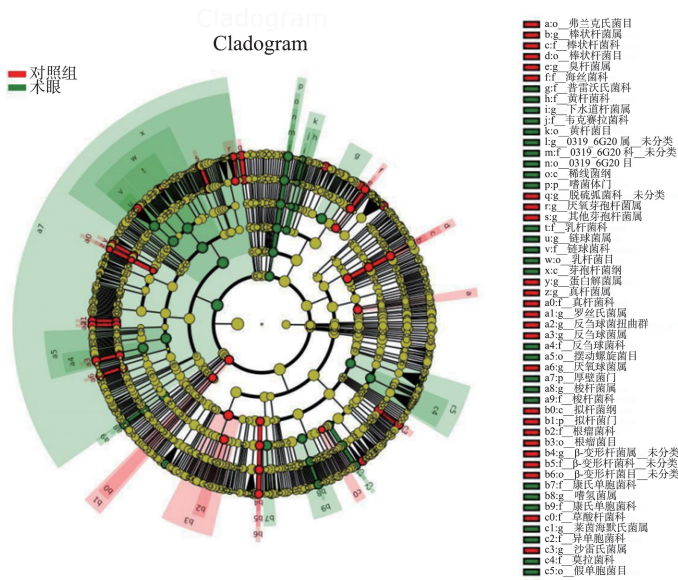


图 4 各样本眼睑菌群的 LEfSe 进化分支图(LDA ≥ 4) (从内到外分别表示门、纲、目、科和属水平)
Figure 4 LEfSe cladogram of meibomian gland microbiota across samples(LDA ≥ 4)

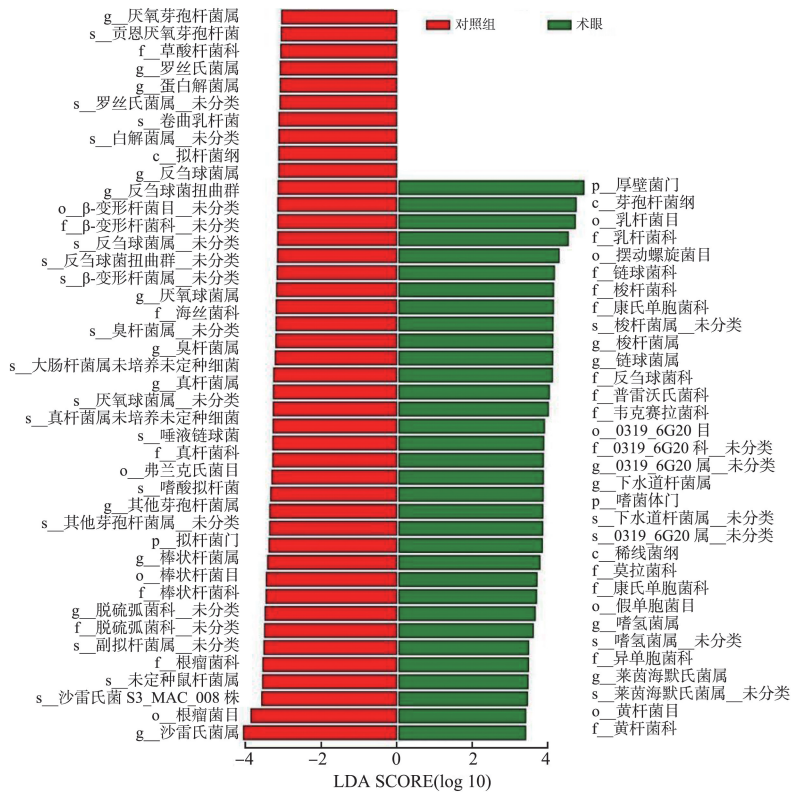


图 5 术眼与对照眼眼睑菌群的 LEfSe 结果(LDA ≥ 4)

Figure 5 LEfSe analysis of meibomian gland microbiota between operated and contralateral eyes (LDA ≥ 4)

3 讨论

本研究通过一般细菌培养和 16S rRNA 测序技术,系统分析了慢性泪囊炎患者在 EN-DCR 后短期内结膜囊菌群的变化。研究结果表明,泪道再通术后,术眼菌群的丰度明显下降,但结构在短期内保持稳定;对照眼的菌群在术前与术后变化不大,提示单侧泪道手术对健侧结膜囊菌群的影响有限。

一般细菌培养结果显示,患者术眼术前 62.50% 的样本培养到细菌,而术后第 1 天阳性率明显下降,至第 3 天完全未检出细菌。16S rRNA 测序进一步揭示了泪道再通术对菌群的深层次影响。物种注释结果显示,术眼术前的优势菌群为志贺氏菌属 (*Escherichia-Shigella*), 术后乳杆菌属 (*Lactobacillus*) 的相对丰度增加,表明泪液引流功能恢复可能对结膜囊微环境产生影响。此外,Hiraoka 等^[3]通过对日本经内镜下泪囊鼻腔吻合的患者术后结膜囊菌群进行一般细菌培养后发现,在手术前有 42.0% 的样本中检测到细菌生长,手术后细菌检出率显著下降至 26.0%,检出菌种也从术前的 20 个减少到术后的 9 个。尽管结膜囊菌群可能会受到年龄、地理条件和疾病等各种因素的影响^[9-11],但上述研究与本研究均表明:术后结膜囊菌群的阳性率和检出菌种数量显著降低。上述结果表明,泪液滞留可能与致病菌过度生长存在内在联系,而泪道再通术通过恢复泪液引流功能,有助于结膜囊菌群的正常化^[12-14]。基于此,本研究认为患有慢性泪囊炎的患者在进行内眼手术之前进行泪道再通手术是合理的,以降低泪道阻塞患者术后感染性眼内的风险。

α 多样性反映了菌群的丰富度和均匀度,是评估单个样本内部微生态状态的重要指标。本研究中,Pielou 指数随时间变化呈显著性差异 ($P = 0.031$),提示泪道再通术后菌群的均匀度可能随术后时间变化。这可能与泪道再通术后泪液引流功能的恢复有关。术后泪液的持续流动有效清除了泪液滞留导致的过度细菌富集,从而降低了菌群的均匀度。然而,Shannon 指数、Simpson 指数和 Chao 指数在术前与术后差异均无统计学意义,表明泪道再通术对菌群丰富度和多样性的影响有限。即使菌群的均匀度有所变化,其整体分布仍保持稳定。这说明泪道手术通过物理清除机制显著降低了异常细菌的数量,但未破坏局部菌群的生态平衡。对照眼的 α 多样性在术前与术后均未表现出明显差异。

β 多样性主要用于评估不同样本间菌群结构的差异。本研究通过基于 Bray-Curtis、Jaccard、weigh-

ted UniFrac 和 unweighted UniFrac 距离的 PCoA 分析,对术眼与对照眼在术前和术后菌群结构的变化进行评估。结果显示,无论是术眼还是对照眼,其菌群结构在术前与术后均未表现出显著差异。特别是,对照眼在 α 多样性和 β 多样性上的稳定性进一步表明,单侧泪道再通术对侧健眼的菌群结构没有显著影响。这一结果提示单侧手术不会通过系统性因素或其他未知机制干扰对侧健眼的菌群生态平衡。慢性泪囊炎患者术前通常存在抗生素治疗史,这可能会对菌群分布造成影响。本研究在围手术期未常规使用抗生素,仅采用生理盐水冲洗结膜囊。Owji 等^[6]在术后用药方案为全身使用抗生素 3 d,局部点眼 1 周,而 Eshraghi 等^[5]采用术后全身使用抗生素 5 d、局部点眼 10 d 的用药方案,二者所得出的正常化时间并不一致。在此种情况下,无法判断结膜囊菌群随时间变化是手术使得泪道引流系统功能恢复所致亦或是抗生素所导致。此外有研究^[15]显示,长时间使用抗生素无法抑制结膜囊菌群增殖反而会延长菌群正常化的时间,这是由于广谱抗生素的使用率增加致使结膜囊细菌对临床中常用药物的耐药性也随之增加,最终导致结膜囊菌群发生变化,致病菌群的种类与致病力也发生了一定变化^[16-18]。在一项系统评价中也指出,术后预防性使用抗生素不会在降低手术部位感染发生率方面产生任何额外益处^[19]。本研究认为阻塞的泪液引流系统再通后,通过泪液对异常细菌的冲洗,使得结膜囊菌群正常化。此时,泪液中包括溶菌酶、脂质运载蛋白和乳铁蛋白在内的抗感染分子^[20-21],以及诸如白细胞介素 1 受体拮抗剂和 TGF- β 2 等抑制炎症因子^[22-24]。这些因子不仅能够清除异常菌群,还能通过调节炎症反应和促进伤口愈合,进一步维持结膜囊菌群的平衡。

物种注释结果显示患者正常眼术前平均相对丰度最高的 5 个属分别为志贺氏菌、未分类的杆菌、阿克曼氏菌、乳杆菌、双歧杆菌,而在采用传统培养方法对正常眼表采集的菌群研究时发现,眼表菌群以革兰阳性菌如棒状杆菌、丙酸杆菌和葡萄球菌为常见优势菌群,约占眼表细菌总数的 30%~70%^[25-26],以及被认定为短暂定植菌的革兰阴性菌^[25-26]和真菌^[27]。患者术眼术前平均相对丰度最高的属分别为乳杆菌、肠杆菌、阿克曼氏菌科、毛螺菌科,而在采用传统培养方法对泪道阻塞患者术眼表采集的菌群研究时发现,革兰氏阳性球菌占全部样本的 62.0%。其中,大多数是凝固酶阴性葡萄球菌、耐青霉素肺炎链球菌、 α -链球菌和金黄色葡萄球菌,革兰

氏阴性杆菌占 23.9%, 最常见的革兰氏阴性杆菌为流感嗜血杆菌^[3]。根据 16S rRNA 测序结果, 术前术前的菌群中, 志贺氏菌属等潜在致病菌占较高比例, 这可能与泪液滞留相关。术后, 这些致病菌的丰度显著下降, 同时乳杆菌属等益生菌的丰度增加, 提示泪液引流功能的恢复对局部菌群平衡和致病菌清除的重要作用。尽管术后部分潜在致病菌如沙雷氏菌属仍有检出, 但其丰度较低。不同检测手段得到的结膜囊微生物群特征结果有所不同, 测序技术和现代新型生物信息学工具的出现, 可全面观察到结膜囊定植物的菌群, 鉴于结膜囊微生物群的多样性, 有必要进行下一步实验来进一步观察泪道引流术对结膜囊菌群变化的影响。

本研究存在一定局限性, ①研究纳入的样本量较小, 16S rRNA 测序仅纳入 3 例患者, 可能限制了统计效能。②观察周期较短, 仅评估了术后 7 d 的菌群变化, 未能揭示术后菌群的长期变化。③虽然本研究排除了围手术期使用抗生素的患者, 但术前长期用药史仍可能对菌群组成产生潜在影响。未来研究应通过扩大样本量、延长随访周期, 进一步探索泪道再通术对结膜囊菌群的长期影响。

综上所述, 泪道再通术显著降低术眼结膜囊菌群的培养阳性率, 但对菌群多样性影响较小。对照眼的菌群稳定性进一步验证手术的局部作用。这些发现不仅为慢性泪囊炎的治疗提供新见解, 也为术后内眼手术时机的选择提供了有价值的参考依据。

参考文献:

[1] Garg P, Roy A, Sharma S. Endophthalmitis after cataract surgery: epidemiology, risk factors, and evidence on protection[J]. *Curr Opin Ophthalmol*, 2017, 28(1): 67-72. doi:10.1097/ICU.0000000000000326

[2] Eshraghi B, Abdi P, Akbari M, et al. Microbiologic spectrum of acute and chronic dacryocystitis[J]. *Int J Ophthalmol*, 2014, 7(5): 864-867. doi:10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.23

[3] Hiraoka T, Hoshi S, Tasaki K, et al. Assessment of conjunctival flora in eyes with lacrimal passage obstruction before and after successful dacryoendoscopic recanalisation [J]. *Br J Ophthalmol*, 2021, 105(7): 909-913. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-316264

[4] Owji N, Zareifard A. Bacterial flora of the conjunctiva one year after dacryocystorhinostomy[J]. *Middle East Afr J Ophthalmol*, 2018, 25(1): 35-39. doi:10.4103/meajo.MEAJO_225_17

[5] Eshraghi B, Masoomian B, Izadi A, et al. Conjunctival bacterial flora in nasolacrimal duct obstruction and its

changes after successful dacryocystorhinostomy surgery [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2014, 30(1): 44-46. doi:10.1097/IOP.0000000000000006

[6] Owji N, Khalili MR. Normalization of conjunctival flora after dacryocystorhinostomy[J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2009, 25(2): 136-138. doi:10.1097/IOP.0b013e31819a4255

[7] Eshraghi B, Alemzadeh SA, Abedinifar Z. Conjunctival bacterial flora in fellow eyes of patients with unilateral nasolacrimal duct obstruction and its changes after successful dacryocystorhinostomy surgery [J]. *J Curr Ophthalmol*, 2016, 29(1): 59-62. doi:10.1016/j.joco.2016.11.001

[8] 眼科检验协作组. 感染性眼病细菌学检查操作专家共识 (2019)[J]. *中华眼视光学与视觉科学杂志*, 2019, 21(2): 81-85. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2019.02.001

Ophthalmological Examination Assistance Group. Expert consensus bacterial for examination ophthalmological the of operating ocular procedures infection (2019) [J]. *Chinese Journal of Optometry Ophthalmology and Visual Science*, 2019, 21(2): 81-85. doi:10.3760/cma.j.issn.1674-845X.2019.02.001

[9] Deng YH, Wen XF, Hu X, et al. Geographic difference shaped human ocular surface metagenome of young Han Chinese from Beijing, Wenzhou, and Guangzhou Cities [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2020, 61(2): 47. doi:10.1167/iovs.61.2.47

[10] Wen XF, Miao L, Deng YH, 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

[11] 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. doi:10.1016/j.survophthal.2021.03.010

[12] Mills DM, Bodman MG, Meyer DR, et al. The microbiologic spectrum of dacryocystitis: a national study of acute versus chronic infection [J]. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2007, 23(4): 302-306. doi:10.1097/IOP.0b013e318070d237

[13] Luo B, Li M, Xiang N, et al. The microbiologic spectrum of dacryocystitis[J]. *BMC Ophthalmol*, 2021, 21(1): 29. doi:10.1186/s12886-020-01792-4

[14] Sobel RK, Aakalu VK, Wladis EJ, et al. A comparison of endonasal dacryocystorhinostomy and external dacryocystorhinostomy: a report by the American academy of ophthalmology [J]. *Ophthalmology*, 2019, 126(11): 1580-1585. doi:10.1016/j.ophtha.2019.06.009

- intraocular lens designs in a model eye[J]. *J Cataract Refract Surg*, 2019, 45(5): 662-668. doi:10.1016/j.jcrs.2018.10.049
- [24] Thananjeyan AL, Siu A, Jennings A, et al. Extended depth-of-focus intraocular lens implantation in patients with age-related macular degeneration; a pilot study[J]. *Clin Ophthalmol*, 2024, 18: 451-458. doi:10.2147/OPHTH.S442931
- [25] Melki SA, Harissi-Dagher M. Coaxially sighted intraocular lens light reflex for centration of the multifocal single piece intraocular lens[J]. *Can J Ophthalmol*, 2011, 46(4): 319-321. doi:10.1016/j.jcjo.2011.06.007
(编辑:李纬)
-
- (上接第 20 页)
- [15] Wu SR, Zhu LM, Wang TT, et al. Ocular microbiota types and longitudinal microbiota alterations in patients with chronic dacryocystitis with and without antibiotic pretreatment[J]. *iMetaOmics*, 2024, 1(1): e17. doi:10.1002/imo2.17
- [16] Bispo PJM, Ung L, Chodosh J, et al. Hospital-associated multidrug-resistant MRSA lineages are trophic to the ocular surface and cause severe microbial keratitis[J]. *Front Public Health*, 2020, 8: 204. doi:10.3389/fpubh.2020.00204
- [17] Vazirani J, Wurity S, Ali MH. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* keratitis: risk factors, clinical characteristics, and outcomes[J]. *Ophthalmology*, 2015, 122(10): 2110-2114. doi:10.1016/j.ophtha.2015.06.007
- [18] Imai Y, Shum C, Martin DF, et al. Emergence of drug-resistant cytomegalovirus retinitis in the contralateral eyes of patients with AIDS treated with ganciclovir[J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(4): 611-615. doi:10.1086/381394
- [19] de Jonge SW, Boldingh QJJ, Solomkin JS, et al. Effect of postoperative continuation of antibiotic prophylaxis on the incidence of surgical site infection; a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(10): 1182-1192. doi:10.1016/S1473-3099(20)30084-0
- [20] Dartt DA. Tear lipocalin: structure and function[J]. *Ocul Surf*, 2011, 9(3): 126-138. doi:10.1016/s1542-0124(11)70022-2
- [21] Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system[J]. *Virulence*, 2010, 1(5): 440-464. doi:10.4161/viru.1.5.12983
- [22] Xiao YY, de Paiva CS, Yu ZY, et al. Goblet cell-produced retinoic acid suppresses CD86 expression and IL-12 production in bone marrow-derived cells[J]. *Int Immunol*, 2018, 30(10): 457-470. doi:10.1093/intimm/dxy045
- [23] Solomon A, Dursun D, Liu Z, et al. Pro- and anti-inflammatory forms of interleukin-1 in the tear fluid and conjunctiva of patients with dry-eye disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2001, 42(10): 2283-2292
- [24] Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, et al. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9880. doi:10.1038/s41598-017-10494-9
- [25] Wang Y, Chen H, Xia T, et al. Characterization of fungal microbiota on normal ocular surface of humans[J]. *Clin Microbiol Infect*, 2020, 26(1): 123. e9-123123. e13. doi:10.1016/j.cmi.2019.05.011
- [26] 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
- [27] Wiesner J, Vilcinskas A. Antimicrobial peptides: the ancient arm of the human immune system[J]. *Virulence*, 2010, 1(5): 440-464. doi:10.4161/viru.1.5.12983
(编辑:李纬)