

# 肠道微生物与肾移植术后患者药物代谢及感染之间的研究进展

姜 和, 王建宁\*

山东第一医科大学第一附属医院泌尿外科, 山东 济南

收稿日期: 2026年5月18日; 录用日期: 2026年6月12日; 发布日期: 2026年6月23日

## 摘 要

肾移植受者由于长期接受免疫抑制治疗, 成为术后感染的严重高危人群。近年来, 肠道微生物群作为人体重要的“虚拟器官”, 其与免疫系统功能和全身性疾病的关联日益受到关注。本综述旨在探讨肠道微生物群在肾移植受者术后免疫状态调节中的作用, 以及肾移植术后他克莫司药物浓度是如何影响肠道菌群。并深入分析其与移植术后患者感染的严重程度及预后的潜在关联。并展望以肠道微生物为靶点的潜在干预策略, 为改善肾移植术后感染者的临床管理提供新视角, 以及通过改善肠道微生态, 辅助他克莫司实现更平稳的血药浓度, 减少毒副作用并且提高疗效。

## 关键词

肠道微生物, 肾移植, 感染, 他克莫司, 免疫抑制

# Research Progress on the Relationship between Gut Microbiota and Drug Metabolism and Infections in Post-Kidney Transplant Patients

He Jiang, Jianning Wang\*

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan Shandong

Received: May 18, 2026; accepted: June 12, 2026; published: June 23, 2026

\*通讯作者。

文章引用: 姜和, 王建宁. 肠道微生物与肾移植术后患者药物代谢及感染之间的研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(6): 1541-1549. DOI: 10.12677/acm.2026.1662368

## Abstract

Kidney transplant recipients, due to long-term immunosuppressive therapy, become a high-risk group for postoperative infections. In recent years, the gut microbiota, as an important “virtual organ” of the human body, has increasingly received attention for its association with immune system function and systemic diseases. This review aims to explore the role of the gut microbiota in regulating the immune status of kidney transplant recipients after surgery, as well as how postoperative tacrolimus drug levels affect the gut microbiome. It further analyzes the potential correlation between the gut microbiota and the severity and prognosis of infections in post-transplant patients. Moreover, it looks forward to potential intervention strategies targeting the gut microbiota, providing new perspectives for improving the clinical management of postoperative infections in kidney transplant patients, and assisting tacrolimus in achieving more stable blood concentrations, reducing toxic side effects, and enhancing efficacy through the improvement of gut microbial ecology.

## Keywords

Gut Microbiota, Kidney Transplantation, Infection, Tacrolimus, Immunosuppression

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 介绍

肾脏移植手术目前仍是治疗终末期肾病(ESRD)最为有效的治疗方法[1]。随着抗免疫药物和抗感染预防治疗的使用,肾移植术后患者的生存率已经有了显著的改善。然而,肾移植术后排斥、病毒感染仍是移植术后患者面临的难题。

肠道菌群是位于胃肠道内的细菌群落,主要的肠道微生物门是拟杆菌门(Bacteroidetes)、厚壁菌门(Firmicutes)、放线菌门(Actinobacteria)、变形菌门(Proteobacteria)、疣菌门(Verrucomicrobia)和梭菌门(Fusobacteria),其中厚壁菌门(Firmicutes)和拟杆菌门(Bacteroidetes)占肠道微生物群的90% [2]。近年来,许多研究已经建立起了丰富的支持证据,具有分类和功能变异的人类肠道微生物群与人的许多类型的疾病密切相关[3] [4]。肠道微生物群组成/多样性的失衡,即肠道生态失调,会对宿主的免疫系统和宿主炎症细胞因子的修饰产生重大影响。而这些影响将会进一步对器官衰竭和移植产生影响[5] [6]。

研究表明,感染仍是影响肾移植术后存活率的重要影响因素[7]。器官移植术后需应用抗免疫药物,来降低排斥的风险。与此同时,机体免疫力也会下降,这就导致感染风险的升高。

## 2. 肠道菌群与肾移植术后的相互作用

### 2.1. 肾移植术后肠道菌群的改变

肠道菌群作为人体最大的微生物群落,肠道微生物组成在移植后的代谢并发症和病毒感染中起着重要作用[8]。肾移植术后,由于抗生素使用、大剂量免疫抑制剂等多种因素的影响,患者的肠道菌群可能发生显著变化。原有优势菌群的丰度会下降,同时出现新的优势菌群。例如,厚壁菌门分为两种类型,厚壁菌门A的丰度显著较高,而厚壁菌门G的丰度相对较低。越来越多的证据表明,肠道菌群在器官移植领域具有临床相关性[9] [10]。研究表明,肠道菌群的多样性降低和原有优势菌群的丰度下降可能导致

代谢紊乱和免疫失衡, 从而增加排斥反应和感染的风险[11]。

## 2.2. 肠道菌群与免疫抑制药物的相互作用

移植和移植后使用免疫抑制治疗已被证明与肠道微生物群的变化有关。肠道微生物群具有一系列对宿主有益的功能, 如消化和能量收集、防止病原体定植、免疫系统训练、脂肪储存、神经心理发育、体内平衡和异种生物的代谢[12]。它们通过参与药物的生物转化、降解和排泄等过程, 影响药物的生物利用度和药效[13][14]。对于肾移植术后患者常用的免疫抑制药物, 如环孢素 A、他克莫司等, 肠道菌群同样发挥着重要作用[15]。肾移植术后, 患者的肠道菌群的多样性会发生变化。这些变化可能导致药物代谢酶的表达和活性发生改变, 从而影响药物的代谢速率和效果。然而, 如果药物代谢受到影响, 其药效可能会降低或增强, 从而影响免疫抑制的效果。当药物代谢过快时, 药物在体内的浓度可能不足以抑制免疫系统; 而药物代谢过慢时, 又可能导致药物浓度过高, 增加不良反应的风险。肠道菌群多样性的变化不仅影响药物的代谢, 还可能直接影响免疫系统的功能。不同的因素会破坏肠道菌群与宿主免疫反应之间的相互作用, 并导致受体出现感染和排斥[16]。一些特定的肠道菌群可能通过调节免疫细胞的活性和功能, 影响免疫应答的强度和类型。因此, 肠道菌群多样性的变化可能间接地影响免疫抑制药物的效果和患者的免疫功能。

## 2.3. 肠道菌群失调与肾移植术后并发症

肾移植作为治疗终末期肾病的有效手段, 虽然极大地提高了患者的生存率和生活质量, 但术后并发症仍然存在。近年来, 更多的研究聚焦于肠道菌群与肾移植术后并发症之间的关系。短期并发症最可能出现在移植后的头 12 个月内, 通常与手术或大剂量免疫抑制药物有关。12 月后任何时候都可能出现长期并发症[17]。肠道菌群失调对他克莫司代谢过程、感染和排斥反应的影响则是近年研究的热点。

腹泻是肾移植术后常见的并发症之一, 而肠道菌群失调可能是其发生的重要原因之一。一般认为腹泻对患者的生活质量影响较小, 但严重的腹泻会对药物代谢以及患者的预后和生存产生显著影响[18]。在肾移植围术期, 患者经历了一系列的治疗过程, 包括抗生素使用、大剂量免疫抑制剂等, 这些对肠道微生物的分布会产生影响。Bunnapradist 等人表明, 他克莫司和霉酚酸酯增加了非感染性腹泻、移植物丢失和患者死亡的风险[19]。因此, 引起胃肠道腹泻的病原体更容易在体内定植并引起慢性感染, 与移植后腹泻的进展形成了一定的关系。研究结果进一步表明, 从腹泻患者的粪便标本中可以分离到肠道微生物, 微生物的多样性和共生菌种丰度会有所降低。大多数移植后腹泻不同于常见的感染性腹泻, 与肠道相关的生态失调有关[20]。

在实体器官移植中, 具有耐药性的细菌和病原体的感染是一种可怕的并发症, 它会导致患者的发病率和死亡率的升高[21]。目前肾移植后感染的重点是关键病毒(BK 多瘤病毒、巨细胞病毒、EB 病毒和诺如病毒)、细菌(尿路感染和艰难梭状芽胞杆菌)和真菌感染[22]。肾移植术后患者由于免疫系统的抑制, 对感染的抵抗力降低。而肠道菌群的失衡可能加剧这一状况。新的优势菌群的出现可能增加感染的风险, 尤其是那些具有潜在致病性的细菌。此外, 肠道菌群失调还可能破坏肠道黏膜屏障的完整性, 使细菌更容易侵入体内, 导致全身性感染。

越来越多的证据表明, 肠道菌群与免疫系统之间存在密切的关系。肠道菌群的失衡, 可能通过影响免疫系统的功能, 进而影响移植肾的存活。肠道微生物群与急性排斥反应的发生有关。Lee 等人开展的一项前瞻性队列研究(pilot study, n = 35)观察到了这一现象: 在发生急性排斥反应的患者中, 乳酸杆菌(Lactobacillus)和肠球菌(Enterococcus)属的相对丰度较高, 而梭菌(Clostridium)和拟杆菌(Bacteroides)属的丰度较低[23]。尽管该研究提供了重要的关联性线索, 但其样本量较小, 且因果关系(即菌群失调是排斥反应

的原因还是结果)尚无法确立。此外, 研究中报告的菌群差异是否具有普遍性, 仍需更大规模、多中心的研究进行重复和验证。一些研究发现, 肾移植术后排斥反应患者的肠道菌群发生了显著改变, 这些变化可能与移植肾的排斥反应有关[24] [25]。

### 3. 肠道菌群对肾移植术后感染的影响

#### 3.1. 肠道菌群影响移植术后患者感染的机制

肠道菌群对移植术后患者感染的潜在影响是一个复杂且多方面的过程, 涉及免疫调节、微生物代谢和菌群间相互作用等多个层面。在肠道生态失调的情况下, 肠道微生物或其有毒产物(内毒素和尿毒症毒素, 如硫酸吡啶基和对甲酚硫酸盐)的跨壁迁移可导致感染、炎症、内毒素血症和肾脏疾病的进展[26] [27]。此外, 研究也报道了粪便中微生物数量与肾移植受者感染和急性排斥反应的发生之间的关系。

肠道菌群在免疫系统中扮演着重要角色。它可以促进免疫细胞的发育和分化, 例如, 肠道菌群中的某些微生物能够刺激肠道相关淋巴组织中的免疫细胞, 如 T 细胞和 B 细胞, 促进它们的发育和分化, 从而提高机体对 CMV 的免疫应答能力。

肠道菌群在某些情况下可促进病毒感染, 但在另一些情况下可抑制病毒感染。例如, 一项体外细胞培养研究发现, 共生细菌产生的短链脂肪酸(SCFAs)(如丁酸)能够在分子水平上激活潜伏的疱疹病毒基因(如 EB 病毒)的裂解循环[28], 然而, 该证据仅限于体外实验, 其在体内的生理相关性以及是否在肾移植受者中构成显著的临床风险, 仍有待通过前瞻性队列研究或动物模型进一步验证。相反, 乳酸和乳酸菌细胞壁成分已被证明可以抑制单纯疱疹病毒的活性[29] [30]。病毒感染可导致肠道菌群多样性下降, 短链脂肪酸产生菌丰度降低, 而肠杆菌科条件致病菌丰度升高。病毒感染可激活肠道内的模式识别受体, 引发免疫反应, 进而破坏肠道菌群平衡。还可以通过下调肠道细胞上的 ACE2 表达, 影响氨基酸代谢和免疫调节, 从而促进病原菌生长。

肠道微生态失衡及其产物短链脂肪酸(SCFAs)的生成不足, 会首先破坏肠道上皮细胞间的紧密连接结构, 致使肠道屏障通透性增加, 形成所谓的“肠漏”状态。在此病理基础上, 肠腔内的条件致病菌、细菌裂解产物(例如脂多糖)得以穿越屏障进入循环系统。脂多糖(LPS)作为革兰氏阴性菌外膜的主要结构组分, 是一种强效的促炎性刺激物。当其易位入血后, 可激活全身多种免疫细胞, 进而诱发机体进入持续且低水平的炎性状态。这种背景炎症为感染的“细胞因子风暴”埋下了伏笔, 相当于提前拉低了炎症反应的阈值。

综上所述, 肠道菌群主要通过免疫调节(特别是 SCFAs 途径)、维持屏障完整性和系统代谢来远程影响肺部对病毒的感染反应。一个健康、多样的肠道微生物群落有助于建立平衡的免疫状态, 既能有效清除病毒, 又能防止有害的过度炎症。反之, 菌群失调则会导致免疫缺陷和促炎倾向并存, 增加感染易感性和重症风险。

#### 3.2. 肠道菌群与移植术后患者感染的相关性

肾移植患者在术后会不可避免地经历肠道菌群的多样性降低。多样性的降低可能导致肠道中某些能够抑制感染的有益菌群数量减少, 从而使得感染风险增加。肠道菌群在术后可能出现新的优势菌群, 这些新的菌群可能与感染有关[31]。例如, 某些革兰氏阴性细菌(如变形菌门中的大肠杆菌等)的肠道丰度增加可能与感染有关。这些新的优势菌群可能通过直接作用(如与病毒颗粒结合)或间接作用(如调节宿主免疫反应)来影响病毒的感染。目前的研究尚未明确指出哪些特定菌群与病毒感染直接相关。然而, 考虑到肠道菌群的复杂性和多样性, 以及它们与免疫系统之间的紧密联系, 可以推测某些菌群可能通过影响免疫应答来影响病毒的感染。例如, 一些益生菌(如乳酸菌和双歧杆菌)可能通过增强黏膜免疫和维持肠道屏

障功能来减少病毒的感染风险[32]。相反,一些潜在的致病菌可能通过破坏肠道屏障或促进炎症反应来增加感染风险。肾移植患者常常需要服用免疫抑制剂等药物,这些药物可能进一步改变肠道菌群的组成和功能,从而影响病毒的感染风险。具有严重生态失调的肾移植受者,其先天免疫和适应性免疫应答可能均不完善,导致病毒清除能力下降,更易感染且感染后病毒载量更高、病程更长。菌群失调相关的持续炎症状态可能增加急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤等严重并发症的风险。此外,感染本身也可引起肠道菌群的二次紊乱,形成恶性循环,影响患者长期康复。免疫抑制剂、抗生素和抗病毒药物之间可能存在复杂的相互作用,共同重塑肠道微生态,进而影响临床结局。

## 4. 他克莫司药物浓度与肠道菌群间的相互作用

### 4.1. 他克莫司药物浓度如何影响肠道菌群

肾移植受者术后需要维持免疫抑制治疗,来防止移植排斥反应,通常由三种药物方案组成,包括钙调磷酸酶抑制剂、抗代谢物和皮质类固醇。他克莫司(TAC)是一种钙调神经磷酸酶抑制剂,是当前免疫抑制策略的基石[33]。在移植后早期达到并维持适当的治疗性 TAC 水平对于预防急性移植排斥反应至关重要。然而,由于其狭窄的治疗指数和高度可变的个体间和个体内代谢率,估计理想的 TAC 剂量以达到和维持理想的治疗水平仍然具有挑战性。他克莫司作为一种强效的免疫抑制剂,其主要目的是抑制移植受者的免疫系统,防止排斥反应。然而,这种免疫抑制效应并不仅仅针对全身的免疫细胞,它同样会影响到人体最大的免疫器官——肠道。

他克莫司会改变肠道上皮细胞的代谢和连接,可能导致肠道屏障功能减弱。这使得肠道内的细菌和它们的代谢产物更容易进入血液循环,触发全身性的低度炎症反应。当他克莫司抑制了肠道局部的免疫监视和调节功能时,某些细菌(尤其是潜在致病菌)可能过度生长,而有益菌则可能减少。研究表明,服用他克莫司的移植受者,其肠道菌群的多样性通常会显著降低。如产生短链脂肪酸(SCFAs,具有抗炎、维持肠道屏障作用)的菌群,如普拉梭菌、罗斯氏菌等可能会减少。一些潜在致病菌会增加,如肠杆菌科细菌(包括大肠杆菌)等可能相对增多。这种生态失调不仅影响肠道健康,还与移植后的并发症(如感染、移植排斥)风险增加有关。他克莫司引起的菌群改变,会导致其代谢产物谱发生变化。例如,有益菌产生的短链脂肪酸(如丁酸、丙酸)减少,而这些物质对于维持免疫稳态至关重要。它们的减少可能间接削弱免疫抑制效果,或加剧炎症。因此,治疗剂量的他克莫司,通过其免疫抑制作用,会不可避免地肠道菌群造成干扰,导致菌群多样性下降、生态失调和功能改变,这可能为后续的并发症埋下隐患[12]。

### 4.2. 菌群 - 胆汁酸 - 药物代谢轴: 调控他克莫司生物利用度的关键通路

他克莫司的口服生物利用度个体差异巨大(25%~65%),这很大程度上归因于肠道内两个关键因素:代谢酶 CYP3A 和外排转运蛋白 P-糖蛋白(P-gp)。近年来的研究揭示,肠道菌群通过其代谢产物,特别是次级胆汁酸,成为这两个因素的关键上游调节器。初级胆汁酸在肝脏合成并分泌到肠道后,被肠道菌群(如梭菌属、拟杆菌属等携带胆盐水解酶的细菌)转化为次级胆汁酸(如脱氧胆酸、石胆酸)。这些次级胆汁酸不仅是重要的信号分子,能通过激活核受体(如法尼醇 X 受体 FXR 和孕烷 X 受体 PXR)来调控下游基因的表达。具体机制如下:对 P-gp 的调控: PXR 是 P-gp 编码基因(ABCB1)的关键转录因子。次级胆汁酸作为 PXR 的配体,当其与 PXR 结合后,可上调肠道上皮细胞中 P-gp 的表达。P-gp 表达增强,会将他克莫司更有效地泵回肠腔,从而减少其净吸收,降低血药浓度。反之,若菌群失调导致产生次级胆汁酸的细菌减少, P-gp 表达下调,可能导致他克莫司吸收异常增加,血药浓度升高,毒性风险上升。对 CYP3A 的调控:类似地, PXR 也调控 CYP3A4 (人类肠道中最重要的他克莫司代谢酶)的表达。次级胆汁酸通过

激活 PXR, 可诱导 CYP3A4 的表达。CYP3A4 活性增强, 意味着更大比例的口服他克莫司在进入血液循环前即被肠道代谢清除, 进一步降低其生物利用度。这种菌群 - 胆汁酸 - 核受体的调控轴, 为理解他克莫司剂量的个体间差异提供了新视角。

### 4.3. 肠道菌群影响他克莫司药物浓度

他克莫司是一种口服药物, 其吸收和代谢过程与肠道环境息息相关。研究发现, 肠道内厚壁菌门/拟杆菌门的比例与他克莫司的剂量需求显著相关[34]。拥有特定菌群结构的患者, 可能需要更高或更低的剂量才能达到目标浓度。例如, 携带大量能够代谢他克莫司的细菌(如某些梭状芽孢杆菌)的患者, 可能需要更高的口服剂量。肠道菌群参与胆汁酸的代谢, 而胆汁酸能促进他克莫司这种脂溶性药物的吸收。菌群失调会改变胆汁酸池的组成, 进而影响他克莫司的生物利用度。

有研究表明, 当患者发生腹泻时, 肠道传输时间加快, 菌群剧烈动荡, 他克莫司的吸收会严重受影响, 常常导致血药浓度急剧变化, 有引发急性排斥反应的风险[35][36]。有临床案例报道, 通过粪菌移植成功纠正了难治性腹泻, 并意外地使一名儿童肝移植受者的他克莫司浓度显著升高, 从而减少了给药剂量。这表明, 将“能够高效代谢他克莫司”的菌群替换为“代谢能力较弱”的健康菌群, 可以直接改变药物的处置过程。

总之, 肾移植受者早期肠道微生物多样性与组成与 TAC 代谢率之间存在显著的联系, 肠道微生物群在他克莫司药代动力学变异性中有着不可忽视的重要性[37]。他克莫司与肠道菌群是一个相互作用、相互塑造的微生态系统。管理好移植受者的肠道菌群, 可能是未来优化他克莫司疗效、减少其副作用和并发症的一个关键新策略。

## 5. 干预肠道菌群以预防感染的策略

### 5.1. 调整饮食习惯

目前研究发现饮食会影响肠道微生物的组成[38]。通过饮食干预来调整肠道菌群结构, 进而增强肠道黏膜屏障功能, 是降低病毒感染风险的一种有效方法。多食用诸如豆类、水果和蔬菜类的食物。这些食物中的纤维可以作为益生元, 促进肠道内有益菌的生长, 从而改善肠道菌群结构。减少高糖、高盐和高脂肪食物的摄入, 这些食物可能破坏肠道菌群平衡, 影响肠道黏膜健康。适量地增加优质蛋白质的摄入, 如瘦肉、鱼类等, 这会有助于肠道黏膜的修复和增强。

### 5.2. 应用益生菌

根据联合国粮农组织(FAO)和世界卫生组织(WHO)的定义, 益生菌是一种活的微生物, 主要是乳酸菌和双歧杆菌, 它们对宿主有益。益生菌可以抑制、促进和调节全身和肠道黏膜免疫反应。因此, 它们为未来免疫调节和免疫相关疾病的预防提供了有价值的生物疗法。它能产生过氧化氢、细菌素等抗菌物质, 直接杀灭或抑制有害菌[39]。

益生菌可能通过改变宿主免疫反应来维持肠道免疫稳态, 防止肠道炎症的发生和发展。T 细胞参与调节免疫应答和内稳态, 维持免疫自我耐受。因此, 它们在移植耐受的诱导中具有重要作用。益生菌可以通过增加固有层中产生 IgA 的细胞的水平, 促进分泌型 IgA (sIgA)分泌到腔黏膜层, 从而促进肠道内稳态; 通过与细菌及其抗原的结合限制上皮细胞的定植。此外, 它们的抗炎作用(IL-10 增加, IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  和 IL-12 产量减少)、通过 Th17 细胞减少促炎细胞因子以及耐受性树突状细胞的发育也在不同研究中有报道[40][41]。此外, 益生菌可以通过限制脂多糖(LPS)的产生、修饰 NF- $\kappa$ B 的激活和改善上皮屏障来减轻炎症[42]。益生菌特别是乳酸菌通过产生抗菌因子(如细菌素、有机酸、双氧水等)直接杀灭或抑制致病菌的生长。此外, 益生菌通过降低病原菌毒素基因的表达, 对病原菌的毒力具有抑制作用[43]。同样, 在

实体器官移植中也研究了益生菌在预防艰难梭菌感染复发方面的有益作用[44]。尽管上述机制在体外和动物模型中得到了广泛证实, 但其在肾移植受者这一特殊人群中的临床转化证据仍然有限。目前, 关于益生菌在实体器官移植受者中应用的证据主要来源于小规模、单中心的临床试验或针对非移植人群的研究。尚缺乏设计严谨的、大规模随机对照试验来证实益生菌在预防肾移植术后感染(如艰难梭菌感染)中的确切疗效和长期安全性。一个特别值得关注的风险是, 对于深度免疫抑制的患者, 活菌制剂理论上存在引起菌血症或条件性感染的可能, 这是临床决策时必须权衡的重要因素。

虽然益生菌不直接针对病毒进行作用, 但通过调节肠道菌群平衡和增强免疫功能, 可以降低病毒的感染风险。一个健康的肠道菌群和强大的免疫系统是抵抗病毒入侵的重要防线。益生菌通过改善肠道环境, 为身体提供了一道有效的防护屏障。

## 6. 结论与展望

本综述系统性地阐述了肠道菌群在肾移植术后扮演的“双重枢纽”角色: 它既是免疫应答和肠道屏障功能的关键调节者, 又是影响核心免疫抑制剂他克莫司药代动力学的核心变量。现有证据有力地表明, 菌群失调与术后感染、排斥反应及药物浓度异常波动之间存在密切关联。我们提出的核心论点是: 肠道菌群作为他克莫司代谢和免疫应答的关键调节枢纽, 是实现肾移植个体化治疗的潜在突破口。迄今为止, 已经有大量的研究证实了肠道微生物群在肾移植中的意义和重要性。肠道微生物群通过多种方式影响移植后的免疫反应、全身炎症和感染并发症, 对移植物的生存结果和预后具有显著影响。为了评估肾移植术后肠道菌群的变化, 研究者们正在探索与肠道菌群相关的生物标志物。例如肠道中某些细菌种类相对丰度的变化, 可作为不良结果的预测指标, 特别是移植排斥反应和移植后感染[45]。这些生物标志物可能包括特定菌群的丰度、代谢产物, 以及肠道通透性等指标。通过定期检测这些生物标志物, 可以及时了解患者肠道菌群的状态, 从而预测和干预可能出现的并发症。

但是仍有许多尚未解决的问题。例如, 肠道菌群在术后可能出现新的优势菌群, 这些新的菌群与感染之间是否存在关系。考虑到肠道菌群的复杂性和多样性, 以及它们与免疫系统之间的紧密联系, 可以推测某些菌群可能通过影响免疫应答来影响移植术后患者感染。但是肠道菌群如何通过影响免疫系统来参与移植后的排斥反应。特别是肠道菌群对抗原呈递细胞、T 细胞等免疫细胞的作用, 以及如何通过调节这些细胞的活性来减少排斥反应的发生, 这仍然值得深入研究。而如何通过干预肠道菌群来影响肾移植患者的预后, 也是人们研究的热点。现有证据提示, 通过补充益生元、摄入益生菌或调整膳食结构等方式, 可在一定程度上实现对肠道微生态格局的调控。鉴于此, 如何精准评估肠道微生物群的构成与功能, 便成为当前研究中的关键环节。综上所述, 未来肠道菌群与肾移植术后的研究将聚焦于揭示肠道菌群在术后并发症预防、生物标志物的探索等方面的作用机制, 并开发基于肠道菌群的精准医疗方案, 以提高肾移植受者的生活质量和长期生存率。

## 参考文献

- [1] Wekerle, T., Segev, D., Lechler, R. and Oberbauer, R. (2017) Strategies for Long-Term Preservation of Kidney Graft Function. *The Lancet*, **389**, 2152-2162. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)31283-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31283-7)
- [2] Rinninella, E., Raoul, P., Cintoni, M., Franceschi, F., Miggiano, G.A.D., Gasbarrini, A., *et al.* (2019) What Is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*, **7**, 14. <https://doi.org/10.3390/microorganisms7010014>
- [3] Davenport, E.R., Sanders, J.G., Song, S.J., Amato, K.R., Clark, A.G. and Knight, R. (2017) The Human Microbiome in Evolution. *BMC Biology*, **15**, Article No. 127. <https://doi.org/10.1186/s12915-017-0454-7>
- [4] Dominguez-Bello, M.G., Godoy-Vitorino, F., Knight, R. and Blaser, M.J. (2019) Role of the Microbiome in Human Development. *Gut*, **68**, 1108-1114. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317503>

- [5] Tabibian, J.H. and Kenderian, S.S. (2017) The Microbiome and Immune Regulation after Transplantation. *Transplantation*, **101**, 56-62. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000001444>
- [6] Sivaraj, S., Chan, A., Pasini, E., Chen, E., Lawendy, B., Verna, E., *et al.* (2020) Enteric Dysbiosis in Liver and Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review. *Transplant International*, **33**, 1163-1176. <https://doi.org/10.1111/tri.13696>
- [7] De Keyzer, K., Van Laecke, S., Peeters, P. and Vanholder, R. (2011) Human Cytomegalovirus and Kidney Transplantation: A Clinician's Update. *American Journal of Kidney Diseases*, **58**, 118-126. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.04.010>
- [8] Przybyciński, J., Drożdżal, S., Wilk, A., Dziedziczko, V., Szumilas, K. and Pawlik, A. (2023) The Effect of the Gut Microbiota on Transplanted Kidney Function. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 1260. <https://doi.org/10.3390/ijms24021260>
- [9] Yu, D.H., Ying, N., Lian, Z.H. and Fa, Y.Q. (2021) The Alteration Human of Gut Microbiota and Metabolites before and after Renal Transplantation. *Microbial Pathogenesis*, **160**, Article 105191. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2021.105191>
- [10] Taur, Y., Xavier, J.B., Lipuma, L., Ubeda, C., Goldberg, J., Gobourne, A., *et al.* (2012) Intestinal Domination and the Risk of Bacteremia in Patients Undergoing Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clinical Infectious Diseases*, **55**, 905-914. <https://doi.org/10.1093/cid/cis580>
- [11] Swarte, J.C., Li, Y., Hu, S., Björk, J.R., Gacesa, R., Vich Vila, A., *et al.* (2022) Gut Microbiome Dysbiosis Is Associated with Increased Mortality after Solid Organ Transplantation. *Science Translational Medicine*, **14**, eabn7566. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abn7566>
- [12] Gabarre, P., Loens, C., Tamzali, Y., Barrou, B., Jaisser, F. and Turret, J. (2022) Immunosuppressive Therapy after Solid Organ Transplantation and the Gut Microbiota: Bidirectional Interactions with Clinical Consequences. *American Journal of Transplantation*, **22**, 1014-1030. <https://doi.org/10.1111/ajt.16836>
- [13] Li, H. and Jia, W. (2013) Cometabolism of Microbes and Host: Implications for Drug Metabolism and Drug-Induced Toxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **94**, 574-581. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.157>
- [14] Haiser, H.J. and Turnbaugh, P.J. (2012) Is It Time for a Metagenomic Basis of Therapeutics? *Science*, **336**, 1253-1255. <https://doi.org/10.1126/science.1224396>
- [15] Lee, J.R., Muthukumar, T., Dadhania, D., Taur, Y., Jenq, R.R., Toussaint, N.C., *et al.* (2015) Gut Microbiota and Tacrolimus Dosing in Kidney Transplantation. *PLOS ONE*, **10**, e0122399. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122399>
- [16] Ardalan, M. and Vahed, S.Z. (2017) Gut Microbiota and Renal Transplant Outcome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **90**, 229-236. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.114>
- [17] Ding, D. (2010) Post-Kidney Transplant Rejection and Infection Complications. *Nephrology Nursing Journal*, **37**, 419-426.
- [18] Zhang, L.T., Westblade, L.F., Iqbal, F., Taylor, M.R., Chung, A., Satlin, M.J., *et al.* (2021) Gut Microbiota Profiles and Fecal Beta-Glucuronidase Activity in Kidney Transplant Recipients with and without Post-Transplant Diarrhea. *Clinical Transplantation*, **35**, e14260. <https://doi.org/10.1111/ctr.14260>
- [19] Bunnapradist, S., Lentine, K.L., Burroughs, T.E., Pinsky, B.W., Hardinger, K.L., Brennan, D.C., *et al.* (2006) Mycophenolate Mofetil Dose Reductions and Discontinuations after Gastrointestinal Complications Are Associated with Renal Transplant Graft Failure. *Transplantation*, **82**, 102-107. <https://doi.org/10.1097/01.tp.0000225760.09969.1f>
- [20] Ye, J., Yao, J., He, F., Sun, J., Zhao, Z. and Wang, Y. (2023) Regulation of Gut Microbiota: A Novel Pretreatment for Complications in Patients Who Have Undergone Kidney Transplantation. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **13**, Article 1169500. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1169500>
- [21] Fishman, J.A. (2007) Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *New England Journal of Medicine*, **357**, 2601-2614. <https://doi.org/10.1056/nejmra064928>
- [22] Agrawal, A., Ison, M.G. and Danziger-Isakov, L. (2022) Long-Term Infectious Complications of Kidney Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **17**, 286-295. <https://doi.org/10.2215/cjn.15971020>
- [23] Lee, J.R., Muthukumar, T., Dadhania, D., Toussaint, N.C., Ling, L., Pamer, E., *et al.* (2014) Gut Microbial Community Structure and Complications after Kidney Transplantation: A Pilot Study. *Transplantation*, **98**, 697-705. <https://doi.org/10.1097/tp.0000000000000370>
- [24] Fricke, W.F., Maddox, C., Song, Y. and Bromberg, J.S. (2014) Human Microbiota Characterization in the Course of Renal Transplantation. *American Journal of Transplantation*, **14**, 416-427. <https://doi.org/10.1111/ajt.12588>
- [25] Wang, J., Li, X., Wu, X., Wang, Z., Zhang, C., Cao, G., *et al.* (2021) Gut Microbiota Alterations Associated with Antibody-Mediated Rejection after Kidney Transplantation. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **105**, 2473-2484. <https://doi.org/10.1007/s00253-020-11069-x>
- [26] DeGruttola, A.K., Low, D., Mizoguchi, A. and Mizoguchi, E. (2016) Current Understanding of Dysbiosis in Disease in

- Human and Animal Models. *Inflammatory Bowel Diseases*, **22**, 1137-1150. <https://doi.org/10.1097/mib.0000000000000750>
- [27] Rossi, M., Johnson, D.W., Morrison, M., Pascoe, E.M., Coombes, J.S., Forbes, J.M., *et al.* (2016) Synbiotics Easing Renal Failure by Improving Gut Microbiology (SYNERGY): A Randomized Trial. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **11**, 223-231. <https://doi.org/10.2215/cjn.05240515>
- [28] Gorres, K.L., Daigle, D., Mohanram, S. and Miller, G. (2014) Activation and Repression of Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma-Associated Herpesvirus Lytic Cycles by Short- and Medium-Chain Fatty Acids. *Journal of Virology*, **88**, 8028-8044. <https://doi.org/10.1128/jvi.00722-14>
- [29] Conti, C., Malacrino, C. and Mastromarino, P. (2009) Inhibition of Herpes Simplex Virus Type 2 by Vaginal Lactobacilli. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **60**, 19-26.
- [30] Mastromarino, P., Cacciotti, F., Masci, A. and Mosca, L. (2011) Antiviral Activity of Lactobacillus Brevis towards Herpes Simplex Virus Type 2: Role of Cell Wall Associated Components. *Anaerobe*, **17**, 334-336. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2011.04.022>
- [31] Chan, S., Isbel, N.M., Hawley, C.M., Campbell, S.B., Campbell, K.L., Morrison, M., *et al.* (2019) Infectious Complications Following Kidney Transplantation—A Focus on Hepatitis C Infection, Cytomegalovirus Infection and Novel Developments in the Gut Microbiota. *Medicina*, **55**, Article 672. <https://doi.org/10.3390/medicina55100672>
- [32] Sawas, T., Al Halabi, S., Hernaez, R., Carey, W.D. and Cho, W.K. (2015) Patients Receiving Prebiotics and Probiotics before Liver Transplantation Develop Fewer Infections than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **13**, 1567-1574.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2015.05.027>
- [33] Bellini, A., Finocchietti, M., Rosa, A.C., Nordio, M., Ferroni, E., Massari, M., *et al.* (2024) Effectiveness and Safety of Immunosuppressive Regimens Used as Maintenance Therapy in Kidney Transplantation: The CESIT Study. *PLOS ONE*, **19**, e0295205. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0295205>
- [34] Toral, M., Romero, M., Rodríguez-Nogales, A., Jiménez, R., Robles-Vera, I., Algieri, F., *et al.* (2018) *Lactobacillus fermentum* Improves Tacrolimus-Induced Hypertension by Restoring Vascular Redox State and Improving Enos Coupling. *Molecular Nutrition & Food Research*, **62**, Article 1800033. <https://doi.org/10.1002/mnfr.201800033>
- [35] Zheng, Y.P., Masand, A., Wagner, M., Kapur, S., Dadhania, D., Lubetzky, M., *et al.* (2019) Identification of Antibiotic Administration as a Potentially Novel Factor Associated with Tacrolimus Trough Variability in Kidney Transplant Recipients: A Preliminary Study. *Transplantation Direct*, **5**, e485. <https://doi.org/10.1097/txd.0000000000000930>
- [36] Nakamura, A., Amada, N., Haga, I., Tokodai, K. and Kashiwade, T. (2014) Effects of Elevated Tacrolimus Trough Levels in Association with Infectious Enteritis on Graft Function in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, **46**, 592-594. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.11.040>
- [37] Dukaew, N., Noppakun, K., Thongkumkoon, P., Na Takuathung, M., Inpan, R., Kongta, N., *et al.* (2025) Associations between the Gut Microbiota and the Metabolism Rate of Tacrolimus in Kidney Transplant Recipients during the Early Post-transplant Period. *Archives of Pharmacal Research*, **48**, 549-562. <https://doi.org/10.1007/s12272-025-01549-x>
- [38] Gentile, C.L. and Weir, T.L. (2018) The Gut Microbiota at the Intersection of Diet and Human Health. *Science*, **362**, 776-780. <https://doi.org/10.1126/science.aau5812>
- [39] Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S., *et al.* (2019) Prebiotics: Definition, Types, Sources, Mechanisms, and Clinical Applications. *Foods*, **8**, Article 92. <https://doi.org/10.3390/foods8030092>
- [40] Bromberg, J.S., Fricke, W.F., Brinkman, C.C., Simon, T. and Mongodin, E.F. (2015) Microbiota—Implications for Immunity and Transplantation. *Nature Reviews Nephrology*, **11**, 342-353. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.70>
- [41] Arpaia, N., Campbell, C., Fan, X., Dikiy, S., van der Veecken, J., deRoos, P., *et al.* (2013) Metabolites Produced by Commensal Bacteria Promote Peripheral Regulatory T-Cell Generation. *Nature*, **504**, 451-455. <https://doi.org/10.1038/nature12726>
- [42] Artis, D. (2008) Epithelial-cell Recognition of Commensal Bacteria and Maintenance of Immune Homeostasis in the Gut. *Nature Reviews Immunology*, **8**, 411-420. <https://doi.org/10.1038/nri2316>
- [43] Kamada, N., Chen, G.Y., Inohara, N. and Núñez, G. (2013) Control of Pathogens and Pathobionts by the Gut Microbiota. *Nature Immunology*, **14**, 685-690. <https://doi.org/10.1038/ni.2608>
- [44] Revolinski, S.L. and Munoz-Price, L.S. (2019) Clostridioides Difficile in Transplant Patients: Early Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Current Opinion in Infectious Diseases*, **32**, 307-313. <https://doi.org/10.1097/qco.0000000000000560>
- [45] Winichakoon, P., Chaiwarith, R., Chattipakorn, N. and Chattipakorn, S.C. (2022) Impact of Gut Microbiota on Kidney Transplantation. *Transplantation Reviews*, **36**, Article 100668. <https://doi.org/10.1016/j.trre.2021.100668>