

肠道菌群变化对肾移植患者术后的影响研究进展

郑雅心^{1,2}, 周凤英^{1,2}, 邹耀霜¹, 陈怀周¹, 郭骏军¹, 赖柳生¹, 汤冬娥³, 戴勇^{1,4}, 晏强¹

(1. 中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院器官移植科, 桂林 541002; 2. 广西师范大学, 桂林 541006; 3. 广东省自身免疫性疾病精准医疗工程技术研究中心 深圳市自身免疫性疾病工程研究中心 深圳市人民医院 暨南大学第二临床医学院, 深圳 518020; 4. 安徽科技大学医学院第一附属医院医学部, 淮南 232001)

摘要 肾移植后易出现腹泻、感染、排斥反应等一系列并发症, 影响了肾移植患者术后移植物的存活及患者存活率。宏基因组学技术不断发展, 大量研究证明, 移植后患者肠道菌群的组成、结构及功能均发生了相应改变并与移植后并发症有关。本综述总结了近几年关于肾移植后肠道菌群的变化与肾移植后并发症相关性的研究以及移植后并发症治疗方法, 并提出展望。

关键词 肾移植; 肠道菌群; 宏基因组学

中图分类号: R446.5; R699.2 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)12-1685-05

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.015

The Research progress on the effect of gut microbiota changes on postoperative renal transplantation patients

ZHENG Yaxin^{1,2}, ZHOU Fengying^{1,2}, ZOU Yaoshuang¹, CHEN Huaizhou¹, GUO Junjun¹, LAI Liusheng¹, TANG Dongge³, DAI Yong^{1,4}, YAN Qiang¹. (1. The Organ Transplantation Department of 924th Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Guilin 541002, China; 2. Guangxi Normal University, Guilin 541006, China; 3. Guangdong Provincial Autoimmune Disease Precision Medicine Engineering Research Center, Shenzhen Autoimmune Disease Engineering, Research Center, Shenzhen People's Hospital, The Second Clinical Medical College of Jinan University, Shenzhen 518020, China; 4. Faculty of Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui University of Science and Technology Medical College, Huainan 232001, China)

Abstract A series of complications such as diarrhea, infection and rejection are easy to occur after renal transplantation, which seriously affects the survival rate of the grafts and the survival rate of patients after renal transplantation. With the development of metagenomics, numerous studies have proved that the composition, structure and function of gut microbiota in patients after transplantation have changed correspondingly and related to post-transplant complications. This review summarizes the studies on the association between the changes of gut microbiota after renal transplantation and the post-transplant complications, as well as the treatment methods for post-transplant complications in recent years, and also puts forward prospects.

Keywords renal transplantation; gut microbiota; metagenomics

肾移植是慢性肾衰竭患者目前最好的治疗方法, 通过将健康人的肾移植给肾功能丧失或有肾脏病变的患者。实践证明, 肾移植为终末期肾脏病患者延长了生存时间并能为其提供更好的生存质量^[1]。人体肠道菌群的组成、功能十分复杂, 在人类

机体代谢中十分重要, 近年来各项研究揭示了肠道菌群改变会引发多种疾病^[2]。近年来, 测序技术尤其是宏基因组学技术被大量应用于肠道菌群研究中, 但目前我们对肾移植患者术后肠道菌群变化的研究以及临床应用仍处于起步阶段^[3], 且移植后肠

[基金项目] 桂林市技术应用与推广计划项目(No. 20220139-1-1); 深圳市科技计划资助项目(No. GJHZ20220913142614027)

[通信作者] 晏强, E-mail: yanqiang1967@sina.com

[收稿日期] 2024-09-29

道菌群与并发症发生的关联性研究也有待进一步开展。现就近年来通过宏基因组学等方法研究肾移植与肠道菌群的相关性研究作一综述。

1 肾移植术后肠道菌群改变及相关并发症

目前,宏基因组学技术对肠道菌群的研究已经很普遍,肾移植患者术后肠道菌群组成、功能及代谢相关研究也逐步开展。已有研究表明,肾移植受者术前、后部分肠道菌群发生显著改变,并预示着肾移植术后患者可能发生某些并发症。已有研究报道,年龄、体质量指数、肾小球过滤率(eGFR)等因素是肾移植术后肠道微生物变化的决定因素,与肠道菌群多样性有关^[4]。分别收集肾移植受者术前、术后粪便标本通过16srDNA高通量测序分析得出,肾移植术后患者肠道菌群多样性较术前增加或减少^[5]。通过线性判别影响大小(LEfSe)方法比较移植前、后分表样本分类群,显示移植前梭菌目、索状芽孢杆菌、韦荣球菌科等丰度更高,移植后1周组的粪便样本中监测到厌氧菌和梭状芽孢杆菌,移植4周样本中杆菌、肠球菌科和肠球菌显著增加,1个月后恢复正常^[3],由此表明肾移植对机体肠道菌群变化有一定的影响,这可能是移植后并发症的重要原因。

肾移植患者术后近期并发症与手术及排斥相关,远期并发症与原发疾病、服用药物、电解质失调等因素有关。近年来,研究逐步揭示了肾移植患者术后并发症与肠道菌群失衡密切相关:如排斥反应、感染、腹泻、心血管疾病、糖尿病等移植后并发症均与肠道菌群失衡有关(图1),这些并发症也是影响肾移植患者预后以及移植物存活的关键因素。

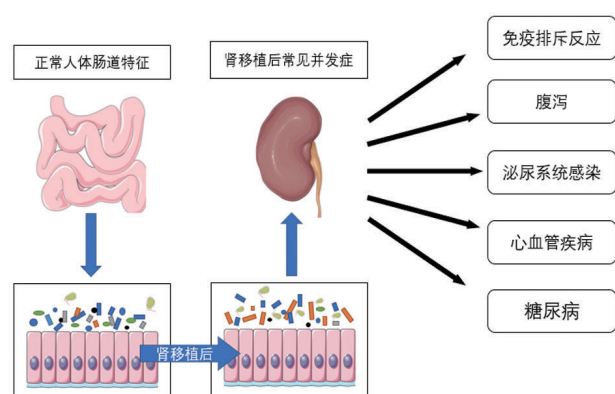


图1 肾移植后肠道菌群改变与术后并发症相关

1.1 免疫排斥反应 研究证明,肠道菌群在机体免疫反应过程中发挥作用,其中,促炎性Th17淋巴细胞的形成机制中乳酸菌和双歧杆菌极其重要,它们还诱导耐受性树突状细胞和T调节性淋巴细胞(Tregs),参与免疫反应的调节,而梭状芽孢杆菌簇IV和XIVa以及拟杆菌参与Th1和Th17免疫反应^[6]。肾移植患者免疫排斥反应可归为近期并发症,抗体介导的排斥反应(AMR)是肾移植的主要挑战,已有研究通过对28例AMR组与对照组进行宏基因组学测序及通过KEGG进行宏基因组学功能注释,确定了与AMR相关的上调及下调种,其中乳杆菌、约翰逊乳杆菌和嗜酸乳杆菌上调,与增强免疫反应作用有关,尤其是抗体反应;另外还发现肠道菌群变化主要导致代谢功能改变,如抗坏血酸和阿尔多糖代谢、果糖和甘露糖代谢等^[7]。研究表明,AMR组肠道菌群丰度发生变化,且16条功能通路较对照组发生显著改变,并认为梭状芽孢杆菌可作为区分AMR组与对照组的潜在标志物^[8]。由此可见,肠道菌群改变可引起一系列免疫反应过程及其他代谢通路变化。

1.2 腹泻 腹泻是肾移植术后严重的并发症,目前病因尚不明确,但多项研究表明肾移植后腹泻与肠道菌群失衡有关。目前研究显示,大肠杆菌、艰难梭菌等为腹泻病原体,通过在相应胃肠道部位定植后产生毒素诱发腹泻;当正常的肠道微生物群落被破坏时,艰难梭菌开始在大肠中定植和占据主导地位,释放肠毒素A和细胞毒素B,进一步破坏上皮细胞细胞骨架,导致严重的肠道炎症、腹泻和伪膜性结肠炎^[9]。而在肾移植后患者也发生了上述肠道菌群改变,因此可推测肠道菌群失衡可能为移植后腹泻的重要原因。Lee等^[10]通过对比肾移植后前3个月发生腹泻的25例受者粪便样本与46例肾移植后未腹泻患者的腹泻粪便样本,发现移植后腹泻受者粪便标本的Shannon多样性指数显著低于移植后无腹泻受者,报告了腹泻粪便标本中瘤胃球菌属、多雷亚菌属、椰球菌属和拟杆菌属的相对丰度较低,并确定了移植后腹泻中丰度降低的其他共生细菌分类群,以及丰度增加的肠球菌属和埃希氏菌属,研究还表明了移植后腹泻与常见的传染性腹泻病原体无关,与移植后肠道菌群失衡有关。丁酸盐可通过影响Tregs影响机体免疫功能,减少炎症和氧化应激、增强上皮屏障,进而调节肠道菌群正常功能丁酸盐是一种短链脂肪酸(SCFA),在维持肠道健

康方面起着关键作用,然而,在移植后腹泻的受者中也观察到多样性的丧失和产生丁酸盐的细菌的丧失^[11]。总之,微生物与肾脏移植后腹泻的发生有关,通过开展进一步的相关机制研究,可加强移植后腹泻的防治,提高病人生活质量。

1.3 其他系统疾病 尿路感染的肾移植后泌尿系统并发症之一,年龄、导管插入时间、急性排斥期等是肾移植受者后发生尿路感染的危险因素^[12]。此外,还可能与器官供体及手术操作有关,通过对125例肾移植术后出现尿路感染的患者进行研究,发现大肠埃希菌是引发尿路感染最常见的菌群^[13]。最近研究发现,肾移植患者术后肠道菌群多样性降低,厚壁菌门丰度增高以及大肠埃希菌增加,这些变化与均感染的发生有关。由此可证明肾移植后尿路感染的发生与肠道菌群稳态变化相关,这有助于通过肠道菌群改变来评估感染的发生^[14]。AboBasha等^[12]对肾移植受者和对照患者的182个致尿路感染大肠埃希菌(UPEC)分离株的基因组序列研究发现,肾移植受者的临床病史和免疫功能低下状态使大肠杆菌菌株具有低尿路致病潜力,但抗生素耐药性增加,可引起尿路感染(UTI)。

心血管疾病是肾移植术后主要死亡原因之一。已有研究将53例慢性心力衰竭(CHF)患者的粪便标本与健康人进行比对发现,CHF患者标本中柔嫩梭菌数量减少,而活泼瘤胃球菌数量增加^[15],柔嫩梭菌作为厚壁菌门的主要成员,根据李钢等^[5]的研究结果,可推测肾移植后肠道菌群变化与心血管疾病并发症相关。此外研究表明,厚壁菌门/拟杆菌门比率上调与肥胖和血脂异常呈正相关关系,二者家族的成员都可以通过调节碳水化合物水解和用来编码碳水化合物活性酶参与脂质代谢^[16],脂质代谢异常引发脂质沉积,可能引发一些列心血管疾病。

肾移植后糖尿病(PTDM)为肾移植后常见并发症之一,可能会严重影响肾移植受者在移植物和患者生存。最新估计,肾移植后新发糖尿病的发病率为4%~25%,肾移植后1年血红蛋白A1c(HbA1c)水平>7%,有增加心血管疾病患病风险^[17]。诸医蒙等^[18]通过比对36例PTHG(肾移植后高血糖)组与56例正常组粪便菌群发现移植后高血糖组芽孢杆菌属丰度明显增加,芽孢杆菌属已被证实和空腹血糖呈正相关关系^[19],由此证实了移植后患者肠道菌群变化与PTDM有关,未来也需要更多研究揭示芽

孢杆菌在肾移植后改变血糖的机制,为PTDM发生及防治提供理论依据。

2 肾移植患者术后用药引起的肠道菌群变化

为了预防及治疗肾移植后可能发生的并发症,越来越多的治疗方法被应用于临床上:免疫抑制剂、益生菌及益生元、粪便微生物及噬菌体疗法等,以下重点总结了免疫抑制剂及益生菌如何改变移植后肠道菌群以达到预防及治疗并发症的目的。

2.1 免疫抑制剂的应用 为了预防肾移植后免疫排斥反应及保证抑制物存活,肾移植受者必须长期服用免疫抑制剂^[20]。研究表明,肠道菌群与免疫抑制剂相互影响,这种相互影响不仅与受者自身肠道菌群有关:当患者接受移植手术及使用相应药物后,自身肠道菌群会发生变化;还与供体器官携带的微生物有关,这些微生物同样具有激活抗原提呈细胞、参与免疫调节的功能^[21]。研究表明,实体器官移植患者肠道菌群内的厌氧菌数量发生了变化,这些变化源于移植有应用了如他克莫司、泼尼松等钙调磷酸酶抑制剂^[22]。

他克莫司是肾移植以及肾小球疾病患者常用的免疫抑制剂。研究发现梭状芽孢杆菌目能将他克莫司代谢为M1,M1是一种比他克莫司效力较弱的免疫抑制剂^[23]。Jia等^[24]对大鼠应用环孢素(CsA)研究了其肝脏移植后肠道菌群的改变,指出CsA能提高肠道菌群丰度,改善肝移植植物损伤并部分恢复移植后的肠道微生物群,可能有利于肝移植植物排斥反应。近年来,新型免疫抑制药物贝拉西普也被应用于临床,Kumar等^[25]将慢性活性抗体介导的排斥反应(caAMR)患者和高度慢性的患者免疫抑制剂转换为贝拉西普后,随访中均未发现移植植物丢失,通过RNA组分析得出患者的完全排斥反应得到改善。

免疫抑制剂可预防及治疗移植后的排斥反应,但也会导致肠道菌群失衡,改变人体正常代谢从而引起相应疾病。如通过对小鼠进行口服他克莫司的实验表明,部分肠道菌群丰度增加或减少,可能与高血压及脂质代谢途径改变有关;通过应泼尼松龙、他克莫司和MMF联合治疗,导致大肠杆菌增加,可能增加UTI风险等^[26]。通过研究免疫抑制剂与移植后肠道菌群的相互作用,未来可揭示更多参与相互作用的肠道菌群,研发出更多免疫抑制药

物降低免疫抑制剂对肠道菌群的影响。

2.2 益生菌制剂的使用 益生菌及益生元是可以改善宿主健康的微生物群,它们可通过改变微生物群或其他方式来预防或治疗各种肠道相关疾病^[27]。研究发现,乳酸菌的特定菌株可调节免疫细胞产生的细胞因子,双歧杆菌可诱导耐受性获得^[28]。通过小鼠的同种异体移植实验表明,妊娠 FMT 受者假长双歧杆菌与同种异体移植存活时间延长、炎症和纤维化降低有关^[29]。已有研究证明,服用益生菌口服液能有效降低慢性肾衰竭血液透析患者的血清 CRP 水平,减轻炎症反应,改善贫血症状^[30]。通过对肾移植后出现腹泻的 80 例患者进行联合益生菌治疗,发现联合益生菌治疗患者出现腹泻的概率降低,且腹泻持续时间减少^[31]。然而,目前临床上在肾移植领域对益生菌制剂应用的研究较少,未来有望继续探索针对肾移植术后并发症治疗的益生菌制剂,达到个性化、靶向治疗的目的^[32]。

3 小结与展望

本综述总结了近年来肠道菌群改变与移植后并发症的相关性研究,重点对肾移植并发症与移植后肠道菌群改变的相互关系、移植后用药引起的肠道菌群改变做了总结。移植后肠道菌群受到饮食、免疫排斥、药物等多方面影响,未来开展更多相关领域的研究,有助于全面了解机体与肠道菌群的关系,完善肾移植肠道宏基因组学数据库,揭示更多肠道益生菌,可望研发出更多益生菌制剂及特异性药物,应用于维持肾移植后肠道菌群稳态,预防及治疗肾移植后并发症。

参考文献:

- [1] 黄 鹤, 邹志卓, 李 琴, 等. 肾移植受者小腿围与肌肉减少症的关系研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(27): 3403-3410.
- [2] CHEN Y, ZHOU J, WANG L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease[J]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2021, 17(11): 625913.
- [3] YU D H, YING N, LIAN Z H, et al. The Alteration human of gut microbiota and metabolites before and after renal transplantation[J]. *Microbial pathogenesis*, 2021, 160: 105191.
- [4] SWARTE J C, DOUWES R M, HU S, et al. Characteristics and dysbiosis of the gut microbiome in renal transplant recipients [J]. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9(2):386.
- [5] 李 钢, 贺腾辉, 罗用文, 等. 基于 16SrDNA 高通量测序技术对肾移植术前术后肠道菌群变化的研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(1): 150-153.
- [6] BIBBÒ S, PORCARI S, ETALCHIO L E, et al. Gut microbiota and immunotherapy of renal cell carcinoma[J]. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 2023, 19(3): 2268982.
- [7] LI X, LI R, JI B, et al. Integrative metagenomic and metabolomic analyses reveal the role of gut microbiota in antibody-mediated renal allograft rejection[J]. *Journal of translational medicine*, 2022, 20(1):614.
- [8] WANG J, LI X, WU X, et al. Gut microbiota alterations associated with antibody-mediated rejection after kidney transplantation[J]. *Applied microbiology and biotechnology*, 2021, 105(6):2473-2484.
- [9] LI Y, XIA S, JIANG X, et al. Gut microbiota and diarrhea: An updated review[J]. *Frontiers in cellular and infection microbiology*, 2021, 15(11):625210.
- [10] LEE R, MUTHUKUMAR T, DADHANIA D, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation[J]. *Public library of science one*, 2015, 10(3): e0122399.
- [11] CANANI R B. Potential beneficial effects of butyrate in intestinal and extraintestinal diseases [J]. *World journal of gastroenterology*, 2011, 17(12): 1519-1528.
- [12] ABO BASHA J, KIEL M, GÖRLICH D, et al. Phenotypic and genotypic characterization of escherichia coli causing urinary tract infections in kidney-transplanted patients [J]. *Journal of clinical medicine*, 2019, 8(7): 988.
- [13] 苏靖凯, 莫武宁. 152 例肾移植术后尿路感染的病原菌分布及药敏分析[J]. *医药卫生*, 2022(8): 242-246.
- [14] SWARTE J C, DOUWES R M, HU S, et al. Characteristics and dysbiosis of the gut microbiome in renal transplant recipients[J]. *Journal of clinical medicine*, 2020, 9(2): E386.
- [15] CUI X, YE L, LI J, et al. Metagenomic and metabolomic analyses unveil dysbiosis of gut microbiota in chronic heart failure patients[J]. *Scientific reports*, 2018, 8(1):635.
- [16] LIAO L, HUANG J, ZHENG J, et al. Gut microbiota in Chinese and Japanese patients with cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis [J]. *Annals of saudi medicine*, 2023, 43(2): 105-114.
- [17] AZIZ F. New onset diabetes mellitus after transplant: The

- challenge continues[J]. *Kidney*, 2021, 2(8): 1212-1214.
- [18] 诸医蒙,王江东,仇超,等.肾移植受者肠道菌群特征及其与糖代谢紊乱的关联[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2023, 32(3): 231-237.
- [19] ZIEGLER M C, GARBIM JUNIOR E E, JAHNKE V S, et al. Impact of probiotic supplementation in a patient with type 2 diabetes on glycemic and lipid profile[J]. *Clinical nutrition ESPEN*, 2022, 49:264-269.
- [20] 托娅,张春媛,姜伟,等.免疫抑制剂用药依从性管理对肾移植受者移植肾功能的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(10): 79-83.
- [21] SEPULVEDA M, PIROZZOLO I, ALEGRE M L. Impact of the microbiota on solid organ transplant rejection[J]. *Current opinion in organ transplantation*, 2019, 24(6): 679-686.
- [22] GIBSON C M, CHILDS-KEAN L M, NAZIRUDDIN Z, et al. The alteration of the gut microbiome by immunosuppressive agents used in solid organ transplantation[J]. *Transplant infectious disease*, 2021, 23(1):e13397.
- [23] GUO Y, CRNKOVIC C M, WON K J, et al. Commensal gut bacteria convert the immunosuppressant tacrolimus to less potent metabolites[J]. *Drug metabolism and disposition*, 2019, 47(3):194-202.
- [24] JIA J, TIAN X, JIANG J, et al. Structural shifts in the intestinal microbiota of rats treated with cyclosporine A after orthotopic liver transplantation[J]. *Frontiers of medicine*, 2019, 13(4):451-460.
- [25] KUMAR D, RAYNAUD M, CHANG J, et al. Impact of belatacept conversion on renal function, histology, and gene expression in kidney transplant patients with chronic active antibody-mediated rejection[J]. *Transplantation*, 2021, 105(3): 660-667.
- [26] GABARRE P, LOENS C, TAMZALI Y, et al. Immunosuppressive therapy after solid organ transplantation and the gut microbiota: Bidirectional interactions with clinical consequences[J]. *American journal of transplantation*, 2022, 22(4):1014-1030.
- [27] SANDERS M E, MERENSTEIN D J, REID G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic[J]. *Nature reviews gastroenterology & hepatology*, 2019, 16(10):605-616.
- [28] CRISTOFORI F, DARGENIO V N, DARGENIO C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: a door to the body[J]. *Frontiers in immunology*, 2021, 12:578386.
- [29] BROMBERG J S, HITTLE L, XIONG Y, et al. Gut microbiota-dependent modulation of innate immunity and lymph node emodeling affects cardiac allograft outcomes[J]. *JCI insight*, 2020, 5(15): e121045.
- [30] 尚邦娟,唐莉.益生菌对慢性肾衰竭血液透析患者血红蛋白影响的随机临床研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(10): 894-896.
- [31] 柳韵,肖亚,黄赤兵.益生菌对预防肾移植术后受者腹泻的作用研究[J]. *重庆医学*, 2021, 50(11):1875-1878.
- [32] EGUCHI S, TAKATSUKI M, HIDAKA M, et al. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: a prospective randomized study [J]. *The American journal of surgery*, 2011, 201(4): 498-502.
- 本文引用格式:
郑雅心,周凤英,邹耀霜,等.肠道菌群变化对肾移植患者术后的影响研究进展[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(12): 1685-1689.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.015
ZHENG Y X, ZHOU F Y, ZOU Y S, et al. The Research progress on the effect of gut microbiota changes on post-operative renal transplantation patients[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(12): 1685-1689.DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.12.015