

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH260430

肝移植术后免疫抑制剂治疗与肠道微生物的相互作用及机制

王 岩¹, 刘玉凤², 张海洋³, 张志伟¹, 徐 钧⁴, 莱智勇⁵

1 山西医科大学第一临床医学院, 太原 030001

2 山西省眼科医院眼科微生物实验室, 太原 030002

3 山西省人民医院胃肠胰及疝与腹壁外科, 太原 030001

4 山西医科大学第一医院肝胆外科与肝移植中心, 太原 030001

5 山西医科大学第一医院胆胰外科, 太原 030001

通信作者: 徐钧, junxutyg@163.com (ORCID: 0009-0000-0868-9322); 莱智勇, 609774722@qq.com (ORCID: 0000-0002-2631-9680)

摘要: 免疫抑制药物的应用显著降低了肝移植术后的排斥反应发生率, 然而受患者个体差异影响, 其临床疗效仍存在较大波动。本文系统综述了近年来免疫抑制剂与肠道微生物相互作用的研究进展, 重点探讨了肠道微生物群落对免疫抑制剂疗效的调控作用及其机制。研究表明, 肠道微生物组是维持肝移植术后免疫抑制治疗效果稳定的关键因素之一。本综述旨在为该领域的深入探索提供理论依据, 并为开发基于肠道微生物生态调控的个体化免疫抑制治疗方案提供新思路。

关键词: 肝移植; 免疫抑制剂; 胃肠道微生物组

基金项目: 山西省自然科学基金(202103021224408); 山西医科大学第一医院“引进人才”基金(SYYYRC-2022006)

Mechanism of the interaction between immunosuppressive therapy and intestinal microflora after liver transplantation

WANG Yan¹, LIU Yufeng², ZHANG Haiyang³, ZHANG Zhiwei¹, XU Jun⁴, LAI Zhiyong⁵

1. The First Clinical Medical College of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 2. Microbiological Laboratory of Ophthalmology, Shanxi Eye Hospital, Taiyuan 030002, China; 3. Department of Gastroenteropancreatic, Hernia and Abdominal Wall Surgery, Shanxi People's Hospital, Taiyuan 030001, China; 4. Department of Hepatobiliary Surgery and Liver Transplantation Center, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China; 5. Department of Biliopancreatic Surgery, The First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China

Corresponding authors: XU Jun, junxutyg@163.com (ORCID: 0009-0000-0868-9322); LAI Zhiyong, 609774722@qq.com (ORCID: 0000-0002-2631-9680)

Abstract: The application of immunosuppressants has significantly reduced the incidence rate of rejection reaction after liver transplantation, but the clinical efficacy of immunosuppressants is greatly affected by individual differences between patients. This article systematically reviews the recent research advances in the interaction between immunosuppressants and gut microbiota, with a focus on the regulatory role and mechanism of intestinal microflora communities on the efficacy of immunosuppressants. Studies have shown that intestinal microbiome is one of the key factors influencing the efficacy of immunosuppressive therapy after liver transplantation. This review aims to provide a theoretical basis for in-depth research in this field and provide new insights for developing individualized immunosuppressive treatment regimens based on the regulation of intestinal microflora.

Key words: Liver Transplantation; Immunosuppressive Agents; Gastrointestinal Microbiome

Research funding: Natural Science Foundation of Shanxi Province (202103021224408); The First Hospital of Shanxi Medical University "Introduction talent" Fund (SYYYRC-2022006)

肝移植是治疗终末期肝病的有效手段,也是失代偿期肝硬化、中晚期肝衰竭、肝脏恶性肿瘤及先天性代谢性肝病等患者的最佳治疗方法^[1]。然而,移植术后排斥反应仍是影响肝移植术后患者长期存活的独立危险因素。该排斥反应是指宿主T细胞识别同种异体移植抗原后,引发细胞或体液免疫反应,导致微血管损伤和移植排斥的过程^[2]。在肝移植受者中,3%~25%的病例会发生急性或慢性细胞性排斥反应,严重影响患者预后及长期生存^[3]。目前,免疫抑制药物治疗仍是肝移植术后预防排斥反应的主要临床方案。研究证实,肝移植受者术后应用免疫抑制剂进行抗排斥治疗,会显著干扰患者的肠道微生态平衡,而肠道微生态失调是影响肝移植术后生存率的重要独立危险因素^[4]。免疫抑制剂与肠道菌群之间存在双向调控关系,深入研究二者的相互作用可能对肝移植术后抗排斥治疗具有重要指导意义。本文通过综述近年来肝移植术后肠道微生态与免疫抑制剂治疗的相关性及代谢研究进展,旨在为该领域的相关研究提出新思路与新见解。

1 肝移植术后免疫抑制剂治疗

目前临床应用的免疫抑制剂主要分为四类:(1)钙调磷酸酶抑制剂,如环孢素A(cyclosporin A, CsA)和他克莫司(tacrolimus, Tac);(2)抗细胞增殖类药物,其活性成分为霉酚酸(mycophenolic acid, MPA),包括吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)与麦考酚钠肠溶片等;(3)糖皮质激素(glucocorticoid, GC);(4)雷帕霉素靶蛋白抑制剂,如雷帕霉素(rapamycin, RAPA)及其衍生物^[5]。大多数免疫抑制剂在药物代谢动力学和药物效应动力学方面存在明显的个体差异,不同的患者在剂量要求、疗效和毒性方面差异较大^[6]。因此,临床医生需基于治疗药物监测结果动态调整免疫抑制剂剂量。然而,目前临床实践主要依赖经验性的“试错-修正”模式,常导致血药浓度在调整前已偏离治疗窗;即使血药浓度维持在理论有效范围内,仍然有部分患者因个体差异出现治疗剂量不足(引发排斥反应)或超出治疗剂量窗口(导致药物毒性)的情况。在目前的治疗中,患者术后第1年发生急性排斥反应的概率仍高达8%~15%^[7],说明单纯依赖药物浓度监测在指导免疫抑制剂使用方面仍存在局限性。虽然Tac的个体内变异可用于衡量不同患者间血药浓度的波动程度,但其尚不能作为药物非依从性的直接替代指标^[8]。因此,有必要对肝移植受者肠道微生物与免疫抑制剂之间的关系展开深入研究。

2 肠道微生物与免疫功能

肠道微生物群是人体内最丰富和多样化的微生物群落,由数万亿细菌、病毒、古细菌和真菌等组成^[9]。尽管成年人的肠道微生物群在正常情况下保持相对稳定,但其结构仍易受外在和内在因素影响,其中抗生素和质子泵抑制剂是导致菌群紊乱最显著的药物^[10-11]。肝移植术后患者肠道微生态的动态变化受多种因素共同影响:首先,术前肠道淤血状态可引发病理性菌群失调^[12];其次,术中无肝期导致的缺血-再灌注损伤进一步破坏肠道微生态平衡^[13];再者,围手术期广谱抗生素的应用会对肠道菌群结构产生一定的影响;最后,术后恢复期益生菌和益生元的应用则对肠道微生态发挥保护作用,这一系列时序性因素共同构成了肝移植相关肠道菌群紊乱的特征性病理生理过程。使用益生菌和合生元可能通过升高短链脂肪酸、刺激宿主免疫、恢复肠道屏障和其他功能等多种机制,降低肝移植受者术后感染发生率^[14-15]。

肠道微生物可通过自身成分或者其衍生的各种代谢物质来影响宿主全身的生理功能。多项研究表明,肝移植术后患者肠道菌群的改变伴随氨基酸代谢、脂肪酸代谢、碳水化合物代谢、核苷酸代谢等多种代谢途径的变化^[4]。肠道菌群代谢产物通过双重机制调控宿主生理功能:一方面,其可直接作用于肠道局部免疫系统,通过调节T细胞分化、B细胞活化及巨噬细胞极化等过程重塑肠道免疫微环境^[16];另一方面,基于肠-肝轴的解剖与功能联系,这些代谢产物可经门静脉系统进入体循环,作为信号分子远程调控非肠道器官(如肝脏)的病理生理状态^[17](图1a)。肠道微生物及其代谢物还可通过激活肝脏免疫细胞和实质细胞中的模式识别受体,进一步影响机体免疫功能^[18-19]。Salimov等^[20]对24例肝移植受者术前粪便进行分析发现,发生与未发生急性排斥反应的患者肠道菌群在“纲”分类水平上存在显著差异,其中 γ -变形菌纲、绿弯菌纲、衣原体纲在发生急性排斥反应患者的粪便中丰度较高。一项基于38例肝移植患者的肠道菌群数据显示,术后早期(≤ 3 周)肠道菌群水平下降,随后呈渐进性恢复趋势;发生急性排斥反应的患者肠道中肠杆菌、双歧杆菌、拟杆菌以及链球菌丰度上升,而肠球菌、乳酸杆菌、反刍球菌、钩链球菌丰度下降^[21]。另有研究发现,一些特定肠道微生物群可通过调节CD4⁺Foxp3⁺Treg细胞水平影响小鼠同种异体肺移植的急慢性排斥反应^[22]。实验表明,接受Tac治疗的小鼠

在结肠黏膜及外周循环中 $CD4^+CD25^{hi}FoxP3^+Treg$ 细胞比例显著升高;将该组小鼠的粪便菌群移植给受体小鼠后,同样观察到 $CD4^+CD25^{hi}FoxP3^+Treg$ 细胞比例上升,提示肠道菌群可能介导了 Tac 的免疫调节作用^[23]。

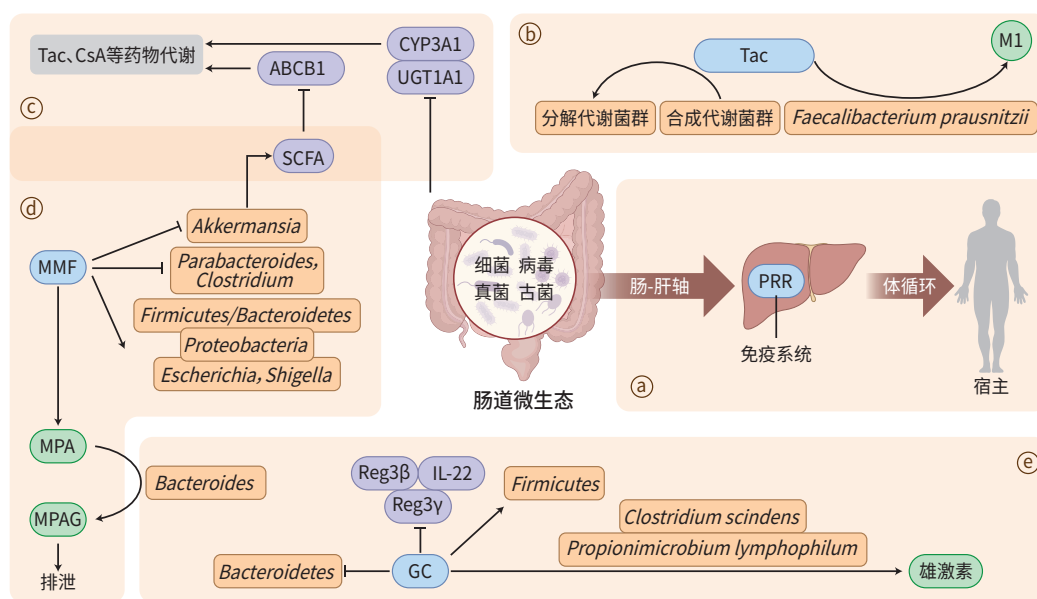
3 免疫抑制剂与肠道微生物的相互作用

免疫抑制剂与肠道微生物群之间存在相互作用:一方面,微生物群能够改变免疫抑制剂的吸收与代谢过程^[16],肠道菌群共编码基因约为人类基因组的 150 倍,其中包括丰富的酶库,具有代谢药物的潜力^[24];另一方面,免疫抑制剂也会改变肠道菌群的结构组成与代谢功能,如影响脂质和碳水化合物代谢过程^[25]。

3.1 Tac 作为应用最广泛的免疫抑制剂,Tac 能够显著改变肠道微生物群落结构^[23]。其通过增加调节性 T 细胞的数量或抑制 T 细胞与自然杀伤细胞功能,赋予肠道微生物群免疫抑制特性,进而调节菌群结构。研究显示,Tac 剂量可影响其肠道菌群的调节作用及抗排斥效果。在肝移植大鼠模型中,与低剂量(0.1 mg/kg)和高剂量(1 mg/kg)Tac 相比,中等剂量(0.5 mg/kg)Tac 可提高微生物丰富度,增加有益细菌(如 *Faecalibacterium prausnitzii* 和 *Bifidobacterium spp.*)含量,并减少有害菌(*Bacteroides prevotella* 和 *Enterobacteriaceae*)含量^[26]。依

据体表面积归一化法进行人体等效剂量换算(人体等效剂量 $\approx$ 动物剂量/换算系数),大鼠换算系数通常为 6.2,故大鼠剂量(0.1 mg/kg、0.5 mg/kg)分别对应的人体等效剂量约为 0.016 mg/kg、0.081 mg/kg。这种剂量依赖性菌群变化与移植物免疫耐受状态密切相关,适量的 Tac 有助于维持大鼠肝移植术后的免疫抑制状态、移植物功能稳定和肠道菌群平衡。Tac 还可诱导肠道菌群由合成代谢型向分解代谢型转变,从而改变碳水化合物代谢与淀粉降解,表现为碳水化合物活性酶编码基因的富集以及短链脂肪酸(如丁酸盐)产量增加^[27](图 1b)。

另一方面,人类肠道微生物编码的酶类可直接影响 Tac、MMF 等多种药物在肠道或全身的转化与代谢^[28]。例如,*Clostridium bolteae* 基因组编码的酶类可减少氢化可的松和 Tac 药物分子中的酮基数目^[29];Lee 等^[30]发现,在术后第 1 周即需上调 Tac 剂量的肾移植受者中,肠道 *Faecalibacterium prausnitzii* 丰度升高,且该菌的相对数量与后续 1 个月内所需的 Tac 剂量呈正相关。研究表明,肠道共生菌 *Faecalibacterium prausnitzii* 可将 Tac 代谢为活性显著降低的 M1(免疫抑制效力仅为母体药物的 1/15,图 1b),其抗真菌活性亦明显减弱^[25]。值得注意的是,Tac 的干预使 *Faecalibacterium prausnitzii* 丰度上升,一方面,Tac 通过重塑肠道菌群结构,间接为该菌提供竞



注:a,肠道微生物代谢物通过肠-肝轴进入肝脏与体循环;b,Tac与肠道微生物群之间的相互作用;c,肠道微生物群通过调节蛋白质功能影响免疫抑制剂的药物代谢动力学;d,MMF与肠道微生物群之间的相互作用;e,GC与肠道微生物群之间的相互作用及其对肠道免疫功能的调节作用。PRR,模式识别受体;Tac,他克莫司;M1,Tac代谢物;CsA,环孢素A;ABCB1,三磷酸腺苷结合盒亚家族B成员1;UGT1A1,UDP-葡萄糖醛酸转移酶1家族多肽A1;CYP3A1,细胞色素P450 3A1;SCFA,短链脂肪酸;MMF,吗替麦考酚酯;MPA,霉酚酸;MPAG,霉酚酸葡萄糖醛酸苷;GC,糖皮质激素;Reg3γ,再生胰岛衍生蛋白3γ;Reg3β,再生胰岛衍生蛋白3β;IL-22,白细胞介素22。

图1 肠道微生物与免疫抑制剂之间的关系

Figure 1 The relationship between gut microbes and immunosuppressants

争优势;另一方面,*Faecalibacterium prausnitzii*进化出的Tac代谢能力,可能是一种关键的适应性策略。菌株特异性或决定上述效应的差异,未来需在菌株水平进一步解析不同亚型的作用。此外,Tac的微生物代谢具有菌种特异性,多数*Clostridiales*菌株均表现出Tac代谢能力。上述发现为临床中Tac口服生物利用度的个体差异提供了可能的生物学解释,但其具体分子机制仍有待进一步阐明。

人体内Tac的主要代谢酶为细胞色素P450氧化酶中的CYP3A亚家族,此类酶的基因多态性是导致Tac个体间差异的重要原因^[31]。Tac进入机体后主要由CYP3A4和CYP3A5在肝脏和肠道中通过去甲基化和羟基化介导其生物转化,最终经肝脏代谢清除^[32-33]。研究证明,CYP3A5*3/*3基因型患者中Tac生物利用度较高,应适当降低剂量以预防因药物过量导致毒性反应;而在CYP3A5*1/*1和CYP3A5*1/*3基因型患者中,则需避免剂量过少而引发急性排异反应^[34-35]。大鼠CYP3A1的表达受肠道菌群变化的影响,人体中CYP3A4同样可以被肠道菌群调节^[36]。此外,细胞膜中的三磷酸腺苷结合盒亚家族B成员1(ATP-binding cassette subfamily B member 1, ABCB1)干扰Tac的全身分布,使其被运回肠腔或经胆汁、尿液排泄^[37]。肠道菌群可通过调节ABCB1表达来影响Tac的药物代谢动力学,其机制涉及肠道细菌衍生的极性代谢物和/或其他活性化合物通过抑制组成型雄甾烷受体信号通路,下调ABCB1表达,从而降低肠道上皮细胞药物外排活性,促进Tac的肠道吸收^[38]。

3.2 CsA CsA不仅可以改善肝移植术后的肝组织损伤,还可能促进肠道微生物群恢复至移植前水平^[39],尽管该结论尚需更多证据支持,但肝移植术后患者病情的自然恢复过程亦伴随菌群结构的逐渐改善^[13]。肠道微生物可影响CsA的治疗效能^[40],例如抗生素清除肠道微生物后,CsA的生物利用度提高155.6%,而经粪便移植重建菌群后,该提高效应显著减弱。肠道菌群可能通过调节肝脏或肠道中CYP3A1、UGT1A1和ABCB1蛋白表达,从而影响CsA药物代谢动力学(图1c)。有研究显示,*Alloprevolletta*和*Oscillospiraceae* UCG 005的相对丰度与CsA的生物利用度呈负相关,而*Parasutterella*和*Eubacterium xylanophilum* group与之呈正相关^[40]。*Akkermansia*可通过上调短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)表达,从而下调小鼠肠道ABCB1表达(图1c)^[41],充分表明肠道微生物能够通过调控转运蛋白表达影响CsA的药物代谢动力学特征。

3.3 雷帕霉素靶蛋白抑制剂 RAPA对肠道菌群的影响与Tac类似,两者均可显著降低大鼠肠道*Roseburia*、*Oscillospira*、*Mollicutes*、*Rothia*、*Micrococcaceae*、*Actinomycetales*和*Staphylococcus*等菌群的丰度,而口服益生菌可逆转这些变化^[42]。然而,雷帕霉素靶蛋白抑制剂衍生物对肠道菌群无明显影响^[43]。

3.4 MMF 作为临床常用免疫抑制剂,MMF可显著影响肠道微生态平衡。动物实验表明,MMF处理组小鼠呈现典型的肠道菌群失调特征:(1)微生物多样性下降;(2)菌群结构明显改变,表现为*Firmicutes*与*Bacteroidetes*比例升高;(3)*Proteobacteria*丰度增加,其中以机会致病菌*Escherichia*和*Shigella*增殖最为显著;(4)伴随有益菌(如*Akkermansia*、*Parabacteroides*及*Clostridium*)减少^[44](图1d),提示MMF可能通过改变肠道菌群组成影响宿主免疫状态。

MMF对肠道微生态的影响不仅体现在菌群结构改变上,还显著干扰了肠道代谢产物的稳态。动物实验证实,MMF治疗可导致小鼠粪便中SCFA水平普遍降低,其中乙酸盐和丙酸盐减少尤为显著,同时伴随血浆丁酸盐浓度下降^[45]。SCFA的减少不仅损害肠屏障功能、延缓肠道功能恢复,还可能影响肝移植术后免疫平衡。因此,MMF诱导的肠道代谢紊乱可能不利于肝移植受者术后肠功能恢复,该发现为优化免疫抑制方案提供了重要依据。MMF在体内的活性代谢产物MPA的药效学特征受肠道微生物调控。临床研究发现,造血干细胞移植患者粪便中*Bacteroides*相对丰度与MPA肠肝循环程度呈正相关^[46]。这一现象的可能机制为*Bacteroides*能够产生高活性的 β -葡萄糖醛酸酶,该酶可将无活性的霉酚酸葡萄糖醛酸苷转化为具有免疫抑制活性的MPA^[47](图1d)。这种微生物介导的药物活化作用不仅增强MPA的免疫抑制效果,还可能通过维持有效药物浓度对抗移植抗宿主病;值得注意的是,肾移植受者间粪便 β -葡萄糖醛酸酶活性存在显著个体差异^[48],这为临床上观察到的MMF剂量需求差异,提供了直接的微生物学依据。

3.5 GC GC可显著降低肠道菌群的丰富度与多样性^[49]。泼尼松龙作为实体器官移植后最常用的GC,能够减少粪便微生物群中*Bacteroidetes*的丰度,并增加*Firmicutes*的比例(图1e)。当泼尼松龙联合MMF和Tac治疗时,回肠中*Clostridium scindens*也显著减少。此外,泼尼松龙与Tac、依维莫司等免疫抑制剂联用,还可抑制肠道C型凝集素再生胰岛衍生蛋白3 γ 、再生胰岛衍生蛋白3 β 的表达以及白细胞介素22的分泌。研究证实,肠

道C型凝集素的变化与*Clostridium scindens*的改变相一致(图1e)。肠道菌群亦能够分解代谢GC。例如,地塞米松、强的松、泼尼松、可的松及皮质醇均可以被*Clostridium scindens*和*Propionimicrobium lymphophilum*代谢转化为雄激素,从而导致其免疫抑制作用减弱^[28, 50](图1e)。

各类免疫抑制剂均可引起肠道微生态改变,但不同药物对微生物群落的影响存在显著差异^[43]。这种异质性可能由多重因素导致:患者间肠道菌群基线组成的固有差异;个体在药物代谢酶表达及转运体活性等方面的遗传多态性,导致免疫抑制剂在药物代谢动力学和药物效应动力学参数上呈现显著个体差异。此外,同类免疫抑制剂对肠道菌群的影响亦存在差异,该现象可能源于当前研究方法的局限性。传统肠道菌群分析多基于种属水平的分类学比较,而忽略了同一菌种内不同菌株群体在功能基因表达及代谢活性等方面的异质性。未来研究需结合宏基因组测序和培养组学等技术,在菌株水平深入解析免疫抑制剂与肠道微生物的相互作用机制,从而解决现有研究结果的异质性问题。

4 肠道微生态中非细菌成员与肠道微生态的关系

4.1 真菌 肠道微生态除细菌外,还包括真菌、古菌以及病毒等多种微生物类群,其与宿主共同构成动态平衡的共生体系。

尽管真菌在肠道微生物群落中所占比例很小,但其在维持宿主健康方面发挥着关键作用,并与肝硬化、机体代谢和免疫功能调节密切相关^[51]。许多抗生素提取自真菌,包括Tac、RAPA均在真菌中偶然被发现,并在抗感染与免疫抑制方面表现出良好疗效^[52]。然而,临床长期应用抗生素会增加真菌感染的易感性^[53],因此维持肠道真菌与肠道微生态的平衡可能是保障免疫抑制剂疗效的关键环节。

4.2 古细菌 古细菌作为广泛存在的原核生物,相关研究却相对匮乏^[54]。免疫学研究已经证明了甲烷古菌在人类细胞和肠道中的免疫原性^[55-56]。例如,*Methanospaera stadmanae*及*Methanobrevibacter Smithii*可诱导人类先天免疫系统发挥作用^[57]; *Methanomassiliococcus luminyensis*能够激活人树突状细胞,诱导炎性细胞因子反应,并可被人源抗菌肽裂解^[58]。古细菌在肠道菌群中的比例变化可重塑整体微生态结构,进而破坏肠黏膜屏障完整性,加剧慢性肠道炎症进程^[59]。

4.3 病毒(噬菌体) 人体肠道中丰度最高的病毒是噬菌体。研究发现,部分炎症性肠病患者粪便样本中*Faecalibacterium prausnitzii*的噬菌体丰度高于正常水平^[60]。噬菌体不仅可以消灭细菌,还能发挥抗炎及调节免疫功能的作用,因此噬菌体疗法可能成为控制同种异体移植受者细菌感染的有力手段。此外,噬菌体不仅可以靶向治疗同种异体移植排斥反应,还能够靶向治疗移植抗宿主病^[61]。

噬菌体疗法在实体器官移植领域已取得重要临床突破,目前成功应用于靶向治疗肾脏、肺脏及肝脏移植受者的多重耐药肺炎克雷伯菌、脓肿分枝杆菌和铜绿假单胞菌感染^[62]。然而,噬菌体的宿主特异性限制了其广泛应用,且远期效应亦待阐明。

5 总结

肠道微生物与免疫抑制剂之间存在复杂的相互作用。肠道微生物不仅参与免疫抑制剂的吸收与代谢过程,其自身结构和功能也受到药物调控,进而影响肝移植受者的肠道及全身免疫稳态。随着多组学和基因技术的进步,对肠道微生物多样性的认识已扩展至真菌、病毒及古细菌等。

然而,目前该领域的研究仍存在明显局限。现有证据多来源于小样本、单中心观察性研究或动物实验,结论的外推性和临床适用性受限。为进一步增强结果的可信度与转化价值,未来需开展多中心、前瞻性临床队列研究,并利用肝移植动物模型对特定菌群或代谢通路进行干预验证,从而系统阐释微生物-药物互作的具体机制。在此基础上,未来研究可聚焦于通过调控肠道微生物群落结构、挖掘免疫抑制剂的微生物靶点、开发个体化干预策略,进而优化免疫抑制方案,提升疗效并降低毒副作用,为肝移植术后的精准抗排斥治疗提供新思路与理论支撑。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 王岩负责文章构思和撰写;刘玉凤负责查阅文献并修改文章;张海洋、张志伟对文章知识性内容进行补充;莱智勇负责文章审阅工作;徐钧指导撰写文章并最终定稿。

参考文献:

- [1] LIU J, KONG JJ. Innovations and development in liver transplantation surgery techniques[J]. Ogran Transplant, 2025, 16(6): 853-858. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025219.

刘军, 孔俊杰. 肝移植手术技术的创新与发展[J]. 器官移植, 2025, 16

- (6): 853-858. DOI: 10.12464/j.issn.1674-7445.2025219.
- [2] KOSUTA I, KELAVA T, OSTOJIC A, et al. Immunology demystified: A guide for transplant hepatologists[J]. *World J Transplant*, 2024, 14(1): 89772. DOI: 10.5500/wjt.v14.i1.89772.
- [3] CHOUDHARY NS, SAIGAL S, BANSAL RK, et al. Acute and chronic rejection after liver transplantation: What a clinician needs to know [J]. *J Clin Exp Hepatol*, 2017, 7(4): 358-366. DOI: 10.1016/j.jceh.2017.10.003.
- [4] SWARTE JC, LI YN, HU SX, et al. Gut microbiome dysbiosis is associated with increased mortality after solid organ transplantation[J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(660): eabn7566. DOI: 10.1126/scitranslmed.abn7566.
- [5] WU LJ, YE ZJ, ZHANG XY, et al. Application progress on therapeutic drug monitoring of immunosuppressants in organ transplantation [J]. *Drug Eval Res*, 2022, 45(3): 583-589. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.026.
- 吴灵洁, 叶珍洁, 张晓颖, 等. 免疫抑制剂治疗药物监测在器官移植领域的应用进展[J]. *药物评价研究*, 2022, 45(3): 583-589. DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.03.026.
- [6] CAMPAGNE O, MAGER DE, TORNATORE KM. Population pharmacokinetics of tacrolimus in transplant recipients: What did we learn about sources of interindividual variabilities [J]. *J Clin Pharmacol*, 2019, 59(3): 309-325. DOI: 10.1002/jcph.1325.
- [7] LEMAITRE F, VETHE NT, D'AVOLIO A, et al. Measuring intracellular concentrations of calcineurin inhibitors: Expert consensus from the international association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology expert panel[J]. *Ther Drug Monit*, 2020, 42(5): 665-670. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000780.
- [8] SCHUMACHER L, LEINO AD, PARK JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: A multiorgan perspective[J]. *Pharmacotherapy*, 2021, 41(1): 103-118. DOI: 10.1002/phar.2480.
- [9] YAN ZH, HAO TY, YAN YF, et al. Quantitative and dynamic profiling of human gut core microbiota by real-time PCR[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2024, 108(1): 396. DOI: 10.1007/s00253-024-13204-4.
- [10] ZHANG JY, ZHANG CC, ZHANG QS, et al. Meta-analysis of the effects of proton pump inhibitors on the human gut microbiota[J]. *BMC Microbiol*, 2023, 23(1): 171. DOI: 10.1186/s12866-023-02895-w.
- [11] FISHBEIN SRS, MAHMUD B, DANTAS G. Antibiotic perturbations to the gut microbiome[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(12): 772-788. DOI: 10.1038/s41579-023-00933-y.
- [12] WU ZR, ZHOU HJ, LIU DL, et al. Alterations in the gut microbiota and the efficacy of adjuvant probiotic therapy in liver cirrhosis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13: 1218552. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1218552.
- [13] LAI ZY, CHEN ZK, ZHANG AH, et al. The gut microbiota in liver transplantation recipients during the perioperative period[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 854017. DOI: 10.3389/fphys.2022.854017.
- [14] SADRI M, SHAFAGHAT Z, ROOZBEHANI M, et al. Effects of probiotics on liver diseases: Current in vitro and in vivo studies[J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2025, 17(3): 1688-1710. DOI: 10.1007/s12602-024-10431-z.
- [15] ALHOUEI B, ESLAMIAN G, MOHTADI M. A systematic review of the effects of probiotics and synbiotics on infection incidence after liver transplant surgery[J]. *Prev Nutr Food Sci*, 2025, 30(2): 101-109. DOI: 10.3746/pnf.2025.30.2.101.
- [16] WANG G, HUANG S, WANG YM, et al. Bridging intestinal immunity and gut microbiota by metabolites[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(20): 3917-3937. DOI: 10.1007/s00018-019-03190-6.
- [17] SCHROEDER BO, BÄCKHED F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease[J]. *Nat Med*, 2016, 22(10): 1079-1089. DOI: 10.1038/nm.4185.
- [18] HACKSTEIN CP, ASSMUS LM, WELZ M, et al. Gut microbial translocation corrupts myeloid cell function to control bacterial infection during liver cirrhosis[J]. *Gut*, 2017, 66(3): 507-518. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-311224.
- [19] AL-RASHIDI HE. Gut microbiota and immunity relevance in eubiosis and dysbiosis[J]. *Saudi J Biol Sci*, 2022, 29(3): 1628-1643. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.10.068.
- [20] SALIMOV UR, OLEGOVICH SI, ALIAKSEEVICH KA, et al. Gut microbiota might influence the risk of rejection after liver transplantation[J]. *J Liver Transplant*, 2023, 9: 100140. DOI: 10.1016/j.liver.2023.100140.
- [21] KATO K, NAGAO M, MIYAMOTO K, et al. Longitudinal analysis of the intestinal microbiota in liver transplantation[J]. *Transplant Direct*, 2017, 3(4): e144. DOI: 10.1097/TXD.0000000000000661.
- [22] GUO YZ, WANG Q, LI DG, et al. Vendor-specific microbiome controls both acute and chronic murine lung allograft rejection by altering CD4⁺ Foxp3⁺ regulatory T cell levels[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(10): 2705-2718. DOI: 10.1111/ajt.15523.
- [23] ZHANG Z, LIU L, TANG H, et al. Immunosuppressive effect of the gut microbiome altered by high-dose tacrolimus in mice[J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(7): 1646-1656. DOI: 10.1111/ajt.14661.
- [24] WEERSMA RK, ZHERNAKOVA A, FU JY. Interaction between drugs and the gut microbiome[J]. *Gut*, 2020, 69(8): 1510-1519. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320204.
- [25] GUO YK, CRNKOVIC CM, WON KJ, et al. Commensal gut bacteria convert the immunosuppressant tacrolimus to less potent metabolites[J]. *Drug Metab Dispos*, 2019, 47(3): 194-202. DOI: 10.1124/dmd.118.084772.
- [26] JIANG JW, REN ZG, LU HF, et al. Optimal immunosuppressor induces stable gut microbiota after liver transplantation[J]. *World J Gastroenterol*, 2018, 24(34): 3871-3883. DOI: 10.3748/wjg.v24.i34.3871.
- [27] DERY KJ, KADONO K, HIRAO H, et al. Microbiota in organ transplantation: An immunological and therapeutic conundrum [J]. *Cell Immunol*, 2020, 351: 104080. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104080.
- [28] ZIMMERMANN M, ZIMMERMANN-KOGADEEVA M, WEGMANN R, et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes[J]. *Nature*, 2019, 570(7762): 462-467. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3.
- [29] QIAN LY, OUYANG HR, GORDILS-VALENTIN L, et al. Identification of gut bacterial enzymes for keto-reductive metabolism of xenobiotics[J]. *ACS Chem Biol*, 2022, 17(7): 1665-1671. DOI: 10.1021/acscchembio.2c00312.
- [30] LEE JR, MUTHUKUMAR T, DADHANIA D, et al. Gut microbiota and tacrolimus dosing in kidney transplantation[J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0122399. DOI: 10.1371/journal.pone.0122399.
- [31] MOHAMED ME, SCHLADT DP, GUAN WH, et al. Tacrolimus troughs and genetic determinants of metabolism in kidney transplant recipients: A comparison of four ancestry groups[J]. *Am J Transplant*, 2019, 19(10): 2795-2804. DOI: 10.1111/ajt.15385.
- [32] TILLMAN E, NIKIRK MG, CHEN J, et al. Implementation of clinical cytochrome P450 3A genotyping for tacrolimus dosing in a large kidney transplant program[J]. *J Clin Pharmacol*, 2023, 63(8): 961-967. DOI: 10.1002/jcph.2249.
- [33] EVERTON JBF, PATRÍCIO FJB, FARIA MS, et al. CYP3A5 and PP4A genetic variants are associated with low trough concentration to dose ratio of tacrolimus in kidney transplant recipients[J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2021, 77(6): 879-886. DOI: 10.1007/s00228-020-03076-8.
- [34] LIU F, OU YM, YU AR, et al. Long-term influence of CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, and NR1I2 polymorphisms on tacrolimus concentration in Chinese renal transplant recipients[J]. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2017, 21(11): 663-673. DOI: 10.1089/gtmb.2017.0088.
- [35] CSIKÁNY N, KISS Á, DÉRI M, et al. Clinical significance of personalized tacrolimus dosing by adjusting to donor CYP3A-status in liver transplant recipients[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(4): 1790-1800. DOI: 10.1111/bcp.14566.
- [36] HU N, LIU X, MU QF, et al. The gut microbiota contributes to the modulation of intestinal CYP3A1 and P-gp in streptozotocin-induced

- type 1 diabetic rats[J]. Eur J Pharm Sci, 2021, 162: 105833. DOI: 10.1016/j.ejps.2021.105833.
- [37] HENKEL L, JEHN U, THÖLKE G, et al. Tacrolimus-why pharmacokinetics matter in the clinic[J]. Front Transplant, 2023, 2: 1160752. DOI: 10.3389/frtra.2023.1160752.
- [38] DEGRAEVE AL, HAUFROID V, LORIOT A, et al. Gut microbiome modulates tacrolimus pharmacokinetics through the transcriptional regulation of ABCB1[J]. Microbiome, 2023, 11(1): 138. DOI: 10.1186/s40168-023-01578-y.
- [39] JIA JJ, TIAN XY, JIANG JW, et al. Structural shifts in the intestinal microbiota of rats treated with cyclosporine A after orthotopic liver transplantation[J]. Front Med, 2019, 13(4): 451-460. DOI: 10.1007/s11684-018-0675-3.
- [40] ZHOU JP, ZHANG R, GUO PP, et al. Effects of intestinal microbiota on pharmacokinetics of cyclosporine A in rats[J]. Front Microbiol, 2022, 13: 1032290. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1032290.
- [41] ZHANG JX, XIE QS, KONG WM, et al. Short-chain fatty acids oppositely altered expressions and functions of intestinal cytochrome P4503A and P-glycoprotein and affected pharmacokinetics of verapamil following oral administration to rats[J]. J Pharm Pharmacol, 2020, 72(3): 448-460. DOI: 10.1111/jphp.13215.
- [42] BHAT M, PASINI E, COPELAND J, et al. Impact of immunosuppression on the metagenomic composition of the intestinal microbiome: A systems biology approach to post-transplant diabetes[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10277. DOI: 10.1038/s41598-017-10471-2.
- [43] TOURET J, WILLING BP, DION S, et al. Immunosuppressive treatment alters secretion of ileal antimicrobial peptides and gut microbiota, and favors subsequent colonization by uropathogenic *Escherichia coli*[J]. Transplantation, 2017, 101(1): 74-82. DOI: 10.1097/TP.0000000000001492.
- [44] FLANNIGAN KL, TAYLOR MR, PEREIRA SK, et al. An intact microbiota is required for the gastrointestinal toxicity of the immunosuppressant mycophenolate mofetil[J]. J Heart Lung Transplant, 2018, 37(9): 1047-1059. DOI: 10.1016/j.healun.2018.05.002.
- [45] JARDOU M, PROVOST Q, BROSSIER C, et al. Alteration of the gut microbiome in mycophenolate-induced enteropathy: Impacts on the profile of short-chain fatty acids in a mouse model[J]. BMC Pharmacol Toxicol, 2021, 22(1): 66. DOI: 10.1186/s40360-021-00536-4.
- [46] SAQR A, CARLSON B, STALEY C, et al. Reduced enterohepatic recirculation of mycophenolate and lower blood concentrations are associated with the stool bacterial microbiome after hematopoietic cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2022, 28(7): 372. DOI: 10.1016/j.jct.2022.04.018.
- [47] TAYLOR MR, FLANNIGAN KL, RAHIM H, et al. Vancomycin relieves mycophenolate mofetil-induced gastrointestinal toxicity by eliminating gut bacterial β -glucuronidase activity[J]. Sci Adv, 2019, 5(8): eaax2358. DOI: 10.1126/sciadv.aax2358.
- [48] KHAN MH, ONYEAGHALA GC, RASHIDI A, et al. Fecal β -glucuronidase activity differs between hematopoietic cell and kidney transplantation and a possible mechanism for disparate dose requirements[J]. Gut Microbes, 2022, 14(1): 2108279. DOI: 10.1080/19490976.2022.2108279.
- [49] WU T, YANG LN, JIANG JG, et al. Chronic glucocorticoid treatment induced circadian clock disorder leads to lipid metabolism and gut microbiota alterations in rats[J]. Life Sci, 2018, 192: 173-182. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.049.
- [50] RIDLON JM, IKEGAWA S, ALVES JMP, et al. *Clostridium scindens*: A human gut microbe with a high potential to convert glucocorticoids into androgens[J]. J Lipid Res, 2013, 54(9): 2437-2449. DOI: 10.1194/jlr.M038869.
- [51] WU XY, XIA YY, HE F, et al. Intestinal mycobiota in health and diseases: From a disrupted equilibrium to clinical opportunities[J]. Microbiome, 2021, 9(1): 60. DOI: 10.1186/s40168-021-01024-x.
- [52] GABARRE P, LOENS C, TAMZALI Y, et al. Immunosuppressive therapy after solid organ transplantation and the gut microbiota: Bidirectional interactions with clinical consequences[J]. Am J Transplant, 2022, 22(4): 1014-1030. DOI: 10.1111/ajt.16836.
- [53] WEI XL, LI L, FAN M, et al. Analysis of fungal infection and risk factors in patients with liver failure after liver transplantation[J]. Trauma Crit Care Med, 2024, 12(3): 164-167. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2024.03.08.
- 魏希乐, 李琳, 范明, 等. 肝衰竭患者肝移植术后真菌感染情况及危险因素分析[J]. 创伤与急危重病医学, 2024, 12(3): 164-167. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2024.03.08.
- [54] GARCIA-BONETE MJ, RAJAN A, SURIANO F, et al. The underrated gut microbiota helminths, bacteriophages, fungi, and Archaea[J]. Life, 2023, 13(8): 1765. DOI: 10.3390/life13081765.
- [55] BANG C, WEIDENBACH K, GUTSMANN T, et al. The intestinal Archaea *Methanospaera stadmanae* and *Methanobrevibacter smithii* activate human dendritic cells[J]. PLoS One, 2014, 9(6): e99411. DOI: 10.1371/journal.pone.0099411.
- [56] BLAIS LECOURS P, MARSOLAI D, CORMIER Y, et al. Increased prevalence of *Methanospaera stadmanae* in inflammatory bowel diseases[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e87734. DOI: 10.1371/journal.pone.0087734.
- [57] VIERBUCHEN T, BANG C, ROSIGKEIT H, et al. The human-associated archaeon *Methanospaera stadmanae* is recognized through its RNA and induces TLR8-dependent NLRP3 inflammatory activation[J]. Front Immunol, 2017, 8: 1535. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01535.
- [58] BANG C, VIERBUCHEN T, GUTSMANN T, et al. Immunogenic properties of the human gut-associated archaeon *Methanomassiliicoccus luminyensis* and its susceptibility to antimicrobial peptides[J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0185919. DOI: 10.1371/journal.pone.0185919.
- [59] HOUSHYAR Y, MASSIMINO L, LAMPARELLI LA, et al. Going beyond bacteria: Uncovering the role of archaeome and mycobiome in inflammatory bowel disease[J]. Front Physiol, 2021, 12: 783295. DOI: 10.3389/fphys.2021.783295.
- [60] CORNUAULT JK, PETIT MA, MARIADASSOU M, et al. Phages infecting *Faecalibacterium prausnitzii* belong to novel viral Genera that help to decipher intestinal viromes[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 65. DOI: 10.1186/s40168-018-0452-1.
- [61] GÓRSKI A, JOŃCZYK-MATYSIAK E, MIĘDZYBRODZKI R, et al. "Phage transplantation in allotransplantation": Possible treatment in graft-versus-host disease [J]. Front Immunol, 2018, 9: 941. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00941.
- [62] DERY KJ, GÓRSKI A, MIĘDZYBRODZKI R, et al. Therapeutic perspectives and mechanistic insights of phage therapy in allotransplantation[J]. Transplantation, 2021, 105(7): 1449-1458. DOI: 10.1097/TP.0000000000003565.

收稿日期: 2025-07-24; 录用日期: 2025-09-28

本文编辑: 葛俊

引证本文: WANG Y, LIU YF, ZHANG HY, et al. Mechanism of the interaction between immunosuppressive therapy and intestinal microflora after liver transplantation[J]. J Clin Hepatol, 2026, 42(4): 980-986.

王岩, 刘玉凤, 张海洋, 等. 肝移植术后免疫抑制剂治疗与肠道微生物的相互作用及机制[J]. 临床肝胆病杂志, 2026, 42(4): 980-986.