

肠道菌群与肾移植的研究进展

秦昊 张健 林俊

【摘要】 近年来,随着人们对肠道菌群的了解逐步深入,从肠道菌群角度探究肾移植术后常见并发症成为了研究热点。研究表明,肾移植受者肠道菌群的构成在手术前后存在显著差异,这种差异与肾移植术后感染、排斥反应、腹泻等诸多并发症的发生发展密切相关,并影响受者预后。本文就肠道菌群与肾移植的研究进展进行综述,以期能为肾移植受者提供新的治疗思路和策略。

【关键词】 肾移植; 肠道菌群; 感染; 排斥反应; 腹泻; 免疫抑制剂; 粪菌移植; 微生态制剂

【中图分类号】 R617, R442.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2020) 04-0016-06

Research progress on intestinal flora and renal transplantation Qin Hao, Zhang Jian, Lin Jun. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Corresponding author: Lin Jun, Email: 13601355682@163.com

【Abstract】 In recent years, with the gradual improvement of people's understanding of intestinal flora, exploring common complications after renal transplantation from the perspective of intestinal flora has become a research hotspot. Studies have demonstrated that the composition of the intestinal flora in renal transplant recipients has significant differences before and after surgery, and this difference is closely related to the occurrence and development of many complications after renal transplantation such as infection, rejection, diarrhea and so on, which could affect the prognosis of the recipients. This article reviewed the research progress on intestinal flora and renal transplantation in order to provide new treatment ideas and strategies for renal transplant recipients.

【Key words】 Renal transplantation; Intestinal flora; Infection; Rejection; Diarrhea; Immunosuppressant; Fecal bacteria transplantation; Microecologies

自肾移植手术兴起至今,肾移植受者生存率得到了显著提高。获得长期有效的移植物功能、保障受者的长期生存是肾移植术后的关键任务。目前所公认感染、损伤、糖皮质激素(激素)、细胞因子、生长因子及环境因素并不能完全解释个体间的移植疗效差异^[1]。近年来,越来越多的研究发现肠道菌群与同种异体肾移植受者的术后并发症有关,其在受者的免疫调节中扮演着重要角色。在正常人体内生活着数百万的微生物,这些微生物广泛存在于人体的皮肤、胃肠

道、鼻腔、口腔以及生殖道中。在健康的机体中,它们以不致病的方式彼此协作,相互影响^[2]。而多项研究发现,肾移植受者的肠道菌群构成在手术前后存在显著差异,这种差异对肾移植的预后存在巨大影响。本文就肠道菌群与肾移植的研究进展进行综述,以期能为肾移植受者提供新的治疗思路和策略。

1 肠道菌群与宿主免疫

肠道菌群作为“人类的第二基因组”参与了人

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2020.04.016

基金项目:北京市自然科学基金面上项目(7192043)

作者单位:100050 首都医科大学附属北京友谊医院(秦昊和张健为共同第一作者)

作者简介:秦昊,男,1994年生,硕士研究生,研究方向为泌尿外科,Email: hot626768@126.com;张健,男,1987年生,博士,主治医师,研究方向为泌尿外科,Email: rdfzowen@hotmail.com

通信作者:林俊,男,1973年生,博士,主任医师,研究方向为泌尿外科,Email: 13601355682@163.com

体许多代谢途径的调节,如人类的基因表达、营养发育、适应性免疫等。对T细胞浸润相关趋化因子的研究发现,肠道菌群可刺激产生免疫趋化因子,从而有利于T细胞杀灭肿瘤细胞^[3]。而对肠道菌群与宿主免疫的研究证实,肠道菌群是刺激“黏膜免疫系统”和“全身免疫系统”成熟的重要因子^[4],肠道菌群能够作为信号分子调控肠道发育、血管生成和淋巴细胞发育。此外,越来越多的研究表明肠道菌群在保护宿主免受病原微生物侵害方面也发挥着极其重要的作用。例如肠黏膜中的杯状细胞能分泌一种黏蛋白,这种黏蛋白的内黏液层结构较紧致,对细菌具有抵抗力;外黏液层可以与病原微生物竞争结合上皮细胞的黏附素受体,从而达到抑制病原微生物在肠道中黏附与定植的目的。而肠道中的乳杆菌可以促进黏蛋白的表达^[5]。厚壁菌门的部分菌属具有穿透黏液层的能力,它们能刺激肠上皮细胞产生大量的抗菌蛋白,从而限制细菌与肠上皮细胞的接触,进而抑制病原微生物在肠道中定植^[6]。由此可见肠道菌群的稳态对于调节宿主免疫系统的发育及维持机体正常免疫功能起着不可或缺的作用。

2 肠道菌群失调与肾移植

南方医科大学南方医院的一项回顾性研究通过对比16例肾移植受者、84例慢性肾脏病患者和53例健康对照者的肠道菌群发现,肾移植受者肠道菌群丰度较健康对照者显著下降,微生物群落也存在显著差异,肾移植受者较健康对照者的变形杆菌和类杆菌的丰度增加,厚壁菌、瘤胃球菌和粪杆菌的丰度则明显降低。增多的变形杆菌增加了器官移植术后感染风险,而减少的瘤胃球菌和粪杆菌则限制了人体短链脂肪酸的生成^[7]。短链脂肪酸在协助免疫、控制血压、调控血糖和调节脂肪代谢中均起重要作用。该研究提示肾移植受者肠道菌群的改变与其临床表现密切相关,同时肠道菌群也参与了免疫抑制剂的代谢过程。肾移植受者间肠道菌群的差异会导致不同个体对免疫抑制剂的需求剂量产生差异。近期美国科学家将肾移植术后1个月的19例受者分为剂量稳定组[即肾移植术后1个月内稳定使用初始剂量的他克莫司(tacrolimus, FK506)]与剂量递增组(即肾移植术后1个月内,在最初的FK506剂量的基础上增加50%)。持续监测两组受者新鲜粪便样本,该研究发现服药1个月后两组间肠道菌群丰度存在显著差异,其中剂量递增组

柔嫩梭菌的相对丰度显著增加。而存在柔嫩梭菌定植的受者与未定植受者相比,需要更大剂量的FK506以达到治疗效果^[8]。这可能与柔嫩梭菌产生大量丁酸盐有关,而后的增多会导致结肠黏膜损伤及炎性肠病的发生,不利于FK506在结肠中的吸收。因此对肾移植与肠道菌群之间的相关性进行更全面的研究将有助于判断移植预后,调整免疫抑制剂用量,为临床工作提供指导与帮助。

2.1 肠道菌群失调与肾移植术后感染

肾移植术后感染是肾移植受者常见的死亡原因。美国的相关统计显示,在1980年之前,约60%的肾移植受者术后1年内至少出现过1次严重感染,病死率约为50%。如今肾移植受者术后1年因感染导致的病死率已降至5%以下^[9],但感染并发症依然对肾移植受者产生巨大威胁。肾移植受者术后感染的发生主要与其长期应用免疫抑制剂导致的免疫状态改变有关。近期有研究对鱼进行免疫抑制治疗后致使其固有免疫反应受到显著影响,结果导致其感染率显著升高。该实验中对受试的鱼进行肠道菌群检测,结果发现受感染的鱼出现了肠道菌群紊乱,肠道菌群菌种比例发生了明显改变^[10]。目前的观点认为,肾移植受者无法避免的免疫抑制、缺血-再灌注损伤、饮食限制等会对其肠道菌群产生巨大影响,进而破坏其肠道菌群稳态,影响由肠道菌群介导的机体免疫反应。预防性抗菌方案是肾移植术后治疗的重要组成部分,可有效地降低机会性感染的发生率,但受者接受免疫抑制及抗菌治疗会对其机体微生物群产生巨大影响。肾移植术后免疫抑制剂、抗菌药物的使用及膳食限制会破坏受者的肠道菌群网络,扰乱肠道菌群与宿主免疫反应间的联系,并最终可能导致受者发生感染。最近一项研究发现,肾移植术后受者肠道菌群多样性显著下降、厚壁菌门菌种丰度升高、大肠埃希菌及机会性致病菌过度生长,与肾移植术后感染密切相关^[11]。此外,有研究发现,肾移植手术会导致肠道菌群发生改变,而肾移植术后发生感染的受者,其肠道菌群失调会更加显著^[12]。因此,肾移植受者肠道菌群的显著改变对评估其术后感染有着重要价值。

2.2 肠道菌群失调与移植排斥反应

免疫抑制治疗是器官移植成功的保障,一旦脱离免疫抑制治疗,受者T细胞会迅速排斥同种异体移植。目前已知供、受者之间的遗传差异是移植排斥反应动力学的主要决定因素,但对环境因素的相关研

究尚不明确。有研究发现应用广谱抗生素对供、受体小鼠进行预处理,可提高皮肤移植存活率并延长移植物的存活时间。该研究继而用未经处理的常规小鼠粪便定植到实验组小鼠,结果增强了抗原提呈细胞诱导同种异体反应性 T 细胞的能力,最终加速移植物排斥反应的发生^[13]。该研究证实了同种异体免疫反应受肠道菌群的调节。肠道菌群参与并塑造了机体免疫系统,当机体接受同种异体肾移植手术后,一方面受者受到手术创伤、移植术后药物治疗的影响,固有肠道微生物群发生改变;另一方面移植物携带的微生物群同样具有激活抗原提呈细胞、调节局部免疫反应的作用^[14]。免疫抑制剂、抗生素治疗及饮食习惯等会改变受者的肠道菌群,导致菌群失调,从而引起肠道上皮屏障损伤、通透性增加,细菌及其组分移位至机体内环境。在这种失调的状态下,为了消除病原微生物,机体促炎反应被激活,致使移植物存在被免疫系统攻击的风险。2012 年首个肠道菌群与器官移植的相关研究,利用 16s 核糖体 RNA 技术测定并发现了小肠移植术后受体小鼠在发生排斥反应前、后的回肠微生物群组成存在显著差异^[15]。有研究对拥有不同肠道菌群结构的同品系小鼠进行移植发现,移植术后急性排斥反应的发生率存在显著差异,而调节差异小鼠的肠道菌群结构使之趋于相似后,排斥反应的强度也趋于一致^[16]。该实验结果表明,小鼠肠道中的某种特定细菌可以降低排斥反应强度。

改变肠道菌群结构或许是预防与治疗移植物排斥反应的有效手段。近年来的研究发现,在肾移植术后发生排斥反应的受者粪便中,与肾功能指标密切相关的类杆菌含量明显减少^[17]。肾移植术后肠道菌群的研究为合理应用抗生素以及微生态制剂提供了理论依据,为预测及预防移植术后排斥反应提供了新的思路 and 手段。

3 肾移植术后免疫抑制剂应用对肠道菌群的影响

肾移植术后应用不同的免疫抑制方案会使肠道菌群产生显著差异,而关于免疫抑制剂对肠道菌群的影响一直是研究的热点。2017 年一项关于两种不同免疫抑制方案对肠道菌群影响的对照研究发现,依维莫司联合吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)组和 FK506 联合 MMF 组的肠道菌群存在显著差异^[18]。该研究首次提出了不同免疫抑制剂对肾移植受者肠道

微生物抑制作用存在特异性差异。MMF 是移植术后常用免疫抑制剂,可以有效降低排斥反应发生率,但胃肠道不良反应限制了其应用。研究显示,经 MMF 喂养的小鼠体质量明显减轻,并伴有结肠炎症,而表现在肠道菌群的变化则是肠道菌群多样性降低、大肠埃希菌和志贺菌比例升高、脂多糖生物合成相关基因富集^[19]。MMF 对肠道菌群的影响可能是其导致胃肠道不良反应的重要原因,研究发现通过大量抗生素对小鼠肠道进行无菌化处理后,口服 MMF 不再出现腹泻现象,表明 MMF 的胃肠道毒性依赖于肠道菌群的作用。而另一项研究显示,长期服用 MMF 会导致十二指肠绒毛萎缩,继而影响肠道内环境稳态,并引发药物性腹泻,停用 MMF 后腹泻症状往往能得到明显减轻^[20]。此外,关于环孢素(ciclosporin, CsA)对大鼠肝移植术后肠道菌群影响的研究显示,CsA 提高了实验小鼠肠道菌群的丰富度和多样性。该研究结果表明,长期应用 CsA 对肠道菌群有保护作用,可以减轻移植术后损伤、部分恢复肠道菌群,从而减少移植物排斥反应的发生^[21]。但该结论是否适用于人类,目前仍有待更多临床研究证实。

4 肠道菌群与肾移植术后腹泻的相关研究

腹泻是肾移植术后常见并发症,严重腹泻会影响移植物的存活。肾移植术后腹泻受多种因素影响,主要包括感染、免疫抑制剂及抗生素等药物的应用、饮食习惯等。

研究显示,肠道菌群多样性缺失将增加感染风险,这可能与定植抗力的缺失有关。例如,研究表明在厌氧芽孢梭菌感染患者和无症状携带者中,艰难梭菌的存在与肠道菌群多样性下降有关^[22]。Gu 等^[23]也报道了该类患者产生内毒素的条件致病菌和产生乳酸的致病菌显著增加。其它研究显示,耐甲氧西林金黄色葡萄球菌阳性患者肠道菌群的丰度和多样性明显低于未感染者^[24]。轮状病毒引起的急性感染性腹泻患儿的肠道菌群多样性明显低于健康儿童^[25]。

一项关于肾移植术后腹泻受者肠道菌群变化的研究发现,腹泻受者肠道菌群多样性显著降低,瘤胃球菌、Dorea 菌、粪球菌和类杆菌的相对丰度也显著降低^[26]。其它研究也显示,肠道中共生菌的减少导致肠道代谢功能紊乱,从而导致了腹泻的发生^[27]。而近期的研究则显示,肾移植术后早期腹泻往往并不是

由感染性疾病导致的, 而是由于肠道内环境紊乱导致参与肠道代谢的共生菌减少, 肠道消化代谢功能紊乱, 从而导致了腹泻的发生^[28]。而移植术后非感染性腹泻通常归因于免疫抑制剂的应用, 尤其是麦考酚酸类药物。研究显示, 应用 MMF 可以通过选择表达 β -葡萄糖醛酸酶 (β -glucuronidase, GUS) 的细菌而改变肠道菌群的构成, GUS 表达和活性增加导致结肠中麦考酚酸的浓度增加, 从而引起 MMF 相关消化道并发症^[29]。但是, 也有研究提出, 在不同 MMF 剂量下, 腹泻组与非腹泻组的共生菌存在显著性差异, 分层分析后仍然存在显著差异, 且腹泻组或非腹泻组在不同 MMF 剂量下仅有一个不同的菌群, 这些结果从侧面反映出肠道菌群的改变可能不仅是由于 MMF 的剂量导致的^[28]。

5 微生态制剂及粪菌移植的应用前景

根据世界卫生组织的定义, 微生态制剂是一类对宿主有益的活性微生物, 主要包括乳杆菌和双歧杆菌。微生态制剂可以增强、调节全身和肠黏膜免疫反应。通过使用微生态制剂改变肠道菌群的组成, 减少因菌群失衡造成的不良影响、保护肠道屏障、加强免疫系统的功能并抑制病原微生物的侵入^[30]。在肾脏疾病领域, 微生态制剂可以改变肠道环境、改善全身炎症状态并减缓肾损伤进程。越来越多的研究已支持使用微生态制剂作为辅助疗法治疗肾脏缺血-再灌注损伤、慢性肾病等。有研究发现肾脏发生缺血-再灌注损伤后, 肠道缺血缺氧引起屏障功能受损、肠道菌群失调和内毒素易位等一系列病理变化, 进而引发全身炎症反应, 影响病情和预后。研究通过建立大鼠缺血-再灌注损伤模型, 应用微生态制剂干预后, 干预组血尿素氮、血清肌酐、胱抑素 C 和载脂蛋白水平均显著降低, 而内生肌酐清除率显著升高。此外, 髓过氧化物酶、白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β 、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) - α 、IL-6 和增殖细胞核抗原的水平均显著低于对照组, 而内毒素和 D-乳酸的水平也显著降低^[31]。该研究证实了微生态制剂疗法可以有效保护肠道屏障、维持肠道菌群功能, 并减轻缺血-再灌注引起的肾功能紊乱。相较微生态制剂治疗, 更快捷的微生物群修复方法则是进行合理的粪菌移植, 该技术已被证实治疗复发性艰难梭菌感染方面优于一般药物治疗, 即使受者处于免疫抑制状态也是安全有效的, 不会增加受者感染风险, 且未见

明显并发症发生^[32]。

6 结语与展望

综上所述, 肠道菌群及其产物与肾移植受者的术后感染和排斥反应密切相关, 同时肾移植受者的饮食结构、药物应用、免疫抑制方案等外在因素对肠道菌群影响巨大, 因此在肾移植受者的管理过程中, 合理选择治疗方案的同时应考虑到对肠道菌群产生的影响及相互作用。此外, 深入了解患者肠道微生物群的功能和组成, 可以为临床制定合理的个体化治疗方案提供着力点。开展更多关于肾移植术后受者肠道微生物组学的研究, 完善受者肠道菌群宏基因组测序, 阐述肠道菌群协助机体免疫的机制及肾脏疾病与肠道菌群间的相互关系将是未来研究工作的重点。鉴于微生态制剂对肾脏疾病的有益作用, 以及粪菌移植的疗效和安全性, 针对肾移植受者个体化应用微生态制剂及粪菌移植技术可能成为肾移植术后新的治疗策略。

参考文献:

- [1] OPAZO MC, ORTEGA-ROCHA EM, CORONADO-ARRÁZOLA I, et al. Intestinal microbiota influences non-intestinal related autoimmune diseases[J]. *Front Microbiol*, 2018,9:432. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00432.
- [2] LING Y, WATANABE Y, OKUDA S. The human gut microbiome is structured to optimize molecular interaction networks[J]. *Comput Struct Biotechnol J*, 2019,17:1040-1046. DOI: 10.1016/j.csbj.2019.07.011.
- [3] CREMONESI E, GOVERNA V, GARZON JFG, et al. Gut microbiota modulate T cell trafficking into human colorectal cancer[J]. *Gut*, 2018,67(11):1984-1994. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313498.
- [4] GRAINGER J, DAW R, WEMYSS K. Systemic instruction of cell-mediated immunity by the intestinal microbiome[J]. *F1000Res*, 2018,7: F1000 Faculty Rev-1910. DOI: 10.12688/f1000research.14633.1.
- [5] HUANG SH, CHEN YH, KONG G, et al. A novel genetic island of meningitic escherichia coli K1 containing the ibeA invasion gene (GimA): functional annotation and carbon-source-regulated invasion of human brain microvascular endothelial cells[J]. *Funct Integr Genomics*, 2001,1(5):312-322.
- [6] CHENG HY, NING MX, CHEN DK, et al. Interactions between the gut microbiota and the host innate immune response against pathogens[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:607. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00607.
- [7] 叶桂荣, 周敏捷, 于立新, 等. 肾移植受者、慢性肾脏

- 病患者和健康对照者肠道菌群的对比[J]. 南方医科大学学报, 2018,38(12):1401-1408. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2018.12.01.
- YE GR, ZHOU MJ, YU LX, et al. Gut microbiota in renal transplant recipients, patients with chronic kidney disease and healthy subjects[J]. *J South Med Univ*, 2018,38(12):1401-1408. DOI:10.12122/j.issn.1673-4254.2018.12.01.
- [8] 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.
- [9] KINNUNEN S, KARHAPÄÄ P, JUUTILAINEN A, et al. Secular trends in infection-related mortality after kidney transplantation[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018,13(5):755-762. DOI: 10.2215/CJN.11511017.
- [10] QI XZ, TU X, ZHA JW, et al. Immunosuppression-induced alterations in fish gut microbiota may increase the susceptibility to pathogens[J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019,88:540-545. DOI: 10.1016/j.fsi.2019.03.035.
- [11] SWARTE JC, DOUWES RM, HU S, et al. Characteristics and dysbiosis of the gut microbiome in renal transplant recipients[J]. *J Clin Med*, 2020,9(2): E386. DOI: 10.3390/jcm9020386.
- [12] CHAN S, ISBEL NM, HAWLEY CM, et al. Infectious complications following kidney transplantation—a focus on hepatitis C infection, cytomegalovirus infection and novel developments in the gut microbiota[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019,55(10): E672. DOI: 10.3390/medicina55100672.
- [13] LEI YM, CHEN L, WANG Y, et al. The composition of the microbiota modulates allograft rejection[J]. *J Clin Invest*, 2016,126(7):2736-2744. DOI: 10.1172/JCI85295.
- [14] SEPULVEDA M, PIROZZOLO I, ALEGRE ML. Impact of the microbiota on solid organ transplant rejection[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2019,24(6):679-686. DOI: 10.1097/MOT.0000000000000702.
- [15] FRICKE WF, MADDOX C, SONG Y, et al. Human microbiota characterization in the course of renal transplantation[J]. *Am J Transplant*, 2014,14(2):416-427. DOI: 10.1111/ajt.12588.
- [16] MCINTOSH CM, CHEN L, SHAIBER A, et al. Gut microbes contribute to variation in solid organ transplant outcomes in mice[J]. *Microbiome*, 2018,6(1):96. DOI: 10.1186/s40168-018-0474-8.
- [17] 陈益荣, 程光, 范明齐, 等. 肾移植排斥患者肠道菌群变化的研究[J]. *中国微生态学杂志*, 2014,26(12):1421-1424. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201412016.
- CHEN YR, CHENG G, FAN MQ, et al. Changes in the intestinal flora of patients with kidney transplant rejection[J]. *Chin J Microecology*, 2014,26(12):1421-1424. DOI:10.13381/j.cnki.cjm.201412016.
- [18] ZAZA G, DALLA GASSA A, FELIS G, et al. Impact of maintenance immunosuppressive therapy on the fecal microbiome of renal transplant recipients: comparison between an everolimus- and a standard tacrolimus-based regimen[J]. *PLoS One*, 2017,12(5):e0178228. DOI: 10.1371/journal.pone.0178228.
- [19] 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.
- [20] TIELEMANS MM, VAN BOEKEL GAJ, VAN GELDER T, et al. Immunosuppressive drugs and the gastrointestinal tract in renal transplant patients[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2019,33(2):55-63. DOI: 10.1016/j.tre.2018.11.001.
- [21] 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]. *Front Med*, 2019,13(4):451-460. DOI: 10.1007/s11684-018-0675-3.
- [22] ZHANG L, DONG D, JIANG C, et al. Insight into alteration of gut microbiota in clostridium difficile infection and asymptomatic *C. difficile* colonization[J]. *Anaerobe*, 2015,34:1-7. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2015.03.008.
- [23] GU S, CHEN Y, ZHANG X, et al. Identification of key taxa that favor intestinal colonization of clostridium difficile in an adult Chinese population[J]. *Microbes Infect*, 2016,18(1):30-38. DOI: 10.1016/j.micinf.2015.09.008.
- [24] ZHAO J, NIAN L, KWOK LY, et al. Reduction in fecal microbiota diversity and short-chain fatty acid producers in methicillin-resistant staphylococcus aureus infected individuals as revealed by PacBio single molecule, real-time sequencing technology[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2017,36(8):1463-1472. DOI: 10.1007/s10096-017-2955-2.
- [25] DINLEYICI EC, MARTÍNEZ-MARTÍNEZ D, KARA A, et al. Time series analysis of the microbiota of children suffering from acute infectious diarrhea and their recovery after treatment[J]. *Front Microbiol*, 2018,9:1230. DOI: 10.3389/fmicb.2018.01230.
- [26] 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.