

肾脏移植受者消化系统并发症临床诊疗指南

【摘要】肾脏移植受者消化系统并发症的诊治关系患者长期存活及生存质量,需要高度关注,为进一步规范其诊断与治疗,中华医学会器官移植学分会发起制订《肾脏移植受者消化系统并发症临床诊疗指南》,并组织器官移植学和相关学科专家,依据现有临床研究、系统评价、病例研究、专家共识和现有指南等,总结近年来国内外在肾脏移植受者消化系统并发症诊治方面的新进展,经过多次研讨达成一致意见后撰写成文。全文围绕 11 个临床问题,形成 16 条推荐意见,使用 2009 版牛津大学循证医学中心的证据分级与推荐强度标准对每个临床问题的证据质量和推荐强度进行分级,以期为肾脏移植受者消化系统并发症的诊疗提供参考,全面提升临床医师对消化系统并发症的管理能力,造福移植受者。

【关键词】肾脏移植; 消化系统并发症; 诊断; 治疗

随着免疫抑制剂等药物的使用,肾脏移植受者短期生存率有了大幅度提升,但近 20 年来,长期存活率没有明显改善,其主要原因除慢性移植物排斥、药物毒性、潜在肾病新发复发以外,肾脏移植受者远期系统并发症是重要原因,其中包括临床常见的消化系统并发症。经多年探索,我国对肾脏移植受者消化系统并发症的管理有了初步认识,基本掌握了该类疾病的诊断思路和治疗方法,但迄今移植界对消化系统并发症的把握仍存短板,比如,疾病的概念描述不清、诊断标准不一、鉴别诊断不全,治疗方案过时等问题,值得我们进一步探讨。鉴于此,受中华医学会器官移植学分会组织与委托,我们联合多学科专家和工作团队,根据《世界卫生组织指南制定手册》的原则和方法,基于最新研究证据和我国国情,征询专家意见,构建临床问题,确定推荐意见,完成初稿写作,并进行 2 轮审稿,参考讨论反馈的结果对推荐意见做修订完善,所有临床问题的推荐意见均达成共识。最终,制定《肾脏移植受者消化系统并发症临床诊疗指南》,以期为肾脏移植医师提供参考,造福移植受者。

一、指南形成方法

本指南已在国际实践指南注册与透明化平台(Practice Guide Registration for TransPAREncy, PREPARE)上以中英双语注册(注册号:PREPARE-PREPARE-2024CN346)。

指南发起机构与专家组成员:本指南由中华医学会器官移植学分会发起,联合多学科专家共同制定。指南制定启动时间为 2023 年 7 月 7 日,定稿时间为 2024 年 3 月 20 日。

指南工作组:本指南成立了指南制定工作组,组建编写团队和讨论专家成员,涵盖了器官移植学、内科学、基础医学、健康管理等多学科专家。所有工作组成员均填写了利益声明表,

不存在与本指南直接的利益冲突。

指南使用者与应用的目标人群：本指南适用于各级医疗机构及相关学科医师及工作人员。指南推荐意见的应用目标人群为肾脏移植受者。

临床问题的遴选和确定：工作组对国内外该领域发表的指南和共识进行比对，针对既往指南中没有涉及和有研究进展的内容及临床医生重点关注的内容，经过问卷调查和专家组会议讨论，最终形成本指南覆盖的 12 个临床问题，主要涉及肾脏移植受者消化系统并发症临床诊疗的多个方面。

证据的检索：证据评价组按照人群、干预、对照、结局(population, intervention, comparison, outcome, PICO) 的原则对纳入的临床问题进行解构和检索，针对最终纳入的关键问题对其进行多源中文和英文数据库检索，检索数据库包括 PubMed、Embase、Clinicaltrial.org、Cochrane Library、Web of Science、中国知网、万方数据库等。检索语言限定为英文或中文。对纳入的文献进一步追溯其参考文献。完成证据检索后，每个临床问题均由共识专家组成员按照题目、摘要和全文的顺序逐级独立筛选文献，确定纳入符合具体临床问题文献，完成筛选后两人进行核对，如存在分歧则通过共同讨论或咨询第三方协商确定。

证据的评价与分级：采用 2009 牛津循证医学中心 (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine, OCEBM) 证据分级与推荐意见强度分级标准，证据等级分为 10 个等级，推荐强度分为 A、B、C、D 四个等级 (表 1)。

推荐强度	证据等级	描述
A	1a	多项随机对照试验 (randomized clinical trials, RCT) 的系统评价
	1b	结果可信区间小的 RCT
	1c	显示“全或无效应”的任何证据
B	2a	队列研究的系统评价
	2b	单个的队列研究 (包括低质量的 RCT, 如失访率 > 20% 者)
	2c	基于患者结局的研究
	3a	病例对照研究的系统评价
	3b	单个病例对照研究
C	4	病例系列报告、低质量队列研究和低质量病例对照研究
D	5	专家意见 (即无临床研究支持仅依据基础研究或临床经验的推测)

推荐意见的形成：综合考虑证据以及我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊等因素后，指南工作组提出了符合我国临床诊疗实践的 16 条推荐意见。推荐意见达成共识后，工作组完成初稿的撰写，经中华医学会器官移植学分会组织全国器官移植与相关学科专家两

轮会议集体讨论，根据其反馈意见对初稿进行修改，最终形成指南终稿。

指南的传播、实施与更新：指南发布后，指南工作组将主要通过以下方式对指南进行传播和推广：①在相关学术会议中对指南进行解读；②有计划地在相关单位组织指南学习专场会议，对移植医师进行推广培训；③在学术期刊和书籍出版社公开发表本指南；④通过网站、社交媒体等对指南等进行推广，必要时对指南的推荐意见进行更新。

二、肾脏移植受者腹泻并发症

临床问题 1：肾脏移植受者腹泻的常见病因及治疗原则有哪些？

推荐意见 1：腹泻的病因分为感染性与非感染性，可能存在多因素病因。建议肾脏移植受者优先筛查感染性因素，排除感染性因素后，建议调整免疫抑制剂方案或剂量。（推荐强度 D，证据等级 5）

推荐意见说明：

腹泻是肾脏移植受者常见的胃肠道并发症，在这类免疫抑制的人群中，感染性腹泻患病率有所增加，回顾性队列研究发现，肾脏移植受者腹泻等胃肠道并发症可能增加死亡及移植物丢失风险^[0]。

肾脏移植受者感染性腹泻包括巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）、微孢子虫、人类疱疹病毒 6、诺如病毒、艰难梭菌等^[2-7]；非感染性腹泻包括免疫抑制剂导致、移植物抗宿主病、炎症性肠病等^[8-12]。

肾脏移植受者感染性腹泻的治疗原则与非移植人群一致，都是尽早通过明确致病菌使用抗感染药物治疗。排除感染性腹泻后，应考虑非感染性腹泻可能，对于肾脏移植受者非感染性腹泻，回顾性队列研究^[13-16]表明约 55%与免疫抑制剂相关^[12]，包括他克莫司（tacrolimus, TAC）、环孢素 A（cyclosporinA, CsA）、西罗莫司、霉酚酸（mycophenolic acid, MPA）、硫唑嘌呤，其中 MPA 导致的腹泻最多，硫唑嘌呤的发病率最低，仅有个例的严重绒毛萎缩和慢性吸收不良^[17]。

肾脏移植受者的腹泻应结合病史和临床症状制定个体化诊治方案，关键目标为区分感染性腹泻和非感染性腹泻，优先筛查感染性因素，寻找可能的病原微生物是重要步骤；排除感染性因素后，需考虑为免疫抑制剂导致的非感染性因素，调整方案时也需注意排斥反应风险。

临床问题 2：肾脏移植受者免疫抑制剂导致的腹泻中，如何调整免疫抑制剂方案？

推荐意见 2：建议肾脏移植受者免疫抑制剂相关腹泻时监测药物浓度并适当减少剂量（推荐强度 C，证据等级 4）；更改免疫抑制剂方案时，建议基于吗替麦考酚酯方案者调整为肠溶性

麦考酚钠或咪唑立宾（推荐强度 C，证据等级 4）；推荐基于 TAC 的方案可尝试更改为 CsA（推荐强度 A，证据等级 1a）。

推荐意见说明：

MPA 是目前公认与器官移植受者腹泻最为相关的免疫抑制剂，一项美国的回顾性队列研究^[1]证实含有 TAC 及吗替麦考酚酯免疫抑制剂方案与非感染性腹泻风险增加相关，其中吗替麦考酚酯是最常见的导致腹泻的免疫抑制剂，目前诱导腹泻机制尚不明确，可能是由于肠上皮细胞的生长、增殖和更新部分依赖于嘌呤的从头合成途径。因为所有免疫抑制剂导致的腹泻，都有剂量依赖性^[18]，所以调整吗替麦考酚酯剂量可能可以缓解腹泻，在既往单中心回顾观察性研究^[12,19]中有成功缓解腹泻的案例。

调整剂量无法缓解腹泻时，通常需要考虑调整方案，基于吗替麦考酚酯的免疫抑制剂方案在更改为咪唑立宾、硫唑嘌呤、肠溶性麦考酚酯可能是有效的。我国一项回顾性研究^[11]对比硫唑嘌呤与 MPA 的临床结局，硫唑嘌呤可以显著降低肾脏移植受者腹泻发生；我国一项小样本回顾性研究^[20]也得出相似结论，相对于吗替麦考酚酯，咪唑立宾降低了腹泻的发生率；一项单中心观察性研究^[21]将腹泻受者的吗替麦考酚酯转化应用 4~6mg/（kg·d）的高剂量咪唑立宾后，可以减少腹泻发生率并且与吗替麦考酚酯具有同样的免疫抑制效果；在一项胰肾联合移植后回顾性研究^[22]中，肠溶性麦考酚酯可减轻急性腹泻程度。

钙调磷酸酶抑制剂的大环内酯结构可对肠道动素受体产生刺激从而引发腹泻。一项基于随机对照试验的荟萃分析^[13]显示，TAC 相比 CsA 可能会增加腹泻、消化不良、呕吐等风险，所以建议在疑似 TAC 引起的腹泻人群中，可减量或更改为 CsA。

三、肾脏移植受者消化道出血

临床问题 3：肾脏移植受者消化道出血的危险因素及预防原则有哪些？

推荐意见 3：肾脏移植受者上消化道出血的危险因素包括：大剂量激素使用、胃十二指肠溃疡史、急慢性胃炎、幽门螺杆菌感染、实体瘤、抗血小板、抗凝药物。下消化道出血的危险因素包括：炎症性肠病和血管病变。（推荐强度 C，证据等级 4）

推荐意见 4：建议术前胃肠镜筛查、评估溃疡病史、避免长期大剂量激素应用、合理应用质子泵抑制剂（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

上消化道出血在肾脏移植受者中更为常见，其风险高出非移植人群 3~9 倍，胃肠道内窥镜手术的出血风险高出 15 倍^[23]。危险因素包括：既往尿毒症毒素导致体内凝血功能异常、血

小板功能异常；既往存在消化道溃疡病史，大剂量糖皮质激素（以下简称激素）使用^[23]。在肾脏移植受者中导致消化道出血的常见原因有：胃、十二指肠溃疡、急慢性胃炎、幽门螺杆菌感染和实体瘤^[24-25]。一项研究^[26]报道 1578 肾脏移植受者，平均年龄为 50±14 岁，其中 45（2.9%）名患者有下消化道出血病史，出血的最常见原因是炎症性肠病和血管病变。

预防和降低肾脏移植受者消化道出血的风险是有必要的。手术技术的进步、围手术期和术后减少或停用抗凝剂使用、尽量减少激素的使用剂量和时间，这些干预措施可以降低移植后早期的消化道出血风险。大便隐血为常规筛查方式。内镜 Glasgow Blatchford score (GBS) 评分，能较好预测急性止血及干预或死亡，GBS 阈值为 10 或更高最能预测高危患者。建议对没有禁忌证的上消化道出血肾脏移植受者进行内窥镜检查^[27]。降低长期出血风险的监测和干预措施的证据有限。积极的癌症筛查、根除幽门螺杆菌、仔细考虑抗血栓药物的风险/益处以及抑酸药物的使用是预防出血的重要方式^[24,28]。免疫抑制剂导致的肠道菌群失衡，可能诱发消化道出血。TAC 可能引起腹泻、便秘和食欲不振，MPA 可能引起消化道溃疡、肠穿孔和出血^[29]。结肠镜检查是明确结直肠出血原因和部位的最重要手段，并且可以内镜直视下进行止血治疗。胶囊内镜检查为小肠疾病的常用检查技术，也是小肠出血的主要诊断方法之一^[26,30]。

临床问题 4：肾脏移植受者消化道出血治疗原则及预后如何？

推荐意见 5：建议肾脏移植受者按出血病情急缓与危重情况分层管理。慢性出血病情稳定者积极寻找病因，门诊随访。（推荐强度 C，证据等级 4）

推荐意见 6：建议肾脏移植受者急性危重消化道出血以维持生命体征、寻找病因并止血、抗排斥为原则（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者消化道出血治疗原则同一般人群。首先判断急性还是慢性消化道出血。慢性消化道出血以寻找病因、对症治疗为主。

根据病情分层管理消化道出血。首先评估是否为危险出血（意识评估，循环、呼吸评估），如考虑低风险出血可门诊随访诊治。急性消化道出血应病情进展快、严重时可危及生命，必要时应请急诊科、消化科、介入科、外科等多学科专家联合诊治^[31]。严重贫血貌、持续性呕血或便血、晕厥、血压过低或 Hb 水平过低均提示严重失血。当呕血、黑便量与贫血程度不相符时，应警惕隐匿的上消化道大出血。呕鲜血与咖啡色液，均提示病情危重^[32]。消化道大出血治疗上应给予：①迅速建立有效静脉通路，快速补充血容量；②应用止血药物，抑酸剂、生长抑素及其衍生物等，还可使用气囊压迫术、内镜下止血及介入治疗等^[23]；③动态监测病

情变化并判断是否存在活动性出血；④病情稳定后需对预后进行评估。评估内容包括重要器官功能及再出血和死亡风险^[31-33]。

四、肾脏移植受者急性胰腺炎并发症

临床问题 5：肾脏移植受者急性胰腺炎药物性诱发因素及治疗原则有哪些？

推荐意见 7：使用 TAC 和替加环素为肾脏移植受者急性胰腺炎的常见诱发因素(推荐强度 C，证据等级 4)。

推荐意见 8：推荐肾脏移植受者以识别并解除诱发因素、抑制分泌、补液、营养治疗、镇痛为治疗原则，在胃肠道功能耐受情况下早期恢复肠内营养（推荐强度 A，证据等级 1a)。

推荐意见 9：建议停用高度可疑致胰腺炎药物，常规使用生长抑素及质子泵抑制剂（推荐强度 C，证据等级 4）；建议重症胰腺炎时早期启动连续性血液净化治疗，必要时行手术治疗（推荐强度 D，证据等级 5)。

推荐意见说明：

非移植人群急性胰腺炎最常见原因为胆石症、过量饮酒、高甘油三酯血症，肾脏移植受者胰腺炎与非移植人群胰腺炎的诱因有不同之处，病例系列报告及小样本病例报告^[34-39]显示，肾脏移植受者急性胰腺炎可能与病毒感染（如水痘-带状疱疹病毒、CMV、戊肝病毒等）有关，亦可与免疫抑制药物（常见的如 TAC）、抗感染药物（常见如替加环素）等有关。因此减少诱因可能有助于减少肾脏移植受者急性胰腺炎的发生率，如术前戒酒、减少糖及不健康脂肪的摄入来控制甘油三酯、术后监测病毒感染及其载量外，关注并监测 TAC 浓度、合理使用替加环素等药物，但对于术前预防性切除无症状的胆囊结石仍有争议性^[40]。

治疗原则为解除诱因、镇痛、液体和营养在为主，一些回顾性队列研究^[41-43]表明，24h 内积极补液可以降低死亡率，但抗生素的使用存在争议性^[44]。多项 Meta 分析^[45]支持早期恢复肠内营养。解除诱因是治疗肾脏移植受者胰腺炎的重要环节，由于肾脏移植受者急性胰腺炎常见由病毒感染、免疫抑制药物及替加环素使用等导致，排查致病因素是关键，如正在使用替加环素和/或 TAC 时，应监测 TAC 浓度，及时调整或停用。在诊断急性胰腺炎后，应尽快进行液体支持治疗，首选晶体液。

在不明确哪类药物导致急性胰腺炎时，建议将可疑口服免疫抑制剂调整方案，如他克莫司改为环孢素，动态监测 CsA 浓度，根据移植术后时间及药物浓度动态调整 CsA 剂量。目前仍缺乏针对急性胰腺炎的特异性药物。有关蛋白酶抑制剂及胰酶抑制剂，由于胰酶原激活导致的自身消化（胰腺破裂）被认为是导致急性胰腺炎的机制之一，减少胰腺分泌可以减少胰酶原

的量。蛋白酶抑制剂如生长抑素对胰蛋白酶的抑制可以减少对胰腺的损害。质子泵抑制剂可抑制胃酸间接抑制胰腺分泌。目前生长抑素缺乏高质量的临床证据^[46]，有回顾性单中心文献报道，生长抑素联合质子泵抑制剂治疗急性胰腺炎具有临床效果^[47]。

连续性血液净化治疗又称连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy, CRRT），用于重症急性胰腺炎可明显改善预后，其应用价值和机制在于：①在重症急性胰腺炎早期，胰腺细胞破坏，大量释放炎症介质，可能诱发全身炎症反应综合征导致多器官功能衰竭；②急性胰腺炎导致的全身炎症反应使毛细血管通透性增加，从而液体渗漏至第三间隙，CRRT可缓慢清除血管内水分，形成液体负平衡，改善心衰肺水肿；③CRRT可以通过调控中性粒细胞功能、改善单核细胞功能、恢复白细胞反应性等重新稳定免疫系统，从而提高机体抗感染能力；④替代肾脏功能，清除水分和代谢产物，清除肝脏毒素、补充凝血因子^[48-49]。由于肾脏移植受者重症急性胰腺炎往往有更高死亡率^[50]，虽未见该人群CRRT相关研究，但基于CRRT可能对降低死亡率及严重不良反应有益，所以参考非移植人群重症胰腺炎的治疗经验，单中心回顾性观察研究表明，使用CRRT治疗可能会降低死亡率^[51]，具备CRRT条件的中心可以在发病后72h内使用CRRT治疗从而改善预后^[50]。停机时机亦无相关研究报道，可根据患者尿量、血清淀粉酶/脂肪酶水平、症状改善等因素个体化判断停机时机。

感染性胰腺坏死是急性胰腺炎的严重并发症，常需手术治疗。微创清创逐渐成为感染性胰腺坏死手术的主流方式，开腹手术可作为微创治疗失败后的补充手段^[44]。

临床问题 6：肾脏移植受者如何早期识别急性胰腺炎？

推荐意见 10：建议肾脏移植受者出现腹部疼痛、压痛等临床表现时，应考虑急性胰腺炎可能性，及时监测血淀粉酶、脂肪酶、尿淀粉酶、完善腹部CT以早期识别和明确诊断（推荐强度D，证据等级5）。

推荐意见说明：

急性胰腺炎病因众多，对于肾脏移植受者除需关注胆石症、高甘油三酯血症、过度饮酒、暴饮暴食等与非移植人群一致的诱发因素外，肾脏移植围手术期还需关注药物因素，如TAC和替加环素。对病因的早期控制有助于缓解病情，改善预后，并预防急性胰腺炎加重和复发。肾脏移植受者需要密切关注急性胰腺炎的临床表现和实验室检查。症状包括急性发作的持续性上腹部剧烈疼痛，常向背部放射，伴有腹胀、恶心、呕吐，且呕吐后疼痛不缓解，部分患者可出现心动过速、低血压、少尿等休克表现，严重脱水和老年患者可出现精神状态改变。临床体征轻者仅表现为腹部轻压痛，重者可出现腹膜刺激征，偶见腰肋部皮下淤斑征（Grey-Turner征）和脐周皮下淤斑征（Cullen征）。实验室检查可见血清淀粉酶及脂肪酶升高。

急性胰腺炎诊断标准和非移植人群一致：①上腹部持续性疼痛；②血清淀粉酶和/或脂肪酶浓度至少高于正常上限值 3 倍；③腹部影像学检查结果显示符合急性胰腺炎影像学改变。上述 3 项中符合 2 项即可诊断为急性胰腺炎^[44]。肾脏移植受者怀疑急性胰腺炎时，尽早监测血清淀粉酶及脂肪酶、完善腹部 CT 明确诊断，积极治疗，改善预后。

五、肾脏移植受者炎症性肠病

临床问题 7：肾脏移植受者炎症性肠病复发和新发的危险因素有哪些？

推荐意见 11：肾脏移植时炎症性肠病的活跃程度、移植后免疫抑制剂使用、CMV 感染是肾脏移植受者炎症性肠病特有的复发和新发危险因素（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

炎症性肠病（inflammatory bowel disease, IBD）主要包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis, UC）和克罗恩病（crohn' s disease, CD），在肾脏移植受者中并不罕见，IBD 在肾脏移植后复发率约为 27.6%，新发 IBD 约为 5%~18.8%^[52-53]，临床表现与非移植人群类似，以血性腹泻、腹部绞痛和鲜红色血便为主，但移植人群疾病进展更迅速，预后较差^[54-57]。此外，Hansrivijit^[51]对 7 项临床研究荟萃分析显示，患有 IBD 的肾脏移植受者急性排斥率和再次移植率分别为 31.4%和 30.4%。

非移植人群 IBD 复发和新发的危险因素主要有性别（女性）、种族（白人）、家族史、吸烟（被认为可导致 CD 的风险增加，但可能对 UC 有保护作用；戒烟会导致 UC 的风险增加，但与 CD 未发现明显相关）、胃肠道感染（沙门氏菌、弯曲杆菌、艰难梭菌感染等）、肠道菌群失衡、环境（压力大、焦虑、抑郁、睡眠不足、长期久坐）、饮食（高脂饮食、低纤维饮食、维生素 D 缺乏等）、药物（非甾体抗炎药、口服避孕药等）等^[58-60]。大多数文献中提及的 IBD 复发和新发危险因素均基于非移植人群数据和肝脏移植受者数据，基于肾脏移植受者 IBD 研究因样本量小而很难得出准确的结论，需要进一步的研究来确定是否同样适用于肾脏移植受者。根据目前已有的文献报道，基于移植受者特有的复发和新发的危险因素主要如下：

1. 移植时 IBD 的活跃程度：在肝脏移植时患有活动性疾病的患者中，肝脏移植后 IBD 发作和肠道疾病恶化的风险增加了 3 倍^[61]。
2. 免疫抑制剂：MPA 一方面被证明可诱导和维持非移植人群中严重难治性 IBD 的缓解^[62]；另一方面，MPA 可能促进移植后糜烂性小肠结肠炎和移植后 CD 样结肠炎^[63-64]。此外，有研究^[65]表明，肝脏移植后使用 TAC 是 IBD 复发的独立风险因素，并有荟萃分析^[66]表明，肝脏移植受者从以 TAC 为基础的免疫抑制剂方案转换为以 CsA 为基础的方案可减轻 IBD 的活跃程度，

获得更好的预后。Dvorchik^[67]也发现，服用 TAC 的肝脏移植受者 1 年和 5 年 IBD 复发的风险分别为 13%和 64%，而未服用 TAC 的肝脏移植受者中，这一比例分别为 4%和 10%。

3. CMV 感染：受者存在 CMV 感染与移植后新生 IBD 的发生有关，可能是 CMV 影响上皮屏障功能和粘膜免疫系统，这两者都可能导致 IBD 的发生^[68-69]。

临床问题 8：肾脏移植受者 IBD 如何进行诊断和评估？

推荐意见 12：建议肾脏移植受者在排除感染性和其他非感染性结肠炎基础上，结合临床表现、实验室检查、影像学、结肠镜及病理组织学进行 IBD 诊断和评估（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

肾脏移植受者 IBD 的诊断和评估与非移植人群类似。当出现持续或反复腹痛、腹泻、血便等症状时，需考虑 IBD 可能，推荐至消化科专科就诊协助诊断和评估。结肠镜检查应常规用于 IBD 的诊断、鉴别、疗效评估及疾病监测，检查时应尽可能进入回肠末端，并对受累和未受累区域多段、多点取材进行黏膜活组织检查。具体诊断和评估标准推荐参照中华医学会儿科分会炎症性肠病学组和中国炎症性肠病诊疗质量控制评估中心发布的《中国溃疡性结肠炎诊治指南（2023 年·西安）》、《中国克罗恩病诊治指南（2023 年·广州）》。

临床问题 9：肾脏移植受者 IBD 有哪些治疗原则？

推荐意见 13：肾脏移植受者 IBD 的治疗原则同非移植人群，建议多学科共同管理并予以综合治疗（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见 14：治疗 IBD 过程中，肾脏移植受者目前暂无统一的免疫抑制剂调整方案，建议根据发病诱因，进行个体化管理（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

IBD 包括 CD 和 UC，是影响胃肠道的慢性特发性、复发性和缓解性炎症性疾病，氨基水杨酸、皮质类固醇、免疫调节剂、抗肿瘤坏死因子和生物制剂等药物目前已被广泛应用，并显示出良好的治疗效果，尤其是在联合应用时。然而，尽管有各种各样的治疗药物以及改进的治疗方案，一部分中度至重度 IBD 患者仍不能从现有治疗中获益，或出现所用药物引起的副作用^[70]。

使用免疫抑制剂疗法会增加移植受者感染的风险，因此，在出现腹泻的受者中排除肠道感染（如 CMV 和艰难梭菌感染）极其重要，另需排除可能导致腹泻的药物。一旦确诊 IBD，管理方法需要在 IBD 有经验的胃肠病医师、移植医生和胃肠外科医生之间密切协调。一项大型荟萃分析^[65]表明，肝脏移植受者从基于 TAC 联合 MPA 的免疫抑制方案转换为基于 CsA 和硫唑

嘌呤的免疫抑制方案可以有效降低 IBD 的活动性，并认为 TAC 联合 MPA 双重治疗是肝脏移植受者 IBD 的发病因素，也有肾脏移植受者 IBD 病例汇报同意上述观点^[71]。与 TAC 相比，CsA 显著增加了肾脏移植受者中调节性 T 细胞表达 IL-2 的频率，而 TAC 是 IL-2 产生的强抑制剂，并显示出增加肠道通透性，这增强了受体对肠腔抗原的肠道免疫反应，导致慢性肠道炎症状态^[72-73]。

值得注意的是，有病例报告针对 TNF- α 治疗肾脏移植受者难治性新发 IBD 是安全有效的，并且不需调整其他免疫抑制剂^[74-75]。

激素有助于活动性 IBD 患者的临床缓解，并且预防器官移植受者的急性和慢性排斥反应中的作用已得到充分证实，可能在移植后随访期间防止 IBD 进一步发作^[76-77]。

基于上述讨论，针对肾脏移植受者 IBD，目前仍缺乏实质性的临床研究支持调整免疫抑制剂，转换免疫抑制剂可能会诱发移植肾发生急性排斥反应，需权衡这种治疗方案的风险和收益。

六、肾脏移植受者肠道菌群失衡

临床问题 10：肾脏移植受者肠道菌群失衡的危险因素有哪些？

推荐意见 15：肾脏移植受者肠道菌群失衡的危险因素有免疫抑制剂、抗菌药物、麻醉药物、饮食习惯、生活方式改变等（推荐强度 D，证据等级 5）。

推荐意见说明：

人体微生物群是指在人体体表和体内生活的微生物群落，包括细菌、真菌、病毒等。这些微生物群落分布在人体的不同部位，如口腔、呼吸道、胃肠道、泌尿道、阴道及皮肤等部位^[78-79]，其中大部分微生物群落存在于肠道中，并以细菌为主，故通常被称为肠道菌群。正常情况下，人体选择性地让某些微生物定植于肠道，并为其提供适宜的栖息环境和营养，这些微生物及其代谢产物在人体内发挥生物屏障功能，参与免疫系统成熟和免疫应答的调节，并对机体内多种生理代谢起着重要作用^[80]。当人体受年龄、环境、饮食、用药、疾病等因素影响时，肠道菌群在种类、数量、比例、分布和生物学特征上发生变化而引起的失衡状态，被称为肠道菌群失衡^[81]。

肾脏移植前后的肠道菌群特征差异很大^[82]。Lee 等学者^[83]研究发现，健康个体和肾脏移植受者之间肠道菌群存在较大差异。美国中西部儿科肾病联盟的 4 个中心进行的一项横向研究^[84]表明，肾脏移植受者表现出双歧杆菌丰度降低和拟杆菌丰度增加，与健康对照相比，肾脏移植受者的肠道菌群多样性降低。Kim 等学者^[85]报告，活体供肾移植前供者、受者肠道菌群的差异会影响早期移植肾功能，Gioco 等学者^[86]研究也表明，肠道菌群失衡显著影响免疫系统，

进而改变肾脏移植受者的预后。

肾脏移植受者免疫抑制剂（激素、CsA、MPA、雷帕霉素、依维莫司）^[87]、抗菌药物^[88]、麻醉药物^[89]、饮食习惯改变（如纠正尿毒症和使用激素增加食欲、高脂饮食、膳食纤维摄入不足等）、生活方式（如情绪、久坐、吸烟、饮酒、昼夜节律紊乱等）^[90]等，均有可能导致肠道菌群的变化。但目前对于肾脏移植受者肠道菌群失衡危险因素的研究较少，仍需更多的多中心、随机、对照的临床研究来进一步明确。

临床问题 11：肾脏移植受者肠道菌群失衡的治疗措施有哪些？

推荐意见 16：建议肾脏移植受者使用不同作用机制的调节肠道菌群的微生态调节剂和/或肠道菌群移植，以改善肾脏移植受者肠道菌群失衡（推荐强度 C，证据等级 4）。

推荐意见说明：

微生态调节剂是在微生物学理论指导下生产的一类能够调节肠道微生态失衡，保持微生态平衡，提高宿主健康水平或增进健康状态的生理性活菌（微生物）制品，也包括这些菌体的代谢产物及促进这些生理菌群生长繁殖的物质制品。微生态调节剂包括活菌体、死菌体、菌体成份、代谢物及生长促进物质。

目前国内外较为一致的意见是把微生态调节剂分成益生菌（probiotics）、益生元（prebiotics）和合生素（synbiotics）三部分^[91]。①益生菌是一种活的微生物，当给予足够量时，会给宿主带来健康益处；②益生元是指不易被宿主消化吸收，却能够选择性地促进体内有益菌的代谢和增殖，从而改善宿主健康的有机物质；③合生素是指将益生菌和益生元以协同作用的形式结合在一起的生物制剂^[92]。

肠道菌群移植（fecal microbiota transplantation, FMT）是指将特定的健康人粪便中的功能肠道菌群移植到患者肠道内，重塑失衡的肠道菌群，实现肠道及肠道外疾病的治疗。在早期，FMT 被翻译成粪菌移植，但从美学、伦理学以及肠道菌群发挥最主要作用的角度考虑，逐渐将 FMT 定义为“肠道菌群移植”，也简称“肠菌移植”^[93]。

多篇研究报告，益生菌、益生元、合生素和肠道菌群移植可以将肠道菌群失衡状态转化为健康肠道菌群的定植，进而改善肠道菌群失衡引起的一系列并发症^[81,94-95]。Ranganathan N 等学者^[96]的研究发现，慢性肾病患者在摄入含有嗜酸乳杆菌和嗜热链球菌等益生菌 6 个月后，肾功能和生活质量显著改善。在一项研究^[97]中，27 名有胃肠道症状的肾脏移植受者在接受益生元 7 周后显著缓解了胃肠道症状。对甲酚通常会在肠道菌群失衡时产生和积累，根据 Guida B 团队^[98]的研究，合生素可以有效降低肾脏移植受者血浆对甲酚水平。此外，有研究^[99]证实，给予合生素的肝脏移植受者尿路感染和腹腔内感染明显减少，但需要进一步的研究

来确定这一证据是否可以推广到肾脏和其他移植受者。

有研究^[100]表明，接受 FMT 治疗的肾脏移植受者肠道菌群与供体肠道菌群的类型组成高度相似，并逐渐正常化，Biehl L 等学者^[101]的研究也表明，FMT 可治疗肾脏移植受者复发性尿路感染，另外两项研究^[102-103]中，接受 FMT 治疗后，肾脏移植受者腹泻症状得到了缓解。

七、小结

肾脏移植受者消化系统并发症与受者长期健康存活和移植肾功能稳定密切相关。本指南全面总结肾脏移植受者消化系统除肿瘤以外的常见并发症，挖掘移植相关危险因素并提出相应的预防以及治疗措施；根据最新的临床和基础研究、最新诊疗指南及共识，结合肾脏移植受者的特殊性，提出与非移植人群治疗的差异性，给出相应预防和治疗方案调整，制定相关推荐意见和推荐意见说明，以期为临床实践提供指导，从而促进肾脏移植受者长期健康存活及移植肾功能稳定。

本指南是基于现有研究证据和临床经验总结而来，存在一定的局限性，部分临床问题目前还缺乏有力的循证证据，同时临床实践中也存在一些有待回答的问题，随着临床经验的不断积累、临床研究的不断深入，未来对指南也将进行不断补充、完善和更新，一些证据级别不高的临床问题将成为未来研究的重点方向。

执笔作者：杨猛（陆军军医大学西南医院），秦文瀚（陆军军医大学西南医院），王卫黎（陆军军医大学西南医院），李有赞（陆军军医大学西南医院）

通信作者：赵洪雯（陆军军医大学西南医院）Email: zhaohw212@126.com

主审专家：薛武军（西安交通大学第一附属医院），田野（首都医科大学北京友谊医院），傅耀文（吉林大学第一医院）

审稿专家（按姓氏笔画排序）：丁小明（西安交通大学第一附属医院），王长希（中山大学附属第一医院），文吉秋（东部战区总医院），田普训（西安交通大学第一附属医院），李宁（山西省第二人民医院），杨洪吉（四川省人民医院），张伟杰（华中科技大学同济医学院附属同济医院），陈正（广州医科大学第二附属医院），陈刚（华中科技大学同济医学院附属同济医院），陈劲松（东部战区总医院），苗芸（南方医科大学南方医院），林涛（四川大学华西医院），周江桥（武汉大学人民医院），周强（陆军军医大学西南医院），尚文俊（郑州大学第一附属医院），赵京晶（陆军军医大学西南医院），官念樵（华中科技大学同济医学院附属

同济医院), 徐小松(陆军军医大学第一附属医院), 彭龙开(中南大学湘雅二医院), 谢攀(陆军军医大学西南医院), 蔡明(浙江大学医学院附属第二医院)

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] BUNNAPRADIST S, NERI L, WONG W, et al. Incidence and risk factors for diarrhea following kidney transplantation and association with graft loss and mortality. *Am J Kidney Dis.* 2008. 51(3): 478-486.
- [2] ZAIS IE, SIROTTI A, IESARI S, et al. Human cytomegalovirus-related gastrointestinal disease after kidney transplantation: A systematic review. *Clin Transplant.* 2023 : e15218.
- [3] DEBORSKA-MATERKOWSKA D, SADOWSKA A, MATŁOSZ B, et al. Human herpes virus 6 infection in renal transplant recipient--case report. *Przegl Epidemiol.* 2006. 60(1): 141-146.
- [4] PATIL AD, SAXENA NG, THAKARE SB, et al. Diarrhea after kidney transplantation: A study of risk factors and outcomes. *J Postgrad Med.* 2023. 69(4): 205-214.
- [5] SHAH SA, TSAPEPAS DS, KUBIN CJ, et al. Risk factors associated with *Clostridium difficile* infection after kidney and pancreas transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2013. 15(5): 502-509.
- [6] DUMOND C, AULAGNON F, ETIENNE I, et al. Epidemiological and clinical study of microsporidiosis in French kidney transplant recipients from 2005 to 2019: TRANS-SPORE registry. *Transpl Infect Dis.* 2021. 23(5): e13708.
- [7] GRAS J, ABDEL-NABEY M, DUPONT A, et al. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study. *BMC Infect Dis.* 2021. 21(1): 351.
- [8] AZEVEDO P, FREITAS C, AGUIAR P, et al. A case series of de novo inflammatory bowel disease after kidney transplantation. *Transplant Proc.* 2013. 45(3): 1084-1087.
- [9] KATO T, YAZAWA K, MADONO K, et al. Acute graft-versus-host-disease in kidney transplantation: case report and review of literature. *Transplant Proc.* 2009.

41(9): 3949–3952.

[10] KIM JM, KIM SJ, JOH JW, et al. Graft-versus-host disease after kidney transplantation. *J Korean Surg Soc.* 2011. 80 Suppl 1(Suppl 1): S36–39.

[11] ALMEIDA CC, SILVEIRA MR, DE ARAÚJO VE, et al. Safety of immunosuppressive drugs used as maintenance therapy in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013. 6(10): 1170–1194.

[12] SUN W, GUO HB, XIE ZL, et al. Association factors analysis of diarrhea in patients receiving kidney transplantation. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2013. 45(5): 779–781.

[13] WEBSTER AC, WOODROFFE RC, TAYLOR RS, et al. Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ.* 2005. 331(7520): 810.

[14] MALINOWSKI M, MARTUS P, LOCK JF, et al. Systemic influence of immunosuppressive drugs on small and large bowel transport and barrier function. *Transpl Int.* 2011. 24(2): 184–193.

[15] VASQUEZ EM. Sirolimus: a new agent for prevention of renal allograft rejection. *Am J Health Syst Pharm.* 2000. 57(5): 437–48; quiz 449–51.

[16] SOLLINGER HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation.* 1995. 60(3): 225–232.

[17] ZIEGLER TR, FERNÁNDEZ-ESTÍVARIZ C, GU LH, et al. Severe villus atrophy and chronic malabsorption induced by azathioprine. *Gastroenterology.* 2003. 124(7): 1950–1957.

[18] MAES B, HADAYA K, DE MOOR B, et al. Severe diarrhea in renal transplant patients: results of the DIDACT study. *Am J Transplant.* 2006. 6(6): 1466–72.

[19] CARENA AA, BOUGHEN S, GAGLIARDI MI, et al. Acute diarrhea after kidney or kidney-pancreas transplantation. *Medicina (B Aires).* 2015. 75(1): 29–36.

[20] SHI Y, LIU H, CHEN XG, et al. Comparison of Mizoribine and Mycophenolate Mofetil With a Tacrolimus-Based Immunosuppressive Regimen in Living-Donor Kidney Transplantation Recipients: A Retrospective Study in China. *Transplant Proc.*

2017. 49(1): 26-31.

[21] SUGITANI A, KITADA H, OTA M, et al. Revival of effective and safe high-dose mizoribine for the kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2006. 20(5): 590-595.

[22] RANGEL EB, MELARAGNO CS, SÁ JR, et al. Mycophenolate mofetil versus enteric-coated mycophenolate sodium after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2009. 41(10): 4265-4269.

[23] SOOD MM, GARG AX, BOTA SE, et al. Risk of major hemorrhage after kidney transplantation. *Am J Nephrol*. 2015;41(1):73-80

[24] SOOD MM, BOTA SE, MCARTHUR E, et al. The three-year incidence of major hemorrhage among older adults initiating chronic dialysis. *Can J Kidney Health Dis*. 2014;1:21.

[25] COLLINS MG, TEO E, COLE SR, et al. Screening for colorectal cancer and advanced colorectal neoplasia in kidney transplant recipients: cross sectional prevalence and diagnostic accuracy study of faecal immunochemical testing for haemoglobin and colonoscopy. *BMJ*. 2012;345:e4657.

[26] RENCUZOGULLARI A, BINBOGA S, AYTAC E, et al. Incidence, Management, and Risk Factors for Lower Gastrointestinal Bleeding in Renal Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*. 2017;49(3):501-504.

[27] WANG R, WANG Q. Comparison of risk scoring systems for upper gastrointestinal bleeding in patients after renal transplantation: a retrospective observational study in Hunan, China. *BMC Gastroenterol*. 2022;22(1):353

[28] PASCUAL J, GALEANO C, ROYUELA A, et al. A systematic review on steroid withdrawal between 3 and 6 months after kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;90(4):343-349

[29] ÇINAR F, BULBULOĞLU S. The effect of adherence to immunosuppressant therapy on gastrointestinal complications after liver transplantation. *Transpl Immunol*. 2022;71:101554.

[30] 张澍田, 李鹏, 王拥军, 等. 下消化道出血诊治指南(2020). *中华消化内镜杂志*. 2020;37(10):11.

- [31] 尹路, 周荣斌, 赵晓东, 等. 急性上消化道出血急诊诊治流程专家共识(2020 版). 中华急诊医学杂志. 2021;30(01):15-24.
- [32] MULLADY DK, WANG AY, WASCHKE KA. AGA Clinical Practice Update on Endoscopic Therapies for Non-Variceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Expert Review. Gastroenterology. 2020;159(3):1120-1128.
- [33] NELMS DW, PELAEZ CA. The Acute Upper Gastrointestinal Bleed. Surg Clin North Am. 2018;98(5):1047-1057.
- [34] 周晓丽, 地里夏提·白克力, 尹东锋. 文献报道的替加环素诱发肾移植受者急性胰腺炎 11 例分析. 药物流行病学杂志. 2022. 31(07): 492-496.
- [35] 徐刚, 徐萍, 周艳钢, 等. 替加环素致肾移植术后急性胰腺炎 3 例分析. 中南药学. 2021. 19(06): 1265-1268.
- [36] 刘东华, 邢晓敏, 杨雪, 等. 替加环素致肾移植术后受者急性胰腺炎. 药物不良反应杂志. 2022. 24(03): 155-157.
- [37] 李广萍, 吴江涛, 王琦等. 他克莫司致肾移植术后受者急性胰腺炎. 药物不良反应杂志. 2022. 24(04): 213-215.
- [38] 李伟杰, 丁玉峰. 肾移植术后给予替加环素致急性胰腺炎 2 例. 医药导报. 2019. 38(10): 1367-1369.
- [39] XU J, XU L, WEI X, et al. A case report: acute pancreatitis associated with tacrolimus in kidney transplantation. BMC Nephrol. 2019. 20(1): 209.
- [40] ADANI GL, BACCARANI U, VIALE P, et al. Acute pancreatitis after kidney transplantation. Am J Gastroenterol. 2005. 100(7): 1620.
- [41] IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology. 2013. 13(4 Suppl 2): e1-15.
- [42] YANG CJ, CHEN J, PHILLIPS AR, et al. Predictors of severe and critical acute pancreatitis: a systematic review. Dig Liver Dis. 2014. 46(5): 446-51.
- [43] MOUNZER R, LANGMEAD CJ, WU BU, et al. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis. Gastroenterology. 2012. 142(7): 1476-82; quiz e15-6.
- [44] 李非, 曹锋. 中国急性胰腺炎诊治指南(2021). 中国实用外科杂志. 2021. 41(07): 739-746.

- [45] CROCKETT SD, WANI S, GARDNER TB, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Initial Management of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2018. 154(4): 1096-1101.
- [46] MOGGIA E, KOTI R, BELGAUMKAR AP, et al. Pharmacological interventions for acute pancreatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017. 4(4): CD011384.
- [47] 罗桂金, 雷平光, 余洁梅, 等. 生长抑素联合质子泵抑制剂治疗重症胰腺炎患者的临床效果及对二胺氧化酶、D-乳糖的影响. *广西医科大学学报*, 2016, 33(03):433-436.
- [48] 陈美辰. 血液净化治疗在重症急性胰腺炎的应用进展. 陈雪梅, 2022.
- [49] HAMMAD AY, DITILLO M, CASTANON L. Pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2018. 98(5): 895-913.
- [50] SKIPWORTH JR, PEREIRA SP. Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care*. 2008. 14(2): 172-8.
- [51] 文明波, 吴定国. 不同治疗时机的连续性肾脏替代治疗对重症急性胰腺炎疗效的影响. *中华消化外科杂志*. 2011. 10(02): 137-138.
- [52] HANSRIVIJIT P, PUTHENPURA M M, THONGPRAYOON C, et al. Incidence and Impacts of Inflammatory Bowel Diseases among Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis. *Med Sci (Basel)*, 2020,8(3).
- [53] GIOCO R, CORONA D, EKSER B, et al. Gastrointestinal complications after kidney transplantation. *World J Gastroenterol*, 2020,26(38):5797-5811.
- [54] VERDONK R C, DIJKSTRA G, HAAGSMA E B, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am J Transplant*, 2006, 6(6):1422-1429.
- [55] NANNEGARI V, ROQUE S, RUBIN D T, et al. A Review of Inflammatory Bowel Disease in the Setting of Liver Transplantation[J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2014,10(10):626-630.
- [56] PARAMESWARAN S, SINGH K, NADA R, et al. Ulcerative colitis after renal transplantation: A case report and review of literature. *Indian J Nephrol*, 2011,21(2):120-122.
- [57] Riley T R, Schoen R E, Lee R G, et al. A case series of transplant recipients who despite immunosuppression developed inflammatory bowel disease[J]. *Am J*

Gastroenterol, 1997,92(2):279-282.

[58] ANANTHAKRISHNAN A N. Epidemiology and risk factors for IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015,12(4):205-217.

[59] SINGH N, BERNSTEIN C N. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease. United European Gastroenterol J, 2022,10(10):1047-1053.

[60] OWCZAREK D, RODACKI T, DOMAGALA-RODACKA R, et al. Diet and nutritional factors in inflammatory bowel diseases. World J Gastroenterol, 2016,22(3):895-905.

[61] VERDONK R C, DIJKSTRA G, HAAGSMA E B, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. Am J Transplant, 2006,6(6):1422-1429.

[62] TAN T, LAWRENCE I C. Use of mycophenolate mofetil in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol, 2009,15(13):1594-1599.

[63] INDRIOLO A, RAVELLI P. Clinical management of inflammatory bowel disease in the organ recipient. World J Gastroenterol, 2014,20(13):3525-3533.

[64] HALIM M A, SAID T, NAIR P, et al. De novo Crohn's disease in a renal transplant recipient. Transplant Proc, 2007,39(4):1278-1279.

[65] VERDONK R C, DIJKSTRA G, HAAGSMA E B, et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. Am J Transplant, 2006, 6(6):1422-1429.

[66] JORGENSEN K K, LINDSTROM L, CVANCAROVA M, et al. Immunosuppression after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis influences activity of inflammatory bowel disease. Clin Gastroenterol Hepatol, 2013, 11(5):517-523.

[67] DVORCHIK I, SUBOTIN M, DEMETRIS A J, et al. Effect of liver transplantation on inflammatory bowel disease in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 2002, 35(2):380-384.

[68] SAKAMOTO T, SATO Y, YAMAMOTO S, et al. De novo ulcerative colitis and autoimmune hepatitis after living related liver transplantation from cytomegalovirus-positive donor to cytomegalovirus-negative recipient: a case report. Transplant Proc, 2012,44(2):570-573.

- [69] NEPAL S, NAVANEETHAN U, BENNETT A E, et al. De novo inflammatory bowel disease and its mimics after organ transplantation. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(7):1518-1527.
- [70] IMBRIZI M, MAGRO F, COY CSR. Pharmacological Therapy in Inflammatory Bowel Diseases: A Narrative Review of the Past 90 Years. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023 Sep 8;16(9):1272.
- [71] HALIM MA, SAID T, NAIR P, et al. De novo Crohn's disease in a renal transplant recipient. *Transplant Proc*. 2007;39(4):1278-1279.
- [72] INDRIOLO A, RAVELLI P. Clinical management of inflammatory bowel disease in the organ recipient. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(13):3525-3533.
- [73] HAAGSMA EB, VAN DEN BERG AP, KLEIBEUKER JH, et, al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: the effect of different immunosuppressive regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(1):33-44.
- [74] OKI R, HIDAKA S, SASAKI A, et al. De novo ulcerative colitis after kidney transplantation treated with infliximab. *CEN Case Rep*. 2021;10(4):500-505.
- [75] Kojima K, Takada J, Kamei M, et al.. Steroid refractory severe ulcerative colitis after kidney transplantation successfully treated with infliximab. *Clin J Gastroenterol*. 2023;16(6):848-853.
- [76] GIOCO R, CORONA D, EKSER B, et al. Gastrointestinal complications after kidney transplantation. *World J Gastroenterol*. 2020;26(38):5797-5811.
- [77] AZEVEDO P, FREITAS C, AGUIAR P, et al. A case series of de novo inflammatory bowel disease after kidney transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(3):1084-1087.
- [78] GAIL A, CRESCI, EMMY, et al. Gut Microbiome: What We Do and Don't Know. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 2015.
- [79] 中国微生态调节剂临床应用专家共识(2020版). *中国微生态学杂志*, 2020,32(08):953-965.
- [80] RICHARD M L, SOKOL H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev*

Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(6):331-345.

[81] CARDING S, VERBEKE K, VIPOND D T, et al. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26:26191.

[82] YE J, YAO J, HE F, et al. Regulation of gut microbiota: a novel pretreatment for complications in patients who have undergone kidney transplantation. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, 13:1169500.

[83] LEE J R, MUTHUKUMAR T, DADHANIA D, et al. Gut microbial community structure and complications after kidney transplantation: a pilot study. *Transplantation*, 2014, 98(7):697-705.

[84] CRESPO-SALGADO J, VEHASKARI V M, STEWART T, et al. Intestinal microbiota in pediatric patients with end stage renal disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. *Microbiome*, 2016, 4(1):50.

[85] KIM J E, KIM H E, CHO H, et al. Effect of the similarity of gut microbiota composition between donor and recipient on graft function after living donor kidney transplantation. *Sci Rep*, 2020, 10(1):18881.

[86] GIOCO R, CORONA D, EKSER B, et al. Gastrointestinal complications after kidney transplantation. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(38):5797-5811.

[87] GABARRE P, LOENS C, TAMZALI Y, et al. Immunosuppressive therapy after solid organ transplantation and the gut microbiota: Bidirectional interactions with clinical consequences. *Am J Transplant*, 2022, 22(4):1014-1030.

[88] MODI S R, COLLINS J J, RELMAN D A. Antibiotics and the gut microbiota. *J Clin Invest*, 2014, 124(10):4212-4218.

[89] SERBANESCU M A, MATHENA R P, XU J, et al. General Anesthesia Alters the Diversity and Composition of the Intestinal Microbiota in Mice. *Anesth Analg*, 2019, 129(4):e126-e129.

[90] CONLON M A, BIRD A R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. *Nutrients*, 2014, 7(1):17-44.

[91] PANDEY K R, NAIK S R, VAKIL B V. Probiotics, prebiotics and synbiotics- a review. *J Food Sci Technol*, 2015, 52(12):7577-7587.

[92] GUARNER F, KHAN A G, GARISCH J, et al. World Gastroenterology Organisation

Global Guidelines: probiotics and prebiotics October 2011. *J Clin Gastroenterol*, 2012,46(6):468-481.

[93] Expert consensus on clinical application management of fecal microbiota transplantation (2022 edition). *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 2022,25(9):747-756.

[94] VALDES A M, WALTER J, SEGAL E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*, 2018,361:k2179.

[95] IANIRO G, ROSSI E, THOMAS A M, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*, 2020,11(1):4333.

[96] RANGANATHAN N, RANGANATHAN P, FRIEDMAN E A, et al. Pilot study of probiotic dietary supplementation for promoting healthy kidney function in patients with chronic kidney disease. *Adv Ther*, 2010,27(9):634-647.

[97] CHAN S, HAWLEY C M, PASCOE E M, et al. Prebiotic Supplementation in Kidney Transplant Recipients for Preventing Infections and Gastrointestinal Upset: A Randomized Controlled Feasibility Study. *J Ren Nutr*, 2022,32(6):718-725.

[98] GUIDA B, CATALDI M, MEMOLI A, et al. Effect of a Short-Course Treatment with Synbiotics on Plasma p-Cresol Concentration in Kidney Transplant Recipients. *J Am Coll Nutr*, 2017,36(7):586-591.

[99] SAWAS T, AL H S, HERNAEZ R, et al. Patients Receiving Prebiotics and Probiotics Before Liver Transplantation Develop Fewer Infections Than Controls: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2015,13(9):1567-1574, e143-e144.

[100] IANIRO G, ROSSI E, THOMAS A M, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Nat Commun*, 2020,11(1):4333.

[101] BIEHL L M, CRUZ A R, FAROWSKI F, et al. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with recurrent urinary tract infection. *Infection*, 2018,46(6):871-874.

[102] LIN S C, ALONSO C D, MOSS A C. Fecal microbiota transplantation for

recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with solid organ transplants: an institutional experience and review of the literature. *Transpl Infect Dis*, 2018,20(6):e12967.

[103] GU B, BO G Z, KE C. Exploration of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Refractory Diarrhea After Renal Transplantation. *Transplant Proc*, 2018,50(5):1326-1331.