肠道菌群及其代谢物与异基因造血干细胞移植后移植物抗宿主病和免疫重建相关性的研究进展

郜圣法[1]，朱丽媛[2]，俞淑玲[1]，张萍[3]
1.宁波大学医学部，浙江宁波　315211；2.宁波大学附属第一医院输血科，浙江宁波　315010；3.宁波大学附属第一医院血液科，浙江宁波　315010

[摘要] 异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）可治疗多种血液疾病，而移植物抗宿主病（graft versus-host disease，GVHD）等多种并发症常导致移植失败。在 allo-HSCT 期间，肠道菌群对预测 GVHD 和移植相关死亡率起重要作用，其代谢物也可通过调节 T 细胞功能降低 GVHD 风险。本文阐明肠道菌群及其代谢物与 allo-HSCT 后 GVHD 和免疫重建之间的相关性，旨在探索和优化移植后 GVHD 的治疗策略。

[关键词] 异基因造血干细胞移植；移植物抗宿主病；肠道菌群；代谢物；益生菌疗法
[中图分类号] R552　　**[文献标识码]** A　　**[DOI]** 10.3969/j.issn.1673-9701.2026.02.031

异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）是治疗多种血液疾病的有效方法。与传统化疗相比，allo-HSCT 引起的移植物抗白血病效应可提高患者的总生存期并降低疾病的复发率[1]。然而，移植物抗宿主病（graft versus host disease，GVHD）是危及 allo-HSCT 后患者生命的主要并发症。GVHD 包括急性移植物抗宿主病（acute graft versus host disease，aGVHD）和慢性 GVHD。肠道 aGVHD 占 aGVHD 总发病率的 60%，且死亡率较高，常以腹泻为最常见表现，有时也与胃肠道感染同时存在，进一步增加治疗难度[2]。

抗生素和化疗药物易导致接受 allo-HSCT 治疗的患者出现肠道菌群（gut microbiota，GM）紊乱。现有研究描述 allo-HSCT 后肠道炎症、GM 和免疫反应之间的相互作用关系。研究表明在 allo-HSCT 期间，GM 及其代谢物通过免疫调节功能影响 GVHD 和移植相关死亡率（transplant-related mortality，TRM），而 GM 失衡和肠道 aGVHD 可形成恶性循环[2]。本文综述 GM 及其代谢物与 allo-HSCT 后 GVHD 和免疫重建之间相关性的最新研究进展，旨在探索和优化移植后 GVHD 的治疗策略。

1　allo-HSCT 前后 GM 的变化

在生理情况下，肠道中的最重要的微生物是厚壁菌门和拟杆菌门[3]。血液疾病患者在接受 allo-HSCT 治疗前通常需要预处理化疗和/或放疗，这一过程可损伤患者肠黏膜，对 GM 的多样性造成不利影响。研究证实 GM 的多样性在 allo-HSCT 后显著降低，稳定性受到破坏，拟杆菌丰度大幅下降，而肠球菌、梭状芽孢杆菌和变形菌等菌血症相关细菌占主导地位，微生物多样性较高患者有显著的总生存期获益及较低的 TRM 风险[4]。

在围移植期，恶性血液疾病患者通常使用广谱抗生素预防感染，但这可造成 allo-HSCT 后 GM 的多样性丧失，患者肠道感染的风险反而升高，甚至有可能与 TRM 有关。值得注意的是，难辨梭菌作为一种常见机会性病原体的感染风险在 GM 多样性显著降低患者中急剧升高[5]。饮食习惯也可影响 allo-HSCT 结果。Andersen 等[6]研究发现 allo-HSCT 后补充高膳食纤维可使鼠李糖乳杆菌、副干酪乳杆菌的相对丰度升高，同时减轻抗生素耐药基因的表达，最终提高患者的总生存期。

2　GM 与 GVHD 和免疫重建的相关性

2.1　GVHD 的发生对 GM 的影响

allo-HSCT 后出现严重 GVHD 患者的预后较差。期间某些发挥重要稳态作用的菌群丰度降低，甚至完全缺失。这一结果在 20 例接受 allo-HSCT 的患者中得到验证。allo-HSCT 后发生 GVHD 的患者表现出 GM 多样性急剧变化，主要为菌群从拟杆菌属占优势转变为梭菌属和肠球菌属占优势[7]。Panahi 等[8]研究发现 allo-HSCT 后发生 GVHD 患者的拟杆菌和双歧杆菌数量明显减少，放线菌和梭杆菌数量增加。GVHD 的发生并非被动结果，而是主动驱动的结果。GVHD 通过炎症损伤和后续治疗导致 GM 多样性丧失，形成持续的肠道生态失衡，而这又反过来促进

通信作者：张萍，电子信箱：fyyzhangping@nbu.edu.cn

GVHD 进展，构成复杂的恶性循环关系。

2.2 GM 的变化影响 GVHD 的发生

20 世纪 70 年代研究发现无菌环境饲养并接受移植小鼠的 aGVHD 症状减少[9]。在小鼠模型中，使用碳青霉烯类抗生素可增加 GVHD 的风险，而卵形芽孢杆菌通过降解多糖改善肠道代谢，减轻 GVHD 严重程度并提高小鼠生存率[10]。Soleimani 等[11]研究指出肠球菌属的优势增殖是发生 aGVHD 的重要危险因素，这与 TRM 和 GVHD 相关死亡率增加相关。研究发现白念珠菌定植可显著增加接受 allo-HSCT 患者 aGVHD 的发生率，其具体机制与肠道细菌加重 GVHD 的机制相似[12]。基于以上机制，益生菌因可调节 GM 平衡而备受关注。这类活性微生物及衍生代谢物可通过优化 GM 结构、加强肠道屏障完整性、调节宿主表观遗传修饰等多种途径恢复 GM 平衡[13]。

2.3 GM 对移植后免疫重建的影响

allo-HSCT 患者常面临较高的 TRM 风险，免疫恢复对患者预后至关重要。先天性免疫（包括单核细胞、中性粒细胞和自然杀伤细胞）在患者接受 allo-HSCT 后几周内便可快速重建；而适应性免疫（B 细胞和 T 细胞）在移植后 3~6 个月，甚至 2 年后方能恢复。移植后的 T 细胞免疫重建主要通过供体的外周扩增和胸腺的从头合成 2 条途径完成；前者是 allo-HSCT 后最初几个月的主要驱动力[14]。移植后 $CD4^+$T 细胞数量较少与感染风险增加、GVHD 的发生发展及治疗相关死亡率增加显著关联，提示感染防控可促进免疫重建[15]。

GM 在 allo-HSCT 后免疫重建中发挥关键调控作用。无菌小鼠模型证实缺乏 GM 可导致造血和免疫功能双重缺陷，髓系细胞中先天免疫细胞群数量减少，提示 GM 可通过促进免疫和造血重建指导免疫细胞的发育[16]。Miltiadous 等[17]在接受 allo-HSCT 患者中发现丹毒科细菌丰度与 $CD4^+$T 细胞重建呈正相关。Staffas 等[18]在 allo-HSCT 后小鼠中发现抗生素所致 GM 耗竭可阻碍造血与淋巴分化，削弱机体清除全身感染的能力；而饮用水中补充蔗糖可部分逆转其造血恢复功能。靶向调控 GM 有望成为促进 allo-HSCT 后免疫重建、降低 GVHD 的新策略。

3 GM 代谢物对 allo–HSCT 后 GVHD 和免疫重建的影响

研究表明 GM 衍生代谢物短链脂肪酸（short chain fatty acid，SCFA）、芳香烃受体（aromatic hydrocarbon receptor，AhR）和胆汁酸（bile acid，BA）等可保护肠上皮细胞免受移植过程损伤，减轻 GVHD 严重程度，其机制与 GM 代谢物对 T 细胞作用有关[19]。

3.1 SCFA

SCFA 包括乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐，通过调节结肠上皮屏障完整性、抑制促炎因子释放、激活免疫调节相关信号通路发挥抗炎与肿瘤预防作用；同时 SCFA 的减少也与 allo-HSCT 后 GVHD 死亡率升高有关[20]。肠道健康依赖 $CD4^+$T 细胞和 $CD8^+$T 细胞的免疫抑制活性。研究发现丁酸盐可显著提高 Lck、Zap70、LAT 等的磷酸化水平，通过 T 细胞受体信号通路增强 $CD8^+$T 细胞的肿瘤杀伤效应，促进 γ 干扰素和肿瘤坏死因子-α 的产生[21]。SCFA 的生物学效应主要依赖于 G 蛋白偶联受体 109A 的参与。将 G 蛋白偶联受体 109A 基因敲除小鼠的 T 细胞移植到受体小鼠中，受体小鼠线粒体氧化磷酸化功能受损、活性氧累积增加，导致活化后的 T 细胞凋亡增加，同种反应性 T 细胞在靶器官的归巢和扩增减少，最终降低受体小鼠的 GVHD 发病率和死亡率；这一过程可被抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸逆转，且不影响 T 细胞的抗肿瘤能力[22]。

SCFA 可促进调节性 T 细胞（regulatory T cell，Treg 细胞）的产生。丁酸盐通过结合 G 蛋白偶联受体 41 和抑制组蛋白脱乙酰酶的活性，促进叉头框（forkhead box，Fox）$p3^+$Treg 细胞的白细胞介素（interleukin，IL）-22 水平，后者可维持肠道稳态，使肠道免受感染和炎症损伤的侵袭[23]。Mathewson 等[24]证实 allo-HSCT 受者肠道中丁酸盐水平显著降低，导致肠上皮细胞组蛋白 H4 乙酰化程度降低。外源性补充丁酸盐可保护肠上皮细胞，减少细胞凋亡，恢复组蛋白 H4 的乙酰化状态，进而降低 GVHD 的严重程度。梭状芽孢杆菌定植可诱导 Treg 细胞产生 IL-22。若 allo-HSCT 后梭状芽孢杆菌丰度减少或消失可导致丁酸盐合成显著减少，最终增加以肠球菌优势为主的患者或小鼠的不良结局风险[25]。

3.2 色氨酸代谢物

内源性色氨酸代谢物通过 AhR 信号轴在肠道免疫稳态的维持中发挥重要作用。研究表明肠道内的共生乳酸杆菌以色氨酸作为能量来源，代谢产生吲哚-3-甲醛，激活 AhR 依赖性 IL-22 通路，促进多种蛋白的分泌，缓解肠上皮细胞屏障功能障碍和炎症损伤[26]。Swimm 等[27]研究表明吲哚-3-甲醛通过Ⅰ型干扰素信号通路发挥作用，减轻清髓性放化疗和 aGVHD 诱发的肠道炎症和组织损伤，同时保留移植物抗白血病反应，提示吲哚-3-甲醛可成为 allo-ASCT 后防治 GVHD 的新选择。吲哚胺 2，3-双加氧酶 1 可催化色氨酸分解为犬尿氨酸而激活 AhR，诱导

Foxp3$^+$Treg 细胞的产生；吲哚胺 2，3-双加氧酶 1 缺陷使细胞内活性氧水平升高，Treg 细胞比例下降，抗氧化剂 N-乙酰半胱氨酸可逆转这种功能障碍，重建免疫耐受，延长 GVHD 患者的生存期[28]。

GM 对免疫检查点抑制剂的调控机制逐渐被揭示。Jia 等[29]报道约翰逊乳杆菌与产孢梭菌的共定植可产生吲哚-3-丙酸，后者通过促进 Tcf7 超级增强子区域的 H3K27 乙酰化（H3K27ac），激活耗竭性 CD8$^+$T 细胞表型，提高免疫检查点抑制剂的抗肿瘤反应。Zhang 等[30]发现益生菌菌株植物乳杆菌 L168 及其代谢物吲哚-3-乳酸可通过增强 H3K27ac 激活树突状细胞中 IL-12a 分泌增强 CD8$^+$T 细胞抗肿瘤活性，并抑制 CD8$^+$T 细胞中血清淀粉样蛋白 A3 的表达，减少肿瘤生长。这些研究结果为细菌介导的抗肿瘤免疫表观遗传机制提供新的见解，为 allo-HSCT 后 GVHD 患者的益生菌治疗提供新的方向。

3.3　BA 衍生物

BA 由胆固醇转化而来，主要参与脂肪的消化和吸收、葡萄糖稳态及能量代谢等多种生理活动。小肠上皮细胞的吸收功能障碍可导致 BA 肠肝循环中断，进而引发水样腹泻，该过程与肠道 GVHD 的腹泻症状密切相关。Lindner 等[31]发现 allo-HSCT 后发生肠道 GVHD 的患者与 BA 吸收不良有关，补充熊脱氧胆酸可通过增加总 BA 水平而降低 GVHD 的相关死亡风险，提示 BA 代谢紊乱是肠道 GVHD 的重要驱动因素。Haring 等[32]在小鼠模型中观察到 allo-HSCT 后发生 aGVHD 小鼠的总 BA 水平显著降低，但熊脱氧胆酸却相对富集，外源性补充牛磺酸去氧胆酸可保护肠道免受促炎性细胞因子诱导的肠道细胞损伤，抑制非造血细胞的抗原呈递，并下调 T 细胞活化，降低 aGVHD 的严重程度，而全身性 T 细胞扩增并未受到影响。

脱氧胆酸是 CD8$^+$T 细胞的负性调节因子，通过增强质膜 Ca^{2+}-ATP 酶活性降低细胞内 Ca^{2+}浓度，抑制 Ca^{2+}-活化 T 细胞的核因子 NFAT2 的信号传导和 CD8$^+$T 细胞的表达。携带脱氧胆酸生物合成基因的 GM 可抑制 CD8$^+$T 细胞效应介导的肿瘤免疫应答，而这种效应在肠道 BA 代谢被干扰时消失[33]。产生 IL-17 的辅助性 T 细胞（helper T cell，Th 细胞）17 是肠道炎症的驱动因素，而 BA 代谢物可通过调节 Th17 细胞和 Treg 细胞的平衡控制肠道炎症。如石胆酸是一种疏水次级胆汁酸，其两种不同衍生物即 3-氧基胆酸和异石胆酸可作为 T 细胞调节剂。3-氧基胆酸通过直接结合 Th17 细胞关键转录因子维甲酸相关孤儿核受体 γt 的配体结合结构域抑制 Th17 的分化；而异石胆酸依赖于保守的非编码序列 3，通过诱导线粒体活性氧的产生，促进 Foxp3 的表达，进而增强 Treg 细胞分化[34]。

4　前景与展望

GM 及其代谢物紊乱失调被认为与 aGVHD 的发展紧密相关，而粪便菌群移植（fecal microbiome transplantation，FMT）旨在通过调节 GM 结构控制肠道炎症。FMT 已成功用于治疗复发性难辨梭菌感染患者，其可显著恢复肠道定植菌抵抗功能，有效率达 70%以上[35]。考虑到肠道 aGVHD 患者的不良预后和有限治疗选择，推测 FMT 可能是恢复 allo-HSCT 患者肠道稳态的潜力策略之一。口服益生菌（主要成分是乳酸杆菌和双歧杆菌）也可恢复 GM 的自然平衡，并使患者恢复正常的营养、生长和健康状况。然而目前临床研究尚未证实口服益生菌对人免疫缺陷患者 GM 重建的疗效。因此，FMT 和口服益生菌疗法虽为肠道 GVHD 提供菌群靶向治疗的新方向，但其有效性和安全性仍需进一步研究验证。

利益冲突：所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

[1] VAN LIER Y F, VOS J, BLOM B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation, the microbiome, and graft-versus-host disease[J]. Gut Microbes, 2023, 15(1): 2178805.

[2] SONG A, SHEN N, GAN C, et al. Exploration of the relationship between intestinal flora changes and gut acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(2): 283–295.

[3] CHANDRASEKARAN P, WEISKIRCHEN S, WEISKIRCHEN R. Effects of probiotics on gut microbiota: An overview[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 6022.

[4] WANG S, YUE X, ZHOU H, et al. The association of intestinal microbiota diversity and outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation: A systematic review and Meta-analysis[J]. Ann Hematol, 2023, 102(12): 3555–3566.

[5] NAKAGAKI M, HAJKOWICZ K, ROBERTS J A, et al. Cause and effect? A review of the impact of antibiotics on the gut microbiome in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2025, 23(10): 863–876.

[6] ANDERSEN S, KENNEDY G, BANKS M, et al. Prebiotic fiber enteral supplementation after allogeneic

transplantation: Feasibility and impact on the microbiome[J]. Blood Adv, 2025, 9(16): 4167–4179.

[7] GAVRIILAKI E, CHRISTOFORIDI M, OURANOS K, et al. Alteration of gut microbiota composition and diversity in acute and/or chronic graft-versus-host disease following hematopoietic stem cell transplantation: A prospective cohort study[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(11): 5789.

[8] PANAHI P, HASHEMIAN A H, PAYANDEH M, et al. Gut microbiota and graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplant patients[J]. Iran J Microbiol, 2024, 16(5): 648–654.

[9] JONES J M, WILSON R, BEALMEAR P M. Mortality and gross pathology of secondary disease in germfree mouse radiation chimeras[J]. Radiat Res, 1971, 45(3): 577–588.

[10] HAYASE E, HAYASE T, MUKHERJEE A, et al. Bacteroides ovatus alleviates dysbiotic microbiota-induced graft-versus-host disease[J]. Cell Host Microbe, 2024, 32(9): 1621–1636.

[11] SOLEIMANI SAMARKHAZAN H, NOURI S, MALEKNIA M, et al. The microbiome in graft-versus-host disease: A tale of two ecosystems[J]. J Transl Med, 2025, 23(1): 832.

[12] VAN DER VELDEN W J, NETEA M G, DE HAAN A F, et al. Role of the mycobiome in human acute graft-versus-host disease[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(2): 329–332.

[13] AHMAD M F, AHMAD F A, ALSAYEGH A A, et al. Probiotics and cancer: Mechanistic insights and organ-specific impact[J]. Biomolecules, 2025, 15(6): 879.

[14] TESHIMA T, BOELENS J J, MATSUOKA K I. Novel insights into GVHD and immune reconstitution after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood Cell Ther, 2023, 6(2): 42–48.

[15] MOUTON W, CONRAD A, ALCAZER V, et al. Distinct immune reconstitution profiles captured by immune functional assays at 6 months post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther, 2023, 29(2): 94. e1–94. e13.

[16] WOLFE A E, MARKEY K A. The contribution of the intestinal microbiome to immune recovery after HCT[J]. Front Immunol, 2022, 13: 988121.

[17] MILTIADOUS O, WATERS N R, ANDRLOVÁ H, et al. Early intestinal microbial features are associated with CD4 T-cell recovery after allogeneic hematopoietic transplant[J]. Blood, 2022, 139(18): 2758–2769.

[18] STAFFAS A, BURGOS DA SILVA M, SLINGERLAND A E, et al. Nutritional support from the intestinal microbiota improves hematopoietic reconstitution after bone marrow transplantation in mice[J]. Cell Host Microbe, 2018, 23(4): 447–457.

[19] MURATORE E, LEARDINI D, BACCELLI F, et al. Nutritional modulation of the gut microbiome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients[J]. Front Nutr, 2022, 9: 993668.

[20] SONG X, LAO J, WANG L, et al. Research advances on short-chain fatty acids in gastrointestinal acute graft-versus-host disease[J]. Ther Adv Hematol, 2024, 15: 20406207241237602.

[21] ZHU X, LI K, LIU G, et al. Microbial metabolite butyrate promotes anti-PD-1 antitumor efficacy by modulating T cell receptor signaling of cytotoxic CD8 T cell[J]. Gut Microbes, 2023, 15(2): 2249143.

[22] DOCAMPO M D, DA SILVA M B, LAZRAK A, et al. Alloreactive T cells deficient of the short-chain fatty acid receptor GPR109A induce less graft-versus-host disease[J]. Blood, 2022, 139(15): 2392–2405.

[23] YANG W, YU T, HUANG X, et al. Intestinal microbiota-derived short-chain fatty acids regulation of immune cell IL-22 production and gut immunity[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 4457.

[24] MATHEWSON N D, JENQ R, MATHEW A V, et al. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease[J]. Nat Immunol, 2016, 17(5): 505–513.

[25] STEIN-THOERINGER C K, NICHOLS K B, LAZRAK A, et al. Lactose drives Enterococcus expansion to promote graft-versus-host disease[J]. Science, 2019, 366(6469): 1143–1149.

[26] CAO J, BAO Q, HAO H. Indole-3-carboxaldehyde alleviates LPS-induced intestinal inflammation by inhibiting ROS production and NLRP3 inflammasome activation[J]. Antioxidants (Basel), 2024, 13(9): 1107.

[27] SWIMM A, GIVER C R, DEFILIPP Z, et al. Indoles derived from intestinal microbiota act via type I interferon signaling to limit graft-versus-host disease[J]. Blood, 2018, 132(23): 2506–2519.

[28] JU J M, NAM G, LEE Y K, et al. IDO1 scavenges reactive oxygen species in myeloid-derived suppressor cells to prevent graft-versus-host disease[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2021, 118(10): e2011170118.

[29] JIA D, WANG Q, QI Y, et al. Microbial metabolite enhances immunotherapy efficacy by modulating T cell stemness in pan-cancer[J]. Cell, 2024, 187(7): 1651–1665.

（下转第 139 页）