



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.250177

http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250177

China Journal of General Surgery, 2025, 34(5):996-1011.

· 基础研究 ·

肝移植围手术期皮肤葡萄球菌属变化与终末期肝病患者 瘙痒症状的相关性研究

汪天胤^{1, 2, 3}, 朱毅^{1, 2, 3}, 李珮婷⁴, 向旭昱^{1, 2, 3}, 明英姿^{1, 2, 3}

(中南大学湘雅三医院 1. 器官移植中心 2. 国家卫生健康委员会移植医学转化研究重点实验室 4. 烧伤整形外科, 湖南长沙 410013; 3 湖南省传染病临床研究中心, 湖南长沙 410013)

摘要

背景与目的: 终末期肝病 (ESLD) 患者常伴有顽固性皮肤瘙痒, 严重影响生活质量。尽管瘙痒缓解常被归因于肝移植后胆红素水平的恢复, 但皮肤菌群在瘙痒发生中的作用尚未明确。本研究旨在探讨 ESLD 患者肝移植围手术期间皮肤微生态的动态变化及其与瘙痒症状的相关性。

方法: 纳入 2022—2023 年中南大学湘雅三医院器官移植中心 15 例 ESLD 患者, 分别于肝移植术前、术后第 7 天及第 30 天采集小腿前区皮肤拭子; 同时采集 15 名健康对照者同部位皮肤样本, 采用 16S rRNA 测序分析菌群构成。同期评估瘙痒视觉模拟评分 (VAS), 并检测相关血清学指标, 分析菌群变化与瘙痒程度及肝功能之间的相关性。

结果: ESLD 患者皮肤菌群 β 多样性显著异常, 葡萄球菌属相对丰度显著升高 ($LDA > 4$), 并与瘙痒 VAS 评分高度正相关 ($r = 0.93$, $P_{adj} = 3.08 \times 10^{-15}$)。术后第 7 天患者菌群 α 多样性下降、葡萄球菌属短暂激增, 至第 30 天随瘙痒缓解逐步恢复至接近健康人水平。进一步分析显示, 葡萄球菌属丰度与丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸转移酶、总胆红素、直接胆红素、总胆汁酸、国际标准化比值呈正相关, 与白蛋白呈负相关 (均 $P_{adj} < 0.05$), 且其丰度在中重度瘙痒患者 (VAS 评分 > 5) 中显著升高。

结论: ESLD 患者在肝移植围手术期皮肤微生态明显紊乱, 其中葡萄球菌属的异常增殖可能参与瘙痒的发生与加重。调控皮肤菌群, 尤其是针对葡萄球菌属的干预, 可能为改善 ESLD 患者瘙痒症状提供新策略。

关键词

肝移植; 终末期肝病; 瘙痒症; 皮肤; 葡萄球菌属

中图分类号: R657.3

Perioperative skin *Staphylococcus* dynamics and their association with pruritus in end-stage liver disease patients undergoing liver transplantation

WANG Tianyin^{1,2,3}, ZHU Yi^{1,2,3}, LI Peiting⁴, XIANG Xuyu^{1,2,3}, MING Yingzi^{1,2,3}

(1. Transplantation Center 2. Key Laboratory of Translational Research in Transplantation Medicine of National Health Commission 4. Department of Burn and Plastic Surgery, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China; 3. Clinical Research Center for Infectious Diseases in Hunan Province, Changsha 410013, China)

收稿日期: 2025-03-26; 修订日期: 2025-05-22。

作者简介: 汪天胤, 中南大学湘雅三医院主治医师, 主要从事肝脏疾病方面的研究 (朱毅为共同第一作者)。

通信作者: 明英姿, Email: mingyz_china@csu.edu.cn

Abstract

Background and Aims: Patients with end-stage liver disease (ESLD) frequently experience persistent pruritus, which significantly impairs their quality of life. Although relief of pruritus after liver transplantation is often attributed to the normalization of bilirubin levels, the role of skin microbiota in developing pruritus remains unclear. This study aimed to investigate the dynamic changes in skin microbiota during the perioperative period of liver transplantation in ESLD patients and to explore their association with pruritic symptoms.

Methods: Fifteen ESLD patients treated in the Third Xiangya Hospital between 2022 and 2023 were enrolled and skin swabs were collected from the anterior tibial region at three time points: before liver transplantation and on postoperative days 7 and 30. Skin samples from 15 age-matched healthy controls were collected at the same anatomical site. Microbial composition was analyzed using 16S rRNA sequencing. Meanwhile, pruritus severity was assessed using a visual analogue scale (VAS), and multiple serological indicators were measured to evaluate correlations between microbiota changes, pruritus severity, and liver function parameters.

Results: Compared with healthy controls, ESLD patients exhibited significantly altered β -diversity in skin microbiota and an increased relative abundance of *Staphylococcus* (LDA>4), which was strongly correlated with VAS scores for pruritus ($r=0.93$, $P_{adj}=3.08\times 10^{-15}$). On postoperative day 7, α -diversity decreased, and *Staphylococcus* abundance peaked, then gradually normalized by day 30 as pruritus improved. Further analysis revealed that *Staphylococcus* abundance was positively correlated with alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, total bilirubin, direct bilirubin, total bile acids, and international normalized ratio, and negatively correlated with albumin (all $P_{adj}<0.05$). Notably, *Staphylococcus* levels were significantly higher in patients with moderate to severe pruritus (VAS score>5).

Conclusion: ESLD patients demonstrate marked dysbiosis of the skin microbiota during the perioperative period of liver transplantation, characterized by an abnormal proliferation of *Staphylococcus*, which may contribute to the development and exacerbation of pruritus. Targeting the skin microbiome, particularly interventions against *Staphylococcus*, may offer a novel therapeutic strategy for alleviating pruritus in ESLD patients.

Key words

Liver Transplantation; End-Stage Liver Disease; Pruritus; Skin; *Staphylococcus*

CLC number: R657.3

随着肝移植手术技术的快速发展,终末期肝病(end-stage liver disease, ESLD)患者的长期生存率与生活质量均得到了显著提高^[1]。然而,在各个国家的肝移植手术中仍然存在着供体短缺^[2]、等待供体时间漫长^[3]、甚至部分患者无法获得移植机会的问题^[4]。严重的皮肤瘙痒困扰着大部分ESLD患者^[5],这种瘙痒症状显著降低了患者的生活质量,干扰其正常的睡眠,极大增加了患者的心理负担^[6],且持续的抓挠行为还可造成皮肤破损,增加患者术后伤口感染及继发性细菌感染风险,进一步延长住院时间,对术后康复造成严重负面影响^[7-8]。现有研究^[9-10]普遍认为血清胆汁酸水平升高

以及溶血磷脂酶自分泌蛋白等瘙痒调节因子的异常表达是导致ESLD患者皮肤瘙痒的重要病理机制,但在临床实践中这些因素并不能解释不同患者瘙痒程度存在明显差异的现象。因此,亟需寻找其他潜在的新型瘙痒调节因素与机制。

皮肤是人体最大的器官^[11],其表面含有极其丰富的微生物群^[12],正常情况下微生物通过调节皮肤屏障及免疫微环境来抵御疾病^[13],当其稳态失调时也可促进疾病的进展^[14-15]。近年来的研究表明,皮肤常驻菌群不仅是屏障生态系统的重要组成部分,还可通过毒素、蛋白酶和代谢产物直接触发瘙痒相关的免疫-神经通路。Nakamura等^[16]首

先发现金黄色葡萄球菌分泌的 δ -毒素可诱导肥大细胞脱颗粒并激活感觉神经末梢,产生显著过敏及瘙痒反应。随后,Deng等^[17]证实金黄色葡萄球菌的丝氨酸蛋白酶V8是引发自发性瘙痒的关键介质。这些研究均提示特定皮肤菌群的异常增殖可能是多种代谢-免疫疾病瘙痒的共同驱动因素。而对于肝病患者,其常见的瘙痒部位常见于四肢^[18],而小腿前区处衣物摩擦接触较少^[19]、皮脂腺密度较低^[20],不易受到外界及自身的干扰。

故本研究据此提出假设:ESLD患者皮肤中葡萄球菌属的异常增殖可能诱发或加剧瘙痒。为检验该假设,本研究对接受肝移植的ESLD患者围手术期小腿前区皮肤开展16S rRNA高通量测序,并结合临床瘙痒视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)评分及多项血清学指标进行相关性分析,旨在阐明皮肤菌群在ESLD患者围手术期瘙痒的发生与进展中的潜在调控作用。

1 材料与方法

1.1 临床资料

本研究纳入了2022—2023年中南大学湘雅三医院器官移植中心的15例行肝移植的ESLD患者(样本量根据既往皮肤菌群相关16S rRNA测序研究确定^[21-26]),ESLD通过临床血清学、影像学及肝硬化失代偿期临床症状来确定,失代偿期被定义为既往有食管胃底静脉曲张出血、腹水、肝性脑病或黄疸的患者。所有患者均排除了原发性硬化性胆管炎和原发性胆汁性胆管炎、熊去氧胆酸服用史、糖尿病史、恶性肿瘤病史、近6个月使用护肤品、原发性皮肤病(如特应性皮炎、银屑病等)及既往皮肤过敏或手术史,具体流程图如图1所示。围术期所有患者均遵循2024年亚太肝病研究协会肝移植指南^[27]:术前1 h静脉注射哌拉西林/他唑巴坦(4.5 g)1次。在通过血清学检查、引流液培养、血培养及器官灌洗液二代测序技术检测明确患者不存在感染风险的基础上,于术后48 h内停用抗生素。移植后免疫抑制方案统一为他克莫司0.1 mg/(kg·d)(1次/12 h,维持谷浓度8~12 ng/mL)、吗替麦考酚酯胶囊1 g/d(1次/12 h)及甲泼尼龙(30 mg/d起始,每天递减5 mg,最终维持10 mg/d)。

在中南大学湘雅三医院门诊招募了按照年龄匹配的健康对照(HC)组志愿者,HC组无任何慢性疾病,包括皮肤病或糖尿病等,无任何慢性药

物服用史,近6个月无抗生素使用史,且与ESLD患者同时期进行样本采集。纳入病例均征得患者本人或家属及志愿者本人的同意并签署知情同意书,并被告知其临床数据和皮肤样本的测序数据将用于研究目的。该研究已获得中南大学湘雅三医院伦理委员会的批准(审批号:No.22207),并按照赫尔辛基宣言进行。

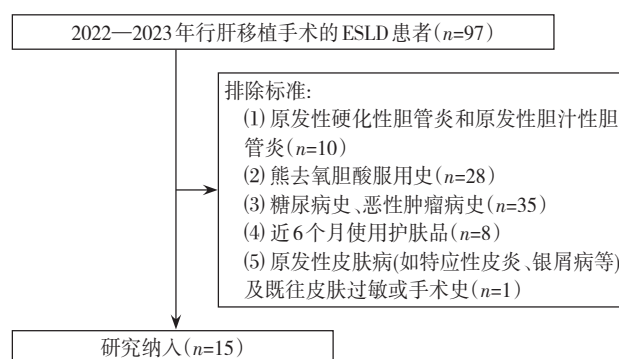


图1 患者纳入和排除流程图

Figure 1 Flowchart of patient inclusion and exclusion

1.2 方法

1.2.1 样本采集 所有患者在肝移植术前、术后第7天及术后第30天收集小腿前区的皮肤拭子样本,空腹抽血用于终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分和其他血清学指标检测。在样本采集前24 h避免洗澡,整个围手术期避免使用皮肤消毒剂或化妆品。使用无菌拭子从皮肤上收集拭子样本,皮肤拭子采集均在恒温恒湿环境中完成,患者在 $(24 \pm 2)^\circ\text{C}$ 、相对湿度 $(50 \pm 10)\%$ 的空调环境中静坐15 min以实现皮肤微环境平衡^[28]。用于采样的拭子首先在 4°C 下浸入预冷的灭菌缓冲液(0.15 mol/L NaCl+0.1% Tween 20)。以非重叠方式在小腿前区 4 cm^2 面积上轻轻垂直擦拭2次,中等压力,速度约 $1\sim 2\text{ cm/s}$ ^[29]。剪断棉签头后放入2 mL灭菌离心管,并立即在液氮中冷冻15 min,然后储存在 -80°C 直至进一步处理。

1.2.2 微生物测序与分析 所有样本采用Magnetic Soil and Stool DNA Kit (TIANGEN, 北京, 上海)试剂盒进行DNA提取,经过质量和浓度检测后,使用带有barcode的特异引物(341F: CCT AYG GGR BG CAS CAG, 806R: GGA CTA CNN GGT ATC TAA T)扩增细菌16S核糖体基因的V3~V4超变区,在NovaSeq 6000平台(Illumina, San Diego, CA, USA)上测序。通过QIIME 2 (Version: 2023.09)^[30]软件中的DADA2方法将测序序列聚类

为扩增子序列变体 (amplicon sequence variant, ASV), 然后基于 Silva 138 数据库对每个 ASV 进行注释。使用 R 语言软件包 “MicrobiotaProcess” (1.13.2.994) [31] 进行 α 多样性分析、 β 多样性分析、物种丰度分析和可视化, 其中 α 多样性指标使用 Wilcoxon 秩和检验比较, β 多样性通过 Bray-Curtis 距离评估, 并使用置换多因素方差分析 (permutational MANOVA, PERMANOVA) 来识别两组之间的差异。线性判别分析效应大小 (linear discriminant analysis effect size, LEfSe) 用于发现不同组别间的差异微生物, 筛选条件为线性判别分析 (linear discriminant analysis, LDA) 得分 >4 。

1.2.3 瘙痒评分测定 采用 VAS 对瘙痒水平进行评估, VAS 评分由 1 个长约 10 cm 的标尺组成, 两端分别记为 0 分端 (无瘙痒) 和 10 分端 (难以忍受的瘙痒)。评估过程由 2 位医师独立进行, 采用单盲设计。将得分 ≥ 5 的患者定义为中重度瘙痒组, 得分 <5 的患者定义为轻度瘙痒组。

1.3 统计学处理

数据由 GraphPad Prism 10 软件进行分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间的比较采用独立样本 t 检验及单因素方差分析; 计数资料以例数 (百分比) [n (%)] 表示, 组间采用双尾 Fisher 精确检验; Pearson 相关性分析用于评估微生物群与临床数据之间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义; 在多重检验中采用 Benjamini-Hochberg 标准错误发现率 (FDR-BH) 校正, 并将校正后显著性阈值设定为 $P_{adj} < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般资料

ESLD 组与 HC 组的性别、年龄、体质量指数 (BMI) 以及吸烟饮酒史方面差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 所有 ESLD 组患者病因均为乙型肝炎肝硬化, 因此两组丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、天门冬氨酸转移酶 (AST)、总胆红素 (TBIL)、直接胆红素 (DBIL)、总胆汁酸 (TBA)、白蛋白 (ALB)、肌酐 (Cre)、国际标准化比值 (INR)、血红蛋白 (Hb)、白细胞 (WBC)、血小板 (PLT) 等指标差异明显 (均 $P < 0.05$) (表 1)。ESLD 组患者使用 VAS 评分进行患者瘙痒程度评估。MELD 评分与 VAS 评分之间无明显相关性 ($r=0.381\ 3$, $P=0.160\ 9$), 这可能是由于两种指标的病例通路差异

和评估标准差异所导致 [32-33]。

表 1 ESLD 组和 HC 组的一般资料 ($n=15$)
Table 1 Baseline characteristics of the ESLD and HC groups ($n=15$)

项目	HC 组	ESLD 组	P
性别[n(%)]			
男	14(93.30)	14(93.30)	1.000 0
女	1(6.70)	1(6.70)	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.93 $\pm$ 7.87	46.47 $\pm$ 7.87	0.229 2
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.73 $\pm$ 2.28	24.43 $\pm$ 3.27	0.108 8
吸烟史[n(%)]	2(13.30)	4(26.70)	0.650 0
饮酒史[n(%)]	5(33.30)	3(20.00)	0.680 0
ALT(U/L, $\bar{x} \pm s$)	23.00 $\pm$ 6.55	63.93 $\pm$ 18.37	$<0.000\ 1$
AST(U/L, $\bar{x} \pm s$)	20.53 $\pm$ 5.54	107.60 $\pm$ 32.53	$<0.000\ 1$
TBIL(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	14.80 $\pm$ 2.73	395.50 $\pm$ 90.72	$<0.000\ 1$
DBIL(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.01 $\pm$ 1.31	297.80 $\pm$ 100.40	$<0.000\ 1$
TBA(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.69 $\pm$ 2.21	214.20 $\pm$ 47.78	$<0.000\ 1$
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	45.35 $\pm$ 2.67	28.39 $\pm$ 3.63	$<0.000\ 1$
Cre(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	60.60 $\pm$ 12.18	97.20 $\pm$ 53.66	0.015 6
INR($\bar{x} \pm s$)	1.15 $\pm$ 0.22	2.27 $\pm$ 0.31	$<0.000\ 1$
Hb(g/L, $\bar{x} \pm s$)	151.80 $\pm$ 14.05	88.53 $\pm$ 15.14	$<0.000\ 1$
WBC($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	5.82 $\pm$ 1.16	11.42 $\pm$ 2.73	$<0.000\ 1$
PLT($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	241.70 $\pm$ 66.54	72.47 $\pm$ 36.40	$<0.000\ 1$
MELD 评分($\bar{x} \pm s$)	—	27.20 $\pm$ 5.23	—
VAS 评分($\bar{x} \pm s$)	—	5.27 $\pm$ 2.09	—

2.2 ESLD 患者皮肤菌群构成显著改变

利用 16S rRNA 测序技术, 对 ESLD 组患者和 HC 组的小腿前区皮肤菌群落差异进行了深入分析, 稀释曲线分析显示, 表明两组样本测序深度足够, 趋于饱和状态 (图略)。尽管 α 多样性指数在两组之间无明显差异 (图 2A), 但维恩图表明 349 个 ASV 为两组所共有, HC 组独有 2 875 个 ASV, ESLD 组独有 3 317 个 ASV (图 2B), 提示两组皮肤菌群落构成存在明显差异, 但每个样本的平均 ASV 数并无明显差异 (图 2C)。在属和门水平上的物种组成上, 两组之间优势菌群组成比例存在明显差异 (图 2D), 主坐标分析 (principal coordinates analysis, PCoA) 进一步支持了这一观点, 两组样本间菌群结构差异明显, 呈现较为清晰的区分 (图 3A)。LEfSe 分析进一步明确, 变形菌门 (Proteobacteria) 及其相关属在 HC 组显著富集, 而厚壁菌门 (Firmicutes) 及其相关属在 ESLD 组显著富集 (图 3B)。以上结果明确表明, ESLD 组患者小腿前区皮肤菌群落与 HC 组存在显著差异, 皮肤微生物生态被重塑。

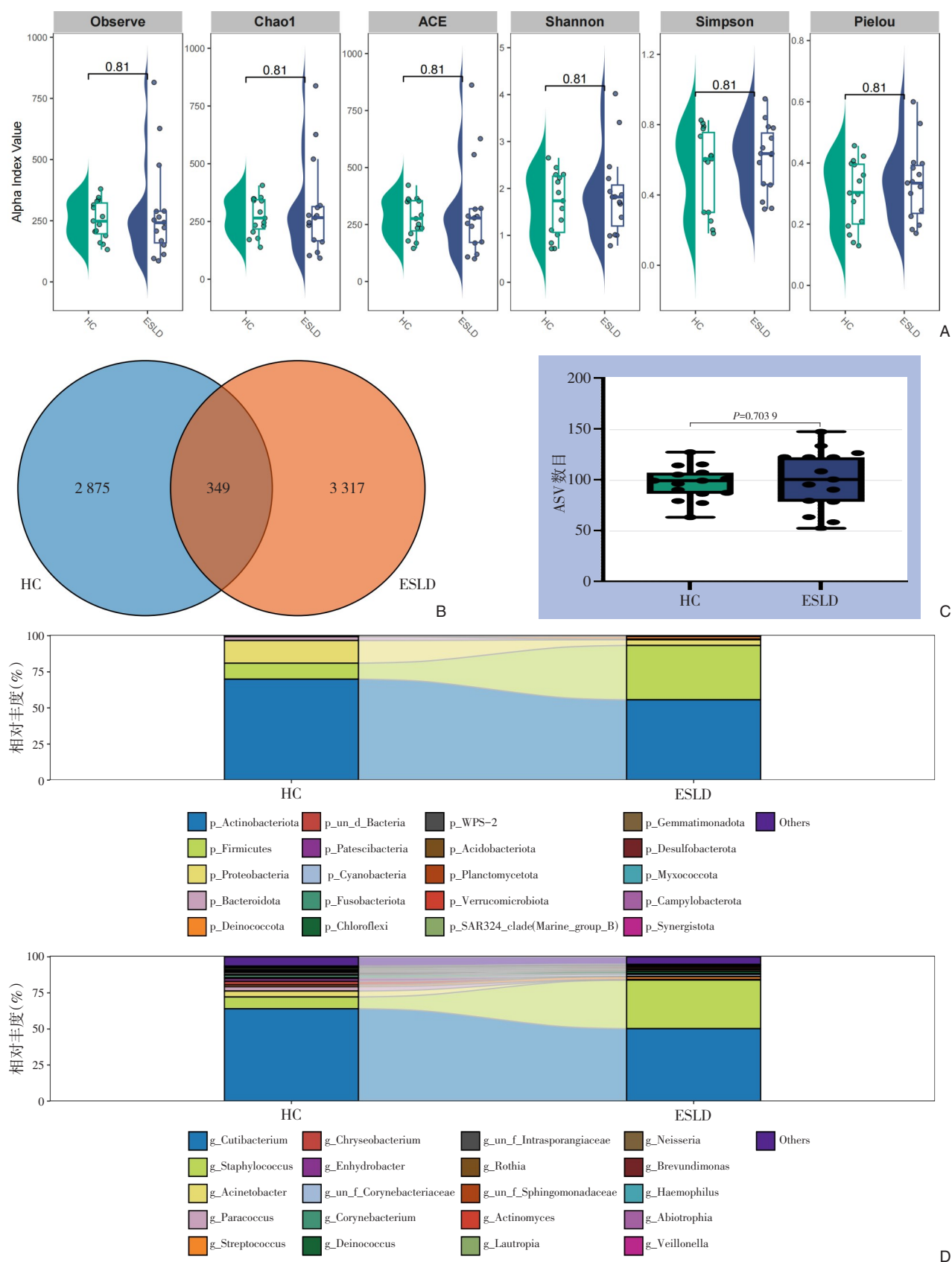


图2 HC组与ESLD组皮肤微生物群的组成特征 A: α 多样性指标 ($P_{adj} > 0.05$); B: 两组ASV的韦恩图; C: 每例样本ASV数目比较; D: 两组门和属水平的前20个菌群的相对丰度组成

Figure 2 Composition characteristics of the skin microbiota in the HC and ESLD groups A: α -diversity indices ($P_{adj} > 0.05$); B: Venn diagram of ASVs shared between the two groups; C: Comparison of ASV counts per sample; D: Relative abundance of the top 20 taxa at the phylum and genus levels in both groups

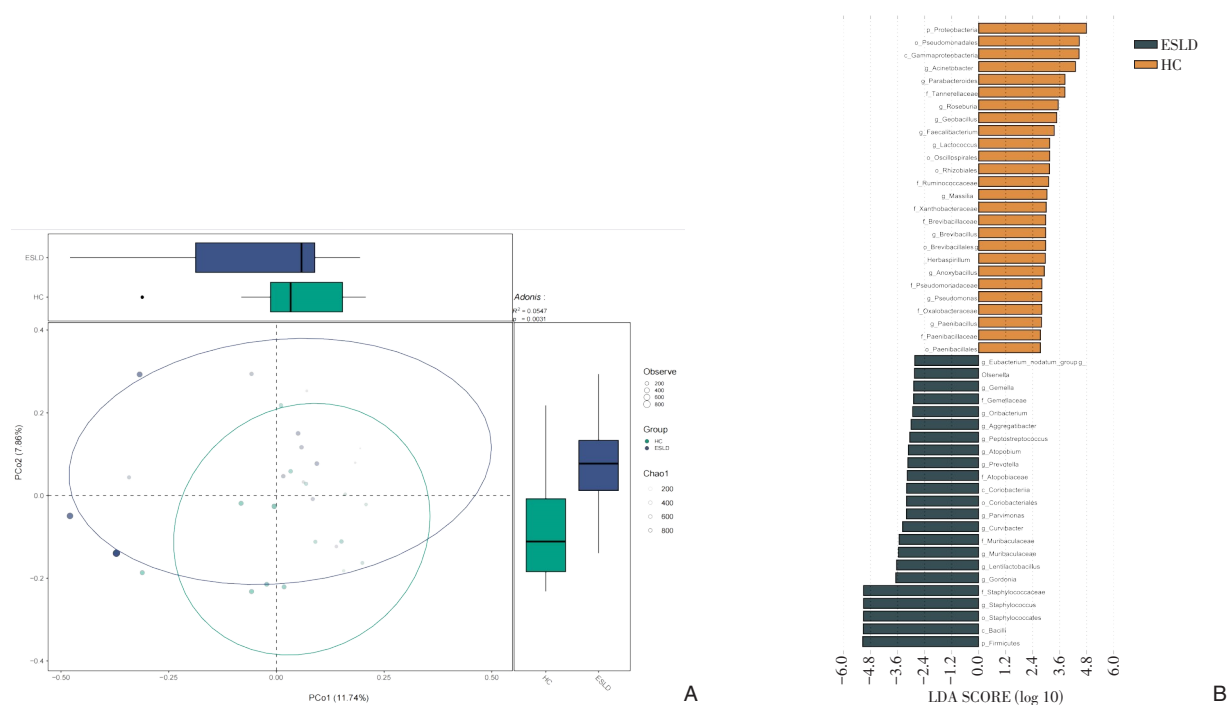


图3 HC组与ESLD组皮肤微生物群的结构差异 A: 基于Bray-Curtis距离的PCoA [每个点代表1个样本; 点的大小与该样本观测到的ASV数量成比例, ESLD组为蓝色, HC组为绿色; 椭圆表示组内95% CI; PERMANOVA (Adonis检验)显示两组整体分布显著分离 ($R^2=0.0547$, $P=0.0031$); 坐标轴两侧的箱线图展示PCo1和PCo2得分的分布]; B: LEfSe分析 (LDA得分 >4 , $P<0.05$) 鉴定两组间丰度差异显著的菌群[橙色条表示在HC组中富集的分类单元, 深青色条表示在ESLD患者中富集的分类单元; 分类等级通过前缀表示: p_ (门)、c_ (纲)、o_ (目)、f_ (科)和g_ (属)]

Figure 3 Structural differences in the skin microbiota between the HC and ESLD groups A: PCoA based on Bray-Curtis distances [Each point represents one sample; point size is proportional to the observed ASV count. Samples from the ESLD group are shown in blue, and those from the HC group in green. Ellipses indicate the 95% CIs within each group. PERMANOVA (Adonis test) revealed a significant overall separation between groups ($R^2=0.0547$, $P=0.0031$). Box plots adjacent to the axes show the distributions of PCo1 and PCo2 scores]; B: LEfSe analysis (LDA score >4 , $P<0.05$) identified taxa with significantly different abundances between the two groups [Orange bars indicate taxa enriched in healthy controls, while dark teal bars indicate taxa enriched in ESLD patients. Taxonomic ranks are denoted by prefixes: p_ (phylum), c_ (class), o_ (order), f_ (family), and g_ (genus)]

2.3 肝移植围手术期ESLD患者皮肤菌群变化图谱

后续进一步对ESLD患者在接受肝移植手术后第7天 (LTR_D7) 和第30天 (LTR_D30) 的小腿前区皮肤菌群进行了围手术期动态监测。所有组中每个样本平均获得 ($65\,504 \pm 12\,851$) 条序列, 稀释曲线分析显示, 表明各组测序深度均足够充分 (图略)。α多样性指数比较显示, LTR_D7组皮肤菌群多样性明显降低, 但LTR_D30组有所恢复 (图4A)。韦恩图分析进一步说明ESLD组、LTR_D7组、LTR_D30组及HC组间微生物群落的构成存在明显差异, 仅有少数ASV在所有时间点共有 (图4B)。每例单独患者的ASV数量分析同样证实, LTR_D7组菌群物种明显减少 ($P<0.01$), LTR_D30组明显回升 ($P<0.01$) (图4C)。LTR_D7组和LTR_D30组优势菌群组成较术前明显变化, 部

分优势菌属和门的比例发生明显波动 (图4D)。且LTR_D7组的菌群组成明显不同于ESLD组和HC组, 而LTR_D30组菌群构成趋于接近HC组 (图5A), 表明菌群随时间渐趋于稳态。LEfSe分析进一步明确, LTR_D7组富集葡萄球菌属 (*g_Staphylococcus*)、芽孢杆菌纲 (*c_Bacilli*) 及嗜盐菌属 (*g_Peptoniphilus*) (LDA >4.0) 等有害菌群, 而LTR_D30组则呈现 *g_Staphylococcus* 相对丰度的显著降低 (图5B)。以上结果表明肝移植手术显著影响ESLD患者的皮肤菌群结构, 并在术后不同时间节点表现出动态变化, 呈现出“α多样性急降-革兰阳性葡萄球菌爆发”的紊乱期, 至术后1个月逐渐恢复至正常皮肤菌群的稳态结构, 这可能与患者临床皮肤瘙痒症状相关。

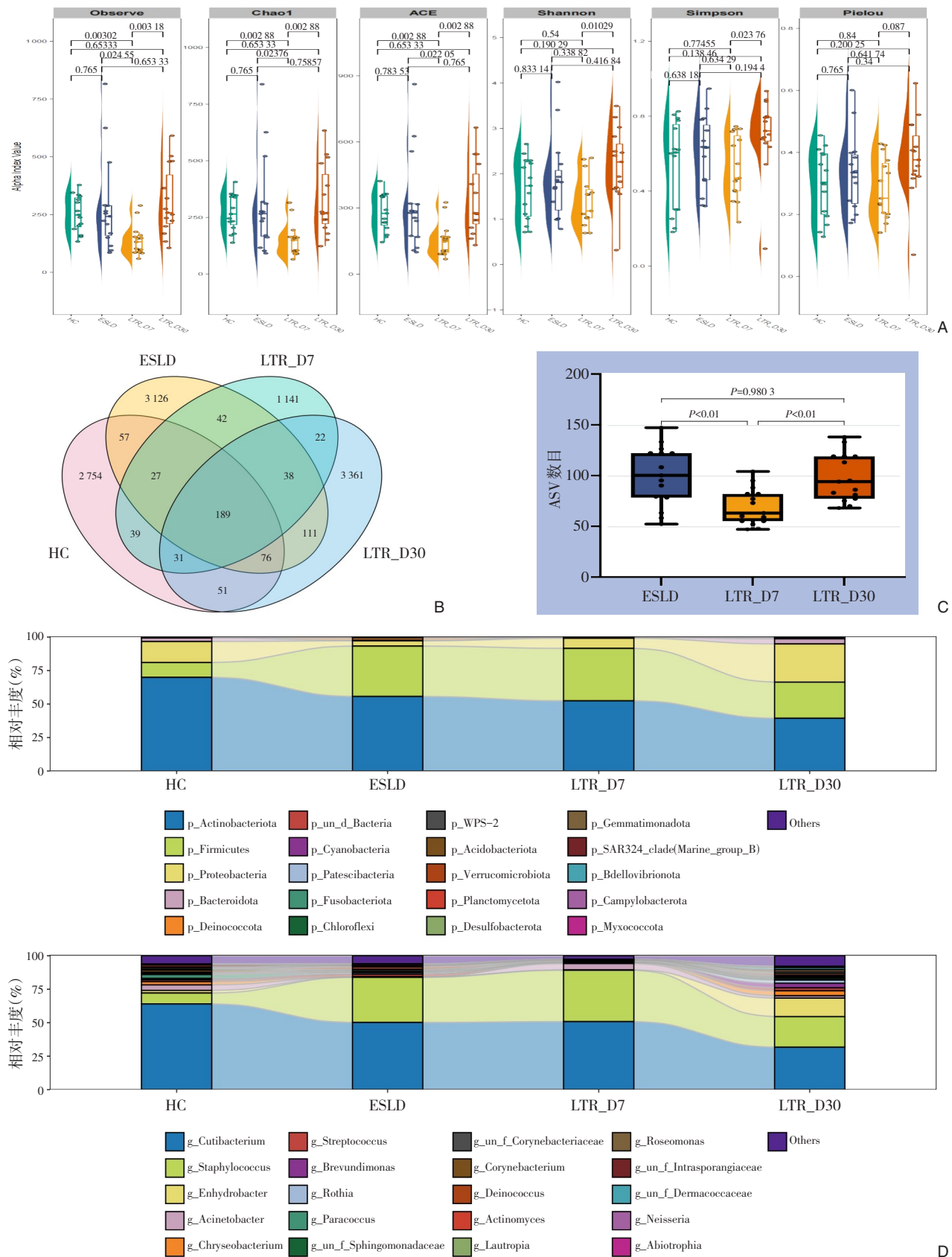


图 4 各组皮肤微生物群的组成特征 A: α 多样性指标; B: 各组所共有的 ASV 的韦恩图; C: 每例样本 ASV 数目比较; D: 各门和属水平的前 20 个菌群的相对丰度组成

Figure 4 Composition characteristics of the skin microbiota across all groups A: α -diversity indices; B: Venn diagram of shared ASVs among the groups; C: Comparison of ASV counts per sample in each group; D: Relative abundance of the top 20 taxa at the phylum and genus levels in each group

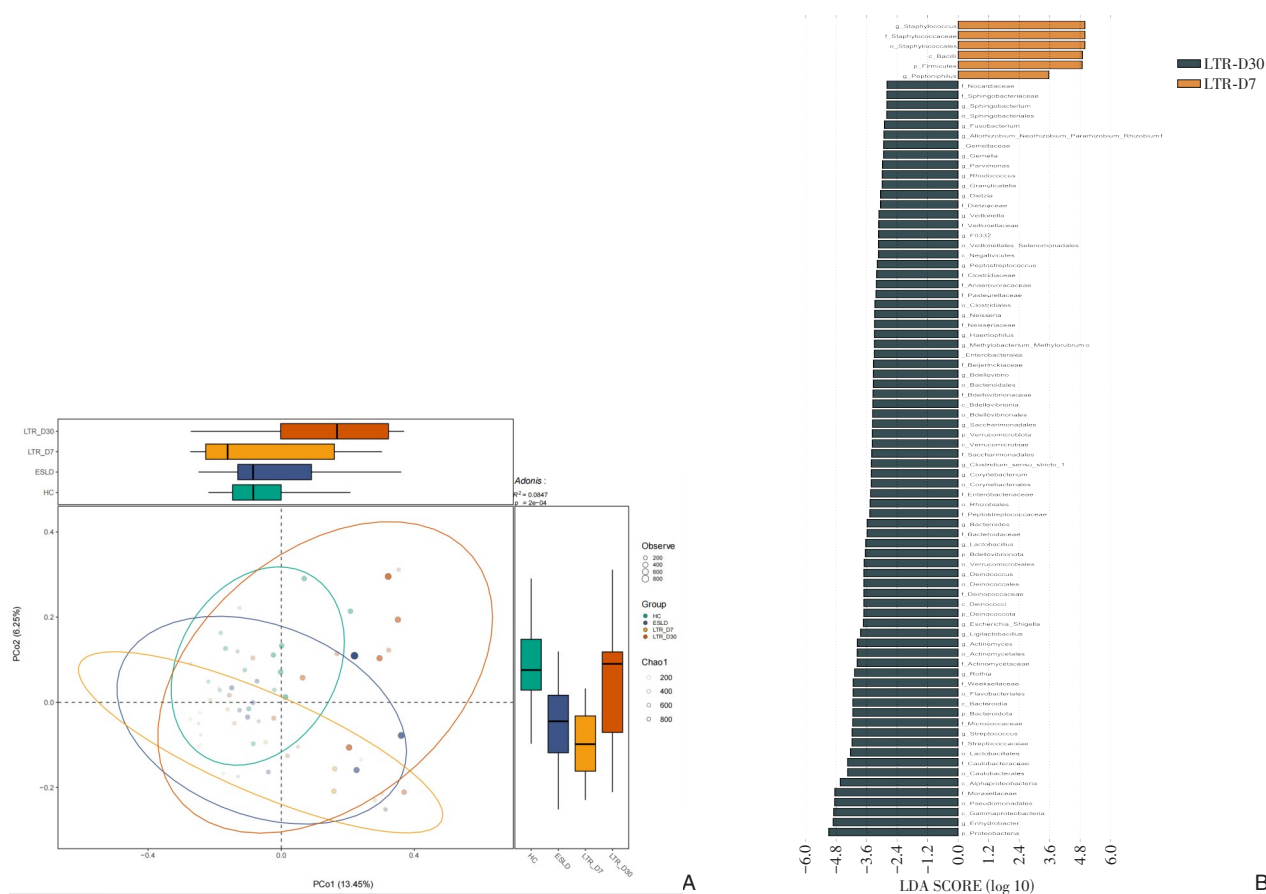


图5 各组皮肤微生物群的结构差异 A: 基于Bray-Curtis距离的PCoA [每个点代表1个样本; 点大小与观测到的ASV数量成比例; HC组为绿色, ESLD组为蓝色, LTR_D7组为橙色, LTR_D30组为深青色; 椭圆表示各组95% CI; PERMANOVA (Adonis 检验) 显示组间整体分布显著分离 ($R^2=0.0847$, $P=0.0002$); 坐标轴两侧的箱线图展示PCo1和PCo2得分的分布]; B: LefSe分析 (LDA得分 >4 , $P<0.05$) 鉴定了LTR_D7组 (橙色) 与LTR_D30组 (深青色) 之间丰度差异显著的分类单元[分类等级通过前缀表示: p_ (门)、c_ (纲)、o_ (目)、f_ (科)、g_ (属)]

Figure 5 Structural differences in the skin microbiota across groups A: PCoA based on Bray-Curtis distances [Each point represents one sample; point size is proportional to the observed ASV count. Samples are color-coded by group: green for HC, blue for ESLD, orange for LTR_D7, and dark teal for LTR_D30. Ellipses indicate the 95% confidence intervals within each group. PERMANOVA (Adonis test) revealed a significant overall separation among groups ($R^2=0.0847$, $P=0.0002$). Box plots adjacent to the axes display the distributions of PCo1 and PCo2 scores]; B: LefSe analysis (LDA score >4 , $P<0.05$) identified taxa with significantly different relative abundances between the LTR_D7 group (orange) and the LTR_D30 group (dark teal) [Taxonomic ranks are denoted by prefixes: p_ (phylum), c_ (class), o_ (order), f_ (family), and g_ (genus)]

2.4 肝移植使葡萄球菌属及瘙痒评分向HC组恢复

结合之前的测序数据, 进一步探讨了HC组与ESLD组相比显著富集的皮肤菌群, 以及LTR_D30组较LTR_D7组显著减少的菌之间的交集情况。结果表明, 共同交集的5个微生物群菌属于厚壁菌门的葡萄球菌属 (图6A)。进一步分析各组中每例患者的葡萄球菌属的相对丰度, 相较于HC组, ESLD组中葡萄球菌属明显增加 ($P<0.01$), 在LTR_D7组中, 该属丰度进一步显著升高 ($P<0.0001$), 而在LTR_D30组中开始则明显下降 ($P<0.01$), 逐渐回

落至接近HC组的水平 (图6B)。此外, 对每例ESLD患者肝移植围手术期的葡萄球菌属相对丰度进行追踪, 发现尽管在LTR_D7时存在上升后下降的波动情况, 但在LTR_D30表现出了一致的下降趋势 (图6C)。对这些患者的瘙痒评分进行围手术期的追踪也得到了一致的结果 (图6D)。上述研究结果提示, 皮肤微生态中的葡萄球菌属可能是ESLD患者肝移植围手术期中的一种重要皮肤菌群, 其相对丰度的升高可能与皮肤瘙痒的程度密切相关。

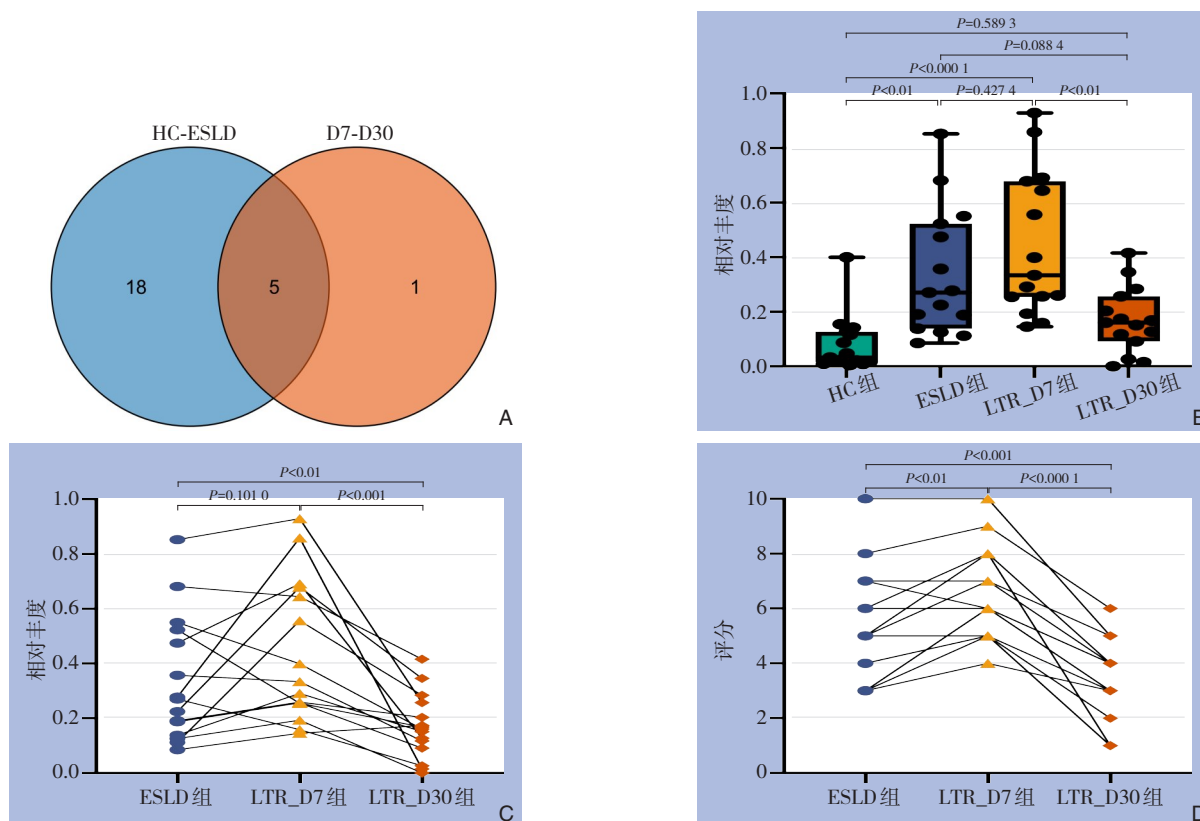


图6 差异皮肤菌群和瘙痒评分的变化趋势 A: 韦恩图显示差异菌群的重叠情况; B: 葡萄球菌属在各组中的相对丰度; C: 各ESLD患者不同时间点葡萄球菌属相对丰度配对折线图; D: 各ESLD患者不同时间点的瘙痒VAS评分配对折线图

Figure 6 Trends in differential skin microbiota and pruritus scores A: Venn diagram showing the overlap of differential taxa; B: Relative abundance of *Staphylococcus* across different groups; C: Paired line plot of *Staphylococcus* relative abundance in individual ESLD patients at different time points; D: Paired line plot of pruritus VAS scores in individual ESLD patients at different time points

2.5 葡萄球菌属丰度显著关联ESLD患者皮肤瘙痒程度

为了深入研究ESLD患者肝移植围手术期的皮肤瘙痒评分与皮肤差异菌群的关系,对差异菌群与瘙痒评分做了相关性分析,在分析的多个菌属中,仅葡萄球菌属($r=0.93$, $P_{adj}=3.08e-15$)与患者的瘙痒评分呈现明显正相关,其余分析的菌属均未表现出明显相关性(均 $P_{adj}>0.05$)(图7),这一结果提示,葡萄球菌属可能是肝移植围手术期瘙痒程度的唯一强关联菌群标志。根据瘙痒评分将ESLD组患者分为中重度瘙痒组和轻度瘙痒组,分别分析两组患者肝移植围手术期中葡萄球菌属的丰度差异。结果显示,无论是在术前的ESLD组还是LTR_D7组,中重度瘙痒组患者的葡萄球菌属丰度均明显高于轻度瘙痒组(均 $P<0.05$)(图8)。综

上所述,葡萄球菌属可能在ESLD患者的皮肤瘙痒症状发生和进展中发挥重要作用,具有潜在的临床预测价值。

2.6 葡萄球菌属丰度与临床血清学指标相关

最后,对葡萄球菌属与患者各项血清学临床指标的相关性进行了分析,结果显示,葡萄球菌属的相对丰度与各项指标间均无明显相关性(均 $P_{adj}>0.05$)(图9)。考虑到术后第7天仍处于急性术后损伤阶段,将LTR_D7组排除后发现葡萄球菌属相对丰度与ALT($r=0.53$, $P_{adj}=0.00649$)、AST($r=0.44$, $P_{adj}=0.02794$)、TBIL($r=0.63$, $P_{adj}=0.00073$)、DBIL($r=0.66$, $P_{adj}=0.00073$)、TBA($r=0.63$, $P_{adj}=0.00073$)、ALB($r=-0.4$, $P_{adj}=0.04442$)和INR($r=0.51$, $P_{adj}=0.00911$)呈现明显相关性(图10)。

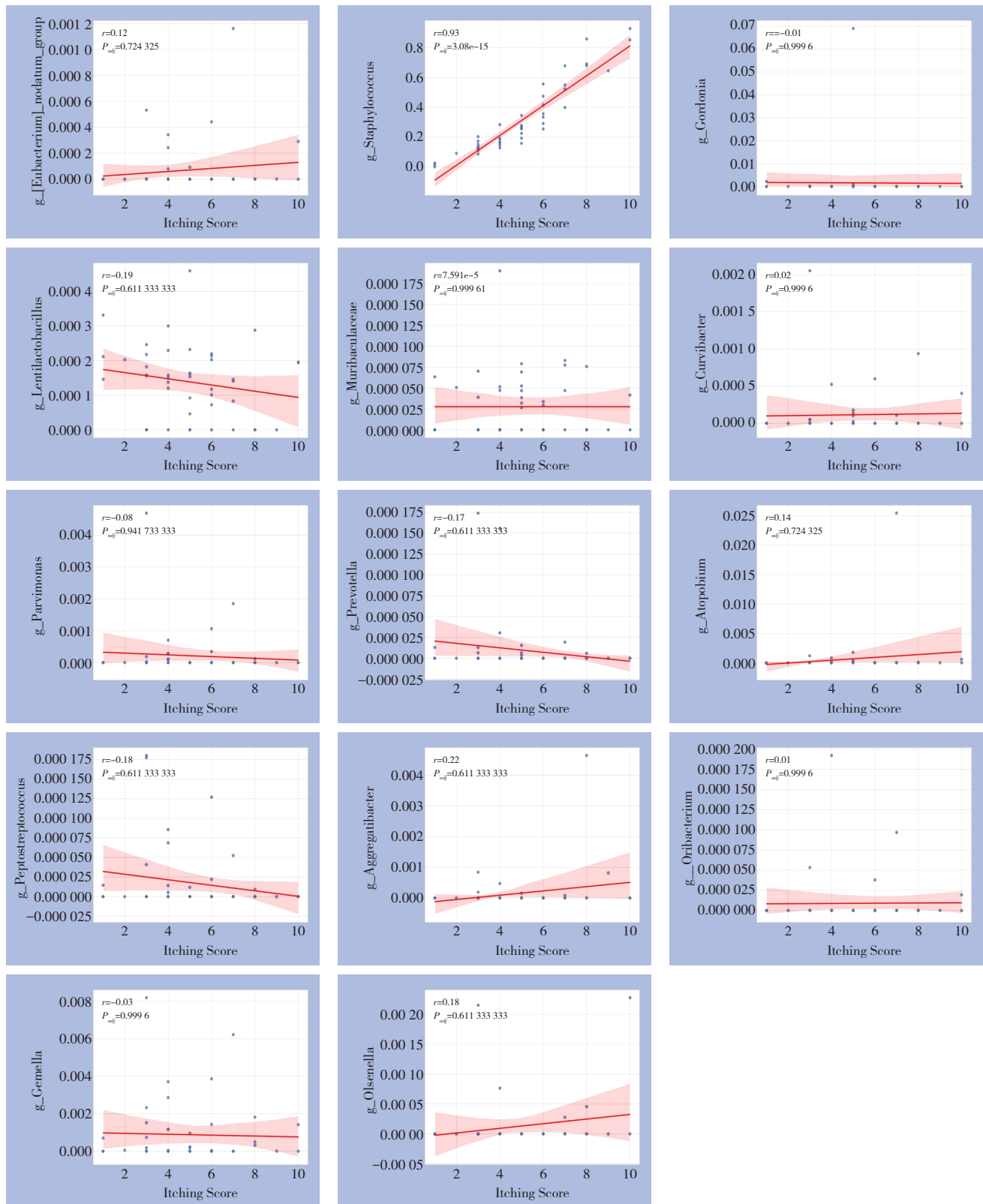


图7 差异皮肤菌群与瘙痒评分的相关性分析 (每个点代表1例受试者, 红色实线为线性回归拟合曲线, 阴影区域表示95% CI)
 Figure 7 Correlation analysis between differential skin microbiota and pruritus scores (Each dot represents one subject; the red solid line indicates the linear regression fit, and the shaded area represents the 95% CI)

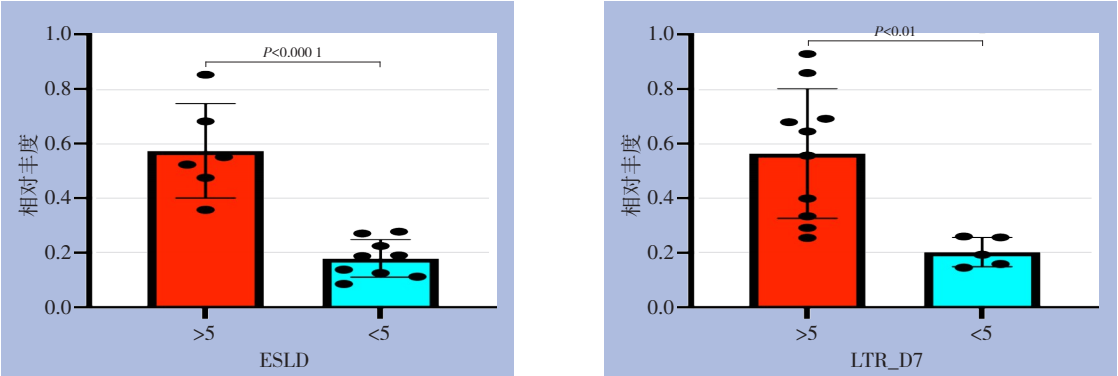


图8 不同瘙痒程度患者皮肤葡萄球菌属相对丰度比较

Figure 8 Comparison of the relative abundance of *Staphylococcus* in patients with different pruritus severities

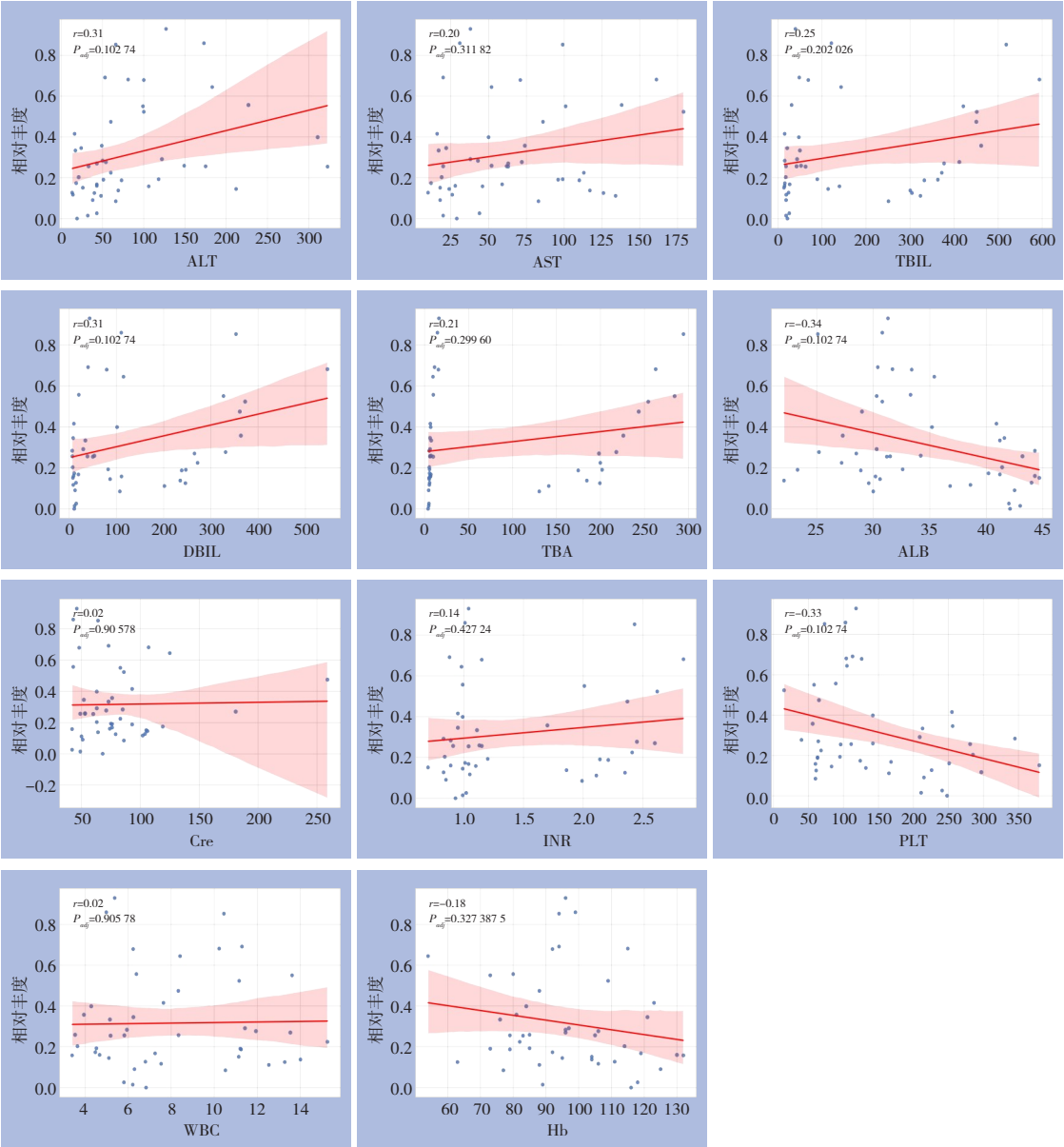


图9 包含ESLD组、LTR_D7组和LTR_D30组的皮肤葡萄球菌属相对丰度与临床实验室指标的相关性分析（每个点代表1例受试者，红色实线为线性回归拟合曲线，浅红色阴影为95% CI）

Figure 9 Correlation analysis between the relative abundance of skin *Staphylococcus* and clinical laboratory parameters across the ESLD, LTR_D7, and LTR_D30 groups (Each dot represents one subject; the red solid line indicates the linear regression fit, and the light red shaded area represents the 95% CI)

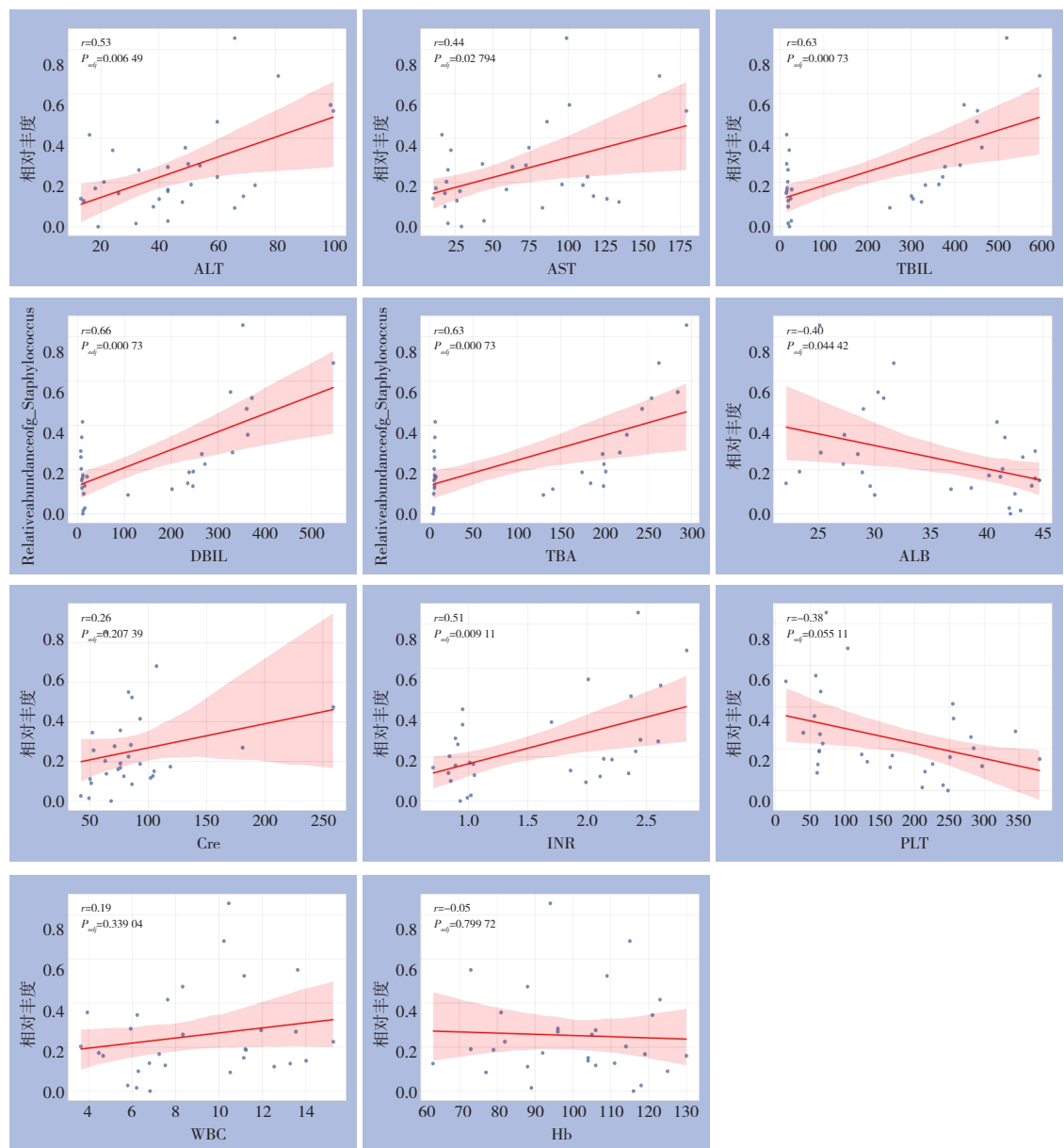


图10 包含ESLD组和LTR_D30组的皮肤葡萄球菌属相对丰度与临床实验室指标的相关性分析(每个点代表1例受试者,红色实线为线性回归拟合曲线,浅红色阴影为95% CI)

Figure 10 Correlation analysis between the relative abundance of skin *Staphylococcus* and clinical laboratory parameters across the ESLD and LTR_D30 groups (Each dot represents one subject; the red solid line indicates the linear regression fit, and the light red shaded area represents the 95% CI)

3 讨论

本研究首次系统地描绘了ESLD患者皮肤菌群特征及其在肝移植围手术期的动态变化规律。研究发现,与HC相比,ESLD患者皮肤微生物群显著失调,表现为菌群多样性降低,且葡萄球菌属显著过度增殖。值得注意的是,皮肤葡萄球菌的相对丰度与患者瘙痒症状的严重程度及多项肝功能损伤指标呈显著正相关。瘙痒程度中重度的患

者皮肤葡萄球菌属水平明显高于轻度瘙痒患者。而随着术后时间的推移,葡萄球菌属的相对丰度与瘙痒程度同步下降,至术后30 d基本恢复至健康水平。这些结果提示,皮肤葡萄球菌属的异常增殖可能是ESLD相关瘙痒的重要促发因素,而肝移植后皮肤菌群的恢复平衡可能是瘙痒症状改善的原因之一。

与HC组相比,ESLD组患者皮肤微生物群落明显发生改变,这与慢性肾脏病患者^[34]中出现的

皮肤菌群失调一致。值得注意的是,葡萄球菌属在ESLD患者中的比例明显偏高,其相对丰度与瘙痒强度呈正相关,且在中重度瘙痒组中显著高于轻度组瘙痒组,提示葡萄球菌的过度增殖可能是导致ESLD皮肤瘙痒的发病机制之一。这种关联与患者的症状相符,许多ESLD患者患有难治性瘙痒症,这种瘙痒症往往与传统的肝功能指标关联性较弱^[10]。葡萄球菌与瘙痒的强相关性提出了一种可能性,即皮肤菌群紊乱不仅仅是ESLD所导致的结果,也可能是瘙痒的促成因素之一。

葡萄球菌是皮肤上的一种已知的机会性病原体,其过度定植可以通过多重途径引发瘙痒。首先,金黄色葡萄球菌能够产生强效毒素,直接作用于皮肤的致痒细胞。Deng等^[17]最近的研究表明,金黄色葡萄球菌分泌的丝氨酸蛋白酶V8可裂解并激活皮肤感觉神经元表面的蛋白酶激活受体1,诱导小鼠剧烈的瘙痒反应和抓挠行为,这种瘙痒反应与传统的炎症反应无关,而是通过细菌蛋白酶与神经元之间的相互作用直接导致。除了这种直接的神经效应外,葡萄球菌还能通过免疫反应和破坏屏障来促进瘙痒。Nakamura等^[16]发现在特应性皮炎中,金黄色葡萄球菌通过产生 δ 毒素诱导肥大细胞的脱颗粒作用,释放组胺和其他瘙痒原。其次,金黄色葡萄球菌还能够通过调节宿主免疫反应来促进瘙痒。葡萄球菌所表达的超抗原可以通过结合MHC II分子和T细胞受体的 β 链,绕过传统抗原呈递途径直接激活多克隆T细胞,使免疫微环境向辅助型T细胞2(Th2)分化,促进痒相关细胞因子(如IL-31)的产生^[35],IL-31是一种公认的致痒因子,可进一步诱导离子通道TRPV1,TRPA1的激活,通过脑利钠肽将瘙痒信号传递到中枢神经系统,降低痒觉阈值^[36]。第三,慢性葡萄球菌定植会破坏皮肤屏障的完整性,营造出促瘙痒的局部环境。当皮肤的葡萄球菌异常增殖时,皮肤菌群的稳态被打破。Oehlich等^[37]发现在特应性皮炎患者中异常增殖的金黄色葡萄球菌活化角质细胞的NF- κ B转录因子,抑制聚丝蛋白及角蛋白等屏障相关基因的表达。Kim等^[38]表明金黄色葡萄球菌诱导的促炎细胞因子,如IL-1 β 、TNF- α 、IL-6和IL-33会抑制ELOVL的表达,导致脂质代谢异常和屏障功能受损。Williams等^[39]从内瑟顿综合征患者皮肤分离出金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌,其产生的EcpA能降解包括LL-37抗菌肽和黏粒素1在

内的多种皮肤屏障成分,导致小鼠皮肤炎症和屏障损伤明显加重。这种屏障的破坏会增加经皮水分流失,使得皮肤神经末梢更暴露于刺激物,形成瘙痒-搔抓的恶性循环。综上,多种机制共同说明了皮肤表面葡萄球菌属异常增殖如何通过神经、免疫和屏障途径相互作用,促成和加剧瘙痒症状。

ESLD患者全身代谢和免疫的改变,可能从多个角度影响皮肤微环境,使得葡萄球菌更容易定植。胆红素和胆汁酸^[40]可在胆汁性瘙痒患者皮肤内沉积,其皮肤组织浓度与血清水平呈线性相关。胆汁酸作为强效的抗菌物质,可抑制大部分细菌生长。然而某些葡萄球菌表达胆盐抗性酶FadB^[41],从而具备耐受胆汁酸的特性。可能导致其更好地在皮肤定植。ESLD患者往往出现凝血功能障碍、血小板计数降低,皮肤轻微损伤时更易出血,为葡萄球菌提供养分。另一方面,血小板在炎症部位可诱导释放 α -颗粒参与抗感染过程^[42]。ESLD患者常出现低白蛋白血症,导致血浆胶体渗透压下降,组织水肿增加,表皮可能因血液循环不良而更加干燥。低白蛋白血症往往合并维生素D缺乏^[43],减弱了皮肤角质形成细胞的分化^[44-45],损伤皮肤屏障,有利于葡萄球菌的定植。ALT和AST升高代表着肝细胞的损伤,严重时会出现补体及可溶性模式识别受体等免疫分子合成减弱、中性粒细胞功能受损,使得皮肤局部清除病菌的效率下降^[46-47]。

而在肝移植后,皮肤菌群可能通过多重相互关联的机制逐渐恢复健康组成。首先,免疫功能的重建降低了系统性炎症反应(如IL-6和IL-17水平降低),促进了正常共生菌群的恢复^[48]。其次,胆汁酸代谢的恢复消除了胆汁淤积毒素,通过激活宿主胆汁酸受体促进抗菌肽的产生^[49]。此外,营养状况及皮肤水合状态的改善强化了皮肤屏障,恢复了皮脂和汗液的正常成分,从而重新建立了皮肤天然的抗菌防御功能,促进了皮肤微生态平衡并抑制了病原菌的过度增殖^[50-52]。

本研究的发现具有重要的临床启示:将葡萄球菌属视为ESLD相关瘙痒的致病环节之一,为止痒治疗提供了全新的靶点。一种潜在的干预策略是调节皮肤微生物群,以减少致病葡萄球菌的定植。例如,在其他炎症性皮肤病中已有研究探索了有益共生菌的局部应用(即自体皮肤益生菌疗法),显示出鼓舞人心的效果:通过在皮肤上引入

健康的共生菌,可竞争性地抑制金葡菌的生长,降低其致病因子(如表面酯解酶、表面毒素等)的活性,并减轻包括瘙痒和局部炎症在内的临床症状^[53-55]。类似地,加强皮肤自身的抗菌防御功能也可能有助于恢复微生物群平衡。正常皮肤共生菌天然地分泌多种抗菌肽来抑制金葡菌过度生长^[56];因此,利用这些抗菌肽或其模拟物作为局部治疗,或定向引入能产生抗菌物质的共生菌株,可能选择性地清除致病性葡萄球菌而不明显干扰皮肤的整体菌群生态。这类基于微生态的疗法对于那些无法立即接受肝移植且瘙痒顽固难解的ESLD患者,或者少数在肝移植后仍持续存在瘙痒症状的患者,尤为具有吸引力。事实上,本研究提示,在肝移植围手术期将皮肤微生态管理纳入患者护理,有望改善患者舒适度和预后。例如,对等待肝移植的患者预先采取措施减少皮肤葡萄球菌定植,或在术后使用针对性的抗菌/益生手段促进皮肤菌群的健康重建,都可能有助于减轻瘙痒、加速术后康复。从长远来看,此类策略可与全身治疗措施(如胆汁酸螯合剂、体外引流等)形成互补,为改善ESLD患者的瘙痒症状和生活质量提供新的思路。

尽管本研究揭示了一些新的见解,但仍存在若干局限性。首先,尽管既往关于皮肤菌群的16S rRNA测序所需样本量较少^[21-26],且全球肝移植患者中男女比例存在显著失调^[57-60],但未来需要继续扩大样本量进行分析。其次,16S rRNA基因测序无法鉴别到细菌的种或菌株水平,缺乏对致病菌或其他菌的区分。此外,缺乏皮肤表面pH值、含水量、皮脂分泌水平或抗菌肽活性等皮肤微环境指标的检测。再者,仍有一些潜在混杂因素未得到充分控制:例如,患者围手术期使用的药物(如免疫抑制剂等)。后续可进一步鉴定并分离培养出特定种的葡萄球菌,在动物模型及细胞模型上进行更深入的探究。

数据可用性: 来自ESLD患者及健康对照者皮肤微生物的原始16S rRNA测序数据,已上传至NCBI的Sequence Read Archive (SRA), BioProject 编号为PRJNA1264663。

作者贡献声明: 明英姿、朱毅负责选题构思、实验指导、文章修改及校正;汪天胤、向旭昱负责样本收集、

数据分析、统计分析及文章撰写;李珮婷负责临床资料收集及文章撰写。所有作者都对文章做出了贡献,并批准提交的版本。

利益冲突: 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Feng S, Roll GR, Rouhani FJ, et al. The future of liver transplantation[J]. *Hepatology*, 2024, 80(3):674-697. doi:10.1097/HEP.0000000000000873.
- [2] Jadlovec CC, Taner T. Liver transplantation: current status and challenges[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(18):4438-4445. doi:10.3748/wjg.v22.i18.4438.
- [3] Smeiders D, van Dijk ARM, Darwish-Murad S, et al. Quantifying the disadvantage of small recipient size on the liver transplantation waitlist, a longitudinal analysis within the eurotransplant region[J]. *Transplantation*, 2024, 108(5): 1149-1156. doi: 10.1097/TP.0000000000004804.
- [4] Zhang Y. Access to Liver Transplantation and Patient Survival among Asian Populations: Pre-Share 35 vs. Post-Share 35[J]. *Health Care Curr Rev*, 2017, 5(1): 1000187. doi:10.4172/2375-4273.1000187.
- [5] Soares K, Kamel I, Cosgrove D, 等. 肝门部胆管癌的诊断、治疗选择与处理策略[J]. 冯铁成, 李新营, 译. *中国普通外科杂志*, 2014, 23(8):1011-1023. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.001. Soares K, Kamel I, Cosgrove D, et al. Hilar cholangiocarcinoma: diagnosis, treatment options, and management[J]. *Feng TC, Li XY, transl. China Journal of General Surgery*, 2014, 23(8): 1011-1023. doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2014.08.001.
- [6] Cron DC, Friedman JF, Winder GS, et al. Depression and frailty in patients with end-stage liver disease referred for transplant evaluation[J]. *Am J Transplant*, 2016, 16(6): 1805-1811. doi: 10.1111/ajt.13639.
- [7] Foster C, Baki J, Nikirk S, et al. Comprehensive health-state utilities in contemporary patients with cirrhosis[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(6):852-858. doi:10.1002/hep4.1512.
- [8] Wolfhagen F, Sternieri E, Hop W, et al. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study[J]. *Gastroenterology*, 1997, 113(4):1264-1269. doi:10.1053/gast.1997.v113.pm9322521.
- [9] Kremer AE, van Dijk R, Leckie P, et al. Serum autotaxin is increased in pruritus of cholestasis, but not of other origin, and responds to therapeutic interventions[J]. *Hepatology*, 2012, 56(4): 1391-1400. doi:10.1002/hep.25748.
- [10] Kremer AE, Martens JJWW, Kulik W, et al. Lysophosphatidic acid is a potential mediator of cholestatic pruritus[J]. *Gastroenterology*, 2010, 139(3):1008-1018. doi:10.1053/j.gastro.2010.05.009.

- [11] Gallo RL. Human skin is the largest epithelial surface for interaction with microbes[J]. *J Invest Dermatol*, 2017, 137(6):1213–1214. doi:10.1016/j.jid.2016.11.045.
- [12] Fyhrquist N, Salava A, Auvinen P, et al. Skin biomes[J]. *Curr Allergy Asthma Rep*, 2016, 16(5): 40. doi: 10.1007/s11882-016-0618-5.
- [13] Eisenstein M. The skin microbiome and its relationship with the human body explained[J]. *Nature*, 2020, 588(7838): S210–S211. doi:10.1038/d41586-020-03524-6.
- [14] Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, et al. Staphylococcus aureus infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2015, 28(3):603–661. doi: 10.1128/CMR.00134-14.
- [15] Zheng Y, Hunt RL, Villaruz AE, et al. Commensal Staphylococcus epidermidis contributes to skin barrier homeostasis by generating protective ceramides[J]. *Cell Host Microbe*, 2022, 30(3):301–313. doi:10.1016/j.chom.2022.01.004.
- [16] Nakamura Y, Oscherwitz J, Cease KB, et al. Staphylococcus δ -toxin induces allergic skin disease by activating mast cells[J]. *Nature*, 2013, 503(7476):397–401. doi:10.1038/nature12655.
- [17] Deng L, Costa F, Blake KJ, et al. S. aureus drives itch and scratch-induced skin damage through a V8 protease-PAR1 axis[J]. *Cell*, 2023, 186(24):5375–5393. doi:10.1016/j.cell.2023.10.019.
- [18] Langedijk JAGM, Beuers UH, Oude Elferink RPJ. Cholestasis-associated pruritus and its pruritogens[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2021, 8:639674. doi:10.3389/fmed.2021.639674.
- [19] Malinauskienė L, Bruze M, Ryberg K, et al. Contact allergy from disperse dyes in textiles: a review[J]. *Contact Dermatitis*, 2013, 68(2):65–75. doi:10.1111/cod.12001.
- [20] Ludovici M, Kozul N, Materazzi S, et al. Influence of the sebaceous gland density on the stratum corneum lipidome[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):11500. doi:10.1038/s41598-018-29742-7.
- [21] Saville CR, Metris A, Humphreys GJ, et al. Transitory shifts in skin microbiota composition and reductions in bacterial load and psoriasin following ethanol perturbation[J]. *mSphere*, 2022, 7(4): e0017122. doi:10.1128/msphere.00171-22.
- [22] Liu S, Huang Y, Chen LY, et al. The skin microbiome of wound scars and unaffected skin in patients with moderate to severe burns in the subacute phase[J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26(2): 182–191. doi:10.1111/wrr.12632.
- [23] Kim S, Cho M, Jung ES, et al. Investigating distinct skin microbial communities and skin metabolome profiles in atopic dermatitis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(10):5211. doi:10.3390/ijms25105211.
- [24] De Tomassi A, Reiter A, Reiger M, et al. Combining 16S sequencing and qPCR quantification reveals Staphylococcus aureus driven bacterial overgrowth in the skin of severe atopic dermatitis patients[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(7): 1030. doi: 10.3390/biom13071030.
- [25] Park J, Schwardt NH, Jo JH, et al. Shifts in the skin bacterial and fungal communities of healthy children transitioning through puberty[J]. *J Invest Dermatol*, 2022, 142(1):212–219. doi:10.1016/j.jid.2021.04.034.
- [26] Bouslimani A, da Silva R, Kosciulek T, et al. The impact of skin care products on skin chemistry and microbiome dynamics[J]. *BMC Biol*, 2019, 17(1):47. doi:10.1186/s12915-019-0660-6.
- [27] Kim DS, Yoon YI, Kim BK, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver clinical practice guidelines on liver transplantation[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(2):299–383. doi: 10.1007/s12072-023-10629-3.
- [28] Perugini P, Grignani C, Condò G, et al. Skin microbiota: setting up a protocol to evaluate a correlation between the microbial flora and skin parameters[J]. *Biomedicine*, 2023, 11(3): 966. doi: 10.3390/biomedicine11030966.
- [29] Ross AA, Doxey AC, Neufeld JD. The skin microbiome of cohabiting couples[J]. *mSystems*, 2017, 2(4): e00043–17. doi: 10.1128/mSystems.00043-17.
- [30] Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, et al. Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2[J]. *Nat Biotechnol*, 2019, 37(8): 852–857. doi: 10.1038/s41587-019-0209-9.
- [31] Xu S, Zhan L, Tang W, et al. MicrobiotaProcess: A comprehensive R package for deep mining microbiome[J]. *Innovation (Camb)*, 2023, 4(2):100388. doi:10.1016/j.xinn.2023.100388.
- [32] Mazumder NR, Fontana RJ. MELD 3.0 in advanced chronic liver disease[J]. *Annu Rev Med*, 2024, 75: 233–245. doi: 10.1146/annurev-med-051322-122539.
- [33] Weisshaar E, Szepletowski J, Dalgard F, et al. European S2k guideline on chronic pruritus[J]. *Acta Derm Venereol*, 2019, 99(5): 469–506. doi:10.2340/00015555-3164.
- [34] Tian Y, Gu C, Yan F, et al. Alteration of skin microbiome in CKD patients is associated with pruritus and renal function[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 923581. doi: 10.3389/fcimb.2022.923581.
- [35] Kim J, Kim BE, Ahn K, et al. Interactions between atopic dermatitis and Staphylococcus aureus infection: clinical implications[J]. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2019, 11(5): 593–603. doi:10.4168/aair.2019.11.5.593.
- [36] Meng J, Moriyama M, Feld M, et al. New mechanism underlying IL-31-induced atopic dermatitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(5): 1677–1689. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.1002.
- [37] Ochlich D, Rademacher F, Drerup KA, et al. The influence of the commensal skin bacterium Staphylococcus epidermidis on the epidermal barrier and inflammation: Implications for atopic dermatitis[J]. *Exp Dermatol*, 2023, 32(4): 555–561. doi: 10.1111/exd.14727.
- [38] Kim J, Kim BE, Berdyshev E, et al. Staphylococcus aureus causes aberrant epidermal lipid composition and skin barrier

- dysfunction[J]. *Allergy*, 2023, 78(5): 1292–1306. doi: [10.1111/all.15640](https://doi.org/10.1111/all.15640).
- [39] Williams MR, Cau L, Wang Y, et al. Interplay of staphylococcal and host proteases promotes skin barrier disruption in netherton syndrome[J]. *Cell Rep*, 2020, 30(9): 2923–2933. doi: [10.1016/j.celrep.2020.02.021](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.02.021).
- [40] Ghent CN, Bloomer JR, Klatskin G. Elevations in skin tissue levels of bile acids in human cholestasis: relation to serum levels and topiruritus[J]. *Gastroenterology*, 1977, 73(5):1125–1130.
- [41] Alsultan A, Walton G, Andrews SC, et al. Staphylococcus aureus FadB is a dehydrogenase that mediates cholate resistance and survival under human colonic conditions[J]. *Microbiology (Reading)*, 2023, 169(3):001314. doi:[10.1099/mic.0.001314](https://doi.org/10.1099/mic.0.001314).
- [42] Trivigno SMG, Guidetti GF, Barbieri SS, et al. Blood platelets in infection: the multiple roles of the platelet signalling machinery[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(8):7462. doi:[10.3390/ijms24087462](https://doi.org/10.3390/ijms24087462).
- [43] Chen KW, Chen CW, Yuan KC, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in critically ill patients: a multicenter observational study[J]. *Front Nutr*, 2021, 8:768804. doi: [10.3389/fnut.2021.768804](https://doi.org/10.3389/fnut.2021.768804).
- [44] Bikle DD, Teichert A, Arnold LA, et al. Differential regulation of epidermal function by VDR coactivators[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2010, 121(1/2):308–313. doi:[10.1016/j.jsbmb.2010.03.027](https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2010.03.027).
- [45] Bikle DD. Vitamin D metabolism and function in the skin[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2011, 347(1/2): 80–89. doi: [10.1016/j.mce.2011.05.017](https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.017).
- [46] Chen T, Chen G, Wang G, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of end-stage liver disease complicated by infections[J]. *Hepatol Int*, 2024, 18(3): 817–832. doi: [10.1007/s12072-023-10637-3](https://doi.org/10.1007/s12072-023-10637-3).
- [47] Irvine KM, Ratnasekera I, Powell EE, et al. Causes and consequences of innate immune dysfunction in cirrhosis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10:293. doi:[10.3389/fimmu.2019.00293](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00293).
- [48] Chae MS, Kim JW, Chung HS, et al. The impact of serum cytokines in the development of early allograft dysfunction in living donor liver transplantation[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(16):e0400. doi:[10.1097/MD.00000000000010400](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010400).
- [49] Myszor IT, Lapka K, Hermannsson K, et al. Bile acid metabolites enhance expression of cathelicidin antimicrobial peptide in airway epithelium through activation of the TGR5-ERK1/2 pathway[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):6750. doi:[10.1038/s41598-024-57251-3](https://doi.org/10.1038/s41598-024-57251-3).
- [50] Fischer CL, Blanchette DR, Brogden KA, et al. The roles of cutaneous lipids in host defense[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1841(3):319–322. doi:[10.1016/j.bbalip.2013.08.012](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2013.08.012).
- [51] Fischer N, Darmstadt GL, Shahunja K, et al. Topical emollient therapy with sunflower seed oil alters the skin microbiota of young children with severe acute malnutrition in Bangladesh: a randomised, controlled study[J]. *J Glob Health*, 2021, 11: 04047. doi:[10.7189/jogh.11.04047](https://doi.org/10.7189/jogh.11.04047).
- [52] Wani M, Chakole S, Agrawal S, et al. Unveiling skin manifestations: exploring cutaneous signs of malnutrition in eating disorders[J]. *Cureus*, 2023, 15(9): e44759. doi: [10.7759/cureus.44759](https://doi.org/10.7759/cureus.44759).
- [53] Myles IA, Earland NJ, Anderson ED, et al. First-in-human topical microbiome transplantation with Roseomonas mucosa for atopic dermatitis[J]. *JCI Insight*, 2018, 3(9): e120608. doi: [10.1172/jci.insight.120608](https://doi.org/10.1172/jci.insight.120608).
- [54] Nakatsuji T, Hata TR, Tong Y, et al. Development of a human skin commensal microbe for bacteriotherapy of atopic dermatitis and use in a phase 1 randomized clinical trial[J]. *Nat Med*, 2021, 27(4): 700–709. doi:[10.1038/s41591-021-01256-2](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01256-2).
- [55] Williams MR, Costa SK, Zaramela LS, et al. Quorum sensing between bacterial species on the skin protects against epidermal injury in atopic dermatitis[J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(490): eaat8329. doi:[10.1126/scitranslmed.aat8329](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8329).
- [56] Joshi AA, Vocanson M, Nicolas JF, et al. Microbial derived antimicrobial peptides as potential therapeutics in atopic dermatitis[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1125635. doi: [10.3389/fimmu.2023.1125635](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1125635).
- [57] Chen Z, Han M, Dong Y, et al. First affiliated hospital of Sun yat-Sen university, Guangzhou, people's republic of China: 5-year experience at a high-volume donor and recipient liver transplant center[J]. *Transplantation*, 2023, 107(9): 1855–1859. doi: [10.1097/TP.0000000000004561](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004561).
- [58] Hundt MA, Tien C, Kahn JA. Addressing sex-based disparities in liver transplantation[J]. *Curr Opin Organ Transplant*, 2023, 28(2): 110–116. doi:[10.1097/MOT.0000000000001040](https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000001040).
- [59] Wiering L, Aigner A, van Rosmalen M, et al. Systematic sex-based inequity in the MELD score-based allocation system for liver transplantation in Germany[J]. *Transpl Int*, 2025, 38: 13844. doi: [10.3389/ti.2025.13844](https://doi.org/10.3389/ti.2025.13844).
- [60] de Ferrante HC, De Rosner-van Rosmalen M, Smeulders BML, et al. Sex disparity in liver allocation within eurotransplant[J]. *Am J Transplant*, 2025, 25(1):139–149. doi:[10.1016/j.ajt.2024.06.018](https://doi.org/10.1016/j.ajt.2024.06.018).

(本文编辑 姜晖)

本文引用格式:汪天胤,朱毅,李珮婷,等.肝移植围手术期皮肤葡萄球菌属变化与终末期肝病患者瘙痒症状的相关性研究[J]. *中国普通外科杂志*, 2025, 34(5): 996–1011. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250177](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250177)

Cite this article as: Wang TY, Zhu Y, Li PT, et al. Perioperative skin *Staphylococcus* dynamics and their association with pruritus in end-stage liver disease patients undergoing liver transplantation[J]. *Chin J Gen Surg*, 2025, 34(5): 996–1011. doi: [10.7659/j.issn.1005-6947.250177](https://doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.250177)