

· 特约文稿 ·

肠道微生物与肠易激综合征:基础与临床

王 鹏* 李延青#

山东大学齐鲁医院消化内科(250012)

摘要 肠道微生物与功能性胃肠病(FGIDs)的关系已成为目前研究热点之一。最新罗马IV标准指出FGIDs不仅仅是胃肠道疾病,脑-肠互动障碍可能贯穿肠易激综合征(IBS)发病的始终。肠道微生物失衡被认为是导致脑-肠互动障碍的重要始动因素,参与构成菌群-肠-脑轴,成为新兴研究热点。尤其是在IBS的研究中,肠道微生物失衡已被证实与IBS免疫异常和临床症状相关;使用益生菌调节IBS肠道菌群取得良好成效,其他相关菌群干预策略也在不断探索中。

关键词 肠道菌群; 肠易激综合征; 菌群-肠-脑轴; 有益菌种

Intestinal Microbiota and Irritable Bowel Syndrome: Basic and Clinical Study WANG Peng, LI Yanqing.
Department of Gastroenterology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan (250012)

Correspondence to: LI Yanqing, Email: mx8902@163.com

Abstract The relationship between intestinal microbiota and functional gastrointestinal disorders (FGIDs) has become one of the hottest topics. The latest Rome IV criteria states that FGIDs have been more than just gastrointestinal disorders, and that abnormal brain-gut interaction may persist throughout the onset of irritable bowel syndrome (IBS). Intestinal dysbiosis is considered to be an important initiating factor leading to disorder of brain-gut interaction, constituting the microbiota-gut-brain axis, which has become a new research hotspot. Especially in the study of IBS, the intestinal dysbiosis has been confirmed to be related to IBS immune abnormalities and clinical symptoms. Using probiotics to regulate intestinal flora of IBS has achieved good efficacy, and other intestinal flora intervention strategies are being explored.

Key words Intestinal Microbiota; Irritable Bowel Syndrome; Microbiota-Gut-Brain Axis; Probiotics

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的病理生理机制复杂,长期以来一直缺乏充分的科学依据。IBS患者常伴有焦虑、抑郁等精神心理因素,发现精神心理改变对胃肠道症状的影响,使研究者对脑-肠之间联系的认识由单向性向双向性转变。随着二代测序技术在疾病研究领域的应用,大量生物信息学数据和临床数据得以被挖掘,肠道微生物这一人体内最大的微生态系统开始被视为精准医疗相关研究的重要靶点。

对于食物-消化产物-肠道菌群-功能性胃肠病(functional gastrointestinal disorders, FGIDs)之间的相互关系,过去认识极为有限,近年来随着研究成果的快速进展,现已发现肠道微生物与肠道免疫之间存在密切联系,肠道微生物能促进肠道免疫系统

发育和发展,肠道微生物一旦失衡,则将影响免疫系统,进而导致各种功能性、器质性疾病,包括炎症、肿瘤等的发生^[1]。作为最常见的FGIDs,IBS是否存在肠道微生物失衡及其在IBS发病中的地位是近年讨论的热点。目前基础研究领域正应用环境微生物转录组学、蛋白质组学等方法探讨IBS患者的肠道菌群改变、这些改变与IBS的哪些特征相关、会导致IBS患者的肠道或整体发生怎样的病理生理学改变及其可能的分子机制。这些信息对调节肠道微生物的IBS临床治疗研究具有重要指导意义。现有研究已聚焦于应用不同益生菌、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等干预手段,尝试寻找调节肠道微生物治疗IBS的最佳方案,并已取得一定成效。本文就近年来肠道菌群与IBS基础与临床研究的热点问题作一述评。

一、基础研究——IBS肠道菌群异常及其参与IBS发病的机制

DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2019.04.001

* Email: wangpeng_qd@163.com

本文通信作者,Email: mx8902@163.com

1. IBS 肠道微生态结构的改变与临床症状相关

①IBS 结肠菌群改变:二代测序技术促成了研究人类肠道内庞大菌群的技术瓶颈的突破,已有较多研究发现 IBS 患者的肠道菌群组成与一般人群存在差异^[2]。尽管肠道菌群可能受饮食、年龄、地域、药物等诸多因素影响,但通过数据对比分析,目前比较一致的结论是 IBS 患者肠道菌群种类的相对丰度与健康人群相比有显著差异,主要表现为微生物多样性、黏膜相关菌群种类以及菌群比例的改变。IBS 菌群的微生物多样性较一般人群有减少趋势,这一部分 IBS 群体主要为腹泻型 IBS (IBS with diarrhea, IBS-D);IBS-D 患者的黏膜相关菌群总体数量增多,主要为拟杆菌和梭菌,双歧杆菌比例降低^[3]。部分 IBS 患者粪便菌群中厚壁菌门/拟杆菌门(F/B)比值升高,高 F/B 比值者肠道症状更为显著^[4]。对于便秘型 IBS (IBS with constipation, IBS-C) 患者的肠道菌群组成,目前尚无一致结论。

②IBS 小肠细菌改变:小肠细菌过度生长 (small intestinal bacterial overgrowth, SIBO) 所表现出的消化不良、腹部不适、腹泻等症状与 IBS 极为相似,关于 IBS 患者是否以及有多大比例存在 SIBO,目前仍有较多争议。据报道,IBS 患者存在 SIBO 的比例在 4% ~ 78% 之间,而正常对照人群在 1% ~ 40% 之间^[5-6]。研究结果差异较大的主要原因在于检查方法和诊断标准不统一,作为金标准的小肠细菌培养实施困难,目前应用较多的葡萄糖氢呼气试验 (glucose hydrogen breath test, GHBT) 和乳果糖氢呼气试验 (lactulose hydrogen breath test, LHBT) 在敏感性和特异性方面均有所欠缺,前者特异性高而敏感性低,总体准确性为 71.1%;后者特异性低,准确性为 55.1%^[7-8]。因此在评价 IBS 与 SIBO 关系的研究中,如何找到合适的检查方法至关重要,新近基于 16S rDNA 菌群测序和基因组学的菌群分析可能是可应用于该研究领域的关键技术^[8]。根据目前研究结论和相关趋势,尽管部分 IBS 患者确实存在 SIBO,但 SIBO 并不是 IBS 发病的主要原因。

需注意的是,研究者在参考以上研究结论时,需考虑人群间巨大的异性和个体微生物多样性,正常个体突发不适或旅行等都会导致肠道微生态的改变^[9]。在样本量有限的情况下,很多显著相关性可能只是巧合。因此在今后的研究中,采用对同一个体进行重复肠道微生物取样的研究方式,对于

鉴别某一类菌群与 IBS 的因果关系具有重要意义。

2. 肠道菌群参与 IBS 脑-肠互动,构成菌群-肠-脑轴

①肠道菌群与神经系统调控:中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 能通过自主神经系统 (autonomic nervous system, ANS) 和下丘脑-垂体-肾上腺轴 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA 轴) 的交感神经、副交感神经影响胃肠道活动,通过对肠道黏液分泌和黏膜免疫的神经调控影响肠道微环境,例如应激可增加肠道通透性,使肠道微生物直接进入黏膜下层激活黏膜免疫,或通过其代谢产物如短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、胆酸、蛋白酶、兴奋性神经递质 [γ -氨基丁酸 (GABA)、色氨酸、5-羟色胺 (5-HT)、儿茶酚胺] 激活肠神经系统 (enteric nervous system, ENS) 和肠黏膜免疫系统,继而影响 CNS^[10]。既往研究者主要关注脑-肠轴异常在 IBS 发病中的作用,现认为肠道菌群也是其中一个不可或缺的环节,即存在“菌群-肠-脑轴”,该轴具有双向调节性,任一环节的变化都会影响其他环节,因此针对此轴的基础研究显得较为困难,目前仍处于起步阶段。新近已有研究^[11] 尝试根据粪便菌群测序结果对 IBS 进行亚组分类,同时行功能磁共振成像并作关联分析,发现基于菌群分类的 IBS 各亚组间脑区结构改变存在明显差异。该研究系首次对 IBS 的肠道菌群与脑直接进行关联研究,开拓了 IBS“菌群-肠-脑轴”研究的新领域。

②菌群代谢产物的作用:代谢产物是肠道微生物发挥作用的重要方式,微生物将食物转化为多种代谢产物,包括乙酸、丙酸、丁酸等,这些 SCFAs 在一定量或一定浓度范围内通常是有益的,高水平的 SCFAs 则可能与 IBS 症状产生有关。近年来相关研究不断开展,并得到有价值的信息。IBS 患者肠道中乙酸、丙酸等浓度升高,可通过激活肠黏膜内表达于肥大细胞的 SCFAs 受体 G 蛋白偶联受体 43 (GPR43)、GPR41 改变 5-HT 的释放,或直接激活肠神经丛神经元的 GPR43、GPR41,诱发 IBS 症状^[12];肠道菌群发酵碳水化合物还可产生 H₂ 和 CO₂, 导致 IBS 患者的腹胀症状和腹部膨胀^[13]。正常状态下,肠道菌群构成的生物屏障对肠道上皮起保护作用,一旦发生菌群失调,这一平衡将被打破。不断积累的证据显示 IBS 患者存在肠黏膜屏障损伤,上皮细胞间紧密连接蛋白包括 ZO-1、JAM-1、E-cadherin、

claudins 和 occludin 表达减少,肠道通透性随之发生改变,这一点在 IBS(特别是 IBS-D)动物模型实验和相关临床试验中均得到证实。导致 IBS 患者肠屏障损伤的一个重要因素可能是肠腔内蛋白酶增多并激活,对紧密连接蛋白造成破坏,而这些蛋白酶中有相当一部分可能来源于肠道菌群对蛋白质的代谢增加,最终可能通过肠上皮细胞蛋白酶激活受体-2(PAR-2)的过度激活诱发紧密连接蛋白降解^[14]。

③肠道菌群与 IBS 肠黏膜免疫激活:IBS 患者可能存在“低度炎症”和“免疫激活”的观点最早是在感染后 IBS(post-infectious IBS, PI-IBS)中被提出的,主要表现为肠黏膜 CD4⁺、CD8⁺ T 细胞增多^[15],后续还发现部分 IBS-D 患者存在肠黏膜和外周血促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β)表达升高^[16]。现已逐渐被接受的是 PI-IBS 和 IBS-D 患者肠黏膜低度炎症和免疫激活显著,前者程度更高,关于 IBS-C 的文献报道仍较少。肠道菌群在 IBS 患者肠黏膜免疫激活中可能发挥重要作用。研究^[17]发现 PI-IBS 肠黏膜($P < 0.01$)和粪便($P = 0.05$)菌群的微生物多样性均较对照组和非感染后一般 IBS 减少。PI-IBS 患者拟杆菌门丰度更高,厚壁菌门(特别是梭菌属 IV、XI Va)则在非感染后一般 IBS 患者中丰度更高。IBS 患者菌群失调激活肠黏膜免疫的完整机制尚不明确,可能的机制为细菌和(或)其代谢产物通过受损的肠上皮屏障直接与黏膜内巨噬细胞、树突细胞、肥大细胞、M 细胞接触而启动炎症信号通路,较多相关基础研究以此为基础展开。其中 Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)在 IBS 发病中的作用受到广泛关注。TLRs 是人体细胞膜表面广泛表达的模式识别受体,可识别多种微生物配体,IBS 尤其是 IBS-D 患者肠上皮细胞表面 TLRs 表达显著增高,以 TLR2、TLR4 高表达为主要特征,更有部分 TLRs 如 TLR4、TLR3、TLR7 可表达于黏膜下和肌间神经元,推测肠道微生物可能通过某些途径作用于这些受体而发挥作用,具体分子机制有待进一步研究发掘^[18]。

不同致病菌激活肠黏膜免疫的机制各不相同,如志贺菌主要通过肠上皮 M 细胞进入黏膜固有层并与巨噬细胞和树突细胞接触,启动 NOD 样受体 4(NOD-like receptor 4, NLRC4)依赖的炎症小体激活^[19]。明确不同菌种在 IBS 发生中作用的具体机制有助于临床靶向个体化治疗,因此有很好的研究

前景和研究价值。

二、临床前瞻——菌群干预治疗 IBS 的研究现状和存在的问题

IBS 患者存在肠道菌群改变近年来已被广泛证实,然而面对众多研究结论,如何针对菌群异常进行有效调节是现阶段面临的难点。由于影响肠道菌群的因素众多,精确调节 IBS 肠道菌群仍有较大困难,目前策略主要有饮食干预、应用抗菌药物、益生菌以及 FMT 等。

1. 饮食干预:饮食结构是影响人肠道菌群结构和功能的决定性因素。东西方人群肠道菌群结构存在巨大差异很大程度上系源于两者长期饮食模式的差异。长期和短期饮食均会显著或较小程度地影响肠道生态构成。肠道菌群可将复杂的食物成分转化为多种多样的代谢产物。研究^[12]发现,IBS 患者粪便中乙酸和丙酸浓度较高,提示高水平的 SCFAs 可能与 IBS 症状相关。近年备受关注的 FODMAPs(可发酵低聚糖、二糖、单糖和多元醇)饮食诱发 IBS 症状的机制之一即为肠道碳水化合物经细菌发酵产生 H₂等。日常饮食中避免此类短链碳水化合物,即低 FODMAP 饮食能改善 IBS 症状^[20]。研究^[21]显示 FODMAPs 饮食能改变 IBS 患者的组胺水平和微生物构成及其代谢物组分,与高 FODMAP 饮食相比,低 FODMAP 饮食组患者 H₂产生略减少,组胺含量显著降低,放线菌丰度和多样性增加,高 FODMAP 饮食组患者细菌相对丰度明显降低。

2. 抗菌药物:目前对抗菌药物在 IBS 治疗中的应用尚有争议,因为应用不当将带来更多不良反应或导致新的菌群紊乱。近年来,非吸收性口服抗菌药物的出现使 IBS 患者应用抗菌药物靶向调节肠道菌群成为可能。利福昔明(rifaximin)是目前惟一被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗 IBS-D 的非吸收性口服抗菌药物,我国 2015 年 IBS 专家共识意见亦对利福昔明作出了抗菌药物治疗 IBS 的惟一推荐。国内外针对利福昔明的临床研究众多,大多数结果支持其对 IBS 肠道菌群具有一定调节作用。研究发现口服利福昔明可增加肠道中的乳杆菌、双歧杆菌等有益菌数量,减少肠杆菌等机会致病菌数量,但具体机制仍需进一步研究^[22-23]。

3. 益生菌:关于益生菌治疗 IBS 的文献报道已有较多积累,包括高质量的随机双盲安慰剂对照研究以及 meta 分析^[24]。益生菌中,乳杆菌、双歧杆菌

以及新近研究^[25]发现的丁酸梭菌等菌种在改善 IBS-D 总体症状、生活质量等方面的疗效均优于安慰剂。然而,使用益生菌治疗 IBS 在临床实践中仍面临诸多困惑,归结为一点就是:如何合理地补充益生菌?而解决这一问题需对益生菌在肠道中发挥作用的内在机制有深入了解。益生菌种类繁多,不同菌种在肠道中的存活和定植方式、与肠道固有菌群的相互作用方式、肠上皮细胞对益生菌的免疫识别方式以及益生菌对肠黏膜免疫的调节方式等均有所不同,研究每一种益生菌的作用机制是一项庞大的科研任务。目前已知一部分益生菌可在肠道定植,如长双歧杆菌、多形拟杆菌,可成为肠道菌群的一部分发挥作用;而更多菌种虽可在肠道内存活,但无法长期定植,原因可能为固有菌群的竞争性抑制作用,如婴儿双歧杆菌、干酪乳杆菌、动物双歧杆菌,这些益生菌系通过影响固有肠道菌群发挥作用^[26]。有研究^[27]发现,IBS 患者口服婴儿双歧杆菌 8 周后,粪便拟球梭菌、直肠真杆菌丰度较治疗前显著增加。然而益生菌具体通过何种机制与固有肠道菌群相互作用仍不明确,有待进一步研究。此外,益生菌本身作为一种细菌,可被肠上皮细胞通过模式识别受体识别,此点与致病菌相似,但又有明显的区别,因为益生菌发挥的是“有益”作用,是调节肠道免疫而非激活肠道免疫,如促进肠黏膜树突细胞抗炎细胞因子分泌,具体机制有待进一步阐明^[28]。

4. FMT: FMT 是一种比益生菌更“彻底”的重建肠道微生态系统的治疗方法,其应用于复发性难辨梭菌感染、炎症性肠病等的研究已取得重要进展^[29]。粪菌提取分离技术已日趋成熟,欧美已有一些研究尝试将其用于治疗 IBS,结果显示可达到 36% (20/55) 的治愈率和 70% ~ 89% 的症状缓解率^[30],显示出较好的临床应用前景。但 FMT 仍有众多问题亟待解决,如粪菌捐助者的选择、移植方案的选择、适用 IBS 患者的选择、长期应用的安全性等均是将来需研究解决的问题,并期待有高质量的前瞻性临床研究进一步验证其疗效^[31]。

三、结语

综上所述,转录组学和蛋白质组学技术的成熟和应用将肠道微生态研究推入了一个新的大数据时代,肠道微生态失衡及其失衡方式、程度可能参与了包括 IBS 在内的众多临床疾病的发生、发展。

菌群-肠-脑轴可能是贯穿于 IBS 发病整个病理生理过程的关键环节,开展基于菌群-肠-脑轴的深入的基础和临床研究有望为未来阐明 IBS 的发病机制开辟新的道路。

参考文献

- 1 Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019 Mar 1. [Epub ahead of print]
- 2 Vich Vila A, Imhann F, Collij V, et al. Gut microbiota composition and functional changes in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (472). pii: eaap8914.
- 3 Parkes GC, Rayment NB, Hudspith BN, et al. Distinct microbial populations exist in the mucosa-associated microbiota of sub-groups of irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2012, 24 (1): 31-39.
- 4 Jeffery IB, O' Toole PW, Öhman L, et al. An irritable bowel syndrome subtype defined by species-specific alterations in faecal microbiota [J]. *Gut*, 2012, 61 (7): 997-1006.
- 5 Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103 (8): 2031-2035.
- 6 Sachdeva S, Rawat AK, Reddy RS, et al. Small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) in irritable bowel syndrome: frequency and predictors [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 26 Suppl 3: 135-138.
- 7 Simrén M. IBS with intestinal microbial dysbiosis: a new and clinically relevant subgroup? [J]. *Gut*, 2014, 63 (11): 1685-1686.
- 8 Aziz I, Törblom H, Simrén M. Small intestinal bacterial overgrowth as a cause for irritable bowel syndrome: guilty or not guilty? [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2017, 33 (3): 196-202.
- 9 Jalanka-Tuovinen J, Salonen A, Nikkilä J, et al. Intestinal microbiota in healthy adults: temporal analysis reveals individual and common core and relation to intestinal symptoms [J]. *PLoS One*, 2011, 6 (7): e23035.
- 10 Lyte M. Microbial endocrinology: Host-microbiota neuro-endocrine interactions influencing brain and behavior [J]. *Gut Microbes*, 2014, 5 (3): 381-389.
- 11 Labus JS, Hollister EB, Jacobs J, et al. Differences in gut

- microbial composition correlate with regional brain volumes in irritable bowel syndrome [J]. *Microbiome*, 2017, 5 (1): 49.
- 12 Tana C, Umesaki Y, Imaoka A, et al. Altered profiles of intestinal microbiota and organic acids may be the origin of symptoms in irritable bowel syndrome [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22 (5): 512-519, e114-e115.
- 13 Agrawal A, Whorwell PJ. Review article: abdominal bloating and distension in functional gastrointestinal disorders -- epidemiology and exploration of possible mechanisms [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2008, 27 (1): 2-10.
- 14 Gecse K, Róka R, Ferrier L, et al. Increased faecal serine protease activity in diarrhoeic IBS patients: a colonic luminal factor impairing colonic permeability and sensitivity [J]. *Gut*, 2008, 57 (5): 591-599.
- 15 Ortiz-Lucas M, Saz-Peiró P, Sebastián-Domingo JJ. Irritable bowel syndrome immune hypothesis. Part one; the role of lymphocytes and mast cells [J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2010, 102 (11): 637-647.
- 16 Hughes PA, Zola H, Penttila IA, et al. Immune activation in irritable bowel syndrome; can neuroimmune interactions explain symptoms? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (7): 1066-1074.
- 17 Sundin J, Rangel I, Fuentes S, et al. Altered faecal and mucosal microbial composition in post-infectious irritable bowel syndrome patients correlates with mucosal lymphocyte phenotypes and psychological distress [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41 (4): 342-351.
- 18 Brint EK, MacSharry J, Fanning A, et al. Differential expression of toll-like receptors in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 (2): 329-336.
- 19 Beatty JK, Bhargava A, Buret AG. Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20 (14): 3976-3985.
- 20 Dionne J, Ford AC, Yuan Y, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating the Efficacy of a Gluten-Free Diet and a Low FODMAPs Diet in Treating Symptoms of Irritable Bowel Syndrome [J]. *Am J Gastroenterol*, 2018, 113 (9): 1290-1300.
- 21 McIntosh K, Reed DE, Schneider T, et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS; a randomised controlled trial [J]. *Gut*, 2017, 66 (7): 1241-1251.
- 22 Xu D, Gao J, Gilliland M 3rd, et al. Rifaximin alters intestinal bacteria and prevents stress-induced gut inflammation and visceral hyperalgesia in rats [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (2): 484-496. e4.
- 23 Lopetuso LR, Petito V, Scaldaferri F, et al. Gut Microbiota Modulation and Mucosal Immunity: Focus on Rifaximin [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2015, 16 (3): 179-185.
- 24 Ford AC, Harris LA, Lacy BE, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 48 (10): 1044-1060.
- 25 Sun YY, Li M, Li YY, et al. The effect of *Clostridium butyricum* on symptoms and fecal microbiota in diarrhea-dominant irritable bowel syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Sci Rep*, 2018, 8 (1): 2964.
- 26 Ohland CL, Macnaughton WK. Probiotic bacteria and intestinal epithelial barrier function [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2010, 298 (6): G807-G819.
- 27 Charbonneau D, Gibb RD, Quigley EM. Fecal excretion of *Bifidobacterium infantis* 35624 and changes in fecal microbiota after eight weeks of oral supplementation with encapsulated probiotics [J]. *Gut Microbes*, 2013, 4 (3): 201-211.
- 28 Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker SC. Host interactions of probiotic bacterial surface molecules: comparison with commensals and pathogens [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2010, 8 (3): 171-184.
- 29 Ooijsaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical Application and Potential of Fecal Microbiota Transplantation [J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 335-351.
- 30 Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30 (1): 97-105.
- 31 Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation (FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27 (1): 19-29.

(2019-03-18 收稿; 2019-04-10 修回)