专家论坛

粪菌移植治疗炎症性肠病的研究进展

叶雨松，周雪芹，颜　琼，钟晓琳，吕沐瀚
西南医科大学附属医院 消化内科（泸州646000）

【摘　要】炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一组以肠道炎症和黏膜损伤为主要特征的慢性非特异性肠道炎症性疾病，包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）和克罗恩病（Crohn's disease，CD）。其病因复杂，相关发病机制目前尚未完全明确，一般认为遗传、环境、免疫等因素之间的相互作用是导致IBD发生发展的主要原因。随着研究的不断深入，人们发现肠道菌群紊乱、肠黏膜屏障破坏等在IBD的进展中亦发挥着重要作用。IBD常规内科药物治疗疗效有限且容易出现较大不良反应，因此近年来包括粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）在内的旨在调节肠道微生物群的新型IBD治疗方法受到国际医学界的广泛关注。因此，本文就IBD的发病因素、菌群与机体、IBD间的联系，粪菌移植治疗IBD的机制及相关有效性与安全性进行评述，以期为临床治疗IBD提供参考与借鉴。

【关键词】炎症性肠病；溃疡性结肠炎；克罗恩病；肠道菌群；粪菌移植
【中图分类号】R576　　文献标志码　A　　DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.005

Progress of fecal bacteria transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease

YE Yusong，ZHOU Xueqin，YAN Qiong，ZHONG Xiaolin，LV Muhan
Department of Gastroenterology，The Affiliated Hospital，Southwest Medical University，Luzhou 646000，China

【**Abstract**】Inflammatory bowel disease（IBD）is a group of chronic non-specific diseases characterized by intestinal inflammation and mucosal damage，including ulcerative colitis（UC）and Crohn's disease（CD）. The etiology of IBD is complex，and the pathogenesis has not yet been fully clarified. However，it is generally believed that the interaction among genetic，environmental，immune and other factors are the main reasons for the occurrence and development of IBD. With the deepening of research，it is found that intestinal flora dysbiosis and intestinal mucosal barrier damage also play an important role in the progress of IBD. The conventional medical treatment of IBD often has limited efficacy and is prone to major adverse reactions. Therefore，in recent years，new treatment methods for IBD，including fecal microbiota transplantation（FMT），aimed at regulating intestinal microbiota，have attracted extensive attention. In this review，the pathogenesis of IBD，the importance of flora to organism，the relationship between the flora and IBD，the mechanism of FMT and the effectiveness and safety of FMT in the treatment of inflammatory bowel disease will be summarized，in an attempt to provide some reference for the individualized treatment of inflammatory bowel disease with FMT in the future.

【**Key words**】Inflammatory bowel disease；Ulcerative colitis；Crohn's disease；Intestinal flora；Fecal bacteria transplantation



专家简介：吕沐瀚，西南医科大学附属医院副院长，医学博士，博士研究生导师。中华医学会消化内镜学分会青年委员，中国医师协会消化内镜学会青年委员常委，中国医师协会消化医师分会委员，四川省抗癌协会肿瘤内镜专委会副主任委员，四川省医学会消化内镜专委会委员，四川省医师协会消化内镜分会常委，四川省学术和技术带头人，四川省杰出青年。主持国家自然科学基金项目2项，国家自然科学基金青年项目1项，主持省部级课题3项。作为执笔人之一主编撰写《消化内镜微创技术——从基础到临床》，以第一作者或通信作者发表SCI论文60余篇，所发表文章总影响因子302.318。

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一组以慢性、复发性、异质性为临床特征的肠道炎症性疾病，包括溃疡性结肠炎（ulcerative colitis，UC）和克罗恩病（Crohn's disease，CD）[1]。溃疡性结肠炎主要累及结直肠，常以直肠末端为起始点向近端进行性、弥漫性、连续性扩展蔓延；而克罗恩病则可累及全部消化道，呈节段性，纵行溃疡、黏膜铺路石样改变等为其典型肉眼表现[2]。目前IBD已影响超过2 000万人，约占全球人口的0.3%，并在亚洲地区呈不断攀升趋势，印度和中国发病率最高，分别为9.31/10万人和3.64/10万人[3-4]。据预测，到2050年，我国IBD患者将超过150万人[5]。

基金项目：国家自然科学基金（81972296）；四川省科技计划项目（2021JDTD0003）
通信作者：吕沐瀚，E-mail：lvmuhan@swmu.edu.cn
引用本文：叶雨松，周雪芹，颜琼，等. 粪菌移植治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 西南医科大学学报. 2023，47（1）：20-24.DOI：10.3969/j.issn.2096-3351.2024.01.005

由于其日益严重的发展趋势，积极寻找安全有效的治疗方法具有重要意义。近年来，越来越多的研究发现肠道菌群在IBD病程中发挥着重要作用，因此探索肠道菌群与IBD关系及粪菌移植治疗IBD的安全性和有效性具有重要临床意义。

1 IBD发病机制

IBD发病机制复杂，病因之间相互作用，共同导致疾病发生发展。MCGOVERN等[6]发现，IBD紊乱菌群的出现与免疫系统异常呈现出家族聚集现象，人类基因组与菌群间存在着潜在关联。例如，*SP140*是可导致IBD发生发展的风险等位基因之一，其缺失不仅可导致CD患者巨噬细胞抗菌相关基因表达异常、抗菌能力减弱，而且会使患者肠杆菌丰度增加、肠道菌群紊乱[7]。目前相关研究已确定超过240个与IBD发生相关的遗传风险位点，其中约30个在UC与CD之间共享[8]。此外，随着我国社会经济高速发展，不断变革的生产生活方式也成为触发IBD的关键因素。长期食用以高脂高糖为主要特征的“西化”饮食可直接或通过影响肠道菌群间接触发黏膜免疫反应诱发或加剧肠道炎症；蔬菜上农药残留剂戊炔草胺可作用于肠道树突状细胞和T细胞，抑制芳香烃受体（aryl hydrocarbon receptor，AHR）信号，促发NF-κB－C/EBPβ信号轴而驱动炎症反应发生[9]。还有研究发现[6,10]，IBD免疫应答失调及肠道黏膜屏障损害与肠道上皮自噬异常有关。IBD发病机制一般可概括为：环境因素作用于遗传易感者，在肠道微生物参与下引起肠道免疫失衡，损伤肠黏膜屏障，导致肠道黏膜持续炎症损伤。

2 机体与菌群

人体与“菌”密不可分，在婴儿出生后不久，大量来自外部环境的微生物会附着在其体表及肠道上，其中大部分微生物与人体相适应，最终形成与人体相伴终生的共生关系[11-12]。最近研究表明，人体初始菌群的定植还可能发生在较出生前更早的阶段，这挑战了科学界一直以来认为胎儿在母体内是处于无菌环境的观点[13]。在与人体共生的诸多微生物中，约有100万亿个定植于人体肠道，包括细菌、真菌、病毒等[14]。研究发现，肠道微生物群的数量约是正常人体细胞总数的10倍，其基因组序列长度约是人类基因组的150倍[15-16]。肠道微生物群基因组又称“元基因组”，是维持机体健康的“第二基因组”[16]。正常微生物群的定植对于促进肠道的正常发育及维持机体健康至关重要。

3 IBD菌群紊乱

3.1 IBD肠道内菌群紊乱

IBD患者存在着不同程度的肠道菌群紊乱，主要表现为菌群丰度、分布及多样性改变及其所导致的相关代谢紊乱与免疫功能失调[17-18]。“无菌无炎症”学说的成立充分证明了肠道菌群参与IBD发生发展[19]。研究发现，与健康人群相比，IBD患者肠道菌群中变形菌门、肠杆菌属等有害微生物丰度显著增加，梭菌属、乳酸杆菌属等有益微生物丰度大幅下降[20]。比较不同IBD病变部位及疾病活动度下菌群组成发现[21]，回肠型IBD患者肠道菌群组成与健康人群相比差异较大，而结肠型IBD患者肠道菌群与健康人群相比却有一定相似性；CD患者疾病活动指数的上升与大肠杆菌丰度的增加有一定关联，而在UC患者中此类关联却不甚明显。肠道菌群紊乱损害肠道上皮、免疫、微生物屏障，导致肠道炎症持续反复发生[22-24]。不仅如此，肠道菌群紊乱还可影响菌群-肠-脑轴，驱动宿主昼夜节律改变，增加IBD患者发生抑郁疲劳等精神疾病的风险[25-26]。

3.2 IBD肠道外菌群紊乱

3.2.1 IBD口腔菌群紊乱 研究发现[27]，IBD患者口腔菌群结构组成异常，Saccharibacteria菌门（TM7）、Absconditabacteria（SR1）增加，普氏菌属及奇异菌属减少。由于口腔菌群可顺消化道下移并定植于肠道，促进肠道炎症发展，导致IBD病情恶化，因此IBD患者口腔菌群状态值得人们关注[28-30]。其实在健康状态下口腔菌群在肠道内也有定植，只是其定植程度有限，而在IBD患者中，特定口腔菌群如肺炎克雷伯杆菌、具核梭杆菌、小韦荣球菌等却常大量定植并富集于肠道中，增加疾病恶化风险[29,31]。口腔细菌导致IBD病情恶化常经历三个阶段[29]：①口腔菌群中疾病相关菌群增多、肠道的定植抵抗能力减弱；②口腔菌群移位至肠道；③口腔菌群定植并恶化IBD。因此IBD患者需更加注重口腔卫生，避免菌群“口-肠轴”相互影响。

3.2.2 IBD阴道菌群紊乱 IBD高发时段恰处于女性最佳育龄期，因此IBD孕产妇及胎儿的预后备受关注[32]。与健康孕妇相比，IBD孕妇阴道菌群组成存在差异，其中念珠菌、厌氧菌、柔膜菌纲（包括支原体属和脲原体属）相对丰度升高，乳酸杆菌相对减少[33-34]。IBD孕妇不良妊娠结局风险较高，这除与疾病活动复发有关外，阴道菌群紊乱也是可能的重要因素[33,35]。因此，我们需要进一步研究IBD孕妇阴道菌群特点，规范妊娠期IBD科学管理决策，以降低IBD相关妊娠不良风险，为IBD育龄女性带来福音。

4 粪菌移植的一般治疗机制

粪菌移植（fecal microbiota transplantation，FMT）是将筛选出的健康供体粪便悬浊液导入到患者胃肠道中，以期改善肠道微生物群组成而达到治疗效果的一种治疗方法[36]。关于FMT的最早记录可追溯到公元4世纪的中国东晋时期，葛洪《肘后备急方》述“饮粪汁一

升，即活”[37-38]。而西方国家关于FMT的最早记录是在1958年，EISEMAN及其同事用FMT成功治愈了4例伪膜性肠炎患者，这也是医学文献中关于FMT的第一篇报道[39]。近年来，FMT在治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染方面表现出卓越疗效，被纳入美国FDA治疗指南[40-41]。此外，越来越多研究发现FMT作为潜在治疗方案在IBD治疗上也展现出其独特魅力。

4.1 FMT恢复肠道菌群稳态

益生元、益生菌制剂及来自健康人群的FMT治疗是目前调控肠道菌群的主要方法，但益生元与益生菌制剂疗效有限，因此FMT被认为是目前唯一的既能调节肠道菌群数量，又可在一定程度上恢复菌群多样性的治疗方法[6]。研究发现[42-44]，在FMT后获益的IBD患者肠道菌群中，不仅霍氏真杆菌及Roseburia inulivorans等菌群丰度、多样性增加，而且发现菌群相关代谢产物如短链脂肪酸、次级胆汁酸合成水平提升，黏蛋白消化、产丁酸及抗生素抵抗等微生物功能也可通过FMT实现宿主间的有效转移。

4.2 FMT恢复免疫屏障功能

IBD患者通常采用具有免疫抑制作用的激素或单抗类药物来对抗免疫失衡、缓解临床症状。近年来，虽然包括ustekinumab、tofacitinib等新药的发现不断扩充着免疫抑制剂的选择范围，但很大比例的患者对这些药物没有反应[45]。研究发现FMT通过一定程度恢复肠道菌群稳态调节肠道免疫起到治疗IBD的效果。一方面，FMT调节肠道免疫细胞相对丰度，用FMT处理DSS诱导的结肠炎小鼠后，小鼠肠道中$CD4^+$ T细胞频率及绝对计数降低，与其增殖能力降低一致[46]。另一方面，FMT可调节免疫细胞功能，用宏基因组检测技术分析FMT干预有效的UC患者肠道菌群发现，供体来源的Odoribacter splanchnicus（Os）是FMT后出现临床反应的免疫反应性细菌，该菌通过促进Treg细胞分化、诱导IL-10分泌抑制、代谢产丁酸从而抑制小鼠结肠炎症发展[47]。FMT也可减弱抗原提呈细胞呈递抗原的能力，减少促炎因子释放，增加抗炎因子表达，并以此诱导炎症缓解[46]。此外，FMT可调节IBD患者短链脂肪酸、胆汁酸及色氨酸等菌群代谢产物以调节肠道免疫功能[48]。短链脂肪酸通过促进B细胞发育、Treg分化与扩增、激活炎性小体及IL-18产生等方式调节黏膜免疫；胆汁酸通过FXR等受体起到免疫调节作用；菌群代谢色氨酸产生的吲哚可通过激活多环芳烃受体等方式调节黏膜免疫[48]。

4.3 FMT重建肠上皮屏障完整

肠上皮屏障主要由肠上皮细胞与细胞间连接组成，其结构的完整与否将直接影响肠壁的通透性与选择性[49]。于IBD患者而言，FMT可辅助重建上皮屏障完整。研究发现[46,50]，FMT后DSS小鼠结肠上皮细胞间隙增宽程度减轻，紧密连接蛋白ZO-1、黏蛋白Muc1 、Muc4等的表达量明显上升。FMT导入的大量活力充沛的肠道菌群也可通过直接竞争肠壁生长区、抑制病原体附着来恢复正常的上皮屏障功能[6]。

5 FMT治疗IBD的有效性

5.1 FMT治疗溃疡性结肠炎

1989年，第一篇关于FMT治疗UC的病例报道在柳叶刀杂志发表[51]。这篇报道的作者之一Dr. JUSTIN D因UC处于持续活动状态而接受FMT治疗，FMT治疗后其病情在无药物使用情况下获得缓解，且结肠镜检查未发现肠道活动性炎症[51]。2003年，BORODY等[52]对6名常规治疗无反应的UC患者施以了来自健康供体粪便的灌肠治疗，这6名患者在治疗后1～13年的随访期内实现了临床症状、血清生物学标志物和内窥镜检查结果的改善与缓解。2015年，MOAYYEDI等[53]对75位常规药物治疗无反应的活动期UC患者施行了以接受健康供体粪便FMT和清水灌肠作为对照的双盲试验，试验结果显示：试验组与对照组的临床与内镜缓解率分别为24%（9/38）、5%（2/37），两组之间有17%的统计学差异（$P = 0.03$）。2017年，PARAMSOTHY等[54]的研究显示，在接受健康供体粪便FMT治疗的44位UC患者中有11位获得了临床与内镜缓解（27%，11/41），而在接受安慰剂移植的40位UC患者中仅有3人达到了相应治疗效果（8%，3/40）。2021年，HAIFER等[55]开展的试验显示，活动期UC患者在口服FMT胶囊后有8人实现了临床与内镜缓解（53%，8/15），而服用安慰剂的患者中只有3人（15%，3/20）到达了同样缓解标准。近期一项荟萃分析[56]发现，FMT后UC患者临床反应率达54.6%，临床缓解率达35%。

5.2 FMT治疗克罗恩病

2014年，KAO等[57]予以一位对药物治疗仍有反应的CD患者行FMT治疗，该患者病情在单次FMT治疗后获得了持续4 w的临床与内镜缓解期，这是第一个关于实行单次FMT治疗后IBD病情得到如此显著改善的病例报道。2016年，VAUGHN等[43]对19位活动期CD患者行FMT治疗，FMT后疾病缓解率达到58%（11/19）。2019年，GUTIN等[58]在对10位CD患者行单次FMT治疗后，3位患者出现临床反应（3/10，30%），1位患者获得临床缓解（1/10，10%）。2020年，SOKOL等[59]开展的随机对照试验显示，接受健康粪便FMT治疗的CD患者在第10 w、24 w的无类固醇临床缓解率分别为87.5%、50.0%，而接受安慰剂治疗的患者其无类固醇临床缓解率仅有44.4%、33.3%，该实验是关于FMT治疗CD的第一项随机对照试验。同年，一项荟萃分析[60]，接受FMT治疗后CD患者的临床反应率达79%，临床缓解率达到62%。与UC患者相比，CD患者似乎对FMT

治疗具有更高的适应性[56]。

6 FMT治疗IBD的安全性

大量研究表明，多数FMT相关不良反应是温和且有自限性的[61-62]。2000年至2020年的全球FMT相关不良反应事件（adverse events，AE）分析表明[62]：FMT相关AE总发生率为19%，其中腹泻（10%）和腹部不适/腹痛/痉挛（7%）最常见，微生态相关AE的发生率仅为0.99%；FMT相关严重不良反应事件（serious adverse events，SAE）的发生率为1.4%，且SAE在肠黏膜屏障受损的情况下发生。FMT输注途径不同，不良反应发生率也有所不同。一般情况下，经上消化道途径输注相关AE、SAE高于经下消化道途径。在FMT输送过程中，采取防止菌群回流的措施，如经上消化道途径治疗前使用胃复安、经中消化道途径治疗时采用直立体位输注、调整输注速率等可降低FMT输送相关SAE发生风险。对比生物制剂与FMT治疗UC的安全性发现：英夫利昔单抗治疗下AE发生率最高，其次是FMT，而维多珠单抗的AE发生率最低；三种治疗方案的SAE发生率差异无统计学意义[63]。总体而言，FMT确为一种相对安全的IBD治疗策略，但未来仍需更多研究去深入了解FMT治疗机制和原理，不断改进FMT方法，以进一步提高FMT治疗安全性。

7 小结与展望

炎症性肠病病程长、反复发作、治疗费用高昂，该病发生发展不仅会严重降低患者生活质量、损害患者心理健康，而且会增加患者因病返贫致贫风险，极大加重社会经济负担。我国IBD发病率不断攀升，形势严峻，社会各方面需予以IBD足够的重视。近年来，以恢复肠道菌群为主要治疗目的的FMT治疗引起人们极大关注，多数临床试验显示出其治疗IBD的良好效果和较高安全性。未来仍需要更多基础研究和临床试验去探讨机体与菌群关系，验证FMT治疗IBD的获益效果，甄别FMT理想干预方式，以期通过调节肠道微生物实现IBD的临床个体化治疗。

8 参考文献

[1] MAK WY，ZHAO M，NG SC，*et al*. The epidemiology of inflammatory bowel disease: east meets west[J]. J Gastroenterol Hepatol，2020，35(3)：380-389.
[2] 周炜洵. 炎症性肠病病理诊断现状[J]. 中国实用内科杂志，2015，35(9)：741-743.
[3] GOODMAN W A，ERKKILA I P，PIZARRO T T. Sex matters: impact on pathogenesis，presentation and treatment of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2020，17(12)：740-754.
[4] NG SC，KAPLAN GG，TANG W，*et al*. Population Density and Risk of Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Population-Based Study in 13 Countries or Regions in Asia-Pacific[J]. Am J Gastroenterol，2019，114(1)：107-115.
[5] 田亚针，张晨曦，杨涛，等. 益生菌和粪菌移植调节炎症性肠病的研究进展[J]. 食品科学，2021，42(19)：250-259.
[6] MCGOVERN D P B，JONES M R，TAYLOR K D，*et al*. Fucosyltransferase 2 (FUT2) non-secretor status is associated with Crohn's disease[J].Hum Mol Genet，2010，19(17)：3468-3476.
[7] FRASCHILLA I，AMATULLAH H，RAHMAN R，*et al*. Immune chromatin reader SP140 regulates microbiota and risk for inflammatory bowel disease[J].Cell Host Microbe，2022，30(10)：1370-1381.e5.
[8] SEAN F，SAMUEL E. Inflammatory bowel disease presentation and diagnosis[J].Surgical Clinics of North America，2019，99(6)：1051-1062.
[9] SANMARCO LM，CHAO CC，WANG YC，*et al*. Identification of environmental factors that promote intestinal inflammation[J]. Nature，2022，611(7937)：801-809.
[10] 黄胜男，李芳芳，金丹. 自噬在炎症性肠病中作用机制的研究进展[J]. 细胞与分子免疫学杂志，2022，38(6)：559-564.
[11] KATAOKA K. The intestinal microbiota and its role in human health and disease[J].J Med Invest，2016，63(1-2)：27-37.
[12] 陈利，伍海英，陈丽丽. 人体微生物菌群与疾病关系[J]. 生命的化学，2020，40(4)：555-560.
[13] WILLYARD C. Could baby's first bacteria take root before birth?[J]. Nature，2018，553(7688)：264-266.
[14] NISHIDA A，INOUE R，INATOMI O，*et al*. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. Clin J Gastroenterol，2018，11(1)：1-10.
[15] SHI N，LI N，DUAN XW，*et al*. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. Mil Med Res，2017，4(1)：14.
[16] QIN JJ，LI RQ，RAES J，*et al*. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. Nature，2010，464(7285)：59-65.
[17] FRANZOSA E A，SIROTA-MADI A，AVILA-PACHECO J，*et al*. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease[J]. Nat Microbiol，2019，4(2)：293-305.
[18] LI MF，YANG LJ，MU CL，*et al*. Gut microbial metabolome in inflammatory bowel disease: from association to therapeutic perspectives[J].Comput Struct Biotechnol J，2022，20：2402-2414.
[19] GLASSNER K L，ABRAHAM B P，QUIGLEY E M M. The microbiome and inflammatory bowel disease[J]. J Allergy Clin Immunol，2020，145(1)：16-27.
[20] ZHANG SL，WANG SN，MIAO CY. Influence of microbiota on intestinal immune system in ulcerative colitis and its intervention[J]. Frontiers in Immunology，2017，8：1674.
[21] IMHANN F，VICH V A，BONDER M J，*et al*. Interplay of host genetics and gut microbiota underlying the onset and clinical presentation of inflammatory bowel disease[J]. Gut，2018，67(1)：108-119.
[22] 李瑶，黄金莉，黄娟，等. 肠道菌群与肠道屏障互作在炎症性肠病中的作用研究进展[J]. 胃肠病学和肝病学杂志，2021，30(1)：10-15.
[23] 黄艳芬，刘湘红，伍浩，等. 肠黏膜屏障与肠道菌群的相互关系[J]. 中国微生态学杂志，2019，31(12)：1465-1469，1474.
[24] YANG JM，PEI G，SUN X，*et al*. Rhob affects colitis through modulating cell signaling and intestinal microbiome[J]. Microbiome，2022，10(1)：149.
[25] THOMANN AK，WÜSTENBERG T，WIRBEL J，*et al*. Depression and fatigue in active IBD from a microbiome perspective—a Bayesian approach to faecal metagenomics[J]. BMC Med，2022，20(1)：366.
[26] THAISS CA，LEVY M，KOREM T，*et al*. Microbiota diurnal rhythmicity programs host transcriptome oscillations[J]. Cell，2016，167(6)：1495-1510.e12.

[27] QI Y, ZANG SQ, WEI J, *et al*. High-throughput sequencing provides insights into oral microbiota dysbiosis in association with inflammatory bowel disease[J]. Genomics, 2021, 113(1 Pt 2): 664-676.
[28] XUN Z, ZHANG Q, XU T, *et al*. Dysbiosis and ecotypes of the salivary microbiome associated with inflammatory bowel diseases and the assistance in diagnosis of diseases using oral bacterial profiles[J].Front Microbiol, 2018, 9:1136.
[29] READ E, CURTIS M A, NEVES J F. The role of oral bacteria in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2021, 18(10):731-742.
[30] NEWMAN K L, KAMADA N. Pathogenic associations between oral and gastrointestinal diseases[J]. Trends Mol Med, 2022, 28(12):1030-1039.
[31] ROJASTAPIAS D F, BROWN E M, TEMPLE E R, *et al*. Inflammation-associated nitrate facilitates ectopic colonization of oral bacterium veillonella parvula in the intestine[J]. Nat Microbiol, 2022, 7(10):1673-1685.
[32] CHOW D K L, LEONG R W L, LAI L H, *et al*. Changes in Crohn's disease phenotype over time in the Chinese population: validation of the Montreal classification system[J]. Inflamm Bowel Dis, 2008, 14(4):536-541.
[33] ROSTA K, MAZZUCATO-PUCHNER A, KISS H, *et al*. Vaginal microbiota in pregnant women with inflammatory rheumatic and inflammatory bowel disease: a matched case-control study[J].Mycoses, 2021, 64(8):909-917.
[34] HILL JE, PEÑA-SÁNCHEZ JN, FERNANDO C, *et al*. Composition and stability of the vaginal microbiota of pregnant women with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2022, 28(6):905-911.
[35] ORON G, YOGEV Y, SHKOLNIK S, *et al*. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2012, 25(11):2256-2260.
[36] WANG JW, KUO CH, KUO FC, *et al*. Fecal microbiota transplantation: Review and update[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(Suppl 1):S23-S31.
[37] 张发明,范志宁,季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来[J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(9):930-934.
[38] VINDIGNI S M, SURAWICZ C M. Fecal Microbiota Transplantation[J].Gastroenterol Clin North Am, 2017, 46(1):171-185.
[39] EISEMAN B, SILEN W, BASCOM G S, *et al*. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. Surgery, 1958, 44(5):854-859.
[40] WRIGHT EK, DING NS, NIEWIADOMSKI O. Management of inflammatory bowel disease[J]. Med J Aust, 2018, 209(7):318-323.
[41] CARLSON PE JR. Regulatory considerations for fecal microbiota transplantation products[J].Cell Host Microbe, 2020, 27(2): 173-175.
[42] PARAMSOTHY S, NIELSEN S, KAMM MA, *et al*. Specific bacteria and metabolites associated with response to fecal microbiota transplantation in patients with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1440-1454.e2.
[43] VAUGHN B P, VATANEN T, ALLEGRETTI J R, *et al*. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active Crohn's disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2016, 22(9):2182-2190.
[44] CHU N D, CROTHERS J W, NGUYEN L T T, *et al*. Dynamic colonization of microbes and their functions after fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease[J]. MBio, 2021:0097521.
[45] COHEN N A, RUBIN D T. New targets in inflammatory bowel disease therapy: 2021[J]. Curr Opin Gastroenterol, 2021, 37(4): 357-363.
[46] BURRELLO C, GARAVAGLIA F, CRIBIÙ FM, *et al*. Therapeutic faecal microbiota transplantation controls intestinal inflammation through IL10 secretion by immune cells[J]. Nat Commun, 2018, 9(1):5184.
[47] LIMA SF, GOGOKHIA L, VILADOMIU M, *et al*. Transferable Immunoglobulin A-Coated Odoribacter splanchnicus in Responders to Fecal Microbiota Transplantation for Ulcerative Colitis Limits Colonic Inflammation[J]. Gastroenterology. 2022;162(1): 166-178.
[48] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived metabolites as key actors in inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(4):223-237.
[49] 何新颖,唐志鹏,张亚利. 肠上皮屏障与炎症性肠病研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2008(29):3316-3320.
[50] 林艺娟,丁健,黄循锪,等. 粪菌移植对小鼠实验性结肠炎TLR4信号通路及肠黏膜屏障的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(3):256-263, 270.
[51] BENNET JD, BRINKMAN M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora[J]. The Lancet, 1989, 333(8630):164.
[52] BORODY T J, WARREN E F, LEIS S, *et al*. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy[J]. J Clin Gastroenterol, 2003, 37(1):42-47.
[53] MOAYYEDI P, SURETTE MG, KIM PT, *et al*. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients with Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial[J]. Gastroenterology. 2015;149(1):102-109.e6.
[54] PARAMSOTHY S, KAMM MA, KAAKOUSH NO, *et al*. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075):1218-1228.
[55] HAIFER C, PARAMSOTHY S, KAAKOUSH N O, *et al*. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(2): 141-151.
[56] CALDEIRA L D F, BORBA H H, TONIN F S, *et al*. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease patients: a systematic review and meta-analysis[J].PLoS One, 2020, 15(9): 0238910.
[57] KAO D, HOTTE N, GILLEVET P, *et al*. Fecal microbiota transplantation inducing remission in Crohn's colitis and the associated changes in fecal microbial profile[J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(7):625-628.
[58] GUTIN L, PICENO Y, FADROSH D, *et al*. Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile[J]. United European Gastroenterol J, 2019, 7(6):807-814.
[59] SOKOL H, LANDMAN C, SEKSIK P, *et al*. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study[J].Microbiome, 2020, 8(1):12.
[60] CHENG F, HUANG Z, WEI W, *et al*. Fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. Tech Coloproctol, 2021, 25(5):1-10.
[61] BAXTER M, COLVILLE A. Adverse events in faecal microbiota transplant: a review of the literature[J].Journal of Hospital Infection, 2016, 92(2):117-127.
[62] MARCELLA C, CUI B, KELLY C R, *et al*. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 53(1):33-42.
[63] ZHOU HY, GUO B, LUFUMPA E, *et al*. Comparative of the effectiveness and safety of biological agents, tofacitinib, and fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis[J].Immunol Invest, 2020, 50(4):1-15.

（利益冲突：无）

（投稿日期：2023-03-09；修回日期：2023-08-12）