

# 粪菌移植在非酒精性脂肪性肝病中的治疗进展

宓芳霞<sup>1</sup>, 叶桦<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>宁波大学医学院, 宁波 315211; <sup>2</sup>宁波市医疗中心李惠利医院消化内科, 宁波 315046)

**摘要:** 非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic liver disease, NAFLD)目前已成为全球第一大慢性肝病。我国作为肝病大国, 随着社会结构的改变和人口老龄化的加剧, NAFLD的患病率将会进一步攀升。挖掘有效且安全的临床治疗手段来干预NAFLD显得尤为重要。本文介绍了近年来备受关注的粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 通过对肠道微生态的直接干预来纠正紊乱的肠道菌群及其代谢产物, 经由肠-肝轴的影响来改变NAFLD的发生发展, 探讨了该领域的治疗目前在动物实验和临床试验中的应用。FMT作为一项简便且安全的治疗方法, 随着相关研究的深入探索, 脂肪肝相关获益菌种的发现将有效助力NAFLD患者的临床获益。本文的综述有助于阐明FMT干预NAFLD的机制, 并概述了相关动物实验和临床应用。

**关键词:** 非酒精性脂肪性肝病; 粪菌移植; 肠道微生物; 肝-肠轴

## Research progress in the treatment of fecal bacteria transplantation in nonalcoholic fatty liver disease

MI Fangxia<sup>1</sup>, YE Hua<sup>2\*</sup>

(<sup>1</sup>School Of Medicine, Ningbo University, Ningbo 315211, China;

<sup>2</sup>Ningbo Medical Center Lihuili Hospital, Ningbo 315046, China)

**Abstract:** Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) become the world's largest chronic liver disease. As a country with a large number of liver diseases, with the change of social structure and the intensification of population aging, the incidence of NAFLD will further increase. It is particularly important to explore effective and safe clinical treatments to intervene in NAFLD. This review introduces fecal microbiota transplantation (FMT), which has attracted much attention in recent years to correct the disturbed intestinal flora and its metabolites through direct intervention on the intestinal microecology, and its influence through the "gut-liver" axis to change the occurrence and development of NAFLD, as well as the current application of treatments in this field in animal experiments and clinical trials. FMT is a simple and safe treatment method. With the in-depth exploration of related research, the discovery of fatty liver-related beneficial bacteria will effectively contribute to the clinical benefit of NAFLD patients. The review will help to clarify the mechanism of FMT intervention in NAFLD and provide an overview of relevant animal experiments and clinical applications.

**Key Words:** non-alcoholic fatty liver disease; fecal microbiota transplantation; intestinal microbes; gut-liver axis

收稿日期: 2021-11-22

基金项目: 浙江省基础公益研究计划项目(GF19H030012)

第一作者: E-mail: 2011105031@nbu.edu.cn

\*通信作者: E-mail: [yh-med@163.com](mailto:yh-med@163.com)

非酒精性脂肪性肝病(nonalcoholic liver disease, NAFLD)包括从非酒精性脂肪肝到非酒精性脂肪性肝炎的一系列肝脏损伤、纤维化程度不同的疾病,病程可变,最终可发展至肝硬化和肝癌<sup>[1]</sup>。多项研究表明,NAFLD的患病人群逐年增加,越来越引起人们的重视,现已成为巨大的公共卫生问题<sup>[2-4]</sup>。目前对NAFLD的治疗尚未有肯定疗效的药物,主要治疗目标为减肥和改善胰岛素抵抗,预防和治疗代谢综合征、2型糖尿病及其相关并发症<sup>[5]</sup>。近年来发现,除了遗传与饮食外,肠道微生物失调与NAFLD的发生发展密切相关<sup>[6,7]</sup>。肠道微生物失调使肠黏膜对肠道微生物的通透性升高,肝脏暴露于有害物质,进而促进肝脏脂肪变性和纤维化<sup>[8]</sup>。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)提供了将健康供体的粪便菌群移植到受体体内的途径,从而改变了受体病态失衡的肠道微生物组成<sup>[8]</sup>。现围绕FMT治疗NAFLD展开综述。

## 1 FMT对NAFLD的作用机制

### 1.1 肠道微生物失调诱导NAFLD

人体肠道微生物是一个复杂的生态系统,包含数量庞大、种类繁多的细菌,与宿主之间有密切的共生互动关系,在合成维生素、黏膜免疫系统和细菌移位中起重要作用<sup>[9]</sup>。肠道微生物失调被认为与NAFLD、糖尿病等代谢性疾病有关,NAFLD患者的肠道微生物组成与健康人不同<sup>[10,11]</sup>。因此,通过调节肠道微生物来改善肠道微生物多样性和丰度的治疗策略越来越受到关注,如益生菌、FMT、禁食模拟饮食法等<sup>[10]</sup>。嗜酸乳杆菌在肠道内丰度的增加被报道与高脂饮食诱导的NAFLD小鼠中肝脏脂肪堆积和炎症反应相关,且在NAFLD患者中观察到肠腔内乳杆菌科、毛螺菌科、韦荣球菌科水平升高,而疣微菌科水平下降<sup>[12]</sup>。因此,挖掘对NAFLD治疗有益的菌属,提高这部分菌属的移植效率,将有利于针对性的改善FMT等调节肠道微生物疗法对NAFLD的疗效。

### 1.2 肠-肝轴与NAFLD

研究表明,肠-肝轴在许多肝脏疾病的发病中发挥重要作用,包括NAFLD<sup>[11]</sup>。肠-肝轴的相互作用是通过门静脉系统的血管途径将肠源性产物运

送到肝脏、肝脏的胆汁反馈途径和抗体分泌至肠道来实现的<sup>[13]</sup>。NAFLD及其进展的终末阶段——肝硬化均有肠-肝轴平衡的破坏<sup>[14]</sup>。通过FMT等调节肠道微生物的方法来恢复NAFLD病程中肠-肝轴的稳态平衡,将促进肠道微生态稳态的重建和NAFLD病情改善之间良性循环的建立。

### 1.3 FMT纠正肠道微生物失调

与益生菌和合生菌疗法相比,FMT能为患者提供更多多样性和数量丰富的共生细菌和其他微生物,有利于维持肠道微生物的生态平衡<sup>[10]</sup>。FMT能够通过诱导健康的肠道微生物群改变来减轻高脂饮食诱导的小鼠NAFLD<sup>[13]</sup>。FMT能够使克里斯滕森菌科和乳杆菌科水平升高,从而改善高脂饮食小鼠的肠道微生物失调<sup>[12]</sup>。致病性菌群及其代谢物引起免疫细胞的识别和应答,产生的细胞因子及炎症反应可诱导肝脏的病理性改变<sup>[15]</sup>。FMT能够改善胃肠道微生物生态系统,调节肠道代谢物如短链脂肪酸从而纠正肝脏失衡的免疫系统,减轻非酒精性脂肪性肝炎<sup>[15]</sup>。肠道代谢物丁酸盐是肠腔内有效的抗炎因子,能够抑制多个炎症信号转导通路,改善紧密连接功能和肠道黏膜完整性,为结肠细胞提供能量以维持肠道健康状态<sup>[10,15]</sup>。在NAFLD的肠腔中常出现丁酸盐水平下降,引起肠道通透性增高,增加了细菌和脂多糖移位至血液循环的风险<sup>[10]</sup>。FMT后增加了盲肠内的丁酸盐浓度以及肠道紧密连接蛋白1(tight junction protein 1, ZO-1)的表达水平<sup>[11]</sup>。ZO-1基因和蛋白质表达水平的增加,能够改善肠道通透性,减少由肠道微生物及其代谢物移位引起的内毒素血症的发生<sup>[16]</sup>。FMT通过对肠道微生物群及肠道代谢物的调节,纠正肝脏失衡的免疫系统,抑制炎症反应,维护肠道屏障完整性,有利于肠-肝轴平衡的重建,恢复NAFLD中肝脏的健康状态。

### 1.4 FMT对脂多糖的影响

肝脏的Toll样受体能够识别脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)和其他病原相关分子模式,能够促进炎症反应和促纤维细胞的定位<sup>[17]</sup>。LPS等细菌膜产物被认为与NAFLD的发生发展相关<sup>[17]</sup>。LPS从肠腔移位至血液循环及内脏脂肪组织从而参与NAFLD的发展<sup>[18]</sup>。LPS还可通过TLR4/

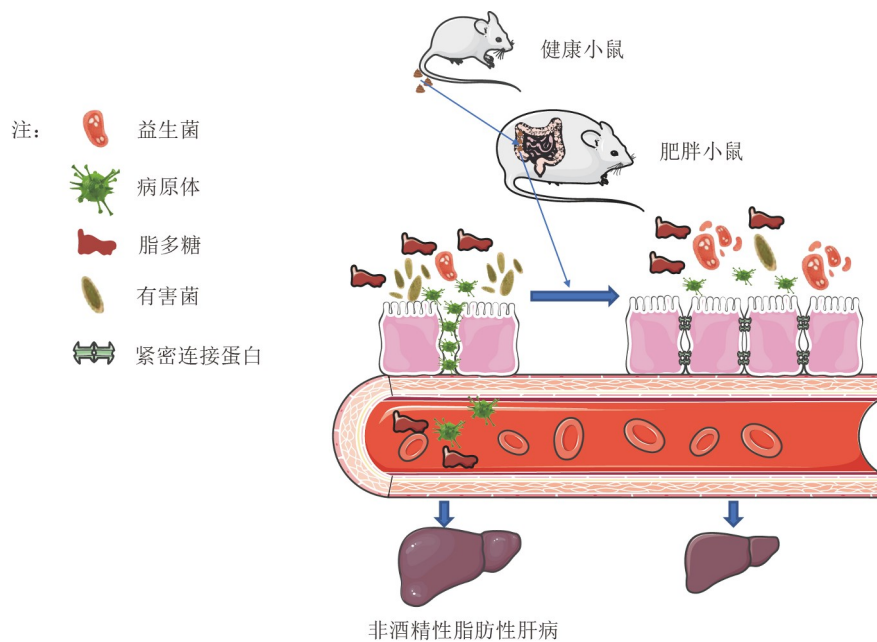


图1 FMT在NAFLD的作用机制

MyD88信号转导通路增加肠道通透性<sup>[16]</sup>, 直接促进了肠道细菌和LPS移位的风险。FMT可以降低血浆LPS, 从而减轻肝脏和骨骼肌内的氧化应激反应和全身炎症反应<sup>[19]</sup>。LPS移位参与的内毒素血症相关低级别炎症反应与肥胖和胰岛素抵抗相关<sup>[18]</sup>。肥胖和胰岛素抵抗是NAFLD在发生发展过程中的重要特征<sup>[20]</sup>。胰岛素抵抗是NAFLD病程发展各阶段的共同过程这一认知已被学界广泛接受<sup>[21]</sup>。研究表明, 将瘦供体的粪菌移植到肥胖受体后, 肥胖个体的胰岛素抵抗状态得到改善, 这与产丁酸盐细菌的增加有关, 可增强肠道屏障功能, 减少LPS相关内毒素血症的发生<sup>[16,22]</sup>。FMT能够减轻LPS相关内毒素血症引起的体内炎症反应, 改善胰岛素抵抗状态, 但仍需进一步的研究来阐明FMT对LPS肠道移位的阻碍在NAFLD肝脏炎症中的影响。

## 2 FMT在NAFLD动物模型中的应用

### 2.1 鼠源性肠道菌群移植

鼠源性肠道菌群获取方便, 由于粪菌具有同源性, 鼠源性粪菌移植到受体小鼠体内的过程中, 对受体小鼠的肠道微生态干扰更小。多项鼠的粪菌移植到鼠体内的实验, 证实了FMT在NAFLD中的治疗效果(表1)。

Le Roy等<sup>[21]</sup>根据对高脂饮食的反应选择了两种小鼠, 其中一种称为“反应者”, 它们在接受高脂饮食后出现高血糖、全身炎症反应和脂肪变性; 另一种称为“无反应者”, 这些小鼠并没有出现代谢紊乱反应, 表现为血糖正常、全身炎症程度较低。将两种小鼠的粪菌移植到无菌小鼠体内, 喂食相同的高脂饮食, 无菌小鼠均出现了高血糖等反应, 但是只有移植“反应者”粪菌的无菌小鼠出现了肝脏大泡性脂肪变性。这些结果证实, 肠道微生物群独立于肥胖症参与了NAFLD的发展。研究表明, 特定的肠道菌种与NAFLD的发生发展相关<sup>[23]</sup>。Yuan等<sup>[23]</sup>在实验中发现, 多于一半NAFLD患者的发病与高产酒精的肺炎克雷伯菌(*high-alcohol-producing klebsiella pneumoniae*, HiAlc Kpn)相关。如果将非酒精性脂肪性肝炎患者的粪菌移植到健康小鼠前消除粪便中的HiAlc Kpn, 可以预防健康小鼠NAFLD的发生。

通过FMT纠正失调的肠道微生物群将改善NAFLD的疾病进展。Zhou等<sup>[15]</sup>在一项实验中证实, 8周FMT干预在一定程度上纠正了高脂小鼠的肠道微生物失衡, 减轻了高脂饮食喂养小鼠的非酒精性脂肪性肝炎。李月芹等<sup>[24]</sup>的研究结果表明, FMT能够改善NAFLD大鼠肠黏膜屏障功能, 降低肠道通透性, 减轻内毒素血症及炎症反应,

表1 在动物和临床试验中应用FMT技术干预NAFLD的相关研究

| 研究类型                  | 研究方法                         | 研究结果                                                                         | 参考文献    |
|-----------------------|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------|
| 动物实验                  | 通过移植正常小鼠的粪菌干预高脂饮食诱导的小鼠NAFLD  | 8周FMT干预一定程度上纠正了高脂小鼠的肠道微生物失衡,减轻了高脂饮食喂养的小鼠的非酒精性脂肪性肝炎                           | [15]    |
|                       | 通过移植对高脂饮食不同反应小鼠的粪菌干预高脂饮食小鼠   | 证实肠道微生物群独立于肥胖症参与了非酒精性脂肪肝病的发展                                                 | [21]    |
|                       | 通过移植含或不含HiA1c Kpn的粪菌来干预健康小鼠  | FMT前消除HiA1c Kpn可以预防NAFLD                                                     | [23]    |
|                       | 通过移植正常小鼠的粪菌干预高脂饮食诱导的小鼠NAFLD  | FMT能够改善NAFLD大鼠肠黏膜屏障功能,降低肠道通透性,减轻内毒素血症及炎症反应,使NAFLD大鼠的体重降低、血脂下降、肝功能改善、肝脏脂肪变性减轻 | [24]    |
|                       | 通过移植正常人和NAFLD患者的粪菌干预高脂高糖饮食大鼠 | NAFLD患者的粪菌群可能作为危险因素加重肝脏脂肪变性,而移植健康人的粪菌可以改善高脂饮食大鼠的肝脂肪变性情况                      | [25]    |
|                       | 通过移植1对胖瘦不同的双胞胎的粪菌干预无菌小鼠      | 移植肥胖者的粪菌能够影响表征肥胖状态的代谢物,促进肥胖的发生。而移植瘦者的粪菌可以改善肥胖状态,使体重下降和脂肪减少                   | [26]    |
|                       | 通过移植肥胖和正常体重母亲的2周龄婴儿的粪菌干预无菌小鼠 | 来自肥胖母亲的婴儿早期肠道微生物的组成性变化,促发了人源化无菌小鼠的超重和NAFLD的发生发展                              | [27]    |
| 临床试验                  | 通过移植健康体检者的粪菌干预NAFLD患者        | FMT可显著改善NAFLD患者的肝功能、血脂指标和肠道菌群,具有较好的临床疗效                                      | [28]    |
| 临床试验<br>(NCT02496390) | 健康志愿者及自体FMT干预NAFLD患者         | FMT不能显著改善NAFLD患者的胰岛素抵抗状态和肝脏质子密度脂肪分数,但可以降低同种异体FMT患者的肠道通透性                     | [29,30] |
| 临床试验<br>(NCT04465032) | 同种异体及自体FMT干预NAFLD患者          | 研究结果尚未发表                                                                     | [31]    |
| 临床试验<br>(NCT04594954) | 通过移植瘦供体的粪菌干预肥胖的NAFLD患者       | 研究结果尚未发表                                                                     | [32]    |
| 临床试验<br>(NCT04371653) | 口服活性粪菌胶囊或安慰剂干预NAFLD患者        | 研究结果尚未发表                                                                     | [33]    |

使NAFLD大鼠的体重降低、血脂下降、肝功能改善、肝脏脂肪变性减轻。

菌群构成失调的粪菌和健康状态的粪菌能够分别从促进和遏制NAFLD发生发展两方面发挥影响作用,说明肠道微生物的组成性变化与NAFLD发生发展有密切的互动关系,而且特定种属的细菌,如HiA1c Kpn与NAFLD疾病进展有密切关联。有理由相信,一些关注于特定种属细菌对NAFLD发展影响的相关研究的开展,将对确定有益的特定种属粪菌组合以辅助建立NAFLD患者的个性化FMT治疗策略有所帮助。

2.2 人源性肠道菌群移植

人和小鼠的肠道菌群95%以上由厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门组成<sup>[21]</sup>,两者的同源性较高。应用人源性肠道菌群的FMT动物实验能够更直观地反映人肠道菌群对NAFLD进展的影响。有

关人的粪菌移植到鼠体内的实验也证实了FMT在NAFLD中的治疗效果。骆庆玲等<sup>[25]</sup>开展的实验结果表明,NAFLD患者的粪菌群可能作为危险因素加重肝脏脂肪变性,而移植健康人的粪菌可以改善高脂饮食大鼠的肝脂肪变性情况、降低血脂、减少肝脏脂肪含量,从而减轻肝脏负担和损伤。

肥胖和2型糖尿病在NAFLD发生发展中有重要作用<sup>[9,19]</sup>。肥胖状态增加了NAFLD的患病风险。研究者将一对胖瘦程度不同的女性双胞胎的粪便菌群分别移植到无菌小鼠中,发现移植肥胖双胞胎粪菌的小鼠有更显著的炎症反应,而且这些小鼠的支链氨基酸及相关氨基酸水平升高的模式和肥胖及胰岛素抵抗人群相似;而移植瘦双胞胎粪菌的小鼠体内丙酸和丁酸盐水平升高的同时有多种单糖和多糖水平的下降,这些指标的变化在先前的报道中与体重的下降和肥胖改善相关<sup>[26]</sup>。表

明移植肥胖者的粪菌能够影响表征肥胖状态的代谢物, 促进肥胖的发生; 而移植瘦者的粪菌可以改善肥胖患者的肥胖状态, 使体重下降和脂肪减少。但肥胖和肠道微生物的组成性改变之间的因果关联仍需进一步研究加以验证, 对该领域的进一步研究将有利于明确控制肥胖人群的NAFLD进展应当以改善肥胖状态或者纠正肠道微生物菌群为主要治疗目标。

Soderborg等<sup>[27]</sup>的研究表明, 来自肥胖母亲的婴儿早期肠道微生物的组成性变化导致肠道通透性的增加, 巨噬细胞吞噬活性减弱, 促进肠道细菌移位至肝脏, 肝脏炎症反应加重, 促发了人源化无菌小鼠的超重和NAFLD的发生发展。来自动物实验和人体临床试验的系列数据表明, 婴儿在成长过程中出现肥胖以及NAFLD的发展与其母亲的肥胖状态也有一定关联<sup>[34]</sup>。

肥胖和NAFLD的发生发展相关, FMT能够影响肠道微生物的组成结构和相关代谢物来改善肥胖状态和控制NAFLD的进展。

### 3 FMT在NAFLD的临床应用

#### 3.1 临床FMT技术

临床上, FMT需经历适应症选择、供体筛选、粪便处理、移植途径选择、疗效评估等过程。移植途径分为上消化道、中消化道、下消化道; 移植方法包括内窥镜、鼻胃管/鼻肠管、服用药物、保留灌肠或多种途径联合<sup>[35]</sup>。通过以上各种途径进行的FMT都是有效的, 没有明确的证据表明不同途径的FMT间的疗效有显著差异, 有关临床应用的首选方法可能因临床情况而异, 如患者的心理接受程度、对FMT的反应等<sup>[35,36]</sup>。FMT的不良事件发生率很低, 且没有明确的证据提示相关不良事件的发生与FMT直接相关, 表明FMT实施的安全性是相对可靠的, 但FMT的长期安全性尚不明确, 一些晚期并发症需要更长时间的随访研究来明确<sup>[37]</sup>。

#### 3.2 FMT临床应用

近年来, 涌现出许多通过FMT治疗NAFLD的临床研究, 相关领域的临床FMT技术正在逐渐成熟。叶毅等<sup>[28]</sup>通过研究NAFLD患者及健康体检者

的肝功能、血脂指标、肝脏脂肪浸润程度和肠道菌群变化, 发现经FMT治疗后观察组的总体有效率高于对照组。Craven等<sup>[29]</sup>在一项临床试验中最终发现, FMT不能显著改善NAFLD患者的胰岛素抵抗和肝脏质子密度脂肪分数, 这与Vrieze等<sup>[38]</sup>的研究结果矛盾, 可能与检测胰岛素抵抗指标的技术手段不同和研究样本量不同相关。但研究结果表明, FMT可以降低同种异体FMT患者的肠道通透性<sup>[29]</sup>。这可以降低肠道细菌移位至肝脏的风险, 减少内毒素血症的发生并减轻体内炎症反应<sup>[16]</sup>。目前有关FMT能够在临床上有效改善NAFLD患者肝脏脂肪浸润程度和炎症损伤的结论仍然存在争议, 但FMT通过改善肠道微生物生态平衡, 有利于纠正肠-肝轴失衡, 减少内毒素血症和减轻肝脏炎症反应已有明确的基础研究结论。在临床上有关FMT治疗NAFLD的试验仍有待陆续开展, 需要证据等级足够强的循证医学的临床试验来验证FMT对NAFLD的疗效。

目前有多个已完成或正在进行中的研究已在临床试验中注册, 相关研究已进入4期临床试验阶段(表1)。一项已完成的2期随机对照试验(NCT02496390)<sup>[30]</sup>旨在评估通过FMT改变肠道微生物组成后对胰岛素抵抗相关指标和肝脏脂肪含量的影响。此外, 有两项正在进行中的随机对照试验: 一项4期临床双盲随机对照试验(NCT04465032)<sup>[31]</sup>想通过MRI评估连续12周FMT后NAFLD患者肝脏脂肪堆积的变化; 一项随机对照试验(NCT04594954)<sup>[32]</sup>是比较来自瘦供体的FMT干预和不接受FMT干预对肥胖合并NAFLD的影响。还有一项尚未招募的研究: 该前瞻性随机安慰剂对照的2期临床试验(NCT04371653)<sup>[33]</sup>目的在于评估口服活性肠道菌群胶囊(PRIM-DJ2727)对有糖尿病史的NAFLD患者的安全性和有效性。

### 4 小结与展望

肠-肝轴的相互作用为肠道微生物及其代谢产物以及LPS等致病原影响肝脏病理改变提供了“桥梁”, 而FMT对肠道微生态的直接干预提供了修复肠-肝轴稳态的途径。FMT能够调节肠道微生物的组成和功能, 可能成为NAFLD的一项新的治疗

策略<sup>[16]</sup>。多项有关FMT的动物实验已经证实FMT能够通过调控肠道微生物来遏制甚至逆转NAFLD的进展。但事实上,鼠和人的肠道菌群仍存在比较大的差异,将人源性粪菌或鼠源性粪菌移植给受体鼠,其对NAFLD的影响能否代表人类NAFLD的疾病发展进程,仍有不少争议<sup>[25]</sup>。因此,开展FMT对NAFLD的临床试验对确证FMT治疗的安全性和有效性有决定性的重要价值。

目前已有数个临床试验论证了FMT对NAFLD的治疗效果,FMT干预能够改善肝功能和血脂指标,减少肝脏脂肪变性,但也存在冲突的临床试验结果,对FMT疗效的争议仍然存在。FMT在NAFLD临床实践应用上缺乏足够强的循证证据支持<sup>[39]</sup>,尚需更大规模、多中心、高质量的临床试验来进一步验证FMT对NAFLD的临床疗效。此外,有关特定菌群对NAFLD个体化治疗的研究将有助于提高临床NAFLD患者中特定人群的获益。鉴于FMT是目前治疗NAFLD的新领域、新技术,且肠道微生态系统数量规模庞大,仍有许多可待开发的治疗策略,如肠道微生物的基因组学、蛋白质组学、代谢组学等领域的开发。

### 参考文献

- [1] Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, et al. Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*, 2018, 24(7): 908-922
- [2] Estes C, Razavi H, Loomba R, et al. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*, 2018, 67(1): 123-133
- [3] Estes C, Anstee QM, Arias-Loste MT, et al. Modeling NAFLD disease burden in China, France, Germany, Italy, Japan, Spain, United Kingdom, and United States for the period 2016-2030. *J Hepatol*, 2018, 69(4): 896-904
- [4] Younossi ZM, Blissett D, Blissett R, et al. The economic and clinical burden of nonalcoholic fatty liver disease in the United States and Europe. *Hepatology*, 2016, 64(5): 1577-1586
- [5] 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018更新版). 传染病信息, 2018, 31(5): 393-402,420
- [6] Kolodziejczyk AA, Zheng D, Shibolet O, et al. The role of the microbiome in NAFLD and NASH. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(2): e9302
- [7] Bárcena C, Valdés-Mas R, Mayoral P, et al. Healthspan and lifespan extension by fecal microbiota transplantation into progeroid mice. *Nat Med*, 2019, 25(8): 1234-1242
- [8] Hu H, Lin A, Kong M, et al. Intestinal microbiome and NAFLD: molecular insights and therapeutic perspectives. *J Gastroenterol*, 2020, 55(2): 142-158
- [9] Pushpanathan P, Mathew GS, Selvarajan S, et al. Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol*, 2019, 37(2): 268-277
- [10] Chen J, Vitetta L. Gut microbiota metabolites in NAFLD pathogenesis and therapeutic implications. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5214
- [11] Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 13(3): 193-204
- [12] Uchiyama K, Naito Y, Takagi T. Intestinal microbiome as a novel therapeutic target for local and systemic inflammation. *Pharmacol Ther*, 2019, 199: 164-172
- [13] Nobili V, Mosca A, Alterio T, et al. Fighting fatty liver diseases with nutritional interventions, probiotics, symbiotics, and fecal microbiota transplantation (FMT). *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1125: 85-100
- [14] Albillos A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol*, 2020, 72(3): 558-577
- [15] Zhou D, Pan Q, Shen F, et al. Total fecal microbiota transplantation alleviates high-fat diet-induced steatohepatitis in mice via beneficial regulation of gut microbiota. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1529
- [16] Aron-Wisnewsky J, Warmbrunn MV, Nieuwdorp M, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: modulating gut microbiota to improve severity? *Gastroenterology*, 2020, 158(7): 1881-1898
- [17] Lechner S, Yee M, Limketkai BN, et al. Fecal microbiota transplantation for chronic liver diseases: current understanding and future direction. *Dig Dis Sci*, 2020, 65(3): 897-905
- [18] Bakker GJ, Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation: therapeutic potential for a multitude of diseases beyond *Clostridium difficile*. *Microbiol Spectr*, 2017, 5(4):
- [19] Porras D, Nistal E, Martínez-Flórez S, et al. Intestinal microbiota modulation in obesity-related non-alcoholic fatty liver disease. *Front Physiol*, 2018, 9: 1813
- [20] Safari Z, Bruneau A, Monnoye M, et al. Murine genetic background overcomes gut microbiota changes to explain metabolic response to high-fat diet. *Nutrients*, 2020, 12(2): 287
- [21] Le Roy T, Llopis M, Lepage P, et al. Intestinal microbiota determines development of non-alcoholic fatty liver disease in mice. *Gut*, 2013, 62(12): 1787-1794
- [22] Sharpton SR, Maraj B, Harding-Theobald E, et al. Gut microbiome-targeted therapies in nonalcoholic fatty liver

- disease: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(1): 139-149
- [23] Yuan J, Chen C, Cui J, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing *klebsiella pneumoniae*. *Cell Metab*, 2019, 30(4): 675-688.e7
- [24] 李月芹, 赵红伟, 郑吉敏, 等. 粪菌移植对非酒精性脂肪肝大鼠肠黏膜的保护作用. *中国微生态学杂志*, 2020, 32(8): 893-896
- [25] 骆庆玲, 周永健, 唐文娟, 等. 移植NAFLD患者和健康人粪菌对高脂饮食大鼠肠道菌群的影响. *实用肝脏病杂志*, 2020, 23(1): 134-137
- [26] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, 2013, 341(6150): 1241214
- [27] Soderborg TK, Clark SE, Mulligan CE, et al. The gut microbiota in infants of obese mothers increases inflammation and susceptibility to NAFLD. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 4462
- [28] 叶毅, 郑亮, 郑恩典, 等. 非酒精性脂肪性肝病的肠道菌群变化及粪菌移植治疗作用研究. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(10): 758-763
- [29] Craven L, Rahman A, Nair Parvathy S, et al. Allogenic fecal microbiota transplantation in patients with nonalcoholic fatty liver disease improves abnormal small intestinal permeability: a randomized control trial. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(7): 1055-1065
- [30] Lawson Health Research Institute. Transplantation of microbes for treatment of metabolic syndrome & NAFLD (FMT) [EB/OL]. (2018-12-11) [2022-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02496390>
- [31] metushuizen, Principle investigator, Leiden University Medical Center. The effect of consecutive fecal microbiota transplantation on non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) (NAFTx) [EB/OL]. (2020-07-09) [2022-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04465032>
- [32] Institute of Liver and Biliary Sciences, India. Effects of fecal microbiota transplantation on weight in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease [EB/OL]. (2021-02-16) [2022-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04594954>
- [33] Herbert DuPont. A prospective, randomized, placebo-controlled pilot study to characterize the intestinal microbiome and to evaluate the safety and fecal microbiome changes following administration of lyophilized PRIM-DJ2727 or placebo given orally in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [EB/OL]. (2021-01-22) [2022-03-18]. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04371653>
- [34] Wesolowski SR, Kasmi KCE, Jonscher KR, et al. Developmental origins of NAFLD: a womb with a clue. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(2): 81-96
- [35] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 223-237
- [36] 于晓义, 宋光. 肠道菌群移植治疗溃疡性结肠炎的研究现状与展望. *现代消化及介入诊疗*, 2020, 25(08): 1124-1128
- [37] Lai CY, Sung J, Cheng F, et al. Systematic review with meta-analysis: review of donor features, procedures and outcomes in 168 clinical studies of faecal microbiota transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*, 2019, 49(4): 354-363
- [38] Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913-916.e7
- [39] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. *Gut*, 2017, 66(4): 569-580