

李晓蕾,李地艳,孙静. 以肠道菌群为靶向的粪菌移植法及其在畜牧业的应用潜能[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 124-128.

Li XL, Li DY, Sun J. Intestinal flora-targeted fecal microbiota transplantation and its potential applications in animal husbandry [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 124-128.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.01.021

以肠道菌群为靶向的粪菌移植法及其在畜牧业的应用潜能

李晓蕾^{1,4}, 李地艳^{4*}, 孙静^{1,2,3*}

(1. 重庆市畜牧科学院农业部养猪科学重点实验室; 2. 重庆市养猪科学重点实验室; 3. 重庆市医用动物资源开发与利用工程技术研究中心, 重庆 402460; 4. 四川农业大学动物遗传育种研究所, 成都 611130)

【摘要】 肠道微生物与宿主机体健康息息相关。粪便微生物移植(又称为粪菌移植, fecal microbiota transplantation, FMT)通过将健康供体粪便中的完整肠道菌群移入肠道微生态失衡的患者胃肠道内, 经肠道菌群重构、恢复至正常状态。用FMT治疗某些肠道疾病如复发性艰难梭菌感染、溃疡性结肠炎、肠易激综合症、克罗恩病效果显著, 且可能对因肠道菌群紊乱引起的肠道外疾病的治疗有潜在价值。本文主要对FMT技术的发展进程、在疾病上的研究以及在畜牧业上的应用潜能进行综述, 并分析其应用的制约因素。

【关键词】 粪便微生物移植; 肠道菌群平衡; 畜牧业

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019) 01-0124-05

Intestinal flora-targeted fecal microbiota transplantation and its potential applications in animal husbandry

LI Xiaolei^{1,4}, LI Diyan^{4*}, SUN Jing^{1,2,3*}

(1. Key Laboratory of Pig Industry Science, Ministry of Agriculture. 2. Chongqing Key Laboratory of Pig Industry Sciences. 3. Technical Engineering Center for the Development and Utilization of Medical Animal Resources, Chongqing Academy of Animal Science, Chongqing 402460, China. 4. Institute of Animal Genetics and Breeding, Sichuan Agricultural University, Chengdu 611130, China)

Corresponding author: SUN Jing. E-mail: sunjing85026@163.com; LI Diyan. E-mail: diyanli@sicau.edu.cn

【Abstract】 The intestinal microbiome is dynamically associated with host health. The fecal microbiota transplantation (FMT) approach involves transplanting the entire intestinal microflora of a healthy donor into the gastrointestinal tract of a patient to rebuild and restore the natural intestinal microflora. Mounting evidence has shown that FMT can help fight *Clostridium difficile* infection, ulcerative colitis, irritable bowel syndrome and other intestinal diseases. Research progress on FMT and its potential applications in animal husbandry are reviewed in this paper. We also discuss the key limiting factors for FMT in pig husbandry.

【Keywords】 fecal microbiota transplantation; gut microbial balance; animal husbandry

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

【基金项目】 重庆市农发资金项目(17408); 重庆市基本科研业务费项目(16422); 重庆市博士后科研项目特别资助项目(Xm2016031)。Funded by Chongqing Agricultural Development Fund Project (17408), Chongqing Basic Scientific Research Grant (16422), and Chongqing Postdoctoral Research Special Fund Project (Xm2016031).

【作者简介】 李晓蕾(1994—), 女, 硕士生, 专业: 动物遗传育种与繁殖。Email: lixiaoleizl137@163.com

【通信作者】 孙静, 女, 副研究员, 研究方向: 无菌动物的培育与应用。Email: sunjing85026@163.com;

李地艳, 女, 教授, 研究方向: 遗传学。Email: diyanli@sicau.edu.cn

* 共同通信作者

哺乳动物肠道内,每克肠内容物中菌落总数达到 $10^{10} \sim 10^{12}$, 种类超过 1000 个^[1-2], 微生物与宿主共同进化, 对机体代谢、免疫系统功能和肠道内稳态发挥重要作用^[3]。菌群在宿主体内定居、生长和繁殖的现象称之为定植, 正常定植的细菌群称为共生菌^[4], 对宿主的主要作用是: (1) 与肠黏膜紧密依附, 维持肠黏膜的屏障功能, 产生定植抵抗力, 阻碍致病菌在肠道内过度繁殖对宿主的侵袭及毒害作用^[5-6]。(2) 与固有免疫和适应性免疫反应间存在双向介导作用, 能有效刺激、诱导宿主的免疫反应^[7]。(3) 直接参与或间接调节宿主肠道内的物质代谢过程, 合成机体所需的物质, 对宿主产生营养作用和益生作用^[7-8]。肠道共生菌间逐渐形成相互依赖与制约的平衡共生状态。一旦肠道共生菌菌群失衡, 机体的健康状况将会受到严重的威胁^[9-10]。

医学上, 通过粪便微生物群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 重构肠道微生态失衡患者的肠道菌群可达到治疗相关疾病的目的。FMT 在治疗多种肠道疾病上表现出良好效果^[11-14]。另外, 一系列研究发现肠道微生物与肠道外相关疾病如: 神经系统性疾病 (包括焦虑症、自闭症等) 和代谢相关性疾病 (肥胖症、酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪肝、糖尿病等) 紧密相关^[15-22]。FMT 作为一种以肠道微生物为靶向的治疗方法, 可能对这些疾病的深入研究和治疗具有一定价值。通过 FMT 对新生仔猪肠道菌群进行早期干预, 可以改善仔猪肠道健康水平, 降低腹泻率、提高生产性能^[23-24]。在动物上的相关研究提示了 FMT 在畜牧兽医学研究上的应用潜能。

1 FMT 技术的发展历程

早在 1700 年前葛洪《肘后备急方》就有关于人类粪清治疗食物中毒、严重腹泻的记载^[25]; 16 世纪, 李时珍《本草纲目》也记载了用人粪便治病的方法^[25]; 17 世纪, FMT 在兽医学领域用于治疗反刍动物和马胃肠道疾病^[26]; 1958 年, Eiseman 等^[27]采用粪便灌肠的方法治疗假膜性结肠炎, 并对 FMT 进行了描述; 1983 第一次报道 FMT 用于治疗艰难梭菌感染 (Clostridium difficile infection, CDI)^[28]; 2012 年, Khoruts 等^[29]制定出人类医学上用 FMT 治疗复发性 CDI 的推荐标准和方法, 为 FMT 技术的标准化提供了参考。2013 年, 美国食品药品监督管理局针对 FMT 治疗 CDI 实施“执法自由裁量权”政策, 基本上允许了 FMT 在 CDI 治疗上的使用^[30]; 2017 年, 欧洲 FMT 在临床中应用的共识会议上, 专家们就人类医

学 FMT 技术的参考标准达成了共识^[31]。2017 年, 胡军等^[32]首次制定了我国猪 FMT 技术的标准程序, 并对相关方法、程序和步骤进行了详细描述, 这对猪 FMT 的运用和发展具有指导意义。

2 FMT 的应用研究

2.1 FMT 用于治疗肠道相关性疾病

肠道菌群失衡是引发肠道感染的重要原因, FMT 在治疗多种肠道疾病上表现出良好效果。Khoruts 等^[33]对 CDI 病人通过结肠镜进行 FMT 治疗, 患者腹痛、腹泻症状逐渐减轻最终消退, FMT 一个月后患者粪便艰难梭菌检测为阴性, 六个月后粪便呈正常固态。Yamazaki 等^[34]用甲硝唑、恩诺沙星治疗绒猴腹泻, 临床症状虽得到缓解, 但均复发, 症状加剧, 对粪便进行检测后发现绒猴腹泻是因 CDI 所引起, 此后研究者将健康绒猴的粪便投喂给病绒猴实施 FMT, 连续 FMT 治疗 4 d 后腹泻停止, 且 10 个月内无复发现象。Wang 等^[14]对 139 名克罗恩病患者进行 FMT, 经过长期追踪统计发现: FMT 后有 20 人出现排便频率增加、发热、腹痛、肠胃气胀、便血、干呕、腹胀、和带状疱疹的不良反应, 有不良反应患者最终的临床反应率和临床缓解率分别为 45% 和 20%; 未出现不良反应的患者的临床反应率和临床缓解率分别为 75.6% 和 63%。有研究报道对溃疡性结肠炎和克罗恩病人进行 FMT 有一定疗效, 患者症状得到缓解, 且缓解得到长期维持^[12-13]。90% 肠易激综合症 (irritable bowel syndrome, IBS) 患者在 FMT 后排便情况得到改善, 腹胀减轻, 同时 60% 的患者在 9 ~ 19 个月内保持了症状改善^[35]。多项研究认为肠道菌群紊乱引发肠道疾病的潜在机制可能是通过改变肠屏障功能、胃肠道蠕动、肠-脑轴, 诱发内脏超敏反应等^[7, 36-37]。

2.2 FMT 用于研究或治疗肠道外相关性疾病的潜能

2.2.1 肠道菌群与神经系统性疾病

肠道微生物在调节中枢神经系统功能和活动方面有着重要作用, 与无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 小鼠相比, 无菌小鼠的血脑屏障渗透性增强, 通过 FMT 把正常小鼠的肠道菌群移植到无菌小鼠肠道内后该小鼠的血脑屏障渗透性降低^[38]。此外, 肠道微生物对大脑神经小胶质细胞的成熟和功能有着重要作用^[39]。研究者提出了双向“脑-肠道-微生物轴”的理念, 该轴的破坏将引起神经性行为异常, 诱发神经性疾病^[40-41]。Giada 等^[15]将 IBS 患者的粪便微生物移植给无菌小鼠, 发现小

鼠肠转运速度加快、肠腔渗透性增加,产生免疫激活反应,且 IBS 患者的焦虑症也转移到小鼠上,使小鼠表现出类似的“焦虑”症状。研究证实,IBS 患者的焦虑症、抑郁症与免疫激活相关^[42]。这提示肠道定植的微生物可能是引起 IBS 患者并发焦虑症的因素之一。自闭症患者肠道菌群组成异常,通常伴随出现胃肠道疾病,肠道微生物对这一疾病的发生可能起着重要作用^[16]。

2.2.2 肠道菌群与代谢性疾病

肥胖是全球性流行病,瘦和胖的个体间的肠道菌群存在显著差异^[43]。通过脂多糖依赖性炎症机制,肠道微生物能引发肥胖相关代谢性疾病^[44]。有研究者对普通鼠和无菌鼠高脂饮食饲喂,无菌鼠能免于肥胖的发生^[17]。深入研究发现,肠道微生物通过调控与脂肪代谢相关基因(如:快速诱导脂肪因子^[45]、大麻素 1 受体^[18])、酶(如蛋白激酶)^[17]的表达调节机体脂肪沉积。酒精性脂肪肝患者因过度摄入酒精造成肠道菌群失衡、肠屏障受损,使得细菌或细菌产物从肠腔移位到肝脏,诱导氧化应激引起肝细胞损伤^[19-20]。一些研究报道,肠道菌群的改变与糖尿病的发展有关^[21-22]。

鉴于肠道微生物是引起神经性疾病和代谢性疾病的风险因素,FMT 作为一种以肠道微生物为靶向的治疗方法,可能对这些疾病的深入研究和治疗具有一定价值。

3 FMT 在畜牧业中的潜在价值

哺乳动物生命早期存在一个共生菌定植的关键时期,肠道内微生物的早期定植对宿主免疫系统的发育和训练具有重要且深远的影响,并对宿主疫病耐受性产生重要作用^[46]。利用 FMT 技术使幼龄动物尽早接触有益微生物,可能达到训练宿主动物免疫系统、增强其抗病能力的目的。肠道共生菌群被报道能改善畜禽胃肠道健康水平,并利于提高饲料消化率和动物的生产性能^[47]。Cheng 等^[8]发现,仔猪 FMT 后可调节其结肠微生物的多样性和结构,进而影响微生物介导的物质代谢过程,减轻肠屏障损伤。有研究发现 FMT 可以改变新生仔猪肠道菌群结构,促进肠黏膜发育,从而改善猪的肠道健康^[23],还有助于降低腹泻率,增加仔猪平均日增重,改善仔猪生长状况^[24]。在畜牧业中,动物疾病防重于治。益生菌有助于逆转肠道菌群紊乱,对宿主的免疫、代谢、生长发育产生积极影响^[48],被广泛运用于畜牧业中。但是益生菌因种类和数量有限,以及作用表现出宿主差异等因素则制约了益生菌的

长期有效性^[47, 49]。相比之下,健康供体粪便中有完整的菌群结构,还有蛋白质、胆汁酸、维生素等物质可能更有助于恢复肠道功能^[50]。同时,FMT 与益生菌发挥作用的机理相似,使之不仅可行,且可能在治疗复发性胃肠道疫病上优于益生菌,有望作为一种新兴手段以缓解仔猪腹泻等养猪业难题。

由抗生素诱发的耐药性及耐药性致病菌的传播、食物中抗生素残留问题日显严峻^[51],抗生素在畜牧业中正逐渐被禁止使用^[52]。因此,寻找抗生素替代品对畜牧业和食品安全具有重要意义。FMT 用于降低抗生素在畜牧业上使用的潜能不可忽视。Victor 等^[51]通过粪菌移植治疗艰难梭菌感染,清除了 95 个耐药性基因,尤其是清除了一些与临床相关的耐药性基因如:耐超广谱 β -内酰胺酶、耐喹诺酮的抗性基因。这提示 FMT 可能成为移除肠道多重耐药性细菌的新方法。我国养猪业中因抗生素滥用导致菌群多重耐药性问题的同时也可能会破坏猪肠道微生态平衡,而肠道菌群失衡是引起仔猪断奶后腹泻和肠道感染的重要因素^[53]。越来越多 FMT 临床研究提供的有效证据表明,重构肠道正常微生物群是治疗肠道菌群紊乱相关肠道疾病的有效方式。以畜禽肠道菌群为靶点,采用粪菌移植技术尽快建立或恢复畜禽动物肠道微生态平衡,似乎将是一种相对安全有效的非抗生素药物手段,用于防治肠道菌群紊乱相关的疾病。

4 FMT 应用于畜牧业的制约因素及其展望

目前,FMT 应用于畜牧业还需要解决不少难题,包括供体粪便的筛选、给药方式、有效剂量、最佳给药时间、疗效和安全性评估、成本预算等问题。主要制约因素如下:(1)FMT 是一个系统繁琐的过程,技术操作的复杂性以及专业性可能制约着它在畜牧业中的推广与应用。(2)供体粪便中的某些菌群可能决定着 FMT 的成功治疗,但因缺乏有效的评估手段和技术,其有效性仍难预测。(3)FMT 的安全性还有待进一步探究,比如移植后受体可能出现不适反应,如低烧、腹痛、腹泻、胃肠胀气、易疲劳等^[54],类似副作用是否也在受体畜禽动物上表现出来,其严重程度是否威胁其生长或生产性能,至此仍是未知;粪便中的代谢物和其他物质对受体及其肠道菌群的影响还不清楚,考虑到畜禽是人类的主要食品来源,动物进行 FMT 后对畜产品是否存在安全隐患还没有最终定论。因此,一方面,FMT 应用于畜牧生产时应制定更为谨慎的供体及供体粪便

筛选标准以减少致病菌和条件病原在 FMT 过程中的交叉传播,挑选的供体最好没有使用过抗生素或易残留药物的历史(比如,SPF 动物),以避免受体被潜在的抗生素和药物残留污染。另一方面,肠道菌群是一个由众多组分构成且还未被特征化的复杂群体,目前尚不能完全阐明将菌群从一个个体转入另一个体所产生的影响,在研究过程中有必要系统的收集关于 FMT 有效性的信息包括长期或短期安全性的数据,记录受体经 FMT 后的临床相关反应,包括益处和弊端并进行定义和监控。这对于 FMT 移植的安全性有效性追溯、潜在机制研究具有重要的参考价值。

随着高通量测序技术的发展,如:16 s rRNA 扩增子测序、宏基因组测序技术广泛用于研究特定生态环境下微生物群将为我们深刻认识肠道微生物扩展深度。此外,分析手段的完善和动物模型的构建将有助于深入探究肠道微生态失衡致病的病理机制,并推动 FMT 在某些疾病治疗上的应用。通过传统和现代微生物学的完美结合,发现新的菌种及它们的功能,未来有望针对不同的个体需求或不同疾病治疗目的合理配伍菌群,通过个体化治疗来达到最佳益生作用。

5 结语

肠道菌群在宿主健康中发挥着重要作用,以肠道菌群为靶点是进行相关疾病防治的新思路。目前,亟需解决 FMT 标准化、规范化、安全性评估等问题。通过揭示肠道菌群在健康与疾病中产生作用的机制,并不断改进和完善 FMT 的关键技术,将对进一步深入研究 FMT 治疗人类和动物相关疾病具有重要意义。

参 考 文 献(References)

- [1] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 837-848.
- [2] Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: The unseen majority [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95(12): 6578-6583.
- [3] Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, et al. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system [J]. *Nature*, 2011, 474(7351): 327-336.
- [4] Mackowiak PA. The normal microbial flora [J]. *N Engl J Med*, 1982, 307(2): 83-93.
- [5] Candela M, Perna F, Carnevali P, et al. Interaction of probiotic lactobacillus and bifidobacterium strains with human intestinal epithelial cells: Adhesion properties, competition against enteropathogens and modulation of il-8 production [J]. *Int J Food Microbiol*, 2008, 125(3): 286-292.
- [6] Groschwitz KR, Hogan SP. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2009, 124(1): 3-20.
- [7] Ma N, Guo P, Zhang J, et al. Nutrients mediate intestinal bacteria-mucosal immune crosstalk [J]. *Front Immunol*, 2018, 9(5): 1-16.
- [8] Cheng S, Ma X, Geng S, et al. Fecal microbiota transplantation beneficially regulates intestinal mucosal autophagy and alleviates gut barrier injury [J]. *mSystems*, 2018, 3(5): 1-19.
- [9] Vollaard EJ, Clasener HA. Colonization resistance [J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1994, 38(3): 409-414.
- [10] Carman RJ, Van Tassell RL, Wilkins TD. The normal intestinal microflora: Ecology, variability and stability [J]. *Vet Hum Toxicol*, 1993, 35 Suppl1: 11-14.
- [11] Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(1): 102-111.
- [12] Bennet J, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora [J]. *Lancet*, 1989, 1(8630): 164-164.
- [13] Borody TJ, George L, Andrews P, et al. Bowel-flora alteration: A potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? [J]. *Med J Aust*, 1989, 150(10): 604.
- [14] Wang H, Cui B, Li Q, et al. The safety of fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: Findings from a long-term study [J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11): 1935-1944.
- [15] De Palma G, Lynch MD, Lu J, et al. Transplantation of fecal microbiota from patients with irritable bowel syndrome alters gut function and behavior in recipient mice [J]. *Sci Transl Med*, 2017, 9(379): 1-14.
- [16] Wu WL. Association among gut microbes, intestinal physiology, and autism [J]. *Ebiomedicine*, 2017, 25(C): 11-12.
- [17] Bäckhed F, Manchester JK, Semenovich CF, et al. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(3): 979-984.
- [18] Muccioli GG, Naslain D, Bäckhed F, et al. The endocannabinoid system links gut microbiota to adipogenesis [J]. *Mol Syst Biol*, 2014, 6(1): 392-407.
- [19] Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets [J]. *Gastroenterology*, 2011, 141(5): 1572-1585.
- [20] Mutlu E, Keshavarzian A, Engen P, et al. Intestinal dysbiosis: A possible mechanism of alcohol-induced endotoxemia and alcoholic steatohepatitis in rats [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2010, 21(20): 1836-1846.
- [21] Karlsson FH, Tremaroli V, Nookaew I, et al. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control [J]. *Nature*, 2013, 498(7452): 99-103.
- [22] Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes [J]. *Nature*, 2012, 490(7418): 55-60.
- [23] 岳晓敬. 粪菌移植对仔猪生产性能、肠道菌群和肠粘膜发育的影响 [D]. 浙江大学, 2017.
- Yue XJ. Effect of fecal microbiota transplantation on growth performance intestinal microbiota and intestinal mucosa

- development of piglets [D]. Zhejiang University, 2017.
- [24] Hu L, Geng S, Li Y, et al. Exogenous fecal microbiota transplantation from local adult pigs to crossbred newborn piglets [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 2663–2679.
- [25] Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1755–1756.
- [26] Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: Toying with human motions [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38(6): 475–483.
- [27] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. *Surgery*, 1958, 44(5): 854–859.
- [28] Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, et al. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces [J]. *Lancet*, 1983, 2(8354): 845.
- [29] Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent clostridium difficile infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(5): 761–767.
- [30] Vege SS, Ziring B, Jain R, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): 819–822.
- [31] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice [J]. *Gut*, 2017, 66(4): 569–580.
- [32] 胡军, 谢春琳, 唐义梅, 等. 我国猪粪便微生物移植技术的标准程序初探 [J]. *中国畜牧杂志*, 2017, 53(8): 1–4.
- Hu J, Xie CL, Tang YM, et al. Standard procedure of fecal microbiota transplantation in the pig in China [J]. *Chin J Anim Sci*, 2017, 53(8): 1–4.
- [33] Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent clostridium difficile-associated diarrhea [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2010, 44(5): 354–360.
- [34] Yamazaki Y, Kawai S, Morita H, et al. Faecal transplantation for the treatment of clostridium difficile infection in a marmoset [J]. *BMC Vet Res*, 2017, 13(1): 150–155.
- [35] Andrews P, Borody TJ, Shortis NP, et al. Bacteriotherapy for chronic constipation-long term follow-up [J]. *Gastroenterology*, 1995, 108(4): A563–A563.
- [36] Collins SM, Surette M, Bercik P. The interplay between the intestinal microbiota and the brain [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10(11): 735–742.
- [37] Grover M, Camilleri M, Smith K, et al. On the fiftieth anniversary. Postinfectious irritable bowel syndrome: Mechanisms related to pathogens [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2014, 26(2): 156–167.
- [38] Braniste V, Al-Asmakh M, Kowal C, et al. The gut microbiota influences blood-brain barrier permeability in mice [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(263): 263–274.
- [39] Emy D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965–977.
- [40] Wang Y, Kasper LH. The role of microbiome in central nervous system disorders [J]. *Brain Behav Immun*, 2014, 38(5): 1–12.
- [41] Collins SM, Bercik P. The relationship between intestinal microbiota and the central nervous system in normal gastrointestinal function and disease [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(6): 2003–2014.
- [42] Liebrechts T, Adam B, Bredack C, et al. Immune activation in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(3): 913–920.
- [43] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest [J]. *Nature*, 2006, 444(7122): 1027–1031.
- [44] Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice [J]. *Diabetes*, 2008, 57(6): 1470–1481.
- [45] Bäckhed F, Ding H, Wang T, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004, 101(44): 15718–15723.
- [46] Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, et al. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system [J]. *Science*, 2016, 352(6285): 539–544.
- [47] Gaggia F, Mattarelli P, Biavati B. Probiotics and prebiotics in animal feeding for safe food production [J]. *Int J Food Microbiol*, 2010, 141 Suppl 1: S15–S28.
- [48] Haller D, Bode C, Hammes WP. Cytokine secretion by stimulated monocytes depends on the growth phase and heat treatment of bacteria: A comparative study between lactic acid bacteria and invasive pathogens [J]. *Microbiol Immunol*, 1999, 43(10): 925–935.
- [49] Ley RE, Hamady M, Lozupone C, et al. Evolution of mammals and their gut microbes [J]. *Science*, 2008, 320(5883): 1647–1651.
- [50] van Nood E, Steelman P, Nieuwdorp M, et al. Fecal microbiota transplantation: Facts and controversies [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(1): 34–39.
- [51] Leung V, Vincent C, Edens TJ, et al. Antimicrobial resistance gene acquisition and depletion following fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2018, 66(3): 456–457.
- [52] Casewell M, Friis C, Marco E, et al. The European ban on growth-promoting antibiotics and emerging consequences for human and animal health [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2003, 52(2): 159–161.
- [53] Schokker D, Zhang J, Vastenhout SA, et al. Long-lasting effects of early-life antibiotic treatment and routine animal handling on gut microbiota composition and immune system in pigs [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): 1–18.
- [54] Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 597–601.