

· 综述 ·

高尿酸血症及痛风与肠道菌群相关性的研究进展

陈柔柔, 刘煜*

南京医科大学附属逸夫医院内分泌科, 江苏 南京 211166

[摘要] 肠道微生态作为人体中最大的微生态系统,被认为是调节宿主代谢的一个器官。存在于人体肠道的大量微生物被称为肠道菌群,肠道菌群的种类变化、数量失调、定位转移及其代谢产物等均与高尿酸血症及痛风的发生、发展密切相关。文章主要从机制、诊断、治疗等方面探讨高尿酸血症、痛风与肠道菌群之间的关系,为其临床诊疗提供新思路。

[关键词] 高尿酸血症;痛风;肠道菌群

[中图分类号] R589.7

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)10-1560-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20201031

Research update on the association of gut microbiota with hyperuricemia and gout

CHEN Rourou, LIU Yu*

Department of Endocrinology, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

[Abstract] As the largest microecosystem in human body, intestinal microecology is considered as an organ regulating host metabolism. A large number of microorganisms in the human intestinal tract are known as the gut microbiota, their changes in species composition, quantitative imbalance, the colonization and translocation, as well as their metabolites are closely related to the development of hyperuricemia and gout. This review focuses on the correlation between hyperuricemia, gout and gut microbiota, and further explores the correlation including the mechanism, diagnosis, treatment and other aspects, this will provide new ideas for the clinical diagnosis and treatment of hyperuricemia and gout.

[Key words] hyperuricemia;gout;gut microbiota

[J Nanjing Med Univ, 2020, 40(10): 1560-1564]

高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是因嘌呤代谢紊乱使尿酸生成过多和/或排泄减少所致的一种代谢性疾病,是一种慢性异常状态的临床综合征^[1],当非同日2次血清尿酸水平超过420 μmol/L即可诊断。当血尿酸超过饱和浓度时,尿酸盐晶体析出可直接沉积在关节、软骨、肾盂、输尿管、肾间质等处,从而引发人体局部组织的无菌性炎症反应,进而引起痛风的急性发作、肾功能障碍、尿酸性尿路结石及心血管损害等^[2-7]。因高尿酸血症是多种疾病的危险因素,常与心血管系统疾病、慢性肾脏病及代谢综合征等疾病合并出现^[3-7],成为继“高血压、高血糖、

高血脂”之后第4个心血管疾病的重要危险因素^[8-9]。

人体主要通过肾脏和肠道两条途径排泄尿酸,约70%的尿酸通过肾脏排出,其余大部分随粪便排出或经肠道菌群进一步分解代谢^[10]。近年来多项研究表明高尿酸血症与肠道菌群(gut microbiota)之间存在密切联系。有研究显示,痛风患者与健康人群之间的肠道菌群组成成分具有显著差异^[11]。另有研究表明与健康人相比,痛风患者的粪便中具有调节炎症作用的几种代谢产物如丙氨酸、甘氨酸、琥珀酸盐等有所增加^[12]。因此本文主要对肠道菌群与高尿酸血症及痛风的发病机制、诊断、治疗等方面的相关性进行综述。

1 肠道菌群与高尿酸血症密切相关

肠道微生态作为人体中最大的微生态系统,被

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2016YFC1305000, 2016YFC1305005);2018年江苏省双创团队

*通信作者(Corresponding author), E-mail: drliuyu@njmu.edu.cn

认为是调节宿主代谢的一个器官,存在于人体肠道的大量微生物被称为肠道菌群。目前研究显示,肠道菌群的种类改变、数量失调,或者是定位转移均与多种疾病具有相关性^[17]。肠道微生物产生的代谢产物,如短链脂肪酸(short-chain fatty acid, SCFA)和氨基酸代谢物等,也通过多种途径[如肠激素胰高血糖素样肽-1(GLP-1)]进一步参与宿主的各种生理活动^[18]。最新研究显示,高尿酸血症动物模型的肠道菌群存在明显变化^[20-28]。饮食是影响胃肠道微生物组成的重要因素,高果糖饮食、高脂饮食、高嘌呤饮食、高草酸饮食等所导致的高尿酸血症动物模型中肠道菌群组成均发生变化。①高果糖饮食:有研究发现果糖摄入过多是痛风和高尿酸血症患病率升高的重要原因^[20-21]。高果糖饮食可在短期内使肠道微生物的多样性明显变少,厚壁菌门与拟杆菌门的比例显著增加,而乳酸杆菌等益生菌的比例下降。上述菌群的改变进一步使肠道内的丁酸、谷氨酸盐减少,果糖、琥珀酸、牛磺酸、酪氨酸及木糖的产生增加,从而导致肠道的微生态紊乱,进一步破坏肠道的屏障功能^[22]。在另一项探讨短乳杆菌DM9218与高尿酸血症关系的实验中,所使用的是高果糖饮食诱导的高尿酸血症模型小鼠,也表明肠道菌群的种类发生改变^[23]。②高脂饮食:Yu等^[24]的实验中,采用的是含有10%酵母提取物的高脂饲料喂养导致的高尿酸血症大鼠,该研究也发现大鼠的肠道菌群存在明显改变,某些菌属的变化与Guo等^[25]的研究所发现的痛风患者的肠道菌群变化具有一致性。③高嘌呤饮食:黄胜男等^[26]在实验中发现,高嘌呤饮食导致的高尿酸血症鹌鹑的肠道菌群结构及其代谢产物也发生了明显变化。Cao等^[27]的研究中显示,高嘌呤饮食小鼠的肠道菌群中双歧杆菌和乳杆菌数目减少。④高草酸饮食:García-Arroyo等^[28]研究发现,在草酸饮食诱导的高尿酸血症大鼠中,三磷酸腺苷结合盒转运蛋白G2(the ATP-binding cassette superfamily G member 2, ABCG2)的表达显著增加,而益生菌的补充可以降低这种过度表达,并且治疗组与未治疗组的粪便样本之间微生物菌群存在显著差异。

在人体中的多项研究表明,高尿酸血症和痛风患者与健康人群的肠道菌群存在明显差异性。目前对新鲜粪便样本进行深入分析是研究肠道微生物的一种最常用的方法,尽管新鲜的粪便样本和人体肠道内的微生物存在一定差异,但粪便样本仍表现出了远端结肠微生物的多样性。Shao等^[12]的研

究选取了26例痛风患者,并以26例健康人群作为对照,通过核磁共振氢谱及测序技术等分析了粪便样品,发现在痛风患者的粪便菌群中,拟杆菌属、红球菌属的紫单胞菌科、厌氧绳菌科等一些条件致病菌的数量明显增加。而在痛风患者粪便代谢组学的研究中,与尿酸排泄、嘌呤代谢及炎症反应相关的代谢产物也发生明显改变。Guo等^[25]的研究发现,痛风患者肠道微生物中的粪便拟杆菌、解木聚糖拟杆菌富集,柔嫩梭菌群、假链状双歧杆菌衰竭。另一项研究表明,原发性痛风患者与健康人的菌群相比,变形梯度凝胶电泳分析提示拟杆菌的条带数和香农-韦弗指数没有减少,而梭菌属显著下降,且拟杆菌和梭状芽胞杆菌的组内和组间相似性较低。痛风患者肠道菌群中存在的拟杆菌和梭状芽胞杆菌的变化提示了肠道中主导菌群可能对原发性痛风的发生发展存在重要作用^[29]。

2 肠道菌群与高尿酸血症的发病机制

肠道既是尿酸的排泄途径之一,同时也是肠道菌群的生存环境。肠上皮细胞存在尿酸转运子,可以将尿酸从血液中转运到肠腔内,然后进一步排出体外。其中,较为主要的两种转运子是ABCG2以及尿酸盐转运子可溶性载体蛋白2家族成员9(the solute carrier protein 2 family member 9, SLC2A9)。在全基因组关联的研究中证实,ABCG2与血清尿酸水平及痛风的患病率之间具有一定的相关性^[30-34],该转运子的突变可导致人体尿酸排泄功能的失调,进一步导致血清尿酸水平的升高^[35]。SLC2A9转运子又分为2种亚型,其中SLC2A9a主要存在于肝脏、肾脏、小肠及软骨细胞等的基膜,而SLC2A9b的分布则较局限,主要在肝脏和肾脏的组织细胞膜中表达^[36]。该转运子作为低亲和力及高容量的尿酸转运体,在尿酸盐的转运中起重要作用^[37]。

另一方面,肠道菌群的代谢产物与高尿酸血症具有一定相关性。近年来越来越多的证据表明,肠道菌群在痛风炎症的发生发展中具有重要作用^[38-39]。单钠尿酸晶体(monosodium urate, MSU)是启动、放大和支持炎症反应的一种重要刺激物,可诱导白细胞趋化,进一步产生炎症介质,从而导致痛风急性发作的炎症反应^[40]。Vieira等^[41-42]及Cleophas等^[43]的研究显示,SCFA是肠道微生物的代谢产物,包括丁酸盐、乙酸盐及丙酸酯,它们在调节机体对MSU晶体导致的炎症反应中发挥着重要作用。另一项研究也表明肠道菌群代谢产物中脂多

糖(lipopolysaccharides, LPS)的含量和黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XO)的活性与血尿酸水平存在正相关,所以HUA的发生机制与LPS激活XO活性可能存在相关性^[26]。在Cani等^[44]的研究中也表明了肠道菌群所诱发的代谢性内毒素血症对慢性低度炎症的发生存在一定的诱导作用。其原因与肠道菌群的结构发生变化相关,可引起肠道通透性的增加,进一步使宿主循环系统中的LPS增加,LPS与受体CD14形成复合物,然后被免疫细胞表面的Toll样受体4进一步识别,从而诱发慢性低度炎症的发生。

3 肠道菌群与痛风的诊断

在目前的临床实践中,血清尿酸值被认为是临床高尿酸血症及痛风诊断的主要参考指标,但血清学的诊断方法可能存在一定的低敏感性和迟滞性。Guo等^[25]的研究表明,痛风患者与健康人群的肠道微生物存在差异性,表现为粪便拟杆菌和解木聚糖拟杆菌富集,而柔嫩梭菌群和假链状双歧杆菌衰竭。痛风患者及健康受试者的肠道菌群功能谱之间也存在显著差异。在进一步建立的痛风相关的肠道菌群基因目录中同样显示痛风患者的嘌呤降解和丁酸生物合成存在紊乱,并且发现痛风患者中如拟杆菌属、厌氧菌属等与血液中的尿酸、转氨酶、胆红素存在潜在联系。该研究还提出可利用微生物痛风指数对痛风个体进行高精度分类。通过对17种痛风相关的细菌所建成的诊断模型的分析显示诊断准确率达到88.9%,高于基于血尿酸水平的诊断方法,表明肠道微生物有可能成为血清尿酸值以外的痛风早期诊断方法。因此,通过粪便微生物菌群筛选出的与痛风相关的肠道微生物指标有可能成为一种敏感性高且无创的痛风诊断新方法。

4 肠道菌群与高尿酸血症及痛风的治疗

在高尿酸血症和痛风的治疗中,传统的治疗方法包括一般治疗、药物治疗、物理治疗、外科治疗、中医中药治疗等。在药物治疗中,急性期的抗炎治疗主要包括非甾体类抗炎药、选择性环氧合酶-2抑制剂、秋水仙碱、类固醇药物等。临床上最常使用的两类降尿酸药物包括抑制尿酸合成的药物(别嘌醇和非布司他等)及增加尿酸排泄的药物(苯溴马隆和丙磺舒等),但这些药物可能存在胃肠不适、腹泻、皮疹等不良反应。

目前因高尿酸血症及痛风与肠道菌群存在密切联系,多项研究表明可通过益生菌、益生元、粪菌

移植(fecal microbiota transplantation, FMT)、粪便微生物凝胶胶囊等调节肠道微生态^[45],从而有助于高尿酸血症和痛风的治疗。在益生菌治疗中,Yamanaka等^[46]研究发现服用乳酸杆菌PA-3的酸奶在健康人、高尿酸血症及痛风患者中均能改善其尿酸水平。邓英等^[22]的研究也发现了益生菌短乳杆菌可改善高尿酸血症小鼠肠道的屏障功能,从而降低LPS水平,缓解XO的表达和活性,还可进一步通过“肝-肠循环”降解肌苷,影响血尿酸水平。麻菊美等^[47]的研究也发现益生菌中的弯曲乳杆菌存在高效降解嘌呤核苷的能力。菊苣水提取物是一种优良的益生元,能够使肠道有益菌数量增多,而致病菌数量维持在低水平^[48-49]。黄胜男等^[50]的研究发现作为益生元的菊苣可以改善肠道微生态,并且能降低盲肠内容物以及外周血的LPS水平,同时降低血清尿酸水平。

此外,有越来越多的证据表明通过FMT治疗可以引起粪便微生物的组成发生显著变化^[52]。目前在慢性肠道疾病、肝硬化、脂肪肝、肥胖等疾病的治疗中,多项研究表明FMT具有较好的治疗效果^[53-54]。因高尿酸血症与肠道菌群存在密切联系,故通过FMT调节高尿酸血症及痛风患者的肠道微生态,可能成为一种新的降尿酸方式。另有研究发现,口服粪菌胶囊治疗慢传输型便秘是安全有效的,在短期观察中显示疗效较好^[55],但这种治疗方法对高尿酸血症及痛风患者的治疗价值仍需进一步深入研究。

肠道菌群与高尿酸血症及痛风的发病机制、临床诊断和治疗等多方面存在密切联系,但现有的相关研究较少,仍需进一步深入研究从而阐明两者间的相互作用。肠道微生物检测有可能成为痛风的一种新型诊断指标,但仍需进行相关研究提高其诊断的有效性、准确性及可行性。而肠道微生态治疗方法也需更多研究,证实其治疗的安全性、有效性及实用性。同时,因肠道菌群在个体间存在明显差异,定制个体特异性的配方菌进行精准医疗有可能成为未来研究和临床诊治的重点。

[参考文献]

- [1] 久米村慧,池永武,冈松洋,等.降低血清尿酸水平的组合剂:200480017815.5[P].2004-06-23
- [2] BESLON V, MOREAU P, MARUANI A, et al. Effects of discontinuation of urate-lowering therapy: a systematic review[J]. J Gen Intern Med, 2018, 33(3):358-366
- [3] GLIOZZI M, MALARA N, MUSCOLI S, et al. The treatment of hyperuricemia[J]. Int J Cardiol, 2016, 213:23-27

- [4] YU S, YANG H, GUO X, et al. Prevalence of hyperuricemia and its correlates in rural Northeast Chinese population: from lifestyle risk factors to metabolic comorbidities [J]. *Clin Rheumatol*, 2016, 35(5): 1207-1215
- [5] 倪娟,刘康,邹步云,等.新诊断2型糖尿病患者合并高尿酸血症的危险因素分析[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(11): 1540-1544
- [6] 马建峰,闵捷,杜新丽,等.尿酸水平与代谢综合征多因素的相关性研究[J].*南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(11): 1614-1619
- [7] YAN D, WANG J, JIANG F, et al. causal relationship between uric acid and diabetic macrovascular disease in Chinese type 2 diabetes patients: a Mendelian randomization analysis [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 214: 194-199
- [8] ZHU C, CUI R, GAO M, et al. The associations of serum uric acid with obesity-related acanthosis nigricans and related metabolic indices [J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 5438157
- [9] ORTH-GOMER K, AHLBOM A. Impact of psychological stress on ischemic heart disease when controlling for conventional risk indicators [J]. *J Human Stress*, 1980, 6(1): 7-15
- [10] HOSOMI A, NAKANISHI T, FUJITA T, et al. Extra-renal elimination of uric acid via intestinal efflux transporter BCRP/ABCG2 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30456
- [11] 蒋莉,周京国. Toll样受体在痛风炎症反应中的作用 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2008, 2(6): 44-47
- [12] SHAO T, SHAO L, LI H, et al. Combined signature of the fecal microbiome and metabolome in patients with gout [J]. *Front Microbiol*, 2017, 8: 268
- [13] LOZUPONE C A, STOMBAUGH J I, GORDON J I, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 220-230
- [14] MASLOWSKI K M, MACKAY C R. Diet, gut microbiota and immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(1): 5-9
- [15] SOMMER F, BACKHED F. The gut microbiota—masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227-238
- [16] XU J, GORDON J I. Honor thy symbionts [J]. *Proc Nat Acad Sci U S A*, 2003, 100(18): 10452-10459
- [17] 刘慧,孙涛.肠道菌群失调的研究进展[J].*医学综述*, 2014, 4(3): 468-471
- [18] CANI P D, JORDAN B F. Gut microbiota-mediated inflammation in obesity: a link with gastrointestinal cancer [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(11): 671-682
- [19] BOULANGÉ CL, NEVES AL, CHILLOUX J, et al. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 42
- [20] 李谦华,戴冽.重视痛风新的危险因素——果糖摄入过量[J].*中华风湿病学杂志*, 2017, 21(6): 361-363
- [21] KANBAY M, SOLAK Y, DOGAN E, et al. Uric acid in hypertension and renal disease: the chicken or the egg? [J]. *Blood Purif*, 2010, 30(4): 288-295
- [22] SILVA JCP, MOTA M, MARTINS F O, et al. Intestinal microbial and metabolic profiling of mice fed with high-glucose and high-fructose diets [J]. *J Proteome Res*, 2018, 17(8): 2880-2891
- [23] 邓英,何春阳,唐艳,等.短乳杆菌DM9218对高果糖饮食诱导的小鼠高尿酸血症的缓解作用及机制研究 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 12: 1387-1390
- [24] YU Y, LIU Q, LI H, et al. Alterations of the gut microbiome associated with the treatment of hyperuricaemia in male rats [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 2233
- [25] GUO Z, ZHANG J, WANG Z, et al. Intestinal microbiota distinguish gout patients from healthy humans [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20602
- [26] 黄胜男,林志健,张冰,等.肠道菌群结构变化与高尿酸血症发生的关系 [J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(7): 452-456
- [27] CAO T, LI XY, MAO T, et al. Probiotic therapy alleviates hyperuricemia in C57BL/6 mouse model [J]. *Biomed Res*, 2017, 28(5): 2244-2249
- [28] GARCÍA - ARROYO FE, GONZAGA G, MUÑOZ - JIMÉNEZ I, et al. Probiotic supplements prevented oxonic acid-induced hyperuricemia and renal damage [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202901
- [29] XING S C, MENG D M, CHEN Y, et al. Study on the diversity of bacteroides and clostridium in patients with primary gout [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 71(2): 707-715
- [30] DEGHAN A, KOTTGEN A, YANG Q, et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study [J]. *Lancet*, 2008, 372(9654): 1953-1961
- [31] KOLZ M, JOHNSON T, SANNA S, et al. Meta-analysis of 28, 141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations [J]. *PLoS Genet*, 2009, 5(6): e1000504
- [32] KAMATANI Y, MATSUDA K, OKADA Y, et al. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population [J]. *Nat Genet*, 2010, 42(3): 210-215
- [33] YANG Q, KOTTGEN A, DEGHAN A, et al. Multiple genetic loci influence serum urate and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors [J]. *Circ Cardiovasc Genet*, 2010, 3(6): 523-530
- [34] DE WOLF C, JANSEN R, YAMAGUCHI H, et al. Contri-

- bution of the drug transporter ABCG2 (breast cancer resistance protein) to resistance against anticancer nucleosides [J]. *Mol Cancer Ther*, 2008, 7(9):3092-3102
- [35] MATSUO H, TAKADA T, ICHIDA K, et al. Common defects of ABCG2, a high-capacity urate exporter, cause gout: a function-based genetic analysis in a Japanese population [J]. *Sci Transl Med*, 2009, 1(5):5ra11
- [36] MOBASHERI A, DOBSON H, MASON S L, et al. Expression of the GLUT1 and GLUT9 facilitative glucose transporters in embryonic chondroblasts and mature chondrocytes in ovine articular cartilage [J]. *Cell Biol Int*, 2005, 29(4):249-260
- [37] SAKURAI H. Urate transporters in the genomics [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(5):545-550
- [38] TERKELTAUB R. What makes gouty inflammation so variable? [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1):158
- [39] CLEOPHAS M C, CRISAN T O, JOOSTEN L A. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis [J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2017, 29(2):163-170
- [40] 胡亚彬, 杨青, 张传玉, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网和氧化应激在痛风发病机制中的作用 [J]. *国际免疫学杂志*, 2018, 41(6):690-694
- [41] VIEIRA A T, MACIA L, GALVAO I, et al. A role for gut microbiota and the metabolite-sensing receptor GPR43 in a murine model of gout [J]. *Arthritis Rheumatol*, 2015, 67(6):1646-1656
- [42] VIEIRA A T, GALVAO I, MACIA L M, et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 101(1):275-284
- [43] CLEOPHAS M C, CRISAN T O, LEMMERS H, et al. Suppression of monosodium urate crystal-induced cytokine production by butyrate is mediated by the inhibition of class I histone deacetylases [J]. *Ann Rheum Dis*, 2016, 75(3):593-600
- [44] CANI P D, 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] PREIDIS G A, VERSALOVIC J. Targeting the human microbiome with antibiotics, probiotics, and prebiotics: gastroenterology enters the metagenomics era [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(6):2015-2031
- [46] YAMANAKA H, TANIGUCHI A, TSUBOI H, et al. Hypouricaemic effects of yoghurt containing *Lactobacillus gasseri* PA-3 in patients with hyperuricaemia and/or gout: A randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Mod Rheumatol*, 2019, 29(1):146-150
- [47] 麻菊美, 赵伟睿, 胡生, 等. 高效降解嘌呤核苷乳酸菌的筛选及特性研究 [J]. *食品与生物技术学报*, 2019, 38(4):8-14
- [48] 孙博喻, 张冰, 林志健, 等. 菊苣提取物对腹型肥胖大鼠肠道菌群的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2014, 39(11):2081-2085
- [49] SHANG H M, HU T M, LU Y J. Effects of chicory water-soluble extract on egg-yolk cholesterol, gut microflora and performance of laying hens [J]. *Anim Nutr*, 2010, 22(4):1037-1045
- [50] 黄胜男, 林志健, 张冰, 等. 菊苣对高尿酸血症鹌鹑肠道微生态的影响 [J]. *中药西药与临床药理*, 2015, 26(4):447-451
- [51] KRISTENSEN N B, BRYRUP T, ALLIN K H, et al. Alterations in fecal microbiota composition by probiotic supplementation in healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *Genome Med*, 2016, 8(1):52
- [52] VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* [J]. *New Engl J Med*, 2013, 368(5):407-415
- [53] SMITS L P, BOUTER K E, DE VOS W M, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5):946-953
- [54] A VRIEZE, EV NOOD, F HOLLEMAN, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4):913-916
- [55] 田宏亮, 丁超, 马春联, 等. 粪菌胶囊治疗慢传输型便秘15例临床疗效分析 [J]. *中国实用外科杂志*, 2016, 36(4):430-436

[收稿日期] 2020-02-10