

## 粪菌移植通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症的研究进展

张艺<sup>1</sup>, 许宁宁<sup>2</sup>, 彭子翀<sup>1</sup>, 陈容平<sup>\*2</sup>

1 南方医科大学, 广东 广州 510280

2 南方医科大学珠江医院内分泌代谢科, 广东 广州 510280

张艺, 许宁宁, 彭子翀, 陈容平. 粪菌移植通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症的研究进展[J]. 微生物学通报, 2022, 49(2): 756-768

Zhang Yi, Xu Ningning, Peng Zichong, Chen Rongping. Fecal microbiota transplantation to improve depression by modulating microbiota-gut-brain axis: a review[J]. Microbiology China, 2022, 49(2): 756-768

**摘要:** 人类粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)早在 19 世纪 50 年代的西方医学中便有临床应用。FMT 已被证明可以很好地缓解艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的胃肠道疾病, 在调节微生物-肠-脑轴(microbiota-gut-brain axis, MGBA)从而改善抑郁症方面也有一定的应用和疗效。为了探讨粪菌移植通过调节微生物-肠-脑轴改善抑郁症的可能性, 为抑郁症的改善提供新的思路和方法, 本文参考了近 5 年的相关文献, 梳理了抑郁症发生的微生物-肠-脑轴相关机制, 主要有自主神经系统异常、下丘脑-垂体-肾上腺(hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA)轴异常、肠神经系统异常、循环系统异常和“肠漏”假说等, 就微生物-肠-脑轴与抑郁症的关系、FMT 改善抑郁症的动物实验、临床试验、现状分析和未来展望等方面作一综述。目前粪菌移植在改善抑郁症上展现了很大的潜能, 但仍需要更多的实验研究。

**关键词:** 粪菌移植; 微生物-肠-脑轴; 菌群失调; 抑郁症

## Fecal microbiota transplantation to improve depression by modulating microbiota-gut-brain axis: a review

ZHANG Yi<sup>1</sup>, XU Ningning<sup>2</sup>, PENG Zichong<sup>1</sup>, CHEN Rongping<sup>\*2</sup>

1 Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong, China

2 Department of Endocrinology and Metabolism, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510280, Guangdong, China

**Abstract:** Since the 1850s, human fecal microbiota transplantation (FMT) has been used in clinical practice in western medicine. It has been evidenced that FMT can alleviate gastrointestinal disorders

\*Corresponding author: E-mail: 62782333@163.com

Received: 2021-02-06; Accepted: 2021-08-04; Published online: 2021-10-22

such as *Clostridium difficile* infection (CDI). Moreover, some studies have concluded that FMT is effective in relieving depression by modulating the microbiota-gut-brain axis (MGBA), which, however, needs to be further verified. Therefore, this paper described the relationship between MGBA and depression and summarized MGBA-related mechanisms of depression: abnormalities in the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, enteric nervous system, and circulatory system, and the “leaky gut” hypothesis. Based on the above mechanisms, this review listed the animal experiments and clinical trials on the treatment of depression with FMT in recent years and dissected the current and future status of FMT, in an attempt to explore whether FMT is practical and reliable in the treatment of depression and provide ideas and methods for the treatment of depression. Despite the huge potential of FMT in the treatment of depression, more compelling research and experimental evidence are needed.

**Keywords:** fecal microbiota transplantation; microbiota-gut-brain axis; dysbacteriosis; depression

在健康成年人的肠道中有多达  $1 \times 10^{14}$  个微生物, 其中主要是厌氧菌, 这些细菌、真菌、原生动物、病毒和古细菌的集合定居于胃肠道并构成人类的组成部分, 被称为“肠道菌群”<sup>[1]</sup>。肠道菌群紊乱和失调与很多疾病的产生有密切关系, 其中包括抑郁症, 抑郁症病人在抑郁发作时, 表现为胃肠道中肠杆菌科、理研菌科水平增加及粪杆菌属水平减少<sup>[2]</sup>; 另外, 在抑郁的个体中, 拟杆菌目的表达增高, 而毛螺菌属的表达降低<sup>[3]</sup>。微生物-肠-脑轴 (microbiota-gut-brain axis, MGBA) 主要由中枢神经系统、自主神经系统、肠神经系统、下丘脑-垂体-肾上腺 (hypothalamic-pituitary-adrenal, HPA) 轴、免疫系统、肠道相关的淋巴组织和肠道菌群构成<sup>[4]</sup>, 是肠道微生物群借由神经通路、神经内分泌及神经免疫这 3 条途径与宿主相互作用形成的<sup>[5]</sup>。然而, 肠道菌群组成和功能的变化在何种程度上介导了这些通路的失调尚不明确。目前有研究<sup>[6-8]</sup>显示粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 可以明显改善抑郁症, 但这种治疗方式的切实性和可靠性还有待更深一步的研究。

本文就微生物-肠-脑轴与抑郁症的关系、

粪菌移植改善抑郁症的发展现状和未来展望作一综述。

## 1 微生物-肠-脑轴与抑郁症

### 1.1 抑郁症患者的表现和相关指标改变

目前世界各国的抑郁症患者人数已超过 3.4 亿, 每年大约 80 万抑郁症患者自杀<sup>[9]</sup>。据中国卫生部统计, 截至 2012 年, 我国已有至少 3 千万的抑郁症患者就诊记录<sup>[10]</sup>。抑郁症是情感性障碍的一种典型情况, 是以明显而持续的情绪消沉、兴趣减退为主要特征的精神障碍, 其临床三大症状为情感低落、思维迟缓和精神运动性抑制, 部分患者伴有严重的焦虑和抑郁, 自杀则是抑郁症患者最严重的后果之一<sup>[11]</sup>。抑郁症的发病机制目前还未研究清楚, 其中被广泛认同的假说有: 炎症反应、单胺类神经递质 (DA、5-HT) 失衡、脑源性神经营养因子 (brain derived neurotrophic factor, BDNF) 表达异常及 HPA 轴功能障碍等<sup>[12]</sup>。与健康成年人肠道菌群相比, 抑郁症患者肠道菌群在门水平最显著的改变是硬毛菌和放线菌门比例升高<sup>[13]</sup>, 而拟杆菌门、变形菌门和厚壁菌门比例降低<sup>[13-16]</sup>; 在属水平最显著的改变是肠道内鲁米诺球菌和霍

尔德氏菌属比例显著升高<sup>[15,17-18]</sup>，而双歧杆菌、乳酸杆菌和毛螺菌属比例明显降低<sup>[13,15]</sup>。研究表明，抑郁症的发生在很大程度上与肠道菌群比例变化有关，比如有益菌的减少和有害菌的增加<sup>[19]</sup>。除了肠道菌群的改变，其他因素包括遗传、神经生化和社会心理等也可能参与了抑郁症的发生，对抑郁症的发生均有明显的影响。

## 1.2 微生物-肠-脑轴与抑郁症的关系

微生物-肠-脑轴是通过神经-免疫-内分泌-代谢等途径将中枢神经系统、胃肠道和胃肠道微生物连接起来，相互调控、共同维持机体平衡<sup>[20]</sup>。大脑和肠道之间存在双向交流机制，这种机制被认为与认知、社交行为、表达恐惧和压力应答等密切相关。MGBA 主要包括 5 个方面：自主神经系统(autonomic nervous system, ANS)、HPA 轴、免疫系统、肠神经系统(enteric nervous system, ENS)和循环系统，借神经-内分泌-免疫-代谢途径将肠道菌群和大脑串联起来<sup>[21]</sup>。MGBA 的任何一个环节发生功能紊乱，都有可能诱导抑郁症的发生。除此之外，“肠漏(leaky gut)”假说也与抑郁症的发生有关<sup>[22]</sup>。

### 1.2.1 自主神经系统异常

神经递质是神经元之间或神经元与效应细胞之间传递信息的化学物质，对生命活动的正常进行极为重要，而抑郁症与大脑神经递质的失衡密切相关<sup>[23-24]</sup>。单胺类神经递质缺乏假说认为，某些与快乐和幸福等积极情绪相关的神经递质如单胺类神经递质(如 5-HT 和 DA)的显著缺乏，会不同程度地引起抑郁症状<sup>[23,25]</sup>。其他神经递质如 Glu 能系统和乙酰胆碱能系统的过度兴奋， $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)系统被抑制等都与抑郁症相关<sup>[24,26-27]</sup>。除此之外，海马功能受损、杏仁核功能亢进、某些神经生长的调节因子如 BDNF 水平降

低、神经胶质细胞重塑受限等因素都会引发抑郁症状<sup>[28]</sup>。

### 1.2.2 HPA 轴异常

抑郁症患者在应激情况下会引发 HPA 轴功能亢进，使机体内的促肾上腺皮质激素释放激素(corticotropin releasing hormone, CRH)水平升高，进而外周糖皮质激素增加，并刺激微生物-肠-脑轴<sup>[29]</sup>。同时肠黏膜上的皮质激素释放激素的受体和分泌细胞能通过调节使皮质醇直接作用于肠道，增加肠道通透性，刺激肠道神经元<sup>[30]</sup>。HPA 轴异常引起的高皮质醇血症作用于肠道神经系统，是抑郁症的发病环节之一。

### 1.2.3 免疫系统异常

肠道菌群的紊乱可引起炎症反应从而释放炎症因子，炎症因子通过机体循环系统到达中枢神经系统，激活其中的小胶质细胞，进而引发抑郁症<sup>[12,31]</sup>。研究发现，患有抑郁症的病人肠道中的炎症因子(如 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$  等)增加，而抗炎因子(如 IL-10、TGF- $\beta$ )水平降低<sup>[32-33]</sup>。这些增加的炎症因子会进一步激活 HPA 轴，加重高皮质醇血症，同时降低脑中 5-HT 的水平，干扰 Glu 能系统，从而引起抑郁症<sup>[34-36]</sup>。

### 1.2.4 肠神经系统异常

不同于中枢神经系统(central nervous system, CNS)，胃肠道具有其独立的神经系统，即肠神经系统(enteric nervous system, ENS)，也称为肠脑，能不完全依赖于 CNS 对外界的刺激作出反应。肠脑主要通过肠道微生物来发挥其功能，胃肠道的代谢、免疫、损伤修复和信号传递等功能都依赖于正常肠道菌群的调节。微生物-肠-脑轴是大脑和肠道之间存在的双向交流通道，通过自主神经系统、HPA 轴、免疫系统、循环系统将大脑和肠道菌群间

接联系起来<sup>[37-38]</sup>。肠道菌群是肠脑的重要组成部分, 不仅能维持胃肠道的正常结构和功能<sup>[39]</sup>, 还会影响机体其他系统的生理功能, 如 HPA 轴的发育和相关激素的释放<sup>[40]</sup>、免疫系统的调控<sup>[41]</sup>、神经递质的合成和分泌<sup>[40,42-43]</sup>、神经细胞的生长和功能成熟<sup>[44]</sup>以及大脑的发育和成熟<sup>[41,45]</sup>等。维持肠脑的正常功能, 即维持肠道菌群稳态, 可以通过调节上述组织器官的结构功能, 进而改善自主神经系统、HPA 轴和免疫系统异常, 达到缓解抑郁症状的目的。

### 1.2.5 循环系统异常

一旦出现临床抑郁症状, 除了发生自主神经系统激活, 神经内分泌和免疫系统的变化, 还会出现生命节律紊乱和血小板高凝性等循环系统问题, 这些会对患者心血管健康产生负面影响<sup>[46]</sup>。不仅抑郁障碍会显著增加患心血管疾病的风险, 存在抑郁症状的心血管疾病患者的预后和进展也会显著恶化<sup>[47]</sup>。抑郁症直接影响各种器官系统的病理生理变化, 从而改变血压、心率、血管舒缩、血管阻力、血液黏度和血浆容量, 出现血压升高、心率加快、血液黏度增加等症状<sup>[48]</sup>。然而循环系统的一系列改变会影响体内神经递质、激素和各种炎症因子的转运和功能发挥。此外, 心率变异性(heart rate variability, HRV)作为评估自主神经功能及预测心脏性猝死和心律失常性事件的有效指标, 已应用于抑郁症的相关指标测量<sup>[49]</sup>。研究显示, 在抑郁的临床人群中, HRV 显著低于对照组<sup>[50]</sup>。这提示抑郁症患者心血管系统功能紊乱, 与其交感神经和副交感神经协调作用失衡有关。

### 1.2.6 “肠漏(leaky gut)”假说

当机体处于应激或焦虑压力状态时, 会引起肠壁通透性增加, 肠道中的细菌(革兰氏阴性

菌)及其代谢产物(脂多糖等)通过扩张的肠壁进入血液循环, 发生“肠漏”, 继发性引起机体的炎症反应, 激活免疫系统<sup>[29,51]</sup>。HPA 轴亢进引起的皮质醇水平升高, 也可以直接作用于肠道, 使肠道的通透性增加, 进而激发炎症反应和机体免疫防御<sup>[30]</sup>。

抑郁症的病理生理机制主要与微生物-肠-脑轴中的自主神经系统、HPA 轴、免疫系统、肠神经系统和循环系统功能异常有关, 此外还有“肠漏”参与。这几个方面并非独立发挥作用, 而是相互联系、相互影响的。大脑 5-HT 的合成分泌受 HPA 轴、免疫系统、肠神经系统的影响, 而抑郁引起的 5-HT 水平降低反过来会影响 HPA 轴、免疫系统、肠神经系统的功能<sup>[42]</sup>。因此, 无论微生物-肠-脑轴的哪一环节出现问题, 都会影响整个通路的正常功能。肠道菌群是这一通路的重要组成部分, 作为治疗靶点具有很大的现实意义。

## 2 FMT 可改善抑郁症

### 2.1 粪菌移植

“粪菌移植”一词最早由国内学者张发明等于 2012 年提出, 是指将正常人粪便经过离心、过滤等过程后提取有益菌群移植到患者的胃肠道内, 使患者的胃肠道菌群得以重塑并发挥正常功能, 进而治疗与肠道菌群紊乱相关的疾病<sup>[52]</sup>。目前研究者可以利用智能粪菌处理系统实现粪菌的自动采集、分离和纯化, 从而使得 FMT 能够实现全程质量可控<sup>[53]</sup>。近年来, 通过研究发现, FMT 在改善艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)中有较好的效果; 同时, 粪菌移植的适应症还覆盖多种肠内外疾病<sup>[52]</sup>。使用 FMT 而非直接补充提纯菌种, 是因为肠道菌群的组成比较复杂, 它们对生存环境极其挑剔, 分离起来也相当困难。在

抑郁症的发生机制中, 肠道菌群紊乱会增加抑郁风险, 使肠道菌群结构恢复正常可以改善肠脑功能, 重构微生物-肠-脑轴, 从而改善抑郁症。FMT 作为一种重建肠道菌群的新型手段, 是未来针对抑郁症状的新研究靶标。

## 2.2 FMT 治疗抑郁症的动物实验

### 2.2.1 抑郁症患者 FMT 可以传递抑郁症

Zheng 等<sup>[54]</sup>将健康人和重度抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)患者的粪便菌群移植到小鼠上, 移植了 MDD 患者粪便的小鼠出现抑郁样行为, 而且胃肠道细菌的表型与健康小鼠相比有明显差异, 但与各自供体的细菌表型一致。这一发现表明肠道菌群可能通过改变胃肠道代谢影响微生物-肠-脑轴, 从而“传递”抑郁症。

Kelly 等<sup>[33]</sup>利用氯苄西林(1 g/L)、甲硝唑(1 g/L)、万古霉素(500 mg/L)、盐酸环丙沙星(200 mg/L)、亚胺培南(250 mg/L)混合物使大鼠处于微生物耗尽的状态, 再将人的粪便菌群通过灌胃移植到大鼠体内, 结果表明, 与移植了健康人粪菌的大鼠相比, 将肠道菌群从抑郁症患者转移至肠道菌群耗尽的大鼠可以诱导抑郁症某些特征的发展, 例如快感缺乏症和焦虑症行为, 并产生类似于抑郁症的生理特征。这也提示抑郁行为或许可以随着 FMT 转移, 即可以通过肠道微生物诱导健康个体的抑郁发生。

Zhang 等于 2019 年发表了一项关于通过 FMT 改变小鼠肠道微生物群落与小鼠发生抑郁行为的关系的研究, 研究表明, 将抑郁患者的肠道微生物移植到无菌小鼠(对照组)中可导致抑郁行为, 同样地, 将其移植到接受抗生素治疗的小鼠(对照组)中也出现了抑郁行为<sup>[55]</sup>。由此证明, 无论是健康小鼠还是接受抗生素治疗的小鼠, 抑郁患者肠道微生物均能使其致病。

Li 等<sup>[56]</sup>设置了暴露于慢性不可预测的轻度

应激的小鼠(cums-供体组)、接受 cumS-供体组肠道菌群移植的小鼠(cums-受体组)及对照组, 结果表明, 与对照组相比, cumS-供体组和 cumS-受体组都表现出更高水平的焦虑和类似抑郁的行为, 可能是肠道菌群通过功能失调的微生物-肠-脑轴调节海马体中促炎性细胞因子, 加剧小鼠焦虑和抑郁样表型, 同时抑郁小鼠的菌群移植给健康小鼠会诱导其神经炎症和病症行为<sup>[56]</sup>。

### 2.2.2 FMT 可重建肠道菌群改善抑郁症

FMT 能够改善酒精诱导的抑郁。Xu 等<sup>[57]</sup>在其研究中, 通过给小鼠提供 21 d 2%、4%、6%、8%的乙醇, 建立慢性酒精暴露动物模型, 接着用 FMT 改善因酒精暴露引起的肠道菌群失调导致的抑郁和焦虑, 结果发现在 8%乙醇暴露下开始的移植减轻了酒精诱发的悬尾试验中的抑郁, 并且 5 周的 FMT 显著降低了旷场试验的焦虑样行为和悬尾试验的抑郁。这说明健康供体 FMT 对酒精相关焦虑和抑郁有一定的调节和改善作用。

Zhang 等<sup>[55]</sup>通过实验验证 NLRP<sub>3</sub> 基因敲除(NLRP<sub>3</sub> KO)小鼠的粪便菌群移植能显著改善受体小鼠的慢性不可预测压力(chronic unpredictable stress, CUS)诱导的抑郁样行为。事实上, 抑郁症患者血细胞中 NLRP<sub>3</sub> 的基因水平增加, NLRP<sub>3</sub> 是一种抑郁症发展过程中常见的介质, 其在抑郁症动物中可被激活, 并且导致患者肠道微生物群的组成显著改变, 该团队将 NLRP<sub>3</sub> KO小鼠的粪便细菌移植给抑郁症小鼠, 发现抑郁症状明显改善; 考虑到环状 RNA HIPK<sub>2</sub>(circHIPK<sub>2</sub>)与抑郁症密切相关, 并且与对照组相比, CUS 小鼠中 circHIPK<sub>2</sub> 高表达; 该团队进行了进一步研究, 结果显示 FMT 通过抑制 circHIPK<sub>2</sub> 表达, 显著改善 CUS 小鼠的星形胶质细胞功能障碍, 实现了重建肠道菌群调节微生

物-肠-脑轴改善抑郁症的目的<sup>[55]</sup>。

Schmidt等<sup>[58]</sup>将健康大鼠的肠道菌群给予通过外科手术导致脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的大鼠, 并进行高架迷宫和明暗盒子实验, 结果显示来自健康大鼠的FMT显著降低了高架迷宫和明暗盒子中SCI导致的抑郁和焦虑样行为(在迷宫开臂和亮盒子中滞留的时间明显增多), 说明FMT健康大鼠的粪菌对SCI导致的抑郁行为有显著的改善作用。

在健康和抑郁小鼠身上使用FMT给我们改善抑郁症的启示: 既然FMT可以使健康小鼠患抑郁症, 那么FMT也可以作为改善抑郁症的新方式。上面列举了一系列动物实验, 无论是FMT应用于健康小鼠还是抑郁小鼠, 都是通过干扰实验动物的肠道菌群来达到诱导抑郁或者抗抑郁的目的。虽然FMT改善抑郁症的具体机制还不明确, 但不可否认的是, 微生物-肠-脑轴在其中发挥了很大的作用。比如Zhang等<sup>[55]</sup>研究证明了FMT通过抑制circHIPK2表达, 从而调节肠道和神经系统的联系显著改善抑郁症, 而其他的动物实验也反映了肠道微生物与大脑神经系统异常之间的关系, 并给出了较为可行的治疗方法。

### 2.3 FMT改善抑郁症的临床试验

目前, FMT应用于人体临床的试验不多。但据已有的临床研究显示, FMT在改善人抑郁症时有突出的疗效。以下归纳了FMT分别治疗原发抑郁患者和肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)患者的伴发抑郁行为的临床试验。据调查, IBS患者的抑郁症状更多表现在躯体化症状, 而且抑郁的迟滞状态明显, 其躯体化症状和焦虑状态与消化道症状呈正相关<sup>[59]</sup>; 而原发抑郁患者较少伴有躯体疾病, 这两类患者在临床特点上存在差异<sup>[60]</sup>。

#### 2.3.1 FMT改善原发抑郁患者

Cai等<sup>[7]</sup>首次将FMT用于改善一位79岁的老年精神抑郁症患者, 这位患者在经历压力事件后有6个月精神抑郁史, 利用患者6岁的孙子作为粪菌供体, 经过FMT后取得了显著效果, 在12个月后的随访中, 她的病情仍有缓解。此次将FMT用于老年精神抑郁症患者, 被证明是一次非常有效的尝试。

Xie等<sup>[8]</sup>将FMT用于一名86岁男性MDD患者, 并且该患者有脱发和胃肠道症状, 通过结肠镜检查进行6轮FMT, 最终其抑郁症状有明显改善; 食欲增长, 无腹痛或腹胀, 体重指数增加; 更重要的是, 无需任何脱发治疗即可改善头发生长。虽然在该病例中FMT能显著改善患者的抑郁症状, 但其作用的具体靶点和机制并未阐明。

#### 2.3.2 FMT改善IBS患者的伴发抑郁行为

Huang等<sup>[61]</sup>利用FMT治疗30名(18男, 12女)平均年龄为44岁的难治性IBS患者, 通过结肠镜检查进行2-3次FMT程序(隔日一次), FMT后1个月和3个月, IBS生活质量量表(IBM quality of life scale, IBM-QOL)、IBS症状严重程度评分量表(IBM symptom severity scale, IBM-SSS)、胃肠道症状评估量表(gastrointestinal symptom assessment scale, GSRS)、汉密顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAM-A)和汉密顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAM-D)评分显示, 患者胃肠道症状显著改善, 抑郁和焦虑症状减轻; FMT后1个月与FMT之前相比, 疣状古生菌门和广古菌门有所增加, 甲烷短杆菌属和艾克曼菌属的含量也有所增加。

Mazzawi等<sup>[62]</sup>的治疗对象为13名(9男, 4女)平均年龄32岁的IBS患者, 利用胃镜进行单十二指肠FMT, 并让患者在FMT之前和之后的几周内完成以下问卷调查: IBS症状问卷

(IBS-symptom questionnaire, IBS-SQ)、IBS-SSS、短暂性尼平消化不良指数(Nepean dyspepsia index-short form, NDI-SF)、布里斯托尔粪便量表、艾森克人格问卷(Eysenck personality questionnaire, EPQ), 焦虑症和抑郁症量表。结果显示, 调查问卷的分数在所有随访时间点均得到显著改善, 并持续了长达 28 周; FMT 后, 患者的肠道微生物菌群组成与供体更加相似<sup>[62]</sup>。这表明 FMT 与肠道菌群的变化以及 IBS 症状的改善和生活质量的改善相关, 并能在较长时间内保持较好的疗效。

### 2.3.3 尚在临床试验阶段的 FMT 研究

除了已发表的相关人体研究, 全球还有 5 项完成注册的 FMT 改善抑郁症的人体临床研究, 其中有一项研究已经终止, 一项研究超过完成日期且未核实研究状况, 另有 3 项研究还在进行中, 具体研究细节在表 1 列出。

上述已发表的 FMT 临床研究中只有 2 例是单纯抑郁症患者, 大多数研究还评估了 IBS 患者的精神症状, 使得探讨 FMT 改善抑郁症的作用机制受到其他疾病因素的干扰, 尽管精神症状明显改善, 但没有确切的证据说明 FMT 能直

表 1 尚在临床试验阶段的 FMT 研究\*

Table 1 FMT studies still in clinical trial stage\*

Status	Study title	Conditions	Interventions	Locations
Terminated	Fecal microbiota transplantation in depression	Major depressive disorder	Drug: fecal microbiota capsules Drug: placebo oral capsule	University Psychiatric Clinics (UPK) Basel, Switzerland
Recruiting	The safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in a population with major depressive disorder	Depression Treatment resistant depression	Biological: FMT oral Capsules Biological: placebo capsules	Cumming School of Medicine, University of Calgary Calgary, Alberta, Canada
Recruiting	Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in a population with bipolar disorder	Bipolar depression	Biological: allogenic FMT Biological: autologous FMT	Women's College Research Institute Toronto, Ontario, Canada
Recruiting	Clinical study on the fecal microbiota transplantation in the treatment of ulcerative colitis with depression	Ulcerative colitis	Drug: intestinal flora capsule Procedure: placebo capsule	Department of Gastroenterology, Research Institute of Surgery, Da ping Hospital, the Third Military Medical University Chongqing, Chongqing, China
Unknown †	Fecal microbiota transplantation	Depression in schizophrenia	Drug: experimental drug	Not yet recruiting
Unknown †	FMT treating constipation patients with depression and/or anxiety symptoms - clinical efficacy and potential mechanisms	Constipation-functional Depressive symptoms Anxiety symptoms Gut-brain disorders	Other: FMT	Department of Genaray Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University Nanjing, Jiangsu, China

注: \*: 截至 2021 年 9 月 24 日, 数据来源: clinicaltrials.gov

Note: \*: as of September 24, 2021, data source: clinicaltrials.gov; † Study has passed its completion date and status has not been verified in more than two years.

接影响 IBS 患者的抑郁症状<sup>[63]</sup>。另外, 精神症状的改善可能隐藏于与 IBS 相关的胃肠道症状的改善, 使实验结果不具有信服力。但是无论是以什么方式进行的 FMT, 本质上都是改善肠道菌群, 并直接或间接作用于微生物-肠-脑轴中 6 个方面的某一环, 进而对整个通路产生影响, 达到纠正肠道菌群结构及比例、治疗精神疾病、改善抑郁症的目的。

目前有关 FMT 治疗抑郁症的资料有限, 需要整合已有文献, 建立专业团队, 严格把握适应症, 规范化且精确化地开展临床实践工作<sup>[64]</sup>。

### 3 讨论

#### 3.1 FMT 治疗抑郁症的不确定性和伦理哲学影响

##### 3.1.1 不确定性

初步研究表明, FMT 治疗某些神经精神疾病有广阔的应用前景。然而, 现有的证据仍然不足, 针对人类抑郁症的已经进行或正在进行的研究数量有限, 甚至仅停留在动物实验, 人体临床试验仅有 2 例 FMT 成功治疗的病例, 另有 5 项相关人体研究还在进行中, 目前需要大量随机对照试验来进一步阐明 FMT 在改善抑郁症中的作用<sup>[65]</sup>。越来越多的疾病包括抑郁症的病症使肠道菌群的组成和功能发生了明显变化; 但是, 这些变化是疾病的起因还是后果, 在很大程度上还不清楚<sup>[66]</sup>。FMT 简单易行, 是一种廉价、可靠的治疗方法; 然而, 因为研究有限, 长期风险未知; 此外, FMT 还未建立标准的应用程序协议<sup>[67]</sup>。这些未知条件都给 FMT 改善抑郁症带来了可变性。

##### 3.1.2 伦理哲学影响

一方面, FMT 技术正处在临床试验与临床应用的过渡期, 由于技术的不成熟以及患者对

FMT 不了解, 传统的知情同意模式即相对知情并不完全适用于 FMT 术前告知; 为此, 进行手术前要做到患者及其家属的完全知情, 必须就以下方面予以告知: (1) FMT 的本质、风险和受益; (2) FMT 的全部流程和现有相关研究成果; (3) 捐赠者的相关特征和身体状况; (4) 目前 FMT 长期安全数据的匮乏的事实<sup>[68]</sup>。另一方面, 有些学者担心通过移植“能改变心情或思想的微生物”, 可能会影响病人的个性和身份, 这也引起了社会对个人身份和自主性的哲学争议<sup>[69]</sup>。再有就是患者可能因为美学问题拒绝 FMT。

#### 3.2 FMT 改善抑郁症的局限性与展望

##### 3.2.1 局限性

FMT 通过调节微生物-肠-脑轴改善抑郁症的思路具有很大的优势, 但还存在很多的问题, 目前主要问题是: (1) FMT 通过微生物-肠-脑轴改善抑郁症的临床样本量过于缺乏, 许多抑郁和焦虑相关病例都合并了其他胃肠道疾病, 即使是 FMT 治疗单纯抑郁患者的成功案例, 也缺乏对相关治疗机制在分子学层面的深入研究。(2) 目前 FMT 研究的一个重大局限性是, 虽然现在有许多针对肠道微生物组的研究, 但我们仍然不知道什么是“健康的微生物组”<sup>[63]</sup>。(3) 不同病患的肠道菌群特征并不相同, 盲目地移植健康粪菌治疗效率不高, 还会造成粪菌资源浪费。(4) FMT 是一种新型治疗技术, 相关治疗机制还不清楚, 不能确定其安全性, 还需进行大量动物和人体临床研究。

##### 3.2.2 展望

FMT 在抑郁症上的应用并不成熟, 要实现 FMT 的广泛使用, 具体的解决方案有: (1) 扩大 FMT 改善抑郁症的研究样本, 深入了解微生物-肠-脑轴和 FMT 治疗抑郁症的机制。(2) 提高技术水平。进一步的研究需要对抑郁症患者



进行适当的表型分析,并合理地使用包括功能成像和深度微生物焦磷酸测序在内的技术<sup>[70]</sup>。利用高通量测序技术,全面分析抑郁症患者肠道菌群结构,深入研究特定环境下的菌群结构、功能代谢特点等,从而为FMT改善抑郁症提供理论依据,进行个体化的靶向菌群治疗<sup>[71]</sup>,所以利用精准医疗的思路,针对个体的肠道菌群不同进行合理的FMT是以后在该领域新的研究方向。(3) 研制粪菌胶囊或用粪人工组合菌群治疗(synthetic microbiota transplantation, SMT)代替FMT。即将健康人粪便中的菌群提取出来,在体外培养后制成细菌混合物,然后再利用口服或常规的粪菌移植治疗患者<sup>[72]</sup>。虽然现在FMT针对抑郁症的研究较少,但其应用独具优势,若进展成功,常规治疗方法将会被替代,抑郁症也不再是难题。

## 4 总结

肠道菌群和抑郁症的发病率有着密切的关系,由自主神经系统、HPA轴、免疫系统、肠神经系统、循环系统参与的微生物-肠-脑轴也是抑郁症发病机制中不可或缺的环节。FMT治疗抑郁症的动物实验已经比较成熟,但是其人体临床研究还很薄弱,治疗成功的样本量少,同时缺少对治疗机制的深入研究和阐明。虽然FMT和微生物-肠-脑轴的研究具有很大的优势,用FMT代替常规抗抑郁药的效果也更为稳定,而且原料来源丰富,价格也更加实惠,但FMT也存在许多不确定性和伦理安全问题。关于FMT治疗抑郁症的研究还有很多问题亟待解决,诸如研究样本少、健康肠道菌群研究、粪菌精准移植、供受体寻找与匹配等,今后应当广泛开展FMT改善抑郁症的相应研究,扩大FMT的应用规模。

## REFERENCES

- [1] Settanni CR, Ianiro G, Bibbò S, Cammarota G, Gasbarrini A. Gut microbiota alteration and modulation in psychiatric disorders: current evidence on fecal microbiota transplantation[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2021, 109: 110258
- [2] Jiang HY, Ling ZX, Zhang YH, Mao HJ, Ma ZP, Yin Y, Wang WH, Tang WX, Tan ZL, Shi JF, et al. Altered fecal microbiota composition in patients with major depressive disorder[J]. *Brain, Behavior, and Immunity*, 2015, 48: 186-194
- [3] Naseribafrouei A, Hestad K, Avershina E, Sekelja M, Linlökken A, Wilson R, Rudi K. Correlation between the human fecal microbiota and depression[J]. *Neurogastroenterology and Motility*, 2014, 26(8): 1155-1162
- [4] Martin CR, Osadchiy V, Kalani A, Mayer EA. The brain-gut-microbiome axis[J]. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology*, 2018, 6(2): 133-148
- [5] 骆鹏飞, 俞兰秀, 钟霞, 郑弘扬, 韩俊燕. 乳酸菌对精神性疾病作用的研究进展[J]. *食品工业科技*, 2017, 38(16): 347-351  
Luo PF, Yu LX, Zhong X, Zheng HY, Han JY. Progress of the effect of lactic acid bacteria on mental illness[J]. *Science and Technology of Food Industry*, 2017, 38(16): 347-351 (in Chinese)
- [6] 王雨婷, 彭麟钧, 宋杰, 柏杨, 孙宇, 王芬. 粪菌移植对慢性不可预知温和应激抑郁模型大鼠的影响[J]. *中国临床心理学杂志*, 2020, 28(6): 1083-1093  
Wang YT, Peng LJ, Song J, Bai Y, Sun Y, Wang F. The effects of fecal microbiota transplantation on chronic unpredictable mild stress induced depression model rats[J]. *Chinese Journal of Clinical Psychology*, 2020, 28(6): 1083-1093 (in Chinese)
- [7] Cai T, Shi X, Yuan LZ, Tang D, Wang F. Fecal microbiota transplantation in an elderly patient with mental depression[J]. *International Psychogeriatrics*, 2019, 31(10): 1525-1526
- [8] Xie WR, Yang XY, Xia HHX, Wu LH, He XX. Hair regrowth following fecal microbiota transplantation in an elderly patient with alopecia areata: a case report and review of the literature[J]. *World Journal of Clinical Cases*, 2019, 7(19): 3074-3081
- [9] 陈珊珊, 何阳, 张志华, 苏普玉. 肠道菌群对抑郁症的

- 影响及其可能机制的研究进展[J]. 医学研究生学报, 2020, 33(10): 1093-1097
- Chen SS, He Y, Zhang ZH, Su PY. Advances in the effect of intestinal flora on depression and its possible mechanism[J]. Journal of Medical Postgraduates, 2020, 33(10): 1093-1097 (in Chinese)
- [10] 胡大一, 刘春萍. 焦虑抑郁障碍与心血管疾病[J]. 中国医刊, 2006, 41(3): 53-54
- Hu DY, Liu CP. Anxiety, depression disorders and cardiovascular disease[J]. Chinese Journal of Medicine, 2006, 41(3): 53-54 (in Chinese)
- [11] 苑杰, 严辞, 刘昊, 王海涛, 杨美荣, 王静. 抑郁症生物标志物研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2015, 42(2): 103-107
- Yuan J, Yan C, Liu H, Wang HT, Yang MR, Wang J. Advances of biomarkers on depression[J]. Journal of International Psychiatry, 2015, 42(2): 103-107 (in Chinese)
- [12] 刘荣荣, 李丽娟. 肠道菌群与神经精神疾病的研究进展[J]. 黑龙江医学, 2020, 44(2): 283-286
- Liu RR, Li LJ. Advance in intestinal flora and neuropsychiatric diseases[J]. Heilongjiang Medical Journal, 2020, 44(2): 283-286 (in Chinese)
- [13] Chen Z, Li J, Gui SW, Zhou CJ, Chen JJ, Yang CC, Hu ZC, Wang HY, Zhong XG, Zeng L, et al. Comparative metaproteomics analysis shows altered fecal microbiota signatures in patients with major depressive disorder[J]. Neuroreport, 2018, 29(5): 417-425
- [14] Humbel F, Rieder JH, Franc Y, Juillerat P, Scharl M, Misselwitz B, Schreiner P, Begré S, Rogler G, Von Känel R, et al. Association of alterations in intestinal microbiota with impaired psychological function in patients with inflammatory bowel diseases in remission[J]. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2020, 18(9): 2019-2029.e11
- [15] Chung YCE, Chen HC, Chou HCL, Chen IM, Lee MS, Chuang LC, Liu YW, Lu ML, Chen CH, Wu CS, et al. Exploration of microbiota targets for major depressive disorder and mood related traits[J]. Journal of Psychiatric Research, 2019, 111: 74-82
- [16] Valles-Colomer M, Falony G, Darzi Y, Tigchelaar EF, Wang J, Tito RY, Schiweck C, Kurilshikov A, Joossens M, Wijmenga C, et al. The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression[J]. Nature Microbiology, 2019, 4(4): 623-632
- [17] Osadchiy V, Labus JS, Gupta A, Jacobs J, Ashe-McNalley C, Hsiao EY, Mayer EA. Correlation of tryptophan metabolites with connectivity of extended central reward network in healthy subjects[J]. PLoS One, 2018, 13(8): e0201772
- [18] Chahwan B, Kwan S, Isik A, Van Hemert S, Burke C, Roberts L. Gut feelings: a randomised, triple-blind, placebo-controlled trial of probiotics for depressive symptoms[J]. Journal of Affective Disorders, 2019, 253: 317-326
- [19] 杨瑶, 李擎天. 消化道微生物组与抑郁症[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(6): 749-752
- Yang Y, Li QT. Gastrointestinal microbiome and depression[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2017, 38(6): 749-752 (in Chinese)
- [20] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota[J]. The Journal of Clinical Investigation, 2015, 125(3): 926-938
- [21] Grenham S, Clarke G, Cryan JF, Dinan TG. Brain-gut-microbe communication in health and disease[J]. Frontiers in Physiology, 2011, 2: 94
- [22] Hornig M. The role of microbes and autoimmunity in the pathogenesis of neuropsychiatric illness[J]. Current Opinion in Rheumatology, 2013, 25(4): 488-795
- [23] Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2013, 45: 54-63
- [24] Lener MS, Niciu MJ, Ballard ED, Park M, Park LT, Nugent AC, Zarate CA Jr. Glutamate and gamma-aminobutyric acid systems in the pathophysiology of major depression and antidepressant response to ketamine[J]. Biological Psychiatry, 2017, 81(10): 886-897
- [25] Hirschfeld RM. History and evolution of the monoamine hypothesis of depression[J]. The Journal of Clinical Psychiatry, 2000, 61(Suppl 6): 4-6
- [26] Pytko K, Dziubina A, Młyniec K, Dziedziczak A, Żmudzka E, Furgała A, Olczyk A, Sapa J, Filipek B. The role of glutamatergic, GABA-ergic, and cholinergic receptors in depression and antidepressant-like effect[J]. Pharmacological Reports, 2016, 68(2): 443-450
- [27] Murrough JW, Abdallah CG, Mathew SJ. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects[J]. Nature Reviews Drug Discovery, 2017, 16(7): 472-486
- [28] 梁珊, 吴晓丽, 胡旭, 牛云霞, 金锋. 抑郁症研究的发展

- 展和趋势: 从菌-肠-脑轴看抑郁症[J]. 科学通报, 2018, 63(20): 2010-2025
- Liang S, Wu XL, Hu X, Niu YX, Jin F. The development and tendency of depression researches: viewed from the microbiota-gut-brain axis[J]. Chinese Science Bulletin, 2018, 63(20): 2010-2025 (in Chinese)
- [29] 莫瀚钧, 劳力敏, 刘赞, 江孙芳. 肠道菌群与抑郁症相关性研究最新进展[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19(7): 654-657
- Mo HJ, Lao LM, Liu Y, Jiang SF. The latest progress of the relationship between intestinal flora and depression[J]. Chinese Journal of General Practitioners, 2020, 19(7): 654-657 (in Chinese)
- [30] Frye RE, Rose S, Slaterry J, MacFabe DF. Gastrointestinal dysfunction in autism spectrum disorder: the role of the mitochondria and the enteric microbiome[J]. Microbial Ecology in Health and Disease, 2015, 26(Suppl1): 27458
- [31] 周峰, 周志强, 嵇晴. 肠道菌群在神经精神疾病中的作用[J]. 医学综述, 2019, 25(23): 4690-4695
- Zhou F, Zhou ZQ, Ji Q. Role of intestinal microbiota in neuropsychiatric diseases[J]. Medical Recapitulate, 2019, 25(23): 4690-4695 (in Chinese)
- [32] Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: a key regulator of stress and neuroinflammation[J]. Neurobiology of Stress, 2016, 4: 23-33
- [33] Kelly JR, Borre Y, O'Brien C, Patterson E, El Aidy S, Deane J, Kennedy PJ, Beers S, Scott K, Moloney G, et al. Transferring the blues: depression-associated gut microbiota induces neurobehavioural changes in the rat[J]. Journal of Psychiatric Research, 2016, 82: 109-118
- [34] Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology?[J]. Acta Neuropsychiatrica, 2018, 30(1): 1-16
- [35] Haroon E, Miller AH. Inflammation effects on brain glutamate in depression: Mechanistic considerations and treatment implications[A]//Inflammation-Associated Depression: Evidence, Mechanisms and Implications[M]. Cham: Springer International Publishing, 2016: 173-198
- [36] Schiepers OJG, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry, 2005, 29(2): 201-217
- [37] Forsythe P, Sudo N, Dinan T, Taylor VH, Bienenstock J. Mood and gut feelings[J]. Brain, Behavior, and Immunity, 2010, 24(1): 9-16
- [38] 梁姗, 王涛, 胡旭, 李薇, 金锋, 王沂. 微生物与行为和精神疾病[J]. 心理科学进展, 2012, 20(1): 75-97
- Liang S, Wang T, Hu X, Li W, Jin F, Wang L. Microorganism and behavior and psychiatric disorders[J]. Advances in Psychological Science, 2012, 20(1): 75-97 (in Chinese)
- [39] Knight R, Callewaert C, Marotz C, Hyde ER, Debelius JW, McDonald D, Sogin ML. The microbiome and human biology[J]. Annual Review of Genomics and Human Genetics, 2017, 18: 65-86
- [40] Sudo N. Microbiome, HPA axis and production of endocrine hormones in the gut[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2014, 817: 177-194
- [41] Kim S, Kim H, Yim YS, Ha S, Atarashi K, Tan TG, Longman RS, Honda K, Littman DR, Choi GB, et al. Maternal gut bacteria promote neurodevelopmental abnormalities in mouse offspring[J]. Nature, 2017, 549(7673): 528-532
- [42] O'Mahony SM, Clarke G, Borre YE, Dinan TG, Cryan JF. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis[J]. Behavioural Brain Research, 2015, 277: 32-48
- [43] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, Escaravage E, Savignac HM, Dinan TG, Bienenstock J, Cryan JF. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve[J]. PNAS, 2011, 108(38): 16050-16055
- [44] Ogbonnaya ES, Clarke G, Shanahan F, Dinan TG, Cryan JF, O'Leary OF. Adult hippocampal neurogenesis is regulated by the microbiome[J]. Biological Psychiatry, 2015, 78(4): e7-e9
- [45] Kennedy PJ, Murphy AB, Cryan JF, Ross PR, Dinan TG, Stanton C. Microbiome in brain function and mental health[J]. Trends in Food Science & Technology, 2016, 57: 289-301
- [46] Halaris A. Co-morbidity between cardiovascular pathology and depression: role of inflammation[J]. Modern Trends in Pharmacopsychiatry, 2013, 28: 144-161
- [47] Kidwell M, Ellenbroek BA. Heart and soul: heart rate variability and major depression[J]. Behavioural Pharmacology, 2018, 29(2 and 3-Spec Issue): 152-164
- [48] Raič M. Depression and heart diseases: leading health problems[J]. Psychiatria Danubina, 2017, 29 Suppl

- 4(Suppl 4): 770-777
- [49] Hamilton JL, Alloy LB. Atypical reactivity of heart rate variability to stress and depression across development: systematic review of the literature and directions for future research[J]. *Clinical Psychology Review*, 2016, 50: 67-79
- [50] Paniccia M, Paniccia D, Thomas S, Taha T, Reed N. Clinical and non-clinical depression and anxiety in young people: a scoping review on heart rate variability[J]. *Autonomic Neuroscience*, 2017, 208: 1-14
- [51] Evrensel A, Tarhan KN. Emerging role of gut-microbiota-brain axis in depression and therapeutic implication[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 2021, 106: 110138
- [52] 孙伟, 张娟, 毛青. 粪菌移植的临床应用研究进展[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(10): 1197-1203
- Sun W, Zhang J, Mao Q. Advances in clinical practice of fecal microbiota transplantation[J]. *Chinese Journal of Microecology*, 2017, 29(10): 1197-1203 (in Chinese)
- [53] 张发明, 张婷. 从粪菌移植到菌群移植[J]. *科学通报*, 2019, 64(3): 285-290
- Zhang FM, Zhang T. From fecal microbiota transplantation to microbiota transplantation[J]. *Chinese Science Bulletin*, 2019, 64(3): 285-290 (in Chinese)
- [54] Zheng P, Zeng B, Zhou C, Liu M, Fang Z, Xu X, Zeng L, Chen J, Fan S, Du X, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. *Molecular Psychiatry*, 2016, 21(6): 786-796
- [55] Zhang Y, Huang RR, Cheng MJ, Wang LR, Chao J, Li JX, Zheng P, Xie P, Zhang ZJ, Yao HH. Gut microbiota from NLRP3-deficient mice ameliorates depressive-like behaviors by regulating astrocyte dysfunction via circHIPK<sub>2</sub>[J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 1-16
- [56] Li NN, Wang Q, Wang Y, Sun AJ, Lin YW, Jin Y, Li XB. Fecal microbiota transplantation from chronic unpredictable mild stress mice donors affects anxiety-like and depression-like behavior in recipient mice via the gut microbiota-inflammation-brain axis[J]. *Stress*, 2019, 22(5): 592-602
- [57] Xu Z, Liu ZX, Dong XG, Hu T, Wang LL, Li JW, Liu XY, Sun JH. Fecal microbiota transplantation from healthy donors reduced alcohol-induced anxiety and depression in an animal model of chronic alcohol exposure[J]. *The Chinese Journal of Physiology*, 2018, 61(6): 360-371
- [58] Schmidt EKA, Torres-Espin A, Raposo PJF, Madsen KL, Kigerl KA, Popovich PG, Fenrich KK, Fouad K. Fecal transplant prevents gut dysbiosis and anxiety-like behaviour after spinal cord injury in rats[J]. *PLoS One*, 2020, 15(1): e0226128
- [59] 黄宗声, 郭先文, 左国文, 梁列新, 张法灿, 刘鑫. 肠易激综合征患者肠外躯体化症状与焦虑相关性分析[J]. *临床消化病杂志*, 2017, 29(2): 103-106
- Huang ZS, Guo XW, Zuo GW, Liang LX, Zhang FC, Liu X. Analysis of the correlation between the external intestinal somatic symptoms and anxiety in patients with irritable bowel syndrome[J]. *Chinese Journal of Clinical Gastroenterology*, 2017, 29(2): 103-106 (in Chinese)
- [60] 张菁, 贺茂林, 李舜伟. 神经系统疾病伴发抑郁障碍与单纯抑郁障碍临床表现比较[J]. *中华医学杂志*, 2010, 90(4): 249-252
- Zhang J, He ML, Li SW. Comparison of clinical manifestations of neurological diseases with depressive disorder and simple depressive disorder[J]. *National Medical Journal of China*, 2010, 90(4): 249-252 (in Chinese)
- [61] Huang HL, Chen HT, Luo QL, Xu HM, He J, Li YQ, Zhou YL, Yao F, Nie YQ, Zhou YJ. Relief of irritable bowel syndrome by fecal microbiota transplantation is associated with changes in diversity and composition of the gut microbiota[J]. *Journal of Digestive Diseases*, 2019, 20(8): 401-408
- [62] Mazzawi T, Lied GA, Sangnes DA, El-Salhy M, Hov JR, Gilja OH, Hatlebakk JG, Hausken T. The kinetics of gut microbial community composition in patients with irritable bowel syndrome following fecal microbiota transplantation[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0194904
- [63] Chinna Meyyappan A, Forth E, Wallace CJK, Milev R. Effect of fecal microbiota transplant on symptoms of psychiatric disorders: a systematic review[J]. *BMC Psychiatry*, 2020, 20(1): 299
- [64] 舒赛男, 黄志华. 聚焦儿童粪菌移植[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2017, 32(7): 481-483
- Shu SN, Huang ZH. Focus on fecal transplantation in children[J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2017, 32(7): 481-483 (in Chinese)
- [65] Vendrik KEW, Ooijevaar RE, Jong PRCD, Laman JD, Van Oosten BW, Van Hilten JJ, Ducarmon QR, Keller JJ, Kuijper EJ, Contarino MF. Fecal microbiota transplantation in neurological disorders[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2020, 10: 98

- [66] Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 420-431
- [67] Evrensel A, Ceylan ME. Fecal microbiota transplantation and its usage in neuropsychiatric disorders[J]. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 2016, 14(3): 231-237
- [68] 陈化, 马永慧. 粪菌移植临床干预的知情同意问题探析[J]. *中国医学伦理学*, 2017, 30(11): 1337-1342  
Chen H, Ma YH. Exploration of the informed consent of clinical intervention of fecal bacteria transplantation[J]. *Chinese Medical Ethics*, 2017, 30(11): 1337-1342 (in Chinese)
- [69] Ma YH, Liu JY, Rhodes C, Nie YZ, Zhang FM. Ethical issues in fecal microbiota transplantation in practice[J]. *The American Journal of Bioethics*, 2017, 17(5): 34-45
- [70] Dinan TG, Cryan JF. Melancholic microbes: a link between gut microbiota and depression?[J]. *Neurogastroenterology & Motility*, 2013, 25(9): 713-719
- [71] 张娴, 陈容平, 陈宏. 基于高通量测序技术分析肠道菌群与肥胖的研究进展[J]. *医学综述*, 2017, 23(23): 4577-4583  
Zhang X, Chen RP, Chen H. Research advances in the relationship between gut microbiota and obesity by the application of high-throughput sequencing technologies[J]. *Medical Recapitulate*, 2017, 23(23): 4577-4583 (in Chinese)
- [72] Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercoe E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut[J]. *Microbiome*, 2013, 1(1): 1-12