

李国华,李鹤龄,陈智岗,等. 酒精性肝病与肠道微生物群落研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2022, 30(3): 423-427.
Li GH, Li HL, Chen ZG, et al. Research progress on alcoholic liver diseases and gut microbiota [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2022, 30(3): 423-427.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2022.03.016

酒精性肝病与肠道微生物群落研究进展

李国华^{1,2#}, 李鹤龄^{1,2#}, 陈智岗^{1,2}, 刘海原¹, 王宏^{1,2*}

(1. 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 昆明 650500;
2. 云南中科灵长类生物医学重点实验室, 昆明 650500)

【摘要】 酒精性肝病与肠道微生物群落密切相关。酒精性肝病会导致肠道微生物群落失调, 而微生物群落失调又可进一步加重肝病进程。本文综述了酒精性肝病与肠道微生物群落间的关系及作用机制, 以及益生菌、益生元、合生元、后生元和噬菌体等肠道微生物及其相关产物改善或治疗肝病的研究前景。

【关键词】 酒精性肝病; 肠道微生物群落; 研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2022)03-0423-05

Research progress on alcoholic liver diseases and gut microbiota

LI Guohua^{1,2#}, LI Heling^{1,2#}, CHEN Zhigang^{1,2}, LIU Haiyuan¹, WANG Hong^{1,2*}

(1. State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China. 2. Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming 650500)
Corresponding author: WANG Hong. E-mail: wanhg@lpbr.cn

【Abstract】 Alcoholic liver diseases are closely related to gut microbiota. Alcoholic liver diseases can cause dysbiosis of gut microbiota that can affect the severity of liver disease progression. This review summarizes the research on the relationship and mechanism of gut microbiota and alcoholic liver diseases. Research of gut microbes, such as probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and bacteriophages, and related products may improve or cure liver diseases.

【Keywords】 alcoholic liver diseases; gut microbiota; research progress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

酒精性肝病(alcoholic liver diseases, ALD)是一类从无症状肝细胞脂肪变性发展为肝纤维化、肝硬化, 或者发展为酒精性肝炎的疾病^[1]。ALD是慢性肝病的主要病因之一, 占美国肝硬化相关疾病死亡病例数的48%^[2]。我国也因酗酒人数激增, 产生了大量酒精性肝病患者。寻找酒精性肝病的治疗方法和早期干预是当前需要解决的问题。

近年来的研究发现肝疾病与肠道微生物群落有密切的相关性。国内外以小鼠、大鼠及非人灵长类动物为模型进行了关于肠道菌群失调在肝损伤

中的发生发展机制的相关研究。随着对两者关系研究的不断深入, 逐渐明晰了其作用机制。本文从酒精性肝病与肠道微生物群落相关性研究进展, 存在问题及未来发展趋势几个方面进行综述, 为利用微生物治疗酒精性肝病探索有效方法。

1 酒精性肝损伤

酒精是最常见的能导致肝损伤的物质。酒精一般指乙醇, 乙醇主要利用细胞质中的醇脱氢酶代

【基金项目】 国家自然科学基金项目(31960121)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China(31960121).

【作者简介】 李国华(1987—), 男, 讲师, 博士, 研究方向: 人兽共患传染病。Email: ligh@lpbr.cn;

李鹤龄(1990—), 女, 兽医师, 本科, 研究方向: 动物医学。Email: lih@lpbr.cn。

#共同第一作者

【通信作者】 王宏(1975—), 男, 教授, 博士, 研究方向: 实验动物学与人类疾病动物模型研究。Email: wanhg@lpbr.cn

谢为乙醛,乙醛再由乙醛脱氢酶代谢为二氧化碳和水。过量饮酒后中间产物乙醛不能及时代谢为水和二氧化碳,会与多种蛋白和 DNA 结合形成加合物,干扰多种酶活性,影响脂质代谢、DNA 复制等,导致肝损伤甚至癌变^[3]。乙醇可诱导肝细胞内质网应激,经 STING-IRF3 等信号传导通路导致肝细胞凋亡^[4]。长期摄入酒精能产生脂质过氧化物,如丙二醛、4-羟基壬烯醛等,过氧化物能与蛋白结合形成蛋白加合物,作为抗原能激活适应性免疫应答,增加肝中 T 细胞数量^[3]。乙醇能破坏肠道紧密连接完整性,使肠道通透性增强,导致内毒素容易进入血液中损伤肝^[3]。酒精性肝病也与肠道细菌过度增殖,拟杆菌和益生菌比例变低有关^[5]。

酒精性肝损伤模型是研究酒精对肝病及与肠道微生物关系的有力工具。本课题组建立了猕猴酒精肝模型,研究酒精对肝的致病机制,探索治疗酒精性肝病的新药和方法^[6],阐述了酒精性肝病和肠道微生物群落之间的相关性^[7]。

2 肠道微生物群落与酒精性肝病

肠道微生物群落与酒精性肝病密切相关,并参与肝细胞脂肪变性、脂肪性肝炎、肝纤维化、肝硬化、肝癌等病理进程。肠道微生物群落和肝互相作为彼此的物质基础,共同促进疾病的发生发展过程。

2.1 肠道微生物群落与酒精性肝病 (ALD)

酗酒是导致肝病的常见原因。临床研究表明摄入酒精影响肠道菌群的组成。而且,肠道菌群对酒精性肝损伤的发病机制也有重要作用。酗酒能诱导肠道菌群组成发生改变,虽然确切改变机制还不清楚,但菌群产物通过门静脉入血对肝损伤有重要影响^[8]。酒精具有肝毒性,因酒精导致的肝病仍是世界上最常见的疾病之一^[9]。一方面酒精通过毒性中间代谢产物乙醛刺激肝细胞,导致肝细胞脂肪变性和炎症。另一方面,肠道菌群在 ALD 中也发挥了重要作用。滥用酒精导致某些肠道菌群过度增殖,菌群失调和肠道屏障失去功能,继而细菌产生的产物(如 LPS)通过门静脉进入肝并刺激其发生炎症和代谢紊乱^[8]。

ALD、细菌的过度增殖与拟杆菌、益生菌(乳酸菌)有关,病因包括小肠运动障碍和胆酸池改变。乙醇破坏小肠紧密连接的完整性,长期滥用酒精的人肠道通透性增高,根据血浆内毒素水平较健康对照组高可以判定。动物模型中,通过基因突变、抗

生素或表达非功能性 TLR4 受体,可以降低酒精导致的肝损伤^[3]。而 Petrasek 等^[4]发现乙醇诱导内质网(ER)应激并通过干扰素基因刺激因子(STING)活化 IRF3 相关通路使肝细胞发生凋亡,STING 缺乏或 IRF3 缺乏均可防止肝细胞凋亡,说明乙醇本身也对肝病发生发展起作用。

以上研究证实肝病与肠道微生物群落密切相关。

2.2 肠道和肝相互作用的物质基础

肠道和肝通过与胆管、门静脉和循环系统紧密连接沟通,形成肠-肝轴。肝通过分泌胆酸到胆管,以及分泌许多生物活性物质到体循环中,与肠道相互作用。宿主和微生物在肠道代谢胆酸、氨基酸等内源性物质和摄入的食物等外源性物质,消化吸收后再经门静脉转运到肝进而影响功能^[10]。

胆酸与肠道微生物群落相互作用相互调节。胆酸直接控制肠道微生物群落,通过与肠细胞中的法尼醇受体(FXR)结合,诱导产生抗微生物肽,从而抑制肠道微生物过度生长,保护肠道屏障功能^[10]。胆碱在维持肝功能、脑功能、神经功能、肌肉运动和正常新陈代谢方面发挥重要作用。胆碱能被机体加工成磷脂酰胆碱,然后协助肝分泌极低密度脂蛋白(VLDL),避免肝积聚甘油三酯,防止肝细胞脂肪变性。胆碱还可以被肠道细菌转化成三甲胺(TMA),TMA 随肝门静脉到肝被转变成氧化三甲胺(TMAO),TMAO 增多会降低磷脂酰胆碱水平,进而导致甘油三酯在肝积聚,诱发肝细胞脂肪变性等一系列非酒精性脂肪肝^[10]。

游离脂肪酸(FFA)是保护肠道健康的另一类物质。游离脂肪酸包括短链脂肪酸(SCFA)和饱和长链脂肪酸(LCFA)。丁酸和丙酸是大肠中的主要短链脂肪酸,而且丁酸是肠细胞的能量来源并参与维持肠道屏障功能,保护肝不受肠道有害菌侵袭。乙醇的不完全代谢产物乙醛增加会降低肠道屏障功能,诱导肠道细菌等微生物或抗原转入肝增加损伤。以三丁酸甘油的形式补充丁酸可以减少乙醇诱导的肠道通透性增加和肝损伤,但作用机制还不清楚^[10]。

肠道屏障的主要组成是肠细胞。肠细胞间通过顶端连接蛋白紧密连接在一起,限制肠管内微生物和分子穿过,只允许营养物质通过选择性渗透或主动运输的方式穿过。黏蛋白、抗菌凝集素、sIgA 抗体和共生菌是另外几种重要的肠道屏障成分,破

坏其中 1 ~ 2 种即可损伤肠道屏障完整,使肠道发炎,菌群失调及通透性增加。阿克曼嗜黏蛋白菌 (*Akkermansia muciniphila*) 是一种定殖在肠道黏液层的革兰氏阴性厌氧菌,它通过降解黏蛋白增加肠道黏液层厚度。该菌丰度降低会使肠道黏液层变薄、炎性增强,进而促进酒精性和非酒精性肝损伤^[10-11]。

综上所述,肠道菌群与肝损伤的相关机制复杂,其发生发展是一个相互影响、相互促进的过程。肝功能受损后,肝可通过改变胆汁分泌,减少肠道血液供应及蠕动等,导致肠黏膜破坏和肠道菌群失衡。肠道菌群可通过产生毒性代谢产物如内毒素等,增加肠壁通透性、激活肝免疫应答,诱发炎症反应,进而加重肝损伤。

3 微生物治疗现状

目前肝病治疗除了用各种化药外,微生物及其代谢产物疗法也是热门方案。包括益生菌 (probiotics)、益生元 (prebiotics)、合生元 (synbiotics) 及后生元 (postbiotics) 等,使用后能不同程度改善有益微生物菌群数量、调节肠道菌群比例、增强肠道黏膜完整性、抑制有害微生物产生酒精等,发挥保肠护肝等作用。小鼠模型中,使用阿克曼嗜黏蛋白菌 (*Akkermansia muciniphila*) 和鼠李糖乳酸杆菌 GG 株 (*L. rhamnosus* GG) 能提高肠道屏障功能,降低炎症反应,改善酒精性肝损伤^[5,11]。Kirpich 等^[12] 用分叉双歧杆菌 (*Bifidobacterium bifidum*) 和植物乳杆菌 8PA3 (*Lactobacillus plantarum* 8PA3) 治疗改善了患者肝损伤水平。Han 等^[13] 用含有枯草芽孢杆菌 (*Bacillus subtilis*) 和屎肠球菌 (*Enterococcus faecium*) 的益生菌治疗酒精性肝炎患者,结果显示粪便大肠杆菌丰度减少,内毒素血症和肝功能相关的酶水平均有改善,但炎性因子水平没有变化^[14]。果聚糖和半乳聚糖是典型的益生元,主要刺激肠道有益菌乳酸杆菌和双歧杆菌的增殖。小鼠研究显示果聚糖通过改变肠道微生物组成减少了饮食造成的肥胖、糖尿病、肝细胞脂肪变性和炎症^[15]。大鼠研究显示果聚糖使大鼠的胰岛素耐受趋于正常,并减少了子代肥胖^[16]。2017 年国际益生菌和益生元科学协会 (International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics, ISAPP) 更新了益生元概念,定义为能被宿主微生物选择性利用并有益宿主健康的物质,拓宽了益生元的范围,如

对人来说不是益生元的纤维素却是反刍动物的益生元^[17]。利用益生菌和益生元的混合物也可促进宿主健康,这种益生菌-益生元的混合物被称为合生元^[18],如双歧杆菌 (*Bifidobacteria*) 和低聚果糖 (fructooligosaccharides, FOS)、双歧杆菌和低聚半乳糖 (galactooligosaccharides, GOS)、鼠李糖乳杆菌 GG 株 (*Lactobacillus rhamnosus* GG) 和菊粉 (inulins) 等。2019 年 ISAPP 更新了合生元概念,即能够促进宿主健康的微生物及其底物 (能被微生物利用的) 混合物,该含义为合生元的研发提供了更广阔的空间^[19]。粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是将健康人粪便微生物群落移植到菌群失调患者肠道的一种疗法。FMT 最初用作艰难梭菌 (*Clostridioides difficile*) 感染患者的治疗,大量治疗案例表明 FMT 有良好治疗效果,移植菌群能稳定存在于患者肠道发挥作用^[20]。Ferrere 等^[21] 给酒精敏感小鼠移植酒精耐受性高的小鼠的新鲜粪便,饮酒结束后酒精敏感小鼠获得了与耐酒精小鼠相似的肠道微生物群落,预防了肝细胞脂肪变性、肝炎,维持了肠道平衡,显示通过粪菌移植调控肠道微生物群落可以预防酒精性肝损伤。Philips 等^[22] 选用 ALD 病人做粪菌移植预实验,结果显示肝病程度明显改善。后续针对重度酒精性肝炎患者,采用 FMT、营养疗法、皮质类固醇或己酮可可碱疗法对比治疗,结果显示 3 个月后 FMT 生存率 75%,远高于其它治疗组 (29% ~ 38%),显示 FMT 具有良好治疗优势^[23]。由于印度患者的重度酒精性肝炎患者死亡率较高,而欧美地区的死亡率较低,Schnabl^[24] 认为 Philips 的 FMT 疗法对欧美重度酒精肝患者疗效还有待进一步观察。扩大不同地区患者样本数量或者建立灵长类酒精肝疾病模型用 FMT 治疗,应是衡量 FMT 疗法的有力手段。FMT 疗法在西方世界并不是新概念,Brandt 等^[25] 和 Borody 等^[26] 记载这种方法最早在 17 世纪用于兽医治疗。古代中国也有类似的治疗方式,公元 4 世纪,东晋著名中医葛洪就描述了用人的粪汁口服治疗了病人食物中毒或严重腹泻,该方法被收录到《肘后备急方》中。公元 16 世纪,明朝医学家李时珍在中医专著《本草纲目》里也介绍了用发酵粪便悬液、新鲜粪便悬液、干粪便或婴儿粪便等有效治疗重度腹泻、发热、呕吐、便秘等病症^[27]。

微生物疗法是已被古今中外证实有效的治疗方法,这些疗法是前人丰富实践经验的总结。取得

这样的成果离不开前人善于发现,勇于尝试,善于总结的务实精神。这些疗效显著的治疗方法提示我们传统中医药中有很多宝贵经验有待发掘。我们不仅要学习前人之有效的验方,更要学习古人善于观察,善于向大自然学习的探索精神。

4 存在问题及下一步发展趋势

肠道微生物群落与肝病之间有密切关系,科研人员从多方面证实了两者之间的相互作用,但仍有诸多问题有待研究。如大多数益生菌不能持久定殖在肠道,其机制仍不清楚,不同种类益生菌菌种间的组合对慢性肝病的效果没有系统性评价等^[28]。通过粪菌移植传播肠道病原(如诺如病毒),或者通过粪菌移植感染未知病原导致慢性病(如丙型肝炎、艾滋病等),打乱肠道微生物群落平衡(诱导肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化)等都存在潜在风险^[20]。深入研究益生菌定殖机制,以及实现体外培养有益微生物群落,避免通过粪菌移植感染有害微生物,应是益生菌治疗需要解决的几个主要问题。

后生元(postbiotics)和噬菌体(bacteriophage)是近年比较热门的研究治疗肝病的方向,有可能成为未来发展趋势。后生元是益生菌(probiotics)发酵加工后的多种代谢产物,包括短链脂肪酸(SCFAs)、细胞碎片、功能蛋白、胞外脂多糖、细胞裂解物、磷壁酸、肽聚糖源胞壁肽、菌毛类结构等^[29]。2019年,ISAPP给后生元定义为“有益宿主机体健康的灭活微生物和/或微生物体成分”^[30]。而且越来越多证据显示后生元是推动益生菌发挥保健作用的关键^[31]。后生元能调节微生物群落,增强肠上皮细胞的屏障功能,调节机体免疫应答,调节机体代谢,向神经系统传递信号来调节行为和认知功能等。后生元相比益生菌有诸多优点,如不需要考虑在肠道定殖,是无生命体,稳定性高等^[30]。

利用噬菌体调节肠道菌群也是近年来研究比较热门的方向。Duan等^[32]利用粪肠球菌噬菌体杀灭了酒精性肝病小鼠中的粪肠球菌菌群,改善了酒精性肝病。噬菌体具有感染特异性,只感染特定致病菌而不影响其它共生菌,同样是治疗肠道菌群失调非常有前景的方向。

5 总结与展望

肠道微生物群落与肝病之间的密切关系,提示我们需摆脱肝病只关注肝的局限研究思路,而应转

向全面观察相关脏器系统的整体观思路。肠-肝轴、肠-脑轴等理论的提出即是整体观最有力的表现。围绕肠-肝轴,研究人员开发了一系列动物模型来探索肝病对肠道、肠道及其微生物群落对肝的相互作用。

随着整体观的发展,我们研究和看待疾病的思路也逐渐转向把机体调整到平衡状态,而不是直接把病原微生物全部杀灭。例如,艰难梭菌在肠道过度增殖导致的腹泻,采用粪菌移植的效果就比抗生素效果好。每一个个体都是一个相对稳定的平衡体系,艰难梭菌过量表现的腹泻只是一个平衡被打破后表现出来的结果,真正的原因有可能是肠道菌群失调(制约其过度增殖的微生物群落比例太低)或机体稳态平衡被打破,如果采用抗生素杀灭艰难梭菌,而肠道菌群没有恢复平衡,依然会有别的病原微生物群落递补进来成为优势菌群,导致疾病迁延不愈。采用健康人的粪便微生物进行粪菌移植,即是借助外力来重建肠道平衡状态,健康人肠道微生物群落中有足以制衡艰难梭菌的微生物,肠道菌群逐渐平衡后艰难梭菌占比下降,腹泻即逐渐痊愈。病毒细菌等微生物早于人类亿万年就已存在,灭绝它们不现实也无必要。我们与微生物共生了很久,双方互利共赢,它们在维持人类健康过程中发挥了重要作用。即便有害微生物,在不同的环境条件下也可能转变成有益微生物造福人类,它们的存在为人类适应自然变化提供了多种可能。

参 考 文 献 (References)

- [1] Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019, 16(4): 235-246.
- [2] Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG clinical guideline: alcoholic liver disease [J]. Am J Gastroenterol, 2018, 113(2): 175-194.
- [3] Dunn W, Shah VH. Pathogenesis of alcoholic liver disease [J]. Clin Liver Dis, 2016, 20(3): 445-456.
- [4] Petrasek J, Iracheta-Vellve A, Csak T, et al. STING-IRF3 pathway links endoplasmic reticulum stress with hepatocyte apoptosis in early alcoholic liver disease [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(41): 16544-16549.
- [5] Bull-Ottersen L, Feng W, Kirpich I, et al. Metagenomic analyses of alcohol induced pathogenic alterations in the intestinal microbiome and the effect of Lactobacillus rhamnosus GG treatment [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53028.
- [6] Wang H, Tan T, Wang JF, et al. Rhesus monkey model of liver disease reflecting clinical disease progression and hepatic gene expression analysis [J]. Sci Rep, 2015, 5: 15019.
- [7] Wang H, Yan Y, Yi X, et al. Histopathological features and

- composition of gut microbiota in rhesus monkey of alcoholic liver disease [J]. *Front Microbiol*, 2019, 10: 165.
- [8] Vassallo G, Mirijello A, Ferrulli A, et al. Review article: Alcohol and gut microbiota—the possible role of gut microbiota modulation in the treatment of alcoholic liver disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(10): 917–927.
- [9] Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, et al. Alcoholic liver disease [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 4(1): 16.
- [10] Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15(7): 397–411.
- [11] Grander C, Adolph TE, Wieser V, et al. Recovery of ethanol-induced *Akkermansia muciniphila* depletion ameliorates alcoholic liver disease [J]. *Gut*, 2018, 67(5): 891–901.
- [12] Kirpich IA, Solovieva NV, Leikhter SN, et al. Probiotics restore bowel flora and improve liver enzymes in human alcohol-induced liver injury: a pilot study [J]. *Alcohol*, 2008, 42(8): 675–682.
- [13] Han SH, Suk KT, Kim DJ, et al. Effects of probiotics (cultured *Lactobacillus subtilis*/*Streptococcus faecium*) in the treatment of alcoholic hepatitis: randomized-controlled multicenter study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 27(11): 1300–1306.
- [14] Bajaj JS. Alcohol, liver disease and the gut microbiota [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(4): 235–246.
- [15] Everard A, Lazarevic V, Gaña N, et al. Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity [J]. *ISME J*, 2014, 8(10): 2116–2130.
- [16] Paul HA, Bomhof MR, Vogel HJ, et al. Diet-induced changes in maternal gut microbiota and metabolomic profiles influence programming of offspring obesity risk in rats [J]. *Sci Rep*, 2016, 12(6): 20683.
- [17] Gibson GR, Hutkins R, Sanders ME, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(8): 491–502.
- [18] Gibson GR, Roberfroid MB. Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics [J]. *J Nutr*, 1995, 125(6): 1401–1412.
- [19] Swanson KS, Gibson GR, Hutkins R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(11): 687–701.
- [20] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 223–237.
- [21] Ferrere G, Wrzosek L, Cailleux F, et al. Fecal microbiota manipulation prevents dysbiosis and alcohol-induced liver injury in mice [J]. *J Hepatol*, 2017, 66(4): 806–815.
- [22] Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15(4): 600–602.
- [23] Philips CA, Phadke N, Ganesan K, et al. Corticosteroids, nutrition, pentoxifylline, or fecal microbiota transplantation for severe alcoholic hepatitis [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2018, 37(3): 215–225.
- [24] Schnabl B. Update on the role of the gut microbiota on alcohol-associated liver disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2021, 17(8): 381–383.
- [25] Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1079–1087.
- [26] Borody TJ, Warren EF, Leis SM, et al. Bacteriotherapy using fecal flora: toying with human motions [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2004, 38: 475–483.
- [27] Zhang FM, Luo WS, Shi Y, et al. Should we standardize the 1, 700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1755.
- [28] Yu LX, Schwabe RF. The gut microbiome and liver cancer: mechanisms and clinical translation [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(9): 527–539.
- [29] Wegh CAM, Geerlings SY, Knol J, et al. Postbiotics and Their Potential Applications in early life nutrition and beyond [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(19): 4673.
- [30] Salminen S, Collado MC, Endo A, et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2021, 18(9): 649–667.
- [31] Mosca F, Gianni ML, Rescigno M. Can postbiotics represent a new strategy for NEC? [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1125: 37–45.
- [32] Duan Y, Llorente C, Lang S, et al. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease [J]. *Nature*, 2019, 575(7783): 505–511.