

肠道微生物对消化系统疾病的影响*

刘雷蕾, 孟静岩

(天津中医药大学, 天津 300193)

摘要:人类肠道内存在数以亿计的微生物,他们及其代谢产物共同维持着人类肠道内稳态,参与机体代谢及免疫保护功能。目前研究的大多数消化系统疾病都与肠道微生物的异常紧密相关,并且随着益生菌制剂以及粪菌移植技术在消化系统疾病治疗方面的备受青睐,肠道微生物已经成为了现代研究的一个热点和难点。文章就与肠道微生物相关的消化系统疾病进行综述,并且简要介绍粪菌移植及部分中药在调节肠道微生态方面的功效。

关键词:肠道微生物;消化系统疾病;粪菌移植;中医药

中图分类号:R57

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2017)04-0316-05

肠道中细菌可达到1 kg,种类超过1 100种,在成人体内以拟杆菌属和厚壁菌属为主,其次是不动杆菌属和变形菌属。此外肠道中的微生物还包括病毒、真菌、酵母以及其他真核生物^[1-2]。这些微生物会随着人类寿命的延长发生波动甚至改变,这些变化通常是受到人体自身解剖结构、饮食及营养状况的改变(例如肥胖、厌食、偏食等)、环境改变(包括气候、家庭环境、生活方式、工作场所等)、病理性改变(胃肠疾病以及系统性感染)以及药物因素(如抗生素的使用、促动力药、益生菌等)的影响^[3]。

在正常情况下,肠道微生物能够维持与肠道黏膜的共生关系,并且参与机体代谢、免疫以及防御保护机制。例如,双歧杆菌可以合成维生素B1、B2、B6、B12、叶酸等;共生菌可以通过产生细菌素、毒性短链脂肪酸等方式竞争性抑制外袭菌,或者密集定植于肠黏膜表面起到隔离外界菌群的屏障作用;维持肠绒毛上皮细胞桥粒所必须的蛋白sprr2A的表达受到多型拟杆菌的诱导^[4];微生物细胞壁肽聚糖参与保持肠上皮细胞间紧密连接的完整性^[5];乳杆菌GG菌株产生的P40和P75两种可溶性蛋白可以抑制细胞因子诱导的肠上皮细胞的凋亡^[6];某些革兰阴性菌可以增加内源性大麻素,以调控肠屏障功能^[7]等。

1 肠道微生物相关的消化系统疾病

1.1 炎症性肠病(IBD) 由溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病两种疾病构成的IBD,病因及作用机制尚不明确,但目前研究表明IBD的病理机制与个体遗传因素、肠道微生物以及宿主免疫应答三者之间的联系密切相关。其中IBD与肠道微生物的关系至少表现在两个方面。首先,固有免疫、尤其是适应性免疫的失衡已经被认为是IBD发生发展的一个重要因素,而免疫系统的失衡不利于肠道微生物稳态。例如在IBD患者的肠道菌群中像拟杆菌、乳酸杆菌这样的厌氧菌数量会减少^[8]。其次,相反的,肠道微生物及其代谢产物或者肠黏膜生物屏障受损会诱发机体有害的免疫应答,这可能是IBD发病的一个重要机制。最近发现的一种特殊的肠道微生物分节丝状菌(SFB)是辅助性T细胞17(Th17)增殖的重要诱导物。众所周知,初始CD4+T细胞在转化生长因子-β(TGF-β)和白介素(IL)-6共同诱导下分化为Th17, Th17又能够分泌IL-17,参与炎症反应和自身免疫性疾病^[9]。在动物实验中,使用芳基碳氢化合物受体(AHR)缺乏大鼠造成Th17增殖的模型,可以发现SFB处于高度流行的状态;同样,如果利用抗生素限制这些细菌,那么肠道IL-17则会降低^[10]。

在应用方面,IBD患者肠道微生物多样性较健康人群显著降低,益生菌治疗可以缓解IBD患者的临床表现。很多研究也报道了益生菌产品,比如酸奶,对恢复UC或者克罗恩病患者的肠道功能和肠道菌群是有利的,可以缓解患者临床症状。Shadnoush等^[11]将服用益生菌酸奶的IBD患者作为试验组,服

* 基金项目:国家重点基础研究发展计划(“973”计划)项目(2013DB531701)。

作者简介:刘雷蕾(1989-),男,博士研究生,研究方向为中医基础理论与脾胃病。

通讯作者:孟静岩,E-mail: mengjy@163.com。

用安慰剂的 IBD 患者以及服用益生菌酸奶的健康人作为对照组,采集其大便样本进行对照研究,发现试验组乳酸菌、双歧杆菌平均数量明显多于其他两组,并且认为益生菌中含有的不同的乳酸杆菌和双歧杆菌对于维持肠道微生物稳态很有帮助。

1.2 结直肠癌(CRC) CRC在常见肿瘤中位居第三,它的病死率在肿瘤病死率中名列第四,几乎每年都会有120万新增CRC病例,以及60万死亡病例^[12]。导致CRC的危险因素很多,包括IBD、吸烟、过量饮酒、高热量饮食、肥胖以及糖尿病等。目前已经有确切的证据表明这些危险因素对肠道微生物及其生存环境造成了影响,并且有大量的研究证实了一些菌种参与了CRC的病理进程。例如在1,2-二甲基胍(DMH)所致的结直肠癌前病变大鼠模型的排泄物中瘤胃球菌数量增多^[13];与健康人相比,CRC患者肠道中的双歧杆菌、梭状芽孢杆菌以及瘤胃球菌数量明显减少^[14];具核梭杆菌在CRC患者的肠道微环境中则过量表达^[15]。虽然尚不清楚在CRC病变中起主导作用的是高表达菌还是低表达菌,但是也能够说明在肠道共生菌中确实存在一些致瘤的癌前病原体对肿瘤的形成和发展有一定的作用^[16]。

具体到肠道微生物导致CRC发生发展的机制,虽尚未明确,但目前研究证实某些细菌,如牛链球菌,具有直接的细胞毒性作用;或者通过旁观者效应发挥毒性作用,如某些细菌蛋白可以上调COX-2的产生,以及通过触发分裂酶原蛋白激酶促使细胞增殖,从而增加细胞转化和基因突变的几率^[17];像脆弱拟杆菌可以产生肠毒素,还有的细菌可以产生丁酸盐,通过这些代谢产物作用于肠上皮细胞而诱发肠炎或者肠道肿瘤^[18];也有些细菌可以干扰肠道炎症反应信号的传导,致使损伤修复异常,产生肿瘤样变^[19]。总之,无论是诱导炎症反应还是促进基因的损伤和凋亡,都证实了肿瘤的发生与肠道微生物的变化有密切联系。

1.3 肠易激综合征(IBS) IBS是一种常见的胃肠道功能性疾病,临床表现为腹部疼痛或不适,同时常伴有排便习惯的改变。其发病机制是多因素的,如社会心理因素、遗传或环境因素、肠蠕动异常、内脏过敏、脑-肠轴相互作用紊乱、食物不耐受、肠道微生物异常以及持久的低级炎症状态等。目前在部分IBS患者中发现他们都有不同程度的肠道微生物结构和组成的改变,尤其是小肠细菌的过度增殖。研

究认为一种变异的微生物结构可能会导致免疫活动异常,从而导致低等级炎症反应^[20]。Shukla等^[21]运用即时聚合酶链反应检测了47例IBS患者(20例为便秘IBS-C,20例为腹泻IBS-D以及7例无特异性表现IBS-U)和30例健康对照者粪便中的微生物情况,发现IBS患者粪便中双歧杆菌数低于对照组,拟球梭菌、韦荣球菌、拟杆菌、铜绿假单胞菌以及革兰氏阴性菌皆高于对照组;在IBS患者中也存在差异,如IBS-D组比IBS-C组乳酸杆菌数明显减低,拟杆菌和丝状菌则明显增多。然而,考虑到IBS致病因素的广泛性,并不能将个别研究结果代表整个IBS种群,即使是在健康人中微生物种类改变的情况也相当广泛,所以也有研究指出IBS患者和正常对照组之间并不存在小肠微生物的不同^[22]。目前基因组学研究以及高通量测序技术的发展也进一步支持了IBS相关肠道微生物变化规律的研究,所以在未来肠道微生物对于IBS的作用机制及其治疗价值将会不断被揭示。

1.4 乳糜泻(CD) CD是由于遗传易感个体摄入麦胶而触发的一种免疫介导的慢性小肠炎症性疾病,又称麦胶性肠病。CD是一个复杂的多因素障碍性疾病,主要包括遗传和环境两个因素。其主要的遗传风险因素是由HLA-DQ基因决定的;先天和适应性免疫系统的功能障碍会导致肠黏膜屏障损伤、加速局部或者系统性炎症以及引发自身性免疫,而触发这些免疫反应的主要环境因素即暴露的麦胶。以上两者因素应同时存在才可能诱发CD。目前其他的环境因素再次被发现与CD的发展相关,包括感染、肠道微生物组成变化和早期喂养方式等^[23]。已经有研究指出在CD患者中存在肠道微生物组成的改变,如在十二指肠和粪便中发现革兰氏阴性菌(拟杆菌和肠杆菌)处于高表达,革兰氏阳性菌(双歧杆菌)处于低表达;在活动性CD和非活动性CD中起关键作用的细菌主要是链球菌家族,如变形链球菌、克雷伯氏菌等^[24]。然而这种微生物组成的改变不仅发生在CD患者中,在一些无麸质饮食人士中也存在菌群失衡。据此有研究提出并非是单纯的基因易感性和微生物改变导致CD的发生,一定还应存在其他未知环境因素的影响^[25]。Cicerone等^[26]研究发现T细胞介导的免疫,尤其是CD4+Th17细胞,在宿主抵抗细菌病原体以及暴露麦胶诱发的炎症反应中发挥了关键作用。因此了解微生物与宿主免疫应答之间的交互作用可能为疾病的发病机制提

供新的见解,为预防和治疗 CD 提供新途径。

1.5 肝脏疾病 1998年马歇尔提出“肠肝轴”概念,认为肝脏和肠道在一定程度上保持着原始的解剖结构关系以及后天的功能联系。多项研究也逐渐证实肠黏膜屏障功能受损,导致肠道内生细菌及其代谢产物经门静脉系统进入肝脏,激活肝脏固有免疫系统,进一步造成肠黏膜、肝脏以及远端器官受累。在肝脏疾病中,可以见到粪便、回肠和结肠黏膜中生态失调,肠道中胆汁酸浓度减少,而厚壁菌门,尤其是梭状芽孢杆菌增加了脱氧胆酸的产量,产生了各种肝脏问题^[27]。

乙型肝炎病毒(HBV)的清除率与年龄因素相关,有研究认为这与肠道微生物的成熟度相关。该项研究发现6~9周龄的C3H/HeN小鼠肠道微生物逐渐趋于成熟,并且在肝脏免疫中表现出关键性作用,如果将肠道微生物尚未成熟的8周龄的小鼠感染HBV,则表现出免疫耐受表型,包括HBsAg的长期表达、产生受损的anti-HBs以及限制IFN- γ 分泌。然而在成年小鼠中,成熟的肠道微生物将传递信号给肝脏来打破这种免疫耐受,加速HBV的清除;若是削弱成年小鼠的肠道微生物则会表现出同幼年小鼠一样的免疫耐受现象^[28]。Xu等^[29]也认为肠道微生物能够调节机体免疫内环境的稳定性,进一步确保机体对抗肝炎病毒的免疫功能,并且肠道微生物对HBV有潜在的免疫效应,可以为临床提供一种靶向治疗。

至于肝硬化,有研究认为肠道微生物功能性结构改变与肝硬化中肠道功能失调相关,并且肝硬化也会影响肠道微生物的构成。Chen等^[30]利用功能基因芯片(Geochip 4.0+HuMiChip 1.0)分别分析了酒精性肝硬化和HBV导致的肝硬化患者的粪便样本,阵列数据表明粪便中细菌的功能结构都发生了改变,并且乙醇造成的改变相对较为明显。具体表现为饮酒导致了更多的异生物质代谢和毒性基因的富集,且两种肝硬化样本中均有明显的营养加工类基因(如氨基酸代谢、脂质代谢和核苷酸代谢)的减少。Chen等^[31]应用16S rDNA 454焦磷酸测序技术对肝硬化患者粪便中细菌进行分析,结果发现与正常人相比,肝硬化患者粪便中变形菌门和梭杆菌门含量明显增加,以及拟杆菌门含量明显减少。

此外,长期以来肥胖与肝癌之间被认为有很大的联系,有研究指出,肠道微生物在两者之间起了很大的作用。研究认为过度饮食或者先天肥胖导致

肠道微生物形态异常,从而增加了肠肝循环中脱氧胆酸的代谢水平,引起肝星状细胞DNA的损伤和细胞衰老,进而诱发肝脏炎症因子和肿瘤促进因子的分泌,最终促进肝细胞肿瘤的发展^[32]。

1.6 胆石症 胆石症的发病原因被归纳为3个因素,即25%的基因因素(包括胆固醇运输和代谢基因)、13%的环境因素(雌激素和孕激素水平、降胆固醇药物使用、肥胖以及快速瘦身等)以及62%的非环境因素^[33]。目前肠道微生物在引发炎症反应以及改变肠道动力方面对胆石症的形成有一定的影响。Wu等^[34]通过大样本临床观察得出胆石症患者相较于正常个体表现出变形菌门明显增加,柔嫩梭菌、毛螺菌、罗氏菌属明显减少。此外,Fremontahl等^[35]研究发现小鼠体内肠道微生物的改变与胆结石表型相关,尤其影响胆囊大小和黏蛋白含量;然而,无菌鼠胆石症模型则表现出明显的伴随胆囊活性改变的胆囊增大、加重的胆囊炎症以及黏蛋白基因表达增加,由此也可推测微生物在胆石症的发病中不仅只是起推动作用。

1.7 胰腺炎 研究表明胰腺的炎症等级和特征取决于促炎和抗炎因子的平衡情况,并且与致病菌浓度以及肠道渗透性相关。肠道微生物参与了肠黏膜渗透性的改变。Grinevich等^[36]通过实验证实慢性胰腺炎的抗炎治疗中加入益生菌有利于纠正肠道微生态的改变,降低系统炎症等级。Tan等^[37]利用聚合酶链式反应技术和酶联免疫吸附分析方法分别对44例重症急性胰腺炎(SAP)患者、32例中度急性胰腺炎(MAP)患者以及32例健康受试者的肠道微生物构成、10种主要细菌、血浆内毒素以及血清细胞因子的研究,发现在大多数急性胰腺炎患者粪便中细菌构成发生了改变,在SAP患者中存在更明显的肠球菌增加和双歧杆菌的减少;且血清IL-6浓度与肠杆菌、肠球菌比例成正相关,与双歧杆菌成负相关;血浆内毒素与肠球菌比例则成正相关。从而证实了肠道菌群失调与急性胰腺炎的炎症表现有特定的联系。

2 总结与展望

综上所述,肠道微生物与消化系统疾病有着密切的关系,并且近年来,利用肠道微生物来治疗消化系统疾病的方法也被逐步引入临床,例如粪菌移植(FMT)主要被应用在胃肠道菌群失调相关疾病中,比如在IBD的治疗方面。此外,中医药在微生态调节方面应用也引起重视。中药对肠道微生态的调

节作用可表现在:微生物代谢产生的多种酶类可以转化中药成分,产生的新的化合物具有新的药物特性;微生物转化可以调节药用植物中各组分比例,提高目的产物含量,甚至可以改变药用成分结构,改变药性,提高药效等^[38]。因此,研究中药与肠道微生物的相互作用机制,对于治疗消化系统疾病将大有裨益。

且目前,美国以及欧洲针对肠道微生物的研究已经全面展开,现代基因组计划、高通量基因测序技术等手段使得解开肠道微生物密码成为可能。人类消化系统疾病日益突出,各种病理机制的研究尚需进行,然而粪菌移植这类新鲜的治疗技术的开发为治愈疾病提供了更多的可能。拥有丰富历史经验的中医药应该紧随时代步伐,联合现代科学卫生研究,为人类微生态研究增砖添瓦。

参考文献:

- [1] Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota [J]. *Nature*, 2012,489:220-230.
- [2] Dinleyici EC, Eren M, Ozen M, et al. Effectiveness and safety of *Saccharomyces boulardii* for acute infectious diarrhea[J]. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 2012,12(4):395-410.
- [3] Emidio S, Gianluca I, Fabia A, et al. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications[J]. *Digestive and Liver Disease*,2015, 47(12):1007-1012.
- [4] Lutgendorff F, Akkermans LM, Söderholm JD. The role of microbiota and probiotics in stress-induced gastro-intestinal damage[J]. *Curr Mol Med*,2008,8(4):282-298.
- [5] Cario E, Gerken G, Podolsky DK. Toll-like receptor 2 controls mucosal inflammation by regulating epithelial barrier function[J]. *Gastroenterology*,2007,132(4):1359-1374.
- [6] Yan F, Cao H, Cover TL, et al. Colon-specific delivery of a probiotic-derived soluble protein ameliorates intestinal inflammation in mice through an EGFR-dependent mechanism[J]. *J Clin Invest*,2011,121(6):2242-2253.
- [7] Cani PD, Possemiers S, Wiele TVD, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability[J]. *Gut*,2009,58(8):1091-1103.
- [8] Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2004, 53(5): 685-693.
- [9] Basso PJ, Fonseca MT, Bonfá G, et al. Association among genetic predisposition, gut microbiota, and host immune response in the etiopathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Braz J Med Biol Res*,2014,47(9):727-737.
- [10] Salzman NH, Hung K, Haribhai D, et al. Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(1): 76-83.
- [11] Shadnouch M, Hosseini RS, Khalilnezhad A, et al. Effects of probiotics on gut microbiota in patients with inflammatory bowel disease: a double blind, placebo controlled clinical trial[J]. *Korean J Gastroenterol*,2015,65(4):215-221.
- [12] Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer[J]. *Lancet*, 2014,383:1490-1502.
- [13] Wei H, Dong L, Wang T, et al. Structural shifts of gut microbiota as surrogate endpoints for monitoring host health changes induced by carcinogen exposure[J]. *FEMS Microbiol*, 2010,73(3):577-586.
- [14] Sobhani I, Tap J, Roudot TF, et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer(CRC) patients[J],2011,6(1):e16393.
- [15] Ray K. Colorectal cancer: fusobacterium nucleatum found in colon cancer tissue -could an infection cause colorectal cancer *Nat. Rev. Gastroenterol*[J].*Hepato*,2011,8(12): 662.
- [16] Gao Z, Guo B, Gao R, et al. Microbiota disbiosis is associated with colorectal cancer[J]. *Front Microbiol*,2015, 6:20.
- [17] Biarc J, Nguyen IS, Pini A, et al. Carcinogenic properties of proteins with pro-inflammatory activity from *Streptococcus infantarius* (formerly *S.bovis*) [J]. *Carcinogenesis*, 2004,25(8): 1477-1484.
- [18] Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, et al. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses[J]. *Nat Med*,2009,15(9): 1016-1022.
- [19] Greer JB, O'Keefe SJ. Microbial induction of immunity, inflammation, and cancer[J]. *Front Physiol*, 2011,1: 168.
- [20] Bennet SM, Ohman L, Simren M. Gut microbiota as potential orchestrators of irritable bowel syndrome[J]. *Gut Liver*,2015,9(3):318-331.
- [21] Shukla R, Ghoshal U, Dhole TN, et al. Fecal microbiota in patients with irritable bowel syndrome compared with healthy controls using Real-Time polymerase chain reaction: an evidence of dysbiosis[J]. *Dig Dis Sci*,2015,60(10):2953-2962.
- [22] Dlugosz A, Winckler B, Lundin E, et al. No difference in small bowel microbiota between patients with irritable bowel syndrome and healthy controls[J]. *Sci Rep*,2015,5:8508.
- [23] Pagliari D, Urgesi R, Frosali S, et al. The interaction among microbiota, immunity, and genetic and dietary factors is the condicio sine qua non celiac disease can develop[J]. *J Im-*

- munol Res,2015,2015:175.
- [24] Schippa S, Iebba V, Barbato M, et al. A distinctive “microbialsignature” in celiac pediatric patients[J]. BMC Microbiol,2010,10(1):175.
- [25] Cenit MC, Olivares M, Codoer-Franch P, et al. Intestinal microbiota and celiac disease: cause, consequence or co-evolution[J]. Nutrients,2015,7(8):6900–6923.
- [26] Cicerone C, Nenna R, Pontone S. Th17, intestinal microbiota and the abnormal immune response in the pathogenesis of celiac disease[J]. Gastroenterol Hepatol Bed Bench, 2015,8(2):117–122.
- [27] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB, et al. Gut microbiota, cirrhosis, and alcohol regulate bile acid metabolism in the gut[J]. Dig Dis,2015,33(3):338–345.
- [28] Chou HH, Chien WH, Wu LL, et al. Age-related immune clearance of hepatitis B virus infection requires the establishment of gut microbiota[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015,112(7):2175–2180.
- [29] Xu D, Huang Y, Wang J. Gut microbiota modulate the immune effect against hepatitis B virus infection[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,2015,34(11):2139–2147.
- [30] Chen Y, Qin N, Guo J, et al. Functional gene arrays-based analysis of fecal microbiomes in patients with liver cirrhosis[J]. BMC Genomics,2014,15(1):753.
- [31] Chen Y, Yang F, Lu H, et al. Characterization of fecal microbial communities in patients with liver cirrhosis [J]. Hepatology, 2011, 54(2):562–572.
- [32] Hara E. Relationship between obesity, gut microbiome and hepatocellular carcinoma development[J]. Dig Dis,2015,33(3): 346–350.
- [33] Katsika D, Grijbovski A, Einarsson C, et al. Genetic and environmental influences on symptomatic gallstone disease: a Swedish study of 43,141 twin pairs[J]. Hepatology,2005, 41(5): 1138–1143.
- [34] Wu T, Zhang ZG, Liu B, et al. Gut microbiota dysbiosis and bacterial community assembly associated with cholesterol gallstones in large-scale study[J]. BMC Genomics,2013,14(1):669.
- [35] Fremontahl JJ, Ge Z, Umana C, et al. An analysis of the role of the indigenous microbiota in cholesterol gallstone pathogenesis[J]. Plos One, 2013,8(7):e70657.
- [36] Grinevich VB, Sas EI, Denisov NL, et al. Chronic pancreatitis: microbe-intestinal tissue complex and systemic inflammatory response[J]. Eksp Klin Gastroenterol, 2011,7: 13–17.
- [37] Tan C, Ling Z, Huang Y. Dysbiosis of intestinal microbiota associated with inflammation involved in the progression of acute pancreatitis[J]. Pancreas,2015,44(6):868–875.
- [38] 魏银萍. 中药与肠道微生物[J]. 现代医药卫生, 2013,29(2): 228–229.

(收稿日期:2017-03-31)

Effects of intestinal microbes on digestive system diseases

LIU Lei-lei, MENG Jing-yan

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

Abstract: There are hundreds of millions of microbes in human intestinal tract, they and their metabolic products, which are involved in the body's metabolism and immune protection function, contribute to the human gut homeostasis. Most of the present studies of the digestive system diseases are closely related with the exception of gut microbes. With the probiotic preparations and fecal microbiota transplants widely accepted in the treatment of digestive diseases, intestinal microorganisms has become a hotspot in the modern researches. In this paper, the digestive system diseases related to gut microbes were reviewed, and brief introductions of fecal microbiota transplantation (FMT) and traditional Chinese medicine (TCM) regulating the intestinal micro ecology were also mentioned. The purpose is to attract the attention of the researchers in the gut microbes and the interaction between TCM and gut microbes.

Key words: gut microbes; the digestive system diseases; fecal microbiota transplantation; traditional Chinese medicine