

代谢相关脂肪性肝病患者微生态治疗指南

中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会, 浙江省慢性肝病重症化精准诊治与规模转化重点实验室 & 温州医科大学附属第一医院肝病诊疗中心

摘要: 本指南针对代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)的微生态治疗提出规范建议。指南系统阐述了“肠-肝轴”紊乱在MAFLD发病机制中的核心作用,并明确了肠道微生态失衡的诊断方法。重点推荐了益生菌、益生元、合生元、后生元等多种微生态制剂的应用,并详细规范了粪菌移植的供体筛选、制剂制备、适应证、操作流程、随访监测及疗效评估标准。本指南旨在为临床医师应用微生态疗法治疗MAFLD提供基于循证医学的决策依据,以改善患者管理并确保治疗安全有效。

关键词: 代谢相关脂肪性肝病; 微生态; 肠-肝轴; 粪菌移植; 诊断; 治疗; 管理; 指南

Guidelines for microecological therapy in patients with metabolic associated fatty liver disease

Liver Disease (Combined Traditional Chinese and Western Medicine) of Chinese Research Hospital Association, Zhejiang Provincial Key Laboratory for Accurate Diagnosis and Treatment of Chronic Liver Diseases & Hepatology Center, the First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University

Abstract: These guidelines present standardized recommendations for the microecological therapy of metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MAFLD). The core role of gut-liver axis dysfunction in the pathogenesis of MAFLD is systematically elaborated, and the diagnostic methods for intestinal microecological imbalance are clearly defined herein. The application of various microecological preparations, including probiotics, prebiotics, synbiotics and postbiotics, is emphatically recommended, and the donor screening, product preparation, indications, operation procedures, follow-up monitoring and efficacy evaluation criteria for fecal microbiota transplantation are standardized in detail. The authors formulated these guidelines to provide evidence-based decision-making references for clinicians applying microecological therapy for MAFLD, with the aim of optimizing patient management and ensuring the safety and efficacy of treatment.

Keywords: Metabolic associated fatty liver disease; Microbiome; Gut-liver axis; Fecal microbiota transplantation; Diagnosis; Therapeutic; Management; Guideline

代谢相关脂肪性肝病(metabolic associated fatty liver disease, MAFLD)是一种由肝脏脂质过量沉积引发的慢性进展性疾病^[1],发病率超过30%,部分患者可进展为脂肪性肝炎、肝硬化甚至肝细胞癌,造成重大社会负担^[2]。研究表明,“肠-肝轴”功能失调是MAFLD进展的核心环节,但其

炎症与免疫间的相互作用机制尚不明确,且存在早期预警困难、有效治疗药物及方法匮乏等关键瓶颈问题。

近年研究发现,肠道菌群紊乱不仅削弱肠道机械与生物屏障,还会改变免疫化学屏障,从而加速MAFLD的进展^[3]。菌群失衡后,色氨酸、脂肪酸及次级胆汁酸等关键代谢产物水平显著下降,而支链氨基酸水平则升高。肠道屏障一旦受损,内毒素及其他微生物产物可通过门静脉进入肝脏,以激活模式识别受体,进而驱动巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞等天然免疫细胞的炎症级联反应^[4]。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2026.02.004

基金项目: 浙江省重大研发项目(领雁)(2025C02135); 浙江省自然科学基金重大项目(461230125); 国家自然科学基金面上项目(80217077)

通信作者: 陈永平 Email: cyp@wmu.edu.cn; 陈达之 Email: dazhi_chen@zju.edu.cn

这为肠道微生态治疗 MAFLD 奠定了理论基础。目前，微生态调控作为 MAFLD 的治疗策略，其机制与临床研究已获得较多进展，但目前对于益生菌的具体选择、剂量范围、给药路径及效果评估等关键环节，仍缺乏统一标准。

为促进微生态疗法在 MAFLD 临床实践中的规范化应用，提升治疗效果并保障患者安全，由中国研究型医院学会肝病（中西医结合）专业委员会牵头，联合相关领域专家共同制定了本指南。以非酒精性脂肪性肝病（non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD）、MAFLD 或代谢功能障碍相关脂肪性肝病与粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）、肠菌移植、肠道微生物移植、肠道微生态、微生态制剂为关键词，系统检索中国知网、维普资讯、万方数据、中国科技论文在线及 PubMed、ScienceDirect 等数据库在 2015 年 10 月—2025 年 10 月发表的相关文献，经筛选、评估后，最终采纳 81 篇作为参考文献。指南严格遵循 PICO（Population, Intervention, Comparison, Outcome）原则，以临床问题为核心、循证证据为基础，重点明确了微生态疗法应用于 MAFLD 的适用人群与临床价值。本指南由肝病学、微生态学及循证医学等多领域专家共同编订，经多次审议与讨论，针对存在分歧的观点通过集体表决形成最终推荐意见。

本指南旨在为临床医师应用微生态疗法干预 MAFLD 提供临床参考，不作为强制性规范。鉴于该领域仍在不断发展，本指南无法涵盖所有临床问题。在实际诊疗中，医师应结合患者具体情况、个人意愿及可用医疗资源，并依据现有最佳证据、专业经验与适应证，制定个体化方案。文中证据质量按高（A）、中（B）、低（C）三级划分，推荐强度分为强推荐与弱推荐两级，见表 1。

表 1 推荐意见的推荐强度和证据等级

分级	说明
证据质量	
高质量（A）	证据来源于至少一项设计合理的多中心随机对照试验，后续研究对当前评估结果改变的可能性较小
中质量（B）	证据来源于至少一项设计良好的非随机临床试验、队列研究或病例对照研究，后续研究有可能影响当前的评估结果
低质量（C）	证据来源于临床经验、描述性案例研究、专家委员会的报告、权威组织机构意见，后续研究很有可能改变当前的评估结果
推荐强度	
强推荐	充分考虑证据质量、潜在疗效及预后，具有较高的成本-获益比，强烈支持推荐使用
弱推荐	证据价值参差不齐，推荐意见存在不确定性，或推荐意见成本-获益比不高，对推荐意见持保守态度

1 肠-肝轴紊乱与 MAFLD 的发病机制

MAFLD 的形成与脂质代谢失衡、氧化应激、胰岛素抵抗、炎症反应及肠道菌群失调等因素相关。肠道微生态是人体肠道内由数万亿微生物（包括细菌、真菌、病毒等）构成的复杂生态系统，与人体健康密切相关^[5]。研究表明，MAFLD 患者普遍存在肠道菌群失调^[6,7]，这种失衡会削弱肠道屏障完整性，使内毒素等有害微生物产物通过“泄漏”的肠道经门静脉到达肝脏后激活免疫细胞，引发炎症^[8]。反之，肝脏功能的改变也会影响菌群形成和肠道环境，从而形成恶性循环，促使 MAFLD 进展^[9]。因此，肠道微生态已成为 MAFLD 发生、发展的关键参与者，也是极具潜力的治疗新靶点。

肠道屏障是隔绝肠道内有害物质进入全身循环的关键防线，通过机械、化学、生物、免疫及血管屏障的协同作用实现^[10]。机械屏障主要由肠上皮细胞间的紧密连接构成。菌群失调产生的内毒素可导致紧密连接蛋白表达下调或结构破坏，使得原本被限制在肠腔内的毒素得以穿过肠上皮，进入门静脉系统，直接攻击肝脏^[11]。化学屏障指分泌的黏液、胆汁、糖蛋白、黏多糖、消化酶、溶菌酶等化学物质，可破坏食物中的抗原，抵御微生物侵入血液循环^[12]。肠壁黏液层含抗菌肽，可阻止细菌进入门静脉。而代谢相关脂肪性肝炎小鼠的抗菌肽表达下调，会导致肠道内毒素易位、肝脏炎症和纤维化^[13]。此外，胆汁酸通过激活法尼醇 X 受体^[14]，负向调节固醇调节元件结合蛋白 1c 的表达，降低脂肪相关基因的表达，从而减少 MAFLD 的发生^[15]。生物屏障指肠道内正常的共生微生物群落，其产生的代谢物与 MAFLD 的发病机制和进展密切相关，如丁酸通过增加肠道紧密连接蛋白抑制 MAFLD 发展^[16]。肠道菌群中的酵母和某些细菌（如大肠埃希菌、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌）产生的内源性乙醇可诱发小鼠严重肝损伤、炎症、纤维化，从而加速 MAFLD^[17]。免疫屏障由淋巴细胞和浆细胞分泌的免疫球蛋白 A（secretory immunoglobulin A, sIgA）组成^[10]。由于 sIgA 对肠道内的革兰氏阴性菌有特殊抑制作用，当肠黏膜受损时，sIgA 功能明显受到抑制，从而促进肠道内细菌移位，刺激肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎症因子的产生，加快 MAFLD 的进展^[18]。血管屏障主要指肠道的毛细血管网和肝脏的肝窦内皮。肠血管屏障损伤会导致细菌或细菌产物易位进入血液循环，引发炎症级联反应，损伤肝脏^[19]。总之，MAFLD 是在脂质代谢紊乱、胰岛素抵抗、氧化应激与炎症反应及肠道菌

群失衡的背景下,肠道机械、化学、生物、免疫及血管屏障综合作用的结果。

2 MAFLD 诊断与肠道微生态失衡诊断

2.1 MAFLD 诊断 诊断 MAFLD 基于以下 3 个标准:①影像或振动控制瞬时弹性成像诊断脂肪肝和(或)肝活检发现 $\geq 5\%$ 肝细胞大泡性脂肪变性;②存在 1 项及以上代谢综合征组分;③排除过量饮酒、营养不良、肝豆状核变性等可能导致脂肪肝的其他原因^[20]。

推荐意见 1: 振动控制瞬时弹性成像诊断技术可以作为诊断 MAFLD 的首选方法,最精确的诊断标准仍首推肝活检。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

2.2 肠道微生态失衡诊断 肠道微生态失衡的诊断可参考以下指标^[21]:①粪便镜检杆菌比例异常(成人正常参考值为 1:3);②定量聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)检测显示肠杆菌与双歧杆菌 DNA 拷贝数的对数比(B/E 值) < 1 ;③粪便涂片或培养提示非正常菌群显著增多或占主导;④粪便细菌指纹图谱等检测提示菌群结构改变;⑤宏基因组测序分析结果异常。有条件的医疗机构应优先采用粪便指纹图谱或宏基因组测序等精准技术作为诊断依据。

推荐意见 2: 在诊断 MAFLD 患者的肠道菌群失调时,应结合医疗机构自身条件与技术可行性选用适当方法。当前,宏基因组测序因其多靶点分析优势,已被视为优先选择的检测手段。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

3 MAFLD 的治疗

3.1 一般治疗 MAFLD 的治疗需多学科协作,患者应建立健康生活方式,控制热量摄入,保持营养均衡。减轻体质量是改善代谢紊乱和肝损伤的重要措施,对于合并肥胖、2 型糖尿病、血脂紊乱、高血压或心血管病的患者,应由专科医师或全科医师进行规范治疗。

3.2 药物治疗 治疗 2 型糖尿病时,应优先选择具有减重作用的降糖药物,如胰高血糖素样肽-1 受体激动剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂或二甲双胍等;伴有高血脂时,药物治疗首选他汀类药物;伴有高血压时,用药首选血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂,合并显著门静脉高压时可联用非选择性 β 受体阻滞剂;对于体重指数(body mass index, BMI) $\geq 28 \text{ kg/m}^2$ 的 MAFLD 患者,可应用减重药物,符合减重手术指征可考虑减重手术治疗^[20]。

3.3 微生态制剂治疗 目前,多种微生态制剂(如益生菌、益生元、合生元、后生元等)已在临床广泛应用,并显示出良好效果。具有靶向定植功能的工程化益生菌产品正在研发中,有望成为个性化医疗的重要工具。

3.3.1 益生菌 益生菌是指对宿主健康有益的活微生物,具有重建肠道微生态的作用。对存在肠道微生态轻度、中度紊乱的 MAFLD 患者具有较好治疗作用。目前临床应用以双歧杆菌和乳杆菌为主^[22]。

Li 等^[23]对 9 项随机对照试验的荟萃分析显示,植物乳杆菌可显著降低患者 BMI,同时观察到腹部脂肪及炎症标志物(如白细胞介素-6 和高敏 C 反应蛋白)的改善。Bai 等^[24]完成的随机对照试验表明,短双歧杆菌 BBr60 能够安全有效地调节 BMI、体质量、血糖、血脂及肝功能指标,其作用机制可能与 BBr60 对关键肠道菌群的影响有关。

在深入研究益生菌治疗 MAFLD 的过程中,发现单一菌株的作用存在一定局限性。Kwon 等^[25]研究显示,多菌株组合治疗组(含副干酪乳杆菌 BEPC22 和植物乳杆菌 BELP53)患者体质量、BMI、体脂百分比及体脂肪量较安慰剂组显著下降,而阿克曼菌属丰度较安慰剂组显著升高(P 均 < 0.05)。AlMalki 等^[26]研究发现,超重受试者接受含 3 种乳杆菌属和 3 种双歧杆菌属(HEXBIO 组)治疗 12 周后,其能量摄入量、体质量、腰围、空腹血糖和低密度脂蛋白水平较对照组明显提高(P 均 < 0.05)。

为确保益生菌制剂达到预期效果,临床应用时需注意以下关键点:首先,服药时间对益生菌活性有显著影响,建议随餐或餐后 30~60 min 内使用,以提高活菌定植肠道的效率;其次,益生菌作为活菌制剂,原则上不宜与抗菌药物联用,以免发生相互作用。若确需联合用药,可考虑增加益生菌剂量或调整给药时间,通常建议间隔 2 h 以上^[27,28]。

推荐意见 3: 益生菌通过调节肠道菌群失衡治疗 MAFLD,多菌株益生菌制剂疗效优于单一菌株制剂(证据等级: A; 推荐强度: 强)。益生菌的使用时间与方法可影响其治疗肥胖症的安全性和有效性。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

3.3.2 益生元 益生元是一类有机物质,既不会被宿主消化吸收,又能选择性地促进体内有益菌的代谢活动与增殖生长,进而改善宿主的健康^[29]。目前证据等级较高且公认的益生元几乎均属于碳水化合物聚合物,包括菊粉、低聚半乳糖(galactooligosaccharide, GOS)、低聚果糖和燕麦 β -葡聚糖等。

在众多益生元中,菊粉型果聚糖(inulin-type fructan, ITF)一直是研究焦点,其对肥胖和代谢紊乱具有调节作用^[30]。ITF发酵过程中产生的代谢物包括短链脂肪酸、丙酸和丁酸,可能有助于调节食欲和胰岛素分泌。Hiel等^[31]研究发现,食用富含ITF蔬菜的健康成年人饱腹感增强,同时肠道菌群组成与功能发生积极转变。一项在150例超重患者中开展的随机、单盲、多中心、安慰剂对照试验结果表明,食用富含天然菊粉的蔬菜可使超重人群摄入减少、体质量减轻,且双歧杆菌的数量显著增多^[32]。

除ITF外,GOS亦具有减重作用。Kong等^[33]研究发现,GOS在不改变能量摄入的情况下,可有效减缓饮食诱导肥胖大鼠的体质量增加。GOS显著抑制了白色脂肪组织的肥大与增生,并明显降低了脂肪/体质量比值。与之相符的是,GOS显著改善了血清甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。值得注意的是,GOS在白色和棕色脂肪组织中均显著提高了褐变相关蛋白的表达水平,包括解偶联蛋白1、过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome-proliferator-activated receptor γ , PPAR γ)和PPAR γ 辅激活因子1 α 。Chappuis等^[34]认为,GOS可通过独立于体重管理和血糖调控的机制改善血脂水平,并预防NAFLD的发生。

据报道,共轭亚油酸和低聚木糖(xylo-oligosaccharide, XOS)对肥胖和糖尿病具有潜在治疗作用。一项荟萃分析显示,共轭亚油酸联合运动干预可降低体脂率、改善胰岛素抵抗及血脂水平^[35]。另一项研究发现,XOS可调节高脂饮食小鼠的肠道菌群组成,增加有益菌丰度,缓解代谢异常和认知功能障碍,改善海马体中的脂质组成失衡^[36]。

益生元作为新兴膳食补充剂,对人体健康具有多方面益处,但现有临床试验数据尚不充分,需进一步开展针对目标人群的随机对照试验研究,以明确特定益生元对MAFLD患者的代谢健康效应。

3.3.3 合生元 合生元是益生元和益生菌的复合制剂,兼具益生菌的生物功能与益生元的代谢调节作用,可协同增强免疫力并改善肠道健康。

合生元调节肠道菌群组成,可显著降低体质量、腰围、BMI、体脂率、高敏C反应蛋白水平,同时改善高密度脂蛋白胆固醇,并提高胃肠道健康相关生活质量^[29]。动物双歧杆菌乳酸亚种GCL2505是从健康成人粪便中分离的益生菌菌株,日本一项为期12周的随机、双盲、安慰剂对照、平行

组比较试验显示,与安慰剂组相比,GCL2505组在第8周和第12周内脏脂肪面积较基线显著降低,粪便中双歧杆菌总数显著增加^[37]。与单独摄入GCL2505相比,超重人群摄入GCL2505联合菊粉可有效减少腹部脂肪堆积,增加肠道双歧杆菌丰度^[38]。Shi等^[39]开发了一种由植物乳杆菌LLY-606和GOS组成的新型合生元,可显著降低人体内脏脂肪及腰围,减轻小鼠肥胖程度,同时改善肠道菌群结构并提升血清精氨酸水平。

副干酪乳杆菌K56与GOS或XOS组成的合生元,可显著提高超重个体粪便微生物群中乳杆菌属、双歧杆菌属、粪肠球菌和蓝藻菌的相对丰度,并降低志贺菌与埃希菌丰度,这些变化与二氧化碳、甲烷及硫化氢水平降低及短链脂肪酸浓度增加有关^[40]。大型独立研究表明,采用特定菌株(如加氏乳杆菌)制备的合生元作为膳食补充剂,具有减重和抗炎活性,其与半乳甘露聚糖和(或)菊粉纤维联合使用时,可通过协同作用促进短链脂肪酸生成及微生物群“重组”,增强体重管理效果^[41]。嗜黏蛋白阿克曼菌和抗氧化剂槲皮素构成的合生元,可通过调节胆汁酸代谢和肠道菌群,改善早期肥胖和NAFLD的病理进程,其机制包括促进胆汁酸合成、增强肠-肝循环中胆汁酸通量、抑制肝脏炎症状态、调节白色脂肪组织生成和储存^[42]。该研究阐述了嗜黏蛋白阿克曼菌改善MAFLD的新机制,认为嗜黏蛋白阿克曼菌与槲皮素联合使用可作为MAFLD管理的可行策略。由动物双歧杆菌乳酸亚种MN-Gup、GOS和XOS构成的合生元MN-Gup-GOS-XOS,可有效降低肥胖患者体脂率、腰围和血清低密度脂蛋白胆固醇水平,促进有益菌群增殖,并增加胆酸类物质鹅去氧胆酸含量^[43]。

推荐意见 4: 合生元可通过协同或互补作用重塑肠道微生物群以治疗MAFLD。(证据等级: B; 推荐强度: 弱)

3.3.4 后生元 后生元是指经过灭活处理的益生菌及其代谢产物,对宿主健康有益^[44]。越来越多的研究表明,后生元对MAFLD具有显著治疗作用,逐渐成为MAFLD治疗研究的新焦点。Plovier等^[45]研究发现,从黏液嗜酸杆菌外膜分离的蛋白Amuc_1100可与Toll样受体2相互作用,显著改善肠道屏障功能和高脂饮食小鼠的肥胖,尤其该蛋白经巴氏杀菌温度仍保持稳定。动物双歧杆菌乳酸亚种CECT 8145的热灭活形式(h-k Ba8145)可减轻腹型肥胖者的内脏脂肪含量。肠道微生物组分析显示,阿克曼菌属显著增加^[46]。将丙酸盐靶向输送至

肥胖者结肠,其体质量减轻、肝内脂质含量减少,腹腔内脂肪组织分布好转^[47]。Zhao等^[48]研究发现,后生元和益生元的组合物可促进粪便脂质排泄,有效改善高脂饮食诱导的小鼠肥胖。上述研究结果阐述了后生元在肥胖症治疗中的潜在价值,但其治疗肥胖症的具体分子机制有待进一步深入研究^[49]。

推荐意见 5: 后生元可用于治疗 MAFLD。(证据等级: C; 推荐强度: 弱)

推荐意见 6: 益生菌、益生元、合生元及后生元品类较多,应遵循不同品类的说明书使用。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

3.4 FMT 治疗 FMT 是一种通过将健康供体粪便中的正常菌群移植至患者肠道内,以重建其失衡的肠道菌群生态,进而治疗肠道疾病及相关肠外疾病的方法^[50]。该技术对 MAFLD 导致的肝硬化及其并发症具有显著疗效。FMT 技术涵盖供体筛选与管理、菌群制剂制备、适应证与禁忌证评估、移植途径选择、操作步骤、疗程设定、不良反应监测与处理以及疗效评价标准等多个关键环节。

3.4.1 供体的筛选与管理 ①标准供体的筛选,亲属或非亲属供体均可用于 MAFLD 患者菌群移植,但需严格评估供体条件,重点从生理状态、心理状态、个人及家族史、稳定性、持续性及耐受性等 6 个维度进行筛选^[51]。生理状态评估主要通过体格检查及实验室检测完成,要求供体年龄 18~30 岁, BMI 18.5~23.9 kg/m²,且体格检查、血常规、血生物化学及病原学指标均正常;心理状态评估采用访谈与标准化量表(包括焦虑自评量表、抑郁自评量表及匹兹堡睡眠质量量表),结果均正常。个人及家族史通过系统病史询问获取,需满足以下条件:近 2 周无胃肠不适;近 3 个月未使用抑酸剂、抗生素或免疫抑制剂;无消化道手术史、急慢性传染病、不良反应、自身免疫性疾病、代谢性疾病及恶性肿瘤史;无吸烟、饮酒等不良习惯;近 6 个月未接种疫苗、未参加药物试验或前往疫区;无相关家族病史,非经期及孕期。供体稳定性通过每 2 个月 1 次的生物化学检测及粪菌测序验证。供体需承诺持续捐赠,具体要求为每周至少捐赠 2 次,每次粪便量不低于 50 g。建议通过建立个人档案及定期随访确保捐赠持续性。供体需在移植前 7 d 限制摄入不耐受的食品(如乳制品、蛋类等),并进行食物耐受性筛查,若存在不耐受则不得参与本次捐赠。②供体管理, a. 由专人负责管理,入选时须签署知情同意书; b. 每次捐献前需填写健康问卷,并定期(每 8~12 周)复查体检; c. 为供体建立个人档案

并保持随访,及时调整其生活方式与饮食,必要时予以剔除; d. 捐献频率建议每周至少 2 次,每次不少于 50 g,若粪便量过少需关注其胃肠功能。

推荐意见 7: 选择供体时,应优先选择年龄 < 30 岁(最佳为 18~24 岁), BMI 18.5~23.9 kg/m² 的健康成年人。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 8: 应从生理、心理、个人及家族史、持续性、稳定性及耐受性 6 个维度,通过严格问卷、访谈及血液、粪便检查等方式建立供体筛选标准。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 9: 供体应进行适当管理以维持其稳定性和持续性,包括定期健康复查及粪便样本留存检测。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 10: 供体应定期捐赠粪便,并保持健康饮食,避免高脂、高蛋白及刺激性食物,同时鼓励食物多样化和适量运动。(证据等级: B; 推荐强度: 弱)

3.4.2 菌群制剂的制备 菌群制剂包括粪菌悬液和粪菌胶囊两种类型,其剂型不同但核心原理一致,均通过移植健康菌群重建肠道微生态平衡^[52]。粪菌悬液的制备包括粪便采集、菌液分离和质量控制等关键步骤。粪便采集需使用专用无菌容器现场收取样本,同步登记供体信息并完成鉴定、称重与初步评估,全程维持厌氧条件。菌液制备后于 -80 ℃ 保存,保存期一般为 6 个月,使用前需经 37 ℃ 水浴解冻,解冻后 6 h 内需完成使用^[53]。当前临床多采用基于自动纯化系统的微过滤洗涤方法制备菌液,该方法有助于减少 FMT 相关不良事件,并可实现定量菌群富集,同时保持治疗效果^[54]。关于粪便最佳采集量,不同指南存在差异:英国指南建议 50 g^[55],欧洲指南推荐 30 g^[56]。研究显示,若样本量低于 50 g,可能降低疗效并增加复发风险^[55]。国内经验表明,采集量不低于 120 g 有助于保障所需菌量^[57]。菌液分离时,将采集的粪便样本装入自动纯化系统,连接管路,按 1:5 比例加入等渗盐水制备悬液,经多次离心(3 000~5 000 r/min,离心半径 10~15 cm, 3 min/次)后弃去上清,重复洗涤 3 次以获取纯净菌群。质量控制环节,洗涤后采用非接触式光学定量法,以 10 ml(约 1.0×10^{13} 个细菌)为 1 个基本计量单位(U),按 1 U 菌群加入 2 ml 等渗盐水的比例制备菌悬液,用于即时使用、冷冻干燥或低温保存。冻存时,在菌悬液中加入无菌甘油,配制含 10% 甘油的菌液,避光保存^[58,59]。菌液在 -80 ℃ 下保存期限为 6 个月,液氮中可达 10 年^[60]。最终产物需经需氧菌与厌氧菌检测,以

保证活菌数量及安全性^[61]。

推荐意见 11: FMT 供体粪便采集量应不少于 50 g, 若采集量 ≥ 120 g, 可确保一次性获得充足菌量。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 12: 建议采用自动纯化系统联合微过滤器制备洗涤菌群。(证据等级: B; 推荐强度: 弱)

推荐意见 13: 采用新鲜粪便制备的粪菌进行 FMT, 其疗效与采用冷冻粪便制备的粪菌相当。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 14: 供体粪便样本至少保存 2 年以备安全证据溯源, 供体筛选资料及实验室记录应至少保存 10 年。(证据等级: C; 推荐强度: 弱)

为克服传统 FMT 技术在菌液制备与应用环节的局限性, 并简化操作、减轻患者不适, 粪菌胶囊移植技术应运而生。该技术适用于无吞咽障碍患者, 具有使用便捷、易于推广、耐受性好且安全性高等优势^[62]。研究显示, 口服粪菌胶囊在预防复发性感染方面的疗效与经结肠镜移植相当^[63]。粪菌胶囊制备包括以下步骤: ①配制冻干菌群, 将肠菌保护剂溶于无菌等渗盐水中, 加入洗涤后的菌群, 混匀后进行冷冻干燥, 并于冷冻条件下保存不超过 3 个月; ②胶囊制备, 将冻干菌粉分装入胶囊, 密封包装后置于 4℃ 冷藏, 保质期在 6 个月以内; ③质量控制, 要求与粪菌悬液制备标准一致。

3.4.3 FMT 的适应证与禁忌证

3.4.3.1 适应证 多项随机对照试验表明, FMT 在 MAFLD 患者中具有改善部分代谢与肝病指标的潜力, 且安全性良好^[64,65]。对于合并明显肠道微生态紊乱的 MAFLD 患者, 在充分知情同意并符合伦理规范的前提下, 可考虑在临床研究或严格规范的医疗环境中审慎探索 FMT 干预。

3.4.3.2 禁忌证 菌群移植治疗存在明确禁忌情况: ①免疫功能严重低下, 如中性粒细胞计数 $< 1.5 \times 10^9/L$ 或淋巴细胞计数 $< 0.5 \times 10^9/L$; ②肠道存在活动性损伤, 包括急性暴发性结肠炎、重度黏膜受损、中毒性巨结肠、肠梗阻或正在实施肠内营养的患者; ③处于全身性严重感染状态, 如出现系统性炎症反应综合征或伴有肠外器官感染, 且必须接受广谱抗生素治疗者; ④存在显著营养代谢问题, 如 BMI $< 15 \text{ kg/m}^2$ 、人血清白蛋白水平 $< 25 \text{ g/L}$, 或伴有大小便控制障碍; ⑤近期曾使用免疫抑制剂或细胞毒性药物, 如接受过阿霉素、利妥昔单抗治疗, 或连续 4 周以上每日使用相当于泼尼松 20 mg 以上的中高剂量糖皮质激素; ⑥处于妊娠期或哺乳阶段。

推荐意见 15: 对存在肠道微生态紊乱的 MAFLD 患者, 在控制体质量及实施药物治疗的基础上, 均建议开展 FMT 治疗。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 16: FMT 的禁忌证包括生命体征不稳定者、存在严重肠道损伤者、严重免疫抑制状态患者及妊娠期女性。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

3.4.4 FMT 途径 FMT 根据菌群制剂形式可分为粪菌悬液移植与粪菌胶囊移植, 临床给药途径需结合患者个体情况选择^[63]。FMT 给药途径主要分为上消化道和下消化道两类。上消化道给药可通过胃镜、鼻胃管、鼻空肠管或胃造口管进行输注; 下消化道给药则常采用结肠镜、乙状结肠镜或保留灌肠等方式。在临床条件允许时, 优先推荐经结肠镜将菌液输送至右半结肠, 该途径报告的有效率可达 94.8%, 优于上消化道给药途径^[66], 且安全性与其他途径相当^[56]。相比之下, 单次肛门灌肠的成功率通常低于结肠镜^[67], 但其操作简便, 重复实施有助于提高治疗效果^[68]。

推荐意见 17: 对于存在肠梗阻或严重肠道炎症等存在下消化道给药禁忌证的患者, 可选用上消化道途径进行 FMT。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 18: 经上消化道途径给药时, 粪菌悬浮液建议控制在 100 ml 以内, 最低不少于 50 ml。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 19: 存在吞咽困难者, 应避免采用上消化道途径进行 FMT。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

3.4.5 菌群移植操作步骤 ①结肠镜辅助下粪菌悬液移植术前准备, a. 知情同意: 向患者详细说明操作目标、预期获益及潜在风险, 解释粪菌制备流程, 获取书面知情同意; b. 器械与物品准备: 备齐肠镜、经内镜肠道植管术(transendoscopic enteral tubing, TET)专用套管、钛夹 4~6 枚、医用液状石蜡 8~10 ml、一次性干纱布 3 块及“三明治”敷料 1 份; c. 患者预处理: 建议在 FMT 前至少 24 h 停用广谱抗生素^[69], 采用口服聚乙二醇清洁肠道或灌肠准备。对于不耐受者, 可改为术前 1~2 d 无渣饮食、口服乳果糖或分次灌肠^[70]。肠道灌洗可能引发呕吐或误吸, 对存在吞咽困难、肠梗阻或长期卧床等高误吸风险患者应谨慎使用^[71]。推荐使用无痛内镜操作, 若肠道病变较轻也可考虑非麻醉下操作。②结肠镜辅助下粪菌悬液移植操作步骤, a. 润滑与置管: 向 TET 延长管注入 4~5 ml 液状石蜡,

充分润滑导丝并全部送入延长管内; b. 结肠评估: 完成结肠检查, 使内镜停留于回盲部或升结肠^[72]; c. 钳道润滑: 经钳道孔注入3~5 ml 液状石蜡, 确保TET专用套管在钳道内顺畅移动; d. 置入TET专用套管: 将TET专用套管经钳道送入回盲部, 退镜过程中助手协助固定肛管段; e. 内镜固定: 再次进镜至回盲部, 用钛夹将固定线固定于肠壁(首站使用2枚, 后续酌情使用); f. 调整位置: 缓慢退镜并配合肛门端TET专用套管的微调, 以显露最佳固定线环; g. 移除导丝: 退镜后暴露导丝, 轻持TET专用套管并缓慢拔出导丝; h. 体外固定: 连接单向阀门, 将TET专用套管以胶布固定于肛旁皮肤(距肛门约2 cm), 远端固定于同侧臀部, 避免过紧; i. 菌液输注: 嘱患者右侧卧位, 经TET专用套管缓慢注入适量温度适宜的菌液(推荐剂量50~150 ml, 活菌量 $\geq 2.5 \times 10^{12}$ U, 流率25~50 ml/min)。输注后保持头低脚高(10°)右侧卧位至少30 min, 后可转为仰卧位^[73]。若需重复输注, 可待TET专用套管自行脱落; 拔管时缓慢加力即可。菌液制备至输注全程应控制在2 h内。③粪菌胶囊移植, 冻干粪菌胶囊可实现室温储存^[74,75]。据报道, 冻干粪菌胶囊治疗艰难梭菌感染的有效率达78%~96%^[63,76], 其疗效与经结肠镜的单次FMT相当^[63]。该胶囊制剂可在无医师协助的情况下使用, 操作更为便捷且有助于降低医疗成本。目前尚未观察到严重不良反应。患者需连续7 d每日2次空腹口服该制剂。胶囊应在服用前2 h从冷冻状态取出, 置于室温复温后使用。

推荐意见 20: 建议患者在行FMT前至少提前24 h停用抗生素。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 21: 推荐使用无痛结肠镜辅助下行FMT。(证据等级: B; 推荐强度: 弱)

推荐意见 22: 在进行FMT前至少24 h进行常规肠道准备。口服聚乙二醇, 配合无渣或少渣饮食。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 23: 强烈推荐采用皱襞夹持法以增强固定牢固性, 应尽量避免钛夹与肠壁斜面夹持, 同时钛夹固定区需避开重度糜烂、溃疡或假息肉区域。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 24: 下消化道途径进行FMT较上消化道疗效更优, 且总体风险更低。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 25: 推荐经结肠镜将菌液输注至右结肠, 接近回盲部。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 26: 缩短粪便采集至输注的时间有

助于保持菌群活性。(证据等级: C; 推荐强度: 弱)

推荐意见 27: 为降低误吸风险, 不建议存在显著反流风险的患者口服冻干型粪菌胶囊。(证据等级: A; 推荐强度: 弱)

3.4.6 FMT疗程与治疗周期 目前, 国内外专家均建议FMT治疗MAFLD的疗程和周期应根据患者应答情况个体化调整, 多次移植效果优于单次移植。根据专家意见及临床实践经验, 推荐每月连续3 d进行FMT, 每天1次, 连续3个月可取得稳定疗效。后续可采用粪菌胶囊维持治疗。

推荐意见 28: FMT的疗程和周期应根据患者应答情况个体化调整, 推荐以每月连续3 d、每天1次, 连续3个月为1个疗程。(证据等级: C; 推荐强度: 弱)

推荐意见 29: 对于无法或不愿接受结肠镜辅助FMT的患者, 可改用口服冻干菌群胶囊治疗, 建议3次/d、6粒/次, 疗程共2周。(证据等级: C; 推荐强度: 弱)

推荐意见 30: 符合下列任一情况时, 建议在原有基础上追加1个标准疗程: ①存在可能显著干扰肠道菌群活性的合并疾病或长期用药; ②患病时间每延长5年追加1个标准疗程; ③年龄 ≥ 65 岁。(证据等级: C; 推荐强度: 弱)

3.4.7 FMT不良反应及其处理 FMT后应密切监测患者的不良反应, 包括消化道症状、体温、血压、脉搏及呼吸频率等。常见不良反应主要局限于消化道, 如恶心、腹痛、腹胀或腹泻等, 多数症状程度较轻, 可自行缓解。建议建立标准化的不良事件报告机制。对于轻度反应(如头晕、轻微胃肠不适等), 以密切观察为主; 若出现中度症状, 应给予对症支持治疗, 若未见改善则需暂停FMT。当发生发热、剧烈腹痛或严重腹泻等严重反应时, 应立即暂停或终止移植, 并进行相应处理。患者体温超过39℃时, 需警惕肠源性感染, 应立即开展病原排查, 包括供体与受体的粪便病原体检测及血培养, 同时启动抗感染治疗和补液等支持措施。如出现危及生命的临床状况, 必须立即停止FMT, 并迅速采取急救干预。

推荐意见 31: FMT后应密切监测患者不良反应, 包括消化道症状、体温及生命体征变化, 若出现中重度症状应及时干预。(证据等级: C; 推荐强度: 弱)

3.4.8 FMT的监测 ①一般指标检测涵盖临床表现、炎症标志物、免疫与生物化学指标、肠屏障功能及菌群分析、营养吸收评估等。a. 临床观察: 需持续

记录患者的生命体征及腹部症状(如腹胀、腹痛、腹泻),关注排便频率、性状及肠蠕动情况。若出现发热(体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$),应及时进行血培养,并依据临床经验及检测结果选用抗菌药物;b.炎症标志物:动态监测C反应蛋白、白细胞介素等指标,有助于反映肠道炎症状态的变化和治疗反应;c.肠屏障与菌群状态:通过血清二胺氧化酶、D-乳酸及内毒素水平评估肠屏障功能,同时结合菌群组成与多样性分析,综合评估移植效果;d.营养吸收指标:监测BMI、上臂肌围、腓肠肌围、人血清白蛋白、血红蛋白、转铁蛋白及氮平衡等,以评估肠道吸收功能的恢复情况;e.生物化学指标:定期检测血糖、血脂、肝肾功能及凝血功能等,用于评估全身代谢变化;f.免疫相关指标:监测免疫细胞数量及其活性变化,评估FMT对宿主免疫调节的影响。

②粪便双歧杆菌/肠杆菌比值(B/E值)检测^[77],该比值可作为肠道微生物定植抗力的参考指标。B/E值 >1 提示定植抗力良好;若B/E值 ≤ 1 ,则提示定植抗力下降。

③随访与不良事件监测,建议在治疗后3~7d进行首次随访,重点评估症状缓解情况与短期不良事件^[78];第4周左右进行第2次随访,进一步评价疗效持久性与复发风险^[79-81]。长期随访周期尚无统一标准,应根据个体病情发展和安全性需求个体化制定,以积累远期安全性数据。

3.4.9 微生态制剂的疗效判断标准 微生态制剂治疗MAFLD的疗效评估需基于多维度指标进行综合判断。目前虽无全球统一的“金标准”,但国内外研究及临床实践主要从以下层面展开评估:患者症状体征、肝脏生物化学指标、微生物代谢指标、受控衰减参数值、CT平扫肝/脾密度比值、磁共振质子密度脂肪分数、肠道菌群结构及肝组织学改变等。该评估体系涵盖从微观(菌群、代谢物)到宏观(组织、影像、生物化学、症状)的立体评价维度。在MAFLD的诊疗与研究领域,肝脏脂肪含量的无创定量测量与代谢指标的改善,是临床实践和研究中应用最广泛的疗效评判依据;而肝活检依然是确证性研究中不可替代的“金标准”。

推荐意见 32: 应综合评估微生态制剂治疗MAFLD的疗效。肝脏脂肪含量的无创定量测量和代谢指标的改善是临床实践和研究中应用最为广泛的疗效判断标准。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 33: 所有接受FMT的患者均应接受规范随访,以评估疗效、复发情况及潜在不良事件。(证据等级: A; 推荐强度: 强)

推荐意见 34: 移植后1周是观察临床起效与

短期不良事件的关键窗口期。(证据等级: B; 推荐强度: 强)

推荐意见 35: 主要疗效指标建议在移植后至少4周进行系统评估。(证据等级: B; 推荐强度: 强)

4 展望

微生态制剂治疗MAFLD技术正迅速发展。为明确肠道微生态制剂及FMT治疗MAFLD的最佳剂量、治疗频率及远期效果,未来仍需开展多中心、大样本、随机双盲安慰剂对照临床研究。同时,多项新型制剂技术不断涌现,如人工智能辅助的个性化菌群移植、菌群靶向定植、纳米材料包裹、工程菌制备及液体3D打印胶囊等,这些技术有望进一步提高FMT的治疗效果。

执笔人: 王晓东(温州医科大学附属第一医院肝病中心)、杨炜坚(温州医科大学附属第一医院肝病中心)、陈达之(杭州医学院临床医学院)、陈永平(温州医科大学附属第一医院肝病中心)

共同作者(按姓氏拼音排序): 丁惠国(首都医科大学附属北京佑安医院消化科)、党双锁(西安交通大学第二附属医院感染科)、高峰(临沂市人民医院感染科)、卢洁(上海市第一人民医院消化科)、李用国(重庆医科大学附属第一医院感染科)、马雄(上海仁济医院消化科)、南月敏(河北医科大学第三医院感染科)、潘红英(浙江省人民医院感染科)、唐小平(广州医科大学)、王晖(上海瑞金医院感染科)、邬小萍(南昌大学第一附属医院感染科)、许烂漫(宁波大学附属人民医院感染科)、徐小元(北京大学第一医院感染科)、杨长青(上海同济医院消化科)、杨永峰(南京市第二医院肝病科)、杨永平(中国人民解放军第五医学中心肝病科)、张发明(南京医科大学第二附属医院微生态医学科)、张继明(上海华山医院感染科)、张明香(沈阳市第九人民医院感染科)、张文宏(复旦大学附属华山医院感染科)

专家委员会(按姓氏拼音排序): 陈海君(金华市中心医院感染科)、陈华忠(浙江省台州医院感染科)、陈金军(南方医科大学南方医院感染科)、邓敏(嘉兴市第一医院感染科)、邓勤智(宁波市第二医院感染科)、丁然(温州市人民医院感染科)、丁向春(宁夏医科大学总医院感染科)、丁贤君(舟山市中医院肝病科)、窦晓光(中国医科大学附属盛京医院感染科)、耿嘉蔚(云南省第一人民医院肝病科)、郜玉峰(安徽医科大学第一附属医院感染科)、韩梅芳(华中科技大学同济医学

院附属同济医院感染科)、韩涛(天津市第三人民医院消化科)、胡鹏(重庆医科大学附属第二医院感染科)、胡耀仁(宁波市第二医院感染科)、黄知敏(中山大学附属第一医院内分泌科)、金洁(杭州市第一人民医院感染科)、蒋贤高(温州市中心医院感染科)、廖柏明(广西医科大学第一附属医院感染科)、林潮双(中山大学附属第三医院感染科)、李国军(深圳市第三人民医院感染科)、梁惠卿(厦门市中医院肝病科)、李骥(温州医科大学附属第一医院感染科)、李军(江苏省人民医院感染科)、李家斌(安徽医科大学第一附属医院感染科)、吕娇健(丽水市人民医院感染科)、刘莉(南方医科大学南方医院健康管理中心)、卢明芹(温州医科大学附属第一医院感染科)、李世波(浙江省舟山医院感染科)、李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院感染科)、刘寿荣(杭州市西溪医院感染科)、李莎莎(阜阳市第二医院肝病科)、罗新华(贵州省人民医院感染科)、李亚萍(西安交通大学第二附属医院感染科)、李智伟(中国医科大学附属盛京医院感染科)、潘陈为(温州医科大学附属第二医院感染科)、彭春仙(衢州市人民医院感染科)、钱云松(宁波市第二医院感染科)、任万华(山东省立医院感染科)、苏菲菲(温州市中心医院感染科)、申竑(中南大学湘雅医院肝病研究所)、孙慧伶(丽水市人民医院感染科)、盛健(南京法迈特科技发展有限公司研发部)、石荔(西藏自治区人民医院感染科)、邵拓(苏州大学医学院免疫学)、施伎蝉(温州市中心医院感染科)、童照威(湖州市中心医院感染科)、韦嘉(云南省第二人民医院消化科)、吴涛(海南省人民医院感染科)、王伟洪(湖州市中心医院感染科)、王艳(北京大学第一医院感染科)、王宇明(陆军军医大学西南医院感染科)、温志立(南昌大学第二附属医院感染科)、肖安(云南省第一人民医院感染科)、徐成(临沂市人民医院感染科)、徐叶进(金华市中心医院感染科)、叶超(中国科学技术大学附属第一医院感染科)、于红(烟台市传染病医院肝病科)、于海峰(烟台市传染病医院肝病科)、杨杰(丽水市中心医院感染科)、杨喆娟(浙江省舟山医院感染科)、杨松(中日友好医院感染科)、叶伟(南京市第二医院感染科)、叶伟东(丽水市中心医院感染科)、于岩岩(北京大学第一医院感染科)、余祖江(郑州大学第一附属医院感染科)、赵彩彦(河北医科大学第三医院感染科)、周宏飞(温州医科大学附属第一医院肝病中心)、张晶(首都医科大学附属

北京佑安医院肝病科)、朱坚胜(浙江省台州医院感染科)、张丽(重庆医科大学附属第一医院消化科)、赵蕊(沈阳市第六人民医院肝病科)、张臻云(山西医科大学第一医院感染科)、赵卫峰(苏州大学附属第一医院感染科)、朱小区(温州市中医院肝病科)、张亚(温州医科大学附属第一医院肝病中心)、周宇(温州医科大学附属第三医院感染科)、曾义岚(成都市公共卫生医疗中心肝病科)、张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染科)、朱月永(福建医科大学附属第一医院感染科)、张征(湖南省人民医院消化肝病科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] MIKKELSEN A C D, KJAERGAARD K, SCHAPIRA A H V, et al. The liver-brain axis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2025, 10(3): 248-258.
- [2] HA S, WONG V W, ZHANG X, et al. Interplay between gut microbiome, host genetic and epigenetic modifications in MASLD and MASLD-related hepatocellular carcinoma[J]. *Gut*, 2024, 74(1): 141-152.
- [3] BENEDÉ-UBIETO R, CUBERO F J, NEVZOROVA Y A. Breaking the barriers: the role of gut homeostasis in metabolic-associated steatotic liver disease (MASLD)[J]. *Gut Microbes*, 2024, 16(1): 2331460.
- [4] LAU H C, ZHANG X, YU J. Gut microbiome in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and associated hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2025, 22(9): 619-638.
- [5] LEUNG C, RIVERA L, FURNESS J B, et al. The role of the gut microbiota in NAFLD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016, 13(7): 412-425.
- [6] KIM H, NELSON P, NZABARUSHIMANA E, et al. Multi-omic analysis reveals transkingdom gut dysbiosis in metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease[J]. *Nat Metab*, 2025, 7(7): 1476-1492.
- [7] BOURSIER J, MUELLER O, BARRET M, et al. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with gut dysbiosis and shift in the metabolic function of the gut microbiota[J]. *Hepatology*, 2016, 63(3): 764-775.
- [8] PABST O, HORNEF M W, SCHAAP F G, et al. Gut-liver axis: barriers and functional circuits[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 20(7): 447-461.
- [9] TILG H, ADOLPH T E, TRAUNER M. Gut-liver axis: pathophysiological concepts and clinical implications[J]. *Cell Metab*, 2022, 34(11): 1700-1718.
- [10] CUI Y, WANG Q, CHANG R, et al. Intestinal barrier function-non-alcoholic fatty liver disease interactions and possible role of gut microbiota[J]. *J Agric Food Chem*, 2019, 67(10): 2754-2762.
- [11] MISHRA S P, WANG B, JAIN S, et al. A mechanism by which gut microbiota elevates permeability and inflammation in obese/diabetic mice and human gut[J]. *Gut*, 2023, 72(10): 1848-1865.
- [12] KAYAMA H, OKUMURA R, TAKEDA K. Interaction between the microbiota, epithelia, and immune cells in the intestine[J]. *Annu Rev Immunol*, 2020, 38: 23-48.

- [13] GÄBELE E, DOSTERT K, HOFMANN C, et al. DSS induced colitis increases portal LPS levels and enhances hepatic inflammation and fibrogenesis in experimental NASH[J]. J Hepatol, 2011, 55(6): 1391-1399.
- [14] WAHLSTRÖM A, SAYIN S I, MARSCHALL H U, et al. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism[J]. Cell Metab, 2016, 24(1): 41-50.
- [15] RONG S, XIA M, VALE G, et al. DGAT2 inhibition blocks SREBP-1 cleavage and improves hepatic steatosis by increasing phosphatidylethanolamine in the ER[J]. Cell Metab, 2024, 36(3): 617-629.
- [16] HU E D, CHEN D Z, WU J L, et al. High fiber dietary and sodium butyrate attenuate experimental autoimmune hepatitis through regulation of immune regulatory cells and intestinal barrier[J]. Cell Immunol, 2018, 328: 24-32.
- [17] YUAN J, CHEN C, CUI J, et al. Fatty liver disease caused by high-alcohol-producing klebsiella pneumoniae[J]. Cell Metab, 2019, 30(4): 675-688.
- [18] YUAN Y, NAITO H, JIA X, et al. Combination of hypertension along with a high fat and cholesterol diet induces severe hepatic inflammation in rats via a signaling network comprising NF- κ B, MAPK, and Nrf2 Pathways[J]. Nutrients, 2017, 9(9): 1018.
- [19] MOURIES J, BRESCIA P, SILVESTRI A, et al. Microbiota-driven gut vascular barrier disruption is a prerequisite for non- alcoholic steatohepatitis development[J]. J Hepatol, 2019, 71(6): 1216-1228.
- [20] 中华医学会肝病学会. 代谢相关(非酒精性)脂肪性肝病防治指南(2024年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(5): 418-434.
- [21] 中华预防医学会微生物学会. 中国微生态调节剂临床应用专家共识(2020版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2020, 13(4): 241-256.
- [22] VALLIANOU N, STRATIGOU T, CHRISTODOULATOS G S, et al. Probiotics, prebiotics, synbiotics, postbiotics, and obesity: current evidence, controversies, and perspectives[J]. Curr Obes Rep, 2020, 9(3): 179-192.
- [23] LI C P, CHEN C C, HSIAO Y, et al. The role of lactobacillus plantarum in reducing obesity and inflammation: a meta- analysis[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(14): 7608.
- [24] BAI Z, WU Y, GAO D, et al. Gut microbiome and metabolome alterations in overweight or obese adult population after weight-loss bifidobacterium breve bbr60 intervention: a randomized controlled trial[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(20): 10871.
- [25] KWON H S, KIM S J, SHIN K J, et al. The effect of the *Lactocaseibacillus paracasei* BEPC22 and *Lactiplantibacillus plantarum* BLP53 combination (BN-202M) on body fat percentage loss in overweight individuals: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Nutrients, 2024, 16(13): 1993.
- [26] ALMALKI S M, ALFAWAZ H A, BINMOAMMAR T A, et al. Effects of probiotics on selected anthropometrics and biochemical measures in overweight or obese Saudi subjects: a double- blind, placebo-controlled, randomised clinical trial[J]. Public Health Nutr, 2024, 27(1): e225.
- [27] 中华医学会老年医学分会,《中华老年医学杂志》编辑委员会. 肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 355-361.
- [28] 河南省医学会内分泌学分会, 河南省糖尿病联盟, 河南省心血管代谢联盟. 肠道微生态制剂及菌群移植治疗肥胖症专家共识[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2025, 39(3): 193-202.
- [29] AL-HABSI N, AL-KHALILI M, HAQUE S A, et al. Health benefits of prebiotics, probiotics, synbiotics, and postbiotics[J]. Nutrients, 2024, 16(22): 3955.
- [30] TAWFICK M M, XIE H, ZHAO C, et al. Inulin fructans in diet: role in gut homeostasis, immunity, health outcomes and potential therapeutics[J]. Int J Biol Macromol, 2022, 208: 948-961.
- [31] HIEL S, BINDELS L B, PACHIKIAN B D, et al. Effects of a diet based on inulin-rich vegetables on gut health and nutritional behavior in healthy humans[J]. Am J Clin Nutr, 2019, 109(6): 1683-1695.
- [32] HIEL S, GIANFRANCESCO M A, RODRIGUEZ J, et al. Link between gut microbiota and health outcomes in inulin -treated obese patients: lessons from the Food4Gut multicenter randomized placebo-controlled trial[J]. Clin Nutr, 2020, 39(12): 3618-3628.
- [33] KONG S, HUANG X, CAO H, et al. Anti-obesity effects of galacto-oligosaccharides in obese rats[J]. Eur J Pharmacol, 2022, 917: 174728.
- [34] CHAPPUIS E, MOREL-DEPEISSE F, BARIOHAY B, et al. Alpha-galacto-oligosaccharides at low dose improve liver steatosis in a high-fat diet mouse model[J]. Molecules, 2017, 22(10): 1725.
- [35] LIANG C W, CHENG H Y, LEE Y H, et al. Effects of conjugated linoleic acid and exercise on body composition and obesity: a systematic review and meta-analysis[J]. Nutr Rev, 2023, 81(4): 397-415.
- [36] TENG C Y, KAO N J, NGUYEN N T K, et al. Effects of xylo-oligosaccharide on gut microbiota, brain protein expression, and lipid profile induced by high-fat diet[J]. J Nutr Biochem, 2024, 129: 109640.
- [37] TAKAHASHI S, ANZAWA D, TAKAMI K, et al. Effect of *Bifidobacterium animalis* ssp. lactis GCL2505 on visceral fat accumulation in healthy Japanese adults: a randomized controlled trial[J]. Biosci Microbiota Food Health, 2016, 35(4): 163-171.
- [38] ANZAWA D, MAWATARI T, TANAKA Y, et al. Effects of synbiotics containing bifidobacterium animalis subsp. lactis GCL2505 and inulin on intestinal bifidobacteria: a randomized, placebo-controlled, crossover study[J]. Food Sci Nutr, 2019, 7(5): 1828-1837.
- [39] SHI R, WEI J, YE J, et al. The novel synbiotic (*Lactiplantibacillus plantarum* and galacto-oligosaccharides) ameliorates obesity-related metabolic dysfunction: arginine as a key mediator signaling molecule[J]. J Adv Res, 2026, 81: 111-123.
- [40] ZHANG Q, ZHAO W, HE J, et al. Effect of *Lactocaseibacillus paracasei* K56 with galactooligosaccharide synbiotics on obese individuals: an *in vitro* fermentation model[J]. J Sci Food Agric, 2024, 104(9): 5042-5051.
- [41] FERRARESE R, CERESOLA E R, PRETI A, et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics for weight loss and metabolic syndrome in the microbiome era[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(21): 7588-7605.
- [42] JUAREZ-FERNANDEZ M, PORRAS D, PETROV P, et al. The synbiotic combination of akkermansia muciniphila and quercetin ameliorates early obesity and NAFLD through gut microbiota reshaping and bile acid metabolism modulation[J]. Antioxidants (Basel), 2021, 10(12): 2001.
- [43] NIU X, ZHANG Q, LIU J, et al. Effect of synbiotic supplementation on obesity and gut microbiota in obese adults: a double-blind randomized controlled trial[J]. Front Nutr, 2024, 11: 1510318.
- [44] 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.

- [45] PLOVIER H, EVERARD A, DRUART C, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurized bacterium improves metabolism in obese and diabetic mice[J]. *Nat Med*,2017,23(1):107-113.
- [46] PEDRET A, VALLS R M, CALDERON-PEREZ L, et al. Effects of daily consumption of the probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *Lactis* CECT 8145 on anthropometric adiposity biomarkers in abdominally obese subjects: a randomized controlled trial[J]. *Int J Obes (Lond)*,2019,43(9):1863-1868.
- [47] CHAMBERS E S, VIARDOT A, PSICHAS A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults[J]. *Gut*,2015,64(11):1744-1754.
- [48] ZHAO Y, ZHENG Y, XIE K, et al. Combating obesity: harnessing the synergy of postbiotics and prebiotics for enhanced lipid excretion and microbiota regulation[J]. *Nutrients*,2023,15(23):4971.
- [49] MA L, TU H, CHEN T. Postbiotics in human health: a narrative review[J]. *Nutrients*,2023,15(2):291.
- [50] 国家卫生健康委员会医院管理研究所, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组. 肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)[J]. *中华胃肠外科杂志*,2022,25(9):747-756.
- [51] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 上海预防医学会微生态专业委员会. 肠道菌群移植供体筛选与管理中国专家共识(2022版)[J]. *中华胃肠外科杂志*,2022,25(9):757-765.
- [52] MOCANU V, ZHANG Z, DEEHAN E C, et al. Fecal microbial transplantation and fiber supplementation in patients with severe obesity and metabolic syndrome: a randomized double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Nat Med*,2021,27(7):1272-1279.
- [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] ZHANG T, LU G, ZHAO Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening[J]. *Protein Cell*,2020,11(4):251-266.
- [55] MULLISH B H, MERRICK B, QURAISHI M N, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridioides difficile* infection and other potential indications: second edition of joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines[J]. *Gut*,2024,73(7):1052-1075.
- [56] 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.
- [57] 中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会病毒性肝炎学组, 浙江省慢性肝病重症化精准诊治与规模转化重点实验室. 肝硬化患者粪菌移植治疗指南[J]. *中国研究型医院*,2025,12(1):2-22.
- [58] FULLER B J. Cryoprotectants: the essential antifreezes to protect life in the frozen state[J]. *Cryo Letters*,2004,25(6):375-388.
- [59] COSTELLO S P, CONLON M A, VUARAN M S, et al. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2015,42(8):1011-1018.
- [60] CAMMAROTA G, IANIRO G, KELLY C R, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*,2019,68(12):2111-2121.
- [61] 广东省医学会微生态医学分会. 肠道菌群移植制剂病原体检测专家建议(2025版)[J]. *中华临床感染病杂志(中英文)*,2025,18(3):182-192.
- [62] AUGUSTIJN Q J J, GREFFHORST A, DE GROEN P, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial protocol to evaluate the therapeutic efficacy of lyophilised faecal microbiota capsules amended with next-generation beneficial bacteria in individuals with metabolic dysfunction-associated steatohepatitis[J]. *BMJ Open*,2025,15(1):e088290.
- [63] KAO D, ROACH B, SILVA M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*,2017,318(20):1985-1993.
- [64] GROENEWEGEN B, RUISSEN MM, CROSSETTE E, et al. Consecutive fecal microbiota transplantation for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: a randomized controlled trial[J]. *Gut Microbes*,2025,17(1):2541035.
- [65] XUE L, DENG Z, LUO W, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on non-alcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial[J]. *Front Cell Infect Microbiol*,2022,12:759306.
- [66] HUANG C, YI P, ZHU M, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for treatment of systemic lupus erythematosus: an EXPLORER trial[J]. *J Autoimmun*,2022,130:102844.
- [67] TARIQ R, PARDI D S, BARTLETT M G, et al. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*,2019,68(8):1351-1358.
- [68] LEE C H, BELANGER J E, KASSAM Z, et al. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2014,33(8):1425-1428.
- [69] ZAINAH H, HASSAN M, SHIEKH-SROUJIEH L, et al. Intestinal microbiota transplantation, a simple and effective treatment for severe and refractory *Clostridium difficile* infection[J]. *Dig Dis Sci*,2015,60(1):181-185.
- [70] TARIQ R, HAYAT M, PARDI D, et al. Predictors of failure after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*,2021,40(7):1383-1392.
- [71] GWEON T G, KIM J, LIM C H, et al. Fecal microbiota transplantation using upper gastrointestinal tract for the treatment of refractory or severe complicated *Clostridium difficile* infection in elderly patients in poor medical condition: the first study in an asian country[J]. *Gastroenterol Res Pract*,2016,2016:2687605.
- [72] MULLISH B H, QURAISHI M N, SEGAL J P, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines[J]. *Gut*,2018,67(11):1920-1941.
- [73] DING X, LI Q, LI P, et al. Long-term safety and efficacy of fecal microbiota transplant in active ulcerative colitis[J]. *Drug Saf*,2019, 42(7):869-880.
- [74] YOUNGSTER I, RUSSELL G H, PINDAR C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection[J]. *JAMA*,2014,312(17):1772-1778.

- [75] STALEY C, HAMILTON M J, VAUGHN B P, et al. Successful resolution of recurrent clostridium difficile infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; pragmatic cohort study[J]. Am J Gastroenterol, 2017, 112(6): 940-947.
- [76] JIANG Z D, AJAMI N J, PETROSINO J F, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(7): 899-908.
- [77] 吴仲文, 李兰娟, 马伟杭. 肠道微生物定植抗力的新指标——B/E 值[J]. 浙江预防医学, 2000, 12(7): 4-6.
- [78] ALLEGRETTI J R, ALLEGRETTI A S, PHELPS E, et al. Classifying fecal microbiota transplantation failure: an observational study examining timing and characteristics of fecal microbiota transplantation failures[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(11): 1832-1833.
- [79] HIRTEN R P, GRINSPAN A, FU S C, et al. Microbial engraftment and efficacy of fecal microbiota transplant for clostridium difficile in patients with and without inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(6): 969-979.
- [80] HOTA S S, SALES V, TOMLINSON G, et al. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent clostridium difficile infection: an open-label, randomized controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 265-271.
- [81] LEE C H, STEINER T, PETROF E O, et al. Frozen vs. fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent clostridium difficile infection: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(2): 142-149.

收稿日期: 2026-06-03

中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会, 浙江省慢性肝病重症化精准诊治与规模转化重点实验室 & 温州医科大学附属第一医院肝病诊疗中心. 代谢相关脂肪性肝病患者微生态治疗指南[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2026, 18(2): 26-37.

本文首发于《中国研究型医院(中英文)》2026年第13卷第2期

· 读者 · 作者 · 编者

本刊来稿有关著作权事项

《中国肝脏病杂志(电子版)》为国家卫生健康委员会主管、人民卫生出版社有限公司主办的国家级医学科技期刊。

为了保护作者和杂志的合法权益, 避免引起著作权纠纷, 根据《中华人民共和国著作权法》和相关法规及人民卫生出版社有限公司相关规定, 在本刊刊登文章的作者(著作权人)必须在文章刊登前签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 否则不能采用。特此声明。

本刊《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 请见 <https://zggbzz.j-ditan.com/FilesDown/Default.aspx?Mid=1012101108557271254> 下载专区栏目。

作者对来稿的真实性及科学性负责。依照《中华人民共和国著作权法》有关规定, 本刊可对来稿做文字修改、删节。

凡有涉及原意的修改, 则提请作者考虑。修改稿逾期2个月未返回者, 视作自动撤稿。

来稿一经接受刊登, 由作者亲笔签署《人民卫生出版社系列杂志论文著作权转让协议书》, 专有使用权即归人民卫生出版社有限公司所有; 人民卫生出版社有限公司有权以电子期刊等方式出版刊登该论文, 未经人民卫生出版社有限公司同意, 该论文的任何部分不得转载他处。

本刊编辑部