



# 粪菌移植治疗中枢神经系统疾病的基础与临床研究\*

李泓儒<sup>1)\*\*</sup> 雷彩虹<sup>2)\*\*</sup> 刘淑文<sup>1)</sup> 杨媛<sup>1)</sup> 陈海霞<sup>1)</sup> 张润<sup>2)</sup> 崔银洁<sup>2)\*\*\*</sup> 李忠正<sup>3)\*\*\*</sup>

(<sup>1)</sup> 天津中医药大学实验针灸研究中心, 天津 301617; (<sup>2)</sup> 天津中医药大学医学技术学院, 天津 301617;

(<sup>3)</sup> 天津中医药大学针灸推拿学院, 天津 301617)

**摘要** 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 作为一种微生物治疗方法, 近年来备受关注。FMT 已被证实是治疗艰难梭菌感染、肠易激综合征、炎症性肠病等胃肠疾病的有效方法。研究显示, FMT 可能通过重塑患者肠道菌群从而影响中枢神经系统及其疾病的发生与发展。本文介绍了 FMT 的发展历程与中国 FMT 研究现状, 重点关注 FMT 在神经变性疾病 (阿尔茨海默病、帕金森病), 神经创伤性疾病 (脊髓损伤、颅脑损伤) 以及脑卒中的基础与临床研究, 分别从上述疾病特点、肠道菌群特征、FMT 作用与机制等方面进行了综述。

**关键词** 粪菌移植, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 脊髓损伤, 颅脑损伤, 脑卒中

**中图分类号** Q93, R74

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0029

人类肠道内寄居着无数微生物群落, 这些微生物对人类消化功能以及免疫调节有着至关重要的作用。作为改善肠道菌群最为直接有效的方法之一, 粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 通过将健康人粪便中的功能肠道菌群移植到患者肠道内, 重建新的肠道菌群从而获得治疗效益。近年来, 越来越多的证据表明, 肠道微生态失衡可能会影响多种神经系统疾病的发生和进展<sup>[1]</sup>。肠道微生物群落和中枢神经系统之间通过肠道-脑轴进行双向交流, FMT 可能通过神经、免疫、代谢产物等多种途径影响神经系统疾病。本文详细介绍了 FMT 的发展与现状, 概述 5 种神经系统疾病 FMT 研究进展, 总结 FMT 对中枢神经系统疾病的影响以及其可能的作用机制, 并强调 FMT 治疗疾病的关键靶点。

## 1 粪菌移植 (FMT) 的发展历史与现状

FMT 治疗胃肠疾病具有悠久历史, 早在东晋时期, 葛洪在《肘后备急方》中记载了采用粪液治疗食物中毒及腹泻患者的医案<sup>[2]</sup>。7 世纪的《太平圣惠方》和《备急千金要方》中也有关于 FMT 的相关记载: “小儿夜啼, 猪屎烧灰, 淋汁浴儿, 并

以少许服之, 解一切毒”; “母猪屎, 水和服之”。20 世纪 50 年代, 美国艾斯曼博士将健康捐赠者的粪便通过灌肠的方式移植给 4 名患有伪膜性结肠炎的危重患儿, 成功治愈了其中 3 例<sup>[3]</sup>, 此研究是英文文献中最早关于 FMT 的记载。2013 年, 首个采用 FMT 治疗复发性艰难梭菌相关性腹泻的临床对照研究发现 FMT 的疗效明显优于万古霉素<sup>[4]</sup>。同年 FMT 被纳入治疗复发性艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infections, CDI) 指南, 美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 也宣布可将人类粪便作为药物使用<sup>[5]</sup>, FMT 在临床治疗中得到前所未有的重视, 此为 FMT 发展的重要转折点。2015 年 6 月, 英国药品和医疗保健产品监管局 (MHRA) 也发表立场声明, 确认 FMT 属于药用产品的定义范围<sup>[6]</sup>。2022 年 11 月 30 日, FDA 批准使用的第一种

\* 国家自然科学基金 (82105019, 82174524) 资助项目。

\*\* 并列第一作者。

\*\*\* 通讯联系人。

崔银洁 Tel: 15502265098, E-mail: whylittle@163.com

李忠正 Tel: 13207660853, E-mail: lizhzh2008@163.com

收稿日期: 2024-01-23, 接受日期: 2024-04-18

FMT 产品 Rebyota 问世, 用于预防 CDI 反复感染。这是微生态疗法发展进程中一个重要里程碑。截至 2023 年 10 月, 美国临床试验注册机构网站 (www.clinicaltrials.gov) 共注册有 471 项关于 FMT 临床试验, 排除掉已经终止、暂停、撤回和未知的临床试验研究项目, 共有 321 项临床试验可纳入分析, 包括 26 项肠易激综合征、87 项炎症性肠病、26 项艰难梭菌感染相关临床试验。中枢神经系统疾病的 FMT 临床试验共有 18 项, 其中帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 临床试验有 6 项, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 临床试验只有 1 项。2015 年, 中国建立了首个“中华粪菌库”, 这是亚洲第一个面向异地提供救治服务的粪菌库。2019 年, 国家《生物医学新技术临床应用管理条例 (征求意见稿)》将肠菌移植列为中低风险生物医学新技术。2020 年 7 月出版的《中华胃肠外科杂志》正式发布了《菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识》(《共识》)[7]。2021 年 8 月 27 日, 上海市卫健委出台《上海市菌群移植技术管理规范 (2021 版)》, 这是由地方卫生行政管理部门制定的 FMT 管理规范。目前, 全球微生态制药公司已经超过 50 家, 国内外知名制药公司纷纷于微生物制药产业投资布局, 抢占广大商业市场, 肠道微生物产业正在飞速发展。

## 2 粪菌移植在治疗中枢神经系统疾病中的研究进展

### 2.1 阿尔茨海默病 (AD)

AD 是一种伴有进行性痴呆的退行性中枢神经系统疾病 [8-10]。其临床主要特征为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、执行功能障碍以及人格和行为改变 [11]。流行病学调查研究表明, AD 的发病率随着年龄的增长而增加, 预计 2060 年美国 AD 患者人数将增至 1 380 万。AD 患者的临床与家庭照护需要花费大量的时间和财力, 给社会和国家带来了巨大的负担和影响 [12]。有学者认为 AD 的病理特征包括以下 3 个方面, 神经细胞外的  $\beta$  淀粉样蛋白 (amyloid  $\beta$  protein, A $\beta$ ) 沉积及细胞内的神经元纤维 tau 蛋白过度磷酸化、过度神经炎症反应、神经元的丧失与突触损伤 [13-15]。肠道菌群的失调与 AD 的发生和进展存在密切关联, 二者之间互相影响。研究显示, AD 患者的肠道微生物数量、丰度、结构组成均发生了显著改变 [16-18]。AD 患者中, 一些特定的细菌比例发生了变化, 如埃希

氏菌/志贺菌数量上升, 而直肠真杆菌和脆弱拟杆菌数量下降 [19], 此外 AD 患者认知功能评分与肠道菌群特征之间存在显著的相关性 [20]。AD 小鼠模型 (5 $\times$ FAD) 与 AD 患者具有类似的微生物群变化趋势, 如厚壁菌门/拟杆菌门的比例增加 [21]、厚壁菌数量减少、肠杆菌和变形菌数量增加 [22-23]。将 AD 小鼠的粪便移植给健康小鼠, 健康小鼠结肠和大脑中 A $\beta$ 42 的水平显著升高 [24]。上述研究结果表明, 无论是 AD 患者还是 AD 动物模型肠道菌群均存在一定的共性特征即肠道菌群中致病菌、致炎性菌群丰度与数量增加, 而有益菌群数量和丰度降低, 肠道菌群的失衡可能是引发或加剧 AD 的原因之一。

FMT 是恢复菌群平衡的有效方法之一, AD 患者接受 FMT 后菌群的物种丰富度与结构组成接近于健康对照组 [25], 接受两次 FMT 治疗的 AD 患者认知功能即可得到一定程度的改善 [18, 26]。基础研究方面, FMT 可能通过免疫炎症调节途径以及菌群代谢产物如脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)、短链脂肪酸 (short-chain fatty acids, SCFAs)、三甲胺-N-氧化物 (trimethylamine N-oxide, TMAO) 等影响 AD 脑神经功能 [27]。研究发现, FMT 可降低 AD 小鼠 tau 蛋白磷酸化和 A $\beta$  水平, 同时增加突触可塑性, 并下调炎症因子 COX-2 和 CD11b 的表达 [28], 改善 AD 小鼠过度神经炎症。另一方面 AD 患者肠道菌群代谢产物 LPS 的含量增加显著 [29-31]。已有研究证实, AD 患者的脑组织中能够检测出肠微生物来源的 LPS 以及肠道微生物产生的淀粉样蛋白 [32]。LPS 是许多革兰氏阴性菌的代谢产物 [33], 已知能够促进 AD 相关病理特征的发展, 如淀粉样蛋白原纤维的形成及小鼠神经炎的加剧 [34-35]。SCFAs 亦是常见的肠道微生物群代谢产物, 在改变组蛋白乙酰化和细胞增殖以及激活 G 蛋白偶联受体的 AD 预防中发挥着一定的作用 [36-37]。研究发现, 与接受健康对照组粪便的无菌小鼠相比, 接受 AD 粪便的无菌小鼠的认知功能恶化, SCFAs 含量显著降低 [38]。SCFAs 醋酸酯能够减轻对 AD 小鼠血脑屏障的破坏, 减少中枢神经系统来自外部活性化合物的暴露 [39-40]。TMAO 是一种由肠道菌群和肝脏共同产生重要的代谢物, 可能在 AD 治疗过程中发挥重要的作用。研究证实, TMAO 能够跨越血脑屏障, 并在脑脊液中被检测到 [41], 与中枢神经功能修复密切相关。研究发现, TMAO 含量随着年龄相关的认知功能障碍而增加, 并在大脑中诱导线粒体功能障碍、内质网应激、神



神经元衰老<sup>[42]</sup>和突触结构损伤<sup>[43]</sup>。Govindarajulu等<sup>[44]</sup>研究同样证实, TMAO促进蛋内质网激活信号调节激酶信号通路激活, 引起内质网应激诱发认知缺陷。研究发现, 接受AD小鼠FMT的野生小鼠大脑皮层内质网应激标记蛋白显著升高, 该反应可被3,3-二甲基-1-丁醇(3,3-dimethyl-1-butanol, DMB)逆转<sup>[45]</sup>。值得注意的是, DMB自然存在于现有食品(如葡萄籽油和红酒)中, 是一种胆碱结构类似物, 可以抑制微生物胆碱TMA裂解酶的活性, 抑制TMAO的产生<sup>[46]</sup>, 这提示了肠道微生物群代谢产物TMAO可能参与AD内质网应激的病理过程。

综上, FMT通过重塑肠道菌群抑制过度神经炎症, 减轻tau蛋白磷酸化和A $\beta$ 沉积改善脑神经功能, 减缓AD的神经症状和疾病进展, 可能是一种有希望的AD治疗策略, 但目前FMT在AD的临床与基础研究仍处于探索阶段, 未来或许可以关注TMAO与AD之间的临床相关性和分子机制研究, 以及其在其他神经退行性疾病的治疗作用。深入研究具体微生物群及其结构组成, 或许能够找出具有防治AD的潜力性益生菌, 协助开发更具有靶向性的治疗策略。

## 2.2 帕金森病 (PD)

PD是常见的神经变性疾病之一, 临床典型表现为运动控制障碍, 包括运动迟缓、静止性震颤、肌肉强直和姿势异常4个方面。这些症状与大脑黑质致密部多巴胺能神经元减少以及 $\alpha$ 突触核蛋白( $\alpha$ -Syn)在神经系统的异常积聚<sup>[47-48]</sup>有关。PD患者的早期症状也涉及了嗅觉和胃肠功能障碍, 这为肠-脑连接在PD中的作用提供了线索<sup>[49-51]</sup>。同AD患者相似, PD患者粪便中具有抗炎作用的菌属如黏液真杆菌属、瘤胃球菌属和罗氏菌属丰度显著降低, 而具有促炎作用菌属雷氏变形杆菌属明显升高<sup>[10, 52-53]</sup>。研究发现, 将PD模型鼠的粪移植给健康小鼠时可以诱发PD症状<sup>[54]</sup>, 而接受健康受试者粪便的PD患者肠道微生物菌群多样性显著提升, 腿部震颤等PD症状得到改善<sup>[55]</sup>。不仅如此, 该疗法在临床研究中还显示出改善胃肠功能的潜力, 例如减轻PD患者便秘症状, 提高PD患者生活质量<sup>[56]</sup>。

FMT改善PD的作用机制可能与抑制脑与肠道内 $\alpha$ -Syn过表达以及过度炎症有关。Sampson等<sup>[57]</sup>研究认为, 肠道微生物群失衡是导致帕金森小鼠过度表达 $\alpha$ -Syn引起运动缺陷和胶质细胞活化的必要

因素。 $\alpha$ -Syn被认为参与先天和适应性免疫, 肠道微生物失调加剧肠内炎症反应<sup>[58]</sup>, 促进 $\alpha$ -Syn的表达、错误折叠和聚集, 强化其在脑和肠的反馈回路<sup>[59-61]</sup>。肠源性 $\alpha$ -syn不仅可以破坏肠道稳态, 还可以诱导PD的许多表型和病理特征, 包括纹状体多巴胺(dopamine, DA)与酪氨酸羟化酶(tyrosine hydroxylase, TH)降低<sup>[62]</sup>、多巴胺能神经元丧失和进行性运动缺陷<sup>[61]</sup>, FMT改善上述病理特征以及临床症状<sup>[62]</sup>, 减轻氧化应激, 降低 $\alpha$ -syn在肠壁和大脑中的积聚<sup>[59, 61]</sup>。另一方面, 肠道菌群失衡可能直接或间接引发了中枢神经系统免疫细胞的过度活化, 而FMT通过调节菌群平衡减轻过度神经炎。Sun等<sup>[54]</sup>研究发现, FMT抑制肠道和大脑中TLR4/TNF- $\alpha$ 炎症信号通路的激活, 减轻黑质中小胶质细胞和星形胶质细胞的激活。潜在的有益的肠道代谢产物, 如SCFAs, 也可能在PD疾病过程中发挥了一定的作用。研究表明, FMT重塑PD小鼠的肠道菌群, 增加粪便SCFAs含量, 同时增加了纹状体DA和5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)含量<sup>[58, 62]</sup>。适当的补充SCFAs对PD小鼠运动功能的改善可能与减轻小胶质细胞活化和 $\alpha$ -Syn聚集有关<sup>[57]</sup>。总的来看, 肠道微生物在PD的发病机制中可能占有重要作用。FMT治疗展现了改善PD症状的正面效果潜力, 这为PD的临床治疗提供了新的视角和方法。

## 2.3 脊髓损伤

脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)是一种严重的创伤性疾病, 发病率约为0.1%<sup>[63-64]</sup>。除了直接影响患者的运动和感觉功能, SCI还可能引发自主神经异常、免疫失调及肠道功能受损。多项临床研究证实, SCI患者普遍存在肠道菌群失衡<sup>[65-68]</sup>。SCI患者损伤程度与肠道菌群的结构组成存在一定的相关性, 随着损伤程度的加重, 肠道菌群的生态系统随之发生变化, 有害菌丰度的增加和有益菌丰度的降低更为显著<sup>[69]</sup>。Kigel等<sup>[67]</sup>与Jing等<sup>[70]</sup>的研究结果表明, SCI不仅增加特定肠道菌群细菌丰度, 且某些菌群的相对丰度与小鼠运动功能评分密切相关, 尤其是梭菌目。两项研究结果均认为, 肠道菌群某些细菌的丰度或许可以用来预测SCI运动功能损伤程度, 因此通过改善SCI小鼠的肠道菌群, 有望对其运动功能的恢复产生积极的影响。

目前已有SCI的FMT临床试验, 一名65岁四肢瘫痪的患者在抗生素治疗肺炎后出现严重CDI。在多次抗菌治疗失败后移植其儿子的粪便, 患者肺

炎治愈且CDI无复发<sup>[71]</sup>。此外, FMT被报道能够减轻SCI引起的抑郁和焦虑症状<sup>[68]</sup>。FMT可能通过调控肠道局部与中枢神经炎症反应参与SCI的神经修复过程。Rong等<sup>[72]</sup>的研究发现, 将SCI大鼠的粪便秘植到另一组SCI大鼠后, 与未接受FMT的SCI相比, 接受移植的SCI大鼠神经炎症反应加重, 神经元凋亡数量增加, 脊髓和肠组织中TLR4/MyD88信号通路被激活。相反, 将假手术(Sham)组大鼠的粪便秘植给SCI大鼠则可逆转上述现象。Jing等<sup>[73]</sup>的研究同样证实, 将健康大鼠粪便秘植给SCI大鼠, 能够重塑肠道菌群, 抑制脊髓与肠组织IL-1 $\beta$ /NF- $\kappa$ B信号通路的活性, 从而促进SCI大鼠运动功能的恢复, 并增加神经营养因子的表达, 改善脊髓损伤处的微环境。另一方面, 研究也显示, SCI小鼠肠屏障和血脊髓屏障的完整性下降, FMT治疗能够维持肠屏障、血脊髓屏障完整性, 减少外周炎症因子在中枢浸润, 改善小鼠的运动功能<sup>[73]</sup>。

肠道微生物群能够合成一些神经递质, 如 $\gamma$ 氨基丁酸(GABA)、5-HT、DA、乙酰胆碱等<sup>[74-75]</sup>。5-HT是一种重要的神经递质, 肠道菌群通过多种途径调节5-HT的功能和信号传递; 5-HT也可以通过肠-脑轴传递信号影响大脑功能和情绪状态。Cheng等<sup>[76]</sup>的实验结果表明, 移植电针治疗后的SCI大鼠粪便肠道菌群的多样性与丰度均增加, 肠功能也得到改善, 这可能与FMT增加肠组织中5-HT受体含量有关。此外, 肠道菌群代谢产物SCFAs可以进入血液循环, 激活游离脂肪酸受体, 发挥抗炎特性, 影响局部肠道和中枢神经系统<sup>[77]</sup>。例如, 接受健康粪便<sup>[73]</sup>或白藜芦治疗后FMT的SCI大鼠SCFAs增加, 并且小胶质细胞激活受到抑制<sup>[78]</sup>。尽管在SCI的临床与基础研究中, FMT显示出一定的潜力, 但其作用机制尚未完全揭示, FMT在SCI的临床应用中的有益治疗效果仍有待验证。

## 2.4 颅脑损伤

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)是一项被全球广泛关注的公共卫生挑战<sup>[79]</sup>, 每年全球约有1 000万人受其影响<sup>[80]</sup>。研究表明, TBI的严重后果之一就是肠功能障碍<sup>[81]</sup>, 肠道黏膜屏障功能破坏和血脑屏障(blood brain barrier, BBB)完整性受损<sup>[82]</sup>。Weaver等<sup>[83]</sup>的研究表明, 在TBI发生后4~6 h, 肠屏障的表观渗透率提高超过1倍, 这种状况可能加重脑损伤, 并恶化小鼠的神经认知和病理结果。肠道菌群的失调可能是TBI后继发性

胃肠道损伤并加剧脑功能障碍的重要介质。研究显示, TBI对肠道微生物群造成显著影响, 不仅改变菌群结构<sup>[82]</sup>, 还减少微生物物种丰富度和覆盖率。这种改变特别表现为厚壁菌门与拟杆菌门比例下降, 该比例异常与TBI的严重程度和行为功能的损害密切相关<sup>[84]</sup>。

FMT治疗能够改善重型颅脑损伤患者腹泻症状<sup>[85]</sup>, 缓解TBI引起的小鼠脑室扩张和改善脑组织形态结构的能力<sup>[86]</sup>, 其神经保护作用可能与FMT抑制小胶质细胞活化<sup>[87-88]</sup>以及促进热休克反应相关通路富集有关<sup>[86]</sup>。另一方面, TBI后肠道屏障功能受损, 毒性物质LPS由此进入血液循环, 穿过受损的BBB进一步激活小胶质细胞, 加剧神经炎症<sup>[89]</sup>。FMT可以阻断脑内TNF信号通路<sup>[87, 90]</sup>, 减轻炎症反应, 促进BBB的修复, 改善神经功能缺损<sup>[90]</sup>。

肠道菌群代谢产物TMAO和SCFAs可能参与了FMT对TBI的神经保护作用。Du等<sup>[91]</sup>的研究发现, FMT通过降低粪便TMA和同侧大脑、血清TMAO含量, 调控TMA-TMAO-MsrA信号通路, 减轻氧化应激和神经功能损伤。另一方面TBI后, SCFAs的总量下降, 尤其是乙酸盐的显著减少<sup>[92]</sup>。补充可溶性SCFAs可以恢复TBI后的肠道菌群, 同时改善空间学习能力<sup>[92]</sup>。此外, 肠道菌群能够产生神经递质(如5-HT和 $\gamma$ 氨基丁酸等)和其他生物活性分子, 通过血管和神经途径影响脑的功能以及交感和副交感神经系统的活动<sup>[93]</sup>。与脊髓损伤类似, TBI同样引发自主神经功能异常导致胃肠道功能紊乱、菌群失衡以及慢性腹痛的症状<sup>[94]</sup>。目前的研究已证实, 肠道微生物能够调节肠道交感神经活动和神经元群体的突触连接的肠道, 形成肠-脑回路, 并进一步表征微生物对于自主神经系统的调控, 以及整合微生物信号的额外回路<sup>[95]</sup>。因此有学者认为自主神经可能是TBI与肠道菌群互相影响的机制之一<sup>[96]</sup>。但遗憾的是, 目前仍缺乏将TBI诱发的自主神经功能障碍与肠道微生物群FMT相关联的一致性证据。

## 2.5 脑卒中

脑卒中是美国第五大致死及长期残疾原因<sup>[97]</sup>, 主要由大脑缺乏血液供应或出血引起, 导致神经功能丧失<sup>[98]</sup>, 它分为缺血性和出血性两大类。研究显示, 肠道菌群失衡和炎症反应不仅伴随脑卒中发生, 而且可能通过肠-脑轴影响其进程<sup>[99-102]</sup>。研究表明, 随着小鼠年龄增长, 肠道菌群结构会发生显



著变化,如厚壁菌门与拟杆菌门的比例显著高于年轻小鼠,全身促炎细胞因子升高<sup>[103]</sup>,卒中风险增加<sup>[104-105]</sup>。重建肠道菌群,如FMT直接改变肠道菌群结构与丰度,降低全身性炎症并改善脑卒中结局<sup>[106-109]</sup>。在FMT的治疗过程中强调了供体选择的重要性。Spsychala等<sup>[103]</sup>研究发现,与接受年轻小鼠肠道菌群的大脑中动脉栓塞模型(MCAO)小鼠相比,接受老年小鼠肠道菌群的模型小鼠脑组织中IL-4、G-CSF等抗炎因子显著减少,粪便中SCFAs的含量显著降低,而脑内IL-6、TNF- $\alpha$ 、Eotaxin等促炎因子则显著升高。另一方面LPS亦是FMT改善脑卒中的关键因素。脑出血后, BBB受损,肠道菌群代谢产物如LPS进入中枢并与小胶质细胞TLR4受体结合,促进大量炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF释放<sup>[110-112]</sup>加剧颅内神经炎症反应。FMT则能够减轻这种炎症反应,减少中小鼠脑梗死体积,改善运动功能,显示了其在保护神经功能方面的潜力<sup>[113]</sup>。

SCFAs作为肠道菌群和大脑之间的潜在媒介,对脑卒中的预后具有重要影响。SCFAs通过减轻氧化应激、调节肠道屏障功能和抑制神经炎症反应等多种机制<sup>[106-109]</sup>改善脑卒中后神经功能缺损。单独接受SCFAs治疗,如富含梭菌的丁酸灌胃,也能够促进脑缺血诱导的p-Akt蛋白表达降低,减少神经元凋亡<sup>[114]</sup>。Su等<sup>[115]</sup>研究了FMT和SCFAs给药对慢性脑缺血的抗神经炎症作用,FMT和SCFAs均可通过改变粪便微生物群落结构,减轻慢性脑灌注不足,增加粪便乙酸、丙酸和海马乙酸含量,抑制小胶质细胞和星形胶质细胞活化,促进M1型小胶质细胞向M2型转化。肠道微生物代谢产物TMAO或许成为FMT治疗脑卒中关键作用靶点。TMAO被报道与动脉粥样硬化和血栓形成密切相关,正常生理浓度的TMAO可能通过紧密连接调节膜联蛋白A1增强血脑屏障的完整性并保护其免受炎症损伤<sup>[116]</sup>。高浓度的TMAO水平可以不仅激活促炎细胞增加心血管风险,还可能通过激活脑内的炎症信号通路<sup>[116]</sup>如NF- $\kappa$ B、NLRP3炎症小体和MAPK/JNK<sup>[117]</sup>等,加剧神经炎症。临床研究发现,脑卒中患者血液中TMAO含量升高,并与缺血性脑卒中的发病风险及神经功能缺损程度呈正相关<sup>[118]</sup>,用来预测缺血性卒中患者的不良临床结局<sup>[119]</sup>。综上,SCFAs的增加有助于促进脑卒中神经保护和功能恢复,而降低TMAO水平则可能减少炎症反应和脑血管疾病风险,通过FMT调节肠道微生物和

其代谢产物可能对脑卒中及其他神经系统疾病的预防和治疗具有重要意义。

### 3 总结与展望

过去十年间,肠-脑轴这一领域兴起并迅速发展,中枢神经系统和肠道之间存在着双向交流,已建立的沟通途径包括自主神经系统、肠道菌群代谢产物途径、神经内分泌系统和免疫途径。本综述关注了3类常见的神经系统疾病,包括神经变性疾病AD和PD、神经创伤疾病SCI和TBI,以及脑卒中,通过总结分析发现FMT治疗神经系统疾病共性的机制可能包括以下3类:a. 肠道菌群代谢产物SCFAs、TMAO、LPS;b. 炎症因子以及免疫炎症通路TLR-MyD88、NF- $\kappa$ B等;c. 神经递质5-HT等(表1)。FMT治疗神经系统疾病的基础研究中,探讨自主神经系统、肠神经系统以及神经内分泌系统的机制研究相对较少。在临床研究方面,AD、PD已成为FMT治疗的适应症<sup>[120]</sup>。FMT改善患者疾病的严重程度,提高患者的生活质量(表2),可能是治疗多种神经系统疾病的一种很有前途的方法。值得注意的是,多数研究强调FMT供体选择的重要性,即移植年轻健康物种的粪便可以获得更佳的疗效,并在SCI临床试验<sup>[71]</sup>、脑卒中<sup>[103]</sup>、TBI的动物模型中均得到验证<sup>[121]</sup>。基于微生物测序和代谢组学分析的数据,年轻健康供体的FMT可能含有更高水平的SCFAs和有益菌株,这些有益成份减轻了神经功能缺陷<sup>[109]</sup>。因此来自健康且年轻捐赠者的FMT可能是治疗神经系统疾病的关键因素之一。

FMT在人类和动物研究中还存在着一定局限性,包括FMT前是否使用抗生素或使用不同种类的抗生素,以及不同的FMT流程、不同的供体、不同的肠道微生物群功能分析方法和FMT效应的持续时间等。这种类似“器官移植”治疗手段的安全性也应得到更好的阐明,因此科研人员应仔细权衡FMT的治疗效益与潜在风险之间的关系,未来的研究可能更应关注FMT的安全性,尤其应关注FMT潜在长期负面影响和不良事件的评估,将FMT的有效性作为治疗的次要结果<sup>[122]</sup>。值得一提的是,FMT的临床研究大大超过基础研究,2013年*Science*和*TIME*均将FMT评为生物医学领域的十大突破之一。FMT疗法在治疗神经系统疾病方面具备巨大潜力,有望开辟医学领域的新局面,并可能成为医学界的创新武器。

**Table 1 The summary of basic research on the treatment of central nervous system diseases with FMT**  
**表1 FMT治疗中枢神经系统疾病的基础研究总结**

疾病	研究对象	模型	FMT供体	主要微生物群变化	主要结果	文献
AD	C57BL/6小鼠	AD	老年健康女性/老年AD男性患者	HC (AD) vs. HC (HC): (门) 厚壁菌↓; 拟杆菌↓; 疣微菌↑; 变形杆菌↑; Shannon指数↑	HC (AD) vs. HC (HC): GABA↓; 牛磺酸↓; 缬氨酸↓; 色氨酸↓; 酪氨酸↓; 丙酸↑; 认知功能↓	[38]
	APPswe/PS1dE9 (Tg) 小鼠	AD	野生非转基因小鼠	Tg (WT) vs. Tg: (门) 变形杆菌↓; 疣状菌↓; 拟杆菌↑; (属) 拟杆菌↑; 厚壁菌↑; 阿克曼菌↓	Tg (WT) vs. Tg: tau蛋白磷酸化↓; Aβ40、Aβ42↓; COX-2、CD11b↓; 突触可塑性↑; SCFAs (丁酸)↑; 认知功能↑; 空间学习能力↑	[28]
	C57BL/6小鼠	AD	APP/PS1小鼠	FMT (AD) vs. FMT (con): (门) 厚壁菌↑, (科) 普雷沃氏菌↓; 瘤胃菌↓; 文肯菌↓ (属) 嗜酸乳杆菌↓	FMT (AD) vs. FMT (con): BACE1↑; Aβ42↑; 认知功能↓; Iba1↑; iNOS↑	[24]
	C57BL/6J小鼠	AD	AD患者/APP/PS1小鼠	/	FMT (AD)/FMT (APP/PS1) vs. FMT (PBS): p-perk/perk↑; p-eIF2α/eIF2α水平↑; TMAO↑	[45]
PD	C57BL/6小鼠	MPTP	健康小鼠	MPTP (FMT) vs. MPTP (PBS): (门) 厚壁菌↑; 变形菌↓ (目) 梭菌↑; 苏黎世杆菌↓; 肠杆菌↓	MPTP (FMT) vs. MPTP (PBS): DA↑; 5-HT↑; 多巴胺能神经元数量↑; TH↑; SCFAs (乙酸、丙酸、丁酸、正戊酸)↓; TLR4/TBK1/NF-κB/TNF-α↓; 运动功能↑	[54]
	GF小鼠	ASO	PD患者/健康人	GF (PD) vs. GF (HC): (属) 变形杆菌属↑; 嗜胆菌属↑; 罗氏菌属↑ (科) 毛螺菌↓; 理研菌↓; 消化链球菌↓; 丁酸球菌↓	ASO vs. WT: 小胶质细胞激活↑; 神经炎症↑; 胃肠功能障碍↑; 运动功能障碍↑ GF (PD) vs. GF (HC): SCFAs (醋酸盐↓; 丙酸盐、丁酸盐↑); 运动功能障碍↑	[57]
	C57BL/6 J小鼠	MPTP	老年/幼龄C57BL/6 J小鼠	MPTP (老年) vs. MPTP (幼龄): (科) 马尔尼菲菌↓, (属) 异普雷沃菌↑; 副拟杆菌↑; 优杆菌属↓; 细小杆菌↓; 脱硫弧菌↓; 异味杆菌↓ (种) 脱硫弧菌↓	MPTP (老年) vs. MPTP (幼龄): 运动功能↑; 5-HT↑; TH↑; 多巴胺能神经元损失↓	[62]
SCI	C57BL/6小鼠	T10撞击模型	SCI组小鼠/Sham组小鼠	SCI vs. Sham: 物种丰度↓	SCI (SCI) vs. SCI (Sham): 促炎因子TNF-α、IL-1β、IL-6、iNOS↑; 抗炎因子IL-4、TGF-β、IL-10↓; 星型胶质细胞、神经元、小胶质细胞数量↓; TLR4/MyD88信号通路激活 (TLR4、MyD88、p-p65、p-IκBα)↑	[72]
	C57BL/6N小鼠	T10挫伤模型	健康小鼠	SCI (健康鼠) vs. SCI: (门) 厚壁菌↑; 克里斯滕森菌科↑; 丁酸弧菌↑, (属) 经黏液真杆菌属↑; 厌氧棒状菌↑; 嗜胆菌属↓; Ace和chao指数↑	SCI (健康鼠) vs. SCI: 存活神经元数量↑; 突触再生↑; 胃肠蠕动↑; 肠道屏障完整性↑; SCFAs (丁酸、丙酸、异丁酸)↑; 神经和肠道炎症↓; 运动功能↑	[73]

续表1

疾病	研究对象	模型	FMT供体	主要微生物群变化	主要结果	文献
	SD大鼠	T11-T12撞击模型	电针治疗后大鼠	SCI (EA) vs. SCI: (门) 变形杆菌↓, (纲) $\gamma$ 变形杆菌↓, (目) 弯曲杆菌↑ (科) 螺杆菌↑; 肠杆菌↓, (属) 毛螺菌属↓; 螺杆菌↑; 肠道微生物群丰富性和多样性↑	SCI (EA) vs. SCI: 肠道功能↑; [76] 5-HT↑; 5HT3AR↑; 5HT4R↑; TPH1↑; TLR2↓; TLR4↓; SERT↓	
	C57BL/6小鼠	T9/T10撞击模型	Res组小鼠/Veh组小鼠	SCI (Res) vs. SCI (Veh): (目) 丹毒丝菌↑, (科) 毛螺菌↓, (属) 梭状芽孢杆菌↓; 杜氏菌属↑; 巴氏杆菌属↑	SCI (Res) vs. SCI (Veh): 运动功能↑; IL-6↓、MCP-1↓、TNF↓; IL-10↑、IFN- $\gamma$ ↑	[78]
TBI	C57BL/6小鼠	撞击模型	健康小鼠	/	TBI (健康小鼠) vs. TBI: 脑室肥大↓; 浸润性T细胞数量↓; 小胶质细胞相对比例↓; 炎症因子 (IL-1 $\alpha$ 、IL-2 $\beta$ 、CCL3、CCL4、CD83、Egr1、TNF、IL-1、IL-1 $\beta$ ) ↓	[86]
	SD大鼠	CCI	健康大鼠	TBI (SD) vs. TBI (盐水): (门) 厚壁菌↑; 蓝藻菌↑; 拟杆菌↓; 变形杆菌↓; 放线菌↓, (科) 乳杆菌科↓; 肠杆菌科↓; 消化链球菌科↓; 丹毒丝菌科↓; 颤螺旋菌科↓; 拟杆菌科↓, (属) 乳酸杆菌↑; 罗姆布茨菌属↑; 苏黎世杆菌属↑; 埃希氏-志贺氏菌属↓; 拟杆菌属↓	TBI (SD) vs. TBI (盐水): [91] TMAO↓; CAT↑; SOD↑; MDA↓; 活性氧↓; GSH/GSSG↑; 同侧海马 MsrA 表达↑; mNSS评分↓; MWM探索时间↓	
	C57BL/6J小鼠	撞击模型	健康小鼠	TBI (健康鼠) vs. TBI (盐水): (门) 拟杆菌↓; 颤螺旋菌↓, 阿克曼菌↑, (属) 另枝菌属↓; 假丝酵母菌属↓; 异普雷沃菌↓; 阿克曼菌↑	TBI (健康鼠) vs. TBI (盐水): [87] mNSS评分↓; Nissl小体数量↑; PSD-95、突触蛋白I↑; CD11b↓; TNF- $\alpha$ ↓; Treg细胞数量↑; 肠道组织结构损伤↓	
	C57BL/6小鼠	CCI	TBI小鼠	TBI vs. Sham: (门) 疣微菌↓; 拟杆菌↓; 蓝藻菌↓; 脱铁杆菌↓; 放线菌↑; 解糖微小寄生菌↑; Chao和Ace指数↓	Sham (TBI) vs. Sham: Iba-1↑; Lyz2时间依赖性↑	[88]
	SD大鼠	CCI	Sham组小鼠	TBI vs. Sham: (纲) 变形菌纲↓; $\beta$ -变形菌纲↓; $\gamma$ -变形菌纲↓, (目) 螺旋体目↑; 伯克氏菌目↓; 肠杆菌目↓, (科) 螺旋体科↑; 梭菌属↑; 毛螺菌科↑; 瘤胃球菌科↑; 纤维杆菌科↑; 脱硫弧菌科↓; 萨特菌科↓; 拟杆菌↓, (属) 螺旋体属↑; 纤维杆菌属↑; 副萨特氏菌属↓; 异杆菌属↓; 异普雷沃菌属↓; 大肠杆菌属↓; 帕拉普氏菌属↓; 变形杆菌属↓; 拟杆菌属↓	TBI (Sham) vs. TBI (盐水): 神经功能缺损↓; 脑水肿↓; 肠道屏障 (ZO-1、occludin) ↑	[90]

续表1

疾病	研究对象	模型	FMT供体	主要微生物群变化	主要结果	文献
脑卒中	C57BL/6小鼠	MCAO	老年小鼠/幼年小鼠	中风后 vs. 中风前: (门) 拟杆菌 ↓; 厚壁菌 ↑; 厚壁菌/拟杆菌 ↑	中风后老年小鼠 vs. 中风后年轻小鼠: SCFAs (乙酸盐、丙酸盐) ↓; 老年小鼠+FMT年轻菌群 (AY) vs. 年轻小鼠+FMT老年菌群 (YA): 死亡率 ↓; 促炎因子 (IL-4、G-CSF、IL-6、TNF-α) ↓; CCL5 ↓; 运动强度 ↓; 脑梗死面积 ↓	[103]
	db/db小鼠	MCAO	C57BL/6J (WT) 小鼠	rDb-SB vs. rDb-Con: 丁酸盐产生菌 (科) 毛螺菌科 ↑; 瘤胃球菌科 ↑, (属) 瘤胃球菌属 ↑; 颤螺菌属 ↑	rDb-SB vs. rDb-Con: 脑梗死面积 ↓; 神经元损失 ↓; 小胶质细胞活化 ↓; 皮层中凋亡细胞数量 ↓; 肠道屏障 (ZO-1、occludin 和 claudin-4) ↑; LPS、LBP ↓; 促炎细胞因子 (IL-6、TNF-α、IL-1β) ↓; ICAM-1 ↓; VCAM-1 ↓; MMP-9 ↓; syndecan-1 ↓; HS ↓; mNSS评分 ↓	[113]
	SD大鼠	BCCAO	Sham组大鼠	BCCAO (Sham) vs. BCCAO: (科) 普雷沃菌科 ↑; 瘤胃球菌科 ↑, (种) 约氏乳杆菌 ↑; 瘤胃球菌 ↑; 黏液性阿克曼氏菌 ↑; Ace和chao1指数 ↑	BCCAO (Sham) vs. BCCAO: 氧化磷酸化 ↑; 抗氧化活性 ↑; 突触囊泡循环 ↑; 线粒体呼吸链复合物I ↑; ATP酶活性 ↑; 氧化还原酶活性 ↑; 神经元损失 ↓; Hdac6 ↓; 海马突触损伤 ↓; Arg-1 阳性细胞 ↓; 线粒体损伤 ↓; SCFAs (乙酸、丙酸) ↑; 认知障碍 ↓	[115]

GABA: γ氨基丁酸; Tg: APPswe/PS1dE9转基因小鼠; APP/PS1: 突变淀粉样蛋白前体蛋白/早老素1; Aβ40、Aβ42: 淀粉样蛋白; perk: 蛋白质激酶; eIF2α: 真核转录起始因子2α; COX-2: 环氧合酶2; CD11b: 整合素αM; GF: 无菌小鼠; MPTP: 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶; PBS: 磷酸盐缓冲溶液; DA: 多巴胺; 5-HT: 5-羟色胺; TH: 甲状腺激素; BDNF: 通过雌性C57BL/6与DBA/2雄性杂交培育的小鼠; ASO: α突触核蛋白过表达模型; TNF-α: 肿瘤坏死因子α; IL: 白介素; iNOS: 诱导型一氧化氮合酶; TGF-β: 转化生长因子β; GFAP: 质纤维酸性蛋白; NeuN: 神经元核抗原抗体; IBA1: 离子钙结合适配器分子1; 5HT3AR: 5-羟色胺受体3A; 5HT4R: 5-羟色胺受体4; TPH1: 色氨酸羟化酶1; TLR: Toll样受体; SERT: 5-羟色胺转运蛋白; MCP-1: 单核细胞趋化蛋白-1; IFN-γ: 干扰素γ; CCL: 趋化因子配体; Cd83: 淋巴细胞分化抗原CD38; Egr1: 早期生长应答因子1; NF-κB: 核因子κB; CCI大鼠: 控制皮质冲击模型; MWM: Morris水迷宫试验; CAT: 过氧化氢酶; SOD: 超氧化物歧化酶; MDA: 丙二醛; GSH/GSSG; MsrA: 蛋氨酸亚砷还原酶A; PSD-95: 乙酰辅酶A结合的脑白质素; Lyz2: 溶菌酶2; MCAO: 大脑中动脉中段闭塞模型; Eotaxin: 嗜酸性粒细胞趋化因子; G-CSF: 粒细胞集落刺激因子; db/db (C57BLKS/J-m1/1 Leprdb/db; db): II型糖尿病肥胖小鼠模型; ZO-1、occludin和claudin-4: 紧密连接蛋白; LPS: 脂多糖; LBP: 脂多糖结合蛋白; ICAM-1: 细胞间黏附分子1; VCAM-1: 血管细胞黏附分子1; MMP-9: 基质金属蛋白酶9; syndecan-1: 多配体蛋白聚糖1; HS: 硫酸乙酰肝素; BCCAO: 双侧颈总动脉闭塞; ATP: 三磷酸腺苷; Hdac6: 组蛋白脱乙酰酶6; Arg-1: 精氨酸酶1。



Table 2 The summary of clinical studies on the treatment of central nervous system diseases with FMT

表2 FMT治疗中枢系统疾病的临床研究总结

疾病	研究类型	患者主要临床问题	FMT供体	FMT受体	FMT方式	主要菌群变化	主要结果	文献
AD	病例报告	AD症状加剧 +CDI抗生素 治疗无效	一名27岁健 康男性	一名 90岁 女性	结肠镜	拟杆菌目、拟杆菌门、坦纳菌科 和放线菌门↑; Shannon指数↑	MMSE ↑; MoCA得分 ↑; CDR得 分 ↓; 胃肠道不适 ↓; 情感表达 ↑; 认知功能 ↑	[18]
PD	病例报告	PD+便秘	一名26岁健 康男性	一名 71岁 男性	内窥镜	FMT后1周 (门) 厚壁菌 ↑; 变形 菌 ↓; 拟杆菌 ↓, (属) 乳酸杆 菌, 小杆菌 ↑; 另枝菌 ↑; 瘤胃 球菌 ↑; α多样性 ↑	排便时间 ↓; 双下肢震颤 ↓; 治疗 后一周UPDRS评分 ↓; PAC-QOL 评分 ↓; Wexner便秘评分 ↓	[55]
SCI	病例报告	SCI+复发性 CDI	其健康儿子	一名 65岁 男性	结肠镜 /	/	水样腹泻 ↓; CDI样症状 ↓	[71]
PD	随机对照	PD+严重 便秘	18~23岁健康 成年人	n=22 (男 14, 女8)	结肠镜 /	/	SBM评分 ↑; Wexner评分、PAC- QOL评分 ↓; 便秘症状缓解	[56]
TBI	随机对照	重型TBI术 后+腹泻	参照《粪菌 移植临床实 践欧洲共识》16,	n=30 (男 女14)	直肠灌肠 /	/	大便次数 ↓; 肠鸣音恢复正常; 大 便性状恢复正常, CRP值 ↓; Hart 计分 ↓	[85]

CDI: 艰难梭菌感染; MMSE: 简易智力状态检查量表; MoCA: 蒙特利尔认知评估量表; CDR: 临床痴呆评定量表; UPDRS: 帕金森病综合评分量表; PAC-QOL: 便秘患者生活质量量表; Wexner: 便秘评分量表; SBM: 自主排便次数; CRP: C反应蛋白; Hart: Hart腹泻评分。

## 参 考 文 献

- [1] Catanzaro R, Anzalone M, Calabrese F, *et al.* The gut microbiota and its correlations with the central nervous system disorders. *Panminerva Med*, 2015, **57**(3): 127-143
- [2] Zhang F, Luo W, Shi Y, *et al.* Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation?. *Am J Gastroenterol*, 2012, **107**(11): 1755; author reply p 1755-1756
- [3] Eiseman B, Silen W, Bascom G S, *et al.* Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery*, 1958, **44**(5): 854-859
- [4] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, *et al.* Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013, **368**(5): 407-415
- [5] Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, *et al.* Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 2013, **108**(4): 478-498; quiz 499
- [6] Merrick B, Allen L, Masirah M Zain N, *et al.* Regulation, risk and safety of faecal microbiota transplant. *Infect Prev Pract*, 2020, **2**(3): 100069
- [7] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生物生态治疗创新联盟上海预防医学学会微生态专业委员会. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识. *中华胃肠外科杂志*, 2020, **23**(Z1): 5-13
- [8] Scheltens P, Blennow K, Breteler M M, *et al.* Alzheimer's disease. *Lancet*, 2016, **388**(10043): 505-517
- [9] Selkoe D J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*, 2002, **298**(5594): 789-791
- [10] Dartigues J F. Alzheimer's disease: a global challenge for the 21st century. *Lancet Neurol*, 2009, **8**(12): 1082-1083
- [11] 汤韞钰, 刘如恩. 阿尔兹海默病的诊断与综合治疗进展. *中国实用神经疾病杂志*, 2022, **25**(8): 996-1000
- [12] Tang Y Y, Liu R E. *Chin J Pract Nerv Dis*, 2022, **25**(8): 996-1000
- [13] Anonymous. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*, 2023, **19**(4): 1598-1695
- [14] Bostanciklioğlu M. The role of gut microbiota in pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Appl Microbiol*, 2019, **127**(4): 954-967
- [15] Kowalski K, Mulak A. Brain-gut-microbiota axis in Alzheimer's

- disease. *J Neurogastroenterol Motil*, 2019, **25**(1): 48-60
- [15] Zhu S, Jiang Y, Xu K, *et al.* The progress of gut microbiome research related to brain disorders. *J Neuroinflammation*, 2020, **17**(1): 25
- [16] Ling Z, Zhu M, Yan X, *et al.* Structural and functional dysbiosis of fecal microbiota in Chinese patients with Alzheimer's disease. *Front Cell Dev Biol*, 2020, **8**: 634069
- [17] Vogt N M, Kerby R L, Dill-McFarland K A, *et al.* Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 13537
- [18] Park S H, Lee J H, Shin J, *et al.* Cognitive function improvement after fecal microbiota transplantation in Alzheimer's dementia patient: a case report. *Curr Med Res Opin*, 2021, **37**(10): 1739-1744
- [19] Akasofu S, Kimura M, Kosasa T, *et al.* Study of neuroprotection of donepezil, a therapy for Alzheimer's disease. *Chem Biol Interact*, 2008, **175**(1/2/3): 222-226
- [20] Grabrucker S, Marizzoni M, Silajdžić E, *et al.* Microbiota from Alzheimer's patients induce deficits in cognition and hippocampal neurogenesis. *Brain*, 2023, **146**(12): 4916-4934
- [21] Brandscheid C, Schuck F, Reinhardt S, *et al.* Altered gut microbiome composition and tryptic activity of the 5xFAD Alzheimer's mouse model. *J Alzheimers Dis*, 2017, **56**(2): 775-788
- [22] Duncan S H, Flint H J. Probiotics and prebiotics and health in ageing populations. *Maturitas*, 2013, **75**(1): 44-50
- [23] Nicholson J K, Holmes E, Kinross J, *et al.* Host-gut microbiota metabolic interactions. *Science*, 2012, **336**(6086): 1262-1267
- [24] Jin J, Xu Z, Zhang L, *et al.* Gut-derived  $\beta$ -amyloid: likely a centerpiece of the gut-brain axis contributing to Alzheimer's pathogenesis. *Gut Microbes*, 2023, **15**(1): 2167172
- [25] Chen Z, Maqbool J, Sajid F, *et al.* Human gut microbiota and its association with pathogenesis and treatments of neurodegenerative diseases. *Microb Pathog*, 2021, **150**: 104675
- [26] Hazan S. Rapid improvement in Alzheimer's disease symptoms following fecal microbiota transplantation: a case report. *J Int Med Res*, 2020, **48**(6): 300060520925930
- [27] Haghikia A, Jörg S, Duscha A, *et al.* Dietary fatty acids directly impact central nervous system autoimmunity *via* the small intestine. *Immunity*, 2015, **43**(4): 817-829
- [28] Sun J, Xu J, Ling Y, *et al.* Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice. *Transl Psychiatry*, 2019, **9**(1): 189
- [29] Zhan X, Stamova B, Jin L W, *et al.* Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 2016, **87**(22): 2324-2332
- [30] Zhao H, Shi Y, Luo X, *et al.* The effect of fecal microbiota transplantation on a child with tourette syndrome. *Case Rep Med*, 2017, **2017**: 6165239
- [31] Zhao Y, Jaber V, Lukiw W J. Secretory products of the human GI tract microbiome and their potential impact on Alzheimer's disease (AD): detection of lipopolysaccharide (LPS) in AD hippocampus. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, **7**: 318
- [32] Pereira C F, Santos A E, Moreira P I, *et al.* Is Alzheimer's disease an inflammasomopathy?. *Ageing Res Rev*, 2019, **56**: 100966
- [33] Galloway S M, Raetz C R. A mutant of *Escherichia coli* defective in the first step of endotoxin biosynthesis. *J Biol Chem*, 1990, **265**(11): 6394-6402
- [34] Hauss-Wegrzyniak B, Vraniak P D, Wenk G L. LPS-induced neuroinflammatory effects do not recover with time. *Neuroreport*, 2000, **11**(8): 1759-1763
- [35] Asti A, Gioglio L. Can a bacterial endotoxin be a key factor in the kinetics of amyloid fibril formation?. *J Alzheimers Dis*, 2014, **39**(1): 169-179
- [36] Wiatrak B, Balon K, Jawień P, *et al.* The role of the microbiota-gut-brain axis in the development of Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*, 2022, **23**(9): 4862
- [37] Chidambaram S B, Essa M M, Rathipriya A G, *et al.* Gut dysbiosis, defective autophagy and altered immune responses in neurodegenerative diseases: tales of a vicious cycle. *Pharmacol Ther*, 2022, **231**: 107988
- [38] Fujii Y, Nguyen T T T, Fujimura Y, *et al.* Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, **83**(11): 2144-2152
- [39] Sochocka M, Donskow-Lysoniewska K, Diniz B S, *et al.* The gut microbiome alterations and inflammation-driven pathogenesis of Alzheimer's disease-a critical review. *Mol Neurobiol*, 2019, **56**(3): 1841-1851
- [40] Bourassa M W, Alim I, Bultman S J, *et al.* Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: can a high fiber diet improve brain health?. *Neurosci Lett*, 2016, **625**: 56-63
- [41] del Rio D, Zimetti F, Caffarra P, *et al.* The gut microbial metabolite trimethylamine-N-oxide is present in human cerebrospinal fluid. *Nutrients*, 2017, **9**(10): 1053
- [42] Li D, Ke Y, Zhan R, *et al.* Trimethylamine-N-oxide promotes brain aging and cognitive impairment in mice. *Aging Cell*, 2018, **17**(4): e12768
- [43] Kritsilis M, V Rizou S, Koutsoudaki P N, *et al.* Ageing, cellular senescence and neurodegenerative disease. *Int J Mol Sci*, 2018, **19**(10): 2937
- [44] Govindarajulu M, Pinky P D, Steinke I, *et al.* Gut metabolite TMAO induces synaptic plasticity deficits by promoting endoplasmic reticulum stress. *Front Mol Neurosci*, 2020, **13**: 138
- [45] Wang F, Gu Y, Xu C, *et al.* Transplantation of fecal microbiota from APP/PS1 mice and Alzheimer's disease patients enhanced endoplasmic reticulum stress in the cerebral cortex of wild-type mice. *Front Aging Neurosci*, 2022, **14**: 858130
- [46] Wang Z, Roberts A B, Buffa J A, *et al.* Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*, 2015, **163**(7): 1585-1595
- [47] Stokholm M G, Danielsen E H, Hamilton-Dutoit S J, *et al.* Pathological  $\alpha$ -synuclein in gastrointestinal tissues from prodromal Parkinson disease patients. *Ann Neurol*, 2016, **79**(6): 940-949

- [48] Kalia L, Lang A. Parkinson's disease. *Lancet*, 2015, **386**: 896-912
- [49] Pfeiffer R F. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism relat disord*, 2016, **22**(Suppl 1): S119-S122
- [50] Holmqvist S, Chutna O, Bousset L, *et al*. Direct evidence of Parkinson pathology spread from the gastrointestinal tract to the brain in rats. *Acta Neuropathol*, 2014, **128**(6): 805-820
- [51] Liu X Y, Wang K, Deng X H, *et al*. Amelioration of olfactory dysfunction in a mouse model of Parkinson's disease *via* enhancing GABAergic signaling. *Cell Biosci*, 2023, **13**(1): 101
- [52] Li W, Wu X, Hu X, *et al*. Structural changes of gut microbiota in Parkinson's disease and its correlation with clinical features. *Sci China Life Sci*, 2017, **60**(11): 1223-1233
- [53] Keshavarzian A, Green S J, Engen P A, *et al*. Colonic bacterial composition in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2015, **30**(10): 1351-1360
- [54] Sun M F, Zhu Y L, Zhou Z L, *et al*. Neuroprotective effects of fecal microbiota transplantation on MPTP-induced Parkinson's disease mice: gut microbiota, glial reaction and TLR4/TNF- $\alpha$  signaling pathway. *Brain Behav Immun*, 2018, **70**: 48-60
- [55] Huang H, Xu H, Luo Q, *et al*. Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson's disease with constipation: a case report. *Medicine*, 2019, **98**(26): e16163
- [56] 薛刘军, 王丽君, 欧洲, 等. 粪菌移植治疗帕金森病患者便秘的临床疗效. *中华神经科杂志*, 2019, **52**(12): 1054-1058  
Xue L J, Wang L J, Ou Z, *et al*. *Chin J Neurol*, 2019, **52**(12): 1054-1058
- [57] Sampson T R, Debelius J W, Thron T, *et al*. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease. *Cell*, 2016, **167**(6): 1469-1480.e12
- [58] Gao H M, Zhang F, Zhou H, *et al*. Neuroinflammation and  $\alpha$ -synuclein dysfunction potentiate each other, driving chronic progression of neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Environ Health Perspect*, 2011, **119**(6): 807-814
- [59] Choi M L, Chappard A, Singh B P, *et al*. Pathological structural conversion of  $\alpha$ -synuclein at the mitochondria induces neuronal toxicity. *Nat Neurosci*, 2022, **25**(9): 1134-1148
- [60] Zhong Z, Chen W, Gao H, *et al*. Fecal microbiota transplantation exerts a protective role in MPTP-induced Parkinson's disease *via* the TLR4/PI3K/AKT/NF- $\kappa$ B pathway stimulated by  $\alpha$ -synuclein. *Neurochem Res*, 2021, **46**(11): 3050-3058
- [61] Liu W, Lim K L, Tan E K. Intestine-derived  $\alpha$ -synuclein initiates and aggravates pathogenesis of Parkinson's disease in *Drosophila*. *Transl Neurodegener*, 2022, **11**(1): 44
- [62] Qiao C M, Zhou Y, Quan W, *et al*. Fecal microbiota transplantation from aged mice render recipient mice resistant to MPTP-induced nigrostriatal degeneration *via* a neurogenesis-dependent but inflammation-independent manner. *Neurotherapeutics*, 2023, **20**(5): 1405-1426
- [63] Kumar R, Lim J, Mekary R A, *et al*. Traumatic spinal injury: global epidemiology and worldwide volume. *World Neurosurg*, 2018, **113**: e345-e363
- [64] Anjum A, Yazid M D, Fauzi Daud M, *et al*. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *Int J Mol Sci*, 2020, **21**(20): 7533
- [65] Jogia T, Ruitenber M J. Traumatic spinal cord injury and the gut microbiota: current insights and future challenges. *Front Immunol*, 2020, **11**: 704
- [66] Sun X, Jones Z B, Chen X M, *et al*. Multiple organ dysfunction and systemic inflammation after spinal cord injury: a complex relationship. *J Neuroinflammation*, 2016, **13**(1): 260
- [67] Kigerl K A, Hall J C E, Wang L, *et al*. Gut dysbiosis impairs recovery after spinal cord injury. *J Exp Med*, 2016, **213**(12): 2603-2620
- [68] Schmidt E K A, Torres-Espin A, Raposo P J F, *et al*. Fecal transplant prevents gut dysbiosis and anxiety-like behaviour after spinal cord injury in rats. *PLoS One*, 2020, **15**(1): e0226128
- [69] 刘淑文, 王秀云, 陈海霞, 等. 脊髓损伤患者肠道菌群特征及以肠道菌群为靶点的治疗方法研究进展. *中华创伤杂志*, 2023, **9**(1): 76-82  
Liu S W, Wang X Y, Chen H X, *et al*. *Chin J Trauma*, 2023, **9**(1): 76-82
- [70] Jing Y, Yang D, Bai F, *et al*. Melatonin treatment alleviates spinal cord injury-induced gut dysbiosis in mice. *J Neurotrauma*, 2019, **36**(18): 2646-2664
- [71] Brechmann T, Swol J, Knop-Hammad V, *et al*. Complicated fecal microbiota transplantation in a tetraplegic patient with severe *Clostridium difficile* infection. *World J Gastroenterol*, 2015, **21**(12): 3736-3740
- [72] Rong Z, Huang Y, Cai H, *et al*. Gut microbiota disorders promote inflammation and aggravate spinal cord injury through the TLR4/MyD88 signaling pathway. *Front Nutr*, 2021, **8**: 702659
- [73] Jing Y, Yu Y, Bai F, *et al*. Effect of fecal microbiota transplantation on neurological restoration in a spinal cord injury mouse model: involvement of brain-gut axis. *Microbiome*, 2021, **9**(1): 59
- [74] Tillisch K. The effects of gut microbiota on CNS function in humans. *Gut Microbes*, 2014, **5**(3): 404-410
- [75] Cryan J F, O'Riordan K J, Cowan C S M, *et al*. The microbiota-gut-brain axis. *Physiol Rev*, 2019, **99**(4): 1877-2013
- [76] Cheng J, Li W, Wang Y, *et al*. Electroacupuncture modulates the intestinal microecology to improve intestinal motility in spinal cord injury rats. *Microb Biotechnol*, 2022, **15**(3): 862-873
- [77] Sun M F, Shen Y Q. Dysbiosis of gut microbiota and microbial metabolites in Parkinson's Disease. *Ageing Res Rev*, 2018, **45**: 53-61
- [78] He N, Shen G, Jin X, *et al*. Resveratrol suppresses microglial activation and promotes functional recovery of traumatic spinal cord *via* improving intestinal microbiota. *Pharmacol Res*, 2022, **183**: 106377
- [79] Vuokila N, Lukasiuk K, Bot A M, *et al*. MiR-124-3p is a chronic regulator of gene expression after brain injury. *Cell Mol Life Sci*, 2018, **75**(24): 4557-4581
- [80] Zhong J, Jiang L, Cheng C, *et al*. Altered expression of long non-coding RNA and mRNA in mouse cortex after traumatic brain



- injury. *Brain Res*, 2016, **1646**: 589-600
- [81] Bansal V, Costantini T, Kroll L, *et al.* Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis. *J Neurotrauma*, 2009, **26**(8): 1353-1359
- [82] Carabotti M, Scirocco A, Maselli M A, *et al.* The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*, 2015, **28**(2): 203-209
- [83] Weaver J L. The kinetics of intestinal permeability in a mouse model of traumatic brain injury. *Curr Protoc Mouse Biol*, 2020, **10**(4): e86
- [84] Treangen T J, Wagner J, Burns M P, *et al.* Traumatic brain injury in mice induces acute bacterial dysbiosis within the fecal microbiome. *Front Immunol*, 2018, **9**: 2757
- [85] 郑慧军, 步忱恒, 曹勇, 等. 粪菌移植治疗重型颅脑损伤患者腹泻的临床疗效观察. *世界最新医学信息文摘*, 2019, **19**(57): 4-5, 14  
Zheng H J, Bu C H, Cao Y, *et al.* *World Latest Med Inf*, 2019, **19**(57): 4-5, 14
- [86] Davis B T 4th, Chen Z, Islam M B A R, *et al.* Postinjury fecal microbiome transplant decreases lesion size and neuroinflammation in traumatic brain injury. *Shock*, 2022, **58**(4): 287-294
- [87] Hu X, Jin H, Yuan S, *et al.* Fecal microbiota transplantation inhibited neuroinflammation of traumatic brain injury in mice *via* regulating the gut-brain axis. *Front Cell Infect Microbiol*, 2023, **13**: 1254610
- [88] Zheng Z, Wang S, Wu C, *et al.* Gut microbiota dysbiosis after traumatic brain injury contributes to persistent microglial activation associated with upregulated *Lyz2* and shifted tryptophan metabolic phenotype. *Nutrients*, 2022, **14**(17): 3467
- [89] Wen L, You W, Wang H, *et al.* Polarization of microglia to the M2 phenotype in a peroxisome proliferator-activated receptor gamma-dependent manner attenuates axonal injury induced by traumatic brain injury in mice. *J Neurotrauma*, 2018, **35**(19): 2330-2340
- [90] Zhang Y, Liu J, Liu X, *et al.* Fecal microbiota transplantation-mediated ghrelin restoration improves neurological functions after traumatic brain injury: evidence from 16S rRNA sequencing and *in vivo* studies. *Mol Neurobiol*, 2024, **61**(2): 919-934
- [91] Du D, Tang W, Zhou C, *et al.* Fecal microbiota transplantation is a promising method to restore gut microbiota dysbiosis and relieve neurological deficits after traumatic brain injury. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, **2021**: 5816837
- [92] Opeyemi O M, Rogers M B, Firek B A, *et al.* Sustained dysbiosis and decreased fecal short-chain fatty acids after traumatic brain injury and impact on neurologic outcome. *J Neurotrauma*, 2021, **38**(18): 2610-2621
- [93] Rhee S H, Pothoulakis C, Mayer E A. Principles and clinical implications of the brain-gut-enteric microbiota axis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2009, **6**(5): 306-314
- [94] Kharrazian D. Traumatic brain injury and the effect on the brain-gut axis. *Altern Ther Health Med*, 2015, **21**(Suppl 3): 28-32
- [95] Muller P A, Schneeberger M, Matheis F, *et al.* Microbiota modulate sympathetic neurons *via* a gut-brain circuit. *Nature*, 2020, **583**(7816): 441-446
- [96] Patterson T T, Nicholson S, Wallace D, *et al.* Complex feed-forward and feedback mechanisms underlie the relationship between traumatic brain injury and the gut-microbiota-brain axis. *Shock*, 2019, **52**(3): 318-325
- [97] Mozaffarian D, Benjamin E J, Go A S, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 2015, **131**(4): e29-e322
- [98] Lees K R. Management of acute stroke. *Lancet Neurol*, 2002, **1**(1): 41-50
- [99] Bolte E E, Moorshead D, Aagaard K M. Maternal and early life exposures and their potential to influence development of the microbiome. *Genome Med*, 2022, **14**(1): 4
- [100] Carlson A L, Xia K, Azcarate-Peril M A, *et al.* Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biol Psychiatry*, 2018, **83**(2): 148-159
- [101] Tilg H, Zmora N, Adolph T E, *et al.* The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation. *Nat Rev Immunol*, 2020, **20**(1): 40-54
- [102] Gou W, Fu Y, Yue L, *et al.* Gut microbiota, inflammation, and molecular signatures of host response to infection. *J Genet Genomics*, 2021, **48**(9): 792-802
- [103] Spychala M S, Venna V R, Jandzinski M, *et al.* Age-related changes in the gut microbiota influence systemic inflammation and stroke outcome. *Ann Neurol*, 2018, **84**(1): 23-36
- [104] Crapser J, Ritzel R, Verma R, *et al.* Ischemic stroke induces gut permeability and enhances bacterial translocation leading to sepsis in aged mice. *Aging*, 2016, **8**(5): 1049-1063
- [105] Manwani B, Liu F, Scranton V, *et al.* Differential effects of aging and sex on stroke induced inflammation across the lifespan. *Exp Neurol*, 2013, **249**: 120-131
- [106] Fu K, Zhang D, Song Y, *et al.* Tibetan medicine qishiwei Zhenzhu pills can reduce cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating gut microbiota and inhibiting inflammation. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021, **2021**: 2251679
- [107] Chen Y, Liang J, Ouyang F, *et al.* Persistence of gut microbiota dysbiosis and chronic systemic inflammation after cerebral infarction in cynomolgus monkeys. *Front Neurol*, 2019, **10**: 661
- [108] Tang R, Yi J, Lu S, *et al.* Therapeutic effect of Buyang Huanwu Decoction on the gut microbiota and hippocampal metabolism in a rat model of cerebral ischemia. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, **12**: 873096
- [109] Lee J, d'Aigle J, Atadja L, *et al.* Gut microbiota-derived short-chain fatty acids promote poststroke recovery in aged mice. *Circ Res*, 2020, **127**(4): 453-465
- [110] Tang A T, Choi J P, Kotzin J J, *et al.* Endothelial TLR4 and the microbiome drive cerebral cavernous malformations. *Nature*, 2017, **545**(7654): 305-310
- [111] Benakis C, Brea D, Caballero S, *et al.* Commensal microbiota affects ischemic stroke outcome by regulating intestinal  $\gamma\delta$  T cells. *Nat Med*, 2016, **22**: 516-523

- [112] Lambertsen K L, Biber K, Finsen B. Inflammatory cytokines in experimental and human stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2012, **32**(9): 1677-1698
- [113] Wang H, Song W, Wu Q, *et al.* Fecal transplantation from db/db mice treated with sodium butyrate attenuates ischemic stroke injury. *Microbiol Spectr*, 2021, **9**(2): e0004221
- [114] Sun J, Wang F, Ling Z, *et al.* Clostridium butyricum attenuates cerebral ischemia/reperfusion injury in diabetic mice *via* modulation of gut microbiota. *Brain Res*, 2016, **1642**: 180-188
- [115] Su S H, Chen M, Wu Y F, *et al.* Fecal microbiota transplantation and short-chain fatty acids protected against cognitive dysfunction in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *CNS Neurosci Ther*, 2023, **29**(Suppl 1): 98-114
- [116] Li C, Zhu L, Dai Y, *et al.* Diet-induced high serum levels of trimethylamine-N-oxide enhance the cellular inflammatory response without exacerbating acute intracerebral hemorrhage injury in mice. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, **2022**: 1599747
- [117] Praveenraj S S, Sonali S, Anand N, *et al.* The role of a gut microbial-derived metabolite, trimethylamine N-oxide (TMAO), in neurological disorders. *Mol Neurobiol*, 2022, **59**(11): 6684-6700
- [118] Rexitadamu M, Li H, Jin H, *et al.* Serum levels of trimethylamine-N-oxide in patients with ischemic stroke. *Biosci Rep*, 2019, **39**(6): BSR20190515
- [119] Zhai Q, Wang X, Chen C, *et al.* Prognostic value of plasma trimethylamine N-oxide levels in patients with acute ischemic stroke. *Cell Mol Neurobiol*, 2019, **39**(8): 1201-1206
- [120] 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). *中华胃肠外科杂志*, 2022, **25**(9): 747-756
- National Institute of Hospital Administration N, Society of Parenteral and Enteral Nutrition C M A, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition Intestinal Microecology Cooperative Group. *Chin J Gastrointest Surg*, 2022, **25**(9): 747-756
- [121] Feng Y, Zhang D, Zhao Y, *et al.* Effect of intestinal microbiota transplantation on cerebral ischemia reperfusion injury in aged mice *via* inhibition of IL-17. *Neurogastroenterol Motil*, 2022, **34**(7): e14313
- [122] 马永慧, 王军. 肠道微生物样本库: 伦理考量和管理规范. *科技导报*, 2017, **35**(21): 37-42
- Ma Y H, Wang J. *Sci Technol Rev*, 2017, **35**(21): 37-42

## Basic and Clinical Research of Fecal Microbiota Transplantation in The Treatment of Central Nervous System Diseases\*

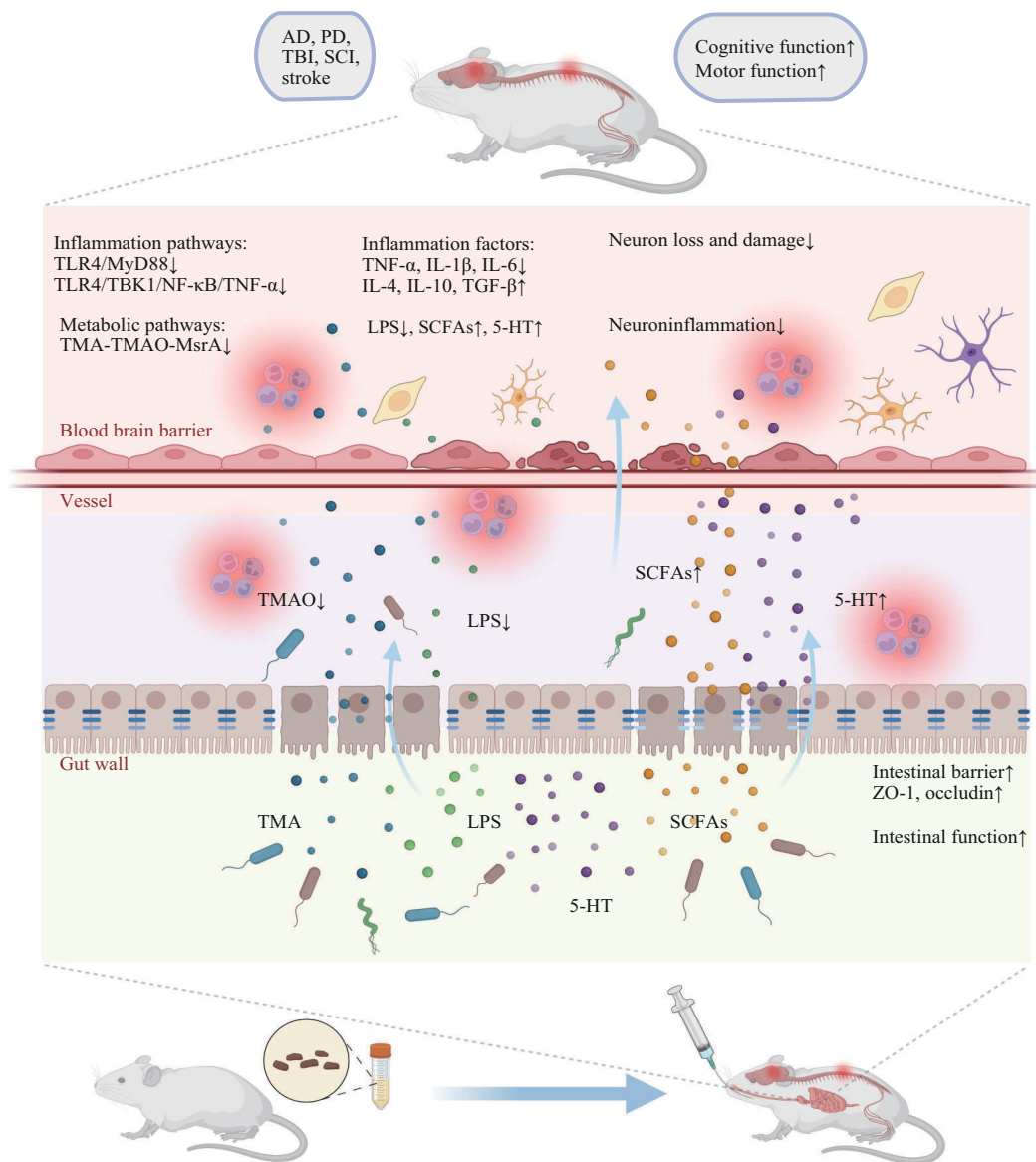
LI Hong-Ru<sup>1)\*\*</sup>, LEI Cai-Hong<sup>2)\*\*</sup>, LIU Shu-Wen<sup>1)</sup>, YANG Yuan<sup>1)</sup>, CHEN Hai-Xia<sup>1)</sup>, ZHANG Run<sup>2)</sup>, CUI Yin-Jie<sup>2)\*\*\*</sup>, LI Zhong-Zheng<sup>3)\*\*\*</sup>

<sup>1)</sup>Research Center of Experimental Acupuncture Science, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

<sup>2)</sup>School of Medical Technology, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China;

<sup>3)</sup>School of Acupuncture and Massage, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 301617, China)

### Graphical abstract



\* This work was supported by grants from The National Natural Science Foundation of China (82105019, 82174524).

\*\* These authors contributed equally to this work.

\*\*\* Corresponding author.

CUI Yin-Jie. Tel: 86-15502265098, E-mail: whylittlee@163.com

LI Zhong-Zheng. Tel: 86-13207660853, E-mail: lizhzh2008@163.com

Received: January 23, 2024 Accepted: April 18, 2024



**Abstract** As a microbial therapy method, fecal microbiota transplantation (FMT) has attracted the attention of researchers in recent years. As one of the most direct and effective methods to improve gut microbiota, FMT achieves therapeutic benefits by transplanting functional gut microbiota from healthy human feces into the intestines of patients to reconstruct new gut microbiota. FMT has been proven to be an effective treatment for gastrointestinal diseases such as *Clostridium difficile* infection, irritable bowel syndrome, and inflammatory bowel disease. In addition, the clinical and basic research of FMT outside the gastrointestinal system is also emerging. It is worth noting that there is bidirectional communication between the gut microbial community and the central nervous system (CNS) through the gut-brain axis. Some gut bacteria can synthesize and release neurotransmitters such as glutamate, gamma-aminobutyric acid (GABA) and dopamine. Imbalanced gut microbiota may interfere with the normal levels of these neurotransmitters, thereby affecting brain function. Gut microbiota can also produce metabolites that may cross the blood-brain barrier and affect CNS function. FMT may affect the occurrence and development of CNS and its related diseases by reshaping the gut microbiota of patients through a variety of pathways such as nerves, immunity, and metabolites. This article introduces the development of FMT and the research status of FMT in China, and reviews the basic and clinical research of FMT in neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, Parkinson's disease), neurotraumatic diseases (spinal cord injury, traumatic brain injury) and stroke from the characteristics of three types of nervous system diseases, the characteristics of intestinal flora, and the therapeutic effect and mechanism of fecal microbiota transplantation, summarize the common mechanism of fecal microbiota transplantation in the treatment of CNS diseases and the therapeutic targets. We found that the common mechanisms of FMT in the treatment of nervous system diseases may include the following 3 categories through summary and analysis. (1) Gut microbiota metabolites, such as SCFAs, TMAO and LPS. (2) Inflammatory factors and immune inflammatory pathways such as TLR-MyD88 and NF- $\kappa$ B. (3) Neurotransmitter 5-HT. In the process of reviewing the studies, we found the following problems. (1) In basic researches on the relationship between FMT and CNS diseases, there are relatively few studies involving the autonomic nervous system pathway. (2) Clinical trial studies have shown that FMT improves the severity of patients' symptoms and may be a promising treatment for a variety of neurological diseases. (3) The improvement of clinical efficacy is closely related to the choice of donor, especially emphasizing that FMT from healthy and young donors may be the key to the improvement of neurological diseases. However, there are common challenges in current research on FMT, such as the scientific and rigorous design of FMT clinical trials, including whether antibiotics are used before transplantation or different antibiotics are used, as well as different FMT processes, different donors, different functional analysis methods of gut microbiota, and the duration of FMT effect. Besides, the safety of FMT should be better elucidated, especially weighing the relationship between the therapeutic benefits and potential risks of FMT carefully. It is worth mentioning that the clinical development of FMT even exceeds its basic research. *Science* and *TIME* rated FMT as one of the top 10 breakthroughs in the field of biomedicine in 2013. FMT therapy has great potential in the treatment of nervous system diseases, is expected to open up a new situation in the medical field, and may become an innovative weapon in the medical field.

**Key words** fecal microbiota transplantation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, spinal cord injury, traumatic brain injury, stroke

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0029