

## 粪菌移植治疗中枢神经系统疾病的研究进展

彭康雯, 何怡婧, 靳令经

同济大学附属同济医院神经内科, 上海 200065

**摘 要:** 中枢神经系统疾病除了神经系统相关症状外, 常伴随胃肠道症状, 在不同疾病患者体内可观察到相应肠道菌群失调现象。肠道菌群及代谢产物可通过外周神经、免疫等途径参与中枢神经系统活动, 肠道菌群失调与阿尔兹海默病、帕金森病、肌萎缩性脊髓侧索硬化、多发性硬化等多种中枢神经系统疾病的发生发展密切相关, 有研究证明, 模型动物或患者在接受粪菌移植治疗后症状改善。该文就粪菌移植治疗中枢神经系统疾病中的研究进展进行综述。

**关键词:** 阿尔兹海默症; 帕金森病; 肌萎缩性脊髓侧索硬化; 多发性硬化; 粪菌移植

中图分类号: R741.05

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2020.06.016

## Research advances in fecal microbiota transplantation for the treatment of central nervous system disorders

PENG Kang-Wen, HE Yi-Jing, JIN Ling-Jing. Department of Neurology, Tongji Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200065, China

Corresponding author: JIN Ling-Jing, Email: lingjingjin@163.com

**Abstract:** Central nervous system (CNS) disorders usually have gastrointestinal dysfunction beyond CNS symptoms, and gut microbiota dysbiosis can be found in patients with various CNS diseases. Intestinal microbiota and its metabolic products can participate in the activity of the central nervous system through peripheral nerves and immune pathways. Gut microbiota dysbiosis is closely associated with the development and progression of several CNS diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis. It has been reported that model animals or patients benefit from fecal microbiota transplantation (FMT). This paper reviews the research progress in FMT for CNS diseases.

**Key words:** Alzheimer's disease; Parkinson's disease; amyotrophic lateral sclerosis; multiple sclerosis; fecal microbiota transplantation

据记载, 4 世纪东晋时期, 国人尝试粪菌移植来治疗严重腹泻或食物中毒; 16 世纪明朝时期, 《本草纲目》记录了粪菌移植可有效治疗严重呕吐、腹痛、腹泻、便秘等消化道疾病<sup>[1]</sup>。1958 年, 美国外科医生艾斯曼 (Eiseman) 对 4 例抗生素治疗无效的腹泻患者采用粪便悬液灌肠后病情改善显著<sup>[2]</sup>。2013 年首次报道了粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 治疗复发型艰难梭菌结肠炎的随机对照试验, 结果显示 FMT 治疗组的复发率显著低于抗生素组<sup>[3]</sup>。

粪菌菌群失调在中枢神经系统疾病的发生发

展中扮演了重要角色<sup>[4]</sup>, 在不同神经疾病中均有文献报道, 提示通过 FMT 重塑患者肠道菌群可能有助于改善病情。

### 1 肠道菌群与中枢神经系统疾病的关系

肠道是人体细菌定植最丰富的部位, 其组成主要可分为 4 大类: 拟杆菌、厚壁杆菌、放线菌和变形菌。肠道细菌代谢产物可被宿主细胞识别, 激活肠肌层神经, 通过迷走神经上行纤维与中枢建立联系<sup>[5]</sup>。对动物模型进行迷走神经切断术后, 乳酸杆菌的抗焦虑及抗抑郁作用消失<sup>[6]</sup>, 也验证了这一观点。肠道菌群还可调节外周单核细胞向大脑迁移,

基金项目: 国家自然科学基金 (81873779)

收稿日期: 2020-08-19; 修回日期: 2020-11-17

作者简介: 彭康雯 (1995-), 女, 医学学士, 主要从事帕金森病的研究。何怡婧 (1993-), 女, 医学学士, 主要从事运动障碍病的相关研究。

通信作者: 靳令经 (1975-), 男, 主任医师, 医学博士, 主要从事运动障碍性疾病、帕金森病的临床及基础研究。Email: lingjingjin@163.com。

激活小胶质细胞<sup>[7]</sup>,引发神经炎症反应。最近的研究发现,肠道菌群失调小鼠脑内小胶质细胞数量增加,形态异常(突触分支和棒状突起增多),成熟、活化和分化功能障碍,对细菌及病毒的免疫反应减弱<sup>[8]</sup>;随后将该类小鼠与正常小鼠共饲养后,小胶质细胞形态会随着肠道菌群的重塑而逆转。除了肠道菌群,细菌代谢产物,如短链脂肪酸水平也与中枢神经系统疾病息息相关,临床上观察到阿尔兹海默病<sup>[9]</sup>和帕金森病<sup>[10]</sup>患者肠道内短链脂肪酸含量降低。因此,健康且多样化的肠道菌群对正常中枢功能的维持至关重要。

2 粪菌移植在治疗中枢神经系统疾病中的应用

2.1 阿尔兹海默病

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是最常见的中枢神经退行性疾病,越来越多证据显示,肠道菌群紊乱会加剧肠道β-淀粉样蛋白沉积,引发外周神经性炎症反应,再途径肠脑轴进入中枢致病<sup>[11]</sup>。此外,在AD小鼠模型<sup>[12]</sup>及患者<sup>[13]</sup>中观察到肠道菌群紊乱(表1)会增加肠壁通透性,破坏血脑屏障,引发中枢炎症反应,加剧β-淀粉样蛋白在脑内聚积。

表1 AD患者肠道菌群变化

菌种生物分类	增高	下降
门水平	放线菌 <sup>[14]</sup>	拟杆菌 <sup>[14]</sup>
纲水平	放线菌、杆菌 <sup>[14]</sup>	Negativicutes、拟杆菌 <sup>[14]</sup>
目水平	乳酸菌 <sup>[14]</sup>	拟杆菌、Selenomonadales菌 <sup>[14]</sup>
科水平	疣微菌、肠球菌、乳酸杆菌 <sup>[14]</sup>	毛螺菌、拟杆菌和韦荣氏菌、双歧杆菌 <sup>[14]</sup>
属水平	阿克曼菌、多雷亚菌、双歧杆菌、链球菌、不动杆菌和blautia菌 <sup>[15]</sup>	Parabacteroides、Alistipes、拟杆菌类、Alloprevotella、嗜血杆菌、Paraprevotella、琥珀弧菌属、萨特氏菌属、普氏菌属、巴氏菌属、Butyrivibrio、梭菌、双歧杆菌 <sup>[15]</sup>

目前已有研究显示,对该病模型动物进行粪菌移植后,行为学及相关生物分子学都发生了变化。将野生型小鼠粪便悬液通过灌胃方式分别移植到抗生素预处理的APPswe/PS1ΔE9转基因小鼠<sup>[16]</sup>和APP/PS1转基因无菌小鼠<sup>[17]</sup>体内,水迷宫实验数据显示移植后小鼠学习和记忆能力均改善;病理学结果显示移植后Aβ积累、突触功能障碍和神经炎症均较前改善<sup>[16]</sup>。也有学者将抗快速老化小鼠亚系1(SAMR1)小鼠的粪便移植入经过抗生素预处理后的类无菌正常小鼠体内,根据移植前后水迷宫结果对比发现,移植后小鼠的学习及认知功能改善<sup>[18]</sup>。此外,研究者将阿尔兹海默病患者的粪便样本通过灌胃移植给无菌性C57BL/6N小鼠后,发现该小鼠在目标定位实验中表现出明显的认知能力下降<sup>[19]</sup>。近期我国研究团队发现,甘露寡

糖二酸(甘露特钠, GV-971)可通过调节AD模型动物及患者肠道菌群组成,减少外周苯丙氨酸和异亮氨酸产生,从而降低脑内外周免疫细胞浸润及神经炎症激活反应,改善认知功能<sup>[20-21]</sup>,为治疗AD提供了新思路。

迄今为止,还未有粪菌移植治疗AD的临床报道。

2.2 帕金森病

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二常见的神经退行性疾病,该疾病的非运动症状大多与胃肠道功能紊乱相关,如吞咽困难、便秘、体重下降,且常发生在运动症状之前。许多证据表明,PD病理表现、临床症状与肠道菌群失调(表2)及其代谢产物变化密切相关,研究显示肠道菌群组成一旦发生紊乱,肠道微环境会向促炎状态转变,从而对肠道和大脑产生有害影响<sup>[22]</sup>。

表2 PD患者肠道菌群变化

菌种生物分类	增高	下降
门水平	疣微菌、变形杆菌 <sup>[23]</sup>	厚壁菌、软壁菌、广古菌 <sup>[23]</sup>
科水平	疣微菌、变形杆菌、肠杆菌、Christensenella、红椿菌、双歧杆菌、Parabacteroides 紫单胞菌、Clostridialesvadin BB60组、理研菌、乳杆菌、Turicibacteraceae <sup>[23]</sup>	毛螺菌、乳杆菌 <sup>[23]</sup>
属水平	Akkermansia、颤螺旋菌、Butyrivibrio、双歧杆菌、Parabacteroides、 Christensenellaceae R-7组、疣微菌 UCG、Alistipes、克雷伯菌 <sup>[23]</sup>	罗斯氏菌、瘤胃球菌、 粪杆菌、普雷沃菌 <sup>[23]</sup>
种水平		梭菌 <sup>[24]</sup>

研究报道,将 PD 患者粪便悬液灌胃移植入  $\alpha$ -突触核蛋白过表达无菌小鼠体内,移植后小鼠运动症状恶化,粪便排出量及含水量下降,小胶质细胞直径增大<sup>[25]</sup>。另一项研究将野生型小鼠粪便悬液灌胃移植至 PD 模型小鼠体内,移植后运动症状减轻,病理学结果显示多巴胺神经元丢失减少,神经炎症程度减轻<sup>[26]</sup>。

2019 年南京医科大学附属淮安第一医院<sup>[27]</sup>对 1 例病程 6 年的 PD 患者进行了 FMT 治疗,移植后第 4 周非运动症状及运动症状均有改善,第 8 周时效果达高峰,但在第 12 周时疗效出现减退。另有研究报道 1 例病程 7 年的 PD 患者在接受 FMT 治疗后,第 1 周观察到非运动症状及运动症状改善,UPDRS II、UPDRS III、生活质量评分(PAC-QOL 评分)、Wexner 便秘评分均较前下降,但 3 个月时以上评分均有上升<sup>[28]</sup>。这些研究结果提示,FMT 可能具有时效性,FMT 治疗 PD 最佳临床疗效所对应的移植周期尚不明确。

粪菌移植在 PD 动物模型上的干预效果显著,但有待高质量临床研究进一步评价其作用。

### 2.3 肌萎缩性脊髓侧索硬化

肌萎缩性脊髓侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种发展较快的中枢神经退行性疾病,以运动皮质和脊髓前角运动神经元渐进性死亡为病理特征<sup>[29]</sup>。该病总体生存率为 2~4 年,至今无有效的治愈方法。临床数据显示,ALS 患者肠道菌群组成异常(表 3),促炎细菌增加,抗炎细菌下降;肠道、血脑屏障和血脊髓屏障的渗透性升高,肠道细菌产生的炎性物质由肠道吸收入血,透过血脑屏障进入中枢,从而加剧中枢神经系统炎症<sup>[30]</sup>。

表 3 ALS 患者肠道菌群变化

菌种生物分类	增高	下降
门水平	厚壁菌 <sup>[31]</sup>	拟杆菌 <sup>[31]</sup>
科水平	大肠杆菌 <sup>[32]</sup>	毛螺菌 <sup>[32]</sup>
属水平	Dorea 菌 <sup>[32, 33]</sup>	颤杆菌、Anaerostipes、毛螺菌、粪杆菌、拟杆菌 <sup>[32, 33]</sup>

研究发现 ALS 模型小鼠进行丁酸盐补充后,小鼠肠道菌群较前正常,同时中枢和外周症状都得到了改善,生存时间延长<sup>[34]</sup>。ALS 转基因小鼠进行抗菌处理后再补充 Akkermansia muciniphila 菌株后,运动功能较前改善,粪便含水量增加,生存时间延长<sup>[35]</sup>。

2019 年 3 月意大利国家移植中心和高级健康委员会批准了一项 FMT 治疗 ALS 的多中心随机双盲临床试验(NCT0376632)<sup>[36]</sup>。以肠道菌群或相关代谢产物为干预靶点,可能有助于延缓疾病进展,但有待于临床研究结果证实。

### 2.4 多发性硬化

多发性硬化(multiple Sclerosis, MS)是一种慢性自身免疫性疾病,可导致进行性不可逆性神经功能障碍。患者往往伴发慢性便秘或大便失禁,发生概率在 60%~70% 之间<sup>[37]</sup>。相关数据显示 MS 患者肠道菌群紊乱(表 4),肠壁渗透性和全身炎症信号加剧,有学者提出肠道菌群可通过免疫介导来参与 MS 病理过程<sup>[38]</sup>。然而,尽管在 MS 患者中观察到这些现象,但肠道菌群失调是如何影响该疾病的发生发展,仍未阐明。

表 4 MS 患者肠道菌群变化

菌种生物分类	增高	下降
门水平	厚壁菌、广古菌、疣微菌 <sup>[39]</sup>	
目水平		梭菌 <sup>[40]</sup>
科水平	氨基酸球菌、优杆菌、脱硫弧菌、放线菌、草酸杆菌、棒状杆菌 <sup>[39-41]</sup>	疣微菌、毛螺菌 <sup>[39-41]</sup>
属水平	甲烷短杆菌、Akkermansia 菌、脱硫弧菌、普雷沃氏菌、Christensenella <sup>[39-41]</sup>	Butyrivibrio 菌、拟杆菌、梭菌、瘤胃菌 <sup>[39-41]</sup>

将 MS 患者的粪便悬液移植到无菌小鼠体内,发现小鼠自身免疫性脑脊髓炎症状明显,Treg 细胞分化受到抑制。近期,Berer 等<sup>[42]</sup>比较了 34 对同卵双生双胞胎(其中 1 个明确诊断为 MS,但孪生者未患)的肠道菌群,发现 MS 患者 Akkermansia 菌种丰度升高;并选取其中 5 对同卵双生的粪便,移植至实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠体内,结果显示接受 MS 患者粪菌的小鼠发展为自身免疫性脑脊髓炎概率更高。

2011 年澳大利亚研究团队报道称 3 位 MS 患者在接受 FMT 治疗后取得了良好效果,可有效改善临床症状,延缓疾病发展<sup>[43]</sup>,亦有新的临床研究正在开展<sup>[44]</sup>。MS 的发生受遗传和环境因素影响,肠道菌群是影响 MS 发生发展的环境危险因素之一,FMT 可能成为治疗 MS 的有效手段。

### 3 展望

FMT 可能成为治疗中枢神经系统疾病的新手段,然而,现有临床研究的证据级别严重不足。其

次,移植供体的选择、移植样本的标准化处理、疗效周期,以及起效时间等均有待研究。另外,不同神经系统疾病的肠道菌群异常特征不同,是否存在疾病特异性个体化移植方案等亦需进一步阐明。

### 参 考 文 献

- [1] Zhang FM, Luo WS, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1755-1756.
- [2] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. *Surgery*, 1958, 44(5): 854-859.
- [3] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5): 407-415.
- [4] Vuotto C, Battistini L, Caltagirone C, et al. Gut microbiota and disorders of the central nervous system [J]. *Neuroscientist*, 2020, 26(5/6): 487-502.
- [5] Kim S, Kwon SH, Kam TI, et al. Transneuronal propagation of pathologic  $\alpha$ -synuclein from the gut to the brain models Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2019, 103(4): 627-641. e7.
- [6] Bravo JA, Forsythe P, Chew MV, et al. Ingestion of *Lactobacillus* strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(38): 16050-16055.
- [7] Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS [J]. *Nat Neurosci*, 2015, 18(7): 965-977.
- [8] Savage JC, Carrier M, Tremblay Mè. Morphology of microglia across contexts of health and disease [J]. *Methods Mol Biol*, 2019, 2034: 13-26.
- [9] Zhang L, Wang Y, Xiayu X, et al. Altered gut microbiota in a mouse model of Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 60(4): 1241-1257.
- [10] Unger MM, Spiegel J, Dillmann KU, et al. Short chain fatty acids and gut microbiota differ between patients with Parkinson's disease and age-matched controls [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 32: 66-72.
- [11] Mancuso C, Santangelo R. Alzheimer's disease and gut microbiota modifications: the long way between preclinical studies and clinical evidence [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 129: 329-336.
- [12] Harach T, Marungruang N, Duthilleul N, et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota [J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 41802.
- [13] Vogt NM, Kerby RL, Dill-Mcfarland KA, et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 13537.
- [14] Zhuang ZQ, Shen LL, Li WW, et al. Gut microbiota is altered in patients with Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(4): 1337-1346.
- [15] Li BY, He YX, Ma JF, et al. Mild cognitive impairment has similar alterations as Alzheimer's disease in gut microbiota [J]. *Alzheimers Dement*, 2019, 15(10): 1357-1366.
- [16] Sun J, Xu JX, Ling Y, et al. Fecal microbiota transplantation alleviated Alzheimer's disease-like pathogenesis in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Transl Psychiatry*, 2019, 9(1): 189.
- [17] Jiang CM, Li GN, Huang PR, et al. The gut microbiota and Alzheimer's disease [J]. *J Alzheimers Dis*, 2017, 58(1): 1-15.
- [18] Zhan GF, Yang N, Li S, et al. Abnormal gut microbiota composition contributes to cognitive dysfunction in SAMP8 mice [J]. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(6): 1257-1267.
- [19] Fujii Y, Nguyen TTT, Fujimura Y, et al. Fecal metabolite of a gnotobiotic mouse transplanted with gut microbiota from a patient with Alzheimer's disease [J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2019, 83(11): 2144-2152.
- [20] Wang XY, Sun GQ, Feng T, et al. Sodium oligomannate therapeutically remodels gut microbiota and suppresses gut bacterial amino acids-shaped neuroinflammation to inhibit Alzheimer's disease progression [J]. *Cell Res*, 2019, 29(10): 787-803.
- [21] Xiao SF. A 36-week multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 3 clinical trial of sodium oligomannate for mild-to-moderate Alzheimer disease [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019, 33(6): 403.
- [22] Perez-Pardo P, Dodiya HB, Engen PA, et al. Role of TLR4 in the gut-brain axis in Parkinson's disease: a translational study from men to mice [J]. *Gut*, 2019, 68(5): 829-843.
- [23] Barichella M, Severgnini M, Cilia R, et al. Unraveling gut microbiota in Parkinson's disease and atypical parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2019, 34(3): 396-405.
- [24] Hasegawa S, Goto S, Tsuji H, et al. Intestinal dysbiosis and lowered serum lipopolysaccharide-binding protein in Parkinson's disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0142164.
- [25] Sampson TR, Debelius JW, Thron T, et al. Gut microbiota regulate motor deficits and neuroinflammation in a model of Parkinson's disease [J]. *Cell*, 2016, 167(6): 1469-1480. e12.

- [ 26 ] Sun MF , Zhu YL , Zhou ZL , 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 [ J ] . Brain Behav Immun , 2018 , 70 : 48-60 .
- [ 27 ] 薛刘军 , 欧洲 , 王丽君 , 等 . 粪菌移植替代多巴胺能药物治疗帕金森病案例分析 [ J ] . 临床神经病学杂志 , 2019 , 32 ( 5 ) : 329-332 .
- [ 28 ] Huang HL , Xu HM , Luo QL , et al . Fecal microbiota transplantation to treat Parkinson ' s disease with constipation : a case report [ J ] . Medicine ( Baltimore ) , 2019 , 98 ( 26 ) : e16163 .
- [ 29 ] Strong MJ , Abrahams S , Goldstein LH , et al . Amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder ( ALS-FTSD ) : revised diagnostic criteria [ J ] . Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener , 2017 , 18 ( 3 / 4 ) : 153-174 .
- [ 30 ] Batavljic D , Milosevic M , Radenovic L , et al . Novel molecular biomarkers at the blood-brain barrier in ALS [ J ] . Biomed Res Int , 2014 , 2014 : 907545 .
- [ 31 ] Zhai CD , Zheng JJ , An BC , et al . Intestinal microbiota composition in patients with amyotrophic lateral sclerosis : establishment of bacterial and archaeal communities analyses [ J ] . Chin Med J ( Engl ) , 2019 , 132 ( 15 ) : 1815-1822 .
- [ 32 ] Fang X , Wang X , Yang SG , et al . Evaluation of the microbial diversity in amyotrophic lateral sclerosis using high-throughput sequencing [ J ] . Front Microbiol , 2016 , 7 : 1479 .
- [ 33 ] Rowin J , Xia YL , Jung B , et al . Gut inflammation and dysbiosis in human motor neuron disease [ J ] . Physiol Rep , 2017 , 5 ( 18 ) : e13443 .
- [ 34 ] Blacher E , Bashiardes S , Shapiro H , et al . Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice [ J ] . Nature , 2019 , 572 ( 7770 ) : 474-480 .
- [ 35 ] Gotkine M , Kviatkovsky D , Elinav E . Amyotrophic lateral sclerosis and intestinal microbiota-toward establishing cause and effect [ J ] . Gut Microbes , 2020 , 11 ( 6 ) : 1833-1841 .
- [ 36 ] Mandrioli J , Amedei A , Cammarota G , et al . FETR-ALS study protocol : a randomized clinical trial of fecal microbiota transplantation in amyotrophic lateral sclerosis [ J ] . Front Neurol , 2019 , 10 : 1021 .
- [ 37 ] Wiesel PH , Norton C , Glickman S , et al . Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis [ J ] . Eur J Gastroenterol Hepatol , 2001 , 13 ( 4 ) : 441-448 .
- [ 38 ] Buscarinu MC , Romano S , Mechelli R , et al . Intestinal permeability in relapsing-remitting multiple sclerosis [ J ] . Neurotherapeutics , 2018 , 15 ( 1 ) : 68-74 .
- [ 39 ] Kozhieva M , Naumova N , Alikina T , et al . Primary progressive multiple sclerosis in a Russian cohort : relationship with gut bacterial diversity [ J ] . BMC Microbiol , 2019 , 19 ( 1 ) : 309 .
- [ 40 ] Chen J , Chia N , Kalari KR , et al . Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls [ J ] . Sci Rep , 2016 , 6 : 28484 .
- [ 41 ] Tremlett H , Fadrosch DW , Faruqi AA , et al . Gut microbiota in early pediatric multiple sclerosis : a case-control study [ J ] . Eur J Neurol , 2016 , 23 ( 8 ) : 1308-1321 .
- [ 42 ] Berer K , Gerdes LA , Cekanaviciute E , et al . Gut microbiota from multiple sclerosis patients enables spontaneous autoimmune encephalomyelitis in mice [ J ] . Proc Natl Acad Sci U S A , 2017 , 114 ( 40 ) : 10719-10724 .
- [ 43 ] Borody T , Leis S , Campbell J , et al . Fecal microbiota transplantation ( FMT ) in multiple sclerosis ( MS ) [ J ] . Am J Gastroenterol , 2011 , 106 : S352 .
- [ 44 ] Makkawi S , Camara-Lemarroy C , Metz L . Fecal microbiota transplantation associated with 10 years of stability in a patient with SPMS [ J ] . Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm , 2018 , 5 ( 4 ) : e459 .