

ICS **.*.***.**
C**



团体标准

T/CACM ****-20**

中药临床试验中粪便菌群生物样本的采集、保 藏和转运操作规范

Standards for collection, preservation and transportation of fecal microbial samples
in clinical trials of TCM
(文件类型：公示稿)

20**-**-**发布

20**-**-**实施

中华中医药学会发布

目次

前言.....	错误!未定义书签。
引言.....	4
1 范围.....	5
2 规范性引用文件.....	5
3 术语和定义.....	5
4 操作规范.....	6
4.1 粪便菌群生物样本采集前的信息处理.....	6
4.2 粪便菌群生物样本的采集.....	7
4.3 粪便菌群生物样本的保藏.....	8
4.4 粪便菌群生物样本的转运.....	9
附录 A.....	11
附录 B.....	12
附录 C.....	13
附录 D.....	14
参考文献.....	15

前 言

本标准按照GB/T1.1—2020《标准化工作导则第1部分：标准化文件的结构和起草规则》规定的规则起草。

本标准由北京中医药大学东直门医院提出。

本标准由中华中医药学会归口。

本标准起草单位：北京中医药大学东直门医院、中国医学科学院药用植物研究所、中国中医科学院广安门医院、广州中医药大学第一附属医院、北京中医药大学房山医院、北京量化健康科技有限公司、中国科学院微生物研究所、解放军总医院第七医学中心。

本标准主要起草人：吴圣贤、吴崇明、杜紫薇、连凤梅、吴辉、张新荣、杨文利、赵柏闻、段云峰、潘元明、刘伟敬、吴爱明。

引 言

中药临床试验中开展肠道菌群的研究,是探索中药药理机制的重要方法,而粪便菌群生物样本是主要的研究对象^[1-3]。肠道菌群作为人体最庞大、最复杂的微生态系统^[4-5],对宿主的生长发育和疾病的发生发展有着深远的影响^[6-8],是药物与宿主之间相互作用的桥梁^[9-10]。一方面,肠道菌群能够将药物分子代谢转化成更易吸收或者生物活性更高或更低的产物分子,提高或降低药物的体内功效^[11];另一方面,药物也能够调整肠道菌群的结构,改变有益菌和有害菌的组成和比例,进而通过菌群自身与宿主的相互作用对人体疾病发挥治疗作用^[12]。粪便菌群与肠道菌群具有显著的相关性,因在临床实际操作中无法直接获取受试者的肠道样本,目前粪便菌群已成为模拟肠道菌群最合适的生物样本。粪便菌群是一个活的生态群,其组成易受用药情况以及样本离体后的环境和时间的改变而发生变化^[13]。

中药临床试验中粪便菌群生物样本的留存与化学药品临床试验相比有较大的差异。中药剂型多样、成分复杂、药量较大,其粪便中药物成分的残留显著高于一般化学药品,且口服作为中药临床试验的主要给药途径,对粪便菌群有着更为直接的影响,易对粪便菌群结构和代谢物的检测造成不利影响。高质量的样本是准确全面研究中药具有多途径、多靶点复合作用的重要保障,故相对于其他试验而言,中药临床试验中对于粪便菌群生物样本的获取,有着更为严格的要求。因此结合中医药临床试验的特点,提出粪便菌群生物样本采集、保藏和转运的操作规范,有助于获取统一标准、高质量的粪便菌群生物样本,从而使粪便菌群分析结果尽可能接近人体的真实情况,确保临床药理学试验结果的真实性和可靠性^[14]。

中药临床试验中粪便菌群生物样本的采集、保藏和转运操作规范

1 范围

本标准提供了中药临床试验中粪便菌群生物样本的采集、保藏和转运操作的指导。

本标准适用于中药临床试验中采集、保藏和转运粪便菌群生物样本的操作，供申办者、合同研究组织、研究者借鉴与参考。

2 规范性引用文件

下列文件对于本《标准》的研制是必不可少的。凡是注明日期的引用文件，仅在所注日期的版本内适用于本《标准》。凡是不注日期的引用文件，其最新版本（包括所有的修改版）适用于本《标准》。

GB/T 20000.1-2014 标准化工作指南第1部分：标准化和相关活动的通用术语

GB/T 20348-2006 中医基础理论术语

GB/T 37864-2019 生物样本库质量和能力通用要求

WS 233-2002 微生物和生物医学实验室生物安全通用准则

WHO/CDS/CSR/LYO/2005.22 感染性物质运输规章指导

3 术语和定义

下列术语和定义适用于本标准。

3.1 中药 Traditional Chinese medicine

指在中医理论指导下应用的药物。包括中药材、中药饮片和中成药等。

3.2 药物临床试验 Drug clinical trials

指任何在人体(病人或健康志愿者)进行药物的系统性研究，以证实或揭示试验药物的作用、不良反应和/或试验药物的吸收、分布、代谢和排泄，目的是确定试验药物的疗效与安全性。

3.3 粪便菌群 Fecal microbiota

指粪便中各种微生物的总称，反映了肠道，特别是结肠菌群的组成情况，临床研究中常用于模拟肠道菌群的结构。

3.4 样本 Sample

指在特定时间从参与者中采集的器官、组织、分泌物及排泄物等标本。

3.5 标准操作规程 Standard operating procedure

指为有效的实施和完成某一临床试验中每项工作所拟定的标准和详细的书面规程。

3.6 质量控制 Quality control

指为使样本达到标准所采取的操作技术和活动。

3.7 样本采集 Sample collection

指遵循一定的操作规则，从患者体内采集一小部分血液、排泄物、分泌物、呕吐物、体液和脱落细胞等样本用于检验的过程。

3.8 样本编码 Sample coding

指根据编码规则对样本进行编号的过程。

3.9 生物样本库 Biobank

指接收、贮存、处理及分发样本的实体。样本库包含其地理位置以及与其运营相关的所有活动。

3.10 转运 Transport

指标本由采样地点运送到检验地点的过程，分为内部转运（如使用人工或气动传输等内部送样方式）和外部转运（如使用汽车、飞机或火车等外部送样方式）。

3.11 转运容器 Transport container

指用于放置转运送检标本或培养基的容器。当采样装置具备密闭功能，且能有效保护样本不被污染时，可作为转运容器。

3.12 肠道菌群 Gut microbiota

指动物和人体肠道内存在的数量庞大的微生物群体，组成包括细菌、古菌、真核细胞微生物（如真菌）、病毒和原生动物等。

3.13 粪便样本保存液 Fecal sample preservation solution

指菌群生物样本常温保存液，其所含成分能够在常温条件下维持粪便样本中微生物结构组成的稳定，从而方便粪便菌群生物样本的采集、保藏和转运。

4 操作规范

4.1 粪便菌群生物样本采集前的信息处理

4.1.1 受试者基本情况

结合中药临床试验的数据采集需求，在样本采集前仔细询问并记录临床试验的相关信息，包括项目编号、项目名称、研究单位、受试者识别号等；受试者的基本个人信息，包括姓名、性别、出生日期、民族、身高、体重、BMI、职业、居住地等；医疗相关信息，包括既往史、手术史、个人史、婚育史、家族遗传病史；传染病相关信息，包括传染病史、疫区接触史等。

4.1.2 中药使用情况

仔细询问并记录中药的生产信息和使用情况，包括试验药物的生产企业、生产批次、生产日期、保藏方式和炮制方法等；使用中药治疗的病证；具体的中药名称、剂型、剂量；给药的途径、时间、频次；既往中药的过敏史和不良反应等。

4.1.3 抗生素使用情况

仔细询问并记录受试者在中药临床试验期间抗生素的使用情况，包括使用的原因，抗生素的品种，剂型剂量，用药方式，强度和频次，开始时间和最后一次用药时间等信息。

4.1.4 胃肠道不适情况

仔细询问并记录受试者在中药临床试验期间是否出现胃肠道不适的症状，包括恶心、呕吐、胃胀、反酸、腹痛、腹泻、便秘、便血等，明确诱发的原因，具体的症状表现，发生的频次和强度，具体诊治过程，相关理化检查，用药治疗措施，及开始和结束时间等信息。

4.1.5 其他影响因素情况

试验期间的合并用药情况，特别是胃肠道病史的用药情况，应明确是否使用微生态制剂，服用药物的种类成份、剂型剂量、时间和频次；饮食习惯情况，应明确区分荤素食主义者，使用益生菌/益生元相关食物补充剂的种类成份，记录饮食偏好的种类，烟酒史的时长及频次；运动习惯的情况，应明确区分专业从事运动人员，记录运动的强度、时长和频次；精神状态的情况，应明确区分有精神疾病患者，记录情绪抑郁或应激的表现情况、时长和频次；建议详细记录采集样本前一天的以上情况。

4.1.6 试验期间的粪便情况

粪便情况应在中药临床试验期间，受试者排便后及实际样本采集前及时记录分析，包括排便习惯的时间、周期、频次，是否需要辅助通便及具体使用方式；排便时的反应、伴随症状；粪便的形状、气味、颜色、残渣；必要时可结合虚实、寒热、气血、津液、脏腑定位等信息，进行粪便的中医辨证分析。

中药临床试验中粪便菌群生物样本的采集前信息处理操作要点可见附录A。

4.2 粪便菌群生物样本的采集

4.2.1 采集时间

口服是中药临床试验中最常规的给药途径，其粪便菌群生物样本的采集应在每日首次用药之前执行，推荐晨起排泄时收集，并形成相对固定的排便习惯，以便后续进行多次同时段采集操作。如未能在规定时间采集，作为补救方案，应在服药后2小时以内采集粪便菌群生物样本；若出现急性腹泻、便秘等特殊情况，应在服药8小时后至下一次服药前进行临时补救采集。

进行口服以外的途径给药，如静脉、肌注等未直接经胃肠道途径的给药，于治疗期间随时采样即可；如纳肛、灌肠等直接经肠道途径的给药，应每日首次治疗前采集，特殊情况下应于给药12小时后至下一次治疗前的时间段中补救采集，不应治疗后立即或过早的采集。

如有特殊的研究目的，在最大化减少中药残留的情况下，其粪便菌群生物样本的采集时间可以根据试验的需要有所调整。如有使用抗菌药物，应在使用前采集。

采集频次依据具体的中药临床试验的需求确定，宜治疗前及每一个治疗周期至少采集一次，并于每个治疗周期结束前2天内完成。

4.2.2 采集地点

粪便菌群生物样本的采集可以在医院内，在项目执行人的指导下完成，也可以在经过操作指导后，由受试者在家中完成。推荐在医院内，在项目执行人指导下完成。

4.2.3 采集方法

首次采集前应向受试者充分告知粪便菌群生物样本采集的具体操作方法及要点：

- 1) 粪便菌群生物样本应便后立即采集。
 - 2) 取样前，为避免尿液污染，应先排尽尿液。
 - 3) 将粪便排入干燥清洁的便盆进行采集，宜避免使用坐式或蹲式马桶。
 - 4) 采集过程应用无菌粪便收集器或者其他已灭菌的器皿收集粪便后，用无菌的勺子取样。粪便收集器中不应有消毒剂和污水。宜避免使用含有微量金属的容器收集。
 - 5) 对排泄出来的粪便参考布里斯托大便分类法进行分级，宜采集软硬度居中的3-4级粪便，特殊情况可采集性状较硬的1-2级粪便，应避免采集性状较稀的5-7级粪便，尤其7级水样便若非特殊研究目的需要，常规不应采集。
 - 6) 应取排泄出来的中后段的粪便，且采集粪便中部内侧的样本，为防止粪便表层的微生物种类发生变化而带来的不利影响，不应取粪便表层的样本。
 - 7) 样本采集量大约为1-2克。如研究需要的样本采集量较大，应同时段多次分装采集。
- 推荐使用专用的粪便菌群生物样本采集套装进行样本采集。如条件允许，推荐对样本进行重复多次取样，以降低由方法学带来的相对误差。

4.2.4 采集后的样本处理

样本采集完成后应记录样本基本信息，主要包括：样本编号、样本类型、采样量、样本性状等；并对整个采集过程进行记录，包括知情同意书、临床问卷以及容器编号、采集地点、采集方法、采集时间、及各个步骤的人员信息等。推荐采用电子信息管理系统进行样本相关信息的记录。

具有潜在传染性疾病的粪便菌群生物样本采集，应依照国家《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》的相关规定进行，必须做好相应级别生物安全水平的个体防护下，严格遵循操作规范，使用特定的采集容器进行采集。

中药临床试验中粪便菌群生物样本的采集操作要点可见附录B。

4.3 粪便菌群生物样本的保藏

4.3.1 保藏方式

中药成分复杂，直接或间接作用于菌群微生物，应采用样本液氮快速冷冻保藏方法。即粪便菌群生物样本采集后立即放入液氮中快速冷冻，之后转移至-80℃冰箱进行长期保存。当不能立即速冻时，应在样本采集后半小时内将样本冻存于-80℃冰箱。

对于采集自临床患者或边远地区的粪便菌群生物样本，如果缺乏低温保存条件，应采用稳定保存的方法，需使用防腐剂，如无水乙醇、EDTA缓冲液或商业可用的试剂等，并应在

2日内交至临床研究者，进行统一的冷冻保藏。推荐使用商业化的粪便菌群生物样本保存液保藏。

当中药临床试验中样本存在使用商业保存液时，应将整个试验中全部样本使用同一公司生产的产品，并添加等分、足量的商业保存液，其保存液的用量应能覆盖整个样本，以确保全部样本的处理条件一致。不同公司间的产品不可混用。保存液使用前及添加样本后均应振荡均匀。

4.3.2 保藏期间的样本管理

样本保藏后，应记录样本的保藏信息，包括样本编号、保藏方式、存储位置等。推荐通过生物样本库数据化的管理系统，使用专一性和统一格式的代码对样本进行处理、分类和保藏。

样本在冷冻保存期间不应反复冻融。保藏期间应严格按照标准操作流程定期抽样检查样本，以保证样本保藏的质量，并详细记录样本的冻融、报损情况，及时更新样本的存量和存放位置。

样本的冻存保藏时间宜尽可能短，建议不超过半年。如存在特殊情况且保藏条件稳定可延至1年。如保藏条件不稳定，建议在样本出现首次冻融后即送检。

具有潜在传染性疾病的粪便菌群生物样本，应依照国家《生物样本库质量和能力通用要求》中传染病样本的操作规范进行，填写完善相关信息及样本标识，使用特定的保藏方式及位置。

中药临床试验中粪便菌群生物样本的保藏操作要点可见附录C。

4.4 粪便菌群生物样本的转运

4.4.1 转运方式

明确需要转运的粪便菌群生物样本，核对并填写送样信息表中样本标号、转运数量、项目名称、中药信息等资料。对需要转运的样本进行包装（三层包装），对于存在潜在传染性的样本应按照WHO《感染性物质运输规章指导》最高级别的要求进行包装，并完整填写包装的标识信息。

评估气候、季节、运输方式、时间和距离等因素对温度的影响，应选择无污染、密封性良好的低温运输盒进行转运。在内部短距离转运时可制作简易冰盒，在较厚的泡沫盒中放入足量的干冰，并用冰袋填充空隙，以进行临时转运。在温度较高、转运条件较差时，应选用专用的医学样本转运箱。

推荐样本在干冰保存条件下进行转运，时间应在24h内完成。当条件不允许时，样本应置于稳定液中进行转运。

如采取快递形式运送样本，应选择具有医学生物样本转运资质的公司。运输公司应具备冷链运输能力，能保证样本全程低温运输，并同时配置相应温度监控系统，能实施全面监控，为样本运输建立全程、安全、有效的转运机制。

4.4.2 转运期间的样本管理

样本转运前，转出方、运输方和转入方应共同明确具体的转运操作事宜，包括交接时间、转运时长、运输路线、运输工具、目的地、运送人员等，并依据生物样本转运相关的国内、国际法律法规的规定，必须备好相应的文件和说明。

样本转出交接时应确保样本的包装完好；包装的标识规范，样本信息与交接单注明信息一致，核对无误后在交接记录单签字确认。

样本转运时可借用物流公司提供的信息跟踪系统对样本的运输全过程进行定位追踪管理。

样本转入接收时应确定样本的包装完整，样本无破损，样本标识及送样信息表齐全，在对样本数量、样本状态确认无误后，填写样本接收信息表。

样本转运完成后应详细记录粪便菌群生物样本的转运过程，包括转运的样本编号、数量，运输的方式、工具、时间、地点，及各个步骤的人员信息等，并保留存档送样信息表、样本接收信息表、快递单等文件。

转运具有潜在传染性疾病的粪便菌群生物样本，应依照国际民航组织文件Doc9284《危险品航空安全运输技术细则》的要求对样本进行分类包装（其他运输方式同作参考），并依照《可感染人类的高致病性病原微生物菌（毒）种或样本运输管理规定》的要求，报卫生主管部门批准，选择具备相关运输及样本接收资格的专业单位，并在确保包装、容器及标识达到相应标准下由专人进行转运。若处于传染病流行的特殊时期，应依照国家《突发公共卫生事件交通应急规定》等相关规定，做好个人防护，在具备样本转运的必要性下进行合理转运。

涉及基因组信息或数据的粪便菌群生物样本，应依据国家《人类遗传资源管理条例》等相关文件的要求，对生物样品或数据进行处理。

中药临床试验中粪便菌群生物样本的转运操作要点可见附录D。

附录 A

(规范性附录)

中药临床试验中粪便菌群生物样本的采集前信息处理表

编号	操作要点
1	明确受试者参与的临床试验的相关信息。
2	询问受试者的基本个人信息。
3	询问受试者的医疗相关信息。
4	询问受试者的传染病相关信息。
5	明确受试者服用中药的生产信息。
6	明确受试者服用中药治疗的病证。
7	明确受试者服用中药的具体名称、剂量、剂型、方式、时间、频次。
8	询问受试者既往是否有中药过敏史。
9	询问受试者既往服用中药是否有不良反应。
10	询问受试者中药临床试验期间是否使用过抗生素。
11	询问受试者抗生素使用的原因。
12	询问受试者抗生素使用的品种，剂型剂量，用药方式，强度和频次。
13	询问受试者抗生素使用的开始时间和最后一次用药时间。
14	询问受试者中药临床试验期间是否出现胃肠道不适症状。
15	询问受试者胃肠道不适症状出现的原因。
16	询问受试者胃肠道不适症状的具体表现、程度及频次。
17	询问受试者胃肠道不适症状的具体诊治过程、相关理化检查及用药治疗措施。
18	询问受试者胃肠道不适症状的开始和结束时间。
19	询问受试者中药临床试验期间的合并用药情况。
20	询问受试者是否使用微生态制剂。
21	询问受试者是否是荤素食主义者及饮食偏好。
22	询问受试者是否使用益生菌/益生元相关的食物补充剂。
23	询问受试者的吸烟、饮酒史。
24	询问受试者是否是专业从事运动人员，及运动强度、时长和频次。
25	询问受试者是否患有精神疾患，及抑郁及情绪应激的表现情况。
26	询问受试者排便习惯的时间、周期、频次。
27	询问受试者是否需要辅助通便及具体使用方式。
28	告知受试者排便后，实际样本采集前及时记录分析粪便情况。
29	综合采集信息进行粪便的中医辨证。
30	评估分析样本采集的可行性。

附录 B
(规范性附录)
中药临床试验中粪便菌群生物样本的采集表

编号	操作要点
1	告知受试者采集样本的具体时间。
2	告知受试者特殊情况下的补救采集样本的时间。
3	告知受试者试验期间所需采集的样本频次。
4	明确受试者样本的采集地点。
5	告知受试者样本应便后立即采集。
6	告知受试者采集前需先排尽尿液。
7	告知受试者使用干燥清洁的便盆进行采集。
8	告知受试者无菌粪便收集器的具体使用方法。
9	告知受试者布里斯托大便分类法的应用。
10	告知受试者采集软硬度居中的 3-4 级粪便。
11	告知受试者应取排泄出的中后段的粪便。
12	告知受试者应取粪便中部内侧的样本。
13	告知受试者不能取粪便表层的样本。
14	告知受试者样本采集量大约为 1-2 克。
15	当样本采集量较大进行同时段多次分装采集。
16	推荐对样本进行重复多次取样。
17	推荐使用专用的粪便菌群生物样本采集套装进行样本采集。
18	样本采集后记录样本的基本信息。
19	详细记录整个采集的过程。
20	评估分析样本采集操作的准确性。
21	如具有潜在传染性疾病的粪便菌群生物样本，应按照国家《微生物和生物医学实验室生物安全通用准则》的相关规定进行采集操作。

附录 C
(规范性附录)
中药临床试验中粪便菌群生物样本的保藏表

编号	操作要点
1	与受试者明确样本采集后回收的时间。
2	样本回收后迅速放入液氮中快速冷冻。
3	样本冷冻后转移至-80℃进行长期保存。
4	不能立即速冻时，应在样本采集后半小时内将样本冻存于-80℃冰箱。
5	无法迅速回收的样本，需使用商业化的粪便样本保存液保存。
6	试验期间全部样本应使用同一公司生产的商业保存液产品。
7	所有样本均添加等分、足量的商业保存液。
8	保存液的用量应能覆盖整个样本。
9	不同公司间的保存液不可混用。
10	保存液使用前及添加样本后均应振荡均匀。
11	使用商业保存液的样本回收须在 2 日内完成。
12	详细记录保藏的操作过程和样本信息。
13	长期冷冻保存期间不可反复冻融。
14	保藏期间定期抽样检查样本，以保证样本保藏的质量。
15	保藏期间详细记录样本的冻融、报损情况，及时更新样本的存量和存放位置。
16	冻存保藏时间需尽可能短，建议不超过半年。
17	存在特殊情况且保藏条件稳定，保藏时间可延至 1 年。
18	如保藏条件不稳定，建议在样本出现首次冻融后即送检。
19	评估分析样本保藏操作的准确性。
20	如具有潜在传染性疾病的粪便菌群生物样本，需依照生物样本库管理标准中传染病样本的操作规范进行保藏操作。

附录 D
(规范性附录)
中药临床试验中粪便菌群生物样本的转运表

编号	操作要点
1	明确需要转运的样本，核对并填写送样信息表。
2	包装需要转运的样本，并完整填写包装的标识信息。
3	评估各种因素对温度的影响。
4	选择无污染、密封性良好的低温运输盒进行转运。
5	在内部短距离转运时可制作简易冰盒进行临时转运。
6	在温度较高、转运条件较差时，可选用专用的医学样本转运箱。
7	干冰保存条件下进行转运，时间应在 24h 内完成。
8	条件不允许时，样本应置于稳定液中进行转运。
9	快递运送样本时，应选择具有医学生物样本转运资质及全程冷链运输能力的公司。
10	转运前，转出方、运输方和转入方需共同明确具体的转运操作事宜。
11	转出交接时需对转运样本进行信息核查。
12	转运时可对样本的运输全过程进行定位追踪管理。
13	转入接收时需对样本进行验收。
14	转运完成后详细记录转运操作的过程，并保留存档相关文件。
15	评估分析转运操作的准确性。
16	如具有潜在传染性疾病的粪便菌群生物样本，应按照国家相关规定进行转运操作。
17	若处于传染病流行的特殊时期，需依照国家《突发公共卫生事件交通应急规定》等相关规定，进行合理转运。

参 考 文 献

- [1] 刘程智,王莹,梁倩,等.肠道菌群与中药相关性研究进展[J].浙江中医药大学学报,2019,43(08):828-834.
- [2] 王鑫楠,王维维,辛贵忠,等.中草药调控肠道微生态组成与代谢的研究进展[J].中医药学报,2019,47(04):117-124.
- [3] Guo P, Wu C M. Gut Microbiota Brings a Novel Way to Illuminate In Vivo Mechanisms of Natural Products[J]. Chinese Herbal Medicines, 2017(4).
- [4] 邹步,唐莹,杨文玲,等.肠道菌群-FXR轴在代谢性疾病中的作用.中国病理生理杂志.2019;35(9):1716-1720.
- [5] Lozupone C A ,Stombaugh J I ,Gordon J I , et al. Diversity, stability and resilience of the human gut microbiota[J]. Nature,2012,489(7415):220-30.
- [6] 于佳琪,齐桂红,郭鹏,等.肠道菌群对动脉粥样硬化发病的影响及机制.国际药学研究杂志.2019;46(4):256-260.
- [7] 但慧敏,周永宁,关泉林.肠道菌群与免疫检查点抑制剂研究进展. 肿瘤防治研究.2019;46(11):1026-1030.
- [8] Dominguez-Bello, M., De Jesus-Laboy, K., Shen, N, et al. Partial restoration of the microbiota of cesarean-born infants via vaginal microbial transfer. Nat Med, 2016,22(3), 250–253 .
- [9] Ridker PM,Mora S,Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents[J]. European Heart Journal, 2016,33(17):1026-1030.
- [10] Maier L, Pruteanu M, Kuhn M, et al. Extensive impact of non-antibiotic drugs on human gut bacteria[J]. Nature, 2018, 555(7698):623-628.
- [11] Zimmermann M, Zimmermann-Kogadeeva M, Wegmann R , et al. Mapping human microbiome drug metabolism by gut bacteria and their genes[J]. Nature, 2019, 570(7762):462-467.
- [12] 夏小焱,侯丽辉,孙淼,等.中医药调节多囊卵巢综合征患者肠道菌群研究概况. 辽宁中医药大学学报. 2019;21(12):129-132.
- [13] Ji B W , Sheth R U , Dixit P D , et al. Quantifying spatiotemporal variability and noise in absolute microbiota abundances using replicate sampling[J]. Nature Methods,2019, 16(8):731-736.
- [14] Han M , Hao L , Lin Y , et al. A novel affordable reagent for room temperature storage and transport of fecal samples for metagenomic analyses[J]. Microbiome, 2018, 6(1):43.