

·论著·

菌群移植治疗肠道疾病 406 例疗效分析

李宁 田宏亮 马春联 丁超 葛晓龙 顾立立 张薛磊 杨波 花月
朱轶凡 周妍

【摘要】目的 探讨菌群移植治疗肠道疾病的的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析南京军区南京总医院肠道微生态治疗中心于2014年5月至2016年4月期间接受菌群移植治疗的406例患者的临床资料,其中便秘276例,复发性艰难梭菌感染(RCDI)61例,溃疡性结肠炎44例,肠易激综合征15例,克罗恩病10例。供体采用一致非亲属健康成年人供体,要求为18~50岁非孕期健康成年人,具有健康生活方式及良好饮食习惯,3个月内无服用抗生素、益生菌及其他微生态制剂史。菌群移植治疗途径包括胃镜下放置鼻肠管后接受6 d的经鼻肠管(入空肠)注射粪菌液移植治疗(319例)、连续6 d空腹接受口服粪菌胶囊治疗(46例)以及通过结肠镜一次性将600 ml处理后的粪菌液输入患者结肠至末端回肠(41例)3种方法。**结果** 接受菌群移植治疗的406例患者临床治愈率和改善率依次为:RCDI分别为85.2%(52/61)和95.1%(58/61),便秘40.2%(111/276)和67.4%(186/276),溃疡性结肠炎34.1%(15/44)和68.2%(30/44),肠易激综合征46.7%(7/15)和73.3%(11/15),克罗恩病30.0%(3/10)和60.0%(6/10);RCDI疗效显著优于其他疾病($P < 0.01$)。不同移植途径的临床治愈率和改善率分别为鼻肠管移植43.3%(138/319)和58.6%(187/319),结肠镜移植41.5%(17/41)和61.0%(25/41),口服胶囊37.0%(17/46)和63.0%(29/46),3种治疗方法的疗效差异无统计学意义($P=0.716$, $P=0.829$)。随访期间未发生严重不良反应,鼻肠管移植最常见的不良反应为呼吸不适(27.3%,87/319)和排气增多(51.7%,165/319);结肠镜移植以腹泻为主(36.6%,15/41);口服胶囊则以排气增多(50.0%,23/46)和恶心(34.8%,16/46)为主;症状均于鼻肠管拔除、或治疗结束、或住院观察1~3 d内消失。**结论** 菌群移植技术治疗多种肠道疾病有效,未发现明显不良反应,但具体机制应进一步探讨。

【关键词】 菌群移植; 肠道疾病; 微生态治疗

基金项目: 科技部临床医学研究(消化疾病)协同网络建设示范应用研究(2015BAI13B07);国家自然科学基金面上项目(81670493)

Efficacy analysis of fecal microbiota transplantation in the treatment of 406 cases with gastrointestinal disorders Li Ning, Tian Hongliang, Ma Chunlian, Ding Chao, Ge Xiaolong, Gu Lili, Zhang Xuelei, Yang Bo, Hua Yue, Zhu Yifan, Zhou Yan

Intestinal Microenvironment Treatment Center, Department of General Surgery, Nanjing General Hospital, Nanjing 210002, China

Li Ning and Tian Hongliang are the first authors who contributed equally to the article

Corresponding author: Li Ning, Email: liningrigsnju@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation (FMT) for gastrointestinal disorders. **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of 406 patients who underwent FMT from May 2014 to April 2016 in the Intestinal Microenvironment Treatment Centre of Nanjing General Hospital was performed, including patients with constipation (276 cases), recurrent Clostridium difficile infection (RCDI, 61 cases), ulcerative colitis(44 cases), irritable bowel

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.009

作者单位:210002 南京总医院普通外科 肠道微生态治疗中心

李宁和田宏亮对本文有同等贡献,均为第一作者

通信作者:李宁, Email: liningrigsnju@163.com

syndrome (15 cases) and Crohn's disease (10 cases). Donors were completely unrelated, 18- to 50-year-old non-pregnant healthy adult, with healthy lifestyle and habits, without taking antibiotics, probiotics and other probiotics history within 3 months. There were three routes of FMT administration: patients received 6 days of frozen FMT by nasointestinal tube placed in the proximal jejunum under gastroscope (319 cases); patients received capsules FMT per day for 6 consecutive days (46 cases) or once 600 ml of treated fecal liquid infusion into colon and terminal ileum by colonoscopy (41 cases).

Results Clinical cure rate and improvement rate of different diseases receiving FMT were respectively as follows: RCDI was 85.2% (52/61) and 95.1% (58/61); constipation was 40.2% (111/276) and 67.4% (186/276); ulcerative colitis was 34.1% (15/44) and 68.2% (30/44); irritable bowel syndrome was 46.7% (7/15) and 73.3% (11/15) and Crohn disease was 30.0% (3/10) and 60.0% (6/10). RCDI had the best efficacy among these diseases ($P < 0.01$). There was no significant difference between the three routes of FMT administration ($P = 0.829$). The clinical cure rate and improvement rate of different routes were 43.3% (138/319) and 58.6% (187/319) respectively in nasogastric transplantation group, 41.5% (17/41) and 61.0% (25/41) in colonoscopy group, 37.0% (17/46) and 63.0% (29/46) in the capsule transplantation group. There was no serious adverse event during the follow-up. The most common side effects were respiratory discomfort (27.3%, 87/319) and increased venting (51.7%, 165/319) in nasogastric transplantation group. Diarrhea was the most common complication in colonoscopy group (36.6%, 15/41). The main symptoms were increased venting (50.0%, 23/46) and nausea (34.8%, 16/46) in oral capsule group. Side effect symptoms disappeared after the withdraw of nasogastric tube, or at the end of treatment, or during hospitalization for 1-3 days. **Conclusions** FMT is effective for many gastrointestinal disorders. No significant adverse event is found, while the associated mechanism should be further explored.

【Key words】 Fecal microbiota transplantation; Gastrointestinal disorders; Intestinal microenvironment treatment

Fund program: Ministry of science and technology (digestive disease) clinical medical research and application research on collaborative model of network construction (2015BAI13B07); National Natural Science Fund(81670493)

肠道菌群在维持人体生理平衡包括代谢、免疫功能以及维持肠道微生态平衡方面有重要作用^[1-2]。菌群移植(fecal microbiota transplantation)是将健康人粪便中的功能菌群通过一定方式移植到患者肠道内,以调节肠道菌群失衡,其目标是恢复健康的肠道菌群的多样性,为治疗肠道内及肠道外疾病提供帮助。菌群移植于2013年被列入美国临床医学指南,推荐用于复发性艰难梭菌感染(recurrent clostridium difficile infections, RCDI)的治疗^[3]。近年来,累计超过1 000例的研究报道菌群移植技术有较好的治疗效果,疾病范围涵盖多种肠道功能障碍性疾病及代谢性疾病^[4-8]。随后,菌群移植的临床应用越来越广泛。截止目前,共注册126项菌群移植相关的临床试验,主要集中在RCDI、便秘(慢传输型)、炎性肠病及肠易激综合征等疾病方面的治疗,研究范围扩展到供体选择、移植途径及移植剂

型等方法学层面^[9]。国内有不少医院开展了菌群移植治疗,但目前尚无大样本菌群移植病例报道。2014年5月至2016年4月,南京军区南京总医院普通外科肠道微生态治疗中心行菌群移植治疗了406例患者,现报道如下。

资料与方法

一、研究对象

1. 受体纳入与排除标准: 凡是无菌群移植治疗禁忌证、患者本人及其家属知情同意并自愿接受菌群移植治疗者均可纳入。排除标准:(1)孕妇或哺乳期妇女;(2)终末期疾病患者;(3)正在参加或3个月内参加其他临床试验的病例;(4)近2周口服益生菌、益生元、抗生素或质子泵抑制剂(PPI)等者;(5)处于免疫抑制状态或既往有肠道病原体感染史者。本研究获医院伦理委员会讨论通过并备案。

南京军区南京总医院肠道微生态治疗中心行菌群移植治疗的患者406例；其中男性124例，女性282例，年龄17~84(48.9±17.4)岁，体质指数(BMI)为(20.7±3.9)kg/m²。其中便秘276例，RCDI 61例，溃疡性结肠炎44例，肠易激综合征15例，克罗恩病10例。各种疾病的诊断标准见表1。

2. 供体要求：(1)18~50岁非孕期健康成年人，具有健康生活方式及良好饮食习惯，采用一致非亲属健康成年人供体^[3]；(2)3个月内未服用抗生素、益生菌及其他微生态制剂者；(3)既往无慢性病如便秘、肠易激综合征、炎性肠病等，无自身免疫性疾病，未处于免疫抑制状态，无恶性病史；(4)传染病病原体检查(乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、梅毒螺旋体、艾滋病病毒等)阴性；(5)粪便检查(艰难梭菌、痢疾杆菌、志贺杆菌、弯曲菌属及寄生虫等)阴性；(6)入组供体每2月复查体检1次，以上各项仍均无异常者；(7)入组供体每两周检测1次粪便样本(16S rRNA测序)，保证粪便菌群的组成及多样性稳定可靠。供体必须自愿。

二、菌群移植的菌液及胶囊制备

1. 菌群移植菌液的制备方法：参考国际Amsterdam菌液制备规范^[5]。使用无菌烧杯收集标

准健康供体的新鲜粪便100g，密封送至无菌操作室立即处理。将粪便置于无菌搅拌器内，加入500ml无菌生理盐水，将搅拌后的粪菌液先后通过孔径为2.0mm和0.5mm的筛网，收集粪菌液储藏于-20℃冰箱内短期保存，制备流程时间≤60min。

2. 菌群胶囊的制备方法：上述菌液制备完成后，在4℃条件下进行离心，去上清液，加入冻干保护剂，用振荡器混匀，制成菌悬液预冻，迅速将冻结样品移入冷冻干燥机中冷冻干燥，将冻干后的菌粉进行胶囊包装。胶囊壳采用当前通用的耐酸羟丙甲纤维素胶囊(0号)^[5]密封包装后在-20℃冰箱中保藏。

三、菌群移植的方法

菌群移植疗程定为6d，清洁肠道后，接受菌群移植治疗；住院期间及随访期间停止其他常规治疗，非必要时不建议服用其他药物。

移植路径包括鼻肠管、口服胶囊及结肠镜3种方式。

1. 鼻肠管移植319例：由于X线透视下鼻肠管放置过程简单，可长期留存，本中心首推经鼻肠管移植。X线透视下放置鼻肠管后，接受6d的经鼻肠管(入空肠)注射粪菌液移植治疗。患者接受粪菌液治疗时，保持站立位，保持安静及正常呼吸，

表1 不同病种的诊断标准及菌群移植疗效标准^[10-12]

疾病	诊断标准	临床治愈标准	临床改善标准
慢传输型便秘 ^[10]	依照 Rome III 标准确诊；并经结肠传输试验>48 h，证实存在慢传输因素	每周自主排便次数>3次的患者所占比例	临床症状未达到治愈水平，但较治疗前明显改善的病人比例
肠易激综合征 ^[10]	依据 Rome III 标准确诊并最近3个月内每个月至少有3 d 出现症状，且合并以下2条或多条：(1)排粪后症状缓解；(2)发作时伴有排粪频率改变；(3)发作时伴有粪便性状改变。诊断前症状出现至少6个月，近3个月符合以上标准	参照罗马III诊断要求，腹痛或不适等临床症状消失患者的比例	临床症状未达到治愈水平，但较治疗前明显改善患者的比例
溃疡性结肠炎 ^[11]	依照当前溃疡性结肠炎诊疗共识并经结肠镜检查确诊	临床症状消失，结肠镜复查大致正常	临床症状及结肠镜检查未达到治愈水平，但较治疗前明显改善患者的比例
克罗恩病 ^[11]	依照当前克罗恩病诊疗共识并经结肠镜检查确诊	经治疗后临床症状消失，结肠镜检查炎性病变趋于稳定，或 Best CDAI(Crohn disease activity index, CDAI) 计算法，CDAI < 150 分患者的比例	经治疗后临床症状减轻，X线或者结肠镜检测见炎性病变程度减轻，或 CDAI 降低 70 分以上患者的比例
复发性艰难梭菌感染 ^[12]	(1)≥3 次的轻度或中度 CDI 发作，对 6~8 周的万古霉素(无论有无合并使用其他抗生素如利福昔明、硝唑尼特或非达霉素等减量治疗无反应；(2)至少 2 次因 CDI 发作而住院	治疗后临床症状完全缓解，粪便样本外毒素检测为阴性患者所占比例	临床症状未达到治愈水平，但较治疗前明显改善患者的比例

每次通过鼻肠管缓慢注入 100 ml 菌液(5 min 内),输注前后生理盐水冲洗导管。

2. 口服胶囊移植 46 例:在治疗前 2 h,将粪菌胶囊取出转运至室温下保存,恢复至室温后嘱患者空腹温开水口服粪菌胶囊,连续 6 d;接受粪菌胶囊治疗前可少量进食,同时采用 16S rRNA 测序保证胶囊内菌群组成及多样性稳定。

3. 结肠镜移植 41 例:通过结肠镜一次性将 600 ml 处理后的粪菌液输入患者结肠至末端回肠(以回盲瓣和阑尾口为起始开始输注),其中 400 ml 注入盲肠-升结肠部位,剩余 200 ml 注入横结肠;治疗后患者保持 Trendelenburg 卧位姿势观察休息至少 30 min。

四、疗效判断指标

有效性指标包括临床治愈率和临床改善率,各病种的疗效判断标准见表 1^[10-12]。安全性依据治疗后相关不良反应进行评价。

短期疗效随访为开始治疗后 2 周,长期随访为开始治疗后 3 个月,采用电话和门诊方式进行随访,随访时间截止至 2016 年 7 月。

五、统计学方法

使用 SPSS18.0 软件进行数据分析。计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、菌群移植的有效性

菌群移植治疗 12 周后疗效见表 2。4 例克罗恩病患者病情加重转药物及手术治疗。

表 2 菌群移植治疗 406 例患者的疗效[例(%)]

组别	例数	临床治愈	临床改善
不同疾病			
便秘	276	111(40.2)	186(67.4)
复发性艰难梭菌感染	61	52(85.2)	58(95.1)
溃疡性结肠炎	44	15(34.1)	30(68.2)
肠易激综合征	15	7(46.7)	11(73.3)
克罗恩病	10	3(30.0)	6(60.0)
χ^2 值		45.03	19.91
P 值		0.000	0.001
不同移植方法			
鼻肠管	319	138(43.3)	187(58.6)
结肠镜	41	17(41.5)	25(61.0)
口服胶囊	46	17(37.0)	29(63.0)
χ^2 值		0.67	0.38
P 值		0.716	0.829

二、菌群移植治疗的安全性

1. 短期不良反应:治疗及住院观察期内(治疗后 2 周),不同疾病治疗组不良反应发生情况见表 3。不同移植途径治疗组间比较,鼻肠管移植患者最常见的不良反应为呼吸不适(占 27.3%)和排气增多(占 51.7%),其中有 18 例不耐受而转口服胶囊治疗;结肠镜移植以腹泻为主(占 36.6%);口服胶囊则以排气增多(占 50.0%)和恶心(占 34.8%)为主;上述不适症状均于鼻肠管拔除、或治疗结束、或住院观察 1~3 d 内消失。

2. 长期不良反应:出院随访至 12 周时,有 12 例患者自感肠鸣音活跃,分别为便秘组 8 例,肠易激综合征组 4 例;有 7 例来自鼻肠管移植,3 例来自结肠镜移植,2 例来自口服胶囊。有 17 例患者

表 3 本组 406 例患者菌群移植治疗后 2 周不良反应发生情况[例(%)]

组别	例数	腹部不适 (39 例)	恶心 (60 例)	呕吐 (25 例)	短暂发热 (21 例)	呼吸不适 (87 例)	咽部肿痛 (32 例)	排气增多 (194 例)	腹泻 (68 例)
不同疾病									
便秘	276	18(6.5)	34(12.3)	15(5.4)	7(2.5)	52(18.8)	17(6.2)	133(48.2)	23(8.3)
复发性艰难梭菌感染	61	6(9.8)	13(21.3)	5(8.2)	3(4.9)	18(29.5)	7(11.5)	36(59.0)	9(14.8)
溃疡性结肠炎	44	5(11.4)	8(18.2)	3(6.8)	3(6.8)	11(25.0)	4(9.1)	11(25.0)	24(54.5)
肠易激综合征	15	7(46.7)	3(20.0)	2(13.3)	5(33.3)	2(13.3)	3(20.0)	8(53.3)	8(53.3)
克罗恩病	10	3(30.0)	2(20.0)	0	3(30.0)	4(40.0)	1(10.0)	6(60.0)	4(40.0)
不同移植方法									
鼻肠管	319	29(9.1)	43(13.5)	20(6.3)	16(5.0)	87(27.3)	32(10.0)	165(51.7)	45(14.1)
结肠镜	41	5(12.2)	1(2.4)	0	4(9.8)	0	0	6(14.6)	15(36.6)
口服胶囊	46	5(10.9)	16(34.8)	5(10.9)	1(2.2)	0	0	23(50.0)	8(17.4)

出现排气增多,其中便秘组 10 例,CDI 组 5 例,肠易激综合症组 2 例;有 11 例来自鼻肠管移植,3 例来自结肠镜移植,3 例来自口服胶囊。鼻肠管组有 9 例患者仍有轻度咽部不适感,3 例患者偶发轻度腹痛。未发现有病原体传播性疾病发生。

讨 论

菌群移植在全球范围内被广泛宣传推广用于多种肠功能障碍疾病的治疗^[13]。南京军区南京总医院肠道微生态治疗中心自 2014 年系统开展菌群移植治疗慢传输型便秘、CDI、肠易激综合症、炎性肠病等疾病的治疗,取得较好临床治疗效果和社会赞誉度。我中心肠道微生态治疗理念主要以菌群移植技术为依托,综合益生菌、益生元及营养支持等治疗手段,以期恢复肠道自身消化免疫功能。同时,也陆续开展了粪菌干粉胶囊治疗 CDI、便秘人群的宏基因组数据分析、菌群移植治疗慢传输型便秘、菌群移植联合益生元(果胶)治疗慢传输型便秘、菌群移植治疗炎性肠病及益生元治疗肠易激综合症等临床研究,为有效开展相关治疗奠定了科学基础^[14-18]。本研究结果显示,不同疾病采用菌群移植治疗后,尤以 CDI 疗效为佳,临床治愈率达 85.2%,临床改善率达 95.1%,与国外相关报道结果类似;276 例便秘患者的菌群移植临床治愈率和改善率分别达 40.2% 和 67.4%,远高于当前常用新型肠道促动力药(普卢卡必利)疗效^[19]。

当前,菌群移植主要的途径分别为经上消化道途径(内镜,鼻胃管/鼻肠管)、口服丸剂、下消化道途径(结肠镜植入近端结肠、灌肠植入远端结肠、直肠管、乙状结肠镜)或多种途径结合^[5,13,19-27]。目前,尚无公认的最佳途径。鼻肠管途径对于患者来说相对可忍受,并且可以检查黏膜层是否有相关病变;内镜途径有可能增加操作风险,并增加呕吐和误吸的发生率;灌肠是一个相对经济且低风险的方式,然而患者很难在一定时间内将移植物保持在肠腔内不排出来,而短促排出会影响治疗效果;口服胶囊(冷冻菌液或干粉)经济费用低,患者几乎无不适感,是当前推崇的移植途径,但缺点在于如何确保胶囊内容物成分的有效性及稳定性。最新研究表明,粪便菌液中包括细菌、病毒、真菌以及相关代谢产物,胶囊化的处理会损耗掉可能有益的成分,从而降低菌群移植的疗效。菌群移植菌液暂无法

替代^[28]。

关于菌群移植应用的监管,世界各国的方案不尽相同。美国 FDA(Food and Drug Administration)已明确规定,以医疗诊断、治疗、预防或调节人体结构或功能为目的而使用的粪便是一种生物制剂或药品,归 FDA 管辖^[29]。在缺少支持其安全性和有效性的大型随机对照临床试验结论之前,其属于一种尚未通过审批的药物,施行菌群移植治疗 CDI 需要通过新药审批。该规定只针对研究较为成熟的 CDI 治疗,尚不适用于溃疡性结肠炎、便秘或肠易激综合症等肠道疾病,如用于其他疾病诊治,只能以临床研究的方式开展^[30]。加拿大卫生局认为,菌群移植是一种新型的“生物药剂”,鼓励积极开展有关的安全性及有效性临床试验以制定一个实施标准^[31]。目前来说,菌群移植短期是相对安全的;但研究远期安全性的数据极为缺乏。且评估菌群移植自身安全性有很大难度,因为大多数接受菌群移植治疗的病例往往还合并其他病症。

考虑到肠道菌群的重建,接受菌群移植之后产生的轻微不良反应十分常见,可以分为短期和长期不良反应,又可以进一步分为治疗途径引起的以及菌群移植植物自身引起的不良反应,症状主要包括腹部不适、腹胀、胃肠胀气、肠鸣音活跃、呕吐及短暂发热等^[5,32-34]。菌群移植相关的短期严重不良反应与实施途径有关。本研究不同移植途径治疗组间比较,鼻肠管组最常见的不良反应为呼吸不适和排气增多;结肠镜组以腹泻为主;口服胶囊组则以排气增多和恶心为主;但不适症状均于鼻肠管拔除、或治疗结束、或住院观察 1~3 d 内消失。

评估菌群移植的安全性需要着重考虑长期副作用。其包括菌群移植相关的病原体传播,比如丙肝和艾滋病等;肠道病原的传播也是有可能的,不过由于筛选严格,疾病传播极少出现。曾报道有两例诺如病毒感染^[35],推测可能由内镜中心工作人员传染或社区获得性感染。Quera 等^[36]报道有感染大肠埃希菌的个案。另有 2 例因菌群移植操作导致影响呼吸功能而死亡的病例^[37]。

菌群移植治疗复发性 CDI 的高疗效证实了改善肠道菌群可以是人类疾病一项有效的治疗手段。就如幽门螺杆菌的发现变革了胃溃疡的治疗一样,我们对于肠道菌群在全身不同疾病中作用的理解将可能在接下来的十几年里开创一种新的疗法。

“病菌”与人体的健康与疾病息息相关。然而,不论是消化系统内还是消化系统外的病菌在不久后都有可能通过肠道微生态治疗来控制。菌群移植是第一个也是最自然的一个改变肠道微生态的方法,尤其在治疗复发性 CDI 中凸显了医生和患者都认可的效果。除了复发性 CDI,菌群移植还可用于其他与菌群失调相关的疾病,虽然目前尚缺少足够的相关研究,但可以确定的是,菌群移植疗法今后会从全粪便移植进化为使用特定菌株或菌群的移植来治疗特定的疾病。

展望未来,今后应关注以下方面:(1)肠道菌群是活的微生物,容易受到提取操作、胶囊封装保存等技术方法影响而失去活性。今后研究应着眼于实时定量检测胶囊菌群活性,建立一套科学粪菌胶囊制作流程及临床应用路径。(2)菌群移植对除 CDI 外的肠道疾病亦有较好治疗效果及优势,应深入进行相关机制研究,扩大菌群移植疾病治疗谱。(3)患者需要对可能的风险以及菌群移植实施过程知情同意,可借鉴美国 FDA 的经验,做好每个菌群移植案例的登记注册,为菌群移植临床实施提供一个全国性的大样本治疗信息库,不断完善相关政策与行为标准。(4)虽然微生态制剂的开发有着诸多困难,考虑到市场及患者需要,相关高效微生物制剂的开发仍应是下一步的研究重点。

参 考 文 献

- [1] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine [J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920.
- [2] Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine [J]. *Cell*, 2006, 124(4):837-848. DOI:10.1016/j.cell.2006.02.017.
- [3] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (4):478-498; quiz 499. DOI:10.1038/ajg.2013.4.
- [4] Cammarota G, Ianiro G, Gasbarrini A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(8):693-702. DOI:10.1097/MCG.0000000000000046.
- [5] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.
- [6] Lopez J, Grinspan A. Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease [J]. *Gastroenterol Hepatol (NY)*, 2016, 12(6):374-379.
- [7] Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation?as novel therapy in gastroenterology: A systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5359-5371. DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5359.
- [8] Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78 (2):240-249. DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329.
- [9] Find Rule for FDAAA 801 and NIH Policy on Clinical Trial Reporing [EB/OL]. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results? term=FMT&Search=Search](https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=FMT&Search=Search).
- [10] Rome Foundation. Guidelines: Rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006, 15(3):307-312.
- [11] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. *胃肠病学*, 2007, 12(8): 488-495. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2007.08.011.
- [12] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 223-237. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.008.
- [13] Pinn DM, Aroniadis OC, Brandt LJ. Is fecal microbiota transplantation(FMT) an effective treatment for patients with functional gastrointestinal disorders (FGID)? [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(1):19-29. DOI: 10.1111/nmo.12479.
- [14] Tian H, Ding C, Gong J, et al. Freeze-dried, Capsulized Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing *Clostridium difficile* Infection [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2015, 49(6):537-538. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000330.
- [15] Tian H, Ding C, Gong J, et al. Treatment of slow transit constipation with fecal microbiota transplantation: a pilot study [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(10):865-870. DOI: 10.1097/MCG.000000000000472.
- [16] 戴婷,唐彤宇. 粪菌移植的研究进展[J]. 中华胃肠外科杂志, 2015, 19 (7):1-5. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2015.07.025.
- [17] Ge X, Tian H, Ding C, et al. Fecal microbiota transplantation in combination with soluble dietary fiber for treatment of slow transit constipation: a pilot study [J]. *Arch Med Res*, 2016, 47(3):236-242. DOI: 10.1016/j.arcmed.2016.06.005.
- [18] Wei Y, Zhu W, Gong J, et al. Fecal microbiota transplantation improves the quality of life in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015:517597. DOI: 10.1155/2015/517597.
- [19] Camilleri M, Piessevaux H, Yiannakou Y, et al. Efficacy and safety of prucalopride in chronic constipation: an integrated analysis of six randomized, controlled clinical trials[J]. *Dig Dis Sci*, 2016, 61(8):2357-2372. DOI:10.1007/s10620-016-4147-9.

- [20] Dorsey KA, Moritz ED, Steele WR, et al. A comparison of human immunodeficiency virus, hepatitis C virus, hepatitis B virus, and human T-lymphotropic virus marker rates for directed versus volunteer blood donations to the American Red Cross during 2005 to 2010 [J]. *Transfusion*, 2013, 53 (6): 1250-1256. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2012.03904.x.
- [21] Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection[J]. *JAMA*, 2014, 312(17):1772-1778. DOI: 10.1001/jama.2014.13875.
- [22] Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium difficile* colitis: case series involving 18 patients treated with donor stool administered via a nasogastric tube [J]. *Clin Infect Dis*, 2003, 36(5):580-585. DOI:10.1086/1367657.
- [23] Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope [J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(11):3283-3285. DOI:10.1111/j.1572-0242.2000.03302.x.
- [24] Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, et al. Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(3):490-496. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.037.
- [25] Kassam Z, Hundal R, Marshall JK, et al. Fecal transplant via retention enema for refractory or recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Arch Intern Med*, 2012, 172(2):191-193. DOI: 10.1001/archinte.172.2.191.
- [26] Bowden TA Jr, Mansberger AR Jr, Lykins LE. Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis[J]. *Am Surg*, 1981, 47(4):178-183.
- [27] Lee CH, Belanger JE, 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. DOI:10.1007/s10096-014-2088-9.
- [28] Bojanova DP, Bordenstein SR. Fecal transplants: what is being transferred [J]. *PLoS Biol*, 2016, 14 (7):e1002503. DOI:10.1371/journal.pbio.1002503.
- [29] US Food and Drug Adminstration. Guidance for industry: enforcement policy regarding investigational new drug requirements for use of fecal microbiota for transplantation to treat *Clostridium difficile* infection not responsive to standard therapies[EB/OL]. July 2013. <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/Vaccines/UCM361393.pdf>. Accessed May 1, 2015.
- [30] <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>.
- [31] Allen-Vercoe E, Reid G, Viner N, et al. A Canadian Working Group report on fecal microbial therapy: microbial ecosystems therapeutics[J]. *Can J Gastroenterol*, 2012, 26(7):457-462.
- [32] Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, et al. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(10):2155-2165. DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ea325.
- [33] Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (10):1620-1630. DOI:10.1038/ajg.2013.257.
- [34] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1):110-118. e4. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045.
- [35] Schwartz M, Gluck M, Koon S. Norovirus gastroenteritis after fecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection despite asymptomatic donors and lack of sick contacts [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108 (8):1367. DOI: 10.1038/ajg.2013.164.
- [36] Quera R, Espinoza R, Estay C, et al. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *J Crohns Colitis*, 2014, 8 (3):252-253. DOI: 10.1016/j.crohns.2013.10.002.
- [37] Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7):1065-1071. DOI:10.1038/ajg.2014.133.

(收稿日期:2016-08-16)

(本文编辑:卜建红)