

·论著·

菌群移植治疗肠道疾病2 010例疗效分析

李宁^{1,2} 田宏亮¹ 陈启仪¹ 杨波¹ 马春联¹ 林志亮¹ 张雪莹³ 赵笛¹ 黄振兴³
姜军² 秦环龙¹

¹同济大学附属第十人民医院结直肠病专科 肠道微生态治疗中心,上海 200027;

²东部战区总医院普通外科,南京 210002;³同济大学医学院外科系,上海 200027

通信作者:李宁,Email:liningrignju@163.com,电话:021-66302161



扫码阅读电子版

【摘要】 **目的** 探讨菌群移植治疗肠道疾病的有效性和安全性。**方法** 采用描述性病例系列研究方法。收集2014年5月至2018年11月期间接受菌群移植治疗并随访3个月以上患者2 010例的临床资料,其中同济大学附属第十人民医院1 206例,南京东部战区总医院804例;男性797例,女性1 213例;年龄(49.4±16.5)岁。病例纳入标准为患有菌群移植治疗适应证并自愿接受菌群移植治疗者;排除孕妇或哺乳期妇女、终末期疾病患者、正在参加或3个月内参加了其他临床试验的病例、既往有肠道病原体感染史、近2周口服抗生素或质子泵抑制剂(PPI)等以及处于免疫抑制状态者。入组患者及其家属知情同意并填写知情同意书。其中便秘1 356例,炎症肠病175例,慢性腹泻148例,放射性肠炎127例,肠易激综合征119例,自闭症(合并便秘、腹泻等肠道不适)85例。供体要求标准:(1)18~30岁非亲属、非孕期健康成年人,具有健康生活方式及良好饮食习惯,自愿参加粪便捐赠工作;(2)3个月内未服用抗生素;(3)既往无慢性病如便秘、肠易激综合征、炎症肠病等,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(艰难梭状芽孢杆菌、痢疾杆菌、志贺杆菌、弯曲菌属及寄生虫等)阴性。入组后的供体要求:(1)每2个月复查体检1次,仍然符合上述标准要求;(2)每次捐赠粪便均留样行16S rRNA测序,保证粪便菌群的组成及多样性稳定可靠。菌群移植菌液的制备参考国际Amsterdam菌液制备规范,制备流程不超过1 h;菌群胶囊的制备为上述菌液制备完成后制成悬液预冻,将冻结样品移入冷冻干燥机中冷冻干燥,冻干后的菌粉进行胶囊包装,胶囊壳采用耐酸羟丙甲纤维素胶囊(0号)及小儿专用型胶囊(3号),密封包装后在-20℃冰箱中保藏。菌群移植治疗途径包括放置鼻肠管后连续6 d接受经鼻肠管(入空肠)输注肠菌溶液移植治疗(鼻肠管移植)、连续6 d口服肠菌胶囊治疗(口服胶囊移植)以及通过结肠镜一次性将菌液注入结肠(结肠镜移植)3种方法。移植治疗前进行肠道准备(鼻饲聚乙二醇,直至排水样粪便);治疗及随访期间停止其他治疗,非必要不建议服用其他药物。**结果** 全组2 010例患者采用鼻肠管移植(鼻肠管组)1 497例,口服胶囊移植(口服胶囊组)452例,结肠镜移植(结肠镜组)61例。便秘患者接受菌群移植治疗后3、12和36个月的临床治愈率分别为41.3%(560/1 356)、35.2%(320/909)和31.4%(69/220),临床改善率分别为29.0%(393/1 356)、27.8%(253/909)和29.1%(64/220);炎症肠病3个时间段的临床治愈率分别为33.1%(58/175)、29.9%(35/117)和24.5%(12/49),临床改善率分别为31.4%(55/175)、27.4%(32/117)和57.1%(28/49);慢性腹泻3个时间段的临床治愈率分别为87.8%(130/148)、81.8%(81/99)和78.3%(36/46),临床改善率分别为8.1%(12/148)、7.1%(7/99)和4.3%(2/46);放射性肠炎3个时间段的临床治愈率分别为61.4%(78/127)、56.5%(48/85)和47.6%(20/42),临床改善率分别为21.2%(27/127)、15.3%(13/85)和14.3%(6/42);肠易激综合征3个时间段的临床治愈率分别为53.8%(64/119)、45.0%(36/80)和6/15,临床改善率分别为21.0%(25/119)、26.2%(21/80)和4/15;自闭症3个时间段的临床治愈率分别为23.5%(20/85)、22.8%(13/57)和20.0%(5/25),临床改善率分别为55.3%(47/85)、49.1%(28/57)和40.0%(10/25)。鼻肠管组3、12和36个月的临床治愈率分别为47.7%(714/1 497)、42.8%(425/994)和39.1%(128/327),临床改善率分别为29.1%(436/1 497)、27.0%(268/994)和28.1%(92/327);口服胶囊组3个时间段的临床治愈率分别为38.7%(175/452)、30.2%(91/301)和33.3%(16/48),临床改善率分别为24.3%(110/452)、26.2%(79/301)和25.0%(12/48);结肠镜组3个时间段的临床治愈率分别为34.4%(21/61)、32.7%(17/52)和18.2%(4/22),临床改善率分别为21.3%(13/61)、13.5%(7/52)和45.5%(10/22)。治疗和随访期间均未发生严重不良反应,鼻肠管组

患者的不良反应以呼吸道不适比例居多,占13.1%(196/1 497),口服胶囊组则以吞咽胶囊时恶心呕吐比例较高,占7.1%(32/452);结肠镜组以腹泻为主,占37.7%(23/61);上述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** 菌群移植技术是一项治疗肠功能障碍疾病安全有效的方法。

【关键词】 菌群移植; 肠道疾病; 微生态治疗

基金项目: 国家自然科学基金(81670493); 同济大学附属第十人民医院临床中心建设专项经费(04.99.18001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.011

Efficacy analysis of fecal microbiota transplantation in the treatment of 2010 patients with intestinal disorders

Li Ning^{1,2}, Tian Hongliang¹, Chen Qiyi¹, Yang Bo¹, Ma Chunlian¹, Lin Zhiliang¹, Zhang Xueying³, Zhao Di¹, Huang Zhenxing³, Jiang Jun², Qin Huanlong¹

¹Intestinal Microenvironment Treatment Center, Tenth People's Hospital, Medical School of Tongji University, Shanghai 200072, China; ²Department of General Surgery, Nanjing Eastern Military General Hospital, Nanjing 210002, China; ³Department of Surgery, Medical School of Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding author: Li Ning, Email: liningrignju@163.com, Tel: 021-66302161

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation (FMT) for intestinal disorders. **Methods** A retrospectively descriptive cohort study was carried out. Clinical data of 2010 patients who underwent FMT and received follow-up for more than 3 months from May 2014 to November 2018 were collected, including 1,206 cases from Tongji University Shanghai Tenth People's Hospital and 804 cases from Nanjing Eastern Military General Hospital. Of the 2,010 patients, 797 were male and 1,213 were female, with a mean age of (49.4±16.5) years old. Inclusion criteria were those with indications for FMT and voluntary treatment of FMT. Pregnant or lactating women, patients with end-stage disease, cases who were participating or participated in other clinical trials within 3 months, and patients with previous bowel history of pathogen infection, oral antibiotics or proton pump inhibitors (PPI) for the recent 2 weeks, and those at immunosuppressive state were excluded. Informed consent was obtained from the enrolled patients and their families. There were 1,356 cases of constipation, 175 cases of inflammatory bowel disease, 148 cases of chronic diarrhea, 127 cases of radiation enteritis, 119 cases of irritable bowel syndrome, and 85 cases of autism (complicating with intestinal disorders). FMT donor requirements: (1) 18 to 30 years old non-relatives, non-pregnant healthy adults with healthy lifestyle and good eating habits as volunteers to participate in fecal donation; (2) no administration of antibiotics within 3 months; (3) no chronic diseases such as constipation, irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, etc., no autoimmune disease, not in immunosuppressive state, no history of malignant disease; (4) negative pathogen examination of infectious diseases (hepatitis B virus, hepatitis C virus, syphilis, HIV, etc.); (5) negative fecal examination (C. difficile, dysentery bacillus, Shigella, Campylobacter, parasites, etc.). The donor requirements after enrollment: (1) physical examination was reviewed once every two months, and the result still met the above requirements; (2) 16S rRNA sequencing was performed for every fecal donation in order to ensure that the composition and diversity of the fecal flora was stable and reliable. The preparation of the stool suspension referred to the Amsterdam criteria and the preparation process was less than 1 hour. The preparation of the FMT capsule was processed by pre-freezing the stool suspension after the preparation of the above suspension, and the frozen sample was transferred into a freeze dryer for freezing. The dried and lyophilized powder was encapsulated in capsules, and the capsule shell was made of acid-resistant hypromellose capsule (No.0) and pediatric-specific capsule (No.3), sealed and packaged in a -20°C refrigerator. Three ways of accepting FMT treatment pathways included 6-day transplantation after the placement of the nasointestinal tube, 6-day oral FMT capsule transplantation and one-time transplantation through colonoscopy. Intestinal preparation (nasointestinal tube feeding of polyethylene

glycol until watery stool) was carried out before transplantation. Other treatments were stopped during treatment and follow-up, and any medication was not recommended when necessary. **Results** Of the 2010 patients, 1,497 cases received nasointestinal tube transplantation (nasointestinal tube group), 452 cases oral capsule transplantation (oral capsule group) and 61 cases colonoscopy (colonoscopy group). At 3 time points of 3, 12, and 36 months after FMT, the clinical cure rates and the clinical improvement rates were 41.3% (560/1 356), 35.2% (320/909), 31.4% (69/220), and 29.0% (393/1 356), 27.8% (253/909), 29.1% (64/220), respectively in constipation patients; 33.1% (58/175), 29.9% (35/117), 24.5% (12/49), and 31.4% (55/175), 27.4% (32/117), 57.1% (28/49), respectively in inflammatory bowel disease patients; 87.8% (130/148), 81.8% (81/99), 78.3% (36/46), and 8.1% (12/148), 7.1% (7/99), 4.3% (2/46), respectively in chronic diarrhea patients; 61.4% (78/127), 56.5% (48/85), 47.6% (20/42), and 21.2% (27/127), 15.3% (13/85), 14.3% (6/42), respectively in radiation enteritis patients; 53.8% (64/119), 45.0% (36/80), 6/15, and 21.0% (25/119), 26.2% (21/80), 4/15, respectively in irritable bowel syndrome patients; 23.5% (20/85), 22.8% (13/57), 20.0% (5/25), and 55.3% (47/85), 49.1% (28/57), 40.0% (10/25), respectively in autism patients. Meanwhile the clinical cure rates and the clinical improvement rates at 3, 12, and 36 months were 47.7% (714/1 497), 42.8% (425/994), 39.1% (128/327), and 29.1% (436/1 497), 27.0% (268/994), 28.1% (92/327), respectively in the nasointestinal tube group; 38.7% (175/452), 30.2% (91/301), 33.3% (16/48), and 24.3% (110/452), 26.2% (79/301), 25.0% (12/48), respectively in the oral capsule group; 34.4% (21/61), 32.7% (17/52), 18.2% (4/22), and 21.3% (13/61), 13.5% (7/52), 45.5% (10/22), respectively in colonoscopy group. No serious adverse events occurred during treatment and follow-up period. The adverse event of nasointestinal tube group presented higher ratio of discomfort in respiratorytract accounting for 13.1% (196/1497); the oral capsule group had a higher proportion of nausea and vomiting when swallowing capsules accounting for 7.1% (32/452); the colonoscopy group was mainly diarrhea, accounting for 37.7% (23/61). The above symptoms disappeared after the nasointestinal tube was removed, or after treatment ended, or within 1 to 3 days after hospitalization. **Conclusion** FMT is a safe and effective method for the treatment of intestinal dysfunction.

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

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670493); Special Fund for the Construction of the Clinical Center of Tenth People's Hospital of Tongji University (04.99.18001)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.011

菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 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, 恢复肠道菌群的多样性, 为治疗肠道内及肠道外疾病提供帮助。该疗法在我国历史悠久, 相关记载可追溯到 1 700 年前东晋时期葛洪撰写的《肘后备急方》, 李时珍的《本草纲目》也记录使用人粪治病的方法多达 20 余种^[1]。由于当时医学知识及医学伦理所限, 难以给予科学的解释及研究, 该疗法逐渐淡出传统医学的范畴。西方国家对于 FMT 的研究起步较晚, 但发展迅速。菌群移植于 2013 年被纳入美国临床医学指南, 推荐用于复发难辨梭状芽孢杆菌感染 (recurrent clostridium difficile infections, RCDI) 的治疗^[2]。2017 年, 欧洲也推出了 FMT 临床应用和操作共识^[3]; 其治疗范畴也从 RCDI 扩展到多种肠

道功能障碍性疾病及代谢性疾病^[4-8]。我们团队自 2014 年 5 月开始, 系统开展 FMT 治疗慢传输型便秘、慢性腹泻、炎性肠病、放射性肠炎、肠易激综合征和自闭症等疾病的临床应用研究。本研究采用回顾性描述性病例系列研究方法, 总结 2014 年 5 月至 2018 年 11 月期间行 FMT 治疗、随访超过 3 个月患者的疗效。

资料与方法

一、研究对象

1. 患者 (受体) 的选择: 纳入标准: (1) 患有菌群移植治疗的适应证, 包括慢传输型便秘、溃疡性结肠炎、克罗恩病、慢性腹泻、放射性肠炎、肠易激综合征和自闭症等; (2) 自愿接受菌群移植治疗、无菌群移植治疗禁忌证; (3) 患者及其家属知情同意并

填写知情同意书。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个月内参加了其他临床试验的病例;(4)既往有肠道病原体感染史;(5)近2周口服抗生素或质子泵抑制剂(PPI)等以及处于免疫抑制状态者。

采用描述性病例系列研究方法,收集2014年5月至2018年11月期间,自愿接受菌群移植治疗的2 010例患者资料。入组患者分别来自同济大学附属上海第十人民医院(1 206例)和南京东部战区总医院(804例),男性797例,女性1 213例;年龄 (49.4 ± 16.5) 岁。便秘1 356例,炎性肠病175例,慢性腹泻148例,放射性肠炎127例,肠易激综合征119例,自闭症(合并便秘、腹泻等肠道不适)85例。本研究符合《赫尔辛基宣言》的要求,患者均签署知情同意书。

2. 供体要求标准:参照文献[9]。

二、菌群移植的菌液及胶囊制备

菌群移植菌液的制备和菌群胶囊的制备参照文献[9]。

三、治疗前准备

菌群移植疗程通常为6 d,每天定时1次;患者肠道准备(鼻饲聚乙二醇,直至排水样粪便)后,接受菌群移植治疗;住院期间及随访期间停止其他治疗,非必要不建议服用其他药物。

四、移植途径

包括鼻肠管、口服胶囊及结肠镜3种方式,见文献[9]。

五、疗效评价指标

本研究的菌群移植治疗入组患者不同疾病的诊断标准和各病种的疗效判断标准见表1^[10-16]。安全性依据治疗后相关不良反应进行评价。

六、随访方法

短期疗效随访为治疗后3个月,长期随访为治疗后12和36个月。采用电话、门诊及网络等方式进行随访。随访时间截至2019年2月。

七、统计学方法

采用描述性方法进行统计学分析。计数资料用例数(%)表示,符合正态分布的计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。

结 果

一、菌群移植治疗情况

供体采用非亲属健康成年标准供体。1 497例

患者接受放置鼻肠管后经鼻肠管(入空肠)输注肠菌溶液移植治疗,接受疗程 (1.5 ± 0.6) 次;452例接受口服肠菌胶囊治疗,接受疗程 (1.8 ± 1.1) 次;61例接受结肠镜移植治疗,接受疗程 (1.2 ± 0.4) 次。

二、菌群移植治疗的有效性

2 010例不同疾病、不同移植方法患者菌群移植治疗3、12和36个月的疗效见表2。

三、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,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中,鼻肠管移植组患者最常见的不良反应为呼吸道不适(占13.1%);口服胶囊组则以恶心呕吐(占7.1%)为主;结肠镜组以腹泻为主(占37.7%);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36个月,有25例患者仍有与排粪相关的腹部不适,其中便秘组16例,炎性肠病组6例,肠易激综合征组3例。有17例来自鼻肠管移植组,4例来自结肠镜移植组,4例来自胶囊移植组。未发现病原体传播性疾病发生。

讨 论

本研究结果显示,不同疾病采用菌群移植治疗,以慢性腹泻疗效最佳,3年后临床治愈率达78.3%。一篇纳入904例患者的Meta分析结果,明确支持肠道微生物制剂能够降低患者腹泻发生率的结论,并认为益生菌能减少盆腔放疗后止泻药易蒙停(咯哌丁胺)的使用,减少排水样粪便的次数^[17]。本研究中,220例便秘患者随访3年的菌群移植临床治愈率达31.4%,远高于当前常用的新型促肠道动力药(普卢卡必利)疗效^[18]。本研究结果显示,菌群移植疗法对放射性肠炎和肠易激综合征患者有较稳定的治疗效果。我们还发现,菌群移植对于合并有便秘、腹泻等肠道症状的自闭症患儿有较好的治疗效果,60%的患儿经过菌群移植干预后,消化系统症状得到了治愈和明显改善。Kang等^[19]2017年发表了类似研究,认为当前有足够的证据支持菌群移植可有效用于自闭症的治疗。上述结论的作用机制普遍解释为,健康肠道菌群的植入有效改善了患者紊乱或失调的肠道微生物生态,进而改善了患者的临床症状。

本研究还显示,随着时间推移,部分患者的菌群移植疗效呈逐渐减退趋势,考虑可能为肠道移植

菌存在自我衰亡及受外界因素的影响。我们之前的对照研究发现,定期重复原供体菌群移植治疗可有效维持患者良好的治疗效果,总体疗效优于单独菌群移植治疗^[20]。国外也有类似报道,Suskind等^[21]报道了9例经鼻空肠管接受多次菌群移植治疗的克罗恩病患者研究,有7例患者两周后达到临床缓解,5例患者在12周后停用了其他药物。Seth等^[22]报道,采用多次菌群移植治疗可维持溃疡性结肠炎患

者达到临床和内镜下缓解超过8个月。Liu等^[23]报道,采用多次菌群移植治疗诱导17例过敏性肠炎患儿,临床症状均缓解。

一项临床新技术的出现,确保其安全性是持续发展的关键。因此,菌群移植的安全性是研究者和患者极为重视的问题。国内外有关菌群移植安全性的数据尚比较缺乏。我们通过2 010例菌群移植临床应用发现,治疗后不良反应可分为短期和长期

表1 本研究入组患者不同病种的诊断及预后评价标准^[10-16]

病种	诊断标准	临床治愈标准	临床改善标准
慢传输型便秘 ^[10]	依照罗马Ⅲ标准确诊;并经传输试验证实存在结肠慢传输(>48 h)	每周自主排便次数≥3次	临床症状未达到治愈水平,但较治疗前明显改善
溃疡性结肠炎 ^[11]	依照当前溃疡性结肠炎诊疗共识并经肠镜检查确诊	临床症状消失,肠镜复查见黏膜大致正常	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 ^[10]
克罗恩病 ^[11]	依照当前克罗恩病诊疗共识并经肠镜检查确诊	经治疗后临床症状消失,X线或肠镜检查炎症病变趋于稳定,或Best CDAI计算法 ^a ,CDAI<150分	经治疗后临床症状减轻,X线或肠镜检查见炎症病变减轻,或CDAI<70分以上 ^[10]
慢性腹泻 ^[12]	排便次数>4次/d、粪便不成型或伴黏液,持续>6个月,各种治疗无改善	治愈:排便次数以及粪便的量和性状正常	显效:排便次数减至2~3次/d,便溏1次/d;排便次数和症状有好转
放射性肠炎 ^[13]	既往有盆腹腔放疗史,肠功能障碍症状及内镜下可见	症状消失,粪常规恢复正常;肠镜下黏膜光滑,血管网清晰;内镜综合性评分体系(维也纳直结肠镜评分 ^b)达到治愈标准 ^[14]	症状较治疗前明显好转,内镜综合性评分体系(维也纳直结肠镜评分 ^b)评分较治疗前改善,但未达到治愈标准 ^[14]
肠易激综合征 ^[10]	依据罗马Ⅲ标准确诊。反复发作的腹痛或不适,最近3个月内每月至少有3 d出现症状,合并以下2条或多条:(1)排便后症状缓解;(2)发作时伴有排便频率改变;(3)发作时伴有粪便性状(外观)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	不适症状较治疗前改善,但未达治愈标准
自闭症 ^[15]	符合《美国精神障碍诊断统计手册》第四版(DSM-IV)中关于自闭症临床诊断标准者,同时合并有便秘、腹泻等肠道不适患者	自闭症ABC行为量表及肠道症状评估后达到正常标准 ^[16]	自闭症ABC行为量表及肠道症状评估较前好转,但未达治愈标准 ^[16]

注:^aCDAI计算法(Crohn disease activity index);^b维也纳直结肠镜评分(Vienna Rectoscopy Score, VRS)^[14]

表2 2 010例菌群移植治疗患者的疗效[例(%)]

组别	随访3个月				随访12个月				随访36个月			
	总例数 (2 010例)	临床治愈 [910(45.3)]	临床改善 [559(27.8)]	无变化 (541例)	总例数 (1 347例)	临床治愈 [533(39.6)]	临床改善 [354(26.3)]	无变化 (460例)	总例数 (397例)	临床治愈 [148(37.3)]	临床改善 [114(28.7)]	无变化 (135例)
病种												
便秘	1 356	560(41.3)	393(29.0)	403	909	320(35.2)	253(27.8)	336	220	69(31.4)	64(29.1)	87
炎性肠病	175	58(33.1)	55(31.4)	62	117	35(29.9)	32(27.4)	50	49	12(24.5)	28(57.1)	9
慢性腹泻	148	130(87.8)	12(8.1)	6	99	81(81.8)	7(7.1)	11	46	36(78.3)	2(4.3)	8
放射性肠炎	127	78(61.4)	27(21.3)	22	85	48(56.5)	13(15.3)	24	42	20(47.6)	6(14.3)	16
肠易激综合征	119	64(53.8)	25(21.0)	30	80	36(45.0)	21(26.2)	23	15	6(6/15)	4(4/15)	5
自闭症	85	20(23.5)	47(55.3)	18	57	13(22.8)	28(49.1)	16	25	5(20.0)	10(40.0)	10
移植方法												
鼻肠管组	1 497	714(47.7)	436(29.1)	347	994	425(42.8)	268(27.0)	301	327	128(39.1)	92(28.1)	107
口服胶囊组	452	175(38.7)	110(24.3)	167	301	91(30.2)	79(26.2)	131	48	16(33.3)	12(25.0)	20
结肠镜组	61	21(34.4)	13(21.3)	27	52	17(32.7)	7(13.5)	28	22	4(18.2)	10(45.5)	8

不良反应。目前认为,菌群移植短期是比较安全的,大多为移植途径建立所引起的不良反应;长期不良反应主要为可能的病原体传播及目前未能明确的因素对全身其他系统的交互影响。由于移植菌群来自外源性供体的捐赠,理论上存在肠道病原体的传播,这就需要对供体人群进行严格筛选。我们依照国际标准,采用远超献血标准的严格筛查,3年随访期间未发现病原体传染事件。

众所周知,肠道微生态系统与全身各个系统都有密切的联系,理论上肠道微生态系统的改变有可能影响全身其他系统。曾有研究显示,肠道菌群与中枢神经系统存在相互作用,且能影响脑功能和行为^[24]。越来越多的学者利用小鼠模型进行微生物移植研究,结果显示,肠道菌群影响精神压力和焦虑相关的行为。2016年Zheng等^[25]研究报道,与移植了健康对照个体“健康菌群”的无菌小鼠相比,来自人类抑郁症患者“抑郁菌”的菌群移植,可导致小鼠出现类抑郁行为。其他有关心血管代谢性疾病、自身免疫性疾病和神经系统疾病也有报道^[26-27]。Wong等^[28]2017年报道,移植结肠癌患者的粪菌可促进致癌小鼠的肿瘤形成。一些学者甚至担心,由于移植了能改变心情或思想的微生物,菌群移植可能会(积极地或消极地)改变一个人的个性和身份。这也引起了对个人身份和自主性的哲学影响^[29]。美国胃肠病学学会正在使用来自国家注册中心的数据,以制定一个长期计划来评估菌群移植治疗难辨梭状芽孢杆菌感染的风险和获益^[30]。

从移植途径引起的不良反应来看,鼻肠管途径不良反应主要为导管置入造成的鼻咽部摩擦水肿或不适,大多数给予呋麻滴鼻液、西瓜霜喷剂及雾

化吸入等对症治疗后症状消失,极少部分难以耐受鼻肠管的患者,导管拔除后不适症状消失,尤其要注意放置鼻肠管时可能出现的导管误入呼吸道造成的严重不良反应事件。鼻肠管途径对于患者来说相对可忍受,还可以经导管进行造影检查或肠内营养支持治疗。经过多年的操作实践,本中心目前鼻肠管途径建立已基本实现床旁盲放,避免了X线透射下或内镜操作有可能增加的风险和创伤,有效降低呕吐和误吸的发生率。口服胶囊途径短期不良反应主要为吞咽时的恶心呕吐感,以及低温胶囊入胃时腹部不适感。口服胶囊(冷冻菌液或干粉)经济费用低,患者几乎无不适感,但如何确保胶囊内容物成分的有效性及稳定性值得研究。结肠镜途径不良反应主要为大量菌液移植后的腹泻及肠镜操作的不适和风险,且需要麻醉,难以重复治疗,而且患者很难在一定时间内将移植菌液保持在肠腔内不排出来,短促排出则会影响治疗效果。总体来讲,目前尚无公认的最佳途径,移植途径的选择应根据患者自身状况及治疗单位的技术进行个性化选择。我们倾向于鼻肠管输注或口服胶囊移植途径。

在菌群移植技术开展趋多的同时,我们也应保持足够的清醒。菌群移植是改变肠道微生态环境的技术之一,任何肠道菌群紊乱疾病的治疗都是综合性治疗,仅仅依靠某项技术难以取得良好的疗效。菌群移植的发展必须从微生态治疗整体角度出发,本中心基于大量临床实践,率先在国内提出了肠道微生态治疗的概念,即联合利用菌群移植、益生菌、益生元及营养支持治疗等技术和药物,来改善患者肠道功能及微生态环境,从而实现

表3 2 010例患者菌群移植治疗后短期不良反应发生情况[例(%)]

组别	例数	腹部不适(86例)	恶心呕吐(121例)	短暂发热(97例)	呼吸道不适(196例)	腹泻(114例)
不同疾病						
便秘	1 356	30(2.2)	51(3.8)	59(4.4)	116(8.6)	45(3.3)
炎性肠病	175	14(8.0)	20(11.4)	10(5.7)	33(18.9)	21(12.0)
慢性腹泻	148	12(8.1)	22(14.9)	8(5.4)	17(11.5)	18(12.2)
放射性肠炎	127	6(4.7)	8(6.3)	8(6.3)	16(13.0)	10(7.9)
肠易激综合征	119	18(15.1)	12(10.1)	11(9.2)	14(11.8)	17(14.3)
自闭症	85	6(7.1)	8(9.4)	1(1.2)	0	3(3.5)
不同移植方法						
鼻肠管组	1 497	58(3.9)	85(5.7)	82(5.5)	196(13.1)	78(5.2)
口服胶囊组	452	16(3.5)	32(7.1)	8(1.8)	0	13(2.9)
结肠镜组	61	12(19.7)	4(6.6)	7(11.5)	0	23(37.7)

内外疾病有效的治疗,并通过一系列研究证实了该治疗概念的价值^[31-36]。本中心菌群移植治疗慢传输型便秘的随机对照试验已被收录进2018年英国消化病协会菌群移植临床指南^[37]。

展望未来,该领域研究今后应关注以下几个方面:(1)基于自动纯化系统以及实验室技术人员和临床医生的密切合作,进一步完善菌液制备流程,着眼于实时定量检测菌群活性,建立一套科学制作流程及临床应用路径,实现菌液的标准化制备。(2)通过大数据及临床样本库的建立,探讨供体-患者-菌群肠型匹配检测技术体系,使当前全粪便移植进展为使用特定菌株或菌群的精准移植治疗。(3)新技术总是先于行业政策和专业指南诞生,相关支持政策的滞后增加了患者接受菌群移植治疗的障碍和负担。

菌群移植应定义为一种技术体系。可借鉴国际上许多国家的经验和实践,相关卫生主管部门应鼓励有资质的医疗单位开展菌群移植,类同干细胞移植治疗,按照医疗技术服务进行管理及合理定价收费,让更多的患者受益于这一新技术。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1, 700 - year - old fecal microbiota transplantation? [J]. *Am J Gastroentero*, 2012, 107 (11) : 1755 - 1756. DOI: 10.1038/ajg.2012.251.
- [2] 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. DOI: 10.1038/ajg.2013.4.
- [3] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- [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]. *Gastroent Hepat (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] 李宁,田宏亮,丁超,等. 菌群移植治疗肠道疾病406例疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20 (1) : 10-16. DOI: 10.376/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.000.
- [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] 郭春花,冯良罡,孙军连. 慢性腹泻中医治疗方法研究[J]. *亚太传统医药*, 2014, 10 (8) : 57-58.
- [13] 吴长亮,唐星火. 慢性放射性肠炎的临床特征及诊疗效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2015, 8 (33) : 92-93. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.33.049.
- [14] Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma [J]. *Radiother Oncol*, 2000, 54 (1) : 11-19. DOI: 10.1016/S0167-8140(99)00173-5.
- [15] Lubetsky MJ, Handen BL. Medication treatment in autism spectrum disorder [J]. *Speak J*, 2008, 8 (10) : 97-107. DOI: 10.3382/ps.0591777.
- [16] 马俊红,郭延庆,贾美香,等. 异常行为量表中文版在儿童孤独症群体中的信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(1) : 14-19. DOI: 1000-6729 (2011) 001-0014-06.
- [17] Eddins C, Gray M. Are probiotic or synbiotic preparations effective for the management of *clostridium difficile*-associated or radiation - induced diarrhea? [J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2008, 35 (1) : 50-58. DOI: 10.1097/01.WON.0000308619.01756.16.
- [18] 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.
- [19] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open - label study [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1) : 10. DOI: 10.1186/s40168-016-0225-7.
- [20] 张薛磊,田宏亮,马春联,等. 阶段性菌群移植治疗顽固性便秘疗效观察[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(12) : 1355-1359. DOI: 10.376cma.j.issn.1671-0274.2017.12.008.
- [21] Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21 : 556-563. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000307.

- [22] Seth AK, Rawal P, Bagga R, et al. Successful colonoscopic fecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: First report from India[J]. Indian J Gastroenterol, 2016, 35: 393-395. DOI:10.1007/s12664-016-0696-2.
- [23] Liu SX, Li YH, Dai WK, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23: 8570-8581. DOI:10.3748/wjg.v23.i48.8570.
- [24] Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour [J]. Nat Rev Neurosci, 2012, 13(10):701-712. DOI:10.1038/nrn3346.
- [25] Zheng P, Zeng B, Zhou C, et al. Gut microbiome remodeling induces depressive-like behaviors through a pathway mediated by the host's metabolism[J]. Mol Psychiatry, 2016, 21(6):786-796. DOI:10.1038/mp.2016.44.
- [26] Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent Clostridium difficile infection[J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(7):1079-1087. DOI:10.1038/ajg.2012.60.
- [27] 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: 1065-1071. DOI:10.1038/ajg.2014.133.
- [28] Wong SH, Zhao L, Zhang X, et al. Gavage of fecal samples from patients with colorectal cancer promotes intestinal carcinogenesis in germ-free and conventional mice[J]. Gastroenterology, 2017, 153(6):1621-1. DOI:10.1053/j.gastro.2017.08.022.
- [29] Ma Y, Chen H, Lan C, et al. Help, hope and hype: ethical considerations of human microbiome research and applications [J]. Protein Cell, 2018, 9(5):404-415. DOI:10.1007/s13238-018-0537-4.
- [30] Kelly CR, Kim AM, Laine L, et al. The AGA's fecal microbiota transplantation national registry: an important step toward understanding risks and benefits of microbiota therapeutics [J]. Gastroenterology, 2017, 152(4):681-684. DOI:10.1053/j.gastro.2017.01.028.
- [31] 李宁,田宏亮. 菌群移植在肠道微生态相关疾病中的研究进展与思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 10(20):1104-1108. DOI:10.376cma.j.issn.1671-0274.2017.10.000.
- [32] Tian H, Ding C, Gong JF, et al. Freeze-dried, capsulized fecal microbiota transplantation for relapsing clostridium difficile infection[J]. J Clin Gastroenterol, 2015, 46(6):537-538. DOI:10.1097/MCG.000000000000330.
- [33] Tian HL, Ding C, Gong JF, 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.0000000000000472.
- [34] 田宏亮,丁超,龚剑锋,等. 粪菌移植治疗慢传输型便秘20例临床研究[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(8):873-875. DOI:10.7504/CJPS.ISSN1005-2208.2015.08.21.
- [35] 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.amed.2016.06.005.
- [36] 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: 517-597. DOI:10.1155/2015/517597.
- [37] Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, 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. DOI:10.1136/gutjnl-2018-316818.

(收稿日期:2019-04-01)

(本文编辑:卜建红)

·读者·作者·编者·

本刊对参考文献撰写的要求

本刊文稿引用参考文献时,请按采用顺序编码制著录,依照其在正文中出现的先后顺序用阿拉伯数字加方括号标出。未发表的观察资料一般不用作参考文献,确需引用时,可将其在正文相应处注明。2次文献亦不宜引为参考文献。尽量避免引用摘要作为参考文献。文献作者在3位以内者,姓名均予以列出;3位以上者,只列前3位,后加“等”、“et al”(西文)、“他”(日文)、“ИДР”(俄文);作者姓名一律姓氏在前、名字在后。外国人的名字采用首字母缩写形式,缩写名后不加缩写点;日文汉字请按日文规定书写,勿与我国汉字及简化字混淆。不同作者姓名之间用“,”隔开,不用“和”、“and”等连词。文献类型和电子文献载体标志代码参照GB 3469《文献类型与文献载体代码》,题名后标注文献类型标志对电子文献是必选著录项目。外文期刊名称用缩写,以美国国立医学图书馆编辑的《Index Medicus》格式为准。参考文献必须与其原文核对无误,将参考文献按引用的先后顺序(用阿拉伯数字标出)排列于文末。每条参考文献均须著录卷、期及起、止页。对有DOI编码的文章必须著录DOI,列于文献末尾。