

·论著·

菌群移植受体临床疗效与供体选择的关系

陈启仪¹ 杨波¹ 田宏亮¹ 林志亮¹ 赵笛¹ 叶晨¹ 张雪莹^{1,2} 秦环龙^{1,2} 李宁¹¹同济大学附属第十人民医院结直肠病专科 肠道微生态诊疗中心,上海 200072;²同济大学肠道疾病研究所,上海 200072

通信作者:李宁,Email:liningr@sina.vip.com;秦环龙,Email:hlong_qin@live.com



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 探讨菌群移植(FMT)受体与供体选择的关系,以及不同有效率供体间肠道菌群及代谢产物的特征。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,收集同济大学附属第十人民医院肠道微生态诊疗中心 2018 年 10 月至 2019 年 12 月期间,治疗病例数≥30 例的粪便捐献者(供体)的资料。收集每位供体对应受体(患者)的 FMT 治疗后随访 8 周的疗效,依据每位供体的疗效,将供体分为高效组(有效率>60%,10 例)、中效组(有效率 30%~60%,6 例)和低效组(有效率<30%,4 例)3 组,检测并比较每组供体菌群结构及粪便短链脂肪酸的含量,分析每组供体疗效与并发症发生率,以及供体与受体疗效的关系。FMT 疗效的评价指标包括客观临床有效和(或)主观有效,客观有效=临床治愈+临床改善,主观有效指通过问卷随访为显效+中等疗效。**结果** 全组 20 名供体,共治疗病例总数为 1 387 例,治疗病种包括慢性便秘 749 例,慢性腹泻 141 例,炎性肠病(IBM)107 例,肠易激综合征(IBM)121 例,自闭症 83 例,其他疾病包括放射性肠损伤、假性肠梗阻、麻痹性肠梗阻、功能性腹胀和过敏性疾病等共 186 例。高效组、中效组及低效组分别治疗 829 例、403 例及 155 例患者,3 组治疗患者基线资料的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。不同有效率供体组间菌群丰度(OTU)的比较,高效组最高(330.68±57.28),中效组次之(237.79±41.89),低效组 OTU 最低(160.60±49.61);差异有统计学意义($F=16.910, P<0.001$)。菌群多样性(Shannon 指数)的比较,高效组和中效组最高(分别为 2.96±0.36 和 2.67±0.54),低效组较低(2.09±0.55);差异有统计学意义($F=5.255, P=0.017$)。3 组间丁酸含量的比较,高效组最高[(59.20±9.00) μmol/g],中效组次之[(46.92±9.48) μmol/g],低效组 OTU 最低[(37.23±5.03) μmol/g];差异有统计学意义($F=10.383, P=0.001$)。而乙酸和丙酸 3 组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。全组 1 387 例患者行 FMT 治疗,总体不良反应事件 418 例(30.1%)。低效组、中效组及高效组不良反应发生率分别为 40.6%(63/155)、30.0%(121/403)及 28.2%(243/829),差异具有统计学意义($\chi^2=9.568, P=0.008$)。低效组、中效组及高效组腹泻发生率分别为 7.1%(11/155)、4.0%(16/403)及 2.8%(23/829),差异具有统计学意义($\chi^2=7.239, P=0.027$)。其余各类不良反应发生率的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。FMT 治疗结束 8 周后进行随访,总随访率为 83.6%(1 160/1 387),总有效率为 58.3%(676/1 160)。各类疾病的有效率分别:慢性便秘 54.3%(328/604),慢性腹泻 88.5%(115/130),IBM 56.1%(55/98),IBM 55.1%(59/107),自闭症 61.6%(45/73),其他疾病 50.0%(74/148)。3 组间在治疗慢性腹泻的疗效差异无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗 IBM、IBM 和自闭症有效率与供体疗效存在正相关趋势,但差异未达到统计学意义(均 $P>0.05$)。在治疗慢性便秘和其他疾病上,高效组的治疗有效率最高[分别为 65.0%(243/374)和 63.2%(55/87)],中效组次之[分别为 49.4%(86/174)和 38.1%(16/42)],而低效组最差[16.1%(9/56)],差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 不同供体对不同疾病有效率存在差异,慢性便秘、放射性肠损伤等需要选择供体疗效较高的供体,IBM、IBM 和自闭症的疗效也可能与供体有效性有关,而慢性腹泻症疗效与供体无关。供体有效率与并发症的发生率成负相关,肠道菌群丰度和多样性及丁酸含量可能影响供体的疗效。

【关键词】 菌群移植; 肠道菌群; 供体; 受体**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(81670493)

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200417-00222

Association between the clinical efficacy of fecal microbiota transplantation in recipients and the choice of donorChen Qiyi¹, Yang Bo¹, Tian Hongliang¹, Lin Zhiliang¹, Zhao Di¹, Ye Chen¹, Zhang Xueying^{1,2}, Qin Huanlong^{1,2}, Li Ning¹

¹Department of Colorectal Disease Specialty, Intestinal Microecology Diagnosis and Treatment Center, the Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China; ²Institute of Intestinal Diseases, Tongji University, Shanghai 200072, China

Corresponding authors: Li Ning, Email: liningrigs@sina.vip.com; Qin Huanlong, Email: hlong_qin@live.com

【Abstract】 Objective To examine the association between the clinical efficacy of fecal microbiota transplantation (FMT) in recipients and the choice of donor, and to observe the characteristics of intestinal flora and metabolites among different donors. **Methods** A retrospective case-control study was conducted. Donor whose feces was administrated for more than 30 recipients was enrolled. Data of 20 FMT donors and corresponding recipients at Intestinal Microecology Diagnosis and Treatment Center of the Tenth People's Hospital from October 2018 to December 2019 were collected retrospectively. During follow-up, the efficacy of each recipient 8-week after FMT treatment was recorded and analyzed. Based on the efficacy of each donor, the donors were divided into three groups: high efficacy group (effective rate >60%, 10 donors), moderate efficacy group (effective rate 30%-60%, 6 donors) and low efficacy group (effective rate <30%, 4 donors). The structure of the bacterial flora and the content of fecal short-chain fatty acids in each group of donors were detected and compared among groups. Association of the efficacy of each donor group with the morbidity of complications, and association of efficacy of recipients with donors were analyzed. The evaluation indicators of FMT efficacy included objective clinical effectiveness and / or subjective effectiveness. Objective effectiveness indicated clinical cure plus clinical improvement, and subjective effectiveness indicated marked effectiveness plus medium effectiveness through questionnaire during follow-up. **Results** A total of 1387 recipients were treated by 20 donors, including 749 cases of chronic constipation, 141 cases of chronic diarrhea, 107 cases of inflammatory bowel disease (IBD), 121 cases of irritable bowel syndrome (IBS), 83 cases of autism, and 186 cases of other diseases, such as radiation bowel injury, intestinal pseudo-obstruction, paralytic intestinal obstruction, functional bloating and allergic diseases. There were 829 cases, 403 cases, and 155 cases in high efficacy group, moderate efficacy group and low efficacy group respectively. Baseline data among 3 groups were not significantly different (all $P > 0.05$). In comparison of bacterial abundance (operational taxonomic unit, OTU) among different effective donor groups, the high efficacy group was the highest (330.68 ± 57.28), the moderate efficacy group was the second (237.79 ± 41.89), and the low efficacy group was the lowest (160.60 ± 49.61), whose difference was statistically significant ($F=16.910$, $P<0.001$). In comparison of bacterial diversity (Shannon index), the high efficacy group and the moderate efficacy group were higher (2.96 ± 0.36 and 2.67 ± 0.54 , respectively), and the low efficacy group was lower (2.09 ± 0.55), whose difference was statistically significant ($F=5.255$, $P=0.017$). In comparison of butyric acid content among three groups, the high efficacy group had the highest [$(59.20 \pm 9.00) \mu\text{mol/g}$], followed by middle efficacy group [$(46.92 \pm 9.48) \mu\text{mol/g}$], and the low efficacy group had the lowest [$(37.23 \pm 5.03) \mu\text{mol/g}$], whose difference was statistically significant ($F=10.383$, $P=0.001$). The differences of acetic acid and propionic acid among three groups were not statistically significant (all $P>0.05$). A total of 418 cases developed complications (30.1%). Morbidity of complication in low efficacy group, moderate efficacy group and high efficacy group was 40.6% (63/155), 30.0% (121/403) and 28.2% (243/829) respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=9.568$, $P=0.008$). The incidence of diarrhea in low efficacy group, moderate efficacy group and high efficacy group was 7.1% (11/155), 4.0% (16/403) and 2.8% (23/829) respectively, and the difference was statistically significant ($\chi^2=7.239$, $P=0.027$). Comparing the incidences of other types of complications, no statistically significant differences were found (all $P>0.05$). Follow up began 8 weeks after the FMT treatment. The total follow-up rate was 83.6% (1160/1387). The overall effective rate 58.3% (676/1160). Effective rates of various diseases were as follows: chronic constipation 54.3% (328/604), chronic diarrhea 88.5% (115/130), IBD 56.1% (55/98), IBS 55.1% (59/107), autism 61.6% (45/73), and other diseases 50.0% (74/148). Comparing the effective rate of three groups of donors for different diseases, there was no statistically significant difference in chronic diarrhea ($P>0.05$); there was a positive correlation trend in IBD, IBS and autism, but the differences were not statistically significant (all $P>0.05$). For chronic constipation and other diseases, high efficacy group had the highest effective rate [65.0% (243/374) and

63.2% (55/87)], followed by moderate efficacy group [49.4% (86/174) and 38.1% (16/42)], and low efficacy group had the lowest [16.1% (9/56) and 15.8% (3/19)], whose differences were significant (all $P < 0.05$).

Conclusions Different donors have different efficacy in different diseases. Chronic constipation, radiation bowel injury, etc. need to choose donors with high efficacy. IBD, IBS and autism may also be related to the effectiveness of donors, while chronic diarrhea is not associated to the donor. The efficiency of the donor is negatively correlated to the morbidity of complications. The abundance and diversity of intestinal flora and the content of butyric acid may affect the efficacy of the donor.

【Key words】 Fecal microbiota transplantation; Intestinal flora; Donor; Receptor

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81670493)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200417-00222

随着微生物和代谢组学的不断发展,诸多肠道内外疾病与肠道微生物及代谢间的联系得到揭示。菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)目前已被临床医学指南及共识推荐用于治疗复发性或难治性艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI),并逐渐推广应用于其他肠道内外疾病的治疗,但初步结果却参差不齐,表明粪便捐献者(供体)粪便的异质性可能影响了FMT的疗效^[1-4]。FMT的成功取决于供体粪便的微生物多样性和组成^[5]。因此,临床试验可能因为选择了无效的供体而失败,并不是因为FMT适应证选择的错误^[6]。

本中心自2012年至2019年12月开展FMT治疗相关疾病3 575例,临床中发现,部分供体治疗的患者呈现较高的疗效,而一些供体疗效较低,给予无效的患者更换供体后重新表现治疗效果,因此,我们推测供体本身可能影响FMT的治疗效果。2015年,Moayyedi等^[7]首次提出超级供体的概念,不同供体间表现不同的治疗效果,因此认为,FMT的成功取决于供体。目前尚无法预测FMT治疗前供体的临床疗效。因此学者建议,通过将多名供体的粪便混合使用,可以提高疗效,从而限制患者仅接受无效粪便的可能性^[8-9]。但不同供体表现出不同的疗效(高效或低效甚至无效)的机制尚未得到重视。本研究探讨FMT供体与受体疗效的关系,分析不同疗效组间菌群和代谢组学的变化,为不同病种供体的选择提供参考,从而进一步为前瞻性的供体和超级供体的筛选和培育提供客观数据。

资料与方法

一、研究对象与分组

采用病例对照研究方法。回顾性收集同济大

学附属第十人民医院肠道微生态诊疗中心2018年10月至2019年12月期间,43名粪便捐献者(供体)资料,其中23名供体治疗病例数<30例而排除,最终20名供体被纳入研究,年龄(21.9 ± 2.7)岁,男性8例,女性12例,体质指数(21.5 ± 1.0) kg/m²。收集每位供体对应受体(患者)的FMT治疗后随访8周的疗效,依据每位供体的疗效,将供体分为组高效组(有效率>60%,10例)、中效组(有效率30%~60%,6例)和低效组(有效率<30%,4例)3组,检测并比较每组供体菌群结构及粪便短链脂肪酸的含量,以及供体与受体疗效的关系。本研究符合《赫尔辛基宣言》中有关伦理的要求,供体和受体均签署知情同意书。

二、供体筛选与管理

供体筛选与管理由专职人员完成,筛选过程与内容包括社会招募、供体网络问卷筛选、临床筛选、粪便和血液学检查筛选等4个过程。排除不良饮食和生活方式、慢性疾病、心理疾病、家族性和遗传性疾病、传染性疾病、肠道寄生虫、致病菌及耐药菌等。合格供体入选标准:(1)筛选过程合格;(2)粪便布里斯托评分3~4分;(3)每周捐献≥2次,每次捐献粪便≥100 g;(4)良好的依从性。供体的筛选与管理详见文献[10-11]。

三、供体-受体的疗效评估

FMT移植方法为单供体移植,菌液和胶囊的制备和移植方法见文献[10-11]。FMT疗效的评价指标包括客观临床疗效和主观疗效。客观有效=临床治愈+临床改善^[10]。主观有效指标通过问卷随访形式,分为显效、中等疗效、无效和恶化4部分,主观有效=显效+中等疗效。总有效=客观有效和(或)主观有效。FMT治疗结束8周后通过门诊、电话和网络等方式随访其有效率。

四、样本收集与检测

供体每次捐献粪便均留取两份(1 g/份)粪便,并立即置于-80℃冰箱保存待测。随机抽取每个供体其中的1份粪便进行菌群16S rRNA和短链脂肪酸检测与分析。

1. 菌群16S rRNA检测与分析:使用QIAamp PowerFecal Pro DNA试剂盒(德国QIAGEN公司)从200 mg粪便中提取DNA。使用16S rRNA基因的V4区(515F GTGYCAGCMGCCGCGTAA, 806R GGAC TACNVGGGTWTCTAAT)的引物扩增DNA。在Veriti™96-PCR中进行PCR。Well Thermal Cycler PCR系统(Thermo Fisher Scientific, Inc)使用以下程序:95℃ 3 min,随后21个循环分别为95℃ 30 s, 56℃ 30 s, 72℃ 30 s,最后在72℃下延伸5 min。使用Agencourt AMPure XP(美国Beckman Coulter公司)纯化扩增子,将来自不同样品的产物用第2阶段PCR进行索引,并以相等的比例混合。在NextSeq CN500平台(北京Berry Genomics公司)上使用PE 150测序方案进行测序。菌群丰度以操作分类单位(operational taxonomic unit, OTU)表示,菌群多样性以Shannon指数表示。

2. 短链脂肪酸检测:精确称取粪便样本100 mg置于15 ml离心管中,缓慢加入1 ml 0.5 mmol 草酸溶液,静置反应1 min。随后,加入1 ml 0.2 mmol 乙基丁酸溶液,继续反应5 min。将反应后的样本离心(8 000 r/min, 10 min),取上清液100 μl,经0.22 μm滤膜过滤后用于GC-MS分析。GC系统使用DB-FFAP石英毛细管柱(30 m×0.53 mm×1.0 μm)作为色谱柱,载气为氮气,流速设置为6.44 ml/min。色谱柱初始温度为50℃,然后以20℃/min速度程序升温7.5 min,并于200℃保温2 min。MS系统采用飞行时间质谱仪,m/z范围为38~650,质谱采集速率为20 s⁻¹。

五、统计学方法

采用SPSS 25.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,各有效率组间菌群和代谢产物数据采用单因素方差分析检验,两两比较的比较采用Bonferroni法检验;分类资料用例(%)表示,有效率和不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,两两比较以 $P < 0.017$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、不同有效率供体组间菌群丰度、菌群多样性及短链脂肪酸的比较

不同有效率供体组间菌群丰度的比较,高效组OTU最高,中效组次之,低效组OTU最低;差异有统计学意义($P < 0.001$)。菌群多样性的比较,高效组和中效组Shannon指数最高,低效组较低;差异有统计学意义($P = 0.017$)。见表1。

3组间丁酸含量的比较,高效组最高,中效组次之,低效组OTU最低;差异有统计学意义($P = 0.001$)。而乙酸和丙酸3组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表1。

二、不同供体有效率组间治疗供体情况

共治疗病例总数为1 387例,年龄(42.7±13.4)岁,体质指数(19.9±2.3) kg/m²,其中女性843例(60.8%),男性544例(39.2%)。治疗病种包括慢性便秘749例,慢性腹泻(CDI和非CDI腹泻)141例,炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)107例,肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)121例,自闭症83例,其他疾病包括放射性肠损伤、假性肠梗阻、麻痹性肠梗阻、功能性腹胀和过敏性疾病等共186例。高效组、中效组及低效组分别治疗829例、403例及155例患者,3组治疗患者基线资料的比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);见表2。

表1 供体高效组、中效组及低效组间的菌群丰度、菌群多样性以及代谢产物的比较

组别	例数	菌群丰度(OTU)	菌群多样性(Shannon指数)	丁酸(μmol/g)	乙酸(μmol/g)	丙酸(μmol/g)
高效组	10	330.68±57.28	2.96±0.36	59.20±9.00	62.47±18.38	166.11±44.56
中效组	6	237.79±41.89	2.67±0.54	46.92±9.48	59.67±17.41	169.17±51.75
低效组	4	160.60±49.61	2.09±0.55	37.23±5.03	61.52±18.16	162.01±43.70
F值		16.910	5.255	10.383	0.042	0.028
P值		<0.001	0.017	0.001	0.959	0.972
t值		0.350 ^a , 0.080 ^b	1.026 ^a , 0.714 ^b	0.094 ^a , 2.589 ^b	—	—
P值		0.004 ^a , <0.001 ^b	0.222 ^a , 0.004 ^b	0.021 ^a , <0.001 ^b	—	—

注:^a高效组与中效组的比较;^b高效组与低效组的比较,“—”示无数据

三、不同供体有效率组间的不良反应发生情况比较

全组 1 387 例患者行 FMT 治疗,总不良反应事件发生 418 例(30.1%)。主要为呕吐 41 例(3.0%)、恶心 81 例(5.8%)、腹泻 50 例(2.9%)、腹痛 39 例(2.8%)、腹胀 63 例(4.5%)、咽喉部疼痛 65 例(4.7%)、发热 43 例(3.1%)和头晕 3 例(2.4%)等,发生肺部感染 2 例(0.1%),肠源性感染 1 例(0.1%)。

不同供体有效率组间总不良反应发生率差异具有统计学意义,低效组为 40.6%,明显高于高效组(28.2%, $\chi^2=9.556$, $P=0.002$)。其中,低效组的腹泻发生率为 7.1%,明显高于高效组(2.8%, $\chi^2=7.313$, $P=0.007$),差异均有统计学意义。其余各类不良反应发生率的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);见表 3。

四、供体对应受体疗效分析

FMT 治疗结束 8 周后进行随访,FMT 总随访 1 160 例,总随访率为 83.6%,总有效率为 58.3%

(676/1 160)。各类疾病的有效率分别:慢性便秘 54.3%(328/604),慢性腹泻 88.5%(115/130),IBD 56.1%(55/98),IBS 55.1%(59/107),自闭症 61.6%(45/73),其他疾病 50.0%(74/148)。高效组的 10 例供体共治疗 829 例,721 例患者进行随访,总有效率为 67.3%;中效组的 6 名供体共治疗 403 例,328 例患者进行随访,总有效率为 52.4%;低效组的 4 名供体共治疗 155 例,111 例患者进行随访,总有效率为 26.1%。

比较 3 组供体对不同疾病有效率,3 组间在治疗慢性腹泻的疗效差异无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗 IBD、IBS 和自闭症有效率与供体疗效存在正相关趋势,但差异未达到统计学意义(均 $P>0.05$)。在治疗慢性便秘和其他疾病上,高效组的治疗有效率最高,中效组次之,而低效组最差,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 4。

讨 论

尽管 FMT 治疗 CDI、IBD、IBS、自闭症以及肿瘤

表 2 供体高效组、中效组及低效组间治疗受体的基线资料比较

组别	例数	男性	年龄	体质指数	治疗疾病种类[例(%)]					
		[例(%)]	(岁, $\bar{x}\pm s$)	(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	慢性便秘	慢性腹泻	炎性肠病	肠易激综合征	自闭症	其他疾病 ^a
高效组	829	333(40.2)	42.3 $\pm$ 15.6	20.1 $\pm$ 2.1	451(54.4)	85(10.3)	64(7.7)	72(8.7)	50(6.0)	107(12.9)
中效组	403	159(39.5)	42.4 $\pm$ 12.5	19.7 $\pm$ 1.9	217(53.8)	41(10.2)	31(7.7)	35(8.7)	24(6.0)	55(13.6)
低效组	155	61(39.4)	42.0 $\pm$ 13.7	19.7 $\pm$ 1.6	81(52.3)	15(9.7)	12(7.7)	14(9.0)	9(5.8)	26(16.7)
统计值		$\chi^2=0.077$	$F=4.537$	$F=3.916$				$\chi^2=0.084$		
P 值		0.962	0.872	0.922				0.897		

注:^a其他疾病包括放射性肠损伤、假性肠梗阻、麻痹性肠梗阻、功能性腹胀和过敏性疾病等

表 3 供体高效组、中效组及低效组间接受菌群移植治疗患者不良反应发生率的比较[例(%)]

组别	例数	呕吐	恶心	腹泻	腹痛	腹胀	咽喉部疼痛	头晕	发热	肺部感染	肠源性感染	总不良反应
低效组	155	6(3.9)	10(6.45)	11(7.1)	6(3.9)	11(7.1)	7(4.5)	4(2.6)	8(5.2)	0	0	63(40.6)
中效组	403	11(2.7)	23(5.7)	16(4.0)	10(2.5)	19(4.7)	18(4.5)	9(2.2)	14(3.5)	1(0.3)	0	121(30.0)
高效组	829	24(2.9)	48(5.8)	23(2.8)	23(2.8)	33(4.0)	40(4.8)	20(2.4)	21(2.5)	1(0.1)	1(0.1)	234(28.2)
χ^2 值		0.535	0.122	7.239	0.802	2.963	0.089	0.162	3.266	0.996	0	9.568
P 值		0.765	0.941	0.027	0.670	0.227	0.956	0.933	0.195	0.643	1.000	0.008

表 4 供体高效组、中效组及低效组间菌群移植治疗各类疾病患者有效率的比较[% (例/随访人数)]

组别	随访人数	慢性便秘	慢性腹泻	炎性肠病	肠易激综合征	自闭症	其他疾病 ^b	总有效率(%)
高效组	721	65.0(243/374)	89.7(70/78)	63.6(42/66)	64.2(43/67)	65.3(32/49)	63.2(55/87)	67.3(485/721)
中效组	328	49.4(86/174) ^a	89.2(33/37)	44.0(11/25)	48.3(14/29)	57.1(12/21)	38.1(16/42) ^a	52.4(172/328) ^a
低效组	111	16.1(9/56) ^a	12/15	2/7	2/11	1/3	3/19	26.1(29/111) ^a
χ^2 值		17.897	0.076	1.431	2.934	0.378	6.576	22.668
P 值		<0.001	0.963	0.534	0.224	0.939	0.037	<0.001

注:^a与高效组比较, $P<0.017$;^b其他疾病包括放射性肠损伤、假性肠梗阻、麻痹性肠梗阻、功能性腹胀和过敏性疾病等

免疫等肠道内外疾病取得较好的疗效,但包括对 CDI 治疗在内的机制仍未明确。通常认为,FMT 通过植入供体菌株或通过其他依赖于供体的特质(如非细菌成分的含量)将患者紊乱的肠道菌群恢复到健康状态^[12]。然而,并非所有供体的肠道菌群均一致,比较不同供体的肠道微生物组发现,微生物多样性及代谢产物可能是 FMT 成功的预测指标^[13]。在一些研究中发现,供体微生物组与代谢组学特征可能与 FMT 治疗反应有关^[14-16]。因此,选择合适的供体粪便是 FMT 成功的关键因素^[5,17]。但在 FMT 研究或治疗中很少考虑供体肠道内微生物组和代谢组的变异特征对临床疗效的影响。

为了验证不同供体对临床疗效的影响,本研究回顾性分析每个供体(43 名)对应的受体的疗效,其中 23 名供体治疗病例数<30 例而排除,这 23 名供体中有 12 名供体总体有效率低于 10%,最终被认为不合格供体被剔除。最终 20 名供体纳入研究,并发现 10 名患者表现为较高疗效(>60%),其中有 3 名供体有效率达 70% 以上,6 名供体有效率为 30%~60%,而 4 名供体有效率低于 30%,表明供体的差异可能影响受体的疗效。同时发现,供体疗效与并发症发生率成明显负相关,即有效率越高,其并发症发生率越低,为何产生这一现象需要进一步地研究,我们推测可能与肠道菌群及代谢产物组成相关。本研究还发现,有效率越高的供体,其疗效的稳定性较好,而低疗效组其疗效波动较大。在临床中也发现有趣的现象,CDI 的 FMT 有效率达 96.2%,明显高于其他疾病^[18]。即 CDI 根据特定的临床、微生物组和代谢组特征选择供体似乎不会影响临床有效率。在宿主-微生物组相互作用更复杂的疾病中,供体选择可能对临床结局有至关重要的影响^[5]。本研究也有类似发现,不同供体对慢性腹泻者并无明显的影响,IBD、IBS 和自闭症有效率与供体疗效存在正相关趋势,但差异未达到统计学意义,而便秘和其他肠道疾病受供体的选择影响明显,由于低疗效组(<30%)供体和受体的样本量均较小,可能存在统计学偏倚,这一现象需要更大样本量的研究进一步证实。因此,除了关注不同的供体对临床结局的影响,不同的疾病本身对供体的要求也不一样,合格的供体作为有限的资源,应根据不同的疾病充分加以考虑,而不宜盲目地排除对其他疾病疗效低的供体。

本研究比较了不同疗效组供体肠道内的菌群

及代谢产物特征,结果显示,高效组肠道内菌群的丰度(OTU)和多样性(Shannon 指数)均明显高于中效组和低效组。目前研究证实,FMT 治疗后受体肠道内的菌群多样性显著增加,并且趋向于供体的菌群特征^[19]。FMT 治疗有效的病例通常表现出更高的微生物多样性^[20]。有研究证实,在对 FMT 产生临床疗效的供体中,供体肠道内细菌的丰度明显高于对 FMT 无效的供体^[17]。丁酸参与 IBD 的病理生理,最近的病例对照和纵向研究表明,IBD 患者肠道内缺乏产生丁酸的细菌^[21-22]。研究证实,IBD 可能会受益于合理的供体选择方法,而且选择富含产丁酸菌群的供体可能比随机选择的供体有更高的 FMT 有效率^[6]。对肠道内短链脂肪酸分析发现,高效组肠道内丁酸含量明显高于其他组,而乙酸和丙酸在不同疗效供体间并无明显的差异。这一结果表明,供体肠道内丁酸是影响临床疗效的重要因素。本研究的结果显示,不同疗效组供体对 IBD 的有效率差异较大,但并未达到统计学差异,这一现象可能与中、低疗效组样本量太小有关系(36 例和 9 例),可能为统计学的偏倚所致。

迄今为止,在 FMT 研究中选择供体的方法有使用单供体和从一组经过筛选合格的供体中随机选择多个供体^[8,23]。2015 年,Moayyedi 等^[7]首次提出超级供体的概念,并认为 FMT 的成功取决于供体。本研究中,有 2 名供体平均有效率可以高达 70% 以上,但何为超级供体目前尚无定义,也无法预测 FMT 治疗前供体的临床疗效,但对随机选择的单供体而导致失败的研究中,并不是因为 FMT 适应证选择的错误,而可能是因为选择了无效的供体。因此,一种替代方法是将每个患者暴露于多个供体中(多供体移植),以减少接受无效供体的风险。在一项对溃疡性结肠炎的随机对照试验研究中,患者接受 3~7 名供体的多供体移植方法,并且在整个 8 周的治疗过程中患者均接受了多个供体,取得良好的疗效^[8]。但 FMT 仍处于临床研究阶段,单供体可以为临床研究提供更清晰的证据,而多供体导致临床研究的假阴性或假阳性,从而阻碍 FMT 领域发展和微生物组新型疗法的开发。

本研究以患者临床疗效来反向判断不同供体的疗效、供体与疾病之间疗效关系,从而筛选出较高疗效的供体,并且进一步检测不同疗效供体间肠道菌群和代谢组学的差异,为后续的供体选择提供前瞻性的客观依据。我们的经验和研究结果显示,经过

分析剔除疗效低于 30% 的供体,有效率为 30%~60% 的供体,可以应用于供体选择差异不明显的疾病,如慢性腹泻,但对供体选择性较高的疾病,如慢性便秘、放射性肠损伤等需要选择供体疗效较高(>60%)的供体,IBD、IBS 和自闭症对供体的选择性差异需要更大的供体和受体样本量进一步证实。同时,我们还对供体进行肠道微生态的调节,如建立规范化的供体管理与随访体系,给予供体口服益生元(果胶),提高肠道内的短链脂肪酸,尤其是丁酸等,这一措施期望能提高供体的疗效。但本研究供体样本量相对较小,可能存在部分统计学偏倚,因此在后续的研究中,需加大供体样本量,并进行前瞻性的随访研究,提供更高等级的临床研究证据。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European FMT Working Group. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. Gut, 2017, 66(4): 569-580. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- [2] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(7): 987-994. DOI: 10.1093/cid/ciy149.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, et al. The super-donor phenomenon in fecal microbiota transplantation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2019, 9: 2. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00002.
- [6] Duvallet C, Zellmer C, Panchal P, et al. Framework for rational donor selection in fecal microbiota transplant clinical trials[J]. PLoS One, 2019, 14(10): e0222881. DOI: 10.1371/journal.pone.0222881.
- [7] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 102-109.e6. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.
- [8] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1218-1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
- [9] Kazerouni A, Wein LM. Exploring the efficacy of pooled stools in fecal microbiota transplantation for microbiota-associated chronic diseases[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0163956. DOI: 10.1371/journal.pone.0163956.
- [10] 李宁, 田宏亮, 陈启仪等. 菌群移植治疗肠道疾病 2 010 例疗效分析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22(9): 861-868. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.011.
- [11] Tian H, Ge X, Nie Y, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial[J]. PLoS One, 2017, 12(2): e0171308. DOI: 10.1371/journal.pone.0171308.
- [12] Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with clostridium difficile infection[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4): 799-811.e7. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.11.010.
- [13] Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. Nature, 2012, 486(7402): 222-227. DOI: 10.1038/nature11053.
- [14] Goyal A, Yeh A, Bush BR, et al. Safety, clinical response, and microbiome findings following fecal microbiota transplant in children with inflammatory bowel disease[J]. Inflamm Bowel Dis, 2018, 24(2): 410-421. DOI: 10.1093/ibd/izx035.
- [15] Kump P, Wurm P, Gröchenig HP, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 47(1): 67-77. DOI: 10.1111/apt.14387.
- [16] Jacob V, Crawford C, Cohen-Mekelburg S, et al. Single delivery of high-diversity fecal microbiota preparation by colonoscopy is safe and effective in increasing microbial diversity in active ulcerative colitis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(6): 903-911. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001132.
- [17] Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, et al. Donor species richness determines faecal microbiota transplantation success in inflammatory bowel disease[J]. J Crohns Colitis, 2016, 10(4): 387-394. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv203.
- [18] Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule - vs colonoscopy - delivered fecal microbiota transplantation on recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(20): 1985-1993. DOI: 10.1001/jama.2017.17077.
- [19] Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, et al. Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Crohns Colitis, 2017, 11(10): 1180-1199. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjx063.
- [20] Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, et al. Increased intestinal microbial diversity following fecal microbiota transplant for active

- Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016,22(9):2182-2190. DOI:10.1097/MIB.0000000000000893.
- [21] Duvallet C, Gibbons SM, Gurry T, et al. Meta-analysis of gut microbiome studies identifies disease - specific and shared responses[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):1784. DOI:10.1038/s41467-017-01973-8.
- [22] Schirmer M, Denson L, Vlamakis H, et al. Compositional and temporal changes in the gut microbiome of pediatric ulcerative colitis patients are linked to disease course [J]. *Cell Host Microbe*, 2018,24(4):600-610.e4. DOI:10.1016/j.chom.2018.09.009.
- [23] 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.
- (收稿日期:2020-04-17)
(本文编辑:王静)
- 本文引用格式**
陈启仪,杨波,田宏亮,等.菌群移植受体临床疗效与供体选择的关系[J].中华胃肠外科杂志,2020,23(增刊):S69-S76. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200417-00222.