

· 专题论坛 ·

洗涤菌群移植途径选择的证据与决策

张发明 刘亚飞

南京医科大学第二附属医院消化医学中心 南京医科大学整合肠病学重点实验室,
江苏省南京 210011

通信作者:张发明, Email: fzhang@njmu.edu.cn



扫码阅读电子版



张发明

【摘要】 洗涤菌群移植(WMT)作为菌群移植(FMT)的新技术,是FMT发展过程中的新概念。实施WMT的途径包括口服胶囊、鼻空肠管、鼻胃管、胃镜途径、结肠途径经内镜肠道植管术及肛内灌肠等。对于不同适应证或者基于同一适应证的不同研究方案中,因为给予途径

等的影响,研究结果差异较大。临床研究设计和临床治疗流程中,影响WMT途径决策的因素主要包括安全性、疗效、成本效果以及患者意愿四方面。本文重点阐述如何在决策过程中整合安全、疗效、成本效果和患者意愿,最终实现医患共满意的目标。

【关键词】 菌群移植; 洗涤菌群移植; 移植途径; 经内镜肠道植管术

基金项目: 江苏省十三五科教强卫工程领军人才/创新团队

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200507-00259

Evidence and decision of the choice of delivery way in washed microbiota transplantation

Zhang Faming, Liu Yafei

Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University; Key Lab of Holistic Integrative Enterology, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210011, China

Corresponding author: Zhang Faming, Email: fzhang@njmu.edu.cn

【Abstract】 Washed microbiota transplantation (WMT) is a new concept and technique of fecal microbiota transplantation. The delivery routes of WMT include oral capsule, nasogastric tube, nasojejunal tube, gastroscopy, colonic transendoscopic enteral tubing, and anal enema. The research results among different indications or different designs based on the same indication are quite different,

partially because of the influence of WMT delivery route. In the process of clinical research design and clinical practice, there are four aspects that affect the decision-making of WMT delivery route: safety, efficacy, cost-effectiveness, and patients' willingness. This article focuses on how to integrate the four aspects mentioned above in the decision-making process of choosing proper delivery of WMT for the final goal of mutual satisfaction between doctors and patients.

【Key words】 Fecal microbiota transplantation; Washed microbiota transplantation; Delivery route; Cost-effectiveness; Transendoscopic enteral tubing

Fund program: Jiangsu Provincial Medical Innovation Team

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200507-00259

菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是利用健康人粪便中的功能菌群重建肠道微生态,实现治疗疾病的目的^[1]。2019年,洗涤菌群移植(washed microbiota transplantation, WMT)作为FMT的新技术发展,相较传统手工FMT技术,报道能降低临床不良反应事件发生率,其菌群洗涤上清液腹腔注射的不良反应明显降低^[2]。WMT虽然是FMT发展过程中的新概念,但是其在中国的应用实际上始于2014年^[2]。实施WMT的途径,包括口服胶囊、鼻空肠管、鼻胃管、胃镜途径、结肠途径经内镜肠道植管术(transendoscopic enteral tubing, TET)及肛内灌肠等^[3]。近5年来,实验室智能化分离菌群的方法学和全新的结肠植管途径解决重复给药,是FMT研究领域的核心进展^[4]。因此,本文重点就各种WMT途径所涉及的安全性、疗效、成本效果的证据进行分析,以为临床实践提供决策参考。

一、途径选择首先考虑安全性

WMT是基于智能化处理系统并进行重复漂洗的过程,虽然与传统手工FMT有区别,但是其用于临床治疗所发生的相关不良事件,可以划分为两

类:微生物相关的不良事件(microbiota-related adverse event, MRAE)和移植途径相关的不良事件(deliver-related adverse event, DRAE)。MRAE 可能可以通过供体筛选、实验室过程等方面来控制,例如在新型冠状病毒全球大流行期间,排除新型冠状病毒患者成为供体^[5]。DRAE 理论上可以通过改变途径来避免,例如存在明显麻痹性胃肠梗阻的条件下,经过结肠途径即可避免上、中消化道途径移植所致的风险^[3]。因此,合理选择移植途径,其重要的价值是提高该技术治疗疾病的安全性。

移植途径的安全性主要考虑以下几方面:(1)吸入性肺炎是移植途径决策不当最严重的不良事件。目前已经有胃镜或肠镜途径 FMT 过程中吸入性肺炎误吸导致死亡报道^[3]。如果对这些危重患者通过 X 线监视下植入鼻空肠管,则可避免严重不良事件。(2)胶囊化冻存或冻干菌,不能用于吞咽能力有障碍的人群,像低龄儿童、具有认知异常的自闭症患者、老年人和中枢神经损害的患者。(3)如果患者病情危重,不能耐受内镜,则不适合选择内镜下直接治疗或者经内镜建立肠内植管用于择期 WMT。(4)如果患者具有无法控制的咳嗽或呼吸困难,则不适合考虑鼻空肠管、鼻胃管、胃镜途径。(5)如果患者存在小肠或上消化道痿、严重腹腔感染或小肠梗阻等,则优先考虑结肠 TET 途径^[6]。总之,患者的疾病状态一定程度上影响途径选择。

二、途径选择必须考虑疗效

诸多研究已从总体上显示了 FMT 具有较好的疗效。但是,当不同研究针对同一适应症治疗获得不同结果的时候,必须重视 FMT 的方法学,而不是其原理^[7]。其中,移植途径是重要的因素之一。最新的 FMT 治疗艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的荟萃分析报告显示,结肠途径的疗效优于肛内灌肠和鼻胃管途径,鼻胃管途径优于胶囊化 FMT^[8]。密西根大学 Owyang 教授团队的分析显示,临床随机对照试验没有发现肠易激综合征患者从 FMT 治疗中获益^[9]。实际上导致阴性结果的原因,可能主要是胶囊化的冻干或冻存菌群治疗的数据是所有数据的主要构成内容,进而导致统计计算结果出现偏倚。回顾近年来 FMT 在全球的发展经历,推进其胶囊化发展的主要是企业和不掌握内镜移植途径的医生。应用 FMT 成功救治疑难、复杂疾病的报道,几乎都来自于使用内镜或者肠道内管道途径实施的 FMT 治疗,因为这些途径最大程度保障

了功能菌群的存活和数量。冻干和冻存菌群胶囊涉及长时间操作、暴氧环境等因素,从而影响功能菌群。总之,这些与人体共生的菌群,需要在其赖以生存的复杂肠道环境中才能最大程度地保存功能,能尽量保障疗效的 WMT 途径则是能将菌液方便、快速、大量输送到患者的肠道内的途径。

三、途径选择需兼顾成本效果

无论是传统手工 FMT 还是新技术 WMT,其医疗成本都不高。美国已经就 FMT 治疗 CDI 的成本效果研究形成临床共识^[10];中国已经开展针对炎性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的成本效果研究^[11]。但是,其关联的实验室和临床流程以及不正确的决策,都有可能增加医疗成本。例如,冻干菌群的过程或者用胶囊装菌液冻存的过程需要人力和支持条件,内镜和胃肠道植管途径需要医疗器械和技术支持,这些都涉及不可避免的医疗成本。临床诊疗过程中,充分整合介入途径,共享侵入性诊疗机会,对减少医疗成本非常重要。比如,如果患者只要单次 WMT,在胃镜或肠镜诊疗过程中,一并在内镜下完成;如果患者需要胃镜诊疗、肠内营养、WMT 以及肠道影像学检查(如肠道磁共振检查前肠道准备或小肠造影等),则在胃镜检查过程中一并实施快速中消化道植管术,为兼用该管的全部临床需求建立重复使用的途径;如果患者存在结肠镜检查的需求,肠镜过程中一并实施结肠途径 TET,为兼用该管满足全结肠给药(如美沙拉嗪灌肠液、中药、激素)和 WMT 建立可重复给入的途径^[6,12]。在肠道内留置管道可用于重复移植,避免重复内镜介入的需求。尤其是结肠 TET 技术,细软的管道一端固定于结肠深部,另一端从肛门延伸到体外,并用胶布固定于臀部,这不会影响患者的日常生活和排粪。2019 年,哈佛大学医学院 Allegretti 等^[13]在 *Lancet* 上评价结肠 TET 是有前景的 FMT 新途径。应用结肠 TET 实施手工 FMT 过程中,曾有报道因为没有滤除粗颗粒物堵塞 TET 管,但是,结肠 TET 用于 WMT 治疗途径,在大宗病例研究中,均未见堵管的报道^[12,14-15]。如果一种 WMT 途径满足多种用途,那么疾病的总体成本效果将得到提高。

此外,无论选择哪一种途径,需要强调考虑医疗成本和社会成本。有效的治疗不在于治疗次数越多越好。短时间内过多的治疗次数增加医疗成本的同时,未给患者带来相一致的疗效收益。

四、途径选择需要整合患者意愿

尽管 FMT 医生认可 FMT 的重要价值,但是仍有很多医生对这个新领域不知道或者不熟悉。美国最近的调查研究显示,医生比患者更不愿意推荐 FMT,主要的因素是在心理上存在美学障碍^[16]。我们针对中国 6 所高校的一年级医学研究生进行调查,发现只有 44% 的研究生在本次调查前听说过 FMT^[17]。杨云生团队对中国医生的调查,也反映了中国医生对 FMT 认识不足的问题^[18]。这些都说明 FMT 的救命治病的重要价值,并不为大家所熟知,也并不能抵消其客观存在的美学困境。从 FMT 到 WMT 的发展只是实验室技术的发展,给入途径解决方案创新有利于推动 FMT 的发展。低龄儿童的监护人更多的只看到患儿口服胶囊化菌群的方便,对吞咽困难、误吸入气管的风险和疗效缺陷普遍认识不足,临床医生特别需要警惕其风险。

总之,临床选择 WMT 涉及口服胶囊、鼻胃管、鼻空肠管、胃镜途径、结肠途径、结肠途径经内镜肠道植管术、肛内灌肠等途径,影响 WMT 途径决策的主要因素包括安全、疗效、成本效果和患者意愿 4 个方面,合理选择途径能最终实现临床治疗医患共满意的目标。

利益冲突 张发明是 GenFMTer 和 TET 的概念和器械发明人

参 考 文 献

- [1] 张发明,范志宁,季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来[J]. 中国内镜杂志, 2012,18(9):930-934.
- [2] Zhang T, Lu G, Zhao Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and in vitro screening [J]. Protein Cell, 2020,11(4):251-266. DOI: 10.1007/s13238-019-00684-8.
- [3] Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization [J]. Protein Cell, 2018,9(5):462-473. DOI: 10.1007/s13238-018-0541-8.
- [4] Zhang F, Zhang T, Zhu H, et al. Evolution of fecal microbiota transplantation in methodology and ethical issues [J]. Curr Opin Pharmacol, 2019,49:11-16. DOI:10.1016/j.coph.2019.04.004.
- [5] Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Screening of faecal microbiota transplant donors during the COVID-19 outbreak: suggestions for urgent updates from an international expert panel [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2020,5(5):430-432. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30082-0.
- [6] Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: a novel way of transplanting fecal microbiota [J]. Endosc Int Open, 2016,4(6):E610-E613. DOI: 10.1055/s-0042-105205.
- [7] Cui B, Xu F, Zhang F. Methodology, Not Concept of Fecal

Microbiota Transplantation, Affects Clinical Findings [J]. Gastroenterology, 2016,150(1):285-286. DOI:10.1053/j.gastro.2015.05.065.

- [8] Ramai D, Zakhia K, Fields PJ, et al. Fecal microbiota transplantation (FMT) with colonoscopy is superior to enema and nasogastric tube while comparable to capsule for the treatment of recurrent clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis [J]. Dig Dis Sci, 2020, DOI: 10.1007/s10620-020-06185-7.
- [9] Xu D, Chen VL, Steiner CA, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. Am J Gastroenterol, 2019,114(7):1043-1050. DOI:10.14309/ajg.000000000000198.
- [10] Rajasingham R, Enns EA, Khoruts A, et al. Cost-effectiveness of treatment regimens for clostridioides difficile infection: an evaluation of the 2018 Infectious Diseases Society of America Guidelines [J]. Clin Infect Dis, 2020,70(5):754-762. DOI:10.1093/cid/ciz318.
- [11] Zhang T, Xiang J, Cui B, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease [J]. Oncotarget, 2017,8(51):88894-88903. DOI: 10.18632/oncotarget.21491.
- [12] 温泉,龙楚彦,崔伯塔,等. 结肠途径经内镜肠道植管术治疗溃疡性结肠炎的方法学研究 [J]. 中华炎性肠病杂志, 2019,3(3):222-226. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-367x.2019.03.010.
- [13] Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications [J]. Lancet, 2019,394(10196):420-431. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31266-8.
- [14] Wang JW, Wang YK, Zhang F, et al. Initial experience of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease: a case series [J]. Kaohsiung J Med Sci, 2019,35(9):566-571. DOI: 10.1002/kjm2.12094.
- [15] Ding X, Li Q, Li P, et al. Long-term safety and efficacy of fecal microbiota transplant in active ulcerative colitis [J]. Drug Saf, 2019,42(7):869-880. DOI:10.1007/s40264-019-00809-2.
- [16] McSweeney B, Allegretti JR, Fischer M, et al. In search of stool donors: a multicenter study of prior knowledge, perceptions, motivators, and deterrents among potential donors for fecal microbiota transplantation [J]. Gut Microbes, 2020,11(1):51-62. DOI:10.1080/19490976.2019.1611153.
- [17] Wu X, Dai M, Buch H, et al. The recognition and attitudes of postgraduate medical students toward fecal microbiota transplantation: a questionnaire study [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2019,12:1756284819869144. DOI: 10.1177/1756284819869144.
- [18] Ren RR, Sun G, Yang YS, et al. Chinese physicians' perceptions of fecal microbiota transplantation [J]. World J Gastroenterol, 2016,22(19):4757-4765. DOI: 10.3748/wjg.v22.i19.4757.

(收稿日期:2020-05-07)

(本文编辑:王静)

本文引用格式

张发明,刘亚飞. 洗涤菌群移植途径选择的证据与决策 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020,23(增刊):S45-S47. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200507-00259.