

·述评·

菌群移植治疗的实践与思考

李宁

同济大学附属第十人民医院结直肠病专科 肠道生态诊疗中心,上海 200072

Email: liningrigsnju@163.com



扫码阅读电子版



【摘要】 菌群移植(FMT)作为一种革新疗法,为复发性难辨梭菌感染(CDI)的治疗取得突破性的进展。随着生物技术快速的发展,肠道菌群与疾病的联系逐渐得到揭示,FMT在其他传统治疗效果不佳的肠道内外疾病的应用前景也被给予了厚望。但FMT作为新的疗法还存在

诸多的未知领域,包括临床供体的筛选、标准化菌液和胶囊的制备、适应证的把握、供体受体的匹配和并发症的防治等,均还在探索阶段。本中心自2012年探索性地开展FMT的治疗,已经治疗逾3500余例病例,共移植60000余次。基于大样本的数据和经验,本期对这些问题进行了专刊报道和讨论,并重点推出中国FMT标准化方法学的建立与临床应用,对我国FMT治疗的健康发展定会起到积极的推动作用。

【关键词】 肠道菌群; 菌群移植; 肠道微生态

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00230

Practice and consideration of fecal microbiota transplantation

Li Ning

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

Email: liningrigsnju@163.com

【Abstract】 As an innovative therapy, FMT has made a breakthrough in the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). With the rapid development of biotechnology, the relationship between intestinal microflora and diseases has been gradually elucidated. Great hope has also been given to FMT in other intestinal and extraintestinal diseases with ineffective traditional treatment. However, as a new therapy method, FMT still has many unknown fields, such as the selection of clinical donors, the preparation of standardized bacterial solution and capsule, the selection of indications, the matching of donor and receptor, and the prevention and

treatment of complications. Since 2012, our center has carried out treatment research and practice of FMT, so far with more than 60 000 FMTs for more than 3500 cases. Based on large sample data and experience, this special issue reports and discusses the above topics, and focuses on the establishment and clinical application of standardized methodology of FMT, which will undoubtedly play a positive role in promoting the healthy development of FMT treatment in China.

【Key words】 Intestinal flora; Fecal microbiota transplantation; Intestinal microecology

DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00230

肠道微生态系统是哺乳动物体内最大和最复杂的微生态系统,肠道细菌总数多达100万亿,是宿主细胞数量的10倍。现在普遍认为,应将肠道菌群视为一个特殊的人类器官。人一出生,菌群就开始在肠道定植,肠道菌群的组成在宿主体内不断发生变化,直至成年才逐渐稳定。饮食、益生菌、益生元可引起肠道菌群轻微变化,抗生素的使用则可导致菌群发生巨大改变。现代临床医学和畜牧养殖业大量应用抗生素,冲击破坏人类肠道菌群,导致或加剧许多疾病的发生或恶化,代表性疾病是难辨梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)。

菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者肠道内,重建新的肠道菌群,实现肠道内、外疾病的治疗^[1]。这一革命性的新疗法,已被证明在治疗CDI方面非常有效,已被众多临床医学指南及共识推荐用于治疗复发性或难治性CDI^[2]。此外,FMT对肠炎、肥胖症、肝病、食物过敏、多发性硬化症和帕金森病等多种疾病亦显示良好的疗效^[3]。FMT从肠道微生态角度探索疾病的治疗,对于肠道菌群有密切关系、特别是传统治疗无效、或效果很差的疑难疾病,是一个有着深远意义的治疗新选择。

目前,临床指南及共识一致推荐的FMT适应证

是复发性或难治性 CDI,除此之外,对 FMT 临床适应证的选择介于过度宽泛和过度严格的矛盾境界。部分学者夸大 FMT 的作用,而另一部分学者则对 FMT 表现消极态度。

2019年6月,一例73岁骨髓增生异常综合征患者参加了美国麻省总医院进行的一项菌群移植临床试验,该患者在接受造血干细胞移植前4d和前3d分别两次口服粪菌胶囊,以评价该联合疗法能否改善患者受损的肠道菌群;在第2次服用粪菌胶囊8d后,患者出现严重的败血症,虽经积极治疗仍不幸死亡^[4]。另一例69岁的肝硬化失代偿期患者,在服用同一种粪菌胶囊7d后也出现类似的败血症,幸运的是,该患者经过积极治疗得以痊愈。2019年10月30日,《新英格兰医学杂志》对此事进行了报道,两例患者所服用的粪菌胶囊均由麻省总医院用同一个健康供体的粪便制备而成,虽然供体筛查和胶囊制备均严格遵守程序,但调查发现,供体粪便中含有一种罕见的超广谱 β -内酰胺酶耐药大肠杆菌,而这一细菌不属于常规筛查之列,麻省总医院也没有在移植前对供体粪便进行该耐药菌的监测,最终导致第一例患者因抗生素治疗无效而死亡^[4]。随后,研究人员对服用同一供体来源粪菌胶囊的12例患者进行该耐药菌监测,结果有5例患者粪便中检测出该耐药菌,所幸都没有表现出病症^[4]。美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)收到此通报后随即发布了关于 FMT 疗法的安全警示,告诫医生谨慎选用 FMT 疗法。

这一事件的发生和报道,对 FMT 的应用和发展有着深刻的警示影响。今后除了更加严格的供体筛选检测和菌液胶囊制备流程的管理,对 FMT 适应证亦应更加严格地选择。上述的这两例患者均为免疫功能低下的老年重症患者,对其实施 FMT 治疗,这在我们团队绝无可能,甚至是不可思议的,在我国很可能会定性为医疗事故而产生严重的医疗纠纷。目前,在美国临床试验中心(Clinical Trials. gov)注册的临床试验超过300例,《新英格兰医学杂志》对此事的报道,警示临床医师今后应更加谨慎地开展 FMT 治疗^[4]。我们也强调,不宜超出自己熟悉的专业范围开展 FMT 治疗。

我们于2012年开始肠道 FMT 治疗的研究,初期试用于 CDI 等肠道感染性疾病的治疗^[5-6]。取得经验且技术成熟后,于2014年开始将 FMT 应用于功能性便秘的非手术治疗患者,效果令人鼓舞后,逐渐扩

展 FMT 的治疗适应证^[7-9]。至2019年12月,我们团队共实施 FMT 治疗3575例,总体治疗效果较满意,无死亡病例,亦无严重不良反应,其重要原因之一就是 FMT 适应证的精选严控。由于我们团队长期从事肠功能障碍治疗的研究,因此我们的 FMT 治疗范围也主要限于我们所熟悉的肠功能障碍疾患的治疗^[10]。虽然近年来我们也逐渐开展 FMT 治疗某些肠外疾病,但仍限于合并肠功能障碍的肠外疾病,如合并便秘的帕金森病、合并便秘或腹泻的自闭症等。对于无肠功能障碍的病例,虽然属文献报道的 FMT 治疗适应证(如肥胖),但由于超出我们熟悉的专业,尽管患者及家属多有要求,我们也不贸然治疗。

就像微创外科是一个现代外科理念、腹腔镜手术是其中一个重要技术,此外还有胸腔镜、关节镜等。同样,肠道微生态治疗是一个现代医学新理念, FMT 是其中一个重要技术。此外还有益生菌、益生元、营养治疗、特别是肠内营养支持治疗等。FMT 是改变肠道微生态的技术之一,任何肠道菌群紊乱疾病的治疗都应是综合性治疗。本中心基于大宗病例的临床实践,率先在国内提出了肠道微生态治疗的理念, FMT 的发展必须从微生态治疗整体角度出发^[11]。据我所知,国内开展 FMT 治疗的单位很多,但长期大宗病例治疗的单位很少。究其原因, FMT 治疗效果欠佳可能是主要原因。如果仅依赖单一的 FMT 治疗,忽略了其他技术的综合治疗,其疗效必然有限。例如,我们的研究已证实, FMT 治疗同时给予益生元(果胶),为移植的菌群提供更佳的定植增殖的内环境,可以明显提高 FMT 的疗效^[8,12]。对 CDI 等严重肠道感染的病例,予以维持内稳态平衡、纠正低蛋白血症和改善营养状况等支持治疗,是 FMT 治疗成功的基础。如果忽视患者全身状况而贸然施行 FMT 治疗,不仅效果不理想,甚至可能恶化病情。

我们正是基于严格的供体筛选、适应证的选择和减少治疗不良反应的原则,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^[9]。本中心使用 FMT 技术累计治疗病例数3500余例,临床改善率超过60%^[10]。课题组开展了国际上首个高质量随机对照试验,证实了 FMT 改善慢性便秘的疗效^[5],该研究结论入选2018年英国 FMT 临床实践指南^[13]。研究成果“肠道微生态介导慢性共

病的发生及干预策略”荣获 2018 年上海医学科技奖一等奖。

FMT 仍属一项新的“实验性疗法”,尚存在诸多的未知领域和未解决的问题。包括 FMT 服务与设施、供体的筛选和管理、菌液和胶囊的制备流程、受体移植前肠道准备、患者的入选标准、FMT 治疗流程和治疗剂量以及疗程、并发症的处理流程 and 专业化随访制度及随访平台等。本期《中华胃肠外科杂志》对这些问题进行专刊报道和讨论、重点推出中国 FMT 标准化方法学的建立与临床应用,无疑对我国 FMT 治疗的健康发展会起到积极的推动作用。

迄今,全世界已有数十万例患者接受了 FMT 治疗,这种新型疗法的迅速崛起使越来越多的患者受益。然而,不断发展的同时,对其争论也不绝于耳,争论的核心是:这些粪便微生物菌群,究竟应该算作一种药物,还是更为类似从健康人身体转移到患者身体的器官、组织或血液制品?

早在 2013 年,美国 FDA 即声明:将人类粪便视作一种未经批准的药品进行监管。其理由是:粪便中的微生物既是一种生物制品,又是一种用作 FMT 的药品,使用目的是“预防、治疗或治愈疾病”,或者“旨在影响人体的功能结构”。但 FDA 也认可,只要获得患者或其法定代理人对 FMT 疗法充分的知情同意,就可以对复发性 CDI 开展 FMT 治疗。同时强调“在做出最终决定之前,将会继续研究这个问题”。

2018 年,为推动 FDA 将 FMT 作为药物进行管理,美国 5 家人体微生物制药公司成立了“微生物药物联盟”(Microbiome Therapeutics Innovation Group),多家制药公司获得了巨额融资。该联盟发起人表示,“肠道微生物制药领域的前进速度比任何人想象的要快”。但美国有批评人士认为,FDA 的药品监管方式不太适应 FMT 的现实需求,会增加患者的治疗费用,降低 FMT 治疗的可行性。如果按照制药流程,由公司生产、加工、包装和储存,粪菌产品的价格将导致许多患者难以获得治疗,投资者获得的利益可能会超过患者。

从科学的角度来看,粪便作为药物因材料的复杂性和样品间的不一致性是非常复杂困难的。人类粪便中的微生物和代谢物含量在个体之间以及个体内随时间的变化而存在巨大差异,除非活性成分得到鉴定和纯化,否则不可能保证产品不同批次

间的一致性。虽然 FMT 早期存在障碍较多,国际上总体对 FMT 持积极而慎重的态度,鼓励有条件的医疗机构进行探索。

随着生物技术的快速发展,人类对胃肠道菌群与疾病间关系的不断揭示,FMT 在临床应用的前景广阔。同时,未来发展方向应重点围绕基于供体-受体精准菌群分析基础上的个体化 FMT,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;通过大数据及临床样本库的建立,筛选标准化的供体,并培育具有较高疗效的超级供体;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、质控体系及临床应用路径,实现菌液和胶囊的标准化制备,从而实现 FMT 制剂工业化和产业化。进而开拓对众多慢病种的绿色革命性治疗方法,造福更多的患者。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. *New Eng J Med*, 2019, 381(21):2043-2050. DOI: 10.1056/NEJMoa1910437.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.0000000000000472.

- [8] 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.
- [9] 李宁,田宏亮,马春联,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):40-46. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.009.
- [10] 李宁,田宏亮,陈启仪,等. 菌群移植治疗肠道疾病 2010 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] 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, 20(10):1104-1108. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.10.004.
- [12] Wei Y, Gong J, Zhu W, et al. Pectin enhances the effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis by delaying the loss of diversity of gut flora[J]. BMC Microbiol, 2016, 16(1): 255. DOI:10.1186/s12866-016-0869-2.
- [13] 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:2020-04-20)

(本文编辑:卜建红)

本文引用格式

李宁. 菌群移植治疗的实践与思考[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020,23(增刊):S1-S4. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00230.