

·论著·

围手术期肠道菌群移植联合营养支持治疗在放射性肠炎合并肠梗阻中的近期疗效

崔佳瞿^{1,2} 田宏亮^{1,2} 王序杰³ 王乐¹ 刘昀坤¹ 叶晨¹ 丁良福² 李宁¹ 陈启仪¹¹同济大学附属上海第十人民医院结直肠病专科 肠道微生态诊疗中心 消化系统疾病临床研究中心,上海 200027; ²上海市第十人民医院崇明分院普通外科,上海 202157;³青岛大学附属威海市中心医院,威海 264400

通信作者:陈启仪,Email:qiychen2011@163.com

【摘要】 目的 探索围手术期肠道菌群移植联合营养支持治疗对放射性肠炎合并肠梗阻患者术后近期疗效的影响。**方法** 采用前瞻性队列研究方法,前瞻性收集2022年1月至2022年10月间同济大学附属上海第十人民医院收治的45例放射性肠炎合并肠梗阻患者的临床资料,其中男性9例,女性36例;中位年龄53(42~65)岁;妇科肿瘤35例,结直肠恶性肿瘤10例。根据术前与术后是否给予肠道菌群移植治疗,非随机分为肠道菌群移植组(20例,除围手术期常规处理外,术前2周行肠道菌群移植,治疗周期为6 d)与常规治疗组(25例,围手术期仅给予营养支持治疗)。两组患者的基线资料(性别、年龄、术前营养指标、手术方式)比较,差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。比较两组患者术后康复(恢复排气排便时间、住院天数)及术后30 d内并发症情况,按照国际通用Clavien-Dindo外科并发症分级体系(I~V)进行统计。并于术后1、3及6个月进行随访,比较两组胃肠道症状改善情况(包括腹痛、腹胀、腹泻、便血症状)和胃肠生活质量评分(包含涉及生理、心理、社会活动、家庭生活的36个问题,0~144分,分值越低,症状越重),以及营养恢复情况(包括体质量、体质指数、总蛋白、白蛋白、前白蛋白及血红蛋白)。**结果** 与常规治疗组比较,肠道菌群移植组术后住院时间短[(8.0±4.3) d比(11.2±5.4) d, $t=2.157$, $P=0.037$],术后排气排便时间更早[(2.2±3.2) d比(3.9±2.3) d, $t=2.072$, $P=0.044$]。两组术后共计26例患者发生59例次并发症;肠道菌群移植组与常规治疗组分别有20例次和36例次I~II级并发症,0例次和3例次III~V级并发症,两组总体并发症分级的差异无统计学意义($P=0.544$);但肠道菌群移植组术后小肠炎性梗阻发生率较常规治疗组更低[10.0%(2/20)比40.0%(10/25), $P=0.040$]。常规治疗组1例死亡,患者术前为完全性肠梗阻合并重度营养不良,术后出现肠痿并发腹腔感染,经积极治疗无效后死亡。随访至术后1个月时,肠道菌群移植组和常规治疗组获得随访人数分别为19例和23例;术后3个月时,则分别为19例和21例;术后6个月时,则分别为17例和20例。两组患者术后1、3、6个月的腹痛和便血的症状比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后1个月时,肠道菌群移植组术后腹胀、腹泻发生率较常规治疗组更低[3/19比48.0%(11/23), $P=0.048$; 3/19比52.2%(12/23), $P=0.023$],而随访至3个月及6个月时,两组患者腹胀、腹泻发生率均逐渐降低,组间差异已无统计学意义(均 $P>0.05$)。在胃肠生活质量评分方面,两组均较术前明显提高(常规治疗组: $F=71.250$, $P<0.001$;肠道菌群移植组: $F=79.130$, $P<0.001$);在各随访时间点,肠道菌群移植组较常规治疗组评分更高($P<0.05$)。单因素方差分析结果显示,两组患者手术治疗前后体质量、体质指数、总蛋白、白蛋白和血红蛋白水平均获得改善(均 $P<0.05$);肠道菌群移植组患者前白蛋白有改善($F=5.514$, $P=0.002$),而常规治疗组前白蛋白无改善($F=1.535$, $P=0.211$)。且随访至术后3个月及6个月时,肠道菌群移植组的体质

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230816-00052

收稿日期 2023-08-16 本文编辑 万晓梅

引用本文:崔佳瞿,田宏亮,王序杰,等.围手术期肠道菌群移植联合营养支持治疗在放射性肠炎合并肠梗阻中的近期疗效[J].中华胃肠外科杂志,2023,26(10):955-962. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20230816-00052.



量、体质指数、总蛋白和白蛋白改善情况均优于常规治疗组(均 $P < 0.05$)。结论 围手术期肠道菌群移植联合营养支持治疗可以有效改善放射性肠炎合并肠梗阻患者术后早期营养状况及生活质量。

【关键词】 肠道菌群移植； 放射性肠炎； 营养支持； 外科手术； 胃肠生活质量； 营养状况

基金项目：上海卫健委面上项目(202240177)

Analysis of short-term efficacy of perioperative fecal microbiota transplantation combined with nutritional support in patients with radiation-induced enteritis complicated by intestinal obstruction

Cui Jiaqu^{1,2}, Tian Hongliang^{1,2}, Wang Xujie³, Wang Le¹, Liu Yunkun¹, Ye Chen¹, Ding Liangfu², Li Ning¹, Chen Qiyi¹

¹Intestinal Microenvironment Treatment Center of General Surgery, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine, Clinical Research Center for Digestive Diseases, Shanghai 200027, China; ²Department of General Surgery, Chongming Branch of Shanghai Tenth People's Hospital, Shanghai 202157, China; ³Weihai Center Hospital, Qingdao University, Weihai 264400, China
Corresponding author: Chen Qiyi, Email: qiyichen2011@163.com

【Abstract】 **Objective** To explore the short-term efficacy of perioperative fecal microbiota transplantation combined with nutritional support in patients with radiation-induced enteritis complicated by intestinal obstruction. **Methods** The cohort of this prospective cohort study comprised 45 patients (nine men and 36 women) with radiation-induced enteritis complicated by intestinal obstruction admitted to Shanghai Tenth People's Hospital Affiliated to Tongji University from January 2022 to October 2022. The median age was 53 (42 - 65) years. Thirty-five of the patients had gynecological tumors and 10 colorectal malignancies. The patients were randomly allocated to a fecal microbiota transplantation group of 20 patients who underwent fecal microbiota transplantation starting 2 weeks before surgery for 6 days, in addition to receiving conventional perioperative treatment, and a conventional treatment group of 25 patients who only received nutritional support during the perioperative period. There were no significant differences in baseline characteristics (sex, age, preoperative nutritional indices, and surgical procedure) between the two groups (all $P > 0.05$). Postoperative recovery (time to passing flatus or a bowel movement, length of stay) and complications were compared between the two groups. Postoperative complications within 30 days after surgery classified in accordance with the international Clavien - Dindo classification of surgical complications (I - V) were statistically analyzed. Improvement in gastrointestinal symptoms, namely abdominal pain, distension, diarrhea, and rectal bleeding) and gastrointestinal quality of life scores (which include 36 problems rated 0 - 144 points related to physical, psychological, social activities and family life; the lower the score, the more severe the symptoms) were compared between the two groups. Nutritional recovery was assessed by body mass, body mass index, total protein, albumin, prealbumin, and hemoglobin. **Results** Compared with the conventional treatment group, the postoperative hospital stay was shorter in the fecal microbiota transplantation group (8.0 ± 4.3 days vs. 11.2 ± 5.4 days, $t = 2.157$, $P = 0.037$) and the time to passage of flatus or having a bowel movement was earlier (2.2 ± 3.2 days vs. 3.9 ± 2.3 days, $t = 2.072$, $P = 0.044$). There were 26 postoperative complications in the fecal microbiota transplantation group and 59 in the conventional treatment group. There were 20 and 36 Grade I to II complications and no and three Grade III to V complications in the transplantation and conventional treatment group, respectively. The overall grade of complication did not differ significantly between the two groups ($P = 0.544$). However, the incidence of postoperative intestinal inflammatory obstruction was lower in the fecal microbiota transplantation than the conventional treatment group [10.0% [2/20] vs. 40.0% [10/25], $P = 0.040$). One patient in the conventional treatment group died. This patient had complete intestinal obstruction complicated by severe malnutrition preoperatively, and an intestinal fistula complicated by abdominal infection postoperatively, and died despite active treatment. Nineteen and 23 patients in the transplantation and conventional treatment group, respectively, attended for follow-up 1 month after surgery; 19 and 21, respectively, attended for follow-up 3 months after surgery, and 17 and 20, respectively, attended for follow-up 6 months after surgery. There were no significant differences between the two groups in abdominal pain or rectal bleeding 1, 3, or 6 months after surgery (all $P > 0.05$). One month after surgery, the incidence of abdominal

distension and diarrhea was lower in the fecal microbiota transplantation than in the conventional treatment group (3/19 vs. 48.0% [11/23], $P=0.048$; 3/19 vs. 52.2% [12/23], $P=0.023$). However, at the 3 and 6 month follow-ups the incidence of abdominal distension and diarrhea had gradually decreased in both groups and the differences between the groups were not statistically significant ($P>0.05$ for all). Scores for gastrointestinal quality of life improved significantly in both treatment groups compared with preoperative values ($F=71.250$, $P<0.001$; $F=79.130$, $P<0.001$, respectively). Scores for gastrointestinal quality of life were higher in the fecal microbiota transplantation than the conventional treatment group at all follow-up time points ($P<0.05$). One-way ANOVA showed that body mass, body mass index, and total protein, albumin and hemoglobin concentrations improved in both groups compared with preoperative values (all $P<0.05$). Prealbumin concentration improved significantly in the transplantation ($F=5.514$, $P=0.002$), but not in the conventional, group ($F=1.535$, $P=0.211$). The improvements in body mass, body mass index, total protein, and albumin were better in the fecal microbiota transplantation than conventional treatment group at 3 and 6 months of follow-up (all $P<0.05$). **Conclusion** Perioperative fecal microbiota transplantation combined with nutritional support is effective in improving early postoperative nutritional status and quality of life in patients with radiation-induced enteritis complicated by intestinal obstruction.

【Key words】 Fecal microbiota transplantation; Radiation enteritis; Nutritional support; Surgery; Gastrointestinal quality of life; Nutritional status

Fund program: Shanghai Health Commission's Surface Project (202240177)

放疗对提高局部肿瘤的控制率以及降低复发转移率意义重大,但也伴随相应的不良反应,放射性肠炎(即正常肠道上皮细胞损伤导致的肠黏膜炎)是其常见并发症,主要临床表现为腹痛、腹泻、便血、里急后重及肛门坠胀等^[1-2]。此外,多项研究显示:放疗诱导的菌群失衡降低了肠道微生物的丰富度,具体表现为益生菌的丰度降低,条件致病菌繁殖并占据其生态位,从而进一步抑制益生菌的生长,促进内毒素的释放,加剧肠道炎性反应,导致肠黏膜进一步损伤^[3-4]。放射性肠炎患者肠管不可逆性狭窄和梗阻是其最常见的外科并发症。肠道功能紊乱及肠梗阻发作加重营养消化吸收功能障碍导致营养不良,而营养不良也会进一步诱导肠道菌群失调,形成恶性循环。手术是放射性肠炎合并肠梗阻患者的首选治疗方法,其围手术期的管理是降低放射性肠炎手术风险的重要环节^[5-6]。因此,术前及术后纠正肠道菌群紊乱可能对手术的并发症发生、营养的改善有一定帮助。本研究通过分析术前不同营养支持方式,以及是否行肠道菌群移植治疗对患者预后的影响,旨在建立外科治疗放射性肠炎合并肠梗阻的综合治疗体系。

资料与方法

一、研究对象

采用前瞻性队列研究方法。

纳入标准:(1)根据放疗病史、消化道症状以及内镜表现,诊断为放射性肠炎;(2)结合患者症状、

体征及影像学检查诊断为肠梗阻。排除标准:(1)菌群移植治疗禁忌证^[7];(2)术中或术后病理诊断证实为恶性肿瘤复发者;(3)术中仅行单纯性肠造口,而未行病变肠管切除者。

按照上述标准,前瞻性纳入 2022 年 1 月至 2022 年 10 月间同济大学附属上海第十人民医院收治的 45 例放射性肠炎合并肠梗阻发作的患者。所有患者均签署手术知情同意书,其中接受菌群移植治疗患者均签署菌群移植治疗同意书。共 45 例患者纳入研究,其中男性 9 例,女性 36 例;中位年龄 53 (42~65) 岁;妇科肿瘤(宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌) 35 例,结直肠恶性肿瘤 10 例。根据患者肠内营养建立情况及患者意愿,决定围手术期是否给予肠道菌群移植治疗,从而分为肠道菌群移植组(20 例)与常规治疗组(25 例)。两组患者的基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。本研究经医院伦理委员会审批通过(审批号:SHSY-IEC-4.1/20-116/01)。

二、围手术期治疗方案

1. 营养支持治疗方案:按照术前营养支持的方式分为全肠外营养、全肠内营养和肠外联合肠内营养。所有患者入院后常规通过床旁盲放或经 X 线透视下放置鼻空肠营养管,完善消化道碘水造影检查明确梗阻情况。(1)如肠道部分通畅,则尝试给予肠内营养支持治疗;对无法行全肠内营养患者,进行补充性肠外联合肠内营养支持治疗,肠内营养目标值达 60% 时,可停用肠外营养;耐受全

表 1 肠道菌群移植组与常规治疗组放射性肠炎合并肠梗阻患者的基线资料比较

组别	例数	性别[例(%)]		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	体质指数 ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x}\pm s$)	体质量 ($\text{kg}, \bar{x}\pm s$)	原发肿瘤[例(%)]		总蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	白蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	前白蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	血红蛋白 ($\text{g}/\text{L}, \bar{x}\pm s$)	病变肠管切除后情况 [例(%)]	
		男	女				妇科肿瘤 ^b	结直肠恶性肿瘤					I 期吻合	造口
肠道菌群移植组	20	4(20.0)	16(80.0)	53.0±10.2	17.1±2.4	46.2±8.8	16(80.0)	4(20.0)	49.1±7.2	28.6±2.8	129.1±71.2	91.7±11.9	16(80.0)	4(20.0)
常规治疗组	25	5(20.0)	20(80.0)	51.2±9.1	16.7±2.1	44.4±6.3	19(76.0)	6(24.0)	47.2±8.2	27.2±3.0	130.3±58.2	90.2±10.9	16(64.0)	9(36.0)
统计值		-		<i>t</i> =0.642	<i>t</i> =0.589	<i>t</i> =0.799	-		<i>t</i> =0.815	<i>t</i> =1.540	<i>t</i> =0.064	<i>t</i> =0.451	-	
<i>P</i> 值		>0.999 ^a		0.525	0.559	0.429	>0.999 ^a		0.420	0.131	0.949	0.654	0.327	
肠管切除 I 期吻合情况[例(%)] ^c														
组别	例数	肠管切除 I 期吻合情况[例(%)] ^c					术后营养支持治疗[例(%)]							
		小肠切除吻合	末端回肠切除-回肠升结肠吻合	末端回肠联合回盲部切除-回肠升结肠吻合	回肠联合回盲部升结肠切除-回肠横结肠吻合	直肠切除吻合	直肠-乙状结肠切除吻合	全肠外营养	肠外联合肠内营养	全肠内营养				
肠道菌群移植组	20	6(6/16)	3(3/16)	2(2/16)	2(2/16)	2(2/16)	2(2/16)	1(1/16)	9(45.0)	6(30.0)	5(25.0)			
常规治疗组	25	5(5/16)	3(3/16)	3(3/16)	1(1/16)	3(3/16)	1(1/16)	13(52.0)	8(32.0)	4(16.0)				
统计值		-					$\chi^2=0.576$							
<i>P</i> 值		0.976 ^a					0.750							

注:“a”采用 Fisher 精确概率法,“-”表示无数值;^b妇科肿瘤包括宫颈癌、子宫内膜癌、卵巢癌;^c肠道菌群移植组与常规治疗组各有 16 例行 I 期吻合

肠内营养后进行家庭肠内营养支持 14 d。(2)如造影提示完全性肠梗阻,则行全肠外营养支持 5~7 d 后行手术治疗,营养支持期间,予生长抑素控制消化液分泌,必要时置入小肠减压管。适度纠正术前合并有低蛋白血症和贫血患者。对于常规治疗组患者,术前给予相应营养支持治疗改善营养状态,排除禁忌后完成手术治疗,术后逐步恢复肠内营养。

2. 肠道菌群移植治疗方案^[8]:根据本中心肠道菌群移植治疗经验,于手术治疗前 2 周开始,通过鼻空肠营养管接受菌液移植治疗,疗程为 6 d,每天定时 1 次。根据肠道菌群移植治疗时机,可分为以下 3 种情况:(1)放射性肠炎患者可耐受肠内营养或口服进食,或肠内营养可达到目标量 60% 者则术前实施肠道菌群移植,术后 1 个月再次行肠道菌群移植;(2)如存在完全性梗阻,或肠内营养小于目标值 60% 以上的患者,术后 1 个月后实施 1 个疗程肠道菌群移植治疗;(3)如行造口手术,则在造口还纳后 1 个月后进行肠道菌群移植。

3. 手术方式:对于放射性肠炎合并肠梗阻患者的手术以传统开腹手术为主,结合术前影像学等检查和术中情况(病变肠管累及范围、腹腔情况及肠粘连程度等)决定手术方式。手术方式包括:小肠切除吻合、末端回肠切除-回肠升结肠吻合、末端回肠联合回盲部切除-回肠升结肠吻合、回肠联合回盲部及升结肠切除-回肠横结肠吻合、直肠部分切除吻合、直肠-乙状结肠切除吻合、病变肠管切除造口 II 期吻合等方式。

三、观察指标及评价标准

观察指标:(1)两组患者术后康复(住院天数、排气排便时间)及并发症情况;(2)胃肠道症状改善情况和胃肠生活质量(gastrointestinal quality of life index, GIQLI)评分,前者包括腹痛、腹胀、腹泻及便血症状;(3)营养恢复情况,包括体质量、体质指数、总蛋白、白蛋白、前白蛋白及血红蛋白水平。

评价标准:(1)术后并发症,指在术后 30 d 内或在住院期间发生的各种并发症,按照国际通用 Clavien-Dindo 外科并发症分级体系(I~V 级)进行统计^[9]。(2)GIQLI 评分:包含涉及生理、心理、社会活动、家庭生活的 36 个问题,0~144 分,分值越低,症状越重^[10]。

四、随访方法

采用电话、网络及门诊等方式分别于术后 1、3 和 6 个月进行随访及疗效评价进行随访。随访观察指标包括营养状况、胃肠道症状及 GIQLI 评分。随访时间截至 2023 年 4 月。

五、统计学方法

采用 SPSS 25.0 数据分析软件完成数据处理和统计学分析。服从正态分布的连续变量用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。尽管不同时间点计量资料随访例数不一样,其比较仍采用单因素方差分析。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法检验。

结 果

一、术后恢复情况及并发症比较

除常规治疗组中 1 例患者死亡外,44 例(97.8%)患者获得临床治愈。肠道菌群移植组术后住院时间较常规治疗组短、术后通气时间更早,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组术后共计 26 例患者发生 59 例次并发症。两组总体并发症分级比较,差异无统计学意义($P=0.544$),肠道菌群移植组术后小肠炎性梗阻发生率较常规治疗组更低($P=0.040$),见表 2。其中切口感染、腹痛腹胀、恶心呕吐及发热均通过对症保守治疗缓解;手术部位感染及肠痿通过双套管持续冲洗、加强抗感染治疗后好转;小肠炎性梗阻通过短期肠外营养支持联合生长抑素控制消化液分泌,使得肠道得到充分休息,通过患者主诉症状及腹部体征,同时完善消化道造影检查后明确病情缓解程度,均逐步过渡至口服进食或经鼻空肠营养管行全肠内营养。常规治疗组 1 例死亡患者术前为完全性肠梗阻合并重度营养不良,术后出现肠痿并发腹腔感染,经积极治疗无效后死亡。

二、胃肠道症状改善情况和 GIQLI 评分比较

两组患者术后 1、3、6 个月的腹痛和便血的症状比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。术后 1 个月时,肠道菌群移植组术后腹胀、腹泻发生率均较常规治疗组更低($P=0.048$; $P=0.023$),而随访至 3 个月及 6 个月时,两组患者腹胀、腹泻发生率均逐渐降低,组间差异已无统计学意义(均 $P>0.05$)。常规治疗组和肠道菌群移植组的 GIQLI 评分均较术前明显提高(分别为 $F=71.250$, $P<0.001$; $F=79.130$, $P<0.001$),且肠道菌群移植组较常规治疗组改善更

为明显(均 $P<0.001$)。见表 3。

三、术后营养恢复情况比较

两组患者手术治疗后,体质量、体质指数、总蛋白、白蛋白和血红蛋白水平均获得改善(均 $P<0.05$);肠道菌群移植组患者前白蛋白有改善($P=0.002$),而常规治疗组前白蛋白无改善($P=0.211$)。见表 4。

随访至术后 3 个月及 6 个月时间点时,肠道菌群移植组的体质量、体质指数、总蛋白和白蛋白改善情况均优于常规治疗组(均 $P<0.05$),而两组前白蛋白则仅在术后 6 个月时差异有统计学意义($P=0.041$)。两组患者血红蛋白水平在随访期间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。见表 4。

讨 论

本研究结果显示:围手术期予微生态治疗可有效改善患者术后营养状态,体质量、体质指数、总蛋白、白蛋白指标均有明显提高,且相对于常规治疗组改善更为显著。此外,两组患者术后 GIQLI 评分明显改善,且辅助以肠道菌群移植组 GIQLI 评分较常规治疗组显著提高,同时术后 1 个月腹胀及腹泻的发生率较常规治疗组显著降低。这提示了肠道菌群移植在放射性肠炎临床治疗中的巨大潜力。

放疗可导致肠道菌群失调,国外研究团队发现,肠道菌群对于肠黏膜具有保护作用,在预防及改善放疗副损伤过程中可发挥重要作用^[11]。因此,肠道菌群移植与益生元或益生菌干预等调节肠道微生态的疗法可以改善辐射损伤,有望成为治疗、甚至预防放射性肠炎的有效手段^[8]。其中,肠道菌群移植是一种新型及最有效的重建和调整肠道菌群的方法^[12]。笔者研究团队作为国内最大的肠道微

表 2 肠道菌群移植组与常规治疗组放射性肠炎合并肠梗阻患者术后恢复及并发症情况比较

组别	例数	术后住院时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	术后排气排便时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	并发症分级[例次(%)]			发热 [例(%)]	切口感染 [例(%)]
				总体	I~II级	III~V级		
肠道菌群移植组	20	8.0 $\pm$ 4.3	2.2 $\pm$ 3.2	20	20(100.0)	0	4(20.0)	1(5.0)
常规治疗组	25	11.2 $\pm$ 5.4	3.9 $\pm$ 2.3	39	36(92.3)	3(7.7)	2(8.0)	3(12.0)
统计值		$t=2.157$	$t=2.072$			-	-	-
P值		0.037	0.044			0.544 ^a	0.383 ^a	0.617 ^a
组别	例数	手术部位感染 [例(%)]	恶心呕吐 [例(%)]	小肠炎性梗阻 [例(%)]	腹痛 [例(%)]	腹胀 [例(%)]	肠痿 [例(%)]	死亡 [例(%)]
肠道菌群移植组	20	1(5.0)	4(20.0)	2(10.0)	3(15.0)	4(20.0)	1(5.0)	0
常规治疗组	25	1(4.0)	4(16.0)	10(40.0)	5(20.0)	11(44.0)	2(8.0)	1(4.0)
统计值		-	-	-	-	-	-	-
P值		>0.999 ^a	>0.999 ^a	0.040 ^a	0.716 ^a	0.119 ^a	>0.999 ^a	>0.999 ^a

注:^a采用 Fisher 精确概率法,“-”表示无数值

表3 肠道菌群移植组与常规治疗组放射性肠炎合并肠梗阻患者术后胃肠道症状改善情况及胃肠生活质量评分比较^a

组别	例数	腹痛[例(%)]			腹胀[例(%)]			腹泻[例(%)]		
		术后1个月	术后3个月	术后6个月	术后1个月	术后3个月	术后6个月	术后1个月	术后3个月	术后6个月
肠道菌群移植组	20	3(3/19)	3(3/19)	1(1/17)	3(3/19)	2(2/19)	1(1/17)	3(3/19)	2(2/19)	1(1/17)
常规治疗组	25	5(21.7)	4(19.0)	2(10.0)	11(48.0)	7(33.3)	6(30.0)	12(52.2)	7(33.3)	4(20.0)
统计值		-	-	-	-	-	-	-	-	-
P值		0.709 ^b	>0.999 ^b	>0.999 ^b	0.048 ^b	0.133 ^b	0.462 ^b	0.023 ^b	0.133 ^b	0.348 ^b

组别	例数	便血[例(%)]			胃肠生活质量(GIQLI)评分(分, $\bar{x} \pm s$)			
		术后1个月	术后3个月	术后6个月	术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月
肠道菌群移植组	20	2(2/19)	0	0	80.5±11.6	101.3±9.2	106.2±7.8	121.8±3.7
常规治疗组	25	3(13.0)	2(9.5)	1(5.0)	81.7±9.3	90.1±7.6	97.1±6.6	115.3±5.3
统计值		-	-	-	<i>t</i> =0.395	<i>t</i> =4.301	<i>t</i> =3.996	<i>t</i> =4.239
P值		>0.999 ^b	0.489 ^b	>0.999 ^b	0.695	<0.001	<0.001	<0.001

注:^a术后1个月时,肠道菌群移植组与常规治疗组随访人数分别为19例和23例;术后3个月时,肠道菌群移植组与常规治疗组随访人数分别为19例和21例;术后6个月时,肠道菌群移植组与常规治疗组随访人数分别为17例和20例;^b采用Fisher精确概率法,“-”表示无数值

表4 肠道菌群移植组与常规治疗组放射性肠炎合并肠梗阻患者术后营养恢复情况比较($\bar{x} \pm s$)^a

组别	例数	体质量(kg)						体质指数(kg/m ²)					
		术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月	F值	P值	术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月	F值	P值
肠道菌群移植组	20	46.2±8.8	50.1±5.2	54.9±3.1	57.5±2.8	14.900	<0.001	17.1±2.4	17.9±2.3	19.9±2.6	20.4±3.2	6.739	0.001
常规治疗组	25	44.4±6.3	48.6±5.4	52.2±4.1	54.9±4.1	17.830	<0.001	16.7±2.1	17.2±2.4	17.9±3.2	18.8±2.2	2.923	0.039
<i>t</i> 值		0.820	0.857	2.308	2.269			0.589	0.977	2.066	2.130		
P值		0.417	0.396	0.027	0.030			0.559	0.335	0.046	0.040		

组别	例数	总蛋白(g/L)						白蛋白(g/L)					
		术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月	F值	P值	术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月	F值	P值
肠道菌群移植组	20	49.1±7.2	55.3±8.6	59.5±6.1	63.6±7.8	12.750	<0.001	28.6±2.8	31.9±2.0	35.2±2.0	38.3±2.8	54.140	<0.001
常规治疗组	25	47.2±8.2	52.1±7.8	54.8±7.8	58.1±8.2	7.493	<0.001	27.2±3.0	30.9±2.2	32.0±1.7	34.4±3.1	29.490	<0.001
<i>t</i> 值		0.820	1.262	2.100	2.058			1.540	1.551	5.280	3.942		
P值		0.417	0.214	0.043	0.047			0.131	0.129	<0.001	<0.001		

组别	例数	前白蛋白(g/L)						血红蛋白(g/L)					
		术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月	F值	P值	术前	术后1个月	术后3个月	术后6个月	F值	P值
肠道菌群移植组	20	129.1±71.2	146.3±68.6	166.1±58.8	213.2±62.3	5.514	0.002	91.7±11.9	98.8±8.2	107.4±5.4	113.7±10.3	19.910	<0.001
常规治疗组	25	130.3±58.2	144.1±65.3	160.3±70.6	168.2±65.8	1.535	0.211	90.2±10.9	97.7±9.2	105.7±6.9	115.3±8.2	31.410	<0.001
<i>t</i> 值		0.064	0.107	0.281	2.120			0.451	0.404	0.890	0.536		
P值		0.949	0.915	0.781	0.041			0.654	0.689	0.379	0.595		

注:^a术后1个月时,肠道菌群移植组与常规治疗组随访人数分别为19例和23例;术后3个月时,肠道菌群移植组与常规治疗组随访人数分别为19例和21例;术后6个月时,肠道菌群移植组与常规治疗组随访人数分别为17例和20例

生态中心之一,目前已开展肠道菌群移植治疗包括放射性肠炎在内的多种临床疾病,且总结了肠道菌群移植供体筛选经验,并分析了其长期安全性^[13-14]。在前期的临床工作中,笔者团队提出了肠道微生态治疗放射性肠炎的新思路,即首先通过营养支持治疗、生长抑素控制消化液分泌以及药物保留灌肠,有效控制肠道炎性反应及腹部和肛门不适情况,在平稳过渡至全肠内营养后,采用肠道菌群

移植及补充益生元或益生菌等治疗手段改善肠道微生态环境。

术后并发症是外科医生重点关注话题之一,尤其在本研究中联合了肠道微生态治疗这一项新技术,因此围手术期的并发症需要严密随访。笔者研究团队在前期的工作中,通过随访肠道菌群移植治疗后的便秘、慢性腹泻、肠易激综合征、慢性放射性肠炎、炎性肠病、自闭症等患者,发现肠道菌群移植

是一项安全的新技术,在治疗及随访期间均未发现严重不良反应^[15-16]。本研究显示:全组患者术后出现 56 例次(95.0%)为 Clavien-Dindo I ~ II 级并发症,通过对症保守治疗后症状缓解,其中辅助肠道菌群移植治疗的患者术后出现小肠炎性梗阻率较接受常规治疗患者发生率显著降低,这可能与围手术期肠道菌群移植组患者肠道微生物多样性改善有关,从而调整了肠道黏膜屏障功能以及肠道动力,以及减轻了肠道局部炎性水肿情况。有研究表明,术后肠梗阻的发生与肠道菌群密切相关,术前给予益生菌预处理可以恢复肠道益生菌种类以及改善肠蠕动功能,因此,肠道微生态的调节可能有助于预防和术后肠梗阻^[17]。常规治疗组 1 例死亡患者为重度营养不良者,术前为完全性肠梗阻状态,体质指数极低(12.46 kg/m²)。随访期间无其他严重并发症发生。

蛋白质-营养不良在放射性肠炎患者人群中较为普遍,尤其对于同时合并肠梗阻的患者^[18]。由于肿瘤负荷,放疗导致肠功能紊乱和微生态失调,而反复肠梗阻发作影响进食等多方面因素,多数放射性肠炎患者存在不同程度的营养不良^[19]。营养不良通常会降低肿瘤细胞的敏感性,降低治疗效果。因此,纠正围手术期营养状况,有利于患者术后恢复,增加抗肿瘤治疗的敏感性。此前的研究表明,术前营养支持有效降低放射性肠炎合并肠梗阻患者手术的肠造口率以及术后感染性并发症发生率;该研究也提出了尽量选择肠内营养进行营养支持^[20]。本研究中入组患者围手术期均给予营养支持,积极纠正低蛋白血症及贫血,同时一部分患者给予了肠道菌群移植治疗,手术切除了病变肠管并解除了梗阻状态,术后早期恢复口服进食或行家庭肠内营养,改善了肠道功能。在我们的前期研究中,肠道菌群移植联合营养支持治疗在改善肠功能的同时,对全身营养状态也有显著的改善作用^[21]。随着近年来肠道微生物研究的深入,肠道菌群已被证实在人类食物获取、营养吸收以及体重管理等方面扮演重要角色^[22-23]。在本研究中,围手术期给予肠道菌群移植联合营养支持治疗后发现,不管是术后体质量和体质指数,还是总蛋白和白蛋白检测指标较术前均有了显著改善。

本研究的局限性:首先,本研究为非随机性研究,患者入组时存在主观偏倚,同时部分患者因个人原因无法耐受鼻空肠营养管等。此外,本研究未

纳入治疗前后肠道菌群丰度及多样性情况的对比,无法更加深入阐释围手术期辅助肠道微生态治疗改善患者预后的机制。最后,本研究纳入样本量相对偏少,随访时间较短。

综上,围手术期给予肠道微生态治疗是放射性肠炎合并反复肠梗阻发作患者的有效手段,可以减少术后相关并发症的发生,有效改善患者术后营养状态,减少术后胃肠道相关症状。后期笔者团队将开展更多关于放射性肠炎的前瞻性研究,同时通过多组学研究,更加深入地探索肠道微生物群及代谢物在放射性肠炎病程中所扮演的角色。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 崔佳瞿负责实验设计与研究、统计学分析、论文撰写;田宏亮负责实验设计与研究、数据解释;王序杰和刘昀坤负责管理研究进展和数据采集;王乐、叶晨和丁良福负责数据采集、统计学分析;陈启仪和李宁负责实验设计、对研究及文章的内容作批评性审阅、支持性贡献与指导

参 考 文 献

- [1] Calvo F, Apolone G, Baumann M, et al. Cancer Core Europe: a European cancer research alliance realizing a research infrastructure with critical mass and programmatic approach to cure cancer in the 21st century [J]. *Eur J Cancer*, 2018, 103:155-159. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.023.
- [2] Hauer-Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy--pathogenesis, treatment and prevention[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 470-479. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.46.
- [3] Sahly N, Moustafa A, Zaghoul M, et al. Effect of radiotherapy on the gut microbiome in pediatric cancer patients: a pilot study[J]. *PeerJ*, 2019, 7:e7683. DOI: 10.7717/peerj.7683.
- [4] Yi Y, Shen L, Shi W, et al. Gut microbiome components predict response to neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: a prospective, longitudinal study[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(5):1329-1340. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3445.
- [5] Larsen A, Reitan JB, Aase ST, et al. Long-term prognosis in patients with severe late radiation enteropathy: a prospective cohort study[J]. *World J Gastroenterol*, 2007, 13(26): 3610-3613. DOI: 10.3748/wjg.v13.i26.3610.
- [6] Turina M, Mulhall AM, Mahid SS, et al. Frequency and surgical management of chronic complications related to pelvic radiation[J]. *Arch Surg*, 2008, 143(1):46-52. DOI: 10.1001/archsurg.2007.7.
- [7] 国家卫生健康委员会医院管理研究所,中华医学会肠外肠内营养学分会,中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组. 肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9):747-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220725-00324.
- [8] 田宏亮,张雪莹,陈启仪,等. 菌群移植治疗放射性肠损伤的临床分析 [J]. *国际外科学杂志*, 2019, 46(11):744-748. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4203.2019.11.006.
- [9] Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of

- surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey[J]. *Ann Surg*, 2004, 240(2): 205-213. DOI: 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.
- [10] Quintana JM, Cabriada J, López de Tejada I, et al. Translation and validation of the gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)[J]. *Rev Esp Enferm Dig*, 2001, 93(11): 693-706.
- [11] Guo H, Chou WC, Lai Y, et al. Multi-omics analyses of radiation survivors identify radioprotective microbes and metabolites[J]. *Science*, 2020, 370(6516): eay9097. DOI: 10.1126/science.aay9097.
- [12] 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.
- [13] Zhang S, Chen Q, Kelly CR, et al. Donor screening for fecal microbiota transplantation in China: evaluation of 8483 candidates[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(3): 966-968. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.004.
- [14] Tian H, Zhang S, Qin H, et al. Long-term safety of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases in China[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(8): 702-703. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00170-4.
- [15] 陈启仪, 杨波, 田宏亮, 等. 菌群移植 3 932 例治疗效果和并发症的 5 年随访分析[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(11): 768-777. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200706-00432.
- [16] Cui J, Lin Z, Tian H, et al. Long-term follow-up results of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a single-center, retrospective study[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2021, 8: 710452. DOI: 10.3389/fmed.2021.710452.
- [17] Shin SY, Hussain Z, Lee YJ, et al. An altered composition of fecal microbiota, organic acids, and the effect of probiotics in the guinea pig model of postoperative ileus[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2021, 33(1): e13966. DOI: 10.1111/nmo.13966.
- [18] Zhu W, Gong J, Li Y, et al. A retrospective study of surgical treatment of chronic radiation enteritis[J]. *J Surg Oncol*, 2012, 105(7): 632-636. DOI: 10.1002/jso.22099.
- [19] Loge L, Florescu C, Alves A, et al. Radiation enteritis: Diagnostic and therapeutic issues[J]. *J Visc Surg*, 2020, 157(6): 475-485. DOI: 10.1016/j.jviscsurg.2020.08.012.
- [20] 张亮, 龚剑峰, 倪玲, 等. 术前营养支持对慢性放射性肠炎并肠梗阻患者手术治疗效果的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2013, 16(4): 340-344. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2013.04.011.
- [21] 陈启仪, 田宏亮, 杨波, 等. 菌群移植联合肠内营养治疗顽固性腹泻伴重度营养不良 71 例疗效分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(11): 1199-1202+1215. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.11.19.
- [22] de Wouters d'Oplinter A, Vercé M, Huwart SJP, et al. Obese-associated gut microbes and derived phenolic metabolite as mediators of excessive motivation for food reward[J]. *Microbiome*, 2023, 11(1): 94. DOI: 10.1186/s40168-023-01526-w.
- [23] Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2023, 19(5): 258-271. DOI: 10.1038/s41574-022-00794-0.

·读者·作者·编者·

关于杜绝和抵制第三方机构代写代投稿件的通知

近期中华医学会杂志社学术期刊出版平台在后台监测到部分用户使用虚假的手机号和Email地址注册账号,这些账号的投稿IP地址与作者所在单位所属行政区域严重偏离,涉嫌第三方机构代写代投。此类行为属于严重的学术不端,我们已将排查到的稿件信息通报各编辑部,杂志社新媒体部也将对此类账号做封禁处理,相关稿件一律做退稿处理。

为弘扬科学精神,加强科学道德和学风建设,抵制学术不端行为,端正学风,维护风清气正的良好学术生态环境,请广大读者和作者务必提高认识,规范行为,以免给作者的学术诚信、职业发展和所在单位的声誉带来不良影响。

中华医学会杂志社