

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.033

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.033>

粪便菌群移植治疗溃疡性结肠炎的研究进展

薛书锦¹ 综述 周建博², 郭子皓³ 审校

(首都医科大学附属北京同仁医院 1. 教育处; 2. 内分泌科; 3. 消化内科, 北京 100000)

[摘要] 肠道菌群改变对多种胃肠道和非胃肠道疾病的治疗已成为时下研究热点。溃疡性结肠炎患者普遍存在肠道菌群改变现象, 通过调整和恢复肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的临床试验正逐步开展。粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗旨在通过健康人粪便秘植物重建肠道菌群, 恢复肠道微生态, 从而达到治疗目的。

[关键词] 肠道菌群; 溃疡性结肠炎; 粪便菌群移植治疗

Research progress of fecal microbiota transplantation in the treatment of ulcerative colitis

XUE Shujin¹, ZHOU Jianbo², GUO Zihao³

(1. Department of Education; 2. Department of Endocrinology; 3. Department of Gastroenterology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100000, China)

Abstract Modification of intestinal microbiome for the treatment of gastrointestinal and non-gastrointestinal diseases has been a current research hotspot. Changes in intestinal microbiota are common in patients with ulcerative colitis and clinical trials were conducted for treating ulcerative colitis by adjusting and restoring intestinal microbiota. Fecal microbiota transplantation (FMT) aims to rebuild intestinal microbiota and restore intestinal micro-ecology through fecal transplant.

Keywords intestinal microbiome; ulcerative colitis; fecal microbiota transplantation

正常肠道菌群对于维持肠道内环境稳态有重要作用。肠道菌群有 10^{13} ~ 10^{14} 个细菌体, 比人类体细胞数量多10倍, 其所包括的基因数是人类基因组基因数量的100倍以上^[1], 在防御病原体侵犯、合成维生素、物质代谢及抗癌等方面作用已经被广泛认可。随着社会经济发展和人民生活水平的提高, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的发病率逐年提升。UC的发病被认为与肠道菌群的变化密切相关。研究^[2]证明: UC患者肠道菌群数量和

种类均发生变化。已出现大量通过粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)改变肠道菌群状态, 治疗UC的临床研究。

1 UC的发病机制及其治疗方法

1.1 UC患者肠道菌群改变

在研究UC病因和发病机制过程中, 肠道菌群及免疫因素与其发病的密切关系引起注意。近年

收稿日期 (Date of reception): 2019-02-24

通信作者 (Corresponding author): 薛书锦, Email: alimiyaghost@163.com

来随着分子生物学技术的发展, 研究^[2]证明: UC患者肠道菌群数量和种类均发生变化, 这可能参与内源性肠道感染的启动和免疫系统的抑制。王艳等^[3]将收治的401例UC患者进行Mayo评分并分期对比, 分析其菌群失调和免疫球蛋白水平发现: 疾病活动度与菌群失调程度呈正相关。

1.2 FMT 治疗炎症性肠病的由来

FMT是将健康人粪便液处理后灌入患者肠道内, 重建患者肠道菌群, 改善肠道微生态, 从而达到治疗肠道疾病或肠道外疾病的目的。

FMT已被证明对复发性艰难梭菌感染(*C. difficile* infection, CDI)有效, 一系列临床研究得出其治愈率为83%~92%^[4], 已成为抗生素治疗无效CDI标准治疗方法^[5]。由于炎症性肠病与肠道菌群改变的相关性日趋明朗, 且炎症性肠病患者常合并CDI, FMT治疗炎症性肠病已成为下一个亟待完善的课题。

2 肠道菌群移植治疗 UC 的临床研究

1989年, Bennet等^[6]在《柳叶刀》报道了1例

通过粪清灌肠治愈UC的经验。自此出现大量关于FMT治疗UC的研究, 仅近3年相关研究论文数量已达4 000余篇。

2015年来多项试验提供了关于提高FMT治疗效果的新思路。现将部分针对非儿科UC患者的、数据较完整的临床试验研究论文概况整理如下(表1)。表1中14项研究(包括4项RCT研究中试验组)接受FMT治疗共292名患者, 总有效率为55.1%。下面就以上研究中FMT治疗次数、给药途径、捐献者类型以及不良反应等方面进行讨论。

2.1 FMT 治疗次数与有效率的关系

以上提及的研究中接受单次FMT治疗的患者共计9项138人, 总有效率(指上述所有试验中符合条件且治疗有效的患者数占对应的各项试验参与患者总数的比例, 下同)为58.7%, 多次FMT治疗患者共计7项154人, 总有效率为51.9%。经统计学检验发现两者有效率差异无统计学意义。本文涵盖研究项目数较少, 其他影响因素在各试验分布不均, 多次FMT能否提高治疗有效率仍不能得出确切结论。

表1 FMT治疗UC的部分临床试验概况

Table 1 Overview of partial clinical trials on FMT in the treatment of UC

作者	数量	捐献者*	给药途径	有效率**/%
Moayyedi等 ^[7]	38	NR	保留灌肠	39.5
Rossen等 ^[8]	23	NR	鼻胃管	43.5
Paramsothy等 ^[9]	41	NR	结肠镜灌肠	53.6
Costello等 ^[10]	38	NR	结肠镜灌肠	55.3
任荣荣等 ^[11]	7	NR	胃镜灌注和结肠镜灌注	100.0
Scaldaferrri等 ^[12]	8	NR	结肠镜灌注	87.5
Cui等 ^[13]	14	R	胃镜灌注	35.7
Damman等 ^[14]	7	NR	结肠镜灌注	28.6
Wei等 ^[15]	11	NR	结肠镜灌肠	100.0
Vermeire等 ^[16]	8	R	结肠镜和鼻空肠管灌注	37.5
Zhang等 ^[17]	19	—	胃镜灌注	57.9
Wei等 ^[18]	20	NR	结肠镜灌肠	100.0
Nishida等 ^[19]	41	R	结肠镜灌肠	26.8
Ishikawa等 ^[20]	17	R	结肠镜灌肠	82.4

*R: 健康亲属捐献者; NR: 无亲缘关系健康捐献者; **试验中出现临床缓解和临床反应患者比例的总和。

*R: Patient relatives; NR: No related; **: The sum of the proportion of patients with clinical remission and clinical response in the trial.

在Cui等^[13]的研究中, 接受一次FMT治疗之后, 两名患者对首次FMT治疗无明显反应而选择更改治疗方案。在Wei等^[15]的研究中, 78%(11位)患者表示短时间内不愿再次接受FMT作为疾病复发时的治疗手段。

初次FMT治疗后如何判定患者是否需要再次治疗, 以及患者对于需要多次进行FMT治疗能否接受, 均是FMT应用于临床过程中需要研究人员思考的问题。

2.2 FMT 治疗给药途径的选择

结肠镜灌肠为目前FMT治疗UC试验研究中最常用的给药途径(共计9项188人)。从总有效率来看, 胃镜灌注和结肠镜灌肠有效率(57.6%和59.0%)最高, 由于采用其他给药途径的试验以及患者数较少, 给药途径与有效率之间关系无法进行确切的统计学分析。

不同途径给药前所做准备对治疗效果也存在一定影响, 如结肠镜灌肠前肠道准备可以减少肠内容物以及患者原有菌群的数量等, 可能有利于新菌群定植以及新生态系统的形成; 采用胃镜灌注前使用药物抑制胃酸及其他消化液分泌也可能对FMT的效果产生影响。

Veimeire等^[16]的研究中鼻空肠管途径治疗过程中一位患者在呕吐后出现吸入性肺炎, 出于安全性考虑, 该项目中还未进行治疗的患者全部改用经直肠途径给药。在Wei等^[15]的试验中, 患者不愿再次接受FMT治疗的主要原因为肠道准备和经结肠镜给药使他们感到不适。在探究合适给药途径的过程中, 除考虑治疗有效性外, 必须考虑到某些给药途径是否更易发生并发症或产生不良反应, 以及患者对该方式的接受程度。Mcilroy等^[21]对61名英国胃肠道疾病医生等进行问卷调查发现: 鼻胃管给液和口服胶囊分别为最难接受和最易于接受的给药途径。

2.3 FMT 捐献者的选择

FMT治疗中粪菌移植物的获取以及相关研究是试验重要组成部分, 也是影响试验顺利进行以及试验结果的重要因素。

在13项捐献来源类型明确的研究中, 接受粪菌移植来自无亲缘关系健康捐献者的患者总计193人, 治疗有效率为59.6%; 来自健康亲属共80人, 治疗有效率为45.0%。移植来自无亲缘关系健康捐献者的治疗有效率高于健康亲属组($P < 0.05$)。

Vermeire等^[16]认为捐献者粪便样本的物种丰富

度与FMT的成功率有关, 更高的丰富度可提高治疗效果。从这一结论出发, 在捐献者为健康亲属的条件下, 很难通过增加单一粪便样本捐献者的数量来提高物种丰富度, 进而可能造成两组之间治疗有效率的差异。而关于两类捐献者粪便标本在菌群及遗传物质组成方面是否有不同特点, 又是否会影响治疗有效率以及耐受性等还需要更多深入性研究。

2.4 FMT 治疗的不良反应和安全性

FMT治疗的安全性以及不良反应出现的情况是决定其能否广泛应用于临床的一项重要基础。笔者在此将上述试验中不良反应记录较为完整的9项研究中出现的不良反应类型及出现概率作简单归纳(表2), 发现FMT不良反应主要分为腹部症状和发热两类, 除严重不良反应外, 其他不良反应均可在无其他医疗手段介入情况下一段时间内自行消失。因此类不良反应均为自限性, 部分研究并未记录这一类不良反应具体出现次数, 也并将其未纳入试验安全性指标内。

严重不良反应中最常见症状为高热, 其中可探明的原因包括二重感染、原有病情恶化和发生吸入性肺炎。Rossen等^[8]的研究中, 试验组与对照组出现了症状以及出现率相似的严重不良反应, 因此研究人员认为严重不良反应的出现与FMT治疗中给予患者的粪菌移植体并无关系。

在未纳入表格的几项试验中, 关于不良反应仅有“未出现严重不良反应”的记录, 因此实际上在FMT治疗过程中, 严重不良反应发生概率要小于表格中引出的出现率(8.1%)。

2.5 其他可能提高治疗有效率的措施

2016年, Wei等^[18]研究发现: 在进行FMT后连续服用果胶可以通过减缓肠道菌群多样性的丧失达到增强FMT治疗效果的目的, 该项研究中治疗的有效率达到了100%。

Ishikawa等^[20,22]在2017和2018年的两项研究中发现: 在FMT治疗前使用阿莫西林、磷霉素和甲硝唑(amoxicillin, fosfomycin, and metronidazole, AFM)进行抗生素肠道清洁治疗, 协同作用有助于拟杆菌门成分的恢复, 缓解肠道菌群失调, 相较于单独的抗生素治疗或者FMT治疗能够达到更好的效果。

而某些研究否定了一些FMT具体治疗和监测方法, 如Zhang等^[17]发现短期的细胞因子和C-反应蛋白检测并不能够有效预测FMT的治疗效果。

表2 FMT治疗UC的部分不良反应

Table 2 Partial adverse reactions of FMT in the treatment of UC

不良反应类型	试验研究	出现人次	出现概率/%
轻度发热	Rossen等 ^[8]	2	8.7
	任荣荣等 ^[11]	—	—
	Cui等 ^[13]	2	14.3
	Wei等 ^[15]	2	18.2
	Veimeire等 ^[16]	2	25.0
	Wei等 ^[18]	2	10.0
	总计*	10	7.4
腹泻/排便次数增加	Damman等 ^[14]	—	—
	Rossen等 ^[8]	8	30.4
	任荣荣等 ^[11]	—	—
	Cui等 ^[13]	2	14.2
	Zhang等 ^[17]	7	36.8
	总计*	17	12.5
腹部不适(包括轻度腹痛和腹胀)	Paramsothy等 ^[9]	32	78.0
	任荣荣等 ^[11]	—	—
	Cui等 ^[13]	1	7.1
	总计*	33	24.3
肠鸣音增加	Rossen等 ^[8]	4	17.4
	Zhang等 ^[17]	2	10.5
	总计*	6	4.4
严重不良反应	Rossen等 ^[8]	2	8.7
	Paramsothy等 ^[9]	4	9.8
	任荣荣等 ^[11]	1	14.3
	Veimeire等 ^[16]	4	50.0
	总计*	11	8.1

*表中各项总计不良反应出现概率由7项数据确切研究共136名患者的情况计算获得。

*The occurrence probability of each total adverse reaction in the table was calculated from the situation of 136 patients in 7 studies with exact data.

3 结语

综合近5年来FMT治疗UC的临床试验设计和结果来看,这一新治疗方法的有效性已经得到认可。目前国内外专家和研究人员的试验思路更侧重于两个方面:一是寻找能够提高FMT应用于UC的治疗效果的方法,二是解决临床开展FMT流程和操作复杂的实际问题。这两方面均受到多种因素的

影响,且随着制药技术的发展,患者及大众对FMT治疗态度的改变等将会有新的进展。在最近临床试验中也出现了与分子生物学,遗传学,药学乃至心理学、社会学等学科有交叉的研究内容。

对于存在肠道菌群失调的疾病,现有的针对肠道菌群的治疗手段大体上分为增加,减少和间接调节肠道菌群三种,微生物治疗中粪移植治疗似乎是最值得期待的一种方法。然而,现有研

究设计及方法的不同意味着将现有研究结果顺利地转化为临床实践是一个不小的挑战^[2,3]。

如前述研究中, 受试患者状况如治疗前临床症状, 内镜下表现及Mayo积分等不同, 这些患者自身因素对FMT的治疗效果是否存在影响还不明确, 而这方面研究对明确FMT治疗适应证的至关重要; 各项研究对受试患者进行FMT治疗前和治疗期间其他药物用药情况未有统一标准, 而传统药物治疗和FMT是否存在相互影响, 直接关系到日后FMT治疗方案的选择和调整。

综合本文涉及的各项研究情况可以发现: 近年临床试验中FMT应用于UC的治疗效果还不理想, 但可能提高其治疗效果的方法和途径非常多, FMT对UC的治疗仍旧存在极大的研究空间。

参考文献

1. Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: Understanding a hidden metabolic organ[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2013, 6(4): 295-308.
2. 刘重阳, 陈东风. 肠道菌群在炎症性肠病发病中的作用[J]. *重庆医学*, 2009, 38(10): 1251-1253
LIU Chongyang, CHEN Dongfeng. The role of intestinal flora in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *Chongqing Medical Journal*, 2009, 38(10): 1251-1253
3. 王艳, 李俊霞, 王化虹, 等. 溃疡性结肠炎肠道菌群失调与免疫球蛋白水平的相关性[J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(10): 1631-1634.
WANG Yan, LI Junxia, WANG Huahong, et al. Relationship of intestinal flora imbalance and immunoglobulin in patients with ulcerative colitis[J]. *The Journal of Practical Medicine*, 2016, 32(10): 1631-1634.
4. Kump P, Högenauer C. Any future for fecal microbiota transplantation as treatment strategy for inflammatory bowel diseases?[J]. *Dig Dis*, 2016, 34 Suppl 1: 74-81.
5. 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.
6. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora[J]. *Lancet*, 1989, 1(8630): 164.
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.
8. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis[J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 110-118.e4.
9. 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.
10. Costello SP, Waters O, Bryant RV, et al. Short duration, low intensity, pooled fecal microbiota transplantation induces remission in patients with mild-moderately active ulcerative colitis: A randomised controlled trial[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(5): S198-S199.
11. 任荣荣, 孙刚, 杨云生, 等. 粪微生态移植治疗溃疡性结肠炎的初步研究[J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5): 411-415.
REN Rongrong, SUN Gang, YANG Yunsheng, et al. A pilot study of treating ulcerative colitis with fecal microbiota transplantation[J]. *Chinese Journal of Internal Medicine*, 2015, 54(5): 411-415.
12. Scaldaferrri F, Pecere S, Bruno G, et al. Tu1363 An open-label, pilot study to assess feasibility and safety of fecal microbiota transplantation in patients with mild-moderate ulcerative colitis: Preliminary results[J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): S-870.
13. Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 298.
14. Damman CJ, Brittnacher MJ, Westerhoff M, et al. Low level engraftment and improvement following a single colonoscopic administration of fecal microbiota to patients with ulcerative colitis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0133925.
15. 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, 2015: 517597.
16. 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.
17. Zhang T, Cui B, Li P, et al. Short-term surveillance of cytokines and c-reactive protein cannot predict efficacy of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis[J]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158227.
18. 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.
19. Nishida A, Imaeda H, Ohno M, et al. Efficacy and safety of single fecal microbiota transplantation for Japanese patients with mild to moderately active ulcerative colitis[J]. *J Gastroenterol*, 2017, 52(4): 476-482.
20. Ishikawa D, Sasaki T, Osada T, et al. Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial transplantation and antibiotics for ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(1): 116-125.

21. McIlroy JR, Nalagatla N, Hansen R, et al. Faecal microbiota transplantation as a treatment for inflammatory bowel disease: a national survey of adult and paediatric gastroenterologists in the UK[J]. *Frontline Gastroenterol*, 2018, 9(4): 250-255.
22. Ishikawa D, Sasaki T, Takahashi M, et al. The microbial composition of bacteroidetes species in ulcerative colitis is effectively improved by combination therapy with fecal microbiota transplantation and antibiotics[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(12): 2590-2598.
23. McIlroy J, Ianiro G, Mukhopadhyaya I, et al. Review article: the gut microbiome in inflammatory bowel disease-avenues for microbial management[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2018, 47(1): 26-42.

本文引用: 薛书锦, 周建博, 郭子皓. 粪便菌群移植治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(8): 1825-1830. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.033

Cite this article as: XUE Shujin, ZHOU Jianbo, GUO Zihao. Research progress of fecal microbiota transplantation in the treatment of ulcerative colitis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(8): 1825-1830. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.08.033

本刊常用词汇英文缩写表 (按英文字母排序)

从 2012 年第 1 期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白-生物素酶复合物法	FN	纤连蛋白	NF-κB	核因子-κB
ACh	乙酰胆碱	GFP	绿色荧光蛋白	NK 细胞	自然杀伤细胞
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	GSH	谷胱甘肽	NO	一氧化氮
ALT	丙氨酸转氨酶	HAV	甲型肝炎病毒	NOS	一氧化氮合酶
AngII	血管紧张素 II	Hb	血红蛋白	NS	生理氯化钠溶液
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PaO ₂	动脉血氧分压
ATP	三磷酸腺苷	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PBS	磷酸盐缓冲液
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PCR	聚合酶链反应
BMI	体质指数	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
BP	血压	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PLT	血小板
BSA	牛血清白蛋白	HBV	乙型肝炎病毒	PT	凝血酶原时间
BUN	尿素氮	HCG	人绒毛膜促性腺激素	RBC	红细胞
BUN	血尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RNA	核糖核酸
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	ROS	活性氧
CCU	心脏监护病房	HE	苏木精-伊红染色	RT-PCR	反转录-聚合酶链反应
COX-2	环氧合酶-2	HGF	肝细胞生长因子	SABC 法	链霉抗生物素蛋白-生物素酶复合物法
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SARS	严重急性呼吸综合征
CRP	C-反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SCr	血肌酐
CT	计算机 X 线断层照相技术	HSP	热休克蛋白	SO ₂	血氧饱和度
CV	变异系数	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICAM	细胞间黏附分子	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白-生物素法
DMSO	二甲基亚砜	ICU	加强监护病房	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	IFN	干扰素	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IL	白细胞介素	TC	总胆固醇
ECL	增强化学发光法	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	TG	三酰甘油
ECM	细胞外基质	IPG	固相 pH 梯度	TGF	转化生长因子
EDTA	乙二胺四乙酸	JNK	氨基末端激酶	Th	辅助性 T 细胞
EEG	脑电图	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TLRs	Toll 样受体
EGF	表皮生长因子	LOH	杂合性缺失	TNF	肿瘤坏死因子
ELISA	酶联免疫吸附测定	LPS	内毒素/脂多糖	TT	凝血酶时间
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MDA	丙二醛	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MMP	基质金属蛋白酶	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	MRI	磁共振成像	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	WHO	世界卫生组织