

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.040

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.040>

粪菌移植在炎症性肠病中的价值及其存在的问题

王灿, 王俊, 张心怡, 郎婷 综述 金黑鹰 审校

[南京中医药大学第二附属医院肛肠中心(江苏省第二中医院), 南京 210017]

[摘要] 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的一种有效手段, 对于激素依赖的溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)临床有效率和缓解率均优于安慰剂, 而且可以促进肠道菌群多样性增加, 但是FMT发挥作用的机制、移植细菌的质量控制、移植的方法、次数以及影响FMT细菌定植的因素等均待进一步研究。

[关键词] 粪菌移植; 炎症性肠病; 有效率; 治愈率; 影响因素

Value and problems of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease

WANG Can, WANG Jun, ZHANG Xinyi, LANG Ting, JIN Heiyong

[Department of Colorectal Surgery, Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Second Hospital of Jiangsu Provincial Traditional Chinese Medicine), Nanjing 210017, China]

Abstract Fecal microbiota transplantation (FMT) is an effective treatment for inflammatory bowel disease (IBD). It is superior to placebo in clinical efficacy and remission rate for ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), and it can promote the diversity of intestinal flora. FMT is a very valuable method in the treatment of IBD. Mechanisms, quality control of transplanted bacteria, methods and times of transplantation, as well as factors affecting bacterial colonization of FMT.

Keywords fecal microbiota transplantation; inflammatory bowel disease; response rate; remission rate; influence factors

肠道微生态失衡是多种胃肠道疾病、代谢性疾病、神经精神疾病的重要原因, 恢复肠道菌群的稳态在防治这类疾病中发挥重要价值。近年来研究^[1-2]表明: 使用粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是恢复肠道菌群的一种有

效的方法。FMT治疗疾病的记载最早见于4世纪东晋时期葛洪所著的《肘后备急方》^[3]: “饮粪汁一升, 即活”, 描述了用人粪治疗食物中毒、伤寒、腹泻等疾病, 但从其服用方式来看, 仅是直接口服新鲜或发酵过后的人类粪水, 粪菌液未提

收稿日期 (Date of reception): 2019-06-23

通信作者 (Corresponding author): 金黑鹰, Email: jinheiyong@hotmail.com

基金项目 (Foundation item): 江苏省自然科学基金 (BK20191502); 江苏省中医药科技发展计划项目 (YB201930); 南京中医药大学第二附属医院 (江苏省第二中医院) 院内课题 (SEZJJZ2018001)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK20191502), Traditional Chinese Medicine Science and Technology Development Planning Project of Jiangsu Province (YB201930), and The Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (Jiangsu Second Chinese Medicine Hospital) Foundation (SEZJJZ2018001), China.

纯, 含较多杂质。在16世纪, 《本草纲目》^[4]中也记载了使用人屎治病的方法: “人粪别录大便, 苦寒无毒, 主治时行大热狂走、解诸毒, 捣末, 沸汤沃服之”, 但是从其对人粪的处理方法来看, 通过炮制显然已经不会有活细菌, 因此《本草纲目》中即使有人粪治病的记载, 但是已经与我们现代使用的概念和方法均不一样。近年来, FMT应用于肠道艰难梭菌感染并取得了很好的临床疗效^[5]。将FMT应用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征、功能性便秘、糖尿病、肥胖、精神性疾病中, 可发挥一定的作用, 但是临床疗效差异较大^[6-8]。

IBD是目前非常常见的一种疾病, 尽管对IBD的研究取得了重大的进步, 治疗方法也有了重要进展, 但是IBD的发病原因尚不明确, 治疗后复发或者激素依赖是主要的临床问题^[9]。肠道微生物的失调在IBD发生中有重要作用, 近年来研究^[10-12]发现: 使用FMT可以恢复肠道的微生态, 且能够恢复肠道细菌和机体之间的免疫应答, 从而在治疗IBD中发挥一定的作用。虽然FMT应用于IBD有一定的疗效, 但是目前各个研究中心之间报道差异较大, 使用的技术标准也有一定差异, 需要做进一步研究。

1 FMT在溃疡性结肠炎和克罗恩病中的疗效

从现有报道^[13]来看, FMT在IBD中有较好疗效, 其临床好转率和缓解率都优于安慰剂对照组。

1.1 溃疡性结肠炎

FMT应用于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的报道最早见于2013年, Kunde等^[14]对9例7~21岁的活动性UC患者使用粪菌液连续灌肠5 d, 没有明显不良反应; 在FMT后1周内, 78%(7/9)有临床疗效, 1个月内, 67%(6/9)有临床疗效, 33.3%患者临床完全缓解, 推测灌肠FMT对于青少年UC有效。Kahn等^[15]对芝加哥大学医学中心的患者进行调查, 发现对于药物治疗无效的UC患者, 多数患者对于FMT持接受态度。Yodoshi等^[16]对2名5岁以下的UC患者实施了FMT, 1名患者临床缓解维持了3周后复发, 最后实施了全结肠切除术, 另1名患者的疗效维持了24个月, 因此认为对早期发作的UC实施FMT仍是有意义的, 虽然疗效可能是短期的, 但可以缓解患者的一般症状从而为手术做准备。Cui等^[17]对15例激素依赖性UC

患者进行了逐步强化的FMT, 结果显示: 1例未继续治疗, 8例(57.1%)的临床症状得到改善, 其中5例(37.1%)接受了1次FMT治疗, 1例(7.1%)接受了2次FMT治疗, 2例(14.2%)接受了2次FMT和1次激素治疗, 在之后的随访(3~18个月)中, 4例患者有长期疗效, 6例未达到临床改善或临床缓解标准, 继续依赖激素, 但部分患者的症状有缓解。对于FMT治疗UC的研究, 目前发表的较高级别证据的研究并不是很多。Ishikawa等^[18]在移植前对UC患者进行了阿莫西林、磷霉素和甲硝唑(AFM)处理2周, 在FMT治疗前2 d停用, 然后对17例采用亲属或者志愿者提供的粪便的患者, 在供者捐献后6 h内进行FMT, 结果显示: 在使用AFM治疗2周后, 其肠道中的拟杆菌属基本被清除, 再联合FMT治疗后, 其肠道的拟杆菌属细菌的种群恢复优于单纯使用AFM治疗者, 提示用AFM处理有利于增加FMT疗效。Costello等^[19]对73例UC患者进行了随机双盲对照试验, 实验组患者采用联合供体的粪菌进行灌肠移植, 对照组用自体粪菌灌肠移植, 结果显示: 在实验组中, 32%(12/38)的患者达到无激素缓解, 对照组为9%(3/35), 两组发生严重不良反应的概率无明显差异。Cao等^[20]对FMT应用于UC的价值进行了系统综述和荟萃分析, 共纳入446例患者, 发现FMT与安慰剂相比有显著疗效(OR=2.73, P=0.002), 在轻中度UC患者中, Mayo评分降低5分, 最理想移植前Mayo评分为6~9分, 理想的给予方式是使用肠镜, 并应用无任何关联捐献者的粪菌进行移植。综上, FMT对UC有一定疗效, 安全性较好, 但是需要大样本的研究结果来进行验证。

1.2 克罗恩病

FMT应用于克罗恩病(Crohn's disease, CD)的研究较少, Cui等^[21]对30例难治性CD患者进行了单次FMT治疗, 第1个月内临床症状的改善和缓解率分别为86.7%(26/30)和76.7%(23/30), 高于15个月内的其他评估点。He等^[22]对25例CD患者进行了每3个月1次的FMT, 在3个月内, 68.0%(17/25)和52.0%(13/25)的CD患者出现了好转和临床缓解, 6、12及18个月的临床缓解率维持在48.0%(12/25)、32.0%(8/25)和22.7%(5/22), 9.5%(2/21)的患者在放射学上缓解, 71.4%(15/21)的患者在放射学上有改善, 无明显不良反应。Paramsothy等^[10]对FMT在IBD中的应用进行总结发现: 在83例患者中, 经FMT后50.5%(42/83)的CD患者出现临床缓解, 没有明显不良反应, 部分出

现胃肠道的不适反应。总的来讲,对于FMT对于CD有一定疗效,但是目前缺乏设计良好的大规模研究结果。

2 FMT在IBD治疗中存在的问题与解决途径

从初步的临床疗效来看,FMT在IBD治疗中似乎有很好的疗效,但是FMT应用于IBD治疗有许多问题需要思考和解决^[23],如FMT发挥作用的具体机制是什么?供体如何选择?质量怎么控制?移植的最佳途径是什么?不同的移植途径之中其疗效有何差异?细菌移植成功的标志是什么?如何使移植的细菌更容易存活?这些问题都值得思考,才能使FMT在临床广泛推广使用。

2.1 FMT治疗IBD的机制

FMT能增加肠道菌群的多样性和丰度,使有益的细菌增加,有害的细菌减少,同时调解了机体的免疫状态和慢性炎症状态,从而达到治疗IBD等疾病的作用^[24]。Hu等^[25]研究表明:引入外源的粪便微生物可以调节原有肠道微生物群的组成,对动物的生长性能、肠道屏障功能和先天免疫有显著影响。FMT最初在艰难梭菌感染中发挥了较好疗效,与改善肠道菌群和调节机体免疫有关^[26],但如何发挥这些作用目前尚无确切的结论,因此研究FMT后确切的机制对于提高疗效有重要的意义。

2.2 FMT供体的选择及其粪菌的质量控制

FMT在包括IBD在内的多种疾病中有确切疗效,但是其发挥临床疗效的机制不明确,细菌提供者是一个影响疗效的最重要的因素,目前粪菌捐献者多为身体健康、没有感染性疾病的大学生提供。Rossen等^[26]发现:虽然使用粪菌捐献者和自己粪便疗效没有显著差异,但Cao等^[20]综述认为无任何关联人员粪菌结果优于自己粪菌和亲属粪菌。因为肠道菌群与饮食、生活环境十分相关,亲属由于多数有共同的生活习惯和生活环境,其肠道菌群与患者可能有类似部分,因此通过FMT不容易达到增加细菌多样性和丰度的作用^[27]。Paramsothy等^[28]研究了使用多供体来源和高浓度粪菌在重症耐药UC中的作用,发现使用FMT的实验组和使用安慰剂的对照组,两组之间的不良事件无明显差异。Vermeire等^[24]研究认为细菌的丰富度是影响FMT治疗IBD的重要因素。

另外,目前衡量粪菌的质量主要依靠高通量测序来确定种属、多样性和丰度,但肠道细菌可能通过“定植(harbor)”在肠道黏膜表面甚至黏膜内发挥其生理作用,脱落在肠道中由粪便排出者多为已经失去功能的“死细菌”,如何鉴定出有功能的“活细菌”是目前没有解决的问题,只有把这些有功能的细菌分离出来进行FMT,可能才有效果。Kunde等^[14]使用在捐献后6 h的粪菌治疗10名UC患者,认为这种细菌活力应该较好。Lee等^[29]进行了一个使用冰冻粪菌和新鲜FMT的随机对照试验,发现在进行灌肠后,其安全性和有效性差异没有统计学意义。但该实验是研究FMT治疗艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的疗效,而IBD的发病机制比CDI更为复杂,对于是否适用于IBD仍有待研究。然而新鲜捐献的粪便使用十分不方便,目前多使用-20℃或-80℃冻保存的细菌,细菌在分离、保存中对于有益细菌、特别是厌氧菌是否有较大的影响,目前尚不清楚。Cui等^[17,21]认为:冰冻后粪菌将会大量丢失,影响IBD的疗效。Uygun等^[30]使用新鲜的粪菌给30例UC患者在肠镜下进行移植,结果显示:13例(43.3%)在12周随访期内达到临床症状缓解及内镜下缓解,大部分患者未发生不良反应。He等^[22]使用新鲜FMT治疗UC患者亦有疗效。Youngster等^[31]使用冰冻的粪菌肠溶胶囊应用于艰难梭菌感染,其疗效与新鲜粪便类似。

2.3 FMT的移植途径、次数及其疗效差异

目前FMT主要途径有通过肠镜、灌肠、鼻肠管和粪菌胶囊^[31-33]。Cao等^[20]系统综述了18个FMT的研究,发现通过肠镜或者灌肠者15个,通过鼻肠管3个,说明经过肠镜或者灌肠仍然是最常用的方法。Distritti等^[32]统计发现:鼻肠管给药是患者最不能接受的方式;而通过肠镜给药既可以直接评估结肠黏膜,又可以评估疾病严重程度,排除共存的病理;灌肠给药是有效、便宜和安全的方式。Jiang等^[33]招募了65名CDI患者研究口服或灌肠移植粪菌治疗CDI疗效差异,发现在这两种移植方式的不良反应发生率大致相同,胶囊组和灌肠组分别有26名(84%)和30名(88%)患者避免了CDI的复发,说明2种移植方式均能使粪便微生物群落多样化正常化;同时,与灌肠移植相比,口服移植在补充拟杆菌和疣微杆菌方面效果更差。Kao等^[34]比较了粪菌胶囊或肠镜移植FMT对116名复发性CDI患者的疗效差异,发现胶囊组(51/53)和肠镜组(50/52)的有效率皆可达96.2%,同时胶囊组的舒

适度(66%)高于肠镜组(44%)。但目前比较不同的移植途径对疗效影响的研究还很少, 因此移植途径尚无定论。

在艰难梭菌治疗中, 多数患者1次FMT就可以发挥治疗效果, 但是IBD治疗中, 单次FMT效果不佳。Cui等^[17]认为单次的FMT治疗效果有限。He等^[22]使用多次给予FMT, 以维持疗效, 但是目前FMT的移植方式和移植次数尚未统一, 移植细菌数量都没有定论, 也缺乏此类研究的临床证据。

2.4 影响FMT后菌群定植的因素

目前FMT应用于IBD治疗似乎只有短时间效果, 其原因可能是IBD患者体内的慢性炎症导致FMT后肠道菌群再次发生失衡, 因此如何能使移植后菌群持续存在缺乏研究。FMT后细菌是否能够定植在肠道黏膜是FMT产生疗效的基础。Li等^[35]认为供体的选择对于FMT的成功率至关重要, 若供体和受体细菌能够持久共存, 则可以最大限度的发挥FMT的作用。研究^[24]表明, 细菌的丰富度对FMT细菌定植有重要作用。另外, FMT前采用抗生素清除原肠道中的细菌可能对FMT后细菌定植有一定作用^[18], 但目前没有研究证据支持。另外, FMT近期疗效尚满意, 但多数远期效果差, 可能与IBD本身是一种全身性疾病, 其机体慢性炎症状态没有改变, 所以导致定植后菌群慢慢发生改变, 导致疾病复发。Wei等^[36]研究发现: 使用果胶(一种可溶性食物纤维)可以提高FMT的疗效。David等^[27]研究表明: 食物类型能迅速改变肠道菌群影响, 使用食物纤维可以导致有益细菌的生长。Lee等^[37]研究发现: 使用蓝莓可以促进肠道有益细菌增加。因此在FMT后是否可以采用一些药物帮助细菌定植也是一个需要研究的课题。

3 结语

FMT在IBD治疗中具有有一定疗效, 且不良反应较小, 但是远期疗效较差, 对于FMT治疗IBD的机制、粪菌的质量、最佳移植途径、疗效判定标准和影响疗效的因素, 目前研究较少, 需要进一步研究以提高FMT治疗IBD的疗效。

参考文献

1. Sunkara T, Rawla P, Ofosu A. Fecal microbiota transplant—a new frontier in inflammatory bowel disease[J]. *J Inflamm Res*, 2018, 11:

- 321-328.
2. Leclercq S, Stärkel P, Delzenne NM. The gut microbiota: A new target in the management of alcohol dependence?[J]. *Alcohol*, 2019, 74: 105-111.
3. 葛洪. 肘后备急方[M]. 天津: 天津科技出版社, 2000.
4. GE Hong. Handbook of prescriptions for emergencies[M]. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2000.
5. 李时珍. 本草纲目[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2012.
6. LI Shizhen. Compendium of materia medica[M]. Beijing: Ancient Chinese Medicine Publishing House, 2012.
7. Baktash A, Terveer EM, Zwitter RD, et al. Mechanistic insights in the success of fecal microbiota transplants for the treatment of infections[J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 1242.
8. van der Beek CM, Canfora EE, Kip AM, et al. The prebiotic inulin improves substrate metabolism and promotes short-chain fatty acid production in overweight to obese men[J]. *Metabolism*, 2018, 87: 25-35.
9. Ding C, Fan W, Gu L, et al. Outcomes and prognostic factors of fecal microbiota transplantation in patients with slow transit constipation: results from a prospective study with long-term follow-up[J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)*, 2018, 6: 101-107.
10. Rodiño-Janeiro BK, Vicario M, Alonso-Cotner C, et al. A review of microbiota and irritable bowel syndrome: future in therapies[J]. *Adv Ther*, 2018, 35: 289-310.
11. Siegmund B. Is intensity the solution for FMT in ulcerative colitis?[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1170-1172.
12. 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: 1180-1199.
13. Karolewska-Bochenek K, Grzysiowski P, Banaszkiwicz A, et al. A two-week fecal microbiota transplantation course in pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1047: 81-87.
14. Thomas H. IBD: FMT induces clinical remission in ulcerative colitis[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14(4): 196.
15. Wang AY, Popov J. Fecal microbial transplant for the treatment of pediatric inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22: 10304-10315.
16. Kunde S, Pham A, Bonczyk S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 597-601.
17. Kahn SA, Vachon A, Rodriguez D, et al. Patient perceptions of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19: 1506-1513.
18. Yodoshi T, Hurt TL. Fecal Microbiota Transplantation to patients with refractory very early onset ulcerative colitis[J]. *Pediatr Gastroenterol*

- Hepato Nutr, 2018, 21: 355-360.
17. 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.
 18. 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: 116-125.
 19. 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.
 20. Cao Y, Zhang B, Wu Y, et al. The value of fecal microbiota transplantation in the treatment of ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 2018: 5480961.
 21. Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2015, 30: 51-58.
 22. He Z, Li P, Zhu J, et al. Multiple fresh fecal microbiota transplants induce and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 4753.
 23. Pigneur B, Sokol H. Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: the quest for the holy grail[J]. Mucosal Immunol, 2016, 9(6): 1360-1365.
 24. 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.
 25. Hu L, Geng S, Li Y, et al. Exogenous fecal microbiota transplantation from local adult pigs to crossbred newborn piglets[J]. Front Microbiol, 2018, 8: 2663.
 26. 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.
 27. David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome[J]. Nature, 2014, 505(7484): 559-563.
 28. 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.
 29. Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent clostridium difficile infection: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(2): 142-149.
 30. Uygun A, Ozturk K, Demirci H, et al. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(16): e6479.
 31. Youngster I, Russell GH, Pindar C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection[J]. JAMA, 2014, 312(17): 1772-1778.
 32. Distrutti E, Monaldi L, Ricci P, Fiorucci S. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: new therapeutic strategies[J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(7): 2219-2241.
 33. Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent Clostridium difficile infection: a randomized clinical trial[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0205064.
 34. 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: 1985-1993.
 35. Li SS, Zhu A, Benes V, et al. Durable coexistence of donor and recipient strains after fecal microbiota transplantation[J]. Science, 2016, 352(6285): 586-589.
 36. 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.
 37. Lee S, Keirse KI, Kirkland R, et al. Blueberry supplementation influences the gut microbiota, inflammation, and insulin resistance in high-fat-diet-fed rats[J]. J Nutr, 2018, 148(2): 209-219.

本文引用: 王灿, 王俊, 张心怡, 郎婷, 金黑鹰. 粪菌移植在炎症性肠病中的价值及其存在的问题[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(5): 1315-1319. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.040

Cite this article as: WANG Can, WANG Jun, ZHANG Xinyi, LANG Ting, JIN Heiyang. Value and problems of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2020, 40(5): 1315-1319. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2020.05.040