

· 综 述 ·

粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的研究进展

彭丽娜¹ 综述, 蔡 淦², 丛 军² 审校

[摘要] 溃疡性结肠炎(UC)作为难治性消化系统疾病之一,其发病率和复发率逐年升高。UC 的治疗手段有限,特别是针对标准治疗方案难治的 UC 治疗面临诸多棘手的问题。近年来粪菌移植(FMT)在治疗难治性 UC 上显示出一定的疗效;但现阶段 FMT 治疗 UC 的临床应用和普及仍存在许多问题。文章就 FMT 及其在 UC 的疗效、安全性和应用前景等方面进行综述。

[关键词] 粪菌移植;溃疡性结肠炎;治疗

[中图分类号] R574 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)02-0171-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.02.015

溃疡性结肠炎(ulcerative Colitis, UC)是病因和患病机制尚未完全阐明的慢性非特异性结肠炎症,现代研究表明与微生态环境、黏膜的免疫应答、应激、遗传等因素密切相关^[1-4]。近年来随着肠道微生物领域研究的深入,肠道菌群对于人类健康的影响有了进一步认识,有研究指出,肠道细菌贯穿 UC 的整个发生发展过程^[5],肠道菌群与其代谢产物可激活肠黏膜免疫系统,并且能够引起 UC 遗传易感人群的肠黏膜免疫功能紊乱,从而导致 UC^[6],肠道菌群在 UC 治疗中的作用被逐渐重视^[7]。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康供菌者粪便中的功能菌群移植到受菌者胃肠道内,重建正常肠道菌群的微生态治疗方法,已被用于多种胃肠道和代谢性疾病的治疗^[8-10],被认为可在短时间内改变患者的肠道菌群组成^[11]。因肠道微生态在 UC 的发生发展中有着重要的影响,故近年来国外学者已将 FMT 作为一种挽救性治疗方案应用于 UC 患者,为 UC 的治疗提供了新的途径。文章就目前 FMT 及其在 UC 治疗中的研究进展作一综述。

1 FMT 的起源及应用发展

FMT 的应用最早可追溯到距今约 2700 年的春

秋战国时期,《黄帝内经》中就有记载用鸡矢醴治鼓胀^[12]。最早将人类粪便用于治疗疾病是东晋葛洪在《肘后备急方》中记载的“绞粪汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳”、“驴矢,绞取汁五六合,及热顿服,立定”用粪清治疗食物中毒、严重腹泻等,以及用动物粪便治疗疾病^[13]。明朝李时珍在《本草纲目》中详细介绍了粪便类药物的主要适应证,包括肠风下血、泄痢、血痢肠风腹痛等,与现代医学中的 UC 不谋而合^[14]。在西方医学中关于粪便治疗疾病的记载始于 1697 年德国医师所著的《Heilsame Dreck-Apotheke》,该书记载了很多人或动物的粪便来治疗疾病的方法^[15-16]。17 世纪, FMT 开始被应用于兽医中,经口服或直肠给予的方式均获得了不错的疗效。1958 年,美国科罗拉多大学医学院 Eiseman 等^[17]首次报道 FMT 用于治疗人伪膜性肠炎,成功治愈其中 3 例垂危患者。1983 年,瑞典 Schwan 等^[18]首次报道应用灌肠方式的 FMT 治疗难治性复发性艰难梭菌感染获得了不错的疗效。FMT 已被证实能够持久改变和重建受体的肠道微生物群,越来越被认为是一个有效的和安全的治疗胃肠道疾病的治疗方法。目前 FMT 主要在澳洲、北美和欧洲的少数医院和诊所实施,已应用于治疗炎症性肠病、难治性复发性艰难梭菌感染、慢性便秘、肠易激综合征、代谢综合征和肥胖等疾病^[19];这项技术的研究、应用以及知情同意等工作在中国仍属于起步阶段,目前尚未形成标准化模式,而相关的法律法规也在进一步完善之中。

2 FMT 在 UC 中的应用

Bamias 等^[20]研究发现,肠道菌群失衡引起的

基金项目: 国家自然科学基金青年基金(81202661)

作者单位: 1. 200021 上海,上海中医药大学曙光临床医学院;2. 200021 上海,上海中医药大学附属曙光医院脾胃病科

通信作者: 蔡 淦, E-mail: caiganp@126.com

引用格式: 彭丽娜, 蔡 淦, 丛 军. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的研究进展[J]. 东南国防医药, 2017, 19(2): 171-174.

自身免疫反应的异常激活可能是炎症性肠病的潜在机制。抗生素、益生菌、益生元等作为调节菌群的治疗方法开始被研究,但均因疗效不佳仅作为辅助治疗^[21]。直到 1989 年, Bennet 等^[22]首次报道成功治愈 1 例严重的 UC 患者,随后又报道了 9 例经 FMT 治疗 6 周内痊愈的 UC 患者,经 13 年的随访和结肠镜检查,其中 6 例无复发,2 例仅有轻微的慢性炎症。此后关于 FMT 治疗炎症性肠病的研究得到重视, FMT 开始成为潜在的、安全有效的治疗方案。一项 FMT 治疗炎症性肠病的荟萃分析发现, 63% 的 UC 患者病情能够得到缓解^[23]。有研究表明, 与克罗恩病比较, FMT 治疗 UC 的有效性更强^[24]。FMT 不仅能改善部分患者的临床症状、减少药物用量, 而经且长期随访发现还具有缓慢促进黏膜愈合的作用^[25]。研究显示 FMT 对克罗恩病的治疗效果并不理想, 4 例接受 3 次 FMT 治疗的慢性复发性克罗恩病患者, 并未有显著的临床疗效及内镜下的改善, 且治疗 8 周后患者的肠道菌群组成又恢复到了治疗前的水平^[26]。有多项个案报道指出, FMT 对于经免疫抑制剂、激素治疗无效的难治性克罗恩病可诱导临床和(或)内镜缓解, 但存在复发现象^[27-29]。目前 FMT 在克罗恩病的临床应用研究尚缺乏 RCT 试验, 其治疗克罗恩病的有效性亦有待验证。

3 FMT 在 UC 治疗中的疗效分析

2003 年有报道记录了 6 例严重的反复发作的 UC 患者经 FMT 治疗获得了完全的临床症状、结肠镜检以及组织学治愈^[30]。Borody 等^[31]对 6 例接受免疫抑制剂和(或)美沙拉嗪治疗的重度顽固性 UC 患者给予 FMT 治疗, 临床症状和内镜下表现缓解, 提示 FMT 对治疗 UC 有效且复发率低。Moayyedi 等^[32]的随机对照试验显示, 24% 的 FMT 组患者和 5% 的对照组患者获得临床缓解, 组间差异有统计学意义, 且该试验还提示对于初发患者早期采用 FMT 或可延长缓解期, 减少复发。Rossen 等^[33]的随机双盲试验结果显示, 12 周时 30.4% 的异体 FMT 组患者和 20.0% 的自体 FMT 组患者均获得临床缓解。这两项随机对照试验均肯定了 FMT 对 UC 的治疗价值, 但效果有别, 可能与两项研究的治疗次数、治疗剂量不同以及实验室方法学上的差异有关。研究讨论中所强调的方法学问题有待在后续研究中得到明确。Cui 等^[34]采用阶梯疗法对 16 例激素依赖型 UC 患者行 FMT 治疗, 结果显示 57.1% 患者临床症状可得到改善, 28.6% 患者能够获得临床缓解, 该研究认为 FMT 有望成为治疗激素依赖型 UC 的

一种新的尝试。FMT 对于 UC 不仅可达到临床缓解且可达到临床及组织病理学的治愈^[35]。2012 年, 一项对 62 例 UC 患者的回顾性分析表明, 接受 FMT 治疗的患者中 67.7% 达到临床完全缓解^[36]。FMT 在 UC 的治疗中日益得到重视, 很多专家也对其治疗效果及方案进行了研究, 由此可见 FMT 治疗 UC 的远大应用前景。上述研究均缺乏大样本量, FMT 是否能作为治疗 UC 行之有效的方式仍然需大样本、多中心的临床研究证实。

4 FMT 的实施方式

FMT 有多种不同的实施方式, 包括鼻饲管、胃镜、肠镜、灌肠等, 其中灌肠是最简便可行的方式, 而结肠镜因更接近病变部位, 较灌肠更有效, 通过鼻饲管或胃镜较通过肠镜和灌肠途径用量少^[37], 也有应用口服、冷藏胶囊式的 FMT^[38], 口服胶囊简便易行, 但活菌消耗、胶囊封装技术、胶囊胃内滞留等问题尚有待解决。对于严重腹泻、结肠炎症范围广泛、内镜插入结肠有风险或不能插入的患者, 经中消化道可能是最佳移植途径^[39]。外科消化道造瘘后也可从造瘘口输注进行 FMT, 可预防或治疗手术后应激性、抗生素等致肠道菌群失调。近年来, 建立粪便捐献库从而使用标准化的冷冻粪便样品作为 FMT 的原材料被认为在临床中更加可行^[40-41]; 服用粪菌液胶囊的腹泻总缓解率达 90%, 这项研究初步验证了口服、冷藏胶囊式的 FMT 的实现形式更具有可行性与安全性^[42]。

5 FMT 应用于 UC 存在的问题

5.1 FMT 的不良反应 FMT 常见的不良反应主要有腹部不适、腹胀、腹泻、便秘、发热等, 多在 2 d 内缓解, 其他不良反应多与粪菌输注路径有关^[43]。Kunde 等^[44]对青少年 UC 患者研究显示, 首次接受 FMT 治疗后有 5% 的患者会出现寒战、发热、暖气、腹泻、腹胀、便秘等表现, 但上述不良反应多数可自行缓解。关于 FMT 的临床报道有极少数出现严重不良反应的病例: De Leon 等^[45]报道了 1 例长期处于缓解期的老年男性 UC 患者未接受免疫抑制剂或美沙拉嗪治疗, 因出现 CDI 后给予 FMT, 结果导致 UC 复发。Angelberger 等^[24]对 5 例仅接受抗菌药物和益生菌制剂治疗的中-重度 UC 患者实施了 FMT, 结果 2 例接受 FMT 后症状加重。Quera 等^[46]报道了 1 例 FMT 治疗合并 RCDI 的老年克罗恩病患者, FMT 后 24h 出现菌血症。由于 FMT 应用于 UC 的治疗相关病例中不良事件和治疗相关性缺乏对照

很难严格确定,因此需要采用标准化方法的随机对照临床试验来定性定量分析 FMT 治疗的安全性。所以在 FMT 广泛应用于治疗 UC 之前,其长期疗效及安全性仍需要进一步的研究。

5.2 FMT 的伦理与社会问题 FMT 治疗 UC 目前面临的现状是在别无选择的情况下才成为其最佳治疗方案,更多的是作为试验性治疗手段开展。尽管 FMT 给许多疾病的治疗开辟了新领域,但其仍处于初期发展阶段,面临着知情同意、风险受益评估、隐私和保护、商业化等问题^[47]。审美学缺陷和伦理社会学等问题将成为其发展并走向临床治疗的“硬伤”。随着标准化的粪菌分离和移植、安全性和风险的有效评估以及加强 FMT 的审批及监管措施,或可成为未来提升 FMT 临床实践可行性的方式。

6 FMT 治疗 UC 的应用前景

Petrof 等^[48]将健康人粪便分离出的 33 种细菌培养后制成细菌混合物,通过常规的 FMT 途径成功治愈了 2 例复发性 CDI 患者,揭示用粪人工组合菌群移植 (synthetic microbiota transplantation, SMT) 代替 FMT 的可能性。这种标准化模式的 SMT,不但可获得安全可控的细菌来源,并进行有效质控,减少供体筛查环节,还可将做成冻干粉或胶囊的人工合成细菌直接口服或经内镜输入。因此,标准化 SMT 或将是 FMT 治疗 UC 的重要发展方向^[49]。基于 FMT 的疗效带给科学家的启示和肠道菌群宏基因组的研究,发现和开发新的菌群干预靶标或途径,也是一个重要的新技术转化领域^[19]。虽然如此, FMT 治疗 UC 仍然处在临床试验阶段,进一步发展需更深入的探索。

7 结 语

因 UC 的发病机制不明,导致其治疗存在不确定性,长期疗效不佳,而治疗目的主要为诱导病情缓解、维持缓解、恢复并维持正常的肠道菌群调节功能、提高患者生活质量^[50]。FMT 作为一种安全又合理的治疗 UC 的方案之一,有着广阔的应用前景。但是粪便的构成非常复杂,以现有的研究技术难以鉴定粪便全部成分,对于 FMT 存在未知的风险可能。此外,研究发现肠道微生物群的组成与肥胖、代谢综合征及自身免疫性疾病等疾病的发生有关,而 FMT 后是否会导致或影响这些疾病的发生发展尚不明确。所以未来还需要大规模、多中心的随机对照试验来研究 FMT 治疗 UC 的安全性及可行性,

并为 FMT 治疗 UC 制定相应的规范和指南;但不可否认的是 FMT 治疗 UC 仍然具有无法比拟的优越性。

【参考文献】

- [1] Ordás I, Eckmann L, Talamini M, et al. Ulcerative colitis. Lancet [J], 2012, 380(9853): 1606-1619.
- [2] Ho GT, Lees C, Satsangi J. Ulcerative colitis [J]. Medicine, 2011, 39(4): 224-228.
- [3] Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis [J]. N Engl J Med, 2011, 365(18): 1713-1725.
- [4] 王旭国, 王淑琴, 向 萍, 等. 溃疡性结肠炎的中西医结合治疗近况 [J]. 东南国防医药, 2014, 16(1): 76-85.
- [5] Chen WX, Ren LH, Shi RH. Enteric microbiota leads to new therapeutic strategies for ulcerative colitis [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(42): 15657-15663.
- [6] 杨晓波, 吴森. 粪菌移植与炎症性肠病 [J]. 胃肠病学, 2016, 21(8): 491-492.
- [7] Wang ZK, Yang YS, Chen Y, et al. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14805-14820.
- [8] Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, et al. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(10): 1452-1459.
- [9] 向 杰, 张发明, 黄光明. 粪菌移植的方法学及其治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. 胃肠病学, 2016, 21(2): 121-123.
- [10] 徐元红, 苏连明, 庄彦华. 粪菌移植临床研究新进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(7): 635-636.
- [11] Khoruts A, Dicksved J, Jansson JK, et al. Changes in the composition of the human fecal microbiome after bacteriotherapy for recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea [J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(5): 354-360.
- [12] 田代华. 黄帝内经素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 79.
- [13] Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 117(11): 1755-1759.
- [14] 周超凡. 关于粪菌移植的思考 [J]. 世界中医药, 2010, 5(2): 38-40.
- [15] Appell RG. Christian Franz Paullini und die homöopathische Dreckapotheke [J]. AHZ, 2008, 253: 128-131.
- [16] ESchulz EH. Die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen Dreckapotheke und Stahlhärtungsmitteln. Sudhoffs Arch Gesch Med Naturwiss pseudomembranous enterocolitis [J]. Surgery, 1958, 42: 62-64.
- [17] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. Surgery, 1958, 44(5): 854-859.
- [18] Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, et al. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces [J]. Lancet, 1983, 2(8354): 845.
- [19] 崔伯塔, 王 敏, 季国忠, 等. 粪菌移植: 公元 4 世纪至 2013 年 [J]. 世界华人消化杂志, 2013, 21(30): 3222-3229.
- [20] Bamias G, Nye MR, De SA, et al. New concepts in the pathophysiology of inflammatory bowel disease [J]. Ann Intern Med, 2005,

- 143(12): 895-904.
- [21] Bringiotti R, Ierardi E, Lovero R, *et al.* Intestinal microbiota; The explosive mixture at the origin of inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2014, 5(4): 550-559.
- [22] Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora [J]. *Lancet*, 1989, 1(8630): 164.
- [23] Anderson JL, Edey RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36(6): 503-516.
- [24] Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, *et al.* Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(10): 1620-1630.
- [25] Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2013, 29(1): 79-84.
- [26] Merenstein D, El-Nachef N, Lynch SV. Fecal microbial therapy: promises and pitfalls [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(2): 157-161.
- [27] Kao D, Hotte N, Gillevet P, *et al.* Fecal microbiota transplantation inducing remission in Crohn's colitis and the associated changes in fecal microbial profile [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(7): 625-628.
- [28] Zhang FM, Wang HG, Wang M, *et al.* Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(41): 7213-7216.
- [29] Espinoza R, Quera R, Meyer L, *et al.* Fecal microbiota transplantation: first case report in Chile and review [Article in Spanish] [J]. *Rev Chilena Infectol*, 2014, 31(4): 477-482.
- [30] Borody TJ, Warren EF, Leis S, *et al.* Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003, 37(1): 42-47.
- [31] Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(2): 88-96.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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(1): 298.
- [35] Matta E, Uusitalo GC, Relman DA, *et al.* Fecal transplantation, through colonoscopy, is effective therapy for recumbent *Clostridium difficile* infection [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(3): 490-496.
- [36] Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(1): 97-105.
- [37] Vaishnavi C. Fecal microbiota transplantation for management of *Clostridium difficile* infection [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2014, 33(4): 301-307.
- [38] 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.
- [39] Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Crohn's Colitis*, 2014, 8(12): 1569-1581.
- [40] 马玉帛, 李婷宇, 曹海超, 等. 粪菌移植的临床研究进展 [J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2016, 6(1): 29-30.
- [41] Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, *et al.* Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(5): 761-767.
- [42] Smits LP, Bouter KE, De Vos WM, *et al.* Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 946-953.
- [43] Vandenplas Y, Pierard D, De Greef E. Fecal microbiota transplantation: just a fancy trend? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(1): 4-7.
- [44] 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.
- [45] De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(8): 1036-1038.
- [46] Quera R, Espinoza R, Estay C, *et al.* Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and *Clostridium difficile* infection [J]. *J Crohn's Colitis*, 2014, 8: 252-253.
- [47] 严 谨, 党旖旎, 叶 峰, 等. 粪菌移植的现状及其伦理学思考 [J]. *中国医学伦理学*, 2016, 29(1): 26-28.
- [48] Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, *et al.* Stool substitute transplantation for the eradication of *Clostridium difficile* infection: Re-POOPulating the gut [J]. *Microbiome*, 2013, 1(1): 3.
- [49] Allen-Vergee E, Reid G, Viner N, *et al.* A Canadian Working Group report on fecal microbial therapy: microbial ecosystems therapeutics [J]. *Can J Gastroenterol*, 2012, 26(7): 457-462.
- [50] 孟 松, 吴文溪. 炎症性肠病的免疫治疗进展 [J]. *医学研究生学报*, 2010, 23(9): 972-976.

(收稿日期: 2017-02-08; 修回日期: 2017-02-28)

(本文编辑: 刘玉巧)