

## 粪菌移植治疗炎症性肠病的争议

张发明<sup>1,2</sup>, 李 玥<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京 210011

<sup>2</sup> 南京医科大学附属逸夫医院微生态治疗科, 南京 211166

<sup>3</sup> 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院消化内科, 北京 100730


通信作者: 李 玥 电话: 010-69155751, E-mail: liyue@pumch.cn

**【摘要】** 已有报道表明粪菌移植治疗炎症性肠病前景可观, 且针对溃疡性结肠炎的临床随机对照研究支持粪菌移植的有效性。但涉及粪菌制备的方法学、移植途径、供体筛选、患者选择以及诱发病情活动的潜在风险等方面尚存诸多未知, 因此, 粪菌移植目前仅适合在临床试验等特定条件下用于炎症性肠病治疗。

**【关键词】** 粪菌移植; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病; 不良事件

**【中图分类号】** R459.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-9081(2019)03-0211-05

**DOI:** 10.3969/j.issn.1674-9081.2019.03.005

开放科学(资源服务)标识码(OSID): 

## Controversy of Fecal Microbiota Transplantation in Treating Patients with Inflammatory Bowel Disease

ZHANG Fa-ming<sup>1,2</sup>, LI Yue<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China

<sup>2</sup> Department of Microbiotherapy, the Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

<sup>3</sup> Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100730, China

Corresponding author: LI Yue Tel: 86-10-69155751, E-mail: liyue@pumch.cn

**【Abstract】** Fecal microbiota transplantation (FMT) is reported to be a promising therapy for patients with inflammatory bowel disease (IBD). Randomized controlled trials have reported the effectiveness of FMT in the treatment of ulcerative colitis. However, many associated unknowns still remain, such as the preparation, the transplantation route, donor and recipient selection, and potential adverse events including the risk of IBD flare post-FMT. Therefore, FMT should only be administered in patients with IBD in a circumstanced setting, such as clinical trials.

**【Key words】** fecal microbiota transplantation; ulcerative colitis; Crohn's disease; adverse events

*Med J PUMCH*, 2019,10(3):211-215

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 已经成为美国医学指南推荐的用于治疗复发性难辨梭

状芽孢杆菌感染的有效治疗手段。尽管我国传统中医学和近现代老一辈医学专家也曾利用人的粪便治疗特

基金项目: 中国医学科学院医学与健康科技创新工程协同创新团队“人体微生物组平台建设与应用研究”(2017-I2M-3-017); 江苏省重大研发计划 (BE2018751)

利益冲突: 无

定疾病,但这一疗法在当今医学,特别是炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的应用,仍存在诸多限制因素和争议。本文基于近年 FMT 用于 IBD 治疗的临床研究、团体观点和荟萃分析结果,采用辩论的形式,针对具体问题从正反两方面分别阐述观点,旨在展示 FMT 治疗 IBD 的前景与困惑。以下正方专家为张发明教授,反方观点辩论专家为李玥教授。

## 1 粪菌移植治疗炎症性肠病是否“冒险”

### 1.1 正方观点

IBD 患者存在肠道炎症,黏膜屏障功能受损,同时所用治疗药物如激素、免疫抑制剂、生物制剂等可增加机会性感染风险,因此 FMT 可能导致潜在病原微生物感染,甚至诱发 IBD 本身加重。截至目前,虽然 FMT 治疗 IBD 在不断获得新的认知,临床试验证据也在逐渐增多,但各国权威的 IBD 治疗指南和专家共识仍未将其纳入推荐意见。因此,在这样的背景下应用 FMT 治疗 IBD 尚属“冒险”,需谨慎权衡利弊,选择合适的适应证。

### 1.2 反方观点

应用新方法、新途径对严重疾病状态进行治疗,的确需要谨慎地、精心准备地去“冒险”。不可否认,国内外均有已经发生但未发表的 FMT 相关不良事件和教训,积极公开结果有利于推动该领域的进步。但 FMT 治疗 IBD,至少已经被最新的指南和共识所提及,只是推荐等级不够强烈,随着证据越来越多以及流程和方法的不断探索,未来几年更新的指南和共识将会有不同陈述。

## 2 粪菌移植治疗炎症性肠病的证据能否改写粪菌移植的地位

### 2.1 正方观点

2017 年,Paramsothy 等<sup>[1]</sup>的随机对照研究中,FMT 治疗溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC) 8 周的无激素缓解率为 27%,安慰剂组为 8%;不良事件发生率达 78%,且在 FMT 组和安慰剂组均较高,多为自限性消化道不适症状;发生严重不良事件的人数分别为 2 人(FMT 组)和 1 人(安慰剂组)。2019 年,Costello 等<sup>[2]</sup>用厌氧条件制备 FMT,采用食物搅拌机加工,给人途径为结肠镜下输注,对照自体 and 异体来源 FMT 的差异,此后 7 d 内共 2 次经肛灌肠,结果自体 FMT 组发生 3 例(8.6%, 3/35)严重不良事

件,包括 1 例结肠炎加重,1 例合并难辨梭状芽孢杆菌感染并需行结肠切除术,1 例肺炎;异体来源移植组共 2 例(5.3%, 2/38)发生严重不良事件,均为结肠炎加重,这提示 FMT 供体来源、制备方法、治疗 UC 途径等诸多环节均可能影响临床结果。2019 年,Ding 等<sup>[3]</sup>FMT 治疗 UC 的较大样本长期随访数据显示,109 例 UC 患者共接受 247 次 FMT 治疗,FMT 后 1 个月和 3 个月的临床反应率分别为 74.3% 和 51.4%;FMT 相关不良事件发生率为 17.4%,1 例患者在 FMT 治疗 1 个月后出现重症肌无力症状,被定义为严重不良事件,但不确定是否与 FMT 相关。笔者(张发明教授)从 2014 年 4 月开始在药品生产质量管理规范级别的实验室使用 GenFMTer 系统制备粪菌(图 1),手工制备组的不良事件发生率高于 GenFMTer 制备组(38.7% 比 14.4%),但两组的 FMT 临床疗效无差异。Wang 等<sup>[4]</sup>报道了目前最大样本量 FMT 治疗 CD 的安全性研究,该团队对 139 例 CD 患者实施共 184 次经中消化道 FMT 治疗,手工制备组的不良事件发生率高于 GenFMTer 制备组(21.7% 比 8.7%),但两组 FMT 临床疗效无差异,最长随访时间已超过 4 年,无严重不良事件发生。

故推断新的研究证据特别是治疗 UC 的随机对照试验结果将可能改写 FMT 在 IBD 治疗中的地位。



图 1 基于智能粪菌分离系统的高级别净化实验室,仅用于从健康供体粪便中分离纯化菌群

### 2.2 反方观点

同上所述,近年 FMT 治疗 UC 的临床证据增多,既有随机对照研究,也有较大样本的单臂长期随访研究,FMT 治疗 CD 的随机对照研究证据尚缺乏。不同研究所报道的 FMT 治疗疗效不一,与粪菌供体来源(亲属/非亲属,单一供体/多个供体)、制备和保存方法(有氧制备/无氧制备,新鲜/冻存)、FMT 途径(中消化道/下消化道)、频率、粪菌移植剂量以及受体

所接受的药物治疗（如抗生素和肠道准备用药）等因素相关。FMT的相关不良反应也并不少见，包括FMT后原发病加重、合并感染等。Meta分析显示，29项研究514例接受FMT治疗的IBD患者，14.9%原发病加重。因IBD合并难辨梭状芽孢杆菌感染行FMT治疗患者原发病加重的比例高于单纯因IBD行FMT治疗的患者（22.7%比11.1%）<sup>[5]</sup>。高质量随机对照研究中，FMT后IBD原发病加重仅略增高，为4.6%。FMT治疗后短期出现IBD病情加重的原因可能在于：外源性供体的菌群具有潜在的目前尚无法测定的病原体；IBD患者因同时应用免疫抑制治疗而处于免疫功能低减状态。研究IBD患者FMT治疗后原发病加重的高危因素，对于选择合适的患者、提高FMT的疗效均更为有利，此外FMT与原发病治疗药物开始的时机亦值得进一步探讨。

FMT用于治疗IBD另一未知因素来自于供体，肠道菌群存在很大的个体差异，如何匹配合适供体以取得最好的疗效是FMT治疗的难题。供体的筛选除问卷、体检、病原体筛查等，研究显示供体菌群多样性是预测FMT成功的主要因素之一<sup>[6]</sup>。Moayyedi等<sup>[7]</sup>2015年报道FMT治疗UC的随机对照研究显示，FMT治疗6周缓解的9例患者中，7例接受来自相同供体的粪菌。随之产生了是否存在“超级供体”的疑问。为降低供体依赖的可能性，近年来临床研究多应用多个供体的混合粪菌，以提高移植粪菌的多样性<sup>[1]</sup>。另有研究显示，富含梭菌属IV和XIVa簇的FMT治疗IBD效果更佳<sup>[8-9]</sup>，可能与含有产丁酸菌有关。Moayyedi等<sup>[7]</sup>的研究亦提示“超级供体”具有相似特征。综上所述，FMT治疗IBD的供体选择应考虑富含核心优势菌群的供体，如何界定核心优势菌群尚有待进一步研究。供体粪菌的灌输并不意味着移植菌一定能够在受体肠道环境中定植且发挥作用，不同患者接受同一供体粪菌移植，移植后的粪菌表型亦不相同。

可见，虽然目前有研究证明FMT治疗IBD有效，但仍存在很多未知因素和不确定性，如FMT治疗的时机和实施方案、供体的筛选、供体-受体匹配、粪菌制备标准化流程等，因此推断FMT在IBD治疗中的地位将被改写为时尚早。

### 3 实验室制备方法是否影响粪菌移植的临床疗效

#### 3.1 正方观点

粪便供体的健康状态总体体现在“年龄、生理、病理、心理、诚信、时间、环境、受者状态”8个维

度<sup>[10]</sup>，但每个研究中心在实践中会有一定差异，的确存在最佳供体或超级供体现象<sup>[11]</sup>。FMT的效果与粪菌实验室制备有关。实验室制备方法可分为3类，包括粗滤法、粗滤加离心富集法和微滤加离心富集法，主要体现在操作过程的区别，古人用简单方法实现粗滤，部分国外实验室用简单过滤网处理后继续离心，自动化智能分离系统则可实现微滤。值得强调的是，使用自动化智能分离系统能满足体外操作时间控制在1h之内，即“FMT一小时方案”，从而将FMT相关不良事件发生率由21.7%降至8.7%<sup>[4]</sup>；使用厌氧条件进行粪菌制备后治疗UC，8周可维持临床疗效，实验组有效率高于对照组（55%比23%）<sup>[2]</sup>。实验室制备方法可影响FMT的临床效果，其中具体需要考虑分离方法、分离条件、制备时间等可能影响临床疗效的因素。

#### 3.2 反方观点

关于粪菌的实验室制备和储存尚无统一的实验室操作标准。如上所述，制备的过程应尽可能减少有氧暴露，以有助于保存肠道菌群的厌氧菌活性。新鲜粪菌和冻存粪菌的疗效也值得关注。如FMT治疗每例患者均采用新鲜制备的粪菌则需耗费较高的人力和物力，而冻存粪菌的治疗效果可能降低。有治疗难辨梭状芽孢杆菌感染的研究报告，冻存粪菌的菌群活性可维持6个月甚至1年<sup>[12-13]</sup>。因此，目前的临床研究多选择冻存粪菌进行FMT。实验室制备方法对FMT临床疗效的影响需要更多的探索和研究结果支持，以不断优化。

## 4 粪菌移植途径是否影响临床疗效

#### 4.1 正方观点

FMT用于治疗IBD的途径主要包括中消化道途径如经胃镜或中消化道植管和下消化道途径如经结肠镜注入、结肠途径经内镜肠道植管术（transendoscopic enteral tubing, TET）<sup>[10]</sup>、经肛灌肠，二者各有优缺点，其中下消化道途径应用更多。对于需要重复治疗的患者，结肠途径TET是一种新的途径。针对不同患者，需个性化选择最合适的输入途径。如广泛结肠受累的UC患者，经肛门灌肠给予FMT的疗效可能逊于经TET回盲部注入粪菌。疾病的严重程度、肠道受累部位、FMT途径的简便性和创伤性等均是选择FMT途径需要考虑的因素。

#### 4.2 反方观点

Kao等<sup>[14]</sup>关于UC的研究表明，中消化道途径和

结肠途径 TET 对疗效无差别<sup>[3]</sup>。目前不同 FMT 途径治疗克罗恩病 (Crohn's disease, CD) 的证据尚缺乏。随机对照试验能更好揭示 FMT 途径对临床结局的影响。无论是经中消化道还是下消化道途径,内镜检查本身、内镜下置管均给患者带来一定的不适和风险,并增加医疗费用支出。加拿大等国家已开始应用粪菌胶囊治疗复发性艰难梭菌感染,疗效与经结肠镜 FMT 相近。上述证据显示,不同 FMT 途径的临床效果相近,待 FMT 机制和实施技术日臻成熟,无创的 FMT 途径将更有前景。

## 5 粪菌移植是否应成为炎症性肠病的主要治疗手段

### 5.1 正方观点

2017 年 Uygun 等<sup>[15]</sup>报道,单次结肠镜下注入新鲜粪菌混悬液治疗难治性 UC,患者治疗 12 周后的临床反应率为 70%,临床及内镜缓解率为 43.3%。2019 年, Sood 等<sup>[16]</sup>报道经结肠镜多次新鲜粪菌治疗激素依赖型 UC, 46.3% 的患者可脱离激素依赖 6 个月。2019 年, Li 等<sup>[17]</sup>认为活动期 CD 患者在首次 FMT 后如果获益,应在之后第 3 个月行第 2 次 FMT 治疗。总之, FMT 不仅能够快速诱导 IBD 缓解,还可通过重复治疗维持缓解,是 IBD 的主要治疗方案之一,但治疗策略需要强调不能用 FMT 治疗难辨梭状芽孢杆菌感染的方案和数据去认识 IBD<sup>[10]</sup>。

### 5.2 反方观点

已有上述证据支持 FMT 治疗 IBD, 2018 年美国胃肠病学会在针对轻-中度 UC 治疗方案的综述中,将 FMT 列入备选方案讨论<sup>[18]</sup>。但确定 FMT 在 IBD 治疗中的主导地位为时尚早。首先, IBD 患者存在的菌群紊乱是疾病病因还是结果仍无定论;其次, FMT 治疗仍存在很多前文所述的未知因素,如 FMT 途径、粪菌制备、使用剂量和频率、供体-受体匹配等,有待进一步优化;再者, FMT 是作为原发病治疗的阶段性过度还是长期维持治疗,缺乏研究证据支持,目前亦无定论<sup>[19]</sup>;最后,有经验和条件做好 FMT 的医疗单位数量有限。因此, FMT 治疗 IBD 仍需进一步探索与尝试。

## 6 结论

通过上述关于 FMT 治疗 IBD 所取得的研究证据(疗效、不良反应)、FMT 的实施(供体筛选、途径、

粪菌制备方法等)、FMT 的治疗策略(治疗时机、频率等)的不同观点,达成以下共识:(1) FMT 治疗 IBD 需要选择合适的人群,目前 UC 患者 FMT 治疗的证据更为充分;(2) 需要考虑粪菌制备的方法(GenFMTer 系统制备粪菌优于手工制作);(3) 需要选择合理的 FMT 途径,尽可能降低创伤性。

FMT 治疗 IBD 目前仍存在较多争议,包括:(1) 当前尚缺乏统一的方案;(2) 在 IBD 治疗整体框架中的地位即 FMT 治疗 IBD 的时机和治疗策略仍未形成共识;(3) 有条件进行高质量 FMT 治疗的医疗单位数量有限。

综上所述, FMT 治疗 IBD 存在共识和争议,辩证地审视目前存在的问题是 FMT 未来发展和突破的方向。

## 参 考 文 献

- [1] 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: 1218-1228.
- [2] Costello SP, Hughes PA, Waters O, et al. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2019, 321: 156-164.
- [3] Ding X, Li Q, Li P, et al. Efficacy, safety and long-term follow up of step-up fecal microbiota transplantation strategy in moderate to severe ulcerative colitis [J]. *Drug Saf*, 2019. doi: 10.1007/s40264-019-00809-2. [Epub ahead of print].
- [4] Wang H, Cui B, Li Q, et al. The safety of fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: Findings from long-term study [J]. *Adv Ther*, 2018, 35: 1935-1944.
- [5] Qazi T, Amaratunga T, Barnes EL, et al. The risk of inflammatory bowel disease flares after fecal microbiota transplantation: systematic review and meta-analysis [J]. *Gut Microbes*, 2017, 8: 574-588.
- [6] Kump P, Wurm P, Grochenig HP, et al. The taxonomic composition of the donor intestinal microbiota is a major factor influencing the efficacy of faecal microbiota transplantation in therapy refractory ulcerative colitis. *Aliment [J]. Pharmacol Ther*, 2018, 47, 67-77.
- [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: 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: 110-118.
- [9] Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ, et al. Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation [J]. *ISME J*, 2017, 11: 1877-1889.
- [10] Zhang F, Cui B, He X, et al. FMT-standardization Study Group. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization [J]. *Protein Cell*, 2018, 9: 462-473.
- [11] Wilson BC, Vatanen T, Cutfield WS, et al. The Super-Donor Phenomenon in Fecal Microbiota Transplantation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 2.
- [12] Costello SP, Conlon MA, Vuaran MS, et al. Faecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection using long-term frozen stool is effective: clinical efficacy and bacterial viability data [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42: 1011-1018.
- [13] Staley C, Hamilton MJ, Vaughn BP, et al. Successful resolution of recurrent *Clostridium difficile* infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; pragmatic cohort study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112: 940-947.
- [14] 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.
- [15] 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: e6479.
- [16] Sood A, Mahajan R, Juyal G, et al. Efficacy of fecal microbiota therapy in steroid dependent ulcerative colitis: a real world intention-to-treat analysis [J]. *Intest Res*, 2019, 17: 78-86.
- [17] Li P, Zhang T, Xiao Y, et al. Timing for the second fecal microbiota transplantation to maintain the long-term benefit from the first treatment for Crohn's disease [J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103: 349-360.
- [18] Singh S, Feuerstein JD, Binion DG, et al. AGA Technical Review on the Management of Mild-to-Moderate Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156: 769-808.
- [19] Imdad A, Nicholson MR, Tanner-Smith EE, et al. Fecal transplantation for treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 11: CD012774.

(收稿日期: 2019-02-13)

· 消息 ·

## 第二届真实世界数据与研究全国大会会议通知

为积极落实国家医药卫生体制改革指导意见,进一步提升真实世界数据在医疗卫生决策和临床管理中的价值,推动真实世界研究广泛合理利用,促进真实世界研究领域“政-企-产-学-研”交叉融合发展,四川大学华西医院、中国循证医学中心、中国 Cochrane 中心、ISPOR 华西分会、IDEAL 中国中心、中国真实世界数据与研究联盟 (ChinaREAL)、成都市大数据协会等机构拟定于 2019 年 6 月 20 日~22 日在成都举办“第二届真实世界数据与研究全国大会”。本次大会主题为:规范数据使用、创新研究价值、助力药监决策。

扫描二维码,了解更多会议信息。

