

本文引用:曾雪芹,陈悦,张湘卓,周俊鹏,白玉豪,吴航宇,李杰,陈伶俐.粪菌移植治疗肠道微生态失调所致疾病的研究进展[J].湖南中医药大学学报,2019,39(1):127-131.

粪菌移植治疗肠道微生态失调所致疾病的研究进展

曾雪芹,陈悦,张湘卓,周俊鹏,白玉豪,吴航宇,李杰*,陈伶俐*
(湖南中医药大学,湖南长沙410208)

[摘要] 肠道中数以亿计的微生物构成肠道微生态。肠道微生态在失衡时会引起多种肠道内外疾病。粪菌移植作为一种有效的治疗方法在传统中医中早有应用,近年来重新引起广泛关注。由于该治疗方法可以纠正肠道微生态紊乱,所以在治疗肠道相关疾病中效果最为突出。临床医师和科研人员的不断研究发现,粪菌移植不仅能治疗肠道相关疾病,而且在代谢性、心血管、神经性等疾病的治疗上渐露头角。本文从粪菌移植的历史、相关疾病、治疗措施及未来前景等方面结合国内外最新研究进展进行综述,为粪菌移植相关研究和临床应用提供借鉴。

[关键词] 粪菌移植;肠道菌群;肠道微生态失调

[中图分类号] R333.3;R26

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.01.029

Research Advances in Fecal Microbiota Transplantation for Diseases Associated with Gut Dysbiosis

ZENG Xueqin, CHEN Yue, ZHANG Xiangzhuo, ZHOU Junpeng, BAI Yuhao, WU Hangyu, LI Jie*, CHEN Lingli*
(Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Intestinal microecology consists of billions of gut microorganisms. Gut dysbiosis is thought to play a key role in the development of a variety of diseases. Fecal microbiota transplantation, as an effective treatment that has long been used in traditional Chinese medicine, has recently attracted widespread attention again. With the effect of correcting gut dysbiosis, it is the most effective treatment of gut-associated diseases. The studies by clinicians and researchers have found that fecal microbiota transplantation can not only treat gut-associated diseases, but also be helpful in the treatment of metabolic, cardiovascular, and neurological diseases. This article reviews the history, related diseases, therapeutic measures, and prospect of fecal microbiota transplantation, as well as the latest research advances in this field, providing a reference for the study and clinical application of fecal microbiota transplantation.

[Keywords] fecal microbiota transplantation; intestinal microecology; gut dysbiosis

人体肠道中的微生物种类繁多,在肠道中长期保持一个动态平衡的状态,在这种动态平衡稳定的状态下肠道内的微生物参与着人体内重要的新陈代谢过程,一旦因为某些原因打破了这种平衡关系将

[收稿日期] 2018-03-23

[基金项目] 国家自然科学基金课题(81673963,81874375);湖南省自然科学基金课题(2018JJ2298);湖南省科技厅计划项目(2013RS4038);湖南省教育厅重点项目(16A160);湖南省中医药科研计划项目(201427);国家重点学科中医诊断学开放基金项目(2014029);湖南省中药粉体与创新药物研究省部共建国家重点实验室基地开放基金。

[作者简介] 曾雪芹,女,在读硕士研究生,研究方向:中西医结合基础。

[通讯作者] *陈伶俐,女,医学博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:28394325@qq.com;李杰,男,医学博士,教授,硕士研究生导师,E-mail:317768870@qq.com。

导致肠道微生态失调继而引发生各种疾病。因此,肠道内的微生物构成的肠道微生态环境在人体生理与病理的新陈代谢过程中作用重大。粪便菌群移植(Fecal Microbiota Transplantation, FMT)^[1],又叫粪便移植,是一种重塑肠道正常菌群的方法,是治疗肠道菌群紊乱导致各种疾病的重要手段。治疗时将健康者粪样中的功能菌群移植到患者肠道内,重新组建具有正常功能的肠道菌群,从而治疗肠道及肠道外的疾病。也正因为这种治疗方法类似于现代医学外科手术中的器官移植。因此,也有人将粪便移植称之为一种特殊的“器官移植”^[2]。

1 FMT 的国内外发展历史

在中国的传统医学中,把健康人的粪便移植到患者肠道内的这种治疗疾病的方法已有 1700 余年的历史^[3]。“饮粪汁一升,即活”,由此可见这种特殊的治疗方法对一些复杂的疾病具有独特的治疗效果,甚至能救活濒临死亡的患者。李时珍的《本草纲目》^[4]一书中记载了使用人的粪便治病的方法多达二十余种,健康人的新鲜的粪汁和小儿粪,都可以认为是含有菌群的粪便。但是由于当时的医疗环境、医疗技术和医学伦理等问题,这种治疗方法没办法让人类理解,更加没有合理的科学性解释,所以粪便移植在中国的传统医学中被渐渐淡出了视界。但是现代医学在近 50 年里对这种廉价的、不存在排异现象的特殊器官移植却越来越重视。而当代医学对粪便移植的研究可以追溯到 1958 年, Ben Eiseman^[5]等报道了对 4 名患有严重伪膜性肠炎的患者在进行了益生菌、抗生素等治疗无效之后,最后经过与患者家属商量后意见一致准备使用粪便移植治疗,使用此法治疗后患者病情痊愈。1989 年 1 月美国密苏里州堪萨斯城的 Justin.B 及 Mark. B 就经 6 个月粪便灌肠缓解了 Benet 的溃疡性结肠炎写信给期刊《柳叶刀》。此为第一例用粪便移植治疗炎症性肠病的报告。2010 年美国明尼苏达大学的 Alexander 及其团队经基因测序分析粪便移植前后的菌群组成,发现对治疗艰难梭菌感染有效的粪便移植,使移植受体的菌群与移植供体的菌群变得更相似。2013 年 1 月阿姆斯特丹大学的 Elsvannood 及其同事报道粪便移植治疗复发艰难梭菌感染在随机对照试验中取得成

功。2014 年英国国家健康与护理研究所推荐粪便移植用于治疗复发艰难梭菌感染,并号召研究人员对粪便移植进行进一步的研究,以确定移植的最佳剂量、方法及供体的选择。2016 年由健康肠道菌群组成的人工组合胶囊在一项治疗艰难梭菌感染的试验中出乎意料地失败了。美国、英国、中国及澳大利亚正在开展粪便移植用于治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)系统性的研究。

2 FMT 与相关疾病

2.1 神经系统相关性疾病

近年来人们通过不断的研究发现,兴起的一种新的研究热点,即关于神经系统通过“大脑-肠道-微生物”轴直接或者间接调节肠道内菌群,对疾病的发生、发展发挥了重要作用^[1]。脑肠轴的概念首次是在 20 世纪 80 年代在一次蛙皮素对胆囊收缩素调节作用的研究中提出来的^[6]。当这条肠轴发生紊乱时,肠道内的微生物菌群也随之失调,而通过“大脑-肠道-微生物”轴可能会导致神经系统疾病和行为改变的发生。有研究发现慢性疲劳综合征(chronic fatigue syndrome, CFS)的发病原因便与肠道菌群有关, CFS 是一种以疲劳为主伴有焦虑的、受多因素影响的疾病。Borody 等^[7]予以 60 名合并有胃肠道症的疲劳综合征患者行 FMT 治疗,结果表明在随访期间 42/60(70%)患者治疗有效, 7/12(58%)患者胃肠道症状彻底消失,充分显出粪便移植对疲劳综合征治疗的疗效性。Fremont M^[8]研究显示 CFS 患者存在肠道菌群失调,革兰阴性大肠杆菌与正常人群相比,比例为 49.0% /92.3%。高燕^[9]记录 1 例双侧额叶脑挫裂伤合并反复腹泻的患者经过“冠状开颅左额叶脑挫裂伤清除+去骨瓣减压术+气管切开术”,术后腹泻经大便培养出难辨梭状芽胞杆菌感染,在术后常规治疗的前提下经过了两次粪便移植治疗,治疗后腹泻情况改善,病情痊愈。粪便移植现在已经不止停留在研究阶段,在临床上应用的越来越多,经实验研究和临床应用证实粪便移植在治疗神经系统的疾病中收效甚好。另外,肠道微生态失调还能引起儿童自闭症的发生,肠道微生态紊乱后,肠道内会产生“刺激神经系统的胺类物质”长期作用于大脑,而研究显示这类物质与自闭症患儿的行为变化关系密切^[10]。

2.2 代谢相关性疾病

新陈代谢是人体生命活动的基础,通过新陈代谢可以使机体与环境之间不断进行物质交换和转化,新陈代谢包括合成代谢和分解代谢两个过程。中间代谢过程中某一环节出现障碍,便会引起代谢性疾病。近年来,通过实验研究和临床试验,粪菌移植在代谢性疾病的治疗中也取得很好的疗效。Turnbaugh 等^[11]通过将肥胖、消瘦的小鼠盲肠部分的微生物菌群移植到无菌小鼠的肠道内,证实了携带肥胖小鼠体内微生物菌群的无菌小鼠更加能够从食物中吸收脂肪量、能量,进而导致小鼠肥胖。研究推测肠道内菌群结构和功能失调破坏了肠道的完整性,导致肠道内微生物菌群的组成和数量等多样性变化。诱发慢性、肥胖、糖尿病及相关的代谢性疾病的发生与发展。Vrieze 等^[12]最新研究通过粪菌移植对代谢综合征患者进行治疗,采用随机双盲对照试验(分为自体粪便输注组(对照组)与接受捐献粪菌移植组(实验组)),结果发现接受粪菌移植患者胰岛素的敏感性和产丁酸肠道菌群的水平显著提高。郭上齐等^[13]通过复制肥胖型大鼠模型并对其使用粪菌移植治疗,发现对营养性肥胖大鼠模型进行粪菌移植治疗后能够加强肠道内屏障功能的作用,而且还能有效的减轻内毒素血症。并且还得出粪菌移植能够调节肥胖大鼠的血脂含量,具有减轻肝脂肪变性作用的结论。由此可见,对代谢相关性疾病的治疗方法中粪菌移植的治疗方式可以为其提供一种治疗选择。

2.3 难辨梭状芽胞杆菌感染

难辨梭状芽胞杆菌感染 (clostridium difficile infection, CDI) 是伪膜性肠炎和腹泻的关键因素,并且与现在广谱抗生素的滥用息息相关,CDI 已成为医院获得性感染性腹泻的主要原因。传统上,轻中度的 CDI 主要采用甲硝唑、万古霉素、利福昔明等抗生素进行控制治疗,但是由于难辨梭状芽胞杆菌的耐药性强,CDI 的复发率在 15%~26%^[14]。由于使用抗生素治疗的 CDI 患者复发率高,所以粪菌移植治疗已被越来越多地用作 CDI 的替代治疗方案,而且取得了很成功的结果。对于超过 3 次及以上的难治性和复发性 CDI,可以使用粪菌移植来代替抗生素的药物^[15]。Van Nood 等^[16]通过研究进行了一

项随机对照试验提示,粪菌移植治疗可以使 81% CDI 复发性患者的临床症状缓解,而只接受了抗生素治疗的患者中只有 31% 的患者得到临床症状的缓解。Brandt 等^[14]进行了一项通过结肠镜使用粪菌移植治疗 CDI 的长期随访观察,结果示粪菌移植治疗临床症状的缓解率高达 91%。但临床医生还需要全方面地了解难 CDI 的临床特点,抓住粪菌移植治疗的最好时机。对于复发性 CDI 的相关性腹泻,需鉴于 3 条标准^[17]: (1) 粪便 C.difficile 毒素检测成阳性; (2) 腹泻症状每天至少 3 次水样便,持续 2 d 或在 2 d 内超过 8 次的水样便; (3) 在早期抗生素治疗后持续反复性发作。临床医生和患者对粪菌移植的主观认识和接受程度对于粪菌移植的临床应用有重要影响,有研究^[14]显示,97% 接受粪菌移植治疗的 CDI 患者将来仍愿意接受粪菌移植治疗,53% 的患者声称在抗生素治疗前会选择粪菌移植作为一线治疗方案。用粪菌移植治疗 CDI 收到很好的治疗效果,因此,粪菌移植这种治疗手段被逐渐得到重视。

2.4 炎症性肠病

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 是回肠、直肠、结肠的一种特发性肠道炎症性疾病。本病包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC) 和克罗恩病(Crohn's disease, CD)。越来越多的证据表明微生物在 IBD 发病中具有重要作用,虽然尚未证实是哪一种特定的微生物与 IBD 发病相关,但肠黏膜针对肠道共栖共生微生物群落的免疫应答异常,结合宿主遗传因素,有可能导致 IBD。IBD 患者肠道微生物群落生物多样性降低,以乳酸菌、硬壁菌门中的双歧杆菌和普拉梭菌降低,以及蛋白菌门和放线菌门等增多为主要表现^[18]。1988 年首例 UC 患者接受粪菌移植治疗后出现持续性的临床和组织病理学治愈^[19]。Borody 等^[20]报道了 6 例严重、复发型 UC 患者接受粪菌移植治疗后出现临床、内镜和组织学逆转。Anderson 等^[21]开展了一项纳入 17 篇病例报道共 41 例 IBD 患者的系统评价,该研究报道通过粪菌移植治疗后 63% 的 IBD 患者出现临床症状缓解,76% 的患者可停用治疗 IBD 相关药物并且消化系统的临床症状减少。Borody 等^[20]对 6 例通过免疫抑制剂和美沙拉秦治疗的严重和难治性 UC 患者进行粪菌移植治疗,所有患者在粪菌移植治疗后都出现临床症状

和内镜下的缓解;此外,其他病例报道也证实粪菌移植对接受免疫抑制剂治疗的 UC 患者效果明显。上述研究提示,粪菌移植可能对于接受免疫抑制剂治疗的 UC 患者疗效更好。

3 粪菌移植的适应证及治疗途径

粪菌移植适用于难以治疗的复发 (≥ 3 次) CDI 患者。肠道内拥有数百种菌,由于抗生素使用,使有益菌减少,有害的难辨梭状芽胞杆菌得以增加,从而导致腹泻。虽然有相应的抗生素可以用于治疗,但是这种治疗方法对于一些患者没有效果。这些患者可以考虑通过粪菌移植,移植健康者粪便菌群来恢复肠道微生物生态的平衡,以此清除感染。粪菌移植有很多种途径对菌群进行移植,主要分两大类,从口鼻经身体上方植入,或经结肠等从身体下方植入。上方植入包括饲管或服用胶囊,下方植入包括用内镜肠道植管进行灌肠。用于移植的粪便可来源于健康的志愿者、家庭成员或者亲朋好友,不过粪便供体需要无急病并进行系列医学评估,包括检测血液中的免疫缺陷病毒、甲乙丙型肝炎病毒,检测粪便中的细菌、病毒及寄生虫等,以便排除风险因子的影响。患者在移植前 24 h 需用抗生素进行清肠,确保移植的成功。另外,不建议患者在无医生指导的情况下于家中自行进行粪菌移植。粪菌移植的副作用包括轻微的腹胀、便秘、腹泻及少数因供体筛查疏忽造成的移植获得疾病。如果出现腹部急剧疼痛或者便血(鲜红或黑色)情况,需寻求医护治疗。

4 粪菌移植面临的挑战

通过大量的基础研究和临床试验,粪菌移植临床上最主要适应证体现在复发性 CDI 和 IBD 的治疗上,与肠道微生物生态相关的其他胃肠道和胃肠道外疾病治疗也越来越广阔;随着医学基础研究和临床实验的研究不断深入,将来应用粪菌移植治疗的适应证也会随之增多。多项研究结果显示肠道微生物失调导致肠道相关疾病(包括顽固性便秘^[22]、食物过敏^[23]、抗生素相关性腹泻^[24]等),以及肠外疾病如代谢类疾病^[25]、各类肿瘤^[26]、精神类疾病^[27]等多种疾病。通过粪菌移植重建肠道内正常的微生态环境,能有效控制以上疾病。随着医学的发展,最近科研的

研究热点,“脑-肠-菌”轴、“心-肠-菌”轴的新起,粪菌移植在治疗消化道疾病和代谢性疾病的基础上,通过粪菌移植调节肠道微生态进而治疗脑性疾病和心血管疾病。但粪菌移植的相关供体的筛查和选择、粪菌液制备以及移植流程等方面,目前一直没有形成一个统一的标准,粪菌移植的临床应用和技术主要受临床医生和患者的主观意愿直接影响,科研机构 and 科研人员对粪菌液样本的制备流程和相关技术也还未引起足够的重视。关于粪菌移植的疗效和其长期的安全性及循证医学证据不够充分,有待于加强开展高质量的临床随机对照或双盲研究进一步验证。此外,粪菌移植对肠道菌群的重建机制需要开展研究,基于宏基因组学研究分析粪菌移植前后的肠道微生物群落结构和功能的研究,从而为粪菌移植的临床应用提供强有力的基础理论^[28]。

参考文献

- [1] 白焕焕,周长丽,刘立坤,等.粪便微生物移植与胃肠外相关疾病的研究进展[J].中国老年学杂志,2016,36(4):1005-1008.
- [2] 刘云燕,丁百静.粪微生物移植治疗难辨梭状芽胞杆菌感染的研究现状[J].胃肠病学和肝病学杂志,2015,24(10):1257-1259.
- [3] 葛俊辰,陈志彪.现代医学中粪菌移植的历史溯源[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(12):2453.
- [4] 李时珍.本草纲目[M].北京:华夏出版社,2011:1921-1923.
- [5] EISEMAN B, SILEN W, BASCOM G S, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. Surgery, 1958, 44(5): 854-859.
- [6] BANKS W A. Evidence for a cholecystokinin gut-brain axis with modulation by bombesin[J]. Peptides, 1980, 1(4):347-351.
- [7] BORODY T J, NOWAK A, FINLAYSON S. The GI microbiome and its role in chronic fatigue syndrome: a summary of bacteriotherapy[J]. J Australas Coll Nutr Env Med, 2012, 31(1):3.
- [8] FREMONT M, COOMANS D, MASSART S, et al. High-throughput 16S rRNA gene sequencing reveals alterations of intestinal microbiota in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome patients[J]. Anaerobe, 2013, 22:50-56.
- [9] 高燕.1例双侧额叶脑挫裂伤合并反复腹泻行粪菌移植患者的护理[J].中西医结合心血管病电子杂志,2018(1):197-198.
- [10] OGLODEK E, SZOTA A, JUST M, et al. The role of the neuroendocrine and immune systems in the pathogenesis of depression [J]. Pharmacol Rep, 2014, 66(5):776-781.
- [11] TURNBAUGH P J, LEY R E, MAHOWALD M A, et al. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for

- energy harvest[J]. *Nature*,2006,444(7122):1027-1031.
- [12] VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012,143(4):913-916.
- [13] 郭上齐,武 华,翟春宝,等.粪菌移植对营养性肥胖大鼠血脂及肠道屏障的影响[J].*中国现代医生*,2016,54(4):25-27,33.
- [14] BRANDT L J, ARONIADIS O C, MELLOW M, et al. Long-term follow-up of colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Am J Gastroenterol*,2012,107(7):1079-1087.
- [15] SURAWICZ C M, BRANDT I J, BINION D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013,108(4):478-498.
- [16] VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* [J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(5):407-415.
- [17] LOUIE T J, MILLER M A, MULLANE K M, et al. OPT-80-003 Clinical Study Group. Fidaxomicin versus vancomycin for *Clostridium difficile* infection[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(5):422-431.
- [18] 林 乐,李为民,汤斌斌,等.粪菌移植治疗炎症性肠病疗效的系统评价及单个率的 Meta 分析[J].*医学研究杂志*,2016,45(6):118-126.
- [19] BENNET J D, BRINKMAN M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora [J]. *Lancet*, 1989, 1(8630):164.
- [20] BORODY T J, WARREN E F, LEIS S, et al. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2003,37(1):42-47.
- [21] ANDERSON J L, EDNEY R J, WHELAN K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*,2012,36(6):503-516.
- [22] 龙承星,贺 璐,郭抗萧,等.超微七味白术散与酵母菌联用对菌群失调腹泻小鼠肠道细菌多样性的影响[J].*中国中西医结合杂志*,2018,38(1):66-70.
- [23] 菌群对食物过敏的影响[J].*中国妇幼健康研究*,2017,28(12):1767.
- [24] 王琳琳.双歧杆菌对便秘的影响及其作用机理研究[D].无锡:江南大学,2017.
- [25] SOFI M H, GUDI R, KARUMUTHIL-MELETHIL S, et al. pH of drinking water influences the composition of gut microbiome and type 1 diabetes incidence[J]. *Diabetes*,2014,63(2):632-644.
- [26] ROBERTSON D J, DOMINITZ J A. Stool DNA and colorectal-cancer screening[J]. *N Engl J Med*, 2014,370(14):1350-1351.
- [27] CLARKE G, GRENHAM S, SCULLY P, et al. The microbiome-gut-brain axis during early life regulates the hippocampal serotonergic system in a sex-dependent manner[J]. *Mol Psychiatry*,2013,18(6):666-673.
- [28] 杨云生,王子恺.粪菌移植的研究进展[J].*胃肠病学*,2014,19(1):1-5.

(本文编辑 匡静之)