

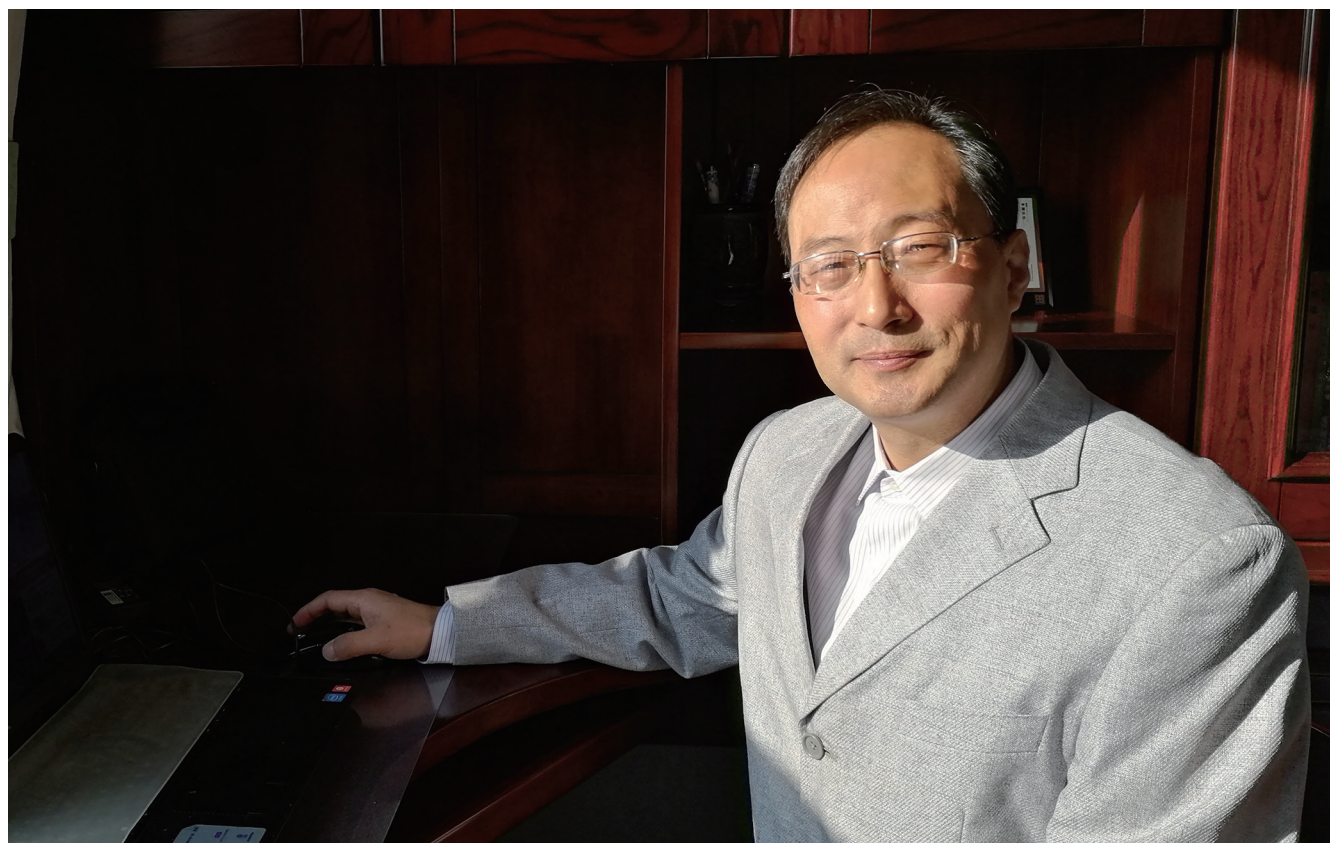
ISSN 1009-3079 (print)
ISSN 2219-2859 (online)

世界华人消化杂志®

WORLD CHINESE JOURNAL OF DIGESTOLOGY

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

2020 年 2 月 28 日 第 28 卷 第 4 期 (Volume 28 Number 4)



4/2020

ISSN 1009-3079



《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



基础研究

- 113 胡桃苕对非酒精性脂肪性肝小鼠中肝脂质代谢紊乱、肝损伤以及小肠完整性的改善作用
虞玲燕, 李卫英, 林佳

临床研究

- 122 MEG8、TGM2在胃癌组织中的表达及临床意义
安健健, 李思源, 管鑫, 徐晓娜, 姜相君
- 129 基于“脑-肠轴”理论探讨老年慢性便秘患者睡眠障碍与焦虑抑郁和生活质量相关性
徐敏

文献综述

- 135 粪便微生物群移植在部分消化疾病治疗中的应用及安全性问题
金铖铖, 胡莹, 金博
- 144 加速康复外科与手术相关差异的研究进展
崔宏力, 魏金平

临床实践

- 149 急性胰腺炎患者外周血CD14⁺CD16⁺单核细胞表达B7-H2的临床意义
龚菊, 黄坚, 徐若欣, 吴云, 满益伍, 陈炜, 唐兆芳, 乐萍

消 息

- 121 《世界华人消化杂志》参考文献要求
- 134 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标
- 154 《世界华人消化杂志》消化护理学领域征稿启事

封面故事

田锦林, 副主任医师, 中国人民解放军陆军第82集团军医院介入室, 擅长于外周血管病变及肿瘤的介入治疗,《臭氧消融术治疗椎间盘突出的基础和临床应用研究》曾获中国人民解放军总后勤部医疗成果二等奖,《介入治疗Graves病后甲状腺激素水平的变化及远期疗效研究》、《隐源性咯血的临床特点及介入治疗》曾获保定市科技进步一等、二等奖。

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 王禹乔; 组版编辑 刘继红; 英文编辑 王天奇;
形式规范审核编辑部主任 吴云晓健; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2020-02-28

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

[https://www.wjgnet.com/1009-3079/
editorialboard.htm](https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm)

编辑部

马亚娟, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wcjd@wjgnet.com<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton,

CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司
100025, 北京市朝阳区东四环中路
62号, 远洋国际中心D座903室
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流。

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明。本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换。

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



BASIC RESEARCH

- 113 Juglanin improves lipid metabolism disorder, liver injury, and intestinal integrity in nonalcoholic fatty liver mice
Yu LY, Li WY, Lin J

CLINICAL RESEARCH

- 122 Clinical significance of expression of *MEG8* and *TGM2* genes in gastric cancer
An JJ, Li SY, Guan X, Xu XN, Jiang XJ
- 129 Analysis of correlation of sleep disturbance with anxiety, depression, and quality of life in elderly patients with chronic constipation based on "brain-gut axis" theory
Xu M

REVIEW

- 135 Faecal microbiota transplantation: Application in treatment of some digestive diseases and safety concerns
Jin CY, Hu Y, Jin B
- 144 Progress in research of enhanced recovery after surgery and surgery related differences
Cui HL, Wei JP

CLINICAL PRACTICE

- 149 Clinical significance of B7-H2 expression in peripheral blood CD14⁺CD16⁺ monocytes in patients with acute pancreatitis
Gong J, Huang J, Wu Y, Man YW, Xu R, Chen W, Tang ZF, Le P

Contents

World Chinese Journal of Digestology
Volume 28 Number 4 February 28, 2020

COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Tian Jin-Lin, Associate Chief Physician, Department of Interventional, the 82nd Group Military Hospital of Chinese PLA, Baihua East Road 991, Baoding 071000, Hebei Province, China

Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang*

Review Editor: *Yu-Qiao Wang*

Electronic Editor: *Ji-Hong Liu*

English Language Editor: *Tian-Qi Wang*

Proof Editor: *Yun-Xiaojuan Wu*

Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

Founded on January 15, 1993

Renamed on January 25, 1998

Publication date February 28, 2020

NAME OF JOURNAL

World Chinese Journal of Digestology

ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

EDITOR-IN-CHIEF

Shuang-Suo Dang, Professor, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

Xue-Liang Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

Zhan-Ju Liu, Professor, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

Bin Lv, Professor, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

Da-Lie Ma, Professor, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

Jun-Ping Wang, Professor, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Xiao-Zhong Wang, Professor, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

Deng-Fu Yao, Professor, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Zong-Ming Zhang, Professor, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

EDITORIAL OFFICE

Ya-Juan Ma, Director

World Chinese Journal of Digestology

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: wjcd@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7901 Stoneridge Drive, Suite 501, Pleasanton, CA 94588, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<https://www.wjgnet.com>

PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China
Telephone: +86-10-85381892

PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

COPYRIGHT

© 2020 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

粪便微生物群移植在部分消化疾病治疗中的应用及安全性问题

金铖铖, 胡莹, 金博

金铖铖, 胡莹, 北京中研中医院 北京市 102401

金博, 中国人民解放军总医院第八医学中心消化内科 北京市 100091

金铖铖, 博士, 医师, 从事外科疾病的诊治, 目前专注于粪便微生物群移植的临床应用研究.

基金项目: 解放军原总参谋部军事医学和老年病科研项目, No. ZCWS14C14.

作者贡献分布: 本文综述由金铖铖完成; 胡莹文献检索; 金博审核并修改.

通讯作者: 金博, 教授, 主任医师, 100091, 北京市海淀区黑山扈17号, 中国人民解放军总医院第八医学中心消化内科. bjbo_jin@hotmail.com

收稿日期: 2019-12-23

修回日期: 2020-02-12

接受日期: 2020-02-20

在线出版日期: 2020-02-28

Faecal microbiota transplantation: Application in treatment of some digestive diseases and safety concerns

Cheng-Yue Jin, Ying Hu, Bo Jin

Cheng-Yue Jin, Ying Hu, Beijing Zhongyan Chinese Medicine Hospital, Beijing 102401, China

Bo Jin, The 8th Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100091, China

Supported by: Military and Geriatric Medicine Grant from PLA General Staff Department, No. ZCWS14C14.

Corresponding author: Bo Jin, Professor, Chief Physician, The 8th Medical Center, Chinese PLA General Hospital, No. 17, Heishanhu Road, Haidian District, Beijing 100091, China. bjbo_jin@hotmail.com

Received: 2019-12-23

Revised: 2020-02-12

Accepted: 2020-02-20

Published online: 2020-02-28

Abstract

Intestinal microbiota is an essential part of the body, and it closely relates to normal functioning of the host as well as the onset of a variety of diseases. Faecal microbiota transplantation (FMT) is the major method to modify the intestinal dysbiosis. Currently, it has been approved for treatment of refractory/recurrent *Clostridium difficile* infection by the US Food and Drug Administration. Clinical trials also suggested that FMT may have effects on a variety of systemic diseases. In this paper, we briefly reviewed the current status of FMT application in most studied digestive diseases such as inflammatory bowel diseases, hepatic encephalopathy, irritable bowel syndrome, and cancer. The adverse effects and complications disclosed in these studies are analyzed in the context of current administrative rules, and safety concerns are discussed.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Intestinal microbiota; Faecal microbiota transplantation; Application; Adverse effect; Safety

Jin CY, Hu Y, Jin B. Faecal microbiota transplantation: Application in treatment of some digestive diseases and safety concerns. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2020; 28(4): 135-143

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/135.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v28.i4.135>

摘要

肠道微生物是机体不可或缺的部分, 与机体各种功能的正常发挥及多种疾病的发生有密切关系. 粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)是纠正肠道微生态失调的主要方法, 目前食品与药品管理局已批准用于治疗难治/复发性艰难梭菌感

染, 大量的临床研究提示FMT或许对于其他多种疾病有一定疗效. 本文对目前FMT临床应用研究较多的几种消化系统疾病如炎症性肠病、肝性脑病、肠易激综合征及肿瘤的研究状况进行了简要综述, 总结了这些临床研究中发现的不良反应及并发症, 结合对FMT的管理规范, 对其安全性进行了讨论.

© The Author(s) 2020. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 肠道微生物群; 粪便微生物群移植; 临床应用; 不良反应; 安全性

核心提要: 粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)可改变肠道微生物群结构, 应用于多种疾病的治疗探索. FMT不良反应轻, 但有个别致死病例发生. 本文就FMT在部分消化疾病中的应用研究、不良反应、监管措施及潜在的安全隐患进行了分析和综述.

金铨铖, 胡莹, 金博. 粪便微生物群移植在部分消化疾病治疗中的应用及安全性问题. 世界华人消化杂志 2020; 28(4): 135–143

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v28/i4/135.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v28.i4.135>

0 引言

人体微生物群是人体的重要组成部分, 对人体的能量代谢、内分泌、各种生理屏障、神经精神系统的功能以及免疫系统的功能都有重要影响^[1,2], 而体内微生物群的变化与某些疾病的发生也有密切的关系^[3-5]. 人体的微生物群包括细菌、古生菌、真菌、原生生物及病毒等多种微生物, 寄生于人体的皮肤、胃肠道、胆道、口腔粘膜、唾液、乳腺、精液、胎盘、子宫、卵泡、肺、唾液、眼结膜等多个部位和组织内, 其中以肠道微生物的数量和种类最多, 肠道微生物群中细菌占99%以上. 据估计人体肠道内的细菌体数量有 10^{13} 个, 人体本身的有核细胞数量约为 10^{12} 个, 人体微生物的数量约是人体组织细胞数量的10倍^[2,6].

鉴于肠道微生物群与某些疾病的密切关系, 使肠道微生物群恢复到正常状态, 或许是这些疾病治疗的一种手段. 肠道微生物群的种类多达1000种以上^[7,8], 由于肠道微生物群的多样性, 目前尚无如此多样性的生物制剂用于恢复肠道微生物群的生态平衡. 而新鲜粪便重量的一半以上是由肠道的微生物组成, 每1 g粪便中含有 10^7 个微生物^[9], 因此粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)成为恢复肠道正常微生态的一种重要手段^[10-12].

FMT最早的相关记载是在公元四世纪我国晋代葛洪的《肘后备急方》中“并善, 又绞粪汁, 饮数合至

一二升, 谓之黄龙汤, 陈久者佳”, 但这并不是真正意义上的FMT, 因为经过胃酸的作用后, 粪汁中的微生物基本上被杀灭, 而且陈久的粪汁中微生物存活数量大为减少. 真正的FMT是1958年Eiseman等^[13]以健康人粪溶液灌肠用于治疗伪膜性肠炎, 此后也有病例报导证实新鲜粪便溶液灌肠或经结肠镜注入可有效地治疗难治性艰难梭菌感染^[14,15]. 2013年van Nood等^[16]发表了用此种方法治疗复发性艰难梭菌肠炎的随机对照实验结果, 该研究共纳入43例复发性艰难梭菌肠炎患者, 分为3组, 即万古霉素加洗肠并经鼻十二指肠管行粪便溶液输入组, 万古霉素组及万古霉素加洗肠组. 结果表明, 在接受粪便溶液输入的16例患者中有15例痊愈, 治愈率达94%(15/16), 5 wk后仅有1例复发(6%), 而万古霉素治疗组的13例患者仅有4例痊愈(31%), 7例(54%)复发, 万古霉素加洗肠组13例患者仅3例治愈(23%), 8例(62%)复发. 该篇论文引起了医学界广泛关注, 当年即发表了13篇对该论文的评论文章^[17-29], 由此FMT的研究在世界范围内迎来了高潮.

1 FMT在部分消化系统疾病的临床应用探索

FMT最初称为粪菌疗法, 是用于治疗难治性复发性艰难梭菌感染的最终治疗手段, 现在已经被列入艰难梭菌感染的诊疗指南^[30-32]. 美国的指南建议FMT应用于抗生素治疗无效的、复发2次以上(亦即第三次发作)的艰难梭菌感染^[30,33], 鉴于各种移植方法报导的疗效差别不大, 因此对于FMT的途径和方法并没有专门的推荐. 英国的指南推荐对于复发2次以上或复发一次, 但有再次复发的危险因素的艰难梭菌感染及顽固性艰难梭菌感染, 可考虑FMT治疗. 对于移植的方法, 上消化道途径、下消化道途径及胶囊化方法均可推荐. 如果第一次FMT治疗失败, 推荐进行再次移植^[31].

虽然英国胃肠病学会和感染疾病学会联合发布的指南《应用粪便微生物群移植治疗复发性或难治性艰难梭菌感染及其他潜在指征》中指出“除了艰难梭菌感染外, 没有足够的证据来推荐FMT用于治疗其他胃肠道或非胃肠道疾病”^[31], 但随着对肠道微生物群功能的深入研究, 对于多种与肠道微生物群相关的疾病, 也开始了应用FMT的治疗探索^[34,35]. 截至2019-11, 在美国<https://clinicaltrials.gov/>网站上注册的FMT的临床试验有299项, 包括应用于炎症性肠病、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、肥胖症、肝硬化、慢性非酒精性脂肪性肝炎、功能性便秘、急性胰腺炎、急性移植抗宿主反应、复发性尿路感染、强直性脊柱炎、神经性厌食症、代谢综合征、IgA肾病、原发性硬化性胆管炎、顽固性肠道感染、帕金森病、多发性硬化症、

慢性疲劳综合症、风湿性关节炎、放射性肠炎、癫痫、糖尿病等全身数十种疾病的治疗探索。下面我们对应用FMT治疗几种常见消化道疾病的临床随机对照实验结果进行简要介绍。

1.1 FMT治疗炎症性肠病 FMT除了治疗艰难梭菌感染以外, 研究较多的是用于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)的治疗。1989年, Bennet等^[36]首次报导了FMT治疗UC的病例, 一例持续7年的重度UC患者, 每当泼尼松减量至30 mg/d, 症状就会复发, 在给予正常人粪便保留灌肠后1 wk, 患者即停用各种药物, 所有症状消失, 3 mo后乙状结肠镜活检组织学显示黏膜炎症消退。

截至目前共有4项FMT治疗UC的随机对照研究报告^[37-40](表1), 综合这四项随机对照临床研究的结果($n = 277$), 在研究终点(7-12 wk)时, 接受FMT的患者, 28% (39/140)达到临床和内镜缓解, 而对照组为9% (13/137) ($RR = 2.77$, 95%CI: 1.54-4.98), 临床缓解率分别为37% (52/140)和18% (24/137) ($RR = 2.03$; 95%CI: 1.07-3.86), 内镜缓解率则为30% (35/117)和10% (11/112) ($RR = 2.96$; 95%CI: 1.60-5.48)^[41]。目前的结果表明, FMT或许可有效地缓解UC患者的病情, 但治疗效果可能与粪便微生物中厌氧菌的状况及粪便捐献者的个体差异有关。

FMT治疗克罗恩病(crohn's disease, CD), 目前只有小型的队列报告或个案报道, 尚无随机对照研究的结果^[42]。值得注意的是, 最近的一项小型队列研究中纳入的10例CD患者, 在经过FMT后, 虽有3例患者治疗有效, 但有2例患者原有的CD病情加重, 导致治疗试验中断^[43]。

1.2 FMT治疗肝性脑病 肝性脑病因其发病与肠道菌群有密切关系, 因此理论上FMT应有助于肝性脑病的治疗。Bajaj等^[44]在2017年进行了一项小型的随机对照研究, 20例病人在应用乳果糖和利福昔明标准治疗的基础上随机分为2组, FMT组口服5 d的广谱抗生素以减少原有的肠道菌负荷, 随后进行粪便微生物悬液灌肠, 疗程150 d, 对照组和FMT组比较, 肝性脑病发作分别为6次及0次, 认知状况异常分别为5例及0例, 发生严重不良事件分别为8例11次和2例2次, 移植组的2例次严重不良事件均与FMT无关。作者随后进行了I期临床试验, 证实粪便微生物悬液胶囊口服对于肝硬化伴复发性肝性脑病的患者是安全的^[45]。鉴于研究中治疗组有口服抗生素的混杂因素, 另外一项单盲的随机对照研究正在招募中^[46]。

1.3 FMT治疗IBS IBS是一组发病原因不明的临床综合征, 有些IBS患者伴有肠道菌群的变化, 因此有人试图通过FMT来改变肠道的微生态以治疗IBS。目前有4项随机对照临床试验的报告^[47-50]。这4项随机对照临床试验的结果有很大差异(表2)。

Johnsen等^[49]报告一项纳入83例腹泻型或腹泻便秘交替型IBS患者的随机对照研究, 其中55例接受异体FMT, 对照组28例接受自体FMT, 3 mo后发现接受异体FMT的患者有65% (36/55) IBS症状评分(IRS-symptom severity score, IRS-SSS)改善大于75分, 而对照组有43% (12/28), 两组比较有明显差异($P = 0.049$), 而在12 mo时有效率与对照组比较无显著差异($P = 0.075$)。

Aroniadis等^[50]报告的48例腹泻型IBS患者的随机对照试验, 设定IRS-SSS评分下降50分以上为有治疗反应。有25例给予FMT胶囊口服3 d, 对照组23例给予外观相同的对照胶囊口服3 d, 12 wk后中期分析结果发现FMT组50% (11/22)有治疗反应, 而对照组有61% (14/23)有治疗反应($P = 0.46$), 12 wk后两组治疗方案交替再观察12 wk, 发现先用安慰剂胶囊, 后用FMT胶囊的对照组在24 wk时较先用FMT胶囊, 后用安慰剂胶囊的观察组, IRS-SSS积分的降低有显著差异(-69 ± 31 , $P = 0.033$)。最近Holster等^[48]的随机对照临床试验将17例IBS患者随机分为2组, 分别接受健康志愿者的异体或患者自身的自体FMT, 以结肠镜盲肠注入方式行FMT, 结果在症状积分方面, 两组没有显著性差异, 但异体FMT组治疗前后的症状积分有显著的降低($P = 0.02$), 而自体FMT组治疗前后无显著差异, 提示结肠镜的单次FMT可能有益于IBS的治疗, 但异体粪便材料并不优于自体粪便, 而结肠镜前的肠道清洁及对所用的粪便材料的处理可能发挥一定的作用。而Halkjaer等^[47]的随机对照实验结果表明对照组的临床有效率显著高于FMT组。

有人对4项随机对照试验进行了荟萃分析^[51], 发现这些研究之间有显著的异质性, 在行FMT12 wk后, IBS的症状总体改善与对照组相比, 没有显著性差异($RR = 0.93$; 95%CI: 0.48-1.79)。

1.4 FMT在肿瘤治疗中的应用 肠道微生物群与机体的氧化应激、基因毒性、机体免疫反应紊乱及慢性炎症均有关联, 从而促进消化系统肿瘤的发生^[52], 进一步的研究也发现其对肿瘤的化疗、放疗及免疫治疗的疗效也有影响^[53,54]。但FMT在肿瘤治疗中的临床研究很少, 尚无随机对照临床实验研究的报导。

Routy等^[55]发现荷瘤小鼠使用抗生素改变肠道微生物群后, 免疫检查点抑制剂程序化细胞死亡蛋白-1(programmed cell death protein 1, PD-1)单克隆抗体的抗肿瘤作用明显减弱, 而应用抗PD-1治疗的肿瘤病人应用抗生素也会显著缩短其无进展生存期及总体生存期。将对抗PD-1治疗有反应的患者粪便移植给无菌或抗生素处理过的小鼠, 可以改善小鼠对抗PD-1治疗的抗肿瘤疗效, 这种疗效的改善与患者粪便中艾克曼菌的相对丰度有关。通过对应用抗PD-1治疗的黑色素瘤病人的研究表

表 1 粪便微生物群移植治疗溃疡性结肠炎的随机对照研究

Ref.	发表时 间(年)	FMT组				对照组				FMT途径	FMT 次数	观察时 间(wk)
		病人数	临床有效	内镜改善	不良反应	病人数	临床有效	内镜改善	不良反应			
Rossen等 ^[37]	2015	23	11/23(47.8)	8/23(34.7)	23/18(78.3)	25	13/25(52.0)	9/25(36.0)	16/25(64.0)	鼻-十二指肠管	2	12
Moayyedi等 ^[38]	2015	38	15/38(39)	9/38(24)	3/38(8) ¹	37	9/37(24)	2/37(5)	2/37(5) ¹	保留灌肠	6	7
Paramsothy等 ^[39]	2017	41	22/41(54)	13/41(32)	32/41(78)	40	9/40(23)	4/40(10)	33/40(83)	结肠镜/灌肠	41	8
Costello等 ^[40]	2019	38	21/38(55)	4/38(11)	7/38(18)	35	8/35(23)	0/35(0)	7/35(20)	结肠镜/灌肠	3	8

¹只报告了严重不良反应。

表 2 粪便微生物群移植治疗肠易激综合征的随机对照研究

Ref.	发表时 间(年)	FMT组				对照组				FMT途径	FMT 次数	观察时 间(mo)
		病人数	临床有效例数	IBS-SSS 变化均数	不良反应	病人数	临床有效例数	IBS-SSS变 化均数	不良反应			
Halkjaer等 ^[47]	2018	26	8/22 ¹ (36.4)	-52.45 ²	22/26 (84.6)	26	19/24 ¹ (79.2)	-125.71 ^{2,3}	15/26 (57.7)	FMT胶囊	12	3
Johnsen等 ^[49]	2018	55	36/55 ⁴ (65)	N/A	3/57 (5)	28	12/28 ⁴ (43)	N/A	3/30 (10)	结肠镜	1	3
Holster等 ^[48]	2019	8	4/8 ⁵ (50)	-69.3 ^a	4/8 (50)	8	1/8 ⁵ (13)	NS	7/8 (88)	结肠镜	1	2
Aroniadis等 ^[50]	2019	22	11/22 ¹ (50)	-57 ^b	23/48 (48)	23	14/23 ¹ (61)	-73 ^{bc}	24/48 (50)	FMT胶囊	3	3

¹入组3 mo后IBS-SSS降低 ≥ 50 的例数。 ²入组3 mo后较入组时IBS-SSS数值改变。 ³IBS-SSS变化均数两组间比较, $P = 0.012$ 。 ⁴FMT3 mo后IBS-SSS降低 > 75 的例数。 ⁵GSRS-IBS评分降低30%为临床有效。 ^a $P < 0.05$, ^b $P < 0.01$, 与治疗前比较; ^c $P = 0.65$, 两组间比较。 N/A: 无数据; IBS-SSS: 肠易激综合征症状严重度计分系统; GSRS-IBS: 肠易激综合征胃肠道症状评分; NS: 与治疗前比较无显著性差异。

明, 治疗有反应的患者粪便中瘤胃菌科的相对丰度显著高于无反应者, 具有有利的肠道微生物群的患者及接受有反应患者的FMT的无菌小鼠体内的抗肿瘤免疫明显增强^[56]。双歧杆菌也有相似的功效, 可以促进抗PD-1对小鼠的抗肿瘤作用^[57]。相似地, 另一种免疫检查点抑制剂抗CTLA-4对无菌或经抗生素处理过的荷瘤小鼠没有效果, 但通过管饲给予脆弱拟杆菌后可以使这些小鼠对抗CTLA-4产生治疗反应, 将转移性黑色素瘤患者的粪便微生物群移植到无菌小鼠体内, 然后再接种肿瘤并给予抗CTLA-4治疗, 发现接受脆弱拟杆菌占优势的FMT的小鼠疗效显著^[58] (表3)。

2 FMT的安全性

2.1 FMT的不良反应及安全性分析 根据多项FMT治疗不同疾病的随机对照临床试验的结果, 一般认为FMT是一种比较安全的治疗方法^[59], 即使应用于接受肿瘤生物学治疗、器官移植、失代偿性肝硬化及终末期肾病等免疫功能低下的患者, 不良反应也是轻微的^[60]。但是, FMT应用于重度白细胞减少(白细胞计数 $< 500/\text{mL}$)的患者及孕妇的安全性资料不足, 因此, 对于重度白细胞减少患者应充分权衡利弊, 而孕妇则应推迟到分娩后再考虑FMT^[61]。

2.1.1 轻度不良反应及安全性分析: FMT后常见的不良

反应有腹痛、恶心、呕吐、腹泻、腹胀等轻微的消化道反应及头痛等症状。较为严重的不良反应包括原有的结肠炎加重, 原有的感染如艰难梭菌、巨细胞病毒等感染的加重, 肠穿孔, 肺炎等, 但这些不良反应的发生往往与患者的原发疾病有关, 而与FMT没有直接的关系。对4项FMT治疗UC的随机对照试验进行分析, 不良反应的发生率与对照组比较也没有显著性差异^[41]。

国内有人分析了139名CD患者的184次FMT治疗后不良反应的发生情况, 随访6 mo以上, 不良反应的发生共25例次(13.6%), 均发生于移植后1 mo内, 其中13例腹泻, 8例发热, 5例腹痛, 2例胃肠胀气, 1例便血, 1例呕吐, 1例腹胀和1例带状疱疹。其中21例次不良反应轻微且为自限性, 4例需要药物治疗, 无严重不良反应发生^[62]。

从文献报告看, 短暂的胃肠道反应如腹胀、腹泻、腹痛、恶心、呕吐是FMT后最常见的不良反应, 这些反应多可自行消退, 无需特殊处理。这可能与受者胃肠道对新植入的微生物群的反应和适应过程有关, 不对FMT的安全性构成威胁。

2.1.2 严重不良反应及安全性分析: FMT的严重不良反应发生极少。有人对4项FMT治疗IBS的随机对照试验进行分析, 共有2例严重不良反应, 1例患者在FMT后发生短暂的眩晕、恶心, 需留院观察数小时, 另有1例对照组患者在FMT后1 mo内自杀, 有1项报告FMT后腹泻的

表 3 肠道菌对免疫检查点抑制剂抗肿瘤效果的影响

Ref.	发表时间	免疫检查点抑制剂	肠道菌	抗肿瘤效果
Sivan等 ^[57]	2015	抗-PD-L1	双歧杆菌	+
Vetizou等 ^[58]	2015	抗-CTLA-4	脆弱拟杆菌	+
Gopalakrishnan等 ^[56]	2018	抗-PD-1	瘤胃菌	+
Routy等 ^[56]	2018	抗-PD-1	艾克曼菌	+

PD-1: 程序化细胞死亡蛋白-1.

发生率较对照组显著增高, 其他的报告不良反应发生率FMT组与对照组比较没有显著差异^[51].

文献报告共有6例患者在FMT后发生革兰氏阴性菌菌血症. 第1例患者是用于治疗CD并发难治性艰难梭菌感染, FMT 24 h后发生高热, 血培养为多药敏感的大肠杆菌, 菌血症原因考虑是CD导致肠粘膜通透性增加所致, 患者经碳青霉烯类抗生素治疗后痊愈^[63]; 第2例患者用于治疗酸中毒、肾功能衰竭、呼吸功能衰竭并发的难治性艰难梭菌感染, 在FMT后12 d发生粘质沙雷氏菌菌血症, 菌血症原因考虑与患者的呼吸机相关性肺炎有关, 患者于FMT后30 d死亡^[64]; 第3例患者用于治疗晚期鼻咽癌、糖尿病、冠心病并发复发性艰难梭菌感染, 患者在FMT后3 d发生腹痛及休克症状, CT提示巨结肠, 血培养有铜绿假单胞菌、大肠杆菌及乳酸杆菌生长, 患者于FMT后第4天死亡^[65]; 第4例是一位80岁的患者, 用于治疗复发性艰难梭菌感染, 患者全麻下经肠镜活检孔道将粪便悬液注入到十二指肠远端, 注入过程中患者发生反流, 数小时后开始发热、呕吐, CT提示双肺炎变影, 并发败血症休克, 血培养有大肠杆菌生长, 48 d后死于肺炎^[66]. 但这4例患者菌血症的发生, 都没有直接的证据说明其发病与FMT有关.

2019-11, DeFilipp等^[67]报导了2例临床试验中FMT后出现产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌菌血症的病例, 其中1例患者死亡的严重不良事件. 这两例患者都是采用口服FMT胶囊的方式进行FMT. 其中第1例患者是慢性丙型肝炎肝硬化患者, 在FMT后第17天开始发热及出现肺部感染, 血培养有产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌生长, 该患者经抗生素治疗后病情稳定. 第2例患者因骨髓增生异常综合征拟行造血干细胞移植, 该患者在造血干细胞移植前3-4 d口服FMT胶囊. 在造血干细胞移植后第5天(FMT后第8天)开始发热、寒战、意识障碍, 血培养亦为产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌生长, 尽管给予强化的抗感染治疗, 该患者2 d后死于严重的败血症. 这2例患者使用FMT胶囊均来源于同一位捐赠者的粪便. 作者对这2例患者血中分离到的2株大肠杆菌进行了基因分析, 证实这2例患者血中分离到的2株产广谱β-内酰胺

酶大肠杆菌与这位粪便捐赠者粪便中分离到的产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌为同一株克隆. 作者进一步追踪了22例使用这位粪便捐赠者粪便制作的FMT胶囊的患者, 其中的12例进行了产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌的检查, 除上述的第2例患者已死亡, 没有取得FMT后的粪便标本外, 有5例移植后的患者粪便标本中培养出产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌. 这个报告提示了FMT的风险, 也导致食品与药品管理局(food and drug administration, FDA)发布了加强对粪便捐献者筛查, 并对相关临床实验进行强制性审查的安全警示. FMT的严重不良反应发生虽然极少, 但每一例严重不良反应的发生都会对FMT的安全性带来极大的影响, 也会使卫生行政监管部门对FMT的临床应用制订更为严格的监管措施. 由于FMT进入主流医学领域的时间较短, 多中心、大规模的临床实验欠缺, 使得对该方法的严重不良反应及长期不良反应缺乏系统的认识. 随着多中心、大规模临床实验结果的揭晓, 会对该方法的安全性有较全面的评价.

2.2 当前FMT的监管措施 美国FDA于2013-07颁布了规范FMT用于治疗标准抗感染治疗无效的艰难梭菌感染的相关规定, 并于2014-03及2016-03进行了两次更新(<https://www.fda.gov/media/96562/download>). 按照美国FDA的规定, 如果用于移植的粪便来源于具备新药研制(investigational new drug, IND)资质的粪便银行, 则此粪便无需按照IND药物来管理, 但粪便银行需要申请针对使用这些粪便的临床医师的IND药物适用条款的豁免. 如果临床医师使用自采的粪便进行FMT, 则需要按照IND新药进行管理. FDA的这些有关FMT的规定只适用于治疗标准抗感染治疗无效的艰难梭菌感染, 并不适用于用FMT治疗其他疾病的临床研究.

2019-06-18, 鉴于前述DeFilipp等^[67]报导的2例FMT后发生的多耐药菌感染, 且其中1例死亡的严重不良事件, FDA颁发了有关使用FMT的强化安全保护措施-对粪便捐献者进行多重耐药微生物筛查的紧急通知(<https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/safety-availability-biologics/information-pertaining-additional-safety-protections-regarding-use-fecal-microbiota>).

transplantation), 要求所有具备IND新药研究资质的单位必须在2019-07-15之前完成对粪便捐献者的多重耐药微生物筛查, 这其中至少应包括产广谱 β -内酰胺酶的肠杆菌、耐万古霉素的肠球菌、耐碳青霉烯的肠杆菌及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌。并明确规定4类人作为携带多重耐药微生物的高危人群, 不得作为粪便捐献者: (1)医务人员; (2)近期住院人员及从长期看护机构出院的人员; (3)定期于内科或外科门诊就诊的人员; (4)近期参加医疗旅游的人员。并对多重耐药微生物的筛查做出了具体的规定。

目前由美国胃肠病学会主持的一项全球最大的FMT临床观察研究, 即粪便微生物群移植国家注册研究正在进行中(<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03325855?cond=FMT+National+registry&rank=1>), 该项研究计划纳入4000例接受FMT的患者, 进行长达10年的临床观察, 将为FMT的临床疗效、短期及长期的安全性问题提供强有力的证据。

3 结论

FMT虽然在临床上已经有多年的应用, 但近十几年才开始正规的临床研究。目前只在治疗难治性/复发性艰难梭菌性肠炎方面疗效确切, 也是唯一得到美国FDA批准的临床应用适应证。在UC、IBS等疾病的治疗方面, 可能有一定的效果, 但还需要更深入的研究。在其他疾病治疗中应用, 仍在探索中。

随着对肠道微生物群的深入研究, 现在认识到肠道微生物群是人体不可或缺的一个“虚拟器官”^[2], 对机体的正常生理功能发挥着必不可少的作用。在很多疾病状态下也观察到肠道微生物群的变化, 因此, 机体的很多病理状况也被推测与肠道微生物群的异常有关, FMT是通过将正常人的肠道微生物群移植到患者的肠道中定植, 恢复患者肠道中肠道微生物群的构成, 以达到治疗疾病的目的, 成为近年来研究的热点。但是, 对于大多数疾病来说, 目前并不能确定其相关的肠道微生物群的变化究竟是引发疾病的原因, 还是疾病造成的结果。如果肠道微生物群的变化是引发疾病的病因, 则改变肠道微生物群就会改变疾病的进程。在目前尚不能确认单一的病原微生物或缺少某一有益微生物是某种疾病病因的情况下, FMT或许是进一步厘清肠道微生物群变化与疾病的因果关系的一种工具^[68]。

从目前的资料看, FMT总体来说安全性良好, 不良反应较少。但也有少数严重的不良反应发生, 特别是在一些免疫功能低下、肠黏膜屏障减弱的患者, 应充分衡量利弊、做好知情同意, 严格按照要求筛选粪便捐献者, 选择合适的移植途径, 尽可能减少不良反应的发生。

FMT所用的粪便悬液中包括细菌、古生菌、真菌、原生生物、病毒、细胞因子及各种代谢产物^[69], 我们并不知道这其中是哪种微生物或哪种因子或产物在哪种疾病的治疗中发挥作用。所以目前采用的是将粪便中所有的微生物群进行一刀切式的整体移植, 这样的方式或许不是最好的办法, 还有可能带来未知的致病微生物感染的风险。虽然FDA强化了对粪便捐献者的筛查策略, 但目前我们能够采取的筛查手段并不能完全排除一些致病微生物的传染, 如病毒、朊病毒等, 因此, 目前采用的这种一刀切式的FMT具有潜在的传染病播散的风险^[70]。如能发现与某种疾病治疗相关的微生物或其代谢产物而进行优选品种的微生物移植可能会更为安全有效^[71]。或者寻找与某种疾病相关的特殊菌种, 通过专门的噬菌体将其消灭, 也是一种替代的方法^[71-73]。另外, 还要进一步研究肠道微生物群各菌种之间的生态网络结构图, 及其与相关疾病之间的相互作用, 使FMT更为精准^[74]。

总之, 我们对肠道微生物群的认识才刚刚开始, 还有很多未知之处需要今后进行探索, 现在的FMT只是一种初步而粗浅的治疗手段, 就像我们对药物的认识, 从某种植物药到其有效的化学药物分子的认知, 有一个渐进的过程。另外, 我国目前对FMT的管理、规范和立法方面还远不够完善, 如果不加规范地任其自由发展, 将来也有可能由此引发新的传染病的传播。随着我们对肠道微生物群认知的深入, 肠道微生物群移植或许将被更精准、更安全的治疗手段所取代。

4 参考文献

- Belkaid Y, Harrison OJ. Homeostatic Immunity and the Microbiota. *Immunity* 2017; 46: 562-576 [PMID: 28423337 DOI: 10.1016/j.immuni.2017.04.008]
- Gorkiewicz G, Moschen A. Gut microbiome: a new player in gastrointestinal disease. *Virchows Arch* 2018; 472: 159-172 [PMID: 29243124 DOI: 10.1007/s00428-017-2277-x]
- Pushpanathan P, Mathew GS, Selvarajan S, Seshadri KG, Srikanth P. Gut microbiota and its mysteries. *Indian J Med Microbiol* 2019; 37: 268-277 [PMID: 31745030 DOI: 10.4103/ijmm.IJMM_19_373]
- Ahern PP, Maloy KJ. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology* 2020; 159: 4-14 [PMID: 31777071 DOI: 10.1111/imm.13150]
- Thomas RM, Jobin C. Microbiota in pancreatic health and disease: the next frontier in microbiome research. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 53-64 [PMID: 31811279 DOI: 10.1038/s41575-019-0242-7]
- Qin J, Li R, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li J, Xu J, Li S, Li D, Cao J, Wang B, Liang H, Zheng H, Xie Y, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu H, Yu C, Li S, Jian M, Zhou Y, Li Y, Zhang X, Li S, Qin N, Yang H, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach

- J; MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature* 2010; 464: 59-65 [PMID: 20203603 DOI: 10.1038/nature08821]
- 7 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 781-803 [PMID: 23101687 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.08.008]
- 8 Guinane CM, Cotter PD. Role of the gut microbiota in health and chronic gastrointestinal disease: understanding a hidden metabolic organ. *Therap Adv Gastroenterol* 2013; 6: 295-308 [PMID: 23814609 DOI: 10.1177/1756283X13482996]
- 9 Gill SR, Pop M, Deboy RT, Eckburg PB, Turnbaugh PJ, Samuel BS, Gordon JI, Relman DA, Fraser-Liggett CM, Nelson KE. Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science* 2006; 312: 1355-1359 [PMID: 16741115 DOI: 10.1126/science.1124234]
- 10 Kellermayer R. Fecal microbiota transplantation: great potential with many challenges. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 40 [PMID: 31231707 DOI: 10.21037/tgh.2019.05.10]
- 11 Suez J, Zmora N, Zilberman-Schapira G, Mor U, Dori-Bachash M, Bashiardes S, Zur M, Regev-Lehavi D, Ben-Zeev Briq R, Federici S, Horn M, Cohen Y, Moor AE, Zeevi D, Korem T, Kotler E, Harmelin A, Itzkovitz S, Maharshak N, Shibolet O, Pevsner-Fischer M, Shapiro H, Sharon I, Halpern Z, Segal E, Elinav E. Post-Antibiotic Gut Mucosal Microbiome Reconstitution Is Impaired by Probiotics and Improved by Autologous FMT. *Cell* 2018; 174: 1406-1423.e16 [PMID: 30193113 DOI: 10.1016/j.cell.2018.08.047]
- 12 Vindigni SM, Surawicz CM. Fecal Microbiota Transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 171-185 [PMID: 28164849 DOI: 10.1016/j.gtc.2016.09.012]
- 13 EISEMAN B, SILEN W, BASCOM GS, KAUVAR AJ. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. *Surgery* 1958; 44: 854-859 [PMID: 13592638]
- 14 Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing *Clostridium difficile* enterocolitis cured by rectal infusion of normal faeces. *Scand J Infect Dis* 1984; 16: 211-215 [PMID: 6740251 DOI: 10.3109/00365548409087145]
- 15 Tvede M, Rask-Madsen J. Bacteriotherapy for chronic relapsing *Clostridium difficile* diarrhoea in six patients. *Lancet* 1989; 1: 1156-1160 [PMID: 2566734 DOI: 10.1016/s0140-6736(89)92749-9]
- 16 van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, Fuentes S, Zoetendal EG, de Vos WM, Visser CE, Kuijper EJ, Bartelsman JF, Tijssen JG, Speelman P, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 407-415 [PMID: 23323867 DOI: 10.1056/NEJMoa1205037]
- 17 Leake I. *Clostridium difficile* infection: Real or fake--faecal matter does the trick for recurrent CDI. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 10: 129 [PMID: 23358398 DOI: 10.1038/nrgastro.2013.16]
- 18 Cramer JP. [Infusion of donor feces in recurrent *Clostridium difficile* infection? - Infusion of donor feces: Promising intervention with several question marks]. *Dtsch Med Wochenschr* 2013; 138: 566 [PMID: 23483414 DOI: 10.1055/s-0032-1329040]
- 19 Gross M, Meyer C. [Stool transplantation for relapsing *Cl. difficile* colitis]. *Z Gastroenterol* 2013; 51: 1441-1443 [PMID: 24338758 DOI: 10.1055/s-0033-1350583]
- 20 Keller JJ. Reply: To PMID 23323867. *Gastroenterology* 2013; 145: 1153 [PMID: 24055639 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.016]
- 21 Sampath K, Levy LC, Gardner TB. Fecal transplantation: beyond the aesthetic. *Gastroenterology* 2013; 145: 1151-1153 [PMID: 24055638 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.09.015]
- 22 Montejano Sánchez R. [Not Available]. *Rev Clin Esp (Barc)* 2013; 213: 213 [PMID: 23814791 DOI: 10.1016/j.rce.2013.02.005]
- 23 Lehrer S. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 2144 [PMID: 23718172 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
- 24 Ramsauer B. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 2144 [PMID: 23718171 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
- 25 Hataye JM, Palmore TN, Powers JH 3rd. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 2143-2144 [PMID: 23718170 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
- 26 Van Schooneveld TC, Gross A, Kalil AC. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 2143 [PMID: 23718169 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
- 27 Berg AM, Farraye FA. Duodenal infusion of stool is more effective than vancomycin in patients with recurrent *Clostridium difficile*. *Evid Based Med* 2013; 18: 220-221 [PMID: 23616152 DOI: 10.1136/eb-2013-101308]
- 28 Kelly CP. Fecal microbiota transplantation--an old therapy comes of age. *N Engl J Med* 2013; 368: 474-475 [PMID: 23323865 DOI: 10.1056/NEJMe1214816]
- 29 van Nood E, Dijkgraaf MG, Keller JJ. Duodenal infusion of feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med* 2013; 368: 2145 [PMID: 23718168 DOI: 10.1056/NEJMc1303919]
- 30 Gupta A, Cifu AS, Khanna S. Diagnosis and Treatment of *Clostridium difficile* Infection. *JAMA* 2018; 320: 1031-1032 [PMID: 30178042 DOI: 10.1001/jama.2018.12194]
- 31 Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, McCune VL, Baxter M, Marsden GL, Moore DJ, Colville A, Bhala N, Iqbal TH, Settle C, Kontkowski G, Hart AL, Hawkey PM, Goldenberg SD, Williams HRT. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines. *Gut* 2018; 67: 1920-1941 [PMID: 30154172 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316818]
- 32 Trubiano JA, Cheng AC, Korman TM, Roder C, Campbell A, May ML, Blyth CC, Ferguson JK, Blackmore TK, Riley TV, Athan E. Australasian Society of Infectious Diseases updated guidelines for the management of *Clostridium difficile* infection in adults and children in Australia and New Zealand. *Intern Med J* 2016; 46: 479-493 [PMID: 27062204 DOI: 10.1111/imj.13027]
- 33 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrishnan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV, Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-98; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
- 34 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
- 35 Choi HH, Cho YS. Fecal Microbiota Transplantation: Current Applications, Effectiveness, and Future Perspectives. *Clin Endosc* 2016; 49: 257-265 [PMID: 26956193 DOI: 10.5946/ce.2015.117]
- 36 Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet* 1989; 1: 164 [PMID: 2563083 DOI: 10.1016/s0140-6736(89)91183-5]
- 37 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, Tijssen JG, Hartman JH, Duflou A, Löwenberg M, van den Brink GR, Mathus-Vliegen EM, de Vos WM, Zoetendal EG, D'Haens GR, Ponsioen CY. Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis.

- Gastroenterology* 2015; 149: 110-118.e4 [PMID: 25836986 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.03.045]
- 38 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onishi C, Armstrong D, Marshall JK, Kassam Z, Reinisch W, Lee CH. Fecal Microbiota Transplantation Induces Remission in Patients With Active Ulcerative Colitis in a Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* 2015; 149: 102-109.e6 [PMID: 25857665 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001]
 - 39 Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, Walsh AJ, van den Bogaerde J, Samuel D, Leong RWL, Connor S, Ng W, Paramsothy R, Xuan W, Lin E, Mitchell HM, Borody TJ. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2017; 389: 1218-1228 [PMID: 28214091 DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4]
 - 40 Costello SP, Hughes PA, Waters O, Bryant RV, Vincent AD, Blatchford P, Katsikeros R, Makanyanga J, Campaniello MA, Mavrangelos C, Rosewarne CP, Bickley C, Peters C, Schoeman MN, Conlon MA, Roberts-Thomson IC, Andrews JM. Effect of Fecal Microbiota Transplantation on 8-Week Remission in Patients With Ulcerative Colitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 156-164 [PMID: 30644982 DOI: 10.1001/jama.2018.20046]
 - 41 Chande N, Costello SP, Limketkai BN, Parker CE, Nguyen TM, Macdonald JK, Feagan BG. Alternative and Complementary Approaches for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Evidence From Cochrane Reviews. *Inflamm Bowel Dis* 2019 [PMID: 31560744 DOI: 10.1093/ibd/izz223]
 - 42 Shen Z, Zhu C, Quan Y, Yuan W, Wu S, Yang Z, Luo W, Tan B, Wang X. Update on intestinal microbiota in Crohn's disease 2017: Mechanisms, clinical application, adverse reactions, and outlook. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1804-1812 [PMID: 28677158 DOI: 10.1111/jgh.13861]
 - 43 Gutin L, Piceno Y, Fadrosch D, Lynch K, Zydek M, Kassam Z, LaMere B, Terdiman J, Ma A, Somsouk M, Lynch S, El-Nachef N. Fecal microbiota transplant for Crohn disease: A study evaluating safety, efficacy, and microbiome profile. *United European Gastroenterol J* 2019; 7: 807-814 [PMID: 31316785 DOI: 10.1177/2050640619845986]
 - 44 Bajaj JS, Kassam Z, Fagan A, Gavis EA, Liu E, Cox IJ, Kheradman R, Heuman D, Wang J, Gurry T, Williams R, Sikaroodi M, Fuchs M, Alm E, John B, Thacker LR, Riva A, Smith M, Taylor-Robinson SD, Gillevet PM. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: A randomized clinical trial. *Hepatology* 2017; 66: 1727-1738 [PMID: 28586116 DOI: 10.1002/hep.29306]
 - 45 Bajaj JS, Salzman NH, Acharya C, Sterling RK, White MB, Gavis EA, Fagan A, Hayward M, Holtz ML, Matherly S, Lee H, Osman M, Siddiqui MS, Fuchs M, Puri P, Sikaroodi M, Gillevet PM. Fecal Microbial Transplant Capsules Are Safe in Hepatic Encephalopathy: A Phase 1, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Hepatology* 2019; 70: 1690-1703 [PMID: 31038755 DOI: 10.1002/hep.30690]
 - 46 Woodhouse CA, Patel VC, Goldenberg S, Sanchez-Fueyo A, China L, O'Brien A, Flach C, Douiri A, Shawcross D. PROFIT, a PROspective, randomised placebo controlled feasibility trial of Faecal microbiota Transplantation in cirrhosis: study protocol for a single-blinded trial. *BMJ Open* 2019; 9: e023518 [PMID: 30772848 DOI: 10.1136/bmjopen-2018-023518]
 - 47 Halkjær SI, Christensen AH, Lo BZS, Browne PD, Günther S, Hansen LH, Petersen AM. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. *Gut* 2018; 67: 2107-2115 [PMID: 29980607 DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316434]
 - 48 Holster S, Lindqvist CM, Repsilber D, Salonen A, de Vos WM, König J, Brummer RJ. The Effect of Allogenic Versus Autologous Fecal Microbiota Transfer on Symptoms, Visceral Perception and Fecal and Mucosal Microbiota in Irritable Bowel Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00034 [PMID: 31009405 DOI: 10.14309/ctg.0000000000000034]
 - 49 Johnsen PH, Hilpüsch F, Cavanagh JP, Leikanger IS, Kolstad C, Valle PC, Goll R. Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 17-24 [PMID: 29100842 DOI: 10.1016/S2468-1253(17)30338-2]
 - 50 Aroniadis OC, Brandt LJ, Oneto C, Feuerstadt P, Sherman A, Wolkoff AW, Kassam Z, Sadovsky RG, Elliott RJ, Budree S, Kim M, Keller MJ. Faecal microbiota transplantation for diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 675-685 [PMID: 31326345 DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30198-0]
 - 51 Xu D, Chen VL, Steiner CA, Berinstein JA, Eswaran S, Waljee AK, Higgins PDR, Owyang C. Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation in Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol* 2019; 114: 1043-1050 [PMID: 30908299 DOI: 10.14309/ajg.000000000000198]
 - 52 Weng MT, Chiu YT, Wei PY, Chiang CW, Fang HL, Wei SC. Microbiota and gastrointestinal cancer. *J Formos Med Assoc* 2019; 118 Suppl 1: S32-S41 [PMID: 30655033 DOI: 10.1016/j.jfma.2019.01.002]
 - 53 Wu X, Zhang T, Chen X, Ji G, Zhang F. Microbiota transplantation: Targeting cancer treatment. *Cancer Lett* 2019; 452: 144-151 [PMID: 30905818 DOI: 10.1016/j.canlet.2019.03.010]
 - 54 Ichikawa M, Sujino T, Kanai T. [The Relationship between Gut Microbiome, Immune System, and Cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2019; 46: 1807-1813 [PMID: 31879393]
 - 55 Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, Fluckiger A, Messaoudene M, Rauber C, Roberti MP, Fidelle M, Flament C, Poirier-Colame V, Opolon P, Klein C, Iribarren K, Mondragón L, Jacquolot N, Qu B, Ferrere G, Clémenson C, Mezquita L, Masip JR, Naltet C, Brosseau S, Kaderbhai C, Richard C, Rizvi H, Levenez F, Galleron N, Quinquis B, Pons N, Ryzhik B, Minard-Colin V, Gonin P, Soria JC, Deutsch E, Lloriot Y, Ghiringhelli F, Zalcman G, Goldwasser F, Escudier B, Hellmann MD, Eggermont A, Raoult D, Albiges L, Kroemer G, Zitvogel L. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* 2018; 359: 91-97 [PMID: 29097494 DOI: 10.1126/science.aan3706]
 - 56 Gopalakrishnan V, Spencer CN, Nezi L, Reuben A, Andrews MC, Karpins TV, Prieto PA, Vicente D, Hoffman K, Wei SC, Cogdill AP, Zhao L, Hudgens CW, Hutchinson DS, Manzo T, Petaccia de Macedo M, Cotechini T, Kumar T, Chen WS, Reddy SM, Szczepaniak Sloane R, Galloway-Pena J, Jiang H, Chen PL, Shpall EJ, Rezvani K, Alousi AM, Chemaly RF, Shelburne S, Vence LM, Okhuysen PC, Jensen VB, Swennes AG, McAllister F, Marcelo Riquelme Sanchez E, Zhang Y, Le Chatelier E, Zitvogel L, Pons N, Austin-Breneman JL, Haydu LE, Burton EM, Gardner JM, Simmans E, Hu J, Lazar AJ, Tsujikawa T, Diab A, Tawbi H, Glitza IC, Hwu WJ, Patel SP, Woodman SE, Amaria RN, Davies MA, Gershenwald JE, Hwu P, Lee JE, Zhang J, Coussens LM, Cooper ZA, Futreal PA, Daniel CR, Ajami NJ, Petrosino JF, Tetzlaff MT, Sharma P, Allison JP, Jenq RR, Wargo JA. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients. *Science* 2018; 359: 97-103 [PMID: 29097493 DOI: 10.1126/

- science.aan4236]
- 57 Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Benyamin FW, Lei YM, Jabri B, Alegre ML, Chang EB, Gajewski TF. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science* 2015; 350: 1084-1089 [PMID: 26541606 DOI: 10.1126/science.aac4255]
 - 58 Vétizou M, Pitt JM, Daillère R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Duong CP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharaf S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquilot N, Enot DP, Bérard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoult D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamallard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science* 2015; 350: 1079-1084 [PMID: 26541610 DOI: 10.1126/science.aad1329]
 - 59 Ng SC, Kamm MA, Yeoh YK, Chan PKS, Zuo T, Tang W, Sood A, Andoh A, Ohmiya N, Zhou Y, Ooi CJ, Mahachai V, Wu CY, Zhang F, Sugano K, Chan FKL. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APSDE). *Gut* 2020; 69: 83-91 [PMID: 31611298 DOI: 10.1136/gutjnl-2019-319407]
 - 60 Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, Khoruts A, Surawicz C, Afzali A, Aroniadis O, Barto A, Borody T, Giovannelli A, Gordon S, Gluck M, Hohmann EL, Kao D, Kao JY, McQuillen DP, Mellow M, Rank KM, Rao K, Ray A, Schwartz MA, Singh N, Stollman N, Suskind DL, Vindigni SM, Youngster I, Brandt L. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 1065-1071 [PMID: 24890442 DOI: 10.1038/ajg.2014.133]
 - 61 Krajicek E, Fischer M, Allegretti JR, Kelly CR. Nuts and Bolts of Fecal Microbiota Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17: 345-352 [PMID: 30268564 DOI: 10.1016/j.cgh.2018.09.029]
 - 62 王宏刚. 粪菌移植治疗克罗恩病的临床安全性研究. 南京: 南京医科大学 2019
 - 63 Quera R, Espinoza R, Estay C, Rivera D. Bacteremia as an adverse event of fecal microbiota transplantation in a patient with Crohn's disease and recurrent *Clostridium difficile* infection. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 252-253 [PMID: 24184170 DOI: 10.1016/j.crohns.2013.10.002]
 - 64 Trubiano JA, Gardiner B, Kwong JC, Ward P, Testro AG, Charles PG. Faecal microbiota transplantation for severe *Clostridium difficile* infection in the intensive care unit. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013; 25: 255-257 [PMID: 23117471 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835b2da9]
 - 65 Solari PR, Fairchild PG, Noa LJ, Wallace MR. Tempered enthusiasm for fecal transplant. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 319 [PMID: 24759832 DOI: 10.1093/cid/ciu278]
 - 66 Baxter M, Ahmad T, Colville A, Sheridan R. Fatal Aspiration Pneumonia as a Complication of Fecal Microbiota Transplant. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 136-137 [PMID: 25805303 DOI: 10.1093/cid/civ247]
 - 67 DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, Mansour MK, Sater MRA, Huntley MH, Turbett S, Chung RT, Chen YB, Hohmann EL. Drug-Resistant *E. coli* Bacteremia Transmitted by Fecal Microbiota Transplant. *N Engl J Med* 2019; 381: 2043-2050 [PMID: 31665575 DOI: 10.1056/NEJMoa1910437]
 - 68 Wortelboer K, Nieuwdorp M, Herrema H. Fecal microbiota transplantation beyond *Clostridioides difficile* infections. *EBioMedicine* 2019; 44: 716-729 [PMID: 31201141 DOI: 10.1016/j.ebiom.2019.05.066]
 - 69 NIH HMP Working Group., Peterson J, Garges S, Giovanni M, McInnes P, Wang L, Schloss JA, Bonazzi V, McEwen JE, Wetterstrand KA, Deal C, Baker CC, Di Francesco V, Howcroft TK, Karp RW, Lunsford RD, Wellington CR, Belachew T, Wright M, Giblin C, David H, Mills M, Salomon R, Mullins C, Akolkar B, Begg L, Davis C, Grandison L, Humble M, Khalsa J, Little AR, Peavy H, Pontzer C, Portnoy M, Sayre MH, Starke-Reed P, Zakhari S, Read J, Watson B, Guyer M. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009; 19: 2317-2323 [PMID: 19819907 DOI: 10.1101/gr.096651.109]
 - 70 Rosenbaum JT. Just another crappy commentary: the future of fecal microbiota transplantation. *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15: 987-989 [PMID: 31414930 DOI: 10.1080/1744666X.2019.1656528]
 - 71 Blaser MJ. Fecal Microbiota Transplantation for Dysbiosis - Predictable Risks. *N Engl J Med* 2019; 381: 2064-2066 [PMID: 31665573 DOI: 10.1056/NEJMe1913807]
 - 72 Furfaro LL, Payne MS, Chang BJ. Bacteriophage Therapy: Clinical Trials and Regulatory Hurdles. *Front Cell Infect Microbiol* 2018; 8: 376 [PMID: 30406049 DOI: 10.3389/fcimb.2018.00376]
 - 73 Duan Y, Llorente C, Lang S, Brandl K, Chu H, Jiang L, White RC, Clarke TH, Nguyen K, Torralba M, Shao Y, Liu J, Hernandez-Morales A, Lessor L, Rahman IR, Miyamoto Y, Ly M, Gao B, Sun W, Kiesel R, Huttmacher F, Lee S, Ventura-Cots M, Bosques-Padilla F, Verna EC, Abalde JG, Brown RS Jr, Vargas V, Altamirano J, Caballeria J, Shawcross DL, Ho SB, Louvet A, Lucey MR, Mathurin P, Garcia-Tsao G, Bataller R, Tu XM, Eckmann L, van der Donk WA, Young R, Lawley TD, Stärkel P, Pride D, Fouts DE, Schnabl B. Bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019; 575: 505-511 [PMID: 31723265 DOI: 10.1038/s41586-019-1742-x]
 - 74 Yalchin M, Segal JP, Mullish BH, Quraishi MN, Iqbal TH, Marchesi JR, Hart AL. Gaps in knowledge and future directions for the use of faecal microbiota transplant in the treatment of inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol* 2019; 12: 1756284819891038 [PMID: 31803254 DOI: 10.1177/1756284819891038]

编辑: 王禹乔 电编: 刘继红





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,
CA 94566, USA
Telephone: +1-925-3991568
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<https://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

