

粪菌移植: 公元4世纪至2013年

崔伯塔, 王敏, 季国忠, 范志宁, 张发明

■背景资料

人离不开肠道菌群而存在,但是人类对其认知尚少。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)近年引起全世界的关注并挽救了数以万计的生命。发展标准化FMT是本领域的重要任务。

崔伯塔, 王敏, 季国忠, 范志宁, 张发明, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心 南京医科大学消化内镜研究所 江苏省南京市 210011

崔伯塔, 医师, 主要从事炎症性肠病的研究。

作者贡献分布: 本文综述由崔伯塔与王敏完成; 季国忠、范志宁及张发明负责审校。

通讯作者: 张发明, 副教授, 硕士生导师, 210011, 江苏省南京市姜家园121号, 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京医科大学消化内镜研究所. fzhang@njmu.edu.cn
电话: 025-58509883

收稿日期: 2013-07-12 修回日期: 2013-07-25

接受日期: 2013-09-09 在线出版日期: 2013-10-28

Fecal microbiota transplantation: from the 4th century to 2013

Bo-Ta Cui, Min Wang, Guo-Zhong Ji, Zhi-Ning Fan, Fa-Ming Zhang

Bo-Ta Cui, Min Wang, Guo-Zhong Ji, Zhi-Ning Fan, Fa-Ming Zhang, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Fa-Ming Zhang, Associate Professor, Institute of Digestive Endoscopy & Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, 121 Jiangjiayuan, Nanjing 210011, Jiangsu Province, China. fzhang@njmu.edu.cn

Received: 2013-07-12 Revised: 2013-07-25

Accepted: 2013-09-09 Published online: 2013-10-28

Abstract

Intestinal microbiota has been defined as a dynamic human organ. Many diseases occur as a result of the disorder of intestinal microbiota. Human fecal microbiota transplantation (FMT), which was originally reported in China in the 4th century, has become popular in recent years, since it shows an amazing effect in the treatment of pseudomembranous colitis and recurrent *Clostridium difficile* infection (CDI). It has not only been proposed as a first-line treatment for recurrent CDI but also been utilized to treat inflammatory bowel disease, irritable bowel syndrome, metabolic syndrome, and chronic fatigue syndrome. The mechanism behind the therapeutic effects of FMT is still unclear. The most widely accepted hypothesis is that FMT can use the whole intestinal microbiota from a

healthy donor to replace the patient's disordered gut microbiota. At present, FMT is still in the beginning stage, and there is an urgent need to develop standardized protocols and to conduct safety analysis. This review tries to present the past, present and future of FMT by introducing the relationship between gut flora and diseases and the utilization of FMT.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Recurrent *Clostridium difficile* infection; Inflammatory bowel disease; Intestinal microbiota

Cui BT, Wang M, Ji GZ, Fan ZN, Zhang FM. Fecal microbiota transplantation: from the 4th century to 2013. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(30): 3222-3229
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3222.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3222>

摘要

肠微生态是人的一个特殊器官,肠微生态失常与肠内外多种疾病密切相关。一种将健康人肠道功能菌群分离后移植到患者肠道内,通过重建患者肠道菌群而治病的方法,被称为粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)。虽然FMT起源于中国公元400年前,但是,时至近年才受到广泛关注。尽管其已经于2013年写入难辨梭状芽孢杆菌感染的临床治疗指南,还用于治疗炎症性肠病、免疫缺陷性肠病、代谢综合征等,但有关其机制、技术标准化、安全性评估等方面尚处于起步阶段。本文就肠道菌群与疾病、FMT的起源和发展、FMT的前景等进行综述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 粪菌移植; 难辨梭状芽孢杆菌; 炎症性肠病; 肠微生态

核心提示: 本文系统回顾了粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的医学史、临床应用、存在的问题、中国对标准化FMT的贡献,展示了本领域的研究方向。

■同行评议者

刘占举, 教授, 同济大学附属上海市第十人民医院

崔伯塔, 王敏, 季国忠, 范志宁, 张发明. 粪菌移植: 公元4世纪至2013年. 世界华人消化杂志 2013; 21(30): 3222-3229 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/3222.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i30.3222>

0 引言

人的肠道微生态系统极其复杂, 一个健康人的肠道内约存在1000-1150种细菌^[1], 总数达到100万亿左右^[2]. 肠道菌群参与维持肠道的正常生理功能和机体免疫功能^[3]. 然而, 人类肠道菌群的组成因遗传、生活环境、饮食习惯和抗生素使用等因素的影响而存在个体差异和地域差别^[4-8]. 这是人类至今对其认知尚少的主要原因.

正常状态下, 肠道微生物在各种反馈作用机制的调节下维持肠道微生态系统的多样性和稳定性. 研究发现, 相比于人体其他部位(皮肤、口腔), 肠道菌群的组成能长期保持相对稳定^[9,10]. 肠道菌群的多样性受遗传、饮食、年龄、环境、区域差异和抗生素使用等因素的影响, 当肠道细菌的多样性下降会破坏菌群的稳定性. 如长期的高糖高脂饮食或使用抗生素会降低肠道菌群的多样性, 导致肠道菌群紊乱, 进而引发相关疾病^[4,6,7]. 目前研究发现, 肠道菌群紊乱与多种肠道和肠道外疾病相关^[11], 如炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)^[12,13]、肠易激综合征^[14,15]、肥胖^[16]、代谢综合征^[17]、神经系统紊乱^[18]、慢性疲劳综合征^[19]、免疫系统疾病^[20]、肿瘤等^[21](表1). 尽管在某些疾病中已经发现肠道菌群会发生特异性的改变(某些严重的肠道疾病、肿瘤和肥胖)^[11], 但由于个体肠道菌群的多样性及其他微生物、化学物质的存在, 很难在疾病和特异性菌群改变之间建立明确的因果关系. 不过基于对“肠道菌群紊乱在疾病发生中作用”的认识, 医生们产生了用健康人肠道细菌来治疗人类疾病的想法. 1958年, 美国的Ben Eiseman医生及其同事首次用健康人的粪便成功治愈了4例严重的伪膜性肠炎患者^[22], 开启了现代医学关于粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)的新篇章.

本文从起源、发展和应用几个方面, 对FMT的研究现状进行全面综述, 并提出目前FMT发展存在的问题和下一步的发展前景.

1 FMT的起源与发展

追溯FMT的起源, 最早用于治疗人类疾病疾病的文字记载是中国东晋时期(公元300-400年)葛

表 1 肠道菌群紊乱相关的疾病^[21]

肠道疾病	非肠道疾病
胆石症	关节炎
结肠癌	哮喘
肝性脑病	先天性过敏症
突发性便秘 ^[15]	自闭症 ^[23,24]
肠易激综合征 ^[14,15]	自身免疫紊乱 ^[20]
炎症性肠病 ^[12,13]	慢性疲劳综合征 ^[19]
家庭性地中海热	糖尿病和胰岛素抵抗 ^[17]
胃癌和淋巴瘤	湿疹
复发性难辨梭状杆菌感染 ^[25]	脂肪肝
	肌纤维痛
	枯草热
	高胆固醇血症
	特发性血小板减少性紫癜 ^[20]
	缺血性心脏病
	代谢综合征 ^[17]
	心境障碍
	多发性硬化 ^[26]
	肌肉震颤遗传综合征 ^[27]
	肥胖 ^[16]
	草酸肾结石
	帕金森病 ^[18]

洪所著的《肘后备急方》(也称《肘后方》), 文中描述用人粪清治疗食物中毒、腹泻、发热并濒临死亡的患者, “饮之, 即活”^[28]. 中国明代李时珍所著的《本草纲目》(1596年版)记载了多达二十多种用人粪治病的疗法^[29]. 尽管那时世人还不知道细菌, 但已经运用新鲜的粪水、发酵的粪水等含有大量活菌的物质来治病. 中国传统医学中, 此类应用并非罕见, 但是由于近几十年国家中医药相关法规对中药卫生方面的要求, 利用人粪入药已经被不断更新的国家药典书籍删除, 不过, 不少中国高龄的民间医生都熟悉此类疗法. 在西方医学中关于粪便治疗疾病的记载最早出现于1697年, 由一位叫Franz Paullini的德国医生所著的书《Heilsame Dreck-Apotheke》, 该书收集了众多用人或动物的粪便来治疗各种疾病的方法, 重点介绍粪便广泛的医用价值, 包括从头到脚所有可能的应用^[30,31]. 近代关于FMT的文献报道可以追溯到1958年, 美国科罗拉多大学医学院外科医生Ben Eiseman及其同事^[22], 利用健康人的大便制成粪水对4例常规抗生素、激素治疗无效的严重伪膜性肠炎患者实施灌肠. 结果成功治愈其中3例垂危患者, 另1例患者死于与肠道感染无关的其他疾病. 但由于种种原因, 在这之后的二十年, FMT并没能

■研究前沿

本文系统回顾了FMT的临床应用历史和现状, 重点强调标准化FMT(包括粪菌库)、肠道宏基因组研究的需要和前景.

■相关报道

本文再现了FMT的医学史,全面展示了FMT在临床上的一些里程碑式的应用。SMT的应用和概念为读者带来了更多的启示。

到很好的发展。直到1978年,难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI),被认为是腹泻和伪膜性肠炎的主要原因,用粪菌治病的方法才逐渐得到重视。1981年美国Bowden等^[32]报道用经小肠置管输入粪液的方法,成功治愈16例伪膜性肠炎患者;1983年,瑞典的Schwan等^[25]在《柳叶刀》发文,用粪便菌液对复发性CDI患者进行直肠灌肠,获得很好的疗效,这是FMT首次用于治疗CDI患者。目前FMT已经在美国、加拿大、澳大利亚、荷兰和英国等国家广泛开展^[33]。2012年10月南京医科大学第二附属医院消化医学中心的张发明及其同事成功将FMT标准化(包括菌群分离的标准化、移植前后的准备流程等),用于难治性IBD等复杂肠病的挽救治疗,并在美国临床试验网站(www.clinicaltrials.gov)注册了3项临床试验(NCT01790061、NCT01790711、NCT01793831)。

FMT的最新医学史由张发明等^[34]在*American Journal of Medicine*发表,并已经被*New England Journal of Medicine*等杂志^[21,35,36]引用。尽管FMT起源于1700年前,但其发展最快的却是最近3年。在中国现代医学史上,倡导标准化、人性化的FMT始于2012年,相关文献^[33,34,37-39]和临床试验随之逐渐出现。2013年初,FMT治疗方案被列入美国治疗CDI的临床指南。然而就在医学界和遭受疾病困扰的患者对FMT充满期待之际,2013-05-02,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)的一项规定对FMT的发展产生一定的影响。美国生物制品评价与研究中心(Center for Biologics Evaluation and Research, CBER)将FMT定义为生物产品和药品,归属FDA管理。尽管FDA批准将FMT用于治疗复发性CDI,但这一定义意味着如果要进行FMT治疗,医生必须先提交研究性新药(investigational new drug, IND)申请,注明具体操作步骤,纳入和排除标准、治疗过程中不良反应的处理等,等待FDA的批准,这一周期约需30个工作日^[40]。虽然FDA允许在特殊情况下通过电话申请紧急FMT治疗,不过在大多数的临床医生看来,这很大程度上阻碍了FMT的运用和发展。在2013-05下旬的美国消化病周(Digestive Disease Week, DDW)期间,在一个FMT的专场会议上,来自美、欧、亚等专家对此进行了群情激奋的讨论。不过,如果换个角度思考FDA的这一决定,该规定表明FDA已经认可FMT在治疗人类疾病的疗效,只是需要进一步的证

据来证明该产品的安全性以及可能产生的不良反应,可以视为鼓励进一步深入探讨和了解FMT的举措。

2 FMT的应用

自从1958年美国科罗拉多大学医学院Ben Eisman医生及其同事开展了FMT以来,迄今已经有大量临床研究报道利用FMT治疗多种疾病(表2),包括伪膜性肠炎^[22,32,41]、慢性便秘与IBD^[13]、难辨梭状芽孢杆菌性肠炎^[42,43]等胃肠道疾病,以及肠道外疾病,如代谢综合征^[17]、慢性疲劳综合征^[19]、代谢性酸中毒^[44]、多发性硬化^[26]等。

2.1 FMT与CDI 据统计美国医院每年新发CDI的病例50-70万^[48]。一线治疗措施如甲硝唑、万古霉素治疗后,CDI的首次复发率为15%-30%,二次复发率达到40%,三次复发率则达到65%^[49,50]。CDI的高复发率促使人们尝试寻求新的治疗措施,1983年Schwan医生首次利用FMT成功治愈难治性CDI肠炎的患者。目前FMT因其明显高于传统的万古霉素治疗的治愈率和低复发率,已经被广泛用于救治复发性CDI^[25]。据统计,截止2012年,有十几项研究报告均报道FMT能有效治疗复发性或慢性CDI,经FMT治疗的CDI病例已超过500例^[51,52],有效率达95%^[52]。最近一项针对FMT用于治疗CDI的多样本、系统性调查研究表明在对70例CDI患者行经结肠灌注的FMT治疗后,治愈66例,治愈率达94%^[53]。2013年*New England Journal of Medicine*发表了第一项利用FMT治疗复发性CDI的临床对照研究,该研究将42例RCDI患者随机分成3组,分别接受标准14 d 500 mg万古霉素治疗,口服4次/d;标准万古霉素治疗加肠道灌洗;4 d 500 mg万古霉素治疗,口服4次/d,加肠道灌洗,继而经鼻十二指肠管行FMT治疗。以艰难梭菌感染引起的腹泻终止,10 wk内无复发为试验主要终点。该实验中期分析结果显示,FMT治疗组的16例患者中,有13例在接受第1次FMT后便治愈,剩下的3例在接受第2次FMT后,有2例治愈,治愈率达到94%;相比之下,万古霉素单药的治疗13例患者中只有4例感染被清除,成功率为31%。而万古霉素加灌洗组成功率仅为23%^[54]。但该实验被医学伦理委员会提前终止。由于FMT对RCDI的高治愈率,目前已有医生建议将FMT作为治疗严重难辨梭状芽孢杆菌感染的一线疗法^[55]。2013年,美国CDI治疗指南将FMT治疗推荐用于第3次复发患者^[47]。

表 2 粪菌移植用于治疗人类疾病代表性文献

时间(年)	作者	事件	途径(n)	结果	文献
东晋300-400	葛洪 ^[28]	用“粪清”治疗中毒、腹泻	口服	垂死患者“即活”	肘后备急方
明 1596	李时珍 ^[29]	用“粪清, 发酵粪液或婴儿粪液”治疗腹泻、发热、便秘	口服	“奇效”或未载	本草纲目
1697	Appell等 ^[30,31]	收集多种用人和动物粪便治疗疾病的方法	口服	未载	Heilsame Dreck-Apotheke
1958	Eiseman等 ^[22]	用于治疗伪膜性肠炎	灌肠(4)	3例治愈, 1例死于非相关疾病	Surgery
1977	van der Waaij等 ^[45]	抗菌净化后再植入	口服(6)		Am J Clin Nutr
1980	Schoore等 ^[44]	代谢性酸中毒	口服(1)	治愈	Arch Dis Child
1981	Bowden等 ^[32]	伪膜性肠炎	小肠管(16)	治愈	Am Surg
1983	Schwan等 ^[25]	难辨梭状芽孢杆菌感染性肠炎	直肠灌肠	治愈	Lancet
1989	Bennet等 ^[41]	治疗溃疡性结肠炎	灌肠(1)	治愈	Lancet
1989	Borody等 ^[13]	治疗慢性便秘、肠易激综合征	肠镜(54)	20例治愈(20/55), 9改善(9/55), 26失败(26/55)	Med J Aust
2003	Aas等 ^[42]	治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌性肠炎	鼻胃管(18)	15治愈(15/18)	Clin Infec Dis
2011	Borody等 ^[26]	多发性硬化经过5次FMT治疗	结肠(1)	明显改善	Am J Gastroenterol
2012	Vrieze等 ^[17]	治疗代谢综合征	十二指肠管(8)	胰岛素敏感性提高	Gastroenterology
2012	Borody等 ^[46]	慢性疲劳综合征	结肠(60)	70%治愈率	2012年ACG年会报告
2012	Hamilton等 ^[43]	首次用标准冻存粪菌治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌性肠炎	肠镜(43)	95%治愈	Am J Gastroenterol
2013	Surawicz等 ^[47]	复发性难辨梭状芽孢杆菌性肠炎	内镜	首次写入指南	Am J Gastroenterol
2013	Vrieze等 ^[17]	首次FMT治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌性肠炎的临床对照试验	十二指肠(46)	治愈率94%	N Engl J Med

■应用要点

本文对FMT的综述有重要的临床指导意义。

2.2 FMT与IBD IBD包括克罗恩病和溃疡性结肠炎, 目前发病机制仍不清楚。有研究认为克罗恩病的发病可能与副结核分枝杆菌和侵袭性大肠杆菌^[14]等特殊细菌感染有关。但溃疡性结肠炎病例中尚未分离出特异性的感染源。另一种假说认为, IBD因具有遗传倾向性的宿主受到肠道内非致病性共生菌抗原的长期刺激, 肠道发生持续的免疫系统超敏反应, 导致肠道内环境失衡和致肠道菌群的紊乱所致^[14,56]。研究表明, IBD患者肠道内菌群多样性下降约30%-50%^[56,57]。

但到目前为止, FMT用于治疗IBD的报道很少。自1989年Bennet首次成功治愈一例严重的溃疡性结肠炎患者以来, 共报道9例溃疡性结肠炎患者经FMT治疗, 6 wk内痊愈且无复发。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^[13,57,58-60]。FMT报道用于治疗克罗恩病的仅有1例, 在常规泼尼松和柳氮磺胺

吡啶治疗无效后尝试FMT治疗, 3 d内得到有效缓解, 但在第18个月复发^[60]。此外Brandt在ACG 2012年会上的报告显示, 8例溃疡性结肠炎患者经结肠内镜下行FMT治疗后, 以粪便灌肠作为维持治疗, 结果7例的粪便频次和腹痛有明显改善。但个体的缓解程度差异较大, 其中伴随CDI感染的病例(3例)、最新诊断为溃疡性结肠炎且刚开始使用抗生素的病例(1例)以及那些肠道能更好地滞留灌肠剂的患者, FMT治疗的效果更明显^[61]。

FMT可以有效地治疗溃疡性结肠炎, 但是可能需要经过多次FMT来维持疗效。另外FMT可能对因使用抗生素或因肠道内感染所致肠道菌群紊乱的结肠炎更有效。目前FMT对IBD的治疗还处于起步阶段, 需要大量的工作如临床对照试验来验证。南京医科大学第二附属医院的复杂肠病中心首次利用标准化经中消化道

■同行评价

本文全面综述了FMT在临床疾病治疗中的历史发展、临床应用、适应症以及作用机制,具有一定指导意义。

FMT治疗难治性溃疡性结肠炎和克罗恩病患者(NCT01790061、NCT01793831),前期结果充分显示临床起效迅速,长期疗效也鼓舞人心(待发表)。

2.3 FMT与肠易激综合征和慢性便秘 肠易激综合征的发病被认为与急性胃肠炎所致的胃肠内菌群改变有关。研究表明以便秘为主要症状的肠易激综合征患者肠道内硫酸盐还原菌的数量明显上升^[62]。1989年, Borody医生报道了首次通过肠镜FMT治疗55例肠易激综合征和慢性便秘患者,其中20例治愈, FMT的治愈率达到36%; 9例有症状明显改善, 占16%; 治疗失败的为26例, 占47%。在另一份系列病案报告中, 45例慢性便秘的病例通过结肠镜行FMT治疗后, 40例(89%)患者的排便、腹胀和腹痛立刻缓解。在对其中的30例进行随访后发现, 18例在9-18 mo后仍能在不需要泻药的帮助下正常排便^[63]。

2.4 FMT与其他肠病及肠外疾病 肠道菌群的紊乱除可以导致肠道内疾病外还与多种肠道外疾病相关, 或者肠内外疾病导致肠道菌群异常, 进而加重原有疾病或导致新的相关疾病。目前已报道的可以用FMT治疗的肠道外疾病包括自身免疫性疾病(如特发性血小板减少性紫癜^[20]、多发性硬化、肌张力障碍), 神经系统疾病(如帕金森病)^[18]、自闭症^[24]、慢性疲劳综合征^[9]、代谢综合征和肥胖等^[17](表2), 但由于很多报道仅是病例报告, 其具体的有效性还需要大量的临床随机对照试验来验证。我们的临床试验(NCT01790711)也发现对提高胰岛素敏感性有明显疗效, 还用FMT成功治疗顽固性老年便秘、糖尿病合并神经病变、难治性显微镜下肠炎、难治性肠功能紊乱、嗜酸性粒细胞肠炎、放射性肠炎等。

3 结论

迄今为止, FMT的发展尚处于起步阶段, 其具体作用机制尚不清楚。目前普遍被接受的观点认为, FMT主要是功能菌群移植, 利用健康人群的肠道菌群重建肠道微生态环境的稳态, 以达到治病的目的^[37]。不过最近有新的观点认为, FMT的作用机制可能是一种冲击治疗, 通过一次性大量植入外源性健康菌群, 冲击患者肠道内紊乱菌群, 在供体健康菌群的诱导下, 促进受体肠道菌群恢复正常^[64]。我们目前还没法证明哪种假说更准确, 但毫无疑问只有彻底探明FMT的作用机制, 才能更好地指导FMT治疗。目前很多

课题组正在为此而努力, 南京医科大学第二附属医院复杂肠病团队收集了患者在FMT治疗前和治疗后的粪便和体液标本, 通过宏基因组的检测, 分析前后菌群的结构和数量的变化, 期望查明FMT在治疗炎症性肠病患者中的作用机制。尽管FMT已经被用于RCDI、IBD、IBS等疾病的治疗, 并取得良好疗效, 但由于FMT过去的发展根本上受限于没有标准化的方法和系统的流程。经过研究, 我们已经建立了从供受体的筛选、菌群分离、移植途径、移植量、移植术前和术后的流程等规范化方案, 还建立了中国第一个粪菌库。

随着全世界对FMT的重视, FMT将会得到更为迅速的发展。最近, Petrof等^[65]从健康人粪便分离出的33种细菌, 培养后制成细菌混合物, 利用常规FMT途径成功治愈两例RCDI患者, 揭示用粪人工组合菌群治疗(synthetic microbiota transplantation, SMT)代替FMT的可能性。如果可以通过人工培养特定的细菌, 并组合成最佳比例和数量级的菌群, 实现标准化SMT, 不但可以确保细菌来源的安全性和可控性, 进行有效质控, 减少供体筛查环节, 同时还可以将人工合成的细菌做成冻干粉或胶囊, 以处方药的形式直接口服或经内镜直接输入肠道。因此, SMT将是FMT或者肠道菌群干预治疗的重要发展方向。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。无论是既往存在、还是新兴的益生菌制药企业, 相关研发与市场竞争, 已是暗流涌动。

4 参考文献

- 1 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, 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]
- 2 Whitman WB, Coleman DC, Wiebe WJ. Prokaryotes: the unseen majority. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 6578-6583 [PMID: 9618454 DOI: 10.1073/pnas.95.12.6578]
- 3 Lozupone CA, Stombaugh JI, Gordon JI, Jansson JK, Knight R. Diversity, stability and resilience of the

- human gut microbiota. *Nature* 2012; 489: 220-230 [PMID: 22972295 DOI: 10.1038/nature11550]
- 4 Dicksved J, Halfvarson J, Rosenquist M, Järnerot G, Tysk C, Apajalahti J, Engstrand L, Jansson JK. Molecular analysis of the gut microbiota of identical twins with Crohn's disease. *ISME J* 2008; 2: 716-727 [PMID: 18401439 DOI: 10.1038/ismej.2008.37]
- 5 Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, Cantarel BL, Duncan A, Ley RE, Sogin ML, Jones WJ, Roe BA, Affourtit JP, Egholm M, Henrissat B, Heath AC, Knight R, Gordon JI. A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature* 2009; 457: 480-484 [PMID: 19043404 DOI: 10.1038/nature07540]
- 6 Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, Trehan I, Dominguez-Bello MG, Contreras M, Magris M, Hidalgo G, Baldassano RN, Anokhin AP, Heath AC, Warner B, Reeder J, Kuczynski J, Caporaso JG, Lozupone CA, Lauber C, Clemente JC, Knights D, Knight R, Gordon JI. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature* 2012; 486: 222-227 [PMID: 22699611 DOI: 10.1038/nature11053]
- 7 De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S, Collini S, Pieraccini G, Lionetti P. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010; 107: 14691-14696 [PMID: 20679230 DOI: 10.1073/pnas.1005963107]
- 8 Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen YY, Keilbaugh SA, Bewtra M, Knights D, Walters WA, Knight R, Sinha R, Gilroy E, Gupta K, Baldassano R, Nessel L, Li H, Bushman FD, Lewis JD. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science* 2011; 334: 105-108 [PMID: 21885731 DOI: 10.1126/science.1208344]
- 9 Rajilić-Stojanović M, Heilig HG, Tims S, Zoetendal EG, de Vos WM. Long-term monitoring of the human intestinal microbiota composition. *Environ Microbiol* 2012 Oct 15. [Epub ahead of print] [PMID: 23286720 DOI: 10.1111/1462-2920.12023]
- 10 Caporaso JG, Lauber CL, Costello EK, Berg-Lyons D, Gonzalez A, Stombaugh J, Knights D, Gajer P, Ravel J, Fierer N, Gordon JI, Knight R. Moving pictures of the human microbiome. *Genome Biol* 2011; 12: R50 [PMID: 21624126 DOI: 10.1186/gb-2011-12-5-r50]
- 11 de Vos WM, de Vos EA. Role of the intestinal microbiome in health and disease: from correlation to causation. *Nutr Rev* 2012; 70 Suppl 1: S45-S56 [PMID: 22861807 DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00505.x]
- 12 Reddy SS, Brandt LJ. Clostridium difficile Infection and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2013; 47: 666-671 [PMID: 23507767 DOI: 10.1097/MCG.0b013e31828b288a]
- 13 Borody TJ, George L, Andrews P, Brandt S, Noonan S, Cole P, Hyland L, Morgan A, Maysey J, Moore-Jones D. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? *Med J Aust* 1989; 150: 604 [PMID: 2783214]
- 14 Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB. Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90: 859-904 [PMID: 20664075 DOI: 10.1152/physrev.00045.2009]
- 15 Ringel Y, Quigley EMM, Lin HC. Using probiotics in gastrointestinal disorders. *Am J Gastroenterol* 2012; Suppl 1: 34-40 [DOI: 10.1038/ajgsup.2012.7]
- 16 Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006; 444: 1027-1031 [PMID: 17183312 DOI: 10.1038/nature05414]
- 17 Vrieze A, Van Nood E, Holleman F, Salojärvi J, Kootte RS, Bartelsman JF, Dallinga-Thie GM, Ackermans MT, Serlie MJ, Oozeer R, Derrien M, Druesne A, Van Hylckama Vlieg JE, Bloks VW, Groen AK, Heilig HG, Zoetendal EG, Strees ES, de Vos WM, Hoekstra JB, Nieuwdorp M. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology* 2012; 143: 913-916. e7 [PMID: 22728514 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.06.031]
- 18 Anathaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's. *New Scientist* 2011; 209: 8-9
- 19 Borody T. Bacteriotherapy for chronic fatigue syndrome: a long-term followup study. 1995 CFS National Consensus Conference, 1995
- 20 Borody TJ, Campbell JL, Torres M, Nowak A, Leis SM. Reversal of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with fecal microbiota transplantation (FMT) [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: S352
- 21 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791]
- 22 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]
- 23 Tjandra JJ, Street A, Thomas RJ, Gibson R, Eng P, Cade J. Fatal Clostridium difficile infection of the small bowel after complex colorectal surgery. *ANZ J Surg* 2001; 71: 500-503 [PMID: 11504300 DOI: 10.1046/j.1440-1622.2001.02083.x]
- 24 Finegold SM, Molitoris D, Song Y, Liu C, Vaisanen ML, Bolte E, McTeague M, Sandler R, Wexler H, Marlowe EM, Collins MD, Lawson PA, Summanen P, Baysallar M, Tomzynski TJ, Read E, Johnson E, Rolfe R, Nasir P, Shah H, Haake DA, Manning P, Kaul A. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. *Clin Infect Dis* 2002; 35: S6-S16 [PMID: 12173102 DOI: 10.1086/341914]
- 25 Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, Aronsson B. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces. *Lancet* 1983; 2: 845 [PMID: 6137662 DOI: 10.1016/S0140-6736(83)90753-5]
- 26 Borody TJ, Leis SM, Campbell JL, Torres M, Nowak A. Fecal microbiota transplantation (FMT) in multiple sclerosis (MS). *Gastroenterol* 2011; 106: S352
- 27 Navaneethan U, Mukewar S, Venkatesh PG, Lopez R, Shen B. Clostridium difficile infection is associated with worse long term outcome in patients with ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2012; 6: 330-336 [PMID: 22405170 DOI: 10.1016/j.crohns.2011.09.005]
- 28 葛洪(东晋). 肘后备急方(第2卷). 天津: 天津科技出版社, 2000: 36
- 29 李时珍(明). 本草纲目(第52卷). 北京: 华夏出版社, 2011: 1921-1923
- 30 Appell RG. Christian Franz Paullini und die homöopathische Dreckapotheke. *AHZ* 2008; 253: 128-131
- 31 ESchulz EH. Die Möglichkeit eines Zusammen-

- hanges zwischen Dreckapotheke und Stahlhär-
tungsmitteln. *Sudhoffs Arch Gesch Med Naturwiss*
1958; 42: 62-64
- 32 Bowden TA, Mansberger AR, Lykins LE. Pseudo-
membranous enterocolitis: mechanism for restor-
ing floral homeostasis. *Am Surg* 1981; 47: 178-183
[PMID: 7224366]
 - 33 李怀东, 陈媛媛, 王海艳, 戚召亮. 基于Pubmed和EM-
BASE 2008-2012年粪菌移植研究文献计量分析. *中华*
医学图书情报杂志 2013; 22: 61-64
 - 34 Zhang F, Luo W, Shi Y, Fan Z, Ji G. Should we
standardize the 1,700-year-old fecal microbiota
transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1755;
author reply p.1755-p.1756 [PMID: 23160295 DOI:
10.1038/ajg.2012.251]
 - 35 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]
 - 36 de Vos WM. Fame and future of faecal transplan-
tations--developing next-generation therapies with
synthetic microbiomes. *Microb Biotechnol* 2013; 6:
316-325 [PMID: 23574632 DOI: 10.1111/1751-7915]
 - 37 张发明, 范志宁, 季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现
状和未来. *中国内镜杂志* 2012; 18: 930-934
 - 38 张发明. 粪菌移植: 1700年的医学史及其临床应用. *湖*
北民族学院学报(医学版) 2012; 3: 2
 - 39 张发明. 整合肠微生物生态学治疗基础. 上海: 上海科学普
及出版社, 2013: 12-14
 - 40 Mole B. FDA gets to grips with faeces. *Nature* 2013;
498: 147-148 [PMID: 23765468 DOI: 10.1038/498147a]
 - 41 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]
 - 42 Aas J, Gessert CE, Bakken JS. Recurrent *Clostridium*
difficile colitis: case series involving 18 patients
treated with donor stool administered via a naso-
gastric tube. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 580-585 [PMID:
12594638 DOI: 10.1086/367657]
 - 43 Hamilton MJ, W.A., Sadowsky MJ, et al, Standard-
ized frozen preparation for transplantation of fecal
microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infec-
tion. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761-767 [PMID:
22290405 DOI: 10.1038/ajg.2011.482]
 - 44 Schoorel EP, Giesberts MA, Blom W, van Gelderen
HH. D-Lactic acidosis in a boy with short bowel
syndrome. *Arch Dis Child* 1980; 55: 810-812 [PMID:
7436446 DOI: 10.1136/adsc.55.10.810]
 - 45 van der Waaij D, Vossen JM, Altes CK, Hartgrink
C. Reconventionalization following antibiotic de-
contamination in man and animals. *Am J Clin Nutr*
1977; 30: 1887-1895 [PMID: 411365]
 - 46 Borody T, Nowak A, Torres M, Campbell J, Finlay-
son S, Leis S. Bacteriotherapy in Chronic Fatigue
Syndrome (CFS): A Retrospective Review. Annual
scientific meeting report in ACG, 2012
 - 47 Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, Ananthakrish-
nan AN, Curry SR, Gilligan PH, McFarland LV,
Mellow M, Zuckerbraun BS. Guidelines for diagno-
sis, treatment, and prevention of *Clostridium diffi-*
cile infections. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 478-498;
quiz 499 [PMID: 23439232]
 - 48 Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo
VG, McDonald LC, Pepin J, Wilcox MH. Clinical
practice guidelines for *Clostridium difficile*
infection in adults: 2010 update by the society for
healthcare epidemiology of America (SHEA) and
the infectious diseases society of America (IDSA).
Infect Control Hosp Epidemiol 2010; 31: 431-455 [PMID:
20307191 DOI: 10.1086/651706]
 - 49 Bakken JS. Fecal bacteriotherapy for recurrent *Clos-*
tridium difficile infection. *Anaerobe* 2009; 15: 285-289
[PMID: 19778623 DOI: 10.1016/j.anaerobe.2009.09.007]
 - 50 Huebner ES, S.C., Treatment of recurrent *Clostridium*
difficile diarrhea. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 2:
203-208
 - 51 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic re-
view of intestinal microbiota transplantation (fecal
bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile*
infection. *Clin Infect Dis* 2011; 53: 994-1002 [PMID:
22002980 DOI: 10.1093/cid/cir632]
 - 52 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplan-
tation: techniques, applications, and issues. *Gas-*
troenterol Clin North Am 2012; 41: 781-803 [PMID:
23101687 DOI: 10.1016/j.gtc.2012.08.008]
 - 53 Mattila E, Uusitalo-Seppälä R, Wuorela M, Lehtola
L, Nurmi H, Ristikankare M, Moilanen V, Salminen
K, Seppälä M, Mattila PS, Anttila VJ, Arkkila P. Fecal
transplantation, through colonoscopy, is ef-
fective therapy for recurrent *Clostridium difficile*
infection. *Gastroenterology* 2012; 142: 490-496 [PMID:
22155369 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.11.037]
 - 54 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/NEJ-
Moa1205037]
 - 55 Brandt LJ, Aroniadis OC, Mellow M, Kanatzar A,
Kelly C, Park T, Stollman N, Rohlke F, Surawicz C.
Long-term follow-up of colonoscopic fecal micro-
biota transplant for recurrent *Clostridium difficile*
infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1079-1087
[PMID: 22450732 DOI: 10.1038/ajg.2012.60]
 - 56 Sartor RB, Mazmanian SK. Intestinal microbes in in-
flammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2012;
Suppl 1: 15-21 [DOI: 10.1038/ajgsup.2012.4]
 - 57 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker
EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic
characterization of microbial community imbal-
ances in human inflammatory bowel diseases. *Proc*
Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 13780-13785 [PMID:
17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
 - 58 Borody TJ, Leis S, McGrath K, Spence E, Surance R,
Warren E. Treatment of chronic constipation and
colitis using human probiotic infusions. In: Probiot-
ics, prebiotics and new foods (conference). Rome:
Universita Urbaniana, 2001: 208
 - 59 Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O.
Treatment of ulcerative colitis using fecal bacterio-
therapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42-47 [PMID:
12811208 DOI: 10.1097/00004836-200307000-00012]
 - 60 Borody TJ, Warren EF, Leis SM, Surace R, Ashman
O, Siarakas S. Bacteriotherapy using fecal flora:
toying with human motions. *J Clin Gastroenterol*
2004; 38: 475-483 [PMID: 15220681 DOI: 10.1097/01.
mcg.0000128988.13808.dc]
 - 61 Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota trans-
plantation: past, present and future. *Curr Opin*
Gastroenterol 2013; 29: 79-84 [PMID: 23041678 DOI:
10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e]
 - 62 Chassard C, Dapoigny M, Scott KP, Crouzet L,

- Del'homme C, Marquet P, Martin JC, Pickering G, Ardid D, Eschalié A, Dubray C, Flint HJ, Bernalier-Donadille A. Functional dysbiosis within the gut microbiota of patients with constipated-irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 828-838 [PMID: 22315951 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05007.x]
- 63 Andrews P, Borody TJ, Shortis NP, Thompson S. Bacteriotherapy for chronic constipation-long term follow-up. *Gastroenterology* 1995; 108: A563 [DOI: 10.1016/0016-5085(95) 26563-5]
- 64 Kellermayer R. Prospects and challenges for intestinal microbiome therapy in pediatric gastrointestinal disorders. *Under review* 2013
- 65 Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, Weese SJ, Carter D, Daigneault MC, Brown EM, Schroeter K, Allen-Vercoe E. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome* 2013; 1: 3 [DOI: 10.1186/2049-2618-1-3]

编辑 田滢 电编 闫晋利



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和 *World Journal of Gastroenterology* (<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊: 序号, 作者(列出全体作者)。文题, 刊名, 年, 卷, 起页-止页, PMID编号; 书籍: 序号, 作者(列出全部), 书名, 卷次, 版次, 出版地, 出版社, 年, 起页-止页。