

粪菌移植的临床应用新进展

郭文涛, 董丽娜, 王俊平, 刘萍

郭文涛, 王俊平, 山西医科大学附属人民医院消化科 山西省太原市 030012

董丽娜, 山西医科大学附属人民医院中心实验室 山西省太原市 030012

王俊平, 山西省人民医院消化科 030012

刘萍, 山西医科大学附属人民医院妇产科 山西省太原市 030012

郭文涛, 在读硕士, 主要从事肠道微生态与临床的研究.

山西省国际科技合作基金资助项目, No. 2013081066

山西省卫生厅科研基金资助项目, No. 201201059

作者贡献分布: 本综述课题由王俊平提出与设计; 郭文涛撰写完成; 董丽娜负责论文修改与指导; 王俊平与刘萍审核.

通讯作者: 王俊平, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 030012, 山西省太原市双塔寺街29号, 山西医科大学附属人民医院消化科, 山西省人民医院消化科. wangjp8396@sohu.com

电话: 0351-4960141

收稿日期: 2014-07-22 修回日期: 2014-09-05

接受日期: 2014-09-17 在线出版日期: 2014-10-28

New advances in clinical application of fecal microbiota transplantation

Wen-Tao Guo, Li-Na Dong, Jun-Ping Wang, Ping Liu

Wen-Tao Guo, Jun-Ping Wang, Department of Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital to Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, Shanxi Province, China

Li-Na Dong, Central Laboratory, the Affiliated People's Hospital to Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, Shanxi Province, China

Jun-Ping Wang, Department of Gastroenterology, Shanxi Provincial People's Hospital, Taiyuan 030012, Shanxi Province, China

Ping Liu, Department of Obstetrics and Gynecology, the Affiliated People's Hospital to Shanxi Medical University, Taiyuan 030012, Shanxi Province, China

Supported by: the Science and Technology International Cooperation Fund of Shanxi Province, No. 2013081066; the Scientific Research Foundation of Health Department of Shanxi Province, No. 201201059

Correspondence to: Jun-Ping Wang, Professor, Chief Physician, Department of Gastroenterology, the Affiliated People's Hospital to Shanxi Medical University, Shanxi Provincial People's Hospital, 29 Shuangtasi Street, Taiyuan 030012, Shanxi Province, China. wangjp8396@sohu.com

Received: 2014-07-22 Revised: 2014-09-05

Accepted: 2014-09-17 Published online: 2014-10-28

Abstract

The intestinal microbiota is composed of hundreds of millions of microorganisms and plays an important role in maintaining the body's immune function and resisting invasion of pathogenic microorganisms. Intestinal microeco-

logical imbalance can cause a variety of external and parenteral diseases. In recent years, fecal microbiota transplantation has achieved good effects in treating those diseases that are caused by *Clostridium difficile* infection. The therapy can correct intestinal microenvironment disorders, which makes it possible to use the therapy to treat other related diseases caused by microecological imbalance and improve human health. This paper will review recent advances in fecal microbiota transplantation in terms of its history, methods, application in external and parenteral diseases, and adverse reactions.

© 2014 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Intestinal microecology; Clinical application

Guo WT, Dong LN, Wang JP, Liu P. New advances in clinical application of fecal microbiota transplantation. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2014; 22(30): 4593-4598
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4593.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4593>

摘要

由数以亿计的微生物所构成的肠道微生态, 在维持人体免疫、协同拮抗病原微生物入侵等方面发挥重要作用, 肠道微生态失衡可引起多种肠道内外疾病. 近年来, 粪便菌群移植在艰难梭菌感染性疾病的治疗中取得了很好效果, 由于该治疗方法可以纠正肠道微环境失调, 所以使用此方法治疗其他微生态失调相关性疾病, 以改善人体健康成为可能. 本文从粪菌移植的历史、方法、在胃肠道内、外疾病的应用、不良反应及应用前景等方面结合国内外最新进展进行综述, 为粪菌移植这一治疗方法更好的应用于临床治疗相关疾病提供借鉴.

© 2014年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 粪菌移植; 肠道微生态; 临床应用

核心提示: 本文较为系统地结合国内外最新进展综述了粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 在难辨艰难梭菌感染、

■背景资料

近年来在欧美等西方国家, 过度使用抗生素所引发的难辨艰难梭菌感染及其反复复发问题日益严重, 面对这一“超级细菌”人类用现有的治疗方式却难以达到满意效果. 粪菌移植, 令人眼前一亮的办法, 现已在世界各地广泛尝试, 并得到初步认可.

■同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

■研发前沿

目前人们主要致力于寻找粪菌移植治疗除抗生素诱发肠道难辨艰难梭菌感染外,在治疗人体免疫相关性疾病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、肥胖,甚至肿瘤等方面,减少不良反应的同时,如何改进粪菌移植操作流程能够给患者带来最大的收益。

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis)、克罗恩病(Crohn's disease)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome)、肥胖、便秘等疾病的相关应用,特别是对多种移植途径进行了比较,提示通过改进操作流程、方法,改善肠道微环境,可能会提高相关疾病的治愈率、扩大FMT的应用范围,在临床治疗自身免疫性疾病、甚至肿瘤等方面获得突破。

郭文涛, 董丽娜, 王俊平, 刘萍. 粪菌移植的临床应用新进展. 世界华人消化杂志 2014; 22(30): 4593-4598 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/22/4593.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v22.i30.4593>

0 引言

人体肠道内含有100万亿多的微生物,种类多达500-1000个^[1],肠道微生态在人体生理病理中起重要作用^[2,3],微生态失衡与糖尿病、炎症性肠病等多种肠内、肠外疾病相关。肠道菌群受多种因素影响,抗生素的使用可对肠道微生态造成严重破坏。近年来,抗生素的滥用及耐药菌的出现已成为一个越来越严重的问题,尤其抗生素使用引发的耐药性艰难梭菌感染^[4]具有较高的住院率和致死率。粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)首先被应用于艰难梭菌感染的治疗并取得非常好的疗效^[5,6]。此外,由于多种疾病与微生态失衡相关,一些学者开始尝试将粪便菌群移植用于其他微生态相关疾病的治疗。本文就近年来关于粪便菌群移植方面的研究作一详细综述,这将有助于临床工作者对这一新型治疗方式有更加全面深入的了解,并有助于探索这一新的治疗方法更为广泛的应用范围,为多种临床疾病的治疗提供新的选择。

1 FMT的历史简介

FMT简称“粪便移植”或“粪菌移植”,是指将健康人粪便中的功能菌群,移植到患者胃肠道内,重建具有正常功能的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的诊疗^[7]。因此,也有人称他作为一种特殊的“器官移植”。

早在1700年前,中国传统医学中就有人用大小便给人治病,东晋葛洪《肘后备急方》即有记载用人粪治疗食物中毒、腹泻、濒临死亡的患者^[7],但由于在伦理、观念、认识等方面的限制,FMT逐渐被医生所遗弃,在中国,FMT仅用于动物腹泻、消化不良等疾病的治疗。近代,最早关于FMT的报道是1958年,4例抗生素引发的伪膜性肠炎患者,在各种治疗失败后,意大利Eiseman

第一次选用健康人粪便给患者灌肠进行治疗,使得濒临死亡的患者奇迹般的改善了病情,3例患者戏剧性的全部健康出院,只有1例最终证实死于非感染性疾病^[8]。此后,不断有人尝试使用FMT这一新兴治疗方法治疗艰难梭菌感染性疾病。特别是在2000年以后,在美国、加拿大及欧洲等地,由于能产生高毒性蛋白的难辨艰难梭菌感染的流行,致使艰难梭菌对现有的抗生素(万古霉素)等产生耐药,最终导致艰难梭菌感染复发率、住院率和死亡率明显增高^[9],这使得越来越多的人将FMT应用于艰难梭菌感染的治疗,由于其产生的疗效较好,因此FMT也越来越引起人们的重视。从1958年anatomist开始到现在,全球已约有500多人接受了FMT,其累计治愈率高达95%^[9]。

近年来,随着微生态和疾病关系研究的日益深入,许多慢性病如糖尿病、炎症性肠病等与肠道菌群的失衡有着密切关系,且益生菌的使用有助于缓解症状、治疗疾病,但其作用较为有限^[10]。FMT在艰难梭菌治疗中如此有效的治愈效果^[11,12]使得越来越多的科学家和医务工作者尝试将FMT用于其他多种微生态相关疾病的治疗。

2 FMT的方法简介

2.1 FMT接受者的适应证和禁忌证 由于FMT目前主要应用于治疗艰难梭菌感染,所以目前多数认为其适应证为^[13]:(1)复发性难辨梭状芽孢杆菌感染,即轻-中度的艰难梭菌感染采用万古霉素(或采用替代抗生素如利福昔明或硝唑尼特)治疗6-8 wk后,反复发作至少3次,或至少2次严重的艰难梭菌感染导致住院治疗 and 发病率较高的疾病;(2)轻-中度的艰难梭菌感染采用标准治疗至少1 wk后无改善者;(3)严重或暴发性艰难梭菌结肠炎采用标准治疗48 h后无缓解者。禁忌证:(1)近期有吞服其他异物、免疫缺陷性疾病、过敏性疾病等相关病史者;(2)有不适宜FMT的重症危重病患者,危及生命者^[13,14]。

2.2 粪菌供者的筛选 FMT可以说是一种特殊的“器官移植”,其供者的筛选也非常重要。由于人类肠道微生态常常受饮食习惯、居住环境以及宿主基因的共同影响,且常处于动态变化之中^[13],所以捐助者最好选自家庭成员、配偶或者有共同的基因或环境的同伴,这样可以减少筛选的成本,且能够提高移植的成功率和安全性^[12,13]。肠道微生物与肠道性疾病有密切关系,因此任何与肠道微生物有关的疾病,都应该排除^[15]。此

表 1 粪便的前期处理

处理措施移植方法	上消化道途径	下消化途径
粪便新鲜度	≤6 h	≤24 h
是否肠道清洗	否	是
粪便质量(g)	30-50	10-200
生理盐水量(mL)	50-250	20-500
灌注量(mL)	25-200	20-500
是否需反复灌注	说法不一	说法不一

外,要同时对供者的血标本和粪便标本筛检,是否有携带可通过粪便传播的致病病原体(病毒、细菌、寄生虫),特别是处于疾病早期或者窗口期的疾病,防治遗漏,增强FMT的安全性。

2.3 FMT操作流程

2.3.1 移植前准备: 受者^[13]: 在FMT前3 d应停止口服万古霉素等抗生素;应在术前一晚,用聚乙二醇清洗肠道;采用上消化道途径者,术前一晚和术当天口服奥美拉唑20 mg;采用下消化道途径者,移植当天服用洛哌丁胺。供者:应在取便前一晚,使用容积性泻药;避免使用一些可能导致接受者发生腹泻等情况的物质。

2.3.2 FMT方法: 现在FMT的常用途径有结肠镜检查治疗术^[16]、菌液灌肠术、上消化道途径以及吞咽胶囊等^[17],目前对于选择哪种治疗途径以及粪便如何提取、筛检、存放时间等问题存在较大争议。(1)粪菌来源:有人认为冷藏处理后的粪便^[18],同样可以达到治疗目的;相反,还有人认为,为了细菌不至于死亡或变异,应在6 h内及时移植^[19];(2)移植途径:结肠镜检查治疗术,这是现阶段首选途径^[20],优点是此法可以直视下直达结肠全境,且必要时可以取活检^[13],缺点是属于侵入性治疗,依从性较差^[19],而且,有肠穿孔特别是有中毒性巨结肠的危险。菌液灌肠术:优点是方便,患者可自己在家操作^[13],缺点是需要超过3-5 d的多次灌注^[21]、患者不舒服感增加,且只能灌注到脾曲^[22]。上消化道途径(鼻饲、胃镜、空肠导管):该方法比结肠镜的方法要安全、容易操作、花费少,对于肠功能低下或者有肠粘连的患者,鼻饲的方式或许更为安全。缺点粪菌的悬浮液可能不能到达低位小肠,特别是有肠梗阻、小肠异物时,或老年患者因胃酸分泌减少,会增加细菌过度繁殖的危险^[13]。现在还有学者尝试口服胶囊制剂的方式,这一新途径可能会成为将来FMT的发展方向;(3)粪便的前期处理:从上消化道途径和下消化道途径,对于每

一种方式的粪便提取时间、粪便量、是否肠道灌洗、稀释用的生理盐水量、灌肠剂量以及是否需要重复移植等进行了总结如表1^[23-25];(4)患者有下列疾病将不能作为供者如表2;(5)FMT后30-45 min不能排便^[26]。

3 FMT在胃肠道疾病中的作用

3.1 FMT在治疗难辨艰难梭菌感染中的应用 人体肠道,正常菌群有“定植抗力”^[27],长期不规范使用抗生素,将会极大的杀伤正常菌群,破坏定植抗力,导致条件致病菌群(难辨艰难梭菌感染)迅速繁殖^[28]。艰难梭菌感染是一种最常见的医院获得性感染,常常导致较高的住院率和死亡率。近年来,能对喹诺酮类药物耐受的菌株BI/NAP1/027^[9,13]的产生,使得艰难梭菌感染发病率和复发率持续增高,常表现为严重的腹泻伴有伪膜性肠炎或者爆发性肠梗阻、巨结肠。临床上常将正规治疗(万古霉素、灭敌灵等)症状消失8 wk后,再次出现艰难梭菌感染临床症状称为复发^[13],抗生素可以杀伤艰难梭菌,但是不能杀灭其所产生的孢子,这可能就是艰难梭菌反复复发和产生耐药的根源^[14]。在美国,每年约有300万新发急性艰难梭菌感染者^[29],其中就有高达35%,即105万的患者会因为抗生素治疗失败而复发^[30],据估计每年治疗艰难梭菌感染的花费为11亿美元^[13]。

目前在治疗艰难梭菌感染中,FMT被证明是迅速、安全、高效的,世界平均治疗有效率高达91%。5名流行病学家在美国不同地区对曾接受过FMT治疗复发性艰难梭菌感染的患者,随访超过了3 mo,结果显示,91%的患者第1次FMT后治愈,第2次FMT后治愈率高达98%,且有73%的患者表示,他们会再次接受FMT,而53%的人则表示以后会将FMT作为治疗艰难梭菌感染的首选方法^[31]。一项长期、随访、多中心、经结肠镜途径的粪菌移植治疗复发性艰难梭菌感染的研究证实:初

■创新盘点

本文从粪菌移植的历史简介、适应症、禁忌证、操作流程、多种移植途径优缺点比较、在胃肠道内、外疾病的应用及其不良反应等方面,结合国内外最新进展进行综述,使读者更为全面、系统、快捷的了解粪菌移植,激发读者兴趣。

■应用要点

本文通过纵向、全面的综述粪菌移植的发展沿革,可以加深人们对肠道微生物与人体多系统相关性疾病关系理解,为粪菌移植在临床诊治相关性疾病,提供新思路,寻求新突破。

表 2 供者排除标准

类型	疾病
感染性疾病 ^[13,24]	肝炎病毒、HIV、巨细胞病毒、空肠弯曲杆菌等可传染性疾病
胃肠道其他疾病 ^[13,25]	肠炎性疾病、肠易激综合征、特发性便秘、慢性腹泻、恶性肿瘤或息肉史者
可以影响肠道微生物组成的因素 ^[13]	3 mo内有抗生素使用史、使用免疫抑制类药物、抗肿瘤化疗史
其他 ^[13,24,25]	胃肠手术史、代谢综合征、糖尿病、动脉粥样硬化、结直肠癌、系统性自身免疫性疾病、自闭症、过敏性体质、重症危重病患者

HIV: 人类免疫缺陷病毒。

次治愈率达91%(指FMT后90 d内未出现艰难梭菌感染症状),复发性艰难梭菌感染治愈率98%^[12]。一项对27项研究的317例患者的系统性评价(循证医学)显示:FMT的整体治愈率为92%^[32]。

现在对FMT成功治疗艰难梭菌感染的机制还不清楚,有学者认为其可能机制是,FMT可以使粪便中的细菌群落结构和代谢成分正常化,通过修正粪便中胆汁酸的代谢,达到治疗和防止艰难梭菌感染复发的效果^[33]。

3.2 FMT在治疗便秘、溃疡性结肠炎、克罗恩病、肠易激综合征等疾病中的应用 随着人们对肠道微生物与多种疾病关系的认识,特别是肠道菌群与炎症性肠病研究^[34]的深入,近年来,不断有大量文献报道,FMT在溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)的成功应用。Andrews等^[35]对45例患有慢性严重性的便秘患者进行了FMT治疗,有89%的患者(40/45)症状得到改善,对其中30例患者进行长期随访,有60%不再使用泻药。Borody等^[36]对55例患有IBS和炎症性肠病患者进行FMT,有36%的患者被视为治愈,16%的患者症状减轻。最近有报道称,通过FMT改善肠道菌群可以明显缓解克罗恩肠炎^[37,38]。

4 FMT在胃肠道外疾病中的应用

肥胖是一个多因素综合作用的代谢综合征,他不仅与摄入高热量、高脂肪等不良的饮食习惯、缺乏运动、遗传等有关,现在更多的研究证实,肥胖还与肠道微生物种类、数量等密切相关^[39]。肠道微生物通过影响一些转录因子活性,调控宿主基因的表达,增强宿主甘油三酯的合成和脂肪沉积,减少脂肪酸氧化分解,调控宿主能量代谢^[40]。但是,当不合理的饮食,特别是过量的能量摄入和富含饱和脂肪酸可造成肠道饱和脂肪酸的主要分解者-厚壁菌门细菌大量

繁殖,而拟杆菌明显减少,造成肠道菌群不平衡,以及肠道菌群失调所引发的系统性炎症反应等,更是促进了肥胖发生的恶性循环^[41]。2010年,Vrieze等^[42]对18例代谢综合征患者,采用双盲随机对照试验的方式,50%的患者接受来自男性瘦者的粪菌移植,另外50%则接受自己的粪菌作为对照,结果显示接受瘦者粪菌的代谢综合征患者,其空腹甘油三酯水平显著降低,而对照组无明显变化;此外,6 wk时外周和肝胰岛素敏感性在受者供体组明显提高,而对照组同样未见明显改变。以上这些结果表明,通过FMT人为操纵群落结构,可能对调节在肥胖个体中的能量平衡是有用的。此外,FMT还被尝试应用于肿瘤、帕金森氏病、多发性硬化、自闭症^[43]以及胰岛素抵抗和2型糖尿病的治疗^[44]。

5 FMT治疗的不良反应

虽然FMT在大量文献报道中,认为其治疗难辨艰难梭菌感染是较为安全有效的,且深受医生和患者的喜爱,但是,FMT能否安全、广泛应用于其他疾病,目前国际社会对此治疗方法存在质疑^[45]。

有少部分人会在移植操作完成后的2 wk内出现肠道不规则运动和肠胀气等非特异性症状^[12,13],Angelberger等^[46]报道,5例中、重度UC患者在接受各种抗炎治疗失败后,接受了FMT治疗,短时间内出现体温、C反应蛋白升高,出现更为严重的腹泻症状,甚至菌血症,宣布FMT治疗失败,原因可能有:(1)炎症性肠病与肠菌群紊乱的因果关系尚不清楚;(2)5例中重度顽固性UC患者已经过临床各种侵入性治疗,通过改善肠道菌群紊乱已难纠正病变过程;(3)两名捐助者粪菌的混合以及同时服用抗生素、质子泵抑制剂等多种治疗的干扰^[47]。

6 结论

目前对于FMT具体的作用机制尚不清楚,能否

通过DNA测序检测明确具体的功能菌群, 特异性的菌群移植, 可能会提高移植的安全性, 同时, FMT所构造的菌群间相互作用的微环境, 是否是治疗有效的关键? FMT能否会导致细菌的变异? 能否会引起继发性炎症性疾病, 甚至是肿瘤? 以及缺乏大样本的随机对照试验等多种问题, 还需更多的研究. FMT作为一种潜在有效地治疗途径, 特别是在肿瘤^[48]、肥胖、IBS、炎症性肠病^[49]、自身免疫性疾病等方面的新探索, 必将提高人类对肠道微生物的认识^[50], 为诊治疾病、维护健康保驾护航.

7 参考文献

- Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- Floch MH. Intestinal microecology in health and wellness. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 Suppl: S108-S110 [PMID: 21992947 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182309276]
- Si JM, Yu YC, Fan YJ, Chen SJ. Intestinal microecology and quality of life in irritable bowel syndrome patients. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 1802-1805 [PMID: 15188510]
- Khoruts A, Weingarden AR. Emergence of fecal microbiota transplantation as an approach to repair disrupted microbial gut ecology. *Immunol Lett* 2014 Aug 10. [Epub ahead of print] [PMID: 25106113 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.07.016]
- Di Bella S, Drapeau C, García-Almodóvar E, Petrosillo N. Fecal microbiota transplantation: the state of the art. *Infect Dis Rep* 2013; 5: e13 [PMID: 24470963 DOI: 10.4081/idr.2013.e13]
- Dai C, Jiang M, Sun MJ. Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Clostridium difficile Infection. *J Clin Gastroenterol* 2014 Jul 17. [Epub ahead of print] [PMID: 25036411]
- 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 1755-1756 [PMID: 23160295 DOI: 10.1038/ajg.2012.251]
- Cutolo LC, Kleppel NH, Freund HR, Holker J. Fecal feedings as a therapy in Staphylococcus enterocolitis. *N Y State J Med* 1959; 59: 3831-3833 [PMID: 13813452]
- 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]
- Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010; 51: 1820-1832 [PMID: 20432259 DOI: 10.1002/hep.23594]
- PLOS ONE Staff. Correction: Microbiota dynamics in patients treated with fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection. *PLoS One* 2014; 9: e104471 [DOI: 10.1371/journal.pone.0104471]
- Rohlke F, Stollman N. Fecal microbiota transplantation in relapsing Clostridium difficile infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 403-420 [PMID: 23152734 DOI: 10.1177/1756283X12453637]
- Agito MD, Atreja A, Rizk MK. Fecal microbiota transplantation for recurrent C difficile infection: ready for prime time? *Cleve Clin J Med* 2013; 80: 101-108 [PMID: 23376915]
- Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, Brill JV, Demarco DC, Franzos MA, Kelly C, Khoruts A, Louie T, Martinelli LP, Moore TA, Russell G, Surawicz C. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 1044-1049 [PMID: 21871249 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.014]
- Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 88-96 [PMID: 22183182 DOI: 10.1038/nrgastro.2011.244]
- Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, Everson GT, Lindsay KL, Lee WM, Bonkovsky HL, Dienstag JL, Ghany MG, Morishima C, Goodman ZD. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138-148 [PMID: 18848939 DOI: 10.1053/j.gastro.2008.09.014]
- Lo Vecchio A, Cohen MB. Fecal microbiota transplantation for Clostridium difficile infection: benefits and barriers. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 47-53 [PMID: 24275671 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000023]
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-899 [PMID: 20303878 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.025]
- Mole B. FDA gets to grips with faeces. *Nature* 2013; 498: 147-148 [PMID: 23765468 DOI: 10.1038/498147a]
- Brandt LJ, Borody TJ, Campbell J. Endoscopic fecal microbiota transplantation: "first-line" treatment for severe clostridium difficile infection? *J Clin Gastroenterol* 2011; 45: 655-657 [PMID: 21716124 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182257d4f]
- Borody TJ, Warren EF, Leis S, Surace R, Ashman O. Treatment of ulcerative colitis using fecal bacteriotherapy. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37: 42-47 [PMID: 12811208]
- Persky SE, Brandt LJ. Treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea by administration of donated stool directly through a colonoscope. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3283-3285 [PMID: 11095355]
- Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, Walker AW, Ciclitira PJ, Nicholls RJ, Clark SK, Hart AL. Review article: faecal transplantation therapy for gastrointestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 409-415 [PMID: 21682755 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.02365.x]
- van Nood E, Speelman P, Nieuwdorp M, Keller J. Fecal microbiota transplantation: facts and controversies. *Curr Opin Gastroenterol* 2014; 30: 34-39 [PMID: 24241245 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000024]
- Owens C, Broussard E, Surawicz C. Fecal microbiota transplantation and donor standardization. *Trends Microbiol* 2013; 21: 443-445 [PMID: 24012274 DOI: 10.1016/j.tim.2013.07.003]
- Kelly CR, de Leon L, Jasutkar N. Fecal microbiota transplantation for relapsing Clostridium difficile infection in 26 patients: methodology and results. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 145-149 [PMID: 22157239 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318234570b]

■名词解释

肠道难辨梭菌感染: 一种机会致病菌, 常因过度使用抗生素或机体免疫低下时, 肠道正常菌群生长受抑或破坏而引发的多重耐药、致死率较高的一种常见医院获得性感染, 欧美等西方国家较常见, 近年来我国报道的难辨梭菌感染率已明显增加。

■同行评价

文章立意新颖、思路创新, 经过详细的资料查询提供了充足的有意义的信息。研究符合伦理学要求, 凸显了肠道微生态与人体多系统、多器官常见病、多发病的相关性, 希望能为广大科研、医务工作者更为深入研究、治愈相关性疾病, 起到抛砖引玉的效果。

- 27 沈定树, 陈素云. 肠道微生物与定植抗力. 中国微生态学杂志 2012; 24: 1150-1152
- 28 Berg RD. The indigenous gastrointestinal microflora. *Trends Microbiol* 1996; 4: 430-435 [PMID: 8950812]
- 29 Sailhamer EA, Carson K, Chang Y, Zacharias N, Spaniolas K, Tabbara M, Alam HB, DeMoya MA, Velmahos GC. Fulminant *Clostridium difficile* colitis: patterns of care and predictors of mortality. *Arch Surg* 2009; 144: 433-439; discussion 439-440 [PMID: 19451485 DOI: 10.1001/archsurg.2009.51]
- 30 Pepin J. Improving the treatment of *Clostridium difficile*-associated disease: where should we start? *Clin Infect Dis* 2006; 43: 553-555 [PMID: 16886145]
- 31 Brandt LJ. Editorial commentary: fecal microbiota transplantation: patient and physician attitudes. *Clin Infect Dis* 2012; 55: 1659-1660 [PMID: 22990845 DOI: 10.1093/cid/cis812]
- 32 Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review 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]
- 33 Weingarden AR, Chen C, Bobr A, Yao D, Lu Y, Nelson VM, Sadowsky MJ, Khoruts A. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2014; 306: G310-G319 [PMID: 24284963 DOI: 10.1152/ajpgi.00282]
- 34 王静, 韩英, 王继恒. 炎症性肠病与肠道细菌研究进展. 世界华人消化杂志 2007; 15: 1406-1410
- 35 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]
- 36 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]
- 37 Kao D, Hotte N, Gillevet P, Madsen K. Fecal microbiota transplantation inducing remission in Crohn's colitis and the associated changes in fecal microbial profile. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 625-628 [PMID: 24667590 DOI: 10.1097/MCG.0000000000000131]
- 38 Zhang FM, Wang HG, Wang M, Cui BT, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 7213-7216 [PMID: 24222969 DOI: 10.3748/wjg.v19.i41.7213]
- 39 Konrad D, Wueest S. The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. *Physiology (Bethesda)* 2014; 29: 304-313 [PMID: 25180260]
- 40 曾波, 钟荣珍, 谭支良. 肠道微生物多样性与能量代谢调控及肥胖关系的研究进展. 中国微生态学杂志 2008; 20: 415-417
- 41 刘伟伟, 严敏, 周丽萍, 文钦, 丁维俊. 肥胖与肠道菌群的相关性. 生命的化学 2009; 29: 928-932
- 42 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]
- 43 de Vrieze J. Medical research. The promise of poop. *Science* 2013; 341: 954-957 [PMID: 23990540 DOI: 10.1126/science.341.6149.954]
- 44 Udayappan SD, Hartstra AV, Dallinga-Thie GM, Nieuwdorp M. Intestinal microbiota and faecal transplantation as treatment modality for insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Clin Exp Immunol* 2014; 177: 24-29 [PMID: 24528224 DOI: 10.1111/cei.12293]
- 45 Pamer EG. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 210-214 [PMID: 24399149 DOI: 10.1038/mi.2013.117]
- 46 Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, Lichtenberger C, Dejaco C, Papay P, Novacek G, Trauner M, Loy A, Berry D. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1620-1630 [PMID: 24060759 DOI: 10.1038/ajg.2013.257]
- 47 Rubin DT. Curbing our enthusiasm for fecal transplantation in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1631-1633 [PMID: 24091506 DOI: 10.1038/ajg.2013.279]
- 48 Pennisi E. Biomedicine. Cancer therapies use a little help from microbial friends. *Science* 2013; 342: 921 [PMID: 24264971 DOI: 10.1126/science.342.6161.921]
- 49 Singal AK, Fontana RJ. Meta-analysis: oral antiviral agents in adults with decompensated hepatitis B virus cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 35: 674-689 [PMID: 22257108 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2011.04990.x]
- 50 Aroniadis OC, Brandt LJ. Intestinal microbiota and the efficacy of fecal microbiota transplantation in gastrointestinal disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2014; 10: 230-237 [PMID: 24976806]

编辑 郭鹏 电编 闫晋利

