

粪便菌群移植在炎症性肠病中的应用进展

闫福媛, 琚坚, 高璠, 王晓青

■背景资料

如今肠道菌群及肠道菌群失调所引发的肠道内外疾病备受研究者关注, 而粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是针对肠道菌群所开展的靶向治疗方法。

闫福媛, 琚坚, 高璠, 王晓青, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科 云南省昆明市 650101

闫福媛, 主要从事消化系统疾病的研究。

作者贡献分布: 闫福媛负责查找文献并撰写文章; 高璠与王晓青负责查找文献; 琚坚负责审校。

通讯作者: 琚坚, 主任医师, 650101, 云南省昆明市五华区滇缅大道麻园1号, 昆明医科大学第二附属医院特需病房科。
jujianyn@163.com

电话: 0871-65351281

收稿日期: 2015-05-27 修回日期: 2015-06-15

接受日期: 2015-06-24 在线出版日期: 2015-07-28

Application of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease

Fu-Yuan Yan, Jian Ju, Fan Gao, Xiao-Qing Wang

Fu-Yuan Yan, Jian Ju, Fan Gao, Xiao-Qing Wang, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan Province, China

Correspondence to: Jian Ju, Chief Physician, Department of Gastroenterology for VIP, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, 1 Mayuan, Dianmian Avenue, Wuhua District, Kunming 650101, Yunnan Province, China. jujianyn@163.com

Received: 2015-05-27 Revised: 2015-06-15

Accepted: 2015-06-24 Published online: 2015-07-28

Abstract

Fecal microbiota transplantation (FMT) is the transplantation of the fecal microbiota from a healthy donor into the intestine of a patient via a special way, which can help regulate the intestinal flora and make the patient restore normal intestinal micro ecology system. FMT represents a novel treatment for intestinal flora imbalance caused by a variety of intestinal diseases, with the aim to restore the normal intestinal flora and improve the abnormal

intestinal inflammation, immune status, energy metabolism, and neurotransmitter activation. FMT is a selective, rather than primary, treatment for patients after failed conventional treatment. Currently, FMT has been reported to be used for treatment of more and more diseases; however, there has been no unified standard for this promising treatment. Greater efforts should be taken to standardize FMT. This article reviews the application of FMT in inflammatory bowel disease (IBD).

© 2015 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Gut microbiota; Ulcerative colitis; Crohn's disease

Yan FY, Ju J, Gao F, Wang XQ. Application of fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2015; 23(21): 3406-3412
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3406.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v23.i21.3406>

摘要

粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康供体粪便中的菌群, 通过特殊方式植入患者的肠道内, 从而调节患者的肠道菌群, 使患者恢复正常的肠道微生态系统, 为治疗因肠道菌群失调导致的各种肠道内外疾病提供一种新的治疗手段。FMT目的是重建正常肠道菌群, 并实现对肠道内异常的炎症反应、免疫状态、能量代谢、神经递质数量与活化等的调节。其是一种运用于常规治疗手段失败的肠道细菌相关性疾病的择性治疗而非初级治疗。目前报道使用FMT治疗疾病的种类越来越多, 但都属

■同行评议者

迟雁, 副教授, 北京大学第一医院

于起步阶段, 没有统一的标准, 相关问题有待进一步研究解决, 推进标准化FMT尚需更大努力。本文就近几年FMT在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)中的应用进展作一综述。

© 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 粪便菌群移植; 肠道菌群; 溃疡性结肠炎; 克罗恩病

核心提示: 粪便菌群移植起源于中国古代, 拥有1700多年的历史, 近年来在欧美等国家得到快速发展, 是一种用于常规治疗手段失败的与肠道菌群相关疾病的选择性治疗方案, 目前实施标准化粪便菌群移植的诸多问题需要一一解决。

闫福媛, 琚坚, 高璠, 王晓青. 粪便菌群移植在炎症性肠病中的应用进展. 世界华人消化杂志 2015; 23(21): 3406-3412
URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/23/3406.asp>
DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v23.i21.3406>

0 引言

粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康供体粪便中的菌群, 通过特殊方式植入患者的肠道内, 从而调节患者的肠道菌群, 使患者恢复正常的肠道微生态系统, 为治疗因肠道菌群失调导致的各种肠道内外疾病提供一种新的治疗手段^[1]。人体肠道的微生物在数量及种类上都相当丰富, 约含有100万亿多的微生物, 种类多达500-1000个^[2], 包括细菌、真菌、病毒、原虫、寄生虫等, 其中数量达99.9%的是细菌^[3]。肠道是一个被遗忘且我们又知之甚少的器官^[4]。肠道微生态在人体生理病理中起重要作用^[5,6], 微生态失衡与糖尿病、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)等多种肠内、肠外疾病相关。Rossen等^[7]研究表明, FMT应用于代谢综合征时能增加胰岛素的敏感性。

1 FMT的起源

FMT在我国的应用可以公追溯至公元1700年前, 传统医学中就有人用大便给人治病, 用处理后的人粪治疗腹泻、食物中毒等患者在东晋葛洪《肘后备急方》就有记载^[1], 而西方最早是1958年用于治疗伪模性肠炎的患者, 并

取得成功, 显而易见, 远远超过西方的报道^[1]。近年来, 抗生素普遍使用后耐药菌株的产生已成为一个不容忽视的问题, 特别是引发的耐药性艰难梭菌感染(resistance *Clostridium difficile* infection, RCDI)具有较高的病死率^[8]。起初FMT被用来治疗复发梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI), 并得到满意的效果^[9,10], 且FMT作为一种治疗CDI的方法在2013年美国已将他写入了临床指南^[11]。目前肠道微生态与肠道疾病的关系越来越多的被关注, 而肠道菌群失调尤其与IBD的发生关系密切, 且益生菌的使用有助于缓解IBD的症状, 但其作用效果有一定的局限性^[12]。基于FMT在CDI治疗中的良好效果^[13,14]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 IBD发病机制及肠道菌群改变与IBD的关系

IBD是一类病因复杂的, 异常免疫机制参与的肠道慢性炎症, 属于慢性病范畴, 有终身复发倾向, 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)、克罗恩病(Crohn's disease, CD)是其主要疾病类型。目前可能的发病机制可简单概括为: 环境因素作用于遗传易感者, 在肠道菌群的参与下, 启动了难以停止的、发作与缓解交替的肠道天然免疫及获得性免疫反应, 导致肠黏膜屏障损伤、溃疡经久不愈、炎性增生等病理改变^[15]。目前, 在IBD机制研究中有越来越多的证据表明, 肠道菌群的失衡占有重要地位^[16]。人类对肠道微生物的认识很少, 能够检测并明确的菌群更少, 主要包括厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门四大门类^[17,18]。近年来研究逐步发现, IBD患者肠道菌群构成发生变化、微生态环境多样性降低, 其中以厚壁菌门、拟杆菌门的变化明显^[19]。McLaughlin等^[20]采用基因测序法对16例UC患者和8例健康对照者的结肠组织标本进行分析, 从而发现UC患者结肠组织中变形菌门数量明显增多, 而拟杆菌门明显降低。还有研究^[21,22]显示, CD患者肠道黏膜组织中大肠杆菌数量远远超过正常对照组, 而柔嫩梭菌明显低于正常对照组。更有研究^[23]显示, 肠道真菌如白色念珠菌、棒曲霉菌数量的增多可能与炎症、CD病情活动度呈正比关系。病毒在IBD可能也起了一定作用, 文献^[24]报道, 艾

相关报道
张发明等对粪菌移植这一技术进行了全面的解析。

应用要点

本文学习和总结前人经验, 综述了FMT应用于炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的起源、目前的问题, 对该领域的研究有一定参考价值。

滋病患者肠道黏膜的破坏及肠道菌群移位的增加可能是因为受到艾滋病病毒及肠道病毒的破坏。肠道菌群还参与脑-肠轴的功能反应, 也从另一方面说明在IBD的发生中肠道菌群扮演重要角色^[25]。除了知道IBD患者肠道的有益菌定植能力下降, 肠道屏障功能减弱外, 细菌、真菌、病毒等都可以经过特定途径参与IBD的发生、发展, 但关键致病因素仍以细菌为主。IBD患者肠道炎症最严重的部位也是细菌定植数量最多的部位^[17]。肠道细菌失衡是肠道炎症发生的始动因素, 诸多无菌动物实验都证明了“无菌无炎症”的观点^[26]。总之, 肠道菌群失衡导致IBD发生的具体作用机制目前不十分清楚, 相信随着肠道微生态这一主流研究的不断推进, 特别是肠道菌群与IBD关系研究^[27]的深入, 必将明确两者的具体关系, 找出特异性高的菌群。基于对肠道菌群在IBD发病作用的认识, 及FMT在CDI治疗中获得的良好疗效, 近年来, 越来越多的文献报道FMT在IBD中的成功应用。

3 FMT在IBD的应用

FMT尤其有助于减轻IBD症状, 粪便中多种细菌在激活促炎Th细胞及抗炎调节性T细胞等方面都有重要作用, 一些有益菌分泌的代谢产物, 有助减少促炎细胞白介素(interleukin, IL)-2及IL-10的产生^[4]。IL-10在调节系统性免疫反应之间的信号通路及肠道上皮细胞促炎因子的释放中都有重要作用^[28]。

3.1 FMT在UC中的应用 UC患者比较明确的药物治疗包括氨基水杨酸类、激素、免疫抑制剂和新发展起来的生物制剂等^[29]。FMT是近年来新发展起来的治疗方法, 随着时间的推移, 不断积累了新的成果。1989年, 第1例FMT治疗UC患者后, 患者临床症状持续缓解及组织学检查得到改善^[30]。2003年, 6例重型、反复发作活动性UC患者实施FMT后, 患者的临床症状、结肠镜检查、组织学检查结果均得到一定逆转^[31]。2012年, 一项对62例UC患者的回顾性分析显示, 在接受FMT治疗的患者中有67.7%得到临床症状的完全缓解^[32]。Anderson等^[33]对FMT治疗IBD的Meta分析显示, 63%的UC患者临床症状可以缓解, 76%的患者可停用UC相关药物。2013年Kunde等^[34]的单中心研究纳入了10例7-20岁的轻中度UC的

儿童和青年人。将由实验室制备的来自健康成年人供体的粪便样本240 mL通过灌肠输入患者的肠道, 1次/d, 共5次, 1 wk内完成。结果显示33%的患者1 wk后获得临床缓解, 78%症状得到改善, 67%的患者在移植后1 mo仍有临床应答, 该研究表明FMT治疗UC患者时临床应答时间保持较长。Moayyedi等^[35]纳入70例UC患者实验表明FMT在诱导缓解活跃期UC患者的比例明显大于安慰剂组, 在不良反应方面两者没有区别, 粪便供体和移植时间可能影响结果。韦瑶等^[36]在FMT治疗UC 9例的临床分析中得出FMT能降低UC患者病情的活动度, 而这种活动度的变化是通过钙卫蛋白反应出来, 进一步指出FMT治疗轻-中度UC患者有效^[37]。虽然有大量文献报道FMT治疗UC患者有明显的治疗效果, 但是Matsuoka等^[38]研究表明目前使用FMT治疗UC的证据是有限的, 只有几个小案例系列报告, 仍有很多疑问, 需要更多的研究这个领域。

3.2 FMT在CD中应用 FMT应用于CD患者目前文献报道很少, Vermeire等^[39]对4例顽固性CD患者实施FMT治疗, 在移植后2、4 wk时检测发现, 患者肠道菌群与粪便供体的肠道菌群基本趋于一致, 患者的临床症状稍有改善, 然而移植后8 wk再次检测时患者的肠道菌群又恢复至未移植前的水平, 而且至8 wk时患者的临床症状仍然存在。以上看来, FMT用于CD患者时症状缓解不明显, 如有症状稍缓解, 维持时间也很短, 但也有可能是由于粪便供体自身的问题影响了实验的结果。但是, 最近又有报道^[40,41]称, 通过FMT改善肠道菌群可以明显缓解克罗恩肠炎的临床症状。关于FMT应用于CD患者是否有一定作用不十分清楚, 需要大量的前瞻性、随机对照研究来提供治疗的循证医学证据。

4 实施FMT相关问题

目前仅有很少的病例说明FMT对IBD治疗有效, 特别是在FMT治疗CD患者方面, 但要真正实施FMT整个过程会很繁琐, 如粪便菌液的制备、供体的筛查(家族、血清学)、纳入、排除标准及移植前的准备、受体的准备、移植途径、伦理学方面等的问题都是需要一一解决的问题, 且这些相关问题的标准争议较大, 目前没有相关指南或是共识给出

统一标准. 就FMT移植途径方面, 相关研究者也是各抒己见. 目前比较常见的移植途径有鼻胃管、鼻空肠管、胃镜、结肠镜和保留灌肠等^[42,43]. 经结肠镜途径是目前比较常用或首选考虑的途径^[44]. 但无论是上消化道途径还是下消化道途径均为侵入性方法, 操作时患者极度痛苦. 值得庆幸的是, 研究者们逐渐研发出更轻松、方便的方法来进行FMT, 如将粪便菌液制成药丸后通过口服冷冻粪便胶囊来替代繁琐的移植途径. 而“粪便银行”就在这样的需求下应运而生, “粪便银行”为保证治疗效果, 既需要粪便供体拥有健康的肠道菌群, 又需要保证粪便新鲜以维持细菌的活性, 美国首家粪便银行OpenBiome一直致力于收集检测粪便, 并为多家有需求的医院提供粪便样本. 2014年南京医科大学第二附属医院与天津大学精密仪器工程学院共同研发了一套智能化粪菌分离系统, 运用该系统分离后的菌液进行针对性移植, 明显提高疗效^[45], 相信随着时间和相关技术的进展, 可逐步实施标准化的FMT. 基于我国国民的道德标准、伦理规范, FMT在国内被研究者称为重口味研究, 接受这一治疗方法需要粪便供体、受体双方具有极强的心理承受能力, 所以要在双方充分知情同意后方可准备实施FMT. 有针对UC患者的调查研究显示, 在住过院的患者当中, 有54%的患者愿意接受FMT^[46]. 目前粪便供体的选择主要是从与患者关系密切的个体中选择, 如配偶、父母、子女和亲密朋友等, 因为这部分人群与患者具有相似的肠道微生态环境, 理论上可能产生较为满意的移植效果^[47-49]. Gough等^[50]也认为采用与患者关系亲密的亲属或朋友的粪便较不相关人群的粪便疗效更好, 并指出粪便供体性别差异对移植效果的影响甚微. 然而不相关的健康捐赠者也是潜在的供体, 因为从本质上讲, FMT的供体如果能产生抗炎净环境, 那么移植后就能明显减轻患者的症状^[14].

5 FMT不良反应

总体上看, FMT运用于CDI的疗效及安全性目前已得到证实, 且未见严重不良反应的发生, 可能会出现腹胀、腹痛、便秘等症状, 但很快就会消失, 其他少见的不良反应如消化

系出血、腹膜炎等多考虑与移植过程的操作有关, 如果规范操作或是口服粪便胶囊这种不良反应可能就不会发生. 然而FMT应用于IBD的相关不良反应报道较多, 部分患者在实施FMT后2 wk内会出现腹胀及肠道运动活跃等症状^[50-52]. Vermeire等^[39]对4例CD患者实施FMT, 其中3例出现了发热、腹部轻压痛等不适. De Leon等^[53]报道了1例长期缓解达20余年的老年男性UC患者, 在未接受UC的传统药物治疗时, 由于出现CDI感染而进行了FMT, 结果反而使UC患者病情从缓解期过渡到活动期, 提示UC合并CDI时是否选择实施FMT需谨慎考虑. Angelberger等^[54]对5例中-重度UC患者实施FMT, 结果2例出现症状加重. Kump等^[55]对6例UC活动期的患者通过结肠镜途径实施FMT, 结果表明患者症状缓解不明显, 但患者肠道菌群组成显著变化, 一些有利的优势菌群数量明显增加. 由于目前对于FMT应用于IBD患者的具体作用机制尚不清楚, 移植的安全性得不到保障. 总之, FMT是一项新的、未标准化的治疗方案, 对于他的不良反应、潜在的危险和长期的安全性, 我们知之甚少, 可能没有预想中那么安全, 未预料的不不良反应可能会发生.

6 结论

目前FMT治疗IBD的一系列相关问题还在初始阶段, 存在很多问题需要进行大规模、多中心的临床研究或者大样本观察研究, 来确认FMT对我国IBD患者的疗效及安全性, 以及适合我国IBD患者的菌液移植剂量、移植途径及疗程, 得出具有循证医学证据的结论, 为IBD患者开辟一条真正有效、安全、便捷的治疗道路, 实现患者的最佳治疗成本-效益比. Aroniadis等^[56]研究表明, FMT还可以用于其他肠道疾病, 如肠易激综合征, 慢性便秘及其他多种肠道外疾病. 我们相信随着研究的不断深入, 相应的问题终究会迎刃而解.

7 参考文献

- 1 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]
- 2 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID:

■名词解释

粪便银行: 专业致力于收集健康者的粪便, 经过特定仪器特殊处理后保存和冷冻新鲜粪便菌液或将粪便菌液制成胶囊, 为有需求实施FMT的医院提供菌液原料的机构.

同行评价

本文对FMT应用于IBD的起源、目前的现状、存在的问题进行了综述和展望, 分析较全面, 文献量大, 具有一定的临床意义。

- 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 3 Clemente JC, Ursell LK, Parfrey LW, Knight R. The impact of the gut microbiota on human health: an integrative view. *Cell* 2012; 148: 1258-1270 [PMID: 22424233 DOI: 10.1016/j.cell.2012.01.035]
- 4 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]
- 5 Floch MH. Intestinal microecology in health and wellness. *J Clin Gastroenterol* 2011; 45 Suppl: S108-S110 [PMID: 21992947 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182309276]
- 6 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]
- 7 Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, D'Haens GR, de Vos WM, Zoetendal EG, Ponsioen CY. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 5359-5371 [PMID: 25954111 DOI: 10.3748/wjg.v21.i17.5359]
- 8 Khoruts A, Weingarden AR. Emergence of fecal microbiota transplantation as an approach to repair disrupted microbial gut ecology. *Immunol Lett* 2014; 162: 77-81 [PMID: 25106113 DOI: 10.1016/j.imlet.2014.07.016]
- 9 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]
- 10 Dai C, Jiang M, Sun MJ. Fecal microbiota transplantation for treatment of Clostridium difficile infection. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 171-172 [PMID: 25036411]
- 11 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: 478-498; quiz 499 [PMID: 23439232 DOI: 10.1038/ajg.2013.4]
- 12 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]
- 13 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]
- 14 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]
- 15 葛均波, 徐永健. 内科学. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 385-390
- 16 Privalov MA, Sizenko AK. [Fecal microbiota transplantation in treatment of inflammatory bowel diseases]. *Lik Sprava* 2014; (11): 15-21 [PMID: 25528828]
- 17 Scaldaferri F, Gerardi V, Lopetuso LR, Del Zompo F, Mangiola F, Boškoski I, Bruno G, Petito V, Laterza L, Cammarota G, Gaetani E, Sgambato A, Gasbarrini A. Gut microbial flora, prebiotics, and probiotics in IBD: their current usage and utility. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 435268 [PMID: 23991417 DOI: 10.1155/2013/435268]
- 18 Seksik P. [Gut microbiota and IBD]. *Gastroenterol Clin Biol* 2010; 34 Suppl 1: S44-S51 [PMID: 20889004 DOI: 10.1016/S0399-8320(10)70020-8]
- 19 张迎娣, 张红杰. 肠道菌群在肠道稳态和炎症性肠病中的研究进展. *胃肠病学* 2015; 20: 184-187
- 20 McLaughlin SD, Walker AW, Churcher C, Clark SK, Tekkis PP, Johnson MW, Parkhill J, Ciclitira PJ, Dougan G, Nicholls RJ, Petrovska L. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. *Ann Surg* 2010; 252: 90-98 [PMID: 20562611]
- 21 Martinez-Medina M, Garcia-Gil LJ. Escherichia coli in chronic inflammatory bowel diseases: An update on adherent invasive Escherichia coli pathogenicity. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; 5: 213-227 [PMID: 25133024 DOI: 10.4291/wjgp.v5.i3.213]
- 22 Lopez-Siles M, Martinez-Medina M, Busquets D, Sabat-Mir M, Duncan SH, Flint HJ, Aldegue X, Garcia-Gil LJ. Mucosa-associated faecalibacterium prausnitzii and escherichia coli co-abundance can distinguish irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease phenotypes. *Int J Med Microbiol* 2014; 304: 464-475 [PMID: 24713205 DOI: 10.1016/j.ijmm.2014.02.009]
- 23 Li Q, Wang C, Tang C, He Q, Li N, Li J. Dysbiosis of gut fungal microbiota is associated with mucosal inflammation in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48: 513-523 [PMID: 24275714 DOI: 10.1186/s40168-015-0084-7]
- 24 Marchetti G, Tincati C, Silvestri G. Microbial translocation in the pathogenesis of HIV infection and AIDS. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 2-18 [PMID: 23297256 DOI: 10.1128/CMR.00050-12]
- 25 Chen X, D'Souza R, Hong ST. The role of gut microbiota in the gut-brain axis: current challenges and perspectives. *Protein Cell* 2013; 4: 403-414 [PMID: 23686721 DOI: 10.1007/s13238-013-3017-x]
- 26 Kobayashi T, Steinbach EC, Russo SM, Matsuoka K, Nochi T, Maharshak N, Borst LB, Hostager B, Garcia-Martinez JV, Rothman PB, Kashiwada M, Sheikh SZ, Murray PJ, Plevy SE. NFIL3-deficient mice develop microbiota-dependent, IL-12/23-driven spontaneous colitis. *J Immunol* 2014; 192: 1918-1927 [PMID: 24442434 DOI: 10.4049/jimmunol.1301819]
- 27 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
- 28 Rajan S, Vyas D, Clark AT, Woolsey CA, Clark JA, Hotchkiss RS, Buchman TG, Coopersmith CM. Intestine-specific overexpression of IL-10 improves survival in polymicrobial sepsis. *Shock* 2008; 29: 483-489 [PMID: 17998890 DOI: 10.1097/SHK.0b013e31815bbb26]
- 29 兰平, 何晓生. 溃疡性结肠炎规范化诊治. *中国实用外科杂志* 2013; 33: 541-543

- 30 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]
- 31 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 DOI: 10.1097/00004836-200307000-00012]
- 32 Hamilton MJ, Weingarden AR, Sadowsky MJ, Khoruts A. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 761-767 [PMID: 22290405 DOI: 10.1038/ajg.2011.482]
- 33 Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 503-516 [PMID: 22827693 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2012.05220]
- 34 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, Crumb T, Duba M, Conrad H, Cloney D, Kugathasan S. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 597-601 [PMID: 23542823 DOI: 10.1097/MPG.0b013e318292fa0d]
- 35 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, Libertucci J, Wolfe M, Onischi 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]
- 36 韦瑶, 龚剑峰, 朱维铭, 郭栋, 顾立立, 李宁. 粪便菌群移植治疗溃疡性结肠炎9例临床分析. *中国实用外科杂志* 2014; 34: 971-973
- 37 Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Fecal calprotectin and lactoferrin as predictors of relapse in patients with quiescent ulcerative colitis during maintenance therapy. *Int J Colorectal Dis* 2014; 29: 485-491 [PMID: 24343276 DOI: 10.1007/s00384-013-1817-3]
- 38 Matsuoka K, Mizuno S, Hayashi A, Hisamatsu T, Naganuma M, Kanai T. Fecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases. *Keio J Med* 2014; 63: 69-74 [PMID: 25500625 DOI: 10.2302/kjm.2014-0006-RE]
- 39 Vermeire S, Joossens M, Verbeke K. Pilot study on the safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142: S360 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)61356-0]
- 40 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]
- 41 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]
- 42 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]
- 43 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]
- 44 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]
- 45 Zhang F. Is fecal microbiota transplantation through themid-gut a rescue therapy for refractory IBD? *e-WGN* 2014; 19: 4-5
- 46 Kahn SA, Vachon A, Rodriguez D, Goepfing SR, Surma B, Marks J, Rubin DT. Patient perceptions of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1506-1513 [PMID: 23624888 DOI: 10.1097/MIB.0b013e318281f520]
- 47 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]
- 48 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc* 2013; 78: 240-249 [PMID: 23642791 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.1329]
- 49 Allen-Verge E, Reid G, Viner N, Gloor GB, Hota S, Kim P, Lee C, O'Doherty K, Vanner SJ, Weese JS, Petrof EO. A Canadian Working Group report on fecal microbial therapy: microbial ecosystems therapeutics. *Can J Gastroenterol* 2012; 26: 457-462 [PMID: 22803022]
- 50 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]
- 51 Pamer EG. Fecal microbiota transplantation: effectiveness, complexities, and lingering concerns. *Mucosal Immunol* 2014; 7: 210-214 [PMID: 24399149 DOI: 10.1038/mi.2013.117]
- 52 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 DOI: 10.3949/ccjm.80a.12110]
- 53 De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11: 1036-1038 [PMID: 23669309 DOI: 10.1016/j.cgh.2013.04.045]

- 54 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]
- 55 Kump PK, Gröchenig HP, Lackner S, Trajanoski S, Reicht G, Hoffmann KM, Deutschmann A, Wenzl HH, Petritsch W, Krejs GJ, Gorkiewicz G, Högenauer C. Alteration of intestinal dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 2155-2165 [PMID: 23899544 DOI: 10.1097/MIB.0b013e31829ea325]
- 56 Aroniadis OC, Brandt LJ. Fecal microbiota transplantation: past, present and future. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 79-84 [PMID: 23041678 DOI: 10.1097/MOG.0b013e32835a4b3e]

编辑: 韦元涛 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2015年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》2011 年开始不再收取审稿费

本刊讯 为了方便作者来稿, 保证稿件尽快公平、公正的处理, 《世界华人消化杂志》编辑部研究决定, 从2011年开始对所有来稿不再收取审稿费. 审稿周期及发表周期不变. (《世界华人消化杂志》编辑部)