

粪菌移植治疗炎症性肠病的现状

温红珠, 郝微微, 刘玉婷, 邵兰君

温红珠, 邵兰君, 上海中医药大学附属龙华医院消化科 上海市 200032

郝微微, 上海中医药研究院脾胃病研究所 上海市 200032

刘玉婷, 上海光华中西医结合医院 上海市 200052

温红珠, 住院医师, 主要从事中医药防治胃肠道疾病方向的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81403362
国家中医临床研究基地龙医团队基金资助项目, No. LYTD-09
龙华医院2016年度院级科研基金资助项目, No. 2016YR02

作者贡献分布: 本文综述由温红珠、刘玉婷及邵兰君完成; 郝微微负责审校。

通讯作者: 郝微微, 主任医师, 硕士生导师, 200032, 上海市徐汇区宛平南路725号, 上海中医药研究院脾胃病研究所。
hao2364@hotmail.com

收稿日期: 2016-02-02
修回日期: 2016-02-23
接受日期: 2016-02-29
在线出版日期: 2016-04-08

Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease

Hong-Zhu Wen, Wei-Wei Hao, Yu-Ting Liu, Lan-Jun Shao

Hong-Zhu Wen, Lan-Jun Shao, Department of Gastroenterology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Wei-Wei Hao, Digestive Disease Institute, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Yu-Ting Liu, Guanghua Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai 200052, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81403362; Long-yi Expert and Long-yi Team Fund, No. LYTD-09; Natural Science Foundation of Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, No. 2016YR02

Correspondence to: Wei-Wei Hao, Chief Physician, Digestive Disease Institute, Shanghai Institute of Traditional Chinese Medicine, 725 Wanping South Road, Xuhui District, Shanghai 200032, China. hao2364@hotmail.com

Received: 2016-02-02
Revised: 2016-02-23
Accepted: 2016-02-29
Published online: 2016-04-08

Abstract

Fecal microbiota transplantation (FMT) for treatment of inflammatory bowel disease (IBD), a common digestive disease, has attracted great interest in recent years, mainly because of the high prevalence and recurrence of IBD. IBD is difficult to treat, and standard therapy does not always induce remission. FMT is an alternative approach that can induce remission in some patients with active IBD. However, many unanswered questions on the clinical application of FMT in IBD remain. This review discusses the efficacy, adverse events, and optional route of administration of FMT in IBD.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Inflammatory bowel disease; Intestinal microbiota; Clinical application

Wen HZ, Hao WW, Liu YT, Shao LJ. Fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(10): 1545-1551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1545.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i10.1545>

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease,

■背景资料
粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)最早可追溯至1700多年前(公元4世纪)的东晋时期,我国医师葛洪即在《肘后方》中记载使用人粪治病“绞粪汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳”。近年来, FMT治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)获得研究者的关注,2015年两项RCT研究结果问世,为FMT治疗IBD提供了更客观可靠的数据。

■同行评议者
钟英强, 教授, 主任医师, 中山大学孙逸仙纪念医院消化内科

■ 创新盘点

FMT近年来引起关注, 对经标准治疗方案无法带来临床缓解的IBD显示出一定的疗效; 但现阶段FMT治疗IBD的临床应用和普及仍存在许多问题。本文就FMT治疗IBD的疗效、安全性和给药方案等进行综述, 并指出了现阶段FMT治疗IBD的临床应用和普及仍存在的问题。

IBD)是常见的难治性消化系统疾病之一, 其发病率和复发率逐年升高。IBD的治疗手段有限, 特别是针对标准治疗方案难治的IBD治疗面临诸多棘手的问题。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)近年来引起关注, 对经标准治疗方案无法带来临床缓解的IBD显示出一定的疗效; 但现阶段FMT治疗IBD的临床应用和普及仍存在许多问题。本文就FMT治疗IBD的疗效、安全性和给药方案等进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 粪菌移植; 炎症性肠病; 肠道微生态; 临床应用

核心提示: 本文系统回顾了粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)的适应证、FMT制备方法、FMT给药方案、疗效、安全性、供菌者选择、影响FMT的因素及FMT治疗IBD的可能机制8个方面, 展示本研究领域的研究现状。

温红珠, 郝微微, 刘玉婷, 邵兰君. 粪菌移植治疗炎症性肠病的现状. 世界华人消化杂志 2016; 24(10): 1545-1551 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/1545.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i10.1545>

0 引言

肠道菌群是指在人体肠道中存在的、与人体共生的复杂微生物, 主要参与维持肠道微生态稳定、机体代谢和免疫功能^[1,2]。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将经处理的来自于健康人(供菌者)的、含有肠道菌群的粪便提取物, 通过灌肠或经口给药的方法、移植到患者肠道内, 通过重建患者肠道菌群治疗疾病的一种方法。FMT历史悠久, 最早可追溯至1700多年前(公元4世纪)的东晋时期, 我国医师葛洪即在《肘后方》中记载使用人粪治病“绞粪汁, 饮数合至一二升, 谓之黄龙汤, 陈久者佳”。FMT适用于患有与肠道菌群紊乱相关的疾病的人群^[3], 如艰难梭状芽孢杆菌感染(clostridium difficile infection, CDI), 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)以及肥胖等; 2013年, FMT治疗被列入美国治疗CDI的临床指南。

IBD是一组病因尚不十分清楚的慢性非

特异性肠道炎症性疾病, 包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD); 其病因和发病机制目前尚不明确, 已知肠道微生态失衡参与了IBD的发病过程; 正常情况下, 人体肠道菌群与宿主处于相互依赖、相互制约的微生态平衡; 而发生IBD时, 机体的肠道微生态平衡被破坏, 菌群结构发生异常改变^[4,5]。主要表现为拟杆菌门和厚壁菌门细菌数量显著减少, 而变形菌门和放线菌门细菌数量增加^[6,7]。因为IBD的肠道微生态紊乱主要表现为菌群多样性的改变, 而非特定菌种的改变, 所以从理论上而言, 使用从健康人粪便提取的含有大量活性菌的物质治疗, 改变IBD患者菌群多样性, 促进其恢复肠道稳态, 从而治疗疾病是切实可行的。而实际上, 早在1988年, 澳大利亚消化病中心即使用FMT治疗UC, 获得了长达23年的临床无症状和组织学缓解^[8]。次年, Bennet等^[9]在《柳叶刀》上首次发表了使用FMT成功治疗1例难治性的UC的病例报告。2003年, Borody等^[10]报道了FMT治疗UC获得临床、内镜及组织学缓解的病例报告。随后FMT治疗IBD开始获得研究者的关注, 尤其是近5年, 迎来了研究热潮^[11-19]; 2015年2项RCT研究^[20,21]结果问世, 为FMT治疗IBD提供了更客观可靠的数据。本文就FMT治疗IBD的适应证、FMT制备方法、FMT给药方案、疗效、安全性、供菌者选择、影响FMT的因素及FMT治疗IBD的可能机制8个方面作综述如下。

1 适应证

IBD属于难治性疾病, 目前用于IBD治疗的药物主要包括氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂(如硫唑嘌呤)和肿瘤坏死因子拮抗剂(如英夫利昔单抗), 但这些药物并不能为患者带来满意疗效, 许多患者在治疗期间仍处于疾病活动期^[22]; 这部分患者, 不论其疾病严重程度为轻度、中度还是重度, 不论是儿童或老年患者, 均可以尝试使用FMT治疗^[20,21]。Moayyedi等^[20]发现病程≤1年的患者接受FMT的有效率更高(3/4, 75%), 但因为样本量太小, 结果的可靠性有待进一步的研究验证。

2 FMT制备方法

FMT可通过滤纸或无菌纱布逐层过滤获取粪菌液, 可以采用制备后即用于或冰冻保存后融解

使用. 而在新鲜和冰冻样本的疗效比较上, 根据FMT治疗CDI的经验, 两种样本间无差异^[23,24]; 但Moayyedi等^[20]的研究发现冰冻后的粪菌液治疗疗效有增加的趋势, 但作者也注意到这些冰冻样品均来自同一供菌者, 所以尚需要更多的客观数据进一步明确两者疗效是否有差异.

3 FMT给药方案

FMT的给药方案包括上消化道(如鼻胃管、鼻空肠管)和下消化道(如灌肠、结肠镜下给药)给药2种, FMT治疗CDI的经验提示下消化道给药更有效^[25]. UC以直肠及远端结肠受累为主, 故采用FMT治疗建议使用灌肠或结肠镜下给药方法^[20,21]; CD好发于回肠末端和右半结肠, 可累及小肠, 故理论上使用上消化道给药似乎应该更有效, 但目前尚无RCT研究数据. FMT给药频率目前尚无定论, 以多次治疗为主(间断或连续给药), 也有采用单次给药的^[17]; 最新开展的RCT研究均采用多次给药, 如Moayyedi等^[20]的研究采用保留灌肠给药, 1次/wk, 连续治疗6 wk; Rossen等^[21]的研究采用经鼻十二指肠管给药, 每3 wk给药1次, 治疗2次.

4 疗效

近年来涌现了大量FMT治疗IBD的小样本量研究, 2014年, Sha等^[26]对这些研究进行了系统评价, 得出FMT治疗成人IBD的成功率77.8%(80例UC, 1例CD, 3例UC/CD), 儿童患者成功率高达100%(3例UC)的结论. 但需要注意的是, 该系统评价的有效性指标以临床症状缓解为主, 未涉及内镜及组织学检查结果, 因此其结论客观性欠佳; 需进一步的RCT研究印证. 随后, Colman等^[27]再次开展了一项系统评价/Meta分析, 纳入了一项RCT研究^[28]的中期结果, 结果提示FMT治疗IBD的总临床缓解率为45%; 但是, 将病例报告研究剔除后, 总缓解率降至36.2%, CD患者缓解率为60.5%, UC患者为22.0%.

2015年, 两项RCT研究结果在*Gastroenterology*发表, 为FMT治疗IBD提供了更客观的数据. Moayyedi等^[20]的RCT研究表明FMT治疗疗效显著优于安慰剂治疗. 研究纳入75例经治后Mayo评分仍 ≥ 4 分的活动期成人UC患者, 予FMT或饮用水1次/wk保留灌肠治疗6 wk, 治疗期间所有患者均维持其原治疗方案不变. 第

7周时, 采用意向性治疗分析, FMT治疗组有24%(9/38)患者获得临床缓解(定义为Mayo评分 ≤ 2 分, 乙状结肠镜评分 = 0分); 而安慰剂组仅有5%(2/37)患者获得缓解, 差异有统计学意义($P = 0.03$). 而且, 获得临床缓解的9例FMT治疗患者中, 7例患者的直肠、乙状结肠和降结肠活检提示无炎症病变, 其余2例患者仅在直肠遗留轻度炎症. 1年随访时8/9例患者仍维持缓解, 其中4例患者可停药. Rossen等^[21]的RCT研究表明FMT治疗的疗效有优于安慰剂治疗的趋势. 研究纳入了50例经治后、轻中度活动期(4分 \leq SCCAI评分 ≤ 11 分)UC患者, 将其随机分至供菌者粪便或自体粪便移植组, 采用鼻十二指肠给药的方法, 入组研究时给药1次, 3 wk后重复给药1次. 第12周时, 采用意向性治疗分析, FMT治疗组有30.4%(7/23)患者获得临床缓解(定义为SCCAI评分 ≤ 2 分, Mayo内镜评分下降 ≥ 1 分); 而安慰剂组亦有20.0%(5/25)患者获得缓解; 组间差异无统计学意义($P = 0.51$). 而采用符合方案集进行统计分析时, 则FMT治疗组有41.2%(7/17)患者获得临床缓解; 安慰剂组有25.0%(5/20)患者获得缓解; 组间差异亦无统计学意义($P = 0.29$).

在FMT治疗后菌群改变上, 上述2项RCT研究均表明FMT治疗后, 患者肠道菌群多样性与基线相比显著增加, 经治后患者的菌群结构向供菌者的菌群结构靠近. Angelberger等^[18]的研究发现FMT治疗后, 具有抗炎和/或产生短链脂肪酸作用的普拉梭菌、*Rosebura faecis*、卵形拟杆菌等在患者体内成功定植是治疗成功的标志; Kump等^[17]的研究发现FMT治疗后, 患者的变形菌门细菌减少, 而拟杆菌门细菌增多; 但Libertucci等^[29]的研究则发现FMT治疗有效患者的产丁酸盐的瘤胃球菌属、*Blautia*和毛螺菌科细菌增加有关.

值得注意的是, 所有临床试验中FMT的角色均为辅助治疗, 即患者在维持原治疗方案的情况下加用FMT治疗. 而单独使用FMT治疗IBD的疗效如何呢? 目前尚无法确定, 但是, Angelberger等^[18]的研究中1例UC患者在FMT治疗期间未合并使用其他药物, 该患者经治(FMT经鼻空肠管给药+灌肠连续治疗3 d)后未获得临床缓解(Mayo总分 ≤ 2 分, 且无单个分项评分均 > 1 分). Suskind等^[30]的开放性研究中1例CD患者单独使用FMT治疗(FMT经胃管给

■名词解释

粪菌移植(FMT): 是指将经处理的来自于健康人(供菌者)的、含有肠道菌群的粪便提取物, 通过灌肠或经口给药的方法、移植到患者肠道内, 通过重建患者肠道菌群治疗疾病的一种方法.

同行评价

本文比较客观地描述了FMT治疗IBD的疗效、安全性、供菌者选择和影响FMT的因素等, 对目前的FMT研究有一定的作用。

药单次给药), 未获得临床缓解(PCDAI评分<10分)。未来的临床研究应纳入单独的FMT治疗IBD组, 以明确是否可单独使用FMT治疗IBD。

5 安全性

FMT相关不良事件主要分短期和长期2种, 目前有关FMT治疗IBD的安全性数据有限, 长期安全性数据更少。短期不良事件主要包括FMT给药方法相关(如鼻饲管操作、结肠镜操作和麻醉等)的不良事件, 粪菌液移植相关的不良反应2种。FMT治疗后患者可能出现发热、寒战以及一些消化系症状, 如腹胀、肠鸣音增加、排气多、呕吐、大便次数增加、腹部触痛等; 还有UC患者在FMT治疗后出现疾病加重, 但最新的两项RCT均未发现此类事件。长期安全性主要指的是接受FMT治疗者可能经FMT传染某些病原物, 或因为肠道菌群的变化罹患某些疾病, 如肥胖、糖尿病、动脉粥样硬化、结肠癌、非酒精性脂肪性肝病和自闭症等已经证实与肠道微生态改变相关的慢性病。Ridaura等^[31]报道予小鼠肥胖者的肠道菌群移植, 可诱导小鼠发生肥胖; 而将瘦者的粪菌移植至患有代谢综合征的肥胖患者, 后者的胰岛素敏感性增加^[32]。因此, 使用FMT治疗IBD的长期安全性应引起我们的重视, 未来应开展更长期的随访研究跟踪观察。

6 供菌者的选择

供菌者首先必须是健康人, 既可选择患者的亲友, 也可选择和患者无关的健康供菌者; 同时考虑到人类肠道菌群受到遗传、生活环境、饮食习惯和抗生素使用等因素的影响, 存在个体差异和地域差别; 因此, 理论上选择患者亲属可能对FMT治疗具有更积极的影响^[33], 而几乎半数研究也采用患者的一级亲属作为供菌者, 但最新的两项RCT研究均采用的是健康供菌者的菌群给药。

不论采用患者健康的配偶、亲友还是健康志愿者作为供菌者, FMT治疗前都应对供菌者进行严格筛选, 这些筛选标准主要源自临床研究, 主要包含以下几个排除标准: (1)近3-6 mo内使用过抗生素或其他可能影响肠道菌群稳态的药物, 如益生菌、益生元等; (2)患有IBD、肠易激综合征、慢性便秘或慢性腹泻, 或有其他消化系症状; (3)患有胃肠道肿瘤

或胃肠道息肉; (4)患有恶性肿瘤; (5)患有免疫系统疾病或自身免疫性疾病; (6)患者糖尿病或代谢综合征等代谢性疾病; (7)患者精神系统疾病; (8)正在使用免疫抑制剂或化疗药物; (9)既往有肝炎、结核等传染病史; (10)毒品或精麻药物使用者; (11)近期有疫区旅游者; (12)有不正当的性生活; (13)过度肥胖者; (14)患有特异性反应性疾病, 如哮喘、湿疹和胃肠道嗜酸性粒细胞相关疾病等^[34]。无上述排除标准的供菌者还需提供粪便进行虫卵、寄生虫、细菌筛查, 如沙门杆菌、志贺菌、霍乱弧菌等; 提供血液进行全血细胞计数、ESR、CRP、HIV、HAV、HBV、HCV、梅毒、结核、EB病毒、巨细胞病毒等筛查。此外, 供菌者在供菌期间一旦使用抗生素, 需至少停止供菌3-6 mo。

7 影响FMT的因素

影响FMT治疗成功与否的因素众多, 而目前可以明确的与FMT有关因素主要包括以下3方面: (1)供菌者, 毛螺菌科和瘤胃球菌属细菌富集的供菌者FMT治疗效果更佳^[20]; (2)疗程, ≤1年, 病程短的肠道菌群更易改变, 更易获得临床缓解^[20]。目前尚不能肯定治疗与粪菌新鲜/冰冻-解冻, IBD的炎症部位, 患者是否吸烟, 患者的联合用药(氨基水杨酸、糖皮质激素、抗TNF治疗)有关。

此外, 联合使用免疫抑制剂的UC患者接受FMT治疗的疗效有增加的趋势, 但无统计学意义^[20]; 而Suskind等^[30]的研究发现, 治疗前菌群结构与供菌者的菌群相似度最高的CD患者, 其接受FMT治疗的疗效低, 提示患者的菌群结构与供菌者的菌群结构相似度对FMT治疗有效性有影响, 但因为其样本量太小, 尚不能得到有力结论, 需要进一步的研究证实。

8 FMT治疗IBD的可能机制

正常情况下, 人体肠道菌群与宿主间存在着相互依赖、相互制约的微生态平衡; 而发生IBD时, 机体的肠道微生态平衡被破坏, 菌群多样性降低; 加上拟杆菌属和芽孢杆菌属细菌可缓解动物结肠炎的发现, 为FMT治疗IBD提供了理论依据^[6,35-37]。因此, 理论上采用健康供菌者的粪菌液治疗可以重建IBD患者受损的肠道微生物群落, 恢复失衡的肠道微生物功能。IBD患者的肠道菌群结构改变主要表现为拟杆菌

门和厚壁菌门细菌数量减少, 变形菌门和放线菌门细菌数量增加; 但在具体菌属或菌种改变上, 目前的研究尚没有统一的结论; 而FMT治疗后患者肠道菌群发生了何种变化目前亦无定论^[6,7,38-46], 随着宏基因组学的广泛应用, 未来有希望能明确IBD的肠道菌群的菌属甚或菌种改变, 进而阐明FMT治疗后患者的肠道菌属菌种改变特征。

近年来, 科学家们针对肠道菌群参与IBD的机制开展了大量研究, 但肠道菌群如何参与IBD的神秘面纱至今仍未被完全揭开。目前主要认为肠道菌群结构的改变可能通过影响宿主的免疫应答, 诱导IBD的发生发展^[47-49]; 而有关FMT治疗IBD的潜在作用机制目前研究甚少, Tian等^[50]的研究发现FMT治疗UC可能与菌群改变及免疫应答均有关, 未来需要更多的研究进一步阐明。

9 结论

IBD属于难治性疾病, 目前的标准治疗方案不能为患者带来满意的治疗效果, FMT为IBD患者带来了一种治疗选择。虽然系统评价结果表明其有效性及安全性均尚不明确, 但其纳入的研究多为病例报告, RCT研究少, 所以其结果的客观性及可靠性尚待进一步的Meta分析验证。虽然最新开展的两项RCT研究表明FMT治疗活动期UC患者的临床有效率仅为24%-30%, 但我们应注意到, 这些研究纳入的均是标准治疗方案不能为其带来临床缓解的、平均病程 ≥ 7 年的患者, 而75%病程 ≤ 1 年的患者可自FMT治疗中获益; 其次, 很多因素可能影响到研究结果, 如患者的IBD病程、供菌者的选择、FMT给药途径及频率、合并用药等。所以, 目前尚不能否定FMT作为IBD治疗的手段之一, 而且可以肯定的一点是: 改变肠道菌群可使IBD患者获益。对于目前标准治疗不能带来缓解的IBD患者, 可尝试使用FMT治疗, 但应充分告知患者治疗可能带来的风险, 签署知情同意书, 治疗前应认真筛查供菌者, 测定供菌者及患者的菌群结构, 详细记录粪菌液的制备方法, 治疗时记录患者的所有症状体征监测治疗安全性, 长期随访患者以监测治疗的长期安全性。未来的临床试验设计时应加入FMT治疗初治的、短疗程的、缓解期IBD患者人群; 应开展更长期的随访以明确FMT治疗的长期安

全性; 应进一步研究FMT起效的作用机制等。现尚无单独应用FMT治疗IBD的临床研究资料, 未来的研究应涉及这方面以明确是否可单独使用FMT治疗IBD。目前FMT采用全粪移植, 未来应对其进一步细化提炼, 希望能获得特定的有效菌或其代谢产物进行治疗。随着DNA测序和代谢组学技术的快速发展, 以及大数据及复杂多维数据的生物计算机技术的进步, 未来将可能为疾病量身定制特定粪菌治疗, 实现精准治疗的目标。

10 参考文献

- 1 Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, Peterson DA, Gordon JI. Host-bacterial mutualism in the human intestine. *Science* 2005; 307: 1915-1920 [PMID: 15790844 DOI: 10.1126/science.1104816]
- 2 Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell* 2006; 124: 837-848 [PMID: 16497592 DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017]
- 3 Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, Laine L, Rubin D, Atreja A, Moore T, Wu G. Update on Fecal Microbiota Transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook. *Gastroenterology* 2015; 149: 223-237 [PMID: 25982290 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.008]
- 4 Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014; 146: 1489-1499 [PMID: 24560869 DOI: 10.1053/j.gastro.2014.02.009]
- 5 Manichanh C, Borruel N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9: 599-608 [PMID: 22907164 DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152]
- 6 Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13780-13785 [PMID: 17699621 DOI: 10.1073/pnas.0706625104]
- 7 Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, Lakhdari O, Bermúdez-Humarán LG, Gratadoux JJ, Blugeon S, Bridonneau C, Furet JP, Corthier G, Grangette C, Vasquez N, Pochart P, Trugnan G, Thomas G, Blottière HM, Doré J, Marteau P, Seksik P, Langella P. *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-16736 [PMID: 18936492 DOI: 10.1073/pnas.0804812105]
- 8 Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: current status and future directions. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 653-655 [PMID: 22017691 DOI: 10.1586/egh.11.71]
- 9 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]
- 10 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]
- 11 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]
- 12 Damman C, Brittnacher M, Hayden H, Radey M, Hager K, Miller S, Zisman TL. Su1403 Single colonoscopically administered fecal microbiota transplant for ulcerative colitis-a pilot study to determine therapeutic benefit and graft stability. *Gastroenterology* 2014; 146: S-460 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)61646-2]
- 13 Vaughn BP, Gevers D, Ting A, Korzenik JR, Robson SC, Moss AC. Mo1228 Fecal microbiota transplantation induces early improvement in symptoms in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2014; 146: S-591-S-592 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)62143-0]
- 14 Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 27-29 [PMID: 25162366 DOI: 10.1097/MPG.0000000000000544]
- 15 Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, Hildebrand F, Machiels K, Van den Broeck K, Van Assche G, J. Rutgeerts P, Raes J. Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease. *Gastroenterology* 2012; 142: S-360 [DOI: 10.1016/S0016-5085(12)61356-0]
- 16 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]
- 17 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]
- 18 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]
- 19 Landy J, Al-Hassi HO, Mann ER, et al. A prospective controlled pilot study of fecal microbiota transplantation for chronic refractory pouchitis. *Gut* 2013; 62 Suppl 1: 162 [DOI: 10.1136/gutjnl-2013-304907.367]
- 20 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]
- 21 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]
- 22 Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, Kane SV, Sandborn WJ, Ullman TA, Moayyedi P. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 Suppl 1: S2-S25; quiz S26 [PMID: 21472012 DOI: 10.1038/ajg.2011.58]
- 23 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]
- 24 Youngster I, Russell GH, Pindar C, Ziv-Baran T, Sauk J, Hohmann EL. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *Clostridium difficile* infection. *JAMA* 2014; 312: 1772-1778 [PMID: 25322359 DOI: 10.1001/jama.2014.13875]
- 25 Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, Hunt RH. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 500-508 [PMID: 23511459 DOI: 10.1038/ajg.2013.59]
- 26 Sha S, Liang J, Chen M, Xu B, Liang C, Wei N, Wu K. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 1003-1032 [PMID: 24641570 DOI: 10.1111/apt.12699]
- 27 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2014; 8: 1569-1581 [PMID: 25223604 DOI: 10.1016/j.crohns.2014.08.006]
- 28 Moayyedi P, Surette M, Wolfe M, Taraschi R, Kim P, Libertucci J, Armstrong D, Marshall JK, Reinisch W, Le CH. 929c A randomized, placebo controlled trial of fecal microbiota therapy in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: S-159 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60567-9]
- 29 Libertucci J, Whelan FJ, Moayyedi P, Lee CH, Wolfe M, Onishi C, Marshall JK, Armstrong D, Surette M. Tu2033 Investigating the microbiome pre and post fecal microbiota therapy from active ulcerative colitis patients in a randomized placebo controlled trial. *Gastroenterology* 2014; 146: S-902 [DOI: 10.1016/S0016-5085(14)63280-7]
- 30 Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, Singh N, Damman CJ, Hager KR, Nielson H, Miller SI. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 556-563 [PMID: 25647155 DOI: 10.1097/MIB.0000000000000307]
- 31 Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B,

- Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JL. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341: 1241214 [PMID: 24009397 DOI: 10.1126/science.1241214]
- 32 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]
- 33 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]
- 34 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: 10.1016/j.jmb.2013.06.004]
- 35 Matsuoka K, Kanai T. The gut microbiota and inflammatory bowel disease. *Semin Immunopathol* 2015; 37: 47-55 [PMID: 25420450 DOI: 10.1007/s00281-014-0454-4]
- 36 Dalal SR, Chang EB. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* 2014; 124: 4190-4196 [PMID: 25083986 DOI: 10.1172/JCI72330]
- 37 Damman CJ, Miller SI, Surawicz CM, Zisman TL. The microbiome and inflammatory bowel disease: is there a therapeutic role for fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1452-1459 [PMID: 23034604 DOI: 10.1038/ajg.2012.93]
- 38 Andoh A, Sakata S, Koizumi Y, Mitsuyama K, Fujiyama Y, Benno Y. Terminal restriction fragment length polymorphism analysis of the diversity of fecal microbiota in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 955-962 [PMID: 17455205 DOI: 10.1002/ibd.20151]
- 39 张静, 韩英, 王继恒, 王志红. UC和其他肠道疾病肠道菌丛结构的ERIC-PCR指纹图谱分析. *胃肠病学和肝病杂志* 2007; 16: 430-433
- 40 Hartley MG, Hudson MJ, Swarbrick ET, Hill MJ, Gent AE, Hellier MD, Grace RH. The rectal mucosa-associated microflora in patients with ulcerative colitis. *J Med Microbiol* 1992; 36: 96-103 [PMID: 1740790 DOI: 10.1099/00222615-36-2-96]
- 41 Kleessen B, Kroesen AJ, Buhr HJ, Blaut M. Mucosal and invading bacteria in patients with inflammatory bowel disease compared with controls. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1034-1041 [PMID: 12374228 DOI: 10.1080/003655202320378220]
- 42 Dotan I, Rachmilewitz D. Probiotics in inflammatory bowel disease: possible mechanisms of action. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 426-430 [PMID: 15930982]
- 43 Rowan F, Docherty NG, Murphy M, Murphy B, Calvin Coffey J, O'Connell PR. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2010; 53: 1530-1536 [PMID: 20940602 DOI: 10.1007/DCR.0b013e3181f1e620]
- 44 Mukhopadhyay I, Thomson JM, Hansen R, Berry SH, El-Omar EM, Hold GL. Detection of *Campylobacter concisus* and other *Campylobacter* species in colonic biopsies from adults with ulcerative colitis. *PLoS One* 2011; 6: e21490 [PMID: 21738679 DOI: 10.1371/journal.pone.0021490]
- 45 Pilarczyk-Zurek M, Chmielarczyk A, Gosiewski T, Tomusiak A, Adamski P, Zwolinska-Wcislo M, Mach T, Heczko PB, Strus M. Possible role of *Escherichia coli* in propagation and perpetuation of chronic inflammation in ulcerative colitis. *BMC Gastroenterol* 2013; 13: 61 [PMID: 23566070 DOI: 10.1186/1471-230X-13-61]
- 46 Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T, Morita K, Ogawa M, Sato N. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 79-83 [PMID: 12477765]
- 47 Garrett WS, Gordon JL, Glimcher LH. Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell* 2010; 140: 859-870 [PMID: 20303876 DOI: 10.1016/j.cell.2010.01.023]
- 48 Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 159-169 [PMID: 20182457 DOI: 10.1038/nri2710]
- 49 Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 735-744 [PMID: 20865020 DOI: 10.1038/nri2850]
- 50 Tian Z, Liu J, Liao M, Li W, Zou J, Han X, Kuang M, Shen W, Li H. Beneficial Effects of Fecal Microbiota Transplantation on Ulcerative Colitis in Mice. *Dig Dis Sci* 2016 Feb 5. [Epub ahead of print] [PMID: 26846120 DOI: 10.1007/s10620-016-4060-2]

编辑: 于明茜 电编: 闫晋利





Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

