

粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅, 新乡医学院第一附属医院消化科 河南省卫辉市 453100

朱艳丽, 副主任医师, 主要从事肠道菌群紊乱相关疾病及消化系统肿瘤的研究。

作者贡献分布: 本文课题设计由朱艳丽、秦咏梅及郭晓鹤共同完成; 数据分析与论文写作主要由朱艳丽完成; 操作过程由朱艳丽、郭晓鹤及张兰芳共同完成; 仪器提供与文章指导由秦咏梅完成。

通讯作者: 朱艳丽, 副主任医师, 453100, 河南省卫辉市健康路88号, 新乡医学院第一附属医院消化科。

zhuyanlizhuyanli@163.com

电话: 0373-4404706

收稿日期: 2017-02-11

修回日期: 2017-03-19

接受日期: 2017-04-05

在线出版日期: 2017-05-18

A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis

Yan-Li Zhu, Xiao-He Guo, Lan-Fang Zhang, Yong-Mei Qin

Yan-Li Zhu, Xiao-He Guo, Lan-Fang Zhang, Yong-Mei Qin, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Weihui 453100, He'nan Province, China

Correspondence to: Yan-Li Zhu, Associate Chief Physician, Department of Digestive Diseases, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, 88 Jiankang Road, Weihui 453100, He'nan Province, China. zhuyanlizhuyanli@163.com

Received: 2017-02-11

Revised: 2017-03-19

Accepted: 2017-04-05

Published online: 2017-05-18

Abstract

Fecal microbiota transplantation (FMT) is

a treatment developed in recent years, and its standard indication is *Clostridium difficile* infection. The in-depth research of gut bacteria and the finding that gut bacteria have a great effect on human health have resulted in the expansion of the recommended indications for FMT. One of important recommended indications for FMT is ulcerative colitis. Here we report a case of fecal microbiota transplantation in a female patient with refractory ulcerative colitis who had a poor response to conventional treatment. During the 4 mo follow-up, all of her symptoms disappeared and intestinal mucosal inflammation was in remission as revealed by colonoscopy, without obvious adverse reaction.

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Fecal microbiota transplantation; Gut bacteria; Ulcerative colitis

Zhu YL, Guo XH, Zhang LF, Qin YM. A case of fecal microbiota transplantation for treatment of ulcerative colitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2017; 25(14): 1321-1326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1321.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v25.i14.1321>

摘要

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是近几年发展起来的一个治疗措施,其标准适应证是难辨梭状芽孢杆菌感染,随着对肠道菌群的研究,发现肠道菌群对人体的影响很大, FMT的推荐适应证也不断增多,其中重要的一个适应证就是溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)。新乡医学院第一附属医院消化内科二病区1例难治性UC患者,在

背景资料

人体内肠道菌群数量惊人,超过人体细胞总数。大量研究表明,其不仅对于消化系统本身影响巨大,对人体免疫、代谢、神经系统、情绪、心理及肿瘤的发生都有关系。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可增加肠道细菌丰度,优化肠道菌群谱,从而多方面影响机体。

同行评议者

江学良, 教授, 主任医师, 中国人民解放军济南军区总医院消化科; 梅武轩, 教授, 湖北科技学院临床医学院

■ 研发前沿

肠道菌群约1000余种, 人类认识的不足1/3, 其对免疫、神经系统、肿瘤等的影响已成为国内外研究热点, 在国际顶级杂志频频发表相关研究。此例为河南省首例FMT, 必将推动河南省学者对肠道菌群的研究。

常规治疗效果不佳的情况下, 于2016-09采用了FMT治疗1次, 随访4 mo其症状完全缓解, 复查肠镜肠黏膜炎症缓解, 无明显不良反应。

© The Author(s) 2017. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

关键词: 粪菌移植; 肠道菌群; 溃疡性结肠炎

核心提要: 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者常伴有肠道菌群的改变, 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)可优化其肠道菌群, 利于病情缓解。本例难治性UC患者仅进行了一次FMT, 却取得了很好的疗效, 症状完全缓解, 肠镜下见到黏膜愈合, 仅遗留瘢痕和假息肉形成。

朱艳丽, 郭晓鹤, 张兰芳, 秦咏梅. 粪菌移植治疗溃疡性结肠炎1例. 世界华人消化杂志 2017; 25(14): 1321-1326 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v25/i14/1321.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v25.i14.1321>

0 引言

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗于2013年写入美国临床医学指南, 用于复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的治疗。此后关于FMT及肠道菌群的研究突飞猛进。有关FMT治疗炎症性肠病、肠易激综合征、便秘等的研究取得了一定的效果。新乡医学院第一附属医院消化内科于2016-09在河南省率先开展了此项治疗, 取得了一定的疗效, 报道如下。

1 病例报告

患者, 女, 53岁。主诉: 间断腹痛伴黏液脓血便10年余, 加重1 mo余。患者先后应用美沙拉嗪(进口), 糖皮质激素, 硫唑嘌呤, 沙利度胺等, 效果差, 仍每日便血4-5次。实验室检查: 血常规: 白细胞 $4.7 \times 10^9/L$, 红细胞 $3.74 \times 10^{12}/L$, 血红蛋白100 g/L, 血小板 $237 \times 10^9/L$; 血沉48 mm/h; C-反应蛋白3.31 mg/L; 血白蛋白35.0 g/L; 术前4项阴性。2016-09-19结肠镜示: 末端回肠、阑尾内口未见异常。升结肠近肝曲见大片状黏膜糜烂、黏膜下出血, 血管纹理消失, 长约5 cm, 活检2块送病理, 周边肝曲黏膜见白色瘢痕形成; 脾曲结肠见白色瘢痕。距肛缘约22 cm乙状结肠、直肠黏膜弥漫性糜烂, 溃疡, 粗糙, 部分红褐色血栓形成, 血管纹理不清, 于直肠活检4块

送病理。肛门口见痔, 余所见各大肠黏膜光滑, 未见明显异常。肠镜诊断: (1) 溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)(慢性持续型、活动期、直肠乙状结肠并肝曲结肠、重度); (2) 痔(图1)。

于2016-09-24实行经胃镜中消化道FMT: 患者头高脚低位, 术前应用奥美拉唑及胃复安, 进镜观察: 食管: 上段见散在白色块状分泌物附着, 余食管黏膜基本光滑, 血管纹理清晰。贲门: 齿状线清晰, 黏膜光滑。胃底: 黏膜光滑, 黏液湖清。胃体、胃角未见异常, 胃窦黏膜充血水肿。幽门及十二指肠球部未见明显异常, 降部黏膜绒毛浑浊发白。经活检孔道注入新鲜粪菌悬液约100 mL后退镜, 球部及胃腔未见菌液反流。胃镜诊断: (1) 真菌性食管炎? (2) 慢性浅表性胃炎; (3) 内镜下FMT; (4) 十二指肠绒毛浑浊(图2)。

供体: 女, 23岁, 在校大学生, 与受体无任何关系, 近3 mo无任何疾病及抗生素应用史; 体检: 血常规, 大便常规, 大便培养, 血沉, C-反应蛋白, 肝功能, 肾功能, 输血前8项均正常。

粪菌制备方法: 为粗滤离心富集法, 取患者新鲜粪便约100 g于豆浆机中, 加生理盐水500 mL, 搅拌混匀数次, 混合液经无菌纱布及滤网过滤, 弃去杂质, 取过滤后的液体分装试管, 置离心机中以2000 r/min的速度离心3 min后, 弃去上清, 取沉淀加生理盐水, 混匀后再次离心, 同法共离心3次后加与沉淀等量的生理盐水, 混匀后用50 mL注射器抽吸, 封闭, 即为制备好的粪菌悬液。

FMT术后情况: 术后无明显不良反应, 患者于术后4 d出院, 出院时脓血便有所减轻; 院外随访: 于术后12 d便血基本消失, 于术后18 d因大便干、排大便不顺, 自行服用泻药后出现剧烈腹痛和腹泻, 未再便血, 在当地对症治疗缓解。术后1 mo随访未再出现便血。术后3 mo随访患者在中医院服用中药治疗, 无明显不适。术后4 mo余来新乡医学院第一附属医院复查, 无任何不适症状, 大便正常。2017-02-14复查肠镜, 肠黏膜炎症缓解, 遗留瘢痕改变及假息肉形成。肠镜报告: 肠道清洁可, 循腔进镜至回盲部及末端回肠, 退镜观察, 末端回肠、阑尾内口未见异常。升结肠近肝曲及肝曲见大片状瘢痕改变, 血管纹理稍模糊。距肛缘约15 cm以下直肠黏膜多发瘢痕形成及多发丘状、半球状息肉隆起, 血管纹理模糊, 余结肠黏膜光滑, 未见明显异

■ 相关报道

2016-12, *Nature Reviews Cardiology* 杂志发表了题为“Role of gut microbiota in atherosclerosis”的文章, 研究动脉粥样硬化中肠道菌群的角色, 探讨了菌群影响动脉硬化的机制, 提出了菌群影响动脉硬化的3条途径。

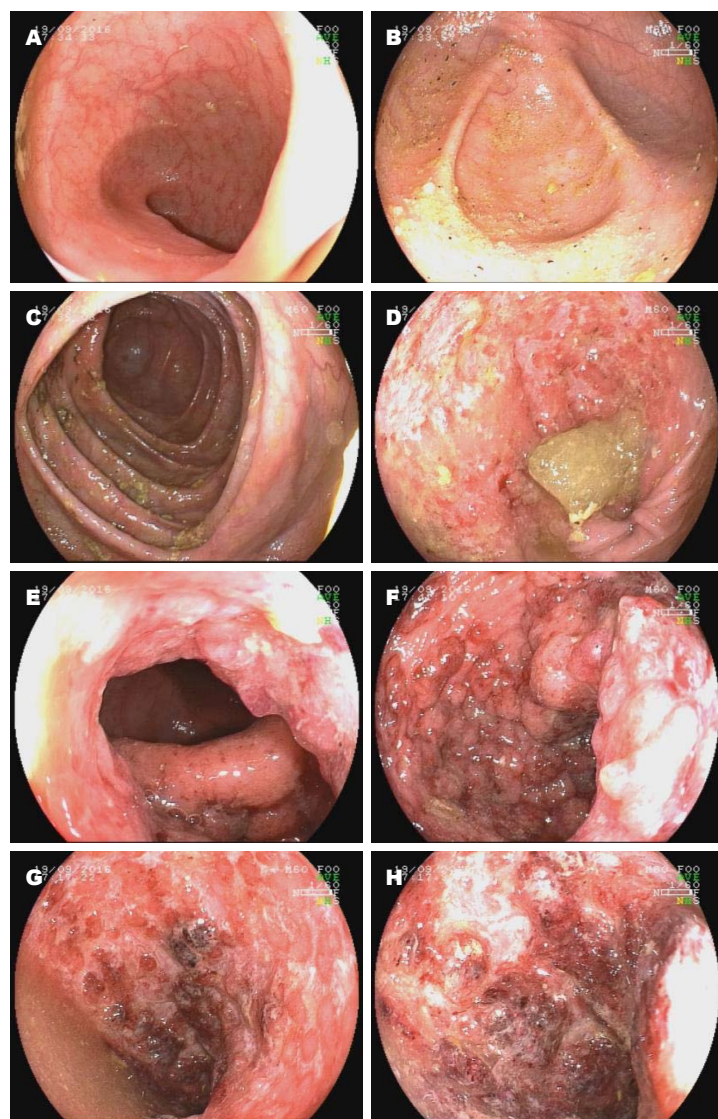


图1 粪菌移植治疗前肠镜下图像。A: 末端回肠; B: 盲肠; C: 升结肠; D: 肝曲; E: 乙状结肠; F: 直肠; G: 直肠; H: 直肠。

常。诊断: UC缓解期并假息肉形成(图3)。

2 讨论

随着生物医学科学的发展, 肠道菌群的重要作用越来越多地被人们所认识, 目前我们已知人体肠道菌群的细菌个数约100万亿个, 是成年人细胞总数的10倍, 重量1.0-1.5 kg, 其宏基因组是人类基因的100倍, 种类约1000种^[1], 人类现在只能鉴别其中约1/3的菌群种类, 能够培养出来的更是少之又少。所以肠道菌群已被称为尚未被认识的人体第八大器官。而与肠道菌群失调相关的疾病也是多种多样。近4年来, 治疗肠道菌群失调的一种新疗法-FMT, 在国内外开展得越来越多, 如雨后春笋般, 将相关肠病的治疗推向一个新台阶。所谓FMT, 他是指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者肠道内,

重建新的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗。2012-10以来, 南京张发明团队^[2]开展标准化FMT并建立了标准化粪菌库, 为将标准化FMT推向医学主流做出了巨大的贡献。FMT最主要的适应证依然是CDI, 其于2013年被列入美国临床医学指南^[3], 推荐用于第3次复发CDI的治疗。其后, 一系列应用FMT治疗的临床研究被注册和开展, 其研究对象除CDI外, 还包括炎症性肠病、便秘、肠易激综合征、代谢性疾病、肠道感染性疾病、肝性脑病、肝脏移植、HIV感染和血液系统疾病等。

2014年, Sha等^[4]对来自12篇共111例炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者的结果进行系统分析, 结果表明FMT对IBD患者临床有效率达78.4%, 其中对成人UC的有效率接近90%; 同年, Colman等^[5]对119例接受FMT

创新盘点

2014年Rubin等对119例接受FMT治疗的炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者疗效进行分析, 表明FMT对IBD的临床缓解率为45%, 其中溃疡性结肠炎的临床缓解率为22%, 克罗恩病的临床缓解率为60.5%。作者的研究首例效果好, 以后还要继续观察。

应用要点

本例良好的疗效为FMT在炎症性肠病患者中的应用提高了信心, 炎症性肠病属于常见病, 部分患者病情严重, 常规治疗疗效差, FMT不失为一种挽救治疗, 造福更多的患者。同时其价格低廉, 无明显不良反应。

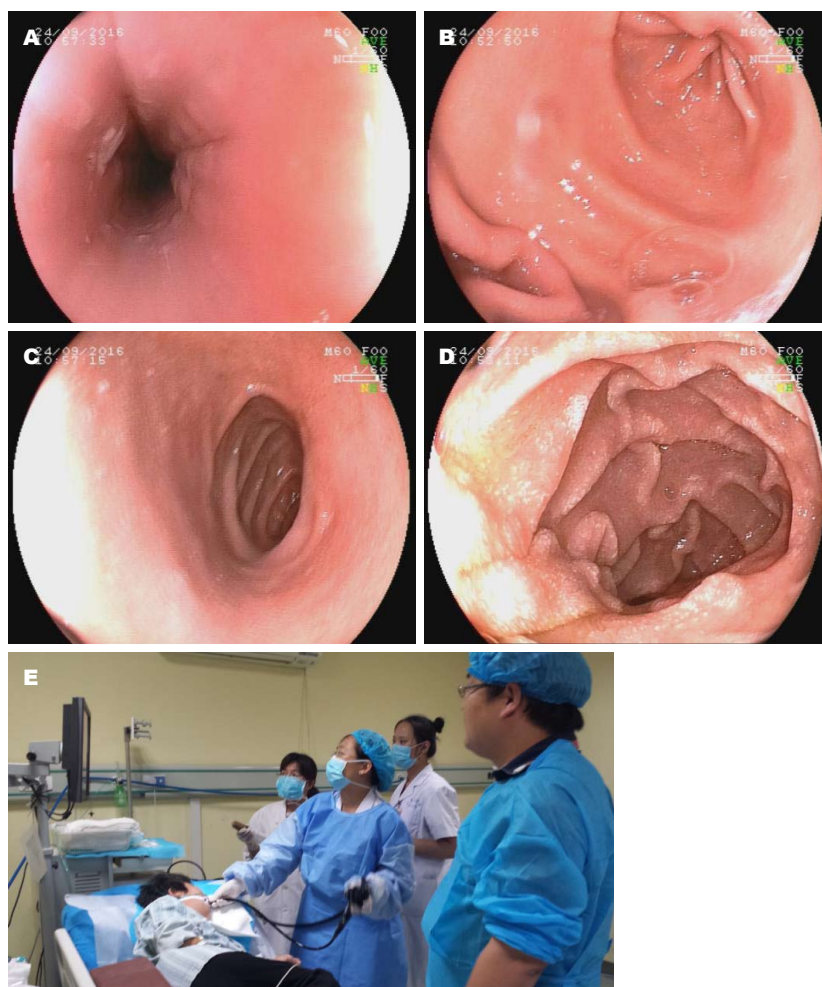


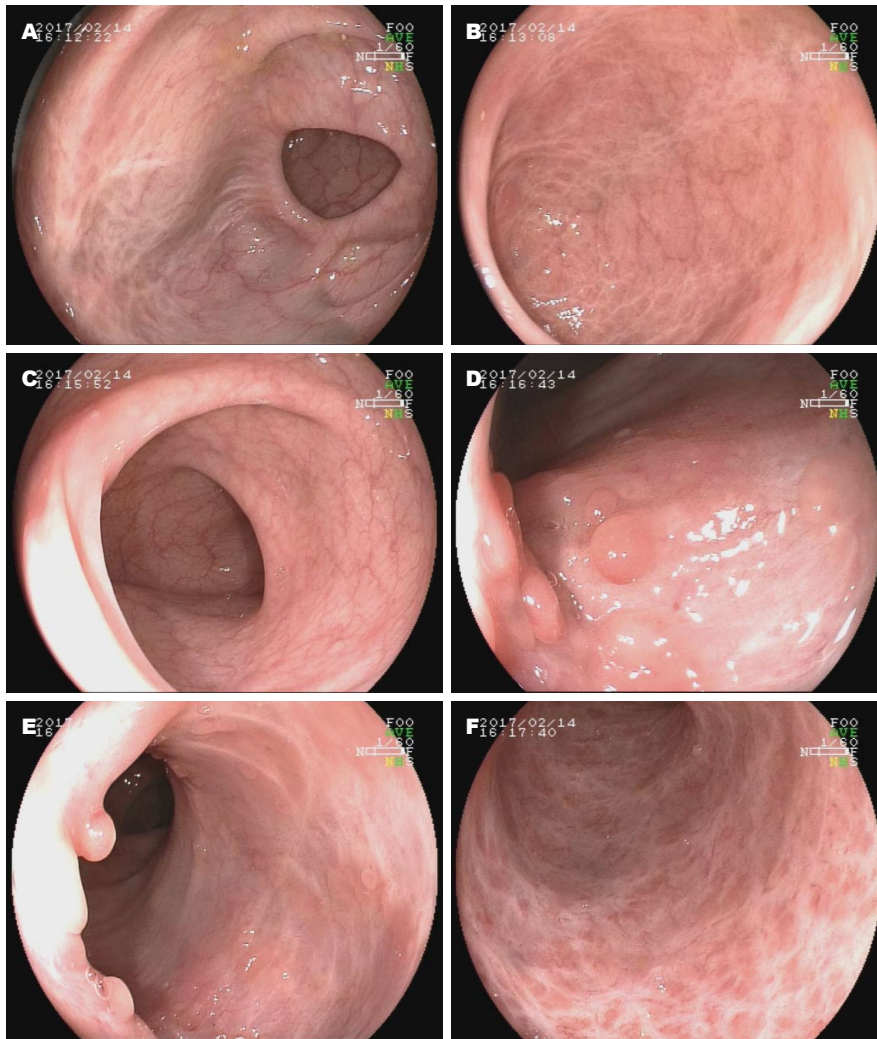
图 2 经中消化道粪菌移植操作及胃镜下图像。A: 食管上段; B: 胃窦; C: 十二指肠球部; D: 十二指肠降部; E: 经中消化道粪菌移植操作中。

治疗的IBD患者疗效进行分析, 表明FMT对IBD的临床缓解率为45%, 其中UC的临床缓解率为22%, 克罗恩病(Crohn's disease, CD)的临床缓解率为60.5%。张发明团队发表的用FMT治疗30例难治性CD, 1 mo的有效率为86.7%, 缓解率为76.7%, 还报道FMT对CD相关的营养不良、腹痛、皮肤病、性功能减退有治疗作用^[6]。

FMT主要操作流程包括供体选择、粪菌制备、粪菌输入等环节。供体筛选: 目前主要采用排除标准, 通过对供体病史、用药史、血液、粪便等指标进行筛查, 排除导致肠道菌群紊乱的因素和传染性疾病等的可能, 最大可能地排除不合格供体^[7,8]。粪菌制备方法分为“粗滤法”、“粗滤加离心富集法”和“微滤加离心富集法”。本例中我们制备的方法即粗滤加离心富集法。FMT的安全性是目前开展FMT最主要的考虑因素。除了因粪菌的输入途径而可能导致患者出现恶心、呕吐、反流和吸入

等并发症, 某些患者在FMT后可能会出现短暂的胃肠道症状^[9]。目前, 尽管在易发生感染的免疫状态受损的患者中, 也尚未有与FMT相关的严重不良事件发生, 但FMT的安全性还需要在临床研究中进一步验证。

我们本次FMT治疗难治性UC 1例, 粪菌制备的方法采用的是粗滤加离心富集法, 尽管粪菌的量偏少, 取得的效果却是非常好, 但对于大部分患者而言应该疗效与粪菌量有正比关系。考虑以后尽量增加供体粪便量或多次治疗以提高疗效。另患者FMT术后2 mo在服用中药, 其相信中药, 我们不便阻止, 但患者FMT之前也服用中药却无效, 所以我们考虑还是FMT的疗效, 其可能诱导缓解或改变了患者对治疗的敏感性。本例的不足之处, 未对患者治疗前后的菌群谱的改变及供体的菌群谱进行科学的分析, 也是科研条件所限, 以后应该跟相关科研部门合作以了解肠道菌群谱的改变。



■名词解释

粪菌移植(FMT): 指将健康人粪便中的功能菌群, 移植到患者肠道内, 重建患者新的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗; 难治性溃疡性结肠炎: 指足量常规药物, 包括美沙拉嗪, 糖皮质激素, 免疫抑制剂等治疗效果不好的溃疡性结肠炎。

图 3 粪菌移植治疗后 4 mo余复查肠镜下图像. A: 升结肠; B: 肝曲结肠; C: 乙状结肠; D: 直肠; E: 直肠; F: 直肠。

肠道菌群是机体离不开的一个特殊器官, 其在调节机体免疫、调控炎症、参与物质代谢等方面发挥重要作用^[10,11]。FMT本质是重建肠道菌群, 通过对异常免疫、炎症反应、神经递质数量与活性、血管活性物质数量与活性、能量代谢等的调节而治疗疾病。其在2013年被列入美国临床医学指南以后才成为正规疗法而受到广泛关注, 之前基本属于“偏方”。迄今, 除治疗CDI外, FMT治疗UC、CD、肠易激综合征、便秘、代谢综合征等疾病的结果已展示出了美好前景^[12,13]。其对肿瘤、化疗、对神经系统的影响也在不断研究中。随着对关键菌群研究的深入, 可望实验室培养目标细菌, 再通过配方形成组合菌群(称之为“配方菌群治疗”), 用来代替“标准化FMT”^[14]。

3 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 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流. 中华消化内镜杂志 2014; 31: 61-63
- 3 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]
- 4 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.

■同行评价

本文报道了1例FMT治疗炎症性肠病, 取得一定效果, 有一定的价值。

- 5 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]
- 6 Cui B, Feng Q, Wang H, Wang M, Peng Z, Li P, Huang G, Liu Z, Wu P, Fan Z, Ji G, Wang X, Wu K, Fan D, Zhang F. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 51-58 [PMID: 25168749 DOI: 10.1111/jgh.12727]
- 7 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]
- 8 Kump PK, Krause R, Allerberger F, Högenauer C. Faecal microbiota transplantation--the Austrian approach. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20: 1106-1111 [PMID: 25274251 DOI: 10.1111/1469-0691.12801]
- 9 Khan MA, Sofi AA, Ahmad U, Alaradi O, Khan AR, Hammad T, Pratt J, Sodeman T, Sodeman W, Kamal S, Nawras A. Efficacy and safety of, and patient satisfaction with, colonoscopic-administered fecal microbiota transplantation in relapsing and refractory community- and hospital-acquired *Clostridium difficile* infection. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014; 28: 434-438 [PMID: 25014180]
- 10 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]
- 11 Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 313-323 [PMID: 19343057 DOI: 10.1038/nri2515]
- 12 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]
- 13 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]
- 14 de Vos WM. Fame and future of faecal transplantations--developing next-generation therapies with synthetic microbiomes. *Microb Biotechnol* 2013; 6: 316-325 [PMID: 23574632 DOI: 10.1111/1751-7915.12047]

编辑: 闫晋利 电编: 李瑞芳



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2017 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

•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)



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
7901 Stoneridge Drive, Suite 501, 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

