

# 肠微生物移植军队应急救援技术方案

彭丽华, 孙刚, 闫婧爽, 张嫣, 潘飞, 王子恺, 张修礼, 杨云生\*

解放军总医院第一医学中心消化内科, 北京 100853

[中图分类号] R574.6 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.2023.03.0245

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 彭丽华, 孙刚, 闫婧爽, 等. 肠微生物移植军队应急救援技术方案[J]. 解放军医学杂志, 2023, 48(3): 245-248.

[收稿日期] 2022-11-14 [录用日期] 2022-11-17 [上线日期] 2023-01-06

**[摘要]** 肠微生物移植(FMT)是将健康供体的肠道微生物制品移植到受体消化道内, 调节受体组织器官功能及其消化道微生态, 治疗与肠道微生态失衡相关的功能障碍或疾病的方法。FMT军队应急救援技术方案旨在为军队医疗机构快捷提供符合严格质控标准的FMT移植物和移植技术支持, 为军人难治性肠道感染及其他符合FMT治疗适应证的疾病提供应急救援保障。本文主要阐述FMT军队应急救援技术方案的目的、适用范围、技术流程、组成及分工。

**[关键词]** 肠微生物移植; 应急救援; 军事医学

## Military medical rescue program of fecal microbiota transplantation

Peng Li-Hua, Sun Gang, Yan Jing-Shuang, Zhang Yan, Pan Fei, Wang Zi-Kai, Zhang Xiu-Li, Yang Yun-Sheng\*

Department of Gastroenterology, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

\*Corresponding author, E-mail: sunnyddc@plagh.org

This work was supported by the Key Project of Transformation Medicine of Chinese PLA General Hospital (ZH19001), and the Military Key Discipline Construction Projects of Chinese PLA Medical School for the 13th Five-Year Plan

**[Abstract]** Fecal microbiota transplantation (FMT) is becoming a new approach for dysbiosis conditions. It means that fecal microbiota from healthy donors could be transplanted into the recipient's digestive tract, to modulate their tissue and organ function and intestinal microecology, thus gaining a therapeutic effects for dysbiosis disorders. The FMT rescue program aims to provide standard FMT technology and products to military institutions for treating antibiotic-associated diarrhea like clostridium difficile infection (CDI) and other dysbiosis conditions with the FMT indication. The program contents include the purpose, the application scope, the process and technology for rescue use, the composition and responsibility of institutions, etc.

**[Key words]** fecal microbiota transplantation; emergency rescue; military medicine

由于军事作业任务特殊、条件复杂、环境多样, 加之官兵驻地分散, 现场及周边医疗卫勤保障条件及能力受限, 肠道感染性疾病, 以及其他危重症引起的肠道菌群紊乱已成为军事医学领域的难点及热点问题<sup>[1]</sup>。肠微生物移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康供体的肠道微生物制品移植到受体消化道内, 调节受体及其消化道微生态, 以达到功能调控及防治疾病的目的<sup>[2]</sup>。FMT可用于多种肠道微生态失衡相关疾病的治疗, 尤其对于危重症治疗中常见的艰难梭菌感染(clostridium difficile infection, CDI)具有优于常规治疗的疗效<sup>[3]</sup>, 对其他肠微生态失衡相关的免疫、精神神经、代谢性疾病等也有特殊的治疗前景<sup>[4-5]</sup>。然而, FMT移植物制备条件及方法要求高, 目前尚属新技术范畴, 短时间内难以在基层医疗机构普及与推广, 因此需要建立供军事作业人员应急使用的规范救援流程及技术保障, 为军队伤病员提供及时、安全、有效的FMT治疗。

## 1 FMT应急救援的目的及适用范围

开展FMT应急救援的目的是为无法开展FMT治疗的军队医疗机构快捷提供符合严格质控标准的FMT

[基金项目] 解放军总医院转化医学重点项目(ZH19001); 解放军医学院“十三五”军队重点学科建设项目

[作者简介] 彭丽华, 医学博士, 主任医师, 主要从事肠道微生态及功能性胃肠病的基础与临床研究

[通信作者] 杨云生, E-mail: sunnyddc@plagh.org

移植物及移植技术支持,保障全军难治性肠道感染及符合FMT治疗适应证患者的救治。

FMT应急救援的适用范围包括:(1)在军队各医疗机构就诊的复发性或难治性CDI患者;(2)无法明确病原菌的难治性抗菌药物相关性腹泻、伪膜性肠炎、多重耐药菌感染的肠炎患者;(3)经专科医师评估有FMT治疗或临床研究指征,需实施FMT应急救援的患者。

## 2 FMT应急救援工作的管理机构、人员组成及分工

FMT应急救援涉及救援申请的受理、供体筛选及肠微生态移植物的制备、移植物配送、患者病情评估及移植方案制定等多个环节,需要专门的管理机构及规范的质量控制,保证FMT应急救援工作流程的有效性、可追溯性及安全性。

FMT应急救援工作的管理机构组成、责任及分工如下:FMT应急救援工作由解放军总医院第一医学中心卫勤部作为业务指导及管理部门,军队伤病员管理科负责协调会诊、转诊的联络工作。消化内科医学部微生物亚专科负责FMT具体实施,亚专科主任兼任应急救援工作负责人。亚专科设应急救援值班员1名,由微生物实验室技师担任,负责FMT申请受理,协调医疗团队会诊,跟踪移植物配送流程;医疗负责人1名,由亚专科副主任医师以上人员轮流担任,负责对FMT申请的病情评估、会诊,确定合适的供体,启动肠微生态移植物制备,制定移植方案,在FMT围治疗期负责患者的随访及FMT方案调整等;质控员1名,由微生物亚专科主治医师担任,负责供体质控、移植物制备质控与溯源、FMT移植后疗效及安全性的长期随访等工作。

## 3 FMT应急救援工作流程

**3.1 FMT的适应证及禁忌证** FMT的适应证目前主要包括CDI、无法明确病原菌的难治性抗菌药物相关性腹泻、伪膜性肠炎、多重耐药菌感染肠炎,以及经专科医师会诊评估有FMT治疗或临床研究指征的其他疾病。

FMT的禁忌证包括:(1)严重的先天或获得性免疫缺陷病;(2)合并严重的心、脑、肝、肾等重要脏器衰竭或功能障碍;(3)严重精神、心理疾病无法配合FMT治疗者;(4)需要长期使用免疫抑制剂或近1个月内接受过免疫抑制剂治疗的高风险人群;(5)合并活动性消化道大出血、明确的肠腔狭窄、明确的肠痿、中毒性巨结肠者;(6)妊娠或哺乳期女性,或6个月内计划受孕者;(7)其他潜在风险不适合FMT操作及治疗者;(8)未签署知情同意书者。

**3.2 应急救援申请** 全军各医疗机构均可按照现有的医疗体系,向解放军总医院第一医学中心军队伤病员管理科提出会诊、转诊申请。军队伤病员管理科接到申请后对接FMT应急救援值班员,启动FMT应急救援会诊流程。

**3.3 应急救援受理** FMT应急救援值班员接到会诊申请后,通知FMT医疗负责人,由医疗负责人对申请方患者病情进行评估、确定适应证,确定是否转诊至我院治疗或提供肠微生态移植物在当地治疗。在已筛选合格的长期供体中确定适合申请方患者的供体,并根据患者病情制定个体化移植治疗方案,包括移植时间、途径、剂量、频次、疗效及安全性评估等。

**3.4 肠微生态移植物制备** 肠微生态移植物以新鲜制剂为最佳选择<sup>[6]</sup>。采集确定供体的肠微生态新鲜样本,在生物安全二级实验室进行肠微生态移植物制备<sup>[7]</sup>。供体粪便及制备后的移植物分别留取样本保存于-80℃冰箱冻存以备溯源。移植物标注捐赠者代号、剂量、制备日期、保质期、保存条件、制备人员、主治医师等信息<sup>[8]</sup>。

**3.5 肠微生态移植物的运输** 移植物需要短途运输(8h内)时,可在制备完成后置入转运箱,其内放置医用冰袋保持相对低温;由专人转运至接收医疗机构,转运途中避免菌液瓶倾倒、倾洒。

移植物需要长途运输(8h以上)时,以干冰为保温介质,开箱时确保箱内干冰还存在。移植物储存瓶从实验室冻存至送达使用医疗机构时,必须处于密封状态,整个过程确保无开封、无异物进入等。

由FMT应急救援值班员协调肠微生态移植物的运输方式,包括直接送达或快递送达,跟踪运输状况,直至移植物按时、安全送达使用医疗机构。

**3.6 肠微生态移植物的接收** 由FMT应急救援值班员与接收方共同确认移植物完好后,方可接收使用。

## 4 FMT技术方案

**4.1 签署知情同意书** FMT术前应充分尊重患者对病情的知情权。治疗前应由实施治疗的专业人员充分

了解患者基本情况及疾病特征,充分评估适应证及禁忌证,与患者及家属充分沟通,告知其治疗目的、机制、流程、可能存在的风险、术中及术后可能出现的并发症及其他注意事项,并由患者或家属签署书面知情同意书。

知情同意的内容应包括:(1)告知FMT的机制及应用现状;(2)告知具体操作流程;(3)告知无痛镇静或麻醉以及内镜操作可能出现的问题,如麻醉药物过敏、麻醉意外、内镜相关并发症等;(4)告知FMT可能存在的不良反应,如发热、腹痛、腹泻、腹胀等;(5)告知可能的替代治疗方案;(6)告知其他需注意的事项。

**4.2 受体的术前准备** 除患者原发疾病、特殊疫情管理等必要的临床检查外,FMT术前还需完善下列检查:(1)血常规、生化检查、凝血功能、传染病4项(乙肝、丙肝、获得性免疫缺陷综合征、梅毒)等血液学检查;(2)尿常规、便常规检查;(3)心电图检查;(4)其他经医师评估认为需要的术前检查。

**4.3 确定移植途径** FMT的移植途径有多种,包括胶囊口服,经结肠镜输注到回肠末段及结肠,经胃镜输注到十二指肠以远肠道,经鼻空肠管输注至小肠以远肠道,及经直乙状结肠灌肠等,在应急救援时应根据医疗机构的条件选择实施,有条件时优先选择在结肠镜下实施全大肠FMT。经结肠镜途径移植者,肠道准备同结肠镜检查常规准备的方法;经灌肠途径者可在移植前行生理盐水清洁灌肠;对于危重患者,其肠道准备方法需经医师评估决定。

#### 4.4 肠微生态移植物输注

**4.4.1 实施条件** 根据实施机构的医疗条件及移植途径,FMT可在内镜室或患者床旁实施,有条件的建议在内镜室进行。FMT内镜操作间除消化内镜的基本诊疗设备外,应配置心电监护仪、供氧及吸引系统、心脏除颤仪、气道管理设备(简易呼吸气囊、喉镜、气管内插管用具等)、常用急救药物(阿托品、麻黄碱、异丙肾上腺素、肾上腺素、甲泼尼龙注射剂)等,若实施无痛胃、结肠镜途径的移植应备有麻醉机。灌肠途径的移植可在患者病房的床旁实施,病房应备有常用急救药物。

**4.4.2 人员要求** 由具备内镜操作资质的医师完成内镜下FMT操作,无痛内镜FMT操作应由具备麻醉资质的医师负责实施麻醉/镇静,同时应配置至少1名内镜护士或相应人员协助完成FMT。

**4.4.3 输注操作** 术前设备准备:经结肠镜途径移植者,需准备结肠镜、肠微生态制品移植喷洒管、一次性无菌注射器、生理盐水、肠微生态移植制品等。术者按常规测试内镜功能正常,助手使用生理盐水溶液测试移植管喷洒正常。经灌肠途径移植者,需准备肛管、石蜡油、一次性无菌注射器、生理盐水、肠微生态移植制品等。

肠微生态移植物的复温:肠微生态移植物术前采用低温保存,使用时需自然复温至室温,或根据患者情况缓慢加温至37℃。

经结肠镜途径操作:常规结肠镜进镜至回肠末段,进镜过程中进行全结肠内镜检查,如有残留肠内容物,应尽可能冲洗、吸引干净。经结肠镜活检孔道置入移植喷洒管,放置于盲肠,使用20~50 ml无菌注射器,抽吸复温后的肠微生态移植物,经由喷洒管匀速推注至肠道内,边退镜边喷洒,应尽可能均匀接触肠壁,同时注意少注入空气,有条件的医疗机构可使用二氧化碳气体;根据患者年龄、疾病种类、移植途径及耐受程度等决定移植量(250~400 ml)。移植过程中,肠微生态移植物会随肠道蠕动向结肠远端流动,应尽量吸出肠道气体,减少肠内残存气体引起的腹胀腹痛、排气等,增加移植物在肠内的保留时间。移植结束后拔出移植喷洒管,吸气退镜。

经灌肠途径操作:患者排空粪便,根据病情及病变部位取合适体位,推荐右侧卧位或平卧位,臀部垫高约10 cm,以利于移植物在肠道的存留。用石蜡油润滑肛管,经肛门插入肛管15~20 cm,使用20~50 ml无菌注射器,分次抽吸复温后的肠微生态移植物,经肛管匀速推注至肠道内,总量不宜超过200 ml。

**4.5 FMT术中风险及处置** FMT术中出现以下严重不良反应、特殊病情或病情危急,应及时终止FMT操作并立即实施相应处理。(1)远端肠道狭窄或扭曲严重,无法继续进镜;(2)结肠镜进镜过程中患者疼痛剧烈,无法耐受结肠镜检查;(3)患者病情与术前判断不符,超出FMT适应证(如发现肿瘤梗阻性病变等);(4)术中出现出血、消化道穿孔等严重并发症;(5)术中出现的任何患者生命体征不稳定或危及生命安全、术者判断后考虑无法继续完成FMT治疗的情况。

#### 4.6 FMT术后恢复及不良反应处理

**4.6.1 术后恢复** 无痛FMT术后,患者的麻醉苏醒与常规无痛内镜检查相同。麻醉结束后尚未清醒(含嗜睡)或虽已清醒但肌张力恢复不满意者,应继续观察患者血压、心率、呼吸、血氧饱和度、意识状态及体温等。患者苏醒后继续卧床休息30 min以上,经麻醉医师确认后后方可转运回病房。非无痛肠镜FMT患者

治疗后继续卧床休息30 min以上,经操作医师确认后可转送回病房。灌肠途径实施FMT后继续卧床休息30 min以上,可变换体位。

FMT治疗当天建议保持卧床休息,术后2 h可恢复正常饮水或流食,6 h后无特殊反应按原发病要求恢复饮食。

**4.6.2 不良反应处理** FMT的不良反应主要为消化道症状,如腹痛、腹胀、腹泻、恶心呕吐等,极少部分患者可在FMT后24~48 h出现发热、误吸致肺部感染、肠源性感染等。大部分症状为自限性,极少数为严重的不良反应。

所有接受FMT治疗者均应登记出现的全部不良反应及其程度、时间和后续转归等,并判断其与FMT的关系。根据不良反应程度进行处理。轻度症状:体温 $<38^{\circ}\text{C}$ 、腹胀、腹痛、腹泻 $<5$ 次/d、头晕、恶心等,建议患者卧床休息,密切观察,对症处理。中度症状:体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 、呕吐、腹痛、腹泻 $5\sim 10$ 次/d,密切观察,对症并处理原发病。重度症状:体温 $\geq 39^{\circ}\text{C}$ 、剧烈腹痛、腹泻 $>10$ 次/d、便血、感染性休克等,积极治疗并发症或会诊,感染性患者应积极寻找病原体,并追溯供体粪便致病菌等。

**4.7 FMT术后随访** 申请方医疗机构继续患者的治疗,并向FMT应急救援医疗负责人反馈治疗效果与安全性评估结果。FMT应急救援医疗负责人负责患者FMT围治疗期随访及FMT方案调整。FMT应急救援质控员负责FMT受体的长期随访。

**志谢:** 感谢解放军总医院第一医学中心卫勤部吴佳佳对该技术方案的修正。

#### 【参考文献】

- [1] Zhang NN, Yang YS, Wang ZK. Research status of gut microbiota and stress and its application in military stress[J]. Med J Chin PLA, 2021, 46(9): 871-875. [张娜娜, 杨云生, 王子恺. 肠道微生态与应激反应的关系及其在军事应激中的应用[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(9): 871-875.]
- [2] Yang YS, Peng LH. Review and prospect of gastrointestinal microbiota in the past 40 years[J]. Chin J Dig, 2021, 41(11): 721-725. [杨云生, 彭丽华. 胃肠微生态40年研究回顾和展望[J]. 中华消化杂志, 2021, 41(11): 721-725.]
- [3] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*[J]. N Engl J Med, 2013, 368(5): 407-415.
- [4] Ren R, Gao X, Shi Y, et al. Long-term efficacy of low-intensity single donor fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis and outcome-specific gut bacteria[J]. Front Microbiol, 2021, 12: 742255.
- [5] Shi YC, Yang YS. Fecal microbiota transplantation: current status and challenges in China[J]. JGH Open, 2018, 2(4): 114-116.
- [6] Wang J, Ren RR, Wang WF, et al. The preservation of fecal microbiota products[J]. Chin J Microecol, 2018, 30(6): 659-662. [王健, 任荣荣, 王巍峰, 等. 粪微生态制品保存方法[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(6): 659-662.]
- [7] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. Gut, 2017, 66(4): 569-580.
- [8] Shi YC, Wang ZK, Yang YS, et al. Consensus on standard biobanking of gut microbiota[J]. J Dig Dis, 2019, 20(3): 114-121.

(责任编辑:熊晓然)