



张发明,副主任医师,副教授。现任南京医科大学第二附属医院肠病中心主任,南京医科大学整合肠病学重点实验室主任,中国医师协会整合医学分会委员,中国医师协会儿童健康分会委员,中华医学会消化学会青年委员,海峡两岸医药卫生交流协会消化分会青年委员会副主任委员,江苏省消化学会青年委员会副主任委员,江苏消化学会省动力学组副组长。

粪菌移植体系

张发明

南京医科大学整合肠病学重点实验室;南京医科大学第二附属医院肠病中心,南京 210000

摘要 粪菌移植作为重建肠道菌群的核心治疗策略,在世界医学史上由来已久。粪菌移植近年备受关注,已用于难辨梭状芽孢杆菌感染等多种菌群相关性疾病的治疗和探索性研究,但主因方法学局限的影响,其在全世界的应用并不理想。中华粪菌库作为非营利性粪菌库,重点通过建设粪菌移植体系,并作为特殊生物样本库面向全国提供临床救治服务。本文阐述粪菌移植的医学史、中华粪菌库所依赖的体系建设和粪菌移植的安全性、伦理、法规及未来发展方向。

关键词 粪菌移植;中华粪菌库;难辨梭状芽孢杆菌

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)指的是将健康人粪便中的功能菌群,移植到患者肠道,重建新的肠道菌群,实现疾病的治疗。FMT作为重建肠道菌群的核心治疗策略,已用于难辨梭状芽孢杆菌感染(clostridium difficile infection, CDI)等多种菌群相关性疾病的治疗和探索性研究^[1]。然而, FMT主因方法学局限的影响在全世界的应用并不理想。FMT不应被定义为一项单纯的技术,更不是药品,而是一种技术体系。主要原因是其安全性需求和治疗性需求两方面,且前者是先决条件。2015年,由南京医科大学第二

附属医院和第四军医大学西京医院共同发起中华粪菌库紧急救援计划(www.fmtbank.org),在国家消化系统疾病临床研究中心项目(西京消化病医院牵头)等的支持下,通过建设FMT体系,并作为特殊生物样本库面向全国提供临床救治服务。本文重点阐述粪菌移植的医学史、中华粪菌库所依赖的体系建设和粪菌移植的安全性、伦理、法规及未来发展方向。

1 FMT的医学发展史

2012年,Zhang等^[2]报道FMT始于中国古代,至少已有1700年。作者基

于FMT的本质概念,在中国古文献及印度等传统医学文献中按以下标准考证:1)用人粪给人治病;2)给药途径是入消化道;3)推理是所用粪便物质中含有丰富的存活功能菌群发挥治疗作用;4)文字记载的方法、适应证、疗效可鉴。确认东晋(公元300—400年间)葛洪所著的“急诊医学”书《肘后备急方》(简称《肘后方》)满足以上条件,详实记载了多种方剂、方法、治疗疾病及其疗效。之后的大量中医学书籍,如明代《本草纲目》、汉代《伤寒论》、近代《重订通俗伤寒论》等都不断更新其用法、治疗危重疾病状态及效果评估,包

收稿日期:2016-09-29;修回日期:2016-10-12

基金项目:国家消化系统疾病临床研究中心项目(2015BAI13B07);江苏省科技专项基金项目(BL2014097);肠病研究基金(公益捐赠)项目

作者简介:张发明,副主任医师,研究方向为复杂肠病和粪菌移植体系,电子信箱:fzhang@njmu.edu.cn

引用格式:张发明.粪菌移植体系[J].科技导报,2016,34(20):86-92;doi:10.3981/j.issn.1000-7857.2016.20.014

括食物中毒、温病、发热、腹泻、脓肿等。中医古籍所记录的疗法,主要在新中国建国以后,曾被视为中医学里的糟粕被扬弃,但是,该疗法在中国现代临床并未消失。据作者调查,一些还健在的老一辈专家都曾用此法救治患者,如黎介寿、王崇文、巫协宁、胡伟等,治疗疾病主要针对感染和中毒,如伪膜性肠炎、河豚中毒、蘑菇中毒、感染性心内膜炎等。

在外文文献中,最早的记录是1958年美国Eiseman等^[3]报道FMT有效治疗了4例严重的伪膜性肠炎患者。尽管在20世纪盛行外科手术前例行使用抗生素预防感染,当时伪膜性肠炎的死亡率高达75%,但是由于当时对抗生素认识的局限性和错误地认为金黄色葡萄球菌感染是伪膜性肠炎的主因,FMT并未引起人们的关注^[4]。1978年,CDI被发现是伪膜性肠炎的主因,并与抗生素的使用密切相关,粪菌治病的方法才逐渐得到重视^[5-6]。此后,FMT的相关报道迅速增加。

2013年,FMT首次写入美国复发性CDI的治疗指南^[7],这是FMT在医学史上的标志性事件,为“偏方”治疗肠道感染赋予了应有的医学地位。

2013年,Zhang等^[8]报道FMT成功治疗复杂克罗恩病合并肠内瘘感染,为FMT适应证扩大到腹腔感染性病变提供了新的依据。2015年,Cui等^[9]报道FMT直接或者联合激素治疗脱离激素依赖状态,凝练FMT进阶治疗策略(step-up FMT strategy),笔者受邀阐述FMT进阶治疗策略的整合治疗学价值^[10]。2016年,日本报道FMT有效治疗4例干细胞移植患者激素依赖或激素抵抗的急性移植物抗宿主反应^[11]。这些临床研究打开了人类认知免疫异常性疾病的新视窗。

在人类医学史上,利用FMT的本质原理治疗人类疾病已很久远,也有不少科学家正在研究新的方法或者药物替代FMT,但目前还处于无可替代的状态。因此,我们需要思考,为何需要替代,又为何难以替代。

2 FMT体系

2.1 供体选择的多维标准

供体来源可分为异体和自体两类。异体来源是主流,因为便于满足一对多的治疗,并显示比自体具有更好的疗效^[12-13]。

异体来源供体的筛选方法在纳入标准下使用严格的“排除法”,是就用药史、病史、感染与常见病原体检指标等进行筛查,排除可能影响肠道菌群因素,从而获得最健康供体。综合目前文献对FMT供体的要求^[14-16],笔者结合研究基础^[4,17]提出供体多维标准,包括年龄、生理、病理、心理、诚信、时间、环境、受者状态8方面,通过一系列表格问卷和检验检查清单和面试逐一筛查。

1) 年龄:儿童、少年和青年阶段,推荐6~24岁。主要从安全性和质量状态两方面考虑。尤其在小学、中学阶段的学生,生活背景相对简单,携带通过性途径所获得传染性疾病的可能性较成年人低;而且,这是一生中发育、生长和精力状态最旺盛的阶段,也具有最佳的肠道菌群状态,中医古文献也是推荐10多岁的年龄阶段为选择对象。虽然涉及儿童的伦理更麻烦一些,但是对儿童供体的伤害接近为零。

2) 生理:具有长期良好的生长、发育、智力状态,饮食结构、睡眠状态、日常活动、机体锻炼正常,并具有规律的排便习惯,反之,则需要排除。

3) 病理:主要排除近期3个月内具有抗生素用药史;近一年发生过非创伤性感染、过敏、免疫异常疾病病史;排便习惯异常;有可疑或明确病原体感染,直系长辈存在糖尿病、肿瘤、炎症性肠病、免疫系统疾病等遗传倾向疾病等。对是否选择患者的家庭成员作为供体存在一定争议。有报道称避开使用炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者家属作为供体可能是更好的选择,因为IBD患者家属的肠道菌群与正常人依然存在差别,这一假设还需要更多的临床数据验证^[14]。对IBD的治疗,未发现供受体的关系对治疗效果有显著性影响^[7]。此前的报道表明,

针对FMT治疗CDI研究,亲属来源(直系亲属)的供体菌群对CDI的治愈率(90.5%)略高于非亲属来源的供体菌群(84%)。但在治疗与遗传或环境相关的疾病时,仍应尽量避免选择亲属及配偶作为供体^[18]。

4) 心理:有心理异常及行为学异常者,属排除对象。

5) 诚信:诚实、守信是保障获取供体准确信息的前提,也是保障安全性的重要前提,因此诚信可疑者,需要排除。

6) 时间:以“过去”的状态判断现在是否适合供体,这是必须条件,是对获取新鲜状态粪菌的必须选择;但是,如果使用冻存状态粪菌,建议选择冻存1~3月的样品为宜,在此期间,供体的机体状态一直在接受平行验证,如果有窗口期未暴露的疾病在此期间出现,则可以判定为不合格样品。

7) 环境:在农村生活的健康儿童比城市的儿童具有更好的肠道菌群。然而,在特殊环境生活的人,比如高原、高温、高寒、高湿、高污、高碱、高盐等环境中,不适合维持肠道良好微生态,也不适合作为供体。

8) 受者状态:供体是否合适,其本身不是完全独立的评价对象,受体状态也需参考。主要参考受体的年龄、免疫状态、营养状态。按年龄范围对应肠道菌群状态匹配原则,要求儿童患者选择儿童供体,青少年及其以上年龄阶段患者则可以选择儿童和青少年供体。完全相同的粪菌样品治疗同一种疾病的个体,对于存在免疫状态异常、激素依赖状态的患者,更容易发生不良事件,临床疗效也更不容易显现;即使是针对同一个体,比如在伪膜性肠炎发生1周和1月的时间点治疗,后者继发性免疫力降低,疗效则更不容易显现。严重营养不良状态对FMT的疗效也明显下降,我们发现,不明显影响FMT发挥治疗作用的最低血白蛋白水平是21 g/L,否则,菌群在水肿严重的极端肠道环境下不具有定植、生长健康菌群的条件。总之,FMT遵循有限条件下疗效最大化的原则。

自体来源的供体筛选方法则简单得多。其主要的目的应是患病前制备并深低温保存,以备患病后使用。以自体为供体的筛选标准比异体要低,因此,当自体不使用时,不适合转为异体供体资源供他人治疗使用。

2.2 菌群状态分类

依据制备方法,粪菌状态可以分为发酵、新鲜和冻存3种形式。

发酵法本质上是选择性培养粪便中的菌群。李时珍所著《本草纲目》(1596年版)^[19]记载,用人粪治病的疗方有20多种,其炮制方法就包含将粪便过滤后埋藏于地下,1年后取其上清液直接服用。而今,也有研究尝试体外模拟肠道环境对粪便液体进行发酵获取人的新菌群^[20]。

新鲜菌群使用最为广泛,从新鲜粪便中直接获取,古代和现代都是过滤后使用,但是由于对细菌实验细节缺乏认识,是最容易犯错误并影响疗效和并发症发生的环节之一。例如,大量的文献用粪便重量和混悬液体积记录治疗剂量,其实,粪便重量与其中菌群数量不成正比,这在不同个体之间更为明显,如果在实验获取混悬液过程中没有避免细菌沉降因素的影响,则更是难以控制每次治疗用品种菌群含量的误差。

冻存菌群是在新鲜制备菌液基础上利用现代低温保存技术发展而成。这对于粪菌库和异地救治疾病非常重要,但是冻存会导致大量细菌死亡,对部分疾病的治疗,与新鲜状态对比,疗效差异明显下降,如炎症性肠病^[17]。

回顾FMT的历史,临床微生态领域目前存在的进步,是认识并利用功能菌群,而非利用粪便中的真菌、病毒等占绝对少数微生物及全部微生物的产物,更非宿主肠道内的其他粪便杂质。相反,如果移植物中未能通过纯化技术手段去除:1)食物来源的未消化残渣;2)真菌、病毒等和细菌不属于同类的微生物;3)微生物和宿主在肠道的可溶和不可溶性代谢产物,技术所需要实现的目的就未实现,主流美学标准下的大众心理则不愿意接受。然而,只求纯度还不够,还需求足够短的处理时间,

这是保证菌群为存活状态的重要因素,长时间离开人体和处于暴氧状态都影响菌群的存活数量,并最终影响疗效,因此,在我们还不知道菌群离开肠道之后的存亡规律之前,最应该做的就是将这些菌群尽早送到它们该去的地方(肠道)^[21]。目前文献报道较多用的一种手工试验方案,推荐粪便离开人体6 h可以进入试验流程,加上实验处理时间,则将达到7~8 h。利用“粪菌智能分离纯化系统”(GenFMTER)和相应的实验室和临床流程,将粪便离开人体、实验室处理过程到输注到患者体内的时间控制在1 h以内^[9,17],对最大程度维持功能菌群状态非常重要,和国外其他医院报道的技术方案对比,这很可能是我们报道的FMT治疗难治性炎症性肠病疗效很好,且未发生特殊并发症的重要技术原因所在。2015年,《Gastroenterology》杂志同期发表了2项FMT治疗溃疡性结肠炎的随机对照临床研究^[12,22],得出了完全不同的结果,其他研究报道的有效率差异也很大,当解释其现象为“不是FMT的原理,而是其方法学影响临床结果”^[23]。

实现对粪便处理的智能化操作,人性的实验室条件也是推动FMT为患者带来益处的重要条件。基于智能系统建立的GMP实验室条件(图1^[10]),能够实现操作者“看不见、摸不着、闻不到”的条件下完成全部操作过程,是对安全、视觉、嗅觉、心理条件的多重满足^[10,21]。

提供样品的状态应当记录于实验室,输入状态当记录于病案,为了证明FMT治疗是否导致传播性疾病,与输血一样,在输入前须抽血检验患者是否感染肝炎病毒、人免疫缺陷病毒、梅毒螺旋体等。

2.3 粪菌制备的实验室方法学

传统的粪菌制备方法包括粗滤法、粗滤加离心富集法^[4]。理解其

区别,就可以有区别地理解FMT到底移植了什么物质。

1)粗滤法,是指将供体粪便加溶液搅拌后,经简单过滤,收集粪便悬液的过程,该方法为粗加工,操作简单,但无法除去粪便中的细小颗粒与可溶性物质,也无法富集粪便中的细菌。

2)粗滤加离心富集法,是指在粗滤法的基础上进行离心,通过反复离心清洗,去除粪便中大的颗粒和可溶性杂质,收集离心得到的粪菌沉淀。

3)微滤加离心富集法,是在微滤装置的基础上,经多级过滤,并直至微滤,然后反复离心洗涤,能去除粪便中未降解食物固体物、虫卵、与细菌密度不相近的物质和可溶性物质,实现粪菌的富集和纯化。GenFMTER智能系统即属于此类方法所涉关键环节依赖的设备。将微滤离心富集后的粪菌与粪便原物菌群进行成分分析后发现,两者在菌群结构上无显著性差别,但检测出的菌群数量略多于粪便原物,这与菌群富集后检测的敏感性提高有关,该结果证明了微滤离心富集法的有效性^[17],并且提示这种富集菌群的方法可能会提高菌群研究的效率。此方法的另一重要特点是缩短制备时间。

粪便菌群以厌氧菌为主,其中,普拉梭菌是肠道主要共生菌之一,单独培养的普氏粪植杆菌在暴氧环境中2 min即死亡^[24],提示粪便菌群在空气中的长时间暴露会增加功能菌群的死亡。因



图1 基于智能粪菌分离系统的GMP实验室
Fig. 1 Set-up GMP laboratory based on fecal microbiota transplantation strategy

此,缩短粪菌处理时间和氧气暴露时间,是保存菌群功能的关键。在人类对粪菌知之甚少的前提下,利用菌群最好的策略,就是将供者的健康粪菌群尽可能地移植到受者肠道^[21]。

粪菌制备实验室需要是专属使用的净化空间,任何其他来源样本、动物来源样本以及生物学实验样本均不能进入此空间,一些严重安全事件就是由于混用空间导致微生物污染。制备结束的菌液或者冻干品,需要深低温保存生物样品2年供溯源^[10]。这些应该成为国家制定行业标准里的必须流程和硬件要求。

2.4 输入途径

目前,主要的粪菌输入分为上消化道、中消化道、下消化道3种途径^[25]。上消化道途径主要指口服粪菌胶囊,中消化道途径包括通过鼻肠管、胃镜钳道孔、经皮内镜胃造瘘空肠管,下消化道途径包括结肠镜、灌肠、结肠造瘘口、经内镜肠道植管(transendoscopic enteral tubing, TET)等。结肠TET作为新技术,用内镜辅助将导管固定在结肠内,通过肛门将远端固定于臀部,TET管保留在结肠内的平均时间为(12.4±2.3)d,患者满意度为88.4%^[25]。每种途径各有其优缺点,应针对患者的不同情况选择其最合适的输入途径。实施和寻求新的移植途径,其目的是让患者更人性、方便、经济地接受治疗,配合最优的实验室方案和流程细节,在移植前和移植中,实现“say everything, see nothing”是对患者的心理保护。

2.5 使用剂量与频次

目前,对FMT的粪菌数量无统一标准,主要是部分技术细节还未充分公开。有研究建议每次使用50~60g^[26-28]。曾有系统综述报道:随着输入粪菌体积增加有改善预后的趋势,当输入粪菌的体积<200 mL时,治愈率为80.0%,复发率为6.2%;而当体积>500 mL时,治愈率上升到97.3%,复发率降至4.7%;但该结果忽略了粪菌输入途径带来的影响^[29]。其实,更重要的是,这些数据没有反映移植过程中粪菌

实际的数量,这在没有实现粪菌的纯化与富集之前,讨论FMT治疗剂量与疗效是不全面的。还需特别提醒的是,这都是针对CDI的治疗数据进行分析的结果,但是FMT对IBD、便秘等其他疾病的疗效数据差异则很大,其原因则主要是方法学差异。因此质控非常重要。

2.6 适应证

FMT的适应证可分为2种层次:医学指南确认的疾病(第3次复发的难辨梭状芽孢杆菌感染)和指南之外的疾病(其他肠道菌群相关性疾病)。检索美国官方临床试验注册机构网站(www.clinicaltrials.gov),截止2016年8月31日,共注册130项FMT临床试验,涉及治疗CDI、IBD、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)、肝硬化、脂肪肝、肝性脑病、癫痫、肥胖症、营养与代谢异常、器官移植等数10种疾病种类或疾病状态,其中以FMT治疗CDI和IBD为主,而FMT对肝病的治疗为第三大研究热点,其他领域虽有涉及,但研究数目相对较少。

FMT治疗CDI已列入临床治疗指南^[7]。最近,Fischer等^[30]发表一项关于FMT治疗CDI早期失败预测的多中心研究,认为病情严重或合并严重的并发症、接受FMT时的住院状态、以及既往CDI相关的住院次数是单次FMT治疗失败的危险因素。因此,尽量早用FMT治疗是获取更好疗效的重要因素之一,这也是有限条件疗效最大化的原则。

FMT治疗IBD的疗效尚需更深入研究。各研究报道的结果差异较大^[12,22],导致临床疗效差别的主要原因是FMT方法学,而非其原理^[23]。Cui等^[17]报道30例经中消化道单次FMT治疗难治性CD的临床观察性研究,1月的有效率和缓解率分别达到86.7%和76.7%,最长有效维持时间截止2016年9月已近4年。美国Suskind等^[31]最近报道经鼻空肠管对9例CD患者进行多次FMT,治疗后2周77.8%(7/9)的患者达到临床缓解,5名患者在治疗后12周无须额外的药物治疗。

Cui等^[9-10]就激素依赖型UC提出FMT升阶治疗方案(Step-up FMT strategy),57.1%(8/14)的激素依赖型UC患者在FMT后可获得临床改善,并脱离激素依赖状态,最长有效维持时间达到18月。这是一种整合医学的治疗概念^[32],该治疗策略的提出为激素依赖型IBD患者增加了一种治疗选择。继此之后,日本Shimizu等^[33]报道1例儿童UC,对高剂量激素依赖,使用类克等治疗失败,通过多次FMT治疗成功诱导临床缓解并达到低剂量激素控制,进一步支持FMT脱离激素依赖的治疗价值。作者组织对207名CD患者进行调查^[34],发现74.29%的患者愿意接受第2次FMT,疗效是其选择的主要原因,并有超过89.52%的患者愿意向其他患者推荐粪菌移植。不过,还没有检验和评估手段判别FMT治疗IBD的预期疗效,研究发现,治疗后短期检测细胞因子和C反应蛋白结果并不能预测患者的远期疗效^[35]。

3 安全性

FMT的安全性当成为临床决策的首要考虑因素。分析已经在学术杂志和学术会议上报道的FMT不良事件,可以得出结论:FMT存在并发症(或不良事件),但是其发生主要与主观上认为FMT简单,并客观上用简单的条件开展FMT有关,最容易发生不良事件的对象是免疫状态差的患者。最严重的不良事件是麻醉状态下因为呕吐致误吸,国际上报道仅发生过1例死亡^[36],操作流程合理则不会发生^[17]。通过FMT传播疾病属于严重的并发症,曾有报道不严格FMT导致巨病毒感^[37]。清醒或者清新镇静条件下经中消化道途径FMT最常见的不良反应是恶心、呕吐,这主要与流程不合理有关,人性的操作流程和术前准备则完全可以避免,本课题组完成超过1000例FMT,从未发生过上述不良反应。腹泻多见于结肠术后、严重IBD患者,一般不需药物处理可自行好转。发热多见于免疫异常的患者,通常持续1~2 h

即自行消退,不需药物处理。而存在肛痿、左半结肠狭窄的患者,术后由于粪便成型,可能导致粪性肠梗阻、引起瘘口堵塞等可能直接导致疾病加重,因此,对于肠道存在明显的纤维性狭窄的患者,必要时应予以内镜下扩张,并在术后给予正确的饮食指导。

4 中华粪菌库的医学伦理与法规问题

与其他新的医学技术一样,开展FMT必须遵循“尊重、有利、不伤害、公正”的医学伦理学原则。FMT治疗前,医生必须获得患者签署的知情同意书。中华粪菌库作为非营利性医疗服务平台^[10],长期获得生命伦理学和医疗律师的专业支持。依据此前的经验,目前还存在一些医疗单位伦理否决的现象,这属伦理过度限制,生命优先的原则没有得到体现,可能与大众对FMT的理解还不够有关。然而,将FMT推向高度商业化方向,这属伦理过度放松。和美国一样,中国在目前应只允许医疗机构开展和运营FMT。

2016年3月,FDA发布了FMT治疗CDI所需研究型新药的新规。与2013年版不同,此次主要是针对商业化的粪菌银行进行限制。该政策是出于安全因素考虑,避免因粪菌库的商业化将风险放大。

新技术总是先于行业政策和专业指南诞生,相关支持政策的滞后增加了患者接受FMT治疗的障碍和负担。美国已经批准FMT收费代码,部分保险公司已经覆盖该项目医疗费用。英国于2014年成立了FMT基金会(Fecal Microbiota Transplantation Foundation)

用于支持FMT的临床研究。笔者于2013年发起公益捐赠肠病研究基金(Intestine Initiative Foundation),用于支持FMT的临床探索性研究。不过,经济效益仍然是阻碍FMT发展和应用的重要原因,只有将FMT合理定价收费,纳入医疗保险,才能真正使FMT得到普及,更大范围降低相关诊疗经济负担。

中国一样需要针对FMT的具体审批和监管措施,包括实验室条件、操作规范、质量控制、治疗适应证等。2015年,江苏省在全国首先批准将FMT纳入正式收费项目。这对于将FMT从有限开展的研究层面推向常规治疗奠定了至关重要的基础。

5 相关机制

迄今为止,FMT的具体作用机制尚不清楚,多种阐释都是用局限的研究依据预设假说。目前普遍被接受的观点认为,FMT主要是功能菌群移植,通过实现新的菌群-宿主相互作用达到治病的目的^[8]。不过最近有新的观点认为,FMT的作用机制可能是一种冲击治疗,通过一次性大量植入外源性健康菌群,冲击患者肠道内紊乱菌群,在供体健康菌群的诱导下,促进受体肠道菌群恢复正常^[9]。目前,脑-肠-菌群轴,肝-肠-菌群轴,肺-肠-菌群轴,以及肠道菌群与肿瘤、造血、心血管疾病的成为研究热点领域。

6 发展方向

FMT的独特临床疗效,从根本上引发了全世界科学家从肠道微生态角度寻求多种疾病的诊疗突破,大量的基础

研究已将FMT作为重要的研究手段。FMT更是催生了微生物组检测和分析技术的快速发展。FMT的体系建设无疑应该属于国家人类微生物组计划战略层面的内容。

在医学实践中,建立标准化实验室体系,是保障安全、质控和疗效的关键。然而,即使在GMP体系条件下完成全部实验过程,也不可能实现重复生产,因此,FMT应该纳入人类同输血治疗一样的管理,按照医疗技术服务进行管理,而不是视为药品,做好整个体系建设,才可能使医生与患者都乐意,从根本上让更多的患者受益于FMT。随着FMT在多种肠道细菌相关性疾病的应用研究越来越深入,其临床适应症将更加明确。

然而,FMT对广大患者乃至不少医生仍然是陌生的,认识不足仍将影响FMT用于人类疾病的救治。至少FMT在中国的发展还不理想,大部分医院目前还处于“恐于细菌、羞于粪便,止于伦理”的现状。因此,加强对医生的知识教育和对大众的知识普及在近期非常重要。

7 结论

FMT具有悠久的医学史,其作为肠道菌群重建的核心手段,正在开启新的治疗学革命。只有将FMT作为一种治疗体系建设和发展,才能让更多需要治疗的患者获益。中华粪菌库作为一大生物样本库平台,FMT的体系建设是其为全国提供安全、有效、及时的医疗服务之核心。

参考文献(References)

- [1] Borody T J, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications[J]. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology, 2012, 9(2): 88-96.
- [2] Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1700-year-old fecal microbiota transplantation?[J]. American Journal of Gastroenterology, 2012, 107(11): 1755.
- [3] Eiseman B, Silen W, Bascom G S, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. Surgery, 1958, 44(5): 854-859.
- [4] 崔伯塔, 李潘, 彭昭源, 等. 粪菌移植: 2014年进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(9): 643-646.
- [5] Freeman J, Bauer M P, Baines S D, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections[J]. Clinical Microbiology Reviews, 2010, 23(3):

- 529-549.
- [6] Kelly C P, LaMont J T. *Clostridium difficile*: More difficult than ever[J]. New England Journal of Medicine, 2008, 359(18): 1932-1940.
- [7] Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(4): 478-498.
- [8] Zhang F M, Wang H G, Wang M, et al. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease[J]. World Journal of Gastroenterology, 2013, 19(41): 7213-7216.
- [9] Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: A pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis[J]. Journal of Translational Medicine, 2015, 13: 298.
- [10] Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy[J]. Gut Microbes, 2016. doi:10.1080/19490976.2016.1151608.
- [11] Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut[J]. Blood, 2016. pii: blood-2016-05-717652.
- [12] Rossen N G, Fuentes S, van der Spek M J, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis[J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 110-118.
- [13] Kelly C R, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized trial[J]. Annals of Internal Medicine, 2016. doi: 10.7326/M16-0271.
- [14] Brandt L J, Aroniadis O C. An overview of fecal microbiota transplantation: Techniques, indications, and outcomes[J]. Gastrointestinal Endoscopy, 2013, 78(2): 240-249.
- [15] Seekatz A M, Aas J, Gessert C E, et al. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation[J]. mBio, 2014, 5(3): e00893-e00914.
- [16] Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation[J]. American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(10): 1620-1630.
- [17] Cui B, Feng Q, Wang H, et al. Fecal microbiota transplantation through mid-gut for refractory Crohn's disease: Safety, feasibility, and efficacy trial results[J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2015, 30(1): 51-58.
- [18] Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives[J]. Gut, 2011, 60(5): 631-637.
- [19] 李时珍(明). 本草纲目[M]. 北京: 华夏出版社, 2011.
- [20] Petrof E O, Gloor G B, Vanner S J, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut [J]. Microbiome, 2013, 1(1): 3.
- [21] Zhang F. Is fecal microbiota transplantation through the mid-gut a rescue therapy for refractory IBD[J]. World Gastroenterology News, 2014, 19(2): 4-5.
- [22] Moayyedi P, Surette M G, Kim P T, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 102-109.
- [23] Cui B, Xu F, Zhang F. Methodology, not concept of fecal microbiota transplantation, affects clinical findings[J]. Gastroenterology, 2016, 150(1): 285-286.
- [24] Ulluwishewa D, Anderson R C, Young W, et al. Live *Faecalibacterium prausnitzii* in an apical anaerobic model of the intestinal epithelial barrier[J]. Cell Microbiology, 2015, 17(2): 226-240.
- [25] Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: A novel way of transplanting fecal microbiota[J]. Endoscopy International Open, 2016, 4(6): E610-E613.
- [26] Colman R J, Rubin D T. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis[J]. Journal of Crohns & Colitis, 2014, 8(12): 1569-1581.
- [27] Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children [J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2014, 39(10): 1003-1032.
- [28] Anderson J L, Edney R J, Whelan K. Systematic review: Faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease[J]. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2012, 36(6): 503-516.
- [29] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*[J]. New England Journal of Medicine, 2013, 368(5): 407-415.
- [30] Fischer M, Kao D, Mehta S R, et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of *Clostridium difficile* infection: A multicenter study[J]. American Journal of Gastroenterology, 2016, 111(7): 1024-1031.
- [31] Suskind D L, Brittnacher M J, Wahbeh G, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease[J]. Inflammatory Bowel Diseases, 2015, 21(3): 556-563.
- [32] Fan D. Holistic integrative medicine[J]. American Journal of Digestive Disease, 2014, 1(1): 22-36.
- [33] Shimizu H, Arai K, Abe J, et al. Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis[J]. Pediatrics International, 2016, 58(8): 781-785.
- [34] Xu L, Zhang T, Cui B, et al. Clinical efficacy maintains patients' positive attitudes toward fecal microbiota transplantation[J]. Medicine, 2016, 95(30): e4055.
- [35] Zhang T, Cui B, Li P, et al. Short-term surveillance of cytokines and C-reactive protein cannot predict efficacy of fecal microbiota transplantation for ulcerative colitis[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0158227.
- [36] Kelly C R, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients[J]. American Journal of Gastroenterology, 2014, 109(7): 1065-1071.

- [37] Hohmann E L, Ananthakrishnan A N, Deshpande V. Case records of the massachusetts general hospital. Case 25-2014. A 37-year-old man with ulcerative colitis and bloody diarrhea[J]. New England Journal of Medicine, 2014, 371(7): 668-675.
- [38] 张发明, 范志宁, 季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来[J]. 中国内镜杂志, 2012(9): 930-934.
- [39] Kellermayer R. Prospects and challenges for intestinal microbiome therapy in pediatric gastrointestinal disorders[J]. World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology, 2013, 4(4): 91-93.

Technology system of fecal microbiota transplantation

ZHANG Faming

Key Lab of Holistic Integrative Enterology, Nanjing Medical University; Center for Intestinal Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210000, China

Abstract The fecal microbiota transplantation (FMT), as the core therapy strategy for remodeling the gut microbiota adopted generally for a long medical history, has gained a great attention in the world. Though it has been used as a guideline-approved treatment for the recurrent *Clostridium difficile* infection and a potential option for microbiota-related diseases, the FMT has not been used very well world widely mainly due to the methodology limitation. The fntBank is a non-profit institute in China, with its core based on the technology system of the FMT. This paper mainly focuses on the medical history, the methodology system of the non-profit fntBank, and the safety, the ethical problem, the policy and the future direction of the FMT.

Keywords fecal microbiota transplantation; fntBank; *Clostridium difficile*

(责任编辑 王媛媛)