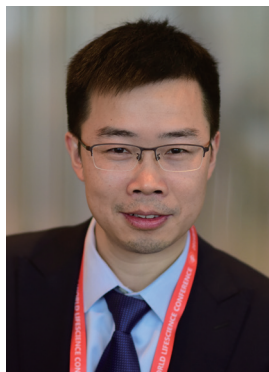


DOI: 10.13376/j.cbls/2017089

文章编号: 1004-0374(2017)07-0651-09



张发明, 博士, 副教授, 副主任医师, 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, 创建南京医科大学附属逸夫医院微生态治疗科, 受国家自然科学基金和江苏省领军人才等项目资助。致力于复杂肠病、粪菌移植标准化体系及微生态诊疗新技术研究, 是智能化粪菌分离系统、经内镜肠道植管术 (TET) 等多项技术及其器械的发明人, 提出粪菌移植进阶治疗策略, 建立中华粪菌库 - 紧急救援计划 (fmtbank.org) 作为全国肠道感染的援救平台。以第一或通讯作者在国际重要期刊发表的论文获较高频次引用。

## 粪菌移植体系的整体整合医学思考

张发明<sup>1,2\*</sup>, 龙楚彦<sup>1</sup>, 李 潘<sup>1</sup>

(1 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京 210011; 2 南京医科大学附属逸夫医院微生态治疗科, 南京 211166)

**摘要:** 虽然已有越来越多的证据支持粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 的重要临床价值, 但是大量的研究者和医生基于其现有的知识结构难以理解和用好 FMT。重点从 FMT 的概念认知、最新 FMT 体系状态以及未来发展方向等角度进行综述和讨论。

**关键词:** 粪菌移植; 难辨梭状芽孢杆菌; 炎症性肠病; 整合医学

**中图分类号:** Q93; R574 **文献标志码:** A

## The holistic integrative view on the system of fecal microbiota transplantation

ZHANG Fa-Ming<sup>1,2\*</sup>, LONG Chu-Yan<sup>1</sup>, LI Pan<sup>1</sup>

(1 Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China; 2 Department of Microbiotherapy, Sir Run Run Hospital at Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China)

**Abstract:** Fecal microbiota transplantation (FMT) has been supported as an important therapy for many diseases by increased evidence. However, a lot of researchers and doctors have difficulty to understand and use FMT. The review focused on recognition of FMT, the latest FMT system and the future of FMT.

**Key words:** fecal microbiota transplantation; *Clostridium difficile*; inflammatory bowel disease; holistic integrative medicine

粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 作为重建肠道菌群的最有效手段<sup>[1-3]</sup>, 已用于难辨梭状芽孢杆菌 (*Clostridium difficile*) 感染等多种菌群相关性疾病的治疗和探索性研究, 并被认为是近年的突破性医学进展<sup>[4]</sup>。然而, 这不是一项单纯的技术, 而是一种体系。如果假设该体系健全, 而且假设 FMT 最终被证明可以用来有效治疗特定状态 (或

特定类型) 的难治性肠道感染, 难治性炎症性肠病, 癫痫病、肝病、肿瘤合并的肠道疾病, 糖尿病合并

收稿日期: 2016-12-16

基金项目: 江苏省临床医学科技专项基金项目 (BL-2014097); 国家消化系统疾病临床研究中心项目 (2015BAI13B07); 肠病研究基金 (公益捐赠)

\*通信作者: E-mail: fzhang@njmu.edu.cn

的神经病变以及自闭症合并的过敏症等(统称肠道菌群相关性疾病),那么,这在医疗技术类型和学科分类构架中又如何定位 FMT 呢。更重要的是,在中华粪菌库紧急救援计划实施之后的 1 年中,获得异地救治的患者数量远远不足实际需求的数量,关键的困难不是 FMT 的本身价值,而是很多医生还不相信 FMT,甚至无法理解 FMT。

要促进 FMT 体系的认知和应用,利用整体整合医学(也称整合医学)概念<sup>[5]</sup>可能是重要的出路。在作者近期发表的关于 FMT 体系<sup>[6-8]</sup>论文的基础上,本文重点从 FMT 概念的认识方式、FMT 的技术整合以及未来发展方向等角度进行如下综述和讨论。

## 1 人类 FMT 的应用:从阴阳平衡到内稳态平衡

FMT 始于中国古代至少已有 1700 年<sup>[9]</sup>。实际上,粪便入药的历史可追溯到更为久远的时间<sup>[10]</sup>。这也体现医学发展的历程离不开经验的积累和自我更新的基本特点。作者按当今 FMT 的本质概念,就粪便入药的文献按以下标准考证:(1) 用人的粪便来源物质给人治病;(2) 给药途径是入消化道;(3) 不混含其他可能严重影响菌群存活的炮制方法或推测明显干扰疗效的配伍(即推测以存活功能菌群发挥疗效);(4) 文字记载的方法、适应证、疗效可鉴。同时,通过对中国古文献及印度等传统医学文献考证,发现东晋时期(公元 300—400 年间)葛洪所著《肘后备急方》(简称《肘后方》)满足以上条件,其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》、近代《重订通俗伤寒论》等都不断更新其用法、治疗疾病状态及效果评估。

中医学判断需要用 FMT 治病,包括后来选择儿童作为供体,主要是依据阴阳平衡理论做出治疗选择。而在现代医学中,自 Theodor Escherich 于 1884 年从肠病患者粪便中发现致病的大肠杆菌<sup>[11]</sup>开始,恐惧细菌的影响就越来越深,这或许是西方在近几十年才将 FMT 用于临床的关键原因。

美国的 Eiseman 等<sup>[12]</sup>于 1958 年报道,FMT 有效治疗了 4 例严重伪膜性肠炎患者,这曾被认为是人类最早的 FMT 记录。然而,在之后的二十年间,没引起人们关注。1978 年,难辨梭状芽胞杆菌(*C. difficile*)被发现是伪膜性肠炎的主因,并与抗生素的使用密切相关,FMT 治病的方法才逐渐得到重视<sup>[13-14]</sup>。1981 年,Bowden 等<sup>[15]</sup>报道用经鼻肠置管输入粪液的方法,成功治愈了 16 例伪膜性肠炎患者。

1989 年,Bennet 和 Brinkman<sup>[16]</sup>报道通过粪清灌肠治疗溃疡性结肠炎的经验 1 例,该报道拓展了 FMT 潜在的适应证范围。同年,Borody 等<sup>[17]</sup>借助结肠镜途径治疗慢性便秘、炎症性肠病等疾病,再次拓宽了 FMT 的潜在适应证范围。

2011 年,美国“FMT 合作组”正式定名 FMT<sup>[18]</sup>。FMT 的中文译为“粪菌移植”<sup>[19-20]</sup>，“粪”字不雅,其存在虽然难以回避,但是,比名词学更重要的是其方法学实质<sup>[7]</sup>。

2013 年,FMT 被纳入治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染(CDI)的指南<sup>[21]</sup>,这种成分含混不清的“偏方”在西方国家有了正式的医学地位,是 FMT 在其医学史上的标志性进步。

2013 年,Zhang 等<sup>[22]</sup>报道 FMT 成功治疗严重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或脓肿提供了新依据。2015 年,Cui 等<sup>[23]</sup>报道 FMT 直接或者联合激素治疗脱离激素依赖型状态,提出 FMT 升阶治疗策略(step-up FMT strategy)。本文作者进一步阐述该策略的整合治疗学价值<sup>[6]</sup>。2016 年,日本研究者报道 FMT 成功治疗高剂量激素依赖的溃疡性结肠炎案例<sup>[24]</sup>;FMT 成功治疗急性移植物抗宿主反应的激素依赖和激素抵抗<sup>[25]</sup>。印度研究者则用 FMT 治疗严重酒精性肝炎但又不适合使用激素的患者,取得明显疗效<sup>[26]</sup>。这些研究为传统概念中的免疫性疾病的治疗打开了新的视窗,其发挥作用的关键是依靠整体菌群。

很多研究希望寻找到某些特定的细菌和特定的信号途径来阐释肠道菌群与疾病的关系,也取得了重要进展<sup>[27-29]</sup>。当今的科技已经在人类历史上取得了空前的发展,但是利用人粪给人治病的现实需求仍处于无可替代的形势。FMT 的临床疗效,启发科学家反思现代生命科学对疾病认知方式存在的局限性,人类对细菌的认识正在从寄希望于单一的特定细菌转向整体菌群,这种从具体向整体的转变是微生物与疾病关系研究领域在近 20 年的重要认识突破。因此,配方菌群(synthetic microbiota transplantation, SMT)或者称之为 mini-FMT,则可望发挥相似或仅次于 FMT 的临床疗效,在与 FMT 相同或不同的治疗需求层面有其重要价值。

依据当前的原理,应用 FMT 治病主要是通过重建肠道菌群来重建患者的内稳态,这是一种重要的“整体观”。当然,粪水中的微生物代谢产物和破碎的微生物碎片物质也与宿主产生了一定的相互

作用, 但是至少从美学的角度考虑, 我们更应该选择具有“生产力”的菌群来实现疾病的治疗。对比古今医学, 尤其从医学史的角度陈述, 可以说明: 虽然古今利用粪便物质治病的理论有异, 但其临床疗效从古至今都具有难以替代的意义。

## 2 FMT体系: 从简单技术向技术与资源整合

### 2.1 最佳粪便供体的筛选: 检验、表型和其他因素共同决定

供体按照来源可分为异体和自体两类。异体来源是主流, 异体来源供体的筛选方法是在纳入标准下使用严格的“排除法”, 是用药史、病史、感染与常见病原体检验指标等进行筛查, 排除可能影响肠道菌群的因素, 从而获得最健康的供体。虽然菌群分析有利于评估菌群, 但是, 筛选最佳粪便供体, 依靠检验、表型和其他因素共同决定, 离不开整体思维, 而单一的微生物组学分析尚不足以用来作为筛选依据。综合目前文献对 FMT 供体的要求<sup>[30-32]</sup>, 结合本中心的基础<sup>[33-34]</sup>并提出供体多维标准<sup>[7]</sup>, 包括年龄、生理、病理、心理、诚信、时间、环境、受者 8 方面, 通过一系列表格问卷和检验检查清单逐一筛查。

(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。依据中国古文献, 十多岁的年龄阶段是推荐选择对象, 虽然涉及儿童的伦理更麻烦一些, 但是捐赠粪便这对儿童供体的伤害几乎为零。幼儿作为受体时, 供体年龄应相近。(2) 生理: 具有良好的遗传背景(如家族长寿), 具有长期良好的生长发育状态、智力状态, 饮食结构、睡眠状态、日常活动、机体锻炼正常, 并且具有规律的排便习惯; 反之, 排除。(3) 病理: 要求检验检查的项目; 近 3 个月内有抗生素用药史; 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, 建议尽量避免选择亲属及配偶作为供体<sup>[35]</sup>。虽然针对炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD) 的治疗, 我们未发现供受体的关系对治疗效果有显著性影响<sup>[33]</sup>, 但是, 此前的报道<sup>[35]</sup>表明, FMT 治疗 CDI, 直系亲属的供体对 CDI 的治愈率(90.5%)要略高于非亲属来源的供体(84%)。医生选择患者亲属作为供体, 主要是考虑方便患者和医生自我保护。(4) 心理:

需要具有健康的心理状态, 有心理和行为学异常者, 须排除。(5) 诚信: 诚实、守信是保障获取供体准确信息的前提, 诚信可疑者, 需要排除。(6) 时间: 如果使用冻存状态粪菌, 则建议选择冻存 1~3 个月的样品为宜, 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。在特殊环境生活的人, 不适合作为供体来源, 如高温、高寒、高湿、高污、高碱、高盐等。(8) 受者状态: 主要参考受体的年龄、免疫状态、营养状态。循“植被-土壤”理论: 最普适的土壤是生长多样性最丰富植被的必要条件。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。对于存在免疫状态异常、激素依赖状态和低蛋白血症的患者, 更容易发生不良事件, 临床疗效也更不容易显现。在临终状态时才接受 FMT, 其疗效自然也难以体现。

自体来源的供体筛选, 主要目的是患病前制备并深低温保存, 以备患病后使用。但是, 由于其筛选标准可能会比较低, 当自体不使用时, 不适合将自体供体转为异体供体供他人治疗使用。

### 2.2 粪菌的制备与保存: 古今之别在于整合新技术

FMT 的状态可分为发酵、新鲜和冻存 3 种形式。

《本草纲目》(1596 年版)<sup>[36]</sup>记载其炮制方法就包括, 在气温低的季节, 将粪便过滤, 将悬液在地下埋藏长时间之后再使用。发酵法本质上是选择性培养粪便中的菌群。有研究尝试模拟肠道环境对粪便液体进行发酵获取源自人的菌群<sup>[37]</sup>。

冻存方法则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, 疗效差异则明显下降, 比如炎症性肠病<sup>[33]</sup>。

临床利用 FMT, 应当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。这些代谢物质和破碎的微生物碎片也有一定治疗价值, 但是, 需要整合当今的美学标准, 所以开展 clean FMT, 获取纯化的菌群非常重要, 即采用微滤加离心富集法<sup>[34]</sup>。将粪便原物与微滤加离心富集法获取的菌群对比分析, 我们发现两者在菌群结构上无显著性差别, 证明微滤加离心富集法的可靠性<sup>[33]</sup>。



粪菌制备的实验室应有专属的净化空间，避免交叉感染。操作者应在“看不见、摸不着、闻不到”的条件下完成操作。供体样品的制备、保存条件和使用状态当记录在案。

缩短粪菌处理时间和暴氧时间，是保存菌群功能的关键，因为粪便菌群以厌氧菌为主。如单独培养的普拉梭菌在暴氧环境中2分钟即死亡<sup>[38]</sup>，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。在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的送到它们该去的地方(肠道)<sup>[39]</sup>。2015年，2项FMT治疗溃疡性结肠炎的随机对照临床研究<sup>[40-41]</sup>发表了完全不同的结果，解释其现象为“不是FMT的原理，而是其方法学影响临床结果”<sup>[42]</sup>。目前较多使用的手工实验方法，推荐粪便离开人体6h可以进入试验流程。我们基于“粪菌智能分离系统”(GenFMter, 南京法迈特)和相应的实验室(图1)和临床治疗流程，将从粪便离开人体，实验室处理过程到输注到患者体内的时间控制在1h以内。FMT的操作方法还存在另一误区，就是用粪便重量和混悬液体积来记录治疗剂量。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。做好这些

方法，可能是我们报道FMT治疗炎症性肠病安全性和疗效数据优于其他报道的重要原因之一。

### 2.3 FMT的治疗途径、剂量和频次：从自由定义走向统一

粪菌给入途径分为上消化道、中消化道、下消化道3种途径<sup>[43]</sup>。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，以及经内镜肠道植管术(transendoscopic enteral tubing, TET)等。TET作为新的内镜技术，其保留肛内时间平均12.4d，患者满意度是98.1%<sup>[43]</sup>。医生应针对患者的不同情况和各种途径的特点选择其最合适的输入途径。无论是采用哪一种途径，在给入时保护患者心理非常重要，推荐“say everything, but see nothing”的流程观念。

目前对FMT需要的粪菌数量无统一标准，主要是部分技术细节尚未充分公开。有研究建议每次使用50~60g<sup>[44-46]</sup>。一项系统综述报道，输入粪菌体积增加有改善预后的趋势<sup>[47]</sup>，但该分析忽略了粪菌输入途径等多种方法学因素。比如，这些数据无法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，或者没有公开此数据之前，



图1 中华粪菌库基于GenFMter系统的万级净化实验室

讨论 FMT 治疗剂量与疗效是不全面的。需要提醒的是,这都是针对 CDI 的治疗数据进行分析的结果, FMT 对 IBD、便秘等其他疾病的疗效报道结果则差异很大,主要原因是 CDI 对 FMT 的治疗要求最低。

治疗频次决定于不同疾病。治疗 CDI 多为一次治愈。然而,治疗 IBD,维持疾病缓解则需要 3~6 月重复治疗,短时间增加治疗频次有益,但是过多的治疗次数未必获得绩效最大化的结果(结果待发表)。FMT 的治疗途径、剂量和频次正在基于越来越多的证据从自由定义走向统一。

#### 2.4 FMT 适应证: 从难辨梭状芽孢杆菌感染向细菌相关性疾病的转变

目前, FMT 的用途可分为两种层次: 医学指南确认的疾病(第三次复发的难辨梭状芽孢杆菌感染)的常规治疗和指南之外的疾病(即细菌相关性疾病)的探索性研究。截止 2016 年 12 月 1 日, 美国官方临床试验注册机构 [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) 网站共注册有 140 项关于 FMT 的临床试验。涉及治疗 CDI、IBD、肠易激综合症(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、器官移植等数十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,肝硬化患者肠道菌群也得到更多认识<sup>[48]</sup>。尽管消化道菌群与类风湿关节炎的研究<sup>[49]</sup>已有报道,尚无 FMT 治疗的报道。

FMT 治疗 CDI 已列入临床治疗指南<sup>[21]</sup>,但是,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<sup>[50]</sup>。因此,稍早的 FMT 治疗时机是获取更好疗效的重要因素。

FMT 治疗 IBD 的疗效,报道的结果差异较大<sup>[51]</sup>。我们报道的 30 例经中消化道单次 FMT 治疗难治性克罗恩病(Crohn's disease, CD)的研究,1 个月的有效率和缓解率分别达到 86.7% 和 76.7%,最长有效维持时间已过 4 年<sup>[33]</sup>。Suskind 等<sup>[52]</sup>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 周无需额外的药物治疗。这些研究均提示 FMT 对 CD 有治疗价值。

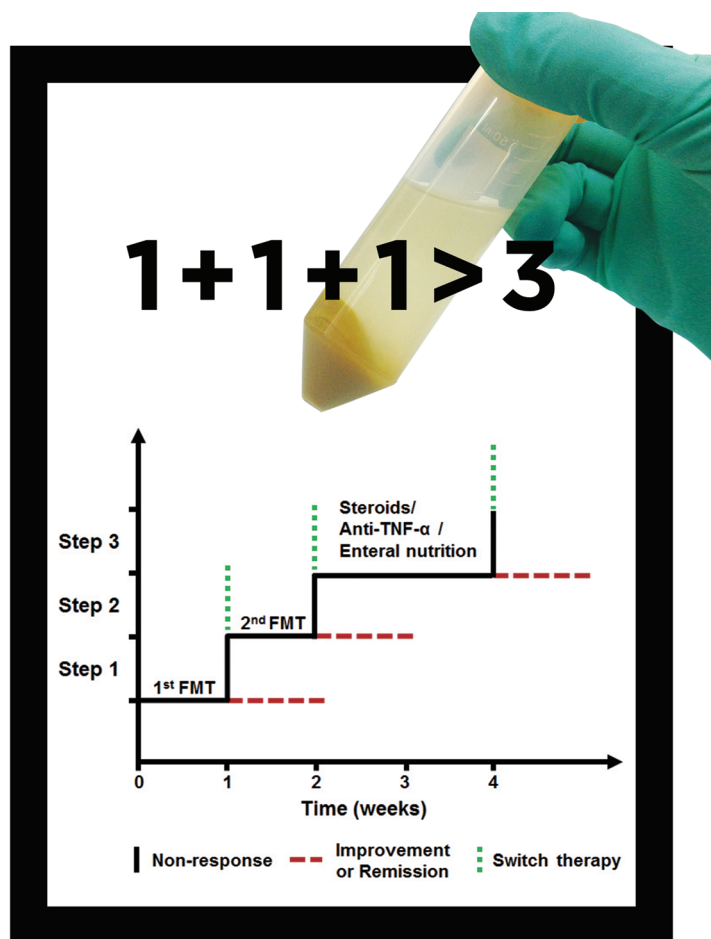
我们提出 FMT 升阶治疗方案(step-up FMT strategy)<sup>[23,53]</sup>, 57.1% (8/14) 的激素依赖型溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者可获脱离激素依赖状态,最长有效维持时间达到 18 个月。这是一种

整合医学的治疗概念<sup>[54]</sup>(图 2),该治疗策略的提出为激素依赖型 IBD 及其他难治性免疫性疾病增加了一种治疗选择。继此之后,日本 Shimizu 等<sup>[24]</sup>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。我们对 207 名 CD 患者进行调查<sup>[55]</sup>,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 FMT。不过,还没有检验和评估手段判别 FMT 治疗 IBD 的预期疗效,治疗后短期的细胞因子和 C 反应蛋白结果并不能预测患者的远期疗效<sup>[56]</sup>。

肠道菌群紊乱相关的多重细菌耐药、多器官感染<sup>[57]</sup>等均有应用 FMT 治疗的报道。目前已报道的用 FMT 治疗的肠道外疾病包括自身免疫性疾病,如特发性血小板减少性紫癜<sup>[58]</sup>、多发性硬化、肌张力障碍、神经系统疾病(如帕金森病)<sup>[59]</sup>、自闭症<sup>[60]</sup>、慢性疲劳综合征、代谢综合征和肥胖等,但还需要大量的临床随机对照试验深入研究。

#### 3 FMT 的安全性: 由杂乱向可控性规律性反应转变

FMT 的安全性当成为临床决策的首要考虑因素。一直以来,报道的不良事件纷繁杂乱<sup>[61]</sup>。其实,分析学术杂志和学术会议上口头报道的 FMT 不良事件,可以得出结论: FMT 发生并发症(或不良事件)主要与主观上认为 FMT 简单且客观上用简单方法(泛指相关方法学)开展 FMT 有关,最容易发生不良事件的受者是免疫状态差和肠道溃疡严重的患者。最严重的不良事件是麻醉状态下因为呕吐物误吸而死亡,国际上报道发生过 1 例<sup>[62]</sup>。通过 FMT 传播疾病属于严重的并发症,曾有报道不严格 FMT 导致巨细胞病毒感染<sup>[63]</sup>。清醒或者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,人性的操作流程和精细的准备<sup>[33]</sup>则完全可以避免。我们完成 1 300 余例 FMT,均未出现呕吐、窒息、感染、死亡等此类离奇的并发症。腹泻多见于结肠术后、严重 IBD 患者,一般不需药物处理则自行好转。发热多见于免疫状态异常的患者,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、瘘口堵塞等可能直接导致疾病加重,因此,对于肠道存在



在粪菌移植基础上，结合常规治疗如激素、肠内营养、生物制剂等，可消除或减轻单一治疗无法脱离激素依赖的状态。

图2 粪菌移植升阶治疗策略发挥1+1+1>3的治疗效果

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，部分患者则需辅助肠内营养。因此，规范、人性、严格的实验室流程和临床方案，是避免较为严重的不良事件的关键。

#### 4 FMT的生命伦理与法规：非营利性治疗服务决定其发展方向

FMT 必须遵循其伦理学原则<sup>[64]</sup>。在中国，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。然而，将 FMT 推向高度商业化方向，以及在公众媒体使用戏谑之词，是伦理过度放松。

2013 年 5 月，美国将 FMT 纳入研究型新药 (investigational new drug, IND) 管理。2016 年 3 月，FDA 发布了 FMT 治疗 CDI 所需 IND 的新规，这与 2013 的规定不同，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，避免粪菌库的商业化会将风险放大。

美国已经批准收费代码，部分保险公司已经将该项目纳入保险范围。英国于 2014 年成立了粪菌移植基金会 (The Fecal Microbiota Transplantation Foundation) 用以支持 FMT 的临床研究。作者于 2013 年发起公益捐赠肠病研究基金 (Intestine Initiative) 用于支持 FMT 的探索性研究。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、治疗适应证等。2015 年，江苏省首先在全国批准将 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。美国开展的 FMT 例数上升非常迅速，从 2012 年到 2016 年已达到 20 000 例，中国的 FMT 同期平行进行，但是在



这4年间, 仅仅只有2000例, 其主因除医生对FMT的认识差异, 还在于两个国家的医院承担治疗费用的制度不同, 难辨梭状芽孢杆菌感染的诊疗现状不同, 比如, 中国医院对重复无意义救治所导致高额医疗费用一般不承担支付责任, 而美国则不然。

FMT不是一项单纯的技术, 而是一种技术体系。即使在符合药品生产质量管理规范(Good Manufacturing Practice, GMP)标准的体系条件下完成全部实验过程, 也不可能实现重复生产, 不可能成为药品, 因此, FMT应该纳入类同输血治疗一样的管理, 定位属于医疗技术, 新设“临床微生物学”或“医学微生物学”的学科分类, 并将FMT和mini-FMT纳入其中。研究者和科技企业当具有足够的社会责任和自律意识, 法规应限制只允许医疗机构开展非营利性FMT, 并从散乱的开展FMT医疗机构向大型粪菌库平台转变, 这将在根本上保障FMT领域的健康、有序发展。

## 5 FMT的未来: 从临床突破向疾病认知突破转变

FMT的临床疗效, 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, 催生了微生物组检测和分析技术的快速发展, 重塑了医学知识结构, 奠定了微生态学作为新学科存在的价值基础。然而, 只有系统做好FMT体系, 让医生愿意开展, 患者乐意接受, 才能让更多的患者受益于FMT。因此, 整合多种现代科技开发机器代替人工处理粪便, 依靠高级别净化条件完成全部实验室过程<sup>[6-7,39]</sup>, 选择最优给入途径和救治流程, 就可以从整体上满足医学治疗所涉及的伦理、生物安全、质控、人性化、受者需求等多种条件。

FMT的具体作用机制尚不清楚, 主要在于通过实现新的菌群-宿主相互作用达到治病的目的。目前肠道菌群与脑、肝<sup>[48]</sup>、肿瘤、代谢<sup>[65]</sup>、风湿免疫疾病<sup>[49]</sup>、骨髓、心血管<sup>[66]</sup>和皮肤病等研究进展, 已经预示其当前在国内外都已成为研究热点。可以用某一种相关分子、细菌去预设其中的机制, 有利于人类认识整体菌群与整个机体之间的关系, 但绝不可用以替代其复杂机制, 更不可能替代其临床治疗价值, 因此, 整体整合医学的认识方法对正确认识并用好FMT体系尤为重要。

所以, 整体整合医学概念对认识FMT和促进FMT体系建设非常重要。随着人类对肠道菌群相关性疾病的认知加深, 明确其适应证, 重塑医生的知

识结构, 安全、高效、规范、人性和经济的FMT造福人类健康的医学价值才得以完美体现。

### [参 考 文 献]

- [1] 张发明, 范志宁, 季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来. 中国内镜杂志, 2012, 18: 930-4
- [2] 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流. 中华消化内镜杂志, 2012, 31: 61-3
- [3] Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9: 88-96
- [4] 张发明, 李潘, 崔伯塔, 等. 粪菌移植: 老故事与新未来. 医学争鸣, 2015, 6: 17-22
- [5] 樊代明. 整合医学——医学发展新时代. 中华医学杂志, 2016, 96: 1713-8
- [6] Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy. Gut Microbes, 2016, 7: 323-8
- [7] 张发明. 粪菌移植体系. 科技导报, 2016, 34: 86-92
- [8] 崔伯塔, 张发明. 2015-2016粪菌移植研究新进展. 中华医学杂志, 2016, 96: 3927-30
- [9] Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? Am J Gastroenterol, 2012, 107: 1755
- [10] 杨云生. 消化道微生态研究聚焦与展望. 中华内科杂志, 2015, 54: 396-8
- [11] Shulman ST, Friedmann HC, Sims RH. Theodor Escherich: the first pediatric infectious diseases physician? Clin Infect Dis, 2007, 45: 1025-9
- [12] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis. Surgery, 1958, 44: 854-9
- [13] Freeman J, Bauer MP, Baines SD, et al. The changing epidemiology of *Clostridium difficile* infections. Clin Microbiol Rev, 2010, 23: 529-49
- [14] Kelly CP, LaMont JT. *Clostridium difficile*--more difficult than ever. N Engl J Med, 2008, 359: 1932-40
- [15] Bowden TA Jr, Mansberger AR Jr, Lykins LE. Pseudomembranous enterocolitis: mechanism for restoring floral homeostasis. Am Surg, 1981, 47: 178-83
- [16] Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. Lancet, 1989, 1: 164
- [17] Borody TJ, George L, Andrews P, et al. Bowel-flora alteration: a potential cure for inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome? Med J Aust, 1989, 150: 604
- [18] Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: current status and future directions. Expert Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 5: 653-5
- [19] 中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组. 关于儿童粪菌移植技术规范的共识. 中国微生态学杂志, 2016, 28: 479-81
- [20] 中华预防医学会微生态学分会. 中国消化道微生态调节剂临床应用共识: 2016版. 中国微生态学杂志, 2016, 28: 621-31
- [21] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for

- diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 478-98
- [22] Zhang FM, Wang HG, Wang M, et al. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J Gastroenterol*, 2013, 19: 7213-6
- [23] Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Transl Med*, 2015, 13: 298
- [24] Shimizu H, Arai K, Abe J, et al. Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis. *Pediatr Int*, 2016, 58: 781-5
- [25] Kakahana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant/dependent acute graft-versus-host disease of the gut. *Blood*, 2016, 128: 2083-8
- [26] Philips CA, Pande A, Shasthry SM, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid ineligible severe alcoholic hepatitis - a pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017, 15: 600-2
- [27] Fei N, Zhao L. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice. *ISME J*, 2013, 7: 880-4
- [28] Wang Z, Roberts AB, Buffa JA, et al. Non-lethal inhibition of gut microbial trimethylamine production for the treatment of atherosclerosis. *Cell*, 2015, 163: 1585-95
- [29] Schroeder BO, Backhed F. Signals from the gut microbiota to distant organs in physiology and disease. *Nat Med*, 2016, 22: 1079-89
- [30] Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78: 240-9
- [31] Seekatz AM, Aas J, Gessert CE, et al. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation. *Mbio*, 2014, 5: e00893-14
- [32] Angelberger S, Reinisch W, Makristathis A, et al. Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 1620-30
- [33] 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 Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30: 51-8
- [34] 崔宝塔, 李潘, 彭焱源, 等. 粪菌移植: 2014年进展. *中华消化内镜杂志*, 2015, 32: 643-6
- [35] Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, 2011, 60: 631-7
- [36] 李时珍(明). 本草纲目[M]. 北京: 华夏出版社, 2011
- [37] Petrof EO, Gloor GB, Vanner SJ, et al. Stool substitute transplant therapy for the eradication of *Clostridium difficile* infection: 'RePOOPulating' the gut. *Microbiome*, 2013, 1: 3
- [38] Ulluwishewa D, Anderson RC, Young W, et al. Live *Faecalibacterium prausnitzii* in an apical anaerobic model of the intestinal epithelial barrier. *Cell Microbiol*, 2015, 17: 226-40
- [39] Zhang F. Is fecal microbiota transplantation through the mid-gut a rescue therapy for refractory IBD. *World Gastroenterol News*, 2014, 19: 4-5
- [40] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology*, 2015, 149: 102-109.e6
- [41] Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, et al. Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 2015, 149: 110-118.e4
- [42] Cui B, Xu F, Zhang F. Methodology, not concept of fecal microbiota transplantation, affects clinical findings. *Gastroenterology*, 2016, 150: 285-6
- [43] Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: a novel way of transplanting fecal microbiota. *Endoscopy International Open*, 2016, 4: E610-3
- [44] Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*, 2014, 8: 1569-81
- [45] Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39: 1003-32
- [46] Anderson JL, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2012, 36: 503-16
- [47] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*. *N Engl J Med*, 2013, 368: 407-15
- [48] Qin N, Yang F, Li A, et al. Alterations of the human gut microbiome in liver cirrhosis. *Nature*, 2014, 513: 59-64
- [49] Zhang X, Zhang D, Jia H, et al. The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment. *Nat Med*, 2015, 21: 895-905
- [50] Fischer M, Kao D, Mehta SR, et al. Predictors of early failure after fecal microbiota transplantation for the therapy of *Clostridium difficile* infection: a multicenter study. *Am J Gastroenterol*, 2016, 111: 1024-31
- [51] 任荣荣, 孙刚, 杨云生, 等. 粪微生态移植治疗溃疡性结肠炎的初步研究. *中华内科杂志*, 2015, 54: 411-5
- [52] Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21: 556-63
- [53] Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy. *Gut Microbes*, 2016, 7: 323-8
- [54] Fan DM. Holistic integrative medicine. *Am J Digest Dis*, 2014, 1: 22-36
- [55] Xu L, Zhang T, Cui B, et al. Clinical efficacy maintains patients' positive attitudes toward fecal microbiota transplantation. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95: e4055
- [56] 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. PLoS One, 2016, 11: e0158227
- [57] Wei Y, Yang J, Wang J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis. Crit Care, 2016, 20: 332
- [58] Borody TJ, Torres M, Nowak A. Reversal of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with fecal microbiota transplantation (FMT). Am J Gastroenterol, 2011, 106: S352
- [59] Anathaswamy A. Faecal transplant eases symptoms of Parkinson's. New Scientist, 2011, 20: 98-9
- [60] Finegold SM, Molitoris D, Song Y, et al. Gastrointestinal microflora studies in late-onset autism. Clin Infect Dis, 2002, 35: S6-16
- [61] Wang S, Xu M, Wang W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation. PLoS One, 2016, 11: e0161174
- [62] Kelly CR, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients. Am J Gastroenterol, 2014, 109: 1065-71
- [63] Hohmann EL, Ananthakrishnan AN, Deshpande V. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 25-2014. A 37-year-old man with ulcerative colitis and bloody diarrhea. N Engl J Med, 2014, 371: 668-75
- [64] Ma Y, Liu J, Rhodes C, et al. Ethic issues in Fecal microbiota transplantation: Am J Bioeth, 2017, 17: 34-45
- [65] Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. Nat Rev Microbiol, 2013, 11: 639-47
- [66] Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. Nature, 2011, 472: 57-63