

粪菌移植治疗炎症性肠病的研究进展

郑施倬, 杨森, 陈渝萍*

珠海市人民医院 广东珠海

【摘要】粪菌移植(FMT), 又称粪便微生物移植, 是一种将健康人粪便中肠道菌群通过不同途径移植到患者肠道内, 希望重建患者肠道菌群来达到治疗疾病目的。炎症性肠病(IBD) 是一种以肠道菌群失调的非特异性肠道炎性疾病。近年来, 随着对 FMT 认识不断加深, 人们逐渐发现 FMT 与多种肠道菌群失调疾病密切相关, 其中最吸引眼球的是 FMT 对 IBD 的病理生理过程中发挥着重要作用。本文将着重从 FMT 对 IBD 作用机制、影响因素等方面做出详细的综述。

【关键词】粪菌移植; 肠道菌群; 炎症性肠病; 发病机制; 影响因素

Research progress of fecal bacteria transplantation in the treatment of inflammatory bowel disease

Shizhuo Zheng, Sen Yang, Yuping Chen*

Zhuhai People's Hospital, Zhuhai, Guangdong, China

【Abstract】Fecal bacteria transplantation (FMT), also known as fecal microbial transplantation, is a transplant of intestinal flora in healthy human feces into the intestines of patients through different ways, hoping to rebuild the intestinal flora of patients to achieve the purpose of treating diseases. Inflammatory bowel disease (IBD) is a non-specific intestinal inflammatory disorder of intestinal dysbiosis. In recent years, with the deepening understanding of FMT, it has gradually found that FMT is closely associated with a variety of intestinal flora disorders, among which the most eye-catching is that FMT plays an important role in the pathophysiological process of IBD. This paper will focus on a detailed review of the action mechanism and influencing factors of FMT on IBD.

【Keywords】Fecal Microbiota Transplantation; Intestinal Flora; Inflammatory Bowel Disease; Pathogenesis; Influencing Factor

引言

炎症性肠病是一种慢性非特异性肠道炎性疾病的统称, 包括溃疡性结肠炎(UC)和克罗恩病(CD), 其发病机制现仍然在探索当中, 大部分学者认为其发病机制主要与遗传、环境因素和宿主免疫系统之间相互作用、相互影响, 最终导致免疫系统异常而引发肠道非特异性慢性炎症^[1]。IBD 病理生理过程还在探索当中, 目前尚无特效药物可对疾病彻底治愈, 而常规治疗措施包括: 氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、免疫抑制剂和生物制剂^[2]。常规治疗方法都有一定局限性, 比如激素副作用明显不适合长期

使用, 免疫调节剂需要 8 周才能达到治疗效果, 长期使用可引起感染、肿瘤、骨髓移植, 生物制剂费用昂贵等, 寻求一种经济、高效的治疗措施成为现在治疗 IBD 的研究热点。大量的学者发现肠道微生物生态对 IBD 的病理生理过程有密切关系, 提示 FMT 可能成为治疗 IBD 的一种新的疗法。本文将对 FMT 治疗 IBD 做出详尽的综述。

1 FMT 起源

粪菌很早时期已经被人们用来治疗疾病。我国古代就有关于应用粪便来治疗疾病的记载。在 1700 年前的东晋时期, 葛洪的《肘后备急方》中有使用

*通讯作者: 陈渝萍

粪便治疗食物中毒和腹泻案例。李时珍的《本草纲目》中也有用黄龙汤(粪便)来治疗疾病的处方^[3]。因思想观念和医学传承等诸多原因限制, 粪便用于治疗疾病的处方早已失传。近年来, 国内外的报道发现, 抗生素全球使用率上升, 学者发现治疗艰难梭菌感染(CDI)时出现多种艰难梭菌对多种抗生素产生抗体。寻求新的治疗 CDI 迫在眉睫^[4]。随着 16S rRNA 检测方法的高速发展, 专家开始挖掘 FMT 与肠道菌群失调疾病的关系。

2 肠道菌群的正常功能

肠道是人体内寄生微生物最多和最广泛器官, 通常把肠道内微生物被称为肠道菌群, 也称肠道微生态。胎儿时期人类的肠道是无菌的, 但在出生后立即开始出现肠道菌群定居, 在肠道中形成一种天然防御屏障^[7]。肠道内细菌数量在人体内可达到 10^{14} 个, 且全消化道中肠道菌群分布有明显差异。16S rRNA 测序发现, 胃和十二指肠肠菌群数量较低, 直肠肠道菌群数量是最高的, 以梭菌属、拟杆菌属、乳酸杆菌属、双歧杆菌属、链球菌属最多^[8]。肠道菌群可组成肠粘膜屏障, 并通过粘膜屏障中 T 细胞、NK 细胞识别非自身多肽、多糖和糖脂实现对有害细菌、病毒清除、杀灭作用。

3 FMT 治疗炎症性肠病潜在机制

3.1 FMT 可增加肠道菌群数量和多样性

肠道菌群是人体内寄生微生物最多和种类最齐全器官, 共包括 1000 多种细菌, 其中厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门是肠道菌群中三大菌门, 不同菌门细菌按照一定比例组成, 相互制约、相互补充、相互平衡而组成肠道微生态环境, 发挥代谢和营养、维持肠粘膜的完整性和免疫反应的调节、杀灭病原体等作用^[10]。按照作用机制不同, 肠道菌群可分为共生菌、条件致病菌和致病菌, 其中共生菌占据了肠道细菌全部数量的 99% 以上, 是肠道菌群的主体。共生菌包括双歧杆菌、乳酸杆菌、拟杆菌等, 能产生乳酸、短链脂肪酸等对人体有益的物质, 对外来病原体、有害物质起清除作用。条件致病菌包括组织包浆菌、足分支菌、致病性大肠杆菌等, 他们数量虽然少, 但在特定条件下, 条件致病菌可经血液、淋巴液等组织液到达特定器官和组织, 导致机体免疫系统增强或者破坏, 引发尿路感染、胆道感染、急性胰腺炎、肥胖、糖尿病、炎症性肠病等一系列

疾病, 严重危害人类健康。

3.2 FMT 可以改善肠屏障功能

肠上皮是人体最大的粘膜上皮, 由粘蛋白和抗菌蛋白组成的肠粘膜屏障, 可阻碍肠道病原体入侵。按照发挥作用不同, 肠屏障分为机械屏障, 化学屏障, 免疫屏障, 生物屏障这四类^[9]。为研究 FMT 对肠粘膜屏障的损伤机制, 学者应用动物试验模式进行深入的研究和探索, 并且证明 FMT 对肠屏障功能有明显的改善作用。FMT 对改善肠粘膜屏障功能提供了一种新的措施, 但对于 FMT 改善肠屏障功能的病理生理机制目前不明确, 需要进一步基础研究才能进一步揭秘。

3.3 FMT 调节机体免疫功能

IBD 的发病与机体免疫系统紊乱密切相关, 而机体中 T 细胞在发挥机体正常免疫能力中扮演者不可或缺作用。2 有专家发现, CD 患者中, 病变部位肠粘膜产生 IL-17 的调节性 T 细胞数量高于正常肠粘膜, 而 IL-17 则可产生和分泌干扰素 γ , 直接参与肠上皮屏障破坏。但机体异常的免疫反应是肠道微生态紊乱导致的, 还是免疫系统紊乱导致肠道微生态失衡, 仍不清楚^[10]。尽管如此, FMT 仍是一个非常值得探索的领域。人体各个部位的器官、组织、细胞能够发挥其正常的生理功能, 良好免疫系统是必不可少的基础, FMT 能调节机体免疫细胞发挥正常的功能, 为以后治疗除肠道疾病外其他由于免疫系统失调的疾病治疗提供一种全新的策略。

4 影响 FMT 治疗 IBD 疗效因素

4.1 供体来源

FMT 与传统的药物治疗 IBD 的方法不同, 其是通过收集健康人群粪便, 然后通过离心、提纯等一系列方案制备成粪菌, 筛选出合适供体成为影响 FMT 疗效的最重要一环。如前文所述, FMT 可增加宿主的肠道菌群多样性。菌群丰富度高的供体对于提高 FMT 的疗效起非常重要作用。以前研究中, 大多数 FMT 治疗后多数都只获得了临床患者或内镜下缓解, 比较少能两者兼。

4.2 供体基因

供体基因特征也是影响 FMT 效果重要一环。在被发现的基因中, 大多数基因都与免疫功能相关。从遗传学的角度发现, 基因可以通过影响人体新陈代谢水平, 从而达到人类影响肠道菌群的目的。正

如前文所述一样, 机体免疫系统与肠道菌群两者是息息相关的, 而机体免疫系统可通过调节促炎和抗炎平衡来调节肠道菌群多样性和数量^[33]。由此推论, FMT 治疗效果没有达到预期可能是供体和宿主基因不匹配, 导致肠道免疫反应加强, 影响供体肠道菌群植入。

4.3 年龄因素

供体的年龄可能会对 FMT 疗效产生影响。以前, 用 FMT 治疗复发性 CDI 选择的供体一般都是在 18-60 岁。而对于用 FMT 治疗 IBD, 供体的年龄没有一个统一的标准。众所周知, 双歧杆菌是肠道菌群中的一种益生菌, 其在肠道含量增加会对 FMT 疗效产生有利的一面。为了提高 FMT 成功率, 应尽可能选择年轻的健康供体。

4.4 粪菌类型

现阶段, 对于需要进行 FMT 的患者, 选择新鲜粪菌还是选择冻存粪菌没有一个明确标准。学者发现, 冻存和解冻粪菌的过程中不会显著改变肠道菌群的活力。Christine 等人进行一项随机、双盲试验发现使用新鲜粪菌组或冻存粪菌两者的临床缓解率分别是 70.3%和 75.0%, 提示冻存菌液在治疗复发性 CDI 疗效比新鲜菌液更佳。因此, 我们临床上可能更加倾向于选择冻存粪菌, 应用冻存的粪菌可以更加有利于我们建立人类粪菌库, 促进 FMT 技术的长久发展和普及。

5 给药途径

随着科学技术的飞速发展, 我们可以采取多种途径进行 FMT, 目前 FMT 的主要给药途径是口服胶囊、鼻十二指肠管、结肠镜、灌肠这 4 中方式, 并且在这四种不同的给药途径中, 总体来说, 通过结肠镜给药的平均治愈率是最高的, 达到 94.8%。对 FMT 治疗 IBD, 给药途径也是以结肠镜最多。结肠镜检查可以直视病灶, 把粪菌精准输送到病变最严重部位。

多方面因素可影响供体对 FMT 治疗 IBD 疗效, 目前没有循证医学证据能证明哪一种因素是最重要, 这可能是现阶段 FMT 治疗 IBD 疗效参差不齐的原因。临床观察发现, 部分患者粪菌比其他捐赠者的粪菌更能成功地进行 FMT, 但由于移植效果受多方面的影响, 不能明确到底是哪些因素发挥主要作用, 所以部分学者赋予这些供体一个新名词——超级供

体¹。希望在以后循证医学证据能发现“超级供体”发挥超级作用的原因。

6 FMT 有效性、安全性和不良反应

尽管 FMT 治疗 IBD 疗效不确定, 但是大多数研究发现, FMT 治疗 IBD 总体来说是安全的。FMT 不良反应都比较轻, 其中最常见近期不良反应是腹部不适、烧灼感、低热等, 远期不良反应包括荨麻疹、关节炎、关节痛、过敏性支气管炎等, 这些不良反应一般都在 24 小时内自行缓解, 即使需要用药, 在用药物对症治疗, 症状也饿、可以迅速缓解。

7 总结与展望

迄今为止, FMT 治疗 IBD 研究属于在探索阶段。关于肠道微生态环境紊乱是炎症性肠病的病因或是结果, 仍有待探索, 需要后期大量循证医学证据来阐释。临床研究发现 FMT 治疗 IBD 疗效差异明显, 给临床医师实际应用中带来很大困扰, 所以形成一个标准化、规范化、简易化的移植方案至关重要。尽管对 FMT 治疗 IBD 有疑问, 但学者对 FMT 都表现出浓厚的兴趣, 不遗余力的花费大量的精力、物力、财力去揭开其神秘的面纱。

参考文献

- [1] 邹珂,陈杨芳,邵赛丹,郑恩典. 粪菌移植治疗炎症性肠病的临床观察与护理研究[J]. 全科医学临床与教育,2019,17(04):377-378.
- [2] 张发明,李玥. 粪菌移植治疗炎症性肠病的争议[J]. 协和医学杂志,2019,10(03):211-215.
- [3] 江学良. 炎症性肠病非药物疗法的实践与展望[J]. 中华消化病与影像杂志(电子版),2017,7(01):1-3.
- [4] 田艳,周艳,李小安. 粪菌移植治疗难治性肠道疾病的临床应用[J]. 生命的化学,2017,37(05):835-841.
- [5] 任玉萍. 粪菌移植治疗炎症性肠病的临床荟萃分析[D]. 南昌大学,2017.
- [6] 周林妍,李岩. 炎症性肠病与肠道微生态的研究进展[J]. 微生物学通报,2020,47(05):1600-1606.
- [7] 陈杨芳,邹珂. 粪菌移植对炎症性肠病患者肠道菌群变化的研究[J]. 中国卫生检验杂志,2020, 30(14): 1719-1721.
- [8] 王铭铭. 粪菌移植强化治疗炎症性肠病的疗效与安全

性研究[D].南方医科大学,2019.

- [9] 席小霞,刘进进,王世雷. 粪菌移植治疗肠道菌群失调疾病的研究进展[J]. 山东医药,2018,58(30):103-105.
- [10] 郭悦承,黄春兰,陆颖影,曾悦. 粪菌移植治疗现状及其在炎症性肠病中的应用[J]. 国际消化病杂志,2018, 38(05): 294-296+305.

收稿日期: 2022 年 4 月 21 日

出刊日期: 2022 年 5 月 26 日

引用本文: 郑施倬, 杨森, 陈渝萍, 粪菌移植治疗炎症性肠病的研究进展[J]. 国际内科前沿杂志, 2022, 3(1): 20-23.

DOI: 10.12208/j.ijim.20220006

检索信息: RCCSE 权威核心学术期刊数据库、中国知网 (CNKI Scholar)、万方数据 (WANFANG DATA)、Google Scholar 等数据库收录期刊

版权声明: ©2022 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS