

肠菌移植治疗肠道菌群失调相关疾病 15 000 例的长期疗效分析

田宏亮 王乐 马春联 杨波 李龙 叶晨 赵笛 林志亮 崔佳瞿 刘昀坤 朱万涌
周筛兰 李宁 陈启仪

同济大学附属第十人民医院普通外科功能肠道外科 上海市肠道微生态研究中心 上海
人体肠道菌群功能开发工程技术研究中心 同济大学医学院消化系统疾病临床研究
中心,上海 200027

通信作者:陈启仪,Email:qiychen2011@163.com

【摘要】 目的 观察肠菌移植治疗肠道菌群失调相关疾病长期疗效和并发症。**方法** 采用回顾性描述性研究方法。病例纳入标准为符合肠菌移植治疗适应证患者。收集 2017 年 5 月至 2024 年 9 月期间接受肠菌移植治疗并随访 3 个月以上患者 15 000 例的临床资料;男性 3 746 例,女性 11 254 例;年龄(45.3±12.2)岁。便秘 8 258 例,艰难梭菌感染(CDI)684 例,慢性腹泻 1 730 例,炎性肠病 510 例,放射性肠炎 432 例,肠易激综合征 1 940 例,孤独症 365 例,手术后胃肠功能障碍 870 例以及神经退行性疾病 211 例。肠菌移植治疗途径包括放置鼻肠管后连续 6 d 接受经鼻肠管(入空肠)输注肠菌溶液移植治疗(上消化道途径移植组,11 125 例)、连续 6 d 口服肠菌胶囊治疗(口服胶囊移植组,3 597 例)以及通过结肠镜一次性将菌液注入结肠(下消化道途径移植组,278 例)3 种方法;治疗及随访期间停止其他治疗,必要时不建议服用其他药物。主要观察指标为肠菌移植治疗 3、12 和 36 个月后的疗效,观察慢性便秘、CDI、慢性腹泻、炎性肠病、放射性肠炎、肠易激综合征、手术后胃肠功能紊乱及孤独症等临床症状改善情况。次要观察指标为短期(治疗后 2 周内)和长期(治疗后 36 个月内)的不良反应发生情况。**结果** 全组 15 000 例患者治疗后 3、12 和 36 个月时,整体治疗有效率分别为 71.8%(10 763/15 000)、64.4%(7 600/11 808)和 58.8%(3 659/6 218),便秘临床改善率分别为 70.3%(5 805/8 258)、62.6%(3 970/6 345)和 56.5%(1 894/3 352),CDI 临床改善率分别为 85.8%(587/684)、72.3%(408/564)和 67.3%(218/324),慢性腹泻临床改善率分别为 81.0%(1 401/1 730)、78.1%(1 198/1 534)和 72.3%(633/876),炎性肠病临床改善率分别为 64.3%(328/510)、52.3%(249/476)和 46.6%(97/208),放射性肠炎临床改善率分别为 77.3%(334/432)、65.4%(212/324)和 53.6%(82/153);肠易激综合征临床改善率分别为 70.6%(1 370/1 940)、64.5%(939/1 456)和 60.4%(475/786);孤独症临床改善率分别为 75.3%(275/365)、70.0%(201/287)和 63.6%(112/176);手术后胃肠功能障碍临床改善率分别为 65.3%(568/870)、54.3%(355/654)和 46.5%(114/245);神经退行性疾病临床改善率分别为 45.0%(95/211)、40.5%(68/168)和 34.7%(34/98)。治疗后 3、12 和 36 个月时,上消化道途径组的临床改善率分别为 77.1%(8 580/11 125)、67.1%(6 437/9 595)和 62.1%(3 196/5 145);口服胶囊组的临床改善率分别为 57.3%(2 062/3 597)、53.6%(1 115/2 081)和 45.0%(453/1 006);下消化道途径组的临床改善率分别为 43.5%(121/278)、36.4%(48/132)和 14.9%(10/67)。治疗和随访期间均未发生严重不良反应,上消化道途径组、口服胶囊组和下消化道途径组最常见的不良反应分别为呼吸道不适(20.4%,2 269/11 125)、吞咽胶囊时恶心呕吐(7.6%,273/3 597)和腹泻(47.5%,132/278);上述症状均于治疗结束后消失。随访 36 个月,有 19 例患者描述原有疾病症状加重,16 例非肠菌移植

DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250114-00025

收稿日期 2025-01-14 本文编辑 朱雯洁

引用本文:田宏亮,王乐,马春联,等.肠菌移植治疗肠道菌群失调相关疾病 15 000 例的长期疗效分析[J].中华胃肠外科杂志,2025,28(3):296-303. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20250114-00025.



直接相关死亡,未发现肠菌移植后全身各个系统疾病发病异常。**结论** 肠菌移植治疗肠道菌群紊乱相关的肠功能障碍疾病及相关肠外疾病长期疗效确切,无严重不良事件发生。

【关键词】 肠菌移植; 微生态治疗; 慢性便秘; 艰难梭菌感染; 慢性腹泻; 手术后胃肠功能紊乱

基金项目: 国家自然科学基金(82100698); 同济大学附属第十人民医院攀登人才计划(2021SYPDR045); 上海市卫健委卫生行业临床研究专项面上项目(202240177)

Fecal microbiota transplantation for the treatment of intestinal disorders: An analysis of treatment of 15 000 patients

Tian Hongliang, Wang Le, Ma Chunlian, Yang Bo, Li Long, Ye Chen, Zhao Di, Lin Zhiliang, Cui Jiaqu, Liu Yunkun, Zhu Wanyong, Zhou Shailan, Li Ning, Chen Qiyi

Department of Functional Intestinal Diseases, General Surgery of Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University School of Medicine; Shanghai Gastrointestinal Microecology Research Center; Shanghai Institution of Gut Microbiota Research and Engineering Development; Clinical Research Center for Digestive Diseases, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200027, China

Corresponding author: Chen Qiyi, Email: qiyichen2011@163.com

【Abstract】 Objective To examine the long-term efficacy and complications of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of diseases related to intestinal dysbiosis. **Methods** This was a retrospective descriptive study. Relevant data were collected from the records of 15 000 patients who had undergone FMT and been followed up for more than 3 months during the period from May 2017 to September 2024. The patient cohort comprised 3746 male and 11 254 female patients aged (45.3±12.2) years. The inclusion criterion was meeting the indications for FMT. Application of this criterion yielded 8258 patients with constipation, 684 with *Clostridium difficile* infection, 1730 with chronic diarrhea, 510 with inflammatory bowel disease, 432 with radiation enteritis, 1940 with irritable bowel syndrome, 365 with autism, 870 with postoperative gastrointestinal dysfunction, and 211 with neurodegenerative diseases. The three routes of delivering FMT comprised infusion of an enterobacterial solution through a nasenteric tube into the jejunum for 6 consecutive days (upper gastrointestinal FMT group, 11 125 patients), oral intake of enterobacterial capsules for 6 consecutive days (oral capsule FMT, 3597 patients), and a single injection of a bacterial solution into the colon via colonoscopy (lower gastrointestinal FMT group, 278 patients). Other treatments were discontinued during the treatment and follow-up period and administration of other medications was not recommended unless absolutely necessary. The primary outcomes were the efficacy of FMT after 3, 12 and 36 months of treatment, and improvement in chronic constipation, *C. difficile* infection, chronic diarrhea, inflammatory bowel disease, radiation enteritis, irritable bowel syndrome, post-surgery gastrointestinal dysfunction, and autism. Other outcomes included the occurrence of short-term (within 2 weeks after treatment) and long-term (within 36 months after treatment) adverse reactions. **Results** At 3, 12 and 36 months after treatment, the overall rates of effectiveness of treatment were 71.8% (10 763/15 000), 64.4% (7600/11 808) and 58.8% (3659/6218), respectively. Specifically, the rates of clinical improvement were 70.3% (5805/8258), 62.6% (3970/6345), and 56.5% (1894/3352), respectively, for constipation; 85.8% (587/684), 72.3% (408/564), and 67.3% (218/324), respectively, for *C. difficile* infection; 81.0% (1401/1730), 78.1% (1198/1534), and 72.3% (633/876), respectively, for chronic diarrhea; 64.3% (328/510), 52.3% (249/476), and 46.6 % (97/208), respectively, for inflammatory bowel disease; 77.3% (334/432), 65.4% (212/324), and 53.6% (82/153), respectively, for radiculitis; 70.6% (1370/1940), 64.5% (939/1456), and 60.4% (475/786), respectively, for irritable bowel syndrome; 75.3% (275/365), 70.0% (201/287), and 63.6% (112/176), respectively, for autism; 65.3% (568/870), 54.3% (355/654), and 46.5% (114/245), respectively, for post-surgical gastrointestinal dysfunction; and 45.0% (95/211), 40.5% (68/168), and 34.7% (34/98), respectively, for neurodegenerative diseases. At 3, 12, and 36 months post-treatment, clinical improvement rates were 77.1% (8580/11 125), 67.1% (6437/9595), and 62.1% (3196/5145), respectively, in the upper gastrointestinal route group; and 57.3% (2062/3597), 53.6% (1115/2081), and 45.0% (453/1006), respectively, in the oral capsule group; and 43.5% (121/278), 36.4% (48/132) and 14.9% (10/67), respectively, in the lower gastrointestinal route group. No serious adverse reactions occurred during treatment or follow-up. The most common adverse reactions in the upper

gastrointestinal route group, oral capsule group, and lower gastrointestinal route group were respiratory discomfort (20.4%, 2269/11 125), nausea and vomiting on swallowing the capsule (7.6%, 273/3597), and diarrhea (47.5%, 132/278), respectively; these symptoms resolved at the end of treatment. At 36 months of follow-up, 19 patients reported exacerbation of symptoms of pre-existing diseases and there had been 16 deaths that were not directly related to FMT. Additionally, no systemic diseases had developed after FMT. **Conclusion** FMT for the treatment of intestinal dysfunction associated with disorders of the intestinal flora and related extraintestinal diseases is effective and not associated with serious adverse events.

【Key words】 Fecal microbiota transplantation; Microecological therapy; Chronic constipation; Clostridium difficile infection; Chronic diarrhoea; Gastrointestinal dysfunction, post-operative

Fund programs: National Natural Science Foundation of China(82100698); the Climb Plan of Tenth People's Hospital of Tongji University (2021SYPDR045); Shanghai Health Commission's Surface Project (202240177)

近年来,慢性肠功能障碍性疾病已成为继心脑血管及肿瘤性疾病外又一大疾病谱,严重影响患者的生活质量^[1]。肠道微生态是人体最主要最复杂的微生态系统,最新的科学和临床研究发现,肠道微生态失调与肠内肠外多种慢性疾病存在直接或间接的关系^[2-3]。

肠菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指将健康人粪便中的功能菌群经一定的方式移植至患者的肠道内,从而调控患者肠道微生态平衡、重建肠道菌群,达到预防和治疗肠道内外疾病的目的^[4]。近年来,该技术治疗范畴也从复发艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)扩展到多种肠道功能障碍性疾病及代谢性疾病,已成为治疗多种胃肠道疾病或涉及肠功能障碍的肠外等疾病的新兴疗法^[5-7]。各大国际学术组织均制定了FMT临床应用共识及规范^[8-10]。笔者单位自2014年开始,系统开展FMT治疗多种消化系统内外科疾病的临床研究,率先建立我国的FMT标准化体系,牵头制定《肠道菌群移植供体筛选与管理中国专家共识(2022版)》及《菌群移植标准化方法的建立与临床应用中国专家共识》等专家共识^[11-12]。2022年受国家卫生健康委员会医院管理研究所委托,组织相关领域的专家编写了《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)》,以进一步加强FMT临床应用与规范管理,提高FMT治疗安全性和有效性^[13]。

然而,尽管FMT在国内临床应用发展迅速,本领域仍缺乏大样本长期随访的临床研究数据以探索其长期疗效和不良反应发生情况。我们团队近年来系统开展FMT治疗慢传输型便秘、慢性腹泻、炎性肠病、放射性肠炎、肠易激综合征和孤独症等

疾病的临床应用研究,积累15 000例患者的FMT临床诊治经验^[14-15]。本研究回顾性总结2017年5月至2024年9月期间,于本中心接受FMT治疗并随访超过3个月患者的疗效和不良反应发生情况,以期FMT治疗肠道菌群失调相关疾病的长期疗效和安全性提供参考。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用回顾性描述性研究方法。

病例纳入标准:参照《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022版)》制定纳入标准^[13]:(1)患有FMT治疗的适应证,包括慢性便秘、慢性腹泻(包含CDI)、术后胃肠功能紊乱、肠易激综合征、炎性肠病、孤独症、神经退行性疾病等;(2)患者及其家属知情同意自愿接受FMT治疗;(3)随访>3个月。

病例排除标准:(1)各种原因导致伴有者脓毒症、消化道活动性大出血、穿孔等的肠道屏障严重受损患者;(2)当前诊断为暴发性结肠炎或中毒性巨结肠者;(3)因存在严重腹泻、显著纤维性肠腔狭窄、严重消化道出血、高流量肠瘘等原因无法耐受50%热量需求的肠内营养者;(4)先天或获得性免疫缺陷病患者;(5)近期接受高风险免疫抑制或细胞毒性药物治疗者:例如利妥昔单抗、阿霉素或中高剂量类固醇激素(20 mg/d 泼尼松或更高剂量)持续应用4周以上;(6)严重免疫抑制者:成人中性粒细胞 $<1\ 500/\text{mm}^3$,儿童性粒细胞 $<1\ 000/\text{mm}^3$;(7)怀孕或哺乳期女性。

根据上述标准,收集2017年5月至2024年9月期间,同济大学附属第十人民医院自愿接受

FMT 治疗的 15 000 例患者资料。男性 3 746 例,女性 11 254 例;年龄(45.3 ± 12.2)岁。便秘 8 258 例,艰难梭菌感染 684 例,慢性腹泻 1 730 例,炎症肠病 510 例,放射性肠炎 432 例,肠易激综合征 1 940 例,孤独症 365 例,手术后胃肠功能障碍 870 例,神经退行性疾病 211 例。本研究符合医院伦理委员会要求(审批号:SHSY-IEC-4.1/20-116/01),患者均签署知情同意书。

二、FMT 治疗

菌液及胶囊制备参照《肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022 版)》及《上海市菌群移植技术管理规范 2021 版质量控制》要求^[13,16]。供体采用非亲属健康成年标准供体,要求标准参考《肠道菌群移植供体筛选与管理中国专家共识(2022 版)》^[11,17]。完善患者肠道准备后接受治疗;非必要时不建议服用益生菌、抗生素等影响肠道菌群药物。

移植途径具体如下。

1. 上消化道途径:以鼻肠管为主,分为床旁盲放、经 X 线透视确认鼻肠管头端位于空肠段和 X 线透视下经导丝放置两种置管方式,导管可长期留存。置管成功后,在接受肠菌液输注治疗时,维持站立位,保持安静及正常呼吸,每次通过鼻肠管缓慢注入 300 ml 肠菌液(5 min 内)。输注前后用生理盐水冲洗导管。每天定时 1 次,6 次为一个疗程。同类方法经上消化道途径置管后参考上述操作。

2. 口服胶囊移植:对无法耐受鼻肠管或强烈要求口服胶囊的患者,给予肠菌胶囊移植。治疗前 2 h 将肠菌胶囊取出,转运至室温下保存 5 min 后,嘱患者用温开水吞服。接受肠菌胶囊治疗前可少量进食。每天定时 1 次,6 次为一个疗程。

3. 下消化道途径:以结肠镜为主。通过结肠镜一次性将 300 ml 肠菌液输入患者结肠,以回盲瓣和阑尾开口为起始开始输注,其中 200 ml 注入盲肠-升结肠部位,剩余 100 ml 注入横结肠;治疗后患者保持头低脚高卧位姿势休息观察至少 30 min。1 个疗程移植 1 次。同类方法经下消化道途径置管后,参考上述类似操作。

三、观察指标和评价标准

主要观察指标为治疗后 3、12 和 36 个月的疗效,不同疾病的诊断标准和各病种的疗效判断标准见表 1^[18-26]。次要观察指标为短期(治疗后 2 周内)和长期(治疗后 36 个月内)的不良反应,不良反应

类型参考本团队首创的 FMT 不良事件五级评价标准(Severity Assessment Criteria)^[15]。

四、随访方法

短期疗效随访为治疗后 3 个月,长期随访为治疗后 12 和 36 个月。采用电话、门诊及网络等方式进行随访。随访时间截至 2024 年 9 月。

五、统计学方法

采用描述性方法进行统计学分析。计数资料用例(%)表示,符合正态分布的计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。

结 果

一、FMT 治疗的近期和长期疗效

15 000 例接受 FMT 治疗的患者中,11 125 例接受上消化道途径输注肠菌溶液移植治疗,3 597 例接受口服肠菌胶囊治疗,278 例接受下消化道途径移植治疗。全组患者均完成 1 个疗程的治疗。治疗后 3、12 和 36 个月,分别有 15 000、11 808 和 6 218 例患者完成随访,治疗有效率分别为 71.8% (10 763/15 000)、64.4% (7 600/11 808) 和 58.8% (3 659/6 218)。针对不同病种和不同移植途径的疗效随访见表 2。

二、FMT 治疗的近期和远期安全性

1. 短期不良反应:FMT 治疗后 2 周内,不同疾病治疗组不良反应发生情况见表 3。不同移植途径治疗组中,上消化道途径组患者最常见的不良反应为呼吸道不适(20.4%);口服胶囊组则以恶心呕吐(7.6%)为主;下消化道途径组以腹泻为主(47.5%);上述不适症状均于治疗结束或住院观察 1~3 d 内消失。

2. 长期不良反应:出院随访至 36 个月,不同疾病治疗组不良反应发生情况见表 4。长期不良反应主要为临床无效患者疾病发展出现的不良反应,与 FMT 无关;随访 36 个月时,有 19 例患者描述 FMT 原有疾病症状加重;非 FMT 直接相关死亡病例为 16 例;未发现 FMT 与全身各个系统疾病发生相关。

讨 论

本研究共纳入 15 000 例病例,经长达 3 年的随访,以 CDI 和慢性腹泻疗效最佳,3 年后有效率分别为 67.3% 和 72.3%。本研究中慢性便秘患者病例数最多,其 3 年后有效率仍可达 56.5%。慢性便秘的传统治疗主要依赖于各种类型的通便药物,长期使

表1 本研究入组患者不同病种的诊断及预后评价标准^[18-26]

病种	诊断标准	临床治愈标准	临床改善标准
慢性便秘 ^[18]	依照罗马Ⅲ标准确诊;并经传输试验证实存在结肠慢传输(>48 h)	每周自主排便次数≥3次	临床症状未达到治愈水平,但较治疗前明显改善
艰难梭菌感染或复发 ^[19]	粪便艰难梭菌毒素 A 和 B 检测任一结果为阳性即可确诊	粪便样本艰难梭菌毒素 A 和 B 检测为阴性,排便次数及形状正常	临床症状未达到治愈水平,但较治疗前明显改善
溃疡性结肠炎 ^[20]	依照当前溃疡性结肠炎诊疗共识并经肠镜检查确诊	临床症状消失,肠镜复查见黏膜大致正常	临床症状及结肠镜检查未达到治愈水平,但较治疗前明显改善 ^[10]
克罗恩病 ^[20]	依照当前克罗恩病诊疗共识并经肠镜检查确诊	经治疗后临床症状消失,X线或肠镜检查炎症病变趋于稳定或 Best CDAI 计算法 ^a , CDAI<150 分	经治疗后临床症状减轻,X线或肠镜检查炎症病变减轻,或 CDAI<70 分以上 ^[10]
慢性腹泻 ^[21]	排便次数>4/d、粪便不成形或伴黏液,持续>6 个月,各种治疗无改善	治愈:排便次数以及粪便的量和性状正常	显效:排便次数减至 2~3 次/d,便溏 1 次/d。排便次数和症状有好转
放射性肠炎 ^[22]	既往有盆腹腔放疗史,肠功能障碍症状及内镜下可见	症状消失,便常规恢复正常;肠镜下黏膜光滑,血管网清晰;内镜综合性评分体系(维也纳直肠镜评分 ^b)达到治愈标准 ^[26]	症状较治疗前明显好转,内镜综合性评分体系(维也纳直肠镜评分 ^b)评分较治疗前改善,但未达到治愈标准 ^[26]
肠易激综合征 ^[18]	依据罗马Ⅲ标准确诊。反复发作的腹痛或不适,最近 3 个月内每月至少有 3 d 出现症状,合并以下 2 条或多条:(1)排便后症状缓解;(2)发作时伴有排便频率改变;(3)发作时伴有粪便性状(外观)改变。诊断前症状出现至少 6 个月,近 3 个月符合以上标准	参照罗马Ⅲ诊断要求,腹痛或不适等临床症状消失	不适症状较治疗前改善,但未达治愈标准
手术后胃肠功能障碍 ^[23]	手术后胃肠功能失调且肠道菌群检测提示菌群失衡	胃肠功能紊乱等临床症状消失	不适症状较治疗前改善,但未达治愈标准
孤独症 ^[24]	符合《美国精神障碍诊断统计手册》第四版(DSM-IV)中关于孤独症临床诊断标准者,同时合并有便秘、腹泻等肠道不适患者	孤独症 ABC(Autism behavior checklist)行为量表及肠道症状评估后达到正常标准 ^[25]	孤独症 ABC 行为量表及肠道症状评估较前好转,但未达治愈标准 ^[25]

注:^aCDAI 计算法(Crohn disease activity index);^b维也纳直肠镜评分(Vienna rectoscopy score, VRS)^[20]

表2 15 000 例肠道菌群失调相关疾病患者接受肠菌移植治疗后 3、12 和 36 个月的疗效[例(%)]

组别	随访 3 个月		随访 12 个月		随访 36 个月	
	总例数	临床改善[例(%)]	总例数	临床改善[例(%)]	总例数	临床改善[例(%)]
病种						
慢性便秘	8 258	5 805(70.3)	6 345	3 970(62.6)	3 352	1 894(56.5)
艰难梭菌感染	684	587(85.8)	564	408(72.3)	324	218(67.3)
慢性腹泻	1 730	1 401(81.0)	1 534	1 198(78.1)	876	633(72.3)
炎性肠病	510	328(64.3)	476	249(52.3)	208	97(46.6)
放射性肠炎	432	334(77.3)	324	212(65.4)	153	82(53.6)
肠易激综合征	1 940	1 370(70.6)	1 456	939(64.5)	786	475(60.4)
孤独症	365	275(75.3)	287	201(70.0)	176	112(63.6)
手术后胃肠功能障碍	870	568(65.3)	654	355(54.3)	245	114(46.5)
神经退行性疾病	211	95(45.0)	168	68(40.5)	98	34(34.7)
移植方法						
上消化道途径组	11 125	8 580(77.1)	9 595	6 437(67.1)	5 145	3 196(62.1)
口服胶囊组	3 597	2 062(57.3)	2 081	1 115(53.6)	1 006	453(45.0)
下消化道途径组	278	121(43.5)	132	48(36.4)	67	10(14.9)

表3 15 000 例肠道菌群失调相关疾病患者肠菌移植治疗后 2 周不良反应发生情况[例(%)]

分组	病例	腹胀	恶心呕吐	腹泻	腹部隐痛	呼吸道不适 ^a	发热
上消化道途径组	11 125	523(4.7)	1 157(10.4)	411(3.7)	378(3.4)	2 269(20.4)	267(2.4)
口服胶囊组	3 597	155(4.3)	273(7.6)	187(5.2)	76(2.1)	0	54(1.5)
下消化道途径组	278	26(9.4)	7(2.5)	132(47.5)	18(6.5)	0	4(1.4)

注:^a“呼吸道不适”主要包括置管后出现的咽喉不适、鼻塞及鼻肠管导致的咽喉不适

表 4 15 000 例患者肠菌移植治疗后 3、12 和 36 个月的不良反应[例(%)]

不良反应类型	随访 3 个月 (15 000 例)	随访 12 个月 (11 808 例)	随访 36 个月 (6 218 例)
消化系统			
腹胀	120(0.8)	35(0.3)	12(0.2)
排便习惯改变	75(0.5)	47(0.4)	11(0.2)
腹痛	45(0.3)	24(0.2)	6(0.1)
恶心呕吐	15(0.1)	0	0
排便费力	60(0.4)	35(0.3)	19(0.3)
腹泻	60(0.4)	24(0.2)	6(0.1)
其他	31(0.2)	36(0.3)	19(0.3)
呼吸系统			
咽喉疼痛	75(0.5)	24(0.2)	0
鼻塞	15(0.1)	9(0.1)	0
置管导致的咽喉不适	60(0.4)	0	0
其他	0	24(0.2)	18(0.3)
精神心理系统			
焦虑	60(0.4)	46(0.4)	18(0.3)
抑郁	30(0.2)	12(0.1)	7(0.1)
失眠	6(<0.1)	9(0.1)	11(0.2)
其他	0	11(0.1)	13(0.2)
皮肤系统疾病			
皮肤瘙痒	29(0.2)	11(0.1)	0
皮疹	15(0.1)	0	0
其他	10(0.1)	7(0.1)	3(<0.1)
神经系统疾病			
卒中	15(0.1)	23(0.2)	14(0.2)
缺血性脑病	10(0.1)	36(0.3)	25(0.4)
阿尔茨海默病	3(<0.1)	11(0.1)	15(0.2)
帕金森氏病	8(0.1)	12(0.1)	7(0.1)
其他	10(0.1)	9(0.1)	13(0.2)
代谢系统疾病			
体质量下降	45(0.3)	35(0.3)	3(<0.1)
体质量增加	30(0.2)	94(0.8)	30(0.5)
其他	15(0.1)	10(0.1)	6(0.1)
妇科系统疾病			
子宫肌瘤	12(0.1)	23(0.2)	19(0.3)
盆腔感染	10(0.1)	10(0.1)	7(0.1)
子宫内异位症	0	9(0.1)	8(0.1)
月经不规律	14(0.1)	7(0.1)	13(0.2)
其他	15(0.1)	13(0.1)	19(0.3)
心血管系统疾病			
高血压	2(<0.1)	23(0.2)	32(0.5)
高脂血症	3(<0.1)	37(0.3)	20(0.3)
冠心病	4(<0.1)	34(0.3)	24(0.4)
心肌缺血	7(<0.1)	36(0.3)	22(0.4)
恶性肿瘤疾病	0	12(0.1)	8(0.1)
原有症状加重病例	75(0.5)	47(0.4)	19(0.3)
死亡(非肠菌移植直接 相关疾病)	0	9(0.1)	7(0.1)

用不良反应较大且具有依赖性;相比之下,FMT治疗慢性便秘具有良好的应用前景和坚实的数据基础^[27]。本研究还发现,在常规治疗基础上联合FMT,对炎性肠病、放射性肠炎、肠易激综合征和放射性肠炎等病例有较明显改善效果。越来越多研究证

实,重建健康肠道菌群对改善外科术后消化吸收障碍及胃肠动力障碍意义重大。本研究中,245 例术后接受FMT的患者3年随访有效率达46.6%。FMT还可以有效应用于合并肠道菌群失调的消化系统外疾病,对于接受FMT治疗的孤独症和神经退行性疾病患者,3年随访有效率分别为63.7%与34.7%,多组学分析发现,供体-受体匹配度与临床疗效的关系^[28]。同时本研究结果也发现,随着随访时间的延长,FMT临床有效率呈下降趋势。针对于临床疗程减退或者无效的患者,我们尝试重复疗程治疗或者更换菌种类型,可有效提高无效应答人群的临床疗效^[29]。

FMT的安全性一直是临床关注的重点。本研究通过15 000例FMT病例随访发现,FMT短期不良反应大多移植途径建立所引起,不同移植途径的不良事件特点不同,上消化道途径组主要为鼻肠管放置导致的呼吸道不适2 269例(20.4%),口服胶囊组主要为吞咽肠菌胶囊时的恶心呕吐273例(7.6%),下消化道途径组主要为肠镜后腹泻132例(47.5%);目前国内外FMT领域仍是多种移植途径共同发展,尚无公认的最佳途径,移植途径的选择应根据患者自身状况及治疗单位的技术进行个性化选择。

我们还关注了FMT移植后对全身各个系统的影响,与同期各系统疾病正常发病率相比较,3年随访未发现新发疾病异常增长^[30]。我们依照国际标准,采用远超献血标准的严格筛查,3年随访期间未发现病原体传染事件。为进一步降低FMT不良事件发生率,团队开创性地提出了“同济优化方案”,即通过移植前健康宣教、严格供体筛查管理、菌液制备质量安全控制、患者移植时机把握、适宜移植途径选择及不良事件规范化处置六个维度来提高FMT的安全性^[15,31]。该优化方案成功推广应用于中国微生态治疗创新联盟各单位,使得短期(即2周内)不良事件的发生率从2017—2019年的32.6%(667/2 045)显著下降至2019—2021年的17.2%(400/2 323),患者满意度从82.5%(1687/2 045)增加到95.6%(2 221/2 323);为国际FMT长期安全性和有效性提供了高级别的循证医学证据^[15]。由于目前主流FMT健康菌群仍需供体捐赠,理论上存在肠道病原体的传播,这就需要对供体人群进行严格筛选。我团队基于近8 500名FMT供体候选者进行筛选的经验、步骤和相关数据,提出五步六维度的FMT供体筛选策略,获得国内外同行积极

评价和认可,依照该标准,3 年随访期间未发现病原体传染事件^[15,17]。

FMT 在诸多疾病发挥有效作用的同时,我们也应看到该领域仍存在亟需解决的问题。诸如目前国内肠道菌群检测方法异质性较大,FMT 特异性菌群与肠功能疾病之间的关系缺乏系统性研究,大多数疾病 FMT 作用机理尚缺乏证据,国内菌群库及 FMT 策略缺乏标准化方案,导致疗效差距极大,临床推广困难。为解决上述问题,本团队 2024 年整合各领域资源,筹建上海市微生态研究中心,聚焦在标准菌群库平台建设、慢性肠功能障碍性疾病与肠道微生态关联的大数据与人工智能集成分析、肠道微生态多组学前沿检测技术、健康志愿者肠道菌群供体库、慢性肠功能障碍性疾病肠道微生态治疗临床试验标准、标准化的 FMT 制剂以及肠道微生态干预精准疗效评价系统等方向,以期发现重大肠功能障碍或衰竭疾病特异性菌群和 FMT 的作用机理与临床疗效,研制出不同疾病的标准化制剂,建立慢性肠功能衰竭的肠道微生态诊断与预防模型和创建我国标准化开放性的菌群库平台。

展望未来,该领域研究今后应关注以下几个方面:(1)建立肠道微生物参与疾病的病因学理论基础及研究体系:基于组学研究的发现,通过分离培养方法,目标性地获得潜在致病菌株。通过细菌毒力因子识别、细菌遗传操作、动物模型研究和分子机制研究,结合临床样本验证,从细菌和宿主两个角度系统性建立肠道微生物参与疾病的病因学理论基础。(2)建立精准微生态疗法对疾病干预:从具有 FMT 临床功效的菌液中分离培养潜能菌株,并通过动物模型研究和临床研究验证其功效,明确对疾病治疗具有积极效果的肠道微生物,实现应用转化。(3)复杂多样的肠道菌群中分离获得纯培养分离株:基于培养组和微流控技术对肠道微生物富集和分选,实现高通量细菌筛选、分离培养和鉴定。通过自主开发的模拟不同疾病肠道环境的培养基,高通量筛选参与人体不同疾病的肠道微生物。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 田宏亮:数据收集、统计分析、文稿撰写;王乐和马春联:数据收集及审核、统计分析、文稿撰写;杨波、李龙、叶晨、赵笛:患者随访、数据收集、参与数据统计分析;林志亮、崔佳瞿、刘昀坤、朱万涌:数据统计分析;周锦兰:数据收集和审核;李宁:文章审阅、修改稿件;陈启仪:数据收集、统计分析、文章撰写和修改审阅

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Huang Y, Chase RC, et al. Global burden of digestive diseases: a systematic analysis of the global burden of diseases study, 1990 to 2019[J]. *Gastroenterology*, 2023, 165(3): 773-783. e15. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.05.050.
- [2] Fan Y, Pedersen O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(1): 55-71. DOI: 10.1038/s41579-020-0433-9.
- [3] Lynch SV, Pedersen O. The human intestinal microbiome in health and disease[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(24): 2369-2379. DOI: 10.1056/NEJMra1600266.
- [4] 李宁, 田宏亮. 菌群移植在肠道微生态相关疾病中的研究进展与思考[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(10): 1104-1108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.10.004.
- [5] Li YT, Cai HF, Wang ZH, et al. Systematic review with meta-analysis: long-term outcomes of faecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2016, 43(4): 445-457. DOI: 10.1111/apt.13492.
- [6] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1218-1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.
- [7] Mincic AM, Antal M, Filip L, et al. Modulation of gut microbiome in the treatment of neurodegenerative diseases: a systematic review[J]. *Clin Nutr*, 2024, 43(7): 1832-1849. DOI: 10.1016/j.clnu.2024.05.036.
- [8] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.
- [9] Haifer C, Kelly CR, Paramsothy S, et al. Australian consensus statements for the regulation, production and use of faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2020, 69(5): 801-810. DOI: 10.1136/gutjnl-2019-320260.
- [10] Lopetuso LR, Deleu S, Godny L, et al. The first international Rome consensus conference on gut microbiota and faecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease[J]. *Gut*, 2023, 72(9): 1642-1650. DOI: 10.1136/gutjnl-2023-329948.
- [11] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 上海预防医学会微生态专业委员会. 肠道菌群移植供体筛选与管理中国专家共识(2022 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 757-765. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220606-00246.
- [12] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(Z1): 5-13. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00231.
- [13] 国家卫生健康委员会医院管理研究所, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组. 肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识(2022 版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2022, 25(9): 747-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220725-00324.
- [14] 李宁, 田宏亮, 陈启仪, 等. 菌群移植治疗肠道疾病 2 010 例疗效分析[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(9): 861-868. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.09.011.

- [15] Tian H, Zhang S, Qin H, et al. Long-term safety of faecal microbiota transplantation for gastrointestinal diseases in China[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(8): 702-703. DOI: 10.1016/S2468-1253(22)00170-4.
- [16] 上海市卫生健康委员会. 关于印发上海市菌群移植技术管理规范(2021年版)的通知[EB/OL]. (2021-08-30)[2025-01-08]. <https://wsjkw.sh.gov.cn/yzgl3/20210830/26e28dcc06b045cc8684674277d66f9e.html>.
- [17] Zhang S, Chen Q, Kelly CR, et al. Donor screening for fecal microbiota transplantation in China: evaluation of 8483 candidates[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162:966-968.e3.
- [18] Rome Foundation. Guidelines: Rome III diagnostic criteria for functional gastrointestinal disorders[J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2006, 15(3): 307-312. DOI: 10.1053/j.gastro.2021.11.004.
- [19] 中华医学会外科学分会, 中国研究型医院学会感染性疾病循证与转化专业委员会. 中国艰难梭菌感染诊治及预防指南(2024) [J]. *中华外科杂志*, 2024, 62(10):893-908. DOI: 10.3760/cma.j.cn112139-20240528-00259.
- [20] 中华医学会消化病学分会炎症肠病协作组. 对我国炎症肠病诊断治疗规范的共识意见[J]. *胃肠病学*, 2007, 12,8:488-495.
- [21] 郭春花, 冯良罡, 孙军连. 慢性腹泻中医治疗方法研究[J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(8):57-58.
- [22] 吴长亮, 唐星火. 慢性放射性结肠炎的临床特征及诊疗效果[J]. *临床合理用药杂志*, 2015,8(33):92-93. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2015.33.049.
- [23] 秦环龙, 方芷珣, 陈启仪, 等. 肠道菌群移植外科临床应用的争议与共识[J]. *中国实用外科杂志*, 2024, 44(2):159-163. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2024.02.09.
- [24] Lubetsky MJ, Handen BL. Medication treatment in autism spectrum disorder[J]. *Speak J*, 2008, 8(10):97-107. DOI: 10.3382/ps.0591777.
- [25] 马俊红, 郭延庆, 贾美香, 等. 异常行为量表中文版在儿童孤独症群体中的信效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2011, 25(1): 14-19. DOI: 10.3969/j.issn.1000-6729.2011.01.004.
- [26] Wachter S, Gerstner N, Goldner G, et al. Endoscopic scoring of late rectal mucosal damage after conformal radiotherapy for prostatic carcinoma[J]. *Radiother Oncol*, 2000, 54(1): 11-19. DOI: 10.1016/s0167-8140(99)00173-5.
- [27] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国人体健康科技促进会肠道微生态与肠菌移植专业委员会, 上海市预防医学会肠道微生态专业委员会. 慢性便秘肠道微生态临床应用中国专家共识(2024版)[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2024, 27(4):326-337. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20240313-00096.
- [28] Chen Q, Wu C, Xu J, et al. Donor-recipient intermicrobial interactions impact transfer of subspecies and fecal microbiota transplantation outcome[J]. *Cell Host Microbe*, 2024, 32(3):349-365.e4. DOI: 10.1016/j.chom.2024.01.013.
- [29] 陈启仪, 杨波, 田宏亮, 等. 关于 3932 例菌群移植患者治疗效果和并发症的 5 年随访分析[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(11): 768-777. DOI: 10.3760/cma.j.cn311367-20200706-00432.
- [30] Wang S, Kou C, Liu Y, et al. Rural-urban differences in the prevalence of chronic disease in northeast China[J]. *Asia Pac J Public Health*, 2015, 27(4):394-406. DOI: 10.1177/1010539514551200.
- [31] Tian H, Wang X, Fang Z, et al. Fecal microbiota transplantation in clinical practice: present controversies and future prospects[J]. *hLife*, 2024, 2(6): 269-283. DOI: 10.1016/j.hlife.2024.01.006.



·读者·作者·编者·

本刊关于利益冲突声明的要求

利益冲突信息应为稿件的一部分,有或无利益冲突均需在文章中报告。要求在文后、参考文献前注明利益冲突。

示例:

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

利益冲突 xxx曾接受***制药公司经费支持;其他作者声明无利益冲突