

DOI: 10.12037/YXQY.2025.07-01

肠菌移植应用于肿瘤治疗中国专家共识（2025 年版）

中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会，湖北省免疫学会肿瘤与微生态专业委员会

【摘要】 肠菌移植也称粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT），近年来 FMT 在肿瘤治疗中的潜力逐渐受到关注。FMT 可通过重建肠道菌群改善造血干细胞移植后肠道生态失衡、减少抗生素耐药基因定植，且对艰难梭菌感染及移植物抗宿主病具有潜在疗效。研究显示 FMT 可显著提升肿瘤患者肠道菌群多样性，与免疫检查点抑制剂联用可增强抗肿瘤疗效，但其机制仍需深入探索，临床应用仍面临诸多挑战。目前 FMT 临床研究存在明显局限性，普遍缺乏高质量双盲随机对照试验，且标准化流程如供体筛选、剂量选择等尚未统一，直接影响证据等级及临床推广。本专家共识基于现有循证医学证据及临床实践经验，系统总结了 FMT 在肿瘤治疗中的关键作用与局限性，提出 18 项具体陈述，涵盖 FMT 在肿瘤治疗相关并发症及联合治疗中的应用推荐，强调需基于个体化治疗原则优化方案。

【关键词】 肠菌移植；造血干细胞移植；移植物抗宿主病；免疫治疗；专家共识

Chinese expert consensus on application of fecal microbiota transplantation in cancer therapy(2025 edition)

Committee of Cancer and Microecology, Chinese Anti-Cancer Association (CACA); Tumor and Microecology Specialty Committee of Hubei Academy of Immunology

Corresponding author: Guo Zhi, E-mail: guozhi77@126.com; Wang Qiang, E-mail: wangqiang@wust.edu.cn

【Abstract】 Fecal microbiota transplantation(FMT), also known as intestinal microbiota transplantation, has recently garnered increasing attention for its potential in cancer treatment. FMT demonstrates significant clinical benefits through gut microbiota reconstruction, including ameliorating intestinal dysbiosis after hematopoietic stem cell transplantation, reducing antibiotic resistance gene colonization, and exhibiting therapeutic potential for *Clostridium difficile* infection and graft-versus-host disease. Clinical evidence indicates that FMT significantly enhances gut microbiota diversity in cancer patients and potentiates anti-tumor efficacy when combined with immune checkpoint inhibitors, although the underlying mechanisms require further elucidation. Currently, clinical studies on FMT have significant limitations, particularly the paucity of high-quality double-blind randomized controlled trials (RCTs). Standardization of critical procedures, including donor screening protocols and dosage determination, remains inconsistent, significantly impacting the evidence hierarchy and clinical implementation. This expert consensus, based on evidence-based medicine and clinical practice, systematically evaluates the pivotal role and limitations of FMT in cancer treatment. The document presents 18 specific recommendations encompassing FMT applications in cancer treatment-related complications and combination therapies, emphasizing the need of protocol optimization based on individualized treatment principles.

【Keywords】 Fecal microbiota transplantation; Hematopoietic stem cell transplantation; Graft-versus-host disease; Immunotherapy; Expert consensus

微生物组生态系统对人体健康和疾病有着深远的影响^[1]，包括肠道、口腔、皮肤、肿瘤及阴道微生物组在内的多态微生物组被整合到更新的综合概念“癌症的标志”中，由此增加了新的肿瘤关键特征——微生物组^[2]，其中肠道微生态与肿瘤的起源及进展显示出紧密的关联性。肠道微生物组与肿瘤的关系是双向的^[3]，肿瘤患者体内肠道微

生物组在丰度、多样性以及组成特性上发生显著变化即发生肠道生态失调，这种改变可以反过来进一步促进肿瘤的进展^[4-5]。此外，在肿瘤的背景下，肠道微生物组已被证明可以通过调节免疫激活来调节化疗药物的疗效及伴随的不良反应^[6-7]，在肿瘤治疗后发生胃肠道持续生态失调的情况下，患者肠道微生物组恢复变得十分困难，这通常需

要微生物组疗法进行治疗性干预。肠菌移植又称粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT),是一种通过重建肠道菌群来治疗疾病的生物治疗方法。该技术将健康供体粪便中的功能菌群,经特定途径移植至患者肠道内。移植途径包括经鼻胃管、鼻空肠管、胃十二指肠镜、肠镜和造瘘口给予肠菌悬液,或口服粪菌胶囊等方式。通过重建患者肠道菌群微生态,FMT可有效缓解或治疗肠道相关疾病及部分系统性疾病^[8]。

FMT已被证明对艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)具有显著的临床疗效^[9],并被强烈推荐用于治疗复发性或难治性CDI^[10-11],也被相关指南/共识推荐用于异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后发生移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的治疗^[12-16]。但FMT在肿瘤相关的临床应用中仍存在一定程度的不确定性,缺乏明确的临床规范指导,为此,中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会组织相关领域共40位专家,依据现有的国内外临床研究证据,并结合临床实践经验,对FMT在肿瘤治疗中的应用及其相关问题进行了系统总结,最终全体专家达成了此专家共识,旨在为临床实践提供参考依据。

本共识根据GRADE系统将证据等级分为高(A),即多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价;中(B),即多个随机对照试验或1个样本量足够的随机对照试验,至少1次高质量的随机对照试验;低(C),即非随机但设计良好的对照试验,设计良好的队列或病例对照研究;极低(D),即病例或专家意见。>85%小组成员同意推荐建议定义为强推荐(I级推荐);75%~85%的小组成员同意推荐建议定义为中推荐(II级推荐);<75%小组成员同意推荐建议定义为弱推荐(III级推荐);如果关键终点的证据总体质量非常低则为“不建议”。

1 造血干细胞移植后肠道微生物组失衡及多重耐药

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT),尤其是allo-HSCT,是

血液肿瘤最有效的治疗手段之一,但allo-HSCT后受者常常出现肠道微生物组失衡及多重耐药等并发症。研究表明肠道微生物组是耐药性基因的大型储存库^[17-18],天然健康微生物组可防止病原体在胃肠道环境中定植,这被称为定植抗性,这一关键的防御机制可能会因肿瘤化疗及使用抗生素而受损^[19]。肠道微生物组的失衡主要归因于allo-HSCT后,严重的免疫缺陷导致感染性并发症,进而需使用大量抗生素进行治疗。有研究表明肠道微生物组较高的多样性与急性髓系白血病(acute myeloid leukemia, AML)患者的临床结局改善和感染并发症减少有关^[20-21]。对肠道微生物组有抑制作用的广谱抗生素的使用可能导致微生物组变化(如粪便标本检测到肠道梭菌属细菌丰度降低)和移植相关死亡率升高^[22]。研究普遍认为毛螺菌科和瘤胃球菌科与移植相关死亡率降低相关^[23-24],而和肠球菌属与总生存期缩短,GVHD发生率、移植相关死亡率及细菌性血流感染发生率升高等相关^[25-26]。一项单中心观察性研究发现,无论患者是否因移植前感染合并症接受过抗生素治疗,移植后肠道γ-变形菌的丰度都是allo-HSCT后肺部感染并发症的重要预测因子^[27]。

陈述 1: 血液肿瘤患者接受allo-HSCT后肠道菌群常会出现失衡,较易出现肠道致病菌感染(证据等级A; I级推荐; 同意推荐率100%, 同意数40人/专家数40人)。

一项多中心研究^[28]通过16S核糖体RNA基因测序检测allo-HSCT受者的肠道菌群,使用Cox比例风险分析肠道微生物组多样性与allo-HSCT死亡率之间的关联,将进行研究的4个地区的患者分为队列1及队列2,每个队列根据患者肠道菌群多样性情况分为高多样性组和低多样性组,共纳入1362例患者,获得8767份粪便样本。在第7天至第21天之间能获得可评估的粪便样本并且存活至第21天的患者中,队列1高多样性组354例患者中有104例死亡,而低多样性组350例患者中136例死亡;队列2高多样性组别87例患者中18例死亡,低多样性组别92例患者中35例死亡,说明在独立队列中,肠道微生物组的多样性越高,死亡风险越低。该研究的亚组分析显示菌群多样

性与移植相关死亡和 GVHD 死亡风险有较高关联，4 个地区的研究分析表明微生物组多样性丧失情况与高死亡率情况一致。并且根据队列 1 的基线水平分析，中性粒细胞植入时肠道微生物组多样性越高死亡率越低。另一项研究使用 16S 核糖体 RNA 基因测序检测 allo-HSCT 受者与健康人群的肠道菌群，allo-HSCT 受者肠道菌群中双歧杆菌和丁酸产生菌属的比例明显低于健康对照组，allo-HSCT 后肠道微生物组的组成保持不变的亚组显示出可控的疾病进程，而肠道微生物组变化大的受者在移植后出现并发症和死亡的风险更高，说明肠道微生物组的稳定性在 allo-HSCT 的临床结局中起着至关重要的作用^[29]。allo-HSCT 中应用抗生素对于获得最佳临床结果至关重要，但会显著破坏肠道微生物组的多样性，导致许多肠道有益微生物组的丧失。一项随机对照临床试验分析了 25 例 allo-HSCT 受者的肠道菌群特征，包括 14 例在接受移植前接受了自体 FMT 的受者和 11 例未接受自体 FMT 的受者，结果表明自体 FMT 干预能提高微生物组多样性，在 allo-HSCT 期间抗生素治疗导致肠道微生物组耗竭后，使用 FMT 治疗后修复了肠道微生物组多样性^[30]。

陈述 2：allo-HSCT 过程中受者肠道微生物组多样性越高死亡风险越低，抗生素治疗会导致肠道微生物组耗竭，使用 FMT 能修复肠道微生物组多样性（证据等级 A；I 级推荐；同意推荐率 87.5%，同意数 35 人/专家数 40 人）。

研究表明血液肿瘤患者移植前化疗和抗生素暴露等因素会影响肠道微生物组，并且化疗后中性粒细胞恢复时患者肠道微生物组多样性显著降低，这种多样性减少与感染风险增加有关。在 allo-HSCT 中同时使用预防性抗生素及合并中性粒细胞缺乏伴发热的抗生素治疗会影响肠道微生物组多样性，进而增加对感染的易感性^[31]。一项单臂、开放标签研究^[32]将第三方供者 FMT 胶囊应用于 allo-HSCT 后来恢复肠道微生物组多样性，共 18 例受试者计划在 allo-HSCT 中性粒细胞植入后 4 周内服用 FMT 胶囊，FMT 前 48 h 不能使用抗生素，有 5 例患者因为急性胃肠道 GVHD、相关胃肠道毒性等因素未能入组，其他 13 例患者在

allo-HSCT 后 27 d（19~45 d）接受了 FMT，受试者能够吞咽所有 FMT 胶囊且耐受良好，达到主要研究终点，累计 1 例与 FMT 治疗相关严重不良事件（腹痛）发生，2 例患者出现急性胃肠道 GVHD，其中 1 例患者同时合并菌血症，未出现其他菌血症病例。中位随访时间 15 个月（13~20 个月），FMT 后 1 年总生存率和无进展生存率均为 85%，急性胃肠道 GVHD 导致 1 例非复发死亡，结果表明在 allo-HSCT 后进行经验性第三方供者 FMT 是安全可行方法，能恢复受者肠道微生物组多样性。

另外一项随机对照研究^[33]将两个独立队列的 allo-HSCT 受者和接受诱导化疗的 AML 患者按 2:1 随机分配，在中性粒细胞恢复后的 3 个月内接受标准化口服胶囊化 FMT 与口服安慰剂，主要终点是 4 个月全因感染率。随访 9 个月时，FMT 组和安慰剂组的 4 个月感染密度分别为每 100 例患者日 0.74 和 0.91 个事件，经过 FMT 治疗后测序检查表明供体独特细菌序列占受体肠道微生物组 25%~30%，表明供体微生物组能够成功定植，FMT 还能改善抗生素治疗后肠道微生物组多样性，恢复了部分耗尽的专性厌氧微生物组，并减少了肠球菌、链球菌、韦荣氏球菌和小杆菌等过度生长菌属的丰度。该研究表明 allo-HSCT 和 AML 患者进行第三方 FMT 安全且能有效改善肠道微生物组失调，但不会减少感染的发生。一项 II 期单臂多中心研究^[34]评价了自体 FMT 在纠正肠道微生物组和根除多药耐药菌方面的作用，共 25 例接受强化化疗和抗生素治疗的 AML 患者进行了自体 FMT，强化化疗后 AML 患者 α 多样性指数急剧下降，微生物群落发生显著变化，出现微生物组生态失衡，经过自体 FMT 处理后， α 多样性指数恢复到其初始平均水平，相似性指数显示微生物组的恢复。研究表明自体 FMT 安全性可控，且对接受强化化疗和抗生素治疗的 AML 患者的肠道微生物组恢复有一定效果。

陈述 3：推荐 FMT 作为接受 allo-HSCT 或强化化疗及抗生素治疗后的 AML 患者改善肠道微生物组失调的治疗选择（证据等级 A；I 级推荐；同意推荐率 85%，同意数 34 人/专家数 40 人）。

血液肿瘤患者诱导期间使用碳青霉烯类抗生素超过3 d会增加丧失肠道微生物多样性的风险^[35],患者在allo-HSCT前3个月内暴露于抗厌氧菌抗生素,如哌拉西林-他唑巴坦、替卡西林、美罗培南、克林霉素和甲硝唑,与移植前微生物多样性的显著降低相关。随着强化化疗疗程的增加,微生物组的破坏程度会逐渐加重,导致微生物组失调及致病菌生长,患者肠道微生物组这种失衡会一直持续到接受allo-HSCT时^[35]。一项前瞻性、单中心研究^[36]发现,约1/3接受allo-HSCT的患者有至少1种抗生素耐药菌的肠道定植,且在allo-HSCT受者中,存在ARB定植与未定植个体相比,感染死亡率较高(42%比11%, $P<0.05$),非复发死亡率较高(37%比9%, $P=0.001$),总生存率较低(53%比81%, $P<0.001$),可见菌群肠道定植是影响生存的重要因素。一项FMT随机双盲试验^[37]比较FMT组和安慰剂组在治疗前、治疗后的短期及长期的抗生素抗性基因(antibiotic resistance gene, ARG)总数,发现在短期治疗时FMT组中出现更多ARG,但在长期治疗时逆转。FMT导致肠道耐药基因出现短期增加,这可能源于健康供体来源的耐药体植入。但该时期ARG水平的定量变化差异无统计学意义,表明ARG传播水平低,但范围广。在接下来的长期治疗中,由于稳定的微生物组形成,建立了定植抗性,ARG多样性下降到低于安慰剂组的水平。

在allo-HSCT过程中感染风险的降低对于减少移植相关死亡率至关重要,特别是由于多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)的血源性细菌感染频率增加。研究表明革兰氏阴性菌MDRO的定植率约为16%,万古霉素耐药肠球菌约为39%^[38-39]。一项单中心回顾性研究^[40]纳入10例MDRO定植患者进行FMT治疗,结果显示有7例成功实现了去定植,在安全性方面,所有患者均未出现严重不良反应,仅1例患者在FMT后的前5 d内出现便秘,2例患者出现Ⅰ级腹泻,还有1例患者在FMT后发生肠道Ⅲ级急性GVHD。另一项非随机回顾性队列研究显示^[41],FMT改善了allo-HSCT后MDRO定植患者包括生存率在内

的临床结局,并且在发热后使用抗生素治疗时,接受FMT的患者发热天数明显减少。MDRO的血流感染与不良结局和死亡率增加相关,FMT可以减少血液恶性肿瘤患者肠道MDRO的定植,因此FMT是血液系统恶性肿瘤患者根除MDRO的潜在有效策略^[42],但目前尚缺乏高质量的研究证据支持。

陈述4: 推荐FMT作为接受allo-HSCT移植之前有多重耐药细菌定植史患者的去定植选择(证据等级C;Ⅰ级推荐;同意推荐率87.5%,同意数35人/专家数40人)。

2 造血干细胞移植后艰难梭菌感染

广谱抗生素对保护性共生菌具有相当大的抑制作用,破坏肠道内的正常菌群平衡,为艰难梭菌的滋生和感染创造了条件,进而引发CDI^[43]。在allo-HSCT过程中,由于免疫功能重建前功能低下、合并GVHD及抗生素的使用或预防治疗等因素^[44-46],CDI在allo-HSCT受者中具有较高的发病率(10%~15%),是allo-HSCT需要重点关注的并发症之一。非免疫缺陷患者中艰难梭菌定植率较低,并且仅约8%的患者定植有致突变菌株^[47-48],但allo-HSCT后发生CDI约是非免疫缺陷患者的9倍^[49]。在allo-HSCT前,血液肿瘤患者艰难梭菌定植率为8%~29%,其中约12%定植有致突变菌株^[50]。CDI可诱导局部炎症反应,导致损伤相关分子模式的释放和内毒素穿过肠黏膜的移位。细胞因子释放使主要组织相容性复合体表达和免疫共刺激分子上调,同种异体反应性T细胞活化,这些机制为急性胃肠道GVHD进展提供了条件。因此allo-HSCT后合并CDI的患者没有及时控制也有可能发展为GVHD。

CDI发生率在allo-HSCT后早期与高强度化疗呈正相关,移植后早期患者更容易发生CDI,移植高强度预处理化疗会进一步削弱患者免疫系统,使患者更容易受到艰难梭菌侵袭,并且这种感染与抗生素使用无关^[51]。梭状芽孢杆菌可以通过菌落抗性即合成次级胆汁酸来抵抗CDI,次级胆汁酸是一类由肠道微生物组合成的代谢产物,它们可以抑制艰难梭菌的生长和繁殖^[52]。一项荟萃分析^[53]探究CDI与造血干细胞移植之间的关联,结

果显示 10 685 例 allo-HSCT 受者的 CDI 患病率明显高于 3 840 例 auto-HSCT 受者（15.3% 比 9.2%），表明 allo-HSCT 受者更容易发生 CDI，且亚组分析显示，在可分析的所有 CDI 患者中，有 20.3% 的患者发生重度 CDI。

陈述 5： CDI 是 allo-HSCT 受者中较为常见的并发症，感染的发病率有明显的上升趋势（证据等级 A；I 级推荐；同意推荐率 85%，同意数 34 人/专家数 40 人）。

在 allo-HSCT 过程中 CDI 发生率较高，艰难梭菌是一种需要考虑用 FMT 来干预的重要病原体。一项纵向研究^[48]发现 CDI 的严重程度与 allo-HSCT 的预处理存在时间相关性，并且大部分 CDI 发生在 allo-HSCT 的早期阶段，即在干细胞植入前，患者处于中性粒细胞减少症期间。尽管 CDI 通常为轻度至中度，且对治疗反应良好，但其与随后的胃肠道 GVHD 的相关性还不确定。移植前 FMT 可以丰富肠道微生物组多样性，并根除 MDRO 或艰难梭菌。目前尚缺乏关于预防性 FMT 在降低艰难梭菌携带者发生 CDI 风险方面存在有效性的证据，对于这一适应证，可能不需要进行 FMT 预防。

陈述 6： 不推荐使用预防性 FMT 降低艰难梭菌携带者中 CDI 风险（证据等级 C；II 级推荐；同意推荐率 77.5%，同意数 31 人/专家数 40 人）。

肠道微生物组多样性的丧失是 GVHD 和艰难梭菌相关性腹泻（*Clostridium difficile* associated diarrhea, CDAD）的共同因素。allo-HSCT 后受者处于高度免疫抑制状态，当 CDAD 和 GVHD 同时发生时，患者长期腹泻通常会导致继发性并发症，如菌血症和念珠菌血症，这可能与环境中的多重耐药病原体密切相关。一项前瞻性单中心观察性试验^[54]探究 FMT 治疗复发性或难治性 CDAD 的效果，研究共纳入 13 例患者，其中 7 例患者因难治性 CDAD 接受 FMT，5 例患者同时存在 CDAD 和 GVHD，1 例患者因复发性 CDAD 接受 FMT，77% 患者通过结肠镜接受 FMT。研究显示仅 1 例患者报告菌血症，1 例患者有念珠菌血症，两者发生均与 FMT 无关。在 CDAD 完全消退的 10 例患者中，只有 1 例患者在 FMT 后 8 周内出现

CDAD 复发。一项单中心临床试验报道了 29 例类固醇难治性移植抗宿主病（steroid-refractory graft-versus-host disease, SR-GVHD）患者（包括急性 18 例和慢性 11 例）接受 FMT 后的结果数据，其中急性 SR-GVHD 的总体缓解率（overall response rate, ORR）为 62.1%（18/29），包括 7 例完全缓解（complete response, CR）（38.9%，7/18），慢性 SR-GVHD 的 ORR 为 54.5%（6/11，均为部分缓解），这说明 FMT 可能是 SR-aGVHD 和 SR-cGVHD 的治疗新选择^[55]。

陈述 7： 推荐 FMT 成为复发性/难治性 CDAD 以及 GVHD 患者的治疗选择（证据等级 C；I 级推荐；同意推荐率 95%，同意数 38 人/专家数 40 人）。

3 造血干细胞移植后移植抗宿主病

对 allo-HSCT 受者肠道菌群的分析表明，allo-HSCT 导致的微生物组低多样性与治疗相关死亡率风险升高和严重降低的 OS 显著相关^[56-58]，并且肠道微生物组的低多样性也是 allo-HSCT 后受者死亡率升高的独立风险因素^[59]。肠球菌属在移植后第 1 个月内丰度显著增加，且在急性 GVHD 患者中尤为富集^[60]。荟萃分析证实了肠道微生物组多样性与急性 GVHD 的发生率和死亡率之间存在相关性^[61]。一项观察性队列研究^[23]根据逆 Simpson 指数将患者分为低、中、高多样性组。研究发现低多样性组的 3 年总生存率为 36%，中等多样性组为 60%，高多样性组为 67%（ $P=0.019$ ）。此外，低、中和高多样性组的移植相关死亡率分别为 53%、23% 和 9%（ $P=0.003$ ）。

陈述 8： 肠道微生物组多样性与急性 GVHD 的发生率和死亡率之间存在相关性（证据等级 A；I 级推荐；同意推荐率 92.5%，同意数 37 人/专家数 40 人）。

一项前瞻性、单臂、II 期临床试验^[62]报道了 FMT 治疗难治性肠道 GVHD 的应用，此研究中 4 例难治性肠道 GVHD 患者均对 FMT 有反应，其中 3 例患者 GVHD 得到完全控制。一项单中心前瞻性研究^[63]评估 FMT 在 allo-HSCT 后肠道耐药 GVHD 患者中的临床疗效，结果显示在 19 例患者中，有 8 例患者在 FMT 后 30 d 达到完全缓解，8 例患者达到部分缓解，其中 4 例部分缓解患者在

90 d 达到 CR。Qiao 等^[64]对涉及 FMT 治疗 GVHD 患者的研究进行荟萃分析,共纳入 242 例接受 FMT 治疗的 allo-HSCT 继发激素耐药或激素依赖性 GVHD 患者。其中 CR 100 例,部分缓解 61 例,无效 81 例。队列研究中临床缓解的估计 OR 为 5.51,前瞻性单组研究中的汇总临床缓解率为 64%,回顾性研究、病例系列和病例报道中的汇总临床缓解率为 81%,有 5 例(2.1%)患者发生 FMT 相关感染事件,但均在治疗后痊愈。一项单臂、开放标签的初步研究^[32]纳入了 18 例受试者,均在 allo-HSCT 前入组,并在 allo-HSCT 后中位 27 d 时接受了第三方 FMT 胶囊治疗。FMT 整体耐受性良好,仅出现 1 例治疗相关的腹痛,后续随访过程中有 2 例患者出现了急性胃肠道 GVHD,1 例患者并发了菌血症。中位随访 15 个月(13~20 个月),FMT 后 12 个月的总生存率和无进展生存率均为 85%。

陈述 9: 推荐在 allo-HSCT 后出现 GVHD 时使用 FMT 改善肠道菌群(证据等级 A; I 级推荐; 同意推荐率 87.5%, 同意数 35 人/专家数 40 人)。

一项前瞻性、多中心、单臂 II 期临床试验^[65]表明,在 11 例急性 GVHD 患者和 2 例慢性 GVHD 患者中共进行了 16 次 FMT, ORR 为 57%, 其中 42% 达到 CR。接受 FMT 治疗的 2 例慢性 GVHD 患者均实现了器官疾病的稳定或改善,并且在末次随访时存活。另一项前瞻性队列研究^[66]对 9 例有难治性胃肠道 GVHD 患者进行内镜下 FMT 治疗,有 4 例患者对 FMT 有反应,且与显著的生存益处相关($P=0.017$)。研究结果表明,广谱抗生素的使用不仅是导致 FMT 失败的主要因素($P=0.048$),而且还会阻碍 FMT 后供体微生物组的定植,微生物组多样性在停止抗厌氧菌抗生素全身性治疗后才会增加,但连续使用或重新开始头孢吡肟治疗不会降低 FMT 的效率^[67-68]。现有数据表明 FMT 在急性胃肠道 GVHD 中具有潜在的有益作用,且推荐在更早应用, FMT 给药前停止抗生素治疗似乎是成功缓解的重要因素。如果需要抗生素治疗,使用头孢吡肟可能可以减少微生物组的损害,同时还可以保持临

床反应。

陈述 10: 推荐 FMT 应用于 GVHD 的治疗时需注意抗生素的使用(证据等级 C; I 级推荐; 同意推荐率 87.5%, 同意数 35 人/专家数 40 人)。

一项前瞻性、单臂、II 期临床试验^[69]报道了用同种异体粪便微生物组治疗 24 例 III~IV 级、类固醇难治性急性胃肠道 GVHD 患者临床结果,在第 28 天时 ORR 为 38%, 包括 5 例 CR、2 例非常好的部分缓解和 2 例部分缓解。关于类固醇难治性胃肠道 GVHD 患者接受 FMT 的安全性和有效性, FMT2017002 试验^[70]中期结果显示,在随访 90 d 时,尽管 FMT 组与对照组间未观察到无事件生存率差异有统计学意义($HR=1.8$, 95%CI: 0.77~4.3, $P=0.174$),但 FMT 组显示更高的总生存率($HR=4.2$, 95%CI: 1.1~16.0, $P=0.031$)。研究结束时 FMT 组的中位生存时间>539 d, 对照组为 107 d($HR=3.51$, 95%CI: 1.21~10.17, $P=0.021$)。在一项前瞻性、单中心、单臂临床试验^[71]中,15 例 allo-HSCT 后类固醇难治性或类固醇依赖性急性 GVHD 患者进行了第三方 FMT 治疗,通过鼻-十二指肠输注方式接受了来自无关健康供体菌群混悬液。结果显示患者对第三方 FMT 耐受性良好,感染相关不良事件与 FMT 程序无关,有 10 例患者在 FMT 后 1 个月内出现了完全临床反应,患者肠道微生物组 α 多样性增加,供体细菌物种部分植入,丁酸盐产生细菌(如梭菌目和布劳特氏菌属)的丰度也有所提高,有 6 例患者减少了免疫抑制剂用量, FMT 后 GVHD 的持久缓解与生存率改善相关。尽管 FMT 的有效性和安全性需要进一步研究验证,但综合目前证据来看, FMT 可作为类固醇难治性胃肠道 GVHD 的治疗选择。

陈述 11: 推荐 FMT 可作为类固醇难治性胃肠道 GVHD 的治疗选择(证据等级 B; I 级推荐; 同意推荐率 92.5%, 同意数 37 人/专家数 40 人)。

自体 FMT 尚无用于治疗 GVHD 的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。由于患者微生物组在 allo-HSCT 之前已经被破坏,因此在 FMT 制备时使用 allo-HSCT 后的自体粪便用于多样性恢复可能是无效的。我们建议血液肿瘤

患者在 allo-HSCT 开始前制备自体 FMT 并冻存，因为 Lee 等^[72]证明新鲜和冷冻的 FMT 对治疗 CDI 都是有效的，内镜方式和口服胶囊都是如此^[73]。虽然没有数据表明对于治疗急性 GVHD，哪种 FMT 的制备方式或给药途径更佳，但来自肠菌库的冷冻样品有利于 FMT 立即开始，无需等待供体筛选和粪菌收集。我们建议在 FMT 给药后 7~14 d 评价临床应答，如果没有反应或只有部分反应可给予第 2 次 FMT。当总体缓解率达到 60%~70%，CR 率达到 30%~50% 时，FMT 可视为类固醇难治性急性胃肠道 GVHD 的有效治疗方法^[67,74]。尽管 FMT 在 GVHD 中显示出初步疗效，但目前尚无 RCT 直接验证其疗效和安全性。因此专家小组建议在获得 RCT 数据前，FMT 在 GVHD 中的应用应限于临床试验或监管下个体化治疗。

陈述 12：在获得 RCT 数据前，FMT 在 GVHD 中的应用应限于临床试验或监管下个体化治疗（证据等级 C；I 级推荐；同意推荐率 90%，同意数 36 人/专家数 40 人）。

4 肿瘤恶病质中 FMT 应用

肿瘤恶病质是一种复杂的多因素综合征，定义为体重减轻大于 5%，体质指数 $<20 \text{ kg/m}^2$ 或骨骼肌质量耗竭^[75]。其在晚期肿瘤患者中较为常见^[76]。肿瘤恶病质患者对治疗反应不佳、早期死亡率升高以及生活质量显著下降有着密切的关联，甚至能够成为死亡的直接原因^[77]。研究发现人体微生物组与肿瘤恶病质之间存在着一定联系，这种联系主要通过全身性炎症、肠道屏障功能障碍以及肌肉萎缩等途径来实现，当微生物组出现不平衡的状态即生态失调时，会对肿瘤恶病质产生一定影响，从肿瘤恶病质表型特征来看，它通常与乳杆菌目水平的降低以及肠杆菌科和副杆菌属水平的升高有关^[78-79]。

一项随机、双盲、安慰剂对照的 II 期试验^[80]将 24 例转移性人类表皮生长因子受体 2 阴性肿瘤恶病质患者分配到同种异体 FMT（健康肥胖供体）组或自体 FMT 组，然后再行姑息性化疗（卡培他滨和奥沙利铂），主要目的是评估同种异体 FMT 对患者饱腹感的影响，次要目的是恶病质的其他

特征以及疾病控制率、总生存期、无进展生存期和毒性作用，并探索性分析了 FMT 对肠道微生物组的组成和代谢物的影响。结果显示异体 FMT 对恶病质结果无改善，但患者 FMT 后粪便微生物组成发生显著变化（ $P=0.010$ ），这表明供体微生物组成功植入，同种异体 FMT 组患者在 12 周时的疾病控制率高于自体组（ $P=0.035$ ），中位总生存期为 365 d，大于自体 FMT 组的 227 d；中位无进展生存期为 204 d，而自体组为 93 d。虽然肿瘤恶病质并未受 FMT 影响，但来自健康人群粪便的 FMT 在一定程度上改善了肿瘤患者的临床结局。提示 FMT 有可能为肿瘤恶病质患者提供一种新的治疗策略^[81]。

陈述 13：健康肥胖供者 FMT 治疗肿瘤恶病质患者并不能改善恶病质，但可能改善肿瘤患者治疗反应率和生存率（证据等级 A；II 级推荐；同意推荐率 75%，同意数 30 人/专家数 40 人）。

5 FMT 联用治疗在肿瘤中应用

免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）大大改善了黑色素瘤、非小细胞肺癌、肾细胞癌、尿路上皮癌、胃癌、肝细胞癌和结直肠癌等多种癌症的临床结局^[82-84]。最广泛使用的 ICIs 是程序性死亡受体-1（programmed death-1, PD-1）和程序性死亡受体配体-1（programmed death-ligand 1, PD-L1），其原理是通过阻断 T 细胞活化的抑制信号，从而促进抗肿瘤免疫应答^[85-86]。然而，即使是黑色素瘤和非小细胞肺癌这些对 ICIs 反应性相对较好的肿瘤类型，也仅有 20%~40% 的患者能对 ICIs 疗法产生应答^[87]。因此，有必要去探索新的治疗策略，以提升 ICIs 免疫治疗的疗效。最近，肠道微生物组在增强患者对 ICIs 免疫疗法应答方面的潜力受到了极大的关注^[88]。

先前研究^[89]确认了 FMT 和 PD-1 免疫治疗在 10 例抗 PD-1 难治性转移性黑色素瘤患者中的安全性和可行性。一项单臂临床试验^[90]探讨了 FMT 联合抗 PD-1 治疗在 PD-1 难治性晚期黑色素瘤患者中的应用。研究发现，这种联合治疗耐受性良好，15 例患者中有 6 例临床获益。应答者表现出肠道微生物组的改变、 CD8^+ T 细胞活化增加、白细胞

介素-8 表达髓系细胞减少,以及独特的蛋白质组和代谢组特征。研究表明,FMT 和抗 PD-1 治疗通过改变肠道微生物组和重新编程肿瘤微环境,克服了部分难治性晚期黑色素瘤患者对于 PD-1 的耐药性。目前一项有关的随机、双盲 I b/II a 期试验^[91]正在进行中。在一线治疗方面,一项多中心 I 期试验^[92]将健康供体 FMT 与 PD-1 抑制剂纳武利尤单抗或帕博利珠单抗相结合,结果显示客观缓解率为 65%,患者微生物组和 FMT 供体之间的获得性相似性随着时间推移而增加。一项 RCT 将接受一线阿昔替尼与帕博利珠单抗治疗的转移性肾细胞癌患者按 1:1 分组,随机接受 FMT 或安慰剂治疗。初步研究结果显示,FMT 组的 1 年无进展生存率显著优于安慰剂组(66.7%比 35.0%)。在中位随访 28.0 个月后,FMT 组中位无进展生存期为 14.2 个月,而安慰剂组仅为 9.2 个月;随访中 FMT 组未达到中位总生存期,安慰剂组的中位总生存期为 25.3 个月,说明 FMT 组的总生存期优于安慰剂组。疗效方面,FMT 组的 ORR 显著高于安慰剂组(54%比 28%);疾病稳定分别为 38%和 44%,疾病进展分别为 8%和 28%^[93]。

陈述 14: FMT 增强肿瘤 ICI 免疫疗法反应率(证据等级 A; I 级推荐; 同意推荐率 87.5%, 同意数 35 人/专家数 40 人)。

肾细胞癌目前仍然是最严重的泌尿系统癌症之一,其发病率在全球范围内不断增加,并且相当大比例的患者在诊断时存在转移性疾病^[94]。口服多靶点受体酪氨酸激酶抑制剂(tyrosine kinase inhibitor, TKI)舒尼替尼和帕唑帕尼显著改善了转移性肾细胞癌患者的临床结局^[95],并且是这种疾病的一线选择。然而,这些药物的功效通常会受到腹泻的影响,近 50%的患者会发生腹泻,通常需要减少剂量和暂时中断药物^[96-99]。越来越多的证据表明,化疗会改变肠道微生物组,进而影响 TKI 诱导的腹泻的发展。一项随机临床试验^[100]比较了供体 FMT 与安慰剂 FMT 治疗转移性肾细胞癌患者由 TKI 诱导的腹泻,结果表明供体 FMT 比安慰剂 FMT 更有效,并且在接受供体粪便的受试者中观察到成功的植入。研究结果表明 FMT 可

能成为管理 TKI 依赖性腹泻的治疗选择。

陈述 15: 推荐 FMT 治疗转移性肾细胞癌患者 TKI 依赖性腹泻(证据等级 A; I 级推荐; 同意推荐率 95%, 同意数 38 人/专家数 40 人)。

6 FMT 实践应用方面

尽管我国学者在 FMT 治疗领域已开展大量临床研究并积累了丰富的病例数据,但在试验设计的严谨性和方法学的规范性方面仍存在显著提升空间,当前国内 FMT 研究中高质量双盲随机安慰剂对照 RCT 尤为匮乏。FMT 的最佳给药时间和时间表以及最小所需剂量尚不清楚。虽然严格的供体筛查可降低 FMT 感染风险,但其与受者免疫指标(如中性粒细胞、淋巴细胞)的关联仍需探讨。大多数研究会连续 1~2 d 给予患者 FMT 治疗,对于 FMT 治疗的最佳剂量及疗程尚不明确。给药途径是另一个可能影响疗效的因素,除了口服胶囊形式^[101]外,FMT 还通过鼻胃管/鼻十二指肠管或通过灌肠给药^[102]。另一个尚未解决的问题即 FMT 的来源,第三方产品和自体产品哪个更优。虽然自体产品可能更易获得、制造成本更低,但 allo-HSCT 受者在移植之前均有不同程度的微生物组损伤,并且由这类微生物组制造的产品功效仍需进一步研究。FMT 来自一个单一的“超级供体”^[103]或针对性地使用供体是否会取得更好的结果亦是未知数。汇集来自多个捐赠者的粪便可能会得到更多样化的微生物组,但超出平均健康个体的超高多样性价值几何尚不清楚。此外,使用抗生素是否会损害 FMT 的疗效和安全性仍需要进一步探索,使用抗生素后的最佳洗脱期等问题仍有待未来的临床试验提供更多的循证医学证据^[104]。虽然在患者选择、FMT 制备和给药方式方面存在很大差异。但大部分临床试验已从 FMT 的可行性、安全性和临床益处总结得出相似的结论——无论其给药方法如何,FMT 都可以一定程度上改善肠道微生物组。

陈述 16: 建议个体化应用 FMT 治疗,不同人群和年龄段患者应选择适宜的方案和 FMT 用法用量(证据等级 A; I 级推荐; 同意推荐率 100%, 同意数 40 人/专家数 40 人)。

大部分临床试验提及的有关 FMT 的不良反

主要为短暂胃肠道不良反应，包括恶心、腹胀、腹痛、腹泻等，这些副作用往往发生在 FMT 后的前 1~2 d。与 FMT 相关的主要风险是病原体传播，将额外的细菌引入肠道，特别是 allo-HSCT 后严重免疫抑制和肠道屏障损伤的情况下，可能导致微生物组易位引发血流感染和危及生命的败血症^[105]。风险不仅限于细菌，例如文献^[106]所提及 allo-HSCT 受者中由诺如病毒通过 FMT 传播引起的嗜酸性粒细胞性胃肠炎。FMT 后血流感染不一定意味着 FMT 产品就是感染的来源。Eshel 等^[107]对激素难治性或依赖性急性 GVHD 患者 FMT 后 13 例血流感染事件进行菌株水平分析，在 FMT 产品中未发现血流感染相关菌株。在血流感染之前，从血液培养中分离出的几种细菌（肠球菌、大肠埃希菌、铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌）存在于粪便样本中，这表明患者自身的微生物组可能是感染源，虽然该研究尚未发现存在 FMT 引起的血流感染，但来自不同国家的研究^[32,34,63]证实了血流感染是 FMT 在实践中的不良事件之一。因此在开展 FMT 供体管理时，初始的全面筛查至关重要，首次捐赠前应尽可能完成所有推荐的病原体检测，包括细菌、病毒、寄生虫、耐药菌等，并评估供体的整体健康状况，包括代谢性疾病、免疫功能、旅行史等，以确保捐赠安全。对于短期内（如 1 周内）重复捐赠的供体若满足以下条件可酌情豁免部分重复检测：①无高风险暴露（如无新性伴侣、更换生活环境、接触传染病等）；②健康状况稳定（无新发胃肠道症状或发热）；③粪便样本处理环境安全可靠。推荐每次捐赠前仍必须进行快速病原体筛查（如诺如病毒、轮状病毒、艰难梭菌等）、粪便常规检查和症状问卷调查。对于 3 d 内的极短期重复捐赠，若上述条件全部满足可仅进行问卷与症状监测，但仍应结合机构的风险评估^[8,108]。

陈述 17：推荐每次 FMT 前均应对捐献者粪便进行筛查，移植前后对受体进行不良事件及疗效监测（证据等级 A；I 级推荐；同意推荐率 100%，同意数 40 人/专家数 40 人）。

自从 FMT 在治疗复发性和难治性 CDI 的地位越来越重要，已成标准治疗方案^[109-110]，促使众多

中心纷纷开展 FMT 项目，主要通过自建粪便库或从通用粪便库获取粪菌样品两种方式来实现^[111]。粪便库和 FMT 计划的广泛应用受到监管标准缺乏或不一致的限制。不同国家对 FMT 的监管方式各不相同，有的将其视为药物、组织或复合产品。因此，粪便库通常建议在各国指定的权威机构下运作。在缺乏本地监管指令的情况下，机构的科学委员会应负责制定相应的监管协议，以确保这些计划的安全性和有效性。FMT 供体筛选需遵循国家法规和国际建议，包括对感染传播风险相关的病史、微生物组紊乱相关的医疗条件和治疗的评估。在 allo-HSCT 患者中使用 FMT 时，需特别检测供体的巨细胞病毒和 EB 病毒 IgG 与 IgM，并优先选择血清学阴性的供体为血清学阴性患者提供 FMT^[112]。目前没有数据支持特定供体类型（如家庭成员、无关供体或多个供体混合粪便）更具有优势。

陈述 18：FMT 需要进行规范化、标准化供体筛查、制备流程和剂量标准流程以及移植途径的合理选择（证据等级 A；I 级推荐；同意推荐率 100%，同意数 40 人/专家数 40 人）。

7 展望

鉴于在 FMT 过程中多种因素可能会影响微生物组的多样性和组成，对其加以充分控制或许能够潜在地阻止此类微生物组的变化。然而，仅依靠 FMT 是否足以实现所需的控制效果尚未可知，或许还需要与其他干预措施相结合。目前尚无相关研究或临床试验探究 FMT 在嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗（chimeric antigen receptor T cells immuno-therapy, CAR-T）接受者中的作用。鉴于微生物组与 CAR-T 疗效和毒性密切相关，此类临床试验应被考虑尽快提上日程。如果 CAR-T 治疗后微生物组损伤与疾病进展之间的关联在更多队列中得到证实，那么 CAR-T 前后进行 FMT 可能是一种提高临床治疗效果的潜在策略。总之，FMT 为肿瘤治疗提供了新的策略，但其全面应用仍需突破方法学瓶颈并积累高级别证据，未来研究应聚焦于跨学科整合，以微生物组为靶点，推动肿瘤治疗从疾病控制迈向生态修复的新范式。

共识专家组成员（以姓氏拼音为序）

曹 宇 北京大学深圳研究生院
陈 丰 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院
陈 鹏 解放军总医院第五医学中心
邓丽娟 北京大学肿瘤医院
侯铁英 深圳大学附属南山医院
胡碧川 襄阳市中西医结合医院
黄慧强 中山大学附属肿瘤医院
黄自明 湖北省妇幼保健院
郭 智 深圳大学附属南山医院
李小安 绵阳市中心医院
李玉华 南方医科大学珠江医院
梁 婧 山东第一医科大学第一附属医院
刘 姗 深圳大学附属南山医院
刘 哲 天津大学医学部
刘加军 中山大学第三附属医院
刘岩松 深圳大学附属南山医院
孟景晔 深圳市第三人民医院
皮国良 湖北省肿瘤医院
乔明强 山西大学生命科学学院
瞿 嵘 惠州市中心人民医院
任 骅 南方科技大学医学院
史渊源 深圳北京中医药大学研究院
邵 亮 武汉大学中南医院
孙志强 南方医科大学深圳医院
唐菲菲 北京大学人民医院
谭晓华 解放军总医院第七医学中心
王 亮 首都医科大学附属北京同仁医院
王 钧 香港大学深圳医院
王 强 武汉科技大学医学部
王小博 中山大学第七附属医院
王小梅 武汉科技大学医学部
吴 为 广东省公共卫生研究院
吴清明 武汉科技大学医学部
许晓军 中山大学第七附属医院
何明心 深圳大学附属南山医院
殷 茜 华中科技大学同济医学院附属同济医院
张宏艳 解放军总医院第五医学中心
张育葵 湖北中医药大学附属襄阳中医医院

周 浩 华中科技大学同济医学院附属协和医院
朱艳丽 新乡医学院第一附属医院

执笔人：

郭 智 深圳大学附属南山医院
刘 姗 深圳大学附属南山医院

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

人工智能使用声明 本文未使用任何人工智能相关工具对文字进行处理

参考文献

- [1] THOMAS S, IZARD J, WALSH E, et al. The host microbiome regulates and maintains human health: A primer and perspective for non-microbiologists [J]. *Cancer Res*, 2017, 77 (8): 1783-1812.
- [2] HANAHAN D. Hallmarks of cancer: New dimensions [J]. *Cancer Discov*, 2022, 12 (1): 31-46.
- [3] JAYE K, LI CG, BHUYAN DJ. The complex interplay of gut microbiota with the five most common cancer types: From carcinogenesis to therapeutics to prognoses [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2021; 103429.
- [4] CAO Y, XIA H, TAN X, et al. Intratumoural microbiota: A new frontier in cancer development and therapy [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2024, 9 (1): 15.
- [5] ZHAO LY, MEI JX, YU G, et al. Role of the gut microbiota in anticancer therapy: From molecular mechanisms to clinical applications [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 201.
- [6] KUNIK A, FREY N, RANGREZ AY. Exploring the involvement of gut microbiota in cancer therapy-induced cardiotoxicity [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24 (8): 7261.
- [7] SEPICH-POORE GD, ZITVOGEL L, STRAUSSMAN R, et al. The microbiome and human cancer [J]. *Science*, 2021, 371 (6536): eabc4552.
- [8] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会, 中国感染免疫与微生态研究转化协作组, 郭智, 等. 肠菌移植制备和质控实验室标准化技术规范中国专家共识 (2023 版) [J]. *中国微生态学杂志*, 2024, 36 (6): 705-711, 717.
- [9] PAASKE SE, BAUMWALL SMD, RUBAK T, et al. Real-world effectiveness of fecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2025, 23 (4): 602-611, e8.
- [10] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会. 肠道微生态与肿瘤治疗相关消化系统并发症管理中国专家共识 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2022, 49 (12): 711-717.
- [11] WANG J, LIANG J, HE M, et al. Chinese expert consensus on intestinal microecology and management of digestive tract complications related to tumor treatment (version 2022) [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18 (7): 1835-1844.
- [12] WANG Q, LEI Y, WANG J, et al. Expert consensus on the relevance of intestinal microecology and hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Clin Transplant*, 2024, 38 (1): e15186.
- [13] GUO Z, HE M, SHAO L, et al. The role of fecal micro-

- biota transplantation in the treatment of acute graft-versus-host disease [J]. *J Cancer Res Ther*, 2024, 20 (7): 1964-1973.
- [14] WANG Q, HE M, LIANG J, et al. Chinese guidelines for integrated diagnosis and treatment of intestinal microbiology technologies in tumor application (2024 Edition) [J]. *J Cancer Res Ther*, 2024, 20 (4): 1130-1140.
- [15] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会. 肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48 (3): 129-135.
- [16] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会. 中国抗癌协会肠道微生态技术整合诊治指南（精简版）[J]. *中国肿瘤临床*, 2023, 48 (3): 919-927.
- [17] FORSLUND K, SUNAGAWA S, KULTIMA JR, et al. Country-specific antibiotic use practices impact the human gut resistome [J]. *Genome Res*, 2013, 23 (7): 1163-1169.
- [18] BUFFIE CG, PAMER EG. Microbiota-mediated colonization resistance against intestinal pathogens [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13 (11): 790-801.
- [19] MONTASSIER E, GASTINNE T, VANGAY P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42 (5): 515-528.
- [20] GALLOWAY-PENA JR, SMITH DP, SAHASRABHJANE P, et al. The role of the gastrointestinal microbiome in infectious complications during induction chemotherapy for acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2016, 122 (14): 2186-2196.
- [21] GALLOWAY-PENA JR, SMITH DP, SAHASRABHJANE P, et al. Characterization of oral and gut microbiome temporal variability in hospitalized cancer patients [J]. *Genome Med*, 2017, 9 (1): 21.
- [22] WEBER D, JENQ RR, PELED JU, et al. Microbiota disruption induced by early use of broad-spectrum antibiotics is an independent risk factor of outcome after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (5): 845-852.
- [23] TAUR Y, JENQ RR, PERALES MA, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2014, 124 (7): 1174-1182.
- [24] HOLLER E, BUTZHAMMER P, SCHMID K, et al. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation; loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (5): 640-645.
- [25] STEIN-THOERINGER CK, NICHOLS KB, LAZRACK A, et al. Lactose drives *Enterococcus* expansion to promote graft-versus-host disease [J]. *Science*, 2019, 366 (6469): 1143-1149.
- [26] USTUN C, YOUNG JH, PAPANICOLAOU GA, et al. Bacterial blood stream infections (BSIs), particularly post-engraftment BSIs, are associated with increased mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (8): 1254-1265.
- [27] HARRIS B, MORJARIA SM, LITTMANN ER, et al. Gut microbiota predict pulmonary infiltrates after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194 (4): 450-463.
- [28] PELED JU, GOMES ALC, DEVLIN SM, et al. Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382 (9): 822-834.
- [29] KUSAKABE S, FUKUSHIMA K, MAEDA T, et al. Pre-and post-serial metagenomic analysis of gut microbiota as a prognostic factor in patients undergoing haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Br J Haematol*, 2020, 188 (3): 438-449.
- [30] TAUR Y, COYTE K, SCHLUTER J, et al. Reconstitution of the gut microbiota of antibiotic-treated patients by autologous fecal microbiota transplant [J]. *Sci Transl Med*, 2018, 10 (460): eaap9489.
- [31] SHONO Y, VAN DEN BRINK MRM. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18 (5): 283-295.
- [32] DEFILIPP Z, PELED JU, LI S, et al. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (7): 745-753.
- [33] RASHIDI A, EBADI M, REHMAN TU, et al. Randomized double-blind phase II trial of fecal microbiota transplantation versus placebo in allogeneic hematopoietic cell transplantation and AML [J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41 (34): 5306-5319.
- [34] MALARD F, VEKHOFF A, LAPUSAN S, et al. Gut microbiota diversity after autologous fecal microbiota transfer in acute myeloid leukemia patients [J]. *Nat Commun*, 2021, 12 (1): 3084.
- [35] MANCINI N, GRECO R, PASCIUTA R, et al. Enteric microbiome markers as early predictors of clinical outcome in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: Results of a prospective study in adult patients [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4 (4): ofx215.
- [36] BILINSKI J, ROBAK K, PERIC Z, et al. Impact of gut colonization by antibiotic-resistant bacteria on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: A retrospective, single-center study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (6): 1087-1093.
- [37] RASHIDI A, EBADI M, REHMAN TU, et al. Long- and short-term effects of fecal microbiota transplantation on antibiotic resistance genes; results from a randomized placebo-controlled trial [J]. *Gut Microbes*, 2024, 16 (1): 2327442.
- [38] FORCINA A, LORENTINO F, MARASCO V, et al. Clinical impact of pretransplant multidrug-resistant gram-negative colonization in autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (7): 1476-1482.
- [39] SADOWSKA-KLASA A, PIEKARSKA A, PREJZNER W, et al. Colonization with multidrug-resistant bacteria increases the risk of complications and a fatal outcome after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Ann Hematol*, 2018, 97 (3): 509-517.
- [40] BATTIPAGLIA G, MALARD F, RUBIO M T, et al.

- Fecal microbiota transplantation before or after allogeneic hematopoietic transplantation in patients with hematologic malignancies carrying multidrug-resistance bacteria [J]. *Haematologica*, 2019, 104 (8): 1682-1688.
- [41] INNES AJ, MULLISH BH, GHANI R, et al. Fecal microbiota transplant mitigates adverse outcomes seen in patients colonized with multidrug-resistant organisms undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11: 684659.
- [42] SHALLIS RM, TERRY CM, LIM SH. Changes in intestinal microbiota and their effects on allogeneic stem cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2018, 93 (1): 122-128.
- [43] BRITTON RA, YOUNG VB. Role of the intestinal microbiota in resistance to colonization by *Clostridium difficile* [J]. *Gastroenterology*, 2014, 146 (6): 1547-1553.
- [44] ILETT E E, HELLEBERG M, REEKIE J, et al. Incidence rates and risk factors of *Clostridioides difficile* infection in solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6 (4): ofz086.
- [45] ROSIGNOLI C, PETRUZZELLIS G, RADICI V, et al. Risk factors and outcome of *C. difficile* infection after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (11): 3673.
- [46] JABR R, EL ATROUNI W, SHUNE L, et al. *Clostridioides difficile* infection and risk of acute graft-versus-host disease among allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients [J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27 (2): 176, e1-176, e8.
- [47] FRIEDMAN ND, POLLARD J, STUPART D, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* colonization among healthcare workers [J]. *BMC Infect Dis*, 2013, 13: 459.
- [48] ZACHARIOUDAKIS IM, ZERVOU FN, PLIAKOS EE, et al. Colonization with toxigenic *C. difficile* upon hospital admission, and risk of infection: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2015, 110 (3): 381-390, quiz 91.
- [49] CHOPRA T, ALANGADEN GJ, CHANDRASEKAR P. *Clostridium difficile* infection in cancer patients and hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2010, 8 (10): 1113-1119.
- [50] JAIN T, CROSWELL C, URDAY-CORNEJO V, et al. *Clostridium difficile* colonization in hematopoietic stem cell transplant recipients: A prospective study of the epidemiology and outcomes involving toxigenic and nontoxigenic strains [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22 (1): 157-163.
- [51] KINNEBREW MA, LEE YJ, JENQ RR, et al. Early *Clostridium difficile* infection during allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (3): e90158.
- [52] BUFFIE CG, BUCCI V, STEIN RR, et al. Precision microbiome reconstitution restores bile acid mediated resistance to *Clostridium difficile* [J]. *Nature*, 2015, 517 (7533): 205-208.
- [53] LUO Y, ZHANG S, SHANG H, et al. Prevalence of *Clostridium difficile* infection in the hematopoietic transplantation setting: Update of systematic review and meta-analysis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022, 12: 801475.
- [54] PRAYAG PS, PATWARDHAN SA, AJAPUJE PS, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hematopoietic stem cell transplant recipients: A single-center experience from a tertiary center in India [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2024, 28 (2): 106-110.
- [55] HUANG F, LV PJ, LIU QF. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Blood*, 2021, 138 (Supplement 1): 4884.
- [56] DEFILIPP Z, HOHMANN E, JENQ RR, et al. Fecal microbiota transplantation: Restoring the injured microbiome after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2019, 25 (1): e17-e22.
- [57] JENQ RR, TAUR Y, DEVLIN SM, et al. Intestinal *Blautia* is associated with reduced death from graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21 (8): 1373-1383.
- [58] GU Z, XIONG Q, WANG L, et al. The impact of intestinal microbiota in antithymocyte globulin-based myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Cancer*, 2022, 128 (7): 1402-1410.
- [59] JENQ RR, UBEDA C, TAUR Y, et al. Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation [J]. *J Exp Med*, 2012, 209 (5): 903-911.
- [60] BIAGI E, ZAMA D, NASTASI C, et al. Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50 (7): 992-998.
- [61] GAVRIILAKI M, SAKELLARI I, ANAGNOSTOPOULOS A, et al. The Impact of antibiotic-mediated modification of the intestinal microbiome on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation: Systematic review and meta-analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26 (9): 1738-1746.
- [62] KAKIHANA K, FUJIOKA Y, SUDA W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut [J]. *Blood*, 2016, 128 (16): 2083-2088.
- [63] GOLOSHCHAPOV O, CHUKHLOVIN A, BAKIN E, et al. Fecal microbiota transplantation for graft-versus-host disease in children and adults: Methods, clinical effects, safety [J]. *Terapevticheskii arkhiv*, 2020, 92 (7): 43-54.
- [64] QIAO X, BILINSKI J, WANG L, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2023, 58 (1): 10-19.
- [65] BILINSKI J, LIS K, TOMASZEWSKA A, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with acute and chronic graft-versus-host disease-spectrum of responses and safety profile. Results from a prospective, multicenter study [J]. *Am J Hematol*, 2021, 96 (3): e88-e91.
- [66] SPINDELBOECK W, HALWACHS B, BAYER N, et al. Antibiotic use and ileocolonic immune cells in patients receiving fecal microbiota transplantation for refractory intestinal GVHD: A prospective cohort study [J]. *Ther Adv*

- Hematol, 2021, 12: 20406207211058333.
- [67] SPINDELBOECK W, SCHULZ E, UHL B, et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease [J]. Haematologica, 2017, 102 (5): e210-e213.
- [68] KAITO S, TOYA T, YOSHIFUJI K, et al. Fecal microbiota transplantation with frozen capsules for a patient with refractory acute gut graft-versus-host disease [J]. Blood Adv, 2018, 2 (22): 3097-3101.
- [69] MALARD F, LOSCHI M, HUYNH A, et al. Pooled allogeneic faecal microbiota MaaT013 for steroid-resistant gastrointestinal acute graft-versus-host disease: a single-arm, multicentre phase 2 trial [J]. EclinicalMedicine, 2023, 62: 102111.
- [70] ZHAO Y, LI X, ZHOU Y, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for grade IV steroid refractory GI-GVHD patients: Interim results from FMT2017002 trial [J]. Front Immunol, 2021, 12: 678476.
- [71] VAN LIER YF, DAVIDS M, HAVERKATE NJE, et al. Donor fecal microbiota transplantation ameliorates intestinal graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients [J]. Sci Transl Med, 2020, 12 (556): eaaz8926.
- [72] LEE CH, STEINER T, PETROF EO, et al. Frozen vs. fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2016, 315 (2): 142-149.
- [73] KAO D, ROACH B, SILVA M, et al. Effect of oral capsule-vs. colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: A randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318 (20): 1985-1993.
- [74] ZEISER R, VON BUBNOFF N, BUTLER J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. N Engl J Med, 2020, 382 (19): 1800-1810.
- [75] FEARON K, STRASSER F, ANKER SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. Lancet Oncol, 2011, 12 (5): 489-495.
- [76] KALANTAR-ZADEH K, RHEE C, SIM JJ, et al. Why cachexia kills: Examining the causality of poor outcomes in wasting conditions [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2013, 4 (2): 89-94.
- [77] ZAORSKY NG, CHURILLA TM, EGLESTON BL, et al. Causes of death among cancer patients [J]. Ann Oncol, 2017, 28 (2): 400-407.
- [78] BINDELS LB, BECK R, SCHAKMAN O, et al. Restoring specific lactobacilli levels decreases inflammation and muscle atrophy markers in an acute leukemia mouse model [J]. PLoS One, 2012, 7 (6): e37971.
- [79] BINDELS LB, NEYRINCK AM, CLAUS SP, et al. Synbiotic approach restores intestinal homeostasis and prolongs survival in leukaemic mice with cachexia [J]. ISME J, 2016, 10 (6): 1456-1470.
- [80] DE CLERCQ NC, VAN DEN ENDE T, PRODAN A, et al. Fecal microbiota transplantation from overweight or obese donors in cachectic patients with advanced gastroesophageal cancer: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II Study [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27 (13): 3784-3792.
- [81] HERREMANS KM, RINER AN, CAMERON ME, et al. The microbiota and cancer cachexia [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (24): 6267.
- [82] BAGCHI S, YUAN R, ENGLEMAN EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: Clinical impact and mechanisms of response and resistance [J]. Annu Rev Pathol, 2021, 16: 223-249.
- [83] SHARMA P, SIDDIQUI BA, ANANDHAN S, et al. The next decade of immune checkpoint therapy [J]. Cancer Discov, 2021, 11 (4): 838-857.
- [84] YAP TA, PARKES EE, PENG W, et al. Development of immunotherapy combination strategies in cancer [J]. Cancer Discov, 2021, 11 (6): 1368-1397.
- [85] SHARPE AH, PAUKEN KE. The diverse functions of the PD1 inhibitory pathway [J]. Nat Rev Immunol, 2018, 18 (3): 153-167.
- [86] SANMAMED MF, CHEN L. A paradigm shift in cancer immunotherapy: From enhancement to normalization [J]. Cell, 2018, 175 (2): 313-326.
- [87] HASLAM A, PRASAD V. Estimation of the percentage of US patients with cancer who are eligible for and respond to checkpoint inhibitor immunotherapy drugs [J]. JAMA Network Open, 2019, 2 (5): e192535.
- [88] PARK EM, CHELVANAMBI M, BHUTIANI N, et al. Targeting the gut and tumor microbiota in cancer [J]. Nat Med, 2022, 28 (4): 690-703.
- [89] BARUCH EN, YOUNGSTER I, BEN-BETZALEL G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients [J]. Science, 2021, 371 (6529): 602-609.
- [90] DAVAR D, DZUTSEV AK, MCCULLOCH JA, et al. Fecal microbiota transplant overcomes resistance to anti-PD-1 therapy in melanoma patients [J]. Science, 2021, 371 (6529): 595-602.
- [91] BORGERS JSW, BURGERS FH, TERVEER EM, et al. Conversion of unresponsiveness to immune checkpoint inhibition by fecal microbiota transplantation in patients with metastatic melanoma: Study protocol for a randomized phase I b/II a trial [J]. BMC Cancer, 2022, 22 (1): 1366.
- [92] ROUTY B, LENEHAN JG, MILLER WHJR, et al. Fecal microbiota transplantation plus anti-PD-1 immunotherapy in advanced melanoma: A phase I trial [J]. Nat Med, 2023, 29 (8): 2121-2132.
- [93] CICCARESE C, PORCARI S, BUTI S, et al. LBA77 Fecal microbiota transplantation (FMT) versus placebo in patients receiving pembrolizumab plus axitinib for metastatic renal cell carcinoma: Preliminary results of the randomized phase II TACITO trial [J]. Ann Oncol, 2024, 35 (Supplement 2): S1264.
- [94] CAPITANIO U, MONTORSI F. Renal cancer [J]. Lancet, 2016, 387 (10021): 894-906.
- [95] CHOEIRI TK, MOTZER RJ. Systemic therapy for me-

- tastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376 (4): 354-366.
- [96] GORE ME, SZCZYLIK C, PORTA C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2015, 113 (1): 12-19.
- [97] STERNBERG CN, DAVIS ID, MARDIAK J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (6): 1061-1068.
- [98] MOTZER RJ, HUTSON TE, TOMCZAK P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2007, 356 (2): 115-124.
- [99] JONASCH E, SLACK RS, GEYNISMAN DM, et al. Phase II study of two weeks on, one week off sunitinib scheduling in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36 (16): 1588-1593.
- [100] IANIRO G, ROSSI E, THOMAS AM, et al. Faecal microbiota transplantation for the treatment of diarrhoea induced by tyrosine-kinase inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 4333.
- [101] GOESER F, SIFFT B, STEIN-THOERINGER C, et al. Fecal microbiota transfer for refractory intestinal graft-versus-host disease-Experience from two German tertiary centers [J]. *Eur J Haematol*, 2021, 107 (2): 229-245.
- [102] GHANI R, MULLISH H, MCDONALD JAK, et al. Disease prevention not decolonization: A model for fecal microbiota transplantation in patients colonized with multi-drug-resistant organisms [J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 72 (8): 1444-1447.
- [103] OLESEN SW, LEIER MM, ALM EJ, et al. Searching for superstool: Maximizing the therapeutic potential of FMT [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2018, 15 (7): 387-388.
- [104] HABIBI S, RASHIDI A. Fecal microbiota transplantation in hematopoietic cell transplant and cellular therapy recipients: lessons learned and the path forward [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15 (1): 2229567.
- [105] DEFILIPP Z, BLOOM PP, TORRES SOTO M, et al. Drug-Resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (21): 2043-2050.
- [106] BILINSKI J, LIS K, TOMASZEWSKA A, et al. Eosinophilic gastroenteritis and graft-versus-host disease induced by transmission of Norovirus with fecal microbiota transplant [J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23 (1): e13386.
- [107] ESHEL A, SHARON I, NAGLER A, et al. Origins of bloodstream infections following fecal microbiota transplantation: a strain-level analysis [J]. *Blood Adv*, 2022, 6 (2): 568-573.
- [108] 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.
- [109] BAKKEN JS, BORODY T, BRANDT LJ, et al. Treating *Clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9 (12): 1044-1049.
- [110] DAVIDOVICS ZH, MICHAIL S, NICHOLSON MR, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection and other conditions in children: A joint position paper from the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 68 (1): 130-143.
- [111] CAMMAROTA G, IANIRO G, KELLY CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice [J]. *Gut*, 2019, 68 (12): 2111-2121.
- [112] HENIG I, YEHUDAI-OFIR D, ZUCKERMAN T. The clinical role of the gut microbiome and fecal microbiota transplantation in allogeneic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2021, 106 (4): 933-946.

收稿日期: 2025-03-15

修回日期: 2025-04-11

本文编辑: 潘麒羽