

22 Renga B, Mencarelli A, Migliorati M, et al. Bile-acid-activated farnesoid X receptor regulates hydrogen sulfide production and hepatic microcirculation[J]. World J Gastroenterol, 2009,15(17):2097 - 2108.

23 Pols TW, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5 as an emerging target in metabolism and inflammation [J]. J Hepatol, 2011,54(6):1263 - 1272.

24 Watanabe M, Houten SM, Mataki C, et al. Bile acids induce energy expenditure by promoting intracellular thyroid hormone activation [J]. Nature, 2006,439(7075):484 - 489.

25 Shaham O, Wei R, Wang TJ, et al. Metabolic profiling of the human response to a glucose challenge reveals distinct axes of insulin sensitivity[J]. Mol Syst Biol, 2008,4:214.

26 Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism[J]. Obesity (Silver Spring), 2009,17(9):1671 - 1677.

27 Thomas C, Auwerx J, Schoonjans K. Bile acids and the membrane bile acid receptor TGR5—connecting nutrition and metabolism [J]. Thyroid, 2008,18(2):167 - 174.

28 Katsuma S, Hirasawa A, Tsujimoto G. Bile acids promote glucagon-like peptide-1 secretion through TGR5 in a murine enteroendocrine cell line STC-1 [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2005,329(1):386 - 390.

29 Zarrinpar A, Lomba R. Review article: the emerging interplay among the gastro-intestinal tract, bile acids and incretins in the pathogenesis of diabetes and non-alcoholic fatty liver disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012,36(10):909 - 921.

30 Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis [J]. Cell Metab, 2009,10(3):167 - 177.

31 Vassileva G, Hu W, Hoos L, et al. Gender-dependent effect of Gpbar1 genetic deletion on the metabolic profiles of diet-induced obese mice[J]. J Endocrinol, 2010,205(3):225 - 232.

32 Wang YD, Chen WD, Yu D, et al. The G-protein-coupled bile acid receptor, Gpbar1 (TGR5), negatively regulates hepatic inflammatory response through antagonizing nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells (NF-kappaB) in mice[J]. Hepatology, 2011,54(4):1421 - 1432.

33 Potthoff MJ, Potts A, He T, et al. Colesevelam suppresses hepatic glycogenolysis by TGR5-mediated induction of GLP-1 action in DIO mice[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2013,304(4):G371 - G380.

34 Pols TW, Noriega LG, Nomura M, et al. The bile acid membrane receptor TGR5: a valuable metabolic target[J]. Dig Dis, 2011,29(1):37 - 44.

35 Jadhav K, Xu Y, Xu Y, et al. Reversal of metabolic disorders by pharmacological activation of bile acid receptors TGR5 and FXR [J]. Mol Metab, 2018,9:131 - 140.

36 Erice O, Labiano I, Arbelaz A, et al. Differential effects of FXR or TGR5 activation in cholangiocarcinoma progression [J]. Biochim Biophys Acta, 2018,1864(4 Pt B):1335 - 1344.

[收稿日期 2018-06-01][本文编辑 潘洪平 韦颖]

## 新进展综述

# 粪菌移植治疗慢性功能性便秘的研究进展

李士军, 吴建国, 彭志洋, 肖喆, 王旭锋(综述), 童强(审校)

作者单位: 430200 湖北, 武汉大学人民医院胃肠外科

作者简介: 李士军(1982-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 慢性便秘外科治疗相关研究。E-mail: dr. lishijun@foxmail.com

通讯作者: 童强(1978-), 男, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 胃肠道肿瘤的诊断、外科治疗及相关基础研究。E-mail: qiangtong@whu.edu.cn

**[摘要]** 慢性功能性便秘是一种常见的肠道疾病, 研究表明慢性功能性便秘与肠道菌群紊乱存在一定相关性, 且改善肠道菌群紊乱的微生态制剂对慢性功能性便秘具有一定的临床疗效。近年来, 肠道微生态的治疗在慢性功能性便秘领域取得了一定的进展, 尤其是粪菌移植治疗获得了良好的效果。该文对粪菌移植治疗慢性功能性便秘的研究进展进行综述。

**[关键词]** 慢性功能性便秘; 粪菌移植; 肠道菌群紊乱

**[中图分类号]** R 574.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2019)01 - 0100 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2019.01.29

**Research progress of fecal microbiota transplantation in treatment of chronic functional constipation** LI Shi-jun, WU Jian-guo, PENG Zhi-yang, et al. Department of Gastrointestinal Surgery, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei 430200, China

[Abstract] Chronic functional constipation is a common intestinal disease. Researches show that chronic functional constipation is related to intestinal microflora disorder, and microecological preparations that improve the intestinal flora disorder have a good clinical effect on chronic functional constipation. In recent years, some treatments of intestinal microflora disorder have made a certain progress in the field of chronic functional constipation, especially for the treatment of fecal bacteria transplantation(FMT) that has achieved good results. In this paper, we review the research progress of FMT in treatment of chronic functional constipation.

[Key words] Chronic functional constipation; Fecal microbiota transplantation(FMT); Intestinal flora disturbance

随着生活节奏的加快、社会压力增大和饮食结构的改变,慢性功能性便秘已经成为一种困扰人们正常生活的常见病。我国成人慢性便秘的发病率为4%~6%,>60岁的人群发病率可高达22%,西方国家发病率为27%<sup>[1,2]</sup>。慢性便秘是一种常见的消化系统疾病,主要表现为排便次数减少、粪便干结、排便困难,无明显器质性病变,且不符合肠易激综合征的诊断标准。目前的药物治疗取得了一定的疗效,但也给临床带来了诸多问题,如易引发肠道菌群紊乱等严重并发症。因此慢性功能性便秘的微生物治疗也逐渐成为治疗的一个重要方向,粪菌移植(fecal microbiota transplantation,FMT)作为一种特殊的器官移植,可以改善肠道菌群紊乱,重建肠道菌群,重新被临床所重视。现结合国内外相关文献对FMT的起源、机制、制作过程、现状及应用前景等研究进展作一综述,旨在为FMT这一治疗方法更好地应用于临床提供借鉴。

## 1 FMT的起源

中国医学源远流长,FMT并非新生事物,在中国有着悠久的历史。公元300~400年间,东晋时期葛洪《肘后备急方》记载,用人粪清治疗食物中毒、腹泻、发热并濒临死亡的患者,饮粪汁一升即活,这也是目前已知的用粪便治疗人类疾病的最早记录。明朝李时珍编著的《本草纲目》中也有记载用人粪便治疗严重腹泻和食物中毒的方法,由此可见中国运用FMT的原理治疗疾病的历史已有1700年之久<sup>[3]</sup>。然而到了近现代,随着医疗技术的不断发展和卫生意识的不断提高,粪便治疗疾病并不能被大众所接受。直至1958年,美国科罗拉多大学医学院的外科医生Eiseman等<sup>[4]</sup>报道了4例严重伪膜性肠炎的患者,试用患者健康家属的大便制成粪水灌肠后,奇迹般地康复了,FMT才再一次被医学界广泛关注。截至2011年,Borody的医疗团队完成了1500例

FMT,成为全世界之最<sup>[5]</sup>。2013年,FMT治疗方案被列入美国治疗复发性艰难梭菌感染(CDI)临床指南<sup>[6]</sup>。

## 2 FMT的机制

虽然临床上肠道菌群移植疗法治愈成功的病例报道不少,但对于菌群移植治疗便秘的研究并不多见,其机制亦不明了,主要是因为成人肠道内细菌种类繁多,数量庞大,总数约 $1 \times 10^{13} \sim 1 \times 10^{14}$ 个,由400~500种细菌组成,其中以厌氧菌为主<sup>[7]</sup>。近年来相关研究<sup>[8]</sup>表明,便秘患者的肠道菌群结构异常,一方面患者粪便中需氧菌、大肠埃希杆菌、真菌等潜在致病菌数量明显增多;而另一方面其厌氧菌、双歧杆菌、类杆菌等优势菌群的数量显著减少。已有研究<sup>[9]</sup>证实重度便秘患者的肠道微生态异常,即有益菌减少,致病菌增多,大便黏腻的患者则更容易出现肠道真菌异常。目前肠道菌群失调与慢性便秘之间的关系尚未完全明确,慢性便秘患者的粪便在肠道内滞留时间过长,可能改变肠道菌群的数量和种类,而细菌的代谢物(如甲烷和短链脂肪酸等)、细菌的细胞成分(如脂多糖)或细菌与宿主免疫系统之间的相互作用均可能影响多种肠道功能,其在慢性便秘的发病过程中可能起着重要的作用<sup>[10]</sup>。FMT将健康人肠道菌群通过某种合适的途径移植至患者的肠道内,改善患者肠道菌群紊乱,重建正常的肠道菌群,从而调节肠道黏膜免疫和肠屏障功能<sup>[11]</sup>。

## 3 粪菌供体的制作

FMT被认为是一种特殊的器官移植,而且受者多是肠道菌群严重失衡的患者,因而确保供者肠道菌群健康尤为重要,故筛选工作非常重要<sup>[12]</sup>。由于人类肠道微生态常常受饮食习惯、居住环境以及宿主基因的共同影响,且常处于动态变化之中,所以捐助者最好选自家庭成员、配偶或者有共同的基因或环境的同伴,这样可以最大限度减少外源致病菌输入,且能够提高移植的成功率和安全性。首先必须

排除与肠道微生物有关的疾病,其次对供者血液及粪便筛检,剔除粪便标本中含有致病病原体的供体,警惕处于早期或窗口期的疾病,确保 FMT 的安全性。迄今为止,粪菌供体制作尚无统一标准,多数依赖临床经验及专家意见<sup>[13]</sup>。供者的粪便应尽量新鲜,一般不超过 6 h,保存温度需维持在 6~8℃,储存在密闭容器中,以避免细菌过度生长。粪便细菌被列为二级生物危害,操作者应作好标准预防<sup>[14]</sup>。用来移植的粪便重量并没有一个标准值,一般认为 50~150 g 相对合适,采用过滤的方法来制作。将标准健康供体的新鲜粪便 100 g 置于无菌烧杯中,密封送至无菌操作室,在安全柜内将粪便置于无菌搅拌器内,加入 500 ml 无菌生理盐水,将搅拌后的粪菌液依次通过孔径为 2.0 mm、0.5 mm 的筛网,再次将粪菌液离心去除沉淀,收集粪菌液储藏于 -20℃ 冰箱内短期保存<sup>[15]</sup>。

#### 4 FMT 的给药方式

FMT 有多种不同的给药方式,上消化道通过鼻饲管或胃镜,下消化道通过肠镜、灌肠等,也有应用口服的、胶囊式的和储藏在 -80℃ 冰冻的 FMT。1989 年以前,FMT 的方式主要以保留灌肠为主,灌肠是最简单和更容易接受的方式<sup>[16]</sup>。目前尚无统一的操作标准规定以何种移植方式对患者进行移植。经上消化道途径操作简单、风险低,而且通过上消化道途径比通过下消化道肠镜途径用量少<sup>[17]</sup>,但难以保证粪菌液遍布全结肠,特别对于肠梗阻的患者,其次存在增加小肠细菌过度生长的风险。经下消化道途径,特别是经结肠镜途径是 FMT 的一线方法,因为结肠镜的方式更容易接近病变部位,较灌肠更有效。但结肠镜属于侵入性操作,偶有肠穿孔的风险,依从性差。菌液灌肠最简单,患者在家里即可操作,但只能灌到乙状结肠,效果有限。口服胶囊经济方便,患者无不适感,是当前推崇的方式,但缺点是不易保证胶囊内容物的有效性和稳定性。FMT 最好的给药方式或许取决于疾病的解剖位置以及疾病的特点<sup>[18]</sup>。

#### 5 FMT 的不良反应

FMT 治疗的目的是重建正常的肠道菌群,但移植菌群和受体之间可能产生免疫反应,短期内可能出现轻微的不良反应,主要症状有腹泻、暖气、腹部绞痛或便秘、短暂发热等<sup>[19]</sup>。长期的不良反应是 FMT 相关的病原体传播,包括丙肝和艾滋病等,必须引起临床工作者高度重视。肠道病原体的传播也必须引起高度警惕,因此做好严格的筛查至关重

要<sup>[20]</sup>。据统计,目前全世界使用 FMT 治疗的患者已超过 5 000 例,尚无严重的不良事件发生<sup>[21]</sup>。但 FMT 作为一项新技术,在使用前仍应考虑治疗风险,严格控制菌群制备和贮存条件,系统评估供体的健康状况。尽管 FMT 相对来说较安全,但长期随访的数据并不充足,此外,FMT 与感染、炎症反应和胃肠道恶性肿瘤之间的关系尚需进一步研究<sup>[22]</sup>。

#### 6 FMT 的伦理学思考

FMT 作为一项新技术,尚处于临床试验阶段,其相关研究数据还不够充分,机制尚未明晰,还存在一系列问题,比如存在交叉感染隐患,临床应用不规范,患者对这项技术的厌恶心理,以及对患者信息隐私保护不到位等等。临床应用应从操作者、接受者、费用等三个方面来进行规范。一方面,实施 FMT 的医院要经过严格的科学认证,要有软硬件的配套支持和专门的医疗队伍。另一方面,建议通过多中心大数据研究来制定临床实践指南,在指南中明确规定 FMT 的适应证及其具体操作流程。要消除患者对 FMT 的厌恶感,尚有许多工作要做。人文方面,医务工作者首先要对 FMT 树立科学的观念,明白它是一种治疗手段,接受 FMT 的患者与其他患者一样不应受到歧视。其次,尊重患者的生命价值,详细告知患者有关 FMT 的发展情况、操作方法及其利弊,尊重患者的知情同意及决定权。再者,必须保护患者的治疗隐私,由医院伦理小组统一监督保护患者隐私,同时积极改进制作工艺,制成胶囊等患者易于接受的剂型。

#### 7 FMT 的应用前景

FMT 在慢性功能性便秘的治疗中尚处于起步阶段,由于肠道菌群本身种类繁多,相互之间的作用十分复杂,而且影响因素较多,个体差异性较大,因此给临床治疗工作带来巨大的挑战。虽然有一些文献报道 FMT 在慢性功能性便秘中应用及其治疗效果,但这些多属于经验性治疗,临床中还有诸多问题亟待解决,如质量和安全性、标准化生产、粪菌标本保存、供体筛选等尚无统一标准等缺陷<sup>[23]</sup>。在未来的研究中,应进一步探索慢性便秘相关的靶菌群及其相关的微生物产物,力争获得便秘患者肠道菌群图谱,进一步明确慢性便秘的发病机制,努力做到治疗有的放矢。对于顽固性慢性便秘患者,FMT 联合水溶性膳食纤维的临床改善率及临床治愈率均较单纯 FMT 治疗有一定提高<sup>[24]</sup>。粪人工组合菌群移植(synthetic microbiota transplantation, SMT)是指将人工培养的特定细菌组合成最佳比例和数量级的菌群<sup>[25]</sup>,这将

是 FMT 的重要发展方向。实现标准化 SMT,不但可以确保细菌来源的安全性和可控性,进行有效质控,减少供体筛查环节,同时还可将人工组合菌群做成冻干粉,以特殊医学用途配方食品或处方药的形式给患者口服或经内镜直接输入肠道,这种治疗方式将为更多的患者所接受<sup>[26]</sup>。此外,开展肠道菌群宏基因组的研究,发现和开发新的菌群干预靶标或途径,也是一个重要的新技术转化领域。

## 参考文献

- Pare P, Ferrazzi S, Thompson WG, et al. An epidemiological survey of constipation in Canada: definitions, rates, demographics, and predictors of health care seeking [J]. *Am J Gastroenterol*, 2001, 96(11): 3310-3317.
- 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘诊治指南(2013年, 武汉) [J]. *中华消化杂志*, 2013, 33(5): 291-297.
- 张发明. 粪菌移植: 1700年的医学史及其临床应用 [J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2012, 29(3): 1-4.
- Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. *Surgery*, 1958, 44(5): 854-859.
- Palmer R. Fecal matters [J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 150-152.
- Surawicz CM, Brandt LJ, Binon DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 478-498.
- 陈灏珠, 林果为, 王吉耀, 主编. 实用内科学 [M]. 第14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 1959-1962.
- Khalif IL, Quigley EM, Konovitch EA, et al. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation [J]. *Dig Liver Dis*, 2005, 37(11): 838-849.
- 王芳, 张艳丽, 姚树坤, 等. 重度功能性便秘患者症状特点及肠道微生态分析 [J]. *疑难病杂志*, 2014, 13(7): 707-709.
- Singh S, Heady S, Coss-Adame E, et al. Clinical utility of colonic manometry in slow transit constipation [J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25(6): 487-495.
- 马晨, 张和平. 粪便菌群移植的研究与应用 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(3): 364-368, 373.
- 杨云生, 王子恺. 粪菌移植的研究进展 [J]. *胃肠病学*, 2014, 19(1): 1-5.
- 郭文涛, 董丽娜, 王俊平, 等. 粪菌移植的临床应用新进展 [J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(30): 4593-4598.
- 于阿莉, 刘响, 安莹莹, 等. 肠道菌群失调与慢性便秘的研究进展 [J]. *国际消化病杂志*, 2017, 37(2): 83-86.
- 刘海宁, 陈玉琢, 吴昊, 等. 肠道菌群与功能性便秘的研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2015, 42(4): 564-568.
- Gougu E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(10): 994-1002.
- Vaishnavi C. Fecal microbiota transplantation for management of clostridium difficile infection [J]. *Indian J Gastroenterol*, 2014, 33(4): 301-307.
- 黄林生, 高仁元, 孔程, 等. 慢性功能性便秘的微生态治疗进展 [J]. *传染病信息*, 2017, 30(3): 151-155.
- Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4): 500-508.
- 戴婷, 唐彤宇. 粪菌移植的研究进展 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2015, 19(7): 733-737.
- 张发明, 李潘, 崔伯塔, 等. 粪菌移植: 老故事与新未来 [J]. *医学争鸣*, 2015, 6(1): 17-22.
- 李宁, 田宏亮, 马春联, 等. 菌群移植治疗肠道疾病406例疗效分析 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2017, 20(1): 40-46.
- 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.
- 葛晓龙, 丁超, 龚剑峰, 等. 菌群移植联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗慢性便秘的近期疗效观察 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2016, 19(12): 1355-1359.
- 刘巧云, 张松, 曹海超, 等. 粪菌移植对顽固性功能性便秘患者临床疗效及生活质量的影响 [J]. *中华消化病与影像杂志(电子版)*, 2017, 7(1): 4-8.
- 邱新运, 刘玉兰. 粪菌移植在疾病治疗中的应用进展 [J]. *中华内科杂志*, 2014, 53(11): 913-915.

[收稿日期 2018-07-01][本文编辑 潘洪平 韦颖]