

简论粪菌移植在炎症性肠病中的研究进展

冯楠

安宁市第一人民医院(金方院区消化内科) 云南昆明 650302

摘要: 目的: 粪菌移植(FMT)是治疗肠道微生态的一种疗法,可治疗多种疾病。但此治疗方案处于初步阶段,很多可能影响FMT疗效的因素还尚不清楚,如输注剂量、频次、途径、输注液制备、供体筛选等以及存在的风险尚需要研究。炎症性肠炎(IBD)病因、机制至今尚不清楚,现有的可通过激素、氨基水杨酸、免疫抑制剂等药物治疗。FMT治疗安全,可助于IBD患者症状缓解。现就FMT治疗IBD的进展进行综述。

关键词: 粪菌移植; 炎症性肠病; 免疫抑制剂; 激素

A brief discussion on the research progress of FMT in inflammatory bowel disease

Nan Feng

Anning First People's Hospital(Department of Gastroenterology, Jinfangyuan district), Kunming, Yunnan, 650302

Abstract: Objective: Fecal microbiota transplant (FMT) is a treatment for intestinal microecology, which can treat a variety of diseases. However, this treatment scheme is in the preliminary stage, and many factors that may affect the efficacy of FMT are still unclear, such as infusion dose, frequency, route, infusion preparation, donor screening, and other existing risks that need to be studied. The etiology and mechanism of inflammatory bowel disease (IBD) are still unclear. The existing drugs can be treated by hormones, aminosalicylic acid, immunosuppressants, and other drugs. FMT is safe and can help IBD patients alleviate their symptoms. This paper reviews the progress of FMT in the treatment of IBD.

Keywords: FMT; inflammatory bowel disease; immunosuppressive; hormone

粪菌移植(FMT)是将健康供体粪便中的功能菌群移植到胃肠道内,重建肠道菌群,来治疗胃肠道疾病的一种方法^[1]。人粪治疗可追溯一千多年前,最早是东晋时期的《肘后备急方》。近些年FMT在临床治疗越来越广泛,可缓解难辨梭状芽孢杆菌感染(CDI)患者的症状,促进排便习惯,恢复微生物群多样性^[2]。炎症性肠病(IBD)是慢性炎性肠道疾病,包括溃疡性结肠炎(UC)及克罗恩病(CD)。传统药物治疗无法长期缓解难治性IBD,还可能带来较大不良反应,而肠道微生态紊乱是IBD发病的重要因素。本文就FMT治疗IBD现状、机制、问题及发展前景进行综述。

1 肠道菌群生理作用及其在炎症性肠病中的致病作用

1.1 肠道菌群生理作用

正常生理状态下,人体肠道含有五百多种细菌,主要在结肠、末端小肠中定植,主要菌群为厌氧菌、需氧

菌及兼性厌氧菌等租场^[3]。肠道菌群包括3类,第一类是与机体共生的生理性细菌,也就是肠道优势菌群,为厌氧菌,如类杆菌、双歧杆菌及消化球菌,此类细菌具有调节免疫和营养的作用,是人体必须的细菌;第二类为与机体共栖的条件致病菌,为肠道非优势菌群,以兼性需氧菌为主,对机体有害;第三类就是病原菌了,多为过路菌,可对优势菌带来危害,但长期定植机会少,当体内菌群平衡时,即使存在,数量也很少,不会治病,当体内菌群失衡时,致病菌超过一定范围,就可治病,如变形杆菌、假单胞菌等^[4]。在上段小肠中,G细菌和需氧菌占绝大多数;在回盲部细菌密集,以厌氧菌为主。结肠中厌氧菌数量更多。

1.2 肠道菌群在IBD中的致病作用

肠道菌群与IBD的关系是近十几年研究的热点。实验性结肠炎动物模型均是在肠道细菌时发生的,转基因或敲除转基因造成的免疫缺陷IBD动物与模型,在肠道

无菌环境中不会发生肠道炎症性疾病,但重新恢复肠道正常菌群状态,可发生肠道炎症性疾病,说明肠道菌群成分对IBD的发病有一定的作用^[5]。有研究对粪便采用^[6],采用细菌分离技术,发现胆囊炎、UC、CD患者肠道益生菌数量明显减少,发现在CD患者粪便中双歧杆菌数量减少,真杆菌、消化球菌数量明显增多。在溃疡性结肠炎患者的粪便中,发现兼性厌氧菌数量增多。有研究从UC患者粪便中发现细菌浓度明显高于健康人,从UC患者粪便培养发现变形梭状杆菌,上清液有细胞毒性。提示,肠道菌群可能参与IBD的发病。黏附侵袭性大肠杆菌(AIEC)是关注较多的肠道细菌之一,被认为与IBD的发生有密切关系。对CD患者的肠道菌群进行研究,发现CD患者回肠末段黏膜AIEC浓度高,多在早期术后发现。CD患者肉芽肿细菌DNA中AICE的阳性表达率非常高,可达到80%^[7],还有螺杆菌家族也被怀疑与IBD的发病有关,有研究显示IBD患者肠粘膜活检标本显示,肠肝螺杆菌DNA阳性率高于健康人10个百分点,还有一项研究发明IBD患者的肠肝螺杆菌阳性率为92%高于健康人的25%。现阶段研究认为共生菌与宿主防御反应之间的动态平衡在慢性IBD的发生和发展中起着关键作用^[8]。健康人,肠粘膜免疫系统对肠道正常菌群处于耐受状态,当肠道菌群失调时,肠道免疫功能下降,对肠道内已发生变化的菌群不耐受。有研究^[9]搜集活动性IBD患者炎性肠段黏膜固有层单个核细胞,在体外将这个细胞与自身肠道内细菌裂解共育后发现,此细胞发生强烈的增殖反应,分泌出大量IL22、IL210、IFN2 γ 等大量细胞因子,而健康人群中黏膜固有层单个核细胞对自身肠菌裂解不发生增殖反应,说明健康人体内肠菌耐受,而IBD患者容易打破这种耐受性。肠道菌群对肠道通透性的改变也开始引起医学工作者的关注。一些条件致病菌可对肠粘膜屏障造成损害,导致肠腔内细菌及产物等抗原移位,使之移位在肠粘膜固有层,激活肠黏膜免疫,使免疫系统对肠腔内抗原的免疫耐受力降低,从而诱发IBD的发生。有研究^[10]对先天性IL210缺陷小鼠肠道通透性增高与肠道炎症的关系进行研究,在有菌环境下,基因缺陷小鼠2周龄时肠道无损伤表现,肠道通透性增高,而肠粘膜内IFN2 γ 、TNF- α 水平开始升高,肠道通透性增高与这两种细胞因子浓度平衡,置于无菌环境中的基因缺陷小鼠肠道通透性正常,INF2 γ 、TNF- α 浓度正常,说明先天性IL210缺陷的小鼠,对肠道菌群黏膜免疫反应先于IBD,从而导致肠道通透性升高。

2 粪菌移植与炎症性肠病

2.1 粪菌移植概述

FMT是健康人粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内,使患者肠道菌群得以重建,实现肠道疾病治疗的目的。之前对粪菌移植无统一名称,多被译为粪菌移植、粪菌治疗、肠菌移植、肠微生态移植等,后经统一得出粪菌移植这个名称。在我国相关医学史中,粪菌移植治疗人类疾病有一千多年历史,公元三四百年间,东晋时期的《肘后备急方》中明确记载,用人粪清治疗食物中毒、发热、腹泻和发热以及濒临死亡的患者,书中记载“饮粪汁一升,即活”,可见具有很大成效^[11]。这本书也是我国第一本急症医学书籍,是世界最早记录青蒿作为疟疾的“救命草”的文献,粪便治疗多种消化道急危重症,在明朝几乎达到极致。李时珍《本草纲目》中记载人粪治疗二十多种疾病。

2.2 粪菌移植在炎症性肠病中的治疗作用

2015年,有学者^[12]提出了FMT治疗炎症性肠病的治疗策略,包括治疗供体来源、时机、移植途径、治疗频率等。供体来源包含自体 and 异体两类,临床治疗基本依靠异体,异体来源供体的筛选方法是在奶如标准下使用严格的排除法,进行病史、用药史、感染、常见病原等检测指标进行筛查,排除影响肠道菌群的因素,获得最为健康的供体。尽管菌群分析有利于评估菌群,但筛选最佳粪便依旧依赖表型、检验和其他因素,有的还需要结合受试者生理、年龄、病理、心理、环境等等,通过一系列表格问卷及检验单进行筛选。粪菌给人途径包括三种,上消化道、中消化道及下消化道。上消化道途径可通过口服粪菌胶囊治疗;中消化道途径可通过胃镜钳道孔、鼻肠管、经皮内镜胃造瘘空肠管等进行干预;虾湖岛途径包括结肠造瘘口、灌肠、结肠镜及经内镜肠道植管术等。而经内镜肠道植管术是新型治疗方式,可保留肛内十几天,患者满意度高,是针对不同情况及各种途径特点最适合的输入途径。FMT治疗安全性向来是临床关注的重点,其并发症或不良反应主要与患者免疫状态及肠道溃疡情况有关,最严重的不良事件是麻醉状态下患者因呕吐物误吸而导致死亡。

2.3 FMT在IBD中的长期疗效

IBD患者接受FMT治疗,肠道菌群会随着时间的进展而不乐观,出生后早期定植的菌群在肠道持续存在,可为人体提供代谢产物,发挥重要的作用,具有长期的稳定性。而FMT疗法可引起肠道微生物群快速变化,治疗结束后,肠道微生态会逐渐恢复到治疗前,不同受试者在FMT治疗后的肠道菌群稳定性也存在较大差异,这可能与供体的微生物群有关。FMT治疗IBD很难达到永久缓解IBD的目的,有研究证实^[13],中肠途径FMT对难

治性CD的疗效可持续15个月,对激素依赖性UC患者可维持18个月的,当前鲜有随访2年以上的,因此,长期疗效是FMT治疗IBD的一大难题。

2.4 FMT应用在IBD存在的问题

2.4.1 操作问题 FMT取供体新鲜粪便进行处理

供体筛查非常重要,供者与受试者做好移植前准备,将制备好的粪菌液经鼻饲管、鼻肠管、胃肠镜、灌肠等途径输注到患者体内。在2011年就设立了FMT操作指南^[14],指导FMT治疗IBD,但该指南缺乏循证支持,因此,还需要设计科学、大样本、前瞻性试验来规范FMT适应症、供者筛查、粪便处理、输注剂量及路径、供受者的术前准备等工作。

2.4.2 FMT常见不良反应

全问题FMT常见不良反应多为胃肠道不适,如腹胀、腹泻、便秘还有发热等,可在2天内缓解,其他不良反应与粪菌输入途径有关,如未能严格执行无菌操作。现阶段FMT相对比较安全,但长期随访数据不足,需要警惕FMT的潜在风险,将肥胖女性的粪便移入低脂小鼠体内,发现小鼠体质量指数显著增加,出现超重现象,这与供体的粪菌有关。

2.4.3 接受问题

FMT治疗IBD尽管有一定的疗效,但是对于患者存在一些感官不适,限制了广泛应用。大部分患者并不会讲FMT治疗作为首选方式。若粪菌以胶囊形式摄入或者医生推荐FMT,患者更愿意接受FMT。有研究开发了冷冻口服粪菌胶囊,治疗IBD可达到90%^[15],也有将粪菌制作成干燥粉放入胶囊。

2.4.4 研究问题

在医疗审批、伦理知情方面,FDA鼓励开展FMT机构提交新药研发申请,允许医生对IBD患者实施FMT治疗,由专门机构进行监测试验伦理及知情同意。我国当前还尚未有相关FMT法律法规,物价审核及医疗收费上面还存在局限性。

3 小结

FMT是当前肠道微生态治疗的热点疗法之一,安全且耐受,现有研究存在一定的不足,微生物群在疾病发生、发展中大多数结论受到回顾性研究限制,缺乏远期随访结果,患者的获益持续时间还需长时间的跟踪。

参考文献:

[1]田亚针,张晨曦,杨涛,等.益生菌和粪菌移植调节炎症性肠病的研究进展[J].食品科学,2021,42(19):250-259.

[2]郝雅静,沈立,韦显峰,等.粪菌移植治疗先心病合并重度心力衰竭患者术后胃肠功能障碍一例[J].临床小儿外科杂志,2021,20(11):1091-1092,1098.

[3]陈晓翠,孙杨,缪应雷.粪菌移植治疗炎症性肠病:从免疫应答到机制[J].胃肠病学,2021,26(6):358-362.

[4]沈王芳,姚斌莲,邱燕飞,等.粪菌移植治疗1例类固醇耐药肠道移植物抗宿主病患者的护理[J].护理与康复,2021,20(5):44-46.

[5]徐子龙,耿志军,李静.粪菌移植在肠道疾病临床应用中的研究进展[J].山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报,2021,42(7):551-555.

[6]李芹,朱霞明,陆茵,等.10例粪菌移植治疗重度肠道急性移植物抗宿主病患者的护理[J].中华护理杂志,2019,54(8):1229-1231.

[7]李甜甜,李东颖,李建生.粪菌移植在胃肠疾病及非胃肠疾病临床应用研究的证据现状[J].中国全科医学,2018,21(24):2916-2921.

[8]叶毅,陈杨畅,兰巧丽,等.宏基因组测序粪菌移植对非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群影响[J].中国药物与临床,2019,19(22):3892-3894.

[9]邓卫平,管志远,郑红梅,等.青藤碱缓释胶囊联合粪菌移植治疗炎症性肠病的疗效观察[J].西部医学,2018,30(1):110-113,119.

[10]田亚丽,王芳,田东惠,等.粪菌移植对坏死性小肠结肠炎新生小鼠肠道菌Th1/Th2细胞因子表达的影响[J].中国免疫学杂志,2022,38(2):149-153.

[11]谭义珉,汪玉磊,李波,等.粪菌移植对内毒素诱导的急性肺损伤大鼠Keap1-Nrf2/ARE信号通路的影响[J].天津医药,2021,49(3):258-263.

[12]李欢,闫波,王金坤,等.APETx2及粪菌移植对母婴分离诱导肠易激综合征大鼠内脏敏感性的影响及机制[J].天津医药,2021,49(12):1265-1270.

[13]首第文,徐豪明,黄红丽,等.粪菌移植对肠易激综合征临床疗效和肠道菌群影响的非对照初步研究[J].中华消化杂志,2021,41(1):23-28.

[14]韩棉梅,马军,宋雨鸿,等.粪菌移植对肠易激综合征模型大鼠内脏敏感性及其免疫功能的影响[J].胃肠病学和肝病杂志,2021,30(9):1024-1027,1033.

[15]王志豪,李作孝.粪菌移植对实验性自身免疫性脑脊髓炎小鼠肠道功能及细胞因子的影响[J].中国神经免疫学和神经病学杂志,2020,27(3):169-173.