

《儿童粪菌移植技术规范的共识》解读

黄志华¹, 郑跃杰²

1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院, 湖北 武汉 430030;

2. 深圳市儿童医院 呼吸科, 广东 深圳 518026

摘要: 粪便微生物群移植, 即粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是通过各种方式将健康捐赠者的粪便菌群移植入患者的消化道内, 改善其肠道微生态, 以达到治疗疾病的目的。中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组于 2016 年组织制定了《儿童粪菌移植技术规范的共识》。本文就该共识涉及的儿童粪菌移植适应证、必备条件、方法学 (包括捐赠者筛查、排除及剔除的标准、粪菌液制备、粪菌移植途径和剂量的选择、粪菌移植后的观察及处理以及粪菌移植后的随访) 等方面的关键问题进行解读。

关键词: 肠道微生物; 粪菌移植; 儿童; 共识

中图分类号: R72 文献标志码: A 文章编号: 1005-376X (2017) 10-1188-04

DOI 编码: 10.13381/j.cnki.cjm.201710019

随着对微生态的深入研究, 已知人体肠道中具有数百万亿微生物, 人体正常肠道菌群的基因总和是人体自身基因的 100~150 倍。肠道中的微生物对于营养物质的吸收, 代谢, 维生素的合成, 肠道屏障, 肠道动力, 免疫系统及中枢神经系统的调节具有重要作用。越来越多的疾病与肠道微生态结构紊乱有关, 包括代谢综合征、肠易激综合征 (IBS)、炎症性肠病 (IBD) 以及胃肠外疾病如神经精神类疾病^[1-3]。

粪便微生物群移植 (粪菌移植) 的目的是通过移植健康捐赠者的粪便菌群进入患者的消化道中, 重建肠道菌群平衡, 维持肠道内环境稳定达到对特定肠道内和肠道外疾病治疗的目的^[4]。目前, 粪菌移植治疗艰难梭菌肠炎的疗效已获得广泛的认可, 平均治愈率为 87%~90%^[5], 治疗复发性艰难梭菌肠炎的治愈率达 90% 或更高^[6-10], 但其他适应证还需要更多的研究证据。2013 年, 美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准粪菌移植用于儿童并将其纳入复发性艰难梭菌感染治疗指南。我国儿童粪菌移植的开展处于初始阶段, 国内仅有数例报告。为推动这一新技术并规范化的实施, 同时又防止技术的泛化而导致医疗风险, 因此, 2016 年由中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组组织了全国 31 个单位 37 名儿科消化专家经反复讨论和修正最终制定专家共识, 并发表于中国微生态学杂志^[11]。现就儿童粪菌移植技术规范的共识进行阐述。

1 儿童粪菌移植的适应证

由于缺乏研究资料, 在关于儿童粪菌移植技术规范的共识中没有涉及粪菌移植的适应证, 其指导思想是儿童粪菌移植在我国处于初始阶段, 仅数家医院开展了为数不多的病例, 且未开展设计对照组或采用随机分组, 缺乏循证医学资料, 因此, 对儿童粪菌移植的适应证没有讨论, 这是儿童粪菌移植深入研究的重要问题。目前粪菌移植主要用于治疗艰难梭菌肠炎, 严重的或合并严重并发症的复发性艰难梭菌肠炎, 炎症性肠病合并艰难梭菌肠炎, 过敏性疾病, 慢性便秘、肠易激综合征等以及肠外相关性疾病 (儿童自闭症)。

儿童粪菌移植的适应证必须从严掌握, 推荐粪菌移植应用于复发性艰难梭菌肠炎 (定义为至少两次标准化治疗后未达到持久治愈) 以及早期抗菌药物治疗失败的严重或伴随严重并发症的艰难梭菌肠炎, 在选择全结肠切除前考虑粪菌移植。对于粪菌移植治疗其他疾病, 需要更多研究证据。

2 开展儿童粪菌移植应具备哪些条件

儿童粪菌移植的目的是通过移植健康捐赠者的粪便菌群进入患者的消化道中, 以重建肠道微生态平衡达到治愈和改善疾病的目的。采用非培养测序技术和高通量测序技术, 促进了对肠道微生态在健康和致病作用方面的研究。在儿童粪菌移植技术规范的共识中强调, 开展儿童粪菌移植必须具备的条件包括获得所在医院医学伦理委员会审查和批准, 具备熟练的儿童胃肠镜操作技能及十二指肠空肠插管技术, 具备粪菌移植的必要设备和生物安全柜,

作者简介: 黄志华, 男, 主任医师, 教授, 主要从事儿科微生态学研究。E-mail: zhhuang@tjh.tjmu.edu.cn
通信作者: 黄志华

具备必要的实验室检测技术，同时具备粪菌移植的合作团队。这些必备条件的建立，才能保障儿童粪菌移植的安全性和有效性，预防或减少粪菌移植后可能带来的不良事件。强调，儿童粪菌移植的开展不能盲目进行，不能泛化开展，不能随意开展，不能在设备和技术条件不成熟时开展，要充分认识到粪菌移植可能发生不良事件，造成不可估量的损失，从而影响国内儿童粪菌移植现阶段和未来的持续发展。

3 儿童粪菌移植方法学推荐（操作流程）

在共识中重点解释介绍了儿童粪菌移植的方法学，包括捐赠者筛查、排除及剔除的标准、粪菌液制备、粪菌移植途径和剂量的选择、粪菌移植后的观察及处理以及粪菌移植后的随访等。

成人粪菌移植捐赠者选择，年龄要大于 18 岁，主要推荐人包括伴侣、亲戚、朋友等，应排除下列疾病和不良情况，IBD 或其他慢性胃肠道疾病包括 IBS、慢性腹泻和慢性便秘，有恶性疾病病史和/或接受全身性抗肿瘤药物治疗，精神疾病（抑郁症、精神分裂症、自闭症等），慢性神经/神经组织退化（如帕金森氏病、多发性硬化症），自身免疫性疾病和/或正在接受免疫抑制剂治疗的患者，HIV，甲型、乙型、丙型或戊型肝炎，慢性疼痛综合征，肥胖症（BMI \geq 30），代谢综合征，严重相关过敏症（食物过敏症），近期 6 个月内有胃肠道感染史，到过卫生条件差或流行性腹泻高发区或多重耐药菌感染高发区。滥交者，药物滥用者，最近 6 个月进行纹身或身体穿孔者，近 3 个月接受过抗生素治疗或使用其他可能影响微生态的药物（如质子泵抑制剂）。

在排除上述疾病或不良情况后必须进行血清学检查：包括 HIV-1 和 HIV-2，甲型肝炎，乙型肝炎，丙型肝炎，人类嗜淋巴细胞病毒，梅毒，CMV，EBV，阳性者应剔除。

应进行粪便相关项目检测：寄生虫和虫卵细胞检查，感染性腹泻（肠出血性大肠杆菌、沙门氏菌、志贺氏菌、结肠耶尔森菌、空肠弯曲菌、艰难梭菌、幽门螺杆菌），阳性应剔除。

儿童粪菌移植的捐赠者包括患儿母亲、患儿同胞和健康儿童。选择患儿母亲作为捐赠者是由于患儿的肠道菌群来自于母亲。儿童正常肠道菌群经历了宫内发育期、自然分娩期及哺乳期母乳喂养或人工喂养、添加辅食时期。婴儿断奶时期到 2~3 岁才逐渐建立稳定的肠道微生态的平衡。因此，新生儿肠道生态系统的形成取决于遗传因素、分娩方式、早期喂养方式和环境卫生条件。婴儿时期肠道菌群的初期定植对于抵抗病原体的定植、促进免疫系统

的发育成熟和宿主新陈代谢十分重要。选用母亲和同胞作为捐赠者的适应证：早期抗菌药物治疗失败的严重或伴随严重并发症的艰难梭菌肠炎、复发性艰难梭菌肠炎。不采用患儿母亲及患儿同胞作为捐赠者的排除因素包括：遗传性疾病、过敏性疾病、代谢性综合征、肠易激综合征、炎症性肠病以及中枢神经精神类疾病。

健康儿童捐赠者选择的重要推荐：健康儿童捐赠者筛选基本上与成人筛查的内容相似，但应根据儿童的特点重点进行筛查。重点要求生长发育正常，与患儿相同性别、相同年龄段，按年龄和性别配比的捐赠者更有优势^[12]，对处于生长发育阶段的儿童尤其重要。对 1 岁以内的婴儿捐赠者，要求母孕期健康、足月、自然分娩、人乳喂养且生长发育正常，这是因为婴儿肠道菌群的种类及功能与成人不同。捐赠者在提供粪便菌群前 1 周要求避免摄入高致敏食物。

分娩方式能影响婴儿肠道菌群的发育，阴道分娩肠道定植菌源于母体的粪便和阴道环境，剖宫产肠道双歧杆菌数量较阴道分泌者少，且剖宫产肠道中类杆菌、双歧杆菌和大肠杆菌在肠道定植较阴道分娩儿童晚，更容易发生过敏性疾病。早产儿肠道菌群定植菌无论在时间、构成和数量上不同于足月儿，肠道中菌群定植明显晚于足月儿。母乳喂养一方面可以直接为婴儿胃肠道输送细菌，另一方面母乳中会有一种能够促进双歧杆菌生长的寡糖，因此母乳喂养的婴儿以双歧杆菌占优势。因此，选用自然分娩、足月、母乳喂养的婴儿作为健康捐赠者对重建患儿的肠道菌群平衡，修复肠黏膜以及对免疫系统等具有重要的作用。

儿童粪菌移植技术规范的共识中对剔除标准进行了推荐，对捐赠者有下列阳性者需要剔除：捐赠者有胃肠道疾病，特别当前有胃肠道症状（如恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻、便秘等），患有慢性胃肠道疾病（如慢性腹泻、慢性腹痛、IBD 等）、胃食管反流、消化性溃疡、肝胆疾病、过敏性疾病、曾有胃肠道外科手术史者。特别强调，三个月内接受过抗生素治疗，已正在急性或慢性传染病（结核、麻疹、梅毒、HIV、急性细菌性痢疾等），严重贫血，营养不良，代谢综合征。捐赠者必须进行血清学、粪便筛查及其他必要的检查。共识中强调捐赠者若有甲肝、乙肝、丙肝、CMV 感染、EBV 感染、微小病毒 B19、结核感染、过敏性疾病（食物及吸入过敏原、IgE 测定）、肝肾功能异常者必须剔除。

粪便检查：粪常规、虫卵、粪便细菌培养（大肠杆菌、志贺氏菌、沙门氏菌、弯曲杆菌属、霍乱弧菌、耶尔森菌属、艰难梭菌及幽门螺杆菌等）必须严格筛查排除。

若有必要,对捐赠者应进行血电解质、免疫功能、粪便宏基因检查。

以上列举的众多剔除标准,使得粪菌移植捐赠者的募集将面临只有少数捐赠者符合筛选条件的情况,因此临床粪菌移植难于及时开展。目前儿童粪菌移植捐赠者主要靠患儿家长根据上述有关条件寻找,然后进行筛查,合格率只有 20%~30%,理论上母亲家庭的一级亲属是最佳捐赠者,因为与受者共享大部分肠道菌群,受者能够从亲属那里获取更加匹配的肠道微生态,有血缘关系的捐赠者粪便比没有血缘关系的捐赠者粪便更容易定植。然而,对于采用粪菌移植治疗基因易感性疾病(如 IBD),捐赠者无关捐赠者不与受者共享易感基因缺陷,更适合粪菌移植捐赠。

没有资料显示男女之间粪便样本存在差异性,但共识指明了按年龄和性别及喂养方式配对。有研究显示,按年龄和性别配比的捐赠更有优势。为杜绝不良事故的发生与随访,捐赠者与患儿应同时签署知情同意书方能进行。

粪菌液的制备:儿童粪菌液制备包括粪便的收集、转运、分离和纯化等。国内外暂无粪菌液制备的统一标准,共识中要求操作人员在制备过程中应严格遵守无菌原则,从收集捐赠者新鲜粪便后立即置于厌氧袋中运输至粪菌液制备室,并在 1~2 h 内完成移植。成人大多数临床研究采用新鲜粪便(指排出 6 h 之内的粪便标本),应保存在 2~8℃ 密闭容器内^[13]。在厌氧罩提取粪菌液选择生理盐水,采用手动搅拌或粪菌搅拌机使之成均匀的黏稠物,随后进行过滤备用。

粪菌移植给药途径的选择:目前粪菌移植的途径包括:(1)通过鼻胃管、鼻十二指肠管或内窥镜下给药到达近端胃肠道;(2)采用内窥镜灌注至近端结肠;(3)肛门导管直入直肠或近端结肠。

粪菌移植可通过鼻胃管、鼻空肠管、胃十二指肠镜、结肠镜和灌肠等途径。一项近期回顾研究显示,在成人患者中,粪菌移植选择结肠镜的占 42.0%,采用鼻胃管、鼻十二指肠管、胃镜或经皮内镜下胃造瘘术到达胃或十二指肠的占 22.7%,灌肠或滞留性灌肠的占 12.4%,或者联合上述任何两种方法组合的占 11.8%,鼻—空肠途径仅占 2.5%;接受粪菌移植治疗的儿童患者大多数选择灌肠(45.5%),然后是经鼻胃管或经皮内镜下胃造瘘术(36.4%),结肠镜途径(18.2%)。共识中指出,对儿童粪菌移植可采用鼻胃管、鼻空肠管、食管胃十二指肠镜、结肠镜和保留灌肠等途径。粪菌移植途径的选择取决于疾病的类型及患病部位。如代谢性疾病倾向于鼻胃管或鼻空肠途径,因为小肠更多地参与了膳食葡萄糖和脂肪的吸收,以及固有免疫系

统应答^[14]。选择结肠途径更符合患者的生理接受度和胃肠生理,患者更容易接受。在粪菌移植前进行结肠清洁有助于清除原有的致病菌,但对于婴幼儿不必常规进行肠道清洁的准备。

共识中强调儿童患者若存在下列情况不应接受粪菌移植,包括:发热、肠梗阻、肠出血、多器官功能衰竭、严重免疫缺陷病以及其他对粪菌移植可能引起全身严重反应的疾病。因此粪菌移植前,必须严格评估。粪菌移植可能造成呕吐,发生吸入性肺炎、脓毒症、腹胀、小肠脓肿、持续发热等不良事件发生,因此共识中强调了儿童粪菌移植后的观察及处理。包括:(1)粪菌移植后出现腹胀、腹泻、呕吐、发热等,应寻找发生的原因和采取对症处理,补充水和电介质等;(2)认真仔细操作,避免操作过程中出现上下消化道黏膜损伤、出血、穿孔,一旦发生应采取综合措施,外科处置并进入 PICU 治疗。

对于儿童粪菌移植必须进行随访,由于儿童的特点和目前缺乏大样本对照研究的循证医学证据,故需制定严格的随访制度,观察治疗效果,注意近期和远期的不良反应。共识中指出随访时间为粪菌移植后的 1 周、2 周、3 周、4 周、8 周、12 周,随访内容包括:原发疾病的临床症状、体征及实验室相关检查以及消化道内镜、粪便宏基因组检查,评估儿童生长发育指标及与疾病相关的指标。

为保障儿童粪菌移植的安全性和有效性,共识中强调了以下几点:(1)进行粪菌移植前,认真向家属及较大儿童讲解粪菌移植的适应证、方法及可能出现的并发症,并签署知情同意书。(2)严格遵守粪菌移植的适应证及禁忌证。(3)严格无菌操作程序。(4)在收集捐献者粪便后于 1~2 h 内进行移植。(5)严密观察病情。(6)保存患者治疗前后粪便样本和捐赠者粪便样本至随访期结束。

国内儿科消化专家就儿童粪菌移植的技术规范已达成共识,但由于我国开展此项工作处于初始阶段,建议成立国家粪菌移植注册中心,建立儿童粪菌移植的粪便标本库,其目的是跟踪随访和报告粪菌移植后短期和远期不良事件和其他安全性问题。儿童粪菌移植有许多需要解决的问题,包括治疗指征、治疗时机、治疗方法、长期安全性,需要进行多中心临床研究以及循证医学证据。

参考文献

- [1] Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, et al. Gut microbiota in health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2010, 90(3): 859-904.
- [2] Mayer EA, Tillisch K, Gupta A. Gut/brain axis and the microbiota[J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(3): 926-938.
- [3] Marques TM, Holster S, Wall R, et al. Correlating the gut microbiome to health and disease[M]. London: Academic

- Press, 2016; 261-291.
- [4] Borody TJ, Campbell J. Fecal microbiota transplantation: techniques, applications, and issues[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012, 41(4): 781-803.
- [5] Schwan A, Sjölin S, Trottestam U, et al. Relapsing clostridium difficile enterocolitis cured by rectal infusion of homologous faeces[J]. *Lancet*, 1983, 2(8354): 845.
- [6] Gough 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.
- [7] Sha S, Liang J, Chen M, et al. Systematic review: Faecal microbiota transplantation therapy for digestive and nondigestive disorders in adults and children[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2014, 39(10): 1003-1032.
- [8] Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5359-5371.
- [9] Satokari R, Mattila E, Kainulainen V, et al. Simple faecal preparation and efficacy of frozen inoculum in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—an observational cohort study [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(1): 46-53.
- [10] 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.
- [11] 中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组. 关于儿童粪菌移植技术规范的共识 [J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4): 479-481.
- [12] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: Indications, Methodologies, Mechanisms, and Outlook [J]. *Gastroenterol*, 2015, 149(1): 223-237.
- [13] Kump PK, Krause R, Steinger C, et al. Recommendations for the use of faecal microbiota transplantation “stool transplantation”: consensus of the Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH) in cooperation with the Austrian Society of Infectious Diseases and Tropical Medicine [J]. *Z Gastroenterol*, 2014, 52(12): 1485-1492.
- [14] Hartstra AV, Bouter KE, Backhed F, et al. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38: 159-165.
- 收稿日期: 2017-09-17 修回日期: 2017-09-27 本文编辑: 解傲

(上接第 1184 页)

- [10] ZHU Lihong, YUAN Ningxia, DU Dongqing. Study on vaginal microecosystem of 281 patients with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Maternal & Child Health Care China*, 2013, 28(19): 3144-3147. (in Chinese)
朱丽红, 袁宁霞, 杜冬青. 281 例宫颈上皮内瘤变患者阴道微生态研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(19): 3144-3147.
- [11] WANG Wei, GENG Li, WU Shuying, et al. The value of microecological assessment of vaginal microflora in diagnosis of vaginitis of the women before the induced abortion [J]. *Chin J Fam Plan*, 2013, 21(3): 181-184. (in Chinese)
王威, 耿力, 武淑英, 等. 应用阴道微生态检测诊断人工流产术前女性阴道炎的价值初探 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2013, 21(3): 181-184.
- [12] Prince AL, Chu DM, Seferovic MD, et al. The perinatal microbiome and pregnancy: Moving beyond the vaginal microbiome [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2015, 5(6): a023051.
- [13] Kindinger LM, MacIntyre DA, Lee YS, et al. Relationship between vaginal microbial dysbiosis, inflammation, and pregnancy outcomes in cervical cerclage [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(350): 350ra102.
- [14] MacIntyre DA, Chandiramani M, Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8988.
- [15] GU Jinyun, XU Yi, YANG Hong, et al. Analysis of vaginal microecosystem and immune factor change condition on premature rupture of membranes in late pregnancy with 34 cases [J]. *Prog in Mod Biomed*, 2013, 13(35): 6952-6955. (in Chinese)
顾金云, 徐艺, 杨红, 等. 34 例胎膜早破孕妇妊娠晚期阴道微生态及免疫因子变化状况分析 [J]. *现代生物医学进展*, 2013, 13(35): 6952-6955.
- [16] Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, et al. The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1): 6.
- [17] Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth [J]. *BJOG*, 2015, 122(2): 213-218.
- [18] Dunn AB, Dunlop AL, Hogue CJ, et al. The microbiome and complement activation: A mechanistic model for preterm birth [J]. *Biol Res Nurs*, 2017, 19(3): 295-307.
- [19] TAN Wenju, WU Wenqi, HAN Wenwen. A study on vaginal micro-ecological status of women with infertility [J]. *Anhui Med J*, 2016, 37(11): 1340-1343. (in Chinese)
谭文举, 吴文琪, 韩雯雯. 女性不孕症患者阴道微生态状况研究 [J]. *安徽医学*, 2016, 37(11): 1340-1343.
- [20] Hyman RW, Herndon CN, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2012, 29(2): 105-115.
- [21] ZHANG Lei, CHEN Fei, XU Yang, et al. Controlled ovarian hyperstimulation in IVF-ET cycle on vaginal micro-ecological effects [J]. *Chin Sex Sci*, 2012, 21(02): 8-11. (in Chinese)
张蕾, 陈菲, 徐阳, 等. IVF-ET 周期中控制性超促排卵对阴道微生态的影响 [J]. *中国性科学*, 2012, 21(02): 8-11.
- 收稿日期: 2017-01-09 修回日期: 2017-05-29 本文编辑: 解傲