

生物制剂背景下粪菌移植对炎症性肠病的应用前景

聂忠顺, 缪应雷

(昆明医科大学第一附属医院消化内科, 云南 昆明 650032)

[摘要] 炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种慢性非特异性肠道炎症性疾病, 目前发病机制尚不清楚, 缺乏有效的治疗手段。生物制剂的问世, 为IBD的治疗开启了新的篇章, 一部分患者能达到临床缓解甚至黏膜愈合, 但在临床实践中, 仍然有不少患者初始治疗无应答或继发性失应答, 不能完全控制疾病的进展。研究显示, 肠道微生物群的变化在IBD发生发展中发挥关键作用, 且可能作为评估生物制剂疗效的预测因子。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为一种重建患者肠道微生态的新型治疗手段, 在改善IBD症状、诱导并维持疾病的黏膜愈合甚至组织学缓解方面具有一定疗效。在生物制剂时代, FMT在IBD患者中的应用前景如何呢, 将总结国内外相关的研究成果, 为FMT在生物制剂时代治疗IBD的潜力、可行性等提供理论依据。

[关键词] 炎症性肠病; 粪菌移植; 生物制剂; 肠道菌群

[中图分类号] R574.62 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)10-0147-08

Prospects of Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease in the Context of Biological Agents

NIE Zhongshun, MIAO Yinglei

(Dept. of Gastroenterology, The 1st Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic, non-specific inflammatory condition of the intestines, and its mechanisms are still unclear, with effective treatments lacking. The advent of biologics has opened a new chapter in the treatment of IBD, with some patients achieving clinical remission or even mucosal healing. However, in clinical practice, there are still quite a few patients who either do not respond to initial treatment or experience secondary loss of response, making it difficult to fully control disease progression. Research shows that changes in the gut microbiota play a crucial role in the onset and progression of IBD, and they may serve as predictive factors for assessing the efficacy of biologics. Fecal microbiota transplantation (FMT), as a new treatment method to restore the gut microecology of patients, has shown some effectiveness in improving IBD symptoms, inducing and maintaining mucosal healing, and even achieving histological remission. What does the future hold for the application of FMT in IBD patients in the era of biologics? This review will summarize relevant research results from both domestic and international sources to provide a theoretical basis for the potential and feasibility of using FMT in treating IBD during the biologics era.

[Key words] Inflammatory bowel disease; Fecal microbiota transplantation; Biologics; Gut microbiota

[收稿日期] 2024-06-11

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(82170550)

[作者简介] 聂忠顺(1998~), 男, 云南会泽人, 在读硕士研究生, 主要从事炎症性肠病的临床诊疗工作。

[通信作者] 缪应雷, E-mail: miaoyinglei@kmmu.edu.cn

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)主要包括溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)和克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[1]。IBD的发病机制尚不清楚,其中,异常的免疫应答、炎症反应是IBD发生发展的重要环节^[2],由此衍生出各类以炎症因子为靶点的生物制剂治疗IBD。经历了数十年临床实践,生物制剂治疗IBD疗效显著,但亦有其局限性,如原发或继发性失应答、感染、肿瘤等不良事件的发生等^[3-4]。这些现状迫使我们探索其他治疗策略以减少或避免生物制剂所带来的问题。研究发现^[5],肠道菌群失调参与IBD的发生发展,其中产短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFAs)菌丰度(尤其梭状芽胞杆菌类)与IBD生物制剂应答率呈正相关。研究表明粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)通过重塑肠道微生态,可能提高生物制剂治疗应答率,作为生物制剂难治性IBD的挽救治疗,重启生物制剂对IBD治疗的应答、甚至在代替生物制剂作为维持缓解的手段等方面发挥作用^[6]。但是尚缺少大宗病例的循证医学证据支持。本综述通过总结FMT在IBD领域的相关研究,以明确在生物制剂背景下FMT治疗IBD的潜力并提供理论依据。

1 生物制剂治疗IBD

生物制剂的出现是IBD治疗的重大突破。各类生物制剂作用于IBD的不同靶点,直接阻断炎症因子相关信号通路,控制肠道炎症^[7]。目前,用于IBD治疗的生物制剂主要包括抗肿瘤坏死因子 α (tumour necrosis factor- α , TNF- α)抗体、抗 $\alpha 4\beta 7$ 整合素抗体、抗白细胞介素12/23(interleukin, IL-12/IL-23)抗体等^[8]。2007年我国引进首个TNF- α 单克隆抗体的生物制剂英夫利西单抗(infliximab, IFX)用于治疗CD,2019年,其适应症扩大到UC。随后TNF- α 的阿达木单抗(adalimumab, ADA)、IL-12/IL-23的乌司奴单抗(ustekinumab, UST)和 $\alpha 4\beta 7$ 整合素的维得利珠单抗(vedolizumab, VDZ)也相继被批准用于IBD的治疗,给临床医师和IBD患者提供了更多选择。相较于传统治疗药物如5-氨基水杨酸类(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)、糖皮质激素等,生物制剂在促进黏膜愈合,控制肠外症状及疾病进展等方面疗效显著^[9]。

但是,生物制剂在应用过程中普遍存在免疫原性及安全问题,尤其是长期用药会促进恶性肿

瘤或严重感染的发生^[10-11]。2018年1项纳入114项研究的Meta分析^[12]表明,6种生物制剂(IFX、ADA、VZD、UST、戈利木单抗、赛妥珠单抗)在治疗过程中均出现了免疫原性,其中IFX的免疫原性高达65.3%,ADA0.3%~38%,VZD1%~4.1%。有研究显示,IFX作为目前国内IBD患者使用最广泛的生物制剂,其原发性失应答率高达40%,IFX治疗12个月后继发性失应答率为23~46%^[13]。2019年Kennedy等^[14]进行的一项前瞻性队列研究表明,10%~40%的IBD患者未能从TNF- α 治疗中获益并在使用期间出现失应答,因此增加治疗负担。2024年,1项纳入60例IBD患者的研究显示^[15],较仅使用IFX,FMT联合5-ASA可以显著降低治疗成本和住院时间(每次住院可减少费用7.2万元,每次住院时间减少5.1d),有望成为减轻患者疾病负担的重要治疗手段。综上,当生物制剂无法完全控制IBD疾病进展、失应答增加疾病负担,长期用药可能导致严重并发症时,FMT可能是一条新兴的治疗之路。

2 FMT在IBD患者中的应用现状

FMT是一种能够将健康微生物群转移到具有某种微生态失调宿主的过程,以达到促进宿主肠道与有益微生物的重新定植和益生菌恢复的目的^[16]。FMT起源于4世纪的中国,当时粪便被用来口服以治疗腹泻患者。到了16和17世纪被进一步探索用于兽医治疗,直到最近才被重新发现用于人类医学。首次报道FMT的应用可以追溯到1958年,Eiseman等^[17]发现抗生素相关性腹泻患者进行粪便灌肠后效果可观。目前,FMT是用新鲜的供体粪便或来自健康家庭成员的冷冻制备样本进行的,已被探索用于治疗各种消化系统内外疾病,如:IBD、肠易激综合征、便秘、糖尿病、肥胖、急性移植物抗宿主病等^[18-19]。

FMT后供体微生物群与受体基线微生物群相互作用,最终形成供体、受体基线及新生微生物共同定植的微生物网络稳态^[20]。一项动物实验表明^[21],FMT通过增加结肠炎小鼠厚壁菌门(*Firmicutes*)的相对丰度,降低拟杆菌门(*Bacteroidetes*)和变形菌门(*Proteobacteria*)的丰度,使肠道菌群恢复到健康对照组水平。自20世纪80年代末以来,陆续有病例报告和队列研究经灌肠或结肠输注的方式行FMT治疗IBD^[22]。Paramsothy S等^[23]于2022年首次发表FMT治疗轻-中度UC的

随机对照试验研究, 该研究将患者分为接受口服冻干 FMT 组和安慰剂胶囊组, 观察 8 周, 发现 FMT 诱导 UC 临床缓解率为 50%(8/16)。一项纳入 53 项研究的系统回顾分析发现^[24], FMT 治疗 CD 总体临床缓解率为 50%。Sokol 等^[25]进行了一项对 CD 患者进行 FMT 的随机对照研究发现实验组 FMT 后患者肠道微生物 α 多样性增加, 且是由供体粪便物种的移植重塑驱动的。一项纳入 8 例 UC 患者进行 FMT 的研究^[26]发现, 37.5%(3/8) 的患者达到内镜下缓解, 达到临床缓解者科里杆菌科 (*Coriobacteriaceae*) 和双歧杆菌科 (*Bifidobacteriaceae*) 含量增加。

2.1 FMT 治疗 IBD 的安全性及有效性

多项研究提示, FMT 可用于诱导、维持 IBD 疾病缓解, 在维持 IBD 在 12 周甚至 12 个月的临床缓解中疗效可观, 但受到包括供体质量、IBD 患者疾病严重程度、病变类型、基线用药等诸多因素的影响, 其疗效不一, 缓解率为 9%~75.3%^[22, 27-36]。在临床实践过程中, FMT 被证实为一项安全性操作, 其治疗 IBD 的不良反应多较轻微, 如腹胀、腹泻、低热等, 经对症处理后症状消失, 且未产生后遗症, 患者暂未出现多器官功能衰竭、重症感染甚至死亡等严重并发症。FMT 治疗 IBD 的安全性及有效性证据总结见表 1。此外, 有研究表明, 在重度活动期 CD 患者中应用生物制剂存在感染加重等风险, FMT 作为一种安全有效的治疗手段可诱导疾病达到临床缓解, 缓解率 76.7%(23/30) 且未见不良反应, 随后重复进行 FMT 可以维持 12 周时 CD 的缓解^[6, 37-38]。因此, FMT 作为一种具有广泛应用前景的肠道微生物疗法, 在临床实践中显示出较好的安全性及有效性。

2.2 IBD 患者对 FMT 的接受度

2023 年一项纳入 120 例 UC 患者探索其对 FMT 的认知及接受度的研究表明^[39], 如果 FMT 有效, 有 68.33% 同意再次接受治疗; 如果 FMT 效果差, 有 75% 患者表示拒绝再次接受治疗, 而有 25% 患者选择继续接受治疗, 主要原因为该部分患者多为难治性 UC 患者, 面临较大经济及身心压力, 对这种新型疗法抱有一定希望, 愿意多尝试。2024 年加拿大^[40]进行了一项患者对 UC 治疗和 FMT 偏好的调查显示, 近 50% 的 UC 患者愿意接受 FMT, 尤其对于活动性 UC 患者。其中, 患者关注的问题主要是: (1) 是否能够获得缓解; (2) FMT 潜在的不良反应及副作用的严重程度; (3) FMT 治疗方式是否满足最小伤害原则^[41]。儿

童 IBD 患者作为一类特殊人群, 治疗用药局限性更大。但实践发现, FMT 以良好的疗效及安全性表现出较好的应用前景^[42-43], 一项研究针对 8 例儿童 UC 患者及其家属进行了访谈^[44], 发现在治疗前, 患者及其家属对使用 FMT 后的不良反应表示担忧, 而治疗后, 则因 FMT 的治疗便捷度、安全性及有效性得到认可。因此, FMT 的疗效及安全性是患者及家属关注的重点问题。总体而言, FMT 在 IBD 患者中接受度较高。

2.3 FMT 与生物制剂之间的相互关系

当前研究多认为, FMT 是作为生物制剂治疗的辅助疗法来提高 IBD 治疗的疗效, 本部分重点介绍 FMT 与生物制剂治疗之间的互惠互利作用。

2.3.1 FMT 是否会影 响生物制剂的治疗作用

肠道菌群中特定的细菌分类学特征及相关代谢产物被证明会影响生物制剂的临床反应和结果, 且能够作为预测因子预测生物制剂治疗的反应。Magnusson 等^[45]纳入 56 例 UC 患者进行的前瞻性对照研究显示, TNF- α 治疗前肠道菌群紊乱程度越低、富含普拉梭菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*) 的患者对 TNF- α 治疗有良好反应, 且普拉梭菌 (*Faecalibacterium prausnitzii*) 丰度在治疗过程中逐渐升高。2021 年一项纳入 72 例 IBD 患者的前瞻性研究发现^[5], 较对 IFX 产生应答者, 无应答者肠道真菌丰度如白色念珠菌 (*Candida albicans*) 属更高 ($P < 0.0001$)。其他研究也发现, TNF- α 治疗的原发性失应答可能与产 SCFAs 菌减少有关^[46-47]。一项针对 CD 患儿的研究^[48]发现, TNF- α 治疗应答良好与治疗前患儿粪便甲基杆菌属 (*Methylobacterium*)、鞘脂单胞菌属 (*Sphingomonas*)、葡萄球菌属 (*Staphylococcus*)、链球菌属 (*Streptococcus*) 丰度较高有关。一项纳入 19 项研究的系统回顾分析显示^[49], 对 IFX、UST 或 VZD 治疗产生应答的 IBD 患者, 治疗前肠道细菌 α 多样性更高, 其中对 TNF- α 和 UST 产生应答的患者粪便中普雷沃氏菌 (*Prevotella copri*) 丰度增加。Jiang L 等^[50]从肠道菌群和代谢组学角度, 发现在种水平上, 与治疗前相比, 治疗后长双歧杆菌 (*Bifidobacterium longum*) 和拟杆菌 (*Bacteroides sartorii*) 数量增加, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。单次或多次 FMT 联合生物制剂被用于治疗难治性 IBD^[51], 例如, 一项研究^[6]发现, FMT 通过重建 TNF- α 失应答患者的肠道菌群, 使患者肠道微生物组成趋于供体模式, 从而恢复对 TNF- α 的应答。基于当前的证据, 笔者发现 FMT 在优化生物制剂治疗 IBD 中有着较大的潜力。

表 1 FMT 治疗 IBD 的安全性及有效性
Tab. 1 Safety and efficacy of FMT in treating IBD

作者	研究类型	纳入人群及特征	有效性	安全性
Zhang等 ^[27]	病例报告	(1)34岁男性, 重度CD, 有结肠瘘, 14 cm×8 cm×10 cm腹腔炎性包块; (2)FMT作为挽救治疗。	(1)FMT后1周, 患者的发热、粘液脓血便、腹痛等症状明显减轻, 腹腔内炎性包块大小较FMT前明显缩小; (2)FMT后3个月炎性包块吸收, 内瘘改善。	未发生FMT不良事件
Vandenplas Y等 ^[28]	病例报告	(1)4个月大婴儿, 重度UC, 对硫唑嘌呤、皮质类固醇、益生菌、IFX单抗治疗均无效; (2)连续7次FMT作为挽救治疗。	最后一次进行FMT后6个月, 继续停止所有药物近3个月后组织学显示正常。	有出汗、呕吐、脸色苍白、心动过速(血压保持在正常水平)、发热, 但在一个小时内自然恢复。
Shimizu H等 ^[29]	病例报告	(1)11岁女性患者, 有皮质类固醇依赖性UC; (2)对5-ASA、IFX、他克莫司治疗均无反应。	在FMT后40周仍处于临床缓解	未报告不良事件
Wang等 ^[30]	病例报告	2例对激素及TNF-α抗体治疗均无效的难治性免疫相关肠炎患者;	所有患者在FMT后均获得症状缓解及镜下黏膜愈合	未报告不良事件
Uygun A等 ^[31]	前瞻性非对照研究	(1)30例UC患者, 所有患者在入组前均使用了标准的类固醇、硫唑嘌呤和抗肿瘤坏死因子治疗, 但均无效; (2)除5-ASA外, 所有药物在FMT前4周停止使用。	30例患者中有21例(70%)出现了临床反应; 30例患者中有13例(43.3%)在第12周获得了临床和内镜下缓解	7例(23.3%)患者出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等轻度不良反应, 在对症治疗后1天内消失。
Neeraj等 ^[32]	Meta分析	(1)4项前瞻性随机对照设计研究, 共277例UC患者; (2)均为经传统药物和免疫抑制剂治疗失败的UC患者。	(1)与安慰剂组(自体粪便或生理盐水, 22.6%)相比, FMT组内镜下缓解率更高(42.1%); (2)5例肠皮瘘CD患者中80%(4/5)在FMT后出现肠皮瘘管闭合;	未报告不良事件
He Z等 ^[33]	前瞻性非对照研究	25例合并腹腔内炎症性肿块的CD患者。	首次FMT后3个月, 分别有68%(17/25)和52.0%(13/25)的患者达到临床缓解。	未报告不良事件
Xiang L等 ^[34]	前瞻性非对照研究	174例CD患者。	75.3%(131/174)的患者在FMT后1个月达到临床缓解;	未报告不良事件
Costello等 ^[35]	前瞻性对照研究	混合供者FMT(n=38)或自体FMT(n=35)	(1)接受混合供者FMT的UC患者32%(12/38), 自体FMT的UC患者9%达到(9/35)达到无激素缓解。(2)接受混合供者FMT并在第8周时达到缓解的12例UC中, 42%(5/12)在12个月时仍维持临床缓解;	混合供者FMT组中有3例不良事件(2肺炎, 艰难梭菌感染、疾病加重); 自体FMT组中有2例(贫血, 转氨酶升高)。
Wu X等 ^[36]	前瞻性试验	44例活动性UC患者	FMT后3个月, 分别有50.0%(22/44)和29.5%(13/44)的患者获得临床缓解;	大多数不良反应: 排便频率增加、发热、腹痛和皮肤瘙痒都是短暂的, 无需医疗干预即可缓解
Paramsothy S等 ^[22]	双盲、随机、安慰剂对照试验	85例UC患者, 42例随机分配到FMT组(多供体), 43例分配到安慰剂组(等渗盐水)	以Mayo评分评价疗效, FMT组患者(17/42, 41%)疗效显著高于安慰剂组(5/43, 12%)。	实验组1例难治性UC患者发生疾病恶化, 另一例因FMT导致身体不适而退出。

2.3.2 生物制剂是否会影 响 FMT 治疗的疗效 生物制剂使用期间进行 FMT 时, 生物制剂是否会影 响 FMT 疗效以及安全性。当前相关研究甚少。2018 年 Wang 等^[52] 进行的一项纳入并随访 139 例 中-重度 CD 患者的单中心前瞻性研究发现, 对 在 FMT 治疗期间同时使用 TNF-α 的 30 例患者 进行多因素分析发现, TNF-α 不是影响 FMT 疗 效的关键因素(P=1)。其他仅有少量研究纳入个

别在 FMT 治疗期间使用生物制剂的患者, 且受限 于样本量而无法进行比较。因此, 目前暂无法提供客观 证据证实生物制剂对 FMT 产生的直接或间接作用。

3 FMT 治疗策略推荐

3.1 FMT 在 IBD 治疗中的时机选择

基于目前研究结果, 生物制剂治疗背景下何

时进行 FMT? 一项纳入 69 例活动期 CD 患者的前瞻性研究表明^[53], FMT 治疗后 3 个月可作为 CD 患者 FMT 第二疗程启动的合适时间, 目的在于维持第一次 FMT 的临床反应。一项纳入 30 例轻-中度 UC 患者(对照组: $n = 14$, 口服 5-ASA; 实验组: $n = 14$, 口服 5-ASA+2 次 FMT)的研究表明^[54], 治疗 4 周后实验组大便次数明显减少, 8 周后 Mayo 评分下降更明显 $[(1.34 \pm 1.44) \text{ vs } (2.14 \pm 1.4), P < 0.05]$ 。而在难治性 UC 患者中, 当升级生物制剂仍无法控制症状或因考虑到转换为其他生物制剂的治疗成本及安全性问题时, FMT 可能是这一时段的恰当选择。一项报告显示^[41], 1 例 UC 患者以 IFX 获得了 3 a 以上的维持缓解。但终因抗药抗体产生 (antidrug antibody, ADA) 而发生继发性失应答, 患者选择了原有 IFX 治疗剂量并同时行 FMT。在 8 周内进行 2 次 FMT 后, 内镜 Mayo 评分为 1 分, 肠道病变明显改善, 且与 FMT 前相比, ADA 水平下降超过一半 (从 79 ng/mL 降至 29 ng/mL), 该发现为 FMT 可作为一种难治性 UC 的补充治疗提供证据。因此, 对于轻-中度 UC, FMT 联合 5-ASA 可使患者豁免生物制剂的使用, 而在生物制剂治疗期间, 给予 FMT 可能会减少失应答, 甚至作为难治性 IBD 挽救治疗的一种重要手段。

3.2 FMT 在免疫介导性结肠炎中的治疗

免疫介导性肠炎 (immune-mediated colitis, IMC) 与 IBD 有相似之处, 多数患者表现为 UC 症状 (腹痛、腹泻、便血及发热等)^[55]。2018 年一项关于 FMT 治疗 IMC 的研究发现^[30], 在进行 FMT 后, 2 例患者均获得内镜下缓解, 粪便中双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、拟杆菌 (*Bacteroides*) 等有益菌数量增加。2024 年一项纳入 12 例 IMC 患者的研究表明^[56], 既往使用糖皮质激素作为一线治疗、使用 IFX 或 VDZ 作为二线免疫抑制剂治疗失败的 IMC 患者, 使用 FMT 作为挽救治疗的临床缓解率达到 92% (11/12), 治疗获得完全缓解的患者基线粪便样本中科林氏菌 (*Collinsella*) 和双歧杆菌 (*Bifidobacterium*) 几乎耗竭, 而 FMT 治疗后, 粪便中科林氏菌 (*Collinsella*) 和双歧杆菌 (*Bifidobacterium*)、*XIIIAD3011* 菌、肠球菌 (*Coprococcus*) 显著富集。可见, FMT 能够作为免疫抑制剂治疗失败后一种重要的治疗方式。

3.3 FMT 在特殊人群中的治疗

FMT 在儿童中依然显示出良好的有效性和安全性。2018 年, 一项纳入 2 项 FMT 治疗儿童 CD

的 meta 分析^[43] 显示, FMT 治疗儿童 CD 总体诱导缓解率为 30%, 未见严重不良反应。2022 年一项研究^[57] 对 148 例进行 FMT 的 IBD 患儿进行回顾性分析发现, 76% (112/148) 出现临床反应, 最终 18% (20/112) 的患儿获得临床缓解, 不良反应为腹泻、腹痛、恶心等, 未见严重不良反应。目前, 一项纳入 11 项 FMT 治疗 IBD 患儿 ($n = 34$) 的 meta 分析表明^[42], FMT 治疗后 1 个月临床缓解率达 64.7% (22/34), 不良反应主要为轻微的腹痛、腹胀、恶心、呕吐和腹泻。

而 FMT 在老年患者及妊娠期妇女人群中, FMT 在治疗复发性艰难梭菌感染 (recurrent *Clostridioides difficile* Infection, rCDI) 中显示出良好的应用前景。2016 年一项纳入 146 例老年重度、复杂性 rCDI 的多中心前瞻性研究^[58] 发现, 单次 FMT 治愈率为 82.9%, 2 次 FMT 治愈率为 95.9%, 不良反应偶有便秘、轻微腹泻。当 FMT 应用于治疗并发 rCDI 的妊娠妇女时^[59], 能够避免抗生素的使用, 保证胎儿正常分娩, 且在孕妇和婴儿中均未观察到不良反应。由此, 可以发现 FMT 对于并发 rCDI 感染的特殊人群包括儿童、老年人、孕妇时展现出良好的应用前景, 是否能够将适应症延伸到 IBD 特殊人群中, 仍需要更多的多中心、大样本临床研究来明确。

3.4 FMT 在 IBD 合并艰难梭菌中的治疗

近年来, FMT 在治疗艰难梭状芽孢杆菌感染 (*clostridioides difficile* Infection, CDI) 方面表现出卓越疗效, 被纳入美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 治疗指南^[60-61]。2023 年, 一项单中心队列研究^[62] 纳入 35 例合并 CDI 的 UC 患者进行 FMT, 临床缓解率为 45% (16/35), 没有观察到任何严重不良事件。同年, 一项纳入 113 例合并 CDI 的 IBD 患者进行 FMT 的多中心队列研究^[63] 显示, CDI 治愈率达 71%, 无严重不良事件。可见, FMT 在 IBD 合并 CDI 的患者中疗效及安全性高。2023 年, 炎症性肠病肠道菌群和粪便菌群移植罗马共识^[64] 明确推荐 FMT 作为 IBD 患者轻度和重度复发性或难治性 CDI 的一种治疗选择。

3.5 FMT 在 IBD 合并肿瘤中的治疗

欧洲克罗恩和结肠炎组织 (European Crohn's and Colitis Organization, ECCO) 最新的关于 IBD 合并恶性肿瘤管理的循证指南提出, 虽然 IBD 通常较少涉及恶性肿瘤患者, 但来自 IFX、VDZ 等药物及新药随机对照试验的数据不足以全面了解恶

性肿瘤等罕见事件的风险。在此情况下,针对近期出现或活动性恶性肿瘤的 IBD 患者,如何制定治疗方案,是当前最具挑战性的临床决策。该指南指出:在考虑 IBD 治疗策略时,充分考量疾病发作和疾病进展所造成的不良后果以及使用替代药物重新控制炎症的时机是很重要的^[65]。基于 FMT 目前的有效性、安全性及接受度,我们推测,该部分生物制剂使用受限的患者中,FMT 很有可能在炎症控制与恶性肿瘤均需兼顾的情况下发挥重要的治疗作用。

综上所述,FMT 的适应证不仅为疾病本身。在优化疾病管理,如提高患者生存质量,减少生物制剂使用剂量或频率,减少药物毒副作用等亦可能发挥重要的作用。FMT 是否可以减少生物制剂剂量,降低抗药抗体的产生,减少机会感染、肿瘤等不良反应,目前尚缺乏大宗临床研究验证^[66],未来需要大样本临床数据来佐证。

4 小结

生物制剂的出现,显著提高了 IBD 的治疗效果。而如何规范使用该类药物,避免可能的失应答及不良反应的发生,达到精准治疗的目的,是临床工作的难点和挑战。

FMT 作为一种新型的治疗手段,尚处于起步阶段。FMT 治疗 IBD 显示了其疗效和安全性。FMT 可减少生物制剂的用药剂量,二者联合可能比单药疗效更优,当生物制剂出现失应答时 FMT 在诱导再应答方面也显示出良好的应用前景。此外,针对轻-中度 UC 患者,早期 5-ASA 联合 FMT 治疗可能减少生物制剂的使用进而减轻患者的疾病负担。但是,目前纳入使用生物制剂的患者同时进行 FMT 的研究尚少,一方面可能考虑二者连用是否产生新的生物制剂或 FMT 安全问题。另一方面,可能限于目前粪便微生物群在 IBD 的治疗中无法明确复杂的微生物及相关代谢物在 IBD 个体发生发展中的机制。总之,仍需更多前瞻性、多中心和大样本的对照研究提供相关依据。在生物制剂治疗 IBD 的背景下,FMT 与生物制剂的恰当融合,可能将 IBD 管理带入新的时代。

[参考文献]

[1] Fabian O K, Kamaradova, Morphology of inflammatory bowel diseases (IBD) [J]. *Cesk Patol*, 2022, 58(1): 27-

37.

- [2] Vancamelbeke M. Genetic and Transcriptomic bases of intestinal epithelial barrier dysfunction in inflammatory Bowel Disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1718-1729.
- [3] Burmester G R. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(4): 517-524.
- [4] Sandborn W J. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: Results of the CLASSIC II trial[J]. *Gut*, 2007, 56(9): 1232-1239.
- [5] Ventin-Holmberg R. Bacterial and fungal profiles as markers of infliximab drug response in inflammatory bowel disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15(6): 1019-1031.
- [6] Cui B. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(4): 323-328.
- [7] Liu J, Di B, XU L L. Recent advances in the treatment of IBD: Targets, mechanisms and related therapies[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2023, 71: 1-12.
- [8] Baumgart D C, Le Berre C. Newer biologic and small-molecule therapies for inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(14): 1302-1315.
- [9] Greuter T. Emerging treatment options for extraintestinal manifestations in IBD[J]. *Gut*, 2021, 70(4): 796-802.
- [10] Brandse J F. Serum concentration of anti-TNF antibodies, adverse effects and quality of life in patients with inflammatory bowel disease in remission on maintenance treatment[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(11): 973-981.
- [11] Mercer L K, et al. Risk of invasive melanoma in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from a collaborative project of 11 European biologic registers[J]. *Ann Rheum Dis*, 2017, 76(2): 386-391.
- [12] Vermeire S. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2018, 11: 1756283X17750355.
- [13] Ben-Horin S, U. Kopylov, Y. Chowers. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(1): 24-30.
- [14] Kennedy N A. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naive patients with active luminal Crohn's disease: A prospective, multicentre, cohort study[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2019, 4(5): 341-353.
- [15] Zhang S. Comparison between washed microbiota transplantation and infliximab: Medical cost during long-term

- management in patients with inflammatory bowel disease[J]. *J Chin Med Assoc*, 2024, 87(1): 109–118.
- [16] Hassouneh R., Bajaj J S. Gut microbiota modulation and fecal transplantation: An overview on innovative strategies for hepatic encephalopathy treatment[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(2): 330.
- [17] Eiseman B. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. *Surgery*, 1958, 44(5): 854–859.
- [18] Ancona A. The gut–brain axis in irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease[J]. *Dig Liver Dis*, 2021, 53(3): 298–305.
- [19] Goeser F. 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.
- [20] Smillie C S. Strain tracking reveals the determinants of bacterial engraftment in the human gut following fecal microbiota transplantation[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 23(2): 229–240. e5.
- [21] Zhang W. Fecal microbiota transplantation (FMT) alleviates experimental colitis in mice by gut microbiota regulation[J]. *J Microbiol Biotechnol*, 2020, 30(8): 1132–1141.
- [22] Paramsothy S. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: A randomised placebo–controlled trial[J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1218–1228.
- [23] Haifer C. Lyophilised oral faecal microbiota transplantation for ulcerative colitis (LOTUS): A randomised, double–blind, placebo–controlled trial[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(2): 141–151.
- [24] Paramsothy S. Faecal microbiota transplantation for Inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Crohns Colitis*, 2017, 11(10): 1180–1199.
- [25] Sokol H. Fmicrobiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: A pilot randomized controlled study[J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 12.
- [26] Schierova D. Gut microbiome changes in patients with active left–sided ulcerative colitis after fecal microbiome transplantation and topical 5–aminosalicylic acid therapy[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2283.
- [27] Zhang F M. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(41): 7213–7216.
- [28] Vandenplas. Fecal microbial transplantation in early–onset colitis: caution advised[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(3): e12–14.
- [29] Shimizu H. Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis[J]. *Pediatr Int*, 2016, 58(8): 781–785.
- [30] Wang Y. Fecal microbiota transplantation for refractory immune checkpoint inhibitor–associated colitis[J]. *Nat Med*, 2018, 24(12): 1804–1808.
- [31] Uygun A. Fecal microbiota transplantation is a rescue treatment modality for refractory ulcerative colitis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(16): e6479.
- [32] Narula N. Systematic Review and meta–analysis: Fecal microbiota transplantation for treatment of active ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(10): 1702–1709.
- [33] He Z. Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 4753.
- [34] mmXiang L. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment? [J]*Microb Biotechnol*, 2020, 13(3): 760–769.
- [35] Costello S P. Effect of fecal microbiota transplantation on 8–week remission in patients with ulcerative colitis: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(2): 156–164.
- [36] Wu X. The Underlying Changes in serum metabolic profiles and efficacy prediction in patients with extensive ulcerative colitis undergoing fecal microbiota transplantation[J]. *Nutrients*, 2023, 15(15): 3340.
- [37] Cui B. Fecal microbiota transplantation through mid–gut for refractory Crohn's disease: safety, feasibility, and efficacy trial results[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2015, 30(1): 51–58.
- [38] Cui B. Step–up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid–dependent ulcerative coliti[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 298.
- [39] 杨艳. 溃疡性结肠炎患者对粪菌移植的认知及接受度研究 [J]. *河南医学研究*, 2023, 32(3): 411–416.
- [40] Marshall D A. Patient preferences for active ulcerative colitis treatments and fecal microbiota transplantation[J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2024, 15: 20406223241239168.
- [41] Shin J. Complementary therapeutic effect of fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis after the response to anti–tumor necrosis factor alpha agent was lost: A case report[J]. *Biomedicines*, 2024, 12(4): 800.
- [42] Hsu M. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation in treatment of inflammatory bowel disease in the pe–

- diatric population: A systematic review and meta-analysis[J]. *Microorganisms*, 2023, 11(5): 1272.
- [43] Fang H, Fu L, Wang J. Protocol for fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 8941340.
- [44] Popov J. Pediatric patient and parent perceptions of fecal microbiota transplantation for the treatment of ulcerative colitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2021, 73(6): 684–688.
- [45] Magnusson M K. Anti-TNF therapy response in patients with ulcerative colitis is associated with colonic antimicrobial peptide expression and microbiota composition[J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 10(8): 943–952.
- [46] Aden K. Metabolic functions of gut microbes associate with efficacy of tumor necrosis factor antagonists in patients with inflammatory bowel diseases[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(5): 1279–1292. e11.
- [47] Yilmaz B. Publisher correction: Microbial network disturbances in relapsing refractory Crohn's disease[J]. *Nat Med*, 2019, 25(4): 701.
- [48] Wang Y. Microbial and metabolic features associated with outcome of infliximab therapy in pediatric Crohn's disease[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–18.
- [49] Radhakrishnan S T. Systematic review: the association between the gut microbiota and medical therapies in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55(1): 26–48.
- [50] Jiang L. A metabolomics-driven model for early remission prediction following vedolizumab treatment in patients with moderate-to-severe active ulcerative colitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 128: 111527.
- [51] Zhang F. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization[J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 462–473.
- [52] Wang H. The safety of fecal microbiota transplantation for crohn's disease: Findings from a long-term study[J]. *Adv Ther*, 2018, 35(11): 1935–1944.
- [53] Li P. Timing for the second fecal microbiota transplantation to maintain the long-term benefit from the first treatment for Crohn's disease[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(1): 349–360.
- [54] Tkach S. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation via colonoscopy as add-on therapy in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: A randomized clinical trial[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9: 1049849.
- [55] Sakai K. Intestinal microbiota and gene expression reveal similarity and dissimilarity between immune-mediated colitis and ulcerative colitis[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 763468.
- [56] Halsey T M. Microbiome alteration via fecal microbiota transplantation is effective for refractory immune checkpoint inhibitor-induced colitis[J]. *Sci Transl Med*, 2023, 15(7): eabq4006.
- [57] Nicholson M R. Efficacy and Outcomes of Faecal Microbiota Transplantation for Recurrent Clostridioides difficile Infection in Children with Inflammatory Bowel Disease[J]. *J Crohns Colitis*, 2022, 16(5): 768–777.
- [58] Agrawal M, et al. The long-term efficacy and safety of fecal microbiota transplant for recurrent, severe, and complicated clostridium difficile infection in 146 elderly individuals[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50(5): 403–407.
- [59] Saeedi B J. Fecal microbiota transplant for clostridium difficile infection in a pregnant patient[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(3): 507–509.
- [60] Wright E K, Ding N S, Niewiadomski O, Management of inflammatory bowel disease[J]. *Med J Aust*, 2018, 209(7): 318–323.
- [61] Carlson P J. Regulatory considerations for fecal microbiota transplantation products[J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(2): 173–175.
- [62] Porcari S, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridioides difficile infection in patients with concurrent ulcerative colitis[J]. *J Autoimmun*, 2023. 141: 103033.
- [63] van Lingen E E. Short- and long-term follow-up after fecal microbiota transplantation as treatment for recurrent Clostridioides difficile infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2023, 16: 17562848231156285.
- [64] Lopetuso L R, 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.
- [65] Gordon H. ECCO guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies[J]. *J Crohns Colitis*, 2023, 17(6): 827–854.
- [66] Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(19): 2330–2332.