

Baibazarova 等^[10] 研究显示孩子的气质和心理卫生与羊水水中的考的松含量密切相关,而羊水水中的考的松与母体的考的松有关联。气质表现得最早,变化最小,但气质并非一成不变,有研究发现母亲抑郁和家庭收入与孩子情绪、活动水平相关,肠道微生物成分的差异,包括 α 多样性、 β 多样性以及特定细菌种类的丰富程度对幼儿气质有影响^[11,12]。气质无好坏之分,但有积极和消极特点,气质与行为问题关系密切^[13]。本研究显示干预组纠正 6、12 个月时气质类型一致性较差,干预组较对照组易养型/中间型气质较多,难养型/启动缓慢型气质较少,节律性、趋避性、反应强度维度差异有统计学意义,证实了气质的可变性和可塑性。在早期干预中需要充分发挥家长的主观能动性,以孩子为中心,家长为主导,医生更多的工作重点放在评估、督查、培训家长。本研究团队的包括 SGA 在内的高危儿父母情绪症状的前期研究发现,SGA 父母亲特别是母亲非常容易出现焦虑、抑郁症状,差不多有 1/4 的检出率^[14]。所以早期干预中注意 SGA 母亲情绪的评估和疏导。

整合性团体干预模式能促进小于胎龄儿神经发育,改变了小于胎龄儿气质,是一项新的经济实用的早期康复干预模式,值得推广应用,远期疗效尚需要扩大样本量开展更深入的研究。

参考文献

- 1 李婷婷,陈津津.上海市 0~6 岁小于胎龄儿健康及生长发育状况普查[J]. 中国儿童保健杂志, 2013, (11):1169-1172
- 2 《中华儿科杂志》编辑委员会,中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会儿科学分会儿童保健学组.早产/低出生体重儿喂养建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2011,19(9):868-870

- 3 鲍秀兰. 0-3 岁儿童最佳的人生开端[M]. 北京:中国妇女出版社,2013
- 4 Folio MR, Rebecca RF. Peabody 运动发育量表 [M]. 北京:北京大学医学出版社,2006
- 5 陆艳,韦嘉玲,方琼,等. 团体干预对康复期乳腺癌病人希望水平的影响[J]. 护理研究, 2015,20:2531-2532,2533
- 6 李国柱,刘新民,陈佰锋,等. 团体辅导对高校青年教师职业倦怠干预效果[J]. 中国健康心理学杂志, 2015,23(2):187-190
- 7 Sreevani R, Reddemma K, Chan CL, *et al.* Effectiveness of integrated body-mind-spirit group intervention on the well-being of Indian patients with depression: a pilot study[J]. J Nurs Res, 2013,21(3):179-186
- 8 钟月春. 团体干预对行为问题儿童家长焦虑情绪的效果观察[J]. 当代护士:下旬刊, 2014,11:128-129
- 9 Arcangeli T, Thilaganathan B, Hooper R, *et al.* Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2012,40(3):267-275
- 10 Baibazarova E, van de Beek C, Cohen-Kettenis PT, *et al.* Influence of prenatal maternal stress, maternal plasma cortisol and cortisol in the amniotic fluid on birth outcomes and child temperament at 3 months[J]. Psychoneuroendocrinology, 2013,38(6):907-915
- 11 Melchior M, Chastang JF, de Lauzon B, *et al.* Maternal depression, socioeconomic position, and temperament in early childhood: the E-DEN Mother-Child Cohort[J]. J Affect Disord, 2012,137(1-3):165-169
- 12 Christian LM, Galley JD, Hade EM, *et al.* Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood[J]. Brain Behav Immun, 2015,45:118-127
- 13 张永明,关宏岩. 应用气质困难指数筛查学前儿童行为问题的方法研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2013,21(9):977-979
- 14 高永嘉,黄涨波,陈晓绒,等. 高危儿父母焦虑和抑郁症状的研究[J]. 中华精神科杂志, 2013,46(2):109-110

(收稿日期:2015-11-14)

(修回日期:2015-12-01)

粪便移植治疗炎症性肠病疗效的系统评价及单个率的 Meta 分析

林 乐 李为民 汤斌斌 叶骅骏 何茜茜 张文佑 黄智铭

摘 要 目的 系统评价粪便移植治疗炎症性肠病的疗效与安全性,为临床实践与研究提供参考。**方法** 计算机检索 Medline (from 1948), Embase (from 1947), Cochrane Library (for all years), Web of Science (from 1926)、CBM、CNKI,收集所有关于粪便移植治疗炎症性肠病的随机对照试验(RCT)、非随机对照研究、非随机实验性研究、病例对照研究、队列研究。案例系列研究等,最后检索截止 2015 年 9 月。由 2 名评价员按照纳入与排除标准筛选文献和提取资料,采用 R 软件进行 Meta 分析。**结果** 最终纳入 30 篇文献,包括 343 例患者,其中 RCT 研究 2 篇,队列研究 1 篇,非随机实验性研究 11 篇,案例或案例系列 16 篇。

作者单位:325000 温州医科大学附属第一医院消化内科

通讯作者:黄智铭,教授,主任医师,硕士生导师,电子信箱:wyyhzhiming@126.com

单组率的 Meta 分析结果显示:FMT 总体有效率为 79% (95% CI:0.66 ~ 0.93), 总体缓解率为 43% (95% CI:0.29 ~ 0.64), 亚组分析显示 CD 患者缓解率 74.00% (95% CI:0.63 ~ 0.88), UC 患者缓解率 25% (95% CI:0.15 ~ 0.42), 儿童组缓解率 48% (95% CI:0.21 ~ 1.00), 成人组缓解率 33% (95% CI:0.18 ~ 0.61), 上消化道途径缓解率 75% (95% CI:0.63 ~ 0.89), 下消化道途径 35% (95% CI:0.21 ~ 0.58)。总体上, 粪菌移植是可耐受且安全有效的, 很少发生严重不良反应, 最常见的不良反应分别是腹痛、腹胀、腹泻及发热。**结论** 当前证据显示, 粪菌移植治疗炎症性肠病是有效的、安全的。上述结论尚需进一步开展对照研究, 尤其是 RCT 研究来进一步验证。

关键词 粪菌移植 炎症性肠病 单个率 Meta 分析

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.06.031

Fecal Microbiota Transplantation for the Treatment of Inflammatory Bowel Disease: a Systematic Review and a Meta - analysis of Single Rate. Lin Le, Li Weimin, Tang Binbin, et al. Department of Gastroenterology, The First Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Zhejiang 325000, China

Abstract Objective To evaluate the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of inflammatory bowel disease, in order to provide reference for clinical practice and research. **Methods** We searched MEDLINE (from 1948), EMBASE (from 1947), Cochrane Library (for all years), Web of Science (from 1926), CBM and CNKI, and then collected all information about fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease in randomized controlled trials (RCT), non-randomized experimental studies, case-control studies, cohort studies, case series reports and so on, and last search was updated on September, 2015. Two reviewers screened documents and extracted information according to inclusion and exclusion criteria, and used the R software for Meta-analysis. **Results** Finally, 30 studies, including 343 cases of patients, contained 2 RCT articles, 1 cohort studies, 11 non-randomized experimental studies and 16 cases or case series were selected. The results of Meta-analysis shown that total improvement rate of IBD patients with FMT treatment was 79% (95% CI:0.66 - 0.93) and the complete clinical remission rate was 43% (95% CI:0.29 - 0.64). Subgroup analysis showed that the complete remission rate of CD patients was 74.00% (95% CI:0.63 - 0.88) and the remission rate in CD patients was 25% (95% CI:0.15 - 0.42). Moreover, child remission rate was 48% (95% CI:0.21 - 1.00) and adult remission rate was 33% (95% CI:0.18 - 0.61). The remission rate of FMT treatment through upper gastrointestinal route was 75% (95% CI:0.63 - 0.89) and the remission rate of FMT treatment through lower gastrointestinal approach was 35% (95% CI:0.21 - 0.58). Overall, fecal microbiota transplantation was safe and effective, and had little side effects. The most common side effects were abdominal pain, bloating, diarrhea and fever. **Conclusion** Current evidence shows that fecal transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease is effective and safe. Our findings still need more studies to verify in future, especially RCT.

Key words Fecal microbiota transplantation; Inflammatory bowel disease; Single rate; Meta-analysis

粪便菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT), 即通过各种不同的方式 (如鼻肠管、肠镜、保留灌肠等) 将健康供体粪便中的菌群植入患者的肠道内, 从而调节患者的肠道菌群, 使患者恢复正常的肠道微生态系统^[1]。随着其在治疗复发梭状芽胞杆菌感染 (clostridium difficile infection, CDI) 上取得的满意效果, 近年来, 不论是临床医师还是患者都对粪菌移植越来越引起关注。然而粪菌移植在炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD) 等疾病方面的应用效果目前尚缺乏有利的证据, 多停留于临床研究阶段, 尚需要更多的证据积累。本研究通过系统评价粪菌移植在炎症性肠病领域中的研究, 并将其中符合纳入标准的非随机实验性研究行 Meta 分析, 旨在提供其在临床上的有效性及安全性的全面评估, 此外笔者还描述了粪菌移植的管理及其实施等情况。

资料与方法

1. 纳入标准: (1) 研究类型: 随机对照试验

(RCT)、非随机对照研究、非随机实验性研究、病例对照研究、队列研究、案例系列研究、会议文章; 全文资料及有明确描述纳入及结局指标的摘要资料; 文种限中、英文。(2) 研究对象: 有明确诊断标准 (病史、临床表现、肠镜检查、黏膜组织学检查等) 的 IBD 患者 (年龄、性别不限)。(3) 干预措施: 试验组给予任意方式的 FMT 治疗; 是否设置对照组不限, 若设置对照组, 其干预措施不限。(4) 结局指标: FMT 治疗的有效率、临床缓解率及安全性报告等。

2. 排除标准: ①非 IBD 患者或未接受 FMT 治疗患者; ②合并其他对治疗有影响疾病的, 如 CDI 感染、自身免疫性疾病、血液系统疾病及其他严重心血管疾病等; ③同一中心研究, 阅读全文后排除重复病例; 若文章以中英文重复发表者, 选择英文文献。

3. 文献检索: 计算机检索 Medline (from 1950); Embase (from 1947); Central (The Cochrane Library, for all years); Web of Science (from 1926)、CBM、CNKI,

利用 Google Scholar 等搜索引擎进行补充检索,同时追溯纳入文献的参考文献和手检部分灰色文献(如未上网的会议论文集),收集所有粪便菌群移植(以下简称 FMT)治疗炎症性肠病(以下简称 IBD)的 RCT、非随机对照研究、非随机实验性研究、病例对照研究、队列研究和案例系列研究。检索时限均为建库至今,最后检索截止 2015 年 9 月。采用主题词与自由词相结合的方式检索,检索策略通过多次预检索后确定,检索词根据具体数据库进行调整。中文检索词包括:粪便、粪菌、肠菌、肠道微生物、移植、治疗、微生物疗法、微生物生态移植;炎症性肠病、克罗恩病(CD)、溃疡性结肠炎(UC);英文检索词包括(fecal, stool, faecal, feces, faeces, fecal flora, faecal flora);(microbiota, microflora);(transplant, transfusion, donor, enema, infusion, instillation, reconstitution, implantation, implant, bacteriotherapy, therapy);(inflammatory bowel diseases, ulcerative colitis, Crohn's disease, "IBD", "CD", or "UC")。以 PubMed 为例,其具体检索策略见图 1。

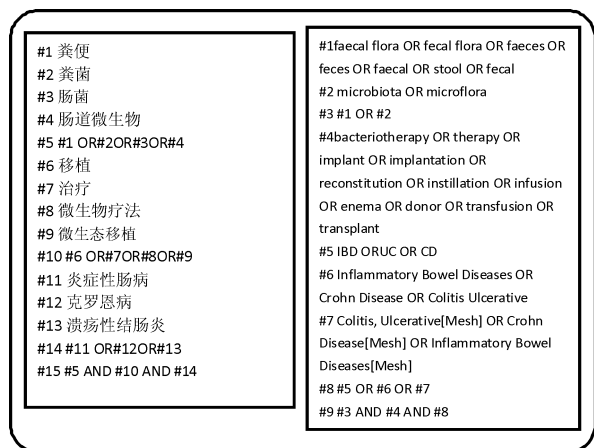


图 1 中文检索策略(左)和英文检索策略(右)

4. 文献筛选与资料提取:文献筛选和资料提取由 2 位研究者独立完成并交叉核对,如遇分歧,交由第 3 位研究者裁决。采用自制的资料提取表提取资料,缺乏的资料通过电话或邮件等方式与作者联系进行补充。

5. 统计学方法:采用开源软件 R 对 FMT 治疗 IBD 临床缓解率及有效率进行 Meta 分析。首先采用 χ^2 检验对纳入研究结果间的异质性进行检验,并结合 I^2 对异质性的进行定量分析。若 $P < 0.1$ 和(或) $I^2 > 50\%$,则认为各研究结果间存在异质性,采用随机效应模型进行合并分析,反之,则采用固定效应模型进行合并分析。若存在明显的临床异质性,则不行合并分析。在亚组分析时对亚组间数

据采用 χ^2 检验,通过漏斗图(funnel plot)来检测潜在的发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

6. 文献质量评价:笔者仅对纳入的 11 例非随机实验性研究进行了 Meta 分析,因该类文章缺乏对照组,故采用部分 MINORS 评价工具行文献质量评估^[2, 3]。评价指标共 12 条,每一条分为 0~2 分,0 分表示未报道;1 分表示报道了但信息不充分;2 分表示报道了且提供了充分的信息。评价指标具体为:①明确地给出了研究目的;②纳入患者的连贯性;③预期数据的收集;④终点指标能恰当地反映研究目的;⑤终点指标评价的客观性;⑥随访时间是否充分;⑦失访率低于 5%;⑧是否估算了样本量;⑨对照组的选择是否恰当;⑩对照组是否同步;⑪组间基线是否可比;⑫统计分析是否恰当。其中随访时间 ≥ 3 个月,被认为随访充分^[4]。

结 果

1. 检索过程:文献检索结果初检出相关文献 8058 篇。采用 EndNote 软件剔除重复文献,通过阅读摘要和全文排除不符合的文献,最终检索到 RCT 2 篇,队列研究 1 篇,案例系列 27 篇^[5~7]。其中有 11 篇属于非随机实验性研究,由于检索到的 RCT 及队列研究过少无法行定量分析,案例研究质量参差不齐,为了最大限度地减少发表偏倚的风险,我们仅将这 11 篇文献进一步行定量分析。文献筛选流程及结果见图 2。

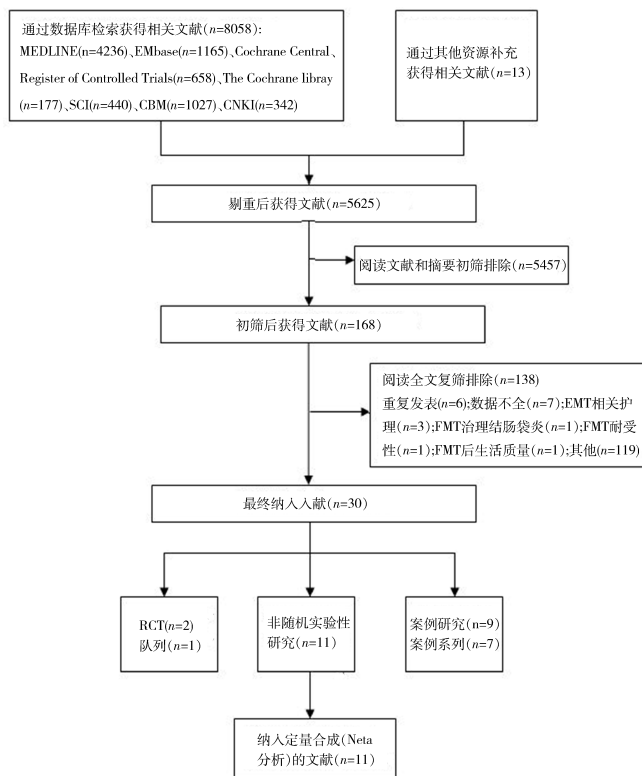


图 2 文献筛选流程图

2. 纳入研究的基本特征:纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

序号	纳入研究	研究类型	n	IBD 类型	病情严重程度	移植前处理	粪菌(量/配方液)	移植方式	移植次数	供者	随访时间	MINORS 评分
1	Vermeire 等 2012 ^[8]	非随机实验性研究	4	CD	中度	肠道清洁	200g	鼻空肠管	1 次/天×3	健康成人	8 周	13
2	Kunde 等 2013 ^[9]	非随机实验性研究	10-1*	儿童 UC	轻中度	无;但以视听教材辅助 FMT	90~113g/250ml NS [#]	灌肠	1 次/天×5	父母志愿者	4 周	13
3	Kump 等 2013 ^[10]	非随机实验性研究	6	UC	中重度	肠道清洁	100~150g/200~350ml NS	肠镜	1	健康成人	12 个月	14
4	Angelberger 等 2013 ^[11]	非随机实验性研究	5	UC	中重度	抗生素处理 ^Δ	60g/250ml NS	鼻空肠管、灌肠	1 次/天×3	健康成人	>12 个月	14
5	Damman 等 2014 ^[12]	非随机实验性研究	8-1*	UC	轻中度	未提	未提	肠镜	1	亲属朋友	12 周	13
6	Vaughn 等 2014 ^[13]	非随机实验性研究(摘要)	10-1*	CD	中重度	肠道清洁	50g/250ml NS	肠镜	1 或 >1	健康成人	12 周	8
7	Suskind 等 2015 ^[14]	非随机实验性研究	4	儿童 UC	轻中度	抗生素处理 [▲]	30g/100ml NS	鼻胃管	1	志愿者	12 周	14
8	Suskind 等 2015 ^[15]	非随机实验性研究	9	儿童 CD	轻中度	抗生素处理 [▲]	30g/100ml NS	鼻胃管	1	父母	12 周	14
9	Cui 等 2015 ^[16]	非随机实验性研究	30	CD	中重度	胃复安	未提	胃镜	1	亲属、粪便银行	15 个月	14
10	Zhang 等 2015 ^[17]	非随机实验性研究(摘要)	14	UC	未提	未提	未提	未提	1 或 >1	未提	18 个月	7
11	任荣荣等 2015 ^[18]	非随机实验性研究	7	UC	重度	肠道清洁	100~300ml [◇]	肠镜、胃镜	1 或 >1	亲属、志愿者	30~210 天	14

* 1 例不能耐受 FMT; [#]NS = 生理盐水; ^Δ 甲硝唑 500mg, 每天 3 次, 治疗 5~10 天 + 泮托拉唑 20mg, 每天 2 次; [▲] 利福昔明 200mg, 每天 3 次, 治疗 3 天 + 奥美拉唑 (1mg/kg, 口服) + 肠道清洁; [◇] 混悬液: 肠镜 200~300ml, 胃镜 100~200ml

3. 总体 FMT 治疗 IBD 的疗效分析:为研究 FMT 治疗 IBD 的疗效评估,分别分析总体合并有效率与缓解率,11 篇合格文献的总样本量为 104 例,发现 IBD 患者经过 FMT 治疗有效的 69 例, $I^2 = 51.7\%$,各研究间存在中度异质性,使用随机效应模型,所有文献加权合并后得到合并率为 79%,95% CI:66%~93%。而经过 FMT 治疗达到临床缓解的 43 人, $I^2 = 56.9\%$,各研究间存在中度异质性,使用随机效应模型,所有文献加权合并后得到合并率为 43%,95% CI:29%~64%(图 3)。

4. FMT 治疗 IBD 的亚组分析:根据年龄、IBD 类

型特征进行亚组分析。3 篇文献主要治疗年轻 IBD 患者,年龄 7~20 岁,且评价指标均采用儿童 IBD 疾病活动指数,故分为儿童组及成人组;另根据 IBD 类型分为溃疡性结肠炎组(UC)和克罗恩病组(CD);研究表明儿童的 FMT 治疗缓解率高于成人(48% vs 33%), $P = 0.808$,差异无统计学意义,CD 的 FMT 治疗缓解率明显高于 UC(72% vs 25%), $P < 0.01$,差异有统计学意义(图 4)。

5. FMT 移植前准备:虽然有研究指出受体在移植前 3 天需停用抗菌类药物,且无论接受何种移植途径,需进行肠道清洁准备,但笔者纳入定量分析

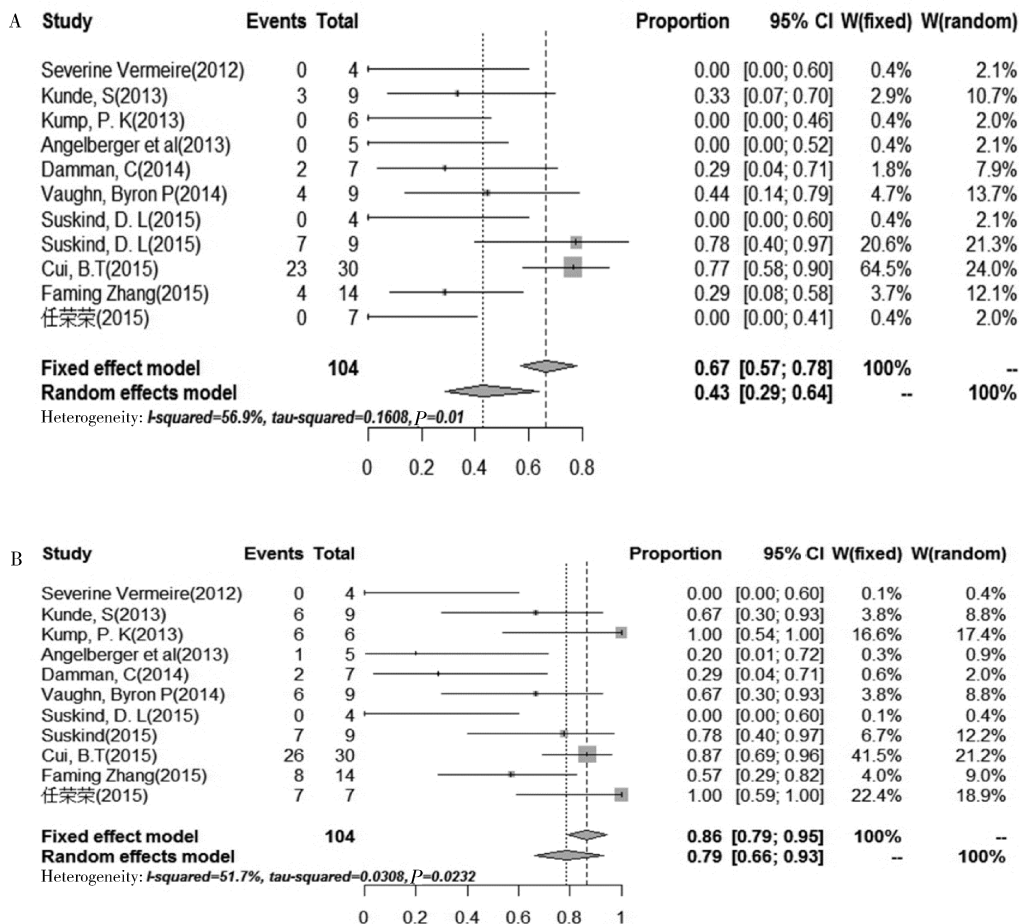


图3 总体 FMT 治疗 IBD 的疗效分析

A. FMT 治疗 IBD 总体缓解率; B. FMT 治疗 IBD 总体有效率

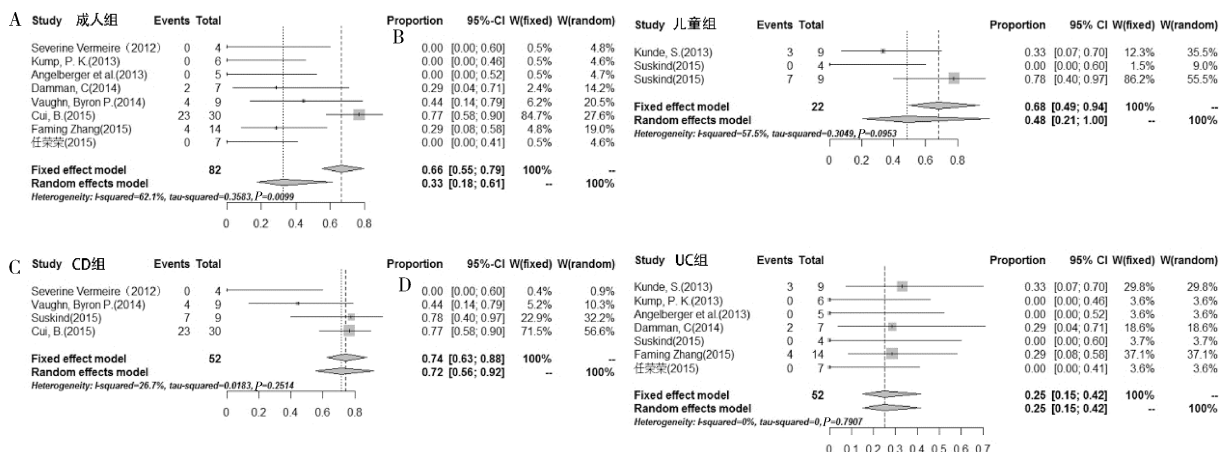


图4 FMT 治疗 IBD 的亚组分析

的研究中,经抗生素预处理组(甲硝唑 500mg,每天 2 次,治疗 5~10 天或利福昔明 200mg,每天 3 次,治疗 3 天)与普通肠道清组组的临床缓解率为 31% (随机效应模型, $I^2=55.6$, 95% CI: 0.06~1.00) vs

33% (固定效应模型, $I^2=33\%$, 95% CI: 0.17~0.63), $P=0.093$, 两者差异无统计学意义^[19]。详见图 5。

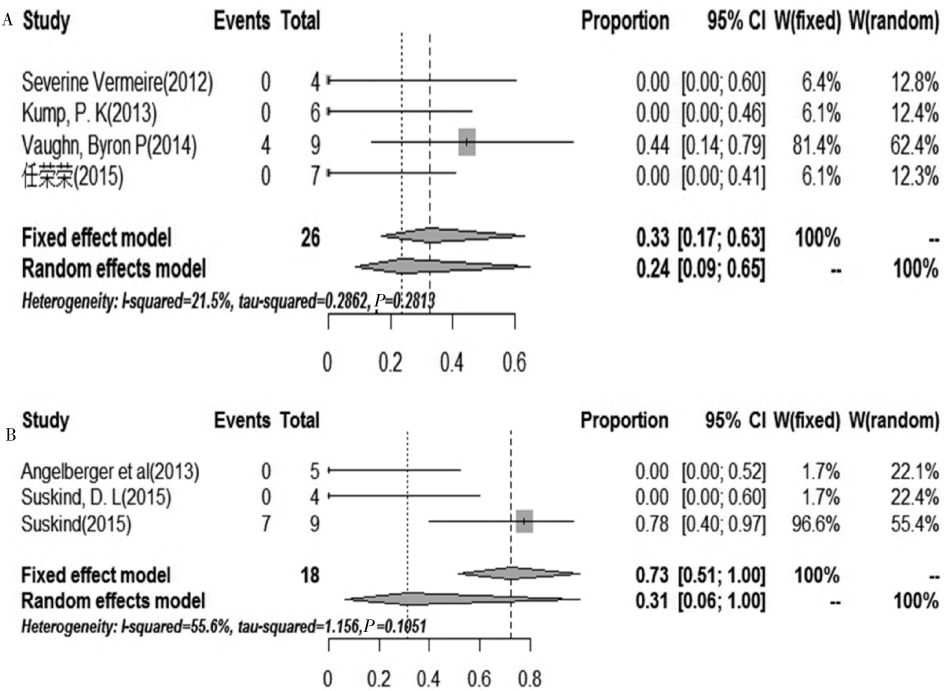


图 5 不同方式移植前准备对 FMT 疗效的影响
A. 预先肠道清洁组;B. 抗生素干预组

6. FMT 实施途径:根据 FMT 实施方式分经上消化道组及经下消化道组。共有 10 篇文献提及实施方式,2 篇采用上下消化道途径联合的方式未纳入亚组分析^[11, 18]。其中经上消化道途径 4 篇(1 胃镜、2 鼻胃管、1 鼻空肠管),共 47 例,亚组分析示该组缓解率

76% (固定效应模型, $I^2 = 28.2\%$, 95% CI: 0.64 ~ 0.90);经下消化道途径(肠镜、灌肠)4 篇,亚组分析示改组缓解率 35% (固定效应模型, $I^2 = 0$, 95% CI: 0.21 ~ 0.58), $P = 0.013$ 差异有统计学意义(图 6)。

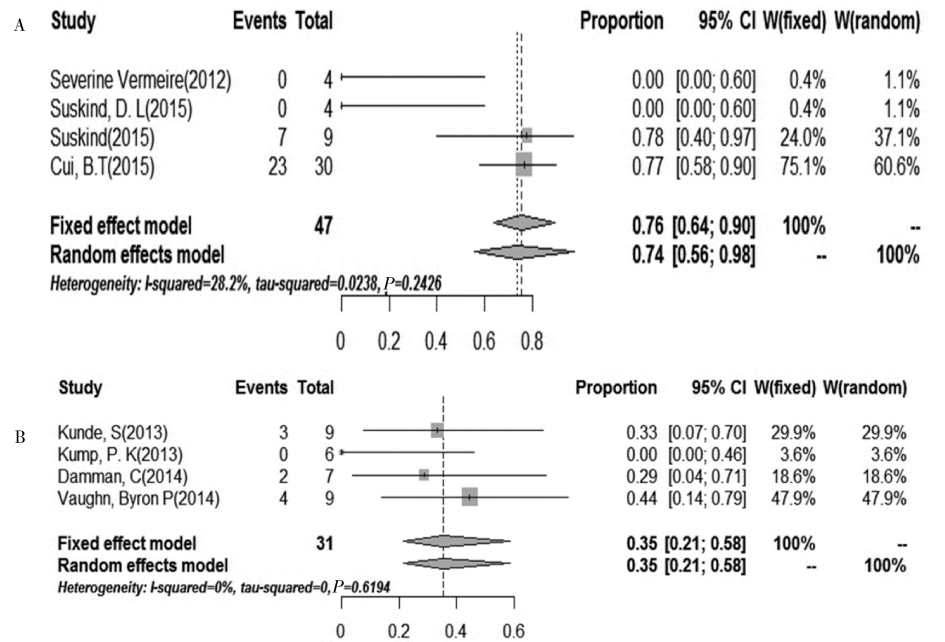


图 6 不同移植方式对 FMT 治疗 IBD 缓解率影响
A. 经上消化道 FMT 治疗;B. 经下消化道 FMT 治疗

另外倪小冬报道了1例经皮内镜下盲肠造口置管术(PEC)途径行粪菌移植治疗溃疡性结肠炎的案例,联合肠内营养及出院后继续家庭FMT,患者2个月后复达到临床缓解,提出经PEC置管后行粪菌移植患者能耐受长时间的治疗,特别是可在家庭中安全实施,初步治疗及短期随访也证实其安全性和有效性^[20]。

7. 安全性及不良反应:总的来说,粪菌移植是可耐受且安全有效的,很少发生严重不良反应,且一部分不良反应与内镜操作(如喉咙痛、血便等)有关。可能会出现CRP升高、发热、腹胀、腹痛等不良反应。从发生率来说比较常见的有腹痛(占31.8%)、腹泻(占19.4%)、腹胀(占17.1%)及发热(占12.4%)等,但往往很快就会消失,大部分是一过性改变。比较少见的有血便、皮疹、乏力、鼻塞、喉咙痛等。Angelberger等^[11]对5例中-重度UC患者实施了FMT,结果2例接受FMT后症状加重,1例患者在随访过程中发生了不明原因的胰腺炎。Suskind等^[14]的研究中,2例患儿在移植后发生了艰难梭菌相关性腹泻,其中1例既往有过3次发作,但患者在FMT治疗前C difficile检测均阴性,这与De Leon等^[21]报道的案例一致,提示某些IBD患者(如合并CDI时或小儿既往有CDI感染史的)需谨慎实施FMT。而在任荣荣等^[18]的研究中1例UC患者行结肠镜下FMT后出现了腹腔积液,腹腔穿刺液培养见奇异变形菌和白念珠菌的混合感染。关于FMT的长期安全性,如是否可导致机体远期出现感染、炎症和消化道肿瘤等,目前资料质量良莠不齐,随访时间长短不一,缺乏有利的证据。

8. FMT的肠道微生物群落:目前对肠道微生物群落分析的研究不多,大部分研究对比患者与供者移植前后粪便标本的菌群变化,仅Kump等^[10]、Kellermaye等^[22]分别对粪便标本及肠道黏膜标本的菌群做了检测。且多数研究提取粪便样品中细菌DNA或16S rRNA进行测序鉴定菌群,仅Damman等^[12]在其研究中提到采用宏基因组学方法鉴定肠道菌群分布。多数研究提及FMT后菌群变化趋向供者,但其与临床缓解是否有一致性目前尚无定论。其中Vermeire等^[8]提及菌群变化在前2~4周有轻微改变,但8周后恢复基线期水平。Kump等^[10]认为菌群多样性及丰富度没有长期差异,菌群失调是UC腹泻后的继发现象而不是病因。菌群向供者变化,变形菌显著下降从治疗前到治疗90天(肠黏膜:29% vs 7%, $P_{1/4} =$

0.048; 粪便:33% vs 2%, $P_{1/4} = 0.024$);而拟杆菌则表现出显著上升趋势(肠黏膜:4% vs 27%, $P_{1/4} = 0.035$; 粪便:6% vs 23%, $P_{1/4} = 0.027$),但并没有临床效应,最终回到基线。而Angelberger等^[11]的研究中,1例患者12周时菌群显著增多,临床好转;从捐献者获得的菌群同样在接受者体内建立起丰富的菌群。但是来自捐献者的菌群定植的有效性和稳定性变化很大。移植12周后开始出现阳性的临床应答,经过粪菌移植1名患者的菌群已经开始有效增殖。这种扩增是以来自捐献者的多种类细菌,包括抗炎和(或)产生短链脂肪酸的普拉梭菌、*Rosebura faecis*、卵形拟杆菌等在患者体内成功定植为标志的。且疾病的严重程度(以Mayo评分为衡量指标)与肠杆菌科细菌所占比例过高和毛螺旋菌科细菌所占比例偏低有关。

在两篇随机对照实验中则都认为FMT对肠道菌群变化产生作用,Moayyedi等^[6]的结果认为,与接受安慰剂组相比较,接受FMT的粪便样本较基线有更大的微生物多样性。Rossen等^[5]也认为,在12周后FMT组的受试者粪便菌群与相应健康供者的菌群相似,临床症状的缓解与梭菌群IV型和XVa型的比例有关。而目前在国内的研究中,张发明的团队始终走在前列,其研发的全球首套标准化粪菌移植-智能粪菌处理系统可以实现粪菌的自动采集、分离和纯化,使得粪菌移植能够实现全程质量可控,并有望纳入标准化粪菌移植的临床指南当中。在他的研究中认为FMT重塑肠道菌群,且患者菌群与供者相似^[17]。而在Cui等^[16]的研究中使用鸟枪测序证明细菌组成的纯化的粪便菌群和原始之间的相似性。

9. 发表偏倚评估:将11篇文献通过R软件绘制成漏斗图,并通过metabias命令对漏斗图的不对称性进行统计学检验,绘制Egger漏斗图,结果显示,Egger回归线未经过0点,提示分布存在不对称性,可能存在发表偏移(图7)。

讨 论

IBD发病机制及肠道菌群改变与IBD的关系IBD是一类病因复杂的,异常免疫机制参与的肠道慢性炎症,属于慢性病范畴,有终身复发倾向,溃疡性结肠炎、克罗恩病是其主要疾病类型。目前可能的发病机制可简单概括为环境因素作用于遗传易感者,在肠道菌群的参与下,启动了难以停止的、发作与缓解交替的肠道天然免疫及获得性免疫反应,导致肠黏膜屏障损伤、溃疡经久不愈、炎性增生等病理改变。

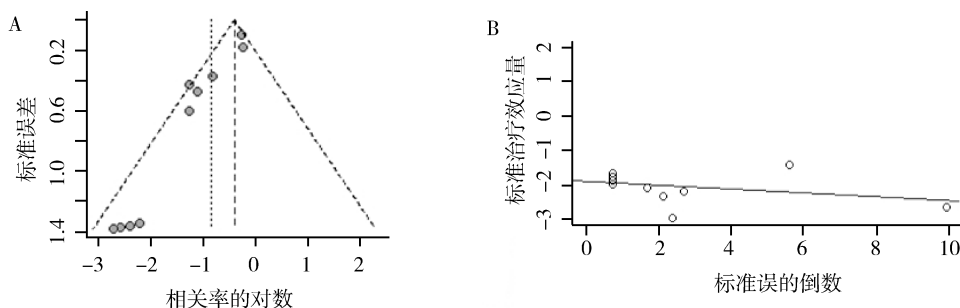


图 7 FMT 治疗 IBD 缓解率的漏斗图及 Egger 漏斗图

A. 漏斗图; B. Egger 漏斗图

在 IBD 机制研究中有越来越多的证据表明,肠道菌群的失衡占有重要地位。IBD 患者肠道的有益菌定植能力下降,生物多样性降低,以硬壁菌门中的双歧杆菌、乳酸菌和普拉梭菌降低,以及放线菌门和蛋白菌门等增多为主要表现。其肠道屏障功能减弱,细菌、真菌、病毒等都可以经过特定途径参与 IBD 的发生、发展。但关键致病因素仍以细菌为主。IBD 患者肠道炎症最严重的部位也是细菌定植数量最多的部位。肠道细菌失衡是肠道炎症发生的始动因素,诸多无菌动物实验都证明了无菌无炎症的观点。

FMT 在 IBD 的应用 FMT 尤其有助于减轻 IBD 症状,理论上健康供体的粪菌液可使肠道菌群结构和功能失衡状态得到恢复,进而改善相关临床症状,但 FMT 导致患者肠道菌群具体发生何种有益变化及其潜在的机制仍不完全清楚。有报道认为粪便中多种细菌在激活促炎 Th 细胞及抗炎调节性 T 细胞等方面都有重要作用,一些有益菌分泌的代谢产物,有助减少促炎细胞白介素(interleukin, IL)-2 及 IL-10 的产生^[1]。IL-10 在调节系统性免疫反应之间的信号通路及肠道上皮细胞促炎因子的释放中都有重要作用。近年来,微生物群落高通量测序和生物信息分析技术不断应用到消化道微生物群落研究上来,通过基于宏基因组学策略的肠道微生物群落结构和功能的研究使得可以对 FMT 引起的肠道微生物群落重塑作用进行深入研究。

本研究是目前国内第 1 篇对粪菌移植治疗炎症性肠病的系统评价及 Meta 分析,虽然国外不同学者曾对这一领域发表过数篇系统评价,但并没有针对 IBD 这一疾病全面探讨。而 Anderson 等^[23]的研究发表于 2011 年,当时针对炎症性肠病的菌群移植大多停留于案例报道,Ianiro 等^[24]的研究发表于 2014 年,纳入的 IBD 患者则包括了 CDI 感染。最新的对 FMT 治疗 IBD 行系统评价及 Meta 分析的是 Rubin 等,但

当时作者纳入的文献包括摘要及尚未完成的临床初步研究,且作者将纳入定量分析的文献视为队列研究并采用 Newcastle - Ottawa 量表(NOS)评价文献质量,这点与笔者的看法不同。

笔者对纳入的文献进行了更新,严格规定了纳入标准,采用 MINORS 评价工具来评价文献质量。总的来说,笔者纳入 30 项研究(包括 2 例 RCT,1 例队列研究,11 项非随机实验性研究及 16 篇案例系列研究),为减少发表偏倚,笔者对 11 项非随机实验性研究做了 Meta 分析,发现粪菌移植治疗 IBD 总体的有效率为 79%,总体缓解率为 43%,但存在中等程度异质性,亚组分析显示 UC 患者缓解率为 25%,CD 患者得出的缓解率为 74%,效果优于 UC,这与 RUBIN 的结果相近,但由于崔伯塔等的研究缓解率显著高且样本量多、所占权重较大,故可能存在一定程度的纳入偏移。因此还需要大的样本 RCT 研究来证实。亚组分析还显示 FMT 在年轻患者更为有效(儿童 48% vs 成人 33%),但差异无统计学意义,限制了结论的适用性。另外,亚组分析显示经上消化道途径 FMT 缓解率为 76%,下消化道途径 35%,差异有统计学意义。这里上消化道优于下消化道,CD 效果优于 UC,笔者考虑可能是因为 CD 患者病变部位多在末端回肠,下消化道途径移植达不到有效的治疗部位。其他因素如疾病病程、随访时间、FMT 实施次数等由于个研究差异太大无法行定量比较,笔者对其总体进行了定性描述。作为重要的终点事件及客观的评估指标,很少有研究详细描述 FMT 治疗后黏膜缓解情况或内镜下 Mayo 评分及菌群变化情况,但 2 篇高质量的 RCT 及 1 篇队列研究均对其进行了描述和比较,说明 FMT 在实施方式及术后评估、检测方面都在不断进步。

本次系统评价及 Meta 分析的局限性在于缺乏准确的临床数据,尚无法对 FMT 治疗 IBD 的安全性和有效性做出确切评价。而纳入原始研究的局限性在

于:①纳入的 30 个研究中,仅 2 个 RCT 和 1 个队列研究,由于高质量 RCT 文献的匮乏,故只能纳入案例、案例系列、非随机实验等行系统评价;②11 项定量分析的研究未设立药物或空白对照组,只能行单组率的 Meta 分析,其统计研究意义和结果的准确性低;③通过漏斗图和 Egger 漏斗图可以看到文章存在一定程度发表偏倚;④各项研究干预前状态和干预结果的评价标准不统一,因此测量偏倚客观存在,异质性不可避免;⑤案例研究的纳入夸大了报道效应大小和累积结果对总体的影响^[4];⑥各研究缺乏对远期疗效的评估,随访时间长短不一,大多数随访较长的以个例为主,削弱了本研究对于远期疗效和安全性评价的证据强度。

总之,本项 Meta 分析的结果表明粪便菌群移植治疗炎症性肠病是有效且安全的,但基于目前研究现状,笔者只能从案例系列研究中采集数据,上述结论尚需进一步开展对照研究尤其是 RCT 来进一步验证。

参考文献

- 1 Borody TJ, Khoruts A. Fecal microbiota transplantation and emerging applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(2): 88 - 96
- 2 Dent O. Methodological index for non - randomized studies [J]. *ANZ J Surg*, 2003, 73(9): 675 - 676
- 3 曾宪涛, 庄丽萍, 杨宗国, 等. Meta 分析系列之七: 非随机实验性研究, 诊断性试验及动物实验的质量评价工具 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2012, 4(6): 496 - 499
- 4 Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta - analysis [J]. *J Crohn's Colitis*, 2014, 8(12): 1569 - 1581
- 5 Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, *et al.* Findings From a Randomized Controlled Trial of Fecal Transplantation for Patients With Ulcerative Colitis [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 110 - 118, e114
- 6 Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, *et al.* Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2015, 149(1): 102 - 109
- 7 Scaldaferri F, Pecere S, Bruno G, *et al.* An open - label, pilot study to assess feasibility and safety of fecal microbiota transplantation in patients with mild - moderate ulcerative colitis: preliminary results [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20(Suppl 1): 82 - 83
- 8 Vermeire S, Joossens M, Verbeke K, *et al.* Sa1922 Pilot study on the safety and efficacy of faecal microbiota transplantation in refractory Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2012, 142(5): S - 360
- 9 Kunde S, Pham A, Bonczyk S, *et al.* Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 597 - 601
- 10 Kump PK, Gröchenig H - P, Lackner S, *et al.* Alteration of intestinal

- dysbiosis by fecal microbiota transplantation does not induce remission in patients with chronic active ulcerative colitis [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(10): 2155 - 2165
- 11 Angelberger S, Reinisch W, Makrathis A, *et al.* Temporal bacterial community dynamics vary among ulcerative colitis patients after fecal microbiota transplantation [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(10): 1620 - 1630
 - 12 Damman C, Brittnacher M, Hayden H, *et al.* Su1403 single colonoscopically administered fecal microbiota transplant for ulcerative colitis - A pilot study to determine therapeutic benefit and graft stability [J]. *Gastroenterology*, 2014, 5(146): S - 460
 - 13 Vaughn BP, Gevers D, Ting A, *et al.* Mo1228 fecal microbiota transplantation induces early improvement in symptoms in patients with active Crohn's disease [J]. *Gastroenterology*, 2014, 5(146): 591 - 592
 - 14 Suskind DL, Singh N, Nielson H, *et al.* Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(1): 27 - 29
 - 15 Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, *et al.* Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2015, 21(3): 556 - 563
 - 16 Cui B, Feng Q, Wang H, *et al.* 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
 - 17 Zhang F, Cui B, Li P, *et al.* Sa1223 scheduled sequential therapy based on fecal microbiota transplantation in steroid - dependent ulcerative colitis: a pilot trial study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4): S - 262
 - 18 任荣荣, 孙刚, 杨云生, 等. 粪微生物移植治疗溃疡性结肠炎的初步研究 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54(5): 411 - 415
 - 19 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
 - 20 Brandt LJ, Aroniadis OC. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013, 78(2): 240 - 249
 - 21 De Leon LM, Watson JB, Kelly CR. Transient flare of ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(8): 1036 - 1038
 - 22 Kellermayer R, Nagy - Szakal D, Harris RA, *et al.* Clinical, epigenetic, and metagenomic responses to serial fecal microbiome transplants in pediatric ulcerative colitis [J]. *Gastroenterology* 2014, 145(5): S - 780
 - 23 Anderson J, Edney R, Whelan K. Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease [J]. *Aliment Pharmacol Therap*, 2012, 36(6): 503 - 516
 - 24 Ianiro G, Bibbo S, Scaldaferri F, *et al.* Fecal microbiota transplantation in inflammatory bowel disease: beyond the excitement [J]. *Medicine*, 2014, 93(19): e97

(收稿日期:2015 - 11 - 12)

(修回日期:2015 - 12 - 02)