

钱子瑶,李鹤龄,王宏. 粪菌移植治疗慢性腹泻的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2025, 33(11): 1663–1671.
QIAN Z Y, LI H L, WANG H. Research progress on fecal microbiota transplantation for the treatment of chronic diarrhea [J].
Acta Lab Anim Sci Sin, 2025, 33(11): 1663–1671.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2025.11.010

粪菌移植治疗慢性腹泻的研究进展

钱子瑶¹, 李鹤龄^{1*}, 王宏^{1,2*}

(1. 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 昆明 650500;
2. 云南中科灵长类生物医学重点实验室, 昆明 650500)

【摘要】 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康供体粪便中的微生物移植到患者胃肠道中,直接改变患者肠道微生物群,使其成分正常化并达到治疗效果的一种治疗方法。慢性腹泻与肠道微生物群密切相关,肠道微生物群失衡可导致慢性腹泻的发生和发展,FMT 是治疗慢性腹泻的重要有效手段。本文综述了慢性腹泻与肠道微生物群之间的相互关系、FMT 技术在慢性腹泻中的研究及应用进展、存在的问题和对未来的展望,为 FMT 治疗慢性腹泻的进一步研究提供参考。

【关键词】 粪菌移植;肠道微生物群;慢性腹泻;研究进展

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2025) 11-1663-09

Research progress on fecal microbiota transplantation for the treatment of chronic diarrhea

QIAN Ziyao¹, LI Heling^{1*}, WANG Hong^{1,2*}

(1. Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China; 2. Yunnan Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Kunming 650500, China)

Corresponding author: WANG Hong. E-mail: wangh@lpbr.cn; LI Heling. E-mail: lihl@lpbr.cn

【Abstract】 Fecal microbiota transplantation (FMT) is a therapeutic method in which microorganisms are transplanted from healthy donors' feces into the gastrointestinal tract of patients, to directly change their intestinal microbiota, normalize its composition, and achieve therapeutic effects. Chronic diarrhea is closely associated with the gut microbiota and an imbalance in the gut microbiota can lead to the occurrence and progression of chronic diarrhea. FMT is an effective approach for the treatment of chronic diarrhea. This review summarizes the relationship between chronic diarrhea and the gut microbiota and considers research advancements and applications of FMT technology for managing chronic diarrhea. We also address the prevailing challenges and future prospects, to provide a reference for further studies of FMT for the treatment of chronic diarrhea.

【Keywords】 fecal microbiota transplantation; gut microbiota community; chronic diarrhea; research progress
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

【基金项目】 国家自然科学基金项目(31960121)。

Funded by the National Natural Science Foundation of China (31960121).

【作者简介】 钱子瑶,女,在读硕士研究生,研究方向:实验动物学。Email:qziyao_7yr@163.com

【通信作者】 王宏,男,博士,教授,研究方向:实验动物学与人类疾病动物模型。Email:wangh@lpbr.cn;

李鹤龄,女,学士,兽医师,研究方向:动物医学。Email:lihl@lpbr.cn。

* 共同通信作者

慢性腹泻是指病程在两个月以上的腹泻或间歇期在 2 ~ 4 周内的复发性腹泻^[1],是一种常见而复杂的功能性肠道疾病。据统计,慢性腹泻全球流行率可高达 20%^[2],给人的生活质量带来显著的负面影响。但慢性腹泻的发病机制尚不清楚,临床上也缺乏有效的治疗手段^[3]。肠道微生物群是人类唯一可以共享的“器官”^[4],也被认为是人体的“第二基因组”^[5]。近年来国内外的研究表明,肠道微生物群在调节消化系统疾病方面起着重要作用。针对肠道微生物群失调的消化系统疾病,目前也有多种新型的治疗手段,包括益生元、益生菌、合成益生菌、非吸收性抗生素、粪便微生物群移植、膳食调整等治疗模式,其中,应用最广泛且最具潜在价值的治疗方法是粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)^[6]。目前 FMT 用于治疗一系列消化道疾病,并成功缓解由不同基础疾病引起的腹泻^[7-9]。本文将从肠道微生物群与慢性腹泻的相关性、FMT 改善和治疗慢性腹泻的研究及应用进展、面临的挑战和对未来的展望等几个方面进行综述,为利用 FMT 治疗慢性腹泻的相关研究提供参考。

1 FMT

FMT 是一种将健康供体粪便中的微生物移植到患者胃肠道中,直接改变患者肠道微生物群使其成分正常化并达到治疗效果的一种治疗方法^[10]。随着现代医学的发展,对肠道微生物群与人体健康关系的研究也在不断深入,FMT 不仅在治疗难辨梭菌感染、炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)、肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)等方面取得了显著效果^[11-13]。而且 FMT 在治疗多种非胃肠道疾病方面的潜力也逐渐被证实^[14]。例如,利用 FMT 治疗肥胖与代谢综合征^[15]、心脏代谢疾病^[16]、自闭症谱系障碍^[17]、帕金森^[18]、阿尔茨海默病^[19]、抑郁症^[20]等神经系统疾病均显示出巨大潜力。FMT 作为一种新兴的治疗手段,其作用机制主要体现在以下 4 个方面:(1) FMT 通过恢复肠道微生物群平衡,增加有益菌数量并抑制有害菌生长,从而重建肠道微生物生态平衡^[21];(2) FMT 能够改善肠道屏障功能,通过增强肠道上皮细胞的紧密连接来降低肠道通透性,有效维护肠道结构的完整性^[22];

(3) FMT 还通过调节肠道微生物群与宿主免疫系统的相互作用,减轻炎症反应;(4) FMT 参与代谢调节,通过肠-肝-脑轴影响肠道内代谢产物的生成,进而对宿主代谢产生积极影响^[23]。这些机制共同作用,使得 FMT 在多种疾病的治疗中展现出显著的临床应用潜力。

2 慢性腹泻

慢性腹泻的临床表现为粪便非常松散、粗糙,大便流动性增加呈粘液样,排便频率增加(每天超过 3 次)且持续时间通常超过 4 周^[24]。它是一种常见而复杂的功能性肠病,饮食、应激、药物、手术或放射治疗等都可能是诱发慢性腹泻的重要原因^[3,25],一般根据病史就可以做出基本诊断。然而大多数慢性腹泻病例尽管进行了彻底的检查,仍然无法确定病因^[26]。

临床表现为慢性腹泻的常见疾病包括但不限于以下 6 种:(1) IBD 主要包括克罗恩病(crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC);(2) IBS, 腹泻型肠易激综合征(irritable bowel syndrome with diarrhea, IBS-D)是其中一种重要类型;(3) 吸收不良综合征,该病主要由脂肪吸收不良和乳糖不耐受刺激结肠分泌引起的腹泻^[3],是饮食性腹泻的常见原因;(4) 慢性感染:如慢性细菌性痢疾、慢性阿米巴痢疾、肠道寄生虫感染等;(5) 内分泌疾病:如甲状腺功能亢进症(甲亢),可以导致肠道功能亢进引起的腹泻;(6) 肠道肿瘤:某些肠道肿瘤如肠腺癌也可能引起慢性腹泻。

3 肠道微生物群与慢性腹泻

肠道微生物群是指在肠道环境中定植并与宿主以共生方式存在的所有共生微生物的生态群,它包括古生菌、细菌、真菌和病毒,数以万亿计的微生物生活在人和动物消化系统的肠道中,形成了一个非常复杂的环境。从人和动物出生开始,肠道微生物群的组成就受到遗传、营养和环境变化的影响,肠道微生物为其微生物群与宿主共生发展和平衡提供了一个稳态环境^[27]。这种微生物群在维持肠道免疫与代谢平衡方面发挥着重要作用,肠道黏膜与免疫系统存在相互作用,平衡的肠道微生物群可维持并调节宿主的新

陈代谢和健康^[5]。此外,肠道微生物群还是多种疾病的潜在生物标志物,肠道菌群失调不仅可导致肠道疾病,如 IBD、坏死性小肠结肠炎、IBS、慢性艰难梭菌腹泻等^[28],还与神经系统疾病、癌症和代谢性疾病等多种慢性肠外疾病有关^[29]。

慢性腹泻是胃肠病学诊疗中一个复杂而常见的临床症状,腹泻一般是由肠道离子转运、通道蛋白和理化屏障受损而导致肠上皮水和电解质运输的紊乱。根据所涉及的病理生理机制,慢性腹泻可分为渗透性、分泌性、炎症性、吸收不良和继发性障碍等。所有这些情况都直接或间接与肠道菌群的改变(或生态失调)相关^[30]。研究表明,小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)引发的肠道微生物菌群失调主要涉及与胃肠道功能之间的关系、多种消化道和消化道外疾病的发生和发展^[31],在 IBD 患者中, SIBO 可能导致肠道黏膜屏障功能受损,使得细菌和细菌产物更容易渗透到肠道组织中,引发或加剧炎症反应^[32]。KASSINEN 等^[33]的研究表明, Toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)的表达和激活在胃肠道中受到特殊调节,该机制与维持肠道菌群的稳态有关,粪便微生物群的变化和慢性应激可能导致 IBS 患者 TLRs 的表达和激活; KOÇAK 等^[34]的研究也发现以腹泻为主的 IBS 患者 TLRs 水平明显升高。XUE 等^[35]的研究表明,乳糖诱导的慢性腹泻减少了毛螺杆菌科 NK4A136 组和瘤胃球菌科 UCG-005,并增加了盲肠微生物群中乳酸杆菌、志贺杆菌和大单胞菌的相对丰度。一项对住院患者抗生素相关性腹泻肠道菌群的分析显示,艰难梭菌、产气荚膜梭菌、克雷伯氏菌、产氧克雷伯菌和金黄色葡萄球菌是全球抗生素相关性腹泻住院患者中最常见的细菌^[36]。SAGAR 等^[37]的研究表明,胆汁酸腹泻患者粪便菌群多样性降低,包括毛螺杆菌科、瘤胃球菌科、双歧杆菌、普雷沃氏菌、嗜粘杆菌等在内的粪便菌群丰富度也显著降低。以上的研究表明,慢性腹泻与肠道内稳态以及肠道菌群失调表现出高度的相关性。因此,肠道微生物群可以作为预防和治疗慢性腹泻的有效靶点^[38]。

4 FMT 治疗慢性腹泻

有益细菌作为益生菌在人体或动物中被当

作食品添加剂来维持肠道菌群平衡的研究历史悠久。然而,使用单一种类细菌的临床效果是有限的,研究表明单个微生物在动物模型中有一定的作用,但在预防和治疗人类疾病方面的效果并不明显^[39]。目前,采用抗生素成为治疗炎症性、感染性慢性腹泻的主要措施,但抗生素的长期使用会改变微生物群的组成和肠道内平衡,使其容易被病原体定植,如产毒艰难梭菌菌株,引起从轻度腹泻到假膜性结肠炎、中毒性巨结肠和败血症等严重疾病^[40]。长期使用抗生素类药物还可能会出现耐药性、引发肝肾损伤、机体出现毒副反应等危害。

4.1 FMT 治疗慢性腹泻的效果

目前,由于慢性腹泻的发病机制尚未完全清楚,引起慢性腹泻的病因也可能为多因素的,且临床上有效治疗慢性腹泻的药物和干预措施十分有限。FERRECCHIA 等^[41]的研究表明,对被诊断为慢性腹泻非人灵长类动物常见致病菌的粪检中,结果一般呈阴性,而且采用多种抗生素治疗均无良好的效果,对常见的抗腹泻治疗方案不敏感。而 FMT 则将健康供体的粪便悬浮液注入患病受体的胃肠道,直接调节肠道菌群而达到治愈疾病的方式^[42]。与其它的治疗模式,如器官移植等,FMT 是将来自正常同种供体的完整菌群作为治疗性益生菌混合物,与治疗受体发生免疫排斥反应的概率较低,对于恢复肠道微生物群的疗效更具有安全性^[41,43]。因此,大量的研究已开始探索如何改变肠道微生物群的不平衡,来减轻肠道疾病症状并改善这些疾病的预后^[44]。近年来,FMT 在治疗胃肠道疾病、神经退行性疾病、自身免疫性疾病等的有效性、安全性等方面取得了良好的效果^[45]。SUSKIND 等^[46]报道了 9 例 CD 患者通过鼻胃管行多次 FMT 治疗的病例,77.8% (7/9) 的患者在经过 2 周治疗后达到临床缓解,其中 5 例患者在治疗 12 周后停止了额外用药; LIU 等^[47]报道了 19 例过敏性结肠炎婴儿患者中,17 例患者经多次 FMT 治疗后症状缓解; SHIMIZU 等^[48]报道了一名 UC 患儿依赖高剂量类固醇治疗,对抗肿瘤坏死因子 α (anti-tumor necrosis factor- α , anti-TNF- α) 治疗无反应,后经多次 FMT 治疗后获得临床缓解和低剂量类固醇依赖。PHILIPS 等^[49]在不适合使用类固醇治疗严

重酒精性肝炎患者的病例中,发现采用 FMT 对其治疗也有一定的疗效。以上文献的报道,凸显了 FMT 疗法在治疗与肠道微生物群紊乱的相关疾病中具有一定的效果,特别是在治疗难治性疾病方面具有巨大的潜力。

大量的证据表明,肠道微生物群在治疗慢性腹泻方面发挥着至关重要的作用,FMT 与抗生素相比具有较高的治疗反应率优势,且安全性、有效性均有一定的保障^[50],这为研究慢性腹泻的发病机制及替代抗生素治疗开辟了新的领域^[31],同时 FMT 为抗生素治疗失败的慢性腹泻提供了新的策略。随着对 FMT 研究的不断深入,治疗手段不断优化,FMT 治疗慢性腹泻的安全性和有效性也将会有更大的提升。

4.2 传统 FMT 治疗模式

FMT 疗法在治疗消化系统疾病方面有着悠久的历史。在东晋时代,葛洪在其著作《肘后备急方》中详细记录了运用粪液来治疗患者食物中毒和腹泻,这本书首次记录了利用人类粪便来治疗疾病^[51];明朝时期,李时珍在《本草纲目》中也详细记载了利用人粪便治疗消化道急危重症的二十多种疗法^[52]。传统 FMT 治疗的材料取自人类或者动物粪便,给药途径为消化道,使用的方剂、适应症、功效等采用相应的古代文献记载,但治疗疾病的范围小^[53]。

4.3 现代 FMT 治疗模式

FMT 治疗在古代与现代的明显差异主要体现在输送的材料、粪菌制备方法、给药途径和治疗疾病的范围等方面。1958 年,当 EISEMAN 等^[54]使用粪便灌肠成功治疗了 4 例假膜性结肠炎后,FMT 治疗首次进入了现代医学。随后,采用 FMT 治疗了大量的 IBD 和由艰难梭菌感染 (*Clostridium difficile* infection, CDI) 的假膜性结肠炎等病例系列和开放标签实验^[55]。随着科技的发展,粪菌移植疗法已于 2019 年被批准用于治疗复发性或难治性艰难梭菌感染 (recurrent *Clostridium difficile* infection, rCDI) 的肠道疾病,并被证明是一种安全且耐受性良好的治疗策略^[56]。

4.3.1 FMT 的联合治疗模式

益生元、抗生素、皮质类固醇、免疫抑制药物、生物制剂等对于慢性腹泻的单一治疗效果不理想,为了寻求更好的治疗方法,FMT 联合治疗

越来越多地被用作辅助治疗方法。联合治疗可减少炎症和不良反应,调节肠道菌群,与 FMT 实现协同效应,从而提高治疗的有效性^[57]。QIAN 等^[58]对 UC 小鼠给予以 9:1 比例的 FMT 联合益生元治疗,研究结果表明 UC 小鼠肠道屏障损伤显著减轻,症状缓解。ISHIKAWA 等^[57]研究了利用阿莫西林-磷霉素-甲硝唑预处理 (amoxicillin-fosfomycin-metronidazole, AFM 治疗) 以及 FMT 联合 AFM 治疗 UC 患者对拟杆菌恢复的影响,结果表明联合治疗效果优于单一的 AFM 治疗。GUO 等^[59]通过对 59 例类固醇依赖性 UC 患者分别给予单一 FMT 胶囊和 FMT 胶囊联合免疫调节剂沙利度胺,研究结果表明了联合治疗组的疗效显著高于单一 FMT 治疗组。

ZHANG 等^[53]的研究表明 FMT 联合治疗策略是一种增压式的治疗方式(见图 1):步骤 1 为单一 FMT (single FMT);步骤 2 为多次 FMT (multiple FMTs);步骤 3 是指在步骤 1 或步骤 2 失败后,FMT 联合常规药物治疗。一般情况,步骤 1 涉及单一 FMT 治疗 CDI 或难治性肠道感染;步骤 2 通常用于治疗 IBD 和部分难治性 CDI 患者,3 个步骤的治疗方式是逐级递增的,故称为增压式治疗方式。

中草药因其活性和低毒副作用而成为腹泻

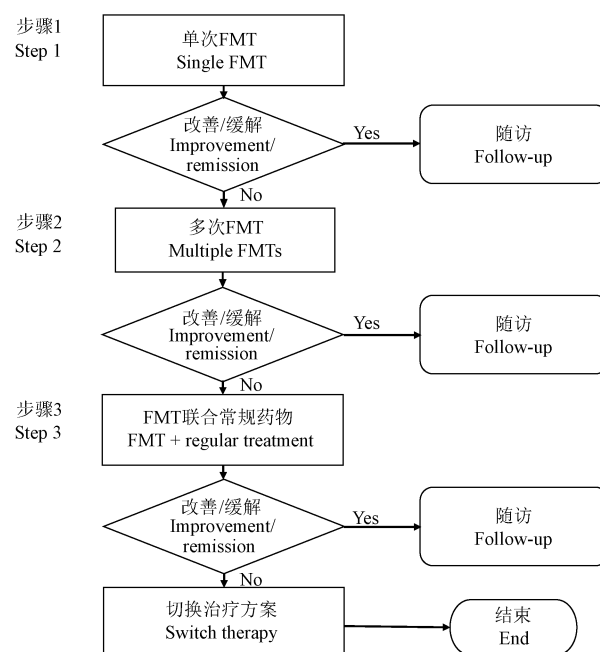


图 1 FMT 增压式治疗方式

Figure 1 Step-up FMT strategy

常用的替代治疗药。FMT 和中草药联合治疗肠道疾病已被证明具有确切疗效。白头翁汤具有缓解腹泻、抗炎、调节肠道菌群等多种作用, GU 等^[60]使用新白头翁汤联合 FMT 对葡聚糖硫酸钠 (dextran sulfate sodium, DSS) 诱导的 UC 大鼠治疗后, 模型动物疾病活动指数降低, 紧密连接蛋白表达增加, 结肠组织中巨噬细胞标志物 F4/80 的表达降低, 治疗效果良好。

FMT 联合治疗是一种很有前景的治疗策略, 然而, 这种特殊的疗法带来了一些问题。首先, 作为一种新兴的治疗方法, 缺少系统的 FMT 治疗指南, 目前仅有少量的文献进行了报道, ZHANG^[61]的研究中较详细地描述了改进后的 FMT 方法, 即洗涤菌群移植 (washed microbiota transplantation, WMT) 的治疗策略, 如适应症的定义、药物制剂的选择、供体的选择、抗生素的使用、给药方式和频率、供体粪便的制备和储存、以及可能出现的治疗效果等; 此外, FMT 治疗模式中, 粪便悬液作为一种特殊的治疗材料是否应当作为一种医药产品或仅作为一种医疗手段加以管制, 也给监管机构带来了挑战。

4.3.2 治疗慢性腹泻的新型 FMT 疗法

FMT 治疗可以增加肠道细菌的多样性, 提供细菌素和噬菌体, 还可以促进营养代谢、初级胆汁酸的转化等; 此外, 通过重建肠道菌群的平衡, 可以促进肠道屏障的健康和提高免疫系统的功能^[29]。因此, FMT 在腹泻相关肠道疾病的临床治疗中取得了一定效果。

WMT 是一种新型的粪菌移植方法, 其主要目的是给受体移植经过洗涤的粪便微生物群, 移植的微生物尽可能消除细菌片段、代谢物、可溶性分子、蛋白质和病毒, 同时确保去除所有真菌和寄生虫卵。WMT 的核心在于使用智能化粪菌分离系统以及严格的质控相关漂洗过程, 从而优化粪菌移植的程序。这种方法在量化和质控移植的洗涤菌群、提高临床治疗的有效性和安全性等方面明显优于传统手工制备粪菌的 FMT 模式, 也为 FMT 的临床应用提供了新的方向^[62]。2015 年, 科学家利用研制出的智能粪菌分离系统在中国广泛应用于粪菌微生物群的标准化制备^[63]。2018 年, ZHANG 等^[53]呼吁停止手动操作 FMT 并推动该医疗程序的标准化。基于自动化清洗流

程与专用递送装置开发的 WMT 方法, 比人工实施 FMT 更具安全性, 而且菌群丰度及质量均可以控制^[64]。WU 等^[65]对一名患有难治性重症 UC 且并发复发性 CDI 以及巨细胞病毒感染长达 6 年的 25 岁女性, 采用 WMT 和 Vedolizumab 联合治疗后, 通过内镜和组织学检查确认了该患者治疗效果明显。据报道, 一位 94 岁的慢性淋巴细胞白血病患者因反复腹泻 8 个月后接受了传统的 FMT 疗法, 但 CDI 仍多次复发, ZHANG 等^[66]给该患者在结肠部经内镜肠内插管术实施了 WMT 治疗后, 该患者未出现腹泻或不良反应, 并在 3 个月的随访期间该患者病情保持稳定。目前, WMT 疗法逐步在全世界范围内得到了推广和应用。有研究显示, 一些物质如病毒颗粒、微生物分泌物及代谢产物等成分在洗涤过程中大部分已被移除, 从粪便样本中富集细菌的过程对 WMT 的疗效不会产生显著影响^[63]。总之, WMT 在治疗某些疾病时可能比 FMT 更为有效和安全, 也更容易被患者接受。当前, 探索更加精准的细菌移植策略正逐渐成为微生物群疗法发展的新兴趋势, 这一趋势有望推动该领域向更为精确和个性化的治疗方向迈进。

随着研究的不断深入, 除了 FMT 以及 WMT 之外的新型粪菌移植疗法如粪便滤液移植 (fecal filtrate transplantation, FFT)、粪便病毒组移植 (fecal virome transplantation, FVT)、噬菌体移植 (fecal bacteriophage transplantation, FBT) 等也相继被运用于临床研究。这些新型 FMT 疗法主要是通过把健康供体粪便中的细菌或病毒 (主要是噬菌体) 移植到患者体内, 以恢复肠道微生物群平衡并控制疾病的发生^[67], 为治疗代谢性疾病、慢性消化道疾病等提供了新颖而有前景的治疗手段。

5 总结与展望

目前, 有效治疗慢性腹泻仍然是人类最具有挑战性的临床难题之一, 作为在生物医学研究领域应用最广泛的实验猴, 慢性腹泻同样是威胁实验猴健康的重要疾病之一。目前针对慢性腹泻的治疗方法有许多, 如粪便微生物群移植、抗生素、益生菌和微生物代谢物抑制剂等。然而, 这些方法仍存在副作用或临床上单独使用效果

不理想等诸多问题。因此,需要开发先进的给药系统,以实现药物靶向治疗^[68]。虽然 FMT 在临床研究中取得了一定的效果,但有几个方面仍需要考虑:首先,FMT 的科学性和理论基础尚未完全明确,部分学者对其有效性和长期安全性持有质疑态度^[69];其次,由于移植供体粪便的成分复杂,导致 FMT 临床应用和结果的差异性,限制了其在临床上的广泛应用^[70];最后,供体和受体的选择、治疗响应的决定因素等关键问题尚未完全解决,需要进一步的研究和验证^[66]。

针对以上问题,未来 FMT 治疗的研究应主要集中在以下 4 个方面:(1)继续优化和规范 FMT 治疗的操作流程,包括 FMT 供体的筛选,主要涉及供体粪便的评估体系建立^[71]、FMT 针对不同疾病种类的给药方式、供体粪便的制备方法及其储存等,以提高 FMT 治疗的安全性和有效性^[72];(2)通过大数据平台和精准医疗技术,进一步明确 FMT 治疗的适应症、禁忌症和治疗响应规律^[4];(3)虽然 FMT 临床治疗的短期不良事件发生率较低且轻微,但对 FMT 治疗的安全性仍需进行长期评价^[73];(4)研发人员还应不断探索、优化新的 FMT 治疗模式,如移植清洗过的粪便细菌群或粪便菌群的孢子移植,以应对现有复杂疾病的挑战^[70]。

随着研究的深入和科技的进步,FMT 有望成为更多复杂疾病的有效治疗手段,特别是在病因不明导致的慢性腹泻等胃肠道疾病治疗中发挥更大的作用。未来,伴随对肠道微生物群与疾病关系的更深入研究,FMT 治疗可能会被应用于更多与肠道微生物群失衡相关的疾病;同时,粪便移植治疗应根据宿主和目标疾病而异,选择需要补充的共生微生物,即 FMT 治疗逐渐向定量微生物组的特定治疗转变;此外,FMT 治疗的研究和应用也将推动肠道微生物组研究的发展,为揭示肠道微生物群在人类和动物健康中的重要作用提供更多科学依据。

总之,FMT 作为一种新兴疗法,在治疗慢性腹泻等消化道疾病方面取得了一定的成效,展现了良好的治疗前景。然而,FMT 在临床应用中,还面临着诸多争议和挑战,仍需进一步研究和优化以提升其临床应用价值。

参 考 文 献 (References)

- [1] MÜLLHAUPT B. Diarrhea [J]. Praxis (Bern 1994), 2002, 91(42): 1749–1756.
- [2] YANG B, YUE Y, CHEN Y, et al. *Lactobacillus plantarum* CCFM1143 alleviates chronic diarrhea via inflammation regulation and gut microbiota modulation: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. Front Immunol, 2021, 12: 746585.
- [3] SCHILLER L R, PARDI D S, SELLIN J H. Chronic diarrhea: diagnosis and management [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(2): 182–193.
- [4] TIAN H, WANG X, FANG Z, et al. Fecal microbiota transplantation in clinical practice: present controversies and future prospects [J]. hLife, 2024, 2(6): 269–283.
- [5] HYLAND N, STANTON C. The gut-brain axis (second edition) [M]. New York: Academic Press; 2024.
- [6] WAH-SUÁREZ M I, VÁZQUEZ M A M, BOSQUES-PADILLA F J. Inflammatory bowel disease: the role of commensal microbiome in immune regulation [J]. Gastroenterol Hepatol, 2022, 45(8): 626–636.
- [7] MAZZAWI T, HAUSKEN T, HOV J R, et al. Clinical response to fecal microbiota transplantation in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome is associated with normalization of fecal microbiota composition and short-chain fatty acid levels [J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(6): 690–699.
- [8] SPINDELBOECK W, SCHULZ E, UHL B, et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease [J]. Haematologica, 2017, 102(5): e210–e213.
- [9] WEI Y, YANG J, WANG J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis [J]. Crit Care, 2016, 20(1): 332.
- [10] WANG J W, KUO C H, KUO F C, et al. Fecal microbiota transplantation: review and update [J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(1): S23–S31.
- [11] VAN NOOD E, VRIEZE A, NIEUWDORP M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile* [J]. N Engl J Med, 2013, 368(5): 407–415.
- [12] MOAYYEDI P, SURETTE M G, KIM P T, 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.
- [13] JOHNSEN P H, HILPÜSCH F, CAVANAGH J P, et al.

- Faecal microbiota transplantation versus placebo for moderate-to-severe irritable bowel syndrome: a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, single-centre trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(1): 17–24.
- [14] SMITS L P, BOUTER K E C, DE VOS W M, et al. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation [J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(5): 946–953.
- [15] VRIEZE A, VAN NOOD E, HOLLEMAN F, et al. Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome [J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(4): 913–916.
- [16] WITKOWSKI M, WEEKS T L, HAZEN S L. Gut microbiota and cardiovascular disease [J]. *Circ Res*, 2020, 127(4): 553–570.
- [17] KANG D W, PARK J G, ILHAN Z E, et al. Reduced incidence of *Prevotella* and other fermenters in intestinal microflora of autistic children [J]. *PLoS One*, 2013, 8(7): e68322.
- [18] CHENG Y, TAN G, ZHU Q, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in patients with Parkinson's disease: clinical trial results from a randomized, placebo-controlled design [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2284247.
- [19] DOIFODE T, GIRIDHARAN V V, GENEROSO J S, et al. The impact of the microbiota-gut-brain axis on Alzheimer's disease pathophysiology [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 164: 105314.
- [20] SORBONI S G, MOGHADDAM H S, JAFARZADEH-ESFEHANI R, et al. A comprehensive review on the role of the gut microbiome in human neurological disorders [J]. *Clin Microbiol Rev*, 2022, 35(1): e0033820.
- [21] SEEKATZ A M, AAS J, GESSERT C E, et al. Recovery of the gut microbiome following fecal microbiota transplantation [J]. *mBio*, 2014, 5(3): e00893-e00914.
- [22] PARAMSOTHY S, KAMM M A, KAAKOUSH N O, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389(10075): 1218–1228.
- [23] YAN M, MAN S, SUN B, et al. Gut liver brain axis in diseases: the implications for therapeutic interventions [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8(1): 443.
- [24] RAVEL S J, HOLLIFIELD V M. Fecal microbiota transplantation in a domestic ferret suffering from chronic diarrhea and maldigestion-fecal microbiota and clinical outcome: a case report [J]. *Vet Med (Auckl)*, 2024, 15: 171–180.
- [25] GAREAU M G, SILVA M A, PERDUE M H. Pathophysiological mechanisms of stress-induced intestinal damage [J]. *Curr Mol Med*, 2008, 8(4): 274–281.
- [26] SINGH P, LEE H N, RANGAN V, et al. Similarities in clinical and psychosocial characteristics of functional diarrhea and irritable bowel syndrome with diarrhea [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(2): 399–405.
- [27] GOMAA E Z. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review [J]. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 2020, 113(12): 2019–2040.
- [28] HARRIS V C, HAAK B W, BOELE VAN HENSBROEK M, et al. The intestinal microbiome in infectious diseases: the clinical relevance of a rapidly emerging field [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(3): ofx144.
- [29] GOLDENBERG S D, MERRICK B. The role of faecal microbiota transplantation: looking beyond *Clostridioides difficile* infection [J]. *Ther Adv Infect Dis*, 2021, 8: 2049936120981526.
- [30] SCALDAFERRI F, PIZZOFERRATO M, PECERE S, et al. Bacterial flora as a cause or treatment of chronic diarrhea [J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2012, 41(3): 581–602.
- [31] KENAKIN T. Comprehensive pharmacology [M]. Amsterdam; Elsevier Press; 2022.
- [32] RAO S S C, BHAGATWALA J. Small intestinal bacterial overgrowth: clinical features and therapeutic management [J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2019, 10(10): e00078.
- [33] KASSINEN A, KROGIUS-KURIKKA L, MÄKIVUOKKO H, et al. The fecal microbiota of irritable bowel syndrome patients differs significantly from that of healthy subjects [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(1): 24–33.
- [34] KOÇAK E, AKBAL E, KÖKLÜ S, et al. The colonic tissue levels of TLR2, TLR4 and nitric oxide in patients with irritable bowel syndrome [J]. *Intern Med*, 2016, 55(9): 1043–1048.
- [35] XUE H, MEI C F, WANG F Y, et al. Relationship among Chinese herb polysaccharide (CHP), gut microbiota, and chronic diarrhea and impact of CHP on chronic diarrhea [J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(10): 5837–5855.
- [36] MOTAMEDI H, FATHOLLAHI M, ABIRI R, et al. A worldwide systematic review and meta-analysis of bacteria related to antibiotic-associated diarrhea in hospitalized patients [J]. *PLoS One*, 2021, 16(12): e0260667.
- [37] SAGAR N M, DUBOC H, KAY G L, et al. The pathophysiology of bile acid diarrhoea: differences in the colonic microbiome, metabolome and bile acids [J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20436.

- [38] VIJAY A, VALDES A M. Role of the gut microbiome in chronic diseases: a narrative review [J]. Eur J Clin Nutr, 2022, 76(4): 489–501.
- [39] GIBSON G R, HUTKINS R, SANDERS M E, et al. Expert consensus document: the international scientific association for probiotics and prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2017, 14(8): 491–502.
- [40] AGRAWAL G. Fecal microbiota transplantation for *Clostridioides difficile* in high-risk older adults: treat early, treat often [J]. Dig Dis Sci, 2020, 65(12): 3425–3427.
- [41] FERRECCCHIA C E, HOBBS T R. Efficacy of oral fecal bacteriotherapy in Rhesus Macaques (*Macaca mulatta*) with chronic diarrhea [J]. Comp Med, 2013, 63(1): 71–75.
- [42] REN R R, SUN G, YANG Y S, et al. Chinese physicians' perceptions of fecal microbiota transplantation [J]. World J Gastroenterol, 2016, 22(19): 4757–4765.
- [43] CERQUETELLA M, MARCHEGIANI A, ROSSI G, et al. Case report: oral fecal microbiota transplantation in a dog suffering from relapsing chronic diarrhea-clinical outcome and follow-up [J]. Front Vet Sci, 2022, 9: 893342.
- [44] WU W, SHEN N, LUO L, et al. Fecal microbiota transplantation before hematopoietic stem cell transplantation in a pediatric case of chronic diarrhea with a FOXP3 mutation [J]. Pediatr Neonatol, 2021, 62(2): 172–180.
- [45] ADAMU B O, LAWLEY T D. Bacteriotherapy for the treatment of intestinal dysbiosis caused by *Clostridium difficile* infection [J]. Curr Opin Microbiol, 2013, 16(5): 596–601.
- [46] SUSKIND D L, BRITTNACHER M J, 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.
- [47] LIU S X, LI Y H, DAI W K, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission of infantile allergic colitis through gut microbiota re-establishment [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(48): 8570–8581.
- [48] SHIMIZU H, ARAI K, ABE J, et al. Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis [J]. Pediatr Int, 2016, 58(8): 781–785.
- [49] PHILIPS C A, PANDE A, SHASTHRY S M, et al. Healthy donor fecal microbiota transplantation in steroid-ineligible severe alcoholic hepatitis: a pilot study [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(4): 600–602.
- [50] LIN T C, HUNG Y P, KO W C, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in: establishment and implementation [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(6): 841–850.
- [51] 葛洪. 肘后备急方 [M]. 王均宁, 校. 天津: 天津科学技术出版社; 2011.
- GE H. The handbook of prescriptions for emergencies [M]. WANG J N, Proofread. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press; 2011.
- [52] 李时珍. 本草纲目 [M]. 刘衡如, 刘山永, 校. 北京: 华夏出版社; 2011.
- LI S Z. Compendium of materia medica [M]. LIU H R, LIU S Y, Proofread. Beijing: Huaxia Press; 2011.
- [53] ZHANG F, CUI B, HE X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization [J]. Protein Cell, 2018, 9(5): 462–473.
- [54] EISEMAN B, SILEN W, BASCOM G S, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. Surgery, 1958, 44(5): 854–859.
- [55] KELLY C R, IHUNNAH C, FISCHER M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients [J]. m J Gastroenterol, 2014, 109(7): 1065–1071.
- [56] LIN T C, HUNG Y P, KO W C, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection in Taiwan: establishment and implementation [J]. J Microbiol Immunol Infect, 2019, 52(6): 841–850.
- [57] ISHIKAWA D, SASAKI T, OSADA T, et al. Changes in intestinal microbiota following combination therapy with fecal microbial transplantation and antibiotics for ulcerative colitis [J]. Inflamm Bowel Dis, 2017, 23(1): 116–125.
- [58] QIAN X, JIANG H, WU Y, et al. Fecal microbiota transplantation combined with prebiotics ameliorates ulcerative colitis in mice [J]. Future Microbiol, 2023, 18: 1251–1263.
- [59] GUO X H, ZHU Y L, YANG L, et al. The effects of multi-donor fecal microbiota transplantation capsules combined with thalidomide on hormone-dependent ulcerative colitis [J]. Infect Drug Resist, 2022, 15: 7495–7501.
- [60] GU X, MIAO Z, WANG Y, et al. New Baitouweng decoction combined with fecal microbiota transplantation alleviates DSS-induced colitis in rats by regulating gut microbiota metabolic homeostasis and the STAT3/NF- κ B signaling pathway [J]. BMC Complement Med Ther, 2022, 22(1): 307.
- [61] ZHANG F. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation [J]. Chin Med J (Engl), 2020, 133(19): 2330–2332.
- [62] YU Y, WANG W, ZHANG F. The next generation fecal microbiota transplantation: to transplant bacteria or virome

- [J]. Adv Sci (Weinh), 2023, 10(35): e2301097.
- [63] CUI B, LI P, XU L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation strategy: a pilot study for steroid-dependent ulcerative colitis [J]. J Transl Med, 2015, 13: 298.
- [64] ZHANG T, LU G, ZHAO Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and *in vitro* screening [J]. Protein Cell, 2020, 11(4): 251–266.
- [65] WU Q, YANG L S, HUANG H L, et al. Washed microbiota transplantation combined with biological agents promotes histological remission in refractory severe ulcerative colitis with recurrent intestinal infection: a case report [J]. Arab J Gastroenterol, 2024, 25(4): 448–454.
- [66] ZHANG X, LI Y, LI B, et al. Washed microbiota transplantation in an elderly patient with lymphocytic leukemia and *Clostridioides difficile* infection: a case report illustrating a triumph over complexity [J]. Heliyon, 2024, 10(13): e32450.
- [67] ZENG C, WAN S R, GUO M, et al. Fecal virome transplantation: a promising strategy for the treatment of metabolic diseases [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 177: 117065.
- [68] LUO H, CAO G, LUO C, et al. Emerging pharmacotherapy for inflammatory bowel diseases [J]. Pharmacol Res, 2022, 178: 106146.
- [69] ZHANG X, TIAN H, CHEN Q, et al. Fecal microbiota transplantation: standardization or diversification [J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(12): 1714–1716.
- [70] LU G, WANG W, LI P, et al. Washed preparation of faecal microbiota changes the transplantation related safety, quantitative method and delivery [J]. Microb Biotechnol, 2022, 15(9): 2439–2449.
- [71] RONDINELLA D, QUARANTA G, ROZERA T, et al. Donor screening for fecal microbiota transplantation with a direct stool testing-based strategy: a prospective cohort study [J]. Microbes Infect, 2024, 26(5/6): 105341.
- [72] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(Z1): 5–13.
- Parenteral and Enteral Nutrition Branch of Chinese Medical Association, Enhanced Recovery After Surgery Branch of China International Health Care Promotion and Exchange Association, Microecological Treatment Innovation Alliance, et al. Chinese experts consensus on standardized methodology and clinical application of fecal microbiota transplantation [J]. Chin J Gastrointest Surg, 2020, 23(Z1): 5–13.
- [73] WANG S, XU M, WANG W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e0161174.

[收稿日期] 2025-03-29