

粪菌移植治疗感染后肠易激综合征的临床疗效

郭世强¹, 刘春林², 吴清念², 张晓槟¹

1. 华南理工大学附属第六医院 普外二科, 2. 检验科, 广东 佛山 528200

【摘要】目的 评价粪菌移植(FMT)治疗感染后肠易激综合征(PI-IBS)患者的疗效和安全性。**方法** 选择9例PI-IBS患者,经中消化道和结肠灌洗双途径行FMT治疗,观察治疗前后临床指标和肠道菌群的变化。**结果** 与治疗前相比,治疗后1周和4周Brisol粪便性状评分、焦虑自评量表(SAS)和抑郁自评量表(SDS)评分均明显降低($P<0.05$)。治疗后1周和4周PI-IBS患者双歧杆菌、乳杆菌显著上升(均 $P<0.05$),而大肠杆菌数量显著减少,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后4周,PI-IBS患者症状总体有效率为77.7%,未发现严重不良反应。**结论** PI-IBS患者可能存在肠道菌群失调,FMT可以改善PI-IBS患者胃肠道症状和心理学表现,FMT治疗PI-IBS是相对安全,有潜在的临床实用价值。

【关键词】 粪菌移植;肠易激综合征;肠道菌群;疗效

【中图分类号】 R975;R574.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2021)12-0063-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2021.12.014

Clinical efficacy of fecal microbiota transplantation in the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome

GUO Shi-qiang¹, LIU Chun-lin², WU Qing-nian², ZHANG Xiao-bing¹

1. Department of General Surgery, 2. Department of Clinical Laboratory, the Sixth Affiliated Hospital of South China University of Technology, Guangdong Foshan 528200, China

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation (FMT) in the treatment of post-infectious irritable bowel syndrome (PI-IBS). **Methods** Totally nine patients with PI-IBS were treated with FMT through middle digestive tract and colon lavage. The changes of clinical indexes and intestinal flora before and after treatment were observed. **Results** Compared with before treatment, the scores of bristol fecal traits, SAS and SDS decreased significantly at 1 and 4 weeks after treatment ($P<0.05$). *Bifidobacteria* and *Lactobacillus* in patients with PI-IBS significantly increased 1 and 4 weeks (all $P<0.05$), while the number of *Escherichia coli* significantly decreased ($P<0.05$). Four weeks after treatment, the overall effective rate was 77.7% in patients with PI-IBS, and no serious adverse reactions were found. **Conclusions** Patients with PI-IBS may have intestinal flora imbalance. FMT can improve gastrointestinal symptoms and psychological performance in patients with PI-IBS. FMT is relatively safe and has potential clinical value in the treatment of PI-IBS.

【Key words】 fecal microbiota transplantation; irritable bowel syndrome; intestinal flora; curative effect

肠易激综合征(irritable bowel syndrome, IBS)是一类以腹痛、腹胀、排便习惯异常为主要表现的慢性功能性肠道疾病,患病率约10%~20%,其中感染后肠易激综合征(post-infectious irritable bowel syndrome, PI-IBS)占10%^[1]。IBS患者反复发作且迁延

难愈,严重影响患者的生活质量,持续就医的同时也带来巨大的经济负担。目前IBS病因尚不明确,研究提示IBS与肠道持续低度炎症刺激和肠道通透性增加有关,微生态失调被认为是IBS病理生理学的重要组成部分^[2]。粪菌移植(fecal microbiota transplanta-

tion, FMT)是指将健康供体粪便微生物通过上消化道或下消化道途径转移至患病个体的胃肠道,达到调节肠道菌群的作用^[3-4]。FMT治疗IBS的随机对照试验显示,FMT能够增加受体肠道菌群多样性,IBS总体症状改善率约54%^[5]。国内尚未见关于FMT治疗PI-IBS患者的相关报道,本研究拟初步评价粪菌移植治疗感染后肠易激综合征患者安全性和疗效,以期为临床治疗提供参考。本研究经医院伦理委员会批准(南医伦2018011),供体及患者均签署知情同意书。

1 对象与方法

1.1 对象

2018年1月至2019年6月华南理工大学附属第六医院胃肠科门诊就诊的肠易激综合征患者62例,所有患者均经实验室检查及结肠镜检查且符合IBS罗马IV诊断标准。通过问卷调查记录IBS患者既往史、发热、呕吐、腹泻、粪便细菌培养阳性等内容,根据其是否有胃肠道感染确定为PI-IBS。本研究共有PI-IBS患者12例,其中9例同意接受粪菌移植作为研究对象,包括男3例,女6例,年龄21~59岁,病程1.2~35年。除外糖尿病、冠心病、恶性肿瘤、腹部手术史等。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 采用自身对照病例系列研究方法,比较治疗前后不同时间点心理学评分、Bristol粪便性状评分和肠道菌群的差异。

1.2.2 治疗方法 按照文献供体筛查标准^[6],包括年龄(6~24岁)、身心健康、无传染病史、无代谢性疾病、近3个月未服用抗菌药物等。本研究选择了1名16周岁健康女性作为粪便供体来源。粪菌样本制备:在手套式厌氧装置生物安全柜中,将留取的供体粪便样本50 g与250 mL 0.9%氯化钠溶液混合,用不同孔径的过滤网(0.25~2.0 mm)过滤3次后,舀取过滤好的粪菌液约200 mL备用,制备时间≤30 min。用无菌容器将制备好的粪菌悬液分装各100 mL行双途径FMT:分别通过鼻空肠管放置于屈氏韧带下空肠处为中消化道(经X线确认位置)和全结肠保留灌洗1 h。

1.2.3 观察指标 记录PI-IBS患者治疗前,FMT治疗后1、4周Bristol粪便性状评分、心理状态评分包括

焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)评分和抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评分以及肠道菌群变化。肠道菌群分析采用传统细菌培养方法参照文献光冈法^[7],对双歧杆菌、乳杆菌、拟杆菌、大肠杆菌4种肠道菌群进行定量培养。称取5 g新鲜粪便,加入生理盐水稀释,标本按照10倍稀释呈梯度系列至 10^{-8} 。接种相应琼脂平板上,分别放入普通培养箱(35℃ 48 h)和厌氧培养箱(35℃ 48~72 h)进行培养。细菌鉴定采用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱。根据平板菌落计数和稀释度,按照公式(CFU/mL)=(标本质量+稀释量)/标本质量×稀释度×菌落数。

1.2.4 疗效和安全性评价 评价标准参照文献^[8],显效:腹泻症状完全消失,其他伴随症状明显减轻,大便次数每日1~2次,便软,成形,无黏液;有效:腹泻症状有所减轻,其他伴随症状有所好转;无效:腹泻症状加重,其他伴随症状无好转。总有效=显效+有效,总有效率=(显效+有效)例数/总例数×100%。记录研究对象治疗期间发生的不良反应,不良反应发生率=不良反应发生例数/总例数×100%。

1.3 统计分析

采用SPSS20.0统计分析软件处理数据。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用百分率(%)表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用最小显著性差异法(least-significant difference, LSD)检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后感染后肠易激综合征患者临床观察指标变化

共有9例PI-IBS患者接受FMT,与治疗前相比,治疗后1周和4周Bristol粪便性状评分、SAS和SDS评分均明显降低($P < 0.05$)。治疗后4周Bristol粪便性状评分较治疗后1周明显降低($P < 0.05$),治疗后4周SAS和SDS评分较治疗后1周轻度升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

2.2 治疗前后感染后肠易激综合征患者肠道菌群变化

与治疗前相比,治疗后1周和4周PI-IBS患者双

表1 9例感染后肠易激综合征患者粪菌移植治疗前后临床指标变化

指标	治疗前	1周	4周	P值
Bristol评分	6.08±0.91	5.18±0.86 ^A	4.82±0.95 [*]	0.011
SAS	53.08±6.91	45.21±5.12 ^A	44.88±7.21 [*]	0.032
SDS	58.08±8.01	42.18±7.41 ^A	39.45±6.56 [*]	0.041

注:与治疗前比较,Bristol评分、SAS、SDS均 $\Delta^*P<0.05$;与治疗1周相比,Bristol分型 $^*P<0.05$,但SAS、SDS均 $^*P>0.05$

歧杆菌、乳杆菌显著上升(均 $P<0.05$),拟杆菌在治疗前后数量未发生明显改变。相反,治疗后大肠杆菌数量显著减少,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表2 9例感染后肠易激综合征患者治疗前后肠道菌群变化情况(IgCFU/g,湿便)

细菌	治疗前	1周	4周	P值
双歧杆菌	7.36±0.85	8.08±0.91 ^A	8.52±0.87 [*]	0.001
乳杆菌	5.98±0.86	6.32±0.93 ^A	6.55±0.85 [*]	0.021
拟杆菌	8.69±0.75	8.72±0.88	8.59±0.99	0.670
大肠杆菌	8.59±1.12	7.58±0.89 ^A	6.98±1.23 [*]	0.004

注:与治疗前比较,双歧杆菌、乳杆菌、大肠杆菌均 $\Delta^*P<0.05$;与治疗1周相比,双歧杆菌、大肠杆菌 $^*P<0.05$,但乳杆菌 $^*P>0.05$

2.3 感染后肠易激综合征患者疗效及安全分析

共有9例PI-IBS患者接受FMT,治疗1周后,无效2例,有效3例,显效4例,总有效为77.7%;治疗后4周,无效2例,有效2例,显效5例,总有效为77.7%。FMT治疗后患者发生的最常见不良反应为腹部不适(3/9,33.3%)和腹泻(2/9,22.2%)症状均一过性,1~3 d恢复。

3 讨论

PI-IBS的发生与肠道菌群密切相关,通过粪菌移植重建肠道功能菌群是治疗PI-IBS的一种新思路^[9]。本研究结果显示,接受FMT治疗后,约78%PI-IBS患者心理学特征焦虑和抑郁明显改善,伴随有益菌群的明显增加,治疗后4周总体有效率为77.7%。

本研究对9例PI-IBS患者进行FMT,有7例临床指标Bristol粪便性状评分、SAS和SDS评分较治疗前显著改善。据代迎欢等^[10]报道,与非感染后肠易激综合征(NPI-IBS)患者相比,PI-IBS患者SAS和SDS评分显著升高($P<0.05$)。另一项小样本研究报

道^[11],粪菌移植治疗腹泻型肠易激综合征结果显示,移植后患者大便性状改善和排便次数下降。类似的研究^[12],对31例腹泻型肠易激综合征患者进行FMT,治疗观察3个月后,所有患者每日排便次数、Bristol粪便评分、以及SAS和SDS评分均较治疗前显著下降($P<0.05$)。这些结果均显示,FMT治疗肠易激综合征具有积极作用,包括减少每日排便次数、改善粪便性状、缓解患者焦虑和抑郁状态等。

人体肠道定植着数量庞大、构成复杂和功能活跃的细菌^[13]。本研究主要采用国际公认的光冈法对肠道主要菌群进行分析,对PI-IBS患者进行FMT后,包括产丁酸盐的双歧杆菌和乳杆菌在内有益细菌显著增加,而大肠杆菌数量明显降低。据Wang等^[14]报道,口服双歧杆菌和乳杆菌治疗PI-IBS大鼠实验可以明显减轻大鼠内脏高敏感和增强肠道通透性稳定。类似地,采用3种益生菌配方(嗜酸乳杆菌+动物双歧杆菌+酿酒酵母菌)治疗PI-IBS小鼠实验中,短链脂肪酸通过肠上皮蛋白酶激活受体(protease-activated receptors, PARs)与G蛋白耦合受体(G protein-coupled receptors, GPCRs)通路,调节炎症因子表达,降低炎症反应^[15]。推测肠道菌群失调是PI-IBS发病机制中的重要环节,通过纠正菌群紊乱、补充益生菌和维护肠道功能稳定可能是治疗PI-IBS的策略。

本研究显示,FMT治疗PI-IBS患者后1周还是4周总有效率均为77.7%,均未发现严重不良反应。由于是初步研究,样本量小,很难去比较FMT治疗IBS不同亚型的疗效,但是本研究具有以下优点:①单个良好健康供体^[16],肠道菌群相对稳定,使得数据更有说服力。②粪菌制备和移植患者体内时间控制在1 h内,保证了活菌的数量与功能。③采用中消化道和结肠灌洗双途径移植方式,保证健康菌群能够覆盖整个肠道,到达病变部位。当然本研究也存在局限性,本研究基于传统细菌培养评价肠腔细菌,该方法的结论并不能代表整个肠道菌群的丰度和多样性,需要以后通过测序技术、代谢组学去阐明PI-IBS肠道微生物的构成和功能,以便更好的认识微生物在PI-IBS的作用。

综上所述,PI-IBS患者可能存在肠道菌群失调,FMT可以改善PI-IBS患者胃肠道症状和心理学表现,FMT治疗PI-IBS是相对安全,有潜在的临床实用价

值。但由于是初步研究,样本量较小,以后进一步加大样本量或多中心去验证。

【参考文献】

- [1] Ford A C, Sperber A D, Corsetti M, et al. Irritable bowel syndrome [J]. *Lancet*, 2020, 396(10263):1675-1688.
- [2] Mishima Y, Ishihara S. Molecular mechanisms of microbiota-mediated pathology in irritable bowel syndrome [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8664.
- [3] 张发明, 龙楚彦, 李潘. 粪菌移植体系的整体整合医学思考[J]. *生命科学*, 2017, 29(7):651-658.
- [4] Kumar V, Fischer M. Expert opinion on fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridioides difficile* infection and beyond [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2020, 20(1):73-81.
- [5] Xu D, Chen V L, Steiner C A, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2019, 114(7):1043-1050.
- [6] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice [J]. *Gut*, 2017, 66(4):569-580.
- [7] Ohkusa T, Ozaki Y, Sato C, et al. Long-term ingestion of lactosucrose increases *Bifidobacterium* sp. in human fecal flora [J]. *Digestion*, 1995;56(5):415-420.
- [8] 郭锐芳, 董琳, 康东, 等. 粪菌移植对腹泻型肠易激综合征的疗效观察[J]. *临床消化病杂志*, 2018, 30(6):366-368.
- [9] Halkjær S I, Boelsen A W, Günther S, et al. Can fecal microbiota transplantation cure irritable bowel syndrome? [J]. *World J Gastroenterol*, 2017, 23(22):4112-4120.
- [10] 代迎欢, 蓝程, 刘丹, 等. 感染后肠易激综合征患者临床特征和细胞因子的表达[J]. *中山大学学报:医学科学版*, 2017, 38(2):260-266.
- [11] 花月, 顾立立, 田宏亮, 等. 粪菌移植治疗腹泻型肠易激综合征12例临床疗效观察[J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(6):621-624.
- [12] 彭慧芸, 袁瑜, 谢文瑞, 等. 粪菌移植治疗腹泻型肠易激综合征的疗效及安全性研究[J]. *广州医药*, 2019, 50(6):39-42.
- [13] Khan S, Imran A, Malik A, et al. Bacterial imbalance and gut pathologies: association and contribution of *E. coli* in inflammatory bowel disease [J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2019, 56(1):1-17.
- [14] Wang H, Gong J, Wang W F, et al. Are there any different effects of *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* and *Streptococcus* on intestinal sensation, barrier function and intestinal immunity in PI-IBS mouse model? [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90153.
- [15] Hong K B, Seo H, Lee J S, et al. Effects of probiotic supplementation on post-infectious irritable bowel syndrome in rodent model [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):195.
- [16] El-Salhy M, Hatlebakk J G, Gilja O H, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation for patients with irritable bowel syndrome in a randomised, double-blind, placebo-controlled study [J]. *Gut*, 2020, 69(5):859-867.

收稿日期:2021-04-12 本文编辑:杨昕