

DOI: 10. 12138/j. issn. 1671-9638. 20243632

· 综述 ·

粪菌移植在感染性疾病中的应用研究进展

李晶莹¹, 陆高辰², 张发明²

(1. 江南大学附属中心医院消化内科, 江苏 无锡 214000; 2. 南京医科大学第二附属医院微生物学科, 江苏 南京 210011)

[摘要] 肠道菌群在机体抵御感染性疾病过程中发挥了重要作用。粪菌移植作为重建肠道菌群的重要方法, 主要包括洗涤菌群移植、经内镜肠道植管术和孢子群移植。中国国家标准化管理委员会于 2022 年发布《关于洗涤粪菌质量控制和粪菌样本分级》的技术标准, 旨在减少与粪菌移植相关的不良事件, 提高患者及医技人员对粪菌移植的接受度。粪菌移植在治疗艰难梭菌复发感染领域取得成功后, 在其他感染性疾病治疗的应用也成为全球研究热点。本文就粪菌移植的发展现状及其在各类感染性疾病应用的研究进展进行综述。

[关键词] 粪菌移植; 艰难梭菌; 艰难梭菌感染; 感染性疾病; 洗涤粪菌质量控制; 经内镜肠道植管术

[中图分类号] R515

Advances in the application of fecal microbiota transplantation in infectious diseases

LI Jing-ying¹, LU Gao-chen², ZHANG Fa-ming² (1. Department of Gastroenterology, Jiangnan University Medical Center, Wuxi 214000, China; 2. Department of Microbiota Medicine, The Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China)

[Abstract] Intestinal flora plays an important role in the process of resisting infectious diseases. Fecal microbiota transplantation (FMT) is an important method for reconstructing intestinal microbiota, mainly includes washed microbiota transplantation, transendoscopic enteral tubing, and spore group transplantation. In 2022, the Standardization Administration of China released the technical standards for *Quality control of fecal microbiota washing and grading of fecal microbiota specimens*, aiming to reduce adverse events related to FMT and improve the acceptance of FMT by patients and medical personnel. After the success of FMT in the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection, its application in the treatment of other infectious diseases has also become a global research hotspot. This paper reviews the development of FMT and its application in various infectious diseases.

[Key words] fecal microbiota transplantation; *Clostridioides difficile*; *Clostridioides difficile* infection; infectious disease; quality control of washed fecal microbiota; transendoscopic enteral tubing

在人类历史上, 感染性疾病一直是主要的死亡原因之一。抗菌药物是抗感染治疗的基石, 但又存在导致菌群失调和继发感染的风险。随着广谱抗菌药物的大量使用, 各类耐药菌的出现严重威胁到公共卫生健康, 临床上迫切需要开发新的治疗策略应对这一危机。近年来, 越来越多的证据表明, 全身多

系统感染的发生发展与肠道菌群失调密切相关。健康的肠道菌群对维持肠道内环境的稳态, 抵御感染发挥了重要作用。粪菌移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内, 重建正常的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗^[1]。FMT 作为靶向重

[收稿日期] 2023-05-28

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82170563); 无锡市医学创新团队(胃肠病学)(CXTD2021020)

[作者简介] 李晶莹(1986-), 女(汉族), 江苏省无锡市人, 副主任医师, 主要从事菌群失调相关疾病的研究。

[通信作者] 张发明 E-mail: fzhang@njmu.edu.cn

建肠道菌群的核心技术,已成为治疗多种肠道菌群失调相关性疾病的有效策略。在全球抗菌药物耐药形势日趋严峻的情况下,FMT 为感染性疾病的治疗提供了一种全新的选择。本文就 FMT 的发展现状及其在各类感染性疾病中应用的研究进展进行综述。

1 FMT 现状

1.1 FMT 概述 重建肠道菌群的方式包括益生菌、益生元、噬菌体疗法、饮食干预和 FMT 技术等。FMT 作为重建肠道菌群的一项核心技术,具有独特的优势。FMT 是一种“整体菌群”重建的方法,能够快速、持久地恢复整个肠道微生物群的结构和功能,是重建肠道菌群最有效的手段。FMT 的方法包括口服粪菌胶囊,还可以通过胃镜、鼻胃管、鼻空肠管、结肠镜、灌肠等方式植入,经内镜肠道植管术(transendoscopic enteral tubing, TET)等方式近期研究较多。临床实践显示,FMT 在艰难梭菌复发感染(recurrent *Clostridioides difficile* infection, rCDI)、炎症性肠病、肠易激综合征、放射性肠炎、自闭症等多种疾病的治疗中展现了突出优势。

1.2 FMT 的标志性进展 2013 年,FMT 在美国被列入治疗 rCDI 的临床指南,这在 FMT 的现代医学史上具有里程碑式的意义。此后,FMT 进入飞速发展阶段。近十年来,适应症的范围不断扩大。推动 FMT 领域发展的三大关键技术进展分别是洗涤菌群移植(washed microbiota transplantation, WMT)、TET 和孢子群移植^[2]。

WMT 是基于智能化粪菌分离系统及严格质控相关漂洗过程的一种 FMT 方法^[3]。与传统的手工 FMT 相比,WMT 可去除粪便中未消化的食物残渣、寄生虫卵、真菌、病毒和部分促炎代谢产物,在不影响临床疗效的前提下,可显著降低不良反应的发生率,尤其对免疫功能低下及黏膜屏障受损的人群具有重要价值。此外,WMT 还制定了移植菌群的“量化”标准,1 个治疗剂量(1U)菌群约含 1×10^{13} 个细菌,为临床诊疗、科学研究及技术监管提供了计量依据^[3]。2020 年 7 月“洗涤菌群移植方法学南京共识”在 *Chinese Medical Journal* 上发表^[4]。2022 年 10 月国家标准化管理委员会发布国家标准《洗涤粪菌质量控制和粪菌样本分级》(GB/T 41910—2022),该标准用于指导和规范实验室防护、粪菌分离与质量控制、粪菌储存等全流程工作的程序,这是

FMT 领域发布的第一项国家技术标准,对 FMT 的技术发展具有重要意义。

结肠 TET 是为满足 WMT 临床需求发明的一项全新的内镜介入技术,通过结肠镜辅助植入 TET 管并用钛夹将其固定于肠道深部,肛内保留时间平均为 12.4 d,具有操作简便、无痛苦等特点^[5]。结肠 TET 不仅解决了经结肠途径重复移植的难题,而且是目前不良事件发生率最低的移植途径^[6]。结肠 TET 兼具肠道深部给药、动态取样和结肠减压引流等多重功能,已被国际 FMT 专家小组在 *Gut* 上推荐使用^[7],被 Allegretti 等^[8]评价为有前途的 FMT 途径。

孢子群移植是 FMT 领域一个新的方法,在美国作为一种研究型新药(investigated new drug, IND),现阶段主要用于 rCDI 的治疗与疗效评估。Seres Therapeutics 公司研发的 SER-109 是由供体粪便经高度纯化获得的厚壁菌门细菌孢子制成的胶囊,可通过提高肠道内次级胆汁酸浓度,抑制艰难梭菌生长。SER-109 可重复生产,有严格的制备流程,经乙醇处理灭活有害病原体,与 FMT 相比,可减少传播潜在病原体的风险。最新的 3 期临床试验^[9-10]显示,SER-109 干预后 8 周及 24 周内,rCDI 复发率分别为 12.4%、21.3%,与安慰剂组相比复发率明显下降,这证实 SER-109 对预防 rCDI 短期和长期复发均有显著疗效。然而,目前临床仍缺乏在 rCDI 以外的疾病中将 SER-109 与传统 FMT 进行疗效对比的研究。

1.3 FMT 的安全性 安全性一直是 FMT 实施过程中的关键问题。FMT 的短期不良反应包括腹泻、腹痛、发热等,一般症状轻微且大多数可自愈。另外,FMT 还有传播和感染病原体的潜在风险。2019 年美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)报道了 2 例通过未经严格筛查的供体传播产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌(ESBLs-EC)的严重不良事件,其中 1 例导致受体死亡^[11]。提醒 FMT 的安全性应得到足够重视,供体筛选必须严格执行相关标准,并定期进行血液和粪便的检测,尤其需要对多重耐药菌及其定植风险因素进行筛查和评估。在目前全球新型冠状病毒感染(COVID-19)大流行的背景下,还应注意对供体进行新型冠状病毒的筛查。

一项系统综述对全球 20 年间 FMT 相关不良反应进行分析发现,FMT 不良事件的发生率为 19%,其中微生物相关的严重不良事件发生率为 0.99%,且

均发生在黏膜屏障受损的患者中^[6]。截至目前,尚未报道与感染相关的长期不良反应。在感染性疾病中,疾病自身表现与 FMT 所致发热、腹泻等不良反应有时难以区分,FMT 是否会加重原有感染或诱发新的感染成为下一步研究的重点。

1.4 FMT 临床疗效的影响因素 FMT 的临床疗效是影响该治疗决策的另一重要因素。影响 FMT 临床疗效的因素包括疾病类型、受体状态、供体状态、粪菌制备方法、移植途径、治疗剂量、频次、移植时机等。最新研究^[12]发现,受体菌群的结构和多样性、供体-受体菌群的互补性决定了供体菌株的定植力。总体上,供体菌株的定植力与 FMT 的疗效呈正相关,多种移植途径相结合、移植前抗菌药物的使用及传染性疾病等因素与定植力较高有关,拟杆菌门和放线菌门菌群的植入率高于厚壁菌门^[13]。当单次 FMT 未成功时,应考虑及时进行多次 FMT 治疗,必要时还可以联合常规药物如激素、免疫抑制剂、抗菌药物等进行治疗,这被称为 FMT 升阶治疗策略(step-up FMT strategy)^[14]。根据不同的疾病类型及阶段,结合患者自身状态和需求制定个体化 FMT 治疗方案,是进一步优化 FMT 临床疗效的研究方向。此外,FMT 的长期疗效受患者饮食、药物、生活习惯和环境等多重因素影响,如何维持 FMT 的长期疗效也是未来值得探索的问题。

FMT 不是一项单纯的技术,而是一个整合的技术体系。该体系包括严格筛选合格的供体、利用现代化机器处理粪便、依照标准化流程制备粪菌、选择最优的移植途径、制定最佳的治疗方案和完成系统的安全性随访管理,只有整合好以上所有环节,FMT 的价值才能得以充分体现。

2 FMT 治疗感染性疾病的作用机制

定植抗性是指健康的肠道微生物群系能阻止外来病原体定植,调节宿主免疫的能力。FMT 能够快速重建健康的肠道菌群,通过多种直接或间接的途径恢复定植抗性。2017 年,Ott 等^[15]研究发现,移植无菌粪便滤液同样能够有效治疗 rCDI,表明粪便滤液中的可溶性成分,如噬菌体、微生物的代谢产物等,也可能是 FMT 发挥疗效的成分。综合目前已发表的研究,归纳总结 FMT 治疗感染性疾病的可能机制如下。

2.1 恢复肠道菌群多样性 FMT 治疗后增加的有益菌群能够产生细菌素、抗菌肽等多肽类物质,通过

破坏细菌细胞膜等多种机制杀灭受体体内的致病菌,或通过与病原菌争夺营养物质和生态位限制其生长。如拟杆菌门的定植可以分泌 VI 型蛋白分泌系统(T6SS),有效清除及抑制病原菌定植^[16]。

2.2 增加有益代谢产物 FMT 通过恢复肠道菌群的多样性,增加产短链脂肪酸(short chain fatty acids, SCFAs)菌群的比例,使有益代谢产物生成增多。SCFAs 主要由细菌对食物中无法消化的膳食纤维发酵而成,包括乙酸、丙酸、丁酸等,在机体抵御感染中发挥重要作用,能诱导生成抗菌肽^[17],或通过细胞内酸化的方式抑制病原体生长^[18]。此外,FMT 还通过恢复肠道菌群的胆盐水解酶活性,促进牛磺胆酸水解生成次级胆汁酸,抑制艰难梭菌生长^[19]。

2.3 提高肠道屏障功能 一些有益菌的肠道定植能恢复黏蛋白的生成,维持肠上皮屏障的完整,防止病原体入侵^[20]。SCFAs(主要是丁酸)是肠上皮细胞主要的能量来源,能降低肠道黏膜通透性,防止潜在病原菌移位。

2.4 调节宿主免疫功能 FMT 可诱导先天免疫细胞和获得性免疫细胞产生 IL-10,减少结肠炎症;并能降低巨噬细胞、单核细胞和树突状细胞向结肠 T 细胞呈递 MHCII 依赖性细菌抗原的能力,维持肠道内环境的稳定^[21]。此外,FMT 还可以通过 T 细胞受体库途径逆转 CDI 相关的免疫衰老表型^[22],恢复肠道菌群与分泌型 IgA 的相互作用^[23]等多种机制调节宿主的细胞和体液免疫,增强机体对病原菌感染的防御力。

2.5 病毒、真菌介导的免疫反应 FMT 治疗期间一些肠道噬菌体及真菌也能从供体粪菌转移到受体体内,FMT 在 rCDI 中的成功应答与受体体内有尾噬菌体多样性及丰富度升高有关^[24],而治疗失败则与供体及受体中高丰度的白念珠菌有关^[25]。肠道病毒组及真菌组对 FMT 治疗结局的潜在影响,可能与其直接或间接参与细菌的互相调节宿主免疫反应有关^[26]。

3 FMT 在感染性疾病中的临床应用

rCDI 相关的多项循证医学证据已充分表明,FMT 是治疗难治性肠道感染的有效方法。2013 年,本团队报道了首例 FMT 治疗严重克罗恩病合并肠内瘘感染的病例^[27],为 FMT 的适应症从肠道感染扩大到肠外感染提供了新的证据。基于其定植抗性、调节宿主免疫等方面的作用,FMT 已被用于

多种感染性疾病的治疗和探索性研究。

3.1 艰难梭菌感染(*Clostridioides difficile* infection, CDI)的治疗 CDI 是医院感染性腹泻最常见的原因,与抗菌药物的使用密切相关。与初发 CDI 相比,rCDI 更容易导致败血症和死亡。1983 年首次报道了采用粪便灌肠成功治疗 rCDI。此后,FMT 被广泛用于 rCDI 的治疗,有效率达 90%以上^[28]。2013 年美国指南推荐 FMT 用于第三次 rCDI 的治疗。2018 年,美国指南更新为 CDI 第二次复发即可考虑 FMT 治疗。同年,挪威 Juul 等^[29]发表的一项针对初发 CDI 的小型初步研究中,FMT 组有效率为 78%,而甲硝唑组仅为 45%。2022 年,一项包含 42 例初发和第二次复发 CDI 患者的随机对照试验结果表明,FMT 治疗后腹泻症状缓解率为 90%,并且 8 周内 CDI 复发风险与安慰剂相比下降 57%^[30]。这两项研究都支持尽早将 FMT 用于 CDI 的治疗。据不完全统计,2011—2021 年全球有超过一万例 CDI 患者通过 FMT 治疗获益^[2]。

3.2 其他类型肠道感染的治疗 健康的肠道微生物群是抵御肠道感染的第一道防线。FMT 在 CDI 中取得的成功经验增强了临床将其用于治疗其他肠道感染的信心。空肠弯曲菌是引起食源性胃肠道感染的主要病原体,动物模型发现,FMT 使小鼠肠道内空肠弯曲菌的数量减少,降低了对肠道细胞损伤和肠道的易感性^[31]。在临床实践中,有报道 FMT 能成功治愈慢性沙门氏菌感染,其中 2 例为免疫功能低下患者且同时使用了碳青霉烯类抗生素^[32];另外 2 例是从事餐饮行业的无症状携带者^[33]。此外,FMT 还被尝试用于肠道病毒及真菌感染的治疗,但疗效尚有争议。意大利研究者报道了 1 例慢性肠道诺如病毒感染案例,FMT 治疗使该患者腹泻症状很快得到缓解,5 d 后粪便病毒检测阴性^[34]。芬兰研究者对另 1 例诺如病毒感染的慢性腹泻患者实施 FMT 治疗,未取得明显效果^[33]。另有报道 1 例重度溃疡性结肠炎合并侵袭性真菌感染患者,在未使用抗真菌药物的情况下,采用 WMT 成功治愈该患者肠道内难治性光滑念珠菌感染^[35]。

3.3 多重耐药菌(multidrug-resistant organism, MDRO)的肠道去定植 肠道菌群是抗菌药物抗性基因的储存库,其总和被称为“耐药基因组”。MDRO 肠道内定植是 MDRO 感染的危险因素,也是引起 MDRO 医院感染的重要感染源。MDRO 感染的治疗通常可供选择的药物有限,一线抗菌药物往往效果不佳,二线药物又存在价格昂贵、不良反应

大的特点。这在免疫功能低下的人群中尤为突出,MDRO 感染可导致其病死率升高^[36]。一项关于 FMT 治疗 rCDI 的研究^[37]发现,移植后肠道抗菌药物抗性基因的丰富度和多样性下降。Biliński 等^[38]报道 20 例 MDRO 肠道定植患者 FMT 治疗后 30 d 根除率为 75%。另有一项随机对照试验,共纳入 39 例 MDRO 肠道定植患者,FMT 联合抗菌药物治疗组有效率为 41%,高于对照组的自发清除率 29%,但两组比较差异无统计学意义^[39]。2022 年的一项 Meta 分析纳入 10 项研究,评估 FMT 在碳青霉烯类耐药肠杆菌(CRE)去定植中的疗效,研究结果显示 78.7%(74/94)的患者在给予 FMT 后 6~12 个月肠道内 CRE 成功去定植^[40]。由于不同研究团队的试验设计、研究对象及治疗方案不尽相同,去定植有效性的数据也存在很大差异。FMT 在 MDRO 肠道去定植方面的应用价值还有待更多可信度高的研究加以证实。

3.4 重症监护病房(ICU)的挽救治疗 ICU 收治的部分重症患者由于存在缺氧、肠道动力障碍的病理生理基础,或肠内营养、抗菌药物等的使用,患者肠道黏膜通透性增加,肠道内定植菌可透过肠壁进入体循环,导致患者出现全身感染,甚至出现脓毒症危及生命。动物试验表明,FMT 可以改善脓毒症小鼠的肠道黏膜屏障功能^[41]。Wei 等^[42]在 2 例脓毒症后发生多器官功能障碍和腹泻的病例中证实 FMT 安全有效。Wurm 等^[43]报道 1 例因使用类固醇和抗菌药物继发全身炎症反应综合征和持续性腹泻的患者,在发病 72 d 后接受 FMT 治疗,腹泻症状迅速好转。另有一项研究^[44]报道了 18 例全国多个 ICU 收治的危重症患者因抗菌药物相关性腹泻接受单次或多次 WMT 治疗,其中 9 例合并脓毒症及脓毒症休克,最终 8 例患者腹泻完全缓解。FMT 在维持肠黏膜屏障、调节宿主免疫稳态方面显示的积极作用,提示 FMT 可以成为 ICU 重症患者挽救治疗的一个选择。

3.5 预防血流感染(bloodstream infection, BSI) 在肠道菌群失调的人群,如肠道菌群多样性下降或特定菌群占比改变的患者中,BSIs 的发生风险增加^[45]。将 FMT 应用于 rCDI 的相关研究发现,给予 FMT 治疗后患者发生细菌和真菌 BSIs 概率均降低^[46]。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplant, HSCT)患者由于化学治疗药物和广谱抗菌药物的使用,导致肠道菌群多样性下降,与 HSCT 后生存率降低有关^[47]。在 HSCT 患者中,肠道优势

菌群为革兰阴性菌,发生 BSIs 的风险增加^[48];而肠道内若定植 MDRO,则病死率上升^[49]。Ghani 等^[50]研究发现,20 例 MDRO 定植/感染的免疫低下患者接受 FMT 治疗后,6 个月内发生 MDRO 相关及全因 BSIs 的风险较前下降。英国的一项回顾性研究^[51]证实,8 例 HSCT 前 MDRO 肠道定植的患者,FMT 治疗后随访 12 个月时病死率、发热次数均较对照组减少。有 MDRO 定植的危险因素、接受过化学治疗或长程抗菌药物治疗的免疫低下患者,是发生 BSIs 的高危人群,实施 FMT 可能是预防 BSIs 的一种安全、经济、有效的措施。

3.6 辅助治疗肺部感染 肠道和呼吸道中的微生物群落具有共同的黏膜免疫系统,称为“肠-肺轴”。动物试验表明,肠道有益菌群产生的代谢物乙酸,能通过增强 NLRP3 介导的 I 型干扰素生成,抵御流感病毒感染^[52]。既往在 1 例克罗恩病合并慢性阻塞性肺疾病合并肺部感染的研究中发现,患者痰液菌群在 WMT 治疗后 10 d 接近正常,气道变形菌门减少,拟杆菌门和梭杆菌门增多^[53]。Yeoh 等^[54]研究发现 COVID-19 患者肠道内双歧杆菌、普鲁斯尼茨杆菌等有益共生菌丰度较低,且在疾病缓解后 30 d 仍保持较低水平。香港 Liu 等^[55]研究证实 COVID-19 患者康复后 6 个月疲劳、记忆力差、脱发等持续症状与肠道菌群失调有关。意大利 Ianiro 等^[56]在一项 FMT 治疗 COVID-19 合并 rCDI 的前瞻性队列研究中发现,其中 2 例患者的肺部感染很快治愈。国内 Liu 等^[57]对 11 例接受过 FMT 治疗的 COVID-19 患者随访时发现,5 例患者出院后 1 个月时胃肠道症状和肠道菌群多样性均明显好转。FMT 的免疫调节作用可能有助于降低 COVID-19 疾病进展风险和改善持续症状,关于 FMT 治疗 COVID-19 及长期并发症的两项临床试验正在开展中(NCT04824222、NCT05556733)。

3.7 预防反复发性尿路感染(recurrent urinary tract infection, rUTI) FMT 在感染性疾病中的另一个探索性研究是治疗 rUTI。尿路感染(urinary tract infection, UTI)通常由肠道内的病原体移位进入泌尿道引起感染,具有反复发作、难以根治的特点。Magruder 等^[58]首次提出了“肠道菌群-UTI 轴”的概念,并指出 1% 的肠道大肠埃希菌相对丰度是肾移植患者发生 UTI 的独立危险因素。最新研究^[59]发现,绝经前女性 rUTI 患者肠道菌群多样性降低,产丁酸盐的细菌丰度明显减少。2017 年 Tariq 等^[60]在 FMT 治疗 rCDI 的回顾性研究中发

现,8 例合并有 rUTI 病史的患者,FMT 后 UTI 的发作次数(中位数)由 4 次/年降至 1 次/年,同时细菌对抗菌药物的敏感性也得到了显著改善。此后国内外也有多个案例报道了 FMT 能够降低 rUTI 的复发率^[61-62]。由于肾移植术后受者容易发生耐药菌感染,且 UTI 反复发作会对移植肾功能产生不良影响,FMT 对肾移植术后预防 rUTI 可能具有重要价值。

4 总结与展望

肠道菌群既是潜在病原体的储存库,也是抵御外源性病原体入侵导致全身感染的中介。随着对肠道菌群功能认识的不断加深,靶向调节肠道菌群的方法应运而生。FMT 作为重建肠道菌群的重要手段,目前的三大核心技术进展是 WMT、TET 和孢子群移植。FMT 在治疗 rCDI 方面已取得确切疗效,同时对其他类型肠道感染疾病及其他部位感染也显示出一定的潜在作用,是预防及治疗多种难治性复杂细菌感染可能有效的治疗方法。考虑到长期使用抗菌药物带来的诸多不良影响,FMT 对脆弱人群,以及慢性或复发性感染尤其具有重要价值。然而,除 rCDI 外,FMT 治疗其他细菌感染的证据仅来自个案和小样本的临床研究,且研究之间差异较大,FMT 的具体作用及相关机制尚未完全阐明。此外,目前大多数研究都集中在细菌上,噬菌体、真菌等在 FMT 中发挥的具体作用和机制也并不明确。FMT 在临床应用中正逐步实现个体化靶向精准治疗,针对特定部位选择特定菌株组合的选择性菌群移植技术,可能将克服 FMT 的潜在风险,成为未来菌群移植发展的核心。目前全球细菌耐药性问题日趋严重,FMT 为感染性疾病的预防和治疗带来了更多的可能性。未来仍需要更多高级别的循证医学证据来验证其在各类感染性疾病中的应用价值。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] 张发明,范志宁,季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来[J]. 中国内镜杂志, 2012, 18(9): 930-934.
Zhang FM, Fan ZN, Ji GZ. Fecal microbiota transplantation: definition, past, current and future[J]. China Journal of Endoscopy, 2012, 18(9): 930-934.
- [2] Wang Y, Zhang S, Borody TJ, et al. Encyclopedia of fecal mi-

- crobiota transplantation: a review of effectiveness in the treatment of 85 diseases[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(16): 1927–1939.
- [3] Zhang T, Lu GC, 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.
- [4] Chin MJ. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(19): 2330–2332.
- [5] Peng ZY, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: a novel way of transplanting fecal microbiota[J]. *Endosc Int Open*, 2016, 4(6): E610–E613.
- [6] Marcella C, Cui BT, Kelly CR, et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(1): 33–42.
- [7] Ianiro G, Mullish BH, Kelly CR, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic[J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1555–1563.
- [8] Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications[J]. *Lancet*, 2019, 394(10196): 420–431.
- [9] Feuerstadt P, Louie TJ, Lashner B, et al. SER-109, an oral microbiome therapy for recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(3): 220–229.
- [10] Cohen SH, Louie TJ, Sims M, et al. Extended follow-up of microbiome therapeutic SER-109 through 24 weeks for recurrent *Clostridioides difficile* infection in a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(20): 2062–2064.
- [11] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2043–2050.
- [12] Schmidt TSB, Li SS, Maistrenko OM, et al. Drivers and determinants of strain dynamics following fecal microbiota transplantation[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1902–1912.
- [13] Ianiro G, Punčochár M, Karcher N, et al. Variability of strain engraftment and predictability of microbiome composition after fecal microbiota transplantation across different diseases[J]. *Nat Med*, 2022, 28(9): 1913–1923.
- [14] Cui BT, Li P, Xu LJ, et al. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy[J]. *Gut Microbes*, 2016, 7(4): 323–328.
- [15] Ott SJ, Waetzig GH, Rehman A, et al. Efficacy of sterile fecal filtrate transfer for treating patients with *Clostridium difficile* infection[J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(4): 799–811. e7.
- [16] Caballero-Flores G, Pickard JM, Núñez G. Microbiota-mediated colonization resistance: mechanisms and regulation [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2023, 21(6): 347–360.
- [17] Zhao Y, Chen FD, Wu W, et al. GPR43 mediates microbiota metabolite SCFA regulation of antimicrobial peptide expression in intestinal epithelial cells via activation of mTOR and STAT3 [J]. *Mucosal Immunol*, 2018, 11(3): 752–762.
- [18] Sorbara MT, Dubin K, Littmann ER, et al. Inhibiting antibiotic-resistant *Enterobacteriaceae* by microbiota-mediated intracellular acidification[J]. *J Exp Med*, 2019, 216(1): 84–98.
- [19] Mullish BH, McDonald JAK, Pechlivanis A, et al. Microbial bile salt hydrolases mediate the efficacy of faecal microbiota transplant in the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. *Gut*, 2019, 68(10): 1791–1800.
- [20] Cheng SS, Ma X, Geng SJ, et al. Fecal microbiota transplantation beneficially regulates intestinal mucosal autophagy and alleviates gut barrier injury [J]. *mSystems*, 2018, 3(5): e00137–18.
- [21] Burrello C, Garavaglia F, Cribiù FM, et al. Therapeutic faecal microbiota transplantation controls intestinal inflammation through IL10 secretion by immune cells[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 5184.
- [22] Monaghan TM, Duggal NA, Rosati E, et al. A multi-factorial observational study on sequential fecal microbiota transplant in patients with medically refractory *Clostridioides difficile* infection[J]. *Cells*, 2021, 10(11): 3234.
- [23] Huus KE, Frankowski M, Pučić-Baković M, et al. Changes in IgA-targeted microbiota following fecal transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. *Gut Microbes*, 2021, 13(1): 1–12.
- [24] Zuo T, Wong SH, Lam K, et al. Bacteriophage transfer during faecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection is associated with treatment outcome[J]. *Gut*, 2018, 67(4): 634–643.
- [25] Zuo T, Wong SH, Cheung CP, et al. Gut fungal dysbiosis correlates with reduced efficacy of fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3663.
- [26] Lam S, Bai XW, Shkoporov AN, et al. Roles of the gut virome and mycobiome in faecal microbiota transplantation[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2022, 7(5): 472–484.
- [27] Zhang FM, Wang HG, Wang M, et al. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2013, 19(41): 7213–7216.
- [28] Quraishi MN, Widlak M, Bhala N, et al. Systematic review with Meta-analysis: the efficacy of faecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent and refractory *Clostridium difficile* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46(5): 479–493.
- [29] Juul FE, Garborg K, Bretthauer M, et al. Fecal microbiota transplantation for primary *Clostridium difficile* infection [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(26): 2535–2536.
- [30] Baunwall SMD, Andreasen SE, Hansen MM, et al. Faecal microbiota transplantation for first or second *Clostridioides difficile* infection (EarlyFMT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*,

2022, 7(12): 1083–1091.

- [31] Heimesaat MM, Mrazek K, Bereswill S. Murine fecal microbiota transplantation lowers gastrointestinal pathogen loads and dampens pro-inflammatory immune responses in *Campylobacter jejuni* infected secondary abiotic mice[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 19797.
- [32] Torres Soto M, Hammond S, Elshaboury RH, et al. Recurrent relatively resistant *Salmonella infantis* infection in 2 immunocompromised hosts cleared with prolonged antibiotics and fecal microbiota transplantation[J]. Open Forum Infect Dis, 2019, 6(1): ofy334.
- [33] Lahtinen P, Mattila E, Anttila VJ, et al. Faecal microbiota transplantation in patients with *Clostridium difficile* and significant comorbidities as well as in patients with new indications: a case series[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(39): 7174–7184.
- [34] Barberio B, Massimi D, Bonfante L, et al. Fecal microbiota transplantation for norovirus infection: a clinical and microbiological success[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2020, 13: 1–4.
- [35] Wu X, Cui BT, Zhang FM. Washed microbiota transplantation for the treatment of recurrent fungal infection in a patient with ulcerative colitis[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(6): 741–742.
- [36] Cattaneo C, Di Blasi R, Skert C, et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria[J]. Ann Hematol, 2018, 97(9): 1717–1726.
- [37] Leung V, Vincent C, Edens TJ, et al. Antimicrobial resistance gene acquisition and depletion following fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Clin Infect Dis, 2018, 66(3): 456–457.
- [38] Biliński J, Grzesiowski P, Sorensen N, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with blood disorders inhibits gut colonization with antibiotic-resistant bacteria; results of a prospective, single-center study[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(3): 364–370.
- [39] Huttner BD, de Lastours V, Wassenberg M, et al. A 5-day course of oral antibiotics followed by faecal transplantation to eradicate carriage of multidrug-resistant *Enterobacteriaceae*: a randomized clinical trial[J]. Clin Microbiol Infect, 2019, 25(7): 830–838.
- [40] Macareno-Castro J, Solano-Salazar A, Dong LT, et al. Fecal microbiota transplantation for carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae*: a systematic review[J]. J Infect, 2022, 84(6): 749–759.
- [41] Kim SM, DeFazio JR, Hyoju SK, et al. Fecal microbiota transplant rescues mice from human pathogen mediated sepsis by restoring systemic immunity[J]. Nat Commun, 2020, 11(1): 2354.
- [42] Wei YL, 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.
- [43] Wurm P, Spindelboeck W, Krause R, et al. Antibiotic-associated apoptotic enterocolitis in the absence of a defined pathogen: the role of intestinal microbiota depletion[J]. Crit Care Med, 2017, 45(6): e600–e606.
- [44] Dai M, Liu YF, Chen W, et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 324.
- [45] Montassier E, Al-Ghalith GA, Ward T, et al. Pretreatment gut microbiome predicts chemotherapy-related bloodstream infection[J]. Genome Med, 2016, 8(1): 49.
- [46] Ianiro G, Murri R, Sciumè GD, et al. Incidence of bloodstream infections, length of hospital stay, and survival in patients with recurrent *Clostridioides difficile* infection treated with fecal microbiota transplantation or antibiotics: a prospective cohort study[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(10): 695–702.
- [47] Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, et al. Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 822–834.
- [48] Stoma I, Littmann ER, Peled JU, et al. Compositional flux within the intestinal microbiota and risk for bloodstream infection with Gram-negative bacteria[J]. Clin Infect Dis, 2021, 73(11): e4627–e4635.
- [49] Cattaneo C, Zappasodi P, Mancini V, et al. Emerging resistant bacteria strains in bloodstream infections of acute leukaemia patients: results of a prospective study by the Rete Ematologica Lombarda (Rel) [J]. Ann Hematol, 2016, 95(12): 1955–1963.
- [50] Ghani R, Mullish BH, McDonald JAK, et al. Disease prevention not decolonization: a model for fecal microbiota transplantation in patients colonized with multidrug-resistant organisms [J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(8): 1444–1447.
- [51] Innes AJ, Mullish BH, Ghani R, et al. Fecal microbiota transplant mitigates adverse outcomes seen in patients colonized with multidrug-resistant organisms undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2021, 11: 684659.
- [52] Niu JL, Cui MM, Yang X, et al. Microbiota-derived acetate enhances host antiviral response via NLRP3[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 642.
- [53] Zhang T, Ding X, Dai M, et al. Washed microbiota transplantation in patients with respiratory spreading diseases: practice recommendations[J]. Med Microecol, 2021, 7: 100024.
- [54] Yeoh YK, Zuo T, Lui GCY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19[J]. Gut, 2021, 70(4): 698–706.
- [55] Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome[J]. Gut, 2022, 71(3): 544–552.
- [56] Ianiro G, Bibbò S, Masucci L, et al. Maintaining standard

volumes, efficacy and safety, of fecal microbiota transplantation for *C. difficile* infection during the COVID-19 pandemic; a prospective cohort study[J]. Dig Liver Dis, 2020, 52(12): 1390 - 1395.

- [57] Liu FQ, Ye SL, Zhu X, et al. Gastrointestinal disturbance and effect of fecal microbiota transplantation in discharged COVID-19 patients[J]. J Med Case Rep, 2021, 15(1): 60.
- [58] Magruder M, Sholi AN, Gong C, et al. Gut uropathogen abundance is a risk factor for development of bacteriuria and urinary tract infection[J]. Nat Commun, 2019, 10(1): 5521.
- [59] Worby CJ, Schreiber HL 4th, Straub TJ, et al. Longitudinal multi-omics analyses link gut microbiome dysbiosis with recurrent urinary tract infections in women[J]. Nat Microbiol, 2022, 7(5): 630 - 639.
- [60] Tariq R, Pardi DS, Tosh PK, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection reduces recurrent urinary tract infection frequency[J]. Clin Infect Dis, 2017, 65(10): 1745 - 1747.
- [61] Aira A, Rubio E, Vergara Gómez A, et al. rUTI resolution after FMT for *Clostridioides difficile* infection: a case report

[J]. Infect Dis Ther, 2021, 10(2): 1065 - 1071.

- [62] 张江伟, 燕航, 郭挺, 等. 粪菌移植治疗肾移植后复杂性难治性泌尿系感染 1 例[J]. 中华器官移植杂志, 2022, 43(1): 48 - 50.
- Zhang JW, Yan H, Guo T, et al. Fecal microbiota transplantation in a kidney transplant recipient with refractory urinary tract infection[J]. Chinese Journal of Organ Transplantation, 2022, 43(1): 48 - 50.

(本文编辑:左双燕)

本文引用格式:李晶莹, 陆高辰, 张发明. 粪菌移植在感染性疾病中的应用研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2024, 23(3): 377 - 384. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20243632.

Cite this article as: LI Jing-ying, LU Gao-chen, ZHANG Fa-ming. Advances in the application of fecal microbiota transplantation in infectious diseases[J]. Chin J Infect Control, 2024, 23(3): 377 - 384. DOI: 10. 12138/j. issn. 1671 - 9638. 20243632.