

· 肠道内分泌与代谢性疾病专题 ·

粪菌移植在代谢综合征治疗中的研究现状

马丽 李红

贵州医科大学附属医院内分泌与代谢病科, 贵阳 550001

通信作者: 李红, Email: lee-helen@sohu.com

【摘要】 代谢综合征 (MS) 是以肥胖、脂代谢异常、糖代谢异常及高血压等为特征的临床综合征。近年来, 随着生活水平的提高, 生活方式的改变, MS 的发生风险逐渐升高。因此, 防治 MS 是当今社会的重要课题之一。肠道微生物是一个庞大的微生物群, 维持着机体重要的生理功能, 肠道微生物的失调不仅与胃肠道功能紊乱相关, 而且与机体的代谢紊乱有关。粪菌移植 (FMT) 可用于调节肠道微生物的平衡, 目前已用于治疗 MS。但如今, 我国在 FMT 过程、肠道微生物参与 MS 的可能机制及 FMT 用于治疗 MS 的研究较为薄弱, 因此, 应进一步对相关的研究进行深入的挖掘和整理。

【关键词】 肠道微生物; 代谢综合征; 粪菌移植

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1310700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200610-06029

Current status of research on fecal bacteria transplantation in the treatment of metabolic syndrome

Ma Li, Li Hong. Department of Endocrinology and Metabolism, Affiliated Hospital of Guizhou Medical University, Guiyang 550001, China

Corresponding author: Li Hong, Email: lee-helen@sohu.com

【Abstract】 Metabolic syndrome (MS) is a clinical syndrome characterized by obesity, abnormal lipid metabolism, abnormal glucose metabolism, and hypertension. In recent years, with the continuous improvement of living standards and the continuous changes in lifestyle, the risk of developing into MS is gradually increasing. Therefore, the prevention and treatment of MS is one of the important topics today. Gut microbes is a huge microbiome, which maintains the important physiological function of the body. Gut microbial disorders are not only related to gastrointestinal dysfunction, but also to the metabolic disorders of the body. Fecal microbiota transplant (FMT) can be used to regulate the balance of gut microbes and is currently used to treat MS. However, nowadays, the process of FMT, the mechanism that gut microbiota lead to MS and the research on the treatment for MS with FMT are relative immature in China. Therefore, the relevant research about FMT should be further excavated and organized.

【Keywords】 Gut microbiota; Metabolic syndrome; Fecal microbiota transplant

Fund program: National Key Research and Development Program of China (2017YFC1310700)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20200610-06029

心血管疾病和 2 型糖尿病是全世界重要的公共卫生事件, 极大地增加了人们的经济负担, 而代谢综合征 (MS) 增加了心血管疾病和 2 型糖尿病的发生风险^[1]。引起 MS 的因素除了遗传因素和生活方式外, 还与免疫和代谢系统异常有关。而肠道微生物可调节机体的代谢、免疫, 从而调整宿主的健康状况^[2]。粪菌移植 (FMT) 是指来自健康捐献者的粪便微生物群, 以某种形式移植到患者的胃肠道中, 以改善肠道微生物, 达到治疗疾病的目的。目前,

FMT 已应用于治疗 MS^[3]。本文主要综述 FMT 过程、肠道菌群参与 MS 的可能机制, 以及 FMT 在 MS 应用中的研究现状, 旨在为 FMT 应用到 MS 的临床治疗中提供借鉴。

1 FMT 过程

目前人们对 FMT 的兴趣越来越浓, 为了使 FMT 的治疗更标准化且方便获取。粪便储存库的使用越来越被大家所提倡。粪便储存库的主要目的是提供高质量的、预先筛选的、明确来源的、随时可使用的

供体粪便悬浮液,能够对不良事件进行登记且有质量保证,使 FMT 处理更容易、更安全。

1.1 供体的选择 FMT 也是一种特殊的“器官移植”,因此,对于供体的选择应当重视。为了提高移植的安全性、成功率,供体最好选自家庭成员、配偶或者有共同的基因或环境的同伴^[4]。捐赠前粪便储存库的工作人员应仔细询问供体的病史、采用标准化的方式对血液和粪便进行检测,应避免影响肠道菌群性疾病。排除标准为^[5-7]:(1)年龄 < 16 岁或 > 60 岁。(2)妊娠妇女。(3)传染病史:如艾滋病、病毒性肝炎(甲、乙、丙)、梅毒;近 3 个月有感染传染病风险的性行为、静脉毒品注射、纹身或输血史等。(4)胃肠道疾病:肠易激综合征、胃肠道肿瘤、胃肠道手术史等。(5)服药史:抗生素、免疫抑制剂等。(6)自身免疫性疾病、MS、糖尿病、肥胖等。(7)其他对肠道微生物有潜在影响的疾病,如精神性疾病、神经系统疾病、非胃肠道恶性疾病等。(8)粪便中有下列致病菌:艰难梭菌、沙门菌属、幽门螺杆菌、溶组织内阿米巴属、肠道病毒、多重耐药微生物等。在初步筛查后 8 周,对供体的粪便和血液进行再次筛查,以避免首次检测时尚在窗口期的疾病,以降低移植后发生传染病的风险^[7]。

1.2 移植前受体和供体的准备 移植前受体的准备:(1)移植前 2 ~ 3 d 停用抗生素。(2)在治疗前 1 晚进行灌肠和肠道准备。移植前供者的准备:(1)上报现有的症状或体征。(2)避免进食可能造成过敏的食物。(3)移植的前 1 晚口服泻剂^[8]。

1.3 收集、准备和储存粪菌悬浮液 为了使粪便里的微生物保持更高的活性,最好在排便后 6 h 内处理粪便,建议提取 50 ~ 150 g 粪便放置于容器内^[9]。筛选出满足条件的粪便后,用研钵和杵把生理盐水和粪便搅拌均匀,用金属筛子筛去除未消化的食物残渣,离心(15 min),将甘油作为冷冻保护剂对粪便悬浮液进行冷冻,以粪菌悬浮液或粪便微生物胶囊形式保存在粪菌储存库,保存温度为 -80℃,储存期一般为 5 ~ 6 个月,使用时采用 37℃ 迅速解冻^[10]。

1.4 FMT 给药方式 最早是以保留灌肠的方式进行 FMT,目前常经结肠镜、上消化道和胶囊摄入粪菌,经结肠镜和上消化道摄入粪菌均需要进行肠道准备。经结肠镜摄入粪菌悬浮液是目前 FMT 的首选治疗方式,其有效率为 84% ~ 93%^[11],此摄入方

式最严重的风险是穿孔,也可出现出血、感染等不良反应。对于肠梗阻及严重结肠炎的患者,可通过上消化道或胶囊摄入粪菌^[12],其中上消化道摄入粪菌悬浮液有效率为 81% ~ 86%^[11],常常会引起误吸和呕吐。而口服胶囊是目前最新的摄入方式,用于不能使用结肠镜的患者,其优点是无需胃肠道准备,且胶囊摄入无任何不良反应;其疗效与经结肠镜摄入粪菌的方式相当,但是需要的粪菌量较大^[13]。

1.5 FMT 安全性 关于 FMT 长期的安全性问题目前研究较少。一项随访 3.8 年的研究发现,FMT 用于治疗艰难梭菌感染是安全的,FMT 治疗后不良反应有腹部痉挛、腹泻、便秘、呕吐、腹痛等不适,但多在 1 周内好转^[14]。DeFilipp 等^[15]研究发现,FMT 治疗中有两人死于与镇静有关的吸入性肺炎,有 1 人死于多重耐药菌感染,这可能是由于移植过程中对供体未进行全面的检测。但上述发生不良反应的患者与参加 FMT 的总人数相比所占比例均较低,因此,目前研究认为 FMT 安全性很高,但仍需对 FMT 治疗后的患者继续随访。

2 肠道菌群参与 MS 的发生机制

已有证据表明,肥胖患者和代谢失调者的微生物多样性减少^[16],并且肠道微生物细菌的成分(如革兰阴性菌的脂多糖)可能通过肠道屏障迁移到靶器官,导致巨噬细胞聚集,引起局部或全身慢性炎症反应和胰岛素抵抗^[17]。同时,一些肠道菌群(特别是厚壁菌属)还可以产生代谢产物短链脂肪酸(SCFAs),通过能量稳态调节胃肠激素,如胆囊收缩素、胰高血糖素样肽-1 和瘦素等而导致代谢紊乱^[18]。目前,已发现 FMT 可通过重建肠道微生物菌群,达到治疗 MS 的目的。

3 FMT 在 MS 治疗中的研究现状

3.1 FMT 在肥胖治疗中的研究现状 关于 FMT 与肥胖的关系,目前有文献报道肥胖与肠道微生物群有关^[19]。Le Chatelier 等^[16]发现,肥胖者的肠道菌群低于非肥胖者,肠道菌群与体液的比例随着脂肪质量的降低而逐渐增加。Turnbaugh 等^[20]指出肥胖者肠道中细菌的比例较瘦者低;将小鼠粪便微生物移植到无菌小鼠身上后,发现接受瘦小鼠肠道微生物的小鼠保持瘦的体型。以上表明,FMT 可以改变肠道菌群,对于治疗肥胖患者无疑是一个新靶点。但 Allegretti 等^[21]的临床研究对肥胖患者进行了体型

偏瘦者的粪菌移植后显示, FMT 治疗 12 周后体重指数(BMI)无明显变化。因此, FMT 是否能治疗肥胖, 还需大量随访研究。

3.2 FMT 在高血压治疗中的研究现况 高血压是 MS 的重要组成部分。关于 FMT 与高血压的研究, Yang 等^[22]发现, 高血压大鼠模型的微生物群的丰富度、多样性和均匀性均显著降低。随后, Li 等^[23]的研究也指出, 高血压前期和高血压患者的肠道微生物多样性及丰富度较健康人群低, 将高血压患者的粪便移植到无菌小鼠肠道后, 发现无菌小鼠的血压升高; 可以看出, 血压升高可通过微生物菌群传播, 提示肠道菌群直接影响宿主的血压水平。因此, 改变肠道微生物群, 可能成为治疗高血压的新的治疗方法。

3.3 FMT 在脂代谢异常治疗中的研究现况 脂代谢异常通常与肥胖有关, 长期以来, 一直有研究表明肠道菌群对宿主的脂质代谢有一定的影响。郭上齐等^[24]对肥胖组大鼠进行 FMT, 随访 9 周后发现进行 FMT 的肥胖组大鼠的胆固醇、甘油三酯及肝脏指数均低于对照组。研究表明, FMT 对肥胖大鼠具有调节血脂、减少肝脂肪变性的作用。此外, Le Roy 等^[25]用广谱抗生素耗尽了高胆固醇血症雌性 ApoE^{-/-}小鼠的肠道微生物群后, 发现微生物耗竭小鼠的胆固醇、磷脂和甘油三酯较常规饲养小鼠高。之后, 他们分别将高胆固醇和正常胆固醇的人类肠道微生物移植到微生物耗尽的小鼠肠道后, 发现受体小鼠中, 移植供体为高胆固醇的小鼠其低密度脂蛋白、甘油三酯明显高于供体为正常胆固醇的小鼠。以上研究表明, FMT 可以调节脂代谢。

3.4 FMT 在胰岛素抵抗治疗中的研究现况 MS 的主要病理生理特点是胰岛素抵抗。在大鼠模型的研究中, Di Luccia 等^[26]将捐赠者的粪菌移植到用高果糖饮食诱导的肥胖大鼠体内后得出, FMT 可以改善胰岛素抵抗。而在临床研究中, Vrieze 等^[3]在 9 例男性 MS 患者的肠道注入健康瘦者的粪菌, 另外 9 例进行自体移植(患者自己的粪菌), 6 周后观察到注入健康瘦者粪菌 MS 患者的胰岛素敏感性增加。随后, 另一项对 38 例男性 MS 患者的研究也得出相同的结论^[27]。因此, FMT 可增加胰岛素敏感性, 调节糖代谢异常。

3.5 MS 患者 FMT 的临床研究进展 对于 FMT 临

床治疗 MS, 目前已有少量的临床研究, 上述均已经提及。另外还有 4 项临床试验在 ClinicalTrials. gov 注册, 其中两项预计已完成或即将完成, 但相关研究结果尚未报告。这两项研究分别是探讨 FMT 能否改善正处于糖尿病前期的糖代谢(ClinicalTrials. gov ID NCT02730962)及 FMT 对 MS 患者胰岛素抵抗和肝脏脂肪含量的影响(ClinicalTrials. gov ID NCT02496390)。正在进行临床试验的两项研究分别是探讨 FMT 是否比改变生活方式更能降低胰岛素抵抗(ClinicalTrials. gov ID NCT 02050607)、FMT 对超重 MS 患者的代谢指标, 体重变化及生活质量的影响(ClinicalTrials. gov ID NCT03477916)。通过以上更深入的临床研究, 将更多地了解 FMT 对 MS 的影响。

简而言之, FMT 在 MS 的治疗中有很好的应用前景, 但目前相关的研究较少。为了更好地研究 FMT 对代谢紊乱, 如肥胖症、胰岛素抵抗、糖代谢异常、脂代谢异常及高血压等的影响, 以及寻找一种治疗 MS 的新方法, 仍然需要更多的基础研究及临床试验。并且, FMT 供体选择、粪菌悬浮液制备、给药方式等方面的应用尚不成熟, 且 FMT 长期安全性、肠道微生物参与 MS 发生机制的研究不够全面、深入, 但成熟的 FMT 技术对 FMT 的应用至关重要, 因此, 致力于 FMT 技术的研究是研究者的必修课。此外, 供体的肠道微生物群是 FMT 能否成功的重要基础, 因此, 开发出特定的益生菌微生物, 按微生物最佳数量及比例设计最佳的益生菌微生物组合, 也是现阶段的一个重要课题。相信随着 FMT 技术的成熟和最佳益生菌微生物的产生, FMT 的应用将更丰富、更全面。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Guo Y, Musani SK, Sims M, et al. Assessing the added predictive ability of a metabolic syndrome severity score in predicting incident cardiovascular disease and type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study and Jackson Heart Study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10(1): 42. DOI: 10.1186/s13098-018-0344-3.
- [2] Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(1): 65-80. DOI: 10.1053/j.gastro.2008.10.080.

- [3] 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. e7. DOI:10.1053/j.gastro.2012.06.031.
- [4] 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. DOI:10.1016/j.cgh.2011.08.014.
- [5] Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B, et al. Donor screening for fecal microbiota transplantation [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2070-2072. DOI:10.1056/NEJMc1913670.
- [6] Bibbò S, Settanni CR, Porcari S, et al. Fecal microbiota transplantation; screening and selection to choose the optimal donor [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1757. DOI:10.3390/jcm9061757.
- [7] Haifer C, Kelly CR, Paramsothy S, et al. Australian consensus statements for the regulation, production and use of fecal microbiota transplantation in clinical practice [J]. *Gut*, 2020, 69(5):801-810. DOI:10.1136/gutjnl-2019-320260.
- [8] Brown WR. fecal microbiota transplantation in treating *clostridium difficile* infection [J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(8):405-408. DOI:10.1111/1751-2980.12160.
- [9] Gough E, Shaikh H, Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(10):994-1002. DOI:10.1093/cid/cir632.
- [10] Burz SD, Abraham AL, Fonseca F, et al. A guide for *Ex Vivo* handling and storage of stool samples intended for fecal microbiota transplantation [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):8897. DOI:10.1038/s41598-019-45173-4.
- [11] Kassam Z, Lee CH, Yuan Y, et al. Fecal microbiota transplantation for *Clostridium difficile* infection; systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):500-508. DOI:10.1038/ajg.2013.59.
- [12] Allegretti JR, Kassam Z, Osman M, et al. The 5D framework: a clinical primer for fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2018, 87(1):18-29. DOI:10.1016/j.gie.2017.05.036.
- [13] Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule-vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection; a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2017, 318(20):1985-1993. DOI:10.1001/jama.2017.17077.
- [14] 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. DOI:10.1111/apt.14201.
- [15] DeFilipp Z, Bloom P, Torres Soto M, et al. Drug resistant *E. coli* bacteraemia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2043-2050. DOI:10.1056/NEJMoA1910437.
- [16] Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers [J]. *Nature*, 2013, 500(7464):541-546. DOI:10.1038/nature12506.
- [17] Jiao N, Baker SS, Nugent CA, et al. Gut microbiome may contribute to insulin resistance and systemic inflammation in obese rodents; a meta-analysis [J]. *Physiol Genomics*, 2018, 50(4):244-254. DOI:10.1152/physiolgenomics.00114.2017.
- [18] De Clercq NC, Frissen MN, Groen AK, et al. Gut microbiota and the gut-brain axis; new insights in the pathophysiology of metabolic syndrome [J]. *Psychosom Med*, 2017, 79(8):874-879. DOI:10.1097/PSY.0000000000000495.
- [19] 贺文娟, 钟燕. 肠道菌群及其代谢产物与肥胖的关系 [J]. 国际内分泌与代谢杂志, 2018, 1(38):40-43. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2018.01.011.
- [20] Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T, et al. A core gut microbiome in obese and lean twins [J]. *Nature*, 2009, 457(7228):480-484. DOI:10.1038/nature07540.
- [21] Allegretti JR, Kassam Z, Mullish BH, et al. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(4):855-863. e2. DOI:10.1016/j.cgh.2019.07.006.
- [22] Yang T, Santisteban MM, Rodriguez V, et al. Gut dysbiosis is linked to hypertension [J]. *Hypertension*, 2015, 65(6):1331-1340. DOI:10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05315.
- [23] Li J, Zhao F, Wang Y, et al. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension [J]. *Microbiome*, 2017, 5(1):14. DOI:10.1186/s40168-016-0222-x.
- [24] 郭上齐, 武华, 翟春宝, 等. 粪菌移植对营养性肥胖大鼠血脂及肠道屏障的影响 [J]. 中国现代医生, 2016, 054(004):25-27, 33, 封3.
- [25] Le Roy T, Lécuyer E, Chassaing B, et al. The intestinal microbiota regulates host cholesterol homeostasis [J]. *BMC Biol*, 2019, 17(1):94. DOI:10.1186/s12915-019-0715-8.
- [26] Di Luccia B, Crescenzo R, Mazzoli A, et al. Rescue of fructose-induced metabolic syndrome by antibiotics or faecal transplantation in a rat model of obesity [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8):e0134893. DOI:10.1371/journal.pone.0134893.
- [27] Kootte RS, Levin E, Salojarvi J, et al. Improvement of insulin sensitivity after lean donor feces in metabolic syndrome is driven by baseline intestinal microbiota composition [J]. *Cell Metab*, 2017, 26(4):611-619. e6. DOI:10.1016/j.cmet.2017.09.008.

(收稿日期:2020-06-10)

(本文编辑:刘欣)