



肠道菌群重建的层次及其核心介入途径

陆高辰¹, 张发明^{1,2*}

1. 南京医科大学第二附属医院消化医学中心, 南京 210011;

2. 南京医科大学附属逸夫医院微生态治疗中心, 南京 211166

* 联系人, E-mail: fzhang@njmu.edu.cn

收稿日期: 2021-10-28; 接受日期: 2022-01-20; 网络版发表日期: 2022-06-13

江苏省“十三五”科教强卫工程领军人才/创新团队(张发明)和江苏省重大研发计划(批准号: BE2018751)资助

摘要 近年来不断涌现的研究凸显了肠道菌群对人类健康和疾病的重要性. 利用重建肠道菌群的手段治疗疾病的临床证据越来越多, 进一步催生医学和生命科学领域的变革性发展. 本文重点对肠道菌群重建的3个层次(洗涤菌群移植、选择性菌群移植和益生菌)和相关核心介入途径的最新进展进行详细阐述, 并涉及大众对肠道菌群与人体之间整体整合关系的认识障碍、相关技术的伦理与法律问题、未来发展方向等, 以期更好地认识和利用肠道菌群治疗疾病.

关键词 微生物, 菌群, 洗涤菌群移植, 菌群失调相关性疾病, 经内镜肠道植管术

人体内存在的微生物包括细菌、古细菌、真菌、病毒和噬菌体等, 它们对调节宿主生理功能有深远的影响^[1]. 人体微生物与人体共生的状态也被称为微生态. 特别是在近10年, 全球科学家和医生从重视人体微生物的独立价值到重视微生态的整体贡献的认识转变, 是免疫学的认识突破^[2]. 这一认识突破为探索疾病发生机制及其诊治新方法带来了变革性的机会.

“微生物组学”是新兴前沿学科. 鉴于早先译为“微生物组学”的名称是从英文“microbiomics”衍生而来, 显著区别于“微生物基因组学”(microbial genomics)的学科内涵, 但其名称又极易混淆, 上海交通大学邓子新教授等陈述上述概念逻辑, 并建议将其正名为“微生物群系学”, 以凸显微生物群体与生态系统相互关系的

学科内涵.

微生物对人体有致病性和益生性两方面. 以细菌为例, 19世纪, Robert Koch提出一套科学验证方法用以验证微生物与病害的关系, 被称为科赫法则, 在传染病肆虐的背景下用于指导病原微生物的研究尤为重要^[3]. 即使是在科学快速发展的今天, 很多微生物与表型的因果关系的证明中也会借鉴科赫法则的思想, 很多研究希望寻找某些特定的细菌和信号途径来阐释肠道菌群与疾病的关系, 如致病菌的增加或有益共生菌的减少, 也取得了重要进展^[4]. 然而, 研究者用这种思维去研究微生物的益生性, 也存在因为忽略微生物间复杂共作用而导致研究结果偏离客观的问题.

人体微生物群系研究以靶向肠道菌群变化为证据

引用格式: 陆高辰, 张发明. 肠道菌群重建的层次及其核心介入途径. 中国科学: 生命科学, 2023, 53: 582–593

Lu G C, Zhang F M. The levels and core delivery ways of gut microbial reconstruction (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2023, 53: 582–593, doi: 10.1360/SSV-2021-0381

的肠道菌群失调相关性疾病的研究最常见, 包括难辨梭状芽孢杆菌感染、伪膜性肠炎、炎症性肠病、肥胖、营养不良、2型糖尿病、非酒精性肝病、心血管疾病、孤独症等^[5~7]. 虽然这种相关性与有关疾病的因果关系在很大程度上仍不能确定, 但从临床倒推的角度看, 重建肠道菌群无疑显示出重要的治疗价值. 临床疾病多以结局定义诊断, 肠道菌群失调在发展成为这些疾病的过程中, 通常不是唯一贡献因素, 其贡献度可以理解为位于0~100的区间, 贡献度越大, 通过菌群移植治疗的疗效就越明显, 反之亦然. 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT), 本质上就是从极端的角度证明整体菌群重建的重要价值^[3], 相反, 益生菌的临床应用结果, 也从另一个极端的角度证明单一菌株对人体疾病治疗的有限性. 临床对两个极端的肠道菌群重建方式都不满意, 需要实现新的技术突破. 本文将从肠道菌群重建的层次和相关核心介入途径的最新进展方面进行详细阐述, 并涉及大众对肠道微生物与人体之间关系的认识障碍、相关技术的伦理问题与法律问题、未来发展方向等, 以期治疗疾病提供新思路.

1 肠道菌群重建的层次

重建肠道菌群的方式主要包括菌群移植、噬菌体治疗、抗菌药、益生菌、益生元、后生元和饮食干预等. 其中, 噬菌体治疗临床应用极少, 抗菌药虽然也属于重建肠道菌群的范畴, 但其不是利用益生性达到治疗的目的, 因此, 不纳入本文讨论.

菌群移植作为靶向重建肠道微生物群系的有效手段, 已经成为全球临床医学、微生物学和转化医学等多个领域的研究热点, 利用菌群移植治疗菌群失调相关性疾病的临床证据也不断增加. “FMT”由美国FMT合作组于2011年正式定名, 2012年译为“粪菌移植”作其中文学学术名词, 定义是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者胃肠道内, 从而重建具有正常功能的肠道菌群, 实现肠道及肠道外疾病的治疗^[8]. 其核心是发挥治疗作用, 但是从临床倒推, 治疗的解决反过来也证明肠道菌群失调是否是疾病发生发展的原因, 因此也具有诊断性治疗的价值.

尽管“粪菌移植”已经从名词学代替原始粗糙的“粪便移植”成为学术交流常规使用的专业名词, 但是,

其操作技术本质上在欧美的使用和中国古人所用的方法无异^[9]. 因此, 如何标准化FMT是医患双方的共同需求. 2014年, 随着世界上第一套智能粪菌分离系统(GenFMter)进入实验室应用, FMT的发展进入了新的阶段, 基于智能化粪菌分离系统及严格质控相关漂洗过程的FMT^[10]被定义为洗涤菌群移植(washed microbiota transplantation, WMT). WMT的主要价值在于能够使传统FMT技术的不良事件发生率下降, 如治疗溃疡性结肠炎后出现的发热发生率^[10]. 洗涤的过程在提高FMT安全性的同时并未降低其疗效^[10]. WMT是FMT技术发展的新阶段. 中国FMT治疗人群绝大多数接受了WMT技术, 这也在全世界占据主要的人群数量构成比, 因此, 本文只讨论WMT.

不同于WMT, 选择性菌群移植(selective microbiota transplantation, SMT)则是通过选择特定菌群组合来实现对消化道、生殖道、鼻腔、皮肤等部位的菌群移植^[11].

益生菌也是调节肠道微生物群系的重要手段, 通过多元化的作用机制在治疗一些肠道疾病和系统性疾病方面发挥一定效果^[12]. 益生菌是被宿主足量摄入后能产生有益效应的活的微生物^[13], 是重建肠道菌群的基本单元.

下文就WMT、SMT和益生菌的研究和应用, 按照三个层次分别讨论(图1).

1.1 第一层次: 洗涤菌群移植

FMT作为重建肠道菌群的最有效手段, 追溯其起源, 至少在公元4世纪的中国就有用于治疗人类疾病的记录^[14]. 2013年, Surawicz等人^[15]将FMT纳入治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染的指南, 这在FMT的现代医学史上具有里程碑性的意义, 即不再属于没有地位的“偏方”. 同年, 第一例FMT成功治疗严重克罗恩病合并肠内瘘感染的病例^[16], 为FMT的适应症从肠道内感染扩大到腹腔感染提供了新的证据. 全球对FMT的临床探索在近年迅速增加, 截至2021年9月17日, 在美国临床试验注册网站(ClinicalTrials.gov)进行注册的关于FMT的临床试验已超过390项. 尽管已注册的临床试验仍以FMT治疗难辨梭状芽孢杆菌感染和炎症性肠病为主, 但其适应症已从最初的治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染逐步拓展到治疗菌群失调相关性疾病, 如炎症性肠病^[17]、肠易激综合征^[18]、便秘^[19]等肠

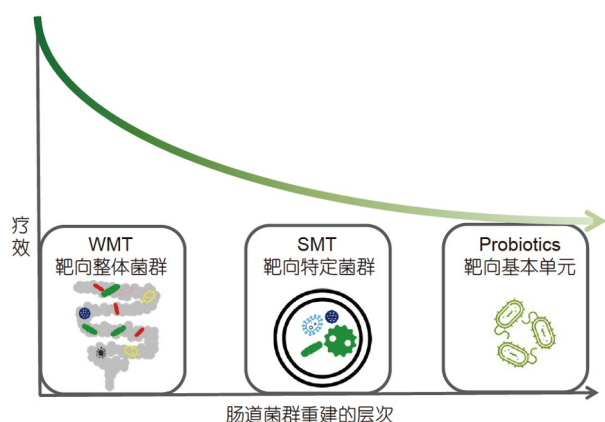


图1 肠道菌群重建的三个层次及疗效趋势。Probiotics: 益生菌

Figure 1 The three levels and efficacy trend of gut microbial reconstruction

道疾病, 以及肝性脑病^[20,21]、孤独症^[22]、癫痫^[23]、营养与代谢异常^[24]、肥胖^[25]、糖尿病^[26]、移植物抗宿主病^[27]、肿瘤并发症^[28]等肠外的疾病、疾病亚类或特定状态。

传统FMT存在的关键问题是如何提高其安全性和有效性。尽管FMT的医学价值已经在全世界的研究中被大量报道, 但是手工制备粪菌的方法学一直存在质量和安全性不可控的缺陷^[10]。目前FMT的短期不良事件主要包括发热、腹泻、腹胀等, 严重的出现耐药菌感染致死^[29]。2019年, 美国食品药品监督管理局(US Food and Drug Administration, FDA)报道两名免疫功能低下的患者发生源自FMT供体的致病微生物(产超广谱 β 内酰胺酶大肠杆菌)所致的菌群移植相关严重不良事件(其中1人死亡)。该事件提示, 降低或避免FMT的不良事件是急需解决的问题, 然而如何评估与FMT相关的不良事件发生率具有争议。

2019年, WMT与手工FMT的对比证据显示, 由于WMT的微滤系统结合多次离心洗涤的过程可去除粪便样品中未消化的食物残渣、寄生虫卵、真菌、大量病毒和部分促炎代谢产物, 对比传统的手工FMT, WMT在不降低临床疗效的前提下, 可显著降低临床不良反应事件的发生率, 尤其是广泛存在肠黏膜屏障受损的溃疡性结肠炎患者中, 发热的发生率从手工FMT的19.35%降至WMT的5.15%, 下降了73%^[10]。洗涤去除的促炎代谢产物中有前列腺素G2、白三烯B4等, 这些物质是促进炎症反应的物质, 并与辣椒素受体

TRPV1受体及其代谢通路密切相关。已知的特定促炎代谢产物能直接或间接促进TRPV1的表达或激活TRPV1。TRPV1和相关通路已成为新型止痛药研发关注的重点领域^[30], 这在一定程度上证明WMT通过洗涤过程去除“感觉的物质基础”, 让WMT治疗之后的腹痛及炎症反应减少或消失。

尽管WMT在质控移植的洗涤菌群、提高临床治疗安全性等方面明显优于传统的手工FMT, 其用于临床治疗时仍需对受体状态、治疗策略(剂量、时机、频次、途径)等问题进行考量。并且每一次的治疗剂量需以足量为前提, WMT富集的洗涤菌群使移植入患者体内的细菌有了“量化”的标准^[10], 而非单纯依靠手工制备时对粪便称重这种粗略的估计方式, 据此规定1个治疗剂量(1 U)约含 1×10^{13} 个细菌, 标准化FMT研究组^[31]目前推荐7岁以下患儿和7岁以上患者单次治疗剂量范围是1~5 U, 以保障单次移植疗效最大化。

受体状态在一定程度上决定移植的安全性和有效性^[32]。分析全球过去20年发生的不良事件^[33], 结果显示, 所有的严重不良事件都发生在肠黏膜屏障受损的患者, 这提示对于肠黏膜屏障受损患者的治疗, 医生需警惕其安全性。

如何提高WMT重建的疗效是另一急需解决的关键问题。基于WMT的升阶治疗策略(step-up strategy)最早于2015年提出^[34], 由3步组成: 第1步是指单次WMT; 第2步是指多次WMT(≥ 2); 第3步是指在第1步或第2步无效时, WMT联合常规药物治疗(例如糖皮质激素、环孢素、抗TNF- α 抗体、PD-1单抗、肠内营养)。

一项针对36名英夫利昔单抗原发或继发性失效的克罗恩病患者进行的研究^[35], 以前后对照的证据证明, 肠道微生物群系的重建在长期疗效的维持方面比英夫利昔单抗更有价值, 为临床医生考虑将WMT作为一种替代的转换疗法提供了证据, 以治疗克罗恩病患者中对英夫利昔单抗不耐受或失去反应的患者。另有研究报道, 对肿瘤放疗引起的放射性肠炎患者, WMT可以通过免疫重建改善症状甚至治愈这类疾病^[36]。

越来越多的证据表明, 在step-up strategy中, 每一步的疗效都可能在下一步中得以提高^[37~39]。治疗时机的选择也会在一定程度上影响疗效。最近的一项对照试验, 将合并有严重营养不良的克罗恩病患者的移植时间划分为两组: 完全肠内营养基础上立即WMT与完全肠内营养基础上延迟7天WMT。结果显示, 及早

WMT对改善患者营养状态的效果更好。

2017年的一项研究显示, 在第一次WMT后3个月实行第二次治疗能够安全且能有效地诱导和维持克罗恩病的临床疗效, 这为研究者们提供了更多关于治疗策略中频次问题的思考^[40]。移植途径的选择作为直接影响肠道微生物群系重建的安全性及疗效的另一因素, 将在后文进行详细阐述。

不同研究团队采用的不良事件发生率方案不尽相同, 一般包括不良事件发生频次与FMT总频次的比值或出现症状的人口比例, 表1展示了全球不同研究团队对于不良事件评价方法的差异。

1.2 第二层次: 选择性菌群移植

WMT的特殊性决定其即使在符合药品生产质量管理规范标准的前提下, 也难以像化学药品一样重复生产, 而WMT来源于人且没有被人改造, 所以也不是生物治疗^[41]。不难理解, WMT存在质量控制体系建设的困难, 研究和开发新的菌群移植技术是必然趋势。

SMT的概念是通过选择特定菌株组成的菌群, 用于模拟特定器官的菌群移植, 包括但不限于肠道和生殖道、鼻腔、皮肤等肠外部位的移植, 其中, 只用于消化道来模拟WMT的SMT, 也被称为配方菌群移植^[11]。SMT由于其特殊性, 可以实现重复生产。尽管SMT在消化领域的治疗适应证范围超过WMT, 且已有很多证据表明, SMT在微生物群系移植到肠外部位能发挥不可忽视的潜在治疗作用, 例如阴道^[42,43]、鼻窦^[44]、尿道^[45]和皮肤^[46]等部位。然而当讨论适用于消化道的SMT, 其对于严重疾病的疗效可能次于WMT。

让患者从根本上接受来源于另一个个体的微生物群系移植到胃肠道或者胃肠道以外的器官并不容易, 疗效可能是至关重要的因素。正如一项关于调查克罗恩病患者对FMT态度的文章所述, FMT的临床疗效使得74.29%的克罗恩病患者愿意接受第二次FMT, 并且有89.52%的患者愿意向其他克罗恩病患者推荐FMT^[47]。由此可以推测, 未来应有更多的研究能针对SMT的有效性与安全性展开探索。

尽管SMT在精准医学领域具有广阔的应用前景, 但当前其应用还处于研究开发阶段, 甚至部分还在假设阶段。未来的研究应把重点放在微生物群系在不同器官的具体应用^[48,49]。探索具有重要治疗价值的新型益生菌株, 是发展SMT的重要前提^[11,50]。在不久的将来, 针对特定器官的SMT将是一种很有前途的治疗选择, 能够成为菌群移植发展的核心。

1.3 第三层次: 益生菌

益生菌的概念最早于1953年被提出, 当时用以说明含有抗生素以及抑菌物质的一类有益食物的组合。到1965年, 发表在*Science*杂志上的一篇文章进一步将其概念推广为“由微生物产生的生长促进因子”^[51]。1989年, Roy Fuller强调益生菌的“活性”, 并引入“对宿主有益”的概念^[52]。联合国粮农组织和世界卫生组织于2001年正式定义益生菌为“活的微生物, 被足量摄入后对宿主有益”, 此后被广泛采纳^[13]。

目前的研究已经表明, 部分益生菌被认为具有重要应用前景, 可以在肠道健康、免疫发育、营养代谢、情绪管理、肝脏疾病、口腔疾病、妇科疾病、肾脏以及皮肤健康等方面发挥其益生性^[53~57]。益生菌可

表 1 全球不同研究团队就FMT相关不良事件评价方法的差异

Table 1 The differences related to evaluation methodologies of FMT-related adverse events among different research teams worldwide

研究团队	研究时长	不良事件发生率计算	随访时长(FMT后)	FMT频次记录	不良事件频次记录
中国菌群移植平台 ^[101] (CMTS)	研究跨度: 2012~2021 数据公开: 2022	不良事件频次 /FMT总频次	6小时, 1周, 1月, 3月, 6月, 1年, 超过2年	有	有
美国胃肠病协会 ^[102] (AGA)	研究跨度: 2017~2019 数据公开: 2021	发生不良事件人数 /FMT总人数	1月, 6月, 1年, 2年	无	无
梅奥医学中心 ^[103] (Mayo Clinic)	研究跨度: 2017~2018 数据公开: 2021	发生不良事件人数 /FMT总人数	1周, 1月, 6月, 1年, 超过2年	无	无
全球20年数据 ^[33] (系统性综述)	研究跨度: 2000~2020 数据公开: 2020	不良事件频次 /FMT总频次	取决于纳入的不同研究	有	有

与宿主菌群相互作用^[58], 如产生抗微生物产物, 实现与宿主微生物的互养和底物转化, 支持微生物群系稳定性; 还可与宿主细胞相互作用^[59], 如直接与免疫细胞互作来调节免疫系统, 以及其他多种机制共同作用来促进宿主健康^[60].

ClinicalTrials.gov的数据显示, 全球有关益生菌的研究(数据来源: <https://ClinicalTrials.gov>, 截至2021年09月17日)多达1329项, 但其分布不均, 欧洲和美国相应的研究数量均处于领先地位, 而在中国有关益生菌注册的临床试验只有54项. 这种差异在代表正在发生的、最前沿的科学问题的早期和极早期临床试验中尤为明显: 有关益生菌的早期和极早期临床试验中, 全球117项, 中国仅8项. 早期临床试验是以药物安全性为重点的研究阶段, 而极早期临床试验则是发生在早期临床试验之前的探索性试验, 以药物能否或如何对人体产生影响为重点, 因此这两项研究最能代表正在发生的、最前沿的科学问题, 值得研究者们重点关注.

全球范围内益生菌的研究发展迅速, 中国在本领域进展也日益突出^[61,62]. 但是, 常规益生菌疗法仍充满挑战^[63,64]: 疗效的不确定性; 剂型(菌株差异性、菌株状态)、剂量和治疗持续时间不一的治疗策略; 概念的混杂(食品、保健品、药品)以及高度商业化带来的欺骗性.

作为新型益生菌中备受期待的一员, 嗜黏蛋白艾克曼菌(*Akkermansia muciniphila*, 下文简称*A. muciniphila*)显示了其在人类代谢性疾病和肿瘤免疫治疗中的安全性和治疗价值^[65]. 然而该菌在炎症性肠病中发挥抗炎还是促炎作用, 尚存在争议. 2020年的一项研究发现, 炎症性肠病患者和结肠炎或结直肠癌小鼠粪便中的*A. muciniphila*菌丰度显著降低, 补充该菌可减轻结肠炎症状^[66]. 然而早在2013年, Ganesh等人^[67]发现, *A. muciniphila*菌的存在加剧了小鼠由鼠伤寒沙门氏菌感染破坏肠黏膜屏障引起的结肠炎症状. 最近的研究揭示, 在广泛存在肠黏膜屏障受损的急性移植物抗宿主病患者中, 高硬脂酸饮食通过*A. muciniphila*菌加重病理损伤, 也进一步支持*A. muciniphila*菌的条件致病性^[68]. 因此, *A. muciniphila*菌对肠道炎症发挥作用是有条件的, 可能取决于肠黏膜屏障是否完整.

总之, 新型益生菌作为活性物质正处于发现、测试和生产的不同阶段, 应受现有法律法规的监督, 最终投入临床实践^[69].

2 肠道菌群重建的介入途径

肠道菌群重建的介入途径可分为上消化道、中消化道、下消化道3种途径^[31,70,71]. 上消化道途径包括口服粪菌胶囊及通过鼻胃管输注粪菌悬液; 传统鼻空肠管、经内镜中消化道植管、经皮内镜下胃空肠造瘘、胃镜钳道孔途径等均为经中消化道微生物群系重建的介入途径; 下消化道途径包括结肠镜、灌肠、结肠造瘘口、经内镜肠道植管术(transendoscopic enteral tubing, TET)等. 微生物群系重建的安全性、有效性和成本不仅取决于微生物本身, 给入途径也有很大影响^[72]. FMT相关的不良事件原因分类中, 就包括微生物群系所致的和给入途径所致的不良事件两类^[33]. 因此, 在临床实践中, 医师应根据不同给入途径的特点, 综合考虑安全性、疗效、成本效果和患者意愿等因素来确定最合适的介入途径, 特别是对于幼儿、老年人和合并严重疾病的患者, 需要更为谨慎的考虑^[73].

2.1 上消化道途径

临床常见上消化道途径主要指口服粪菌胶囊及通过鼻胃管输注粪菌悬液. 上消化道途径给药前必须排除胃排空延迟和胃肠道新发瘘/穿孔. 2014年, Youngster等人^[74]首次报道使用口服冻存粪菌溶液制成的胶囊来治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染, 腹泻症状的临床缓解达到90%. 甚至近年来用于治疗肝性脑病的I期临床试验也证实了此种给入途径的有效性与安全性^[20]. 口服途径给药方便(除外吞咽功能异常患者)、可重复且易被患者接受, 但在不同的疾病中其疗效不稳定且无治疗的参照标准. 由于内镜技术的不足或其他原因限制而人为提高粪菌胶囊使用率, 会在一定程度上带来降低临床疗效的风险. 2018年发表在*Gut*上的一项关于运用粪菌胶囊治疗肠易激综合征的随机双盲对照试验显示^[75], 口服胶囊的治疗对患者症状的长期改善作用与安慰剂组相比并无显著差异. 而另一项针对FMT改善肥胖患者代谢水平的随机双盲对照试验结果也显示^[25], 口服胶囊的治疗组体重和大部分代谢指标与安慰剂组相比均未得到显著改善. 由此可见, 全球的临床试验中, 有部分研究取得阴性结果的原因可能是由于研究者盲目把粪菌胶囊治疗难辨梭状芽孢杆菌感染的疗效等同于可以治疗其他疾病.

鼻胃管途径的给入则具有操作简便、留置时间长

可供重复移植、可同时鼻饲营养液的优点,但也存在如下缺点:较易引起鼻咽部不适;导管易滑脱;菌液接触胃酸可能失活等.因此在临床实践中,推荐鼻胃管作为无法通过其他途径移植的候选途径,如呼吸道感染性疾病合并肠道感染需要实施WMT的患者^[71].因为对于这类患者,使用一些传统的移植途径,如灌肠是不合适的,频繁的咳嗽通常会导致粪菌悬液难以在体内保留较长的时间.而如果采取内镜下治疗的方式,则更容易增加飞沫或分泌物等传播呼吸道疾病的风险^[71].一些神志清醒且不适合其他移植途径的儿童也可通过鼻胃管给入,鼻胃管与结肠镜途径给入菌液治疗复发性难辨梭状芽孢杆菌感染的临床疗效在成人和儿童患者中均未观察到显著的差异^[74,76],但将鼻胃管途径应用于治疗难辨梭状芽孢杆菌感染以外的疾病尚缺乏疗效证据.

2.2 中消化道途径

菌群可通过胃镜钳道孔、中消化道植管(鼻空肠管/TET管)、胃造口管或空肠造口管进入中消化道.内窥镜途径适用于单次输入菌液能够满足治疗需求的患者.中消化道植管可用于需要反复输注菌液的患者,同时满足肠内营养、内镜诊断、内镜治疗或肠道造影前的肠道准备等方面,以最大限度地减少医疗费用和患者的不适^[31,77].一项针对中消化道TET管途径的前瞻性干预试验^[78]证实,中消化道TET是一种新颖、方便、可靠、安全的中肠给药方法,患者满意度高达97.7%(84/86),而操作相关不良事件及导管相关不良事件仅分别为8.1%(7/86)和7%(6/86).内镜或麻醉并发症发生率高的患者应选择其他介入途径,例如在透视引导下植管^[78].在输注菌液的过程中,为提高适应性患者应对整个治疗过程不可见.

应警惕移植途径相关不良事件,如吸入性肺炎这一严重不良事件可能与移植途径有关,经胃镜输送菌液至十二指肠^[79,80]或经结肠镜输送菌液至结肠^[81]的操作都有报道发生移植相关的致命性吸入性肺炎.相应措施可以降低误吸概率:床头抬高10度并保持30分钟防止菌液返流;单次给入的治疗剂量在7岁以下幼儿和7岁以上儿童和成人中的范围是10~50 mL,输注速度保持为50 mL/1~2 min^[10];移植前应用促胃动力药如胃复安可显著缩短内镜下的输注时间,并降低菌液从十二指肠远端返流到胃内的发生率^[77].

2.3 下消化道途径

下消化道途径主要包括灌肠、结肠镜、结肠造瘘口以及结肠TET等.灌肠途径已被应用于复发性难辨梭状芽孢杆菌感染患者^[82,83]、儿童^[84]及危重患者^[85].当无条件选择其他移植途径时,可考虑操作简便、可重复的灌肠途径,尤其是对于病变局限于直肠、乙状结肠的患者,灌肠途径可直接作用于病变部位,但也存在难以到达结肠等深部病变位置的弊端.最近的一项Meta分析表明,通过灌肠给入菌群治疗难辨梭状芽孢杆菌感染的疗效低于结肠镜途径^[86].结肠镜途径虽可行肠镜检查、活检等操作,但也仅适用于单次移植.

2015年首次报道结肠途径TET是WMT的移植途径,具有人性、便捷、高效、安全和可重复的特点.结肠TET的植入需两次进镜,如何更快更稳固地植管成为人们普遍关注的问题.2020年发表的包含331受试者的多中心随机对照试验表明,透明帽辅助可明显缩短结肠TET植管第二次进镜时间,尤其是针对便秘等实施肠镜较困难的病人优势尤为明显^[87].结肠TET具有给药、取样和引流的作用.

结肠TET途径的菌群移植价值和方式,已被*Gut*和*Chinese Medical Journal*所发表的指南或共识推荐^[31,88].2016年,关于使用结肠TET行FMT治疗的前瞻性观察研究显示^[70],结肠TET的操作成功率为100%,获得了98.1%的满意度,并且在植管过程中、留置期间、拔管或脱落期间均未观察到不良事件的发生.最近一项关于全球20年间FMT相关不良反应的系统性综述^[33]也显示,结肠TET是所有移植途径中不良事件发生率最低的途径.一项针对224例使用结肠TET的患者的观察性研究表明,TET管在结肠内的中位保留时间为8.5天,这为TET管可用于重复移植提供了证据^[89].一项研究调查了3~7岁儿童父母选择最愿意接受的移植途径,结果显示在接受结肠TET后,父母对结肠TET的满意度为100%,且有70.21%的父母首选结肠TET途径^[90].

TET不仅可用于给药以及洗涤菌群的输入,还可以通过此管取样进行研究.最近的一项研究^[91]通过结肠TET采集人体原位的回盲部菌群样本,揭示肠道菌群在泻药扰动后的固有恢复力,回肠菌群在组成和功能层面上的昼夜节律,以及菌群通过代谢物对宿主的潜在影响.

结肠TET还可用于结肠减压。本团队^[92]最近的研究首次报道, 利用结肠TET管抽吸气体和引流, 成功救治克罗恩病和溃疡性结肠炎内镜治疗术中穿孔和术后迟发穿孔的患者, 通过TET管减压能增强医生处理内镜相关穿孔避免转外科手术的自信。

3 相关伦理问题

调节个体的肠道菌群以期获得更好的健康, 不应仅仅被视为一个技术或医学问题, 这些变化可能会影响个体甚至整个社会, 因此, FMT必须遵循相应的伦理学原则^[93]。当前, 过度限制FMT和滥用FMT的问题同时存在。

尽管原始粗糙的“粪便秘植”在2011年被统一为“粪菌移植”, 目的只是引导认识这一技术的本质, 让人从根本上聚焦微生态的重要价值, 但并未改变“粪便秘植”的实施方式, 其依然不符合人类文明发展的美学要求。因其外观和气味等原因容易导致患者和医护人员对其产生厌恶心理, 不利于FMT的发展^[8]。另外, 由于FMT无法实现工业化的重复生产, 难以用制药条规保证其安全性。这些原因会导致一些医疗单位宁愿违背生命优先的原则也要从伦理上限制FMT的使用。

WMT所涉及的实验室内用机器代替人从事更为可控的操作, 结肠TET途径所解决的人性、安全和移植可重复的问题, 都通过技术进步, 从很大程度上解决了传统FMT所面临的伦理问题。同时, 各国专家正在制定医学指南、专家共识和专家推荐意见, 推动大众认知和决策。

4 相关法律问题

全球对FMT临床应用的态度和管理政策是动态变化的。2013年初, 美国的医学指南推荐FMT仅用于难辨梭状芽孢杆菌第3次复发的治疗^[15]。同年5月, FDA对医疗机构和商业机构进行从严管理, 将FMT纳入研究型新药(Investigational New Drug, IND)对待^[94], 此举在于加强对FMT的安全性及有效性评估, 以确保在正确指导下进行FMT时, 相比风险, 患者能获得更多的益处^[95]。英国也早在2014年就成立了FMT基金会^[96]用于开展FMT的临床研究。2016年3月, FDA发布了FMT作为IND治疗难治性难辨梭状芽孢杆菌的新规

定, 出于安全因素考虑, 主要针对商业化的粪菌银行进行限制, 避免其商业化的性质将风险放大。2018年2月, 美国新的医学指南推荐难辨梭状芽孢杆菌感染第2次复发即可考虑FMT^[97]。2018年6月, *The New England Journal of Medicine*发表了一项新的研究支持将FMT用于初发难辨梭状芽孢杆菌感染的救治, 这支持尽早用FMT治疗难辨梭状芽孢杆菌感染^[98]。同时也有制药企业按照IND申报药物, 即形成治疗技术和IND的“双轨”状态。由此可见, 美国对于FMT临床应用方面的限制也是随着研究的深入和技术的进步而不断放宽。

在中国, 从事WMT的相关商业和医疗人员必须清楚所需面临的法律问题。《中华人民共和国民法典》《人体器官移植技术临床应用管理规范(2020版)》规定: (i) WMT的法律性质: 粪菌是特殊的物, 兼具财产与人身属性, WMT是对粪菌实施有条件的转让, 普通菌种的移植是像普通物一样的转让, 特定基因型菌种的移植是像人体器官一样的转让; (ii) WMT的合法性审查: 合规性(关于医疗技术临床应用管理办法的准入审查)、伦理性审查(知情同意审查)、适应证审查、医疗规范性审查; (iii) WMT与过度医疗: 过度医疗定义为不必要的医疗, 其判定包括适应证判断和医疗伦理判断, 过度医疗的法律责任包括合同责任和医疗侵权责任, 临床实施WMT时应警惕过度医疗; (iv) 包括实验室条件、操作规范、治疗适应证等一系列针对WMT的具体审批和监管措施应被明确规定。

合法收费是另一问题。目前, FMT在美国已经被部分保险公司纳入保险范围, 江苏省率先于2015年批准FMT纳入正式收费项目。同年, “中华粪菌库紧急救援计划”依据医疗机构开展医疗技术和按照政府规定的收费开展非营利性服务用于治疗难治性难辨梭状芽孢杆菌感染、抗生素相关性腹泻等难治性肠道感染疾病^[99]。截至2021年, 中国大陆、中国香港地区和中国台湾地区均有法定收费。

5 未来发展方向

靶向重建肠道微生物群系的治疗, 属于国家确定的颠覆性技术。近年来, 国内外针对菌群移植相关的临床研究发展非常迅速, 但仍然存在认知不足的局限性。2018年, 一项针对中国6所大学共1828名医学研究生的调查显示, 有高达44.64%的医学研究生在本次调

查前从未听说过FMT; 在听说过FMT的研究生中, 仅有52.24%的人了解FMT的定义; 进一步调查发现, 他们对FMT的适应证、供体来源和医学史的知晓率等则更低^[100]. 相似的调查研究也表明, 临床医生、研究人员等对FMT的知晓率并不高, 认识障碍会耽误临床做出相应决策和错过治疗的最佳时机, 尤其是在对重症患者开展相应救援时更为明显^[85].

进一步提高肠道菌群重建的有效性和安全性是推动微生物群系研究技术发展的根本出路. 因全球不同研究团队就移植相关不良事件评价方法存在相当大的差异, 所展示的安全性数据也不同^[101-103]. 对当前可及的WMT, 继续提高其安全性, 将溃疡性结肠炎患者中

发热的不良事件发生率作为评价指标. 中国菌群移植平台动态结果显示, 到2020年底, 发热发生率进一步降低至2.66%^[101]. 由于溃疡性结肠炎患者广泛存在肠黏膜屏障受损, 相较肠易激综合征、便秘或孤独症等不存在明显肠屏障受损的人群, 更易发生不良事件, 特别是严重不良事件(如发热、严重感染、死亡等), 故将发热发生率降低到1%以内, 是WMT更为理想的安全控制指标. 从FMT到WMT再到SMT, 思维方式的改变是前提, 技术进步与之辉映, 共同推动了微生物群系研究技术的发展. 未来应有更多的研究投入针对特定器官的SMT. 在未来, 跨领域多学科合作开发靶向微生物群系的技术将为人类疾病诊疗带来全新的机会.

利益冲突声明 张发明是经内镜肠道植管术(TET)、智能粪菌分离系统(GenFMter)概念及器械的发明人.

参考文献

- 1 Kelsen J R, Wu G D. The gut microbiota, environment and diseases of modern society. *Gut Microbes*, 2012, 3: 374–382
- 2 Levy M, Kolodziejczyk A A, Thaïss C A, et al. Dysbiosis and the immune system. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17: 219–232
- 3 Zhang F M. Rethinking microbial reconstruction for dysbiosis-related disease (in Chinese). *J Med Postgrad*, 2019, 32: 1233–1236 [张发明. 菌群重建治疗菌群失调相关性疾病的再认识. 医学研究生学报, 2019, 32: 1233–1236]
- 4 Zhao L. The gut microbiota and obesity: from correlation to causality. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11: 639–647
- 5 Yatsunenko T, Rey F E, Manary M J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*, 2012, 486: 222–227
- 6 Allegretti J R, Mullish B H, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet*, 2019, 394: 420–431
- 7 Liu R, Hong J, Xu X, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations in obesity and after weight-loss intervention. *Nat Med*, 2017, 23: 859–868
- 8 Zhang F M, Fan Z N, Ji G Z. Fecal microbiota transplantation: definition, past, current and future (in Chinese). *Chin J Endosc*, 2012, 18: 930–934 [张发明, 范志宁, 季国忠. 粪菌移植的概念、历史、现状和未来. 中国内镜杂志, 2012, 18: 930–934]
- 9 Zhang F, Zhang T, Zhu H, et al. Evolution of fecal microbiota transplantation in methodology and ethical issues. *Curr Opin Pharmacol*, 2019, 49: 11–16
- 10 Zhang T, Lu G, Zhao Z, et al. Washed microbiota transplantation vs. manual fecal microbiota transplantation: clinical findings, animal studies and *in vitro* screening. *Protein Cell*, 2020, 11: 251–266
- 11 Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization. *Protein Cell*, 2018, 9: 462–473
- 12 Wargo J A. Modulating gut microbes. *Science*, 2020, 369: 1302–1303
- 13 Hill C, Guarner F, Reid G, et al. The international scientific association for probiotics and prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11: 506–514
- 14 Zhang F, Luo W, Shi Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1755
- 15 Surawicz C M, Brandt L J, Binion D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of clostridium difficile infections. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108: 478–498
- 16 Zhang F M, Wang H G, Wang M, et al. Fecal microbiota transplantation for severe enterocolonic fistulizing Crohn's disease. *World J*

- [Gastroenterol](#), 2013, 19: 7213–7216
- 17 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. [Gastroenterology](#), 2015, 149: 102–109.e6
 - 18 Ford A C. Stool as a treatment for ibs: more questions than answers? [Lancet Gastroenterol Hepatol](#), 2018, 3: 2–3
 - 19 Tian H, Ge X, Nie Y, et al. Fecal microbiota transplantation in patients with slow-transit constipation: a randomized, clinical trial. [PLoS ONE](#), 2017, 12: e0171308
 - 20 Bajaj J S, Salzman N H, Acharya C, et al. Fecal microbial transplant capsules are safe in hepatic encephalopathy: a phase 1, randomized, placebo-controlled trial. [Hepatology](#), 2019, 70: 1690–1703
 - 21 Bajaj J S, Kassam Z, Fagan A, et al. Fecal microbiota transplant from a rational stool donor improves hepatic encephalopathy: a randomized clinical trial. [Hepatology](#), 2017, 66: 1727–1738
 - 22 Kang D W, Adams J B, Gregory A C, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study. [Microbiome](#), 2017, 5: 10
 - 23 Wang J, Li Q, Huang Q, et al. Washed microbiota transplantation accelerates the recovery of abnormal changes by light-induced stress in tree shrews. [Front Cell Infect Microbiol](#), 2021, 11: 685019
 - 24 Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. [J Clin Invest](#), 2019, 129: 4050–4057
 - 25 Yu E W, Gao L, Stastka P, et al. Fecal microbiota transplantation for the improvement of metabolism in obesity: the FMT-TRIM double-blind placebo-controlled pilot trial. [PLoS Med](#), 2020, 17: e1003051
 - 26 Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naive type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. [Nat Med](#), 2017, 23: 850–858
 - 27 Qi X, Li X, Zhao Y, et al. Treating steroid refractory intestinal acute graft-vs.-host disease with fecal microbiota transplantation: a pilot study. [Front Immunol](#), 2018, 9: 2195
 - 28 Baruch E N, Youngster I, Ben-Betzalel G, et al. Fecal microbiota transplant promotes response in immunotherapy-refractory melanoma patients. [Science](#), 2021, 371: 602–609
 - 29 DeFilipp Z, Bloom P P, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant. [N Engl J Med](#), 2019, 381: 2043–2050
 - 30 Burki T. An interview with the nobel prize 2021 winners. [Lancet](#), 2021, 398: 1392–1393
 - 31 Fecal Microbiota Transplantation-standardization Study Group. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation. [Chin Med J](#), 2020, 133: 2330–2332
 - 32 Danne C, Rolhion N, Sokol H. Recipient factors in faecal microbiota transplantation: one stool does not fit all. [Nat Rev Gastroenterol Hepatol](#), 2021, 18: 503–513
 - 33 Marcella C, Cui B, Kelly C R, et al. Systematic review: the global incidence of faecal microbiota transplantation-related adverse events from 2000 to 2020. [Aliment Pharmacol Ther](#), 2021, 53: 33–42
 - 34 Cui B, Li P, Xu L, et al. Step-up fecal microbiota transplantation (FMT) strategy. [Gut Microbes](#), 2016, 7: 323–328
 - 35 Li Q, Ding X, Liu Y, et al. Fecal microbiota transplantation is a promising switch therapy for patients with prior failure of infliximab in Crohn's disease. [Front Pharmacol](#), 2021, 12: 658087
 - 36 Ding X, Li Q, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising treatment for radiation enteritis? [Radiother Oncol](#), 2020, 143: 12–18
 - 37 Shimizu H, Arai K, Abe J, et al. Repeated fecal microbiota transplantation in a child with ulcerative colitis. [Pediatr Int](#), 2016, 58: 781–785
 - 38 Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut. [Blood](#), 2016, 128: 2083–2088
 - 39 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. [Inflamm Bowel Dis](#), 2015, 21: 556–563
 - 40 He Z, Li P, Zhu J, et al. Multiple fresh fecal microbiota transplants induces and maintains clinical remission in Crohn's disease complicated with inflammatory mass. [Sci Rep](#), 2017, 7: 4753
 - 41 Zhang F M, Long C Y, Li P. The holistic integrative view on the system of fecal microbiota transplantation (in Chinese). [Chin Bull Life Sci](#), 2017, 29: 651–659 [张发明, 龙楚彦, 李潘. 粪菌移植体系的整体整合医学思考. [生命科学](#), 2017, 29: 651–659]
 - 42 Klatt N R, Cheu R, Birse K, et al. Vaginal bacteria modify HIV tenofovir microbicide efficacy in african women. [Science](#), 2017, 356: 938–945

- 43 Korpela K, Helve O, Kolho K L, et al. Maternal fecal microbiota transplantation in cesarean-born infants rapidly restores normal gut microbial development: a proof-of-concept study. *Cell*, 2020, 183: 324–334.e5
- 44 Schwartz J S, Peres A G, Mfuna Endam L, et al. Topical probiotics as a therapeutic alternative for chronic rhinosinusitis: a preclinical proof of concept. *Am J Rhinol Allergy*, 2016, 30: e202–e205
- 45 Tariq R, Pardi D S, Tosh P K, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent clostridium difficile infection reduces recurrent urinary tract infection frequency. *Clin Infect Dis*, 2017, 65: 1745–1747
- 46 Chu D M, Ma J, Prince A L, et al. Maturation of the infant microbiome community structure and function across multiple body sites and in relation to mode of delivery. *Nat Med*, 2017, 23: 314–326
- 47 Xu L, Zhang T, Cui B, et al. Clinical efficacy maintains patients' positive attitudes toward fecal microbiota transplantation. *Medicine*, 2016, 95: e4055
- 48 Hoffmann D, Palumbo F, Ravel J, et al. Improving regulation of microbiota transplants. *Science*, 2017, 358: 1390–1391
- 49 Hoffmann D E, Palumbo F B, Ravel J, et al. A proposed definition of microbiota transplantation for regulatory purposes. *Gut Microbes*, 2017, 8: 208–213
- 50 Zhang F M, Zhang T. From fecal microbiota transplantation to microbiota transplantation (in Chinese). *Chin Sci Bull*, 2019, 64: 285–290 [张发明, 张婷. 从粪菌移植到菌群移植. 科学通报, 2019, 64: 285–290]
- 51 Lilly D M, Stillwell R H. Probiotics: growth-promoting factors produced by microorganisms. *Science*, 1965, 147: 747–748
- 52 Kaur L, Gordon M, Baines P A, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3: CD005573
- 53 Rittiphairoj T, Pongpirul K, Janchot K, et al. Probiotics contribute to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Adv Nutr*, 2021, 12: 722–734
- 54 He S, Xiong Q, Tian C, et al. Inulin-type prebiotics reduce serum uric acid levels via gut microbiota modulation: a randomized, controlled crossover trial in peritoneal dialysis patients. *Eur J Nutr*, 2022, 61: 665–677
- 55 Mullish B H, Michael D R, McDonald J A, et al. Identifying the factors influencing outcome in probiotic studies in overweight and obese patients: host or microbiome? *Gut*, 2021, 70: 225–226
- 56 Yano J M, Yu K, Donaldson G P, et al. Indigenous bacteria from the gut microbiota regulate host serotonin biosynthesis. *Cell*, 2015, 161: 264–276
- 57 Zhu H, Cao C, Wu Z, et al. The probiotic *L. casei Zhang* slows the progression of acute and chronic kidney disease. *Cell Metab*, 2021, 33: 2091–2093
- 58 van Baarlen P, Wells J M, Kleerebezem M. Regulation of intestinal homeostasis and immunity with probiotic lactobacilli. *Trends Immunol*, 2013, 34: 208–215
- 59 Ng S C, Plamondon S, Kamm M A, et al. Immunosuppressive effects via human intestinal dendritic cells of probiotic bacteria and steroids in the treatment of acute ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*, 2010, 16: 1286–1298
- 60 Sanders M E, Merenstein D J, Reid G, et al. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16: 605–616
- 61 Ding M, Yang B, Ross R P, et al. Crosstalk between siga-coated bacteria in infant gut and early-life health. *Trends Microbiol*, 2021, 29: 725–735
- 62 Ma T, Jin H, Kwok L Y, et al. Probiotic consumption relieved human stress and anxiety symptoms possibly via modulating the neuroactive potential of the gut microbiota. *Neurobiol Stress*, 2021, 14: 100294
- 63 Bindels L B, Delzenne N M, Cani P D, et al. Towards a more comprehensive concept for prebiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12: 303–310
- 64 Fasano A. Gut microbiome and necrotising enterocolitis: time for intervention? *Lancet*, 2016, 387: 1884–1885
- 65 Zhang T, Ji X, Lu G, et al. The potential of *Akkermansia muciniphila* in inflammatory bowel disease. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2021, 105: 5785–5794
- 66 Wang L, Tang L, Feng Y, et al. A purified membrane protein from *Akkermansia muciniphila* or the pasteurised bacterium blunts colitis associated tumourigenesis by modulation of CD8⁺ T cells in mice. *Gut*, 2020, 69: 1988–1997
- 67 Ganesh B P, Klopfleisch R, Loh G, et al. Commensal *Akkermansia muciniphila* exacerbates gut inflammation in salmonella typhimurium-infected gnotobiotic mice. *PLoS ONE*, 2013, 8: e74963

- 68 Yang B, Zhang X, Gong H, et al. High stearic acid diet modulates gut microbiota and aggravates acute graft-versus-host disease. [Signal Transduct Target Ther](#), 2021, 6: 277
- 69 Pamer E G. Resurrecting the intestinal microbiota to combat antibiotic-resistant pathogens. [Science](#), 2016, 352: 535–538
- 70 Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: a novel way of transplanting fecal microbiota. [Endosc Int Open](#), 2016, 04: E610–E613
- 71 Zhang T, Ding X, Dai M, et al. Washed microbiota transplantation in patients with respiratory spreading diseases: practice recommendations. [Med Microecol](#), 2021, 7: 100024
- 72 Fadda H M. The route to palatable fecal microbiota transplantation. [AAPS PharmSciTech](#), 2020, 21: 114
- 73 Zhang F M, Liu Y F. Evidence and decision of the choice of delivery way in washed microbiota transplantation (in Chinese). [Chin J Gastrointest Surg](#), 2020, 23: 45–47 [张发明, 刘亚飞. 洗涤菌群移植途径选择的证据与决策. [中华胃肠外科杂志](#), 2020, 23: 45–47]
- 74 Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing clostridium difficile infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study. [Clin Infect Dis](#), 2014, 58: 1515–1522
- 75 Halkjær S I, Christensen A H, Lo B Z S, et al. Faecal microbiota transplantation alters gut microbiota in patients with irritable bowel syndrome: results from a randomised, double-blind placebo-controlled study. [Gut](#), 2018, 67: 2107–2115
- 76 Postigo R, Kim J H. Colonoscopic versus nasogastric fecal transplantation for the treatment of clostridium difficile infection: a review and pooled analysis. [Infection](#), 2012, 40: 643–648
- 77 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 Gastroenterol Hepatol](#), 2015, 30: 51–58
- 78 Long C, Yu Y, Cui B, et al. A novel quick transendoscopic enteral tubing in mid-gut: technique and training with video. [BMC Gastroenterol](#), 2018, 18: 37
- 79 Baxter M, Ahmad T, Colville A, et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant. [Clin Infect Dis](#), 2015, 61: 136–137
- 80 Goldenberg S D, Batra R, Beales I, et al. Comparison of different strategies for providing fecal microbiota transplantation to treat patients with recurrent clostridium difficile infection in two english hospitals: a review. [Infect Dis Ther](#), 2018, 7: 71–86
- 81 Kelly C R, Ihunnah C, Fischer M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of clostridium difficile infection in immunocompromised patients. [Am J Gastroenterol](#), 2014, 109: 1065–1071
- 82 Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice. [Gut](#), 2017, 66: 569–580
- 83 König J, Siebenhaar A, Högenauer C, et al. Consensus report: faecal microbiota transfer—clinical applications and procedures. [Aliment Pharmacol Ther](#), 2017, 45: 222–239
- 84 Pai N, Popov J, Hill L, et al. Results of the first pilot randomized controlled trial of fecal microbiota transplant in pediatric ulcerative colitis: lessons, limitations, and future prospects. [Gastroenterology](#), 2021, 161: 388–393.e3
- 85 Dai M, Liu Y, Chen W, et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients. [Crit Care](#), 2019, 23: 324
- 86 Tariq R, Pardi D S, Bartlett M G, et al. Low cure rates in controlled trials of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review and meta-analysis. [Clin Infect Dis](#), 2019, 68: 1351–1358
- 87 Wen Q, Liu K J, Cui B T, et al. Impact of cap-assisted colonoscopy during transendoscopic enteral tubing: a randomized controlled trial. [World J Gastroenterol](#), 2020, 26: 6098–6110
- 88 Ianiro G, Mullish B H, Kelly C R, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. [Gut](#), 2020, 69: 1555–1563
- 89 Zhang T, Long C, Cui B, et al. Colonic transendoscopic tube-delivered enteral therapy (with video): a prospective study. [BMC Gastroenterol](#), 2020, 20: 135
- 90 Zhong M, Buch H, Wen Q, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: route for a novel, safe, and convenient delivery of washed microbiota transplantation in children. [Gastroenterol Res Pract](#), 2021, 2021: 1–7
- 91 Liu X, Dai M, Ma Y, et al. Reconstruction and dynamics of the human intestinal microbiome observed *in situ*. [Engineering](#), 2021, doi: 10.1016/j.eng.2021.03.015

- 92 Zhang F, Wen Q, Cui B. Drainage via colonic transendoscopic enteral tubing increases our confidence in rescuing endoscopy-associated perforation. [Endoscopy](#), 2022, 54: E201–E202
- 93 Ma Y, Liu J, Rhodes C, et al. Ethical issues in fecal microbiota transplantation in practice. [Am J Bioeth](#), 2017, 17: 34–45
- 94 Kelly C R, Kunde S S, Khoruts A. Guidance on preparing an investigational new drug application for fecal microbiota transplantation studies. [Clin Gastroenterol Hepatol](#), 2014, 12: 283–288
- 95 Califf R M. Benefit-risk assessments at the us food and drug administration. [JAMA](#), 2017, 317: 693–694
- 96 Costello S P, Hughes P A, Waters O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. [JAMA](#), 2019, 321: 156–164
- 97 McDonald L C, Gerding D N, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). [Clin Infect Dis](#), 2018, 66: e1–e48
- 98 Juul F E, Garborg K, Bretthauer M, et al. Fecal microbiota transplantation for primary *Clostridium difficile* infection. [N Engl J Med](#), 2018, 378: 2535–2536
- 99 He Z, Zhang F M. Principle, Protocol and risk management of Chinese Fecal Microbiota Bank (in Chinese). [Chin J Gastroenterol](#), 2017, 22: 193–198 [何植, 张发明. 中华粪菌库的原则、方案和风险管理. [胃肠病学](#), 2017, 22: 193–198]
- 100 Wu X, Dai M, Buch H, et al. The recognition and attitudes of postgraduate medical students toward fecal microbiota transplantation: a questionnaire study. [Therap Adv Gastroenterol](#), 2019, 12: 175628481986914
- 101 Lu G, Wang W, Li P, et al. Washed preparation of faecal microbiota changes the transplantation related safety, quantitative method and delivery. [Microb Biotechnol](#), 2022, doi: 10.1111/1751-7915.14074
- 102 Kelly C R, Yen E F, Grinspan A M, et al. Fecal microbiota transplantation is highly effective in real-world practice: initial results from the FMT national registry. [Gastroenterology](#), 2021, 160: 183–192.e3
- 103 Saha S, Mara K, Pardi D S, et al. Long-term safety of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridioides difficile* infection. [Gastroenterology](#), 2021, 160: 1961–1969.e3

The levels and core delivery ways of gut microbial reconstruction

LU GaoChen¹ & ZHANG FaMing^{1,2}

¹ Medical Center for Digestive Diseases, the Second Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210011, China;

² Department of Microbiotherapy, Sir Run Run Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 211166, China

Emerging studies have highlighted the importance of gut microbiota (also called microbiome or microecology) for human health and diseases in recent years. There are increasing clinical evidences on the treatment of diseases by microbial reconstruction, which further promotes the revolutionary development in the field of medicine and life science. Here we aim to elaborate the latest progress of the levels (washed microbiota transplantation, selective microbiota transplantation and probiotics) and core delivery ways of gut microbial reconstruction, the understanding on the holistic integrative relationship between gut microbiota and human, the ethical and legal issues of microbiota-related technologies, and the future direction. This review would help researchers and practitioners to understand and use gut microbiota for diseases management.

microbe, microbiota, washed microbiota transplant, dysbiosis-related disease, transendoscopic enteral tubing

doi: 10.1360/SSV-2021-0381