肝硬化患者粪菌移植治疗指南

中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会病毒性肝炎学组,浙江省慢性肝病重症化精准诊治与规模转化重点实验室

通信作者:陈永平, 13505777281@163.com (ORCID: 0000-0002-4471-3083)

关键词:肝硬化;粪菌移植;诊疗准则

基金项目:2025年度浙江省重大研发项目(领雁)(2025C02135);宁波市重点研发项目(2023Z208)

Guidelines for fecal microbiota transplantation therapy in patients with liver cirrhosis

Viral Hepatitis Group of Professional Committee of Liver Disease (combined traditional Chinese and western medicine) of Chinese Research Hospital Association, Zhejiang Provincial Key Laboratory for Accurate Diagnosis and Treatment of Chronic Liver Diseases

Corresponding author: CHEN Yongping, 13505777281@163.com (ORCID: 0000-0002-4471-3083)

Key words: Liver Cirrhosis; Fecal Microbiota Transplantation; Practice Guideline

Research funding: The 2025 Zhejiang Provincial Major Research and Development Project (Leading Goose) (2025C02135); Key Technology R&D Project of Ningbo City (2023Z208)

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是指通过将健康供体的粪便菌群移植到患者肠道内,直接重建具有正常功能的肠道微生态系统,达到治疗疾病目的的一种方法^[1]。该疗法最早被用于炎症性肠病和帕金森病的治疗,并显示出良好的效果^[2-5]。但是近年研究发现,FMT对改善慢性肝病的症状,纠正肠道菌群紊乱安全有效^[6],尤其在治疗肝硬化、肝性脑病方面疗效显著^[7]。这表明FMT可通过调节肠道微生态系统来影响“肠肝轴”及全身各个系统、器官。也证实了FMT重要的治疗价值得到了医学界专家的广泛认可,预示着FMT在临床上具有广泛的应用前景。

肝硬化是一种慢性进行性肝病,失代偿患者可出现腹腔积液、肝功能衰竭、消化道大出血、肝性脑病和肝细胞癌等严重并发症。我国肝硬化患者高达700万例,每年近50万例死于肝硬化并发症,是我国常见肝脏疾病和主要死亡病因之一^[8]。目前,肝硬化的治疗以对症治疗、改善肝功能和防治并发症为主,但总体预后不佳^[9]。预计未来10年,因肝硬化导致的病死率和失代偿性肝硬化的病例数将继续上升,这要求我们要加强对肝硬化的

综合防治^[8]。研究证实,肝硬化患者存在严重的肠道微生态系统紊乱^[10-11],纠正紊乱的肠道微生态系统可以明显改善肝脏功能^[11]。2017年的一项随机临床试验发现,并发肝性脑病的肝硬化患者接受FMT后,其肠道微生态失衡减轻,认知能力提高,住院次数减少^[7]。2019年的一项研究进一步证实,肝硬化患者FMT后随访1年,其安全性和有效性依然显著^[12]。有研究报道,即使单次FMT,也可显著降低肝硬化患者血氨浓度,且Child-Pugh评分和终末期肝病模型(MELD)评分均得到显著改善^[13]。近年来,FMT在治疗肝硬化方面的基础和临床研究均已经取得了显著进展,但是在供体选择、最佳剂量、给药方案和疗效评价等方面存在标准不一的情况^[1]。

为了规范FMT治疗肝硬化的临床应用,确保治疗效果和受体安全,中国研究型医院学会肝病(中西医结合)专业委员会病毒性肝炎学组组织全国部分专家制定了本指南。指南是根据现有文献和专家意见形成。以“粪菌移植”“肝硬化”为关键词搜索中国知网、万方数据、维普资讯、中国生物医学文献服务系统、中国科技论文在线及PubMed、ScienceDirect等数据库于2015年1月一

2024年12月期间发表的文献,共检索得到177篇文献。根据文献相关性和可信度进行初筛,剔除明显不符合要求的文献,再对初筛后的文献进行详细阅读和分析,最终确定符合本指南要求的文献62篇并进行引用。本指南的制定依据确定适用人群、干预措施、对照和结局(PICO)原则,以临床问题为导向,以循证医学为准绳,明确FMT治疗肝硬化的适应证和优势,集中国内有影响力的临床、药学、循证医学等多学科专家,经过反复讨论形成。对有争议的观点进行投票表决,形成结论性意见。

本指南旨在帮助临床医师在运用FMT治疗肝硬化实践中做出合理决策,但并非强制性标准,也不可能解决FMT治疗肝硬化的所有问题。临床医师在面对具体患者时,应在充分了解有关肝硬化的最佳临床研究证据、仔细考量患者的病情及其意愿的基础上,根据自己的专业知识、临床经验和可利用的医疗资源及FMT的适应证,制订合理的诊疗方案。

本指南中的证据等级分为高质量(A级)、中质量(B级)、低质量(C级),推荐强度分为强推荐、弱推荐两个级别。见表1。

1 FMT的历史、现状和发展趋势

FMT的历史可以追溯到中国东晋时期,葛洪在《肘后备急方》中记载了用粪便治疗食物中毒的方法。1580年,在李时珍所著的《本草纲目》一书中,记载了李时珍使用发酵粪便或粪便水有效治疗20多种疾病的医学案例。直到1958年,美国医师Eiseman首次将健康人的粪便制成粪水灌入患者肠道内,用以治疗顽固性结肠炎,并取得了满意疗效^[1,14]。最初,粪便微生物群是从新鲜粪便中制备的,并在内窥镜或非内窥镜引导下直接输注胃肠道^[10,15-16]。随着现代医学工程技术的进步和冷冻保存制剂的使用,FMT技术也在不断改进,例如肠镜下将细软的套管直接置入患者结肠回盲部,可用于多次输注冷

冻保存的菌液,减少患者肠镜检查的次数和痛苦,使FMT得以在临床广泛应用^[15]。近年来,冻干菌群口服胶囊的成功制备可以不用借助内镜而进行FMT,使其更加简便易行^[17-18],尤其是3D打印胶囊的研制,可以克服普通胶囊易受消化液侵蚀和菌群释放不均衡的弊端,进一步提高FMT的疗效^[19]。

现代医学将FMT用于肠道和非肠道疾病,显示了FMT的重要价值。近年来,世界范围内对肠道菌群相关性疾病的研究越来越深入,利用FMT治疗多种难治性疾病的数据也越来越多。全球注册的相关临床试验超过200项,治疗的疾病种类超过20种。相信随着相关领域基础研究的不断深入,FMT将成为治疗肝硬化的一种安全、有效、简便的方法^[14,20]。

2 FMT治疗肝硬化的机理

现代医学通过FMT治疗疾病的设想在于当患者肠道菌群出现紊乱时,移植健康人的肠道菌群以覆盖致病菌,恢复肠道菌群稳态^[21]。

肠道微生物群的生长、繁殖发生量和质的改变,导致肠道菌群失调、肠壁通透性增加、内毒素经门静脉进入肝脏,激活肝脏中各种炎性细胞因子及其信号通路。此外,肝脏合成的初级胆汁酸与牛磺酸或甘氨酸结合分泌入胆道并随胆汁进入肠道中,在肠道微生物群作用下形成次级胆汁酸,以促进维生素和膳食脂肪的吸收,增加胆汁的分泌和排出,刺激肝细胞再生和肝功能恢复。因此,肠道和肝脏通过门静脉紧密连接,构成肠-肝轴的基础,并彼此相互影响^[22]。

肠道微生物群的改变是全身免疫激活的来源。目前已明确肠道微生态紊乱与肝硬化互为因果,肠道微生态紊乱可加速肝硬化进程。基于对肠道菌群紊乱、肠-肝轴和肝硬化三者关系认识的深入,FMT用于肝硬化治疗的研究越来越多^[23]。

表1 推荐意见的推荐强度和证据等级

Table 1 Recommendation strength and evidence level of recommendations

证据等级和推荐强度	说明
证据等级	
高质量(A级)	证据来自至少一项设计合理的多中心随机对照试验,进一步研究改变当前评估结果的可能性较小
中质量(B级)	证据来自至少一项精心设计的非随机临床试验、队列研究或病例对照研究,进一步研究有可能影响当前的评估结果
低质量(C级)	证据来自临床经验、描述性案例研究、专家委员会的报告、权威组织机构意见,进一步研究很有可能改变当前评估结果
推荐强度	
强推荐	充分考虑了证据质量、可能的疗效和预后,有较高的成本获益比,强烈支持推荐的使用
弱推荐	证据价值参差不齐,推荐意见存在不确定性,或推荐意见成本获益比不高,对推荐意见持保守态度

FMT治疗肝硬化的机制涉及多个环节、多个因素的共同作用。目前,微生物(病原菌)相关分子模式被认为是肠道微生物直接作用于肝脏的最重要机制^[24]。肠道菌群移位或肠道细菌产生的脂多糖、鞭毛蛋白、细菌DNA等经门静脉进入肝脏,通过Toll样受体或NOD样受体激活免疫系统,刺激肝脏单核细胞释放肿瘤坏死因子(TNF)、IL-1、IL-6等促炎因子,导致肝实质细胞产生活性氧,激活非实质细胞(如星状细胞等),促进肝损伤和纤维化进展。肠道菌群紊乱还可重塑肝脏炎症微环境、破坏肠壁屏障功能、增加肠壁通透性,从而促进肝脏疾病进展^[25]。

3 开展FMT的资质要求

3.1 医疗机构资质 开展FMT的医疗机构应具备合法的医疗机构执业许可证,并与其业务和技术能力相适应,必须有合法的伦理审查机构和卫生健康行政部门核准登记的相关诊疗科目,在有一定规模的肝病、感染、消化等科室开展。

建议: FMT应在有资质的三级甲等医院相应科室开展(B级证据,弱推荐)。

3.2 设施和设备要求 应具备FMT专用病房,床位5张以上,并配备低温储存设施、菌液加热与保温装置。需要有二级生物安全防护实验室及相关实验设备,保证菌液的制作、存储与转运,并配备专业技术人员。应具备肠道菌群与代谢、艰难梭状芽孢杆菌(CDI)、耐药菌检测和人类单基因遗传测序的相关科室。

3.3 人员资质和培训 开展FMT治疗的医师应具有《医师执业证书》,具有初级及以上专业技术职务任职资格,并经过药物临床试验规范(GCP)培训取得证书。医师需要接受至少4个月的系统培训,并在医师指导下参与20例以上FMT患者的全过程管理,经考核合格后取得资格证书。

4 供体的筛选与管理

4.1 标准供体的筛选 非亲属标准供体与亲属供体均可为患者提供粪菌。在有条件的情况下,应优先使用标准供体。但标准化供体入选后,应重视对其进行管理。

(1)生理管理:主要通过体格检查和实验室检测完成。年龄18~30岁,BMI 18.5~23.9 kg/m²;内外科体检均未发现异常;血液检测血常规、肝肾功能、电解质和C反应蛋白正常,甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒及人类免疫缺陷、COVID-19、人类疱疹、巨细胞病毒,梅毒、线虫、阿

米巴等病原检测阴性;粪便检测常规正常、隐血试验阴性,CDI、弯曲菌、沙门菌、志贺菌、产志贺毒素大肠杆菌及虫卵、囊泡、寄生虫、孢子、诺如病毒、轮状病毒等病原检测阴性,多重耐药基因(碳青霉烯类耐药的肠杆菌科、产超广谱 β -内酰胺酶菌和耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌等耐药菌)检测阴性;单基因遗传性疾病阴性(A级证据,强推荐)。

(2)心理管理:主要通过访谈与量表完成,心理科医师或心理咨询师访谈认为供体目前心理状态良好;抑郁自评量表、焦虑自评量表、匹兹堡睡眠质量指数等评分正常(B级证据,弱推荐)。

(3)个人及家族史管理:主要依赖访谈与问卷完成,近2周内未出现胃肠道不适,近3个月内未使用抗生素、抑酸剂、免疫抑制剂、化疗药物等,无慢性疼痛症状,无消化系统手术史,无传染病史及传染病接触史,无过敏性疾病、自身免疫疾病、代谢性疾病、心脑血管疾病和精神疾病史,无恶性肿瘤病史,未接受过生长激素、胰岛素、凝血因子等静脉注射;作息规律、饮食健康,家庭和睦,无吸烟、饮酒等不良生活习惯,无吸毒、药物成瘾等,近6个月未接种过疫苗或参加药物试验、未接受纹身或出现皮肤破损,未去过疫区和热带地区;无胃肠疾病家族史,无恶性肿瘤家族史,无传染病家族史;非孕期及月经期(A级证据,强推荐)。

(4)供体稳定性管理:通过生化检查及粪便微生物组测序完成。每2个月复查以上项目,仍然符合上述要求;每次捐赠的粪便均留样进行16S rDNA测序,保证菌群组成及多样性稳定(B级证据,弱推荐)。

(5)供体的持续性:通过建立档案与随访系统完成。供体应长期保证每周至少2次,每次不少于50 g捐赠粪便(B级证据,弱推荐)。

(6)供体的限食耐受性:通过限食试验完成,对相应供体需在捐赠粪便前5 d限制供体不能耐受的食物(如牛奶、鸡蛋等),若该供体不可耐受,则不可作为本次移植的捐赠者(C级证据,弱推荐)。

建议: (1)从生理、心理、个人及家族史、稳定性、持续性、限食耐受性等6个维度建立供体筛选标准。(2)应优先选择年龄小于30岁的个体,最好是18~24岁、BMI在18.5~23.9 kg/m²内的健康成年人和青少年(A级证据,强推荐)。

4.2 供体的管理 (1)供体的管理由FMT中心专职供体管理人员负责(C级证据,弱推荐)。(2)在开始筛选过程之前,候选捐赠者应签署书面知情同意书,每次捐献

粪便时均需填写问卷表,以评估健康状况的变化(B级证据,弱推荐)。(3)重复捐献粪便者,每8~12周需要重新体检(A级证据,强推荐)。(4)对每位供体建立档案与随访信息。供体管理人员需与供体定期保持沟通交流,并建立良好的信任关系,对供体的生活方式和饮食结构进行必要的管理和干预,及时纠正不良的生活方式和饮食结构,并根据随访结果及时剔除不合格供体(C级证据,弱推荐)。(5)供体至少每周捐献粪便2次,每次 ≥ 50 g,如捐献粪便 < 50 g,提示存在胃肠功能异常可能(B级证据,弱推荐)。

5 粪菌悬液的制备

供体粪便应使用特定一次性容器现场收集,登记供体信息,并进行粪便鉴定、称重、评估和处理。处理全过程保持在厌氧环境中。菌液制备后放置 -80 °C冰箱内保存,有效期为6个月。在菌液使用当天,需放置 37 °C水浴箱解冻,解冻后的菌液必须在6 h内使用完毕。

目前临床上多采用基于智能粪菌分离设备的方法进行菌液制备,可以清除杂质,减少FMT相关不良事件(乳糜泻、发热、外周血白细胞水平的变化、脾脏次生淋巴样滤泡生发中心的增殖),并实现精确剂量的菌群富集,且不会降低FMT的有效性^[26]。

具体制备流程包括粪便采集、分离、漂洗,菌数计量、冻存。

5.1 粪便采集 不同指南推荐用于制备菌液的最佳粪便量有所不同,英国指南为 50 g^[27],欧洲指南为 30 g^[28],也有指南建议至少使用 25 g^[29]。研究表明,当粪便少于 50 g时,FMT疗效较低^[30],且术后复发率高出4倍^[27]。

建议:采集至少 50 g粪便用于FMT(A级证据,强推荐)。

5.2 粪菌分离 将采集好粪便的采样桶安装在自动粪便分离系统中,连接好各管路。按照 1 g粪便加入 5 mL生理盐水的比例制备粪便悬液,按操作说明书进行操作,取得粪菌悬液。

5.3 粪菌漂洗 将装有粪菌悬液的离心管进行离心(转速 $3\ 000\sim 5\ 000$ r/min,离心半径 $10\sim 15$ cm,时间 3 min),完成后去除上清液,重复以上步骤3次。

5.4 菌数计量 洗涤结束,去除上清液后所获沉淀物即为洗涤菌群,经非接触式、非损伤式的光学定量后,以 10 cm^3 (约 1.0×10^{13} 个细菌)沉淀菌群为1个基本单位计量(U),按 1 U菌群加入 2 mL生理盐水的比例温和制备粪菌悬液,供立即使用、冻干或冻存。

5.5 粪菌冻存 向粪菌悬浮液中加入灭菌甘油,制备含

10% 甘油的粪菌液^[31-32],避光保存。保质期为 -80 °C超低温冰箱保存1年,使用液氮低温保存10年^[29]。

建议:(1)使用自动净化系统的微过滤器制备洗涤菌群(B及证据,弱推荐)。(2)使用新鲜粪便制备的粪菌进行FMT,冷冻粪便制备的粪菌FMT也可达到新鲜粪便的类似效果(A级证据,强推荐)。(3)供体粪便样本至少保存2年用于安全证据溯源,筛选供体的资料和实验室记录应该至少保存10年(C级证据,强推荐)。

6 冻干粪菌群胶囊制备

由于新鲜的粪便制备菌液在操作、存储和运输等方面面临一些挑战,且为了克服内镜FMT过程复杂、患者痛苦的弊端,肠菌胶囊移植(capsule fecal microbiota transplantation, cFMT)技术应运兴起^[33-35]。对于没有吞咽困难的患者,cFMT更为便捷、容易普及且为患者接受,且安全耐受性良好^[36]。

冻干粪菌群胶囊制备流程包括冻干菌群配制、冻干,胶囊制作、包装、保存。

6.1 冻干菌群配制 菌群洗涤后去除上清液,准备无菌载体溶液 10 mL加入 4 g肠菌伴侣(肠菌保护剂)摇匀溶解,然后加入 1 U菌群摇匀。

6.2 菌群冻干 将加入肠菌伴侣的菌液倒入冷冻干燥机的托盘中, -80 °C低温冷冻干燥,冷冻保存 < 3 个月。

6.3 胶囊制作 将完成冻存的粉状物,倒入胶囊板中制出胶囊。

6.4 胶囊包装 采用瓶装或袋装,保持包装内干燥、密封性。

6.5 胶囊保存 4 °C医用冷藏箱内保存,保质期 < 6 个月。

7 菌群制品标记和运输

粪菌样本标记内容至少包括供体编号、剂量、捐赠时间、制备日期、操作者姓名、制备场地、保存温度、保质期等信息。以上信息通过数据化平台备份(至少保存10年),用于溯源供受体与临床治疗、科研数据管理。此外,菌群制品制备完成之后,取少量原始粪便样本或洗涤后的粪菌悬液(约 1 mL)留样并妥善储存至少2年,以供回顾性质量评估和安全性溯源^[37]。冻存粪菌在运输中应使用干冰保存。

8 FMT的适应证与禁忌证

8.1 适应证 已经有小样本研究显示FMT在非酒精性脂肪性肝病^[38]、慢性乙型肝炎^[39]、酒精性肝损伤^[40]及

肝性脑病^[41]等各类慢病中的临床获益。因此,只要是肝纤维化、肝硬化患者尤其是失代偿期肝硬化均属于FMT治疗的适应证(A级证据,强烈推荐)。

8.2 禁忌证 (1)严重免疫抑制者(中性粒细胞 $<1.5 \times 10^9$ 个/L,淋巴细胞 $<0.5 \times 10^9$ 个/L)(B级证据,强推荐);(2)活动性肠壁损伤者,如肠黏膜严重破坏(C级证据,强推荐)、未能明确病因的肠黏膜损伤(C级证据,弱推荐)、暴发性结肠炎、中毒性巨结肠或肠梗阻(C级证据,强推荐)、肠内营养者(C级证据,强推荐);(3)合并严重系统性感染者,如全身性炎症反应综合征或肠外器官感染,必须使用广谱抗生素干预者(B级证据,强推荐);(4)合并严重营养不良(BMI $<15 \text{ kg/m}^2$),严重低蛋白血症者(白蛋白 $<25 \text{ g/L}$)或大便失禁者(C级证据,弱推荐);(5)近期接受高风险免疫抑制及细胞毒性药物治疗者,例如利妥昔单抗、阿霉素或中高剂量类固醇激素(20 mg/d泼尼松或更高剂量)持续应用4周以上(B级证据,强推荐);(6)怀孕或哺乳期女性(A级证据,强推荐)。

9 FMT途径与操作过程

粪菌液FMT的给药方式分为上消化道给药和下消化道给药。上消化道给药方式有经胃镜、鼻胃管、鼻空肠管或胃造口管,下消化道给药方式有经结肠镜、乙状结肠镜或肛门灌肠。条件允许的情况下,首选经结肠镜输送至右侧结肠的给药方式,有效率高达94.8%,高于上消化道途径^[42],且安全性和其他给药方式相仿^[28]。肛门保留灌肠被认为成功率低于结肠镜^[43]。但保留灌肠操作简单,且有证据表明重复灌肠可提高有效率^[44]。上消化道一次给药剂量较下消化道少,因为大剂量的菌液输注会有反流或误吸的风险。近年来,耐酸或耐碱肠溶胶囊材料的开发,使口服粪菌胶囊(菌液或冻干菌粉)的FMT方式得以实现,且简便易行。

建议:(1)对于存在肠梗阻和肠道严重炎症等下消化道给药禁忌证的患者,可以考虑经上消化道途径给药(A级证据,强推荐)。(2)经上消化道途径FMT,粪便悬浮液的体积不超过50~100 mL(A级证据,强推荐)。(3)对于存在吞咽困难的患者,不推荐使用上消化道途径(包括cFMT)的FMT(A级证据,强推荐)。

9.1 结肠镜辅助下粪菌移植术前准备 (1)术前告知患者操作目的、收益和风险,以及供体来源和粪菌制备方法,签署知情同意书。(2)操作前备齐需要的器械包括肠镜、经内镜肠道置管术专用套管(transendoscopic enteral tubing, TET),普通钛夹4~6枚,医用液状石蜡8~10 mL,

一次性干纱布3块、“三明治”敷料1份。(3)操作前患者准备,首先在使用FMT前至少24 h停止使用广谱抗生素^[45-47],常规选用经肠道给予万古霉素(0.5 g/次、2次/d)作为主要的FMT前的抗生素预处理(A级证据,强推荐);特殊患者如肠易激综合征,可使用利福昔明,真菌感染则使用抗真菌药物等肠道去污方案(B级证据,弱推荐);复杂肠道感染,应根据培养结果选择敏感抗生素(B级证据,弱推荐);如合并病毒感染,应给予抗病毒治疗方案(C级证据,弱推荐)。移植前24 h常规给予口服聚乙二醇(通常为2 L)清洁肠道或灌肠行肠道准备。不能耐受者,可术前1~2 d无渣饮食,口服乳果糖和/或术前多次灌肠^[27,48]。肠灌洗有呕吐和误吸的风险,对于有吸入性高风险的患者,如吞咽困难、肠梗阻或卧床不起的患者,应谨慎采用肠灌洗^[49](A级证据,强推荐)。推荐选择无痛内镜,肠道病变不重者也可以不选择麻醉。

建议:(1)接受FMT治疗者在使用FMT前至少24 h停止使用抗生素(C级证据,弱推荐)。(2)首选无痛内镜,肠道病变不重者也可以不选择麻醉(C级证据,弱推荐)。(3)在进行FMT前至少24 h进行常规肠道准备。不能耐受者,可术前1~2 d无渣饮食,口服乳果糖和/或术前多次灌肠(C级证据,弱推荐)。

9.2 结肠镜辅助下的FMT (1)通过注射器针头沿TET管延长管端注入4~5 mL液状石蜡润滑,将导丝全部送入TET延长管内。(2)常规结肠镜完成结肠检查和评估,内镜停留于回盲部或升结肠^[27-28]。(3)取3~5 mL液状石蜡注入钳道孔,以确保TET管在钳道内高度润滑通畅。(4)将TET管插入内镜钳道内,直视下一边送入TET管,一边退出肠镜,确保TET管前端留在回盲部,直至完全退出肠镜,沿肛管轴向控制TET管。(5)再次进入肠镜至回盲部,直视下使用钛夹将固定线固定于肠壁,第一站用钛夹2枚,第二站和第三站酌情决定是否使用钛夹。(6)轻微旋转退镜,并向肛管内插入或者外拔TET管,辅助暴露固定线环的最佳位置,退镜中不影响活检,简单的息肉切除等操作。(7)完全退镜结束,双手脱离TET软管和延长管,暴露导丝,一手在肛门部轻持TET管,另一手轻轻拔出导丝。若遇到阻力,可能与手指夹持TET管太紧或者肠内盘曲管道增加阻力有关,如果是后者,稍稍外拔TET管以减少导丝曲度即可。(8)连接单向阀门于TET远端,用胶布固定TET管于肛门口左侧皮肤,距离肛门口2 cm为宜,远端用胶布固定于左侧臀部,注意臀部区域的TET软管不要绷得过紧。(9)菌液输注:欧洲共识中建议,将收集供体粪便到菌液移植入受者体内或

进行储存所需的时间控制在6 h内。利用智能分离纯化系统可以最大限度地保存功能菌群(例如肠道厌氧共生菌)及其合成重要抗炎代谢物的能力,可以实现从粪便采集-菌液制备-漂洗-注入患者体内(或冻存)总时长控制在1~2 h^[2,50-52]。全程不涉及对接触粪便的器具进行清洗、消毒等处理,避免交叉污染。冻存菌液在使用前需37℃水浴复温。因为通过下消化道途径移植低于37℃的粪菌悬液可能会增加不良事件风险,如腹泻或腹部痉挛。推荐患者取右侧卧位,经肛门TET管端口缓慢注入适宜温度的菌液,推荐治疗剂量为50~150 mL,保证每次移植的活菌量需 $\geq 2.5 \times 10^{12}$ U(C级证据,弱推荐),注入流率为25~50 mL/min。输入过程中偶有患者轻微腹痛,不必特殊处理,结束后嘱患者右侧卧位、保持10°头低脚高体位不少于30 min^[53],然后转为仰卧位。如果留置TET管供重复给菌液,可等候TET管自然脱落排出。此期间尽量避免进食粗纤维饮食,也可采用完全流质饮食。需要拔TET管时可直接缓慢增加力量,或重复2~3次用力即可顺利拔出。

强烈推荐选择夹持皱襞以增强固定的牢固性,尽量避免钛夹与肠壁斜面相交夹持,同时,钛夹固定区应避免重度糜烂、溃疡或假息肉;如果使用大钛夹固定,在第一站使用2枚即可。

建议:(1)通过下消化道进行FMT的疗效高于上消化道途径,且不良事件的总体风险低于上消化道途径(B级证据,弱推荐)。(2)首选在结肠镜下将粪菌悬液输入右结肠(回肠末端或盲肠)(A级证据,强推荐)。(3)缩短从采集粪便到菌群输注的时间有利于实现功能菌群活性最大化(C级证据,强推荐)。(4)冻存菌液在使用前需37℃水浴复温(B级证据,强推荐)。

9.3 口服冻干菌群胶囊FMT 冻干菌群胶囊可在室温下保存^[54-55]。据报道,冻干菌群胶囊治疗CDI感染的成功率为78%~96%^[56-57],且单次胶囊FMT治疗和单次经结肠镜的FMT治疗对CDI感染的清除率相当^[57]。胶囊FMT可以在没有医师帮助的情况下使用,不仅便捷,而且节约医疗成本。在安全性方面,未见严重不良反应。

冻干菌群胶囊使用方法:(1)治疗前2 h,将冻干菌群胶囊取出转运至室温下保存,恢复至室温后嘱患者口服。(2)连续7 d空腹接受冻干菌群胶囊治疗,2次/d。

建议:对于有反流或误吸风险较高的患者,应避免使用口服冻干菌群胶囊(A级证据,弱推荐)。

9.4 FMT疗程和治疗周期 目前,移植次数和移植周期无统一标准,应根据患者的病情恢复情况决定其疗程和

重复治疗周期。在大部分FMT研究中,均使用单次移植。对初始FMT无反应的患者进行重复FMT可获得较高的有效率。无论是第1次治疗失败或者复发的患者,第2次FMT的有效率也很高。因此,对部分FMT无效的肝硬化患者,可在24~72 h内重复治疗。

建议:(1)结肠镜辅助下的FMT,每天输注菌液1次,连续治疗6 d作为1个标准治疗疗程。除不宜或不能耐受肠镜或鼻肠管者,标准治疗均以菌液为主;如有改善,后续则连续6 d的胶囊治疗作为巩固治疗,每个疗程间隔4周(C级证据,强推荐)。(2)不易或不愿接受结肠镜辅助下FMT的患者,可口服冻干菌群胶囊,6粒/次、3次/d,持续2周(C级证据,强推荐)。(3)如有以下情况,应再增加1个标准疗程:①并发疾病或者使用的药物明显影响肠道菌群;②病程每增加5年;③年龄 ≥ 65 岁(C级证据,弱推荐)。

9.5 FMT不良反应的处理 FMT主要的不良反应为消化道症状,如恶心、呕吐、腹痛、腹胀、腹泻,多伴有发热,极少部分可有肺部感染等。除2019年报道2例发生严重的多重耐药菌感染,其中1例病死外,并未见严重不良反应发生,大部分症状均为自限性。对于不良反应:(1)建立不良反应上报制度(C级证据,弱推荐)。(2)症状轻(以头晕、恶心、胃肠道不适等为主诉)的患者,观察即可(C级证据,强推荐)。(3)中度症状对症处理,不能缓解予以暂停FMT治疗(C级证据,弱推荐)。(4)症状严重者,如出现发热、明显腹痛、腹泻者,暂停或终止FMT治疗并对症处理;体温 ≥ 39 ℃者需排除肠源性感染(C级证据,弱推荐)。(5)怀疑肠源性感染症状时,立即终止FMT治疗,检测供体和受体粪便致病菌,留取血培养检查,给予抗感染、补液等治疗(C级证据,强推荐)。(6)极重度症状,如并发生命体征异常者,立即终止FMT治疗,同时针对性治疗(C级证据,强推荐)。

9.6 FMT监测 (1)一般指标检测包括临床、炎症标志物及免疫和血生化指标,肠壁屏障及菌群分析,营养吸收状况评估。①临床指标观察:生命体征、腹部症状(腹痛、腹胀、腹泻等),大便情况(次数、性状)、肠道蠕动频率等。如有发热(体温 > 38.5 ℃)应进行采样血培养,根据临床结果及临床经验决定抗菌药物的选择及使用。②炎症标志物:如C反应蛋白、白细胞介素等炎症相关指标的变化,可反映肠道炎症状态的改善情况。③肠壁屏障及菌群分析:通过检测血清二胺氧化酶和D-乳酸水平、内毒素水平以评估肠壁功能;通过检测肠道菌群的组成和多样性变化来评估移植效果。④营养吸收指标:

对一些与营养吸收相关的指标进行监测,如BMI、上臂肌围、腓肠肌围、人血白蛋白、血红蛋白、转铁蛋白、氮平衡等,以了解肠道吸收功能的变化。⑤血生化指标:血清CHI3L1、血糖、血脂、肝肾功能、凝血功能等,包括Child-Pugh评分,MELD评分等。⑥免疫相关指标:包括免疫细胞数量和活性等改变。(2)粪便双歧杆菌与肠杆菌的数量比值(B/E值)检测^[58]:慢性肝病患者粪便双歧杆菌(bifidobacterium)数量显著减少,而肠杆菌(enterobacterium)、肠球菌、酵母菌数量显著增加,B/E值显著降低。目前,越来越多的医疗机构将B/E值作为肠道微生物定植抗力指标。B/E值>1表示肠道定植抗力正常,B/E值≤1表示肠道定植抗力降低;此外还发现B/E值与酵母菌值不相关。若应用广谱抗生素后,B/E值判断可能有误,宜结合酵母菌值的检测结果综合判断肠道定植抗力。(3)随访和不良事件监测:目前,国际上普遍支持FMT操作后需要对患者进行动态随访,但是对随访周期和不良事件监测时间尚未达成共识,主要依据临床医师的经验、患者的状态以及客观化验检查指标决定。一般要求临床医师在治疗操作后3~7d内进行一次随访,以确定患者临床症状缓解和短期不良事件情况。有研究表明,61%的患者在治疗第1周至第4周之间失败^[59]。因此,建议在FMT后约4周对患者进行随访。也有不同的研究者将FMT操作后8周、3个月或5个月的随访结果作为研究的结局^[35,60-61]。如英国学者发表的指南中建议,所有FMT接受者应进行至少8周的监测,以充分确定疗效和不良事件^[27]。目前多数临床医师根据临床经验,在FMT后4~8周内进行第2次随访以明确病情的缓解或复发情况。而长期随访周期和不良事件监测时间仍不确定。需要足够的长期随访数据来预测潜在的FMT相关不良事件。

建议:(1)所有粪便微生物群移植受者都需要进行随访,以评估治疗效果、旧病复发和可能发生的不良事件(A级证据,强推荐)。(2)FMT后的第1周对于确定临床疗效和评估短期不良事件很重要(B级证据,强推荐)。(3)对主要结果的评估应至少在FMT后4周进行(B级证据,强推荐)。

执笔专家:陈永平、王晓东(温州医科大学附属第一医院肝病中心,浙江省慢性肝病重症化精准诊治与规模转化重点实验室)

共同执笔专家(以姓氏笔画排序):丁惠国(北京佑安医院消化科)、马雄(上海仁济医院消化科)、王辉(上海瑞金医院感染科)、卢洁(上海市第一人民医院消化科)、郭

小萍(南昌大学第一附属医院感染科)、许烂漫(宁波大学附属人民医院感染科)、张文宏(上海华山医院感染科)、杨长青(上海同济医院消化科)、杨永平(中国人民解放军第五医学中心肝病科)、李用国(重庆医科大学附属第一医院感染科)、张发明(南京医科大学第二附属医院微生物生态医学科)、杨永峰(南京市第二医院肝病科)、陈达之(杭州医学院附属第二医院消化科)、张明香(沈阳市第九人民医院感染科)、张继明(上海华山医院感染科)、南月敏(河北医科大学第三医院感染科)、徐小元(北京大学第一医院感染科)、唐小平(广州医科大学)、党双锁(西安交通大学第二附属医院感染科)、高峰(临沂市人民医院感染科)、潘红英(浙江省人民医院感染科)

专家委员会(以姓氏笔画排序):丁向春(宁夏医科大学总医院感染科)、丁贤君(舟山市中医院肝病科)、丁然(温州市人民医院感染科)、于红(烟台市传染病医院肝病科)、于岩岩(北京大学第一医院感染科)、于海峰(烟台市传染病医院肝病科)、王宇明(陆军军医大学西南医院感染科)、王伟洪(湖州市中心医院感染科)、王艳(北京大学第一医院感染科)、邓敏(嘉兴市第一医院感染科)、邓勤智(宁波市第二医院感染科)、韦嘉(云南省第二人民医院消化科)、叶伟(南京市第二医院感染科)、卢明芹(温州医科大学附属第一医院感染科)、申竑(中南大学湘雅医院肝病研究所)、石荔(西藏自治区人民医院感染科)、叶超(中国科学技术大学附属第一医院感染科)、朱小区(温州市中医院肝病科)、任万华(山东省立医院感染科)、朱月永(福建医科大学附属第一医院感染科)、刘寿荣(杭州市西溪医院感染科)、朱坚胜(浙江省台州医院感染科)、许秋然(杭州医学院科教科)、孙慧伶(丽水市人民医院感染科)、李世波(浙江省舟山医院感染科)、李军(江苏省人民医院感染科)、肖安(云南省第一人民医院感染科)、陈华忠(浙江省台州医院感染科)、沈华江(绍兴市立医院感染科)、李亚萍(西安交通大学第二附属医院感染科)、张丽(重庆医科大学附属第一医院消化科)、邵拓(苏州大学生物医学研究院)、杨松(北京地坛医院感染科)、陈金军(南方医科大学南方医院感染科)、李国军(深圳市第三人民医院感染科)、李树臣(哈尔滨医科大学附属第二医院感染科)、余祖江(郑州大学第一附属医院感染科)、吴涛(海南省人民医院感染科)、陈海君(金华市中心医院感染科)、李莎莎(阜阳市第二医院肝病科)、李家斌(安徽医科大学第一附属医院感染科)、张跃新(新疆医科大学第一附属医院感染科)、李智伟(中国医科大学附属盛京医院感染科)、杨喆娟(浙江省舟山医院感染科)、张缙云(山西