

· 述 评 ·

影响《洗涤菌群移植南京共识》实践的关键问题

张发明^{1,2*}

¹南京医科大学第二附属医院消化医学中心,江苏 南京 210011;²南京医科大学附属逸夫医院微生态治疗中心,江苏 南京 211166

[摘要] 粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为靶向肠道菌群的核心技术,其在全球应用于治疗肠道菌群失调相关性疾病的临床证据正在急剧增加。洗涤菌群移植(washed microbiota transplantation, WMT)作为区别于传统FMT的一种新方法,是基于智能粪菌分离系统洗涤过程和相关移植途径的技术。《洗涤菌群移植南京共识》于2019年12月确定。文章就影响《洗涤菌群移植南京共识》在全球应用所面临的关键问题进行评述。

[关键词] 洗涤菌群移植;经内镜肠道植管术;微生物组;粪菌移植;共识

[中图分类号] R457.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2021)01-001-03

doi:10.7655/NYDXBNS20210101

The key issues affecting the practice of Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation

ZHANG Faming^{1,2*}

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

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

[Abstract] Fecal microbiota transplantation(FMT) is the core therapy targeting gut microbiota. The clinical FMT in the global is fast increasing for the treatment of gut dysbiosis related diseases. The improved methodology of FMT based on the automatic system supported washing process and the related delivering was named as washed microbiota transplantation(WMT). The consensus report on the methodology of WMT was released in December, 2019. This is a commentary on the key issues that affect the global application of Nanjing consensus on the methodology of WMT.

[Key words] washed microbiota transplantation; transendoscopic enteral tubing; microbiome; fecal microbiota transplantation; consensus

[J Nanjing Med Univ, 2021, 41(01):001-003]

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)作为靶向肠道菌群的治疗技术,是医学微生态研究的核心,其应用于治疗肠道菌群失调相关性疾病的临床证据在近年急剧增加^[1]。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^[2]。洗涤菌群移植(washed microbiota transplantation, WMT)作为区别于传统FMT的一种新的方法学,由Zhang等^[2]于2019年在 *Protein & Cell* 杂志命名。为推动WMT在

[基金项目] 国家自然科学基金(81670495);江苏省十三五科教强卫工程创新团队

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fzhang@njmu.edu.cn

全球的发展,由中国28名专家组成的共识专家组,于2019年12月12日完成面对面讨论和匿名投票,以“标准化粪菌移植研究组”的名义定名《洗涤菌群移植方法学南京共识》(简称《洗涤菌群移植南京共识》),并于2020年7月在 *Chinese Medical Journal* 杂志发表^[3]。WMT是对传统手工FMT的发展,依旧属于FMT范畴。这是针对FMT方法学的全球第一部共识或指南。本文就影响本共识在全球应用的关键问题进行分析。

影响WMT方法学在全球的实践,主要存在认识、技术和价值判断3方面的关键问题。

1 重构大众知识结构与重建患者肠道菌群同等重要

2018年,我们调查中国6所大学共1 828名医学研究生,结果表明,有44.64%的医学研究生在本次调查前未听说过FMT;且在听说过FMT的研究生中,仅有52.24%的人了解FMT的定义;他们对FMT的适应证、供体来源和医学史的知晓率则更低^[4]。2019年,我们分析中华粪菌库紧急救援计划向全国重症医学科提供FMT异地救援的数据,发现在28例患者中,有3例患者在提出移植计划到菌液送达医院的时间内死亡,这期间仅有12~48 h,表明医生提出救治的时机太晚^[5]。

更重要的是,一些FMT用于临床治疗的新发现尚无法用已有的科学证据解释。例如,通常认为放射性肠炎是放疗引起局部上皮细胞、神经、血管等出现病理性损害,从而产生疼痛、出血、腹泻等表现的一种疾病。本团队首次报道WMT有效治愈放射性肠炎及其对肠道菌群的影响机制^[6]。这一发现为传统方法不可治愈的放射性肠炎找到了全新的治疗机会。但是,这引出了一个新的问题,即移植菌群的部位是回盲部,而治疗病变在直肠,WMT是局部治疗吗?

WMT为部分传统治疗无效的疾病提供了全新的治疗选择,如何认识这些看似没有联系的治疗和结局之间的关系,如何看待传统的知识结构?我们需要辩证看待国际疾病分类编码的价值和局限性,该分类编码本质上方便医疗管理,对卫生经济学评价和对医疗保险公司非常重要,但这是人为地对疾病进行分类,导致医疗思维和人才培养都更加走向专科、专病,过度细分,损失了人的整体性。在此背景下,很多人还不能理解通过肠道菌群重建治疗肠道以外器官的疾病。这些治疗的疾病或疾病状态,包括但不限于艰难梭菌感染、炎症性肠病、放射性肠炎、抗癌增效和抗癌药物的肠道不良反应、放射性肠炎、孤独症、特定原因所致的癫痫等。如果把WMT能治疗的全部疾病归类为肠道菌群失调相关性疾病,该分类则更有利于体现这些疾病的本质。当然,诊疗强调医学实践的整体性,需用樊代明提出的整合医学去认识这个相对广义的概念。

2 FMT/WMT的方法影响临床结局

我们一直在国内外呼吁推动FMT标准化^[7],并致力解决其体系化发展所需要的智能化设备、器械、方法和知识教育。我们对中国菌群移植平台^[8]

记录的全部不良事件进行分析,发现方法学的改变是导致不良事件发生率明显下降的独立贡献因素^[2]。此外,WMT的实验室过程实现以菌群的实际含量,而不是粪便体积、重量为移植物剂量的确定依据。动物实验进一步证明,对比标准洗涤方法和传统手工制备方法,将前者所得菌群上清液注射入小鼠腹腔,24 h内产生的毒性反应与向小鼠腹腔注射生理盐水相似,而后者在24 h内小鼠的死亡率达70%。基于代谢组、微生物组和病毒组学研究发现,洗涤过程去除了大量的代谢物、细菌碎片、病毒等,比如洗涤去除了经典的致炎症物质白三烯、皮质酮、前列腺素G等。这是WMT相较传统手工FMT进步的临床人群、动物表型和体外研究证据。

WMT的核心价值在于提高安全性。放射性肠炎、白塞病、克罗恩病、造血干细胞移植肠道排斥反应等患者都有不同程度黏膜屏障受损^[1]。回顾过去20年全球报道FMT并且描述不良事件的论文发现,严重不良事件都发生在有黏膜屏障损伤的人群。该研究提出黏膜屏障受损的定义:内镜下诊断黏膜糜烂、溃疡,或者临床诊断急性肠道感染(具有或不具有明确的病原学依据)^[1]。近年的临床实践证明,WMT的关键贡献在于提高其用于低免疫状态或者黏膜屏障受损患者的安全性^[1-2]。

WMT的概念^[3]主要包含两方面:一是基于智能粪菌分离系统的自动化微滤、程序性漂洗、定量、保存和使用;二是与此相关的移植过程。

《洗涤菌群移植南京共识》^[3]一共31条,涉及供体筛选、洗涤方法、保存与运输、移植途径决策、安全与管理等。以下几条及其解读特别重要:①缩短从粪便收集、实验室制备到移植菌群给患者所需时间,有利于保存菌群功能。②洗涤菌群制备质控需依赖实验室设施,一系列技术质控指标在共识中确认,比如确定1个基础治疗剂量单位(1 U)含有 1×10^{13} 个细菌,幼儿到成人的剂量范围是1~5 U。③吸入性肺炎这一严重的不良事件可能与移植途径有关,FMT相关的不良事件可以分为移植途径相关和微生态相关不良事件两类。④洗涤菌液可以通过结肠途径经内镜肠道置管术(transendoscopic enteral tubing, TET)重复移植,作为一种有前途的移植途径,并且是不良事件发生率最低的移植途径^[1],TET已经被*Gut*杂志2020年所发表的FMT指南推荐^[9]。⑤WMT的实验室条件要求达到生物安全2级,鼓励达到3级,从实验室设施提高WMT安全性。

总之,WMT是FMT发展的新阶段。FMT领域

的进步,重点体现在方法学的两大进展,一是利用机器取代人制备菌液,提高其效率和安全性;二是结肠TET使结肠途径多次移植成为现实。

用好WMT,不只在技术,还在于临床整合决策。比如,基于单次或多次WMT,或者WMT基础上再结合传统药物治疗的策略,被称为WMT升阶治疗策略,主要用于激素依赖性炎症性肠病的挽救性治疗、控制复杂感染性疾病、提高肿瘤免疫治疗疗效等。而且,WMT并不等于治疗的全部,必要时还需与其他技术整合使用。如治疗便秘患者,除了完成结肠TET途径WMT,若肠镜下TET操作时观察到直肠黏膜脱垂,则同时实施透明帽辅助内镜下硬化术(cap-assisted endoscopic sclerotherapy, CAES)^[10]。以上这些基于WMT方法学的思考,既涉及技术环节,也涉及体系建设。

3 医学向善的价值判断

FMT作为医疗技术,其治疗疾病的范围,正在由艰难梭菌感染向非感染性疾病延伸,如慢性炎症、免疫性疾病、代谢性疾病、肿瘤等。WMT作为FMT领域的核心新进展,正在改变临床实践,其相关方法和/或移植所需的TET技术,已经在中国、澳大利亚等地用于临床,并即将进入日本和欧洲。然而,在临床效果指引的医学研究迅速增加的同时,一些商业公司开始将粪便菌群测序作为临床收费服务、将提供“超级供体”和“供体受体配型”作为技术服务,这种诱导过度消费的现象在北美、欧洲、亚洲都存在。不可否认微生物组测序技术对研究的重要性,但是,还没有证据支持其具有用于临床决策的价值,也没有临床专家共识、医学指南推荐使用测序结果指导临床决策。国内外医学专家已经呼吁停止这种商业趋势指向的消费。行业内的从业者需要冷静思考,只有将医疗和相关服务行为约束到健康发展的轨道上来,这个领域才能稳健、有

序发展。

[参考文献]

- [1] 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 [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2021, 53(1): 33-42
- [2] ZHANG T, LU G, 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
- [3] FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION - STANDARDIZATION STUDY GROUP. Nanjing consensus on methodology of washed microbiota transplantation [J]. *Chin Med J(Engl)*, 2020, 133(19): 2330-2332
- [4] WU X, DAI M, BUCH H, et al. The recognition and attitudes of postgraduate medical students toward fecal microbiota transplantation: a questionnaire study [J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2019, 12: 321909288
- [5] DAI M, LIU Y, CHEN W, et al. Rescue fecal microbiota transplantation for antibiotic-associated diarrhea in critically ill patients [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 324
- [6] DING X, LI Q, LI P, et al. Fecal microbiota transplantation: a promising treatment for radiation enteritis? [J]. *Radiother Oncol*, 2020, 143: 12-18
- [7] 张发明. 将标准化粪菌移植推向主流 [J]. *中华消化内镜杂志*, 2014, 31(2): 61-63
- [8] ZHANG F, CUI B, HE X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization [J]. *Protein Cell*, 2018, 9(5): 462-473
- [9] IANIRO G, MULLISH B H, KELLY C R, et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic [J]. *Gut*, 2020, 69(9): 1555-1563
- [10] 张婷, 龙楚彦, 崔伯塔, 等. 透明帽辅助内镜下硬化术治疗痔疮的前瞻性研究(含视频) [J]. *中华消化内镜杂志*, 2017, 34(10): 709-712

[收稿日期] 2020-12-13