

菌群移植联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗慢性便秘的近期疗效观察

葛晓龙 丁超 龚剑峰 田宏亮 韦瑶 陈启仪 顾立立 李宁

【摘要】 目的 观察菌群移植(FMT)联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗慢传输型便秘(STC)的临床疗效和安全性。方法 前瞻性入组 2015 年 4 月 2016 年 1 月期间,南京大学医学院附属金陵医院收治的 23 例 STC 患者,予以 FMT 联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗。具体方法:取标准健康供体新鲜粪便 100 g 置于无菌搅拌器内,加入 500 ml 无菌生理盐水,搅拌一定时间后将其依次通过孔径为 2.0 和 0.5 mm 的筛网,之后储存于 -20°C 冰箱内短期保存备用;制备流程时间 ≤ 1 h。FMT 治疗共计 9 d:前 3 d 为患者肠道准备阶段,每日口服万古霉素 3 d(500 mg, 2 次/d);置鼻肠管每日上午缓慢(5 min)注入 100 ml 粪菌液,连续 6 d。之后回家服用水溶性膳食纤维(果胶 8g)和益生菌(双歧杆菌三联活菌胶囊),2 次/d,服用 4 周。比较联合治疗前和治疗后 12 周时的患者 PAC-SYM 便秘症状评分、每周自主排便次数、胃肠生活质量评分及相关不良反应。本临床试验(ClinicalTrials.gov)注册编码为 NCT02016469。结果 全组 23 例,其中男性 7 例,女性 16 例,年龄(49.6 ± 14.7)岁,体质指数(BMI)(21.2 ± 2.2) kg/m^2 ,治疗前便秘病史(8.3 ± 5.9)年,1 周排便次数(1.8 ± 0.7)次。经 FMT 联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗后,患者第 12 周 PAC-SYM 便秘症状评分较治疗前明显下降[(1.3 ± 0.4)分比(2.3 ± 0.5)分],每周自主排便次数明显增加[(4.8 ± 2.0)次/周比(1.8 ± 0.7)次/周],胃肠生活质量评分(GIQLI)明显升高[(120.8 ± 21.3)分比(78.5 ± 15.5)分],差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$)。治疗后随访调查期间,患者治疗效果维持稳定,至第 12 周临床治愈率 52.2%(12/23)(每周自主排便次数 > 3 次),临床缓解率 69.6%(16/23)(与治疗前相比有明显改善)。在治疗后及随访 12 周期间内患者均未出现严重不良反应。结论 FMT 联合水溶性膳食纤维和益生菌可安全有效地治疗 STC,明显改善患者便秘症状及生活质量。

【关键词】 慢传输型便秘; 菌群移植; 水溶性膳食纤维; 益生菌

基金项目:科技部临床医学研究(消化疾病)协同网络建设示范应用研究(2015BAI13B07);国家自然科学基金(81670493)

Short-term efficacy on fecal microbiota transplantation combined with soluble dietary fiber and probiotics in the treatment of slow transit constipation Ge Xiaolong, Ding Chao, Gong Jianfeng, Tian Hongliang, Wei Yao, Chen Qiyi, Gu Lili, Li Ning

Research Institute of General Surgery, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Li Ning, Email: liningrigs@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation (FMT) combined with soluble dietary fiber and probiotics for slow transit constipation (STC). **Methods** Twenty-three patients with STC from Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University were prospectively enrolled between April 2015 and January 2016. STC patients received FMT combined with soluble dietary fiber and probiotics. Fresh stool (100 g) was immediately mixed in a blender with 500 ml of 0.9% sterile saline for several seconds, which was then filtered through a gauze pad and a decreasing number of gauze screen (2.0 to 0.5 mm). The fecal bacteria suspension was stored frozen at

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2016.12.010

作者单位: 210002 南京军区南京总医院 解放军普通外科研究所 南京大学医学院附属金陵医院普通外科
通信作者: 李宁, Email: liningrigs@vip.sina.com

-20℃. The preparation time of FMT material was less than 1 hour. Total time of treatment was 9 days. An initial oral antibiotics (vancomycin 500 mg orally twice per day) was given for 3 consecutive days. Then the fecal microbiota (100 ml) was infused slowly (5 min) through nasojejunal tube for 6 consecutive days. After FMT, patients were recommended to receive soluble dietary fiber (pectin, 8 g/d) and probiotics (bifid triple viable capsules, twice per day) for 4 weeks. Rates of clinical improvement and remission, adverse events, constipation-related symptoms (PAC-SYM scores), bowel movements per week and gastrointestinal quality-of-life index (GIQLI) were recorded during the 12-week follow-up. This study was registered in the Clinical Trials.gov (NCT02016469). **Results** Among 23 patients, 7 were male, 16 were female, the mean age was (49.6 ± 14.7) years, the body mass index was (21.2 ± 2.2) kg/m², the duration of constipation was (8.3 ± 5.9) years, and the defecation frequency was 1.8 ± 0.7 per week. Compared with pre-treatment, PAC-SYM scores decreased significantly from 2.3 ± 0.5 to 1.3 ± 0.4 at week 12 ($P < 0.01$), defecation frequency increased from 1.8 ± 0.7 per week to 4.8 ± 2.0 per week at week 12 ($P < 0.01$), and patients felt satisfied with improved GIQLI score (from 78.5 ± 15.5 to 120.8 ± 21.3, $P < 0.01$). During the follow-up, the clinical improvement and remission of STC patients reached 69.6% (16/23) and 52.2% (12/23), respectively. No serious adverse events were observed. **Conclusion** FMT combined with soluble dietary fiber and probiotics is safe and effective in treating slow transit constipation, which can improve the symptom and quality of life significantly.

【Key words】 Slow transit constipation; Fecal microbiota transplantation; Soluble dietary fiber; Probiotics

Fond program: National Gastroenterology Research Project (2015BAI13B07); National Nature Science Foundation of China (81670493)

作为人体拥有细胞数最多的独特“功能器官”，肠道菌群的作用日益受到广泛关注。借助菌群移植 (fecal microbiota transplantation, FMT) 可重构患者肠道内菌群, 调节肠道微生态^[1]。水溶性膳食纤维是一种重要的调节肠道功能的营养素, 属益生元, 可促进肠道益生菌生长, 维持肠道微生态平衡。本研究从肠道微生态治疗角度出发, 利用 FMT 联合水溶性膳食纤维和益生菌, 治疗慢传输型便秘 (slow transit constipation, STC), 探讨其疗效及安全性。

资料与方法

一、研究对象

病例入选标准: (1) 年龄 > 18 岁; (2) 符合罗马 III 便秘诊断标准, 并经结肠传输时间 (colonic transit time, CTT) 试验证实存在慢传输的 STC 患者; (3) 自愿接受治疗方案并签署知情同意书。排除标准包括: (1) 经排粪造影和直肠肛管测压检查明确诊断为出口梗阻型便秘患者; (2) 结肠镜检查发现存在器质性病变; (3) 先天性巨结肠患者; (4) 继发性便秘患者 (药物、内分泌、代谢或神经性疾病); (5) 有腹部手术史 (不包括胆囊切除术、阑尾切除术、剖宫产、结扎术) 或肛周手术史; (6) 1 个月内曾

服用益生菌、益生元及质子泵抑制剂者; (7) 孕妇或哺乳期妇女; (8) 有长期烟酒史者; (9) 有明确的肝肾、心肺或精神疾病患者; (10) 患有其他可能影响肠道动力及菌群疾病者。

按上述标准, 前瞻性入组 2015 年 4 月至 2016 年 1 月期间在南京大学医学院附属金陵医院就诊的 23 例 STC 患者, 其中男性 7 例, 女性 16 例, 年龄 (49.6 ± 14.7) 岁, 体质指数 (BMI) (21.2 ± 2.2) kg/m², 治疗前便秘病史 (8.3 ± 5.9) 年, 1 周排便次数 (1.8 ± 0.7) 次。所有患者均被告知实施 FMT 联合水溶性膳食纤维和益生菌的治疗方案并签署知情同意书。本研究经本医院伦理委员会批准实施, 临床试验 (ClinicalTrials.gov) 注册编码为 NCT02016469。

二、供体

供体要求^[2]: (1) 3 个月内无抗生素服用史; (2) 18 ~ 50 岁非孕期健康成年人, 具有健康生活方式及良好饮食习惯; (3) 既往无慢性病, 如便秘、肠易激综合征、炎性肠病, 无自身免疫病或免疫抑制状态及恶性病史; (4) 传染病检查 (乙肝、丙肝、梅毒、艾滋病等) 阴性; (5) 粪便检查 (艰难梭状芽孢杆菌、痢疾杆菌、弯曲菌属及寄生虫等) 阴性。采用一致非亲属健康成年供体, 9 次供体粪便随机抽取 7 次,

经菌群分析确定菌群相对稳定,可视为标准供体。

三、治疗方案

无菌烧杯收集标准健康供体新鲜粪便 100 g,密封送至菌液制备室后立即处理,将粪便置于无菌搅拌器内,加入 500 ml 无菌生理盐水,搅拌一定时间后将粪菌依次通过孔径为 2.0 mm 和 0.5 mm 的筛网,收集粪菌液储存于-20℃冰箱内短期保存备用,整个制备流程时间 \leq 1 h。

治疗第 1 阶段:为 FMT 阶段,疗程 9 d。前 3 d 为患者肠道准备阶段,口服万古霉素(500 mg,2 次/d) 3 d;置鼻肠管每日上午缓慢(5 min)注入 100 ml 粪菌液,连续 6 d,输注前后生理盐水冲洗导管。患者接受粪菌液治疗时,保持站立位,保持安静及正常呼吸。

治疗第 2 阶段:经 FMT 后回家服用水溶性膳食纤维(每包含粉末状果胶 8 g,烟台安德利公司生产,许可证编号 QS370606015100)和培菲康(双歧杆菌三联活菌胶囊),2 次/d,每次 1 袋果胶和 3 粒培菲康,治疗时间为 4 周。

住院期间及随访期间(治疗后 12 周)停止其他常规治疗,如服用其他药物需告知本微生态治疗小组。整个治疗过程中维持正常饮食、加强锻炼以及健康的生活作息。

四、疗效评定

1. PAC-SYM 便秘症状评分^[3]:调查受试者近 2 周的便秘症状,包括粪便性状评分 5 项、腹部症状评分 4 项和肛周直肠症状评分 3 项,采用 5 级评分法,将无、轻度、中度、重度和极重度分别赋予 0~4 分,各维度得分为该维度所有条目的平均分,总分为所有条目的平均分,分值越高,便秘程度越重。

2. 每周排便次数:经联合治疗后每周自主排便次数。

3. 胃肠生活质量评分(gastrointestinal quality of

life index, GIQLI)^[4]:包括心理、生理、社会活动、家庭生活等 36 个问题,对问卷对象 2 周内的情况进行分级评分,分值范围 0~144 分,分值越高,胃肠生活质量越好。健康人群参考值为(125.8 \pm 13.0)分。

4. 临床改善率:临床症状未达到治愈水平,但与治疗前相比有明显改善的患者比例。

5. 临床治愈率:根据罗马 III 诊断标准,每周自主排便次数 $>$ 3 次患者所占的比例。

6. 安全性评定:主要随访记录患者治疗后出现的相关不良反应。

五、统计学方法

使用 SPSS 19.0 软件进行相关数据分析,计数资料用率表示,计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。联合治疗前后各随访点的比较采用单向方差分析和配对 *t* 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

一、有效性评定结果

所有患者均完成本研究治疗方案。联合治疗 4 周和 12 周后,患者排便次数均明显增加,PAC-SYM 便秘症状评分均明显下降,GIQLI 评分升高(均 $P < 0.05$)。见表 1。随访期间,所有接受治疗的患者疗效均较稳定,至 12 周时,有 16 例患者达到临床改善,12 例患者达到临床治愈。

二、安全性评定结果

联合治疗过程中,有 5 例患者出现腹胀,7 例患者出现排气增多,2 例患者出现腹泻,3 例患者出现短暂腹痛,1 例 68 岁老年患者因治疗效果欠佳,2 d 未排便,给予乳果糖 1 袋辅助排便,其余均未给予特殊治疗处理,不适症状于治疗后 3 周均消失;随访至 12 周时,未见明显不适症状。所有患者均顺利实施此次联合治疗方案,23 例患者在治疗后及 12 周随访期间内无严重不良反应出现。

表 1 本组 23 例慢传输便秘患者菌群移植联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗前后疗效观察结果

观察时间	例数	排便次数 (次/周, $\bar{x}\pm s$)	临床改善率 [例(%)]	临床治愈率 [例(%)]	PAC-SYM 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)	GIQLI 评分 (分, $\bar{x}\pm s$)
治疗前	23	1.8 \pm 0.7	-	-	2.3 \pm 0.5	78.5 \pm 15.5
治疗后第 4 周	23	5.1 \pm 1.8 ^a	17(73.9)	16(69.6)	1.4 \pm 0.5 ^a	122.1 \pm 17.9 ^a
治疗后第 12 周	23	4.8 \pm 2.0 ^a	16(69.6)	12(52.2)	1.3 \pm 0.4 ^a	120.8 \pm 21.3 ^a
<i>F</i> 值		29.52	-	-	28.45	42.01
<i>P</i> 值		0.000	-	-	0.000	0.000

注: PAC-SYM 评分为便秘症状评分,分值越高,便秘程度越重; GIQLI 评分为胃肠生活质量评分,分值越高,胃肠生活质量越好;^a 与治疗前比较, $P < 0.01$

讨 论

作为一种特殊的“器官移植”,FMT 在沉寂 1 000 多年后重新进入临床视野。通过 FMT 调节肠道菌群,治疗相关疾病的研究日趋增多,如炎症肠病、肠易激综合征等胃肠道疾病^[2,5]。另外,早在 1989 年就有人首先描述了 FMT 治疗慢性便秘,且疗效较好。本微生态治疗中心前期已报道了单独应用 FMT 治疗 STC 的相关临床研究,患者接受 FMT 治疗后 12 周,临床改善率为 50%,临床治愈率为 37.5%,Wexner 便秘评分和 GIQLT 评分均显著改善^[6]。

目前认为,膳食纤维摄入不足是便秘的重要原因之一^[7]。其中水溶性膳食纤维被认为是一种对肠道功能有重要作用的特殊食物成分,其在肠道内可发挥益生元效果,促进益生菌生长和调节肠道微生态平衡,从而促进肠蠕动和增加排便次数^[8]。果胶作为一种重要的水溶性膳食纤维,在结肠菌群作用下分解为短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸等),其可在肠道内刺激益生菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌)的生长,这些改变均有利于调节肠道微生态平衡,促进益生菌在肠道内的定植^[9]。我们微生态治疗中心 2014 年已报道了水溶性膳食纤维治疗 STC 的临床研究,通过对比治疗前后肠道菌群以及结肠传输时间,发现果胶可安全有效地治疗便秘,明显缩短结肠传输时间和改善便秘症状,并能够促进双歧杆菌及乳酸杆菌等益生菌的数量^[10]。

动物实验证实,肠道菌群及其代谢产物(如短链脂肪酸)可影响肠道动力。研究显示,与正常饲养的 SPF 级小鼠相比,无菌鼠血清中 5-羟色胺(5-HT)的含量相对较低^[11-12]。Uribe 等^[13]报道,无菌鼠肠道内产生 5-HT 的肠色素细胞(enterochromaffin cells, EC)形态上较正常小鼠增大,说明肠道菌群可影响结肠 EC 的发育,从而影响肠道动力。另外,短链脂肪酸不仅可调节肠道菌群趋于平衡,有利于益生菌的定植,而且,相关动物实验也已证实,短链脂肪酸可通过肠道释放 5-HT,从而促进结肠蠕动^[14]。FMT 治疗后继续补充益生元有助于增加肠道的有益菌种,有利于调节肠道菌群比例结构,从而巩固治疗效果。

慢传输型便秘以结肠动力减弱和传输时间延长为主要特征。研究表明,慢性便秘患者肠道菌群与正常肠道菌群相比具有一些特征性改变,并且肠

道菌群与 Bristol 粪便分类具有一定相关性^[15-16]。另外,研究显示,肠道菌群可影响肠道神经系统的发育,对维持肠道神经系统活性以及功能有重要作用^[17]。所以我们推测,FMT 联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗慢性便秘效果应优于单纯 FMT。一方面,FMT 可重构便秘患者肠道菌群,增加益生菌;另一方面,水溶性膳食纤维和益生菌不仅可直接促进肠道动力,而且可通过促进移植的健康肠菌定植繁衍并增加益生菌比例,进一步调节肠道动力。

本研究中,FMT 联合水溶性膳食纤维和益生菌治疗 STC 患者,治疗后患者 PAC-SYM 便秘症状评分、每周自主排便次数及 GIQLI 评分均较治疗前有显著改善。并且,联合治疗方案对于临床改善率及临床治愈率均较单纯 FMT 治疗有一定提高,便秘患者的疗效维持时间也有增加^[6]。

本研究尚存在一些不足之处。第一,便秘属于慢性病,对于临床疗效的判断需要更长期的随访结果;第二,未纳入对照组,后续研究中将开展大样本随机对照试验,从而得到更高质量的临床研究结果。后续临床研究将进一步分析与动力相关的指标变化,从而更好地论证 FMT 联合水溶性膳食纤维及益生菌治疗 STC 的疗效及机制。

参 考 文 献

- [1] 李宁. 肠道菌群紊乱与粪菌移植[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(4):193-197. DOI:10.1615/j.1007-810x.2014.04.015.
- [2] Kelly CR, Kahn S, Kashyap P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook[J]. Gastroenterology, 2015,149(1): 223-237. DOI:10.1053/j.gastro.2015.05.008.
- [3] Frank L, Kleinman L, Farup C, et al. Psychometric validation of a constipation symptom assessment questionnaire[J]. Scand J Gastroenterol, 1999,34(9):870-877. DOI:10.1080/003655299750025327.
- [4] Eypasch E, Williams JI, Wood-Dauphinee S, et al. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument[J]. Br J Surg, 1995,82(2):216-222. DOI: 10.1002/bjs.1800820229.
- [5] Khoruts A, Sadowsky MJ. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2016, 13(9):508-516. DOI:10.1038/nrgastro.2016.98.
- [6] Tian H, Ding C, Gong J, et al. Treatment of Slow Transit Constipation With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study [J]. J Clin Gastroenterol, 2016,50(10):865-870. DOI:10.1097/MCG.0000000000000472.

- [7] Everhart JE, Ruhl CE. Burden of digestive diseases in the United States part I: overall and upper gastrointestinal diseases [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(2):376-386. DOI:10.1053/j.gastro.2008.12.015.
- [8] Linetzky Waitzberg D, Alves Pereira CC, Logullo L, et al. Microbiota benefits after inulin and partially hydrolyzed guar gum supplementation: a randomized clinical trial in constipated women [J]. *Nutr Hosp*, 2012, 27(1):123-129. DOI:10.1590/S0212-16112012000100014.
- [9] Derrien M, van Hylckama Vlieg JE. Fate, activity, and impact of ingested bacteria within the human gut microbiota [J]. *Trends Microbiol*, 2015, 23(6):354-366. DOI:10.1016/j.tim.2015.03.002.
- [10] 徐琳, 虞文魁, 姜军, 等. 水溶性膳食纤维治疗慢传输型便秘的临床疗效 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(48):3813-3816. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.48.006.
- [11] Sjögren K, Engdahl C, Henning P, et al. The gut microbiota regulates bone mass in mice [J]. *J Bone Miner Res*, 2012, 27(6): 1357-1367. DOI:10.1002/jbmr.1588.
- [12] Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, et al. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(10): 3698-3703. DOI:10.1073/pnas.0812874106.
- [13] Uribe A, Alam M, Johansson O, et al. Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat [J]. *Gastroenterology*, 1994, 107(5):1259-1269. DOI:10.1016/0016-5085(94)90526-6.
- [14] Fukumoto S, Tatewaki M, Yamada T, et al. Short-chain fatty acids stimulate colonic transit via intraluminal 5-HT release in rats [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2003, 284(5): R1269-R1276. DOI:10.1152/ajpregu.00442.2002.
- [15] Parthasarathy G, Chen J, Chen X, et al. Relationship between microbiota of the colonic mucosa vs feces and symptoms, colonic transit, and methane production in female patients with chronic constipation [J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(2):367-379.e1. DOI:10.1053/j.gastro.2015.10.005.
- [16] Vandeputte D, Falony G, Vieira-Silva S, et al. Stool consistency is strongly associated with gut microbiota richness and composition, enterotypes and bacterial growth rates [J]. *Gut*, 2016, 65(1):57-62. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309618.
- [17] Hyland NP, Cryan JF. Microbe-host interactions: Influence of the gut microbiota on the enteric nervous system [J]. *Dev Biol*, 2016, 417(2):182-187. DOI:10.1016/j.ydbio.2016.06.027.

(收稿日期:2016-07-28)

(本文编辑:卜建红)

· 医学信息 ·

阳性淋巴结比率与 UICC 第 7 版分期系统用于残胃癌分期的比较

背景:与原发性胃癌不同,目前尚无残胃癌的分期系统。通常残胃癌比原发性胃癌的淋巴结检获数目要少,因此,阳性淋巴结数目能否反映残胃癌患者的预后情况尚不明确。通过阳性淋巴结比率(lymph node ratio, LR)对残胃癌进行分期或许可以优于第 7 版 UICC 的分期系统。方法:本研究纳入 191 例例行残胃癌切除术的患者。根据 LR 划分为 $LR = 0$ 、 $0 < LR \leq 0.1$ 、 $0.1 < LR \leq 0.4$ 和 $0.4 < LR$ 。将 LR 和第 7 版 UICC 的 T 分期结合成为改良的 TNM 分期(mTNM-LR),比较 LR、mTNM-LR、第 7 版 UICC 中的 N 分期以及 TNM 分期的预测准确性。结果:中位淋巴结检获数目为 14.4 枚,其中 128 例残胃癌患者的中位淋巴结检获数目少于 15 枚。51 例残胃癌患者有淋巴结转移。多因素分析结果显示,除外 LR、T 分期 ($P < 0.001$) 和 N 分期 ($P = 0.001$) 都是残胃癌患者总生存率的独立危险因素。各种分期系统的总体一致性指数分别为: N 分期: 0.700(95%CI:0.627 ~ 0.771), LR: 0.701(95%CI:0.627 ~ 0.775), TNM 分期: 0.808 (95%CI:0.761 ~ 0.870), mTNM-LR: 0.807(95%CI:0.737 ~ 0.871), 但差异并无统计学意义。

结论:第 7 版 UICC 的 TNM 分期仍是残胃癌实用可靠的分期系统。阳性淋巴结比率并不优于第 7 版 UICC 的 N 分期。

[Nakagawa M, et al. *Ann Surg Oncol*, 2016, 23 (13):4322-4331. DOI:10.1245/s10434-016-5390-1. 中山大学附属第一医院 袁凯涛摘译 马晋平审校]