

中国人体健康科技促进会肠道微生态和肠菌移植专委会主任委员秦环龙：

肠菌移植从混沌走向规范



秦环龙

肠道菌群大规模治疗疾病的临床实践起于最近十年,这种疗法被称为肠菌移植(FMT),是将健康人粪便中的功能菌群经一定的方式移植到患者肠道内,从而调控肠道微生态平衡、重建肠道菌群,达到预防和治疗肠道内外疾病的目的。

这十年间,FMT从混沌、争议走向相对规范、成熟,进步是巨大的。随着一系列科学研究和临床证据的佐证,FMT的质疑声越来越小,社会和学界逐渐对其转为肯定或不反对的态度,这是非常不容易的事情。全国超过6万例的临床案例表明,目前FMT疗法可应用于超过18种疾病的临床治疗,是一项安全有效的“绿色”治疗方案。

变废为宝,回应质疑

早在东晋时期,葛洪所著的《肘后备急方》中便有肠道菌群治疗伤寒的详细描述。而FMT是把1600多年前的古方变成现代医学,这个过程中经历了很多的波折。

起初人们质疑这一技术。质疑它的科学性,从大便中提取有效成分,让废料具有可干预疾病的医学用途,学界和社会都认为不现实;质疑它的理论基础,因为FMT治疗疾病背后隐藏的科学机制未明;也质

疑它的有效性,因为FMT治疗疾病的临床案例不够多。

面对这些质疑,我们主要做了四个方面的工作。首先,加强技术规范,确保实验室制备的胶囊和菌液达到成药标准,符合临床规范。相当一部分医院建立了独立的宏基因组学、代谢组学团队,精准分析患者良好转归与FMT之间的直接关联性。

第二,规范FMT的适应证、禁忌证和病人的治疗疗程、剂量。我们首次提出FMT疗法的响应规律:急性肠道炎症优于肠道慢性炎症,肠道功能性疾病优于肠道器质性疾病,肠道疾病优于肠外疾病,具有肠道症状的肠外疾病优于没有肠道症状的肠外疾病。

第三,制定FMT专家共识、指南等规范,召开各种学术活动,促进FMT的推广应用。去年9月28日,国家卫生健康委等3部门联合发布的《全国医疗服务项目技术规范(2023年版)》首次纳入了FMT。这是里程碑式的进步,标志着国家层面对FMT的认可,此后全国医疗机构均可规范开展该技术。

第四,不断加大科普力度,提高FMT在公众中的知晓度,并让公众了解FMT的规范性、严谨性和科学性,进而在符合适应证时愿意接受

FMT治疗。

未来,从系统论到靶点论

FMT不是一个药物或耗材,而是一项可干预临床重大慢病的生物新技术。因此,我们希望医院在技术准入和伦理许可方面保持积极而审慎的态度,把好质量关、适应证关、病程记录关、疗效关等,并及时上报不良反应,把安全放在首位。另外,医院应根据院内疾病谱或优势学科、重点学科形成诊疗特色,不要泛化适应证,造成FMT包治百病的假象。

目前,临床指南及专家共识推荐FMT治疗复发性或难治性艰难梭菌感染。除此之外,对于消化系统疾病(如炎症性肠病、肠易激综合征、功能性便秘、肝硬化等)、神经精神系统疾病(如癫痫、自闭症、抑郁症、帕金森病等)、代谢性疾病(如糖尿病、肥胖症、脂肪肝等)、免疫系统疾病、过敏性疾病以及移植抗宿主病等,FMT疗法也显示出较好的响应性。此外,FMT还可以作为肿瘤免疫治疗的增效剂,提高患者对免疫检查点抑制剂疗法的治疗响应。

站在十年的历史节点上,FMT仍有待许多待揭秘的科学问题。

比如,过去FMT供体和受体的选择有一定的随机性,未来须在精准化、

个性化方面下功夫;不同疾病、不同供体,以及不同的疾病严重程度都会造成疗效异质性,须破解这一问题,提高医疗效率;开发出不受冷链影响的制备工艺,确保胶囊的新鲜性和活菌性,并定向在肠道释放;人体微生物组学特征千差万别、瞬息万变,因此应开发即时性检测技术,制作与受体匹配的个性化菌液或胶囊,而精准微生物移植和疾病特异性的功能菌株移植非常有前景;肠道菌群在患者体内的定植分为永久定植、暂时定植和瞬时定植,目前我们还不能鉴别在不同患者身上是哪一类定植发挥了作用,未来希望通过复杂病种长期FMT大队列、细菌水平基因转移、基石菌/病原菌制衡与疾病表型共振的“跷跷板”等研究,更好地探索FMT移植定植拮抗和FMT对整个肠道生态位的影响。这些系列研究将推动临床微生物组基础领域的新突破和填补临床诊疗的新空白。

21世纪是肠道微生物组的时代。作为改变肠道微生态的诸多策略和手段之一,未来FMT将从系统论走向靶点论,在大时代里彰显小赛道的显著优势。

河北医科大学第一医院党委书记赵增仁：

重塑肠道稳态,减少结直肠癌复发转移



赵增仁

结直肠癌是全球最常见的恶性肿瘤之一。2022年,在全球所有恶性肿瘤中,结直肠癌发病率位列第三,死亡率位列第二。2022年我国结直肠癌年新发病例约为51.7万人,死亡人数超24万人。一个值得注意的现象是,早发癌(年龄小于50岁)在全球范围内呈上升趋势。尽管青年患者和老年患者在许多方面存在显著差异,但肿瘤在这两组人群中的发生发展均与肠道微生态失衡密切相关。

结直肠癌的常规治疗手段主要

包括手术、化疗、放疗和免疫治疗等。尽管随着结直肠癌规范化治疗的推进和普及,患者的总生存率有所提高,但仍有20%~50%的患者在常规治疗后出现复发或转移。不仅如此,这些常规治疗手段还会进一步加重结直肠癌患者肠道紊乱,形成恶性循环,最终可能导致结直肠癌的复发转移。

过往研究已表明,多种肠道菌群参与结直肠癌的进展,如致病菌株核梭杆菌、葡萄球菌及肠球菌可

诱导放疗抵抗,而丁酸梭菌、乳酸杆菌及双歧杆菌等肠道有益菌有助于克服化疗耐药。所以,重塑肠道稳态可能才是防止或减少结直肠癌复发转移的治本之策。

肠道微生态对结直肠癌发生发展的影响是多种微生物及其代谢物综合作用的结果,且结直肠癌患者在肠道微生态特征上存在较大异质性。因此,传统的干预方法如补充益生菌,难以实现对结直肠癌的精准治疗。近年来,人工智能(AI)在肿瘤

的临床诊治方面彰显了巨大潜力。AI可利用深度学习及大模型等多种手段整合患者临床信息、肠道菌群等多维度数据,从而制定个体化干预方案。我们相信,通过AI实现对结直肠癌患者精准肠道微生态干预,将是结直肠癌研究领域的一个重要方向。