

肠道微生物与炎症性肠病专家共识(2024)

北京医学会肠道微生物与幽门螺杆菌分会

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未完全阐明的慢性复发性的非特异性的肠道炎症性疾病,其发病机制与遗传易感性、环境因素、肠道微生态及免疫紊乱相关。近十多年来,国内外一系列研究证实了肠道微生态不仅参与IBD的发病,并成为IBD潜在的干预和治疗靶点,基于循证医学证据阐述肠道微生态与IBD的关系,制定《肠道微生态与炎症性肠病专家共识》(以下简称“共识”)将有助于增进对两者关系的理解,也为IBD的诊疗实践提供依据。本共识草案经过5次讨论,在广泛征求意见、反复修订、2次召集相关专家征求意见的基础上,于2024年11月13日由共识专家表决通过。本共识从肠道微生态在IBD发病中的作用、益生菌在IBD治疗中的作用,以及肠菌移植在IBD治疗中的作用3个方面进行阐述,并以15条陈述的形式加以概括。根据循证医学原则并参考国内外制定共识的方法学,本共识相关内容的推荐等级根据专家投票结果分为A级、B级和C级3个等级,见表1。

表1 肠道微生态与炎症性肠病专家共识推荐等级

推荐等级	标准
A级	≥75%的专家完全赞同
B级	≥75%的专家完全或部分赞同
C级	<75%的专家完全或部分赞同,未达成共识

第一部分 肠道微生态在炎症性肠病发病中的作用

【陈述1】肠道微生态包括肠道中的细菌群、真菌、病毒及其代谢产物,肠道微生态紊乱在IBD发生发展中起到重要作用。

【推荐等级】A级

IBD是一类病因尚未完全明确的慢性复发性肠道炎症性疾病,主要由克罗恩病(Crohn's disease, CD)及

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)组成,其发病与遗传易感性和环境因素密切相关。目前认为肠道微生态紊乱与肠道免疫异常桥接了肠道炎症的环境诱因和遗传背景,在IBD发病中起到重要作用。

特殊的肠道病原感染是IBD发病的潜在诱因^[1]。与健康人群相比,既往感染肠道弯曲杆菌的人群的UC和CD发生风险增加1.8~2.6倍,同时,IBD患者肠道黏膜简明弯曲杆菌的发生率显著高于健康人群,它可以通过黏附定植、入侵宿主细胞、分泌毒素等影响肠道黏膜免疫状态进而致病^[2]。此外,沙门氏菌、艰难梭菌感染,肠道鸟分枝杆菌、肠肝内螺杆菌、单核李斯特菌及肺炎克雷伯菌定植均增加IBD的发生风险^[3]。也有研究指出益生菌-婴儿双歧杆菌可促进复合亚基7(ANAPC7)表达,影响宿主肠道基因组稳定性,从而发挥维持UC缓解的作用^[4]。目前尚缺乏证据表明肠道菌群与IBD发病间的因果关联,多数研究证据来自动物试验。肠道代谢产物是肠道菌群影响黏膜微环境的重要途径,IBD患者的拟杆菌、厚壁菌门相对丰度明显下降,导致胆汁酸代谢异常、粪便中短链脂肪酸及中链脂肪酸含量下降,参与IBD的发病^[5]。

也有研究发现肠道真菌紊乱,细菌及真菌相互作用也可能参与IBD发病^[6]。IBD患者的部分念珠菌、马拉色氏霉菌、曲霉菌及新型隐球菌等肠道致病真菌丰度与健康人群存在明显差异。细菌-真菌关联分析结果显示,UC患者中细菌与真菌的相关性更强密,但CD患者中真菌的作用更加独立,提示UC和CD发病中细菌-真菌相互作用机制可能存在较大差异。此外,肠道存在的以各种噬菌体为主的病毒成分,也通过影响肠道微生态参与IBD的发生。

【陈述2】不同分型、分期的IBD患者间的肠道微生态存在差异。

【推荐等级】A级

IBD患者肠道菌群的多样性和菌群结构与健康人群存在较大差异,主要表现为菌群多样性显著下降,多种拟杆菌属、罗氏菌属、双歧杆菌属及普拉梭菌等有益菌群的相对丰度显著降低,同时黏附侵袭性大肠埃希菌、韦荣球菌、具核梭杆菌、瘤胃球菌属等病原菌

作者单位:100730 中国医学科学院北京协和医学院 北京协和医院消化内科

通信作者:李景南, Email: lijn2008@126.com; 钱家鸣, Email: qianjiaming1957@126.com

DOI:10.15932/j.0253-9713.2025.01.001

的相对丰度增加^[7]。也有研究指出 UC 患者黏膜组织及粪便中的菌群组成和结构也存在差异^[8]。UC 和 CD 患者肠道菌群构成亦存在差异,与 UC 患者相比,CD 患者的酸奶瘤胃球菌、梭状芽孢杆菌相对丰度显著增加,而伶俐瘤胃球菌、普拉梭菌、灵巧粪球菌丰度明显降低^[9]。

相较于 IBD 患者与健康人群肠道菌群的差异,活动期和缓解期的 IBD 患者的菌群差异较小,因影响菌群结构的个体间差异较大,不同研究的结论不一致^[10]。影响患者肠道菌群结构差异的主要因素是个体差异,虽然 IBD 患者的疾病状态和病变受累范围对肠道菌群结构的影响较为显著,但其造成的差异占总差异的比例低于 10%^[11]。

【陈述 3】肠道微生态不仅参与了肠道的生物、化学、免疫屏障,同时也影响机械屏障,进而协同参与 IBD 的发生。

【推荐等级】A 级

肠道是人体重要的免疫器官,约 50% 的 T 淋巴细胞以及 80% 完全分化的 B 淋巴细胞位于肠道^[12]。肠道菌群定植是黏膜免疫形成的前提,肠道树突细胞提呈共生菌抗原,通过细胞因子分泌促进 Naïve T 细胞向 Treg 细胞分化,进而抑制免疫细胞活化,达成免疫耐受;菌群黏膜定植也促进黏膜 B 细胞向具有 IgA 分泌功能的族群分化,分泌性 IgA 可结合病原体、中和相关毒素,达到黏膜免疫稳态^[13]。肠道菌群还可通过短链脂肪酸、胆汁酸等代谢产物促进肠道干细胞增殖,上调抗菌肽及上皮间紧密连接蛋白表达,进而维持黏膜屏障功能^[14]。IBD 患者的肠道微生态紊乱及黏膜屏障功能损伤可能早于临床症状。40% CD 患者的一级亲属存在小肠黏膜通透性增加及粪便菌群紊乱^[15];动物试验研究指出,IL-10 基因敲除的自发肠炎模型鼠在黏膜炎症出现前就已经存在黏膜屏障功能异常^[16]。肠道微生态紊乱、黏膜免疫失衡及屏障功能异常在 IBD 发病过程中相互影响,难以用单一的因果关系解释 IBD 复杂的发病机制。

【陈述 4】肠道菌群通过相关信号途径参与 IBD 的癌变过程。

【推荐等级】B 级

长期慢性肠道炎症是 IBD 炎癌转化的核心,加速癌变的进展。IBD 患者肠道菌群紊乱,部分菌群激活肠黏膜上皮 TLR4/MYD88 途径,介导 NF- κ B 活化,促进黏膜上皮存活及增殖,进而参与炎癌转化过程^[17]。此外,IBD 患者黏膜屏障功能损伤,固有免疫中的单核巨噬系统活化,IL-6 及下游 STAT3 通路表达上调,促进肿瘤细胞增殖、转移^[18]。TNF- α 是 IBD 癌变过程中

重要的细胞因子,通过诱导 DNA 损伤、黏膜上皮细胞增殖及血管新生加速炎癌转化^[19]。目前,特定菌群对炎癌转化机制的研究较少,其中具核梭杆菌可侵袭、黏附在黏膜上皮,通过 β -Catenin / E-Cadherin 通路促进炎癌转化;此外,具核梭杆菌属促进炎症因子 IL-8 及 CXCL1 的释放,从而促进肿瘤的侵袭及转移^[20]。产毒性大肠埃希菌、空肠弯曲菌可能诱导双链 DNA 损伤,增加基因不稳定性,增加癌变风险,具体的分子机制仍有待进一步探索。

【陈述 5】IBD 合并肠道机会性感染风险可能与肠道微生态紊乱有关。

【推荐等级】A 级

IBD 患者合并艰难梭菌感染,其肠道微生态紊乱更为突出,在合并艰难梭菌感染的 IBD 患者粪便菌群中,包括布劳特氏(*Blautia*)菌属及多尔氏(*Dorea*)菌属在内的多种潜在有益菌相对丰度更低^[21]。*Blautia* 菌属尤其是 *Blautia obeum* 可以合成胆汁酸水解酶,进而参与肠道内胆汁酸代谢^[22],部分 *B. obeum* 可以在消化道内合成并分泌具有抗菌活性的抗菌肽,抑制包括艰难梭菌在内的细菌定植及感染^[23]。因此,IBD 患者包括 *Blautia* 菌属在内的有益菌群缺失可能导致艰难梭菌感染风险增加。

【陈述 6】传统药物可以通过改变 IBD 患者肠道微生态起到一定的治疗作用,肠道微生态可能对糖皮质激素、硫唑嘌呤的疗效有一定影响。

【推荐等级】B 级

有研究报道,经 5 氨基水杨酸制剂(5-ASA)治疗后 UC 患者肠道菌群的多样性变化不显著,炎症黏膜表现为厚壁菌丰度增高,变形杆菌丰度减少^[24]。应用 5-ASA 治疗的 UC 患者牙龈中卟啉单胞菌数量显著减少,双歧杆菌属则显著增多^[25]。经 5-ASA 治疗的患者,肠黏膜埃希菌是药物不良反应的标志物,它们在肠黏膜中的存在与治疗后的炎症发生相关^[26]。

糖皮质激素的治疗应答(效果)与肠道菌群结构密切相关。激素治疗效果不佳的 UC 患者,粪便放线菌门及乳杆菌属、双歧杆菌属相对丰度显著减少,变形菌门及志贺菌属、普雷沃氏菌属类群的相对丰度则明显升高;与治疗 12 周达到无激素缓解的 UC 患者相比,未达到无激素缓解 UC 患者的治疗前基线 9 种梭状芽孢杆菌及 2 种丹毒丝菌丰度更高;在 52 周末达到无激素缓解的 UC 患者中,治疗前基线的 3 种梭状芽孢杆菌丰度更高^[27]。

既往研究显示,经硫唑嘌呤(AZA)治疗后的 CD 患者,有临床应答的患者变形杆菌数量显著减少,拟

杆菌数量明显增加,菌群产生丁酸盐的能力更高;应用 AZA 治疗的 IBD 患者,缓解组的拟杆菌丰度更高,未缓解组的乳酸菌丰度更高^[28]。既往一项研究结果显示,在 AZA 不应答的 IBD 患者中,*B. wexlerae* 在肠道定植增多,其可以作用于硒依赖性黄嘌呤脱氢酶(sd-XDH)活性,促进 AZA 代谢为无生物活性的 6-硫代-2-羟基嘌呤,发挥抑制免疫调节作用^[29]。此外,变形杆菌、拟杆菌、乳酸菌和丁酸盐等可能对 CD 治疗疗效有一定影响。

【陈述 7】生物制剂可以改变 IBD 患者肠道微生态,两者在治疗上有一定的相互作用,用药前肠道微生物组学分析对预测生物制剂疗效有一定作用。

【推荐等级】B 级

成人 IBD 患者接受英夫利昔单抗(IFX)治疗 7 周后可见肠道微生物群多样性增加,粪杆菌含量增多^[30]。经 IFX 治疗后,CD 患者的厚壁菌门(乳杆菌和罗氏菌属)、拟杆菌门和梭杆菌门微生物相对丰度增加,放线菌、变形杆菌门(如肠杆菌科)属的相对丰度降低,发酵乳杆菌、红色杆菌、绿弯菌、伯杰氏菌、瘤胃球菌、霍式真杆菌、志贺氏菌和大肠埃希氏菌数量减少,变形杆菌、梭状芽胞杆菌和溶杆菌数量增加;经 IFX 治疗的 UC 患者的韦荣氏球菌、泰泽氏菌、瘤胃球菌、副拟杆菌、*Erysipelatoclostridium* 和嗜胆菌数量增多,对治疗无应答的患者的卟啉单胞菌、颗粒菌和棒状杆菌数量增加,嗜胆菌数量减少^[31]。经 IFX 治疗的儿童 CD 患者的肠道微生物群的丰度和生物多样性增加,肠球菌降低,其中 *Anaerostipes*、经黏液真杆菌、粪球菌、粪杆菌、毛螺菌、臭杆菌、罗氏菌、瘤胃球菌和萨特氏菌显著增加^[32]。

肠道菌群对 IFX 治疗疗效有一定的预测能力,经 IFX 治疗的 CD 患者中,单独使用基线微生物组预测疗效的准确性(AUC = 0.865)优于传统临床标志物如克罗恩病活动指数(AUC = 0.587)或粪钙卫蛋白(AUC = 0.625);当微生物组数据与粪钙卫蛋白和克罗恩病活动指数结合使用时,预测准确度为 0.938^[33]。有研究结果显示,毛螺菌和经黏液真杆菌比例预测临床疗效的准确度为 0.728,临床基线指标联合毛螺菌和经黏液真杆菌的比例预测临床疗效的准确度为 0.834^[34]。

经维得利珠单抗(VDZ)治疗后,CD 缓解期患者的肠道微生物 α 多样性显著较高,且罗氏菌和伯克氏菌的丰度更高,VDZ 治疗后达到缓解的 CD 患者中,食葡萄糖罗斯拜瑞氏菌数量减少,在未达到缓解的人群中则增多;VDZ 治疗的 UC 患者中,唾液链球菌在未缓解的患者中含量更多^[35]。VDZ 治疗的 IBD 患者中,单独

使用基线微生物组数据预测疗效的准确度为 0.715、单独使用临床标志物预测疗效的准确度为 0.738、基线微生物组(组成和功能)和临床标志物联合使用的准确度为 0.872^[33]。

一项小样本研究发现,IBD 患者接受乌司奴单抗(UST)治疗前后不会发生显著的粪便和皮肤微生物群组成的 α 和 β 多样性变化^[36]。一项研究结果显示,在 UST 诱导治疗 6 周后发生临床缓解的 CD 患者中,肠道微生物群的 α 多样性显著高于活动期 CD 患者,经黏液真杆菌、梭状芽胞杆菌、瘤胃球菌、罗氏菌、拟杆菌和粪杆菌含量增加,使用上述微生物组预测 UST 治疗后临床缓解的准确率为 0.833^[37]。使用 UST 治疗 IBD 患者时,仅用临床数据,包括克罗恩病活动指数、炎症生物标志物和患者特征等预测的治疗有应答和缓解的准确率分别为 0.616 和 0.651,仅用肠道微生物组数据预测治疗有应答和缓解的准确率分别为 0.838 和 0.762,联合使用临床数据和微生物组数据的准确性分别为 0.844 和 0.733^[33]。

第二部分 益生菌在炎症性肠病治疗中的作用

【陈述 8】益生菌联合美沙拉秦治疗轻中度活动期 UC 患者的疗效优于单独应用美沙拉秦,部分轻中度 UC 患者可以从单独应用益生菌治疗中获益,益生菌用于 UC 缓解尚有待研究。

【推荐等级】B 级

目前多项临床研究提示部分益生菌,包括乳杆菌属、双歧杆菌属、嗜热链球菌、VSL#3、罗伊氏乳杆菌 ATCC55730 和大肠杆菌 nissle1917 等,有诱导轻中度 UC 缓解的作用。一项纳入 14 项 RCT 的系统综述结果显示,与安慰剂相比,益生菌能显著提高 UC 的临床缓解率($RR = 1.73, 95\%CI: 1.19 \sim 2.54$)和改善疾病严重程度($RR = 2.29, 95\%CI: 1.13 \sim 4.63$),其中儿童 IBD 疗效比成年人更为明显^[38]。Meta 分析及系统综述显示,与单独使用美沙拉秦相比,枯草杆菌二联活菌联合美沙拉秦能显著提高 UC 的缓解率($RR = 1.21, 95\%CI: 1.18 \sim 1.24$),显著改善内镜和组织学评分($RR = 0.71, 95\%CI: 0.35 \sim 1.07$ 和 $RR = 1.1, 95\%CI: 0.92 \sim 1.23$),更好地改善腹痛、腹泻、黏液血便、里急后重等症状,降低复发风险^[39]。多项临床研究结果显示,VSL#3 对轻中度 UC 有诱导缓解作用,应用 VSL#3 后 6 周,患者的临床缓解率为 50% ~ 53%,12 周时达到 42.9%;1 年随访后,VSL#3 组复发率显著低于安慰剂组(21.4% 比 73.3%),不良事件报告率与安慰剂组相

似(11.2%比12.3%)。但以上临床研究样本量较小、证据有限,尚需更多的临床研究证实^[40]。

多项 RCT 研究比较了美沙拉嗪与益生菌联合应用与单用美沙拉嗪在诱导 UC 缓解中的效果,其中益生菌包括双歧杆菌属、乳杆菌属及四联活菌、布拉氏酵母菌,结果显示,美沙拉嗪与益生菌联合治疗的效果优于单独使用美沙拉嗪^[40-42]。多项针对成人及儿童的临床研究结果显示,E. coli Nissle 1917(EcN)单独治疗 UC 患者时的临床缓解率与单独使用美沙拉嗪相当^[43]。目前大多数研究存在较高偏倚风险,证据等级不高,相比于美沙拉嗪治疗,单独使用益生菌在治疗疗效上并无显著优势。

有研究结果显示,特定益生菌在 UC 的维持缓解的效力和安全性与美沙拉嗪相似^[44]。一项纳入了 187 名缓解期 UC 患者的 RCT 研究比较了 Lactobacillus GG 单独使用、美沙拉嗪单独使用及二者联用时的疗效,结果显示,3 种方法在 6 个月或 12 个月内的 UC 复发率的差异无统计学意义^[45]。一项纳入 22 个 RCT 的研究结果显示,益生菌总体疗效不优于安慰剂对照组,但仅纳入 VSL#3 的临床研究结果显示,VSL#3 与 5-ASA 维持 UC 缓解和预防复发疗效相似,提示 VSL3# 可能存在一定的维持 UC 缓解作用^[46]。

【陈述 9】 益生菌对 CD 诱导和维持缓解作用的证据不足。

【推荐等级】A 级

多个 RCT 研究和 meta 分析不支持益生菌对 CD 诱导和维持缓解的作用。既往一项纳入 22 个 RCT 的研究结果显示,益生菌对诱导 CD 缓解,维持缓解、预防术后复发无效^[46]。2009 年 5 个研究评价了益生菌用于 CD 术后维持缓解的作用,其中 2 个研究评价了约氏乳酸杆菌、1 个研究评估了鼠李糖乳杆菌、2 个研究评价了多种益生菌(VSL#3,三株双歧杆菌和嗜热链球菌)的疗效,结果均提示益生菌用于 CD 术后维持缓解与安慰剂相当^[47]。2009 年一项研究纳入了 36 个 RCT 研究,共纳入 359 例 CD 患者,结果显示,乳杆菌、鼠李糖杆菌、约氏乳酸杆菌均无维持 CD 缓解的作用;2020 年一项研究纳入了 7 个 RCT 研究进行 meta 分析,结果显示益生菌(乳酸杆菌、大肠埃希氏杆菌 Nissle 1917、VSL#3、布拉氏酵母菌)无维持 CD 缓解和预防复发的作用^[48]。

【陈述 10】 益生菌对溃疡性结肠炎术后储袋炎(ileal pouch-anal anastomosis, IPAA)的发生和复发有一定的预防作用。

【推荐等级】B 级

多项 RCT 研究结果显示,VSL#3 在预防慢性

IPAA 复发方面有明显效果,与安慰剂相比,高剂量 VSL#3(6 g/d)有更高的一年缓解率(85%比6%)^[49]。VSL#3 也有预防术后 IPAA 的效果,一项研究将 40 例 IPAA 术后患者以 1:1 随机分组,一组接受 VSL#3 治疗(9×10^{11} CFU/d),另一组接受安慰剂,1 年后随访发现,VSL#3 组的 IPAA 发生率显著低于安慰剂组(10%比40%)^[50]。另一项研究使用与上述研究相同剂量的 VSL#3,选取 IPAA 术后较长时间且目前没有活动性 IPAA 的患者,随访 1 年,结果显示,VSL#3 组的患者在治疗 3、6、12 个月时的 IPAA 活动性评分显著低于安慰剂组^[51]。也有研究表明,长双歧杆菌和丁酸梭状芽孢杆菌可能有效预防术后 IPAA 的发生^[52-53]。

【陈述 11】 益生菌可用于治疗缓解期 IBD 患者消化不良及肠易激综合征的症状。

【推荐等级】A 级

IBD 患者缓解期常出现消化不良及肠易激综合征如腹胀、腹痛、腹泻等症状,一项 meta 分析纳入 4 个病例对照研究和 9 个横断面研究,结果显示,39% 的 IBD 患者有功能性消化不良症状,IBD 患者功能性消化不良的风险是普通人群的 4.89 倍,CD 患者功能性消化不良发生风险高于 UC 患者(46%比36%)^[54]。2019 年有研究指出可考虑益生菌用于治疗 IBD 相关功能性消化不良症状,但有效性尚无评估证据^[55]。

第三部分 肠菌移植在炎症性肠病治疗中的作用

【陈述 12】 推荐合并难治性复发艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的 IBD 患者在抗感染后采用采用肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)治疗。

【推荐等级】A 级

IBD 患者艰难梭菌感染的发生率显著高于健康人群,且更易出现难治性、复发性感染,预后不良风险显著升高^[56]。在 IBD 合并艰难梭菌感染的患者中,肠道 FMT 有较好的治疗效果^[57-58]。一项纳入 9 项队列研究共 346 例合并 CDI 的 IBD 患者的研究结果显示,FMT 治疗后的总体 CDI 治愈率达到了 89%;其中 6 项研究比较了合并与不合并 IBD 的患者中 FMT 对 CDI 的疗效,结果显示,合并 IBD 对 FMT 治疗 CDI 的效果并无显著影响($RR = 0.92$, 95%CI: 0.81 ~ 1.05, $I^2 = 53\%$)^[58]。针对复发难治性 CDI,单次 FMT 可能无法满足治疗需求。一项纳入 56 例复发难治性 CDI 患者的 RCT 研究发现,万古霉素联合多次 FMT 治疗对 CDI 的有效率高于单次 FMT 后应用万古霉素的有效率(75%

比 100%)^[59]。

接受 FMT 治疗后,部分 IBD 患者可能出现病情加剧,一项纳入 67 例 CDI 合并 IBD 患者的研究表明,37% 的患者在接受 FMT 后 IBD 症状得到了改善,30% 的患者病情无变化,13% 的患者症状加剧^[60]。一项研究纳入了 18 例合并复发性 CDI 的 IBD 患者,在 FMT 治疗后的 8 周,17 例(94%)患者艰难梭菌毒素转为阴性,10 例(53%)患者达到 CDI 治疗后临床缓解,同时,83% 患者的 IBD 症状也得到了改善^[59]。

【陈述 13】肠道 FMT 可考虑作为轻中度 UC 诱导缓解治疗的辅助方案,以重塑肠道微生态;其频率和疗程目前尚缺乏明确建议。

【推荐等级】B 级

目前已有多项研究证实 FMT 存在诱导 UC 缓解的作用^[44,57,61]。一篇纳入 7 项 RCT、5 项对照队列研究与 25 项非对照队列研究的 meta 分析结果显示,FMT 诱导 UC 的缓解率显著高于对照组($OR = 3.392, 95\%CI: 2.20 \sim 5.24$)^[62]。

9 项小样本 RCT 评估 FMT 对 UC 诱导缓解作用的研究中,8 项取得了阳性结果,FMT 治疗 UC 的临床缓解率优于对照组(32.8% 比 16.3%, $RR = 1.95, 95\%CI: 1.17 \sim 3.26$);5 项研究评价了治疗 8 ~ 12 周后内镜下缓解情况,FMT 治疗组内镜下缓解率略优于对照组(15.6% 比 9.6%, $RR = 1.46, 95\%CI: 0.65 \sim 3.28$);相比于对照组,FMT 治疗组严重不良反应比例较高(7.3% 比 5.1%, $RR = 1.55, 95\%CI: 0.74 \sim 3.27$)^[63]。此外,FMT 调整了 UC 患者肠道菌群结构,UC 患者受体菌群多样性及有益菌丰度更趋近于供体。不同研究的异质性较大,9 项研究中,7 项纳入轻中度 UC 患者、2 项纳入了重度 UC 患者;3 项研究的对照组聚焦传统 UC 治疗(饮食干预、5-ASA 及糖皮质激素),6 项研究的对照组聚焦安慰剂或自体肠道 FMT 治疗。此外,既往研究的严重不良反应定义较为宽泛,包括原发病加重、罹患机会性感染等,UC 患者 FMT 治疗后出现的严重不良反应值得进一步关注。

目前针对 UC 的 FMT 治疗仍有较多问题亟待解决,包括针对 UC 特异性菌群紊乱的标准供体二次筛选、菌液制备、FMT 给药途径、FMT 治疗前抗生素的应用、治疗的频率及持续时间等。既往研究指出单次 FMT 足以诱导 UC 的缓解^[64],一项 meta 分析发现,治疗给药的总次数可能与 FMT 的疗效呈正相关^[65],且重复给药优于单次给药^[66]。一项关于 FMT 治疗 CD 的队列研究结果显示,在首次给予 FMT 的 4 个月内应进行第 2 次 FMT 以维持疗效^[67]。因此,未来需要更多优化

FMT 流程的临床研究,同时明确哪些 UC 患者可从 FMT 治疗中获益、如何与其他的治疗方案联合等。

目前关于 IBD 患者 FMT 治疗后随访周期尚无定论。患者临床症状改善情况及短期不良反应多数在治疗 1 周内出现,针对 IBD 患者 FMT 诱导缓解治疗的 RCT 多在 8 ~ 12 周完成随访;建议对于治疗前黏膜病变偏重的患者在 8 ~ 12 周内评估疾病活动程度,并根据治疗反应,评估再次进行 FMT 的必要性,并制定后续长期维持缓解策略。推荐对肠道 FMT 治疗的患者进行常规随访,以监测疗效和不良反应,并至少随访至治疗后 12 周。

【陈述 14】肠道 FMT 对于重度 UC 和 CD 的诱导缓解与维持缓解的疗效证据均不充分。

【推荐等级】A 级

目前关于 FMT 治疗 UC 的相关研究中,针对重度 UC 患者的数据相对缺乏^[66,68]。既往一项 RCT 研究共纳入 20 例 UC 患者,其中 9 例为重度 UC,研究使用新鲜粪便制备菌液,通过结肠镜下灌注方式对活动期 UC 患者进行单次治疗,结果显示,治疗 8 周时,FMT 治疗组临床缓解率高于接受美沙拉嗪/糖皮质激素治疗的对照组(90% 比 50%),但差异无统计学意义;治疗 24 周时,两组患者临床缓解率差异也无统计学意义^[64]。目前仅有一项研究评价 FMT 对缓解期 UC 患者的疗效,该研究通过结肠镜灌注的方式,每 8 周进行 1 次 FMT 或安慰剂治疗,疗程持续 48 周;第 48 周时 FMT 组患者的无激素缓解率与安慰剂组相当(87.1% 比 66.7%),内镜下缓解率(58.1% 比 26.7%)和组织学缓解率(45.2% 比 16.7%)显著高于安慰剂组,差异有统计学意义,提示 FMT 在 UC 维持缓解方面可能有效^[69]。

相比于 UC,目前针对 CD 患者的 FMT 研究证据有限,尤其缺乏 RCT 研究^[57,66]。一项纳入了 174 例 CD 患者的前瞻性队列研究结果显示,接受 FMT 治疗的患者在随访期(1 ~ 36 个月)的整体临床症状相比治疗前显示显著改善,然而该研究未进行内镜下黏膜病变评估^[70]。一项针对 CD 患者 FMT 治疗的小样本 RCT 研究结果显示,FMT 治疗后患者的菌群特征与供体相似度不佳,但治疗第 10 周和第 24 周时,FMT 治疗组的无激素临床缓解率和内镜表现在可能优于对照组,由于样本量小,上述差异并无统计学意义;同时,治疗 6 周后,FMT 治疗组的内镜严重程度评分相比治疗前显著降低,对照组则未见改善^[71]。一项 meta 分析纳入了上述 RCT 研究和另外 11 篇病例报告及队列研究,结果显示,CD 患者接受 FMT 治疗后的临床缓解率为 62%,临床应答率为 79%^[72],在一定程度上支持了 FMT 在诱导

CD 缓解方面的有效性,然而各项研究的主要结局评估的时间节点、FMT 治疗方案等方面存在较大异质性,大多数研究样本量较小且缺乏对照组,需要更多的 RCT 研究,以进一步验证 FMT 在 CD 患者中的治疗效果。

【陈述 15】肠道 FMT 辅助治疗 UC 无效或病情加重时,应及时调整治疗方案。

【推荐等级】A 级

尚无系统报道 UC 患者 FMT 治疗失败的危险因素及其后续处理的研究。在 FMT 应用最广泛的艰难梭菌感染相关研究中,一项 meta 分析指出,高龄、FMT 治疗期间系统性抗生素使用、以及不充分的肠道准备等因素可能与 FMT 治疗失败相关^[73]。FMT 治疗 CDI 失败的案例分析指出,大约一半的患者在随后使用针对 CDI 的抗生素治疗后获得缓解,其余患者在接受抗生素治疗失败后再次尝试 FMT,成功消除了 CDI^[74],可能与 FMT 在一定程度上纠正了肠道菌群的失衡、使患者对之前无效的传统治疗产生了响应有关。提示在 UC 患者中,如果 FMT 治疗未能取得一定疗效,应及时采用标准治疗方法,并根据患者的具体情况,在适当的时候再次尝试 FMT。

目前研究重点关注肠道微生态与 IBD 发生发展,及基于肠道微生态调控对 IBD 治疗疗效,本共识总结了近年来的相关研究进展,对进一步明确 IBD 的发病机制有所帮助,同时对临床使用益生菌及肠道 FMT 治疗 IBD 提出意见。随着更多的相关研究开展,本共识会不断更新,以指导临床应用。

执笔专家(按姓氏笔画排序):李玥,李景南,李骥,吴东,杨红

参与本共识表决和制定的专家(按姓氏笔画排序):王化虹(北京大学第一医院消化内科);王刚石(解放军总医院第二医学中心消化内科);王蔚虹(北京大学第一医院消化内科);王薇(北京医院消化内科);尤欣(北京协和医院免疫科);冯世兵(北京市东城区第一人民医院消化科);成虹(北京大学第一医院消化内科);任渝棠(北京清华长庚医院消化内科);刘心娟(北京朝阳医院消化内科);刘玉兰(北京大学人民医院消化内科);刘红(北京世纪坛医院消化内科);刘岩(解放军总医院第五医学中心消化内科);杜时雨(中日友好医院消化内科);李军(北京大学第三医院消化内科);李玥(北京协和医院消化内科);李景南(北京协和医院消化内科);李骥(北京协和医院消化内科);杨红(北京协和医院消化内科);杨桂彬(北京大学航天中心医院消化内科);吴东(北京协和医院消化内科);吴东方(北京朝阳医院消化内科);吴作艳(北京第六医院消化内科);吴咏冬(北京友谊医院消化科);吴静(北京友谊医院消化科);汪红英(中国医科院肿瘤医院分子肿瘤学国家重点实验室);张川(北京同仁医院消化内科);张玫(首都医科大学宣武医院消化内科);张杰(北京安贞医院消化内科);张俊美(北京市二龙

路医院消化内科);张莉(北京市石景山医院消化内科);陈宁(北京大学人民医院消化内科);陈娟(北京市大兴区医院消化内科);宗辉(北京友谊医院消化科);胡晓敏(北京协和医院医学科学研究中心);段丽萍(北京大学第三医院消化内科);顾芳(北京大学第三医院消化内科);钱家鸣(北京协和医院消化内科);徐有青(北京天坛医院消化内科);徐宝宏(北京潞河医院消化内科);徐桦巍(北京清华长庚医院儿科);盛剑秋(解放军总医院第七医学中心消化内科);崔立红(解放军总医院第六医学中心消化内科);程艳丽(北京华信医院消化内科);蓝宇(北京积水潭医院消化内科)

参 考 文 献

- [1] Axelrad JE, Cadwell KH, Colombel JF, et al. The role of gastrointestinal pathogens in inflammatory bowel disease: a systematic review[J]. *Therap Adv Gastroenterol*, 2021, 14: 17562848211004493.
- [2] Jess T, Simonsen J, Nielsen NM, et al. Enteric Salmonella or Campylobacter infections and the risk of inflammatory bowel disease [J]. *Gut*, 2011, 60: 318–324.
- [3] Axelrad JE, Olen O, Askling J, et al. Gastrointestinal infection increases odds of inflammatory bowel disease in a nationwide case-control study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2019, 17: 1311–1322.
- [4] Han TT, Hu XM, Li KM, et al. Bifidobacterium infantis maintains genome stability in ulcerative colitis via regulating anaphase-promoting complex subunit 7[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12: 761113.
- [5] Franzosa EA, Sirota-Madi A, Avila-Pacheco J, et al. Gut microbiome structure and metabolic activity in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Microbiol*, 2019, 4: 293–305.
- [6] Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD[J]. *Gut*, 2017, 66: 1039–1048.
- [7] Aldars-Garcia L, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review: the gut microbiome and its potential clinical application in inflammatory bowel disease[J]. *Microorganisms*, 2021, 9: 977.
- [8] He XX, Li YH, Yan PG, et al. Relationship between clinical features and intestinal microbiota in Chinese patients with ulcerative colitis [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27: 4722–4737.
- [9] Sankarasubramanian J, Ahmad R, Avuthu N, et al. Gut microbiota and metabolic specificity in ulcerative colitis and Crohn's disease[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2020, 7: 606298.
- [10] Pittayanon R, Lau JT, Leontiadis GI, et al. Differences in gut microbiota in patients with vs without inflammatory bowel diseases: a systematic review[J]. *Gastroenterology*, 2020, 158: 930–946.
- [11] Lloyd-Price J, Arze C, Ananthakrishnan AN, et al. Multi-omics of the gut microbial ecosystem in inflammatory bowel diseases[J]. *Nature*, 2019, 569: 655–662.
- [12] Goncalves P, Araujo JR, Di Santo JP. A cross-talk between microbiota-derived short-chain fatty acids and the host mucosal immune system regulates intestinal homeostasis and inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24: 558–572.
- [13] Macpherson AJ, Uhr T. Induction of protective IgA by intestinal dendritic cells carrying commensal bacteria[J]. *Science*, 2004, 303: 1662–1665.

- [14] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16: 341–352.
- [15] Fries W, Renda MC, Lo Presti MA, et al. Intestinal permeability and genetic determinants in patients, first-degree relatives, and controls in a high-incidence area of Crohn's disease in Southern Italy[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100: 2730–2736.
- [16] Madsen KL, Malfair D, Gray D, et al. Interleukin-10 gene-deficient mice develop a primary intestinal permeability defect in response to enteric microflora[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 1999, 5: 262–270.
- [17] Sheikh A, Taube J, Greathouse KL. Contribution of the microbiota and their secretory products to inflammation and colorectal cancer pathogenesis: the role of toll-like receptors[J]. *Carcinogenesis*, 2021, 42: 1133–1142.
- [18] Grivennikov S, Karin E, Terziev J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15: 103–113.
- [19] Popivanova BK, Kitamura K, Wu Y, et al. Blocking TNF- α in mice reduces colorectal carcinogenesis associated with chronic colitis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118: 560–570.
- [20] Casasanta MA, Yoo CC, Udayasuryan B, et al. *Fusobacterium nucleatum* host-cell binding and invasion induces IL-8 and CXCL1 secretion that drives colorectal cancer cell migration[J]. *Sci Signal*, 2020, 13: eaba9157.
- [21] Sokol H, Jegou S, Mcquitty C, et al. Specificities of the intestinal microbiota in patients with inflammatory bowel disease and *Clostridium difficile* infection[J]. *Gut Microbes*, 2018, 9: 55–60.
- [22] Mullish BH, McDonald JAK, Pechlivanis A, et al. Microbial bile salt hydrolases mediate the efficacy of faecal microbiota transplant in the treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection[J]. *Gut*, 2019, 68: 1791–1800.
- [23] Hatzioanou D, Gherghisan-Filip C, Saalbach G, et al. Discovery of a novel lantibiotic nisin O from *Blautia obeum* A2-162, isolated from the human gastrointestinal tract[J]. *Microbiology (Read)*, 2017, 163: 1292–1305.
- [24] Schierová D, Březina J, Mrázek J, et al. Gut microbiome changes in patients with active left-sided ulcerative colitis after fecal microbiome transplantation and topical 5-aminosalicylic acid therapy[J]. *Cells*, 2020, 9: 2283.
- [25] El-Baz AM, Khodir AE, Adel El-Sokkary MM, et al. The protective effect of *Lactobacillus* versus 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis model by modulation of gut microbiota and Nrf2/Ho-1 pathway[J]. *Life Sci*, 2020, 256: 117927.
- [26] Radhakrishnan ST, Alexander JL, Mullish BH, et al. Systematic review: the association between the gut microbiota and medical therapies in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2022, 55: 26–48.
- [27] Schirmer M, Denson L, Vlamakis H, et al. Compositional and temporal changes in the gut microbiome of pediatric ulcerative colitis patients are linked to disease course[J]. *Cell Host Microbe*, 2018, 24: 600–610.
- [28] Effenberger M, Reider S, Waschina S, et al. Microbial butyrate synthesis indicates therapeutic efficacy of azathioprine in IBD patients[J]. *J Crohns Colitis*, 2021, 15: 88–98.
- [29] Yan YQ, Wang ZH, Zhou YL, et al. Commensal bacteria promote azathioprine therapy failure in inflammatory bowel disease via decreasing 6-mercaptopurine bioavailability[J]. *Cell Rep Med*, 2023, 4: 101153.
- [30] Seong G, Kim N, Joung JG, et al. Changes in the intestinal microbiota of patients with inflammatory bowel disease with clinical remission during an 8-week infliximab infusion cycle[J]. *Microorganisms*, 2020, 8: 874.
- [31] Dovrolis N, Michalopoulos G, Theodoropoulos GE, et al. The interplay between mucosal microbiota composition and host gene-expression is linked with infliximab response in inflammatory bowel diseases[J]. *Microorganisms*, 2020, 8: 438.
- [32] Wang YZ, Gao XF, Ghazlane A, et al. Characteristics of faecal microbiota in paediatric Crohn's disease and their dynamic changes during infliximab therapy[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12: 337–346.
- [33] Estevinho MM, Rocha C, Correia L, et al. Features of fecal and colon microbiomes associate with responses to biologic therapies for inflammatory bowel diseases: a systematic review[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18: 1054–1069.
- [34] Zhuang XJ, Tian ZY, Feng R, et al. Fecal microbiota alterations associated with clinical and endoscopic response to infliximab therapy in Crohn's disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26: 1636–1647.
- [35] Ananthakrishnan AN, Luo CW, Yajnik V, et al. Gut microbiome function predicts response to anti-integrin biologic therapy in inflammatory bowel diseases[J]. *Cell Host Microbe*, 2017, 21: 603–610.
- [36] Rob F, Schierova D, Stehlikova Z, et al. Association between ustekinumab therapy and changes in specific anti-microbial response, serum biomarkers, and microbiota composition in patients with IBD: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2022, 17: e0277576.
- [37] Doherty MK, Ding T, Koumpouras C, et al. Fecal microbiota signatures are associated with response to ustekinumab therapy among Crohn's disease patients[J]. *mBio*, 2018, 9: e02120–02117.
- [38] Kaur L, Gordon M, Baines PA, et al. Probiotics for induction of remission in ulcerative colitis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 3: CD005573.
- [39] Sohail G, Xu XY, Christman MC, et al. Probiotic Medilac-S(R) for the induction of clinical remission in a Chinese population with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2018, 6: 961–984.
- [40] Mardini HE, Grigorian AY. Probiotic mix VSL#3 is effective adjunctive therapy for mild to moderately active ulcerative colitis: a meta-analysis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2014, 20: 1562–1567.
- [41] Xie F, Li SC, Fan Y, et al. Efficacy and safety of bifidobacterium quadruple viable bacteria combined with mesalamine against UC management: a systematic review and meta-analysis[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 8272371.
- [42] Estevinho MM, Yuan YH, Rodriguez-Lago I, et al. Efficacy and safety of probiotics in IBD: An overview of systematic reviews and updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *United European Gastroenterol J*, 2024, 12: 960–981.
- [43] Henker J, Muller S, Laass MW, et al. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study[J]. *Z Gastroenterol*, 2008, 46: 874–875.
- [44] Khan I, Ullah N, Zha LJ, et al. Alteration of gut microbiota in

- inflammatory bowel disease (IBD): cause or consequence? IBD treatment targeting the gut microbiome[J]. *Pathogens*, 2019, 8: 126.
- [45] Zocco MA, Dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus* GG in maintaining remission of ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006, 23: 1567–1574.
- [46] Derwa Y, Gracie DJ, Hamlin PJ, et al. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of probiotics in inflammatory bowel disease[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46: 389–400.
- [47] Doherty G, Bennett G, Patil S, et al. Interventions for prevention of post-operative recurrence of Crohn's disease[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 7: CD006873.
- [48] Bischoff SC, Escher J, Hebuterne X, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39: 632–653.
- [49] Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis[J]. *Gut*, 2004, 53: 108–114.
- [50] Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Gastroenterology*, 2003, 124: 1202–1209.
- [51] Pronio A, Montesani C, Butteroni C, et al. Probiotic administration in patients with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis is associated with expansion of mucosal regulatory cells[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2008, 14: 662–668.
- [52] Yasueda A, Mizushima T, Nezu R, et al. The effect of *Clostridium butyricum* MIYAIRI on the prevention of pouchitis and alteration of the microbiota profile in patients with ulcerative colitis[J]. *Surg Today*, 2016, 46: 939–949.
- [53] Brown SJ, Megan J, Smith S, et al. *Bifidobacterium longum* BB-536 and prevention of acute pouchitis[J]. *Gastroenterology*, 2004, 126: A465.
- [54] Halpin SJ, Ford AC. Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107: 1474–1482.
- [55] Su GL, Ko CW, Bercik P, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Role of Probiotics in the Management of Gastrointestinal Disorders[J]. *Gastroenterology*, 2020, 159: 697–705.
- [56] Tariq R, Law CCY, Khanna S, et al. The impact of *Clostridium difficile* infection on mortality in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2019, 53: 127–133.
- [57] Ooijsaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation[J]. *Annu Rev Med*, 2019, 70: 335–351.
- [58] Chen T, Zhou Q, Zhang D, et al. Effect of faecal microbiota transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. *J Crohns Colitis*, 2018, 12: 710–717.
- [59] Ianiro G, Bibbo S, Porcari S, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent *C. difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease: experience of a large-volume European FMT center [J]. *Gut Microbes*, 2021, 13: 1994834.
- [60] Fischer M, Kao D, Kelly C, et al. Fecal microbiota transplantation is safe and efficacious for recurrent or refractory *clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22: 2402–2409.
- [61] Tan P, Li X, Shen J, et al. Fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease: an update[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 574533.
- [62] Zhao HL, Chen SZ, Xu HM, et al. Efficacy and safety of fecal microbiota transplantation for treating patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Dig Dis*, 2020, 21: 534–548.
- [63] Peery AF, Kelly CR, Kao D, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Fecal Microbiota-Based Therapies for Select Gastrointestinal Diseases[J]. *Gastroenterology*, 2024, 166: 409–434.
- [64] Fang HM, Fu L, Li XJ, et al. Long-term efficacy and safety of monotherapy with a single fresh fecal microbiota transplant for recurrent active ulcerative colitis: a prospective randomized pilot study[J]. *Microb Cell Fact*, 2021, 20: 18.
- [65] Blanchaert C, Strubbe B, Peeters H. Fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2019, 82: 519–528.
- [66] Mocanu V, Rajaruban S, Dang J, et al. Repeated fecal microbial transplantations and antibiotic pre-treatment are linked to improved clinical response and remission in inflammatory bowel disease: a systematic review and pooled proportion meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10: 959.
- [67] Li P, Zhang T, Xiao YD, et al. Timing for the second fecal microbiota transplantation to maintain the long-term benefit from the first treatment for Crohn's disease[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103: 349–360.
- [68] Costello SP, Soo W, Bryant RV, et al. Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2017, 46: 213–224.
- [69] Sood A, Mahajan R, Singh A, et al. Role of faecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a pilot study[J]. *J Crohns Colitis*, 2019, 13: 1311–1317.
- [70] Xiang LY, Ding X, Li QQ, et al. Efficacy of faecal microbiota transplantation in Crohn's disease: a new target treatment? [J]. *Microb Biotechnol*, 2020, 13: 760–769.
- [71] Sokol H, Landman C, Seksik P, et al. Fecal microbiota transplantation to maintain remission in Crohn's disease: a pilot randomized controlled study[J]. *Microbiome*, 2020, 8: 12.
- [72] Cheng F, Huang Z, Wei W, et al. Fecal microbiota transplantation for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *Tech Coloproctol*, 2021, 25: 495–504.
- [73] Beran A, Sharma S, Ghazaleh S, et al. Predictors of fecal microbiota transplant failure in *clostridioides difficile* infection : an updated meta-analysis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57: 389–399.
- [74] Tariq R, Saha S, Solanky D, et al. Predictors and management of failed fecal microbiota transplantation for recurrent *clostridioides difficile* Infection[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2021, 55: 542–547.

(收稿: 2024-11-28)