

前言

微生态医学属于新兴交叉学科，是从事本领域研究的医学研究生和青年医生需要掌握的前沿知识。随着我国教育改革的进一步深化，特别是党的二十大以来，党和国家特别重视“科技自立自强”战略，重视交叉学科知识体系构建，重视健康中国建设，推动医疗卫生工作从疾病诊疗向健康维护转变。为培育高水平、高层次、新医科专业人才，我们组织编写了研究生教材《微生态医学》。

微生态医学属于临床医学的范畴，是临床医学的分支学科，主要任务是研究微生物群系与人体相互作用的基础理论和诊疗技术，实施疾病的诊断、治疗和预防，开展临床医学教育。传统学科框架内的消化病学、内分泌学、肿瘤学、血液学、重症医学、肾脏病学、妇产科学、儿科学、神经病学、精神医学等专业，涉及微生态医学的诊疗越来越多。但是，各领域对微生态医学的概念、方法和科学问题等的认识差距很大，迫切需要编写微生态医学教材，提升广大医学硕士、博士研究生的教育质量和学习效率。

本教材的特色与创新之处有以下三方面：

1. 覆盖学科跨度大，充分体现交叉颠覆的前沿研究内容，内容新颖、易懂，容易激发读者的创造力和创新思维。
2. 突出微生态医学临床研究的基本理论、前沿技术和核心知识，满足传统教材未能满足的教育需求。
3. 以整合医学的理念，从整体、系统、前沿的角度编写代表性疾病的微生态医学诊疗路径，对医生具有重要的指导价值。

本教材由长期从事微生态医学临床和转化研究的资深专家共同参加编写。由于编者水平和国内外同行的研究状态所限，书中难免有不足之处，敬请读者批评指正，以便再版更新。本教材受教育部基础学科和交叉学科突破计划（JYB2025XDXM608）资助。

张发明

2025年9月15日于南京

目 录

第一章 总论	1
一、以微生态为中心的治疗学革命	1
二、微生态医学的定义	1
三、微生态医学的维度	2
四、微生态医学的发展	3
五、结论	3
第二章 微生态医学治疗	4
第一节 粪菌移植	4
一、概念与方法	4
二、临床应用	14
第二节 生殖道菌群移植	58
一、母婴移植	58
二、阴道炎	60
第三节 噬菌体治疗	62
一、噬菌体的生物学特性	62
二、噬菌体治疗的历史	63
三、噬菌体治疗细菌感染	64
四、噬菌体治疗非感染性疾病的潜力	68
第三章 微生态医学诊断	70
一、相关定义	70
二、研究进展	70
第四章 微生态医学队列研究	74
一、队列研究	74
二、队列研究的主要类型	74
三、队列研究在临床中的作用	74
四、微生态医学队列与一般流行病队列的主要差异	75
五、国际上知名微生态医学队列	76
六、微生态医学队列研究的代表性发现	77
七、结语	77
第五章 微生态医学治疗报告指南	78
一、概述	78
二、PRIM2024 内容	78
三、PRIM2024 内容解读	79
参考文献	82
附录 经典病例	86

第一章 总 论

抗生素等药物的全球使用、西式饮食流行、生活方式巨变、工业化发展等因素，持续破坏环境微生态与人类微生态，人类疾病谱正在发生巨大变化。大量研究显示，从感染、炎症、营养不良到肿瘤等，都与人体微生态失衡有重要关系，这为认识医学和生命科学展现了一个全新维度。如何充分发展微生物组技术，体现其对医学的革命性贡献？这实质上是关于其可持续发展的问题。《微生态医学》的编写，旨在教育和培养医学人才，为推动医学教育、医学研究、医学实践和卫生政策的可持续发展贡献力量。

一、以微生态为中心的治疗学革命

微生态对于健康与疾病的重要性，特别是对炎症与免疫调控的作用，已成为近 10 年来最重要的科学突破之一。靶向人体微生态的疾病诊疗技术，已经取得了一系列突破性进展，特别是在微生物组测序技术、多组学整合挖掘技术，以及基于粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）的微生物组治疗技术等方面所取得的关键性进步，正在改变临床实践。

从利用微生物治疗疾病的疗效看，益生菌和 FMT 处在两个“极端”，后者是临床最有效的技术，从根本上证明了微生态对人体健康的重要性，及其在疾病发生发展中的作用。依据 *Chinese Medical Journal* 于 2022 年发表的关于 2012~2022 年全球报告的 FMT 临床研究数据，“粪菌移植”一词于 2011 年被正式定义之后的 10 年，其治疗的疾病涉及 85 种，涵盖免疫系统、血液系统、神经系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统等领域。这些与微生态失调有关，并能通过微生态重建得以治疗的疾病或者其亚类，统称为微生态失调相关性疾病（或称为菌群失调相关性疾病）。截至 2024 年，基于 FMT 衍生的临床新技术主要包括基于中国批准的医疗器械实施的洗涤菌群移植、美国批准的粪菌液灌肠剂、美国批准的从粪便中纯化的孢子群制剂。这些急剧增多的临床证据，打破了消化系统疾病的传统边界，也凸显了具有变革性地位的靶向人体微生态的基础技术。

疾病的治疗需要是发展微生态医学的原动力。如何最大程度地利用人体微生态诊疗个体的疾病和促进人类健康，是当今的话题之一。

新兴的微生态技术实际惠及的人群数量与理论上应获益的人群数量相比，相距甚远。如果遵循技术市场化的规则去利用、推广和发展这些微生态技术，整个领域则面临瓶颈制约问题。技术思维，相关的功利性行为，以及商业活动驱使的一些狭隘行为，高昂费用引起的医疗不公，技术过度使用导致的技术伦理和技术道德问题，这些都可能反过来为领域发展制造陷阱。解决这些瓶颈问题和回避这些可能的陷阱，离不开高于医疗技术存在的学科框架，才可能实现可持续发展的目标。然而，在现有的临床医学学科分级分类系统中，还没有一个学科可以覆盖以上医学需求。

二、微生态医学的定义

人体微生物群系被认为是一个器官，或者是人体发育环境的内在特征，或者被纳入人体作为超有机体的整体生态，这些认识，都曾经是科学争论的焦点，甚至现在依然没有形成一致性意见。从微生物层面，microbiota 应表述为微生物群系；从超有机体的整体整合角度，microbiota 应理解为微生态。microbiome 应表述为微生物组，虽然其有多义性，但本质上是在基因组时代，为生态学（ecology 或 micro-ecology）提供分子研究的含义覆盖，类似的“ome”名词还有 virome、genome、transcriptome、proteome 等。microecology 是研究微生物与其宿主（包括植物、动物和人）互作的机制和规律，属于生态学（ecology）范畴。microecology 主要用于 20 世纪 60~80 年代的科学背景。在最近 20 年，微生态研究发展迅速，生物医学领域主要用 microbiota 或

microbiome 表述微生态的研究。

人体微生态诊疗技术很多,通过多年的探索,微生态医学(microbiome medicine)作为一门临床医学学科已经完成孕育、诞生阶段,并在多所大学的附属医院成长。微生态医学的定义:是研究微生物群系与人体相互作用的基础理论和诊疗技术,进行疾病的诊断、治疗和预防,开展临床医学教育,属于临床医学的分支学科。

医学微生物学和微生态医学不同,不应该被混淆,就像解剖学和外科学的任务有本质区别一样。医学微生物学属于基础医学的范畴,核心任务是“医学有理”;微生态医学属于临床医学的范畴,核心任务是“诊疗有效”。

微生态医学满足成为学科的条件如下:①具有一套特定的概念体系,支持微生态医学概念的形成和发展,如微生物学、宏基因组学、代谢组学已经广泛应用于生命科学和医学研究。②这些概念之间已形成一个服务于临床的关系网,使得基于微生态的预防、诊断和治疗的需求可以被理解,形成特定的逻辑结构。比如,从人类微生物组计划发展到整合人类微生物组计划,还有菌群-肠-脑轴、菌群-肠-肝轴等。③以微生态为基础的知识陈述能够被临床经验验证,如延续千年的 FMT、人类疾病谱在最近几十年的巨大变化、后抗生素时代的健康问题等。④已发展特定的技术用于解释教学和临床应用微生态医学,如洗涤菌群移植、经结肠植管途径重复移植菌群、孢子群制药技术、噬菌体组合治疗技术、特定膳食纤维治疗等。

微生态与健康 and 疾病都有密切关系,涉及人的全生命周期和人体所有器官,跨越多个学科,包含多项技术。微生态医学是一门全新的临床医学学科,适合在有条件的大学教学医院自主设置,定位为临床医学下属的二级学科,鼓励有兴趣、有情怀和有专业技能的多学科人才形成微生态医学学科团队,开展针对微生态医学的科学研究、学科框架实践、指南制定、国家技术标准确立、人才培养等工作。因此,微生态医学的重要目的之一是培养人体微生态相关疾病预防、诊断和治疗的专业型和研究型医学人才。全球大学医学教育阶段特别强调跨专业教育,特别是医学教育发展水平较高的国家。微生态医学的教育过程,将成为跨专业整合教育的重要手段。因此,相比传统的临床医学学科,微生态医学领域的专业人才,需要更宽阔的眼界,掌握更多的技能,更能处理复杂危重疾病。比如,糖尿病周围神经病、癫痫,通常分别在内分泌科和神经内科就医,这些医生需要对洗涤菌群移植及其所需的各种消化道移植途径技术有正确的决策能力。

微生态医学的下级学科方向,包含基础微生态技术、临床微生态治疗技术、微生态医学技术管理等。其中,基础微生态技术的主要任务是围绕临床需求开展微生态实验室技术服务、研究和教育,比如供体招募、菌群制备、成分分析、技术质控、安全性评价、微生态诊断、工程技术研究。临床微生态治疗技术的主要任务是直接面向患者开展微生态治疗服务、研究和教育,比如决策肠道菌群移植的类型、以微生态诊疗为目的的内镜介入技术等。微生态医学技术管理的主要任务是面向患者开展微生态诊疗技术卫生保健政策、人才培养、成本绩效等的服务、研究和教育。

三、微生态医学的维度

微生态医学因为具有突出的交叉学科属性,因此呈现出多个维度融合发展的特征。其具体的研究和临床实践包含微生物与人体互作、微生态诊断技术、洗涤菌群移植、孢子群治疗、噬菌体治疗、微生态诊疗介入技术、人类微生物多样性资源创新保护、多系统疾病诊疗基础、医疗保健政策、医学教育等。

理解微生态医学的分类定位和运行机制,输血医学(transfusion medicine)的发展历史值得参考。输血经历了漫长、曲折的探索过程,以消毒方法的发明、输注方法的发展、抗凝剂的应用、血型的发现、血库的建立、成分输血的发展等为基础,从医疗技术逐渐发展成为输血医学。以中国为例,2016 年我国政府批准将输血医学正式作为独立的二级学科纳入临床医学。输血医学下设基础输血学、献血服务学、输血技术学、临床输血学、输血管理学和输血医学其他学科 6 个三

级学科。微生态治疗的核心技术之一是 FMT。FMT 和输血的物质来源分别为健康供体的肠道菌群和血液，它们都是在实验室中去除有害成分，最终使用经过分离、洗涤的成分治疗疾病。2022 年，中国国家标准化管理委员会发布的《洗涤粪菌质量控制和粪菌样本分级》（GB/T 41910—2022），是 FMT 领域的第一项国家技术标准，为微生态医学的发展奠定了技术基础。

四、微生态医学的发展

技术不等于科学，研究者需要对发展技术比发展学科有更多的隐忧。微生态诊疗技术和其他领域的技术一样，容易表现为技术异化，即在技术发展过程中出现扭曲、背离、无序状态，反过来成为影响医学进步的消极力量。一方面，因为技术的逐利性，过度、滥用甚至欺骗性的微生态诊断检测、治疗技术、保健品，会导致非法牟利、技术的破坏性发展，直至招致政府的惩处。另一方面，技术的发展从热点到广泛应用的整个过程，技术研发者未必重视基础理论研究，可能会因为相关的理论研究不足、迭代技术开发不足、政策管理滞后等，最终影响其发展。

微生态医学可持续发展的核心力量是什么？

微生态医学作为一门临床医学学科，能吸引针对层出不穷的新技术的战略性投入，并形成技术生态，能以学科背景支撑和缓冲技术发展面临的困难。因为探索欲的天性，更多的医生和科学家加入微生态医学领域，会为学科贡献丰富多彩的发明和发现，促进技术与医学的发展。

因此，关注微生态医学作为一门临床医学学科的可持续发展，远比关注微生态诊疗技术本身更能影响政府决策，激活社会资金在该领域多元化的投入，形成巨大的基础人群，塑造知识创造的多层次结构，从而形成更为稳固的学科生态。

发展微生态医学的路径，实质上是形成可持续发展的学科生态的过程，可以从人类微生态的整合性、整体性的本质获得启示。微生态医学专业课程教学、微生态医学专科人才培养、微生态医学专业期刊（*Microbiota Medicine Research* 等）以及专业组织（微生态医学会、微生态医学医师协会等），都是承载和推动微生态医学发展必不可少的力量。其中，最为核心的力量是教育，即专业课程教学和专科人才培养。《微生态医学》教材和以病例为基础的跨学科疑难病例讨论是临床医生开展微生态医学教育工作的重要抓手。

五、结 论

微生态医学作为一门新的临床医学学科，是将微生态学和医学的理论与技术用于疾病的诊断、治疗和预防，并保持持续发展。微生态医学的探索涉及人体微生态与疾病的科学问题、疾病诊疗的技术问题，在未来很长一段时间将继续保持引领医学发展的地位。疾病治疗的巨大需要是发展微生态医学的原动力，教育则是其持续发展的核心力。当下，正是设置微生态医学作为现代临床医学的新分支学科，并完善其上下位置关系构架，按医学的本质系统发展其理论、技术和教育的大好时机。政府和大学建设微生态医学，并将其设定为优先发展事项，将为引领现代医学可持续发展贡献力量，更是联合国可持续发展目标所需要的科学家行动。

第二章 微生物医学治疗

第一节 粪菌移植

一、概念与方法

（一）实验室技术

1. 医学史 粪菌移植（fecal microbiota transplantation, FMT）是指将健康供体粪便中的微生物群系移植到患者肠道，通过重建患者的肠道微生态，治疗微生态失调相关性疾病。“粪菌移植”虽然在 2011 年才被正式定义，但其应用历史久远，至少可以追溯到东晋时期（公元 4 世纪），葛洪在《肘后备急方》中记载了使用人粪便悬液治疗危重疾病的病例，包括食物中毒、瘟疫和伤寒等。用人粪便治病的医学古籍依据按以下标准考证：①用人粪便来源的物质给人治病；②给药途径是经消化道；③推测是新鲜粪水或发酵粪便中存活的功能菌群发挥疗效；④文字记载的方法、适应证、疗效可鉴。葛洪在《肘后备急方》中记载了这种治疗方法，表明用人粪便治病在当时就已用于民间。明代李时珍在《本草纲目》中也记载了多种使用人粪便治疗疾病的药方，新鲜或发酵的粪水可用于治疗伴有高热、中毒、痰湿、滞食的“瘟疫”或“内热”。《重订通俗伤寒论》记载了使用粪便溶液或儿童粪便治疗严重腹泻的“伤寒”。现代 FMT 的发展始于 20 世纪 50 年代。1958 年，美国医生 Eiseman 等使用粪水灌肠成功治疗了严重的假膜性肠炎。

随着微生物组测序技术的快速发展，以及对肠道微生物与人类健康关系了解的深入，FMT 逐渐受到重视。FMT 逐渐成为美国、中国、澳大利亚、欧洲等国家或地区的医学指南或专家共识推荐的治疗手段，用于复发性和难治性难辨梭状芽孢杆菌（又称艰难梭菌）感染（*Clostridioides difficile* infection, CDI）的治疗。近年来，FMT 的应用范围迅速扩大，不仅用于治疗难治性溃疡性结肠炎、克罗恩病、便秘、肠易激综合征等胃肠道疾病，还用于治疗血液系统、神经系统、呼吸系统、泌尿系统、生殖系统等多个领域的疾病。

2. 法规 尽管 FMT 在治疗某些疾病方面展现出重要潜力，但其发展也面临诸多挑战，包括监管属性问题、伦理和社会问题、隐私和保密问题等。2013 年 4 月，美国食品药品监督管理局（FDA）曾将人类粪便视为一种未经批准的药品进行监管，要求所有 FMT 操作流程和临床试验开展前都需要获得研究性新药（IND）申请批准。因为存在争议，FDA 后来采取自由裁量权政策，即想要对患者实施 FMT 治疗的临床医生，不必先申请获得 IND 批准，这体现了 FDA 在实施严格监管和救治生命这一问题上的权衡。2015 年，江苏省批准 FMT 技术医疗服务收费。2023 年 9 月，国家卫生健康委员会、国家中医药管理局、国家疾病预防控制局联合印发了《关于印发全国医疗服务项目技术规范（2023 年版）的通知》。FMT 技术被收录入《全国医疗服务项目技术规范（2023 年版）》（简称《技术规范》）。目前，和美国一样，FMT 在中国实行双轨制：分别是医疗技术和申报新药，这两个管理轨道同时存在。由于医疗技术只能由执业医师在其执业的医院实施，故 FMT 的所有操作过程均在医院完成。

FMT 的实践也引发了对“健康”和“疾病”“风险”“所有权”等概念的重新思考，医院和医疗机构在 FMT 的实施中扮演着重要角色，需要制订明确的指导原则对患者权益进行保护。①在伦理和社会问题方面：FMT 技术的发展可能冲击了传统文化、伦理价值和宗教观念。在临床实践中，医生需要严格把握适应证和限制条件，确保患者充分了解治疗的性质、风险和可能的效果，做出知情同意。②在风险收益评估方面：FMT 治疗后可能出现的短暂性腹痛、便秘、发热等不良反应，以及潜在的微生物感染风险需要被充分评估，医生需要充分告知可能存在的风险和治疗的益处，并做出知情同意。③在知情同意方面：由于 FMT 治疗的性质和机制尚未完全明了，患者

可能因对治疗的迫切需求而难以做出理性判断，医生需要提供中立、无偏倚的信息告知，必须获得患者或其法定代理人的充分知情同意，知情同意书应包含 FMT 治疗的所有潜在风险和相关信息。④在隐私保护方面：FMT 涉及个人生物样本、信息的收集和使用，这些资料若处理不当，可能会导致个人隐私泄露，故需要确保以上数据在采集、管理、储备、共享和访问过程中的安全性和匿名化。⑤在研究和宣传方面：不同的实验室和研究机构可能对微生物组数据的解读存在差异，需要确保研究的准确性，避免误导、偏差或故意夸大的信息传播，医疗机构需要提供充分的教育和咨询服务。

3. 实验室方法

(1) 供体筛选与管理：对于 FMT 健康供体的筛选和管理，需要建立一套严格的供体筛选标准和管理流程，以保证供体粪便的安全性。在启动供体筛查程序前，需做以下工作：①需对候选供体进行 FMT 相关教育和科普，以提高其成为供体的意愿。研究证据表明，让候选供体知晓 FMT 对于患者的获益可以增加供体的捐献意愿。对 FMT 了解多的人比对 FMT 了解少的人更愿意成为供体，相反，消极看待粪便或对微生物的恐惧会降低候选供体的捐献意愿。②必须向候选供体充分解释粪便捐赠的过程、FMT 潜在的风险和益处。粪便捐赠需通过医疗机构伦理委员会的伦理审查，候选供体需要知道其粪菌用于医学研究和临床治疗的合规性。候选供体需要被充分告知 FMT 可能带来的风险，包括但不限于感染、过敏反应、抗生素耐药性传播等，以提高其在筛选过程中充分告知个人信息的意识。③候选供体存在相应的权利和义务，要充分尊重其在样本采集、管理、储备、共享和匿名化等方面的知情同意和隐私保密等权利。同时，需对候选供体明确：详细告知个人和家族疾病史、保持健康生活习惯、积极配合随访工作和定期接受健康教育及培训等义务。④候选供体需签署供体筛选与管理知情同意书，儿童供体需征得其父母/监护人以及儿童本人的同意。

采用问卷调查的形式进行初筛，首先排除存在病史、生活习惯相关危险因素的候选供体。所有候选供体需进行问卷筛选（推荐书面形式）以排除存在既往病史、生活习惯相关危险因素（表 2-1）。《洗涤菌群移植方法学南京共识》推荐招募年龄在 6~24 岁的健康青少年及成人作为供体。2018 年英国胃肠病学联合学会和医疗感染学会联合制定指南则建议 FMT 用于 CDI 的捐赠

表 2-1 供体问卷筛查排除标准

问卷筛查项目	排除标准
用药史	①过去 3 个月内服用抗细菌药、抗真菌药、抗病毒药、抑制胃酸生成药、泻药、中药史；②过去 6 个月内服用免疫抑制药物（如生物制剂、糖皮质激素等）史；③过去 6 个月内有因为疾病治疗而使用益生菌、益生元、合生制剂、后生元及含有微生物群系（细菌、真菌、噬菌体等）制品史
自身疾病史	①既往存在胃肠道症状或疾病史（如排便规律性、粪便性状改变；炎症性肠病、肠易激综合征、慢性腹泻、慢性便秘、胃肠息肉病、胃肠恶性肿瘤、胃肠切除术或减肥手术史等），也包括过去两周内的急性腹泻或胃肠道症状；②感染性疾病史（如艾滋病病毒、乙肝或丙肝病毒、人类嗜 T 淋巴细胞 I 型和 II 型、梅毒螺旋体、寄生虫、结核分枝杆菌、I 型及 II 型单纯疱疹病毒等感染），或已知的朊病毒疾病风险；③系统性自身免疫病史（如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、血液系统疾病等）；④特异性疾病史（如哮喘、湿疹、嗜酸性细胞性胃肠炎）；⑤代谢性疾病史（如糖尿病、代谢综合征、肥胖症、营养不良等）；⑥慢性疼痛综合征史（如慢性疲劳综合征或纤维肌痛综合征等）；⑦神经或精神系统疾病史（如孤独症、多动症、抽动秽语综合征、双相情感障碍、抑郁症等）；⑧恶性肿瘤疾病史
家族疾病史	一、二级亲属的任何遗传性疾病史，精神疾病史，自身免疫病史，代谢性疾病史，肿瘤疾病史等
传染病个体或群体接触史	过去 6 个月内是否到过任何传染病聚集地，并且排除病毒感染、携带和潜伏的可能
高危行为	过去 6 个月内是否存在高危性行为（与性工作者、吸毒者、HIV 感染者、病毒性肝炎患者、梅毒患者、不明身份人员的性接触史，同性性行为）、使用非法药物、任何刺青、文身、针刺伤、输血等

表 2-2 供体面试筛查排除标准表

面试筛查排除标准
(1) 存在诚信问题
(2) 存在焦虑、抑郁或其他心理障碍
(3) 现在（或曾经）居住在严重污染区
(4) 有疫区接触史且仍处于窗口期
(5) 有烟酒、毒品等不良嗜好
(6) 有痤疮、毛囊炎、文身等皮肤异常
(7) 有新的性接触、同性恋或存在倾向
(8) 有问卷中未暴露的其他疾病或风险

者的年龄为 18~60 岁。考虑到肠道菌群与代谢综合征的潜在关系，推荐候选供体的体重指数（BMI）应在 18~24kg/m²。供体来源充足的条件下优先选择没有活跃性行为的供体。供体需在筛查和捐献粪便期间避免性行为，防止感染性疾病传播。初筛需由训练有素的医生、研究者或护士进行。通过初筛的候选供体需由受过培训的医生进行面试筛查。面筛旨在排除存在诚信问题，有焦虑、抑郁或其他心理障碍，有风险环境的居住史，有疫区接触史且仍处于窗口期，有烟酒、毒品等不良嗜好的候选供体（表 2-2）。面筛需由受过培训的医生进行，最终由该中心的医学专家决定候选供体是否通过二次筛选。

通过面筛的候选供体需要进行血液、尿液和粪便检查以排除传染性疾病和潜在的菌群失调相关疾病，实验室检查需安排在捐献前 3 周内。供体应排除所有现阶段已知的与微生物相关的疾病。实验室筛查项目见表 2-3。2018 年英国胃肠病学联合学会和医疗感染学会的指南指出，当 FMT 用于治疗免疫抑制患者时推荐检测 EB 病毒和巨细胞病毒以排除可能导致严重感染的风险。应依据当地流行病学情况进行风疹病毒 IgM 和弓形虫 IgM 评估。同时需增加疫区相关病原体的检测。

表 2-3 供体实验室筛查项目

项目名称	具体检查
血液筛查	①血细胞分析、C 反应蛋白、红细胞沉降率；②肝功能及血脂；③肾功能及电解质；④内分泌代谢指标，包括血糖和糖化血红蛋白；⑤常见肿瘤标志物；⑥传染病指标：甲、乙、丙、丁、戊型肝炎病毒，人类免疫缺陷病毒，梅毒螺旋体和幽门螺杆菌等；⑦免疫学指标：IgA、IgM、IgG、IgE；⑧病毒、原虫等寄生虫：EB 病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、I 型及 II 型单纯疱疹病毒、人类嗜 T 淋巴细胞病毒 I 型和 II 型等
尿液筛查	①尿常规及生化检查：包括颜色、透明度、尿胆原、尿胆红素、尿酮体、隐血、尿蛋白、亚硝酸盐、白细胞酯酶、葡萄糖、尿比重、酸碱度、红细胞、白细胞、小圆上皮、结晶体、霉菌、上皮细胞、细菌、透明管型、病理管型、黏液丝、精子；②尿培养：革兰氏染色，培养 48 小时菌落计数
粪便筛查	①性状评估：常规及形态，布里斯托评分；②隐血试验；③霉菌；④显微镜镜检：寄生虫和虫卵、囊泡、孢子（真菌）等；⑤炎症指标：粪便钙卫蛋白检查；⑥致病菌检测：难辨梭状芽孢杆菌 PCR 或毒素 A/B 检测，志贺菌、沙门菌、结肠弯曲杆菌、空肠弯曲杆菌、肠出血性大肠埃希菌、肠侵袭性大肠埃希菌、产志贺毒素大肠埃希菌、白色假丝酵母菌等的培养或 PCR 检测；⑦耐药菌检测：耐万古霉素肠球菌、耐碳青霉烯类肠杆菌科、产超广谱 β -内酰胺酶大肠埃希菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌等的培养和药敏；⑧病毒检测：包括诺如病毒、轮状病毒、腺病毒、肠道病毒（柯萨奇病毒 A16 型、肠道病毒 71 型）、星状病毒、札如病毒等病毒的 PCR、乳胶法或酶免疫测定；⑨粪便宏基因组测序用于研究，但不用于临床决策

另外还需考虑供者信息的真实性、捐赠时间、生活环境以及受者的状况。诚信对于确保粪菌库供体的信息正确非常重要，应排除可疑的不诚信者。如果供体前往卫生条件差、有地方性腹泻、高感染风险的地方，他们需要在再次参与捐赠前重新检测是否存在可能的细菌或病毒感染。生活在极端自然环境中的个体，如高海拔地区、高温、高寒、高湿、严重污染和盐碱地污染等，也被排除在外。供体不是影响临床结局的唯一因素，应结合对受试者状况的评估，包括年龄、免疫功能和营养状况，以预测 FMT 的临床结果。

通过各项筛选的合格供体在捐赠当天须进行问卷调查以排除任何临时的危险因素（表 2-4）。该调查旨在筛查任何急性（胃肠道）疾病、新感染的疾病或其他可能对受者构成风险的因素。表 2-4 中列出的建议来源于多项研究，包括随机对照试验和荟萃分析。问卷应由经验丰富的医生执行和评估。捐赠当天的问卷应在排便前完成，以便供体提供新鲜粪菌。合格的供体在 3 个月内有新的性伴侣时，应暂停提供新鲜粪菌。捐赠的粪便在制备前应确认其性状，供体应报告所捐赠

的粪便是否带有血、黏液或者粪便性状改变。

表 2-4 供体捐赠当天调查问卷

我承诺诚实回答以下个人健康问题：
(1) 新发的消化道症状（腹痛、腹泻、恶心、呕吐等）
(2) 新发疾病或者全身性症状（发热、咳嗽、咽喉疼痛、淋巴结肿大、皮疹等）
(3) 使用破坏肠道菌群的抗生素或其他药物
(4) 新的医疗咨询
(5) 离开常住地外出旅游
(6) 有新的性伴侣或高危性行为
(7) 有血液接触史（针刺、伤口、刺穿、刺青、输血）
(8) 动物（猫、狗、小鼠等）抓伤或咬伤，并且皮肤存在破损

长期捐赠粪便的供体存在以下情况应进行监筛：①按照计划的定期筛查；②假期或者旅行归来；③患病康复或者其他医生认为的需要重新检验的情况。推荐按照计划的定期筛查每 3~6 个月进行一次。

为提高伦理监管及安全性保障，FMT 实施单位应建立详细的档案管理系统，记录相应标识，主要包括 4 个部分：①供体临床伦理批件及相关文件；②供体信息，包括知情同意书、调查问卷、面试筛查访谈记录、实验室筛查结果、粪便提供时间等；③样本制品信息，包括供体编号、实验室号、储存温度、制备时间、细菌含量、使用时间及对应受者信息等；④受者信息，包括知情同意书、疾病情况、对应供体编号、治疗时间、治疗剂量、移植途径、移植后随访记录（包括疗效及不良反应等）。以上档案须由专人管理，且严格保密，电子化信息长期保存。

(2) 实验室制备技术：粗糙的制备方法、缺乏人性化的临床工作流程和未知的长期安全性，限制了 FMT 的临床效益。在执行严格粪便供者筛选标准下，粪便菌群样本的实验室制备技术是决定 FMT 临床疗效、安全性及结果可重复的关键因素。文献报道的 FMT 实验室制备方法可分为粗滤法、粗滤加离心富集法、微滤加离心富集法。2019 年之前的指南和共识中关于菌液的制备均采用粗滤法或粗滤加离心富集法，即用生理盐水在搅拌机中将粪便混匀，进而手工过滤得到悬液。粗滤法 FMT 的不良事件发生率为 28.5%。自 2014 年起，南京医科大学第二附属医院建立基于智能粪菌分离系统的自动纯化方法，为微滤加离心富集法，此方法促进了实验室制备流程的标准化，并避免技术人员直接接触和处理粪便物质。“微滤加离心富集法”可降低 FMT 不良事件发生率，且真实世界研究表明基于智能粪菌分离系统的洗涤菌群制备较手工制备可显著降低炎症性肠病患者的不良事件发生率（包括发热、腹泻、腹痛、腹胀、恶心、呕吐等）：克罗恩病患者的不良事件发生率从 21.7% 降至 8.7%，溃疡性结肠炎患者的不良事件发生率从 38.7% 降至 14.4%。并且，经过机器自动化过滤后联合多次离心和重悬的洗涤过程并不降低 FMT 的临床疗效。动物研究表明，使用经离心、重悬 3 次得到的粪菌上清液进行小鼠腹腔注射，与第一次微滤、离心得到的上清液相比，可显著降低毒性反应。这种基于智能化粪菌分离系统及严格质控相关漂洗过程的 FMT 被称为洗涤菌群移植（washed microbiota transplantation, WMT）。

欧洲共识建议将收集供体粪便到菌液移植入受者体内或进行冻存所需的时间控制在 6 小时内。延迟处理粪便会导致粪便在室温和氧气中暴露时间延长，降低功能菌群的丰度。在《药品生产质量管理规范》（GMP）实验室内建一个专用排便室对于避免粪菌制备的延误和减少粪便运输过程中可能出现的安全问题非常重要。WMT 方案要求粪便从离开人体、实验室处理过程到输注至受者体内或制备成冻存粪菌（保存于 -80℃）的时间控制在 1 小时以内。WMT 富集

的洗涤菌群，使移植入受者体内的细菌有了“量化”的标准，而非单纯依靠手工制备时对粪便称重这种粗略的估计方式。因为研究发现供体的粪便重量与最终富集得到的细菌菌泥体积的相关性并不高，在儿童和成人供体中均是如此。并且同一供者在捐赠相同重量的粪便时，每次获得的菌泥体积也不相同。WMT 以洗涤菌群数量为衡量移植的剂量和计量依据。此外，每次制备应取少量原始粪便样本或洗涤后的粪菌悬液（约 1mL）留样，必须标有特定的供体识别码、捐献时间和操作者姓名，并深低温存储至少两年，以供回顾性质量评估和安全性溯源。

粪菌制备实验室应配备符合制造口服药所需水平的《药品生产质量管理规范》（GMP）设施。实验室的生物安全级别应达到二级生物安全水平及以上，室内空气洁净度级别至少应达到《医药工业洁净厂房设计标准》（GB 50457—2019）要求的洁净度 C 级标准。采集、处理和储存应进行实验室独立物理分区，应对实验室的平面设计、围护结构密闭性、气流，以及人员进入、其他生物样本进入、个体防护等进行区域控制。实验室必须配备专用的粪菌分离设备、器械及相关设施，用于粪便采集、菌液过滤、粪菌离心和粪菌洗涤的器械应采用获得国家医疗器械生产批准的一次性无菌器械，用于粪菌洗涤的液体应使用无菌载体溶液。实验室的空间必须专用，除供体粪便以外的任何样本都不允许进入实验室，以避免病原体或质粒 DNA 传播的可能。实验室技术人员应具有临床医学、微生物学、药学或生物技术专业教育背景。同时，WMT 医疗中心的所有工作人员都应接受严格的培训。培训内容应包括供体和受者的选择、受者准备、移植途径、安全评估和实际操作中可能碰到的问题。培训内容需根据研究进展及时更新。

实验室应制定和实施用于粪菌样本制备的标准作业程序和质量管理体系，保障粪菌样本的质量。2020 年，南京医科大学第二附属医院牵头上海生物芯片有限公司、中国计量科学研究院、中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所等单位制定了菌群移植领域第一项国家技术标准《洗涤粪菌质量控制和粪菌样本分级》（GB/T 41910—2022），并于 2022 年 10 月获批。该标准确定了洗涤菌群制备工艺流程（图 2-1）、质控与剂量标准和粪菌分级依据。

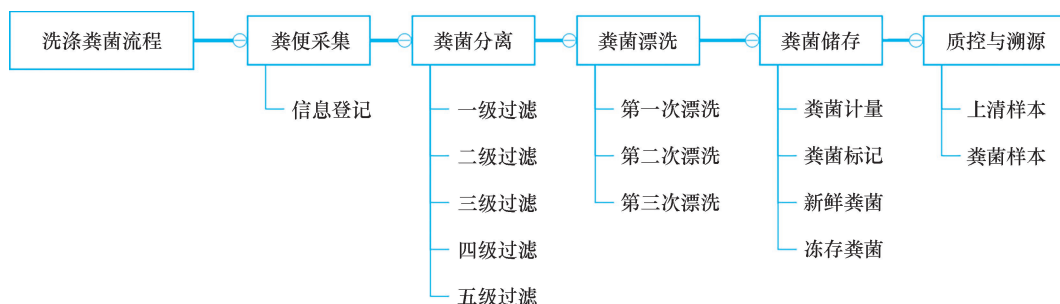


图 2-1 洗涤菌群制备工艺流程

粪便采集：在供体筛选标准建立的基础上，应建立粪便采集及信息登记体系。同时必须记录供体信息、菌液制备、储存、运输、菌液移植途径和受者信息，保证至少 10 年的可追溯性。若发生不良事件，这将有助于 WMT 中心从样本/记录文件中进行“回顾”，以确定供体是否为不良事件的来源。

粪菌分离：通过智能粪菌分离系统，加入无菌 0.9% 生理盐水、搅拌混匀、五级过滤等，去除粪便中的食物残渣、粗颗粒物等比细菌体积大的固体物质，从供体粪便中获得菌群悬液。

粪菌漂洗：建立粪菌洗涤流程，通过 3 次离心、去除上清液、无菌 0.9% 生理盐水重悬的洗涤流程，去除粪便样本中的可溶性物质，获得高纯度的洗涤菌群。在洗涤菌群方法学研究过程中，利用液质色谱-质谱（LC-MS）代谢组学方法对洗涤第一次和第三次的上清液进行分析，显示经过 3 次洗涤可有效去除粪便中的炎症介质如白三烯、皮质酮、前列腺素等。同时利用小鼠构建急性毒性放大模型，分别将第一次和第三次的洗涤上清液对小鼠进行腹腔注射后，在 6 小时和 24 小时进行观察并采集血液进行血常规分析、采集脾脏样本进行病理分析。总体研究结果显示，经 3 次

洗涤可显著降低动物毒性反应，即提高其安全性。由此确定洗涤菌群制备流程需经3次重悬离心洗涤。依据临床需要，还可以进一步洗涤。

粪菌储存：为了减少暴露在氧气中的时间、降低厌氧菌死亡率，洗涤菌群悬液应在加入适当低温保护剂后密封和冷冻保存。混悬液应置于无菌容器中，贴上标签做好登记，-80℃储存。关于粪菌的储存时间对临床疗效的影响仍在研究中。有一项临床研究表明，-80℃储存9个月以上的菌群的活性会下降，最新共识建议冻存菌液可在1年内使用。

使用当天，冻存菌液应在密封的容器用37℃水浴复温（从室温升至37℃需30~45分钟）。全过程必须避免交叉污染。一项临床研究报告称，样品在37℃环境下，随着保存时间的延长，样品的成分和代谢会发生变化。因此，应避免反复冻融粪菌悬液以保证菌群质量。此外，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，特别是在炎症性肠病和肠易激综合征患者中更易出现。建议在输送粪菌悬液的房间配备水浴锅。洗涤菌群悬液制备方案可用于制备冻干菌粉胶囊。冻干菌粉胶囊从冷冻环境中取出应在30分钟内于室温服用或者直接服用。冻存的洗涤菌群悬液在长时间运输过程中应密封且保持冻存状态，可通过干冰冷链运输实现。

质控与溯源：在制备结束后需要留存洗涤上清样本和洗涤粪菌样本用于质控和溯源，-80℃保存至少2年，用于在出现严重不良事件情况下进行溯源。虽然FMT相关的短期不良事件发生率较低，但对FMT安全性的长期评价应该持续进行。这也是美国开展全国注册FMT项目评估和中国建立菌群移植平台致力于长期评估FMT安全性的意义。所有受者在接受WMT前都应进行血液检测排除传染性疾病。接受WMT的受者同接受输血的患者一样，必须进行人类免疫缺陷病毒（HIV）、乙型肝炎病毒（HBV）、丙型肝炎病毒（HCV）和梅毒螺旋体的检测。建议免疫力严重低下的受者在接受WMT前进行粪便细菌培养。严重不良事件可由供体粪便中的感染性微生物引起。美国已有2例患者在FMT后出现了产超广谱β-内酰胺酶（ESBL）大肠埃希菌感染所致的菌血症报告。因此，快速、准确、方便的粪便病原体检测新方法对于保障FMT安全性必不可少，但仍有待开发。

4. 活体生物制药技术 FMT治疗CDI等疾病的成功也促使制药企业投入到活体生物药（live biotherapeutic product, LBP）的研发。2022年11月，BIOMICTRA获得澳大利亚医疗用品管理局的正式批准成为活菌药物。2022年12月，基于粪菌的RBX2660（REBYOTA）成为获得FDA批准的活菌药物，用于预防18岁以上的CDI患者在接受抗生素治疗后的复发感染。RBX2660由符合资格的供体粪菌悬液制成，并通过直肠灌肠给药。临床试验结果显示，RBX2660可以有效避免CDI复发，RBX2660成功避免CDI复发的比例为70.6%，显著优于安慰剂组的57.5%。2023年4月，用于预防CDI复发的基于健康人粪便细菌孢子的口服活菌胶囊SER-109（VOWST）获得FDA批准。

RBX2660的主要成分为来自健康供体的粪菌液。SER-109主要成分为来自健康供体的50多种厚壁菌门（Firmicutes）细菌孢子。SER-109采用的粪便微生物筛选技术，主要是用乙醇处理供体粪便，去除大多数已知对受者有安全风险的病原体，再纯化可以形成坚固的厚壁结构——孢子。这些芽孢进入肠道后会竞争难辨梭状芽孢杆菌所必需的营养元素，同时调节胆汁酸抑制难辨梭状芽孢杆菌孢子萌发，当次级胆汁酸的浓度超过初级胆汁酸时，难辨梭状芽孢杆菌萌发受到抑制，这可能是SER-109预防CDI复发的机制。

总之，FMT的方法学依据医疗技术和制药技术的不同需求，近年来均已进入新的技术发展阶段，使得FMT的安全性和质控得到了显著提升，为微生态医学的发展奠定了技术基础。

（二）移植途径

微生态医学治疗的途径影响疗效和安全。这些途径主要涉及口服胶囊、鼻空肠管、胃肠镜途径、回结肠植管、肛内灌肠，通用于FMT、益生菌、活体生物药、噬菌体等治疗技术。基于

FMT 的新技术 WMT 的研究证据，影响 WMT 途径决策的因素主要有 4 个方面：安全、疗效、成本效果和患者意愿。表 2-5 介绍了各移植途径的优缺点，并重点阐述临床移植途径选择所需要考虑的因素。

表 2-5 FMT 常见移植途径的比较

途径名称	主要优点	主要缺点
胃镜	便于单次治疗	侵入性，不适合重复治疗，有麻醉、反流和误吸风险，需要实验室同步配合。肠道通过障碍条件下小肠细菌过度生长；患者心理障碍
中消化道植管	便于多次治疗，可兼顾肠内营养等用途	部分人有鼻咽部不适，常见于使用较粗的管道。肠道通过障碍条件下小肠细菌过度生长；患者心理障碍
口服胶囊	方便摄入	摄入量有限；仅限冻干或冻存状态，不适用于吞咽困难和胃肠道通过障碍患者；活菌损耗大
鼻胃管	方便插入，用于特定传染病状态下减少接触传染风险	鼻咽部不适，胃酸破坏微生物在一定程度影响疗效，有胃内容物反流风险；患者心理障碍
肠镜	便于单次治疗	侵入性，不适合重复治疗，需要实验室同步配合。结肠内保留困难；需要肠道准备
结肠途径经内镜肠道植管	便于多次重复治疗，直接输送到结肠深部，避免受胆盐影响的细菌，安全性高，满足结肠原位取样；结肠内保留可靠；患者接受意愿高	侵入性，比常规肠镜平均多用时 3 分钟；需要肠道准备
回肠途径经内镜肠道植管	便于多次重复治疗，直接输送到回肠末段，避免受胆盐影响的细菌，输注液停留时间长，安全性高，满足回肠原位取样；结肠内保留可靠；患者接受意愿高	侵入性，操作难度相比结肠途径肠道植管稍高；需要肠道准备
灌肠	操作简单，方便单次或多次治疗，安全性高	结肠内保留难，相比小肠和全结肠途径移植，疗效可能下降

1. 结肠或回肠途径经内镜肠道植管 结肠途径经内镜肠道植管术（transendoscopic enteral tubing, TET），简称结肠 TET，是指 TET 管的头端固定于结肠。结肠 TET 于 2014 年在南京医科大学第二附属医院首次用于临床 FMT。

回肠途径 TET，简称回肠 TET，是指 TET 管的头端固定于回肠。回肠 TET 于 2018 年在高雄医学大学附设医院用于回肠途径 FMT。

除可重复用于菌群移植和给药外，结肠 TET 或回肠 TET 还可用于抽吸肠腔的粪水和气体。细软的 TET 管道从肛门延伸到体外，固定于臀部，不影响患者的日常生活和排便。2019 年，哈佛大学医学院 Allegretti 等在 *Lancet* 期刊评价结肠 TET 是有前途的 FMT 新途径。2019 年，结肠 TET 用于人回盲部原位、实时、动态取样检测肠道微生物群的节律研究。2019 年起，结肠 TET 用于内镜相关穿孔的减压引流以避免外科手术。2024 年回肠途径 TET 用于回肠给药，成功清除回肠巨大粪石。

回结肠 TET 术前评估：对拟行结肠或回肠途径 TET 患者完成术前评估，重点是评估肠镜术中发生肠穿孔的风险。

回结肠 TET 器械准备：具有 3.2mm 以上钳道孔的肠镜、一次性内镜组织夹，医用石蜡油 8~10mL，一次性纱布 3~5 块。含有内置专用导丝的结肠 TET 管，移植多选外径 2.7mm 的规格，管道由留置段和输送段组成，从 TET 管口侧端起，有 3 个固定线环，分别相隔 10cm，用于组织夹固定，TET 管肛侧端可连接转接头。必要时需要用二氧化碳代替空气用于术中充气暴露。

回结肠 TET 进镜、插管与退镜：肠镜送至肠道深部的目标位置。抽取 4~5mL 石蜡油，通