

DOI: 10.3969/j.issn.1671-9638.2018.08.018

· 病例报告 ·

## 粪菌移植治疗复发性重度假膜性肠炎 1 例并文献回顾

# Fecal microbiota transplantation for the treatment of recurrent severe pseudomembranous enterocolitis: one case report and literature review

张俊美(ZHANG Jun-mei), 王 帅(WANG Shuai), 张欣宇(ZHANG Xin-yu), 杨雪春(YANG Xue-chun)

(北京市肛肠医院 北京市二龙路医院, 北京 110120)

(Beijing Rectum Hospital, Beijing Er Long Lu Hospital, Beijing 110120, China)

[关键词] 粪菌移植; 假膜性肠炎; 复发性; 治疗

[中图分类号] R574 [文献标识码] E [文章编号] 1671-9638(2018)08-0739-03

假膜性肠炎(pseudomembranous enterocolitis, PMC)是一种主要发生于结肠,也可累及小肠的急性肠黏膜坏死、纤维素渗出性炎症,黏膜表面覆有黄白或黄绿色假膜<sup>[1]</sup>。PMC 治疗方法有限,病情易反复。现将我科粪便菌群移植(fecal microbiota transplantation, FMT)成功治疗复发性重度 PMC 1 例报告如下。

### 1 病历资料

1.1 病史 患者男性,44 岁,河北张家口人。因“间断腹痛、腹泻 6 个月,便血 5 个月”,于 2016 年 10 月入我院。患者 6 个月前因不洁饮食(2 包辣条)后出现腹痛、腹泻、发热,当地镇医院抗炎补液治疗(具体不详),症状好转。半月后症状再发并出现黏液便、血便、肛门痛。当地二级医院肠镜结果显示,全结肠黏膜充血水肿糜烂,直肠乙状结肠见片状溃疡。诊断“溃疡性结肠炎”,给予美沙拉嗪、糖皮质激素治疗,症状好转。半个月后症状再发,于北京某综合三甲医院门诊就诊,腹盆 CT + 小肠重建结果显示,降结肠、乙状结肠及直肠异常增厚强化伴系膜纤维脂肪增生,回盲部可疑增厚。诊断“结肠炎炎症性病理性待定”。回当地三级医院治疗,继续使用美沙拉嗪片,口服糖皮质激素减量,加用糖皮质激素灌

肠、柳氮磺胺吡啶栓。症状无好转且渐加重,随至我院就诊入院。

1.2 体格检查及辅助检查 查体:满月脸,心肺(-),腹软,左下腹压痛明显,无反跳痛及肌紧张,肠鸣音 8~10 次/分。实验室检查血常规:白细胞(WBC)  $5.5 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞百分比(N%) 66.9%;粪便常规:黄色稀便, WBC 10/HP,红细胞计数(RBC) 0/HP,粪便隐血(OB) 试验(-),培养 3 次均无致病菌生长;C 反应蛋白(CRP) 49.2 mg/L,血沉(ESR) 26 mm/h,血钾 2.47 mmol/L,巨细胞病毒(CMV-DNA)  $< 500$  copies/mL,艰难梭菌(CD)毒素测定  $\times 2$  次(-),粪便寄生虫及幼虫鉴定(-)。腹平片:左上腹部及右中腹部肠管内多发小气液平面。肠镜:盲肠、升结肠、横结肠广泛散在黄白色点状物附着,基底充血,降结肠、乙状结肠、直肠黏膜广泛充血、水肿、糜烂、溃疡,见图 1。病理:盲肠、乙状结肠黏膜急性炎症伴糜烂,隐窝脓肿形成,表面炎性纤维素渗出,符合 PMC 改变,见图 2。肠管超声:降结肠、乙状结肠肠壁增厚,最厚处约 8.3 mm,回声减低,肠腔向心性狭窄,层次结构尚清,见图 3。彩色多普勒血流成像:肠壁见较丰富梳齿状血流信号。病变肠周围脂肪回声增强,未见明显异常肿大淋巴结组织回声。升结肠、横结肠未见明显增厚。

[收稿日期] 2017-12-25

[基金项目] 北京中医药科技发展资金项目(JJ2016-05)

[作者简介] 张俊美(1971-),女(汉族),北京市人,副主任医师,主要从事消化临床肠病的诊疗研究。

[通信作者] 张俊美 E-mail: jmzhang66@126.com

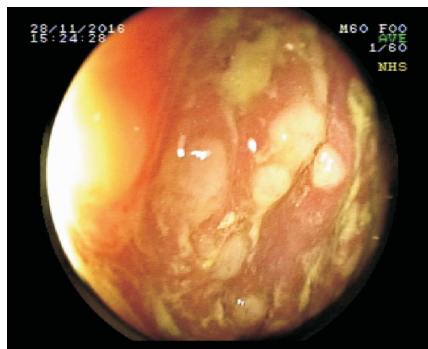


图 1 肠镜检查结果(见假膜形成)

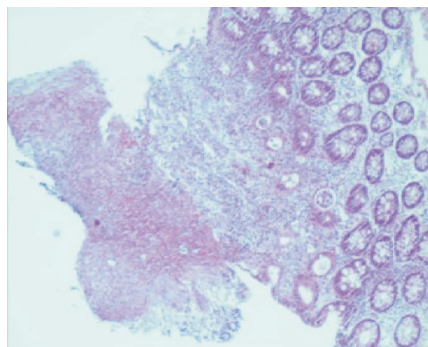


图 2 病理检查结果(见炎性纤维素渗出)



图 3 肠管超声检查结果(见肠壁增厚,肠腔狭窄)

OB 试验(-)。CRP 2.37 mg/L, ESR 11 mm/h。

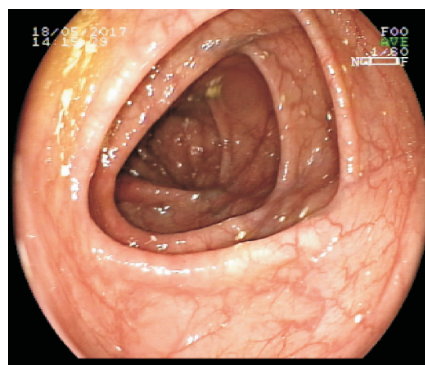


图 4 出院 4 个月后复查肠镜检查结果(肠黏膜光滑)

## 2 讨论

PMC 是主要发生在结肠,也可累及小肠的急性黏膜坏死、纤维素渗出性炎症,多是在应用抗菌药物后导致正常肠道菌群失调,能使 CD 大量繁殖,产生毒素而致病,因病灶肠黏膜表面覆盖有黄白或黄绿色假膜而得名<sup>[2]</sup>。

广谱抗菌药物的使用、住院时间较长、质子泵抑制剂的应用及患者高龄均是 PMC 的高危因素<sup>[3]</sup>。本例患者存在使用抗菌药物、糖皮质激素等危险因素。

PMC 的诊断标准为<sup>[4]</sup>,患者出现中至重度腹泻或肠梗阻,并满足以下任一条件:(1)粪便检测 CD 毒素或产毒素 CD 结果阳性;(2)内镜下或组织病理检查显示 PMC。重症 PMC 诊断标准,PMC 患者,且存在以下任何一项因艰难梭菌感染(CDI)导致的异常:WBC > 15 × 10<sup>9</sup>/L、血肌酐较基线升高 > 50%、内镜发现假膜。重症感染伴并发症,PMC 患者符合重症感染诊断标准,且存在以下至少一项因 CDI 导致的异常:低血压、肠梗阻、中毒性巨结肠或弥漫性结肠炎、肠穿孔、需结肠切除、因 CDI 入住重症监护病房治疗。本例患者有腹泻症状,内镜和组织病理检查均显示 PMC,故 PMC 诊断明确。2 次 CD 毒素测定均为阴性,考虑为假阴性。造成 PMC CD 毒素测定假阴性的因素有:(1)送检标本不合格,如送检标本为成形便等。(2)由于标本转运时间差异、实验室技术条件等因素,造成 CD 毒素测定敏感性低(63%~94%)、变异大,故而容易漏诊<sup>[5]</sup>。该患者内镜下可见弥漫性全结肠炎,肠管超声提示肠管狭窄,符合 PMC 重症感染伴并发症诊断。

PMC 的治疗:欧洲临床微生物学和传染病学协

1.3 诊疗经过 明确诊断为 PMC 后,给予万古霉素、甲硝唑、枯草杆菌、整肠生等治疗 14 d,症状好转出院。院外继续服用枯草杆菌、整肠生。20 d 后症状再发,大便 10<sup>+</sup>/日,稀薄便或水样便,无血便。再次入院,给予 FMT 治疗 1 次。FMT 治疗经过及方法:经患者及其儿子同意,对其儿子进行相关血液、粪便检测,结果符合粪菌供体要求。将其儿子粪便制备成的粪菌液约 200 mL,经肠镜注入至患者盲肠。患者症状很快好转,于移植后第 2 天出院,院外未服药。随访 4 个月,症状无反复,大便 1 次/日、成形,无黏液及血便。4 个月后随诊复查,肠镜:盲肠、升结肠、横结肠、降结肠黏膜光滑,毛细血管网清晰,见图 4。乙状结肠、直肠黏膜轻度水肿,毛细血管网欠清晰。粪便常规:黄软便,WBC 0/HP,RBC 0/HP,

会、美国胃肠病学会、美国医疗流行病学协会以及美国传染病协会联合制定的指南均将甲硝唑和万古霉素作为一线用药<sup>[6-7]</sup>。轻-中度者,给予甲硝唑 500 mg(口服或胃管入),q8h。重症者,给予万古霉素 500 mg,q6h,配伍甲硝唑 500 mg(胃管入),q8h;患者一旦病情稳定,万古霉素即应减量至 125 mg,q6h,同时停用甲硝唑。本例为重症患者,故给予万古霉素+甲硝唑联合治疗方案。

即使完成疗程的 PMC 患者,仍有 20%左右的复发可能,其原因并非对甲硝唑或万古霉素耐药,而是芽孢清除失败或感染了新的 CD。第一次复发时仍可采用原治疗方案,第二次复发时应给予万古霉素并逐渐减量,配合脉冲式给药模式或 FMT<sup>[4]</sup>。本例患者完成疗程,但短期内(20 d)复发,考虑为 CD 芽孢清除失败有关。

Ponte 等<sup>[8]</sup>研究显示,FMT 对顽固性、复发性 PMC 均有较好疗效。Cammarota 等<sup>[9]</sup>的随机对照试验(RCT)研究显示,PMC 治疗中 FMT 的疗效优于万古霉素(90% VS 26%, $P < 0.01$ )。美国胃肠病学会<sup>[10]</sup>指南推荐使用 FMT 治疗的适应证:反复发作的 PMC,标准疗法(万古霉素或非达霉素)治疗 1 周无效的轻度 PMC,以及标准疗法治疗 48 h 无效的重度或暴发性 PMC。本例患者复发后,FMT 仅 1 次,4 个月后复查肠镜示黏膜愈合,至目前随访 8 个月,症状无反复,成功治愈,无任何不良反应发生。

FMT 作用机制:肠道细菌在调节人体免疫、抵抗病原菌和外界致病微生物的入侵、参与机体营养物质代谢等方面都发挥着重要作用<sup>[11-12]</sup>。而 PMC 则是肠道菌群平衡失调的结果。FMT 是通过重建肠道菌群而实现对疾病的治疗。FMT 治疗后,肠道菌群多样性增加,主要是厚壁菌门和拟杆菌门的增加<sup>[13]</sup>,在维持肠上皮细胞的完整性、调节黏膜免疫反应方面具有重要作用,从而达到维持肠道内环境平衡。

FMT 不仅在治疗 PMC 中获得了较好的疗效,其在多种疾病的治疗,如炎症性肠病、代谢性疾病<sup>[14-15]</sup>等的实践中均取得了比较肯定的效果,临床应用前景广阔。但目前在选择供体、粪便菌液制备、移植途径、评价标准等方面,都缺乏相应的规范和标准,造成疗效差异较大。故欧洲在 2016 年制定了“欧洲粪便微生物移植临床共识”<sup>[16]</sup>。因伦理、新技术审批等问题,FMT 在我国临床中尚未广泛开展,有待于我国专家共识意见的制定,将 FMT 规范化、标准化,以使 FMT 在我国的临床应用得以推广,研究更加深入。

## [参 考 文 献]

- [1] 杨勇,曾吉,江汉珍.住院患者抗生素相关性腹泻的调查[J].中华医学杂志,2004,28(1):25-26.
- [2] 陈灏珠.实用内科学[M].11版.北京:人民卫生出版社,2002:1789-1791.
- [3] 张彦红,王慧,李凤娥.伪膜性肠炎的诊断及治疗进展[J].医学综述,2015,21(8):1401-1403.
- [4] 中国医师协会检验医师分会感染性疾病检验医学专家委员会.中国成人艰难梭菌感染诊断和治疗专家共识[J].协和医学杂志,2017,8(2):131-138.
- [5] 杨旭,彭子元,吴永华.艰难梭菌实验室检测方法的进展[J].中华医院感染学杂志,2016,26(23):5511-5513.
- [6] Debast SB, Bauer MP, Kuijper EJ. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for *Clostridium difficile* infection [J]. Clin Microbiol Infect, 2014, 20(Suppl 2): 1-26.
- [7] Surawicz CM, Brandt LJ, Binion DG, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(4): 478-498.
- [8] Ponte A, Pinho R, Mota M, et al. Initial experience with fecal microbiota transplantation in *Clostridium difficile* infection-transplant protocol and preliminary results[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2015, 107(7): 402-407.
- [9] Cammarota G, Masucci L, Ianiro G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy vs. vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(9): 835-843.
- [10] 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.
- [11] Yu CG, Huang Q. Recent progress on the role of gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. J Dig Dis, 2013, 14(10): 513-517.
- [12] 张俊美,孙滨滨,张秀.肠道微生态重建与粪菌移植[J].现代医药卫生,2017,33(10):1472-1474.
- [13] 林敏怡,陈焯.粪菌移植治疗复发性艰难梭菌感染[J].现代消化及介入诊疗,2014,19(6):411-414.
- [14] Anderson, Edney RJ, Whelan K. Systematic review: fecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2012, 36(6): 503-516.
- [15] de Groot PF, Frissen MN, de Clercq NC, et al. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future[J]. Gut Microbes, 2017, 8(3): 253-267.
- [16] Cammarota G, Ianiro G, Tilg H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. Gut, 2017, 66(4): 569-580.