

DOI:10.12138/j.issn.1671-9638.20222845

· 论 著 ·

不同种类粪菌移植治疗复发性艰难梭菌感染安全性的系统评价

杨丽平¹, 寇彩艳², 张志刚^{3,4}, 张彩云⁴, 孟文勃¹, 田金徽⁵

(1. 兰州大学第一医院普外科, 甘肃 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院老年病三科, 甘肃 兰州 730000; 3. 兰州大学第一医院重症医学科, 甘肃 兰州 730000; 4. 兰州大学第一医院护理部, 甘肃 兰州 730000; 5. 兰州大学循证医学中心, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的** 系统评价粪菌移植(FMT)治疗复发性艰难梭菌感染(RCDI)的安全性。**方法** 计算机检索中国知网、中国生物医学文献数据库(CBM)、万方、PubMed、Embase、Web of Science、The Cochrane Library 数据库, 检索关于 FMT 治疗 RCDI 的随机对照试验研究, 检索时限均为建库至 2022 年 1 月 16 日。由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并评价纳入研究的偏倚风险后进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 11 篇研究, 包括 756 例患者。11 篇研究均报告了 FMT 治疗 RCDI 后患者不良反应的发生情况。其中 7 篇研究无发生不良反应的具体数值, 仅进行描述性分析。另 4 篇研究的 Meta 分析结果显示: 冰冻粪菌相比万古霉素或非达霉素治疗 RCDI 后、冻干粪菌治疗 RCDI 后、新鲜粪菌治疗 RCDI 后, 以及新鲜粪菌相比自体粪菌治疗 RCDI 后, 患者不良反应发生率比较, 差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 现有证据显示 FMT 治疗 RCDI 安全有效, 患者出现的不良反应与粪菌移植无直接的相关性。

[关键词] 粪菌移植; 艰难梭菌感染; 随机对照试验; 系统评价

[中图分类号] R442.2

Safety of different fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review

YANG Li-ping^{1,2}, KOU Cai-yan², ZHANG Zhi-gang^{3,4}, ZHANG Cai-yun⁴, MENG Wen-bo¹, TIAN Jin-hui⁵ (1. Department of General Surgery, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 2. Department-3 of Geriatrics, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 3. Department of Critical Care Medicine, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 4. Department of Nursing, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China; 5. Evidence-Based Medicine Centre, Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the safety of fecal microbiota transplantation (FMT) for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection (RCDI). **Methods** China National Knowledge Infrastructure (CNKI), China Biology Medicine (CBM), WanFang Data, PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library Database were searched by computer, randomized controlled trials on FMT treatment for RCDI were searched, the search time limit was from the establishment of database to January 16, 2022. Meta-analysis was conducted after two researchers independently screened the literatures, extracted the data and evaluated the bias risk included in the study. **Results** A total of 11 studies were included, involving 756 patients. All 11 studies reported the occurrence of adverse reactions after FMT treatment for RCDI. Descriptive analysis was conducted on the specific values of 7 studies without adverse reactions. Meta-analysis results of the other four studies showed that; compared

[收稿日期] 2022-05-06

[基金项目] 甘肃省自然科学基金(21JR7RA368); 兰大一院院内基金(Ldyyn2019-15)

[作者简介] 杨丽平(1982-), 女(汉族), 甘肃省泾川县人, 副主任护师, 主要从事循证及外科护理研究。

[通信作者] 寇彩艳 E-mail: 598789101@qq.com

with treatment for RCDI with vancomycin or fidaxomicin, freeze-dried fecal microbiota, and fresh fecal microbiota, as well as comparison between fresh fecal microbiota and autogenous fecal microbiota, incidence of adverse reactions in patients receiving frozen fecal microbiota was no significantly different (all $P > 0.05$). **Conclusion** The available evidence shows that FMT is safe and effective for the treatment of RCDI, and there is no direct correlation between the adverse reactions of patients and FMT.

[Key words] fecal microbiota transplantation; *Clostridium difficile* infection; randomized controlled trial; systematical evaluation

艰难梭菌(*Clostridium difficile*, CD)是艰难梭菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)的病原体,是引起医院相关性腹泻的原因之一,占医院腹泻病例的 15%~25%^[1-2]。随着 CDI 感染率的不断增加,给国家公共卫生事业带来严峻挑战^[3]。目前抗菌药物是治疗 CDI 的首选方法,但是复发率较高,从而导致住院患者死亡绝对风险增加了 10%^[4]。同时也增加了危及生命的严重并发症(即中毒性巨结肠和脓毒性休克)^[5-8]。粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)是复发性艰难梭菌感染(recurrent *Clostridium difficile* infection, RCDI)患者的一种新的治疗方法^[9-11],对复杂或严重的 RCDI 均有较好的疗效^[12-13]。但是,目前仅 1/4 医院愿意采用 FMT 治疗 RCDI,其原因可能是因为缺乏 FMT 安全性的证据^[14]。因此,非常有必要评价 FMT 治疗 RCDI 的安全性,以期为指导临床工作提供客观的依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准:①研究对象:确诊的 RCDI 患者;②干预措施:不同类型的 FMT 之间或 FMT 与抗菌药物的比较,粪菌主要包括:新鲜、冰冻及冻干粪菌(新鲜粪菌是捐赠者的个人新鲜粪便标本用生理盐水在 8 h 内给予稀释后过滤处理,细菌数量略有减少,随后取适量过滤液给患者使用;冰冻粪菌是将用生理盐水过滤后的新鲜粪菌储存在 -80℃ 下的冰冻容器内,并在制备后 6 个月内使用;冻干粪菌是将过滤后的新鲜粪菌溶液冷冻在 -80℃ 的容器中,然后将其置于冷冻干燥系统下至少 6 h,使产品中的水份蒸发而不升华干燥,冻干后,将产品保存在 4℃ 下的密封容器中备用,并在制备后 6 个月内使用);③研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT);④结局指标:不良反应发生率。

排除标准:①动物试验研究;②非艰难梭菌单

纯原因引起的腹泻;③非中英文文献;④数据不全或重复发表的文献;⑤结局指标中未提及不良反应的研究。

1.2 检索策略 计算机检索中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网(CNKI)、万方、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EMbase 数据库,检索时限均为建库至 2022 年 1 月 16 日,检索语种不限,同时追踪纳入研究的参考文献以补充检索。检索策略采用主题词和自由词相结合的方式进行搜索,英文检索词: fecal, faecal, microbiota, microflora, feces, faeces, stool, fecal flora, faecal flora, transplant, transfusion, implantation, implant, instillation, microbiota, donor, enema, reconstitution, infusion, therapy, bacteriotherapy, *Clostridium difficile* infection, CDI, randomized controlled trial, RCT; 中文检索词: 粪便、粪菌、肠菌、肠道微生物、移植、治疗、微生物疗法、微生态移植、艰难梭菌感染、随机、随机对照试验。

1.3 文献筛选和资料提取 根据纳入和排除标准,由 2 名研究人员对文献进行独立初筛,对于初步纳入的文献调阅全文,提取资料。如遇分歧,则协商解决。研究者按资料提取表提取以下资料:①纳入研究的基本信息;②研究对象的基线特征;③所关注的结局指标和结果测量数据。

1.4 文献质量评价 2 名研究者按照 Cochrane 手册^[14]评价纳入研究的偏倚风险。评价内容包括:随机序列的产生、分配隐藏、参与者及研究者盲法、结果测评者盲法、结局指标完整性、选择性报道及其他偏倚来源。A 为完全满足上述要求, B 为部分满足上述要求, C 为完全不满足上述要求,发生偏倚风险 A 最小, B 其次, C 最大。

1.5 统计学方法 应用 RevMan 5.3 软件对纳入研究的数据进行 Meta 分析。各效应量均以 95% 可信区间(CI)表示,计数资料采用比值比(OR)作为效应指标;连续性资料如使用测量工具相同,则采用加权均数差(MD),如使用测量工具不同,则采用标准

化均数差(SMD)进行分析;采用卡方检验分析统计学异质性(检验水准为 $\alpha = 0.1$),当各研究结果间统计学同质性较好($P > 0.05, I^2 < 50\%$)时,采用固定效应模型分析;如各研究结果间存在统计学异质性($P \leq 0.05, I^2 \geq 50\%$),则分析异质性来源,若无临床异质性,则采用随机效应模型进行分析;若异质性较大($P < 0.05, I^2 > 85\%$)且无法判断异质性来源,则采用描述性分析。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 初检出相关文献 598 篇,最终纳入 11 篇文献^[15-25]。文献筛选流程见图 1。

2.2 纳入研究的基本特征 纳入的 11 篇 RCT^[15-25]发表于 2013—2019 年,共纳入了 756 例患者。纳入的研究对干预方法均有详细描述,且有明确的结局指标。纳入的 RCT 相关文献的基本特征见表 1。

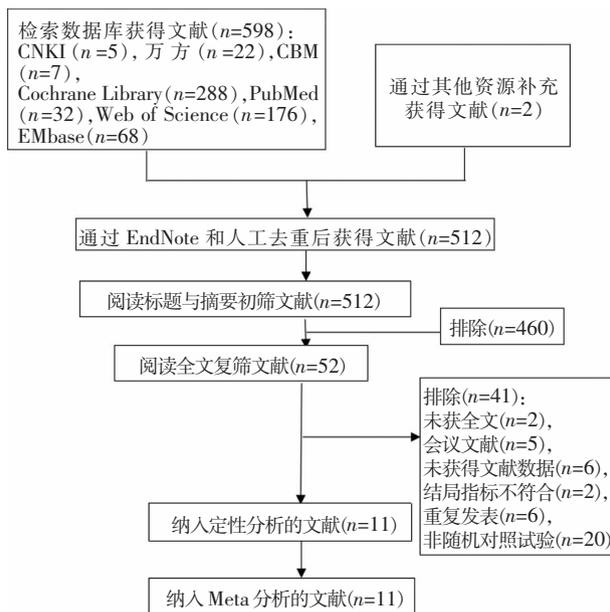


图 1 文献纳入流程图

Figure 1 Flow chart of the studies inclusion

表 1 纳入 RCT 文献的基本特征

Table 1 Basic characteristics of the included literatures on RCT

| 纳入文献及发表年份 | 例数 | | 平均年龄(岁) | | 干预措施 | | FMT 输注途径 | 输注量 | 术前肠道准备 |
|----------------------------------|-----|-----|-------------|-------------|-------------|-------------|----------|------------------|----------------|
| | T | C | T | C | T | C | | | |
| Hvas ^[15] 2019(1) | 24 | 24 | 68(22~90) | 64(24~87) | 冰冻粪菌 | 非达霉素 | 鼻空肠管或结肠镜 | 50 g | 标准灌肠 |
| Hvas ^[15] 2019(2) | 24 | 16 | 68(22~90) | 72(21~92) | 冰冻粪菌 | 万古霉素 | 鼻空肠管或结肠镜 | 50 g | 标准灌肠 |
| Jiang ^[16] 2018 | 34 | 31 | 63(20~95) | 67(28~97) | 冰冻粪菌 | 冻干粪便 | 灌肠、口服 | 100~200 g /100 g | 灌肠,口服 |
| Kelly ^[17] 2016 | 22 | 24 | 48 ± 16 | 55 ± 14 | 冰冻粪菌 | 安慰剂 | 结肠镜 | 300 mL | 硫酸钠,硫酸钾和硫酸镁口服液 |
| Lee ^[18] 2016 | 108 | 111 | 73.0 ± 16.4 | 72.5 ± 16.2 | 冰冻粪便 | 新鲜粪便 | 灌肠 | 50 mL | 未行肠道准备 |
| kao ^[19] 2017 | 52 | 53 | 57.4 ± 19.1 | 58.7 ± 18.5 | 冰冻粪便 | 冻干粪便 | 结肠镜、口服 | 360 mL | 聚乙二醇 |
| Jiang ^[20] 2017(1) | 24 | 25 | 75(19~97) | 62.5(33~88) | 冰冻粪菌 | 新鲜粪菌 | 结肠镜 | 250 mL | 聚乙二醇 |
| Jiang ^[20] 2017(2) | 25 | 23 | 75(19~97) | 63(20~87) | 新鲜粪菌 | 冻干粪便 | 结肠镜 | 250 mL | 聚乙二醇 |
| Jiang ^[20] 2017(3) | 24 | 23 | 62.5(33~88) | 63(20~87) | 冰冻粪菌 | 冻干粪便 | 结肠镜 | 250 mL | 聚乙二醇 |
| Youngster ^[21] 2014 | 10 | 10 | 50.4 ± 28.8 | 58.6 ± 19.6 | 结肠镜(输注冰冻粪菌) | 胃管(输注冰冻粪菌) | 结肠镜胃镜 | 90 mL | 聚乙二醇 |
| Hota ^[22] 2017 | 16 | 12 | 75.7 ± 14.5 | 69.6 ± 14.2 | 新鲜粪菌 | 万古霉素 | 灌肠 | 500 mL | / |
| Cammarota ^[23] 2015 | 20 | 19 | 71 ± 15 | 75 ± 11 | 新鲜粪菌 | 万古霉素 | 结肠镜 | 50 mL | 聚乙二醇 |
| van Nood ^[24] 2013(1) | 16 | 13 | 73 ± 13 | 66 ± 14 | 新鲜粪菌 | 万古霉素 | 鼻十二指肠管 | 50 mL | 聚乙二醇 |
| van Nood ^[24] 2013(2) | 16 | 13 | 73 ± 13 | 69 ± 16 | 新鲜粪菌 | 万古霉素 + 肠道灌洗 | 鼻十二指肠管 | 50 mL | 聚乙二醇 |
| Ianiro ^[25] 2018 | 28 | 28 | 59 - 91 | 49 - 93 | 结肠镜单次输注粪菌 | 结肠镜多次输注粪菌 | 结肠镜 | 50 mL | 聚乙二醇 |

注: T 为试验组; C 为对照组; 结肠镜指用结肠镜检查进行移植粪菌; 胃管用胃管输注粪菌产品。

2.3 文献质量评价结果 纳入的 11 篇 RCT 有 7 篇文献采用随机数字表随机,4 篇研究只提及随机;所有纳入的研究仅 4 篇研究采用分配隐藏,其余均

未提及;有 5 篇研究采用盲法,4 篇未采用盲法,其余均未报道;均未有不完整数据报告和数据缺失。见表 2。

表 2 纳入文献的方法学质量特征

Table 2 Quality characteristics of methodology of included literatures

| 纳入文献及发表年份 | 随机方法 | 分配隐藏 | 盲法 | 结局数据是否完整 | 选择性报告结果 | 其他来源偏移 | 文献质量评级 |
|--------------------------------|--------|------|-----|----------|---------|--------|--------|
| Hvas ^[15] 2019 | 只提到随机 | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 否 | 否 | B |
| Jiang ^[16] 2018 | 随机数字表法 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | A |
| Kelly ^[17] 2016 | 只提到随机 | 不清楚 | 是 | 是 | 否 | 否 | B |
| Lee ^[18] 2016 | 随机数字表法 | 不清楚 | 是 | 是 | 否 | 否 | B |
| kao ^[19] 2017 | 随机数字表法 | 不清楚 | 否 | 是 | 否 | 否 | B |
| Jiang ^[20] 2017 | 随机数字表法 | 是 | 是 | 是 | 否 | 否 | A |
| Youngster ^[21] 2014 | 随机数字表法 | 不清楚 | 不清楚 | 是 | 否 | 否 | B |
| Hota ^[22] 2017 | 只提到随机 | 不清楚 | 否 | 是 | 否 | 否 | B |
| Cammarota ^[23] 2015 | 随机数字表法 | 是 | 否 | 是 | 否 | 否 | B |
| van Nood ^[24] 2013 | 只提到随机 | 不清楚 | 是 | 是 | 否 | 否 | B |
| Ianiro ^[25] 2018 | 随机数字表法 | 是 | 否 | 是 | 否 | 否 | B |

2.4 不良反应 Meta 分析结果 11 篇研究均报告了 FMT 治疗 RCDI 后患者不良反应的发生情况。其中 7 篇研究无发生不良反应的具体数值,无法进行数据合并,故仅进行描述性分析。Kelly 等^[17] 研究结果显示:自体粪菌移植患者出现寒战的频率高于供体粪菌移植的患者($P = 0.053$);其他不良反应两组间比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),主要不良反应有:发热、腹痛、腹胀、恶心、呕吐、腹泻、胀气、厌食和便秘,患者在随访过程中又出现了新的并发症,但结果都证实与粪菌移植治疗无关。Jiang 等^[20] 研究结果显示,粪菌移植后患者未出现严重的不良反应,但出现了恶心、轻度腹泻、腹部不适、发热、疲乏、头痛、体重增加不良反应。Youngster 等^[21] 研究结果也显示,粪菌移植治疗后患者会出现轻度的腹部不适、腹胀。Hota 等^[22] 研究结果显示,粪菌移植治疗后的 0~7 d 与 7~14 d 患者均出现了发热、恶心、呕吐、腹痛、腹胀、黏液便、血便、大便失禁、厌食、疲乏等不良反应。Cammarota 等^[23] 研究结果显示,粪菌移植治疗后患者出现了腹泻、腹痛、腹胀,这些症状在 12 h 内都逐渐缓解。van Nood 等^[24] 研究结果表明,粪菌移植治疗后患者出现了打嗝、恶心、腹痛、腹泻的不良反应,这些症状均在 3 h 内自愈。Ianiro 等^[25]

研究结果也表明,粪菌移植治疗后患者出现了轻度腹泻和便秘,但在随访期间均逐步缓解。

对冰冻粪菌治疗 RCDI 后出现的不良反应进行合并分析,异质性检验结果: $I^2 = 0, P = 0.85$,故采用固定效应模型进行 Meta 分析,4 篇研究 Meta 分析结果合并显示冰冻粪菌与万古霉素或非达霉素、新鲜或冻干粪菌治疗 RCDI 后患者不良反应的发生率比较,差异无统计学意义 [$OR = 1.62, 95\% CI (0.92, 2.86), P = 0.10$];通过亚组分析,冰冻粪菌相比万古霉素或非达霉素治疗 RCDI 后患者不良反应的发生率,差异无统计学意义 [$OR = 1.32, 95\% CI (0.57, 3.09), P = 0.52$],冰冻粪菌与冻干粪菌治疗 RCDI 后患者不良反应的发生率比较,差异无统计学意义 [$OR = 1.76, 95\% CI (0.66, 4.72), P = 0.26$],冰冻粪菌相比新鲜粪菌治疗 RCDI 后患者不良反应的发生率,差异无统计学意义 [$OR = 2.14, 95\% CI (0.63, 7.33), P = 0.23$],见图 2。1 篇研究 Meta 分析结果显示新鲜粪菌相比自体粪菌治疗 RCDI 后患者不良反应的发生率,差异也无统计学意义 [$OR = 0.33, 95\% CI (0.03, 3.47), P = 0.36$],见图 3。

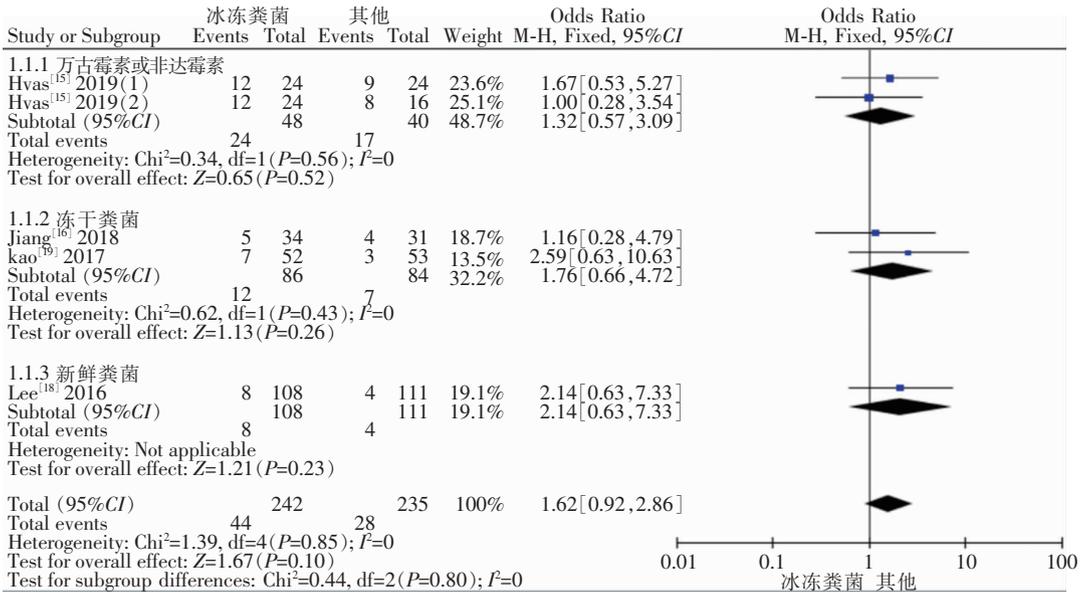


图 2 冰冻粪菌移植治疗 RCDI 后不良反应发生率的 Meta 分析结果

Figure 2 Meta-analysis on adverse reaction rate after frozen FMT for treatment of RCDI

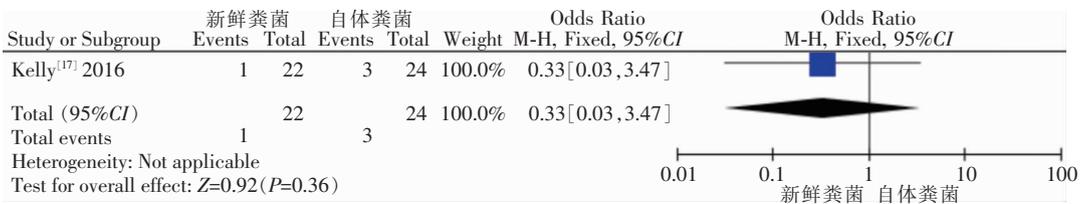


图 3 新鲜粪菌移植治疗 RCDI 后不良反应发生率的 Meta 分析结果

Figure 3 Meta-analysis on adverse reaction rate after fresh FMT for treatment of RCDI

3 讨论

3.1 纳入研究的方法学质量 纳入的 11 篇研究均符合质量评价标准,文献质量均在 B 级以上,但是部分文献未报道随机分配方法、分配隐藏、是否使用盲法。后续相关研究在随机方法、分配隐藏、盲法和数据完整性方面可进一步提高严谨性,以达更高质量水平。

3.2 FMT 在治疗 RCDI 时不良反应系统评价 FMT 是指将健康供体的粪便悬浮液输注于患者体内,以便恢复 RCDI 患者的正常肠道微生物群,重建肠道菌群平衡,修复肠黏膜屏障,控制炎症反应,调节机体免疫进而达到治疗 RCDI 的目的。从本质上讲,FMT 的作用是在患者结肠内重建肠道微生物群,打破 CDI 的复发循环^[26]。虽然 FMT 在治疗 RCDI 中的作用机制目前尚不太清楚,但研究发现 FMT 通过激活不同的免疫介导途径,减少肠道炎症并启动肠内稳态的恢复,最终导致先天性和适应性

免疫细胞产生 IL-10,并降低树突细胞、单核细胞和巨噬细胞向结肠 T 细胞呈递 MHCII 依赖性细菌抗原的能力,其中拟杆菌和厚壁菌是 FMT 治疗 RCDI 的关键成分^[27]。另外,粪便中的可溶性因子也在抵御 RCDI 中发挥一定作用,移植的粪菌还可竞争 RCDI 营养或受体,上调固有免疫功能、促进肠道屏障功能修复,进而抑制 CDI 复发。Mullish 等^[28]研究发现,FMT 可通过恢复肠道菌群的胆盐水解酶活性,以促进牛磺胆酸的水解,从而治疗 RCDI^[29]。尽管 FMT 仍存在许多挑战,但将其广泛用于 RCDI 仍有一定的治疗前景^[30]。现有研究结果和循证医学证据表明新鲜粪菌、冰冻粪菌和冻干粪菌在 RCDI 总体治愈率方面比较,差异无统计学意义,主要是由于三种粪菌肠道菌群的数量和种类类似,故冰冻粪菌和冻干粪菌能达到和新鲜粪菌相似的治疗效果^[15-16, 18-19]。虽然在 FMT 治疗的过程中,患者出现不同程度的发热、腹胀、腹痛、腹泻等不适症状,但是研究发现患者出现这些不良反应与 FMT 本身无较大的相关性,主要是由于在 FMT 治疗后,

肠道微生物群的组成发生变化,导致受体肠黏膜免疫功能、黏膜细胞基因表达、肠道微生态环境和患者自身代谢差异的改变相关^[31-34]。

本研究结果显示冰冻粪菌、新鲜粪菌移植治疗 RCDI 后会出现一些不良反应,大部分都是由于粪菌移植后患者肠道内微生物菌群发生改变引起的,且这些不良反应都是较轻症的反应,不会给患者造成其他损伤性疾病的发生,这与前期 Tang 等^[35]的研究结果一致。

本研究也存在一定的局限性。仅 4 个研究有详细的数据描述了患者不良反应的发生率,但是并未对每种不良反应进行具体的数据分析。7 篇文献对患者的不良反应进行了描述,但是并未对不良反应的具体原因及预防措施进行详细阐述,希望以后可以对 FMT 治疗 RCDI 后患者出现的不良反应进行更详细的研究报道。

4 小结

现有证据显示粪菌移植治疗 RCDI 后患者出现的不良反应与粪菌移植治疗无直接的相关性,是由于粪菌移植后肠道微生物菌群发生改变而引起,上述结论尚需开展更多高质量研究予以证实。而且目前越来越多的研究表明,肠道菌群或某些特殊微生物失调与各种癌症之间有着紧密的联系,希望以后在 FMT 治疗癌症方面有更多的结论。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Czepiel J, Drózd M, Pituch H, et al. *Clostridium difficile* infection: review[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(7): 1211 - 1221.
- [2] Goyal H, Perisetti A, Rehman MR, et al. New and emerging therapies in treatment of *Clostridium difficile* infection[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2018, 30(6): 589 - 597.
- [3] Song JH, Kim YS. Recurrent *Clostridium difficile* infection: risk factors, treatment, and prevention[J]. Gut Liver, 2019, 13(1): 16 - 24.
- [4] Madoff SE, Urquiaga M, Alonso CD, et al. Prevention of recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review of randomized controlled trials[J]. Anaerobe, 2020, 61: 102098.
- [5] Mullish BH, Williams HR. *Clostridium difficile* infection and antibiotic-associated diarrhoea[J]. Clin Med (Lond), 2018, 18(3): 237 - 241.
- [6] Kullar R, Tran MCN, Goldstein EJC. Investigational treatment agents for recurrent *Clostridioides difficile* infection (rCDI)[J]. J Exp Pharmacol, 2020, 12: 371 - 384.
- [7] You JHS, Jiang XC, Lee WH, et al. Cost-effectiveness analysis of fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection in patients with inflammatory bowel disease[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2020, 35(9): 1515 - 1523.
- [8] Gupta A, Ananthkrishnan AN. Economic burden and cost-effectiveness of therapies for *Clostridioides difficile* infection: a narrative review[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2021, 14: 17562848211018654.
- [9] Hammeken LH, Baunwall SMD, Hvas CL, et al. Health economic evaluations comparing faecal microbiota transplantation with antibiotics for treatment of recurrent *Clostridioides difficile* infection: a systematic review[J]. Health Econ Rev, 2021, 11(1): 3.
- [10] 杨丽平, 韩露露, 张志刚, 等. 新鲜粪菌移植在治疗艰难梭菌感染性腹泻方面的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国微生物生态学杂志, 2021, 33(7): 765 - 769.
Yang LP, Han LL, Zhang ZG, et al. Efficacy and safety of fresh fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a Meta-analysis[J]. Chinese Journal of Microecology, 2021, 33(7): 765 - 769.
- [11] Jørgensen SMD, Hansen MM, Erikstrup C, et al. Faecal microbiota transplantation: establishment of a clinical application framework[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2017, 29(11): e36 - e45.
- [12] Fischer M, Sipe B, Cheng YW, et al. Fecal microbiota transplant in severe and severe-complicated *Clostridium difficile*: a promising treatment approach[J]. Gut Microbes, 2017, 8(3): 289 - 302.
- [13] van Beurden YH, Nieuwdorp M, van de Berg PJEJ, et al. Current challenges in the treatment of severe *Clostridium difficile* infection: early treatment potential of fecal microbiota transplantation[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2017, 10(4): 373 - 381.
- [14] Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0[EB/OL]. [2022 - 05 - 05]. <http://handbook-5-1.cochrane.org/>.
- [15] Hvas CL, Dahl Jørgensen SM, Jørgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1324 - 1332. e3.
- [16] Jiang ZD, Jenq RR, Ajami NJ, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial[J]. PLoS One, 2018, 13(11): e0205064.
- [17] Kelly CR, Khoruts A, Staley C, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on recurrence in multiply recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized controlled trial[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2018, 16(12): 2015 - 2022.

- tridium difficile* infection: a randomized trial[J]. Ann Intern Med, 2016, 165(9): 609–616.
- [18] Lee CH, Steiner T, Petrof EO, et al. Frozen vs fresh fecal microbiota transplantation and clinical resolution of diarrhea in patients with recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 315(2): 142–149.
- [19] Kao D, Roach B, Silva M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(20): 1985–1993.
- [20] Jiang ZD, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection—fresh, or frozen, or lyophilised microbiota from a small pool of healthy donors delivered by colonoscopy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2017, 45(7): 899–908.
- [21] Youngster I, Sauk J, Pindar C, et al. Fecal microbiota transplant for relapsing *Clostridium difficile* infection using a frozen inoculum from unrelated donors: a randomized, open-label, controlled pilot study[J]. Clin Infect Dis, 2014, 58(11): 1515–1522.
- [22] Hota SS, Sales V, Tomlinson G, et al. Oral vancomycin followed by fecal transplantation versus tapering oral vancomycin treatment for recurrent *Clostridium difficile* infection: an open-label, randomized controlled trial[J]. Clin Infect Dis, 2017, 64(3): 265–271.
- [23] 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.
- [24] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent *Clostridium difficile*[J]. N Engl J Med, 2013, 368(5): 407–415.
- [25] Ianiro G, Masucci L, Quaranta G, et al. Randomised clinical trial: faecal microbiota transplantation by colonoscopy plus vancomycin for the treatment of severe refractory *Clostridium difficile* infection—single versus multiple infusions[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2018, 48(2): 152–159.
- [26] 季欣欣, 孟秀娟. 艰难梭菌感染的诊断及治疗研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(6): 600–606.
Ji XX, Meng XJ. Advances in diagnosis and treatment of *Clostridium difficile* infection[J]. Chinese Journal of Infection Control, 2019, 18(6): 600–606.
- [27] Beinortas T, Burr NE, Wilcox MH, et al. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: a systematic review and network Meta-analysis[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(9): 1035–1044.
- [28] 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(10): 1791–1800.
- [29] Wang JW, Kuo CH, Kuo FC, et al. Fecal microbiota transplantation: review and update[J]. J Formos Med Assoc, 2019, 118(Suppl 1): S23–S31.
- [30] Bang BW, Park JS, Kim HK, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory and recurrent *Clostridium difficile* infection: a case series of nine patients[J]. Korean J Gastroenterol, 2017, 69(4): 226–231.
- [31] Cui JQ, Lin ZL, Tian HL, et al. Long-term follow-up results of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a single-center, retrospective study[J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 710452.
- [32] Park SY, Seo GS. Fecal microbiota transplantation: is it safe? [J]. Clin Endosc, 2021, 54(2): 157–160.
- [33] Nicco C, Paule A, Konturek P, et al. From donor to patient: collection, preparation and cryopreservation of fecal samples for fecal microbiota transplantation[J]. Diseases, 2020, 8(2): 9.
- [34] Woting A, Blaut M. The intestinal microbiota in metabolic disease[J]. Nutrients, 2016, 8(4): 202.
- [35] Tang GH, Yin W, Liu WE. Is frozen fecal microbiota transplantation as effective as fresh fecal microbiota transplantation in patients with recurrent or refractory *Clostridium difficile* infection: a Meta-analysis?[J]. Diagn Microbiol Infect Dis, 2017, 88(4): 322–329.

(本文编辑:陈玉华)

本文引用格式:杨丽平,寇彩艳,张志刚,等. 不同种类粪菌移植治疗复发性艰难梭菌感染安全性的系统评价[J]. 中国感染控制杂志, 2022, 21(12): 1222–1228. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222845.

Cite this article as: YANG Li-ping, KOU Cai-yan, ZHANG Zhi-gang, et al. Safety of different fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a systematic review[J]. Chin J Infect Control, 2022, 21(12): 1222–1228. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20222845.