



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.018

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.018

## · 病例报告 ·

## 粪菌移植治疗放射性肠炎一例

黄蝶 张鑫赫 佟静 李异玲

[关键词] 肠道菌群; 放射性肠炎; 粪菌移植

[中图分类号] R574

[文献标识码] B

患者,女,47岁,因“便次增多3个月,加重2个月,便血3天”入院。患者1年前因阴道流血就诊于外院,诊断“宫颈癌ⅢB期”,先后进行同步放化疗、顺铂(DDP)增敏5个疗程、紫杉醇联合顺铂(TP)+贝伐化疗5个疗程,治疗3个月前行全子宫双附件切除+盆腔粘连松解术,出院后长期口服“甲磺酸阿帕替尼片(艾坦)”治疗,近3个月逐渐出现大便次数增多,每日约10次,少量成形、深黄色,无脓血、发热、明显腹痛。2个月前患者无明显诱因出现上述症状加重,大便次数每日约10~20次,少量稀便、深黄色,间断腹痛,偶有低热,无恶心呕吐,于外院就诊并诊断为“放射性肠炎(RE)”,予营养支持并口服美沙拉嗪复方谷氨酰胺等对症治疗,未见明显好转,遂于我院消化内科寻求进一步诊治。既往史:高血压病史20余年,目前口服厄贝沙坦,血压控制可;无冠心病及糖尿病病史。入院体格检查:T 36.5℃,P 99次/分,R 16次/分,Bp 131/86 mmHg。神志清楚,营养较差,睑结膜略苍白,巩膜无黄染,皮肤黏膜无出血点及瘀斑,未见肝掌及蜘蛛痣,浅表淋巴结未触及。腹平坦,可见手术瘢痕,腹型对称,未见胃肠型,未见腹壁静脉曲张。腹软,未触及包块,压痛(+),无反跳痛及肌紧张。肝脾肋下未触及,肝脾区无叩击痛,Murphy's征阴性,移动性浊音阴性。肠鸣音3~4次/分,未闻及气过水音及高调肠鸣音。双下肢无浮肿。入院实验室检查结果:血常规:WBC计数、中性粒细胞(NE)计数及PLT均正常,NE% 81.4%(40.0%~75.0%,括号内为正常参考值范围,以下相同),RBC计数 $3.14 \times 10^{12}/L$ ( $3.80 \sim 5.10 \times 10^{12}/L$ ),血红蛋白(Hb)92 g/L(115~150 g/L);肝功能:AST、ALT、碱性磷酸酶(ALP)、 $\gamma$ -谷氨酰基转移酶( $\gamma$ -GGT)均正常,血清白蛋白(ALB)29.5 g/L(40.0~55.0 g/L);肾功能:尿素(Urea)及肌酐(Cr)均正常,血清胱抑素C(Cys-C)1.44 mg/L(0.53~0.95 mg/L);C反应蛋白(CRP)34.1 mg/L(0~6.0 mg/L),降钙素原(PCT)0.136 ng/mL(0~0.046 ng/mL);血离子: $K^+$  2.87 mmol/L(3.50~5.30 mmol/L), $Na^+$ 、 $Cl^-$ 均正常;凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶原活动度(PTA)及PT国际标准化比值(INR)均正常,纤维蛋白原(Fg)6.39 g/L(2.00~4.00 g/L);尿常规:尿蛋白+,潜血++,RBC 2.64个/高倍镜视野(HPF),0.09~2.50个/HPF,WBC 12.80个/HPF(0.11~2.83个/HPF),

上皮细胞3.65个/HPF(0.02~1.60个/HPF);大便常规:隐血试验阳性;大便一般细菌涂片:球/杆菌=1:10,大便培养未见沙门菌和志贺菌;肿瘤标志物:癌抗原125(CA125)50.4 U/ml(0~35.0 U/ml),糖链抗原199(CA199)118.00 U/ml(0~27.0 U/ml)。根据病史及入院相关检查,初步诊断:RE、下消化道出血、宫颈癌ⅢB期,予抗炎止血、调节肠道菌群、补充营养、改善贫血等对症支持治疗。然而,常规内科治疗效果不佳,经与患者及家属知情同意,考虑粪菌移植(FMT)治疗。FMT治疗过程:供体:中国科学技术大学先进技术研究院-卓源健康人体微生物组研究联合实验室选取8~12岁健康儿童的粪便所制备的标准化粪菌;用法及途径:将肠道菌群制剂2瓶(每瓶40 ml)经过加热至36.0℃,通过鼻肠管注入空肠,注入前后用0.9%生理盐水20 ml冲管,每日1次,连续5日,总共400 ml。移植后实验室检查:血常规:WBC计数正常,NE计数 $6.74 \times 10^9/L$ ( $1.80 \sim 6.30 \times 10^9/L$ ),NE% 79.4%,PLT计数 $374 \times 10^9/L$ ( $125 \sim 350 \times 10^9/L$ ),RBC计数 $3.23 \times 10^{12}/L$ ,Hb 94 g/L;肝功能:AST 10 U/L(13~35 U/L),ALT 6 U/L(7~40 U/L),ALB 32.4 g/L,ALP及 $\gamma$ -GGT正常;肾功能:Urea及Cr均正常,Cys-C 1.52 mg/L;血离子: $K^+$ 、 $Na^+$ 及 $Cl^-$ 均正常;凝血系列:Fg 5.26 g/L,PT、APTT、PTA及INR均正常。中国科学技术大学先进技术研究院卓源健康人体微生物组研究联合实验室对患者进行FMT前后肠道菌群基因检测,结果显示FMT前肠道菌群多样性降低(5.065,正常值5.076~6.211),并检测出致病菌(变形杆菌)。而FMT后肠道菌群多样性增加(6.693),并清除变形杆菌。移植前后沙门氏菌、弯曲杆菌、志贺杆菌属等均未检出。FMT治疗前后评价结论见表1。FMT治疗后患者腹泻症状好转,出院1周随访:大便每日1次,偶有每2日1次,成形、淡黄色、偶有稀便,无便血,饮食睡眠可,精神状态佳。患者术后4个月完善肠镜检查,进镜约10 cm后因无法耐受而停止,检查结果见图1。

表1 FMT治疗前后评价结论

项目	多样性	致病菌检测	整体菌群结构	结论
FMT治疗前	略低于正常范围	变形杆菌	肠道内各菌属的丰度与正常范围相比未见明显异常	肠道菌群整体轻微失调
FMT治疗后	略高于正常范围	未检出	肠道内各菌属的丰度与正常范围相比未见明显异常	肠道菌群整体结构正常

作者单位:110001 沈阳,中国医科大学附属第一医院消化内科

通讯作者:李异玲,E-mail:lyl-72@163.com

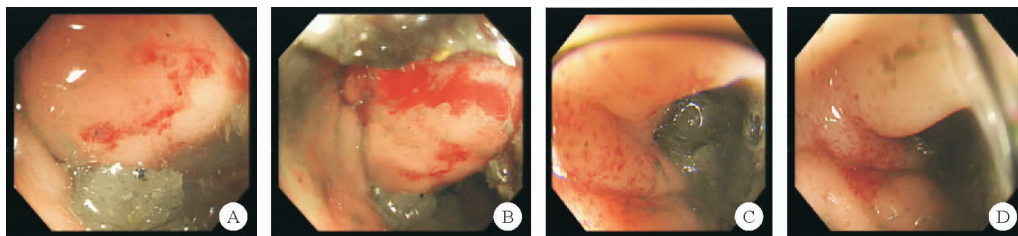


图 1 患者 2020 年 12 月 23 日肠镜检查结果:进镜约 10 cm,局部可暴露直肠黏膜,所见黏膜可见片状发红,发红区域脆性增加,粪便及内镜身接触后可见少量渗血(A、B;黏膜渗血明显;C、D;黏膜以充血为主)

## 讨论

肠道菌群是指居住在人胃肠道中的微生物,包括各种细菌,如厚壁杆菌、拟杆菌门、变形菌门、梭杆菌门、疣杆菌门、蓝藻菌门和放线菌门。这些细菌与营养物质代谢、免疫系统调节和抵抗感染的自然防御密切相关<sup>[1-3]</sup>。肠道菌群失调定义为肠道微生物数量和功能的明显改变,其与心血管系统、神经系统、呼吸系统、消化系统、代谢性疾病甚至恶性肿瘤密切相关<sup>[4-7]</sup>。RE 是接受放射治疗的癌症患者的常见并发症<sup>[8]</sup>,其典型症状包括腹泻、腹痛、腹胀、大便失禁、直肠出血、体重减轻等。越来越多证据表明肠道菌群在辐射引起的肠损伤的发展中起着关键作用<sup>[9-12]</sup>,恢复肠道菌群是治疗 RE 的有效方法。通过研究发现 RE 患者肠道菌群特征是  $\alpha$  多样性显著降低,但  $\beta$  多样性增加。这意味着与 RE 相关的肠道菌群中群落的复杂性降低,异质性更高。在门类中,拟杆菌是肠道菌群最主要的,其次是变形杆菌。研究发现变形杆菌可引起多种感染,常见感染有呼吸道感染、腹泻、尿路感染、腹膜炎、心内膜炎、败血症等<sup>[13-14]</sup>。RE 患者中变形杆菌和  $\gamma$  变形杆菌的相对丰度较高,而拟杆菌的丰度较低。而这些变化可能有助于黏膜炎的发展,特别是腹泻和菌血症<sup>[10,15]</sup>。因而放疗前的肠道微生物营养不良可能用来预测腹泻的发生并指导预防性治疗方案<sup>[15]</sup>。

FMT 是将健康人粪便中分离的肠道功能菌群移植到患者消化道内,通过菌群定植以改善或重构患者的肠道菌群结构,实现肠道及肠道外疾病与菌群失调相关疾病的治疗。该治疗是目前最有效的肠道菌群干预措施,也是复发性艰难梭菌的公认疗法<sup>[16]</sup>。2018 年国内刘亭等<sup>[17]</sup>首次报道了 1 例宫颈癌患者因放疗导致的 RE 经亲属供体 FMT 治疗后症状得到显著缓解的病例。2020 年王灿等<sup>[18]</sup>也报道 1 例直肠癌复发反复行放疗后导致慢性放射性直肠炎经 FMT 治疗得到缓解的病例。而 Ding 等<sup>[19]</sup>通过 5 例慢性 RE 患者研究首次证明 FMT 能在一段时间内有效改善 RE 的症状,但是目前对于 FMT 治疗 RE 的研究并不多,未来还需不断探索。除此之外,多种疾病报道经 FMT 治疗后疗效显著,包括艰难梭菌感染、溃疡性结肠炎、克罗恩病、非酒精性脂肪性肝病等<sup>[20-22]</sup>。所以 FMT 是一种有效的治疗选择,现已得到广泛认可<sup>[23]</sup>。

RE 目前的治疗包括内科治疗、外科治疗及内镜治疗。综上所述,本文诊断明确后采用 FMT 治疗后症状得到明显缓解,但是临床对于 FMT 治疗 RE 的认识不深,有待进一步探索以期 RE 及其他与肠道菌群有关的疾病提供新的治疗方法。

## 参考文献

- [1] Zhou B, Yuan Y, Zhang S, et al. Intestinal Flora and Disease Mutually Shape the Regional Immune System in the Intestinal Tract [J]. Front Immunol, 2020, 11: 575.
- [2] Al Bander Z, Nitert MD, Mousa A, et al. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(20): 7618.
- [3] 潘丽雅, 阮冰. 炎症性肠病患者的肠道真菌改变及其致病机制探讨 [J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 220-222.
- [4] Illiano P, Brambilla R, Parolini C. The mutual interplay of gut microbiota, diet and human disease [J]. FEBS J, 2020, 287(5): 833-855.
- [5] 郭智, 王钧, 王强. 肠道微生态与肿瘤 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(8): 568-570.
- [6] 杨敏琪, 张吉翔. 益生菌治疗炎症性肠病的研究进展 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(11): 1202-1205.
- [7] 楼涛, 蒲彦亮, 孙仲汉, 等. 高血压人群肠道微生物的代谢组学分析 [J]. 中国临床医学, 2022, 29(5): 760-771.
- [8] Li Y, Yan H, Zhang Y, et al. Alterations of the Gut Microbiome Composition and Lipid Metabolic Profile in Radiation Enteritis [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 541178.
- [9] Kumagai T, Rahman F, Smith AM. The Microbiome and Radiation Induced-Bowel Injury: Evidence for Potential Mechanistic Role in Disease Pathogenesis [J]. Nutrients, 2018, 10(10): 1405.
- [10] Wang Z, Wang Q, Wang X, et al. Gut microbial dysbiosis is associated with development and progression of radiation enteritis during pelvic radiotherapy [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3747-3756.
- [11] 李宏宇, 吴艳艳, 白朝辉, 等. 抗炎药物及抗菌药物在放射性肠炎中应用 [J]. 临床军医杂志, 2022, 50(1): 102-105.
- [12] 黄雪莹, 刘叶莹, 陈思思, 等. 肝硬化合并糖尿病患者肠道菌群研究进展 [J]. 中国医药, 2021, 16(7): 1100-1103.
- [13] Ioannou P, Vougiouklakis G. Infective endocarditis by Proteus species: a systematic review [J]. Germs, 2020, 10(3): 229-239.
- [14] Mobley HLT. Proteus mirabilis Overview [J]. Methods Mol Biol, 2019, 2021: 1-4.
- [15] Wang A, Ling Z, Yang Z, et al. Gut microbial dysbiosis may predict diarrhea and fatigue in patients undergoing pelvic cancer radiotherapy: a pilot study [J]. PLoS One, 2015, 10(5): e0126312.
- [16] Vendrik KEW, Ooijsaar RE, de Jong PRC, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Neurological Disorders [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 98.
- [17] 刘亭, 杨彬琪, 雷超, 等. 亲属供体粪菌移植缓解放射性肠炎病案报告 [J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(3): 445-447.
- [18] 王灿, 张心怡, 金黑鹰, 等. 粪菌移植治疗放射性直肠炎病案报告 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(41): 215-217.
- [19] Ding X, Li Q, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation: A promising treatment for radiation enteritis? [J]. Radiother Oncol, 2020, 143: 12-18.
- [20] Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(15): 5214.
- [21] Dang XF, Wang QX, Yin Z, et al. Recurrence of moderate to severe ulcerative colitis after fecal microbiota transplantation treatment and the efficacy of re-FMT: a case series [J]. BMC Gastroenterol, 2020, 20(1): 401.
- [22] 杜骏, 徐治中, 何宗琦, 等. 粪菌移植治疗克罗恩病的研究进展 [J]. 中华炎性肠病杂志, 2021, 05(3): 229-232.
- [23] 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.

(收稿日期: 2022-06-22)

(本文编辑: 高婷)