

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.23.034

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20191008.1341.006.html>(2019-10-08)

儿童粪便秘移植研究进展

王缉干¹, 廖鑫余¹, 邓秀丽¹综述, 罗建明^{2△}审校

(1. 广西壮族自治区妇幼保健院急诊科(厢竹), 南宁 530003;

2. 广西医科大学第一附属医院儿科, 南宁 530022)

[摘要] 粪便秘移植(FMT)受到普遍的关注,目前在成人难辨梭状芽孢杆菌感染、溃疡性结肠炎、能量代谢相关疾病等的治疗中得到成功应用,在儿童的运用也有较多成功案例。现就 FMT 的起源、方法与途径、应用现状等进行综述。

[关键词] 粪便秘微生物群移植;肠炎;难辨梭状芽孢杆菌;肠道微生物

[中图分类号] R725.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)23-4097-05

Research progress on faecal transplantation in children

WANG Jigan¹, LIAO Xinyu¹, DENG Xiuli¹, LUO Jianming^{2△}

(1. Department of Emergency, the Maternal and Child Health Hospital (Xiangzhu) of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning, Guangxi, 530003, China; 2. Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning, Guangxi 530022, China)

[Abstract] Fecal transplantation (FMT) has received widespread attention. At present, it has been successfully applied in the treatment of adult *Clostridium difficile* infection, ulcerative colitis, energy metabolism-related diseases and so on, and there are also more successful cases in children. This article reviewed the origin, methods and approaches of FMT and its application status.

[Key words] fecal microbiota transplantation; enteritis; *clostridium difficile*; intestinal microorganisms

粪便秘移植(fecal microbiota transplantation, FMT)又称肠道微生物移植、粪菌移植,是通过各种方式将健康捐赠者的粪菌移植入患者消化道内,旨在重建患者肠道菌群从而达到对肠道内外疾病治疗的目的。肠道微生物稳态及失调在疾病发生、发展中发挥作用,在成人的相关研究较多,儿科 FMT 相关研究较少,故本文就 FMT 在儿童的产生背景、方法与途径、应用现状及未来作一综述。

1 FMT 的起源

随着抗菌药物的广泛使用,具有耐药性的“超级细菌”开始出现,严重威胁着人类健康。而 FMT 是一种通过重建肠道菌群治疗疾病的方法,即把经过处理的健康人的粪便液灌入患者肠道内,从而调节患者的肠道菌群,使患者恢复正常的肠道微生态系统^[1]。FMT 最早由美国学者 EISEMAN 等^[2]完成,在 1958 年之前伪膜性肠炎的消化道疾病病死率高达 75%。EISEMAN 等^[2]对 4 例患有严重伪膜性肠炎的患者,采用抗菌药物、激素抗炎及口服肠道益生菌等方法治

疗,但患者仍腹泻无好转,甚至出现休克的表现,用患者家属的大便制成粪水进行灌肠治疗,其中 3 例在几天内康复出院,而另 1 例患者在住院期间死于与肠道感染无关的其他疾病,至此 FMT 在欧美国家陆续展开。FMT 疗法在我国有很深的历史渊源,东晋时期的葛洪(公元 284—364 年)在其所著《肘后备急方》卷二中,记载了用粪清治疗食物中毒和严重腹泻,“绞粪汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳”,还记载了用动物粪便治疗疾病,如“驴矢,绞取汁五六合,及热顿服,立定”,我国学者对此推崇。近年来 FMT 开始在治疗难辨梭状芽孢杆菌感染、便秘、炎症性肠病、代谢性疾病等多种疾病中起到极为重要的作用^[3]。

2 儿童肠道菌群特点

人类胃肠道(GI)的细菌种类丰富,约为体细胞的 10 倍^[4],人 GI 含有高密度的微生物,包括近 1 500 种细菌,统称为肠道微生物群,绝大多数为拟杆菌属、厚壁菌、放线菌和变形杆菌。肠道微生物群在新生儿 GI 中开始繁殖;2~3 岁时微生物结构明显不稳定,受分

娩方式(剖宫产与阴道)、喂养模式(母乳与配方)、生物感染、抗菌药物等因素的影响;3岁左右稳定下来,菌群差异受遗传学、饮食和其他环境因素的影响^[3]。

3 疾病治疗的进展

3.1 难辨梭状芽孢杆菌感染(CDI) 采用 FMT 治疗成人 CDI 已有相对完善的指导意见,但有关 FMT 在儿童中应用报道很少,我国在 2016 年作出儿童粪菌移植技术规范的共识^[5]。儿童 FMT 最常用于 CDI 导致的肠炎的治疗,难辨梭状芽孢杆菌是一种革兰阳性厌氧杆菌,约 20% 的抗菌药物相关性腹泻是由该菌感染引起。CDI 定义为 24 h 内排不成形便至少 3 次,且粪便、内镜或组织病理学检查结果证实存在难辨梭状芽孢杆菌。2013 年,美国将 FMT 治疗方案列入治疗复发性 CDI 的临床指南^[6]。美国小儿科学会建议甲硝唑为治疗 CDI 的一线药物,并建议儿童使用万古霉素治疗复发 CDI^[7]。难辨梭状芽孢杆菌被认为是导致抗菌药物相关性结肠炎的最重要病原体之一,占医院内抗菌药物相关性腹泻病例的 15%~25%。目前,轻度至中度 CDI 的标准治疗建议使用甲硝唑或万古霉素,但二者在重度 CDI 的治愈率分别为 76% 和 97%。8 周内复发性 CDI 的可能性为 10%~20%,患者一旦复发经治愈后再次复发率会增加至 40%~65%^[6]。CDI 患儿肠道微生物多样性减少,可能为难辨梭状芽孢杆菌的繁殖创造生态系统,而抗菌药物治疗后肠道微生物多样性降低,这可能是导致 CDI 复发率高的原因。RUSSELL 等^[8]报道了 1 例复发 CDI 的 2 岁患儿,经传统万古霉素+益生菌治疗无效后,经鼻胃管注入给予 FMT 后治愈。KAHN 等^[9]报道 1 例 6 次复发性 CDI 患儿,经肠镜输送给予 FMT 后治愈。鉴于 FMT 的治疗效果,以及低成本、明显的安全性和可用性等特点,越来越被学界接受^[10]。

3.1.1 CDI 的 FMT 指征 儿童 CDI 的患病率正在增加,1~4 岁儿童 CDI 发病率最高^[11]。初次感染后 20%~30% 的患儿可能复发^[12]。儿童 CDI 复发的危险因素包括炎症性肠病(IBD)、恶性肿瘤、近期手术及抗菌药物数量^[13]。国外 FMT 治疗儿童 CDI 的指征^[14]:(1)至少有 3 次轻度或中度感染,万古霉素 6~8 周治疗无效或至少有 2 次严重的 CDI 导致住院并多次发病的;(2)中等 CDI 对标准疗法(万古霉素)无反应至少 1 周;(3)严重的(甚至可能暴发性难辨梭状芽孢杆菌性结肠炎)48 h 后对标准疗法无反应。

3.1.2 特殊类型 CDI 的 FMT 疗效 BEURDEN 等^[15]报道 1 例 14 岁唐氏综合征合并颅内肿瘤患儿,给予万古霉素、甲硝唑治疗无效,并持续恶病质的情况下采用 FMT,全身麻醉下鼻+指肠管注入,取得很

好的疗效,但 FMT 18 d 后再次出现腹泻并且难辨梭状芽孢杆菌培养阳性,后非达霉素 10 d,症状再次消失。这可能是由于唐氏综合征患者具有替代免疫系统,即使在严重的免疫功能低下的状态下,也可以很好地耐受 FMT 并从中受益。目前对唐氏综合征患者肠道菌群组成特征的了解非常有限。BIAGI 等^[16]发现,唐氏综合征患者肠道菌群主要由门厚壁菌门、放线菌组成。WALIA 等^[17]对 2 例早产儿的 FMT 研究显示,1 例 26 周早产,3 个月开始长期肠外营养,反复发作 CDI,20 个月时以患儿祖母为供体,经结肠镜注入给予 FMT,症状消失;另 1 例 20 个月龄,27 周早产,以患儿母亲为供体,经肠镜注入给予 FMT,症状消失,2 年随访无复发。早产会影响 GI 菌群发展,婴儿出生时通过剖宫产会造成较少的双歧杆菌和类杆菌定植,但会导致更多的难辨梭状芽孢杆菌定植,早产和围生期延长与更多的难辨梭状芽孢杆菌定植有关^[18]。

3.2 IBD IBD 是发生于 GI 的慢性复发性疾病,克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)为两种主要表现形式。活动性 IBD 患者厌氧微生物较少,如拟杆菌、类杆菌和变形杆菌属的增加芽孢杆菌^[19]。KAROLEWSKA-BOCHENEK 等^[20]对 10 例 IBD 患者(8 例 UC、2 例 CD)进行为期 2 周的强化治疗,短期随访取得满意疗效,不良反应少。16S rRNA 技术是利用细菌可变区序列的差异对不同菌属、菌种的细菌进行分类鉴定,其作为一种可靠的检测方法被广泛用于肠道微生物的研究^[21]。BUSH 等^[22]学者对 10 例 IBD 患儿(8 例 UC、2 例 CD)做 FMT 治疗,分别于治疗后 1 周、1、6 个月收集粪便,采用 16S rRNA 基因序列的 PCR 扩增测序进行粪便菌群分析,FMT 前后测量小儿科 CD 活动指数(PCDAI)和小儿科 UC 活动指数(PUCAI)评分,与健康志愿者对比,结果显示肠道菌群随着时间延长越来越接近健康者。但 ALKA 等^[23]报道 12 例 IBD 患者,均给予 FMT 治疗,随访 6 个月发现,在最初 2 周疗效显著,但随访到 6 个月时只有 2 例患者临床缓解,因此对于 IBD 的 FMT 治疗远期效果有待研究。

3.3 小儿短肠综合征(SBS) SBS 是指广泛小肠切除(包括部分结肠切除)术后,残留的功能性肠管不能维持患者营养需要的吸收不良综合征。凡小儿剩余小肠不足 75 cm 者或剩余小肠少于 50% 者,术后需肠外营养支持超过 42 d 者即为短肠综合征^[24]。此类患儿往往伴有各种不同程度的营养问题,术后仍需较长时间的肠内营养支持。儿童 SBS 的危害较成人大,因为儿童小肠的消化和吸收功能不仅需要维持小儿正

常的生存,而且还要满足生长发育的需要^[25]。过去 SBS 的病死率很高,随着肠外营养的应用及对 SBS 病理生理和代偿机制的进一步认识,该病的治疗和预后有了很大的改善,患者生存率明显提高。由于肠道菌群及内环境变化,引起菌群失调及小肠细菌过度生长,造成细菌移居,由于移位肠道菌群产生过多的 D-乳酸,故容易引起 D-乳酸中毒,其神经系统表现为语言模糊、共济失调、神志改变^[26]。DAVIDOVICS 等^[27]通过经胃造口管移植患儿父亲粪便治愈 1 例已经有 12 年病程的 15 岁男孩 SBS 引起的 D-乳酸中毒,经移植后 1 周症状消失,随访 6 个月无复发。人体乳酸菌及其他细菌产生碳水化合物 D 乳酸,不能被 D 乳酸脱氢酶分解,故引起 D 乳酸中毒,而供体粪便的输注可能已经建立一个更多样化的肠道微生物群,含有更少的 D-乳酸产生物种。

3.4 食物过敏性胃肠病 KALLIOMÄKI 等^[26]研究表明,儿童肠道菌群紊乱发生在过敏之前,推测儿童肠道过敏与肠道菌群紊乱有密切的关系。我国学者对于过敏儿童与健康儿童肠道菌群进行分析,过敏儿童革兰阳性杆菌比例降低,革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌比例增高,经过 FMT 成功治愈 1 例严重食物过敏患儿^[28]。

3.5 儿童肥胖 儿童肥胖症是一种国际流行病,肠道菌群与肥胖亦有密切关系^[29]。研究发现,把肥胖小鼠粪便移植到瘦小鼠体内,移植后瘦小鼠体内总脂肪水平明显高于未移植之前。已有学者开始探索将 FMT 用于肥胖和胰岛素依赖的治疗^[30]。消瘦人群的粪便有助于改善肥胖人群的肝脏功能和胰岛素抵抗,其功效被认为是来自供体粪便的细菌增加的短链脂肪酸产生的。短链脂肪酸是由细菌发酵不吸收的膳食碳水化合物产生的,可作为人体的直接能量来源,从而潜在地调节能量的利用。类似的机制对儿童和肥胖的年轻人可能同样有效。FMT 用于肥胖人群的治疗具有安全和低成本的特点,且具有降低肥胖相关疾病发病率的潜力,目前正在进行更大规模的临床试验。尽管如此,这种疗法对人类仍然具有潜在的发展空间。

4 FMT 部位

FMT 一般分为上消化道(经胃镜或鼻胃管注入)和下消化道(经结肠镜注入),研究表明,对于儿童 FMT,鼻胃管^[9]和结肠镜^[10]输送对复发性 CDI 都是成功的。GOUGH 等^[31]回顾性分析发现,经过上消化道给药的方式疗效较差。而 YOUNGSTER 等^[32]的一项小型随机试验显示,经结肠镜与胃镜移植的 FMT 对 CDI 的疗效无明显差异,但样本量较小,尚需

要较大样本量的试验研究。上消化道给药疗效不好的原因之一可能是胃酸对供体的影响。结肠镜输送更具侵入性并且可能不适用于部分患者,其优点是可以对结肠进行相关检查,并有黏膜活检,特别是对于 IBD 相关性的 CDI 会更加适合。

5 FMT 的并发症

5.1 FMT 短期并发症 PIEROG 等^[33]报道 6 例小儿难治性难辨梭状芽孢杆菌感染,1 例 12 岁患儿术后 2 周感染急性阑尾炎,经阑尾切除后炎症性肠炎未复发,不认为与 FMT 有关。KUNDE 等^[34]对 10 例 UC 患儿给予经结肠镜送入的 FMT 治疗后无严重不良事件发生,仅合并痉挛、胃胀气、腹胀、腹泻、大便带血等轻度不良反应以及中度不良反应(发热),但均可耐受;1 例患者未能耐受粪便灌肠,1 例出现中等发热,水杨酸处理后好转,无败血症发生。FMT 在免疫缺陷人群中最主要的问题是可能的细菌易位和感染。KELLY 等^[35]报道了 80 例免疫功能低下患者的 CDI(成人 75 例,儿童 5 例),其中 HIV/AIDS 3 例,实体器官移植 19 例,肿瘤疾病 7 例,免疫抑制治疗 IBD 36 例和其他医疗状况/药物治疗 15 例;单次 FMT 后 CDI 治愈率为 78%,62 例患者在 FMT 后至少 12 周内无复发;12 例患者接受了重复 FMT,其中 8 例未进一步发生 CDI,总治愈率为 89%。FMT 后 12 周内发生 12 例(15%)有严重不良事件,其中 10 例住院;FMT 在 12 周内发生 2 例死亡,其中 1 例是通过结肠镜检查给予 FMT 镇静期间误吸导致,另 1 例与 FMT 无关;未发现与 FMT 明确相关的感染,但有 2 例患者有与 FMT 不相关性的感染发生,5 例患有自限性腹泻疾病,未发现致病微生物;1 例患者因 FMT 进行结肠镜检查而出现表层黏膜撕裂,3 例患者在 FMT 后出现轻度、自限性腹部不适。总体上 FMT 短期是安全的。

5.2 FMT 远期并发症 研究报道,有成年患者在 FMT 后引起自身免疫疾病和体质量增加^[36],表明微生物群落移植可能会导致免疫衰老加快和免疫相关并发症^[37]。但目前尚缺乏 FMT 治疗后长期随访的研究。使用年龄匹配、体内微生物组发展阶段类似的粪便捐献者,或许可以解决儿童的这一问题,但这需要进一步的探索。此外,有关儿童 FMT 治疗后短期和长期的微生物群变化的分析(包括免疫学和代谢分析)亦缺乏相关研究。

6 FMT 的供体

虽然 FMT 有望儿童复发性 CDI 和 IBD,但与儿童 FMT 相关的问题尚有待考虑。大多数儿童 FMT 的研究都使用了成人粪便供者(家庭或家庭成员的粪便捐赠)。有研究表明,成人 FMT 来自近亲捐赠者的

CDI 治疗成功率为 93%，而来自非近亲捐赠者的 CDI 治疗成功率为 84%^[31]。儿童，尤其是婴幼儿的肠道菌群与免疫系统需经过几个阶段的发展后才能达到稳定状态，与成人的肠道微生物群不相同^[3]。因此，尚不能说明儿童 FMT 来自近亲捐赠者的 CDI 治疗成功率高于来自非近亲捐赠者的 CDI 治疗成功率。

7 生命伦理法规及展望

目前已有关于粪便胶囊的研究^[38]，其更加便利，且可避免麻醉风险和内窥镜检查的程序性风险，但存在的剂量、最佳胶囊材料、释放位置及对胃的影响等问题尚未解决。我国学者张发明^[39]在南京建立中华粪菌库，作为非营利性粪菌库，主要通过建设粪菌移植体系，并作为特殊生物样本库面向全国提供临床救治服务，但目前粪菌库体系还有待完善，如剂量、保存、给药途径都尚无统一标准，并且面临生命伦理法规的问题。此外，目前尚缺乏统一的管理规范，如对 FMT 各种并发症的处理。FMT 是一种有效的治疗成人复发性 CDI 的方法，目前儿童的相关研究有限，已有研究显示 FMT 治疗 CDI 复发是有效的，并在短期内是安全的。当然，仍需要儿童 FMT 治疗的长期随访试验，以及其对儿童微生物群影响的详细分析，进一步解决其有效性和安全性等问题。

参考文献

- VINDIGNI S M, SURAWICZ C M. Fecal microbiota transplantation[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2017, 46(1):171-185.
- EISEMAN B, SILEN W, BASCOM G S, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. *Surgery*, 1958, 44(5):854-859.
- PUTIGNANI L, DEL CHIERICO F, PETRUCCA A, et al. The human gut microbiota: a dynamic interplay with the host from birth to senescence settled during childhood[J]. *Pediatr Res*, 2014, 76(1):2-10.
- TROSVIK P, DE MUINCK E J. Ecology of bacteria in the human gastrointestinal tract—identification of keystone and foundation taxa[J]. *Microbiome*, 2015, 3(1):44.
- 中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组. 关于儿童粪菌移植技术规范的共识[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(4):479-481.
- SURAWICZ C M, BRANDT L J, BINION D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):478-498.
- SCHUTZE G E, WILLOUGHBY R E, Committee on Infectious Diseases, et al. *Clostridium difficile* infection in infants and children[J]. *Pediatrics*, 2013, 131(1):196-200.
- RUSSELL G, KAPLAN J, FERRARO M, et al. Fecal bacteriotherapy for relapsing *Clostridium difficile* infection in a child: a proposed treatment protocol[J]. *Pediatrics*, 2010, 126(1):e239-e242.
- KAHN S A, YOUNG S, RUBIN D T. Colonoscopic fecal microbiota transplant for recurrent *Clostridium difficile* infection in a child[J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(12):1930-1931.
- CAMMAROTA G, IANIRO G, GASBARRINI A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(8):693-702.
- WENDT J M, COHEN J A, MU Y, et al. *Clostridium difficile* infection among children across diverse US geographic locations[J]. *Pediatrics*, 2014, 133(4):651-658.
- NICHOLSON M R, THOMSEN I P, SLAUGHTER J C, et al. Novel risk factors for recurrent *Clostridium difficile* infection in children[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(1):18-22.
- HOURIGAN S K, OLIVA-HEMKER M, HUTFLESS S. The prevalence of *Clostridium difficile* infection in pediatric and adult patients with inflammatory bowel disease[J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(9):2222-2227.
- BAKKEN J S, BORODY T, BRANDT L J, et al. Treating *clostridium difficile* infection with fecal microbiota transplantation[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(12):1044-1049.
- BEURDEN Y, MEIJER L, VERMONT C, et al. Serial microbiota analysis after fecal microbiota transplantation in a child with Down's syndrome[J]. *J Pediatr Infect Dis*, 2019, 14(3):136-139.
- BIAGI E, CANDELA M, CENTANNI M, et al. Gut microbiome in Down syndrome[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112023.
- WALIA R, GARG S, SONG Y, et al. Efficacy of fecal microbiota transplantation in two children with recurrent *clostridium difficile* infection and its impact on their growth and gut microbiome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(5):565-570.
- PENDERS J, THIJS C, VINK C, et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy[J]. *Pediatrics*, 2006, 118(2):511-521.
- LIANG J, SHA S M, WU K C. Role of the intestinal microbiota and fecal transplantation in inflammatory bowel diseases[J]. *J Dig Dis*, 2015, 15(12):641-646.
- KAROLEWSKA-BOCHENEK K, GRZESIEWSKI P, BANASZKIEWICZ A, et al. A Two-Week fecal microbiota

- transplantation course in pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2018, 1047: 81-87.
- [21] 徐爱蕾, 黄毅, 王为. 16SrRNA 基因序列分析技术在肠道菌群检测中的应用进展[J]. *临床消化病杂志*, 2015, 27(3): 186-189.
- [22] BUSH B R, ROGERS M B, FIREK B, et al. Su1740 dynamic changes in the intestinal microbiota following fecal microbiota transplantation for refractory inflammatory bowel disease in children[J]. *Gastroenterology*, 2016, 150(Suppl4): S541.
- [23] ALKA G, ADAM K, ZACHARY J, et al. P-214 a study of fecal microbiota transplantation in pediatric patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2016, 22: S74.
- [24] WALES P W, DE SILVA N, KIM J, et al. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates[J]. *J Pediatr Surg*, 2004, 39(5): 690-695.
- [25] 范圣先, 李幼生. 肠道细菌移居: 短肠综合征肠道微生态紊乱的核心[J]. *中华消化外科杂志*, 2015, 14(12): 1059-1062.
- [26] KALLIOMÄKI M, KIRJAVAINEN P, EEROLA E, et al. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2001, 107(1): 129-134.
- [27] DAVIDOVICS Z H, VANCE K, ETIENNE N, et al. Fecal transplantation successfully treats recurrent D-Lactic acidosis in a child with short bowel syndrome[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2017, 41(5): 896-897.
- [28] 朱忠生, 郑跃杰, 蔡华波, 等. 粪菌移植治疗幼儿严重食物过敏性胃肠病 1 例并文献复习[J]. *临床儿科杂志*, 2017, 35(4): 247-252.
- [29] 欧阳凤秀, 王旭. 生命早期肠道菌群的影响因素与儿童肥胖[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(9): 1378-1382.
- [30] KOOTTE R S, VRIEZE A, HOLLEMAN F, et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2012, 14(2): 112-120.
- [31] GOUGH E, SHAIKH H, MANGES A R. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(10): 994-1002.
- [32] 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.
- [33] PIEROG A, MENCIN A, REILLY N R. Fecal microbiota transplantation in children with recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(11): 1198-1200.
- [34] KUNDE S, PHAM A, BONCZYK S, et al. Safety, tolerability, and clinical response after fecal transplantation in children and young adults with ulcerative colitis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 597-601.
- [35] KELLY C R, IHUNNAH C, FISCHER M, et al. Fecal microbiota transplant for treatment of *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients[J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(7): 1065-1071.
- [36] ALANG N, KELLY C R. Weight gain after fecal microbiota transplantation[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2015, 2(1): ofv004.
- [37] LYNCH S V. Fecal microbiota transplantation for recurrent *clostridium difficile* infection in pediatric patients: encouragement wrapped in caution[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(1): 1-3.
- [38] YOUNGSTER I, RUSSELL G H, PINDAR C, et al. Oral, capsulized, frozen fecal microbiota transplantation for relapsing *clostridium difficile* infection[J]. *JAMA*, 2014, 312(17): 1772-1778.
- [39] 张发明. 粪菌移植体系[J]. *科技导报*, 2016, 34(20): 86-92.

(收稿日期: 2019-03-18 修回日期: 2019-06-10)