



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.004

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.01.004

· 综述与讲座 ·

粪菌移植在治疗急性移植物抗宿主病中的作用

邵亮 郭智

【摘要】 急性移植物抗宿主病(aGVHD)是影响异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)效果的主要并发症之一。allo-HSCT后发生急性肠道aGVHD患者呈现肠道微生物多样性丧失和肠道菌群组成的明显改变。其中,乳杆菌、葡萄球菌、肠杆菌、肠球菌和巴斯德菌等在aGVHD患者肠道中明显增加,而梭菌、拟杆菌和放线菌等则明显减少。肠道微生物谱分析、微生物群改变的生物标记诊断等技术逐渐在aGVHD的治疗中推广。粪菌移植(FMT)在胃肠道aGVHD(GI-aGVHD)的治疗中,尤其是对类固醇难治或耐药的aGVHD患者凸显了其有效性和安全性。FMT治疗流程包括严格的供者筛选、供者的重要生化指标检测、严格的粪菌物制备要求及输入途径。FMT为GI-aGVHD提供了新的治疗方向。

【关键词】 粪菌移植; 肠道微生态; 异基因造血干细胞移植; 急性移植物抗宿主病

【中图分类号】 R552 **【文献标识码】** A

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是多种血液系统恶性肿瘤及骨髓衰竭类疾病获得治愈的重要手段之一。移植物抗宿主病(GVHD)是其主要的并发症之一,严重影响患者的生存期及生活质量。其中,急性GVHD(aGVHD)发生在移植+100天内,其中胃肠道aGVHD(GI-aGVHD)是allo-HSCT后非复发死亡的主要原因之一^[1]。因此,aGVHD尤其是GI-aGVHD的治疗迫在眉睫。近年来,粪菌移植(FMT)作为一种新兴的治疗手段已被尝试应用于多种疾病,其中包括治疗造血干细胞移植后的aGVHD。在《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识Ⅲ——急性移植物抗宿主病(2020年版)》、《肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识》等指南共识中均提到FMT作为治疗aGVHD的三线治疗手段^[2-3]。相关研究表明,应用FMT在aGVHD的治疗中初步显示出令人鼓舞的临床相关结果,尤其在使用FMT治疗耐类固醇的aGVHD有一定疗效^[4]。有很多研究显示肠道微生物群在GVHD的发病机制中发挥了重要的免疫调

节作用^[5]。本文将FMT在allo-HSCT后GI-aGVHD治疗中应用作一综述。

一、FMT概况

FMT是重建肠道微生态的有效方法,是将健康人体粪便制成合适的制剂递送到患者的肠道,以修复或重建患者肠道的菌群,治疗病原体感染、代谢等疾病。在恢复肠道微生态多样性方面,FMT被认为是很好的益生菌来源,且在难治性或复发性艰难梭菌感染中的疗效已明确^[6]。FMT已被应用于消化系统疾病(如慢性乙型肝炎、炎症性肠病)^[7]、神经精神类疾病(如Alzheimer's病)^[8]、血液系统疾病(如aGVHD)^[9]、代谢综合征(如糖尿病)^[10]、多重耐药菌(如产广谱β-内酰胺酶大肠杆菌、产碳青霉烯酶铜绿假单胞菌和耐万古霉素的粪肠球菌)^[9]等疾病的治疗,证明了FMT的有效性。

二、aGVHD与肠道微生态

1. aGVHD概况

aGVHD在allo-HSCT患者中的发生率约为50%,其中中重度aGVHD发生率为13%~47%,主要临床表现为腹泻、四肢及躯干部皮肤红疹,严重者可出现腹痛和肠梗阻^[1,11]。aGVHD主要累及皮肤(80%)、胃肠道(55%)和肝脏(50%)。aGVHD的发生机制主要为移植物中的T细胞被供者自身或受者抗原提呈细胞

基金项目:北京白求恩医学基金资助项目(BQE-TY-SSPC1-S-08);
深圳市卫生系统科研项目(SZLY2018003)

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院血液科(邵亮);武汉科技大学医学院 武汉科技大学感染免疫与肿瘤微环境研究所(郭智);
国家感染性疾病病临床医学研究中心 深圳市第三人民医院 南方科技大学第二附属医院血液内科(郭智)

通讯作者:郭智,E-mail:guozhi77@126.com

(APC)识别,继而发生激活、分化,并迁移至受者靶器官,包括胃肠道、肺脏、肝脏和皮肤,引起受者脏器损伤,甚至衰竭。移植预处理是 aGVHD 的始作俑者,放疗/化疗引起受者组织(如胃肠道黏膜、皮肤及肝脏)出现炎症损伤,释放大炎症因子[如 IL-1、IL-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 等]、损伤相关分子模式(DAMPs)、病原体相关分子模式(PAMPs),同时还引起主要组织相容性复合体(MHC)抗原表达和共刺激分子增加,继而激活移植中的供者 T 细胞,并进行分化、增殖,然后攻击受者靶器官^[11]。《中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识Ⅲ——急性移植抗宿主病(2020 年版)》中 aGVHD 的一线治疗为糖皮质激素,常用甲泼尼龙;二线治疗包括 IL-2 受体单抗(巴利昔单抗)、甲氨蝶呤(MTX)、芦可替尼等;三线治疗包括抗人胸腺淋巴细胞球蛋白(ATG)、间充质干细胞(MSC)和 FMT 等。

2. 肠道微生态概况

微生态是指特定环境或生态系统中的全部微生物,包括其细胞群体、数量和全部遗传物质(基因组),它界定了涵盖微生物群及其全部遗传与生理功能,其内涵包括微生物与其环境和宿主的相互作用。健康人体表面和体内生活着超过 100 万亿的共生微生物,主要分布在人体的胃肠道、口腔、呼吸道、泌尿生殖道等部位。健康人微生物菌群,特别是肠道菌群,被认为是一个“必要的器官”,其携带的基因组比整个人类基因组高出约 150 倍。生理条件下,肠道微生物是一群高度多样化的非致病共生菌,主要包括拟杆菌(Bacteroidetes)、厚壁菌(phylum Firmicutes)、放线菌(Actinobacteria)及变形菌(Proteobacteria)^[12]。其中,小肠中有约 1 000 种微生物种,以厚壁菌和拟杆菌为主,约占 90%;其次为放线菌、变形菌、疣微菌和梭杆菌。健康人粪便中的微生物密度高达 $10^{13} \sim 10^{14}$ 个细胞/g。

3. aGVHD 与肠道微生态

接受 allo-HSCT 的患者,由于移植前的放疗/化疗导致肠道破坏,易发生菌群失调。Allo-HSCT 后患者呈现出肠道微生物多样化的丧失及微生物组成的改变,这一现象在发生 aGVHD 患者中尤为突出。Taur 等^[13]根据移植后受者肠道菌群的水平将人群分为低、中、高多样化 3 组,3 组患者的 3 年总生存率(OS 率)分别为 36%、60% 和 67% ($P = 0.019$);3 年移植相关死亡率(TRM)分别为 53%、23% 和 9%。一项纳入了 1 362 例 allo-HSCT 患者的大样本量研究显示,患者菌群多样化程度越高,其死亡率越低;多样化程度越低,GVHD 相关死亡率越高^[14]。Allo-HSCT 过程中的肠道菌群失调可表现为菌群组成的改变。其中,乳杆菌

(Lactobacillales)、葡萄球菌(Staphylococcaceae)、肠杆菌(Enterobacteriales)和巴斯德氏菌(Pasteurellales)在 aGVHD 患者中扩增最显著^[15]。相关研究表明,肠球菌的扩增增加了 aGVHD 的严重度和死亡率,而乳酸杆菌的作用目前仍存在争议^[15]。Taur 等报道肠杆菌的富集与 GVHD 相关的死亡率呈正相关^[13]。巴斯德氏菌可见于发生 GI-aGVHD 的儿童患者,并与其腹泻的严重程度密切相关^[16]。相反,梭菌(Clostridiales)、拟杆菌(Bacteroidetes)和放线菌(Actinomycetaceae)在 aGVHD 患者中则明显减少^[17-18]。Sofi 等^[19]发现,小肠菌群中拟杆菌的增加与 GVHD 的改善密切相关,且给予脆弱拟杆菌治疗后,增加了肠道的菌群多样化,进而增加了短链脂肪酸(SCFA)、IL-22 和调节性 T 细胞(Tregs)水平,减轻了 GVHD。

4. 肠道微生物群在 aGVHD 发病机制中的作用

肠道菌群在 GVHD 的病理生理过程中发挥重要作用,造血干细胞移植会对机体肠道微生态产生影响,而肠道微生态可能也会通过多种机制影响造血干细胞移植的预后。移植过程中,由于预处理化疗强度大及使用预防性抗生素,会改变机体原有肠道菌群的构成,发生肠道共生菌减少、菌群多样性降低,造成微生态失衡或菌群易位,从而使肠道菌群的多样性和稳定性遭到破坏,造成肠道原有菌群失衡或菌群易位,甚至出现细菌肠道支配。肠道菌群中占支配地位的细菌包括短链脂肪酸的产生菌和专门发酵寡糖的菌种如双歧杆菌等,肠道内各种微生物群的定植或易位常先于感染发生,是引起菌血症和脓毒血症的常见原因之一。肠道菌群在肠道稳态和免疫调节中的作用至关重要,已为接受 allo-HSCT 患者临床结局的预测指标,肠道菌群变化可能决定了 GVHD 的严重程度,移植后可改变肠道菌群的组成从而引发菌群失调,肠道微生物易穿透受损的肠黏膜,引起异常免疫反应,活化了 T 淋巴细胞,促进炎症介质释放,造成胃肠黏膜屏障受损,从而损伤胃肠道等靶器官^[3,12]。

三、肠道微生物检测技术在 aGVHD 的应用

1. 肠道微生物谱分析技术

微生物谱分析常用的技术是 16S 核糖体 RNA(rRNA)测序和宏基因组测序,原位杂交和聚合酶链式反应(PCR)已用于鉴定和定量细菌,编码 16S rRNA 亚基的基因包含在不同细菌物种之间高度保守的区域和特定细菌物种独特的 9 个高变区域。可通过对这些可变区域进行测序来鉴别细菌群落。这种方法可鉴别出细菌分类群,但不能提供对细菌菌株的确切鉴定结果。细菌群落的分类识别需要参考数据库,可使用

Mothur 和 QIIME 之类的开源软件来分析 16S rRNA 测序数据。宏基因组测序可提供样品中所有遗传物质的无偏测序,提取的基因组 DNA (gDNA) 经过大规模平行测序,可广泛覆盖微生物群落。由于序列覆盖率高,宏基因组测序可检测到丰度极低的微生物。微生物宏基因组测序和代谢组学谱分析是了解宿主中分类群水平变化与代谢功能之间相关性的重要工具^[20]。

2. GVHD 后微生物群改变的生物标记

allo-HSCT 后出现 GVHD 或疾病复发时微生物群会发生改变,建议检测一种或多种细菌丰度变化[如布劳特杆菌属和粘液真杆菌 (*E. limosum*)]。另外,一些临床报告表明,岩藻糖基转移酶 2 (FUT2) 的基因分型可作为 allo-HSCT 后出现 GVHD 和菌血症的生物标记^[21]。FUT2 基因型可能通过肠道表面蛋白和宿主微生物群的糖基化改变影响克罗恩病的发病风险。此外,梭状芽胞杆菌产生的尿代谢产物 3-吡啶酚硫酸盐是肠道菌群健康的另一个潜在生物标志物,是肠道 GVHD 发生率降低和患者生存率提高的一项预后指标,也与肠道炎症减轻相关^[22]。考虑到 3-吡啶基硫酸盐水平检测试验的快速性,有可能被用于评估患者微生物群的健康状况,其临床意义是评估 GVHD 期间受损微生物群的恢复情况。

3. 其他检测技术

肠道菌群变化可作为 GVHD 的非侵入性生物标志物。除 16S rRNA 测序和宏基因组测序技术外,实时荧光定量 (qPCR) 作为技术工具也可提供有关菌群相对丰度和动力学有价值的信息^[23]。在临床尤其是在高危患者中,qPCR 可用于 allo-HSCT 之前、之中和之后特定微生物菌株的实时监测。肠道微生物群损伤的研究也支持使用窄谱抗生素代替广谱抗生素,因广谱抗生素会对肠道黏膜产生更多附带损害,促进耐药微生物菌株出现。因此需要对肠道内某些菌群进行靶向治疗。这种靶向治疗的一个例子是将病原体特异性抗体与抗生素耦联。特定的病原体也可通过使用 CRISPR-Cas9 噬菌体来靶向治疗。在抗定植方面,基因工程细菌可用于与病原体竞争,肠道 AMPs 和 Toll 样受体的配体或药理化合物可帮助减少肠道致病微生物的定植,随后降低 GVHD 的发生风险。在高通量培养技术方面,目前已使用基质辅助激光解析电离飞行时间质谱技术确定全球微生物组成,但该技术会遗漏不可培养的微生物。其他体外系统,如干细胞源性肠道上皮细胞与微生物组的共培养,可能有助于研究微生物培养物与人肠道细胞的相互作用^[24]。

4. 肠道微生物群与免疫重建及随访

肠道微生物群在免疫稳态中的作用提示肠道菌群

可能影响 allo-HSCT 后免疫重建,并可能成为监测指标以调整移植后的免疫相关策略。据报道无菌小鼠造血功能有缺陷,提示肠道菌群可促进稳态骨髓细胞的发育并增加向粒细胞的分化潜能^[25]。肠道菌群如何通过骨髓等远处部位控制免疫反应仍有待充分揭示。同系小鼠移植模型表明在抗生素治疗的移植受体,免疫重建发生延迟,提示微生物群的变化对 allo-HSCT 受体造血和免疫重建有影响。由于肠道微生物群具有调节宿主免疫力并在 GVHD 发生中发挥潜在作用,且与 GVHD 严重程度有关,因此肠道微生物群改变的有关指标可能成为重要的治疗随访标准。肠道微生物负荷的增加,如大肠杆菌的丰度增加,可能预示发生菌血症的风险增加。在 allo-HSCT 患者中监测肠道肠杆菌科菌株(如大肠杆菌、克雷伯菌属和肠杆菌),可识别有感染风险的患者,可能减少肠杆菌科菌血症风险。微生物群与宿主免疫的相互作用可产生长期影响,亦可用于识别有疾病复发风险的患者^[26]。

四、FMT 在治疗 aGVHD 中的临床应用

2016 年日本学者 Kakhana 等^[27]首次应用 FMT 治疗糖皮质激素抵抗/耐药的 aGVHD,结果显示所有患者(4 例)均对 FMT 的治疗有反应,其中 3 例达到完全缓解 (CR),1 例部分缓解 (PR),对激素抵抗的患者均在几天内出现胃肠道症状的改善;治疗过程中未观察到严重的不良反应;对 FMT 治疗有反应者,Tregs 数量明显增加。该研究虽纳入的患者数量有限,但为 FMT 在 GI-aGVHD 的治疗开启了先河。随后,澳大利亚学者 Spindelboeck 等^[28]对 9 例难治的重度 GI-aGVHD 患者进行研究,发现 4 例患者对 FMT 的治疗有反应,且取得明显生存获益。该研究还发现,同时使用抗生素是 FMT 治疗失败的主要因素,其使用明显阻碍了提供粪便的健康者微生物菌落谱在 FMT 治疗者体内的建立;而对于 FMT 治疗有反应者,FMT 治疗后体内的微生物菌落谱与粪便提供者体内几乎一致。且对 FMT 治疗有反应者体内 CD8⁺ T 淋巴细胞和 Th17 细胞水平均明显降低至接近正常人水平,而 Tregs 和天然淋巴细胞 3 (ILC3) 水平均明显增加;对 FMT 治疗无反应者则趋势相反。该研究提示 FMT 治疗 GI-aGVHD 的可能机制为修复了患者肠道的菌群多样性,同时可能改变患者的免疫状态。

我国学者 Qi 等^[29]采用中国粪菌库治疗了 8 例激素耐药的 GI-aGVHD 患者,结果显示所有患者在接受第 1 次 FMT 后临床症状均得到缓解。2 周后 2 例患者腹泻完全停止,5 例患者腹痛完全缓解。既往有研究对受者体内的菌群进行分析,发现 FMT 治疗前患者体

内菌群的多样化减少,且厚壁菌与变形菌的比例失衡,拟杆菌的比例减少;FMT 治疗后 1 周,患者体内拟杆菌(Bacteroidetes)、疣微菌(Ruminococcaceae)和脱硫弧菌(Desulfovibrionaceae)水平升高。FMT 后有益的菌种,如拟杆菌属占主导地位,且 FMT 组 90 天无进展生存期(PFS)明显优于未接受 FMT 治疗组,但两组 OS 比较差异无统计学意义。整个治疗过程未发现严重的 FMT 相关的不良反应。

Zhao 等^[30]发起一项纳入 41 例使用 FMT 治疗激素耐药的 GI-GVHD 患者的非随机、开放的、I/II 期临床研究,其中 23 例 IV 度 GI-GVHD 激素耐药患者接受 FMT 治疗(FMT 治疗组),另 18 例患者作为对照组,结果显示 FMT 治疗后第 14 天和第 21 天,FMT 治疗组的临床症状缓解率明显高于对照组;随访 90 天,FMT 治疗组较对照组有更好的 OS;研究结束时,两组平均生存时间两组分别为 >539 天和 107 天,且 FMT 治疗组的无病生存率(EFS)和 OS 明显优于对照组。该研究没有发现与 FMT 明显相关的不良反应。Shouval 等^[31]首次报道了口服胶囊途径应用 FMT 治疗的 7 例激素耐药/依赖 GI-aGVHD 患者,结果显示 2 例患者达到 CR,其肠道菌群的多样化得到改善。该研究说明口服胶囊安全有效。

以上研究结果均表明,FMT 在治疗 GI-aGVHD 中安全性较好,主要通过提高患者肠道菌群的多样性和改变菌群组成达到治疗作用。那么 FMT 能否与其他治疗联用呢?Liu 等^[32]尝试联合 FMT 和芦可替尼挽救性治疗 21 例 allo-HSCT 后发生激素耐药的 III~IV 度 GI-aGVHD 患者,结果显示治疗第 28 天的客观缓解率(ORR)为 71.4%,其中 10 例患者获得 CR;第 56 天的持续的总有效率(DOR)为 80%;有反应的患者 GVHD 复发率为 33.3%。该研究发现接受 FMT 治疗后,患者的菌群多态性明显提高。联合治疗的主要不良反应为病毒再激活(61.9%)和重度血细胞减少(81.0%)。预估的 6 个月 OS 率为 57.1%,EFS 为 52.4%。以上数据均说明 FMT 联合芦可替尼可应用于临床治疗激素耐药的 GI-aGVHD。

五、FMT 的治疗流程和方法

1. 供者的筛选

参照欧洲粪菌移植临床应用和操作共识报告^[33],在选择供者时需要符合下列所有条件:(1)药物使用:近 3 个月未接受抗生素治疗、免疫抑制剂治疗或化疗;近期未使用质子泵抑制剂(PPI)治疗;(2)感染性疾病:无 HIV、HBV、丙型肝炎病毒(HCV)、戊型肝炎病毒(HEV)、结核病史及暴露史;无尚未完全控制的系

统性感染;未服用违禁药物如毒品等;未接受过组织或器官移植;1 年内未接受过输血;无近期感染寄生虫和诺如病毒、鞭毛虫等;近 6 个月未接受有传染风险的减毒活疫苗;(3)消化道、内分泌及神经系统疾病方面:无炎症性肠病、肠易激综合征、慢性功能性便秘及其他慢性肠道功能紊乱;无肠道受累的慢性系统性自身免疫性疾病;无消化道肿瘤和息肉病史;近期无腹泻和便血;无神经系统疾病及神经退行性病变病史;无心理疾病;BMI≤25 kg/m²。

2. 供者的血清学和粪便筛查项目

建议常规血清学检查包括:(1)各种常见的病毒筛查如巨细胞病毒(CMV)、EB 病毒(EBV)、甲型肝炎病毒(HAV)、HBV、HCV、HEV、HIV、梅毒;(2)血常规、C 反应蛋白、红细胞沉降率、肝肾功能、糖电解质等。常规粪便检查包括:(1)各种致病菌筛查:艰难梭菌、沙门菌、志贺氏菌、弯曲杆菌、O157 H7 大肠杆菌、耶尔森菌、万古霉素抗药性肠球菌、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌、革兰氏阴性多药耐药菌等;(2)病毒筛查:如诺如病毒等;(3)寄生虫筛查:贾第鞭毛虫、隐孢子虫、人芽囊原虫、蠕虫等;(4)粪便隐血检查。

3. 粪菌物制备要点

新鲜粪菌物制备要点:(1)新鲜粪便须在排便后 6 小时内使用;(2)为保证细菌的完整性,制备时间应尽可能简短;(3)尽可能使用厌氧储存和加工;(4)至少需要 30 g 大便的量;(5)需使用搅拌器/搅拌棒将粪便重悬于生理盐水,搅拌后通过滤网滤掉残渣和小颗粒物质,以免输入时堵塞注射器和管道;(6)制备过程中需戴保护性手套和面屏;(7)制备场所在粪菌物制备前后均需经严格消毒,以免细菌外溢。冷冻粪菌物制备要点:(1)新鲜粪便至少 30 g 加入 150 ml 生理盐水;(2)冰冻前应加入甘油,使得甘油终浓度为 10%;(3)最终获得的粪菌悬液应详细标记,冻存于 -80 ℃;(4)回输当天,粪菌储存液应放置 37 ℃ 水浴箱解冻,解冻后 6 小时内输注;(5)解冻后可适当加入生理盐水,以达到预期的浓度;(6)尽量避免反复冻融。

4. 输入途径及安全性

FMT 治疗过程输入途径如下:(1)上消化道途径:主要通过胃镜等回输,缺点是输入的粪菌悬液量相对较少;如需回输 500 ml,则需要置鼻空肠管;(2)结肠镜途径:粪菌悬液通过结肠镜注入;(3)灌肠途径:适用于无法使用结肠镜的虚弱患者;(4)口服胶囊。FMT 的不良反应包括:(1)短期不良反应:与 FMT 的输入途径和受者的基础情况有关,如发热、腹泻、腹胀、腹部痉挛、便秘、呕吐等;(2)潜在的长期不良反应:与 FMT 可能相关的肥胖、外周神经炎、Sjögren's 综合征、

原发性免疫性血小板减少症(ITP)、内风湿性关节炎等。

六、展望

FMT 在治疗 allo-HSCT 后激素耐药的 GI-aGVHD 已初显疗效,其主要作用机制可能包括:(1)恢复患者肠道菌群的多样化;(2)修复患者肠道菌群的组成;(3)改变机体的免疫状态。目前国内外的临床数据均显示 FMT 的不良反应较小,且基本可控,说明其安全性尚可。总而言之,FMT 治疗 GVHD 具有远大应用前景,到目前为止 FMT 的疗效令人鼓舞,严重不良事件很少,如能得到随机临床试验的证实,相信使用 FMT 可成为治疗类固醇难治性或依赖性 aGVHD 的标准方案,将来 FMT 可能不仅局限于类固醇难治性或依赖性患者,会更广泛地应用于 aGVHD 患者,或成为一线治疗或预防治疗措施。此外,每一个接受 allo-HSCT 的患者都会进行肠道微生物群分析,FMT 可用于重建肠道微生物群,增加肠道屏障的完整性,仅此一点就足以预防 aGVHD 和慢性 GVHD。当然,更多的结论还需要更多的随机临床试验证据支持。

参 考 文 献

- [1] Spyrou N, Levine JE, Ferrara JLM. Acute GVHD: New approaches to clinical trial monitoring[J]. Best Pract Res Clin Haematol, 2022, 35 (4): 101400.
- [2] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 中国异基因造血干细胞移植治疗血液系统疾病专家共识(Ⅲ)——急性移植抗宿主病(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(7): 529-536.
- [3] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会. 肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识[J]. 国际肿瘤学杂志, 2021, 48(3): 129-135.
- [4] Goeser F, Sift B, Stein-Thoeringer C, et al. Fecal microbiota transfer for refractory intestinal graft-versus-host disease-Experience from two German tertiary centers[J]. Eur J Haematol, 2021, 107(2): 229-245.
- [5] Ciernikova S, Kasperova B, Drgona L, et al. Targeting the gut microbiome: An emerging trend in hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood Rev, 2021, 48: 100790.
- [6] Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, et al. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications[J]. Lancet, 2019, 394(10196): 420-431.
- [7] Paratore M, Santopaolo F, Cammarota G, et al. Fecal Microbiota Transplantation in Patients with HBV Infection or Other Chronic Liver Diseases: Update on Current Knowledge and Future Perspectives[J]. J Clin Med, 2021, 10(12): 2605.
- [8] Nassar ST, Tasha T, Desai A, et al. Fecal Microbiota Transplantation Role in the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review[J]. Cureus, 2022, 14(10): e29968.
- [9] Malard F, Gaugler B, Mohty M. Faecal microbiota transplantation in patients with haematological malignancies undergoing cellular therapies: from translational research to routine clinical practice[J]. Lancet Haematol, 2022, 9(10): e776-e785.
- [10] Sarmiento-Andrade Y, Suárez R, Quintero B, et al. Gut microbiota and obesity: New insights[J]. Front Nutr, 2022, 9: 1018212.
- [11] Watkins B, Williams KM. Controversies and expectations for the prevention of GVHD: A biological and clinical perspective[J]. Front Immunol, 2022, 13: 1057694.
- [12] Biliński J, Jasiński M, Basak GW. The Role of Fecal Microbiota Transplantation in the Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease[J]. Bio-medicines, 2022, 10(4): 837.
- [13] Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al. The effects of intestinal tract bacte-

rial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood, 2014, 124(7): 1174-1182.

- [14] Peled JU, Gomes ALC, Devlin SM, et al. Microbiota as predictor of mortality in allogeneic hematopoietic-cell transplantation[J]. N Engl J Med, 2020, 382(9): 822-834.
- [15] Lin D, Hu B, Li P, et al. Roles of the intestinal microbiota and microbial metabolites in acute GVHD[J]. Exp Hematol Oncol, 2021, 10(1): 49.
- [16] Song A, Shen N, Gan C, et al. Exploration of the relationship between intestinal flora changes and gut acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transl Pediatr, 2021, 10(2): 283-295.
- [17] Eriguchi Y, Takashima S, Oka H, et al. Graft-versus-host disease disrupts intestinal microbial ecology by inhibiting Paneth cell production of alpha-defensins[J]. Blood, 2012, 120(1): 223-231.
- [18] Biagi E, Zama D, Nastasi C, et al. Gut microbiota trajectory in pediatric patients undergoing hematopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(7): 992-998.
- [19] Sofi MH, Wu Y, Ticer T, et al. A single strain of Bacteroides fragilis protects gut integrity and reduces GVHD[J]. JCI Insight, 2021, 6(3): e136841.
- [20] Hu X, Guo J, Wang J, et al. Study on the Relationship Between Diet, Physical Health and Gut Microflora of Chinese College Students[J]. Curr Microbiol, 2022, 79(12): 370.
- [21] Rayes A, Morrow AL, Payton LR, et al. A Genetic Modifier of the Gut Microbiome Influences the Risk of Graft-versus-Host Disease and Bacteremia After Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(3): 418-422.
- [22] Whangbo J, Ritz J, Bhatt A. Antibiotic-mediated modification of the intestinal microbiome in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(2): 183-190.
- [23] Wang WJ, Zhou YL, He J, et al. Characterizing the composition of intestinal microflora by 16S rRNA gene sequencing[J]. World J Gastroenterol, 2020, 26(6): 614-626.
- [24] Qian G, Ho JWK. Challenges and emerging systems biology approaches to discover how the human gut microbiome impact host physiology[J]. Biophys Rev, 2020, 12(4): 851-863.
- [25] Burgess SL, Leslie JL, Uddin J, et al. Gut microbiome communication with bone marrow regulates susceptibility to amebiasis[J]. J Clin Invest, 2020, 130(8): 4019-4024.
- [26] Kusakabe S, Fukushima K, Yokota T, et al. Enterococcus: a predictor of ravaged microbiota and poor prognosis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2020, 26(5): 1028-1033.
- [27] Kakihana K, Fujioka Y, Suda W, et al. Fecal microbiota transplantation for patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease of the gut[J]. Blood, 2016, 128(16): 2083-2088.
- [28] Spindelboeck W, Halwachs B, Bayer N, et al. Antibiotic use and ileocolonic immune cells in patients receiving fecal microbiota transplantation for refractory intestinal GVHD: a prospective cohort study[J]. Ther Adv Hematol, 2021, 12: 20406207211058333.
- [29] Qi X, Li X, Zhao Y, et al. Treating Steroid Refractory Intestinal Acute Graft-vs.-Host Disease With Fecal Microbiota Transplantation: A Pilot Study[J]. Front Immunol, 2018, 9: 2195.
- [30] Zhao Y, Li X, Zhou Y, et al. Safety and Efficacy of Fecal Microbiota Transplantation for Grade IV Steroid Refractory GI-GvHD Patients: Interim Results From FMT2017002 Trial[J]. Front Immunol, 2021, 12: 678476.
- [31] Shouval R, Geva M, Nagler A, et al. Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease[J]. Clin Hematol Int, 2019, 1(1): 28-35.
- [32] Liu Y, Zhao Y, Qi J, et al. Fecal microbiota transplantation combined with ruxolitinib as a salvage treatment for intestinal steroid-refractory acute GVHD[J]. Exp Hematol Oncol, 2022, 11(1): 96.
- [33] 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.

(收稿日期: 2022-11-23)

(本文编辑: 余晓曼)