

肠菌移植规范化管理中的伦理思考

刘贇鹏, 许鸿志, 肖传兴, 杨晓宁, 任建林

(厦门大学附属中山医院消化病医院/厦门大学医学院微生态研究院 福建 厦门 361000 liuyunpeng-84@163.com)

〔摘要〕 肠道微生态系统是人体健康所必需的重要且复杂的生物系统。肠道微生态系统的紊乱参与人体多种疾病的发生发展过程。而肠菌移植技术可有效调节肠道菌群, 修复失衡的肠道微生态, 为当今多种胃肠道及胃肠以外疾病的治疗带来新的突破。然而, 目前尚缺乏完整的、系统性的肠菌移植技术管理规范。就肠菌移植技术规范化管理所涉及的内容进行探讨, 并从医学伦理学角度思考规范化管理中所涉及的伦理问题, 以期推动肠菌移植技术的临床应用。

〔关键词〕 肠菌移植; 临床应用; 规范化管理; 医学伦理学

(中图分类号) R-052

(文献标识码) A

(文章编号) 1001-8565(2017)08-0948-05

DOI: 10.12026/j.issn.1001-8565.2017.08.06

Ethical Reflection on Standardized Management of Intestinal Microbiota Transplantation

LIU Yunpeng, XU Hongzhi, XIAO Chuanxing, YANG Xiaoning, REN Jianlin

(Department of Gastroenterology, Zhongshan Hospital Affiliated to Xiamen University/Intestinal for Microbial Ecology, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361000, China, E-mail: liuyunpeng-84@163.com)

Abstract: Intestinal microecology is an important and complex biological system necessary for human health. Its disorder is involved in the development of various diseases of human body. The technology of intestinal microbiota transplantation can effectively regulate the intestinal flora, repair the imbalance of the intestinal microecology, and bring a new breakthrough for the treatment of many diseases of gastrointestinal tract and outside gastrointestinal tract. However, there is still no systematic and complete management standard for intestinal microbiota transplantation technology. This paper discussed related content involved in standardized management of intestinal microbiota transplantation technology and reflected the ethical problems involved in standardized management from the perspective of medical ethics, in order to promote the clinical application of intestinal microbiota transplantation technology.

Key words: Intestinal Microbiota Transplantation; Clinical Application; Standardized Management; Medical Ethics

肠菌移植(Intestinal Microbiota Transplantation, IMT)是指将选定的健康供体新鲜或冻存粪便经处理后制备成功能肠菌液,通过各种途径将功能菌群移植到患者肠道内,使之在患者体内定植,并重建具有正常功能的肠道菌群以达到治疗疾病的目的。用“肠菌”代替“粪菌”,可以消除患者治疗时的生理障碍,减少心理因素在治疗疗效中的影响。也让更多人关注肠道健康,了解肠道菌群在生命进程中的重要作用。迄今,全世界已有数千例患者接受了IMT的治疗。

1 肠菌移植临床应用中的管理现状

目前,IMT技术仍处于临床试验阶段,在管理规范方面仍存在较多问题,如临床准入指标不明确,

哪些医院和机构可以开展此项技术?IMT适应证如何把握?肠菌液制备方法是否科学合理?移植途径如何选择?治疗费用如何收取?是否会对患者的身心造成损害和创伤等细节问题均未明确。因此,规范化IMT技术管理体系的建立是当下亟待解决的问题。

2 肠菌移植规范化管理措施及其伦理学探讨

2.1 供体选择中的伦理问题

2.1.1 供体筛查与排除标准。

我国目前尚无IMT供体筛选的共识指南,根据2017年发布的欧洲IMT临床应用共识指南^[1],我们可以看出对患有或可能患有传染性疾病的供体需进行排除筛选(图1)。因为任何一项新技术应用到临

床之前,都必须考虑其安全性。医疗技术具有两重性,即在目前的医疗实践活动中,任何医疗措施都是与病人的健康利益及医疗伤害相伴而来的。在粪便当中,不仅包含有益菌群,也包含致病菌群。可能对患者造成伤害。制定严格的供体筛选排除标准,满足不伤害原则,避免在医疗实践中对患者造成伤害,使该项技术得到稳定发展的良好社会舆论环境。

感染性疾病排除标准:

- > 患有或曾暴露于HIV、HBV、HCV、梅毒、人类T淋巴细胞白血病病毒I和II、疟疾、锥虫病、肺结核的人群。捐赠时全身性感染未能控制。
- > 使用非法药物。
- > 危险性行为(与匿名性工作,吸毒者, HIV病毒感染者, 肝炎、梅毒感染者性接触的人, 有性传播疾病史的性工作)。
- > 接受组织/器官移植。
- > 12个月内使用血制品治疗。
- > 6个月内有纹身, 穿孔耳环, 针灸, 利器所致外伤。
- > 在不卫生条件下进行过医学治疗。
- > 阮病毒感染者。
- > 胃肠道寄生虫病或感染轮状病毒、Giardia lamblia和其他微生物。
- > 6个月内存在高风险传染病的热带国家旅游。
- > 6个月内接种减毒活病毒, 有传播的可能风险。
- > 存在多重耐药菌传播风险的医护人员。
- > 不排除人畜共患传染病传播风险的动物管理工作。

图1 感染性疾病排除标准

除了传染病的筛查,欧洲IMT临床应用共识指南中对于胃肠道肿瘤、自身免疫性疾病累及胃肠道、近期服用药物(抗生素、质子泵抑制剂)等与肠道菌群紊乱相关的因素也作为排除标准(图2)。目前,大量文献研究表明胃肠道肿瘤、自身免疫性疾病均存在肠道微生态的异常状态^[2-3],虽然这些疾病与肠道微生态紊乱的因果关系尚未明确,但将此类疾病作为排除标准体现了医学伦理中的有利原则,减少对病人的伤害。而抗生素和质子泵抑制剂均可导致肠道微生态的紊乱,严重者可引起艰难梭状芽孢杆菌的感染。如将此类供体粪便进行移植,均存在潜在风险。

非感染性疾病排除标准:

- 胃肠、代谢和神经系统疾病
- > IBS、IBD、慢性功能性便秘, 腹腔疾病, 其他慢性胃肠疾病病史
- > 慢性、全身性自身免疫性疾病并胃肠道受累
- > 高风险消化道肿瘤或息肉。
- > 最近出现腹泻、便血
- > 神经退行性疾病史
- > 精神疾病史
- > 超重和肥胖(体重指数>25)
- 能损害肠道菌群组成的药物
- > 近3个月服用抗生素、免疫抑制剂、化疗药物。
- > 长期使用质子泵抑制剂

图2 非感染性疾病排除标准

2.1.2 供体选择的优化。

在肠菌供体方面,我们既要建立多元化的供体

库,也要适当兼顾地域、饮食、年龄、社会关系、工作/学习性质、应用项目的疾病特征等因素。因此在进行供体选择时,需综合考虑供者的各项指标,并建立供者信息登记表。其主要内容包括:供者年龄、性别、籍贯、学历、常住地、生活习惯(饮食、排便、作息)、家族史及遗传病史。除此之外,还可以针对供者的情商、智商、人格、气质、皮肤等进行相应量表分析。信息越完善,越能与受体患者进行更佳精准的匹配,从而提高IMT的效果。

供体的来源除陌生人之外,也可以是与患者有密切关系的个体,如伴侣、朋友、亲戚、子女、父母等。因为这些个体与患者的生活环境、饮食等相似,从而拥有相似的肠道菌群,促使移植体更容易在受体体内存活并维持更长时间^[4]。也有学者甚至提出将来自自身的粪便进行自体移植^[5],前提是将自身处于健康时期的粪便储存起来,等到疾病产生时供自己使用。

当然,我们更希望有万能供菌者的存在^[6],这就要求我们对肠菌的组成结构进行科学的分析。美国Nature杂志曾发表了一篇具有重要意义的文章^[7],将肠道微生物分为3种肠型:拟杆菌型(Bacteroides)、普雷沃菌型(Prevotella)和瘤胃球菌型(Ruminococcus)。因为这3种分型与人种、国界、年龄、性别及个体状态如体质指数无关,而只与个体在能量运用及维生素合成方面有相关性。这种诸如血型配型一样的肠型配型是否可以大大提高IMT成功率,尚待更多的研究支持。

不管是来源于哪一个供体,其最满意的结果就是让供体肠菌能够在受体肠道内长期存活并有效诱导病情缓解,那么这样的供体就是理想的供体。粪便银行的建立可以解决这一问题,将健康供者的粪便存储起来,通过科学合理的分析筛选出最优化、最合适的供体,对某一个患者或同时向多个患者提供粪便,这也将简化IMT的操作过程。

2.1.3 特殊人群的供体选择。

对于儿童需行IMT的患者,目前我国已有相应的IMT操作规范^[8],其供体可以包括患儿母亲、患儿同胞和健康儿童。无论哪种来源,供者均需进行更加严格的筛查,并且要除外家族性自身免疫性疾病如I型糖尿病、炎症性肠病、类风湿关节炎、慢性淋巴细胞性甲状腺炎(桥本病)、毒性弥漫性甲状腺

肿(Graves病)等。另外,对健康儿童供便者,要求与患儿相同性别、相同年龄段、相同血型,对1岁以内的婴儿供者,要求自然分娩、母乳喂养、生长发育正常。对患儿母亲供者,要求心理健康,无焦虑,睡眠佳,消化道舒适度正常,非月经期内。

2.2 肠菌移植前的准备工作

2.2.1 肠菌移植前对供体的饮食指导。

目前大量文献报道,饮食因素对人体肠道菌群产生巨大影响。不良饮食习惯可能影响供者的肠菌质量^[9-10]。因此,有必要对供者进行相应的饮食指导。具体内容如下:①饮食原则:避免荤腥食品,以素食为主,特别是富含可溶性膳食纤维的素食;②保持健康新鲜的饮食状态,避免不洁变质的食物,不吃零食,尽量不在外进餐,不食用过去没有接触过的新食物;③避免高蛋白饮食,少吃易过敏食品;④避免高脂饮食,少吃肥肉、动物内脏以及富含脂肪的坚果类食品;⑤避免刺激性食物及调味品;⑥避免含铁或含色素较深的食品;⑦避免不易消化的食物,如过老含筋的肉类、未加工的豆制品、油炸食品、糯米及其制品;⑧鼓励食物多样化,清淡少盐饮食,多吃含膳食纤维的谷类、豆类以及水果蔬菜;⑨鼓励进行适宜的活动,食量与体力活动要平衡。

饮食作为人类最重要的生命活动与价值活动,不仅是维持人类生命、增进营养与健康的自然欲求,还包含着丰富的文化内涵和伦理意蕴,倡导并制定健康饮食方案,不仅可以有利于供体自身健康,也可以优化肠道菌群,更有利于健康的功能菌群在受体肠道内的定植。

2.2.2 受体患者知情同意及心理指导。

肠菌移植不良反应。IMT在安全性方面主要涉及近期和远期两方面。短期安全性较好,较常见的不良反应均为轻度,包括腹部不适、腹胀、腹泻、便秘、呕吐、短期发热等。严重不良反应报道较少,主要涉及内镜操作引起的穿孔和出血,以及肠道病原体的传播。长期安全性主要集中在IMT后可能存在的病原体感染以及菌群改变可能引起的相关疾病。特别是基于肠道菌群结构性改变所导致的慢性疾病的发生,包括糖尿病、肥胖、非酒精性脂肪肝、动脉硬化、炎症性肠病、肠易激综合征、结肠癌、哮喘、孤独症等。

肠菌移植治疗知情同意。医务工作者在进行

医疗活动时,不仅要具备精湛的技术,还应具有高尚的职业道德,充分尊重患者的生命价值。平等对待每一位患者。以人文关怀的理念消除患者对该项操作的抵触心理,使患者对IMT治疗充分知情同意。

在IMT治疗之前,需向患者进行相关治疗方案和技术背景的详细介绍,包括IMT的适应证、国内外应用和研究现状、对疾病诊疗的好处、手术(或方案)治疗成功的几率,也应包括功能肠道菌群重建的好处、疾病近期的好转或者治愈几率,疾病远期的演变,不同疾病和不同亚类疾病的疗效差异,治疗过程中的成功几率,随访过程中的疗效变化。并告知IMT可能存在疾病传染的风险,虽然移植前已经对捐粪者进行严格的医学筛查,但是,可能存在检查不能发现的“窗口期”问题、检查结果错误等可能,还可能存在着不可预知的风险。

IMT及相关诊疗过程中的可能风险、并发症,包括:操作过程失败、穿孔、出血、腹腔感染等。需告知患者如发生上述事件,患者应同意和配合医生给予相应有益的诊疗处置。在IMT之后,患者病情可能痊愈、部分有效、再发或者复发,需告知可能需要再次实施IMT治疗。患者知情同意后,即可开始IMT相关操作流程,治疗期间,患者保留在任何阶段选择放弃的权利。

肠菌移植前的心理指导。供体粪便经过特殊处理移植给受体患者,虽然目前的操作方式多数是通过内镜或胃肠导管进行移植,但对于大多数患者来说,存在一定的心理障碍。在肠菌的重要性尚未普及之前,多数患者会认为粪便是污秽之物,存在大量致病细菌,对其安全性存有疑问。这就需要医务人员对患者进行相关知识的宣教,消除患者心理障碍,减少心理因素在治疗疗效中的影响。这也体现了对患者心理层面的不伤害原则。古代用来治病的“黄龙汤”就是含有人类粪汁的药方^[11]。古时的医家赋予这些粪液一个华丽的名字,消除了患者服药的心理障碍。在当时的医疗水平下,良药苦口利于病的观念深入人心,这也是鼓励患者勇敢服药的重要说辞。

目前,美国已建立非营利性机构“粪便银行”,其目的就是为临床医生及研究人员提供高质量的肠菌样本,让粪便标本更加接近消费市场,具备了

商品的属性,也可以改变人们对粪便的认识。另一方面,“肠菌胶囊”的研制,也可以避免肠菌液直接输入患者肠道给患者心理带来的不适感。

2.3 临床应用规范化操作的伦理问题

2.3.1 临床准入指标。

临床准入指标主要涉及开展 IMT 技术的医疗机构资质以及接受 IMT 患者的纳入标准。开展 IMT 的医疗机构必须满足以下四个基本要求:①医学伦理委员会审查和批准;②熟练的内镜及消化道插管技术;③科学合理的肠菌处理体系;④规范化的 IMT 操作流程。

在选择接受 IMT 治疗的患者时,需严格把握适应证。目前,IMT 治疗效果最确切的疾病是复发性难辨梭状芽孢杆菌感染,该项技术于 2013 年写入美国临床指南用于治疗难治性复发性艰难梭菌感染(CDI)。还有许多疾病目前已有病例报道及系统综述证明其治疗的有效性。IMT 还可用于炎症性肠病(IBD)、慢性便秘、憩室炎、肠易激综合征等。此外 IMT 还可用于与肠道细菌有关的肠外疾病如自身免疫性疾病(多发性硬化、特发性血小板减少性紫癜)、代谢性疾病(糖尿病、肥胖、脂肪肝)、神经精神疾病(自闭症、帕金森综合征)等^[12]。在利用 IMT 技术开展任何一项相关疾病诊治工作之前,必须经过所在单位医学伦理委员会的审批。

2.3.2 肠菌移植规范化操作流程中的伦理问题。

移植操作的基本要求。操作人员对患者和捐献者充分告知肠菌移植的好处和风险,获得书面知情同意。在不影响菌群功能的时间内完成肠菌分离、保存,并根据需要选择经肠镜、中消化道(十二指肠远段)内镜、鼻胃管或灌肠的途径移植。根据需要常于术前 1 小时给予 PPI 静脉注射,甲氧氯普胺 10mg 肌肉注射,以利于移植后菌群的成活率及定植率。操作完成后,应对患者进行随访和评估疗效;处理治疗过程中可能出现的近期或者远期并发症。

操作人员技术评估。目前,IMT 技术具有临床治疗与科学研究双重属性,从操作安全性及保障患者利益的角度出发,需要对操作人员进行严格的规范化技术管理。另一方面,临床医疗具有特殊性,必须依照《中华人民共和国执业医师法》规定具备相应的执业医师资格方能进行临床诊疗工作。因

此,完成相应的技术培训和取得医师执业资格是操作人员必须具备的两个条件。对于特殊群体,如儿童 IMT 操作,还需具备熟练的儿童胃镜或肠镜操作技术、十二指肠空肠插管技术等。

2.3.3 肠菌移植后的随访。

目前对于 IMT 具体的作用机制尚不清楚,IMT 后菌群间相互作用以及肠道微环境的变化,是否是治疗有效的关键? IMT 能否会导致细菌间有害基因的传递?是否会引发炎症性疾病,甚至导致肿瘤产生?均需要大样本的随机对照试验和对患者的随访观察。

在临床实践中,IMT 技术需要更加简化的流程和更高的安全性,肠菌液的制备以及冻存肠菌制作过程,均需要质量更高的临床试验来进行优化,这就需要 IMT 患者进行长期随访而不是短期随访。就目前研究来看,短期随访尚未发现严重不良事件,因此,长期随访变得更有意义。在长期随访过程中,密切观察患者有无严重的不良反应发生,更能最大限度地体现不伤害原则。此外,在随访当中,根据患者病情以及移植肠菌是否成功定植来考虑是否需要再次或多次 IMT,可使患者利益最大化。

2.4 供体来源与受体患者个人信息的合法性与保密性

捐献者必须来源合法,并建立捐献者来源登记制度,保证捐献者来源可追溯。不得泄露捐献者与接受 IMT 患者的个人资料。相关操作管理人员不得通过 IMT 谋取不正当利益,一旦发生不当利益行为或供体资料泄露事件,保留向相关责任人追诉责任的权利并依照相关法规对涉事人员进行处理。

2.5 肠菌移植费用成本

IMT 技术属高新技术范畴,其技术成本较高,费用昂贵。目前尚无统一的临床收费标准。参照国际通行做法,也可将肠菌划归为药品,实施 IMT 新药研发的申请、审查、批准制度。然而,技术操作产生的高额费用也让许多患者难以承担。这就需要不断改进 IMT 操作方法和流程。近年来提出的“标准 IMT”就是在筛选合格粪便捐献者和选择合适治疗对象的同时,在菌群分离、细菌量化、规范流程、肠菌库建设等方面进行标准化。标准化 IMT 的实施可借助于肠菌分离设备进行获得标准化的肠菌液,简化操作流程,最大程度地减少菌群损失,从而提高移植成功率。特别是肠菌分离设备的

断研发和进步,可以大大降低成本费用,有利于实现产业化运营,使更多患者在安全有效的前提下接受治疗,真正达到医疗公正原则的宗旨,让人民大众都具有平等合理享有卫生资源的权利。

3 总结

IMT 作为一项新的医疗技术,其疗效是有目共睹的,但目前仍面临着许多临床和伦理的问题。因此,对该技术进行规范化的管理不仅可以提高临床疗效还可以实现患者利益最大化。关于 IMT 规范化操作的一系列科学问题,仍需要相关学者进行多中心的临床大数据研究,以期制定更加科学合理的临床实践指南,进一步规范 IMT 适应证以及操作流程。

(参考文献)

- [1] 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.
- [2] Borody TJ, Brandt LJ, Paramsothy S. Therapeutic faecal microbiota transplantation: current status and future developments [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2014, 30(1): 97-105.
- [3] Rossen NG, MacDonald JK, de Vries EM, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(17): 5359-5371.
- [4] 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.
- [5] Wang ZK, Yang YS, Chen Y, et al. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(40): 14805-14820.
- [6] Paramsothy S, Borody TJ, Lin E, et al. Donor Recruitment for Fecal Microbiota Transplantation [J]. *Inflamm Bowel Dis* 2015, 21(7): 1600-1606.
- [7] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, et al. Enterotypes of the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2011, 473(7346): 174-180.
- [8] 中华预防医学会微生态学分会儿科微生态学组. 关于儿童肠菌移植技术规范的共识 [J]. *中国微生态学杂志* 2016, 28(4): 479-481.
- [9] Zhernakova A, Kurilshikov A, Bonder MJ, et al. Population-based metagenomics analysis reveals markers for gut microbiome composition and diversity [J]. *Science*, 2016, 352(6285): 565-569.
- [10] David LA, Maurice CF, Carmody RN, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome [J]. *Nature*, 2014, 505(7484): 559-563.
- [11] 张发明. 肠菌移植: 1700 年的医学史及其临床应用 [J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2012, 29(3): 1-4.
- [12] Xu MQ, Cao HL, Wang WQ, et al. Fecal microbiota transplantation broadening its application beyond intestinal disorders [J]. *World J Gastroenterol* 2015, 21(1): 102-111.

(收稿日期 2017-03-28)

(修回日期 2017-06-12)

(编辑 商丹)