

# 粪菌移植治疗异基因造血干细胞移植后难治性腹泻四例报告并文献复习

王倩 符粤文 王勇奇 艾昊 袁芳芳 魏旭东 宋永平

郑州大学附属肿瘤医院血液科 450008

通信作者:符粤文,Email:zhzhfyw@sina.com

**【摘要】 目的** 探讨粪菌移植治疗异基因造血干细胞移植后难治性腹泻的有效性及其安全性。**方法** 纳入 4 例行异基因造血干细胞移植后并发难治性腹泻急性白血病患者,其中难治性肠道感染 1 例、肠道急性移植物抗宿主病 3 例。每例患者经鼻空肠管注入粪菌 1~2 次,每次 3.4~6.0 U,观察粪菌移植后的疗效与不良反应。**结果** 4 例患者中 3 例达到完全缓解(CR),1 例稳定(SD)。不良反应包括低热、腹痛、腹泻,均为 I 级。**结论** 粪菌移植治疗异基因造血干细胞移植后难治性腹泻可取得较好疗效,不良反应可耐受。

**【关键词】** 造血干细胞移植; 腹泻; 移植物抗宿主病; 粪菌移植

**基金项目:**河南省医学科技攻关计划(201502026)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.011

## Fecal microbiota transplantation for patients with refractory diarrhea after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Wang Qian, Fu Yuewen, Wang Yongqi, Ai Hao, Yuan Fangfang, Wei Xudong, Song Yongping

Department of Hematology, The Anti-Cancer Hospital Affiliated with Zhengzhou University, Zhengzhou 450008, China

Corresponding author: Fu Yuewen, Email: zhzhfyw@sina.com

**【Abstract】 Objective** To explore the availability and safety of fecal microbiota transplantation for patients with refractory diarrhea after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** Four acute leukemia patients suffered from refractory diarrhea after allo-HSCT. One of them was refractory intestinal infection, the others were intestinal graft versus host disease. One or two doses of fecal microbiota, 3.4-6.0 U for one dose, were infused via nasal-jejunal tube. The curative effect and side effects were reviewed. **Results** Three cases achieved complete remission while 1 was stable disease. The side effects included fever, abdominal pain and diarrhea, which all were I grade. **Conclusion** Fecal microbiota transplantation was effective and safe for refractory diarrhea after allo-HSCT.

**【Key words】** Hematopoietic stem cell transplantation; Diarrhea; Graft versus host disease; Fecal microbiota transplantation

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.011

腹泻是血液肿瘤患者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后常见的并发症,其原因包括预处理毒性、抗生素相关腹泻、感染、肠道移植物抗宿主病、血栓性微血管病等<sup>[1]</sup>,部分患者常规药物治疗难以控制。以往研究显示粪菌移植可作为难治性肠道菌群失调的挽救性治疗方法<sup>[2-3]</sup>。我们采用粪菌移植治疗 4 例 allo-HSCT 后严重腹泻急性白血病患者,现将诊治经过报告如下。

## 病例资料

### 一、粪菌移植治疗方法及疗效评估

本组患者治疗用粪菌制剂来自于健康志愿者捐赠粪便样本,应用智能粪菌分离系统 GenFMter(南京法迈特公司产品)按照文献[4]方案制备,-80℃冰箱内保存。粪菌经鼻空肠管注入肠道,根据病情输注 1~2 次。粪菌移植前 12 h 停用抗生素。治疗前 1 h 水浴复温至 38℃。治疗前 1 h 静脉

应用质子泵抑制剂,治疗前30 min肌肉注射胃复安10 mg。记录粪菌移植后3、7、14 d时每日腹泻次数与便量,以粪菌移植后14 d腹泻情况评估疗效。完全缓解(CR):血便消失,腹痛症状消失,且连续3 d日均便量 $\leq 500$  ml;部分缓解(PR):血便未完全消失,但较最严重时减少 $> 50\%$ ,和(或)日均便量 $> 500$  ml但较最严重时减少超过500 ml;进展(PD):在原有基础上出现新发症状或原有症状加重,和(或)便量增加超过50%。其余定义为稳定(SD)。

## 二、一般资料及治疗结果

例1,男,10岁,因“急性髓系白血病(AML) $M_2$ ”行allo-HSCT(父供子,HLA 5/10相合),预处理方案为改良Bu-Cy(司莫司汀+阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺),GVHD预防方案为兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)+霉酚酸酯(MMF)+甲氨蝶呤(MTX)+环孢素A(CsA)。移植后5个月(2017年8月28日)疾病复发,供者细胞嵌合率82.5%。给予CHAG预激方案化疗,10月10日开始给予干扰素 $\alpha$ -1b及IL-2交替应用20 d诱导移植抗白血病效应,并输注供者淋巴细胞3次(每次 $0.15 \times 10^7/\text{kg}$ ,间隔3~5 d)。此后疾病缓解,微小残留病(MRD)阴性。移植后251 d出现腹痛、腹泻、低热、纳差,大便呈黄色稀水样,量不多,给予枯草杆菌二联活菌及蒙脱石散口服,无明显好转。11月27日入院,体格检查:极度消瘦,腹部凹陷,脐周压痛,无反跳痛,叩诊鼓音,肠鸣音弱。便常规:黄绿色水样便,有黏液,潜血阳性,红细胞1~2个/高倍视野,白细胞2~4个/高倍视野。诊断感染性腹泻,给予头孢哌酮舒巴坦、蒙脱石散及补充肠道益生菌,患者腹泻进行性加重,每日40~50次(1 500~2 000 ml),腹痛加重,并出现低蛋白血症、低钠血症。给予2次粪菌移植治疗(间隔6 d),输注量分别为6.0 U、3.4 U,治疗过程顺利。第2次粪菌移植后14 d疗效评估为CR。

例2,男,31岁,因“AML- $M_2$ ”行allo-HSCT(供者为胞弟,HLA 5/10相合),预处理方案为FAB(氟达拉滨+阿糖胞苷+白消安),GVHD预防方案为ATG+MMF+MTX+CsA。移植后4个月(2017年10月25日)开始给予干扰素 $\alpha$ -1b、IL-2交替应用(每个月连续应用20 d)诱导移植抗白血病效应预防复发。2018年4月8日骨髓检查提示复发,给予CHAG方案化疗,2018年4月24日、25日分别输注供者淋巴细胞(累计单个核细胞 $11.84 \times 10^7/\text{kg}$ , $CD3^+$ 细胞 $0.90 \times 10^7/\text{kg}$ )。2018年6月21日因发热、腹痛,考虑肠道感染,给予替加环素、阿米卡星等抗感染

治疗。6月28日进食后呕吐、腹痛、腹泻,诊断IV度急性GVHD(皮肤+、肠道++++及肝脏++),给予禁食、抗感染、蒙脱石散止泻、生长抑素治疗,腹泻无明显好转,7月2日给予抗GVHD治疗,腹泻仍进行性加重,每日60~70次(暗红色血便3 000~3 500 ml)。给予2次粪菌移植治疗(间隔5 d),每次4.5 U,治疗过程顺利。第2次粪菌移植后14 d疗效评估为CR。

例3,男,55岁,因“AML- $M_2$ ”行allo-HSCT(供者为胞弟,HLA 10/10相合),预处理采用改良Bu-Cy方案,GVHD预防采用MTX+CsA。移植后38 d(2018年10月24日)出现腹泻,给予头孢哌酮舒巴坦抗感染、甲泼尼龙 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 抗GVHD治疗。腹泻进行性加重(血性便,每日300~700 ml),便培养示“嗜麦芽寡养单胞菌”,诊断为III度急性GVHD(肝脏++,胃肠道+)合并肠道嗜麦芽寡养单胞菌感染。根据药敏试验给予头孢他啶抗感染,加强抗GVHD治疗,腹泻及便血均无明显好转。给予1次粪菌移植治疗(4.5 U),过程顺利。治疗后14 d疗效评估为CR。

例4,男,8岁,因“急性淋巴细胞白血病”行allo-HSCT(父供子,HLA 5/10相合),预处理方案为改良Bu-Cy,GVHD预防方案为ATG+MMF+MTX+CsA。移植后11 d出现腹泻、腹痛,给予甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 及抗感染治疗。好转后甲泼尼龙改为口服。移植后16 d骨髓流式细胞术检查示“异常B幼稚淋巴细胞占0.04%”。供者细胞嵌合率100%。移植后17 d仍反复发热、腹泻,考虑II度急性GVHD,将甲泼尼龙再次加量至 $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 并给予1次粪菌移植治疗(4.5 U),输注后30 min出现腹泻,腹泻物为粪菌样稀便,考虑与输入时温度偏低有关。14 d后疗效评估为SD。

## 讨论及文献复习

目前治疗GVHD的主要手段是免疫抑制剂(糖皮质激素、钙调蛋白抑制剂、CD25单抗)以及BTK抑制剂伊布替尼、JAK2抑制剂芦可替尼等新药,但仍有部分患者对糖皮质激素耐药且对其他免疫抑制剂不敏感,亟需探索治疗GVHD更为有效的新方法。

粪菌移植目前已被用于治疗艰难梭菌感染、炎症性肠病、抗生素耐药菌定植、神经精神疾病、代谢综合征、自身免疫性疾病等<sup>[5]</sup>。有研究者尝试使用粪菌移植治疗GVHD所致腹泻,获得了可观的疗效。Kakihana等<sup>[6]</sup>使用粪菌移植治疗4例激素耐药

的急性 GVHD,在接受首次粪菌移植时甲泼尼龙剂量 $\geq 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。3 例患者达 CR,1 例达 PR。相关不良反应均轻微且短暂,主要为腹痛、恶心、腹泻、咽痛(与留置鼻空肠管相关)。苏州大学附属第一医院采用粪菌移植治疗 8 例糖皮质激素耐药的肠道 GVHD,4 例达 CR,1 例临床缓解,1 例改善,未发生治疗相关感染<sup>[7]</sup>。我们采用粪菌移植治疗 allo-HSCT 后难治性感染或肠道 GVHD 所致腹泻,4 例患者中 3 例达到 CR,例 4 输注后便量 $< 500 \text{ ml/d}$ ,但腹泻仍反复发生,便量较粪菌移植前无明显减少,不能脱离生长抑素,判定为无效,分析其原因可能为:①患儿肠道易激状态,输注时粪菌温度偏低,激惹肠道导致粪菌很快排出;②肠道菌群失调并非腹泻的主要原因。关于粪菌移植对免疫功能的影响,研究发现,输注粪菌后,外周效应调节性 T 细胞(eTreg)增多,eTreg/CD8<sup>+</sup>T 细胞比例以及 FoxP3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>T 细胞有增高趋势,提示粪菌移植有可能通过肠道菌群改变全身同种异体免疫反应的抗炎状态,从而对其他系统的急性 GVHD 产生治疗效果<sup>[6]</sup>,但因病例数少,尚不能定论。

Taur 等<sup>[8]</sup>将 80 例 HSCT 患者的粪菌多样性分为高、中、低三个级别,发现预处理较强可导致粪菌多样性级别降低,急性肾损伤、接受抗生素(静脉万古霉素、甲硝唑、 $\beta$ -内酰胺类)治疗、艰难梭菌感染者更容易出现肠道细菌种类减少,肠道细菌多样性低级别组总生存率显著降低( $P=0.019$ ),移植相关死亡率显著升高( $P=0.003$ )。另一项研究得出了类似的结论,57 例患者预处理前的肠菌多样性减低与死亡率增高有关( $P=0.008$ ),但与急性肠道 GVHD 发生率无显著相关性。该研究同时检测了其中 22 例 HLA 相合同胞供者,发现供者粪菌多样性较高时,患者急性肠道 GVHD 发生率降低( $P=0.038$ )<sup>[9]</sup>。Doki 等<sup>[10]</sup>的研究得出不同的结论,107 例 allo-HSCT 患者 20 个月的总生存率、累积复发率、无复发死亡率、II~IV 级急性 GVHD 发生率在不同粪菌多样性(预处理前 2 周)的患者中是相似的,厚壁菌门较多者急性 GVHD 发生率显著升高( $P<0.01$ ),拟杆菌较多者急性 GVHD 呈现较低趋势( $P=0.106$ )。

DeFilipp 等<sup>[11]</sup>采用口服第三方粪菌胶囊的方法重建患者肠道菌群,13 例患者(9 例配型相合无关供者,2 例配型相合亲缘供者,2 例单倍型供者)在中性粒细胞恢复后 4 周内口服粪菌胶囊(连续 2 d,每天 15 粒),中位随访时间为 15(13~20)个月,仅 2 例发生 III/IV 级 GVHD,1 年 OS 和 PFS 率均为 85%

(95% CI 51%~96%)。最近报道结肠途径内镜肠道植管术用于难治性疾病的全结肠途径重复粪菌移植<sup>[12]</sup>,可能对于对此类患者获得便捷的重复治疗有帮助。

志谢:感谢南京医科大学第二附属医院消化医学中心张发明教授团队在粪菌移植技术、风险评估和治疗决策等方面提供友情支持

## 参考文献

- [1] 闫晨华,刘代红,许兰平,等. 异基因造血干细胞移植后 100 d 内腹泻病因分析[J]. 中国实用内科杂志, 2009, 29(7): 622-625.
- [2] 何植,张发明. 中华粪菌库的原则、方案和风险管理[J]. 胃肠病学, 2017, 22(4): 193-198. DOI: 10.3969/j.issn.1008-7125.2017.04.001.
- [3] Zhang F, Cui B, He X, et al. Microbiota transplantation: concept, methodology and strategy for its modernization [J]. Protein Cell, 2018, 9(5): 462-473. DOI: 10.1007/s13238-018-0541-8.
- [4] Ding X, Li Q, Li P, et al. Long-term safety and efficacy of fecal microbiota transplant in active ulcerative colitis [J]. Drug Saf, 2019, 42(7): 869-880. DOI: 10.1007/s40264-019-00809-2.
- [5] Panchal P, Budree S, Scheeler A, et al. Scaling safe access to fecal microbiota transplantation: past, present, and future [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2018, 20(4): 14. DOI: 10.1007/s11894-018-0619-8.
- [6] 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. DOI: 10.1182/blood-2016-05-717652.
- [7] 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. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02195.
- [8] Taur Y, Jenq RR, Perales MA, et al. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2014, 124(7): 1174-1182. DOI: 10.1182/blood-2014-02-554725.
- [9] Liu C, Frank DN, Horch M, et al. Associations between acute gastrointestinal GvHD and the baseline gut microbiota of allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients and donors [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(12): 1643-1650. DOI: 10.1038/bmt.2017.200.
- [10] Doki N, Suyama M, Sasajima S, et al. Clinical impact of pre-transplant gut microbial diversity on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Ann Hematol, 2017, 96(9): 1517-1523. DOI: 10.1007/s00277-017-3069-8.
- [11] DeFilipp Z, Peled JU, Li S, et al. Third-party fecal microbiota transplantation following allo-HCT reconstitutes microbiome diversity [J]. Blood Adv, 2018, 2(7): 745-753. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017731.
- [12] Peng Z, Xiang J, He Z, et al. Colonic transendoscopic enteral tubing: A novel way of transplanting fecal microbiota [J]. Endosc Int Open, 2016, 4(6): E610-E613. DOI: 10.1055/s-0042-105205.

(收稿日期:2019-02-26)

(本文编辑:徐茂强)