

粪菌移植在结直肠癌治疗中的研究进展及应用前景

王冉¹ 宋丽丽¹ 张一凡¹ 张永博¹ 钟廷美^{2Δ}

[摘要] 结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是消化系统常见的恶性肿瘤。近年来,人们发现肠道菌群改变通过各种复杂的机制影响CRC的发生、发展。粪菌移植(fecal microbiota transplantation,FMT)作为一种重建肠道菌群的新技术,通过将健康供体的肠道菌群移植到患者肠道中,可以达到重新调节肠道菌群平衡的目的。本文对肠道菌群影响CRC的机制以及FMT在CRC治疗中的研究进展及应用前景进行综述,特别是对FMT在减轻CRC治疗引起的不良反应、影响CRC患者抗癌治疗的效果,以及CRC预防中的潜力等方面进行总结。

[关键词] 粪菌移植;肠道菌群;结直肠癌;治疗

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.09.14

[中图分类号] R735 **[文献标志码]** A

Research progress and application prospects of fecal microbiota transplantation in colorectal cancer treatment

WANG Ran¹ SONG Lili¹ ZHANG Yifan¹ ZHANG Yongbo¹ ZHONG Yanmei²

(¹Weifang Medical College, Weifang, Shandong, 261000, China;²Department of Gastroenterology, Weifang People's Hospital)

Corresponding author:ZHONG Yanmei,E-mail:ameiwf@126.com

Abstract Colorectal cancer(CRC) is a common malignant tumor of the gastrointestinal system, and recently, it has been found that gut microbiota changes affect the development of CRC through various complex mechanisms. Fecal microbiota transplantation(FMT) is a new technique to rebalance the gut microbiota by transplanting gut microbiota from a healthy donor into the patient's intestine. In this paper, we review the mechanism of gut microbiota affecting CRC and the research progress and application prospects of FMT in CRC treatment, especially the potential of FMT in reducing the adverse effects caused by CRC treatment, influencing the effect of anti-cancer treatment in CRC patients, and the potential of CRC prevention.

Key words fecal microbiota transplantation;gut microbiota;colorectal cancer;treatment

结直肠癌(colorectal cancer,CRC)是消化系统较为常见和多发的一种恶性肿瘤,根据国际癌症研究机构2020年统计数据表明,CRC在全球恶性肿瘤中发病率排名第3,病死率排名第2。2020年CRC新增病例约为190万例,死亡病例约为93.5万例,占癌症新发病例和死亡人数的1/10,已成为一种严重威胁人类生命健康的疾病^[1]。虽然目前改良手术方式、放疗化疗及免疫治疗等治疗手段使晚期CRC患者的临床结果有了显著改善,但CRC患者的生存率仍然很低^[2]。CRC的发病机制非常复杂多样,遗传因素和环境因素是影响CRC发生和发展的主要原因,10%~20%的CRC患者有家族史,根据双胞胎和家族研究显示,CRC的遗传率为12%~35%,环境因素在导致散发性CRC中的作用更为重要。随着我国经济的快速发展,居民生活

方式发生了巨大变化,肥胖、吸烟、过量饮酒、摄入红肉及加工肉等已成为增加CRC发病的危险因素^[3]。近年来,肠道菌群会影响肠道疾病及肠道外疾病逐渐成为热点,肠道菌群在癌症中的作用日益受到重视,随着人们的不断探索,发现CRC与肠道环境稳态改变密切相关,肠道菌群紊乱及代谢产物可促进CRC发展^[4-5]。粪菌移植(fecal microbiota transplantation,FMT)是一种重建肠道菌群的新技术,近年来受到广泛关注,是将健康供体的肠道菌群移植到患者肠道中,可以重新调节肠道菌群平衡,达到治疗相关疾病的目的,与饮食干预和益生菌相比,能更有力地改变肠道菌群^[6]。本文结合国内外相关文献报道,就肠道菌群影响CRC的机制以及FMT在CRC治疗中的研究进展及应用前景进行综述,旨在为基础研究及临床应用提供参考。

1 CRC与肠道菌群

1.1 正常肠道菌群的组成及功能

肠道菌群通常是指在宿主胃肠道中定植的各种微生物群落,据估计,在人类胃肠道中大约

¹潍坊医学院(山东潍坊,261000)

²潍坊市人民医院消化内科

^Δ审校者

通信作者:钟廷美,E-mail:ameiwf@126.com

有 1 014 种微生物,包括细菌、真菌、病毒和古生菌等,其中细菌细胞数量是人类细胞数量的 10 倍,微生物基因组含量是人类基因组的 100 倍^[7]。肠道菌群主要包括 6 个门类:拟杆菌门、放线菌门、厚壁菌门、变形菌门、疣微菌门和广古菌门,健康成年个体中肠道菌群组成主要是拟杆菌门和厚壁菌门,约占肠道微生物的 90%,但菌群的多样性和丰度在个体之间有一定的差异^[8-9]。人体肠道菌群的数量可能多达 100 万亿^[9],它们在维持机体正常生理功能方面发挥着至关重要的作用,肠道中分布密集的微生物群落,可参与食物代谢和多种必需营养素合成,参与肠道免疫屏障形成并抵御病原体,调节宿主免疫反应,产生神经调节剂并影响脑肠轴功能等^[10]。相关研究表明,肠道菌群是维持健康的关键中介,宿主的遗传、环境、饮食、疾病、药物因素等决定肠道菌群的结构,而肠道菌群通过基因、代谢产物等影响宿主的生理及病理过程^[8]。肠道菌群成分改变与许多疾病有关,例如:艰难梭菌感染等感染性疾病,克罗恩病及溃疡性结肠炎等炎症性疾病,肠易激综合征等功能性疾病,肥胖及非酒精性脂肪性肝病等代谢性疾病,帕金森病及阿尔兹海默症等神经退行性疾病,CRC 等恶性肿瘤等^[5]。

1.2 肠道菌群影响 CRC 的机制

在健康人体中,肠道菌群种类及数量保持一定的比例,但在 CRC 患者肠道中,微生物群落组成及丰度占比与正常人存在差异^[11]。近年来,由于全基因组测序和 16srRNA 测序等微生物组分析技术的发展,研究者发现与正常人群相比,CRC 组织中解链球菌、具核梭杆菌、大肠埃希菌、脆弱拟杆菌及粪肠球菌等含量较高,而可产丁酸盐的细菌数量明显减少^[12]。肠道菌群失衡可促进 CRC 发生,主要机制包括:致病菌及毒力因子、炎症反应、肠上皮细胞 DNA 损伤、肠道菌群代谢产物等^[13]。致病菌及其毒力因子可黏附于肠上皮细胞是 CRC 发生的先决条件。有研究表明,具核梭杆菌在 CRC 患者肠道中显著增加,它通过 Fad A 黏附素黏附并侵入肠上皮细胞,Fad A 黏附素与 E-钙黏蛋白结合,激活 β -连环蛋白信号通路,诱导促炎反应和致癌效应,从而刺激 CRC 细胞的生长^[14]。致病菌还可刺激免疫反应,引发持续的慢性炎症,导致 CRC 发生。Long 等^[15]发现,厌氧消化链球菌选择性富集在 CRC 患者的粪便和黏膜中,通过整合素 $\alpha 2/\beta 1$ 和 PCWBR2 之间的相互作用附着于 CRC 细胞,启动致癌 PI3K-Akt-NF- κ B 信号级联反应,招募一系列肿瘤浸润免疫细胞,包括免疫抑制性骨髓源性抑制细胞、肿瘤相关巨噬细胞和肿瘤相关中性粒细胞,进而诱发促炎性免疫微环境,加速 ApcMin/+ 小鼠结肠肿瘤的发生。相关研究发现,产肠毒素脆弱拟杆菌及其产生的脆弱拟杆菌毒素,

可侵入肠黏膜及周围基质,刺激细胞分泌 IL-17、IL-23、MCP-1 等细胞因子,从而激活 NF- κ B、MAPK、STAT3 等信号通路,引发长期慢性炎症,促进细胞凋亡并导致不可逆的 DNA 损伤,进而促进 CRC 的发展^[16]。有研究表明,大肠杆菌、空肠弯曲菌及沙门氏菌属等有基因毒性^[17-19],可导致细胞 DNA 损伤促进 CRC 发生,尤其是 pks 阳性大肠杆菌,产生由致病岛 pks 基因编码的大肠杆菌毒素,导致双链 DNA 断裂、细胞周期停滞及巨细胞增多,在小鼠模型中大肠杆菌素诱导肠上皮细胞衰老,促进肝细胞生长因子产生,并增强 CRC 细胞的增殖^[17]。另外,由于高脂、高蛋白、红肉摄入过多,微生物产生次级胆汁酸、硫化氢及含氮化合物等代谢产物,可释放自由基,促进结肠黏膜炎症形成,诱导 DNA 损伤和甲基化,影响细胞有丝分裂,促进肿瘤的发展^[16]。

2 FMT 的概念及发展

目前,调节肠道菌群的方法包括:饮食干预、益生菌、益生元及抗生素等^[20]。然而,调节肠道菌群的最直接方法是通过 FMT。FMT 是从健康捐赠者的粪便中分离出健康的功能性菌群,以菌液或菌囊的形式移植到患者肠道内,替代患者体内不健康的肠道菌群,使失衡的菌群得到改善,从而获得治疗效益^[21]。与益生菌的局限性相比,FMT 技术可以将肠道中完整的、稳定的微生物群进行移植,快速并高效地恢复肠道稳态并减轻疾病症状^[22]。早在晋代时期,葛洪的《肘后备急方》记载,“绞粪汁,饮数合至一二升,谓之黄龙汤,陈久者佳”,用粪汁可治疗食物中毒及腹泻^[23]。东汉末年,医学家张仲景在《金匱要略》中提到,粪汁连同泥浆水和大豆汁一起服用,可以治疗野菌类等引起的食物中毒^[24]。明代李时珍在《本草纲目》中记载,使用粪水或发酵粪便,可有效治疗 20 多种疾病^[25]。进入现代医学后,1958 年美国医生 Eiseman 应用粪便灌肠成功治疗伪膜性肠炎,这是医学文献中的第一份报告^[26]。目前,最明确的研究是 FMT 对艰难梭菌感染的治疗,FMT 已被列入艰难梭菌感染指南,用于治疗对标准疗法无效的复发性及难治性艰难梭菌感染。Hvas 等^[27]研究发现,FMT 治疗复发性艰难梭菌感染的效果甚至优于非达霉素或万古霉素。此外,随着人们对 FMT 更深入的研究,发现其在治疗炎症性肠病、肠易激综合征、肝性脑病、自闭症、帕金森病、糖尿病甚至心血管疾病等方面也表现出一定的潜力^[22,28]。

3 FMT 与 CRC 治疗

3.1 FMT 与手术治疗

肠道菌群不仅影响 CRC 的发生和发展,并且与抗癌治疗密切相关^[29]。CRC 根治手术是 CRC 最有效的治愈方法,也是预防远处转移的重要环

节^[30]。低位、超低位直肠癌患者术后可出现低位前切除综合征,出现不同程度的排便功能改变。国内一项临床回顾性研究表明,41 例直肠癌根治术后患者出现不同程度的低位前切除综合征,应用 FMT 进行治疗,在 4、8、12 和 24 周进行随访,并用综合量表进行评价,发现治疗后分值明显降低,患者气体失禁、便秘、密集排便和急迫排便症状明显改善,表明 FMT 用于治疗低位前切除综合征是有效的,可减少 CRC 手术患者的并发症,有助于恢复术后肠道功能,提高患者术后的生活质量^[31]。此外,刘琦等^[32]研究表明,60 例胃肠道术后菌群失调的患者,在进行 FMT 治疗后痊愈率达 95.00%,治疗总有效率达 100.0%,并且患者治疗后的 CRP、PCT 水平及腹泻 Hart 评分皆明显低于治疗前,治疗与随访期间未见相关不良事件发生,提示 FMT 可安全有效的纠正胃肠道术后菌群失调。

3.2 FMT 与化疗

化疗是治疗 CRC 最常用的方法,胃肠道毒性是化疗药物的不良反应,使患者感染风险增加以及抗癌治疗效果降低。Chang 等^[33]利用小鼠 CRC 模型研究,发现 FOLFOX 化疗方案显著抑制了肿瘤生长,使受体的肠道菌群及稳态重建,导致肠黏膜炎症和黏膜屏障完整性破坏,FMT 可影响肠黏膜杯状细胞分化和细胞间支架紧密连接蛋白的表达,减轻化疗诱导的肠绒毛及黏膜屏障损伤,同时 FMT 可减轻化疗引起的严重腹泻和细菌易位,防止化疗诱导的细胞毒性,并改善接受 FOLFOX 化疗小鼠的长期生存率。Le Bastard 等^[34]研究发现,建立腹腔内注射 5-氟尿嘧啶的化疗小鼠模型,肠道菌群发生严重的种类及功能失衡,在接受 FMT 治疗后,抗炎特性的物种及有益菌种显著增加,可有效减轻肠道炎症及黏膜屏障受损。桂冠等^[35]对 62 例晚期 CRC 患者进行研究,发现 FMT 可治疗 FOLFIRI 化疗方案相关的难治性腹泻,并且有良好的效果,可降低炎症因子水平与临床症状评分,同时可改善肠道微生物菌群功能,是一种防止化疗相关性腹泻的方法。以上研究证实,FMT 联合化疗治疗 CRC,可以改善化疗后的相关并发症,可能成为一种延长 CRC 患者生存期的有效手段。

3.3 FMT 与放疗

放疗也是治疗 CRC 的方法之一,通常会引起急性放射综合征等不良反应,如胃肠道毒性,目前缺乏有效的治疗手段,严重影响患者的治疗效果和生活质量。Cui 等^[36]研究发现,FMT 可使受到辐照损伤小鼠的肠黏液层增厚,杯状细胞数量明显增加,改善肠上皮完整性和胃肠道功能,加速肠黏膜血管生成,但不促进肿瘤生长,FMT 可恢复肠道微生物群组成,显著减轻辐射诱导的毒性,多次 FMT 给药可增加辐照小鼠的存活率,这表明 FMT 可作

为一种放射保护剂,可能是放射性损伤的一种新型治疗方法。我国近期一项临床研究通过对 40 例放射性肠炎患者分组,治疗组 20 例患者采用 FMT 进行治疗,对照组 20 例患者应用康复新液灌肠,结果显示治疗组的黏膜损伤程度低于对照组,且治疗组 KPS 评分高于对照组,这表明 FMT 可更好减轻黏膜损伤,提高患者的生活质量^[37]。Ding 等^[38]发现,5 例放射性肠炎患者在接受 FMT 治疗后,3 例患者的肠道症状及黏膜损伤得到明显改善,且治疗安全性高,无 FMT 相关的死亡及并发症发生。李宁等^[39]报道了 2 010 例肠道疾病患者进行 FMT 的治疗效果,其中 127 例放射性肠炎患者接受 FMT 治疗 3、12 和 36 个月后,临床治愈率分别达到 61.4%、56.5% 和 47.6%,临床改善率分别为 21.2%、15.3% 和 14.3%。因此可见,FMT 不仅能减轻放疗引起的胃肠道毒性,而且能改善 CRC 放疗患者的预后。

3.4 FMT 与免疫治疗

免疫治疗的应用在治疗 CRC 方面取得了巨大进展,使许多患者从中受益。Huang 等^[40]研究发现,在 BALB/c 小鼠模型中,FMT 可改变经抗 PD-1 免疫治疗小鼠肠道微生物群的组成,使有益菌种拟杆菌属丰度增加,有害菌种卵形乳杆菌和鼠乳杆菌减少,并影响多种氨基酸、核苷酸的生物合成途径,从而重塑肿瘤免疫微环境,提高免疫治疗的效果,实验结果显示,与 FMT 或抗 PD-1 单独治疗小鼠相比,联合治疗小鼠的存活率更高,肿瘤控制效果更好,但 FMT 提高抗 PD-1 免疫治疗效果的相关机制有待进一步研究。近期国外一项 FMT 治疗抗 PD-1 无反应者的临床试验正在进行中,将彭布罗利珠单抗或尼沃单抗与 FMT 治疗结合,并评估其治疗抗 PD-1 无反应的转移性 CRC 的疗效^[41]。免疫检查点抑制剂的使用可能产生严重的免疫不良反应,如免疫检查点抑制剂相关结肠炎^[42]。Wang 等^[43]首次报告 2 例 FMT 成功治疗难治性免疫检查点抑制剂相关结肠炎患者,2 例癌症患者在接受免疫检查点抑制剂治疗后,结肠镜检查诊断为结肠炎,应用皮质类固醇、英夫利昔单抗等治疗后症状持续,经 FMT 治疗后恢复了肠道菌群平衡,结肠黏膜内调节性 T 细胞的比例相对增加,这为治疗免疫检查点抑制剂相关性结肠炎提供了新的方向。上述研究表明,FMT 可增强免疫药物抗肿瘤疗效,在提高免疫治疗疗效方面表现出一定的潜力,并可改善免疫相关的不良反应,提高患者的生存率。

3.5 FMT 与 CRC 的预防

肠道菌群失调与 CRC 的发生、发展密切相关,FMT 可作为一种高效的干预措施,以恢复肠道微生物群,尤其是具有稳态和肿瘤抑制活性的有益菌

属^[44]。Wang等^[45]研究发现,在结肠炎相关癌小鼠模型中,小鼠肠道菌群组成发生明显变化,厚壁菌门和拟杆菌不平衡,微生物群落的总体多样性也有所下降,FMT可恢复肠道菌群组成及多样性,并可促进抗炎细胞因子IL-10和TGF- β 分泌,抑制促炎因子IL-1 β 、IL-6和TNF- α 分泌,通过诱导肿瘤微环境中的调节性T细胞来增强抗癌免疫,抑制结肠炎症发生及肿瘤细胞增殖。吴成成等^[46]发现,FMT对湿热蕴结型CRC有一定的治疗效果,FMT通过抑制IL-6/STAT3通路的激活,降低Ki-67的表达,从而抑制小鼠肿瘤细胞的生长。Rosshart等^[47]研究表明,将野生小鼠粪便移植到实验室小鼠体内,可有效降低肠道的慢性炎症,抑制诱变剂及炎症诱导的CRC的发生,增强宿主健康并提高抗病性。由此可见,FMT可以通过使肠道菌群恢复平衡,参与CRC的发生机制,如炎症及免疫等,进而抑制CRC的发生、发展。尽管目前FMT影响CRC的机制研究很少,但不可否认的是FMT可能在CRC预防方面具有很大潜力,尤其是对于CRC的高危人群来说,甚至可能通过早期应用FMT调节肠道菌群平衡,通过增强肠道免疫功能等相关机制,达到预防CRC的目的。

4 FMT治疗CRC面临的问题

FMT作为一种新兴的治疗手段,在多种疾病中处于临床试验阶段,面临的诸多问题有待解决。美国食品药品监督管理局曾报道2例免疫功能低下的患者在接受FMT治疗后,出现多重耐药菌感染的情况,并致其中1例患者死亡,这提示FMT存在一定的风险^[48]。尤其是对免疫功能低下的人群,应该严格筛选供体,提高对粪便捐献者筛选方法的敏感性、准确性及筛选流程标准化,防止微生物相关疾病或传染病由供体粪便传播给受体,并且优化菌液制备及储存方法,规避患者接受FMT治疗后的相关风险^[28,49]。其次,FMT后会出现腹泻、腹胀、呕吐等胃肠道不良反应,由于FMT通过上消化道(鼻管、鼻十二指肠管、鼻空肠管)和下消化道(灌肠、结肠镜、经内镜肠道置管术)给药^[22],还有可能导致误吸、反流性肺炎、肠穿孔等不良事件,虽然粪菌胶囊是一种更简便、实用、灵活的新型给药方法,可降低侵入性治疗的风险,但仍缺乏FMT给药最佳途径的共识,在FMT的长期安全性和有效性方面也有待进一步证实^[50-51]。目前,国内外有关FMT治疗CRC的证据很少,大部分处于理论及动物实验研究层面,临床研究报道仍然较少,并且人们对于FMT影响CRC的机制尚未完全阐明,因此,FMT用于治疗CRC仍面临着巨大的挑战。

5 小结与展望

通过上述研究证据,我们发现FMT可减轻

CRC患者手术、化疗、放疗、免疫治疗带来的不良反应,这在减少治疗相关不良反应方面提供了新的解决方案;另外,FMT可能提高抗癌治疗的疗效,改善患者预后,表明FMT联合其他方法治疗CRC具有潜在的临床价值。更重要的是,通过人们对FMT作用于CRC机制的探索,对于高危人群来说,早期应用FMT有望为预防CRC提供新的思路。虽然FMT为CRC的治疗提供了新的探索方向,但应用于临床实践还面临着巨大的挑战。相信随着人们对肠道菌群对CRC影响机制的探索,以及对FMT作用于CRC的进一步研究,可以为CRC的治疗提供新的方向,使更多的CRC患者受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 许广慈, 杨如意. 大肠癌患者癌因性疲乏的中西医结合治疗进展[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30(9): 673-678.
- [3] Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, et al. Colorectal cancer [J]. *Lancet*, 2019, 394(10207): 1467-1480.
- [4] Wong SH, Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2019, 16(11): 690-704.
- [5] Dupont HL, Jiang ZD, Dupont AW, et al. The intestinal microbiome in human health and disease [J]. *Trans Am Clin Climatol Assoc*, 2020, 131: 178-197.
- [6] Xue LJ, Yang XZ, Tong Q, et al. Fecal microbiota transplantation therapy for Parkinson's disease: a preliminary study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35): e22035.
- [7] Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota [J]. *Biochem J*, 2017, 474(11): 1823-1836.
- [8] Feng QQ, Chen WD, Wang YD. Gut microbiota: an integral moderator in health and disease [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9: 151.
- [9] 章梦琪, 李金骁, 尚罗锐, 等. 基于肠道菌群-肠-脑轴探讨膳食营养对消化心身疾病影响的研究进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(1): 29-36.
- [10] Laukens D, Brinkman BM, Raes J, et al. Heterogeneity of the gut microbiome in mice: guidelines for optimizing experimental design [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2016, 40(1): 117-132.
- [11] 章菲菲, 毛凌燕, 蔡娟, 等. 结直肠癌患者的肠道菌群变化情况 [J]. *中国社区医师*, 2022, 38(9): 90-92.
- [12] Saus E, Iraola-Guzman S, Willis JR, et al. Microbiome and colorectal cancer: roles in carcinogenesis and clinical potential [J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 69: 93-106.
- [13] Cheng YW, Ling ZX, Li LJ. The intestinal microbiota and colorectal cancer [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:

- 615056.
- [14] Rubinstein MR, Wang XW, Liu W, et al. *Fusobacterium nucleatum* promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin[J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(2):195-206.
- [15] Long XH, Wong CC, Tong L, et al. *Peptostreptococcus anaerobius* promotes colorectal carcinogenesis and modulates tumour immunity[J]. Nat Microbiol, 2019, 4(12):2319-2330.
- [16] Li JC, Zhu YZ, Yang L, et al. Effect of gut microbiota in the colorectal cancer and potential target therapy [J]. Discov Oncol, 2022, 13(1):51.
- [17] Cugnoux A, Dalmaso G, Martinez R, et al. Bacterial genotoxin colibactin promotes colon tumour growth by inducing a senescence-associated secretory phenotype[J]. Gut, 2014, 63(12):1932-1942.
- [18] Lasry A, Zinger A, Ben-Neriah Y. Inflammatory networks underlying colorectal cancer[J]. Nat Immunol, 2016, 17(3):230-240.
- [19] Martin OCB, Bergonzini A, D'Amico F, et al. Infection with genotoxin-producing *Salmonella enterica* synergises with loss of the tumour suppressor APC in promoting genomic instability via the PI3K pathway in colonic epithelial cells [J]. Cell Microbiol, 2019, 21(12):e13099.
- [20] Xu H, Cao CX, Ren YQ, et al. Antitumor effects of fecal microbiota transplantation; implications for microbiome modulation in cancer treatment [J]. Front Immunol, 2022, 13:949490.
- [21] 肖岑昕, 黄恒青, 柯晓, 等. 粪菌移植在功能性便秘中的应用进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2022, 30(3):239-243.
- [22] Biazzo M, Deidda G. Fecal microbiota transplantation as new therapeutic avenue for human diseases [J]. J Clin Med, 2022, 11(14):4119.
- [23] 孙中美, 李军祥, 胡立明, 等. 葛洪《肘后备急方》应用粪便治疗疾病探析[J]. 中医学报, 2019, 34(5):916-919.
- [24] 徐浩杰, 王璐, 陈蓓迪, 等. 粪菌移植: 中西医诊疗思维的碰撞[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3):472-477.
- [25] 句英娇, 王小通, 王隐瑜, 等. 宏基因组及培养组学技术在粪菌移植中的应用[J]. 生物工程学报, 2022, 38(10):3594-3605.
- [26] Eiseman B, Silen W, Bascom GS, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis[J]. Surgery, 1958, 44(5):854-859.
- [27] Hvas CL, Dahl Jorgensen SM, Jorgensen SP, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. Gastroenterology, 2019, 156(5):1324-1332. e3.
- [28] Ooijsaar RE, Terveer EM, Verspaget HW, et al. Clinical application and potential of fecal microbiota transplantation [J]. Annu Rev Med, 2019, 70:335-351.
- [29] Villegier R, Lopes A, Carrier G, et al. Intestinal microbiota: a novel target to improve anti-tumor treatment? [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(18):4584.
- [30] 朱德祥, 任黎, 许剑民. 中国《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南》(V2013)解析[J]. 中华胃肠外科杂志, 2014, 17(6):525-529.
- [31] 桑温昌, 李兆德, 杨林, 等. 粪菌移植治疗直肠癌根治术后肠道功能紊乱 43 例疗效观察[J]. 中国肛肠病杂志, 2022, 42(6):4-7.
- [32] 刘琦, 黄懿华, 温昕. 肠道微生态移植对胃肠道术后菌群失调患者的临床观察[J]. 中国处方药, 2020, 18(1):148-149.
- [33] Chang CW, Lee HC, Li LH, et al. Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll-like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced toxicity in colorectal cancer [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(2):386.
- [34] Le Bastard Q, Ward T, Sidiropoulos D, et al. Fecal microbiota transplantation reverses antibiotic and chemotherapy-induced gut dysbiosis in mice [J]. Sci Rep, 2018, 8(1):6219.
- [35] 桂冠, 易健, 张善金, 等. 粪菌移植疗法治疗晚期结直肠癌 FOLFIRI 化疗方案相关难治性腹泻的效果观察 [J]. 中国医学创新, 2021, 18(30):10-14.
- [36] Cui M, Xiao HW, Li Y, et al. Faecal microbiota transplantation protects against radiation-induced toxicity [J]. EMBO Mol Med, 2017, 9(4):448-461.
- [37] 刘金金, 梅彩玲, 何燕华, 等. 粪菌移植治疗放射性肠炎 20 例疗效观察 [J]. 药品评价, 2021, 18(15):927-929.
- [38] Ding X, Li QQ, Li P, et al. Fecal microbiota transplantation; a promising treatment for radiation enteritis? [J]. Radiother Oncol, 2020, 143:12-18.
- [39] 李宁, 田宏亮, 马春联, 等. 菌群移植治疗肠道疾病 406 例疗效分析 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2017, 20(1):40-46.
- [40] Huang JY, Zheng X, Kang WY, et al. Metagenomic and metabolomic analyses reveal synergistic effects of fecal microbiota transplantation and anti-PD-1 therapy on treating colorectal cancer [J]. Front Immunol, 2022, 13:874922.
- [41] Wang Y, Li H. Gut microbiota modulation: a tool for the management of colorectal cancer [J]. J Transl Med, 2022, 20(1):178.
- [42] Kazmierczak-Siedlecka K, Daca A, Fic M, et al. Therapeutic methods of gut microbiota modification in colorectal cancer management-fecal microbiota transplantation, prebiotics, probiotics, and synbiotics [J]. Gut Microbes, 2020, 11(6):1518-1530.
- [43] Wang YH, Wiesnoski DH, Helmink BA, et al. Fecal microbiota transplantation for refractory immune

- checkpoint inhibitor-associated colitis[J]. *Nat Med*, 2018,24(12):1804-1808.
- [44] John Kenneth M, Tsai HC, Fang CY, et al. Diet-mediated gut microbial community modulation and signature metabolites as potential biomarkers for early diagnosis, prognosis, prevention and stage-specific treatment of colorectal cancer[J]. *J Adv Res*, 2022;S2090-S1232(22)00295-8.
- [45] Wang ZT, Hua WJ, Li C, et al. Protective role of fecal microbiota transplantation on colitis and colitis-associated colon cancer in mice is associated with treg cells [J]. *Front Microbiol*, 2019,10:2498.
- [46] 吴成成, 黄海鹏, 罗文兵. 基于 IL-6/STAT3 信号通路探讨粪菌移植干预湿热蕴结型肠癌小鼠的作用机制 [J]. *药品评价*, 2021,18(12):722-724.
- [47] Rosshart SP, Vassallo BG, Angeletti D, et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance[J]. *Cell*, 2017,171(5):1015-1028. e13.
- [48] DeFilipp Z, Bloom PP, Torres Soto M, et al. Drug-resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant[J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21): 2043-2050.
- [49] Carlson PE Jr. Regulatory considerations for fecal microbiota transplantation products[J]. *Cell Host Microbe*, 2020,27(2):173-175.
- [50] Gupta S, Mullish BH, Allegretti JR. Fecal microbiota transplantation: the evolving risk landscape[J]. *Am J Gastroenterol*, 2021,116(4):647-656.
- [51] Halaweish HF, Boatman S, Staley C. Encapsulated fecal microbiota transplantation: development, efficacy, and clinical application[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2022,12:826114.
- (收稿日期:2023-04-12)

科技论文中阿拉伯数字的规范化用法

中华人民共和国国家标准关于出版物上数字用法的规定,凡可以使用阿拉伯数字且很得体的地方,均应使用阿拉伯数字。

公历世纪、年、月、日和时刻必须使用阿拉伯数字。如 20 世纪 90 年代不能写成二十世纪九十年代。日期可采用全数字式写法,如 2003-04-15,年月日之间使用半字线“-”,当月和日是个位数时,在十位上加“0”。年份用 4 位数表示,如 2003 年不能简写为 03 年。日的时间表示,采用每日 24 小时计时制,时、分、秒的间隔符为冒号“:”如下午 3 时 9 分 38.5 秒应写作 15:09:38.5 或 150938.5;上午 4 时应写作 04:00:00。

计量和计数单位前的数字一律使用阿拉伯数字,如 15 kg,13 只,等。

多位数的阿拉伯数字不能拆开转行。

小数点前或后超过 4 位数(含 4 位),应从小数点起向左或向右每 3 位空半个阿拉伯数字(1/4 汉字)的空隙,不用千分撇“,”分节法。如:48 363,1 285.41, 9.806 6 等。年份、部队代号、仪器型号等非计量数字不分节。参考文献中的版次、卷号、期号、页码均应使用阿拉伯数字,如第 2 版,36(11):68-70。