

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2019.20181232

# 利福昔明联合肠菌移植治疗腹泻型肠易激综合症的临床疗效及安全性

郑 黎, 吴盛迪, 董 玲, 刘韬韬, 蔡 瑜, 沈锡中\*

复旦大学附属中山医院消化科, 上海 200032

**[摘要]** **目的:** 评价利福昔明联合肠菌移植治疗腹泻型肠易激综合症的疗效及安全性。**方法:** 选择合适的腹泻型肠易激综合症患者, 给予利福昔明与肠菌移植联合治疗。随访6个月, 观察治疗前后患者腹部不适及排便异常有无改善, 同时行心理学评价, 并收集肠菌标本进行测序。**结果:** 共入组7例患者, 总治疗次数11次。联合治疗对腹泻症状改善效果显著, 总体有效率71.4%, 显效高峰在2周~1个月, 不超过3个月; 患者伴发的焦虑或抑郁情绪改善。不良反应以短期腹泻最多见。所有经治者肠道微生态均发生改变, 而后随时间推移向基线回归。供菌者的肠菌组成与疗效及肠菌移植治疗的不良反应密切相关。**结论:** 联合治疗有一定疗效且较为安全, 并能影响经治者的肠道微生态, 但维持时间短, 病情易复发。

**[关键词]** 腹泻型肠易激综合症; 利福昔明; 肠菌移植; 肠道微生态

**[中图分类号]** R 574.4 **[文献标志码]** A

## Efficacy and safety evaluation of rifaximin combined with fecal microbiota transplantation in treatment of irritable bowel syndrome with predominant diarrhea

ZHENG Yun, WU Sheng-di, DONG Ling, LIU Tao-tao, CAI Yu, SHEN Xi-zhong\*

Department of Gastroenterology and Hepatology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China

**[Abstract]** **Objective:** To evaluate the efficacy and safety of rifaximin combined with fecal microbiota transplantation in the treatment of irritable bowel syndrome (IBS) with predominant diarrhea. **Methods:** The qualified IBS patients with predominant diarrhea were selected and treated with rifaximin combined with fecal microbiota transplantation. The patients were followed up for 6 months. The abdominal discomfort and defecation patterns were observed before and after the treatment. At the same time, the mental state was evaluated. The fecal microbiota of patients and donors was collected and thoroughly sequenced. **Results:** A total of 7 patients were enrolled and treated for 11 times. The therapy was especially good for reducing the defecation with an overall effective rate of 71.4%. The peak of effect was between 2 weeks and 1 month, and the effect lasted no more than 3 months. The anxiety and depression status in certain patients were improved. Short-time diarrhea after the treatment was the most common adverse effect. The intestinal microecology of all the treated patients changed and regressed to baseline. The microbiota composition of donors was associated with the therapy effect and adverse effects. **Conclusions:** The combined therapy is effective and safe, and could affect the intestinal microecology of the treated patients, while the maintenance time is short and the original disease is easy to relapse.

**[Key Words]** irritable bowel syndrome with predominant diarrhea; rifaximin; fecal microbiota transplantation; intestinal microecology

肠易激综合症(irritable bowel syndrome, IBS)是一种功能性疾病,表现为反复发作的腹痛或腹部不适伴有发作时排便异常。我国以腹泻型IBS( IBS-D)多见<sup>[1]</sup>。IBS虽然不危及生命,但严重影响患者生活质量,是消化科门诊常见的就诊原因之一。目前,IBS的治疗以对症处理为主,但效果不理想。IBS病因复杂,肠道微生态在疾病中的作用近年来逐渐受到重视<sup>[2-3]</sup>,其中针对肠道微生态的治疗

手段,如利福昔明和肠菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT),都取得了一定疗效。其中,利福昔明的总体有效率约为40%<sup>[4]</sup>,在美国已被批准其用于IBS的治疗;而FMT虽以分散的病例报道为主<sup>[5-6]</sup>,但作为重建肠道微生态有效的手段之一,也具有潜在的IBS治疗价值。

利福昔明是一种口服不吸收抗生素,目的是清除肠道内的异常菌群,根据治疗目的不同对应不同的剂

**[收稿日期]** 2018-11-10

**[接受日期]** 2019-04-29

**[作者简介]** 郑 黎, 博士生. E-mail: viewwhenever@163.com

\* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-64041990; E-mail: shen\_xizhong@zs-hospital.sh.cn

量及疗程。美国 TARGET 研究中推荐利福昔明单独用于 IBS 的剂量为 550 mg, 每日 3 次, 疗程 14 d<sup>[7]</sup>; 肝性脑病相关研究推荐的治疗剂量为 550 mg, 每日 2 次, 疗程 6 个月<sup>[8]</sup>; 药品说明书中用于治疗旅行者腹泻的用量为 200 mg, 每日 3 次, 疗程 3 d。利福昔明和肠菌移植的序贯联合, 有望进一步提高 IBS-D 的治疗成功率。本研究对此进行初步探索。

## 1 资料与方法

1.1 研究设计 选择 2016 年 4 月—10 月在本院接受利福昔明和肠菌移植联合治疗的患者, 进行前瞻性病例自身对照研究。患者先口服利福昔明 3 d, 而后置留小肠营养管进行 FMT。无论治疗是否有效, 研究终点均为治疗后 6 个月。研究获得复旦大学附属中山医院伦理委员会批准。

1.2 患者入选标准 (1) 18~65 岁, 性别不限; (2) 符合 Rome III 诊断标准, 且 2 年内肠镜检查无异常; (3) 入组时症状明显: 腹痛或腹部不适, 1 周内  $\geq 2$  d, 程度不限; 1 d 中有 1 次或以上粪便性状为 Bristol 6/7 型, 且 1 周内  $\geq 2$  d; (4) 可定期随访, 并签署知情同意书。

1.3 FMT 方法 研究统一选用经过筛查的匿名健康志愿者提供的肠菌。取新鲜粪便标本, 经充分溶解和精细过滤, 经小肠营养管途径实现移植(置管由两名固定的内镜医师完成)。移植当日给予患者抑酸、止吐等预处理。移植后 1~2 d 无特殊不良反应即可出院<sup>[9-10]</sup>。

1.4 随访及疗效评价体系 研究设基线, 出院前, 治疗后 2 周、1 个月、2 个月、3 个月、6 个月共 7 个随访点。每个时间点通过电话或面谈的方式联系患者。

1.4.1 IBS 相关指标 评价 IBS 总体评分、腹痛、腹胀/腹部不适、排便急迫感、日均排便次数、排便性状。前 3 项取 0~10 分制, 第 4 项取 0~3 分制, 得分与疾病程度成正比; 排便次数取访视前 1 周的日均值; 排便性状根据 Bristol 分型。前 5 个单项的治疗有效性定义为得分较基线下降至少 30%; 最后 1 项的治疗有效性定义为粪便分型平均能够达到 5 型及以上。将“治疗有效者”定义为必须至少同时包含腹痛、腹胀/腹部不适 2 项指标中的 1 项及排便次数、排便性状 2 项指标中的 1 项改善。

1.4.2 心理评价 IBS 共病焦虑、抑郁等心理障碍常见<sup>[11]</sup>, 而肠道菌群与神经系统之间亦关联密切<sup>[12]</sup>, 故采用焦虑自评量表 (self-rating anxiety

scale, SAS)、抑郁自评量表 (self-rating depression scale, SDS) 和医院焦虑抑郁量表 (hospital anxiety and depression scale, HADS) 进行心理学评价。针对量表筛得的有焦虑/抑郁情绪的患者, 将“治疗有效性”定义为得分较基线下降至少 30%。将患者自评病情恢复至基线及以上水平之间的时间定义为联合治疗的疗效维持时间。

1.5 安全性评价 在整个治疗及随访期, 医师如实记录一切与研究相关或不相关的不良事件及其相应处置, 作为对联合治疗安全性的评价依据。

1.6 肠道菌群分析 将收集的部分肠菌标本, 委托上海美吉生物公司进行侧序, 揭示肠道微生态的丰度、多样性、物种分布, 并进行相关对比分析。

1.7 统计学处理 采用单因素重复测量方差分析比较患者治疗前后各个时点的疗效差异, 两两比较采用 Bonferroni 法; 所有统计均为双侧检验, 检验水准 ( $\alpha$ ) 为 0.05。采用 PCA 法分析测序数据, 比较样品相似度和变化趋势。

## 2 结果

2.1 入选患者基线特征 共选择 IBS-D 患者 10 例, 最终接受联合治疗者 7 例, 总治疗次数 11 次, 基线特征见表 1。

表 1 7 例 IBS-D 患者的基线特征

	n=7						
指 标	01	02	03	05	06	07	09
年龄/岁	48	54	57	21	43	43	40
病程 t/年	16	3	20	5	5	10	4
文化程度*	2	3	4	4	3	3	3
BMI/(kg·m <sup>-2</sup> )	19.7	22.8	29.4	20.0	15.0	22.5	21.8
IBS 评分/分							
总体	7	7.5	8	5	8	8	8
腹痛	7	8	0	1	5	6	3
腹胀/腹部不适	7	3.5	1	1	10	1	3
排便急迫感	1	0	1	1	2	3	0
排便次数	3	2.5	7	7	3.5	6	4
排便性状	6.5	6	6	6	6	6.5	6
睡眠质量	8	5.5	7	9	5	5	5
心理评价							
SAS	40.0	57.5	42.5	26.3	55	56.3	48.8
SDS	0.39	0.66	0.48	0.29	0.51	0.6	0.63
HADS-A	8	13	5	4	13	8	3
HADS-D	6	14	6	5	6	13	16

\* 文化程度按赋值计算: 0 分为文盲或半文盲, 1 分为小学, 2 分为初中, 3 分为高中或中专, 4 分为大专及以上。BMI: 体质指数; IBS: 肠易激综合征; SAS: 焦虑自评量表; SDS: 抑郁自评量表; HADS-A: 医院焦虑抑郁量表焦虑部分; HADS-D: 医院焦虑抑郁量表抑郁部分

2.2 不良反应 无患者反映口服利福昔明过程中出现不适;随访过程中各患者未出现新发疾病及原有疾病明显恶化。所有不良反应均发生在 FMT 后,以短暂腹泻最常见(表 2)。

表 2 利福昔明与 FMT 联合治疗不良反应

类型	n
移植后短暂腹泻*	3
发热	2
恶心呕吐	1
其他(置管损伤、可能与研究不相关的不良反应等)	2

\* 移植后排便次数增多(>3次/d)或水样泻(粪便含水量>85%)可能为 IBS 病情加重或 FMT 相关不良反应,其中将移植后即刻至 3 d 发生的腹泻归为移植后腹泻,该类腹泻持续时间短、可自行缓解且程度较轻

2.3 临床疗效 图 1 显示了所有经治者的治疗过程、病情的大致变化情况及重点事件。患者排便次数减少、粪便成形率升高( $P<0.01$ ),腹部不适症候群未明显改善;联合治疗的总体有效率 71.4%,平均疗效维持时间 40 d,不超过 3 个月(表 3)。治疗

有效者的显效高峰出现在治疗后 2 周至 1 个月,而后逐渐回落(图 2)。部分患者在失效后进行再治疗和强化治疗,但未能取得预期效果。

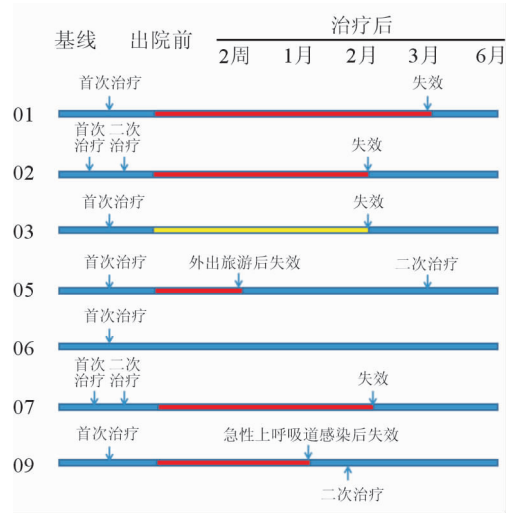


图 1 IBS-D 患者治疗情况

红色代表根据疗效评价体系判定为治疗有效者的疗效维持时间;蓝色代表治疗前以及治疗后无效的时间。03 患者因腹部不适症状改善不明显,仅腹泻改善,最终判定为无效

表 3 IBS-D 患者治疗有效性及平均疗效维持时间

患者	IBS 相关指标						总体	平均疗效维持时间 t/d
	腹痛	腹胀/腹部不适	排便紧迫感	排便次数	排便性状	IBS 总体评分		
01	Y	N	N	Y	Y	N	Y	90
02	N	Y	N	Y	Y	N	Y	60
03	N	N	N	Y	Y	Y	N	-
05	N	Y	N	Y	Y	Y	Y	14
06	N	N	N	N	N	N	N	-
07	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	60
09	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	30
总计 n	3	4	1	6	6	4	5	40

Y:有效;N:无效

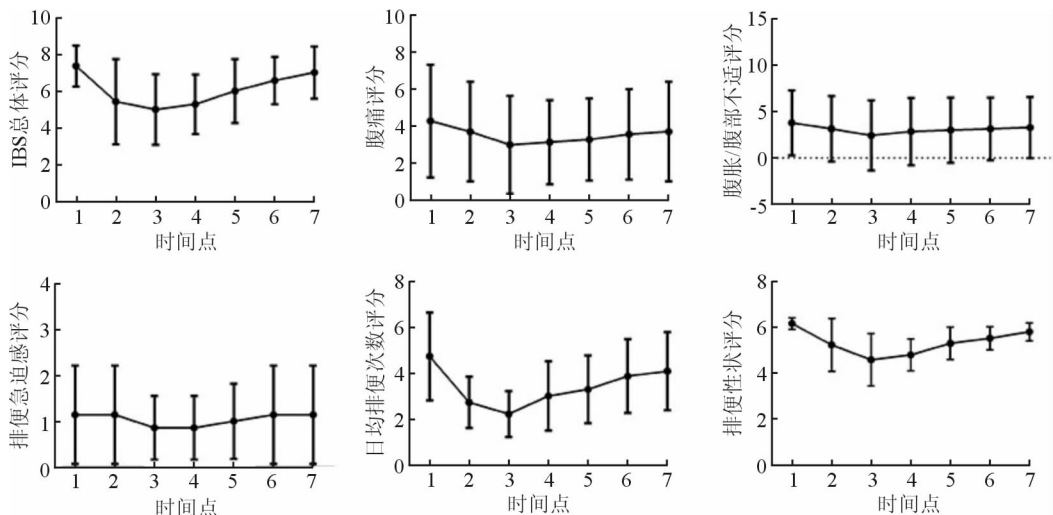


图 2 IBS 相关指标随时间变化趋势

1:基线;2:出院前;3:治疗后 2 周;4:治疗后 1 个月;5:治疗后 2 个月;6:治疗后 3 个月;7:治疗后 6 个月

2.4 心理改善 联合治疗可改善 IBS 患者伴发的焦虑或抑郁情绪,其中以焦虑情绪改善更明显,但差异无统计学意义(表 4)。

2.5 肠道菌群测序结果 所有经治者的肠道菌群组成均发生变化,其后随时间推移大部分表现出回归基线的趋势(图 3)。供菌者(健康人)菌群组成亦有差异(图 4),且同一个人的菌群在一段时间内也会发生迁移,使 FMT 疗效不同(表 5)。

表 4 患者治疗前后心理学变化

患者	焦虑*		患者	抑郁	
	SAS	HADS-A		SDS	HADS-D
01	-	Y	02	N	Y
02	Y	Y	06	N	-
06	N	Y	07	N	N
07	N	N	09	N	N

\*代表 2 个量表中的任意 1 个量表筛查阳性,若任何 1 个量表初筛结果为阴性,则不再进行治疗前后对比,用“-”表示。Y:有效;N:无效。SAS:焦虑自评量表;HADS-A:医院焦虑抑郁量表焦虑部分;SDS:抑郁自评量表;HADS-D:医院焦虑抑郁量表抑郁部分

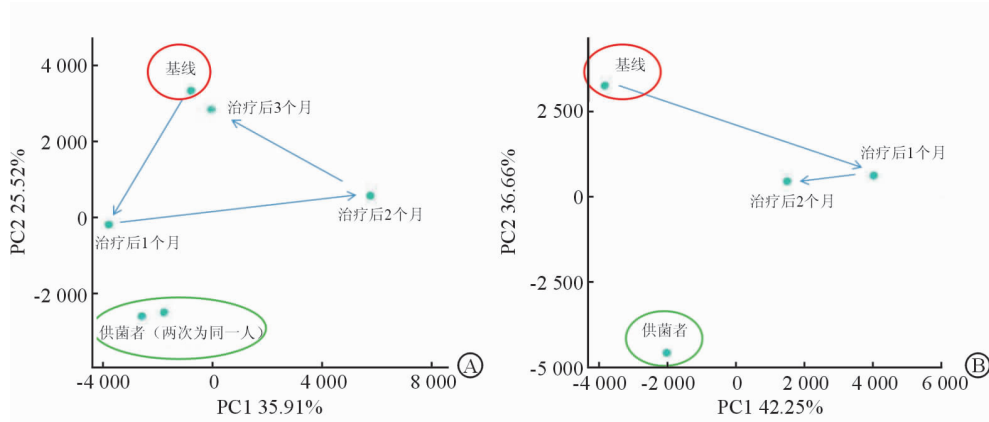


图 3 IBS-D 患者治疗后菌群变化趋势(PCA 法)

因失效后患者失访较多,仅列举 2 例典型患者。A: 02 患者,治疗 2 个月失效;B:06 患者,始终无效。

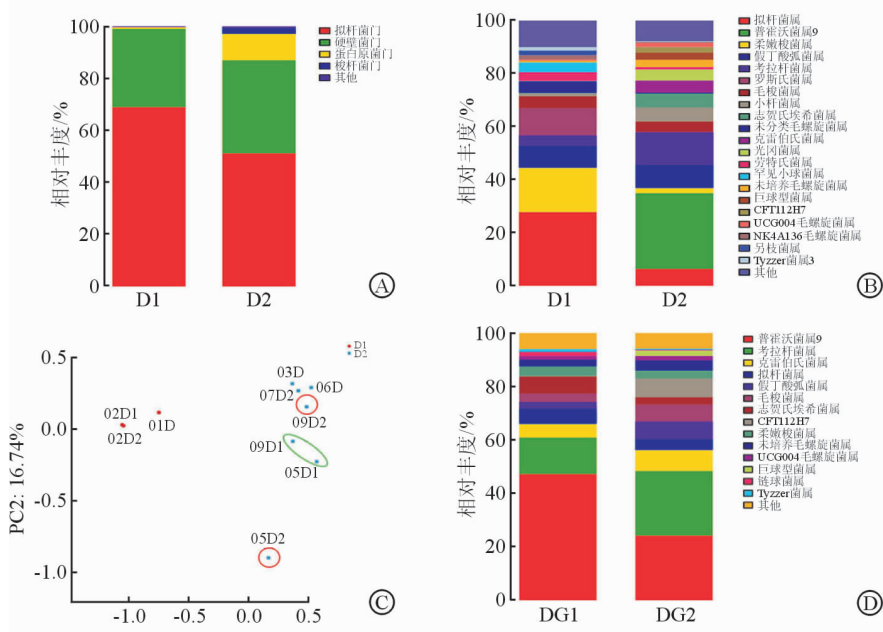


图 4 不同来源、时间点及不同疗效的供菌者比较

A: 两位供菌者(简称 D1 和 D2)肠菌的门分类构成;B: 两位供菌者肠菌的属分类构成;C: 10 次治疗所有供菌的情况(07D1 因意外遗失),绿色圈代表疗效佳、红色圈代表疗效差;D: C 中绿色圈(DG1)与红色圈(DG2),属分类构成

表 5 两名志愿者供菌疗效及不良反应对比

有效病例 n/N	不良反应数 n/N*	不良反应情况及原因
D1	2/2	2/3 1 次为高热、1 次为中等热,原因均为性别不匹配
D2	3/5	4/8 1 次为恶心呕吐,1 次为首次 FMT 后腹泻加重但最终有效,2 次(分别为 05D2、09D2)为再次 FMT 后短期腹泻加重且最终无效;05、09 患者首次 FMT 后均疗效显著,但维持时间短(05D1、09D1)

\* 不良反应总数按照治疗次数进行统计,1 个病例可接受多次治疗,每次治疗可有或无治疗不良反应



### 3 讨论

肠菌移植的安全性相对较高<sup>[13]</sup>,且经小肠营养管途径,故操作相关并发症少且易控制。联合治疗针对慢性腹泻效果显著,而严重的腹泻可导致肠道菌群的丰度和多样性明显下降<sup>[14]</sup>。故不论肠道菌群与IBS之间因果关系如何,调整菌群都能够对病情起到积极改善作用。而联合治疗对缓解腹部不适效果不佳,可能与不适原因比单纯慢性腹泻更复杂有关<sup>[15]</sup>。更多次数或更有针对性的菌群重建对此是否有效,有待探索。

本研究中,除部分有诱因的患者外,联合治疗对其他治疗有效患者的疗效也随时间推移逐渐减弱。这说明外来菌群在新宿主肠道内的定植受诸多因素影响,包括基因背景、生活习惯等,而这些因素常发生改变。结合IBS相关研究的进展,可能须将饮食控制纳入对患者的宣教体系,以巩固疗效、防止病情复发。

目前通用的移植供体的入选及排除标准主要是为了排除携带致病菌和已知存在与胃肠道疾病相关的菌群紊乱的供体,但并不能衡量菌群的优质性<sup>[16]</sup>。而肠道菌群的复杂性使通过测序来选择供体的可能性降低。供体与疗效之间密不可分。如何选择优质的供体并保证其肠菌的稳定性,及如何针对不同患者选择匹配的供体,都值得不断探索。

本研究设想并采用了利福昔明与肠菌移植联合治疗的方法,疗效和耐受性尚可,同时不良反应无明显增加。但本研究也有很多不足:缺乏安慰剂和单用利福昔明或肠菌移植的对照,且样本量过小。鉴于IBS是一种良性功能性疾病,虽然患病人数众多且大部分患者有强烈的求治愿望,但患者对相对有侵入性的置管操作和肠菌移植的接受度不高,因此病例选择受到一定限制。同时,尽管肠道菌群是目前相关领域的研究热点,但其实际操作复杂,研究过程中须兼顾疗效及安全性。此外,在扩大研究前,尚需对相关方法学及调整肠道微生态治疗IBS的理论依据进行完善。本研究为探索性实践,今后将以此为基础开展更大样本的随机对照研究,以更客观地评价联合治疗在IBS-D中的价值,并对治疗短效性等瓶颈问题进行探索。

### 参考文献

[1] YAO X, YANG Y S, CUI L H, et al. Subtypes of irritable bowel syndrome on Rome III criteria: a multicenter study [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012,27(4):760-765.

[2] DISTRUTTI E, MONALDI L, RICCI P, et al. Gut microbiota role in irritable bowel syndrome: New therapeutic

strategies [J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22 (7): 2219-2241.

[3] KÖNIG J, BRUMMER R J. Alteration of the intestinal microbiota as a cause of and a potential therapeutic option in irritable bowel syndrome [J]. *Benef Microbes*, 2014, 5 (3): 247-261.

[4] MENEES S B, MANEERATTANAPORN M, KIM H M, et al. The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012,107(1):28-35.

[5] HOLVOET T, BOELENS J, JOOSSENS M, et al. Tu2025 Fecal microbiota transplantation in irritable bowel syndrome with bloating: results from a prospective pilot study [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(4):S963-S964.

[6] AGUILAR R C, BUCH T, BAJBOUJ M, et al. Fecal microbiota transplantation as a novel therapy for irritable bowel syndrome with predominant diarrhea [J]. *neurogastroenterology and motility*, 2015,272(si):110.

[7] PIMENTEL M, LEMBO A, CHEY W D, et al. Rifaximin therapy for patients with irritable bowel syndrome without constipation [J]. *N Engl J Med*, 2011,364(1):22-32.

[8] SHARMA P, SHARMA B C. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (25): 2423-2425.

[9] KELLY C R, KAHN S, KASHYAP P, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook [J]. *Gastroenterology*, 2015,149(1):223-237.

[10] BRANDT L J, ARONIADIS O C. An overview of fecal microbiota transplantation: techniques, indications, and outcomes [J]. *Gastrointest Endosc*, 2013,78(2):240-249.

[11] FOND G, LOUNDOU A, HAMDANI N, et al. Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014,264(8):651-660.

[12] FORSYTHE P, KUNZE W A. Voices from within: gut microbes and the CNS [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013,70(1): 55-69.

[13] ROSSEN N G, MACDONALD J K, DE VRIES E M, et al. Fecal microbiota transplantation as novel therapy in gastroenterology: A systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2015,21(17):5359-5371.

[14] KASHYAP P C, MARCOBAL A, URSELL L K, et al. Complex interactions among diet, gastrointestinal transit, and gut microbiota in humanized mice [J]. *Gastroenterology*, 2013,144(5):967-977.

[15] BUCKLEY M M, O' MAHONY S M, O' MALLEY D. Convergence of neuro-endocrine-immune pathways in the pathophysiology of irritable bowel syndrome [J]. *World J Gastroenterol*, 2014,20(27):8846-8858.

[16] BÄCKHED F, FRASER C M, RINGEL Y, et al. Defining a healthy human gut microbiome: current concepts, future directions, and clinical applications [J]. *Cell Host Microbe*, 2012,12(5):611-622.