

肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识

中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会

通信作者:郭智,Email: guozhi77@126.com;

刘启发,Email: liuqifa628@163.com;

王强,Email: wangqiang@wust.edu.cn

【关键词】 肠道微生态;造血干细胞移植;相关性;临床共识

DOI: 10.3760/cma.j.cn371439-20210202-00027

病原微生物对人类是一个持续的威胁,特别是随着新技术如单倍体及无关供者异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)的开展和新型免疫抑制剂的使用,出现了较多对抗生素耐药的细菌和免疫功能低下的个体^[1-2]。人体有多种微生物(通常称为微生物群)定居,胃肠道拥有最大的微生物群落,估计有 100 ~ 150 万亿微生物^[3],被誉为人类“第二基因组”。肠道菌群对宿主具有多种作用,例如影响宿主免疫系统发育,影响食物的消化,必需氨基酸、次生代谢产物、短链脂肪酸和维生素的合成,调节宿主的免疫反应等。在健康人体内,肠道菌群是肠道黏膜免疫的重要组成部分,有益菌、中性菌和致病菌构成微妙的平衡关系,组成保持人体健康所必需的功能稳态^[4]。

肠道菌群在机体抗肿瘤免疫反应中的作用^[5],包括在化疗和 allo-HSCT 中的作用已受到越来越多的关注。20 世纪 80 年代,有研究报道居住在肠腔共生的微生物即肠道菌群在移植物抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)的病理生理过程中发挥重要作用^[6]。一项评估 allo-HSCT 患者移植后第 12 天粪便标本的临床研究显示,梭状芽孢杆菌数量增加会降低 GVHD 患者的死亡率,布劳特氏菌属的细菌数量增加与致死性 GVHD 的减少和总生存率的提高有关^[7]。因此,对于肠道菌群在 allo-HSCT 中的作用,包括相关并发症如感染、GVHD 与预后及复发的关系,需要更新认识。

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后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 HSCT 的预后。为进一步认识肠道微生态与 HSCT 相关性的关键或热点问题,学习和吸取新的研究进展,中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会组织全国血液肿瘤 HSCT 领域和肿瘤与微生态领域的有关专家共同讨

论,提出《肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识》,供临床医师在实践工作中参考,为肿瘤与微生态领域的进一步深入研究提供依据。

1 HSCT 概述

1.1 定义

HSCT 是指给予来自于任何来源(如骨髓、外周血和脐带血)或供者(如异基因、同基因、自体)造血干细胞以重建骨髓功能的一种治疗手段。通常根据造血干细胞来自于自身或他人,分为自体造血干细胞移植(autologous hematopoietic stem cell transplantation, auto-HSCT)和 allo-HSCT。auto-HSCT 是取患者自身骨髓或外周血干细胞回输给患者,通过移植物中的多能干细胞在体内定居、增殖分化,使患者机体恢复造血和免疫功能的一种治疗方法。allo-HSCT 是指将供者的骨髓或外周血干细胞植入受体体内的方法^[8]。与实体器官移植术后只是单向的排异反应不同,allo-HSCT 术后排异反应是双向的,即不仅存在宿主对供体的 GVHD,还存在供体移植物对宿主的 GVHD。这是因为植入的供体移植物中存在 T 淋巴细胞、单核-巨噬细胞等免疫活性细胞识别宿主自身抗原进而激活、增殖分化所致。

1.2 适应证

auto-HSCT 常用于治疗多发性骨髓瘤、非霍奇金淋巴瘤和霍奇金淋巴瘤患者。allo-HSCT 主要用于治疗中高危急性白血病、中高危骨髓增生异常综合征和重型再生障碍性贫血患者,可有效改善此类患者的预后,可使 50% 以上的白血病患者达到无病生存^[9]。

1.3 预处理及并发症

预处理是输注供者异体或自体造血干细胞前受者经历的化疗/放疗治疗阶段,其目的是尽可能杀灭受者体内残存白血病细胞,抑制受者免疫功能、消除受者造血干细胞,从而便于接受供者细胞植入,对 HSCT 的成功与否起着至关重要的作用。预处理方

案必须在明确诊断、危险分层、移植前疾病状态、脏器功能、共存疾病特征和供体类型的基础上进行综合评估。移植早期并发症主要包括植入失败、急性 GVHD、感染(细菌、真菌、病毒、卡氏肺囊虫等),出血性膀胱炎,肝窦阻塞综合征以及心血管系统、消化系统、内分泌及中枢神经系统的并发症。移植晚期并发症主要包括慢性 GVHD、生育异常及继发第二肿瘤等^[10]。

2 HSCT 对人体微生态的影响

以肠道微生态为典型代表的人体微生态研究是当前国际生物医学研究的热点,人体正常微生物群之间,菌群与宿主之间,菌群、宿主与环境之间存在着相互依存、相互制约的动态平衡。当这种共生的平衡被打破,正常微生物群之间,微生物与宿主之间由生理性组合变为病理性组合,发生人体微生态失调,导致疾病的发生。微生态失调一般区分为菌群失衡和菌群易位。菌群失衡是指肠道原有菌群发生改变,益生菌减少和(或)致病菌增多。肠道菌群易位可分为横向易位和纵向易位。横向易位指细菌由原定植处向周围转移,如下消化道细菌向上消化道转移,结肠细菌向小肠转移,引起如小肠感染综合征等。纵向易位指细菌由原定植处向肠黏膜深层乃至全身转移。HSCT 过程中,预处理及使用预防性抗生素,改变了机体原有肠道菌群的构成,共生菌减少、菌群多样性减少,造成微生态失衡或菌群易位。肠道菌群在肠道稳态和免疫调节中起着至关重要的作用,已被认为是接受 allo-HSCT 患者临床结局的预测指标,有研究发现小鼠模型中肠道菌群变化决定了 GVHD 的严重程度^[11]。随着宏基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等组学技术的飞速发展,人体微生态与 HSCT 的相关研究越来越多、越来越深入。

2.1 移植前预处理时肠道微生态的病理变化

移植前预处理尤其大剂量化疗方案(如白消安/环磷酰胺方案)以及带有全身照射的方案(如环磷酰胺/全身照射方案)易损伤肠黏膜上皮细胞,使肠黏膜屏障功能受损。大剂量化放疗抑制了机体的细胞免疫及体液免疫功能,导致免疫调控异常,通过促进细菌转位和全身炎症反应,增加了患者感染的风险,改变了肠道菌群的组成从而发生菌群失调,肠道菌群易穿透受损的肠黏膜,引起异常免疫反应,活化 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^[12]。

2.2 预处理引起肠道微生态失调

预处理化疗过程中,由于化疗药物和预防性抗生素的使用,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(如芽孢杆菌、布鲁氏菌等)和专门发酵寡糖的菌种(如双歧杆菌等)。临床上,肠道内各种微生物群的定植或易位常常先于感染发生,是引起菌血症和脓毒血症的常见原因之一^[13]。有研究在移植后患者的粪便标本中观察到了杆菌如双歧杆菌和梭状芽孢杆菌向肠球菌的相对转移,这在使用抗生素预防感染和中性粒细胞减少症患者的治疗中更为明显^[14]。

2.3 抗生素应用与肠道菌群环境

系统性使用广谱抗生素常用于 allo-HSCT 中治疗感染性并发症,但对微生物群组成的影响研究仍较少。有研究分析了 621 例 allo-HSCT 患者抗生素治疗时间对肠道菌群组成以及与移植相关死亡率和总体生存的影响,多因素分析发现,抗生素治疗时间是移植相关死亡率的独立危险因素,尽早开始使用抗生素会降低 GVHD 相关的死亡率,早期使用抗生素治疗可能会抑制肠道菌群中保护性的梭菌,但在停止抗生素治疗后能迅速恢复微生物群的多样性^[15]。allo-HSCT 中出现中性粒细胞缺乏伴发热时接受抗厌氧菌抗生素(如哌拉西林他唑巴坦或碳青霉烯)与仅接受极少量抗生素的患者的 GVHD 发生率及死亡率均增加,使用抗厌氧菌抗生素会导致肠道菌群多样性水平降低,尤其双歧杆菌和梭状芽孢杆菌的丰度降低^[14]。接受 allo-HSCT 的患者中,常见的感染病原体是革兰阴性菌(肠杆菌科)和革兰阳性菌(葡萄球菌属)^[16],识别和监测患者中此类病原体有助于临床医生合理选择抗生素。艰难梭菌是一种常见的肠道感染病原体,约 1/3 的移植患者发生肠道艰难梭菌感染(*clostridium difficile* infection, CDI)是由于广谱抗生素的使用影响了肠道固有菌群,尤其是对梭状芽孢杆菌的抑制^[17]。在 allo-HSCT 时使用预防性和治疗性使用抗生素会影响肠道菌群多样性,进而增加耐药细菌感染的风险。

2.4 移植后 CDI

CDI 通常是使用广谱抗生素的并发症,广谱抗生素的使用造成共生菌的减少,肠道菌群发生失衡^[18]。艰难梭菌在一般人群很少定植,定植率约为 8%。但在移植前无症状血液系统恶性肿瘤患者中,艰难梭菌的定植率为 8%~29%,其中约 12% 是产毒株艰难梭菌的定植,这与化疗后粒细胞缺乏期发热使用广谱抗生素密切相关^[19]。CDI 是 allo-HSCT 后并不常见的并发症之一,CDI 除了可引起局部炎症反应,还是发生 GVHD 的启动因素。这是因为 CDI 可促使肠黏膜

释放细胞因子和促进内毒素的转运、主要组织相容性复合体表达和免疫共刺激分子上调,从而激活移植中供者 T 淋巴细胞释放更多的炎性因子,形成细胞因子风暴,诱使 GVHD 的发生^[20]。因此 CDI 患者,即使病情轻微也应积极处理,防止 GVHD 发生而使病情复杂化。临床上,可考虑使用益生菌纠正肠道微生态的失衡以预防 CDI。

3 肠道微生态对 HSCT 预后的影响

3.1 肠道菌群与宿主免疫系统之间的相互作用

肠道菌群在促进免疫系统发育、维持正常免疫功能、协同抵抗病原菌入侵等方面发挥重要作用。肠道菌群与肠壁内的免疫细胞以肠黏膜为界,相互作用,相互制约,处于动态平衡^[21]。肠上皮细胞、树突状细胞和巨噬细胞可表达识别微生物相关分子模式的模式识别受体,例如 Toll 样受体在固有免疫中通过对病原体相关的分子模式的识别发挥作用,通过刺激信号的级联反应导致促炎性细胞因子反应抗原呈递给调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg), Treg 激活从早期肠道的最初定植转移到对共生细菌的耐受性,一些肠道细菌会产生丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐,均是微生物发酵的代谢产物,属于短链脂肪酸,能下调炎性细胞因子如白细胞介素-6 和上调抗炎性细胞因子如白细胞介素-10,在先天免疫中直接吞噬消灭各种病原微生物,在适应性免疫中能吞噬处理抗原-抗体结合物^[22-23]。肠道分节丝状菌可以穿透黏液层并与上皮细胞紧密相互作用,诱导细胞信号传导,并致 Th17 分化,调节 CD4⁺ 效应 T 细胞^[24]。肠道菌群在维持肠上皮完整性和肠道免疫功能中发挥重要作用,肠道微生态与宿主免疫系统相联系,通过改变肠道免疫耐受及免疫应答功能,影响患者移植后并发症的发生和移植相关死亡率。

3.2 进食改变和肠外营养对 HSCT 患者的影响

移植前预处理化疗药物可导致患者出现不同程度的恶心、黏膜炎和厌食,有研究发现移植后患者营养状况在第 1 周明显下降^[25]。全胃肠外营养已广泛用于 allo-HSCT 患者以改善营养状况,移植后需要谨慎地评价患者营养状态,尤其是移植后患者可能存在因体液滞留或内皮细胞损伤及炎症状态(包括 GVHD)引起的体液平衡失调,因此体重并不是判断营养状况的唯一和可靠的指标^[26]。需要通过血液专科医生、移植护士、营养师、药师的多学科合作,计算摄入热量、蛋白质、体脂状态及每日消耗热量等数据建立对患者营养状态的准确评估。

3.3 肠道微生态对 HSCT 结局的影响

有研究表明 HSCT 前的微生物多样性水平低与

包括急性胃肠道 GVHD 在内的并发症的发生无关, HSCT 术后早期肠道微生态变化对移植结局的影响可能大于移植前的变化^[27]。肠道菌群多样化水平的破坏使患者肠道急性 GVHD 发生率及感染率增加,肠道菌群多样化水平低的患者移植相关死亡率明显高于肠道菌群多样化水平中及高的患者,死亡原因主要为 GVHD 及感染。有研究显示肠道菌群多样化水平低、中、高 3 组患者 HSCT 后 3 年生存率分别为 36%、60% 和 67% ($P=0.019$)^[28]。包括益生菌、益生元在内的多种微生态制剂的适当使用,可以减少 allo-HSCT 过程中对肠道菌群多样性的破坏,从而改善患者预后^[29]。

3.4 肠道菌群与免疫重建及随访

肠道菌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。由于肠道菌群可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,有可能成为重要的治疗随访指标之一^[30]。肠道菌群负荷的增加,例如大肠杆菌的丰度增加,可能预示发生菌血症的风险增加^[31]。在 allo-HSCT 患者中监测肠道肠杆菌科菌株(例如大肠杆菌、克雷伯菌属和肠杆菌),可识别有感染风险的患者,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也可用于识别有疾病复发风险的患者^[32]。

4 allo-HSCT 后改善微生物菌群的策略

肠道菌群失衡可导致 allo-HSCT 患者合并感染、疾病复发、GVHD 并可能延迟免疫重建,缩短总体生存期^[33]。allo-HSCT 过程中的各个环节及因素均可能影响到肠道菌群的多样性^[34]。改善 allo-HSCT 后肠道菌群的策略主要包括调整抗生素、使用益生菌或益生元、粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)等^[35-36]。

4.1 调整抗生素策略

allo-HSCT 后使用抗生素杀灭致病菌的同时会造成人体微生物群的伤害,导致微生物物种和菌株多样性的丧失,且不同抗生素的使用方案对微生物群造成的影响不同,其中广谱抗生素影响最大,会引起微生物群多样性的长期匮乏,应尽量选择窄谱抗生素,同时减少抗生素的使用时间,以保护 allo-HSCT 后的肠道环境^[37-38]。

4.2 给予益生元策略

益生元是难消化的化合物,通常是低聚糖,在影响共生细菌代谢方面具有优势。益生元可口服或者给予胃内营养补充。一项评估应用益生元对

allo-HSCT患者缓解黏膜损伤及减轻 GVHD 的疗效研究中,患者自移植前肠道准备开始至移植后第 28 天口服益生元混合物,结果表明益生元的摄入减轻了黏膜损伤,降低了急性 GVHD 的等级和发生率,同时降低了皮肤急性 GVHD 的累积发生率,提示通过益生元的摄入可保留产生丁酸盐的细菌种群,维持肠道菌群的多样性^[29]。

4.3 益生菌的使用策略与 CDI

益生菌策略包括直接注入胃肠道内一种或多种有益的微生物菌株,可通过经结肠镜或者保留灌肠实施。对于 HSCT 后 CDI 相关疾病的治疗,如果肠道菌群多样性水平降低,对维持肠道多样性进行干预可能有助于改善移植结局,一种策略是限制使用杀灭厌氧共生菌的抗生素,尤其当患者需要广谱抗生素治疗菌血症或败血症时。另一种策略是通过宿主或健康供者(第三方)的粪便或粪便处理物质进行 FMT 来恢复患者肠道菌群多样性^[39]。CDI 是 allo-HSCT 后常见并发症,与发生 CDI 风险相关的肠道菌群主要是粪肠球菌,通过 FMT 可恢复以拟杆菌为主具有保护性功能的肠道菌群。在微生物群的组成中,3 种细菌类群(拟杆菌、毛螺菌、瘤胃球菌)的存在会降低 60% 的发生 CDI 相关风险^[40]。

5 急性胃肠道 GVHD 的诊治规范

GVHD 指由异基因供者细胞与受者组织发生反应导致的临床综合征,经典急性 GVHD 一般指发生在移植后 100 d 以内,且主要表现为皮肤、胃肠道和肝脏等器官的炎性反应。晚发急性 GVHD 指具备经典急性 GVHD 的临床表现,但发生于移植后 100 d 后的 GVHD。胃肠道是急性 GVHD 第 2 位受累的靶器官,上消化道和下消化道均可累及,上消化道急性 GVHD 主要表现厌食消瘦、恶心呕吐,下消化道急性 GVHD 表现为水样腹泻、腹痛、便血和肠梗阻,下消化道急性 GVHD 与移植后非复发相关死亡密切相关^[10]。

5.1 分级标准

急性胃肠道 GVHD 的 Glucksberg 分级标准^[41]如下,1 级:腹泻量 > 500 ml/d 或持续性恶心;2 级:腹泻量 > 1 000 ml/d;3 级:腹泻量 > 1 500 ml/d;4 级:严重腹痛和(或)肠梗阻。下消化道(排便)西奈山急性 GVHD 国际联盟(Mount Sinai Acute GVHD International Consortium, MAGIC)分级标准^[41]如下,0 级:成人腹泻量 < 500 ml/d 或腹泻次数 < 3 次/d、儿童腹泻量 < 10 ml · kg⁻¹ · d⁻¹ 或腹泻次数 < 4 次/d;1 级:成人腹泻量 500 ~ 999 ml/d 或腹泻次数 3 ~ 4 次/d、儿童腹泻量 10 ~ 19.9 ml · kg⁻¹ · d⁻¹ 或腹泻次数 4 ~

6 次/d;2 级:成人腹泻量 1 000 ~ 1 500 ml/d 或腹泻次数 5 ~ 7 次/d、儿童腹泻量 20 ~ 30 ml · kg⁻¹ · d⁻¹ 或腹泻次数 7 ~ 10 次/d;3 级:成人腹泻量 > 1 500 ml/d 或腹泻次数 > 7 次/d、儿童腹泻量 > 30 ml · kg⁻¹ · d⁻¹ 或腹泻次数 > 10 次/d;4 级:严重腹痛伴或不伴肠梗阻或便血。

5.2 诊断和鉴别诊断

急性胃肠道 GVHD 诊断标准主要为临床诊断,在急性 GVHD 表现不典型或治疗效果欠佳时需要鉴别诊断,如当患者出现食欲不振、恶心和呕吐等上消化道症状时可能为急性上消化道(胃)GVHD,仅表现上消化道症状时需要和念珠菌病、非特异性胃炎等上消化道疾病相鉴别^[42]。如当患者出现腹泻等下消化道初始症状时,要考虑为急性下消化道(肠)GVHD 初始表现,应注意与引起腹泻的其他原因相鉴别。急性胃肠道 GVHD 的确诊需要胃或十二指肠活检病理结果^[41]。

5.3 一线治疗

一线治疗药物为糖皮质激素,最常用甲泼尼龙,推荐起始剂量 1 ~ 2 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,调整环孢素 A 谷浓度至 150 ~ 250 μg/L,评估糖皮质激素疗效。急性胃肠道 GVHD 控制后缓慢减少糖皮质激素用量,一般每 5 ~ 7 天减量甲泼尼龙 10 ~ 20 mg/d,4 周减至初始量的 10%。若判断为糖皮质激素耐药,需加用二线药物,并减停糖皮质激素;如判断为糖皮质激素依赖,二线药物起效后减停糖皮质激素^[10]。

5.4 二线治疗

二线治疗原则上在维持环孢素 A 有效浓度基础上加用二线药物:①抗白细胞介素 2 受体抗体单抗(巴利昔单抗),推荐用法:成人及体重 ≥ 35 kg 儿童每次 20 mg、体重 < 35 kg 儿童每次 10 mg,移植后第 1、3、8 天各 1 次,以后每周 1 次,使用次数根据病情而定。②芦可替尼,推荐用法:成人初始剂量为 10 mg/d 分 2 次口服,3 d 后无治疗相关不良反应可调整剂量至 20 mg/d。体重 ≥ 25 kg 儿童初始剂量为 10 mg/d 分 2 次口服,体重 < 25 kg 儿童初始剂量为 5 mg/d 分 2 次口服。③其他药物包括甲氨蝶呤、霉酚酸酯、他克莫司、西罗莫司等^[10]。

5.5 其他治疗

主要包括抗人胸腺淋巴细胞球蛋白,间充质干细胞、FMT 等也有应用^[10]。

6 FMT 在移植后 GVHD 中的临床应用

6.1 FMT 应用概述

FMT 是指将从健康供体粪便中提取的菌群通过胶囊、胃镜、鼻-空肠管、肠镜、造瘘口、灌肠等方式移

植到患者胃肠道中,以重新建立患者的肠道菌群(肠道多样性)达到治疗/辅助治疗疾病的目的。急性难治性肠道 GVHD 1 年生存率不足 30%,患者预后极差且治疗选择有限,FMT 的应用可能是一种新的有效的治疗方式。一项 FMT 治疗 allo-HSCT 后急性难治性肠道 GVHD 的临床报道中,发现重复应用 FMT 持续改善了患者肠道菌群,提示 FMT 在移植后 GVHD 临床应用方面具有巨大潜力^[43]。由于患者数量少,而这一高风险人群的自然病程具有极高的死亡率,因此无法判断这种干预措施的中长期效果及其对降低死亡率可能产生的影响。

6.2 FMT 治疗急性胃肠道 GVHD 的临床研究

有研究探讨了 FMT 治疗 allo-HSCT 后难治性腹泻的有效性及其安全性,共纳入 4 例行 allo-HSCT 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、胃肠道急性 GVHD 3 例。每例患者经鼻空肠管注入粪菌 1~2 次,结果显示 4 例患者中 3 例达到完全缓解,1 例病情稳定。不良反应包括低热、腹痛、腹泻,均为 1 级^[44]。

一项回顾性研究对 allo-HSCT 后合并 CDI 的 7 例患者进行了 FMT,CDI 发生的中位时间为移植后 635(38~791)d,其中 5 例患者在 FMT 时正在接受免疫抑制治疗,另外 2 例患者已经停用免疫抑制剂。FMT 通过鼻-空肠途径,6 例患者 FMT 后无复发,中位随访时间 265(51~288)d,FMT 相关不良反应包括自限性腹胀和尿急,未发现严重不良事件,另 1 例患者 FMT 后 156 d 复发,重复进行 FMT 后未再复发,该研究认为 FMT 是治疗 allo-HSCT 合并 CDI 安全有效的疗法,可能会为患者带来更多益处^[45]。

7 结语

肠道微生态维持宿主免疫系统功能,在抗肿瘤药物治疗过程中发挥关键作用,通过干扰全身代谢、免疫系统和炎症来影响抗肿瘤药物的治疗效果。肠道菌群作为 HSCT 后重要的生物调节物质得到越来越多的重视,HSCT 过程中,大剂量化疗、全身放疗及抗生素的使用导致肠道共生菌破坏,菌群多样性减少,正常肠道免疫反应及屏障功能受损,严重肠道 GVHD 是移植后极为棘手的合并症,在保护肠道菌群多样性方面,应合理使用抗生素、增加益生菌的应用以及通过 FMT 等手段,以减少 HSCT 相关并发症,改善患者的预后。FMT 通过重建患者肠道菌群可能会成为治疗 GVHD 的重要策略,具有较好的应用前景。FMT 实施方法及安全性研究国内暂无共识和指南,FMT 具体应用过程中也涉及一些相关性认识问题,如:什么类型的肠道菌群可能具有临床治疗效果?移植的

肠道菌群数量如何断定以及是否会引起患者菌群更加失调?移植后的肠道菌群活性如何及发挥作用持续时间?这些都值得进一步深入探究。

肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识专家组成员名单

顾问专家组成员 朱宝利(中国科学院微生物研究所)

执笔专家组组长 郭智(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、刘启发(南方医科大学南方医院)、王强(武汉科技大学医学院)

执笔专家组成员(按姓氏拼音排序)

血液肿瘤及造血干细胞移植领域:陈惠仁(解放军总医院第七医学中心)、郭智(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、胡亮钉(解放军总医院第五医学中心)、贾治林(大连医科大学附属第一医院)、靳凤艳(吉林大学第一医院)、赖永榕(广西医科大学附属第一医院)、李艳(中国医科大学附属第一医院)、李志铭(中山大学附属肿瘤医院)、刘启发(南方医科大学南方医院)、林东军(中山大学血液病研究所)、秦茂权(首都医科大学附属北京儿童医院)、谭晓华(深圳市第三人民医院)、王钧(香港大学深圳医院)、王亮(首都医科大学附属北京同仁医院)、王顺清(广州市第一人民医院)、王昱(北京大学人民医院)、许晓军(中山大学附属第七医院)、夏凌辉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、夏忠军(中山大学附属肿瘤医院)、徐杨(苏州大学附属第一医院)、姚红霞(海南省肿瘤医院)、于力(深圳大学总医院)、曾辉(暨南大学附属第一医院)、张国君(中国医科大学附属盛京医院)、张颖(济宁医学院附属医院)、周凡(北部战区总医院)

肿瘤与微生态领域:高山峨(同济大学医学院)、吉勇(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、乔明强(山西大学生命科学学院)、吕有勇(北京大学肿瘤医院)、任骅(中国医学科学院肿瘤医院)、吴清明(武汉科技大学医学院)、吴为(广东省公共卫生研究院)、王强(武汉科技大学医学院)、于君(香港中文大学医学院)、詹晓勇(中山大学附属第七医院)、张发明(南京医科大学第二附属医院)

执笔人 郭智(中国医学科学院肿瘤医院深圳医院)、王钧(香港大学深圳医院)、许晓军(中山大学附属第七医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Chatterjee A, Modarai M, Naylor NR, et al. Quantifying drivers of antibiotic resistance in humans: a systematic review [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18(12): e368-e378. DOI: 10.1016/S1473-3099(18)30296-2.
- [2] Reinhardt C. The microbiota: a microbial ecosystem built on mutualism prevails[J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(5): 391-392. DOI: 10.1159/000501237.
- [3] Noor F, Kaysen A, Wilmes P, et al. The gut microbiota and hematopoietic stem cell transplantation: challenges and potentials [J]. *J Innate Immun*, 2019, 11(5): 405-415. DOI: 10.1159/000492943.
- [4] Koliarakis I, Psaroulaki A, Nikolouzakis TK, et al. Intestinal micro-

- biota and colorectal cancer: a new aspect of research[J]. *J BUON*, 2018, 23(5): 1216-1234.
- [5] 肖俊娟, 毕振旺, 李岩. 肠道微生态与肿瘤免疫调节的相关研究[J]. *国际肿瘤学杂志*, 2017, 44(1): 34-37. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-422X.2017.01.009.
- [6] Storb R, Prentice RL, Buckner CD, et al. Graft-versus-host disease and survival in patients with aplastic anemia treated by marrow grafts from HLA-identical siblings. Beneficial effect of a protective environment[J]. *N Engl J Med*, 1983, 308(6): 302-307. DOI: 10.1056/NEJM198302103080602.
- [7] Jenq RR, Taur Y, Devlin SM, et al. Intestinal *Blautia* is associated with reduced death from graft-versus-host disease[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1373-1383. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.04.016.
- [8] 郭智, 刘晓东, 杨凯, 等. allo-HSCT 并使用高剂量环磷酰胺诱导免疫耐受治疗重型再生障碍性贫血[J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36(6): 356-361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.06.008.
- [9] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China—recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11(1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [10] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.07.001.
- [11] Lindner S, Peled JU. Update in clinical and mouse microbiota research in allogeneic haematopoietic cell transplantation[J]. *Curr Opin Hematol*, 2020, 27(6): 360-367. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000616.
- [12] Cario E. Toll-like receptors in the pathogenesis of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2): 157-164. DOI: 10.1097/SPC.0000000000000202.
- [13] Shimasaki T, Seekatz A, Bassis C, et al. Increased relative abundance of *klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *klebsiella pneumoniae* within the gut microbiota is associated with risk of bloodstream infection in long-term acute care hospital patients[J]. *Clin Infect Dis*, 2019, 68(12): 2053-2059. DOI: 10.1093/cid/ciy796.
- [14] Tanaka JS, Young RR, Heston SM, et al. Anaerobic antibiotics and the risk of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020, 26(11): 2053-2060. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.07.011.
- [15] Weber D, Jenq RR, Peled JU, et al. Microbiota disruption induced by early use of broad spectrum antibiotics is an independent risk factor of outcome after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(5): 845-852. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.02.006.
- [16] Zając-Spychała O, Wachowiak J, Pieczonka A, et al. Bacterial infections in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients: incidence, epidemiology, and spectrum of pathogens; report of the Polish Pediatric Group for Hematopoietic Stem Cell Transplantation[J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(5): 690-698. DOI: 10.1111/tid.12581.
- [17] Schuster MG, Cleveland AA, Dubberke ER, et al. Infections in hematopoietic cell transplant recipients: results from the organ transplant infection project, a multicenter, prospective, cohort study[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2017, 4(2): ofx050. DOI: 10.1093/ofid/ofx050.
- [18] Lin Z, Iqbal Z, Ortiz JF, et al. Fecal microbiota transplantation in recurrent *clostridium difficile* infection: is it superior to other conventional methods? [J]. *Cureus*, 2020, 12(8): e9653. DOI: 10.7759/cureus.9653.
- [19] Vaughn JL, Balada-Llasat JM, Lamprecht M, et al. Detection of toxigenic *Clostridium difficile* colonization in patients admitted to the hospital for chemotherapy or haematopoietic cell transplantation[J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(7): 976-981. DOI: 10.1099/jmm.0.000774.
- [20] Salamonowicz M, Ociepa T, Fraćzkiewicz J, et al. Incidence, course, and outcome of *Clostridium difficile* infection in children with hematological malignancies or undergoing hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2018, 37(9): 1805-1812. DOI: 10.1007/s10096-018-3316-5.
- [21] Zhou B, Yuan Y, Zhang S, et al. Intestinal flora and disease mutually shape the regional immune system in the intestinal tract[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 575. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00575.
- [22] Vobořil M, Brabec T, Dobeš J, et al. Toll-like receptor signaling in thymic epithelium controls monocyte-derived dendritic cell recruitment and Treg generation[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2361. DOI: 10.1038/s41467-020-16081-3.
- [23] Jang GY, Lee JW, Kim YS, et al. Interactions between tumor-derived proteins and Toll-like receptors[J]. *Exp Mol Med*, 2020, 52(12): 1926-1935. DOI: 10.1038/s12276-020-00540-4.
- [24] Jonsson H, Hugerth LW, Sundh J, et al. Genome sequence of segmented filamentous bacteria present in the human intestine[J]. *Commun Biol*, 2020, 3(1): 485. DOI: 10.1038/s42003-020-01214-7.
- [25] Baumgartner A, Bargetzi A, Zueger N, et al. Revisiting nutritional support for allogeneic hematologic stem cell transplantation—a systematic review[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(4): 506-513. DOI: 10.1038/bmt.2016.310.
- [26] Liu P, Wang B, Yan X, et al. Comprehensive evaluation of nutritional status before and after hematopoietic stem cell transplantation in 170 patients with hematological diseases[J]. *Chin J Cancer Res*, 2016, 28(6): 626-633. DOI: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.09.
- [27] Ilett EE, Jørgensen M, Noguera-Julian M, et al. Associations of the gut microbiome and clinical factors with acute GVHD in allogeneic HSC T recipients[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(22): 5797-5809. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002677.
- [28] Fredricks DN. The gut microbiota and graft-versus-host disease[J]. *J Clin Invest*, 2019, 129(5): 1808-1817. DOI: 10.1172/JCI125797.
- [29] Yoshifuji K, Inamoto K, Kiridoshi Y, et al. Prebiotics protect

- against acute graft-versus-host disease and preserve the gut microbiota in stem cell transplantation[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(19): 4607-4617. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020002604.
- [30] 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. DOI: 10.1016/j.bbmt.2020.01.019.
- [31] Shono Y, van den Brink MRM. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18(5): 283-295. DOI: 10.1038/nrc.2018.10.
- [32] Parco S, Benericetti G, Vascotto F, et al. Microbiome and diversity indices during blood stem cells transplantation—new perspectives? [J]. *Cent Eur J Public Health*, 2019, 27(4): 335-339. DOI: 10.21101/cejph.a5393.
- [33] Payen M, Nicolis I, Robin M, et al. Functional and phylogenetic alterations in gut microbiome are linked to graft-versus-host disease severity[J]. *Blood Adv*, 2020, 4(9): 1824-1832. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001531.
- [34] Tu S, Zhong D, Xie W, et al. Role of toll-like receptor signaling in the pathogenesis of graft-versus-host diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(8): 1288. DOI: 10.3390/ijms17081288.
- [35] Zhang F, Zuo T, Yeoh YK, et al. Longitudinal dynamics of gut bacteriome, mycobiome and virome after fecal microbiota transplantation in graft-versus-host disease[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 65. DOI: 10.1038/s41467-020-20240-x.
- [36] Ladas EJ, Bhatia M, Chen L, et al. The safety and feasibility of probiotics in children and adolescents undergoing hematopoietic cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(2): 262-266. DOI: 10.1038/bmt.2015.275.
- [37] Han H, Yan H, King KY. Broad-spectrum antibiotics deplete bone marrow regulatory T cells[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 277. DOI: 10.3390/cells10020277.
- [38] Blaser MJ. Antibiotic use and its consequences for the normal microbiome[J]. *Science*, 2016, 352(6285): 544-545. DOI: 10.1126/science.aad9358.
- [39] Pession A, Zama D, Muratore E, et al. Fecal microbiota transplantation in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients: a systematic review [J]. *J Pers Med*, 2021, 11(2): 100. DOI: 10.3390/jpm11020100.
- [40] Lee YJ, Arguello ES, Jenq RR, et al. Protective factors in the intestinal microbiome against clostridium difficile infection in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *J Infect Dis*, 2017, 215(7): 1117-1123. DOI: 10.1093/infdis/jix011.
- [41] Schoemans HM, Lee SJ, Ferrara JL, et al. EBMT-NIH-CIBMTR Task Force position statement on standardized terminology & guidance for graft-versus-host disease assessment [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(11): 1401-1415. DOI: 10.1038/s41409-018-0204-7.
- [42] Penack O, Marchetti M, Ruutu T, et al. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation [J]. *Lancet Haematol*, 2020, 7(2): e157-e167. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30256-X.
- [43] Spindelboeck W, Schulz E, Uhl B, et al. Repeated fecal microbiota transplantations attenuate diarrhea and lead to sustained changes in the fecal microbiota in acute, refractory gastrointestinal graft-versus-host-disease [J]. *Haematologica*, 2017, 102(5): e210-e213. DOI: 10.3324/haematol.2016.154351.
- [44] 王倩, 符粤文, 王勇奇, 等. 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 [J]. *中华血液学杂志*, 2019, 40(10): 853-855. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.10.011.
- [45] Webb BJ, Brunner A, Ford CD, et al. Fecal microbiota transplantation for recurrent Clostridium difficile infection in hematopoietic stem cell transplant recipients [J]. *Transpl Infect Dis*, 2016, 18(4): 628-633. DOI: 10.1111/tid.12550.

(收稿日期:2021-02-02 修回日期:2021-02-24)
(本文编辑:颜建华)