

2019, 211(4): 13-19.

- [51] ATTRIDGE J T, CLARK R, WALKER M W, et al. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: SIP is associated with early indomethacin exposure [J]. J Perinatol, 2006, 26(2): 93-99.

- [52] WATTERBERG K L. Hydrocortisone dosing for hypotension in newborn infants: less is more [J]. J Pediatr, 2016, 174(4): 23-26.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2020-12-23 修回日期:2021-02-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2023.08.017

• 综述 •

粪菌移植治疗艰难梭菌属感染新进展

张殿龙¹, 詹学² (1. 青岛市妇女儿童医院, 山东青岛 266000; 2. 重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.9

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2023)08-0063-04

Progress of Therapy for Fecal Microbiota Transplantation in *Clostridium Difficile* Infection

Zhang Dianlong¹, Zhan Xue² (1. Qingdao Women and Children's Hospital, Shandong Qingdao 266000, China; 2. Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

艰难梭状芽孢杆菌感染(*Clostridium difficile* infection, CDI)是医院获得性胃肠道感染的主要原因,给医疗带来极大负担。在美国一项调查显示,仅2011年CDI就达50多万人,并有29 000例死亡^[1]。2016年的Meta分析报道,在中国产毒的CDI合并腹泻的发生率约为14%^[2]。CDI患者的临床表现轻重不一,可无症状,或出现轻度腹泻、伪膜性肠炎,严重者导致死亡。目前对CDI的治疗主要是停止使用相关抗菌药物,并予万古霉素、甲硝唑治疗,此外循证医学证据也证实一些新兴抗菌药物(替考拉宁、呋西地酸等)在CDI的治疗中也有重要作用^[3]。

粪菌移植(fecal microbiota transplantation, FMT)又称肠道菌群移植或粪便细菌治疗,是指将健康人群的粪便悬浊液通过各种方式植入患病人群的肠道中的一项技术^[4]。近年来FMT在复发CDI中治愈率高达90%,花费少,不良反应少,其作为新兴治疗手段备受关注,本文就国内外FMT治疗艰难梭菌属感染的最新研究现状作一综述。

1 CDI与肠道菌群的关系

1.1 正常肠道菌群

人体存在数百万亿微生物,这些微生物大多数定植在肠道内,机体健康状态下肠道内有500~2 000种微生物定植^[5],肠道内丰富多样的微生物组共同维持肠道内菌群平衡,近年来甚至被称为“第二大脑”“肠脑”^[6]。四种最常见的细菌分别是厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门^[7]。细菌的密度从胃肠道的近到远呈指数增长,在结肠达到其峰值,肠道菌群对于调节免疫应

答、维持黏膜屏障、抑制病原体过度生长具有重要作用^[3,7]。此外,肠道菌群随着年龄、饮食、习惯等因素动态变化^[8-9]。

1.2 CDI患者肠道菌群变化

抗菌药物的滥用导致肠道菌群失调,为艰难梭菌的定植和活化提供有利环境。有研究^[10]证明,CDI患者肠道菌群中,对于抗生素敏感的肠道菌群(后壁菌门、拟杆菌门等)减少,耐药菌群(放线菌门、变形菌门等)繁殖增多。过度增殖的艰难梭菌粘附于肠道上皮细胞的黏液层,产生的毒素(毒素a和毒素b)会诱导固有层上皮细胞和免疫细胞释放炎症趋化因子和细胞因子,引起机体病变,导致腹泻和结肠炎的发生^[11]。

2 FMT治疗CDI的历史

FMT在中国历史悠久^[12],自东晋时期《肘后备急方》便有记载;16世纪明朝,也有针对胃肠道疾病(包括腹泻、便秘和腹痛)的患者使用新鲜或发酵的粪便悬浮液的描述。1958年Eiseman B等首次报道FMT成功治愈了伪膜性肠炎患者^[13];2012年,Hamilton M J等用标准冻存粪菌随机对照试验象征着FMT的标准化转变^[14];2020年,波兰胃肠病协会将FMT治疗复发艰难梭菌感染方案列入最新的指南^[15]。FMT不仅在CDI、炎症性肠病等胃肠道疾病备受关注,其在肿瘤、自身免疫性疾病、肥胖、代谢性疾病也有一定的治疗效果^[4]。

3 粪便悬浊液的收集与处理

作者简介:张殿龙(1993.11-),男,硕士,主要从事儿童消化系统疾病研究,E-mail: 649827199@qq.com。

通信作者:詹学(1967.12-),男,主任医师,副教授,主要从事感染性疾病及消化系统疾病研究,E-mail: zhanxue@hotmail.com。

粪便供者应严格筛选,完善检查,要寻找身体健康、肠道功能正常的人。由于遗传基因、饮食、环境都可以影响肠道菌群的组成,所以粪菌供者最好是家人、朋友,这样既可以增加肠道菌群相似的可能性、降低成本,还能在一定程度上减少移植后黏膜的适应性免疫应答^[16],增加 FMT 的成功率和安全性^[17]。自身粪便供体也是一个新兴的选择方案,即收集制作健康或病情较轻时期的粪便以备使用,这样可以减轻患儿心理不适感,降低感染风险^[18]。目前在 FMT 治疗 CDI 的临床报道^[19-20],粪便的来源主要是招募的健康志愿者或者其合格的亲属;将粪便用生理盐水稀释,并使用搅拌机进行混合离心。然后使悬浮液通过过滤器去除不溶颗粒。加入 10% 甘油以提高大便菌群的存活率,得到悬浮液冷藏备用^[21]。2018 年 Jiang Z D 等^[22]报道更倾向于冻干 FMT(相较于冷冻 FMT),原因如下:(1)冻干 FMT 所需要服用的胶囊剂量更小(100 克粪便中的 1.5 克冻干粉装满,可以放入 10 粒胶囊中)。(2)冻干胶囊的气味更易被患者接受。(3)冻干产品更易储存。

4 植入方式的选择

粪便的当前给药方式包括上消化道途径[通过口服胶囊、食管胃十二指肠镜(EGD)、鼻胃管、鼻空肠或鼻十二指肠管],下消化道途径(通过结肠镜或保留灌肠)等。目前结肠镜方案是 FMT 的首选途径,优点是全程操作可直视,必要时还可取组织活检,缺点是该方法为侵入性操作,CDI 患者有明显不适感,且增加不良反应的发生^[23]。

2019 年 Staley C 等^[24]通过为期 1 年的随访研究,追踪了口服胶囊封装的冻干燥供体制剂的细菌植入情况,在复发性 CDI 康复的患者中,大多数在健康供体菌群的胶囊递送(cFMT)后 1 周后逐渐显示高水平的肠道菌群植入($\geq 70\%$ 相似性),1 年后接受者的肠道菌群与供体的肠道菌群仍然高度相关($>90\%$)。这与先前的 14 例接受结肠镜 FMT 的芬兰患者的报告结果相似^[25]。Shogbesan O 等^[26]在 2018 年的 Meta 分析中比较了不同植入方式的治愈率,通过结肠镜 FMT 成功率为 84%,而上消化道给药(内窥镜、胶囊、鼻胃或鼻空肠管等)成功率为 92%。Kao D 等^[27]报道了胶囊组有 5.4% 发生轻微不良事件,结肠镜检查组有 12.5% 发生不良事件。现在看来,口服 FMT 胶囊似乎是一个不错的选择,Jiang Z D 等^[22]在 2018 年证明,口服 FMT 胶囊中的效果不逊色于结肠镜灌肠,此外胃食管反流患儿可以通过肠溶衣胶囊将 FMT 制剂运输到小肠。

5 FMT 的不良反应

Colleen R K 等^[28]报道 FMT 治疗 CDI(特别是重复性 CDI)短时间来看是相对比较安全的,长期安全性因缺乏长期随访数据而无法确定。Wang S 等^[29]统计 FMT 相关的不良反应共有 78 种,其中在 CDI 中发生率为 28%,并且发现不良反应的发生率与移植途径有关,经上

消化道的 FMT 治疗出现轻-中度不良反应发生率(43.9%)高于经下消化道的发生率(20.6%)。

FMT 的不良反应包括轻度的消化道症状(腹痛、恶心、呕吐等),感染中毒表现(发热、炎症指标升高等),但其中大部分症状会在 1~2 d 内自行缓解^[30]。此外,还存在操作过程中的操作风险及患传染性疾病(主要通过肠道传播、血源性传播等)的风险;不可忽视的是,FMT 在非传染性疾病(如结肠癌、胃肠道疾病、代谢和神经系统疾病等)的潜在风险尚无充分评估。2019 年 Hvas C L 等^[21]报道在接受 FMT 的 24 例患者中,有 58%(14/24)没有副作用,42%(10/24)出现短暂腹痛(1 例)、腹胀(5 例)、便秘(1 例)或腹泻(3 例)。2018 年 Friedman-Korn T 等^[20]报道,FMT 组在胃镜检查的给药途径中,2 例发生可疑的误吸。2021 年韩露露等^[31]分析了 665 例 CDI 患者,在接受 FMT 治疗后,患者不良反应(恶心、发热、乏力、头痛、轻度腹泻、短暂的腹部不适和体质量增加等)的发生均与粪菌移植治疗无关。Hvas C L 等^[21]报道了 2 例免疫低下的患者通过 FMT 后产生了严重的侵袭性大肠埃希菌感染。

所以要尽可能完善血清学筛查和粪便筛查,寻找合格的供体。通过标准化的粪便悬浊液的制备,建立完善统一的操作模式,确保无菌操作流程,减少并发症。

6 FMT 治疗 CDI 的疗效

2013 年 Kelly C P 等^[32]报道 FMT 治疗 CDI 导致的伪膜性肠炎临床治愈率达 94%(万古霉素治愈率为 31%)。2018 年 Friedman-Korn T 等^[20]报道年老患者,FMT 组开始治疗 3 d 后有 90.9%(10/11)患者表现出临床改善,而对照组为 39.1%(9/23),且 FMT 组的平均生存率(12 个月)高于对照组(4 个月)。2019 年 Nowak A 等^[19]的一项回顾性队列研究发现,单次治疗后复发性 CDI 治愈率达 53%(25/48),2~4 次治疗后总治愈率高达 68%。2019 年 Hvas C L 等^[21]比较了在复发 CDI 治疗效果,FMT 治疗后临床缓解、病原学转阴,高达 71%(17/24),而非达索霉素的治愈率为 42%(10/24),万古霉素治愈率为 19%(3/16),其中在 FMT 治疗组中,最终有 92%(21/24)临床缓解。韩露露等^[31]纳入 8 项临床研究,共 665 例患者,结果显示 FMT 能治愈 CDI 相关腹泻,差异有统计学意义($OR = 23.94, 95\% CI 6.80 \sim 84.34, P < 0.01$),且证明冰冻 FMT 相比万古霉素/非达霉素治疗 CDI 相关腹泻有更好的疗效。Shogbesan O 等^[26]总结分析 44 项临床研究显示,87.7%(206/234)的 CDI 患儿在首次 FMT 治疗后即可治愈,而 93.0% 的 CDI 患儿可在 2 次或多次 FMT 治疗后成功治愈,这与韩露露等^[31]的 Meta 分析结论相似,即多次 FMT 治疗相较于单次 FMT 治疗更能显著治愈艰难梭菌感染相关性腹泻。

7 FMT 治疗 CDI 的机制

人类肠道有着丰富复杂的微生物群落,宿主-肠道菌群形成一个共生平衡相互作用的内环境。CDI 患者肠道菌群多样性的降低是发病的基础,其中拟杆菌门和厚壁菌门的显著下降对 CDI 至关重要^[33]。拟杆菌门的减少会导致艰难梭菌的过度繁殖,厚壁菌门减少会通过降低丁酸盐产生,导致肠上皮细胞的完整性被破坏^[34]。艰难梭菌属感染后,产生的毒素(毒素 a 和毒素 b)会诱导固有层上皮细胞和免疫细胞释放炎症趋化因子和细胞因子,随后激活固有淋巴细胞等产生一系列生物学效应,启动宿主免疫^[11,35]。

FMT 就是通过将健康供体的肠道菌群进行提取,再将提取液注入到患者肠道。通过肠道菌群替代移植治疗,增加拟杆菌门和厚壁菌门数量,恢复 CDI 患者肠道菌群稳定。Weingarden A R 等^[36]研究表明,肠道不同的胆汁酸水平可以影响 CD 的定植与繁殖;初级胆汁酸具有刺激 CD 繁殖的作用,而次级胆汁酸却起到抑制作用,FMT 通过促进初级胆汁酸向次级胆汁酸转化抑制 CD 繁殖^[37]。抗菌药物的应用抑制 CDI 患者(特别是复发性 CDI 患者)体内次级胆汁酸的代谢,而 FMT 修复了人体次级胆汁酸的代谢水平,使患者次级胆汁酸的代谢接近于粪便供体水平^[36]。

目前 FMT 治疗 CDI 的机制总结如下:(1)提升患者肠道内产丁酸盐细菌的比例,促使肠道内的乳酸生成丁酸盐,进而增加肠道上皮紧密连接蛋白的表达,维护肠道黏膜屏障^[38]。(2)分解肠道内碳水化合物为短链脂肪酸,短链脂肪酸具有抑制炎症反应,抑制艰难梭菌增殖,保护肠道屏障的作用^[39-40]。(3)FMT 可以影响胆汁酸的代谢,FMT 通过促进初级胆汁酸向次级胆汁酸转化抑制 CD 繁殖^[37]。(4)修复的肠道菌群发出的信号通过促进黏液素和抗菌肽生成释放以及加速上皮细胞合成从而修复患者的肠道屏障;此外还能直接合成抗炎因子减轻肠道炎症,最终达到治疗目的^[41]。

8 粪菌移植的发展

当前研究已经证明肠道菌群的恢复对于 CDI 治疗至关重要,除粪菌移植外,有学者又提出其他菌群替代途径来实现对 CDI 的治疗。有学者提出活生物疗法概念^[42],这是指利用对宿主产生有益作用的特定菌群预防或治疗疾病。该疗法依赖将健康人的肠道菌群或有益菌群中分离出来的菌群工程技术。通过人为干预进行培养扩增,制作成相应工程菌群替代粪便悬浊液来发挥作用。但是任何基于微生物菌群的工程疗法都需要更多临床试验,评估它们是否具有与 FMT 相等甚至优于 FMT 的作用。

艰难梭菌属感染是抗菌药物相关性腹泻最常见的原因^[43],复发性、难治性 CDI 患者的治疗是临床医师面临挑战之一。FMT 已经使用了数十年,并且在治疗复发性 CDI 方面具有较好效果。肠道菌群的恢复可能是

FMT 主要作用机制,但 FMT 确切的作用机制未完全阐明,肠道菌群的重建与来自微生物的代谢产物是否发挥协同作用仍有待进一步研究^[44]。我们有理由相信 FMT 在治疗 CDI 中具有一定应用前景,同时也可能成为其他炎性疾病的治疗选择。但 FMT 要在临床广泛应用,还需要获取更多高质量证据来确立标准化的 FMT 流程,以期为患者带来更大的收益。

参考文献:

- [1] LESSA F C, MU Y, BAMBERG W M, et al. Burden of *Clostridium difficile* infection in the United States [J]. N Engl J Med, 2015, 372(9): 825-834.
- [2] TANG C, CUI L, XU Y, et al. The incidence and drug resistance of *Clostridium difficile* infection in mainland China: a systematic review and Meta-analysis [J]. Sci Rep, 2016, 6(1): 37865.
- [3] NELSON R L, SUDA K J, EVANS C T. Antibiotic treatment for *Clostridium difficile*-associated diarrhoea in adults [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 3(3): D4610.
- [4] ANTUSHEVICH H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy [J]. Clin Chim Acta, 2020, 503 (Suppl 1): 90-98.
- [5] RON S, SHAI F, RON M. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body [J]. PLoS Biol, 2016, 14(8): E1002533.
- [6] BONDURANDA N, SOUTHARD-SMITH E M. Mouse models of Hirschsprung disease and other developmental disorders of the enteric nervous system: old and new players [J]. Dev Bio, 2016, 417(2): 139-157.
- [7] 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.
- [8] ATSUNENKO T, REY F E, MANARY M J, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography [J]. Nature, 2012, 486(7402): 222-227.
- [9] 王小明. 婴儿肠道艰难梭菌定植情况的动态变化及对 6 月龄婴儿肠道菌群的影响[D]. 河北医科大学, 2018.
- [10] 赵杏珍, 杨靖, 赵建宏. 肠道微生物群和免疫反应在艰难梭菌感染中的作用研究进展[J]. 中国感染控制杂志, 2018, 17(12): 1117-1121.
- [11] RAJAT M, WILLIAM A P J. Immune responses to *Clostridium difficile* infection [J]. Trends in molecular medicine, 2012, 18(11): 658-666.
- [12] ZHANG F, LUO W, SHI Y, et al. Should we standardize the 1,700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(11): 1755-1756.
- [13] EISEMAN B, SILEN W, BASCOM G S, et al. Fecal enema as an adjunct in the treatment of pseudomembranous enterocolitis [J]. Surgery, 1958, 44(5): 854-859.
- [14] HAMILTON M J, WEINGARDEN A R, SADOWSKY M J, et al. Standardized frozen preparation for transplantation of fecal microbiota for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(5): 761-767.

- [15] KUKLA M, ADRYCH K, DOBROWOLSKA A, et al. Guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults [J]. Prz Gastroenterol, 2020, 15(1): 1-21.
- [16] VANDENPLAS Y, PIERARD D, DE GREEF E. Fecal microbiota transplantation: just a fancy trend? [J]. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition, 2015, 61(1): 4-7.
- [17] AGITO M D, ATREJA A, RIZK M K. Fecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection: ready for prime time? [J]. Cleveland clinic journal of medicine, 2013, 80(2): 101-108.
- [18] WANG Z-K, YANG Y-S, CHEN Y, et al. Intestinal microbiota pathogenesis and fecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease [J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(40): 14805-14820.
- [19] NOWAK A, HEDENSTIERNA M, URSING J, et al. Efficacy of routine fecal microbiota transplantation for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection: a retrospective cohort study [J]. Int J Microbiol, 2019, 2019(10): 1-7.
- [20] FRIEDMAN-KORN T, LIVOVSKY D M, MAHARSHAK N, et al. Fecal transplantation for treatment of *Clostridium difficile* infection in elderly and debilitated patients [J]. Dig Dis Sci, 2018, 63(1): 198-203.
- [21] HVAS C L, DAHL J S, JORGENSEN S P, et al. Fecal microbiota transplantation is superior to fidaxomicin for treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. Gastroenterology, 2019, 156(5): 1324-1332.
- [22] JIANG Z D, JENQ R R, AJAMI N J, et al. Safety and preliminary efficacy of orally administered lyophilized fecal microbiota product compared with frozen product given by enema for recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial [J]. PLoS One, 2018, 13(11): e205064.
- [23] BRANDT L J, BORODY T J, CAMPBELL J. Endoscopic fecal microbiota transplantation: 'first-line' treatment for severe *Clostridium difficile* infection? [J]. J Clin Gastroenterol, 2011, 45(8): 655-657.
- [24] STALEY C, KAISER T, VAUGHN B P, et al. Durable long-term bacterial engraftment following encapsulated fecal microbiota transplantation to treat *Clostridium difficile* infection [J]. mBio, 2019, 10(4): E01586-E01619.
- [25] JALANKA J, MATTILA E, JOUHTEN H, et al. Long-term effects on luminal and mucosal microbiota and commonly acquired taxa in faecal microbiota transplantation for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. BMC Med, 2016, 14(1): 155.
- [26] SHOGBESAN O, POUDEL D R, VICTOR S, et al. A systematic review of the efficacy and safety of fecal microbiota transplant for *Clostridium difficile* infection in immunocompromised patients [J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 2018(1): 1-10.
- [27] KAO D, ROACH B, SILVA M, et al. Effect of oral capsule- vs colonoscopy-delivered fecal microbiota transplantation on recurrent *Clostridium difficile* infection: a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2017, 318(20): 1985-1993.
- [28] COLLEEN R K, STACY K, PURNA K, et al. Update on fecal microbiota transplantation 2015: indications, methodologies, mechanisms, and outlook [J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 223.
- [29] WANG S, XU M, WANG W, et al. Systematic review: adverse events of fecal microbiota transplantation [J]. PLoS One, 2016, 11(8): e161174.
- [30] YOUNGSTER I, MAHABAMUNUGE J, SYSTROM H K, et al. Oral, frozen fecal microbiota transplant (FMT) capsules for recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. BMC Med, 2016, 14(1): 134.
- [31] 韩露露, 杨丽平, 张志刚, 等. 冰冻粪菌移植治疗艰难梭菌相关腹泻效果的 Meta 分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(1): 29-36.
- [32] KELLY C P. Fecal microbiota transplantation--an old therapy comes of age [J]. N Engl J Med, 2013, 368(5): 474-475.
- [33] CHANG J Y, ANTONOPOULOS D A, KALRA A, et al. Decreased diversity of the fecal microbiome in recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea [J]. J Infect Dis, 2008, 197(3): 435-438.
- [34] 林敏怡, 陈烨. 粪菌移植治疗复发性艰难梭菌感染 [J]. 现代消化及介入诊疗, 2014, 19(6): 411-414.
- [35] YASMINE B, TIMOTHY W H. Role of the microbiota in immunity and inflammation [J]. Cell, 2014, 157(1): 127-141.
- [36] WEINGARDEN A R, CHEN C, BOBR A, et al. Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection [J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2014, 306(4): G310-G319.
- [37] WEINGARDEN A R, DOSA P I, DEWINTER E, et al. Changes in colonic bile acid composition following fecal microbiota transplantation are sufficient to control *Clostridium difficile* germination and growth [J]. PLoS One, 2016, 11(1): e147210.
- [38] DUNCAN S H, LOUIS P, FLINT H J. Lactate-utilizing bacteria, isolated from human feces, that produce butyrate as a major fermentation product [J]. Appl Environ Microbiol, 2004, 70(10): 5810-5817.
- [39] SILVA Y P, BERNARDI A, FROZZA R L. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11(1): 25.
- [40] SMITH P M, HOWITT M R, PANIKOV N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis [J]. Science, 2013, 341(6145): 569-573.
- [41] KHORUTS A, SADOWSKY M J. Understanding the mechanisms of faecal microbiota transplantation [J]. Nature reviews gastroenterology & hepatology, 2016, 13(9): 508-516.
- [42] TANEL O, ALEX J H F, TAL D, et al. Synthetic biology and engineered live biotherapeutics: toward increasing system complexity [J]. Cell Systems, 2018, 7(1): 5-16.
- [43] BARTLETT J G. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea [J]. N Engl J Med, 2002, 346(5): 334-339.
- [44] CAMMAROTA G, IANIRO G, GASBARRINI A. Fecal microbiota transplantation for the treatment of *Clostridium difficile* infection: a systematic review [J]. J Clin Gastroenterol, 2014, 48(8): 693-702.

(编辑:杨丹)

(收稿日期:2021-01-20 修回日期:2021-02-10)