

• 综 述 •

结肠靶向给药系统在粪菌移植中的应用*

陈吉含 综述, 金黑鹰[△], 刘建磊[#], 肖相楠 审校

(南京中医药大学第二附属医院肛肠科, 江苏 南京 210017)

[摘要] 粪菌移植(FMT)对多种疾病有独特的疗效,其常见的治疗途径主要有口服、鼻肠管、结肠镜、灌肠等。其中口服服用方便,多次服用相对损伤小,但是口服粪菌如果在胃或小肠中崩解会影响 FMT 效果。结肠靶向给药系统(CTDDS)使药物更准确地作用于结肠,能提高治疗效果,减少毒副作用。CTDDS 除了传统的 pH 敏感型、时滞型、酶触发型、压力依赖型等外,随着研究的深入还发展出了磁驱动型、配(受)体介导型、纳米药物型等。近年来一些研究将二者结合,使用 CTDDS 进行 FMT,取得了一定的疗效,该文系统介绍了 CTDDS 在 FMT 中的应用。

[关键词] 结肠靶向给药系统; 粪菌移植; 口服粪菌胶囊; 综述

DOI:10.3969/j.issn.1009-5519.2023.12.023

中图法分类号:R945;R452

文章编号:1009-5519(2023)12-2090-06

文献标识码:A

Application of colon targeted drug delivery system in fecal microbiota transplantation*CHEN Jihan, JIN Heiyong[△], LIU Jianlei[#], XIAO Xiangnan

(Department of Anus-intestines, the Second Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210017, China)

[Abstract] Fecal microbiota transplantation(FMT) has a unique therapeutic effect on a variety of diseases, and its common therapeutic approaches mainly include oral administration, nasointestinal tube, colonoscopy, enema and etc. Among them, because of its convenience in taking, the injury of taking oral administration multiple times is relatively small. But oral fecal bacteria will affect the FMT effect if it disintegrates in the stomach or small intestine. Colon targeted drug delivery system(CTDDS) enables drugs to act on the colon more accurately, which can improve the therapeutic effect and reduce the adverse reactions. In addition to the traditional pH-sensitive, time-delayed, enzyme-triggered, pressure-dependent and so on, CTDDS has developed into magnetic-driven, ligand(acceptor)-mediated, nano-drug and so on with the deepening of research. In recent years, some studies have combined them and used CTDDS to carry out FMT, which has achieved certain effects. This paper systematically introduces the application of CTDDS in FMT.

[Key words] Colon targeted drug delivery system; Fecal microbiota transplantation; Oral fecal bacteria capsules; Review

粪菌移植(FMT)是一种将健康人粪便中的菌群移植到患者的肠道内,从而使患者肠道菌群恢复正常结构与功能,以此治疗相关疾病的方法。FMT 已经广泛应用于多种肠道疾病的治疗,并取得了良好的临床效果^[1-3]。目前 FMT 主要途径有通过肠镜输注、灌肠、鼻肠管输注和口服粪菌胶囊等^[4]。肠镜输注、灌肠和鼻肠管输注由于有一定的侵入性,使用不便,难以广泛推广。口服胶囊是最方便的一种给药方式,但是菌群容易在胃和小肠中即被释放,由于胃和小肠中的高酸性环境和高碱性环境对肠道菌群的影响,降低了 FMT 效果,如何能将肠道菌群靶向递送至结肠,使药物不在胃及小肠中释放和降解是一个重要的研究课题,因此口服结肠靶向给药系统(CTDDS)在 FMT

中应用受到了极大关注^[5]。

1 CTDDS

CTDDS 是经口给药后不在上消化道释放药物,但在运送至盲肠或结肠后开始崩解或侵蚀并释放药物,以发挥局部或系统治疗作用的给药系统^[6]。CTDDS 是根据结肠特殊的生理特点而设计的制剂手段,主要分为 pH 敏感型、时滞型、酶触发型和压力依赖型等传统 CTDDS。此外,随着研究的不断深入,近年来不断涌现出许多新的制剂手段与方法,如磁驱动系统、配体(受体)介导的药物输送系统、纳米药物传递系统(NDDS)等^[7-8]。

1.1 传统 CTDDS

1.1.1 pH 敏感型 CTDDS pH 敏感型 CTDDS 主

* 基金项目:江苏省中医药科技发展计划面上项目(MS2021030)。

[△] 通信作者, E-mail: jinheiyong@hotmail.com。 [#] 共同通信作者, E-mail: 736857385@qq.com。

要是依据胃肠道不同位段 pH 差异,通过使用对 pH 依赖的聚合物对药物进行处理,使其在 pH 大于或等于 7 时释放,以达到结肠靶向作用。李小芳等^[9]设计苦参靶向结肠微丸,对药物以 pH 敏感性材料包被处理或对其分子结构以化学结构修饰,从而控制药物在胃中及小肠中的酸性条件下不释放,到碱性的结肠段时,载体材料与药物之间的化学键断裂或包被材料崩裂,释放药物,最终获得结肠靶向作用。

然而,pH 敏感型 CTDDS 易受到多种影响因素影响,有个体本身的生理因素,如 pH、液体量、胃肠道转运时间和运动性^[10],外界因素影响,如饮食、疾病状态、水摄入量和微生物代谢^[11]等。这些内外部因素引起的 pH 值的动态变化可能会减弱 pH 敏感型 CTDDS 的效率,导致药物的位点选择性释放差。近年来通过不断研究优化聚合材料对药物进行包被处理,主要发展出聚合物纳米微粒技术、脂质体制剂、片剂胶囊包被制剂等以达到在胃、小肠环境减少释放,结肠靶向释放的作用^[12]。

1.1.2 时滞型 CTDDS 时滞型 CTDDS 就是以胃肠排空时间不一致为理论依据,使其主要转运至结肠部位再开始释放药物,从而达到结肠靶向的目的。一般认为由口服转运至结肠大概需要 6~8 h,其中胃、小肠转运时间分别为 2、4~6 h^[12]。时滞型 CTDDS 的制备工艺相对简单,其主要通过控制制剂外包的高分子包衣材料的重量达到转运目的,以多种辅料形成包衣层和隔离层等减缓药物在上消化道的释放,但包衣层厚度会显著影响药物的释放,进一步优化工艺较为困难^[13]。此外,为使其更好地达到结肠靶向效果,可将不溶性衣膜,如乙基纤维素、EudragitRS30D 等与水溶性衣膜,如羟丙基纤维素、羟丙基甲基纤维素等联合应用^[12]。如 Falk 公司的 5-氨基水杨酸结肠缓释片(艾迪莎)和 Searle 公司的维拉帕米渗透泵片通过此类药剂学方法达到药物释放要求。此外,时滞型 CTDDS 易受到饮食的影响,有时需控制食物类型并做到个体化给药,这一定程度上限制了该给药系统的应用^[14]。

1.1.3 酶触发型 CTDDS 酶触发型 CTDDS 依赖于结肠细菌的特定酶活性和可被结肠微生物降解的聚合物^[15]。如果胶、瓜尔胶、菊粉和壳聚糖等多糖已被用于 CTDDS,因为上述聚合物可以在上消化道中保持其完整性,但被结肠微生物群落代谢以释放被诱留的药物^[16]。多糖的结构修饰或衍生物可以改善药物释放行为、稳定性和位点特异性^[17]。多糖的黏附性可能有利于通过黏膜表面和药物输送载体之间的长期接触来摄取药物。该系统还具有大规模可用性、相对较低的成本、低毒性和免疫原性、高生物相容性和生物降解性等优势^[16,18]。然而,酶触发型 CTDDS 也有一些潜在的缺点:(1)多糖的分子量范围广和化学性质多变^[18-19];(2)多糖在大多数有机溶剂中溶解度低导致多糖的化学修饰受限,而多糖的亲水性和过量的

水溶性可能导致早期药物在上消化道中释放^[19-20],通常用交联剂来克服这个问题;(3)缺乏成膜能力及多糖的溶胀和溶解特性限制了酶触发型 CTDDS 在结肠药物递送中的应用。

1.1.4 压力依赖型 CTDDS 压力依赖型 CTDDS 是以胃肠道上部与结肠的压力不同为基础设计的,正常生理条件下,结肠内大量的水分和电解质被机体重吸收后,导致结肠内容物的黏度增大,因此当肠道蠕动时结肠会对物体产生较大的压力,包衣类的胶囊制剂在消化道上部时,胃肠道的压力不足以使其崩解,而到达结肠后,因不能耐受结肠蠕动产生的压力而崩解释放出药物^[21]。近年来,基于 Eudragit 系列材料作为药剂辅料的良好性能,研究者以 Eudragit S-100 为主要膜包衣材料,制备了茶碱脂质分散体压力控释胶囊,用于夜间发作的哮喘类慢性病的治疗。体外和动物试验研究证实,该胶囊具有良好的耐受酸性环境(pH1.2)和磷酸盐缓冲液(pH6.8),具有较长的时滞时间,在 1~8 h 内均可维持较高的血药浓度^[22]。压力依赖型 CTDDS 以生物相容性好的材料为载体,结合常规的包衣技术和胶囊技术,成本低、相对安全、生物利用度高,虽然尚存较多的未知因素,但是具有较好的开发前景。

随着研究的深入,人们发现单一型结肠给药系统存在药物经消化道输送时会在回盲肠连接处停滞、易受机体因素影响和定位不准确等缺陷。为解决其不足之处,人们综合了将单一型 CTDDS 的优点有机组合在一起,扬长避短形成复合型给药系统,已报道的有 pH-时滞型、pH-菌群依赖型、pH-时间-菌群依赖型等。如 VARUM 等^[23]通过将 pH7 下溶解的 Eudragit S 和抗性淀粉相结合制备 pH-酶触型的包衣微丸,在炎症性肠病患者,尤其是溃疡性结肠炎患者中取得了较好的治疗效果。

以上在 CTDDS 设计中的传统方法已经得到广泛研究,并且有几种已上市的剂型可用于临床应用。然而,这些传统的结肠靶向方法一方面在特异性和释放谱上有所不同;另一方面,有些方法可能在药物到达结肠之前在整个胃肠道中持续释放药物,减少了疾病部位的药物可用性,并增加了全身不良反应^[24]。引起传统结肠靶向制剂治疗效果变化的原因可能有肠道 pH 值、转运时间、个体结肠微生物组和胃肠道疾病的各种生理变化和变异等^[25-26]。此外,无论结肠特异性药物释放与否,常规结肠靶向制剂对健康结肠组织和患病结肠组织的特异性均有限^[27-28]。例如,由于传统配方的体积很大,不能穿透黏液层,破坏结肠炎组织的上皮细胞,导致尽管覆盖整个结肠,但并不能保证药物最大限度地被特定地吸收到结肠炎组织和炎症细胞中。

1.2 CTDDS 中的其他创新系统

1.2.1 磁驱动系统 磁驱动系统通过体内磁性微载体(包括磁性微球、磁性纳米颗粒、磁性脂质体和磁性

乳液),是用于受控和靶向药物递送的新兴新制剂,其与体外磁性仪器相结合以达到靶向的目的。GRIFANTINI 等^[29]开发了 2 种不同的具有磁性的新型药物递送系统,通过 mAb198.3(FAT1 特异性单克隆抗体)改善结直肠癌的靶向治疗,其中 mAb198.3 直接结合到超顺磁性纳米颗粒或嵌入人红细胞基磁化载体中。该研究观察到,这 2 种系统在靶向结肠癌细胞和以显著降低的抗体剂量抑制癌症生长方面都非常有效^[29]。该研究证明了磁驱动药物递送系统在提高抗 FAT mAb198.3 的生物利用度和靶向标志物特异性方面的潜力,为结肠靶向药物递送开辟了新的途径^[29]。

1.2.2 配体(受体)介导的药物输送系统 为了更有效地局部治疗结肠疾病并减少毒副作用,已经探索了配体(受体)介导的系统,通过载体表面上的靶向配体与疾病部位表达的特异性受体之间的相互作用来增加靶向标志物特异性^[30]。配体(受体)介导的系统可以使用根据靶细胞(器官)上特定受体(蛋白质)的功能表达谱选择的各种配体(例如抗体、肽、叶酸和透明质酸)进行设计。如果需要,其还可以与 pH 依赖型系统结合使用,以最大限度地提高其胃肠道稳定性和位点特异性。

1.2.3 NDSS 药剂学领域的最新进展已将纳米技术应用于口服剂型,以克服传统结肠靶向制剂的缺陷。有学者认为 NDSS 能够提供与胃肠道相互作用的更大表面积,并且可以通过多种方式进行修改,以解决口服给药的障碍。有研究认为 NDSS 更大的表面积可以显著影响细胞摄取和治疗效果^[32-34]。除了大小外,有研究还认为 NDSS 在药物靶向到病变结肠部位方面发挥着关键作用^[35-36]。对于活性靶向,NDSS 的表面可以与靶向部分结合,如抗体或配体,可以特异性地与靶细胞表面过表达的抗原或受体结合,并帮助药物内在化,避免脱靶效应。因此,靶向纳米药物在结肠中传递有利于结肠特异性疾病的治疗,因为纳米颗粒可以在病变部位积累,提高治疗效果,实现局部治疗,降低全身毒性。但其依旧存在许多问题,如药物突发性释放、药物和载体在胃中的酶和酸性降解、pH 变化、黏液夹带和上小肠的系统性摄取等,这些都可能影响 NDSS 向结肠的成功输送。

2 FMT 及其移植途径

FMT 是一种将健康人粪便中的菌群移植到患者的肠道内,从而使患者肠道菌群恢复正常结构与功能,以此治疗肠道菌群紊乱导致的相关疾病。调节肠道菌群以恢复平衡和多样化的微生物群,实现对免疫状态异常、血管活性物质数量与活性异常、炎症和能量代谢异常等的调节,具有治疗或预防微生物相关疾病的优点^[37]。FMT 作为一种新的治疗方法,已于 2013 年被加入治疗艰难梭菌感染(CDI)的临床选择指南中^[38],其临床疗效已经获得广泛认可,应用于艰难梭状芽孢杆菌相关性疾病、炎症性肠病和肠道免疫

缺陷性疾病等肠道疾病的治疗,并取得了良好的临床效果^[1-3]。

FMT 的移植途径可分为上、中、下消化道途径,上消化道途径主要为口服,中消化道途径主要为鼻肠管,下消化道途径主要有灌肠、结肠镜^[39]。

2.1 上消化道途径 口服移植途径主要以粪菌胶囊的形式,其制备方法是将菌液与甘油一类的冷冻保护剂相混合,在其外包裹 2 层或 3 层保护胶囊壳,使其在结肠靶向释放^[40]。口服移植途径的优点较明显,即(1)制作过程中可以除去供体本身可能已经存在的寄生虫、病毒、真菌炎症因子等;(2)对于多次服用患者损伤较小,对于不能耐受鼻肠管、结肠镜患者及老年患者相对友好;(3)服用方便,不需使用仪器。然而其对于菌群存活率及菌群定植率有一定要求,此外,由于不同研究的研究参数没有直接比较,剂量频率和最佳总体持续时间仍不清楚。

2.2 中消化道途径 鼻肠管移植途径主要通过超声引导或胃镜引导,经鼻腔将鼻肠管置入幽门后 20~30 cm 以上,取出导引钢丝,经置入的鼻肠管加入治疗药物^[41]。该方法用于 FMT 时能减少细菌移位,但对于施术者的操作要求较高,且相较于口服、灌肠、结肠镜等方法进行 FMT 造成腹泻等胃肠道不适外,还易造成咽喉疼痛、呼吸不适、恶心等上呼吸道不良反应^[42-43],甚至递送期间误吸粪便,引起肺炎、大肠杆菌菌血症、脓毒症休克和死亡^[44]。

2.3 下消化道途径 通过灌肠途径进行 FMT,需要保持仰卧位,以确保粪悬液保留 30 min 以上,以确保菌群定植率,可重复操作。通过该途径移植,创伤小、侵入性小且操作简便,不需要借助昂贵仪器,可用于儿科及肠镜不耐受的患者^[45]。然而,菌群在肠道的保留问题值得商榷,因此可能需要多次灌肠才能达到疗效,且可能不适用于肛门括约肌松弛和小便失禁的患者。

结肠镜移植途径相对于其他移植途径的主要优点有:(1)能够精准地将菌群移植于受累肠段;(2)能够全面显示结肠情况,根据肠道内部炎症情况在适宜位置输注粪菌,且对可疑部位进行活检,并检查是否有其他病变;(3)能够提供更多的粪菌,提高临床有效率^[39]。但是,结肠镜对于老年患者和病情严重的患者不能耐受。此外,结肠镜相对于其他途径导致的如腹泻等肠道反应更加强烈,甚至肠穿孔^[46]。

陈启仪等^[42]将 3 932 例接受 FMT 治疗的患者按不同途径分为鼻空肠管组、胶囊组、结肠镜组和灌肠组,研究发现患者 FMT 后 1 个月的有效率分别为 67.18%、68.63%、67.23%、61.21%。移植期间的并发症总发生率分别为鼻空肠管组(35.22%)、胶囊组(30.24%)、结肠镜组(42.54%)和灌肠组(32.62%),其中腹泻分别为鼻空肠管组(4.49%)、胶囊组(4.58%)、结肠镜组(7.83%)和灌肠组(5.35%),咽喉部疼痛分别为 5.30%、0.69%、2.99%和 1.07%,

消化道出血分别为 0、0、1.87% 和 0.53%，肠源性感染发生率分别为 0、0、1.49% 和 0.53%。该研究证明菌群移植疗效与移植途径和疗程有关，菌群移植并发症发生率与移植途径有关。因此针对不同疾病应制定不同的移植途径和疗程。

口服粪菌胶囊因其方便性、安全性容易被研究者与患者接受。鼻肠管要求操作者足够熟练，存在误吸等影响呼吸功能导致呼吸困难，甚至威胁患者生命的风险。灌肠对于患者不适感较大，且不能保证菌群的定植率。结肠镜输注方式相对复杂，为了减少患者痛苦，每次麻醉下实施，故产生的费用相对较高。

然而，由于不同的研究参数没有直接比较，剂量频率和最佳总体持续时间仍不清楚。到目前为止，关于口服胶囊 FMT 治疗慢性疾病的研究仅限于短期疗效（最多 8 周）。下一步必须评估一些参数，如剂量频率和总治疗时间，以及接受者肠道菌群的长期反应。

3 口服 FMT 的临床应用

3.1 口服 FMT 治疗 CDI 的临床应用 KAO 等^[47]通过将含有冷冻粪便材料的口服胶囊递送 FMT 的性能与艰难梭菌感染复发 (rCDI) 中通过结肠镜递送 FMT 的性能比较，得出相同结果。KHANNA 等^[48]对胶囊内容物进行修改，使用的冷冻口服胶囊含有从健康供者粪便中分离出来的孢子，从而使 CDI 治愈率达到 97%。JIANG 等^[49]在 CDI 受试者中使用冻干粪便物质口服胶囊，尽管使用冻干口服胶囊的患者肠道获得的拟杆菌和疣菌减少，但缓解率与灌肠剂相同。BLOUNT 等^[50]研究得出，一种名为 RBX7455 的冻干非冷冻室温口服 FMT 胶囊与 90% 的 rCDI 初级治疗疗效相同。STALEY 等^[51]设计以冻干粪便物质为基础的 CP101，在低剂量和高剂量 24~27 粒胶囊中同样有效，对 rCDI 治疗的临床成功率达到 88%。

3.2 口服 FMT 治疗溃疡性结肠炎的临床应用 COSTELLO 等^[52]设计了一项双盲、安慰剂对照试验中，58 例溃疡性结肠炎受试者随机接受 8 周的 SER-287 (厚壁菌门成员孢子的混合物) 或安慰剂治疗。使用 SER-287 治疗后获得临床缓解的患者表现出溃疡性结肠炎相关基因表达减少，非 IBD 基因表达增加。但是该配方对于菌群存活率和沿胃肠道的肠菌定植率有着一定的要求。

3.3 口服 FMT 治疗慢传输型便秘的临床应用 田宏亮等^[53]采用 FMT 治疗 270 例慢传输型便秘患者，其中 120 例使用口服粪菌胶囊 3 d、120 例使用鼻肠管 6 d 和 30 例使用结肠镜。结果显示，1 个月临床改善率分别为鼻肠管组 (74.2%)、口服胶囊组 (60.0%) 和结肠镜组 (53.3%)；治疗后 3 个月临床改善率分别为 71.1%、53.6% 和 44.0%。结肠镜组不良反应发生率最高，为 76.7%，鼻肠管组为 39.2%，口服胶囊组为 21.7%。鼻肠管组、口服胶囊组和结肠镜组患者最常见的不良反应分别为呼吸道不适 (17.5%)、恶心呕吐 (10.0%) 和腹泻 (36.7%)。该研究不仅证明了口服

粪菌胶囊疗效足以与其他移植途径疗效相媲美，且活菌干粉胶囊与粪便细菌液具有相同的疗效。

总之，口服粪菌胶囊虽然容易被患者与研究者接受，但是粪菌胶囊的制备尚无指南和专家共识，粪菌制成的胶囊稳定性和有效性无法得到保障。口服粪菌胶囊经过胃、小肠等消化器官到达结肠，胶囊内容物能否靶向释放至结肠，若提前释放接触胃液和小肠液等消化液时，菌群的活性就会受到影响，因此使用结肠靶向释放胶囊进行 FMT 研究，是一个重要的发展方向。

参考文献

- [1] REN R, GAO X, SHI Y, et al. Long-term efficacy of low-intensity single donor fecal microbiota transplantation in ulcerative colitis and outcome-specific gut bacteria[J]. *Front Microbiol*, 2021, 12:742255.
- [2] TARIQ R, SYED T, YADAV D, et al. Outcomes of fecal microbiota transplantation for *C. Difficile* infection in inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2023, 57 (3): 285-293.
- [3] 赵红云, 李霞, 艾敏, 等. 粪菌移植在肠道疾病治疗中的应用研究进展[J]. *保健医学研究与实践*, 2021, 18(4):132-136.
- [4] 王丙开, 王志, 武伦, 等. 粪菌移植在功能性便秘治疗中的价值及存在的问题[J]. *现代医学*, 2021, 49(7):827-831.
- [5] 许慧, 刘应梅. 口服结肠靶向给药系统专利技术综述[J]. *河南科技*, 2017, 36(24):59-62.
- [6] 詹璐璐, 尹东东, 王杏林, 等. 结肠靶向给药制备技术的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(16):1868-1874.
- [7] 单安山, 杨占一, 何诗琪, 等. 结肠靶向给药系统机理研究进展[J]. *东北农业大学学报*, 2018, 49(9):88-96.
- [8] LEE S H, BAJRACHARYA R, MIN J Y, et al. Strategic approaches for colon targeted drug delivery: An overview of recent advancements[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(1):68.
- [9] 李小芳, 王娇, 李珂, 等. pH-时滞型苦参结肠靶向微丸包衣工艺研究及体外评价[J]. *中成药*, 2009, 31(12):1841-1844.
- [10] ALESSANDRA M, SALIHA M, LUCIA Z, et al. Enteric coatings for colonic drug delivery: State of the art[J]. *Expert Opin Drug Deliv*, 2017, 14(9):1027-1029.
- [11] BAK A, ASHFORD M, BRAYDEN D J. Local delivery of macromolecules to treat diseases as-

- sociated with the colon[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 136/137: 2-27.
- [12] ARÉVALO-PÉREZ R, MADERUELO C, LAN AO J M. Recent advances in colon drug delivery systems[J]. *J Control Release*, 2020, 327: 703-724.
- [13] HE W, DU Q, CAO D Y, et al. Study on colon-specific pectin/ethylcellulose film-coated 5-fluorouracil pellets in rats[J]. *Int J Pharm*, 2008, 348(1/2): 35-45.
- [14] 朱文兵, 童文英, 王亚平, 等. 口服结肠释药系统的研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2014, 12(3): 9-14.
- [15] AMIDON S, BROWN J E, DAVE V S. Colon-targeted oral drug delivery systems: Design trends and approaches[J]. *AAPS Pharm Sci Tech*, 2015, 16(4): 731-741.
- [16] KOTLA N G, RANA S, SIVARAMAN G, et al. Bioresponsive drug delivery systems in intestinal inflammation: State-of-the-art and future perspectives[J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2019, 146: 248-266.
- [17] BARCLAY T G, DAY C M, PETROVSKY N, et al. Review of polysaccharide particle-based functional drug delivery[J]. *Carbohydr Polym*, 2019, 221: 94-112.
- [18] SINHA V R, KUMRIA R. Polysaccharides in colon-specific drug delivery[J]. *Int J Pharm*, 2001, 224(1/2): 19-38.
- [19] WEN Y, OH J K. Recent strategies to develop polysaccharide-based nanomaterials for biomedical applications[J]. *Macromol Rapid Commun*, 2014, 35(21): 1819-1832.
- [20] NG S C, KAMM M A, YEOH Y K, et al. Scientific frontiers in faecal microbiota transplantation: Joint document of Asia-Pacific Association of Gastroenterology (APAGE) and Asia-Pacific Society for Digestive Endoscopy (APS-DE)[J]. *Gut*, 2020, 69(1): 83-91.
- [21] 吴庆喜, 姚善涇. 口服结肠靶向给药系统和制备方法的研究进展[J]. *化工学报*, 2013, 64(1): 210-222.
- [22] 范玉涵, 慕春海, 陈文. 结肠靶向空白微丸制备工艺的研究[J]. *中国中医药信息杂志*, 2010, 17(12): 54-56.
- [23] VARUM F, FREIRE A C, FADDA H M, et al. A dual pH and microbiota-triggered coating (PhloralTM) for fail-safe colonic drug release[J]. *Int J Pharm*, 2020(583): 119379.
- [24] ZHANG M Z, DIDIER M. Nanoparticle-based oral drug delivery systems targeting the colon for treatment of ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2018, 24(7): 1401-1415.
- [25] HEBDEN J M, BLACKSHAW P E, PERKINS A C, et al. Limited exposure of the healthy distal colon to orally-dosed formulation is further exaggerated in active left-sided ulcerative colitis[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000, 14(2): 155-161.
- [26] TALLEY N J, ABREU M T, ACHKAR J P, et al. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease[J]. *Am J Gastroenterol*, 2011, 106 Suppl 1: S2-S26.
- [27] HUA S. Orally administered liposomal formulations for colon targeted drug delivery[J]. *Front Pharmacol*, 2014, 5: 138.
- [28] RAJKUMAR M, KONDAMUDI P K, RUBY P K, et al. Biopharmaceutical considerations and characterizations in development of colon targeted dosage forms for inflammatory bowel disease[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2014, 4(2): 187-202.
- [29] GRIFANTINI R, TARANTA M, GHERARDINI L, et al. Magnetically driven drug delivery systems improving targeted immunotherapy for colon-rectal cancer[J]. *J Control Release*, 2018, 280: 76-86.
- [30] SI X Y, MERLIN D, BO X. Recent advances in orally administered cell-specific nanotherapeutics for inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(34): 7718-7126.
- [31] MA X Y, WILLIAMS R O. Polymeric nanomedicines for poorly soluble drugs in oral delivery systems: An update[J]. *J Pharmaceut Investign*, 2018, 48(1): 61-75.
- [32] CHOI J S, CAO J F, NAEEM M, et al. Size-controlled biodegradable nanoparticles: Preparation and size-dependent cellular uptake and tumor cell growth inhibition[J]. *Colloids Surf B Biointerfaces*, 2014, 122: 545-551.
- [33] BANERJEE A, QI J P, GOGOI R, et al. Role of nanoparticle size, shape and surface chemistry in oral drug delivery[J]. *J Control Release*, 2016, 238: 176-185.
- [34] CHOI Y H, HAN H K. Correction to: Nanomedicines: Current status and future perspectives in aspect of drug delivery and pharmacokinetics[J]. *J Pharm Investig*, 2019, 49(1): 201.

- [35] MAISEL K, ENSIGN L, REDDY M, et al. Effect of surface chemistry on nanoparticle interaction with gastrointestinal mucus and distribution in the gastrointestinal tract following oral and rectal administration in the mouse[J]. *J Control Release*, 2015, 197:48-57.
- [36] NAEEM M, OSHI M A, KIM J, et al. pH-triggered surface charge-reversal nanoparticles alleviate experimental murine colitis via selective accumulation in inflamed colon regions [J]. *Nanomedicine*, 2018, 14(3):823-834.
- [37] 邓凯莉, 周玉平, 叶国良. 粪菌移植的临床应用之关键技术问题和发展趋势[J]. *现代实用医学*, 2021, 33(3):284-285.
- [38] SURAWICZ C M, BRANDT L J, BINION D G, et al. Guidelines for diagnosis, treatment, and prevention of *Clostridium difficile* infections[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(4):478-498.
- [39] 周小珏, 冯婧, 张安仁, 等. 粪菌移植途径的临床应用现状[J]. *中国微生态学杂志*, 2021, 33(9):1104-1108.
- [40] DEFILIPP Z, BLOOM P P, SOTO M T, et al. Drug-Resistant *E. coli* bacteremia transmitted by fecal microbiota transplant [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381(21):2043-2050.
- [41] 李小冬, 王崇高, 潘峰, 等. 超声引导鼻肠管置入术在急性重症胰腺炎早期肠内营养中的应用价值[J]. *贵州医药*, 2016, 40(11):1161-1162.
- [42] 陈启仪, 杨波, 田宏亮, 等. 菌群移植 3932 例治疗效果和并发症的 5 年随访分析[J]. *中华消化杂志*, 2020, 40(11):768-777.
- [43] 王丙开, 王志, 武伦, 等. 粪菌移植在功能性便秘治疗中的价值及存在的问题[J]. *现代医学*, 2021, 49(7):827-831.
- [44] BAXTER M, AHMAD T, COLVILLE A, et al. Fatal aspiration pneumonia as a complication of fecal microbiota transplant[J]. *Clin Infect Dis*, 2015, 61(1):136-137.
- [45] CAMMAROTA G, IANIRO G, TILG H, et al. European consensus conference on faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. *Gut*, 2017, 66(4):569-580.
- [46] CAMMAROTA G, MASUCCI L, LANIRO G, et al. Randomised clinical trial: Faecal microbiota transplantation by colonoscopy *vs.* vancomycin for the treatment of recurrent *Clostridium difficile* infection[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 41(9):835-843.
- [47] 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.
- [48] KHANNA S, PARDI D S, KELLY C R, et al. A novel microbiome therapeutic increases gut microbial diversity and prevents recurrent *clostridium difficile* infection[J]. *J Infect Dis*, 2016, 214(2):173-181.
- [49] 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):e0205064.
- [50] BLOUNT K, GERDING D N, KHANNA S, et al. 624-comparison of two open-label trials demonstrates similar 6-month outcomes for Rbx2660 and Rbx7455-investigational microbiota restoration therapeutics administered by enema or oral capsules for preventing recurrent *clostridium difficile* infections[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6):1011-1021.
- [51] STALEY C, HAMILTON M J, VAUGHN B P, et al. Successful resolution of recurrent *clostridium difficile* infection using freeze-dried, encapsulated fecal microbiota; pragmatic cohort study[J]. *Am J Gastroenterol*, 2017, 112(6):940-947.
- [52] COSTELLO S P, HUGHES P A, WATERS O, et al. Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 321(2):156-164.
- [53] 田宏亮, 陈启仪, 杨波, 等. 不同移植途径的菌群移植对慢传输型便秘临床疗效的影响[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(增 1):63-68.

(收稿日期:2022-11-15 修回日期:2023-02-28)