·指南与共识·

肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识（2022版）

国家卫生健康委员会医院管理研究所　中华医学会肠外肠内营养学分会　中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组
通信作者：陈启仪，Email:qiyichen2011@163.com；杨婷婷，Email:yangtingting722@163.com；李宁，Email：liningrigsnju@163.com；秦环龙，Email：qinhuanlong@tongji.edu.cn

【摘要】 肠道菌群移植（FMT）是将健康人粪便中的功能肠道菌群移植到患者肠道内，重建新的肠道菌群，实现肠道及肠外疾病的治疗。近十年来，FMT在治疗肠道内和肠道外疾病中取得了突破性的进展，给肠道内和肠道外疑难疾病的治疗带来了颠覆性的新策略。鉴于FMT在国内外缺乏统一的临床管理标准，并且存在相关法规和政策还有待完善、临床应用经验尚需积累等诸多问题，国家卫生健康委员会医院管理研究所委托临床FMT专家工作组，组织了相关领域的专家，在充分检索国内外相关文献和分析行业政策及相关制度、以及结合国内多家医疗机构开展FMT较为成熟经验的基础上，编写了适用于医疗机构开展FMT临床管理的中国专家共识，以进一步加强临床应用、规范管理和提高FMT治疗安全性和有效性。

【关键词】 肠道微生态；　肠道菌群移植；　临床标准；　管理规范

Expert consensus on clinical application management of fecal microbiota transplantation (2022 edition)

National Institute of Hospital Administration, NHC; Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Medical Association; Intestinal Microecology Cooperative Group, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition
Corresponding authors:ChenQiyi,Email:qiyichen2011@163.com;YangTingting,Email:yangtingting722@163.com;Li Ning, Email: liningrigsnju@163.com; Qin Huanlong, Email: qinhuanlong@tongji.edu.cn

【**Abstract**】 Fecal microbiota transplantation (FMT) is to transplant the functional intestinal bacteria from human feces into the intestinal tract of patients, reconstruct the new intestinal flora and treat intestinal and extra-intestinal diseases. During the past 10 years, FMT has made a breakthrough in the treatment of intestinal and extra-intestinal diseases, and provided a brand-new strategy to the treatment of intestinal and extra-intestinal diseases. In view of the fact that FMT lacks a unified clinical management standard at home and abroad, relevant regulations and policies still need to be improved, and clinical application experience still needs to be accumulated, the National Institute of Hospital Administration, National Health Commission commissioned a clinical FMT expert working group to organize experts in related fields. Based on thorough analysis of relevant literature, policies and norms internationally, as well as the mature experience of FMT in many medical institutions in China, an expert consensus for clinical management of FMT in medical institutions is compiled to further strengthen its clinical

DOI：10.3760/cma.j.cn441530-20220725-00324
收稿日期　2022-07-25　　**本文编辑**　卜建红
引用本文：国家卫生健康委员会医院管理研究所，中华医学会肠外肠内营养学分会，中华医学会肠外肠内营养学分会肠道微生态协作组.肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识（2022版）[J]. 中华胃肠外科杂志, 2022, 25(9): 747-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn441530-20220725-00324.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

application and standard management, so as to improve the safety and efficacy of FMT.

【Key words】 Intestinal flora; Fecal microbiota transplantation; Clinical standard; Management standard

肠道菌群移植(fecal microbiota transplantation,FMT)在临床上的应用发展迅速,临床疗效也不断得到科学肯定和推广。美国胃肠病学会制定了FMT管理共识,评估其安全性和有效性[1];并建立了标准化法规,涉及规范的供体选择和微生物筛查程序进行粪便制备,受体接受FMT的准入标准从而减少致病因子传播的可能性,旨在提高FMT的安全性和长期疗效[2]。近年,美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration,FDA)对FMT引发耐药菌感染的事件发出了警示,对于FMT的供体筛选和质量监测等问题进行了讨论[3]。总体上,不同国家对FMT的政策差别较大,缺乏统一的有效监管[4]。可见,开展机构的审查、资质的认证、FMT供体的筛选与管理、标准化菌液和胶囊的制备与质量控制、FMT移植方式、FMT移植是作为技术还是药物等,仍需要进一步明确和标准化[5-7]。我国FMT临床应用目前处于初始、但又快速发展的阶段,上述问题的明确对国内FMT的健康发展尤为关键。目前,除了上海市卫健委出台的"菌群移植技术管理规范"外,尚无任何其他层面的管理规范来引领FMT的健康发展。因此,为规范FMT的临床应用,国家卫生健康委员会医院管理研究所组织相关领域专家讨论制定了该共识,以期规范我国FMT的临床应用,促进FMT的良性健康发展。

一、总则

(一)菌群移植(FMT)的定义

菌群移植(FMT)是将特定的健康人粪便中的功能肠道菌群移植到患者肠道内,重塑失衡的肠道菌群,实现肠道及肠道外疾病的治疗[8-9]。在早期,fecal microbiota transplantation 被翻译成粪菌移植,但从美学、伦理学以及肠道菌群发挥最主要作用的角度考虑,逐渐将FMT定义为"肠道菌群移植",简称"肠菌移植"。

本共识专家组一致同意使用"肠菌移植"名称在临床和科研中使用。但为了更好地与国际同行交流,英文仍保留为 fecal microbiota transplantation (FMT)。

(二)本共识适用范围

为规范FMT的临床应用,保证医疗质量和医疗安全,特制定本规范。本规范是医疗机构及其医务人员开展FMT的基本要求。本规范适用于应用同种异基因FMT治疗消化系统及肠道菌群紊乱所致的消化系统外疾病,其粪便来源包括亲属及非亲属。

(三)FMT临床应用与管理

拟开展FMT临床应用的医疗机构,应设立专门部门实施规范化管理,包含医疗准入条件、供体遴选、患者入选、临床操作规范、伦理申报、FMT菌液和胶囊制备、样品储存、临床效果评价、不良事件登记以及退出制度。

二、FMT管理委员会组织架构和职责

开展FMT的二级及以上医疗机构应当设立FMT管理委员会,建议根据医院情况由分管院长、医务处、相关临床科室等专业人员组成。加强对FMT技术准入、伦理、菌液和胶囊的制备及质控、临床应用、评价和信息资料的监督管理。FMT管理委员会的主要职责如下。

1.制定技术准入、伦理、适应证、定期评估和退出制度,并定期编写和修订医院FMT诊疗手册。

2.建立FMT菌液和胶囊的进出库及相应财务管理制度,保证FMT的全程可追溯性。建立相关采购、验收要求、保管制度和仓储场所的安全卫生制度等。

3.对医务人员进行FMT管理的相关法律、法规、制度和技术规范培训,加强多学科团队合作;组织对患者合理使用FMT的健康宣教工作。

4.定期监测和评估临床应用的情况,以及不良反应的事件收集记录处理,定期分析、评估、上报监测数据并发布相关信息,提高医院FMT的应用安全性和规范性。

5.接受省市级FMT质量控制中心FMT专家委员会的督导。

三、开展FMT机构基本要求

(一)医疗机构基本要求

1.医疗机构开展FMT治疗应当与其功能、任务和技术能力相适应,有合法的粪菌捐献来源。

2.有卫生健康行政部门核准登记的消化内科、普通外科、重症医学科、内分泌科、血液科、风湿免疫科、神经内科、心理科、感染科、影像科、内镜中

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

心、检验科、临床营养科、微生物实验室及相关专业诊疗科目[10-12]。

3.有合法的伦理审查机构。

4.独立开展 FMT 治疗技术的医院应当具备以下条件：(1)有 FMT 专用病房，配备低温储存设施、菌液复温装置。(2)原则上需要有二级生物安全防护实验室及相关实验设备，能够保证菌液的制作、存储与转运，配备实验室主任 1 名，菌液和胶囊制备专业技术人员获得上岗证，并有专门的随访人员。如无二级生物安全防护实验室单位，则需有具备 FMT 制备资质的合作单位。(3)需要具备检测肠道菌群与代谢物、艰难梭状芽孢杆菌感染(*clostridium difficile* infection，CDI)、耐药菌、新冠病毒核酸检测和人类单基因遗传测序的相关能力。如无相关检测条件的单位，则需与具备相关资质的单位合作。(4)具有独立或者有资质的第三方粪便供体库和稳定的供体来源。(5)成人科室开展儿童 FMT 治疗，还应当至少有 1 名本医疗机构儿科具有专业副主任医师以上专业技术职称的医师参与。

(二)FMT 菌液和胶囊制备实验室管理要求

1.需要省级以上质控中心组织 FMT 专家委员会检验合格，并由省级以上质控中心颁发许可证方可开展。

2.需有取得准入证的临床执业医师资质的中级职称以上医师 2 名，感染科医师 1 名，专职供体管理人员 1 名。

3.配备低温储存设施和菌液复温装置。

4.需要有二级生物安全防护实验室(P2 实验室)或生产质量管理规范(good manufacturing practice，GMP)车间及相关实验设备，能保证菌液的制作、存储与转运；实验室配备实验室主任 1 名，取得准入证的菌液和胶囊制备专业技术人员。

5.具备检测肠道菌群与代谢物、CDI、耐药菌、新冠病毒核酸检测和人类单基因遗传测序的相关检测能力。

6.具有独立的粪便供体库和稳定的供体来源。

7.具备对粪菌液和胶囊内主要成分菌落、主要菌株结构丰度及其主要代谢产物的抽检能力，对耐药菌和致病菌的相关种类和含量有检测能力；并建立条形码标签，在受体治疗过程中的供体个人信息、肠道菌群及代谢物等信息可溯源至少 1 年。

8.实验室具体布局要求：(1)实验室总面积应>54 m^2，分为粪便采集区、清洗灭菌区、菌液制作区、胶囊制备区和冷冻保存区 5 个区域，各区域之间通过传递窗传递物品。(2)粪便采集区：面积至少 4 m^2，主要设施为粪便采集马桶。(3)清洗灭菌区：面积至少 10 m^2，主要设施包括清洗水池、消毒浸泡池、高压蒸汽灭菌锅、紫外灭菌柜和洗眼器。(4)菌液制作区：面积至少 15 m^2，主要设施包括二级生物安全柜、纯水仪、台式离心机和粪便分析前处理仪，如制作胶囊还需有冻干系统。(5)胶囊制备区：面积至少 10 m^2，主要设备为冷冻干燥机和二级生物安全柜。(6)冷冻保存区：面积至少 15 m^2，主要设施包括 4℃、-20℃、-80℃冰箱或冷柜。

四、人员基本要求

(一)开展 FMT 治疗的临床医师与护理人员要求

1.FMT 负责人要求：应当具有高级职称并有研究生学历的临床医师，主导 FMT 工作 3 年以上。

2.FMT 临床医师：有至少 3 名 5 年以上消化内科和消化外科、儿科和神经精神疾病领域临床诊疗工作经验，有 FMT 适应证的判断能力及合并症的诊断和处置能力。

3.所有参与的临床医师应取得《医师执业证书》，执业范围为内科、外科或儿科专业的本医疗机构在职医师，经过药物临床试验质量管理规范(good clinical practice，GCP)培训并取得合格证书。经过省级卫生健康行政部门指定的临床培训基地进行 FMT 治疗相关系统培训，并取得合格证书。

4.护理人员要求：应当具大专以上中级职称的护理人员，且经省级卫生健康行政部门指定的临床培训基地系统培训，并取得合格证书。开展单位护士与床位比应按 1.7∶1.0 配备。

(二)实验室人员要求

1.实验室应配备至少 3 名技师，负责人应为具有中级及以上职称的技师或医师，经过省级卫生健康行政部门指定的培训 FMT 实验室基地系统培训，并取得合格证书。

2.建立工作人员生物安全上岗考核制度和培训档案。实验室负责人应通过市卫生健康行政部门组织的生物安全培训，并考核合格。所有与实验活动相关的人员都应经过生物安全培训并经考核合格后方可上岗，取得上岗资格的人员每隔 2 年应接受再次培训。培训内容应包括实验室生物安全的基本知识、基本技能和应急处置预案、生物危险和实验室感染预防、菌(毒)种或样本管理、废弃物

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

处置、消毒隔离与职业个人防护等。

3.应每年对实验人员开展与其从事实验活动相关的健康体检并建立个人健康档案,必要时进行免疫接种。实验室工作人员应在身体状况良好的情况下进入操作区工作,若出现疾病、过度疲劳或他意外状况,不宜进入操作区。

(三)临床研究负责人及档案管理人员要求

1.临床研究负责人需取得《医师执业证书》,通过GCP培训并取得证书,具有从事FMT治疗相关的临床研究工作经验1年以上。

2.档案管理人员需经过FMT相关临床研究系统培训。

五、FMT技术要求

(一)准入管理

1.FMT在我国应作为新技术,由医务处(科)作为主要的管理执行机构。FMT管理委员会应当严格执行相关法律、法规及技术规范,建立医疗机构的准入和定期评估制度,包括遴选、采购、定期评估和退出等。

2.医疗机构应当建立本机构的《FMT临床适应证目录》并实施管理。

(二)FMT适应证和禁忌证要求

应严格遵守FMT治疗操作规范和诊疗指南,严格掌握FMT治疗适应证和禁忌证。目前,临床指南及共识推荐FMT治疗复发性或难治性艰难梭菌感染[8,10,13]。除此之外,在消化系统疾病如炎性肠病、肠易激综合征(irritable bowel syndrome,IBS)、功能性便秘、肝性脑病等,在神经精神系统疾病如自闭症、焦虑、抑郁症和帕金森病等,代谢性疾病如糖尿病、肥胖症、脂肪肝和高脂血症等,在免疫性系统性疾病如肿瘤免疫、过敏性疾病以及慢性疲劳综合征等,FMT均显示出一定的临床疗效[14-18]。但作为一项新技术,对于符合如下适应证的前提下,还应该在常规治疗无效、或者高复发的情况下实施FMT。

1.适应证:(1)消化系统疾病:包括艰难梭状芽胞杆菌感染(CDI):复发性(难治性)CDI感染;其他消化系统疾病:溃疡性结肠炎、克罗恩病、功能性便秘、IBS、菌群紊乱相关腹泻、肝硬化等。(2)肠道菌群紊乱所致的消化系统外疾病:肠道外疾病的适应证必须伴随有胃肠道症状,或者当前研究证实该疾病与胃肠道症状或肠道菌群紊乱相关。①神经系统疾病:帕金森病、阿尔茨海默病(Alzheimer disease,AD)、肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis,ALS)、癫痫等。②精神系统疾病:自闭症、焦虑症或抑郁症、多动症、抽动综合征等。③代谢相关疾病:代谢综合征、糖尿病、肥胖症、脂肪肝、高脂血症等。④肿瘤相关疾病:肿瘤免疫治疗的增敏、肿瘤免疫治疗及放化疗所致肠炎等。⑤过敏性或免疫系统疾病:自身免疫性肝炎、系统性红斑狼疮、强制性脊柱炎、免疫性骨关节炎、过敏性皮炎、特发性血小板减少性紫癜等。⑥成人或儿童移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)。

2.禁忌证:(1)各种原因导致伴有脓毒症、消化道活动性大出血、穿孔等肠道屏障严重受损的患者。(2)当前诊断为暴发性结肠炎或中毒性巨结肠者。(3)因存在严重腹泻、显著纤维性肠腔狭窄、严重消化道出血、高流量肠瘘等原因无法耐受50%热卡需求的肠内营养者。(4)先天或获得性免疫缺陷病患者。(5)近期接受高风险免疫抑制或细胞毒性药物治疗者:例如利妥昔单抗、阿霉素或中高剂量类固醇激素(20 mg/d泼尼松或更高剂量)持续应用4周以上。(6)严重免疫抑制者:成人中性粒细胞<1 500/mm^3,儿童性粒细胞<1 000/mm^3。(7)怀孕或哺乳期女性[7]。

3.实施FMT治疗前应当向患者及其家属告知治疗目的、风险、注意事项及可能发生的并发症等,并签署知情同意书。

4.医疗机构应当建立完整的电子化临床数据库及严格的术后随访制度,在完成每例FMT治疗后应当按照有关规定,将FMT后相关信息上报卫生健康行政部门。

(三)供体筛选与管理要求

1.供体筛选要求:目前,国际公认非亲属标准供体与亲属供体均可为患者提供粪便,在有条件的情况下应优先使用标准供体[8,10,19]。现有供体筛选标准以欧美国家为主,但欧美国家人群与亚洲人群体质指数、饮食结构、肠道菌群等均存在差异。因此,结合相关指南及本中心治疗经验,建立了从生理、心理、个人史、稳定性、持续性和限食耐受性6个维度的供体筛选标准[20-21]。2015,Moayyedi等[22]首次提出超级供体的概念,并认为FMT的成功取决于供体的粪便质量。因此有人建议,通过将多名供体的粪便混合使用,可以提高疗效,从而限制患者仅接受无效粪便的可能性[23-24]。标准化供体入选后,需加强供体与供体管理员间的信任,供

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

体的依从性、供体的日常饮食、运动及健康状态均需要随访与监测，对提高FMT的疗效有较大的临床意义。对少数民族病例行FMT治疗，必须尊重其民族的饮食和信仰，合理选择供体。

2. 供体筛选标准[7,21]：(1)供体的生理标准：主要依赖科学测量与实验室检测完成。①开展FMT年龄18~30周岁(儿科开展FMT，在符合伦理条件下，可使用≥3岁以上的儿童供体)；体质指数(body mass index，BMI)18.5~23.9 kg/m^2。②血液学检测：血细胞分析、肝肾功能、电解质和C反应蛋白正常；传染性肝炎、HIV、梅毒(*syphilis*)、EB病毒(*Epstein Barr* Virus)、巨细胞病毒(*cytomegalovirus*)、新型冠状病毒(*COVID-19*)抗体、线虫(*nematodes*)、阿米巴(*Amoeba*)等病原检测阴性。③粪便检测：常规检查正常，隐血实验阴性，艰难梭菌(*clostridioides difficile*)、弯曲菌(*bacterium flexuosus*)、沙门菌(*Salmonella*)、志贺菌(*Shigella*)、产志贺毒素大肠杆菌(*Shiga-toxin-producing escherichia coli*)及虫卵、囊泡、寄生虫、孢子、诺如病毒(*norwalk viruses*，*NV*)、轮状病毒(*rotavirus*)和新型冠状病毒(*SARS-CoV-2*)，真菌如白色念珠菌(*canidia albicans*)等病原学检测阴性；多重耐药基因(超广谱β内酰胺酶、碳青霉烯酶等)检测阴性。④呼气试验：无小肠细菌过度繁殖，幽门螺旋杆菌(*Helicobacter pylori*)阴性。

(2)供体的心理标准：主要依赖访谈与量表完成。①心理科医师或心理咨询师访谈认定心理状态良好。②抑郁自评量表(self-rating depression scale，SDS)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale，SAS)、匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index，PSQI)等评分正常。

(3)供体的既往史：近2周未出现胃肠道不适。近3个月内未使用抗生素、抑酸剂、免疫抑制剂或化疗药等。无慢性疼痛症状，无消化系统手术史，无传染病史及传染病接触史。无过敏性疾病、自身免疫疾病、代谢性疾病、心脑血管疾病、神经系统或精神疾病史；无恶性肿瘤病史。未接受过静脉注射生长激素、胰岛素或凝血因子等。

(4)供体的个人史：主要依赖访谈与问卷完成。作息规律，饮食健康，家庭和睦，无不良性交，无吸烟、饮酒、吸毒等嗜好和无药物成瘾；近6个月未接种过疫苗或参加药物试验。近6个月未接受纹身或出现皮肤破损。近6个月无热带地区旅游史。无胃肠道病变、恶性肿瘤和传染病家族史。非孕期，非月经期。

(5)供体的稳定性：依赖生化检查及粪便微生物组测序完成。每8周复查以上项目，符合上述要求；每次捐赠的粪便均留样行16S rDNA测序，验证菌群组成及多样性稳定。

(6)供体的持续性要求：建立档案与随访系统。供体应保证长期捐赠粪便，至少每周2次，每次>100 g。

(7)限食耐受性：通过限食实验完成。部分患者存在食物过敏及食物不耐受(如鸡蛋、牛奶等)。根据受体要求，供体需在捐赠粪便前5 d限制食物种类，如该供体不可耐受，则不可作为本次移植的捐赠者。

(8)供体的遗传学：通过基因谱检测完成。应剔除单基因遗传性疾病(尤其注意隐性遗传)致病基因阳性的供体。

3. 供体的管理：(1)每次提供粪便前，必须填写相关基本信息，包括3个月内旅居史、健康状态和心理状态，并提供每日粪便日记和布里斯托粪便评分[25]。(2)每4周供体需要上报近期的健康状态、饮食、旅居史和心理评估。(3)每8周需重复进行粪便和血液学检测，心理科医师进行心理和行为评估。(4)管理人员需定期指导供体的饮食管理，并严格按照“中国居民膳食指南(2022)”8条平衡膳食准则及健康生活方式，做好供体的诚信管理，根据供体反馈的信息及时作出相应反馈和指导，建立及时合理的退出机制。(5)必须配备1名以上取得培训合格证的供体管理专职人员进行供体的管理。

(四)建立不良事件上报制度

总体上，FMT在我国至今并未出现严重的不良事件，安全性较高。主要的不良事件包括自限性的腹痛、腹胀、腹泻、便秘、发热和肠源性感染，经暂停FMT后可治愈。

1. 管理原则：医疗安全(不良)事件的管理，遵循预防为主、紧急处理、合理控制、防微杜渐、持续改进的原则。

2. 上报要求：凡科室医务人员均有权上报医疗安全(不良)事件，可通过网络、书面、电话上报，上报时限要求在不良事件发生后24~48 h之内。

3. 审核和处置要求：科室负责人24 h内审核、处置科室发生的不良事件，并呈报至相关职能部门。主管职能部门自接报之日起，24 h内审核、处

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

置不良事件；对于接报的Ⅱ级以上（含Ⅱ级）不良事件，应呈报至主管院领导。主管院领导对于接报的Ⅱ级以上（含Ⅱ级）不良事件，必要时组织委员会进行讨论分析，并提交院务会。

（五）FMT的营养管理

1.FMT前的营养筛查：需要行FMT的患者，往往合并肠功能障碍，导致营养不良的发生。因此，在FMT前应常规给予营养筛查，如存在营养风险，应给予营养支持方案。

2.围FMT期营养管理：预期进食摄入量<50%热卡的患者，应给予鼻饲肠内营养，移植期间需摄入>50%的热卡，并逐渐增加至104.60~125.52 kJ（25~30 kcal）·kg^{-1}·d^{-1}，蛋白质摄入量需>1.0 g·kg^{-1}·d^{-1}，并根据疾病的类型和肠功能障碍的严重程度选择合适的营养制剂。碳水化合物、脂类和蛋白质占每日总能量摄入的比例应分别为50%~60%、30%~35%和15%~20%。

3.围FMT期饮食管理：根据疾病特点，提供个性化的食谱。如IBS患者推荐的饮食应含较低的可发酵低聚糖、单糖、双糖和多元醇（低FODMAP饮食）；被证实有食物过敏的患者，应将这些食物过敏原排除在该患者的食物选择和供给之外，已证实麸质过敏的患者应提供无麸质饮食；经乳糖呼吸试验证实有乳糖不耐症的患者应提供低乳糖饮食（每餐<12 g）等。

4.膳食纤维和益生元的摄入：推荐每日摄入膳食纤维>25 g，摄入不足应给予补充；移植期间应联合应用益生元制剂。

（六）FMT治疗后观察与随访制度

1.每次菌液输注后密切观察患者耐受情况24 h，如有不良反应立刻处理并及时上报。

2.第1疗程治疗结束后4周内，应对患者临床症状和肠道菌群改善情况进行评估。FMT治疗疾病的随访及疗效判断指标，主要遵循原发疾病的治疗指南。移植前后重复检测粪便及血液中传染病相关指标，有条件者可行粪便16S rDNA或者宏基因组学、粪便和血液的代谢组学检测。如第1个疗程结束4周后无改善，可尝试更换供体，重新给予1个疗程FMT，若有效可继续治疗；若仍无效则应视为FMT无反应性，此时不应继续给予FMT治疗，以免耽误病情。如患者接受FMT治疗后症状明显改善，可重复3~5次FMT后结束治疗。随访至末次FMT治疗结束后至少8周，有条件者应进行>1年、甚至5年以上的长期随访。

（七）FMT临床疗效评价标准

FMT治愈、改善或无效尚无统一的标准，同一疾病不同人、或者不同疾病，其治愈和改善的时间也不一致。FMT治疗CDI临床治愈或缓解的时间在3~5 d[26]甚至6个月[27]不等。共识性FMT治愈或缓解CDI的标准为“以消除症状为主要指标”；在FMT治疗后8周内症状消失作为次要终点[28]。由于CDI毒性检测存在假阴性或假阳性，因此，不作为FMT疗效的标准，主要还是以症状为主[29]。其他疾病FMT疗效评价未见报道，因此，FMT的预后评价标准仍需要更多的循证医学证据。

根据专家意见制定如下治愈和缓解标准[7]。

1.复发性CDI：治疗后8周，临床症状持续完全缓解（成型粪便<3次/d）和CD毒素阴性，受体菌群多样性恢复至供体菌群多样性50%以上。

2.慢性便秘：治疗后8周，完全自主排粪次数>3次/周和肠道菌群多样性恢复至供体50%以上为治愈；排粪次数较治疗前改善，但未达到治愈标准为有效。

3.克罗恩病：治疗后12周，临床症状缓解，且菌群多样性恢复至供体菌群多样性70%以上。（1）缓解：克罗恩病活动指数（CDAI）<150分，为临床缓解的标准；（2）有效：CDAI下降≥100分。

4.溃疡性结肠炎：治疗后12周，临床症状缓解，且菌群多样性恢复至供体菌群多样性70%以上。（1）缓解：Mayo内镜评分0分（临床症状消失，结肠镜复查见黏膜大致正常或无活动性炎性反应）；（2）有效：Mayo内镜评分≤2分，其中内镜子项目≤1分（临床症状基本消失，结肠镜复查见黏膜轻度炎性反应）[30]。

5.肠易激综合征（IBS）：连续3个月未出现与排粪频率和排粪形式相关的腹痛或不适症状，且菌群多样性恢复至供体菌群多样性70%以上，即为治愈。满足下列任一条即为显效：（1）治疗开始后连续1周未出现腹痛或不适；（2）IBS-C患者排硬或块状粪便<25%、同时稀或水样粪便<25%，IBS-D患者排稀或水样粪便<25%、同时硬或块状粪便<25%，IBS-M患者排硬或块状粪便<25%、同时稀或水样粪便<25%[31]。

6.自闭症：治疗第12周，孤独症行为量表（ABC评分[32]）<31分、且临床总体印象量表-总体改善（clinical global impression-global improvement，CGI-I[33]）评分

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

1分，菌群多样性恢复至供体菌群多样性50%以上为治疗显效，治疗第12周ABC评分<67分且CGI-I评分1~2分或5个ABC子量表中至少2个较基线有70%或更大的下降，而其他子量表均未出现10%或更大的上升为治疗有效。

六、信息化管理及溯源要求

建立信息化管理以提高管理效率，实现FMT全流程和规范化的闭环管理，努力实现电子化存档。FMT的信息化管理应嵌入医疗机构信息系统，对接处方、医嘱、仓储场所管理等子系统，并自动纳入相应计费名录，实现集中统一规范管理。提供移植物安全溯源及临床使用记录，确保临床诊疗安全性、合理性和适宜性。

七、移植物（菌液和胶囊）监管要求

（一）仓储场所管理

医疗机构应设立FMT专用仓储场所，并制定和执行FMT仓储场所管理制度。

1.仓储场所的选址、设计、布局、建造、改造和维护，应当符合FMT储存的要求（包括温度、湿度、通风及避光设施等），防止FMT移植物的交叉污染和混淆。

2.应建立和完善验收、入库、出库、退货制度，有清晰准确的台账。仓储场所有可靠的安全防护措施，FMT移植物需有明确的标识，并做到先进先出。

（二）配送管理

1.配送人员应严格执行核对制度，及时配送，配送过程中注意药物安全，防止交叉污染。

2.FMT移植物有效期应在配置后6个月内，并低温保存送达。

（三）配制管理

1.医疗机构或者企业应按规定，建设标准的P2实验室或GMP车间，有独立的二次更衣室和配制室（包含刷洗消毒区、配制区和发放区），且各分区明确。其供水、排水、清洁消毒、个人卫生、通风和照明等配制设施，均应符合P2实验室或者GMP车间的相关规定，与污染源隔离，不能有明沟，做到人流与物流分开，有标准的传递窗口，可配备自动的粪菌处理仪和冷冻干燥机。

2.制定领料控制要求并保存记录。结合配制产品特点和工艺标准要求，建立配制场所温度和空气的洁净度和湿度标准，并制定相关微生物监测及消毒清洁制度。配制人员进入配制区需二次更衣，且接受定期或不定期体表微生物检查。

3.建立配制设备维护及清洁消毒卫生制度。

八、消毒隔离要求

（一）实验室

1.实施两级隔离：一级隔离通过生物安全柜、负压隔离器、正压防护服、手套和眼罩等实现；二级隔离通过实验室的建筑、空调净化和电气控制系统来实现。实验室入口处需配备有缓冲间及风淋系统，操作人员进入前需穿隔离衣，佩戴帽子、口罩和手套，操作时需佩戴眼罩。

2.致病微生物监测：实验室地面、台面、各种消毒后物品应每季度进行监测，不得检出致病微生物。

（二）紫外线消毒

应进行日常监测、紫外灯管照射强度监测和生物监测。日常监测包括灯管应用时间、累计照射时间和使用人签名。对新的和使用中的紫外灯管内进行照射强度监测，新灯管的照射强度不得低于100 $\mu W/cm^2$，使用中灯管的照射强度不得低于70 $\mu W/cm^2$，照射强度监测应每半年进行一次。生物监测必要时进行，经消毒后的物品或空气中的自然菌应减少90.00%以上，人工染菌杀灭率应达到99.90%。

（三）使用中的消毒剂和灭菌剂

应进行生物和化学监测。消毒剂每季度监测一次，其细菌含量必须<100 cfu/ml，不得检出致病性微生物；灭菌剂每月监测一次，不得检出任何微生物。化学监测：应根据消毒、灭菌剂的性能定期监测，如含氯消毒剂和过氧乙酸等，应每日监测；对戊二醛的监测应每周不少于一次。应同时对消毒和灭菌物品进行消毒和灭菌效果监测，消毒物品不得检出致病性微生物，灭菌物品不得检出任何微生物。

（四）压力蒸汽灭菌

必须进行工艺监测、化学监测和生物监测。工艺监测应每锅进行，并详细记录。化学监测应每包进行，手术包尚需进行中心部位的化学监测。预真空压力蒸汽灭菌器每天灭菌前进行布维-狄克试验（Bowie-Dictest）。生物监测应每月进行，新灭菌器使用前必须先进行生物监测，合格后才能使用；对拟采用的新包装容器、摆放方式、排气方式及特殊灭菌工艺，也必须先进行生物监测，合格后才能采用。

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

九、培训管理要求

（一）拟开展FMT治疗的医师培训要求

1.应当具有《医师执业证书》，具有初级及以上专业技术职务任职资格，经过GCP培训并取得证书。

2.接受至少3个月的系统培训，并在指导医师的指导下，参与20例以上FMT患者的全过程管理，包括适应证选择、供者筛选、制定方案、并发症处理、移植后管理和随访等，并考核优良，取得资格证书。

3.本规范印发之日前，从事临床工作满10年，具有副主任医师以上专业技术职务任职资格，近3年独立开展FMT治疗临床应用不少于50例，未发生与FMT相关医疗事故的，可免于培训。

（二）培训基地要求

省级卫生健康行政部门指定FMT培训基地，培训基地应当具备以下条件。

1.三级甲等医院，符合FMT治疗管理规范要求。

2.近3年累计完成FMT治疗不少于200例，每年完成FMT治疗不少于100例。

3.本医疗机构具有开展FMT的相关科室、实验室及检测条件。

4.有至少4名具有FMT能力的指导医师，其中至少1名为副主任医师，研究生学历。

5.有与开展FMT治疗培训工作相适应的人员、技术、设备和设施等条件。

6.近3年举办过全国性与FMT治疗相关的专业学术会议、或者承担过FMT治疗国家级继续医学教育项目。

（三）培训工作基本要求

1.培训教材和培训大纲满足培训要求，课程设置包括理论学习和临床实践。

2.保证接受培训的医师在规定时间内完成规定的培训。

3.培训结束后，对接受培训的医师进行考试或考核，并出具是否合格的结论。

4.为每位接受培训的医师建立培训及考试或考核档案。

十、其他管理要求

1.FMT治疗相关的器械和耗材等应符合国家相关法律法规，不得重复使用与FMT治疗相关的一次性医用器材。

2.供体粪便来源合法，供体应签署知情同意书并在供体库中注册。

3.建立供体-菌液-受体登记制度，保证菌液来源可追溯、质检信息可查询、菌液去向可追踪。不得通过FMT治疗谋取不正当利益，不得泄露供体及受体个人资料。

4.符合中国人类遗传资源管理法。

附录

一、菌液制作SOP流程与质控要求

（一）菌液SOP流程要求

粪便应在粪菌库的特定一次性容器中现场收集；在粪菌库外收集，应将收集的粪便迅速冷却至4℃，6 h内送至粪菌库，在粪便库中接受信息登记、粪便鉴定、称重、评估和处理[12,25]。处理过程尽量保持在厌氧环境中。菌液制备后放置-80℃冰箱内保存，有效期为6个月[10]。在菌液的使用当天，需放置37℃水浴箱解冻，解冻后的菌液必须在6 h内使用完毕[8]。

制定标准如下。

1.粪便采集：应采用无菌容器采集，粪便重量不少于100 g，性状为Bristol评分标准中3~5分方为合格，立即进入菌液制作流程，或立即密封后2~8℃保存。

2.制作流程：每次需取不少于50 g粪便与无菌生理盐水以1∶3比例混合，充分搅拌混匀后过滤，从粪便排出体外至菌液制作完成应保证在6 h以内，整个处理过程应在无菌环境下操作。每批次菌液应随机抽取5%进行冻存保留1年，用作治疗后追溯。

3.冻存与复融：菌液制备完成后放置-80℃保存，6个月之内使用不影响疗效；如放置-20℃保存，应在1~4周内使用。使用前放置室温复融，6 h内输注；如使用水浴锅复融，则水温不得超过37℃。

（二）胶囊制备SOP流程

1.上述制备的菌液经4℃离心，去上清液，加入冻干保护剂（脱脂奶粉联合甘油或特殊保存液，已申请专利），用振荡器混匀，制成菌悬液预冻。

2.迅速将冻结样品移入冷冻干燥机中冷冻干燥24 h，将冻干后的菌粉进行胶囊封装，胶囊采用当前通用的耐酸羟丙甲纤维素胶囊，密封包装后在-20℃冰箱中保藏。

（三）质控标准

每次制作完成的菌液应随机抽样，进行致病菌监测、细胞计数及16S rDNA菌群测序，菌液中艰难梭菌*(clostridium difficile)*、弯曲菌*(bacterium flexuosus)*、沙门菌*(salmonella)*、志贺菌*(shigella)*、产志贺毒素大肠杆菌*(shiga-toxin-producing escherichia coli)*及虫卵、囊泡、寄生虫、孢子、诺如病毒*(norwalk viruses, NV)*、轮状病毒*(rotavirus)*和新型冠状病毒

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

*SARS-CoV-2*等病原学检测阴性，多重耐药基因（超广谱β内酰胺酶、碳青霉烯酶等）检测阴性，其中细菌活性应不低于80%，每1 ml菌液中活细胞数应>（5×10^8）个，同供体、同批次样本，应达到菌群组成一致，6个月内同供体、不同批次样本，应达到菌群组成差异无统计学意义。制作完成的菌液应有独立包装和标签。如制作胶囊，还应取胶囊内容物进行细菌活性监测和活细胞计数，其中细菌活性应不低于70%，每1 g内容物包含活菌数>（1×10^9）个，厌氧菌的含量需要>90%。

二、FMT操作要求

1. 菌液输注前需结合患者自身情况及疾病种类行肠道准备。

2. 应根据指南及操作规范选择上消化道或下消化道进行菌液输注，详见FMT途径的选择与建立临床应用中国专家共识，中华胃肠外科杂志，2020，23（Z1）：14-20[34]。

3. 操作时应观察患者耐受情况，并及时处理不良反应。

肠道菌群移植临床应用管理中国专家共识（2022版）编写组专家名单

专家组组长：秦环龙（同济大学附属第十人民医院）

执笔专家（按姓氏汉语拼音首字母顺序）：

陈启仪（同济大学附属第十人民医院）、田宏亮（同济大学附属第十人民医院）、赵笛（同济大学附属第十人民医院）

审阅专家（按姓氏汉语拼音首字母顺序）：

陈烨（南方医科大学附属南方医院）、陈源文（复旦大学附属华东医院）、蔡军（中国医学科学院阜外医院）、曹清（上海儿童医学中心）、董秀山（山西白求恩医院）、冯百岁（郑州大学第二附属医院）、付广（武汉科技大学附属普仁医院）、高海女［树兰（杭州）医院］、龚剑锋（东部战区总医院）、顾浩亮（上海医药集团股份有限公司）、郭晓奎（上海交通大学基础医学院）、何兴祥（广东医科大学附属第一医院）、贺佳（海军军医大学）、姜泊（清华长庚医院）、蓝灿辉（热心肠生物技术研究院）、兰平（中山大学附属第六医院）、李宁（同济大学附属第十人民医院）、刘杰（上海复旦大学附属华山医院）、缪应雷（昆明医科大学第一附属医院）、聂勇战（空军军医大学附属西京医院）、祁小飞（苏州大学附属第一医院）、任建林（厦门大学中山医院）、桑力轩（中国医科大学附属盛京医院）、王欣（浙江省农业科学院微生物研究所）、韦军民（北京医院）、韦瑶（苏州大学附属第一医院）、魏艳玲（陆军军医大学附属大坪医院）、杨桦（重庆市人民医院）、杨蓉（同济大学附属第十人民医院）、袁杰利（大连医科大学）、曾强（解放军总医院第一医学中心）、曾悦（上海交通大学医学院附属第一人民医院）、张发明（南京医科大学第二附属医院）、张婷（上海市儿童医院）、张晓岚（河北医科大学第二医院）、郑鹏远（郑州大学第五附属医院）、郅敏（中山大学附属第六医院）、周永健（广州市第一人民医院）、朱明炜（北京医院）、左涛（中山大学附属第六医院）

学术顾问（按姓氏汉语拼音首字母顺序）：

黎介寿院士（东部战区总医院）、李兰娟院士（浙江大学）、吴清平院士（广东省科学院微生物研究所）、杨胜利院士（中国科学院上海生物工程中心）、赵国屏院士（中国科学院上海生命科学研究院）

编写人员：

董四平（国家卫生健康委医院管理研究所）、郭淑岩（国家卫生健康委医院管理研究所）、杨婷婷（国家卫生健康委医院管理研究所）、杨威（国家卫生健康委医院管理研究所）、李萌（国家卫生健康委医院管理研究所）

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参　考　文　献

[1] Kelly CR, Kim AM, Laine L, et al. The AGA's fecal microbiota transplantation national registry: an important step toward understanding risks and benefits of microbiota therapeutics[J]. Gastroenterology, 2017, 152(4):681-684. DOI:10.1053/j.gastro.2017.01.028.

[2] Giles EM, D'Adamo GL, Forster SC. The future of faecal transplants[J]. Nat Rev Microbiol, 2019, 17(12): 719. DOI: 10.1038/s41579-019-0271-9.

[3] No authors listed. Faecal quality control[J]. Nat Microbiol, 2019,4(8):1243. DOI: 10.1038/s41564-019-0535-1.

[4] Verbeke F, Janssens Y, Wynendaele E, et al. Faecal microbiota transplantation: a regulatory hurdle?[J]. BMC Gastroenterol, 2017, 17(1): 128. DOI: 10.1186/s12876-017-0687-5.

[5] Hoffmann D, Palumbo F, Ravel J, et al. Improving regulation of microbiota transplants[J]. Science, 2017, 358(6369):1390-1391. DOI: 10.1126/science.aaq0034.

[6] 张雪莹, 陈启仪, 李宁, 等. 菌群移植适应证的选择和临床应用策略[J]. 中华胃肠外科杂志,2020,23(5):509-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200110-00015.

[7] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志,2020,23(Z1):Z5-Z13. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00231.

[8] 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. DOI: 10.1136/gutjnl-2016-313017.

[9] van Nood E, Vrieze A, Nieuwdorp M, et al. Duodenal infusion of donor feces for recurrent Clostridium difficile [J]. N Engl J Med, 2013, 368(5): 407-415. DOI: 10.1056/NEJMoa1205037.

[10] Mullish BH, Quraishi MN, Segal JP, et al. The use of faecal microbiota transplant as treatment for recurrent or refractory Clostridium difficile infection and other potential indications: joint British Society of Gastroenterology (BSG) and Healthcare Infection Society (HIS) guidelines [J]. Gut, 2018, 67(11): 1920-1941. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316818.

中华医学会杂志社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究

[11] Jørgensen S, Hvas CL, Dahlerup JF, et al. Banking feces: a new frontier for public blood banks? [J]. Transfusion, 2019,59(9):2776-2782. DOI:10.1111/trf.15422.

[12] Cammarota G, Ianiro G, Kelly CR, et al. International consensus conference on stool banking for faecal microbiota transplantation in clinical practice[J]. Gut, 2019, 68(12): 2111-2121. DOI:10.1136/gutjnl-2019-319548.

[13] McDonald LC, Gerding DN, Johnson S, et al. Clinical practice guidelines for clostridium difficile infection in adults and children: 2017 update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA)[J]. Clin Infect Dis, 2018,66(7):987-994. DOI:10.1093/cid/ciy149.

[14] Kang DW, Adams JB, Gregory AC, et al. Microbiota transfer therapy alters gut ecosystem and improves gastrointestinal and autism symptoms: an open-label study[J]. Microbiome, 2017,5(1):10. DOI:10.1186/s40168-016-0225-7.

[15] Costello SP, Hughes PA, 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. DOI:10.1001/jama.2018.20046.

[16] Bajaj JS, Fagan A, Gavis EA, et al. Long-term outcomes of fecal microbiota transplantation in patients with cirrhosis [J]. Gastroenterology, 2019, 156(6): 1921-1923. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.01.033.

[17] 陈启仪, 杨波, 田宏亮, 等. 菌群移植 3 932 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. DOI:10.3760/cma.j.cn311367-20200706-00432.

[18] Cui J, Lin Z, Tian H, et al. Long-term follow-up results of fecal microbiota transplantation for irritable bowel syndrome: a single-center, retrospective study[J]. Front Med(Lausanne),2021,8:710452.DOI:10.3389/fmed.2021.710452.

[19] Kassam Z, Dubois N, Ramakrishna B, et al. Donor screening for fecal microbiota transplantation[J]. N Engl J Med, 2019, 381(21):2070-2072. DOI:10.1056/NEJMc1913670.

[20] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2017.01.009.

[21] Zhang S, Chen Q, Kelly CR, et al. Donor screening for fecal microbiota transplantation in china: evaluation of 8483 candidates[J]. Gastroenterology, 2022, 162(3): 966-968. DOI:10.1053/j.gastro.2021.11.004.

[22] Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, et al. Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial[J]. Gastroenterology, 2015, 149(1): 102-109. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.04.001.

[23] Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, et al. Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2017, 389(10075): 1218-1228. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30182-4.

[24] Kazerouni A, Wein LM. Exploring the efficacy of pooled stools in fecal microbiota transplantation for microbiota-associated chronic diseases[J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0163956. DOI:10.1371/journal.pone.0163956.

[25] Bouchoucha M, Deutsch D, Uong P, et al. Characteristics of patients with overlap functional gastrointestinal disorders[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2021, 36(8): 2171-2179. DOI:10.1111/jgh.15438.

[26] Yoon SS, Brandt LJ. Treatment of refractory/recurrent C. difficile-associated disease by donated stool transplanted via colonoscopy: a case series of 12 patients[J]. J Clin Gastroenterol, 2010, 44(8): 562-566. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181dac035.

[27] Lee CH, Belanger JE, Kassam Z, et al. The outcome and long-term follow-up of 94 patients with recurrent and refractory Clostridium difficile infection using single to multiple fecal microbiota transplantation via retention enema[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2014, 33(8): 1425-1428. DOI:10.1007/s10096-014-2088-9.

[28] Bakken JS, Borody T, Brandt LJ, et al. Treating Clostridium difficile infection with fecal microbiota transplantation[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2011, 9(12): 1044-1049. DOI: 10.1016/j.cgh.2011.08.014.

[29] Allegretti JR, Allegretti AS, Phelps E, et al. Asymptomatic Clostridium difficile carriage rate post-fecal microbiota transplant is low: a prospective clinical and stool assessment[J]. Clin Microbiol Infect, 2018,24(7):780. DOI: 10.1016/j.cmi.2017.10.022.

[30] Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 1: CD011450. DOI:10.1002/14651858.CD011450.pub2.

[31] Ford AC, Lacy BE, Talley NJ. Irritable bowel syndrome[J]. N Engl J Med, 2017, 376(26): 2566-2578. DOI: 10.1056/NEJMra1607547.

[32] Xu W, Yao J, Liu W. Intervention effect of sensory integration training on the behaviors and quality of life of children with autism[J]. Psychiatr Danub, 2019, 31(3): 340-346. DOI:10.24869/psyd.2019.340.

[33] Rabeyron T, Robledo Del Canto JP, Carasco E, et al. A randomized controlled trial of 25 sessions comparing music therapy and music listening for children with autism spectrum disorder[J]. Psychiatry Res, 2020, 293: 113377. DOI:10.1016/j.psychres.2020.113377.

[34] 中华医学会肠外肠内营养学分会,中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会,中国微生态治疗创新联盟,等. 菌群移植途径的选择与建立临床应用中国专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志,2020,23(Z1):Z14-Z20. DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200420-00228.

中華醫學會雜誌社 Chinese Medical Association Publishing House 版权所有 违者必究