

# 肠道微生物群与艾滋病疾病进展

刘佳 王哲

450016 郑州,河南省疾病预防控制中心

通信作者:刘佳, Email: dhelix@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2017.08.030

**【摘要】** 抗病毒治疗能够降低艾滋病的发病率和死亡率,但近年来的研究发现即便在抗病毒治疗成功抑制病毒血症的情况下,肠道的免疫失调和其引发的结构性损伤引起了微生物易位,使机体产生免疫激活并形成相关炎症,导致艾滋病的疾病进展。肠道微生物群对于保持肠道黏膜屏障的功能、调节固有免疫、获得性免疫以及保持肠道的平衡状态都非常重要。因此,探讨肠道微生物群的变化与艾滋病疾病进展的关系,有很重要的理论价值和现实意义。本文着重探讨肠道微生物群与艾滋病的疾病进展相关的各项研究以及应用于艾滋病治疗的可能。

**【关键词】** 艾滋病; 肠道微生物群; 疾病进展

**Intestinal microbiota and progression of AIDS** Liu Jia, Wang Zhe  
Henan Provincial Center for Disease of Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China  
Corresponding author: Liu Jia, Email: dhelix@163.com

**【Abstract】** Antiretroviral treatment has significantly reduced the mortality and morbidity of AIDS. However, recent studies have shown that when HIV viremia is successfully inhibited by antiretroviral treatment, intestinal immune disorders and secondary structural damage can still bring out microbial translocation which give rise to immune activation and the related inflammation will later lead to the progression of AIDS disease. Since intestinal microbiota is important for maintaining the function of the intestinal mucosal barrier, regulating innate immunity/acquired immunity and maintaining intestinal balance, studies on the relationship between changes in intestinal microbiota and the progression AIDS disease are of significantly theoretical value and practical meaning. This review focuses on the relationship between intestinal microbiota and the progressive AIDS, as well as the potential of application in treatment.

**【Key words】** AIDS; Intestinal microbiota; Disease progression

HIV 在全球的传播和流行对人类健康构成了巨大挑战。得益于高效抗反转录病毒治疗 (highly active anti-retroviral therapy, HAART), 艾滋病的发病率和死亡率显著降低<sup>[1]</sup>, 使得艾滋病成为一种慢性可控的疾病。但是近年来的研究发现即便在 HAART 成功抑制血浆病毒的情况下, 机体内的免疫激活仍然持续, 相关炎症导致的各种并发症显著高于健康人<sup>[2]</sup>。很多研究显示 HIV 感染过程中 CD<sub>4</sub><sup>+</sup>T 淋巴细胞 (CD<sub>4</sub>) 的消耗主要是在胃肠黏膜中进行的, 并且在 HIV 感染的早期就已经发生了免疫失调<sup>[3]</sup>。肠道微生物群对于保持肠道黏膜屏障的功能、调节固有免疫/获得性免疫以及保持肠道的平衡状态都非常重要<sup>[4-5]</sup>, 因此探讨肠道微生物群的变化与艾滋病疾病进展的关系有很重要的理论价值和现实意义。本文就肠道微生物群与人类的关系, 与艾滋病的发生发展及相关领域的研究进行了阐述, 并着重探讨肠道微生物群与艾滋病疾病进展的关系以及应用于治疗的可能。

## 一、肠道微生物与人类疾病

随着科学的发展, 人类对微生物尤其是共生微生物及其

与人类关系的认识在不断深入。人体微生物主要分布在机体与外界相通的腔道内, 如呼吸道、消化道、泌尿生殖道和体表, 形成了多个微生物群, 微生物群的基因组汇集在一起作为一个活系统被称作微生物组<sup>[6]</sup>。在某种程度上人类和果蝇的基因数目并没有太大差别, 但是把人类看成一个包含微生物的超级生物体, 并把微生物组作为人类基因组的一部分时, 差别就非常明显了, 因为类似果蝇的低等生物体, 没有人类拥有的复杂的微生物组<sup>[6-7]</sup>。

在与人体共生的多个微生物群中, 肠道细菌的种类繁多、数目巨大, 占机体微生物总量的 78%, 在婴儿出生 2 h 后, 肠道微生物群就迅速繁殖, 4~6 个月时达到成年人的水平, 1 岁以后肠道微生物群的种类趋于稳定, 健康人整个成年期都保持稳定, 据初步估计, 健康成年人肠道内的微生物大约有 1 000 多种, 总量是人类细胞数的 10 倍, 肠道微生物编码的基因数目超过人体自身基因数目的 100 倍<sup>[8]</sup>, 肠道微生物组已经被称为控制人类健康的“第二基因组”<sup>[9]</sup>。早在中国东晋时期的葛洪即用此类方法来治疗人类的疾病, 其所著

的《肘后方》记载用人粪清治疗食物中毒、腹泻和发热患者<sup>[10]</sup>,在那个仅依靠经验和推理的时代,人类已经将肠道微生物群与人类之间相生相克的原理付诸了实践。肠道微生物群非常复杂,其粪便样品中仅有1%的微生物在实验室条件下可以分离培养,传统的微生物研究方法在微生物多样性研究中存在很大局限性。随着现代分子生物学理论和技术的发展,变性梯度凝胶电泳、宏基因组学、宏转录组学和荧光原位杂交等技术克服了传统方法的局限性,快速、系统地分析样品中微生物的组成、结构和多样性,促进了肠道微生物群的研究<sup>[11]</sup>。

随着测序技术和生物信息学技术的发展与融合,基于测序技术进行微生物研究的方法已经成为主流,可以分为两种:一种是基于16S rRNA编码基因的测序。微生物核糖体RNA (rRNA) 由于其在碱基组成、核苷酸序列、高级结构及生物功能等方面表现出高度保守性,能够较好反映微生物之间的亲缘关系,是常用的生物标志物。应用高通量测序技术对肠道微生物中所有菌种的16S rRNA编码基因序列进行精确定量,将这些序列信息与数据库中的已知信息或研究设定的对照进行比对,能够对微生物的系统进化、分类及多样性等多个方面进行研究。另一种是基于样本基因组DNA的宏基因组测序,通过提取特定样本中的微生物总DNA、构建文库,通过高通量测序和生物信息学分析获得大量微生物群落种类、丰度及相关生物学信息<sup>[12-13]</sup>。这两种方法之间并没有太大差别,其应用的关键问题:①根据需求选择合适的测序方案;②将海量的测序数据进行合适的生物信息学分析,以得到具有生物学意义的结果。

通过研究已经发现肠道微生物群与肥胖、糖尿病、心脑血管疾病、炎症性肠炎、胃肠道癌症以及自身免疫性疾病等都有一定的相关性<sup>[14-15]</sup>。有研究证明了肠道微生物群在人类大脑发育,行为和情绪方面起着重要作用<sup>[16]</sup>,肠道微生物群将会为抑郁和焦虑等精神疾病提供预防和治疗的新方法<sup>[17]</sup>。

## 二、肠道微生物群与艾滋病的疾病进展

1. 人体共生微生物群与HIV感染的发生发展:HIV感染产生的多个部位的疾病都与条件致病微生物的感染有关,人体共生微生物群与HIV感染的发生发展之间的关联也能进入到研究的视野。有大量的队列研究证明,HIV感染者与未感染HIV的健康人的微生物群有着显著的差异,包括肺部、阴道、阴茎和胃肠道在内的多个组织中的微生物群与人体HIV易感性、传播风险和疾病进展等方面都有着不同程度的关系。口腔损伤经常在未经HAART的HIV感染者中被观察到,被认为是HIV感染者疾病进展的指标之一。研究发现,与未感染的对照组相比,HIV感染者口腔微生物的多样性以及总乳杆菌属物种和假丝酵母属物种的丰度显著增加<sup>[18]</sup>。感染HIV的儿童口腔唾液中细菌种类比未感染的儿童少<sup>[19]</sup>。即便在HAART的情况下,肺部并发症仍然是HIV感染者发病的主要原因。研究证明,具有正常CD<sub>4</sub>值的HIV感染者的肺微生物群与未感染的个体相似,但是处于艾

滋病后期的个体中,肺泡微生物群有一定程度的改变,丰富性和多样性方面不及未感染者,这些差异在有效的HAART之后会减少,不过一些与慢性肺炎相关的特异细菌又会有所增加<sup>[20-22]</sup>。在一些阴道微生物组的研究中就显示了微生物群可能影响HIV的感染<sup>[23-24]</sup>。一项针对南非女性的研究发现,阴道中促炎性的细菌物种占主导地位的女性,相比于携带健康的阴道细菌的女性,有4倍的感染HIV风险<sup>[25]</sup>,明确了阴道微生物群与HIV感染的直接关系。对于男性来说,包皮环切能够减少50% HIV传播风险<sup>[26]</sup>,可能的机制是阴茎微生物组的改变,厌氧菌的减少使宿主免于感染HIV<sup>[27-28]</sup>。

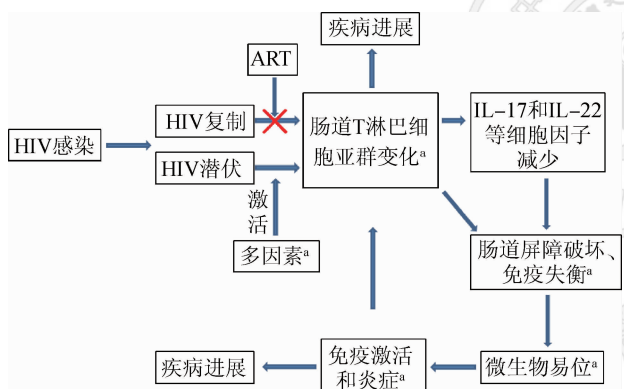
2. HIV感染与肠道微生物群的变化:鉴于肠道微生物群在人体中的重要性,与人体其他组织的共生微生物群相比,其应该与HIV感染有更直接的关系,因而一直是人们关注的重点。对HIV感染者、接受HAART者和健康人的粪便样本进行16S RNA测序所得到的证据表明这些人群的肠道微生物群的构成、多样性以及特异种属的丰度有所不同,不同的研究在每一类人群中都鉴定了不同的组成模式。一项研究对病例组(18例未治疗的HIV感染者)和对照组(14名健康者)的结肠活检样本进行16S RNA测序分析发现,病例组中变形杆菌门(Proteobacteria)的菌种丰度增加而厚壁菌门(Firmicutes)的菌种丰度有所减少。在变形杆菌门中Brucellaceae、Xanthomonadaceae和Moraxellaceae增加,但是Rhodospirillaceae减少<sup>[29]</sup>。另一项研究同样是对病例组(21例未治疗的HIV感染者)和对照组(22名健康者)的结肠活检样本进行16S RNA测序分析,与对照组相比,病例组肠道微生物群的多样性较高,其中的Brachyspira、Campylobacter、Catenibacterium、Escherichia、Mogibacterium、Prevotella和Ralstonia增加<sup>[30]</sup>。

人体整个肠道微生物群的组成是不均匀的,不同腔段的黏膜微生物群的差别很大,即便如此,这种组成模式的不同也是明显的,对盲肠和回肠等处的研究也发现HIV感染者与健康者之间的微生物群显著不同<sup>[29-31]</sup>。HAART可能改变微生物群组成,但是接受HAART者的微生物群与未接受HAART的HIV-1感染者更加相似,而不同于健康的未感染者<sup>[30,32]</sup>。病毒载量和CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>比率也被发现与肠道微生物群中不同种属的丰度相关联<sup>[33]</sup>。这些研究都证明了HIV感染与肠道微生物群的变化存在的密切关系。

3. 肠道微生物群、微生物易位和炎症:HIV的主要靶细胞是CD<sub>4</sub>,病毒复制导致的CD<sub>4</sub>消耗是HIV感染疾病进展的重要标志,但是HIV感染的免疫学失常包括但不限于CD<sub>4</sub>,HIV感染的病理状态在HAART的作用下也未能完全逆转<sup>[34]</sup>,因而CD<sub>4</sub>内的病毒复制并不能完全说明HIV感染疾病进展的发病机制。2006年首次有报道表明在慢性HIV感染期间存在着持续性的内毒素血症,目前超过50个研究证实了HIV-1感染者的血清中微生物产物的存在和上升<sup>[35-36]</sup>,而且这些微生物产物在体内是有生物活性的并且能够加剧免疫激活<sup>[35]</sup>。在接受HAART并完全抑制血浆病毒的HIV-1感染者中(即排除了病毒复制对免疫激活的影响),血浆中炎症蛋

白如白细胞介素 6 (IL-6)、C-反应蛋白和凝血标记 D-二聚体仍然升高<sup>[37]</sup>。很多研究表明 HIV 感染者的局部炎症与患者的死亡率、心血管疾病、癌症、神经系统疾病以及肝脏疾病密切相关<sup>[38-40]</sup>。事实上,免疫激活及其继发的相关炎症导致了疾病的进展已经达成了广泛的共识<sup>[34]</sup>。

HIV 感染过程中 CD<sub>4</sub> 的消耗主要是在胃肠黏膜中进行的<sup>[3]</sup>,在 HIV-1 感染的早期就发生了活化 CD<sub>4</sub> 的大量消耗,这对 T 淋巴细胞的稳态产生了重要影响,使 T 淋巴细胞亚群发生了巨大变化,引发免疫失调,其中包括能够导致免疫激活的 TH17 细胞的大量缺失。CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub> 和存在于肠固有层内的 T 淋巴细胞亚群是细胞因子 IL-17 和 IL-22 的重要来源<sup>[41-42]</sup>,IL-17 和 IL-22 能够诱导肠上皮细胞的增殖同时诱导紧密连接蛋白,防御素和粘蛋白的表达以使上皮细胞之间紧密相连,保证肠道的完整<sup>[41,43]</sup>,而胃肠道系统的免疫失调,使得 IL-17 和 IL-22 等细胞因子减少,导致了肠上皮细胞的凋亡及其紧密连接形成的机械屏障的破坏。这种肠道的结构性损伤和免疫失调一起使得肠道微生物及其代谢产物(如脂多糖)穿过肠腔进入全身血液循环(即微生物易位),导致了免疫激活,促发了炎症反应<sup>[44]</sup>,导致了疾病的进展。即使经过成功的 HAART 后,局部炎症和免疫激活仍然存在(图 1)。



注:“肠道微生物群参与这些环节或有相互作用

图 1 HIV 感染使肠道发生免疫学和结构性变化的简明路径

最近的一项研究就为上述路径提供了多项证据。Dinh 等<sup>[45]</sup>以 21 例接受 HAART 的 HIV-1 感染者(病例组)以及 16 例健康者(对照组)为研究对象,利用 16S rRNA 测序对粪便标本进行肠道微生物群的分析,并对其微生物易位的生物标志物:内毒素核心免疫球蛋白 M (EndoCAB IgM)、血浆可溶性 CD<sub>14</sub> 水平 (sCD<sub>14</sub>) 和脂多糖以及全身炎症的生物标志物:干扰素  $\gamma$ 、IL-1 $\beta$ 、IL-6 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 进行了比较。研究发现,病例组和对照组的肠道微生物群组成有显著差异,病例组的 *Proteobacteria*、*Gammaproteobacteria*、*Enterobacteriales*、*Enterobacteriaceae*、*Erysipelotrichi*、*Erysipelotrichales*、*Erysipelotrichaceae* 和 *Barnesiella* 等病原菌的相对丰度显著增加。与对照组相比,病例组的 sCD<sub>14</sub> 明显升高,内毒素核心免疫球蛋白 M (IgM) 水平较低。*Enterobacteriales* 和 *Enterobacteriaceae* 的相对丰度与 sCD<sub>14</sub>、IL-1 $\beta$  以及干扰素  $\gamma$  的水平呈正相关;*Erysipelotrichi* 和 *Barnesiella* 的相对丰度与

TNF- $\alpha$  水平正相关。EndoCAB IgM 和 IL-1 $\beta$  水平呈负相关。因此研究者认为接受 HAART 的 HIV-1 感染者存在着显著的以特定细菌种群的增加或减少为特征的肠道微生物群生态失调,这与持续性的微生物易位有关,尤其是在特定细菌、微生物易位以及炎症标志物之间存在着显著的关联性<sup>[45]</sup>。在 HIV 感染导致肠道一系列变化的整个链条中,肠道免疫细胞、上皮细胞和微生物群之间的相互作用,导致了胃肠道的免疫学破坏和结构性损伤,引起了微生物易位和免疫激活,加速疾病进展。其中肠道微生物群的改变和易位与免疫失调之间存在的恶性循环维持着这个路径,一些研究表明在这个简明的路径之外可能还存在着其他路径或者相关路径<sup>[46]</sup>。

每个人的肠道微生物群组成都是独一无二的,在一定程度上取决于环境和饮食。有研究发现韩国、美国、中国和日本之间的肠道微生物组明显不同<sup>[47]</sup>。中国一项研究表明,中国 HIV 感染者的粪便微生物组与对照组(未感染 HIV 的健康人)之间有很大不同<sup>[48]</sup>。

### 三、基于肠道微生物群的艾滋病治疗

在上述研究的基础上,通过调整肠道微生物群及其下游环节以改善艾滋病患者健康的治疗策略也在不断的被研究并付诸实践,这些策略目的多是通过恢复宿主与共生微生物之间关系从而减少 HIV 相关慢性免疫激活和炎症,延缓疾病的进展。调整肠道微生物群、清除微生物易位的产物、恢复胃肠道的结构和免疫组分都是常用的手段。

补充益生菌和粪菌移植是重要的调整肠道微生物的方法。益生菌 (Probiotic) 通过多种机制作用于宿主,例如在肠道内产生短链脂肪酸与致病细菌进行竞争,能够促进机体的抗炎状态,益生元 (Prebiotics)/合生素 (Synbiotics) 作为刺激少数益生菌生长的膳食补充剂,经常在临床治疗中使用。很多研究都发现与单独的 HAART 相比,益生菌的使用与炎症、凝血和免疫激活的特异指标的减少相关<sup>[49-50]</sup>。有研究认为 HIV-1 感染者的 Prebiotics/Synbiotics 治疗与炎症标志物的减少和 CD<sub>4</sub> 的明显增加呈相关性<sup>[51-52]</sup>。这些研究表明益生菌的补充与一定程度的免疫学改善相关。同时,相比于其他疗法,益生菌更安全,所以将益生菌作为 HAART 的补充是一种有前途的疗法。粪菌移植是一种将供体的微生物群转移到受体的方法,也被认为是 HIV 感染者的一种潜在治疗方法。与益生菌相比,粪便微生物群更多样化,更合适于肠道的生态。最近有在感染了 HIV-1 的人体和猴免疫缺陷病毒 (SIV) 的亚洲猕猴中进行了粪便微生物群移植 (FMT) 治疗的研究,目前来看 FMT 是安全的,并且得到了初步的数据<sup>[53-54]</sup>。

在 HIV-1 感染后的 10 ~ 20 d 内给予 HAART 时,黏膜和全身炎症往往完全逆转(或得到预防)<sup>[55-56]</sup>,这也是目前采用“早发现、早治疗”策略的理论基础,但是在人群水平上开展 HIV 早诊断并施以治疗是不可能实现的,所以退一步的考虑,采用增加肠黏膜重建和减少微生物易位的疗法对 HAART 进行补充。其中有通过施用脂多糖隔离和磷酸盐结合药物司维拉姆 (Sevelamer) 来直接干扰微生物产物转运的方法,但是不同的研究也得出了相矛盾的结果<sup>[57-58]</sup>,另外,使

用利福昔明 (Rifaximin) 和美沙拉嗪 (Mesalamine) 的研究<sup>[59-60]</sup>, 效果也不太理想, 另有一些研究通过联合使用阻断炎症/微生物易位的方法, 可能会产生较好的结果<sup>[61]</sup>。

通过外源稳态细胞因子 (如 IL-21) 的介入来促进接受 HAART 者的免疫重建是较为新颖的方法<sup>[62]</sup>。IL-21 是一种多效细胞因子, 可通过增强 Th17 细胞的功能来促进肠内稳态。研究将重组 IL-21 用于接受 HAART 的感染 SIV 的亚洲猕猴, 与未用 IL-21 的对照相比, 干预组的 Th17 细胞得到恢复, 血液和肠黏膜组织中的免疫活化得到了有效的减少。同时, 干预组动物也在肠组织中表现出较低水平的前病毒 DNA, 说明 HIV 贮存库得到有效的减少, 动物模型中得到的这些重要结果为 IL-21 进一步开展人类的临床研究提供了合理证据。

肠道微生物群的变化特征及其在疾病进展中的贡献程度是上述方法能够有效实施的基本保证。目前, 虽然已经阐明了 HIV 感染者肠道微生物群生态失调的一些共同特征, 但是还存在很多不一致性。不同研究使用的人群不同 (感染时间长短、是否治疗、治疗时间和治疗方案存在差异), 样本不同 (粪便或者活检), 临床表现不同, 甚至对照组也不同; 另外, 不同国家和地区之间基线微生物群以及饮食差异都可能导致结果的可重复性不高甚至相互矛盾<sup>[63]</sup>。更精确的设定研究对象, 降低混杂因素的影响应该是今后此类研究需要关注的。

#### 四、机遇与挑战

最近的一项研究认为 HIV-1 感染者控制病毒载量的能力之所以不同, 有 30% 可能性是由于宿主和毒株遗传特征的差异造成的<sup>[64]</sup>, 还有 70% 决定因素未明确。通过上述综述, 有理由认为作为人类第二基因组的肠道微生物组, 将会在将来的研究中被证明是重要的决定因素, 这将对改善 HIV 感染者的生活质量以及治愈艾滋病都有重要影响。

功能性治愈是现阶段艾滋病防治的主要目标。由于 HIV 能够整合到人的基因组中并长期潜伏于细胞中, 现有技术手段还不能完全清除人体内所有潜伏的感染细胞, 因而达到功能性治愈成为目前可及的目标。所谓功能性治愈是指 HIV 感染者在脱离 HAART 时, 能够保持低水平的病毒复制和/或者较正常的 CD<sub>4</sub> 值, 能够控制潜伏的病毒储存库并免于免疫失衡和炎症。功能性治愈通常限制了病毒感染的反弹从而降低 HIV 传播风险, 这对于公共卫生意义同样重大。有研究认为肠道微生物群能够调节 HIV 的潜伏期, 由于某些厌氧细菌产生的丁酸能修改染色质的表观遗传学状态, 扰乱了 HIV 潜伏期, 促进贮存库的激活和病毒复制<sup>[46]</sup>。这种机制的深入研究能够为靶向肠道微生物群实现针对病毒储存库的“Shock and Kill”策略提供手段, 其对实现功能性治愈非常有帮助<sup>[65]</sup>。解除免疫激活和相关炎症也是实现艾滋病功能性治愈的重要一环。Nowak 等<sup>[33]</sup>发现 HIV“精英控制者”和病毒血症者的肠道微生物群组成不同, 而和健康人基本相同, 应该对“长期不进展者”和“精英控制者”的肠道微生物群进行研究, 从而为功能性治愈提供更多信息。

我国在“十三五”期间对中医药防治艾滋病领域的投入也在不断加大<sup>[66]</sup>。中药一向以多成分多靶点的作用机制著称, 肠道微生物群是非常理想的中药作用靶点, 改变一个人的基因是困难的, 但是改变生活在人体内的微生物群相对容易, 将肠道微生物群与艾滋病的疾病进展之间的研究在中医药学中实践将会为中医治疗艾滋病提供一个新路径。目前, 完整而详细的阐明宿主与微生物群相互作用, 对艾滋病疾病进展的驱动作用是困难的, 但是明确的是, 将肠道微生物群的生态失调与艾滋病疾病进展的重要特征相关联的研究, 能够更好地指示发病机制中的相关通路, 进一步启示靶向肠道微生物群以改善艾滋病患者健康的治疗策略的可能性。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Bor J, Herbst AJ, Newell ML, et al. Increases in adult life expectancy in rural South Africa; valuing the scale-up of HIV treatment [J]. *Science*, 2013, 339(6122): 961-965. DOI: 10.1126/science.1230413.
- [2] Hatano H. Immune activation and HIV persistence: considerations for novel therapeutic interventions [J]. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013, 8(3): 211-216. DOI: 10.1097/COH.0b013e32 835f9788.
- [3] Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, et al. Mechanisms of gastrointestinal CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T-cell depletion during acute and early human immunodeficiency virus type 1 infection [J]. *J Virol*, 2007, 81(2): 599-612. DOI: 10.1128/JVI.01739-06.
- [4] Fiocchi C. One commensal bacterial molecule—all we need for health? [J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2078-2080. DOI: 10.1056/NEJMcibr053171.
- [5] Honda K, Littman DR. The microbiome in infectious disease and inflammation [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30: 759-795. DOI: 10.1146/annurev-immunol-020711-074937.
- [6] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project [J]. *Nature*, 2007, 449(7164): 804-810. DOI: 10.1038/nature06244.
- [7] Turnbaugh PJ, Gordon JI. The core gut microbiome, energy balance and obesity [J]. *J Physiol*, 2009, 587 (Pt 17): 4153-4158. DOI: 10.1113/jphysiol.2009.174136.
- [8] Bäckhed F, Ley RE, Sonnenburg JL, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine [J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920. DOI: 10.1126/science.1104816.
- [9] Grice EA, Segre JA. The human microbiome: our second genome [J]. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2012, 13: 151-170. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163814.
- [10] Zhang FM, Luo WS, Shi Y, et al. Should we standardize the 1 700-year-old fecal microbiota transplantation? [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(11): 1755. DOI: 10.1038/ajg.2012.251.
- [11] Manichanh C, Borruel N, Casellas F, et al. The gut microbiota in IBD [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2012, 9(10): 599-608. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.152.
- [12] Eisen JA. Environmental shotgun sequencing: its potential and challenges for studying the hidden world of microbes [J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(3): e82. DOI: 10.1371/journal.pbio.0050082.
- [13] Wu DY, Hartman A, Ward N, et al. An automated phylogenetic

- tree-based small subunit rRNA taxonomy and alignment pipeline (STAP)[J]. PLoS One, 2008, 3(7): e2566. DOI: 10.1371/journal.pone.0002566.
- [14] Wu H, Tremaroli V, Bäckhed F. Linking microbiota to human diseases: a systems biology perspective [J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(12): 758–770. DOI: 10.1016/j.tem.2015.09.011.
- [15] Robles Alonso V, Guarner F. Linking the gut microbiota to human health [J]. Br J Nutr, 2013, 109 Suppl 2: S21–26. DOI: 10.1017/S0007114512005235.
- [16] Diaz Heijtz R, Wang SG, Anuar F, et al. Normal gut microbiota modulates brain development and behavior [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(7): 3047–3052. DOI: 10.1073/pnas.1010529108.
- [17] Foster JA, McVey Neufeld KA. Gut-brain axis: how the microbiome influences anxiety and depression [J]. Trends Neurosci, 2013, 36(5): 305–312. DOI: 10.1016/j.tins.2013.01.005.
- [18] Saxena D, Li YH, Yang LY, et al. Human microbiome and HIV/AIDS [J]. Curr HIV/AIDS Rep, 2012, 9(1): 44–51. DOI: 10.1007/s11904-011-0103-7.
- [19] Silva-Boghossian C, Castro GF, Teles RP, et al. Salivary microbiota of HIV-positive children and its correlation with HIV status, oral diseases, and total secretory IgA [J]. Int J Paediatr Dent, 2008, 18(3): 205–216. DOI: 10.1111/j.1365-263X.2007.00864.x.
- [20] Lawani MB, Morris A. The respiratory microbiome of HIV-infected individuals [J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(8): 719–729. DOI: 10.1080/14787210.2016.1206469.
- [21] Lozupone C, Cota-Gomez A, Palmer BE, et al. Widespread colonization of the lung by *Tropheryma whippelii* in HIV infection [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 187(10): 1110–1117. DOI: 10.1164/rccm.201211-2145OC.
- [22] Beck JM, Schloss PD, Venkataraman A, et al. Multicenter Comparison of Lung and Oral Microbiomes of HIV-infected and HIV-uninfected Individuals [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 192(11): 1335–1344. DOI: 10.1164/rccm.201501-0128OC.
- [23] Lamont RF, Sobel JD, Akins RA, et al. The vaginal microbiome: new information about genital tract flora using molecular based techniques [J]. BJOG, 2011, 118(5): 533–549. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2010.02840.x.
- [24] White BA, Creedon DJ, Nelson KE, et al. The vaginal microbiome in health and disease [J]. Trends Endocrinol Metab, 2011, 22(10): 389–393. DOI: 10.1016/j.tem.2011.06.001.
- [25] Gosmann C, Anahtar MN, Handley SA, et al. *Lactobacillus*-deficient cervicovaginal bacterial communities are associated with increased HIV acquisition in young South African women [J]. Immunity, 2017, 46(1): 29–37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
- [26] Auvert B, Taljaard D, Lagarde E, et al. Randomized, controlled intervention trial of male circumcision for reduction of HIV infection risk: the ANRS 1265 trial [J]. PLoS Med, 2005, 2(11): e298. DOI: 10.1371/journal.pmed.0020298.
- [27] Price LB, Liu CM, Johnson KE, et al. The effects of circumcision on the penis microbiome [J]. PLoS One, 2010, 5(1): e8422. DOI: 10.1371/journal.pone.0008422.
- [28] Anderson D, Politch JA, Pudney J. HIV infection and immune defense of the penis [J]. Am J Reprod Immunol, 2011, 65(3): 220–229. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2010.00941.x.
- [29] Dillon SM, Lee EJ, Kotter CV, et al. An altered intestinal mucosal microbiome in HIV-1 infection is associated with mucosal and systemic immune activation and endotoxemia [J]. Mucosal Immunol, 2014, 7(4): 983–994. DOI: 10.1038/mi.2013.116.
- [30] Mutlu EA, Keshavarzian A, Losurdo J, et al. A compositional look at the human gastrointestinal microbiome and immune activation parameters in HIV infected subjects [J]. PLoS Pathog, 2014, 10(2): e1003829. DOI: 10.1371/journal.ppat.1003829.
- [31] Vujkovic-Cvijin I, Dunham RM, Iwai S, et al. Dysbiosis of the gut microbiota is associated with HIV disease progression and tryptophan catabolism [J]. Sci Transl Med, 2013, 5(193): 193ra191. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006438.
- [32] Lozupone CA, Li M, Campbell TB, et al. Alterations in the gut microbiota associated with HIV-1 infection [J]. Cell Host Microbe, 2013, 14(3): 329–339. DOI: 10.1016/j.chom.2013.08.006.
- [33] Nowak P, Trosheid M, Avershina E, et al. Gut microbiota diversity predicts immune status in HIV-1 infection [J]. AIDS, 2015, 29(18): 2409–2418. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000869.
- [34] Lederman MM, Funderburg NT, Sekaly RP, et al. Residual immune dysregulation syndrome in treated HIV infection [J]. Adv Immunol, 2013, 119: 51–83. DOI: 10.1016/B978-0-12-407707-2.00002-3.
- [35] Hunt PW, Brechley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy [J]. J Infect Dis, 2008, 197(1): 126–133. DOI: 10.1086/524143.
- [36] Barouch DH, Ghneim K, Bosche WJ, et al. Rapid inflammasome activation following mucosal SIV infection of rhesus monkeys [J]. Cell, 2016, 165(3): 656–667. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.021.
- [37] Lederman MM, Calabrese L, Funderburg NT, et al. Immunologic failure despite suppressive antiretroviral therapy is related to activation and turnover of memory CD<sub>4</sub> cells [J]. J Infect Dis, 2011, 204(8): 1217–1226. DOI: 10.1093/infdis/jir507.
- [38] Deeks SG. HIV: how to escape treatment [J]. Nature, 2011, 477(7362): 36–37. DOI: 10.1038/477036a.
- [39] Currier JS, Lundgren JD. Guidelines for managing cardiovascular risk: an evolving area [J]. Curr Opin HIV AIDS, 2008, 3(3): 205–206. DOI: 10.1097/COH.0b013e3282fc75fe.
- [40] Triant VA, Grinspoon SK. Vascular dysfunction and cardiovascular complications [J]. Curr Opin HIV AIDS, 2007, 2(4): 299–304. DOI: 10.1097/COH.0b013e3281e7e831.
- [41] Klatt NR, Estes JD, Sun X, et al. Loss of mucosal CD103<sup>+</sup> DCs and IL-17<sup>+</sup> and IL-22<sup>+</sup> lymphocytes is associated with mucosal damage in SIV infection [J]. Mucosal Immunol, 2012, 5(6): 646–657. DOI: 10.1038/mi.2012.38.
- [42] Cella M, Fuchs A, Vermi W, et al. A human natural killer cell subset provides an innate source of IL-22 for mucosal immunity [J]. Nature, 2009, 457(7230): 722–725. DOI: 10.1038/nature07537.
- [43] Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, et al. IL-22 ameliorates

- intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(2): 534–544. DOI: 10.1172/JCI33194.
- [44] Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection [J]. *Nat Med*, 2006, 12(12): 1365–1371. DOI: 10.1038/nm1511.
- [45] Dinh DM, Volpe GE, Duffalo C, et al. Intestinal microbiota, microbial translocation, and systemic inflammation in chronic HIV infection [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(1): 19–27. DOI: 10.1093/infdis/jiu409.
- [46] Victoriano AFB, Imai K, Okamoto T. Interaction between endogenous bacterial flora and latent HIV infection [J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2013, 20(6): 773–779. DOI: 10.1128/CVI.00766–12.
- [47] Nam YD, Jung MJ, Roh SW, et al. Comparative analysis of Korean human gut microbiota by barcoded pyrosequencing [J]. *PLoS One*, 2011, 6(7): e22109. DOI: 10.1371/journal.pone.0022109.
- [48] Sun Y, Ma YF, Lin P, et al. Fecal bacterial microbiome diversity in chronic HIV-infected patients in China [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2016, 5(4): e31. DOI: 10.1038/emi.2016.25.
- [49] Villar-García J, Hernández JJ, Güerri-Fernández R, et al. Effect of probiotics (*Saccharomyces boulardii*) on microbial translocation and inflammation in HIV-treated patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 68(3): 256–263. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000468.
- [50] Stiksrud B, Nowak P, Nwosu FC, et al. Reduced levels of d-dimer and changes in gut microbiota composition after probiotic intervention in HIV-infected individuals on stable ART [J]. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2015, 70(4): 329–337. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000784.
- [51] González-Hernández LA, Jave-Suarez LF, Fafutis-Morris M, et al. Synbiotic therapy decreases microbial translocation and inflammation and improves immunological status in HIV-infected patients: a double-blind randomized controlled pilot trial [J]. *Nutr J*, 2012, 11(1): 90. DOI: 10.1186/1475–2891–11–90.
- [52] Gori A, Rizzardini G, van't Land B, et al. Specific prebiotics modulate gut microbiota and immune activation in HAART-naive HIV-infected adults: results of the “COPA” pilot randomized trial [J]. *Mucosal Immunol*, 2011, 4(5): 554–563. DOI: 10.1038/mi.2011.15.
- [53] Loke P, Heine RG, McWilliam V, et al. Fecal microbial transplantation in a pediatric case of recurrent *Clostridium difficile* infection and specific antibody deficiency [J]. *Pediatr Allergy Immunol*, 2016, 27(8): 872–874. DOI: 10.1111/pai.12619.
- [54] Hensley-McBain T, Zevin AS, Manuzak J, et al. Effects of fecal microbial transplantation on microbiome and immunity in simian immunodeficiency virus-infected macaques [J]. *J Virol*, 2016, 90(10): 4981–4989. DOI: 10.1128/JVI.00099–16.
- [55] Kók A, Hocqueloux L, Hocini H, et al. Early initiation of combined antiretroviral therapy preserves immune function in the gut of HIV-infected patients [J]. *Mucosal Immunol*, 2015, 8(1): 127–140. DOI: 10.1038/mi.2014.50.
- [56] Schuetz A, Deleage C, Sereti I, et al. Initiation of ART during early acute HIV infection preserves mucosal Th17 function and reverses HIV-related immune activation [J]. *PLoS Pathog*, 2014, 10(12): e1004543. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004543.
- [57] Sandler NG, Zhang XY, Bosch RJ, et al. Sevelamer does not decrease lipopolysaccharide or soluble CD<sub>14</sub> levels but decreases soluble tissue factor, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, and oxidized LDL cholesterol levels in individuals with untreated HIV infection [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210(10): 1549–1554. DOI: 10.1093/infdis/jiu305.
- [58] Kristoff J, Haret-Richter G, Ma DZ, et al. Early microbial translocation blockade reduces SIV-mediated inflammation and viral replication [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(6): 2802–2806. DOI: 10.1172/JCI75090.
- [59] Tenorio AR, Chan ES, Bosch RJ, et al. Rifaximin has a marginal impact on microbial translocation, T-cell activation and inflammation in HIV-positive immune non-responders to antiretroviral therapy-ACTG A5286 [J]. *J Infect Dis*, 2015, 211(5): 780–790. DOI: 10.1093/infdis/jiu515.
- [60] Somsouk M, Dunham RM, Cohen M, et al. The immunologic effects of mesalamine in treated HIV-infected individuals with incomplete CD<sub>4</sub><sup>+</sup> T cell recovery: a randomized crossover trial [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e116306. DOI: 10.1371/journal.pone.0116306.
- [61] Pandrea I, Xu CL, Stock JL, et al. Antibiotic and antiinflammatory therapy transiently reduces inflammation and hypercoagulation in acutely SIV-infected pigtailed macaques [J]. *PLoS Pathog*, 2016, 12(1): e1005384. DOI: 10.1371/journal.ppat.1005384.
- [62] Micci L, Ryan ES, Fromentin R, et al. Interleukin-21 combined with ART reduces inflammation and viral reservoir in SIV-infected macaques [J]. *J Clin Invest*, 2015, 125(12): 4497–4513. DOI: 10.1172/JCI81400.
- [63] Williams B, Landay A, Presti RM. Microbiome alterations in HIV infection a review [J]. *Cell Microbiol*, 2016, 18(5): 645–651. DOI: 10.1111/cmi.12588.
- [64] Bartha I, McLaren PJ, Brumme C, et al. Estimating the respective contributions of human and viral genetic variation to HIV control [J]. *PLoS Comput Biol*, 2017, 13(2): e1005339. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1005339.
- [65] Siliciano RF, Greene WC. HIV latency [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011, 1(1): a007096. DOI: 10.1101/cshperspect.a007096.
- [66] 中华人民共和国国务院办公厅. 国务院办公厅关于印发中国遏制与防治艾滋病“十三五”行动计划的通知 [EB/OL]. (2017-02-05) [2017-03-01]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/05/content\\_5165514.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/05/content_5165514.htm).  
General Office of the State Council of the People's Republic of China. China's the “13th Five-Year” project for the HIV/AIDS Prevention and Control [EB/OL]. (2017-02-05) [2017-03-01]. [http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/05/content\\_5165514.htm](http://www.gov.cn/zhengce/content/2017-02/05/content_5165514.htm).

(收稿日期: 2017-03-14)

(本文编辑: 斗智)