

河南省部分地区 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构的相关因素分析

刘佳 耿杰 刘家琪 薛秀娟 闫江舟 袁源 张向兵 刘春华 张国龙

河南省疾病预防控制中心性病艾滋病防治研究所, 郑州 450016

通信作者: 张国龙, Email: 1296190445@qq.com

【摘要】 目的 分析河南省 HIV 感染者/AIDS 病例(HIV/AIDS)肠道微生物群落结构的相关因素。方法 在河南省采取方便抽样方法抽取 122 例抗病毒治疗和未抗病毒治疗的病例, 采集全血和粪便标本。提取粪便样本的基因组 DNA, 采用 Illumina NovaSeq 6000 高通量测序系统对 16S rRNA 的 V3-V4 高变区域进行测序。主要在菌群的属水平进行分析, 选取丰度最高的 30 个属作为肠道微生物群落结构的衡量指标。使用冗余分析和 Envfit 函数对群落结构和各因素之间的相关性进行分析。结果 本研究完成了 122 例病例的 16S rRNA 测序和分析, 其基本情况为: 平均 BMI 为 $(23.62 \pm 2.78) \text{ kg/m}^2$, 年龄 (47 ± 13) 岁, 男性占 66.39% (81/122), 以异性性传播为主要感染途径 (51.64%, 63/122), 有 36 例 (29.51%, 36/122) 病例未接受抗病毒治疗。在 122 例总人群病例样本中, 前 5 位优势菌属是 *Prevotella*、*Roseburia*、*Megamonas*、*Bacteroides* 和 *Faecalibacterium*。在 86 例接受抗病毒治疗的病例样本中, 前 5 位优势菌属是 *Prevotella*、*Megamonas*、*Bacteroides*、*Roseburia* 和 *Faecalibacterium*。在 36 例未抗病毒治疗病例样本中, 前 5 位优势菌属是 *Prevotella*、*Faecalibacterium*、*Roseburia*、*Bacteroides* 和 *Megamonas*。在总人群中, 抗病毒治疗 ($P < 0.001$) 是群落结构最显著的相关因素。其他显著因素有: 确诊时间 ($P = 0.009$)、病毒载量 ($P = 0.022$) 和 HCV 抗体 ($P = 0.018$)。抗病毒治疗与 *Megamonas* 呈正相关, 与 *Prevotella*、*Roseburia* 和 *Faecalibacterium* 呈负相关, 而确诊时间、病毒载量和 HCV 抗体 3 个因素则与 *Prevotella*、*Roseburia* 和 *Faecalibacterium* 呈正相关, 与 *Megamonas* 呈负相关。在未抗病毒治疗人群中, 确诊时间 ($P = 0.003$) 是与群落结构显著相关的因素。确诊时间与 *Roseburia*、*Faecalibacterium*、*Megamonas* 和 *Prevotella* 呈正相关, 与 *Bacteroides* 呈负相关。结论 抗病毒治疗和确诊时间是与肠道微生物群落结构显著相关的因素, 并且对多个高丰度菌属有着重要影响。

【关键词】 艾滋病; 艾滋病病毒; 肠道微生物; 相关因素

基金项目: 国家科技重大专项 (2018ZX0715-009); 河南省科技攻关计划 (182102310236)

Analysis of factors associated with the structure of the gut microbial community in HIV/AIDS patients in some areas of Henan province

Liu Jia, Geng Jie, Liu Jiaqi, Xue Xiujuan, Yan Jiangzhou, Yuan Yuan, Zhang Xiangbing, Liu Chunhua, Zhang Guolong

Institute for Prevention and Control of STD and AIDS, Henan Provincial Center for Disease Control and Prevention, Zhengzhou 450016, China

Corresponding author: Zhang Guolong, Email: 1296190445@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the related factors associated with the structure of the gut microbial community in HIV infection/AIDS cases (HIV/AIDS) in Henan province. **Methods**

DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211025-00816

收稿日期 2021-10-25 本文编辑 斗智

引用格式: 刘佳, 耿杰, 刘家琪, 等. 河南省部分地区 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构的相关因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2022, 43(4): 566-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211025-00816.

Liu J, Geng J, Liu JQ, et al. Analysis of factors associated with the structure of the gut microbial community in HIV/AIDS patients in some areas of Henan province[J]. Chin J Epidemiol, 2022, 43(4): 566-571. DOI: 10.3760/cma.j.cn112338-20211025-00816.



The convenience sampling method was used to select 122 cases who were receiving Antiviral Treatment (ART) or ART-naive in Henan. Whole blood and stool specimens were collected. Genomic DNA of stool samples was extracted, and the V3-V4 hypervariable regions of the 16S rRNA gene were sequenced using Illumina NovaSeq 6000 high-throughput sequencing system. The analysis was performed mainly at the genus level, and the 30 genera with the highest abundance were selected as a measure of the gut microbial community structure. The correlation between community structure and related factors was analyzed using redundancy analysis and Envfit function. **Results** 122 cases were finally completed sequencing and analysis, the average BMI was (23.62 ± 2.78) kg/m² and the average age was (47 ± 13) years. Among them, male accounted for 66.39% (81/122), and heterosexual transmission route constituted the largest ratio, accounting for 51.64% (63/122). 36 cases were treatment naive (29.51%, 36/122). The top five dominant genera of the total population (122 cases) were *Prevotella*, *Roseburia*, *Megamonas*, *Bacteroides* and *Faecalibacterium* and the top five dominant genera of the ART population (86 cases) were *Prevotella*, *Megamonas*, *Bacteroides*, *Roseburia* and *Faecalibacterium*. The top five dominant genera of the ART-naive population (36 cases) appeared as *Prevotella*, *Faecalibacterium*, *Roseburia*, *Bacteroides* and *Megamonas*. In the total population, ART ($P < 0.001$) was the most significant factors of community structure. Other significant factors were: duration of diagnosis ($P = 0.009$), viral load ($P = 0.022$) and anti-HCV ($P = 0.018$). ART was positively correlated with *Megamonas* and negatively correlated with *Prevotella*, *Roseburia* and *Faecalibacterium*, while the other three factors of duration of diagnosis, viral load and anti-HCV were positively correlated with *Prevotella*, *Roseburia* and *Faecalibacterium* and negatively correlated with *Megamonas*. In the ART-naive population, duration of diagnosis ($P = 0.003$) were the factors significantly associated with community structure. Duration of diagnosis was positively correlated with *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Megamonas* and *Prevotella* and negatively correlated with *Bacteroides*. **Conclusion** ART and duration of diagnosis were factors significantly associated with gut microbial community structure and had a significant impact on multiple high-abundance genera.

【Key words】 AIDS; HIV; Gut microbes; Related factors

Fund programs: National Science and Technology Major Project of China (2018ZX0715-009); Key Projects for Science and Technology Development of Henan Province (182102310236)

了解肠道微生物和宿主的相互作用可能为疾病的发病机制提供新的见解^[1-2]。HIV 的感染使宿主的肠道微生物易位和失调,从而影响宿主的免疫平衡和恢复,尤其是持续的免疫激活和炎症会加快疾病的进展^[3-5]。近年有研究发现,HIV 感染引起的宿主肠道微生物的改变由于年龄、性别、性取向、感染时间、抗病毒治疗、CD4⁺T 淋巴细胞(CD4)计数和病毒载量等因素变得复杂^[6-9],同时由于受试者特征、队列规模、地理区域、采样方法以及测序深度等的差异也有可能导致结果之间的不一致。因此,对于 HIV 感染者/AIDS 病例(HIV/AIDS)肠道微生物变化的相关因素尚存在很多争议。肠道微生物可能受到生活环境和饮食等因素的影响,因而不同国家/地区人群之间的差别是显著的^[10-12]。本研究分析河南省部分地区 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构的相关因素,为提高 HIV/AIDS 生存质量相关干预研究提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:根据我国艾滋病综合防治信息系统查询河南省 HIV/AIDS 信息(数据截至 2019 年

1 月 1 日)。纳入标准:①年龄范围 18~60 岁的 HIV/AIDS;②BMI 为 18.5~30.0 kg/m²;③最近 1 个月内未使用抗生素或者益生菌;④无消化道症状;⑤无机会性感染。对于 HIV/AIDS 抗病毒治疗 ≥1 年者,则要求最近 1 次 CD4 > 500 个/μl,病毒载量低于检测限。对于抗病毒治疗 <1 年者则不限制 CD4 和病毒载量。研究对象均签署知情同意书。本研究通过河南省 CDC 伦理委员会审批(批准文号:2019-KY-005-02)。

2. 研究现场:2019 年 3 月 1 日至 5 月 1 日在河南省许昌市、新乡市、永城市 and 确山县采用方便抽样方法预计选取 HIV/AIDS 150 例,其中,接受抗病毒治疗 100 例,未接受抗病毒治疗 50 例。通过现场调查的方式核实研究对象的社会人口学特征、感染途径、确诊时间和起始治疗时间等信息。

3. 样本采集和检测:使用 EDTA-K2 抗凝真空采血管采集 8~10 ml 全血标本,立即混匀,分出部分全血用于 CD4 检测,剩余全血离心(2 000 g × 10 min)后,分离出血浆,用于 HIV 病毒载量、HCV 抗体和 HBsAg 的检测。由患者自己使用灭菌拭子采集粪便样本(样本体积为黄豆大小),放入采样盒-70 °C 保存。所有样本在检测前均-70 °C 保存。

使用 FACSCalibur/FACSCount 流式细胞仪和配套试剂(BD, 美国)进行 CD4 绝对计数。使用的 COBASAmpliPrep/COBAS TaqMan HIV-1 test (Taqman)(美国罗氏制药有限公司)和 HIV-1 核酸定量检测试剂盒(中国东北制药集团)进行 HIV 病毒载量检测,最低检测限分别为 20 拷贝/ml 和 28 拷贝/ml。使用胶体金法(中国广州万孚生物技术有限公司)检测 HCV 抗体和 HBsAg。

4. 粪便的核酸提取和 16S RNA 基因测序:使用 E.Z.N.ATM Mag-Bind Soil DNA Kit 试剂盒(OMEGA, 中国广州)提取粪便的基因组 DNA,完全按照试剂盒操作。使用 Qubit® 2.0 荧光检测仪(life, 美国)对 DNA 的质量和浓度进行检测。粪便样本微生物 16S V3~V4 高变区域采用通用引物 16S-341F: CCTAYGGGRBGCASCAG 和 16S-806R: GACTA CNGGGTATCTAAT 扩增,扩增产物经纯化后,采用 Qubit® 2.0 荧光检测仪对纯化后的扩增产物 DNA 进行精确定量。根据美国 Illumina 公司提供的标准建库流程对定量后的扩增产物构建双端(PE, paired-end)测序文库,最后采用 NovaSeq 6000 高通量测序系统(美国 Illumina 公司)进行 2×250 bp 双端(PE)测序。

5. 测序结果的处理和统计分析方法:高通量测序下机数据经过质量评估和过滤后利用 QIIME2 v2019.7 软件进行分析。使用 fastq-join 方法进行序列拼接,使用 deblur 方法进行去冗余并生成扩增序列变体(amplicon sequence variant, ASV),并基于 greengenes 参考数据库对每个样品的 ASV 进行分类学注释以及门、纲、目、科和属水平的统计。

为确定群落结构与多个因素(人口学信息/临床状态)的相关性,选取丰度最高的 30 个属作为肠道微生物群落结构分析的衡量指标。使用 R v4.0.3 软件中 vegan 包进行冗余分析(redundancy analysis, RDA),同时使用 EnvFit 函数(permu = 999)确定每个协变量的效应大小(R^2)和 P 值, R^2 表示相关因素与物种分布的决定系数,该值越小则该因素对物种分布的影响越小; P 表示相关因素与物种分布相关性的显著性检验值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基本情况:实际调查 164 例 HIV/AIDS,其中采集粪便样本 152 例,剔除不合格及信息缺失的样

本 30 例,最终纳入 122 例。BMI 为 $(23.62 \pm 2.78) \text{kg/m}^2$, 年龄 (47 ± 13) 岁,男性占 66.39% (81/122),已婚占 59.84% (73/122),小学和初中文化程度分别占 31.15% (38/122) 和 40.16% (49/122)。异性性传播占 51.64% (63/122)。CD4 < 250 个/ μl 的占 15.57% (19/122),病毒载量低于检测限占 55.74% (68/122)。HCV 抗体阳性占 17.21% (21/122),HBsAg 阳性占 2.46% (3/122),未接受抗病毒治疗者占 29.51% (36/122)。见表 1。

2. 肠道微生物群落结构特征分析:122 例样本

表 1 河南省部分地区 HIV/AIDS 的特征

特 征	研究对象 (n=122)	抗病毒治疗者 (n=86)	未抗病毒治疗者 (n=36)
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	23.62±2.78	23.03±2.60	23.58±3.13
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	47±13	50±11	45±17
性别			
男	81(66.39)	57(66.28)	24(66.67)
女	41(33.61)	29(33.72)	12(33.33)
婚姻状况			
已婚	73(59.84)	57(66.28)	20(55.56)
未婚/离异/丧偶	49(40.16)	29(33.72)	16(44.44)
文化程度			
文盲	9(7.38)	5(5.81)	4(11.11)
小学	38(31.15)	30(34.88)	8(22.22)
初中	49(40.16)	37(43.02)	12(33.33)
高中/中专	12(9.84)	9(10.47)	3(8.33)
大专及以上	14(11.48)	5(5.81)	9(25.00)
感染途径			
异性性传播	63(51.64)	43(50.00)	20(55.56)
采血(浆)/输血	30(24.59)	24(27.91)	6(16.67)
同性性传播	29(23.77)	19(22.03)	10(27.78)
确诊时长(年)			
<4	63(51.64)	47(54.65)	16(44.44)
4~	22(18.03)	12(13.95)	10(27.78)
>8	37(30.33)	27(31.40)	10(27.78)
CD4 ⁺ T 淋巴细胞 计数(个/ μl)			
<250	19(15.57)	7(8.14)	12(33.33)
250~	25(20.49)	15(17.44)	10(27.78)
>500	78(63.93)	64(74.42)	14(38.89)
病毒载量(拷贝/ml)			
低于检测限 ^a	68(55.74)	63(73.26)	5(13.89)
检测限~10 000	34(27.87)	21(24.42)	13(36.11)
>10 000	20(16.39)	2(2.33)	18(50.00)
HCV 抗体			
阴性	101(82.79)	67(77.91)	34(94.44)
阳性	21(17.21)	19(22.09)	2(5.56)
HBsAg			
阴性	119(97.54)	85(98.84)	34(94.44)
阳性	3(2.46)	1(1.16)	2(5.56)
抗病毒治疗			
否	36(29.51)	0(0.00)	36(100.00)
是	86(70.49)	86(100.00)	0(0.00)

注:括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);^a检测限为 20 或 28 拷贝/ml

中,聚类分析共得到 13 367 个 ASV,注释到 30 个门水平物种和 336 个属水平物种。前 5 位优势菌门是 *Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Proteobacteria*、*Fusobacteria* 和 *Actinobacteria*,前 5 位优势菌属及其平均相对丰度占比是 *Prevotella* (17.42%)、*Roseburia* (7.96%)、*Megamonas* (7.87%)、*Bacteroides* (7.71%) 和 *Faecalibacterium* (7.57%)。在 86 例接受抗病毒治疗的病例样本中,聚类分析共得到 10 679 个 ASV,注释到 29 个门水平物种和 312 个属水平物种。前 5 位优势菌门是 *Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Proteobacteria*、*Fusobacteria* 和 *Actinobacteria*,前 5 位优势菌属及其平均相对丰度占比是 *Prevotella* (17.05%)、*Megamonas* (9.19%)、*Bacteroides* (8.48%)、*Roseburia* (7.21%) 和 *Faecalibacterium* (5.57%)。在 36 例未接受抗病毒治疗的病例样本中,聚类分析共得到 4 242 个 ASV,注释到 20 个门水平物种和 212 个属水平物种。前 5 位优势菌门是 *Firmicutes*、*Bacteroidetes*、*Proteobacteria*、*Fusobacteria* 和 *Actinobacteria*,前 5 位优势菌属及其平均相对丰度占比是 *Prevotella* (18.29%)、*Faecalibacterium* (12.35%)、*Roseburia* (9.77%)、*Bacteroides* (5.87%) 和 *Megamonas* (4.73%)。以上菌属仅列明确属分类水平的物种。

3. 肠道微生物群落结构的相关因素:本研究使用 RDA 和 Envfit 对肠道微生物群落结构和各因素的相关性进行分析。Envfit 分析结果显示,抗病毒治疗 ($P<0.001$) 是群落结构最显著的相关因素。其

他显著因素有:确诊时间 ($P=0.009$)、病毒载量 ($P=0.022$) 和 HCV 抗体 ($P=0.018$) (表 2)。

RDA 显示抗病毒治疗与其他 3 个显著因素在群落结构的构建过程中呈负相关性。RDA 同时还显示了特定的属与这些因素的相关性。抗病毒治疗与高丰度的 *Megamonas* 和 *Bacteroides* 呈正相关,与 *Prevotella*、*Roseburia* 和 *Faecalibacterium* 呈负相关,而确诊时间、病毒载量和 HCV 抗体 3 个因素则与高丰度的 *Prevotella*、*Roseburia* 和 *Faecalibacterium* 呈正相关,与 *Megamonas* 和 *Bacteroides* 呈负相关(图 1)。

4. 未抗病毒治疗 HIV 感染者中肠道微生物群落结构的相关因素:上述分析显示抗病毒治疗是与肠道微生物结构最相关的因素。为了探讨其他因素,本研究分析其中的 36 例未抗病毒治疗 HIV 感染者病例。见表 1。

Envfit 分析结果显示,确诊时间 ($P=0.003$) 是与未抗病毒治疗 HIV 感染者肠道微生物群落结构显著相关的因素(表 2)。RDA 显示确诊时间与高丰度的 *Roseburia*、*Faecalibacterium*、*Megamonas* 和 *Prevotella* 呈正相关,与 *Fusobacterium* 和 *Bacteroides* 呈负相关(图 2)。

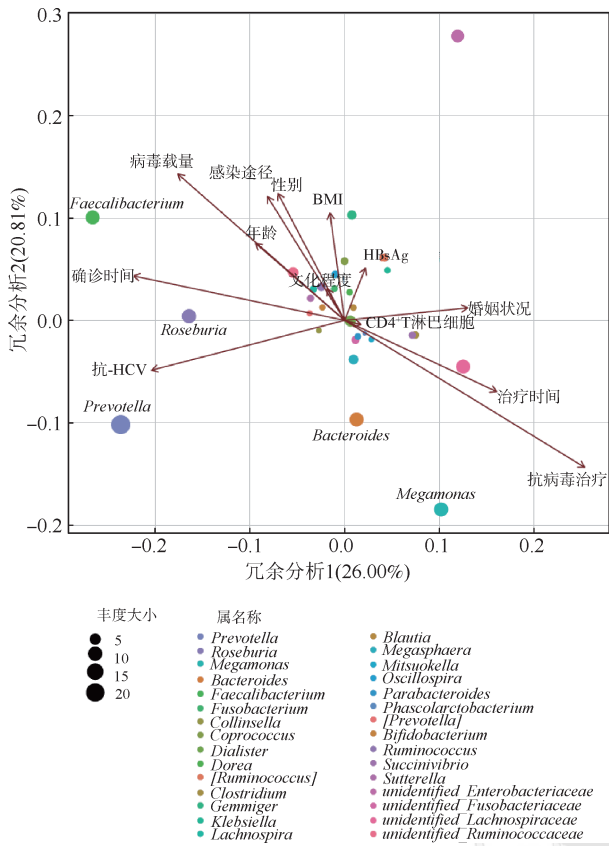
讨 论

本研究对河南省 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构的特征进行了描述,并重点探讨了肠道微生物群

表 2 河南省部分地区 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构与相关因素的 Envfit 函数分析

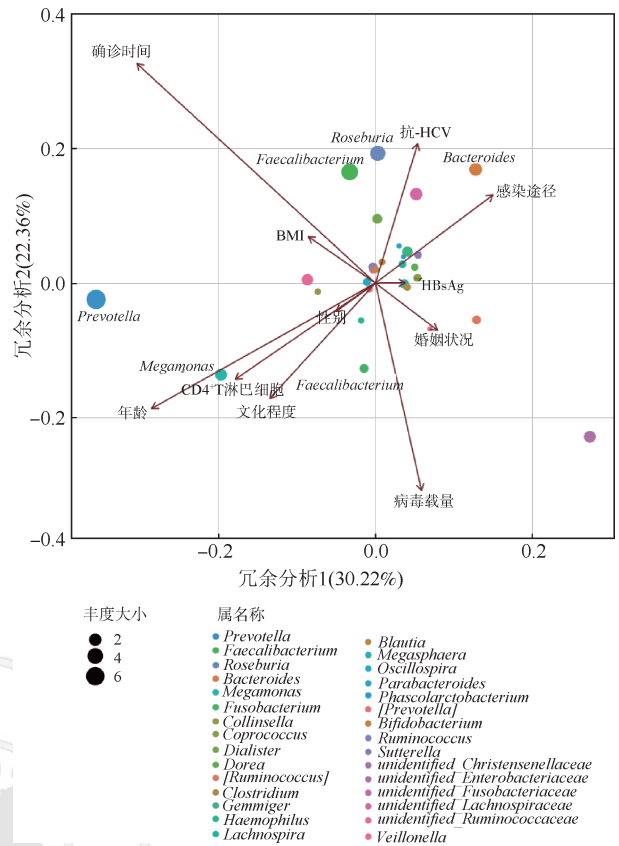
变量	总人群 ($n=122$)				未治疗人群 ($n=36$)			
	RDA1	RDA2	R^2 值	P 值	RDA1	RDA2	R^2 值	P 值
感染途径	-0.493	0.870	0.028	0.194	0.752	0.659	0.055	0.393
性别	-0.558	0.830	0.029	0.201	-0.765	-0.644	0.006	0.910
年龄	-0.780	0.625	0.020	0.310	-0.837	-0.548	0.161	0.051
婚姻状况	0.996	0.094	0.024	0.241	0.748	-0.664	0.016	0.751
文化程度	-0.513	0.858	0.002	0.914	-0.617	-0.787	0.066	0.323
确诊时间(年)	-0.981	0.192	0.071	0.009 ^b	-0.681	0.732	0.276	0.003 ^b
CD4 ⁺ T 淋巴细胞计数	0.972	-0.236	0.001	0.975	-0.780	-0.626	0.072	0.278
病毒载量	-0.776	0.631	0.071	0.022 ^a	0.187	-0.982	0.137	0.074
BMI(kg/m ²)	-0.146	0.989	0.016	0.406	-0.778	0.628	0.017	0.766
HCV 抗体	-0.973	-0.232	0.061	0.018 ^a	0.251	0.968	0.064	0.326
HBsAg	0.396	0.918	0.004	0.778	1.000	0.008	0.002	0.971
抗病毒治疗	0.870	-0.493	0.118	0.001 ^c	-	-	-	-
抗病毒治疗时间(年)	0.917	-0.398	0.042	0.077	-	-	-	-

注:RDA:冗余分析;RDA1 和 RDA2 表示相关因素与排序轴之间的相关性; R^2 :相关因素与物种分布的决定系数,该值越小则该因素对物种分布的影响越小;^a $P<0.05$;^b $P<0.01$;^c $P<0.001$



注:箭头代表各因素,射线越长表示该因素的相关性越显著。各因素之间的夹角为锐角时表示两个因素之间呈正相关关系,夹角为钝角时呈负相关关系

图1 河南省部分地区 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构与相关因素的冗余分析



注:箭头代表各因素,射线越长表示该因素的相关性越显著;各因素之间的夹角为锐角时表示两个因素之间呈正相关关系,夹角为钝角时呈负相关关系

图2 河南省部分地区未抗病毒治疗 HIV 感染者肠道微生物群落结构与相关因素冗余分析

落结构和各因素之间的相关性,同时也对高丰度的属与这些因素的相关性进行了分析。

既往大多数研究都提供了抗病毒治疗改变肠道微生物群的证据^[9,13-14],不过在具体的影响以及细节上尚未达成共识^[15]。本研究发现,在总人群中抗病毒治疗是与群落结构最显著的相关因素,因此除了对总人群进行分析,也对其中的抗病毒治疗和未抗病毒治疗的人群都进行了分析和比较。在总人群中,前5位优势菌属为:Prevotella、Roseburia、Megamonas、Bacteroides 和 Faecalibacterium,抗病毒治疗人群中的是 Prevotella、Megamonas、Bacteroides、Roseburia 和 Faecalibacterium,未抗病毒治疗人群中的是 Prevotella、Faecalibacterium、Roseburia、Bacteroides 和 Megamonas。3个人群前5位优势菌属的种类一样,但是丰度排序不同,主要体现在 Faecalibacterium 和 Megamonas,因此推测这种差别可能与抗病毒治疗有较强的相关性。随后的 RDA 也印证了这一推测,抗病毒治疗与

Megamonas 呈正相关,与 Faecalibacterium 呈负相关,且这种相关性较之其他菌属更强。更进一步的证据表现在确诊时间与 Megamonas 的正负相关性的不同上,在未抗病毒治疗人群中,确诊时间与 Megamonas 呈正相关,而在总人群中,确诊时间与 Megamonas 呈负相关,其他主要高丰度菌属的正负相关性在两个人群中都一致,这说明抗病毒治疗可能逆转其他因素对于 Megamonas 的影响。因此,抗病毒治疗不仅是影响肠道微生物群落结构的重要因素,影响着多个主要菌属的丰度,而且可能对 Megamonas 有着更为重要的影响。

HIV 感染能够改变宿主的肠道菌群,但是有一些研究发现:未抗病毒治疗的 HIV 感染者没有明显改变直肠微生物群^[16],并且在中国人群的研究也发现 HIV 感染者和健康对照之间的 α-多样性并没有显著性差异的情况^[17]。这种情况被研究者解释为肠道菌群的改变可能是与疾病进展和感染持续时间有关。确有研究发现在 HIV 感染的早期,肠道细

菌的丰富度和组成未发生 HIV 特异性变化,而在慢性 HIV 感染者中,最终可以发现肠道细菌组中的 HIV 特异性特征^[18]。这些研究提示了感染时间与 HIV 感染者肠道微生物之间存在关联。本研究发现确诊时间是未抗病毒治疗人群中与群落结构显著相关的因素之一,而且在总人群中,确诊时间也是除抗病毒治疗之外与群落结构显著相关的因素。RDA 显示,在未抗病毒治疗人群中,确诊时间与高丰度的 *Roseburia*、*Faecalibacterium*、*Megamonas* 和 *Prevotella* 呈正相关,与 *Bacteroides* 呈负相关。在总人群中,确诊时间与高丰度的 *Prevotella*、*Roseburia* 和 *Faecalibacterium* 呈正相关,与 *Megamonas* 和 *Bacteroides* 呈负相关。这反映了确诊时间对于诸多高丰度菌属的影响是广泛的,在 HIV/AIDS 肠道微生物群落构建过程中起着重要的作用。因此,在设计肠道微生物研究时,应将病例的确诊时间作为重要的考虑因素。

近来很多研究发现 MSM 状态或性偏好是 HIV/AIDS 肠道微生物改变的影响因素^[7-8,19]。更有 Meta 分析认为 MSM 状态对于肠道微生物的影响更甚于 HIV 感染^[9,20]。我国一项研究中也发现 HIV 感染者中的肠道微生物的改变与 HIV 的传播途径有关^[21]。本研究中未发现感染途径与 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构的相关性。这为 HIV/AIDS 的性偏好对肠道微生物影响的研究提供了不一样的证据。

本研究存在局限性。尚不能准确知晓病例真正的感染时间,因此本研究用确诊时间代表感染时长进行了讨论,这可能使结果存在一定的误差。本研究使用丰度最高的 30 个属作为肠道微生物群落结构分析的衡量指标,与一些研究中使用的 β 多样性略有差别。本研究仅对各因素的相关性进行了分析,要证明这些因素的因果关系还需要更合理的人群设计以及更多临床数据才能说明。

综上所述,抗病毒治疗和确诊时间是河南省部分地区 HIV/AIDS 肠道微生物群落结构显著相关的因素,并且对多个高丰度菌属有着重要影响。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 刘佳:实施研究、撰写文章;耿杰、刘家琪、薛秀娟、闫江舟、袁源、张向兵:实施研究;刘春华、张国龙:技术指导和支

参 考 文 献

- [1] Kamada N, Seo SU, Chen GY, et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(5): 321-335. DOI: 10.1038/nri3430.
- [2] Pickard JM, Zeng MY, Caruso R, et al. Gut microbiota: Role in pathogen colonization, immune responses, and

- inflammatory disease[J]. Immunol Rev, 2017, 279(1): 70-89. DOI:10.1111/imr.12567.
- [3] Zevin AS, McKinnon L, Burgener A, et al. Microbial translocation and microbiome dysbiosis in HIV-associated immune activation[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2016, 11(2): 182-190. DOI:10.1097/COH.0000000000000234.
- [4] Dillon SM, Frank DN, Wilson CC. The gut microbiome and HIV-1 pathogenesis: a two-way street[J]. AIDS, 2016, 30(18):2737-2751. DOI:10.1097/QAD.0000000000001289.
- [5] Bandera A, de Benedetto I, Bozzi G, et al. Altered gut microbiome composition in HIV infection: causes, effects and potential intervention[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2018, 13(1):73-80. DOI:10.1097/COH.0000000000000429.
- [6] 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.
- [7] Noguera-Julian M, Rocafort M, Guillén Y, et al. Gut microbiota linked to sexual preference and HIV infection [J]. EBioMedicine, 2016, 5:135-146. DOI:10.1016/j.ebiom.2016.01.032.
- [8] Armstrong AJS, Shaffer M, Nusbacher NM, et al. An exploration of *Prevotella*-rich microbiomes in HIV and men who have sex with men[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 198. DOI:10.1186/s40168-018-0580-7.
- [9] Tuddenham SA, Koay WLA, Zhao N, et al. The impact of human immunodeficiency virus infection on gut microbiota α -diversity: An individual-level meta-analysis [J]. Clin Infect Dis, 2020, 70(4): 615-627. DOI: 10.1093/cid/ciz258.
- [10] Vangay P, Johnson AJ, Ward TL, et al. US immigration westernizes the human gut microbiome[J]. Cell, 2018, 175(4):962-972.e10. DOI:10.1016/j.cell.2018.10.029.
- [11] Kaplan RC, Wang Z, Usyk M, et al. Gut microbiome composition in the Hispanic Community Health Study/ Study of Latinos is shaped by geographic relocation, environmental factors, and obesity[J]. Genome Biol, 2019, 20(1):219. DOI:10.1186/s13059-019-1831-z.
- [12] Yatsunenkov T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography[J]. Nature, 2012, 486(7402):222-227. DOI:10.1038/nature11053.
- [13] Ji YJ, Zhang FD, Zhang RF, et al. Changes in intestinal microbiota in HIV-1-infected subjects following cART initiation: influence of CD4+T cell count[J]. Emerg Microbes Infect, 2018, 7(1): 1-4. DOI: 10.1038/s41426-018-0117-y.
- [14] Ancona G, Merlini E, Tincati C, et al. Long-term suppressive cART is not sufficient to restore intestinal permeability and gut microbiota compositional changes [J]. Front Immunol, 2021, 12: 639291. DOI: 10.3389/fimmu.2021.639291.
- [15] Pinto-Cardoso S, Klatt NR, Reyes-Terán G. Impact of antiretroviral drugs on the microbiome: unknown answers to important questions[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2018, 13(1):53-60. DOI:10.1097/COH.0000000000000428.
- [16] Nowak RG, Bentzen SM, Ravel J, et al. Rectal microbiota among HIV-uninfected, untreated HIV, and treated HIV-infected in Nigeria[J]. AIDS, 2017, 31(6): 857-862. DOI:10.1097/QAD.0000000000001409.
- [17] Ling ZX, Jin CZ, Xie TS, et al. Alterations in the fecal microbiota of patients with HIV-1 infection: an observational study in a Chinese population[J]. Sci Rep, 2016, 6:30673. DOI:10.1038/srep30673.
- [18] Rocafort M, Noguera-Julian M, Rivera J, et al. Evolution of the gut microbiome following acute HIV-1 infection[J]. Microbiome, 2019, 7(1): 73. DOI: 10.1186/s40168-019-0687-5.
- [19] Kelley CF, Kraft CS, de Man TJ, et al. The rectal mucosa and condomless receptive anal intercourse in HIV-negative MSM: implications for HIV transmission and prevention [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(4): 996-1007. DOI: 10.1038/mi.2016.97.
- [20] Zhou J, Zhang Y, Cui P, et al. Gut microbiome changes associated with HIV infection and sexual orientation[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10: 434. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00434.
- [21] Xu HM, Ou ZT, Zhou YJ, et al. Intestinal mucosal microbiota composition of patients with acquired immune deficiency syndrome in Guangzhou, China[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4):391. DOI:10.3892/etm.2021.9822.