

艾滋病病毒感染与肠道菌群之间的相互作用关系研究进展

张馨予¹, 阳伊蕾¹, 赵乃睿¹, 李悦绮¹, 赵威^{1,2*}

¹温州医科大学第二临床医学院, 浙江 温州

²温州医科大学基础医学院, 浙江 温州

收稿日期: 2021年11月2日; 录用日期: 2021年11月21日; 发布日期: 2021年12月7日

摘要

HIV的感染与肠道屏障被破坏和微生物产物的移位密切相关。因HIV感染而引起的肠道菌群失调愈发受到关注。目前研究主要致力于理解HIV感染后肠道微生态的变化情况, 即肠道微生物组的构成以及它们是如何与黏膜免疫细胞相互作用来引起全身炎症的。本文主要综述了目前研究HIV感染与微生态及其失调的关系和失调与HIV发病机理的内在联系, 以便更好地理解微生态相关的免疫激活和驱动全身炎症反应的机制, 从而制定不同的治疗方案来改善肠道菌群失调, 进而提高HIV感染者的整体健康。

关键词

肠道菌群, 艾滋病, 黏膜免疫, 肠道菌群易位

Progress in the Interaction Relationship between HIV Infection and Gut Microbiome

Xinyu Zhang¹, Yilei Yang¹, Nairui Zhao¹, Yueqi Li¹, Wei Zhao^{1,2*}

¹School of the Second Clinical Medical Sciences, Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang

²School of Basic Medicine, Wenzhou Medical University, Wenzhou Zhejiang

Received: Nov. 2nd, 2021; accepted: Nov. 21st, 2021; published: Dec. 7th, 2021

Abstract

HIV infection is closely associated with the disruption of the intestinal barrier and the displacement of microbial products. Intestinal microflora dysregulation caused by HIV infection are gain-

*通讯作者。

文章引用: 张馨予, 阳伊蕾, 赵乃睿, 李悦绮, 赵威. 艾滋病病毒感染与肠道菌群之间的相互作用关系研究进展[J]. 微生物前沿, 2021, 10(4): 167-174. DOI: 10.12677/amb.2021.104021

ing attention. The current research is focused on understanding the changes in gut microbiome following HIV infection including the composition of the gut microbiome and how they interact with mucosal immune cells to cause systemic inflammation. This paper reviews the relevance of the present study of the relationship between HIV infection and intestinal microflora dysregulation and the intrinsic link between dysregulation and the pathogenesis of AIDS. The data will gain a better understanding the mechanisms of the microecology-related immune activation and drive systemic inflammatory response. Thus formulate differences treatment options to improve intestinal microbiosis, and then improve the overall health of people infected with HIV.

Keywords

Intestinal Microflora, AIDS, Mucosal Immunity, Intestinal Flora Translocation

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

人体内超过 90% 的共生微生物生活在肠道里, 称为肠道菌群, 它们数量庞大, 与人自身细胞数相当。肠道中的微生物主要是以人体没有消化的食物残渣和肠道分泌的粘液和脱落的死细胞为营养物质来维持其高的种群水平[1]。活跃生长的肠道菌群会产生大量的生理活性物质, 包括短链脂肪酸、维生素以及具有抗炎、镇痛和抗氧化等作用的有益健康的产物, 同时也会产生包括神经毒素、致癌物质和免疫毒素等可能危害健康的产物。这些有益或有害的产物会进入血液, 直接调节人体的基因表达、影响免疫和代谢过程。因此, 许多细菌在肠道免疫以及维持肠道内环境稳态过程中起着重要作用[2]。在最近几年, 许多研究表明肠道菌群的改变会引起一些疾病和代谢紊乱, 其中包括炎症性肠病、肥胖、I 型糖尿病、牙周炎、风湿性免疫疾病、动脉粥样硬化和心血管疾病等[3]-[9]。很多研究也表明了 HIV 感染与肠道微生态的变化有关, HIV 感染引起的黏膜病变机理和微生态之间可能是相互影响的, 即黏膜的病变导致微生态失调, 微生态失调后又破坏肠道内环境稳态, 进一步影响 HIV 相关的免疫激活并引起炎症反应[10] [11]。要想弄清 HIV 的病变机理与肠道微生态之间相互影响的机制, 理解以下四个方面是至关重要的: 1) HIV 感染导致的肠道菌群构成和菌群多样性改变的机制; 2) 肠道菌群失调导致的下游病理和临床后果; 3) 肠道稳态失调对抗逆转录病毒治疗效果的影响; 4) 我们能否通过调节肠道微生态来恢复肠道功能, 以限制菌群易位引起的炎症, 从而改善 HIV 感染者的整体健康状况。

2. HIV 感染破坏肠道并引起菌群易位

HIV 感染通过消耗 CD4+T 细胞来引起严重的免疫系统功能障碍, 导致先天免疫和适应性免疫失调[12]。胃肠道黏膜作为 CD4+T 细胞的储存库是病毒感染的一个主要目标[13]。HIV 的感染极大地改变了肠道环境, 导致这个重要器官系在结构和免疫特性上发生明显改变[14]。在 HIV 感染的早期阶段, 病毒在肠道相关淋巴组织内进行复制, 导致了肠内 CD4+T 细胞的巨大消耗, 其中包括维护黏膜完整的关键效应细胞 Th17 和 Th22 等[15] [16]。HIV 感染也与肠道病变、黏膜炎症、异常细胞因子的产生以及大量的肠道上皮细胞损伤有关。肠上皮细胞被破坏使得细菌产物甚至是活菌通过固有层进入体循环(菌群易位), 进而引起 HIV 感染状态下局部或全身的炎症反应[17]。在未接受治疗的 HIV 感染者中菌群易位与全身性免疫激活有关, 并且可以利用菌群易位来预测疾病进展。在抗逆转录病毒治疗的患者中持续的菌群易位

会导致 HIV 感染者的死亡率升高,同时常常引起一些与慢性免疫激活和炎症相关的并发症,如:心血管疾病和神经认知痴呆症等[18] [19] [20]。

3. HIV 感染与肠道菌群构成的变化

了解 HIV 感染引起的肠道菌群改变及其影响因素,有助于解释为什么 HIV 感染者更容易出现肠道疾病。Howard Ochman 及其同事用猴免疫缺陷病毒(SIV)感染黑猩猩发现,在 SIV 感染前后,每只黑猩猩的肠道菌群组成都发生了明显变化,且 SIV 感染破坏了之前稳定的肠道菌群,导致致病性微生物的增加。因此得出结论: SIV 的感染会引起黑猩猩肠道菌群失调[21]。另一项研究对 HIV 阴性者、HIV 新近感染者以及长期感染 HIV 者的肠道菌群进行了 16S rRNA 测序,结果显示, HIV 感染者与未感染者机体的肠道微生物组相比是不同的, HIV 感染导致肠道菌群出现特殊的变化,主要表现在菌群多样性的增加——这与其他慢性肠道炎症所引起的菌群多样性减少明显不同。同时, HIV 感染者肠道中很多可以引发炎症的细菌丰度增加,比如铜绿假单胞菌、沙门氏菌、大肠埃希氏菌以及金黄色葡萄球菌等。因此作者认为,肠道菌群的改变可能影响 HIV 感染期间肠道的动态平衡,进而加快艾滋病的疾病进程[22]。

事实上,早在 2008 年 Gozi 等就发现 HIV 感染能导致肠道微生态的改变。他们应用荧光免疫原位杂交和定量 PCR 技术分析粪便样本,发现与对照组相比,在未治疗的感染者的粪便中机会性致病菌绿脓杆菌和白色念珠菌较多而双歧杆菌和乳酸杆菌较少[23]。Ellis 等首次利用 qPCR 去量化粪便中的肠杆菌目、拟杆菌目和梭菌目以及整体细菌的 16S rRNA 的表达,研究结果表明 HIV 感染者的十二指肠中 T 细胞活化水平的提高与粪便中总的细菌数目少有关。此外 HIV 的感染能增加肠道中肠杆菌的数目,这可能与十二指肠中 CD4+T 细胞减少有关系[24]。

2013 年首次发布了下一代测序技术,随后就出现大量调查 HIV 的致病机制与肠道微生态之间相互作用关系的研究。这些研究揭示,在成人胃肠道远端有三个主要的细菌类群(变形菌门、拟杆菌门和厚壁菌门)发生了变化[25]。一般来说,菌群失调的主要特征是肠道中共生的革兰氏阴性菌相对丰度的增加(包括已知的有致病性潜力的细菌菌种)和一些革兰氏阳性或阴性菌相对丰度的降低(包括一些已知的和免疫特性相关的菌种)。此外,一些横断面调查抗逆转录有效者和抗逆转录病毒治疗后纵向追踪的研究显示,治疗后粪便中菌群失调的现象依然存在,并且实行治疗会进一步改变这些微生物的成分[25]。

总体来说, HIV 感染后变形菌门的丰度有增加趋势,变形菌门中不仅包括致病菌,如沙门氏菌、耶尔森菌和大肠杆菌,也包括病理生物菌,如不动菌。这些菌在 HIV 感染的治疗组和未治疗组的黏膜组织中均被发现[26] [27]。一项研究观察到变形菌只在 HIV 感染后未治疗组的黏膜组织中丰度增加,而在对应的治疗组的粪便样本中未见增加[26]。而其他的一些研究显示,在治疗或是未治疗的 HIV 患者粪便中变形菌的丰度均增加[22] [28]。最近在菌种水平上的一些研究显示,在未治疗的 HIV 患者结肠黏膜组织中 *Burkholderia fungorum*, *Bradyrhizobium pachyrhizi*, *Acinetobacter junii* and *Schlegella thermodepolymerans* 菌种丰度增加,在粪便样本中 *Desulfovibrio piger* 菌种丰度增加[22] [29] [30]。

与变形菌门丰度增加相比,一些研究显示 HIV 感染后厚壁菌门成员的丰度降低,厚壁菌门主要由一些功能各异的革兰氏阳性的物种组成,如葡萄球菌、链球菌、乳酸杆菌、梭状芽胞杆菌,一些在针对治疗和未治疗的 HIV 感染者的黏膜和粪便菌群的调查研究中发现厚壁菌门均减少,其中包括一些具有免疫调节相关特性的菌种,甚至是一些益生菌[22] [26] [27] [28] [29] [30]。例如,有研究发现在 HIV 感染且未接受治疗个体的十二指肠组织中乳酸杆菌减少[29],同时,在拥有较低 CD4+T 细胞数和较高病毒载量的 HIV 感染人群中乳酸菌的丰度要比那些拥有较高 CD4+T 细胞数和较低病毒载量的个体低[31]。奇怪的是,厚壁菌门中的一些菌属,在抗逆转录病毒治疗后丰度反而减少[32],这直接证明了抗病毒药物会影响肠道菌群。

厚壁菌门中还包括一些产丁酸盐(短链脂肪酸)的细菌[33] [34] [35]。丁酸盐是肠上皮细胞能量的主要来源,同时也是调节肠道免疫反应的信号分子,它在调节肠道稳态中起着重要的作用[33]。一些已知的能产丁酸盐的细菌(如: *Roseburia*, *Faecalibacterium*, *Coprococcus*, *Eubacterium*)在治疗[27] [28]或未治疗[30] [32] [36]的 HIV 感染个体中丰度都下降。然而不是所有的厚壁菌在 HIV 感染后丰度都降低,比如,报道与其他炎症障碍有关的 *Erysipelotrichaceae* 菌科的菌在治疗或未治疗的 HIV 感染者的粪便和黏膜中丰度都增加[22]。有趣的是,来自中国的一项研究显示,在中国的慢性 HIV 感染者的粪便样本中厚壁菌门和变形菌门的丰度相对健康人群来说显著增加[28]。

除了一项中国慢性 HIV 感染者中发现拟杆菌属和 *arabacteroides* 丰度升高外[28],在许多研究中得出最一致的结论就是,在 HIV 感染后肠道菌群失调表现为拟杆菌属减少和普氏杆菌属增加,这两种菌都属于拟杆菌门。这些变化不论是在不同的组织部位还是治疗状态都是一致的[22] [26] [27] [28] [36] [37]。一项最近在中国人群中的观测研究证明了 HIV 感染者粪便菌群的改变,该研究调查了 67 名 HIV 感染者,其中 32 人接受高效抗逆转录病毒治疗,另有 16 名健康个体做对照,对他们的粪便菌群进行测试后发现,在 HIV 感染者中,包括普氏菌在内的几个关键菌属占优[28]。据报道,普氏菌属有促炎属性而一些拟杆菌有诱导调节性 T 细胞的功能[38]。另一项研究表明,在男同性恋人群中普氏菌升高和拟杆菌降低的菌群构成特征更为普遍,并且与是否感染 HIV 无关[39]。这些发现高度强调了有很多重要因素影响着 HIV 感染与菌群之间关系。然而确定的是,拟杆菌的丰度降低是受 HIV 感染后的一个风险特征,同时在抗逆转录病毒治疗后普氏菌属减少,表明 HIV 感染对这些菌群在肠道中的构成至少有一个间接的影响[32]。此外,普氏菌属与 HIV 感染后相关的黏膜免疫激活有关。尽管普氏杆菌的丰度增加可能不完全是由 HIV 感染引起的,但是在男同性恋人群中普氏杆菌丰度的增加可能是 HIV 感染者相关肠道病例变化的重要影响因素。

4. 菌群失调与 HIV 发病机理

为了阐明肠道菌群失调和 HIV 感染的发病机理之间的关系,许多课题组已经展开了对代表菌群失调的指标与 HIV 感染的临床症状、病毒学和免疫学指标之间的关系的研究。其中一项研究显示,粪便中菌群的丰度低与菌群易位指标水平升高和单核细胞激活有关[32]。进一步来说,细菌的多样性与血液中 CD4+T 细胞状态呈现独立相关性,表明菌群种类、数量与免疫功能的紊乱程度有密切关系[32]。在接受抗逆转录病毒治疗的 HIV 感染者的粪便中细菌组成的变化和血液中 T 淋巴细胞的活化、高灵敏度的 C 反应蛋白以及系统性炎症的指标息息相关。在其他的一些研究中,黏膜中细菌构成的改变与血液中 T 细胞的激活、系统性炎症相关的各种指标以及菌群易位有关[40]。此外,黏膜细菌的变化作为一个整体也与结肠黏膜相关的淋巴细胞激活以及结肠髓系树突细胞激活呈正相关,这些结肠髓系树突细胞是抗原呈递细胞,有趋化炎症反应和启动适应性免疫的能力[26] [41]。相反, HIV 相关的黏膜微生态的改变与黏膜中 Th22 细胞的数量呈负相关[26]。把微生物群落的改变作为一个整体分析,调查个体菌群种类和 HIV 引起的各种病理指标之间的关系,发现黏膜相关的普氏菌种丰度的增加与结肠黏膜树突状细胞和 T 淋巴细胞活化水平呈正相关[26] [30],与肠道内脂类抗原 innate-like T 细胞(iNKT)数呈负相关[42]。相反,肠道中拟杆菌种的丰度与 iNKT 细胞数呈正相关[42]。变形菌门相对丰度与单核细胞激活的指标 SCD14、炎症标志物 IFN- γ 、IL1 和结肠 T 细胞激活呈正相关[14] [41],与血液中 CD4+T 细胞数呈负相关[29]。与免疫调节特性相关的细菌的丰度降低与炎症水平和单核细胞活化水平(如全身的 IL-6 和 sCD14)升高有关[14] [27]。乳酸杆菌曾经是属于益生菌的菌种,它的丰度与 CD4+T 细胞数呈正相关,而与 HIV 病毒载量和 sCD14 呈负相关[31]。罗斯氏菌属是一类产丁酸盐的菌属[36],它在菌群中的相对丰度与菌群易位的指标——脂多糖水平呈负相关[26]。来自中国的一项研究表明, HIV 感染者中考拉杆菌属、梭菌属 XIVb、小拟杆菌属、

巨单胞菌属与全身性炎症细胞因子显著相关[28]。综上所述, 这些研究结果表明菌群失调与 HIV 疾病的各种指标之间是有联系的, 但是还不能证明它们之间存在因果关系, 也不能直接提出肠道微生态的变化是引起 HIV 相关的黏膜或系统性免疫激活和炎症的原因。此外, 不是所有的研究都做了多重比较的校正或者是排除了其他因素如饮食、性取向等因素的影响, 因此, 应该谨慎的对待总结个别菌种能直接引起免疫激活、炎症或者菌群易位的结论。

5. 艾滋病的发病机理与菌群代谢物变化之间的联系

除了可以评估肠道微生物组成及菌群分类水平, 多种技术现在还能用作评估微生物群落的功能, 理解 HIV 感染过程中菌群的功能以及通路的改变, 能够更好地理解宿主微生态和免疫系统之间的关系。这为提供一个新的治疗策略去改善 HIV 感染者的健康状态增加了可能性。

在 HIV 感染的个体的黏膜中能通过犬尿氨酸途径分解色氨酸的细菌的丰度增加[41]。结合以前对犬尿氨酸与黏膜免疫被破坏以及 HIV 相关疾病病理之间联系的研究, 发现能产生可以分解色氨酸物质的细菌可能对 HIV 感染引起的黏膜炎症有直接的促进作用[43]。肠道细菌通过切割卵磷脂胆碱部分的碳氮键产生了三甲胺, 三甲胺气体在体内扩散后, 在肝脏中经黄素单加氧酶催化生成氧化三甲胺, 氧化三甲胺介导动脉粥样硬化, 同时也增加了发生心脑血管疾病的风险[44] [45] [46]。鉴于 HIV 感染与肠道微生态改变和增加心脑血管疾病发病风险的密切关系, 最近许多研究都进行了对 HIV 感染个体中氧化三甲胺与心脑血管疾病之间关系的调查研究[47] [48] [49] [50]。相对来说, 这些试点研究样本量小, HIV 感染者血清或血浆中的氧化三甲胺水平相对未感染的健康对照组来说并不高, 没有证据表明在 HIV 感染的个体中氧化三甲胺在冠心病的发病机理中起到重要的作用。然而氧化三甲胺的前体——三甲胺的含量在 HIV 感染个体中和冠状动脉斑块的数量呈正相关[50]。

在 HIV 感染后未接受治疗的人群的直肠微生物群 16S 宏基因组测序数据和正常对照组是不同的[36]。具体来说, HIV 感染人群的微生物群中参与谷胱甘肽新陈代谢通路的基因、含硒化合物代谢基因、叶酸以及含铁生物合成基因丰度增加。相反, 参与氨基酸生成或代谢的基因、果糖或甘露糖代谢的基因和乙酰辅酶 A 合成的基因都被消耗殆尽。且这些基因在抗病毒治疗后不能完全恢复。对抗病毒治疗有效果的人群和未感染的人群的粪便样本进行鸟枪法宏基因组测序, 发现存在部分功能基因改变。抗病毒治疗的人群中脂多糖相关基因富集而编码氨基酸代谢和参与产能过程的基因损耗[40]。最近的一项研究表明, HIV 感染会导致肠道菌群代谢改变, 且这种代谢改变与系统性红斑狼疮、艰难梭菌感染相关腹泻等疾病造成的改变不同, 这表明疾病对肠道菌群活性、代谢组成及代谢流的影响是具有疾病特异性的, HIV 的感染造成 4 种与氨基酸代谢有关的细菌发生变化[51]。

6. 展望

HIV 感染和肠道微生态之间关系的研究还处于刚刚起步的阶段, 还有许多生物学指标和临床结果需要测定和评估。如果肠道微生态失调加速了 HIV 感染者的疾病进展, 那么恢复肠道微生态构成可能对减缓 HIV 疾病进展起到关键的作用。如果肠道微生态的失调仅仅是由于 HIV 感染所引起的且与 HIV 发病机理无关, 那么通过治疗肠道微生态失调来改善 HIV 感染将是无效的。同样地, 如果想要明确 HIV 感染相关的黏膜病变, 亦或是抗病毒治疗过程引起的生态失调, 就需要深入了解对肠道微生态的影响机制, 尤其是炎症因素对微生态结构的影响, 这样才有可能找到其他的新方法来真正地恢复肠道微生态平衡。最后, 如果说微生态的破坏和 HIV 感染本身无关(如是男同性恋行为引起的), 那么这种改变可能会加速 HIV 的传播和疾病的严重程度。因此就需要通过精心的研究设计来找出微生态失调的真正原因。同时还需要多加利用体外研究模型和动物实验来指导临床干预措施, 从而恢复 HIV 感染状态下肠道微生态的平

衡，以提高感染者的健康水平。

参考文献

- [1] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans. *Cell*, **164**, 337-340. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.01.013>
- [2] Nicholson, J.K., Holmes, E., Kinross, J., Burcelin, R., Gibson, G., Jia, W., *et al.* (2012) Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions. *Science*, **336**, 1262-1267. <https://doi.org/10.1126/science.1223813>
- [3] Frank, D.N., Robertson, C.E., Hamm, C.M., Kpadeh, Z., Zhang, T., Chen, H., *et al.* (2011) Disease Phenotype and Genotype Are Associated with Shifts in Intestinal-Associated Microbiota in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, **17**, 179-184. <https://doi.org/10.1002/ibd.21339>
- [4] Frank, D.N., St Amand, A.L., Feldman, R.A., Boedeker, E.C., Harpaz, N. and Pace, N.R. (2007) Molecular-Phylogenetic Characterization of Microbial Community Imbalances in Human Inflammatory Bowel Diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 13780-13785. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706625104>
- [5] Li, E., Hamm, C.M., Gulati, A.S., Sartor, R.B., Chen, H., Wu, X., *et al.* (2012) Inflammatory Bowel Diseases Phenotype, *C. difficile* and NOD2 Genotype Are Associated with Shifts in Human Ileum Associated Microbial Composition. *PLoS ONE*, **7**, e26284. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026284>
- [6] Brown, K., DeCoffe, D., Molcan, E. and Gibson, D.L. (2012) Diet-Induced Dysbiosis of the Intestinal Microbiota and the Effects on Immunity and Disease. *Nutrients*, **4**, 1095-1119. <https://doi.org/10.3390/nu4081095>
- [7] John, G.K. and Mullin, G.E. (2016) The Gut Microbiome and Obesity. *Current Oncology Reports*, **18**, 45. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0528-7>
- [8] Alkanani, A.K., Hara, N., Gottlieb, P.A., Ir, D., Robertson, C.E., Wagner, B.D., *et al.* (2015) Alterations in Intestinal Microbiota Correlate with Susceptibility to Type 1 Diabetes. *Diabetes*, **64**, 3510-3520. <https://doi.org/10.2337/db14-1847>
- [9] Markle, J.G., Frank, D.N., Mortin-Toth, S., Robertson, C.E., Feazel, L.M., Rolle-Kampczyk, U., *et al.* (2013) Sex Differences in the Gut Microbiome Drive Hormone-Dependent Regulation of Autoimmunity. *Science*, **339**, 1084-1088. <https://doi.org/10.1126/science.1233521>
- [10] Geuking, M.B., Koller, Y., Rupp, S. and McCoy, K.D. (2014) The Interplay between the Gut Microbiota and the Immune System. *Gut Microbes*, **5**, 411-418. <https://doi.org/10.4161/gmic.29330>
- [11] McDermott, A.J. and Huffnagle, G.B. (2014) The Microbiome and Regulation of Mucosal Immunity. *Immunology*, **142**, 24-31. <https://doi.org/10.1111/imm.12231>
- [12] Paiardini, M. and Müller-Trutwin, M. (2013) HIV-Associated Chronic Immune Activation. *Immunological Reviews*, **254**, 78-101. <https://doi.org/10.1111/imr.12079>
- [13] Brenchley, J.M. (2004) CD4+ T Cell Depletion during All Stages of HIV Disease Occurs Predominantly in the Gastrointestinal Tract. *Journal of Experimental Medicine*, **200**, 749-759. <https://doi.org/10.1084/jem.20040874>
- [14] Dinh, D.M., Volpe, G.E., Duffalo, C., Bhalchandra, S., Tai, A.K., Kane, A.V., *et al.* (2014) The Intestinal Microbiota, Microbial Translocation and Systemic Inflammation in Chronic HIV Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, **211**, 19-27. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiu409>
- [15] Kim, C.J., Nazli, A., Rojas, O.L., Chege, D., Alidina, Z., Huibner, S., *et al.* (2012) A Role for Mucosal IL-22 Production and Th22 Cells in HIV-Associated Mucosal Immunopathogenesis. *Mucosal Immunology*, **5**, 670-680. <https://doi.org/10.1038/mi.2012.72>
- [16] Brenchley, J.M., Paiardini, M., Knox, K.S., Asher, A.I., Cervasi, B., Asher, T.E., *et al.* (2008) Differential Th17 CD4 T-Cell Depletion in Pathogenic and Nonpathogenic Lentiviral Infections. *Blood*, **112**, 2826-2835. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-05-159301>
- [17] Brenchley, J.M., Price, D.A., Schacker, T.W., Asher, T.E., Silvestri, G., Rao, S., *et al.* (2006) Microbial Translocation Is a Cause of Systemic Immune Activation in Chronic HIV Infection. *Nature Medicine*, **12**, 1365-1371. <https://doi.org/10.1038/nm1511>
- [18] Marchetti, G., Tincati, C. and Silvestri, G. (2013) Microbial Translocation in the Pathogenesis of HIV Infection and AIDS. *Clinical Microbiology Reviews*, **26**, 2-18. <https://doi.org/10.1128/CMR.00050-12>
- [19] Zevin, A.S., McKinnon, L., Burgener, A. and Klatt, N.R. (2016) Microbial Translocation and Microbiome Dysbiosis in HIV-Associated Immune Activation. *Current Opinion in HIV and AIDS*, **11**, 182-190. <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000234>
- [20] Hsu, D.C. and Sereti, I. (2016) Serious Non-AIDS Events: Therapeutic Targets of Immune Activation and Chronic In-

- flammation in HIV Infection. *Drugs*, **76**, 533-549. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0546-7>
- [21] Moeller, A.H., Shilts, M., Li, Y., Rudicell, R.S., Lonsdorf, E.V., Pusey, A.E., Wilson, M.L., Hahn, B.H. and Ochman, H. (2013) SIV-Induced Instability of the Chimpanzee Gut Microbiome. *Cell Host & Microbe*, **14**, 340-345. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.08.005>
- [22] Lozupone, C.A., Li, M., Campbell, T.B., Flores, S.C., Linderman, D., Gebert, M.J., Knight, R., Fontenot, A.P. and Palmer, B.E. (2013) Alterations in the Gut Microbiota Associated with HIV-1 Infection. *Cell Host & Microbe*, **14**, 329-339. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.08.006>
- [23] Gori, A., Tincati, C., Rizzardini, G., Torti, C., Quirino, T., Haarman, M., *et al.* (2008) Early Impairment of Gut Function and Gut Flora Supporting a Role for Alteration of Gastrointestinal Mucosa in Human Immunodeficiency Virus Pathogenesis. *Journal of Clinical Microbiology*, **46**, 757-758. <https://doi.org/10.1128/JCM.01729-07>
- [24] Ellis, C.L., Ma, Z.M., Mann, S.K., Li, C.S., Wu, J., Knight, T.H., *et al.* (2011) Molecular Characterization of Stool Microbiota in HIV-Infected Subjects by Panbacterial and Order-Level 16S Ribosomal DNA (rDNA) Quantification and Correlations with Immune Activation. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **57**, 363-370. <https://doi.org/10.1097/QAI.0b013e31821a603c>
- [25] Zilberman-Schapira, G., Zmora, N., Itav, S., Bashiardes, S., Elinav, H. and Elinav, E. (2016) The Gut Microbiome in Human Immunodeficiency Virus Infection. *BMC Medicine*, **14**, 83. <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0625-3>
- [26] Dillon, S.M., Lee, E.J., Kotter, C.V., Austin, G.L., Dong, Z., Hecht, D.K., *et al.* (2014) An Altered Intestinal Mucosal Microbiome in HIV-1 Infection Is Associated with Mucosal and Systemic Immune Activation and Endotoxemia. *Mucosal Immunology*, **7**, 983-994. <https://doi.org/10.1038/mi.2013.116>
- [27] Mutlu, E.A., Keshavarzian, A., Losurdo, J., Swanson, G., Siewe, B., Forsyth, C., *et al.* (2014) A Compositional Look at the Human Gastrointestinal Microbiome and Immune Activation Parameters in HIV Infected Subjects. *PLOS Pathogens*, **10**, e1003829. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003829>
- [28] Sun, Y., Ma, Y., Lin, P., Tang, Y.W., Yang, L., Shen, Y., *et al.* (2016) Fecal Bacterial Microbiome Diversity in Chronic HIV-Infected Patients in China. *Emerging Microbes & Infections*, **5**, e31. <https://doi.org/10.1038/emi.2016.25>
- [29] Yang, L., Poles, M.A., Fisch, G.S., Ma, Y., Nossa, C., Phelan, J.A., *et al.* (2016) HIV-Induced Immunosuppression Is Associated with Colonization of the Proximal Gut by Environmental Bacteria. *AIDS*, **30**, 19-29. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000935>
- [30] Dillon, S.M., Lee, E.J., Kotter, C.V., Austin, G.L., Gianella, S., Siewe, B., *et al.* (2016) Gut Dendritic Cell Activation Links an Altered Colonic Microbiome to Mucosal and Systemic T-Cell Activation in Untreated HIV-1 Infection. *Mucosal Immunology*, **9**, 24-37. <https://doi.org/10.1038/mi.2015.33>
- [31] Perez-Santiago, J., Gianella, S., Massanella, M., Spina, C.A., Karris, M.Y., Var, S.R., *et al.* (2013) Gut Lactobacillales Are Associated with Higher CD4 and Less Microbial Translocation during HIV Infection. *AIDS*, **27**, 1921-1931. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e3283611816>
- [32] Nowak, P., Troseid, M., Avershina, E., Barqasho, B., Neogi, U., Holm, K., *et al.* (2015) Gut Microbiota Diversity Predicts Immune Status in HIV-1 Infection. *AIDS*, **29**, 2409-2418. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000869>
- [33] Hamer, H.M., Jonkers, D., Venema, K., Vanhoutvin, S., Troost, F.J. and Brummer, R.J. (2008) Review Article: The Role of Butyrate on Colonic Function. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **27**, 104-119. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03562.x>
- [34] Macfarlane, S. and Macfarlane, G.T. (2003) Regulation of Short-Chain Fatty Acid Production. *Proceedings of the Nutrition Society*, **62**, 67-72. <https://doi.org/10.1079/PNS2002207>
- [35] Louis, P. and Flint, H.J. (2009) Diversity, Metabolism and Microbial Ecology of Butyrate-Producing Bacteria from the Human Large Intestine. *FEMS Microbiology Letters*, **294**, 1-8. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x>
- [36] McHardy, I.H., Li, X., Tong, M., Ruegger, P., Jacobs, J., Borneman, J., *et al.* (2013) HIV Infection Is Associated with Compositional and Functional Shifts in the Rectal Mucosal Microbiota. *Microbiome*, **1**, 26. <https://doi.org/10.1186/2049-2618-1-26>
- [37] Monaco, C.L., Gootenberg, D.B., Zhao, G., Handley, S.A., Ghebremichael, M.S., Lim, E.S., *et al.* (2016) Altered Virome and Bacterial Microbiome in Human Immunodeficiency Virus-Associated Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Cell Host Microbe*, **19**, 311-322. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.02.011>
- [38] Troy, E.B. and Kasper, D.L. (2010) Beneficial Effects of *Bacteroides fragilis* Polysaccharides on the Immune System. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, **15**, 25-34. <https://doi.org/10.2741/3603>
- [39] Noguera-Julian, M., Rocafort, M., Guillén, Y., Rivera, J., Casadellà, M., Nowak, P., *et al.* (2016) Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection. *EBioMedicine*, **5**, 135-146. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.032>
- [40] Vazquez-Castellanos, J.F., Serrano-Villar, S., Latorre, A., Artacho, A., Ferrus, M.L., Madrid, N., *et al.* (2014) Altered

- Metabolism of Gut Microbiota Contributes to Chronic Immune Activation in HIV-Infected Individuals. *Mucosal Immunology*, **8**, 760-772. <https://doi.org/10.1038/mi.2014.107>
- [41] Vujkovic-Cvijin, I., Dunham, R.M., Iwai, S., Maher, M.C., Albright, R.G., Broadhurst, M.J., *et al.* (2013) Dysbiosis of the Gut Microbiota Is Associated with HIV Disease Progression and Tryptophan Catabolism. *Science Translational Medicine*, **5**, 193ra191. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006438>
- [42] Paquin-Proulx, D., Ching, C., Vujkovic-Cvijin, I., Fadrosch, D., Loh, L., Huang, Y., *et al.* (2016) Bacteroides Are Associated with GALT iNKT Cell Function and Reduction of Microbial Translocation in HIV-1 Infection. *Mucosal Immunology*, **10**, 69-78. <https://doi.org/10.1038/mi.2016.34>
- [43] Favre, D., Mold, J., Hunt, P.W., Kanwar, B., Loke, P., Seu, L., *et al.* (2010) Tryptophan Catabolism by Indoleamine 2, 3-Dioxygenase 1 Alters the Balance of TH17 to Regulatory T Cells in HIV Disease. *Science Translational Medicine*, **2**, 32ra36. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000632>
- [44] Brown, J.M. and Hazen, S.L. (2015) The Gut Microbial Endocrine Organ: Bacterially Derived Signals Driving Cardiometabolic Diseases. *Annual Review of Medicine*, **66**, 343-359. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-060513-093205>
- [45] Romano, K.A., Vivas, E.I., Amador-Noguez, D. and Rey, F.E. (2015) Intestinal Microbiota Composition Modulates Choline Bioavailability from Diet and Accumulation of the Proatherogenic Metabolite Trimethylamine-N-Oxide. *MBio*, **6**, e02481. <https://doi.org/10.1128/mBio.02481-14>
- [46] Tang, W.H. and Hazen, S.L. (2014) The Contributory Role of Gut Microbiota in Cardiovascular Disease. *Journal of Clinical Investigation*, **124**, 4204-4211. <https://doi.org/10.1172/JCI72331>
- [47] Haissman, J.M., Knudsen, A., Hoel, H., Kjaer, A., Kristoffersen, U.S., Berge, R.K., *et al.* (2016) Microbiota-Dependent Marker TMAO Is Elevated in Silent Ischemia But Is Not Associated with First-Time Myocardial Infarction in HIV Infection. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **71**, 130-136. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000843>
- [48] Knudsen, A., Christensen, T.E., Thorsteinsson, K., Ghotbi, A.A., Hasbak, P., Lebech, A.M., *et al.* (2016) Microbiota-Dependent Marker TMAO Is Not Associated With Decreased Myocardial Perfusion in Well-Treated HIV-Infected Patients as Assessed by ⁸²Rubidium PET/CT. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **72**, e83-e85. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001044>
- [49] Miller, P.E., Haberlen, S.A., Brown, T.T., Margolick, J.B., DiDonato, J.A., Hazen, S.L., *et al.* (2016) Brief Report: Intestinal Microbiota-Produced Trimethylamine-N-Oxide and Its Association with Coronary Stenosis and HIV Serostatus. *JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, **72**, 114-118. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000937>
- [50] Srinivasa, S., Fitch, K.V., Lo, J., Kadar, H., Knight, R., Wong, K., *et al.* (2015) Plaque Burden in HIV-Infected Patients Is Associated with Serum Intestinal Microbiota-Generated Trimethylamine. *AIDS*, **29**, 443-452. <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000565>
- [51] Serrano-Villar, S., Rojo, D., Martinez-Martinez, M., Deusch, S., Vazquez-Castellanos, J.F., Sainz, T., *et al.* (2016) HIV Infection Results in Metabolic Alterations in the Gut Microbiota Different from Those Induced by Other Diseases. *Scientific Reports*, **6**, 26192. <https://doi.org/10.1038/srep26192>