

艾滋病肠道菌群研究与中医药干预

喻 剑 华

杭州市西溪医院

杭州市第六人民医院

浙江中医药大学附属杭州西溪医院



| | | |
|---|----|---------------|
| 目 | 01 | 肠道菌群研究进展 |
| | 02 | 艾滋病患者肠道菌群研究进展 |
| 录 | 03 | 中医药对肠道菌群干预及思路 |



第一節

肠道菌群研究进展



肠道-----人体的第二大脑

肠道是人体最大的消化和排泄器官，其回旋盘转的结构被形象地称为人体第二大脑。

人体胃肠道内有 1000~1150 种细菌，约 100 万亿个，是人体细胞总数的 10 倍，每个人至少有 160 种优势菌群。

人体是微生物寄生的“殖民地”，可以说细菌是无处不在的微生物。



Bull M J, Plummer N T. Part 1 :. Integr Med (Encinitas) , 2014 , 13 (6) : 17 -22.

Gollwitzer E S, Marsland B J. [J] Pharmacol Ther, 2014, 141(1) : 32 -39

正常情况下，成人肠道菌群重量超过1 kg，编码约330万个特异基因，是人类基因组编码基因数的150多倍。

尽管人类不同个体间基因组的差异只有0.1%左右，但不同个体间肠道微生物组的差异可以达到80–90%。

Bull M J, Plummer N T. Part 1 : . Integr Med (Encinitas) , 2014 , 13 (6) : 17 -22.

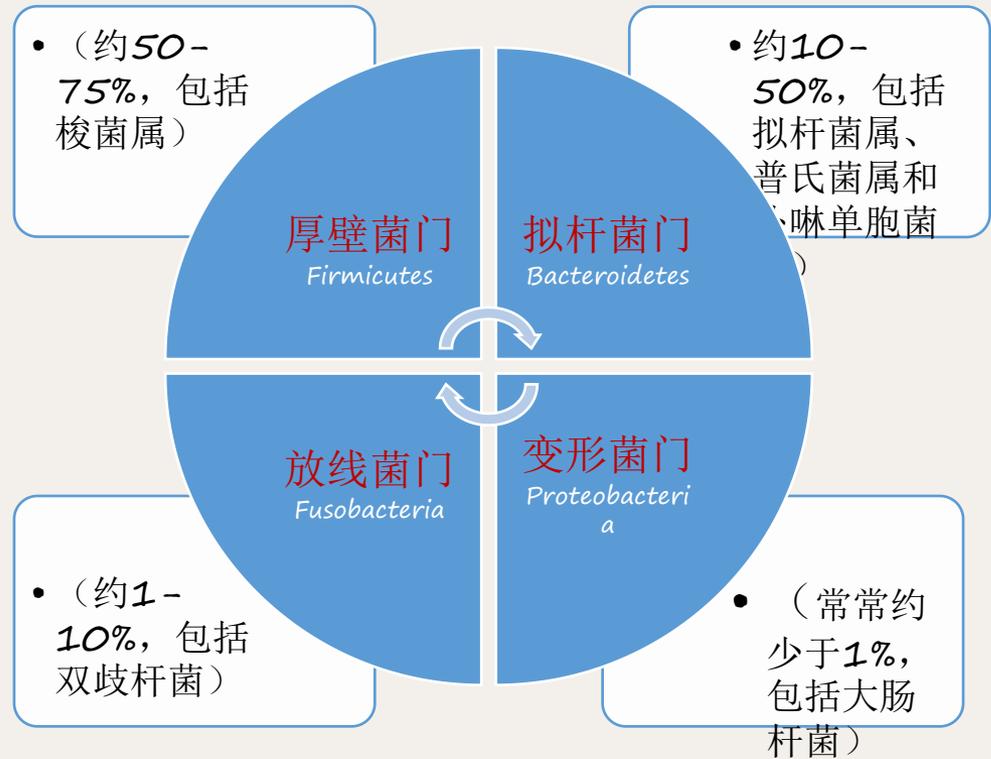
Gollwitzer E S, Marsland B J. Pharmacol Ther, 2014, 141(1) : 32 -39

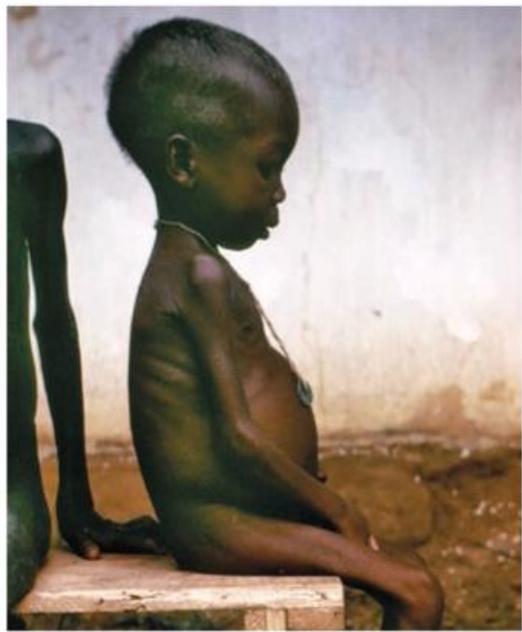
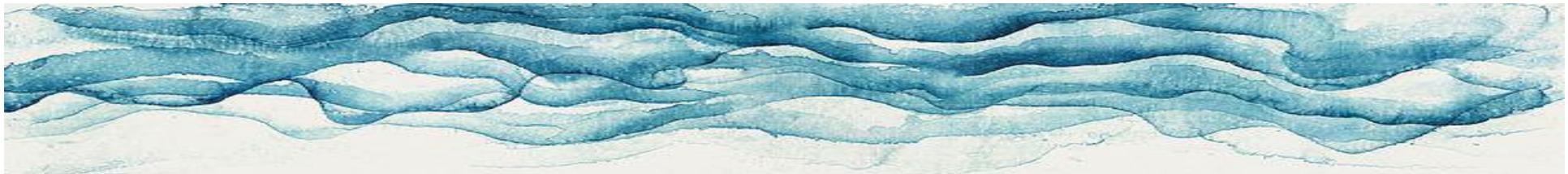


肠道菌群分类

正常人肠道中包括四种主要的细菌门类：其中**厚壁菌门**和**拟杆菌门**是人类肠道菌群的主要组成部分。

大多数细菌属于拟杆菌属、梭菌属、真杆菌属、瘤胃球菌属、消化球菌属、消化链球菌属、双歧杆菌属。其他属，如埃希氏菌属和乳杆菌属较少。拟杆菌属约占肠道中所有细菌的30%。





Your Microbes, Your Health

One hundred trillion cells bearing 3 million different genes—that's the roster of microbes that live inside your body. They're not just passengers; if animal studies hold up, these unseen multitudes profoundly affect the body's response to the environment, illness, and medical treatment. This year, researchers started pinpointing specific ways in which the microbiome promotes health and disease

- In 2008, nearly 300,000 infants in China got kidney stones from milk formula tainted with melamine, a plastics additive that was used illegally to bulk up the formula's apparent protein content. This year, scientists found that a bacterium may be to blame. A study showed that rats exposed to melamine developed fewer kidney stones when they were given antibiotics. The reason: The treated rats lacked *Klebsiella*, which con-

微生物可能是人类健康/疾病的关键因素。

nutrition and other aspects of health.

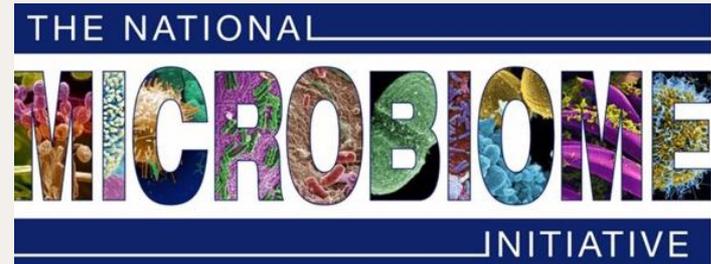
人体不是一个简单的有机个体，而是一个超级“生物共同体”，通过代谢、免疫、神经网络与体内各种微生物共生互利。

微生物决定健康！

2016年是肠道微生物的重要一年



2007年,美国NIH
“人类微生物组计划”



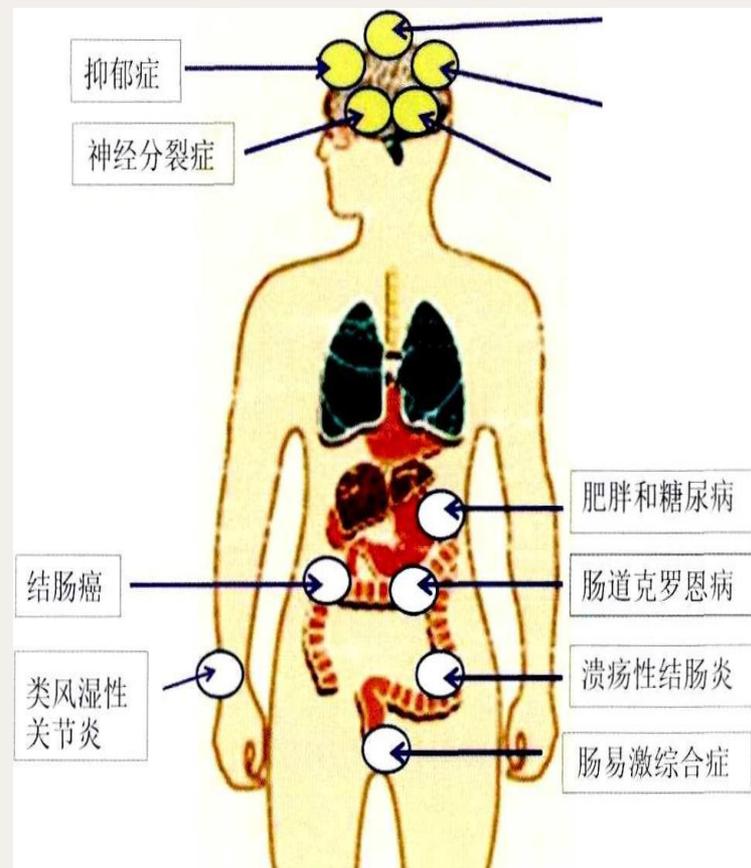
2016年5月18日, 美国白宫科学和技术政策
办公室 (OSTP) “国家微生物组计划”

经过10年的发展, 研究者揭示了肠道微生物在人类健康和疾病中起到重要作用。肠道微生物组与人体的多种疾病相关联, 深刻影响了疾病的治疗和临床研究。肠道微生物组被认为是人体的“第二基因库”。

肠道菌群失调与疾病

研究表明：肠道菌群紊乱与多种疾病的发生密切相关，如消化系统疾病、内分泌系统疾病、精神系统疾病、自身免疫性疾病以及一些感染性疾病。

根据LiveScicnce.com 和WedM D.com绘制图



Wang Y L, et al. Modulation of gut microbiota in pathological states[J]. Engineering, 2017, 3(1): 83-89.

严人, 江慧勇, 李兰娟. 人体微生态与健康 and 疾病[J]. 微生物学报, 2017, 57(6): 793-805

代谢稳态与代谢中的炎症

- 代谢健康（高纤维饮食）时，肠道菌群通过多种直接机制促进肠道屏障完整性：

DC从肠腔中提取微生物抗原，诱导ROR γ t依赖性的Th17和ILC3等免疫细胞的活化和分化，来促进分泌黏液、AMP和IgA；肠上皮通过NLRP6炎性体感知菌群代谢物，促进AMP分泌。

- 这些粘膜免疫机制+耐受性免疫环境可促进菌群稳态。菌群还通过其代谢产物（次级胆汁酸和AHR激动剂等）以间接方式维持肠道屏障功能。
- 宿主的内源性因素也调控肠道屏障完整性，比如血液中的胰岛素可作用于FAS来调控肠上皮黏液分泌。

The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation.

Nature Reviews Immunology, 08-06, doi: 10.1038/s41577-019-0198-4



代谢疾病中的肠道菌群与代谢炎症

肥胖、2型糖尿病和脂肪肝等代谢疾病存在肠道菌群失调，潜在的促炎和致病菌增多、有益菌减少；

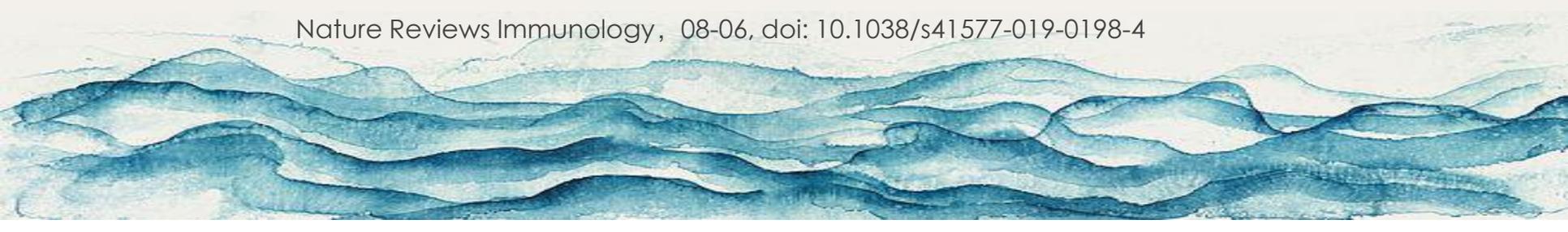
饮食成分、菌群及其代谢物与肠粘膜免疫互作，菌群失调、高脂饮食、高血糖和腹泻等因素可诱导肠粘膜的炎性环境，破坏肠屏障；

肠屏障损伤使菌群产生的内毒素、细菌成分和代谢物移位进入循环系统，促进慢性代谢炎症，相关肝脏疾病削弱了肝脏清除这些有害物的能力，加剧炎症；

益生元、益生菌和后生元，或能改善菌群失调、肠屏障和代谢炎症。

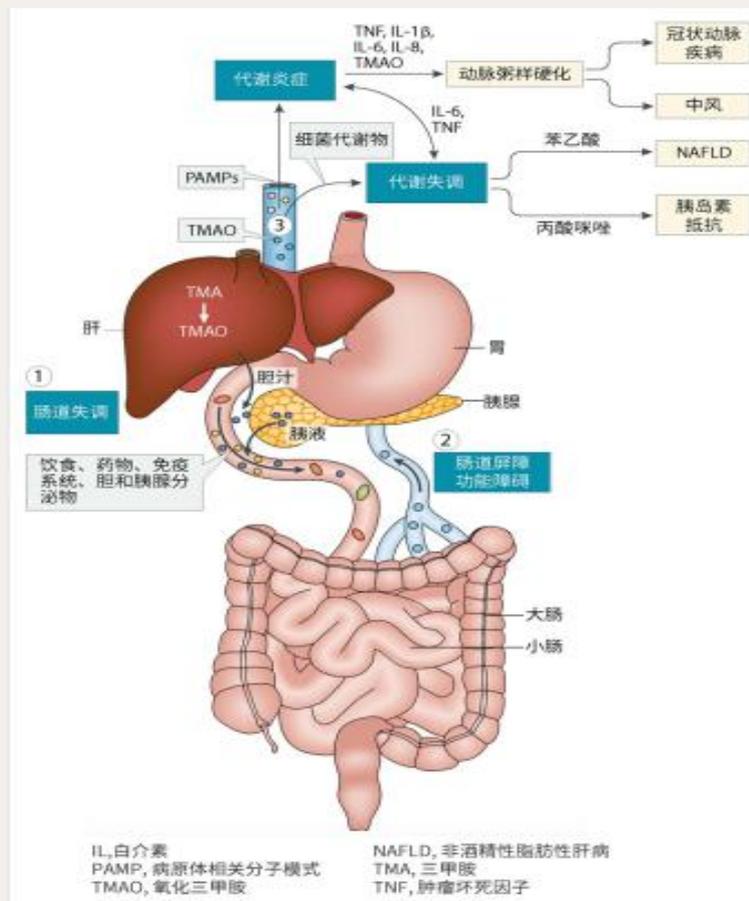
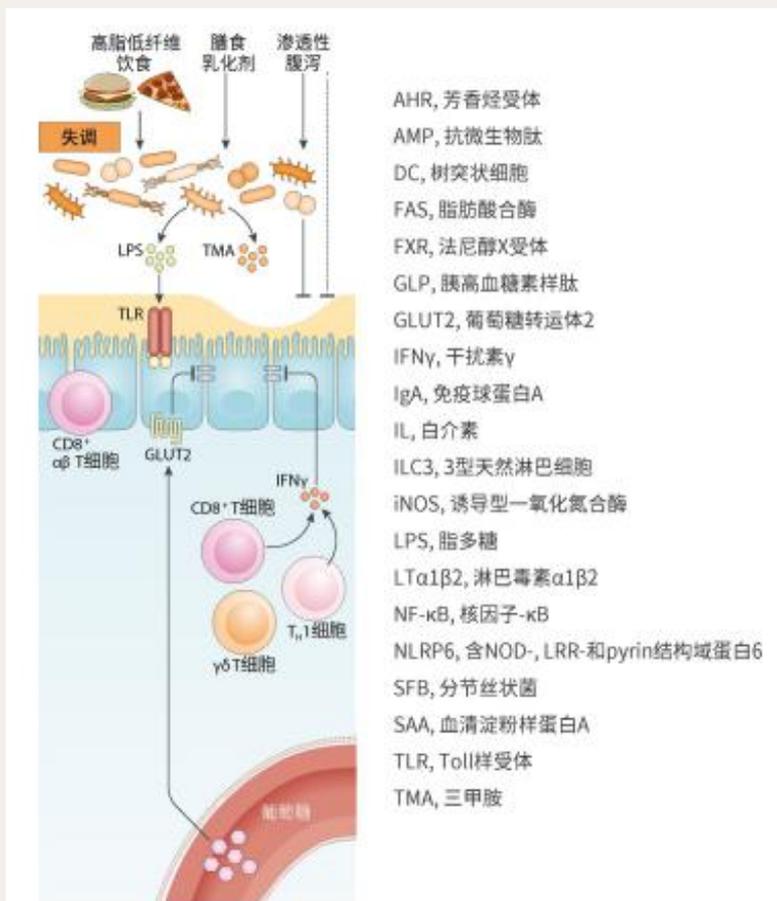
The intestinal microbiota fuelling metabolic inflammation.

Nature Reviews Immunology, 08-06, doi: 10.1038/s41577-019-0198-4

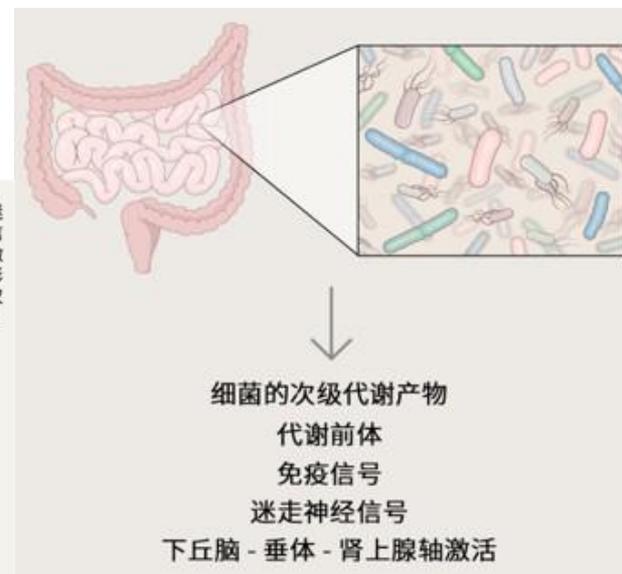
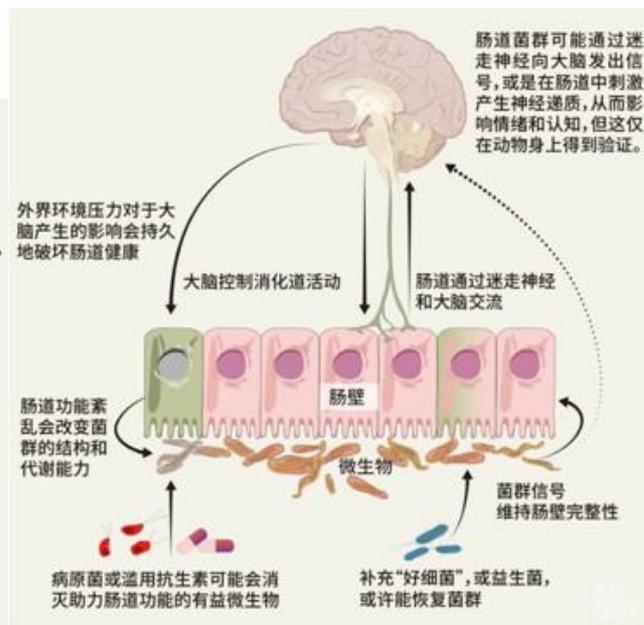
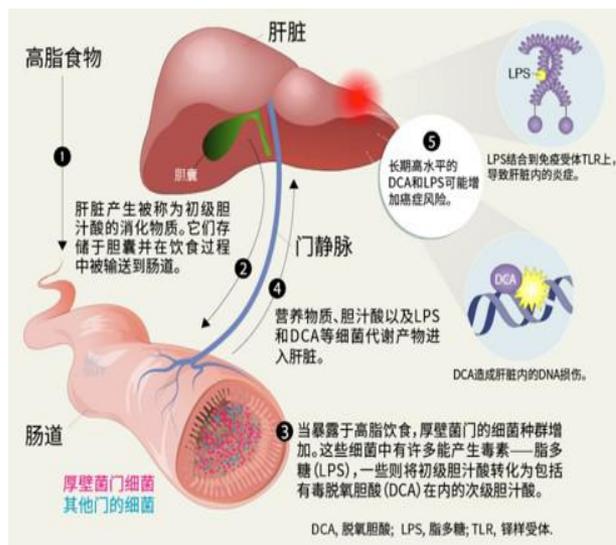


饮食、腹泻、遗传等因素引起代谢紊乱

多重“胃肠打击”促进代谢疾病



精神疾病的肠道菌群和脑肠轴



Cell. 2016 Nov 3;167(4):915-932

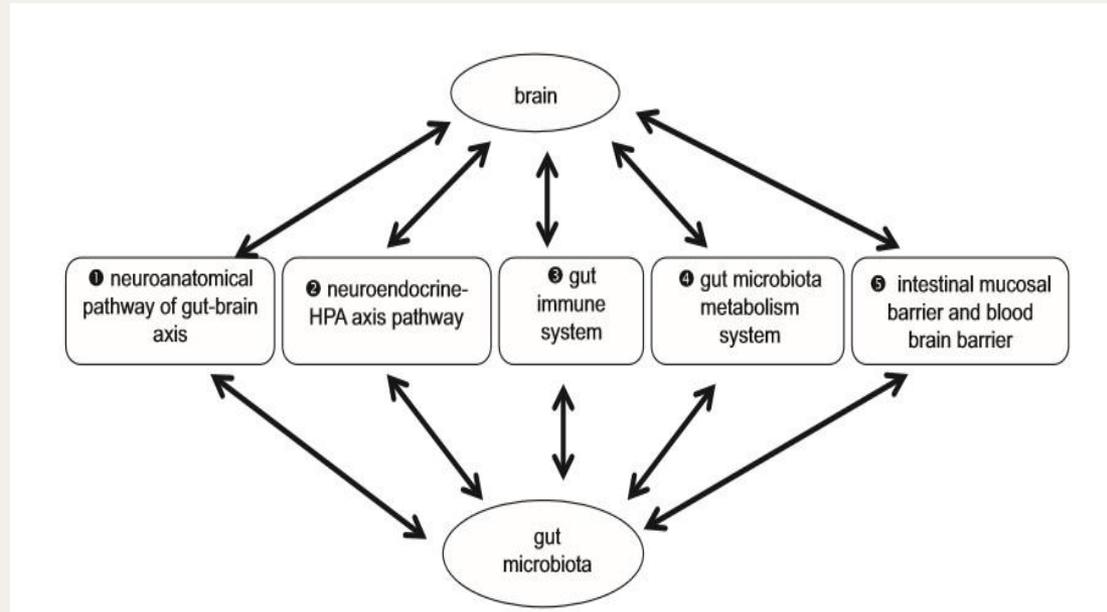
肝肠相照——通过门静脉与肠道相连的肝脏，受到肠道菌群及其代谢产物的强烈影响。

Nature. 2016 May 19;533(7603):S104

Nature. 2014 Dec 4;516(7529):S14-6

• 脑肠轴的双向调控机制

- 脑肠轴神经解剖通路
- 神经内分泌HPA轴通路
- 神经免疫系统
- 肠道微生物的代谢系统
- 肠黏膜屏障和血脑屏障



多种神经精神疾病与肠道菌群有关



精神疾病治疗的新思路：菌群-肠-脑轴

Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 2019,9

10.1146/annurev-pharmtox-010919-02362809-10, Article

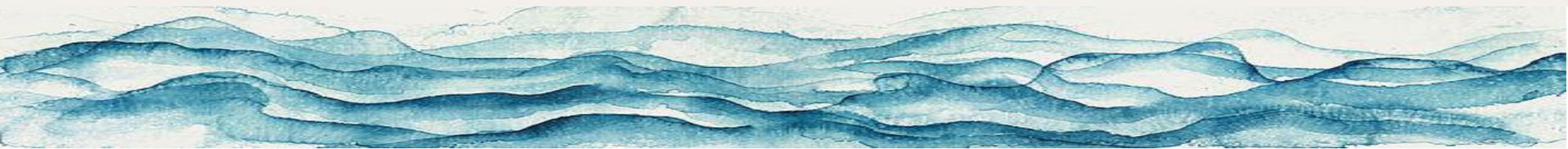
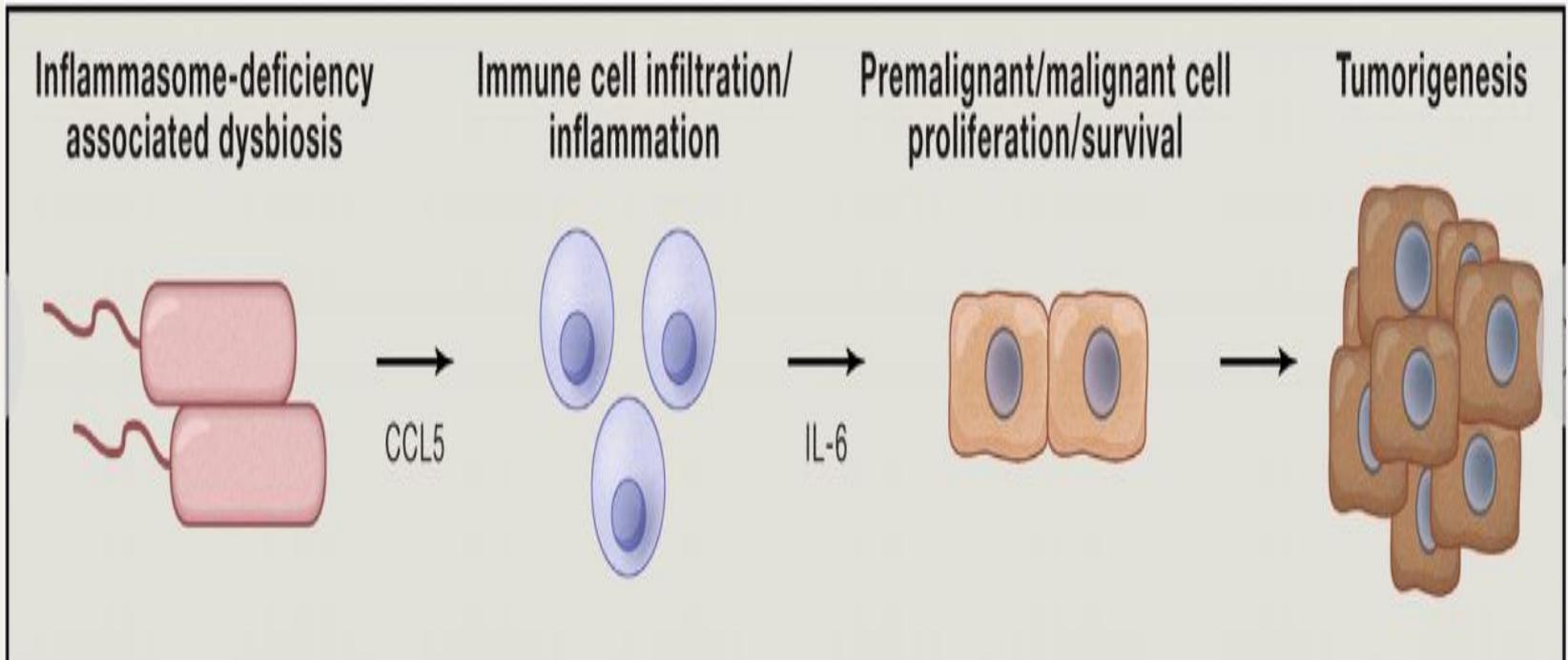
癌症的原因可能是体内“熊熊菌火”

1. 肠道菌群中的某些成员可能改变菌群与免疫系统之间的平衡，促进慢性炎症及肿瘤的发生。
2. 失调的肠道菌群可能不受控制地激活先天免疫系统中的模式识别受体NLR和TLR。
3. 失调的肠道菌群可能改变适应性免疫反应的平衡从而导致肿瘤的发生。
4. 改变肠道菌群的组成可能是未来癌症治疗中的新方法。

The fire within: microbes inflame tumors

Cell.10.1016/j.cell.2014.03.006



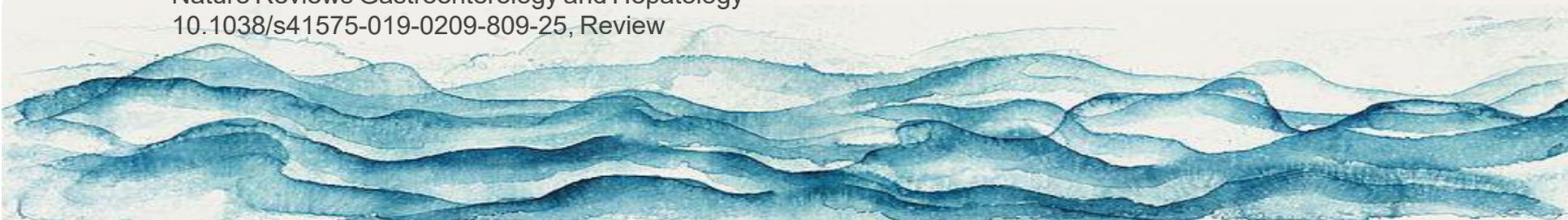


肠道菌群影响结直肠癌发生、发展和治疗

肠道菌群与宿主肠道细胞紧密互作，通过参与宿主免疫调节、食物代谢或产生基因毒素等方式，影响结直肠癌（CRC）发生、发展和治疗反应；

CRC患者中特定细菌丰度显著改变，或可作为疾病筛查、预后、治疗反应预测的生物标志物；

通过饮食干预、减重、益生菌等方式调节肠道菌群，或能预防CRC、增强疗效、降低治疗不良反应；



结直肠癌治疗调整

- 调整菌群以改善免疫治疗和化疗应答,减少不良反应

结直肠癌预防调整

- 在高风险或一般风险人群中,通过调整菌群来预防结直肠癌发生

方法

- 饮食干预
- 粪菌移植
- 益生元
- 抗生素
- 益生菌
- 后生元或微生物代谢产物

第二節

艾滋病患者肠道菌群研究进展



肠道菌群与HIV

肠道是T淋巴细胞的主要所在地之一，在HIV病毒感染后，肠道中的T细胞数量严重减少；

肠道CD4+ T细胞的缺失导致了肠道菌群及代谢产物向全身循环系统中的低水平稳定泄露，从而引起免疫活化、HIV复制及发病；

研究发现，HIV感染者、未感染者、未ART治疗者的肠道菌群组成无显著性差异，而接受了ART的患者拟杆菌门丰度降低，厚壁菌门中的3个菌属丰度升高。

The microbiota and HIV: shedding light on dark matters

James J. Goedert

See related paper on page 857

AIDS 2017, 31:863–865

Keywords: AIDS, feces, HIV, immune reconstitution, microbiome

The gut, which is the major reservoir of T lymphocytes, suffers severe T-cell depletion when attacked by HIV. These T cells are essential for recognizing and processing antigen and for maintaining the integrity of the gut mucosa, the extraordinarily selective barrier between the systemic circulation and the gut's microbes and other contents. Landmark studies by Brechley *et al.* [1,2]

the 55 HIV-uninfected and the 41 HIV-infected, ART-naïve participants. In contrast, the 34 ART-treated men had lower diversity within the *Bacteroidetes* phylum (specifically reduced abundance of *Prevotella* and rare genera), increased abundance of three *Firmicutes* genera, and a shift within *Proteobacteria* with reduced abundance of rare genera and increased abundance of *Campylobacter*.

急性HIV-1感染后肠道菌群的演变

新HIV-1感染者(RHI患者)的粪便腺病毒脱落增加,且持续到慢性感染期, ART并不会缓解这一症状;

RHI短暂且非特异性地改变肠道菌群的组成, 降低其丰富度;

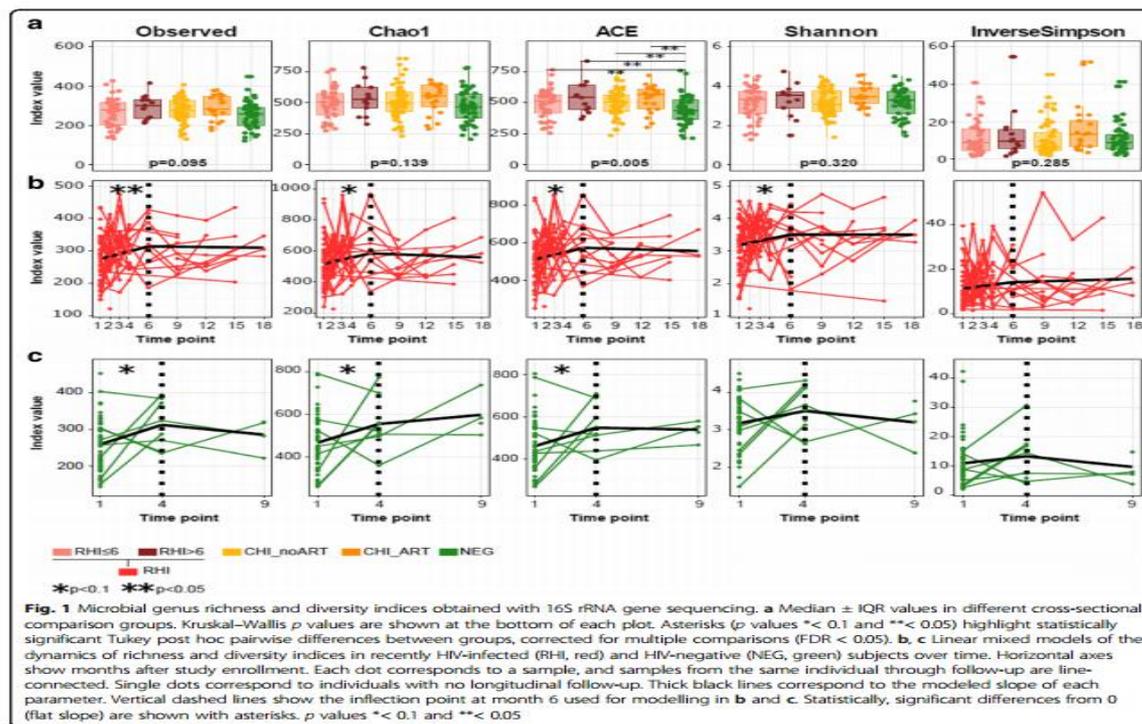
RHI会特异性导致肠道菌群Akk菌、厌氧弧菌属、双歧杆菌属及梭菌属的缺失;

在慢性HIV-1感染者中可观察到与慢性炎症相关的肠道菌群失调、CD8+T细胞失能及代谢紊乱。

Evolution of the gut microbiome following acute HIV-1 infection
Microbiome(2019.5).10.1186/s40168-019-0687-5



急性HIV-1感染后肠道菌群的演变



Evolution of the gut microbiome following acute HIV-1 infection
Microbiome(2019.5).10.1186/s40168-019-0687-5



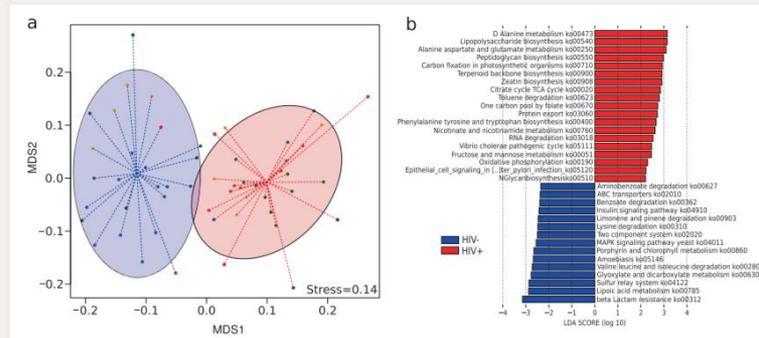
HIV感染者中肠道菌群代谢与炎症之间的关联

选取39名HIV感染者、15名健康人进行肠道菌群分析；

在HIV感染者中，具有转录活性的菌群可通过过表达与氧化应激抗性相关的通路，以适应炎症环境；

HIV相关菌群中，转录活性最高的为厚壁菌门，且抗炎通路（包括短链脂肪酸的生物合成、吲哚产生等）表达降低；

肠道菌群的分类学组成与HIV相关生物标志物表现出显著关联。



Interplay between gut microbiota metabolism and inflammation in HIV infection.

ISME Journal (201805) 10.1038/s41396-018-0151-8

SIV感染后先出现肠道屏障损伤，后发生粘膜免疫失调

恒河猴直肠内感染SIV后，纵向分析粘膜及全身的T细胞活化、菌群易位、Th17细胞及中性粒细胞比例，并对结肠蛋白组进行分析；

SIV感染后3-14天内，HLA-DR+ T细胞活化增加，外周连蛋白减少，SIV感染14天后开始出现菌群易位；

外周及粘膜Th17细胞的缺失发生在SIV感染后14-28天内，未发现肠道中性粒细胞积累；

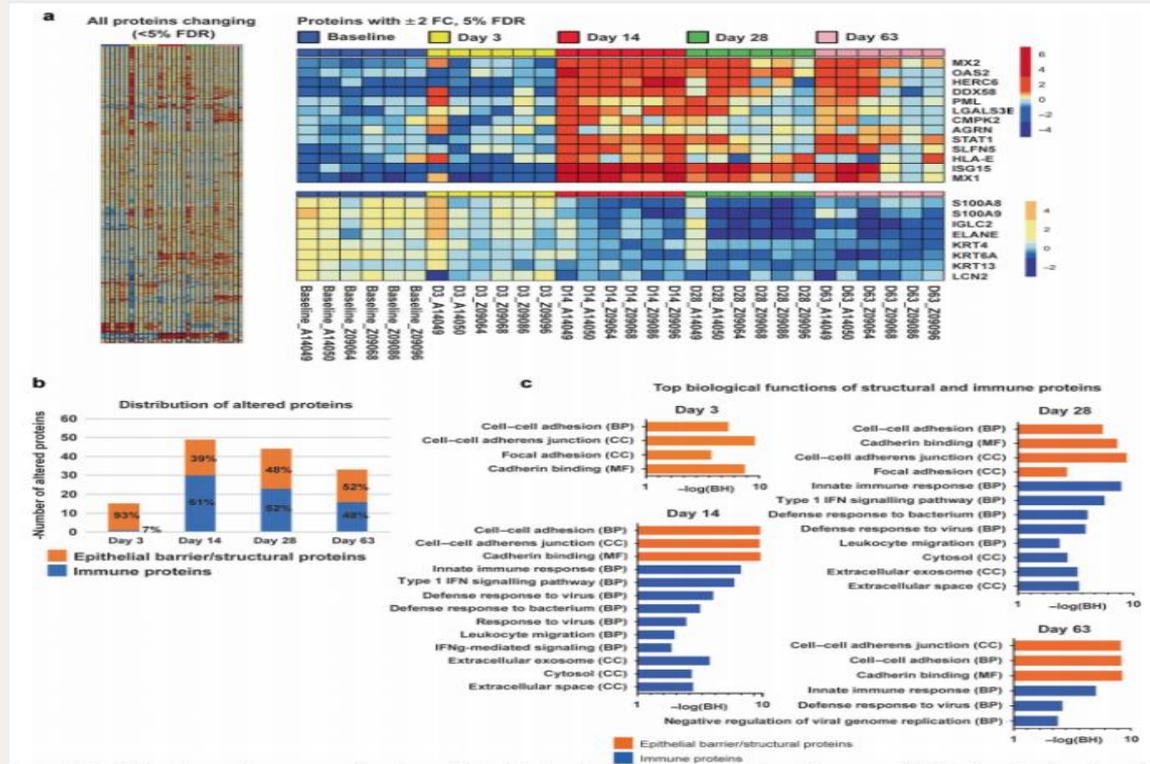
在SIV感染3天后，与上皮结构相关的蛋白下调；结果提示肠道上皮损伤发生在黏膜免疫失调之前。

Intestinal damage precedes mucosal immune dysfunction in SIV infection

Mucosal Immunology(201806) 10.1038/s41385-018-0032-5



SIV感染后先出现肠道屏障损伤，后发生粘膜免疫失调



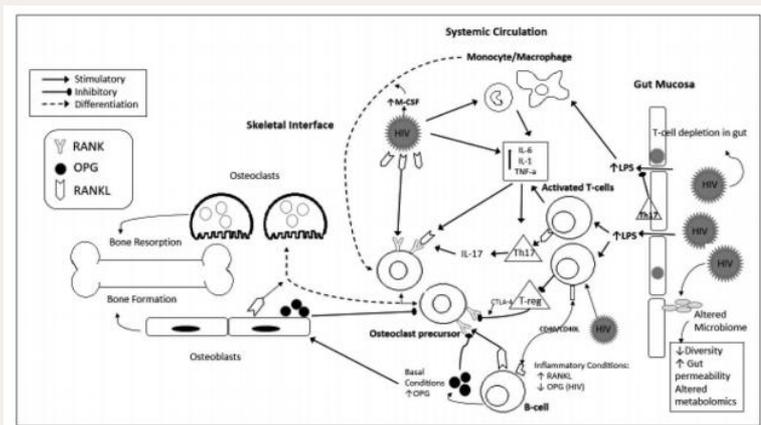
Intestinal damage precedes mucosal immune dysfunction in SIV infection

Mucosal Immunology(201806) 10:1038/s41385-018-0032-5

HIV感染者的肠道菌群改变，或增加骨折风险

与正常人群相比，HIV携带者骨密度（BMD）减低，骨折风险增加；

肠道-免疫-骨骼轴发生改变，肠道菌群参与免疫表型和炎症环境，通过增加破骨细胞形成性细胞因子，改变BMD及骨量；



HIV携带者的胃肠菌群和免疫-骨骼轴的相关关系非常复杂，与其非AIDS合并症、慢性免疫活化特征下的骨丢失、炎症相关；

抗逆转录病毒治疗开始后的最初48周内，骨分解代谢明显，通过补充益生菌和益生元来改造肠道菌群，是维持骨健康环境可行的办法。

Fractures and the gut microbiome.

Current Opinion in HIV and AIDS(201110) 10.1097/COH.000425

益生元改善HIV感染者的肠道微生物和免疫指标

改变HIV感染者肠道粘膜和菌群间的互作似乎能引起慢性免疫功能障碍；

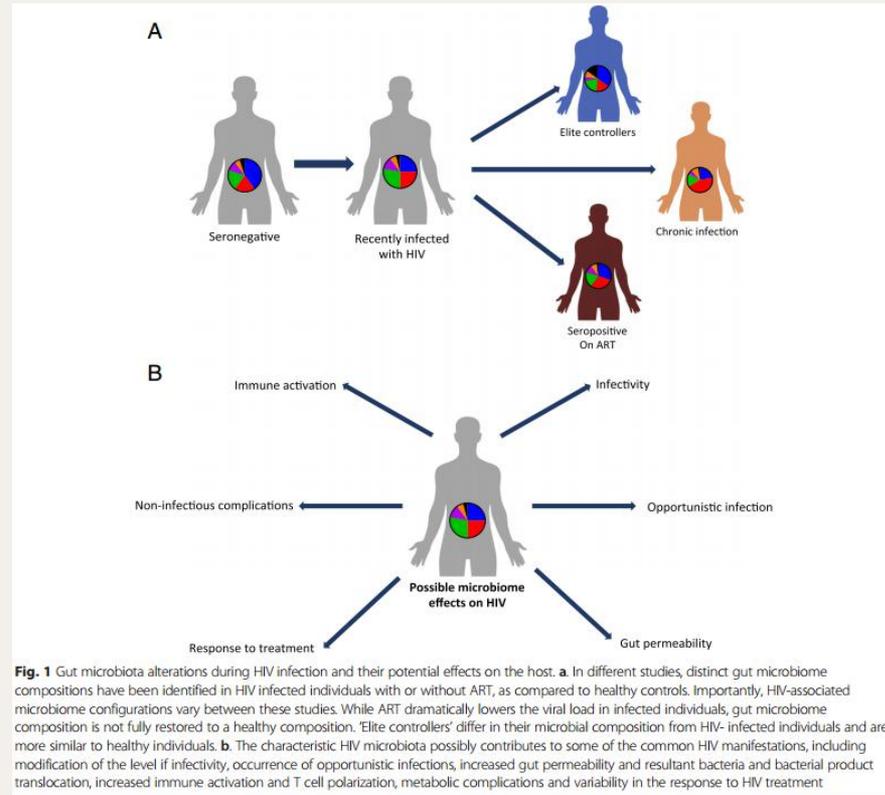
44参试者，进行双盲随机益生元（低聚半乳糖、长链菊粉等的混合物）或安慰剂试验6周，16S rRNA测序粪便菌群组成，免疫和遗传标记估测HIV免疫发病机理；

短期膳食补充显著降低菌群易位和T细胞激活的间接标记，提高胸腺输出和丁酸产量，VU中柔嫩梭菌和毛螺菌的丰度增加与丁酸产量增加和炎症标记物的改善密切相关。

The effects of prebiotics on microbial dysbiosis, butyrate production and immunity in HIV-infected subjects
Mucosal Immunology(2016)12:10.1038/mi.2016.122



肠道菌群作HIV治疗靶点，可能么？



The gut microbiome in human immunodeficiency virus infection
BMC Medicine(201606) 10.1186/s12916-016-0625-3

第三节

中医药对肠道菌群干预及思路



泻心汤通过调节肠道菌群改善2型糖尿病大鼠的症状



泻心汤能缓解炎症反应、改善脂代谢紊乱，提高胰岛素敏感性，降低胰岛素抵抗；

16S rRNA结果表明，T2D大鼠拟杆菌门减少、厚壁菌门增加，泻心汤能增加肠道菌群多样性，显著提高变形菌门和放线菌门的丰度、调节拟杆菌门/厚壁菌门比值；

泻心汤能使脂代谢异常标志菌*Adlercreutzia*和*Blautia*丰度显著降低，增加*Alloprevotella*和*Barnesiella*等抗炎性和产生短链脂肪酸的细菌丰度。

Scientific Reports 2018-02-27, Article

10.1038/s41598-018-22094-2

其他研究



灵芝多糖及茯苓多糖可作为益生元调节肠道菌群组成，其益生元活性可能有助于灵芝及茯苓发挥健康促进作用。【1】

金银花与二甲双胍联用可缓解脂肪肝及葡萄糖不耐受，改善大鼠代谢指标与调节肠道菌群相关。【2】

参苓白术散缓解抗生素相关腹泻并调节肠道菌群结构，能够富集有益细菌，如某些拟杆菌属的细菌。【3】

1. Journal of Functional Foods。 10.1016/j.jff.2017.12.046.2017-12-26, Article

2. Frontiers in Microbiology。 10.3389/fmicb.2017.02271. 2017-11-17, Article

3. International Journal of Biological Macromolecules. 10.1016/j.ijbiomac.2017.02.060. 2017-02-21, Article



冬虫夏草多糖的益生机制 [IF:17.943]

01

口服中国被毛孢（冬虫夏草菌的无性阶段）菌丝及从中分离的高分子量多糖组分（H1），显著改善高脂饮食（HFD）喂养小鼠的肥胖和代谢紊乱；

02

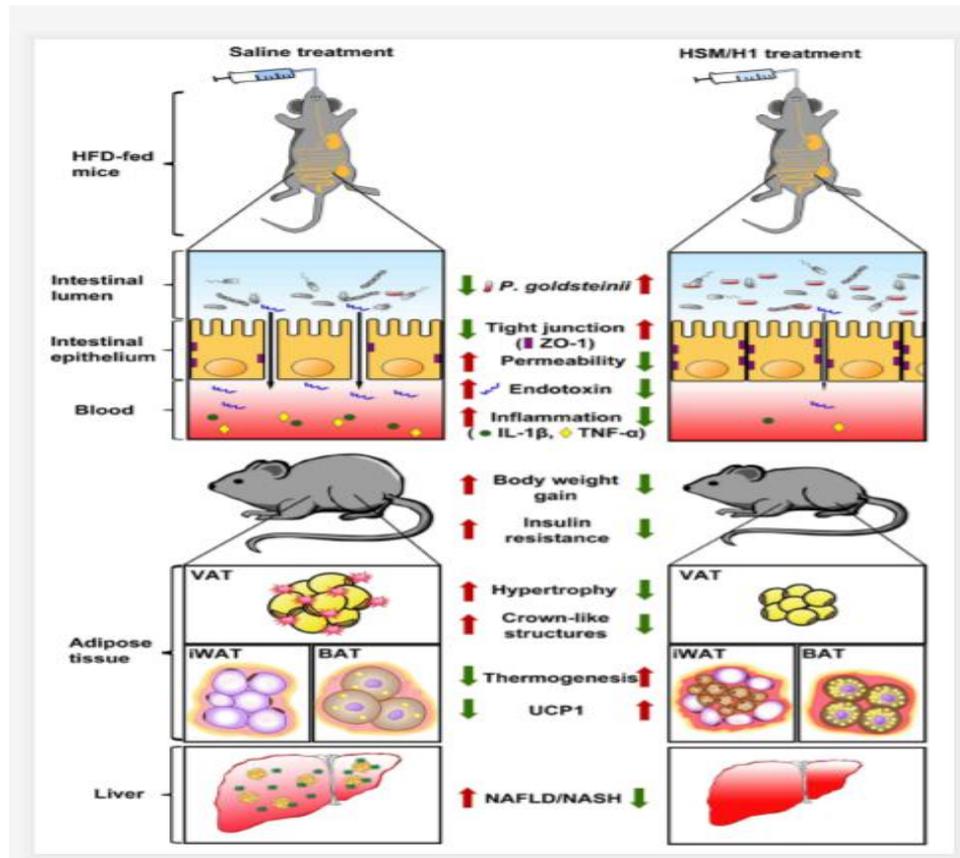
H1改善肠道菌群和肠道完整性，减少代谢内毒素、炎症、胰岛素抵抗和血脂异常；

03

与肥胖负相关的新霉素敏感菌介导H1的抗肥胖作用，包括H1选择性促进的古氏副拟杆菌，给HFD小鼠口服该菌减少了小鼠的体重增长和代谢紊乱；

H1和古氏副拟杆菌或是治疗肥胖和2型糖尿病的新型益生元/菌。

冬虫夏草多糖的益生机制 [IF:17.943]



Gut 10.1136/gutjnl-2017-315458. 2018-07-14, Article

中草药与菌群如何作用

A

肠道菌群通过与中草药成分的互作，在草药疗法中起重要作用。

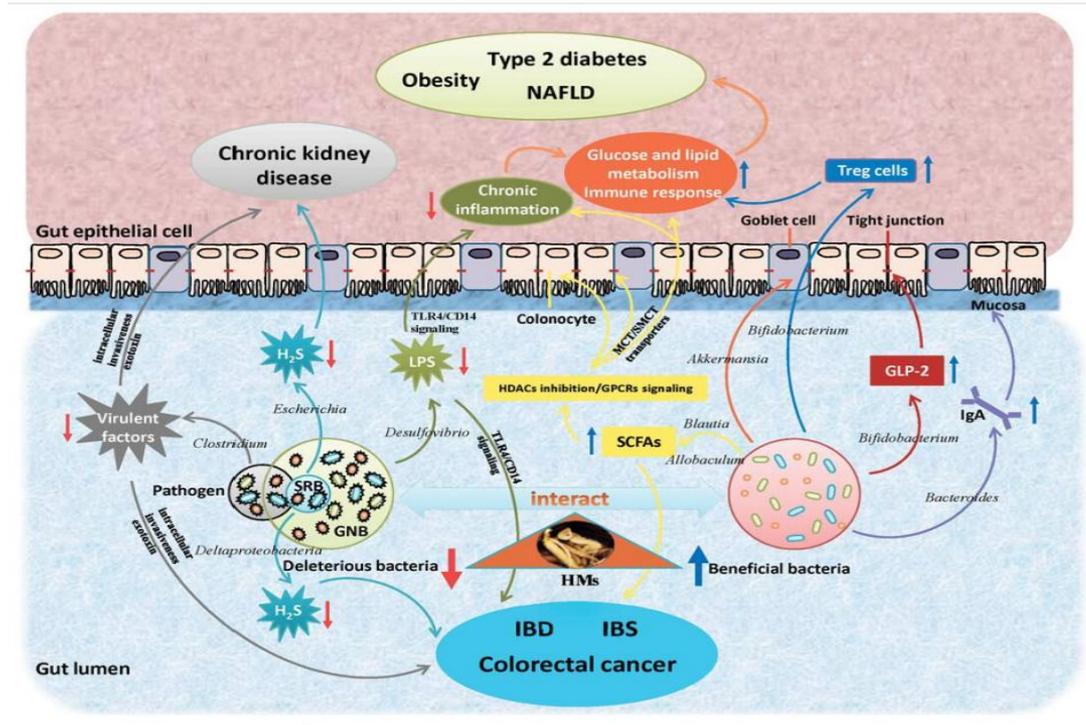
B

中草药可能改变肠道菌群的组成，改善肠道菌群失调

C

肠道菌群可能将草药中的化学成分转化为有不同生物活性/毒性及不同生物利用度的代谢产物，也可能介导草药的不同成分间的相互作用

中草药与菌群如何作用



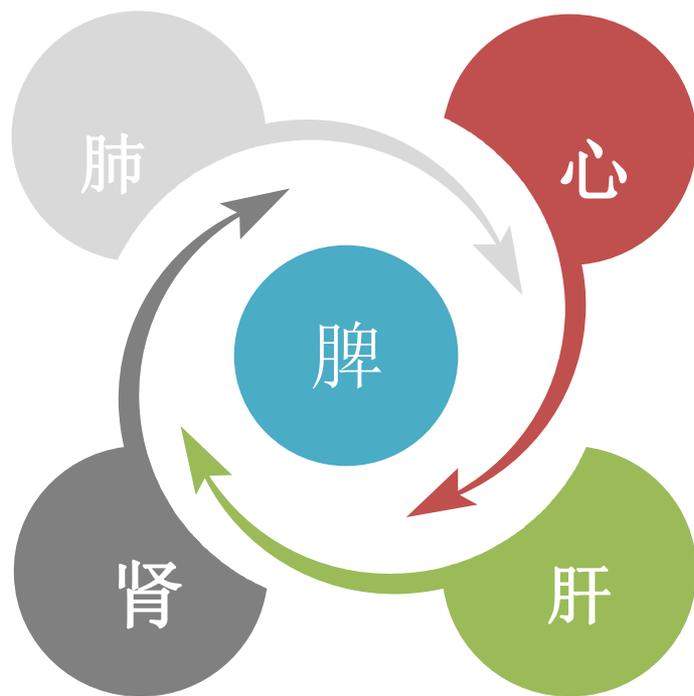
Medicinal Research Reviews. 10.1002/med.21431
2017-01-04, Review

“脾统四脏”

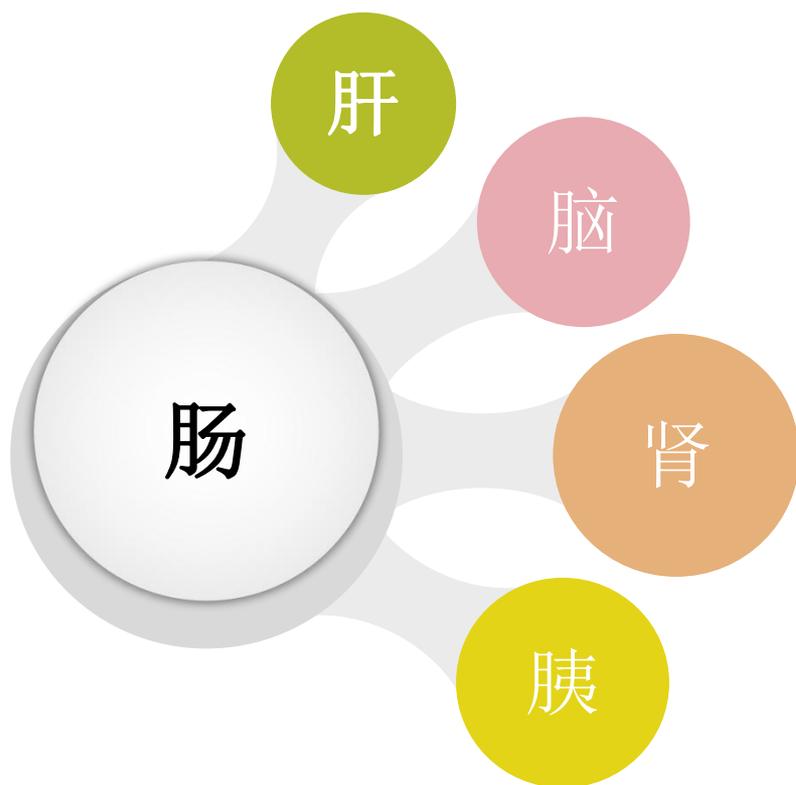
由清代医家沈金鳌提出

《杂病源流犀烛·卷四·脾病源流》

中说：“盖脾统四脏，脾有病，必波及之；四脏有病，亦必待养于脾，故脾气充，四脏皆赖煦育；脾气绝，四脏不能自生。昔人云：后天之本绝，较盛先天之根绝，非无故也。凡治四脏者，安可不养脾哉？”



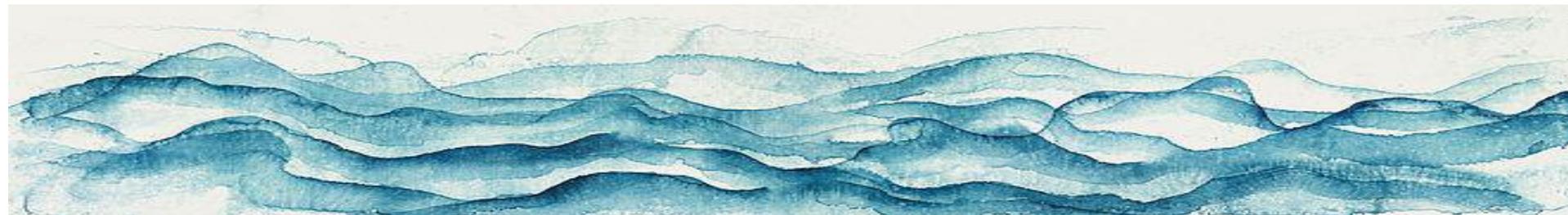
肠道与多种肠（肝、脑、肾、胰等）轴



- 肠道菌群在多种轴中发挥着重要的作用。

小结

- 1、肠道菌群与多种疾病的密切关系得到越来越多的重视与研究。
- 2、艾滋病患者肠道菌群在急性感染、慢性感染、免疫异常激活等方面有重要的影响。
- 3、中医药基于脾统四脏理论基础，可以在艾滋病多方面开展深入研究。



謝謝·聆聽

