

饮食辅助治疗 HIV 患者的研究进展

李曼^{1,2}, 赵军英², 刘彦品², 刘斌², 乔为仓², 陈历俊^{2*}

(¹大连工业大学生物工程学院 辽宁大连 116000

²北京三元食品股份有限公司国家母婴乳品健康工程技术研究中心 北京市乳品工程技术研究中心
母乳研究技术创新中心 北京 100163)

摘要 人类免疫缺陷病毒(HIV)是造成人类免疫系统缺陷的一种病毒。HIV 可异常激活免疫细胞,大量减少肠道的 CD4⁺T 淋巴细胞,导致对致病菌等的防御力减弱,使得肠道免疫功能紊乱,肠道菌群失衡,并引发其它系统异常。临床上采用抗逆转录病毒治疗(ART)的同时会伴有腹泻、恶心、过敏等不良反应。近年来有研究发现采用益生菌与 ART 治疗相结合的方法,可以调节肠道菌群,抑制细菌移位,降低 HIV 感染者的炎症系数。文章综述 HIV 引起肠道微生态变化后,通过补充多种益生菌辅助治疗 HIV 患者的功效及机制。已发表的文献研究表明:通过含益生菌的饮食辅助治疗 HIV 感染具有积极作用,是一种经济可行的辅助治疗方法。

关键词 抗逆转录病毒治疗; 肠道微生态; 功能食品; 复合益生菌发酵乳

文章编号 1009-7848(2024)03-0396-09 **DOI:** 10.16429/j.1009-7848.2024.03.038

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征,是由感染 HIV 病毒引起,是一种攻击人体免疫系统且病死率较高,潜伏期较长,社会危害性极大的传染病。HIV 感染的主要作用机制是异常激活免疫细胞,大量减少肠道的 CD4⁺T 淋巴细胞,导致肠道屏障防御力减弱,还可改变肠道通透性,使微生物及其它有害物质转移到血液中,影响肠道菌群的平衡。目前在全世界范围仍缺乏根治 HIV 感染的有效药物。现阶段以最大限度和持久地降低病毒载量,维持病毒在体内不复制状态;获得免疫功能重建和维持免疫功能,减少一系列并发症;提高生活质量;降低 HIV 相关的发病率和死亡率为治疗目标。临床上一般采用抗逆转录病毒治疗(Anti-retroviral therapy, ART),这种治疗手段虽然提高了抗 HIV 病毒的疗效,保证了患者的生命健康,但患者在进行治疗时常伴腹泻、恶心、过敏等不良反应。现研究饮食辅助 ART 治疗,可减少药物治疗的弊端,提高患者的生活质量和预后。饮食合理

性辅助 HIV 治疗主要表现在调节患者肠道微生态,可在日常饮食中食用含有益生菌类产品,益生菌可以促进肠道微生态改善,包括肠道菌群和肠道免疫功能的恢复,还可促进食物消化吸收,治疗腹泻^[1-2]、肠道炎症,辅助治疗过敏和乳糖不耐受等问题。发酵乳不仅是益生菌及其代谢产物的良好载体,而且含有益生元、蛋白、脂质、高吸收钙等有效功能成分,具有调节肠道菌群,提高免疫力等作用,还可通过肠脑轴调节精神状态,推测是辅助 HIV 治疗的临床营养载体。

1 HIV 患者药物治疗的弊端

HIV 感染后由免疫缺陷引起免疫激活^[3],破坏了与黏膜免疫系统相关的 CD4⁺细胞、树突状细胞,改变肠黏膜的通透性,使细菌和脂多糖移位,进入肠道组织和血液,导致全身免疫激活^[4-5],使肠道免疫反应发生异常,致病菌群作用于肠道,引起肠道菌群失调^[6-8], α -多样性显著降低,菌群丰富度下降,与 HIV 病毒引起的免疫激活及炎症反应给人体带来极大危害破坏患者免疫功能,导致患者易出现免疫无应答、免疫重建不全以及相关并发症^[9]。

目前对 HIV 患者采用 ART 治疗,以帮助治疗和预防人类 HIV 病毒感染,这些药物大多不是通过提高疗效,而是通过减少病毒载量而提高恢复

收稿日期: 2023-03-17

基金项目: 国家自然科学基金项目(32072191);大兴区重大科技成果转化项目(2020006);广西科技计划项目(AD20297088);国家重点研发计划项目(2021YFD2100700)

第一作者: 李曼,女,硕士生

通信作者: 陈历俊 E-mail: chenlijun@sanyuan.com.cn

性和高效性,来改善临床疗效^[10]。此外,由于患者对药物的反应的不同,临床益处可能因人群而异。虽然 ART 治疗有效抑制了 HIV 病毒复制,降低了 HIV 患者体内病毒载量及死亡率,但是由于肠道菌群失调,ART 治疗后的 HIV 患者仍处于慢性免疫激活状态和高炎症反应状态^[11]。HIV 药物治疗中的齐多夫定(AZT)和克力芝(LPV/r)具有毒副作用,严重的会伴有便秘、腹泻、恶心、头晕等不良反应,反过来加重肠道菌失调,不仅如此,HIV 药物治疗中的依非韦伦(EFV)可能引发过敏,典型症状为皮疹;影响睡眠质量,让人失眠、做噩梦、大脑迟钝、注意力涣散、记忆力变差、辨别力变差,严重时会造成焦虑、忧郁、眩晕、混乱和幻觉^[12-13],这些副作用决定 HIV 患者需要进行定期复查。

鉴于药物治疗存在对患者心理、生理、生活质量上的诸多弊端,越来越多研究^[14-16]表明通过日常饮食、周围环境、生活习惯、外界压力、心情状况等各方面辅助治疗,可调节 HIV 患者的微生态变化,其中饮食辅助治疗调节 HIV 患者肠道微生态的平衡,是最关键的可控因素,饮食不仅可以减少 ART 治疗过程中的过敏、腹泻、恶心等不良反应,还可以修复治疗过程中使用抗生素抑制的菌群平衡,进而增强胃肠免疫,导致黏膜 Th17 细胞的恢复^[17]。

2 饮食辅助治疗 HIV 在临床上的应用

肠道微生态含有的各种物质,比如饮食包含的成分和菌群代谢产物,都可影响肠道菌群的组成,这些物质如何影响并塑造菌群,目前仍未知,但是饮食是可控的关键因素并且由于饮食辅助治疗的安全性和无痛性,是临床上常见的辅助治疗方法。开发新的功能食品对 HIV 辅助治疗具有重要意义。在一项为期 12 周的针对 35 名 HIV 阳性成人腹泻患者的试点研究中^[2],36%的患者在饮食中添加益生菌和谷氨酰胺后,腹泻症状完全缓解。此外,另一项针对 85 名食用益生菌酸奶的 HIV 感染者和 86 名对照者实验中^[18],食用益生菌酸奶感染者的平均每日工作时间比对照组多 2 h ($P=0.01$),发热发生率低($P=0.01$),并且更有可能达到维生素 A、几种复合维生素 B 和钙的每日营养需

求($P=0.02$)。抗逆转录病毒药物使用者经历的药物引起的胃痛较少($P=0.02$),胃肠道症状对日常活动的总体影响较小($P=0.03$)。王昆华等^[19-21]称益生菌益生元组合的合生元可提高肠内免疫生态,补充含合生元生态免疫营养制剂可较好地保障肠黏膜屏障功能不被破坏,改善高炎症反应状态,促进肠道免疫功能恢复提高机体免疫力,对提高 HIV 患者生存率减少并发症发生率,具有重要意义。

HIV 患者常因抗生素等药物的副作用引发食欲不振,易对外界环境过敏出现变态反应性疾病,引发皮肤性疾病等,长期临床观察显示^[22-23]不同食物对患者的疗效不同,不同功能食品针对不同病理进行治疗是关键问题。HIV 患者机会性感染的变化多端要求其更加注意饮食,根据 HIV 不同时期的临床症状合理地采取饮食疗法,可提高患者机体免疫力以及抗病能力,同时有效缓解各种不良症状,从而使患者的生活质量有所改善。

3 辅助治疗 HIV 患者的功能食品及调节功效

3.1 用于饮食治疗 HIV 患者的功能食品

临床研究显示不同食品的性质大有不同,对功能食品特性做好充分的了解是养生防病、辅助医疗的重要环节^[22-24]。HIV 患者存在更多机会性感染,进而引发多种并发症,导致人体各个系统受到影响,当致病菌突破肠道防御屏障,引发肠道菌群失调,致使肠道免疫功能紊乱。根据 HIV 患者肠道微生态平衡被破坏,改变肠道菌群功能组成以及参与代谢途径的发病机制合理采取饮食疗法,可促进患者机体免疫力恢复,同时有效减少各种并发症,从而使患者的生活质量得到改善。目前临床上多采用益生菌制成的功能食品辅助治疗 HIV 患者的肠道菌群和肠道免疫,进而减轻患者炎症系数,缓解感染症状^[25]。益生菌的摄入有益于机体多方面的健康,而发酵乳是益生菌的良好载体,同时发酵乳中的益生元、益生菌代谢产物、与其它成分的协同作用等,也是生产益生菌发酵乳类功能食品用于改善机体代谢需要考虑的因素^[26-28]。

表1 不同功能食品辅助治疗 HIV

Table 1 Adjuvant treatment of HIV with different functional foods

功能食品	方案	结果	结论	参考文献
蓝色养乐多(干酪乳杆菌)	30名接受ART治疗HIV男性,1瓶/次,2次/d,4周	T细胞、CD56 ⁺ 胞显著增加, TGF- β 、IL-10、IL-12、IL-1 β 减少,IL-23升高,炎症和心血管风险降低,胱抑素C降低	含益生菌乳品可调节HIV免疫	[29]
鼠李糖乳杆菌加Fiti酸奶	68名HIV感染者饮用酸奶和82名HIV感染者不饮用酸奶做对照组,干预3年	饮用酸奶前后、试验组与对照组相比CD4细胞计数明显增多	添加鼠李糖乳杆菌的酸奶对艾滋病毒患者CD4计数有影响	[30]
含有4株益生菌和4种不可消化、可发酵膳食纤维的合生配方	接受ART治疗的HIV感染妇女,分为每天提供合生配方和非仅含纤维的安慰剂配方,为期4周	试验组中微生物易位没有改变,粪便中添加的益生菌菌株的水平显著提高	在慢性HIV-1感染期间,联合治疗4周可成功提高肠道益生菌的水平	[31]
3种不同配方的酸奶补充剂	21名接受HAART治疗的HIV患者,摄入30d,有14d的洗脱期	b组CD4细胞的平均增幅最大,补品a的平均变化为+19个细胞/ μ L(SD 142),补品c的平均变化为-7个细胞/ μ L(SD 154)	所有类型的酸奶都能提高人的主观能量和日常活动能力得分补充微量营养素的益生菌酸奶对免疫功能有益	[32]
凝结芽孢杆菌GBI-30,6086胶囊益生菌	ART治疗3个月的HIV感染者试验组10人,安慰剂组7人	与安慰剂相比,试验组CD4 ⁺ T细胞显著增加,生物标志物没有变化,但一些生物标志物之间存在显著的相关性	口服益生菌可以改善慢性治疗HIV-1感染的残留免疫激活	[33]

3.2 复合益生菌发酵乳对 HIV 患者肠道微生态的调节功效

ART治疗不能完全恢复由HIV病毒导致的局部和全身炎症以及CD4⁺T细胞的损失、慢性免疫激活和免疫解除,近年来,通过含益生菌的发酵乳类功能食品改变肠道菌群组成来提高HIV患者的肠道免疫力越来越受到关注,复合益生菌发酵乳可以促进肠道改善,包括肠道局部和全身免疫功能成熟、促进食物消化吸收、治疗腹泻^[1]和肠道炎症、辅助治疗过敏等问题。其中包含的最重要成分益生菌具有耐低酸碱度、耐胆汁毒性,在消化道中具有高存活率的特征,以及与肠道黏膜表面结合的能力。这些特性使其能够黏附到黏膜肠壁和在营养方面有效地与病原菌竞争,从而潜在地防止病原菌入侵的影响,最近的一项研究表明,益生菌可以增强胃肠免疫,从而导致黏膜Th17细胞的恢复^[17]。布拉氏酵母菌是一种有益的生物治疗剂,在预防和治疗多种疾病方面都发挥作用,在多

项临床试验中都没有观察到副作用,相关研究证明^[34]布拉氏酵母菌通过控制T细胞迁移对炎症产生影响,导致这些T细胞在肠系膜淋巴结中积聚,起到对结肠菌群的保护作用,此外,布拉氏酵母菌可以通过抑制脂多糖诱导的树突状细胞的活化而具有进一步的抗炎作用。有研究发现^[35-36],干酪乳杆菌、植物乳杆菌和鼠李糖乳杆菌等益生菌能够通过竞争性结合肠上皮细胞,从而抑制沙门氏菌、大肠杆菌等肠道有害细菌的定植和生长。益生菌的功能能力各不相同,且具有单株差异性^[37],随着乳产品发酵技术的进步和益生菌研究的持续深入,通过微生物技术,筛选多种具有改善肠道菌群、免疫调节功能、防治过敏的益生菌,将其添加至发酵乳中,由普通型的发酵乳制品逐渐向功能型乳制品的方向发展,发酵乳制品中含有的益生菌也逐渐由单一菌株向混合多菌株发展,避免了菌株差异又结合多种益生元复合配方,其功效更胜一筹^[38-39]。复合益生菌发酵乳^[40]中不仅含有多种

益生菌益生元,还含有大量生物活性代谢物,具备了益生菌和良好载体的双重益生功能,但起主要益生作用的还是添加的益生菌通过调节肠道菌群,改善肠道黏膜,抑制致病菌生长和黏附,降低炎症反应以及提高机体免疫力。

3.2.1 调节肠道菌群 肠道菌群主要由变形菌门、放线菌门、厚壁菌门和拟杆菌门构成,其中厚壁菌门和拟杆菌门占整个肠道菌群的 90%,肠道菌群依附于人体中,影响人体的肠道功能,形成肠道菌群与人体相互依赖、相互作用的共生关系。Stiksrud 等^[41]发现在接受益生菌治疗的 HIV 患者中,类杆菌和乳酸杆菌的相对丰度增加,其次为放线菌和厚壁菌门增加,在非益生菌组的参与者中,没有观察到这些肠道菌群的变化。第 8 周时,与非益生菌组相比,益生菌组的乳酸杆菌的相对丰度显著提高,拟杆菌的相对丰度显著降低。采用体外实验、动物模型个体实验^[42]对 *L.cwd* Zhang 的益生功能进行了系统评价,发现其能够在人和动物肠道中定殖,调节人体肠道菌群,使肠道菌群趋于年轻化。益生菌通过多种机制影响宿主的生物过程,参与食物的消化与代谢,还可以增加肠道内有益细菌种类和数量,改善肠道微生物之间的平衡关系^[43]。口服复合益生菌粉^[44]在属水平上益生菌丰度增加,其中罗斯氏菌属、梭状芽孢杆菌增加,有利于维持肠黏膜内稳态平衡,抑制致病菌对机体产生积极作用。采用含有益生菌的合生配方制剂干预 HIV 治疗^[31]结果证明肠道中益生菌水平升高并且提出益生菌具有多样性、具有独特性的菌株过多,以及含有多种益生菌种类混合物的配方。如何选择所需特性的益生菌配方,这也是我们今后研究的关键方向,通过复合益生菌的最佳配方进行测试发酵乳,以更好程度地调节肠道菌群,使益生菌定植肠道内发挥作用。

3.2.2 调节肠道免疫 发酵乳包含的益生菌可以改善肠上皮细胞的修复和一系列疾病的炎症成分,对治疗炎症性肠病具有有益的作用^[45],益生菌供应品可以协助调节 HIV 患者的细胞因子水平以及免疫参数,增加肠道中有益细菌的数量,抑制肠道中病原菌的定植,有效改善肠道微生物平衡,帮助宿主建立健康的肠道黏膜保护层,增强宿主免疫系统,进而辅助治疗 HIV 患者的抗炎过

程^[46-47]。

3.2.2.1 减少炎症细胞因子 炎症反应的典型特征包括屏障功能丧失、炎症细胞浸润到正常区域,以及促炎细胞因子如白细胞介素(IL)家族细胞因子的过度产生、抗炎因子无法正常表达,致使炎症反应加重。益生菌可以通过稳定肠道微生物环境和肠道屏障、降低全身炎症和刺激自然杀伤细胞(Natural killer cell,NK)活性来对抗炎症过程,可以通过测量血清免疫调节细胞因子及其在新分离的外周血细胞(Peripheral blood mononuclear cell,PBMC)中的表达和产生,来确定接受抗逆转录病毒疗法的 HIV 患者的炎症状态^[48]。研究表明^[29],含干酪乳杆菌发酵乳干预 HIV 感染者后,转化生长因子- β (TGF- β)、白细胞介素-10 和白细胞介素-12 的基因水平显著降低($P<0.001$),白细胞介素-4 的基因水平升高,激活自然杀伤细胞的活性,在 ART 疗法期间利用益生菌进行干预可以降低白细胞介素-10,从而有效降低炎症感染指数;使用鼠李糖乳杆菌、酵母菌、干酪乳酸杆菌的益生菌混合物后,HIV 患者血液中的促炎因子如 IL-6、IL-22、TGF- β 、高敏 C-反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein,hsCRP)明显减少,说明益生菌可以辅助治疗 HIV 患者的炎症感染情况。

3.2.2.2 促进 T 细胞活化的减少 HIV 患者异常激活免疫细胞一项研究表明,白细胞介素-10 在艾滋病毒感染中起着致病作用,病毒抗原驱动白细胞介素-10 水平的增加,从而导致艾滋病毒感染者可逆的 T 细胞功能障碍。艾滋病毒感染患者的 Th17 细胞水平明显较低,不能通过抗逆转录病毒疗法恢复,补充益生菌后,T 细胞活化的减少与树突状细胞和上皮细胞 Th17 细胞百分比的显著增加有关,对接受多种益生菌补充的 HIV 患者肠道黏膜进行免疫组织学分析,显示肠道中 Th1 和 Th17 细胞亚群和肠道相关淋巴组织数量增加,CD4⁺和 CD8⁺T 细胞亚群表达或同时表达 CD38、HLA-DR(抗体)的频率降低^[49]。

3.2.2.3 肠上皮完整性和线粒体形态的恢复 补充益生菌后肠道上皮屏障的改善与线粒体形态的改善密切相关,线粒体基质中强热休克蛋白(HSP60)表达,可以提高应激能力,参与固有免疫应答。益生菌通过其表面化合物表层蛋白、鞭毛、

毛囊和囊状多糖特异性地与受体结合对肠上皮进行调节^[50]。其还可以调节信号通路以产生细胞因子或抑制细胞凋亡,从而增强肠上皮的功能。益生菌可作用于肠道黏膜,在为期6个月的试验中^[49],对补充多种益生菌的HIV患者肠道黏膜进行了免疫组织学分析,显示肠道黏膜完整性得到了恢复,与此同时还发现肠道上皮细胞凋亡减少、淋巴细胞浸润减少、线粒体形态恢复。

3.2.3 抑制菌群移位,降低心血管疾病 益生菌可以降低肠道通透性,抑制菌群移位。一项研究发现HIV患者一天两次摄入益生菌乳杆菌和链球菌的混合物,患者体内的促炎因子CRP、sCD14数量明显下降^[51]。HIV患者补充布氏酵母菌,可观察到细菌移位标志物脂多糖的数量减少^[52],肠道内的微生物易位可导致慢性免疫激活,免疫过度激活导致慢性炎症释放促炎细胞因子和促凝介质,促凝介质与心血管风险的增加和动脉粥样硬化、非艾滋病定义恶性肿瘤、早期衰老和神经认知缺陷的进展有内在联系,甚至加速丙型肝炎病毒感染的进展,说明益生菌可以通过抑制菌群移位来抑制HIV患者的免疫激活,进而降低心血管等疾病。研究表明^[29],补充LcS后,胱抑素C降低,胱抑素C也是普通人群和艾滋病病毒感染患者动脉粥样硬化疾病的独立标志,因此推测摄入LcS后胱抑素C的降低可能与心血管风险的降低有关。益生菌对菌群移位的研究较少,有待深入研究。

4 益生菌调节HIV患者肠道微生态的作用机制

在肠道感染和黏膜炎症的环境中,一些益生菌可以激活抗炎和调节免疫效应。益生菌Nissle 1917^[53]通过抑制肿瘤坏死因子诱导的CXCL8分泌,以非接触方式诱导并维持结肠上皮细胞的抗炎作用,在使用实验室菌株K12时没有观察到抗炎作用。与*L. casei* DN-114 001菌株的研究比较,Nissle 1917的抑制作用是在没有通过NF- κ B信号下转导的,这表明益生菌在肠道感染和上皮细胞中细胞因子激活的环境中具有抗炎作用。然而,NF- κ B信号通路作为益生菌作用中介通过转录因子 κ B介质,在炎症因子、细菌或细菌产物刺激细胞后, κ B抑制剂(I κ B)被磷酸化后降解,而

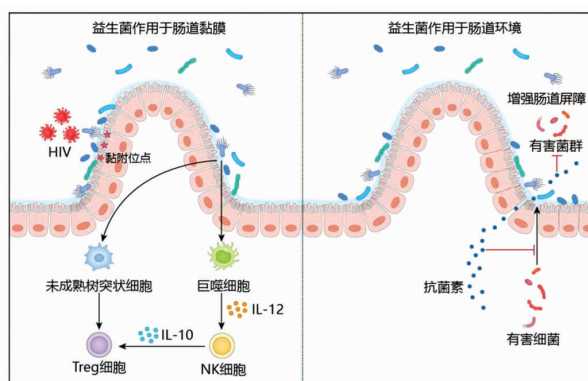


图1 益生菌调节HIV患者肠道作用机制图

Fig.1 Mechanism of probiotics regulating the intestinal tract of HIV patients

NF- κ B(核转录因子)转移到细胞核中,激活更多的促炎基因的转录,NF- κ B可激活TNF受体相关基因等抗凋亡基因,减少炎症细胞凋亡、组织炎症损伤加重。益生菌可有效调节肠道菌群紊乱,其作用机制包括与黏膜免疫系统直接相互作用,激活免疫调节从而产生细胞因子;与致病菌竞争营养素和上皮细胞的黏附位点;降低肠内pH值,从而不利于致病菌的生长;产生抗菌素及重建肠屏障功能等^[7]。益生菌能够在黏附到黏膜肠壁和营养方面有效地与病原菌竞争,从而潜在地防止病原菌入侵,抑制暴露于病原微生物的肠上皮细胞产生IL-8和TNF- α ,诱导产生TGF- β 等抗炎介质,可刺激调节性树突状细胞(DCregs)中未成熟树突状细胞的分化,进而诱导Treg细胞;能够调节Th1/Th2平衡,抑制致病Th17,诱导稳态Th17;还可诱导巨噬细胞产生IL-12,促进NK细胞激活产生IL-10,促进Treg的发展,从而控制炎症^[48]。益生菌还可以有效调节肠道内大肠杆菌感染、艰难梭菌感染,治疗HIV患者伴随的便秘和腹泻等症状。

总之,益生菌调节HIV患者肠道机制可分为与肠道黏膜直接作用,调节免疫反应;作用于肠道环境,产生抗菌素,抑制有害细菌进入肠道,增强肠道屏障功能以及抑制肠道内有害细菌滋生,如图1。越来越多研究证明益生菌在治疗HIV患者肠道疾病方面的用途,需对单株益生菌的特定作用机制方面做深入研究,为鉴定复合益生菌发酵乳特定功能在辅助治疗各种疾病方面建立研究的

未来,需要进一步深入开展益生菌对有机体的机制研究。

5 展望

食疗在临床上越来越受到关注,食物起到非常重要的作用,可归纳为提高身心素质、优化生活质量。临床上,ART 治疗不能使 HIV 阳性患者的免疫激活水平正常化,但通过饮食补充益生菌后,炎症和微生物易位标记物显著减少,饮食干预 HIV 患者不仅可以影响肠道菌群,调节免疫平衡,还可以起到抗炎作用,恢复肠上皮细胞完整性,辅助治疗 HIV 病毒引起的并发症,缓解病情的恶化,减少患者腹泻、便秘等症状,提高患者生活质量。艾滋病并发症如心血管疾病、神经认知障碍和代谢障碍,仍然是治疗艾滋病毒感染的严重问题,这些非传染性疾病都与正常人群中肠道微生物组有关,这表明肠道微生物组可能在艾滋病并发症的发生中起着重要作用。越来越多的研究证明了饮食干预 HIV 具有减少临床症状等积极作用,没有不良反应产生。当前临床干预研究的样本量较少、临床指标不全面,还需深入开展益生菌或富含益生菌的食品干预 HIV,对临床症状、生活质量等功效的系统研究,并基于微生物组学、转录组学、代谢组学等多组学技术解析其作用机制,促进具有辅助治疗 HIV 功效的益生菌相关食品的推广应用,提升 HIV 患者的健康水平。

参 考 文 献

- [1] 梁芳,张云城,陈文林. 益生菌治疗艾滋病相关腹泻的研究现状和进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(12): 4.
LIANG F, ZHANG Y C, CHEN W L. Current status and progress in research on probiotic therapy of AIDS-associated diarrhea [J]. Chin J Microecol, 2019, 31(12): 4.
- [2] HEISER C R. Probiotics, soluble fiber, and L-Glutamine (GLN) reduce nelfinavir (NFV)- or lopinavir/ritonavir (LPV/r)-related diarrhea[J]. Journal of the International Association of Physicians in Aids Care, 2004, 3(4): 121-129.
- [3] CHEN Y, LIN H, COLE M, et al. Signature changes in gut microbiome are associated with increased susceptibility to HIV-1 infection in MSM [J]. Microbiome, 2021, 9(1): 237.
- [4] SHENOY M K, FADROSH D W, LIN D L, et al. Gut microbiota in HIV-pneumonia patients is related to peripheral CD4 counts, lung microbiota, and *in vitro* macrophage dysfunction[J]. Microbiome, 2019, 7(1): 37.
- [5] WANG Y, GELLATLY K, MCCAULEY S, et al. HIV-1-induced cytokines deplete homeostatic ILCs and expand TCF7-dependent memory NK cells: Supplemental figures and tables[J]. Nature Immunology, 2020, 21(3): 274-286.
- [6] HENSLEY-MCBAIN T, WU M C, MANUZAK J A, et al. Increased mucosal neutrophil survival is associated with altered microbiota in HIV infection [J]. PLoS Pathogens, 2019, 15(4): e1007672.
- [7] 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.
- [8] 邹俊. HIV/AIDS 患者肠道菌群变化研究[J]. 大众科技, 2021, 23(1): 44-47, 84.
ZOU J. Study on changes of intestinal flora in HIV/AIDS patients[J]. Popular Science & Technology, 2021, 23(1): 44-47, 84.
- [9] 吕婷霞, 李太生. HIV 相关免疫激活及炎症发生机制研究进展[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(6): 5.
LYU T X, LI T S. Research advances on HIV-associated immune activation and inflammation[J]. Chin J AIDS STD, 2019, 25(6): 5.
- [10] PCO A, SO B, PP C, et al. Long-acting cabotegravir plus rilpivirine for treatment in adults with HIV-1 infection: 96-week results of the randomised, open-label, phase 3 FLAIR study[J]. The Lancet HIV, 2021, 8(4): e185-e196.
- [11] 赵晨飞, 朱明利, 师金川, 等. 艾滋病抗病毒治疗对 HIV-1 感染者肠道微生态的影响[J]. 预防医学, 2020, 32(3): 5.
ZHAO C F, ZHU M L, SHI J C, et al. Effect of AIDS antiviral therapy on intestinal microecology of HIV-1 infected people [J]. Preventive Medicine, 2020, 32(3): 5.
- [12] ZAIB S, RANA N, NOOR A, et al. Preventive and therapeutic features of combination therapy for HIV [M]. Frontiers in Clinical Drug Research -HIV,

- 2021: 175–202.
- [13] YANG L H, TANG J T, YANG X C, et al. ART-related diseases in HIV/AIDS patients[M]//Mucocutaneous Manifestations of HIV/AIDS, Early Diagnostic Clues. Beijing: People's Medical Publishing House, 2020.
- [14] WANG Y, LI C M. Discussion on mental health status, quality of life and comprehensive intervention for people living with HIV/AIDS[J]. *Systems Medicine*, 2019, 4(17): 150–152.
- [15] YANG B, CHI M, WEI B I. Anti-inflammatory composition for improving intestinal nutritional metabolism functions and intestinal microecology, food containing same, and application thereof: US201816615829[P]. 2022–04–26.
- [16] DING C S, YANG D, MA J, et al. Effects of free antibiotic resistance genes in the environment on intestinal microecology of mice [J]. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 2020, 204: 111119.
- [17] 曹晨霞. 益生菌 *Lactobacillus casei* Zhang 对抗生素所致大鼠肠道菌群失调的防护作用及其机制研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古农业大学, 2020.
- CAO C X. The protective effects of probiotic *Lactobacillus casei* Zhang on antibiotic-induced gut dysbiosis in rats and its[D]. Hohhot: Inner Mongolia Agricultural University, 2020.
- [18] IRVINE S L, HUMMELEN R, HEKMAT S. Probiotic yogurt consumption may improve gastrointestinal symptoms, productivity, and nutritional intake of people living with human immunodeficiency virus in Mwanza, Tanzania[J]. *Nutrition Research*, 2011, 31(12): 875–881.
- [19] 王昆华. 艾滋病患者肠内营养的研究进展: 全国肠内肠外营养学术会议[C]. 郑州: 中华医学会, 2011.
- WANG K H. Research progress of enteral nutrition in patients with AIDS: National conference on enteral and parenteral nutrition[C]. Zhengzhou: Chinese Medical Association, 2011.
- [20] VRIESMAN M, BENNINGA M. 3.13 Constipation and the efficacy of fluid, fat, fibers and prebiotics [J]. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 2022, 124: 308–314.
- [21] ANDREA M M, RASTALL R A, GIBSON G R, et al. Adhesion mechanisms mediated by probiotics and prebiotics and their potential impact on human health [J]. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 2019, 103(16): 6463–6472.
- [22] 许欣艳. 艾滋病症状的饮食疗法分析[J]. *东方食疗与保健*, 2015(3): 196–197.
- XU X Y. Analysis of dietary therapy for AIDS symptoms[J]. *Oriental Diet-Therapy and Health Care*, 2015(3): 196–197.
- [23] WANG D D, LONG H N, LI Y, et al. The gut microbiome modulates the protective association between a Mediterranean diet and cardiometabolic disease risk[J]. *Nature Medicine*, 2021, 27(2): 333–343.
- [24] 贺铮铮. 中医饮食护理在中医药治疗艾滋病中的作用探讨[J]. *云南中医中药杂志*, 2010, 31(4): 73–74.
- HE Z Z. Discussion on the role of traditional Chinese medicine diet nursing in the treatment of AIDS with traditional Chinese Medicine[J]. *Yunnan Journal of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica*, 2010, 31(4): 73–74.
- [25] CUNNINGHAM M, AZCARATE -PERIL M A, BARNARD A, et al. Shaping the future of probiotics and prebiotics[J]. *Trends in Microbiology*, 2021, 29(8): 667–685.
- [26] YGA B, XING L A, HC A, et al. Antidiabetic effects of multi-species probiotic and its fermented milk in mice via restoring gut microbiota and intestinal barrier[J]. *Food Bioscience*, 2022, 47: 101619–101630.
- [27] BELTRÁN -BARRIENTOS L, GARCÍA H, HERNÁNDEZ-MENDOZA A, et al. Invited review: Effect of antihypertensive fermented milks on gut microbiota[J]. *Journal of Dairy Science*, 2021, 104(4): 3779–3788.
- [28] FITRIA N, SARI Y O, PUTRY A R, et al. Future challenge on probiotics uses from fermented milk on the endocrine disorder in human[J]. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science*, 2021, 888(1): 012047–012054.
- [29] KATIA F, JACOPO V, CLAUDIO U, et al. Effect of probiotic supplement on cytokine levels in HIV-infected individuals: A preliminary study[J]. *Nutrients*, 2015, 7(10): 8335–8347.
- [30] IRVINE S L, HUMMELEN R, HEKMAT S, et al. Probiotic yogurt consumption is associated with an increase of CD4 count among people living with HIV/AIDS[J]. *Journal of Clinical Gastroenterology*,

- 2010, 44(9): e201.
- [31] SCHUNTER M, CHU H, HAYES T L, et al. Randomized pilot trial of a synbiotic dietary supplement in chronic HIV-1 infection[J]. BMC Complementary and Alternative Medicine, 2012, 12(1): 84.
- [32] HEMSWORTH J C, HEKMAT S, REID G. Micronutrient supplemented probiotic yogurt for HIV-infected adults taking HAART in London, Canada [J]. Gut Microbes, 2012, 3(5): 414-419.
- [33] YANG O O, KELESIDIS T, CORDOVA R, et al. Immunomodulation of antiretroviral drug-suppressed chronic HIV-1 infection in an oral probiotic double-blind placebo-controlled trial[J]. AIDS Research and Human Retroviruses, 2014, 30(10): 988-995.
- [34] VILLAR-GARCÍA J, HERNÁNDEZ J, 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]. JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2014, 68(3): 256-263.
- [35] BESSER M, TERBERGER J, WEBER L, et al. Impact of probiotics on pathogen survival in an innovative human plasma biofilm model (hpBIOM) [J]. Journal of Translational Medicine, 2019, 17(1): 243.
- [36] 冯军厂. 免疫活性乳酸菌的筛选及其抗肉鸡沙门氏菌感染的研究[D]. 杨凌: 西北农林科技大学, 2016.
- FENG J C. Screening of immune active lactic acid bacteria and its anti *Salmonella* infection in Broilers [D]. Yangling: Northwest A & F University, 2016.
- [37] CECCARELLI G, STATZU M, SANTINELLI L, et al. Challenges in the management of HIV infection: update on the role of probiotic supplementation as a possible complementary therapeutic strategy for cART treated people living with HIV/AIDS[J]. Expert Opin Biol Ther, 2019, 19(9): 949-965.
- [38] 李楠, 刘振民. 益生菌与功能发酵乳开发研究进展[J]. 乳业科学与技术, 2020, 43(3): 8.
- LI N, LIU Z M. Development and research progress of probiotics and functional fermented milk[J]. Journal of Dairy Science and Technology, 2020, 43(3): 8.
- [39] 李浩然. 益生菌发酵乳的研究及产业化进展[J]. 食品安全导刊, 2021(3): 36-37.
- LI H R. Research and industrialization progress of probiotic fermented milk [J]. Food Safety Guide, 2021(3): 36-37.
- [40] HASAB C, HZAB C. Trends in probiotic (s)-fermented milks and their *in vivo* functionality: A review - Science Direct[J]. Trends in Food Science & Technology, 2021, 110: 55-65.
- [41] STIKSRUD B, NOWAK P, NWOSU F C, 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.
- [42] ZHUANG G, WANG J C, YAN L Y, et al. *In vitro* comparison of probiotic properties of *Lactobacillus casei* Zhang, a potential new probiotic, with selected probiotic strains[J]. LWT - Food Science and Technology, 2009, 42(10): 1640-1646.
- [43] PARK S Y, RAO C, COYTE K Z, et al. Strain-level fitness in the gut microbiome is an emergent property of glycans and a single metabolite[J]. Cell, 2022, 185(3): 513-529.
- [44] 刘冠兰, 冯勋, 朱文韬, 等. 复合益生菌粉对人体肠道菌群多样性的作用[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2021, 47(1): 8.
- LIU G L, FENG X, ZHU W T, et al. Effect of compound probiotic powder on human intestinal flora diversity[J]. Journal of Lanzhou University (Medical Sciences), 2021, 47(1): 8.
- [45] CRISTOFORI F, DARGENIO V N, DARGENIO C, et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of probiotics in gut inflammation: A door to the body[J]. Frontiers in Immunology, 2021, 12: 578386.
- [46] ZHANG X. Probiotics regulate gut microbiota: An effective method to improve immunity[J]. Molecules, 2021, 26(19): 6076.
- [47] PERDIGÓN G, MACIAS M E N D, ALVAREZ S, et al. Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with *Lactobacillus casei* and *Lactobacillus acidophilus*[J]. Immunology, 1988, 63(1): 17-23.
- [48] REALE M, FALASCA K. Probiotics and anti-inflammatory processes in HIV infection[M]. United Kingdom: Immunity and Inflammation in Health and Disease, 2018: 295-307.
- [49] D'ETTORRE G, ROSSI G, SCAGNOLARI C, et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in

- T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients[J]. *Immunity, Inflammation and Disease*, 2017, 5(3): 244-260.
- [50] LIU Q, YU Z M, TIAN F W, et al. Surface components and metabolites of probiotics for regulation of intestinal epithelial barrier[J]. *Microbial Cell Factories*, 2020, 19(1): 23.
- [51] GABRIELLA D, GIANCARLO C, NOEMI G, et al. Probiotics reduce inflammation in antiretroviral treated, HIV-infected individuals: Results of the 'Pro-bio-HIV' clinical trial[J]. *Plos One*, 2015, 10(9): e0137200.
- [52] VILLARGARCÍA J, GÜERRIFERNÁNDEZ R, MOYA A, et al. Impact of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the gut microbiome composition in HIV-treated patients: A double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Plos One*, 2017, 12(4): e0173802.
- [53] KAMADA N, MAEDA K, INOUE N, et al. Non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 inhibits signal transduction in intestinal epithelial cells [J]. *Infection & Immunity*, 2008, 76(1): 214.

Research Progress of Dietary Adjuvant Therapy for HIV Patients

Li Man^{1,2}, Zhao Junying², Liu Yanpin², Liu Bin², Qiao Weicang², Chen Lijun^{2*}

(¹College of Bioengineering, Dalian University of Technology, Dalian 116000, Liaoning

²National Engineering Center of Dairy for Maternal and Child Health, Beijing Engineering Research Center of Dairy, Beijing Technical Innovation Center of Human Milk Research, Beijing Sanyuan Foods Co., Ltd., Beijing 100163)

Abstract Human immunodeficiency virus (HIV) is a virus that causes defects in the human immune system. HIV can abnormally activate immune cells, greatly reduce CD4+T lymphocytes in the intestine, weaken the defense against pathogenic bacteria, make intestinal immune dysfunction, imbalance of intestinal flora, and cause other system abnormalities. In clinical practice, anti retroviral therapy (ART) is accompanied by diarrhea, nausea, allergy and other adverse reactions. In recent years, studies have found that the combination of probiotics and ART treatment can regulate intestinal flora, inhibit bacterial translocation, and reduce the inflammatory coefficient of HIV infected people. This article mainly summarizes the efficacy and mechanism of adjuvant treatment of HIV patients by supplementing a variety of probiotics after the intestinal microecological changes caused by HIV. It shows that dietary adjuvant treatment of HIV infection with probiotics has a positive effect and is an economic and feasible treatment method.

Keywords anti-retroviral therapy; intestinal microecology; functional food; compound probiotic fermented milk