

## 肠道菌群专题

## · 综述 ·

## 肠道菌群与自身免疫性甲状腺疾病

赫晓晴 单忠艳

中国医科大学附属第一医院内分泌与代谢病科, 沈阳 110001

通信作者: 单忠艳, Email: cmushanzhongyan@163.com

**【摘要】** 肠道菌群不仅维持消化系统平衡, 对免疫、激素和代谢稳态也至关重要。自身免疫性甲状腺疾病 (AITD) 是内分泌系统最常见的自身免疫性疾病, 由桥本甲状腺炎和 Graves 病等一系列疾病组成。近期研究发现, AITD 患者肠道菌群与健康人群相比存在差异。肠道菌群可能通过影响甲状腺激素的代谢及激发机体交叉免疫反应, 参与 AITD 的发生、发展。

**【关键词】** 肠道菌群; Graves 病; 自身免疫性甲状腺炎

**基金项目:** 国家自然科学基金 (U1508219)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191019-10049

**Gut microbiota and autoimmune thyroid disease** He Xiaoping, Shan Zhongyan. Department of Endocrinology and Metabolism, The First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang 110001, China  
Corresponding author: Shan Zhongyan, Email: cmushanzhongyan@163.com

**【Abstract】** Intestinal flora not only maintains the balance of the digestive system, but also is important for immune, hormones and metabolic homeostasis. Autoimmune thyroid disease (AITD) is the most common autoimmune disease in the endocrine system. It consists of a series of diseases such as Hashimoto's thyroiditis and Graves's disease. Recent studies have found that the intestinal flora between patients with AITD and healthy people is different. The intestinal flora may participate in the pathogenesis of AITD by affecting the metabolism of thyroid hormones and stimulating cross immunity.

**【Key words】** Intestinal flora; Graves' disease; Autoimmune thyroiditis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (U1508219)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121383-20191019-10049

肠道内微生物由大量需氧菌、厌氧菌、病毒等组成, 约 100 万亿, 称为肠道菌群。肠道菌群易受年龄、遗传、饮食、环境和感染等因素影响, 在个体之间存在异质性。肠道菌群在各种营养物质、药物等内、外源性物质的消化、吸收及代谢过程中发挥重要作用。当微生物群内稳态受损且发生生态失调时, 会出现消化及代谢异常。目前研究发现, 肠道菌群参与宿主体内促炎反应和免疫调节。肠道菌群紊乱与白塞病<sup>[1]</sup>、系统性红斑狼疮<sup>[2]</sup>、炎症肠病<sup>[3]</sup>、乳糜泻<sup>[4]</sup>、多发性硬化症<sup>[5]</sup>、1 型糖尿病<sup>[6]</sup>和类风湿性关节炎<sup>[7]</sup>等自身免疫性疾病密切相关。自身免疫性甲状腺疾病 (AITD) 作为内分泌系统最常见的自身免疫性疾病, 其发生可能与肠道菌群紊乱有关。

## 1 肠道菌群

正常人体肠道中菌群主要分为 4 类: 拟杆菌门、

放线菌门、厚壁菌门、变形菌门, 其中厚壁菌门和拟杆菌门丰度较高。肠道菌群在营养物质的消化吸收、免疫系统的调节、内分泌系统的激素代谢平衡中发挥重要作用。菌群在肠道中相互竞争, 既为病原体及细胞提供营养, 也抑制微生物的生长。肠道维持人体 70% 的免疫功能, 肠黏膜具有高浓度的 T 细胞, 其参与调节肠道菌群并受菌群紊乱影响。肠道菌群在生命早期刺激先天性免疫系统, 参与肠相关淋巴组织的成熟。肠道菌群及其代谢产物可以刺激局部或全身免疫反应, 激发获得性免疫。同时包括菌群紊乱在内的各种原因导致的肠道黏膜屏障的破坏, 使黏膜下层的免疫细胞暴露于细菌、饮食抗原以及自身抗原, 产生抗原耐受异常, 进而诱发自身免疫性疾病。

肠道菌群约有 300 万个基因, 几乎是人类基因

组数的 150 倍,被称为人类第二基因组<sup>[8]</sup>。人是具有人类及微生物的双基因组有机体。微生物群的丰度大部分由遗传因素决定。以最大限度地减少因环境暴露而导致基因变异为前提后,明确了一个与肥胖相关的基因——PID1 基因附近的一个变异体与艾克曼菌属丰度相关<sup>[9]</sup>。同时,肠道细菌也可以通过短的单链非编码 RNA,影响宿主基因的表达,如调节靶 mRNA 稳定性来影响转录后基因的表达过程<sup>[10]</sup>。随着科学技术的更新,16s rRNA 测序、代谢组学及宏基因组学等新方法可以更好地了解肠道微生物群及其具体代谢途径,从而为探究 AITD 的发病机制提供新的手段。

## 2 肠道菌群与 AITD

**2.1 肠道菌群与甲状腺激素** 目前认为,肠道菌群会影响甲状腺激素的合成、代谢及吸收。碘是合成甲状腺激素的重要原料之一。肠道菌群参与了碘的吸收及排泄过程。肠道内存在  $\text{Na}^+$ -多元素转运蛋白,肠道菌群通过影响碘的吸收、降解及肝-肠循环来影响甲状腺激素的合成<sup>[11-12]</sup>。正常肠道中的菌群以革兰阴性菌为主,其细胞壁主要成分为脂多糖。来自啮齿类动物的研究发现,应激改变肠黏膜屏障功能,使脂多糖和其他细胞因子进入血液循环,并刺激细胞表面 Toll 样受体(TLR)4 和其他 TLR 产生炎性细胞因子<sup>[13]</sup>。脂多糖不仅可以抑制  $\text{T}_4$  向  $\text{T}_3$  的转化,减少生物活性  $\text{T}_3$  的水平,同时还可以减少甲状腺激素受体在肝脏中的表达<sup>[14-15]</sup>。低剂量脂多糖( $10 \mu\text{g/L}$ )可以增加脱碘酶活性而加速  $\text{T}_4$  代谢<sup>[16]</sup>。脂多糖还参与增强甲状腺球蛋白(Tg)基因的表达,对其转录及转录后修饰也有重要作用,推测肠道菌群通过脂多糖而影响甲状腺激素水平<sup>[17]</sup>。

肠道菌群可以通过影响大脑中的神经递质如多巴胺来调节下丘脑-垂体轴<sup>[18]</sup>。多巴胺可以抑制促甲状腺激素(TSH)分泌,因此甲状腺功能也可能受到影响。研究发现,无菌大鼠的 TSH 水平比对照组高 25%<sup>[19]</sup>。另外有研究发现,口服甲状腺激素需要通过肠黏膜屏障进入循环,尽管缺乏直接证据表明肠道菌群影响甲状腺激素的吸收,但有研究发现,溃疡性结肠炎合并甲状腺疾病或乳糖不耐受合并甲状腺功能减退症需要口服  $\text{T}_4$  的患者,对外源性  $\text{T}_4$  的需求量增加<sup>[20-21]</sup>。

**2.2 肠道菌群与 Graves 病** Graves 病作为自身免疫性疾病,是甲状腺功能亢进症最常见的病因。当前观点认为,其发病与遗传及各种环境因素相互作

用而致的自身免疫应答异常相关。有研究通过 16s rRNA 测序发现,甲状腺功能亢进症患者肠球菌增加,双歧杆菌和乳杆菌数量减少,Graves 病肠道菌群多样性指数低于对照组<sup>[22]</sup>。一项研究分析中国西南地区汉族人群 Graves 病肠道菌群的改变,通过对粪便行 16s rRNA 及 Illumina MiSeq 基因测序,发现与对照组组比,Graves 病患者放线杆菌、厚壁菌门和变形杆菌的丰度更高,厚壁菌门/拟杆菌门比值更高;Graves 病组奥里杆菌、艰难杆菌、保加利亚乳杆菌和嗜血杆菌的丰度升高<sup>[23]</sup>。通过观察 23 只雌性 Graves 眼病小鼠及 6 只健康对照鼠,发现促甲状腺激素受体刺激性抗体与脱铁杆菌门属呈正相关,眼眶肌肉萎缩值与乳酸杆菌、肠球菌、双歧杆菌和大肠菌群之间呈正相关。 $\text{FT}_4$  水平与乳酸杆菌和葡萄球菌呈正相关<sup>[24]</sup>。

机体在感染细菌后可以对自身产生免疫炎症反应,具体形式包括分子模拟、表位扩散、旁路激活和隐蔽抗原等。目前观点认为耶尔森菌、幽门螺杆菌和其他细菌对 Graves 病发病具有潜在影响<sup>[25]</sup>。幽门螺杆菌是一种在胃肠道中定植的革兰阴性杆菌,最强毒力菌株可以通过细胞毒素相关基因 A(Cag-A)抗原来鉴定。幽门螺杆菌特别是 Cag-A 阳性的菌株与 Graves 病显著相关<sup>[26]</sup>。一项研究纳入 112 例 Graves 病患者及 100 名甲状腺功能、甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)及促甲状腺激素受体抗体(TRAb)均正常的试验对象,Graves 病患者 88 例(78.5%)为幽门螺杆菌阳性,对照人群仅 42 名(42.0%)阳性。88 例幽门螺杆菌阳性的 Graves 病患者中有 66 例(75%)存在 Cag-A 抗原阳性,对照组有 20 名(47.6%)抗原阳性<sup>[27]</sup>。但另有一部分学者认为幽门螺杆菌与 AITD 无关<sup>[28]</sup>。不一致的研究结果可能与菌群抗体的假阳性、纳入排除标准差异及检测方式差异有关。

小肠炎耶尔森菌为一种革兰阴性杆菌。Guarneri 等<sup>[29]</sup>发现,耶尔森菌外膜孔蛋白 OmpF 与促甲状腺激素受体的序列具有同源性。推测机体感染耶尔森菌后刺激机体对外膜孔蛋白产生的 TRAb,可能参与 Graves 病的发病过程。

维生素 D 的主要作用是调节骨代谢和钙磷动态平衡。有研究发现,维生素 D 可以通过肠道菌群影响自身免疫性疾病<sup>[30]</sup>。最近的研究发现,Graves 病患者与一般人群相比,维生素 D 水平较低<sup>[31]</sup>。维生素 D 具有免疫调节功能,可以促进  $\beta$ -防御素和导

管素等抗微生物肽的产生,同时介导辅助性 T 细胞(Th)2 型免疫应答过程,保证肠道上皮屏障的完整<sup>[32]</sup>。维生素 D 缺乏所致菌群紊乱可影响肠道 B 族维生素的合成,进一步造成机体泛酸的缺乏。泛酸在免疫系统具有重要作用,泛酸缺乏可诱发自身免疫性炎症反应<sup>[33]</sup>。目前维生素 D 影响 Graves 病的机制及与肠道菌群的关系仍不清楚,值得进一步探讨。

**2.3 肠道菌群与自身免疫性甲状腺炎(AIT)** AIT 是最常见的甲状腺炎性疾病,其发病机制由遗传及环境等多因素参与。临床研究发现,AIT 发病并非仅累及甲状腺,同时可使甲状腺外其他脏器受累<sup>[34]</sup>。AIT 由桥本甲状腺炎(HT)、无痛性甲状腺炎、萎缩性甲状腺炎及产后甲状腺炎等组成。临床最常见的 AIT 是 HT,以甲状腺内免疫活性细胞、特异性 T 淋巴细胞浸润为特点。患者的血清可以检测到 TPOAb 和 TgAb。

目前观点认为,硒元素有降低甲状腺自身抗体的作用<sup>[35]</sup>。硒元素可增强 CD4<sup>+</sup>/CD25<sup>+</sup> 及 FOXP3 调节性 T 细胞(Treg)活性,同时抑制细胞因子分泌,保护甲状腺滤泡,防止其凋亡<sup>[36]</sup>。硒元素摄入不足可以导致机体氧化应激反应发生,与自身炎症反应密切相关。硒元素主要通过可变的硒蛋白,参与机体氧化还原反应和抗炎过程。研究表明,肠道微生物群参与肠道炎症反应调节及修复的过程依赖硒元素参与,硒元素缺乏会造成微生物参与肠道调节失调,诱发机体免疫炎症反应<sup>[37]</sup>。

对 HT 患者与正常人肠道菌群进行比对,发现 HT 患者普氏菌属 9 和小类杆菌属的丰度下降,埃希氏菌、志贺氏菌和副萨特氏菌的丰度升高<sup>[38]</sup>。另一项研究对 29 例 HT 患者与 12 名健康人群粪便行 16s rRNA 测序比对,发现了与上述研究相似的细菌丰度的改变。进一步区分粪便微生物群种属差别,发现厚壁菌门数量与拟杆菌门数量比值增加,布劳特氏菌属、罗氏菌属、瘤胃球菌属、罗母布茨菌属、多尔氏菌属、纺锤链杆菌属和霍氏真菌属在 HT 患者中增加。而柔嫩梭菌属、拟杆菌属、普氏菌属和毛螺旋菌属在健康人群肠道中含量丰富,却在 HT 患者肠道中含量下降<sup>[39]</sup>。不同菌属在 HT 中的作用机制及 AITD 与其他自身免疫性疾病的菌群差异仍不明确。

目前已经有研究探讨肠道菌群参与 AIT 发生、发展的机制。Treg 维持自身抗原耐受性并预防变态

反应发生,肠道菌群的代谢产物丁酸在肠腔内浓度与 Treg 的数量呈正相关<sup>[40]</sup>。目前研究认为,AIT 发病与 Th17/Treg 失衡有关,Th17 增多及 Treg 减少可能参与发病过程<sup>[41]</sup>。肠道内的梭状芽胞杆菌,尤其是 IV 和 XIVa 簇,诱导结肠内 Treg 增多<sup>[42]</sup>。分节丝状菌是肠黏膜固有层 Th17 的诱导剂<sup>[43]</sup>。总之肠道菌群可能通过影响 Th17/Treg 平衡,参与 AIT 的发病。通过对比 30 名健康人和 52 例 HT 患者,发现滤泡辅助性 T(Tfh)17 细胞与 TPOAb 和 TgAb 水平呈正相关,PD1<sup>+</sup>Tfh 细胞百分比与 TgAb 水平呈正相关,表明 Tfh17 细胞或 PD1<sup>+</sup>Tfh 细胞可能在 HT 的发展中起作用<sup>[44]</sup>。研究发现,分节丝状菌通过影响 Tfh 细胞的分化和释放加剧自身免疫性关节炎<sup>[45]</sup>。肠道菌群是否通过影响 Tfh 细胞来诱发 AIT 仍不清楚。

肠道菌群稳态失调可致机体对包括 Tg 在内的自身抗原的免疫耐受减退或丧失。既往研究发现,双歧杆菌 791、青春双歧杆菌 94 BIM、长双歧杆菌 B379 M 和植物乳杆菌 B-01 细胞成分可以选择性结合 TPOAb 和 TgAb,菌体与机体甲状腺过氧化物酶及 Tg 抗原发生交叉免疫反应,刺激 TPOAb 和 TgAb 增加<sup>[46]</sup>。通过评估实验性自身免疫性甲状腺炎小鼠 Tg 对脾淋巴细胞刺激的增殖反应及甲状腺组织中单核细胞浸润,发现益生菌鼠李糖乳杆菌 HN001 和乳双歧杆菌 HN019 持续喂养实验性自身免疫性甲状腺炎小鼠 5~9 周,其自身免疫反应不会加强<sup>[47]</sup>。

肠道上皮屏障可阻止致病性和非致病性物质进入高免疫反应性的黏膜下层。病原体、毒素、药物等因素作用会使肠道上皮通透性增加,此时肠道黏膜屏障丧失完整性,使黏膜下免疫细胞暴露于细菌和饮食抗原,导致不利的免疫活化并由此发展自身免疫性疾病。在 HT 患者中也发现了类似的变化,肠道黏膜屏障损伤参与 HT 的发生过程<sup>[48]</sup>。有研究对 4 例 HT 患者及 9 名健康人进行研究,与对照组相比,HT 患者肠黏膜结构有明显变化,肠道微绒毛稀疏和部分消失,同时肠道上皮细胞的形态变化与 1 型糖尿病时的变化相似<sup>[49]</sup>,但具体机制仍不清楚。

随着研究的深入,越来越多的学者重视肠道菌群在自身免疫及代谢性疾病中的作用。尽管研究证实 AITD 患者肠道菌群发生变化,但 AITD 与肠道菌群之间相互影响的机制尚不明确,需进一步研究。随着技术进步,个体化医疗不断发展,肠道菌群可能对研究 AITD 的发病机制提供新的发展方向,为 AITD 的预防、诊断及治疗提供更有利的科学依据。

## 参 考 文 献

- [1] Ye Z, Zhang N, Wu C, et al. A metagenomic study of the gut microbiome in Behcet's disease[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 135. DOI: 10.1186/s40168-018-0520-6.
- [2] Chen J, Chia N, Kalari KR, et al. Multiple sclerosis patients have a distinct gut microbiota compared to healthy controls[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 28484. DOI: 10.1038/srep28484.
- [3] Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, et al. Intestinal dysbiosis and rheumatoid arthritis: a link between gut microbiota and the pathogenesis of rheumatoid arthritis[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 4835189. DOI: 10.1155/2017/4835189.
- [4] Rosenbaum JT, Silverman GJ. The microbiome and systemic lupus erythematosus[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2236-2237. DOI: 10.1056/NEJMcibr1804368.
- [5] Yue B, Luo X, Yu Z, et al. Inflammatory bowel disease: a potential result from the collusion between gut microbiota and mucosal immune system[J]. *Microorganisms*, 2019, 7(10): pii: E440. DOI: 10.3390/microorganisms7100440.
- [6] Valitutti F, Cucchiara S, Fasano A. Celiac disease and the microbiome[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): pii: E2403. DOI: 10.3390/nu11102403.
- [7] Kugelberg E. Microbiota; diet can protect against type 1 diabetes[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(5): 279. DOI: 10.1038/nri.2017.40.
- [8] Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing[J]. *Nature*, 2010, 464(7285): 59-65. DOI: 10.1038/nature08821.
- [9] Davenport ER, Cusanovich DA, Michelini K, et al. Genome-wide association studies of the human gut microbiota[J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e0140301. DOI: 10.1371/journal.pone.0140301.
- [10] Patrignani P, Tacconelli S, Bruno A. Gut microbiota, host gene expression, and aging[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(Suppl 1): S28-S31. DOI: 10.1097/MCG.0000000000000229.
- [11] de Carvalho FD, Quick M. Surprising substrate versatility in SLC5A6: Na<sup>+</sup>-coupled I<sup>-</sup> transport by the human Na<sup>+</sup>/multivitamin transporter (hSMVT)[J]. *J Biol Chem*, 2011, 286(1): 131-137. DOI: 10.1074/jbc.M110.167197.
- [12] Fröhlich E, Wahl R. Microbiota and thyroid interaction in health and disease[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30(8): 479-490. DOI: 10.1016/j.tem.2019.05.008.
- [13] Ait-Belgnaoui A, Durand H, Cartier C, et al. Prevention of gut leakiness by a probiotic treatment leads to attenuated HPA response to an acute psychological stress in rats[J]. *Psychoneuroendocrinology*, 2012, 37(11): 1885-1895. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.024.
- [14] Yu J, Koenig RJ. Regulation of hepatocyte thyroxine 5'-deiodinase by T<sub>3</sub> and nuclear receptor coactivators as a model of the sick euthyroid syndrome[J]. *J Biol Chem*, 2000, 275(49): 38296-38301. DOI: 10.1074/jbc.M004866200.
- [15] Beigneux AP, Moser AH, Shigenaga JK, et al. Sick euthyroid syndrome is associated with decreased TR expression and DNA binding in mouse liver[J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2003, 284(1): E228-E236. DOI: 10.1152/ajpendo.00155.2002.
- [16] Xu M, Iwasaki T, Shimokawa N, et al. The effect of low dose lipopolysaccharide on thyroid hormone-regulated actin cytoskeleton modulation and type 2 iodothyronine deiodinase activity in astrocytes[J]. *Endocr J*, 2013, 60(11): 1221-1230. DOI: 10.1507/endocrj.ej13-0294.
- [17] Vélez ML, Costamagna E, Kimura ET, et al. Bacterial lipopolysaccharide stimulates the thyrotropin-dependent thyroglobulin gene expression at the transcriptional level by involving the transcription factors thyroid transcription factor-1 and paired box domain transcription factor 8[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(7): 3260-3275. DOI: 10.1210/en.2005-0789.
- [18] Farzi A, Fröhlich EE, Holzer P. Gut microbiota and the neuroendocrine system[J]. *Neurotherapeutics*, 2018, 15(1): 5-22. DOI: 10.1007/s13311-017-0600-5.
- [19] Neuman H, Debelius JW, Knight R, et al. Microbial endocrinology: the interplay between the microbiota and the endocrine system[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2015, 39(4): 509-521. DOI: 10.1093/femsre/fuu010.
- [20] Virili C, Stramazzo I, Santaguida MG, et al. Ulcerative colitis as a novel cause of increased need for levothyroxine[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2019, 10: 233. DOI: 10.3389/fendo.2019.00233.
- [21] Cellini M, Santaguida MG, Gatto I, et al. Systematic appraisal of lactose intolerance as cause of increased need for oral thyroxine[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, 99(8): E1454-E1458. DOI: 10.1210/jc.2014-1217.
- [22] Zhou L, Li X, Ahmed A, et al. Gut microbe analysis between hyperthyroid and healthy individuals[J]. *Curr Microbiol*, 2014, 69(5): 675-680. DOI: 10.1007/s00284-014-0640-6.
- [23] Yang M, Sun B, Li J, et al. Alteration of the intestinal flora may participate in the development of Graves' disease: a study conducted among the Han population in southwest China[J]. *Endocr Connect*, 2019, 8(7): 822-828. DOI: 10.1530/EC-19-0001.
- [24] Masetti G, Moshkelgosha S, Köhling HL, et al. Gut microbiota in experimental murine model of Graves' orbitopathy established in different environments may modulate clinical presentation of disease[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 97. DOI: 10.1186/s40168-018-0478-4.
- [25] Köhling HL, Plummer SF, Marchesi JR, et al. The microbiota and autoimmunity: their role in thyroid autoimmune diseases[J]. *Clin Immunol*, 2017, 183: 63-74. DOI: 10.1016/j.clim.2017.07.001.
- [26] Gisbert JP. The recurrence of *Helicobacter pylori* infection: incidence and variables influencing it. A critical review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2005, 100(9): 2083-2099. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2005.50043.
- [27] Bassi V, Santinelli C, Iengo A, et al. Identification of a correlation between *Helicobacter pylori* infection and Graves' disease[J]. *Helicobacter*, 2010, 15(6): 558-562. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2010.00802.x.
- [28] Franceschi F, Satta MA, Mentella MC, et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. *Helicobacter*, 2004, 9(4): 369. DOI: 10.1111/j.1083-4389.2004.00241.
- [29] Guarneri F, Carlotta D, Saraceno G, et al. Bioinformatics support

- the possible triggering of autoimmune thyroid diseases by Yersinia enterocolitica outer membrane proteins homologous to the human thyrotropin receptor [J]. *Thyroid*, 2011, 21 ( 11 ) : 1283-1284. DOI:10.1089/thy.2010.0364.
- [30] Waterhouse M, Hope B, Krause L, et al. Vitamin D and the gut microbiome: a systematic review of *in vivo* studies [J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58 ( 7 ) : 2895-2910. DOI: 10.1007/s00394-018-1842-7.
- [31] Planck T, Shahida B, Malm J, et al. Vitamin D in Graves disease: levels, correlation with laboratory and clinical parameters, and genetics [J]. *Eur Thyroid J*, 2018, 7 ( 1 ) : 27-33. DOI:10.1159/000484521.
- [32] Del Pinto R, Ferri C, Cominelli F. Vitamin D axis in inflammatory bowel diseases: role, current uses and future perspectives [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18 ( 11 ) : pii: E2360. DOI: 10.3390/ijms18112360.
- [33] Gominak SC. Vitamin D deficiency changes the intestinal microbiome reducing B vitamin production in the gut. The resulting lack of pantothenic acid adversely affects the immune system, producing a "pro-inflammatory" state associated with atherosclerosis and autoimmunity [J]. *Med Hypotheses*, 2016, 94:103-107. DOI: 10.1016/j.mehy.2016.07.007.
- [34] Fröhlich E, Wahl R. Thyroid autoimmunity: role of anti-thyroid antibodies in thyroid and extra-thyroidal diseases [J]. *Front Immunol*, 2017, 8:521. DOI:10.3389/fimmu.2017.00521.
- [35] Wichman J, Winther KH, Bonnema SJ, et al. Selenium supplementation significantly reduces thyroid autoantibody levels in patients with chronic autoimmune thyroiditis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Thyroid*, 2016, 26 ( 12 ) : 1681-1692. DOI: 10.1089/thy.2016.0256.
- [36] Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis [J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47 ( 10 ) : 721-726. DOI:10.1055/s-0035-1559631.
- [37] Kudva AK, Shay AE, Prabhu KS. Selenium and inflammatory bowel disease [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309 ( 2 ) : G71-G77. DOI:10.1152/ajpgi.00379.2014.
- [38] Ishaq HM, Mohammad IS, Guo H, et al. Molecular estimation of alteration in intestinal microbial composition in Hashimoto's thyroiditis patients [J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 95: 865-874. DOI:10.1016/j.biopha.2017.08.101.
- [39] Zhao F, Feng J, Li J, et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients [J]. *Thyroid*, 2018, 28 ( 2 ) : 175-186. DOI:10.1089/thy.2017.0395.
- [40] Furusawa Y, Obata Y, Fukuda S, et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells [J]. *Nature*, 2013, 504 ( 7480 ) : 446-450. DOI: 10.1038/nature12721.
- [41] Shao S, Yu X, Shen L. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes [J]. *Life Sci*, 2018, 192: 160-165. DOI: 10.1016/j.lfs.2017.11.026.
- [42] Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous clostridium species [J]. *Science*, 2011, 331 ( 6015 ) : 337-341. DOI:10.1126/science.1198469.
- [43] Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lécuyer E, et al. The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses [J]. *Immunity*, 2009, 31 ( 4 ) : 677-689. DOI:10.1016/j.immuni.2009.08.020.
- [44] Zhao J, Chen Y, Zhao Q, et al. Increased circulating Tfh17 and PD-1 + Tfh cells are associated with autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis [J]. *Autoimmunity*, 2018, 51 ( 7 ) : 352-359. DOI:10.1080/08916934.2018.1516761.
- [45] Teng F, Klinger CN, Felix KM, et al. Gut microbiota drive autoimmune arthritis by promoting differentiation and migration of Peyer's patch T follicular helper cells [J]. *Immunity*, 2016, 44 ( 4 ) : 875-888. DOI:10.1016/j.immuni.2016.03.013.
- [46] Kiseleva EP, Mikhailopulo KI, Sviridov OV, et al. The role of components of Bifidobacterium and Lactobacillus in pathogenesis and serologic diagnosis of autoimmune thyroid diseases [J]. *Benef Microbes*, 2011, 2 ( 2 ) : 139-154. DOI:10.3920/BM2010.0011.
- [47] Zhou JS, Gill HS. Immunostimulatory probiotic Lactobacillus rhamnosus HN001 and Bifidobacterium lactis HN019 do not induce pathological inflammation in mouse model of experimental autoimmune thyroiditis [J]. *Int J Food Microbiol*, 2005, 103 ( 1 ) : 97-104. DOI: 10.1016/j.ijfoodmicro.2004.11.031.
- [48] Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? [J]. *Discov Med*, 2012, 14 ( 78 ) : 321-326.
- [49] Sasso FC, Carbonara O, Torella R, et al. Ultrastructural changes in enterocytes in subjects with Hashimoto's thyroiditis [J]. *Gut*, 2004, 53 ( 12 ) : 1878-1880.

(收稿日期:2019-10-19)

(本文编辑:刘欣)

## · 消息 ·

## 2020 年第 4 期部分文题介绍

1. 非酒精性脂肪肝人群细胞角蛋白 18 水平与 2 型糖尿病发病风险 2. 吸烟与中老年糖尿病视网膜病变的相关性研究  
3. 2 型糖尿病合并肿瘤患者血清维生素 D 水平及其危险因素分析 4. 长链非编码 RNA 影响胰岛  $\beta$  细胞功能的研究进展 5.  
长链非编码 RNA 调控脂肪形成的研究进展 6. 长链非编码 RNA 与非酒精性脂肪性肝病关系的研究进展 7. 环状 RNA 与脂  
质代谢 8. 利拉鲁肽对白色脂肪作用的研究进展 9. 白脂素在 2 型糖尿病中的作用 10. 肥胖所致胰腺异位脂肪沉积对 2 型  
糖尿病的影响 11. 新型葡萄糖激酶激活剂 Dorzagliatin (HMS5552) 的研究进展 12. Ghrelin 及其受体激动剂在糖尿病性胃  
瘫中的作用 13. 糖尿病及其并发症动物模型研究进展

本刊编辑部