

· 综述 ·

肠道菌群与内分泌疾病

陈静 许邵莹 邵加庆

东南大学医学院第二临床学院(东部战区总医院)内分泌科,南京 210002

通信作者:邵加庆,Email: shaojiaqing@nju.edu.cn

【摘要】 肠道菌群是一个庞大且复杂的微生物群落,位于人体胃肠道生态系统中,作为人体内一个隐藏的内分泌器官,肠道菌群失调不仅影响各种肠道疾病,还会导致代谢异常的发生,例如糖尿病、肥胖、代谢综合征等。越来越多的研究表明,肠道菌群与内分泌疾病的发生、发展息息相关,其中肠道菌群与糖尿病的研究最多,被广泛关注,而对于其他内分泌疾病与肠道菌群的相关性还认识不足。从内分泌各腺体角度总结和讨论当前的发现,以阐明肠道菌群在内分泌疾病发展中的作用及潜在的机制,可能会为疾病的治疗策略提供新的见解。

【关键词】 肠道菌群;甲状腺;下丘脑及垂体;性腺

基金项目:国家自然科学基金(81774134, 81873174);江苏省自然科学基金(BK20171331);江苏省博士后基金(1501120C);江苏省 333 人才资助项目(BRA2017595)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191115-11022

Intestinal flora and endocrine diseases Chen Jing, Xu Shaoying, Shao Jiaqing. Department of Endocrinology, Jinling Hospital, Southeast University, School of Medicine, Nanjing 210002, China

Corresponding author: Shao Jiaqing, Email: shaojiaqing@nju.edu.cn

【Abstract】 Intestinal flora is a large and complex microbial community located in the human gastrointestinal ecosystem. As a hidden endocrine organ in the human body, the imbalance of intestinal flora affects not only various intestinal diseases, but also metabolic diseases, such as diabetes, obesity, metabolic syndrome and so on. More and more studies have shown that intestinal flora is closely related to the occurrence and development of endocrine diseases, among which intestinal flora and diabetes are most studied and widely concerned, while the correlation between other endocrine diseases and intestinal flora is still poorly understood. The current findings from the perspective of endocrine glands can clarify the role of intestinal flora in the development of endocrine diseases and its potential mechanism, which may provide new insights for the treatment strategies of diseases.

【Key words】 Intestinal flora; Thyroid; Hypothalamus and pituitary; Gonadal gland

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81774134,81873174); Natural Science Foundation of Jiangsu Province of China(BK20171331); Postdoctoral Foundation of Jiangsu Province of China(1501120C); Jiangsu Province 333 Talent Funding Project(BRA2017595)

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20191115-11022

人体肠道含有超过 100 万亿个被称为肠道菌群的微生物。然而,在过去,肠道菌群在很大程度上被忽视,而且大部分都无法进行检测。直到最近几年,研究人员才意识到这些人体肠道内的居民与宿主形成了共生关系^[1],并为宿主的健康发挥着许多重要的营养和代谢功能、黏膜屏障功能和免疫功能^[2]。肠道菌群的组成和多样性受到很多因素的影响,如饮食、抗生素、环境应激、运动及胃肠道手术等^[3]。而肠道菌群所呈现出的个体间变异性,则与年龄、性

别、遗传和激素等关系密切^[4]。此外,肠道菌群对内分泌腺体也有着非常重要的作用,现对其与内分泌疾病的相关性进行综述。

1 肠道菌群与甲状腺

1.1 Graves 病 Graves病是一种以甲状腺功能亢进症(甲亢)和眼病为主要表现的自身免疫性疾病,而Graves眼病是Graves病最常见的甲状腺外表现。目前国内外对Graves病和Graves眼病的发病机制仍然缺乏足够的认识,最新研究表明,肠道菌群可能是

关键因素之一。Zhou等^[5]研究发现,甲亢会导致肠道菌群的失调,与甲状腺功能正常的健康受试者相比,甲亢患者粪便样本中双歧杆菌和乳酸菌的数量显著降低,而肠道球菌的数量显著升高。目前还没有研究能证明Graves病与肠道菌群之间存在直接关系。2018年一项研究对27例Graves病患者和11名健康受试者粪便样本进行了高通量测序,结果表明,Graves病患者肠道菌群多样化程度较低,嗜血菌属和普氏菌属数量明显增加,而嗜血杆菌与人体呼吸系统疾病、泌尿系统疾病、生殖系统疾病以及脑膜炎、心内膜炎、关节炎等多种疾病有关,嗜血杆菌的增加很可能进一步加剧Graves病的发展,研究者认为嗜血菌属可能是致病菌的高可能候选物^[6]。Shi等^[7]也对33例严重活动性Graves眼病患者和32名健康志愿者进行了肠道菌群分析,结果表明,与对照组相比,Graves眼病患者肠道菌群多样性明显降低,拟杆菌数量明显增加,两组间的菌落分布有显著差异。肠道是人体中T细胞浓度最高也是细菌接触最广泛的区域,有研究发现,肠道菌群可以通过调节辅助性T细胞17和调节性T细胞的比例来影响局部肠道免疫系统和全身免疫系统,从而促进自身免疫性甲状腺疾病的发展^[8]。另有研究表明,肠道菌群通过调节碘、硒、铁和锌等矿物质的吸收、降解和肝-肠道循环来影响甲状腺激素水平,并且可能会改变左旋甲状腺素的利用率和丙基硫氧嘧啶的毒性^[9]。尽管已有许多文献证明甲状腺疾病与肠道菌群的组成有关,但是特定菌属的作用以及针对肠道菌群的治疗手段的潜在用途尚不清楚。不可否认的是肠道菌群为自身免疫性甲状腺疾病的发病机制、预防和治疗提供了新的角度和靶点。

1.2 桥本甲状腺炎(HT) HT是一种器官特异性自身免疫性疾病,其特征是炎性细胞浸润甲状腺,随后由于甲状腺滤泡的破坏和实质组织的纤维替代而出现甲状腺功能减退症,并产生抗甲状腺抗体,特别是甲状腺过氧化物酶抗体和甲状腺球蛋白抗体^[10]。越来越多的证据表明,包括感染在内的环境因素在遗传易感个体中触发HT是至关重要的,而肠道菌群也可以影响自身免疫反应^[11]。因此,有关HT与肠道菌群相互影响的分析越来越受到人们的关注。2007年Lauritano等^[12]研究表明,甲状腺功能减退症患者小肠细菌过度生长,这种变化似乎促进了胃肠神经肌肉功能的损害,并导致一系列胃肠症状,而通过适当的抗生素治疗则会逆转小肠细菌过量带来的

胃肠症状。Ishaq等^[13]对29例甲状腺功能减退症患者和12名健康个体粪便样本的肠道菌群进行了定性和定量分析,发现患病组菌群的多样性明显增加,表明甲状腺功能减退症患者肠道中细菌过度生长,这在一定程度上证实了上述研究。菌群多样性的增加可能与HT患者较长的肠道转运时间有关^[14],而高多样性可能对人类健康产生负面影响,例如蛋白质分解代谢增加,多酚转化率和黏液分泌减少,上皮细胞更替减少。此外,色氨酸代谢的增加会促进抗炎吲哚衍生物的形成,从而在一定程度上影响疾病的进展和病程。Zhao等^[15]也对28例HT患者和16名健康对照组肠道菌群的组成进行了评估,发现两组菌落组成差异明显,其中,HT组普氏菌属丰度明显降低,而普氏菌属可以通过减少人体肠道中辅助性T细胞17的极化,从而避免触发自身免疫应答^[16]。上述研究已证明了肠道菌群与HT的关联性,然而还需要进行深层次的研究,以确定肠道菌群在触发HT中的作用,并制定预防和治疗这种疾病的新战略。

2 肠道菌群与下丘脑及垂体

2.1 尿崩症 尿崩症是一种由于精氨酸加压素(AVP)释放不足(中枢性尿崩症)或肾远端小管对精氨酸加压素不敏感,导致肾小管水重吸收不足(肾源性尿崩症)而引起的多尿和多饮的疾病。AVP从下丘脑神经元释放到血液中,有收缩血管和抗利尿的作用,也有研究表明AVP对于形成免疫反应十分重要,AVP缺失的大鼠在个体发育过程中表现出免疫功能的紊乱,例如巨噬细胞活性降低、血淋巴细胞数量的永久性减少、脾脏和胸腺早期退化等^[17]。而肠道菌群与宿主免疫系统之间相互作用,两者共同发展并成熟^[18]。因此,一定程度上AVP的缺失可能会造成肠道菌群的紊乱。研究发现,用抗生素治疗小鼠,可引起肠道菌群的大规模耗竭和重组,使下丘脑AVP的表达降低^[19]。这表明肠道菌群可能影响AVP的表达,并且这种影响可能是相互的。2018年一项研究发现,AVP基因敲除和携带AVP基因单倍体大鼠,即纯合(KO)和杂合(Het)大鼠,以及野生型(WT)Brattleboro大鼠,这3种基因型大鼠之间的肠道菌群存在明显差异,表明AVP的不同表达引起了肠道菌群的改变,尤其是一些免疫相关的细菌群落。研究还发现,AVP基因的缺失似乎以性别差异的方式影响了雄性和雌性大鼠肠道菌群的组成^[20]。关于原发性中枢性尿崩症,人们一直在

努力探究 AVP 缺失的机制,上述研究表明,肠道菌群可能是相关因素之一。另有研究报道,肠道菌群的改变可能与 AVP 调节耗水量有关,饮用水的 pH 值也可能会改变肠道菌群^[21]。因此,肠道菌群与尿崩症之间存在一定的关联性,两者相互影响,但具体机制有待进一步研究。

2.2 肢端肥大症 肢端肥大症是一种以腺垂体分泌过多生长激素为特征的罕见疾病,其特点是肢端和内脏器官异常肥大,面部粗糙。肢端肥大症患者结肠传输缓慢,易出现结肠直肠癌等消化道并发症^[22]。这些患者的肠动力障碍主要表现在小肠和结肠,导致小肠和结肠厌氧菌过度生长^[23]。此外,生长抑素类似物的治疗会进一步阻碍肠道的运动,使肠道传输缓慢的后果更加严重^[24]。Thomas 等^[25]对 10 例非肢端肥大症患者、11 例未经奥曲肽治疗的肢端肥大症患者和 11 例长期(8~48 个月)接受奥曲肽治疗的肢端肥大症患者的粪便样本进行了定量检测,结果显示,奥曲肽治疗期间肢端肥大症患者肠道中厌氧菌数量明显增加,导致患者体内脱氧胆酸形成增加,胆固醇结石风险升高。这其中的机制尚不清楚,但可能的解释是肠腔内容物在结肠内停留时间的增加可以为细菌的增殖留出更多的时间以及肠腔内 pH 的变化促进了厌氧菌包括革兰阳性厌氧菌的生长,而肠道菌群的改变导致肢端肥大症并发胆固醇结石的风险升高。当时的研究未能检测大部分肠道菌群,而目前有关肢端肥大症与肠道菌群的研究不多,所以并无文献直接表明肠道菌群与肢端肥大症的发病有关,但肢端肥大症患者肠道菌群失调显然对疾病的治疗及预后产生一定的影响。

3 肠道菌群与性腺

多囊卵巢综合征(PCOS)是育龄妇女最常见的内分泌疾病,Rotterdam 的 PCOS 诊断标准包括高雄激素血症、排卵功能障碍和卵巢多发性囊肿^[26]。PCOS 患者常伴有心血管疾病、2 型糖尿病、血脂异常、腹型肥胖和内皮功能障碍等代谢紊乱,这些并发的代谢性疾病与肠道菌群之间存在一定的相关性^[27-29]。PCOS 的病因和发病机制尚不清楚,有研究发现,性激素和肠道菌群之间存在潜在的双向相互作用,这个新颖的概念已被定义为“微性别组”。雄性和雌性动物肠道菌群的组成在青春期时分化,提示性激素水平对肠道菌群的组成产生特定的影响^[30]。最近的几项研究表明,肠道菌群与 PCOS 之间存在联系^[31-37]。Guo 等^[38]发现 PCOS 大鼠肠道菌

群的组成与对照组相比,乳酸菌、瘤胃球菌和梭状芽孢杆菌较低,普氏杆菌较高。用健康大鼠的粪菌移植治疗 PCOS 大鼠后,粪菌移植组 8 只大鼠的发情周期均得到改善,雄激素合成减少,卵巢形态恢复正常。肠道菌群的组成随着乳杆菌和梭菌数量的增加、普氏杆菌数量的减少而恢复。这些结果表明肠道菌群的生态失调与 PCOS 的发病机制有关,通过粪菌移植进行的微生物群干预有利于 PCOS 大鼠的治疗。最新的研究也表明,粪便菌群移植将是治疗女性 PCOS 的潜在工具^[39]。Tremellen 和 Pearce^[40]认为 PCOS 患者高脂高糖饮食带来的肠道菌群失调,导致肠道通透性增加,革兰阴性细菌产生的脂多糖穿过肠壁进入循环,导致慢性炎症反应,激活免疫系统,干扰胰岛素受体,从而升高胰岛素水平,促进卵巢中睾丸激素的产生,导致 PCOS,这个理论一定程度上可以解释肠道菌群在 PCOS 发病机制中的作用。未来的研究将需要阐明性激素如何调节肠道菌群的组成和功能,以及这种调节对宿主产生的影响。

4 结论

尽管上述内分泌腺体相关疾病的发病机制尚未进一步明确,但均与肠道菌群息息相关,肠道菌群在内分泌疾病的发生和发展过程中发挥一定的作用。此外,肠道菌群有可能为内分泌疾病的诊断和治疗提供指导,但仍需更多的临床研究来评估内分泌腺体相关激素水平等临床参数与肠道菌群的相互作用。

参 考 文 献

- [1] Burcelin R, Nicolas S, Blasco-Baque V. Microbiotes and metabolic diseases: the bases for therapeutic strategies [J]. Med Sci (Paris), 2016, 32 (11): 952-960. DOI: 10. 1051/medsci/20163211010.
- [2] Davis-Richardson AG, Triplett EW. A model for the role of gut bacteria in the development of autoimmunity for type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2015, 58 (7): 1386-1393. DOI: 10. 1007/s00125-015-3614-8.
- [3] Clarke G, Stilling RM, Kennedy PJ, et al. Minireview: gut microbiota; the neglected endocrine organ [J]. Mol Endocrinol, 2014, 28 (8): 1221-1238. DOI: 10. 1210/me. 2014-1108.
- [4] de la Cuesta-Zuluaga J, Kelley ST, Chen Y, et al. Age- and sex-dependent patterns of gut microbial diversity in human adults [J]. mSystems, 2019, 4 (4): pii: e00261-e00319. DOI: 10. 1128/mSystems. 00261-19.
- [5] 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.
- [6] Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, et al. Molecular alteration analysis of human gut microbial composition in Graves' disease patients [J]. Int J Biol Sci, 2018, 14 (11): 1558-1570. DOI: 10. 7150/ijbs. 24151.

- [7] Shi TT, Xin Z, Hua L, et al. Alterations in the intestinal microbiota of patients with severe and active Graves' orbitopathy: a cross-sectional study [J]. *J Endocrinol Invest*, 2019, 42 (8) : 967-978. DOI: 10. 1007/s40618-019-1010-9.
- [8] Covelli D, Ludgate M. The thyroid, the eyes and the gut: a possible connection [J]. *J Endocrinol Invest*, 2017, 40 (6) : 567-576. DOI: 10. 1007/s40618-016-0594-6.
- [9] 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.
- [10] Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis [J]. *N Engl J Med*, 1996, 335 (2) : 99-107. DOI: 10. 1056/NEJM199607113350206.
- [11] Mori K, Nakagawa Y, Ozaki H. Does the gut microbiota trigger Hashimoto's thyroiditis? [J]. *Discov Med*, 2012, 14 (78) : 321-326.
- [12] Lauritano EC, Bilotta AL, Gabrielli M, et al. Association between hypothyroidism and small intestinal bacterial overgrowth [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (11) : 4180-4184. DOI: 10. 1210/jc. 2007-0606.
- [13] 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.
- [14] Roager HM, Hansen LB, Bahl MI, et al. Colonic transit time is related to bacterial metabolism and mucosal turnover in the gut [J]. *Nat Microbiol*, 2016, 1 (9) : 16093. DOI: 10. 1038/nmicrobiol. 2016. 93.
- [15] 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.
- [16] Cosorich I, Dalla-Costa G, Sorini C, et al. High frequency of intestinal TH17 cells correlates with microbiota alterations and disease activity in multiple sclerosis [J]. *Sci Adv*, 2017, 3 (7) : e1700492. DOI: 10. 1126/sciadv. 1700492.
- [17] Khagai II, Gulyaeva MA, Popova NA, et al. Immune system in vasopressin-deficient rats during ontogeny [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2003, 136 (5) : 448-450. DOI: 10. 1023/b: bebm. 0000017089. 28428. 1c.
- [18] Tomkovich S, Jobin C. Microbiota and host immune responses: a love-hate relationship [J]. *Immunology*, 2016, 147 (1) : 1-10. DOI: 10. 1111/imm. 12538.
- [19] Desbonnet L, Clarke G, O'Sullivan O, et al. Re: gut microbiota depletion from early adolescence in mice: implications for brain and behaviour [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50 : 335-336. DOI: 10. 1016/j. bbi. 2015. 07. 011.
- [20] Fields CT, Chassaing B, Paul MJ, et al. Vasopressin deletion is associated with sex-specific shifts in the gut microbiome [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9 (1) : 13-25. DOI: 10. 1080/19490976. 2017. 1356557.
- [21] Sofi MH, Gudi R, Karumuthil-Meethil S, et al. pH of drinking water influences the composition of gut microbiome and type 1 diabetes incidence [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (2) : 632-644. DOI: 10. 2337/db13-0981.
- [22] Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, et al. Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14 (22) : 3484-3489. DOI: 10. 3748/wjg. 14. 3484.
- [23] Resmini E, Parodi A, Savarino V, et al. Evidence of prolonged orocecal transit time and small intestinal bacterial overgrowth in acromegalic patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92 (6) : 2119-2124. DOI: 10. 1210/jc. 2006-2509.
- [24] Lacy BE, Weiser K. Gastrointestinal motility disorders: an update [J]. *Dig Dis*, 2006, 24 (3-4) : 228-242. DOI: 10. 1159/000092876.
- [25] Thomas LA, Veysey MJ, Murphy GM, et al. Octreotide induced prolongation of colonic transit increases faecal anaerobic bacteria, bile acid metabolising enzymes, and serum deoxycholic acid in patients with acromegaly [J]. *Gut*, 2005, 54 (5) : 630-635. DOI: 10. 1136/gut. 2003. 028431.
- [26] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS) [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19 (1) : 41-47. DOI: 10. 1093/humrep/deh098.
- [27] Velmurugan G, Ramprasad T, Gilles M, et al. Gut microbiota, endocrine-disrupting chemicals, and the diabetes epidemic [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2017, 28 (8) : 612-625. DOI: 10. 1016/j. tem. 2017. 05. 001.
- [28] Tang WH, Kitai T, Hazen SL. Gut Microbiota in cardiovascular health and disease [J]. *Circ Res*, 2017, 120 (7) : 1183-1196. DOI: 10. 1161/CIRCRESAHA. 117. 309715.
- [29] Moran CP, Shanahan F. Gut microbiota and obesity: role in aetiology and potential therapeutic target [J]. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2014, 28 (4) : 585-597. DOI: 10. 1016/j. bpg. 2014. 07. 005.
- [30] Flak MB, Neves JF, Blumberg RS. Immunology. Welcome to the microgenome [J]. *Science*, 2013, 339 (6123) : 1044-1045. DOI: 10. 1126/science. 1236226.
- [31] Thackray VG. Sex, microbes, and polycystic ovary syndrome [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2019, 30 (1) : 54-65. DOI: 10. 1016/j. tem. 2018. 11. 001.
- [32] Zeng B, Lai Z, Sun L, et al. Structural and functional profiles of the gut microbial community in polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS): a pilot study [J]. *Res Microbiol*, 2019, 170 (1) : 43-52. DOI: 10. 1016/j. resmic. 2018. 09. 002.
- [33] Torres PJ, Siakowska M, Banaszewska B, et al. Gut microbial diversity in women with polycystic ovary syndrome correlates with hyperandrogenism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (4) : 1502-1511. DOI: 10. 1210/jc. 2017-02153.
- [34] Insenser M, Murri M, Del Campo R, et al. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2018, 103 (7) : 2552-2562. DOI: 10. 1210/jc. 2017-02799.
- [35] Yurtdaş G, Akdevelioğlu Y. A new approach to polycystic ovary syndrome: the gut microbiota [J]. *J Am Coll Nutr*, 2019, 12 : 1-12. DOI: 10. 1080/07315724. 2019. 1657515.
- [36] Lindheim L, Bashir M, Münzker J, et al. Alterations in gut microbiome composition and barrier function are associated with reproductive and metabolic defects in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a pilot study [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (1) : e0168390. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0168390.
- [37] Kelley ST, Skarra DV, Rivera AJ, et al. The gut microbiome is altered in a letrozole-induced mouse model of polycystic ovary syndrome [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (1) : e0146509. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0146509.
- [38] Guo Y, Qi Y, Yang X, et al. Association between polycystic ovary syndrome and gut microbiota [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (4) : e0153196. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0153196.
- [39] Quaranta G, Sanguinetti M, Masucci L. Fecal microbiota transplantation: a potential tool for treatment of human female reproductive tract diseases [J]. *Front Immunol*, 2019, 10 : 2653. DOI: 10. 3389/fimmu. 2019. 02653.
- [40] Tremellen K, Pearce K. Dysbiosis of gut microbiota (DOGMA)--a novel theory for the development of polycystic ovarian syndrome [J]. *Med Hypotheses*, 2012, 79 (1) : 104-112. DOI: 10. 1016/j. mehy. 2012. 04. 016.

(收稿日期: 2019-11-20)

(本文编辑: 饶颖)