

· 肠道内分泌与代谢性疾病专题 ·

肠道菌群与炎症小体在自身免疫性甲状腺炎中的相互调控

巩博深 单忠艳

中国医科大学附属第一医院内分泌科, 卫生健康委甲状腺疾病重点实验室, 沈阳 110001

通信作者: 单忠艳, Email: shanzhongyan@medmail.com.cn

【摘要】 自身免疫性甲状腺炎(AIT)是一种常见的器官特异性自身免疫性疾病,包括环境、遗传等在内的多种因素参与 AIT 的发病机制。已知甲状腺从原始的胃肠道发育而来,两者有着相似的胚胎学和生化特性,因此,AIT 的发生与胃肠道疾病的发病机制可能有共同之处。随着 16s 核糖体 RNA 测序以及宏基因组测序技术的发展,人们逐渐意识到肠道菌群在自身免疫性疾病中的作用。炎症小体是人体的先天免疫防线,在 AIT 甲状腺组织中已发现 NOD 样受体家族 3(NLRP3)、黑素瘤缺乏因子 2(AIM2)等炎症小体活性增强。菌群失调与炎症小体间相互调控对 AIT 的发生、发展可能产生影响,探索两者之间的调控机制对于甲状腺疾病的预防、诊断以及治疗具有指导意义。

【关键词】 自身免疫性甲状腺炎;肠道菌群;炎症小体

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210104-01007

Regulatory effects of the microbiota and inflammasome in autoimmune thyroiditis Gong Boshen, Shan Zhongyan. Department of Endocrinology and Metabolism, Institute of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of China Medical University, NHK Key Laboratory of Diagnosis and Treatment of Thyroid Disease, Shenyang 110001, China

Corresponding author: Shan Zhongyan, Email: shanzhongyan@medmail.com.cn

【Abstract】 Autoimmune thyroiditis (AIT) is a common organ-specific autoimmune disease. Both environmental and genetic factors contribute to the pathogenesis of AIT. The thyroid and the gut share a common embryological origin which can explain some embryological and biochemical similarities between them. Thus, there may be some intriguing similarities about the pathogenic mechanism of the AIT and gastrointestinal disease. With the development of 16s ribosome RNA gene sequencing technology, people gradually realized the important role of microbiota in autoimmune diseases. Besides, the inflammasome, guardians of human's innate immune system, has been found over-activation in the thyroid tissue of patients with AIT. The interaction between microbial dysbiosis and inflammasomes may have influence on AIT. Thus, the study based on the regulation between microbiota and inflammasomes provides broad insight of the prevention, diagnosis and therapeutic strategies for thyroid diseases.

【Keywords】 Autoimmune thyroiditis; Microbiota; Inflammasome

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20210104-01007

近十年来,随着对肠道菌群和炎症小体研究的增多,人们逐渐认识到菌群、代谢、免疫三者之间的平衡关系对于疾病的发生、发展起着举足轻重的作用。虽然每个微生物只有上千个基因,然而肠道菌群的总基因数量是人类的几百倍,并参与人体免疫调控、神经成熟、代谢调节等环节,在肠-脑轴、肠-肝轴、肠-甲状腺轴均发挥作用。已发现炎症小体在多种自身免疫性疾病中发生基因突变或过度表达,刺激下游白细胞介素(IL)-1 β 、IL-18等炎性因子的释

放。自身免疫性甲状腺炎(AIT)患者自身的肠道菌群紊乱和外周免疫中炎症小体过度激活之间涉及复杂的调控机制,包括菌群特殊种属及其代谢物对炎症小体的调控和炎症小体重塑肠道菌群结构环境等。

1 AIT

AIT是最常见的自身免疫性甲状腺疾病,血清学表现为甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)、甲状腺球蛋白抗体(TgAb)升高,女性多发。发病机制主要

在遗传易感性的背景下,由环境等因素诱发的免疫异常。作为一种自身免疫性疾病,AIT 常伴发其他免疫相关疾病,如自身免疫性胃炎、白癜风、乳糜泻等,因此,针对其发病机制的研究有助于未来临床更好地预防、诊治 AIT。

2 肠道菌群与 AIT

2.1 肠道菌群 随着 16s 核糖体 RNA 基因测序以及高通量测序技术的不断进步,人们逐渐认识到肠道菌群在各种疾病中的重要作用。肠道不仅是消化器官,还是一个可以调节血糖的内分泌器官。此外,肠道菌群更是附着于黏膜表面充当人体防御的第一道防线,并配合人体自身免疫系统共同识别、抵御病原体。目前已知肠道菌群与 1 型糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化病的发生有关^[1]。因此,肠道菌群作为人体的第二套“基因组”还存在着巨大的未知空间等待人们去探索。

2.2 肠道菌群与 AIT 基于肠道菌群对宿主免疫系统强大的调控能力,肠道菌群失调与自身免疫性疾病的发生密不可分,桥本甲状腺炎(HT)是自身免疫性甲状腺疾病中最常见的一种,Ishaq 等^[2]利用 16s 核糖体 RNA 基因测序技术,对 29 例 HT 患者以及 12 名健康对照者从菌群的门、科、属、种 4 个方面进行检测,发现与对照组相比,HT 患者菌群多样性明显升高,提示肠道微生物过度生长。在门的层面,HT 组较对照组有更高的变形菌门和蓝藻菌门,而厚壁菌和拟杆菌则低于对照组。在属的水平,与对照组相比,HT 组中升高的有类杆菌属、大肠杆菌属和副杆菌属,降低的则有普氏杆菌属和拟杆菌属。

胚胎学起源可以解释 AIT 与胃肠道自身免疫性疾病之间的联系,肠道、胃和甲状腺有着共同的胚胎起源,内胚层形成消化道上皮以及甲状腺组织,这也能解释肠道、胃黏膜和甲状腺滤泡细胞在形态和功能上有相似之处。当机体免疫失耐受时,甲状腺滤泡细胞和胃黏膜会出现类似的慢性淋巴细胞浸润、组织破坏现象^[3]。一项对甲状腺炎患者前瞻性随访研究显示,13%(32/240)的患者同时患有自身免疫性胃炎。在一项对 1 621 例幽门螺杆菌(HP)阳性患者的大样本检测中也发现 HP 抗体的滴度与 TPOAb 和 TgAb 之间存在正相关性,并且对 HP 阳性 AIT 患者在抗 HP 治疗后,患者 TPOAb 水平也明显下降^[4],提示 HP 感染与 AIT 之间可能存在联系。

3 炎症小体与 AIT

3.1 炎症小体 炎症小体是天然免疫系统的重要

组成部分,它是由胞浆内模式识别受体 NOD 样受体家族(NLRP)或黑素瘤缺乏因子 2(AIM2)家族部分成员、凋亡相关点状蛋白(ASC)、前半胱天冬酶 1 组成的一个高分子蛋白复合体,主要有 NLRP1、NLRP3、NLRC4、NLRP6、NLRP12、AIM2 等亚型。可以识别病原相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs),并通过释放下游 IL-18、IL-1 β 等因子诱导炎症反应。目前已经发现炎症小体与多种自身免疫性疾病相关,包括炎症肠病(IBD)、白癜风、1 型糖尿病、帕金森病、狼疮性肾炎、家族性地中海热和 AIT^[5]。

3.2 炎症小体与 AIT 近年来随着人们对炎症小体在自身免疫性疾病中作用机制的探究不断深入,人们发现了炎症小体在甲状腺组织中的异常激活与 AIT 之间可能存在一定联系。Guo 等^[6]通过对 50 例 AIT 患者以及 50 名健康对照者的外周全血以及甲状腺组织进行检测,发现与对照组相比,AIT 组甲状腺组织中 NLRP3、AIM2 等炎症小体活性显著增加,并且表达了大量 IL-18、IL-1 β 、干扰素- γ (IFN- γ)等下游促炎细胞因子,IL-18 可以通过诱导甲状腺滤泡细胞表面蛋白受体分子 Fas 和细胞间黏附分子 1 表达,从而破坏甲状腺滤泡上皮细胞的完整性。炎症小体可能通过半胱氨酸天冬氨酸蛋白水解酶-1(Caspase-1)介导 IL-18、IL-1 β 等细胞因子翻译后修饰活化以及促使甲状腺细胞焦亡两条途径促进 AIT 的发生、发展。

此外,碘的过度摄入会导致 HT 的发生,Liu 等^[7]发现,高碘处理的甲状腺滤泡细胞可以通过活性氧-核转录因子- κ B(ROS-NF- κ B)途径上调炎症小体 NLRP3,刺激下游促炎因子的释放,导致甲状腺滤泡细胞发生焦亡,最终破坏甲状腺组织。在基因层面,Liu 等^[8]通过筛查 1 005 例 AIT 患者与 781 名健康对照组中 NLRP4 的 4 个单核苷酸基因多态性(SNP),结果发现 HT 组中 rs385076 等位基因显著高于对照组,而其余 3 个等位基因则没有发现与 HT 之间的联系,这为 AIT 的研究提供了新的遗传学证据。

4 菌群失调与炎症小体间相互调控对 AIT 的作用

4.1 肠道菌群对炎症小体的调控 肠道菌群主要通过调控炎症小体的激活来抵御外来病原体,因此,肠道菌群的失调会造成免疫失耐受或炎症反应过度激活从而导致疾病,如 IBD。在脂多糖诱导的肠炎性反应模型中,中高剂量的双歧杆菌或脆弱拟杆菌

显著上调肠胶质细胞中 NLRP3 炎症小体蛋白的表达,而各剂量双歧杆菌均可上调 NLRP6 蛋白表达,低剂量脆弱拟杆菌抑制 NLRP6 蛋白的表达,而在中高剂量时上调,证明了菌群种属和浓度在对炎症小体的调控中可能同时起作用^[9]。研究发现,奇异变形杆菌在小鼠模型中可以通过激活 NLRP3 通路刺激下游 IL-1 β 大量释放加重肠道炎症损伤^[10]。最新研究表明,除了常见的微生物菌群,古生物产甲烷菌群的 RNA 也可以通过激活 Toll 样受体 8 (TLR8) 信号通路从而激活 NLRP3 炎症小体^[11]。

肠道菌群除了能直接调控炎症小体外,菌群的代谢物对稳态同样起着不可忽视的作用,主要的代谢物为短链脂肪酸 (SCFA),包括丁酸盐、丙酸盐和乙酸盐,不同的 SCFA 对炎症小体的作用也不同,因此,SCFA 成为联系肠道菌群与炎症小体的桥梁。膳食纤维经过肠道菌群代谢后的 SCFA 可以通过与结肠上皮细胞的 G 蛋白耦联受体 43 (GPR43) 和 G 蛋白耦联受体 109A (GPR109A) 结合,刺激钾离子流出和超极化,进而激活 NLRP3,重塑肠道菌群环境,增加有益菌群抵御外来危险因子^[12-13]。丁酸盐可以抑制 O²⁻ 和 NLRP3 炎症小体的形成,从而降低炎症反应,而乙酸盐可通过与 SCFA 受体 GPR43 结合,经 GPR43-可溶性腺苷酸环化酶-蛋白激酶 A (sAC-PKA) 信号转导在体内和体外均有抑制 NLRP3 激活的效果^[14]。目前人们对肠道菌群刺激宿主免疫系统在体内诱发炎症反应的信号通路仍然知之甚少,未来仍需不断的探索。

4.2 炎症小体重塑肠道菌群环境 已知炎症小体过度激活会导致各种免疫疾病,例如冷吡啉相关周期性综合征 (CAPS) 患者会在皮肤、关节和眼存在炎症反应,然而在肠道却保持相对稳定的生理状态。针对这一现象,Yao 等^[15]通过观察 NLRP3R258W 基因突变的 CAPS 小鼠模型,发现在 NLRP3R258W 突变后小鼠的肠道菌群结构与野生型相比有显著变化,拟杆菌门和厚壁杆菌门相似,但放线菌门和疣微菌门明显减少。NLRP3R258W 突变可以促进 IL-1 β 分泌,进而促进局部抗菌肽 (AMP) 分泌,诱导局部调节性 T 细胞生成,重塑肠道菌群进而对结肠炎等疾病产生抵抗作用。其他炎症小体如 NLRP1,还可以通过抑制对人体产生有益丁酸盐代谢物的肠道梭状菌群,以改变肠道菌群从而促进 IBD 发生^[16]。NLRC4 在受到鼠伤寒沙门菌 (*S. Tm*) 感染时激活,通过诱导细胞凋亡并将感染的肠上皮细胞排至肠腔

内,限制 *S. Tm* 的增殖从而维持菌群稳态^[17]。NLRP6 对于调节肠道菌群的组成也很重要,在 NLRP6 基因敲除小鼠的肠道中普雷沃菌属成为主要菌属,并且对大肠杆菌、李斯特菌和 *S. Tm* 的感染具有抵抗作用。NLRP6 除了刺激杯状细胞分泌黏液构成黏液物理屏障外,还可以增加 AMP 的表达形成化学屏障^[18]。然而炎症小体的激活是如何直接影响肠道菌群的改变,目前还不是很清楚。此外,肠道环境和代谢物的改变也可能影响肠道菌群的组成,具体的机制还有待未来更深入的研究。

4.3 菌群失调与炎症小体间相互调控对 AIT 的作用机制 肠道菌群和炎症小体之间的相互调控是一个非常复杂的过程,两者之间的相互调控有可能共同参与了 AIT 的发生,然而具体的机制仍未阐明。研究表明,肠道菌群和炎症小体间调控失衡后的影响大多是全身性的,比如通过淋巴、血液循环,把代谢产物或炎症因子带至全身,甚至菌群自身移位引起抗体识别从而激活免疫系统。最近研究发现,肠道分泌免疫球蛋白 A (IgA) 的浆细胞起源于肠道,但最终可定位于硬脑膜静脉窦周围^[19]。但目前还没有研究能够阐明菌群失调导致炎症小体激活后是具体通过哪种途径诱发 AIT,一种假说认为肠道中形成的自身抗体可能直接攻击甲状腺,并且伴随着肠道黏膜屏障的破坏,细菌进入血液循环,血液中循环抗体与细菌抗原发生反应引起炎症反应。由于 AIT 常伴发 IBD 和乳糜泻等胃肠道疾病,因此,肠道菌群失调导致炎症小体过度表达,刺激促炎因子产生,并通过循环损伤甲状腺组织或许能为未来 AIT 的研究提供新的研究思路。肠道菌群的代谢物进入循环后调控炎症小体,刺激下游炎症因子释放也可能一定程度上影响 AIT 的进展。

5 治疗

自益生菌被发现伊始,有关益生菌在疾病治疗中的作用一直存在争论,益生菌的菌株、个体遗传特性、剂量都会影响其发挥作用的效果。利用益生菌精准靶向肠道菌群,通过抑制核因子- κ B 途径和细胞外信号转导途径,从而减少促炎细胞因子产生,降低肠道渗透性,防止毒素或炎症因子经肠道渗透作用进入全身循环。此外,菌群移植 (FMT) 作为一种新型的靶向肠道菌群的治疗方法,通过改善肠道菌群组成结构,在临床治疗复发性艰难梭菌感染已取得重大突破。已知单独使用 NLRP3 炎症小体特异性抑制剂 MCC950 对于 AIT 的治疗并无效果,因此,能否

利用益生菌或 FMT 技术调节肠道菌群与炎症小体之间的稳态从而达到治疗效果,或许成为一种新的治疗思路。

综上所述,AIT 的发病机制可能是肠道菌群与人体固有免疫系统之间的调控平衡被打破,这也为 AIT 的治疗方向提供了新思路。然而目前对肠道菌群和炎症小体的研究大多还停留在动物模型层面,且两者间具体的调控机制仍未阐明。在未来仍需要依托 16s 核糖体 RNA 基因测序技术的不断发展,不断探索肠道菌群与炎症小体之间的相互调控对疾病进展的影响机制,并开发相关靶向治疗药物更好地造福人类。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Lahner E,Conti L,Cicone F,et al. Thyro-entero-gastric autoimmunity:pathophysiology and implications for patient management[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab,2020,34(1):101373. DOI:10.1016/j.beem.2019.101373.
- [4] Sterzl I,Hrdá P,Matucha P,et al. Anti-helicobacter pylori,anti-thyroid peroxidase,anti-thyroglobulin and anti-gastric parietal cells antibodies in Czech population[J]. Physiol Res,2008,57:S135-S141. DOI:10.33549/physiolres.931498.
- [5] Xue Y,Enosi Tuipulotu D,Tan WH,et al. Emerging activators and regulators of inflammasomes and pyroptosis[J]. Trends Immunol,2019,40(11):1035-1052. DOI:10.1016/j.it.2019.09.005.
- [6] Guo Q,Wu Y,Hou Y,et al. Cytokine secretion and pyroptosis of thyroid follicular cells mediated by enhanced NLRP3,NLRP1,NLR4,and AIM2 inflammasomes are associated with autoimmune thyroiditis[J]. Front Immunol,2018,9:1197. DOI:10.3389/fimmu.2018.01197.
- [7] Liu J,Mao C,Dong L,et al. Excessive iodine promotes pyroptosis of thyroid follicular epithelial cells in Hashimoto's thyroiditis through the ROS-NF-kappa B-NLRP3 pathway[J]. Front Endocrinol (Lausanne),2019,10:778. DOI:10.3389/fendo.2019.00778.
- [8] Liu X,Bai X,Zhao J,et al. Associations between NLR4 gene polymorphisms and autoimmune thyroid disease[J]. Biomed Res Int,2020,2020:1378427. DOI:10.1155/2020/1378427.
- [9] Yang PC,Li XJ,Yang YH,et al. The influence of bifidobacterium bifidum and bacteroides fragilis on enteric glial cell-derived neurotrophic factors and inflammasome[J]. Inflammation,2020,43(6):2166-2177. DOI:10.1007/s10753-020-01284-z.
- [10] Seo SU,Kamada N,Muñoz-Planillo R,et al. Distinct commensals induce interleukin-1 beta via NLRP3 inflammasome in inflammatory monocytes to promote intestinal inflammation in response to injury[J]. Immunity,2015,42(4):744-755. DOI:10.1016/j.immuni.2015.03.004.
- [11] Vierbuchen T,Bang C,Rosigkeit H,et al. The human-associated archaeon Methanospaera stadmanae is recognized through its RNA and induces TLR8-dependent NLRP3 inflammasome activation[J]. Front Immunol,2017,8:1535. DOI:10.3389/fimmu.2017.01535.
- [12] Macia L,Tan J,Vieira AT,et al. Metabolite-sensing receptors GPR43 and GPR109A facilitate dietary fibre-induced gut homeostasis through regulation of the inflammasome[J]. Nature Commun,2015,6:6734. DOI:10.1038/ncomms7734.
- [13] Ratajczak W,Ryś A,Mizerski A,et al. Immunomodulatory potential of gut microbiome-derived short-chain fatty acids (SCFAs)[J]. Acta Biochim Pol,2019,66(1):1-12. DOI:10.18388/abp.2018_2648.
- [14] Xu M,Jiang Z,Wang C,et al. Acetate attenuates inflammasome activation through GPR43-mediated Ca²⁺-dependent NLRP3 ubiquitination[J]. Exp Mol Med,2019,51(7):1-13. DOI:10.1038/s12276-019-0276-5.
- [15] Yao X,Zhang C,Xing Y,et al. Remodelling of the gut microbiota by hyperactive NLRP3 induces regulatory T cells to maintain homeostasis[J]. Nature Commun,2017,8(1):1896. DOI:10.1038/s41467-017-01917-2.
- [16] Tye H,Yu CH,Simms LA,et al. NLRP1 restricts butyrate producing commensals to exacerbate inflammatory bowel disease[J]. Nat Commun,2018,9(1):3728. DOI:10.1038/s41467-018-06125-0.
- [17] Sellin ME,Müller AA,Felmy B,et al. Epithelium-intrinsic NAIP/NLRC4 inflammasome drives infected enterocyte expulsion to restrict salmonella replication in the intestinal mucosa[J]. Cell Host Microbe,2014,16(2):237-248. DOI:10.1016/j.chom.2014.07.001.
- [18] Yin J,Sheng B,Yang K,et al. The protective roles of NLRP6 in intestinal epithelial cells[J]. Cell Prolif,2019,52(2):e12555. DOI:10.1111/cpr.12555.
- [19] Fitzpatrick Z,Frazer G,Ferro A,et al. Gut-educated IgA plasma cells defend the meningeal venous sinuses[J]. Nature,2020,587(7834):472-476. DOI:10.1038/s41586-020-2886-4.

(收稿日期:2021-01-04)

(本文编辑:刘欣)