

肠道菌群和桥本甲状腺炎的关系及中医药调控研究进展^{*}

万 斌¹, 陈正涛², 冷玉琳^{1,3}, 韩雨桐^{1,3}, 谢红艳^{1,3},
高 泓^{1,3}, 谢春光^{1,3**}

(1. 成都中医药大学附属医院 成都 610072; 2. 江西中医药大学附属医院 南昌 330006;
3. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室 成都 610072)

摘 要:肠道菌群是指定植在人体肠道内并与人体相互影响的微生物群,在人体中发挥重要作用,可以通过调节宿主的基础代谢与免疫,维持人体内环境的稳态。一旦肠道菌群失调,可以导致多系统疾病。桥本甲状腺炎是一种器官特异性自身免疫性疾病,该病的发病机制复杂,且发病率逐年升高,正逐渐成为影响全球的严重公共卫生疾病。近年来,肠道菌群和桥本甲状腺炎的关系受到广泛关注。已有大量研究证实,与健康人群相比,桥本甲状腺炎患者肠道菌群的丰富度与多样性有所改变。研究表明,传统的中医疗法能通过调控肠道菌群发挥治疗该病的作用。该文从二者的关系以及中医药通过调控肠道菌群治疗桥本甲状腺炎出发,系统总结了相关研究,为该领域的研究提供一定的参考。

关键词:肠道菌群 桥本甲状腺炎 中医药 粪菌移植

DOI: 10.11842/wst.20240229004 CSTR: 32150.14.wst.20240229004 中图分类号: R581.4 文献标识码: A

桥本甲状腺炎(Hashimoto thyroiditis, HT)是一种以甲状腺过氧化物酶自身抗体(Thyroid peroxidase autoantibody, TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(Thyroglobulin antibody, TgAb)滴度显著升高为特征的器官特异性自身免疫性甲状腺疾病^[1]。该病属于慢性进行性疾病,最终可致使甲状腺组织破坏而出现甲状腺功能减退^[2]。HT属于中医“瘰病”范畴,其中医药治疗具有标本兼治,改善伴随症状,不良反应小等特殊优势,引起专家学者的广泛关注。近年来,越来越多的研究表明 HT 的发生往往伴随肠道菌群的紊乱,且肠道菌群正逐渐成为该病治疗的新靶点。因此,本文系统总结归纳了二者的关系以及中医药调节肠道菌群治疗 HT 的研究,旨在为 HT 的中医药治疗提供新方向。

1 肠道菌群概述及 HT 中肠道菌群的变化

肠道菌群是指定植在人体肠道内并与人体相互影响的微生物群,在人体肠道中的寄生数量高达10万个,占人体总微生物量的80%左右^[3]。肠道菌群能够促进机体正常代谢,参与免疫调节,对人体多个系统如消化系统、内分泌系统、免疫系统以及神经系统起重要作用^[4]。根据菌群对宿主的作用不同可将其大致分为有益菌、有害菌和中性菌三大类^[5]。在正常机体条件下,肠道菌群处于动态平衡状态。当机体内环境发生改变时,肠道菌群的动态平衡被打破,肠道黏膜的屏障功能遭到破坏,有害菌和有毒物质进入系统,引起免疫反应与代谢紊乱,可导致多种疾病的发生^[6-7]。

收稿日期:2024-02-29

修回日期:2024-07-08

^{*} 国家中医药管理局人才支持项目(国中医药人教函[2022]6号):岐黄学者,负责人:谢春光;国家中医药管理局中医药传承创新团队及人才支持项目(ZYYCXTD-C-202209):中医药防治糖尿病大血管病传承创新团队,负责人:谢春光;四川省中医药科技产业创新团队项目(2022C012):中医药防治内分泌代谢性疾病科技产业创新团队,负责人:谢春光。

^{**} 通讯作者:谢春光(ORCID:0000-0001-9120-8605),博士,主任医师,主要研究方向:中医药防治内分泌代谢疾病的临床与基础研究。

人体中的优势菌群厚壁菌门和拟杆菌门,二者通过影响肠道代谢碳水化合物合成短链脂肪酸,参与机体的能量代谢与免疫调节^[8-9]。另外,变形菌门和放线菌门也是人体肠道菌群的重要部分^[8]。其中变形菌门数量的异常增多往往标志着肠道菌群的失调^[10],而放线菌门的数量减少则可能表示肠道的抗炎作用减弱^[11]。临床研究表明HT患者伴有肠道菌群结构与多样性的改变。例如一项招募了25名甲状腺功能正常的HT患者和20名健康志愿者的研究发现^[12]在门水平上,HT组的变形菌门明显增多,而厚壁菌门、拟杆菌门和放线菌门数量减少;在属水平上,HT组埃希菌属、拟杆菌属、考拉杆菌属等丰度比例增加,普雷沃菌属、普氏粪杆菌属等丰度比例减少。普雷沃菌属于拟杆菌门,可以通过产生抗炎代谢物,如乳酸和短链脂肪酸,参与免疫反应^[13]。上述研究报道的患者肠道菌群结构与多样性的改变均提示肠道菌群的失调可能与HT的发病有一定关联。

2 肠道菌群参与HT的潜在发病机制

2.1 微量元素

微量元素是甲状腺维持正常功能的重要物质基础,参与甲状腺激素的合成、吸收与代谢^[14]。肠道黏膜的微生物群在肠道吸收微量元素的过程中起重要作用,并可以通过不同的途径影响HT的发生发展。

2.1.1 碘过量

碘是人体必需的微量元素之一,是合成甲状腺激素的重要物质,碘的缺乏与过量均会影响甲状腺功能^[15]。碘缺乏时,甲状腺激素合成不足,会导致甲状腺出现代偿性的肿大,日久损伤甲状腺滤泡细胞(Thyroid follicular cells, TFCs),可诱发HT^[16]。当碘过量时,过量的碘通过诱导TFCs的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)依赖性凋亡,并以转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 1-依赖性的方式抑制自噬,促进TFCs的损伤、凋亡和坏死,诱发HT^[17]。研究表明,肠道菌群通过影响碘吸收的相关的酶及转运体(Na^+ /多种维生素转运体)参与碘摄取的过程,当肠道菌群紊乱时肠道微环境改变,使碘摄取异常,进一步影响甲状腺激素水平,进而引发HT^[18]。

2.1.2 硒缺乏

在人体组织中,甲状腺富含丰富的硒元素,硒可以通过影响甲状腺素脱碘酶活性促进甲状腺素

(Thyroxine, T4)向三碘甲状腺原氨酸(Triiodothyronine, T3)转换,还参与保护甲状腺腺体免受激素合成过程中氧化应激的损伤^[19]。近来研究还发现硒可能通过上调HT患者体内抗氧化能力和调节性T细胞(Regulatory T cell, Treg细胞)的活化程度,降低甲状腺抗体和促甲状腺激素(Thyroid stimulating hormone, TSH)水平,进而改善HT^[19]。研究发现肠道菌群中的乳酸杆菌和双歧杆菌与硒的吸收呈正相关^[21]。而当胃肠道中乳酸菌的水平降低时,还会干扰硒的生物转化,引起外周组织和垂体中的脱碘酶活性降低,进而影响T4向T3转化^[22]。以上研究提示,肠道菌群与硒可能相互作用从而影响HT患者的甲状腺功能。

2.2 免疫系统紊乱

自身免疫性甲状腺疾病的发病往往伴随辅助性T淋巴细胞17(T helper cell 17, Th17)/Treg的失衡^[23]。因此,当作为促免疫细胞的Th17水平异常升高或抑制免疫细胞的Treg水平相对减少或功能缺陷时,代表免疫微环境稳定的Th17/Treg平衡被打破,机体免疫系统失衡,引发炎症反应,导致甲状腺滤泡细胞损伤和相关抗体TPOAb、TgAb滴度显著升高,推测其是参与HT发病的相关机制之一^[24]。既往研究表明,肠道菌群可通过介导Th17/Treg平衡,共同影响HT的发病^[8]。比如林凯等^[25]在对46例HT患者的指标进行检测后发现HT患者Th17细胞比例、Th17/Treg比值均高于健康者,并提示肠道菌群中双歧杆菌、乳杆菌、分节丝状菌、普雷沃菌属等的紊乱均可能影响Th17/Treg轴的平衡。Salazar-Viedma等^[26]通过数值模型预测了HT的细胞免疫反应过程,提示肠道微生物群不平衡时,Th17细胞的活性会增加。实验结果还强调了Th1、Th17的活性以及肠道微生物群的紊乱是HT病发生发展的重要因素。综上所述,肠道菌群失调可间接导致Th17/Treg失衡,进而导致机体免疫功能紊乱和免疫反应异常,促进HT的发生发展。

2.3 肠道黏膜受损

肠道黏膜是人体第一道黏膜免疫防线。肠黏膜免疫屏障上的sIgA与体液及细胞免疫共同发挥免疫功能^[27]。肠道菌群在维持肠黏膜的免疫功能中起重要作用,菌群中的乳酸杆菌还参与调节sIgA的分泌^[28]。肠道微生物的异常、过度生长和肠道通透性增加都可能导致肠道黏膜屏障受损,外来病原体攻击人体内部环境,形成肠漏,致使局部免疫激活并诱发全身免疫反

应,是自身免疫性疾病的危险信号^[29-30]。Cayres等^[31]将HT组和健康对照组的血清 zonulin 浓度进行了评估发现与对照组相比,HT组血清 zonulin 浓度显著升高,且肠漏的HT患者病情更加严重。zonulin是一种在肠道和肝细胞中合成的蛋白质,可调节肠道通透性以及消化道壁细胞之间的渗透性^[32]。Cayres等^[31]还发现与健康组相比HT组双歧杆菌属显著减少。双歧杆菌能够抑制促炎细胞因子的产生,恢复肠道屏障功能,减少有害物质对免疫系统的攻击,增加肠道菌群的丰富度和多样性^[33]。由此可见,肠道菌群紊乱引起的肠道黏膜受损会进一步加速HT的发展。

2.4 代谢物

2.4.1 短链脂肪酸

短链脂肪酸(Short chain fatty acids, SCFAs)是一类主要由肠道中的微生物分解未消化的纤维所产生的饱和脂肪酸,主要包括乙酸、丙酸、丁酸等^[34]。既往研究表明,SCFAs可以促进肠道中的CD4⁺细胞分化为Treg,并阻止分化为Th1和Th17,参与调节自身免疫性疾病^[35]。丁酸还可以通过修复肠道黏膜以及促进益生菌生长增殖,有效维持肠道稳态^[36]。近年有研究发现丁酸通过激活HDAC/SIRT3/PDHA/PDC通路,改变T细胞代谢通路,抑制糖酵解,纠正T细胞亚群比例失衡^[37]。糖酵解过程会抑制Treg功能并激活Th1、Th2和Th17等促炎细胞^[38]。另外,该研究还发现在患者由于肠道菌群失调,体内丁酸水平明显下降,上述激活过程受到抑制,导致免疫代谢倾向于糖酵解方向,致使免疫系统被异常激活,T细胞亚群比例失衡,是参与HT发病的重要作用机制^[37]。

2.4.2 脂多糖

脂多糖(Lipopolysaccharide, LPS)也称肉毒素,是革兰阴性细菌细胞壁的主要致病成分,可以通过诱导Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)激活,诱导促炎细胞活化,降低肠黏膜细胞紧密性,诱发自身免疫反应^[39]。另有研究发现,LPS可以明显提高TFCs内活性氧的水平,从而加剧TFCs的自身损伤,参与HT的炎症反应过程^[40]。上述研究提示,肠道菌群紊乱时脂多糖升高对疾病的发生发展可能有推动作用。

3 中医药调控肠道菌群治疗HT

肠道-甲状腺轴的提出以及肠道菌群通过免疫系统对甲状腺产生的影响为中医药调控肠道菌群治疗

HT提供了发挥药效的通道基础。现有研究也表明,中药特有的生物活性能够有效调节肠道菌群达到防治HT的目的。针灸则可以刺激肠道,增强脾胃功能,缓解因甲状腺功能异常带来的消化系统不适。

3.1 中药提取物

白芍总苷是从中药白芍中提取的主要成分,具有止痛、抗炎与调节免疫的作用,临床上被广泛用于治疗自身免疫性甲状腺疾病^[41]。牧亚峰等^[42]通过对白芍总苷作用于EAT模型大鼠的研究发现白芍总苷能够显著降低模型组大鼠血清TgAb和TPOAb水平,改善甲状腺组织病理形态,并通过增强结肠组织蛋白ZO-1和Occludin的表达水平,改善结肠紧密连接超微结构,修复肠黏膜屏障损伤,纠正炎症反应,从而起到治疗HT的作用。大黄素是从大黄的根茎中提取的一种羟基蒽醌的衍生物,具有抗炎、抗菌、抗肿瘤、抗氧化、调节免疫等作用^[43]。叶志鹏^[44]探索大黄素治疗碘诱导NOD小鼠甲状腺炎对肠道菌群的影响时发现大黄素可能通过影响拟杆菌属、普氏菌属等与免疫调节相关菌群的表达,控制疾病的发展。海藻多糖是从海藻中提取出的一种膳食纤维,有抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、降血糖、免疫调节等药理活性^[45]。多项研究表明海藻在治疗HT方面有显著疗效^[46-47]。黄娟等^[48]发现岩藻多糖可调节免疫低下小鼠紊乱的肠道菌群,增加乳酸杆菌数量,缓解肠黏膜损伤,并有效提高免疫低下小鼠的免疫功能。据此推测其可能通过对肠道菌群的调节作用治疗免疫系统紊乱引起的HT。迷迭香苷是中药夏枯草中提取的有效活性成分,具有抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤等作用^[49]。Guo等的研究发现迷迭香苷可以通过调节TLR9/MyD88信号通路,抑制肠道菌群代谢产物LSP的产生,从而抑制促炎因子肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、白介素细胞6(Interleukin-6, IL-6)等的产生,并下调EAT大鼠中促炎细胞Th1、Th2和Th17的数量,控制炎症反应,治疗HT^[50-51]。中药提取物对HT状态下肠道菌群的调节作用见表1。

3.2 中成药及中药复方

郭风宜等^[52-53]发现益气化痰活血方治疗后HT小鼠肠道中厚壁菌门显著降低,拟杆菌门比例升高,F/B比值下降,提示益气化痰活血方可能通过改变肠道菌群结构及水平,减轻HT小鼠甲状腺淋巴细胞炎症浸润程度、降低TgAb水平,并参与Th17细胞分化,发挥

免疫抗炎作用,达到有效治疗HT的目的。董天娇^[54]发现软坚消癭颗粒可以降低EAT大鼠的甲状腺抗体水平,推断其机制可能与药物调节厚壁菌门、埃希菌属、大肠杆菌等的数量,参与调控肠道免疫有关。牧亚峰等^[55]研究发现芪箭消癭方可以丰富HT模型大鼠肠道菌群的生物多样性,增加结肠紧密连接蛋白及sIgA表达,修复肠黏膜屏障损伤,进而改善甲状腺滤泡损伤,起到防治HT的作用。李方远等^[56]研究发现接绪资冲颗粒治疗的HT小鼠甲状腺病理评分与血清中TgAb、TPOAb水平均显著降低,推测其可能通过优化肠道菌群平衡,改善免疫系统功能,促进甲状腺功能的恢复。刘婧等^[57]研究发现逍遥补肾方能够下调EAT大鼠肠杆菌科、螺杆菌科等促炎菌,并上调粪球菌属以产生大量丁酸盐抑制炎症反应,改善氧化应激状态,调节TSH及TPOAb、TgAb水平,进而调节机体的炎症及免疫反应。张新杰等^[58]发现补中益气颗粒可以通过减轻

EAT大鼠肠绒毛、细胞间紧密连接、小肠肠黏膜超微结构的损害程度,控制炎症反应,减缓疾病的发病进展。据此可以推测出补中益气汤还可能通过调节肠道微环境治疗HT,但具体的作用机制还需进一步深入探讨与研究。中成药及中药复方对HT状态下肠道菌群的调节作用见表2。

3.3 针灸

除了常见的中药治疗外,针灸疗法对甲状腺患者也有作用。中医认为针灸强壮穴可以益气温阳、增强体质、提高免疫力。临床常见的癭病患者多数伴随畏寒、疲倦乏力、胃肠不适等症状,可归结为中医脾肾阳虚的证型,采取针灸治疗往往效果甚佳。另有研究表明^[59-60]针灸足三里、关元对肠道菌群结构及菌群丰富度具有良性调节作用,可以降低HT模型大鼠血清TSH、TgAb、TPOAb、IL-6、IL-12的水平,改善代谢紊乱,抑制炎症反应,控制疾病的发展。说明针灸强壮

表1 中药提取物对HT状态下肠道菌群的调节作用

中药名称	提取物	药理作用	干预对象	作用机制	参考文献
白芍	白芍总苷	止痛、抗炎与免疫调节作用	SD大鼠	通过增强结肠组织蛋白ZO-1和Occludin的表达水平,改善结肠紧密连接超微结构,修复肠黏膜屏障损伤,纠正炎症反应	[41-42]
大黄	大黄素	抗炎、抗肿瘤、抗氧化与调节免疫作用	NOD小鼠	通过正向调节拟杆菌属、普氏菌属等疾病相关菌群丰度,调节肠道菌群紊乱	[43-44]
海藻	海藻多糖	抗肿瘤、抗氧化、抗病毒、降血糖	BABL/c小鼠	通过调节免疫低下小鼠的肠道菌群,提高免疫功能,并能有效缓解肠黏膜损伤	[45-48]
夏枯草	迷迭香苷	抗炎、抗菌、抗病毒、抗肿瘤	Lewis大鼠	通过调节TLR9/MyD88信号通路,抑制肠道菌群代谢产物脂多糖的产生,从而抑制促炎因子与促炎细胞的数量,抑制炎症反应	[49-51]

表2 中成药及中药复方对HT状态下肠道菌群的调节作用

药物名称	组成	功效	干预对象	作用机制	参考文献
益气化痰活血方	红参、黄芪、当归、莪术、法半夏、浙贝母、生牡蛎、鳖甲	温补脾气,化痰软坚,活血	CBA/J小鼠	通过下调厚壁菌门/拟杆菌门的比值,提高放线菌门的丰度,并参与Th17细胞分化,发挥免疫抗炎作用	[52-53]
软坚消癭颗粒	白芍、当归、柴胡、白术、茯苓、海藻、昆布等	疏肝健脾,软坚消癭	Wistar大鼠	通过调节厚壁菌门、埃希菌属、大肠杆菌等相关菌群,从而调节肠道菌群紊乱	[54]
芪箭消癭方	黄芪、鬼箭羽、白芍、穿山龙	益气养阴,活血化痰	SD大鼠	通过丰富肠道菌群多样性,修复肠黏膜屏障,抵御炎症	[55]
接绪资冲颗粒	熟地黄、山药、枸杞子、山萸肉、菟丝子、淫羊藿、肉苁蓉等	补肾填精,温阳益气	KM小鼠	通过改善乳酸杆菌、厚壁菌等有益菌的相对丰度,并抑制肠道条件致病菌埃希杆菌、γ-变形菌、芽孢杆菌等有害菌的相对丰度,优化肠道菌群平衡,提高免疫系统功能	[56]
逍遥补肾方	柴胡、当归、白芍、党参、茯苓、白术、熟地、陈皮、炙甘草等	疏肝健脾益肾	SD大鼠	通过调节多种肠道菌群如肠杆菌科、螺杆菌科、粪球菌属等的失调状态,改善TSH及甲状腺双抗体水平,改善氧化应激状态	[57]
补中益气颗粒	炙黄芪、党参、炙甘草、当归、炒白术、升麻、柴胡、陈皮、生姜、大枣	补中益气,健脾升阳	SD大鼠	通过促进肠道益生菌生长,调节肠道紊乱,修复损伤的肠黏膜	[58]

穴足三里、关元能够通过调节肠道菌群,改善 HT 患者临床症状。

3.4 粪便微生物菌群移植

传统医学对粪便入药的记载最早可追溯到战国时期的《五十二病方》,东晋·葛洪《肘后备急方》的黄龙汤一方将金汁用于治疗伤寒、温病等疾病^[61]。现代医学提出的粪菌移植(Fecal microbiota transplantation, FMT)是将健康人粪便中的功能菌群移植到患者肠道内,通过重建新的肠道菌群,实现对肠道内外疾病的治疗^[62]。研究表明,FMT可以在抑制促炎细胞因子如干扰素 γ (Interferon- γ , IFN γ)和白细胞介素 17(IL-17)和 IL-13 的同时不影响抑炎因子的数量与活性,减轻肠道炎症,重建肠道菌群,改变免疫微环境,对自身免疫性疾病治疗起到积极作用^[63]。这种菌群移植技术应用的推广,为治疗 HT 提供新思路。

4 总结与展望

本文通过系统总结肠道菌群与桥本甲状腺炎的关系和中医药通过调控肠道菌群治疗 HT 的研究,为该病的治疗提供新的治疗思路。中医药可以根据 HT 患者肠道微环境的改变,个性化地恢复特定菌群的丰度和数量,一定程度上延缓疾病的发生发展。但目前的研究还在初级阶段,需要我们不断去发掘与完善:第一,对于疾病的模型过于单一,没有考虑到中医辨证思维下疾病的不同分型,未来的研究可以进一步探索肠道菌群与不同证型的关系。第二,目前中医药对肠道菌群的干预机制的研究尚浅,今后应当致力于研究中医药通过何种途径影响肠道菌群,为中医药通过肠道菌群治疗疾病提供更多渠道。以上都是为了更好地将中医药应用到临床提供证据,让中医药更好地服务于患者。

参考文献

- Vargas-Uricoechea H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease. *Cells*, 2023, 12(6):918.
- Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med*, 2022, 132(3):16222.
- Bradley E, Haran J. The human gut microbiome and aging. *Gut Microbes*, 2024, 16(1):2359677.
- Adak A, Khan M R. An insight into gut microbiota and its functionalities. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(3):473-493.
- 潘杰, 刘来浩, 牟建伟. 肠道菌群与人类健康研究进展. 山东师范大学学报(自然科学版), 2021, 36(4):337-365.
- Miyauchi E, Shimokawa C, Steimle A, et al. The impact of the gut microbiome on extra-intestinal autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(1):9-23.
- Chen Y W, Zhou J H, Wang L. Role and mechanism of gut microbiota in human disease. *Front Cell Infect Microbiol*, 2021, 11:625913.
- 阚宝芹, 王晓武, 马志军, 等. 肠道菌群与桥本甲状腺炎关系的研究进展. 医学综述, 2022, 28(4):649-653.
- O' Riordan K J, Collins M K, Moloney G M, et al. Short chain fatty acids: microbial metabolites for gut-brain axis signalling. *Mol Cell Endocrinol*, 2022, 546:111572.
- Shin N R, Whon T W, Bae J W. Proteobacteria: microbial signature of dysbiosis in gut microbiota. *Trends Biotechnol*, 2015, 33(9):496-503.
- Hugon P, Dufour J C, Colson P, et al. A comprehensive repertoire of prokaryotic species identified in human beings. *Lancet Infect Dis*, 2015, 15(10):1211-1219.
- 阚宝芹. 桥本氏甲状腺炎患者肠道菌群特征性分析. 西宁: 青海大学硕士学位论文, 2023.
- Tett A, Pasoli E, Masetti G, et al. Prevotella diversity, niches and interactions with the human host. *Nat Rev Microbiol*, 2021, 19(9):585-599.
- Zhou Q, Xue S, Zhang L, et al. Trace elements and the thyroid. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:904889.
- Zhang L, Shang F J, Liu C, et al. The correlation between iodine and metabolism: a review. *Front Nutr*, 2024, 11:1346452.
- Sorrenti S, Baldini E, Pironi D, et al. Iodine: its role in thyroid hormone biosynthesis and beyond. *Nutrients*, 2021, 13(12):4469.
- Xu C C, Wu F, Mao C M, et al. Excess iodine promotes apoptosis of thyroid follicular epithelial cells by inducing autophagy suppression and is associated with Hashimoto thyroiditis disease. *J Autoimmun*, 2016, 75:50-57.
- De la Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2018, 25(4):R225-R245.
- Wang F, Li C Y, Li S X, et al. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14:1133000.
- Hu Y F, Feng W W, Chen H H, et al. Effect of selenium on thyroid autoimmunity and regulatory T cells in patients with Hashimoto's thyroiditis: a prospective randomized-controlled trial. *Clin Transl Sci*, 2021, 14(4):1390-1402.
- Knezevic J, Starchl C, Tmava Berisha A, et al. Thyroid-gut-axis: how does the microbiota influence thyroid function?. *Nutrients*, 2020, 12(6):1769.
- Martínez F G, Moreno-Martin G, Pescuma M, et al. Biotransformation of selenium by lactic acid bacteria: formation of seleno-nanoparticles

- and seleno-amino acids. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8:506.
- 23 González-Amaro R, Marazuela M. T regulatory (Treg) and T helper 17 (Th17) lymphocytes in thyroid autoimmunity. *Endocrine*, 2016, 52(1): 30-38.
 - 24 Shao S Y, Yu X F, Shen L Y. Autoimmune thyroid diseases and Th17/Treg lymphocytes. *Life Sci*, 2018, 192:160-165.
 - 25 林凯, 齐育英, 王开银, 等. 免疫性甲状腺疾病患者肠道菌群分布及其对Th17/Treg细胞的影响. *中国微生态学杂志*, 2022, 34(3):318-322+326.
 - 26 Salazar-Viedma M, Vergaño-Salazar J G, Pastenes L, *et al.* Simulation model for Hashimoto autoimmune thyroiditis disease. *Endocrinology*, 2021, 162(12):bqab190.
 - 27 Li Y, Jin L, Chen T X. The effects of secretory IgA in the mucosal immune system. *Biomed Res Int*, 2020, 2020:2032057.
 - 28 Qi C, Ding M F, Li S Q, *et al.* Sex-dependent modulation of immune development in mice by secretory IgA-coated *Lactobacillus reuteri* isolated from breast milk. *J Dairy Sci*, 2021, 104(4):3863-3875.
 - 29 Di Vincenzo F, Del Gaudio A, Petito V, *et al.* Gut microbiota, intestinal permeability, and systemic inflammation: a narrative review. *Intern Emerg Med*, 2024, 19(2):275-293.
 - 30 Mu Q H, Kirby J, Reilly C M, *et al.* Leaky gut as a danger signal for autoimmune diseases. *Front Immunol*, 2017, 23(8):598.
 - 31 Cayres L C F, de Salis L V V, Rodrigues G S P, *et al.* Detection of alterations in the gut microbiota and intestinal permeability in patients with Hashimoto thyroiditis. *Front Immunol*, 2021, 12:579140.
 - 32 Serek P, Oleksy-Wawrzyniak M. The effect of bacterial infections, probiotics and zonulin on intestinal barrier integrity. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(21):11359.
 - 33 Cao F F, Jin L L, Gao Y, *et al.* Artificial-enzymes-armed *Bifidobacterium longum* probiotics for alleviating intestinal inflammation and microbiota dysbiosis. *Nat Nanotechnol*, 2023, 18(6):617-627.
 - 34 van der Hee B, Wells J M. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends Microbiol*, 2021, 29(8):700-712.
 - 35 Bhutia Y D, Ganapathy V. Short, but Smart: SCFAs train T cells in the gut to fight autoimmunity in the brain. *Immunity*, 2015, 43(4):629-631.
 - 36 陈俊祥, 鲁耀鹏, 张秀霞, 等. 丁酸梭菌在水产养殖中的研究进展. *中国饲料*, 2024(7):88-94.
 - 37 王楚媛. 短链脂肪酸丁酸通过调节免疫代谢参与HT发病的机制研究. 沈阳: 中国医科大学博士学位论文, 2021.
 - 38 Zappasodi R, Serganova I, Cohen I J, *et al.* CTLA-4 blockade drives loss of Treg stability in glycolysis-low tumours. *Nature*, 2021, 591(7851):652-658.
 - 39 Mohr A E, Crawford M, Jasbi P, *et al.* Lipopolysaccharide and the gut microbiota: considering structural variation. *FEBS Lett*, 2022, 596(7): 849-875.
 - 40 罗旋, 牟笑, 郑婷婷, 等. 脂多糖对甲状腺上皮细胞增殖、吞噬及胞内活性氧产生的影响. *江苏大学学报(医学版)*, 2018, 28(3): 222-226.
 - 41 余欣然, 陈云志, 牧亚峰. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠的免疫调节作用. *中成药*, 2023, 45(5):1666-1669.
 - 42 牧亚峰, 向楠, 左新河, 等. 白芍总苷对自身免疫性甲状腺炎大鼠肠黏膜屏障及肠道菌群的影响. *中草药*, 2021, 52(11):3269-3277.
 - 43 Semwal R B, Semwal D K, Combrinck S, *et al.* Emodin-A natural anthraquinone derivative with diverse pharmacological activities. *Phytochemistry*, 2021, 190:112854.
 - 44 叶志鹏. 大黄素治疗碘诱发NOD小鼠甲状腺炎对肠道菌群的影响. 浙江省医学会外科学分会、浙江省医师协会外科医师分会. 2018年浙江省外科学学术年会论文汇编. 浙江省医学会外科学分会、浙江省医师协会外科医师分会: 浙江省科学技术协会, 2018:1.
 - 45 凌娜, 李玮璐, 汲晨锋, 等. 海藻多糖的化学结构及生物活性研究新进展. *中国海洋药物*, 2021, 40(1):69-78.
 - 46 杨涛, 马思懿, 姜敏. 含碘中药治疗甲状腺疾病的作用机制探讨. *中南药学*, 2022, 20(12):2837-2842.
 - 47 Gao C H, Qu J Q, Zhou X Y, *et al.* Iodine-rich herbs and potassium iodate have different effects on the oxidative stress and differentiation of TH17 cells in iodine-deficient NOD. H-2h4 mice. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 183(1):114-122.
 - 48 黄娟, 黄金莉, 孙佳悦, 等. 岩藻多糖对免疫低下小鼠模型免疫功能及肠道菌群的调节作用. *中国食品学报*, 2022, 22(5):92-102.
 - 49 王颖, 王一硕, 杜紫薇, 等. 夏枯草不同部位化学成分、药理作用研究进展及质量标志物的预测分析. *中华中医药学刊*, 2024, 42(6): 199-210+270.
 - 50 Guo Q L, Qu H L, Zhang H, *et al.* *Prunella vulgaris* L. attenuates experimental autoimmune thyroiditis by inhibiting HMGB1/TLR9 signaling. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15:4559-4574.
 - 51 Candelli M, Franza L, Pignataro G, *et al.* Interaction between lipopolysaccharide and gut microbiota in inflammatory bowel diseases. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(12):6242.
 - 52 郭风宜, 刘子玉, 王智民, 等. 益气化痰活血方对自身免疫性甲状腺炎小鼠肠道菌群的影响. *时珍国医国药*, 2023, 34(2):292-295.
 - 53 郭风宜. 基于肠道菌群研究益气化痰活血方调控AIT小鼠免疫失衡机制. 沈阳: 辽宁中医药大学硕士学位论文, 2022.
 - 54 董天娇. 基于代谢组学及肠道菌群探讨软坚消癭颗粒对EAT大鼠的作用机制. 沈阳: 辽宁中医药大学博士学位论文, 2022.
 - 55 牧亚峰, 左新河, 向楠, 等. 基于“肠道菌群-黏膜屏障”探讨芪箭消癭方对自身免疫性甲状腺炎大鼠的作用机制研究. *中国中医基础医学杂志*, 2022, 28(3):362-369.
 - 56 李方远, 陆华, 王通, 等. 接绪资冲颗粒对实验性自身免疫性甲状腺炎致卵巢储备功能下降小鼠肠道菌群的影响. *中华中医药杂志*, 2023, 38(8):3799-3804.
 - 57 刘婧, 魏东升, 安杨, 等. 基于氧化应激及肠道菌群探讨逍遥补肾方对实验性自身免疫性甲状腺炎模型大鼠作用机制的影响. *中华中医药学刊*, 2024:1-11.
 - 58 张新杰, 乔佳君, 王悦竹, 等. 补中益气颗粒对自身免疫性甲状腺炎模型大鼠小肠肠黏膜超微结构的影响. *中华中医药学刊*, 2023, 41(6):82-85+269-270.
 - 59 代瑜. 温针灸“强壮穴”干预桥本氏甲状腺炎大鼠的实验研究. 武汉: 湖北中医药大学硕士学位论文, 2022.

- 60 孙军刚, 何曦萌, 袁红, 等. 针灸“足三里”对高尿酸血症小鼠肠道菌群的影响. 四川中医, 2023, 41(1):52-57.
- 61 张栋婧, 战丽彬. 基于古代文献对人类粪类药物的选析. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(2):223-225+264.
- 62 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国国际医疗保健促进交流会加速康复外科分会, 中国微生态治疗创新联盟, 等. 菌群移植标准化方法学的建立与临床应用中国专家共识. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(Z1):5-13.
- 63 Antushevich H. Fecal microbiota transplantation in disease therapy. *Clin Chim Acta*, 2020, 503:90-98.

Relationship Between Intestinal Flora and Hashimoto Thyroiditis and Regulation of Traditional Chinese Medicine: A Review

WAN Bin¹, CHEN Zhengtao², LENG Yulin^{1,3}, HAN Yutong^{1,3}, XIE Hongyan^{1,3}, GAO Hong^{1,3}, XIE Chunguang^{1,3}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Chengdu 610072, China;

2. Affiliated Hospital of Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006, China;

3. TCM Regulation Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610072, China)

Abstract: Gut microbiota is the microbial community that is specifically planted in the human gut and interacts with the human body. It plays an important role in the human body by regulating the basal metabolism and immunity of the host to maintain the homeostasis of the human body. Once the intestinal flora is dysregulated, it can lead to multi-system diseases. Hashimoto's thyroiditis is an organ-specific autoimmune disease. The pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis is complex and its incidence is increasing year by year, which is gradually becoming a serious public health disease affecting the world. In recent years, the relationship between gut microbiota and bridge onychitis has received extensive attention. A large number of studies have shown that the richness and diversity of intestinal flora in Hashimoto's thyroiditis patients are changed compared with healthy people. Studies have shown that traditional Chinese medicine therapy can play a role in treating this disease by regulating intestinal flora. This article systematically summarizes the relationship between the two and the effect of traditional Chinese medicine on the treatment of bridge onychitis by regulating intestinal flora, so as to provide some reference for research in this field.

Keywords: Intestinal flora, Hashimoto thyroiditis, TCM therapy, Fecal microbiota transplantation

(责任编辑: 李青)