

基于“肠-甲状腺”轴探讨中医药调节肠道菌群治疗 甲状腺疾病的研究进展

李闪闪¹, 魏丹丹², 符宇², 王萍², 王辉³, 燕树勋^{2*}

(1. 河南中医药大学第一临床医学院, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000;
3. 河南中医药大学, 郑州 450000)

[摘要] 甲状腺疾病是临床常见的内分泌疾病,具有较高的发病率。该病与遗传因素、激素水平等密切相关,现代医学治疗虽取得一定疗效,但诸多的药物不良反应影响临床治疗。近年来,研究发现,肠道微生物群是影响甲状腺疾病的重要因素,越来越多的研究将肠道和甲状腺之间的双向信息交互系统称为“肠-甲状腺”轴。该文将中医学经络理论、藏象理论用于阐释肠、甲状腺的脏腑功能、生理特点及病理机制;并从现代分子生物学角度阐明肠道菌群通过诱导免疫炎症反应、改变甲状腺激素代谢等途径影响甲状腺内平衡的作用机制,从中西医双重视角明确“肠-甲状腺”轴的合理性。同时,在“肠-甲状腺”轴的指导下,中医药调节肠道菌群治疗甲状腺疾病研究越来越多,中药单体大黄素、中药复方益气化痰活血方等均能通过调节肠道菌群的丰度及多样性,改善肠道黏膜屏障等达到治疗甲状腺疾病的目的。但是,缺少中医药调节肠道菌群治疗甲状腺疾病的研究的系统综述。基于此,该文拟从中西医视角明确“肠-甲状腺”轴,并对中医药调节肠道菌群防治甲状腺疾病的研究进行系统梳理、归纳、总结,为中医药防治甲状腺疾病提供新思路、新视角。

[关键词] 甲状腺疾病; “肠-甲状腺”轴; 肠道菌群; 研究进展

[中图分类号] R242;R2-0;R2-031;R259;R581 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)19-0254-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20242198

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20240718.1115.005>

[网络出版日期] 2024-07-19 14:56:31

Traditional Chinese Medicine Regulates Gut Microbiota in Treatment of Thyroid Diseases via Gut-thyroid Axis: A Review

LI Shanshan¹, WEI Dandan², FU Yu², WANG Ping², WANG Hui³, YAN Shuxun^{2*}

(1. *The First Clinical Medical School of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;*
2. *The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;*
3. *Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China*)

[Abstract] Thyroid diseases are common endocrine disorders with high incidence. The diseases are closely related to genetic factors, immune system disorders, and hormone levels. Although modern medical therapies have achieved certain therapeutic effects, the side effects have affected clinical treatment. In recent years, studies have proven that gut microbiota is a key factor affecting thyroid diseases, and increasing studies have referred to the bidirectional information interaction system between the gut and thyroid as the gut-thyroid axis. This study adopts the meridian-collateral theory and the visceral manifestation theory of traditional Chinese medicine (TCM) to explain the functions, physiological characteristics, and pathological mechanisms of the gut

[收稿日期] 2024-03-26

[基金项目] 河南省中医药科学研究专项(20-21ZY1016);河南省中医药传承与创新人才工程(仲景工程)中医药拔尖人才项目(CZ0237-02)

[第一作者] 李闪闪,在读博士,从事中西医结合防治内分泌疾病的研究,E-mail:3028948497@qq.com

[通信作者] *燕树勋,博士,教授,主任医师,博士生导师,博士后合作导师,从事中西医结合防治内分泌疾病的研究,E-mail:ysx982001@163.com

and thyroid. Furthermore, this paper clarifies the mechanism of gut microbiota in modulating thyroid homeostasis by inducing inflammation and altering thyroid hormone metabolism from the perspective of molecular biology, clarifying the rationality of the gut-thyroid axis from the perspectives of TCM and Western medicine. Meanwhile, under the guidance of the gut-thyroid axis, increasing studies have been carried out regarding the application of TCM in regulating gut microbiota in the treatment of thyroid diseases. Both the active component emodin and compound prescription Yiqi Huatan Huoxue prescription of Chinese medicine can treat thyroid diseases by regulating the abundance and diversity of gut microbiota and improving the intestinal mucosal barrier. However, the systematic review of the research on TCM treatment of thyroid diseases by regulating gut microbiota remains to be conducted. This study expounds the gut-thyroid axis from both TCM and Western medicine and reviews the research progress in the TCM treatment of thyroid diseases by regulating gut microbiota, aiming to give new insights into the prevention and treatment of thyroid diseases with TCM.

[Keywords] thyroid diseases; gut-thyroid axis; gut microbiota; research progress

甲状腺疾病是甲状腺功能、大小或组织结构发生改变的一组疾病的总称,是常见的内分泌疾病。据相关数据统计,我国甲状腺疾病发病率逐年上升,其中18岁以上总体患病率高达50%^[1]。目前,关于甲状腺疾病的发病机制尚未完全明确,多认为与遗传易感因素、免疫系统失调、炎症、激素水平等密切相关。近年来,关于肠道菌群与疾病的相关性研究越来越多。肠道微生物可以影响机体代谢、调控免疫系统、内分泌系统等。随着微生物研究和微生物组检测技术的不断发展,越来越多的证据表明,肠道微生物群是直接或间接影响甲状腺疾病进展的重要环境因素,肠道菌群可以诱导机体免疫炎症反应,影响甲状腺激素的合成、代谢和肠道屏障及通透性等途径介导甲状腺疾病的发生。由此,“肠-甲状腺”轴被逐渐提出^[2-3],并被用来阐释肠道和甲状腺之间的双向交互关系。

中医药发展历史悠久,可通过调节肠道菌群发挥防治甲状腺疾病的作用,肠道菌群亦可以通过代谢转化中药活性成分影响其吸收和药效发挥。肠道菌群可能成为中医药抗甲状腺疾病研究的又一潜在靶点。然而,目前关于中医药调节肠道微生物群防治甲状腺疾病的研究相对较少。基于此,本文拟结合最新研究,从肠道菌群与甲状腺疾病的现代物质基础、中医学关于“肠-甲状腺”轴的理论认识的中西医双重视角阐释“肠-甲状腺”轴的科学内涵,并系统梳理、归纳、总结中医药调节肠道菌群防治甲状腺疾病的研究进展,以期为中医药防治甲状腺疾病提供新的诊疗思路。

1 “肠-甲状腺”轴的现代医学认识

肠道微生物群及其代谢物多种多样,具有调节机体免疫、宿主营养代谢、维持肠道黏膜屏障结构

完整性等多重作用^[4-6]。研究认为,“肠-甲状腺”轴是指肠道和甲状腺之间的双向信息交互系统,在这个系统中,甲状腺与胃肠道具有相同的胚胎起源,甲状腺组织和消化道上皮都源于内胚层,迷走神经将甲状腺连接至肠神经丛。甲状腺滤泡细胞、肠道、胃黏膜有着相似的功能和形态,肠道和甲状腺通过激素、神经递质和信号分子等相互作用,以维持体内代谢的平衡^[7]。“肠-甲状腺”轴的作用机制相对复杂。一方面,肠道菌群可以调控微量元素,影响甲状腺激素的合成及代谢。甲状腺激素水平或激素功能又可以影响肠道菌群的组成,调节肠道蠕动和收缩,进而影响肠道代谢^[8-9]。肠道菌群还可以通过影响神经递质、下丘脑-垂体轴、多巴胺的产生,影响促甲状腺激素的分泌^[10]。另一方面,肠道微生物可以通过调节免疫细胞维持甲状腺免疫功能^[11]。此外,肠道菌群可以影响肠道屏障及通透性,肠道通透性增加引起的细菌易位可以刺激免疫系统进入致炎状态,进而影响甲状腺功能,促进自身免疫性甲状腺疾病的发生^[12-13]。同时,病理情况下甲状腺疾病患者常伴消化道症状,如甲亢时肠道蠕动加速引起腹泻,甲减时肠道蠕动减慢引起便秘等。可见,“肠-甲状腺”轴是涉及多个系统的复杂网格,且系统间互相联系和影响。

2 “肠-甲状腺”轴中医理论溯源

“肠-甲状腺”轴与中医经络和藏象理论密切相关,其中经络具有内属于脏腑,外络于肢节,纵横交错,遍布全身的功能。经络理论作为中医理论的重要组成部分,可以较好的将甲状腺及肠联系起来。此外,藏象理论亦是中医的核心理论之一。藏象首见于《黄帝内经·素问·六节藏象论》,“藏”指藏于体内的脏腑组织器官,可理解为藏于体内,不可

径见的内脏;“象”指表现于外的生理、病理现象,如张介宾曰:“象,形象也。藏居于内,形见于外,故曰藏象。”阐释了“象”是体外显现的现象、形象、征象^[14]。甲状腺及肠的外在功能及生理病理表现则可归属于“象”,从其表现可以正本求源,追溯到与之相对应的内脏。从经络通路循行、肠与甲状腺脏腑生理病理特点阐释“肠-甲状腺”轴理论内涵,符合中医学的藏象学说和经络理论。

2.1 三阳循颈,冲任过颈,经脉相连 经络是运行气血的通道,具有联系脏腑、沟通内外,运行气血、营养全身的作用。基于经脉所过,主治所及的理论,众多医家认为循颈之经络如手阳明大肠经、手太阳小肠经及足少阳胆经均与甲状腺疾病密切相关。虽有医家从少阴经论治甲状腺疾病,但多以针刺手阳明大肠经、手太阳小肠经为主^[15-16]。同时,《黄帝内经·灵枢·经脉》中还阐释了甲状腺的相关病候,如大肠经及胃经记载“颈肿,喉痹”之证。此外。冲脉上出颞颥、下渗三阴,任脉上喉咙,两者亦将甲状腺、肠联络起来。可见,基于经脉循行及其记载之病候,肠道与甲状腺存在相通性。

2.2 阳明多实,瘕病为结,病机相合 历代医家多认为甲状腺疾病的病因病机为气滞、痰凝、血瘀结于颈前所致,病性多属本虚标实。颈部是人体阳气经过和聚集之处,与手阳明大肠经、手太阳小肠经等阳经密切相关。《黄帝内经·素问·太阴阳明论》又言“阳道实,阴道虚”。阳明之病变,于临床多见实证,故痰饮、瘀血、秽浊等多见于阳明,大肠、小肠经等病理变化,通过调理手阳明大肠经、手太阳小肠经等不仅可调和循行所过之处的气血,促进颈部肿物的消散以达治标,亦能起运化中焦,促进气血生化之源,与甲状腺疾病虚实夹杂的病机相吻合。

2.3 肠属脾胃,奇恒化承,共载精血 基于藏象学说,根据取象比类的方法,肠在“肠-甲状腺”轴中不单指解剖学上的小肠和大肠,而是指“肠系统”。在《黄帝内经·灵枢》云:“大肠、小肠皆属于胃”,《伤寒论》中记载“阳明之为病,胃家实是也”。“肠系统”可以类比“胃家”,为广义的肠,包括中医主运化的脾,腐熟水谷的胃,还有通降的肠^[17]。肠道菌群与食物的消化吸收密切相关,是中医“脾胃”功能的具体体现,可归属于的脾胃范畴^[18]。同时,甲状腺具有生成、贮藏、分泌精微物质甲状腺激素的功能,其作用与五脏生成并布散精气相似,但没有腑脏与其相表里,似脏非脏。甲状腺不直接与水谷接触,无“传化物”功能,似腑非腑,因此多认为甲状腺属于奇恒

之腑^[19]。“肠系统”受盛运化饮食水谷,化生气血津液以濡养脏腑和经络,维持甲状腺精微物质生成,为“肠-甲状腺”轴的动态循环提供物质补充,甲状腺承受气血濡养,化生精微物质促进脏腑气机功能,调节气血的生成和运行,二者相互影响。

3 中医药调节肠道菌群防治甲状腺疾病

基于现代医学及中医学的中西医双重视角,“肠-甲状腺”轴的存在具有一定的科学性和理论依据。近年来,在“肠-甲状腺”轴的指导下,中医药调节肠道菌群防治甲状腺疾病的研究越来越多,众多基础实验及临床研究证实了中医药具有通过调节肠道菌群治疗甲状腺疾病的作用。中药经过胃肠道消化吸收,与肠道菌群相互作用,中药有效活性成分或中药复方通过调节肠道菌群结构、改善肠黏膜屏障、调控炎症反应等发挥治疗甲状腺疾病的作用,研究结果亦为中医药医药调节肠道菌群防治甲状腺疾病提供了诊疗思路。

3.1 改变肠道菌群结构及组成,增加菌群多样性

3.1.1 中药复方 益气化痰活血方具有健脾益气,化痰活血的功效 作用于自身免疫性甲状腺炎(AIT)小鼠可以降低厚壁菌门(Firmicutes)比例,提高拟杆菌门(Bacteroidetes)、放线菌门比例,降低Firmicutes/Bacteroidetes(F/B)^[20]。益气化痰活血方还能有效调节甲状腺功能减退症模型大鼠的肠道菌群组成,降低厚壁菌比例、升高拟杆菌和变形菌(Proteobacteria)的比例,增加菌群多样性^[21]。芪箭消瘿方具有益气养阴、化痰活血之功。AIT大鼠经芪箭消瘿方干预后F/B下调,拟杆菌门比例上升,乳酸杆菌属丰度呈不同程度回升,肠道菌群多样性及丰度指数增加^[22]。健脾化痰活血方干预甲状腺功能减退症模型大鼠,可以降低厚壁菌比重、提高拟杆菌和变形菌比重,增加物种多样性^[23]。软坚消瘿颗粒干预桥本甲状腺炎(EAT)肝郁脾虚证大鼠,可以有效调节厚壁菌门、变形菌纲、大肠杆菌种等数量^[24]。当归六黄汤干预甲亢小鼠,可以降低厚壁菌门丰度,升高疣微菌门丰度,恢复肠道微生态^[25]。理中汤是温中散寒、补气健脾的经典名方,可以减少全身炎症反应,并逆转甲状腺功能减退引起的肠道微生物群畸形^[26]。理中汤可以降低普雷沃菌科、和乳杆菌科水平,升高Ruminiclostridium和黏杆菌属水平。人参固本液具有益气扶正之功效,可以增加胆汁酸和乳酸菌含量,提高甲状腺中毒小鼠的肠道防御能力,并能有效调节拟杆菌门、厚壁菌门等水平^[27]。接绪资冲颗粒具有补肾填精、温阳益气

之功效。接绪资冲颗粒作用于EAT小鼠可改善乳酸杆菌、厚壁菌等有益菌的相对丰度,并抑制肠道条件致病菌埃希氏杆菌、 γ -变形菌等有害菌的相对丰度^[28]。逍遥补肾方具有疏肝健脾益肾之效,

能够调节厚壁菌门、拟杆菌门等相对丰度进而调节EAT大鼠的肠道菌群紊乱,并能下调F/B^[29]。中药复方调节肠道菌群治疗甲状腺疾病作用机制见表1。

表1 中药复方调节肠道菌群治疗甲状腺疾病作用机制

Table 1 Mechanism of traditional Chinese medicine(TCM) compound regulating intestinal microbiota in treatment of thyroid diseases

中药复方	药物组成	研究对象	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	AIT小鼠	厚壁菌门↓、拟杆菌门↑、放线菌门↑	[20]
		甲减大鼠	厚壁菌↓、拟杆菌↑、变形菌↑	[21]
芪箭消癭方	黄芪、白芍、鬼箭羽、穿山龙	AIT大鼠	拟杆菌门↑、乳酸杆菌属↑、普雷沃氏菌↓、	[22]
健脾化痰活血方	炙黄芪、红参、当归、法半夏、莪术、浙贝母、生牡蛎、鳖甲	甲减大鼠	厚壁菌↓、拟杆菌↑、变形菌↑	[23]
软坚消癭颗粒	白芍、当归、柴胡、白术、茯苓、海藻、昆布	EAT肝郁脾虚病证大鼠	厚壁菌门↓、变形杆菌门↑、梭菌↓、瘤胃菌科↓、埃希菌属↑、类香味菌属↑、普雷沃菌属↓、大肠杆菌↑	[24]
当归六黄汤	当归、地黄、熟地黄、黄芩、黄连、黄柏、黄芪	甲亢小鼠	厚壁菌门丰度↓、疣微菌门丰度↑	[25]
理中汤	人参、甘草、白术、干姜	甲减大鼠	普雷沃菌↓、类杆菌科↓、Rikenellaceae科↓、乳球菌↓、 <i>Ruminiclostridium</i> ↑、黏杆菌属↑	[26]
人参固本液	人参、地黄、山茱萸、山药根、牡丹皮等	甲状腺中毒小鼠	ASF356↑、 <i>Anaerotruncus</i> ↑、 <i>Eggerthellaceae</i> ↑、肠杆菌属↑、 <i>Tyzzerella</i> 3↑、 <i>Candidatus Arthromitus</i> ↑、乳杆菌↑	[27]
接绪资冲颗粒	熟地黄、枸杞子、山药、山萸肉、菟丝子、淫羊藿、肉苁蓉	EAT小鼠	杆菌纲↑、 <i>unculturedbacterium_g_Christensenellaceae_R-7_group</i> ↑、厚壁菌纲↓、 γ -变形菌纲↓、肠杆菌科↓、肠杆菌目↓、埃希氏杆菌属↓、芽胞杆菌目↓、 <i>Prevotellaceae_NK3B31_group</i> ↓、 <i>Prevotellaceae</i> UCG-001↓、 <i>bacteroides xylanisolvens</i> 菌↓	[28]
逍遥补肾方	当归、白芍、柴胡、党参、茯苓、白术、炙甘草、陈皮、熟地、山茱萸、山药、金樱子、枸杞子、桑葚	AIT小鼠	厚壁菌门↓、拟杆菌门↑	[29]

注:↑.促进、升高;↓.抑制、降低(表2和表3同)

3.1.2 中药单体 大黄素是中药大黄的主要成分,具有抗氧化、抗炎、抗凋亡和抗肿瘤等作用^[30]。大黄素干预碘诱导非肥胖糖尿病(NOD)小鼠甲状腺炎,可以降低 *Dorea*、*Bacteroides* (拟)杆菌属、*Prevotella* 的表达,从而抑制NOD小鼠甲状腺炎^[31]。白芍总苷是白芍的主要有效成分,具有抗炎、护肝、调节免疫等作用,常用于自身免疫性疾病的治疗^[32]。白芍总苷可以影响AIT大鼠肠道菌群多样性,调节肠道菌群组成结构,降低厚壁菌门相对丰

度,升高拟杆菌门相对丰度,降低F/B水平,纠正门水平菌群紊乱;在属水平上,还可以降低乳酸杆菌属、普雷沃氏菌属和罗姆布茨菌属相对丰度^[33]。黄连素称为小檗碱,具有抗菌、抗炎和调节代谢等作用^[34]。黄连素可以增加GD患者有益细菌乳酸乳球菌的丰度,同时降低致病细菌 *Enterobacter hormaechei* and *Chryseobacterium indologenes*、普雷沃氏菌属的丰度。提高潜在的益生菌,如 *Blautia wexlerae* 和希氏肠球菌的丰度^[35]。见表2。

表2 中药单体调节肠道菌群治疗甲状腺疾病作用机制

Table 2 Mechanism of TCM monomer regulating intestinal microbiota in treatment of thyroid diseases

中药单体	药物来源	研究对象	作用机制	参考文献
大黄素	大黄	碘诱导NOD小鼠甲状腺炎	<i>Dorea</i> ↓、 <i>Bacteroides</i> ↓、 <i>Prevotella</i> ↓	[31]
白芍总苷	白芍	AIT大鼠	厚壁菌门↓、拟杆菌门↑、普雷沃氏菌属↓、	[33]
黄连素	黄连	Graves病(GD)患者	<i>Enterobacter</i> 、 <i>Chryseobacterium indologenes</i> ↓、普雷沃氏菌属↓、 <i>Blautia wexlerae</i> ↑、希氏肠球菌↑	[35]

3.1.3 单味中药 药性是中医学衡量中药疗效的独特指标,不同炮制方法的中药临床疗效存在差

异。熟地黄是地黄的加工根,中医学多用来治疗阴虚证。熟地黄水蒸加工和黄酒炖加工2种形式。

通过运用微生物 16S rRNA 测序比较水蒸加工和黄酒炖加工治疗甲亢阴虚证的疗效和机制发现,水蒸加工熟地黄显着富集了肠道微生物组中的葡萄球菌属和双歧杆菌属,而黄酒炖加工熟地黄显着富集了阿克曼氏菌属、拟杆菌属和副杆菌属,并降低了

乳酸菌属的丰度^[36]。人参、红参、黑参及人参叶都是具有不同药性的参类中药,通过比较其对甲状腺功能亢进症的作用机制发现,人参具有调节厚壁菌门/拟杆菌的作用,人参、红参、黑参可改善甲状腺功能亢进引起的 SCFAs 减少^[37]。见表 3。

表 3 不同药性的单味中药调节肠道菌群治疗甲状腺疾病作用机制

Table 3 Mechanism of regulating gut microbiota in treatment of thyroid diseases with different medicinal properties of single herbs

中药	研究对象	作用机制	参考文献
水蒸加工熟地黄	甲亢阴虚小鼠	葡萄球菌属↑、双歧杆菌属↑、	[36]
黄酒炖加工熟地黄	甲亢阴虚小鼠	阿克曼氏菌属↑、拟杆菌属↑、副杆菌属↑、乳酸菌属↓	[36]
人参	甲亢小鼠	厚壁菌门↓、拟杆菌↑、SCFAs↑	[37]
红参	甲亢小鼠	SCFAs↑	[37]
黑参	甲亢小鼠	SCFAs↑	[37]

总之,研究表明中药复方、单味中药及中药单体可以调节 AIT、甲状腺功能减退症、甲状腺毒症、甲状腺功能亢进症等多种甲状腺疾病的肠道菌群结构。其中中药复方组方多采用补益类、活血化瘀类及化痰软坚中药,这符合甲状腺疾病气滞、痰凝、血瘀结于颈前所致的病因病机。而关于中药单体调节肠道菌群的研究相对较少。不同药性的单味中药对肠道菌群的影响亦不相同,这也提示在诊疗疾病过程中应明辨药性,提高临床疗效。此外,人体内肠道菌群主要可被分为厚壁菌门、拟杆菌门、变形菌门等,其中厚壁菌门和拟杆菌门共占肠道菌群总数 90% 以上^[38]。厚壁菌门主要由革兰氏阳性菌包括瘤胃球菌属、梭菌属、乳酸杆菌属等属水平细菌组成。拟杆菌门主要由革兰氏阴性菌包括拟杆菌属、普雷沃菌属等属水平细菌组成^[39]。研究发现,中药复方及中药单体、单味中药调节肠道菌群结构及组成多集中于厚壁菌门、拟杆菌门、乳球菌科、普雷沃菌科等常见菌群。

3.2 改善肠道黏膜屏障 肠道是人体重要的器官,而肠黏膜屏障在机体免疫系统中扮演着重要角色,是抵抗有害病原体的第一道防线,而紧密连接是维持肠黏膜机械屏障功能完整的重要结构^[40]。紧密连接蛋白主要包括以闭合蛋白(Occludin)为代表的跨膜蛋白和以闭锁小带蛋白-1(ZO-1)为代表的胞浆蛋白,前者胞间两两相连形成吻合结构而封闭细胞间隙,后者与前者相互连接,使紧密连接形成网状结构而更加稳定^[41]。分泌型免疫球蛋白 A(sIgA)是肠黏膜免疫屏障的重要组成部分,具有增强肠道免疫、阻止条件致病菌增殖及病原菌入侵、恢复肠道微生态平衡的作用^[42]。如 AIT 大鼠经芪苈消癭

方干预后,细胞间紧密连接连续性均有不同程度恢复,连接更加紧密,肠上皮微绒毛数量增加,排列较模型组整齐,sIgA、ZO-1、Occludin 蛋白表达上调,结肠黏膜病理形态及紧密连接结构有不同程度恢复^[22]。白芍总苷干预 AIT 大鼠可以提高结肠组织 IgA、ZO-1 和 Occludin 蛋白表达水平,恢复结肠黏膜紧密连接超微结构^[33]。这些研究说明,中医药可以通过提高 sIgA、ZO-1、Occludin 蛋白水平改善肠道黏膜屏障,但研究相对较少,且多集中于 AIT,多为基础实验研究,缺乏相关的临床研究。

3.3 调控炎症反应 脂多糖被称为内毒素,是形成革兰氏阴性菌的主要细胞壁成分,可与免疫细胞上的 Toll 样受体 4(TLR4)结合,从而激活肠道局部和远处的促炎级联反应^[43-44]。玉郎伞多糖是玉郎伞提取物的主要活性成分之一,主要由葡萄糖和阿拉伯糖组成。玉郎伞多糖可保护布洛芬引起的小鼠肝损伤,其可能通过抗氧自由基损伤、抗脂质过氧化损伤及减少炎症因子的释放发挥作用^[45]。不同浓度的玉郎伞多糖作用于脂多糖诱导的人甲状腺滤泡上皮细胞 Nthy-ori3-1 细胞后,可降低 Nthy-ori3-1 细胞中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-6 和单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)水平、细胞凋亡率,促进细胞中 Caveolin-1 的 mRNA 及蛋白表达水平。该结果表明,玉郎伞多糖可抑制脂多糖诱导的 Nthy-ori3-1 细胞炎症损伤和凋亡,其作用机制与上调 Caveolin-1 表达有关^[46]。然而,目前关于中医药调节肠道菌群治疗甲状腺的研究多涉及调节菌群结构、改善黏膜屏障,较少有研究者关注肠道菌群-炎症反应,这为未来的研究提供了新思路。

3.4 肠道菌群影响中药药效 肠道微生态的动态

平衡是疾病发展的关键所在,调节肠道菌群结构为疾病防治的重要途径,而中药与肠道菌群是一个双向调节过程。中药进入肠道内会与大量的肠道菌群发生相互作用。中药的很多成分在肠道菌群的代谢作用下被吸收,从而发挥药理作用,中药的有毒成分则可以被肠道菌群转换和代谢。与此同时,中药能够保护胃肠道黏膜屏障功能,促进益生菌的繁殖、抑制有害菌的生长^[47]。小檗碱作为治疗甲状腺疾病的常用中药有效成分。肠道菌群通过影响小檗碱在肠道内的代谢,可以提高小檗碱的治疗效果^[48]。大黄素单独给药后在菌群紊乱大鼠模型中药物动力学均显著改变,这表明肠道菌群能够显著影响大黄素的药动学特征^[49]。总之,中药多成分、多靶点的特点决定了其作用机制的复杂性,上述研究表明,肠道微生物可以影响中药代谢,这为进一步阐明中药的药效机制提供了新视角。

4 “肠-甲状腺”轴指导下的中医药防治甲状腺疾病思路

基于上述研究,调节肠道菌群治疗甲状腺疾病的中药复方组方多具有健脾益气、化痰散结、活血化瘀的功效,且疗效显著,而甲状腺疾病的发生多为气滞、痰凝、血瘀结于颈前所致,病性多属本虚标实。这表明,在治疗甲状腺疾病时运用“肠-甲状腺”轴理论,以补虚泻实、攻补兼施的原则,做到标本兼顾。其中邪气盛者,以化痰散瘀、软坚散结为法,正气虚者以补脾胃、益气血为法,虚实夹杂者则以通肠滞、散瘀结、活气血为法。

5 总结与展望

甲状腺疾病是临床常见的内分泌疾病,目前发病机制尚未完全明确,多认为与免疫、甲状腺激素水平、遗传、环境等因素密切相关。近年来,随着肠道微生物生态学说不断发展,越来越多的研究表明肠道菌群及其代谢物在甲状腺疾病中发挥着重要作用^[50]，“肠-甲状腺”轴理论被提出,并被用来阐明肠道菌群与甲状腺疾病之间的交互关系。本研究基于中西医的双重视角,阐明了“肠-甲状腺”轴的理论内涵。其中现代医学表明,肠道菌群可以通过诱导免疫炎症反应、改变碘氨基酸代谢和影响甲状腺相关的微量营养素吸收,影响肠道屏障及通透性、调控下丘脑-垂体-甲状腺轴等影响甲状腺疾病的发生。本研究基于中医学“经络理论”“藏象理论”阐明“肠-甲状腺”轴,将甲状腺作为奇恒之腑纳入藏象理论之中,根据取象比类的方法将“肠系统”类比“胃家”“肠家”涵盖中医的脾胃肠。并从经络循行

及肠与甲状腺脏腑生理病理特点视角,进一步明确“肠-甲状腺”轴的合理性。

同时,在“肠-甲状腺”轴的指导下,中医药调节肠道菌群治疗甲状腺疾病的越来越多。研究证实,大黄素、白芍总苷、小檗碱等中药单体,益气化痰活血方、健脾化痰活血方、软坚消癭颗粒、理中汤等中药复方均可调节肠道菌群的丰度及多样性,降低F/B水平,改善肠道代谢紊乱,维持肠道微生态平衡等,达到治疗甲状腺疾病的治疗目的。其中化痰软坚类、补益类、活血化瘀类中药契合甲状腺疾病气滞、痰凝、血瘀的病机特点,故疗效显著。中药单体调节肠道菌群的研究相对较少,不同药性的单味中药则可以调节不同的菌群发挥治疗甲状腺疾病的作用。本研究涉及到的菌群多为厚壁菌门、拟杆菌门、乳球菌科、普雷沃菌科等常见菌群,其中拟杆菌门Bacteroidetes、放线菌门、乳酸杆菌、乳酸乳球菌等为有益菌群,而厚壁菌门、埃希氏杆菌等为有害菌群。此外,芪苈消癭方、白芍总苷还具有改善肠道黏膜屏障的作用。玉郎伞多糖则可抑制脂多糖诱导Nthy-ori3-1细胞炎症损伤和凋亡。肠道菌群与中药之间还存在双向调节作用,肠道菌群可以增强中药对甲状腺疾病的治疗作用。这些研究亦为采用中医药调节肠道菌群提供了治疗思路,提示在治疗中应遵循甲状腺疾病的病因病机,采用健脾益气、化痰散结、活血化瘀等攻补兼施的方法治疗。

“肠-甲状腺”轴为甲状腺疾病的诊疗提供了新方向,通过补充益生菌、减少有害菌群比例及粪便秘移植等方式调节肠道菌群或许将成为甲状腺疾病新的治疗方案,这些方法虽处于起步阶段,但仍具有潜在的治疗作用。如在甲状腺功能减退和甲状腺机能亢进症小鼠中,乳杆菌可以通过增加自由四碘甲状腺原氨酸(T₄),促进小鼠甲状腺功能的恢复^[51]。在甲状腺功能减退症患者中,益生菌混合物可显著减少对L-T₄的需求^[52]。益生菌长双歧杆菌联合甲硫咪唑可以较好地改善GD患者的甲状腺功能^[53]。补充乳酸菌4(Lab4)可使正常小鼠眼眶Treg细胞数量增加,但会加重促甲状腺激素受体(TSHR)诱导的甲状腺相关眼病(TAO)模型小鼠的临床表型,这可能与Lab4组成相关^[54]。因此,在未来的研究还需要优化益生菌的配方。此外,粪便秘移植正逐渐被用于治疗越来越多的疾病,如难治性结肠炎等^[55]。研究发现,来源于重度TAO患者的粪便秘移植会加重TAO模型小鼠的临床表型^[56],来源于健康人的粪便秘移植是否可对甲状腺疾病产生治疗

作用,这或许是未来研究的重要方向。此外,肠道菌群在疾病发生中的复杂机制说明了并没有绝对的“好”或“坏”的肠道微生物群,通过寻找具有较好的调节肠道菌群的药效确切的中药单体或者中药复方将会进一步提高中医药的治疗效果。同时,寻找与中医药诊治甲状腺疾病相关的高灵敏度、高特异性肠道微生物标志物将可能会成为未来的研究热点。

但中药具有多成分、多靶点的特点,且人体肠道菌群结构复杂,这决定了中医药与肠道菌群相互作用治疗甲状腺疾病的作用机制的尚未完全明确,其相关研究仍存在以下问题:①目前的基础实验多集中于中药调节肠道菌群治疗甲状腺疾病的单向研究,而中医与肠道菌群存在双向调节,未来需要进一步研究中药的有效成分如何被肠道菌群代谢,以及这些代谢产物对中药治疗甲状腺疾病是否具有协同或者拮抗作用,进而发现新的肠道菌群代谢产物,这将为甲状腺疾病的临床治疗提供新的方向;②现有研究以基础实验为主,缺乏规范的RCT临床研究,开展高级别、前瞻性的临床研究,将为中医药调节肠道菌群防治甲状腺疾病提供循证依据;③中医药调节肠道菌群尚存在作用机制不明等问题,未来需要进一步借助多组学、网络药理学等现代生物学及系统生物学技术,进一步明确相关靶点及作用机制,推动中医药现代化发展。④国内外的研究结果存在差异,中医学强调整体观念与辨证论治相结合,在肠道菌群研究中应考虑区域差异,饮食习惯是肠道菌群区域差异的常见解释,除此之外,性别差异、疾病严重程度、甲状腺功能状态、生活方式及个体差异等都应该被考虑在内,未来应探索更全面的研究方法。

[参考文献]

- [1] 中华医学会老年医学分会老年内分泌代谢疾病学组. 中华医学会内分泌学分会甲状腺学组. 中国老年人甲状腺疾病诊疗专家共识(2021)[J]. 中华内分泌代谢杂志,2021,37(5):399-418.
- [2] KNEZEVIC J, STARCHL C, TMAVA BERISHA A, et al. Thyroid-gut-axis: How does the microbiota influence thyroid function? [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6):1769.
- [3] LEGAKIS I, CHROUSOS G P, CHATZIPANAGIOTOU S. Thyroid diseases and intestinal microbiome[J]. *Horm Metab Res*, 2023, 55(12):813-818.
- [4] LAVELLE A, SOKOL H. Gut microbiota-derived

metabolites as key actors in inflammatory bowel disease [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2020, 17(4):223-237.

- [5] MAO Q J, PAN H Q, ZHANG Y Y, et al. GelNB molecular coating as a biophysical barrier to isolate intestinal irritating metabolites and regulate intestinal microbial homeostasis in the treatment of inflammatory bowel disease [J]. *Bioact Mater*, 2023, 19:251-267.
- [6] UPADHYAY K G, DESAI D C, ASHAVID T F, et al. Microbiome and metabolome in inflammatory bowel disease [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2023, 38(1):34-43.
- [7] 沙珊珊,董世荣,杨玉菊. 肠道菌群及代谢物调控宿主肠道免疫的研究进展[J]. *生物技术通报*, 2023, 39(8):126-136.
- [8] 王永永,张建勇,金相任,等. 肠道菌群与甲状腺疾病关系的研究进展[J]. *中国现代普通外科进展*, 2023, 26(10):793-796.
- [9] GONG B, MENG F, WANG X, et al. Effects of iodine intake on gut microbiota and gut metabolites in Hashimoto thyroiditis-diseased humans and mice [J]. *Commun Biol*, 2024, 7(1):136.
- [10] FIEBIGER U, BERESWILL S, HEIMESAAT M M. Dissecting the interplay between intestinal microbiota and host immunity in health and disease: Lessons learned from germfree and gnotobiotic animal models [J]. *Eur J Microbiol Immunol (Bp)*, 2016, 6(4):253-271.
- [11] GONG B, WANG C, MENG F, et al. Association between gut microbiota and autoimmune thyroid disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:774362.
- [12] ZHENG D, LIAO H, CHEN S, et al. Elevated levels of circulating biomarkers related to leaky gut syndrome and bacterial translocation are associated with Graves' disease [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:796212.
- [13] ZHU X, ZHANG C, FENG S, et al. Intestinal microbiota regulates the gut-thyroid axis: The new dawn of improving Hashimoto thyroiditis[J]. *Clin Exp Med*, 2024, 24(1):39.
- [14] 李闪闪,魏丹丹,蒋士卿. 基于藏象理论探讨化疗药的毒性[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2021, 27(5):198-205.
- [15] 王笑梅,罗开涛. 施氏温针围刺法治疗瘦病经验管窥[J]. *浙江中医杂志*, 2018, 53(2):136.
- [16] 陈洁,武玉,黎少玲,等. 古代针灸治疗瘦病的取穴规

- 律研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(5): 678-681.
- [17] 隗睿, 张雪雪, 徐钰莹, 等. “甲状腺-肝-肠”轴在甲状腺结节疾病中的理论构建和应用[J]. 环球中医药, 2024, 17(4): 649-652.
- [18] 程越, 于漫, 王彩霞. 基于脾胃学说指导下的肠道微生态中医本质探讨[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1946-1949.
- [19] 滕勇生, 吴剑浩, 刘静, 等. 许建阳教授论甲状腺归奇恒之腑学说[J]. 中国中医药现代远程教育, 2022, 20(18): 62-64.
- [20] 郭凤宜, 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[J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 292-295.
- [21] 王智民. 益气化痰活血方干预肠道菌群改善甲状腺功能减退症作用机制的研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2018.
- [22] 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[J]. 中国中医基础医学杂志, 2022, 28(3): 362-369.
- [23] 王智民, 高天舒. 健脾化痰活血方调节肠道菌群改善甲状腺功能减退症的作用研究[C]//中国中西医结合学会内分泌专业委员会. 第十二次全国中西医结合内分泌代谢病学术大会暨糖尿病、甲状腺疾病高峰论坛论文资料汇编. [出版者不详], 2019: 250-251.
- [24] 董天娇. 基于代谢组学及肠道菌群探讨坎坚消癭颗粒对EAT大鼠的作用机制[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2022.
- [25] 闫妍. 当归六黄汤合煎与单煎质量表征及其抗阴虚甲亢作用研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [26] KHAKISAHNEH S, ZHANG X Y, HAN S Y, et al. Yijung-tang improves thermogenesis and reduces inflammation associated with gut microbiota in hypothyroid rats [J]. NPJ Biofilms Microbiomes, 2023, 9(1): 32.
- [27] FENG Q, LI G, XIA W, et al. The anti-aging effects of Renshen Guben on thyrotoxicosis mice: Improving immunosenescence, hypoproteinemia, lipotoxicity, and intestinal flora[J]. Front Immunol, 2022, 13: 983501.
- [28] 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[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(8): 3799-3804.
- [29] 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[J/OL]. 中华中医药学刊, 1-11 [2024-05-05]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/>
21. 1546. r. 20240129. 1818. 002. html.
- [30] 潘广涛, 刘宇寒, 周方园, 等. 大黄素通过减轻氧化应激和肝细胞凋亡对脂多糖诱导急性肝损伤的保护机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(7): 2294-2301.
- [31] 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[C]//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. [出版者不详], 2018: 170.
- [32] 杨山景, 封安杰, 孙越, 等. 白芍总苷的药理作用及机制研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2021, 38(13): 1627-1633.
- [33] 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[J]. 中草药, 2021, 52(11): 3269-3277.
- [34] 胡诚毅, 莫志贤. 黄连素的药理作用及机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(20): 213-219.
- [35] HAN Z, CEN C, OU Q, et al. The potential prebiotic berberine combined with methimazole improved the therapeutic effect of Graves' disease patients through regulating the intestinal microbiome [J]. Front Immunol, 2021, 12: 826067.
- [36] ZHANG X Y, XU J D, WANG Y, et al. Comparing steamed and wine-stewed Rehmanniae Radix in terms of Yin-nourishing effects via metabolomics and microbiome analysis[J]. J Ethnopharmacol, 2023, 311: 116424.
- [37] LIU L, HAN X, SHAN G, et al. Mechanism difference of ginseng medicines with different natures on hyperthyroidism[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 319(Pt 2): 117194.
- [38] ADAK A, KHAN M R. An insight into gut microbiota and its functionalities[J]. Cell Mol Life Sci, 2019, 76(3): 473-493.
- [39] SÁNCHEZ-TAPIA M, TOVAR A R, TORRES N. Diet as regulator of gut microbiota and its role in health and disease[J]. Arch Med Res, 2019, 50(5): 259-268.
- [40] DÍAZ-CORÁNGUEZ M, LIU X, ANTONETTI D A. Tight junctions in cell proliferation[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5972.
- [41] 刘宇, 赵京霞, 王燕, 等. 养血解毒方对银屑病角质形成细胞紧密连接的调节作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(3): 62-70.
- [42] 郭佳裕, 孟娟, 杜锦辉. 甘草泻心汤对抗生素诱导肠道菌群失调小鼠肠道主要菌群及sIgA的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(11): 1246-1249, 1259.
- [43] JIANG W P, DENG J S, HUANG S S, et al. Sanghuangporus sanghuang mycelium prevents

- paracetamol-induced hepatotoxicity through regulating the MAPK/NF- κ B, Keap1/Nrf2/HO-1, TLR4/PI3K/Akt, and CaMKK β /LKB1/AMPK pathways and suppressing oxidative stress and inflammation [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(6):897.
- [44] CHEN S, ZHU J, SUN L Q, et al. LincRNA-EPS alleviates severe acute pancreatitis by suppressing HMGB1-triggered inflammation in pancreatic macrophages [J]. *Immunology*, 2021, 163 (2) : 201-219.
- [45] 阮文福,段文明,梁杏梅,等. 玉郎伞多糖对药物性肝损伤小鼠的保护作用[J]. *医药导报*, 2015, 34(7): 866-870.
- [46] 辛思源,杨志新,柳金英,等. 玉郎伞多糖通过调控 Caveolin-1 表达对脂多糖诱导的甲状腺滤泡上皮细胞炎症损伤和凋亡的影响[J]. *实用医学杂志*, 2022, 38(14):1759-1765,1772.
- [47] 刘杰,房文亮,唐哲,等. 中药与肠道微生物的相互作用研究概况[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(17): 1533-1539.
- [48] 刘莹,贾兰,张晓喻,等. 肠道菌群紊乱对泻心汤药效成分大黄素药动学的影响[J]. *中草药*, 2022, 53 (16):5066-5073.
- [49] 王鑫喆,沈梦婷,闫鹏举,等. 黄连生物碱类活性成分与肠道菌群相互作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2021, 32(1):109-115.
- [50] MENDOZA-LEÓN M J, MANGALAM A K, REGALDIZ A, et al. Gut microbiota short-chain fatty acids and their impact on the host thyroid function and diseases[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2023, 14: 1192216.
- [51] SOHAIL M U, IJAZ A, YOUSAF M S, et al. Alleviation of cyclic heat stress in broilers by dietary supplementation of mannan-oligosaccharide and lactobacillus-based probiotic: Dynamics of cortisol, thyroid hormones, cholesterol, C-reactive protein, and humoral immunity[J]. *Poult*, 2010, 89(9):1934-1938.
- [52] CHOTINSKY D, MIHAYLOV R. Effect of probiotics and avotan on the level of thyroid hormones in the blood plasma of broiler chickens[J]. *Bulg J Agric Sci*, 2013, 19(4):817-821.
- [53] HUO D, CEN C, CHANG H, et al. Probiotic *Bifidobacterium longum* supplied with methimazole improved the thyroid function of Graves' disease patients through the gut-thyroid axis [J]. *Commun Biol*, 2021, 4(1):1046.
- [54] MOSHKELGOSHA S, VERHASSELT H L, MASETTI G, et al. Modulating gut microbiota in a mouse model of Graves' orbitopathy and its impact on induced disease[J]. *Microbiome*, 2021, 9(1):45.
- [55] BEINORTAS T, BURR N E, WILCOX M H, et al. Comparative efficacy of treatments for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and network Meta-analysis [J]. *Lancet Infect Dis*, 2018, 18 (9) : 1035-1044.
- [56] 张亚琨,张美莉,白雪. 膳食纤维及短链脂肪酸对肠道微生物组成的影响[J]. *中国粮油学报*, 2023, 38 (2):195-202.

[责任编辑 王鑫]