

肠道微生态与甲状腺癌发生关系的研究进展

张一维¹ 刘亚航^{2*} 郭瑞芳^{2*}

1 内蒙古科技大学包头医学院 2 内蒙古自治区人民医院

DOI:10.12238/bmtr.v4i4.5427

[摘要] 肠道微生态由肠道微生物群、肠道粘膜和肠道免疫系统组成。近年来随着第二代高通量测序技术的兴起,肠道微生态的作用越来越多的被人们所发现。研究表明肠道微生态在人体多项生理功能的发挥中占有一席之地,当肠道微生态紊乱时会引起机体病变、甚至导致肿瘤的发生。甲状腺癌(Thyroid Cancer,TC)的发病率近几年日益增高,然发病机制目前仍不清楚,研究表明可能与肠道微生态有关。本文介绍了TC患者肠道微生态的变化以及肠道微生态紊乱导致TC发生发展的可能作用机制,在此基础上对益生菌应用于TC的治疗前景进行展望,拟为TC发病机制的探索及防治提供新思路。

[关键词] 甲状腺癌; 肠道微生态; 肠-甲状腺轴; 益生菌

中图分类号: R335+.2 文献标识码: A

Research Progress on the Relationship between Intestinal Microecology and Thyroid Cancer

Yiwei Zhang¹ Yahang Liu^{2*} Ruifang Guo^{2*}

1 Baotou Medical College of Inner Mongolia University of science and technology

2 people's Hospital of Inner Mongolia Autonomous Region

[Abstract] Intestinal microecology consists of intestinal microbiota, intestinal mucosa and intestinal immune system. In recent years, with the rise of second-generation high-throughput sequencing technology, more and more people have discovered the role of intestinal microecology. Studies have shown that intestinal microecology plays a role in many physiological functions of the human body, and disorder of intestinal microecology can lead to body lesions and even the occurrence of tumors. The incidence of Thyroid Cancer (TC) is increasing in recent years, but the pathogenesis is still unclear, which may be related to intestinal microecology. This paper introduces the changes of intestinal microecology in TC patients and the possible mechanisms of intestinal microecological disorders leading to the development of TC, and on this basis, the prospect of the application of probiotics in the treatment of TC is proposed to provide new ideas for the exploration and prevention of the pathogenesis of TC.

[Key words] thyroid cancer; intestinal microecology; gut-thyroid axis; probiotics

前言

肠道微生态是由寄生于人类肠道内的细菌和人体之间相互作用,共同形成的一个生态系统。在机体的四大主要生态体系中(口腔、皮肤、泌尿、胃肠道),肠道微生态尤为繁杂与关键。肠道微生态由三部分构成:肠道微生物群、肠道粘膜和肠道免疫系统,其中肠道微生物由于易获得性而被人们研究最为广泛,实际上三者相辅相成,同等重要。生理情况下,良好的肠道微生态对人体内的营养消化与吸收、促进生长发育和物质新陈代谢,及免疫防御功能等方面均有很大的影响,是保证人类身体健康的重要原因,称为“被遗忘的功能器官”^[1]。当身体受到环境影响,发生外源性或是内源性感染,造成肠道微生态失调时,人体就会步入亚健康、甚至是发生疾病。近年来,随着第二代高通量

测序技术的兴起,研究者们发现肠道微生态与很多癌症的病因相关:如直肠癌、肝癌、乳腺癌等^[2-3]。目前国内外有多项关于TC的发生过程和肠道微生态的关系研究,因此为说明肠道微生态对TC发生过程及进展的影响,以便于人们从这个视角来研究怎样更合理的预防与治疗TC,本文将就肠道微生态与TC之间的相互关系做出综述,并对益生菌应用于TC的防治予以展望。

1 肠道微生态的组成

1.1 肠道微生物群

肠道微生物群是指在宿主胃肠道内定植的有机微生物群落,目前所知主要由一千余种菌株构成,总量大约为 3.8×10^{13} ,品种多达1000余种,基因组数量超过五百万,比人体基因组数量还大150倍,被称为“人类第二大基因库”,对于维护宿主的营养状

况、新陈代谢以及免疫稳态等方面,都起到了重要意义。当肠道微生物群变化、菌群平衡发生破坏时,便可以引起炎症、恶性肿瘤等问题,这早已在对直肠癌、肝癌、乳腺癌等的研究中得以证实。目前国内外多项关于TC患者肠道菌群的序列分析中均发现存在微生物群紊乱的现象。Feng^[4]等在对近30例TC病人的粪便样品进行肠道细菌种群特征分析后发现,TC病人的十九个菌属明显富集,8个菌属显著减少。另一项有关于TC和甲状腺结节的研究中人们发现梭菌科、奈瑟氏菌和链球菌的相对丰度显著高于健康对照组,丁酸单胞菌的丰度明显降低^[5],从这项研究中我们发现TC和甲状腺结节患者具有某些相同的、不同于健康人群的菌种构成,笔者猜测在甲状腺结节由良性至恶性的发展进程中,存在某些细菌在这期间持续发生作用。该研究还发现TC和结肠组乳酸杆菌显著减少,该属对人体细胞中的各种微量元素很重要,例如硒,硒对甲状腺具有抗氧化和保护作用,这意味着缺乏乳酸杆菌可能会导致甲状腺更高的氧化应激,从而增加TC的发病机率。并且有研究证实丙肝病毒能够随血流进入甲状腺细胞,刺激炎症细胞因子的产生^[6]。笔者认为目前大多研究均证实TC患者存在肠道菌群紊乱的情况,但想要明确哪些菌类具有真正的致病作用还需建立细菌干预的动物模型进行进一步研究证明。

1.2 肠道粘膜

肠粘膜是外部环境和宿主内部环境之间的屏障,是人体最大的粘膜表面,总面积约为300平方公尺,远大于皮肤(2平方公尺),具有最大的表面积和吸收潜能,由肠上皮细胞和紧密连接组成。肠上皮细胞由具有吸收功能的肠上皮细胞以及潘氏细胞、杯状细胞和肠内分泌细胞组成,具有产生抗菌肽,如防御素,并保护宿主免受肠腔内细菌侵害的作用,是分隔固有层和肠腔的物理屏障中最关键的组成部分。紧密连接是维持肠粘膜通透性的主要决定因素。当肠粘膜受损时,微生物群可能进入内部环境,并通过免疫系统刺激炎症。肠道粘膜的稳定性与甲状腺激素有很大联系。一项有关非洲爪蟾的实验通过敲除动物基因和RNA序列分析表明,去除内源性甲状腺受体基因会导致肠道重塑缺陷,包括显著减少幼虫上皮细胞数量和减弱成年蟾肠道干细胞的增殖与分化。并且有研究发现三碘甲状腺原氨酸(T₃)可以诱导肠上皮的成熟,甲状腺激素与单链脂肪酸能够共同作用加强肠粘膜上皮细胞间的紧密连接。由此笔者推测TC患者腺体病变后引起T₃、甲状腺素(T₄)下降,使其不能发挥促使肠上皮细胞增值、成熟的作用,导致肠道黏膜损伤,使肠腔内部分有毒物质释放入血引起机体炎症免疫反应,加重TC的发展进程。

1.3 肠道免疫系统

肠道免疫系统是脊椎动物最大的免疫器官,占据整个免疫系统的70%以上,其功能是排除抗原并提供抗原耐受性。肠道免疫区可大致分为两个部位:①诱导部位:包括肠系膜淋巴结和肠道相关淋巴组织,是适应性免疫细胞经历初始启动和分化的场所所在;②效应部位:肠道固有层和上皮,启动后的适应性免疫细胞在其中进行定位和成熟,以促进肠道屏障完整性和保护

性免疫功能。肠道免疫系统的发育与肠道微生物群有密切关系:生理情况下肠道微生物群对肠道免疫系统起催化成熟作用——研究表明肠道菌群参与调节性T细胞(regulatory T cell, Treg细胞)与辅助性T细胞17(T helper cell 17, Th17细胞)的增殖与分化,影响着肠道内IgA+浆细胞的分化和IgA的产生。无菌条件下小鼠会出现未成熟的肠道淋巴组织,这会导致免疫缺陷的发生,同时肠道中抗菌肽和IgA的水平也会降低;当肠道菌群失衡或有致病菌存在时,位于效应部位的免疫细胞发挥作用抵御肠道病原体的入侵,但同时也会引起机体部分免疫失衡。有研究报告TC患者的肠道菌群中厚壁菌门明显富集,隶属于厚壁菌门的毛螺菌科的相对丰度与Treg/Th17比值呈正相关。

2 肠道微生态在TC发生发展中的作用

2.1 通过肠道微生物群介导的作用

2.1.1 肠道微生物群影响雌激素水平

TC的高发群体主要是18-40岁女性,有明显的性别倾向,研究证实可能与女性体内的雌激素水平有关联。雌激素和甲状腺细胞上的雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合后,可影响甲状腺细胞的生长与凋亡。科学研究证明核雌激素受体ER α 的高表达能促使TC细胞的生长,并防止癌细胞的凋亡;而另一核雌激素受体ER β 的高表达则能促使TC细胞的凋亡;而当二者比例失调时,可能是TC发生和发展的重要机制。研究证实肠道内的部分细菌组能调控人体非卵巢系统性的雌激素水平,并直接影响活性雌激素在人体内的新陈代谢循环与分泌量,这些细菌组被统称为雌激素水平组,具有产生将雌激素水平解偶合成活性形式功能的 β -葡萄糖醛酸酶的能力,当 β -葡萄糖醛酸酶活力提高或数量增加时,人体的雌激素水平就会因为重吸收的量增加而提升。

2.1.2 肠道微生物群竞争性抑制甲状腺对硒的吸收

硒是人类所必须的微量营养素,在人类的许多组织器官中均能检测到硒元素,甲状腺即每克组织中硒浓度最大的器官。大多数研究表明,TC患者血清和组织中的硒含量降低。Kucharzewski等报道了患有TC的患者和其他甲状腺疾病的病人相比,TC患者的每克甲状腺的平均硒含量最少。硒在人体内主要的生物活性形式是硒代半胱氨酸,含硒代半胱氨酸的蛋白称为硒蛋白。在甲状腺中,这些硒蛋白在抗氧化防护与甲状腺激素合成代谢的过程中起着不可或缺的角色,研究同时表明,硒蛋白基因突变也会影响甲状腺功能。

2.1.3 肠道微生物模拟甲状腺相关抗原引起交叉免疫

炎症的特殊性质和组织环境可能决定肿瘤的生长。先前的研究表明,原发性甲状腺肿瘤内部和周围存在淋巴细胞和巨噬细胞的混合物,这表明免疫反应可能会影响TC的进展。细菌能够利用分子模拟机制引起自身免疫疾病,即T和B淋巴细胞对同源细菌或病毒抗原发生交叉免疫反应,形成自身反应性抗体,破坏甲状腺组织。

2.2 通过肠粘膜屏障受损和LPS/CD14/IGF-1途径

He等研究显示,随着BMI增加,分化型TC的发病率也明显增

加。并有研究表明胰岛素样生长因子-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 及其受体在分化型TC中过表达, 随着体内 IGF-1 的浓度升高, 患TC的风险增加。肥胖与 IGF-1 之间存在密切相关性: Watanabe等研究认为长期进行高脂饮食的肥胖人员可引起肠道内革兰阴性菌的比例增加, 产生大量的脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS), LPS作为一种致炎因子可造成肠粘膜慢性炎症, 继而损伤肠道粘膜屏障, 而后革兰阴性菌通过与 LPS受体 (CD14) 结合进入血液和其他组织器官, 定植在肠道外其他脂肪组织, 引起脂肪组织慢性炎症反应, 导致胰岛素抵抗——胰岛素抵抗与包括甲状腺在内某些恶性肿瘤发生发展相关。胰岛素抵抗可使体内 IGF-1 表达增加, 过表达的 IGF-1 和 IGF-1 受体是细胞向恶性转化、促进增殖、抑制凋亡的关键因素。总结来说肥胖患者有可能通过肠道微生物群失调引起 LPS 释放增加破坏肠粘膜屏障, 继而引起 LPS 与 CD14 结合, 导致最终的 IGF-1 产生增加, 从而引起 TC 的发生发展。

2.3 通过 Treg/Th17 的失衡

研究表明 TC 患者体内较高数量的 Treg 细胞、Th17 细胞与肿瘤进展和预后不良有关, 肠道菌群参与了该两种免疫细胞的增殖与分化。Treg 细胞以前称为抑制性 T 细胞, 是 CD4⁺T 细胞的一个亚群, 可调节免疫系统, 对于维持免疫稳态和保护宿主免受自身免疫性疾病的影响很重要。但是就肿瘤而言, 升高的 Treg 细胞水平可以保护肿瘤并降低免疫抗肿瘤攻击的效果, 增加肿瘤免疫逃逸的现象。据报道, TC 患者中较高水平的 Treg 细胞与较差的存活率有关, 增加的 Treg 细胞频率可能导致宿主肿瘤细胞的耐受性, 并可能有助于 TC 细胞存活和迁移。Th17 细胞存在于多种肿瘤中, 在调节抗肿瘤免疫反应中发挥重要作用。Jiang 等发现甲状腺肿瘤患者外周血和肿瘤组织中 Th17 细胞比例较高, Th17 细胞可以促进白细胞介素 6 介导的信号转导及转录激活蛋白 3 (Stat3) 激活, 从而促进 Stat3 依赖途径中的肿瘤生长。Zhang 等研究观察到 TC 患者的 Treg/Th17 比值显著降低, 意味着与 Treg 细胞的数量相比, TC 患者体内 Th17 细胞数量更多; 与之相对应的是在健康对照组中观察到的 Th17 和 Treg 细胞之间呈正相关关系。Treg 细胞和 Th17 细胞在功能上是截然相反的免疫调节细胞, Treg 细胞介导免疫耐受, Th17 细胞介导免疫排斥, 而机体正常的免疫功能, 依赖于促炎因子与免疫抑制因子之间的平衡, 笔者猜测在肠腔内某些理化因子的刺激下肠道免疫的平衡遭到了破坏, 使得甲状腺出现了由炎症至癌症的转归。

3 展望

正常细胞发展为恶性肿瘤所必须具备的特征是具有肿瘤细胞的内在特征 (细胞自主生长和抗凋亡) 以及对肿瘤微环境的易

感性, 通过改善肠道微生态来改变肿瘤微环境进而预防或治疗癌症成为了医学界越来越关注的事情。益生菌如今已逐渐走入家庭之中, 是改善肠道微生态的常见制剂。目前已有多项研究报告益生菌应用于癌症治疗的案例, 如: 肺癌、结直肠癌、乳腺癌、皮肤癌等。在甲状腺癌与肠道微生态研究日益深入的今天, 越来越多的研究表明存在一条强大的“肠-甲状腺轴”, 使得肠道微生态与 TC 的发生息息相关。这条轴目前还未明确, 但确已存在, 我们希望早日解出这条轴更多的奥秘, 也希望通过此使得应用益生菌预防 TC 的再发成为现实, 为患者带来福音。

[基金项目]

内蒙古自治区卫生健康科技计划项目 (202202020)。

[参考文献]

- [1] Sun T, Xue M, Yang J, Pei Z, Zhang N, Qin K, Liang H. Metabolic regulation mechanism of fucoidan via intestinal microecology in diseases[J]. *Sci Food Agric*. 2021 Aug 30;101(11):4456-4463.
- [2] Nie P, Li Z, Wang Y, Zhang Y, Zhao M, Luo J, Du S, Deng Z, Chen J, Wang Y, Chen S, Wang L. Gut microbiome interventions in human health and diseases[J]. *Med Res Rev*. 2019 Nov;39(6):2286-2313.
- [3] Laborda-Illanes A, Sanchez-Alcoholado L, Dominguez-Recio ME, Jimenez-Rodriguez B, Lavado R, Comino-Méndez I, Alba E, Queipo-Ortuño MI. Breast and Gut Microbiota Action Mechanisms in Breast Cancer Pathogenesis and Treatment[J]. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 31;12(9):2465.
- [4] Feng J, Zhao F, Sun J, Lin B, Zhao L, Liu Y, Jin Y, Li S, Li A, Wei Y. Alterations in the gut microbiota and metabolite profiles of thyroid carcinoma patients[J]. *Int J Cancer*. 2019 Jun 1;144(11):2728-2745.
- [5] Zhang J, Zhang F, Zhao C, Xu Q, Liang C, Yang Y, Wang H, Shang Y, Wang Y, Mu X, Zhu D, Zhang C, Yang J, Yao M, Zhang L. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with thyroid cancer and thyroid nodules and correlated with clinical index of thyroid function[J]. *Endocrine*. 2019 Jun;64(3):564-574.
- [6] Wang H, Liu Y, Zhao Y. The association of hepatitis C virus infection and thyroid disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers*. 2021 Dec;36(4):3-9.

作者简介:

张一维 (1996--), 女, 汉族, 内蒙古包头市人, 在读硕士, 研究方向: 甲状腺肿瘤发生与肠道微生态的关系。