

# 桥本甲状腺炎患者肠道菌群分布特征及其与甲状腺功能的关系研究

佟 瑞<sup>a</sup>, 张 薇<sup>a</sup>, 王 剑<sup>b</sup>, 吴 静<sup>c</sup>, 武文平<sup>a</sup>

(秦皇岛市中医医院 a. 检验科; b. 病理科; c. 体检科, 河北秦皇岛 066000)

**摘要:** **目的** 通过分析桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 患者肠道菌群分布特征及肠道菌群变化与 HT 的相关性和对 HT 发生的预测价值, 为临床 HT 诊疗提供参考。**方法** 选取秦皇岛市中医医院 2022 年 6 月~2023 年 6 月收治的 120 例 HT 患者纳入观察组, 另选择该院同期 30 例健康体检者纳入对照组。两组均进行肠道菌群检测及甲状腺功能检测, 对比两组及不同甲状腺功能 HT 患者的肠道菌群  $\alpha$  多样性和门水平肠道菌群相对丰度, 用 Spearman 相关性分析 HT 患者肠道菌群  $\alpha$  多样性及门水平肠道菌群相对丰度与血清甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibodies, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) 水平及甲状腺功能的相关性; 用受试者工作特征 (Receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析肠道菌群  $\alpha$  多样性及门水平肠道菌群相对丰度对 HT 的预测效能。**结果** 与对照组比较, 观察组的肠道菌群  $\alpha$  香农多样性指数 (Shannon-wiener diversity index, shannon) ( $4.66 \pm 0.61$  vs  $5.21 \pm 0.46$ ) 和辛普森多样性指数 (Simpson diversity index, simpson) ( $0.89 \pm 0.06$  vs  $0.93 \pm 0.07$ ) 均较低, 差异有统计学意义 ( $t=4.617, 3.156$ , 均  $P < 0.05$ ); 观察组的拟杆菌门的相对丰度 ( $52.31 \% \pm 2.02 \%$  vs  $58.59 \% \pm 2.11 \%$ ) 较低, 厚壁菌门 ( $37.15 \% \pm 2.43 \%$  vs  $33.46 \% \pm 2.56 \%$ )、变形菌门 ( $3.36 \% \pm 0.26 \%$  vs  $2.79 \% \pm 0.19 \%$ )、梭杆菌门 ( $1.02 \% \pm 0.09 \%$  vs  $0.65 \% \pm 0.11 \%$ )、放线菌门 ( $1.01 \% \pm 0.12 \%$  vs  $0.57 \% \pm 0.13 \%$ ) 和疣微菌门 ( $0.82 \% \pm 0.11 \%$  vs  $0.41 \% \pm 0.09 \%$ ) 的相对丰度均较高, 差异具有统计学意义 ( $t=15.096, 7.360, 11.267, 19.231, 17.665, 18.882$ , 均  $P < 0.001$ ); 观察组的血清 TgAb 水平 ( $169.12 \pm 10.23$  IU/ml vs  $18.59 \pm 1.78$  IU/ml) 和 TPOAb 水平 ( $56.43 \pm 12.11$  IU/ml vs  $2.51 \pm 0.57$  IU/ml) 均较高, 差异具有统计学意义 ( $t=80.097, 24.319$ , 均  $P < 0.001$ )。该研究 120 例 HT 患者甲状腺功能正常者 89 例、异常者 31 例, 与正常者比较, 甲状腺功能异常者的肠道菌群  $\alpha$  多样性指数 shannon ( $4.49 \pm 0.64$  vs  $4.83 \pm 0.58$ ), simpson ( $0.87 \pm 0.07$  vs  $0.91 \pm 0.05$ ) 较低, 差异有统计学意义 ( $t=2.736, 3.439$ , 均  $P < 0.05$ ); 拟杆菌门相对丰度 ( $49.10 \% \pm 1.99 \%$  vs  $55.52 \% \pm 2.05 \%$ ) 较低, 厚壁菌门 ( $38.87 \% \pm 2.60 \%$  vs  $35.43 \% \pm 2.26 \%$ )、变形菌门 ( $3.60 \% \pm 0.26 \%$  vs  $3.12 \% \pm 0.19 \%$ )、梭杆菌门 ( $1.15 \% \pm 0.09 \%$  vs  $0.89 \% \pm 0.11 \%$ ) 和放线菌门 ( $1.16 \% \pm 0.13 \%$  vs  $0.86 \% \pm 0.11 \%$ )、疣微菌门 ( $0.97 \% \pm 0.13 \%$  vs  $0.67 \% \pm 0.09 \%$ ) 的相对丰度均较高, 差异具有统计学意义 ( $t=15.128, 7.016, 9.849, 14.576, 12.464, 14.148$ , 均  $P < 0.001$ )。Spearman 相关性分析显示, HT 患者的肠道菌群  $\alpha$  多样性指数 shannon, simpson 及拟杆菌门的相对丰度与血清 TgAb, TPOAb 水平呈负相关 ( $r=-0.436, -0.427, -0.402; -0.419, -0.456, -0.416$ , 均  $P < 0.001$ ), 与甲状腺功能均呈正相关 ( $r=0.401, 0.409, 0.487$ , 均  $P < 0.001$ ); 厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和疣微菌门的相对丰度与血清 TgAb, TPOAb 水平呈正相关 ( $r=0.411, 0.441, 0.447, 0.421, 0.447; 0.425, 0.415, 0.438, 0.402, 0.469$ , 均  $P < 0.001$ ), 与甲状腺功能呈负相关 ( $r=-0.412, -0.417, -0.475, -0.463, -0.471$ , 均  $P < 0.001$ )。ROC 曲线分析显示, 肠道菌群  $\alpha$  多样性指数 shannon 预测 HT 的最佳截断值、曲线下面积 (area under curve, AUC)、敏感度、特异度、95% 置信区间 (95% confidence interval, 95%CI) 和约登指数分别为 4.677, 0.749, 49.17%, 96.67%, 95%CI (0.672~0.816), 0.458; simpson 预测 HT 的最佳截断值、曲线下面积、敏感度、特异度、95% 置信区间和约登指数分别为 0.940, 0.644, 80.00%, 53.33%, 95%CI (0.562~0.721), 0.333; simpson 和 shannon 联合检测预测 HT 的曲线下面积、敏感度、特异度、95% 置信区间和约登指数分别为 0.752, 85.83%, 50.00%, 95%CI (0.664~0.810), 0.462; 门水平各肠道菌相对丰度联合检测预测 HT 的 AUC, 敏感度、特异度、95% 置信区间和约登指数分别为 0.743, 96.67%, 46.67%, 95%CI (0.665~0.811), 0.548。**结论** HT 存在肠道菌群失调; 肠道菌群失调与 HT 患者的甲状腺细胞破坏、甲状腺功能异常有关; 肠道菌群检测对 HT 有预测效能。

**关键词:** 桥本甲状腺炎; 甲状腺功能; 肠道菌群分布特征

**中图分类号:** R581.4; R446.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2024) 03-060-07

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.010

**基金项目:** 秦皇岛市科学技术研究与发展计划 (202301A130)。

**作者简介:** 佟瑞 (1986-), 女, 硕士研究生, 副主任检验技师, 研究方向: 甲状腺疾病中西医结合治疗, E-mail: tongrui4321@126.com。

**通讯作者:** 武文平 (1984-), 男, 硕士研究生, 副主任检验技师, 研究方向: 甲状腺疾病实验室诊断, E-mail: eru312422194@163.com。

# Study on Distribution Characteristics of Intestinal Flora and its Relationship with Thyroid Function in Patients with Hashimoto's Thyroiditis

TONG Rui<sup>a</sup>, ZHANG Wei<sup>a</sup>, WANG Jian<sup>b</sup>, WU Jing<sup>c</sup>, WU Wenping<sup>a</sup>

(a. Department of Laboratory Medicine; b. Department of Pathology; c. Department of Physical Examination, Qinhuangdao Traditional Chinese Medicine Hospital, Hebei Qinhuangdao 066000, China)

**Abstract: Objective** To explore the intestinal flora distribution characteristics in patients with Hashimoto's thyroiditis (HT) and analyze the correlation between intestinal flora changes and HT and the predictive value on the occurrence of HT, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment of HT. **Methods** A total of 120 patients with HT admitted to Qinhuangdao Traditional Chinese Medicine Hospital from June 2022 to June 2023 were included in observation group, and 30 healthy physical examination subjects during the same period were enrolled as control group. Both groups performed intestinal flora detection and thyroid function detection. The  $\alpha$  diversity and the relative abundance of intestinal flora at phylum level were compared between the two groups and among HT patients with different thyroid functions, and the correlation between  $\alpha$  diversity of intestinal flora and relative abundance of intestinal flora at phylum level, serum levels of anti-thyroglobulin antibody (TgAb) and thyroid peroxidase antibody (TPOAb) and thyroid function was analyzed by spearman correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive efficiency of  $\alpha$  diversity and relative abundance of intestinal flora at phylum level on HT. **Results** Compared with control group, the intestinal flora  $\alpha$  diversity indexes of shannon-wiener diversity index (shannon) and simpson diversity index (simpson) were lower in observation group [ $4.66 \pm 0.61$  vs  $5.21 \pm 0.46$ ,  $0.89 \pm 0.06$  vs  $0.93 \pm 0.07$ ], and the differences were statistically significant ( $t=4.617, 3.156, P<0.05$ ). The relative abundance of *Bacteroidetes* in observation group was lower than that in control group ( $52.31\% \pm 2.02\%$  vs  $58.59\% \pm 2.11\%$ ), while the relative abundances of *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* and *Verrucomicrobia* were higher than those in control group ( $37.15\% \pm 2.43\%$  vs  $33.46\% \pm 2.56\%$ ,  $3.36\% \pm 0.26\%$  vs  $2.79\% \pm 0.19\%$ ,  $1.02\% \pm 0.09\%$  vs  $0.65\% \pm 0.11\%$ ,  $1.01\% \pm 0.12\%$  vs  $0.57\% \pm 0.13\%$ ,  $0.82\% \pm 0.11\%$  vs  $0.41\% \pm 0.09\%$ ), and the differences were statistically significant ( $t=15.096, 7.360, 11.267, 19.231, 17.665, 18.882$ , all  $P<0.001$ ). The levels of serum TgAb ( $169.12 \pm 10.23$  IU/ml vs  $18.59 \pm 1.78$  IU/ml) and TPOAb ( $56.43 \pm 12.11$  IU/ml vs  $2.51 \pm 0.57$  IU/ml) in observation group were higher compared with those in control group, and the differences were statistically significant ( $t=80.097, 24.319$ , all  $P<0.001$ ). Among 120 HT patients in this study, there were 89 cases with normal thyroid function and 31 cases with abnormal thyroid function. The intestinal flora  $\alpha$  diversity indexes of shannon ( $4.49 \pm 0.64$  vs  $4.83 \pm 0.58$ ), and simpson ( $0.87 \pm 0.07$  vs  $0.91 \pm 0.05$ ) in patients with abnormal thyroid function were lower than those in normal patients, and the differences were statistically significant ( $t=2.736, 3.439$ , all  $P<0.05$ ). The relative abundance of *Bacteroides* was lower ( $49.10\% \pm 1.99\%$  vs  $55.52\% \pm 2.05\%$ ), while the relative abundances of *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* and *Verrucomicrobia* were higher than those in normal people ( $38.87\% \pm 2.60\%$  vs  $35.43\% \pm 2.26\%$ ,  $3.60\% \pm 0.26\%$  vs  $3.12\% \pm 0.19\%$ ,  $1.15\% \pm 0.09\%$  vs  $0.89\% \pm 0.11\%$ ,  $1.16\% \pm 0.13\%$  vs  $0.86\% \pm 0.11\%$ ,  $0.97\% \pm 0.13\%$  vs  $0.67\% \pm 0.09\%$ ), and the differences were statistically significant ( $t=15.128, 7.016, 9.849, 14.576, 12.464, 14.148$ , all  $P<0.001$ ). Spearman correlation analysis showed that the intestinal flora  $\alpha$  diversity indexes (shannon and simpson) and relative abundance of *Bacteroides* in patients with HT were negatively correlated with serum TgAb and TPOAb levels ( $r=-0.436, -0.427, -0.402, -0.419, -0.456, -0.416$ , all  $P<0.001$ ), but were positively correlated with thyroid function ( $r=0.401, 0.409, 0.487$ , all  $P<0.001$ ). The relative abundances of *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria*, *Actinobacteria* and *Verrucomicrobia* were positively correlated with serum TgAb and TPOAb levels ( $r=0.411, 0.441, 0.447, 0.421, 0.447; 0.425, 0.415, 0.438, 0.402, 0.469$ , all  $P<0.001$ ), but were negatively correlated with thyroid function ( $r=-0.412, -0.417, -0.475, -0.463, -0.471$ , all  $P<0.001$ ). ROC curve analysis revealed that the best cut-off value, the area under curve (AUC), sensitivity, specificity, 95% confidence interval (95%CI) and Youden index in shannon, simpson, combined detection of simpson and shannon, and the combined detection of relative abundance of intestinal bacteria at phylum level for predicting HT were 4.677, 0.749, 49.17%, 96.67%, 95%CI (0.672~0.816) and 0.458; 0.940, 0.644, 80.00%, 53.33%, 95%CI (0.562~0.721) and 0.333; 0.752, 85.83%, 50.00%, 95%CI (0.664~0.810) and 0.462; 0.743, 96.67%, 46.67%, 95%CI (0.665 ~ 0.811) and 0.548, respectively. **Conclusion** HT had intestinal flora imbalance which was related to thyroid cell destruction and thyroid dysfunction in patients with HT. Intestinal flora detection has predictive efficiency on HT.

**Keywords:** Hashimoto's thyroiditis; thyroid function; intestinal flora distribution characteristics



桥本甲状腺炎 (Hashimoto's thyroiditis, HT) 是一种表现为弥漫性甲状腺肿的自身免疫性疾病, 常伴有甲状腺功能减退或亢进, 严重影响患者身心健康<sup>[1-2]</sup>。目前, 常通过检测甲状腺激素及甲状腺球蛋白抗体 (anti-thyroglobulin antibodies, TgAb)、甲状腺过氧化物酶抗体 (thyroid peroxidase antibodies, TPOAb) 水平诊断 HT, 但特异性较低。近年来发现肠道微生物群与机体免疫功能密切相关, 有研究表明肠道菌群变化与毒性弥漫性甲状腺肿的发病密切相关<sup>[3-4]</sup>; 也有研究认为肠道菌群变化通过干预免疫调节介导 HT 等自身免疫性甲状腺疾病发病<sup>[5]</sup>。但肠道菌群变化在 HT 发病中的作用机制仍未能充分发掘<sup>[6]</sup>。因此, 本研究旨在探讨 HT 患者肠道菌群变化特征及其与甲状腺功能的相关性, 以期为 HT 的临床诊疗提供指导。现报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取秦皇岛市中医医院 2022 年 6 月 ~ 2023 年 6 月收治的 120 例 HT 患者, 并经过医院医学伦理委员会批准。另选同期我院体检科的 30 例健康体检者作为对照组。观察组男性 30 例, 女性 90 例; 年龄 26 ~ 59 (33.16 ± 7.91) 岁; 身体质量指数 (body mass index, BMI) 为 19 ~ 25 (22.91 ± 1.64) kg/m<sup>2</sup>。对照组男性 7 例, 女性 23 例; 年龄 29 ~ 59 (34.45 ± 7.87) 岁; BMI 为 19 ~ 26 (23.15 ± 1.76) kg/m<sup>2</sup>。两组性别、年龄及 BMI 比较差异无统计学意义 ( $t/\chi^2=0.036, 0.799, 0.707, P=0.850, 0.425, 0.481$ )。

观察组纳入标准: ①经甲状腺超声、病理检查等确诊为 HT<sup>[7]</sup>; ②年龄为 18 ~ 70 岁; ③首次确诊, 且无药物治疗史; ④病例资料齐全; ⑤签署知情同意书。对照组纳入标准: ①无 HT 等甲状腺炎或其他甲状腺疾病; ②年龄 18 ~ 70 岁; ③签署知情同意书。

排除标准: ①并发甲状腺肿瘤等其他甲状腺疾病; ②近三个月内服用过硒制剂或益生菌等肠道微生态调节剂; ③近半年内有抗生素药物治疗史; ④患有肠胃炎等肠道疾病或既往半年内有肠道疾病史; ⑤近一个月内有免疫抑制剂使用史; ⑥患有糖尿病、高血压、尿毒症等慢性疾病; ⑦五年内有胆囊切除等胃肠道大手术者; ⑧患有恶性肿瘤、全身性感染性疾病或自身免疫性疾病; ⑨妊娠期或哺乳期女性; ⑩患有精神类疾病, 无法配合检查者。

1.2 仪器与试剂 漩涡震荡器 (上海跃进医疗器械有限公司), NanoDrop2000 (Thermo Scientific), 移液枪 (德国 Eppendorf 公司), 聚合酶链式反应 (Polymerase Chain Reaction, PCR) 扩增仪 (ABI GeneAmp 9700 型), 琼脂糖凝胶电泳仪 (美国 Bio-rad 伯乐), Miseq PE300 平台 (Illumina 公司),

DNA 提取试剂盒 (Qiagen 公司), 电化学发光分析仪 (西安迈瑞)。

## 1.3 方法

1.3.1 肠道菌群检测: ①样本收集: 采集受试者 2g 晨起新鲜粪便样本于保存管中, -80℃ 低温保存, 待检。②提取 DNA: 使用 QIAamp DNA 分离试剂盒提取总脱氧核糖核酸 (DNA)。③检测 DNA: 以 NanoDrop2000 评估其纯度、浓度, 以琼脂糖凝胶电泳法检测其完整性。④PCR 扩增: 使用引物 5'-ACTCCTACGGGAGGCAGCAG-3', 5'-GGACTAC HVGGGTWTCTAAT-3' 对应 16SV3-V4 区进行 PCR 扩增。⑤PCR 产物鉴定: 用 2g/dl 琼脂糖凝胶电泳检测 PCR 产物。⑥PCR 产物纯化: 用 AxyPrep DNA Gel Extraction Kit 进行 PCR 产物纯化。⑦PCR 产物均一化: 按测序量要求进行相应比例混合。⑧文库构建及 Illumina 测序: 用 NEXTFLEX<sup>®</sup> Rapid DNA-Seq Kit 建库, 在 Miseq PE300 平台测序。⑨分析: 优化原始测序序列, 利用 UPARSE 软件进行操作性分类单元 (operational taxonomic units, OTU) 聚类, 根据样本物种信息进行丰富度和结构分析。

1.3.2 甲状腺功能检测: 取受试者空腹静脉血 5ml 送检。以 3 000 r/min 离心 15 min 取血清, 采用罗氏电化学发光法测定血清游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT3)、游离甲状腺素 (free thyroxine index, FT4)、血清促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH) 水平及血清 TgAb, TPOAb 水平。

1.3.3 甲状腺功能诊断标准<sup>[8]</sup>: ①甲状腺功能减退: TSH > 4.20 mIU/L, FT3 < 3.1 pmol/L 和 / 或 FT4 < 12 pmol/L; ②亚临床甲状腺功能减退: TSH > 4.20 mIU/L, FT3, FT4 正常; ③甲状腺功能亢进: TSH < 0.27 mIU/L, FT3 > 6.8 pmol/L 和 / 或 FT4 > 22 pmol/L; ④亚临床甲状腺功能亢进: TSH < 0.27 mIU/L, FT3 和 FT4 正常。

1.4 统计学分析 采用 Spss20.0 软件统计分析数据。性别等计数资料以  $n(\%)$  表示, 采用卡方检验; 年龄、肠道菌相对丰度等计量资料经检验均符合正态分布, 以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组间比较采用独立样本  $t$  检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 肠道菌群  $\alpha$  多样性及肠道菌群门水平相对丰度变化对 HT 的预测效能采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析; 肠道菌群  $\alpha$  多样性及肠道菌群门水平相对丰度变化与 HT 患者甲状腺功能的相关性采用 Spearman 相关性分析。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

2.1 观察组与对照组的肠道菌群  $\alpha$  多样性比较 见表

1. 两组肠道菌群  $\alpha$  多样性指数 shannon, simpson 对比, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 1 观察组与对照组的肠道菌群  $\alpha$  多样性指数比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	对照组 ( $n=30$ )	观察组 ( $n=120$ )	$t$	$P$
sobs	627.26 $\pm$ 60.46	612.48 $\pm$ 81.77	0.928	0.355
ace	777.69 $\pm$ 68.57	751.43 $\pm$ 73.51	1.773	0.078
shannon	5.21 $\pm$ 0.46	4.66 $\pm$ 0.61	4.617	< 0.001
simpson	0.93 $\pm$ 0.07	0.89 $\pm$ 0.06	3.156	0.002

注: sobs 为观测到的物种数 (observed\_species), ace 为基于丰度的覆盖估计值 (abundance-based coverage estimator), shannon 为香农多样性指数 (Shannon-wiener diversity index), simpson 为辛普森多样性指数 (simpson diversity index); sobs, ace 越大表示菌群丰度越高; shannon, simpson 值越大表示群落多样性越高。

2.2 观察组与对照组的门水平肠道菌群相对丰度比较 见表 2。在门水平, 两组的拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和疣微菌门的相对丰度对比, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 2 观察组与对照组的门水平肠道菌群相对丰度比较 [ $(\bar{x} \pm s) \%$ ]

项目	对照组 ( $n=30$ )	观察组 ( $n=120$ )	$t$	$P$
拟杆菌门	58.59 $\pm$ 2.11	52.31 $\pm$ 2.02	15.096	< 0.001
厚壁菌门	33.46 $\pm$ 2.56	37.15 $\pm$ 2.43	7.360	< 0.001
变形菌门	2.79 $\pm$ 0.19	3.36 $\pm$ 0.26	11.267	< 0.001
梭杆菌门	0.65 $\pm$ 0.11	1.02 $\pm$ 0.09	19.231	< 0.001
放线菌门	0.57 $\pm$ 0.13	1.01 $\pm$ 0.12	17.665	< 0.001
疣微菌门	0.41 $\pm$ 0.09	0.82 $\pm$ 0.11	18.882	< 0.001

2.3 观察组与对照组血清 TgAb, TPOAb 水平比较 观察组的血清 TgAb 水平明显高于对照组 (169.12  $\pm$  10.23 IU/ml vs 18.59  $\pm$  1.78 IU/ml); TPOAb 水平明显高于对照组 (56.43  $\pm$  12.11 IU/ml vs 2.51  $\pm$  0.57 IU/ml), 差异具有统计学意义 ( $t=80.097, 24.319$ , 均  $P < 0.001$ )。

2.4 不同甲状腺功能 HT 患者的肠道菌群  $\alpha$  多样

表 5 HT 患者肠道菌群  $\alpha$  多样性、门水平肠道菌群相对丰度变化与血清 TgAb, TPOAb 水平及甲状腺功能的相关性

项目	TgAb (IU/ml)		TPOAb (IU/ml)		甲状腺功能 (正常 =1, 异常 =0)	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
shannon	-0.436	< 0.001	-0.419	< 0.001	0.401	< 0.001
simpson	-0.427	< 0.001	-0.456	< 0.001	0.409	< 0.001
拟杆菌门	-0.402	< 0.001	-0.416	< 0.001	0.487	< 0.001
厚壁菌门	0.411	< 0.001	0.425	< 0.001	-0.412	< 0.001
变形菌门	0.441	< 0.001	0.415	< 0.001	-0.417	< 0.001
梭杆菌门	0.447	< 0.001	0.438	< 0.001	-0.475	< 0.001
放线菌门	0.421	< 0.001	0.402	< 0.001	-0.463	< 0.001
疣微菌门	0.447	< 0.001	0.469	< 0.001	-0.471	< 0.001

2.7 肠道菌群  $\alpha$  多样性指标对 HT 的预测效能分

析 见表 3。本研究 120 例 HT 患者甲状腺功能正常者 89 例, 异常者 31 例。甲状腺功能异常组与正常组的肠道菌群  $\alpha$  多样性指数 shannon, simpson 对比, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 3 不同甲状腺功能 HT 患者的肠道菌群  $\alpha$  多样性比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	正常 ( $n=89$ )	异常 ( $n=31$ )	$t$ 值	$P$ 值
sobs	619.33 $\pm$ 70.39	605.63 $\pm$ 93.15	0.855	0.394
ace	765.53 $\pm$ 64.47	737.33 $\pm$ 82.55	1.945	0.054
shannon	4.83 $\pm$ 0.58	4.49 $\pm$ 0.64	2.736	0.007
simpson	0.91 $\pm$ 0.05	0.87 $\pm$ 0.07	3.439	0.001

2.5 不同甲状腺功能 HT 患者的门水平肠道菌群相对丰度比较 见表 4。甲状腺功能异常组、正常组的拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和疣微菌门的相对丰度对比, 差异具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。

表 4 不同甲状腺功能 HT 患者的门水平肠道菌群相对丰度比较 [ $(\bar{x} \pm s) \%$ ]

项目	正常 ( $n=89$ )	异常 ( $n=31$ )	$t$ 值	$P$ 值
拟杆菌门	55.52 $\pm$ 2.05	49.10 $\pm$ 1.99	15.128	< 0.001
厚壁菌门	35.43 $\pm$ 2.26	38.87 $\pm$ 2.60	7.016	< 0.001
变形菌门	3.12 $\pm$ 0.19	3.60 $\pm$ 0.26	9.849	< 0.001
梭杆菌门	0.89 $\pm$ 0.11	1.15 $\pm$ 0.09	14.576	< 0.001
放线菌门	0.86 $\pm$ 0.11	1.16 $\pm$ 0.13	12.464	< 0.001
疣微菌门	0.67 $\pm$ 0.09	0.97 $\pm$ 0.13	14.148	< 0.001

2.6 HT 患者肠道菌群  $\alpha$  多样性、门水平肠道菌群相对丰度变化与血清 TgAb, TPOAb 水平及甲状腺功能的相关性 见表 5。Spearman 相关性分析显示, HT 患者的肠道菌群  $\alpha$  多样性指数 shannon, simpson 及拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和疣微菌门的相对丰度变化与血清 TgAb, TPOAb 水平及甲状腺功能均有相关性 (均  $P < 0.05$ )。

析 见图 1。ROC 曲线分析显示, 肠道菌群  $\alpha$  多



多样性指数 shannon 预测 HT 的最佳截断值、曲线下面积 (AUC)、敏感度、特异度、95% 置信区间、约登指数分别为 4.677, 0.749, 49.17%, 96.67%, 95%CI (0.672 ~ 0.816), 0.458; simpson 预测 HT 的最佳截断值、AUC, 敏感度、特异度、95% 置信区间、约登指数分别为 0.940, 0.644, 80.00%, 53.33%, 95%CI (0.562 ~ 0.721), 0.333; 二者联合预测 HT 的 AUC, 敏感度、特异度、95% 置信区间、约登指数分别为 0.752, 85.83%, 50.00%, 95%CI (0.664 ~ 0.810), 0.462。

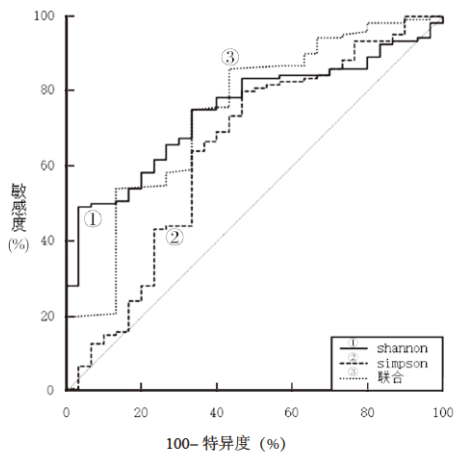


图1 shannon, simpson 预测 HT 的 ROC 曲线

2.8 门水平肠道菌群相对丰度变化对 HT 的预测效能分析 见图 2, 3 及见表 6。ROC 曲线分析显示, 拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门、疣微菌门相对丰度变化及联合检测均可预测

表 6 门水平肠道菌群相对丰度变化对 HT 的预测效能分析

项目	最佳临界点 (%)	AUC	95%CI	敏感度 (%)	特异度 (%)	约登指数	Z 值	P 值
拟杆菌门	55.632	0.632	0.550 ~ 0.709	81.74	54.29	0.360	2.163	0.031
厚壁菌门	35.470	0.633	0.550 ~ 0.710	67.50	60.00	0.278	2.478	0.013
变形菌门	2.955	0.630	0.548 ~ 0.707	81.74	50.00	0.303	2.169	0.030
梭杆菌门	0.781	0.704	0.624 ~ 0.776	79.13	60.00	0.391	7.292	<0.001
放线菌门	0.963	0.715	0.636 ~ 0.786	69.17	80.00	0.496	4.180	<0.001
疣微菌门	0.622	0.693	0.613 ~ 0.766	70.00	73.33	0.447	4.035	<0.001
联合	-	0.743	0.665 ~ 0.811	96.67	46.67	0.548	4.270	<0.001

### 3 讨论

HT 发病不仅影响患者甲状腺功能, 还会增加甲状腺乳头状癌发生风险, 因此需重视 HT 的临床诊疗<sup>[9]</sup>。有研究认为, 肠道菌群可能通过影响甲状腺素、碘、硒元素等物质的吸收、代谢而干扰甲状腺稳态, 参与自身免疫性甲状腺疾病的发病<sup>[10-11]</sup>, 或能将肠道菌群检测或调节应用于临床诊疗中。但目前肠道菌群与 HT 的关系仍处于探索阶段, 因此进一步探究肠道菌群与 HT 的相关性有重要临床意义。

HT (均  $P < 0.05$ )。

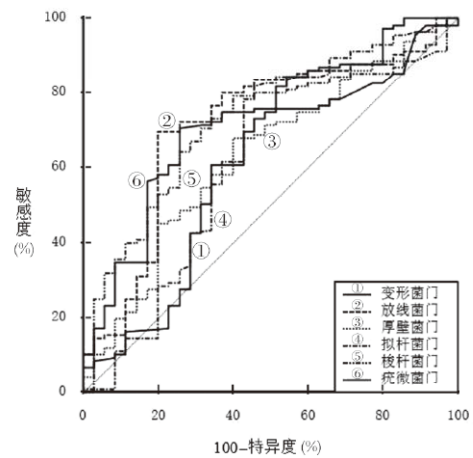


图2 门水平肠道菌群相对丰度变化预测 HT 的 ROC 曲线

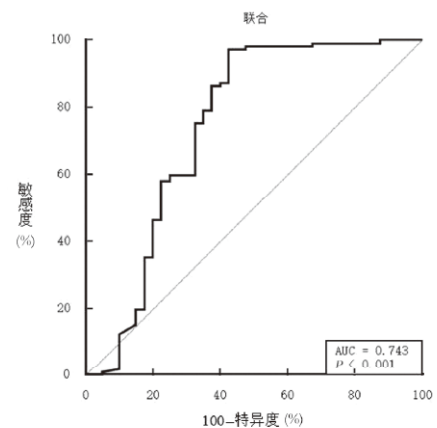


图3 门水平肠道菌群联合预测 HT 的 ROC 曲线

赵勇等<sup>[5]</sup>的研究认为肠道菌种变化可能通过影响肠道稳态干扰免疫调节引发炎症参与 HT 发病, 这与本研究的结论存在相似性。shannon, simpson 两个指标反映肠道菌群的均匀度, 其降低表明某种菌群的缺失或富集, 提示可能存在肠道微生态失衡<sup>[12]</sup>。拟杆菌门和厚壁菌门是人体肠道菌群中的两大优势微生物, 目前认为厚壁菌门与拟杆菌门的比值可反映肠道稳态, 比值升高或降低均视为肠道微生态失衡<sup>[13]</sup>。本研究中观察组肠道菌群  $\alpha$  多样性指数 shannon, simpson 均低于对照组, 拟杆菌

门的相对丰度低于对照组,厚壁菌门的相对丰度较对照组高,即观察组的厚壁菌门/拟杆菌门明显小于对照组,提示HT患者存在肠道菌群失调,推测与HT发病与自身免疫异常有关,免疫系统功能异常导致人体微生态系自我调节失常,进而导致肠道菌群调节失衡。TgAb, TPOAb均属于破坏性抗体,对甲状腺滤泡细胞均有破坏作用<sup>[14]</sup>。本研究中,观察组的血清TgAb, TPOAb水平均明显高于对照组,表明HT患者存在甲状腺滤泡细胞损伤。相关性分析显示,HT患者的肠道菌群 $\alpha$ 多样性指数shannon, simpson及拟杆菌门的相对丰度与血清TgAb, TPOAb水平均呈负相关;厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和疣微菌门的相对丰度血清TgAb, TPOAb水平呈正相关,提示肠道菌群失调与HT患者的甲状腺滤泡细胞破坏有关。肠道微生态失衡使得变形菌门、梭杆菌门等有害菌群过度生长,损伤肠道黏膜,不仅致使肠道通透性增加,肠内有害物质进入其他器官或血液,还导致肠道菌群反向调控能力下降,使肠道菌群失调陷入恶性循环,加重肠道免疫屏障损伤,致使抗原高暴露及局部炎症发生,最终导致T淋巴细胞亚群功能失衡,调动Th细胞及细胞因子参与甲状腺细胞破坏<sup>[15]</sup>。

本研究中结果显示,不同甲状腺功能HT患者的肠道菌群 $\alpha$ 多样性指数shannon, simpson及拟杆菌门、厚壁菌门、变形菌门、梭杆菌门、放线菌门和疣微菌门的相对丰度比较均有显著性差异,且Spearman相关性分析显示:HT患者肠道菌群 $\alpha$ 多样性指数shannon, simpson及拟杆菌门等菌群相对丰度变化与甲状腺功能有明显相关性。这与李思思<sup>[16]</sup>的研究结论一致,提示肠道菌群失调与HT患者的甲状腺功能异常有关。碘过量、硒缺乏等均是HT的发病因素<sup>[17]</sup>,肠道菌群寄生于人体胃肠消化系统,参与人体碘、硒等微量元素的代谢与吸收,而菌群紊乱引起的肠道微环境改变会造成碘、铁、锌等甲状腺必需微量元素代谢异常,最终影响甲状腺功能<sup>[18]</sup>;且变形菌门、放线菌门等有害菌大量繁殖产生肠内毒素,损伤肠道上皮细胞,影响胃肠屏障结构、功能的完整性,致使外源性甲状腺激素吸收不良,最终引起甲状腺功能异常。

目前,尚无类似研究证实肠道菌群检测对HT的诊断价值,多以探讨血清TgAb, TPOAb抗体或影像学特征对HT的诊断效能,但影像学诊断经验依赖性较大,血清TgAb, TPOAb抗体检测特异度较低,均只能作为临床诊断的辅助指标<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,肠道菌群 $\alpha$ 多样性指数shannon, simpson及门水平各肠道菌相对丰度变化均对HT有预测效能,表明肠道菌群检测也可作为HT的诊

断指标,能用于HT的临床鉴别诊断。分析原因为:HT患者存在肠道菌群失调,且肠道菌群失调参与甲状腺细胞破坏及甲状腺功能障碍的形成,可认为肠道菌群失调参与HT发病,因此可通过检测肠道菌群变化预测HT。肠道菌群 $\alpha$ 多样性指数shannon, simpson联合检测对HT的预测效能最高,可能是因为shannon, simpson二者均代表肠道菌群的均匀度、多样性,联合检测可直接反映肠道菌群的稳态。而本研究中门水平肠道菌群分析只统计相对丰度前六的菌门,未能反映门水平的全部肠道菌,因此预测效能相对较低。总之,肠道菌群失调参与HT发病,可将肠道菌群调节纳入HT的临床治疗中,也可将肠道菌群检测纳入HT的早期诊断中。

综上所述,HT患者存在肠道菌群失调;肠道菌群失调与HT患者的甲状腺细胞破坏、甲状腺功能异常有关;肠道菌群检测对HT有预测效能。本研究样本量有限,存在选择偏倚,且纲、科、目等其他水平的肠道菌群的相对丰度变化与HT发病的关系是否仍有相似结论有待进一步发掘。

#### 参考文献:

- [1] 北京中西医结合学会甲状腺病专业委员会. 桥本甲状腺炎中西医结合诊疗北京专家共识(2021,北京)[J]. 中国医药导报, 2022, 19(34): 4-7. Thyropathy Committee of Beijing Association of the Integrating of Traditional and Western Medicine. Beijing expert consensus on diagnosis and treatment of Hashimoto thyroiditis with integration of traditional and western medicine(2021,Beijing). [J]. China Medical Herald, 2022, 19(34): 4-7.
- [2] 张国玉, 万会娜, 郭盼盼, 等. 桥本甲状腺炎发病因素及发病机制研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2020, 37(10): 984-989, 995. ZHANG Guoyu, WAN Huina, GUO Panpan, et al. Research progress on the etiology and pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis[J]. Journal of Xinxiang Medical University, 2020, 37(10): 984-989, 995.
- [3] 王华, 史婷婷, 信中, 等. Graves病患者促甲状腺素受体抗体与肠道菌群及短链脂肪酸的相关性[J]. 首都医科大学学报, 2022, 43(6): 931-939. WANG Hua, SHI Tingting, XIN Zhong, et al. Correlation study between thyrotropin receptor antibodies (TRAb) and intestinal flora and short-chain fatty acids in patients with Graves disease [J]. Journal of Capital Medical University, 2022, 57(6): 931-939.
- [4] 孙博文, 杨孟雪, 刘军, 等. Graves病患者肠道菌群多样性分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(6): 767-773. SUN Bowen, YANG Mengxue, LIU Jun, et al. Diversity analysis of intestinal microbiota in Graves disease patients [J] Journal of Practical Medicine, 2020, 36(6): 767-773.



- [5] 赵勇, 邹倩, 夏方妹, 等. 基于 16S rDNA 测序的自身免疫性甲状腺疾病患者肠道菌群研究 [J]. 中国微生态学杂志, 2023, 35(7):765-771, 777.  
ZHAO Yong, ZOU Qian, XIA Fangmei, et al. Intestinal flora in patients with autoimmune thyroid disease based on 16S rDNA sequencing [J]. Chinese Journal of Microecology, 2023, 35(7):765-771, 777.
- [6] 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 [J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(3): 318-322, 326.  
LIN Kai, QI Yuying, WANG Kaiyin, et al. Distribution of intestinal bacteria and its influence on Th17/Treg cells in patients with autoimmune thyroid disease[J]. Chinese Journal of Microecology, 2022, 34(3): 318-322, 326.
- [7] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 693-694.  
GE Junbo, XU Yongjian, WANG Chen. Internal Medicine[M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018:693-694.
- [8] 陈孝平, 汪建平, 外科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 232.  
CHEN Xiaoping, WANG Jianping, Surgery [M]. 9th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2018:232.
- [9] RAGUSA F, FALLAHI P, ELIA G, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy[J]. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019, 33(6): 101367.
- [10] 王安洋, 李超友, 薛刚, 等. 肠道菌群与甲状腺疾病的关系 [J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2023, 37(1): 132-139.  
WANG Anyang, LI Chaoyou, XUE Gang, et al. Relationship between intestinal flora and thyroid diseases[J]. Journal of Otolaryngology and Ophthalmology of Shandong University, 2023, 37(1): 132-139.
- [11] 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.
- [12] 高琳, 王婧颖, 马素芳, 等. 肠道菌群与甲状腺相关疾病关系的研究进展 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(5): 707-710.  
GAO Lin, WANG Jingying, MA Sufang, et al. Research progress on the relationship between gut microbiota and thyroid-related diseases [J]. Journal of Shanxi Medical University, 2023, 54(5): 707-710.
- [13] 赵慧, 梁梅花. 肠道菌群对自身免疫性甲状腺疾病发病影响的研究进展 [J]. 山东医药, 2021, 61(8): 105-108.  
ZHAO Hui, LIANG Meihua. Research progress on the impact of gut microbiota on the development of autoimmune thyroid diseases [J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(8): 105-108.
- [14] 陈勋, 郝梦圆, 李荣海, 等. TPOAb, TgAb 检测在桥本氏甲状腺炎中的意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(21): 2619-2622, 2626.  
CHEN Xun, HAO Mengyuan, LI Ronghai, et al. Significance of TPOAb and TgAb detection in Hashimoto's thyroiditis [J]. International Journal of Laboratory Medicine. 2018, 42(21): 2619-2622.
- [15] 李曼曼, 兰丽珍. 肠道菌群与自身免疫性甲状腺疾病关系的研究进展 [J]. 中国临床研究, 2020, 33(9): 1278-1280, 1284.  
LI Manman, LAN Lizhen. Research progress on the relationship between gut microbiota and autoimmune thyroid diseases [J]. Chinese Journal of Clinical Research, 2020, 33(9): 1278-1280, 1284.
- [16] 李思思. 不同舌苔类型桥本甲状腺炎患者的肠道菌群特点 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011: 48-50.  
LI Sisi. Characteristics of intestinal microbiota in patients with Hashimoto's thyroiditis with different types of tongue coating[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2011: 48-50.
- [17] 付佳闻, 李晓华, 张宏利, 等. 维生素 D 缺乏与桥本甲状腺炎及相关因素的研究 [J]. 内科理论与实践, 2021, 16(1): 27-31.  
FU Jiawen, LI Xiaohua, ZHANG Hongli, et al. Study on the relationship between vitamin D deficiency and Hashimoto's thyroiditis[J]. Journal of Internal Medicine Concepts & Practice, 2021, 16(1): 27-31.
- [18] 李佩花, 王丽, 赵乃倩. 微量元素诱导桥本甲状腺炎发生发展的研究进展 [J]. 新医学, 2023, 54(5): 307-311.  
LI Peihua, WANG Li, ZHAO Naiqian. Research progress on the incidence and progression of Hashimoto's thyroiditis induced by trace elements[J]. New Medicine, 2023, 54(5): 307-311.
- [19] 李海燕, 刘强, 蒋丽, 等. 桥本甲状腺炎患者血清 Tpo Ab, Tg Ab 水平在诊断和分型中的应用价值 [J]. 中国实验诊断学, 2022, 26(2): 176-179.  
LI Haiyan, LIU Qiang, JIANG Li, et al. Application value of levels of serum Tpo Ab and Tg Ab in the diagnosis and classification of patients with Hashimoto's thyroiditis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2022, 26(2): 176-179.
- [20] 赵永峰, 杜杰, 胡峰, 等. 3 种甲状腺影像报告和数据分析系统对桥本甲状腺炎背景下甲状腺结节的诊断价值 [J]. 中国超声医学杂志, 2023, 39(4): 365-368.  
ZHAO Yongfeng, DU Jie, HU Feng, et al. Diagnostic value of the three thyroid imaging reporting and data system for thyroid nodules in context of hashimoto thyroiditis[J]. Chinese Journal of Ultrasound in Medicine, 2023, 39(4): 365-368.

收稿日期: 2023-09-25

修回日期: 2023-12-21