

# 肠道菌群与自身免疫性甲状腺疾病关系的研究进展

李曼曼<sup>1</sup>, 兰丽珍<sup>2</sup>

1. 山西医科大学, 山西 太原 030000; 2. 山西医科大学第一附属医院内分泌科, 山西 太原 030000

**摘要:** 肠道菌群作为人体共生的重要组成部分,在维持宿主的营养、代谢和免疫稳态中发挥重要作用。近年来,肠道菌群在调节自身免疫方面作用越来越被重视。肠道菌群多样性及其丰度等的改变均会打破人体的免疫系统;而自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)是一组器官特异性的自身免疫性疾病,其发病机制主要是自身免疫失调产生相关抗体,进而导致疾病发生。因此,肠道菌群的稳态与甲状腺疾病的发生发展密切相关。现就肠道菌群在 AITD 的研究进展予以综述。

**关键词:** 肠道菌群; 自身免疫性甲状腺疾病; 辅助性 T 细胞 1/辅助性 T 细胞 2 失调; 代谢

**中图分类号:** R 581 R 333.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2020)09-1278-04

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease, AITD)属于器官特异性的自身免疫性疾病,主要包括 Graves 病和桥本甲状腺炎,是常见的内分泌疾病之一<sup>[1]</sup>。近年来,随着高通量测序技术的发展,越来越多的证据表明肠道微生物群参与了各种疾病的发病过程,如糖尿病、关节炎、肝硬化和药物诱导的肝损伤等<sup>[2]</sup>。肠道菌群在机体的免疫调节中发挥重要的作用,其功能及结构的紊乱可导致相关自身免疫性疾病的发生,现就肠道菌群在 AITD 的发生发展中的作用予以综述,以期对 AITD 的预防、早期诊断及治疗提供新的信息。

## 1 肠道菌群

在人体的黏膜和屏障表面组成性地定居了数万亿个微生物,统称为微生物群,其横跨生命的所有领域,包括真菌、病毒和细菌,而细菌是最容易理解和研究的。其中,在胃肠道内包含着数量最多、种类最丰富的微生物<sup>[3]</sup>,其在新陈代谢、吸收、病原体的防御以及免疫功能等方面中起着关键作用<sup>[4]</sup>。因此,肠道菌群又被称为人体的第二个基因库,参与维持人体各方面平衡<sup>[5]</sup>。同时,肠道微生物群也是淋巴系统发育的关键,其中 70% 淋巴系统位于肠道水平<sup>[6]</sup>。最近的荟萃分析研究显示,肠道微生物参与了克罗恩病和活性溃疡性结肠炎的发生发展,表现为拟杆菌类数量的明显降低。有相关研究也证实,肠易激综合征患者的微生物群也发生了变化,这些变化表现为肠杆菌数量增多;双歧杆菌和乳酸杆菌数量减少等改变<sup>[7]</sup>。整体来说,肠道菌群的组成及分布既受到不同疾病及机体外环境的影响,也可以反过来通过调节机体的免疫系统,直接作用于个体靶器官及组织或通过产生的代谢产物等途径来影响机体的病理生理状态<sup>[1]</sup>。人类肠道微生物群被认为是由后天获得,具有抗炎及免疫调节的作用<sup>[8]</sup>。肠道菌群的分布、种类及其丰度的紊乱,均会引起相关疾病的发展。

## 2 肠道菌群与 AITD 的关系

肠道是宿主细菌代谢的最重要的场所,也是免疫细胞数

量最多的部位。长期以来,细菌和细菌抗原被认为是诱发自身免疫疾病的可能原因,在 AITD 的发病和进展中可能均涉及肠道菌群的改变,包括幽门螺杆菌和伯氏疏螺旋体及小肠结肠炎耶尔森菌等<sup>[9]</sup>;可见 AITD 与肠道菌群有关,下面分别介绍肠道菌群在 Graves 病和桥本甲状腺炎中的可能相关关系。

**2.1 肠道菌群与 Graves 病的关系** 近年来,一些研究表明,肠道菌群可以通过其组成和分布的变化及其代谢产物影响免疫细胞和细胞因子,从而调节甲状腺的免疫状态;另外,甲状腺由原始消化管的前肠部分分化而来,提供了与肠道菌群微生态失衡相关联的可能病理结构基础<sup>[10]</sup>。Ishaq 等<sup>[4]</sup>通过搜集 27 例 Graves 病患者及 11 例健康人的粪便进行分析,通过变性梯度凝胶电泳(DGGE)技术分析,证实患者与健康者的肠道菌群存在不同;进一步研究证实患者中机会致病菌占优势,如肠道拟杆菌、普雷沃氏菌、拟杆菌属等;通过实时 PCR 平均值评价指标表明:患者中双歧杆菌及乳酸杆菌数量减少;梭菌数量减少,而外阴拟杆菌数量增多;通过高通量测序显示,患者放线菌、变形菌、厚壁菌的数量均减少。双歧杆菌是放线菌门的细菌类群之一<sup>[11]</sup>。有研究显示双歧杆菌属被认为对宿主产生健康有益,参与竞争性清除病原体、调节免疫系统等<sup>[12]</sup>;双歧杆菌水平降低被发现与艰难梭菌相关腹泻、虚弱等风险增加有关<sup>[13]</sup>。宋影春等<sup>[10]</sup>通过搜集 15 例 Graves 病患者及 15 例健康人粪便;采用 Illumina Miseq 高通量测序平台对患者组和健康人的新鲜粪便样本中所有细菌的 16S rRNA-V3 区进行 DNA 测序,分析肠道菌群物种的丰度,并进行聚类分析和代谢通路相关性分析;其研究表明患者肠道菌群的丰度和多样性下降;在搜集的所有粪便样品中共检测 13 个菌门,尤以厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门和变形菌门占优势。在属水平,患者肠道菌群种类明显减少,患者组的直肠真杆菌属丰度明显减少。直肠真杆菌是厚壁菌门的代表菌;也是肠道中主要的产丁酸菌之一<sup>[14]</sup>。通过差异菌的功能分析,直肠真杆菌可用于区分正常人和 Graves 病患者<sup>[10]</sup>。

**2.2 肠道菌群与桥本甲状腺炎的关系** 桥本甲状腺炎,又称

慢性淋巴细胞性甲状腺炎,其典型特征是甲状腺球蛋白抗体(TGAb)和甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)的产生,被认为是由遗传易感性因素、表观遗传效应和各种环境因素之间的相互作用引起的自身免疫性疾病。Zhao 等<sup>[15]</sup>搜集 28 例桥本甲状腺炎患者的粪便及 16 例健康人粪便进行分析,结果显示桥本甲状腺炎患者肠道菌群的丰度及多样性有所改变,患者中厚壁菌和放线菌的比例增加,拟杆菌和变形杆菌的比例降低,厚壁菌门/拟杆菌门的比例显著增高,桥本甲状腺炎患者和对健康人肠道菌群的总体结构明显不同。Koliada 等<sup>[16]</sup>经研究中获得的数据表明肥胖的人厚壁菌含量较高,拟杆菌含量较低。Riva 等<sup>[17]</sup>的研究也认为肥胖儿童的肠道菌群富含厚壁菌,厚壁菌门/拟杆菌门的比率在肥胖儿童中明显升高。桥本甲状腺炎患者肠道菌群中厚壁菌门/拟杆菌门也呈现增高性改变,且桥本甲状腺炎部分患者可表现为体重增加,不难认为,此肠道菌群的改变与桥本甲状腺炎疾病的发生发展有一定相关性。Choi 等<sup>[18]</sup>的相关研究认为 TPOAb 阳性在幽门螺杆菌感染的受试者中更常见,表明幽门螺杆菌感染可能在自身免疫性甲状腺炎的发展中起作用。感染因子可通过多种机制导致甲状腺自身免疫,例如诱导自身抗原的修饰、自身分子的模拟、免疫复合物的形成以及甲状腺上皮细胞上主要组织相容性复合物分子的诱导。胃壁细胞抗原和甲状腺过氧化物酶中的同源 11-残基肽表明这两种抗原共有一个表位。幽门螺杆菌感染期间产生的抗体和甲状腺抗原之间可能存在交叉反应,导致甲状腺疾病的发展。而且,在 AITD 患者中观察到趋化因子对幽门螺杆菌的反应增强。

### 3 肠道菌群在 AITD 中的作用

3.1 参与甲状腺的代谢 近年来,大多数研究表明,维生素 D 低含量状态与自身免疫性甲状腺疾病的发生发展也有关<sup>[19]</sup>。碘和硒是甲状腺激素合成相关的基本元素,碘元素的过量或缺乏及硒元素的缺乏都会导致自身免疫紊乱<sup>[20]</sup>。而肠道菌群会影响碘、硒、吸收摄取等代谢过程。

碘是一种对人类健康很重要的生物元素,是甲状腺激素合成的重要成分<sup>[21]</sup>。最近的研究表明碘不足或过量,都可导致甲状腺相关疾病发生,Shen 等<sup>[22]</sup>相关研究认为肠道微生物群在生物体中起着至关重要的作用。碘可能引起与碘相关基因有关的肥胖和健康个体的转录、甲状腺激素分泌和肠道微生物群调节的不同反应。硒被认为是对人体系统内环境稳定必不可少的微量元素,特别是维持正常的免疫系统和甲状腺功能,硒缺乏的情况下可导致甲状腺疾病的发生<sup>[23]</sup>。有研究认为:硒可通过增强有益菌和抑制大肠杆菌和沙门氏菌来调节盲肠微生物种群;通过调节某些细胞因子表达和免疫球蛋白水平,更能有效地支持免疫系统<sup>[24]</sup>。流行病学研究表明硒水平与炎症性肠病(IBD)之间存在负相关关系。肠道微生物群可促进调节炎症及增强硒在肠道损伤恢复过程中作用,证实了硒在 IBD 中的有益作用<sup>[25]</sup>。可见,硒可通过多种方式参与肠道的免疫调节,不难认为,体内硒含量与肠道的稳态存在一定的相关性。近年来,研究发认为维生素 D 与 AITD 的发生发展相关,尤其是桥本甲状腺炎,维生素 D 和 Graves 病疾病之

间的关系也有报道<sup>[20]</sup>。Zhang 等<sup>[26]</sup>及 Xu 等<sup>[27]</sup>认为低维生素 D 可增高 Graves 病疾病的风险。Štefnić 等<sup>[28]</sup>的 meta 分析显示,25 羟维生素 D[25(OH)D]的水平与桥本甲状腺炎的发生存在强相关性。有研究显示,维生素 D 及其受体参与免疫调控,肾脏 1 $\alpha$  羟化酶(CYP27B1)催化 25(OH)D 转化为活性形式 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub><sup>[12]</sup>。1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> 参与的免疫反应参与机体免疫系统辅助性 T 细胞(Th 细胞)1/Th2 的调节,进而调节机体的免疫反应<sup>[20]</sup>。维生素 D 信号可增强肠黏膜的屏障功能和增强先天免疫反应。这些作用有利于建立健康的微生物群落和预防感染。维生素 D 还起到减弱炎症性 T 细胞介导的适应性免疫反应的作用<sup>[29]</sup>。

3.2 参与 AITD 的免疫调节 在自身免疫性甲状腺疾病中,桥本甲状腺炎的发病机制基本上是细胞介导的自身免疫的结果,而 Graves 病是由体液免疫介导的自身免疫的结果。与其他自身免疫疾病一样,在自身免疫性甲状腺疾病中,体液和细胞免疫机制是紧密相连和交联的。此外,在这两种疾病中,辅助性 T 细胞产生的 Th1 和 Th2 亚型都与 Graves 病和桥本氏甲状腺炎有关<sup>[30]</sup>。CD4<sup>+</sup> T 细胞是适应性免疫应答中的主要组分,肠道内的 CD4<sup>+</sup> T 细胞主要分布在肠道固有层,在接受刺激后,不同的 CD4<sup>+</sup> T 细胞亚型表达不同的转录因子和细胞因子,T 细胞亚型之间恰当的调节和稳态是个体健康状态的稳定性因素。肠道菌群缺失后,导致 Th1/Th2 失衡,这些细胞因子的产生会出现缺陷。研究认为肠道内功能 T 细胞的积累是依赖于肠道共生微生物的。肠道菌群稳态的破坏也会导致免疫系统的失衡<sup>[31]</sup>。

3.2.1 参与 Graves 病的免疫调节 在 Graves 病中,促甲状腺激素受体(TSHR)是其主要的自身抗原,也是甲状腺功能的关键调节因子。TSHR 可在甲状腺外多种细胞中检测到,包括脂肪细胞、骨和免疫细胞,如胸腺细胞和淋巴细胞。在环境诱因中,如小肠结肠炎耶尔森氏菌的细菌感染,与 TSHR 蛋白同源。最近的研究表明,肠道微生物群可以产生一系列不同的短链脂肪酸作为发酵产物,可以调节免疫<sup>[32]</sup>。其中丁酸盐可直接影响生长和分化,减少炎症反应及维持肠上皮屏障<sup>[33]</sup>。在 Graves 病患者中,双歧杆菌及直链真杆菌丰度降低,双歧杆菌可产生丁酸盐,而直链真杆菌已经在体外被证明其主要发酵产物是丁酸盐,其二者丰度的降低可导致丁酸盐产生减少,进而导致抗炎因子释放减少,抗炎作用减弱,因而通过淋巴和血运途径对甲状腺相应抑制炎症的机制减弱。这种变化在克罗恩病、2 型糖尿病和及直肠癌中可观察到<sup>[10]</sup>。

3.2.2 参与桥本甲状腺炎的免疫调节 桥本氏甲状腺炎是最常见的甲状腺自身免疫性疾病,其主要特征是细胞免疫反应,可见甲状腺内有不同的淋巴细胞渗透,同时有体液免疫参与产生的某些自身抗体,如 TPOAb 和 TGAb。相关研究表明,如 Th17 或调节性 T 细胞(Treg)淋巴细胞诱导自身免疫性疾病,Th17 增加局部炎症并导致纤维化,使甲状腺细胞萎缩;受损的 Treg 诱导免疫耐受性和导致自身免疫<sup>[34]</sup>;有研究认为 Th17 细胞和 Foxp3C Tregs 需要来自肠道细菌的信号,并依赖于肠道微生物群的组成<sup>[35-36]</sup>。可见,肠道菌群通过不同的机制影响着机体的免疫调节。

## 4 结 语

肠道菌群作为机体的重要免疫调节的组成部分,越来越多的证据也支持微生物群在维持宿主的营养、代谢和免疫稳态中发挥重要作用的观点。肠道菌群可通过参与甲状腺的代谢,产物的交叉免疫反应,与 Th1/Th2 失衡等方式导致 AITD 疾病的发生发展。而关于 AITD 疾病与肠道菌群具体的免疫机制或相互作用的关系尚无较多研究。未来需要更深入的研究,掌握肠道菌群对 AITD 疾病发生的具体机制,为 AITD 疾病的预防、早期诊断及治疗提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Liu J, Fu J, Jia YM, et al. Serum metabolomic patterns in patients with autoimmune thyroid disease[J]. *Endocr Pract*, 2020, 26(1): 82-96.
- [2] Liu ZG, Li N, Fang H, et al. Enteric dysbiosis is associated with Sepsis in patients[J]. *FASEB J*, 2019, 33(11): 12299-12310.
- [3] Rosen CE, Palm NW. Functional Classification of the Gut Microbiota: The Key to Cracking the Microbiota Composition Code; Functional classifications of the gut microbiota reveal previously hidden contributions of indigenous gut bacteria to human health and disease[J]. *BioEssays*, 2017, 39(12): 1700032.
- [4] Ishaq HM, Mohammad IS, Shahzad M, et al. Molecular alteration analysis of human gut microbial composition in Graves' disease patients[J]. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(11): 1558-1570.
- [5] Hao ML, Wang GY, Zuo XQ, et al. Gut microbiota: an overlooked factor that plays a significant role in osteoporosis[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9): 4095-4103.
- [6] Virili C, Fallahi P, Antonelli A, et al. Gut microbiota and Hashimoto's thyroiditis [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2018, 19(4): 293-300.
- [7] Sebastián Domingo JJ, Sánchez Sánchez C. From the intestinal flora to the microbiome [J]. *Revista Espanola De Enfermedades Dig*, 2018, 110(1): 51-56.
- [8] Nicola S, Amoruso A, Deidda F, et al. Searching for the perfect homeostasis: five strains of *Bifidobacterium longum* from centenarians have a similar behavior in the production of cytokines[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, 50 Suppl 2: S126-S130.
- [9] 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.
- [10] 宋影春, 李丹, 吕中伟. 甲亢患者肠道微生态的特征[J]. *复旦学报(医学版)*, 2019, 46(2): 157-166.
- [11] Covelli D, Ludgate M. The thyroid, the eyes and the gut: a possible connection[J]. *J Endocrinol Investig*, 2017, 40(6): 567-576.
- [12] Esaiassen E, Hjerde E, Cavanagh JP, et al. *Bifidobacterium bacteremia*: clinical characteristics and a genomic approach to assess pathogenicity[J]. *J Clin Microbiol*, 2017, 55(7): 2234-2248.
- [13] Miller LE, Lehtoranta L, Lehtinen MJ. The effect of *Bifidobacterium animalis ssp. lactis* HN019 on cellular immune function in healthy elderly subjects: systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2017, 9(3): 191.
- [14] 张文文, 孙海翔, 张凤云, 等. 学龄儿童肠道直肠真杆菌和乳酸杆菌分布特征分析[J]. *中国公共卫生*, 2019, 35(2): 215-219.
- [15] Zhao FY, Feng J, Li J, et al. Alterations of the gut microbiota in Hashimoto's thyroiditis patients[J]. *Thyroid*, 2018, 28(2): 175-186.
- [16] Koliada A, Syzenko G, Moseiko V, et al. Association between body mass index and Firmicutes/Bacteroidetes ratio in an adult Ukrainian population[J]. *BMC Microbiol*, 2017, 17(1): 120.
- [17] Riva A, Borgo F, Lassandro C, et al. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations[J]. *Environ Microbiol*, 2017, 19(1): 95-105.
- [18] Choi YM, Kim TY, Kim EY, et al. Association between thyroid autoimmunity and *Helicobacter pylori* infection [J]. *Korean J Intern Med*, 2017, 32(2): 309-313.
- [19] Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1949.
- [20] Duntas LH. The role of iodine and selenium in autoimmune thyroiditis[J]. *Horm Metab Res*, 2015, 47(10): 721-726.
- [21] Yeager CM, Amachi S, Grandbois R, et al. Microbial transformation of iodine: from radioisotopes to iodine deficiency [M]// *Advances in Applied Microbiology*. Amsterdam: Elsevier, 2017: 83-136.
- [22] Shen HT, Han JJ, Li YY, et al. Different host-specific responses in thyroid function and gut microbiota modulation between diet-induced obese and normal mice given the same dose of iodine[J]. *Appl Microbiol Biotechnol*, 2019, 103(8): 3537-3547.
- [23] Stuss M, Michalska-Kasiczak M, Sewerynek E. The role of selenium in thyroid gland pathophysiology[J]. *Endokrynologia Polska*, 2017, 68(4): 440-465.
- [24] Dalia AM, Loh TC, Sazili AQ, et al. Effects of vitamin E, inorganic selenium, bacterial organic selenium, and their combinations on immunity response in broiler chickens [J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1): 249.
- [25] Kudva AK, Shay AE, Prabhu KS. Selenium and inflammatory bowel disease[J]. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol*, 2015, 309(2): G71-G77.
- [26] Zhang H, Liang LY, Xie ZJ. Low vitamin D status is associated with increased thyrotropin-receptor antibody titer in Graves disease[J]. *Endocr Pract*, 2015, 21(3): 258-263.
- [27] Xu MY, Cao B, Yin J, et al. Vitamin D and Graves' disease: a meta-analysis update[J]. *Nutrients*, 2015, 7(5): 3813-3827.
- [28] Štefnić M, Tokić S. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in relation to Hashimoto's thyroiditis: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of observational studies[J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(3): 859-872.
- [29] Dimitrov V, White JH. Vitamin D signaling in intestinal innate immunity and homeostasis[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2017, 453: 68-78.
- [30] Ryzewska M, Jaromin M, Pasierowska IE, et al. Role of the T and B lymphocytes in pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [J]. *Thyroid Res*, 2018, 11(1): 2.
- [31] 王涛, 胡旭, 吴晓丽, 等. 肠道共生微生物与免疫[J]. *中国微生态学杂志*, 2015, 27(8): 980-986.

- [21] Ezaki T, Masuda A, Shiomi H, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis with imaging appearance similar to that of malignant cystic tumor [J]. *Case Rep Gastroenterol*, 2019, 13(2):265-270.
- [22] Kudo M, Ueshima K, Osaki Y, et al. B-mode ultrasonography versus contrast-enhanced ultrasonography for surveillance of hepatocellular carcinoma; a prospective multicenter randomized controlled trial [J]. *Liver Cancer*, 2019, 8(4):271-280.
- [23] Lim A, Budiawan H, Darmawan B, et al. The effect of retinoic acid in the ability of cold solid thyroid nodule to take up radioactive iodine: a preliminary study [J]. *World J Nucl Med*, 2019, 18(3):283.
- [24] 陈刚, 唐晓军, 魏强, 等. 超声造影评价肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗中晚期肝癌疗效 [J]. *东南国防医药*, 2016, 18(5):531-533, 539.
- [25] Bright LA, Gardiner KL, Veeder CL, et al. Hepatic hemangiosarcoma in a cynomolgus macaque (*Macaca fascicularis*) [J]. *Comp Med*, 2019, 69(3):240-248.
- [26] Mamone G, Carollo V, Di Piazza A, et al. Budd-Chiari Syndrome and hepatic regenerative nodules; Magnetic resonance findings with emphasis of hepatobiliary phase [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 117:15-25.
- [27] Murphy DJ, Royle L, Chalampalakakis Z, et al. The effect of a novel Bayesian penalised likelihood PET reconstruction algorithm on the assessment of malignancy risk in solitary pulmonary nodules according to the British Thoracic Society guidelines [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 117:149-155.
- [28] Ono R, Kumagai T, Uojima H, et al. Hepatic methotrexate-associated lymphoproliferative disorders identified by multiple liver tumors: a case report and review of the literature [J]. *J Med Case Rep*, 2019, 13(1):196.
- [29] Ozcan HN, Karcaaltincaba M, Pektas E, et al. Imaging liver nodules in tyrosinemia type-1: a retrospective review of 16 cases in a tertiary pediatric hospital [J]. *Eur J Radiol*, 2019, 116:41-46.
- [30] van Wettere M, Purcell Y, Bruno O, et al. Low specificity of washout to diagnose hepatocellular carcinoma in nodules showing arterial hyperenhancement in patients with Budd-Chiari syndrome [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(6):1123-1132.
- [31] 刘波, 朱晨霞, 董吉, 等. 超声造影对肝脏常见占位性病变诊断一致性的研究 [J]. *中国临床研究*, 2017, 30(3):398-399, 402.
- [32] Bannangkoon K, Hongsakul K, Tuftawee T, et al. Safety margin of embolized area can reduce local recurrence of hepatocellular carcinoma after superselective transarterial chemoembolization [J]. *Clin Mol Hepatol*, 2019, 25(1):74-85.
- [33] Cerban R, Ester C, Iacob S, et al. Predictive factors of tumor recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization [J]. *J Gastrointest Liver Dis*, 2018, 27(4):409-417.
- [34] Chammas MC, Oliveira AC, D Ávila MJ, et al. Characterization of malignant portal vein thrombosis with contrast-enhanced ultrasonography [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(1):50-55.
- [35] Ding Y, Rao SX, Wang WT, et al. Comparison of gadoteric acid versus gadopentetate dimeglumine for the detection of hepatocellular carcinoma at 1.5 T using the liver imaging reporting and data system (LI-RADS v. 2017) [J]. *Cancer Imaging*, 2018, 18(1):48.
- [36] Engelhardt EM, Trout AT, Sheridan R, et al. Focal liver lesions following Fontan palliation of single ventricle physiology: a radiology-pathology case series [J]. *Congenit Heart Dis*, 2019, 14(3):380-388.
- [37] Iavarone M, Viganò M, Piazza N, et al. Contrast imaging techniques to diagnose hepatocellular carcinoma in cirrhotics outside regular surveillance [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(2):318-324.
- [38] Joo I, Lee JM, Lee DH, et al. Retrospective validation of a new diagnostic criterion for hepatocellular carcinoma on gadoteric acid-enhanced MRI: can hypointensity on the hepatobiliary phase be used as an alternative to washout with the aid of ancillary features? [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(4):1724-1732.
- [39] Kim DH, Choi SH, Kim SY, et al. Gadoteric acid-enhanced MRI of hepatocellular carcinoma: value of washout in transitional and hepatobiliary phases [J]. *Radiology*, 2019, 291(1):270.
- [40] Nagayama Y, Iyama A, Oda S, et al. Dual-layer dual-energy computed tomography for the assessment of hypovascular hepatic metastases: impact of closing k-edge on image quality and lesion detectability [J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(6):2837-2847.

收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-03-22 编辑:王宇

(上接第 1280 页)

- [32] Moshkelgosha S, Masetti G, Berchner-Pfannschmidt U, et al. Gut microbiome in BALB/c and C57BL/6J mice undergoing experimental thyroid autoimmunity associate with differences in immunological responses and thyroid function [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(12):932-941.
- [33] McNabney S, Henagan TM. Short chain fatty acids in the colon and peripheral tissues: a focus on butyrate, colon cancer, obesity and insulin resistance [J]. *Nutrients*, 2017, 9(12):1348.
- [34] Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, et al. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis; what do we know so far? [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015:979167.
- [35] Ivanov II, Littman DR. Segmented filamentous bacteria take the stage [J]. *Mucosal Immunol*, 2010, 3(3):209.
- [36] Takiishi T, Fenero CIM, Camara NOS. Intestinal barrier and gut microbiota: shaping our immune responses throughout life [J]. *Tissue Barriers*, 2017, 5(4):e1373208.

收稿日期:2019-11-12 修回日期:2020-01-17 编辑:石嘉莹