coprotein and N-methyl-d-aspartate receptor in a child [J]. Mult Scler Relat Disord, 2019, 28: 101-103.
[37] WEISS D, KERTZSCHER L, DEGERING M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis and overlapping demyelinating disorder in a 20-year old female with borderline personality disorder: proposal of a diagnostic and therapeutic algorithm for autoimmune encephalitis in psychiatric patients "case report" [J]. BMC Psychiatry, 2021, 21(1): 355.
[38] WANG MM, TAN J, ZHOU ZY, et al. Relapsing MOG-IgG-associated diseases coexisting with anti-NMDAR encephalitis: a case report and literature review [J]. J Integr Neurosci, 2022, 21(3):82.
[39] GUANG SQ, MA JN, REN XT, et al. Immunotherapies for anti-N-M-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: multicenter retrospective pediatric cohort study in China [J]. Front Pediatr, 2021, 9:691599.DOI: 10.3389/fped.2021.691599.
[40] WEIHUA Z, SHUAI G, CHANGHONG R, et al. Pediatric anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with MOG-Ab co-existence: relapse propensity and treatability [J]. Mult Scler Relat Disord, 2022, 58: 103447.DOI: 10.1016/j.msard.2021.103447.
[41] XUE HF, JIANG YS, QIN LZ, et al. Ofatumumab, a fully human anti-CD20 monoclonal antibody, in the treatment of severe refractory anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis: two case reports [J]. Ann Indian Acad Neurol, 2023, 26(5): 774-777.
[42] WHITTAM DH, COBO-CALVO A, LOPEZ-CHIRIBOGA AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients [J].Mult Scler Relat Disord,2020,44: 102251.DOI:10.1016/j.msard.2020.102251.
[43] HIYA S, YOSHIMURA H, KAWAMOTO M. Successful treatment with subcutaneous ofatumumab in an adolescent patient with refractory myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G-associated disease (MOGAD) [J]. eNeurological Sci, 2023, 31: 100461.DOI: 10.1016/j.ensci.2023.100461.

（收稿日期:2024-01-23,修回日期:2024-03-12）

引用本文:陆仁科,罗班,胡维琨.肠道菌群与甲状腺相关眼病关系研究进展[J].安徽医药,2026,30(2):218-222.
DOI:10.3969/j.issn.1009-6469.2026.02.002.
◇综述◇

肠道菌群与甲状腺相关眼病关系研究进展

陆仁科[1],罗班[2],胡维琨[1,2]
作者单位:[1]武汉科技大学附属天佑医院(同济天佑医院)眼科,湖北 武汉 430064;
[2]华中科技大学同济医学院附属同济医院眼科,湖北 武汉 430030
通信作者:胡维琨,男,主任医师,硕士生导师,研究方向为眼眶病,Email:dr_weikun.hu@tjh.tjmu.edu.cn
基金项目:湖北省卫生健康委员会科研项目(WJ2021M211)

摘要 甲状腺相关眼病(TAO)是一种器官特异性的自身免疫性疾病,是成年人最常见的眼眶病。它可以影响病人的面部外貌和视觉功能,严重降低其生活质量。然而,其发病机制复杂,目前缺乏有效的治疗方法。过去,小鼠模型的建立和病人的临床研究表明,肠道微生物群失调可能参与了TAO的发病过程,并发挥了关键性的作用。在TAO小鼠模型中,万古霉素的使用减轻了疾病的严重程度,而粪便微生物移植加重了疾病的严重程度。在TAO中影响免疫失调的主要机制主要源于辅助性T细胞17(Th17)和调节性T细胞(Tregs)之间的失衡以及抗原模拟。未来的研究将揭示连接肠-眼轴的分子代谢途径,从而有助于开发新的治疗方法。
关键词 甲状腺眼病; 肠道菌群; 自身免疫性疾病; 眼眶病; 辅助T细胞17细胞; 调节性T细胞; 肠-眼轴; 动物模型

Research progress on the relationship between gut microbiota and thyroid-associated ophthalmopathy

LU Renke[1],LUO Ban[2],HU Weikun[1,2]
Author Affiliations:[1]Department of Ophthalmology, Tianyou Hospital, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430064, *China;[2]Department of Ophthalmology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei* 430030, *China*

Abstract Thyroid-associated ophthalmopathy (TAO) is an organ-specific autoimmune disease, representing the most common orbital disease in adults. It can affect the patient′s facial appearance and visual function, seriously reducing their quality of life. However, the pathogenesis is complex, and effective treatment methods are currently lacking. In the past, the establishment of mice models and clini-

cal studies in patients, suggesting that dysregulation of gut microbiota may be implicated in the pathogenesis of TAO, playing a pivotal role. In the TAO mouse model, the administration of vancomycin alleviated the severity of the disease, while fecal microbiota transplantation exacerbated the severity of the disease. The principal mechanism influencing immune dysregulation in TAO primarily stems from the imbalance between helper T cell 17 cells (Th17) and regulatory T cells (Tregs), along with antigen simulation. Future investigations are poised to unveil the molecular metabolic pathways linking the gut-eye axis, thereby contributing to the development of novel therapeutic approaches.

Keywords Thyroid eye disease; Intestinal flora; Autoimmune disease; Orbital disease; Helper T cell 17 cells; Regulatory T cells; Gut-eye axis; Animal model

甲状腺相关眼病(thyroid associated ophthalmopathy,TAO),又称格雷夫斯眼病,是一种特异性的器官自身免疫性疾病,是成人中最常见的眼眶疾病[1]。其临床特征涉及眼睑水肿、上睑退缩、上睑下垂、眼球前突、眼球运动受限和复视等,影响了病人的外观、视觉功能和生活质量[2-3]。TAO的发病机制尚不完全明确,但当前研究主要集中在免疫炎症机制上。而肠道菌群失衡,会使肠道黏膜屏障功能受损,肠道内的致病菌、条件致病菌等有机会入侵,引起机体出现各种炎症和免疫疾病的发生[4]。越来越多的证据表明,肠道菌群在TAO中发挥着重要作用。现就肠道菌群与TAO相关性研究进行综述。

1 肠道菌群与TAO的关系

1.1 TAO小鼠模型中肠道菌群的变化 Many等[5]在1999年首次通过将活化的人促甲状腺激素受体(TSHR)的T细胞转移到雌性BALB/c小鼠中,成功诱导了小鼠的眼眶炎症及纤维化表型。然而,Baker等[6]在对TSHR诱导的小鼠模型进行重新评估时,发现使用同一供应商的BALB/c小鼠时,仅有部分小鼠产生了TRAb(促甲状腺受体抗体)并展现出TAO样表型。这提示TSHR诱导的TAO模型存在显著的异质性,导致这种异质性的潜在原因包括实验动物之间的个体差异以及小鼠携带的微生物种类和数量的差异。因此,微生物环境的变化可能与TSHR诱导的TAO小鼠模型的建立有关。此外,这为建立TAO小鼠模型奠定了基础。

近年来,建立TAO小鼠模型的两种常用方法。一种方法向小鼠注射携带人类TSHRA亚单位的腺病毒(Ad-TSHR289)[7]。另一种方法直接注射表达人类TSHR-A亚单位的DNA质粒,再进行电穿孔[8]。这两种模型都成功诱导了TAO表型,眼眶组织表现出组织重塑和纤维化[9]。小鼠的肠道菌群是否影响TAO动物模型的建立呢?

在Masetti等[10]进行的一项先前研究中,对在2个地点(即英国伦敦和德国埃森)免疫TSHR质粒的小鼠进行了实验。结果表明,在门水平上,拟杆菌门和厚壁菌门是已确定的7个门中最具代表性的,埃森TSHR免疫小鼠的乳酸菌科、瘤胃球菌科和卟啉单胞菌科的丰度高于伦敦小鼠。此外,与对照组相比,埃森TSHR免疫小鼠的厚壁菌丰度升高,拟杆菌计数降低,其中眼眶脂肪与厚壁菌存在显著的正相关(Rho=0.6,P=0.009),与拟杆菌呈负相关(Rho=−0.57,P=0.014)。这表明不同实验室建立的TAO小鼠模型的肠道菌群组成存在差异。与此同时,小鼠肠道菌群的组成影响TAO动物模型的建立,肠道菌群的变化会调节TSHR免疫小鼠的临床表现异质性,影响眼眶脂肪生成。肠道菌群的变化在TAO的形成中起关键作用,并影响疾病严重程度。

Li等[11]在TAO小鼠模型与健康小鼠肠道菌群差异性的研究中,通过表达促甲状腺激素受体(TSHR)的腺病毒(Ad-TSHR)诱导建立TAO小鼠模型,并收集小鼠粪便样本进行16S rRNA基因测序和生物信息学分析。两组的微生物组成主要为拟杆菌和梭菌,Ad-TSHR小鼠的拟杆菌含量明显较低,梭菌含量较高。这与Masetti等[10]的研究结果一致,TSHR质粒免疫小鼠的厚壁菌含量高,拟杆菌低,鉴定了TAO小鼠模型肠道菌群特征。此外,通过KEGG同源性及代谢组学分析,结果提示两组之间在脱氢酶、天冬氨酸、胆汁酸、查尔酮合酶、乙酰转移酶、谷氨酰环转移酶、糖原和1-磷脂酰肌醇-4-磷酸5-激酶方面存在差异。值得注意的是,这是首次对TAO小鼠模型中肠道菌群功能进行分析,但是研究中没有显示特定细菌与代谢物的因果影响。

1.2 调节TAO小鼠模型的肠道菌群 Sajad Moshkelgosha等[12]研究了益生菌Lab4、万古霉素抗生素以及来自重症TAO个体的粪便微生物移植(fecal matter transfer,FMT)对小鼠的影响,结果显示使用万古霉素小鼠肠道微生物群的丰富度和多样性的减少,伴随着革兰阳性细菌(主要是厚壁菌门)的减少和变形杆菌属(包括沙门菌属、假单胞菌属和大肠杆菌)的增加。接受TAO病人粪便移植的小鼠在移植后早期显示出与供体相似的微生物组成,FMT小鼠的眼眶脂肪体积增加。Lab4是从健康人类的肠道菌群中分离出来的乳酸菌。它复合了4种乳酸菌菌株,包括2种嗜酸乳杆菌菌株、一种动物双歧杆菌乳酸亚种和一种双歧杆菌。Lab4仅增加了

未接受TSHR免疫的小鼠眼眶淋巴结中的调节性T细胞(Tregs),在接受TSHR免疫的小鼠中并没有增加。同时,Lab4加重了TSHR诱导小鼠的TAO样表型。因此,尽管Lab4增强了健康小鼠中的Tregs,但无法阻止TSHR诱导的耐受性崩溃。这些结果表明肠道微生物可能参与了TAO小鼠模型的表型。

有趣的是,研究人员将正常人类的粪便移植到2型糖尿病小鼠,结果显示拟杆菌的数量有所减少,且小鼠的血糖水平有所恢复[13]。这表明粪便移植影响了小鼠肠道中的微生物多样性,进而影响了其代谢和治疗效果。尽管其中的具体机制尚未明确,但调节肠道微生物群可能成为未来治疗TAO的一个潜在策略。因此,探索粪便微生物移植是否同样适用于TAO治疗,将是未来研究的一个关键领域。对于肠道微生物在TAO中的具体作用进行深入研究,可能为TAO的治疗带来新的视角和方法。

1.3 TAO病人中肠道菌群的变化 肠道菌群失调与TAO小鼠的形成存在关系,那TAO病人中是否存在菌群失调呢?研究提示TAO病人具有独特的肠道微生物群落,肠道微生物与体内抗体(TRAb、TGAb等水平)、TAO活动性、TAO严重程度等密切相关。Shi等[14]通过16S rRNA基因测序对33例处于中重度活动期TAO病人和32例健康对照(HC)粪便样本的肠道微生物进行分析比较发现。TAO病人的粪便微生物群与对照组差异有统计学意义,其群落多样性显著降低(P<0.05)。在门水平上,TAO病人中拟杆菌门的比例显著增加(P<0.05)。使用负二项回归模型对TAO相关性状与肠道菌群进行相关性分析,TRAb与普雷氏菌科呈正相关(β=0.11,P<0.001),临床活动性评分(clinical activity score,CAS)与拟杆菌呈负相关(β=−1.29,P<0.001),抗甲状腺球蛋白抗体与粪便拟杆菌属相关呈负相关(β=−0.0003,P<0.001)[15]。

作者进一步将上述队列(33TAO/32HCs)与30例无眼征的格雷夫斯病病人(GD组)的肠道菌群进行比较分析,其结果显示,与GD相比,在门水平上,TAO病人的异常球菌-栖热菌门(*Deinococcus-Thermus*)和绿弯菌门(*Chloroflexi*)的比例显著降低(P<0.05);在属水平上,罕见小球菌属(*Subdoligranulum*)和嗜胆菌属(*Bilophila*)的比例显著增加(P<0.05)。通过对三组血清代谢产物的代谢组学差异分析,与健康对照组相比,预测TAO和GD病人存在多种肠道细菌富集代谢途径,包括核苷酸代谢、酶和能量代谢。随机森林分析可以区分TAO病人、GD病人和HC,准确率为70%~80%。异常球菌-栖热菌门(*Deinococcus-Thermus*)、蓝藻(*Cyanobacteria*)和绿弯菌门(*Chloroflexi*)是决定分类准确性的主要菌群[16]。未来的研究需要进一步分析细菌代谢产物以证实其潜在机制。

Biscarini等[17]的欧洲多中心研究,分别从4个欧洲国家招募病人(59例GD病人,46例TAO病人,41例HC),比较GD病人、不同严重程度TAO病人和健康对照组(HC)的粪便微生物群的差异。与健康组相比,TAO病人厚壁菌与拟杆菌的比率(F:B)显著增高,放线菌显著增多(P=0.0001),拟杆菌显著减少(P=0.019),其中拟杆菌与促甲状腺激素水平呈正相关。而Shi等[14]在亚洲(北京)的研究结果显示TAO病人中拟杆菌门的比例显著增加,这可能与种族、饮食、地理差异有着很大的关系。

至今关于TAO病人肠道微生物群的研究仍较少,但临床研究结论表明TAO与健康对照组肠道菌群组成有很大不同,但TAO肠道菌群的变化与疾病之间发展的因果关系尚不清楚。然而,TAO病人的粪便微生物群移植显著增加了TAO小鼠模型中的TAO发病率,这表明肠道菌群在TAO发展中具有基本的致病作用。

2 肠道菌群参与TAO的发病机制

2.1 抗原模拟 抗原模拟,又称为分子模拟,是指不同抗原间结构或构象的相似性可能导致的交叉反应。例如,肠道微生物肽与自身抗原的相似性可引发自身反应性T细胞并诱导自身免疫[18]。在肠道微生物组中,某些抗原模拟物与自身抗原(如TSHR)具有相似的结构或序列。这些模拟物可以激活免疫细胞产生抗体,进而与甲状腺滤泡细胞和眼眶成纤维细胞上的TSHR结合,从而诱导免疫炎症反应。最近的研究发现,小肠结肠炎耶尔森菌(Yersinia enterocolitica,YE)与甲状腺组织存在相似的抗原。YE的通道蛋白与甲状腺滤泡细胞上的TSHR序列相似,可能导致交叉免疫反应,进而引发免疫炎症反应[19]。Hargreaves等[20]研究指出,GD病人中感染YE的比例高于健康人(P<0.05)。与此同时,从YE感染中康复的病人的免疫球蛋白在人类甲状腺组织中显示出与GD相似的活性。另一项研究也发现,与健康对照相比,TAO病人的肠道中YE的比例显著增加(P<0.05)[21]。尽管这些临床观察支持抗原模拟在TAO中的潜在作用,但仍需要进一步研究来明确其机制。

2.2 Th17/Treg细胞之间的失衡 肠道中的淋巴组织有多种T细胞群,其中包括促炎性辅助性T细胞(Th)和抗炎Tregs。这些辅助性T细胞包括Th1、Th2以及Th17细胞。特别地,Th17细胞在自身免疫反应中扮演着关键角色,与自身免疫性疾病的发展紧

密相关[22]。Th17和Tregs细胞处于动态平衡状态，以维持肠黏膜的免疫稳态。

与健康者相比较，TAO病人血清Th17细胞数量明显增多，白细胞介素(IL)-17A高表达[23]。后来同一研究小组在TAO病人球后组织的单细胞测序进一步也证实了这些结果[24]。而在TAO病人眼眶结缔组织中$CD3^+CD8^-$转录因子Foxp3显著减少，而细胞因子IL-17A和IFN-γ是明显增加的($P<0.05$)。Foxp3被认为是Tregs细胞的特征性标志物，该转录因子对Tregs细胞发育成熟和发挥免疫抑制功能具有重要作用。与健康个体相比，GD病人循环中$CD4^+$T细胞中Tregs($CD4^+CD25^+FOXP3^+$)细胞的百分比显著较低，而CD4+T淋巴细胞中Th17($CD4^+IL17^+$)细胞的比例显著较高，导致GD病人外周血中Tregs/Th17的比例显著降低($P<0.001$)。同时，产短链脂肪酸的细菌(如脆弱拟杆菌YCH46菌株)和短链脂肪酸(丙酸)($P<0.0001$)显著减少[25]。短链脂肪酸以及脆弱拟杆菌代谢产生的多聚糖A(PSA)可以促进Tregs细胞的发育，从而增强Tregs细胞抑制免疫功能来发挥作用。

这些研究表明，在TAO和GD病人中，肠道菌群可能主要在肠道内调节Tregs和Th17细胞之间的平衡，进入外周循环并在肠道外发挥免疫调节作用。

3 微生物群靶向疗法

3.1 益生菌治疗 益生菌是指摄入足够量时对宿主健康有益的活性微生物[26]。益生菌疗法专门利用“健康”益生菌来调节肠道微生物群[27]。

其中，益生菌Lab4源自健康人的肠道，由乳酸杆菌和双歧杆菌组成。Lab4能增加眼眶的CD25 Treg细胞，但对TSHR免疫小鼠的GD/TAO表型产生促进作用[12]。这可能是因为乳酸杆菌在GD中具有致病性，并在GD病人的粪便中也常被检测到[28]。在用甲硫咪唑和益生菌长双歧杆菌治疗的6个月内，GD病人甲状腺功能得到改善，并显著降低了TRAb浓度($P<0.05$)，同时短链脂肪酸的水平也增长了[29]。尽管某些益生菌如乳酸杆菌在小鼠模型中可能加重TAO表型，但其在人体中的效果尚需进一步验证。未来的研究可能会考虑优化益生菌配方，例如调整乳酸杆菌与双歧杆菌的比例。

3.2 补硒治疗 在2021年欧洲格雷夫斯眼眶病小组(EUGOGO)的临床实践指南中，建议轻度TAO病人口服补硒[30]。来自缺硒地区的轻度TAO病人可以从口服硒补充剂中受益。一项双盲随机临床试验证实，亚硒酸钠可以改善生活质量($P<0.001$)和整体眼部结果($P=0.010$)，并减缓轻度TAO病人的进展($P=0.010$)[31]。有研究显示，膳食硒可以增加小鼠肠道菌群多样性，进而影响宿主硒的状态和硒蛋白组的表达[32]。硒缺乏可以影响小鼠肠道的代谢，补硒能增加肠道内不饱和脂肪酸的含量，对代谢中的氧化应激具有有益作用[33]。因此，补硒增加了小鼠模型肠道菌群的多样性以及抗氧化应激能力。然而，补硒对于人肠道菌群的影响仍然是未知的。

3.3 粪便微生物群移植(FMT) FMT是将健康供体的粪便中的细菌转移到病人体内，以调节其失衡的微生物群。首次针对活动性系统性红斑狼疮(SLE)病人进行的FMT临床试验提供了支持性的证据。该试验表明，通过改变肠道微生物组及其代谢谱，FMT可能是SLE病人可行、安全且潜在有效的治疗方法[34]。然而，虽然来自GD/TAO病人的FMT增加了TSHR免疫小鼠模型中诱导的GD/TAO样特征的严重程度[12]，但健康供体的FMT对于TAO病人的疗效仍存在不确定性。

4 结语及展望

肠道菌群已经成为自身免疫性疾病研究的热点领域。过去的研究，特别是在临床前阶段，已经明确指出肠道菌群在TAO病情进展中的关键角色。但是，未来我们还需要更深入的研究，尤其是在宏基因组学和代谢组学方面。我们期待未来的研究能提供关于肠道微生物及其代谢产物在TAO进程中的变化以及如何对眼眶自身免疫产生影响。在进一步的临床研究中，我们应该探索各种调控微生物群的策略，如益生菌、饮食调整或粪便微生物移植。我们确信微生物群的靶向治疗将成为TAO治疗的关键策略。

参考文献

[1] PERROS P, HEGEDÜS L, BARTALENA L, et al. Graves′ orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves′ Orbitopathy (EUGOGO) position statement[J]. Orphanet J Rare Dis, 2017, 12(1): 72.

[22] BARTALENA L, TANDA ML. Current concepts regarding Graves′ orbitopathy[J]. J Intern Med, 2022, 292(5): 692-716.

[3] DAVIES TF, ANDERSEN S, LATIF R, et al. Graves′ disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2020, 6(1): 52.

[4] PAONE P, CANI PD. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: the expected slimy partners[J]. Gut, 2020, 69(12): 2232-2243.

[5] MANY MC, COSTAGLIOLA S, DETRAIT M, et al. Development of an animal model of autoimmune thyroid eye disease[J]. J Immunol, 1999, 162(8): 4966-4974.

[6] BAKER G, MAZZIOTTI G, VON RUHLAND C, et al. Reevaluating thyrotropin receptor-induced mouse models of Graves′ disease and ophthalmopathy[J]. Endocrinology, 2005, 146(2): 835-844.

[7] CHEN CR, ALIESKY HA, GUO J, et al. Blockade of costimula-

tion between T cells and antigen-presenting cells: an approach to suppress murine Graves' disease induced using thyrotropin receptor-expressing adenovirus[J]. Thyroid, 2006, 16(5): 427-434.

[8] MOSHKELGOSHA S, SO PW, DEASY N, et al. Cutting edge: retrobulbar inflammation, adipogenesis, and acute orbital congestion in a preclinical female mouse model of Graves' orbitopathy induced by thyrotropin receptor plasmid-in vivo electroporation[J]. Endocrinology, 2013, 154(9): 3008-3015.

[9] WANG W, ZHANG JW, QIN YJ, et al. Establishment and comparison of two different animal models of Graves' orbitopathy[J]. Transl Vis Sci Technol, 2023, 12(6): 12.

[10] MASETTI G, MOSHKELGOSHA S, KÖHLING H, et al. Gut microbiota in experimental murine model of Graves' orbitopathy established in different environments may modulate clinical presentation of disease[J]. Microbiome, 2018, 6(1): 97.

[11] LI Y, LUO B, TONG B, et al. The role and molecular mechanism of gut microbiota in Graves' orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2023, 46(2): 305-317.

[12] MOSHKELGOSHA S, VERHASSELT HL, 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.

[13] HAN X, WANG Y, ZHANG PP, et al. Kazak faecal microbiota transplantation induces short-chain fatty acids that promote glucagon-like peptide-1 secretion by regulating gut microbiota in db/db mice[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1077-1087.

[14] SHI TT, XIN Z, HUA L, et al. Alterations in the intestinal microbiota of patients with severe and active Graves' orbitopathy: a cross-sectional study[J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42(8): 967-978.

[15] SHI TT, HUA L, WANG H, et al. The potential link between gut microbiota and serum TRAb in Chinese patients with severe and active Graves' orbitopathy[J]. Int J Endocrinol, 2019, 2019: 9736968. DOI: 10.1155/2019/9736968.

[16] SHI TT, XIN Z, HUA L, et al. Comparative assessment of gut microbial composition and function in patients with Graves' disease and Graves' orbitopathy[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(2): 297-310.

[17] BISCARINI F, MASETTI G, MULLER I, et al. Gut microbiome associated with Graves disease and Graves orbitopathy: the INDIGO multicenter european study[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2023, 108(8): 2065-2077.

[18] ROJAS M, RESTREPO-JIMÉNEZ P, MONSALVE DM, et al. Molecular mimicry and autoimmunity[J]. J Autoimmun, 2018, 95: 100-123.

[19] WANG Z, ZHANG QY, LU J, et al. Identification of outer membrane porin f protein of Yersinia enterocolitica recognized by antithyrotopin receptor antibodies in Graves' disease and determination of its epitope using mass spectrometry and bioinformatics tools[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2010, 95(8): 4012-4020.

[20] HARGREAVES CE, GRASSO M, HAMPE CS, et al. Yersinia enterocolitica provides the link between thyroid-stimulating antibodies and their germline counterparts in Graves' disease[J]. J Immunol, 2013, 190(11): 5373-5381.

[21] CAO JM, SU YH, CHEN ZK, et al. The risk factors for Graves' ophthalmopathy[J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2022, 260(4): 1043-1054.

[22] PANDIYAN P, BHASKARAN N, ZOU M, et al. Microbiome dependent regulation of Tregs and Th17 cells in mucosa[J]. Front Immunol, 2019, 10: 426.

[23] FANG SJ, HUANG YZ, WANG SW, et al. IL-17A exacerbates fibrosis by promoting the proinflammatory and profibrotic function of orbital fibroblasts in TAO[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2016, 101(8): 2955-2965.

[24] FANG SJ, HUANG YZ, WANG NJ, et al. Insights into local orbital immunity: evidence for the involvement of the Th17 cell pathway in thyroid-associated ophthalmopathy[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2019, 104(5): 1697-1711.

[25] SU XH, YIN XL, LIU Y, et al. Gut dysbiosis contributes to the imbalance of treg and th17 cells in Graves' disease patients by propionic acid[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): dgaa511. DOI: 10.1210/clinem/dgaa511.

[26] WIEËRS G, BELKHIR L, ENAUD R, et al. How probiotics affect the microbiota[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 9: 454.

[27] SCHMIDT TSB, RAES J, BORK P. The human gut microbiome: from association to modulation[J]. Cell, 2018, 172(6): 1198-1215.

[28] CHEN J, WANG W, GUO Z, et al. Associations between gut microbiota and thyroidal function status in Chinese patients with Graves' disease[J]. J Endocrinol Invest, 2021, 44(9): 1913-1926.

[29] HUO DX, CEN CP, CHANG HB, 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.

[30] BARTALENA L, KAHALY GJ, BALDESCHI L, et al. The 2021 European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy[J]. Eur J Endocrinol, 2021, 185(4): G43-G67.

[31] MARCOCCI C, KAHALY GJ, KRASSAS GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy[J]. N Engl J Med, 2011, 364(20): 1920-1931.

[32] FERREIRA RLU, SENA-EVANGELISTA KCM, DE AZEVEDO EP, et al. Selenium in human health and gut microflora: bioavailability of selenocompounds and relationship with diseases[J]. Front Nutr, 2021, 8: 685317. DOI: 10.3389/fnut.2021.685317.

[33] CALLEJÓN-LEBLIC B, SELMA-ROYO M, COLLADO MC, et al. Untargeted gut metabolomics to delve the interplay between selenium supplementation and gut microbiota[J]. J Proteome Res, 2022, 21(3): 758-767.

[34] HUANG CC, YI P, ZHU M, et al. Safety and efficacy of fecal microbiota transplantation for treatment of systemic lupus erythematosus: an EXPLORER trial[J]. J Autoimmun, 2022, 130: 102844. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102844.

(收稿日期:2024-01-16,修回日期:2024-03-09)