

# 肠道菌群与甲状腺癌的关系

王浩<sup>1\*</sup>, 谢洋<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>赣南医科大学第一附属医院甲状腺癌外科, 江西 赣州

<sup>2</sup>甲状腺肿瘤重点实验室, 江西 赣州

收稿日期: 2024年12月7日; 录用日期: 2025年1月1日; 发布日期: 2025年1月8日

## 摘要

肠道菌群作为人体内一个复杂而庞大的微生物生态系统, 近年来已成为医学研究的热点。它们不仅参与食物的消化与吸收, 还在维持肠道黏膜屏障、调节免疫功能、抵御外来病原体入侵等方面发挥着至关重要的作用。甲状腺癌是一种常见的内分泌系统恶性肿瘤, 近年来在世界范围内的发病率呈逐年上升趋势。其病因复杂, 涉及遗传、环境、生活方式等多种因素。尽管手术、放疗、化疗等传统治疗手段在一定程度上提高了甲状腺癌患者的生存率, 但仍然存在复发、转移及耐药等问题, 对患者的生存质量和预后造成严重影响。

## 关键词

甲状腺癌, 肠道菌群

# The Relationship between Gut Microbiota and Thyroid Cancer

Hao Wang<sup>1\*</sup>, Yang Xie<sup>1,2#</sup>

<sup>1</sup>Department of Thyroid and Hernia Surgery, First Affiliated Hospital of Gannan Medical University, Ganzhou Jiangxi

<sup>2</sup>Ganzhou Key Laboratory of Thyroid Cancer, Ganzhou Jiangxi

Received: Dec. 7<sup>th</sup>, 2024; accepted: Jan. 1<sup>st</sup>, 2025; published: Jan. 8<sup>th</sup>, 2025

## Abstract

The gut microbiota, as a complex and vast microbial ecosystem in the human body, has become a hot topic in medical research in recent years. They not only participate in the digestion and absorption

\*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王浩, 谢洋. 肠道菌群与甲状腺癌的关系[J]. 临床医学进展, 2025, 15(1): 20-25.

DOI: 10.12677/acm.2025.151004

of food, but also play a crucial role in maintaining the intestinal mucosal barrier, regulating immune function, and resisting the invasion of foreign pathogens. Thyroid cancer is a common malignant tumor of the endocrine system. In recent years, the incidence rate of thyroid cancer in the world has been increasing year by year. Its etiology is complex, involving multiple factors such as genetics, environment, and lifestyle. Although traditional treatment methods such as surgery, radiotherapy, and chemotherapy have improved the survival rate of thyroid cancer patients to some extent, there are still problems such as recurrence, metastasis, and drug resistance, which seriously affect the quality of life and prognosis of patients.

## Keywords

Thyroid Cancer, Gut Microbiota

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

近年来,随着微生物学、分子生物学及生物信息学等学科快速发展,肠道菌群与肿瘤之间的关系逐渐受到研究者的关注。有研究表明,肠道菌群在肿瘤的发生、发展过程中扮演着重要角色,可能通过影响宿主的代谢、免疫及炎症反应等途径,促进或抑制肿瘤的发展。然而,关于肠道菌群与甲状腺癌之间的具体关系,目前尚缺乏深入系统地研究。因此,本文旨在综述近年来肠道菌群与甲状腺癌关系的研究进展,探讨肠道菌群在甲状腺癌发病、治疗及预后中的潜在作用,为甲状腺癌的防治提供新的思路和方法。

## 2. 甲状腺癌发病机制

甲状腺癌的发病机理复杂,涉及遗传、环境、生活方式等多种因素的相互作用。遗传因素在甲状腺癌的发病中起着重要作用。研究表明,有甲状腺癌家族史的人群患甲状腺癌的风险较高,这可能与遗传基因在甲状腺癌发病中的易感性有关[1]。特定基因的变异或突变可能增加个体对甲状腺癌的敏感性,使得这些人群在相同的环境因素作用下更容易发病。

环境因素也是甲状腺癌发病的重要因素之一。碘是合成甲状腺激素的必需元素,碘的摄入量与甲状腺癌的发病率密切相关。碘缺乏或过量都可能增加甲状腺癌的风险[2]。此外,放射线暴露也是甲状腺癌发病的重要诱因之一。特别是在儿童时期接受过头颈部放射线治疗的人群,其甲状腺癌的发病率显著增高[3]。其他环境因素,如环境污染、化学物质暴露等,也可能与甲状腺癌的发病有关。

除了遗传和环境因素外,生活方式也可能影响甲状腺癌的发病。例如,不良的饮食习惯、缺乏运动、肥胖等都可能增加甲状腺癌的风险[4]。这些生活方式因素可能通过影响内分泌系统的功能、改变肠道菌群的组成和代谢等方式,间接促进甲状腺癌的发生和发展。

## 3. 肠道菌群的功能与组成

有数以万计的微生物定植于人类肠道[5]。其中细菌占 99%以上,故以肠道菌群代指肠道微生物[6]。肠道微环境主要依靠七个主要门类(厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、梭菌门、变形菌门、疣微菌门和蓝藻门)的细菌生长。健康的肠道微环境主要由拟杆菌门和厚壁菌构成。其次是放线菌门和疣微菌门[7]。肠

道菌群能产生大量具有生物学效应的代谢产物, 如三甲胺-N-氧化物(TMAO)、苯乙酰谷氨酰胺(PAGln)、尿毒症毒素、NO、脂多糖(LPS)、短链脂肪酸(SCFA)、次级胆汁酸、维生素 K、维生素 B 复合物、肠道激素和神经递质等[8]。有研究表明肠道菌群参与了机体的营养代谢、药物代谢、免疫调节、维持肠道屏障的完整性和胃肠道的结构、抗菌等功能[9]。维持肠道菌群的健康和平衡是保证整体健康的关键。

## 4. 癌症相关细菌

尽管微生物学和微生物组研究最近取得了进展, 但国际癌症研究机构(IARC)认可的促肿瘤微生物清单十多年来一直没有更新, 但最近的研究表明, 除了幽门螺杆菌, 数十种微生物物种可能调节或导致癌症。

### 4.1. 幽门螺杆菌

幽门螺杆菌是一种确定的致癌物, 年龄标准化发病率为每年每 10 万人 8.7 例[10]。在全世界一半以上的人口可检测出。其中幽门螺杆菌和胃溃疡、胃恶性肿瘤及黏膜相关淋巴瘤组织淋巴瘤相关[11], 通过干扰 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路调节细胞更新和凋亡。也可以间接影响癌症的发展, 通过吸引多形核中性粒细胞和单核淋巴细胞聚集, 从而释放白细胞介素(IL)-1B、肿瘤坏死因子(TNF)  $\alpha$  和干扰素(IFN)  $\gamma$  的三种促炎信号刺激主要的 Th1 型反应[12], 及通过外膜粘附素 HopQ 结合癌胚抗原相关细胞粘附分子(CEACAM)附着于胃上皮细胞, 然后通过 4 型分泌系统(T4SS)将 CagA 直接注射到上皮细胞[13]。在胃上皮中, 它与致癌的 SHP2 磷酸酶和 PI3K 相互作用, 从而表明幽门螺杆菌在上皮细胞的肿瘤转化中具有直接作用[14]。幽门螺杆菌与胃癌的关系已被广泛研究和确认, 长期的幽门螺杆菌感染通过引起慢性胃炎、细胞损伤、炎症反应以及基因突变等机制, 增加了胃癌的风险。

### 4.2. 肠道沙门氏菌

慢性伤寒沙门氏菌感染被报道为胆囊癌的一个重要的危险因素。当伤寒沙门氏菌进入胆囊时, 小部分感染患者会成为慢性携带者, 在胆囊中繁殖出新的细菌, 进入肠道以传播感染[15]。慢性伤寒沙门氏菌感染携带者患胆囊癌的风险是健康人的 9 倍[16]。鼠伤寒沙门氏菌进入肠上皮细胞的能力是其发病的关键步骤。沙门氏菌侵袭肠上皮需要细菌 III 型分泌系统。第 III 型分泌系统是一种运输装置, 它注入毒力蛋白, 称为效应器, 使真核细胞瘫痪或重编程。沙门氏菌无毒因子(AvrA)是一种抑制宿主炎症反应的沙门氏菌效应物。P53 位于基因毒性和非基因毒性应激反应所必需的信号通路网络的十字路口。感染 AvrA 沙门氏菌的细胞 p53 乙酰化增加, 而感染 avra 缺乏沙门氏菌的细胞 p53 乙酰化减少。在无细胞系统中, AvrA 具有乙酰转移酶活性, 并使用 p53 作为底物。AvrA 表达增加 p53 转录活性, 诱导细胞周期阻滞。HCT116 p53<sup>-/-</sup>细胞的炎症反应较少。在沙门氏菌感染小鼠模型中, AvrA 的表达增加了肠上皮 p53 乙酰化[17]。

### 4.3. 大肠杆菌

大肠杆菌菌株通过诱导炎症、氧化应激和细胞生态位的变化, 再加上对宿主细胞周期的干扰和操纵, 促进癌症的形成。大肠杆菌在直肠癌中比健康对照组人群中更多, 并且, 从直肠癌分离的大多数黏膜相关大肠杆菌含有 PKS 基因组岛(PKS + 大肠杆菌), 该基因组岛负责大肠杆菌蛋白的合成, 这是一种基因毒素, 直肠癌小鼠模型还表明该毒素可能通过促进细胞增殖和肿瘤生长的生长因子来促进衰老[18]。此外, 可在真核上皮细胞中诱导链间交联和双链 DNA 断裂[19]。值得注意的是, 大肠杆菌诱导的 DNA 损伤反应及其对 Wnt 信号传导的间接影响(两者都有助于细胞转化)在直肠癌中经常被观察到[20]。

#### 4.4. 具核梭杆菌

具核梭杆菌是一种侵袭性厌氧菌,有研究显示与牙周炎及阑尾炎有关,在对结直肠癌肿瘤存在的细菌进行探索性研究时,发现结直肠癌肿瘤组织中具核梭杆菌的转录水平是正常结直肠组织的 400 倍[21]。在一项横断面研究中评估了牙周炎与近端结直肠癌和近端晚期结直肠癌的预测因素分析中,发现牙周炎可能与近端结直肠癌和近端晚期结直肠癌有关[22]。此外具核梭杆菌与原发性结直肠癌的远处转移有关[23],进一步证明了其在癌症中的潜在作用。具核梭杆菌在乳腺癌中定植可加速肿瘤生长和转移[24]。具核梭杆菌还可能导致上皮-间质转化(EMT),这是癌细胞侵袭、转移、干性和治疗耐药性的突出特征[25]。

#### 4.5. 脆弱拟杆菌

产肠毒素脆弱拟杆菌能产生脆弱拟杆菌毒素,从而引起炎症反应,导致慢性肠道炎症和组织损伤,并与结直肠癌的发生密切相关[26]。产毒素脆弱拟杆菌能触发环氧化酶(COX)-2 的表达,释放 PGE2 诱导炎症和控制细胞增殖。从慢性肠道炎症到癌症的发展,它涉及信号转导和转录激活因子(STAT)3 的激活。STAT3 通过上皮细胞和脆弱拟杆菌毒素之间的相互作用被激活。因此,调节性 T 细胞(Tregs)会激活并降低白细胞介素(IL)-2 的含量。随着 IL-2 水平的下降,辅助性 T 细胞(Th17)产生,导致 IL-17 水平升高。IL-17 参与早期肠道炎症,促进癌细胞存活和增殖,从而触发 IL-6 的产生,激活 STAT3 通路。此外,脆弱拟杆菌毒素降解 e-钙粘蛋白,因此信号通路的改变可以上调精胺氧化酶,导致细胞形态改变,促进癌变和不可逆的 DNA 损伤[27]。还有研究发现,产肠毒素脆弱拟杆菌感染可能通过 toll 样受体(TLR4)依赖通路中表观遗传和转录调节因子水平的上调,在干性调节中发挥重要作用,从而在体外和体内促进结直肠癌的发生[28]。

### 5. 甲状腺癌与肠道菌群的联系

肠道菌群对甲状腺激素代谢、免疫调节和维持肠道完整性至关重要。肠道菌群能够从复杂的碳水化合物的发酵中获得碳和能量,而这些碳水化合物在发酵过程中会产生短链脂肪酸(SCFAs),如丁酸、琥珀酸和丙酸,通过影响紧密连接来维持肠道上皮的完整性。当这种完整性受到破坏时(可能由多种因素引起,如炎症,上皮损伤、黏液层功能障碍以及因饮食、手术或药物引起的肠道菌群改变[29])。肠道上皮的通透性增加,会导致“肠漏”[30]。肠漏可能导致肠道内的细菌通过血液或淋巴系统转移到其他部分,最终到达肿瘤,在那里它们可能对肿瘤内的免疫反应产生积极或消极的影响[31]。甲状腺激素在肝脏中代谢,并随着胆汁释放到肠道,在肠道中,甲状腺激素可能被肠道菌群进行脱碘、硫酸化和葡糖醛酸化。并有可能受到其短链脂肪酸(SCFAs)的刺激,产生更活跃的三碘甲状腺原氨酸[32]。

肠道菌群的组成可能是胃肠道和肠外肿瘤发病机制的重要环境因素。然而,关于甲状腺癌患者肠道菌群的组成信息有限。人们普遍认为,粪便菌群是肠道的代表。Zhang 等收集了 74 例研究对象的粪便,利用 16SrRNA 测序技术比较分析了肠道菌群的组成情况,并用线性判别效应量来分析和区分甲状腺癌组和健康对照组之间的粪便微生物群组成。研究结果显示,与健康对照组相比,甲状腺癌患者的肠道菌群的  $\alpha$  多样性增高, $\beta$  多样性发生了改变;甲状腺癌组的肠道菌群以普雷沃菌、玫瑰杆菌属、粪球菌属、厌氧杆菌属、瘤胃球菌属、奈瑟菌属、链球菌属和卟啉单胞菌属为主,而健康对照组以鸟分枝杆菌、萨特氏菌属和丁酸单胞菌属为主[33]。Feng 等也使用了 16SrRNA 测序技术分析了甲状腺癌患者与健康对照组的粪便样本中的粪便微生物群,与健康对照组相比,甲状腺癌患者厚壁菌门和变形菌门明显富集,拟杆菌门比例下调,甲状腺癌患者的菌群组成在门和属水平也发生了改变。同时该研究还提出肠道菌群的相关代谢产物如黄酮类化合物、脂类、苯类等可能会对甲状腺癌的发生及发展产生一定影响[34]。尽管这些研究提供了有关甲状腺癌与肠道菌群变化之间关系的重要线索,但目前基于 16S rRNA 基因测序的



研究仍存在一定局限性, 未能全面揭示肠道菌群在癌症发生中的具体机制。因此, 未来的研究应结合动物模型进行验证, 以进一步深入探讨肠道菌群在甲状腺癌中的作用。

## 6. 结束语

肠道菌群与癌症的关系复杂且深刻, 肠道微生物不仅在癌症的发生、进展和转移中起着重要作用, 而且可能通过调节免疫反应、代谢途径等影响癌症的治疗效果。其中, 肠道菌群与甲状腺癌之间也关系密切, 已有证据表明甲状腺癌患者与健康对照组肠道菌群的组成有明显差异, 而肠道菌群可能通过影响代谢产物, 在甲状腺癌的发生和发展中发挥作用。然而, 现有研究尚处于初步阶段, 尚需更多的临床和动物实验来明确菌群在甲状腺癌中的具体机制及其潜在的治疗价值。未来的研究可进一步探索肠道微生物调节与甲状腺癌治疗的结合, 为个性化治疗提供新思路。

## 基金项目

国家自然科学基金(82460498)。赣州市重点研发一般项目, 项目编号: 202101124805。

## 参考文献

- [1] Nosé, V. (2011) Familial Thyroid Cancer: A Review. *Modern Pathology*, **24**, S19-S33. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.147>
- [2] Chen, Z., Xu, W., Huang, Y., Jin, X., Deng, J., Zhu, S., *et al.* (2013) Associations of Noniodized Salt and Thyroid Nodule among the Chinese Population: A Large Cross-Sectional Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **98**, 684-692. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.054353>
- [3] Refetoff, S., Harrison, J., Karanfilski, B.T., Kaplan, E.L., De Groot, L.J. and Bekerman, C. (1975) Continuing Occurrence of Thyroid Carcinoma after Irradiation to the Neck in Infancy and Childhood. *New England Journal of Medicine*, **292**, 171-175. <https://doi.org/10.1056/nejm197501232920402>
- [4] Engeland, A., Tretli, S., Akslen, L.A. and Bjørge, T. (2006) Body Size and Thyroid Cancer in Two Million Norwegian Men and Women. *British Journal of Cancer*, **95**, 366-370. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603249>
- [5] Barko, P.C., McMichael, M.A., Swanson, K.S. and Williams, D.A. (2017) The Gastrointestinal Microbiome: A Review. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **32**, 9-25. <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>
- [6] Eckburg, P.B., Bik, E.M., Bernstein, C.N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., *et al.* (2005) Diversity of the Human Intestinal Microbial Flora. *Science*, **308**, 1635-1638. <https://doi.org/10.1126/science.1110591>
- [7] Adak, A. and Khan, M.R. (2018) An Insight into Gut Microbiota and Its Functionalities. *Cellular and Molecular Life Sciences*, **76**, 473-493. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2943-4>
- [8] Kazemian, N., Mahmoudi, M., Halperin, F., Wu, J.C. and Pakpour, S. (2020) Gut Microbiota and Cardiovascular Disease: Opportunities and Challenges. *Microbiome*, **8**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/s40168-020-00821-0>
- [9] Jandhyala, S.M. (2015) Role of the Normal Gut Microbiota. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 8787-8803. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- [10] de Martel, C., Georges, D., Bray, F., Ferlay, J. and Clifford, G.M. (2020) Global Burden of Cancer Attributable to Infections in 2018: A Worldwide Incidence Analysis. *The Lancet Global Health*, **8**, e180-e190. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(19\)30488-7](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(19)30488-7)
- [11] Sugizaki, K., Tari, A., Kitadai, Y., Oda, I., Nakamura, S., Yoshino, T., *et al.* (2018) Anti-*Helicobacter pylori* Therapy in Localized Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma: A Prospective, Nationwide, Multicenter Study in Japan. *Helicobacter*, **23**, e12474. <https://doi.org/10.1111/hel.12474>
- [12] Bagheri, N., Salimzadeh, L. and Shirzad, H. (2018) The Role of T Helper 1-Cell Response in *Helicobacter Pylori*-Infection. *Microbial Pathogenesis*, **123**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.06.033>
- [13] Odenbreit, S., Püls, J., Sedlmaier, B., Gerland, E., Fischer, W. and Haas, R. (2000) Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into Gastric Epithelial Cells by Type IV Secretion. *Science*, **287**, 1497-1500. <https://doi.org/10.1126/science.287.5457.1497>
- [14] Hatakeyama, M. (2017) Structure and Function of *Helicobacter pylori* CagA, the First-Identified Bacterial Protein Involved in Human Cancer. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*, **93**, 196-219. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.013>
- [15] Ruby, T., McLaughlin, L., Gopinath, S. and Monack, D. (2012) *Salmonella*'s Long-Term Relationship with Its Host.

- FEMS Microbiology Reviews*, **36**, 600-615. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2012.00332.x>
- [16] Illman, S. (2001) Hilbert's Fifth Problem: Review. *Journal of Mathematical Sciences*, **105**, 1843-1847. <https://doi.org/10.1023/a:1011323915468>
  - [17] Wu, S., Ye, Z., Liu, X., Zhao, Y., Xia, Y., Steiner, A., et al. (2010) *Salmonella typhimurium* Infection Increases P53 Acetylation in Intestinal Epithelial Cells. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, **298**, G784-G794. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00526.2009>
  - [18] Dalmaso, G., Cougnoux, A., Delmas, J., Darfeuille-Michaud, A. and Bonnet, R. (2014) The Bacterial Genotoxin Colibactin Promotes Colon Tumor Growth by Modifying the Tumor Microenvironment. *Gut Microbes*, **5**, 675-680. <https://doi.org/10.4161/19490976.2014.969989>
  - [19] Nougayrède, J., Homburg, S., Taieb, F., Boury, M., Brzuszkiewicz, E., Gottschalk, G., et al. (2006) *Escherichia coli* Induces DNA Double-Strand Breaks in Eukaryotic Cells. *Science*, **313**, 848-851. <https://doi.org/10.1126/science.1127059>
  - [20] Iftekhhar, A., Berger, H., Bouznad, N., Heuberger, J., Boccellato, F., Dobrindt, U., et al. (2021) Genomic Aberrations after Short-Term Exposure to Colibactin-Producing *E. coli* Transform Primary Colon Epithelial Cells. *Nature Communications*, **12**, Article No. 1003. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21162-y>
  - [21] Castellarin, M., Warren, R.L., Freeman, J.D., Dreolini, L., Krzywinski, M., Strauss, J., et al. (2011) *Fusobacterium nucleatum* Infection Is Prevalent in Human Colorectal Carcinoma. *Genome Research*, **22**, 299-306. <https://doi.org/10.1101/gr.126516.111>
  - [22] Kim, G.W., Kim, Y., Lee, S.H., Park, S.G., Kim, D.H., Cho, J.Y., et al. (2019) Periodontitis Is Associated with an Increased Risk for Proximal Colorectal Neoplasms. *Scientific Reports*, **9**, Article No. 7528. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44014-8>
  - [23] Bullman, S., Pedamallu, C.S., Sicinska, E., Clancy, T.E., Zhang, X., Cai, D., et al. (2017) Analysis of *Fusobacterium* Persistence and Antibiotic Response in Colorectal Cancer. *Science*, **358**, 1443-1448. <https://doi.org/10.1126/science.aal5240>
  - [24] Parhi, L., Alon-Maimon, T., Sol, A., Nejman, D., Shhadeh, A., Fainsod-Levi, T., et al. (2020) Breast Cancer Colonization by *Fusobacterium nucleatum* Accelerates Tumor Growth and Metastatic Progression. *Nature Communications*, **11**, Article No. 3259. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16967-2>
  - [25] Zhang, S., Li, C., Liu, J., Geng, F., Shi, X., Li, Q., et al. (2020) *Fusobacterium nucleatum* Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition through Regulation of the LncRNA MIR4435-2HG/miR-296-5p/Akt2/SNAI1 Signaling Pathway. *The FEBS Journal*, **287**, 4032-4047. <https://doi.org/10.1111/febs.15233>
  - [26] Haghi, F., Goli, E., Mirzaei, B. and Zeighami, H. (2019) The Association between Fecal Enterotoxigenic *B. fragilis* with Colorectal Cancer. *BMC Cancer*, **19**, Article No. 879. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-6115-1>
  - [27] Cheng, W.T., Kantilal, H.K. and Davamani, F. (2020) The Mechanism of *Bacteroides Fragilis* Toxin Contributes to Colon Cancer Formation. *Malaysian Journal of Medical Sciences*, **27**, 9-21. <https://doi.org/10.21315/mjms2020.27.4.2>
  - [28] Liu, Q., Li, C., Fu, L., Wang, H., Tan, J., Wang, Y., et al. (2020) Enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* Induces the Stemness in Colorectal Cancer via Upregulating Histone Demethylase JMJD2B. *Gut Microbes*, **12**, Article 1788900. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1788900>
  - [29] Bischoff, S.C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J., Serino, M., et al. (2014) Intestinal Permeability—A New Target for Disease Prevention and Therapy. *BMC Gastroenterology*, **14**, Article No. 189. <https://doi.org/10.1186/s12876-014-0189-7>
  - [30] Camilleri, M. (2019) Leaky Gut: Mechanisms, Measurement and Clinical Implications in Humans. *Gut*, **68**, 1516-1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>
  - [31] Luu, M., Schütz, B., Lauth, M. and Visekruna, A. (2023) The Impact of Gut Microbiota-Derived Metabolites on the Tumor Immune Microenvironment. *Cancers*, **15**, Article 1588. <https://doi.org/10.3390/cancers15051588>
  - [32] Fenneman, A.C., Bruinstroop, E., Nieuwdorp, M., van der Spek, A.H. and Boelen, A. (2023) A Comprehensive Review of Thyroid Hormone Metabolism in the Gut and Its Clinical Implications. *Thyroid*, **33**, 32-44. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0491>
  - [33] Zhang, J., Zhang, F., Zhao, C., Xu, Q., Liang, C., Yang, Y., et al. (2018) Dysbiosis of the Gut Microbiome Is Associated with Thyroid Cancer and Thyroid Nodules and Correlated with Clinical Index of Thyroid Function. *Endocrine*, **64**, 564-574. <https://doi.org/10.1007/s12020-018-1831-x>
  - [34] Feng, J., Zhao, F., Sun, J., Lin, B., Zhao, L., Liu, Y., et al. (2018) Alterations in the Gut Microbiota and Metabolite Profiles of Thyroid Carcinoma Patients. *International Journal of Cancer*, **144**, 2728-2745. <https://doi.org/10.1002/ijc.32007>