

小麦麸质蛋白相关性疾病的研究进展

闫丛阳¹, 周霖^{2*}

(1. 汪清县特产局, 汪清 133200; 2. 沈阳医学院公共卫生学院, 沈阳 110034)

摘要: 小麦是主要的粮食作物, 但也可引发多种过敏性疾病和自身免疫性疾病。麸质蛋白的摄入, 是引起这些疾病的关键因素, 麸质蛋白主要存在于小麦中, 但也存在于大麦, 黑麦和燕麦中。特别是小麦麸质蛋白因含有大量的非极性氨基酸和谷氨酰胺而耐胃肠道酶消化, 生成使部分人群致病的毒性肽。麸质蛋白相关性疾病的全球患病率接近 5%, 已经严重影响了部分人群的生活质量, 甚至危及生命, 已成为全球性不可回避的食品安全问题之一。本文主要对麸质蛋白结构、麸质蛋白相关性疾病的发病机制、流行病学、诊断和治疗进行了概述, 为小麦的安全食用提供参考。

关键词: 麸质蛋白; 麸质蛋白相关性疾病; 乳糜泻; 小麦过敏; 非乳糜泻麸质敏感性疾病; 无麸质饮食

Research progresses on wheat gluten-related diseases

YAN Cong-Yang¹, ZHOU Lin^{2*}

(1. *Special Products Bureau, Wangqing 133200, China*; 2. *School of Public Health, Shenyang Medical College, Shenyang 110034, China*)

ABSTRACT: Wheat is a kind of main food crop, but it can also cause a variety of allergic diseases and autoimmune diseases. Gluten intake is greatly associated with the development of these diseases. Gluten is mainly found in wheat, but also in barley, rye and oats. In particular, wheat gluten with high contents of non-polar amino acids and glutamine is resistant to gastrointestinal enzyme digestion and produces toxic peptides which cause diseases in some people. The global prevalence of gluten-related diseases is close to 5%, which has seriously affected the quality of life and even induced life-threatening on some people. Thus, gluten-related diseases have become one of the global unavoidable food safety issues. This article summarized the gluten structure, pathogenesis, epidemiology, diagnosis and treatment of gluten-related diseases, so as to provide references for the safe consumption of wheat.

KEY WORDS: gluten; gluten-related disease; celiac disease; wheat allergy; non-celiac gluten sensitivity; gluten-free diet

1 引言

小麦是小麦属(*Triticum L.*)植物的统称, 属于禾本科, 是全球第 3 大粮食作物之一。根据美国食品与农业组织统计部门(Food and Agriculture Organization Corporate Statistical Database, FAOSTAT)的 2017 年最新数据, 小麦年产量超 15 亿吨, 仅次于玉米^[1]。因小麦籽粒含有较多的蛋

白质, 小麦粉可被加工成各种主食和副食等, 也可作为配料广泛用于食品加工甚至化妆品生产中^[2]。然而, 联合国粮食及农业组织(Food and Agriculture Organization, FAO)在 1995 报告中定义小麦是八类常见的食入性过敏源之一, 同时小麦还可引发多种自身免疫性疾病和非麸质敏感性疾病等^[3]。麸质蛋白的摄入, 是引起这些疾病的关键因素, 麸质蛋白主要存在于小麦中, 但也存在于大麦、黑麦和燕麦

*通讯作者: 周霖, 博士, 讲师, 主要研究方向为食品营养与安全。E-mail: zhoulin1988@outlook.com

*Corresponding author: ZHOU Lin, Ph.D, Lecturer, School of Public Health, Shenyang Medical College, No.146, Huanghe North Street, Shenyang 110034, China. E-mail: zhoulin1988@outlook.com

中^[4]。随着谷物制品消费水平的增加, 麸质蛋白相关性疾病发病率的日益增加, 全球患病率约为 5%^[5]。麸质蛋白引起的疾病已经严重影响了部分人群的生活质量, 甚至危及生命, 已成为全球性亟需解决的食物安全问题之一。

本文将重点介绍小麦麸质蛋白、各种麸质蛋白相关性疾病的发病机制、流行病学、诊断和治疗方面的新进展, 以提高对麸质蛋白相关性疾病的科学认识, 为开发低毒性小麦制品奠定理论基础。

2 小麦麸质蛋白

世界上 90%~95% 的小麦为异源 6 倍体面包小麦 (*Triticum aestivum* L., $2n=6x=42$, AABBDD), 小麦蛋白含量为 10%~15%^[6]。根据蛋白在溶剂中溶解度的差异, Osborne 将小麦蛋白分为水溶性的清蛋白(albumins)、盐溶性的球蛋白(globulins)、醇溶性的醇溶蛋白(gliadin)和溶于酸碱的谷蛋白(glutenin)4 种^[7]。清蛋白和球蛋白约占小麦总蛋白的 15%~20%, 属于代谢或贮藏蛋白, 大部分非麸质蛋白的分子量小于 25 kDa^[8,9]。醇溶蛋白和谷蛋白统称为麸质蛋白(gluten), 约占小麦总蛋白的 80%~85%^[8]。麸质蛋白是小麦中的贮藏蛋白, 其中的麦醇溶蛋白为球状单体颗粒, 镶嵌在网状聚合的麦谷蛋白上, 两者相互交织后形成多聚体空间结构, 赋予小麦面粉独有的粘弹性和延展性使其广泛应用于食品行业^[10]。

2.1 小麦麸质蛋白分类与结构

麸质蛋白分类如表 1 所示^[10,11], 根据组分在酸性电泳迁移率不同, 将醇溶蛋白分为 α/β -、 γ -、 ω -亚型。依据组分在还原型聚丙烯酰胺凝胶电泳中迁移率不同, 可将麦谷蛋白分为高分子量麦谷蛋白(high molecular weight glutenin, HMW-GS)和低分子量麦谷蛋白(low molecular weight glutenin, LMW-GS), 它们分别包含不同的亚型^[11]。

编码麸质蛋白的基因位于小麦的 A、B、D 同源基因组上, α/β -醇溶蛋白由短臂 6 号染色体上的 Gli-2 编码, γ -、 ω -醇溶蛋白由 Gli-1 编码^[12]。HMW-GS 亚基由长臂 1 号染色体上的 Glu-1 编码^[13], LMW-GS 由短臂 1 号染色体上的 Glu-3 编码^[14]。此外, 根据半胱氨酸含量的多少可将小麦麸质蛋白分为富硫蛋白、贫硫蛋白和高分子量麦谷蛋白^[10]。这些蛋白具有相似的结构: 非重复的 N-末端区域, 非重复的 C 末端区域和长的重复中心区域; 重复中心区域含有独特的富含谷氨酰胺和脯氨酸的重复单元, 且富硫蛋白的结构是高度保守的^[3]。

2.2 小麦麸质蛋白脱敏技术

麸质蛋白因富含非极性氨基酸和谷氨酰胺耐胃肠消化并引起易感人群患病^[15]。 α -和 γ -麦醇溶蛋白是导致乳糜泻的主要抗原, HMW 和 LMW 序列中也含有乳糜泻毒性表位^[16]。 ω -5 麦醇溶蛋白和 HMW 是小麦依赖运动诱发过敏(wheat-dependant exercise-induced anaphylaxis, WDEIA)中最常见的过敏原^[17]。

目前, 通过育种技术和食品加工技术是生产低致敏小麦制品的主要途径。育种技术是从源头上降低麸质蛋白毒性的方式, 如李晶晶^[18]基于 T 细胞表位的单克隆抗体 DQ2.5-glia- α 1a 和 DQ2.5-glia- α 3 评估了成都 112 种小麦的乳糜泻 T 细胞表位含量, 筛选出 14 种低乳糜泻毒性品种, 为我国选育低乳糜泻小麦品种提供了试验依据。Smulders 等^[19]使用 CRISPR/Cas9 进行基因编辑修改或删除编码小麦醇溶蛋白基因得到不含乳糜泻表位的小麦。食品加工技术则是通过物理、化学、酶法等方式使抗原表位的失活或破坏, 进而降低蛋白的致敏性。如 Handoyo 等^[20]用梯度抛光处理小麦, 得到的小麦蛋白 IgE 结合能力降低。另外, 研究发现利用转谷氨酰胺酶的转谷酰基作用可阻断与乳糜泻相关的麸质蛋白的免疫原性^[21,22]。

表 1 麸质蛋白的分类
Table 1 Classification of gluten protein types

麸质蛋白类型	编码基因座	亚型	比例	组件	聚合物或单体	分子量/kDa
醇溶蛋白						
	Gli-2	α/β -	28%~33%	富硫蛋白	单体	28~35
	Gli-1	γ -	23%~31%	富硫蛋白	单体	31~35
	Gli-1	ω -	7%~13%	贫硫蛋白	单体	39~55
麦谷蛋白						
高分子量麦谷蛋白	Glu-1	x-	4%~9%		多聚体	83~88
		y-	3%~4%		多聚体	67~74
低分子量麦谷蛋白	Glu-3	B-	19%~25%		多聚体	32~39
		C-			富硫蛋白	
		D-			贫硫蛋白	

3 小麦麸质蛋白相关性疾病

小麦麸质蛋白的功能特性使其广泛应用于食品行业,但麸质蛋白也是主要的致病因子,会导致部分人群患病。根据形成时间和致病机制,麸质蛋白相关性疾病可以分为 3 大类:自身免疫性疾病,过敏性疾病和非乳糜泻麸质敏感性疾病^[23,24]。这些疾病的共同临床表现为患者摄取麸质蛋白后,出现病症,但坚持无麸质饮食可以缓解症状甚至消除病情。

3.1 自身免疫性疾病

发病时间是在摄入含麸质蛋白制品后几个星期到几年不等,主要包括乳糜泻、面筋共济失调症、疱疹样皮炎^[23]。

3.1.1 乳糜泻

乳糜泻(celiac disease, CD)是一种自身免疫性疾病,是因摄入小麦、大麦或黑麦中的麸质蛋白而引发的慢性小肠炎症性疾病,该病由 Th1 型细胞(T helper cell 1, Th1)介导并具有基因易感性。在世界范围内乳糜泻的平均患病率为 1%,但具有地域差异性^[25]。 α -和 γ -麦醇溶蛋白是导致乳糜泻的主要表位, HMW 和 LMW 序列中也含有乳糜泻毒性表位^[16]。

乳糜泻发病机制包含固有免疫和适应性免疫 2 部分^[26-28]: 麸质蛋白特别是醇溶蛋白因富含谷氨酰胺和脯氨酸而耐胃肠道消化酶甚至刷状缘肽酶消化,形成了麸质蛋白固有免疫肽和麸质蛋白适应性免疫肽;麸质蛋白固有免疫肽可激活 CD 患者肠道黏膜中的固有免疫应答反应,如细胞表面受体表达和细胞因子分泌,进一步激活上皮内淋巴细胞,而这些淋巴细胞可杀死肠上皮细胞而导致通透性增加和结构变化。耐消化的麸质蛋白适应性免疫肽通过跨细胞或细胞旁途径进入小肠黏膜固有层,先由组织转谷氨酰胺酶 2(tissue transglutaminase 2, tTG2)脱氨基生成脱氨基麸质多肽,脱氨基作用增加多肽与抗原呈递细胞上的人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)DQ2 或 DQ8 分子的结合^[29,30]。抗原呈递细胞再把脱氨基多肽呈递给反应性 CD4⁺ Th1 细胞,激发 T 细胞增殖并产生细胞因子。分泌的细胞因子会引起肠道上皮内淋巴细胞增生,进而杀死肠上皮细胞而导致绒毛萎缩和隐窝增生。发生在固有层的适应性免疫反应和上皮内的固有免疫反应都是形成乳糜泻所必需的,但这 2 种免疫反应相互作用的机制尚不清楚。

乳糜泻具有基因易感性,潜在的致病基因主要是 2 个 HLA II 型基因: HLA-DQ2(DQA1*05-DQB1*02)和 HLA-DQ8(DQA1*03-DQB1*0302)^[31,32],其中超过 95%的乳糜泻患者是 DQ2 阳性,而其余大多数患者是 DQ8 阳性^[29]。并且携带 HLA-DQ2 和 HLA-DQ8 纯合子的人,患乳糜泻病的风险一般增加 6 倍^[33]。Liu 等^[34]在 15 年的儿童队列研究中发现

DQ2 纯合子的患乳糜泻风险为 14.2%,而 DQ8 杂合子的患病风险只有 1.5%。尽管在西方国家中约有 40%人口表达其中的一个或两个 HLA-DQ 等位基因,但只有 1%的人群发展为 CD^[35]。这是因为除了 HLA-DQ 基因外,非 HLA-DQ 基因在 CD 中也有较大贡献率,如全基因组关联研究显示,39 例非 HLA 区域与 CD 风险增加有关^[36],另外 Gutierrez-Achury 等^[37]发现非主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)基因座的遗传变异可以解释 CD 遗传特性的 48%。

此外,环境因素对于 CD 的发病也起着至关重要的作用。如摄入麸质蛋白时间、摄入麸质蛋白量和自身原因也会导致 CD 发病率的增加。如 4 个月前全母乳喂养,而后在 4 至 6 个月间逐渐添加含麸质蛋白的食物可降低患 CD 的风险率^[38,39]。Catassi 等^[40]研究发现当乳糜泻儿童每日摄入 100 mg 醇溶蛋白时,上皮内淋巴细胞数量显著增加;在每日摄入 500 mg 醇溶蛋白时,组织学症状更为明显。另外,一些自身免疫病如 I 型糖尿病^[41]和类风湿性关节炎^[42]都可能增加乳糜泻的发生率。最近研究还表明,乳糜泻的发生也可能与肠道微生物有一定的关联性^[43]。

世界胃肠病学组织建议乳糜泻的诊断需要结合血清学,组织学和基因检测技术^[44]。随着免疫学技术的发展,血清学诊断方式已成为诊断乳糜泻的主要手段,抗肌内膜抗体、抗组织转谷氨酰胺酶抗体、抗脱氨基麦醇溶蛋白抗体和抗麦醇溶蛋白抗体都是乳糜泻患者的血清中所存在着特异血清标志物,可以据此诊断乳糜泻,特别是抗组织转谷氨酰胺酶 IgA 抗体已经被广泛地应用于乳糜泻的筛查^[45,46],如 Yuan 等^[47]率先通过乳糜泻血清标志物筛查发现我国大约 2%的青少年呈现乳糜泻血清学阳性结果。但是,小肠组织活检是诊断乳糜泻的金标准,对乳糜泻的确诊和治疗提供直接的参考。

目前,对乳糜泻尚无特效的治疗方法,唯一可靠的治疗方式是终生严格的无麸质饮食,所以低乳糜泻毒性的小麦产品的加工备受关注^[48]。

3.1.2 麸质蛋白共济失调症

麸质蛋白共济失调症(gluten ataxia, GA)是一种与麸质蛋白相关的神经系统性自身免疫性疾病,被定义为特发性散发性共济失调,在没有其他原因的情况下具有麸质敏感性的血清学证据,肠病的存在与否不是诊断的先决条件,研究发现高达 50%的 GA 患者没有肠病^[23,49]。目前尚不清楚具体哪种麸质蛋白引起 GA。

GA 在共济失调中占 15%,在特发性散发性共济失调中占 40%,平均发病年龄为 53 岁且通常表现为四肢共济失调,起病隐匿。高达 60%的 GA 患者的头颅核磁共振光谱中可见小脑萎缩^[49]。目前认为 GA 中的小脑损伤主要由免疫机制介导,脑组织解剖可见 GA 患者整个小脑皮质呈现浦肯野细胞斑片状缺失,小脑白质出现星形细胞增生、中

性粒细胞形成空泡和 T 淋巴细胞浸润, 此外, 浦肯野细胞以及其他小脑细胞的表面抗原与麸质蛋白存在交叉反应^[50]。有研究表明在脑内表达的 tTG6 是 GA 相关的特异性抗原, 在 GA 患者的脑组织发现 tTG6 沉积的分布区域和 IgA 沉积的分布区域大致重合, 可能说明 tTG6 与 GA 的致病有关联^[23,51]。但 GA 发病机制仍需要进一步探索。

目前没有金标准对 GA 患者进行诊断, 主要依靠临床特点和血清学检测。抗麦醇溶蛋白抗体 IgG 和 IgA 目前是 GA 最敏感的标志物, 但两者同时也是 CD 的特异性标志物^[49], 所以需要通过临床诊断排除 CD, 进而确诊 GA。若在临床上需要鉴别 GA 与其它共济失调等疾病, 则可通过特异性的血清学标志物检测确诊。

与乳糜泻(CD)患者相比, GA 患者没有肠道病变, 且抗麦醇溶蛋白抗体的水平较低, 但大多数患者仍然可通过严格依从无麸质饮食来缓解症状。Hadjivassiliou 等^[52]研究表明 GA 患者严格遵守无麸质饮食后呈现低滴度的抗麦醇溶蛋白抗体水平, 症状得以缓解。

3.1.3 疱疹样皮炎

疱疹样皮炎(dermatitis herpetiformis, DH)是一种起疱性皮肤病, 多发在肘、膝和臀部。与 CD 患者类似, DH 患者携带 HLA-DQ2(90%)或 HLA-DQ8(5%)单倍型等位基因^[53], 但不同于 CD 的是, DH 患者很少出现明显的胃肠道病症。此外, DH 患者皮肤中还能检测到抗 tTG3-IgA 抗体^[54]。Salmi 等^[55]研究表明 DH 在芬兰发病率为 0.75%, 此外 West 等^[56]研究发现 DH 在英国的发病率为 0.3%, 但 DH 的发病率总体且呈现下降, 而乳糜泻的发病率则持续上升^[57]。目前, DH 发病机制尚不明确。

DH 的诊断主要通过免疫荧光活检, 在患者真皮乳头处会出现 IgA-tTG3 颗粒状沉积^[55]。DH 患者坚持长期的无麸质后, 症状得以缓解。

3.2 过敏性疾病

小麦是 FAO 在 1995 报告中的八类常见的食源性过敏原之一, 小麦过敏(wheat allergy, WA)是指通常因摄入或吸入小麦成分, 有 Th2 型淋巴细胞参与并可分泌 Th2 细胞因子白介素 4(interleukin 4, IL-4)、IL-5 和 IL-13 的免疫学反应, 几乎所有的 WA 都属于 IgE 介导的过敏反应, IgE 介导的反应是速发型的, 可能危及生命, 发病率约为 0.2%~1%^[58]。主要包括 WDEIA、面包师哮喘、特应性皮炎和荨麻疹等。

α/β -、 γ -、 ω -醇溶蛋白以及 HMW 和 LMW 均含有与小麦过敏相关的 IgE 表位^[3]。与 WDEIA 主要相关的蛋白是 ω -5 麦醇溶蛋白; 在其他过敏反应如特应性皮炎、荨麻疹等则与多种小麦蛋白有关, 可分别在 60%、48%和 26%小麦过敏患者中检测到可与 α/β -醇溶蛋白和低分子量麦谷蛋白、 ω -麦醇溶蛋白和高分子量麦谷蛋白反应的 IgE 抗体^[59]。

与经典的 IgE 介导的食物过敏原反应机制相同, 反应速发、可重现和伴有食物特异性的 IgE。小麦过敏原初次进入过敏患者体内后, 机体会产生与细胞膜表面特定受体结合的 IgE, 而处于致敏状态。而相同或相似过敏原再次进入机体, 与其高亲和力的 IgE 受体(FcεRI)结合时, 会导致肥大细胞和嗜碱性粒细胞的活化并释放组胺、血小板活化因子和白三烯等, 导致机体的某一组织或器官, 甚至全身出现生理功能的紊乱或组织损伤等反应^[58,60]。

IgE 介导小麦过敏的诊断是根据病史并监测食物激发后的症状, 同时结合特异性 IgE 的检测。目前, 小麦过敏的最有效治疗方法仍是回避小麦过敏原的摄入^[61]。

3.3 非乳糜泻麸质敏感性疾病

非乳糜泻麸质敏感性疾病(non-celiac gluten sensitivity, NCGS)是一种最近被发现, 但机制尚未清楚的由麸质蛋白引起的疾病。NCGS 具有多种症状, 很多症状与其他疾病重叠, 所以定义仍受争议。多数研究人员认为只有在排除乳糜泻和小麦过敏后才需要诊断 NCGS, NCGS 的患病率在 0.6%~6%之间^[61]。

NCGS 的发病机制尚不清楚, 缺乏典型的免疫和过敏反应并且患者肠道没有明显的病变^[62]。最新研究表明麸质蛋白不是引发 NCGS 唯一因素, 其他蛋白质包括 α -淀粉酶抑制剂^[63], 一些碳水化合物如果聚糖都可能引起 NCGS^[64,65]。

目前尚没有特异性的血清学标记诊断 NCGS, 该病诊断需要排除乳糜泻和小麦过敏性疾病等, 并依赖于双盲安慰剂对照的食物激发实验进行确诊^[66]。对于 NCGS 患者而言, 严格依从 GFD 是最有效的治疗方式。

4 结 论

小麦是主要的粮食作物, 但其中的麸质蛋白引起的疾病不仅严重影响患者的生活质量, 甚至还可危及生命, 所以麸质蛋白相关性疾病已成为世界上高度关注的食品安全问题。目前, 虽然无麸质饮食是对这些疾病的一种安全有效的治疗方法, 然而食物组分复杂, 麸质蛋白成分在人们日常膳食中广泛存在, 患者难以避免受到其危害。所以, 从食品源头上在不影响小麦制品加工特性和营养品质的前提下, 如何提高小麦制品的安全性, 同时加强无麸质食品的开发和研究将成为食品加工和食品安全领域亟待解决的问题。

参考文献

- [1] Food and Agriculture Organization of the United Nations [Z].
- [2] Fasano A, Sapone A, Zevallos V, et al. Nonceliac gluten sensitivity [J]. *Gastroenterology*, 2015, 148(6): 1195-1204.
- [3] Balakireva AV, Zamyatnin AA. Properties of gluten intolerance: Gluten structure, evolution, pathogenicity and detoxification capabilities [J].

- Nutrients, 2016, 8(10): 644.
- [4] Commission CA. Codex standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten [Z].
- [5] Elli L, Branchi F, Tomba C, *et al.* Diagnosis of gluten related disorders: Celiac disease, wheat allergy and non-celiac gluten sensitivity [J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(23): 7110.
- [6] Pfeifer M, Kugler KG, Sandve SR, *et al.* Genome interplay in the grain transcriptome of hexaploid bread wheat [J]. *Science*, 2014, 345(6194): 1250091.
- [7] Osborne TB. The proteins of the wheat kernel [M]. Washington: Carnegie institution of Washington, 1907.
- [8] Veraverbeke WS, Delcour JA. Wheat protein composition and properties of wheat glutenin in relation to breadmaking functionality [J]. *Crit Rev Food Sci Nut*, 2002, 42(3): 179–208.
- [9] Singh N, Donovan G, Batey I, *et al.* Use of sonication and size-exclusion high-performance liquid chromatography in the study of wheat flour proteins. I. dissolution of total proteins in the absence of reducing agents [J]. *Cere Chem*, 1990, 67(2): 150–161.
- [10] Shewry PR, Halford NG. Cereal seed storage proteins: Structures, properties and role in grain utilization [J]. *J Exper Bot*, 2002, 53(370): 947–958.
- [11] Wieser H. Chemistry of gluten proteins [J]. *Food Microbiol*, 2007, 24(2): 115–119.
- [12] Cho K, Beom HR, Jang YR, *et al.* Proteomic profiling and epitope analysis of the complex α -, γ - and ω -gliadin families in a commercial bread wheat [J]. *Front Plant Sci*, 2018, (9): 818.
- [13] Shitre A, Bakshi S, Gadekar D, *et al.* Characterization of high molecular weight glutenin subunits of wheat genotypes [J]. *Electron J Plant Breed*, 2016, (7): 282–290.
- [14] Ibba MI, Kiszonas AM, Guzmán C, *et al.* Definition of the low molecular weight glutenin subunit gene family members in a set of standard bread wheat (*Triticum aestivum* L.) varieties [J]. *J Cere Sci*, 2017, (74): 263–271.
- [15] Bascuñán KA, Roncoroni L, Branchi F, *et al.* The 5 Ws of a gluten challenge for gluten-related disorders [J]. *Nut Rev*, 2018, 76(2): 79–87.
- [16] Sollid LM, Qiao SW, Anderson RP, *et al.* Nomenclature and listing of celiac disease relevant gluten T-cell epitopes restricted by HLA-DQ molecules [J]. *Immunogenetics*, 2012, 64(6): 455–460.
- [17] Scherf K, Brockow K, Biedermann T, *et al.* Wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis [J]. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46(1): 10–20.
- [18] 李晶晶. 小麦面筋蛋白中乳糜泻 T 细胞表位的检测与应用[D]. 南昌: 南昌大学, 2016.
- Li JJ. Detection and application of T-cell epitopes related to celiac disease in wheat gluten [D]. Nanchang: Nanchang University, 2016.
- [19] Smulders M, Jouanin A, Gilissen LJ. Gene editing using CRISPR/Cas9 to modify or remove gliadins from wheat and produce coeliac disease epitope-free wheat [C]. Proceedings of the 31st Meeting of the Working Group on Prolamin Analysis and Toxicity, 2018.
- [20] Handoyo T, Akagawa M, Morita N, *et al.* Hypoallergenic characteristics of wheat flour produced by stepwise polishing [J]. *Int J Food Proper*, 2008, 11(2): 243–252.
- [21] Gianfrani C, Siciliano RA, Facchiano AM, *et al.* Transamidation of wheat flour inhibits the response to gliadin of intestinal T cells in celiac disease [J]. *Gastroenterology*, 2007, 133(3): 780–789.
- [22] Zhou L, Kooy-Winkelaar YM, Cordfunke RA, *et al.* Abrogation of immunogenic properties of gliadin peptides through transamidation by microbial transglutaminase is acyl-acceptor dependent [J]. *J Agric Food Chem*, 2017.
- [23] Sapone A, Bai JC, Ciacci C, *et al.* Spectrum of gluten-related disorders: Consensus on new nomenclature and classification [J]. *BMC Med*, 2012, 10(1): 13.
- [24] Leonard MM, Vasagar B. US perspective on gluten-related diseases [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2014, (7): 25.
- [25] Lebowl B, Sanders DS, Green PH. Coeliac disease [J]. *Lancet*, 2018, 391(10115): 70–81.
- [26] Stepniak D, Koning F. Celiac disease-sandwiched between innate and adaptive immunity [J]. *Human Immunol*, 2006, 67(6): 460–468.
- [27] Jabri B, Kasarda DD, Green PH. Innate and adaptive immunity: The yin and yang of celiac disease [J]. *Immunol Rev*, 2005, 206(1): 219–231.
- [28] Gianfrani C, Auricchio S, Troncone R. Adaptive and innate immune responses in celiac disease [J]. *Immunol Lett*, 2005, 99(2): 141–145.
- [29] Koning F. Celiac disease: Caught between a rock and a hard place [J]. *Gastroenterology*, 2005, 129(4): 1294–1301.
- [30] Petersen J, Montserrat V, Mujico JR, *et al.* T-cell receptor recognition of HLA-DQ2–gliadin complexes associated with celiac disease [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(5): 480–488.
- [31] Sollid LM, Lie BA. Celiac disease genetics: Current concepts and practical applications [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005, 3(9): 843–851.
- [32] Zernakova A, Wijmenga C. HLA and non-HLA genes in celiac disease [M]. Basel: Karger Publishers, 2008.
- [33] Liu E, Lee HS, Aronsson A, *et al.* Risk of pediatric celiac, disease according to HLA haplotype and country [J]. *New Eng J Med*, 2014, 371(1): 42–49.
- [34] Liu E, Dong F, Barón AE, *et al.* High incidence of celiac disease in a long-term study of adolescents with susceptibility genotypes [J]. *Gastroenterology*, 2017, 152(6): 1329–1336.
- [35] Shamir R, Heyman MB, Koning F, *et al.* Celiac disease: Past, present, and future challenges: Dedicated to the memory of our friend and colleague, Prof David Branski (1944-2013) [J]. *J Ped Gastroenterol Nutr*, 2014, 59(1): 1–20.
- [36] Castellanos-Rubio A, Fernandez-Jimenez N, Kratchmarov R, *et al.* A long noncoding RNA associated with susceptibility to celiac disease [J]. *Science*, 2016, 352(6281): 91–95.
- [37] Gutierrez-Achury J, Zernakova A, Pulit SL, *et al.* Fine mapping in the MHC region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease [J]. *Nat Genet*, 2015, 47(6): 577.
- [38] Ivarsson A, Hernell O, Stenlund H, *et al.* Breast-feeding protects against celiac disease [J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75(5): 914–921.
- [39] Chertok IR. The importance of exclusive breastfeeding in infants at risk for celiac disease [J]. *MCN: Am J Mater/Child Nurs*, 2007, 32(1): 50–54.
- [40] Catassi C, Rossini M, Rättsch I, *et al.* Dose dependent effects of protracted ingestion of small amounts of gliadin in coeliac disease children: A clinical and jejunal morphometric study [J]. *Gut*, 1993, 34(11): 1515–1519.
- [41] Smyth D J, Plagnol V, Walker NM, *et al.* Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease [J]. *New Eng J Med*, 2008,

- 359(26): 2767–2777.
- [42] Zhernakova A, Stahl EA, Trynka G, *et al.* Meta-analysis of genome-wide association studies in celiac disease and rheumatoid arthritis identifies fourteen non-HLA shared loci [J]. *PLoS Genet*, 2011, 7(2): e1002004.
- [43] Wacklin P, Kaukinen K, Tuovinen E, *et al.* The duodenal microbiota composition of adult celiac disease patients is associated with the clinical manifestation of the disease [J]. *Inflammat Bowel Dis*, 2013, 19(5): 934–941.
- [44] Global Guidelines-Celiac Disease. World Gastroenterology Organisation [Z]. 2012.
- [45] Snyder MR, Murray JA. Celiac disease: Advances in diagnosis [J]. *Exp Rev Clin Immunol*, 2016, 12(4): 449–463.
- [46] Tavakkoli A, Lebwohl B. Diagnosis of celiac disease [M]. New York: Humana Press, 2014.
- [47] Yuan J, Zhou C, Gao J, *et al.* Prevalence of celiac disease autoimmunity among adolescents and young adults in China [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2017.
- [48] Leonard MM, Sapone A, Catassi C, *et al.* Celiac disease and nonceliac gluten sensitivity: A review [J]. *JAMA*, 2017, 318(7): 647–656.
- [49] Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: Gluten ataxia [J]. *Digest Dis*, 2015, 33(2): 264–268.
- [50] Hadjivassiliou M, Sanders DS, Grünewald RA, *et al.* Gluten sensitivity: From gut to brain [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(3): 318–330.
- [51] Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, *et al.* Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia [J]. *Neurology*, 2013, 80(19): 1740–1745.
- [52] Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sanders D, *et al.* The significance of low titre anti gliadin antibodies in the diagnosis of gluten ataxia [J]. *Nutrients*, 2018, 10(10): 1444.
- [53] Holmes G, Catassi C, Fasano A. Dermatitis herpetiformis in celiac disease [M]. Oxford: Health Press. 2009.
- [54] Collin P, Salmi TT, Hervonen K, *et al.* Dermatitis herpetiformis: A cutaneous manifestation of coeliac disease [J]. *Ann Med*, 2017, 49(1): 23–31.
- [55] Salmi T, Hervonen K, Kautiainen H, *et al.* Prevalence and incidence of dermatitis herpetiformis: A 40-year prospective study from Finland [J]. *Br J Dermatol*, 2011, 165(2): 354–359.
- [56] West J, Fleming KM, Tata LJ, *et al.* Incidence and prevalence of celiac disease and dermatitis herpetiformis in the UK over two decades: Population-based study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(5): 757.
- [57] Reunala T, Salmi T, Hervonen K, *et al.* Dermatitis herpetiformis: A common extraintestinal manifestation of coeliac disease [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5): 602.
- [58] Cianferoni A. Wheat allergy: Diagnosis and management [J]. *J Asthma Allergy*, 2016, (9): 13.
- [59] Tatham A, Shewry P. Allergens to wheat and related cereals [J]. *Clin Exp Allergy*, 2008, 38(11): 1712–1726.
- [60] Lee LA, Burks AW. Food allergies: Prevalence, molecular characterization, and treatment/prevention strategies [J]. *Ann Rev Nutr*, 2006, 26(1): 535–569.
- [61] Dale HF, Biesiekierski JR, Lied GA. Non-coeliac gluten sensitivity and the spectrum of gluten-related disorders: An updated overview [J]. *Nutr Res Rev*, 2018, (16): 1–10.
- [62] Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, *et al.* Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: Celiac disease and gluten sensitivity [J]. *BMC Med*, 2011, 9(1): 23.
- [63] Junker Y, Zeissig S, Kim SJ, *et al.* Wheat amylase trypsin inhibitors drive intestinal inflammation via activation of toll-like receptor 4 [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(13): 2395–2408.
- [64] Muir JG, Gibson PR. The low FODMAP diet for treatment of irritable bowel syndrome and other gastrointestinal disorders [J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2013, 9(7): 450.
- [65] Skodje GI, Sarna VK, Minelle IH, *et al.* Fructan, rather than gluten, induces symptoms in patients with self-reported non-celiac gluten sensitivity [J]. *Gastroenterology*, 2018, 154(3): 529–539.
- [66] Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, *et al.* Non-celiac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: Exploring a new clinical entity [J]. *Am J Gastroenterol*, 2012, 107(12): 1898.

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介



闫丛阳, 主要研究方向为微生物发酵。
E-mail: yancy1987@outlook.com



周霖, 博士, 讲师, 主要研究方向为
食品营养与安全。
E-mail: zhoulin1988@outlook.com