

乳糜泻中肠道微生物群的研究进展

余天^{1,2,3}, 袁娟丽^{1,4}, 陈红兵^{1,2}, 武涌^{1,2}, 高金燕^{1,3*}

(1. 南昌大学食品科学与技术国家重点实验室, 南昌 330047; 2. 南昌大学中德联合研究院, 南昌 330047;
3. 南昌大学食品学院, 南昌 330031; 4. 南昌大学药学院, 南昌 330006)

摘要: 乳糜泻是一种多因素疾病, 其致病机制涉及遗传和环境因素之间的相互作用。麸质蛋白是导致乳糜泻症状的主要环境因素, 目前有研究报道, 影响乳糜泻患者肠道生态系统的其他环境因素主要为肠道微生物群的失衡, 特别是与革兰氏阴性菌数量增加和革兰氏阳性菌数量减少有关。本综述详细介绍了乳糜泻的发病机制, 并总结了口腔、肠道微生物群与乳糜泻之间的关联; 利用现有研究解释微生物菌群在发病机制中可能的作用方式以及乳糜泻患者微生物菌群发生的变化。此外还将相关益生菌对乳糜泻疾病的调节作用加以介绍, 进而帮助我们人类肠道微生物群的角度深入探讨乳糜泻的致病机制, 探究肠道微生物群与麸质相关疾病之间的密切联系, 并尽可能在近期开发出新的预防和治疗乳糜泻的策略。

关键词: 乳糜泻; 肠道微生物群; 生态失调; 无麸质饮食; 益生菌

Research advances in gut microbiota of celiac disease

YU Tian^{1,2,3}, YUAN Juan-Li^{1,4}, CHEN Hong-Bing^{1,2}, WU Yong^{1,2}, GAO Jin-Yan^{1,3*}

(1. State Key Laboratory of Food Science and Technology, Nanchang University, Nanchang 330047, China;
2. Sino-German Joint Research Institute, Nanchang University, Nanchang 330047, China; 3. School of Food & Science Technology, Nanchang University, Nanchang 330031, China; 4. School of Pharmaceutical Science, Nanchang University, Nanchang 330006, China)

ABSTRACT: Celiac disease is a multifactorial disease that involved the interaction of genetic and environmental factors. Gluten protein is the main environmental factor cause of celiac disease. At present, it is reported that other environmental factors affecting the intestinal ecosystem of patients are mainly the imbalance of intestinal microbiota, especially relate to the increase in the number of Gram-negative bacteria and the decrease in the number of Gram-positive bacteria. This review introduced the pathogenesis of celiac disease in detail and summarized the association between oral and intestinal microbiota and celiac disease with existing research to explain the possible role of microbial flora in pathogenesis and changes that occurred in the microbiota of patients with celiac disease. In addition, the effects of probiotics on celiac disease were also introduced in this article. By helping us understand and study this autoimmune disease from the perspective of human gut microbiota, we will explore the close relationship between gut microbiota and gluten-related diseases, and identify new prevention and treatment strategies in the future as much as possible.

KEY WORDS: celiac disease; gut microbiota; dysbiosis; gluten-free diet; probiotic

基金项目: 科技部国际科技合作专项(2013DFG31380)、国家自然科学基金项目(31601404)

Fund: Supported by International Science & Technology Cooperation Program of China (2013DFG31380) and National Natural Science Foundation of China (31601404)

*通讯作者: 高金燕, 硕士, 教授, 主要研究方向为食品营养与安全。E-mail: gaojy2013@ncu.edu.cn

*Corresponding author: GAO Jin-Yan, Professor, Nanchang University, 235 Nanjing East Road, Qingshanhu District, Nanchang 330047, China. E-mail: gaojy2013@ncu.edu.cn

1 引言

乳糜泻(celiac disease, CD)是具有遗传易感基因的人群通过摄入麸质蛋白而引发的一种自身免疫性的慢性炎症肠道疾病。麸质蛋白是导致乳糜泻症状的主要原因,有研究报道称,影响患者肠道生态系统的其他环境因素则主要为肠道微生物群的失衡^[1]。人类肠道微生物群由数以万计的微生物所组成,其中大部分是来源于非致病性细菌和病毒^[2]。肠道微生物群可直接与邻近的粘膜环境相互作用,影响肠道通透性,并影响局部和全身的炎症活动,在维持人体内环境稳态中起着关键作用^[3]。

越来越多的证据表明,乳糜泻的发病机制与肠道微生物群的生态失调密切相关^[4]。肠道微生物菌群是最有可能引起微生物生态失调的肠道病原体,不仅可引起局部和全身炎症来改变微生物群和屏障功能的组成,还可作为触发自身免疫的机制^[5-7]。有数据表明,肠道微生物群可导致乳糜泻患者中先天免疫的激活^[8]。

为此,本文概述了肠道微生物群与乳糜泻之间的关联以及无麸质饮食(gluten-free diet)对乳糜泻患者肠道微生物菌群的调节作用,此外还将益生菌对乳糜泻肠道微生物的调节作用进行了部分介绍,旨在探讨肠道微生物群生态失调、乳糜泻和该疾病的胃肠道表现三者之间复杂的关联。

2 微生物群与患乳糜泻的发病风险

2.1 乳糜泻的发病机制

乳糜泻是一种复杂的多因素疾病,涉及遗传和环境等因素^[9]。长期以来,已确定导致乳糜泻发病风险的遗传因素是位于人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)区域内的遗传变异体(编码HLA-DQ2/DQ8的异二聚体)^[10]。由HLA-DQ2/DQ8异二聚体呈递的麸质蛋白肽刺激HLA-DQ2和HLA-DQ8限制性T细胞,进而引发涉及先天性免疫系统和适应性免疫系统的复杂免疫应答^[11],导致乳糜泻的发生。麸质蛋白中富含大量重复的谷氨酰胺和脯氨酸的序列,该结构使其对胃肠道酶的蛋白水解具有高度抗性。麸质蛋白到达肠道固有层时,肠道组织转谷氨酰胺酶(tissue transglutaminase, tTG)将麦醇溶蛋白的免疫显性肽(例如 p57-68 和 33-mer)中不同的谷氨酰胺残基脱酰胺成谷氨酸,有利于介导有效免疫刺激表位的形成,与抗原提呈细胞(antigen presenting cell, APC)上存在的HLA-DQ2/DQ8 II类分子产生强结合的亲和力^[12],导致脱酰胺麦醇溶蛋白肽(deamidated gluten peptide, DGP)向细胞的呈递增加,刺激免疫系统,使活化的T细胞分泌IFN- γ 等细胞因子,诱导基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMP)的释放和活化,导致肠道上皮

炎症细胞浸润、粘膜形成^[13]。麸质蛋白中分子量相对较大的麦醇溶蛋白肽可持续存在,易于激活小肠粘膜先天性免疫系统,其中一些麦醇溶蛋白肽(俗称的毒性肽,例如麦醇溶蛋白肽 α -2, p31-43)可以通过模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)直接刺激巨噬细胞和树突状细胞的免疫反应,通过白细胞介素(interleukin-15, IL-15)诱导对小肠上皮的有害作用,其过表达最终导致肠上皮细胞受损^[14]。

已有流行病学研究发现,遗传易感性基因存在于约占30%~40%的一般人群中^[15],HLA和非HLA基因仅解释55%的疾病易感性,同卵双胞胎中乳糜泻的一致性约为80%^[16]。因此,麸质是乳糜泻的关键环境触发因素,但其摄入量并不能完全解释疾病发作,在多年的麸质暴露后,麸质不耐受的成年后期患者的数量增加^[15]。因此,乳糜泻在产生过程中涉及其他环境因素且其发病率正在迅速增加。微生物群在肠道免疫系统的成熟过程中起着至关重要的作用,对于发展保护性或致耐受性免疫应答至关重要^[17]。目前已有大量文献报道,第二人类基因组(微生物组)^[18]以及其他环境因素编码的内源性信号和功能可导致生态失调、免疫稳态崩溃和乳糜泻等免疫疾病风险的增加^[19]。乳糜泻的免疫机制如图1所示。

2.2 口腔中的微生物群

口腔微生物群可能在健康和疾病中发挥关键作用,其唾液被认为是诊断健康和疾病的新兴有效媒介。乳糜泻患者中升高的口腔微生物酶活性有助于释放更多的免疫原性麸质蛋白肽,这些肽段更容易进入固有层,以促进乳糜泻的肠道炎症免疫反应^[21]。已有研究发现,在乳糜泻患者中,唾液微生物群出现了生态失调的情况,如乳糜泻患儿的毛螺科菌、拟杆菌和血链球菌的数值水平均高于健康对照组,且嗜热链球菌水平显著降低^[22]。此外,乳糜泻儿童的唾液样品中,拟杆菌(卟啉单胞菌属、牙髓卟啉单胞菌属和南希普雷沃杆菌)的组成增加、放线菌数量的减少以及厚壁菌门(尤其是乳酸杆菌)的比例降低^[23]。

2.3 肠道中的微生物群

大量实验模型已经证明,肠道微生物群可影响先天和适应性免疫的不同宿主防御机制^[24,25]。肠道微生物群通过不同的作用机制影响作为第一道防线的肠上皮细胞,包括对上皮细胞增殖的调节和紧密连接蛋白的表达,以此来控制肠上皮细胞的通透性^[15]。许多研究表明肠道生态失调和炎症具有一定的相关性^[9,26,27]。近年来,已经显示特定的共生细菌(某些梭菌属物种,如XIVa簇)可以影响具有不同效应功能的固有层T淋巴细胞亚群的组成,所述效应功能可能是促炎性的(包括Th1、Th17和具有细胞因子效应特征的多样性先天淋巴样细胞)或抗炎调节性T细胞(Tregs)^[28]。

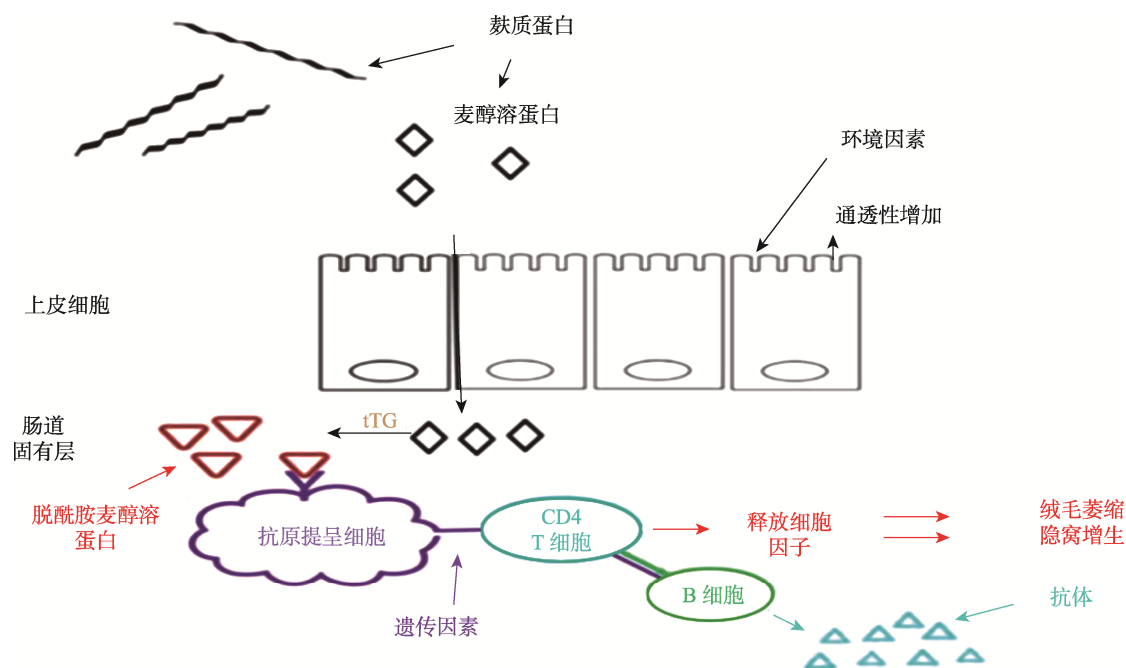
图 1 乳糜泻的免疫机制^[20]

Fig.1 Immune mechanism of celiac disease

环境因素也可干扰肠道微生物群, 通过各种潜在的机制发挥其在自身免疫中的作用^[27]。事实上, 肠道微生物群可以通过调节麸质蛋白的消化来产生毒性或耐受性肽段、影响肠道人连蛋白的释放和渗透性的紧密连接表达、促进粘膜上皮的成熟、细胞因子的表达和促炎或抗炎的肽段调节免疫系统的活性等方式参与乳糜泻的发病机制、进展以及临床表现等^[29-32]。

3 乳糜泻病人的微生物群

乳糜泻的特征在于上调的 Th1 免疫应答 (IFN- γ 大量分泌), 因此甚至在无麸质饮食后的患者中都能观察到荧光极化后的 Th1^[33]。研究表明, 乳糜泻中观察到的 Th1 细胞因子表达增加的部分原因可能是由于微生物群不平衡, 进而在改变对 Th1 型免疫的反应性中起作用^[34]。

3.1 十二指肠的相关研究

十二指肠活检标本的微生物指标研究发现, 在乳糜泻儿童患者中, 与对照组相比, 可显示出乳糜泻患者中厚壁菌门和双歧杆菌属的生态失调^[12]。Cenit 等^[9]将含有麸质饮食 (gluten-containing diet, GCD) 和无麸质饮食 (gluten-free diet, GFD) 的乳糜泻患者与健康受试者进行了比较, 发现麸质饮食和无麸质饮食的乳糜泻患者中革兰氏阴性菌的发病率均比健康受试者更高。而革兰氏阴性菌的细胞壁主要成分为脂多糖, 其上的信号识别和转导位点 CD14/TLR4 复合物在结合后会触发宿主的固有防御机制, 导致细胞因子的释放, 从而加剧乳糜泻的发病风险^[35]。

与健康对照组相比, 拟杆菌门、大肠杆菌、肠杆菌科和葡萄球菌属组在 GCD 患者中比对照组具有更高的丰度^[36-39]。此外, 健康受试者中的链球菌和普氏菌属比乳糜泻患者中的更为常见^[39,40]。Collado 等^[41]、Schipa 等^[42]通过 PCR、时间温度梯度凝胶电泳方法发现在未治疗 and 治疗的乳糜泻患者十二指肠中拟杆菌门丰度的增加以及双歧杆菌丰度的降低。Wacklin 等^[43]发现, 具有胃肠道症状的乳糜泻患者与无病症的乳糜泻患者以及对照组相比, 有着不同的微生物群组成, 其中变形菌门和厚壁菌门更为丰富。

总之大量数据表明, 由于 HLA-DQ2/DQ8 会选择潜在致病菌, 肠道微生物群对乳糜泻的发病具有一定的关联且在乳糜泻发病前已经发生改变^[18]。在 GCD 患者中, 几乎大多数的研究都发现微生物组成的不平衡, 并与胃肠道症状密切相关^[44]。

3.2 粪便菌群相关研究

De-Palma 等^[45]在乳糜泻儿童患者中, 通过 FISH-FCM 技术分析粪便微生物群组成, 并且将未治疗的乳糜泻患者和治疗过程中的乳糜泻患者对比后, 发现革兰氏阳性菌与革兰氏阴性菌的比率有显著降低。Sanz 等^[46]使用聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR) 和变性梯度凝胶电泳 (denatured gradient gel electrophoresis, DGGE) 技术发现了乳糜泻患者粪便中微生物群多样性增加及双歧杆菌种群多样性减少的现象。此外, Sanz 等^[25]还发现了西班牙乳糜泻患者中特有的肠道微生物菌种, 如弯曲乳杆菌、肠膜明串珠菌和肉毒杆菌。Collado 等^[36]同样

发现西班牙乳糜泻患者粪便中双歧杆菌水平的降低,拟杆菌和梭状芽孢杆菌组的含量均高于对照组,而含有麸质饮食的乳糜泻患者中大肠杆菌和葡萄球菌的含量更高。

综上所述,乳糜泻患者肠道及粪便中的微生物群变化表明,无论疾病状态如何,乳糜泻患者的肠道微生物群都具有比健康受试者更高的致病潜力。因此,乳糜泻患者的肠道微生物生态失调可能在诱导粘膜屏障的改变中具有重要的生理作用,如无法阻止有害抗原和病原体侵入宿主,同时可维持持续的免疫激活,从而导致症状的发展。但该致病机制假设需要进一步的研究来证实,需要对微生物群进行更深入研究,才能更为全面的阐明肠道微生物在疾病中的作用。

4 无麸质饮食和肠道微生物群

迄今为止,无麸质饮食是公认的治疗乳糜泻最有效的方法,GFD可减缓症状并恢复个体的健康^[47]。但是严格实施无麸质饮食的过程中,人体内的微生物群可能已经发生改变,且这种改变具有潜在的致病性,可导致持续胃肠道症状的发生^[48]。

Collado等^[36]研究发现,乳糜泻患者在进行无麸质饮食控制后,体内各微生物群的水平开始趋于正常化,但与健康人相比,十二指肠粘膜微生物群尚未完全恢复且微生物丰度较低。部分乳糜泻患者经过无麸质饮食后,大肠杆菌和金黄色葡萄球菌的数量得以恢复^[49],但在粪便中,双歧杆菌的数量仍处于较低的水平^[50]。Nistal等^[51]也证实患者进行GFD后肠道微生物群并不能完全恢复(即乳酸杆菌和双歧杆菌种类多样性的减少),并且发现乳糜泻患者(无论GCD或GFD饮食)相比于健康成年人的短链脂肪酸(short-chain fatty acids, SCFA)含量显著降低。此外,在GFD后,SCFA代谢仅部分恢复。有研究发现,同一组仍然有症状的GFD患者与无症状患者相比,微生物丰度降低,十二指肠微生物群定植不同(变形杆菌相对丰度较高,拟杆菌和厚壁菌门丰度较低)。以上的研究表明严格的无麸质饮食会引起乳糜泻患者肠道生态失调且肠道症状易于持续存在^[52]。

事实上,GFD在恢复肠道微生物群方面只是部分有效,虽然恢复了更多的肠杆菌或葡萄球菌,但其他的改变如降低双歧杆菌和乳酸杆菌以及增加的拟杆菌、肠杆菌科和强毒性的大肠杆菌的现象仍会持续存在^[16]。

5 益生菌与乳糜泻

坚持严格的无麸质饮食对许多患者造成一定的心理负担,且不可避免地限制了患者的社会活动^[12]。同时,无麸质食品一般富含高血糖类成分,在I型糖尿病患者中,GFD使糖代谢控制变得更加复杂困难^[53]。在过去的十多年里,已经开始提出新的疗法来改善或替代无麸质饮食^[54]。

微生物最初被视为导致和传播传染病的病原体,近期人们已经确定人类拥有具有关键的有益健康功能的微生物群落^[11]。益生菌可应用于调节肠道微生物群的组成和功能,同时可以应用于乳糜泻的辅助治疗过程中避免乳糜泻的复发或在乳糜泻患者微生物群尚未恢复时进行调理,如来自免疫反应的调节、毒素受体的降解、营养素的竞争、粘附物的阻断以及针对病原体的抑制物质的产生等^[55]。

Smecuol等^[56]、Olivares等^[57]、Klemenak等^[58]在乳糜泻患者中进行了人体干预实验,发现双歧杆菌可以改善患者消化不良和便秘等某些胃肠道症状,可减少外周血中的CD³⁺T淋巴细胞,血清中TNF- α 水平显著降低以及粪便中拟杆菌数和sIgA的相关数量减少。Primec等^[59]利用双歧杆菌株(DSM 16604和DSM 24706)对乳糜泻儿童进行双盲安慰剂对照实验,发现这种益生菌混合物能够调节乙酸和短链脂肪酸(SCFAs)的产生,有促进微生物组恢复的作用。有研究显示益生菌能够对肠道微生物群正调节,并且在益生菌停止后6周仍可检测到双歧杆菌的增加^[60]。双歧杆菌菌株可以通过减少炎症细胞因子(IFN- γ 和TNF- α)的产生和增加外周血单核细胞中IL-10的分泌来发挥免疫调节作用,并抵消乳糜泻患者由于微生物群的改变而引起的炎症效应^[1]。

人体免疫系统和肠道微生物群明显地相互作用,大多数这些微生物与宿主的防御和免疫系统协同作用,在人体新陈代谢、调节食物消化、从食物中提取能量和营养素、防止病原体定植和入侵以及免疫反应的发展和极化中起重要作用^[4]。然而,目前仍未就肠道微生物群对人类健康及乳糜泻疾病之间的联系进行深入研究。

6 结论

迄今为止,大量事实证明肠道微生物群生态失调、乳糜泻和该疾病的胃肠道表现三者之间有着复杂的关联,乳糜泻患者的肠道微生物生态失调会导致粘膜屏障的改变,从而肠道免疫应答反应处于持续激活的状态,引起肠道临床症状。微生物群的变化不仅仅是疾病发生期产生炎症状态特征的结果,正如肠道微生物群的变化能够促成乳糜泻的发作并且可能加重乳糜泻的肠道病症发病机制和产生恶性循环。

目前的研究尚未确定与乳糜泻相关的确切微生物模式,特别是乳糜泻患者中肠道微生物不平衡增长以及各类细胞因子的不平衡分泌,需要进行进一步的研究,使用足够的样本量和进行准确的肠道微生物群分析的方法。在未来,应对乳糜泻发病机制相关的分子进行深入研究,以阐明失调在乳糜泻发病机制中的确切作用以及是否会导致其他附带的临床症状。同时,随着采用无麸质饮食方案的人越来越普遍,需明确肠道微生物群与麸质相关疾病之间的密切联系,以探索新的可能途径,为这一不断扩大的人群提供有效的饮食咨询,并尽可能在未来确定新的预防和治疗策略。

参考文献

- [1] Sanz Y, Palma GD, Laparra M. Unraveling the ties between celiac disease and intestinal microbiota [J]. *Int Rev Immunol*, 2011, 30(4): 207–218.
- [2] Shkorporov AN, Hill C. Bacteriophages of the human gut: The “known unknown” of the microbiome [J]. *Cell Host Microbiol*, 2019, 25(2): 195–209.
- [3] Cox AJ, West NP, Cripps AW. Obesity, inflammation, and the gut microbiota [J]. *Lancet Diab Endocrinol*, 2015, 3(3): 207–215.
- [4] Carding S, Verbeke K, Vipond DT, *et al.* Dysbiosis of the gut microbiota in disease [J]. *Microb Ecol Health Dis*, 2015, 26(1): 26191.
- [5] Kamada N, Seo SU, Chen GY, *et al.* Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(5): 321.
- [6] Messer JS, Chang EB. Microbial physiology of the digestive tract and its role in inflammatory bowel diseases [M]. *Physiology of the Gastrointestinal Tract (Sixth Edition)*, 2018.
- [7] Li B, Selmi C, Tang R, *et al.* The microbiome and autoimmunity: A paradigm from the gut–liver axis [J]. *Cell Mol Immunol*, 2018, 15(6): 595.
- [8] Ghasiyari H, Rostami-Nejad M, Amani D, *et al.* Diverse profiles of toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 mRNA in peripheral blood and biopsy specimens of patients with celiac disease [J]. *J Immunol Res*, 2018, (2018): 1–8.
- [9] Cenit M, Olivares M, Codoñer-Franch P, *et al.* Intestinal microbiota and celiac disease: Cause, consequence or co-evolution? [J]. *Nutrients*, 2015, 7(8): 6900–6923.
- [10] Wijmenga C, Gutierrez-Achury J. Celiac disease genetics: Past, present and future challenges [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, (59): 4–7.
- [11] Zhemakova A, Withoff S, Wijmenga C. Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2013, 9(11): 646–659.
- [12] Marasco G, Di Biase AR, Schiumerini R, *et al.* Gut microbiota and celiac disease [J]. *Digest Dis Sci*, 2016, 61(6): 1461–1472.
- [13] Harris LA, Park JY, Voltaggio L, *et al.* Celiac disease: Clinical, endoscopic, and histopathologic review [J]. *Gastroint Endosc*, 2012, 76(3): 625–640.
- [14] Lindfors K, Rauhavirta T, Stenman S, *et al.* *In vitro* models for gluten toxicity: Relevance for celiac disease pathogenesis and development of novel treatment options [J]. *Exp Biol Med*, 2012, 237(2): 119–125.
- [15] Sanz Y. Microbiome and gluten [J]. *Ann Nutr Metabol*, 2015, 67(2): 27–42.
- [16] Cristofori F, Indrio F, Miniello VL, *et al.* Probiotics in celiac disease [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12): 88.
- [17] Sommer F, Bäckhed F. The gut microbiota—masters of host development and physiology [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2013, 11(4): 227.
- [18] Olivares M, Neef A, Castillejo G, *et al.* The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease [J]. *Gut*, 2015, 64(3): 406–417.
- [19] Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation [J]. *Cell*, 2014, 157(1): 121–141.
- [20] Girbovan A, Sur G, Samasca G, *et al.* Dysbiosis a risk factor for celiac disease [J]. *Med Microbiol Immunol*, 2017, 206(2): 83–91.
- [21] Tian N, Faller L, Leffler DA, *et al.* Salivary gluten degradation and oral microbial profiles in health and celiac disease [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2017, (16): 3330.
- [22] Losurdo G, Principi M, Iannone A, *et al.* The interaction between celiac disease and intestinal microbiota [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, (50): 145–147.
- [23] Francavilla R, Ercolini D, Piccolo M, *et al.* Salivary microbiota and metabolome associated with celiac disease [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2014, (14): 362.
- [24] Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1268–1273.
- [25] Sanz Y, De-Palma G. Gut microbiota and probiotics in modulation of epithelium and gut-associated lymphoid tissue function [J]. *Int Rev Immunol*, 2009, 28(6): 397–413.
- [26] Sartor RB. The intestinal microbiota in inflammatory bowel diseases [M]. *Nutrition, Gut Microbiota And Immunity: Therapeutic Targets for IBD*. Karger Publishers, 2014.
- [27] Zhang X, Zhang D, Jia H, *et al.* The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment [J]. *Nat Med*, 2015, 21(8): 895.
- [28] Alexander KL, Targan SR, Elson CO. Microbiota activation and regulation of innate and adaptive immunity [J]. *Immunol Rev*, 2014, 260(1): 206–220.
- [29] Galipeau HJ, McCarville JL, Huebener S, *et al.* Intestinal microbiota modulates gluten-induced immunopathology in humanized mice [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(11): 2969–2982.
- [30] Sellitto M, Bai G, Serena G, *et al.* Proof of concept of microbiome-metabolome analysis and delayed gluten exposure on celiac disease autoimmunity in genetically at-risk infants [J]. *PloS One*, 2012, 7(3): e33387.
- [31] Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, *et al.* Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system [J]. *Nature*, 2012, 489(7415): 231.
- [32] Becker S, Oelschlaeger TA, Wullaert A, *et al.* Bacteria regulate intestinal epithelial cell differentiation factors both *in vitro* and *in vivo* [J]. *PloS One*, 2013, 8(2): e55620.
- [33] Kalliomäki M, Satokari R, Lähteenoja H, *et al.* Expression of microbiota, toll-like receptors, and their regulators in the small intestinal mucosa in celiac disease [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(6): 727–732.
- [34] Cheng J, Kalliomäki M, Heilig H, *et al.* Duodenal microbiota composition and mucosal homeostasis in pediatric celiac disease [J]. *BMC Gastroenterol*, 2013, 13(1): 113.
- [35] Hoffmanová I, Sánchez D, Hábová V, *et al.* Serological markers of enterocyte damage and apoptosis in patients with celiac disease, autoimmune diabetes mellitus and diabetes mellitus type 2 [J]. *Physiol Res*, 2015, 64(4): 537.
- [36] Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, *et al.* Specific duodenal and faecal bacterial groups associated with paediatric coeliac disease [J]. *J Clin Pathol*, 2009, 62(3): 264–269.
- [37] Bragde H, Jansson U, Fredrikson M, *et al.* Celiac disease biomarkers identified by transcriptome analysis of small intestinal biopsies [J]. *Cell Mole Life Sci*, 2018, 75(23): 4385–4401.
- [38] Chander AM, Yadav H, Jain S, *et al.* Cross-talk between gluten, intestinal microbiota and intestinal mucosa in celiac disease: Recent advances and basis of autoimmunity [J]. *Front Microbiol*, 2018, (9): 2597.

- [39] Nistal E, Caminero A, Herrán AR, *et al.* Differences of small intestinal bacteria populations in adults and children with/without celiac disease: Effect of age, gluten diet, and disease [J]. *Inflammat Bowel Dis*, 2011, 18(4): 649–656.
- [40] Sánchez E, Donat E, Ribes-Koninckx C, *et al.* Duodenal-mucosal bacteria associated with celiac disease in children [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2013, (13): 869.
- [41] Collado MC, Donat E, Ribes-Koninckx C, *et al.* Imbalances in faecal and duodenal Bifidobacterium species composition in active and non-active coeliac disease [J]. *BMC Microbiol*, 2008, 8(1): 232.
- [42] Schippa S, Iebba V, Barbato M, *et al.* A distinctive 'microbial signature' in celiac pediatric patients [J]. *BMC Microbiol*, 2010, 10(1): 175.
- [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] Cenit MC, Codoñer-Franch P, Sanz Y. Gut microbiota and risk of developing celiac disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2016, (50): 148–152.
- [45] De-Palma G, Nadal I, Medina M, *et al.* Intestinal dysbiosis and reduced immunoglobulin-coated bacteria associated with coeliac disease in children [J]. *BMC Microbiol*, 2010, 10(1): 63.
- [46] Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, *et al.* Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis [J]. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 2007, 51(3): 562–568.
- [47] Guandalini S, Assiri A. Celiac disease: A review [J]. *JAMA Pediatr*, 2014, 168(3): 272–278.
- [48] Quagliarello A, Aloisio I, Bozzi-Cionci N, *et al.* Effect of Bifidobacterium breve on the intestinal microbiota of coeliac children on a gluten free diet: A pilot study [J]. *Nutrients*, 2016, 8(10): 660.
- [49] Sarno M, Discepolo V, Troncone R, *et al.* Risk factors for celiac disease [J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41(1): 57.
- [50] Golfetto L, Senna FD, Hermes J, *et al.* Lower bifidobacteria counts in adult patients with celiac disease on a gluten-free diet [J]. *Arquiv De Gastroenterol*, 2014, 51(2): 139–143.
- [51] Nistal E, Caminero A, Vivas S, *et al.* Differences in faecal bacteria populations and faecal bacteria metabolism in healthy adults and celiac disease patients [J]. *Biochimie*, 2012, 94(8): 1724–1729.
- [52] Wacklin P, Laurikka P, Lindfors K, *et al.* Altered duodenal microbiota composition in celiac disease patients suffering from persistent symptoms on a long-term gluten-free diet [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(12): 1933–1941.
- [53] Scaramuzza AE, Mantegazza C, Bosetti A, *et al.* Type 1 diabetes and celiac disease: The effects of gluten free diet on metabolic control [J]. *World J Diabet*, 2013, 4(4): 130.
- [54] Kaukinen K, Lindfors K, Mäki M. Advances in the treatment of coeliac disease: An immunopathogenic perspective [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(1): 36–44.
- [55] Krishnareddy S. The microbiome in celiac disease [J]. *Gastroenterol Clin*, 2018.
- [56] Smecuol E, Hwang HJ, Sugai E, *et al.* Exploratory, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effects of Bifidobacterium infantis naten life start strain super strain in active celiac disease [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2013, 47(2): 139–147.
- [57] Olivares M, Castillejo G, Varea V, *et al.* Double-blind, randomised, placebo-controlled intervention trial to evaluate the effects of Bifidobacterium longum CECT 7347 in children with newly diagnosed coeliac disease [J]. *Brit J Nutr*, 2014, 112(1): 30–40.
- [58] Klemenak M, Dolinšek J, Langerhole T, *et al.* Administration of ifidobacterium breve decreases the production of TNF- α in children with celiac disease [J]. *Digest Dis Sci*, 2015, 60(11): 3386–3392.
- [59] Primec M, Klemenak M, Di-Gioia D, *et al.* Clinical intervention using Bifidobacterium strains in celiac disease children reveals novel microbial modulators of TNF- α and short-chain fatty acids [J]. *Clin Nutr*, 2018. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.06.931
- [60] Francavilla R, Piccolo M, Francavilla A, *et al.* Clinical and microbiological effect of a multispecies probiotic supplementation in celiac patients with persistent IBS-type symptoms: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2018. DOI: 10.1097/MCG.0000000000001023

(责任编辑: 韩晓红)

作者简介



余 天, 硕士, 主要研究方向为食品过敏。

E-mail: yutian@email.ncu.edu.cn



高金燕, 硕士, 教授, 主要研究方向为食品营养与安全。

E-mail: gaojy2013@ncu.edu.cn