

肠道菌群对膳食麸质所致乳糜泻的影响

时浚元¹, 田海芝¹, 任正楠¹, 潘礼龙², 孙嘉^{1*}

(¹ 江南大学食品学院 江苏无锡 214122)

(² 江南大学无锡医学院 江苏无锡 214122)

摘要 乳糜泻是由遗传易感人群因摄入膳食麸质而诱发的一种自身免疫性肠病。麸质是一类日常膳食中广泛存在的蛋白复合物,其不易被消化道完全吸收,从而激活遗传易感个体肠道内异常的固有免疫和适应性免疫反应。最新研究支持肠道菌群紊乱是乳糜泻发生与发展的关键因素之一。本文分别综述乳糜泻发病诱因、病理和治疗策略 3 个方面,旨在揭示肠道菌群在乳糜泻病理中的作用,并为临床上乳糜泻的防治提供理论参考。

关键词 膳食麸质; 乳糜泻; 肠道菌群; 肠道屏障

文章编号 1009-7848(2024)11-0377-11 DOI: 10.16429/j.1009-7848.2024.11.035

膳食麸质引起的乳糜泻是一种自身免疫性肠病,全球确诊率约为 1%^[1]。在中国,乳糜泻的患病率仅为 0.27%,患者多分布于中国北部地区,其中新疆自治区的确诊率高达 1.27%^[2]。麸质是日常膳食中一类重要的蛋白复合物,多数麦谷食物中都含有麸质。在携带遗传易感基因宿主体内,未消化完全的麸质以醇溶蛋白肽形式存在,激活上皮内淋巴细胞毒性,进而靶向攻击上皮细胞。同时,麦醇溶蛋白肽通过十二指肠上皮组织间隙进入固有层,引起黏膜免疫紊乱。乳糜泻患者最典型的临床表现表现为十二指肠绒毛萎缩和隐窝增生,目前该疾病尚无有效的治疗药物,患者终生只能通过无麸质饮食控制,达到缓解症状的目的。然而,无麸质饮食并不能完全缓解乳糜泻,同时还限制了疾病易感人群及其家庭在食物多样性和营养均衡方面的选择^[3]。肠道是消化道中微生物聚集最密集的场所,其微生物数量高达 100 万亿个^[4],近年来肠道菌群在乳糜泻中的作用备受关注。本文首先概述乳糜泻的发病机制,其次归纳环境因素、遗传因素与乳糜泻肠道菌群紊乱的关联,然后总结肠道菌群对乳糜泻患者肠道物理屏障、化学屏障和免疫屏障的影响,最后从益生菌、益生元和抗生素 3 个方面提出靶向肠道菌群的潜在防治策略,以期为

临床乳糜泻治疗提供新思路。

1 乳糜泻发病机制

乳糜泻是携带人类白细胞抗原 (Human leukocyte antigen, HLA)——*HLA-DQ2* 或者 *HLA-DQ8* 基因的人群因摄入麸质蛋白而引发的一种自身免疫性小肠肠病,其临床症状表现复杂多变,包括腹泻、腹痛、便秘、贫血和营养不良等^[5],并且极易诱发其它自身免疫性疾病,比如 1 型糖尿病和桥本甲状腺炎等^[1]。麸质蛋白由麦醇溶蛋白和麦谷蛋白组成,其中麦醇溶蛋白富含谷氨酰胺和脯氨酸,无法在宿主消化道中被完全消化^[6]。在乳糜泻易发患者中,未被完全消化的麦醇溶蛋白肽将刺激肠道上皮细胞分泌大量促炎细胞因子,如白细胞介素 (Interleukin, IL)-15,这样可提高十二指肠上皮内淋巴细胞 (Intraepithelial lymphocytes, IEL) 的毒性,引起肠道上皮细胞凋亡,加剧肠道屏障功能损伤^[6]。同时,肠道通透性的增加促进了麦醇溶蛋白肽进入十二指肠固有层中。随后,组织转谷氨酰胺酶 (Tissue transglutaminase, tTG) 经脱酰胺作用修饰肽段中富集的谷氨酰胺,有利于免疫肽段与肠道固有层中树突细胞 (Dendritic cells, DC) 表面的 *HLA-DQ2/8* 分子结合,继而激活麸质特异性 CD4⁺ T 细胞,促进辅助性 T 细胞 1 (Type 1 T helper cells, Th1) 分化和浸润,抑制调节性 T 细胞 (Regulatory T cells, Treg) 分化,诱导 Th1 型促炎免疫反应,最终造成肠道黏膜

收稿日期: 2023-11-09

基金项目: 江苏省杰出青年基金项目 (BK20200026)

第一作者: 时浚元,男,本科

通信作者: 孙嘉 E-mail: jiasun@jiangnan.edu.cn

免疫紊乱。同时,固有层中浆细胞被抗原激活,分泌抗组织转谷氨酰胺酶免疫球蛋白 A 抗体(Anti-tissue transglutaminase immunoglobulin A antibodies, anti-tTG IgA)和抗脱酰胺醇溶蛋白肽免疫球蛋白 G 抗体(Anti-deamidated gliadin peptides immunoglobulin G antibodies, anti-DGP IgG)至外周循环中^[1],进而参与自身免疫反应。因此,特异性检测血液中抗 tTG IgA 抗体和抗 DGP IgG 抗体的含量,已成为乳糜泻临床诊断手段之一^[7]。

全球约 30%的人口携带 *HLA-DQ2/8* 乳糜泻易感基因,其中只有 2%~5%的个体发展为乳糜泻患者^[8],说明其它因素也影响着乳糜泻的发生发展。已有研究表明,乳糜泻患者体内肠道菌群稳态失衡与抗原肽的免疫原性、肠道屏障通透性和黏膜免疫稳态等具有相关性^[9]。因此,肠道菌群在乳糜泻发病过程中的关键作用已成为研究热点。

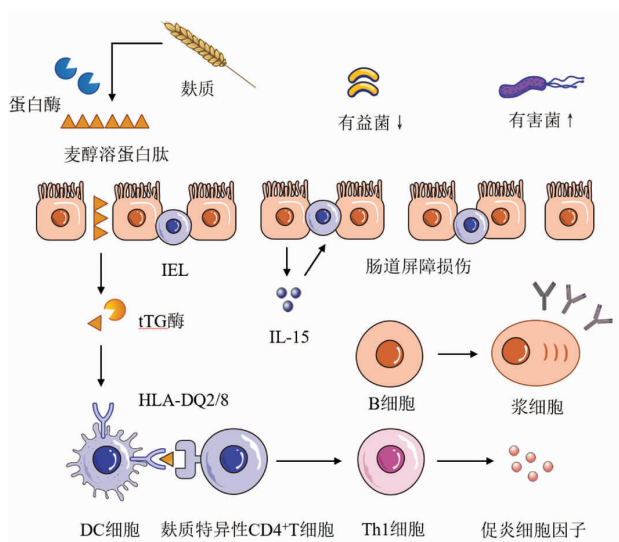


图 1 乳糜泻的发病机制示意图

Fig.1 Schematic representation of the pathogenesis of celiac disease

2 肠道菌群在乳糜泻发病机制中的作用

越来越多的证据表明,乳糜泻的发病诱因主要是摄入麸质蛋白和携带疾病相关的宿主易感基因^[1,11,19]。在发病诱因的刺激下,患者体内肠道菌群较健康人群有明显不同。

2.1 肠道菌群与麸质蛋白

麸质是诱发乳糜泻的主要膳食抗原,广泛存在于小麦、黑麦和大麦等谷物中。麸质来源于麦粒

结构中的胚乳部分,常作为食品加工过程中的添加剂,改善食品的质构和风味。麸质是日常膳食中一类重要的蛋白复合物,饼干、面包、酱油、啤酒等二十余种常见食品中都含有麸质。麸质蛋白由麦醇溶蛋白和麦谷蛋白组成,其中含有大量的谷氨酰胺和脯氨酸残基^[1]。麸质蛋白中的麦醇溶蛋白不能被消化系统完全分解为单个氨基酸,残留下含有 33 个氨基酸残基的免疫显性肽段^[10],易被 tTG 酶识别并结合^[11],构成乳糜泻致病性的刺激物。该肽段能够影响乳糜泻患者体内肠道菌群的组成,大量未被降解完全的麸质蛋白为肠道菌群提供丰富的底物。患者体内变形菌门相较于正常健康个体表现出异常富集的现象^[11],其中包括铜绿假单胞菌和大肠杆菌。然而,患者体内乳杆菌属和梭状芽孢杆菌属数目减少,打破了肠道菌群稳态^[12]。同时,肠道菌群及其代谢物也能够修饰麦醇溶蛋白肽铜绿假单胞菌可分泌弹性蛋白酶 LasB 剪切麦醇溶蛋白肽,使其分解成更易穿过肠道上皮屏障的短肽^[13]。此外,Caminero 等^[14]发现铜绿假单胞菌脱酰胺基的能力与乳糜泻患者体内的 tTG 相近,可修饰未分解完全的麦醇溶蛋白短肽,增强抗原肽的免疫原性,从而促进抗原肽与抗原呈递细胞表面的 HLA-DQ2 紧密结合,活化患者体内麸质特异性 T 细胞^[13]。然而,在铜绿假单胞菌喂养的乳糜泻模型小鼠中,适量补充鼠李糖乳杆菌和发酵



图 2 日常生活中常见含麸质食品

Fig.2 Gluten-containing food in daily life

乳杆菌可以促进机体更完全地代谢麦醇溶蛋白肽^[14]。其它研究表明,一种由长双歧杆菌分泌的丝氨酸蛋白酶抑制剂也能够缓解麸质肽诱导的免疫病理^[15]。

饮食模式可通过调控肠道菌群组成进而影响宿主健康。无麸质饮食虽然从根源上阻断了患者麸质的摄入,达到控制疾病症状的目的,但不能完全缓解乳糜泻。无麸质饮食作用下患者体内奈瑟氏菌属、拟杆菌属等丰度下降,而链球菌属丰度增加^[16-17]。此外,乳杆菌属和双歧杆菌属等有益菌的丰度仍然维持在较低水平^[18],即无麸质饮食无法显著改善乳糜泻患者体内肠道菌群紊乱现象,不利于修复患者体内的炎症生理环境,发病诱因刺激下仍然会有患病的可能。

2.2 肠道菌群与遗传易感基因

除饮食习惯等环境因素外,宿主易感基因也会影响肠道菌群的组成。长期无麸质饮食治疗下,肠道菌群特征改变未能完全恢复,Verdu 等^[19]认为可能与乳糜泻遗传易感基因相关。遗传高风险个体与遗传风险较低的携带者相比,*HLA-DQ2* 基因型对生命早期肠道菌群的形成有更大的影响。Olivares^[20]等证明 *HLA-DQ2* 基因婴儿携带者体内放线菌门显著减少,厚壁菌门和变形菌门增多;双歧杆菌属丰度与志贺氏属和埃希氏菌属丰度成负相关。De Plama 等^[21]证明相较于中、低风险基因婴儿携带者,*HLA-DQ2* 基因婴儿携带者体内大肠杆菌和溶组织梭菌明显增多,链球菌属和粪球菌属数量下降^[22]。此外,Olivares 等^[23]证明在母乳喂养条件下,*HLA-DQ2* 基因携带者体内艰难梭菌数量更多;在配方奶粉喂养条件下,高风险 *HLA-DQ2* 基因更倾向于影响脆弱拟杆菌。无论是母乳喂养还是配方奶粉喂养,携带 *HLA-DQ2* 易感基因的婴儿体内都可以检测到较多的葡萄球菌属^[24],因此说明乳糜泻高风险 *HLA-DQ2* 基因型可能对于生命早期葡萄球菌属的定植有着重要作用^[19]。一些非 HLA 遗传易感基因(如:岩藻糖转移酶 2 基因)在芬兰人口中被证明与乳糜泻相关^[25],其易感基因突变会影响肠道菌群的正常代谢,导致双歧杆菌属下降^[19]。目前,易感基因相关的肠道微生物数量变化在乳糜泻发病机理中的作用暂未明确,需要通过更多的机制研究来解释肠道生态失调与乳

糜泻之间的潜在关联。

3 肠道菌群对乳糜泻肠道屏障的影响

肠道屏障是人体内较为完整的功能隔离带,有效地将肠腔和机体内环境分割,其具体分为物理屏障、化学屏障和免疫屏障^[26]。肠道菌群紊乱导致的肠道屏障受损是诱发乳糜泻的关键因素之一。通过阐明肠道菌群与肠道屏障之间的关联,有助于开发、修复乳糜泻所致的肠道屏障损伤的治疗新策略。

3.1 肠道菌群与物理屏障

紧密连接蛋白是肠道物理屏障中重要的结构之一,其主要包括跨膜闭合蛋白 Occludin 和 Claudin,以及膜相关骨架闭锁小带蛋白(Zonula occluden, ZO)^[27]。紧密连接蛋白复合体通过封闭肠上皮细胞间隙,调节溶质及其它分子转运的细胞旁途径^[28]。连蛋白(Zonulin)是一种类似于霍乱弧菌衍生的封闭带毒素,被视为独特的肠道通透性生理调节蛋白,其能快速打开肠道上皮细胞间的紧密连接,可暂时导致肠漏的发生^[29]。乳糜泻中麦醇溶蛋白促进肠上皮细胞释放连蛋白以调节紧密连接的机制已经被明确。在肠上皮组织上,免疫原性肽可结合肠道黏膜表面的 CXC 趋化因子受体 3,并诱导髓样分化因子 88(Myeloid differentiation factor 88, MyD88)介导的连蛋白释放^[30]。连蛋白促使蛋白酶激活受体 2 (Proteinase-activated receptors 2, PAR-2)的激活,从而增强肠上皮细胞(Intestinal epithelial cells, IEC)中表皮生长因子受体信号通路^[31]。同时,有研究表明连蛋白能够激活膜相关的蛋白激酶 C,此酶催化细胞内肌动蛋白丝聚合,重组细胞骨架网络,导致肠道紧密连接变得更加松散^[32]。乳糜泻患者体内丰度增加的脆弱拟杆菌和致病性大肠杆菌等有害菌以及丰度降低的乳杆菌和普拉梭菌等有益菌已被证明可利用不同的途径改变肠道紧密连接性。乳糜泻患者体内致病性革兰氏阴性菌的外膜蛋白脂多糖与细胞跨膜蛋白 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)相识别结合,增加肌球蛋白轻链激酶(Myosin light chain kinase, MLCK)的生成^[31]。MLCK 介导患者肠道周围连接的肌球蛋白环收缩,其产生附加的物理张力可打开原有紧密连接^[33]。此外,从乳糜

泻患者体内分离的脆弱拟杆菌携带金属蛋白酶 *bft* 基因,此毒性基因能够编码一种锌离子依赖的毒素,其通过清除肠上皮细胞跨膜附着的钙黏蛋白^[34],增加肠道屏障的通透性。再者,乳糜泻患者体内丰度增加的致病性大肠杆菌能够诱导 ZO-1 错误定位,肠上皮细胞 Occludin 数量减少以及紧密连接蛋白链数量显著减少^[23,35],加剧了肠道屏障受损。乳糜泻患者体内缺乏的乳杆菌能够代谢产生独特的不饱和脂肪酸,如 10-羟基-顺式-12-十八烯酸,其有效抑制肿瘤坏死因子- α (Tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 的基因转录,增加 ZO-1、ZO-2 和 Claudin-3 等紧密连接蛋白的生成^[36]。

3.2 肠道菌群与化学屏障

化学屏障的主要成分为肠道黏液和抗菌肽。肠道黏液是一种亲水而具有黏弹性的分泌物,黏蛋白占其主要结构的 1%~5%^[37]。黏蛋白 2 (Mucin2, MUC2) 是人胃肠道中极具特征的分泌黏蛋白,其能够作为底物或固定介质协助肠道共生菌的生长^[38]。乳糜泻中丰度上升的变形菌门干扰 MUC2 的正常表达,并且展现出一定破坏黏液层的能力。患者体内丰度显著下降的乳杆菌属可诱导 MUC2 生成和分泌,长双歧杆菌能够促进黏液恢复正常分泌状态,嗜粘蛋白阿克曼氏菌可增加黏液层厚度和杯状细胞数量^[26]。肠道致病菌通过多种途径逃避肠道黏液层的阻碍,如致病性大肠杆菌表达黏液溶解酶降解黏蛋白,破坏正常肠道屏障的同时加速毒素侵入上皮组织^[38];志贺氏菌配合麦醇溶蛋白肽利用上皮细胞中极少杯状细胞分布的特点转移进入肠道组织^[39]。无麸质饮食疗法后,肠黏膜基底干细胞向功能性杯状细胞的分化程度依旧较低^[40],没有足够数量的杯状细胞分泌黏蛋白,因而患者易受志贺氏菌等致病菌感染。抗菌肽是一种具有抗菌抗炎活性的小分子蛋白质,其在真核细胞中普遍存在。哺乳动物上皮组织表达数十种抗菌肽基因,以抵抗免疫炎症。Cathelicidin 是一类具有免疫调节功能的抗菌肽,在人体中被称为 LL-37^[41],在小鼠中被称为 CRAMP (Cathelicidin-related antimicrobial peptide),二者具有高度的氨基酸序列相似性^[42]。Ho 等^[43]研究发现,抗菌肽 Cathelicidin 通过调节具有杀伤力的免疫细胞渗透来保护肠道的完整性。当此抗菌肽基

因全身敲除后,加剧紧密连接蛋白的损失,不利于上皮修复。铜绿假单胞菌分泌的弹性蛋白酶 LasB 可剪切 LL-37,从而逃脱抗菌肽对其杀伤作用。在乳糜泻小鼠体内,铜绿假单胞菌异常富集,并分泌代谢产物 LasB,抑制十二指肠中抗菌肽 CRAMP 的表达,进而破坏肠道屏障功能,并且导致黏膜免疫紊乱,加剧乳糜泻^[44]。

3.3 肠道菌群与免疫屏障

乳糜泻是一种 T 细胞介导的免疫性肠病,麸质特异性 T 细胞的激活导致 IL-15、干扰素- γ (Interferon gamma, IFN- γ) 和 TNF- α 等细胞因子释放,继而加剧肠道上皮中先天性免疫反应和固有层中适应性免疫反应^[1]。乳糜泻病理机制中肠道菌群与免疫屏障间的复杂作用受到日渐增多的关注。

肠上皮细胞是表达自然杀伤细胞活化性受体 D 配体 (Natural killer group 2 member D ligand, NKG2DL) 的细胞,在乳糜泻中可检测到 NKG2D-NKG2DL 相互作用,该结合过程引发肠道上皮细胞损伤^[45]。在正常的生理环境下,NKG2DL 表达量较低,当麸质摄入时 IEC 表面 NKG2DL 表达显著增强,其能被活化的 NKG2D 识别^[46],使乳糜泻肠道上皮细胞毒性效应更为明显,同时抑制转化生长因子 β (Transforming growth factor- β , TGF- β) 信号途径介导的免疫监督和上皮修复功能^[47]。肠道共生菌对维持肠道屏障和免疫耐受有着长期影响,肠道菌群也可调节 IEC 表面 NKG2DL 的表达。抗生素万古霉素处理后的无菌小鼠体内嗜粘蛋白阿克曼氏菌大量繁殖,IEC 表面 NKG2DL 表达量下调,小肠中 IFN- γ 和 IL-15 等促炎细胞因子含量降低^[48]。肠道黏膜免疫中 IL-15 过表达已成为乳糜泻的标志,其可通过刺激 NKG2D 受体有效激活 IEL^[49],故干预患者体内 IL-15 的表达或有助于治疗乳糜泻。

Petersen 等^[50]分析 T 细胞识别受体、麦醇溶蛋白肽和乳糜泻易感基因 *HLA-DQ2* 亚型 *HLA-DQ2.5* 之间相互识别结合的晶体结构,发现铜绿假单胞菌和脆弱拟杆菌等有害菌表达特定的微生物肽,其与乳糜泻抗原肽中免疫修饰序列高度同源,可能通过交叉反应诱导麸质特异性的 CD4⁺ T 细胞激活。再者,乳糜泻患者体内革兰氏阴性菌外

膜的脂多糖能与 TLR4 相结合,促进固有层中 DC 细胞和 MyD88 介导的 IEC 分泌 IL-15^[51]。IL-15 在乳糜泻的病理机制中有着重要作用,携带乳糜泻易感基因的模型小鼠体内过度表达 IL-15 的情况下,摄入一定量麸质后易于观察到小肠绒毛萎缩^[52]。Caminero 等^[13]分别给予小鼠野生型铜绿假单胞菌和 *lasB* 基因突变菌株,比较发现野生型分泌的 LasB 弹性蛋白酶与 IEL 数量增长相关,并且小鼠体内 *IEL* 中 *tgfb1*、*lta* 和 *fasl* 等细胞死亡相关基因表达量增多,加剧肠道上皮细胞受损。此外,浅黄奈瑟氏菌通过多种方式诱发并维持乳糜泻炎症环境。在麦醇溶蛋白 P31-43 刺激 CaCo-2 细胞的情况下,受浅黄奈瑟氏菌感染的 CaCo-2 细胞代谢产能方式发生改变,线粒体氧化磷酸化能力显著降低,细胞外酸化率/氧气消耗率的比值大幅增加,CaCo-2 依赖糖酵解途径产生有限的三磷酸腺苷来维持单核巨噬细胞膜电位^[53]。同时,浅黄奈瑟氏菌感染的小肠黏膜组织活检显示 IFN- γ 、TNF- α 和 IL-23 表达量升高^[17],表明促炎细胞因子异常分泌可能与细胞代谢产能方式有着密切关联^[54]。虽然目前乳糜泻的研究大多关注肠道菌群与肠上皮组织通透性的联系,IgA 作为黏膜表面较为丰富的抗体类型,在免疫屏障中也发挥着重要作用。乳糜泻儿童患者生命早期只有一小部分的肠道微生物被 IgA 包裹^[55],IgA 可与炎症疾病相关的致病性大肠杆菌结合,有效阻隔致病微生物对宿主的黏附,中和细胞毒素因子^[56]。再者,乳糜泻婴儿患者生命早期肠道菌群演变诱导 IL-6 水平增高和分泌型 IgA 水平过早降低,进而影响免疫屏障的成熟,增加自身免疫病患病风险^[55]。

4 靶向肠道菌群的乳糜泻治疗策略

4.1 益生菌

益生菌是在足够剂量和充足作用时间条件下对宿主有益的活微生物总体,其对于治疗乳糜泻患者体内肠道菌群紊乱有着无可比拟的优势与前瞻性。近年来已有大量文献证明,向乳糜泻患者体内补充益生菌可通过菌体自身或其代谢产物发挥作用,从而调节患者肠道菌群组成和功能,降低麦醇溶蛋白肽免疫原性,维护肠道屏障完整性,并修复黏膜免疫紊乱等病理情况^[57]。部分具有治疗潜

力的益生菌如表 1 所示。然而,益生菌对乳糜泻的免疫调节机制仍有待挖掘,未来需筛选出特定的菌株来治疗不同生理环境的乳糜泻患者。麦醇溶蛋白抗原肽是乳糜泻致病的罪魁祸首,一些乳杆菌属和双歧杆菌属菌株产生的高活性氨基肽酶可高效水解脯氨酸和谷氨酰胺片段,降低麦醇溶蛋白的免疫原性^[58]。不仅如此,肠道菌群的代谢产物也是免疫调节的重要因素,如厚壁菌门中普拉梭菌是丁酸的重要生产者之一。已有体外试验证明,短链脂肪酸可以被肠道上皮细胞吸收,其中丁酸能够增加紧密连接蛋白的合成并且减少 IFN- γ 分泌,从而改善肠道黏膜炎症^[59]。肠道上皮细胞转胞吞作用能使普拉梭菌更容易进入固有层,然后与 DC 细胞相互作用,促进 IL-10 的分泌,进而有效调控调节性 T 细胞与 Th17 的比例^[60]。在一些炎症性肠病中,“下一代益生菌”阿克曼氏菌属已被证明其具有调节作用。嗜粘蛋白阿克曼氏菌干预炎症性肠病后,患者肠道屏障黏膜层增厚,紧密蛋白 ZO-1、Occludin 和 Claudin-3 的表达量增加^[61],促炎细胞因子的表达量减少,肠道黏膜免疫失调得以恢复^[48]。已有体外试验证明,补充嗜粘蛋白阿克曼氏菌后,经过麦醇溶蛋白肽诱导的巨噬细胞向 M2 型极化,促炎细胞因子 TNF- α 减少,抗炎细胞因子 IL-10、TGF- β 增多^[62]。因此,充分发掘功能性益生菌资源虽然是解析并治疗乳糜泻的密钥,但需要更多临床试验来验证益生菌对乳糜泻的作用。

4.2 益生元

益生元是一类能够促进潜在有益菌生长的物质。长期无麸质饮食治疗搭配益生元能有效促进患者肠道稳态的修复。低聚果糖型菊粉是由短链低聚果糖和长链菊粉组成的混合物,目前作为较常见的益生元辅助治疗乳糜泻,可促进双歧杆菌属和乳杆菌属的生长和稳定肠道菌群平衡^[69]。低聚果糖型菊粉在人体内分解为寡糖,可进一步发酵成丁酸在肠道中富集^[69]。肠道上皮细胞利用丁酸生长增殖以修复损伤的物理屏障^[70],并且在促炎细胞因子 IFN- γ 分泌异常的炎症环境中,丁酸盐能改善乳糜泻患者体内 Treg 功能障碍以缓解宿主炎症^[71]。对于多因素介导的乳糜泻疾病,单一的益生元补充并不能诱导患者体内绝大多数潜在

表1 部分有治疗潜力的益生菌

Table 1 Some probiotics with therapeutic potential

中文名	拉丁文名	关键点	参考文献
乳双歧杆菌	<i>Bifidobacterium lactis</i>	保护肠道屏障	[63]
两歧双歧杆菌	<i>Bifidobacterium bifidum</i>	改善肠上皮通透性 IL-12、IFN- γ 和 TNF- α \downarrow	[64]
长双歧杆菌 CECT 7347	<i>Bifidobacterium longum</i> CECT 7347	TNF- α \downarrow 促炎细菌 \downarrow 分化簇(Cluster of differentiation, CD) ³⁺ T淋巴细胞 \downarrow	[65]
干酪乳杆菌	<i>Lactobacillus casei</i>	TNF- α \downarrow 修复肠道绒毛损伤 高效水解抗原肽	[66],[67]
布拉氏酵母菌 KK1	<i>Saccharomyces boulardii</i> KK1	缓解绒毛萎缩 水解毒性序列抗原肽 CD71、IFN- γ 和 TNF- α \downarrow	[68]
普拉梭菌	<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	增加紧密连接 IL-10 \uparrow Treg/Th17 平衡	[60]
嗜粘蛋白阿克曼氏菌	<i>Akkermansia muciniphila</i>	ZO-1、Occludin, Claudin-3 \uparrow IL-15、IFN- γ 和 TNF- α \downarrow IL-10 和 TGF- β \uparrow 肠道黏膜层厚度增加 M2 型巨噬细胞极化	[48],[61],[62]

有益菌更好地生长和繁殖,此治疗方案仍存在明显的局限性。事实上,为充分发挥益生元的靶向性和协同效应,研究者们已经将益生元搭配益生菌联合使用而构成新兴的合生制剂来治疗炎症性肠病^[72],而在乳糜泻特定的病理环境下,没有充足的文献证明合生制剂的功效^[57]。目前益生元的探索仅停留于促进有益菌丰度的增加,其是否增强有益菌株代谢活力仍需更深入的研究。

4.3 抗生素

对于细菌性疾病,虽然抗生素被多数人视为简单高效的治疗方案,但其可能存在消灭潜在有益菌和引诱致病菌抗药性突变等一系列问题^[73]。设计可行的抗生素联用治疗计划或寻找抗生素优势替代品是现今较受青睐的解决方案。在实验模型小鼠中, β -内酰胺类和氨基糖苷类抗生素联用虽然能消灭抗性较强的铜绿假单胞菌^[44],但肠道菌群呈现厚壁菌门丰度下降,拟杆菌门和变形菌门丰度无明显变化的现象^[74],普拉梭菌、双歧杆菌属和乳杆菌属等潜在有益菌生长被抑制^[75],肠道

菌群失调仍未完全恢复。此外,生命早期全身性抗生素使用存在诱导乳糜泻患病风险,由抗生素引发的早期肠道菌群变化干扰免疫系统的成熟,并且影响具有免疫原性的麸质降解^[76]。不良的抗生素使用可引发肠道菌群紊乱,包括有益菌双歧杆菌属和乳杆菌属的数量减少以及有害菌志贺氏菌和致病性大肠杆菌数量增多^[73]等,不同抗生素对肠道菌群丰度影响具体见表2所示。抗生素药物在医药市场中仍会长期占据高份额,规范抗生素使用并且尊重个体间差异而进行分层干预对乳糜泻防治具有极大的帮助。

5 结语与展望

综上所述,乳糜泻发病诱因、肠道菌群特征和肠道屏障三者相互交联且密不可分。膳食麸质和遗传基因协同干扰乳糜泻患者的肠道菌群组成,肠道菌群紊乱进而破坏肠道屏障功能,推动疾病的发生与发展。最后文末从益生菌、益生元和抗生素3个方面为治疗乳糜泻提出建议。目前临床诊

表2 抗生素引起的肠道菌群变化

Table 2 Changes in gut microbiota induced by antibiotics

抗生素名称	菌群丰度变化	免疫标志物	参考文献
盘尼西林	葡萄球菌↑ 乳杆菌和普雷沃氏菌↓	IL-17↓ Th17 细胞↓	[77],[78]
氯苄西林	变形菌门↑ 肠球菌↑ 阿克曼氏菌↓	IFN-γ↑ 核转录因子 κB (Nuclear factor kappa B, NF-κB)↑	[79]
阿莫西林	拟杆菌门↑ 变形菌门↓ 肠球菌、链球菌、乳杆菌、瘤胃球菌和双歧杆菌↓	-	[80]
万古霉素	变形菌门↑ 厚壁菌门和拟杆菌门↓ 阿克曼氏菌↑	IFN-γ、TNF-α 和 IL-6↑	[48],[81],[82]
混合组(氯苄西林、万古霉素、庆大霉素、新霉素和甲硝唑)	厚壁菌门↓	IFN-γ 和 IL-17A↓ CD4 ⁺ T 细胞↓	[74]

疗的3个难点归结如下:1) 乳糜泻具体病理机制尚未明确;2) 患者体内肠道菌群组成差异以及存在丰度变化的菌株对乳糜泻的影响未得到全面的归纳总结;3) 虽然特定的益生菌和益生元具有局部干预乳糜泻的治疗潜力,但现阶段仍无法得到广泛的临床应用。因此,未来研究应将食品科学、微生物学和医学相结合,对于肠道菌群和膳食麸质引起的乳糜泻的作用机制更深入地挖掘。通过补充益生菌和益生元,辅助优化现有的治疗方案,提高食源性疾病患者的生活质量,这将成为极具潜力的食品科学未来发展态势。

参 考 文 献

- CATASSI C, VERDU E F, BAI J C, et al. Coeliac disease[J]. *Lancet*, 2022, 399(10344): 2413–2426.
- SHI T, FENG Y, LIU W D, et al. Characteristics of gut microbiota and fecal metabolomes in patients with celiac disease in Northwest China[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2022, 13: 1020977.
- LEE K A, LUONG M K, SHAW H, et al. The gut microbiome: What the oncologist ought to know [J]. *British Journal of Cancer*, 2021, 125(9): 1197–1209.
- LEBWOHL B, RUBIO -TAPIA A. Epidemiology, presentation, and diagnosis of celiac disease[J]. *Gastroenterology*, 2021, 160(1): 63–75.
- ALJADA B, ZOHNI A, EL -MATARY W. The gluten-free diet for celiac disease and beyond [J]. *Nutrients*, 2021, 13(11): 3993.
- MAYASSI T, JABRI B. Human intraepithelial lymphocytes[J]. *Mucosal Immunology*, 2018, 11(5): 1281–1289.
- PACHECO M C, LEE D, DICKERSON J. To DGP-IgG or not? A comparison of TTG-IgA and DGP-IgG [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2022, 531: 382–385.
- SANZ Y. Microbiome and gluten[J]. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 2015, 67(Suppl 2): 28–41.
- CHIBBAR R, DIELEMAN L A. The gut microbiota in celiac disease and probiotics[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2375.
- FROSSI B, DE CARLI M, CALABRÒ A. Coeliac disease and mast cells[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(14): 3400.
- VERDU E F, SCHUPPAN D. Co-factors, microbes, and immunogenetics in celiac disease to guide novel approaches for diagnosis and treatment[J]. *Gastroenterology*, 2021, 161(5): 1395–1411.e4.
- NARDONE G, COMPARE D, ROCCO A. A microbiota-centric view of diseases of the upper gastrointestinal tract[J]. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 2(4): 298–312.

- [13] CAMINERO A, MCCARVILLE J L, GALIPEAU H J, et al. Duodenal bacterial proteolytic activity determines sensitivity to dietary antigen through protease-activated receptor-2 [J]. *Nature Communications*, 2019, 10(1): 1198.
- [14] CAMINERO A, GALIPEAU H J, MCCARVILLE J L, et al. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity [J]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4): 670-683.
- [15] CAMINERO A, GUZMAN M, LIBERTUCCI J, et al. The emerging roles of bacterial proteases in intestinal diseases [J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(1): 2181922.
- [16] CAIO G, LUNGARO L, SEGATA N, et al. Effect of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with celiac disease and non-celiac gluten/wheat sensitivity [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1832.
- [17] D'ARGENIO V, CASABURI G, PRECONE V, et al. Metagenomics reveals dysbiosis and a potentially pathogenic *N. flavescens* strain in duodenum of adult celiac patients [J]. *American Journal of Gastroenterology*, 2016, 111(6): 879-890.
- [18] KALICIAK I, DROGOWSKI K, GARCZYK A, et al. Influence of gluten-free diet on gut microbiota composition in patients with coeliac disease: A systematic review [J]. *Nutrients*, 2022, 14(10): 2083.
- [19] VERDU E F, GALIPEAU H J, JABRI B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: Role of the gut microbiota [J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2015, 12(9): 497-506.
- [20] 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.
- [21] DE PALMA G, CAPILLA A, NADAL I, et al. Interplay between human leukocyte antigen genes and the microbial colonization process of the newborn intestine [J]. *Current Issues in Molecular Biology*, 2010, 12(1): 1-10.
- [22] LEONARD M M, KARATHIA H, PUJOLASSOS M, et al. Multi-omics analysis reveals the influence of genetic and environmental risk factors on developing gut microbiota in infants at risk of celiac disease [J]. *Microbiome*, 2020, 8(1): 130.
- [23] OLIVARES M, BENÍTEZ-PÁEZ A, DE PALMA G, et al. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: The PROFICEL study [J]. *Gut Microbes*, 2018, 9(6): 551-558.
- [24] PALMA G D, CAPILLA A, NOVA E, et al. Influence of milk-feeding type and genetic risk of developing coeliac disease on intestinal microbiota of infants: The PROFICEL study [J]. *PLoS One*, 2012, 7(2): e30791.
- [25] PARMAR A S, ALAKULPPI N, PAAVOLA-SAKKI P, et al. Association study of FUT2 (rs601338) with celiac disease and inflammatory bowel disease in the finnish population [J]. *Tissue Antigens*, 2012, 80(6): 488-493.
- [26] PAONE P, CANI P D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners? [J]. *Gut*, 2020, 69(12): 2232-2243.
- [27] KUO W T, ODENWALD M A, TURNER J R, et al. Tight junction proteins occludin and ZO-1 as regulators of epithelial proliferation and survival [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2022, 1514(1): 21-33.
- [28] HEINEMANN U, SCHUETZ A. Structural features of tight-junction proteins [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(23): 6020.
- [29] FASANO A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: The biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer [J]. *Physiological Reviews*, 2011, 91(1): 151-175.
- [30] LAUXMANN M A, VAZQUEZ D S, SCHILBERT H M, et al. From celiac disease to coccidia infection and vice-versa: The polyQ peptide CXCR3-interaction axis [J]. *Bioessays*, 2021, 43(12): e2100101.
- [31] KINASHI Y, HASE K. Partners in leaky gut syndrome: Intestinal dysbiosis and autoimmunity [J]. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 673708.
- [32] CLEMENTE M G, DE VIRGILIIS S, KANG J S, et al. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function [J]. *Gut*, 2003, 52(2): 218-223.
- [33] TURNER J R, RILL B K, CARLSON S L, et al. Physiological regulation of epithelial tight junctions is associated with myosin light-chain phosphorylation [J]. *American Journal of Physiology*, 1997, 273(4): C1378-C1385.

- [34] SÁNCHEZ E, LAPARRA J M, SANZ Y. Discerning the role of *Bacteroides fragilis* in celiac disease pathogenesis[J]. Applied and Environmental Microbiology, 2012, 78(18): 6507–6515.
- [35] DUBREUIL J D. Enterotoxigenic *Escherichia coli* targeting intestinal epithelial tight junctions: An effective way to alter the barrier integrity[J]. Microbial Pathogenesis, 2017, 113: 129–134.
- [36] MIYAMOTO J, MIZUKURE T, PARK S B, et al. A gut microbial metabolite of linoleic acid, 10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid, ameliorates intestinal epithelial barrier impairment partially via GPR40–MEK–ERK pathway[J]. Journal of Biological Chemistry, 2015, 290(5): 2902–2918.
- [37] BANSIL R, TURNER B S. The biology of mucus: Composition, synthesis and organization[J]. Advanced Drug Delivery Reviews, 2018, 124: 3–15.
- [38] LIU Y, YU X J, ZHAO J X, et al. The role of MUC2 mucin in intestinal homeostasis and the impact of dietary components on MUC2 expression[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2020, 164: 884–891.
- [39] CINOVA J, DE PALMA G, STEPANKOVA R, et al. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: Study in germ-free rats[J]. PLoS One, 2011, 6(1): e16169.
- [40] CAPUANO M, IAFFALDANO L, TINTO N, et al. MicroRNA-449a overexpression, reduced NOTCH1 signals and scarce goblet cells characterize the small intestine of celiac patients[J]. PLoS One, 2011, 6(12): e29094.
- [41] WANG G, NARAYANA J L, MISHRA B, et al. Design of antimicrobial peptides: Progress made with human cathelicidin LL-37[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2019, 1117: 215–240.
- [42] BISWAS D, AMBALAVANAN P, RAVINS M, et al. LL-37-mediated activation of host receptors is critical for defense against group A streptococcal infection[J]. Cell Reports, 2021, 34(9): 108766.
- [43] HO J, CHAN H, LIANG Y H, et al. Cathelicidin preserves intestinal barrier function in polymicrobial sepsis[J]. Critical Care, 2020, 24(1): 47.
- [44] REN Z, PAN L L, HUANG Y, et al. Gut microbiota-CRAMP axis shapes intestinal barrier function and immune responses in dietary gluten-induced enteropathy[J]. EMBO Molecular Medicine, 2021, 13(8): e14059.
- [45] HÛE S, MENTION J J, MONTEIRO R C, et al. A direct role for NKG2D/MICA interaction in villous atrophy during celiac disease[J]. Immunity, 2004, 21(3): 367–377.
- [46] TREMBATH A P, MARKIEWICZ M A. More than decoration: Roles for natural killer group 2 member D ligand expression by immune cells[J]. Frontiers in Immunology, 2018, 9: 231.
- [47] PENG D, FU M, WANG M, et al. Targeting TGF- β signal transduction for fibrosis and cancer therapy[J]. Molecular Cancer, 2022, 21(1): 104.
- [48] HANSEN C H, HOLM T L, KRYCH Ł, et al. Gut microbiota regulates NKG2D ligand expression on intestinal epithelial cells[J]. European Journal of Immunology, 2013, 43(2): 447–457.
- [49] BORRELLI M, SALVATI V M, MAGLIO M, et al. Immunoregulatory pathways are active in the small intestinal mucosa of patients with potential celiac disease[J]. American Journal of Gastroenterology, 2013, 108(11): 1775–1784.
- [50] PETERSEN J, CIACCHI L, TRAN M T, et al. T cell receptor cross-reactivity between gliadin and bacterial peptides in celiac disease[J]. Nature Structural & Molecular Biology, 2020, 27(1): 49–61.
- [51] KIM S M, MAYASSI T, JABRI B. Innate immunity: Actuating the gears of celiac disease pathogenesis[J]. Best Practice and Research Clinical Gastroenterology, 2015, 29(3): 425–435.
- [52] ABADIE V, KIM S M, LEJEUNE T, et al. IL-15, gluten and HLA-DQ8 drive tissue destruction in coeliac disease[J]. Nature, 2020, 578(7796): 600–604.
- [53] LABRUNA G, NANAYAKKARA M, PAGLIUCA C, et al. Celiac disease-associated *Neisseria flavescens* decreases mitochondrial respiration in CaCo-2 epithelial cells; Impact of *Lactobacillus paracasei* CBA L74 on bacterial-induced cellular imbalance[J]. Cellular Microbiology, 2019, 21(8): e13035.
- [54] HANSEN I S, KRABBENDAM L, BERNINK J H, et al. Fc α RI co-stimulation converts human intestinal CD103 (+) dendritic cells into pro-inflammatory cells through glycolytic reprogramming[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 863.
- [55] OLIVARES M, WALKER A W, CAPILLA A, et al.

- Gut microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease[J]. *Microbiome*, 2018, 6(1): 36.
- [56] HUUS K E, PETERSEN C, FINLAY B B. Diversity and dynamism of IgA-microbiota interactions[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21(8): 514-525.
- [57] MARASCO G, CIROTA G G, ROSSINI B, et al. Probiotics, prebiotics and other dietary supplements for gut microbiota modulation in celiac disease patients[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9): 2674.
- [58] CHANDER A M, 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]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 2597.
- [59] FREIRE R, INGANO L, SERENA G, et al. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease[J]. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 7029.
- [60] MIQUEL S, MARTÍN R, ROSSI O, et al. Faecalibacterium prausnitzii and human intestinal health[J]. *Current Opinion in Microbiology*, 2013, 16(3): 255-261.
- [61] CANI P D, DE VOS W M. Next-generation beneficial microbes: The case of *Akkermansia muciniphila* [J]. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 1765.
- [62] MOLAAGHAEI - ROUZBAHANI S, ASRI N, SAPONE A, et al. *Akkermansia muciniphila* exerts immunomodulatory and anti-inflammatory effects on gliadin-stimulated THP-1 derived macrophages [J]. *Scientific Reports*, 2023, 13(1): 3237.
- [63] LINDFORS K, BLOMQUIST T, JUUTI-UUSITALO K, et al. Live probiotic *Bifidobacterium lactis* bacteria inhibit the toxic effects induced by wheat gliadin in epithelial cell culture[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2008, 152(3): 552-558.
- [64] DE PALMA G, CINOVA J, STEPANKOVA R, et al. Pivotal advance: *Bifidobacteria* and Gram-negative bacteria differentially influence immune responses in the proinflammatory milieu of celiac disease[J]. *Journal of Leukocyte Biology*, 2010, 87(5): 765-778.
- [65] JEDWAB C F, ROSTON B, TOGE A, et al. The role of probiotics in the immune response and intestinal microbiota of children with celiac disease: A systematic review[J]. *Revista Paulista de Pediatria*, 2021, 40: e2020447.
- [66] D'ARIENZO R, STEFANILE R, MAURANO F, et al. Immunomodulatory effects of *Lactobacillus casei* administration in a mouse model of gliadin-sensitive enteropathy[J]. *Scandinavian Journal of Immunology*, 2011, 74(4): 335-341.
- [67] ALVAREZ-SIEIRO P, REDRUELLO B, LADERO V, et al. Screening sourdough samples for gliadin-degrading activity revealed *Lactobacillus casei* strains able to individually metabolize the coeliac-disease-related 33-mer peptide[J]. *Canadian Journal of Microbiology*, 2016, 62(5): 422-430.
- [68] PAPISTA C, GERAKOPOULOS V, KOURELIS A, et al. Gluten induces coeliac-like disease in sensitised mice involving IgA, CD71 and transglutaminase 2 interactions that are prevented by probiotics [J]. *Laboratory Investigation*, 2012, 92(4): 625-635.
- [69] DRABIŃSKA N, KRUPA-KOZAK U, JAROCKA-CYRTA E. Intestinal permeability in children with celiac disease after the administration of oligofructose-enriched inulin into a gluten-free diet-results of a randomized, placebo-controlled, pilot trial[J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1736.
- [70] MARTIN -GALLAUSIAUX C, MARINELLI L, BLOTTIÈRE H M, et al. SCFA: Mechanisms and functional importance in the gut[J]. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2021, 80(1): 37-49.
- [71] SERENA G, YAN S, CAMHI S, et al. Proinflammatory cytokine interferon- γ and microbiome-derived metabolites dictate epigenetic switch between forkhead box protein 3 isoforms in coeliac disease[J]. *Clinical and Experimental Immunology*, 2017, 187(3): 490-506.
- [72] SWANSON K S, GIBSON G R, HUTKINS R, et al. The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of synbiotics[J]. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, 2020, 17(11): 687-701.
- [73] LIN H, WANG Q, YUAN M, et al. The prolonged disruption of a single-course amoxicillin on mice gut microbiota and resistome, and recovery by inulin, *Bifidobacterium longum* and fecal microbiota transplantation[J]. *Environmental Pollution*, 2020, 265(Pt

- A): 114651.
- [74] HILL D A, HOFFMANN C, ABT M C, et al. Metagenomic analyses reveal antibiotic-induced temporal and spatial changes in intestinal microbiota with associated alterations in immune cell homeostasis[J]. *Mucosal Immunology*, 2010, 3(2): 148–158.
- [75] DUAN H, YU L L, TIAN F W, et al. Antibiotic-induced gut dysbiosis and barrier disruption and the potential protective strategies[J]. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022, 62(6): 1427–1452.
- [76] DYDENSBORG SANDER S, NYBO ANDERSEN A M, MURRAY J A, et al. Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease[J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2217–2229.
- [77] COX L M, YAMANISHI S, SOHN J, et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences[J]. *Cell*, 2014, 158(4): 705–721.
- [78] LECLERCQ S, MIAN F M, STANISZ A M, et al. Low-dose penicillin in early life induces long-term changes in murine gut microbiota, brain cytokines and behavior[J]. *Nature Communications*, 2017, 8: 15062.
- [79] SHI Y, KELLINGRAY L, ZHAI Q, et al. Structural and functional alterations in the microbial community and immunological consequences in a mouse model of antibiotic-induced dysbiosis[J]. *Frontiers in Microbiology*, 2018, 9: 1948.
- [80] CABRAL D J, PENUMUTCHU S, REINHART E M, et al. Microbial metabolism modulates antibiotic susceptibility within the murine gut microbiome[J]. *Cell Metabolism*, 2019, 30(4): 800–823.e7.
- [81] ROBINSON C J, YOUNG V B. Antibiotic administration alters the community structure of the gastrointestinal microbiota[J]. *Gut Microbes*, 2010, 1(4): 279–284.
- [82] SUN L, ZHANG X Y, ZHANG Y X, et al. Antibiotic-induced disruption of gut microbiota alters local metabolomes and immune responses[J]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2019, 9: 99.

Impact of Gut Microbiota on Celiac Disease Induced by Dietary Gluten

Shi Junyuan¹, Tian Haizhi¹, Ren Zhengnan¹, Pan Lilong², Sun Jia^{*}

(¹*School of Food Science and Technology, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu*

²*Wuxi School of Medicine, Jiangnan University, Wuxi 214122, Jiangsu*)

Abstract Celiac disease is an autoimmune enteropathy induced by dietary gluten in genetically susceptible individuals. Gluten is a type of protein complex widely present in the daily diet, whose proteins are not easily absorbed by the digestive tract, thus activating abnormal innate and adaptive immune responses in the gut of genetically susceptible individuals. Recent research supports that intestinal flora dysbiosis is one of the key factors in the development and progression of celiac disease. This article reviewed the pathogenesis, pathology and treatment strategies of celiac disease, aiming to reveal the role of intestinal flora in celiac disease and provide theoretical reference for clinical prevention and treatment of celiac disease.

Keywords dietary gluten; celiac disease; gut microbiota; gut barrier