



肠道菌群失衡与乳糜泻：重要性及可能机制

郑德开¹，张绍衡²，陈焯^{1*}

¹南方医科大学南方医院消化内科，广东省胃肠病重点实验室，广东 广州 510515

²南方医科大学珠江医院消化内科，广东 广州 510282

摘要：乳糜泻(Celiac disease, CeD)是基因易感人群摄入麸质后所发生的一种自身免疫性肠道疾病。越来越多证据表明，“第二人类基因组”——肠道菌群参与了 CeD 的发生与发展。相对于健康人群，CeD 患者的肠道菌群多样性虽然增高，但有益菌减少，促炎细菌增多，并伴随菌群功能及代谢状态的改变。然而，这种菌群失衡是如何发生的，这种改变是否促进了 CeD 的发生发展，至今尚不明确。为此，本文检索并分析了相关研究进展，旨在探求肠道菌群失衡与 CeD 的关联性，为微生态调控防治 CeD 提供更有力的理论证据。

关键词：乳糜泻，肠道菌群，发病机制

乳糜泻(CeD)是一种由基因易感人群摄入麸质后诱发的自身免疫性肠道疾病，可引起小肠粘膜上皮内细胞浸润、隐窝增生及绒毛萎缩等病理改变。基因易感性的遗传变异主要位于染色体 6p21 上的 HLA 区域(主要为 HLA-DQ2/DQ8)及 55 个非 HLA 基因位点，但这些基因突变只占 CeD 发病风险的一半^[1]。事实上，大约 40% 的白种人携带有 HLA-DQ2/HLA-DQ8 基因，并且长期摄入麸质，但仅 1%–2% 的患者最终确诊为 CeD，部分患者甚至成年后才发病，这意味着还有其他因

素影响 CeD 的发生。

肠道是人体最大的微生态体系，寄居着超过人体细胞 10 倍数量的菌群。肠道菌群编码超过人体 150 倍的基因，与人体共同进化，互利共生^[2]。越来越多的研究表明，CeD 患者的肠道菌群特征与正常人存在显著差异。那么，CeD 患者肠道菌群特征如何？这种肠道菌群的改变是如何促进了 CeD 的发生发展？本文就以上方面予以论述，旨在揭示肠道菌群在 CeD 中的可能作用及机制，促进以肠道菌群为靶点的 CeD 预防和治疗策略的开发。

*通信作者。E-mail: chenye_2013@163.com

收稿日期：2020-03-27；修回日期：2020-05-21；网络出版日期：2020-08-18

1 CeD 的肠道菌群特征

1.1 肠道菌群结构改变

随着人类微生物组计划的启动, 肠道菌群的结构特征逐渐被揭示。一般来说, 健康人的肠道菌群以厚壁菌门、拟杆菌门、放线菌门、变形菌门、疣微菌门、梭菌门为主。其中, 厚壁菌门及拟杆菌门占肠道菌群总数的 90% 左右。相对于健康对照组, CeD 患者粪便菌群整体多样性显著增高, 而双歧杆菌属多样性减低^[3], 普氏菌属、阿克曼菌属(*Akkermansia*) 丰度下降^[4]。尽管粪便是目前最常使用的检测样本, 体现了胃肠道菌群的整体特征, 但 CeD 患者主要受累的病变部位在小肠, 所以十二指肠的粘膜菌群分析结果可能更有意义。研究发现 CeD 患者十二指肠以革兰阴性杆菌为主, 含有更多的促炎细菌^[5], 且变形菌门及其菌属丰度升高, 双歧杆菌属/奈瑟菌属(*Neisseria*) 比例降低^[6]。进一步研究发现, CeD 患者肠道内多种共生菌携带大量的毒力基因, 提示其与宿主的共生关系可能发生改变。有研究采用比较基因组学分析方法, 首次发现 CeD 患者肠道内富集的涅斯捷连科威海鲜菌(*Nesterenkonia jeotgali*) 较已公布的多种涅斯捷连科菌属物种序列, 含有更多的铁摄取、抗生素抵抗、氧化应激相关基因^[7]。这些基因不仅有助于肠道致病菌适应生存环境的变化, 甚至可能促进 CeD 的发生。例如, 铁摄取相关基因有利于肠道细菌与宿主细胞竞争铁离子。而缺铁性贫血是 CeD 常见的肠外表现, 这可能与肠道致病菌的铁摄取能力增强相关。因此, 有必要利用高通量测序技术(如宏基因组、宏转录组检测), 从菌株水平进一步解析潜在致病菌在 CeD 中的致病作用。

1.2 肠道菌群代谢改变

当难以消化的外源性膳食成分到达结肠, 肠道菌群可将其酵解, 产生短链脂肪酸(乙酸、丙酸、丁酸)、挥发性有机化合物(Volatile organic compounds, VOCs)等代谢产物。这些代谢产物可与宿主细胞相互作用, 参与机体免疫稳态的调控和能量代谢^[8]。多项研究表明, CeD 患者与健康对照组的肠道菌群代谢特征存在显著差异。无论是否进行无麸质饮食, CeD 患者粪便内的丙酸含量始终高于健康对照组, 这可能是肠道内产丙酸的菌属丰度增高所致^[9]。挥发性有机化合物(VOCs)是一类由肠道菌群发酵非淀粉类多糖产生的代谢产物。当肠道通透性或菌群代谢状态改变, 大量 VOCs 可进入体液, 并可在血液、尿液或汗液中检出。有学者比较 CeD 患者与健康人群的尿液 VOCs 特征, 鉴定出 15 种可有效区分两者的生物标志物^[10]。尽管目前少有研究进一步探讨肠道菌群代谢改变在 CeD 中的作用, 但现有研究显示菌群代谢产物的变化常发生于疾病前或与疾病同步发生。而且相对于 CeD 传统的十二指肠病理及血清学检查, 肠道菌群代谢物取样方便, 可在尿液及粪便中检出, 因此有望成为疾病筛查及病情监测的指标。

总的来说, CeD 患者存在肠道菌群失衡, 表现为总体多样性增高, 但有益菌减少, 促炎细菌增多, 并伴随菌群功能和代谢改变。这可能导致肠道菌群与宿主的共生关系改变, 进而通过其携带的致病基因促进 CeD 的发生。得益于高通量测序技术的发展, CeD 中肠道菌群的研究已取得重大进展, 但目前仍未鉴定出与 CeD 发生明确相关的菌种, 且肠道菌群改变与 CeD 发生的因果关系仍未阐明, 有待进一步大规模的纵向研究。

2 CeD 的肠道菌群失衡是如何发生的?

新生儿早期正常的肠道菌群定殖能够促进肠道免疫系统的发育,有助于肠道生态平衡及免疫稳态的长期维持。一个健康的肠道菌群能够通过自身的定殖抵抗效应,抑制致病菌的增殖^[11]。然而,在 CeD 易感基因的作用下,肠道的正常微生态环境遭到破坏,定殖抵抗效应减弱,有利于潜在致病菌的增殖,而各种环境因素可能促进或抑制这种改变。

2.1 CeD 易感基因的作用

CeD 易感性的遗传变异主要位于 HLA 区域,其中超过 90%为 HLA-DQ2 的基因突变。HLA-DQ2 可能对生命早期肠道菌群的定殖具有选择作用,并且更有利于潜在致病菌的生长。研究发现,携带有 HLA-DQ2 基因的新生儿肠道内定殖有更多的梭菌属及肠杆菌科 (*Enterobacteriaceae*),而双歧杆菌属明显减少,且双歧杆菌属的数量与志贺菌属、梭菌属的数量始终呈负相关^[12]。而且无论喂养方式如何,携带 HLA-DQ2 基因更有助于产肠毒素大肠杆菌早期的定殖^[13]。

随着全基因组相关性研究和免疫芯片研究的开展,发现了多个与 CeD 发病有关的非 HLA 基因位点^[1]。非 HLA 基因可能通过改变肠道菌群生存环境,促进菌群结构的改变。例如,编码岩藻糖转移酶 2 (Fucosyltransferase 2, FUT2)的非 HLA 基因突变可改变机体的分泌状态,增加机体对 CeD 的易感性。FUT2 主要调控肠道粘液中 A、B、H 血型抗原的表达,这些抗原不仅作为共生菌的锚定点,还作为碳源为细菌提供能量。当

FUT2 基因发生突变,肠道粘液性状改变,可造成双歧杆菌属多样性和丰度减低^[14]。

2.2 生命早期行为通过影响肠道菌群增加 CeD 易感性

肠道微生物群在个体之间存在显著差异,核心原始微生物群在生命早期(出生后 4-36 个月)可因环境因素的不同而改变,并在 2-3 岁时基本保持稳定^[15]。相对于配方奶喂养,母乳喂养持续越长,CeD 的发病风险越低(OR=0.48, 95%CI=0.40-0.59)^[16]。这可能由于母乳内含有复杂的多糖成分,有助于双歧杆菌的增殖,促进肠道菌群群落的成熟和稳定。相反,出生早期抗生素的使用可能直接作用于肠道共生菌,破坏肠道正常微生态环境,促进抗生素抵抗的机会致病菌增殖。近期一项观察性研究证实^[17],在出生的第一年使用抗生素可能增加后期 CeD 的发生风险(OR=1.26, 95%CI=1.16-1.36)。另外,出生第一年的病原体感染、择期剖宫产等因素影响早期肠道微生物群的定殖和成熟,与后期 CeD 的发生风险呈正相关^[18]。

3 肠道菌群失衡如何调控 CeD 的发生?

3.1 影响麸质代谢

麸质是诱发 CeD 主要的环境因子,主要存在于小麦、大麦和黑麦当中。由于富含脯氨酸,胃肠道内的消化酶难以将其完全分解,最终形成具有免疫原性的肽段,进入小肠固有层激活免疫应答。在麸质的代谢过程中,肠道菌群发挥重要作用。多种分离自 CeD 患者或健康人群的十二指肠粘膜细菌在体外表现出蛋白水解活性,有效降解麸质蛋白及其肽段。这些菌株大部分属于厚壁菌

门, 其中有 27 株菌可以直接降解免疫原性肽段^[19]。肠道菌群代谢麸质的能力为 CeD 的治疗提供了全新的视角, 但不同的菌株表现为不同的代谢模式。有学者将分离自 CeD 患者的铜绿假单胞菌定殖于无菌小鼠肠道内, 发现铜绿假单胞菌虽然可以产生弹性蛋白酶将麸质肽段降解为更小的片段, 但这种代谢模式不仅能够促进麸质片段通过肠道屏障, 经铜绿假单胞菌修饰的麸质蛋白肽甚至诱发更为强烈的免疫反应。相反, 分离自健康人群的乳酸杆菌可以进一步降解经铜绿假单胞菌修饰的肽段, 减轻其诱导的炎症反应^[20]; 进一步研究证实铜绿假单胞菌产生的弹性蛋白酶还可作为刺激因子, 激活由蛋白酶激活受体 2 介导的炎症通路, 促进上皮内淋巴细胞的浸润。

3.2 改变肠道屏障的结构和功能

未经消化的麸质蛋白肽段(主要为醇溶蛋白肽段)必须通过肠道屏障才能够进入固有层, 诱导自身免疫反应的产生。而某些致病菌能够通过损伤肠道屏障结构和功能, 增加肠道屏障的通透性, 促进麸质蛋白肽段与肠道免疫细胞的相互作用。粘液层是肠道屏障的最外层, 主要由粘蛋白、抗菌肽及分泌性 IgA (SIgA) 构成。粘液层不仅为肠道共生菌提供附着位点, 同时形成物理屏障隔绝肠内容物与上皮细胞的接触。一项前瞻性研究表明^[21], 最终发展为 CeD 的新生儿在发病前粪便内 SIgA 水平持续性减低, 提示粘液屏障功能损伤。这可能使普氏菌属与粘膜免疫的相互作用增强, 进一步破坏粘液屏障, 促进 CeD 的发生。

肠上皮屏障的通透性主要取决于肠上皮细胞及细胞间顶端连接复合体结构和功能的完整性。顶端连接复合体包括紧密连接(如 occludin, claudins, ZO-1 等)和黏着连接(如 E-cadherin,

β -atenin 等), 主要作用是封闭细胞旁通道, 防止外来食物抗原、细菌及毒素等大分子进入固有层。Zonulin 是一种细胞旁通道调控蛋白, 可以使紧密连接蛋白解体, 增加肠道屏障通透性。有学者发现大肠杆菌与小肠粘膜的接触可造成小肠 Zonulin 的过表达, 进而使 ZO-1 移位及表达减低, 提高肠道屏障的通透性^[22]。此外, 从 CeD 患者肠道内分离的志贺氏菌和大肠杆菌可通过黏附于肠粘膜上皮细胞诱发肠道紧密连接的损伤, 这种破坏作用可能与金属蛋白酶相关^[23]。有趣的是, 双歧杆菌促进金属蛋白酶抑制剂的产生, 抑制上述菌株的致病作用。此外, 鼠李糖乳酸杆菌 (*Lactobacillus rhamnosus GG*) 还能够直接促进细胞间顶端连接复合体的 mRNA 表达, 维持肠道屏障的稳定性^[24]。

3.3 调控免疫

CeD 时麸质蛋白肽段穿过肠道屏障到达固有层, 将立即被组织型谷氨酰胺酶脱去酰胺基, 这个过程增强了其与抗原提呈细胞表面 HLA-DQ2 或 HLA-DQ8 分子的亲和力。随后免疫原性肽段被抗原提呈细胞提呈给 CeD4+T 淋巴细胞, 激活 TH1 型和 TH2 型免疫反应, 产生大量的细胞因子(如 INF- γ 、IL-21、IL-17 等), 诱导上皮内淋巴细胞浸润, 造成十二指肠绒毛萎缩及隐窝增生等病理改变。肠道菌群可直接或间接作用于宿主细胞, 调控上述自身免疫反应的产生。

3.3.1 潜在致病菌的直接作用: 由于肠道菌群失衡及肠道屏障功能的破坏, 多种机会致病菌可能直接与宿主细胞接触, 调控肠道免疫对麸质的应答。如从 CeD 患者十二指肠分离的浅黄奈瑟氏菌 (*Neisseria flavescens*) 可以逃逸 Caco-2 细胞溶酶体的降解, 直接诱导树突状细胞释放 INF- γ 、

TNF- α 等炎症因子^[6]。这种菌群与宿主间的直接作用多由 Toll 样受体(TLR)家族介导。TLR 是目前研究最为广泛的模式识别受体,表达于上皮细胞与树突状细胞表面。不同亚型的 TLR 与肠道细菌的结构成分(如脂多糖、肽聚糖、鞭毛等)相结合,介导肠粘膜先天性免疫的激活及多种炎症因子的释放^[25]。相对于健康对照组,CeD 患者外周血 TLR4 的 mRNA 表达增加,而在十二指肠活检标本中 TLR2 和 TLR4 的 mRNA 表达减低。TLR4 可识别革兰阴性杆菌细胞壁的主要成分脂多糖,激活 TLR4/MyD88/NF- κ B 信号通路,促进炎症因子的产生^[26]。因此,TLR 表达水平的差异,可能反映了肠道菌群及其组分在 CeD 中的关键作用。

3.3.2 菌群代谢产物的间接作用:短链脂肪酸是由肠道共生菌代谢膳食纤维(如菊粉、果寡糖等)生成的最终产物,可通过多种方式调节肠道炎症。如乙酸可通过改善肠道屏障通透性,减轻 DSS 诱导的小鼠结肠炎^[27]。研究发现,CeD 患者在无麸质饮食中额外补充果寡糖-菊粉复合物,可以提高粪便内双歧菌属的丰度,有助于肠道菌群失衡的恢复。同时,粪便内乙酸和丁酸的浓度显著升高^[28]。丁酸由共生菌发酵果寡糖产生,参与调节性 T 细胞的功能转换。活跃期 CeD 患者调节性 T 细胞核转录因子 FoxP3 亚型失衡,表现为无功能亚型增加,造成调节性 T 细胞功能受损。而菌群产生的丁酸可与 INF- γ 协同作用,通过表观遗传修饰促进 FoxP3 向功能型转换,促进 CeD 患者免疫抑制功能的恢复^[29]。另有研究利用 CeD 患者十二指肠活检标本构建体外类器官模型,证实丁酸可促进肠道屏障相关基因的表达,减少促炎细胞因子的产生^[30]。因此,肠道菌群可能通过代谢产物间接作用于肠道免疫,调控 CeD 的发生。

肠道菌群编码超过 330 万个基因,参与机体

对食物的消化吸收、维护肠道屏障的稳定、促进免疫稳态的维持^[2]。一旦机体与肠道菌群的平衡被打破,潜在致病菌亦可通过上述途径促进 CeD 的发生。由于目前缺少能够完全模拟 CeD 发病的动物模型,大部分的机制研究均集中于体外细胞实验,难以完全解释菌群在 CeD 发生中的作用。因此,未来的研究应着眼于 CeD 动物模型的开发,进而更为全面地探究 CeD 的发病机制。

4 总结和展望

综上所述,遗传和环境因素的共同作用导致 CeD 中肠道菌群失衡,形成有利于潜在致病菌定殖的微生态环境。致病菌携带大量的毒力基因,通过影响麸质代谢、破坏肠道屏障、调控免疫等方式,促进 CeD 的发生发展。而以双歧杆菌、乳酸杆菌为代表的有益菌抑制致病菌的生长,改善麸质诱导的炎症反应,有助于肠道微生态环境的恢复。既往认为 CeD 在我国发病率较低,但我们前期研究显示 CeD 在中国南方并不罕见。一项来自山东的研究发现,腹泻型肠易激综合征患者的 CeD 血清学阳性率甚至高达 4.9%^[31]。因此,我国可能有大量潜在的 CeD 患者未被发现,部分患者甚至被漏诊、误诊,有必要对 CeD 易患人群进行筛查。迄今为止,无麸质饮食是 CeD 唯一公认有效的治疗方式。但由于无麸质饮食给患者带来的社会、经济压力以及食品麸质污染等原因,该疗法难以坚持且对部分患者无效^[32],新的疗法亟待开发。随着 CeD 中肠道菌群研究的不断深入,益生菌及益生元已被用于无麸质饮食的辅助治疗,并取得了良好的临床疗效^[33]。此外有报道^[34]称,一位难治性 CeD 患者实施粪菌移植后,临床症状消失,萎缩的小肠粘膜恢复正常。因此,基

于菌群的微生态疗法在 CeD 中有巨大潜力, 有必要进一步探究肠道菌群在 CeD 中的作用机制。但目前 CeD 与肠道菌群的相关研究尚处于现象层面, 机制研究较少且不深入。尽管多项研究证实 CeD 患者存在肠道菌群结构的改变, 但因果关系并未明确。未来的研究重点应集中于揭示因果关系, 深入研究菌群作用于 CeD 的分子机制, 为微生态疗法在 CeD 中的应用提供理论基础, 以通过调控肠道菌群来预防及治疗 CeD。

参考文献

- [1] Gutierrez-Achury J, Zhernakova A, Pulit SL, Trynka G, Hunt KA, Romanos J, Raychaudhuri S, van Heel DA, Wijmenga C, de Bakker PIW. Fine mapping in the Mhc region accounts for 18% additional genetic risk for celiac disease. *Nature Genetics*, 2015, 47(6): 577–578.
- [2] Qin JJ, Li RQ, Raes J, Arumugam M, Burgdorf KS, Manichanh C, Nielsen T, Pons N, Levenez F, Yamada T, Mende DR, Li JH, Xu JM, Li SC, Li DF, Cao JJ, Wang B, Liang HQ, Zheng HS, Xie YL, Tap J, Lepage P, Bertalan M, Batto JM, Hansen T, Le Paslier D, Linneberg A, Nielsen HB, Pelletier E, Renault P, Sicheritz-Ponten T, Turner K, Zhu HM, Yu C, Li ST, Jian M, Zhou Y, Li YR, Zhang XQ, Li SG, Qin N, Yang HM, Wang J, Brunak S, Doré J, Guarner F, Kristiansen K, Pedersen O, Parkhill J, Weissenbach J, MetaHIT Consortium, Bork P, Ehrlich SD, Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 2010, 464(7285): 59–65.
- [3] Sanz Y, Sánchez E, Marzotto M, Calabuig M, Torriani S, Dellaglio F. Differences in faecal bacterial communities in coeliac and healthy children as detected by PCR and denaturing gradient gel electrophoresis. *FEMS Immunology & Medical Microbiology*, 2007, 51(3): 562–568.
- [4] Bodkhe R, Shetty SA, Dhotre DP, Verma AK, Bhatia K, Mishra A, Kaur G, Pande P, Bangarusamy DK, Santosh BP, Perumal RC, Ahuja V, Shouche YS, Makharia GK. Comparison of small gut and whole gut microbiota of first-degree relatives with adult celiac disease patients and controls. *Frontiers in Microbiology*, 2019, 10: 164.
- [5] Nadal I, Donant E, Ribes-Koninckx C, Calabuig M, Sanz Y. Imbalance in the composition of the duodenal microbiota of children with coeliac disease. *Journal of Medical Microbiology*, 2007, 56(12): 1669–1674.
- [6] D’argenio V, Casaburi G, Precone V, Pagliuca C, Colicchio R, Sarnataro D, Discepolo V, Kim SM, Russo I, Blanco GDV, Horner DS, Chiara M, Pesole G, Salvatore P, Monteleone G, Ciacci C, Caporaso GJ, Jabri B, Salvatore F, Sacchetti L. Metagenomics reveals dysbiosis and a potentially pathogenic *N. flavescens* strain in duodenum of adult celiac patients. *American Journal of Gastroenterology*, 2016, 111(6): 879–890.
- [7] Chander AM, Nair RG, Kaur G, Kochhar R, Dhawan DK, Bhadada SK, Mayilraj S. Genome insight and comparative pathogenomic analysis of *Nesterenkonia Jeotgali* Strain Cd08_7 isolated from duodenal mucosa of celiac disease patient. *Frontiers in Microbiology*, 2017, 8: 129.
- [8] Rooks MG, Garrett WS. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nature Reviews Immunology*, 2016, 16(6): 341–352.
- [9] Primec M, Klemenak M, Aloisio I, Gorenjak M, di Gioia D, Mičetić-Turk D, Langerholc T. Faecal concentrations of short-chain fatty acids and selected bacteria in healthy and celiac children. *International Journal of Celiac Disease*, 2016, 4(3): 95–101.
- [10] Drabińska N, Azeem HA, Krupa-Kozak U. A targeted metabolomic protocol for quantitative analysis of volatile organic compounds in urine of children with celiac disease. *RSC Advances*, 2018, 8(64): 36534–365341.
- [11] Ducarmon QR, Zwitter RD, Hornung BVH, van Schaik W, Young VB, Kuijper EJ. Gut microbiota and colonization resistance against bacterial enteric infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 2019, 83(3): e00007-19.
- [12] Olivares M, Neef A, Castillejo G, de Palma G, Varea V, Capilla A, Palau F, Nova E, Marcos A, Polanco I, Ribes-Koninckx C, Ortigosa L, Izquierdo L, Sanz Y. The Hla-Dq2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*, 2015, 64(3): 406–417.
- [13] Olivares M, Benítez-Páez A, de Palma G, Capilla A, Nova E, Castillejo G, Varea V, Marcos A, Garrote JA, Polanco I, Donat E, Ribes-Koninckx C, Calvo C, Ortigosa L, Palau F, Sanz Y. Increased prevalence of pathogenic bacteria in the gut microbiota of infants at risk of developing celiac disease: the PROFICEL study. *Gut Microbes*, 2018, 9(6): 551–558.
- [14] Wacklin P, Mäkituokko H, Alakulppi N, Nikkilä J, Tenkanen H, Rabinä J, Partanen J, Aranko K, Mättö J. Secretor genotype (*FUT2* Gene) is strongly associated with the composition of *Bifidobacteria* in the human intestine. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20113.

- [15] Rinninella E, Raoul P, Cintoni M, Franceschi F, Miggiaro GAD, Gasbarrini A, Mele MC. What is the healthy gut microbiota composition? A changing ecosystem across age, environment, diet, and diseases. *Microorganisms*, 2019, 7(1): 14.
- [16] Akobeng AK, Ramanan AV, Buchan I, Heller RF. Effect of breast feeding on risk of coeliac disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Archives of Disease in Childhood*, 2006, 91(1): 39–43.
- [17] Sander SD, Andersen AMN, Murray JA, Karlstad Ø, Husby S, Størdal K. Association between antibiotics in the first year of life and celiac disease. *Gastroenterology*, 2019, 156(8): 2217–2229.
- [18] Sarno M, Discepolo V, Troncone R, Auricchio R. Risk factors for celiac disease. *Italian Journal of Pediatrics*, 2015, 41(1): 57.
- [19] Herrán AR, Pérez-Andrés J, Caminero A, Nistal E, Vivas S, de Morales JMR, Casqueiro J. Gluten-degrading bacteria are present in the human small intestine of healthy volunteers and celiac patients. *Research in Microbiology*, 2017, 168(7): 673–684.
- [20] Caminero A, Galipeau HJ, Mccarville JL, Johnston CW, Bernier SP, Russell AK, Jury J, Herran AR, Casqueiro J, Tye-Din JA, Surette MG, Magarvey NA, Schuppan D, Verdu EF. Duodenal bacteria from patients with celiac disease and healthy subjects distinctly affect gluten breakdown and immunogenicity. *Gastroenterology*, 2016, 151(4): 670–683.
- [21] Olivares M, Walker AW, Capilla A, Benítez-Páez A, Palau F, Parkhill J, Castillejo G, Sanz Y. Gut Microbiota trajectory in early life may predict development of celiac disease. *Microbiome*, 2018, 6(1): 36.
- [22] El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, Catassi C, Fasano A. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*, 2002, 123(5): 1607–1615.
- [23] Cinova J, De Palma G, Stepankova R, Kofronova O, Kverka M, Sanz Y, Tuckova L. Role of intestinal bacteria in gliadin-induced changes in intestinal mucosa: study in germ-free rats. *PLoS One*, 2011, 6(1): e16169.
- [24] Orlando A, Linsalata M, Bianco G, Notarnicola M, D'attoma B, Scavo MP, Tafaro A, Russo F. *Lactobacillus rhamnosus* GG protects the epithelial barrier of wistar rats from the pepsin-trypsin-digested gliadin (PTG)-induced enteropathy. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1698.
- [25] Burgueño JF, Abreu MT. Epithelial toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2020, 17(5): 263–278.
- [26] Ghasiyari H, Rostami-Nejad M, Amani D, Rostami K, Pourhoseingholi MA, Asadzadeh-Aghdaei H, Zali MR. Diverse profiles of toll-like receptors 2, 4, 7, and 9 mRNA in peripheral blood and biopsy specimens of patients with celiac disease. *Journal of Immunology Research*, 2018, 2018: 7587095.
- [27] Laffin M, Fedorak R, Zalasky A, Park H, Gill A, Agrawal A, Keshteli A, Hotte N, Madsen KL. A high-sugar diet rapidly enhances susceptibility to colitis via depletion of luminal short-chain fatty acids in mice. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 12294.
- [28] Drabińska N, Jarocka-Cyrta E, Markiewicz LH, Krupa-Kozak U. The effect of oligofructose-enriched inulin on faecal bacterial counts and microbiota-associated characteristics in celiac disease children following a gluten-free diet: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Nutrients*, 2018, 10(2): 201.
- [29] Serena G, Yan S, Camhi S, Patel S, Lima RS, Sapone A, Leonard MM, Mukherjee R, Nath BJ, Lammers KM, Fasano A. Proinflammatory cytokine interferon- γ and microbiome-derived metabolites dictate epigenetic switch between forkhead box protein 3 isoforms in coeliac disease. *Clinical & Experimental Immunology*, 2017, 187(3): 490–506.
- [30] Freire R, Ingano L, Serena G, Cetinbas M, Anselmo A, Sapone A, Sadreyev RI, Fasano A, Senger S. Human gut derived-organoids provide model to study gluten response and effects of microbiota-derived molecules in celiac disease. *Scientific Reports*, 2019, 9(1): 7029.
- [31] Kou GJ, Guo J, Zuo XL, Li CQ, Liu C, Ji R, Liu H, Wang X, Li YQ. Prevalence of celiac disease in adult Chinese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: A prospective, controlled, cohort study. *Journal of Digestive Disease*, 2018, 19(3): 136–143.
- [32] Lebowhl B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *The Lancet*, 2018, 391(10115): 70–81.
- [33] Vandenplas Y, Savino F. Probiotics and prebiotics in pediatrics: what is new? *Nutrients*, 2019, 11(2): 431.
- [34] van Beurden YH, van Gills T, van Gils NA, Kassam Z, Mulder CJ, Aparicio-Pagés N. Serendipity in refractory celiac disease: full recovery of duodenal villi and clinical symptoms after fecal microbiota transfer. *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*, 2016, 25(3): 385–388.

Dysbiosis of intestinal microbiota — key player in the pathogenesis of celiac disease

Dekai Zheng¹, Shaoheng Zhang², Ye Chen^{1*}

¹ Guangdong Provincial Key Laboratory of Gastroenterology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong Province, China

² Department of Gastroenterology, Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong Province, China

Abstract: Celiac disease is an autoimmune-mediated enteropathy caused by ingestion of gluten in genetically susceptible population. Accumulating evidence has shown that the second human genome, intestinal microbiota, plays an important role in the development of celiac disease. Compared with the healthy population, patients with celiac disease show higher diversity in intestinal microbiota, but more proinflammatory bacteria and less beneficial bacteria in the gut, paralleled by the altered function and metabolism of gut microbiota. However, it is unclear how this dysbiosis of microorganism occurs and whether this change promotes celiac disease. This review is aimed at summarizing current evidence on the relationship between the gut dysbiosis and celiac disease, thus contributing the prevention and treatment of this disorder by regulating microbiota.

Keywords: celiac disease, intestinal microbiota, pathogenesis

(本文责编: 李磊)

*Corresponding author. E-mail: chenye_2013@163.com

Received: 27 March 2020; Revised: 21 May 2020; Published online: 18 August 2020