

乳糜泻临床研究进展

李慕然, 刘艳迪, 李文

李慕然, 天津市人民医院消化科 天津中医药大学 天津市 300121

刘艳迪, 天津市人民医院消化科 天津市 300121

李文, 天津市人民医院内镜中心 天津市 300121

作者贡献分布: 本文由李慕然综述; 刘艳迪与李文审校。

通讯作者: 李文, 主任医师, 300121, 天津市红桥区芥园西道190

号, 天津市人民医院内镜中心。drliwen@gmail.com

电话: 022-27559502

收稿日期: 2011-04-05 修回日期: 2011-05-16

接受日期: 2011-05-24 在线出版日期: 2011-07-08

Advances in clinical research of celiac disease

Mu-Ran Li, Yan-Di Liu, Wen Li

Mu-Ran Li, Department of Gastroenterology, Tianjin People's Hospital, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300120, China

Yan-Di Liu, Department of Gastroenterology, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300120, China

Wen Li, Endoscopy Center, Tianjin People's Hospital, Tianjin 300120, China

Correspondence to: Wen Li, Endoscopy Center, Tianjin People's Hospital, 190 West Jieyuan Road, Hongqiao District, Tianjin 300121, China. drliwen@gmail.com

Received: 2011-04-05 Revised: 2011-05-16

Accepted: 2011-05-24 Published online: 2011-07-08

Abstract

Celiac disease (CD) is a type of primary malabsorption syndrome characterized by gluten intolerance and intestinal mucosal lesions. When genetically susceptible persons eat food containing gluten, their immune system responds by damaging or destroying intestinal villi to result in intestinal malnutrition. Depending on the degree of malabsorption, the symptoms of CD vary among individuals, ranging from no symptoms, few or mild symptoms, to many or severe symptoms. Some common symptoms of CD are diarrhea, abdominal pain and bloating. People with the disease may have other symptoms outside the digestive tract. Blood marker tests and small intestinal biopsy can help make a clear diagnosis. The disease is common in North Europe, North America and Australia, but is rarely reported in China. In this article, we will review the prevalence, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of CD.

Key Words: Celiac disease; Gluten; Tissue transglutaminase; Small intestinal biopsy

Li MR, Liu YD, Li W. Advances in clinical research of celiac disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2011; 19(19): 2053-2057

摘要

乳糜泻(celiac disease, CD)是患者对麸质不耐受引起小肠黏膜病变为特征的一种原发性吸收不良综合征。当遗传易感者食用含有麸质的食物后,引起机体的免疫应答,破坏小肠绒毛,引起小肠吸收不良。依据吸收不良的程度,CD的症状有个体差异,有的无症状或症状轻微,有的症状较重。典型表现为腹泻、腹痛、腹胀等消化系症状,也有的患者出现消化系外症状。血清标志物检测和小肠活检组织病理可明确诊断。此病在北美、北欧、澳大利亚发病率较高,在我国报道少见。本文就CD的流行病学、发病机制、临床表现以及诊断和治疗作一综述。

关键词: 乳糜泻; 麸质; 组织转谷氨酰胺转移酶抗体; 小肠活检

李慕然, 刘艳迪, 李文. 乳糜泻临床研究进展. 世界华人消化杂志 2011; 19(19): 2053-2057

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/19/2053.asp>

0 引言

乳糜泻(celiac disease, CD)又称麦胶性肠病(glutenous enteropathy)、非热带口炎性CD(non tropical sprue)、特发性脂肪泻(idiopathic sprue),是患者对麸质不耐受引起小肠黏膜病变为特征的一种原发性吸收不良综合征。本病患者对含麸质的麦粉食物异常敏感,当遗传易感者食用含有麸质的食物后,引起机体的免疫应答,破坏小肠绒毛,引起小肠吸收不良,出现一系列临床表现。典型表现为腹泻、腹痛、腹胀等消化系症状,也有的患者无明显临床症状或症状轻微,有的患者表现为胃肠道以外的症状。所以临床上易出现误诊和漏诊,CD患者往往需要很长时间才

■背景资料

过去认为乳糜泻的发病具有明显的地域分布和种族差异,初始认为其仅发生于高加索人,随后认为大多位于欧洲、北美,现研究表明该疾病呈世界性分布。目前该病在中国的发病状况还不明晰,了解这一疾病,提高诊断率,及早治疗,具有重要的临床意义。

■同行评议者

邢建峰, 副教授, 西安交通大学医学院

■相关报道

对1型糖尿病和腹泻型肠易激综合征患者通过乳糜泻血清标志物的检测,提示中国江苏地区可能存在乳糜泻患者。

能被确诊。目前CD尚未诊断的病例(在水底)远远要多于已诊断的病例(水面上的),流行病学具有“冰山”特征。但随着血清学、基因检测、小肠活检组织检查等手段的发展,对高危患者进行筛查和早期诊断越来越受到重视。此病在北美、北欧、澳大利亚发病率较高,在我国报道少见,目前我国对CD的认识不足,本文就CD的流行病学、发病机制、临床表现以及诊断和治疗作一综述。

1 流行病学

过去认为CD的发病具有明显的地域分布和种族差异,初始认为其仅发生于高加索人,随后认为其地理分布大多位于欧洲、北美,大规模的统计表明欧洲和美国人群CD的发病率为0.5%-1.0%^[1,2]。最新流行病学资料显示瑞典成人CD的发病率为1.6%^[3]。在世界其他地区如伊朗、印度依然可见,表明该疾病呈世界性分布。最近在北印度的流行病学调查显示确实有CD的存在。一项在卢迪亚纳4 347名3-17岁在校学生中进行的调查显示,CD的发生率为0.32%^[4]。

在我国小麦为主要谷物之一,为人们主要食物来源之一。我国CD报道的病例较少,且缺乏相关的流行病学资料。江苏学者^[5,6]搜集78例患者,其中73例腹泻型肠易激综合征患者,5例1型糖尿病患者,取血分别测定CD血清标志物抗麦胶蛋白抗体(IgG-AGA)和抗组织转谷氨酰胺酶抗体(IgA-tTGs),结果发现有6例IgG-AGA阳性(7.7%),2例IgA-tTGs阳性(2.6%),两种抗体均为阳性者1例。6例血清标志物阳性患者均拒绝行十二指肠活检进一步确诊,而选择去麸质饮食治疗。随访发现1例患者腹泻停止、体质量增加,其他患者体质量不再减轻,从而得出结论:对1型糖尿病和腹泻型肠易激综合征患者通过CD血清标志物的检测提示中国江苏地区可能存在CD患者^[5,6]。李明等^[7]对长期慢性腹胀腹泻、具有CD症状的147例患者进行7种自身免疫性抗体检测,发现IgG-AGA和IgA及抗肌内膜抗体IgA(EMA-IgA)阳性率分别为64.3%、53.6%、32.1%,在部分抗体检查结果阳性并进行小肠黏膜活检的10例患者中,检测到不同程度的黏膜绒毛萎缩变化。浙江学者对62例患者行胶囊内镜和十二指肠活检以及去麸质饮食报道了4例CD患者,但未进行血清抗体检测^[8]。同样提示在中国存在CD的患者。

随着对该病认识的逐步深入和诊断技术的

完善,发现CD的患病率比实际想象的高,且分布广泛,因而得到了人们的广泛关注。现在认为世界范围内受累及的人数可达1/300-1/800,与现在所诊断的患者例数相差甚远,这就如同冰山一角。

2 发病机制

麸质麦胶蛋白食物是CD的致病因素,个体的遗传易感性、免疫反应和外界环境因素等共同作用导致患者的肠道黏膜损伤。

2.1 遗传因素 研究表明CD很明显与遗传因素有关^[9],CD与位于6号染色体的HLAII型D区的HLA-DQ2和HLA-DQ8密切相关。CD患者中含有HLA-DQ2者高达95%(由DQA1 0501, B1 02基因编码),其次是HLA-DQ8分子表达(由DQA1 0301/DQB1 0302基因编码)。这些HLA-DQ2或HLA-DQ8分子表达对于疾病发生虽不是决定性的,但却是必要的。

2.2 免疫因素 CD患者小肠黏膜固有层及表层细胞间主要是TCD8淋巴细胞较正常人增多2-6倍,这些细胞可分泌细胞毒素如干扰素等调控细胞间HLA抗原以损伤细胞。此外免疫球蛋白IgA增高,血浆中抗麦胶蛋白的IgA及IgG抗体增多。肠腔分泌物中有60%可以发现抗脂肪泻抗体。此外麦胶蛋白含有8个氨基酸的序列与人肠道腺病毒的E1B蛋白的序列相同,因而两者有共同抗原性。临床上血清学也证实本病患者在病前有过腺病毒(Ad-12)感染的百分率很高。因此服麦胶蛋白后数小时即出现过敏反应发生腹泻。

2.3 酶缺乏因素 正常小肠黏膜层中有一种特殊的多肽水解酶。可以水解麦胶蛋白使其分解成更小的分子而失去毒性。当发病时此酶减少,但经过治疗病情好转后此酶即恢复正常,再患病时又可减少,因此两者的因果关系尚难肯定,须进一步研究。美国研究者报告,初步动物和体外研究提示,一种酶的结合物能够引起CD患者达到膳食麸质的胃消化。这种酶产品由从大麦发芽的种子提取的谷氨酰胺特异性内切蛋白酶和从鞘氨醇荚膜提取的脯氨酰基内肽酶构成。研究者在体外系统建立了去毒全麦面包麸质制品,两种酶的重量1:1似乎最大化他们的协同作用,研究组发现这种结合对麸质胃消化大鼠模型有效,结果表明这些酶有胃效应,在进入小肠之前能够解毒麸质。研究者认为,通过结合这两种有互补底物活性的酶,可能会增加摄入麦质的安全阈值,从而改善患者的高度限制膳食负担^[10]。

2.4 环境因素及其他 对于CD的发病,除含麸质饮食的因素外,可能夹杂有其他环境因素.研究发现麸质摄入的量和开始时间会影响CD的发病^[11].一项前瞻性研究结果显示,反复轮状病毒的感染可增加遗传易感儿童自身免疫性CD的风险^[12].

3 临床表现

作为一种多因素疾病,CD的临床表现具有多样性.婴幼儿主要表现为腹胀、腹痛、慢性腹泻、脂肪泻、便秘、呕吐、体质量下降以及易激惹,可出现营养不良、身材矮小、发育迟缓、牙釉质发育不良.在成人活动性或典型性CD常见消化系统症状表现为恶心、呕吐、厌食、腹胀、腹泻.相当一部分患者过去被诊断为肠易激综合征. Ford等^[13]对纳入全球范围内2 978例受试者(其中1 052例为IBS患者)的7项研究进行的1篇系统综述发现,IBS组中3%的患者和对照组中0.7%的受试者上皮膜抗原(epithelial membrane antigen, EMA)或组织谷氨酰胺酶(tissue turn glutamyl enzyme, tTG)抗体阳性,或二者均为阳性;在对5项研究的独立分析中,IBS患者中的3.6%(952例患者中的34例)和对照组中的0.7%(798例受试者中的12例)检测为EMA、抗麦胶蛋白抗体或tTG阳性,且小肠活检显示CD证据.土耳其一项研究,对符合罗马III标准的IBS患者进行CD筛查,发现100个IBS患者中有2例最后确诊为CD^[14].

最近的研究显示,相当多的患者没有明显的消化系症状,或者表现为肠外症状,或者为无明显症状的隐性患者^[15].消化外症状可表现为不明原因的缺铁性贫血、乏力、骨关节疼痛、关节炎、骨质疏松、抑郁或焦虑、手足麻木、低钙抽搐、口腔溃疡、疱疹性皮炎.研究显示尽管CD患者和他们的亲属、配偶比较变态反应的反应率没有显著差异,但CD患者中的特应性皮炎似乎更常见^[16].女性患者还可表现为月经稀少,过早停经及不孕.瑞典一项基于人群的流行病学研究显示,虽然患有CD的妇女可以正常生育,但其在诊断CD后的2年后其生育能力下降^[17].

患有CD的患者可能同时患有其他免疫系统疾病,包括:1型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性肝炎、风湿性关节炎、Addison病.瑞典专家大规模队列研究表明CD患者患肺结核、肝病、Addison's病、缺血性心脏病的风险增高^[18-21].研究还发现,在儿童时期患CD,成年以后患1型糖尿病的几率明显增加^[22].患CD的

患者住院期间流行性感动的几率增加^[23].

4 血清学抗体测定

4.1 EMA IgA EMA IgA是一种针对人和猴组织中平滑肌细胞外基质的抗体,其靶抗原是一种tTG.近来证实此酶为CD的自身抗原.过去常以抗麦胶蛋白(或谷蛋白)抗体和抗网硬蛋白抗体作为麦胶蛋白敏感性肠病试验诊断指标,而近来发现EMA IgA对CD的诊断特异性更高.具有CD遗传倾向的患者摄入谷蛋白,可产生EMA IgA.新近资料研究表明EMA IgA对诊断CD疾病有着较高的特异性和敏感性^[24].

4.2 tTG tTG广泛存在于多种细胞和组织中,参与细胞生长、分化、受体介导的胞吞作用、细胞粘连及伸展、损伤修复和凋亡,在结构和功能上属于与钙依赖性酶相关家庭,是CD患者主要的自身抗原,为抗肌内膜抗体所识别. tTG抗体有IgA和IgG两种亚型, IgA ELISA可定量检测tTG抗体水平. IgA tTG抗体检测已广泛应用于CD患者的筛选,具有较高的敏感性和特异性.避免了EMA IgA检测费时、费力、费用偏高以及结果需主观判断的缺点,现已广泛应用于临床. Parizade等^[25]对116例1-17岁的儿童进行CD的5种抗体进行比较, tTG IgA Celikey(Phadia公司)的敏感性为94.1,特异性为87.1,显示tTG IgA Celikey试剂盒为检测CD最有效的血清学检测方法. Hill等^[26]研究用Celikey试剂盒检测CD患者tTG抗体水平均>30 U/L,其阳性率为100%,提示血清tTG抗体的测定可以用来诊断CD,而不必一定行小肠活检来确诊.新近资料研究表明tTG IgA抗体对诊断CD疾病有着较高的特异性和敏感性^[24]. Bazzigaluppi等^[27]研究表明tTG抗体的血清浓度和严重的肠黏膜损伤有关.

4.3 抗麦胶蛋白 抗麦胶蛋白(AGA)是针对麸蛋白产生的抗体,麸蛋白是麸质的主要蛋白成分. AGA有IgA和IgG两种亚型,曾是诊断CD的指标之一. AGA的敏感性和特异性中等, IgA的特异性较IgG稍高.高滴度AGA较低滴度诊断CD更可靠.连续检测血清AGA可观察患者的治疗效果和顺应性.经去麸质饮食治疗后AGA滴度降低,受麸质激发后则升高.许多正常人和患有其他原因所致胃肠道炎症的患者也可能阳性,故其应用相对于前二者较少.

4.4 抗肌动蛋白抗体 IgA AAA ELISA测定对伴绒毛萎缩的CD的诊断敏感性和特异性分别为80%和85%,显示IgA AAA是CD患者肠道黏膜

■应用要点

血清学、基因检测、小肠活检组织检查等手段的发展可帮助临床对乳糜泻的早期诊断.

■同行评价

本文选题新颖,对乳糜泻诊断与治疗有重要意义。

损伤的可靠标志物^[28]。Bazzigaluppi等^[27]研究表明当CD患者黏膜损伤较重时,可能检测不到IgA AAA, 和tTb-Ab相比,不能用于CD的筛查,如果当患者因某种原因不能行小肠活检时, IgA AAA阳性可以作为对CD的支持诊断。

5 HLA基因检测

含有HLA等位基因DQ2或DQ8者, CD患病风险增高,对新生儿和高危人群进行基因检测可能有助于CD的筛选。

6 小肠活检

小肠活组织标本病理检查是诊断CD的金标准。内镜检查是获得小肠黏膜最简便的方法。内镜的特征性发现包括:圆齿状皱襞,裂沟或镶嵌样图像;皱襞平坦;大量充气时,皱襞变小和/或消失。活检可取自十二指肠的第二或第三部分。CD多累及近端小肠的黏膜,随着向远端小肠延伸病变逐渐减轻,尽管在严重病例,病变会累及回肠。近端肠道的病变程度主要依赖于疾病的严重程度。因此可以常规内镜活检结果代替小肠镜空肠黏膜活检。在静止期病例,近端损伤可能很轻微,在空肠中段组织学检查轻度异常或基本正常。在一些病例中可以观察到胃和直肠黏膜的异常。偶尔地,十二指肠/空肠上段的病变会呈灶性分布,因此,对于那些在第1次活检时所有3个标本组织学检查都正常,而血清学检测阳性的患者应立即进行第2次活检。赵琴玥等^[29]综述目前对于不愿意接受传统胃镜及活组织检查的CD患者来说,胶囊内镜可能成为一种重要的检查手段。

CD的小肠活检特征包括:绒毛部分或完全萎缩;隐窝增生;上皮内淋巴细胞或浆细胞浸润。按Marsh分类,小肠损害分4期:0期,病变侵及黏膜层;1期,上皮内淋巴细胞数目增加,固有层出现淋巴细胞;2期,隐窝增生伴绒毛萎缩;3期,全部绒毛萎缩。患者经去麸质饮食治疗几周后,小肠黏膜表现开始改善,特征性损害完全缓解并恢复正常结构可能需要1年。单纯绒毛萎缩也可见于一些其他胃肠道疾病,但EMA和tTG抗体很少见于这些疾病。牛奶不耐受、热带口炎性腹泻、放射损伤、化疗药物导致的腹泻、移植抗宿主疾病、慢性缺血、贾第鞭毛虫病、克罗恩病、自身免疫性肠病、肠病相关T淋巴细胞淋巴瘤、胃肠炎、嗜酸性细胞性胃肠炎、重度营养不良、佐-埃综合征、难治性口炎性腹泻、胶

原性结肠炎等疾病的黏膜变化与CD类似。

7 治疗

7.1 饮食疗法 最关键的问题是CD患者需终生无麸质饮食(gluten-free diet, GFD)。食物应去除小麦、大麦、黑麦。虽然燕麦对CD患者无害,但市售燕麦中可能会有其他谷类,因而在许多国家都不提倡食用。麸质除了存在于这些食物中,也存在于某些药物、维生素及润唇膏中,应特别注意其隐匿来源。如将面粉中的麸质去掉,剩余的淀粉并无“毒性”,患者可以食用。玉米、大米、豆类、肉类、鱼、牛奶、蔬菜、水果、土豆、红薯等制品不含有麸质,可以食用。经过饮食治疗,一般3-6 wk症状开始明显好转,腹泻减少体质量增加。研究表明,严格的GFD可明显降低临床症状及并发症的发生,使该病高危人群的发病率及病死率接近一般人群。

7.2 对症治疗及支持疗法 除饮食治疗以外,支持疗法亦很重要,注意高营养高蛋白饮食,补充各种维生素(B1、B12、A、D及叶酸)纠正水电解质失衡,必要时输血。

7.3 激素治疗 对少数难治性CD患者饮食治疗无效,极度衰弱以及不耐受GFD的患者,可以考虑用肾上腺皮质激素治疗。开始剂量每天泼尼松(强的松)30-40 mg清晨顿服,以后逐渐减量直至少量维持。

8 结论

传统观念认为,CD是一种主要累及胃肠道的少见病,但随着对CD的深入了解,显示CD是一种由免疫机制介导的多系统疾病。CD在成人中,常持续数年甚至数十年得不到确诊,其主要原因是一方面患者症状不明显,不急于求医,有时腹部症状轻微常被诊断为功能性胃肠道疾病,许多患者可能表现为胃肠道外症状,另一方面我们医务人员对此病缺乏足够的认识和研究,欧美以外的其他国家如亚洲国家的CD患病率比实际想象的更高。目前可用于CD诊断的血清学方法也越来越成熟,为CD高危人群筛查提供了基础。相信通过我们的努力,该病在中国的发病状况必定能够日渐明晰。了解这一疾病,增加对本病的警惕性,提高诊断率,及早治疗,减少并发症,以及提高患者的生活质量将具有重要的临床意义。

9 参考文献

- 1 Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, Mc-

- Closkey EV, Hadjivassiliou M, Lobo AJ. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 407-413
- 2 Dubé C, Rostom A, Sy R, Cranney A, Saloojee N, Garritty C, Sampson M, Zhang L, Yazdi F, Marmaladze V, Pan I, Macneil J, Mack D, Patel D, Moher D. The prevalence of celiac disease in average-risk and at-risk Western European populations: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S57-S67
- 3 Walker MM, Murray JA, Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, D'Amato M, Lahr B, Talley NJ, Agreus L. Detection of celiac disease and lymphocytic enteropathy by parallel serology and histopathology in a population-based study. *Gastroenterology* 2010; 139: 112-119
- 4 Sood A, Midha V, Sood N, Avasthi G, Sehgal A. Prevalence of celiac disease among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1622-1625
- 5 Wu J, Xia B, von Blomberg BM, Zhao C, Yang XW, Crusius JB, Peña AS. Coeliac disease: emerging in China? *Gut* 2010; 59: 418-419
- 6 Wu J, Xia B, von Blomberg BM, Zhao C, Yang XW, Crusius JB, Peña AS. Coeliac disease in China, a field waiting for exploration. *Rev Esp Enferm Dig* 2010; 102: 472-477
- 7 李明, 孙芾, 纪开宇, 崔玉涛, 李永哲. 自身免疫抗体检查对乳糜泻诊断的价值和意义. *实验与检验医学* 2010; 28: 29-36
- 8 Jiang LL, Zhang BL, Liu YS. Is adult celiac disease really uncommon in Chinese? *J Zhejiang Univ Sci B* 2009; 10: 168-171
- 9 Kaukinen K, Partanen J, Mäki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 695-699
- 10 Gianfrani C, Siciliano RA, Facchiano AM, Camarca A, Mazzeo MF, Costantini S, Salvati VM, Maurano F, Mazzarella G, Iaquinto G, Bergamo P, Rossi M. Transamidation of wheat flour inhibits the response to gliadin of intestinal T cells in celiac disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 780-789
- 11 Tye-Din J, Anderson R. Immunopathogenesis of celiac disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 458-465
- 12 Stene LC, Honeyman MC, Hoffenberg EJ, Haas JE, Sokol RJ, Emery L, Taki I, Norris JM, Erlich HA, Eisenbarth GS, Rewers M. Rotavirus infection frequency and risk of celiac disease autoimmunity in early childhood: a longitudinal study. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2333-2340
- 13 Ford AC, Chey WD, Talley NJ, Malhotra A, Spiegel BM, Moayyedi P. Yield of diagnostic tests for celiac disease in individuals with symptoms suggestive of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169: 651-658
- 14 Korkut E, Bektas M, Oztas E, Kurt M, Cetinkaya H, Ozden A. The prevalence of celiac disease in patients fulfilling Rome III criteria for irritable bowel syndrome. *Eur J Intern Med* 2010; 21: 389-392
- 15 Yachha SK, Poddar U. Celiac disease in India. *Indian J Gastroenterol* 2007; 26: 230-237
- 16 Ciacci C, Cavallaro R, Iovino P, Sabbatini F, Palumbo A, Amoroso D, Tortora R, Mazzacca G. Allergy prevalence in adult celiac disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1199-1203
- 17 Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut* 2010; 59: 1471-1475
- 18 Ludvigsson JF, Sanders DS, Maeurer M, Jonsson J, Grunewald J, Wahlström J. Risk of tuberculosis in a large sample of patients with coeliac disease—a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 689-696
- 19 Ludvigsson JF, Elfström P, Broomé U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 63-69.e1
- 20 Elfström P, Montgomery SM, Kämpe O, Ekblom A, Ludvigsson JF. Risk of primary adrenal insufficiency in patients with celiac disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3595-3598
- 21 Ludvigsson JF, James S, Askling J, Stenstrand U, Ingelsson E. Nationwide cohort study of risk of ischemic heart disease in patients with celiac disease. *Circulation* 2011; 123: 483-490
- 22 Ludvigsson JF, Ludvigsson J, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of subsequent type 1 diabetes: a general population cohort study of children and adolescents. *Diabetes Care* 2006; 29: 2483-2488
- 23 Mårild K, Fredlund H, Ludvigsson JF. Increased risk of hospital admission for influenza in patients with celiac disease: a nationwide cohort study in Sweden. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2465-2473
- 24 van der Windt DA, Jellema P, Mulder CJ, Kneepkens CM, van der Horst HE. Diagnostic testing for celiac disease among patients with abdominal symptoms: a systematic review. *JAMA* 2010; 303: 1738-1746
- 25 Parizade M, Bujanover Y, Weiss B, Nachmias V, Shainberg B. Performance of serology assays for diagnosing celiac disease in a clinical setting. *Clin Vaccine Immunol* 2009; 16: 1576-1582
- 26 Hill PG, Holmes GK. Coeliac disease: a biopsy is not always necessary for diagnosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 572-577
- 27 Bazzigaluppi E, Parma B, Tronconi GM, Corsin P, Albarello L, Mora S, Barera G. IgA anti-actin antibodies in children with celiac disease: comparison of immunofluorescence with Elisa assay in predicting severe intestinal damage. *Ital J Pediatr* 2010; 36: 25
- 28 Carroccio A, Brusca I, Iacono G, Alessio MG, Sonzogni A, Di Prima L, Barrale M, Ottomano C, Ambrosiano G, Teresi S, D'Angelo A, Pirrone G, Cefalù B, Scalici C, La Chiusa SM. IgA anti-actin antibodies ELISA in coeliac disease: a multicentre study. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 818-823
- 29 赵琴玥, 黄梅芳, 王红玲, 夏冰. 胶囊内镜在乳糜泻诊断中的应用. *世界华人消化杂志* 2009; 17: 2705-2708

编辑 李薇 电编 何基才