

非麦胶肠病性麦胶敏感的研究进展

孟捷, 谢春娥, 李军祥

孟捷, 谢春娥, 李军祥, 北京中医药大学东方医院消化科 北京市 100078

孟捷, 副主任医师, 主要从事功能性胃肠病和胃肠动力疾病方面的研究。

作者贡献分布: 本文由孟捷综述; 谢春娥与李军祥审校。

通讯作者: 李军祥, 主任医师, 100078, 北京市丰台区方庄芳星园一区6号, 北京中医药大学东方医院消化科。

lijx970508@sohu.com

电话: 010-67689751

收稿日期: 2012-10-16 修回日期: 2013-01-17

接受日期: 2013-01-25 在线出版日期: 2013-02-18

Advances in research of non-coeliac gluten sensitivity

Jie Meng, Chun-E Xie, Jun-Xiang Li

Jie Meng, Chun-E Xie, Jun-Xiang Li, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China

Correspondence to: Jun-Xiang Li, Chief Physician, Department of Gastroenterology, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China. lijx970508@sohu.com

Received: 2012-10-16 Revised: 2013-01-17

Accepted: 2013-01-25 Published online: 2013-02-18

Abstract

Non-coeliac gluten sensitivity (NCGS) is a newly recognized clinical entity that is characterized by a wide variety of intestinal or extra-intestinal manifestations, and it may be the most common one in the spectrum of gluten-related disorders. The symptoms of NCGS improve or disappear after gluten withdrawal and relapse if gluten is reintroduced. There are no specific serological markers for NCGS although nearly half of patients are positive for antigliadin IgG antibodies. Since small intestinal biopsy is normal, the double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) and an exclusion of wheat allergy or coeliac disease are necessary for diagnosis. The pathogenesis is still unclear although immunology may play a role in its pathogenesis. This review will summarize our current knowledge about non-coeliac gluten sensitivity and outline pathogenic and epidemiological differences between NCGS and coeliac disease.

© 2013 Baishideng. All rights reserved.

Key Words: Non-coeliac gluten sensitivity; Coeliac disease; Gluten-related disorders

Meng J, Xie CE, Li JX. Advances in research of non-coeliac gluten sensitivity. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2013; 21(5): 427-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.427>

摘要

非麦胶肠病性的麦胶敏感(non-coeliac gluten sensitivity, NCGS)是一种新近才被认识到的疾病, 本病临床表现为多种消化系症状以及一些肠外症状, 在与麦胶相关的疾病谱中, NCGS很可能是患病率最高的一种。其临床症状在去除食物中的麦胶后减轻或消失, 再次进食含麦胶食物后症状复发, 尽管有近半数的患者血清抗麦胶蛋白抗体阳性, 目前尚没有诊断本病的特异性生物标志, 小肠黏膜活检通常正常, 本病的诊断依赖双盲, 有安慰剂对照的食物诱发实验, 同时需要除外麦胶肠病和小麦过敏。本病的发病机制和自然转归尚不明确。本文综述了当前对NCGS的最新认识以及本病在发病机制, 流行病学等方面与麦胶肠病的差异。

© 2013版权归Baishideng所有。

关键词: 非麦胶肠病性麦胶敏感; 麦胶肠病; 麦胶相关疾病

孟捷, 谢春娥, 李军祥. 非麦胶肠病性麦胶敏感的研究进展. *世界华人消化杂志* 2013; 21(5): 427-433 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/427.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v21.i5.427>

0 引言

在麦胶相关疾病中, 非麦胶肠病性麦胶敏感(non-coeliac gluten sensitivity, NCGS)是近期才被认识的, 非麦胶肠病性麦胶敏感有广泛的临床表现, 患者常常在进食麦胶后短期内出现肠易激综合征(irritablebowelsyndrome, IBS)样症状和肠外表现, 去除食物中的麦胶症状改善消失, 再次进食麦胶症状复发。尽管有不到50%的患者抗麦胶蛋白IgG抗体检测为阳性, 本病目前尚缺

■背景资料

非麦胶肠病性的麦胶敏感(NCGS)是一种新近才被认识到的疾病, 本病临床表现为多种消化系症状以及一些肠外症状, 在与麦胶相关的疾病谱中, NCGS很可能是患病率最高的一种。

■同行评议者

马欣, 主任医师, 甘肃省人民医院消化科

■创新盘点

本文对NCGS进行系统的综述,并且比较了本病在发病机制,流行病学等方面与麦胶肠病的差异。

乏特异性的诊断标志物,小肠黏膜活检没有麦胶肠病特征性的小肠绒毛萎缩。本病自然史不明确,不清楚该病是暂时性的还是慢性的,是否与其他麦胶相关疾病会相互转化。病因尚未明确,有研究显示本病有自身免疫的激活。

1 麦胶与麦胶相关疾病

麦胶是小麦和其他谷物如黑麦、大麦、燕麦等含有的结构蛋白质,可被划分为2组:醇溶麦胶蛋白gliadin和麦谷蛋白glutenin,当面粉与水混合时形成3D网格结构,赋予面团弹性和黏性^[1,2]。醇溶蛋白是一组富含脯氨酸和谷氨酰胺的蛋白,是麦胶中主要毒性成分,这些蛋白在胃肠道中不能被消化,通过连蛋白zonulin途径使细胞骨架重构,破坏紧密连接,导致小肠黏膜通透性增高,醇溶蛋白的毒性作用还减少小肠黏膜上皮细胞的纤维肌动蛋白F-actin,抑制上皮细胞生长,诱导凋亡^[3-5]。

世界上大多数人口的主食中都含有麦胶,小麦是麦胶蛋白的主要来源,世界上小麦品种大约有25 000种,研究发现在的小麦品种和1个世纪前的相比,含有更多导致免疫反应的麦胶蛋白^[6]。传统的乳酸菌酵母发酵方法可以减少毒性麦胶蛋白的含量,但是近些年来烘焙业为缩短发酵时间而采用的添加化学品的高效食品发酵剂造成烘焙制品中含有更多的毒性麦胶蛋白^[7-9]。与麦胶相关的疾病有很多,包括已被广泛认识的麦胶肠病(coeliac disease, CD)、小麦过敏、疱疹性皮炎、一些神经系统疾病(例如麦胶共济失调,麦胶周围神经病变^[10,11]),还包括一些精神疾病如精神分裂症、急性躁狂、双向情感障碍^[12]。麦胶相关疾病中研究最为充分的是麦胶肠病,麦胶肠病的概念近年已经发生巨大变化,以往认为麦胶肠病只是一种吸收不良疾病,现在认为是一种具有消化系和肠外表现的综合征^[13]。对麦胶肠病认识的变化要归因于新的诊断方法,如特异性自身抗体的检测和病理学评估,麦胶肠病可能只是麦胶相关疾病谱的冰山一角。

非麦胶肠病性麦胶敏感也曾被称为非麦胶肠病性麦胶不耐受,麦胶过敏,麦胶敏感,以往相关命名和术语较混乱,有将麦胶肠病等同于麦胶敏感,还有一些文献将与进食麦胶相关疾病统称为麦胶敏感,2011年在奥斯陆召开了麦胶肠病国际研讨会,会议共识意见澄清了目前文献中含混的术语,称为奥斯陆定义^[14],该定义明确指出,与进食麦胶相关的疾病统称为麦

胶相关疾病,不再使用“麦胶不耐受”这一术语,明确了非麦胶肠病性麦胶敏感Non-coeliac gluten sensitivity这一病名。

非麦胶肠病性麦胶敏感一直困扰临床医生,很早就有报道一些患者其临床症状的出现、减轻和消失与进食麦胶相关,但又不符合小麦过敏和麦胶肠病的诊断标准^[15]。肠黏膜活检没有CD的肠黏膜损害和小肠绒毛萎缩等病理表现,部分患者可能有抗麦醇溶蛋白抗体(anti-gliadin antibody, AGA)阳性,但是CD的特异性抗体抗组织谷氨酰胺抗体(anti-tissue transglutaminase antibodies, tTGAs),抗肌内膜抗体IgA(IgA-anti-endomysium antibody, IgA-EMA)为阴性,其肠道症状因为类似IBS,常被诊断为IBS。这些患者被留在无主之地,以往免疫科和消化科医生都未重视该种疾病的存在,这类患者辗转于各科之间,有时还会被转诊到精神科^[16]。Biesiekierski等^[17]进行一项双盲对照研究,34名排除了麦胶肠病的IBS患者,经过6 mo的去麦胶饮食症状得到改善,重新给予含麦胶的面包和松饼和安慰剂对照,1 wk后接受含麦胶食物组68%症状加重,安慰剂对照组仅有40%症状加重。麦胶组腹痛,腹胀,疲乏等症状都更重,该研究证明了非麦胶肠病性麦胶敏感的存在。尽管尚未形成权威性的诊断标准,在欧美国家公众有麦胶敏感浓厚兴趣,越来越多自认为有食物敏感的人未经医生确诊麦胶相关疾病就主动选择去麦胶食物(gluten free diet, GFD)^[18],在欧美很多国家都可买到GFD,仅在美国据路透社网上报道2011年GFD的市场已达13亿美元,预计2015年接近17亿美元,甚至大型快餐连锁店Subway都为消费者提供GFD的选择,但相比之下很多内科医生对其了解甚少^[19],可能与食品厂商推广相关概念有关。但是这样未经确诊就采用去麦胶饮食,容易形成含麦胶饮食都有毒有害的错误观念,可能使真正的麦胶肠病漏诊,增加不必要的经济负担,还可能造成其他营养素,如铁、叶酸、钙和维生素B₁₂缺乏^[20,21]。

2 流行病学

由于以往没有明确的定义和诊断标准,非麦胶肠病性麦胶敏感的流行病学数据不多,但是一般认为患病率要高于克罗恩病(Crohn disease, CD),大约为CD的6倍,约为6%^[23,24]。

CD曾经被认为是罕见的疾病,近20年来随着对该病认识的深入,发现患病率远高于预期,麦胶肠病患病率在世界范围内约为

0.5%-1.0%^[25,26], 由于很多患者没有明显和典型的临床症状, 实际被确诊的患者只占患病人群的10%-15%, 研究表明近年欧洲北美麦胶肠病患病率在显著增长^[27-29]。瑞典一项对第二代移民中儿童的麦胶肠病研究发现东亚东南亚第二代移民患病率比来自其他地区第二代移民明显低^[30], 我国缺乏相关流行病学和患病率的资料, 尚没有大规模的研究证实东亚国家患病率低, 但有推测随着经济发展, 传统以大米为主食的一些亚洲国家和地区小麦的消费量逐渐增加, 有可能伴随麦胶相关疾病患病率的上升。

非麦胶肠病性麦胶敏感任何年龄均可发病, 成人比儿童多见, 发病的中位年龄为40岁, 像其他功能性胃肠病(包括IBS)一样, 女性患病率高于男性, 12.8%麦胶敏感者一级亲属患有麦胶肠病^[23,31]。有研究发现腹泻为主型的IBS患者IgA anti-tTG阳性率10.3%高于便秘为主型1.6%和混合型4.2%, 是否在腹泻为主型的IBS患者中存在较高比例的麦胶敏感有待进一步研究^[32]。

3 主要表现

患者常常在进食麦胶后短期内出现症状, 去除食物中的麦胶症状改善消失, 再次进食麦胶症状复发。常见的临床表现为IBS样症状, 包括腹痛、腹胀、排便习惯异常(包括便秘和腹泻), 肠外症状包括头脑不清、头痛、疲乏、肌肉关节疼痛、肢体麻木、皮炎(湿疹、皮疹)、抑郁和贫血。一般患者有至少2项肠外症状, 肠外症状中最常见的是疲乏36%和头脑不清42%^[33]。麦胶敏感的自然病程尚不清楚, 是否会自愈或转变为麦胶肠病尚待研究。

4 诊断

由于缺乏特异性的生物标志物, 非麦胶肠病性麦胶敏感的诊断依靠对临床表现的判断, 同时排除小麦过敏和麦胶肠病, 去除麦胶饮食会显著改善临床症状甚至使IBS样症状和肠外症状都完全消失, 食物中再次引入麦胶引起症状复发。因为不能排除去麦胶饮食的安慰剂作用, 双盲的, 安慰剂对照的麦胶激发实验能更准确地观察症状。

5 鉴别诊断

诊断麦胶敏感需要排除小麦过敏(wheat allergy)和CD。

5.1 小麦过敏 小麦过敏是一种免疫介导的对小

麦蛋白成分的过敏^[34], 与麦胶肠病不同, 小麦过敏由IgE介导, 通常在暴露后数分钟到数小时发病。小麦过敏可以通过呼吸道、皮肤、胃肠道暴露引发病状, 症状可表现在口鼻咽喉、气道、消化系和皮肤。胃肠道症状主要有: 胃肠痉挛、恶心、呕吐、胀气、腹泻和腹部疼痛, 与麦胶肠病, 或麦胶敏感不易区分。根据致敏原暴露的途径和免疫发生的机制可以分为以下几类: (1)经典的食物过敏可以影响皮肤胃肠道、呼吸道; (2)小麦依赖运动诱发过敏反应; (3)职业性哮喘(面点师)和鼻炎; (4)接触性皮炎。

以往对小麦过敏了解较多的是呼吸道过敏, 在很多国家面点师哮喘是常见的职业病性过敏, 和吸入小麦面粉的粉尘有关, 诊断通常依赖皮肤划痕症, 血清中特异的IgE抗体^[35]。通过分析患者血清中的IgE抗体, 发现小麦蛋白中的过敏原, 包括 α 淀粉酶抑制剂, 小麦胚芽凝集素, 过氧化物酶, 脂质转移蛋白和IgE结合^[36]。其中过氧化物酶和脂质转移蛋白还与进食途径的小麦过敏有关。进食引发的小麦过敏可以分为2类: 小麦依赖运动诱发过敏反应(wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis, WDEIA)是一种已被明确定义的综合征^[37], 由小麦蛋白中的特定成分 ω -5 gliadin引起, 在进食小麦后运动发生, 临床症状较轻的仅出现荨麻疹, 重者可以发生过敏性休克; 其他进食引发的小麦过敏包括异位性皮炎, 荨麻疹, I型变态反应和一组小麦蛋白相关^[38]。

小麦过敏主要的诊断方法是皮肤划痕试验和血清特异IgE抗体, 这些方法的阳性预测值为75%, 诊断方法特异性不高, 因为常常存在与花粉的交叉反应, 很多皮肤划痕试验使用的试剂只含有小麦蛋白中的水溶、盐溶成分, 而不包括非水溶的麦胶蛋白成分, 使用未经加工的小麦做皮肤划痕试验或能克服这一问题, 近些年来小麦蛋白中的过敏原成分逐渐被分离鉴别, 提高了IgE分析的准确性。

小麦过敏多于婴幼儿时期起病, 罕有青春期或成年后起病的, 对小麦过敏的儿童常常还同时对其他食物过敏, 尽管在发生过敏性休克可能危及生命, 急性反应得到有效治疗后一般不会对器官和组织造成永久损害。小麦过敏去除食物中的小麦和相关制品可以避免发作, 与麦胶肠病不同, 不需要限制其他含醇溶蛋白的谷物, 例如大麦、黑麦、燕麦, 发作时应用抗组胺药物和皮质激素治疗有效。

5.2 麦胶敏感与麦胶肠病的不同特点 CD是具

■应用要点

本病与肠易激综合征(IBS)有部分重叠, 有研究发现去麦胶饮食可以改善部分肠易激患者的症状, 对NCGS进行深入研究, 有利于指导临床对本病的诊治。

■同行评价

本文内容比较重要, 并提供了较充足有意义的信息, 研究内容新颖, 对临床医生认识和诊断该疾病有一定帮助。

有遗传易感性的人员暴露于麦胶后, 激活了细胞介导(T细胞)和体液(B细胞)免疫反应的结果。Verdu等^[16]提出一种假说: 具有基因易感性的人在其他导致肠道黏膜通透性发生改变的因素影响下失去了对麦胶的免疫耐受, 一部分人发展成为麦胶敏感, 对去麦胶饮食有症状反应, 抗组织谷氨酰胺抗体tTGAs阴性, 黏膜活检有淋巴细胞浸润, 另一部分人有抗组织谷氨酰胺抗体tTGAs阳性, 黏膜有淋巴细胞浸润, 但没有肠绒毛萎缩, 这部分人是潜在的麦胶肠病患者, 其中一部分出现肠绒毛萎缩, 成为CD, 一部分麦胶肠病患者发展为肠病相关的淋巴瘤, 但目前没有证据表明麦胶敏感会转变为麦胶肠病。

麦胶肠病患者症状的出现是缓慢的, 通常在暴露后数月到数年, 但也有长期坚持去麦胶饮食的患者偶然进食麦胶后马上出现呕吐, 腹痛等症状。未坚持去麦胶饮食的成年CD患者中10%-15%会合并消化系恶性肿瘤, 尤其是淋巴瘤^[39], 麦胶敏感者是否与CD一样更易发生小肠淋巴瘤和其他胃肠道肿瘤也不明确。

5.2.1 免疫: CD的发病与固有免疫和适应性免疫均相关, 而麦胶敏感更多与固有免疫的激活有关^[40], 与CD和对照组相比, 麦胶敏感患者的固有免疫的生物标志物TLR(Toll-like receptor)2表达明显升高。TLR4转录的表达也显著升高, 适应性免疫的标记白介素-6(interleukin-6, IL-6)、T-helper-1 cytokine IFN- γ 、IL-17和IL-21在CD表达升高, 但在麦胶敏感者肠黏膜表达没有明显升高, 麦胶敏感者与麦胶肠病者相比, 天然调节T细胞Treg cell的标志FOXP3的表达明显减少^[38]。

5.2.2 肠黏膜上皮屏障: 在麦胶肠病的病理机制中肠黏膜上皮的损伤通透性升高是关键的一环, 通透性升高导致相关自身抗原进入肠黏膜上皮诱发自身免疫反应。与麦胶肠病不同, 乳果糖/甘露醇试验检测肠黏膜通透性, 麦胶敏感者不伴有肠道通透性升高, Biesiekierski等^[33]使用双糖吸收实验检测肠道通透性, 麦胶敏感者在麦胶食物激发实验前后未发现明显变化。还有研究显示与健康对照组相比, 麦胶敏感者肠道通透性是降低的, PCR技术分析麦胶敏感者有紧密连接蛋白claudin CLDN4表达的升高^[40]。

5.2.3 合并其他自身免疫疾病: 麦胶肠病患者胰岛素依赖性1型糖尿病、自身免疫性甲状腺疾病、Sjögren's综合征、自身免疫性肝病等自身免疫性疾病发病率明显升高^[41,42], 麦胶敏感者合并其他自身免疫疾病要少于麦胶肠病患者,

Volta等^[23]的研究中78个麦胶敏感者中没有合并1型糖尿病患者, 仅有一例合并自身免疫性甲状腺炎, 而麦胶肠病患者中合并1型糖尿病和自身免疫性甲状腺炎分别为5%和19%。

5.2.4 血清标志物: 约50%麦胶敏感者抗麦胶蛋白抗体AGA阳性^[23,43], 这其中主要是IgG型AGA, 而IgA型AGA阳性不足10%。麦胶敏感者的IgG型AGA阳性率高于肠易激患者(20%)和普通人群(2%-9%)^[44]; 麦胶敏感者IgA tTGA、IgA EmA均为阴性, 而在麦胶肠病患者中接近100%^[23]。

5.2.5 病理: 约60%的麦胶敏感者肠黏膜属于Marsh分类^[45,46]的0期, 剩下的40%患者上皮内淋巴细胞数量低于40%, 属于Marsh1期, 但是1期病损并非麦胶相关疾病特有, 一些自身免疫疾病, 例如桥本氏甲状腺炎、1型糖尿病、肠道感染(细菌、病毒、寄生虫)、幽门螺杆菌感染、乳糖不耐受, 食物过敏和免疫力低下均可见到, 有研究发现麦胶敏感者结肠和十二指肠黏膜活检存在嗜酸细胞浸润^[47]。CD的典型病理表现为小肠绒毛的萎缩, 属于Marsh分类的2和3期。

5.2.6 遗传: 基因易感性在麦胶肠病发病起到关键作用, 已知CD的发病与人类白细胞抗原HLA II类基因密切相关, 在麦胶肠病中接近100%, 约95%CD患者HLA-DQ2阳性, 其余5%患者HLA-DQ8阳性。高加索人中约30%携带HLA-DQ2等位基因, 这提示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^[48]。在麦胶敏感者中HLA-DQ2和/或HLA-DQ8阳性比例仅略高于正常人, 普通人群为30%^[23]。

5.2.7 心理: 麦胶敏感没有泛躯体化倾向, 个性与生活质量与CD患者无差异。但是去除麦胶饮食后重新在食物中引入麦胶发现麦胶敏感者比麦胶肠病者临床症状更多^[49]。

6 治疗

和CD一样, 应当改变饮食习惯尽可能减少麦胶摄入, 谷物例如荞麦、大米、玉米、小米, 蔬菜例如藜麦、黄豆都可作为含麦胶食物的替代品^[22]。由于目前对非麦胶肠病性的自然病程和转归尚不清楚, 尚不知麦胶敏感者是否需要像CD患者一样终生严格遵循去麦胶食谱, 有学者建议至少遵循去麦胶食谱1-2年再考虑在食物中重新引入麦胶^[43]。还有学者提出这种非麦胶肠病性的麦胶敏感可能是由不同病因引起的有相同表现的综合征, 如果确实如此, 治疗应当找到根本的病因, 针对病因治疗^[50]。

7 结论

随着对麦胶相关疾病研究, 目前发现麦胶相关疾病的发病率远比以往认识的高, 其中对CD的研究相对比较深入, 对麦胶相关疾病谱中的其他疾病的研究刚刚起步, 非麦胶肠病的麦胶敏感可能是该疾病谱中最常见的一类疾病, 非麦胶肠病的麦胶敏感具有麦胶肠病一些特点, 临床症状类似IBS, 诊断主要依赖双盲的, 安慰剂对照的麦胶激发实验, 同时排除麦胶肠病和小麦过敏, 诊断费时费力, 未来的研究需要寻找本病的特异性生物标志以便快速诊断; 目前研究显示本病的发病与免疫相关, 免疫机制在发病中的作用需要进一步研究. 本病与IBS有部分重叠, 有观察发现去麦胶饮食可以改善部分肠易激患者的症状, 是否麦胶摄入会通过影响肠道的免疫, 肠道菌群而诱发IBS也值得深入研究.

8 参考文献

- Wieser H. Chemistry of gluten proteins. *Food Microbiol* 2007; 24: 115-119 [PMID: 17008153 DOI: 10.1016/j.fm.2006.07.004]
- Shewry PR, Halford NG, Belton PS, Tatham AS. The structure and properties of gluten: an elastic protein from wheat grain. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002; 357: 133-142 [PMID: 11911770 DOI: 10.1098/rstb.2001.1024]
- Clemente MG, De Virgiliis S, Kang JS, Macatagney R, Musu MP, Di Pierro MR, Drago S, Congia M, Fasano A. Early effects of gliadin on enterocyte intracellular signalling involved in intestinal barrier function. *Gut* 2003; 52: 218-223 [PMID: 12524403]
- Dolfini E, Roncoroni L, Elli L, Fumagalli C, Colombo R, Ramponi S, Forlani F, Bardella MT. Cytoskeleton reorganization and ultrastructural damage induced by gliadin in a three-dimensional in vitro model. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 7597-7601 [PMID: 16437684]
- Drago S, El Asmar R, Di Pierro M, Grazia Clemente M, Tripathi A, Sapone A, Thakar M, Iacono G, Carroccio A, D'Agate C, Not T, Zampini L, Catassi C, Fasano A. Gliadin, zonulin and gut permeability: Effects on celiac and non-celiac intestinal mucosa and intestinal cell lines. *Scand J Gastroenterol* 2006; 41: 408-419 [PMID: 16635908 DOI: 10.1080/00365520500235334]
- van den Broeck HC, de Jong HC, Salentijn EM, Dekking L, Bosch D, Hamer RJ, Gilissen LJ, van der Meer IM, Smulders MJ. Presence of celiac disease epitopes in modern and old hexaploid wheat varieties: wheat breeding may have contributed to increased prevalence of celiac disease. *Theor Appl Genet* 2010; 121: 1527-1539 [PMID: 20664999 DOI: 10.1007/s00122-010-1408-4]
- Gobbetti M, Giuseppe Rizzello C, Di Cagno R, De Angelis M. Sourdough lactobacilli and celiac disease. *Food Microbiol* 2007; 24: 187-196 [PMID: 17008163 DOI: 10.1016/j.fm.2006.07.014]
- Rizzello CG, De Angelis M, Di Cagno R, Camarca A, Silano M, Losito I, De Vincenzi M, De Bari MD, Palmisano F, Maurano F, Gianfrani C, Gobbetti M. Highly efficient gluten degradation by lactobacilli and fungal proteases during food processing: new perspectives for celiac disease. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 4499-4507 [PMID: 17513580 DOI: 10.1128/AEM.00260-07]
- De Angelis M, Cassone A, Rizzello CG, Gagliardi F, Minervini F, Calasso M, Di Cagno R, Francavilla R, Gobbetti M. Mechanism of degradation of immunogenic gluten epitopes from *Triticum turgidum* L. var. durum by sourdough lactobacilli and fungal proteases. *Appl Environ Microbiol* 2010; 76: 508-518 [PMID: 19948868 DOI: 10.1128/AEM.01630-09]
- Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 560-563 [PMID: 11971034]
- Ghazal FA, Singh S, Yaghi S, Keyrouz SG. Gluten ataxia: an important treatable etiology of sporadic ataxia. *Int J Neurosci* 2012; 122: 545-546 [PMID: 22512541 DOI: 10.3109/00207454.2012.683220]
- Dickerson F, Stallings C, Origoni A, Vaughan C, Khushalani S, Yolken R. Markers of gluten sensitivity in acute mania: a longitudinal study. *Psychiatry Res* 2012; 196: 68-71 [PMID: 22386570 DOI: 10.1016/j.psychres.2011.11.007]
- Richey R, Howdle P, Shaw E, Stokes T. Recognition and assessment of coeliac disease in children and adults: summary of NICE guidance. *BMJ* 2009; 338: b1684 [PMID: 19474030 DOI: 10.1136/bmj.b1684]
- Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walker MM, Zingone F, Ciacci C. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* 2013; 62: 43-52 [PMID: 22345659 DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301346]
- Cooper BT, Holmes GK, Ferguson R, Thompson RA, Allan RN, Cooke WT. Gluten-sensitive diarrhea without evidence of celiac disease. *Gastroenterology* 1980; 79: 801-806 [PMID: 7419003 DOI: S0016508580002168]
- Verdu EF, Armstrong D, Murray JA. Between celiac disease and irritable bowel syndrome: the "no man's land" of gluten sensitivity. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1587-1594 [PMID: 19455131 DOI: 10.1038/ajg.2009.188]
- Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, Liels K, Barrett JS, Shepherd SJ, Gibson PR, Muir JG. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet* 2011; 24: 154-176 [PMID: 21332832]
- Comino I, Real A, Gil-Humanes J, Pistón F, de Lorenzo L, Moreno Mde L, López-Casado MÁ, Lórite P, Cebolla A, Torres MI, Barro F, Sousa C. Codex Alimentarius Commission. Draft revised codex standard for foods for special dietary use for persons intolerant to gluten Joint FAO/WHO Food Standards Programme. WHO; Geneva, Switzerland: 2007
- Ferch CC, Chey WD. Irritable bowel syndrome and gluten sensitivity without celiac disease: separating the wheat from the chaff. *Gastroenterology* 2012; 142: 664-666 [PMID: 22281277 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.01.020]
- Stevens L, Rashid M. Gluten-free and regular foods: a cost comparison. *Can J Diet Pract Res* 2008; 69:

- 147-150 [PMID: 18783640]
- 21 Saturni L, Ferretti G, Bacchetti T. The gluten-free diet: safety and nutritional quality. *Nutrients* 2010; 2: 16-34 [PMID: 22253989 DOI: 10.3390/nu20100016]
- 22 Lee AR, Ng DL, Dave E, Ciaccio EJ, Green PH. The effect of substituting alternative grains in the diet on the nutritional profile of the gluten-free diet. *J Hum Nutr Diet* 2009; 22: 359-363 [PMID: 19519750 DOI: 10.1111/j.1365-277X.2009.00970.x]
- 23 Volta U, Tovoli F, Cicola R, Parisi C, Fabbri A, Piscaglia M, Fiorini E, Caio G. Serological tests in gluten sensitivity (nonceliac gluten intolerance). *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 680-685 [PMID: 22138844 DOI: 10.1097/MCG.0b013e3182372541]
- 24 Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, Mikhailenko I, Carteni M, Casolaro V, Fasano A. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: 75-80 [PMID: 19940509 DOI: 10.1159/000260087]
- 25 Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology* 2006; 131: 1981-2002 [PMID: 17087937 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.10.004]
- 26 Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6036-6059 [PMID: 23155333 DOI: 10.3748/wjg.v18.i42.6036]
- 27 Rubio-Tapia A, Kyle RA, Kaplan EL, Johnson DR, Page W, Erdtmann F, Brantner TL, Kim WR, Phelps TK, Lahr BD, Zinsmeister AR, Melton LJ, Murray JA. Increased prevalence and mortality in undiagnosed celiac disease. *Gastroenterology* 2009; 137: 88-93 [PMID: 19362553 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.03.059]
- 28 Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 19-27 [PMID: 15017513 DOI: 10.1053/jcgh.2003.50004]
- 29 Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K, Laurila K, Collin P, Rissanen H, Lohi O, Bravi E, Gasparin M, Reunanen A, Mäki M. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1217-1225 [PMID: 17944736 DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03502.x]
- 30 Ji J, Ludvigsson JF, Sundquist K, Sundquist J, Hemminki K. Incidence of celiac disease among second-generation immigrants and adoptees from abroad in Sweden: evidence for ethnic differences in susceptibility. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 844-848 [PMID: 21529249 DOI: 10.3109/00365521.2011.579999]
- 31 Sanders DS, Patel D, Stephenson TJ, Ward AM, McCloskey EV, Hadjivassiliou M, Lobo AJ. A primary care cross-sectional study of undiagnosed adult coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 407-413 [PMID: 12655262 DOI: 10.1097/01.meg.0000050023.34359.20]
- 32 Bakhshipour A, Nezam SK, Zakeri Z, Gharibi R, Bahari A, Kaykhaei MA. Coeliac disease in irritable bowel syndrome (Rome III) in Southeast Iran. *Arab J Gastroenterol* 2012; 13: 24-27 [PMID: 22560821 DOI: 10.1016/j.ajg.2012.03.003]
- 33 Biesiekierski JR, Newnham ED, Irving PM, Barrett JS, Haines M, Doecke JD, Shepherd SJ, Muir JG, Gibson PR. Gluten causes gastrointestinal symptoms in subjects without celiac disease: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 508-514; quiz 515 [PMID: 21224837 DOI: 10.1038/ajg.2010.487]
- 34 Inomata N. Wheat allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9: 238-243 [PMID: 19318930 DOI: 10.1097/ACI.0b013e31823832aa5bc]
- 35 Amano M, Ogawa H, Kojima K, Kamidaira T, Suetsugu S, Yoshihama M, Satoh T, Samejima T, Matsumoto I. Identification of the major allergens in wheat flour responsible for baker's asthma. *Biochem J* 1998; 330 (Pt 3): 1229-1234 [PMID: 9494090]
- 36 Tatham AS, Shewry PR. Allergens to wheat and related cereals. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1712-1726 [PMID: 18823308 DOI: 10.1111/j.1365-2222.2008.03101.x]
- 37 Morita E, Matsuo H, Chinuki Y, Takahashi H, Dahlström J, Tanaka A. Food-dependent exercise-induced anaphylaxis -importance of omega-5 gliadin and HMW-glutenin as causative antigens for wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis-. *Allergol Int* 2009; 58: 493-498 [PMID: 19847096 DOI: 10.2332/allergolint.09-RAI-0125]
- 38 Vorobjova T, Uibo O, Heilman K, Rägo T, Honkanen J, Vaarala O, Tillmann V, Ojaki I, Uibo R. Increased FOXP3 expression in small-bowel mucosa of children with coeliac disease and type I diabetes mellitus. *Scand J Gastroenterol* 2009; 44: 422-430 [PMID: 19096978 DOI: 10.1080/00365520802624177]
- 39 Swinson CM, Slavin G, Coles EC, Booth CC. Coeliac disease and malignancy. *Lancet* 1983; 1: 111-115 [PMID: 6129425]
- 40 Sapone A, Lammers KM, Casolaro V, Cammarota M, Giuliano MT, De Rosa M, Stefanile R, Mazzarella G, Tolone C, Russo MI, Esposito P, Ferraraccio F, Carteni M, Riegler G, de Magistris L, Fasano A. Divergence of gut permeability and mucosal immune gene expression in two gluten-associated conditions: celiac disease and gluten sensitivity. *BMC Med* 2011; 9: 23 [PMID: 21392369 DOI: 10.1186/1741-7015-9-23]
- 41 Collin P, Reunala T, Pukkala E, Laippala P, Keyriläinen O, Pasternack A. Coeliac disease-associated disorders and survival. *Gut* 1994; 35: 1215-1218 [PMID: 7959226]
- 42 Drastich P, Honsová E, Lodererová A, Jarešová M, Pekáriková A, Hoffmanová I, Tučková L, Tlaskalová-Hogenová H, Spičák J, Sánchez D. Celiac disease markers in patients with liver diseases: a single center large scale screening study. *World J Gastroenterol* 2012; 18: 6255-6262 [PMID: 23180946 DOI: 10.3748/wjg.v18.i43.6255]
- 43 Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D, Fabris M, Tonutti E. Cutting-edge issues in celiac disease and in gluten intolerance. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012; 42: 279-287 [PMID: 21181303 DOI: 10.1007/s12016-010-8223-1]
- 44 Wahnschaffe U, Schulzke JD, Zeitz M, Ullrich R. Predictors of clinical response to gluten-free diet in patients diagnosed with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 844-850; quiz 769 [PMID: 17553753 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.03.021]
- 45 Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and im-

- munobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992; 102: 330-354 [PMID: 1727768]
- 46 Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of coeliac disease: time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1185-1194 [PMID: 10524652]
- 47 Carroccio A, Mansueto P, Iacono G, Soresi M, D'Alcamo A, Cavataio F, Brusca I, Florena AM, Ambrosiano G, Seidita A, Pirrone G, Rini GB. Non-coeliac wheat sensitivity diagnosed by double-blind placebo-controlled challenge: exploring a new clinical entity. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 1898-1906; quiz 1907 [PMID: 22825366 DOI: 10.1038/ajg.2012.236]
- 48 Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Rostami K, Sanders DS, Schumann M, Ullrich R, Villalta D, Volta U, Cattassi C, Fasano A. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012; 10: 13 [PMID: 22313950 DOI: 10.1186/1741-7015-10-13]
- 49 Brottveit M, Vandvik PO, Wojniusz S, Løvik A, Lundin KE, Boye B. Absence of somatization in non-coeliac gluten sensitivity. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47: 770-777 [PMID: 22519894 DOI: 10.3109/00365521.2012.679685]
- 50 Di Sabatino A, Corazza GR. Nonceliac gluten sensitivity: sense or sensibility? *Ann Intern Med* 2012; 156: 309-311 [PMID: 22351716 DOI: 10.1059/0003-4819-156-4-201202210-00010]

编辑 田滢 电编 鲁亚静



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2013年版权归Baishideng所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》参考文献要求

本刊讯 本刊采用“顺序编码制”的著录方法,即以文中出现顺序用阿拉伯数字编号排序。提倡对国内同行近年已发表的相关研究论文给予充分的反映,并在文内引用处右上角加方括号注明角码。文中如列作者姓名,则需在“Pang等”的右上角注角码号;若正文中仅引用某文献中的论述,则在该论述的句末右上角注角码号。如马连生^[1]报告……,潘伯荣等^[2-5]认为……;PCR方法敏感性高^[6-7]。文献序号作正文叙述时,用与正文同号的数字并排,如本实验方法见文献[8]。所引参考文献必须以近2-3年SCIE, PubMed,《中国科技论文统计源期刊》和《中文核心期刊要目总览》收录的学术类期刊为准,通常应只引用与其观点或数据密切相关的国内外期刊中的最新文献,包括世界华人消化杂志(<http://www.wjgnet.com/1009-3079/index.jsp>)和World Journal of Gastroenterology(<http://www.wjgnet.com/1007-9327/index.jsp>)。期刊:序号,作者(列出全体作者)。文题,刊名,年,卷,起页-止页, PMID编号;书籍:序号,作者(列出全部),书名,卷次,版次,出版地,出版社,年,起页-止页。



百世登
Baishideng®

Published by **Baishideng Publishing Group Co., Limited**

Room 1701, 17/F, Henan Building,

No. 90 Jaffe Road, Wanchai, Hong Kong, China

Fax: +852-31158812

Telephone: +852-58042046

E-mail: bpgoffice@wjgnet.com

<http://www.wjgnet.com>

