

世界胃肠病学组织全球指南

乳糜泻

2012年4月



A Resource Sensitive Solution

陈小丽 译 戴宁 审校

浙江大学医学院附属邵逸夫医院消化科 (310016)

审阅小组

Julio C. Bai (Chair, Argentina)
Michael Fried (Switzerland)
Gino Roberto Corazza (Italy)
Detlef Schuppan (Germany)
Michael Farthing (United Kingdom)
Carlo Catassi (Italy)
Luigi Greco (Italy)
Henry Cohen (Uruguay)
Carolina Ciacci (Italy)
Alessio Fasano (USA)
Andrea González (Argentina)
Justus H. Krabshuis (France)
Anton LeMair (Netherlands)

内容

1	定义	3
2	要点	3
3	流行病学	4
4	乳糜泻的诊断	6
5	乳糜泻的处理	15
	References	20

表格目录

表 1	麸质相关小肠病变的修订版 Marsh 分类	8
表 2	可靠组织学诊断的关键因素	8
表 3	根据对低危和高危人群研究的系统分析所得乳糜泻血清学检测的敏感性 及特异性范围	11
表 4	和乳糜泻有相似粘膜损害的疾病	13
表 5	乳糜泻诊断级联	14
表 6	无麸质饮食中所禁忌的谷物，淀粉和面粉	16
表 7	无麸质饮食中允许的无麦麸谷类，面粉类及淀粉类	16

图目录

图 1	乳糜泻的冰山示意图	5
图 2	乳糜泻的诊断	7

1 定义

乳糜泻 (Celiac disease, CD) 是一种在遗传易感的儿童和成人发生的慢性及免疫相关性的小肠病变。由于摄入含麸质类食物促发[1]。也称做口炎性腹泻、麸质敏感性肠病、非热带口炎性腹泻；

麸质即面团清洗去淀粉后残留的胶样蛋白[2]。麸质中的主要蛋白——麦胶蛋白及麦谷蛋白是小麦中的主要储存蛋白。麸质存在于小麦、黑麦和大麦中，是生面团易于焙烤的成分。它在食物加工过程中作为一种配料广泛使用。摄入麸质能引起一些人类疾病，其中一种是目前熟知的乳糜泻[3]。

乳糜泻是一系列麸质反应临床表现的其中一种，其他麸质依赖的免疫介导性疾病包括小麦过敏及非乳糜泻性麸质过敏[3]。

小麦过敏是由 IgE 介导的针对小麦蛋白的不良免疫反应。

根据不同抗原暴露途径及潜在的免疫机制，小麦过敏可分成四类[3]：

- 传统的食物过敏，常影响皮肤，胃肠道，或呼吸道；是食物依赖性的
- 运动性过敏反应
- 职业性哮喘（面包师哮喘）及鼻炎
- 接触性荨麻疹

非乳糜泻性麸质过敏是和麸质相关的疾病，并排除过敏及自身免疫性因素。该病病人十二指肠组织学正常并缺乏乳糜泻特异性自身抗体（组织转谷氨酰胺酶抗体和肌内膜抗体）[3]。

2 要点

小麦，黑麦及大麦中的麸质即麸质相关蛋白是乳糜泻的外源性促发抗原。乳糜泻几乎只发生在表达 MHCII HLA-DQ2 及 HLA-DQ8 分子的病人中。在世界大部分地区，乳糜泻在成人中的患病率大致在 1/100 到 1/300 之间。

一级亲属以及（较小程度上）二级亲属患乳糜泻的风险增加。其临床表现多样，在一生中任何时段都可以发病或出现症状。许多乳糜泻患者可能几乎没有临床症状或表现不典型，只有一小部分病人有吸收不良表现（典型的乳糜泻）。有活动性乳糜泻（有临床表现）患者较普通人群出现包括死亡在内的并发症的风险明显增加。然而，这些主要并发症的风险可在 3-5 年严格无麸质饮食控制后回归至正常。

诊断要点：

- 肠粘膜活检的组织学改变：包括隐窝增生，上皮内淋巴细胞增多，上皮表层破坏。
- 有基于麸质引起小肠病变的依据，如乳糜泻特异性抗体阳性和/或在无麸质饮食后临床和/或组织学改善。

血清学检测能用于：

- 在有特征性肠道病变病人中明确诊断
- 筛选高危个体
- 鉴别需要活检的病例
- 对该疾病高风险人群的研究

抗转谷氨酰胺酶-2 (TG-2) 的自身抗体存在表明乳糜泻是自身免疫性疾病。成人乳糜泻的诊断确立时间平均在始发症状后 10 年。

乳糜泻患者不该进食含有小麦，黑麦及大麦类食物。患者通常在其诊断后需要严格遵守无麸质饮食。燕麦尚可食用，但纯的燕麦很难得而通常和小麦混杂。有一小部分（少于 5%）的乳糜泻患者甚至对纯燕麦亦不耐受。

3 流行病学

简介

乳糜泻在全球范围已普遍，约 1/100 到 1/300 的人群受累[4]。这个患病率较 20 年前的数据显著增高[5]。其流行病学分布具有“冰山”特性—未诊断病例（水面下）远远多于已诊断病例（水面上）[6] (图 1)。

如同糖尿病及其他自身免疫性疾病，唐氏综合征及一些相关疾病一样[7]，乳糜泻患者一级亲属患病风险（可高达 10%）比二级亲属高得多。

17% 的女性病人在妊娠期或产褥期可表现临床重症发作 [8]。男女比 1: 2。

患病率和发病率

乳糜泻的患病率—特定时间内人群患病人数—全球约 1%，但研究显示不同国家之间差异很大[8]。最近欧洲一项多中心研究发现芬兰的患病率为 2% 而德国只有 0.3%，从而证实该观点[9]。最近研究发现北美及欧洲在特定时期特定人群中新发病例（发病率）正在逐步上升[5,10]。

图. 1 乳糜泻的冰山示意图



所有的专家都同意这幅冰山的图像（图1）：这儿的患病率是指冰山的全部，水面下面部分代表在一个特定的时期和人群中未诊断的病例。水面上显露的冰山之角代表临床诊断病例[8]。乳糜泻诊断病例数和未诊断病例数之比不同国家之间相差很大（芬兰1:2，阿根廷及美国为1:20）[7, 11, 12]。这意味着如果没有筛选大部分乳糜泻患者仍未被发现。

乳糜泻患病率上升有诸多因素，原因之一是对该疾病从典型到不典型不同临床特征地认识。此外，病人在病程中可有单一或较少临床表现[4]。最后，乳糜泻发作常常没有任何症状，甚至在追查后也没有发现，病人一生中其临床特征也可不断变化。在任何国家或流调地区有症状患者和通过筛查发现的患者之间没有很多差异。

2003年 Fasano, 等一项关键研究发现乳糜泻的患病率呈如下所述[7]:

- 危险组——一级亲属 1:10
- 危险组——二级亲属 1:39
- 危险组——有症状患者 1:56
- 非危险组 1:100

目前公认在世界上大部分对该病流行有研究的地区其冰山的大小差不多，但撒哈拉以南之非洲地区和中国及日本例外，但各洲际之间其冰山水位线不同。在欧洲和美国，健康人群和危险人群的患病率相似，而美国诊断病例较欧洲少，冰山更多部分是在水下的。

乳糜泻的发生与HLA-DQ2密切相关，与DQ8也轻度相关。乳糜泻的发生也与包含HLA-I,II类分子（A,B,DR,DQ）的遗传单倍型相关[13]。这对于乳糜泻的发病是必要的但不是决定性的，尽管它们对乳糜泻的发病极为重要，研究表明HLA单倍型仅占遗传易感性的35-40%[14]。最近的基因组学研究发现了和乳糜泻相关的非HLA基因区。迄今，有40个这样的基因区被发现，它们拥有64个候选基因，在全球范围，这些区域仅能解释5%的遗传特性[14]。摄入麸质是关键因素—无麸质则无乳糜泻。

种族

早先的流行病学研究认为乳糜泻发生在白种人，主要在欧洲和北美[15]。然而，尽管缺乏世界范围的流行病学信息，世界其他地区的进一步研究发现其患病率相似[12,16,17]，有些研究也在美洲印第安人及美国黑人中检测到乳糜泻[18,19]。近来有研究显示乳糜泻是北非[20]、中东[8]，印度[21]及巴基斯坦[22]的常见疾病。根据中国最新的报道显示乳糜泻易感的 HLA-DQ 等位基因及该疾病至少在浙江省及江苏省并不罕见[23]。总之，麸质食物，易感基因型和乳糜泻致病因素的全球分布是该病成为全球性疾病的重要原因。

4 乳糜泻的诊断

简介

乳糜泻患者诊断数量的增加和对该疾病广泛多样的临床表现的认识[1,24-26]，精确筛查试验的发展及发病率增加相关。

临床上观察到多样的症状如下：

- **典型乳糜泻：**主要为胃肠道症状（腹泻，营养不良，体重减轻，脂肪泻及低蛋白血症继发的水肿）。
- **非典型：**这类型患者可有消化道症状（腹痛，胃食管反流症状，呕吐，便秘，肠易激综合征样症状，腹胀，肠鸣等）；或非消化道症状，及所谓的肠外症状（没有胃肠道症状，这些患者通常表现单一症状或较少症状）。
- **无症状乳糜泻（以前称静止型乳糜泻）：**患者尽管有典型的肠道损伤但即使仔细询问也根本没症状。然而，研究发现无麸质饮食能明显改善无症状乳糜泻患者生活质量[27]，因此，支持以后长期的饮食限制[28]。

这一症状的多样性对于一些对乳糜泻并不熟悉的专业人士提出了很大的挑战。

目前诊断，目前乳糜泻的诊断（图 2）基于诊断性肠道活检及乳糜泻特异性的血清学指标阳性[6,29]。重复活检（治疗后）对于大部分经特异性治疗反应较好的患者没有必要，而对于第一次活检和血清学检查不确定（如血清学阴性的肠道病变者）或进行严格无麸质饮食但治疗失败的患者应予以考虑[30]。麸质激发即对于正接受严格饮食控制治疗但属于疑诊患者再次给予麸质饮食[31,32]。

诊断性检测

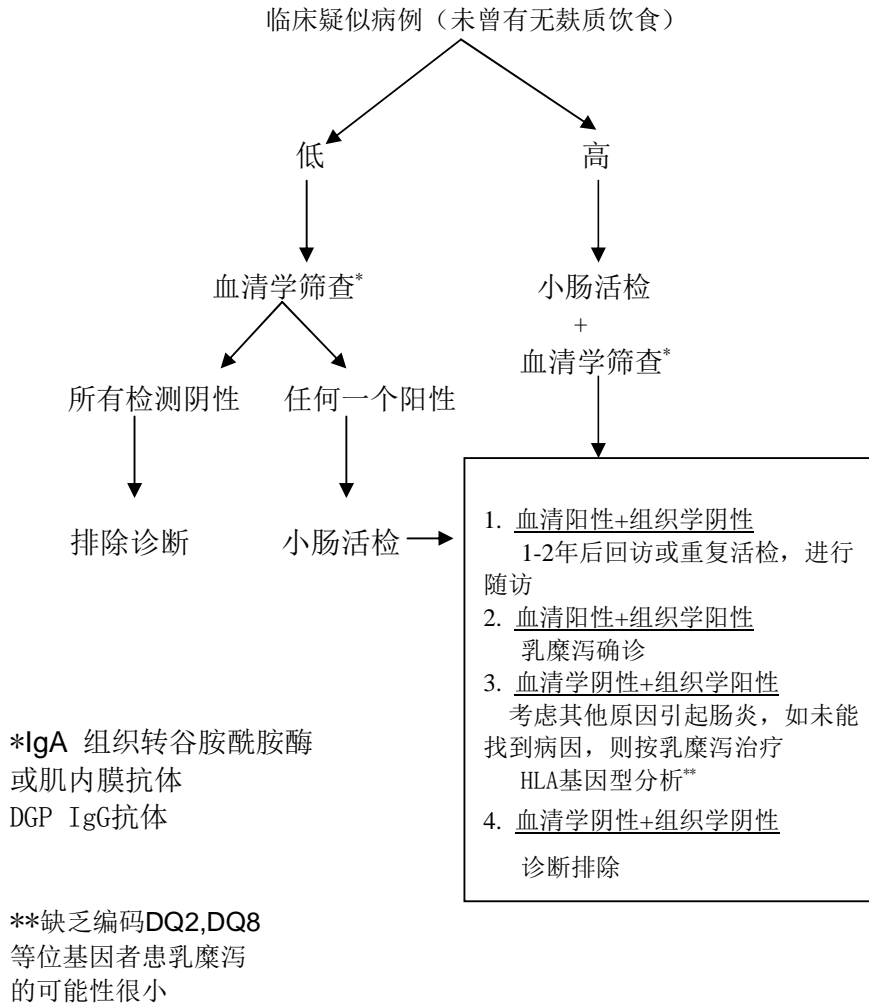
肠道活检

肠道活检及血清学检测阳性是乳糜泻诊断的金标准。在 1992 年，面临麸质饮食日益增加，Marsh 评估了治疗后乳糜泻患者肠道粘膜损伤程度。现修订版的 Marsh 分类在临床诊断乳糜泻时被广泛使用[25,31]。

乳糜泻肠病的组织学特点

组织学损伤有特征性但不能明确诊断乳糜泻，因类似的病灶在其他疾病中也有。乳糜泻主要累及近端小肠粘膜，可延伸至远端小肠但病变程度逐渐减轻，有些病例中也可延伸至更远端肠段[15]。

图. 2 乳糜泻的诊断.



组织损伤程度及范围和临床症状的严重程度相关。在非典型或静止型患者近端肠道病损可能很轻微，很少或几乎没有可检测的组织学异常[15]。一些患者中可有胃和直肠粘膜异常。

十二指肠/上段空肠的病变可能灶性分布，当样本量不够时可能漏诊[25]。至少要采四个样本，三个来自乳头远端的降部粘膜，一个取自球部。对于组织学检查阴性自身抗体阳性如肌内膜抗体(EMAs)阳性的患者应进行第二次活检。

壶腹乳头上方十二指肠近端粘膜活检可有粘膜下层 Brunner 腺体引起的假象（如绒毛延伸），可被误当作平坦的粘膜。

光学显微镜下，在进食麸质饮食患者中特征性的组织学改变如下[15]：

- 绒毛粗短或萎缩
- 隐窝增生
- 固有层单核细胞浸润
- 上皮层变化，包括上皮细胞结构异常
- 上皮内淋巴细胞浸润

Marsh 的一系列精心设计的研究能很好解释麸质所引起的广泛的粘膜损害，对乳糜泻的正常粘膜到绒毛完全变平的组织学改变进行了分类。修订版的 Marsh 分类[33,34]目前被临床广泛采用(表 1)。

表 1 麸质相关小肠病变的修订版 Marsh 分类 [33,34]

0 期	黏膜浸润前期，约有 30%有疱疹性皮炎（DH）或麸质共济失调患者小肠活检标本显示正常
1 期	上皮内淋巴细胞(IELs) 数量增加到超过 30/100 肠细胞
2 期	隐窝增生，除了 IELs 增多外，还有隐窝深度的增加但不伴有绒毛高度的下降。在 20%的未治疗 DH 和乳糜泻患者中，经麸质激发后能诱发这些改变。
3 期	绒毛萎缩。A 部分，B 几乎全部，C 全部。这是典型的乳糜泻病变。可发生在 40%的 DH 患者。尽管有显著的黏膜改变，但许多患者没有症状，所以被诊断为亚临床或静止型病例。这个病变是乳糜泻的特征，但不是乳糜泻的诊断条件，其他如严重贾第鞭毛虫病、婴儿食物过敏、移植物抗宿主病、小肠慢性缺血、热带口炎性腹泻和免疫球蛋白缺陷以及其他免疫缺陷性疾病和同种异体移植物排斥反应中亦可观察到类似病变。

组织学诊断总则

目前小肠活检阳性及血清学阳性时乳糜泻诊断的金标准。组织学异常不能确诊该病。然而，组织学检查也不能总是正确的诊断乳糜泻。正确的组织学诊断需要一系列相关因素如标本数量，标本质量，标本的处理和阅片。根据当前指南要求，最近一项分析提示在美国 132,000 次活检中有 66%的活检标本量少于推荐量。该研究同时还发现每次活检的标本量和乳糜泻新诊断病人数量直接相关。

考虑到组织病理学分析的主观性，掌握病理学专业知识很重要（表 2）。文献显示了临床诊断乳糜泻活检组织学检查未达到最佳标准的证据[36]。

表 2 可靠组织学诊断的关键因素

- 活检的数量
- 活检标本的质量
- 标本的处理
- 粘膜病变的灶性分布

- 病变的不同等级
- 主观的组织学表述

在疑似乳糜泻患者中内镜的价值

在过去 20 年中，上消化道内镜检查因能进行粘膜组织活检而举足轻重，比起经口活检创伤小，耗时少。内镜检查有时能偶然发现一些高度提示该病的十二指肠镜特点[37,38]。虽然在一些并非怀疑乳糜泻患者的查因中，内镜检查能进行肠粘膜活检，但它对该病诊断尚无足够的敏感性[39]。内镜下特征性变化包括[40]：

- 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

若内镜检查发现此类改变，必须进行十二指肠活检。相反，临床疑诊乳糜泻者即使十二指肠镜正常亦需小肠活检。

疑诊或诊断乳糜泻的血清抗体

乳糜泻特异性的血清学检测已沿用 20 余年，其有两个重要目的：在活检合适者中筛选出患者以及在有肠道病变患者中证实诊断[36,41]。很多研究反复显示了一些血清学标记对未治疗的乳糜泻具有很好的敏感性及特异性。根据靶抗原的不同，乳糜泻的血清学检测可分成两类[41,42]：

- **自身抗体：**
 - 抗肌内膜 (EMA) 及抗组织转谷氨酰胺酶(tTG) 抗体检测
- **靶向致病抗原的抗体 (麦胶蛋白)：**
 - 传统抗麦胶蛋白抗体 (AGAs) (目前已淘汰用于诊断)
 - 合成的去酰胺基麦胶蛋白肽抗体 (DGPs)

所有这些抗体均是 IgA 或 IgG。IgG 检测在一些 IgA 缺陷的乳糜泻患者中特别有用。

IgA EMA

IgA 肌内膜抗体结合到肌内膜（平滑肌周围的结缔组织），可产生特征性的能用间接免疫荧光法看到的染色图象[43]。试验结果报告简单，只有阳性或阴性，因为即使是很低滴度的血清 IgA 肌内膜抗体也是对乳糜泻诊断有特异性的。该检测较昂贵，和观测者相关，属于劳动密集型，需要专业人士正确的解读，靶抗原为组织转谷氨酰胺酶(转谷氨酰胺酶2)。IgA 肌内膜抗体试验对未治疗（活动性）的乳糜泻患者敏感度中等（约 80%）而特异性较高（将近 100%）[41]。

IgA tTG

抗肌内膜抗体直接作用的抗原是 tTG。抗 tTG 抗体对诊断乳糜泻具有高度敏感性和特异性[44]。用于检测 IgA 抗-tTG 抗体的酶联免疫吸附法(ELISA)应用广

泛且操作简便，比用于检测 IgA 肌内膜抗体的免疫荧光分析法更客观价廉 [41,42]。通过用人 tTG 代替原先在免疫分析试剂盒里的非人类的 tTG (诊断精确性差)，IgA 抗-tTG 免疫分析的诊断精确性进一步得到了提高。如今，tTG 抗体已全球应用，但在不同的商业试剂盒之间厂家提供的临界值和实验技术的标准有很大的差异 [42]。

最近开发了一种抗体快速检测方法，能检测溶血时释放的并和 tTG 特异性的 IgA 类抗体形成复合物的自身 tTG 抗原（红细胞）。该检查在一次就诊期间几分钟内完成 [45]。有助于快速做出决策，其诊断准确性和传统的 tTG 检测相仿 [46]。然而，这一快速检测可有假阳性及假阴性的结果，并不能取代血清学及组织学诊断。

IgA AGA 和 IgG AGA 检测

麦胶蛋白是小麦存储蛋白的主要成分，总称麸质。纯化的麦胶蛋白易于获得并被用于 ELISA 测试的靶抗原来检测血清抗麦胶蛋白抗体。在未治疗的乳糜泻患者中，血清抗麦胶蛋白抗体通常升高。多年来，抗麦胶蛋白检测多用于辅助诊断。虽然这些检测方法都具有中等程度的敏感性和特异性（IgA 试验优于 IgG），但在普通人群中其阳性预测值相对较低 [41,42]。因为敏感性和特异性较低，不再常规推荐 AGA 检测来诊断乳糜泻。然而，AGA 测试是当前一些非乳糜泻性麸质过敏患者中唯一的生物学标记 [3]。

IgA 和 IgG DGP 抗体

几年前，出现了一个基于合成去酰胺基麦胶蛋白肽（GDPs）结合的酶联免疫吸附检测法，临床研究已证实其和自身抗体检测一样在高危和低危人群中有很高的诊断准确性 [47,48]。研究表明 IgG 类抗体检测对疑诊乳糜泻患者，tTG 血清学阴性及 IgA 缺陷的患者有较高的敏感性及特异性。最近，这两个 DGP 测试一起被结合在单个测试里，包括 IgA 和 IgG tTG 的测定 [48]。先前的研究提示有较高的敏感性，但如所料，特异性较低。然而，这些可通过和其他检测联合而改善。

血清抗体总则

血清学检测的准确性及可靠性是建立在实验研究中的，不能反映临床操作中的准确水平 [41]。研究报告，抗体检测应在一些选择性的患者及对照和/或患病率较高的人群中开展效果最佳。对于低危人群，研究提示所有抗体检测的敏感性及特异性均受影响 [48]。在低危人群中，各检测的阴性预测值很高，阳性预测值很低。在这样背景下，血清学的诊断准确性可以通过提高临界值，也可以通过同时或序贯的增加其他血清学检测来达到 100% 阳性预测值。通过上述后者的策略，结果的一致性（两种检测同为阳性或阴性）就意味着较高灵敏性，特异性，阳性预测值及阴性预测值。组织转谷氨酰胺酶抗体在 2-3 岁以下儿童中的价值有限，有研究显示 DGP 检测更有效，阳性率更高。常常发生的是在一些肠道病变轻微

的患者 (Marsh 分级 1, 2, 3b) 中血清学检测阴性[33]。然而, 这些是基于传统的 AGAs 和 EMA 这两个仅有的生物标记。随着 tTG 和 DGP 的开展, 对于检测肠道病变轻微 (Marsh ≥ 2) 患者的敏感性已经有所上升 (表 3)。

表 3 根据对低危和高危人群研究的系统分析所得乳糜泻血清学检测的敏感性 & 特异性范围

	敏感性 (%)	特异性 (%)
IgA AGA *	<70–91	80–95
IgG AGA *	17–100	80–95
IgA EMA *	75–100	98–100
IgA tTG *†	75–95	91–99
IgA DGP *†	82–96	93–96
IgG DGP †	70–95	99–100
IgA + IgG DGP †	76–97	96–99
IgA 和 IgG DGP 和 tTG †	83–100	88–93

备注: 研究之间有很大的异质性。所报道的结果来自系统综述 (*) [31,50,51] 和基于高危和低危人群的研究 (†) [48,52,53]。AGA, 抗麦胶蛋白抗体; DGP, 去酰胺基麦角蛋白肽; EMA, 肌内膜抗体; IgA 免疫球蛋白 A; IgG, 免疫球蛋白 G; tTG, 组织转谷氨酰胺酶。

根据不同临床情况选择最合适的血清学检测

1. 确定有肠病患者的麸质依赖 (诊断): IgA EMA, IgA tTG, IgG 和 IgA DGP 相似, 对诊断麸质依赖最有价值, IgG DGP 对于一些 IgA 缺陷和 EMA 阴性及 tTG 阴性患者非常有用。

2. 选择十二指肠活检的患者: 为了减少十二指肠活检数, 根据不同血清学检测的准确性, 在不同临床情况下可以通过一系列血清学检测流程来选择活检患者。

- 普通人群(筛查). tTG 和 DGPs 基本相似且敏感性较高. 这些检测在低危人群中阳性预测值较低, 通过更特异血清筛查检测 (如 EMA) 的广泛应用, 可增加普通人群中的诊断准确性。最近一项研究显示, 单一检测 tTG 和 DGP 的 IgA 和 IgG 亚型是最灵敏的测试方法。同时或连续使用两种测试 (IgA 和 IgG DGP/tTG 加上 IgA tTG 或者 IgA DGP 或者 IgG DGP 任一个) 具有最高的阳性和阴性预测值。因此, 联合检测可以发现更多患者。
- 高危人群中发现病例. 任何测试均可单个检测, 因它们的单独检测或联合检测其作用相似。联合检测并不能增加发现病例数。

EMA 测试需要专业的检测者, 因此, 在一些相对非专业的场所推荐 ELISA 法检测 tTG 抗体。

临床特点和关键症状

1. 成人典型乳糜泻:

- 慢性腹泻 (最常见的症状)

- 体重减轻
- 贫血
- 腹胀
- 乏力和不适
- 水肿

2. 儿童典型乳糜泻:

- 发育停滞、体重减轻、身材矮小
- 呕吐
- 腹泻
- 反复腹痛
- 肌肉萎缩
- 肠易激
- 低蛋白血症
- 易激惹不愉快

3. 成人和儿童非典型乳糜泻。表现为单一症状或少许症状，或症状轻微:

- 腹胀
- 腹痛
- 慢性疲劳
- 缺铁性贫血
- 慢性偏头痛
- 疱疹样皮炎
- 周围神经病变
- 叶酸缺乏
- 骨密度减低
- 不明原因不孕
- 月经初潮延迟
- 不明原因流产

无症状的临床病程

家庭研究发现有近 50% 的新诊断乳糜泻患者有一个无症状临床病程。亦可能有一半未诊断患者无临床症状。然而，许多无症状患者在开始无麸质饮食后表现出“新的常态”，且大部分坚持饮食控制。

下列情况需考虑乳糜泻诊断 (若资料可得，括号内给出所估计的发病率) [6,54]:

- 乳糜泻患者一级和二级亲属 (分别为 10% 和 5%)
- 不明原因的缺铁性贫血 (3–15%)
- 原因不明的叶酸、铁、维生素 B12 缺乏
- 血清白蛋白降低
- 不明原因高转氨酶血症 (2–9%)
- 过早的骨质疏松和骨软化(2–4%)
- 反复腹痛腹胀

- 皮疹
- 其他自身免疫性疾病: 1 型糖尿病 (2–15%), 甲状腺功能异常 (2–7%), Addison’s 病, 自身免疫性肝炎 (3–6%)
- 运动失调和特发性神经病变
- Down’s 综合征 和 Turner’s 综合征 (各为 6%)
- 肠易激综合征 (3%)

为何乳糜泻较难诊断?

- 误诊 (经常误认为是肠易激综合征)
- 症状较少或无症状
- 有潜伏期
- 临床表现的复杂性 (系统性疾病)
- 临床医生未意识到该疾病, 有几种 “传说”, 如:
 - 乳糜泻 很罕见
 - 乳糜泻 只发生在白种人
 - 乳糜泻 主要发生在欧洲和美国
 - 乳糜泻 只发生在童年
 - 乳糜泻 只发生在慢性腹泻患者
 - 乳糜泻 在一段时间治疗后能被治愈

鉴别诊断

乳糜泻可有非常复杂和多变的临床表现, 有很多其他疾病和乳糜泻有类似的粘膜损害(表 4).

表 4 和乳糜泻有相似粘膜损害的疾病

- 热带口炎性腹泻
- HIV 肠病
- 联合免疫缺陷
- 放射性损伤
- 近期化疗
- 移植物抗宿主病
- 慢性缺血
- 贾第鞭毛虫病
- 克罗恩病
- 嗜酸性细胞性胃肠炎
- 卓-艾综合征
- 自身免疫学肠壁
- 肠病相关 T 细胞淋巴瘤

- 难治性口炎性腹泻
- 胶原性口炎性腹泻

为什么我们要检测乳糜泻?

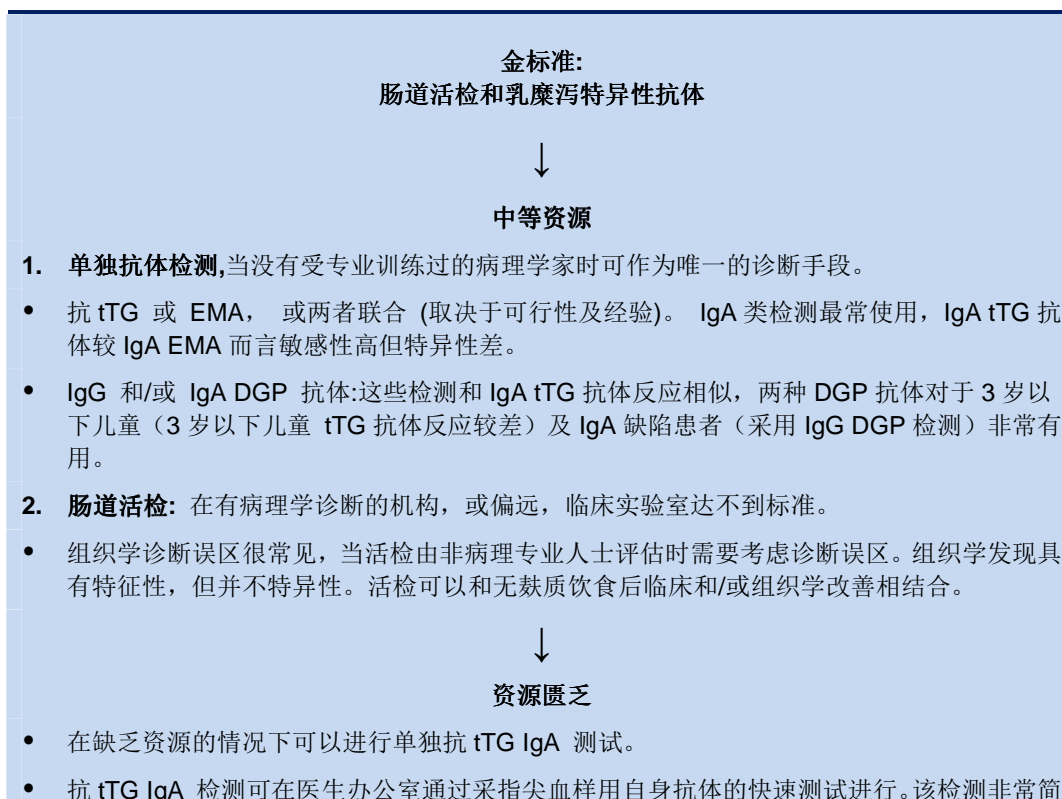
对于有症状的乳糜泻患者，无麸质饮食（GFD）能明显改善临床症状、生化异常及受损的生活质量。长期治疗尚可减少恶性及非恶性并发症的风险。最关注的仍是无症状乳糜泻患者的长期预后以及是否所有患者都需要终生无麸质饮食。最近的研究显示在筛查时发现的患者，大部分是无症状者，从长远来看他们通过 GFD 能改善生活质量[55,56]。

（长期未治疗的）乳糜泻患者其良恶性并发症的风险明显增加[57–59]:

- 癌症（总体风险增加 1.35）
- 恶性淋巴瘤
- 小肠肿瘤
- 口咽部肿瘤
- 不明原因不孕（12%）
- 骨质疏松症（30–40%）
- 骨折（有典型症状患者风险增加）（风险增加 35%）[60,61]

乳糜泻诊断级联

表 5 乳糜泻诊断级联



单，花时少并有较高的敏感性和特异性。

- 当内镜发现十二指肠粘膜萎缩时并不能诊断乳糜泻但强烈疑诊该病。

备注: 强烈不主张采用单纯“临床评估”及无麸质饮食后改善的诊断方法。这是误诊的来源，也仅仅对于人群中少部分患者（明显的乳糜泻者）和在部分资源条件极其有限地区有用。这造成较为困惑的是在非乳糜泻的麸质过敏患者中做出一个非特异性乳糜泻诊断。无麸质饮食因非麸质依赖饮食变化或因“安慰剂作用”会产生一个非特异性效果，以致误诊为乳糜泻。

5 乳糜泻的处理

简介

当前对乳糜泻的唯一治疗是严格的终生无麸质饮食[15,25,31,54]。不能进食任何含麸质的小麦、黑麦、大麦或其衍生品的食物或药物。即使少量的麸质也可能存在危害。

对于>95%的乳糜泻病人，燕麦是没有毒性的，但对小部分(<5%)病人，燕麦的食用仍不安全[62–66]。另外，由于难以保证商业性来源的燕麦一定不含其他谷物，在一些国家也不主张大量食用燕麦。大米和玉米可以作为无麸质饮食的一部分。

对于大部分乳糜泻病人，完全无麸质饮食能得到症状学、血清学和组织学缓解[15,55]。坚持无麸质饮食的儿童生长发育可以恢复到正常，并且可以避免许多成年之后的并发症[63,64]。

大约 70%的患者在开始无麸质饮食的 2 周内症状改善[56]。在严格的饮食控制之下，饮食方案实施后抗体水平快速下降。相反，完全组织学改善不一定能实现，或者需要好几年时间[65]。

尽管无麸质饮食对大多数患者快速有效，但有效率并不相同。极其严重的病人可能要求其入院，补充水和电解质，静脉营养，偶尔有些病人尚需类固醇治疗

被诊断为乳糜危象的重症患者需要入院治疗[1]。应该鼓励患者进食天然的高铁和高叶酸食物，特别是证实有这些元素缺乏的病人。病人还应向对无麸质饮食有经验的营养学家咨询。当然，不是所有的营养学家都熟悉复杂的无麸质饮食，地方性的和全国性的支持机构可能会提供更多的有用信息。

诊断后建议

以下是在确诊后第一年间，对于随访的建议（每 3-6 个月随访一次）及坚持无麸质饮食的监测的总结 [36,51,67]：

- 临床随访：症状评估和实验室检查。乳糜泻血清学检测(最好的预测检查：DGP IgA 和 tTG IgA 的定量测定)

- 就诊营养学专家：做营养状况的评估以及通过就诊咨询，饮食日记和就诊频率坚持无麸质饮食。

无麸质饮食[68–74]

表 6 无麸质饮食中所禁忌的谷物，淀粉和面粉

• 大麦
• 麦麸
• 干小麦
• 粉蒸肉
• 小麦粉
• 单粒小麦*
• 双粒小麦*
• 法诺* (Farro)
• 麸质，麸质面粉
• 全麦粉
• 卡姆* (Kamut)
• 麦芽，麦精，麦芽调味品，麦芽糖浆
• 燕麦，燕麦麸，燕麦糖浆#
• 黑麦
• 粗面粉 (硬质小麦)*
• 斯佩耳特小麦
• 黑小麦
• 小麦胚芽，小麦淀粉，小麦麦麸
• 任何名称中带麦的食物

一些国家中也有纯燕麦，允许有一定量的摄入。尽管一些研究指明适量的燕麦摄入对于乳糜泻患者尚为安全，但值得注意的是在燕麦加工过程中有小麦和大麦的混杂。

表 7 无麸质饮食中允许的无麸质谷类，面粉类及淀粉类

• 苋菜
• 葛粉
• 豆粉
• 荞麦
• 玉米
• 鹰嘴豆
• 瓜子
• 小米

- 印度大米草
- 坚果粉和坚果膳食
- 燕麦（未污染的）
- 土豆粉，生粉
- 藜麦
- 所有大米, (棕的, 白的, 甜的, 野生的, 茉莉香的, 印度香米, 糯米, 精米, 米糠)
- 高粱面粉
- 黄豆粉
- 木薯粉
- 画眉草面粉

备注: 尽管这些无麸质谷类, 面粉及淀粉在无麸质饮食中可以摄入, 主要关注的是和小麦大麦的交叉混杂。在乳糜泻患者自由摄入淀粉和面粉之前应该分析麸质含量。

基本上无麸质的其他食物

- 牛奶, 奶油, 黄油, 纯酸奶
- 所有新鲜肉类
- 鸡蛋
- 豆类: 扁豆, 鹰嘴豆, 豌豆, 黄豆, 果仁, 瓜子
- 水果: 新鲜, 冷冻, 不含添加剂的罐装水果以及纯果汁
- 蔬菜: 新鲜, 冷冻, 不含添加剂的罐装蔬菜以及纯蔬菜汁
- 液体植物油

其它食物

- 甜食: 蜂蜜, 玉米糖浆, 红糖以及白糖
- 休闲食品: 纯爆米花, 坚果, 大豆仁
- 调味品: 纯泡菜, 橄榄, 天然草药, 纯黑胡椒, 食醋(苹果或苹果酒, 蒸馏的葡萄或葡萄酒, 烈酒)

备注: 大多数工业生产的食物含有所禁忌的成分, 注意食品的标识和检查允许吃的食品清单很重要。参加一个支持团体非常重要。

无麸质饮食是低纤维的。要建议病人食用高纤维饮食, 如全米、玉米、马铃薯和大量的蔬菜。纠正任何膳食性的铁、叶酸、钙和（非常罕见的）B₁₂缺乏。

监测 [67-74]

终生无麸质饮食是降低风险及减少良恶性并发症的最佳途径, 同时也能改善患者的生活质量。顺应性是有难度的, 假如患者和亲属被很好的告知, 假如有关

家的建议，或过程和结果能很好的监测，这些条件均很有帮助。应该告诉患者严格控制饮食的重要性。尽管这些方面很重要，但对于结果的评估及无麸质饮食的坚持尚无明确的指南。

乳糜泻的临床多样性使得使用单一测量评估其临床活动性变得困难。今后多学科合作可能会有更多有意义的结果。

目前对于监测的频率及顺应性和结果评价的最佳方式尚未达成共识。在第一年帮助患者坚持该项目尤其重要。在这期间，每 3-6 月一次咨询专家团队。第一年后，患者一旦稳定，可以每年复诊一次。

应考虑一级亲属和二级亲属的血清学筛查

实验室评估

根据患者的依从性程度和无麸质饮食的持续时间，特异性血清学检查不应频繁进行。最近的研究显示，周期性 IgA DGP 和/或 IgA tTG 的测定是监测依从性的首选方法。尽管这些测试不能识别有些患者轻微偏离食谱的情况，但其血清浓度持续下降有助于评价饮食控制的依从性。

营养师咨询

咨询专业营养师有如下目的：

- 评估患者目前的营养状况。
- 确定主要营养素和微量营养素的摄入量以便识别是否有营养素的缺乏或过剩。
重要的是乳糜泻患者每天必须摄入足量的热卡，维生素 B1，维生素 B2，烟酸，叶酸，铁，钙和纤维。
- 分析饮食习惯及影响饮食控制的潜在因素。
- 提供信息并开始无麸质饮食。
- 提供饮食教育。
- 监测和评估饮食控制的依从性，并加强消化饮食的咨询。

不能坚持饮食控制的患者需要心理辅导。

症状持续

症状的持续几乎总是由不断摄入麸质引起的。无麸质饮食的一个普遍存在的难题是交叉污染和在已加工好的食品和/或药物中隐藏着未知的麸质（尽管后者是罕见的）。麸质可作为一种隐藏的成分，因此患者应谨慎对待，在购买任何商品之前常規看一下成分列表；一些许可的食品应有成分列表。血清学检测能发现饮食控制中一些重大和持续的失误。症状持续的原因如下：

- 无意间的麸质摄入（这是最常见的原因）

- 诊断错误
- 乳糖或果糖不耐受
- 其他食物不耐受
- 胰腺分泌功能不全
- 显微镜下结肠炎
- 细菌过度生长
- 胶原性结肠炎或胶原性口炎性腹泻
- 肠易激综合征
- 溃疡性空肠炎
- 肠病相关性 T 细胞淋巴瘤
- 顽固性乳糜泻

最后三个被认为是长期乳糜泻的并发症

顽固性乳糜泻

当乳糜泻患者症状持续存在、出现绒毛萎缩，对无麸质饮食无反应时，应考虑为顽固性乳糜泻[66]。这可能在一开始就发生（原发性），也可以在开始对无麸质饮食有反应而后再出现（继发性）[75]。尤其在50岁以上诊断乳糜泻的患者中必须考虑该诊断。

顽固性乳糜泻的两个亚型：

- *I 型*，上皮内淋巴细胞正常
 - *II 型*，上皮内淋巴细胞克隆性增生及缺乏 CD3, CD8, 和 T 细胞受体的异常表型。
- II 型*对无麸质饮食无反应，常有严重的吸收不良，被认为是一种低级别上皮内淋巴瘤的形式，这也是最严重的形式，死亡率较高[76]。

References

1. Ludvigsson J, Leffler D, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease-related terms. *Gut* 2012 Feb 16 [Epub ahead of print].
2. Stern M, Ciclitira P, Van Eckert R, et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 741–7.
3. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med* 2012, 10: 13.
4. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S47–S51.
5. Lohi S, Mustalahti K, Kaukinen K. Increasing prevalence of coeliac disease over time. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 1217–25.
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology* 2001; 120: 636–51.
7. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 286–92.
8. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 219–31.
9. Mustalahti K, Catassi C, Reunanen A, et al. The prevalence of CD in Europe: results of a centralized, international mass screening project. *Ann Med* 2010; 42: 587–95.
10. Catassi C, Kryszak D, Bhatti B, et al. Natural history of celiac disease autoimmunity in a USA cohort followed since 1974. *Ann Med* 2010; 42: 530–8.
11. Maki M, Mustalahti K, Kokkonen J, et al. Prevalence of celiac disease among children in Finland. *N Engl J Med* 2003; 348: 2517–24.
12. Gomez JC, Selvaggio GS, Viola M, et al. Prevalence of celiac disease in Argentina: screening of an adult population in the La Plata area. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2700–4.
13. Sollid LM, Thorsby E. HLA susceptibility genes in celiac disease: genetic mapping and role in pathogenesis. *Gastroenterology* 1993; 105: 910–22.
14. Abadie V, Sollid L, Barreiro LB, et al. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011; 29: 493–525.
15. Marsh MN. Gluten major histocompatibility complex, and the small intestine. *Gastroenterology* 1992; 102: 330–54.
16. Gandolfi L, Pratesi R, Cordoba JC, et al. Prevalence of CD among blood donors in Brazil. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 689–92.
17. Parada A, Araya M, Pérez-Bravo F, et al. Amerindian mtDNA haplogroups and celiac disease risk HLA haplotypes in mixed-blood Latin American patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 429–34.
18. Mendez-Sanchez N, Zamora-Valdes N, Sanchez-Giron F, et al. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology* 2006; 130 (Suppl 2): A-668.
19. Brar P, Lee AR, Lewis SK, et al. Celiac disease in African-Americans. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 1012–5.

20. Catassi C, Räscher IM, Gandolfi L, et al. Why is coeliac disease endemic in the people of Sahara? *Lancet* 1999; 354: 647–8.
21. Sood A, Midha V, Sood N, et al. Prevalence of CD among school children in Punjab, North India. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 1622–5.
22. Aziz S, Muzaffar R, Zafar MN, et al. Celiac disease in children with persistent diarrhea and failure to thrive. *J Coll Physicians Surg Pak* 2007; 17: 554–7.
23. Wu J, Xia B, von Blomberg BME, et al. Coeliac disease: emerging in China? *Gut* 2010; 59: 418–9.
24. Ferguson A, Arranz E, O'Mahony S. Clinical and pathological spectrum of coeliac disease—active, silent, latent, potential. *Gut* 1993; 34: 150–1.
25. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 383–91.
26. Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology* 2005; 128 (Suppl 1):S74–S78.
27. Nachman F, Nachman F, Mauriño E, et al. Quality of life in celiac disease patients: prospective analysis on the importance of clinical severity at diagnosis and the impact of treatment. *Dig Liver Dis* 2009; 41: 15–25.
28. Lindfors K, Koskinen O, Kaukinen K. An update on the diagnostics of celiac disease. *Int Rev Immunol* 2011; 30: 185–96.
29. Smecuol E, Bai JC. Diagnosis of celiac disease. *World Gastroenterol News e-WGN* 2011; 16 (2): 7–10. Available at: <http://www.worldgastroenterology.org/wgn.html>.
30. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *Am J Med* 2010; 123: 691–3.
31. Ciclitira PJ. Celiac disease: a technical review. *Gastroenterology* 2001; 120: 1526–40.
32. Hill I, Dirks M, Liptak G, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Hepatol Nut* 2005; 40: 1–19.
33. Rostami K, Kerckhaert J, Tiemessen R, et al. Sensitivity of antiendomysium and antigliadin antibodies in untreated celiac disease: disappointing in clinical practice. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 888–94.
34. 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: 1185–94.
35. Gonzalez S, Gupta A, Cheng J, et al. Prospective study of the role of duodenal bulb biopsies in the diagnosis of celiac disease. *Gastrointest Endosc* 2010; 72: 758–65.
36. Weile B, Hansen BF, Hägerstrand I, et al. Interobserver variation in diagnosing coeliac disease. A joint study by Danish and Swedish pathologists. *APMIS* 2000; 108: 380–4.
37. Brocchi E, Corazza GR, Caletti G, et al. Endoscopic demonstration of loss of duodenal folds in the diagnosis of celiac disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 741–4.
38. Jabbari M, Wild G, Goresky CA, et al. Scalloped valvulae conniventes: an endoscopic marker of celiac sprue. *Gastroenterology* 1988; 95: 1518–22.
39. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 933–8.
40. Niveloni S, Fiorini A, Dezi R, et al. Usefulness of video duodenoscopy and vital dye staining as indicators of mucosal atrophy of celiac disease: assessment of interobserver agreement. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 223–9.

41. Roston A, Dubé C, Cranney A, et al. The diagnostic accuracy of serologic test for celiac disease: a systematic review. *Gastroenterology* 2005; 128: S38–S46.
42. Leffler D, Scuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2520–4.
43. Chorzelski TP, Beutner TH, Sulej J, et al. IgA anti-endomysium antibodies: a new immunological marker of dermatitis herpetiformis and celiac disease. *Br J Dermatol* 1984; 111: 395–402.
44. Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801.
45. Raivio T, Kaukinen K, Nemes E, et al. Self transglutaminase-based rapid celiac disease antibody detection by a lateral flow method. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 147–54.
46. Raivio T, Korponay-Szabo I, Collin P, et al. Performance of a new rapid whole blood celiac test in adults patients with low prevalence of endomysial antibodies. *Dig Liver Dis* 2007; 39: 1057–63.
47. Sugai E, Vázquez H, Nachman F, et al. Accuracy of testing for antibodies to synthetic deamidated gliadin peptides in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 1112–7.
48. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? *World J Gastroenterol* 2010; 16: 3144–52.
49. Tosco A, Salvati VM, Auricchio R, et al. Natural history of potential celiac disease in children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 320–5.
50. Lewis NR, Scott BB. Systematic review: the use of serology to exclude or diagnose celiac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 47–54.
51. Lewis NR, Scott BB. Meta-analysis: deamidated gliadin peptide antibody and tissue transglutaminase antibody compared as screening tests for celiac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 73–81.
52. Hadithi M, von Blomberg BM, Crusius JB, et al. Accuracy of serologic tests and HLA-DQ typing for diagnosing celiac disease. *Ann Intern Med* 2007; 147: 294–302.
53. Hopper AD, Cross SS, Hurlstone DP, et al. Pre-endoscopy serological testing for celiac disease: evaluation of a clinical decision tool. *BMJ* 2007; 334: 729.
54. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med* 2007; 357: 1731–43.
55. Kurppa K, Collin P, Mäki M, et al. Celiac disease and health-related quality of life. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5: 83–90.
56. Nachman F, del Campo MP, González A, et al. Long-term deterioration of quality of life in adult patients with celiac disease is associated with treatment noncompliance. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 685–91.
57. Cranney A, Rostom A, Sy R, et al. Consequences of testing for celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128: S109–S120.
58. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 401–12.
59. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, et al. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009; 302: 1171–8.
60. Corazza G, Di Stefano M, Mauriño E, Bai J. Bones in coeliac disease: diagnosis and treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005; 19: 453–65.

61. Olmos M, Antelo M, Vázquez H, et al. Systematic review and meta-analysis of observational studies on the prevalence of fractures in coeliac disease. *Dig Liver Dis* 2008; 40: 46–53.
62. Pulido OM, Gillespie Z, Zarkadas M, et al. Introduction of oats in the diet of individuals with coeliac disease: a systematic review. *Adv Food Nutr Res* 2009; 57: 235–85.
63. Collin P. Should adults be screened for coeliac disease? What are the benefits and harm of screening? *Gastroenterology* 2005; 128: S104–S108.
64. Hoffenberg EJ. Should all children be screened for coeliac disease? *Gastroenterology* 2005; 128: S98–S103.
65. Sugai E, Nachman F, Vázquez H, et al. Dynamics of coeliac disease-specific serology after initiation of a gluten-free diet and use in the assessment of compliance with treatment. *Dig Liver Dis* 2010; 42: 352–8.
66. Akobeng AK, Thomas AG. Systematic review: tolerable amount of gluten for people with coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27:1044–52.
67. Pietzak MM. Follow-up of patients with coeliac disease: achieving compliance with treatment. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S135–41.
68. Kupper C. Dietary guidelines and implementation for coeliac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S121–7.
69. Case S. The gluten-free diet: how to provide effective education and resources. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S128–34.
70. See J, Murray JA. Gluten-free diet: the medical and nutrition management of coeliac disease. *Nutr Clin Pract* 2006; 21: 1–15.
71. Niewinski MM. Advances in coeliac disease and gluten-free diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 661–72.
72. American Dietetic Association; Dennis M, Kupper C, Lee AR, et al. Coeliac disease (CD). Evidence-based nutrition practice guideline. Chicago: American Dietetic Association (ADA), 2009. Available at: <http://www.guideline.gov/content>.
73. Dickey W, Kearney N. Overweight in coeliac disease: prevalence, clinical, characteristics, and effect of a gluten-free diet. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2356–9.
74. Clinical Practice Guidelines on diagnosis and treatment of coeliac disease. Ministry of Health of the Nation. Detection and National Coeliac Disease Control at: <http://www.msal.gov.ar/celiacos/>. Official Gazette No. 32148. May 2011
75. Cellier C, Delabesse E, Helmer C, et al. Refractory sprue, coeliac disease, and enteropathy associated T-cell lymphoma. *Lancet* 2000; 356: 203–8.
76. Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory coeliac disease. *Gut* 2010; 59: 547–57.