



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.009

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.03.009

· 论著 ·

乳糜泻 13 例诊治分析

陈楚岩 李可敏 李景南

[摘要] **目的** 探讨乳糜泻患者的临床特点,提高对该疾病的诊疗水平。**方法** 回顾性分析 2004 年 1 月~2017 年 12 月于我院住院的 13 例乳糜泻患者的临床资料。**结果** 13 例患者中,男 10 例,女 3 例,平均发病年龄(43.9 ± 18.0)岁。所有患者均以慢性腹泻起病,腹泻频率为每日(10 ± 4)次,腹泻量为(1 428 ± 731) ml/d,10 例患者表现为水样便。起病后患者体重平均下降(13.7 ± 7.4) kg。乳糜泻患者营养状况较差,其中 9 例伴血清铁或铁蛋白降低,3 例伴维生素 D 缺乏。所有患者均接受内镜检查,内镜下见小肠黏膜粗糙不平、呈粗颗粒样改变者 5 例(38.5%),小肠黏膜活检病理结果提示十二指肠绒毛缩短或萎缩者 13 例(100.0%),固有层较多浆细胞及淋巴细胞浸润者 10 例(77.0%),10 例(77.0%)符合 Marsh 3 级。开始无麸质饮食(GFD)后,11 例患者(84.6%)腹泻症状迅速缓解,1 例对于 GFD 反应较差的患者活检病理结果提示为黏膜相关淋巴瘤,另 1 例后期随访中发展为肠病相关 T 细胞淋巴瘤。**结论** 乳糜泻导致的小肠吸收不良可表现为渗透性腹泻及脂肪泻。我院收治的乳糜泻患者平均年龄较大,病程长,症状严重,长期未治疗的乳糜泻发展为淋巴瘤的风险较高,而淋巴瘤可能引起腹泻性质的变化,需引起注意。

[关键词] 乳糜泻; 难治性乳糜泻; 慢性腹泻; 肠病相关 T 细胞淋巴瘤; 诊断

Diagnosis and treatment of 13 celiac disease patients Chen Chuyan, Li Kemin, Li Jingnan.
Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

[Abstract] **Objective** To analyze the clinical features of 13 celiac disease patients in order to improve the diagnosis and treatment of this disease. **Methods** Clinical data of 13 celiac disease patients admitted to our hospital from January 2004 to December 2017 were analyzed retrospectively. **Results** Of the 13 patients, 10 were male and 3 were female. The average age of disease onset was (43.9 ± 18.0) years old. All patients presented as chronic diarrhea during disease onset. The average number of bowel movements was (10 ± 4) times per day, while the stool volume was (1 428 ± 731) ml/d. Ten patients showed watery diarrhea. The average weight loss after disease onset was (13.7 ± 7.4) kg. The nutritional status of celiac disease patients was poor, including 9 cases of iron deficiency and 3 cases of vitamin D deficiency. All 13 patients underwent endoscopy examination, revealing rough and coarse-grained change in the duodenum mucosa in 5 patients (38.5%). Mucosal biopsy showed shortening or atrophy of duodenal villi in 13 patients (100.0%), plasma cell and lymphocyte infiltration in the lamina propria among 10 patients (77.0%). Ten cases (77.0%) were graded Marsh 3. After starting a gluten-free diet (GFD), 11 patients (84.6%) had rapid relief of diarrheal symptoms. One patient that had poor response to GFD was diagnosed mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma through biopsy. And another patients developed enteropathy-associated T-cell lymphoma during follow-up. **Conclusion** Intestinal malabsorption caused by celiac disease can manifest as osmotic diarrhea and steatorrhea. The celiac patients admitted to our hospital were old in age, and had long disease durations and serious symptoms. Untreated celiac disease have higher risks of developing lymphoproliferative disorders. Awareness of such complications is needed.

[Key words] Celiac disease; Refractory celiac disease; Chronic diarrhea; Enteropathy-associated T-cell lymphoma; Diagnosis

乳糜泻是一种遗传易感个体在摄入麸质蛋白后诱发的以小肠受累为主的系统性自身免疫性疾病。乳糜

泻在西方国家的发病率较高,可达 1%~2%^[1]。虽然目前我国报道的病例数量仍较少,但我国携带乳糜泻易感基因的人群并不罕见^[2],提示乳糜泻在我国真实患病数量可能远高于目前的诊断病例数量,应引起重视。乳糜泻的临床表现复杂多样,典型者可以表现为腹痛、腹胀、腹泻等消化系统症状,也可以为贫血、骨

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-12M-3-001)

作者单位:100730 北京,中国医学科学院北京协和医院消化内科

通讯作者:李景南, E-mail: lijn2008@126.com

质疏松、关节痛、疱疹性皮炎等消化系统外表现,部分患者甚至无任何症状。乳糜泻的诊断与治疗较为简单,建立诊断仅需进行特异性血清抗体筛查及内镜十二指肠活检,而目前乳糜泻唯一的治疗手段是终生无麸质饮食(GFD)。但是由于对疾病认识不足,大多数临床医生仍不能识别乳糜泻的高风险人群,导致乳糜泻的早期漏诊率较高,患者发展出严重并发症的情况多见。本研究通过分析我院收治的 13 例乳糜泻患者资料,以期提高临床医师对该疾病的认识,减少漏诊与误诊。

对象与方法

1. 对象:纳入 2004 年 1 月~2017 年 12 月于我院住院并最终确诊为乳糜泻的患者 13 例。乳糜泻的诊断标准参照 2013 年美国胃肠病学会发布的临床指南的诊断标准^[3],需同时符合以下几项:(1)接受检查时常规饮食中存在麸质摄入;(2)乳糜泻血清特异性抗体阳性,包括抗组织转谷酰胺酶抗体(tTG-Ab)、抗肌内膜抗体(EMA)、抗脱酰胺基麦醇溶蛋白多肽抗体(DGP-Ab)或抗麦胶蛋白抗体(AGA);(3)十二指肠多部位黏膜活检可见绒毛萎缩及皱襞消失、上皮内淋巴细胞数量增加。应用改良 Marsh 分级方法对黏膜病变分级,见表 1。本研究经我院伦理委员会审核批准。

表 1 改良 Marsh 分级

改良 Marsh 分级	上皮内淋巴细胞数目增加	隐窝增生	绒毛萎缩
0	无	无	无
1	+	无	无
2	+	+	无
3a	+	+	部分
3b	+	+	几乎全部
3c	+	+	全部

2. 方法:通过我院出入院登记系统调取纳入患者的资料,详细记录患者的人口学特征、临床表现、体重下降程度、血常规、肝功能、乳糜泻血清特异性抗体、内镜下表现和病理特点、治疗方案及预后。

3. 统计学处理:符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;计数资料以例和百分比表示。

结 果

1. 基本资料:13 例患者中,男 10 例,女 3 例,平均发病年龄(43.9 ± 18.0)岁,其中发病年龄 > 50 岁者 4 例,占 30.7%。诊断时平均年龄(50.5 ± 14.2)岁,其中诊断时年龄 > 50 岁者 7 例,占 53.8%。13 例均为汉族,均无乳糜泻家族史。

2. 临床资料:13 例患者均以慢性腹泻起病,腹泻

频率为每日(10 ± 4)次,腹泻量为(1 428 ± 731) ml/d。10 例(76.0%)患者表现为水样便,2 例(15.4%)为糊状便,5 例(38.5%)大便中含有食物残渣,3 例(23.1%)可见明显油滴。大便苏丹 III 染色阳性者 5 例(38.5%)。所有患者均无黏液脓血便,但 5 例(38.5%)患者曾出现大便潜血阳性。接受 D 木糖试验的 11 例患者结果均为阳性。伴随的消化系统症状包括腹痛 1 例,腹胀 7 例,纳差 8 例。所有患者均伴体重下降,起病后体重平均下降(13.7 ± 7.4) kg,入院时 13 例患者平均 BMI 为(18.61 ± 3.49) kg/m²。最常见的消化系统外表现为甲状腺功能减低(简称甲减,5 例),此外有 1 例患者同时患有关节炎和选择性免疫球蛋白 A(IgA)缺乏。见表 2。

3. 营养状况:13 例患者的平均血红蛋白水平为(99 ± 14) g/L,血红蛋白 < 110 g/L 者 9 例(69.2%)。9 例患者曾行铁四项检查,其中 8 例血清铁低于正常值下限,1 例铁蛋白低于正常值下限。3 例患者行血 25 羟维生素 D₃[25(OH)D₃]检查,结果均提示严重缺乏。见表 3。

4. 诊断信息:13 例患者均至少有 1 项乳糜泻特异性血清抗体阳性,其中 IgA-EMA 阳性者 8 例,IgG-EMA 阳性者 5 例,IgA-AGA 阳性者 11 例,IgG-AGA 阳性者 9 例,同时满足 EMA 及 AGA 阳性的患者共 9 例。13 例患者均未查 tTG-Ab。13 例患者均接受内镜检查,内镜下可见小肠黏膜粗糙不平、呈粗颗粒样改变(5 例,38.5%),伴黏膜充血水肿(2 例,15.4%),有片状糜烂或浅溃疡(2 例,15.4%),绒毛样结构消失或绒毛变短(4 例,30.8%),仅有 1 例(7.7%)内镜下检查未见明显异常。小肠黏膜活检病理可见十二指肠黏膜呈慢性炎症性改变,绒毛缩短或萎缩(13 例,100%),固有层较多浆细胞及淋巴细胞浸润(10 例,77.0%)。对患者进行改良 Marsh 分级,10 例符合 Marsh 3 级,1 例符合 Marsh 2 级,2 例信息不全。其中 1 例患者十二指肠病理检查结果提示十二指肠绒毛结构消失,十二指肠及胃窦伴大量淋巴细胞浸润,结合免疫组化 CD3(+),CD20(+),CD38(+),CD79α(++),Ki-67 指数约 20%,诊断为黏膜相关淋巴组织(MALT)淋巴瘤。见表 4。

5. 治疗与随访:开始 GFD 后,大部分患者(11 例,84.6%)腹泻症状迅速缓解,大便转为成形软便;1 例症状未改善者为 MALT 淋巴瘤患者;另 1 例患者在开始 GFD 后,腹泻量仍达到每日 1 500 ml,并存在难以纠正的电解质紊乱、血细胞三系减少及凝血功能异常,考虑淋巴增殖性疾病可能。患者随即复查胃镜,并于十二指肠取多点活检,十二指肠病理检查结果可见黏膜内

表 2 13 例乳糜泻患者临床表现

病例号	性别	年龄	腹泻量 (ml/d)	每天腹泻次数	大便性状	消化系统症状	体重下降 (kg)	BMI (kg/m ²)	消化道外表现	食物过敏
1	男	48	1 000	8	黄色稀糊便、水样便, 含未消化食物	腹胀、纳差	27.5	16.6	甲减	无
2	男	64	1 000	10	水样便	腹痛、腹胀、纳差	15.0	17.9	无	无
3	男	45	不详	不详	不详	不详	5.0	不详	甲减	无
4	男	10	2 000	8	黄色水样便	无	5.0	25.6	关节炎, IgA 缺乏	无
5	男	57	不详	8	水样便, 含油滴	腹胀、纳差	20.0	18.3	甲减	无
6	男	67	2 500	20	黄色水样便	腹胀、纳差	18.0	19.7	无	鸡蛋
7	女	32	不详	15	糊状便, 含未消化食物	腹胀、纳差	不详	15.0	无	无
8	女	27	1 000	9	黄色水样便	无	8.0	23.5	无	无
9	男	41	不详	15	黄色水样便, 含未消化食物	腹胀、纳差	不详	21.3	无	无
10	男	45	2 000	4	黄色水样便, 含未消化食物, 含油滴	腹胀	20.0	15.4	甲减	无
11	男	23	500	7	稀糊便, 含未消化食物, 含油滴	无	5.0	14.5	亚临床甲减	无
12	女	41	不详	10	水样便	纳差	15.0	16.0	无	蛋、牛奶、大豆
13	男	71	中等量	10	水样便	纳差	13.0	19.6	无	无

病例号	便潜血	大便苏丹Ⅲ染色	血红蛋白 (g/L)	IgA-EMA	IgG-EMA	IgA-AGA	IgG-AGA	小肠黏膜活检病理结果		GFD 反应
								绒毛萎缩	上皮内淋巴细胞增多	
1	-	-	92	-	-	+	-	+	+	大便成形, 每日 1 次
2	-	-	103	+	-	+	+	+	不详	不详
3	±	-	91	+	-	+	+	+	不详	不详
4	+	-	113	-	+	-	+	+	+	大便成形, 每 2 日 1 次
5	±	-	115	-	-	+	+	+	+	大便成形, 每日 1 次
6	+	-	78	+	-	+	-	+	+	每 1~2 日 1 次稀便
7	+	-	89	+	+	+	+	+	+	较前好转
8	-	+	119	+	+	+	+	+	+	大便成形, 每日 1 次
9	+	+	111	+	-	+	-	+	不详	大便成形, 每日 1 次
10	+	+	75	-	-	+	+	+	+	效果不佳
11	-	+	98	+	-	-	-	+	+	大便成形, 每日 1~4 次
12	-	+	99	-	+	+	+	+	+	不详
13	-	-	109	+	+	+	+	+	T 细胞淋巴瘤	效果不佳

大量 T 淋巴细胞及散在 B 淋巴细胞浸润, CD3(+++), CD20(++), CD138(散在+), T 细胞受体基因重排阳性, 结合患者长达 5 年的乳糜泻症状及抗体阳性, 诊断为继发性肠病相关 T 细胞淋巴瘤 (EATL)。

讨 论

乳糜泻在西方国家的患病率约为 1%, 但我国报道的病例数量较少^[4]。腹泻是乳糜泻的典型症状之一, 易感人群摄入麸质后引起的免疫反应导致小肠吸收功能不良并引起渗透性腹泻。从本研究的 13 例患者中可以看到, 乳糜泻相关腹泻主要表现为水样泻、脂

肪泻, 腹泻量较大。由于对乳糜泻认识缺乏及诊断条件有限, 腹泻常转为难以控制的慢性腹泻。因此多数患者出现明显体重下降, 并伴有贫血、铁及维生素 D 缺乏等营养不良。

乳糜泻的诊断相对简单, 对于疑诊患者一般仅需进行特异性血清抗体检测及内镜下十二指肠黏膜活检^[3,5]。目前指南所推荐的筛查抗体首选为 tTG-Ab, 其敏感性及其特异度均可达 90%~95%^[6]。但遗憾的是, 由于条件所限, 我院患者均未进行此项检查, 而是行 EMA 及 AGA 检测。AGA 是较早用于乳糜泻诊断的特异性抗体, 一项 Meta 分析结果显示, 其敏感性为

表 3 13 例乳糜泻患者营养状况

指标	例, (%)	范围
血红蛋白		
正常	4 (30.8)	110 ~ 150 g/L
贫血	9 (69.2)	< 110 g/L
25 (OH)D ₃		
正常	0 (0)	> 50 nmol/L
重度缺乏	0 (0)	25 ~ 50 nmol/L
严重缺乏	3 (23.1)	< 25 nmol/L
无记录	10 (76.9)	-
血清铁		
正常	1 (7.7)	50 ~ 170 μg/dl
低于正常	8 (61.5)	< 50 μg/dl
无记录	4 (30.8)	-
铁蛋白		
正常	8 (61.5)	15 ~ 200 μg/L
低于正常	1 (7.7)	< 15 μg/L
无记录	4 (30.8)	-

表 4 13 例乳糜泻患者的血清抗体及十二指肠病理学特点

诊断	例数
血清学阳性	13
IgA-tTG (+)	-
IgG-tTG (+)	-
IgA-EMA (+)	8
IgG-EMA (+)	5
IgA-AGA (+)	11
IgG-AGA (+)	9
十二指肠病理检查结果 (改良 Marsh 分级)	
0	0
1	0
2	1
3 (a, b, c)	10
未知	2

60.9% ~ 96.0%, 特异度为 79.4% ~ 93.8%, 各研究中也存在较大异质性, 因此目前已经不再为指南所推荐^[7]。EMA 检测的敏感性 (95%) 及特异度 (99%) 均较高, 但费用较贵^[8]。虽然两种抗体均具有诊断能力, 但已不是目前所推荐的一线方法, 提示我国对于乳糜泻的诊断手段需要提高。

十二指肠黏膜活体组织检查目前仍然是诊断乳糜泻的金标准。乳糜泻特征性改变包括绒毛萎缩、隐窝增生及上皮内淋巴细胞增多^[3,5]。本研究中纳入的患者均有以上病理特征, 其中 10 例符合 Marsh 3 级标准。但是在统计信息时, 我们发现对于活检组织的病理描述还存在不规范之处。首先, 由于乳糜泻导致的病变可能存在点片状分布, 指南推荐在十二指肠进行多部位活检, 包括球部至少 2 块, 远端至少 4 块^[9]。其次, 由于 Marsh 分级不能够量化描述病理改变, 因此部分指南推荐病理报告中应包含标本数量、制片时的切

割方向及绒毛高度与隐窝深度的比值 (正常为 3:1)。此外, 值得注意的是, 很多其他疾病可能导致小肠绒毛萎缩, 如普通变异型免疫缺陷病 (CVID)、选择性 IgA 缺乏症等免疫缺陷病, 自身免疫性肠病、1 型糖尿病、系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、干燥综合征等自身免疫性疾病及感染性疾病等, 需结合患者其他信息进行综合分析。

乳糜泻是一种全身性疾病, 因此在建立诊断的同时应该注意完善全身情况的评估。评估内容应包括自身免疫性疾病的筛查, 如自身免疫性甲状腺疾病、自身免疫性肝炎等, 以及是否存在铁、维生素 D 和维生素 B₁₂ 的缺乏。骨密度降低也是乳糜泻较常见的消化系统外表现之一, 因此建议在评估及随访中加入骨密度检查。开始 GFD 治疗后的重复内镜检查是评估患者肠道愈合情况的重要途径, 一般建议在开始 GFD 6 个月 ~ 2 年时重复内镜检查及十二指肠活检。但是患者的愈合速度往往存在较大差别, 且首诊时年龄越大, 肠道愈合越慢, 出现治疗无反应性乳糜泻 (NSCD) 的可能性也更高。

近年来, 乳糜泻的死亡率呈升高趋势, 其中最常见的死因是肠道非霍奇金淋巴瘤及小肠癌^[10]。难治性乳糜泻 (RCD) 则是导致乳糜泻预后不良的重要原因。RCD 定义为 12 个月以上严格 GFD 后症状持续存在或出现反复, 患者有吸收不良表现和小肠绒毛萎缩, 并排除淋巴瘤 (表 5)^[3]。根据肠道活检分离的 T 淋巴细胞种类, RCD 可分为 I 型和 II 型, I 型 RCD 的肠黏膜中浸润的淋巴细胞为多克隆型 T 细胞, 而 II 型为单克隆型。II 型 RCD 患者中有 50% 将在诊断后 4 ~ 6 年内发展为 EATL。I 型 RCD 患者的 5 年生存率为 93%, II 型 RCD 仅为 44%^[11]。而 EATL 的 2 年生存率仅为

表 5 RCD 的诊断标准

诊断分类	诊断标准
I 型 RCD	由营养师评估符合严格 GFD 且 tTG-Ab 阴性时出现的持续或复发性绒毛萎缩; 绒毛萎缩最低标准为 Marsh 3a 级 (依据改良 Marsh 分级); 小肠活检异常 T 细胞 ≤ 10%; IEL 表型正常, 有 CD3、CD8 及 TCR 表达。
II 型 RCD	符合 I 型 RCD 标准, 但小肠活检异常 T 细胞 ≥ 20%; IEL 形态正常, CD103 及 CD7 正常表达, 但 CD3 表达下调, CD4、CD8 和 TCR 等表面标记物缺失; 除外 EATL
继发性 EATL	符合血液及淋巴组织肿瘤 WHO 标准; 患者既往诊断 RCD
原发性 EATL	符合血液及淋巴组织肿瘤 WHO 标准; 无乳糜泻病史; 未受累黏膜可见符合 Marsh 3a ~ 3c 的绒毛萎缩

注: IEL: 上皮内淋巴细胞; TCR: T 细胞受体

15% ~ 20%^[12]。RCD 非常少见,仅影响 1% ~ 2% 的患者,但是 50 岁以上才得到诊断的乳糜泻患者对于 GFD 的反应均不佳,RCD 或 NSCD 的发病率较高,因此指南推荐对于所有首诊时年龄 > 50 岁的患者进行 II 型 RCD 的筛查。我院收治的患者得到诊断时的平均年龄达 50.5 岁,且病程较长,以上均为 RCD 及乳糜泻相关淋巴增殖性疾病的高危因素。在临床表现方面,RCD 患者由于小肠吸收不良及肿瘤高代谢状态导致常出现更加严重的营养不良,因此对于体重明显下降的患者也需着重筛查^[13]。

RCD 的诊断较为复杂,除需常规进行的 TCR 分型外,还需要用小肠黏膜样品进行流式细胞学检测,若异常的上皮内 T 淋巴细胞的比例 > 20%,则可以认为是 II 型 RCD,若 < 20% 则为 I 型 RCD。对于无法进行流式细胞学检测的医学中心,则应选择针对 CD3 及 CD8 的免疫组化染色作为初步筛查^[14]。异常的 T 淋巴细胞群的定义是在细胞质中表达 CD3,但是细胞表面缺乏 CD3、CD4、CD8、TCR 等 T 淋巴细胞标记的细胞^[15]。糖皮质激素及免疫抑制剂可以用于 I 型 RCD 的治疗,但是对于 II 型 RCD,除了更加严格的 GFD 和营养支持,目前仍无较好的治疗措施^[16],并且目前也未找到可以预防乳糜泻向 II 型 RCD 发展的方法。正在研究中的治疗方法包括克拉屈滨治疗^[17]、自体干细胞移植及白细胞介素(IL)-15 的封闭抗体^[18]。

我院收治的患者多因严重的慢性腹泻入院,但是需要注意的是,更多的乳糜泻患者可能表现为较轻的胃肠道不适、营养缺乏及消化道外症状,甚至很多患者无任何不适表现。乳糜泻的早期诊断可以减少麸质对于肠道及全身长期持续性损害,从而为患者带来更好的预后。我国既往报道的乳糜泻发病率较低,但越来越多的研究发现,乳糜泻在我国可能并非罕见病^[19],因此我们需要提高对于乳糜泻的认识,增加相关的筛查,规范诊疗过程,并且推广廉价易得的 GFD。

参 考 文 献

[1] Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 54(1):136-160.
 [2] Yuan J, Gao J, Li X, et al. The tip of the "celiac iceberg" in China: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2013, 8(12):

e81151.
 [3] Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, et al. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease[J]. Am J Gastroenterol, 2013, 108(5):656-676; quiz 77.
 [4] Chen CY, Li JN. Insufficient awareness of celiac disease in China: population-based screening is needed[J]. Chin Med J (Engl), 2019, 132(13):1513-1515.
 [5] Ludvigsson JF, Bai JC, Biagi F, et al. Diagnosis and management of adult coeliac disease: guidelines from the British Society of Gastroenterology[J]. Gut, 2014, 63(8):1210-1228.
 [6] Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Monitoring of Celiac Disease- Changing Utility of Serology and Histologic Measures: Expert Review [J]. Gastroenterology, 2019, 156(4):885-889.
 [7] Giersiepen K, Leigemann M, Stuhldreher N, et al. Accuracy of diagnostic antibody tests for coeliac disease in children; summary of an evidence report [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 54(2):229-241.
 [8] Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease [J]. Am J Gastroenterol, 2010, 105(12):2520-2524.
 [9] Robert ME, Crowe SE, Burgart L, et al. Statement on Best Practices in the Use of Pathology as a Diagnostic Tool for Celiac Disease: A Guide for Clinicians and Pathologists[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(9):e44-e58.
 [10] Biagi F, Corazza GR. Mortality in celiac disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(3):158-162.
 [11] Malamut G, Afchain P, Verkarre V, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: comparison of type I with type II [J]. Gastroenterology, 2009, 136(1):81-90.
 [12] Al-Toma A, Verbeek WH, Hadithi M, et al. Survival in refractory coeliac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma: retrospective evaluation of single-centre experience [J]. Gut, 2007, 56(10):1373-1378.
 [13] Wierdsma NJ, Nijeboer P, De Van Der Schueren MA, et al. Refractory celiac disease and EATL patients show severe malnutrition and malabsorption at diagnosis[J]. Clin Nutr, 2016, 35(3):685-691.
 [14] Tack GJ, Verbeek WH, Schreurs MW, et al. The spectrum of celiac disease: epidemiology, clinical aspects and treatment [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(4):204-213.
 [15] Verbeek WH, Goerres MS, Von Blomberg BM, et al. Flow cytometric determination of aberrant intra-epithelial lymphocytes predicts T-cell lymphoma development more accurately than T-cell clonality analysis in Refractory Celiac Disease[J]. Clin Immunol, 2008, 126(1):48-56.
 [16] Malamut G, Cellier C. Refractory Celiac Disease [J]. Gastroenterol Clin North Am, 2019, 48(1):137-44.
 [17] Al-Toma A, Goerres MS, Meijer JW, et al. Cladribine therapy in refractory celiac disease with aberrant T cells [J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006, 4(11):1322-1327.
 [18] Ferrari-Lacraz S, Zanelli E, Neuberger M, et al. Targeting IL-15 receptor-bearing cells with an antagonist mutant IL-15/Fc protein prevents disease development and progression in murine collagen-induced arthritis[J]. J Immunol, 2004, 173(9):5818-5826.
 [19] 耿伟, 乔旭柏, 纪开宇, 等. 不同人种乳糜泻患者临床特征的单中心临床分析[J]. 中华内科杂志, 2016, 55(8):613-618.

(收稿日期:2019-11-25)
 (本文编辑:张一冰)