

# 儿童自身免疫性乳糜泻的心理表现

**研究背景：**乳糜泻可能与抑郁、注意力问题等多种儿童心理症状有关联。目前对年幼儿童尚无这方面的前瞻性研究。

**研究新知：**当母亲不知道孩子患有自身免疫性乳糜泻 (CDA) 时，CDA 与父母报告的儿童抑郁 / 焦虑、攻击行为和睡眠问题的增加有关联。心理症状的报告较少与对心理症状的知晓情况有关。

## 摘 要

**背景** 心理症状可与乳糜泻有关联，但目前尚未对乳糜泻与儿童心理症状的这一关联进行过前瞻性研究。我们检查了母亲报告的组织转谷氨酰胺酶自身抗体 (tTGA) 持续阳性的情况，并定义为乳糜泻自身免疫性 (CDA)。在对有遗传风险的儿童人群进行筛查时，对 CDA 与非 CDA 儿童的母亲对心理功能的报告情况进行了比较。

**方法** 青年糖尿病环境决定因素 (TEDDY) 研究 (一项针对幼儿的前瞻性队列研究) 通过随访 8 676 名儿童以鉴定 1 型糖尿病和乳糜泻的环境触发因素。从 2 岁起，检测儿童 tTGA 水平。3.5 和 4.5 岁时，应用 Achenbach 儿童行为检查量表评估其心理功能。

**结果** 3.5 岁时的随访结果表明，与 3 651 名非 CDA 儿童的母亲相比，66 名不知道孩子是否罹患 CDA 的母亲更多地报告了孩子的焦虑和抑郁、攻击行为及睡眠问题 (所有  $P$  值  $\leq 0.03$ )；与 440 名知道孩子 CDA 情况的母亲相比，不知道孩子罹患 CDA 的母亲对孩子的焦虑和抑郁、退缩行为及睡眠问题的报告更多 (所有  $P$  值  $\leq 0.04$ )。在 4.5 岁时，则无差异。

**结论** 儿童 3.5 岁时，不知道孩子 CDA 状况的母亲报告的 CDA 与焦虑和抑郁、攻击行为及睡眠等问题增多有关联；母亲对 CDA 的知晓情况与心理症状的报告较少有关联，由此提示知晓 tTGA 的检测结果会影响对症状的报告。

**Laura B. Smith, PhD<sup>a</sup>, Kristian F. Lynch, PhD<sup>b</sup>, Kalle Kurppa, MD, PhD<sup>c</sup>, Sibylle Koletzko, MD, PhD<sup>d</sup>, Jeffrey Krischer, PhD<sup>a</sup>, Edwin Liu, MD<sup>e</sup>, Suzanne Bennett Johnson, PhD<sup>f</sup>, Daniel Agardh, MD, PhD<sup>g</sup>, The TEDDY study group**

<sup>a</sup>Diabetes Center & Health Informatics Institute, Department of Pediatrics, and <sup>b</sup>Health Informatics Institute, Morsani College of Medicine, University of South Florida, Tampa, Florida; <sup>c</sup>Centre for Child Health Research, University of Tampere and Tampere University Hospital, Tampere, Finland; <sup>d</sup>Dr von Hauner Children's Hospital, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany; <sup>e</sup>Digestive Health Institute, University of Colorado, Children's Hospital Colorado, Denver, Colorado; <sup>f</sup>Department of Medical Humanities and Social Sciences, Florida State University College of Medicine, Tallahassee, Florida; and <sup>g</sup>Unit of Diabetes and Celiac Disease, Malmö University, Malmö, Sweden

Address correspondence to Daniel Agardh, MD, PhD, Unit of Diabetes and Celiac Disease, CRC Bldg 91, Floor 10, Jan Waldenströms Gata 35, S-205 02 Malmö, Sweden. E-mail: daniel.agardh@med.lu.se

## 缩略语

CBCL = Achenbach Child Behavior Checklist

CDA = celiac disease autoimmunity

FDR = first-degree relative

T1D = type 1 diabetes

TEDDY = The Environmental Determinants of Diabetes in the Young

tTGA = tissue transglutaminase autoantibodies

乳糜泻可有多种临床表现，包括消化道症状 (例如：大便松散、腹部不适) 和肠外症状 (例如：生长不良和贫血)<sup>[1,2]</sup>。这些症状也可引起诸如抑郁、认知障碍、睡眠问题及注意力缺陷等心理问题<sup>[3-5]</sup>。虽然乳糜泻的病因仍有待明确，但其心理症状可能继发于营养物质吸收不良或促炎细胞因子水平增加，从而影响心理和情感功能<sup>[6]</sup>。

我们将自身免疫性乳糜泻 (CDA) 定义为组织转谷氨酰胺酶自身抗体 (tTGA) 持续阳性。之前的研究表明，CDA 儿童的母亲报告的乳糜泻躯体症状取决于孩子的年龄<sup>[7]</sup>。之前我们知道，与同年龄、无 CDA 儿童的父母相比，2 岁和 3 岁时 tTGA 指标阳性的儿童的父母，在不知道他们的子女是否罹患 CDA 时，更多地报告了孩子的 CDA 相关躯体症状。而到了 4 岁，CDA 患儿的父母与非 CDA 孩子的父母对孩子躯体症状的报告无差异。我们还发现，当父母被告知孩子 tTGA 为阳性后，对乳糜泻相关躯体症状的报告增加了，由此提示对孩子 tTGA 测试结果的知晓情况，会影响对症状的报告<sup>[7]</sup>。据我们所知，目前未有研究将 tTGA 筛查结果阳性作为筛查指标以检查乳糜泻与心理症状之间的关联。

青年糖尿病环境决定因素 (TEDDY) 研究是一项旨在研究与 1 型糖尿病 (T1D) 和乳糜泻相关的环境因素的国际研究<sup>[7,8]</sup>。TEDDY 研究中的儿童是 T1D 和乳糜泻遗传易感儿童，从出生起前瞻性随访至 15 岁，测量他们的生理、心理、环境等一系列数据。此研究是在母亲不知晓或已知晓孩子 CDA 状态的情况下，对学龄前儿童心理功能的报告情况进行检查。

## 方 法

### TEDDY 研究

TEDDY 研究是一项自然病史研究，其设计用于鉴定 T1D 自身免疫性或有遗传风险儿童的乳糜泻发病的环境触发因素。TEDDY 纳入的儿童来自于 6 个

医学中心 (美国：科罗拉多州、乔治亚州 / 佛罗里达州和华盛顿特区；芬兰、德国以及瑞典)<sup>[9]</sup>。在婴幼儿出生时进行 HLA 抗原基因型筛查，4.5 月龄前将 HLA 抗原型合格儿童的家庭纳入研究。招募的家庭来自于普通或一级亲属 (FDR) 有 T1D 病史的家族人群。纳入的家庭在孩子 4 岁前，每 3 个月参加 1 次门诊随访。其后，无胰岛素自身抗体的儿童仍继续接受每季度 1 次的随访，直至 15 岁或直至发生 T1D。有胰岛素抗体的儿童，4 岁后的随访间隔时间延长为每季度 1 次。每次随访时，收集生物学样本 (如血液和唾液)，记录孩子的饮食、疾病、生活压力和父母报告的心理社会功能等一系列的数据。本研究获得每一个参与研究的医学中心伦理审查委员会的批准，并定期接受外审专家评估委员会的监查。

### tTGA 筛查

TEDDY 研究队列中的儿童自 2 岁起，每年进行 1 次 tTGA 筛查。样本由 2 个实验室进行检测，按之前叙述的标准，分为阳性或阴性<sup>[7,10]</sup>。如果年度筛查 tTGA 结果为阳性，则检测之前随诊收集的血清样品，以确定首次出现 tTGA 阳性的时间；如果年度筛查 tTGA 结果为阳性，则在下一次随访时重新检测 tTGA。连续 2 份样本 tTGA 均为阳性，则被定义为 CDA。在科罗拉多州、华盛顿州和德国的研究点，父母将在获得第 1 个阳性报告后接到电话，并收到信函。乔治亚州 / 佛罗里达州的父母会收到一封信件。在芬兰，父母会接到电话，并在第 2 次随访就诊时，开展随访的后续讨论。在瑞典，父母会在下一次随诊时收到通知。

在每一个研究点，孩子被诊断为 CDA 的父母都会收到一份介绍乳糜泻疾病、症状和治疗的信息表。这些父母会被告知应咨询当地的消化专业的儿科医生，以做进一步的评估；同时，也会被告知乳糜泻的家族风险信息。由医生和父母决定是否行肠道组织活检以明确乳糜泻的诊断。肠道活检标本并不作为 TEDDY 方案的一部分。因此，不是所有

表 1 根据儿童血清 CDA 阳转、母亲对 CDA 的知晓状态以及血清阳转年龄分组的人口学特征

CD 危险因素	儿童年龄及母亲对 CDA 的知晓情况							
	非 CDA 组 ≤ 5 岁 (3 139 名)		已知 CDA 组 ≤ 3 岁 (440 名)		未知 CDA 组 > 3 岁 ~ ≤ 4 岁 (66 名)		未知 CDA 组 > 4 岁 ~ ≤ 5 岁 (40 名)	
	人数	%	人数	%	人数	%	人数	%
国家								
美国	1 163	37.1	127	28.9	23	34.9	17	42.5
芬兰	734	23.4	86	19.6	15	22.7	12	30.0
德国	160	5.1	18	4.1	5	7.6	1	2.5
瑞典	1 082	34.5	209	47.5	23	34.9	10	25.0
HLA-DQ								
DQ8	1 422	45.5	55	12.6	21	31.8	8	20.0
DQ2 / 8	1 215	38.9	143	32.7	26	39.4	19	47.5
DQ2 / 2	486	15.6	240	54.8	19	28.8	13	32.5
FDR 患有 CD								
否	3 034	97.1	397	90.6	60	90.9	40	100
是	91	2.9	41	9.4	6	9.1	0	0
性别								
男性	1 660	52.9	183	41.6	33	50.0	13	32.5
女性	1 479	47.1	257	58.4	33	50.0	27	67.5
出生时母亲年龄								
< 25 岁	282	9.0	39	8.9	7	10.6	2	5.0
25 ~ 35 岁	2 265	72.2	329	74.8	46	69.7	31	77.5
> 35 岁	592	18.9	72	16.4	13	19.7	7	17.5

CD: 乳糜泻。DQ2 指示 DQA1\*0501-DQB1\*02; DQ8 指示 DQA1\*0301-DQB1\*0302。

的 TEDDY 研究中的 CDA 儿童都有明确的诊断结果。我们之前的研究指出，在接受内镜检查的 CDA 儿童中，84% 被确诊为乳糜泻<sup>[7]</sup>。

### 研究人群

最初的 TEDDY 研究包含 8 676 名参加者，3 ~ 4 岁 (3.5 岁问卷) 完成心理问卷调查的儿童有 4 985 名，4 ~ 5 岁 (4.5 岁问卷) 完成心理问卷调查的儿童有 4 562 名。其中，677 名 (3.5 岁问卷) 和 687 名 (4.5 岁问卷) 因胰岛素自身抗体检测结果阳性而被剔除，因为胰岛素自身抗体阳性可能影响父母对孩子心理功能的报告。最后分别剩余 4 308 名和 3 875 名儿童被纳入分析。

在 4 308 名填写了 3.5 岁问卷的儿童中，3 651

名无 CDA (非 CDA 组)，440 名儿童的母亲已经知道患儿为 CDA (已知 CDA 组)，66 名儿童的母亲不知道她们的孩子已罹患 CDA (未知 CDA 组)。有 89 名儿童于 3 ~ 4 岁罹患 CDA，但问卷调查已结束。在 4 308 名儿童中，3 名被剔除的原因是母亲对孩子是否罹患 CDA 的情况不明。此外，有 59 名儿童被剔除的原因是 tTGA 检测结果未得到证实。在已知 CDA 组中，儿童在 3.0 岁年度筛查时，或在 3.0 岁年度筛查之前检测 tTGA 为阳性，并在 3.5 岁时的问卷调查之前已收到过相关通知。在 3 ~ 4 岁发生 CDA 的儿童 (158 名) 中，66 名儿童的母亲并不知情。出现这种情况的原因是由于在完成心理学问卷调查的同一次随访时的 tTGA 检测才第一次发现阳性，或是在下一次年度筛查时 (4 岁) 才发现 tTGA 检测

阳性，从而导致需要回顾采样和确定第一次 tTGA 阳性结果是发生在完成 3.5 岁调查问卷之前。

在 4.5 岁时的问卷中，3 875 名中有 3 139 名为非 CDA 组，561 名为已知 CDA 组，3 875 名中仅有 40 名为未知 CDA 组。在被剔除的儿童中，83 名的 tTGA 结果未经确认。52 名在问卷调查结束后发生 CDA。所使用的数据截至 2015 年 6 月 30 日；此时，整个 TEDDY 队列已经完成了 4.5 年的随访，且年龄至少已达 5 岁。

### 儿童心理功能

由看护人完成 Achenbach 儿童行为检查量表 (CBCL)<sup>[11]</sup>，这是一份在科研和临床领域得到充分验证的调查问卷，在学龄前儿童 (1.5 ~ 5 岁) 中检测行为和情绪功能。在 3.5 岁和 4.5 岁随访时，收集 CBCL 数据。包括 99 个描述儿童各种行为的语句 (例如：“常常哭叫”“忧虑重重”)。由父母选择 1 个应答选项 (例如：“无这些表现” = 0，“有一些或有时有这种表现” = 1，“极真实或经常是这样” = 2) 来准确说明他们的孩子在过去 2 个月内的这些行为。计算按经验得到的 7 个分量表的评分 (情感反应性、焦虑 / 抑郁、躯体主诉、退缩、睡眠问题、注意力问题、攻击行为)。

表 2 3.5 岁时，非 CDA 组、未知 CDA 组和已知 CDA 组母亲报告的 CBCL 评分

CBCL 评分	非 CDA 组 (3 651 名)	未知 CDA 组 (66 名)	已知 CDA 组 (440 名)
	均数 (SD)	均数 (SD)	均数 (SD)
内化问题	5.72 (5.09)	6.80 (6.75)	5.42 (4.86)
焦虑 / 抑郁	1.26 (1.57) <sup>a</sup>	1.82 (2.58) <sup>a</sup>	1.01 (1.34) <sup>a</sup>
情感反应	1.86 (1.94)	2.05 (2.41)	1.87 (2.06)
躯体主诉	1.63 (1.78)	1.77 (1.81)	1.71 (1.77)
退缩	0.96 (1.32)	1.17 (1.40) <sup>a</sup>	0.83 (1.22) <sup>a</sup>
外化问题	9.54 (6.91) <sup>a</sup>	11.21 (8.04) <sup>a</sup>	8.89 (6.64) <sup>a</sup>
注意力问题	1.55 (1.59)	1.65 (1.70)	1.38 (1.44)
攻击行为	7.99 (5.80) <sup>a</sup>	9.56 (6.67) <sup>a</sup>	7.51 (5.62) <sup>a</sup>
睡眠问题	2.59 (2.33) <sup>a</sup>	3.32 (2.64) <sup>a</sup>	2.42 (2.21) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 未知 CDA 组与非 CDA 组和已知 CDA 组或后 2 组之间存在差异。

眠问题、注意力问题、攻击行为)。评分越高，说明问题越严重。既往研究显示，CBCL 具有良好的可靠性<sup>[11]</sup>。包括 TEDDY 研究地点在内的许多国家都采用了 CBCL<sup>[12, 13]</sup>。尽管不是本研究的主要用途，但 CBCL 可应用于临床筛查以识别可能存在适应性问题的儿童<sup>[11]</sup>。正如出于科研目的所建议的，在分析时使用原始评分以减少天花板效应<sup>[11]</sup>。在当前样本中，完成 CBCL 的父母中，> 90% 的是母亲。

### 统计学分析

应用多元回归以确认与 CDA 相关的因素 [国家、性别、HLA 抗原 -DQ 状态 (DQ8、DQ 2 / 8 或 DQ 2 / 2) 以及孩子是否有 FDR 罹患乳糜泻] (表 1) 和 CBCL 评分 (国家、母亲分娩时的年龄、性别以及孩子是否有 FDR 罹患乳糜泻)，在后续分析中需要控制这些因素。

应用多元线性回归分析未知 CDA 组的 CBCL 评分是否与非 CDA 组和已知 CDA 组存在差别。4.5 岁时，可以重复进行这些分析。在所有的分析中，控制了与 CDA 和 CBCL 评分相关的其他因素 (国家、性别、HLA 抗原 -DD 状态、母亲分娩时的年龄、孩子是否有 FDR 罹患乳糜泻)。P ≤ 0.05 为差异有统计学意义。应用 SAS 9.4 版 (SAS Institute, Inc, Cary, NC) 进行分析。

## 结 果

表 2 显示了非 CDA 组、未知 CDA 组和已知 CDA 组 3.5 岁儿童的 CBCL 评分。在已知 CDA 组中：3.5 岁时经活检确诊乳糜泻的有 109 名，4.5 岁时有 154 名；3.5 岁时活检未确诊乳糜泻的有 24 名，4.5 岁时有 30 名；3.5 岁时未做活检的有 307 名，4.5 岁时有 377 名。已知这些组之间的 CBCL 评分无显著差异。因此，在所有的分析中，合并为一个已知 CDA 组。

### 未知 CDA 组与非 CDA 组母亲报告的心理功能

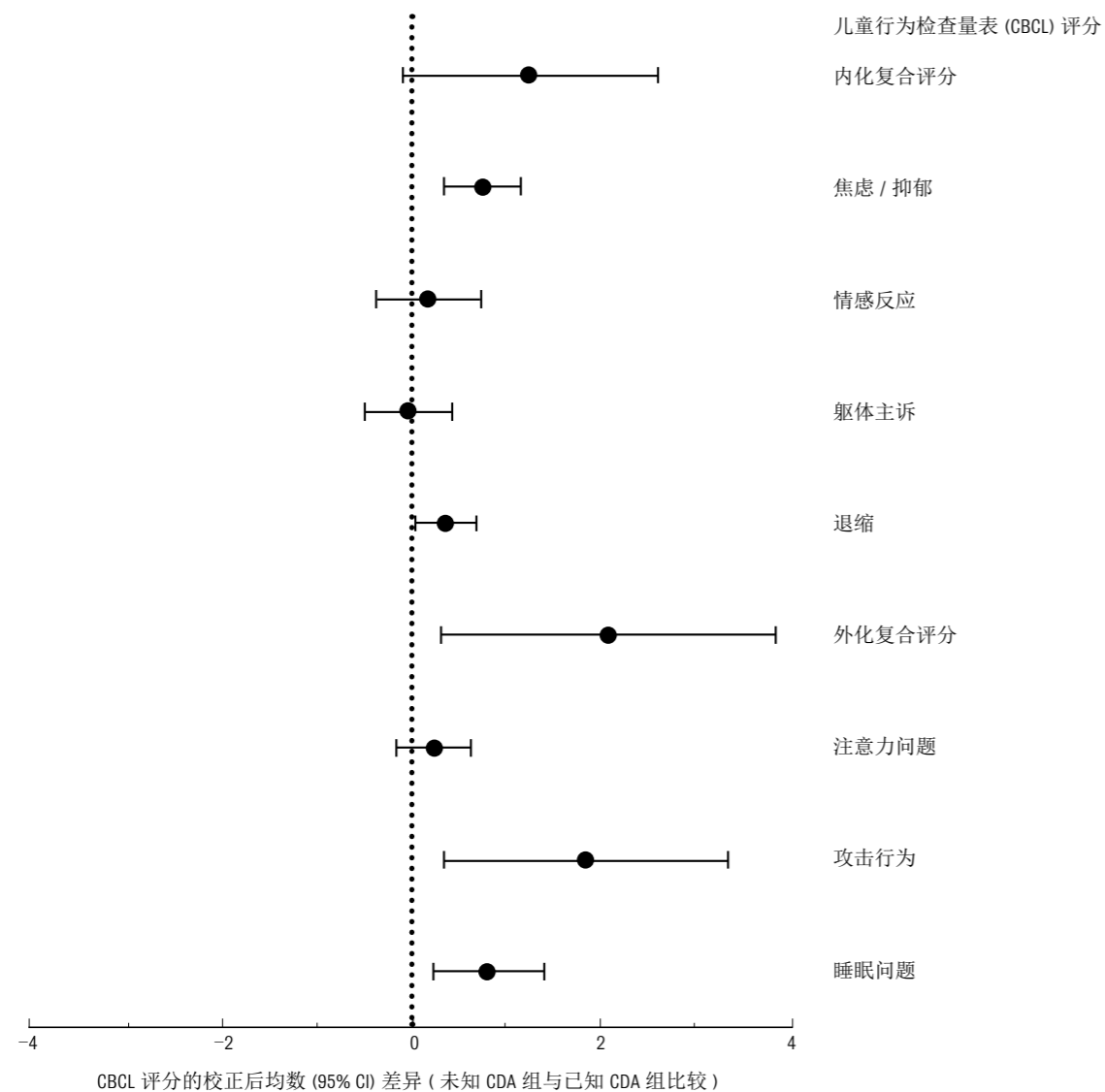


图1 未知CDA组与已知CDA组CBCL评分的差异。阳性值表示未知CDA组的CBCL评分更高[1]。CBCL评分差异经出生国家、HLA抗原风险组、性别、FDR是否有乳糜泻和母亲分娩年龄等因素的校正。

3.5岁时，在校正了其他与CDA和CBC评分相关的因素后，与非CDA组(3651名)相比，未知CDA组(66名)的母亲报告了更多的CBCL焦虑/抑郁( $P = 0.003$ )、攻击行为( $P = 0.03$ )和睡眠问题( $P = 0.02$ )分量表以及外化复合评分量表( $P = 0.04$ )中的症状(表2)。4.5岁时，组间无显著差异(数据未列出)。

#### 未知CDA组与已知CDA组母亲报告的儿童心理功能

3.5岁时，与已知CDA组(440名)母亲相比，

未知CDA组母亲报告了更多的CBCL焦虑/抑郁( $P < 0.001$ )、退缩( $P = 0.04$ )、攻击行为( $P = 0.02$ )和睡眠问题( $P = 0.007$ )分量表以及外化复合评分量表( $P = 0.02$ )中的症状(表2和图1)。4.5岁时，这些组之间无显著差异(数据未列出)。

#### 已知CDA组与非CDA组母亲报告的儿童心理功能

已知CDA组与非CDA组(3651名)母亲对CBCL量表的应答无显著差异；但有一个例外，即已知CDA组的母亲报告了更少的焦虑/抑郁分量表中的

症状( $P = 0.03$ )。4.5岁时，无显著差异(数据未列出)。

#### 无麸质饮食和tTGA滴度水平的影响

我们另外还分析了无麸质饮食和tTGA滴度水平对3.5岁时CDA不同组别的影响。在非CDA组中，1.1%(41名)已开始无麸质饮食。未知CDA组的66名母亲中，无一名开始无麸质饮食。在已知CDA组3个亚组的母亲中，几乎所有经活检确诊的乳糜泻儿童(103名，94.5%)均为无麸质饮食，而其余2个已知CDA亚组的无麸质饮食遵从率较低(已知CDA组中经活检未能确诊乳糜泻的有3名，12.5%；已知CDA组中未进行活检的有20名，6.5%)。无论孩子是否是无麸质饮食，已知CDA组母亲的CBCL量表评分无差异。相似地，未发现3.5岁时CBCL评分与tTGA滴度水平存在关联。

## 讨论

本研究前瞻性调查了年幼儿童CDA的心理表现，作为母亲对其孩子罹患CDA状态知晓度的一项指标。在孩子3.5岁时，不知道孩子是否罹患CDA的母亲比非CDA儿童的母亲报告了更多的孩子的焦虑、抑郁、攻击行为和睡眠等问题。这些结果支持了既往研究的结果：焦虑、抑郁和睡眠问题可能是乳糜泻的临床表现<sup>[1,3,5]</sup>。本研究中，不知道孩子是否罹患CDA的母亲报告了孩子的心理症状，如此更有力地支持了两者之间存在这种关联的观点。令人感兴趣的是，当母亲知道孩子是否罹患CDA后，其对心理症状的报告类似于或低于非CDA儿童的母亲。不过，值得注意的是，所有病例组的CBCL平均均低于临床界值，提示存在亚临床差异。此外，我们的研究结果不支持4.5岁儿童的CDA与心理症状存在关联。

父母对3.5岁时孩子心理症状的报告受到是否知晓CDA的影响，这与我们既往的躯体症状报告的

研究结果相似。我们的既往研究发现，父母知道孩子罹患CDA与更多地报告儿童躯体症状有关联<sup>[7]</sup>。我们当前的研究表明，父母知道孩子罹患CDA与对孩子心理症状的报告减少有关联。可能是因为知道孩子罹患了CDA，因此增加了父母对孩子躯体症状的敏感性；相较而言，孩子的心理症状可能被作为躯体症状表现。基于初始即为无麸质饮食以及tTGA滴度可能会影响儿童与CDA相关症状的假设，我们也分析了这些变量。然而，无麸质饮食(几乎都是活检确诊的乳糜泻患儿)和tTGA滴度水平均与心理功能无关联。这一发现令人意想不到，这是因为这2个因素均与乳糜泻症状相关(例如：无麸质饮食可以减轻症状)。导致这一无关联结果的原因可能是，无麸质饮食持续时间的数据不精确。

关于CDA与心理学功能之间的关联，我们的研究提示，孩子的年龄是重要的影响因素。在孩子3.5岁时，不知道孩子罹患CDA的父母比非CDA孩子的父母更多地报告了孩子的心理症状；而在4.5岁患儿的父母中，未观察到此现象。这种报告模式与之前报道的对躯体症状的报告结果相似<sup>[7]</sup>。此前的研究表明，在2~3岁儿童的父母中，CDA孩子的父母比非CDA孩子的父母更多地报告了儿童的躯体症状；但在4岁儿童的父母中，情况并非如此。这些差别表明，儿童的CDA表现取决于孩子的年龄。对此，我们推测的解释如下。首先，年龄较小的CDA患儿的病理表现可能更加明显，相应的躯体和心理表现也更加显著。其次，年龄较小的孩子，其语言表达能力较差，可能更多地通过哭闹或抑郁情绪来表达躯体的不适(如胃肠症状)。儿童发育研究也支持，随着儿童的生长发育，孩子往往通过不同的反应来表达内在的状态。较小的孩子更常通过行为来表达疼痛等内在状态，多过用语言进行解释<sup>[14]</sup>。4~5岁的儿童已经能够用语言更加有效地表达身体的不适，而较少通过心理状态来表现他们的不适<sup>[15]</sup>。第三，越大的孩子越能够适应乳糜泻所致的轻度不适，将长期轻度的不适视为“正

常”， 并因此较少报告心理和躯体症状<sup>[16]</sup>。

除了前瞻性设计、 大样本、 国际队列等优势， 本研究也存在一些局限。 本研究中， 4.5 岁孩子的母亲不知道孩子罹患 CDA 的很少， 因此限制了组间差异检出的统计学效能。 我们基于 T1D 和乳糜泻遗传易感儿童群体进行的调查分析， 其结果可能无法推广至普通人群。 我们的研究针对 CDA， 而非乳糜泻本身； 分析时发现， 有许多 CDA 孩子并未做内镜检查。 如果仅纳入经活检确诊的乳糜泻病例， 研究结果的变异较大， 虽然我们并未发现经活检确诊的 CDA 儿童与未做内镜检查的 CDA 儿童的心理功能存在差异。 CDA 可能代表了乳糜泻的早期阶段， 小肠受累还较少， 临床表现也不多<sup>[16]</sup>。 在 TEDDY 队列中， 做内镜活检的 CDA 儿童大多（> 80%）被确诊为乳糜泻<sup>[7]</sup>。 CDA 是一项更客观的血清学测量指标， 不受内镜标本判定差异及组织学诊断人为差异等的影响。

## 结 论

这是首项证实了在母亲知道其孩子是否罹患 CDA 之前， CDA 与母亲报告的幼龄孩子亚临床心理症状之间存在关联的前瞻性研究。 值得注意的是， 母亲填写量表时并不知道其孩子的 CDA 状况， 因此消除了潜在的回顾性报告偏倚。 当孩子有胃肠不适等典型的乳糜泻临床表现时， 儿科医生可能已经认识到了 tTGA 筛查的重要性。 本研究提示， 应提醒医生也应关注儿童的心理症状， 如焦虑和抑郁、 攻击行为和睡眠问题等。 事实上， 如果父母报告孩子有心理症状时， 儿科医师仍可能推荐对 < 4 岁有乳糜泻家族史的儿童进行 tTGA 筛查。

## 附录： TEDDY 研究组

### 科罗拉多临床中心

Marian Rewers, MD, PhD, PI,<sup>1,4–6,10,11</sup> Kimberly Bautista,<sup>12</sup>

Judith Baxter,<sup>9,10,12,15</sup> Ruth Bedoy,<sup>2</sup> Daniel Felipe-Morales, Brigitte I. Frohnert, MD,<sup>2,14</sup> Patricia Gesualdo,<sup>2,6,12,14,15</sup> Michelle Hoffman,<sup>12–14</sup> Rachel Karban,<sup>12</sup> Edwin Liu, MD,<sup>13</sup> Jill Norris, PhD,<sup>2, 3, 12</sup> Adela Samper-Imaz, Andrea Steck, MD,<sup>3, 14</sup> Kathleen Waugh,<sup>6, 7, 12, 15</sup> and Hali Wright.<sup>12</sup> University of Colorado, Anschutz Medical Campus, Barbara Davis Center for Childhood Diabetes.

### 佐治亚 / 佛罗里达临床中心

Jin-Xiong She, PhD, PI,<sup>1, 3, 4, 11</sup> Desmond Schatz, MD,<sup>4,5,7,8</sup> Diane Hopkins,<sup>12</sup> Leigh Steed,<sup>12–15</sup> Jamie Thomas,<sup>6, 12</sup> Janey Adams,<sup>12</sup> Katherine Silvis,<sup>2</sup> Michael Haller, MD,<sup>14</sup> Melissa Gardiner, Richard McIndoe, PhD, Ashok Sharma, Joshua Williams, Gabriela Young, Stephen W. Anderson, MD, † and Laura Jacobsen, MD.<sup>14</sup> Center for Biotechnology and Genomic Medicine, Augusta University. \*University of Florida; †Pediatric Endocrine Associates, Atlanta.

### 德国临床中心

Anette G. Ziegler, MD, PI,<sup>1, 3, 4, 11</sup> Andreas Beyerlein, PhD,<sup>2</sup> Ezio Bonifacio PhD,<sup>15</sup> Michael Hummel, MD,<sup>13</sup> Sandra Hummel, PhD,<sup>2</sup> Kristina Foterek,<sup>12</sup> Nicole Janz, Mathilde Kersting, PhD,<sup>12</sup> Annette Knopff,<sup>7</sup> Sibylle Koletzko, MD,<sup>13</sup> Claudia Peplow,<sup>12</sup> Roswith Roth, PhD,<sup>9</sup> Marlon Scholz, Joanna Stock,<sup>9, 12</sup> Elisabeth Strauss,<sup>12, 14</sup> Katharina Warncke, MD,<sup>14</sup> Lorena Wendel, and Christiane Winkler, PhD.<sup>2, 12, 15</sup> Forschergruppe Diabetes e.V. and Institute of Diabetes Research, Helmholtz Zentrum Munchen, and Klinikum rechts der Isar, Technische Universitat Munchen. \*Center for Regenerative Therapies, TU Dresden; †Research Institute for Child Nutrition, Dortmund; ‡Dr. von Hauner Children’ s Hospital, Department of Gastroenterology, Ludwig Maximillians University Munich.

### 芬兰临床中心

Jorma Toppari, MD, PhD, PI,<sup>\*\*†1,4,11,14</sup> Olli G. Simell, MD, PhD,<sup>\*\*†1,4,11,13</sup> Annika Adamsson, PhD,<sup>†12</sup> Suvi Ahonen,

‡§|| Heikki Hyoty, MD, PhD,<sup>‡§6</sup> Jorma Ilonen, MD, PhD,<sup>\*\*3</sup> Sanna Jokipuu, †Tiina Kallio, †Leena Karlsson, †Miia Kahonen, ||# Mikael Knip, MD, PhD,<sup>‡§5</sup> Lea Kovanen,<sup>‡§||</sup> Mirva Koreasalo,<sup>‡§12</sup> Kalle Kurppa, MD, PhD,<sup>‡§13</sup> Tiina Latva-aho, \*\* Maria Lonrot, MD, PhD,<sup>‡§6</sup> Elina Mantymaki, †Katja Multasuo, \*\*Juha Mykkanen, PhD,<sup>13</sup> Tiina Niininen,<sup>‡§12</sup> Sari Niinisto,<sup>§¶</sup> Mia Nyblom,<sup>‡§</sup> Petra Rajala, †Jenna Rautanen,<sup>§¶</sup> Anne Riikonen,<sup>‡§¶</sup> Mika Riikonen, †Jenni Rouhiainen, †Minna Romo, †Tuula Simell, PhD, Ville Simell,<sup>\*\*13</sup> Maija Sjoberg,<sup>\*\*12,14</sup> Aino Stenius,<sup>\*\*12</sup> Maria Leppanen, †Sini Vainionpaa, †Eeva Varjonen,<sup>\*\*12</sup> Riitta Veijola, MD, PhD,<sup>14</sup> Suvi M. Virtanen, MD, PhD,<sup>‡§¶2</sup> Mari Vaha-Makila, †Mari Akerlund,<sup>‡§¶</sup> and Katri Lindfors, PhD.<sup>‡13\*</sup> University of Turku; †Turku University Hospital, Hospital District of Southwest Finland; ‡University of Tampere; §Tampere University Hospital, ||Oulu University Hospital; ¶National Institute for Health and Welfare, Finland; #University of Kuopio; \*\*University of Oulu.

### 瑞典临床中心

Ake Lernmark, PhD, PI,<sup>1, 3–6, 8, 10, 11, 15</sup> Daniel Agardh, MD, PhD,<sup>13</sup> Carin Andren Aronsson,<sup>2, 13</sup> Maria Ask, Jenny Bremer, Ulla-Marie Carlsson, Corrado Cilio, PhD, MD,<sup>5</sup> Emelie Ericson-Hallstrom, Lina Fransson, Thomas Gard, Joanna Gerardsson, Rasmus Bennet, Monica Hansen, Gertie Hansson,<sup>12</sup> Cecilia Harmby, Susanne Hyberg, Fredrik Johansen, Berglind Jonsdottir, MD, Helena Elding Larsson, MD, PhD,<sup>6, 14</sup> Sigrid Lenrick Forss, Markus Lundgren,<sup>14</sup> Maria Mansson-Martinez, Maria Markan, Jessica Melin,<sup>12</sup> Zeliha Mestan, Kobra Rahmati, Anita Ramelius, Anna Rosenquist, Falastin Salami, Sara Sibthorpe, Birgitta Sjoberg, Ulrica Swartling, PhD,<sup>9, 12</sup> Evelyn Tekum Amboh, Carina Torn, PhD,<sup>3, 15</sup> Anne Wallin, Asa Wimar,<sup>12, 14</sup> and Sofie Aberg. Lund University.

### 华盛顿临床中心

William A. Hagopian, MD, PhD, PI,<sup>1, 3–7, 11, 13, 14</sup> Michael

Killian,<sup>6, 7, 12, 13</sup> Claire Cowen Crouch,<sup>12, 14, 15</sup> Jennifer Skidmore,<sup>2</sup> Josephine Carson, Kayleen Dunson, Rachel Hervey, Corbin Johnson, Rachel Lyons, Arlene Meyer, Denise Mulenga, Allison Schwartz, Joshua Stabbert, Alexander Tarr, Morgan Uland, and John Willis. Pacific Northwest Diabetes Research Institute.

### 宾夕法尼亚卫星中心

Dorothy Becker, MD, Margaret Franciscus, MaryEllen Dalmagro-Elias Smith,<sup>2</sup> Ashi Daftary, MD, Mary Beth Klein, and Chrystal Yates. Children’ s Hospital of Pittsburgh of UPMC.

### 数据协同中心

Jeffrey P. Krischer, PhD, PI,<sup>1, 4, 5, 10, 11</sup> Michael Abbondandolo, Sarah Austin-Gonzalez, Maryouri Avendano, Sandra Baethke, Rasheedah Brown,<sup>12, 15</sup> Brant Burkhardt, PhD,<sup>5, 6</sup> Martha Butterworth,<sup>2</sup> Joanna Clasen, David Cuthbertson, Christopher Eberhard, Steven Fiske,<sup>9</sup> Dena Garcia, Jennifer Garmeson, Veena Gowda, Kathleen Heyman, Francisco Perez Laras, Hye-Seung Lee, PhD,<sup>1, 2, 13, 15</sup> Shu Liu, Xiang Liu, PhD,<sup>2, 3, 9, 14</sup> Kristian Lynch, PhD,<sup>5, 6, 9, 15</sup> Jamie Malloy, Cristina McCarthy,<sup>12, 15</sup> Steven Meulemans, Hemang Parikh, PhD,<sup>3</sup> Chris Shaffer, Laura Smith, PhD,<sup>9, 12</sup> Susan Smith,<sup>12, 15</sup> Noah Sulman, PhD, Roy Tamura, PhD,<sup>1, 2, 13</sup> Ulla Uusitalo, PhD,<sup>2, 15</sup> Kendra Vehik, PhD,<sup>4–6, 14, 15</sup> Ponni Vijayakandipan, Keith Wood, and Jimin Yang, PhD, RD<sup>2, 15</sup> Past staff: Lori Ballard, David Hadley, PhD, and Wendy McLeod. University of South Florida.

### 项目科学家

Beena Akolkar, PhD.<sup>1, 3–7, 10, 11</sup> National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.

### HLA 参考实验室

Henry Erlich, PhD, Steven J. Mack, PhD, and Anna Lisa Fear. Center for Genetics, Children’ s Hospital Oakland

## 资源库

Sandra Ke and Niveen Mulholland, PhD. NIDDK Biosample Repository at Fisher BioServices.

## 其他撰稿人

Kasia Bourcier, PhD,<sup>5</sup> National Institutes of Allergy and Infectious Diseases. Thomas Briese, PhD,<sup>6,15</sup> Columbia University. Suzanne Bennett Johnson, PhD,<sup>9,12</sup> Florida State University. Eric Triplett, PhD,<sup>6</sup> University of Florida.

## 委员会

<sup>1</sup> Ancillary Studies, <sup>2</sup> Diet, <sup>3</sup> Genetics, <sup>4</sup> Human Subjects / Publicity / Publications, <sup>5</sup> Immune Markers, <sup>6</sup> Infectious Agents, <sup>7</sup> Laboratory Implementation, <sup>8</sup> Maternal Studies, <sup>9</sup> Psychosocial, <sup>10</sup> Quality Assurance, <sup>11</sup> Steering, <sup>12</sup> Study Coordinators, <sup>13</sup> Celiac Disease, <sup>14</sup> Clinical Implementation, and <sup>15</sup> Quality Assurance Subcommittee on Data Quality.

## 参考文献

- 1 D'Amico MA, et al. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44(3):249–258
- 2 Green PH, et al. *N Engl J Med*. 2007;357(17):1731–1743
- 3 Niederhofer H, et al. *J Atten Disord*. 2006;10(2):200–204
- 4 Sander HW, et al. *Lancet*. 2003;362(9395):1548
- 5 Pynnonen PA, et al. *Psychosomatics*. 2004;45(4):325–335
- 6 Lichtwark IT, et al. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40(2):160–170
- 7 Ågårdh D, et al. *Pediatrics*. 2015;135(4):627–634
- 8 Liu E, et al. *N Engl J Med*. 2014;371(1):42–49
- 9 TEDDY Study Group. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(5):286–298
- 10 Vehik K, et al. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013;29(7):557–567
- 11 Achenbach TM, et al. *Manual for the ASEBA Preschool Forms & Profiles*. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth, & Families; 2000
- 12 Ivanova MY, et al. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010;49(12):1215–1224
- 13 Mansson J, et al. *J Dev Behav Pediatr*. 2014;35(7):435–442
- 14 Wellman HM, et al. *Cogn Emotion*. 1995;9(2/3):117–149
- 15 Rebok G, et al. *Qual Life Res*. 2001;10(1):59–70
- 16 Kurppa K, et al. *J Pediatr*. 2010;157(3):373–380, 380.e1

【英文原件请参阅 *PEDIATRICS* 2017;139(3):e20162848】