

## 【科研进展】

## 婴幼儿乳糖不耐受的治疗研究进展\*

杜丽娜<sup>1</sup> 徐 珊<sup>2</sup> 汪受传<sup>△</sup>

**摘要:**乳糖不耐受是由于乳糖酶缺乏所引起的。婴幼儿乳糖不耐受症常可导致婴幼儿腹泻乃至迁延不愈,严重危害婴幼儿的身体健康和生长发育。近年来,对乳糖不耐受的发病机制、实验室诊断及治疗方面的研究均取得了重要进展。本文就乳糖不耐受的临床研究进展作一综述。

**关键词:**乳糖不耐受; 治疗

doi: 10.3969/j.issn.1003-8914.2012.11.116 文章编号: 1003-8914(2012)-11-2367-03

## Process in Treatment about Infants' Lactose Intolerance

Du Lina Xu Shan Wang Shouchuan

(Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu 210029)

**Abstract:** The lactose intolerance is due to lactase deficiency. Infants' lactose intolerance may often lead to diarrhoea and even protracted not to recover, severely impair their health and growth. In recent years, the pathogenesis, laboratory diagnosis and treatment of lactose intolerance were achieved significant progress. The clinical research progress are summarized In this paper.

**Key words:** lactose intolerance; treatment

乳糖是哺乳动物乳汁中特有的碳水化合物,以人乳中含量最为丰富,由半乳糖和葡萄糖通过 1,4-糖苷键连接。它是以单体分子形式存在于乳中的唯一双糖,经乳腺内乳糖合成酶作用产生。婴幼儿摄入乳糖后首先被位于小肠黏膜上皮细胞刷状缘的乳糖酶水解为半乳糖和葡萄糖,随即迅速在小肠内吸收。因乳糖酶缺乏(lactase deficiency, LD)引起以腹胀、腹痛、腹泻为主的一系列临床症状,称为乳糖不耐受(lactose intolerance, LI),当乳糖酶缺乏仅引起乳糖吸收障碍而无临床症状时,称为乳糖吸收不良(lactose malabsorption, LM)。婴幼儿泄泻常可继发乳糖不耐受,乳糖不耐受又可反过来导致泄泻迁延难愈,两者常互为因果,使泄泻症状加重,对婴幼儿的身体健康和生长发育危害甚大。近年来,在乳糖不耐受的基础研究上,临床研究方面亦取得了重要进展。现将近年来有关乳糖不耐受的治疗方法简要综述。

## 1 饮食疗法

**1.1 无乳糖奶粉** 无乳糖奶粉不含乳糖,用麦芽糖糊精或玉米淀粉等碳水化合物代替乳糖,而蛋白质、脂肪、维生素、微量元素等配方奶粉的成分仍保留。无乳

糖奶粉既确保了蛋白质的足量供应和良好利用,又有天然奶味,较易为患儿接受,且易消化吸收,渗透性低,避免肠黏膜对高渗透性食物的敏感,有利于减轻泄泻的症状。顾春燕等<sup>[1]</sup>对 200 例乳糖不耐受患儿进行无乳糖奶粉干预,其中原发性乳糖不耐受和继发性乳糖不耐受的患儿各 100 例,结果继发性乳糖不耐受患儿去乳糖奶粉短期干预即可治愈,考虑其原发疾病已痊愈,而原发性乳糖不耐受患儿需干预较长时间。

**1.2 低乳糖饮食** 乳糖酶缺乏症状的轻重与患儿摄入的乳糖量、胃排空时间、结肠菌群等因素均有关。国外学者 Hertzler SR 等<sup>[2]</sup>提出乳糖不耐受者能耐受的一次乳糖摄入量为 6g。乔蓉等<sup>[3]</sup>研究亦表明健康成人即使为乳糖不耐受者也能饮用适量牛奶,大多数健康成人摄入 25g 奶粉(含乳糖 6.25g)后不会出现任何乳糖不耐受症状。因此有人提出乳糖不耐受患儿可采用低乳糖饮食喂养。杨善浦<sup>[4]</sup>将 83 例继发性乳糖不耐受患儿随机分为 3 组,分别给予无乳糖饮食、低乳糖饮食、正常饮食,结果显示采用无乳糖和低乳糖饮食治疗的患儿多数在 1~2 天泄泻症状减轻,明显优于正常饮食组。

**1.3 改变饮食习惯** Welland D<sup>[5]</sup>提出可通过少量多次饮用牛奶来预防乳糖不耐受。Hertzler SR 等<sup>[2]</sup>通过研究表明每日有规律的摄入一定量的乳糖可以降低乳糖不耐受患者腹胀、腹泻等症状,并可以诱导大肠菌群对乳糖的适应性,使乳糖吸收不良者能渐渐耐受大剂量有规律乳糖的摄入。Suarez FL 等<sup>[6]</sup>提出与其他食

\* 基金项目:国家级重点学科南京中医药大学中医儿科学第二期开放研究课题(No: EZK2012015)

作者单位:1. 南京中医药大学硕博连续研究生 2010 级(南京 210029); 2. 南京中医药大学(南京 210029)

△通讯作者

物一起摄入牛奶比空腹饮奶对乳糖的耐受相应提高,减轻甚至不出现乳糖不耐受的症状,但对此认识各家意见不统一。如赵显峰等<sup>[8]</sup>通过研究表明,随餐饮奶并不能显著改善乳糖酶缺乏的状况,乔蓉等<sup>[9]</sup>建议饮用牛奶时不要同食高纤维食品如全麦面包等,但可与高蛋白膳食、固体食物搭配。

## 2 益生菌的应用

益生菌,主要包括一组乳酸菌(如双歧杆菌、乳酸杆菌、链球菌)以及其它如肠球菌、拟杆菌中的某些菌株,是以活菌形式提供补充,通过促进肠道微生物平衡对宿主产生有益的影响。钟燕<sup>[10]</sup>将益生菌改善乳糖不耐受的机制概括为三方面:一活菌所含有的 $\beta$ -半乳糖苷酶对乳糖有消化作用;二延缓胃排空速率,减慢肠转运时间;三改善肠道代谢内环境。临床亦有诸多报道表明益生菌在乳糖不耐受症治疗方面具有一定疗效,如麦海燕<sup>[11]</sup>应用枯草杆菌二联活菌颗粒治疗继发性乳糖不耐受 172 例,并将母乳或牛乳喂养次数减半,其治疗组有效率(96.51%)明显优于对照组(76.19%),且未发现毒副作用,保证了患儿母乳喂养的顺利进行,取得较好的临床效果。发酵乳,通常称“酸奶”,其中含有高数量的活性乳酸菌,也是人体重要的益生菌来源。赵显峰等<sup>[12]</sup>采用交叉实验设计,应用呼气氢法研究了 68 名乳糖不耐受小学生饮用不同牛奶时乳糖不耐受的发生情况,结果提示饮用低乳糖牛奶和酸牛奶可有效降低乳糖不耐受的发生。

## 3 乳糖酶的应用

乳糖酶,又称 $\beta$ -半乳糖苷酶,广泛存在于植物、细菌、真菌、放线菌以及哺乳动物(特别是婴儿)的肠道中。在所有双糖酶中,乳糖酶成熟最晚,含量最低,最易受损,修复最慢。胃肠道的炎症感染、手术损伤、免疫缺陷及营养不良等均可引起小肠黏膜上皮细胞刷状缘受损,从而导致乳糖酶缺乏。因此,应用乳糖酶制剂治疗乳糖不耐受是当前的理想方法,它可以使患儿无需改变原有饮食结构,保证婴幼儿继续从母乳中获得抗体等有益成分,增强患儿免疫力,缩短病程,促进病情恢复。Montalto M 等<sup>[13]</sup>通过实验表明乳糖酶缺乏者在饮用牛奶前或就餐时加入外源性 $\beta$ -半乳糖苷酶能显著改善不良症状且无任何副作用。任立红等<sup>[14]</sup>通过对 160 例腹泻继发乳糖不耐受患儿予乳糖酶制剂进行干预,结果提示应用医用乳糖酶制剂可提高疗效、缩短病程。但是乳糖酶的作用效果受多种因素的影响<sup>[14]</sup>,如乳糖的剂量、酶的含量、酶在消化道能维持的活性时间、食物对胃肠蠕动的刺激、胃内 pH 值、胆汁酸盐浓度等均能影响乳糖酶的效果,且其成本较高,种种局限因素限制了乳糖酶的发展。

## 4 基因工程

4.1 利用基因工程技术生产乳糖酶 鉴于传统方法生产乳糖酶原辅料需求量大、成本高,未来有望通过基因工程技术将活性高的乳糖酶基因导入易于培养、生长迅速的微生物体内大量生产乳糖酶,以降低生产成本,满足社会需求。目前,已有多种生物的乳糖酶基因被克隆出来,如黑曲霉菌<sup>[15]</sup>、类芽孢菌<sup>[16]</sup>、保加利亚德氏乳杆菌<sup>[17]</sup>等。但生产酶的工程菌现今还是以大肠埃希菌、酵母菌为主,还有嗜热链球菌、乳杆菌等<sup>[18]</sup>。章沙沙等<sup>[19]</sup>采用简并引物 PCR 和 TAIL-PCR 方法,从乳杆菌 B164 中克隆得到一个乳糖酶基因 bg42-164,将其连接 pET-30a(+) 载体并转入大肠杆菌 BL21(DE3),经 IPTG 诱导表达后可检测到乳糖酶活力,将乳糖酶 bg42-164 纯化后进行酶学性质分析,表明其对乳糖的水解效果良好。为了获得高产菌株,未来新的基因工程菌将不断出现。

4.2 基因治疗从根本上解决乳糖酶缺乏的问题 原发性乳糖酶缺乏是一种常染色体隐性遗传性疾病,因此,During MJ 等<sup>[20]</sup>提出了乳糖不耐受的基因治疗,并通过腺病毒载体成功地使乳糖不耐受模型动物的肠上皮细胞和黏膜固有层细胞持续表达 $\beta$ -半乳糖苷酶转基因产物,但效率较低。为获得高效、稳定的转基因效率,洪思琦等<sup>[21]</sup>应用 AdEasy 腺病毒改良载体系统成功构建了携带 $\beta$ -半乳糖苷酶基因的重组腺病毒,能高效感染 HEK293 细胞,并功能性表达 $\beta$ -半乳糖苷酶。转基因的成功表达使其有望在未来发展成为最终解决乳糖不耐受问题的有效方案。目前,基因产物的毒性、潜在危害性和侵袭性尚待进一步深入研究。

## 5 中医药治疗

我国古代没有关于乳糖不耐受的明确记载,根据其临床表现,认为此为脾失健运,湿邪内困所致,运用中医基本理论对继发乳糖不耐受患儿进行辨证施治,常可取得良好效果。许增华等<sup>[22]</sup>将 120 例糖源性腹泻患儿随机分为中药治疗组、去乳糖饮食治疗组和西药治疗组,结果中药治疗组和去乳糖饮食组的止泻天数及肠乳糖水平的下降明显优于西药治疗组。其立方主要以葛根苓连汤为基础进行辨证加减,研究表明通过降低肠乳糖水平治疗糖源性腹泻是其药理作用之一。张蔚<sup>[23]</sup>对 60 例乳糖不耐受婴幼儿运用小儿推拿进行治疗,将单纯去乳糖饮食疗法组作为对照,结果治疗组对慢性、迁延性腹泻的治愈率显著高于对照组( $P < 0.05$ ),说明小儿推拿治疗乳糖不耐受在减轻症状、缩短病程、提高疗效等方面疗效优于单纯去乳糖疗法,值得临床推广应用。范华等<sup>[24]</sup>运用针刺四缝穴法对 98 例尿半乳糖检测阳性患儿进行治疗,结果提示可

改善患儿乳糖不耐受现象。由此可见,中医治疗方法多种多样,且无副作用,值得临床应用推广。

## 6 其他辅助治疗

**6.1 碳酸氢钠** 乳糖不耐受或者其他原因导致乳糖酶活性降低,则乳糖不能被分解为葡萄糖和半乳糖,未被消化的乳糖进入结肠,经细菌发酵生成有机酸和气体,增加肠内的渗透压,从而出现腹胀、腹痛、肠鸣、泄泻等症状。鲍春<sup>[23]</sup>等采用碳酸氢钠辅助治疗 40 例继发性乳糖不耐受患儿,对照组予单纯口服蒙脱石散治疗,结果治疗组的总体疗效明显优于对照组,尤其对大便 pH < 5 的病疗效较好。研究表明碳酸氢钠可以通过抗酸、健胃、纠正酸碱平衡紊乱等作用改善乳糖不耐受的症状。

**6.2 微量元素** 锌是多种酶的辅酶,缺锌可导致肠绒毛萎缩,肠道双糖酶活性下降。补锌能加速肠黏膜再生,增加刷状缘酶水平,亦较多用于临床。陈丽红等<sup>[24]</sup>对 42 例腹泻患儿予补锌辅助治疗,结果显示治疗组腹泻的持续时间明显减少。另外,乳糖能够促进钙吸收,给予患儿无乳糖饮食时,钙的吸收量将明显减少,因而必须补充钙及维生素 D<sup>[25]</sup>。

**6.3 对症治疗** 若乳糖不耐受患儿同时伴有水电解质紊乱、酸碱失衡应及时予以纠正。

**6.4 病因治疗** 乳糖不耐受常可由多种原因引起。如果是细菌感染,要合理使用抗生素,过敏引起者尽量避免过敏原,营养不良者予以支持疗法等。

乳糖不耐受是涉及全球的健康问题,特别是亚洲人群的发生率极高。目前针对患儿乳糖不耐受的治疗主要是通过改变饮食结构或摄入方式,服用乳糖酶、益生菌等,基因治疗由于技术要求及费用昂贵,临床应用受限。西医的治疗仍以对症和补液疗法为主,中医治疗方法多样,简便安全,疗效肯定,具有一定的优势,但本病中医治疗缺乏规范化,且治疗的机理研究仍显不足,使其推广运用受到限制。未来对乳糖不耐受的临床及实验研究将进入一个更深的层次。

## 参考文献

- [1] 顾春燕,蒋曙红. 无乳糖奶粉治疗乳糖不耐受患儿的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(26):3326-3327.
- [2] Herzler SR, Huynh BC, Savaiano DA. How much lactose is low lactose[J]. J Am Diet Assoc,1996,96(3):243-246.
- [3] 乔蓉,黄承钰,曾果,等. 健康成人可接受牛奶摄入量实验研究[J]. 卫生研究,2006,35(6):747-749.
- [4] 杨善浦. 继发性乳糖不耐受症婴儿不同饮食疗法疗效观察[J]. 浙江医学,2003,25(9):545-546.
- [5] Welland D. If you think you can't handle milk, here's some good news for you[J]. Environmental Nutrition,2008,31(3):1,4.
- [6] Hertzler SR,Savaiano DA. colonic adaptation to daily lactose feeding in lactose maldigesters reduces lactose intolerance[J]. Am J Clin

Nutri,1996,64(2):232-236.

- [7] Suarez FL, Savaiano DA, Arbisi P, et al. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance[J]. Am J Clin Nutri,1997,65(5):1502-1506.
- [8] 赵显峰,潘丽莉,孟晶,等. 乳糖不耐受小学生饮奶方法的探讨[J]. 中华预防医学杂志,2007,41(3):176-178.
- [9] 乔蓉,黄承钰,杜辉章,等. 牛奶不耐受膳食改善措施实验研究[J]. 第二届中国西部营养学术会议专题报告及论文摘要汇编. 成都,2006:100-101.
- [10] 钟燕. 益生菌与乳糖不耐受研究进展[J]. 国外医学卫生学分册. 2003,30(2):101-104.
- [11] 麦海燕. 枯草杆菌二联活菌颗粒治疗继发性乳糖不耐受 172 例分析[J]. 中国医药导报,2009,6(19):113-114.
- [12] Montalto M, Nucera G, Santoro L, et al. Effect of exogenous  $\beta$ -galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover double-blind placebo-controlled study[J]. European J Clin Nutr,2005,59(4):489-493.
- [13] 任立红,仰曙芬,孙晓哈. 小儿腹泻应用乳糖酶的干预研究[J]. 中国儿童保健杂志,2011,19(1):62-64.
- [14] Lin M, Jack A, Margaret C, et al. comparative effects of exogenous lactase ( $\beta$ -galactosidase) preparations on in vivo lactose digestion[J]. Dig Dis Sci,1993,38(11):2022-2027.
- [15] 李淑娟,郭润芳,于宏伟,等. Aspergillus niger 乳糖酶基因的克隆及序列分析[J]. 中国农学通报,2007,23(6):187-190.
- [16] 陆文伟,孔文涛,孙芝兰,等. Paenibacillus sp. K1 $\beta$ -半乳糖苷酶基因的克隆及在大肠杆菌中的表达[J]. 山东大学学报,2008,43(7):69-72.
- [17] 王政,马文丽,郑文岭. 乳糖酶基因的克隆及生物信息学分析[J]. 海南医学院学报,2009,15(2):104-106.
- [18] 吕晓华,刘世贵,高荣. 生物技术在乳糖不耐受防治中的应用[J]. 中国乳品工业,2002,30(1):44-47.
- [19] 章沙沙,张宇宏,樊晓虎,等. 乳杆菌乳糖酶的基因异源表达及酶学性质分析[J]. 中国农业科技导报,2011,13(3):53-59.
- [20] During MJ, Xu R, Young D, et al. Peroral gene therapy of lactose intolerance using an adeno-associated virus vector[J]. Nat Med, 1998,4(10):1131-1135.
- [21] 洪思琦,王佚,毕杨,等. 应用 AdEasy 腺病毒改良载体系统构建携带  $\beta$ -半乳糖苷酶基因重组腺病毒的实验研究[J]. 第三军医大学学报,2009,31(17):1649-1651.
- [22] 许增华,李香莲,罗红,等. 中药治疗小儿糖源性腹泻的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2005,13(5):290-292.
- [23] 张蔚. 小儿推拿法治婴幼儿乳糖不耐受腹泻 60 例临床观察[J]. 新中医,2003,35(1):49-50.
- [24] 范华,邹文凯,周士伟. 针刺四缝穴对厌食症患儿尿半乳糖耐受试验及血清瘦素水平的影响[J]. 中医儿科杂志,2008,4(3):40-42.
- [25] 鲍春,徐佩华. 口服碳酸氢钠治疗小儿继发性乳糖酶缺乏症的临床观察[J]. 中国药物与临床,2005,5(7):553.
- [26] 陈丽红,王评. 补锌辅助治疗婴儿腹泻病临床分析[J]. 中国误诊学杂志,2010,10(31):7582.
- [27] 姚福宝. 婴儿乳糖不耐受的诊治研究[J]. 临床儿科杂志,2010,28(5):496-498.

(本文校对:单进军 收稿日期:2012-06-11)