

DOI:10.3969/j.issn.1003-515X.2012.19.003

乳糖不耐受症的诊断与治疗

王文建

(汕头大学医学院附属深圳儿童医院 消化科, 广东 深圳 518026)

Diagnosis and Treatment of Lactose Intolerance in Children

WANG Wen-jian

(Department of Gastroenterology, Shenzhen Children's Hospital Affiliated to Medical College of Shantou University, Shenzhen 518026, Guangdong Province, China)

摘要: 儿童乳糖不耐受症是乳糖酶缺乏或活性低下导致儿童进食乳糖后出现腹痛、腹胀、腹泻等胃肠症状的临床综合征,可通过病史资料和去乳糖饮食初步诊断,实验室常用氢气呼气试验、大便还原糖测定和尿半乳糖检测确诊。主要治疗采用去乳糖饮食疗法辅以益生菌,继发性乳糖不耐受同时纠正原发病和并发症。

实用儿科临床杂志, 2012, 27 (19): 1468-1470

关键词: 乳糖不耐受症; 诊断; 治疗; 儿童**中图分类号:** R723.1**文献标识码:** A**文章编号:** 1003-515X(2012)19-1468-03

乳糖是哺乳动物乳汁中一种重要的营养成分,母乳中的乳糖是婴幼儿最重要的能量来源。乳糖进入体内后在小肠乳糖酶的作用下分解成葡萄糖和半乳糖,水解后的半乳糖是构成脑及神经组织糖脂质的成分。由于乳糖酶缺失或活性降低可导致乳糖吸收不良,未被消化的乳糖进入结肠后可被细菌发酵生成醋酸、丙酸等短链脂肪酸及二氧化碳等气体,进而增加肠内渗透压,出现肠鸣、腹痛、腹胀和渗透性腹泻等临床表现,称为乳糖不耐受症。

1 流行病学

乳糖不耐受症普遍存在,属常染色体隐性遗传,70%的世界人口存在不同程度的乳糖酶缺乏。乳糖不耐受症的发病率存在种族和年龄差异,不受性别因素影响。北欧人发病率最低,仅为2%,西班牙人为50%~80%,黑人和犹太人为60%~80%,亚洲人和美洲印第安人几乎达100%。20%的西班牙人、亚洲人及黑人在5岁前即有乳糖酶缺乏和乳糖吸收不良,而白种人通常4、5岁以后才有乳糖不耐受的症状^[1]。

中国人是乳糖吸收不良和乳糖不耐受的高发人群,我国汉族人群乳糖酶缺乏的发生率为75%~95%,少数民族人群乳糖酶缺乏发生率为76.0%~95.5%,基本相近^[2]。我国儿童乳糖酶缺乏的发生率随年龄增长而升高,杨月欣等^[3]报道中国儿童乳糖不耐受和乳糖吸收不良的发病率在7、8岁时最高,达87.6%,而3~5岁时为38.5%。自20世纪80年代起乳糖不耐受导致的婴儿腹泻引起国内关注,有报道乳糖不耐受约占婴儿腹泻的46.9%~70.0%。

2 病因和临床分类

乳糖酶又称 β -半乳糖苷酶,对乳糖真正起水解作用

的为乳糖酶-根皮苷水解酶。乳糖酶基因位于2号染色体长臂,由50 000个碱基对组成,包含17个外显子,启动子位于乳糖酶基因前端,由1 000个碱基对组成。乳糖酶mRNA由6 274个碱基对组成,乳糖酶活性的调节主要在转录水平^[4]。乳糖酶至少到孕34周才开始有活性,早产儿和一些刚出生的足月儿由于肠黏膜发育不成熟,乳糖酶活性偏低,不能较好地消化吸收乳糖,待肠黏膜发育成熟后乳糖不耐受会消失。由于在自然条件下乳汁实际为乳糖仅有的来源,幼仔于断乳后一生中极少可能再摄入大量乳糖,成年后肠道乳糖酶即失去存在意义,所以多数哺乳动物临近断乳时其肠道乳糖酶逐渐减少,最终完全消失,其原因是乳糖酶基因关闭^[5]。乳糖酶为一条多肽链,上面有乳糖酶-根皮苷水解酶的作用位点,并通过羧基末端的一段疏水氨基酸序列连接在肠黏膜微绒毛膜表面,小肠发育异常、多种因素致黏膜受损造成绒毛顶部含双糖酶(包括乳糖酶)的上皮细胞丢失,乳糖酶分泌不足均可导致乳糖不耐受。

乳糖不耐受症依照病因分为原发性、继发性、先天性和发育型4种类型^[1]。

2.1 原发性乳糖不耐受 原发性乳糖不耐受最常见,也称成人型乳糖不耐受,是由于乳糖酶活性逐渐降低引起,与乳糖酶基因表达降低有关,乳糖酶的活性会逐渐降低甚至消失,造成乳糖消化不良、乳糖不耐受。发生率随不同国家、不同种族人群的变化而变化。

2.2 继发性乳糖不耐受 继发性乳糖不耐受是指多种原因致使小肠上皮损伤乳糖酶活性暂时性下降,多发生于感染性腹泻、炎症性肠病、手术及药物损伤小肠黏膜后,多数随原发病纠正后得以缓解。婴幼儿继发性乳糖不耐受更为常见,其中轮状病毒肠炎发生率最高,该病毒不仅破坏肠黏膜,减少乳糖酶的分泌,还直接作用乳糖酶使其分解,引起继发性乳糖不耐受,使腹泻迁延,食用低乳糖奶粉或其他不引起乳糖不耐受的乳制品可缩短病

作者简介: 王文建,男,副主任医师,硕士学位,中华预防医学会微生态学分会儿科学组秘书,研究方向为消化和营养疾病,电子信箱 wwjxx@126.com。

程。

2.3 先天性乳糖酶缺乏 此型很少见,小肠组织活检表明其他组织特征皆正常,出生时机体乳糖酶活性即低下或缺乏,是常染色体隐性基因所致。此类患儿一旦食用母乳或者其他包含乳糖的食物就会出现顽固的腹泻,易出现脱水、电解质丢失,从而有生命危险。

2.4 发育型乳糖不耐受 此型在孕34周前早产儿多见,是由于肠道发育不成熟所致。部分婴幼儿长期腹泻但食欲好、生长状况良好,粪检乳糖阳性,停食乳类好转,符合乳糖不耐受,可能与进食过多乳糖超出机体乳糖酶的负荷,造成乳糖酶相对不足所致^[6]。

3 临床表现

乳糖不耐受症的症状个体差异很大,与小肠黏膜残余的乳糖酶活性、进入肠道的乳糖量、胃排空速率、肠乳糖转运时间、肠道细菌发酵乳糖的能力及大肠对肠腔渗透压改变后的代偿作用有关。食物中的乳糖在小肠内不能被乳糖酶完全消化吸收而滞留于肠腔内,使肠内容物的渗透压增高、体积增加,肠排空加快,导致腹胀、肠鸣、肠绞痛、腹泻、恶心、呕吐等胃肠道症状,部分患者肠道运动减弱出现便秘,还会出现头痛、注意力不集中、记忆力下降、疲乏无力、肌肉和关节疼痛、心律不齐、口腔溃疡、瘙痒等全身症状^[7]。乳糖不耐受可影响铁和钙的吸收,临床可以出现缺铁及铁缺乏的症状,严重的乳糖不耐受可导致机体营养不良及水电解质紊乱危及生命。婴幼儿常见症状是腹泻,典型的粪便为黄色稀便,带泡沫及酸臭味;年长儿则以腹部不适、腹胀为多见。

4 诊断

详细的病史资料有助于得出临床症状与乳糖不耐受的关联性,疑似乳糖不耐受症时可先尝试去乳糖饮食,通常2周内临床症状消失而再次摄食后症状复发即可诊断乳糖不耐受,大部分患儿无需进行实验室检查^[1,8],在基层或缺乏实验条件的情况下可以进行初筛。去乳糖饮食诊断相对时间较长,且对于患病率更高、更普遍的乳糖吸收不良无法明确诊断,必须借助于实验室检查才能确诊,目前常用的实验室诊断方法有以下几种。

4.1 氢气呼气试验 氢气呼气试验的原理是未分解乳糖在肠道可以产生一定量的氢气吸收入血后随肺排出,测定呼出氢气的水平可以间接反映乳糖的消化吸收状况。方法:口服 $1\sim 2\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 乳糖3h后测定呼气中氢气浓度,与空腹水平比较升高 $>2\times 10^{-5}\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 判定为吸收不良。本方法操作无损伤,灵敏准确简便,但需配备微量氢气测定仪,操作时间长达数小时,并需要受试者很好的配合,年幼儿无法适用。

4.2 大便还原糖及pH值测定 肠道未分解的乳糖随粪便排出,同时大便因含有酸性代谢产物呈酸性,大便还原糖和pH值改变可体现乳糖分解情况。醋酸铅法还原糖 $\geq(+ +)$ 为阳性,同时检查粪pH值 <5.5 ,提示乳糖

不耐受症。该法操作简便,具有较高的灵敏度,可以分辨原发性和继发性乳糖不耐受。班氏试剂法原理相同,评定标准为还原糖 $\geq(+ +)$ 为阳性,不需配合pH值测定,班氏试剂价格低廉、易买易配、操作简便^[9]。

4.3 尿半乳糖检测试验 人体中的半乳糖来源于摄入乳糖的消化吸收,半乳糖在人体内代谢后80%从尿中排出;测定尿中半乳糖水平可以间接特异地反映乳糖的消化吸收状况,判断受试者是否为乳糖不耐受。尿中半乳糖在半乳糖氧化酶的作用下生成己二醛糖和过氧化氢,后者使3,5-二氯-2-羟基苯磺酸氧化呈红色,不变色提示乳糖不耐受症^[10]。

4.4 乳糖耐量试验 乳糖耐量试验是传统的检测方法,口服乳糖后取不同的时间点检测血糖水平,其低于 $200\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ 为阳性;该法需多次取血,假阳性率高,特异性差。

5 治疗

乳糖不耐受症的治疗与其临床类型密切相关,先天性乳糖酶缺乏应终身禁食乳糖,对于继发性乳糖不耐受首要的治疗是原发病的治疗,对于先天性和继发性乳糖不耐受导致的难治性腹泻或营养不良,要及时纠正水、电解质紊乱,避免滥用抗生素。

5.1 饮食治疗 饮食治疗是乳糖不耐受症的主要治疗方法,避免使用乳糖及含乳糖食物可以有效控制或减轻乳糖不耐受。可以依据临床症状轻重采用无乳糖或低乳糖牛奶(奶粉),目前市售无乳糖奶粉或水解蛋白牛奶均不含乳糖,系优质牛乳蛋白配方,能确保蛋白质的足量供应和良好利用,而且有天然奶味,并含有婴儿正常所需的全部矿物质和维生素,但价格昂贵;也可使用大豆奶粉或米、面制品,但因营养成分不足不宜久用。原发性乳糖不耐受患儿临床症状与禁食乳糖的量密切相关,因而可以采用少量多次摄入乳制品,以增强肠道对乳糖的耐受性,还可选用发酵乳(酸奶)减少乳糖摄入量,避免空腹饮食等也可减轻乳糖不耐受症状^[11]。婴儿急性感染性腹泻时短时间的乳糖不耐受是非常普遍的,常导致不必要的抗生素治疗和禁食奶类,一项荟萃分析显示多数急性腹泻患儿可以安全地食用母乳或未经稀释的动物乳^[12],在印度进行的随机试验表明急性腹泻儿童进食奶品较进食酸奶有较大体质量增长,且并不增加腹泻^[13]。

5.2 益生菌制剂 研究表明多种益生菌与乳糖酶有关,乳酸菌可产生乳糖酶,同时可延缓胃排空速率,减慢肠转运时间^[14];在牛奶中加入嗜热链球菌、保加利亚乳杆菌等制成发酵乳,乳糖含量明显减少;双歧杆菌、乳酸杆菌能酵解乳糖,在酵解乳糖时只产酸不产气,不增加渗透压,同时增加肠道短链脂肪酸的吸收,有利于减轻乳糖不耐受症状。钟燕等^[15]使用乳酸菌发酵奶治疗乳糖不耐受症,2周后临床症状明显改善;陈青^[16]报道在不停母乳的情况下使用双歧杆菌和酪酸梭菌制剂治疗婴幼儿继发

性乳糖不耐受,也取得良好效果。目前市售益生菌已很普遍,可在饮食基础上辅助应用。

5.3 补充乳糖酶 乳糖不耐受症最重要的病理改变是乳糖酶缺乏或活性低下,理论上补充乳糖酶是最佳选择。乳酸菌、芽孢杆菌、大肠杆菌均可产生乳糖酶,酵母菌和真菌是商品乳糖酶的重要来源,国外已有一系列商品乳糖酶上市。乳糖酶的作用效果与乳糖的量、乳糖酶量及酶在胃肠道维持的活性有关,口服时易被胃酸破坏其效价,制造成本高,价格昂贵,现阶段难以推广使用。

5.4 基因治疗 乳糖酶的活性受乳糖酶基因调控,调节主要在转录水平。国外采用乳糖不耐受动物模型进行 β -半乳糖苷酶转移基因,结果在肠上皮和黏膜固有层中有该基因持续表达^[17]。基因治疗目前处于实验研究中,相信将来能成为乳糖不耐受症治疗的有效手段。

参考文献:

- [1] Heyman MB. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(3): 1279-1286.
- [2] 钟燕. 乳糖不耐受基础研究进展 [J]. 国外医学: 卫生学分册, 2000, 27(3): 168-171.
- [3] 杨月欣, 何梅, 崔红梅, 等. 中国儿童乳糖不耐受发生率的调查研究 [J]. 卫生研究, 1999, 28(4): 44-46.
- [4] Fajardo O, Naim HY, Lacey SW. The polymorphic expression of lactase in adults is regulated at the messenger RNA level [J]. *Gastroenterology*, 1994, 106(5): 1233-1241.
- [5] 吕晓英. 乳糖不耐受研究动态 [J]. 现代预防医学, 2005, 32(4): 319-

- 321.
- [6] 黄永坤, 杨娟. 乳糖不耐受症及其治疗 [J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25(7): 463-465.
- [7] Treudler R, Tebbe B, Steinhoff M, et al. Familial aquagenic urticaria associated with familial lactose intolerance [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2002, 47(4): 611-613.
- [8] Bhatnagar S, Aggarwal R. Lactose intolerance [J]. *BMJ*, 2007, 334(7608): 1331-1332.
- [9] 白建萍, 李传美, 吴章忠, 等. 粪乳糖测定在婴儿腹泻诊疗中的应用 [J]. 江苏医药, 2008, 34(4): 425.
- [10] 张国来, 李江苏, 张红敏, 等. 尿半乳糖试验在婴幼儿腹泻继发乳糖不耐受的临床意义 [J]. 中国误诊学杂志, 2006, 8(19): 4590-4591.
- [11] 赵显峰, 薛士安. 乳糖不耐受以及解决方法的研究动态 [J]. 中国学校卫生, 2007, 28(12): 1151-1153.
- [12] Brown KH, Pearson JM, Fontaine O. Use of nonhuman milks in the dietary management of young children with acute diarrhea: A Meta-analysis of clinical trials [J]. *Pediatrics*, 1994, 93(1): 17-27.
- [13] Bhatnagar S, Singh KD, Sazawal S, et al. Efficacy of milk versus yogurt offered as part of a mixed diet in acute noncholera diarrhea among malnourished children [J]. *J Pediatr*, 1998, 132(6): 999-1003.
- [14] De Vrese M, Stegelmann A, Richter B, et al. Probiotics—compensation for lactase insufficiency [J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73(2): 421-429.
- [15] 钟燕, 黄承钰, 阴文姬, 等. 益生菌和酸奶对乳糖不耐受者的作用研究 [J]. 营养学报, 2005, 27(5): 401-405.
- [16] 陈青. 双歧杆菌及酪酸梭菌联合治疗婴儿继发性乳糖不耐受 72 例 [J]. 天津医药, 2007, 35(3): 237.
- [17] 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.

(收稿日期: 2012-08-25)

(本文编辑: 王燕)

DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2012.19.004

小儿胃肠道疾病的药物应用

吴斌, 洪琳亮

(福建医科大学附属第一医院 儿科, 福州 350005)

Durg Application in Gastrointestinal Disease of Pediatrics

WU Bin, HONG Lin-liang

(Department of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian Province, China)

摘要: 小儿胃肠道疾病为儿科常见病、多发病, 药物治疗是目前重要的治疗手段之一。现简要介绍抑酸药、胃黏膜保护剂、促动力药、解痉药、止吐剂、通便药、助消化药、消胀药等小儿常见胃肠道用药的作用机制, 儿童推荐剂量及常见不良反应等。

实用儿科临床杂志, 2012, 27(19): 1470-1473

关键词: 胃肠道疾病; 药物治疗; 儿童

中图分类号: R725.7

文献标识码: A

文章编号: 1003-515X(2012)19-1470-04

小儿胃肠道疾病为儿科常见病、多发病, 药物治疗是目前重要的治疗手段之一。现就儿科临床常见各类胃肠道药物的作用机制、应用指征、推荐剂量、疗效及目前的临床应用情况等做一简要介绍。

1 抑酸药

1.1 H_2 受体拮抗剂 (H_2 -RA) H_2 -RA 可选择性阻断组胺与壁细胞表面 H_2 受体结合, 拮抗组胺对 H_2 受体的作用, 从而抑制胃酸分泌, 主要用于小儿酸相关性疾病的治

疗。西咪替丁(甲氰咪呱, 泰胃美)小儿剂量为 $10 \sim 30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大日剂量 800 mg, 婴幼儿单次剂量不超过 300 mg), 其为肝微粒体酶抑制药, 与细胞色素 P_{450} (CYP) 结合, 降低该酶活性。雷尼替丁抑酸强度是西咪替丁的 5~10 倍, 小儿剂量为 $4 \sim 6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大日剂量 300 mg), 对 CYP 影响较小, 不具有西咪替丁抗雄性激素作用。法莫替丁抑酸强度分别为西咪替丁和雷尼替丁的 100 倍和 7 倍, 作用时间较长, 其小儿剂量为 $0.4 \sim 0.8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ (最大日剂量 40 mg), 其不抑制 CYP 药物代谢系统, 无药物间相互作用, 长期使用较安全。

1.2 质子泵抑制剂 (PPI) PPI 是作用最强的胃酸分泌

作者简介: 吴斌, 男, 主任医师, 教授, 硕士学位, 硕士生导师, 中华预防医学会微生物学会儿科学组成员, 福建省医学会儿科学分会副主任委员, 发表论文 50 余篇, 研究方向为胃肠道疾病, 电子邮箱 wbdnch@hotmail.com。