

· 述 评 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.05.001

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240221.1542.016\(2024-02-23\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20240221.1542.016(2024-02-23))

新生儿乳糖不耐受诊疗的现状与展望^{*}

王政力^{1,2,3}, 史源^{1,2,3△}

(1. 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆 400014; 2. 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆 400014; 3. 重庆医科在学附属儿童医院江西医院, 南昌 330038)

[摘要] 乳糖不耐受是指因乳糖酶数量不足或活性低下引起乳糖吸收不良, 继而引发一种或多种消化道不适症状。新生儿以发育型及继发型乳糖酶缺乏为主, 临床症状多样, 容易被漏诊、误诊。新生儿乳糖不耐受常通过粪便还原糖及 pH 测定、尿半乳糖测定来辅助诊断, 但目前还有许多医院未开展相关检查项目。虽然目前新生儿乳糖不耐受缺乏专门的指南, 但在促进母乳喂养的大背景下, 减少特殊奶粉的滥用, 合理使用高效、优质的乳糖酶显得尤为重要。此外, 我国新生儿乳糖不耐受诊疗所涉及的一系列问题还需要进一步探索, 如何在乳糖不耐受治疗中找到平衡点将是今后研究的一个方向。

[关键词] 新生儿; 乳糖不耐受; 乳糖酶缺乏; 乳糖酶

[中图分类号] R722.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2024)05-0641-03

Current status and prospect of diagnosis and treatment of neonatal lactose intolerance^{*}

WANG Zhengli^{1,2,3}, SHI Yuan^{1,2,3△}

(1. Department of Neonatology, Children's Hospital of Chongqing Medical University/National Clinical Research Center for Child Health and Disorders/The Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research, Chongqing 400014, China; 2. Chongqing Key Laboratory of Pediatric Infection and Immune Rare Diseases, Chongqing 400014, China; 3. Jiangxi Hospital Affiliated Children's Hospital of Chongqing Medical University, Nanchang, Jiangxi 330038, China)

[Abstract] Lactose intolerance refers to the poor absorption of lactose caused by insufficient number or low activity of lactase, which leads to one or more gastrointestinal symptoms. Newborns are mainly developmental and secondary lactase deficiency, with various clinical symptoms, which are easy to be missed and misdiagnosed. Neonatal lactose intolerance is often diagnosed by fecal reducing sugar and pH determination and urinary galactose determination, but there are still many hospitals that have not carried out related inspection projects. Although there is currently a lack of specific guidelines for neonatal lactose intolerance, but in the context of promoting breastfeeding, reducing the abuse of special milk powder, and rational use of efficient, high-quality lactase is particularly important. In addition, a series of problems involved in the diagnosis and treatment of neonatal lactose intolerance in China need to be further explored. How to find a balance point in the treatment of lactose intolerance will be a direction for future research.

[Key words] newborn; lactose intolerance; lack of lactase; lactase

乳糖不耐受(lactose intolerance, LI)是指因乳糖酶数量不足或活性低下引起乳糖吸收不良, 继而引发

^{*} 基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFC2704803)。△ 通信作者, 史源(1966—), 主任医师、教授, 博士研究生导师, 重庆医科大学附属儿童医院新生儿科主任, 国家十四五重点研发计划首席专家, 重庆英才创新创业领军人才, 第十二批重庆市首席专家工作室领衔专家; 2022、2023 年连续入选全球前 2%“年度影响力顶尖科学家”。任中华医学会儿科学分会新生儿学组副组长, 中国医师协会儿科医师分会第五届委员会常务委员, 新生儿科医师分会第四届委员会副会长等职务。主持国家自然科学基金、十四五国家重点研发计划等 20 余项。获十二届宋庆龄儿科学奖及省部级科技成果奖 2 项, 在 *JAMA*、*Lancet* 等期刊发表论文 150 余篇, 牵头撰写指南 20 余篇, 主编《军事儿科学》《灾害儿科学》等。E-mail: shiyuan@hospital.cqmu.edu.cn。

一种或多种消化道不适症状^[1]。乳糖不耐受患儿临床症状的严重程度取决于肠黏膜中存在的乳糖酶浓度、肠道菌群、摄入乳糖的量、胃肠道蠕动及个体对症状感知的敏感性^[2]。就总体人群而言,乳糖不耐受的患儿分布比例非常不均匀,美洲约为 50%,亚洲约为 70%,非洲几乎为 100%;全球乳糖不耐受的患病率约为 57%,实际患病率则估计超过 65%^[3]。新生儿(特别是早产儿)胃肠道发育不成熟,在喂养过程中极易出现呕吐、腹胀、胃潴留、排气增多和排便异常等喂养不耐受表现,临床症状不典型,易与多种其他消化道疾病相混淆。2023 年,作者曾通过网络问卷调查了来自全国 23 个省(自治区、直辖市)的 278 位新生儿专科门诊医生(以下简称“网络调查”),大部分被调查者(236 位,84.89%)认为乳糖不耐受在临床工作中易被忽略,且有 142 位(51.08%)被调查者认为腹泻为乳糖不耐受最常见的临床症状(数据待发表)。

自美国儿科学会营养委员会在 1978 年发表第 1 份关于乳糖不耐受的声明以来,人们对乳糖不耐受的认识在过去近 50 年里发生了重大变化^[4]。20 世纪 80 年代,早产儿乳糖酶缺乏引起乳糖不耐受所致的喂养问题引起过广泛关注,且开展了大量临床研究。但近 20 年,国内外关于新生儿乳糖不耐受的高质量临床研究并不多见。

1 新生儿乳糖不耐受分型

乳糖是哺乳动物乳汁中的主要碳水化合物,其消化吸收取决于近端肠刷状缘酶乳糖酶-根皮苷水解酶(lactase-phlorizin hydrolase, LPH)的存在。两个腔内酶位点伸入肠腔,将二糖分解为葡萄糖和半乳糖,通过钠葡萄糖转运蛋白穿过肠刷状缘。半乳糖在新生儿时期还参与细胞间通信、免疫功能、上皮稳定和神经发育^[2]。一般认为,乳糖不耐受分为以下 4 类:(1)先天型乳糖酶缺乏。此型是由于肠道乳糖酶的隐性基因突变所致,较罕见。最初在芬兰等地报道了乳糖酶基因位点的罕见突变^[5-6],其他地方也有报道^[7-8]。在这些情况下,新生儿无法消化乳糖,且随着母乳喂养的开始,临床症状会迅速出现,发生严重腹泻、酸中毒和高钙血症等症状。(2)发育型乳糖酶缺乏。由于早产儿的肠道乳糖酶尚未完全成熟,乳糖酶活性偏低,对乳糖的消化吸收能力较差,是早产儿常见的乳糖酶缺乏原因^[9]。此类型乳糖酶缺乏为暂时性,随着日龄的增长和肠道发育完善,乳糖酶活性可逐渐增加。人体肠道黏膜表面的乳糖酶活性自胎龄 8 周起出现,妊娠 26~<35 周早产儿乳糖酶活性约为自身峰值(足月分娩)的 30%,35~38 周乳糖酶活性约 70%^[10],但早产儿与足月儿母乳中乳糖的含量却无明显差异^[11]。(3)原发型乳糖酶缺乏。此型又称成人型乳糖酶缺乏,是由于乳糖酶基因转录启动子区的几个多态性引起乳糖酶相对或绝对缺乏所致,是最常见的乳糖不耐受类型^[12]。由于人体乳糖酶活性在足

月出生后达到峰值,可持续至 2 岁,故此型在婴儿期表现比较隐匿。随着年龄增长,乳糖酶活性逐渐下降或消失,最早可在 2~5 岁开始出现临床症状,随后逐步加重,影响 1/4~1/3 的世界人口,有明显的人群分布和人种差异特点^[2]。(4)继发型乳糖酶缺乏。此型常继发于肠道感染(细菌、病毒或寄生虫)、药物治疗、放射暴露、乳糜泻、营养不良、药物影响、消化道手术等诱因导致的肠道黏膜损伤,引起乳糖酶缺乏。此型为暂时性乳糖不耐受,待绒毛病变修复后方能分泌足量的乳糖酶,修复周期一般需数周至数月不等^[3]。

2 新生儿乳糖不耐受诊断方法

新生儿乳糖不耐受的诊断方法包括粪便还原糖及 pH 测定、尿半乳糖测定、乳糖耐量试验、氢呼气试验、空肠黏膜活检及基因检测等^[13]。“网络调查”显示有超过一半(159/278)的被调查者表示其所在医院没有常规开展乳糖不耐受相关检测。这个问题值得引起相关部门及医院管理者重视,应当开展相关检测项目,以辅助临床对乳糖不耐受的诊疗。

新生儿乳糖不耐受常通过粪便还原糖及 pH 测定、尿半乳糖测定来进行辅助诊断。乳糖和半乳糖均属于还原糖,新生儿摄入的糖以乳糖为主,在肠道内被分解为半乳糖,并直接在小肠中被吸收,没有代谢的半乳糖 80%从尿中排出,故可通过粪便和尿液中的还原糖测定来反映乳糖酶代谢情况。而因未分解的乳糖在结肠可被微生物分解产生乳酸、短链脂肪酸,使得肠内 pH 值发生变化。但这些检查存在一定的假阳性和假阴性,因此提醒新生儿科医生应当紧密结合临床,不能仅凭检查妄下结论。

乳糖耐量试验是在摄入一定量乳糖后,通过检测血浆中血糖变化来诊断乳糖不耐受。乳糖酶缺乏者结肠内未被吸收的乳糖分子分解产生的氢气经肠黏膜吸收入血,使呼出气体中氢气浓度增加。氢呼气试验则是利用微量氢气测定仪检测呼出的氢气水平,间接反映乳糖的消化吸收状况。空肠黏膜活检可测定乳糖酶活性,但不适用于新生儿。基因检测则是利用检测试剂盒对常见的突变基因进行检测,可以预测乳糖吸收不良,但其费用较高且不能对所有单核苷酸多态性进行检测;其在亚洲人群,尤其在国人人群中并未得到确切验证的突变基因作为预测基因,故推广应用尚存在诸多需要解决的问题。

3 新生儿乳糖不耐受治疗

3.1 新生儿乳糖不耐受相关指南共识

目前还没有专门针对新生儿这一特殊人群的乳糖不耐受指南或共识,仅在数个消化道疾病的指南或共识中略有提及。2006 年美国儿科学会营养委员会发布了对婴儿、儿童和青少年乳糖不耐受的若干建议,其中介绍了乳糖酶补充剂、低乳糖或无乳糖奶对乳糖不耐受的作用,强调母乳喂养婴儿应该继续母乳而不是无乳糖或低乳糖配方奶喂养,甚至对配方奶喂

养的早产儿也指出可以在早产儿配方奶中添加乳糖酶进行替代治疗^[12]。2009 年《儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识》中指出“母乳喂养患儿继续母乳喂养, <6 个月的人工喂养患儿可继续喂配方乳”^[14]。2010 年《美国国立卫生研究院共识发展会议声明——乳糖不耐症与健康》中也强调许多有乳糖不耐受的患儿也不需要完全无乳糖膳食, 应该考虑乳糖酶替代治疗或其他个性化方案, 同时注意乳糖不耐受继发的钙吸收问题^[15]。2018 年国际《非营养不良儿童急性腹泻管理的通用建议》中也指出 6 个月以下的婴儿不应中断母乳喂养, 在没有母乳喂养的情况下, 通常不需要常规稀释牛奶和常规使用无乳糖配方奶^[16]。2020 年中国《早产儿喂养不耐受临床诊疗指南》中没有关于乳糖不耐受的内容, 但明确指出不推荐常规使用低乳糖配方奶或乳糖酶预防或治疗早产儿喂养不耐受。总体而言, 目前关于新生儿乳糖不耐受的诊断及治疗还缺乏详细、规范的参考指南或共识。

3.2 新生儿乳糖不耐受临床研究进展

2013 年 Cochrane 发表一篇关于乳糖酶治疗早产儿乳糖不耐受的系统综述指出仅检索到一项包含 130 例早产儿的高质量临床研究。研究发现, 经乳糖酶处理后的奶用于早产儿喂养, 没有发现任何副作用, 且在主要临床结局方面没有明显差异^[17]。非常惊喜地看到国内近期也有团队重视该疾病, 开展了一系列研究。王丽等^[18]发现乳糖酶添加剂能安全有效地改善早产儿乳糖不耐受引起的临床症状。查新祎等^[19]一项多中心前瞻性研究表明外源性乳糖酶添加剂可有效且安全地缓解早产儿乳糖不耐受相关的临床症状。陈园园等^[20]一项多中心研究表明乳糖酶可有效治疗乳糖酶缺乏症。目前乳糖酶替代疗法治疗新生儿乳糖不耐受已得到越来越多的研究支撑, 但对于是否针对早产儿预防性使用乳糖酶还需要更多循证医学证据。

从理论上讲, 乳糖不耐受和无乳糖饮食可能影响钙的吸收, 这是目前关注较多的问题。有研究者通过新生儿乳糖摄入和排泄比率之间的差异表明, 出生后 5 d 内乳糖酶就可以满足需要, 即使对于极早产儿也是如此^[9]。也有研究发现, 乳糖能够通过增加粪便中乳酸杆菌、双歧杆菌总数并减少拟杆菌/梭菌的比例, 增加短链脂肪酸浓度, 从而调节肠道微生物群的组成^[21]。因此, 乳糖对生长发育也有积极意义, 可以帮助钙的吸收, 调节肠道菌群。

4 展 望

新生儿乳糖不耐受以发育型及继发型乳糖酶缺乏为主, 容易被漏诊、误诊, 且缺乏专门的指南指导临床。目前还有许多医院未开展乳糖不耐受检查项目, 需要加快检测项目的普及。在促进母乳喂养的大背景下, 减少特殊奶粉的滥用, 合理使用高效、优质的乳糖酶显得尤为重要。我国新生儿乳糖不耐受的流行

病学负担、常见基因多态性型别、高危儿的家庭筛查、高危儿的预防性使用乳糖酶必要性、乳糖酶替代治疗的疗程及其他辅助治疗措施等一系列问题还需要进一步探索。如何在新生儿乳糖不耐受治疗中找到平衡点将是今后研究的一个方向。高质量的临床证据支撑临床决策, 今后的研究应当注意把握各个细节, 延长观察周期, 减少干扰因素等。

参考文献

- [1] SILBERMAN E S, JIN J. Lactose intolerance[J]. JAMA, 2019, 322(16):1620.
- [2] SZILAGYI A, ISHAYEK N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options[J]. Nutrients, 2018, 10(12):1994.
- [3] CATANZARO R, SCIUTO M, MAROTTA F. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment [J]. Nutr Res, 2021, 89:23-34.
- [4] The practical significance of lactose intolerance in children[J]. Pediatrics, 1978, 62(2):240-245.
- [5] TORNIAINEN S, FREDDARA R, ROUTI T, et al. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD) [J]. BMC Gastroenterol, 2009, 9:8.
- [6] ROBAYO-TORRES C C, NICHOLS B L. Molecular differentiation of congenital lactase deficiency from adult-type hypolactasia [J]. Nutr Rev, 2007, 65(2):95-98.
- [7] UCHIDA N, SAKAMOTO O, IRIE M, et al. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency [J]. Tohoku J Exp Med, 2012, 227(1):69-72.
- [8] FAZELI W, KACZMAREK S, KIRSCHSTEIN M, et al. A novel mutation within the lactase gene (LCT): the first report of congenital lactase deficiency diagnosed in Central Europe [J]. BMC Gastroenterol, 2015, 15:90.
- [9] WEAVER L T, LAKER M F, NELSON R. Neonatal intestinal lactase activity [J]. Arch Dis Child, 1986, 61(9):896-899.
- [10] ANTONOWICZ I, LEBENTHAL E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus [J]. Gastroenterology, 1977, 72(6):1299-1303.
- [11] HSU Y C, CHEN C H, LIN M C, et al. Changes in preterm breast milk nutrient content in the first month [J]. Pediatr Neonatol, 2014, 55(6):449-454.

Clin Infect Dis, 2015, 60(2): 275-278.

- [18] Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), DOTTERS-KATZ S K, KULLER J A, et al. Society for Maternal-Fetal Medicine consult series # 56: hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: replaces consult number 43, November 2017[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 225(3): 8-18.
- [19] SCHILLIE S, VELLOZZI C, REINGOLD A, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [J]. MMWR Recomm Rep, 2018, 67(1): 1-31.
- [20] 中国疾病预防控制中心. 丙型肝炎病毒实验室检测技术规范(2023 年修订版)[EB/OL]. (2023-10-18)[2023-11-01]. https://www.chinacdc.cn/zx-dt/202310/t20231018_270168.html.
- [21] 谭彩霞, 伍玉琪. 美国 CDC 2020 版医务人员潜在性暴露于 HCV 的检测与临床管理指南[J]. 中国感染控制杂志, 2020, 19(9): 848-850.
- [22] NELSON N P, WENG M K, HOFMEISTER M G, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020 [J]. MMWR Recomm Rep, 2020, 69(5): 1-38.
- [23] MORO P L, ZHETYEVA Y, BARASH F, et al. Assessing the safety of hepatitis B vaccination during pregnancy in the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 1990—2016[J]. Vaccine, 2018, 36(1): 50-54.
- [24] SCHILLIE S, HARRIS A, LINK-GELLES R, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for use of a hepatitis B vaccine with a novel adjuvant[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2018, 67(15): 455-458.
- [25] WENG M K, DOSHANI M, KHAN M A, et al. Universal hepatitis B vaccination in adults aged 19—59 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices: United States, 2022 [J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022, 71(13): 477-483.

(收稿日期: 2023-11-18 修回日期: 2024-01-22)

(编辑: 冯甜)

(上接第 643 页)

- [12] HEYMAN M B, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents[J]. Pediatrics, 2006, 118(3): 1279-1286.
- [13] 杨远, 蔡成. 新生儿乳糖不耐受研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2021, 48(7): 440-444.
- [14] 中华医学会儿科学分会消化学组, 中华医学会儿科学分会感染学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童腹泻病诊断治疗原则的专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(8): 634-636.
- [15] SUCHY F J, BRANNON P M, CARPENTER T O, et al. NIH consensus development conference statement: lactose intolerance and health [J]. NIH Consens State Sci Statements, 2010, 27(2): 1-27.
- [16] GUARINO A, LO VECCHIO A, DIAS J A, et al. Universal recommendations for the management of acute diarrhea in nonmalnourished children [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 67(5): 586-593.
- [17] TAN-DY C R, OHLSSON A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(3): CD004591.
- [18] 王丽, 王依闻, 谭金童, 等. 乳糖酶添加剂对早产儿乳糖不耐受有效性和安全性的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(7): 671-676.
- [19] 查新祎, 王依闻, 毛朋亮, 等. 乳糖酶添加剂对早产儿乳糖不耐受有效性及安全性: 一项前瞻性、多中心、随机对照研究[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(1): 34-41.
- [20] 陈园园, 朱燕, 陈超, 等. 乳糖酶滴剂对早产儿乳糖不耐受有效性和安全性的多中心研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(12): 1488-1490.
- [21] FRANCAVILLA R, CALASSO M, CALACE L, et al. Effect of lactose on gut microbiota and metabolome of infants with cow's milk allergy[J]. Pediatr Allergy Immunol, 2012, 23(5): 420-427.

(收稿日期: 2024-02-20 修回日期: 2024-02-28)

(编辑: 袁皓伟)