

文章编号: 1008-6579(2011)01-0062-03

【临床研究与分析】

## 小儿腹泻应用乳糖酶的干预研究

任立红<sup>1</sup>, 仰曙芬<sup>2</sup>, 孙晓晗<sup>1</sup> (哈尔滨医科大学附属第二医院 1 儿内科, 2 儿童保健科, 黑龙江 哈尔滨 150001)

中图分类号: R725.7 文献标识码: A

**摘要:** 【目的】 通过对腹泻患儿继发性乳糖不耐受(Secondary lactose intolerance, SLI)的干预研究, 为临床治疗提供科学依据。【方法】 应用尿半乳糖测定试剂盒, 对腹泻患儿的尿液进行检测, 将结果为阳性的患儿随机分到乳糖酶制剂组、无乳糖奶粉组及对照组, 比较三组疗效及疗程。【结果】 SLI 发病率与年龄有关, 年龄越小, 发病率越高, 各年龄组之间差异有统计学意义( $P < 0.01$ ); 与感染有关, 轮状病毒感染组高于其他组, 差异有统计学意义( $P < 0.005$ ); 三个治疗组的总有效率有差别( $P < 0.005$ ), 前两组之间无差别; 三组的病程有差别( $P < 0.01$ ), 前两组之间无差别。【结论】 年龄越小, SLI 发病率越高; 轮状病毒感染 SLI 发病率高于其他病因; 采用进口医用乳糖酶制剂及无乳糖奶粉治疗均可提高疗效、缩短病程, 但给予乳糖酶是解决 SLI 的根本方法。

**关键词:** 腹泻; 乳糖不耐受; 乳糖酶制剂; 无乳糖奶粉

**Study the effect of lactase on infantile diarrhea.** REN Li-hong<sup>1</sup>, YANG Shu-fen<sup>2</sup>, SUN Xiao-han<sup>1</sup>. (1 Department of Pediatrics, 2 Department of Child Health Care, the Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

**Abstract:** 【Objective】 To observe the incidence of secondary lactose intolerance (SLI) of diarrhea children, observing the efficacy of treatment after giving medical lactase import agents and lactose-free milk powder intervention. 【Method】 To detect the urine of diarrhea children by the urinary galactose kit, children with positive results were randomly assigned to three groups: lactose-free milk group, without lactose-free milk group and control group, to compare the curative effect and course of the three groups. 【Results】 The incidence of diarrhea secondary lactose intolerance (SLI) was related with age, the younger ones had the higher incidence; various age groups were significantly different ( $P < 0.01$ ); SLI was infection-related, and rotavirus infection group was higher than other groups ( $P < 0.005$ ); there were differences of the total effective rate to three treatment groups ( $P < 0.005$ ), and there was no difference between the first two groups; the course of the third group was different ( $P < 0.01$ ), and there was no difference between the first two groups. 【Conclusions】 The younger ones have higher incidence of SLI. The incidence of rotavirus infection is higher than other causes of morbidity; imported medical lactase and lactose-free milk powder formulations may enhance the effectiveness of treatment to shorten the course of disease, but to supply lactase is the fundamental method to solve the question of SLI.

**Key words:** diarrhea; lactose intolerance; lactase preparation; free-lactose milk powder

小儿腹泻病是我国婴幼儿常见病、多发病, 是继发性乳糖不耐受(secondary lactose intolerance, SLI)的常见原因<sup>[1]</sup>, 有文献报道婴幼儿腹泻时乳糖不耐受的发生率可高达 62.5%<sup>[2]</sup>。乳糖不耐受的长期危害在儿童常表现为钙吸收不良、慢性腹泻、软骨病、体重低下及生长发育迟缓等。因此, 研究解决乳糖不耐受问题对维护中国人尤其是婴幼儿的健康具有重要意义。由于我国目前还没有医用乳糖酶制剂, 故本实验针对腹泻患儿给予进口医用乳糖酶制剂进行干预。

### 1 对象和方法

**1.1 对象** 按照中国腹泻病诊断标准, 随机选取 2008 年 8 月—2010 年 2 月于哈尔滨医科大学附属第二医院儿内科住院治疗的 0~36 个月、饮食中含有母乳或含乳糖的乳制品的腹泻患儿为研究对象,

共 160 例。其中男 89 例、女 71 例; <6 个月 24 例(占 15.00%)、~12 个月 63 例(占 39.38%)、~24 个月 55 例(占 34.38%)、~36 个月 18 例(占 11.25%), 平均年龄为 13.5 个月。对所有患儿的粪便进行常规、培养及轮状病毒检测, 采用北京万泰生物药业股份有限公司生产的 A 群轮状病毒诊断试剂盒(胶体金法), 其中符合轮状病毒肠炎者 118 例(占 73.75%)、肠道外感染伴腹泻者 21 例(占 13.13%)、非感染性腹泻者 15 例(占 9.38%)、细菌性肠炎 6 例(占 3.75%)。

**1.2 实验方法** 采用北京中生金域诊断技术有限公司提供的尿半乳糖测定试剂盒(JY-Po-Color Gal), 利用半乳糖氧化酶法, 对腹泻患儿的尿液进行检测<sup>[3-5]</sup>。具体方法为: 令所有腹泻患儿在检测前排

空尿液,根据月龄及体重进食相应量的母乳或含糖乳制品,其中鲜牛奶为 10 mL/kg 体重<sup>[6]</sup>,排去饮奶后第 1 小时的尿液,收集饮奶后第 2 小时的尿液。将尿液与半乳糖标准液滴到反应装置上进行比较,样品孔呈色较标准孔浅为阳性,即乳糖不耐受;样品孔呈色较标准孔深或一致为阴性,即乳糖耐受。

1.3 干预方式 将所有尿半乳糖测定结果为乳糖不耐受者随机分到 A、B、C 三组,各组在性别、年龄、病因、病情、病程、脱水程度方面没有显著差异,具有可比性。三组均采用综合治疗。A 组:在继续原饮食基础上服用美国进口医用乳糖酶制剂,名称为 E-quate(Lactase Enzyme Dietary Supplement),每次 1/3~1 片,每片含糖酶 9 000Fcc 单位。具体方法为:≤6 个月每次 1/3 片、~12 个月每次 1/2 片、~24 个月每次 1 片、~36 个月每次 1 片。进餐同时口服或将其加入奶中均可,超过 45 min 即可重复服用。B 组:停母乳或含糖乳制品,改用安儿宁 AL110 无乳糖婴儿配方奶粉。每次奶量按月龄而定。C 组:对照组,继续原饮食。对所有腹泻患儿均给予蒙脱石粉;肠道微生态制剂如妈咪爱、金双歧;口服或静脉补液;维持水和电解质平衡以及必要的抗感染治疗。

1.4 疗效判定 参照 1998 年全国腹泻病防治学术研讨会制定的标准<sup>[7]</sup>,结合尿半乳糖测定结果进行判定。显效:治疗 72 h 内粪便性状及次数恢复正常,全身症状消失;尿半乳糖测定结果转阴。有效:治疗 72 h 粪便性状及次数明显好转,全身症状明显改善;尿半乳糖测定结果转阴。无效:治疗 72 h 粪便性状、次数及全身症状均无好转甚至恶化;尿半乳糖测定结果仍为阳性。

1.5 统计学方法 利用 SPSS12.0 软件处理,阳性率采用百分数(%)表示,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示。采用  $\chi^2$  检验、 $\chi^2$  分割法、方差分析及  $Q$  检验等方法, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 SLI 与年龄的关系 研究对象共 160 例,其中乳糖不耐受 99 例,发生率为 61.88%。具体分布如下:≤6 个月 18/24 例(75.00%);~12 个月 45/63 例(71.43%);~24 个月 30/55 例(54.55%);~36 个月 6/18 例(33.33%)。四个年龄组之间乳糖不耐受的发生率差异有统计学意义( $\chi^2 = 11.66, P < 0.01$ ),且年龄越小,发生率越高。1 岁以内患儿乳糖不耐受发生率为 63/87(72.41%),1 岁以上发生率为 36/73(49.32%),两组间发生率差别有统计学

意义( $\chi^2 = 8.98, P < 0.005$ )。应用  $\chi^2$  分割法,对四个年龄组进行两两比较,按  $\alpha' = 0.007 14$  水准,可认为:≤6 个月与 ~36 个月组、~12 个月与 ~36 个月组发病率有差别,其余各组两两比较均无差异。

2.2 SLI 的病因分析 不同病因,乳糖不耐受发生率不同,具体分布如下:轮状病毒肠炎 85/118 例(72.03%);肠道外感染伴腹泻者 6/21 例(28.57%);非感染性腹泻者 6/15 例(40.00%);细菌性肠炎者 2/6 例(33.33%)。各组之间 SLI 的病因比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 20.13, P < 0.005$ ),其中轮状病毒肠炎引起者较其他组高。

2.3 三组干预效果比较 观察治疗 72 h 后疗效。各组显效例数与有效例数相加,即为总有效例数,总有效例数所占的比例即为总有效率。其中 A 组患儿 33 例,显效 17 例,有效 13 例,无效 3 例,总有效率 90.91%;B 组患儿 33 例,显效 12 例,有效 16 例,无效 5 例,总有效率 84.85%;C 组患儿 33 例,显效 2 例,有效 9 例,无效 22 例,总有效率 33.33%。三组疗效比较差异有统计学意义( $\chi^2 = 31.28, P < 0.005$ ),说明应用乳糖酶制剂及无乳糖奶粉可以提高疗效。应用  $\chi^2$  分割法,对三组之间进行两两比较,按  $\alpha = 0.012 5$  水准,可以认为 A 组与 B 组疗效无差异;A 组与 C 组、B 组与 C 组之间疗效有差异。说明 SLI 应用医用乳糖酶制剂及无乳糖奶粉治疗有效。

2.4 三组疗程比较 A 组平均疗程(3.94±1.27) d, B 组平均疗程(4.48±1.79) d, C 组平均疗程(6.73±2.08) d,可以认为三组间疗程比较差异有统计学意义( $F = 25.26, P < 0.01$ )。应用 SNK-q 检验,对三组疗程进行两两比较,A 组与 C 组、B 组与 C 组疗程有差别,A 组与 B 组间无差别,即应用乳糖酶制剂及无乳糖奶粉可以缩短病程。

## 3 讨论

3.1 SLI 与年龄的关系 1 岁以内婴儿 SLI 发生率(72.09%)明显高于 1 岁以上幼儿(48.65%),这可能与下列因素有关:1)新生儿、婴儿肠黏膜上皮细胞乳糖酶含量最高,而乳糖酶是轮状病毒攻击的靶酶,易发生感染;2)1 岁以内婴儿食物以乳类为主,乳糖负荷大,肠道内乳糖酶缺乏相对明显;3)小儿肠道表面积相对较小,肠内容物通过肠道时间短,代偿能力不足。因此婴儿易发生 SLI<sup>[8]</sup>。

3.2 SLI 的病因分析 SLI 的病因中轮状病毒肠炎(71.79%)明显高于其他原因腹泻。轮状病毒主要累及十二指肠和空肠,最易侵犯空肠黏膜上 2/3 部

分,这正是乳糖酶含量最多之处。其易侵袭小肠黏膜刷状缘顶端,在顶端的柱状上皮细胞复制,使细胞发生空泡变性和坏死,绒毛尖端部分脱落,数量减少,长度变短,绒毛肿胀,排列紊乱。受累肠黏膜上皮细胞脱落而陷窝上皮细胞不受影响,迅速增生覆盖小肠腔表面,但陷窝上皮细胞不能很快分化成熟,致使小肠黏膜吸收水分和电解质的能力受损,肠液在肠腔内大量积聚而引起腹泻<sup>[9]</sup>。此外轮状病毒也可以直接作用于乳糖酶,使其分解或活性降低<sup>[10]</sup>。

**3.3 乳糖酶制剂的疗效** 以往临床上治疗 SLI 往往建议暂停母乳 2~3 周,容易造成乳汁分泌急剧减少,影响继续母乳喂养。另外母乳中富含 sIgA,母乳有促进肠道益生菌生长和清除病毒的作用,停母乳会降低患儿免疫力,不利于病情恢复。此外半乳糖对脑部发育及代谢非常重要,因此应保证乳糖的供应。这样看来,解决 SLI 的根本措施不是限制乳糖的摄入,而是增加体内乳糖酶量<sup>[11]</sup>。据文献报道,商品乳糖酶能有效地改善乳糖吸收不良,显著减轻症状<sup>[12]</sup>。治疗 SLI 可采用乳糖酶替代疗法,即喂奶同时服用乳糖酶或向奶中加入乳糖酶,可使 70%~80% 的乳糖水解<sup>[11]</sup>。替代治疗获得成功已屡见报道,如给予乳糖酶缺乏的成人(48 例)服用外源性乳糖酶 9 000Fcc 单位,可以帮助 50% 受试者改善由 400 mL 牛奶中乳糖引起的吸收不良和不耐受症状<sup>[13]</sup>。日本、墨西哥等国已证明用外源性乳糖酶替代疗法可以治疗乳糖不耐受症<sup>[14]</sup>。国外从不同微生物研制成功了转基因乳糖酶。而我国目前尚无乳糖酶制剂,应尽快研制生产乳糖酶制剂。

**3.4 乳糖酶制剂的用法** 乳糖酶制剂的作用效果与其剂量、酶量和酶在胃肠道内能维持的活性有关。因此酶在胃肠道内的降解、同时摄入的食物以及胃肠蠕动、胃内 pH 值和胆汁浓度都能改变酶的效果。本实验所采用的医用乳糖酶制剂稳定性好、可抗胃酸破坏作用、适用于成人及婴儿服用。

**3.5 无乳糖奶粉** 其也是 SLI 的良好辅助治疗,但其改变了患儿原饮食结构,常导致患儿依从性差,食欲下降。同时由于乳糖摄入减少,不利于婴幼儿的正常生长发育尤其是脑发育。

综上所述,应用医用乳糖酶制剂治疗 SLI 是目前理想方法,其不改变原饮食结构,防止乳汁分泌急剧减少,保证患儿从母乳中获得抗体等有益成分,增强患儿免疫力,增进食欲,促进病情恢复。我国应

尽快研制生产医用乳糖酶制剂,这具有重要的实际意义和广阔的应用前景。

## [ 参 考 文 献 ]

- [ 1 ] Sungkapalee T, Puntukosit P, Eunsuwan O, *et al.* Incidence and clinical manifestations of rotavirus infection among children with acute diarrhea admitted at Buri Ram Hospital, Thailand[ J ]. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2006, 37(6): 1125-1131.
- [ 2 ] 王晖,张玲,王秀玲,等.婴幼儿腹泻与乳糖不耐受关系的研究[ J ]. *Chinese Journal of Microecology*, 2007, 19(2): 222-224.
- [ 3 ] 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.
- [ 4 ] 岳玉林 戈建军.腹泻婴幼儿尿半乳糖检测结果分析[ J ]. *中国当代儿科杂志*, 2008, 10(2): 248-251.
- [ 5 ] 张艳玲,陈晓波,刘凤英,等.轮状病毒肠炎患儿尿半乳糖测定的意义[ J ]. *实用儿科临床杂志*, 2008, 23(7): 515-531.
- [ 6 ] 胡彬,张林,黄彩芝,等.长沙地区儿童乳糖不耐受调查[ J ]. *医学临床研究*, 2008, 25(3): 476-479.
- [ 7 ] 中华人民共和国卫生部卫防急发(93)第 37 号文.中国腹泻病诊断治疗方案[ J ]. *中国实用儿科杂志*, 1998, 13(6): 381-384.
- [ 8 ] Mao M, Yu T, Xiong Y, *et al.* Effect of a lactose-free milk formula supplemented with bifidobacteria and streptococci on the recovery from acute diarrhea[ J ]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2008, 17(1): 30-34.
- [ 9 ] 张素玲 李一欣.鱼腥草、大剂量维生素 C 治疗轮状病毒性肠炎 21 例[ J ]. *实用儿科临床杂志*, 2004, 19(2): 153-154.
- [ 10 ] 戈莹,戈建军.小儿乳糖不耐受症及其实验室诊断[ J ]. *中国儿童保健杂志*, 2008, 16(1): 70-71.
- [ 11 ] Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance[ J ]. *Annu Rev Genet*, 2003, 37: 197-219.
- [ 12 ] 王宝西.小儿慢性腹泻并乳糖不耐受及其治疗对策[ J ]. *实用儿科临床杂志*, 2006, 21(19): 1286-1287.
- [ 13 ] 何梅 杨月欣,边立华,等.外源性乳糖酶对健康成人乳糖吸收和乳糖不耐受症状的影响[ J ]. *基础医学与临床*, 2000, 20(4): 96-98.
- [ 14 ] 沈燕琴,叶福嵩,邵靖宇.酵母乳糖酶肠溶微囊制剂用于治疗乳糖不耐受大鼠的疗效观察[ J ]. *中国生化药理学杂志*, 1994, 15(3): 186-189.

【基金项目】哈尔滨市科技创新人才研究专项资金(2007RFXXS041)

【作者简介】任立红(1960-),女,黑龙江人,主任医师,博士研究生导师,博士学历,主要研究方向为小儿佝偻病的防治及白血病的治疗。

【通信作者】仰曙芬, E-mail: yangshufen56@hotmail.com

收稿日期: 2010-05-20