

乳糖在肠道的代谢与乳糖不耐受症

李宇, 武庆斌

苏州大学附属儿童医院消化科, 江苏 苏州 215000

摘要: 乳糖代谢主要依赖于乳糖酶的水解作用, 其活性受基因调控和发育阶段影响。乳糖不耐受症可分为原发性、继发性、先天性和发育性 4 类, 临床表现多样。诊断方法包括氢呼气试验、乳糖耐量试验和基因检测等, 但尚无简便可靠的方法学诊断标准。治疗策略涵盖饮食调整、酶替代疗法和益生菌应用等。本文总结了乳糖在肠道的代谢机制及乳糖不耐受症的病理生理、诊断和治疗进展, 对深入了解乳糖代谢机制及改善乳糖不耐受症管理具有重要意义。

关键词: 乳糖代谢; 乳糖不耐受症; 乳糖酶; 肠道菌群

中图分类号: R179 **文献标识码:** A **文章编号:** 1008-6579(2025)08-0813-04 **doi:** 10.11852/zgetbjzz2025-0676

Metabolism of lactose in the intestine and lactose intolerance in infants

LI Yu, WU Qingbin

Department of Gastroenterology, Children's Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215000, China

Corresponding author: WU Qingbin, E-mail: qingbin6638@163.com

Abstract: The metabolism of lactose primarily relies on the hydrolytic action of lactase, whose activity is regulated by genetic factors and developmental stages. Lactose intolerance can be classified into four types: primary, secondary, congenital, and developmental, with diverse clinical manifestations. Diagnostic methods include hydrogen breath test, lactose tolerance test, and genetic testing, but there is currently no simple and reliable standardized diagnostic approach. Treatment strategies encompass dietary modifications, enzyme replacement therapy, and probiotic supplementation. This article summarizes the metabolic mechanisms of lactose in the intestine, as well as recent advances in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of lactose intolerance. A deeper understanding of lactose metabolism is crucial for improving the management of lactose intolerance.

Keywords: lactose metabolism; lactose intolerance; lactase; intestinal flora

乳糖(lactose)是由葡萄糖和半乳糖两种单糖组成的双糖, 是哺乳动物乳汁中独有的碳水化合物。乳糖对婴儿的生长发育有重要作用, 是人类生命第一年最重要的能量来源。目前对乳糖的认识存在较大误区, 滥用尿半乳糖试验过度诊断乳糖不耐受症(lactose intolerance, LI)等问题日趋严重。本文旨在了解乳糖在肠道的代谢过程, 进一步对 LI 的发病机制和临床表现提高认识, 从而指导临床治疗。

1 乳糖在肠道代谢的机制

1.1 乳糖在小肠的消化吸收 乳糖的消化和吸收部位主要在空肠。空肠上皮细胞刷状缘存在乳糖酶, 即半乳糖苷酶(lactase-phlorizin hydrolase, LPH), 它可以将乳糖水解成葡萄糖和半乳糖, 而后分别被小肠上皮细胞的钠-葡萄糖共转运载体-1(sodium glucose linked transporter-1, SGLT1)和葡

萄糖转运蛋白-2(glucose transporter, GLUT2)主动吸收进入血液^[1-2], 通过门脉系统及肝脏进一步转化。其中, 葡萄糖直接为机体供能。约 88% 的半乳糖通过 Leloir 途径(the Leloir pathway)迅速转化为葡萄糖进入血液循环为机体提供能量^[3], 剩余部分则运输到其他器官和组织, 如大脑、哺乳期乳腺等, 并参与婴儿大脑和神经系统的发育。因此, 有学者称半乳糖为“脑糖”^[4]。

1.2 半乳糖苷酶的分泌及其活性调控 LPH 是一种肠上皮细胞合成和分泌并附着在刷状缘膜上的糖蛋白, 最适作用 pH 范围为 5.5~6.0。妊娠 8~34 周, 胎儿的乳糖酶活性已经形成并逐渐上升, 妊娠晚期发展更为迅速, 婴儿期出现峰值^[5]。LPH 活性表达受基因控制, 控制人类 LPH 的基因位于第 2 号常染色体上。LPH 基因具有多态性的特点, 其中, 主要是等位基因 C/T-13910 调控乳糖酶的表达,

基金项目: 迪辅乐生物(上海)有限公司项目(MIHC/2019/04/Dipro)

作者简介: 李宇(1993—), 女, 硕士学位, 住院医师, 主要研究方向为儿童消化。

通信作者: 武庆斌, E-mail: qingbin6638@163.com

CT-13910 和 TT-13910 为乳糖酶持续表达基因型,多数欧洲和北美洲白人为主要类型,其 LPH 活性可持续到成年人;CC-13910 为非持续乳糖酶表达型,以非洲、南美洲和亚洲人群为主要类型,其 LPH 活性仅持续到 1~2 岁,然后下降至成人 LPH 缺乏的水平^[6]。中国人的 LPH 活性可能在 2 岁后下降至低水平。人类 LPH 的分泌与其它双糖酶不同,无作用底物诱导的调节作用。因此,CC-13910 型基因型人群,在婴儿期 LPH 的活性很高,随着年龄增长,胰酶和胆汁酸分泌增加,LPH 的活性迅速下降,消化乳糖的能力也随之下降。一项幼猪的实验研究表明:在 10 日龄、4 周龄及 10 周龄小猪中,LPH 活性和乳糖消化率均随年龄增长而逐渐下降。与缺乏 LPH 的成年猪一样,断奶后的猪在喂食含乳糖的饲料时也会出现腹泻^[7]。

如果婴幼儿的上皮细胞受损,LPH 分泌大幅减少,乳糖的分解受阻。但是,由于小肠上皮细胞在不断持续更新,其更新时间为 3~5d^[8],随着上皮细胞的修复,LPH 的分泌即恢复。早产儿(尤其是月龄<34 周)的 LPH 量显著低于足月儿,且 LPH 活性仅为足月儿的 30%~70%^[9],这主要与肠道系统发育未成熟有关。生后随着胎龄增长、经口喂养使得肠道功能逐步发育成熟,LPH 活性及分泌量逐渐改善。

1.3 小肠残余乳糖的测定研究 小肠残余乳糖的含量与 LI 的发病机制、临床表现和诊断密切相关,但是小肠残余乳糖测定的相关报道极少,乳糖酶活性与乳糖在小肠的消化吸收密切相关。正常婴儿摄入乳糖可能存在少部分乳糖未被乳糖酶分解消化吸收,这些剩余的乳糖称之为小肠残余乳糖。一项小样本研究报道,在 16 例新生儿的粪便中,仅有 3 例检测到残余乳糖,10 例检测到半乳糖^[10]。另一项报道 10 例新生儿粪便中均测到不同含量的半乳糖,未测到乳糖含量^[11]。本团队尝试采用间接方法测定粪便中残余乳糖含量,初步结果是^[12]:乳糖不耐受婴儿组(病例组)婴儿的粪便残余乳糖含量为 0.48 mmol/L,对照组为 0.24 mmol/L,病例组显著高于对照组($P<0.05$),为诊断 LI 的方法学提供有益证据。

1.4 乳糖在结肠的代谢酵解过程 当小肠黏膜上皮细胞受损、LPH 活性降低或 LPH 分泌减少以及摄入乳糖量超过小肠所能消化吸收的阈值时,残余乳糖进入结肠,成为肠道菌群的重要发酵底物^[11]。

乳糖的酵解代谢过程分为两步:首先是被结肠中如双歧杆菌、乳酸杆菌等具有部分 LPH 活性的细

菌分解为葡萄糖和半乳糖,而后被肠道其他细菌酵解产生气体和短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA)等最终产物,如乙酸、丙酸和丁酸,见图 1。结肠细菌发酵乳糖过程有产气和不产气二个途径:不产气途径是低分泌 H_2 途径,此途径不会产生胃肠胀气;产气途径产生 CO_2 、 H_2 和 CH_4 ,这些气体大部分在肠腔吸收, CO_2 吸收率高于后两者,如果超过肠腔吸收能力,则产生腹胀、肠鸣和肛门排气^[13]。

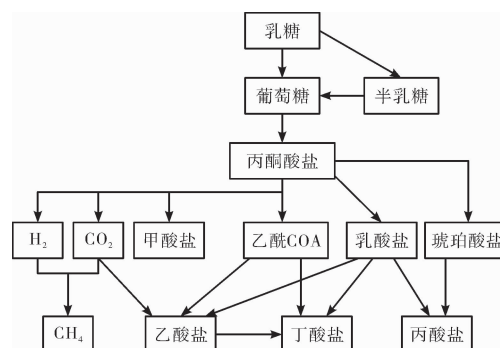


图 1 乳糖在结肠的分解代谢过程^[14]

Fig. 1 Catabolic process of lactose in the colon^[14]

2 乳糖不耐受症的病理机制

小肠残余乳糖的含量或浓度是引起 LI 的主要因素,其次取决于结肠微生物群发酵乳糖的能力。若小肠残余乳糖含量过多,超出结肠微生物群发酵能力或菌群紊乱对乳糖发酵能力低,则导致乳糖和/或其中间发酵代谢物如乳酸、琥珀酸等堆积;或结肠吸收能力低,导致发酵代谢的最终产物 SCFA 和气体的吸收障碍。以上两种情况均可导致乳糖或其代谢产物堆积于肠腔,进而引发 LI。典型的婴儿 LI 症状为在摄入含乳糖的食物后 30min 到 2h 内,出现腹泻、腹胀、腹鸣和肠绞痛等表现^[15]。

3 乳糖不耐受症的临床表现

LI 的临床症状主要由乳糖在结肠中的渗透作用及其中间代谢产物有关。症状严重程度与多种因素相关,包括乳糖的摄入量、残留乳糖酶活性、肠道转运速度、微生物组构成、年龄及个体敏感性等^[16]。当婴儿小肠上皮细胞功能不成熟或受损,合成或分泌 LPH 不足,如早产儿或轮状病毒感染等,此时无论何种喂养方式,均可能出现下述临床表现:

3.1 腹泻 哺乳不久后,婴儿出现肠鸣、稀水样便、大便有酸臭味。其原因是:1)乳糖含量超出肠道菌群发酵降解的负荷量,残余乳糖以及部分降解的葡萄糖和半乳糖、SCFA 等在肠腔集聚,使得肠腔渗透

压升高,肠腔内留存更多的水分和电解质,引起渗透性腹泻^[17];2)胃结肠反射致肠蠕动增加。

3.2 肠鸣、矢气和腹胀 多数婴儿在喂奶后出现肠鸣和矢气,部分婴儿有腹胀、不安等表现,这可能原因有:1)肠道乳糖含量增加时,经结肠细菌酵解后产生的气体(H_2 , CH_4)大幅增加;2)肠道吸收排出的气体与直肠排出气体的比例下降,因此大量气体在肠腔内累积,肠道膨胀;3)肠道活动紊乱(小肠收缩、结肠扩张)。

3.3 肠绞痛 多发于 6~8 周龄以内的母乳喂养婴儿、喂奶后或夜半时分,患儿出现长时间难以安抚的剧烈哭闹。这可能与母乳中乳糖含量高、LPH 分泌不足有关。

根据病因 LI 可分为 4 种主要类型:原发性、继发性、先天性和发育性^[18]。原发性 LI 是最常见的类型,由 *LCT* 基因表达随年龄增长而下调引起,有明显的种族和地域差异;继发性 LI 源于各种获得性小肠损伤,如感染性肠炎、克罗恩病、乳糜泻或化疗后的肠黏膜损伤,这类不耐受通常是暂时性的,随基础疾病的改善而缓解;先天性 LI 则极为罕见,为常染色体隐性遗传病,由于 *LCT* 基因突变导致 LPH 完全缺失,母乳喂养或摄入含乳糖的配方粉后立即出现渗透性腹泻、胀气等严重喂养不耐受症状;发育性 LI 多发生于早产儿,尤其是胎龄<34 周的早产儿,多为暂时性,随着婴儿月龄增长及肠道成熟,可自行改善。

4 乳糖不耐受的诊断方法

4.1 乳糖作为诱导剂 1)间接法:①乳糖耐量试验:原理是口服乳糖 2g/kg,在不同时间(例如 0、30、60、120min)内多次测定血液中葡萄糖水平,如果血糖升高大于 1.4mmol/L,表示肠道乳糖酶活性存在;如果血糖水平波动不大,则表示乳糖酶缺乏。此项检查假阳性率高,特异性低,且需多次采血而应用受限;②氢呼气试验(hydrogen breath test, HBT):原理是口服乳糖 1g/kg(最大剂量 25g),一定时间内收集多次呼出气体,测定其中 H_2 的含量,如果超过 20ppm 则表示乳糖酶缺乏。此项检查特异性以及敏感性较高,是临床应用最广泛的非侵入性检查,但婴儿收集气体存在困难,依从性差。2)直接法:基本原理是口服乳糖前后,血液循环中有少量半乳糖存在,尿液有极少量半乳糖排泄,而后比对尿液中半乳糖的存在与否。①尿半乳糖(半乳糖氧化酶法)试纸定性:尿液中半乳糖测不到,则表示乳糖酶缺乏,但由于特异性及敏感性均较低,此试纸市场上无销售;②

尿半乳糖/肌酐比值:如果比值 $\leq 0.1\text{mg/mg}$ 则表示乳糖酶缺乏,此项检查有较高特异性和敏感性。

乳糖作为诱导剂的方法多适用于青少年和成人的诊断。而国内开展的尿液半乳糖测定通过留取婴幼儿进食奶制品后 2h 后的尿液,若尿半乳糖浓度 $< 2\text{mmol/L}$,提示乳糖酶缺乏。但是此项检测项目未进行系统、科学性的研究,诊断结果可靠性不得而知。

4.2 小肠粘膜活检后 LPH 活性测试 该检查是诊断原发性乳糖酶缺乏症的金标准,但成本高,具有侵入性和创伤性,在婴儿 LI 诊断中家属接受度低,实施起来困难。

4.3 基因诊断 通过分析 *LCT* 和 *MCM6* 基因多态性,特别是 13910C>T 位点,能够可靠预测原发性 LI。这种方法特别适用于流行病学研究和家系分析。多用于白种人,而中国人几乎全部都是 C/C 型基因,因此在我国基因检测无临床意义。而且过程繁琐、假阳性率高,只能作为趋势判断,不能作为婴幼儿 LI 的诊断。

4.4 粪 pH 测定和还原糖测定 若婴儿粪便 pH < 5.5 ,且醋酸铅氢氧化胺法测得还原糖(包括乳糖、葡萄糖和半乳糖) $\geq ++$,可能提示存在乳糖酶缺乏,该方法简单易行,假阳性率高,目前国内应用比较普遍。

5 乳糖不耐受症的治疗策略

目前尚无关于 LI 临床营养管理的权威指南,治疗策略主要是限制乳糖摄入以改善临床症状,制定最佳个体化饮食方案,同时确保足够的营养素摄入,避免营养缺乏。治疗主要包括减少或消除饮食中的乳糖、补充外源乳糖酶、应用益生菌、益生元以及钙和维生素 D 补充等^[19]。

饮食干预在乳糖不耐受的管理中至关重要。对于先天性 LI 患儿,早期诊断和及时采用无乳糖配方粉喂养,并终身免乳糖饮食。原发性 LI 婴幼儿大多数通常可耐受一定量(12~15g)的乳糖,有研究表明^[20],摄入较小剂量的乳糖(例如 12g 乳糖,相当于 200~250mL 牛奶)通常耐受性良好,比严格的无乳糖饮食更有益。婴幼儿继发性 LI 去除肠道损伤等病因后 LPH 活性将在 1~2 周内逐渐恢复。

酶替代疗法即采用口服补充乳糖酶制剂或使用乳糖酶预处理的奶制品喂养亦可以帮助消化乳糖,进而改善 LI 症状。Ibba 等^[21]通过 HBT 测量评估了外源性乳糖酶对乳糖不耐症受试者的疗效,结果显示,40% 的患者实现了氢排泄的减少;在其余

60%的患者中,尽管排泄的氢气体量没有明显变化,但症状改善的比例较高。

另一种方法是使用益生菌,例如乳酸菌属、长双歧杆菌或动物双歧杆菌等,它们在肠道中可产生乳糖酶。有报道显示,罗伊氏乳酸菌、嗜酸乳杆菌、保加利亚乳杆菌均可改善 LI 症状^[22]。一项包括 263 名患者、12 项研究的荟萃分析显示,益生菌可显著缓解 LI 症状^[23]。

综上所述,LI 是一种临床综合征,其本质是由于机体内绝对或相对缺乏能够代谢乳糖的 LPH,而 LPH 表达受基因调控、年龄及小肠上皮细胞状态等多种因素影响。如早产儿或继发感染后可诱发 LI,但随着时间推移、上皮细胞功能成熟或修复后,LPH 的分泌随之恢复,LI 症状逐步改善。婴幼儿继发性 LI 去除肠道损伤等病因后 LPH 活性将在 1~2 周内逐渐恢复。

利益冲突声明 本文不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Koepsell H. Glucose transporters in the small intestine in health and disease [J]. *Pflugers Arch*, 2020, 472 (9): 1207-1248.
- [2] Szilagyi A, Ishayek N. Lactose intolerance, dairy avoidance, and treatment options [J]. *Nutrients*, 2018, 10(12).
- [3] Romero-Velarde E, Delgado-Franco D, García-Gutiérrez M, et al. The importance of lactose in the human diet: Outcomes of a Mexican consensus meeting [J]. *Nutrients*, 2019, 11 (11): 2737.
- [4] Coelho AI, Rubio-Gozalbo ME, Vicente JB, et al. Sweet and sour: An update on classic galactosemia [J]. *J Inher Metab Dis*, 2017, 40(3): 325-342.
- [5] Deng Y, Misselwitz B, Dai N, et al. Lactose intolerance in adults: Biological mechanism and dietary management [J]. *Nutrients*, 2015, 7(9): 8020-8035.
- [6] Forsgård RA. Lactose digestion in humans: Intestinal lactase appears to be constitutive whereas the colonic microbiome is adaptable [J]. *Am J Clin Nutr*, 2019, 110(2): 273-279.
- [7] Redel CA, Shulman RJ, Tivey DR. Determinants of lactose digestion in the miniature pig [J]. *Dig Dis Sci*, 1997, 42, 137-144.
- [8] Beumer J, Clevers H. Regulation and plasticity of intestinal stem cells during homeostasis and regeneration [J]. *Development*, 2016, 143(20): 3639-3649.
- [9] Antonowicz I, Lebenthal E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus [J]. *Gastroenterology*, 1977, 72(6): 1299-1303.
- [10] Counahan R, Walker-Smith J. Stool and urinary sugars in normal neonates [J]. *Arch Dis Child*, 1976, 51(7): 517-20.
- [11] Cederlund A, Kai-Larsen Y, Printz G, et al. Lactose in human breast milk an inducer of innate immunity with implications for a role in intestinal homeostasis [J]. *PLoS One*, 2013, 8 (1): e53876.
- [12] 张梦媚. 继发性乳糖不耐受婴儿的肠道菌群及乳糖酶代谢研究 [D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [13] Misselwitz B, Butter M, Verbeke K, et al. Update on lactose malabsorption and intolerance: Pathogenesis, diagnosis and clinical management [J]. *Gut*, 2019, 68 (11): 2080-2091.
- [14] He T, Venema K, Priebe MG, et al. The role of colonic metabolism in lactose intolerance [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38(8): 541-547.
- [15] Porzi M, Burton-Pimentel KJ, Walther B, et al. Development of personalized nutrition: Applications in lactose intolerance diagnosis and management [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (5): 1503.
- [16] Martínez Vázquez SE, Nogueira de Rojas JR, Remes Troche JM, et al. The importance of lactose intolerance in individuals with gastrointestinal symptoms [J]. 2020, 85 (3): 321-331.
- [17] Xue H, Zhang M, Ma J, et al. Lactose-induced chronic diarrhea results from abnormal luminal microbial fermentation and disorder of ion transport in the colon [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 877.
- [18] Malik TF, Panuganti KK. Lactose intolerance [M]//Treasure Island (FL). Stat Pearls Publishing, 2023.
- [19] 李东丹, 闫洁, 杨艳玲. 乳糖不耐受及饮食营养管理 [J]. *中国实用儿科杂志*, 2022, 37(10): 758-763.
Li DD, Yan J, Yang YL. Lactose intolerance and dietary nutrition management [J]. *Chin J Prac Pediatr*, 2022, 37 (10): 758-763. (in Chinese)
- [20] Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, et al. Systematic review: Effective management strategies for lactose intolerance [J]. *Ann Intern Med*, 2010, 152, 797-803.
- [21] Ibba I, Gilli A, Boi MF, et al. Effects of exogenous lactase administration on hydrogen breath excretion and intestinal symptoms in patients presenting lactose malabsorption and intolerance [J]. *Biomed Res Int*, 2014 (2014).
- [22] De Oliveira LS, Wendt GW, Crestani APJ, et al. The use of probiotics and prebiotics can enable the ingestion of dairy products by lactose intolerant individuals [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41: 2644-2650.
- [23] Ahn SI, Kim MS, Park DG, et al. Effects of probiotics administration on lactose intolerance in adulthood: A meta-analysis [J]. *J Dairy Sci*, 2023, 106: 4489-4501.

收稿日期: 2025-06-19 修回日期: 2025-07-09 本文编辑: 王悦