

腹泻患儿,其血清 IFN- γ 水平较急性腹泻患儿增高,而两组患儿的血清 TNF- α 和 IL-10 则无区别;急性与迁延性腹泻患儿比较,血清免疫球蛋白水平(IgA、IgM、IgG)均无显著差异;相反,对于结核菌素的皮肤迟发性超敏反应,迁延性组较急性腹泻组患儿有更低的阳性率(35.7% vs 62.9%)^[11]。

肠道内大多数外源性抗原不需要机体免疫保护作用,如果这些肠道内抗原经肠道外途径进入体内,将引起明显的免疫反应。因此黏膜免疫系统必须能识别有害的外来抗原,并激发适当的机体免疫反应,而对于对机体无害的良性抗原不发生免疫反应。这种对肠道内抗原的不反应性称之为口服耐受(oral tolerance, OT),是肠道免疫系统的一种基本特征。自身免疫耐受(自身免疫性肠病)或口服免疫耐受的障碍都是婴儿肠道疾病的病理基础。在每年数以百万计死于慢性腹泻的婴儿中,如能适当给予营养供给,避免敏感抗原,腹泻通常可缓解。所以肠道抗原在这些婴儿的肠道损伤和免疫病变中的作用是巨大的,探讨这些婴儿的肠道病变中口服耐受机制发生的改变是非常重要的^[12]。

免疫紊乱在小儿慢性腹泻发病机制中的作用越来越引起人们的关注,更好地了解小儿肠黏膜抗感染免疫机制和对食入抗原的免疫耐受机制,将能为预防和治疗慢性感染性腹泻和食物过敏提供更有效的手段。

[参考文献]

[1] Mayer L F. Mucosal immunity[J]. *Pediatrics*, 2003, 111 (6 Pt 3):

1595 - 1600.

- [2] de Boissieu D, Matarazzo P, Rocchiccioli F, et al. Multiple food allergy: A possible diagnosis in breastfed infants[J]. *Acta Paediatr*, 1997, 86(10): 1042 - 1046.
- [3] Taupin D, Pedersen J, Familiari M, et al. Augmented intestinal trefoil factor (TFF3) and loss of pS2 (TFF1) expression precedes metaplastic differentiation of gastric epithelium[J]. *Lab Invest*, 2001, 81 (3): 397 - 408.
- [4] Bevins CL, Porter EM, Ganz T. Defensins and innate host defense of the gastrointestinal tract[J]. *Gut*, 1999, 45(6): 911 - 915.
- [5] 方文慧, 姚咏明, 施志国, 等. 肠源性防御素与肠道天然免疫[J]. 解放军医学杂志, 2000, 25(6): 463 - 466.
- [6] Gorbach SL. Probiotics and gastrointestinal health[J]. *Am J Gastroenterol*, 2000, 95(suppl 1): S2 - S4.
- [7] Dignass AU, Sturm A. Peptide growth factors in the intestine[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, 13(7): 763 - 770.
- [8] Lee SK, Stack A, Katzwitsch E, et al. Helicobacter pylori flagellins have very low intrinsic activity to stimulate human gastric epithelial cells via TL R5[J]. *Microbes Infect*, 2003, 5(15): 1345 - 1356.
- [9] Silvey KJ, Hutchings AB, Vajdy MV, et al. Role of immunoglobulin A in projection against entry into murine Peyer's patches[J]. *J Virol*, 2001, 75(22): 10870 - 10879.
- [10] Hershberg RM, Mayer L F. Antigen processing and presentation by intestinal epithelial cells - polarity and complexity[J]. *Immunol Today*, 2000, 21(3): 123 - 128.
- [11] Azim T, Islam LN, Sarker MS, et al. Immune response of Bangladeshi children with acute diarrhea who subsequently have persistent diarrhea[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000, 31(5): 528 - 535.
- [12] Murch SH. The molecular basis of intractable diarrhoea of infancy[J]. *Baillieres Clin Gastroenterol*, 1997, 11(3): 413 - 440.

(本文编辑:李建华)

小儿慢性腹泻并乳糖不耐受及其治疗对策

王宝西

(第四军医大学唐都医院 儿科, 西安 710038)

[关键词] 腹泻, 慢性; 乳糖不耐受; 治疗; 儿童

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1003 - 515X(2006)19 - 1286 - 03

小儿慢性腹泻病(chronic diarrhea disease, CDD)的治疗已成为当前儿科消化专业的重点研究课题之一。目前国内将病程在 2 周以上的腹泻称为迁延性腹泻(persistent diarrhea, PD), 病程 > 2 个月称为 CDD, 而国外将病程 > 2 周者即称为 CDD^[1]。本文仅就 CDD 并乳糖不耐受(lactase intolerance, LI)的治疗对策进行重点讨论。

一、CDD(或 PD)的发病机制

1. 肠黏膜损害 (1)对 CDD 患儿空肠黏膜活检标本电镜下观察到小肠黏膜超微结构异常,如绒毛萎缩、坏死,上皮细胞胞质溢出,细胞脱落,吸收上皮细胞表面微绒毛损害及糖萼丢失,导致肠细胞吸收面积减少;(2)双糖(尤其是乳糖)吸收障碍和动物蛋白过敏;(3)肠黏膜屏障功能不全,同时带有抗

原性的完整蛋白质被吸收,触发免疫机制,损伤黏膜;(4)肠内细菌过度繁殖,胆酸被分解,影响脂肪吸收,细菌还可将胆酸转变为二羟胆酸,亦可将未被吸收的脂肪转化为羟脂肪酸,二者进入结肠,促使结肠分泌亢进而加重腹泻。

2. 免疫损伤 CDD 患儿免疫功能低下,其粪便分泌型 IgA(sIgA)明显降低,同时血 CD4 降低,CD8 增高,CD4/CD8 比值降低。以上均说明 CDD 患儿体液及细胞免疫功能低下。

3. 肠黏膜修复延迟 正常发育成熟的肠细胞(enterocyte, EC)具有良好的消化吸收功能,每 3~5 d 更新 1 次,以保证 EC 的吸收功能。CDD 时 EC 更新缓慢,特别是位于肠绒毛隐窝部的隐窝细胞移行至肠绒毛顶端补充 EC 的速度减慢,致使肠黏膜修复延迟达数周或数月。

4. 乳糖酶活性降低 CDD 患儿十二指肠及空肠黏膜乳糖酶活性测定结果表明,黏膜组织学结构正常者每克蛋白质乳糖酶活力为(22.6 ± 2.1) U,组织学结构轻度 and 明显异常者乳糖酶活力分别为(12.9 ± 2.2)及(6.9 ± 1.9) U。

二、LI 的机制

乳糖在小肠内由乳糖酶-根皮苷水解酶(lactase phlorizin hydrolase, LPH)将其水解为葡萄糖与半乳糖(单糖)后被吸收。如缺乏 LPH 则未被分解的乳糖滞留于肠腔内,由于其渗透作

[收稿日期] 2006 - 08 - 12

[作者简介] 王宝西,男,主任医师,教授,硕士生导师,中华医学会陕西儿科学会、西安市儿科学会副主任委员,陕西省围产医学学会常委,全军儿科学术委员会委员,《实用儿科临床杂志》《中国实用儿科杂志》《临床儿科杂志》《中国小儿急救医学》《中国当代儿科杂志》《中国循证儿科杂志》编委,《中华儿科杂志》通讯编委,主编专著 2 部,发表论文 60 余篇,承担国家自然科学基金 1 项,陕西省自然科学基金 1 项,全军重大科学研究子项目 1 项,获全军科技进步奖 3 项,陕西省科技进步二等奖 1 项,研究方向为消化系统疾病。

用导致水、 Na^+ 及 Cl^- 向肠腔内转运,肠内液体增多促进肠蠕动引起水样泻。未被消化吸收的乳糖在回肠和结肠内被细菌分解,产生乳酸、乙酸及氢气(H_2),以上有机酸使肠内渗透压增高,加重腹泻。临床表现为腹泻、腹痛、腹胀及肠鸣,称之为 LI。2. LPH 基因定位于第 2 号染色体。出生时整个小肠 LPH mRNA 水平及酶活性较高,断乳后 LPH 表达呈下降趋势,机体对乳糖酶的调节作用可能发生在 LPH mRNA 水平。有学者在对小于 17 岁儿童小肠黏膜活检标本中测定乳糖酶活性为 36.7 (13.4 ~ 100.4) U,2 ~ 17 岁则为 23.2 (3.9 ~ 108.1) U,表明随年龄增长酶活性降低。成人小肠长度为 5 ~ 6 m,其黏膜有许多环形皱襞,其表面有大量似指状突起的绒毛,使小肠吸收面积增大 30 倍。绒毛表面覆盖一层柱状上皮,其顶端的细胞膜尚有许多细小的指状突起称微绒毛,每个上皮细胞有 1000 ~ 3000 个微绒毛,吸收面积增加约 600 倍以上。紧密排列的微绒毛及覆盖在微绒毛上 0.1 ~ 0.5 μm 黏多糖组成黏膜的刷状缘,其上含有许多双糖酶(乳糖酶最重要)、肽酶、脂肪水解酶等。以上结构具有特殊消化吸收功能。CHO 吸收部位在近端和中段小肠。乳糖酶于肠绒毛刷毛缘,位置表浅,任何原因所致肠黏膜结构破坏均可导致黏膜水解酶及载体蛋白减少,故乳糖酶对弥漫性肠黏膜病变最敏感,极易引起乳糖吸收障碍。哺乳动物断奶后一生中极少可能再大量摄入乳糖,成年后肠道乳糖酶即失去存在的意义,故多数哺乳动物乳糖酶活性随年龄增长而下降。发生于断奶后乳糖酶下降称为迟发性乳糖酶缺乏,全球人口此情况超过半数以上。

有研究表明,出生 1 个月的健康婴儿即使接受典型的喂养方式也出现乳糖吸收不完全,原因为乳糖酶基因关闭。而在某些成年人,乳糖酶却持续保持高度活性,因常染色体显性突变,阻止了生长过程中乳糖酶表达的退化。

国内外学者经多年研究已成功在自产乳糖酶的微生物中研制了一系列“商品乳糖酶”,应用于临床能有效改善乳糖吸收不良(LM)症状。产乳糖酶的微生物有细菌(乳酸菌、芽孢杆菌、大肠杆菌)、酵母菌(脆壁克鲁维酵母、乳酸克鲁维酵母)、霉菌(米曲霉、黑曲霉、硫球曲霉)及放线菌等。乳糖酶能改善 LM、LI,但实际应用中尚存在很多问题需解决:1. 加入乳糖酶后在最适条件下预先水解奶中乳糖可使奶甜度增加 3 ~ 4 倍,某些患儿依从性差;2. 作用时间长达 24 h,影响实际应用;3. 片剂乳糖酶在胃肠道内可被降解;4. 胃肠道温度、pH 可影响酶活性;5. 价格昂贵,尚未能普遍应用。

三、LI 的临床研究

1. 流行病学 目前认为由于乳糖酶缺乏或不足,导致乳糖水解及吸收障碍称为 LM,若同时有临床症状者称为 LI。我国汉族成人 LM 发生率高达 76.3% ~ 92.4%。原发性 LM 系遗传因素所致,又称先天性 LM。多为家族性,呈显性或隐性遗传,新生儿及成人均可发病。继发性 LM 常累及小肠黏膜或伴其他全身性疾病,原发疾病若能痊愈,LM 可望治愈,但肠黏膜吸收功能恢复常迟于原发病变好转。

继发性 LM 或 LI 其原发病有急性肠炎、乳糜泻、热带口炎性腹泻、Whipple 病、克罗恩病、小肠细菌污染综合征、蓝氏贾第鞭毛虫病及全身性疾病(营养不良、药物损害)。儿科临床最常见者系急性肠炎迁延不愈导致迁延性肠病(PDD)及

CDD。其中 LI 者达 62.96% ~ 82.83%,年龄越小发生率越高。近年关于轮状病毒性肠炎(rotavirus enteritis, RVE)并 LI 报道较多。有作者认为肠黏膜表面的乳糖酶为轮状病毒(RV)的“靶酶”,且婴儿乳糖酶水平较高,系婴儿易感染 RV 的原因。最新资料认为,RVE 主要累及十二指肠和空肠,少数累及胃、回肠和盲肠,RV 与受体结合位点在 VP4 上的胰酶裂解处和 393 氨基酸区域^[2~4]。RV 进入细胞时通过 VP4 的 DEG 序列与整合素 $\alpha_1\beta_1$ 亚基结合,包涵体内 Ca^{2+} 浓度下降,RV 得以脱壳并穿入。病毒在溶酶体内脱壳后,在细胞质内发育并组装成单壳颗粒趋向内质网,在其中成熟及集聚,以细胞分裂的方式将病毒释放。非结构蛋白 4(NSP4)现已证实为一种肠毒素,NSP4 引起 Ca^{2+} 升高导致 Cl^- 分泌引发腹泻,同时 NSP4 可特异性破坏细胞间隙,改变丝状肌动蛋白的分布,在上皮细胞间紧密连接形成过程中阻止紧密连接蛋白-1(ZO-1)锚定,影响紧密连接和极化上皮形成,NSP4 肽段对小肠刷状缘膜的 Na^+ 耦合的葡萄糖和 L-亮氨酸同向转运有直接抑制作用,可造成钠吸收不良。传统解释认为 RV 感染引起小肠黏膜破坏,上皮功能降低,吸收面积减少,导致吸收不良及继发性乳糖酶缺乏导致乳糖吸收障碍,同时细菌分解乳糖其分解产物使肠腔渗透压升高而产生腹泻,但不能解释早期肠黏膜无损伤病例出现的腹泻。但对于 RVE 恢复期腹泻迁延不愈同时粪便还原糖大于(++)者,肯定存在 LI,应予适宜治疗。

2. LI 的临床表现 肠道内未被消化吸收的乳糖增加肠腔内渗透压,肠壁水分渗出形成腹泻液,同时乳糖进入结肠被细菌发酵分解生成短链脂肪酸、气体(如 H_2 、甲烷),并产生乙酸、丁酸及丙酸盐,短链脂肪酸可被吸收作为代谢能量。患者可发生腹泻、腹胀、腹痛、肠鸣及排气增多。此外是否产生症状尚取决于小肠黏膜乳糖酶活性、乳糖在小肠内被消化吸收程度、胃排空时间(GET)、口-盲转运时间(OCTT)及结肠因素。(1) GET 加快可导致单位时间内进入小肠的乳糖量增多,加重小肠负荷,产生症状;(2) OCTT 延长(速度减慢)可增加乳糖在小肠内与乳糖酶接触时间,发挥有限的乳糖酶的消化作用;(3) 结肠菌群对乳糖的代谢水平,影响结肠产 H_2 量,与 LI 症状(尤其是腹胀、腹痛、肠鸣等)有关,某些作用于乳糖而不产 H_2 的细菌(如双歧杆菌)可用来辅助治疗 LI。

3. LI 的诊断 (1) 病史:多数患儿均有胃肠道不耐受症状(已如上述),但症状描述可因患儿月龄小或母亲观察是否细致而差别较大,特别是有关腹胀、腹痛及肠鸣的叙述不能详尽,绝大多数家长关注焦点在腹泻方面,以大便性状改变及次数增多为主。继发性 LI 发病率较高的年龄为婴幼儿,其大便次数及性状因年龄(月龄)及饮食而不同,母乳喂养儿粪便可呈 Bristol Ⅲ型(条形软便),1、2 次/d。如粪便中含水量增多(达 90%)必然改变性状呈水样(Bristol Ⅵ型)并次数明显增多;(2) 新鲜粪便 pH 检测 < 5.5 (正常为 7 ~ 8),表明未吸收的乳糖在肠内细菌发酵后产生酸所致。此为简便的间接诊断试验;(3) 粪便还原糖测定,采用 Benedict 或 Clinistest 片测定,还原糖大于(++)为阳性,表明粪便中乳糖含量为 2 ~ 5 g/L,因亦可在少数(3.1%)健康婴儿粪便中检出微量乳糖($\pm \sim +$) 0.5 ~ 1.0 g/L,故有意义的阳性指标定为大于(++)。粪便乳糖定性(量)检测临床诊断价值在于简便、实

用、依从性强;(4)小肠黏膜活检测定乳糖酶活性:该法最直接、最可靠证明乳糖酶活性,并可区分原发性或继发性,但操作难度大,临床使用受很大限制;(5)呼气氢试验(BHT):为非侵入性试验,应用广泛,结肠细菌发酵乳糖产生 H_2 弥散入肺,取呼气末样本 1 次/30 min,共测 2~3 h, H_2 值 $> 2 \times 10^{-6}$ 即提示乳糖酶缺乏,婴幼儿患者气体标本采集为技术关键;(6) $^{13}C/^{12}H$ 葡萄糖试验:口服 $^{13}C/^{12}H$ 乳糖 2.5 g 及 2H 葡萄糖 0.5 g, 45~75 min 测 $^{13}C/^{12}H$ 葡萄糖的血清质量浓度比,乳糖酶活性缺乏者比值为 0.26 ± 0.09 (正常值 0.46);(7)口服乳糖 (1.0 g/kg),于 30、60、90 及 120 min 后采血测血糖,血糖最高值 < 200 mg/L (1.1 mmol/L) 即为异常,提示有 LM 或 LI,但采血标本频繁,不适于婴幼儿。

4. LI 的治疗 原本健康儿童在罹患感染性腹泻病后极易发继发性乳糖不耐受 (SLI) 已如前述, SLI 可致腹泻迁延或为 CDD, 此种情况的治疗对策与原发性 (或先天性) LI 不应等同。(1) 膳食剔除法:乳糖富含于母乳或牛乳中,以乳类为主要营养品的婴幼儿在患病期间应完全避免富含乳糖的食品。曾有学者提出豆浆代替乳类,但口感及营养成分远不及乳类,且依从性差不易推广,在短期内暂时替代乳类尚可考虑。目前婴幼儿食品市场“无乳糖奶粉”供应充足,配制后奶液,每 100 mL 含脂肪 3.33 g、蛋白质 1.68 g、碳水化合物 7.55 g,热量 279 kJ,口感与普通奶粉无异,依从性佳,已在临床推广,改

善和消除 LI 症状效果显著,为目前常用的膳食调整对策。我院儿科近 10 年内应用无乳糖奶粉治疗 SLI 已逾百例,疗效颇佳,多数患儿于喂以无乳糖奶粉后 1~2 d 大便性状及次数正常。但疗程不宜超过 2 周,否则热量偏低且影响钙质等吸收。(2) 酸奶:其中所含乳糖已预先被部分 (75%) 水解成单糖 (半乳糖 + 葡萄糖),因此较等量牛奶有更好的耐受性,但乳儿对酸奶的依从性并不理想,限制其在临床中的应用;(3) 乳糖酶制品:商品性乳糖酶在国外已普及,加入牛奶中可使 70%~80% 乳糖水解,但价值昂贵,目前国内尚无应用报道;(4) 基因治疗:基因表达高效、稳定的基因“片剂”,系口服腺病毒相关载体能使上皮及固有层细胞中 β -半乳糖苷酶转基因持续表达治疗 LI,有应用前景,但仍有若干问题需解决;(5) 双歧杆菌制剂:该菌作用于乳糖后不产生 H_2 ,减轻腹胀、腹鸣可作为辅助治疗。

[参考文献]

- [1] 董永绥. 加强对小儿慢性腹泻病的研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(1): 1-3.
- [2] 王大燕, 王健伟, 于修平, 等. 轮状病毒致病机制研究进展[J]. 世界华人消化杂志, 2003, 11(11): 1670-1673.
- [3] 刘崇海, 魏钰书. 轮状病毒感染研究现状[J]. 实用医院临床杂志, 2005, 2(3): 18-20.
- [4] Ramig RF. Pathogenesis of intestinal and systemic rotavirus infection [J]. J Virol, 2004, 78(19): 10213-10220.

(本文编辑: 蔺琳)

小儿慢性腹泻病的营养治疗

黄永坤, 杨 武

(昆明医学院第一附属医院 儿科, 昆明 650032)

[关键词] 腹泻, 慢性; 营养治疗; 儿童

[中图分类号] R725.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1003-515X(2006)19-1288-03

小儿慢性腹泻病 (chronic diarrhea disease, CDD) 是导致小儿营养不良的重要原因, 而营养不良又常会加重 CDD 患儿病情, 严重影响患儿生长发育, 因此若想减轻或避免腹泻引起的营养不良和提高患儿生存质量, 合理地作好 CDD 患儿营养治疗是非常必要和必须的。

一、腹泻病的定义

我国儿科学教科书根据腹泻症状的持续时间, 将腹泻病分为急性、迁延性和 CDD 3 型。急性腹泻病是指病程不超过 2 周者; 迁延性腹泻病是指急性起病后, 病程迁延至 2 周以上, 但不超过 2 个月; CDD 是指腹泻经久不愈, 病程迁延至 2 个月以上^[1]。世界卫生组织 (WHO) 将腹泻持续 14 d 或 14 d 以上称为迁延性腹泻^[2]。而国外教科书将腹泻持续 2 周以上称为 CDD^[3]。

如以 WHO 的标准, 约有 10% 急性腹泻转为迁延性腹泻。迁延性腹泻经常造成营养状况恶化和死亡率增加, 迁延性腹

泻致死亡约占全部腹泻死亡患儿 35%。虽然志贺菌、沙门菌、黏附性大肠杆菌可能较其他细菌作用更大, 但细菌不是单一的原因, 在严重营养不良或免疫缺陷的患者中隐孢子同样重要。在急性和慢性腹泻中许多其他致病细菌和原虫约占半数, 但其在疾病病因学中作用尚不清楚。

二、CDD 的危险因素

1. 营养不良: 可使受损的肠上皮细胞修复延迟, 致使腹泻延长。2. 最近食用动物奶和配方奶: 反映了乳糖不耐受, 对乳蛋白高度敏感, 细菌污染奶或某些其他机制。慢性腹泻的发病中, 30%~40% 动物奶起重要作用。3. 年幼: 大部分患儿在 18 个月内。4. 免疫功能受损: 见于严重营养不良小儿、麻疹后、其他病毒感染、获得性免疫缺陷综合征 (AIDS) 患者。5. 近期腹泻: 包括近期有急性腹泻病或以前有 CDD 的小儿。

三、CDD 与机体营养的关系

CDD 大部分是一个营养性疾病, 多发生于已患营养不良小儿。CDD 可持续 3~4 周或更长时间并可引起体质量明显下降, 有时迅速导致严重营养不良如消瘦。CDD 体质量下降是由于所有营养物质吸收减少, 尤其是脂肪, 部分小儿中有乳糖吸收减少。其他因素包括食物摄入差, 这是由于食欲不振或禁食或予稀释低能量食物。患者也可能缺乏各种维生素和矿

[收稿日期] 2006-08-13

[作者简介] 黄永坤, 男, 教授, 硕士生导师, 中华医学会儿科学分会消化学组委员, 中华预防医学会微生物生态学分会儿科学组委员, 中华医学会儿科学分会副主任委员, 《实用儿科临床杂志》《中国实用儿科杂志》《临床儿科杂志》《昆明医学院学报》编委, 发表论文近百篇, 研究方向为消化、感染与免疫疾病。