

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

陈园园^{1*}, 朱燕¹, 陈超¹, 孙伟璠², 张红专², 杨丽菲³, 李菁^{3,4}, 张蓉^{1#} (1. 复旦大学附属儿科医院新生儿科, 上海 201102; 2. 上海市儿童医院新生儿科, 上海 200062; 3. 上海交通大学附属上海儿童医学中心新生儿科, 上海 200127; 4. 上海市第一妇婴保健院新生儿科, 上海 200126)

中图分类号 R985

文献标志码 A

文章编号 1672-2124(2022)12-1488-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.12.014



摘要 目的: 评估乳糖酶滴剂对早产儿乳糖不耐受的有效性、安全性, 提高早产儿的母乳喂养率。方法: 采用多中心非随机对照临床研究, 以复旦大学附属儿科医院、上海交通大学附属上海儿童医学中心和上海市儿童医院新生儿科收治的胎龄 ≤ 34 周、有喂养不耐受症状的早产儿作为研究对象, 非随机分为研究组和对照组。研究组患儿给予母乳+乳糖酶或早产儿液奶+乳糖酶进行喂养, 对照组患儿使用深度水解无乳糖配方或氨基酸配方进行喂养。主要观察指标为乳糖不耐受症状、大便 pH 和粪便还原糖; 次要观察指标为生长发育指标。结果: 2017 年 7 月至 2020 年 7 月共 117 例早产儿入组, 研究组 56 例和对照组 18 例患儿完成研究。与对照组相比, 研究组患儿入组 2 周体重增长速度大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患儿入组 2 周后大便次数减少情况、大便 pH 检测 results 和粪便还原糖转阴患儿占比比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 乳糖酶和无乳糖配方奶均可有效治疗乳糖酶缺乏症。虽然乳糖酶起效较无乳糖配方奶缓慢, 但母乳加乳糖酶喂养可以显著帮助患儿体重增长, 且无需放弃母乳喂养。

关键词 乳糖酶; 早产儿; 乳糖不耐受

Multi-Center Study on Efficacy and Safety of Lactase Drops in the Treatment of Lactose Intolerance in Premature Infants

CHEN Yuanyuan¹, ZHU Yan¹, CHEN Chao¹, SUN Yifan², ZHANG Hongzhuan², YANG Lifei³, LI Jing^{3,4}, ZHANG Rong¹ (1. Dept. of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China; 2. Dept. of Neonatology, Children's Hospital of Shanghai, Shanghai 200062, China; 3. Dept. of Neonatology, Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200127, China; 4. Dept. of Neonatology, Shanghai First Maternity and Infant Hospital, Shanghai 200126, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To evaluate the efficacy and safety of lactase drops in the treatment of lactose intolerance in premature infants, so as to promote the breastfeeding rate of premature infants. **METHODS:** A multi-center and non-randomized controlled clinical study was conducted, preterm infants with gestational age ≤ 34 weeks and symptoms of feeding intolerance admitted to neonatology departments of the Children's Hospital of Fudan University, the Shanghai Children's Medical Center Affiliated to Shanghai Jiaotong University and the Children's Hospital of Shanghai were selected as research objects, which were divided into research group and control group via non-randomized method. The research group was given breast milk + lactase or liquid milk for preterm infants + lactase, while the control group was fed with deeply hydrolyzed lactose-free formula or amino acid formula. The primary observation indicators were lactose intolerance symptoms, stool pH and fecal reducing sugar; the secondary observation indicators were growth and development indicators. **RESULTS:** A total of 117 premature infants were enrolled from Jul. 2017 to Jul. 2020, finally 56 children in the research group and 18 children in the control group had completed the study. Compared with the control group, the research group had a greater rate of weight gain at 2 weeks of enrollment, with statistically significant difference ($P < 0.05$). There was no statistical significance in differences in the reduction of stool frequency, results of stool pH test and percentage of negative conversion of fecal reducing sugar between two groups after 2 weeks of enrollment ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS:** Both lactase and lactose-free formula can effectively treat lactase deficiency. Although the onset of action of lactase is slower than that of lactose-free formula, breast milk

* 主治医师。研究方向: 新生儿营养。E-mail: happychyuan@163.com

通信作者: 主任医师。研究方向: 新生儿营养。E-mail: zr_kitty@163.com

combined with lactase feeding can significantly help children's weight gain without giving up breastfeeding.

KEYWORDS Lactase; Premature infants; Lactose intolerance

乳糖酶是由小肠黏膜表面绒毛的顶端处分泌的一种双糖酶,在所有双糖酶中其成熟最晚,含量最低,最易受损,且修复又最慢^[1-3]。在胎儿早期乳糖酶活性增加速度缓慢,至胎龄 34 周时只有 40 周分娩儿的 30%,妊娠晚期快速升高,至胎龄 35~38 周时可达 40 周分娩儿的 70%^[4]。美国儿科学会将乳糖不耐受分为先天性的、发育性的、继发性的和原发性的 4 个类型,其中明确定义胎龄<34 周的早产儿出现的乳糖酶缺乏为发育性的乳糖不耐受^[5]。乳糖酶缺乏引起的乳糖不耐受可能是早产儿喂养不耐受的原因之一。目前,国内还没有更多关于添加乳糖酶对早产儿出现乳糖不耐受有效性的报道和研究,经乳糖酶处理的配方奶对早产儿发生乳糖不耐受的疗效和机制也尚待进一步证实。本研究通过开展临床研究,来验证添加乳糖酶对早产儿乳糖不耐受的有效性,为减少早产儿发生喂养不耐受、缩短早产儿住院时间提供新的解决方案。

1 资料与方法

1.1 资料来源

最初的研究设计为多中心随机对照临床研究,但在研究对象入组和数据采集时,随机分组难以进行下去,故将研究更改为非随机入组方式。在目前大力宣传母乳喂养的大环境里,入组患儿的家长大部分选择继续母乳喂养,采用乳糖酶干预进入到研究组,选择进入对照组的数量相对较少。

以 2017 年 7 月至 2020 年 7 月复旦大学附属儿科医院、上海交通大学附属上海儿童医学中心和上海市儿童医院新生儿科收治入院的胎龄≤34 周、有喂养不耐受症状的早产儿 117 例为研究对象。纳入标准:胎龄≤34 周的早产儿,开始肠内喂养后纳入研究;出现乳糖不耐受的症状,如腹泻、腹胀和吐奶等;粪便 pH≤5.5;粪便还原糖>0.25%阳性;同时满足以上条件纳入研究。排除标准:先天畸形或 Apga 评分≤7 分者;明确为蛋白质过敏的早产儿;已经出现新生儿坏死性小肠结肠炎(NEC)的早产儿;在妊娠期有特殊疾病的妊娠期妇女;家属不愿意签署告知同意书,拒绝参加本研究。终止标准:观察期间发生 NEC;研究期间出现牛奶蛋白过敏(嗜酸细胞升高,使用低敏配方后改善);未按照研究方案要求进行喂养和观察者。

伦理和知情同意:本研究通过复旦大学附属儿科医院伦理委员会批准[批件号:复儿伦审(2017)121 号],通过上海儿童医学中心伦理委员会批准(批件号:SCMCIRB-K2017011-2),通过上海市儿童医院伦理委员会批准(批件号:2017D030-E02)。研究对象在入组前均由患儿家属签署知情同意书。

将纳入的患儿非随机分为对照组(深度水解无乳糖配方或氨基酸配方喂养)和研究组(母乳+乳糖酶或早产儿液奶+乳糖酶)。出现研究中止或需要剔除数据的病例 43 例,研究组 56 例患儿和对照组 18 例患儿完成研究。两组患儿一般资料相似,具有可比性,见表 1。

1.2 方法

研究组患儿在入组后以母乳添加乳糖酶滴剂或早产儿液奶添加乳糖酶滴剂的方式进行喂养,每次喂奶时,在母乳或早

表 1 研究组和对照组患儿一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between research group and control group

组别	胎龄/[中位数 (四分位间距),周]	体重/($\bar{x}\pm s$,g)	入组喂养量/[中位数 (四分位间距),mL/L]
研究组($n=56$)	30.5 (28.0,32.0)	1 703.93 $\pm$ 254.05	101.95 (70.25,144.50)
对照组($n=18$)	30.0 (28.75,31.25)	1 733.89 $\pm$ 374.07	110.50 (51.50,140.25)
P	0.85	0.75	0.74

产儿配方奶中滴入 4 滴乳糖酶滴剂(约 180 mg),摇匀后即可喂给患儿,至少 2 周,直至出院;如院内观察时间短于 2 周,出院后需继续维持该喂养方案并需回访 1 次。对照组患儿在入组后按照各医院常规的喂养方法,使用深度水解不含乳糖配方或氨基酸配方奶进行喂养至少 2 周,直至出院;如院内观察时间短于 2 周,出院后需继续维持该喂养方案并需回访 1 次。乳糖酶及具体使用方法:每次喂奶时,在母乳或早产儿配方奶中加入 4 滴乳糖酶滴剂(约 180 mg),然后再进行摇匀,给患儿喂养。本研究中使用的乳糖酶是英国 Crosscare 公司生产的乳糖酶滴剂,其乳糖酶活性含量不低于 5 000 NLU/g。

1.3 观察指标

于入组时、入组 1 周和出院时(入组 2 周)检测以下指标;如院内观察时间短于 2 周,出院后需回访观察。(1)乳糖不耐受相关症状:观察并记录患儿腹胀、腹泻、呕吐次数或奶量情况。(2)大便 pH 测定:采用试纸法,测试范围为 4.0~7.0,试纸购自德国 Merck 公司,以大便 pH≤5.5 为异常标准(提示乳糖酶缺乏)。将 pH 试纸浸入粪便标本中 2 s,对照 pH 比色卡读出 pH,如 pH≤5.5,则为乳糖不耐受阳性。(3)粪便还原糖检测:收集新鲜且不能混有尿液的粪便,以 2 倍容积水稀释(粪便 1 g 加入水 2 mL 中),摇匀后取其上清液 15 滴加入 1 片 Clinitest 试剂,15 s 后轻轻摇晃试管,观察其中粪液的颜色,与标准板上的颜色进行对比,对照显示为>0.25%,提示粪便中的还原糖阳性。(4)生长发育指标:计算体重增长率(g/d),医院常规测量记录。

1.4 统计学方法

统计分析采用 SPSS 20.0 软件进行,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 或中位数(四分位间距)表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料用例数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。(1)有效性分析:根据变量的数字特征,采用 χ^2 检验对两组分类变量的疗效指标进行基线比较。(2)安全性分析:采用 χ^2 检验比较两组患儿不良事件发生率和患儿喂养总依从性,并列描述本研究所发生的不良事件。

2 结果

2.1 研究组与对照组患儿入组 1 周后各项观察指标比较

研究组患儿入组 1 周的体重增长速度明显大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 1 周后粪便还原糖转阴患儿占比更高,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患儿 1 周后的 24 h 腹围差、大便减少次数和大便 pH 检测结果比较,差异

均无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 研究组和对照组患儿入组1周后各项观察指标比较
Tab 2 Comparison of various observation indicators between research group and control group at 1 week after enrollment

项目	研究组($n=56$)	对照组($n=18$)	P
体重增长/ $(\bar{x}\pm s, g/d)$	22.94 $\pm$ 7.34	12.50 $\pm$ 13.19	0.004
24 h 腹围差/[中位数(四分位间距), cm]	0 (0, 0.5)	0 (0, 0)	0.710
大便减少次数/[中位数(四分位间距), 次]	0 (-2, 1)	1.5 (-1, 2)	0.092
大便 pH >5.5 /例(%)	11 (19.64)	5 (27.78)	0.517
大便 pH/[中位数(四分位间距)]	5.5 (5.3, 5.5)	5.3 (5.3, 5.8)	0.982
粪便还原糖转阴患儿数/例(%)	7 (12.50)	7 (38.89)	0.020
粪便还原糖[中位数(四分位间距)]	0.25 (0.25, 0.50)	0.25 (0.0, 0.312 5)	0.083

2.2 研究组与对照组患儿入组2周后各项观察指标比较

研究组患儿入组2周的体重增长速度明显大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组与研究组患儿2周后的大便减少次数、大便 pH、24 h 腹围差及大粪便还原糖转阴患儿占比比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 研究组和对照组患儿入组两周后各项观察指标比较
Tab 3 Comparison of various observation indicators between research group and control group at 2 weeks after enrollment

项目	研究组($n=56$)	对照组($n=18$)	P
体重增长/ $(\bar{x}\pm s, g/d)$	24.18 $\pm$ 7.31	17.52 $\pm$ 10.85	0.024
24 h 腹围差/[中位数(四分位间距), cm]	0 (0, 0.037 5)	0 (-0.125, 0)	0.210
大便减少次数/[中位数(四分位间距), 次]	-1 (-2, 1)	0.5 (-0.25, 2)	0.099
大便 pH >5.5 /例(%)	30 (53.57)	6 (33.33)	0.178
大便 pH/[中位数(四分位间距)]	5.8 (5.5, 5.8)	5.4 (5.3, 5.8)	0.224
粪便还原糖转阴患儿数/例(%)	20 (35.71)	9 (50.00)	0.406
粪便还原糖[中位数(四分位间距)]	0.25 (0.0, 0.25)	0.125 (0.0, 0.25)	0.296

3 讨论

乳糖是奶类(乳品或乳制品)中一种特有的碳水化合物,须经人体小肠内的乳糖酶(β -半乳糖苷酶)水解为单糖后消化吸收,乳糖对于人类正常的生长发育起着重要作用,尤其对婴幼儿的大脑发育起着举足轻重的作用^[6-9]。

本研究结果显示,添加乳糖酶和更换为无乳糖配方奶均可有效治疗乳糖酶缺乏症。虽然添加乳糖酶的治疗较更改为无乳糖配方奶作用缓慢,但母乳加入乳糖酶喂养可以帮助患儿体重明显增长,且可坚持给予母乳喂养。Erasmus 等^[10]的一项随机、双盲试验结果表明,添加乳糖酶滴剂的配方奶组早产儿在观察早期体重增长快,生化检查显示血清白蛋白水平升高,提示营养水平明显有所改善,并可减少其他并发症的发生,且可缩短住院时间。为避免早产儿发生喂养不耐受,常使用低乳糖或无乳糖配方奶粉喂养早产儿,不利于“早产儿尽早开始母乳喂养”的推荐,以及会影响钙质的吸收^[11-12]。Griffin 等^[13]的一项随机对照试验共纳入306例早产儿,结果显示,低乳糖配方喂养较高乳糖配方喂养有增加肠内热卡摄取、增加体重、减少胃潴留和更快实现全肠内喂养的作用。无乳糖配方奶是目前最常用也是最有效的应对婴幼儿乳糖不耐受的方法之一^[14-15],但因为乳糖营养成分缺失,影响婴儿钙质的吸收,所以不可长期使用,建议喂养时间为2~4周;并且更换无乳糖配方后,不支持母乳喂养,即使是配方奶喂养的婴幼儿,也需要频繁多次转奶;虽可暂时缓解乳糖不耐受症,但回避乳糖不利于诱导婴幼儿自身乳糖酶的生成和分泌。同时,研究结果显示,含有乳糖饮食可以有效地提高钙的吸收,反之,无

乳糖喂养会降低钙的吸收率^[16-17]。因此,去乳糖饮食对早产儿的生长发育和钙质的吸收也是不利的。发育性和继发性乳糖酶缺乏是早产儿乳糖不耐受的主要病因,通过补充乳糖酶滴剂,可以帮助早产儿分解奶液中的乳糖,避免乳糖不耐受,可降低喂养不耐受的发生率,同时不会影响对钙的吸收,有利于减少佝偻病的发生^[18-19]。乳糖酶添加到母乳中,与早产儿口服的其他常见药物,如铁剂、钙剂,无配伍禁忌,不会造成乳糖酶的失活,或者吸附、沉淀等情形^[16-17]。临床上建议喂养新生儿(含早产儿)的奶液渗透压上限为400 mOsm/L。乳糖酶滴剂的成分为乳糖酶、甘油和水。本研究中所用乳糖酶滴剂(康丽赋[®])的研发数据显示,乳糖酶添加剂加入35℃的奶液后,静置5~25 min后测得的奶液渗透压为330~380 mOsm/L,均在安全范围。本研究中,患儿未发生乳糖酶滴剂相关不良反应;对所有退出研究的患儿进行病例回顾,亦未发现与乳糖酶滴剂存在关联的不良反应。提示乳糖酶滴剂在早产儿中的使用是安全的。

本研究中,两组入组病例数相差较大,共117例早产儿入组,研究组入组患儿数大大超过对照组。无论是医护人员还是患儿家长,都因了解并目睹了乳糖酶滴剂的效用和优势,在广泛宣传坚持母乳喂养的大环境背景下,进入研究的患儿家长更愿意坚持继续喂养母乳,而不想更换为配方奶粉,故选择采用乳糖酶进行干预进入研究组,医护人员更是因为深知母乳喂养的益处不忍因为研究需要而使得主管的患儿放弃了母乳喂养。尤其到2019年下半年,对照组入组停滞。鉴于对照组入组的艰难,研究小组最终决定于2020年9月宣布中止。最终研究组完成56例,对照组完成18例。根据世界卫生组织的推荐,为了实现最佳的生长、发育和健康目标,婴儿在生命的最初6个月应完全接受纯母乳进行喂养,即仅食用母乳。乳糖酶滴剂有助于坚持母乳喂养,本研究对喂养实践是有积极意义的。

本研究的局限性:(1)在研究对象入组和数据采集时,原设计的随机分组方式不能进行下去,因故更改为非随机分配,导致研究组与对照组入组例数相差较大。(2)粪便还原糖转阴率低,可能与观察周期(2周)不足、未及时取新鲜粪便送检、抗菌药物的应用及观察人员主观判断(实验结果色板比色)等有关。因此,需进一步延长观察周期,取新鲜粪便及时检测,减少抗菌药物干扰因素等。(3)远期随访,建议对入组患儿进行长期随访,包括喂养、排便、追赶性生长等情况。

参考文献

[1] BAYLESS T M, BROWN E, PAIGE D M. Lactase non-persistence and lactose intolerance[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2017, 19(5): 23.
[2] 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.
[3] 姜毅. 新生儿乳糖不耐受[J]. 中国新生儿科杂志, 2014, 29(6): 414-417.
[4] TSANG R C, LUCAS A, UAUY R, et al. Nutritional needs of the preterm infant: scientific basis and practical guidelines[J]. Journal of Nutrition Education, 1994, 26(6): 300-301.
[5] HEYMAN M B, Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents[J]. Pediatrics, 2006, 118(3): 1279-1286.

(下转第1495页)