

肠道乳糖酶的研究进展

谭周进, 郭抗萧, 曾 奥, 郭照辉, 王 欢

谭周进, 郭抗萧, 王欢, 湖南中医药大学 湖南省长沙市 410208

曾奥, 郭照辉, 湖南省微生物研究院 湖南省长沙市 410009
谭周进, 教授, 博士生导师, 主要从事中医药微生态学的研究。

国家自然科学基金资助项目, No. 81173214

作者贡献分布: 本文综述由郭抗萧、曾奥及王欢完成; 谭周进与郭照辉审核。

通讯作者: 谭周进, 教授, 410208, 湖南省长沙市含浦科教园区象嘴路, 湖南中医药大学. tanzhjin@sohu.com

电话: 0731-85381154

收稿日期: 2013-07-31 修回日期: 2013-08-28

接受日期: 2013-09-06 在线出版日期: 2013-10-08

Advances in research of intestinal lactase

Zhou-Jin Tan, Kang-Xiao Guo, Ao Zeng, Zhao-Hui Guo, Huan Wang

Zhou-Jin Tan, Kang-Xiao Guo, Huan Wang, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan Province, China

Ao Zeng, Zhao-Hui Guo, Hunan Institute of Microbiology, Changsha 410009, Hunan Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 81173214

Correspondence to: Zhou-Jin Tan, Professor, Hunan University of Chinese Medicine, Xiangzui Road, Hanpu Kejiao Zone, Changsha 410208, Hunan Province, China. tanzhjin@sohu.com

Received: 2013-07-31 Revised: 2013-08-28

Accepted: 2013-09-06 Published online: 2013-10-08

Abstract

Lactase is a type of disaccharidase which exists on the surface of small intestinal villi of mammals and can be generated by many beneficial intestinal bacteria. The majority of humans are deficient in lactase and approximately 2/3 of the world's population are affected by lactase deficiency. Nowadays, the research of the metabolism of lactose, lactose enzyme expression and regulation has attracted wide attention both in China and other countries. In this article, we will review recent progresses in research of intestinal lactase.

© 2013 Baishideng Publishing Group Co., Limited. All rights reserved.

Key Words: Lactase; Lactase deficiency; Diarrhea; Intestinal enzyme

Tan ZJ, Guo KX, Zeng A, Guo ZH, Wang H. Advances in research of intestinal lactase. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi 2013; 21(28): 2897-2901 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2897.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i28.2897>

摘要

乳糖酶是存在于哺乳动物小肠黏膜微绒毛膜表面上的一种双糖酶, 很多肠道有益菌均具有产生乳糖酶的能力。世界上大多数人群中存在乳糖酶缺乏, 影响了全世界近2/3的人口。目前有关乳糖代谢和乳糖酶活性的表达调控方面的研究, 已引起国内外学者的关注。本文将对此方面的近期研究进展进行综述。

© 2013年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: 乳糖酶; 乳糖酶缺乏; 腹泻; 肠道酶

核心提示: 肠道乳糖酶缺乏症主要是由于乳糖酶基因关闭, 且对于乳糖酶基因表达的调控机制尚未完全明确, 所以在基因水平上对乳糖酶进行调控, 还有待进一步研究。目前广泛关注的研究热点依然是口服外源性的乳糖酶和用乳糖酶水解乳糖来生产低乳糖或无乳糖乳制品以辅助乳糖消化吸收。

谭周进, 郭抗萧, 曾奥, 郭照辉, 王欢. 肠道乳糖酶的研究进展. 世界华人消化杂志 2013; 21(28): 2897-2901 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/21/2897.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v21.i28.2897>

0 引言

乳糖是由葡萄糖和半乳糖构成, 这两种单糖极易被肠腔吸收, 是人体组织结构和能量的重要来源^[1,2]。乳糖被人体吸收利用的前提条件是经乳糖酶(lactase, LCT)水解。乳糖酶是存在于哺乳动物小肠黏膜微绒毛膜表面上的一种双糖酶, 在肠黏膜呈灶块状分布, 可降解乳糖变为半乳糖和葡萄糖, 亦具有半乳糖苷的转移作用^[3-5]。事实上, 很多人由于小肠上皮细胞乳糖酶缺乏, 饮用牛奶后乳糖不能被分解吸收, 乳糖进入结

■背景资料

乳糖是由葡萄糖和半乳糖构成, 乳糖酶存在于哺乳动物小肠黏膜微绒毛膜表面上, 可降解乳糖变为半乳糖和葡萄糖。肠道乳糖酶缺乏(lactase deficiency, LD)影响着世界2/3的人口, 对人类健康具有很大威胁。如何提高肠道乳糖酶活性和降低乳糖不耐症的发生显得尤为重要, 本文就这方面进行综述。

■同行评议者

黄缘, 教授, 南昌大学第二附属医院消化内科, 江西省分子医学重点实验室

■研发前沿

C/T-13910和G/A-22018变异型基因并不能预测所有人种的乳糖酶持续,有研究显示,乳糖酶活性的调节主要在转录水平,但也有很多学者提出乳糖酶活性的调节由顺式作用元件调节,所以乳糖酶基因水平的调节还处于进一步的研究中。从低温环境中分离出活性高的乳糖酶生产菌和固定化法生产低乳糖制品研究能够解决实际问题并能降低生产成本。

肠后,被肠道细菌分解,产生大量乳酸、甲酸等短链脂肪酸和氢气,造成渗透压升高,使肠腔中的水分增多,引起腹胀、肠鸣、肠绞痛直至腹泻等现象,这在医学上称为乳糖不耐症(lactose intolerance, LI)。除表现为乳糖不耐症之外,还存在乳糖代谢不良但不表现出症状的人群,通常称为乳糖吸收不良(lactose malabsorption, LM)。乳糖不耐症与乳糖吸收不良合称为乳糖酶缺乏(lactase deficiency, LD)。乳糖酶缺乏是一种广泛存在的世界性问题,影响了全世界近2/3的人口,亚洲患病率高达95%,LD对人类的健康造成很大的威胁^[6-8],尤其是青少年。因此,对肠道乳糖酶的研究就显得尤为重要。本文就肠道乳糖酶的研究进展做如下综述。

1 肠道乳糖酶的来源

由于在自然条件下乳汁实际为乳糖仅有的来源,幼仔于断奶后一生中极少可能再摄入大量乳糖,成年后肠道乳糖酶即失去存在意义,所以多数哺乳动物临近断奶时其肠道乳糖酶逐渐减少,最终完全消失。哺乳动物的乳糖酶活性随年龄增长具有典型的生理性降低^[9,10]。人体肠道乳糖酶的来源主要是靠机体自身合成、肠道内益生菌的少量合成并分泌和服用外源乳糖酶补充。自身合成的肠道乳糖酶由乳糖酶基因合成并通过-COOH端的疏水氨基酸序列连接在肠黏膜微绒毛膜表面。部分肠道菌含有乳糖酶,如双歧杆菌、乳杆菌、大肠杆菌、酵母菌和霉菌等不同来源的乳糖酶,其酶学性质相差很大^[11],已经有很多不同来源的乳糖酶基因被克隆^[12,13]。所有双歧杆菌都含有 β -半乳糖苷酶,可将乳糖降解成葡萄糖、半乳糖,且活力明显高于其他肠道菌,因此适量的补充双歧杆菌可以避免乳糖不耐症的发生^[14]。通过微生物工程和分离纯化工艺等手段把乳糖酶制成乳糖酶片,目前,克鲁维酵母制备的乳糖酶和米曲霉制备的真菌乳糖酶是国际上商品乳糖酶的主要来源^[15]。

2 肠道乳糖酶与机体营养、疾病等的相关性

乳糖酶在小肠黏膜双糖酶中成熟最晚,含量最低,最易受损,恢复也最慢,但却和人类的健康有着密切的关系^[16,17]。乳糖酶缺乏与种族、遗传、地理环境等诸多因素有关,可分为先天性乳糖酶缺乏、成人型乳糖酶缺乏和继发性乳糖酶缺乏^[18-23]。乳糖代谢障碍可引起人类一系列的疾病^[24,25]。

2.1 肠道乳糖酶与机体营养的相关性 乳糖是人乳中唯一存在的双糖以及牛奶等乳制品中存在的主要碳水化合物,全脂牛奶中约30%的热量和脱脂牛奶中60%的热量都是由乳糖提供,是婴幼儿的主要能量来源。人乳中约含7%的乳糖,牛乳中约含4.7%^[26]。乳糖在进入人体后,在小肠乳糖酶的作用下分解成葡萄糖和半乳糖,后者是构成脑及神经组织糖脂质的成分,为婴儿脑发育的必需物质。乳糖区别于其他的糖类,他是矿物质的载体,可以促进矿物质特别是钙质的吸收。再者,乳糖酶还在在人体内通过转糖苷作用生产低聚糖,这种分子量低、不粘稠的水溶性膳食纤维仅被双歧杆菌利用,如此便可调整肠生态,预防便秘和腹泻的发生^[27]。

2.2 肠道乳糖酶与疾病的相关性 在世界范围内大多数人群中,婴儿期过后,小肠黏膜乳糖酶活性会降到一个较低的水平,并且维持终生。肠道乳糖酶与疾病的相关性主要表现在乳糖不耐受。当小肠黏膜乳糖酶缺乏或酶活性受到抑制,未被吸收的乳糖滞留在肠道中,被肠道细菌发酵分解成乳酸和CO₂等气体,并使肠腔内渗透压增高,进而引起腹胀气、肠痉挛、甚至腹泻,使大量营养素尤其是钙吸收不良,称为乳糖不耐受(LI)。当LD只引起乳糖吸收障碍而无临床症状时,称为乳糖吸收不良^[3]。乳糖吸收障碍不仅伴有乳糖不耐的征兆,还伴有食欲下降,致使较少食物摄取,同时出现腹胀、腹痛、腹泻等症状,进而造成大量营养素尤其是乳钙的丢失^[28],还包括有价值的蛋白质、维生素、矿物质等^[29]。按发病机制,乳糖酶缺乏可分为3类:第1类是先天性乳糖酶缺乏。此类型极为罕见,指出生时机体乳糖酶活性几乎完全缺乏,是机体常染色体隐性基因所致。已知遗传上有缺乏乳糖酶的人,如果给这样的人以过剩的乳糖,则未消化的乳糖进入循环系统,则会引起白内障等症状。第2类是继发性乳糖酶缺乏,继发于小肠黏膜弥漫性病变。第3类是原发性乳糖酶缺乏(又称成人型乳糖酶缺乏),为乳糖酶缺乏的主要类型,是由于乳糖酶活性随年龄逐渐降低而引起,无其他疾病影响,见于3-5岁以上小儿或成人,症状出现早晚受位于第2号染色体上的一个基因控制^[30]。有研究表明,我国3-5岁、7-9岁、11-13岁儿童组中,乳糖酶缺乏和乳糖不耐受的发生率分别是38.5%、87.0%、87.0%和12.2%、32.2%、29.0%^[31]。

3 肠道乳糖酶活性的影响因素

人类的幼儿在4岁的时候通常会失去90%的乳糖消化能力, 但各人之间的差异很大. 一些人种的第2号染色体上发生基因突变, 表现能终止乳糖酶的减少性状, 所以这些人种终生能消化乳糖. 有证据表明, 乳糖酶缺乏是成人常见的存在形式, 而乳糖酶持续保持生物活性则是罕见的形式^[32,33]. 哺乳动物的乳糖酶活性随年龄增长具有典型的生理性降低. Barr等研究表明出生1 mo的健康婴儿即使接受典型的喂养方式也出现了乳糖吸收不完全, 其原因是乳糖酶基因关闭, 故多数哺乳动物成年后不再能消化乳糖. 乳糖酶活性降低程度还与种族、年龄等因素有关. 在一些成年人中, 乳糖酶却持续保持高活性. 这是因为常染色体显性突变阻止了生长过程中乳糖酶表达的退化. 这种突变主要在北欧后裔中存在^[34,35]. 有研究表明抗生素能够破坏或抑制肠道乳糖酶的活性, 研究表明 β -内酰胺类抗生素可破坏肠道乳糖酶活性致腹泻, 即药物性腹泻继发乳糖不耐受^[36]. 小肠黏膜疾病或某些全身性疾病, 如感染性腹泻、肠道手术、Ig缺乏症、急性胃肠炎、局限性回肠炎、乳糜泻、断肠综合征、克罗恩病、 β -蛋白缺乏症、广泛肠切除, 或因服用新霉素或对氨基水杨酸等药物可导致暂时性乳糖酶活性低下, 但此类变化可逆, 随着原发病的治愈, 乳糖酶的活性会恢复正常^[37].

4 肠道乳糖酶的调控技术

肠道乳糖酶缺乏症因为是基因原因导致, 目前没有根治的方法. 因此肠道乳糖酶的调控技术显得尤为重要. 肠道乳糖酶的调控技术主要有以下几类.

第一类: 积极治疗原发病, 避免使用损害乳糖酶活性的药物. 禁止滥用抗生素, 不恰当地使用抗生素能抑制正常的益生菌群繁殖, 妨碍肠道微生物对乳糖的代谢作用, 从而加重乳糖不耐受症状. 促进肠上皮细胞修复及乳糖酶活性的恢复, 如补充叶酸、锌制剂等. 此类方法主要是针对小肠黏膜弥漫性病变引起的继发性乳糖酶缺乏症.

第二类: 乳糖酶基因的调节. 乳糖酶活性下调由于断奶后根皮苷水解酶基因表达的下调引起的, 是人类普遍存在的一种肠道双糖酶缺乏症状, 关于乳糖酶活性的调节因素众说纷纭. 自2002年Enattah^[38]通过对北欧人种进行研究提出根皮苷水解酶基因上游C/T-13910和G/A-22018变异型是LD的基因标志物以来, 关于这2个单核

苷酸的研究很多. 国内学者^[39]通过研究发现乳糖酶基因C/T-13910位点可能与中国南方人群乳糖酶缺乏不相关, T-13910等位基因位点检测在中国南方人群中不能预测乳糖酶持续. 大多数研究显示, 乳糖酶mRNA的水平与乳糖酶的活性和L/S比率呈正相关, 说明乳糖酶活性的调节主要在转录水平. 但也有很多学者提出不同的观点, 有学者提出乳糖酶活性的调节由顺式作用元件调节^[40,41]. 基因治疗因其毒性潜在长期危害性和侵袭性而不能普遍被人们接受, 所以乳糖酶基因水平的调节还处于进一步的研究中.

第三类: 直接补充乳糖酶和生产低乳糖制品. 口服外源性的乳糖酶和用乳糖酶水解乳糖来生产低乳糖或无乳糖乳制品以辅助乳糖消化吸收是目前广泛关注的研究热点^[42]. 某些肠道微生物如乳杆菌能够产生少量乳糖酶, 通过基因工程诱变育种得到高产菌株, 使其大规模生产乳糖酶. 某些细菌、酵母菌和真菌也能合成乳糖酶. 目前, 国际市场的乳糖酶产品, 一种是乳酸克鲁维酵母制备的乳糖酶, 另一种是米曲霉制备的真菌乳糖酶. 比较成熟的是乳酸克鲁维酵母发酵的乳糖酶, 这种乳酸酵母最先是由伯约尼克1889年发现的. 随着1950年发现了乳糖不耐症的病因, 1960年研制出乳糖酶, 才得以应用^[21,43,44]. 乳糖酶日摄入量不受限制, 已由FDA和JACFA等权威评审机构确认为安全物质^[45]. 上述所述乳糖酶产品最适温度均在37℃左右, 对于生产低乳糖制品的储存和运输并不利, 低温乳糖酶具有中温乳糖酶无法达到的优越性, 多数学者开始从低温环境中分离乳糖酶产生菌^[29,46-48], 通过16S rRNA序列分析可知, 多数低温乳糖酶产生菌属于节杆菌(*Arthrobacter*)和交替假单胞菌(*Pseudoalteromonas*)^[49], 随着研究的深入, 低温乳糖酶的生产成本也将大幅降低. 同时将乳糖酶固定化后生产低乳糖制品也受到了多数酶学专家的关注, 既能提高生产效率, 也能明显降低生产成本^[41].

第四类: 中医中药调节法. 采用太子参、白术、袂冬、焦山碴等, 健脾助运, 涩肠止泻, 获得较好效果. 已有研究表明某些中药复方能够治疗腹泻, 其原因是增强了乳糖酶的活性. 张晓利等^[49]通过研究白头翁复方对腹泻小鼠肠道黏膜乳糖酶活性的影响, 研究说明白头翁复方能够显著增强腹泻小鼠肠道黏膜上乳糖酶的活性, 表明白头翁复方治疗腹泻的作用机制可能与调节乳糖酶的活性有关.

■ 相关报道

从低温环境中分离乳糖酶产生菌, 通过16S rRNA序列分析可知, 多数低温乳糖酶产生菌属于节杆菌(*Arthrobacter*)和交替假单胞菌(*Pseudoalteromonas*). 中药白头翁能够增强腹泻小鼠肠道黏膜上乳糖酶的活性, 其治疗机制还有待于进一步的研究.

■创新盘点

本文通过对乳糖酶来源,与机体相关性,影响因素以及调控技术进行系统介绍和客观分析,对临床以及如何降低乳糖酶缺乏的发生具有很好的指导意义。

5 结论

牛奶是一种最接近完善的营养食品,牛奶中的主要碳水化合物是乳糖,正常情况下,这些乳糖应该在人体内的乳糖酶的作用下,水解成葡萄糖和半乳糖后吸收并进入血液。据研究发现,随着人类的生长发育,体内乳糖酶活性却呈规律性衰减,其中我国就有75%-95%^[50]。因此,如何提高人体胃肠道乳糖酶活性和降低乳糖不耐症的发生显得尤为重要。肠道乳糖酶缺乏症主要是由于乳糖酶基因关闭,且对于乳糖酶基因表达的调控机制尚未完全明确。所以在基因水平上对乳糖酶进行调控,还有待进一步研究,目前广泛关注的研究热点依然是口服外源性的乳糖酶和用乳糖酶水解乳糖来生产低乳糖或无乳糖乳制品以辅助乳糖消化吸收,而通过生物工程等技术手段来降低生产乳糖酶成本也将是近几年的重要研究课题。

6 参考文献

- 1 Fox MR, Yang J, Deng Y, Cong Y, Fried M, Dai N. The prevalence, clinical relevance and impact on diet of lactose intolerance in a population with lactase deficiency: a randomised, double-blind, dose response study in healthy subjects and patients with diarrhoea predominant irritable bowel syndrome. *Gut* 2012; 61(suppl 2): 319-321 [DOI: 10.1136/gutjnl-2012-302514d.55]
- 2 Zhu Y, Zheng X, Cong Y, Chu H, Fried M, Dai N, Fox M. Bloating and distention in irritable bowel syndrome: the role of gas production and visceral sensation after lactose ingestion in a population with lactase deficiency. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1516-1525 [PMID: 23917444 DOI: 10.1038/ajg.2013.198]
- 3 Carter SL, Attel S. The diagnosis and management of patients with lactose-intolerance. *Nurse Pract* 2013; 38: 23-28 [PMID: 23778177 DOI: 10.1097/01.NPR.0000429894.03255.80]
- 4 Swagerty DL, Walling AD, Klein RM. Lactose intolerance. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1845-1850 [PMID: 12018807]
- 5 Ruchkina IN, Fadeeva NA, Parfenov AI, Shcherbakov PL, Gubina AV, Poleva NI, Khomeriki SG, Chikunova BZ. [The role of small bowel microflora in the development of secondary lactase deficiency and the possibilities of its treatment with probiotics]. *Ter Arkh* 2013; 85: 21-26 [PMID: 23653934]
- 6 Kienast W, Haeseler K, Herterich R. Protein-losing enteropathy following the Fontan procedure in a child with intestinal lactase deficiency treated with lactose-free diet. *Cardiol Young* 2013 Feb 27: 1-3. [Epub ahead of print] [PMID: 23445879]
- 7 Basso MS, Luciano R, Ferretti F, Muraca M, Panetta F, Bracci F, Ottino S, Diamanti A. Association between celiac disease and primary lactase deficiency. *Eur J Clin Nutr* 2012; 66: 1364-1365 [PMID: 23211657 DOI: 10.1038/ejcn.2012.153]
- 8 Solaymani-Mohammadi S, Singer SM. Host immunity and pathogen strain contribute to intestinal disaccharidase impairment following gut infection. *J Immunol* 2011; 187: 3769-3775 [PMID: 21873528 DOI: 10.4049/jimmunol.1100606]
- 9 Thomas M. The origins and evolution of lactase persistence. *Endocrine Abstracts* 2012; 28: S7
- 10 Itan Y, Powell A, Beaumont MA, Burger J, Thomas MG. The origins of lactase persistence in Europe. *PLoS Comput Biol* 2009; 5: e1000491 [PMID: 19714206 DOI: 10.1371/journal.pcbi.1000491]
- 11 王政, 马文丽, 郑文岭. 乳糖酶基因的克隆及生物信息学分析. *海南医学院学报* 2009; 15: 19-21
- 12 Juajun O, Nguyen TH, Maischberger T, Iqbal S, Haltrich D, Yamabhai M. Cloning, purification, and characterization of β -galactosidase from *Bacillus licheniformis* DSM 13. *Appl Microbiol Biotechnol* 2011; 89: 645-654 [PMID: 20852995 DOI: 10.1007/s00253-010-2862-2]
- 13 Rhimi M, Aghajari N, Jaouadi B, Juy M, Boudebouze S, Maguin E, Haser R, Bejar S. Exploring the acidotolerance of beta-galactosidase from *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *bulgaricus*: an attractive enzyme for lactose bioconversion. *Res Microbiol* 2009; 160: 775-784 [PMID: 19786095 DOI: 10.1016/j.resmic.2009.09.004]
- 14 李俊洁, 陈庆森. 双歧杆菌调理和改善肠道相关疾病作用的研究进展. *食品与科学* 2011; 32: 327-328
- 15 徐金龙, 玄明, 曹宇婷. 乳糖酶研究进展. *饲料与添加剂* 2011; 10: 50-51
- 16 李小芹, 周方, 李永春, 郭亚琼, 王新芳. 13C呼气试验对轮状病毒性腹泻继发乳糖不耐受的临床意义. *中华实用诊断与治疗杂志* 2011; 25: 399-400
- 17 Hutrya T, Iwańczak B. [Lactose intolerance: pathophysiology, clinical symptoms, diagnosis and treatment]. *Pol Merkur Lekarski* 2009; 26: 148-152 [PMID: 19388523]
- 18 Lewinsky RH, Jensen TG, Møller J, Stensballe A, Olsen J, Troelsen JT. T-13910 DNA variant associated with lactase persistence interacts with Oct-1 and stimulates lactase promoter activity in vitro. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 3945-3953 [PMID: 16301215]
- 19 Babu J, Kumar S, Babu P, Prasad JH, Ghoshal UC. Frequency of lactose malabsorption among healthy southern and northern Indian populations by genetic analysis and lactose hydrogen breath and tolerance tests. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 140-146 [PMID: 19889824 DOI: 10.3945/ajcn.2009.27946]
- 20 Mattar R, Monteiro Mdo S, Silva JM, Carrilho FJ. LCT-22018G>A single nucleotide polymorphism is a better predictor of adult-type hypolactasia/lactase persistence in Japanese-Brazilians than LCT-13910>T. *Clinics (Sao Paulo)* 2010; 65: 1399 [PMID: 21340236]
- 21 Uchida N, Sakamoto O, Irie M, Abukawa D, Takeyama J, Kure S, Tsuchiya S. Two novel mutations in the lactase gene in a Japanese infant with congenital lactase deficiency. *Tohoku J Exp Med* 2012; 227: 69-72 [PMID: 22688420]
- 22 Plantinga TS, Alonso S, Izagirre N, Hervella M, Fregel R, van der Meer JW, Netea MG, de la Rúa C. Low prevalence of lactase persistence in Neolithic South-West Europe. *Eur J Hum Genet* 2012; 20: 778-782 [PMID: 22234158 DOI: 10.1038/ejhg.2011.254]
- 23 Sousa RM, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang Y, Jacob K, Jotheeswaran A, Hernandez MA, Liu Z, Pichardo GR, Rodriguez JJ, Salas A, Sosa AL, Williams J, Zuniga T, Prince M. The contribution of

- chronic diseases to the prevalence of dependence among older people in Latin America, China and India: a 10/66 Dementia Research Group population-based survey. *BMC Geriatr* 2010; 10: 53 [PMID: 20691064 DOI: 10.1186/1471-2318-10-53]
- 24 Peng MS, He JD, Zhu CL, Wu SF, Jin JQ, Zhang YP. Lactase persistence may have an independent origin in Tibetan populations from Tibet, China. *J Hum Genet* 2012; 57: 394-397 [PMID: 22572735 DOI: 10.1038/jhg.2012.41]
- 25 戈萱, 戈建军. 小儿乳糖不耐受及其实验室诊断. *中国儿童保健杂志* 2008; 16: 70-71
- 26 张红艳, 刘成更, 赵文娟, 岳淑宁, 阎春娟, 林凯. 乳糖酶的酶学性质及其研究进展. *食品研究与开发* 2004; 25: 34-36
- 27 Friedrich DC, Santos SE, Ribeiro-dos-Santos ÂK, Hutz MH. Several different lactase persistence associated alleles and high diversity of the lactase gene in the admixed Brazilian population. *PLoS One* 2012; 7: e46520 [PMID: 23029545 DOI: 10.1371/journal.pone.0046520]
- 28 何伟, 黄承钰. BALB/c小鼠乳糖酶基因Lac的克隆及其cDNA探针的制备. *四川大学学报(医学版)* 2005; 36: 808-811
- 29 黄慧福. 乳糖酶的性质及其应用. *农技服务* 2010; 27: 1353-1354
- 30 孙雨, 缪东幸. 肠道乳糖酶缺乏的诊断和治疗进展. *南京部队医药* 2002; 4: 79-80
- 31 Yang Y, He M, Cui H, Bian L, Wang Z. The prevalence of lactase deficiency and lactose intolerance in Chinese children of different ages. *Chin Med J (Engl)* 2000; 113: 1129-1132 [PMID: 11776151]
- 32 陆茹, 刁志英, 徐小洋. 乳糖酶治疗婴幼儿急性腹泻继发乳糖不耐受疗效观察. *儿科药理学杂志* 2013; 19: 23-27
- 33 Järvelä I, Torniainen S, Kolho KL. Molecular genetics of human lactase deficiencies. *Ann Med* 2009; 41: 568-575 [PMID: 19639477 DOI: 10.1080/07853890903121033]
- 34 吕晓英. 乳糖不耐受研究动态. *现代预防医学* 2005; 132: 319-321
- 35 Urdal P, Sandstad O, Løberg EM, Haug KB. [Useful genetic test for lactase deficiency]. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2008; 128: 593 [PMID: 18311211]
- 36 彭海珍, 任立红. 不同年龄段婴幼儿抗生素性腹泻与乳糖不耐受的相关性研究. *中国全科医学* 2011; 14: 2999-3006
- 37 郑爱香. 小儿慢性腹泻并乳糖不耐受及其治疗对策. *医学前沿* 2012; 2: 200-201
- 38 Enattah NS, Sahi T, Savilahti E, Terwilliger JD, Peltonen L, Järvelä I. Identification of a variant associated with adult-type hypolactasia. *Nat Genet* 2002; 30: 233-237 [PMID: 11788828]
- 39 罗俊. 中国南方人群乳糖酶基因C/T-13910多态性研究. 浙江大学, 2010
- 40 Raz M, Sharon Y, Yerushalmi B, Birk R. Frequency of LCT-13910C/T and LCT-22018G/A single nucleotide polymorphisms associated with adult-type hypolactasia/lactase persistence among Israelis of different ethnic groups. *Gene* 2013; 519: 67-70 [PMID: 23415628 DOI: 10.1016/j.gene.2013.01.049]
- 41 张敏文, 顾取良, 张博, 李荷. 乳糖酶研究进展. *微生物学杂志* 2011; 31: 81-86
- 42 贺红军, 孔保华, 孙承锋, 姜竹茂. 乳糖酶生物黏附纳米微囊的制备及黏附性评价. *食品工业* 2011; 10: 54-55
- 43 Neele AM, Einerhand AW, Dekker J, Büller HA, Freund JN, Verhave M, Grand RJ, Montgomery RK. Verification of the lactase site of rat lactase-phlorizin hydrolase by site-directed mutagenesis. *Gastroenterology* 1995; 109: 1234-1240 [PMID: 7557090]
- 44 Michela Leonardi, Pascale Gerbault, Mark G. Thomas, Joachim Burger. The evolution of lactase persistence in Europe. A synthesis of archaeological and genetic evidence. *Int Dairy J* 2012; 12: 88-97 [DOI: 10.1016/j.idairyj.2011.10.010]
- 45 Torniainen S, Freddara R, Routi T, Gijsbers C, Catassi C, Höglund P, Savilahti E, Järvelä I. Four novel mutations in the lactase gene (LCT) underlying congenital lactase deficiency (CLD). *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 8 [PMID: 19161632 DOI: 10.1186/1471-230X-9-8]
- 46 Clocksin KM, Jung DO, Madigan MT. Cold-active chemoorganotrophic bacteria from permanently ice-covered Lake Hoare, McMurdo Dry Valleys, Antarctica. *Appl Environ Microbiol* 2007; 73: 3077-3083 [PMID: 17369347]
- 47 Mondino LJ, Asao M, Madigan MT. Cold-active halophilic bacteria from the ice-sealed Lake Vida, Antarctica. *Arch Microbiol* 2009; 191: 785-790 [PMID: 19756515 DOI: 10.1007/s00203-009-0503-x]
- 48 Stingl U, Cho JC, Foo W, Vergin KL, Lanoil B, Giovannoni SJ. Dilution-to-extinction culturing of psychrotolerant planktonic bacteria from permanently ice-covered lakes in the McMurdo Dry Valleys, Antarctica. *Microb Ecol* 2008; 55: 395-405 [PMID: 17623231]
- 49 刘文玉, 史应武, 王杏芹. 低温 β -半乳糖苷酶的研究进展. *新疆农业科学* 2007; 44: 647-651
- 50 张晓利, 王迎春, 徐倩倩, 王丽叶, 霍晓青, 曹琳芝, 张永辉, 董世山. 白头翁复方对腹泻小鼠肠道粘膜乳糖酶活性的影响. *河北农业大学学报* 2010; 33: 99-102
- 51 Fang L, Ahn JK, Wodziak D, Sibley E. The human lactase persistence-associated SNP -13910*T enables in vivo functional persistence of lactase promoter-reporter transgene expression. *Hum Genet* 2012; 131: 1153-1159 [PMID: 22258180 DOI: 10.1007/s00439-012-1140-z]

■同行评价

本文选题很好, 论文叙述合理, 言简意赅, 条理清晰, 结果可信. 有一定的文献参考.

编辑 郭鹏 电编 鲁亚静

