

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2025.09.016

◆临床医学研究◆

新生儿乳糖不耐受的影响因素及其预测效能分析

尹瀚浚, 张新, 徐凡, 刘涛, 蒋亚洲

(徐州医科大学附属宿迁医院儿科, 江苏 宿迁 223800)

【摘要】 目的: 分析新生儿乳糖不耐受的影响因素, 建立列线图预测模型并分析其预测效能。方法: 选取 307 例新生儿作为研究对象, 根据尿一半乳糖含量检测结果和临床症状分为乳糖不耐受组($n=59$)和乳糖耐受组($n=248$)。比较两组患儿临床资料, 通过多因素 Logistic 回归筛选出影响因素并建立风险预测列线图模型。应用受试者工作特征(ROC)曲线、校准曲线、临床决策曲线检验模型的预测效果。结果: 新生儿乳糖酶缺乏发生率 64.1%(198/307); 乳糖不耐受发生率 19.22%(59/307); 乳糖酶缺乏新生儿乳糖不耐受发生率 29.8%(59/198)。日龄是新生儿发生乳糖不耐受的保护因素, 有家族史、早产、配方奶喂养、肠内感染、使用抗生素、营养不良、贫血是新生儿发生乳糖不耐受的危险因素($P<0.05$)。预测模型的 ROC 曲线显示曲线下面积(AUC)为 0.924, 敏感度为 0.770, 特异度为 0.949, 最佳约登指数为 0.132; Hosmer-Lemeshow 检验显示 $\chi^2=9.671$, $P>0.05$ 。结论: 新生儿乳糖不耐受的高危因素众多, 基于上述因素构建的预测模型具有较好的预测效能, 建议临床根据影响因素尽早合理使用干预措施, 以改善新生儿乳糖不耐受的情况。

【关键词】 新生儿; 乳糖不耐受; 影响因素; 效能分析

【中图分类号】 R272.1

【文献标志码】 A

Analysis of factors influencing lactose intolerance in neonates and their predictive efficacy

YIN Han-jun, ZHANG Xin, XU Fan, LIU Tao, JIANG Ya-zhou

(Department of Pediatrics, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian 223800, Jiangsu, China)

【Abstract】 **Objective:** To analyze the influencing factors of neonatal lactose intolerance, develop a risk prediction model, and validate its predictive performance. **Methods:** A total of 307 neonates were selected as study subjects. Based on urine galactose test results and clinical manifestations, they were categorized into two groups: a lactose intolerance group ($n=59$) and a lactose tolerance group ($n=248$). By comparing the clinical data between the two groups, influencing factors were screened out using multivariate Logistic regression, and a risk prediction nomogram model was subsequently established. The predictive performance of the model was assessed using the ROC curve, calibration curve, and clinical decision curve. **Results:** The incidence of lactase deficiency in newborns was 64.1% (198/307), the incidence of lactose intolerance was 19.22% (59/307), among newborns with lactase deficiency, the incidence of lactose intolerance was 29.8% (59/198). Gestational age serves as a protective factor against lactose intolerance in newborns, while a family history, prematurity, formula feeding, intestinal infection, antibiotic use, and malnutrition were risk factors for lactose intolerance in newborns ($P<0.05$). The ROC curve of the prediction model revealed an AUC of 0.924, with a sensitivity of 0.770, a specificity of 0.949, and an optimal Youden index of 0.132. The Hosmer-Lemeshow test showed $\chi^2=9.671$, with $P>0.05$. **Conclusion:** Multiple high-risk factors contribute to neonatal lactose intolerance, and risk prediction models built upon these factors demonstrate good predictive efficacy. It is recommended that clinical interventions be implemented promptly and appropriately based on these influencing factors, in order to ameliorate the condition of lactose intolerance.

【Key words】 Neonate; Lactose intolerance; Influencing factor; Efficiency analysis

乳糖不耐受(lactose intolerance, LI)是一种以小肠黏膜乳糖酶活性降低或缺乏导致乳糖消化和吸收受损为特征的疾病, 可表现为腹泻、腹胀、肠痉挛和排气增多等消化道症状, 严重时可导致患儿营养

不良、认知功能下降和发育迟缓^[1-2]。新生儿群体易出现乳糖不耐受, 其临床症状的严重程度与肠道内未吸收的乳糖量直接相关, 少量乳糖摄入可能无明显症状, 但大量摄入则可能导致显著的临床表

现^[3]。新生儿乳糖不耐受主要由发育型乳糖酶缺乏导致,临床症状多样且不典型,这些症状易与其他胃肠道问题相混淆,容易造成漏诊、误诊。因此本研究通过评估新生儿乳糖不耐受的影响因素,构建预测模型并分析其预测效能。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2024 年 12 月徐州医科大学附属宿迁医院收治的 307 例乳糖不耐受新生儿作为研究对象。纳入标准:(1)胎龄 28~40 周,日龄≤28 d;(2)临床资料完整,且所有家属均知情并同意。排除标准:(1)因急重症腹泻导致重度脱水、电解质失衡及血液循环系统受影响者;(2)合并坏死性小肠结肠炎;(3)存在消化道畸形如先天性巨结肠、肠旋转不良等;(4)转院或死亡。本研究获医院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 通过检索获取患儿电子病历及相关信息,包括:(1)一般资料:性别、日龄(d)、胎龄(周)、出生体质量(g)、家族史调查(患儿父母是否存在摄入乳制品数小时后出现乳糖不耐受症状);(2)产前资料:是否多胎、分娩方式(自然分娩、剖宫产)、是否早产;(3)产后资料:1 min Apgar 评分^[4](通过肤色、心率、呼吸、肌张力、对刺激反应等 5 个方面对新生儿出生时生命状态进行评估。8~10 分为正常状态,4~7 分为轻度窒息,0~3 分为重度窒息)、胎粪排出时间(d)、开奶时间(h)、喂养方式(母乳喂养、配方奶喂养、混合喂养)、是否宫内感染、是否肠内感染、是否使用抗生素、是否营养不良、是否贫血。

1.2.2 乳糖不耐受诊断指标 使用尿一半乳糖含量检测结果同时伴随相应临床症状确诊新生儿乳糖不耐受。尿一半乳糖含量检测采用尿液半乳糖定性检测法,收集患儿摄入母乳或配方奶后 1~2 h 内的尿液,使用尿半乳糖检测试剂盒(20152401052)进行 2 h 内完成尿半乳糖测定。结果判定:若不变色则为阳性反应,表明乳糖酶缺乏;若变为红色则为阴性反应,表明不缺乏乳糖酶。乳糖酶缺乏患儿伴随腹胀、腹泻呈水样便且具有酸臭味、呕吐≥3 次/d、肠鸣音亢进等临床症状,定义为乳糖不耐受。307 例新生儿根据诊断结果分为不耐受组($n=59$)和耐受组($n=248$)。

1.3 统计学分析

使用 SPSS 26.0 软件进行数据处理及分析。不符合正态分布的计量资料用 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料用

[$n(\%)$] 表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。根据 Spearman 相关性分析变量之间的相关性,剔除相关性较强的变量。采用多因素 Logistic 回归分析新生儿乳糖不耐受的影响因素,利用 R4.2.0 软件构建风险预测列线图模型。通过受试者工作特征(ROC)曲线评价模型区分能力,利用校准曲线和 Hosmer-Lemeshow 检验评价模型校准性,并结合决策曲线分析模型的临床应用价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 新生儿乳糖不耐受风险单因素分析

根据尿一半乳糖含量检测结果发现新生儿乳糖酶缺乏发生率 64.1% (198/307);进一步根据是否并发消化道症状将 307 例新生儿分为不耐受组和耐受组,乳糖不耐受发生率 19.22% (59/307),乳糖酶缺乏患儿乳糖不耐受发生率 29.8% (59/198),多数乳糖酶缺乏患儿无消化道症状表现。乳糖不耐受组日龄、胎龄、体质量均小于乳糖耐受组,两组新生儿在早产、喂养方式、肠内感染、使用抗生素、营养不良、贫血方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组新生儿在性别、是否多胎、分娩方式、胎粪排出时间、开奶时间方面无统计学差异($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 新生儿乳糖不耐受风险单因素分析 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

资料	耐受组($n=248$)	不耐受组($n=59$)	χ^2/Z 值	P 值
性别				0.038 0.845
男	117(47.18)	27(45.76)		
女	131(52.82)	32(54.24)		
日龄(d)	10(6,15)	6(5,9)	-5.078	<0.001
胎龄(周)	36(35,38)	32(31,34)	-9.630	<0.001
体质量(g)	2586.50 (2404.75,2784.00)	2515.00 (2188.00,2741.00)	-2.252	0.024
家族史			46.849	<0.001
否	207(83.47)	24(40.68)		
是	41(16.53)	35(59.32)		
多胎			0.612	0.434
否	229(92.34)	52(88.14)		
是	19(7.66)	7(11.86)		
分娩方式			0.020	0.889
自然分娩	116(46.77)	27(45.76)		
剖宫产	132(53.23)	32(54.24)		
早产			11.583	<0.001
否	153(61.69)	22(37.29)		
是	95(38.31)	37(62.71)		
1 min Apgar 评分			3.277	0.070
正常	192(77.42)	39(66.10)		
轻度窒息	56(22.58)	20(33.90)		
胎粪排出时间(d)	1.22(0.92,1.57)	1.19(0.74,1.67)	-0.340	0.734
开奶时间(h)			0.132	0.717
0~6	128(51.61)	32(54.24)		
7~12	120(48.39)	27(45.76)		

续表 1

资料	耐受组(<i>n</i> =248)	不耐受组(<i>n</i> =59)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
喂养方式			16.886	<0.001
母乳喂养	93(37.50)	8(13.56)		
配方奶喂养	73(29.44)	32(54.24)		
混合喂养	82(33.06)	19(32.20)		
宫内感染			0.337	0.562
否	221(89.11)	51(86.44)		
是	27(10.89)	8(13.56)		
肠内感染			8.838	0.003
否	197(79.44)	36(61.02)		
是	51(20.56)	23(38.98)		
使用抗生素			25.049	<0.001
否	203(81.85)	30(50.85)		
是	45(18.15)	29(49.15)		
营养不良			13.694	<0.001
否	190(76.61)	31(52.54)		
是	58(23.39)	28(47.46)		
贫血			4.093	0.043
否	212(85.48)	44(74.58)		
是	36(14.52)	15(25.42)		

2.2 新生儿乳糖不耐受风险多因素 Logistic 分析

Spearman 相关性分析显示,胎龄($r = -0.204$, $P < 0.05$)、体质量($r = -0.836$, $P < 0.05$)与早产之间具有较高的相关性,会导致多因素 Logistic 分析回归系数不稳定,因此未纳入后续模型构建。以新生儿是否乳糖不耐受(否=0,是=1)为因变量,将日龄(原始输入)、家族史(否=0,是=1)、早产(否=0,是=1)、喂养方式(母乳喂养=0,配方奶喂养=1,混合喂养=2)、肠内感染(否=0,是=1)、使用抗生素(否=0,是=1)、营养不良(否=0,是=1)、贫血(否=0,是=1)作自变量,进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:日龄($OR = 0.806$)是新生儿发生乳糖不耐受的保护因素,有家族史($OR = 5.590$)、早产($OR = 3.356$)、配方奶喂养($OR = 2.000$)、肠内感染($OR = 8.319$)、使用抗生素($OR = 9.427$)、营养不良($OR = 9.865$)、贫血($OR = 3.411$)是新生儿发生乳糖不耐受的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 新生儿乳糖不耐受的多因素 Logistic 分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	<i>P</i> 值	OR 值	95%CI
日龄	-0.216	0.055	15.398	<0.001	0.806	0.723~0.897
家族史	1.721	0.414	17.263	<0.001	5.590	2.482~12.590
早产	1.211	0.424	8.174	0.004	3.356	1.463~7.698
喂养方式	0.693	0.294	5.544	0.019	2.000	1.123~3.563
肠内感染	2.119	0.571	13.745	<0.001	8.319	2.714~25.499
使用抗生素	2.244	0.490	20.998	<0.001	9.427	3.611~24.611
营养不良	2.289	0.518	19.540	<0.001	9.865	3.575~27.219
贫血	1.227	0.512	5.734	0.017	3.411	1.249~9.314
常量	-3.990	0.785	25.817	<0.001	0.019	

2.3 对新生儿乳糖不耐受的诊断价值

根据多因素 Logistic 回归分析筛选的因素,构建了预测新生儿乳糖不耐受发生的列线图模型。见图 1。列线图模型预测新生儿乳糖不耐受发生的曲线下面积(AUC)为 0.924(0.890~0.958),敏感度为 0.770(0.718~0.823),特异度为 0.949(0.893~1.000),最佳约登指数为 0.132,表明模型具有良好的区分度。见图 2。H-L 检验显示 $\chi^2 = 9.671$, $P = 0.289$;校准曲线和决策曲线显示模型具有良好的校准度和临床应用价值。见图 3。

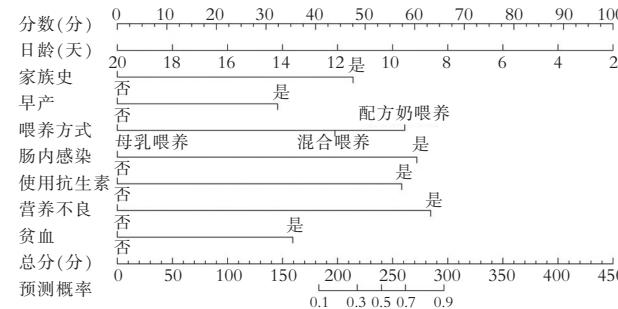


图 1 新生儿乳糖不耐受发生预测列线图模型

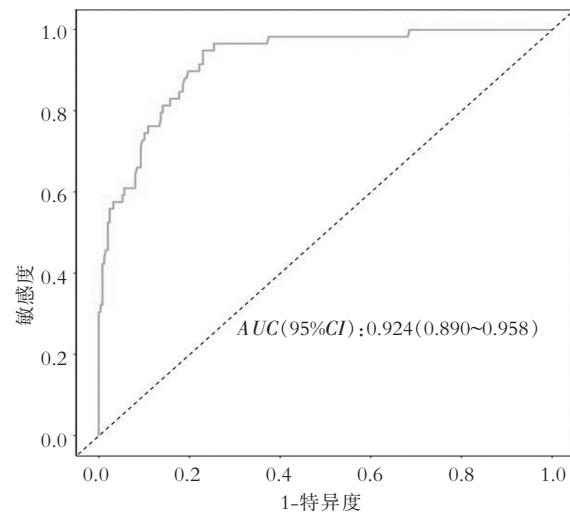
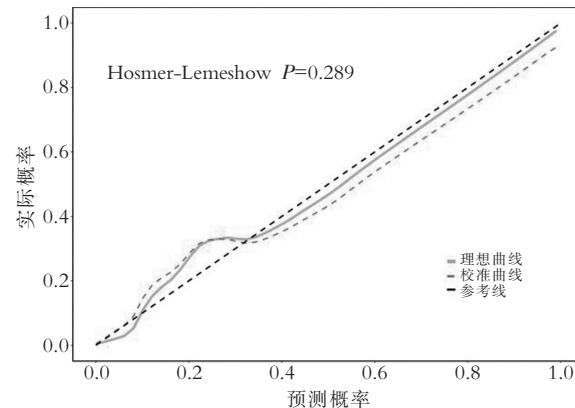


图 2 ROC 曲线分析模型对新生儿乳糖不耐受的诊断价值



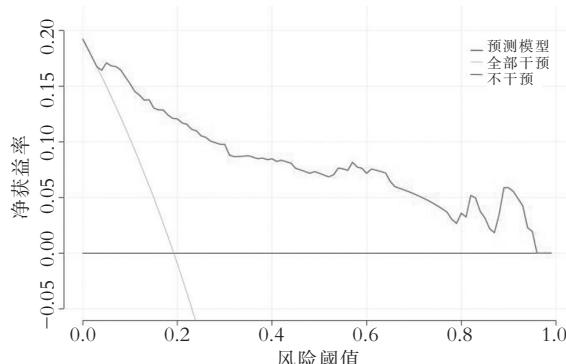


图 3 新生儿乳糖不耐受发生预测模型的校准曲线
(左)和决策曲线(右)

3 讨论

乳糖不耐受是常见的临床营养吸收不良疾病,目前全球乳糖不耐症的确诊病例大约在 57%~65%^[5]。长期乳糖不耐受会导致钙质、磷、铁等元素的吸收障碍,进而引发贫血、缺钙、缺锌等问题,严重影响新生儿的生长发育和智力发育。然而近年来,国内外关于新生儿乳糖不耐受的临床研究有待深入分析。本研究发现新生儿乳糖酶缺乏发生率为 64.1% (198/307);新生儿乳糖不耐受发生率 19.22% (59/307),乳糖酶缺乏新生儿乳糖不耐受发生率 29.8% (59/198),多数患儿未表现出消化道症状。消化乳糖需要足量的乳糖酶。通常情况下,乳糖被位于小肠黏膜刷状缘的乳糖酶分解为单糖(葡萄糖和半乳糖);未被消化的乳糖会增加小肠肠腔液体的渗透压和血液之间的渗透压差,促进水分向肠腔内转移,导致肠腔内的液体量增加,引起水样腹泻;肠道微生物会促进肠道内未吸收的乳糖在结肠内发酵产生大量气体(氢气、二氧化碳、甲烷),导致乳糖不耐受患儿胃肠胀气、腹胀和腹痛等临床表现出现^[6]。

本研究发现日龄是新生儿乳糖不耐受的保护因素;有家族史、早产、配方奶喂养、肠内感染、使用抗生素、营养不良、贫血与新生儿乳糖不耐受存在一定相关性,是发生乳糖不耐受的影响因素。2024 年中国《乳糖不耐受与科学饮奶专家共识》^[3]中提出乳糖不耐受与遗传等因素密切相关,乳糖不耐受现象在不同人种中存在较大差异,通常由于位于 2 号染色体 q21.3 位的乳糖酶基因的常染色体隐性突变所致^[7],这些突变基因可能遗传给后代,使得新生儿在出生时就乳糖酶缺乏或酶活性不足。研究^[8]发现乳糖不耐受在妊娠 37 周之前出生的婴儿中更常见。初生婴儿一般乳糖酶含量充足,但早产儿胃肠道发育不成熟,乳糖酶活性偏低,因此对乳糖的消化吸收能力较差。新生儿在出生后,其肠道功能会随着自

身的生长发育逐渐发育成熟;且随着日龄增加,肠道内的乳糖酶表达和活性逐渐增强,这在一定程度上改善了乳糖不耐受的现象^[9~10]。因此,日龄较大的新生儿,其乳糖不耐受的风险相对较低。母乳可以满足 6 个月以内的婴儿充足且全面的营养需求,且其中富含的免疫球蛋白和多种抗体可增强婴儿的免疫功能,对婴儿生长发育具有重要意义^[11~12]。配方奶为模拟母乳的营养成分,通常会含有一定量的乳糖,而新生儿对乳糖的分解和吸收能力较差,使非母乳喂养成为了诱发新生儿乳糖不耐受的风险因素。未进吃过母乳的新生儿通常抵抗力较差,细菌感染风险更高。肠内感染,如细菌性或病毒性肠炎等会导致肠道黏膜上皮细胞受损,影响乳糖酶的分泌和活性^[13];同时肠内感染本身也会引起腹泻等临床症状,进一步加剧乳糖不耐受的表现。肠道菌群在许多消化系统疾病中发挥重要作用,其适应性有助于提升患儿胃肠道对乳糖的耐受性^[14]。滥用广谱抗生素会导致新生儿正常的肠道菌群失调,当肠道菌群失调时,乳糖的消化吸收均可能受到影响,从而增加乳糖不耐受的发生几率。非感染性因素也会导致新生儿乳糖不耐,如营养不良造成的肠黏膜萎缩导致乳糖酶合成受阻^[15];婴幼儿易患缺铁性贫血,贫血状态下,红细胞数量减少或质量异常会降低血液的携氧效能,导致黏膜组织氧供不足,影响肠上皮细胞的能量代谢,进而影响乳糖酶的合成和分泌。

乳品是饮食中钙、磷、维生素 D 和蛋白质的重要供应来源之一,有益于儿童的体格生长和免疫功能的发展,其中丰富的钙质还有益于儿童骨骼健康^[16]。鉴于钙和维生素 D 对新生儿骨骼发育健康的必要性,即使出现乳糖不耐受的现象也不建议盲目地回避所有乳制品和乳糖。可以基于患儿的身体状况,适当调整乳制品摄入方式与摄入量,逐步提升患儿对乳品的耐受度,以缓解胃肠道不适,并确保营养充足,维持患儿的身体健康。且已有研究^[9,17~18]报道使用乳糖酶添加剂可安全有效地改善新生儿乳糖不耐受引起的临床症状,可选择在新生儿配方奶中添加乳糖酶进行代替治疗。

作为一种直观易懂的可视化工具,列线图增加了模型的临床实用性和可操作性^[19]。本研究基于上述影响因素构建列线图模型,具有良好的预测效能。预测模型的 ROC 曲线显示 AUC 为 0.924, 敏感度为 0.770, 特异度为 0.949, 最佳约登指数为 0.132; H-L 检验显示 $\chi^2 = 9.671, P > 0.05$; 且模型具有良好的校准度和临床应用价值。证明该模型可以帮助临床医务人员对新生儿乳糖不耐受进行快速预测,并及时采取针对性的管理措施,尽可能减少新

新生儿乳糖不耐受带来的严重后果。

综上,有乳糖不耐受家族史、早产、配方奶喂养、肠内感染、使用抗生素、营养不良、贫血的新生儿更容易乳糖不耐受。基于上述影响因素构建的新生儿乳糖不耐受发生预测列线图模型具有较好的预测价值。

参考文献

- [1] Usai SP, Lai M, Oppia F. Lactose malabsorption and presumed related disorders: a review of current evidence[J]. *Nutrients*, 2022, 14(3): 584.
- [2] 李东丹, 同洁, 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.
- [3] 向雪松, 韩军花. 乳糖不耐受与科学饮奶专家共识[J]. 卫生研究, 2024, 53(5): 689-693.
- [4] 龚阳阳, 陈真, 漆洪波. 阴道分娩新生儿窒息的预防[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(8): 791-795.
- [5] Catanzaro R, Sciuto M, Marotta F. Lactose intolerance: an update on its pathogenesis, diagnosis, and treatment[J]. *Nutrition Research*, 2021, 89: 23-34.
- [6] Han Z, Ran Y, Li J, et al. Association of gut microbiota with lactose intolerance and coeliac disease: a two-sample Mendelian randomization study [J]. *Frontiers in Nutrition*, 2024, 11: 1395801.
- [7] Opekun AR Jr, Chumpitazi BP, Abdulsada MM, et al. Routine disaccharidase testing: are we there yet? [J]. *Current Opinion in Gastroenterology*, 2020, 36(2): 101-109.
- [8] Yildirim ES, Aydin A, Ince T, et al. Simethicone medication should be avoided in infants receiving oral lactase treatment [J]. *Children (Basel, Switzerland)*, 2024, 11(8): 1009.
- [9] 查新伟, 王依闻, 毛朋亮, 等. 乳糖酶添加剂对早产儿乳糖不耐受有效性及安全性:一项前瞻性、多中心、随机对照研究[J]. 临床儿科杂志, 2023, 41(1): 34-41.
- [10] 孙兴, 胡晓山, 刘凤, 等. 早产儿喂养不耐受的临床特征及影响因素分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2023, 31(1): 109-112.
- [11] Terao R, Nii M, Asai H, et al. Breastfeeding in a patient with chronic myeloid leukemia during tyrosine kinase inhibitor therapy[J]. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 2021, 27(3): 756-760.
- [12] 朱小冰, 胡小苏, 邹丹, 等. 早期母乳及母乳强化剂喂养对极低出生体重儿生长发育和营养状态的影响[J]. 中国儿童保健杂志, 2021, 29(10): 1150-1153.
- [13] 平明芳, 骆秋龙, 章爱莲. 123例腹泻患儿粪便中艰难梭菌毒素基因特征及感染危险因素分析[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(7): 814-818.
- [14] Brandao Gois MF, Sinha T, Spreckels JE, et al. Role of the gut microbiome in mediating lactose intolerance symptoms [J]. *Gut*, 2022, 71(1): 215-217.
- [15] Nuzhat S, Hossain MI, Shaly NJ, et al. Different features of cholera in malnourished and non-malnourished children: analysis of 20 years of surveillance data from a large diarrheal disease hospital in urban Bangladesh[J]. *Children (Basel, Switzerland)*, 2022, 9(2): 137.
- [16] 中国食品科学技术学会食品营养与健康分会. 乳品与儿童营养共识[J]. 中国食品学报, 2021, 21(7): 388-395.
- [17] 王丽, 王依闻, 谭金童, 等. 乳糖酶添加剂对早产儿乳糖不耐受有效性和安全性的前瞻性随机对照研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2021, 23(7): 671-676.
- [18] 陈园园, 朱燕, 陈超, 等. 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[J]. 中国医院用药评价与分析, 2022, 22(12): 1488-1490, 1495.
- [19] 莫航洋, 陈亚萍, 韩慧, 等. 临床预测模型研究方法与步骤[J]. 中国循证医学杂志, 2024, 24(2): 228-236.

(收稿日期:2025-03-10)

修回日期:2025-04-13)