

乳糖和乳糖不耐症*

陈洪兴

(盐城工学院 海洋工程系 江苏 盐城 224003)

摘 要 :乳糖是哺乳动物乳汁中主要的糖类。大多数成年人由于缺乏乳糖酶或乳糖酶活力低下而不能消化利用乳糖,导致乳糖不耐症,表现为肠胃气胀、腹痛和腹泻。目前,还不能从根本上解决人体乳糖酶缺乏问题。

关键词 :乳糖;乳糖不耐症;乳糖酶

中图分类号 :R151

文献标识码 :A

文章编号 :1671-532X(2002)03-0032-04

乳糖是哺乳动物乳汁中主要的糖类。乳腺上皮细胞以葡萄糖为前体,在一系列酶的作用下合成乳糖。乳中乳糖的含量对于乳在形成和分泌过程中渗透压的维持以及乳的分泌有重要作用。人乳中乳糖含量为 6.7%,牛乳中乳糖平均含量为 4.8%^[1]。在浓缩乳清蛋白和干酪加工时,乳糖可作为一种副产品而得到。牛乳中含有丰富的营养成分,但乳糖不耐症影响着全世界约 70% 的人(尤其是亚洲和非洲人)对乳的摄入。

1 乳糖

1.1 乳糖的一般性质

乳糖的系统命名为 4-β-D-半乳糖苷-1-β-D-葡萄糖,是由一分子 D-葡萄糖与一分子 D-半乳糖以 β-1,4 糖苷键结合而成的还原性双糖。根据葡萄糖残基 C1 位上的半缩醛羟基的位置不同,有 α-乳糖和 β-乳糖 2 种异构体,它们的比旋光度、溶解度、甜度均不同。

α-乳糖右旋性大,在水中溶解度小,甜味较淡;β-乳糖右旋性小,在水中溶解度大,甜味较浓。两者在一定条件下可发生转变,并达到平衡。20℃时,平衡状态的乳糖旋光度为 +55.3°。α-乳糖和 β-乳糖分别为 37.3% 和 62.7%,平衡常数 $K = 1.65^{[2]}$ 。α-乳糖所占比例随温度升高而升高。在溶液中,乳糖有时有少量的醛型分子存在。乳糖的水溶液在 93.5℃ 以下结晶,析出的晶体为一水

合 α-乳糖 $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$,在 93.5℃ 以上结晶,析出的晶体为 β-乳糖。乳糖也可形成非结晶型的玻璃体,这决定于乳糖从溶液中迅速排出水分时的温度和干燥过程的条件。非结晶型乳糖可吸收空气中的水分而转变成水合 α-乳糖晶体。

乳糖分子中的葡萄糖残基上保留着醛基性质,故有氧化和还原作用。利用乳糖的还原性,使费林试剂还原成砖红色的 Cu_2O 沉淀,这是 Lane-Eynon 法测定乳糖的理论依据^[3]。乳糖的羰基与酪蛋白的氨基能发生美拉德反应而生成褐色物质,反应的临界温度为 100~200℃,临界 pH 为 6.0~7.6^[4],该反应可用于改善焙烤食品的色泽和风味。在高温加热时,乳糖本身引起焦糖化,但牛乳在一般杀菌条件下不会产生褐色化。乳糖在稀酸加热条件下或酶作用下发生水解生成葡萄糖和半乳糖。乳糖的水解对于防治乳糖不耐症有重要意义。在碱性溶液中,乳糖异构化生成异构化乳糖,乳糖也可在酶的作用下产生各种低聚糖,这些糖类对人体有优良的保健功能^[5]。

1.2 乳糖的生理功能

1.2.1 乳糖能为机体提供能量。1g 乳糖可产能约 16.75 kJ,牛奶中热能的 25% 来自乳糖^[6]。乳糖在肠粘膜中被乳糖酶分解为半乳糖和葡萄糖,进入血液,经糖代谢产生 ATP。

1.2.2 乳糖可促进钙的吸收。由于肠道微生物代谢乳糖产生乳酸,降低肠道 pH,提高了钙盐的

* 收稿日期 2002-04-23

作者简介:陈洪兴(1967-)男,江苏南通人,盐城工学院讲师。

溶解性,且乳酸可促进胃肠蠕动,促进钙的运输。动物实验表明,含有相同数量的乳糖、葡萄糖的2种饮食,乳糖饮食可提高钙磷镁的吸收,提高血液中钙的浓度,并发现钙进入骨骼速度更快,骨骼质量提高^[1]。

1.2.3 整肠作用。乳糖在胃中并不水解,仅有少量在小肠上部被吸收,在小肠末端,乳糖转化为乳酸,形成酸性环境,在结肠内促进乳酸菌和双歧杆菌生长,而抑制其它有害细菌的繁殖,因此对于维持肠道内微生态平衡、防治婴儿下痢有很大作用^[2]。

1.2.4 参与细胞组成和细胞活动。乳糖是糖蛋白和糖脂的组成成分,参与细胞的活动。

1.2.5 促进智力发育。乳糖水解后生成的半乳糖是构成脑及神经组织的糖脂的一种成分,对婴儿的智力发育十分重要,它能促进脑苷和粘多糖的生成。

1.2.6 乳糖在脂肪代谢上具有一定作用。

1.2.7 对糖尿病患者的作用。糖尿病患者食入50 g葡萄糖后,最大可提高血糖140 mg/100 ml,而食入50 g乳糖仅提高74 mg/100 ml,就血糖而言,乳糖吸收速度比葡萄糖慢,但对胰岛素合成来说是必要的^[1]。

2 乳糖酶

乳糖酶包括 β -半乳糖苷酶、酸性 β -半乳糖苷酶和异 β -半乳糖苷酶,而后2种酶很少对乳糖起作用^[2]。 β -半乳糖酶的巯基作为广义的酸使得糖苷键的氧原子质子化,而咪唑基作为亲核试剂进攻糖基的 C_1 ,形成一个含C-N键的共价中间物。在半乳糖基被切割下来之后,巯基阴离子作为广义碱从水分子抽取一个质子,从而形成 OH^- 进攻 C_1 。在反应的各个步骤,异头碳的构型都没有变化,因而,乳糖经 β -乳糖酶水解得到的产物仍然保持原来的 β -构型^[7]。

乳糖酶的工业化生产发展迅速,生产酶的工程菌以大肠杆菌和酵母菌为主,此外还有嗜热链球菌和乳杆菌。现在基因工程技术被用于提高酶的产量和质量,Rubio等人^[8]研究发现,携带拉克鲁维酵母LAC基因的酿酒酵母基因工程菌能够稳定表达 β -半乳糖苷酶,并能高效地利用乳糖。

3 乳糖不耐症

3.1 乳糖不耐症的原因和症状

乳糖需经位于小肠粘膜上皮细胞刷状缘的 β -半乳糖苷酶水解成半乳糖和葡萄糖后才能被人体吸收利用。乳糖不耐症是由于小肠粘膜上乳糖酶活力较低所致,乳糖得不到水解,小肠内乳糖浓度提高,使渗透压增高,从而导致进入肠腔内水分含量提高,其产生的症状是腹部压力增高、气胀、腹痛和腹泻。家族患病遗传研究发现,乳糖酶的缺乏是遗传的。假如父母都患有乳糖吸收障碍,所生子女几乎均有相应的症状。这种遗传特性可能由一个单独的常染色质基因决定的,这种耐受或不耐受基因与人类在长期进化过程中是否饮用动物乳相关。

人体乳糖酶缺乏有下列几种情况:①很少见的先天性乳糖酶缺乏,是一种常染色质隐性遗传性疾病,这种人在刚出生时乳糖酶活性就低下或缺乏,这会导致严重的肠胃功能失调,若不及时供给无乳糖食品,会有生命危险。②继发性乳糖酶缺乏,当小肠上皮细胞破损时会导致暂时性乳糖酶活性低下,例如,由于肠道手术,乳糖酶活性会暂时消失一个月或更长。③原发性乳糖酶缺乏,是最常见的一种。婴儿出生时乳糖酶活性最高,一年以后,多数人的乳糖酶活性会迅速下降,至成年期几乎完全消失,其原因一般认为与世代形成的饮食习惯所造成的乳糖酶基因突变而不可逆关闭有关。

当乳糖酶缺乏时,乳糖经过大肠发酵产生相当多的气体,其中包括氢气,这些氢气被血液吸收后经呼吸系统排出体外。因此,乳糖的吸收情况可以通过呼出氢实验(BHT)来测定。摄入50 g乳糖后,测定呼出气体中氢气含量,正常情况呼出的氢气含量提高值少于4 mg/L,但乳糖酶缺乏或活力低下者呼出的氢气含量提高20 mg/L^[1]。乳糖吸收情况还可以通过测定血液中的葡萄糖含量、测定小肠粘膜的乳糖酶活力等方法调查。

3.2 乳糖不耐症的防治措施

3.2.1 用超滤法处理牛乳。超滤是20世纪70年代兴起的一种新的分离技术,操作简单,成本低,可除去乳中大部分乳糖,避免饮用后出现不适症状。

3.2.2 饮用乳糖水解乳是克服乳糖不耐症的好方法。为了解决乳糖不耐症,国外目前普遍采用在乳及乳制品中直接添加乳糖酶的方法,如在乳品加工过程中用乳糖酶处理牛乳,或者消费者在

家中将酶加到普通的牛乳中并将牛乳放入冰箱中冷藏一定时间,使酶对乳中的乳糖进行作用^[9]。新鲜牛乳经巴氏灭菌后,冷却至 45 ~ 50 ℃,加入乳糖酶使乳糖水解。制造商们发现乳糖水解率最好控制在 70% ~ 80%^[10],这样既解决了乳糖不耐症问题,又能生产出营养丰富、口味良好的产品。随着生物技术的发展,生物反应器被用来制造乳糖水解乳。在模拟生命过程的生物反应器中,应用固定化技术将 β -半乳糖苷酶与壳聚糖等高分子聚合物相结合,构成固定化酶反应器,反应进程、添料、产品回收等均由所装电子设备监控。当牛乳从反应器流经固定化酶时,乳糖就被水解成半乳糖和葡萄糖,只要控制流经反应器的速度就可连续不断地得到乳糖水解乳^[11]。

3.2.3 发酵乳有缓解乳糖不耐症作用^[12]。新鲜牛乳经灭菌、冷却、接入乳酸菌发酵后,使其中 20% ~ 30% 的乳糖分解成葡萄糖和半乳糖,进而转化为乳酸和其它有机酸。含有乳酸菌的乳制品还能帮助乳糖不耐症患者消化乳糖,这是由于乳酸菌在发酵过程中可以产生乳糖酶,促进乳糖在肠内的吸收,饮用发酵乳可明显减轻腹泻和肠胃气胀等症状。Gilliland 研究发现,与只饮用普通牛乳的个体相比,饮用每 mL 含 2.5×10^8 cfu 嗜酸乳杆菌牛乳的个体,乳糖吸收明显增加。

3.2.4 服用双歧杆菌等益生菌制剂可提高乳糖不耐症患者对乳糖的利用率。有研究发现^[13]所有双歧杆菌都含有 α 、 β -半乳糖苷酶,且活力明显高于其它肠道菌,有助于改善乳糖酶缺乏者的乳糖不耐症,但这类细菌不能在肠道长期定植。如果以这些益生菌为宿主菌,构建能高度表达和分泌 β -半乳糖苷酶的工程菌,服用这种工程菌制剂后,细菌在肠道内定植,不断表达和分泌 β -半乳糖苷酶,细菌细胞壁对酶有保护作用,使酶能顺利到达小肠末端水解乳糖而自身不被降解。这种方法对人体无害,治疗效果好,且益生菌对人体还有多种其它生理功能。

3.2.5 有人试图利用转基因技术改变牛乳成分,去除牛乳中的乳糖^[14]。但因为乳糖是调节乳及泌乳渗透压的重要物质,直接抑制乳糖合成而产生的乳汁高度粘稠,甚至不能从乳腺中分泌出来。Jost 等人^[15]以鼠为研究对象,将编码肠乳糖酶前体的大鼠 cDNA 连接在鼠乳腺特异性 α -lac 启动子下游,再将这段杂合基因显微注入小鼠卵细胞,乳糖酶可被该小鼠乳腺上皮细胞以前体形式表

达,而酶活性及与乳糖的亲合力同成熟的肠乳糖酶相似,雌性小鼠乳中乳糖含量下降 50% 以上,大部分单糖含量不变,且不影响蛋白质水平。当前,需要进一步研究将该技术扩展到大型家畜。此外,针对 α -乳白蛋白的 mRNA,用核酸编码的转基因,使与乳糖合成有关的 α -乳白蛋白的基因被淘汰,以此达到降低乳中乳糖含量的目的^[16]。

3.2.6 乳糖不耐症的基因治疗。先天性乳糖酶缺乏是一种常染色体隐性遗传性疾病,进行基因治疗可从根本上解决乳糖酶缺乏的问题。基因治疗所面临的关键问题是基因表达的水平 and 持久性。腺病毒相关病毒(Adeno-Associated Virus, AAV)载体是一种无致病作用的病毒载体,本身无免疫原性,并可以以位点特异性整合在染色体上,导入的基因可以长期表达,而且 AAV 对温度、pH 值和溶剂等有很强的耐受性,能够正常定居在消化道和呼吸道。During 等人^[17]利用 AAV 载体的优点和肠上皮的特性构建了编码 β -半乳糖苷酶基因的腺病毒相关病毒载体,巧妙地解决了基因表达水平和持久性的难题。AAV 重组载体进入肠道后被吞噬细胞转运至肠粘膜固有层,随后 DNA 从这些部位释放出来,最终定位于位于肠腺的肠道干细胞。乳糖酶缺乏大鼠灌胃后 6 h β -半乳糖苷酶基因在肠粘膜固有层中广泛而强烈地表达,随后在肠上皮也有表达。酶蛋白定位于刷状缘,基因持续而稳定表达长达 6 个月之久。服用 AAV 重组载体的乳糖酶缺乏大鼠在乳糖耐量实验中血浆葡萄糖水平显著升高。

3.3 存在问题

乳糖的吸收利用问题正引起人们的重视。目前,有许多措施用于预防和改善乳糖不耐症,但有的措施存在着不足。用超滤法除去乳糖的同时损失了其它营养成分,乳糖酶价格很贵,而且在胃肠道内会被降解,同时摄入的食物也可能会破坏酶的活性;发酵乳中活菌的酶活性在生产过程中受到不同程度的抑制。且这些措施不能从根本上解决人体乳糖酶缺乏。采用基因治疗,能够从根本上解决乳糖酶缺乏的问题,但基因产物的毒性、长期潜在危害性和侵袭性还需要深入研究。

乳糖不耐症在很大程度上限制了人们对乳及乳制品的食用,造成儿童缺钙、患软骨病、体重低下、身体和智力发育迟缓,成年人尤其老年妇女易出现骨质疏松等症状。我国属于乳糖不耐症高发地区,儿童乳糖酶缺乏的发生率也很高。因此,研

究乳糖和乳糖不耐症对解决我国人民的饮奶和补钙问题具有十分重要的意义。

参考文献：

- [1] 顾瑞霞. 乳与乳制品的生理功能特性[M]. 北京: 轻工出版社, 2000.
- [2] 骆承庠. 乳与乳制品工艺学[M]. 北京: 农业出版社, 1991.
- [3] 大连轻工业学院. 食品分析[M]. 北京: 轻工出版社, 1994.
- [4] 张宗岩. 乳糖及其化学特性[J]. 中国乳品工业, 1993, 21(1): 21 - 27.
- [5] 归莉琼. 生物活性物质——低聚半乳糖[J]. 中国乳品工业, 1998, 26(4): 9 - 12.
- [6] 汪玉松, 邹思湘. 乳生物化学[M]. 吉林: 吉林大学出版社, 1995.
- [7] 王璋. 食品酶学[M]. 北京: 轻工出版社, 1991.
- [8] Norman N. Potter, Joseph H. Hotchkiss. 王璋译. 食品科学[M]. 第 5 版. 北京: 轻工出版社, 2001.
- [9] Rubio - Texeira M , Arevalo - Rodriguez M , Lequerica J L , et al. Lactose utilization by *saccharomyces cerevisiae* strains expressing *Kluyveromyces Lactis* LAC gene[J]. *J Biotechnology* , 2001, 84(2): 97 - 106.
- [10] 高亚滨. 如何解决乳糖不耐症[J]. 中国乳品工业, 1997, 25(1): 40 - 42.
- [11] 金世琳. 生物技术应用与乳业的最新进展[J]. 中国乳品工业, 1998, 26(1): 18 - 21.
- [12] 刁治民, 于学军. 发酵乳的营养价值及保健作用[J]. 中国乳品工业, 1998, 26(5): 11 - 14.
- [13] Hughes D B , Hoover D G. Viability and enzymatic activity of *Bifidobacteria* in milk[J]. *J Dairy Science* , 1995, 78(2): 268 - 276.
- [14] Karatzas C N , Turner J D. Toward altering milk composition by genetic manipulation : current status and challenges[J]. *J Dairy Science* , 1997, 80(9): 2225 - 2232.
- [15] Jost B , Vilotte J L , Duluc I , et al. Production of low - lactose milk by ectopic expression of intestinal lactase in the mouse mammary gland[J]. *Nature Biotechnology* , 1999, 17(2): 160 - 164.
- [16] 南庆贤, 韦薇, 吕玲. 高新技术与乳业和乳品工业[J]. 中国乳业, 2002, 1(1): 8 - 11.
- [17] During M J , Xu R , Young D , et al. Peroral gene therapy of lactose intolerance using an adeno - associated virus vector[J]. *Nature Medicine* , 1998, 4(10): 1131 - 1135.

Lactose and Lactose Intolerance

CHEN Hong-xing

(Department of Ocean Engineering of Yancheng Institute of Technology , Jiangsu Yancheng 224003 , China)

Abstract : Lactose is a special sugar in the milk of almost all mammals. The activity of lactase is very small in the bodies of most of adult so that lactose intolerance may be a problem. Unabsorbed lactose is fermented in the large intestine and flatulence , diarrhoea and abdominal pains may occur. There isn't a practical strategy for lactase deficiency now.

Keywords : Lactose ; Lactase ; Lactose intolerance