

· 综述 ·

乳糖不耐受的研究进展

陈健 赛晓勇

100853 北京,解放军总医院老年医学研究所

通信作者:赛晓勇, Email:saixiaoyong@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2016.02.030

【摘要】 通过归纳乳糖不耐受国内外研究进展,系统回顾乳糖不耐受的流行现状、发病机制以及乳糖酶缺乏的基因多态性、诊断方法和治疗等,总结出目前我国乳糖不耐受研究尚缺乏大范围流行病学调查证据,人群相关突变基因尚不明确,且缺乏简便有效的诊断方法,应深入进行乳糖不耐受的早期预防和干预研究。

【关键词】 乳糖不耐受; 发病率; 基因; 诊断; 治疗

基金项目: 军队“十二五”保健专项(11BJZ32); 解放军总医院南楼保健专项(2014-BJ-JSCX-1001)

Progress on the research of lactose intolerance Chen Jian, Sai Xiaoyong

Institute of Geriatrics, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: Sai Xiaoyong, Email: saixiaoyong@163.com

【Abstract】 Our group generalized the research development of lactose intolerance, both internationally and nationally. We systematically reviewed the pathogenesis, genetic polymorphisms of lactase deficiency, relevant progress of diagnostic methods and treatment. Through this systematic review, we understood that there were insufficient research efforts made on understanding the epidemiological feature of lactose intolerance in this country. Relevant genetic mutations of people were also not clear, neither the development of simple and effective diagnosis method made. We should continue to extensively and deeply carry out the study regarding methods for early prevention and intervention on lactose intolerance.

【Key words】 Lactose intolerance; Incidence; Genes; Diagnosis; Therapy

Fund programs: the “Twelfth Five Year Plan” Healthcare Program (11BJZ32); Nanlou Healthcare Program of Chinese PLA General Hospital (2014-BJ-JSCX-1001)

奶及奶制品作为人类出生后的第一种食物和日常重要食物种类,在为人体的生长发育提供必需的营养及骨形成方面发挥了至关重要的作用^[1]。乳糖不耐受导致的消化道症状迫使该类人群不能有效吸收奶及其制品的营养,甚至造成骨质疏松等危害。综述国内外研究现状,目前乳糖不耐受还缺乏有效的早期识别和干预手段,也未得到广泛的关注和重视,为此本文就乳糖不耐受的流行现状、发生机制、诊断及治疗等研究进展综述如下。

1. 乳糖不耐受的定义:食物不耐受是一种复杂的变态反应性疾病,是由于机体不能充分地消化食物大分子而引发的抵抗性反应,把进入人体内的某种或多种食物当成有害物质,从而针对其产生特异性 IgG,后者又与食物颗粒形成免疫复合物,可引起所有组织(包括血管)发生炎症反应,主要表现为食物不耐受引起的长期慢性症状。乳糖是哺乳动物的乳汁中一种独特的碳水化合物,是由葡萄糖和半乳糖组成的双糖^[2],每100 ml成熟母乳中含有7.2 g乳糖,100 ml牛奶中含有4.7 g乳糖^[3]。乳糖不耐受是指饮用奶及奶制品后机体把进入人体内的乳糖当成有害物质,产生的特异性 IgG与

食物颗粒形成免疫复合物导致的腹胀、腹泻、腹痛等消化道症状^[4]。有4种类型乳糖酶缺乏导致的乳糖不耐受^[4]:原发性乳糖酶缺乏(lactase nonpersistence)是乳糖酶缺乏症最常见的类型,与种族、性别、年龄、基因等多因素有关^[5];继发性乳糖酶缺乏是感染、疾病或其他原因导致的小肠黏膜损伤,病因去除后乳糖耐受性往往可以恢复;发育相关乳糖酶缺乏症多为暂时性,在早产儿中多见,一般持续到生后1个月可逐渐缓解;先天性乳糖酶缺乏症是一种罕见的疾病,出生后小肠不能产生或很少产生乳糖酶。

2. 乳糖不耐受的发病率:乳糖酶缺乏的发病率与种族有关,北欧白人、北美及澳大利亚人种发病率较低,在非洲、亚洲>50%的人口有乳糖酶缺乏,在一些亚洲国家发生率可达100%,在同一民族中的发病率高于混合种族^[6]。中国和日本人在断奶后3~4年内乳糖酶活性缺失达到80%~90%,犹太人和亚洲人断奶后数年内缺失达到60%~70%^[2]。我国杨月欣等^[7]1999年曾在3~5岁、7~8岁和11~13岁儿童中调查,乳糖酶缺乏的发生率分别为38.5%、87.6%、87.8%。乳糖不耐受的发生率分别为12.2%、32.2%、29.0%。1984年Wang等^[8]

对我国东北、内蒙古、新疆等西北地区 641 名 16~46 岁汉族健康青少年和成年人的调查显示,乳糖吸收不良发生率分别为 92.3%、87.9%、76.4%。2009 年邓燕勇^[9]对 209 名健康成年人调查显示乳糖不耐受发生率为 66.5%。

3. 原发性乳糖酶缺乏的基因多态性:现在认为乳糖酶非持续表达是祖先型,而乳糖酶持续表达是突变^[2]。乳糖酶的活性在哺乳动物断奶前最高,断奶时开始下降。在哺乳动物进化过程中,乳糖酶非持续表达,可以帮助哺乳动物寻求其他食物代替奶。2014 年周兰兰等^[10]在原发性乳糖酶缺乏基因多态性的综述中描述:芬兰人群中的-13910C/T、-22018G/A 与其乳糖酶活性是否持续相关;意大利人群中-13910C/T 检测得出结论为 C 突变与原发性乳糖酶缺乏发生相关,T 突变与乳糖酶活性的持续性相关;巴西人群中 LCT-13910C/T 多态性与乳糖酶活性是否持续相关;波兰人群中-13910 C 基因频率为 31.5%, -13910T 频率为 68.5%;葡萄牙人群的-13910C/T 可以用来检测乳糖酶的存在状态;非洲及中东人群中高频突变点为-13907C/G、-13915T/G、-14010G/C;以色列人群中 LCT-13910C/T、LCT-22018G/A 为高频突变点;阿曼人群中发现-13910 C/T、-13915T/C 可用于该地区人群的诊断;韩国研究表明:-13910C/T 不能作为韩国人群检测乳糖酶活性是否持续的依据;中国北方地区人群的突变点-22018G/A 相对于其他基因突变点对诊断原发性乳糖酶缺乏相关性大;我国藏族人群检测发现新的突变点-13838G/A、-13906T/A、-13908C/T。由此可见欧洲人群中-13910 C/T 与原发性乳糖酶缺乏密切相关,而亚洲人群相关基因突变点呈多态性,在我国人群中乳糖酶活性是否有持续的预测基因还待进一步研究。

4. 乳糖不耐受症状的发生机制:乳糖不耐受的临床症状有腹痛、腹胀、腹泻、恶心、呕吐^[11]、便秘等,其严重程度受年龄、种族及对乳糖的耐受量、消化率等影响^[6]。一般症状出现在摄入含有乳糖食物后的 0.5~2 h 内。腹痛、腹胀、恶心、呕吐是由于在小肠内未被吸收的乳糖,经过结肠细菌发酵产生了短链脂肪酸(SCFA)、氢气、甲烷和二氧化碳,增加了结肠内压力及肠道运输时间^[12]。在少数情况下,由于肠道内产生的甲烷促使胃肠蠕动减少,出现便秘^[13]。人体分泌乳糖酶的部位是在小肠黏膜刷状缘,小肠内 pH 值为 6~8,是乳糖酶发挥活性的最佳环境。结肠内细菌产生的乳糖酶可以消化部分乳糖,但是结肠内 pH 值是 4,乳糖酶活性降低,未发酵的乳糖被遗留下来。因此,乳糖不耐受症状更多的是因为渗透压增加而导致渗透性腹泻。乳糖不耐受患者中结肠微生物的菌落及发酵乳糖能力的差异,可以解释为什么不同的患者有不同的耐受水平^[14]。

5. 乳糖不耐受的危险因素:既往研究显示,乳糖不耐受除与年龄、种族等有关,还可能与以下因素有关:①进食习惯(如果奶制品与日常三餐同食,可减少乳糖不耐受症状^[15]);②食物中乳糖含量;③机体消化能力;④乳糖给予方式(一次且大剂量乳糖可引起乳糖不耐受症状,一天内分次或每次小剂量 ≤ 12 g,则乳糖不耐受症状轻微^[16]);⑤小肠残余乳糖酶

含量;⑥结肠适应^[17]。此外食物的温度、存在形式、能量含量和营养成分等也可改变胃排空和近端肠道运输时间,影响食物在小肠的暴露时间,从而减轻或加重乳糖不耐受的症狀^[2]。

6. 乳糖不耐受的危害:亚、非及西班牙裔等种族儿童 3~4 岁时,肠道乳糖酶停止表达,含有乳糖的奶制品摄入后可出现消化道症状,但限制奶及其制品摄入可严重影响儿童骨量峰值^[18],且造成钙及维生素 D 摄入量降低增加骨折的风险,并可导致佝偻病的发生。成年人因乳糖不耐受造成奶制品低摄入可导致骨密度降低^[19],从而增加骨折的风险^[17]。奶中的钙和蛋白在维护骨骼健康上有协同作用^[20]。奶制品摄入减少不仅使钙缺乏,饮食中也失去了丰富的蛋白质来源。乳制品摄入量不足还可导致代谢综合征、高血压、先兆子痫、肥胖及结肠癌的风险增加^[21-22]。

7. 乳糖不耐受的诊断方法:严格的诊断包含 2 个步骤。第一步确诊乳糖吸收不良(采用以下客观诊断方法);第二步对乳糖不耐受的评估(目前临床尚无有效的盲法测试工具,多采用非盲法的问卷调查^[23])。

(1)乳糖氢呼气试验(lactose-hydrogen breath test):该法诊断的特异度为 89%~100%,灵敏度为 69%~100%^[24],被认为是临床诊断乳糖吸收不良和乳糖不耐受的金标准。但在吸烟者和腹泻者中其灵敏度降低,吸烟者至少禁烟 6 h 后再做此项检查,应用抗生素也可影响检测结果^[25]。包括常规检测方法和简化检测方法。前者是在空腹状态下测定氢呼气浓度作为基础值,口服一定负荷剂量的乳糖,3~6 h 内每隔 15 min 测定一次氢呼气浓度,如果氢呼气浓度超过基础值 20 ppm 即可诊断乳糖吸收不良,如果同时出现典型的胃肠道症状则诊断乳糖不耐受。2011 年杨建峰^[26]进行了简化检测方法研究,即在空腹状态下测定氢呼气浓度作为基础值,口服一定负荷剂量的乳糖,1.5~3 h 内每隔 30 min 测定氢呼气值(即测 90、120、150、180 min 4 次氢呼气值)对诊断乳糖吸收不良和乳糖不耐受均有很高敏感性(分别>92%和>91%),与常规检测方法有极高的诊断一致率(97%~100%,Kappa 值为 0.815~0.942)。

欧美国家推荐乳糖氢呼气试验的乳糖负荷剂量为 50 g。2011 年杨建峰^[26]研究发现 20 g 乳糖诊断乳糖不耐受的诊断特异性>89%,阳性预测值>96%,且不耐受症状的严重程度低于 40 g 乳糖的结果,提出我国人群进行乳糖氢呼气试验的乳糖负荷剂量为 20 g。

(2)乳糖耐量试验:该法特异性为 77%~96%,灵敏度为 76%~94%^[24]。给予负荷剂量乳糖,在指定时间间隔检测血糖水平,如<20 mg/dl,说明乳糖吸收不良。而糖尿病及胃排空时间和激素的相互作用等均可导致假阴性结果^[27]。

(3)粪便 pH 值检查:给予负荷剂量的乳糖后,乳糖酶缺乏患儿的粪便 pH 值通常<6,且便中可见乳糖。但母乳喂养儿亦可排泄少量乳糖,影响检验结果。此外果糖、胃动力和水的排泄可影响测试结果^[25]。

(4)尿半乳糖测试:测定尿中半乳糖水平可反映乳糖酶活性。2013 年姜毅和李昕^[28]研究表明尿半乳糖试验较适用

于婴幼儿。

(5)空肠活检:该法为有创检查,可直接测定乳糖酶活性,但检查结果与症状的相关性较差,通常需除外其他疾病如克罗恩病、肠炎等才应用^[7]。

(6)基因诊断:可以预测乳糖吸收不良和乳糖非持续,但不能预测乳糖不耐受症状的发生,且费用较高。有研究表明地中海人群测试中2q21号染色体上的C/T-13910突变,可以预测乳糖酶非持续,敏感性为100%,特异性为95.8%^[29]。在智利人群检测同样的基因型,则敏感性为96.3%,特异性为87.5%^[30]。对亚洲人群,尤其是我国人群目前并未得到确切验证的突变基因作为预测基因。

(7)其他:对怀疑乳糖不耐受者最简单和最具成本效益的诊断方法是去乳糖饮食2周,如症状消失,应考虑乳糖不耐受,需进一步做乳糖耐受试验确诊;如症状未缓解,考虑排除乳糖不耐受,应到消化专科就诊^[27]。

8. 乳糖不耐受的鉴别诊断:

(1)肠易激综合征:二者的鉴别点主要是乳糖不耐受患者的症状可通过限制乳糖食品的摄入而得到缓解,而肠易激综合征患者则需更广泛的治疗,包括改变生活方式、药物对症治疗和调整饮食。肠易激综合征患者对于饮食的调整不是单纯限制含乳糖食品,还需限制其他诱发因素如脂肪、咖啡因、山梨糖醇、果糖摄入^[31]。

(2)炎症性肠病:如克罗恩病或溃疡性结肠炎。炎症性肠病由于肠道慢性炎症,致使肠道结构不完整,常伴有血便。而乳糖不耐受者其肠道结构完整。

(3)牛奶过敏:食物过敏是由于IgE介导的自身免疫反应,可出现腹痛、腹胀、腹泻等症状,同时多伴有皮肤受累如湿疹、荨麻疹及过敏性鼻炎等^[32]。乳糖不耐受是消化系统紊乱,牛奶过敏是人体免疫系统对一个或多个乳蛋白的反应。牛奶过敏通常发生在出生后第一年,而乳糖不耐受多发生在青春期或成年期^[33-34]。

9. 乳糖不耐受的治疗:

(1)婴儿乳糖不耐受:婴儿期发生乳糖不耐受主要有两种原因:①先天性乳糖酶缺乏症的治疗需严格限制乳糖摄入;②胃肠道疾病所致的继发性乳糖不耐受,临床上采用低乳糖和无乳糖配方与标准乳糖添加配方奶粉比较并无优势,但对于严重营养不良伴有腹泻的患儿,需应用无乳糖配方奶粉^[6]。

(2)摄入发酵乳:益生菌可减轻乳糖不耐受患者的腹胀症状,发酵乳含乳酸菌,因此在健康膳食平衡中可以奶酪和酸奶作为蛋白及钙的来源^[2]。

(3)添加乳糖酶:含乳糖食品可添加乳糖酶以降低乳糖含量,或通过口服乳糖酶缓解乳糖耐受。但有研究显示,口服乳糖酶补充剂,对消化道症状改善并不明显^[6]。

(4)饮食策略:对于乳糖不耐受患者建议应用饮食策略提高乳制品耐受性。具体方法为在一餐中加2~4盎司相当于牛奶60~120 ml(乳糖含量3~6 g),每天2~3次,持续3周,使肠道逐渐接受含乳糖饮食,以提高耐受性^[6]。

综上所述,乳糖不耐受在人群中具有较高的发生率,亚洲人群更高,但我国还缺乏大范围的社区人群流行病学调查数据,已有的调查也存在年龄、人群、地域和检查手段等多种局限,需开展大规模的研究。乳糖不耐受的严重程度与进食习惯、乳糖含量、食物性状、每次摄入乳糖量等有关。目前氢呼气试验仍为乳糖酶诊断的金标准,不能配合的婴幼儿采用的仍为尿半乳糖测试,缺乏更为简便有效的方法。乳糖酶缺乏并不一定出现乳糖不耐受的症状,所以诊断乳糖不耐受还需进一步的评估。关于乳糖不耐受治疗采用的限制部分或完全奶及其制品的方法仍需进一步论证,应制定个性化的饮食策略逐步改善乳制品的摄入,以达到营养均衡,促进骨骼健康。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Pereira PC. Milk nutritional composition and its role in human health[J]. Nutrition, 2014, 30(6): 619-627. DOI: 10.1016/j.nut.2013.10.011.
- [2] Lomer MCE, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice-myths and realities[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2008, 27(2): 93-103. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2007.03557.x.
- [3] Solomons NW. Fermentation, fermented foods and lactose intolerance[J]. Eur J Clin Nutr, 2002, 56 Suppl 4: S50-S55. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601663.
- [4] Di Rienzo T, D'Angelo G, D'Aversa F, et al. Lactose intolerance: from diagnosis to correct management[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013, 17 Suppl 2: S18-25.
- [5] Baadkar SV, Mukherjee MS, Lele SS. Study on influence of age, gender and genetic variants on lactose intolerance and its impact on milk intake in adult Asian Indians[J]. Ann Hum Biol, 2014, 41(6): 548-553. DOI: 10.3109/03014460.2014.902992.
- [6] Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services. Lactose intolerance and health (AHRQ Publication No. 10-E004)[Z]. 2010. <http://www.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/lactoseint/lactint.pdf>.
- [7] 杨月欣, 何梅, 崔红梅, 等. 中国儿童乳糖不耐受发生率的调查研究[J]. 卫生研究, 1999, 28(1): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8020.1999.01.016.
Yang YX, He M, Cui HM, et al. Study on the incidence of lactose intolerance of children in China[J]. J Hyg Res, 1999, 28(1): 44-46. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8020.1999.01.016.
- [8] Wang YG, Yan YS, Xu JJ, et al. Prevalence of primary adult lactose malabsorption in three populations of northern China[J]. Hum Genet, 1984, 67(1): 103-106. DOI: 10.1007/BF00270566.
- [9] 邓燕勇. 杭州市区人群主观乳糖不耐受的流行病学调查及乳糖酶基因多态性研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2009.
Deng YY. Research of epidemiological investigation of subjective lactose intolerance and lactase gene polymorphisms in Hangzhou urban populations[D]. Hangzhou: Zhejiang University, 2009.

- [10] 周兰兰, 张玉英, 刘娜, 等. 原发性乳糖酶缺乏的流行病学及分子生物学的研究进展[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(8): 836–838. DOI: 10.11852/zgetbjzz2014-22-08-16.
- Zhou LL, Zhang YY, Liu N, et al. Research progress of epidemiology and molecular biology of primary lactase deficiency[J]. Chin J Child Health Care, 2014, 22(8): 836–838. DOI: 10.11852/zgetbjzz2014-22-08-16.
- [11] Gugatschka M, Dobnig H, Fahrleitner-Pammer A, et al. Molecularly-defined lactose malabsorption, milk consumption and anthropometric differences in adult males[J]. QJM, 2005, 98(12): 857–863. DOI: 10.1093/qjmed/hci140.
- [12] He T, Priebe MG, Harmsen HJ, et al. Colonic fermentation may play a role in lactose intolerance in humans[J]. J Nutr, 2006, 136(1): 58–63.
- [13] Pimentel M, Lin HC, Enayati P, et al. Methane, a gas produced by enteric bacteria, slows intestinal transit and augments small intestinal contractile activity[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2006, 290(6): G1089–G1095. DOI: 10.1152/ajpgi.00574.2004.
- [14] Arola H, Tamm A. Metabolism of lactose in the human body[J]. Scand J Gastroenterol, 1994, 29 Suppl 202: S21–25. DOI: 10.3109/00365529409091741.
- [15] Suarez FL, Savaiano D, Arbisi P, et al. Tolerance to the daily ingestion of two cups of milk by individuals claiming lactose intolerance[J]. Am J Clin Nutr, 1997, 65(5): 1502–1506.
- [16] Suarez FL, Adshead J, Furne JK, et al. Lactose maldigestion is not an impediment to the intake of 1 500 mg calcium daily as dairy products[J]. Am J Clin Nutr, 1998, 68(5): 1118–1122.
- [17] Kudlacek S, Freudenthaler O, Weissböck H, et al. Lactose intolerance: a risk factor for reduced bone mineral density and vertebral fractures? [J]. J Gastroenterol, 2002, 37(12): 1014–1019. DOI: 10.1007/s005350200171.
- [18] Teegarden D, Proulx WR, Martin BR, et al. Peak bone mass in young women[J]. J Bone Miner Res, 1995, 10(5): 711–715. DOI: 10.1002/jbmr.5650100507.
- [19] Laaksonen MM, Impivaara O, Sievänen H, et al. Associations of genetic lactase non-persistence and sex with bone loss in young adulthood[J]. Bone, 2009, 44(5): 1003–1009. DOI: 10.1016/j.bone.2008.12.019.
- [20] Heaney RP. Effects of protein on the calcium economy// Burckhardt P, Heaney RP, Dawson-Hughes B. Nutritional aspects of osteoporosis 2006 [M]. Amsterdam: Elsevier, Inc., 2007: 191–197.
- [21] Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. JAMA, 1996, 275(14): 1113–1117. DOI: 10.1097/00132586-199706000-00026.
- [22] Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies[J]. J Natl Cancer Inst, 2004, 96(13): 1015–1022. DOI: 10.1093/jnci/djh185.
- [23] Misselwitz B. Lactose intolerance: new insights due to blinded testing? [J]. Digestion, 2014, 90(1): 72–73. DOI: 10.1159/000365144.
- [24] Rasinperä H, Savilahti E, Enattah NS, et al. A genetic test which can be used to diagnose adult-type hypolactasia in children[J]. Gut, 2004, 53(11): 1571–1576. DOI: 10.1136/gut.2004.040048.
- [25] Arola H. Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption [J]. Scand J Gastroenterol, 1994, 29 Suppl 202: S26–35. DOI: 10.3109/00365529409091742.
- [26] 杨建峰. 乳糖摄入在腹泻型肠易激综合征发病中的作用及机制研究[D]. 杭州: 浙江大学, 2011.
- Yang JF. The effects and mechanism of dietary lactose ingestion on pathogenesis of irritable bowel syndrome with diarrhea [D]. Hangzhou: Zhejiang Medical University, 2011.
- [27] Jellema P, Schellevis FG, van der Windt DA, et al. Lactose malabsorption and intolerance: a systematic review on the diagnostic value of gastrointestinal symptoms and self-reported milk intolerance [J]. QJM, 2010, 103(8): 555–572. DOI: 10.1093/qjmed/hcq082.
- [28] 姜毅, 李昕. 婴儿非感染性腹泻临床特点及乳糖不耐受的诊断方法探讨[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(13): 6112–6114. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.13.133.
- Jiang Y, Li X. The clinical characteristics of infants with non infectious diarrhea and the diagnostic method of lactose intolerance [J]. Chin J Clinicians (Electr Edit), 2013, 7(13): 6112–6114. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.13.133.
- [29] Schirru E, Corona V, Usai-Satta P, et al. Genetic testing improves the diagnosis of adult type hypolactasia in the Mediterranean population of Sardinia[J]. Eur J Clin Nutr, 2007, 61(10): 1220–1225. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1602638.
- [30] Morales E, Azocar L, Maul X, et al. The European lactase persistence genotype determines the lactase persistence state and correlates with gastrointestinal symptoms in the Hispanic and Amerindian Chilean population: a case-control and population-based study[J]. BMJ Open, 2011, 1(1): e000125. DOI: 10.1136/bmjopen-2011-000125.
- [31] Bolin T. IBS or intolerance? [J]. Aust Fam Physician, 2009, 38(12): 962–965.
- [32] Food Allergies and Food Intolerances. Both are on the rise-and it's important to know the difference [J]. Harv Womens Health Watch, 2011, 18(9): 4–6.
- [33] NIAID-Sponsored Expert Panel, Boyce JA, Assa'ad A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel [J]. J Allergy Clin Immunol, 2010, 126(6 Suppl): S1–58. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.10.007.
- [34] Suchy FJ, Brannon PM, Carpenter TO, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference: lactose intolerance and health [J]. Ann Intern Med, 2010, 152(12): 792–796. DOI: 10.7326/0003-4819-152-12-201006150-00248.

(收稿日期: 2015-06-16)

(本文编辑: 张林东)