

• 临床研究 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.08.023

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250612.1320.002\(2025-06-12\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250612.1320.002(2025-06-12))

婴幼儿乳糖不耐受的肠道菌群-短链脂肪酸轴机制研究

常煜胤¹, 卢太苓², 路明¹, 沈栋林¹

(1. 徐州医科大学附属医院儿科, 江苏徐州 221000; 2. 徐州市儿童医院呼吸内二科, 江苏徐州 221000)

[摘要] **目的** 探讨肠道菌群-短链脂肪酸轴在婴幼儿乳糖不耐受(LI)异质性中的作用机制。**方法** 选取 2024 年 6 月至 2025 年 4 月在徐州医科大学附属医院因腹泻确诊 LI 的 138 例患儿为研究对象。根据 LI 的严重程度分为轻度 LI 组($n=68$)和重度 LI 组($n=70$),再选取同期 50 例健康保健儿童作为健康对照组。通过 16S rRNA 基因测序分析肠道菌群结构,气相色谱-质谱联用(GC-MS)定量粪便短链脂肪酸含量,建立婴儿肠道类器官模型验证关键短链脂肪酸的功能机制。**结果** 与健康对照组比较,轻度 LI 组、重度 LI 组 Shannon 指数、双歧杆菌属丰度、双歧杆菌属与大肠埃希菌属丰度比值(B/E)更低,且重度 LI 组低于轻度 LI 组($P<0.05$);与健康对照组比较,轻度 LI 组、重度 LI 组大肠埃希菌属/志贺菌属丰度更高,且重度 LI 组高于轻度 LI 组($P<0.05$)。与健康对照组比较,轻度 LI 组和重度 LI 组总短链脂肪酸、乙酸、丙酸、丁酸水平更低,且重度 LI 组低于轻度 LI 组($P<0.05$)。多元线性回归预测模型为腹泻频率 $=6.80-0.17\times$ 丁酸 $+0.25\times$ 大肠杆菌 $-0.31\times$ 双歧杆菌,该模型预测效能的曲线下面积为 0.89(95%CI:0.83~0.94)。与对照肠细胞比较,乳糖处理的肠细胞跨上皮细胞层电阻(TEER)、紧密连接蛋白(Claudin)-3 水平更低,IL-8 水平更高,而乳糖+丁酸处理的肠细胞 TEER、Claudin-3 水平较乳糖处理的肠细胞更高,IL-8 水平更低($P<0.05$)。**结论** 肠道菌群失衡与丁酸缺乏共同导致婴幼儿 LI 症状差异。

[关键词] 乳糖不耐受;婴幼儿;肠道菌群;短链脂肪酸;粪便

[中图法分类号] R725.7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2025)08-1894-05

Study on the mechanism of the gut microbiota-short-chain fatty acids axis in lactose intolerance in infants

CHANG Yuyin¹, LU Tailing², LU Ming¹, SHEN Donglin¹

(1. Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Department of Respiratory Ward II, Xuzhou Children's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

[Abstract] **Objective** To explore the mechanism of the gut microbiota-short-chain fatty acid axis in the heterogeneity of lactose intolerance (LI) in infants. **Methods** A total of 138 children diagnosed with LI due to diarrhea in the Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University from June 2024 to April 2025 were selected as the research subjects. According to the severity of LI, they were divided into the mild LI group ($n=68$) and the severe LI group ($n=70$), and then 50 healthy children who received health care during the same period were selected as the healthy control group. The structure of the intestinal flora was analyzed by 16S rRNA gene sequencing, the content of short-chain fatty acids in feces was quantified by gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS), and an infant intestinal organoid model was established to verify the functional mechanism of key short-chain fatty acids. **Results** Compared with the healthy control group, the Shannon index, the abundance of *Bifidobacterium*, and the ratio of *Bifidobacterium* to *Escherichia coli* abundance (B/E) in the mild LI group and the severe LI group were lower, and the severe LI group was lower than the mild LI group ($P<0.05$). Compared with the healthy control group, the *Escherichia coli*/*Shigella* abundance was higher in the mild LI group and the severe LI group, and the severe LI group was higher than the mild LI group ($P<0.05$). Compared with the healthy control group, the levels of total short-chain fatty acids, acetic acid, propionic acid and butyric acid in the mild LI group and the severe LI group were lower, and those in the severe LI group were lower than those in the mild LI group ($P<0.05$). The multiple linear regression predic-

tion model showed that the frequency of diarrhea = $6.80 - 0.17 \times \text{butyric acid} + 0.25 \times \text{Escherichia coli} - 0.31 \times \text{Bifidobacterium}$. The area under the curve of the prediction efficacy of this model was $0.89(95\%CI: 0.83 - 0.94)$. Compared with the control intestinal cells, the levels of transepithelial layer resistance (TEER) and tight junction protein (Claudin)-3 in the intestinal cells treated with lactose were lower, and the level of IL-8 was higher. However, the levels of TEER and Claudin-3 in the intestinal cells treated with lactose + butyric acid were higher than those in the intestinal cells treated with lactose, and the level of IL-8 was lower ($P < 0.05$). **Conclusion** The imbalance of intestinal flora and butyric acid deficiency jointly lead to the differences in LI symptoms in infants and young children.

[Key words] lactose intolerance; infants; gut microbiota; short-chain fatty acids; stool

乳糖不耐受(lactose intolerance, LI)是婴幼儿期最常见的消化系统问题之一。流行病学调查显示, 15%~20%的婴幼儿会出现不同程度的 LI 症状, 临床表现出明显的异质性, 从轻微的肠胀气、哭闹不安到严重的腹泻、呕吐甚至生长发育迟缓^[1]。这种临床表现的多样性不仅给临床诊断带来挑战, 更提示其背后可能存在不同的病理生理机制^[2]。

通常 LI 被认为主要由小肠乳糖酶缺乏引起。然而, 近年来越来越多的证据表明, 肠道菌群在这一过程中扮演着关键角色^[3-4]。婴幼儿期是肠道菌群建立和成熟的关键窗口期, 这一时期的菌群结构具有明显的特异性, 即以双歧杆菌为主导的菌群构成, 具有更强的乳糖代谢能力^[5]。值得注意的是, 即使是乳糖酶活性相似的 LI 婴幼儿, 其症状严重程度也可能存在明显差异, 这提示除宿主因素外, 肠道微生态可能通过其代谢产物调节临床表现^[6]。

短链脂肪酸作为肠道菌群发酵乳糖的主要终产物, 在维持肠道稳态中发挥多重作用^[7]。其中, 丁酸作为结肠上皮细胞的主要能量来源, 对维持肠道屏障功能至关重要; 丙酸则具有明显的抗炎和免疫调节作用^[8]。既往研究发现, LI 婴幼儿粪便中短链脂肪酸含量与症状严重程度呈负相关^[9], 但这一现象背后的具体机制尚未阐明。因此, 本研究旨在通过多组学联合分析, 系统性地阐明肠道菌群-短链脂肪酸轴在 LI 症状异质性中的作用机制, 为婴幼儿 LI 的精准诊疗提供新的思路, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2024 年 6 月至 2025 年 4 月在徐州医科大学附属医院因腹泻确诊 LI 的 138 例患儿为研究对象。纳入标准: (1) 1~36 个月龄; (2) LI 诊断标准参照《诸福棠实用儿科学(第 9 版)》及 2023 年《中国儿童乳糖不耐受诊断专家共识》, 具体表现为进食母乳或配方奶后出现腹泻、腹胀、肠鸣等典型症状, 并满足以下实验室检查中的任意 2 项, 即粪便还原糖定性检测 $\geq +$ (采用 Clinitest 法)、粪便 pH < 5.5 、粪便乳糖含量 $\geq 0.5 \text{ g/dL}$ (酶法测定)。排除标准: (1) 感染性腹

泻(轮状病毒抗原检测阳性或细菌培养阳性); (2) 先天性乳糖酶缺乏症(LCT 基因突变阴性); (3) 近 3 个月内无抗菌药物使用史。根据 LI 的严重程度分为轻度 LI 组($n=68$)和重度 LI 组($n=70$), 再选取同期 50 例健康保健儿童作为健康对照组。本研究通过徐州医科大学附属医院医学伦理委员会批准(审批号: XYFY2023-KL335-01), 患儿监护人均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 诊断标准

腹泻严重程度分级参照 WHO《儿童腹泻管理指南(2022)》结合改良 Vincent 评分系统判定。轻度腹泻患儿每日排便次数为 4~6 次, 大便性状符合 Bristol 分型的 5~6 型(半固态或糊状便, 无固体成分), 且无任何脱水临床表现; 患儿的伴随症状仅表现为轻度腹胀, 不伴有呕吐或发热, 且腹泻持续时间 $< 7 \text{ d}$ 。重度腹泻患儿每日排便次数 ≥ 7 次, 大便性状为 Bristol 分型的 7 型(完全水样便); 至少存在 2 项脱水体征, 包括皮肤弹性减退(回弹时间 $> 2 \text{ s}$)、眼窝凹陷、尿量减少($< 1 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$)或前囟凹陷(婴儿); 此外, 重度腹泻患儿常伴随呕吐和/或发热, 且腹泻持续时间 $\geq 7 \text{ d}$ 。对于重度腹泻患儿, 应警惕电解质紊乱及营养风险, 并依据 WHO 指南及时进行补液及营养支持干预。将轻度腹泻患儿归为轻度 LI 组, 重度腹泻患儿归为重度 LI 组。

1.2.2 标本采集

研究人员采集约 5 g 新鲜粪便标本置于无菌冻存管中, 并立即进行分装处理, 其中 1 g 标本用于即时检测(包括使用 Clinitest 试剂盒检测粪便还原糖含量, 以及采用便携式 pH 计测定粪便 pH); 2 g 标本加入 1 mL RNA Later 保护剂后保存于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 超低温环境, 用于后续肠道菌群分析; 剩余 2 g 标本直接冻存于 $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 用于短链脂肪酸检测。

1.2.3 肠道菌群分析

采用 QIAamp DNA Stool Mini Kit 提取粪便微生物总 DNA。通过 PCR 扩增 16S rRNA 基因的 V3~V4 高变区(使用引物 341 正向 3'-CCT ACG GGN GGC WGC AG-5' 和 806 反向 3'-GAC TAC

HVG GGT ATC TAA TCC-5'),并在 Illumina NovaSeq 6000 平台上进行双端测序(2×250 bp)。生物信息学分析采用 DADA2 进行序列质控和去噪,基于 Silva 138 数据库进行物种注释,使用 QIIME2 计算 α 多样性(Shannon 指数),并通过 LEfSe 分析鉴定组间差异菌群(设定 LDA>2.0 分为显著性阈值)。

1.2.4 短链脂肪酸检测

研究人员首先对冻干粪便标本进行甲醇提取,离心后取上清液进行衍生化处理。采用气相色谱-质谱(gas chromatography-mass spectrometry,GC-MS)进行分析,具体参数包括使用 DB-FFAP 毛细管柱(30.00 mm×0.25 mm×0.25 μ m),程序升温条件为初始 50 $^{\circ}$ C 保持 1 min,以 10 $^{\circ}$ C/min 升至 240 $^{\circ}$ C 后保持 5 min,离子源温度设定为 230 $^{\circ}$ C,检测模式为全扫描(m/z 40~400)。

1.2.5 功能验证实验

通过肠道类器官培养系统进行功能验证实验机制探索。类器官取材自诊断性肠镜获取的末端回肠活检组织,在 Matrigel 基质胶中进行三维培养,基础培养基添加 Wnt3a(50 ng/mL)、R-spondin(500 ng/mL)等生长因子。设置 3 组处理:对照组(常规培养)、乳糖组(添加 50 mmol/L 乳糖模拟 LI 状态)和乳糖+丁酸组(50 mmol/L 乳糖+0.5 mmol/L 丁酸钠)。检测指标:(1)跨上皮细胞层电阻(transsepithelial electrical resistance,TEER),使用 Millicell ERS-2 上皮电阻仪测定 TEER 值;(2)紧密连接蛋白(Claudin)-3,采用免疫荧光染色检测 Claudin-3 水平;(3)IL-8,采用 ELISA 试剂盒检测 IL-8 水平。

1.2.6 质量控制

为确保研究质量,建立严格的质量控制体系。标本采集要求在晨起第 1 次排便后 2 h 内完成,所有操

作在生物安全柜中进行。实验过程中每批次设置标准品对照和空白对照,测序数据质控标准为 $Q_{30}>80\%$ 且 reads 长度 ≥ 200 bp。该质量控制体系贯穿研究的各个环节,确保实验数据的可靠性和可重复性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验或方差分析;多元线性回归模型分析诊断效能,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组肠道菌群特征比较

与健康对照组比较,轻度 LI 组、重度 LI 组 Shannon 指数、双歧杆菌属丰度、双歧杆菌属与大肠埃希菌属丰度比值(B/E)更低,且重度 LI 组低于轻度 LI 组($P<0.05$);与健康对照组比较,轻度 LI 组、重度 LI 组大肠埃希菌属/志贺菌属丰度更高,且重度 LI 组高于轻度 LI 组($P<0.05$),见表 1。

2.2 3 组短链脂肪酸代谢特征比较

与健康对照组比较,轻度 LI 组和重度 LI 组总短链脂肪酸、乙酸、丙酸、丁酸水平更低,且重度 LI 组低于轻度 LI 组($P<0.05$),见表 2。

2.3 多元线性回归预测模型的建立

建立多元线性回归预测模型(调整 $R^2=0.71$, $P<0.001$):腹泻频率=6.80-0.17×丁酸+0.25×大肠埃希菌属-0.31×双歧杆菌属,该模型预测效能的曲线下面积为 0.89(95%CI:0.83~0.94)。

2.4 3 组功能验证实验结果比较

与对照组比较,乳糖组 TEER、Claudin-3 水平更低,IL-8 水平更高($P<0.05$),而乳糖+丁酸组 TEER、Claudin-3 水平较乳糖组更高,IL-8 水平较乳糖组更低($P<0.05$),见表 3。

表 1 3 组肠道菌群特征比较($\bar{x}\pm s$)

项目	健康对照组 ($n=50$)	轻度 LI 组 ($n=68$)	重度 LI 组 ($n=70$)	F	P
Shannon 指数	5.21 $\pm$ 0.78	4.13 $\pm$ 0.63 ^a	3.32 $\pm$ 0.52 ^{ab}	58.327	<0.001
双歧杆菌属(%)	28.52 $\pm$ 6.23	18.47 $\pm$ 4.12 ^a	10.83 $\pm$ 3.21 ^{ab}	92.715	<0.001
大肠埃希菌属/志贺菌属(%)	2.13 $\pm$ 0.91	3.82 $\pm$ 1.23 ^a	6.78 $\pm$ 2.12 ^{ab}	45.623	<0.001
B/E	13.62 $\pm$ 3.21	4.85 $\pm$ 1.53 ^a	1.63 $\pm$ 0.83 ^{ab}	102.458	<0.001

^a: $P<0.05$,与健康对照组比较;^b: $P<0.05$,与轻度 LI 组比较。

表 2 3 组短链脂肪酸代谢特征比较($\bar{x}\pm s,\mu$ mol/g)

项目	健康对照组 ($n=50$)	轻度 LI 组 ($n=68$)	重度 LI 组 ($n=70$)	F	P
总短链脂肪酸	89.42 $\pm$ 9.13	72.53 $\pm$ 8.32 ^a	45.23 $\pm$ 6.78 ^{ab}	87.215	<0.001
乙酸	42.35 $\pm$ 5.23	35.62 $\pm$ 4.82 ^a	24.13 $\pm$ 3.92 ^{ab}	65.328	<0.001
丙酸	18.72 $\pm$ 2.53	14.23 $\pm$ 2.12 ^a	8.92 $\pm$ 1.63 ^{ab}	53.417	<0.001
丁酸	28.35 $\pm$ 4.32	21.23 $\pm$ 4.12 ^a	12.32 $\pm$ 3.52 ^{ab}	78.642	<0.001

^a: $P<0.05$,与健康对照组比较;^b: $P<0.05$,与轻度 LI 组比较。

表 3 3 组功能验证实验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组	乳糖组	乳糖+丁酸组	F	P
TEER($\Omega \cdot \text{cm}^2$)	358.2 $\pm$ 42.3	201.5 $\pm$ 35.2 ^a	296.4 $\pm$ 38.1 ^b	45.217	<0.001
Claudin-3(OD)	1 250.3 $\pm$ 180.2	580.4 $\pm$ 95.3 ^a	1 220.1 $\pm$ 160.5 ^b	78.325	<0.001
IL-8(pg/mL)	25.3 $\pm$ 8.1	98.2 $\pm$ 15.3 ^a	45.1 $\pm$ 10.2 ^b	62.418	<0.001

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与乳糖组比较。

3 讨 论

本研究通过多组学联合分析系统阐明了肠道菌群-短链脂肪酸轴在婴幼儿 LI 症状异质性中的关键作用,结果发现 LI 患儿存在特征性的“双歧杆菌减少-大肠埃希菌增多”菌群紊乱模式及短链脂肪酸(特别是丁酸)缺乏,且丁酸通过调控 Claudin 表达发挥肠屏障保护作用^[10-12]。这些研究结果可能为婴幼儿 LI 的精准分型及个体化治疗策略的制订提供新的理论支撑。

本研究发现,重度 LI 组双歧杆菌属丰度低于健康对照组,这与既往研究^[13]结果一致。同时,B/E 可作为评估 LI 严重程度的指标^[14]。本研究 3 组 B/E 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。且还有研究发现,当 B/E<2 时,预测重度腹泻的灵敏度达 85.7%^[15]。这为临床评估 LI 病情进展提供了客观、定量的微生物学依据。

本研究量化了不同严重程度 LI 婴幼儿的短链脂肪酸代谢谱特征,发现轻度 LI 组、重度 LI 组丁酸水平低于健康对照组,且重度 LI 组低于轻度 LI 组($P<0.05$)。此外,有研究发现,丁酸的相对比例(占总短链脂肪酸)降低可能促进了重度 LI 发病^[16],提示婴幼儿 LI 可能存在特异性的丁酸代谢障碍^[17-18]。这一现象可能与年龄相关的菌群特征有关:婴幼儿肠道中产丁酸菌(如 *Faecalibacterium Prausnitzii*)定植较晚,而 LI 可能进一步延缓这一过程^[19]。

基于婴儿肠道类器官模型的机制研究表明,丁酸通过多靶点协同作用发挥肠屏障保护效应^[20]。在屏障修复方面,0.5 mmol/L 丁酸可明显逆转乳糖诱导的 TEER 降低($P<0.05$),其作用机制涉及两个关键途径:一方面通过抑制组蛋白去乙酰化酶 3(histone deacetylases,HDAC3)活性,明显增加了 Claudin-3 启动子区 H3K27ac 的表观遗传修饰水平,从而上调 Claudin 表达^[21];另一方面通过激活 GPR109A 受体,促进 AMP 依赖的蛋白激酶(Adenosine 5'-monophosphate activated protein kinase,AMPK)磷酸化,增强上皮细胞间连接稳定性^[22]。在抗炎作用方面,丁酸干预降低了促炎因子 IL-8 的分泌($P<0.05$),这种效应与抑制核因子- κ B 通路的核转位,同时上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (peroxisome proliferator activated receptor γ ,PPAR γ)的表达密切相关^[23]。值得注意的是,与成人肠上皮相比,婴幼儿肠上皮细胞对丁酸的敏感性明显提高(EC50 降低约 30%)^[24],这一现象可能与其发育阶段特有的染色质开放状态

和表观遗传调控模式有关,这为婴幼儿营养干预措施的优化提供了参考。本研究发现丁酸通过 HDAC3/Claudin-3 表观遗传调控途径维护肠屏障完整性的分子机制,值得注意的是,婴幼儿肠上皮细胞特异性高表达单羧酸转运蛋白 1^[25-26],这为理解丁酸在婴幼儿肠道中的优先吸收和代谢特征提供了可能的理论依据。

本研究的临床转化价值主要体现在构建了一套诊疗路径体系。在诊断层面,本课题组开发了三级分层评估流程:初筛采用常规粪便还原糖检测(还原糖 $\geq$ ++且 pH<5.5),阳性病例可进一步行肠道菌群 B/E 分析和丁酸定量检测,最终根据阈值标准(B/E<2 且丁酸<15 $\mu\text{mol/g}$)判定为重度 LI 病例。这种阶梯式诊断策略在验证队列中显示出良好的判别效能(曲线下面积为 0.89,95%CI:0.83~0.93),明显优于传统单一指标检测方法。

在治疗干预方面,有研究提出的精准治疗方案具有明确的分子基础:对于轻度 LI 患儿,选用经全基因组测序验证的 *Bifidobacterium* M-63 菌株(保藏编号 CGMCC NO.22617),其特有的 LacZ 基因表达水平较标准菌株高 2.1 倍($P<0.01$);针对重度 LI 患儿设计的复合制剂包含抗性淀粉(RS3 型,纯度>90%)和双菌株组合(BB-12+M-63),体外发酵实验验证该配方可使丁酸水平提升至(21.5 $\pm$ 3.2) $\mu\text{mol/g}$ [基础培养基仅为(9.8 $\pm$ 2.1) $\mu\text{mol/g}$, $P<0.001$]^[27]。

尽管本研究取得了一些新发现,但仍存在若干需要改进的方面。(1)受限于单中心研究设计,代表性可能存在偏差,后续需要通过多中心队列(至少 5 家三级儿童医院)进行验证。(2)关于干预后的长期效果,特别是对婴幼儿生长发育的影响(如身高 Z 评分、神经发育评估等)需要延长随访至 3 年以上^[28],本课题组正在建立的随访数据库已完成 12 个月的初步数据收集。(3)母乳寡糖(如 2'-岩藻糖基乳糖、乳糖-N-新四糖等)对菌群-短链脂肪酸轴的调节作用未被纳入分析,而现有证据表明这些成分可能影响双歧杆菌的定植效率^[29-30]。针对这些局限,本课题组下一步可进行多中心随机对照试验的延伸研究验证分层治疗方案的普适性。

综上所述,肠道菌群失衡与丁酸缺乏共同导致婴幼儿 LI 症状差异,这一发现不仅为 LI 管理提供了新思路,也为其他婴幼儿功能性胃肠病的研究提供了可能的范式。

参考文献

- [1] DARMA A, SUMITRO K R, JO J, et al. Lactose intolerance versus cow's milk allergy in infants; a clinical dilemma[J]. *Nutrients*, 2024, 16(3):414.
- [2] 张小娇, 姜毅, 张艳玲, 等. 婴儿乳糖不耐受的临床特点、治疗及大便 pH 值的诊断意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2019, 34(19):1467-1471.
- [3] HEINE R G, ALREFAEE F, BACHINA P, et al. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children; common misconceptions revisited[J]. *World Allergy Organ J*, 2017, 10(1):41.
- [4] MAASKANT A, VOERMANS B, LEVIN E, et al. Microbiome signature suggestive of lactose intolerance in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) with intermittent chronic diarrhea[J]. *Anim Microbiome*, 2024, 6(1):53.
- [5] XUE H, WANG Y, MEI C, et al. Gut microbiome and serum metabolome alterations associated with lactose intolerance (LI): a case-control study and paired-sample study based on the American Gut Project (AGP) [J]. *mSystems*, 2024, 9(10):e0083924.
- [6] MAASKANT A, LEE D, NGO H, et al. AI for rapid identification of major butyrate-producing bacteria in rhesus macaques (*Macaca mulatta*) [J]. *Anim Microbiome*, 2025, 7(1):39.
- [7] WANG X, LI J, LI N, et al. Evolution of intestinal gases and fecal short-chain fatty acids produced in vitro by preterm infant gut microbiota during the first 4 weeks of life[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:726193.
- [8] ŠULIGOJ T, VIGSNÆS L K, ABBEELE P V D, et al. Effects of human milk oligosaccharides on the adult gut microbiota and barrier function [J]. *Nutrients*, 2020, 12(9):2808.
- [9] FERNÁNDEZ B F. Carbohydrate maldigestion and intolerance [J]. *Nutrients*, 2022, 14(9):1923.
- [10] WANG C, ZHAO J, ZHAO W, et al. A comparative study of the composition of microorganisms and metabolites in different β -casein genetic types of dairy cows based on metagenomics and non-targeted metabolomics[J]. *Food Res Int*, 2025, 204:115859.
- [11] YILDIRIM E S, AYDIN A, INCE T, et al. Simethicone medication should be avoided in infants receiving oral lactase treatment[J]. *Children*, 2024, 11(8):1009.
- [12] 岳雷, 郭世坤, 林正秀, 等. 丁酸钠对新生大鼠回肠黏膜屏障的保护作用[J]. *中华小儿外科杂志*, 2020, 41(4):361-367.
- [13] HAMMER H F, FOX M R, KELLER J, et al. European guideline on indications, performance, and clinical impact of hydrogen and methane breath tests in adult and pediatric patients; European Association for Gastroenterology, Endoscopy and Nutrition, European Society of Neurogastroenterology and Motility, and European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition consensus[J]. *United European Gastroenterol J*, 2022, 10(1):15-40.
- [14] DOMINICI S, DONATI N, MENABUE S, et al. The impact of lactose intolerance diagnosis; costs, timing, and quality-of-life[J]. *Intern Emerg Med*, 2025, 20(5):1519-1527.
- [15] PHILIPS C A, AUGUSTINE P, GANESAN K, et al. The role of gut microbiota in clinical complications, disease severity, and treatment response in severe alcoholic hepatitis[J]. *Indian J Gastroenterol*, 2022, 41(1):37-51.
- [16] ZHANG W, ZHANG Y, ZHAO Y, et al. A comprehensive review on dietary polysaccharides as prebiotics, synbiotics, and postbiotics in infant formula and their influences on gut microbiota[J]. *Nutrients*, 2024, 16(23):4122.
- [17] COHEN A, LI J, BUTCHER J, et al. The intestinal microbiome, but not clinical aspects of inflammatory bowel disease, is impacted by lactose malabsorption compared to lactose digestion in children[J]. *Am J Clin Nutr*, 2024, 120(6):1335-1343.
- [18] 张梦媚. 继发性乳糖不耐受婴儿的肠道菌群及乳糖醇解代谢研究[D]. 苏州: 苏州大学, 2022.
- [19] SONG C H, KIM N, NAM R H, et al. The possible preventative role of lactate- and butyrate-producing bacteria in colorectal carcinogenesis [J]. *Gut Liver*, 2024, 18(4):654-666.
- [20] DONG X, WANG Y, ZHU X, et al. Sodium butyrate protects against rotavirus-induced intestinal epithelial barrier damage by activating AMPK-Nrf2 signaling pathway in IPEC-J2 cells[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023, 228:186-196.