

從實證觀點探討鋅 用於小兒腹瀉之臨床應用

高雄義大醫院藥劑部藥師 張美琪、張秀玲、蔡斌智、林梅芳

摘要

根據聯合國世界衛生組織 (WHO) 近年的統計報告，每年約有兩百萬兒童死於腹瀉，在開發中國家五歲以下的兒童因腹瀉死亡約佔18%。雖然標準口服電解質液已成功地用於防止腹瀉患者脫水，降低腹瀉致死率，但仍需要給予藥物輔助治療以縮短病程和減輕腹瀉症狀。鋅是人體重要的微量元素，具有抗氧化和穩定細胞膜的作用。目前已知小兒急性腹瀉會增加鋅的流失及減少鋅的吸收，使血中鋅的濃度降低，鋅缺乏會造成消化道免疫力下降，免疫力下降使腹瀉的持續時間延長。補鋅可以減緩腹瀉的嚴重程度、持續時間及對未來再復發率具有益的影響，因此在腹瀉的兒童除了給予口服電解質液外，適量的補鋅可納入腹瀉治療的輔助療法。

關鍵字：鋅、腹瀉、口服電解質液、zinc、diarrhea、oral rehydration solution

壹、前言

根據聯合國世界衛生組織 (WHO) 近年的統計報告，每年約有兩百萬兒童死於腹瀉，在開發中國家五歲以下的兒童因腹瀉死亡約佔18%¹。雖然標準口服電解質液已成功地用於防止腹瀉患者脫水，降低腹瀉致死率，但仍需要給予藥物輔助治療以縮短病程和減輕症狀。許多的大型臨床證據支持鋅的補充確實可以降低腹瀉的嚴重程度和縮短腹瀉持續的時間，但目前FDA尚未核准用於小

兒腹瀉的治療。

貳、鋅的生理功能

鋅是人體重要的微量元素之一，含量僅次於鐵，其參與細胞多種的活動，同時具有抗氧化和穩定細胞膜的作用。鋅在嬰幼兒的生長與發育中扮演著重要的角色，鋅缺乏時身體各器官，包括皮膚、腸胃、中樞、神經、免疫、骨骼及生殖系統都會受到影響(如表一)。

表一 缺鋅的臨床症狀和原因²

臨床症狀	生長減緩、青春期延遲、男性生殖功能減退、腹瀉、掉髮、味覺減退、傷口癒合慢、營養不良及免疫功能降低。
缺乏的原因	1. 不適當攝取：全靜脈營養、素食飲食、減重飲食、高植酸飲食。 2. 吸收不良：短腸症及曾接受腸道手術病史。 3. 排出增加：糖尿病、腎病症候群、肝硬化、腹瀉。 4. 基因突變：腸病變性肢端皮膚炎。 5. 需求增加：妊娠、哺乳期。

人體對於鋅的主要吸收部位在十二指腸，小腸中鋅的吸收調節被認為是維持體內鋅恆定很重要的部分。目前已知腹瀉會增加鋅的流失及減少鋅的吸收，使血中鋅的濃度降低，鋅缺乏會造成消化道免疫力下降，免疫力下降使腹瀉的持續時間延長。鋅缺乏和腹瀉之間容易形成惡性循環。然而，補充鋅對於腹瀉的確切機轉至今仍未明，目前較被討論的機制可能和改善小腸吸收水份和電解質相關。補充鋅會增加小腸上皮細胞的cyclic adenosine monophosphate濃度，抑制鈉離子與氯離子的吸收，並稍微促進氯離子的

分泌，增加enterocyte brush border enzymes的活性，加速腸粘膜再生，並增強免疫力，促進對病原體的清除。此外，在動物的實驗中亦發現鋅缺乏也與一氧化氮的生產過多有關，而增加自由基對細胞的損害³。因此，如果將鋅添加至口服電解質溶液中，可以減少小腸中一氧化氮的生合成，進而提供保護胃腸的功能，並且加速小腸功能的正常化，以及讓鋅能夠恢復至正常濃度範圍，減少腹瀉的發生。

參、臨床的療效

飲食中缺乏鋅會使得腸胃道容易遭受感染，並對腸胃道的結構和功能造成不良的影響，尤其是5歲以下的兒童。近年來，越來越多的大型臨床研究證據顯示鋅對兒童急性腹瀉和持續性腹瀉有明顯的輔助治療效果，證據等級為“A”（詳見表二），可以減輕急性腹瀉的嚴重度、縮短病程、減少持續7天以上的腹瀉，使未來2~3個月中腹瀉發病率下降；持續性腹瀉時補鋅也能縮短病程，控制症狀，減少死亡率。另一方面，補鋅對於痢疾流行具有預防的作用。許多的研究顯示，不論給兒童短期或持續補鋅，皆能明顯促進血清痢疾抗體轉陽性、增進B細胞的作用及使IgA和CD4細胞的反應性提高。

表二 以實證觀點分析鋅臨床療效證據等級²

臨床證據	證據等級	註解
在發展中的國家補鋅可降低急慢性腹瀉的嚴重度	A	具一致性，品質良好之病人導向證據。
醋酸鋅可用於治療Wilson disease.	B	不具一致性或品質受限之病人導向證據。
臨床上成人鋅不足時，則應提高為RDA建議攝取量的2~5倍	C	共識，以疾病為導向之證據，通常的作法，專家的意見，或一系列個案。
鋅結合維生素 C和E，以及β-胡蘿蔔素可以減緩中重度老年黃斑病變的進展	B	不具一致性或品質受限之病人導向證據。

註: RDA: Recommended dietary allowance

一、鋅用於急性腹瀉的治療

依據Cochrane的資料庫分析9個隨機、對照組控制的研究，總病患數為2741人，年齡為1個月至5歲以下的兒童，在急性腹瀉期間，實驗組給予鋅 (5~45 mg/day) 合併綜合維他命補充液，對照組則服用綜合維他命補充液，結果發現6個月以上的兒童補鋅3天就可以顯著降低腹瀉 (RR=0.69;95% CI, 0.59 to 0.81)，平均縮短急性腹瀉時間12.27小時 (95% CI, -23.02 to -1.52h, $P \leq 0.00001$)，但對6個月以下的兒童則無顯著的差異，作者認為可能和餵哺母乳增強兒童免疫有關⁴。

此外，在16個隨機、對照的大型臨床試驗中亦證實，服用鋅可縮短急性腹瀉的病程約15% (95% CI, 0.21 to 0.27; $P < 0.001$)。其中3個研究指出補鋅組與安慰劑組的兒童比較，補鋅組大便總排出量降低22.1%、持續7天以上腹瀉降低25%。在所有這些研究中，鋅的效果不隨營養狀況、基礎血漿鋅的濃度或地理區域等人體測量指標而呈現顯著變化。

雖然不同的鋅鹽含元素鋅不同，但研究結果指出，補鋅的效果不因使用的鋅鹽類型而不同，硫酸鋅、醋酸鋅或葡萄糖酸鋅鹽類之間的療效相同⁵。彙整這些研究的結果證實補鋅對急性腹瀉的病程縮短具有顯著的益處，可以降低腹瀉的嚴重度和持續的時間。

二、鋅用於持續性腹瀉的治療

依據一篇大型且嚴謹的meta-analysis研究，分析了6個隨機、安慰對照組試驗 (總病患數為2968人)。其中5個研究結果發現補鋅能明顯縮短持續性腹瀉的病程 (95% CI, 0.12 to 0.48, $p < 0.001$)，包括降低腹瀉的次數 (18%)、縮短持續的時間 (15.5%) 和降低大便總的排出量 (12.5%)⁵。

三、鋅用於預防腹瀉的復發

在一些發展中的國家進行隨機、對照的試驗彙整分析評估補鋅對於預防腹瀉的療效，發現短期補鋅每日服用10 mg~20 mg，連續10~14天，可使未來2~3個月中腹瀉發病率下降 (odds ratio=0.66)⁶。Aggarwal等人進行meta-analysis的研究指出日常補鋅能減少重症 (RR=0.85) 和持續腹瀉的發生率 (RR=0.85)⁷。

四、鋅用於痢疾的治療

許多的研究指出鋅對感染性的疾病有預防和輔助治療的作用，痢疾會導致水分喪失，並且減少人體內的鋅含量。嚴重鋅缺乏時可能會導致胸腺萎縮、減少脾臟中的T、B淋巴球，使身體的免疫功能下降，補鋅後糾正了人體鋅的不足進而提高了免疫功能。

在一個雙盲隨機的對照試驗中，Roy等人對56個中度營養不良 (年齡為12-59個月) 併伴隨志賀氏菌痢疾感染的兒童，投予鋅後評估它對兒童日後體重、發病率及對抗志賀氏菌痢疾感染的效果。除了投予抗生素外，這些兒童隨機接受為期2週含元素鋅 (20 mg/day) 的複方維生素糖漿，或不含鋅的複方維生素糖漿。為期6個月，每2週回診追蹤1次。結果發現補鋅組平均體重呈顯著增加，由8.8公斤增加至9.2公斤 ($P < 0.01$)，但對照組並沒有觀察到此現象 (from 9.3 to 9.6 kg; $P=0.12$)。此外，補鋅組復原明顯快於對照組 ($P < 0.05$)。在6個月的追蹤中發現，補鋅組平均發作次數顯著比對照兒童減少 (2.2 vs 3.3; $P=0.03$)⁸。

此研究結果說明，在嚴重鋅不足的患者，給小兒短期或持續補鋅皆能夠顯著縮短急性細菌性痢疾的病程，且能使體重增加有利於增強身體的抵抗力，以控制細菌過度生

長和早期清除病菌，減少日後6個月痢疾的發病率。從研究中可以得知鋅對痢疾流行具有預防作用，可應用於抗生素治療痢疾的輔助療法。

肆、劑量、副作用、禁忌及交互作用

劑量方面：鋅在體內不能合成，必須通過飲食調節予以補充，當供給不足或比例失衡時，會直接影響兒童的正常生長發育。腹瀉時會造成鋅的營養狀態改變，導致鋅的攝入減少及嚴重流失。WHO和聯合國兒童基金會在2005年聯合發表了新修訂的腹瀉管理治療推薦準則，建議腹瀉兒童給予口服電解質液治療的同時應及時補鋅，6個月~5歲的嬰幼兒和兒童，每天補充元素鋅20 mg，6個月以下的嬰兒，則建議每天補充元素鋅10 mg，連續10-14天¹。

副作用及禁忌：依據Cochrane的資料庫分析12個研究指出鋅在正常劑量下，常見的副作用為嘔吐、金屬味、噁心。如食入鋅過多可能引起急性的鋅中毒，臨床的表現有腹瀉、嘔吐、腸絞痛等胃腸道症狀。但成人長期高劑量補鋅 (>100 mg/day) 可能會引起的慢性鋅中毒，會導致銅缺乏、貧血、急性腎衰竭、及血液中高密度脂蛋白減少，進而提高心血管疾病發生機率，因此高劑量的鋅應限短期使用以免造成慢性鋅中毒²。有一隨機對照研究指出兒童在持續腹瀉期間給予3 mg/ kg/day，連續14天可能會導致血中銅的降低而引起貧血 (56.2±17.8ug/dL vs 72.7±17.8ug/dL, P=0.02)，因此若長期補鋅則須定期抽檢尿液和血液之含銅量⁴。

藥物交互作用方面：鋅會抑制 penicillamine、tetracyclines 和 quinolone 類藥物的吸收，過量的鐵及高植酸飲食也會抑制鋅的吸收。因此若病患須同時使用這些藥物

和食物時，則建議至少應分開2小時。

注意事項方面：哺乳者不可長期高劑量 (>40 mg/day) 服用鋅，鋅會透過乳汁分泌而出現在母乳中，餵哺母乳的嬰兒可能會發生因鋅過量而導致銅缺乏²。

伍、結論

腹瀉是個尋常卻不容忽視的疾病，尤其對兒童。鋅的補充對於腹瀉的嚴重程度及持續時間及未來復發率是有益的。但過多與不足皆會造成身體不良的影響。因此在腹瀉的兒童除了給予口服電解質液外，適量的補鋅可納入腹瀉治療的輔助療法。

參考資料：

1. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, et al: WHO Child Health Epidemiology Reference Group. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet*. 2005 Apr 1; 365(9465): 1114-6.
2. Saper RB, Rash R. Zinc: an essential micronutrient. *Am Fam Physician*. 2009; 79(9): 768-72.
3. Haase H, Rink L. Functional significance of zinc-related signaling pathways in immune cells. *Annu Rev Nutr*. 2009; 29: 133-52.
4. Lazzarini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (3): CD005436.
5. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008; 121(2): 326-36.
6. Bhutta, Z. A., R. E. Black, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of controlled trials. *J Pediatr* 1999; 135(6): 689-97.
7. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics* 2007; 119(6): 1120-30.

8. Roy SK, Raqib R, Khatun W, et al: Zinc supplementation in the management of shigellosis in malnourished children in Bangladesh. *Eur J Clin Nutr.* 2008; 62(7): 849-55.

Oral Zinc for Treating Diarrhea in Children of Evidence -Based Medicine

Mei-Chi Chang, Hsiu-Ling Chang, Pin-Chin Tsai, Mei-Fang Lin

Department of Pharmacy, E-DA Hospital, Kahosiung, Taiwan

Abstract

Statistics from World Health Organization (WHO) show that diarrhea disease accounts for 18% of the 2 million deaths in children who were younger than 5 years in developing countries. One of the major advances in the reduction of mortality from diarrhea was the introduction of WHO oral rehydration solution (ORS) ; however, ORS does not significantly decrease stool output and duration of diarrhea, and therefore other drug approaches to add to or to enhance the available ORS have been sought. Zinc is an essential micronutrient and protects cell membranes from oxidative damage. A zinc deficiency state may exist in children with acute diarrhea as a result of intestinal loss and the reduced zinc absorption. Zinc deficiency causes decreased gastrointestinal immune function, which causes delay duration of diarrhea. Zinc supplementation was beneficial for reducing the duration and severity of acute and persistent diarrhea and as a prophylactic supplement for decreasing the incidence of diarrhea disease. Supplemental zinc has previously been shown to be therapeutic benefits in children of diarrhea. Zinc as adjunct therapy for children diarrhea has included the addition of oral rehydration solution to the treatment regimen.

