

新生兒的微量元素給予

台大醫院藥劑部藥師 王雪如

台灣大學藥學系 邱賢宗

摘要

目前國內現有可使用的微量元素製劑僅有硫酸鋅 (zinc sulfate)，以及微量元素複方製劑，其中共含有鋅 (Zn)、銅 (Cu)、錳 (Mn)、碘 (I)、鉻 (Cr) 等五種微量元素，近年來不論是美國腸道靜脈營養學會 (ASPEN)，或是歐洲腸道靜脈營養學會 (ESPEN)，對於全靜脈營養輸液中微量元素 (除鋅外) 的建議添加量下修，此次藉由文獻探討及比較，更新某醫學中心對於小兒靜脈營養輸液中微量元素添加準則。

關鍵字：preterm、parenteral nutrition、trace element、zinc

壹、前言

微量元素係指存在於體內非常少量的金屬元素，雖然非常微量，但卻具備維持人體

正常的新陳代謝的功能，有其重要性。微量元素的攝取過量或缺乏都有可能造成不同程度的生理的異常或發生疾病。缺乏或過量時的臨床表現 (表一)。

表一 微量元素缺乏或過量之臨床表現¹

微量元素	缺乏時的臨床表現	過量時的臨床表現
鋅 (Zn)	生長不良、體重減輕、成長受滯、口周皮炎、舌炎、增加感染風險、腹瀉	影響銅及鐵的吸收、噁心、嘔吐、疼痛、痙攣、腹瀉
銅 (Cu)	對鐵阻抗低色素性貧血、血球細胞減少、傷口癒合不良、骨質減少、骨折	肝硬化、腎損傷、對細胞及組織造成氧化傷害
錳 (Mn)	影響黏多醣及脂多醣形成、骨骼發育受損及走路不穩 (動物模式)	影響中樞神經系統，如導致失眠、頭痛、焦慮、身體協調性不佳
碘 (I)	甲狀腺功能低下、生長不良、神經發育不良、呆小症、甲狀腺腫大	甲狀腺功能亢進、唾液分泌增加、腸胃道刺激、痙攣樣皮膚病變，長期毒性：碘性甲狀腺腫、甲狀腺功能低下、黏液性水腫
鉻 (Cr)	胰島素抗性高血糖症、葡萄糖耐受不良、體重減輕、高游離脂肪酸濃度	降低腎絲球過濾率、腎小管損傷、肌酸酐濃度提高
硒 (Se)	心肌異常、骨骼肌異常、大細胞高色素性紅細胞、指甲床異常、偽白化病、生長發育遲緩、掉髮	對細胞及組織造成氧化傷害
鉬 (Mo)	心臟及神經系統症狀，包括心跳過速及昏迷、高濃度亞硫酸鹽和尿酸	無人體毒性資料

貳、各微量元素的重要性與功能

一、鋅 (Zn)

鋅是人體重要的微量元素之一，其參與細胞的多種活動，與碳水化合物、蛋白質、脂質及核酸的代謝有關，扮演體內大於300種酵素的輔因子 (cofactor)，且為組織增生基本的元素^{1,2}。早產兒相對於足月的新生兒，需要趕上在子宮內的生長速度，因此需要更高的鋅攝取量，在24-28週孕期 (gestation) 的早產兒每日需要600 μg 的鋅，有研究指出早產兒需要靜脈給予438 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 的鋅以及63 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ 的銅才能夠達到子宮內生長速度¹，此外，腹瀉、造口或嚴重的皮膚疾病都會增加鋅的流失須額外給予補充²。與其他微量元素不同的是，鋅的血漿濃度出生後6-12週會降至最低點，尤其是早產兒肝臟體積較小，從開始給予靜脈營養輸注起就需要補充鋅²。

二、銅 (Cu)

銅為體內許多酵素的組成成份，如 oxidases、hydroxylases、superoxide dismutases，也可避免細胞膜受氧化作用傷害^{1,2}。使用靜脈營養期間，建議應監測血漿中銅及其運輸蛋白 (transport protein, ceruloplasmin) 的濃度，紅血球中的superoxide dismutase (SOD) 活性為更敏銳的指標，尤其是膽汁鬱積性肝臟疾病的病人。此外，如果是在燒燙傷小兒會需要給予比建議劑量更高的銅²，ASCN (American Society for Clinical Nutrition) 也支持腸胃道異常的病人因會增加銅從腸胃道的排除，須每日給予額外10-15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 銅的補充¹。

三、錳 (Mn)

錳為體內許多酵素的組成成份，包含 manganese-dependent superoxide dismutase 及 pyruvate carboxylase¹。使用靜脈營養期間錳的攝取量過高為導致靜脈營養相關膽汁鬱積 (cholestasis) 或肝功能不全的因素之一，有研究指出長期使用靜脈營養的小兒，雖然無症狀表現，於中樞神經系統會有錳的沉積，因此除了監測錳的血中濃度外，也建議給予劑量小於1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，每日最高不可超過50 μg ²，甚至有文獻指出因錳的缺乏相當少見加上考量其毒性，且靜脈營養輸注液中錳的污染量已足夠避免早產兒錳的缺乏，在靜脈營養輸注液中無須添加¹。

四、碘 (I)

碘為甲狀腺荷爾蒙 (thyroid hormones) 必須的一部份，與生長、發育有關^{1,2}。早期研究發現在長期給予靜脈營養且無碘補充的小兒中，仍能維持正常的甲狀腺功能，而且血漿中碘濃度沒有下降，推測原因可能是溶液被碘污染或從皮膚局部用含碘消毒劑的吸收或由飲食中吸收，而能夠符合建議的攝取量²。但歐美相關學會仍然建議需要再評估靜脈營養輸液中碘的含量。

五、鉻 (Cr)

鉻為碳水化合物、蛋白質及脂質代謝必須的元素，為胰島素作用的輔助因子 (cofactor)¹。血漿中鉻濃度過高會與鐵競爭運鐵蛋白 (transferrin)，而影響鐵的代謝及儲存，但有證據指出較低的攝取量仍然是可被容許的，且靜脈營養輸注液亦有可能有鉻的污染，甚至可達到2.4-10.5 $\mu\text{g}/\text{d}^2$ 。

六、硒 (Se)

與銅同樣為自由基清除劑 (free radical scavenger)，與甲狀腺荷爾蒙代謝有關¹。當

嬰兒長期使用 (> 4週) 靜脈營養輸注時才須給予補充，考量到硒有助於早產兒敗血症 (sepsis) 風險的降低，也有建議是開始給予靜脈營養輸注時便給予補充硒¹。

七、鉬 (Mo)

為三種酵素系統 (xanthine dehydrogenase/oxidase、aldehyde oxidase、sulfite oxidase) 必需的元素^{1,3}。

八、鐵 (Fe)

為紅血球的組成成份之一。早產兒出生後2個月及嬰兒出生後3個月或是未規律給予輸血的嬰兒才可能需要靜脈給予鐵的補充³，ESPEN 建議長期使用靜脈營養輸注 (> 3週) 應給予鐵的補充，但如果是短期使用 (< 3週) 則無須給予補充²。考量是否須給予補充鐵應視目前共病症、過去是否有進行手術或潛在性出血為宜²。

參、目前市售微量元素製劑之成分含量與文獻中對早產兒的建議量探討

經查詢目前衛生福利部核准具藥品許可證的微量元素製劑有：Trace element injection 10 mL/vial，其中含有鋅、銅、錳、碘、鉻等五種微量元素，其含量 (表二)，以及 Zinc sulfate injection 含 Zinc 1.35 mg/mL (非健保給付項目)。

彙整 ASPEN 及 ESPEN 與其他文獻中對兒童靜脈營養輸液中微量元素的建議添加量 (表三)。

表二 Trace element injection 10 mL/vial 成分及含量

成分名稱	含量	單位
Zinc chloride eq. to Zinc (Zn)	1.5	mg/mL
Cupric chloride dihydrate eq. to Copper (Cu)	0.5	mg/mL
Manganese chloride tetrahydrate eq. to Manganese (Mn)	0.2	mg/mL
Sodium iodide eq. to Iodine (I)	28	μg/mL
Chromic chloride hexahydrate eq. to Chromium (Cr)	5	μg/mL

表三 Recommendations parenteral trace elements for pediatrics^{3,4-8}

Guideline	Infants & Children	1988 ASCN		1999 AUSEN			2004 ASPEN			2005 ESPGHAN	Newborn and Infant Nursing Reviews	Applied Therapeutics
		Infants & Children	Preterm	Infants	Children	Preterm < 3 kg	Term 3-10 kg	Children 10-40 kg	Infants & Children	Preterm		
Zn	μg/kg/d max: μg/d	Preterm: 450-500 Infants < 3 mo: 250 Infants > 3 mo: 50 Children: 50 (max: 5000)	196-425	98-249	26-196	400	50-250	50-125	Preterm: 450-500 Infants < 3 mo: 250 Infants > 3 mo: 100 Children: 50 (max: 5000)	400	400	
Cu	μg/kg/d max: μg/d	20 (max: 500)	19	19	19-25	20	20	5.0-20	20	20	20 Max: 300	
Mn	μg/kg/d max: μg/d	1 (max: 50)	0.77-1	1	1	1	1	1	1 (max: 50)	0.75-1	1 Max: 50	
Cr	μg/kg/d max: μg/d	0.2	0.05	-	-	0.05-0.2	0.2	0.14-0.2	0	0.05-0.2	0.2 Max: 5	
I	μg/d	1	0.5-0.89	0.89	0.5-1	-	-	-	1	1	-	

Guideline Infants & Children		1988 ASCN	1999 AUSPEN			2004 ASPEN			2005 ESPGHAN	Newborn and Infant Nursing Reviews	Applied Therapeutics
		Infants & Children	Preterm	Infants	Children	Preterm < 3 kg	Term 3-10 kg	Children 10-40 kg	Infants & Children	Preterm	
Se	µg/kg/d max:µg/d	1-3 Premature:2-3 (max: 100)	1.3-2	2-3.2	2.4	1.5-2	2	1.0-2	1-3 Premature:2-3	1.3-2	2 Max:80
Fe	µg/kg/d	50-100 Premature:200	-	-	-	-	-	-	50-100 Premature:200	1-2	-
Mo	µg/kg/d max:µg/d	0.25 Premature:1	-	-	-	-	-	-	0.25 Premature:1	0.25	-

肆、建立早產兒靜脈營養輸液中微量元素添加準則

本醫學中心對於嬰兒微量元素 (Trace element injection) 的添加原則為低於20 kg 添加量為20 µ L/kg/d；鋅的建議添加量在足月 (full term) 新生兒為75 µ g/kg/d、早產兒 (premature) 為300 µ g/kg/d。然文獻中建議鋅在出生之後就應添加，其他微量元素如碘是建議三個月後才給予補充，銅、錳、鉻均是兩週後開始給予³。經對照及比對文獻建議及國內可利用的微量元素製劑之成分含量後，建立微量元素新的添加準則：新生兒出生後若需使用靜脈營養輸注，第一天即可開始補充鋅，補充的劑量為早產兒 (preterm) 給予400 µ g/kg/d，足月兒 (term) 給予200 µ g/kg/d。微量元素複方製劑則於出生大於兩週後再開始給予補充，補充的劑量為0.02 mL/kg/d。以此劑量添加各成分的劑量如表四，鋅添加量可在建議範圍內，銅則為 ASPEN 及 ESPEN 建議的半量，錳高於建議量但未超過極量，鉻及碘則落於建議值的範圍。

表四 新生兒使用靜脈營養輸液微量元素的添加量

成分名稱	添加量	單位
Zinc chloride eq. to Zn	Preterm:430 Term:230	µg/kg
Cupric chloride dihydrate eq. to Cu	10	µg/kg
Manganese chloride tetrahydrate eq. to Mn	4	µg/kg
Sodium iodide eq. to I	0.56	µg/kg
Chromic chloride hexahydrate eq. to Cr	0.1	µg/kg

伍、總結

微量元素-鋅對傷口癒合、免疫功能等扮演重要角色，對早產兒生長發育的重要性在許多文獻中也已獲證實，ASPEN 及 ESPEN 針對早產兒的建議量設定在400 µ g/kg 以上。目前國內有硫酸鋅注射劑型可供使用，因此建議使用靜脈營養輸液的早產兒，從出生後便開始比照 ASPEN 及 ESPEN 的建議給予補充。其他的微量元素因目前國內可使用的品項中僅含鋅、銅、錳、碘、鉻，其需要量低且較無迫切性，對於出生後兩週後仍使用靜脈營養輸液的早產兒再給予補充即可。

Trace Elements Requirement for Infants

Hseuh-Ju Wang¹, Hsien-Tsung Chiu²

Department of Pharmacy, National Taiwan University Hospital¹

School of Pharmacy, National Taiwan University²

Abstract

If infants can be gradually converted from parenteral nutrition to enteral nutrition in the near future, parenteral nutrition is usually no need to add the trace elements. The only one existing trace element compound in Taiwan contains zinc (Zn), copper (Cu), manganese (Mn), iodine (I), chromium (Cr). Except for the zinc supplementation, the other four kinds of trace elements were unable to adjust the dose. Compared the dose of a medical center with the recommended dose in the literature, we recommend the use of trace elements.

參考資料：

1. Finch CW: Review of trace mineral requirements for pre-term infants: what are the current recommendations for clinical practice? *Nutr Clin Pract* 2015;30:44-58.
2. Anonymous: Iron, minerals and trace elements. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:39-46.
3. Brine E, Judith A.E.: Total parenteral nutrition for premature infants. *Newborn and Infant Nursing Reviews* 2004;4:133-155.
4. Brian K. Aildredge, Robin L. Corelli, Michael E. Ernst, et al: *Applied therapeutics: the clinical use of drugs*, 10th ed. Philadelphia, 2013:2279.
5. Vanek, VW., et al: ASPEN Position Paper Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products. *Nutrition in Clinical Practice* 2012, 27(4), 440-491.
6. Mirtallo, J., et al: Safe practices for parenteral nutrition. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2004, 28(6), S39-S70.
7. Russell D. The AuSPEN guidelines for intravenous trace elements and vitamins. Available at: <http://www.auspen.org.au>. Published 1999.
8. ESPGHAN. Iron, minerals and trace elements. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2005, 41, S39-46.
9. 臺大醫院營養醫療小組：臨床營養學：靜脈暨腸道營養。臺北，時新出版，2005:143-152.
10. Hardy G, Menendex AM, Manzanares W. Trace element supplementation in parenteral nutrition: Pharmacy, posology, and monitoring guidance. *Nutrition* 2009; 25:1073-1084.