菌分布与耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(11): 2497-2499.
[2] 彭静, 张勇, 龙元, 等. 左向右分流型先天性心脏病合并下呼吸道感染患儿痰培养病原菌特点及耐药性分析[J]. 儿科药学杂志, 2018, 24(2): 46-49.
[3] 马爱英, 胡庆河. ICU 鲍氏不动杆菌耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(10): 2470-2471.
[4] RUVINSKY S, FIORILLI G, PEREZ M G, et al. Microbiological features and risk factors for acquiring multidrug-resistant acinetobacter baumannii bacteremia in pediatric patients. Case-control study [J]. Rev Chilena Infectol, 2015, 32(1): 19-24.
[5] 张宝成, 钟志越, 李宏治, 等. ICU 患者泛耐药鲍氏不动杆菌肺部感染治疗效果分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(6): 1223-1225.
[6] 张鹏, 周燕斌, 黄炎明, 等. 多重耐药鲍曼不动杆菌医院获得性肺炎的危险因素及预后分析[J]. 中国感染与化疗杂志, 2015, 15(6): 527-530.
[7] MOON H M, KIM S, YNU K W, et al. Clinical characteristics and risk factors of long-term central venous catheter-associated bloodstream infections in children [J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(5): 401-406.
[8] 李耀军, 白广红. 肺炎克雷伯菌医院感染现状及耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(1): 154-155.
[9] 邓琼, 徐群飞, 刘洋, 等. 血流感染肺炎克雷伯菌耐药机制及传播机制研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 685-687.
[10] 李娟娟, 夏国莲, 左阿芳, 等. ICU 耐美罗培南铜绿假单胞菌感染的治疗分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 2038-2040.
[11] 李文波, 温志震, 金风玲, 等. 铜绿假单胞菌的临床分布及β-内酰胺酶耐药表型研究[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(9): 962-963.
[12] 辛续丽, 杨朵, 王松雪, 等. 铜绿假单胞菌院内感染分布及耐药性分析[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(1): 99-101.

(编辑:刘雄志)
(收稿日期:2018-12-01　修回日期:2018-12-26)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2020.03.015

· 临床(药事)管理与规范 ·

儿童锌缺乏症临床防治专家共识

儿童锌缺乏症临床防治专家共识编写专家组,中国研究型医院学会儿科学专业委员会

[摘要]锌是一种具有重要生物学意义的微量营养素,参与机体内许多生理生化过程。锌元素缺乏可严重损害人体健康,出现多系统损伤,如生长发育迟缓、反复感染、性腺功能减退或性成熟延迟、异食癖、腹泻及不同程度皮损等表现。一方面,锌缺乏症在发展中国家儿童中发病率较高,但未得到充分重视。另一方面,过度补锌也具有一定的安全性风险。本共识小组系统梳理了儿童锌缺乏症防治的国内外临床研究证据,经中国研究型医院学会儿科学专业委员会专家讨论形成本共识。

[关键词]锌缺乏;诊断;预防;治疗
[中图分类号]R978.7　　[文献标识码]A　　[文章编号]1672-108X(2020)03-0046-05

1　背景

1973 年,WHO 首次确认锌元素在人体生长及健康中不可替代的地位,为其制定详尽的日常膳食标准[1]。1995 年,全国提高儿童生命质量学术会议讨论并发布《锌缺乏症的防治方案(试行)》[2],2010 年,中华医学会儿科学分会儿童保健学组制定并发布《儿童微量营养素缺乏防治建议》[3],推动了锌元素在儿科临床的合理应用。近年来,全球锌缺乏症的趋势和流行程度趋于稳定,但在发展中国家的儿童中仍具有一定的普遍性,目前缺乏我国锌缺乏发生率的大规模全国性调查数据。鉴于国内相关指南共识内容的滞后性,中国研究型医院学会儿科学专业委员会邀请国内相关领域专家,就我国儿童锌缺乏症的临床防治进行讨论并制定本共识,以期指导和规范锌元素在儿科的临床使用。

2　方法

本专家共识基于循证医学原则,按照标准化的检索策略筛选锌元素在儿科领域的研究,筛选并采用较高级别的证据,由撰稿小组完成初稿,经全体专家小组讨论修改,投票后形成最终推荐意见,检索策略见表 1。

表 1　检索策略及筛选标准

项目	标准
检索时限	1990 年 1 月 1 日至 2018 年 12 月 31 日
数据库	英文数据库:PubMed、EMBase、the Cochrane Library;中文数据库:知网、万方、SinoMed
研究类型	二次研究:临床实践指南、专家共识、系统评价/Meta 分析;一次研究:干预性研究、观察性研究、不良反应报告
期刊范围	中文期刊:北京大学中文核心期刊,统计源核心期刊;英文期刊:SCI、SCIE
检索词	中文:锌、锌缺乏、儿科;英文:Zinc、Zinc Deficiency、Pediatrics

作者简介:申昆玲(1958.08-),女,博士,教授,主要从事儿童呼吸系统疾病研究,E-mail: kunlingshen@hotmail.com。
通讯作者:林丽开,男,大学本科,教授,主要从事药学管理及研究工作,E-mail: linlikai1963@gmail.com。

3 锌元素的代谢及生理功能

含锌食物或药物经口摄入,胃中消化后,锌元素以锌离子的形式被释放入肠道。锌离子可与肠腔内配体(内源/外源性)结合后,在十二指肠远端及空肠近端通过跨细胞转运方式转运进入门静脉系统。柠檬酸促进锌的吸收,而铁、纤维素、肌醇六磷酸作为锌的螯合剂抑制锌的吸收。人体超过 85% 的锌元素被储存在骨骼肌(约 60%)和骨骼(约 25%)中,血液仅储存人体约 0.1% 的锌,其中约 70% 与白蛋白结合。

儿童的锌元素利用量虽在不同生长发育期的区别较大,但短期内,锌利用量对锌稳态影响不大,此时肠道内的锌吸收与锌排泄量的变化,对机体锌稳态的影响最大,肠道相关病变会严重干扰锌稳态。同时,人体不同时间点生理节律也会造成锌稳态的扰动,但影响较小[4]。

锌元素通过细胞信号转导、催化、构型及基因转录调控等多途径[5],发挥多样的生物学作用,参与儿童生长发育,包括生殖器官和性腺发育,与正常食欲和味觉维持、免疫功能等多种生理功能密切相关[6]。

4 锌缺乏症的诊断

目前缺乏简便并能敏感反映人体锌营养状况的实验室指标,锌缺乏症的诊断主要依据锌缺乏的临床表现、实验室检查及锌缺乏高危因素等各方面综合评估[7]。详细的病史询问、生长状况评估和体格检查对临床诊断锌缺乏有重要的参考价值,临床上需检查患儿是否伴生长迟缓、具提示意义的皮损或皮炎等特征,辨识并评估锌代谢中各环节(摄入、吸收、流失等)是否存在易引起锌缺乏的原因。

4.1 锌缺乏症的临床表现

不同程度锌缺乏症的好发人群、症状和体征不同[8]。轻度锌缺乏症多发于短期锌摄入不足的人群,症状和体征多不典型,识别存在一定困难。中度锌缺乏症多见于长期锌摄入不足或伴发腹泻病的人群,临床表现可见腹泻、生长迟缓、厌食症、性成熟延迟、行为改变等表现[8-9]。重度锌缺乏症少见,一般发生于患肠病性肢端皮炎或长期使用青霉胺治疗肝豆状核变性(WD)的患儿[10],以口部、肢端周围皮炎、腹泻、脱发三联征为特征性表现。

不同年龄儿童及青少年的锌缺乏症临床表现也存在差异[8,11]。新生儿、婴儿、幼儿及学龄前儿童,锌缺乏症多发认知能力受损,行为及情绪改变等症状,严重锌缺乏时可见肢体或口周的皮损。脱发、生长迟缓、睑结膜炎和反复感染多见于学龄期儿童的锌缺乏症,青春期青少年锌缺乏症可出现性成熟延迟。

4.2 锌缺乏症的实验室检查

血浆/血清锌是目前临床常用的反映人体锌营养状况的实验室指标,目前对 10 岁以下儿童血浆/血清锌的下限值定为 65 μg/dL,当血浆/血清锌<40 μg/dL 时临床判断锌缺乏的敏感性达到 71%[12-13]。血浆/血清锌用于锌缺乏症的诊断时需注意几点问题:首先,血浆/血清锌对轻度锌缺乏症敏感性低;其次,检测结果易受多种因素影响,如急慢性炎症反应、检测时间点、样本采集和处理的方式等。有研究者根据多项研究提出的血浆锌低限值见表 2[14],供临床参考。

表 2 血浆锌含量低限值

检测时间点及是否空腹	血清锌含量(μg/dL)		
	<10 岁	≥10 岁女性	≥10 岁男性
早晨,空腹	-	70	74
早晨,未空腹	65	66	70
下午	57	59	61

注:"-"表无数据

临床上也使用微量全血锌作为锌含量检测方法,取血量少,更易被患儿和家长接受。一般情况下,除不适合采用血清检测的元素外,多数微量元素在血清和全血中的分部差异不大,虽然绝对值不同,但都可反映人体生理状况[15]。

头发锌元素含量反映人体长期锌营养状况[16],不能反映近期情况,而且受样本取材部位、样本采集方法、洗发用品、样本处理方法等的影响,一般不推荐发锌作为锌缺乏症的诊断指标。

4.3 锌缺乏的常见原因

锌的摄入不足、吸收不良、丢失过多或需求增加等影响锌稳态的因素均可能导致锌缺乏。某些情况下(如腹泻、感染),不仅会同时影响锌代谢的不同阶段导致锌缺乏,而且锌缺乏也会影响人体正常免疫功能导致疾病迁延不愈,互为因果,形成恶性循环。

4.3.1 锌摄入不足

(1)母乳锌摄入不足:短暂性新生儿锌缺乏症(transient neonatal zinc deficiency, TNZD)是一种常染色体显性遗传病,母亲 SLC30A2 基因突变,ZnT2 锌转运体合成不足,母体无法将锌元素足量转运至母乳内,导致新生儿锌缺乏[17-18]。

(2)膳食锌摄入不足:出生 6 个月后的婴幼儿,单纯母乳喂养已不能满足其对锌元素的营养性需求,若辅食锌含量较低,婴幼儿锌缺乏症的发生风险将变大,尤其当小儿伴发腹泻时,锌元素流失加剧,锌缺乏症更加严重。低收入地区,婴幼儿所添加的辅食中高锌食物少,肌醇六磷酸含量高,发生轻中度锌缺乏症的风险较高[19]。

在植物性食物中,水果、蔬菜、根茎类食物的锌含量较低,谷物、坚果和豆类由于植酸干扰肠道锌的吸收,使锌的生物利用率降低,以植物性食物为主的膳食易导致锌缺乏[14]。

(3)早产儿/小于胎龄儿对锌需求量增加:早产儿/小于胎龄儿由于出生时体内锌储存不足、潜在的摄入不足以及内源性丢失增加等因素,容易出现锌缺乏[20]。若未及时给予补锌治疗,多伴发较严重的生长障碍[21-24]。给予早产儿/小于胎龄儿充分能量及宏量营养素时,婴儿仍然出现生长迟缓时,应考虑到锌缺乏症的可能。

4.3.2　锌吸收不良

(1)消化道功能障碍:膳食锌经胃肠道消化吸收进入人体。胰腺功能不全和炎症性肠病等引起肠腔成分水解不良的疾病会影响肠道锌吸收,引起锌缺乏。

肠病性肢端皮炎(acrodermatitis enteropathica, AE)[25]是一种常染色体隐性遗传病,多导致重度锌缺乏症,多发于断奶 4 ~ 6 周的婴儿。AE 患者由于体内 SLC39A4 基因异常,人类锌离子转运蛋白 4(hZIP4)无法顺利合成,肠道锌吸收减少,从而使细胞内、血清或血浆锌水平降低,引起遗传性锌缺乏。AE 临床表现包括皮肤、胃肠道、神经和免疫多个系统的联合病变,以肢端及口周皮炎、脱发和腹泻三联征为主要特点。

(2)植酸:植酸能与肠腔内的锌结合,形成不溶性复合物,导致锌不能被消化或吸收[14]。

(3)药物因素:钙剂、铁剂等可通过竞争性抑制或干扰锌吸收的多个环节,降低锌吸收率。喹诺酮类、多西环素与多价阳离子锌等形成不溶性离子药物螯合物,阻碍吸收[26]。抗酸药和抑制胃酸分泌药,如 H_2 受体阻断剂西咪替丁、法莫替丁、雷尼替丁等,造成胃内高 pH 环境,减少锌的吸收[27]。

4.3.3　锌排泄过多

肾脏病变、腹泻等均可以导致锌从尿中排泄异常增加。另外,袢利尿药和噻嗪类利尿药可增加尿中锌的流失,造成缺锌[27]。

4.3.4　锌稳态调节障碍

肝脏作为锌稳态调节系统中的交换库,肝脏病变将影响锌稳态,使锌缺乏症发生风险提高[28]。缺锌发生在许多类型的肝病中特别是在较晚期/失代偿性疾病中,以及并发症、腹水、肝性脑病和肝细胞癌。补锌可能是应对这些并发症的有效辅助疗法[29]。一项对肝性脑病补锌治疗的 Meta 分析[30],合并 4 个研究共 233 名患者,显示补锌治疗可改善临床结果,但对肝性脑病的复发率无影响。目前尚无充足证据支持补锌对儿童肝病的治疗作用,但肝病使锌缺乏风险上升,应对肝病诱发的锌缺乏症予以重视。

4.3.5　其他

(1)腹泻病:腹泻病可以出现继发性锌缺乏症,与锌缺乏症互为因果,相互加剧,形成恶性循环。锌元素对腹泻病的治疗作用已被广泛接受。WHO/UNICEF 在急性腹泻病指南中推荐儿童腹泻常规补锌[31],认为补锌治疗可减少腹泻病病程,改善腹泻病严重程度。2016 年,我国急性感染性腹泻病指南中也建议补锌,认为补锌可改善腹泻病预后,减少复发率[32]。对有腹泻病风险的患儿,应尽早预防性补锌,补锌剂量可根据儿童膳食营养素参考摄入量(dietary reference intake, DRI)和个体锌营养状况确定。

(2)反复呼吸道感染:上呼吸道感染和肺炎引起的消化道症状可以减少锌的摄入和吸收,锌的缺乏也可导致反复呼吸道感染。锌元素增强机体的的抗病毒作用可能是通过阻断病毒与呼吸道上皮组织细胞间的 ICAM-1 分子实现的[33]。

5　锌缺乏症的预防

人体中的锌元素主要通过膳食获得。预防锌缺乏,首先需要坚持均衡膳食,动物性食物和植物性食物合理搭配,避免偏食,进食一些锌含量较丰富的红肉(牛肉、瘦猪肉、肝脏等)、部分海产品(如牡蛎,但不宜大量食用)、鱼类、禽类等。对易患缺锌的高危人群适当补充锌的每日供给量,如早产儿/低出生体质量儿、慢性腹泻和吸收不良综合征的患者、长期采用肠外营养的患者等。

因母乳锌含量不断降低,出生 6 个月以上的婴幼儿,单纯母乳喂养已无法满足其营养性要求[34-35]。根据儿童锌元素营养性需求,可量化地估计其 DRI。2017 年国家卫健委发布行业标准《中国居民膳食营养素参考摄入量》[36]对锌元素的 DRI 给予推荐,包括平均需要量(estimated average requirement, EAR)、推荐摄入量(recommended nutrient intake, RNI)、适宜摄入量(adequate intake, AI)和可耐受最高摄入量(tolerable upper intake level, UL),见表 3。由于居住环境、饮食习惯和经济发展水平的差异,锌元素在不同地区不同人群含量不同,补锌时还需参考本地区正常儿童锌元素含量参考值。

表 2　锌元素 DRI　　mg/d

年龄分组	EAR		RNI		AI	UL
	男性	女性	男性	女性		
0 ~ 6 月	-	-	-	-	2.0	-
7 ~ 12 月	2.8	2.8	3.5	3.5	-	-
1 ~ 3 岁	3.2	3.2	4.0	4.0	-	8.0
4 ~ 6 岁	4.6	4.6	5.5	5.5	-	12.0
7 ~ 10 岁	5.9	5.9	7.0	7.0	-	19.0
11 ~ 13 岁	8.2	7.6	10.0	9.0	-	28.0
14 ~ 17 岁	9.7	6.9	12.0	8.5	-	35.0

6　锌缺乏症的治疗

出现锌缺乏时,首先积极去除纠正缺锌原因。锌元素的补充应优先日常膳食补锌。对于早产儿缺锌,正常母乳喂养通常足以纠正。如果母体锌储备过度消耗或锌缺乏,母乳可能会缺锌。哺乳期成年妇女的每日推荐饮食锌摄入量从每天 11 mg 增加到每天 12 mg。如果乳汁分泌低,婴儿将需要补充替代。

人体对膳食中锌元素的吸收受多种因素影响,在某些疾病状态下,存在无法快速、准确扭转锌缺乏的问题,可使用多种锌盐及其复方药物等补锌药物,如赖氨葡锌颗粒。WHO 急性腹泻病指南中推荐选择水溶性较好的锌盐便于口服,包括硫酸锌、醋酸锌和葡萄糖酸锌。对锌元素缩短感冒病程及减轻病情的临床作用目前还存在争议,不推荐常规用于儿童普通感冒。锌元素对儿童肺炎的预防作用在多个临床研究中的结果较为一致[37],但重症肺炎患儿的补锌治疗仍存在争议,多个临床研究对锌元素治疗肺炎的疗效评估结果不同。2016 年一项纳入 9 项随机对照研究 2 926 名重症肺炎患儿的系统评价[38]显示,补锌治疗对缩短病程、减少住院时间、提高治疗有效率和改变抗菌药物的使用无显著影响;2018 年一项 Meta 分析结果显示,补锌治疗可有效降低重症肺炎病死率,对抗菌药物治疗失败的病人没有显著效果[39]。

补锌治疗应口服给药,宜选用易溶于水、易于吸收、口感较好、成本较低的补锌药物。相关药物代谢研究显示,单独给药后,葡萄糖酸锌、硫酸锌、醋酸锌的吸收效率相近,均高于氧化锌[40-43]。常用补锌药物具体见表 4。

表 4 常用补锌药物的比较

	含锌化合物	锌吸收利用率	副反应
无机锌	硫酸锌、氯化锌、硝酸锌等	低,约 7%	胃肠道反应大
有机锌	葡萄糖酸锌、甘草锌、醋酸锌、柠檬酸锌、氨基酸锌、乳酸锌等	高,约 14%	胃肠道反应小,但有一定副作用
生物锌	富锌酵母等	好,约 30%	对人体刺激性小

7 过度补锌的风险

日常膳食锌充足时,加用补锌药物存在锌元素摄入存在超 UL 剂量的可能性。儿童最高摄入耐受量(UL)以内补锌安全性良好[45-45],不良反应在儿科临床中少见,但高剂量锌会产生急性毒性,可能对免疫系统、铁、铜和胆固醇的状态产生不良影响,可致恶心、呕吐、食欲降低、腹泻及头痛、贫血、神经系统病变和脂代谢异常[46-48]。

8 结语

锌元素作为人体必需的微量元素,与人体正常代谢密切相关。锌缺乏可导致生长发育迟缓、反复感染、性腺功能减退或性成熟延迟、异食癖、腹泻及不同程度皮损等症状。锌元素缺乏在我国儿童中需要引起重视,希望本共识能对锌缺乏的预防及常见锌缺乏引起各种病症的合理补锌起到指导作用,使患儿得到有效治疗。本共识尚存在一定的不足和局限性,有待在今后的临床实践中进一步更新和完善。

儿童锌缺乏症临床防治专家共识编写专家组:

申昆玲,林丽开,冯佳佳,文飞球,巩纯秀,向伟,李利,杨永弘,张霆,张国成,赵东赤,徐保平,龚四堂,崔红,董文斌,潘家华,戴耀华,万朝敏,冯星,刘戈力。

参考文献:

[1] WHO. World Health Organization Report Series [R]. NO. 532. 1973.

[2] 全国提高儿童生命质量学术会议. 锌缺乏症的防治方案(执行)[J]. 中国儿童保健杂志, 1995(4): 293-294.

[3] 中华医学会儿科学分会儿童保健学组. 儿童微量营养素缺乏防治建议[J]. 中华儿科杂志, 2010, 48(7):502-509.

[4] BAER M T, KING J C. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimentalzinc depletion in young men [J]. Am J Clin Nutr, 1984, 39(4): 556-570.

[5] VALLEE B L, FALCHUK K H. The biochemical basis of zinc physiology [J]. Physiological reviews, 1993, 73(1): 79-118.

[6] THIRUMOORTHY N, SHYAM SUNDER A, MANISENTHIL KUMAR K, et al. A review of metallothionein isoforms and their role in pathophysiology [J]. World J Surg Oncol, 2011, 20(9): 54.

[7] 盛晓阳. 儿童锌缺乏的识别、预防和治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(23): 1842-1844.

[8] HAMBIDGE K M. Zinc deficiency in man: its origins and effects [J]. Philosophical transactions of the royal society of London, 1981, 294(1071): 129-144.

[9] PRASAD A S. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells [J]. Mol Med, 2008, 14(5-6): 353-357.

[10] SMOLAREK C, STREMMEL W. Therapy of Wilson disease [J]. Z Gastroenterol, 1999, 37(4): 293-300.

[11] CORBO M D, LAM J. Zinc deficiency and its management in the pediatric population: a literature review and proposed etiologic classification [J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2013, 69(4): 616-624.

[12] HOTZ C, PEERSON L M, BROWN K H. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980) [J]. Am J Clin Nutr, 2003, 78(4): 756-764.

[13] YOUNG G P, MORTIMER E K, GOPALSAMY G L, et al. Zinc deficiency in children with environmental enteropathy-development of new strategies: report from an expert workshop [J]. Am J Clin Nutr, 2014, 100(4): 1198-1207.

[14] KING J C, BROWN K H, GIBSON R S, et al. Biomarkers of nutrition for development (BOND)-zinc review [J]. J Nutr, 2015, 146(4): 858S-885S.

[15] 熊婵, 黎庆, 马庆伟. 人体微量元素检测方法及临床应用的研究进展[J]. 中国全科医学, 2018(8): 888-895.

[16] HOTZ C, BROWN K H. Overview of zinc nutrition in assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Chapter 1 [J]. Food Nutr Bull, 2004, 25 (suppl 2): 99-203.

[17] MURTHY S C, UDAGANI M M, BADAKALI A V, et al. Symptomatic zinc deficiency in a full-term breast-fed infant [J]. Dermatol Online J, 2010, 16(6): 3.

[18] BYE A M, GOODFELLOW A, ATHERTON D J. Transient zinc deficiency in a full-termbreast-fed infant of normal birth weight [J]. Pediatr Dermatol, 1985, 2(4): 308-311.

[19] KREBS N F, Mazariegos M, Tshefu A, et al. Complementary Feeding Study Group. Meat consumption is associated with less stunting among toddlers in four diverse low-income settings [J]. Food Nutr Bull, 2011, 32(3): 185-191.

[20] JALLA S, KREBS N F, RODDEN D, et al. Zinc homeostasis in premature infants does not differ between those fed preterm formula or fortified human milk [J]. Pediatr Res, 2004, 56(4): 615-620.

[21] COELHO S, FERNANDES B, RODRIGUES F, et al. Transient zinc deficiency in a breast fed, premature infant [J]. European journal of dermatology, 2006, 16(2): 193-195.

[22] SÉBASTIEN B, EMILIE C, ALICE K, et al. Symptomatic acquired zinc deficiency in at-risk premature infants: high dose preventive supplementation is necessary [J]. Pediatric dermatology, 2010, 27(4): 380.

[23] URSULA K, FRANZ-MARTIN F, ELISABETH S. Transient symptomatic zinc deficiency in a breast-fed preterm infant [J]. Pediatric dermatology, 2007, 24(5): 536-540.

[24] KIENAST A, ROTH B, BOSSIER C, et al. Zinc-deficiency dermatitis in breast-fed infants [J]. European journal of pediatrics, 2007, 166(7): 761-761.

[25] MAN M I I. Mendelian inheritance in man [M]. Springer Berlin Heidelberg, 2006.

[26] 王德才, 周序斌. 药物对微量元素锌吸收的影响[J]. 广东微量元素科学, 1998(7): 1-5.

[27] 卢琴, 何斌. 影响矿物质的药物及药源性矿物质缺乏机制[J]. 中国药师, 2009, 12(7): 963-965.

[28] MOHAMMAD M K, ZHOU Z, CAVE M, et al. Zinc and liver disease [J]. Nutr Clin Pract, 2012, 27(1): 8-20.

[29] GRÜNGREIFF K, REINHOLD D, WEDEMEYER H. The role of zinc in liver cirrhosis [J]. Annals of hepatology: official journal of the Mexican Association of Hepatology, 2015, 15(1): 7-16.

[30] CHAVEZ-TAPIA N C, CESAR-ARCE A, BARRIENTOS-GUTIéRREZ T, et al. A systematic review and meta-analysis of the use of oral zinc in the treatment of hepatic encephalopathy [J]. Nutr J, 2013, 12: 74.

[31] WHO. Diarrhoea treatment guidelines including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for clinic-based healthcare workers [EB/OL]. [2017-04-24]. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/a85500/en/.

[32] 中华医学会儿科学分会消化学组. 中国儿童急性感染性腹泻病临床实践指南[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(7): 483-488.

[33] HEMILÄ H, CHALKER E. The effectiveness of high dose zinc acetate lozenges on various common cold symptoms: a meta-analysis [J]. BMC Fam Pract, 2015, 16: 24.

[34] KREBS N F, REIDINGER C J, ROBERTSON A D, et al. Growth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk [J]. Journal of pediatrics, 1994, 124(1): 32-39.

[35] KREBS N F. Food based complementary feeding strategies for breastfed infants: what's the evidence that it matters? [J]. Nutrition today, 2014, 49(6): 271.

[36] 国家卫生和健康委员会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[S]. WS/T 578.3-2017.

[37] LASSI Z S, MOIN A, BHUTTA Z A. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12: CD005978.

[38] HONG-TAO TIE, QI TAN, MING-ZHU LUO, et al. Zinc as an adjunct to antibiotics for the treatment of severe pneumonia in children < 5 years: a meta-analysis of randomised-controlled trials [J]. British journal of nutrition, 2016, 115: 807-816.

[39] WANG L, SONG Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: a meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials [J]. The clinical respiratory journal, 2018, 12(3): 857-864.

[40] HENDERSON L M, BREWER G J, DRESSMAN J B, et al. Effect of intragastric pH on the absorption of oral zinc acetate and zinc oxide in young healthy volunteers [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995, 19(5): 393-397.

[41] TRAN C D, MILLER L V, KREBS N F, et al. Zinc absorption as a function of the dose of zinc sulfate in aqueous solution [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(6): 1570-1573.

[42] SIEPMANN M, SPANK S, KLUGE A, et al. The pharmacokinetics of zinc from zinc gluconate: a comparison with zinc oxide in healthy men [J]. Int J Clin Pharmacol Ther, 2005, 43(12): 562-565.

[43] WEGMÜLLER R, TAY F, ZEDER C, et al. Zinc absorption by young adults from supplemental zinc citrate is comparable with that from zinc gluconateand higher than from zinc oxide [J]. J Nutr, 2014, 144(2): 132-136.

[44] HENDERSON L M, BREWER G J, DRESSMAN J B, et al. Effect of intragastric pH on the absorption of oral zinc acetate and zinc oxide in young healthy volunteers [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1995, 19(5): 393-397.

[45] MALIK A, TANEJA D K, DEVASENAPATHY N, et al. Zinc supplementation for prevention of acute respiratory infections in infants: a randomized controlled trial [J]. Indian Pediatr, 2014, 51(10): 780-784.

[46] GUO C H, WANG C L. Effects of zinc supplementation on plasma copper/zinc ratios, oxidative stress, and immunological status in hemodialysis patients [J]. International journal of medical sciences, 2013, 10(1): 79-89.

[47] DILINA M, KYRIA C, JENNIFER M, et al. Zinc and oxidative stress: current mechanisms [J]. Antioxidants, 2017, 6(2): 24.

[48] ALTARELLI M, BEN-HAMOUDA N, SCHNEIDER A G, et al. Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment [J]. Nutrition in clinical practice, 2019, 34(4): 504-513.

（编辑：梁颖文）

（收稿日期：2020-02-19）