不同剂量锌治疗儿童腹泻有效性和安全性的系统评价Δ

涂彩霞[1*]，任丹阳[1]，李云巍[1]，杨琰茗[1]，沈建玲[1]，刘　艳[1]，刘　婷[2]，李惠英[1#]（1.昆明市儿童医院/昆明医科大学附属儿童医院药剂科，昆明　650228；2.昆明医科大学药学院，昆明　650500）

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2023）17-2154-08
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2023.17.19

摘　要　目的　探讨不同剂量锌治疗儿童腹泻的有效性和安全性，为临床合理用药提供参考。**方法**　计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase数据库中有关锌（锌组）对比安慰剂和或常规治疗等（对照组）治疗儿童腹泻的随机对照试验（RCT），检索时限为建库起至2022年10月，参考Cochrane Handbook 6.0对纳入的文献进行质量评价，并采用RevMan 5.3软件进行Meta分析和敏感性分析。**结果**　最终纳入25项RCT，共8 618例患儿。Meta分析结果显示，在腹泻持续时间方面，锌元素＜20 mg组中，锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组[SMD＝－0.39，95%CI（－0.71，－0.08），*P*＝0.01]，但在年龄＜6个月的亚组中，两组间差异无统计学意义[SMD＝0.01，95%CI（－0.10，0.11），*P*＝0.88]；锌元素20 mg组中，锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组[SMD＝－0.52，95%CI（－0.80，－0.23），*P*＝0.000 3]；锌元素＞20 mg组中，锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组[SMD＝－0.83，95%CI（－1.39，－0.27），*P*＝0.004]；年龄≤12个月时锌＞10 mg或年龄＞12个月时锌＞20 mg组（简称“等剂量组”）中，锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组[SMD＝－0.16，95%CI（－0.27，－0.06），*P*＝0.003]。在治疗7 d后腹泻率方面，锌组和对照组治疗7 d后腹泻率的差异均无统计学意义：锌元素＜20 mg组[OR＝1.28，95%CI（0.96，1.70），*P*＝0.09]，锌元素20 mg组[OR＝0.40，95%CI（0.15，1.01），*P*＝0.05]，等剂量组[OR＝0.64，95%CI（0.28，1.44），*P*＝0.28]。在呕吐率方面，锌元素＜20 mg组中，锌组患儿呕吐率显著高于对照组[OR＝2.13，95%CI（1.68，2.70），*P*＜0.001]；等剂量组中，锌组患儿呕吐率显著高于对照组[OR＝1.84，95%CI（1.44，2.34），*P*＜0.001]；锌元素20 mg组和＞20 mg组中，锌组和对照组患儿呕吐率的差异无统计学意义（*P*＞0.05）。敏感性分析结果均无翻转。**结论**　锌可显著缩短患儿（6个月及以上）腹泻持续时间，但低剂量（＜20 mg）就有增加呕吐的风险，临床应予以重视。

关键词　锌；剂量；腹泻；腹泻持续时间；呕吐；Meta分析

Efficacy and safety of different doses of zinc in the treatment of diarrhea in children: a systematic review

TU Caixia[1], REN Danyang[1], LI Yunwei[1], YANG Yanming[1], SHEN Jianling[1], LIU Yan[1], LIU Ting[2], LI Huiying[1]（1. Dept. of Pharmacy, Kunming Children's Hospital/the Affiliated Children's Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650228, China; 2. School of Pharmacy, Kunming Medical University, Kunming 650500, China）

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the efficacy and safety of different doses of zinc in the treatment of diarrhea in children, and to provide a reference for clinical safe and rational drug use. **METHODS** Retrieved from PubMed, Cochrane Library, Embase database, randomized controlled trials about zinc (zinc group) versus placebo or conventional treatment (control group) in the treatment of diarrhea in children were collected from the inception to October 2022. Then, the quality of the included literature was evaluated by the Cochrane Handbook 6.0, and meta-analysis and sensitivity analysis were performed by RevMan 5.3 software. **RESULTS** Finally, 25 RCTs were included, with a total of 8 618 children. The results of meta-analysis showed that in terms of duration of diarrhea, in zinc ＜20 mg group, the zinc group was significantly shorter than the control group [SMD＝－0.39, 95%CI(－0.71, －0.08), *P*＝0.01], but in subgroups of ＜6 months old, there was no significant difference between the two groups [SMD＝0.01, 95%CI(－0.10, 0.11), *P*＝0.88]. In zinc 20 mg group, the zinc group was significantly shorter than the control group [SMD＝－0.52, 95%CI(－0.80, －0.23), *P*＝0.000 3]. In zinc ＞20 mg group, the zinc group was significantly shorter than the control group [SMD＝－0.83, 95%CI(－1.39, －0.27), *P*＝0.004]. In zinc ＞10 mg (age ≤12 months) or zinc ＞20 mg (age ＞12 months) group (short for "constant dose group"), the zinc group was significantly shorter than the control group [SMD＝－0.16, 95%CI(－0.27, －0.06), *P*＝0.003]. In the aspect of diarrhea rate after 7 days of treatment, there was no significant difference in the diarrhea rate after 7 days of treatment between the zinc group and the control

Δ**基金项目** 云南省卫生科技计划项目（No.2018NS0174）；昆明市卫生科技人才培养项目[No.2023-SW（技）-19]

＊**第一作者** 主管药师，硕士。研究方向：临床药学、循证药学、药品临床综合评价。E-mail：Tu_caixia@163.com

\# **通信作者** 主任药师，硕士。研究方向：临床药学、药事管理。E-mail：lihuiying@etyy.cn

group: in zinc <20 mg group[OR=1.28,95%CI (0.96,1.70),P=0.09], in zinc 20 mg group [OR=0.40, 95%CI (0.15,1.01),P=0.05], in constant dose group [OR=0.64, 95%CI (0.28, 1.44), P=0.28]. In terms of vomiting rate, in zinc <20 mg group, the vomiting rate of zinc group was significantly higher than that of the control group [OR=2.13, 95%CI (1.68, 2.70), P<0.001]; in constant dose group, vomiting rate of zinc group was significantly higher than that of the control group [OR=1.84, 95%CI (1.44, 2.34), P<0.001]. **CONCLUSIONS** Zinc can significantly shorten the duration of diarrhea in children(6 months and above), but low doses can increase the risk of vomiting, which should be taken attention in clinical.

KEYWORDS zinc; dose; diarrhea; duration of diarrhea; vomiting; meta-analysis

腹泻是导致儿童发病和死亡的主要原因，尤其是5岁以下儿童[1]。全球每年约有70万儿童死于腹泻[2]。锌是一种必需的微量元素，对免疫功能、生殖健康、儿童生长发育至关重要。研究表明，锌是减少与急、慢性腹泻相关的发病率和死亡率的重要因素[1]。大量报道指出，补锌治疗可显著缩短患儿的腹泻持续时间，减少排便次数等[2-4]，有助于改善腹泻患儿的临床预后，减少复发。世界卫生组织（World Health Organization，WHO）和联合国儿童基金会[5]及儿童腹泻诊疗规范[6]等均建议在腹泻患儿中进行补锌治疗，并推荐每天补充锌元素的量为：<6个月患儿补充10 mg，≥6个月患儿补充20 mg，疗程10～14 d。但众所周知，由于锌具有强烈的金属味，易刺激胃肠道引起呕吐。另外，2020年发表于《新英格兰医学杂志》的一项报道显示，较低剂量的锌对儿童腹泻的治疗效果不亚于标准剂量20 mg，但患儿的呕吐率却显著降低，提示低剂量锌同样有效，且在减少呕吐方面有优势[5]。因此，为探索不同剂量的锌在治疗儿童腹泻的疗效和安全性方面是否有差异，本研究拟开展不同剂量锌治疗儿童腹泻的有效性和安全性的系统评价，以期在锌治疗儿童腹泻方面为临床提供参考，促进合理用药。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

1.1.1 研究类型

本研究纳入国内外公开发表的随机对照试验（randomized controlled trial，RCT），语种限定为英文。

1.1.2 研究人群

本研究纳入急性腹泻或持续性腹泻患儿。腹泻被定义为在过去24 h内至少3次稀便或液体大便[1]。患儿不限病因和腹泻严重程度；年龄<18岁。排除以下情况：（1）严重营养不良（身高/体重评分小于－3分）[5]；（2）严重脱水且在4～6 h内无法纠正；（3）严重肺炎；（4）严重的慢性疾病。

1.1.3 干预措施

对照组患儿给予安慰剂或常规治疗（口服补液盐、输液等）；锌组患儿口服任何形式的锌制剂，或在对照组的基础上加用锌制剂；疗程均在14 d以内。两组患儿的基线差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。

1.1.4 结局指标

本研究的结局指标包括：有效性主要结局指标“腹泻持续时间”和次要结局指标“治疗7 d后腹泻率”，安全性主要结局指标“呕吐率”。

1.1.5 排除标准

本研究的排除标准包括：（1）重复发表的文献；（2）锌剂量不明确或无法分组的文献；（3）治疗方法不完整的文献；（4）治疗基线不一致的文献；（5）无法获取全文的文献。

1.1.6 Meta分析分组

根据每日给予的锌元素剂量不同分为以下4个组：（1）<20 mg组；（2）20 mg组；（3）>20 mg组；（4）年龄≤12个月时锌>10 mg或年龄>12个月时锌>20 mg组（两组为临床等效剂量，以下简称“等剂量组”）。

若原文献中使用锌盐，但未说明其相当的锌元素含量时，按20 mg锌盐<20 mg锌元素分组[6]。

1.2 文献检索策略

计算机检索PubMed、Cochrane Library、Embase等英文数据库，检索词为：diarrhea、diarrhoea、zinc、child、pediatric、infant、adolescent。同时对纳入文献的参考文献进行手工检索。检索时限为各数据库建库起至2022年10月。以PubMed为例的英文检索式见图1。

步骤	检索式
#1	“diarrhea[MeSH Terms]”
#2	“zinc[MeSH Terms]”
#3	“child[MeSH Terms]”
#4	“pediatrics[MeSH Terms]”
#5	“adolescent[MeSH Terms]”
#6	“infant[MeSH Terms]”
#7	#3 OR #4 OR #5 OR #6
#8	#1 AND #2 AND #7
#9	RCT、Clinical Trial

图1 文献检索流程（以PubMed为例）

1.3 文献筛选与资料提取

由2名研究者根据本研究的纳入和排除标准独立筛选文献、提取资料，并交叉核对。如遇分歧则由第3名研究者参与讨论，做出最终选择。资料提取内容包括第一作者、发表年份、例数、性别、年龄、干预措施、疗程、结局指标等。

1.4 文献质量评价

根据Cochrane Handbook 6.0推荐的偏倚风险评价工具，由2名研究者独立对所纳入的文献进行质量评价，评价指标包括随机方法、分配隐藏、实施者和参与者双盲、结局评估中的盲法、结果数据的完整性、选择性报告结果、其他偏倚来源7个项目，每个项目均分为低偏倚风险、高偏倚风险和不清楚[7]。

1.5 统计学方法

应用RevMan5.3软件绘制Cochrane偏倚风险图并进行Meta分析。连续型变量采用标准化均数差（standard mean difference，SMD）及其95%置信区间（confidence interval，CI）表示；二分类变量采用比值比（odds ratio，OR）及其95%CI表示。当异质性（I^2）≤50%时，采用固定效应模型进行Meta分析；反之，则采用随机效应模型进行Meta分析。参考Cochrane Handbook 6.0[7]对均值（95%CI）数据进行转换，采用罗德惠等[8]推荐的方法对中值（范围）、中间值（四分位数）等数据进行转换。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

共检索文献404篇，经筛选最终纳入25项RCT[1-2,9-31]，均为英文文献，涉及患儿8 618例。文献筛选流程见图2。纳入研究的基本信息见表1。

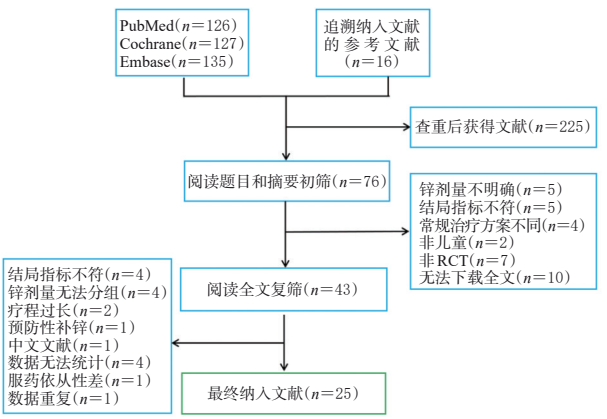


图2 文献筛选流程

表1 纳入研究的基本信息

第一作者（发表年份）	研究队列及干预措施	病例数（男/女）	年龄		疗程/d	结局指标
			范围	$\bar{x}$或$\bar{x}\pm s$或$M(Q_1,Q_3)$		
Rerksuppaphol（2020）[1]	T：甘氨酸锌（15 mg锌），每日2次	43（28/15）	6个月～9.3岁	（38.7±25.1）个月	至出院	①③
	C：安慰剂，每日2次	43（22/21）		（30.8±23.1）个月		
Yazar（2016）[2]	T：口服补液盐和/或静脉输液治疗+锌混悬液15 mg/d	55（27/28）	6～120个月	（54.9±44.3）个月	5	①
	C：口服补液盐和/或静脉输液治疗	55（27/28）		（49.5±37.6）个月		
Fischer Walker（2006）[9]	T：口服补液盐+锌10 mg/d	538（264/274）	28 d～5个月	（97.8±43.0）d	14	①②③
	C：口服补液盐+安慰剂	536（304/232）		（99.2±41.5）d		
Gregorio（2007）[10]	T：口服补液盐+硫酸锌20 mg/d	59（35/24）	2～59个月	（13.20±10.38）个月	14	①
	C：口服补液盐	57（27/30）		（14.82±11.41）个月		
Crisinel（2015）[11]	T：硫酸锌（<6个月，10 mg/d；≥6个月，20 mg/d）	42（24/18）	2个月～5岁	未报道	10	①③
	C：安慰剂	45（29/16）				
Patro（2010）[12]	T：硫酸锌（<6个月，10 mg/d；≥6个月，20 mg/d）	69（性别未知）	3～48个月	（22.3±12.6）个月	10	①②③
	C：安慰剂	72（性别未知）		（20.8±11.4）个月		
Dalgic（2011）[13]	T：口服补液盐或肠外补液+醋酸锌（<6个月，每次10 mg，每日2次；≥6个月，20 mg/d）	60（性别未知）	2～28个月	（15.83±5.34）个月	5	①
	C：口服补液盐或肠外补液	60（性别未知）		（13.80±6.28）个月		
Brooks（2005）[14]	T：醋酸锌5 mg/d	85（85/0）	1～6个月	3.9（3.7，4.2）个月	未报道	①③
	T：醋酸锌20 mg/d	86（86/0）		3.9（3.6，4.2）个月		
	C：安慰剂	89（89/0）		4.2（4.0，4.4）个月		
Dutta（2011）[15]	T：安慰剂（维生素A）+锌20 mg/d	41（41/0）	6～24个月	（12.3±4.4）个月	14	①
	C：安慰剂（维生素A）	43（43/0）		（12.0±3.8）个月		
Polat（2003）[16]	T：锌20 mg/d（基线锌水平低）	40（20/20）	2～29个月	（14.6±4.6）个月	10	①②③
	（基线锌水平正常）	52（25/27）		（15.3±4.2）个月		
	C：葡萄糖（基线锌水平低）	36（19/17）		（15.5±5.3）个月		
	（基线锌水平正常）	54（28/26）		（15.4±5.8）个月		
Roy（1997）[17]	T：复合维生素糖浆+醋酸锌（锌20 mg/d）	57（33/24）	3～24个月	11个月	14	①
	C：复合维生素糖浆	54（31/23）		11个月		
Roy（1998）[18]	T：复合维生素+锌糖浆（锌20 mg/d）	73（性别未知）	3～24个月	（7.6±3.5）个月	14	①
	C：复合维生素	68（性别未知）		（7.8±3.2）个月		
Baqui（2002）[19]	T：口服补液盐+锌20 mg/d	620（324/296）	3～59个月	18.1（17.6，18.7）个月	14	①
	C：口服补液盐	632（311/321）		18.2（17.7，18.7）个月		
Sachdev（1990）[20]	T：口服补液盐+硫酸锌55 mg（锌20 mg），每日2次	20（13/7）	6～18个月	（9.3±2.2）个月	未报道	①③
	C：口服补液盐+安慰剂（糖浆），每日2次	20（12/8）		（9.5±2.8）个月		
Roy（2008）[21]	T：锌30 mg/d	82（性别未知）	3～14岁	（81.5±36.5）个月	7	①
	C：安慰剂	82（性别未知）		（83.0±36.5）个月		

T：锌组；C：对照组；①：腹泻持续时间；②：治疗7 d后腹泻率；③：呕吐率。

续表1

第一作者(发表年份)	研究队列及干预措施	病例数(男/女)	年龄		疗程/d	结局指标
			范围	$\bar{x}$或$\tilde{x}\pm s$或$M(Q_1,Q_3)$		
Sachdev(1988)[22]	T:硫酸锌55 mg(锌20 mg),每日2次	25(15/10)	6~18个月	(10.9±3.4)个月	未报道	①
	C:安慰剂,每日2次	25(15/10)		(9.7±2.9)个月		
Dutta(2000)[23]	T:锌糖浆40 mg/d	44(44/0)	3~24个月	(10.4±5.4)个月	至出院	①
	C:安慰剂糖浆	36(36/0)		(11.0±4.9)个月		
Al-sonboli(2003)[24]	T:维生素C+锌(3~6个月,22.5 mg/d; 7~60个月,45 mg/d)	37(21/16)	3~60个月	(14.4±12.8)个月	5	①
	C:维生素C	37(18/19)		(17.3±16.3)个月		
Bhatnagar(2004)[25]	T:硫酸锌(≤12个月,15 mg/d;>12个月,30 mg/d)	132(性别未知)	3~36个月	(11.7±6.8)个月	14	①②③
	C:安慰剂	134(性别未知)		(12.3±6.7)个月		
Boran(2006)[26]	T:口服补液盐+锌糖浆(6~12个月,15 mg/d;12~60个月,30 mg/d)	145(性别未知)	6~60个月	(27.7±15.2)个月	14	①③
	C:口服补液盐	120(性别未知)		(24.3±13.1)个月		
Bahl(2002)[27]	T:锌糖浆(6~11个月,15 mg/d;12~35个月,30 mg/d)	404(215/189)	6~35个月	(18.2±9.2)个月	14	①②③
	C:安慰剂糖浆	401(207/194)		(17.4±8.6)个月		
Sazawal(1995)[28]	T:口服补液盐+维生素+锌20 mg/d	456(233/223)	6~35个月	未报道	未报道	②③
	C:口服补液盐+维生素	481(253/228)				
Valery(2005)[29]	T:锌(<12个月,20 mg/d;1~10岁,40 mg/d)	107(52/55)	<11岁	未报道	5	②
	C:安慰剂	108(63/45)				
Larson(2005)[30]	T:硫酸锌20 mg/d	534(334/200)	3~59个月	(15.6±11.0)个月	未报道	③
	C:安慰剂	533(328/205)		(16.0±11.7)个月		
Strand(2002)[31]	T:锌糖浆(0~1岁,15 mg/d;>1岁,30 mg/d)	442(260/182)	6~35个月	(15.3±7.6)个月	7	③
	C:安慰剂	449(246/203)		(15.9±7.9)个月		

2.2 纳入文献的质量评价结果

25项研究中,有3项[19—20,22]未提及随机序列产生的具体方法;9项[2,10,13—14,19—20,22,24,28]未提及分配是否隐藏;4项[2,10,19,21]未说明实施者和参与者是否双盲,1项[26]未设盲;15项[2,10—11,14,16—17,19—20,22—26,30—31]未说明结局评估是否设盲;数据均完整;无选择性报告;其他偏倚均不清楚,详见图3、图4。

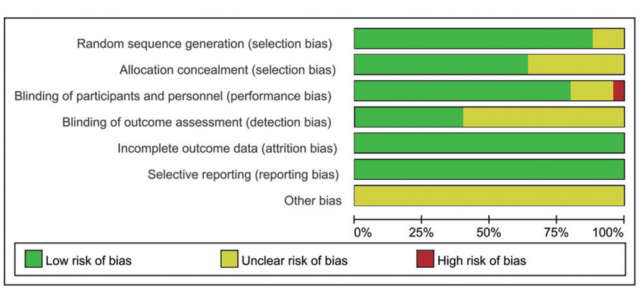


图3 纳入文献质量评价的风险偏倚条图

2.3 Meta分析结果

2.3.1 腹泻持续时间

(1)锌元素<20 mg组:该指标共纳入7项[2,9—14]RCT,各研究间有统计学异质性($P<0.01$,$I^2=89\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[SMD=−0.39,95%CI(−0.71,−0.08),$P=0.01$]。但根据患儿年龄大小进行亚组分析,在年龄<6个月的亚组中,两组患儿腹泻持续时间的差异无统计学意义[SMD=0.01,95%CI(−0.10,0.11),$P=0.88$],详见图5。

(2)锌元素20 mg组:该指标共纳入5项[15—19]RCT,各研究间有统计学异质性($P<0.01$,$I^2=77\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[SMD=−0.52,95%CI(−0.80,−0.23),$P=0.000\ 3$],详见图6。

(3)锌元素>20 mg组:该指标共纳入6项[1,20—24]RCT,各研究间有统计学异质性($P<0.01$,$I^2=88\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[SMD=−0.83,95%CI(−1.39,−0.27),$P=0.004$],详见图7。

(4)等剂量组:该指标共纳入3项[25—27]RCT,各研究间无统计学异质性($P=0.62$,$I^2=0$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,锌组患儿腹泻持续时间显著短于对照组,差异有统计学意义[SMD=−0.16,95%CI(−0.27,−0.06),$P=0.003$],详见图8。

2.3.2 治疗7 d后腹泻率

(1)锌元素<20 mg组:该指标共纳入2项[9,12]RCT,各研究间无统计学异质性($P=0.25$,$I^2=25\%$),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患儿治疗7 d后腹泻率的差异无统计学意义[OR=1.28,95%CI(0.96,1.70),$P=0.09$],详见图9。

(2)锌元素20 mg组:该指标共纳入2项[16,28]RCT,各研究间有统计学异质性($P=0.01$,$I^2=77\%$),采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患儿治疗7 d后腹泻率的差异无统计学意义[OR=0.40,95%CI(0.15,1.01),$P=0.05$],详见图10。

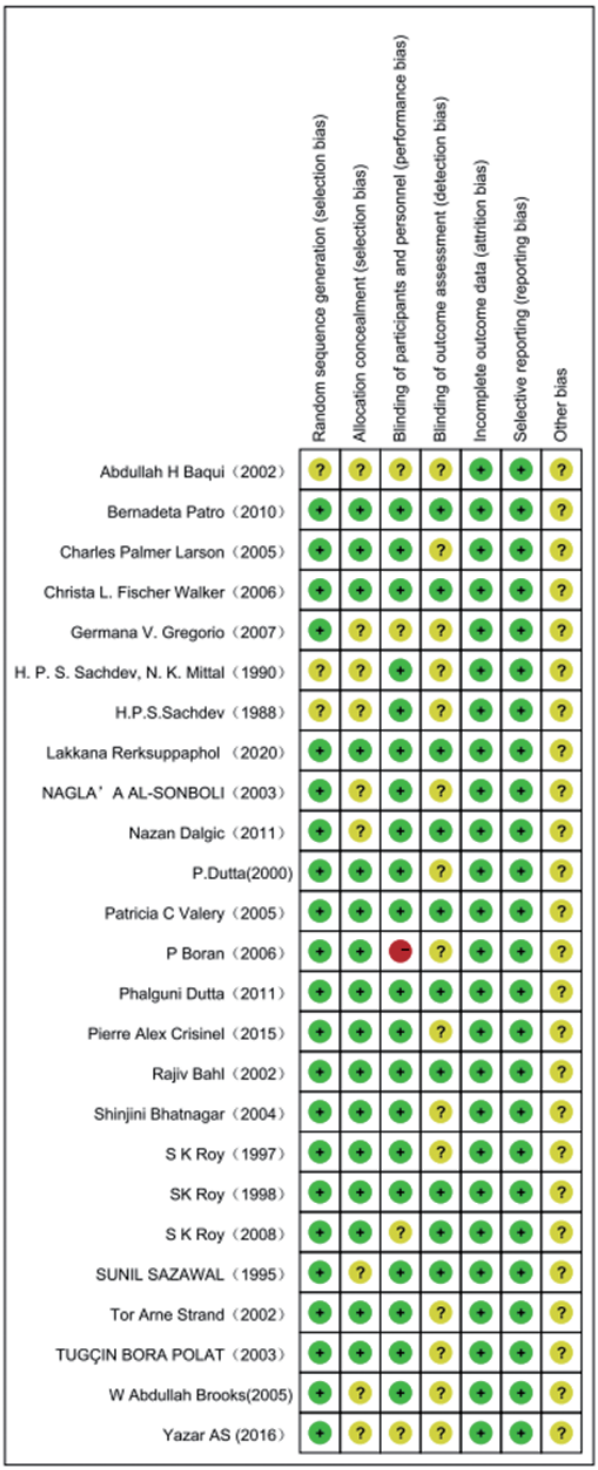


图4　纳入文献质量评价的风险偏倚总图

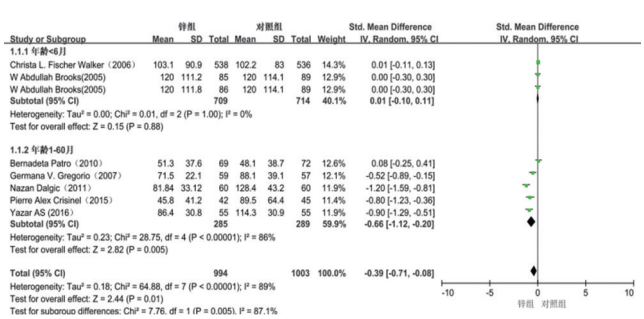


图5　锌元素＜20 mg组与对照组腹泻持续时间的森林图

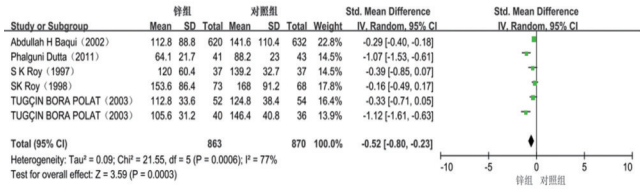


图6　锌元素20 mg组与对照组腹泻持续时间的森林图

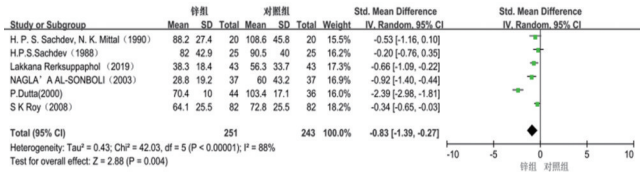


图7　锌元素＞20 mg组与对照组腹泻持续时间的森林图

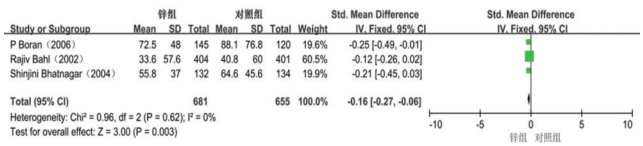


图8　等剂量组与对照组腹泻持续时间的森林图

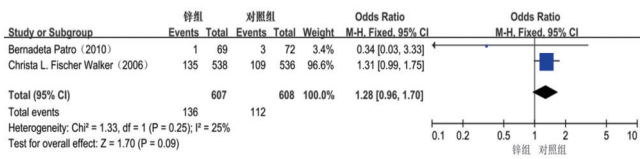


图9　锌元素＜20 mg组与对照组治疗7 d后腹泻率的森林图

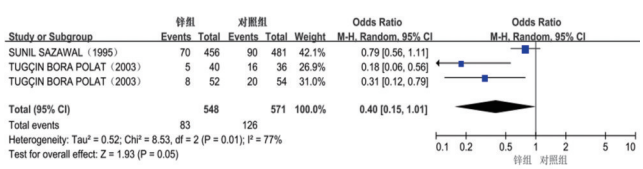


图10　锌元素20 mg组与对照组治疗7 d后腹泻率的森林图

（3）等剂量组：该指标共纳入3项[25,27,29]RCT，各研究间有统计学异质性（P=0.11，I^2=54%），采用随机效应模型进行Meta分析。结果显示，两组患儿治疗7 d后腹泻率的差异无统计学意义[OR=0.64，95%CI（0.28，1.44），P=0.28]，详见图11。

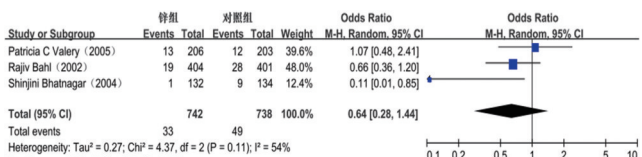


图11　等剂量组与对照组治疗7 d后腹泻率的森林图

2.3.3　呕吐率

（1）锌元素＜20 mg组：该指标共纳入5项[9,11－12,14,30]RCT，各研究间无统计学异质性（P=0.42，I^2=0），采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示，锌组患儿呕吐率显著高于对照组，差异有统计学意义[OR=2.13，

95%CI(1.68,2.70),P<0.001],详见图12。

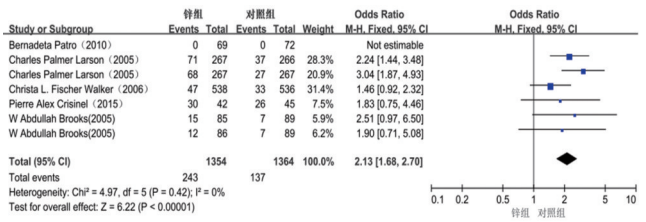


图12 锌元素<20 mg组与对照组呕吐率的森林图

(2)锌元素20 mg组:该指标共纳入2项[16,28]RCT,各研究间无统计学异质性(P=0.76,I^2=0),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,两组患儿呕吐率的差异无统计学意义[OR=1.78,95%CI(0.51,6.17),P=0.36],详见图13。

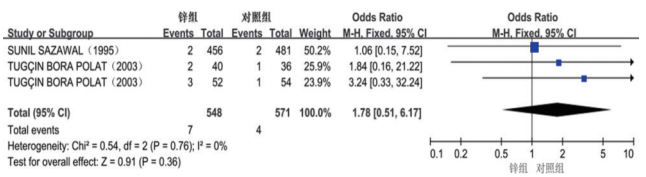


图13 锌元素20 mg组与对照组呕吐率的森林图

(3)锌元素>20 mg组:该指标共纳入2项[1,20]RCT,其中1项RCT[22]中两组患儿均未发生呕吐;另一项RCT[1]中,两组患儿呕吐率的差异无统计学意义。

(4)等剂量组:该指标共纳入4项[25—27,31]RCT,各研究间无统计学异质性(P=0.28,I^2=22%),采用固定效应模型进行Meta分析。结果显示,锌组患儿呕吐率显著高于对照组,差异有统计学意义[OR=1.84,95%CI(1.44,2.34),P<0.001],详见图14。

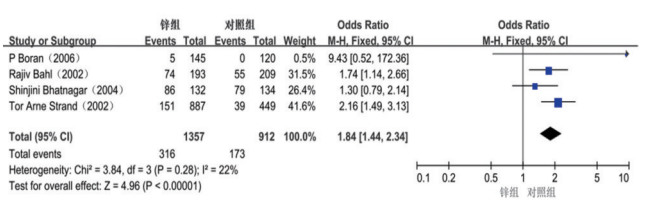


图14 等剂量组与对照组呕吐率的森林图

2.4 敏感性分析

2.4.1 腹泻持续时间

在锌元素<20 mg组中,分别剔除纳入的研究后,异质性仍较大,合并效应量未发生明显变化,结果较稳健。当根据患儿年龄进行亚组分析时,在年龄1～60个月亚组中,剔除Patro等[12]研究后,异质性显著降低(P=0.10,I^2=52%)。在锌元素20 mg组中,对纳入的研究分别逐一剔除后,异质性仍较大,合并效应量未发生明显变化,结果较稳健。当同时剔除Dutta等[15]和Polat等[16]研究的低锌组后,异质性显著降低(P=0.85,I^2=0%)。在锌元素>20 mg组中,对纳入的研究分别逐一剔除,发现Dutta等[23]的研究是造成异质性的主要来源,将其剔除后异质性显著降低(P=0.23,I^2=29%),合并效应量未发生明显变化,结果较稳健。在等剂量组中,对纳入的研究分别逐一剔除,合并效应量未发生明显变化,结果较稳健。

2.4.2 治疗7 d后腹泻率

在等剂量组中,对纳入的研究分别逐一剔除,发现Bhatnagar等[25]的研究是造成异质性的主要来源,将其剔除后异质性显著降低(P=0.34,I^2=0%),合并效应量未发生明显变化,结果较稳健。其余剂量组因仅纳入2项研究,无法进行敏感性分析。

2.4.3 呕吐率

在锌元素<20 mg组和等剂量组中,对纳入的研究分别逐一剔除后,合并效应量均未发生明显变化,结果较稳健。在锌元素20 mg组和锌元素>20 mg组中,均仅纳入2项研究,无法进行敏感性分析。

3 讨论

儿童腹泻病是由多种病原、多种因素引起的以大便次数增多和大便性状改变为特点的一组疾病,发病率高、流行广泛,严重危害儿童健康[6]。腹泻可导致锌等微量元素的大量丢失,而锌在肠道中可发挥多重作用:可维持对肠道病原体的黏膜免疫反应及肠上皮的完整性;可调节跨膜上皮离子转运,刺激肠细胞生长和分化,降低肠道通透性,积极调节氧化应激和炎症;还可限制由主要细胞内途径刺激引起的肠液流失[1]。因此,补锌治疗在腹泻患儿中被广泛应用。目前,有关于锌在腹泻患儿中的疗效及安全性的Meta分析[4],但关于不同剂量锌在腹泻患儿中的疗效及安全性的研究却很罕见,Meta分析则未见报道。

本研究共纳入25项研究,共分为4个剂量组,结果如下:(1)在腹泻持续时间方面,4个剂量组中的锌组患儿腹泻持续时间均短于对照组,提示低剂量锌同样有效,与国内大多研究一致[32—33]。国内对患儿使用的锌元素剂量偏低,较常见的剂量低于20 mg,但与对照组比较疗效仍然较优。在锌元素<20 mg组中的亚组分析中发现,年龄<6个月的患儿中,锌组与对照组腹泻持续时间的差异无统计学意义,这与Lazzerini等[3]的研究结果一致,可能原因是该年龄段患儿受母乳影响较大,而母乳能够对<6个月的婴儿提供足够的锌[9,14],可能会导致外源性锌的作用较弱。(2)在治疗7 d后腹泻率方面,3个剂量组中的锌组与对照组治疗7 d后腹泻率的差异均无统计学意义,与Lazzerini等[3]的研究不一致。这一方面可能是纳入的文献较少;另一方面是因为大部分患儿的腹

泻可在7 d内恢复。(3)在呕吐率方面，锌元素＜20 mg组和等剂量组中，锌组患儿的呕吐率均显著高于对照组，提示低剂量锌同样有增加呕吐的风险。而国内锌元素＜20 mg时的呕吐风险研究结果并不一致，一部分研究显示锌组和对照组的呕吐率无显著差异[32-33]；另一部分研究则表明呕吐风险随锌剂量增加而增高[34]。值得注意的是，本研究的锌元素20 mg组中，锌组与对照组呕吐率的差异无统计学意义，这可能是因为纳入文献较少(仅2篇)所致，结果有待验证。另外，异质性和敏感性分析结果显示，腹泻持续时间除了等剂量组外，其余剂量组的Meta分析结果均存在异质性。其中，Polat等[16]研究低锌组产生异质性的主要原因可能是由于该组中患儿的锌水平极低(43%患儿的血锌浓度＜10 μmol/L)，对锌的吸收较大，使得外源性锌作用较强，验证了Lazzerini等[3]的研究结论：在锌极度缺乏和营养不良的地区，锌治疗更有益。其余研究未找到产生异质性的具体原因，但敏感性分析结果均无翻转，提示结果稳定可靠。综上，本研究结果表明，低剂量锌(锌元素＜20 mg)治疗儿童腹泻同样有效，但呕吐风险也有所增加。

本研究存在的局限性包括：(1)纳入的研究在病因、腹泻定义、腹泻恢复定义、营养状况、脱水情况、基础治疗方法、纳排标准、疗程、结局指标表示形式等方面不尽相同，可能存在一定偏倚；(2)个别剂量组纳入文献较少，结果可能存在偏倚；(3)存在一定异质性，而未找到产生异质性的具体原因；(4)由于文献的局限，本研究无法进行不同剂量间的直接比较。

总之，使用低剂量(＜20 mg)锌可显著缩短患儿腹泻持续时间，但同时需警惕其增加呕吐的风险。锌治疗腹泻患儿的有效性及安全性是否存在剂量依赖性，还需设计严谨的随机、双盲、多中心、大样本的前瞻性研究进行验证。

参考文献

[1] RERKSUPPAPHOL L, RERKSUPPAPHOL S. Efficacy of zinc supplementation in the management of acute diarrhoea: a randomised controlled trial[J]. Paediatr Int Child Health, 2020, 40(2): 105-110.

[2] YAZAR A S, GÜVEN Ş, DINLEYICI E Ç. Effects of zinc or synbiotic on the duration of diarrhea in children with acute infectious diarrhea[J]. Turk J Gastroenterol, 2016, 27(6): 537-540.

[3] LAZZERINI M, WANZIRA H. Oral zinc for treating diarrhoea in children[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 12(12): CD005436.

[4] DHINGRA U, KISENGE R, SUDFELD C R, et al. Lower-dose zinc for childhood diarrhea: a randomized, multicenter trial[J]. N Engl J Med, 2020, 383(13): 1231-1241.

[5] BARFFOUR M A, HINNOUHO G M, WESSELLS K R, et al. Effects of therapeutic zinc supplementation for diarrhea and two preventive zinc supplementation regimens on the incidence and duration of diarrhea and acute respiratory tract infections in rural Laotian children: a randomized controlled trial[J]. J Glob Health, 2020, 10(1): 010424.

[6] 倪鑫，王宝西，王荃，等. 儿童急性感染性腹泻病诊疗规范：2020年版[J]. 中国医药科学，2020，10(21)：249-256.

[7] HIGGINS J, THOMAS J, CHANDLER J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[EB/OL]. [2022-07-10]. https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.

[8] 罗德惠，万翔，刘际明，等. 如何实现从样本量、中位数、极值或四分位数到均数与标准差的转换[J]. 中国循证医学杂志，2017，17(11)：1350-1356.

[9] FISCHER WALKER C L, BHUTTA Z A, BHANDARI N, et al. Zinc supplementation for the treatment of diarrhea in infants in Pakistan, India and Ethiopia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006, 43(3): 357-363.

[10] GREGORIO G V, DANS L F, CORDERO C P, et al. Zinc supplementation reduced cost and duration of acute diarrhea in children[J]. J Clin Epidemiol, 2007, 60(6): 560-566.

[11] CRISINEL P A, VERGA M E, KOUAME K S, et al. Demonstration of the effectiveness of zinc in diarrhoea of children living in Switzerland[J]. Eur J Pediatr, 2015, 174(8): 1061-1067.

[12] PATRO B, SZYMAŃSKI H, SZAJEWSKA H. Oral zinc for the treatment of acute gastroenteritis in Polish children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Pediatr, 2010, 157(6): 984-988.e1.

[13] DALGIC N, SANCAR M, BAYRAKTAR B, et al. Probiotic, zinc and lactose-free formula in children with rotavirus diarrhea: are they effective?[J]. Pediatr Int, 2011, 53(5): 677-682.

[14] BROOKS W A, SANTOSHAM M, ROY S K, et al. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea[J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(3): 605-610.

[15] DUTTA P, MITRA U, DUTTA S, et al. Zinc, vitamin A, and micronutrient supplementation in children with diarrhea: a randomized controlled clinical trial of combination therapy versus monotherapy[J]. J Pediatr, 2011, 159(4): 633-637.

[16] POLAT T B, UYSALOL M, CETINKAYA F. Efficacy of zinc supplementation on the severity and duration of diarrhea in malnourished Turkish children[J]. Pediatr Int, 2003, 45(5): 555-559.

[17] ROY S K, TOMKINS A M, AKRAMUZZAMAN S M, et al. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea [J]. Arch Dis Child, 1997, 77(3): 196-200.

[18] ROY S K, TOMKINS A M, MAHALANABIS D, et al. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children[J]. Acta Paediatr, 1998, 87(12): 1235-1239.

[19] BAQUI A H, BLACK R E, ARIFEEN S E, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial[J]. BMJ, 2002, 325(7372): 1059.

[20] SACHDEV H P, MITTAL N K, YADAV H S. Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants[J]. Ann Trop Paediatr, 1990, 10(1): 63-69.

[21] ROY S K, HOSSAIN M J, KHATUN W, et al. Zinc supplementation in children with cholera in Bangladesh: randomised controlled trial[J]. BMJ, 2008, 336(7638): 266-268.

[22] SACHDEV H P, MITTAL N K, MITTAL S K, et al. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhea in infants[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1988, 7(6): 877-881.

[23] DUTTA P, MITRA U, DATTA A, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea[J]. J Trop Pediatr, 2000, 46(5): 259-263.

[24] AL-SONBOLI N, GURGEL R Q, SHENKIN A, et al. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea[J]. Ann Trop Paediatr, 2003, 23(1): 3-8.

[25] BHATNAGAR S, BAHL R, SHARMA P K, et al. Zinc with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: a randomized controlled trial[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 38(1): 34-40.

[26] BORAN P, TOKUC G, VAGAS E, et al. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhoea in Turkey [J]. Arch Dis Child, 2006, 91(4): 296-299.

[27] BAHL R, BHANDARI N, SAKSENA M, et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea[J]. J Pediatr, 2002, 141(5): 677-682.

[28] SAZAWAL S, BLACK R E, BHAN M K, et al. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India[J]. N Engl J Med, 1995, 333(13): 839-844.

[29] VALERY P C, TORZILLO P J, BOYCE N C, et al. Zinc and vitamin A supplementation in Australian indigenous children with acute diarrhoea: a randomised controlled trial[J]. Med J Aust, 2005, 182(10): 530-535.

[30] LARSON C P, HOQUE A B, LARSON C P, et al. Initiation of zinc treatment for acute childhood diarrhoea and risk for vomiting or regurgitation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. J Health Popul Nutr, 2005, 23(4): 311-319.

[31] STRAND T A, CHANDYO R K, BAHL R, et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children[J]. Pediatrics, 2002, 109(5): 898-903.

[32] 贺会学. 赖氨葡锌颗粒联合双歧杆菌四连活菌片治疗小儿腹泻的疗效[J]. 实用中西医结合临床, 2021, 21(2): 93-94, 98.

[33] 龙松清. 赖氨葡锌联合酪酸梭菌活菌片对腹泻患儿的疗效影响[J]. 医学理论与实践, 2021, 34(7): 1193-1194.

[34] 陶敏. 不同剂量锌剂联合培菲康治疗小儿轮状病毒性肠炎的临床疗效及对炎性因子水平的影响[J]. 养生保健指南, 2018, 10(40): 55.

（收稿日期：2023-02-18　修回日期：2023-06-28）

（编辑：刘明伟）