

· 综 述 ·

口服锌剂的应用*(综述)

上海第二医科大学附属宝钢医院 孔祥瑞

至1958年为止,锌制剂历来是外用药物,不少人认为锌系无机毒物,从未有人敢内服锌治疗疾病。1956年作者研究锌的代谢及临床应用时,由于见到门脉性肝硬化患者血清锌降低的报告,就曾设想用口服锌治疗肝脏疾病。1958年6月,作者发现硫酸锌眼药水能加速慢性小腿溃疡的愈合^[1-3],又考虑到锌是动物及人体必需微量元素;锌系人体碳酸酐酶、胰羧肽酶、乳酸脱氢酶等的组成成分及激活因子;肝硬化等与营养缺乏有关的疾病血清锌降低,有缺锌倾向^[7];锌有利于动物创伤愈合等。因此作者用硫酸锌溶液进行了动物试验及临床观察^[4,6,8,9]。现结合国

内外文献,对口服锌剂的应用综述如下。

一、临床前安全试验

给狗、猫、兔服用含 Zn^{++} 5和10mg/kg/d的硫酸锌溶液2个月,未见不良反应及肝、肾、心、脾、肌肉病变。还可加速幼兔生长发育,增强体质。

作者在动物试验的基础上与志愿者共60人口服0.5%的 $ZnSO_4$ 溶液20~30ml, t.i.d, 共2个月,除30ml组有2人发生轻度恶心外,均无不良反应。大部分人体质明显改善;自感精神状态好转(60/60)疲劳及体力易于恢复(50/60),感染率降低,感冒次数减少(42/54),感冒病程缩短,症状减轻(40/50),

食欲增强(32/60), 头晕眼花减轻(38/46), 腰膝酸软减轻(51/60), 夜间盗汗好转(21/37), 腓肠肌痉挛减少(24/36), 性欲增强(6/60)^[6]。内中43例内、外、皮肤及眼科疾病患者, 除有上述效应外, 还不同程度改善了病情。

二、微量元素及生化分析

用澳产 AA-275 原子吸收仪分析了40名正常对照及145例病人的血清 Cu、Zn 及 Cu/Zn 比值。服锌前除女性痤疮、慢性湿疹患者血清锌偏低外, 其他病例变化不大^[6]。用美产 P-E 原子吸收仪分析了45名正常人(对照组)、132例痤疮、31例儿童厌食者的头发 Zn、Cu、Fe、Mn 的含量。痤疮组有47人的头发锌 <150 $\mu\text{g/g}$, 占36%, 儿童厌食者16人的头发锌 <110 $\mu\text{g/g}$, 显示缺锌。因此, 头发微量元素分析对观察长期营养状态优于血清锌的分析^[6,8]。

三、疗效观察

1959年5月作者首先用口服锌疗法治疗慢性小腿溃疡26例(0.5%的 ZnSO_4 溶液 20ml, t.i.d, 2个月), 有效率达84%, 比25例对照组的溃疡愈合时间平均提前52天, 并改善了患者体质^[6]。口服锌加速血吸虫病患者的生长发育, 治疗厌食、异食癖、食物性营养不良、夜盲及感冒等病; 痤疮等顽固性皮肤疾病; 男性不孕症、儿童生长发育迟缓及厌食等1000余例, 均获良效(表1)。其疗效明显优于传统的常规疗法(表2)^[4-6]。其他医疗效应为血脂显著减少(52.4%), 由痤疮引起的色素沉着明显减退(46%), 皮肤粗糙减轻变得白嫩(40%), 感染率明显减少(79%), 食欲增强(成人7.1%), 性欲增强(6%), 视力改善及情绪安定等^[1,4,6]。

副作用 未见严重不良反应, 仅有4.2%的病人出现轻度恶心(溶液为4.8%, 冲剂为3.5%)。按上述方法及剂量服用锌剂, 血清锌未超过生理高限值(<150 $\mu\text{g/dl}$), 血清 Cu、Cu/Zn 比值、红细胞、血红蛋白、白细

胞等也未见不良影响。部分白细胞低的病例, 服锌后增加。

四、典型病例介绍

1. 痤疮 ①叶××, 男, 28岁, 患病11年, 已用抗生素、激素等多种疗法久治无效。满面密布黄豆~蚕豆大小的浸润型丘疹260个, 1月22日11点30分服锌, 23日晨退去50%, 24日9点只剩31个, 2周痊愈, 15个月后复查, 未见复发过。

2. 慢性小腿溃疡 杨××, 男, 75岁, 左小腿顽固溃疡。经市内各大医院久治无效, 跑来就医, 服锌3天分泌物明显减少, 出现新鲜肉芽, 第10天完全愈合。患者惊呼是“梦幻般的奇迹。”专程前来致谢。

3. 慢性湿疹 ①汪××, 男, 3岁, 泛发性湿疹2 $\frac{1}{2}$ 年, 面、颈、背、会阴均有较多皮损, 四处求医无效。服锌3天显效, 1个月大部皮损消退, 2个月痊愈。②张××, 女, 64岁, 全身泛发性湿疹6年, 久治无效。服锌2天好转, 2周达显效。

4. 厌食及生长迟缓 ①王×, 女, 2岁, 体弱, 厌食, 异食癖、经常感冒, 发育迟缓, 恶心, 睡眠少、易醒、吵闹, 近1年身长未增加, 久医无效。服锌1周食异癖痊愈, 食欲及食量增加, 20天后感冒次数极少, 睡眠延长、不吵闹, 2个月身长增加2cm, 体质明显改善。②黄×, 女, 19岁, 生长迟缓, 5年未长, 维持在144cm, 服锌1个月, 身长增加1.5cm, 6周增加2cm。

5. 男性不孕症 郭××, 男, 34岁, 结婚6年不孕, 女方正常, 精子总数在400万左右, 活动率10%左右, 经医治无明显效果, 服锌1个月精子总数达3000多万, 活动率增加到30~40%, 2个月精子达3600万。

6. 脂溢性脱发 王××, 男, 37岁, 脂溢性秃发10年, 服锌7天皮脂减少, 脱发减轻, 2周长出新发较黑, 2个月新生头发长2cm, 黑色, 停药5个月, 病情稳定。

表1 口服锌的应用及疗效(1959~1986年1339例随访病例)

病 种	例 数	疗 效 (例 数)*				总 有 效 率 (例数)
		痊 愈	显 效	有 效	无 效	
瘰 疮	1113					
锌溶液(本文)	943	406(43.1)	338(35.8)	172(18.2)	27(2.9)	916(97.1)
(吴淞)	100	42(42.0)	30(30.0)	22(22.0)	6(6.0)	94(94.0)
(山东)	13		8(61.5)	5(38.5)		13(100.0)
冲剂(本文)	57	33(57.8)	16(28.0)	6(10.5)	2(3.5)	55(96.49)
慢性小腿溃疡	29	25(86.2)		4(13.8)		29(100.0)
慢性湿疹	31	9(29.0)	11(35.5)	7(22.6)	4(13.0)	27(87.0)
神经性皮炎	25	3(12.0)	3(12.0)	7(28.0)	12(48.0)	13(52.0)
银 屑 病	17		2(11.8)	6(35.3)	9(53.0)	8(47.0)
胸部疤痕疙瘩	9		3	1	5	4
脂溢性皮炎	8	1	2	4	1	7
一般皮炎	7	2	1	2	2	5
脂溢性脱发	5	1	2	2		5
其它皮肤病	23	1(4.3)	6(26.0)	7(30.4)	9(39.1)	14(60.9)
儿童厌食	15		7(47.0)	7(47.0)	1(6.7)	14(93.3)
其他儿童疾病	6	1	3	2		6
成人其他疾病	51					
营养不良(轻)	17		3(17.6)	14(82.4)		17(100.0)
(中)	7	1		6		7
早 衰	4		1	3		4
消化性溃疡	3			3		3
肝 硬 化	3			3		3
慢性肾炎	3			3		3
类风湿性关节炎	3			3		3
慢性胃炎	3			3		3
心力衰竭	2			2		2
夜 盲	2			2		2
痔	2			2		2
肛门瘻管	2			2		2

* () 内为%。

7. 其他 ①周××,女,32岁,复发性口腔溃疡5~6年,反复发作,久治不愈,服锌1天见效,2周痊愈。②范××,男,54岁,早衰,脱发,精神不振,性欲减退,服锌2周自感精神好转,性欲增强,脱发减少。

五、口服锌剂的应用原则、剂量、疗程及适应症

1. 口服锌应用的原则 ①研究和应用微量元素时,尽可能不用注射法,而要用口服剂型,以利吸收、运输、减少毒性及充分利用。②口服剂必需选用“药用规格”

的药品;③剂量及浓度要小,以每日剂量不超过生理需要量的5~10倍为宜,以确保安全,并减少副作用。通过口服硫酸锌片剂及溶液副作用的研究(1958),发现服用同样剂量的硫酸锌($450\text{mg ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$),片剂的副作用为15%,1%的溶液为10%,2%的溶液为18%,而0.5%的为4%。从而作者认为以不超过0.5%的溶液为宜。④疗程不宜太长,一般不超过2个月为佳,最多不大于3个月,以防积蓄毒性;⑤严格选择适应症,避免滥用;⑥不迷信某项生化指标,

表2 对照组与服锌组的疗效比较

对 照 组*	例 数	疗 效 (例 数)**			总有效率 % (例数)	P 值
		痊 愈	显 效	有 效 无 效		
瘡 瘡						
VB ₆ 组	54		3(5.6)	23(42.3) 28(51.9)	48.1(26)	<0.005
四 环 素 组	42	3(7.1)	8(19.0)	18(42.9) 13(31.0)	69.0(29)	<0.05
卟 卟 菌 苗 组	30		3(10.0)	12(40.0) 15(50.0)	50.0(15)	<0.005
中 药 组	18		3(16.0)	8(44.4) 7(38.9)	61.1(11)	<0.05
VA 组	15			6(40.0) 9(60.0)	40.0(6)	<0.001
外 用 药 组	31		2(6.5)	15(48.4) 14(45.0)	54.8(17)	<0.01
慢性小腿溃疡	25				25(100.0)	(0)
慢 性 湿 疹	20		2(10.0)	11(55.0) 7(35.0)	65.0(13)	<0.05
神 经 性 皮 炎	20		2(10.0)	7(35.0) 11(55.0)	45.0(9)	>0.05
银 屑 病	20		3(15.0)	8(40.0) 9(45.0)	55.0(11)	>0.05
合 计	275	3(1.1)	26(9.5)	118(42.9) 138(50.2)	49.8(137)	<0.005
服 锌 组	1102	476(43.1)	370(39.2)	202(18.2) 54(4.9)	95.1(1048)	

* 采用常规治疗方法

** () 内为%。

对完整的人体,应以服药后出现的病情改善,营养状况等做为判断微量元素疗效的主要指标。

2. 口服硫酸锌的毒性与剂量

根据多年来研究硫酸低铁中毒的大量成果,硫酸根的毒性不大^[1],而锌又系人体必需微量元素,结合国内外一系列有关锌的药代动力及毒理学研究(表3)^[9-11]、长期临床观察^[12-16],以及作者1959~1984年间先后服4个疗程未现不良反应。口服一定剂量和剂型的锌(成年人口服300~450mg ZnSO₄/日,相当于70~102mg Zn⁺⁺/日;儿童按Zn⁺⁺ 1mg/kg/日),还是比较安全的^[1,9,10],国外学者对口服硫酸锌660mg/日6~12个月者进行系统观察,未见任何不良反应,血象及肝功能也未见异常变化^[1]。Oelshlegel研究证明,口服ZnSO₄ 110mg gid不会使血清锌超过生理需要浓度^[9],与作者的观察一致。

3. 疗程 以4~8周为宜。疗程太短(如小于3周),疗效不巩固,复发率高;太

表3 国内毒理学研究

项 目	指 标
急性毒性试验	锌的LD ₅₀ 雄鼠为122.6±8.74,雌鼠为162.9±15.50。铜锌比为03:07时,明显拮抗铜的毒性
蓄 积 毒 性	可减少铜对金鱼的死亡率,蓄积系数>5.0
致 畸	锌可减少铜引起胎鼠体重减轻,流产及胚胎异常率,还能对抗铜对鸡胚的毒性,提高存活率。
DNA抑制试验	锌不抑制鼠肾、脾DNA合成。
微 核 试 验	嗜多染红细胞中微核千分率正常。
亚急性毒性	3 $\frac{1}{2}$ 个月不影响大鼠体重,尿羟脯氨酸,低分子量蛋白质及脾脏脏器正常

长则虑及积蓄作用。根据我们长期门诊经验,最好6~8周。

4. 适应症 口服锌对某些皮肤疾病,例如痤疮、慢性湿疹,慢性小腿溃疡,某些神经性皮炎,肠原性肢皮炎等有较好的疗效;对儿童营养性或原因不明的生长迟缓,厌食、异食癖、免疫功能低下,反复感染及易感冒者也有较好疗效。我们还初步发现,口服锌对

精子过少、活动率低的男性不孕症；早衰、口腔溃疡、门脉性肝硬化、肾脏疾病、慢性胃炎等也相当有益。这可能与锌参与200多种酶的合成与激活，促进上皮细胞及纤维母细胞生长、繁殖、再生，参与免疫、蛋白质及核酸的合成，促进睾酮分泌及精子生成等生理功能及营养作用有关^[1,9,10]。

参 考 文 献

- [1] 孔祥瑞：《必需微量元素的营养，生理及临床意义》，第一版，合肥：安徽科技出版社，1982，211，255，257，118。
- [2] 李文杰：安徽医学 1983，(4)：256
- [3] 中国出版年鉴 1983，39，41，488
- [4] 孔祥瑞等：上海第二医学院学报 1984，4：268
- [5] 孔祥瑞：新药与临床1985，4(5)：15
- [6] 孔祥瑞：微量元素 1986，(3)：26
- [7] Vallee, BL, et al: N Eng JMed 1956，255：403。

- [8] 孔祥瑞等：中级医刊，1987，(7)：27
- [9] 孔祥瑞：上海医学1982，5：228
- [10] Prasad AS: Nutritional Bioavailability of Zinc Washington D. C, ACS 1983, 1.
- [11] 孔庆瑚等：浙江卫生实验院院报1981，(32)：227. 1982，(33)：337
- [12] Michaelsson G, et al: Effects of oral zinc and Vitamine A in acne vulgaris, Arch Dermatol 1977，113：31. 1983，(4)：256.
- [13] Hillstrom L, et al: Br J. Dermatol 1977，97：679
- [14] 沈大荣等：中华皮肤科杂志1984，47：35
- [15] 乌成霖等：临床皮肤科杂志1994，13(1)：48
- [16] 叶元春等：临床皮肤科杂志1981，10：136
- [17] 孔祥瑞：老年学杂志1986，6(3)：42
- [18] Hambige KM, et al: Zinc. In Mertz W (ed) Trace Elements in Human and Animal Nutrition Vol 2 1986，1~136