

# 鋅

王果行 郭志宏 邱雅鈴

## 前言

鋅 (zinc, Zn) 是人體必需的微量元素，具有促進生長、神經發育、維持正常的免疫及生殖系統，與調節內分泌功能。鋅參與核酸、蛋白質及脂肪代謝、荷爾蒙合成、基因表現、訊息傳遞及細胞凋亡等<sup>(1)</sup>。邊緣性鋅缺乏常發生在 (已) 開發中國家的嬰兒、孩童及孕婦族群，甚至常見接受周邊靜脈營養的病患出現鋅缺乏症<sup>(2)</sup>。在 2005–2008 國民營養健康狀況變遷調查發現，成年國人的每日鋅攝取值明顯低於足夠攝取量 (AI)，其血液及指甲中之鋅平均含量亦低於正常範圍 (尙未發表)。至於嬰幼兒及孩童的鋅攝取量相關資料，仍欠缺。本次國人營養素 (鋅) 足夠攝取量及上限攝取量 (UL) 之修訂，同時參考「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」、及「2001 美國 DRI 報告」。修訂數據部份包括足夠攝取量在 1–3 歲、4–6 歲、7–9 歲、及 10–12 歲，分別向下修訂為 5、5、8、10 mg/d；上限攝取量在 0–6 個月、7–12 個月、及 1–3 歲，則修訂為 7、7、9 mg/d。

## 營養生化生理功能

### 一、理化性質

鋅的原子序 30，原子量是 65.38，屬於第一列過渡元素。15 種的鋅同位素中，以 <sup>65</sup>Zn 最常被使用<sup>(3)</sup>。鋅是一還原劑，可與鹵族、碳酸、磷酸、硫酸、草酸 (oxlate)、及植酸 (phytate, inositol hexaphosphate) 等結合，其溶解

度差異大。鋅以兩價離子  $Zn^{2+}$  為主。在生物體內，鋅含量是僅次於鐵外之一微量礦物質，可與蛋白質、胺基酸、胜肽、核苷酸等形成錯合物。鋅對於催化活性、維持結構穩定及基因調節等生理功能，扮演相當重要角色<sup>(4,5)</sup>。

## 二、營養生化功能

鋅營養狀態與免疫、生長、神經傳遞與生殖功能的維持息息相關<sup>(6)</sup>。鋅是 300 種以上酵素的構成要素，例如 RNA 聚合酶 (polymerases)、乙醇去氫酶 (alcohol dehydrogenase)、碳酸酐酶 (carbonic anhydrase)、鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 與超氧化物歧化酶 (Cu/Zn superoxide dismutase, Cu/Zn-SOD) 等。鋅協助 DNA 及 RNA 合成、參與蛋白質及酒精代謝，及穩定細胞膜的硫基及磷脂質結構，亦與金屬硫蛋白 (metallothionein) 的氫硫基鍵結及具有穩定 Cu/Zn-SOD 結構之特性，有效清除自由基。鋅指蛋白 (Zn-finger proteins) 中的鋅，與胺基酸中的半胱胺酸 (Cysteine) 與組胺酸 (Histidine) 形成配位鍵並形成獨特指頭的形狀，進而調控核苷轉錄以及基因表現功能例如鋅指蛋白 SP1、維生素 A 酸受體 (retinoic acid receptors)、維生素 D 受體等。鋅在突觸傳遞 (synaptic transmission)、生長激素活性、與細胞訊號傳導上，亦扮演相當重要角色<sup>(6,7)</sup>。

鋅可以活化胸腺肽 (thymulin) 與誘發單核球產生介白質 -1 (IL-1)、介白質 -6 (IL-6) 和腫瘤壞死因子 (TNF- $\alpha$ )，刺激 T 細胞產生 lymphokines，增加人體免疫功能。相對的，鋅缺乏會抑制人體的 T 和 B 細胞活化、降低嗜中性白血球和巨噬細胞的趨化反應、 $CD4^+/CD8^+$

比率、毒殺型 T 細胞、與第 1 型輔助 T 細胞功能不全、降低胸腺肽活性和細胞激素減少。此外，鋅促進濾泡刺激素、黃體素合成與分泌。鋅可以改善暗適應 (dark adaptation)、促進胰島素分泌，亦為精子形成及正常睪丸功能所需<sup>(8-11)</sup>。

### 三、生理吸收代謝、個體存量與排泄

鋅廣泛分布在全身組織與體液，如眼睛的視網膜、脈絡膜 (choroid)、視神經、肌肉、肝臟、胰臟、骨骼、前列腺素、精液、血液與頭髮中，均有較高的含量<sup>(12,13)</sup>。新生兒體內的鋅總含量約 140 mg，成年男性為 2.5 g，成年女性為 1.5 g<sup>(14)</sup>。

鋅的吸收主要發生在十二指腸與空腸，鋅的營養狀態及鋅攝取量多寡會影響其吸收。鋅攝取量不足或體內有明顯缺鋅狀態時，其吸收率升高，內源性鋅的流失量則明顯減少。食物中的鋅和胺基酸、蛋白質、及核苷酸結合，經消化系統作用後由小腸細胞負責吸收，再經由肝門靜脈與血液某些蛋白質結合運送到肝臟。人體血漿中的鋅濃度約為 12–18 mmol/L，大部份與白蛋白 (albumin)、 $\alpha_2$ -巨球蛋白 ( $\alpha_2$ -macroglobulin)、或金屬酵素 (metalloenzymes) 結合<sup>(3)</sup>。

鋅的排泄途徑包括：腸道所排出的鋅是食物中未被吸收的鋅與內源性鋅的總和，當身體需要鋅時，腸道所排泄的鋅可經由小腸細胞再吸收利用<sup>(3)</sup>。體內少量的鋅可經由尿液、汗液、皮膚、指甲、頭髮、精液、乳汁與月經途徑，而排出體外<sup>(7,15)</sup>。

# 鋅需要量評估與營養缺乏症

## 一、鋅缺乏症

鋅缺乏的症狀有生長遲滯、青春期發育延遲、勃起功能障礙、腹瀉、噁心 (anorexia)、雄性禿、舌炎 (glossitis)、趾甲失常 (nail dystrophy)、夜盲症狀、性腺機能低下 (hypogonadism)、感染率增加、味覺遲鈍、食慾下降及免疫降低、傷口癒合能力差、認知與行為異常等<sup>(16)</sup>。出現鋅缺乏的有關疾病，如克隆氏症 (Crohn's disease)、乳糜瀉 (celiac disease)、長期酗酒 (chronic alcoholism)、肝硬化 (cirrhosis)、肝炎 (hepatitis)、鐮刀型紅血球症 (sickle cell disease)、腎衰竭、及腸病性肢端皮炎 (acrodermatitis enteropathica)。此外，其它條件如年老、懷孕、哺育、給予長時間的靜脈輸液、採行全素飲食者、短腸症 (short bowel syndrome) 及腸道手術等，均可能增加鋅缺乏機率<sup>(17-21)</sup>。

## 二、生化/功能性指標

測量血清及血漿鋅濃度，仍是最常見的鋅營養狀態之評估方法，但可能無法反映整體鋅營養狀態的變化。鋅缺乏，乃指血清或血漿鋅濃度低於 0.75 g/mL (< 11.5 mol/L)；邊緣性的鋅缺乏定義為血鋅濃度在 0.75–0.85 g/mL (11.5–13.0 mol/L) 之間<sup>(22)</sup>。然而，血球或血小板在凝固過程會釋出鋅，可能造成血清鋅檢測值高於血漿鋅。另一方面，血鋅含量可能受急性期反應、感染、禁食、藥物、運動、老化、營養不良、樣品污染、及檢測技術等潛在因素所影響。例如免疫細胞在感染時會大量增生且分泌

細胞素 (cytokines)，需大量鋅參與，導致血鋅濃度降低。在禁食時，肌肉蛋白質之異化代謝則使得血鋅濃度明顯升高<sup>(23,24)</sup>。

檢測鋅含量的方法，常基於檢體來源、特性、體積及經費考量，國內實驗室常使用火燄原子吸光光譜儀 (flame atomic absorption spectrometry, flame AAS) 或石墨爐原子吸光光譜儀 (graphite furnace AAS)、感應耦合電漿質譜儀 (inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)、直接固體進樣石墨爐原子吸光光譜儀 (direct solid AAS) 或熱中子活化分析儀 (thermal neutron activation system) 等不同儀器進行分析。然而，檢測過程必須要注意偵測極限、採樣方式、樣品基質的複雜性與變異性、檢體前處理方式、基質修飾劑 (matrix modifier)、記憶效應 (memory effects)、光譜干擾 (spectral interference)、中子通量、照射及衰減時間等，這些影響因素可能造成不同實驗室間的分析差異。

另一方面，毛髮、指甲、紅血球、白血球、或 24 小時尿液量中的鋅濃度，也被視為反映鋅營養狀態之生化指標。其他如血清中的血管收縮素轉換酶 (apo/holo-ACE) 活性比、紅血球的金屬硫蛋白 (metallothioneins) 之蛋白質質量、單核球的金屬硫蛋白 mRNA 濃度、血漿中的乳酸脫氫酶、鹼性磷酸酶、核酸酶 (ribonuclease) 與紅血球的五胺基酮戊酸脫氫酶 (5-aminolevulinic acid dehydrogenase) 活性，亦被應用在臨床上作為反映鋅營養狀態的功能性指標<sup>(25-27)</sup>。然而，這些指標的應用仍有不同的限制。例如金屬硫蛋白表現可能受到老化、氧化壓力、

發炎性細胞素及營養狀態的影響；單核球金屬硫蛋白 mRNA 濃度，可能較能反映邊緣性鋅缺乏狀態。重金屬或疾病也可能造成乳酸脫氫酶活性的變化等<sup>(28-31)</sup>。近來研究指出對於健康受試者，以血清、血漿或毛髮的鋅濃度來評估鋅狀態，是非常可靠的<sup>(32)</sup>。

## 鋅參考攝取量

### 一、嬰兒

美國於 1989 版 RDA 報告中修訂<sup>(33)</sup>，以嬰兒配方作為鋅主要來源，其建議攝取量 (RDA) 在 0–6 個月、及 7–12 個月為 5 mg/d。然而，在 2001 美國 DRI 報告中則改以母乳作為嬰兒的鋅主要來源，修訂其足夠攝取量在 0–6 個月及 7–12 個月，分別為 2、3 mg/d<sup>(18)</sup>。修訂考量在於：以母乳餵養的嬰兒比餵養嬰兒配方者，有顯著較高含量的血漿鋅<sup>(34)</sup>；母乳中鋅含量較嬰兒配方低，但前者有較高的生物可利用率，與含有較多的乳鐵蛋白 (lactoferritin)、白蛋白及較少的酪蛋白 (casein) 有關。一份 2003 年的調查報告進一步指出，1 歲前的非母乳餵養嬰兒其鋅攝取量明顯超過 UL 值 (4–5 mg/d)<sup>(35)</sup>。

美國疾病管制中心 2010 年的哺餵母乳調查報告指出，43 % 嬰兒在 6 個月時仍以母乳餵養，其中在俄勒岡州則高達 62 %<sup>(36)</sup>。至於社會指標統計年報指出，嬰兒滿月時純母乳哺育率為 54.3 %，六個月時則僅剩 15.9 %<sup>(37)</sup>，顯示國人以母乳餵養的風氣仍無法大幅提高。由於國人嬰兒的鋅攝取量與吸收率之資料欠缺，參

考「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」，以因子加算法計算，由小腸流失的鋅量為 50  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，從尿液流失的鋅量為 6.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，成長中所需的鋅量為 20  $\mu\text{g}/\text{g}$ ，平均需要量之估計值為 700  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。嬰兒對鋅的吸收率以 30 % 計算，分布變異度 CV 15 %，則建議量之估計值為 3.05 mg/d。由於國人嬰兒鋅攝取量與吸收率之資料欠缺，因此維持 0–6 個月及 7–12 個月的足夠攝取量為 5 mg/day，應足以涵蓋嬰兒鋅之基礎代謝與成長之需求。

## 二、兒童

台灣國小學童營養健康狀況調查 (2001–2002 年) 以 24 小時飲食回顧法評估國小學童膳食營養狀況，並無兒童鋅攝取量、鋅營養狀況與成長之間的關聯資料。參考「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」，以因子加算法估計由小腸流失的鋅量為 34  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，從尿液流失的鋅量為 6.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，成長中所需的鋅量為 20  $\mu\text{g}/\text{g}$ ，平均需要量之估計值為 620  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。兒童對鋅的吸收率以 30 % 計算，分布變異度 CV 15 %，則建議量之估計值為兒童 1–3 歲 2.69 mg/d，4–6 歲 4.54 mg/d，7–9 歲 6.45 mg/d，10–12 歲 8.91 mg/d。並參考美國 RDA 3–8 mg/d 的原則，將兒童之足夠鋅攝取量修訂 1–3 歲、4–6 歲、7–9 歲、10–12 歲，分別是 5、5、8、10 mg/d。相較於其他國家的鋅攝取建議值，已經無缺乏之虞。

## 三、青少年

此年齡層者因飲食習慣偏差及生長需求因素，可能會

出現輕度鋅缺乏。根據「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」指出，國人由於青春期開始兩性之成長速率與生理需求有明顯的不同，以因子加算法估計由小腸流失的鋅量為 34  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，從尿液流失的鋅量為 14  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ，成長中所需的鋅量為 20  $\mu\text{g}/\text{g}$ ，平均需要量之估計值為 620  $\mu\text{g}/\text{d}$ 。另外計入由月經或精液所流失的平均鋅量 100  $\mu\text{g}/\text{g}$ ，估計鋅的平均需要量為男性 2.71 mg/d，女性 2.49 mg/d。青少年對鋅的吸收率以 30 % 計算，分布變異度 CV 15 %，則建議量之估計值男性為 11.8 mg/d、女性 10.8 mg/d；16–18 歲的男性為 13.1 mg/d，女性為 11.1 mg/d。因此，維持足夠鋅攝取量為男性 15 mg/d，女性 12 mg/d。相較於其他國家的鋅攝取量之建議值，應無缺乏之虞。

#### 四、成人

在 2005–2008 國民營養健康狀況變遷調查發現，男性或女性成年人每日的鋅攝取情形，仍未達國人膳食營養素 (鋅) 足夠攝取量。因此，參考「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」指出利用平衡實驗，若每日鋅的攝取量為 10 mg/d 會有負平衡的出現，美國飲食至少需含鋅 12 mg/d 才能維持足量的鋅營養狀況。美國訂定鋅的 DRIs 是採用因子加算法推算成人之鋅平均需要量，成年男性由從尿液流失的鋅量為 0.63 mg/d，皮膚等表面流失鋅量為 0.63 mg/d，精液所流失的平均鋅量 0.1 mg/d，小腸內源性流失的鋅量受攝取量之影響，若鋅的攝取量在 0.8–5.5 mg/d 範圍內，則每 1 mg 對應內源性鋅為 0.6 mg，美國訂定 DRIs 估計男性鋅的平均需要量為 3.84 mg/d。成年女性由從尿液流失的鋅量為 0.44 mg/d，



皮膚等表面流失鋅量為 0.46 mg/d，月經所流失的平均鋅量 0.1 mg/d，美國訂定 DRIs 估計男性鋅的平均需要量為 3.3 mg/d。根據相同的原則，以國人體重比例調整，估計男性鋅的平均需要量為 3.13 mg/d，女性為 2.87 mg/d。成人對鋅的吸收率以 30 % 計算，分布變異度 CV 15 %，則建議量之估計值男性為 13.6 mg/d、女性 12.4 mg/d。因此成人鋅足夠攝取量仍訂定為男性 15 mg/d、及女性 12 mg/d。

## 五、懷孕與哺乳

孕婦的鋅營養狀態不足，可能造成胎兒在子宮內生長遲滯與神經管缺陷。根據「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」指出為保障孕婦與胎兒沒有鋅缺乏之疑慮，因此懷孕期間增加之鋅攝取量訂為 3 mg/d，加上平日之 12 mg/d，鋅的足夠攝取量訂為 15 mg/d。另一方面，哺育婦女的鋅營養狀態偏低，將限制鋅進入乳汁中<sup>(38)</sup>。根據「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」指出孕期時鋅的需要量除了母親平日之需要外，還要加上懷孕時組織增長所需要的鋅量。懷孕期間母親與胚胎組織增長所需之鋅量隨孕期增加而增加，第一孕期所需之鋅量為 0.08 mg/d，第二孕期為 0.24 mg/d，第三孕期為 0.53 mg/d，第四孕期為 0.73 mg/d。以吸收率 30 % 計算，分布變異度 CV 15 %，則建議量之估計值為第一孕期所需之鋅量為 0.39 mg/d，第二孕期為 1.04 mg/d，第三孕期為 2.34 mg/d，第四孕期為 3.12 mg/d。雖然懷孕初期組織增長時所需的鋅量較少，但初期為胎兒發育之關鍵時期，為保障孕婦與胎兒沒有缺乏之疑慮。因此，懷孕期間增加

之鋅攝取量訂為 3 mg/d，加上平日之 12 mg/d，所以鋅的足夠攝取量訂為 15 mg/d，所以哺乳婦女鋅之足夠攝取量建議為 15 mg/d。哺乳期婦女的足夠攝取量相較於其他國家的鋅攝取量之建議值，應無缺乏之虞，故本次修訂不再調整。

## 國人鋅營養狀態與慢性疾病風險相關性

### 一、主要食物來源

動物性來源如肝臟、魚肉、及瘦肉的鋅含量高，由於含硫胺基酸 (sulfur-containing amino acids) 結構及無干擾因子，有較高吸收率與生物可利用率。一般植物性食品中的含鋅量低，其植酸與鋅可以結合形成不被消化的複合物，進而干擾鋅之生物可利用率<sup>(3)</sup>。當植物性來源的植酸與鋅比值若不超過 15，鋅吸收將不受影響。然而，全素者飲食中的植酸/鋅比值，可能超過 15，建議增加鋅攝取量<sup>(39)</sup>。一般動物性蛋白質可以增加鋅吸收，植物性蛋白不會抑制其吸收。其它食物成份如草酸、單寧 (tannin) 與木質素 (lignin) 等，亦可能干擾鋅的吸收。這些干擾因子，可見於全穀類食物、莢豆類、葉菜類、豆製品、咖啡與茶等。飲食中的鐵與鋅比例大於 2 時，亦可能抑制鋅的吸收<sup>(8)</sup>。至於大蒜與洋蔥，可以增加穀物中的鋅可利用率。浸泡與發酵亦可以降低植物性食物的植酸含量<sup>(40,41)</sup>。此外，沒有充分證據指出富含鈣質的食物會明顯抑制鋅吸收。

### 二、攝取量

在 2005–2008 國民營養健康狀況變遷調查，乃以 8

個地區層以多層多段隨機集束取樣。發現成年國人(19-30 歲、31-50 歲、51-70 歲、71 歲以上)每日的鋅攝取量，普遍低於國人膳食營養素(鋅)足夠建議攝取量，尤以老年人最為明顯。在 19-30 歲部分，僅有男性在北二層的鋅攝取量達到於足夠攝取量；在 31-50 歲、51-70 歲及 71 歲以上，所有區層的受試對象之鋅攝取量，均未達足夠攝取量。以上結果顯示我國成年人的鋅每日攝取量，仍未達足夠建議攝取量。

### 三、生化營養狀態

在 2005-2008 國民營養健康狀況變遷調查發現，成年國人血鋅含量均有偏低的情形。不同年齡層男性(19-30 歲、31-50 歲、51-70 歲、及 71 歲以上)的血鋅濃度均顯著高於女性。男性在 51-70 歲及 71 歲以上兩個年齡層有最低的血鋅濃度；女性在 4 個年齡層的平均血鋅含量均明顯低於 11.5 mol/L，其中以 71 歲以上年齡層有最低濃度。此外，成年國人在不同年齡層的腳指甲鋅平均濃度，均比國外文獻報導之檢測參考值低。

### 四、慢性疾病風險相關性

鋅轉運蛋白 (Zn transporters) 在轉移性乳腺癌 (metastatic breast cancer)、胰島素修飾、與第 1 型糖尿病自身抗原上，扮演重要角色<sup>(41)</sup>。鋅營養狀態與降低發炎反應、氧化壓力、促進 DNA 修護、及抑制癌細胞增生有關，進而降低攝護腺癌的罹患率<sup>(11)</sup>。鋅可以影響腎素-血管收縮素-醛固酮系統 (rennin-angiotensin-aldosterone system) 恆定，進而與高血壓及胰島素抗阻 (insulin resistance) 有

關<sup>(42,43)</sup>。鋅缺乏會降低腸細胞攝入鈣、減少類胰島素生長因子 (insulin-like growth factor-1, IGF-1)、第 1 型膠原蛋白及骨鈣化素 (osteocalcin) 合成、與抑制鹼性磷酸酶活性，進而增加骨質疏鬆症的高風險<sup>(44,45)</sup>。鋅指蛋白的調節，亦與抑制轉錄因子 NF-κB 活化及降低動脈粥狀硬化有關<sup>(36-48)</sup>。

## 過量危害與毒性

### 一、毒性

食物來源之鋅並無任何危害報告。鋅過量的中毒現象，主要是大量攝取裝在鍍鋅容器的食物所造成的急性鋅中毒、或是長期攝取鋅上限攝取量。通常短時間攝取鋅上限攝取量是安全的，但孕婦或哺乳婦女則不宜<sup>(18)</sup>。輕度鋅缺乏症，可以使用 2-3 倍建議攝取量 (RDA) 之鋅劑量來治療；中度及嚴重鋅缺乏症，可使用 4-5 倍 RDA 鋅劑量來治療，並持續給予 6 個月<sup>(17)</sup>。

然而，鋅過量的中毒現象包括腸胃道的副作用、噁心、嘔吐、抑制免疫反應、降低血漿中高密度脂蛋白 (HDL)-膽固醇濃度、銅缺乏、低色素小球性貧血、腎結石 (nephrolithiasis) 與泌尿生殖系統的併發症等<sup>(5,17)</sup>。

### 二、過量危害及上限攝取量之訂定

根據「國人膳食營養素參考攝取量及其說明修訂第六版」之說明，以防止銅 (copper) 缺乏作為鋅上限攝取量 (UL) 之參考，成人最低危害量 (LOAEL) 採用鋅補充量 50 mg/d，不確定因素 (UF) = 1，建議鋅上限攝取量訂為 35 mg/d，適用鋅補充劑與營養強化用鋅<sup>(3)</sup>。至於嬰兒之鋅

上限攝取量，修正為 0–6 個月 7 mg/d，7–12 個月 7 mg/d。兒童與青少年依照體重比例計算，鋅上限攝取量修正為 1–3 歲 9 mg/d；其餘年齡層維持與修訂第六版相同，4–6 歲 11 mg/d，7–9 歲 15 mg/d，10–12 歲 22 mg/d，13–15 歲 29 mg/d，16 歲以上、懷孕與哺乳期為 35 mg/d。

### 參考文獻

1. Shrimpton R. Zinc deficiency--is it widespread but under-recognized? In: Subcommittee on Nutrition News, vol 9. Geneva, United Nations Administrative Committee on Coordination: 1993; pp.24-7.
2. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr.* 2000;130: 1344s-9s
3. 蕭寧馨。鋅。行政院衛生署：國人膳食營養素參考攝取量及其說明，修訂第六版。2003; pp.448-55.
4. Dibley M. Present knowledge in nutrition. Bowman BA, Russell RM (eds), 2001; pp. 329-351, ILSI Press, Washington, DC.
5. Davis SR, Cousins RJ. Metallothionein expression in animals: a physiological perspective on function. *J Nutr.* 2000;130:1085-8.
6. Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc: health effects and research priorities for the 1990s. *Environ Health Perspect.* 1994;102(suppl 2):5-46.
7. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J Nutr.* 2000;130: 1471s-83s.
8. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008;14:353-7.

9. Mocchegiani E, Giacconi R, Cipriano C, Malavolta M. NK and NKT cells in aging and longevity: role of zinc and metallothioneins. *J Clin Immunol*. 2009;29:416-25.
10. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr*. 2003;133:1473S-6S.
11. Gielen M, Tiekink ERT. Metallotherapeutic drugs & metal-based diagnostic agents: the use of metals in medicine. Higdon JV, Ho E (eds), 2005; pp.237-257, John Wiley and Sons, Ltd, English.
12. Galin MA, Nano HD, Hall T. Ocular zinc concentration. *Invest Ophthalmol* 1962;1:142-7.
13. Sandstrom B, Lonnerdal B. Promoters and antagonists of zinc absorption. In: Mills CF ed. *Zinc in Human Biology*. New York: Springer-Verlag, 1989; pp. 57- 78.
14. Dibley MJ. Chapter 31 Zinc. In: Bowman BA and Russell RM (eds). *Present Knowledge in Nutrition*. 8<sup>th</sup> ed. 2001; pp.329-343. Washington D.C.: ILSI Press.
15. Semba RD. *Handbook of nutrition and ophthalmology*. Humana Press. 2007; pp. 355-70.
16. King JC, Keen CL.11. Zinc. In: Shils, ME, Olson JA, Shilke M, Ross AC (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 1999; pp.223-39. Williams & Wilkins.
17. Saper RB, Rash R, Zinc: An essential micronutrient. *Am Fam Physician*. 2009; 79:768-72.
18. Institute of Medicine (U.S.). *DRI: Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington, DC: National Academy Press; 2001; pp.442-501.
19. Vasudevaraju P, Bharathi, T J, Shamasundar NM, Subba Rao K, Balaraj BM, Ksj R, T S SR. New evidence on iron, copper accumulation and zinc depletion and its relation with DNA integrity in aging human brain regions. *Indian J Psychiatry*. 2010;52:140-4.

20. Ko WS, Guo CH, Hsu GSW, Chiou YL, Yeh MS, Yaun SR. Effects of zinc supplementation on the treatment of chronic hepatitis C patients with interferon and ribavirin. *Clin Biochem.* 2005;38:614-20.
21. Guo CH, Wang CL, Chen PC. Chapter 10. Micronutrient metabolism in hemodialysis patients. In: *Hemodialysis - Different Aspects*, Maria Goretti Penido (eds), 2011; pp. 173-204, InTech
22. Sauberlich HE. Laboratory of tests for the assessment of nutritional status. Second edition. Boca Raton, CRC. 2<sup>nd</sup> eds. 1999; pp.383-96.
23. Sánchez C, López-Jurado M, Planells E, Llopis J, Aranda P. Assessment of iron and zinc intake and related biochemical parameters in an adult Mediterranean population from southern Spain: influence of lifestyle factors. *J Nutr Biochem.* 2009;20:125-31.
24. Lbs KH and Rink L. Zinc-altered immune function. *J Nutr.* 2003;133:1452S -6S.
25. Wood RJ. Assessment of marginal zinc status in humans. *J Nutr.* 2000;130: 1350s-4s.
26. Takeda N, Takaoka T, Ueda C, Toda N, Kalubi B, Yamamoto S. Zinc deficiency in patients with idiopathic taste impairment with regard to angiotensin converting enzyme activity. *Auris Nasus Larynx.* 2004;31:425- 8.
27. Sullivan VK, Burnett FR, Cousins RJ. Metallothionein expression is increased in monocytes and erythrocytes of young men during zinc supplementation. *J Nutr.* 1998;128:707-13.
28. Mocchegiani E, Malavolta M, Muti E, Costarelli L, Cipriano C, Piacenza F, Tesei S, Giacconi R, Lattanzio F. Zinc, metallothioneins and longevity: interrelationships with niacin and selenium. *Curr Pharm Des.* 2008;14:2719-32.
29. Wanda Dobryczycka and Henryk Owczarek. Effects of lead, copper, and zinc on the rat's lactate dehydrogenase in vivo and in vitro. *Arch Toxicol.* 1981;48:21-7.

30. Liao AC, Li CF, Shen KH, Chien LH, Huang HY, Wu TF. Loss of lactate dehydrogenase B subunit expression is correlated with tumour progression and independently predicts inferior disease-specific survival in urinary bladder urothelial carcinoma. *Pathology*. 2011 [Epub ahead of print]
31. Allan AK, Hawksworth GM, Woodhouse LR, Sutherland B, King JC, Beattie JH. Lymphocyte metallothionein mRNA responds to marginal zinc intake in human volunteers. *Br J Nutr*. 2000;84:747-56.
32. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2009;89:2040S-51S.
33. Food and Nutrition Board. Zinc. In: National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989; pp.205-13.
34. Blakeborough P, Salter DN, Gurr MI. Zinc binding in cow's milk and human milk. *Biochem J*. 1983;209: 505-12.
35. Arsenault JE and Brown KH. Zinc intake of US preschool children exceeds new dietary reference intakes. *Am J Clin Nutr*. 2003;78:1011-7.
36. <http://www.cdc.gov/breastfeeding/data/reportcard2.htm>. Page last updated: August 1, 2011
37. 新生兒之生計。社會指標統計年報。2009; 33-7。
38. Bedwal RS, Bahuguna A. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia* 1994;50:626-40.
39. Kwun IS, Do MS, Chung HR, Kim YH, Beattie JH. The impact of rapid economic growth and globalization on zinc nutrition in South Korea. *Public Health Nutr*. 2009;12:1234-41.
40. Gibson RS, Yeudall F, Drost N, Mtitimuni B, Cullinan T. Dietary interventions to prevent zinc deficiency. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(suppl): 484s-7s.



41. Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:153-76.
42. Marreiro DN, Fisberg M, Cozzolino SM. Zinc nutritional status and its relationships with hyperinsulinemia in obese children and adolescents. *Biol Trace Elem Res.* 2004;100:137-49.
43. Tubek S. Selected zinc metabolism parameters in relation to insulin, renin-angiotensin-aldosterone system, and blood pressure in healthy subjects: gender differences. *Biol Trace Elem Res.* 2006;114:65-72.
44. Liu S, Madaai F, Hackshaw KV, Allen CE, Carl J, Huschart E, Karanfilov C, Litsky A, Hickey CJ, Marcucci G, Huja S, Agarwal S, Yu J, Caligiuri MA, Wu LC. The large zinc finger protein ZAS3 is a critical modulator of osteo- clastogenesis. *PLoS One.* 2011;6:e17161.
45. Kawakubo A, Matsunaga T, Ishizaki H, Yamada S, Hayashi Y. Zinc as an essential trace element in the acceleration of matrix vesicles-mediated mineral deposition. *Microsc Res Tech.* 2011;74:1161-5.
46. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc-suppressed inflammatory cytokines by induction of A20-mediated inhibition of nuclear factor- $\kappa$ B. *Nutrition.* 2010;27:816-23.
47. Stene MC, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG, Grande P, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Functional promoter variant in zinc finger protein 202 predicts severe atherosclerosis and ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:369-77.
48. Little PJ, Bhattacharya R, Moreyra AE, Korichneva IL. Zinc and cardiovascular disease. *Nutrition.* 2010;26:1050-7.