

腹泻临床管理新推荐

实施指南

适用于政策制定者和项目管理者



世界卫生组织



联合国儿童基金会



约翰霍普金斯大学
彭博公共卫生学院



美国国际开发署

腹泻临床管理新推荐

实施指南

适用于政策制定者和项目管理者



世界卫生组织



联合国儿童基金会



约翰霍普金斯大学
彭博公共卫生学院



美国国际开发署

目 录

1	引言	1
2	腹泻临床管理的新推荐	2
2.1	新 推 荐 的 内 容 是 什 么？	2
2.2	支 持 新 推 荐 的 科 学 证 据	3
3	如何将这些全球性的推荐转化为国家行动	6
3.1	确 定 主 要 的 利 益 相 关 者	6
3.2	搜 集 临 床 和 科 学 的 证 据	7
3.3	批 准 推 荐	8
3.4	修 订 / 更 新 政 策 指 南	9
4	关于实施新推荐的若干问题	10
	4.1 生 产	
	1	0
	4.2 供 应 管 理 问 题	12
	4.3 监 测 和 评 估	23
	附录 I 证据综述	25
	1. 补 锌 和 急 性 腹 泻 的 治 疗	25
	2. 补 锌 和 治 疗 迁 延 性 腹 泻	25
	3. 补 锌 与 急 性 和 迁 延 性 腹 泻 的 预 防	26
	4. 补 锌 与 血 性 腹 泻 的 治 疗 预 防	26
	5. 补 锌 和 成 本 - 效 益 评 估	26
	6. 补 锌 和 抗 生 素 的 不 合 理 使 用	27
	附录 II 参考文献	28
	1. 腹 泻 治 疗 策 略	28

2. 低 渗 O R S 的 科 学 依 据	28
3. 补 锌 的 科 学 依 据	29
4. 项 目 实 施:	32
5. 培 训 和 治 疗 指 南:	33
6. 辅 助 工 具 (包 含 在 C D 光 盘 中)	33
附录 III 腹泻管理中所用锌产品的使用规范	34
1. 剂 量	4
2. 锌 盐 的 类 型	34
3. 片 剂 类 型	34
4. 口 味 加 工	34
5. 价 格	4
6. 包 装	5
7. 保 质 期	35
致 谢	36

1 引言

多年来，尽管口服补液疗法（ORT）治疗急性腹泻获得成功是毋庸置疑的，但急性腹泻仍然是儿童死亡的主要原因。自从1978年WHO和UNICEF采用口服补液盐作为治疗脱水的首选疗法后，5岁以下儿童急性腹泻的死亡人数每年从450万下降到180万。尽管取得了如此巨大的成就，但在发展中国家急性腹泻仍然是儿童死亡的主要原因之一。

WHO和UNICEF已经公布了新修订的腹泻管理推荐，旨在大幅降低腹泻儿童的死亡数。这些推荐考虑了两项重要的最新成果：含较低浓度葡萄糖和盐的ORS新配方疗效增加；对腹泻患儿除补液外，还进行补锌取得明显效果。用家庭可及的ORS与液体预防和治疗脱水、母乳喂养、继续喂养、有选择的使用抗生素以及补锌10到14天，这些都是关键的治疗方法，有助于实现我们的目标。

本书为政策制定者和项目管理者提供了所需信息，有助于他们在全国范围内引进和推广新的ORS配方和补锌疗法，使其成为临床管理腹泻疾病的一部分。

2 腹泻临床管理的新推荐

这一部分总的目标是：

- 进一步理解WHO和UNICEF制定的腹泻临床管理的新推荐
- 使卫生部门的决策者能够充分了解，采纳或引进这些新的推荐

2.1 新推荐的内容是什么？

保健工作者治疗腹泻患儿时应该使用2003年WHO和UNICEF推荐的新的低渗透压ORS溶液。像以前一样，鼓励给腹泻患儿的家长提供2袋1升新配方ORS在家中治疗，直到儿童的腹泻停止。

给保健人员提供锌补充剂，在家中持续治疗10—14天。此外，在家中预防和治疗腹泻的相关指导材料（包括文字和图册），应该和ORS及锌补充剂一同提供。

仍然推荐使用家用液体预防脱水，选择合适的家用液体的标准仍和以前一样。但是，患儿在家中接受家用液体治疗腹泻的同时，也应接受补锌10—14天。

减少腹泻引起的疾病和死亡取决于政府和医学界对这些新疗法的科学证据和效果的接受程度；同时也要加强家庭预防和治疗腹泻知识的宣传，并为低收入家庭提供相关信息和支持。

因此，修订的推荐特别强调家庭和社区对腹泻管理的认识理解。

- 母亲和其他家庭成员应该——
 - 及早给患儿补充家中有的适宜液体，包括ORS（如果有）来预防脱水
 - 腹泻期间继续喂养（或者增加母乳喂养），腹泻后增加喂养
 - 识别脱水的体征并带患儿就医，接受新ORS或者静脉补充电解质溶液治疗，让他们熟悉需要治疗的症状（如血性腹泻）
 - 每天给患儿20mg锌，连续补充10—14天（6个月以下的婴儿每天10mg）

-
- 保健工作者应该——
 - 咨询母亲，在儿童腹泻发生时立即给予适宜的家用液体
 - 使用新的口服补液盐治疗脱水（在重度脱水的情况下给予静脉电解质溶液）
 - 强调在腹泻期间继续喂养或增加母乳喂养，腹泻后增加喂养
 - 仅在适宜情况下使用抗生素（例如，血性腹泻或细菌性痢疾），且不要使用抗腹泻药物
 - 给患儿补锌20mg/天，连续10—14天（6个月以下的婴儿10mg/d）
 - 指导母亲在患儿再次发生腹泻时增加补液，继续喂养

2.2 支持新推荐的科学证据

修订的推荐是WHO和UNICEF与美国国际开发署（USAID）及世界各地的其他专家合作制订的，是以以往的推荐为基础（及早增加液体的量，继续喂养或增加母乳喂养以及识别脱水体征），并考虑了最近的两项重要研究结果。

- 低葡萄糖和NaCl的ORS改良配方将缩短腹泻持续时间，减少大便的量以及减少不应有的静脉补液
- 在急性腹泻期间及腹泻后，补锌能够降低疾病的严重程度和持续时间，并可降低随后2—3个月内腹泻的发病率

2.2.1. ORS 配方的改进

在过去的25年中，WHO和UNICEF已经推荐了葡萄糖为基础的ORS的单一配方，以预防和治疗由于腹泻引起的脱水，不考虑病因及年龄因素。直到最近，所推荐的ORS含有90 mEq/l的钠，总渗透压为311 mOsm/l，在全世界范围内使用都证明有效，而且没有明显副作用。为过去一定时期内全球腹泻死亡率的明显降低发挥了重要作用。

过去20年，进行了很多研究来开发“改良”的ORS。目标是生产一种至少和标准ORS同样安全有效能够预防或治疗脱水的药物，而且也能减少大便的量或有其它重要的临床疗效。一种方法是通过降低葡萄糖和NaCl浓度来降低ORS溶液的渗透压，从而避免因脱水引起净液体吸收而导致的高渗透副作用。

2001年7月,在美国纽约举行的一个技术咨询会议回顾了对这种改进方法进行评估的有关研究,并向WHO和UNICEF作了技术性推荐,其内容是关于在急性非霍乱性腹泻患儿以及霍乱性患儿和成人中低渗ORS的有效性和安全性。

这些研究表明治疗急性非霍乱性腹泻患儿时,通过将钠浓度降到75 mEq/l,葡萄糖浓度降低到75mmol/l,总的渗透压降低到245mOsm/l,ORS的治疗效果有所改善。给患儿补这种液体,需要不定期的静脉补液治疗降低了33%。对该研究和其它关于低渗ORS液研究(渗透压210-268 mOsm/l,钠的浓度50-75 mEq/l)进行综合分析表明,大便的量降低了约20%,呕吐的发生率降低了约30%。对于霍乱儿童,使用245mOsm/l溶液似乎也 and 标准的口服补液一样安全且至少同样有效。

低渗ORS液含75 mEq/l 的钠,75 mmol/l的葡萄糖(总的渗透压是245 mOsm/l),对于治疗成人霍乱与标准的ORS一样有效,因此,对于治疗成人霍乱,它能够取代标准ORS。

特别是对于患有急性非霍乱性腹泻的儿童,由于低渗ORS液的疗效提高,WHO和UNICEF现在推荐大部分国家使用和制造下列组成的溶液以取代以前所推荐的总渗透压为311mOsm/l的ORS液。

低渗ORS液	g/L	低渗ORS液	mmol/L
氯化钠	2.6	钠	75
无水葡萄糖	13.5	氯化物	65
氯化钾	1.5	无水葡萄糖	75
柠檬酸钠	2.9	钾	20
		柠檬酸	10
		总渗透压	245

尽管WHO和UNICEF推荐这种单一的ORS配方,但以前的标准仍是可接受的。这些标准列在下面,详细描述了根据包装说明配好液体后的溶液成分。

- 总物质浓度(包括葡萄糖)应该在200—310mmol/l的范围内
- 各种物质的浓度
 - 葡萄糖—应该至少相当于钠的浓度,但不应该超过111mmol/l

-
- 钠—应该在60-90 mEq/l范围内
 - 钾—应该在15—25 mEq/l范围内
 - 柠檬酸—应该在8-12 mmol/l范围内
 - 氯化物—应该在50-80 mEq/l范围内

2.2.2. 锌补充剂治疗急性腹泻的作用

现认为治疗急性腹泻时，补锌会影响腹泻过程中的免疫功能、小肠内的结构或功能，以及上皮的恢复。已经发现缺锌在发展中国家的儿童中普遍存在，大部分发生在拉丁美洲、非洲、中东和南亚。研究已经证实锌在金属酶、多聚核糖体、细胞和细胞膜功能中发挥关键的作用，这也形成一个观念：认为它对细胞生长和免疫系统功能发挥了核心作用。已经表明腹泻过程中，肠内锌的丢失加剧了已经存在的锌缺乏。

一些随机对照临床试验评价了补锌对急性和迁延性腹泻的影响，为说明锌的临床重要性提供了可靠证据。2001年，WHO在印度新德里举行了专家会议，回顾了这些研究的成果。

这些试验的主要特征是随机安慰剂对照设计，研究对象的年龄在1个月到5岁之间，每天补充锌元素的剂量是5—45mg。在这些试验中，接受补锌的儿童比接受安慰剂的儿童身体恢复的更快（腹泻的持续时间减少了大约20%）。锌的治疗也使病程超过7天的可能性降低了20%。这些研究中的一部分是在医院进行的，测量的是锌补充剂对大便量的影响。补锌组与安慰剂组的儿童比较，大便总的排出量降低了18%—59%；在所有这些研究中，锌的效果不随年龄或营养状况等人体测量指标而显著变化。补锌的效果不依赖所使用的锌盐类型，硫酸锌、醋酸锌或葡萄糖酸锌效果是相同的。尽管最佳的剂量没有确定，但当通常使用的元素锌的剂量由20mg/d增加到30—40mg/d时，效果似乎有所增加。尽管目前所进行的大量研究是在缺锌比较普遍的东南亚，但世界其它地区所进行的研究也显示出了类似的结果。

研究表明当补充锌的剂量在10—20mg/d，连续10—14天时，能够显著降低腹泻的严重程度及其持续的时间。

附录 I 总结了支持腹泻管理新推荐的科学证据。本文所参考的所有文章以及一些重要的参考资料和用于宣传的讲课幻灯片范例都包含在CD光盘中，可以从WHO儿童青少年卫生与发展处（CAH，e-mail:cah@who.int）或者锌工作组获取。

3 如何将这些全球性的推荐转化为国家行动

表1 利益相关者名单

该名单应该根据各国具体情况增减。

卫生部

- 儿童卫生处项目
- 药剂和基本药物部门
- 疟疾控制计划
- 生殖健康和HIV/AIDS项目负责人
- 初级卫生保健负责人
- 健康教育部门
- 省级和区级卫生官员
- 培训部门

财政部

- 卫生预算负责人

专业组织

- 医学和儿科学会
- 护理学会
- 药剂师协会

私营部门

- 锌和ORS的制造商
- 进口商和批发商
- 私营医院和药房
- 药店
- 传统医学从业者

其它

- 国家卫生政策的制定者
- 儿童卫生政策的制定者
- 国家减贫策略的倡导者
- 儿童疾病综合管理的负责人
- 腹泻疾病控制项目的负责人
- 营养干预项目的负责人
- 非政府组织
- 合作伙伴，包括多边(WHO、UNICEF、世界银行等)和双边(USAID、英国国际开发署等)合作者

将新的推荐纳入国家卫生政策的步骤包括—

- 确定关键的利益相关者
- 搜集临床和科学的证据
- 批准新的推荐
- 修改或更新已有的政策指南

一个全面的新政策文件应该说明问题的背景；解释与现有政策、规划和策略的联系；澄清参与机构和组织的角色；解释新推荐的详细内容。

各国卫生政策环境和卫生体制是不同的，因此，引进和改变卫生政策没有在每个国家都适用的固定程序。本着这种精神，下面的操作步骤不是修改政策的绝对路线图，而是制订新的腹泻治疗政策（将锌和新的ORS液纳入其中）的指导原则。

3.1 确定主要的利益相关者

应该确定哪些利益相关者将要参与决策制定的过程，这可能包括国家和地方的政府官员，民间社会团体如非政府组织、专业协会、院校研究机构和私营部门（表1）。为了确保政策改变的一致性和有效的实施推进，应建立一种机制或机构，如国家委员会、代表工作组或特别工作组，其成员选自

于这些利益相关者。

专业医学组织如国家儿科协会等，尤其应该在新政策的制定和影响关键的决策者上发挥重要的作用。

必须理解现有政策和规划将受到新推荐的影响，包括那些与健康直接相关的政策，如国家卫生策略，也包括那些与社会发展有联系的政策（表2）。

需要分析决策制定过程以便计划下一步。决策的制定是复杂的，经常涉及许多矛盾冲突。应该找出决策制定的障碍，以澄清不清楚的问题，给政策制定者提出建议。

表2 可能受到新政策的影响政策、规划和策略

- 国家卫生政策
- 儿童卫生政策和儿童生存策略
- 国家减贫策略
- 儿童疾病综合管理
- 腹泻病控制规划
- 营养政策
- 千年发展目标
- WHO改善儿童青少年卫生发展指导策略

卫生保健体制的结构必须加以考虑。例如，有些国家卫生体制是权力下放的，许多决策是由地方制定的。在这种情况下，有必要尽早咨询当地决策制定者，让政策能够落实。

3.2 搜集临床和科学的证据

为了做出一个政策决定，必须有该治疗方案改变而产生益处的临床和科学证据。现有科学证据表明了腹泻管理新推荐的有效性，参见附录 I。主要参考文献也可参见附录 II。成本效益的证据可以帮助说服关心预算的项目管理者。

儿童疾病的流行病学资料可以用来说明腹泻对国家公共卫生的重要性。儿童疾病的病例管理资料，包括合理用药，有助于说明新推荐的潜在影响。

新政策所涉及和影响的利益相关者多种多样，包括公共和私营部门。每个部门都有它自己对相关问题的看法，他们的关注应予以阐述。因此，在改变政策的过程中，投入时间和精力准备这方面的文件，将使新推荐的拥护者获得所需的信息，以便对可能遇到的关切和问题做出反应。

国际组织，如WHO，UNICEF以及妇女、新生儿和儿童健康合作伙伴都可以帮助提供证据、信息以及其他国家的经验。

3.3 批准新推荐

在政策改变过程中，应该与主要利益相关者进行讨论。这些讨论的目的是回顾：

- 新推荐的特点和范围
- 如何将新推荐与国家需求联系起来
- 实施新推荐的意义和所需的资源

卫生部高层领导应该参加有关会议。这些高层决策者应该充分了解新推荐，以便具有相关知识主持随后的会议。有必要请专业组织（医学，医学相关和药学协会）、捐助者和其他合作伙伴（包括对改善农村儿童健康感兴趣的非政府组织）参与讨论。在前一部分描述的文件和附录 I 将对这些讨论有益，讨论的目的应该是获取专业协会和主要利益相关者对这些新知识的认可。

以证据综述和在当地获取的额外信息为基础，国家医学会和/或政策制定者应该能够明确制定新的腹泻管理推荐的全国性政策，应该描述ORS和锌分发的不同层次和类型。

表3 政策改变过程中潜在的关键问题

- 有政策改变的流行病学、社会学和行为学的证据的分析和展示吗？
- 对决策的政治环境进行分析了吗？
- 对可能的替代选择进行分析评估了吗？
- 建立适宜的组织/委员会来监督新的政策的制定和实施过程吗？
- 对实施政策的卫生体制能力进行分析了吗？
- 在利益相关者中对政策改变达成一致并进行宣传了吗？
- 有做出政策改变的官方决定吗？

政策改变过程中的关键问题能够帮助工作委员会或工作组制订计划，列于表3。这些步骤不是连续的，如果政策改变已经达成一致，不是所有的步骤都是有必要的。

例如，印度儿科协会(IAP)制定的腹泻管理方案中锌的使用描述如下：

2003年8月18-19日，IAP国家工作组关于腹泻治疗中使用锌的推荐：

- 以在印度和其它发展中国家的研究为基础，有充分的证据表明锌在急性腹泻口服补液治疗中的辅助作用。尽管口服补液仍是急性腹泻治疗方案的主要疗法，锌作为ORS的辅助疗法在降低大便的量和腹泻持续时间上有一定的效果

-
- 用锌治疗急性腹泻可能减少儿童其它感染的发病率和死亡率
 - 在腹泻期间给予20mg统一剂量的锌元素，对于6个月以上的儿童在腹泻停止后，应该给予至少7天
 - 根据所有这些研究，工作组建议使用锌盐，如推荐使用硫酸盐、葡萄糖酸盐或醋酸盐
 - 应该鼓励工厂生产只含锌的锌制剂。含铁的制剂不应该与锌同时使用，因为铁干扰锌的吸收

3.4 修订/更新政策指南

建立在IAP的研究和上述提到的科学证据的基础上，印度政府成立了委员会以总结ORS溶液治疗急性腹泻，以及补锌作为辅助疗法的作用。一些委员会的结论将构成治疗腹泻的新政策—

- 像印度儿科学会一样，WHO和UNICEF已经批准了在腹泻治疗中补锌作为ORS治疗的补充，委员会推荐在国家项目中引进补锌作为儿童腹泻管理中ORS的辅助治疗
- 每天20mg锌元素的剂量已经表明是有效和安全的，即使对于小婴儿，因此应该推荐
- 使用锌元素的产品，必须有至少2年的保质期
- 硫酸锌、醋酸锌和葡萄糖酸锌都是合理的锌盐形式。硫酸锌低成本、有效、安全，因此适合用于全国项目
- 锌通过初级医疗体系的医生推荐使用。但是，为了发挥对腹泻的最大治疗作用，锌和ORS应该可以从社区获得

4 关于实施新推荐的若干问题

这部分关注的是在腹泻治疗中将新的口服补液盐和锌补充剂纳入其他腹泻治疗推荐的重点内容（表 4），讨论影响公共和私营机构的实施问题。

尽管步骤是逐步推进的，但这并不意味着这些步骤必须要按部就班。实际上，措施必须平行进行以确保准备得当以及快速实施。不同的情况我们将在下面分别讨论：

表4 在治疗腹泻中引入新口服补液盐和锌补充剂的关键

1. 生产问题
2. 供应管理问题
 - a) 技术方面
 - i. 药品监督
 - ii. EML回顾
 - iii. STG和/或 IMCI规程回顾
 - iv. 培训和监督卫生工作者
 - v. 信息，教育和针对社区的卫生调查
 - b) 实施方面
 - i. 替换原有的ORS（如果采用低渗ORS）
 - ii. 逐渐采用锌治疗和新配方ORS的计划
 - iii. 预测需求和数量
 - iv. 地方生产
 - v. 采购
 - vi. 分销
 - vii. 库存管理
 - viii. 私人机构分销
 - ix. 质量保证审核机制
 - 药品监测
 - 产品质量监管
3. 监督和评价

4.1 生产

许多维生素产品和其他含锌的营养补充剂产品在市场上均有销售。然而，这些产品的含锌量并没有达到推荐的剂量。因此，需要一个仅含锌的产品（或是添加铜）。这个产品制剂应该掩盖锌在服用后的强烈金属味以增加儿童的接受程度。给儿童服用的锌盐制剂应该制成糖浆或是片剂。使用锌产品治疗腹泻详见附录 3。旨在帮助国家选择和使用合格锌产品，标题为“锌片剂和口服溶液的规范指南”的文件正在与美国药典合作制订中。该指南不久就会推出，可向世界卫生组织儿童和青少年健康与发展处或锌工作组索取。

4.1.1. 低渗口服补液盐

新的低渗口服补液盐配方已经在第二章中进行讲述，并且说明了对推荐做出更改的理由。口服补液盐的其他性质没有改变，包括配方的介绍。尽管新产品的包装和标识与旧产品有明显的差别，新的口服补液盐仍为袋装，一包溶于 1 升的清洁水。如果国

家已经确定了生产标准口服补液盐的厂家，就应该确保他们更换配方。帮助厂家更换配方的指南已经由 WHO/CAH 推出。生产操作的相关说明见附录 2，而且在前面提到的 CD 中也有生产说明。在无法生产新配方口服补液盐的地区，许多国际采购机构已经拥有了该产品，例如联合国儿童基金会自 2004 年就通过其供应商采购了新配方的口服补液盐。

4.1.2. 锌糖浆

锌糖浆相对来说比较容易开发和生产。这个产品的生产技术已经被许多国家掌握。在考虑锌糖浆是否能适用一个项目时就必须考虑它的成本。不仅是生产成本，还需要考虑储备和运输的成本。此外，要知道糖浆的保质期比其他制剂如片剂的保质期短。

含锌糖浆可能在许多国家都有供应。但是，在被推荐作为腹泻的治疗前，需要对于以下锌制剂的特性进行考察：

- 锌糖浆浓度应该是 10 mg/5 ml 或是 20 mg/5 ml
- 任何锌盐溶液，如硫酸盐，葡萄糖酸盐和醋酸盐，都可能在糖浆的成分中使用
- 糖浆中只允许添加锌。然而，在一些情况下，铜(1 mg/剂)也可以添加
- 铁不可以在任何锌制剂中添加，因其会阻碍锌的吸收
- 产品必须是由有 GMP 认证的厂家生产
- 在适当条件下，避光和干燥阴冷的地方 (<30℃) 储存，锌糖浆的保质期应该短于两年

4.1.3. 锌片剂

用于 1-59 个月儿童的锌片剂，在与一茶匙清洁水或是挤出的母乳混合后应快速分解（可分散片剂）。可分解性使其更容易给儿童服用，特别是小婴儿。除了便于使用，这些片剂比起糖浆来更轻，而且储存和运输的花费更低。可分解的片剂可以放入盛少量（约 5 毫升）清洁水（或挤出的母乳）的勺中，不到一分钟就可以配成给婴儿服用的溶液。为确保婴幼儿可以接受，在口味上也必须有所考虑。

对于糖浆，任何在溶液中用的锌盐，硫酸盐、葡萄糖酸盐和醋酸盐均可在片剂的成分中使用。在适宜的环境，阴凉处 (< 30℃) 避光条件下储存，锌片剂的保质期为也应该短于两年。

锌片剂的规格为 10 毫克或是 20 毫克。然而，一个国家只用一种剂型可以更简单且可以避免用药错误。因此，推荐生产和采购 20 毫克的片剂，并且

确保片剂有刻痕以方便分成 10 毫克的剂量给 6 个月以下的儿童服用。在这种情况下，大于 6 个月的儿童应该给予每天一整片，而 6 个月以下的儿童每天半片。如果使用的是 10 毫克，那么每天给予大于 6 个月儿童的剂量为 2 片。

锌片剂可以本地化生产。然而，许多国家没有片剂生产技术和质量保证体系达到 GMP 认证的药厂。如果需要进行地方生产，有兴趣生产这些片剂的当地药厂，需要开发可分散技术和添加口味的技术，也可能还需要外部的支持。

4.2 供应管理问题

在供应管理中需要考虑技术和统筹管理两方面。通过制订和传播指南以及制订和使用适宜的培训及 IEC 策略，可以将与法规和合理使用锌有关的活动整合起来。统筹管理可以整合与采购和供应链管理有关的活动，以确保锌在需要的地方可获得。

4.2.1 技术考虑

4.2.1.1 医疗法规的修订

成功引入锌所需进行的调整性改变包括注册和与处方、配发和销售政策有关的法规。

锌和口服补液盐必须在乡村市场授权销售。锌可以注册为药品或是营养补充剂。由于锌在腹泻治疗中的作用日益提高，推荐将锌注册为药品，以确保国家药品监督管理机构有权利去保证市场上产品的质量。

大多数国家市场授权涉及产品的注册程序，包括递交一系列疗效、安全性和其他特性的信息。大多数药品监管部门要求药厂具有 GMP 资格，如果产品作为原产进行出口时还需要认证。在旧的口服补液盐配方已经注册的国家中，新的口服补液盐的配方注册过程将比较简便。

产品的注册过程约三个月或更长，取决于本国注册委员会多长时间进行一次评审。如果锌还没有注册，然而国家希望开始实施，大多数国家对于公共部门项目有快速注册程序机制。

尽管锌已经开始用于治疗疾病，通常将锌注册为一个营养补充剂可能更可行也更快，但这并不是指锌片剂或锌糖浆制品受严格控制措施更少，或是推广锌用于治疗腹泻更困难。即使是锌已经与其它微量元素和维生素制成混合制剂注册，仍然有必要将锌作为单独的配方注册用于治疗腹泻。如果锌糖浆和锌片剂在一些国家已经使用了，那么不同制剂也应该独立注册。

注册并不影响产品的递送机制或是使用水平，因为这取决于时间程序或分类¹，这是不同的规范过程。注册通常是在政策决策和腹泻治疗指南推荐之后。注册成为药品并不表示产品只严格限定在卫生诊所或只能通过处方获得，锌应该遵循与口服补液盐相同的递送机制。

需要确定制药时间程序或分类以确保符合新腹泻治疗政策的公共和私营保健机构—药店、诊所、药房、非处方柜台以及药品销售者都可以获得锌。推荐锌像口服补液盐一样作为非处方药递送，改善了获取渠道。

4.2.1.2 基本药物目录修订

临床治疗腹泻的新推荐提到两个新的治疗现已列入世界卫生组织的基本药物目录—

- 新口服补液盐（低摩尔渗透压的口服补液盐）（收录在 2003 年的世界卫生组织基本药物目录）
- 锌盐（收录在 2005 年的世界卫生组织基本药物目录）

由于基本药物目录指导国家药品采购和标准的治疗指南(STGs) 中的品种选择，因此有必要更新国家基本药物目录，加入上述两个新的产品。由于许多国家都没有及时采用 2005 年 3 月修订的新的世界卫生组织基本药物目录，因此向国家基本药物目录委员会提交加入新口服补液盐和锌剂的申请是必要的。在基本药物目录中没有必要指定特别的锌盐类型，但有必要说明基本锌剂的规格为 10mg 和 20mg。

4.2.1.3 儿童疾病综合管理或其他标准治疗指南的修订

在政策允许并且颁布之后，所有的标准治疗指南必须立即修订。新的标准疾病指南包括基本药物目录中要求包含锌剂和新的口服补液盐，以及根据项目确定分配水平来计划生产。

在更新标准治疗指南后，儿童疾病综合管理的策略必须立即改进以确保向公共和私营机构各个水平的保健工作人员，以及群众传达同样的信息。

在许多国家，5 岁以下儿童的标准治疗指南即是儿童疾病综合管理。因此，国家的儿童疾病综合管理指南需要增加新的口服补液盐配方和使用锌治疗腹泻。世界卫生组织/联合国儿童基金会已经对儿童疾病综合管理的标准通用指南做了这样的修订。如果有其他标准治疗指南，针对保健工作者的课程或是手册，或其他关于治疗 5 岁以下儿童腹泻的文件都必须修订。一旦采

¹ 是指一种药物的法律地位，如处方药或非处方药等。

纳新的推荐，发布新材料的花费使得一些资料不太可能完全修订，国家可以选择发布一个附录来代替原有指南中腹泻的部分，印刷和发布这些附录需要3到6个月的时间。在规划和传播指南以及督导保健工作者时必须考虑到产品的可及性等因素。

此外，根据保健工作者的类型和保健的水平制订工作辅助工具、修订现有的腹泻工作辅助工具、制订或修订督导、监测和评估工具时，也应考虑新的腹泻治疗政策。

4.2.1.4 卫生工作者的培训和督导

必须制订一个传播新标准治疗指南的计划。这个计划包括给公共和私营机构提供指南，使卫生工作者熟悉指南或对他们进行培训。儿童疾病综合管理的培训课程和材料也必须修订以反映指南的变化。

在卫生机构可以获得锌剂之前，培训卫生工作人员使用新的口服补液盐和增加锌治疗腹泻的工作必须立即完成。过早的实施培训可能引发负效应，例如卫生工作者可能在锌剂可获得之前开始推荐新的治疗，也可能会在锌剂可获得时已经遗忘在培训时强调的重要信息。在产品可获得后开始培训意味着卫生工作者可能已经养成了不正确使用锌剂的习惯。

制订在卫生工作者中普及新腹泻治疗推荐和培训他们如何使用的计划时必须考虑下面的问题。有可以在今后进行培训工作的师资吗？他们是什么水平？有一个中央或地区的培训小组来实施所有的培训吗？在整个过程中，培训小组中的一些师资参加过各个层次的培训，对于保证和维持培训质量是很重要的。在制订培训计划时，从地区预算或是已获得的外部资助中确保各地区经费的来源。

工作辅助工具和培训资料也必须完成并经过现场试验。此外，对于专门领域的专家（如对于儿科医生、保健工作者等），可能需要制订资料包。每个资料包都必须针对特定的水平。特别是对于高级人员，培训部分可能不足以确保他们接受腹泻治疗的新推荐。在早期政策决策过程中就需要通过各种渠道（例如简讯和专业组织）宣传和分享证据，以得到他们的认可。

除了保健机构人员，地区和区域的团队及儿科医生，任何在社区提供口服补液盐治疗的社区保健工作人员都需要了解和培训新的口服补液盐以及锌的剂量和给药方法。这些社区工作人员的另一个作用就是给在家中治疗腹泻的群众提供指导。

在培训保健工作人员或是给他们提供新的指南之后，还需要各种形式的随访，例如在开药后进行回顾性访视，或是咨询观察。监督人员也必须依照新的指南。

4.2.1.5 IEC 策略

新腹泻治疗推荐的实施，特别是医生和病人都几乎没有经验，需要在各个层次上制订详细的行为改变策略实施计划并进行能力建设。通过各种手段，例如印刷品、大众媒体、人与人之间的沟通来提升公众对于新推荐的认识。这些措施与保健工作人员培训新推荐应同时进行，以确保给每个人都传达了同样的信息。也需要开展一些针对家长的研究以指导信息和策略的制订。必须特别关注依从性问题，鼓励家长持续锌治疗10-14天，因为口服补液盐通常只需要服用两天，儿童大便量就不再增加。有必要建立一个由策略类型，目标群体和干预时间组成的实施计划。

Mark Nichter博士, Cecilia S. Acuin博士和Alberta Vargas女士撰写的文章：“*腹泻控制项目中引入锌，形成性研究指导手册*”，提倡在腹泻治疗中补锌。在下面的网址可以看到这篇文章：

http://www.inclentrust.org/downloads/zinc_manual_02_21_05.doc, and is also included in the CD-ROM.

介绍锌治疗的IEC策略和材料的例子—

- 给社区领导人的宣传册
- 家长指导手册
- 广播、电视节目或其他媒体渠道（如广告牌）
- 给保健机构、市场以及其他社区机构的录音磁带
- 将新的腹泻治疗指南中的信息融入到已有的社区保健项目和资料包中。（如母乳喂养，维生素A的补充）
- 工作辅助工具（例如配套挂图，卫生工作者用于群体咨询或一对一咨询的卡片）
- 海报
- 褒奖有关人员（体育，艺术，或媒体名人，政治家）

4.2.2 实施考虑

4.2.2.1 替换旧的口服补液盐

在卫生系统中有大量库存的旧口服补液盐的国家可能不愿意改变治疗。如果向新的口服补液盐的转换还未完成，准确地评价库存中的旧口服补液盐就必须作为替代计划的一部分，同时需要调整采购，以保证新旧转换完成后，没有大量库存的旧配方产品。

口服补液盐所需数量的数据可以通过由已认证的权威机构向中心药店，地方药店和保健机构询问。采购部门通常知道任何已订购但尚未到达中心药店的口服补液盐。

使用旧的口服补液盐并没有危险，没有必要退还库存。只需在制订引进计划时避免将两种产品同时上市。这并不是因为新口服补液盐在给药模式上有任何区别，而是为了避免外观微小差别所引起的保健工作者，更重要的是家长的混淆。旧口服补液盐不应妨碍锌补充。

4.2.2.2 锌治疗计划的逐渐采用

新政策的实施可以通过阶段性实施，或是立即在全国范围内推广。这要进行合理的选择。阶段性实施可以为地域性的，选择一些地区进行早期实施，或是可以根据卫生系统层次，可以选择某些层次进行早期实施。

阶段实施的好处包括—

- 实施启动资金较低
- 有能力去检验策略实施和发现并且纠正材料或方法上的任何问题。
- 保健机构对新推荐的消化吸收可以被监管和模式化，因此可以对口服补液盐和锌的需求提供更好的预测

另一方面，国家范围内的实施计划需要更多的启动资金，更好的IEC和培训材料的前期准备，以及确保成功实施各项措施的更好的相互协作。

4.2.2.3 预测需求和数量

表 5 预测锌的潜在需求时需要考虑的关键问题

- 目前预测口服补液盐需求的方法是什么？
- 怎样证明预测的有效性以及怎样管理数据？
- 在相应水平有足够的缓冲储备吗？
- 国家采购和拨款协调吗？
- 用什么样的方法来确定数量？数据有哪些局限？
- 是否率先在少数地区实施然后再逐渐推广到全国还是国家范围内统一实施？
- 更新每个保健机构和/或地区新政策预期花费的时间？

需求预测和定量分析是不同的，需求预测是理论基础上的需求量，通常基于利用计划，然而定量分析是基于实际的利用率和使用或消费服务类型以及预算，因此更精确。

预测的关键问题详见表5。

最初步骤是确定需求预测是仅对公共机构网络，还是以社区为基础的分配，或还包括私营机构。需求预测可采用不同的汇编方法，包括基于消耗量的方法和基于发病率的方法。

对于口服补液盐，基于过去消费的计算方法可作为起点。以后，当新的口服补液盐如预期的那样被儿童和家长更好的接受而需求增加时，这个方法可以改进，

对于锌，由于没有过去用量的数据，所以预测的适宜方法是基于发病率，至少在最初实施的几年如此。取得足够的发病率数据也可能遭遇挑战，因为卫生管理信息系统存在潜在的数据不准确，通常最可行的估计方法是从现有的数据中获得。对国家发病率资料来源和腹泻就医行为必须有一个清晰的认识。卫生管理信息系统通常只从公共卫生机构采集数据，并不能完全代表国家腹泻疾病负担。

在缺乏良好的卫生管理系统（HMIS）资料时，可以通过很粗略的方法来预测锌需求，即将其与国家口服补液盐的采购和分配需求联系起来。假设一个腹泻病人将使用平均两袋口服补液盐，他就需要10-14片20mg的锌片剂。当然这也受限于口服补液盐分配的不准确以及可能只涵盖了公共部门的分配。而且，在一些国家大多数病例都使用家庭液体而不是口服补液盐。因此，在这些病例中通过口服补液盐来预测锌的需求可能低估了真正的需求量。

推荐建立预测锌需求的团队，以便儿童卫生、卫生管理信息系统以及中心药店的工作人员都参与其中。如果私营机构也参与到锌补充剂的提供中，就需要扩大团队来吸纳这些来自国家药品销售联合会或相应组织的代表。这

样，所有参与者就可以讨论出预测数据中所有潜在的错误，以及在最佳预测方法上达成共识。

阶段性实施计划的优越性在于搜集数据以便对保健机构更新新推荐有更好的评估，在实施国家性计划前增加潜在需求评估。

锌是一种新的治疗方法，并且在需求预测方面很复杂，对于锌提供厂家来说，可能需要一个对未来的需求有初步的估计以计划生产。这些估计将根据陆续更新的信息进行不断的回顾和调整。

然后可根据所作预测计算成本，并根据预算和所谓缓冲的库存需要来计算所需采购的量。因此重要的是根据定量过程早期确定锌采购部门以何种方式解决经济来源，是通过卫生部，通过捐赠或者预期通过消费者现款支付以确定定量预测过程中所需的预算。

4.2.2.4 地方生产

讨论地方生产口服补液盐和锌

如果口服补液盐是地方生产的，应确保多少新配方产品是根据GMP生产的。质量差的口服补液盐可以导致很多问题。例如，若颗粒尺寸不均一，包装成袋会导致某一成分的浓度较高，较高浓度的钾有潜在的致命危险。因此，地方口服补液盐生产符合GMP标准是很重要的，这样可以确保最佳质量的产品，且生产者应对GMP标准已足够了解并遵循。最近修订的新口服补液盐生产指南可以在WHO/CAH上查到，在CD中也有。

应该评估地方生产锌糖浆和片剂的能力。必须根据美国药典专论并且符合GMP标准来生产。如果地方厂家（没有理想的生产适宜口味和分散性的设备）不能研发片剂的合适配方，就需要外部帮助。

如果地方不具备生产锌的能力，或是进口原材料无优惠条件（一些国家对于进口原材料征收很高的税），就需要锌糖浆和片剂的国际制造商。仍然可以开发当地重新包装进口锌片剂的能力，这样可以使当地语言在包装上体现信息，确保包装包括一次全程治疗的量。另一个选择就是使用“腹泻治疗包”，袋装口服补液盐和锌片剂共同包装在醒目的袋中，有简单的使用说明书。最后，必须慎重考虑的是有些国家家庭补液通常多于口服补液盐，没有脱水的小孩很少使用口服补液盐。然而，任何腹泻病例，无论有无脱水都需要锌。腹泻病例治疗的基础是口服补液疗法，信息不应该混淆，当家长需要的是锌就不应强制他们购买治疗包。

4.2.2.5 采购

表6 新口服补液盐和锌采购中的关键问题

- 在管理采购过程中运用了什么现有方法和/或系统？
- 存在什么样的采购类型：中心的还是分散的？
- 这个系统透明且有效吗？
- 购买新口服补液盐和锌的资金从何而来？
- 有新口服补液盐和锌的当地资源还是需要进口？
- 预期从生产到产品到货所需要的采购周期是多长？
- 有监管供应商表现和履行采购合同的机制吗？
- 在采购过程中建立了质量保证体系（供应商预认证，强制GMP认证等）吗？
- 是否需要重新包装产品，如果是，将如何实施？

“一个有效的采购系统能确保获得正确的药品，拥有良好的质量，合理的价格，有质量认证的标准”。发展新口服补液盐和锌剂的采购计划中需要考虑的关键问题在表6中已经列出。

通常实际采购和采购支出是在不同的部门，或不同机构或通过不同的捐赠。这就需要协调各项活动以确保费用支出和采购循环需求的协调。

对于联合使用新口服补液盐和锌的腹泻治疗新政策的实施，必须要考虑到分配层面的采购计划（包括公共和私营部门）。计划中必须包括锌和口服补液盐。锌和新口服补液盐的计划都应该考虑到交货时间²，运输时间，贮存水平和消耗。

这个采购计划必须包括采购方式的信息，例如使用的是公开招标还是限制招标，竞争性投标或是直接采购。详细讨论这些方法优缺点的文章可参见有关文献¹。但为了获得最佳的价格，通常推荐竞争性招标，尽管有限的锌供应商数量可能意味着不能获得竞争采购的成本收益。如果锌已经在国家注册成为药物，根据资金的来源，必须购买通过UNICEF资格预审，或至少达到药品GMP标准的供应商生产的产品。在撰写本书的时候，UNICEF正在确认有资格的锌供应商。UNICEF供应部门正在与数家国际生产企业进行探索，并且等待他们达到UNICEF前期质量标准。预计到2006年年中，UNICEF将确定前期质量合格的供应商，国家就可以通过UNICEF来采购锌制剂了。

如果拟采购的产品没有正确包装（以全剂量包装），或者是口服补液盐和锌片剂需要混合包装时，必须确定一家公司进行重新包装。如果是为公共和私营机构生产的锌，就需要确定是否公共和私营分发机构使用相同的包装。

¹ Management Science for Health and World Health Organization. 1997 . Managing Drug Supply : The Selection, Procurement, Distribution, and Use of Pharmaceuticals. 2d ed. Hartford, CT: Kumarian Press.

² 从接到产品订单到产品可供卫生机构使用的时间。

包装上的语言要求能够确保开处方者和消费者都能获得正确使用产品的信息。

不管采购方式如何，都应该把确保采购产品的质量放在重要位置，可以通过把对供应商的资格预审和资格后审作为竞争性招标过程的一部分来实现。此外，还必须有一个系统来监管供应商的质量保证和质量控制工作并解决任何已出现的问题。

一旦竞标文件完成，常规采购程序将启动和实施，供货商的表现也要监督。在采购过程中也许还需要一些技术辅助，应该确认和签约一名有资格的技术辅助人员。

4.2.2.6 分销

一旦新的腹泻治疗指南得到批准并纳入了国家政策，有了明确的实施要求，并且确立了基本的锌和口服补液盐供应，评估和加强分配渠道就很重要了。一直有一个清晰的概念，补充锌剂是口服补液疗法的补充治疗。因此，在腹泻病的治疗中，必须一直与口服补液盐溶液或其他当地推荐的治疗腹泻的家用液体一起推广。

为获得预期的覆盖，需要公共和私营机构都对锌和口服补液盐进行分销。本部分只涵盖了公共部门的分销，包括卫生机构，儿童保健机构（经过培训的工作人员确诊病例和给父母或其他看护人提供咨询的地方），外展服务（每半年一次的儿童保健周，其他社会动员干预）和社区保健工作者。锌治疗应该纳入现有分销体系，其分配应与新口服补液盐一样，而不是为其供应再建立一个平行分销体系。系统中可能存在某些不足，需要加强以确保持续供应锌和新口服补液盐。

锌和新口服补液盐的分配在各国家间可能不同，依赖于公共分配体系是如何建立的，以及中心药店在分销系统中是否扮演重要的角色，因为它能深入了解什么类型的分销系统在公共部分最普遍。在“拉动”系统中，保健机构根据他们的需求订购药品，由中心药店或是供应商供应。在“推动”系统，中心药店确定药品的种类和数量，并根据他们收到的保健机构的需求来供应每个保健机构。

评估和研究分销系统在外周水平获得药物的可能性以确定其优点和缺点是很重要的，以使分销系统的弱点不至于导致政策实施的失败。在中心和外周水平的运输和存储能力也是重要的考量部分。

另一个在分销中需要考虑的重要方面是锌和新口服补液盐治疗是否免费发送，或者是否存在与之有关的费用，例如，在一些国家的公共卫生系统有成本费和使用费，因此药品价格除成本价格外还可能包括了附加价或是补助价。

4.2.2.7 库存管理

表 7 库存管理的关键

- 有什么库存控制机制，可信赖吗？是否至少每年实行药品检查？
- 平均的库存补充时间是多长？是否在各个层次都有根据先过期/先清除来处理库存的政策和做法？
- 是否存在有效的管理信息系统来管理产品的流动？
- 整个供应链中产品保质期的管理怎么样？在处理过期产品中有什么机制？
- 防止产品被盗是否有足够的安全措施？

评估和改善所有卫生机构的库存管理措施，若不存在这种管理措施，应该建立以保证合理管理库存的锌和新口服补液盐，防止缺货，并且使因过期而造成的浪费减到最小。关键问题详见表7。

需要有库存管理工具（如库存卡）等机制的存在，这些记录必须保存并及时更新，还必须进行定期检查。如果有计算机软件，必须增加数据以适应新产品的管理。确保产品在保质期前使用是非常重要的，任何过期的库存都必须及时从机构和商店中撤下。

4.2.2.8 私营机构的分销

各个国家，甚至可能同一国家的不同地区对于锌和新口服补液盐在私营机构的分销有不同的选择。通过快速评估可以确定不同类型的（如诊所、药房、药店等）具有分销新口服补液盐和锌补充剂潜力的私营渠道的优缺点。这样的评估可以选择出最适宜的新口服补液盐和锌的分销渠道。还需要制订针对私营机构的工作计划。私营的非营利机构（例如非政府组织或基于信仰的诊所（faith-based clinics））也应进行评估，因为在许多国家中，这些机构对国家的卫生服务贡献了很大力量。

最基本的是指导私营机构了解和使用5岁以下儿童腹泻管理新指南。也应使专业协会和其它机构了解推出新推荐和治疗指南的理由和证据。一些国家的私营机构是5岁以下儿童治疗药品的重要来源，应该鼓励其获得并合理使用新口服补液盐和锌制剂（片剂和糖浆）。在那些对私营机构实行干预的国家（例如特许经营权或授权），必须保证新口服补液盐和锌治疗纳入课程和培训材料，以及加入药品授权销售和监测工具的名单。在某些国家和某种情况下，锌的社会营销也是需要考虑的一种可能性。

除提供治疗服务的公共卫生系统外，拥有无偿社区志愿者的国家应该研究怎样将这些个体纳入这项活动中。这有助于了解新治疗方案中培训和能力之间存在的差距，以及在每个人群或不同文化背景下什么才是有效的激励和可持续机制。

4.2.2.9 质量保证

在新推荐实施过程中，主要考虑的质量保证问题是产品的有效性、安全性（药物监测）、产品的质量和销后市场监测。很多国家都已经拥有了监管口服补液盐生产的监督体系，然而这种体系在其他药品生产中可能并不存在，营养补充剂中则肯定没有。生产过程中质量保证是关键，也是确保产品质量的最佳机制。也可以考虑加强现有的搜集其它基本药品相似信息的机构的能力建设，以最大限度的利用人力资源。

药物监测

■ 新口服补液盐的副作用

由于新的口服补液盐含有较少的氯化钠，对于其可能导致低钠血症的关注在增加。确实，对于新口服补液盐的评估发现尽管比旧的配方更有效，使用新口服补液盐会增加一过性无症状低钠血症的风险。因此，在孟加拉国和印度着手开展了药物监测研究，以评估大范围使用新口服补液盐是否在医院观察研究期间增加罹患一过性无症状低钠血症的危险，并增加转变为有症状低钠血症的危险。该研究调查了100,000名因腹泻住院的成人和儿童，有两个研究的结果显示新口服补液盐并不增加罹患有症状低钠血症的风险。事实上，孟加拉国引入新口服补液盐后，对比以往旧的配方，有症状低钠血症的发生减低了一半。

■ 锌补充剂的副作用

到目前为止，任何形式的锌补充剂用于治疗腹泻都没有严重不良反应的报告。超过9,100名儿童参与了安慰剂和锌的研究队列中以研究锌有效性的临床试验。一个大型临床试验观察了将近12,000名儿童期的受试者。每天锌使用的剂量为5-45mg，结果不同个体都有较好的耐受。研究发现在补充试验中使用不同的锌盐（硫酸盐，醋酸盐和葡萄糖酸盐），不良反应没有差别。

最近，锌补充剂唯一报道的副作用为呕吐。在七个报道有呕吐发生的试验中，只有两个报道补锌组儿童比安慰剂组呕吐更多。一个试验中报道锌以复合微量元素的形式而不是单独给予时比对照组的呕吐发生率更高。

四个试验评价了铜的水平。其中三个试验没有发现补充后血清铜的水平有变化。一个试验对比补锌儿童和未补锌儿童，前者较后者铜的水平有一个明显的下降趋势。然而，这些儿童在讨论前都有营养不良伴迁延性腹泻。总的来说，缺乏实质性证据证明短期锌补充剂治疗腹泻对铜的水平有不利的影

除了治疗腹泻的试验之外，还有一些试验是评估锌在治疗肺炎、疟疾、麻疹和普通感冒的有效性。典型的治疗是在患病期间，通常少于2周，每天使用大约20mg。这些研究中也并没有报告与锌补充剂相关的严重不良反应事件。

■ 药物不良反应的报告

尽管文献中没有与使用新口服补液盐或是锌相关的严重不良反应报道，一旦治疗广泛应用，必须建立相关不良反应动态报告机制。这可以通过保健机构和/或通过专门的研究建立常规报告系统来保证。这个监控不良反应事件的系统必须纳入监测其他不良反应事件的系统中。应该提供给保健机构记录不良反应事件的报告。每一级卫生系统，必须有专人负责搜集数据，还应该向中央报告的机制。

产品质量监督系统

在各级卫生系统中都必须有完善的产品质量监督以确保在市场上流通的新口服补液盐和锌糖浆和/或片剂有良好的质量。公共和私营部门都应该在药品注册、采购和分销环节有保证质量的综合系统。还应包括在供应链的任何环节撤出不合格产品的机制。

生产企业也必须对批量产品质量控制进行定期监管。

4.3 监测和评估

监测和评估是十分重要的，贯穿于整个计划和实施阶段。监测和评估的计划必须尽早完成，并且完整贯穿于实施过程，以便政府和外部利益相关者能够运用监测数据去指导实施策略中的任何改变。重要的是要制订一个监测和评估方案，有足够的指标来跟踪反映目标的实施过程和表现。在引入新口服补液盐和锌用于治疗腹泻前进行的现况分析研究可以指导实施并作为基线。这个基线应包括口服补液盐和锌可及性的基础数据和公共及私营机构的腹泻治疗情况。

作为监测和加强卫生服务质量的干预措施的一部分，应该制定具体的监测和监督程序和时间表，通过公共和私营渠道来维持腹泻治疗计划的完整性。监测锌的使用是否对腹泻治疗中抗生素的使用有影响，以及确保锌没有优先于口服补液盐的使用都是非常重要的。

对支持性监督可能还需培训，如果以前没有设立，还必须建立反馈机制。所有用于监测锌治疗实施的监测和评估工具都必须根据实施策略中的任何变化进行必要的回顾和更新。

监测和评估的数据可以从现有调查中获得，例如人口统计和卫生调查（DHS）、卫生管理信息系统（HMIS）数据或通过专门的研究。选择使用何种信息来源取决于各国的背景以及可获得的信息系统类型。信息系统的类型包括—

- 人口和卫生调查—全国性的代表性入户调查提供了广泛的监测和影响评价指标。这是家庭行为有用的信息来源
- 多指标聚类调查—入户调查
- 卫生管理信息系统—大多数国家都已经具备卫生管理信息系统，提供发病率和死亡率的基本信息
- 可能存在的药品管理信息系统提供药品供应的管理信息
- 药品不良反应/药物监测报告系统
- 专门研究—如果在政策上没有好的监测数据，就需要开展专门研究来获得专门的数据（例如在保健机构进行出口访谈，回溯性记录的回顾以及库存记录来进行调查）

监督和评估指标的一些例子列举如下—

- **过程指标**
 - 接受腹泻管理培训，包括新口服补液盐和10-14天锌治疗的保健人员占的百分比
 - 中心库存机构中锌和口服补液盐的库存量
 - 保健机构，库存机构以及私营部门销售口服补液盐和锌所占的百分比
 - 有修订的治疗指南的机构所占百分比，例如修订的儿童疾病综合管理指南
 - 5岁以下儿童腹泻病例中开处方或销售锌和新口服补液盐的百分比
- **结果指标**
 - 5岁以下儿童腹泻病例中除了使用口服补液盐外，还给予10-14天疗程的锌补充剂治疗的百分比
- **知识、态度和行为指标**
 - 知道锌是治疗腹泻的合理疗法的家长所占百分比
 - 相信锌是治疗5岁以下儿童腹泻的有效疗法的医务人员所占百分比

附录 I 证据综述

1. 补锌和急性腹泻的治疗

腹泻持续时间

若考虑从研究开始到腹泻停止所用时间，本综述清楚地表明了补锌对急性腹泻的临床过程有明显的益处。

在12项研究中有11项表明补锌与降低腹泻持续时间是有关联的，8项研究中腹泻时间缩短是有显著性的。经过对这些研究进行汇总分析，可以估计补锌能够降低腹泻持续时间达25%。

腹泻超过7天的比例

有5项研究记录了腹泻持续7天以上所占比例的数据。所有这些研究的结果表明，在接受补锌的儿童中持续7天以上腹泻的比例降低了，有1项研究差别是有显著性的。

此外，这些研究的汇总分析表明补锌能够使7天以上腹泻所占比例降低25%，因此，显著降低了迁延性腹泻的比例。

大便的量

8项研究搜集了大便量和次数的信息。在所有研究中，补锌与大便次数有关系，其中5项研究差别是有显著性的。从这些研究中，我们能估计出补锌可以使大便的量降低30%。

本综述结论是补锌对急性腹泻的临床病程有显著的益处，可以降低腹泻的严重性和持续时间。

2. 补锌和治疗迁延性腹泻

为了评估ORS加锌治疗迁延性腹泻的效果，对4个发表和未发表的研究5岁以下迁延性腹泻儿童口服补锌效果的随机对照试验进行了汇总分析。

在不同性别、年龄、身高别体重和血浆锌浓度组中，使用COX生存回归分析，来评价锌对腹泻持续时间总的效果和可能的其他作用。

对迁延性腹泻儿童补锌能够降低迁延性腹泻24%的发生率（95%可信区间：9%，37%），治疗失败或死亡比对照组降低42%（95%可信区间：10%，63%）。

应该注意的是，不到12个月或者血浆锌浓度较低的儿童有更大的效果。

总之，本综述的结论是补锌能降低迁延性腹泻的持续时间和严重程度。

3. 补锌与急性和迁延性腹泻的预防

在发展中国家进行的随机对照试验的汇总分析评估了补锌对预防腹泻（急性和迁延性的）的效果。试验包括给5岁以下儿童提供口服锌，剂量为美国每日推荐的供给量的至少一半以上，并通过随访评价严重感染发生率的预防效果。

分析包括7个连续性试验，在疾病监测期中每周5到7次补充1倍或2倍RDA剂量的锌元素，和3个短期试验，在2到3个月的疾病监测中，连续2周补充2到4倍RDA剂量的锌元素。

对腹泻预防的效果进行了总体分析，并以年龄、基础血浆锌浓度、营养状态和性别分组分析。

在连续性试验中，与对照组相比，补锌组的儿童腹泻发生率下降了18%（OR 0.82[95%可信区间是0.72, 0.93]），患病率降低25%[OR 0.75 [95%可信区间 0.63, 0.88]。各组间的补锌效果没有显著性差别。

在短期试验中，补锌的效果和连续性试验所观察到的相似：与对照组相比，补锌组的儿童腹泻发生率降低了11%（OR 0.89 [95%可信区间是 0.62, 1.28]，患病率下降34%（OR 0.66 [95%可信区间0.52, 0.83]）。

结论是，在发展中国家给儿童补锌，无论是连续的还是短期的治疗都可以明显降低儿童的腹泻。

4. 补锌与血性腹泻的治疗预防

很多研究表明无论是短期还是长期补锌，对随后几个月痢疾的患病率都有积极的影响。此外，在急性志贺氏痢疾研究中表明补锌能够显著提高志贺氏菌血清转换、抗体的应答和增加循环B淋巴细胞比例、浆细胞和IgA免疫球蛋白的应答。因此，很明显补锌应该作为血性腹泻抗生素治疗的辅助疗法。

5. 补锌和成本-效益评估

一项最近发表的研究分析了，补锌作为急性儿童腹泻（包括痢疾）标准疗法的辅助疗法，所增加的成本、效益和成本效益比，并重新评价使用ORS标准病例管理的成本效益比。

研究者使用决策树来模拟4种可选择的治疗策略的预期临床结果和成本。在计算中使用能够获取的最好的流行病学、临床和经济学的证据，坦桑尼亚是参照地。

使用Monte-Carlo模拟技术进行成本效益可能性分析，在单向敏感度分析中探索到了单一参数不确定性的潜在影响。

在该研究中，发现ORS比以前所认为的成本效益差。但是，使用锌作为辅助疗法，在痢疾腹泻标准管理和非痢疾腹泻管理中，成本效益都有显著改善。对于非痢疾腹泻的死亡率，这些结果尤其敏感；但是这些干预措施即使在悲观者看来也有较高的成本效益。

从这项研究中得出充分的证据表明：应该将补锌纳入痢疾和非痢疾急性腹泻疾病的标准病例管理中。

6. 补锌和抗生素的不合理使用

在发展中国家，腹泻抗生素的过量使用是抗药性增加的主要因素。

在孟加拉国农村地区，一项关于抗生素使用的研究发现购买药物中的26%所买的药物是抗生素，通常是给0—4岁的儿童治疗腹泻用，48%的抗生素的购买量低于一天的剂量。这些行为不会提高健康水平，反而会促进微生物抗药性的出现和持续时间。

腹泻补锌疗法在对照试验中已经表明是有效的，现在最关心的是是否有足够的锌糖浆来满足治疗腹泻药物的需求，从而减少抗生素的使用，而且和ORT不会互相矛盾。

在Matlab进行的社区为基础的对照试验中，Matlab治疗中心有30个服务区，每个区包含200名3—59个月的儿童，随机分到干预组和对照组，每个组有一个社区卫生工作者。所有3—59个月的儿童，都包含在这个研究中。

结果显示，治疗腹泻的抗生素使用，在锌干预的地区中减少了70%。此外，去药店买药和到村医就诊的显著减少，而决定抗生素不合理使用的最重要的因素是到村医就诊和药店买药。抗生素使用的显著降低和干预组的相关行为表明，补锌的益处远远不止是降低儿童的发病率和死亡率。在健康教育中强调腹泻补锌作为ORT的辅助，能够降低抗生素的不合理使用，从而减少病原体的耐药性。

附录 II 参考文献

1. 腹泻治疗策略

WHO/UNICEF. *Joint Statement - Clinical Management of Acute Diarrhoea*. WHO/FCH/CAH/04.7 May 2004.

WHO/UNICEF. *Joint Statement - Oral Rehydration Salts (ORS) - A New Reduced Osmolarity Formulation*.
<<http://www.who.int/medicines/publications/pharmacopoeia/OralRehySalts.pdf>>(accessed 23.2.2006).

WHO/UNICEF. *Joint Statement on the new ORS solution Oral Rehydration Salts (ORS) Solution*. March 2002.

2. 低渗 ORS 的科学依据

主要文献

Main papers Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *British Medical Journal*, 2001, 323:81–5.

WHO Department Of Child And Adolescent Health And Development. *Reduced osmolarity oral rehydration salts (ORS) formulation – Report from a meeting of experts jointly organized by UNICEF and WHO*. UNICEF House, New York, USA, 18 July 2001. WHO/CAH/01.22

Duggan C, Fontaine O, Pierce NF, Glass RI, Mahalanabis D, Alam NH, Bhan MK, Santosham M. Scientific Rationale for a Change in the Composition of Oral Rehydration Solution. *Journal of the American Medical Association*, 2004, 291:2628–31.

补充阅读

Hahn S, Kim Y, Garner P. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database Systems Review*, Rev. 2002, (1):CD002847.

Murphy C, Hahn S, Volmink J. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating cholera. *Cochrane Database Systems Review*, 2004, (4):CD003754.

3. 补锌的科学依据

主要文献:

综述:

The Zinc Investigators' Collaborative Group. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2000, 72:1516–22.

Effect of Zinc Supplementation on Clinical Course of Acute Diarrhoea. Report of a Meeting, New Delhi, 7–8 May 2001. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2001 Dec, 19(4):338–346.

Zinc Investigators' Collaborative Group. Prevention of diarrhoea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries – pooled analysis of randomized trials. *Journal of Paediatrics*, 1999, 135(6):689–97.

社区研究:

Baqi AH, Black RE, Shams El Arifeen, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, Vaughan JP. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomized trial. *British Medical Journal*, 2002, 325:1059.

Baqi AH, Black RE, El Arifeen S, Yunus M, Zaman K, Begum N, Roess AA, Santosham M. Zinc Therapy for Diarrhoea Increased the Use of Oral Rehydration Therapy and Reduced the Use of Antibiotics in Bangladeshi Children. *Journal of Health, Population and Nutrition*, 2004, 22(4):440–42.

锌与免疫功能:

Cousins RJ, Blanchard RK, Popp MP, Liu L, Cao J, Moore JB, Green CL. A global view of the selectivity of zinc deprivation and excess on genes expressed in human THP-1 mononuclear cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003 Jun 10, 100(12):6952–7.

Fraker PJ, King LE. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annual Review of Nutrition*, 2004, 24:277–98.

Raqib R, Roy SK, Rahman MJ, Azim T, Ameer SS, Chisti J, Andersson J. Effect of zinc supplementation on immune and inflammatory responses in pediatric patients with shigellosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 79:444–50

Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1998 Aug, 68(2 Suppl):447S–463S.

补充阅读:

医院研究:

Al Sonboli N, Gurgel RQ, Shenkin A, Hart CA, Cuevas LE. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. *Annals of Tropical Paediatrics*, 2003; 233–8.

Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, Bhan MK. Zinc With oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: A randomized controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004, 38:34–40.

Sachdev HPS, Mittal NK, Mittal SK, Yadav HS. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhoea in infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1988, 7:877–81.

其它社区研究:

Faruque ASG, Mahalanabis D, Haque SS, Fuchs GJ, Habte D. Doubleblind, randomised, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Paediatrica*, 1999, 88:154–60.

Hidayat A, Achadi A, Sunoto, Soedarno SP. The effect of zinc supplementation in children under three years of age with acute diarrhoea in Indonesia. *Medical Journal of Indonesia*, 1998, 7:237–41.

Penny ME, Peerson JM, Marin RM, Duran A, Lanata CF, Lonnerdal B, et al. Randomized, community-based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima Peru. *Journal of Pediatrics*, 1999, 135(2 Pt 1):208–17.

Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *New England Journal of Medicine*, 1995, 333:839–44.

Strand TA, Chandyo RK, Bahl R, Sharma PR, Adhikari RK, Bhandari N, Ulvik RJ, Molbak K, Bhan MK, Sommerfelt H. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics*. 2002, 109(5):898–903.

锌强化的ORS:

Bahl R, Bhandari N, Saksena M, Strand T, Kumar GT, Bhan MK, Sommerfelt H. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *Journal of Pediatrics*, 2002, 141(5):677–82.

婴儿:

Brooks WA, Santosham M, Roy SK, Faruque ASG, Wahed MA, Nahar K, Khan AI, Khan AF, Fuchs GJ, Black RE. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005;82:605–10.

营养不良儿童:

Bhutta ZA, Nizami SQ, Isani Z. Zinc supplementation in malnourished children with persistent diarrhea in Pakistan. *Pediatrics* 1999, 103(4):e42.

Dutta P, Mitra U, Datta A, Niyogi SK, Dutta S, Manna B, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2000, 46(5):259–63.

Khatun UH, Malek MA, Black RE, Sarkar NR, Wahed MA, Fuchs G, et al. A randomized controlled clinical trial of zinc, vitamin A or both in undernourished children with persistent diarrhea in Bangladesh. *Acta Paediatrica*, 2001, 90(4):3768–70.

Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH, Haider R, Mahalanabis D, Fuchs G. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Archives of Disease in Childhood*, 1997, 77;196–200.

Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, Akramuzzaman SM, Haider R, Behrens RH, et al. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. *Acta Paediatrica*, 1998, 87(12):1235–9.

Sachdev HP, Mittal NK, Yadav HS. Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants. *Annals of Tropical Paediatrics*, 1990, 10(1):63–9.

安全性问题:

Bobat R, Coovadia H, Stephen C, Naidoo KL, McKerrow N, Black RE, Moss WJ. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Lancet*, 2005, 366: 1862–67.

Sazawal S, Malik P, Jalla S, Krebs N, Bhan MK, Black RE. Zinc supplementation for four months does not affect plasma copper concentration in infants. *Acta Paediatrica*, 2004, 93(5):599–602.

成本效益研究:

Robbertadt B, Strand T, Black RE, Sommerfelt H. Cost-effectiveness of zinc as adjunct therapy for acute childhood diarrhoea in developing countries. *Bulletin of the WHO*, 2004, 82:523–531.

Tan-Torres Edejer T, Aikins M, Black RE, Wolfson L, Hutubessy R, Evans DB. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries. *British Medical Journal*, 2005, 331:1177–84.

政策文献:

Bhatnagar S, Bhandari N, Mouli UC, Bhan MK. Consensus Statement of IAP National Task Force: Status Report on Management of Acute Diarrhea. *Indian Pediatrics*, 2004, 41:335–347.

补锌和体格生长:

Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO. Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. *British Medical Journal*, 2001, 323(7308):314–8.

Roy SK, Tomkins AM, Haider R, Behren RH, Akramuzzaman SM, Mahalanabis D, et al. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhoea. *European Journal of Clinical Nutrition*, 1999, 53(7):529–34.

锌和感染性疾病:

Fischer-Walker CL, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. *Annual Review of Nutrition*, 2004, 24:255–75.

Rahman MJ, Sarkar P, Roy SK, Ahmad SM, Christi J, Azim T, et al. Effects of zinc supplementation as adjunct therapy on the systemic immune responses in shigellosis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005, 81(2):495–502.

4. 项目实施:

Bhandari N, Mazumder S, Taneja S, Dube B, Black RE, Fontaine O, Mahalanabis D, Bhan MK. A Pilot Test of the Addition of Zinc to the Current Case Management Package of Diarrhea in a Primary Healthcare Setting. *Journal of Pediatric Gastroenterology Nutrition*, 2005; 41:685–87.

INCLIN Childnet Zinc Effectiveness for Diarrhea (IC-ZED) Group. Zinc supplementation for children with acute diarrhea is highly acceptable, generally does not affect oral rehydration therapy and is associated with less use of other medications: A randomized trial in five countries. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* (in press).

Nichter M, Acuin CS, Vargas A. Introducing zinc in a diarrhoeal control program-A manual for conducting formative research.

http://www.inclentrust.org/downloads/zinc_manual_02_21_05.doc (accessed 28.2.06).

Nasrin D, Larson CP, Sultana S, Khan TU. Acceptability of and adherence to dispersible zinc tablet in the treatment of acute childhood diarrhoea. *Journal of Health Population and Nutrition*, 2005, 23(3):215–221.

Winch PJ, Gilroy KE, Doumbia S, Patterson AE, Daou Z, Coulibaly S, Kone D, Swedberg E, Black RE, Fontaine O. Short communication: Prescription and administration of a 14 day regimen of zinc treatment for childhood diarrhea in Mali. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* (accepted for publication).

5. 培训和治疗指南:

WHO/CHD. Technical updates of the guidelines on the IMCI. Evidence and recommendations for further adaptations
<http://www.who.int/child-adolescent-health/publications/IMCI/ISBN_92_4_159348_2.htm> (Accessed 21/02/2006).

WHO. *The treatment of diarrhoea - A manual for physicians and other senior health workers*. 4th revision, 2005 ISBN 92 4 159318 0.

WHO. Guidelines for the control of shigellosis, including epidemics due to *Shigella dysenteriae* type 1. 2005 ISBN 92 4 159233 0

WHO/CAH Diarrhoea Treatment Guidelines Including new recommendations for the use of ORS and zinc supplementation for Clinic-Based Healthcare Workers. UNICEF, MOST, USAID, 2005.

6. 辅助工具(包含在 CD 光盘中)

Zinc Task Force. Low risk of adverse effects from zinc supplementation. MOST/USAID. 2006

Zinc Task Force. Frequently asked questions. 2006

Zinc Task Force. Moving from research to programs. 2006.

Zinc Task Force. Diarrhoea management. (PowerPoint presentation for advocacy use). 2006.

附录 III 腹泻管理中所用锌产品的 使用规范

1. 剂量

- 每剂锌应含10mg或20mg的锌元素。
- 糖浆中锌元素的浓度应该是10 mg/5 ml或20 mg/5 ml。
- 片剂中每片应含10mg或20mg锌元素。含20mg锌元素的片剂应该标示。

2. 锌盐的类型

在腹泻管理中，所使用的锌糖浆或片剂应该是水溶性的。可以使用的锌盐包括—

- 硫酸锌
- 醋酸锌
- 葡萄糖酸锌

3. 片剂类型

由于锌片剂是用于婴儿和儿童，药片的可分散性是必须的。这意味着含锌药片应该在5ml自来水或母乳中约30秒或不到60秒内能完全溶解。

4. 口味加工

上述三种锌盐有难闻的金属味，在20世纪初，它们用作呕吐剂。每天让婴儿和较大儿童分别服用锌片或锌糖浆连续10—14天，必须完全掩盖这些金属味。

5. 价格

保持锌剂的价格尽可能低是非常重要的。一般我们建议每剂不应超过0.02美元。

6. 包装

片剂和糖浆应该包装成能提供10—14天的全程治疗。（例如，对于20mg/5ml的糖浆剂，瓶中应该装有50-75ml的糖浆剂；对于片剂，一板应该包装10—14片）。

7. 保质期

锌产品应该有至少 2 年的保质期。

致 谢

2004年6月22日至23日,在美国马里兰州巴尔的摩华盛顿会议中心举行的“补锌治疗腹泻实施指南”会议上对本指南第一次进行了讨论。约翰-霍普金斯大学彭博公共卫生学院、WHO儿童青少年卫生与发展处、美国国际开发署全球卫生事务局和UNICEF为这次会议提供了大力支持。锌工作组制定了该指南。

锌工作组成员有: S Aboubaker博士(日内瓦, WHO); Z Bhutta博士(巴基斯坦卡拉奇, 阿迦汗大学); R E Black教授(美国巴尔的摩, 彭博公共卫生学院); A Boni先生(美国华盛顿, USAID); N Brandes先生(美国华盛顿特区, USAID); K H Brown教授(美国戴维斯, 加利福尼亚大学戴维斯分校); C Fischer-Walker博士(美国巴尔的摩, 彭博公共卫生学院); O Fontaine博士(日内瓦, WHO); P Harvey博士(美国华盛顿, A2Z项目); D Houleymata博士(马里, 儿童救援中心); P S Jakobsen先生(哥本哈根, UNICEF); D Kraushaar先生(美国西雅图, 比尔和梅林达盖茨基金会); C A Marzetta博士(USA美国圣马特奥, 应用策略咨询中心); K Mukelabai博士(纽约, UNICEF); P Paredes博士(美国华盛顿特区, USAID); N Terreri博士(纽约, UNICEF); E Wainwright女士(美国华盛顿, USAID); S.Wrobel女士(USA美国圣马特奥, 应用策略咨询中心)。

在此, 特别感谢J. Briggs女士(美国华盛顿特区, 健康管理科学RPM项目), E. Lee博士(MSH RPM Plus, France法国, 健康管理科学RPM项目), 以及K. Hoffmann博士(美国华盛顿特区, USAID), 他们对本指南的起草和稿件审阅及校订作出了重要贡献。在本指南出版之际也一并感谢MSH RPM Plus的大力支持。

更多信息请联系：

世界卫生组织儿童青少年卫生发展处

20 Avenue Appia

1211 Geneva 27

Switzerland

Fax +41 22 791 48 53

Email cah@who.int

Web site <http://www.who.int/child-adolescent-health/>

