

· 标准与规范 ·

中国成人患者微营养素临床应用指南 (2024 版)

中华医学会肠外肠内营养学分会

通信作者:朱明炜,北京医院普外科 国家老年医学中心 中国医学科学院老年医学研究院,北京 100730,Email:zhumw2013@163.com;杨桦,重庆市人民医院普外科,重庆 400037,Email:hwbyang@126.com;陈伟,中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院临床营养科,北京 100730,Email:txchenwei@sina.com

【摘要】 微营养素包括微量元素和维生素,是人体代谢中不可或缺的营养素。临床上多数需要营养治疗的患者,因多种原因存在不同程度的微营养素缺乏,导致疾病进展并影响临床结局。为进一步规范医学营养治疗中的微营养素的应用,由中华医学会肠外肠内营养学分会组织国内近百位相关领域的专家,基于现有的循证医学证据,围绕微营养素的作用和应用剂量,针对临床常见疾病状态如重症、手术、烧伤、炎症性肠病、短肠综合征、恶性肿瘤、慢性肝(肾)疾病、老年共病、减重营养管理和慢性感染等维生素和微量元素的使用情况等,最终提出 13 个问题、30 条推荐意见,旨在为成人患者肠外肠内营养的临床规范应用提供参考。

【关键词】 营养疗法; 微营养素; 维生素; 微量元素; 成人患者; 临床指南

基金项目: 中央高水平医院临床科研业务费(BJ-2023-152); 国家重点研发计划(2022YFA1304004,2022YFC2010101); 国家自然科学基金(72074222)

实践指南注册: 国际实践指南注册与透明化平台(PREPARE-2023CN194)

Guidelines for clinical application of micronutrients in Chinese adult patients (2024 edition)

Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN)

Corresponding authors: Zhu Mingwei, Department of General Surgery, Beijing Hospital, National Center of Gerontology, Institute of Geriatric Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: zhumw2013@163.com; Yang Hua, Department of General Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 400037, China, Email: hwbyang@126.com; Chen Wei, Department of Clinical Nutrition, Chinese Academy of Medical Sciences, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China, Email: txchenwei@sina.com

【Abstract】 Micronutrients, including trace elements and vitamins, are essential nutrients in human metabolism. The majority of patients who need nutritional therapy have different levels of micronutrient deficiency for various reasons, which can lead to disease progression and affect clinical outcomes. In order to further standardize the application of micronutrients in medical nutrition therapy, nearly 100 experts in related fields were organized by the Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN) to elaborate on the role and dosage of micronutrients based on the existing evidence-based medical evidence in common clinical conditions such as severe illness, surgery, burns, inflammatory bowel disease, short bowel disease, malignant tumors, chronic liver and kidney disease, elderly comorbidity, weight loss and chronic infection. Finally, 13 questions and 30 recommendations were put forward to provide reference for clinical standard application of

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230906-00400

收稿日期 2023-09-06 本文编辑 朱冬冬

引用本文: 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者微营养素临床应用指南(2024 版)[J]. 中华医学杂志, 2024, 104(11): 799-821. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20230906-00400.



parenteral and enteral nutrition in adult patients.

【Key words】 Nutritional Therapy; Micronutrients; Vitamins; Trace element; Adult patients; Clinical guideline

Fund program: National High Level Hospital Clinical Research Funding (BJ-2023-152); National Key R&D Program of China (2022YFA1304004, 2022YFC2010101); National Natural Science Foundation of China (72074222)

Practice guideline registration: Practice Guideline Registration for Transparency (PREPARE-2023CN194)

微营养素(MNs)包括微量元素和维生素,具有多种生理功能,是人体代谢中不可或缺的重要营养素。充足的MNs摄入是机体葡萄糖、脂肪和蛋白质等主要营养素有效代谢和能量供应的前提保障。在各种疾病状态下,由于MNs摄入不足、吸收障碍以及创伤应激带来的消耗增加等,大多数需要营养治疗的患者都存在不同程度的MNs缺乏,导致疾病进展并影响临床结局。目前,营养治疗已由满足蛋白质和能量的需求,发展到满足包括MNs在内的全方位人体营养的需求^[1]。欧美国家较重视MNs并发布了多个临床应用指南^[2-5],近年来国内也形成多种维生素和微量元素制剂的临床应用专家共识^[1],但国内尚缺乏较为全面的综合MNs的临床指南。为进一步规范MNs的临床应用,由中华医学会儿肠外肠内营养学会(CSPEN)组织国内普通外科、重症医学科、消化科、老年医学科、临床营养科、临床药理学和循证医学等相关领域的专家,本着科学化、规范化、透明化和制度化的原则,遵循国际指南编写标准和中华医学会《中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则》(2022版)^[6]中的临床诊疗指南制订/修订的核心方法与基本流程,并完成指南的注册(注册网址:<http://www.guidelines-registry.org/>)。

一、指南制订的方法及流程

CSPEN牵头并组建多学科编写团队,坚持以研究对象、干预措施、对照措施、结局、研究类型为导向、证据级别与推荐并重和服务于临床的宗旨,设立文献支持小组并确定主要的检索策略,包括以下内容:(1)2000年1月至2023年4月发表的文献(少数经典文献除外);(2)二级数据库为Cochrane Library;一级数据库为:PubMed、EMBASE、中国知网和万方医学等;(3)关键词主要包括:Trace element、Copper、Chromium、Iodine、Manganese、Molybdenum、Selenium、Iron、Zinc、Fluoride、Vitamin A、Retinol、Vitamin D、Hydroxyvitamin D、Vitamin E、 α -tocopherol、Vitamin K、Phylloquinone、Thiamine、Riboflavin、Niacin、Pantothenic、Pyridoxine、vitamin B、

Biotin、Vitamin、Folate、Folic acid、Cobalamin、Vitamin C、Ascorbic acid、ICU、Critical illness、Micronutrients、微营养素、维生素、微量元素、成人等。

经集体讨论,本指南的证据和推荐意见采用GRADE分级系统^[7]。按“问题、推荐意见(证据级别、推荐级别)、证据简述”的基本框架进行阐述,根据临床问题检索并合成证据,按照研究问题对文献进行系统评价,最后形成推荐意见;再总结关键性临床问题的证据,在充分考虑卫生经济学效应后作出结论。A级证据为非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也不可能改变该估计效应值的可信度;B级证据为对估计的效应值确信程度中等,估计值可能接近真实的效应值,但二者仍存在不相同的可能性,进一步研究有可能改变该估计效应值的可信度;C级证据为对估计的效应值确信程度有限,估计值与真实的效应值可能大不相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度;D级证据为对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完全不同,对效应值的任何估计都很不确定。当一项干预措施的益处超过其风险且经济上可负担时,推荐意见为“强推荐”;当获益减弱或风险增加时,推荐意见降级为“弱推荐”;当风险大于益处或获益较少而经济负担较大时,推荐意见为“强烈不推荐”或“不推荐”;当证据不足或高质量证据较少时,可给出专家意见,但亦需考虑获益与风险的程度及其经济负担。对于有分歧的推荐意见,采用“德尔菲法则”,编写小组与各专业领域的专家讨论后达成“循证共识”进而解决分歧。指南定稿后,CSPEN邀请国内超过200位相关领域专家采用线上投票的方式,对每一条推荐意见及其强度在线上平台中勾选“强烈同意”“同意”“不同意”“强烈不同意”四个选项中的一项,获得“强烈同意”和“同意”的票数达到或超过投票专家总数的50%,则在领域专家中达成共识,可予以公布。经统计有167位专家参加本次投票,包括外科74位



(44.3%)、重症医学科 17 位(10.2%)、内科 21 位(12.6%)、临床营养科 27 位(16.2%)、临床药学 23 位(13.8%)和其他专业(共占比 3.0%,包括急诊科 3 位,保健科 2 位),投票结果纳入指南推荐意见中。所有参与人员声明:未接受任何利益相关公司的赞助或股票;未持有任何涉及本指南领域的专利。

二、指南提出的问题及推荐意见

问题 1:临床上如何补充 MNs?

推荐意见 1:医学营养治疗[包括口服营养补充、全肠内营养(EN)或肠外营养(PN)]的全周期均需提供充足的 MNs。(证据 B,强推荐,100%)

MNs 参与机体物质能量代谢环节,调节氧化应激过程,是医学营养治疗过程中重要组成部分。合理及充足的 MNs 补充可促进宏量营养素的吸收和利用,改善免疫功能,提高机体抗氧化能力,减轻全身炎症反应,促进伤口愈合等^[8-10]。由于大多数需要医学营养治疗的患者都存在不同程度的 MNs 缺乏和消耗增加,因此应从医学营养治疗的开始就提供足量的、所有的 MNs^[8]。与宏量营养素不同,大部分 MNs 作为营养处方的一部分,较难通过临床研究区分其对于临床结局的影响。但基于多年的临床应用,多种微量元素及复合维生素制剂可满足 PN 患者基本至中度的 MNs 需求,避免了绝大部分缺乏症状及体征的出现,同时具有良好的安全性。因此国内最新权威指南也推荐 PN 处方中应添加常规剂量的多种维生素和微量元素及电解质^[11]。

目前文献大多关注 EN 或 PN 治疗过程中 MNs 的使用,部分患者可以通过口服单一或多种微量元素和(或)维生素制剂等营养补充的方式获得 MNs^[11]。通常商品化的 EN 制剂或特殊医学用途配方食品中均包含所有的 MNs,虽然不同产品中 MNs 的含量有所不同,但临床上均可作为补充 MNs 的方法;若存在特定某种 MNs 缺乏,可额外单独补充(包括肠内或肠外途径)。由于未经消化道,经肠外补充 MNs 可增加其缺乏和毒性的风险,而且固定剂量可能不适合每 1 例患者的需求,应针对不同疾病、不同病理状态的需要,动态调整 MNs 的使用剂量。对于存在营养不良、基线 MNs 缺乏、疾病导致的代谢异常、手术后的各种引流导致丢失增加等情况,应补充更高剂量的 MNs。对于几乎所有的维生素和微量元素,虽然国内外均有标准的实验室检测方法,但由于临床检测需求低、检测技术较为复杂和费用较高等原因,国内多数医疗机构特别是基层单

位尚未常规开展全部 MNs 的检测工作,对 MNs 的合理应用产生一定负面影响。调查发现我国 PN 处方中维生素规范使用的比例偏低^[12],添加符合推荐的多种维生素的观念不足,多种形式的医学营养培训工作尚需加强。

问题 2:如何补充维生素和微量元素?

推荐意见 2:营养治疗的同时常规补充 MNs,一般应包括 12 或 13 种维生素和多种微量元素。(证据 D,强推荐,99.4%)

MNs 一般包括 13 种维生素和 10 种微量元素,每种 MNs 的检测评估、推荐剂量和注意事项见表 1。营养治疗的同时常规补充全部 MNs,以满足成人患者的代谢需求,以期改善临床结局^[2]。维生素制剂可适当增加维生素 C、维生素 B₁、维生素 B₆和维生素 B₉(叶酸)含量;对于正在接受抗凝治疗的患者,应确定维生素 K 的适应证和剂量。近年国内外发布的指南一致认为:宜选择铜和锰含量较低、硒含量较高、渗透压较低的微量元素制剂,以减少临床不良事件^[2,11]。

补充 MNs 时,应关注可能出现的不良反应。国内 2 项研究发现脂溶性维生素可能导致累及多个系统的严重不良反应,分析其原因可能与产品辅料中聚山梨酯等助溶剂过敏相关^[13-14]。最新的中国药典对于注射剂辅料的聚山梨酯 80 从成分、杂质、工艺等方面明确了较为严格的质量标准,提升了产品安全性^[15]。尼泊金甲酯是静脉注射剂常用的抗菌防腐辅料,但也有血压降低、休克及血管扩张、神经损害等不良反应的报道^[16]。由于静脉制剂对于安全性的要求更高,在选择 MNs 产品时要充分考虑相关制剂辅料可能带来的不良反应的风险。

问题 3:重症患者是否需要常规补充 MNs?

推荐意见 3:重症患者常伴有 MNs 不足,应常规补充微量元素和维生素,对于开始营养治疗的患者,可通过 EN 或 PN 进行补充。(证据 A,强推荐,98.2%)

推荐意见 4:尚无证据显示在重症患者中额外单独或者联合使用大剂量维生素 C 可临床获益。(证据 C,弱推荐,97.1%)

推荐意见 5:维生素 B₁单独或者联合使用对重症患者(除长时间及饥饿状态外)并无短期获益和长期认知改善的证据。(证据 B,弱推荐,95.8%)

推荐意见 6:尚无证据显示静脉额外补充硒或者联合其他抗氧化营养素治疗可临床获益。(证据 B,弱推荐,97.6%)



表1 微量元素和维生素的临床监测、推荐应用剂量及注意事项

微营养素	监测与评估	推荐剂量/(d)	注意事项
铬	重症患者存在胰岛素抵抗和高血糖时,可使用静脉注射铬尝试减少胰岛素用量	EN: $\geq 35 \mu\text{g}/1\ 500\ \text{kcal}$; PN: $\geq 10 \mu\text{g}$	根据胰岛素抵抗水平考虑存在铬缺乏时,可予以静脉途径补充铬(200~250 $\mu\text{g}/\text{d}$,连用2周);重症患者存在胰岛素抵抗,需要剂量为3~20 $\mu\text{g}/\text{h}$ 的铬,静脉注射10 h, $\leq 4\ \text{d}$
钴	心脏病怀疑钴中毒时,可能需要测定钴	EN 应通过补充维生素 B_{12} 的方式进行钴补充;只要补充了维生素 B_{12} ,则PN无需额外单独补充钴制剂	无
铜	减肥手术后或其他非十二指肠腹部手术后;病因不明的神经病变;严重烧伤者;连续2周以上的肾脏替代治疗;通过空肠造口管进行家庭肠内营养(HEN)的患者;长期接受PN者;以上患者应每6~12个月测定一次铜含量,同时需测定CRP以进一步明确铜水平	EN: 1~3 mg/1 500 kcal; PN: 0.3~0.5 mg	当血浆铜浓度 $<12 \mu\text{mol}/\text{L}$ 且CRP $>20\ \text{mg}/\text{L}$ 时,需补充铜;当血浆铜浓度 $<8\ \text{mmol}/\text{L}$ 伴或不伴CRP升高时,应予以补充。慢性疾病可首先考虑口服;严重铜缺乏时,应首选静脉补充,以4~8 mg/d缓慢输注
氟	怀疑氟中毒时应进行血液检测	EN: $\leq 3\ \text{mg}/1\ 500\ \text{kcal}$; PN: 0~1 mg	氟化物中毒时,应采取生命功能支持和电解质监测对症治疗;除控制过量氟暴露的来源外,尚无治疗氟骨症的方法
碘	甲状腺疾病高发人群、碘缺乏症高发地区者、长期暴露于聚维酮碘(PVP-I)消毒者,应评估碘水平	EN: 150~300 $\mu\text{g}/1\ 500\ \text{kcal}$; PN: 130 μg	碘缺乏时应通过口服或肠内途径补充(约300~600 $\mu\text{g}/\text{d}$),或通过肌肉注射;在急性严重碘缺乏症中,可以通过静脉注射碘化钠溶液补充碘
铁	贫血和持续严重疲劳者、疑似铁缺乏和过载者均应检测血浆铁、转铁蛋白、转铁蛋白饱和度、铁蛋白、CRP、铁调素以及红细胞形态等一系列指标	EN: 18~30 mg/1 500 kcal的铁; PN: $\geq 1\ \text{mg}$,或每隔一段时间予以单独补充等量铁	若补充量超过基础剂量方可纠正铁缺乏,应单次静脉注射;经低铁调素水平证明铁缺乏的重症患者,应以羧基麦芽糖铁形式补充1 g铁
锰	怀疑锰过量或中毒时,尤其是长期PN($>30\ \text{d}$; $>55 \mu\text{g}/\text{d}$)并出现肝功能受损或缺铁时,应当检测锰的含量,间隔至少40 d(生物半衰期)	EN: 2~3 mg/1 500 kcal;安全范围: $\leq 6\ \text{mg}$; PN: 55 μg	当全血或血清中锰含量超过实验室正常参考范围上限2倍时,应予以处理;锰中毒可以通过将锰从PN混合物中去除、螯合疗法或缺铁时补充铁来治疗
钼	怀疑钼缺乏时才应测定血中钼、尿液中亚硫酸盐、次黄嘌呤、黄嘌呤和血尿酸的浓度	EN: 50~250 $\mu\text{g}/1\ 500\ \text{kcal}$; PN: 19~25 μg	可用四硫代钼酸盐治疗肝豆状核变性(Wilson病)中的铜超载
硒	所有可能接受PN >2 周或即将开始HPN的患者应在开始时测定血浆硒;并根据需要决定是否需要复测,并应同时测定CRP和白蛋白水平	EN: 50~150 $\mu\text{g}/1\ 500\ \text{kcal}$; PN: 60~100 μg	血浆硒 $<0.4 \mu\text{mol}/\text{L}$ ($<32 \mu\text{g}/\text{L}$)时应立刻予以补充,初始剂量为100 $\mu\text{g}/\text{d}$ (肠内或静脉注射),剂量可能高达400 $\mu\text{g}/\text{d}$,持续至少7~10 d后再复查
锌	胃肠道和(或)皮肤过多丢失锌的患者;开始启动长期PN时应测定血浆锌;长期PN的患者应每6~12个月测定血浆锌。需要同时测定CRP和白蛋白水平	EN: $\geq 10\ \text{mg}/1\ 500\ \text{kcal}$; PN: 3~5 mg(无额外丢失锌时)	胃肠道丢失锌(瘘管、造口和腹泻)而接受PN的患者,每天通过静脉注射最多可补充12 mg;严重烧伤(烧伤面积 $>20\%$)的患者可通过静脉注射锌30~35 mg/d,持续2~3周;在获得性锌缺乏的情况下,可每天补充0.5~1.0 mg/kg的锌(二价锌离子),连续口服3~4个月;肠病性肢端皮炎患者可终身补充3 mg/kg的锌(二价锌离子)
维生素 B_1 (硫胺素)	心脏病和长期服用利尿剂者;长期营养支持和减肥手术后;再喂养综合征等,应测量红细胞或全血中二磷酸硫胺素(ThDP)的含量	EN: 1.5~3.0 mg/1 500 kcal; PN: $\geq 2.5\ \text{mg}$	急诊或重症患者,入院后应立即补充维生素 B_1 (100~300 mg/d,静脉注射),连用3~4 d;入院前进食量减少或饮酒量过多者,应通过口服或静脉注射补充维生素 B_1 (100~300 mg/d)
维生素 B_2 (核黄素)	怀疑维生素 B_2 缺乏时,可通过红细胞中的谷胱甘肽还原酶活性来评估	EN: $\geq 1.2\ \text{mg}/1\ 500\ \text{kcal}$; PN: 3.6~5.0 mg	维生素 B_2 缺乏时,可口服(5~10 mg/d)或静脉注射核黄素(160 mg,连用4 d);脱氢酶缺乏症(MADD)的患者可补充维生素 B_2 (50~200 mg/d)
维生素 B_3 (维生素PP、烟酸、烟酰胺)	腹泻、皮炎和痴呆等,可检测血液或组织中烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)水平	EN: 18~40 mg/1 500 kcal; PN: $\geq 40\ \text{mg}$	当有维生素 B_3 缺乏的风险病史和(或)存在体征或症状进而怀疑存在维生素 B_3 缺乏时,可能需要补充更高剂量



续表 1

微营养素	监测与评估	推荐剂量/(d)	注意事项
维生素 B ₅ (泛酸、D-泛醇)	结合神经症状决定是否检测血液维生素 B ₅ 水平	EN: ≥5 mg/1 500 kcal; PN: ≥15 mg	无典型神经系统症状时, 维生素 B ₅ 可与其他 B 族维生素一起服用
维生素 B ₆ (吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺)	有维生素 B ₆ 缺乏表现时, 应测量血浆或红细胞磷酸吡哆醛 (PLP) 水平	EN: ≥1.5 mg/1 500 kcal; PN: 4~6 mg	异烟肼过量或乙二醇中毒时, 应予以大剂量维生素 B ₆ 治疗
维生素 B ₇ (生物素)	直接测量血和尿中的维生素 B ₇ , 并通过测定生物素酶活性来完善	EN: ≥30 μg/1 500 kcal; PN: 60 μg	哺乳期母亲需口服 (≥35 μg/d); 接受肾替代治疗的患者可额外补充; 根据肠道功能, 可通过口服、肠内或静脉给予维生素 B ₇
维生素 B ₉ (叶酸)	大细胞性贫血或有营养不良风险者应在首次就诊时评估维生素 B ₉ 水平; 补充 3 个月后再次评估	EN: 330~400 μg DFE/1 500 kcal; PN: 400~600 μg	饮食不足或长期血液透析者, 可口服叶酸 (1.5 mg/d); 口服治疗无效或不耐受者, 可给予叶酸 (0.1 mg/d) 皮下注射、静脉注射或肌肉注射
维生素 B ₁₂ (钴胺素)	所有贫血、孤立性大细胞增多症、多发性神经病、神经退行性疾病或精神病的患者应监测维生素 B ₁₂ ; 自身免疫性疾病或舌炎、贫血和神经病变者, 无论维生素 B ₁₂ 水平如何, 应监测抗内因子抗体 (抗 IFAB)	EN: ≥2.5 μg/1 500 kcal; PN: ≥5 μg	哺乳期应口服 (≥2.8 μg/d); 维生素 B ₁₂ 吸收受损的患者应终身服用补充剂 (350 μg/d), 或每 1~3 个月肌肉注射 1 000~2 000 μg; 若表现为急性缺乏临床症状、抗 IFAB 阳性、有全胃切除术史或持续消化道不良疾病者, 应采用肌肉注射途径, 初始予以高剂量维生素 B ₁₂ (1 000 μg, 1 次/2 d), 连用 2 周 (或 1 次/d, 连用 5 d)
维生素 A (视黄醇)	消化道吸收不良的患者应测定血清视黄醇和视黄酸酯	EN: 900~1 500 μg RE/1 500 kcal; PN: 800~1 100 μg RE	脂肪吸收不良时, 可以口服维生素 A
维生素 C (抗坏血酸)	坏血病或长期摄入不足的患者, 应监测血浆维生素 C 浓度	EN: ≥100 mg/1 500 kcal; PN: 100~200 mg	慢性氧化应激状态 (糖尿病、心力衰竭、严重 COPD 和长期透析) 或消化不良的患者, 可口服维生素 C (200~500 mg/d); 重症患者可适当增加用量
维生素 D	存在维生素 D 消耗或缺乏风险的患者, 测定血清 25-(OH)D 水平	EN: ≥1000 U (25 μg)/1 500 kcal; PN: ≥200 U (5 μg)	既往缺乏复发的患者, 应服用 4 000~5 000 U (100~125 μg)/d, 为期 2 个月, 目标 25-(OH)D 水平为 40~60 μg/L
维生素 E (生育酚)	囊性纤维化、α-β 脂蛋白血症和 TTP 患者应测定维生素 E	EN: ≥15 mg/1 500 kcal; PN: ≥9 mg	血浆 α-生育酚水平 <12 μmol/L 时, 应补充维生素 E
维生素 K (叶绿醌)	长期使用广谱抗生素和慢性肝病者, 应通过生物标志物和饮食摄入情况来判断维生素 K 水平	EN: ≥120 μg/1 500 kcal; PN: 150 μg 维生素 K ₁	接受抗凝治疗特别是华法林治疗者, 应慎重评估补充维生素 K 的剂量和风险

注: CRP 为 C-反应蛋白; HPN 为家庭肠外营养; TTP 为血栓性血小板减少性紫癜; 25-(OH)D 为 25-羟维生素 D; EN 为肠内营养; PN 为肠外营养; DFE 为膳食叶酸当量; RE 为视黄醇活性当量; COPD 为慢性阻塞性肺疾病; 1 kcal=4.184 kJ

重症患者 (如脓毒症、大面积烧伤、手术或创伤等) 处于氧化应激状态时, 对 MNs 的需求增加, 炎症状态下营养治疗尚未启动时机体摄入减少, 胃肠道瘘、体外膜肺氧合 (ECMO)、消化道疾病或手术切除等导致丢失增加或吸收减少^[17-19], MNs 缺乏情况较为常见。在连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 中, 由于水溶性小分子的损失, 长时间 (≥2 周) CRRT 也可导致大量必需 MNs 的急性消耗^[20]。据报道, CRRT 时的铜损失高达 6.5 μmol/24 h, 硒的损失高达 1 μmol/24 h^[21]; 在平均接受 CRRT 治疗 2 周的患者中, 尽管在维生素 C 采样前 7 d 每天补充 500~1 000 mg 的静脉注射剂量, 仍有 80% 的患者存在明显的维生素 C 缺乏^[22]。

MNs 缺乏可导致包括伤口愈合不良、肌肉无力、免疫反应低下和器官功能障碍等不良反应。研究表明, 脓毒症患者血清硒的减少与病情严重程度

呈正相关^[23], 而维生素 B₁ 的缺乏可能引起视神经病变、韦尼克-科尔萨科夫脑病、脑桥中央髓鞘溶解等^[24]; 在再喂养综合征患者中, 维生素 B₁ 的缺乏与死亡率有关^[25-26]。因此, 患者入住重症监护病房 (ICU) 后应及早开展营养评估, 以发现有潜在风险或营养不良的患者; 当 EN 无法满足要求时, 可静脉补充 MNs 以满足机体代谢的需要。肾功能不全的患者可能存在的某些微量元素异常的情况, 应加强监测。

由于促炎症细胞因子的释放, 疾病的急性期反应可导致 MNs 的重新分配。为了应对细胞因子水平的升高, 维生素 A、C、E 和 D 等会降低到正常参考值下限以下, 微量元素铁、硒、锌、锰和铜也会降低^[27]。在同样的情况下, 铜和铬增加, 有时可超过参考值上限。B 族维生素很少受到炎症的影响^[28]。由于白蛋白是包括锌在内的许多 MNs 的载体蛋白, 因此重症患者在监测 MNs 时, 应同时测定白蛋白水



平^[2]。但在感染、炎症和创伤情况下,营养的生物标志物不一定能反映营养的真实状态^[29]。有研究显示,术前营养状况良好的大手术患者在术后 48 h 内血浆 MNs 水平明显降低并伴随 C-反应蛋白(CRP)的升高^[30]。全身炎症反应状态下 MNs 的降低不一定表明 MNs 缺乏,上述重症患者 MNs 变化与全身炎症同时存在时,微量元素的测定结果应结合疾病状态进行分析^[29, 31]。

由于炎症和(或)感染时对维生素 C 的代谢需求增加,浓度迅速下降,在相当大比例的患者中观察到维生素 C 水平较低^[32-33],在危重患者中,低血浆维生素 C 浓度与氧化应激的严重程度、器官衰竭和死亡率有关^[34]。在氧化应激增加影响内皮功能和其他炎症相关病理的情况下,使用高剂量的 MNs 干预归类为营养药物治疗^[35]。维生素 C 具有抗炎的特性^[36],因此近年来维生素 C 作为重症患者的潜在辅助疗法成为研究和讨论的热点。有研究纳入了 167 例脓毒症和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)患者,结果显示:静脉给予较高剂量维生素 C [$50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot (6 \text{ h})^{-1}$] 共 96 h 的患者,28 d 死亡风险低于服用安慰剂的患者 [29.8% (25/84) 比 46.3% (38/82), $P=0.03$]^[37]。有学者认为应在重症急性炎症期静脉注射更高剂量的维生素 C (2~3 g/d)^[2]。但最新发表的大型随机对照试验(RCT)研究纳入 872 例需要使用血管活性药物治疗的脓毒症患者,接受静脉维生素 C (IVVC) 治疗组的主要结局与安慰剂组相比,患者 28 d 时死亡或持续器官功能衰竭的风险更高^[38]。

2023 年发表的几项荟萃分析关注了重症或者脓毒症患者维生素 C 的应用情况。其中 Lee 等^[39]对单独接受 IVVC 治疗的重症患者进行荟萃分析,共纳入 16 项 RCT 研究,发现静脉单独使用维生素 C 可以降低总体死亡率,但因为严重偏倚,被评为低使用等级;在亚组分析中,高剂量 ($>1\,000 \text{ mg/d}$) 与低剂量、脓毒症与非脓毒症、早期与延迟治疗、长时间 ($>4 \text{ d}$) 与短时间的差异均无统计学意义。Liang 等^[40]对脓毒症/感染性休克患者 IVVC 的 18 项 RCT 研究进行荟萃分析,结果显示:虽然患者的 delta-SOFA 评分得到改善,并缩短了血管活性药物的使用时间,但短期死亡率间的差异无统计学意义,IVVC 组的不良反应增加。

维生素 B₁ 缺乏可能表现为一系列涉及神经、精神和心血管系统的临床体征和症状,韦尼克脑病是典型的维生素 B₁ 缺乏的代谢综合征。重症患者代

谢应激的改变,日常推荐剂量不能满足机体需要,由于应用风险较低^[41],美国肠外肠内营养学会(ASPEN)专家共识(2019)认为在入住 ICU 的 48 h 内,高危患者维生素 B₁ 的静脉使用剂量为 300 mg/d,其他患者为 100 mg/d^[3]。欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)指南(2022)认为,对于入院接受急诊或重症监护的患者,应在入院后立即应用维生素 B₁ (100~300 mg/d, 静脉输注),连用 3~4 d^[2]。维生素 B₁ 作为药物营养时,研究中常用剂量为 400 mg/d。目前国内维生素 B₁ 注射剂剂量为 50~100 mg/支,批准使用方法为肌肉注射,是否可以静脉使用尚需进一步研究证实。在联合使用维生素 C、维生素 B₁ 和(或)皮质醇治疗的研究中,一项关于重症患者单独或者联合使用维生素 B₁ 的荟萃分析表明,与三者联合使用相比,单独使用维生素 B₁ 与 ICU 死亡率增加相关,而联合使用维生素 C 和维生素 B₁ 可以降低 SOFA 评分^[42];另一项荟萃分析中,三者联合使用并未改善死亡率、SOFA 评分、肾损伤或 ICU 住院时间^[43]。由于维生素 B₁ 可以保护神经元,减少氧化损伤,因此有望减轻长期神经系统损害,但一项 RCT 研究的长期随访中并未发现相关的临床证据^[44]。维生素 D 不足是 ICU 患者死亡的危险因素,并与疾病严重程度和预后相关;维生素 D 有 D₂ 和 D₃ 两种不同的生物形式,虽然两者在人体内的作用机制相同,但维生素 D₃ 的转化效率和生物利用度更高^[2]。

硒是一种已知的抗氧化剂,脓毒症和大手术后的患者体内会减少。目前静脉注射硒的使用证据尚无定论。一项将 1 089 例严重脓毒症或感染性休克患者分为高剂量硒组和对照组的 RCT 研究发现,无论高剂量静脉注射亚硒酸钠,还是在降钙素原算法指导下进行抗感染治疗,均与严重脓毒症患者的预后无关 ($P=0.34$)^[45]。一项针对 34 项 RCT 的荟萃分析发现补充抗氧化剂 MNs 对患者死亡率无影响^[46]。一项在高危心脏手术患者围手术期静脉补充硒的大型多中心 RCT 研究中共分析了 1 416 例成人心脏手术患者,结果发现:硒补充组和对照组相比,术后的前 30 d,硒并未增加持续性无器官功能障碍和存活天数 [29 (28~30) 比 29 (28~30) d, $P=0.45$], 且两组 30 d 死亡率差异无统计学意义 ($P=0.44$), 两组间的安全性的差异无统计学意义;学者认为高危心脏手术患者围手术期静脉注射高剂量亚硒酸钠并不能降低术后死亡率,现有证据不支持心脏手术患者在围手术期常规使用硒^[47]。因此,目



前硒及其他抗氧化营养素在重症患者中临床应用的证据不足,仍需要进一步的研究以证实。

问题 4: 哪些外科患者围手术期需要补充 MNs?

推荐意见 7: 围手术期患者给予营养治疗的同时应补充 MNs,并在术后一段时间内针对性予以补充特定 MNs。(证据 B,强推荐,98.8%)

推荐意见 8: 胃肠手术后的患者易出现多种维生素缺乏并可能长期存在,应重视术后多种维生素特别是 B 族维生素的监测和补充。(证据 C,强推荐,99.4%)

推荐意见 9: 对于其他外科患者而言,胰十二指肠术后易出现多种 MNs 缺乏;心脏术后铜、锌、硒缺乏最为常见;骨科术后维生素 D 缺乏最为常见。(证据 B,强推荐,99.4%)

推荐意见 10: 缺铁性贫血患者围手术期补充铁剂,有助于改善术后血红蛋白(Hb)水平。(证据 B,强推荐,98.2%)

由于胃肠道手术造成消化道结构和功能的不可逆改变,对 MNs 的吸收造成的影响更大,患者围手术期乃至术后多年均可能存在多种 MNs 缺乏状态^[48]。此类患者术后早期无法进食,常常需要 PN 支持,同时应予以全面补充 MNs。肠道不同部位对不同 MNs 的吸收代谢能力不同,术后需针对性补充。Papamargaritis 等^[49]基于英国帝国理工大学减重中心数据库,评价了 437 例胃旁路手术患者手术前后血铜、硒及锌的变化,结果显示:术后 5% 的患者存在铜缺乏,7%~15% 的患者存在锌缺乏,硒缺乏的比例为 11%~15%。美国代谢与胃旁路外科协会^[50]和英国肥胖与代谢外科学会^[51]指出减重手术患者术后各种 MNs(维生素 A、D、E、K、B₁和 B₁₂及叶酸、铁、钙、铜、锌等)缺乏的患病率均呈现上升趋势,不同减重术式的术后 MNs 缺乏的情况不同,应根据其具体术式个体化补充 MNs。Mahawar 等^[52]通过文献荟萃分析发现,胃旁路术后口服维生素 B₁₂有助于改善其术后缺乏的表现。Smelt 等^[53]通过一项包括 970 例患者的回顾性研究发现,行袖状胃切除术的患者,术后补充专门的复合维生素制剂有助于改善术后 MNs(维生素 B₁、B₁₂和叶酸)的缺乏。Choi 等^[54]通过一项基于韩国的胃癌术后队列研究发现,对于全胃切除术患者,术后长期补充维生素 B₁₂有助于降低术后帕金森病的发生率。

消化道切除范围更广的胰十二指肠切除术后患者 MNs 的缺乏更为普遍。Latenstein 等^[55]对 85 例胰十二指肠切除术后患者的回顾性研究发现,铁、

铁蛋白、维生素 A 和 D 缺乏症的发生率最高,可能是由于胰腺外分泌功能不全所引起的。Tabriz 等^[56]对 47 例行胰十二指肠切除术的患者进行前瞻性观察研究发现,超过 50% 的患者术后长期存在不同程度的维生素 D、B₁、B₆和铁缺乏。Moravvej 等^[57]通过一项涵盖 146 例心脏手术患者的前瞻性调查发现,铜、锌以及锌/铜比值在术后 24 h 即开始下降,在患者出院时仍未能恢复术前水平。Hou 等^[58]比较了 53 例冠状动脉旁路手术患者围手术期 MNs 的变化趋势发现,患者术后体内铜、铁、锌、镁和钙等均有一定程度降低,其中铜和锌降低最为明显,锌术后恢复最慢。Michelson 和 Charlson^[59]的一项前瞻性观察研究发现,81 例骨科择期手术患者中,67% 存在维生素 D 缺乏。一项纳入 1 142 例脊柱手术患者的荟萃分析结果表明,445 例患者(38.9%)存在维生素 D 缺乏症,且维生素 D 缺乏症可能对择期脊柱融合手术的术后结果产生负面影响^[60]。

围手术期补充铁剂有助于改善术后 Hb 水平。Houry 等^[61]通过一项单中心前瞻性 RCT 研究发现,针对心脏手术患者,术后早期补充铁剂有助于改善术后第 5 和 30 天的铁水平,提高术后第 30 天 Hb 水平,并降低术后输血率。Elhenawy 等^[62]一项纳入 10 项 RCT 研究的荟萃分析结果表明,对大手术患者术前静脉补铁有助于提高术后 Hb 水平,降低输血率。

维生素 C 属于抗氧化剂,可以通过神经保护和调节的作用发挥镇痛功能。Hung 等^[63]的荟萃分析表明,对于外科手术患者,术后即刻静脉给予维生素 C 制剂,可以改善术后 24 h 疼痛评分,并降低阿片类药物使用量。Seth 等^[64]通过荟萃分析研究表明,骨折术后患者补充维生素 C 可以降低术后复杂区域疼痛综合征的发生率,且在不同骨折部位(桡骨远端、踝关节和足部)的亚组分析中均能改善其发生率。

问题 5: 烧伤患者如何补充 MNs?

推荐意见 11: 烧伤患者存在不同程度的维生素 A 及 D 的缺乏,可常规补充维生素 A 和 D,有条件者可监测血清 25-羟维生素 D[25-(OH)D]水平。(证据 B,强推荐,100%)

推荐意见 12: 烧伤患者的 PN 可补充维生素 E(9~10 mg/d),必要时监测血清中维生素 E 含量,并警惕预防性补充维生素 E 带来的出血风险。(证据 C,弱推荐,98.8%)



推荐意见 13: 微量元素的补充可降低成人烧伤患者的氧化应激状态,减轻炎症反应,促进创面愈合;无法接受 EN 的重症烧伤患者,需要及时通过 PN 补充微量元素。(证据 C, 强推荐, 99.4%)

烧伤后由于创面丢失和渗出等原因,在丢失大量液体的同时也伴有大量 MNs 的丢失。烧伤患者常存在不同程度的皮肤受损,导致烧伤疤痕或邻近正常皮肤的维生素 D 生物合成功能受损,且该部分患者在康复后由于皮肤屏障功能受损,常不能耐受日晒,更易出现维生素 D 缺乏,且是导致骨质疏松症的重要原因之一^[65]。Garner 等^[66]的一项纳入了 412 例烧伤患者的多中心回顾性研究显示,56.8% 的烧伤患者存在维生素 D 缺乏,其血清 25-(OH)D 的浓度为 12.1 (8.8~15.7) $\mu\text{g/L}$,且维生素 D 缺乏者的感染风险较普通患者高 2.4 倍。Rousseau 等^[67]的一项前瞻性 RCT 研究表明,66% 的烧伤患者出现维生素 D 缺乏,其血清 25-(OH)D 的浓度为 16 (7~36) $\mu\text{g/L}$,干预组患者每季度注射 20 000 国际单位 (IU) 的维生素 D₃并补充钙剂,对照组给予安慰剂;随访 1 年后,干预组的血清维生素 D 水平提升,达到 40 (37~61) $\mu\text{g/L}$,且未发生明显的不良反应,干预组与对照组相比,患者的骨骼健康间的差异无统计学意义,但肌肉力量提升,表明补充维生素 D 对于改善成人烧伤患者的维生素 D 缺乏的表现是安全、有效的,并对肌肉健康有积极影响。针对维生素 D 的补充剂量,建议参考患者血清 25-(OH)D 水平及临床表现,予以个体化补充。ESPEN 推荐成人维生素 D 摄入量为 600~800 U/d,有维生素 D 缺乏风险的患者为 1 500~4 000 U/d^[2]。研究表明,维生素 A 和 D 的联合应用可以选择性地改善维生素 D 受体的功能,特别是在免疫反应中^[68];因此推荐维生素 A 与 D 在烧伤患者中联合使用。接受营养治疗的烧伤患者可以通过口服维生素 D 滴剂,或者补充维生素 D₂肌肉注射。

烧伤后的脂质过氧化反应是导致中性粒细胞吞噬功能下降的原因之一,有报道称补充维生素 E 可以减轻烧伤患者体内的炎症水平,增强创面的愈合能力^[69]。目前国外指南中成人 PN 中维生素 E 的推荐摄入量为 9~10 mg/d,但该剂量能否保证足够的抗氧化活性仍存在争议。对于服用华法林等抗凝血药物的患者,以及缺乏维生素 K 的患者,不应在无医生监督的情况下服用维生素 E 补充剂,以避免出血风险。

成人烧伤患者的 EN 应使用包含全部维生素和

微量元素的全营养配方,其摄入量推荐按照中国营养学会的推荐摄入量 (RNI) 或适宜摄入量 (AI) 进行补充;在保障能量和蛋白质达标的情况下,可避免因 PN 或 EN 中 MNs 供给不足导致 MNs 缺乏,特别是维生素 B 族、A、D、E 和 K 的摄入不足^[70]。

烧伤会直接破坏组织和红细胞,细胞和组织中的微量元素如铁、铜入血,导致烧伤后各种微量元素在血液中的含量有不同程度的增加,及从尿液中的排泄量增多。一项 RCT 研究发现微量元素的补充能减少血浆和机体氧化应激,进而改善不良临床结局,包括减少肺部感染和加速伤口愈合^[71]。烧伤患者及时补充微量元素,可降低伤口感染发生率,缩短住院时间^[72-73]。一项荟萃分析纳入 8 项临床研究共计 398 例患者,结果显示:肠外补充微量元素 (硒、锌、铜) 可以降低感染发生率,其中肠外补充或口服锌还可降低死亡率^[74]。有 EN 禁忌证或 4~5 d 内不能满足能量需求时,应改用 PN 并常规添加多种微量元素,待患者创面基本覆盖上皮或创口趋向愈合,可将 PN 过渡至 EN^[75]。中、重度烧伤患者可以给予多个日剂量的 MNs。在严重烧伤患者中,铜的补充量高达 4 mg/d,硒高达 500 $\mu\text{g/d}$,锌高达 40 mg/d,持续 3 周的治疗是安全和有效的,需进一步的研究以确定不同损伤程度 MNs 的最佳组合和剂量^[76]。

问题 6: 炎症性肠病 (IBD) 患者如何进行 MNs 管理?

推荐意见 14: IBD (包括缓解期) 患者可定期监测维生素和微量元素水平,出现缺乏时予以纠正。(证据 C, 强推荐, 98.8%)

推荐意见 15: 对于合并缺铁性贫血的 IBD 患者应常规补充铁剂,以纠正贫血和改善机体铁储存;病情缓解期或轻度活动期者以口服为主;活动期或中、重度贫血 ($\text{Hb} \leq 90 \text{ g/L}$) 的患者,可通过静脉补充铁剂。(证据 C, 强推荐, 98.8%)

IBD 患者由于腹泻、吸收不良、药物的影响、广泛肠道切除、疾病导致的食欲下降继发的摄入不足等因素, MNs 缺乏十分常见^[77]。常见的微量元素缺乏包括维生素 B₁₂、维生素 D、叶酸和铁、硒等^[78]。研究发现,约 78% 的 IBD 患者存在超过一种 MNs 的缺乏^[79]。既往手术史、活动期克罗恩病 (CD) 和腹泻是营养不良和微量元素缺乏的危险因素。因此, IBD 患者应定期检查 (1 次/年), 以明确是否存在 MNs 缺乏。建议在所有 IBD 患者中测定和补充 25-(OH)D, 其他 MNs (如维生素 A/K/C/B₆/B₁, 锌和



硒)可仅在小肠 CD、既往有肠切除史、接受营养治疗或出现相关临床症状的情况下按需监测^[80]。急性炎症反应可影响血浆中 MNs 的水平,掩盖 MNs 缺乏。如在炎症反应时,铁蛋白和铜水平增加,但叶酸、硒和锌减少。缓解期患者的 MNs 状况也应受到关注,即使在缓解期,仍有可能存在多种 MNs 缺乏,在营养状况良好的患者中亦是如此。

每日补充多种维生素和微量元素可以纠正大多数 MNs 的不足。对于铁、锌和维生素 D 等,需要特定的替代方案。锌等 MNs 的缺乏被认为是疾病进展的潜在预测指标^[81]。IBD 患者实施 EN 治疗期间, MNs 血浆浓度可改善,但类胡萝卜素浓度下降,因此在进行营养治疗时,应警惕再喂养综合征的风险^[80]。IBD 患者补充维生素 D 可减少炎症反应和临床复发的风险,提高生物制剂的治疗效果,并可能对心理健康产生积极影响^[82]。对于没有伴随恶性贫血的 IBD 患者,维生素 B₁₂ 的补充以口服为主,出现神经系统症状时应给予肌肉注射^[83]。

贫血是 IBD 患者最常见的肠外表现,可使溃疡性结肠炎(UC)和 CD 的病程更加复杂^[84]。IBD 患者贫血的主要形式是缺铁性贫血、慢性病性贫血和混合性贫血等,缺铁的诊断还要考虑机体炎症反应的程度,应进行血常规、血清铁蛋白和 CRP 检查^[85]。缓解期或轻度活动期 IBD 患者,应每 6~12 个月检测一次;活动期 IBD 患者则至少每 3 个月检测一次。临床、内镜或血液学指标均无活动性炎症者,血清铁蛋白<30 μg/L 可诊断缺铁性贫血;疾病活动期血清铁蛋白>100 μg/L 和转铁蛋白饱和度<20%可诊断慢性病性贫血;若血清铁蛋白水平在 30~100 μg/L 间,则可能是缺铁和慢性病性贫血的组合。

当存在缺铁性贫血时,无论患者年龄如何,建议所有 IBD 患者补充铁剂。纠正贫血可改善生活质量,与临床疾病活动程度无关^[86]。轻度贫血、疾病无明显活动者,首选口服补充铁剂;对于临床活动期、既往对口服铁剂不耐受、中/重度贫血(Hb≤90 g/L)及需要使用促红细胞生成素(EPO)者,应将静脉补充铁剂作为一线治疗^[85];静脉铁剂比口服铁剂更有效,反应更快,耐受性更好^[87]。需求量通常取决于基线 Hb 和患者体重,当患者体重<70 kg 时,女性 Hb 介于 100~120 g/L 或男性 Hb 介于 100~130 g/L 时,铁补充剂量为 1 g/d;Hb 介于 70~100 g/L 时,补充剂量为 1.5 g/d。而患者体重≥70 kg 时,在上述补充基础上再额外增加 0.5 g/d;若血清铁蛋白降至 100 μg/L 以下或 Hb<130 g/L,应立即再启动静

脉铁剂治疗。

问题 7: 短肠综合征(SBS)患者易缺乏哪些 MNs?

推荐意见 16: SBS 患者易缺乏维生素,应同时补充多种维生素尤其是脂溶性维生素;回肠大量切除患者易缺乏维生素 B₁₂;需要营养治疗者应补充足量的维生素,有条件者可定期监测维生素水平。(证据 C, 强推荐, 99.4%)

推荐意见 17: SBS 患者锌缺乏较为常见;消化液大量丢失是缺乏的危险因素;应在 PN 或 EN 同时补充足量微量元素。(证据 C, 强推荐, 98.8%)

SBS 患者因其肠道吸收面积减少以及功能障碍,加之 MNs 摄入不足以及丢失增加,常容易发生 MNs 缺乏,尤其是需要长期 PN 支持治疗的患者。由于水溶性维生素(如维生素 B、C)主要在近端小肠被吸收,因此其缺乏在 SBS 患者中并不常见,全小肠切除或肠道通过时间过短的患者才易出现水溶性维生素缺乏。但 SBS 患者由于肠肝循环被破坏,导致脂溶性维生素(如维生素 A、D、E、K)和必需脂肪酸缺乏更为常见^[88]。研究表明,接受间歇 PN 支持治疗的同时补充口服维生素的 SBS 患者,仍观察到不同程度的维生素缺乏,其中维生素 D、E 缺乏最为常见^[89]。一项回顾性研究纳入 15 例 SBS 需 PN 支持的患者,口服补充维生素 D 后监测血清 25-(OH)D 水平,结果发现大多数患者仍存在维生素 D 缺乏^[90]。维生素 B₁₂ 主要在回肠远端被摄取,远端回肠切除的 SBS 患者常存在维生素 B₁₂ 的缺乏^[91]。

大部分微量元素(如锌、铁、硒、铜等)主要在十二指肠及空肠近端被吸收,因此行十二指肠/近端小肠切除术、十二指肠瘘以及行十二指肠短路手术的患者更容易发生微量元素的缺乏。同时,消化液的大量丢失是 SBS 患者微量元素缺乏的危险因素。锌元素主要在十二指肠以及近端空肠被吸收,结肠也有部分吸收功能,肠上皮细胞中与金属硫蛋白结合的锌可随上皮细胞的脱落而排出体外,故消化液大量丢失易导致锌缺乏^[92]。硒主要被十二指肠吸收,并通过肾脏以及肠道排出体外,硒的缺乏常只发生于接受长期不含硒的 PN 支持治疗的 SBS 患者。铜主要在十二指肠和近端空肠被吸收, SBS 患者铜缺乏较少出现,长期经口补锌患者,因经口摄入的锌常竞争性影响铜的吸收,亦可出现铜元素缺乏。十二指肠是铁吸收的主要部位,胃酸可以将难以吸收的高价铁离子转化为易于吸收的亚铁离子,

促进肠道对铁的吸收。

一般 SBS 成年患者维生素推荐补充剂量为维生素 A: 5 000~50 000 U/d (口服); 维生素 B₁₂: 300~1 000 μg/月 (舌下、皮下或肌肉注射); 维生素 D: 600~1000 U/d, 若体内浓度较低则需补充更高剂量; 维生素 E: 400~1 200 U/d; 维生素 K: 10 mg (单次剂量, 48~72 h 后可重复给予)^[93]。但有研究表明, 间歇性 PN 支持治疗的同时口服补充维生素制剂的 SBS 患者, 仍会出现维生素的缺乏, 尤其是维生素 D、E^[89-90]。对于远端回肠切除超过 50~60 cm 的 SBS 患者, 需终生补充维生素 B₁₂^[91]。

既往研究结果显示, 小肠广泛切除的患者, 每日丢失的消化液中含有较多的锌元素, 因此对行回肠造口的患者, 每日应根据排便量或造口出液量, 静脉补充 17 mg/L 锌元素; 而行上消化道造口或存在上消化道瘘的患者, 应根据造口出液量或丢失消化液量, 静脉补充 12 mg/L 的锌元素^[94]。消化道完整或者消化吸收功能相对正常的 SBS 患者, 口服补锌的吸收率约为正常人的 30%, 因此口服补锌的剂量需要比静脉补锌量更高^[95]。既往研究结果显示, 成年人每日仅需静脉补充 20~60 μg 的硒; 而最新的结果显示, 静脉补硒量可能要增加到 60~100 μg/d^[3]。一项观察性研究结果显示, 长期接受 PN 支持治疗的 SBS 患者, 尽管每日补充 70 μg 的硒, 仍然有高达 40% 的患者发生硒缺乏^[96]。对于需要长期 PN 支持的患者, 其处方中应常规添加多种维生素和微量元素。所有接受或未接受 PN 的 SBS 患者均应测量血清维生素及微量元素水平, 并至少每 6~12 个月监测一次。

问题 8: 恶性肿瘤患者是否需要补充 MNs?

推荐意见 18: 低水平的维生素 B 族、C、D 和某些微量元素与多种恶性肿瘤的发生发展相关; 血浆高维生素 D 水平可降低多种肿瘤发生和死亡风险。(证据 A, 强推荐, 98.8%)

推荐意见 19: 维生素 B₁、B₁₂ 可辅助治疗神经炎, 早期补充维生素 E 可减少化疗的周围神经毒性, 提高生存率; 补充铁剂可改善进展期贫血肿瘤患者的生活质量和器官功能储备。(证据 B, 弱推荐, 98.8%)

越来越多的研究发现, 多种 MNs 的缺乏或低下可能与肿瘤的发生相关。Han 等^[97]的荟萃分析结果显示, 较高的血清 25-(OH)D 浓度与较低的癌症发病率和癌症死亡率有关, 血清 25-(OH)D 浓度每增加 20 nmol/L, 癌症发生率降低 7%, 癌症死亡率

降低 2%。Zhang 等^[98]纳入 8 项研究的荟萃分析结果显示, 在亚洲国家, 血液循环维生素 D 水平与结直肠癌风险降低相关, 这种关联在亚洲人群中的强度与西方人群相似, 并建议亚洲人应该保持较高的血液维生素 D 水平。Wu 等^[99]纳入 17 项研究的荟萃分析发现, 血清 25-(OH)D 浓度与结直肠癌患者的总生存期相关, 血清 25-(OH)D 浓度每增加 20 nmol/L, 全因死亡率降低 7%, 结直肠癌特异性死亡率降低 12%。Xu 等^[100]的研究显示, 结直肠癌患者高维生素 D 水平总生存率更高。Yi 等^[101]纳入 11 项研究的荟萃分析显示, 缺乏维生素 D 的人群患肝癌的风险增加, 与健康对照组比较, 肝细胞癌患者血清 25-(OH)D 的水平低于健康对照组, 且维持足够的血清维生素 D 水平有利于预防肝癌。Liu 等^[102]对 25 项研究的荟萃分析发现, 维生素摄入可以降低胰腺癌的发生风险, 尤其是维生素 D (25%) 和维生素 B₁₂ (27%) 降低了胰腺癌的发生风险。

Song 等^[103]对 70 项有关血清维生素 D 水平 (50 项研究) 和维生素 D 摄入量 (20 项研究) 的相关研究结果表明, 乳腺癌发生风险与血清维生素 D 水平成反比, 血液中维生素 D 水平每增加 5 nmol/L, 乳腺癌风险降低 6%; 绝经前妇女和绝经后妇女的结果相似; 但每天增加 400 IU 的维生素 D 摄入与乳腺癌发生风险不相关。Hu 等^[104]对 6 项研究的荟萃分析显示, 血清 25-(OH)D 的水平与乳腺癌患者的总生存率间存在线性剂量-反应关系。Zhao 等^[105]对 14 篇文献进行荟萃分析, 结果显示低血清 25-(OH)D 水平与甲状腺癌发病风险增加有关。Qian 等^[106]对纳入的 4 篇文献的荟萃分析结果显示, 摄入维生素 D 可提高肺癌患者的长期生存。Ito 等^[107]的荟萃分析显示, 低维生素 D 水平与髓系恶性肿瘤及淋巴细胞恶性肿瘤较差的总生存和无进展生存期相关; 移植前较低的维生素 D 水平与自体 and 异体造血干细胞移植较差的总生存率相关。Song 等^[108]的荟萃分析结果显示, 高维生素 D 水平与前列腺癌的死亡率下降相关。

Ren 等^[109]纳入 51 项研究的荟萃分析结果显示, 叶酸摄入量与乳腺癌风险呈负相关; 绝经前妇女较高的叶酸摄入量与较低的乳腺癌发生率相关, 但与绝经后的妇女无关; 然而血浆叶酸水平与乳腺癌风险无关。Zhao 等^[110]对 62 项研究进行了系统回顾和荟萃分析结果显示, 维生素 C 与叶酸的摄入降低了食管腺癌的发生风险。Li 等^[111]的系统回顾与荟萃分析结果显示, 乳腺癌诊断后维生素 A 或 E 补



剂的使用与总生存率无相关性;维生素C摄入量与较好的生存期相关。Mainville等^[112]对29项试验的荟萃分析结果显示,与对照组相比,维生素B₃与皮肤癌的减少相关,并建议有基底细胞癌和皮肤鳞状细胞癌病史的器官移植受者应考虑口服维生素B₃。专家共识认为B族维生素(B₁、B₆、B₁₂等)具有滋养神经细胞的作用,可辅助治疗神经炎。Miao等^[113]纳入8项RCT研究并进行了荟萃分析,结果显示顺铂化疗组患者补充维生素E(600 mg/d),周围神经病变发生率较低,补充维生素E可降低患者化疗3疗程后的腓肠肌振幅,而化疗6疗程后再补充维生素E则无效果。

Chen等^[114]对21项研究进行了系统回顾和荟萃分析,结果显示肝细胞癌患者血清中的锰水平低于健康对照组;头发中锰水平略低于健康对照组,差异无统计学意义;肿瘤组织中锰水平低于相邻正常组织,提示锰水平与肝细胞癌呈负相关。Sayehmiri等^[115]对38项研究的荟萃分析结果表明,硒很可能对前列腺癌的发生发展具有保护作用。Zhang和Yang^[116]共纳入33篇文献进行荟萃分析,结果显示,肺癌患者的血清铜水平高于未患肺癌的对照组,提示高血清铜水平可增加肺癌的发生风险。近年2项RCT研究结果显示,进展期肿瘤贫血患者静脉注射铁剂可以提高Hb、铁储存并可能改善疲劳等生活质量指标与功能储备^[117-118]。

问题9: 肝病患者应关注哪些维生素、微量元素的缺乏?

推荐意见20: 肝病患者容易缺乏维生素A、D等脂溶性维生素,维生素B₁、C等水溶性维生素,锌、硒等微量元素;营养治疗的同时应补充多种维生素与微量元素。(证据C,强推荐,99.4%)

推荐意见21: 当MNs水平低于正常时,应结合炎症反应指标并动态监测MNs以证实MNs缺乏的真实性;需要持续补充MNs时,有条件者可定期监测MNs。(证据C,弱推荐,99.4%)

肝硬化患者由于饮食摄入量减少、肝功能合成障碍、吸收降低、分解代谢增加及利尿剂的使用等原因,常伴有MNs的缺乏,影响疾病转归^[119]。2021年一项研究对象主要为酒精性肝硬化患者的研究发现,MNs的缺乏率分别为:维生素D 94.5%、维生素A 93.5%、维生素B₆ 60.8%、维生素C 50.5%、维生素E 15.4%、维生素B₉(叶酸) 5.2%、维生素B₁ 3.7%、维生素K 3.1%、锌 85.6%、铁 38.4%、磷 34.4%、铜 16.8%、镁 12.8%;并且肝脏功能状态越

差,镁、锌、维生素A、维生素E的水平越低,但维生素B₁₂、铁蛋白水平越高^[120]。肝衰竭的研究也发现,维生素B₁₂水平的升高与疾病严重程度增加有关,是慢加急性肝衰竭患者3个月死亡的预测因素,但具体机制尚不明确^[121]。

在肝病患者中,维生素D具有抗增殖、免疫调节和抗纤维化的作用,缺乏时可能导致脂肪变性,加速纤维化进展,增加肝细胞癌发生的风险,还会影响丙型肝炎患者持续病毒学应答率。一项纳入27项研究的荟萃分析结果显示,补充维生素D对慢性肝病患者全因死亡率无影响^[122]。但一项对肝移植患者的研究发现,移植后补充维生素D可降低急性排斥反应,适当的补充能够提高生存率^[123]。另一项在肝硬化与非肝硬化患者中进行的前瞻性研究发现,当维生素D严重缺乏时(<10 μg/L),肝硬化患者的死亡风险高于非肝硬化患者(HR=2.30, 95%CI: 1.39~3.82, P=0.001)^[124]。氨是肝性脑病的危险因素,锌在氨的解毒过程中起关键作用。当锌缺乏时可导致铁蓄积,影响肝脏脂肪变性,进而影响肝病进展^[125]。一项日本的调查发现随着年龄的增加,锌的缺乏率增加,随着肝病程度的加重,外周血中锌的水平也下降,表现为肝功能分级Child-Pugh C患者的锌水平低于Child-Pugh A患者^[126]。一项包含12例肝硬化伴高氨血症、低锌血症患者的研究发现,3个月的锌补充剂对治疗肝硬化的高氨血症有效且安全^[127]。维生素B₁具有维持正常糖代谢的作用,酒精性肝病患者容易缺乏,严重者可发生韦尼克脑病。李雪梅等^[128]在26例慢性肝病急性肝衰竭患者的研究中发现,23例患者(88.5%)存在维生素B₁摄入不足,最低摄入量未达到正常人体需要量的10%,且所有患者血维生素B₁水平低于检测下限。当给予30 mg/d、补充10 d后,6例患者(23.1%)血维生素B₁水平恢复正常,4例患者(15.4%)处于不足,16例患者(61.5%)处于缺乏;并且患者的预后与维生素B₁水平相关,血维生素B₁水平低下者病死率高。赵娟等^[129]在不同类型的慢性肝病患者(慢性乙型肝炎、肝硬化与慢加急性肝衰竭)的研究中发现,与健康受试者相比,慢性肝病患者的硒摄入水平及血清硒水平更低,且随着肝病严重程度加重,肝病患者饮食摄入硒及血清硒水平逐渐下降。

肝病患者常伴有慢性炎性状态,炎症会诱导多种MNs重新分布,如铜、硒、锌、维生素B族、维生素A、维生素C等,导致其在外周血循环中水平降低



(即可能并非真正缺乏)。研究发现,随着CRP水平升高,MNs的水平逐渐降低^[130]。因此在补充MNs前,应考虑炎症对其检测水平的影响。可通过监测微量元素水平与CRP的变化是否相关以进一步明确。

问题 10: 慢性肾脏病(CKD)患者需要注意哪些MNs的补充?

推荐意见 22: 在监测血钙水平的基础上,可以适量补充维生素D制剂。(证据B,弱推荐,98.8%)

推荐意见 23: 对于合并缺铁性贫血的血液透析患者,多种铁剂的临床使用均有较好的安全性和有效性,可选择低频高剂量补充。(证据A,弱推荐,98.8%)

推荐意见 24: 接受血液透析的患者易缺乏水溶性维生素,尚无证据证实单独补充维生素C、维生素B₃等可临床获益。(证据B,弱推荐,98.8%)

CKD患者容易缺乏维生素D^[131]。一项包含4项RCT研究、含305例CKD 3~4期患者的荟萃分析结果显示,短期(12~16周)补充维生素D(1~2 μg/d)可较好地改善内皮细胞的功能,对预防心血管疾病有积极作用^[132]。另一项包含9项RCT、含1 547例糖尿病肾病患者的系统评价结果提示,维生素D可降低尿白蛋白肌酐比值及尿白蛋白水平^[133]。一项包含18项中、高质量队列研究、含14 154例透析患者的荟萃分析结果显示,血清25-(OH)D水平每升高10 μg/L,全因死亡率下降22%^[134]。一项研究给予57例非透析CKD患者口服骨化三醇(0.5 μg/d),6个月后其胰岛素抵抗改善^[135]。另一项合并2型糖尿病的127例CKD 3期患者的研究发现,连续48周口服骨化三醇(0.25 μg/d),其甲状旁腺素水平降低^[136]。有研究指出,用肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断剂控制蛋白尿且病情稳定的CKD患者,补充高剂量的维生素D(100 00 U/d)较低剂量组(400 U/d)可更好地降低尿白蛋白肌酐比值^[137]。

两项各纳入16个RCT研究的系统评价结果均显示,与安慰剂/活性药物组相比,柠檬酸铁可有效提高Hb水平,且可降低CKD患者的血清磷水平^[138-139]。两项各包含7个RCT研究的荟萃分析结果均表明,给予CKD患者静脉补充铁剂,低频高剂量组(1~2次, >200 mg/次)与高频低剂量组(4~5次, ≤200 mg/次)在改善缺铁性贫血、临床预后及并发症发生方面差异无统计学意义;从成本效应和患者体验角度,更推荐低频高剂量静脉补充铁

剂^[140-141]。多项针对非透析CKD合并缺铁性贫血患者的RCT研究证实,低频次大剂量静脉补充铁剂相比高频次低剂量静脉铁剂更安全,耐受性良好,且心血管不良事件发生率更少,贫血改善更快^[142-143]。

透析患者容易缺乏水溶性维生素^[144]。一项包含30例患者的观察性研究结果显示,患者经过CRRT后维生素C水平降低^[145]。一项共纳入6项RCT研究、含371例血液透析患者的荟萃分析结果显示,维生素C对CKD-矿物质和骨异常(CKD-MBD)患者无积极作用,不影响血清磷和甲状旁腺激素水平,但可在短期内提高血清钙水平^[146]。9项相关研究包含428名受试者的系统评价结果显示,维生素B₃在改善血液透析患者磷代谢方面是安全有效的^[147];但维生素B₃可能导致血小板减少。因此尚缺乏进一步的证据以证实补充维生素B₃对CKD患者有益。

问题 11: B族维生素和维生素D是否有促进老年健康的作用?

推荐意见 25: 对于老年人群,长期补充B族维生素(特别是叶酸),可延缓认知功能减退。(证据A,强推荐,98.8%)

推荐意见 26: 血清25-(OH)D水平低于50 nmol/L可增加老年患者跌倒风险,联合补充维生素D和钙剂有助于预防跌倒。(证据A,强推荐,98.8%)

阿尔茨海默病(AD)的主要病理特征是由于β-淀粉样肽(Aβ)和含有超磷酸化微管相关tau蛋白的神经原纤维缠结(NFTs)的积累而导致的淀粉样斑块。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中产生的重要中间产物。研究表明,约12%~31%的痴呆或AD患者可归因于Hcy水平的升高,消除过量的Hcy可能是一种潜在的治疗干预措施,可以改善认知功能或延缓AD的发生。维生素B₁₂、叶酸和维生素B₆是Hcy甲基化的辅助因子,在降低血清Hcy水平中起重要作用。2022年的一项荟萃分析结果显示,长期(>12个月)补充B族维生素可以延缓认知能力的下降,但短期干预效果并不明显;在非痴呆老年人群中,摄入更多的叶酸,而非维生素B₁₂或B₆,与痴呆风险降低有关^[148]。另一项纳入了21项RCT的荟萃分析结果显示,维生素B补充剂可延缓或维持老年人的认知衰退。因此,对于轻度认知障碍患者或无认知障碍的老年人,建议长期补充维生素B^[149]。

研究表明维生素D除可增强骨骼健康外,还可



改善老年人的肌少症的症状,减少跌倒风险,进而提高生活质量。2018 年的一篇系统评价共纳入 18 个双盲 RCT 研究结果显示,55 岁以上人群补充 400~1 000 U 维生素 D 可以缩短起立行走计时测试 (TUG) 时长^[150]。2021 年发表的一篇荟萃分析,共纳入 21 项 RCT 研究 (51 984 例参与者),结果显示,与安慰剂或不治疗相比,单独补充维生素 D (每日或间歇性剂量为 400~60 000 U) 的跌倒风险未降低;但可降低血清 25(OH)D 浓度低于 50 nmol/L 的患者跌倒的风险^[151]。对 10 项 RCT 研究 (5 883 例参与者) 进行的荟萃分析结果显示,联合补充维生素 D (700~1000 U/d) 和钙 (1000~1200 mg/d) 可使跌倒风险降低 12%。

问题 12: 减重营养管理中微量元素和维生素的补充有何作用?

推荐意见 27: 减重限能量饮食 (CRD) 尤其极低能量饮食干预时,应同时补充复合维生素与微量元素,以预防因限制饮食所致的营养缺乏。(证据 B, 强推荐, 99.4%)

推荐意见 28: 不同减重术式术后应针对性补充所需的 MNs, 以降低营养相关并发症的发生风险;鼓励减重术后长期补充维生素 D;胃旁路术后易发生维生素 B₁₂ 缺乏,有条件者可加强监测。(证据 C, 弱推荐, 99.4%)

Roth 等^[152]的荟萃分析纳入了 24 个 RCT 研究和 6 个非随机临床研究,证实减重过程中运动训练和足够的蛋白质摄入的重要性;推测只有缺乏维生素 D 的个体才会从维生素 D 的补充中受益。Perna^[153]的荟萃分析纳入了 11 项 RCT,共有 947 例受试者,平均随访 1~12 个月,结果发现补充维生素 D (胆钙化醇) 可使体质指数 (BMI) 降低 0.32 kg/m² (95%CI: -0.52~-0.12, P=0.002),腰围降低 1.42 cm (95%CI: -2.41~-0.42, P=0.005),但对体重减低 -0.43 kg (95%CI: -1.05~0.19, P=0.17) 无影响。Novin 等^[154]对 42 例超重和肥胖女性 (BMI=25~34.9 kg/m²) 进行了安慰剂对照的 RCT 研究,结果表明补充支链氨基酸和维生素 B₆ 可以减少小腿围和腰臀比例。

Wang 等^[155]的荟萃分析纳入 38 项研究,发现减重手术后及时监测和补充 MNs,血清 25-(OH)D、磷、铁和叶酸水平得到改善,钙、镁和锌的最佳补充剂量尚未确定,建议更广泛地补充微量元素和矿物质。Ha 等^[156]的系统性评价纳入了 82 项研究,发现减重手术后微量元素的补充率不超过 20%,与基线相比,减重术后 12~23 个月维生素 A 降低

-75.4 (95%CI: -10.16~-4.92) μg/L,维生素 E 在 ≥ 24 个月时降低 -23.5 (95%CI: -3.65~-1.05) μg/L,铁蛋白在 ≥ 24 个月时降低 -54.93 (95%CI: -77.19~-32.67) μg/L,建议加强减重术后 MNs 的监测以及及时发现 MNs 缺乏症。Shahmiri 等^[157]纳入 9 项研究的 1 174 例患者的荟萃分析,术前平均 BMI 为 (43.68±4.91) kg/m²,术后平均 BMI 为 (28.41±9.09) kg/m²,结果显示减重术后 1 年和 2 年的随访中,硒缺乏的患病率分别为 16% 和 2%,建议鼓励患者在术后长期补充硒。Li 等^[158]的一项系统综述,包括 12 项前瞻性研究共 1 285 例患者,结果发现维生素 D 补充剂日剂量 >800 U 可有效预防术后维生素 D 缺乏,改善血清 25-(OH)D 水平。近年 2 项系统综述和荟萃分析,比较 Roux-en-Y 胃旁路术 (RYGB) 和袖状胃切除术 (SG) 后贫血和相关微量元素缺乏症的风险,结论为接受 RYGB 治疗的患者术后发生维生素 B₁₂ 缺乏症的风险高于接受 SG 治疗的患者 (RR=1.86, 95%CI: 1.15~3.02, P=0.012)^[159-160]。

问题 13: MNs 的补充能否改善慢性感染的预后?

推荐意见 29: 成年人类免疫缺陷病毒 (HIV) 感染患者应尽早补充多种 MNs。(证据 B, 强推荐, 98.8%)

推荐意见 30: 接受抗结核治疗的肺结核成年患者,给予包括维生素 A 和锌在内多种 MNs 补充的营养治疗可增加体重并改善营养状态。(证据 B, 弱推荐, 99.4%)

HIV 感染患者由于饮食摄入不足、吸收不良、腹泻以及代谢改变等原因,常导致 MNs 缺乏,且与 HIV 较快的疾病进展和较高的死亡风险相关^[161]。常见的低水平 MNs 包括维生素 A、E、B₆、B₁₂、C、D 以及类胡萝卜素、硒和锌等^[162]。MNs 的补充在 HIV 感染中的作用尚未统一论。

有研究发现大量摄入多种 B 族特别是维生素 B₆,与提高 HIV-1 型感染者的生存率有关,然而大量摄入锌却与更糟的生存结局相关^[163]。Singhal 和 Austin^[164]的文献综述发现复合维生素的摄入与较慢的疾病进展相关,适度增加 B 族维生素有助于降低死亡风险,但维生素 C 的补充与死亡率的降低无关。一项横断面调查发现 HIV 感染的青少年极易缺乏维生素 A、E 和锌^[165]。另一项横断面研究纳入了 153 例 HIV 感染成年患者,结果发现近一半的患者出现低血清锌和维生素 A 水平,MNs 的不足在 HIV 感染早期就已出现,且可能加速疾病进展^[166]。



一项荟萃分析结果显示, MNs 的补充降低仅感染 HIV 的成年患者的发病率和病死率($RR=0.75$, $95\%CI: 0.58\sim 0.95$, $P=0.02$); 但对于感染有肺结核的艾滋病成年患者无效^[167]。一项包括 878 例 HIV 无症状成年感染者的 RCT 研究在进行 24 个月的干预中发现, 仅进行多种维生素和硒的补充是安全有效的, 补充 MNs 可延缓患者免疫功能下降和降低并发症的风险, 因此在 HIV 感染早期应补充 MNs^[168]。2015 年发表的一项荟萃分析纳入了 2 249 例成年患者, 结果显示 MNs 的补充延缓疾病进程并且可能降低病死率^[169]。近期发表的一项 RCT 研究发现超过推荐每日允许量的高剂量 MNs 的补充对疾病的进展无影响^[170]。HIV 感染者补充 6 个月的 MNs (MNs 补充组) 后, Olisah 等^[171]发现 HIV 患者焦虑($P=0.003$)和抑郁($P=0.001$)量表评分更低, 表明 MNs 的补充可减少患者焦虑和抑郁的发生, 改善生活质量。

结核患者维生素 A、B、E 及硒等微量元素易出现不同程度的缺失, 对于正在接受抗结核治疗的患者, MNs 的补充能否改善其临床结局目前尚无定论^[172]。一项 RCT 研究表明补充维生素和锌可以改善抗结核药物治疗后的效果并使痰涂片转阴的时间更早^[173]。随后的一项 RCT 研究纳入了 399 例肺结核患者, 在经过多种 MNs 干预后, 发现锌和其他 MNs 对于痰液转阴率无影响, 但是多种 MNs 的补充增加了患者的体重^[174]。2007 年发表的一项 RCT 研究纳入了 35 例肺结核患者, 在经过 2 个月维生素 E 和硒的补充联合标准的治疗后, 患者体内氧化应激的状况得到改善^[175]。2009 年发表的一项前瞻性研究纳入了 80 例肺结核患者, 结果显示随着年龄的增长和疾病的进展, 血清锌水平下降, 而在开始进行抗结核治疗后, 血清锌水平得到改善, 推测血清锌水平可能是诊断和监测肺结核治疗反应的一个重要工具^[176]。2020 年发表的一项系统评价和荟萃分析纳入 1 311 例接受抗结核药物治疗的结核患者, 分析发现抗结核治疗期间补充 MNs 可促进痰液转阴, 锌的补充有正向作用, 而维生素 D 的补充没有^[177]。同年发表的一项队列研究通过问卷调查分析得出结论: 充足的维生素 C 和锌可能有助于提高肺结核患者的治愈率^[178]。Zolfaghari 等^[179]的 RCT 研究通过对 100 例正在接受抗结核药物治疗的结核患者补充 6 个月的锌, 发现锌的补充能提高前 6 周患者的痰涂片转阴率, 增加患者的体重但总蛋白降低。2021 年发表的一篇系统评价和荟萃分析

发现低水平的维生素 D 与结核病感染相关^[180]。一篇系统评价表明, 在痰涂片阳性的肺结核成年患者抗结核治疗期间补充锌和维生素 A, 可能提高患者的早期痰涂片转阴率, 然而两者的补充与抗结核治疗的成功率无关^[181]。

三、注射用多种维生素和多种微量元素的配制原则

PN 液配方中不同药物制剂之间存在配伍禁忌, 并受药物稳定性的影响, 混合顺序不当则会出现浑浊、沉淀、变色、乳析、凝聚等现象^[182-183]。如维生素 C 在 PN 液成分中极易氧化降解, 维生素 B₁ 被还原; 光照可以加速维生素 A、D₂、K₁、B₂、B₆、B₁₂、叶酸的降解等^[184-187]。多种微量元素注射液也不稳定^[188], 该类制剂一般为浓缩液复方制剂, 渗透压高, 酸性较强, 需经稀释后方可使用。配制过程中应避免将微量元素制剂直接加入脂肪乳剂内, 以减少脂肪乳糜微粒破乳的风险。

药物配制时不但要考虑药物本身的理化性质、赋形剂添加情况以及生产工艺过程, 还要考虑相关药物的配伍禁忌情况。为了更合理使用注射用多种维生素和多种微量元素注射液, 在以往共识基础上^[1, 75, 189], 更新制订注射用多种维生素和多种微量元素注射液的配制指导原则(实际工作中, 若本原则与药品说明书存在不一致的, 以药品说明书为主)。

1. 注射用水溶性维生素配制: 注射用水溶性维生素是能在水中溶解的一组维生素。包括维生素 C、维生素 B₁、B₂、B₃、B₅、B₆、B₇、B₉、B₁₂, 共 9 种。推荐配制方法: 在无菌条件下, 可配伍性得到保证时, 可用下列溶液 10 ml 加以溶解, 边加边摇匀: ①脂溶性维生素注射液; ②脂肪乳注射液; ③注射用水; ④无电解质的葡萄糖注射液。用①或②配制的混合液, 需加入脂肪乳注射液后再经静脉输注; 用③配制的混合液, 可加入脂肪乳注射液中, 也可加入葡萄糖注射液中再经静脉输注; 用④配制的混合液可加入葡萄糖注射液中再经静脉输注。用以上 4 种方法溶解后均可加入到 PN 液中再经静脉输注。注意事项: 溶解后建议在 24 h 内用完, 并注意避光。保存条件: 遮光, 温度不超过 25 °C。

2. 注射用脂溶性维生素配制: 注射用脂溶性维生素是不溶于水溶液、只能在脂肪乳剂中使用的一组维生素, 包括维生素 A、D、E、K。推荐配制方法: 在无菌条件下, 可配伍性得到保证时, 可采用下列 2 种方法进行配置: ①直接加入脂肪乳注射液中



(10 ml)的维生素至少加入 100 ml 的脂肪乳注射液中;②将其加入水溶性维生素,溶解后再加入脂肪乳注射液中;将上述 2 种方法配制好的溶液单独静脉输注,或加入到 PN 液中经静脉输注。注意事项:必须稀释后静脉滴注,用前 1 h 配制,溶解后应在无菌条件下立即加入输液袋中,并在 24 h 内用完,注意避光。本品含维生素 K₁,可与香豆素类抗凝血药发生相互作用,不宜合用。保存条件:遮光,低温(2~10℃)保存。

3. 注射用多种维生素(12)配制:注射用多种维生素(12)是含有 9 种水溶性维生素(维生素 B₁、B₂、B₃、B₅、B₆、B₇、B₉、B₁₂和维生素 C)和 3 种脂溶性维生素(维生素 A、D、E)的复方维生素制剂。是采用专用的水溶性与脂溶性乳化技术合成冻干工艺,在同一瓶中稳定性较好。推荐配制方法:在无菌条件下,先用 5 ml 注射用水溶解,在可配伍性得到保证时,用下列溶液加以稀释:①无电解质的葡萄糖注射液;②0.9% 氯化钠溶液;③脂肪乳注射液;④复方氨基酸溶液。将配制好的上述溶液单独静脉输注,或加入到 PN 液中经静脉输注。注意事项:溶解后,25℃时 24 h 内稳定,但从微生物学角度考虑溶解后应尽快使用(或 2~8℃保存不超过 24 h)。本品不含有维生素 K,如有需要应单独补充。保存条件:遮光,25℃以下保存。

4. 多种维生素(13)(10/3)制剂/(水针/粉针)配制:多种维生素(13)(10/3)由含有 9 种水溶性维生素和 4 种脂溶性维生素组成的 13 种维生素复方制剂。由分别标记为 A 瓶和 B 瓶的 2 瓶组成。其中 A 瓶的组份为(维生素 C、B₁、B₂、B₃、B₅、B₆、A、D、E、K 共 10 种),B 瓶的组份为(维生素 B₇、B₉、B₁₂ 共 3 种)。水针推荐配制方法:在无菌条件下,可配伍性得到保证时,先将 A、B 瓶直接加入 500~1 000 ml 葡萄糖注射液或氯化钠注射液中。将配制好的上述溶液单独静脉输注,或加入到 PN 液中经静脉输注。粉针在将 A、B 瓶复溶后,参照水针配制方法。注意事项:配制完成后尽快使用,如不能立即给药应进行冷藏并在 24 h 内使用。保存条件:避光,低温(2~8℃)保存。

5. 注射用多种维生素(13)配制:注射用多种维生素(13)是一种同时含有 9 种水溶性维生素(维生素 B₁、B₂、B₃、B₅、B₆、B₇、B₉、B₁₂和维生素 C)和 4 种脂溶性维生素(维生素 A、D、E、K)的复方维生素制剂,是采用专用的水溶性与脂溶性乳化技术合成冻干粉针置于同一瓶中。推荐配制方法:在无菌条件

下,可配伍性得到保证时,先用下列溶液 5 ml 加以溶解,再稀释到相对应的 500~1 000 ml 液体中:①5% 葡萄糖注射液;②0.9% 氯化钠注射液。将配制好的上述溶液单独静脉输注,或加入到 PN 液中经静脉输注。注意事项:溶解后冷藏 24 h 内稳定,但从微生物学角度考虑溶解后应尽快使用(或 2~8℃保存不超过 24 h)。保存条件:遮光,低温(2~8℃)保存。

6. 多种微量元素注射液(Ⅱ)配制:多种微量元素注射液(Ⅱ)为含多种微量元素浓缩液的复方制剂,包装规格为 10 ml/支,包括铬、铜、铁、锰、钼、硒、锌、氟和碘共 9 种微量元素。推荐配制方法:在无菌条件下,可配伍性得到保证时,将本品 10 ml 加到以下溶液中稀释,边加边摇匀。①复方氨基酸注射液;②葡萄糖注射液。将配制好的上述溶液单独静脉输注(至少 500 ml 液体,不得少于 8 h),或加入到 PN 液中经静脉输注。注意事项:必须在静脉滴注前 1 h 内加入稀释液中,输注时间不超过 24 h,以免发生污染,并注意避光。由于高渗,建议加入到 PN 液中使用。多种微量元素注射液渗透压高、pH 低,未经稀释不能使用。配制时不可直接添加丙氨酸谷氨酰胺注射液中,以避免可能发生沉淀和变色。本品仅适用于成人补充微量元素。保存条件:0~25℃避光保存。

7. 多种微量元素注射液配制:多种微量元素注射液是一种内含多种微量元素浓缩液的复方制剂,包装规格为 40 ml/瓶,包括铬、铜、铁、锰、钼、硒、锌、氟、碘和钴共 10 种微量元素。推荐配制方法:在无菌条件下,可配伍性得到保证时,将本品 40 ml 加到以下溶液中稀释,边加边摇匀:①0.9% 氯化钠注射液;②5%~70% 葡萄糖注射液。将配制好的上述溶液单独静脉输注(至少 250 ml 0.9% 氯化钠或者至少 5%~20% 500 ml 葡萄糖注射液),或加入到 PN 液中经静脉输注。注意事项:需要稀释后方可使用,不能直接加入到无机磷酸盐(添加剂)溶液中。本品仅适用于成人补充微量元素,严重胆汁淤积者以及体重低于 40 kg 的成人禁用。保存条件:同上。

8. 多种微量元素注射液(Ⅲ)配制:多种微量元素注射液(Ⅲ)是一种含多种微量元素浓缩液的复方制剂,包装规格为 10 ml/支,包括铬、铜、铁、锰、钼、硒、锌、氟和碘共 9 种微量元素。推荐配制方法:本品未稀释不得输注。本品配制时最后加入到全营养混合液(含与不含脂肪乳)中进行稀释。注



意事项:稀释后应尽快使用,或在 2~8 °C 下贮藏且时间不得超过 24 h。配制时不可直接添加到脂肪乳和丙氨酰谷氨酰胺注射液,以避免发生沉淀和变色。多种微量元素注射液(Ⅲ)适用于成人及体重≥15 kg 的儿童。加入到肠外营养液中稀释后使用。保存条件:不超过 30 °C。

本指南在制订过程中参考了最新的研究进展及相关指南,并通过专家组多次讨论审阅而最终成稿,为临床医生提供参考。本指南仅代表参与编写讨论专家的观点,不具备法律效力。指南发布后,CSPEN 将随时关注相关领域的证据变化情况,按照指南方法学要求,每年回顾相关推荐意见的证据变化,根据变化情况组织本领域专家对推荐意见进行相应修订,一般情况下每 3~5 年对指南进行一次全面修订。

本指南制订专家委员会名单

执笔者:杨桦(重庆市人民医院普外科);朱明炜(北京医院普外科);陈伟(北京协和医院临床营养科);孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院重症肝病科);江华(四川省人民医院急诊外科);蔡常洁(中山大学附属第一医院重症医学科);郎韧(首都医科大学附属北京朝阳医院肝胆外科);许红霞(陆军军医大学附属大坪医院临床营养科);龚剑峰(东部战区总医院普外科);李元新(北京清华长庚医院胃肠外科);叶文锋(中山大学附属肿瘤医院临床营养科);姚颖(华中科技大学同济医学院附属同济医院临床营养科);吴江(上海华东医院临床营养科);张片红(浙江大学医学院附属第二医院临床营养科);陈莲珍(中国医学科学院肿瘤医院药剂科);王新颖(东部战区总医院普外科)

审定专家(按姓氏汉语拼音排序):陈志康(中南大学湘雅医院普外科);崔红元(北京医院普外科);高纯(华中科技大学同济医学院附属同济医院胃肠外科);管文贤(南京大学医学院附属鼓楼医院普外科);黄河(山西医科大学第一医院普外科);李峰(浙江大学附属第一医院消化科);李孟彬(空军军医大学第一附属医院胃肠外科);李莉(新疆医科大学附属第一医院临床营养科);李幼生(上海第九人民医院普外科);梁斌(北京大学人民医院胃肠外科);刘宏斌(联勤保障部队第九四〇医院普外科);马晓薇(宁夏医科大学总医院重症医学科);彭俊生(中山大学附属第六医院胃肠外科);秦环龙(上海第十人民医院普外科);沈威(南昌大学附属第二医院胃肠外科);汤礼军(西部战区总医院普外科);王烈(联勤保障第九〇〇医院普外科);韦军民(北京医院普外科);肖卫东(陆军军医大学新桥医院胃肠外科);许爱国(郑州大学附属第一医院重症医学科);徐仁应(上海交通大学附属仁济医院临床营养科);阎庆辉(河北医科大学附属第二医院普通外科);尤丕聪(天津医院重症医学科);余震(上海第十人民医院普外科);张常华(中山大学附属第七医院胃肠外科);张有成(兰州大学第二医院普外科);赵彬

(北京协和医院药学部);周建平(中国医科大学附属第一医院胃肠外科);周岩冰(青岛大学附属医院胃肠外科)

学术秘书:陈丽如(北京医院临床营养科);李子建(北京医院普外科);徐晓桐(北京佑安医院重症肝病科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 多种 TE 制剂临床应用专家共识[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(3):168-176. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2018.03.002.
- [2] Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline[J]. Clin Nutr, 2022, 41(6): 1357-1424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015.
- [3] Blaauw R, Osland E, Sriram K, et al. Parenteral provision of micronutrients to adult patients: an expert consensus paper[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43 Suppl 1: S5-S23. DOI: 10.1002/jpen.1525.
- [4] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
- [5] Osland EJ, Ali A, Isenring E, et al. Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition Guidelines for supplementation of trace elements during parenteral nutrition[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2014, 23(4): 545-554. DOI: 10.6133/apjcn.2014.23.4.21.
- [6] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma. j. cn112137-20211228-02911.
- [7] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924-926. DOI: 10.1136/bmj.39489.470347.AD.
- [8] Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation[J]. Nutrition, 2006, 22(9):952-955. DOI: 10.1016/j.nut.2006.06.004.
- [9] 任建安. 重视微量营养素的缺乏与诊治[J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(11):912-913.
- [10] 武超, 王新颖, 刘思彤, 等. 多种维生素对腹部手术后患者氧化应激及过度炎症反应的影响[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2013, 8(2): 30-33. DOI: 10.3877/cma. j. issn.1673-9450.2013.02.010.
- [11] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(13): 946-974. DOI: 10.3760/cma. j. cn112137-20221116-02407.
- [12] 陈莲珍, 王雨潇, 杨谨成, 等. 我国 2006—2015 年肠外营养处方中维生素使用的文献分析[J]. 中国药房, 2017, 28(17): 2326-2330. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.17.06.
- [13] 谢彦军, 吴世福, 田月洁, 等. 491 例注射用脂溶性维生素严重不良反应分析[J]. 中国药物警戒, 2018, 15(3):176-180. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8629.2018.03.011.
- [14] 张美玉. 注射用辅料聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2011, 36(14):1910-1915. DOI:



- 10.4268/cjcm20111415.
- [15] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 2020 年版四部[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 809.
 - [16] Soni MG, Taylor SL, Greenberg NA, et al. Evaluation of the health aspects of methyl paraben: a review of the published literature[J]. *Food Chem Toxicol*, 2002, 40(10): 1335-1373. DOI: 10.1016/s0278-6915(02)00107-2.
 - [17] Koekkoek W, Hettinga K, de Vries J, et al. Micronutrient deficiencies in critical illness[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(6): 3780-3786. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.05.003.
 - [18] Dresen E, Notz Q, Menger J, et al. What the clinician needs to know about medical nutrition therapy in critically ill patients in 2023: a narrative review[J]. *Nutr Clin Pract*, 2023, 38(3): 479-498. DOI: 10.1002/ncp.10984.
 - [19] Casaer MP, Bellomo R. Micronutrient deficiency in critical illness: an invisible foe? [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45(8): 1136-1139. DOI: 10.1007/s00134-019-05678-y.
 - [20] Berger MM, Reintam-Blaser A, Calder PC, et al. Monitoring nutrition in the ICU[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38(2): 584-593. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.07.009.
 - [21] Berger MM, Shenkin A, Revely JP, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients[J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80(2): 410-416. DOI: 10.1093/ajcn/80.2.410.
 - [22] Story DA, Ronco C, Bellomo R. Trace element and vitamin concentrations and losses in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(1): 220-223. DOI: 10.1097/00003246-199901000-00057.
 - [23] Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(9): 1536-1544. DOI: 10.1097/00003246-199809000-00021.
 - [24] Gibson GE, Hirsch JA, Fonzeetti P, et al. Vitamin B1 (thiamine) and dementia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2016, 1367(1): 21-30. DOI: 10.1111/nyas.13031.
 - [25] Butt I, Ulloa N, Surapaneni BK, et al. Refeeding syndrome and non-alcoholic Wernicke's encephalopathy in a middle-aged male initially presenting with gallstone pancreatitis: a clinical challenge[J]. *Cureus*, 2019, 11(7): e5156. DOI: 10.7759/cureus.5156.
 - [26] Serin SO, Karaoren G, Okuturlar Y, et al. Thiamin and folic acid deficiency accompanied by resistant electrolyte imbalance in the re-feeding syndrome in an elderly patient[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2017, 26(2): 379-382. DOI: 10.6133/apjcn.012016.04.
 - [27] Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(5): 548-562. DOI: 10.1177/0148607108328470.
 - [28] Stefanowicz F, Gashut RA, Talwar D, et al. Assessment of plasma and red cell trace element concentrations, disease severity, and outcome in patients with critical illness[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(2): 214-218. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.10.012.
 - [29] Thurnham DI, Northrop-Clewes CA. Inflammation and biomarkers of micronutrient status[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2016, 19(6): 458-463. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000323.
 - [30] Conway FJ, Talwar D, McMillan DC. The relationship between acute changes in the systemic inflammatory response and plasma ascorbic acid, alpha-tocopherol and lipid peroxidation after elective hip arthroplasty[J]. *Clin Nutr*, 2015, 34(4): 642-646. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.07.004.
 - [31] Koekkoek WA, van Zanten AR. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(4): 457-474. DOI: 10.1177/0884533616653832.
 - [32] de Grooth HJ, Manubulu-Choo WP, Zandvliet AS, et al. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: a randomized trial of four IV regimens[J]. *Chest*, 2018, 153(6): 1368-1377. DOI: 10.1016/j.chest.2018.02.025.
 - [33] Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32. DOI: 10.1186/1479-5876-12-32.
 - [34] Rozemeijer S, Spoelstra-de Man A, Coenen S, et al. Estimating vitamin c status in critically ill patients with a novel point-of-care oxidation-reduction potential measurement[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1031. DOI: 10.3390/nu11051031.
 - [35] Berger MM, Oudemans-van Straaten HM. Vitamin C supplementation in the critically ill patient[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2015, 18(2): 193-201. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000148.
 - [36] Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM, et al. Vitamin C in sepsis [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(1): 55-60. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000549.
 - [37] Fowler AA 3rd, Truweit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ali randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1261-1270. DOI: 10.1001/jama.2019.11825.
 - [38] Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2387-2398. DOI: 10.1056/NEJMoa2200644.
 - [39] Lee ZY, Ortiz-Reyes L, Lew C, et al. Intravenous vitamin C monotherapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2023, 13(1): 14. DOI: 10.1186/s13613-023-01116-x.
 - [40] Liang B, Su J, Shao H, et al. The outcome of IV vitamin C therapy in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 109. DOI: 10.1186/s13054-023-04392-y.
 - [41] Amrein K, Oudemans-van Straaten HM, Berger MM. Vitamin therapy in critically ill patients: focus on thiamine, vitamin C, and vitamin D[J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44(11): 1940-1944. DOI: 10.1007/s00134-018-5107-y.
 - [42] Shokri-Mashhadi N, Aliyari A, Hajhashemy Z, et al. Is it time to reconsider the administration of thiamine alone or in combination with vitamin C in critically ill patients? A meta-analysis of clinical trial studies[J]. *J Intensive Care*, 2022, 10(1): 8. DOI: 10.1186/s40560-022-00594-8.
 - [43] Kato T, Mizuno T, Nakanishi M, et al. Efficacy of ascorbic acid, thiamine, and hydrocortisone combination therapy: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *In Vivo*,



- 2023, 37(3):1236-1245. DOI: 10.21873/invivo.13200.
- [44] Williams Roberson S, Nwosu S, Collar EM, et al. Association of vitamin C, thiamine, and hydrocortisone infusion with long-term cognitive, psychological, and functional outcomes in sepsis survivors: a secondary analysis of the vitamin C, thiamine, and steroids in sepsis randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(2): e230380. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0380.
- [45] Douglas IS, Alapat PM, Corl KA, et al. Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial[J]. *Chest*, 2020, 158(4): 1431-1445. DOI: 10.1016/j.chest.2020.04.025.
- [46] Gudivada KK, Kumar A, Shariff M, et al. Antioxidant micronutrient supplementation in critically ill adults: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(3):740-750. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.06.033.
- [47] Stoppe C, McDonald B, Meybohm P, et al. Effect of high-dose selenium on postoperative organ dysfunction and mortality in cardiac surgery patients: the SUSTAIN CSX randomized clinical trial[J]. *JAMA Surg*, 2023, 158(3): 235-244. DOI: 10.1001/jamasurg.2022.6855.
- [48] Krzizek EC, Brix JM, Stöckl A, et al. Prevalence of micronutrient deficiency after bariatric surgery[J]. *Obes Facts*, 2021, 14(2):197-204. DOI: 10.1159/000514847.
- [49] Papamargaritis D, Aasheim ET, Sampson B, et al. Copper, selenium and zinc levels after bariatric surgery in patients recommended to take multivitamin-mineral supplementation[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2015, 31: 167-172. DOI: 10.1016/j.jtemb.2014.09.005.
- [50] Parrott J, Frank L, Rabena R, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Integrated Health Nutritional Guidelines for the surgical weight loss patient 2016 update: micronutrients[J]. *Surg Obes Relat Dis*, 2017, 13(5):727-741. DOI: 10.1016/j.soard.2016.12.018.
- [51] O'Kane M, Parretti HM, Pinkney J, et al. British Obesity and Metabolic Surgery Society Guidelines on perioperative and postoperative biochemical monitoring and micronutrient replacement for patients undergoing bariatric surgery-2020 update[J]. *Obes Rev*, 2020, 21(11): e13087. DOI: 10.1111/obr.13087.
- [52] Mahawar KK, Reid A, Graham Y, et al. Oral vitamin B(12) supplementation after Roux-en-Y gastric bypass: a systematic review[J]. *Obes Surg*, 2018, 28(7):1916-1923. DOI: 10.1007/s11695-017-3102-y.
- [53] Smelt H, van Loon S, Pouwels S, et al. Do specialized bariatric multivitamins lower deficiencies after sleeve gastrectomy? [J]. *Obes Surg*, 2020, 30(2): 427-438. DOI: 10.1007/s11695-019-04191-x.
- [54] Choi YJ, Choi IY, Jang W, et al. Gastrectomy, vitamin B12 supplementation and the risk of Parkinson's disease: a nationwide cohort study[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2021, 83:15-21. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2020.12.026.
- [55] Latenstein A, van Gerven R, Grevers F, et al. Micronutrient deficiencies and anaemia in patients after pancreatoduodenectomy[J]. *Br J Surg*, 2021, 108(2): e74-e75. DOI: 10.1093/bjs/znaa092.
- [56] Tabriz N, Uslar VN, Obonyo D, et al. Micronutritional status after pylorus preserving duodenopancreatectomy: analysis of data from a randomized controlled trial[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 18475. DOI: 10.1038/s41598-021-97438-6.
- [57] Moravvej Z, Baradaran Rahimi V, Azari A, et al. Changes in serum zinc and copper concentrations in patients with cardiovascular disease following cardiac surgery[J]. *Physiol Rep*, 2022, 10(19): e15483. DOI: 10.14814/phy2.15483.
- [58] Hou HT, Xue LG, Zhou JY, et al. Alteration of plasma trace elements magnesium, copper, zinc, iron and calcium during and after coronary artery bypass grafting surgery [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 62: 126612. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126612.
- [59] Michelson JD, Charlson MD. Vitamin D status in an elective orthopedic surgical population[J]. *Foot Ankle Int*, 2016, 37(2):186-191. DOI: 10.1177/1071100715609054.
- [60] Khalooeifard R, Rahmani J, Tavaneai R, et al. The effect of vitamin D deficiency on outcomes of patients undergoing elective spinal fusion surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Spine Surg*, 2022, 16(1):53-60. DOI: 10.14444/8177.
- [61] Houry M, Tohme J, Sleilaty G, et al. Effects of ferric carboxymaltose on hemoglobin level after cardiac surgery: a randomized controlled trial[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2023, 42(1): 101171. DOI: 10.1016/j.accpm.2022.101171.
- [62] Elhenawy AM, Meyer SR, Bagshaw SM, et al. Role of preoperative intravenous iron therapy to correct anemia before major surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Syst Rev*, 2021, 10(1):36. DOI: 10.1186/s13643-021-01579-8.
- [63] Hung KC, Lin YT, Chen KH, et al. The effect of perioperative vitamin C on postoperative analgesic consumption: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2020, 12(10): 3109. DOI: 10.3390/nu12103109.
- [64] Seth I, Bulloch G, Seth N, et al. Effect of perioperative vitamin C on the incidence of complex regional pain syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2022, 61(4): 748-754. DOI: 10.1053/j.jfas.2021.11.008.
- [65] Shida A, Vizcaychipi M. Vitamin D: the 'immune cell mediator' in burn critical care patients[J]. *Burns*, 2021, 47(5):1216-1217. DOI: 10.1016/j.burns.2021.02.002.
- [66] Garner KM, Zavala S, Pape KO, et al. A multicenter study analyzing the association of vitamin D deficiency and replacement with infectious outcomes in patients with burn injuries[J]. *Burns*, 2022, 48(6): 1319-1324. DOI: 10.1016/j.burns.2021.10.020.
- [67] Rousseau AF, Foidart-Desalle M, Ledoux D, et al. Effects of cholecalciferol supplementation and optimized calcium intakes on vitamin D status, muscle strength and bone health: a one-year pilot randomized controlled trial in adults with severe burns[J]. *Burns*, 2015, 41(2):317-325. DOI: 10.1016/j.burns.2014.07.005.
- [68] Uchida H, Hasegawa Y, Takahashi H, et al. 1 α -Dihydroxyvitamin D3 and Retinoic Acid Increase Nuclear Vitamin D receptor expression in monocytic THP-1 cells[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(12):6297-6301. DOI: 10.21873/anticancer.11225.
- [69] Barbosa E, Faintuch J, Machado Moreira EA, et al. Supplementation of vitamin E, vitamin C, and zinc attenuates oxidative stress in burned children: a



- randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study [J]. *J Burn Care Res*, 2009, 30(5):859-866. DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181b487a8.
- [70] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 国家市场监督管理总局重点实验室(肿瘤特医食品), 北京肿瘤学会肿瘤缓和医疗专业委员会. 注射用多种维生素(13)临床应用专家共识[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(5): 581-593. DOI: 10.16689/j.cnki.cn11-9349/r.2022.05.008.
- [71] Berger MM, Baines M, Raffoul W, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations[J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5):1293-1300. DOI: 10.1093/ajcn/85.5.1293.
- [72] 韩兆峰, 王甲汉, 李志清, 等. 重度烧伤患者中后期全身和局部创面中微量元素 Fe、Cu、Zn、Se、Mn 的变化[J]. 中华实验外科杂志, 2012, 29(3):418-420. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-9030.2012.03.022.
- [73] Chen LR, Yang BS, Chang CN, et al. Additional vitamin and mineral support for patients with severe burns: a nationwide experience from a catastrophic color-dust explosion event in taiwan[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1782. DOI: 10.3390/nu10111782.
- [74] Kurmis R, Greenwood J, Aromataris E. Trace element supplementation following severe burn injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(3): 143-159. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000259.
- [75] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 多种微量元素注射液临床应用中国专家共识(2021)[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(4):366-373.
- [76] Berger MM, Shenkin A. Trace element requirements in critically ill burned patients[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2007, 21 Suppl 1: 44-48. DOI: 10.1016/j.jtemb.2007.09.013.
- [77] Kilby K, Mathias H, Boisvenue L, et al. Micronutrient absorption and related outcomes in people with inflammatory bowel disease: a review[J]. *Nutrients*, 2019, 11(6):1388. DOI: 10.3390/nu11061388.
- [78] Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2012, 18(10): 1961-1981. DOI: 10.1002/ibd.22906.
- [79] Gold SL, Rabinowitz LG, Manning L, et al. High prevalence of malnutrition and micronutrient deficiencies in patients with inflammatory bowel disease early in disease course [J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(3): 423-429. DOI: 10.1093/ibd/izac102.
- [80] Massironi S, Viganò C, Palermo A, et al. Inflammation and malnutrition in inflammatory bowel disease[J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2023, 8(6): 579-590. DOI: 10.1016/S2468-1253(23)00011-0.
- [81] Dragasevic S, Stankovic B, Kotur N, et al. Genetic aspects of micronutrients important for inflammatory bowel disease[J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(10):1623. DOI: 10.3390/life12101623.
- [82] Boccuzzi L, Infante M, Ricordi C. The potential therapeutic role of vitamin D in inflammatory bowel disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(10): 4678-4687. DOI: 10.26355/eurrev_202305_32479.
- [83] Gold SL, Manning L, Kohler D, et al. Micronutrients and their role in inflammatory bowel disease: function, assessment, supplementation, and impact on clinical outcomes including muscle health[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2023, 29(3):487-501. DOI: 10.1093/ibd/izac223.
- [84] Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2010, 7(11): 599-610. DOI: 10.1038/nrgastro.2010.151.
- [85] Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(3): 211-222. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009.
- [86] Wu Y, Liu C, Dong W. Adjunctive therapeutic effects of micronutrient supplementation in inflammatory bowel disease[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1143123. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1143123.
- [87] Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2007, 13(12):1545-1553. DOI: 10.1002/ibd.20285.
- [88] Krzyżanowska P, Książek J, Kocielińska-Kłos M, et al. Vitamin K status in patients with short bowel syndrome [J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(6): 1015-1017. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.04.014.
- [89] Braga CB, Vannucchi H, Freire CM, et al. Serum vitamins in adult patients with short bowel syndrome receiving intermittent parenteral nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(4): 493-498. DOI: 10.1177/0148607110386964.
- [90] Kumar PR, Fenton TR, Shaheen AA, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and response to oral vitamin D supplementation in patients receiving home parenteral nutrition[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2012, 36(4): 463-469. DOI: 10.1177/0148607111416483.
- [91] BOOTH CC. The metabolic effects of intestinal resection in man[J]. *Postgrad Med J*, 1961, 37(434): 725-739. DOI: 10.1136/pgmj.37.434.725.
- [92] Neil Livingstone Ward D.D.S., F.R.A.C.D.S., L.D.S.[J]. *Br Dent J*, 1975, 139(9):375. DOI: 10.1038/sj.bdj.4803629.
- [93] Bering J, DiBaise JK. Short bowel syndrome: complications and management[J]. *Nutr Clin Pract*, 2023, 38 Suppl 1:S46-S58. DOI: 10.1002/ncp.10978.
- [94] Wolman SL, Anderson GH, Marliss EB, et al. Zinc in total parenteral nutrition: requirements and metabolic effects [J]. *Gastroenterology*, 1979, 76(3):458-467.
- [95] Sandström B, Andersson H, Kivistö B, et al. Apparent small intestinal absorption of nitrogen and minerals from soy and meat-protein-based diets. A study on human ileostomy subjects[J]. *J Nutr*, 1986, 116(11): 2209-2218. DOI: 10.1093/jn/116.11.2209.
- [96] Btaiche IF, Carver PL, Welch KB. Dosing and monitoring of trace elements in long-term home parenteral nutrition patients[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(6): 736-747. DOI: 10.1177/0148607111413902.
- [97] Han J, Guo X, Yu X, et al. 25-hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2295. DOI: 10.3390/nu11102295.
- [98] Zhang L, Zou H, Zhao Y, et al. Association between blood circulating vitamin D and colorectal cancer risk in Asian countries: a systematic review and dose-response



- meta-analysis[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(12): e030513. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-030513.
- [99] Wu G, Xue M, Zhao Y, et al. Low circulating 25-hydroxyvitamin D level is associated with increased colorectal cancer mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis[J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(7): BSR20201008. DOI: 10.1042/BSR20201008.
- [100] Xu J, Yuan X, Tao J, et al. Association of Circulating 25-Hydroxyvitamin D levels with colorectal cancer: an updated meta-analysis[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2018, 64(6):432-444. DOI: 10.3177/jnsv.64.432.
- [101] Yi Z, Wang L, Tu X. Effect of vitamin D deficiency on liver cancer risk: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2021, 22(4): 991-997. DOI: 10.31557/APJCP.2021.22.4.991.
- [102] Liu Y, Wang X, Sun X, et al. Vitamin intake and pancreatic cancer risk reduction: a meta-analysis of observational studies[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13): e0114. DOI: 10.1097/MD.00000000000010114.
- [103] Song D, Deng Y, Liu K, et al. Vitamin D intake, blood vitamin D levels, and the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11(24): 12708-12732. DOI: 10.18632/aging.102597.
- [104] Hu K, Callen DF, Li J, et al. Circulating vitamin D and overall survival in breast cancer patients: a dose-response meta-analysis of cohort studies[J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(2): 217-225. DOI: 10.1177/1534735417712007.
- [105] Zhao J, Wang H, Zhang Z, et al. Vitamin D deficiency as a risk factor for thyroid cancer: a meta-analysis of case-control studies[J]. *Nutrition*, 2019, 57: 5-11. DOI: 10.1016/j.nut.2018.04.015.
- [106] Qian M, Lin J, Fu R, et al. The role of vitamin D intake on the prognosis and incidence of lung cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2021, 67(5):273-282. DOI: 10.3177/jnsv.67.273.
- [107] Ito Y, Honda A, Kurokawa M. Impact of vitamin D level at diagnosis and transplantation on the prognosis of hematological malignancy: a meta-analysis[J]. *Blood Adv*, 2022, 6(5): 1499-1511. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004958.
- [108] Song ZY, Yao Q, Zhuo Z, et al. Circulating vitamin D level and mortality in prostate cancer patients: a dose-response meta-analysis[J]. *Endocr Connect*, 2018, 7(12):R294-R303. DOI: 10.1530/EC-18-0283.
- [109] Ren X, Xu P, Zhang D, et al. Association of folate intake and plasma folate level with the risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(21): 21355-21375. DOI: 10.18632/aging.103881.
- [110] Zhao Z, Yin Z, Zhang C. Lifestyle interventions can reduce the risk of Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis of 62 studies involving 250, 157 participants[J]. *Cancer Med*, 2021, 10(15): 5297-5320. DOI: 10.1002/cam4.4061.
- [111] Li Y, Lin Q, Lu X, et al. Post-diagnosis use of antioxidant vitamin supplements and breast cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(6): 477-485. DOI: 10.1016/j.clbc.2021.09.001.
- [112] Mainville L, Smilga AS, Fortin PR. Effect of nicotinamide in skin cancer and actinic keratoses chemoprophylaxis, and adverse effects related to nicotinamide: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cutan Med Surg*, 2022, 26(3):297-308. DOI: 10.1177/12034754221078201.
- [113] Miao H, Li R, Chen D, et al. Protective effects of vitamin E on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Nutr Metab*, 2021, 77(3): 127-137. DOI: 10.1159/000515620.
- [114] Chen XB, Wei YH, Chen XK, et al. Manganese levels and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis based on Asian cohort[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): e16748. DOI: 10.1097/MD.00000000000016748.
- [115] Sayehmiri K, Azami M, Mohammadi Y, et al. The association between selenium and prostate cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2018, 19(6): 1431-1437. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1431.
- [116] Zhang X, Yang Q. Association between serum copper levels and lung cancer risk: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2018, 46(12): 4863-4873. DOI: 10.1177/0300060518798507.
- [117] Dickson EA, Ng O, Keeler BD, et al. The ICARAS randomised controlled trial: intravenous iron to treat anaemia in people with advanced cancer-feasibility of recruitment, intervention and delivery[J]. *Palliat Med*, 2023, 37(3):372-383. DOI: 10.1177/02692163221145604.
- [118] Gluszk C, de Vries-Brilland M, Seegers V, et al. Impact of iron-deficiency management on quality of life in patients with cancer: a prospective cohort study (CAMARA Study) [J]. *Oncologist*, 2022, 27(4): 328-333. DOI: 10.1093/oncolo/oyac005.
- [119] Stokes CS, Krawczyk M, Reichel C, et al. Vitamin D deficiency is associated with mortality in patients with advanced liver cirrhosis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44(2): 176-183. DOI: 10.1111/eci.12205.
- [120] Libre-Nieto G, Lira A, Vergara M, et al. Micronutrient deficiencies in patients with decompensated liver cirrhosis[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1249. DOI: 10.3390/nu13041249.
- [121] Dou J, Xu W, Ye B, et al. Serum vitamin B12 levels as indicators of disease severity and mortality of patients with acute-on-chronic liver failure[J]. *Clin Chim Acta*, 2012, 413(23-24): 1809-1812. DOI: 10.1016/j.cca.2012.07.008.
- [122] Bjelakovic M, Nikolova D, Bjelakovic G, et al. Vitamin D supplementation for chronic liver diseases in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 8(8): CD011564. DOI: 10.1002/14651858.CD011564.pub3.
- [123] Zhou Q, Li L, Chen Y, et al. Vitamin D supplementation could reduce the risk of acute cellular rejection and infection in vitamin D deficient liver allograft recipients [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 75: 105811. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.105811.
- [124] Mayr U, Fahrenkrog-Petersen L, Batres-Baires G, et al. Vitamin D deficiency is highly prevalent in critically ill patients and a risk factor for mortality: a prospective observational study comparing noncirrhotic patients and patients with cirrhosis[J]. *J Intensive Care Med*, 2020,



- 35(10):992-1001. DOI: 10.1177/0885066618803844.
- [125] Himoto T, Masaki T. Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):2084. DOI: 10.3390/nu12072084.
- [126] Kodama H, Tanaka M, Naito Y, et al. Japan's Practical Guidelines for zinc deficiency with a particular focus on taste disorders, inflammatory bowel disease, and liver cirrhosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8):2941. DOI: 10.3390/ijms21082941.
- [127] Katayama K, Saito M, Kawaguchi T, et al. Effect of zinc on liver cirrhosis with hyperammonemia: a preliminary randomized, placebo-controlled double-blind trial[J]. *Nutrition*, 2014, 30(11-12): 1409-1414. DOI: 10.1016/j.nut.2014.04.018.
- [128] 李雪梅, 侯维, 黄沛力, 等. 慢加急性肝功能衰竭病人维生素 B1 的缺乏与补充[J]. 肠外与肠内营养, 2013, 3(2). DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2013.02.003.
- [129] 赵娟, 李娟, 于红卫, 等. 慢性乙型肝炎、肝硬化与慢加急性肝衰竭患者饮食摄入硒及血清硒水平的对比分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(7):1103-1106. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2015.07.025.
- [130] McMillan DC, Maguire D, Talwar D. Relationship between nutritional status and the systemic inflammatory response: micronutrients[J]. *Proc Nutr Soc*, 2019, 78(1): 56-67. DOI: 10.1017/S0029665118002501.
- [131] Ziemińska M, Sieklucka B, Pawlak K. Vitamin K and D supplementation and bone health in chronic kidney disease-apart or together?[J]. *Nutrients*, 2021, 13(3):809. DOI: 10.3390/nu13030809.
- [132] Lundwall K, Jacobson SH, Jörneskog G, et al. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 247. DOI: 10.1186/s12882-018-1042-y.
- [133] He L, Zhou L, Zhao TY, et al. Effect of vitamin D on urinary albumin excretion in diabetic nephropathy patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2022, 16(5):273-279.
- [134] Zhang Y, Darssan D, Pascoe EM, et al. Vitamin D status and mortality risk among patients on dialysis: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(10): 1742-1751. DOI: 10.1093/ndt/gfy016.
- [135] Lu Y, Wang Y, Sun Y, et al. Effects of active vitamin D on insulin resistance and islet β -cell function in non-diabetic chronic kidney disease patients: a randomized controlled study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(7):1725-1732. DOI: 10.1007/s11255-021-02968-7.
- [136] Stathi D, Fountoulakis N, Panagiotou A, et al. Impact of treatment with active vitamin D calcitriol on bone turnover markers in people with type 2 diabetes and stage 3 chronic kidney disease[J]. *Bone*, 2023, 166: 116581. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116581.
- [137] Krummel T, Ingwiller M, Keller N, et al. Effects of high-vs low-dose native vitamin D on albuminuria and the renin-angiotensin-aldosterone system: a randomized pilot study[J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(4): 895-905. DOI: 10.1007/s11255-021-02950-3.
- [138] Li L, Zheng X, Deng J, et al. Ferric citrate for the treatment of hyperphosphatemia and anemia in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1112-1122. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2094273.
- [139] Choi YJ, Noh Y, Shin S. Ferric citrate in the management of hyperphosphataemia and iron deficiency anaemia: a meta-analysis in patients with chronic kidney disease[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2021, 87(2):414-426. DOI: 10.1111/bcp.14396.
- [140] Chen T, Deng Y, Gong R. Efficacy and safety of intravenous iron with different frequencies for renal anaemia: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2022, 47(6):713-721. DOI: 10.1111/jcpt.13611.
- [141] Hougen I, Collister D, Bourrier M, et al. Safety of intravenous iron in dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2018, 13(3): 457-467. DOI: 10.2215/CJN.05390517.
- [142] Ambrosy AP, von Haehling S, Kalra PR, et al. Safety and efficacy of intravenous ferric derisomaltose compared to iron sucrose for iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease with and without heart failure[J]. *Am J Cardiol*, 2021, 152: 138-145. DOI: 10.1016/j.amjcard.2021.04.042.
- [143] Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, et al. Ferric carboxymaltose in patients with iron-deficiency anemia and impaired renal function: the REPAIR-IDA trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29(4): 833-842. DOI: 10.1093/ndt/gft251.
- [144] Berger MM, Broman M, Forni L, et al. Nutrients and micronutrients at risk during renal replacement therapy: a scoping review[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27(4): 367-377. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000851.
- [145] Schneider AG, Picard W, Honoré PM, et al. Amino acids and vitamins status during continuous renal replacement therapy: an ancillary prospective observational study of a randomised control trial[J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2021, 40(2):100813. DOI: 10.1016/j.jaccpm.2021.100813.
- [146] Ke G, Huang J, Zhu Y, et al. Effect of ascorbic acid on mineral and bone disorders in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(5): 1459-1471. DOI: 10.1159/000493661.
- [147] Zhang Y, Ma T, Zhang P. Efficacy and safety of nicotinamide on phosphorus metabolism in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41): e12731. DOI: 10.1097/MD.00000000000012731.
- [148] Wang Z, Zhu W, Xing Y, et al. B vitamins and prevention of cognitive decline and incident dementia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Rev*, 2022, 80(4): 931-949. DOI: 10.1093/nutrit/nuab057.
- [149] Li S, Guo Y, Men J, et al. The preventive efficacy of vitamin B supplements on the cognitive decline of elderly adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMC Geriatr*, 2021, 21(1):367. DOI: 10.1186/s12877-021-02253-3.
- [150] Dewansingh P, Melse-Boonstra A, Krijnen WP, et al. Supplemental protein from dairy products increases body weight and vitamin D improves physical performance in older adults: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutr Res*, 2018, 49: 1-22. DOI: 10.1016/j.nutres.2017.08.004.
- [151] Ling Y, Xu F, Xia X, et al. Vitamin D supplementation reduces the risk of fall in the vitamin D deficient elderly: an updated meta-analysis[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(11): 10.1080/0886022X.2022.2094273.



- 5531-5537. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.09.031.
- [152] Roth A, Sattelmayer M, Schorderet C, et al. Effects of exercise training and dietary supplement on fat free mass and bone mass density during weight loss-a systematic review and meta-analysis[J]. *F1000Res*, 2022, 11:8. DOI: 10.12688/f1000research.75539.3.
- [153] Perna S. Is vitamin D supplementation useful for weight loss programs? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(7):368. DOI: 10.3390/medicina55070368.
- [154] Novin ZS, Ghavamzadeh S, Mehdizadeh A. The weight loss effects of branched chain amino acids and vitamin B6: a randomized controlled trial on obese and overweight women[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2018, 88(1-2):80-89. DOI: 10.1024/0300-9831/a000511.
- [155] Wang Y, Duan L, Han X, et al. Changes in nutritional outcomes after sleeve gastrectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2022, 32(1): 103-114. DOI: 10.1007/s11695-021-05740-z.
- [156] Ha J, Kwon Y, Kwon JW, et al. Micronutrient status in bariatric surgery patients receiving postoperative supplementation per guidelines: insights from a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies[J]. *Obes Rev*, 2021, 22(7):e13249. DOI: 10.1111/obr.13249.
- [157] Shahmiri SS, Eghbali F, Ismaeil A, et al. Selenium deficiency after bariatric surgery, incidence and symptoms: a systematic review and meta-analysis[J]. *Obes Surg*, 2022, 32(5): 1719-1725. DOI: 10.1007/s11695-022-05932-1.
- [158] Li Z, Zhou X, Fu W. Vitamin D supplementation for the prevention of vitamin D deficiency after bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(8): 1061-1070. DOI: 10.1038/s41430-017-0059-9.
- [159] Kwon Y, Ha J, Lee YH, et al. Comparative risk of anemia and related micronutrient deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy in patients with obesity: an updated meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Obes Rev*, 2022, 23(4): e13419. DOI: 10.1111/obr.13419.
- [160] Nunes R, Santos-Sousa H, Vieira S, et al. Vitamin B complex deficiency after Roux-en-Y gastric bypass and sleeve gastrectomy-a systematic review and meta-analysis [J]. *Obes Surg*, 2022, 32(3): 873-891. DOI: 10.1007/s11695-021-05783-2.
- [161] Bogden JD, Baker H, Frank O, et al. Micronutrient status and human immunodeficiency virus (HIV) infection[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1990, 587: 189-195. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb00146.x.
- [162] Semba RD, Tang AM. Micronutrients and the pathogenesis of human immunodeficiency virus infection[J]. *Br J Nutr*, 1999, 81(3):181-189. DOI: 10.1017/s0007114599000379.
- [163] Tang AM, Graham NM, Saah AJ. Effects of micronutrient intake on survival in human immunodeficiency virus type 1 infection[J]. *Am J Epidemiol*, 1996, 143(12):1244-1256. DOI: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008712.
- [164] Singhal N, Austin J. A clinical review of micronutrients in HIV infection[J]. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*, 2002, 1(2):63-75. DOI: 10.1177/154510970200100205.
- [165] Kruzich LA, Marquis GS, Carriquiry AL, et al. US youths in the early stages of HIV disease have low intakes of some micronutrients important for optimal immune function [J]. *J Am Diet Assoc*, 2004, 104(7): 1095-1101. DOI: 10.1016/j.jada.2004.04.021.
- [166] Fufa H, Umata M, Taffesse S, et al. Nutritional and immunological status and their associations among HIV-infected adults in Addis Ababa, Ethiopia[J]. *Food Nutr Bull*, 2009, 30(3): 227-232. DOI: 10.1177/156482650903000303.
- [167] Jiang S, He J, Zhao X, et al. The effect of multiple micronutrient supplementation on mortality and morbidity of HIV-infected adults: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2012, 58(2):105-112. DOI: 10.3177/jnsv.58.105.
- [168] Baum MK, Campa A, Lai S, et al. Effect of micronutrient supplementation on disease progression in asymptomatic, antiretroviral-naive, HIV-infected adults in Botswana: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2013, 310(20):2154-2163. DOI: 10.1001/jama.2013.280923.
- [169] Carter GM, Indyk D, Johnson M, et al. Micronutrients in HIV: a Bayesian meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0120113. DOI: 10.1371/journal.pone.0120113.
- [170] Wobeser WL, McBane JE, Balfour L, et al. A randomized control trial of high-dose micronutrient-antioxidant supplementation in healthy persons with untreated HIV infection[J]. *PLoS One*, 2022, 17(7): e0270590. DOI: 10.1371/journal.pone.0270590.
- [171] Olisah VO, Abiola T, Okpataki CI, et al. The impact of 6-month micronutrient supplementation on viral, immunological, and mental health profile of a cohort of highly active antiretroviral therapy-naive HIV-positive patients in Northern Nigeria[J]. *Niger Med J*, 2019, 60(3): 149-155. DOI: 10.4103/nmj.NMJ_74_19.
- [172] Villamor E, Mugusi F, Urassa W, et al. A trial of the effect of micronutrient supplementation on treatment outcome, T cell counts, morbidity, and mortality in adults with pulmonary tuberculosis[J]. *J Infect Dis*, 2008, 197(11): 1499-1505. DOI: 10.1086/587846.
- [173] Karyadi E, West CE, Schultink W, et al. A double-blind, placebo-controlled study of vitamin A and zinc supplementation in persons with tuberculosis in Indonesia: effects on clinical response and nutritional status[J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75(4): 720-727. DOI: 10.1093/ajcn/75.4.720.
- [174] Lawson L, Thacher TD, Yassin MA, et al. Randomized controlled trial of zinc and vitamin A as co-adjuvants for the treatment of pulmonary tuberculosis[J]. *Trop Med Int Health*, 2010, 15(12): 1481-1490. DOI: 10.1111/j.1365-3156.2010.02638.x.
- [175] Seyedrezazadeh E, Ostadrahimi A, Mahboob S, et al. Effect of vitamin E and selenium supplementation on oxidative stress status in pulmonary tuberculosis patients[J]. *Respirology*, 2008, 13(2): 294-298. DOI: 10.1111/j.1440-1843.2007.01200.x.
- [176] Ghulam H, Kadri SM, Manzoora A, et al. Status of zinc in pulmonary tuberculosis[J]. *J Infect Dev Ctries*, 2009, 3(5): 365-368. DOI: 10.3855/jidc.244.
- [177] Machmud PB, Djuwita R, Gayatri D, et al. Influence of micronutrient consumption by tuberculosis patients on the sputum conversion rate: a systematic review and meta-analysis study[J]. *Acta Med Indones*, 2020, 52(2):



- 118-124.
- [178] Xiong K, Wang J, Zhang J, et al. Association of dietary micronutrient intake with pulmonary tuberculosis treatment failure rate: a cohort study[J]. *Nutrients*, 2020, 12(9):2491. DOI: 10.3390/nu12092491.
- [179] Zolfaghari B, Ghanbari M, Musavi H, et al. Investigation of zinc supplement impact on the serum biochemical parameters in pulmonary tuberculosis: a double blinded placebo control trial[J]. *Rep Biochem Mol Biol*, 2021, 10(2):173-182. DOI: 10.52547/rbmb.10.2.173.
- [180] Kafle S, Basnet AK, Karki K, et al. Association of vitamin D deficiency with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Cureus*, 2021, 13(9):e17883. DOI: 10.7759/cureus.17883.
- [181] Wagnew F, Alene KA, Eshetie S, et al. Effects of zinc and vitamin A supplementation on prognostic markers and treatment outcomes of adults with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ Glob Health*, 2022, 7(9): e008625. DOI: 10.1136/bmjgh-2022-008625.
- [182] Boullata JI, Gilbert K, Sacks G, et al. A. S. P. E. N. clinical guidelines: parenteral nutrition ordering, order review, compounding, labeling, and dispensing[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(3): 334-377. DOI: 10.1177/0148607114521833.
- [183] 陈莲珍, 何铁强. 肠外营养液规范化配置和稳定性探讨[J]. *中国药房*, 2012, 23(33): 3155-3157. DOI: 10.6039/j.issn.1001-0408.2012.33.34.
- [184] Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, et al. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B1: a controlled prospective study[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2002, 26(5): 310-316. DOI: 10.1177/0148607102026005310.
- [185] Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures[J]. *Nutrition*, 1998, 14(9): 697-706. DOI: 10.1016/s0899-9007(98)00063-x.
- [186] Allwood MC, Martin HJ. The photodegradation of vitamins A and E in parenteral nutrition mixtures during infusion[J]. *Clin Nutr*, 2000, 19(5): 339-342. DOI: 10.1054/clnu.2000.0109.
- [187] Billion-Rey F, Guillaumont M, Frederich A, et al. Stability of fat-soluble vitamins A (retinol palmitate), E (tocopherol acetate), and K1 (phyloquinone) in total parenteral nutrition at home[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1993, 17(1): 56-60. DOI: 10.1177/014860719301700156.
- [188] 陈莲珍, 曾艳. 全肠外营养液配置稳定性的影响因素和应对措施[J]. *临床药物治疗杂志*, 2009, 7(6): 37-41. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2009.06.011.
- [189] 中华医学会肠外肠内营养学分会, 北京医学会肠外肠内营养学分会. 维生素制剂临床应用专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2015, 53(7): 481-487. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0529-5815.2015.07.001.

· 消息 ·

《中华医学杂志》2021 年起全面启动“开放阅读”

从 2021 年 1 月 1 日起,《中华医学杂志》全面启动“开放阅读”,读者可通过登录《中华医学杂志》官方网站(<http://nmjc.net.cn>)免费阅读和下载从 1915 年创刊至今已经发表的所有文章。

作为中华医学学会的会刊,创刊 100 多年来,《中华医学杂志》始终坚持以服务医药卫生科技人员、促进国内医学事业发展为宗旨,全面反映中国医学最新的科研成果,紧密跟踪世界医学科技进步的潮流,理论与实践结合,提高与普及并重,积极推广医药卫生领域的新技术、新成果,及时交流防病治病的新经验,大力普及医学科技新知识,为提高中国广大医药卫生人员的思想和职业道德修养、医学科学理论和业务技术水平,推动中国医学科技进步和知识创新,以及繁荣中国医学科技出版事业,发挥了重要作用。

历经数代人的努力,《中华医学杂志》形成了科学性强、权威度高、影响力大、覆盖面广的刊物特色,树立了良好的社会形象,在中国医学界享有很高的声誉。《中华医学杂志》被国内权威期刊评价机构列为核心期刊,如中国科技核心

期刊目录、北京大学图书馆中文核心期刊要目总览、中国科学引文数据库(CSCD)等,被 Medline、Embase、Scopus、万方数据库、CNKI 等国内外 30 多个数据库和检索系统收录;荣获首届和第二届全国优秀科技期刊一等奖、多届国家期刊奖,连续多年荣获中国百种杰出学术期刊称号。

当今世界已进入知识经济飞速发展时期。掌握和利用信息成为世界综合国力竞争的重要方向。实施精品期刊工程,打造国际一流科技期刊,已成为我国“科教兴国”战略的重要举措。为了提高《中华医学杂志》发表文章的显示度,让读者更方便地阅读,充分实现已发表论文的学术价值,从 2021 年 1 月 1 日起,《中华医学杂志》全面启动“开放阅读”。“开放阅读”后,文章版权仍属于中华医学学会,文章电子文件只供学习交流之用,不可结集或摘抄用于商业用途,亦不可以全文形式上传至任何公开网络,否则中华医学学会杂志社将依法追究相关人员法律责任。

欢迎各位作者把高水平的医学论文发表在《中华医学杂志》上,更有效地分享和传播自己的学术研究成果。

