

## · 专家共识 ·

## 维生素制剂临床应用专家共识

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

自 2006 年以来,中华医学会肠外肠内营养学分会先后制定和更新了《临床诊疗指南:肠外肠内营养学分册》<sup>[1]</sup>、《中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南》<sup>[2]</sup>、《中国新生儿营养支持临床应用指南》<sup>[3]</sup>、《老年患者肠外肠内营养支持中国专家共识》<sup>[4]</sup>等,为临床营养诊疗提供了指导性意见。为了指导临床营养中维生素制剂的合理使用,推广国际上临床营养支持的新观念,提高临床医师对患者维生素代谢状况评估的认识及加强对防治维生素缺乏的了解,进一步推动我国维生素研究的开展,现由中华医学会肠外肠内营养学分会及北京医学会肠外肠内营养学分会部分专家讨论制定本共识,共识内容尚待完善,请同道批评指正。

## 背 景

## 一、定义

维生素是维持人体正常生理功能所必需的一类低分子有机化合物,在体内不能合成或合成量极微,必须由食物供给。维生素既不构成机体的组成成分,也非供能物质,然而在孕育生命及生长发育、调节人体物质代谢、维持正常生理功能、防治疾病等方面却发挥着极其重要的作用。维生素是结构上互不相关的一组有机化合物,按其溶解性质不同,可分为脂溶性维生素和水溶性维生素两大类。脂溶性维生素包括维生素 A、维生素 D、维生素 E、维生素 K 共 4 种;水溶性维生素包括维生素 C、维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>2</sub>、烟酸、维生素 B<sub>6</sub>、泛酸、叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 和生物素共 9 种<sup>[5]</sup>。

二、维生素缺乏危险人群<sup>[6-8]</sup>

一般来说,维生素缺乏危险包括偏食、快速减重、生长发育、妊娠、高龄等因摄食减少或机体生理状况改变,导致的维生素摄入减少或需要量增加,各种临床疾病导致的摄入量减少、吸收功能下降,呕

吐、腹泻、肠瘘等造成的排出增加,应激、炎症反应、自由基生成增加等导致的消耗及需求增加。

多数水溶性维生素在近端空肠中吸收,脂溶性维生素则多在回肠中段和末端吸收。因此,消化道溃疡、短肠综合征、炎性肠病、消化系统肿瘤、放射性肠炎、消化道瘘等患者常容易缺乏水溶性维生素。胰腺功能不全和胆汁丢失时脂肪吸收障碍,患者易发生脂溶性维生素缺乏。

接受大手术的患者围手术期较长时间禁食(>5 d)或摄入不足,易发生水溶性维生素缺乏。

危重症患者的代谢变化使体内儿茶酚胺、胰高血糖素、生长激素等内分泌激素大量合成和分泌,导致参与激素合成的维生素 B<sub>2</sub>、泛酸和维生素 C 大量消耗;氧化自由基会大量消耗抗氧化维生素,包括维生素 E、维生素 C、维生素 A、烟酸、维生素 B<sub>2</sub> 等。有研究表明,ICU 患者普遍缺乏 B 族维生素和维生素 D;同时凝血-纤溶系统的激发使合成凝血因子所需的维生素 K 大量消耗。

烧伤患者由于皮肤屏障功能被破坏,产生大量渗出液,急性应激、感染等高代谢状态可导致维生素的消耗大大增加。

肝病患者因摄食减少、肠道吸收不良、肝脏贮备功能下降、合成分泌、代谢障碍和需要量增加等因素容易发生维生素缺乏。酒精性肝病患者常缺乏叶酸、维生素 B<sub>1</sub>、维生素 B<sub>6</sub> 和维生素 A。另外,肝病患者常伴有腹水或因使用利尿剂、合并糖尿病等原因导致排尿量增加,水溶性维生素严重丢失。

老年或慢性病住院患者常因合并高血压、糖尿病等原因导致维生素消耗增加,或因合并用药等减少维生素吸收等原因导致维生素缺乏。

## 三、维生素缺乏的临床表现

明确维生素和微量元素缺乏或风险是进行营养评价所必需的一部分。在出现典型的维生素缺乏症所引起的临床表现之前,维生素摄入不足或吸收障碍已经造成机体一系列不同程度的细胞代谢障碍及功能受损或疾病。首先是机体维生素储备耗竭,随之出现细胞生化功能紊乱,然后出现非特异性的功

能损伤。短期的功能损伤包括认知能力下降,免疫功能下降;长期损伤包括自由基损伤,最后发生器质性病变,而表现出特征性并发症;如果仍然无法纠正甚至导致过早死亡<sup>[9-10]</sup>。维生素缺乏引起的临床表现见表 1。

表 1 维生素缺乏引起的体征<sup>[11]</sup>

| 可能缺乏的维生素            | 体征                                |
|---------------------|-----------------------------------|
| 维生素 A               | 干燥脱屑,毛囊角化症,毕脱斑,角膜干燥、失去光泽、软化,视物不清  |
| 维生素 B <sub>1</sub>  | 意识不清,神经炎,神经系统疾病                   |
| 维生素 B <sub>2</sub>  | 结膜苍白,眼角开裂,眼睑红肿,唇红肿、萎缩、裂开、干裂,口角炎   |
| 维生素 B <sub>6</sub>  | 唇干裂                               |
| 维生素 B <sub>12</sub> | 神经炎,神经系统疾病                        |
| 烟酸                  | 糙皮病,皮肤菲薄,皮炎,眼角开裂,眼睑红肿,舌炎,口角炎,意识不清 |
| 叶酸                  | 舌炎                                |
| 维生素 C               | 瘀点、瘀斑、毛囊角化症、牙龈出血                  |
| 维生素 K               | 瘀点、瘀斑                             |

#### 四、维生素的推荐摄入量

膳食营养素参考摄入量 (dietary reference intake, DRI) 是为保证人体合理摄入营养素而设定的每日膳食营养素摄入量的一组参考值,主要包括四个指标:平均需要量 (estimated average requirement, EAR)、推荐摄入量 (recommended nutrients intake, RNI)、适宜摄入量 (adequate intake, AI)、可耐受最高摄入量 (tolerable upper intake level, UL)。EAR 是根据人群研究的结果制定的,达到该剂量能够满足某一特定性别、年龄、生理状况群体 50% 个体需要量的摄入水平,是制定 RNI 的基础。RNI 是个体营养素需要量的摄入水平,是在 EAR 的基础上产生的,长期达到 RNI 水平可满足机体对该营养素的需要,保持健康和维持组织中有适当的储备。UL 是每日平均摄入营养素的最高限量,对一般人群几乎不引起不利于健康的作用,但摄入量超过 UL 时,损害健康的危险性随之加大[具体可参见《中国居民膳食营养素参考摄入量速查手册(2013 版)》<sup>[12]</sup>]。

#### 五、维生素与营养支持

目前,营养支持的观念已由满足患者蛋白质、能量需求发展到满足微量营养素(包括维生素和微量元素)在内的全方位人体需求。瑞典危重症专家 Berger 和 Shenkin<sup>[13]</sup> 甚至指出,不添加微量营养素的营养支持不能称之为营养支持治疗。体内维生素

的耗竭状态(尤其是维生素 B<sub>1</sub> 的缺乏)可引起再喂养综合征、乳酸酸中毒、Wernicke 脑病和 Korsakoff 综合征等;维生素 A、维生素 C、维生素 E 等抗氧化维生素的补充可以改善患者的氧化应激状态,改善患者预后;给予腹部手术后患者静脉滴注多种维生素后,相比于对照组,可增加术后患者的总抗氧化应激能力,减轻全身炎症反应,促进伤口愈合<sup>[14]</sup>。

全营养肠内营养制剂中通常包含符合 RNI 的多种维生素和微量元素,每日摄入 2 000 ml 可满足每日营养素需要量。如果只能达到需要量的 50% 或更少,电解质、矿物质或微量营养素的摄入量相应减少因而不足<sup>[1]</sup>。当胃肠道处于应激缺血状态时对维生素等微营养素的吸收率很难保证,静脉补充是可靠的方式<sup>[8]</sup>。

维生素是临床营养支持方案的重要组成部分,是机体有效利用葡萄糖、脂肪酸进行供能及蛋白质合成的基础,肠外营养支持方案中应常规添加静脉用多种维生素制剂。美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 分别于 1979 年<sup>[15]</sup> 和 2003 年<sup>[16]</sup> 发表了关于成人肠外营养多种维生素日需要量推荐建议(表 2)。肠外营养液中多种维生素的规范化配制指导原则见附录。

表 2 成人肠外营养多种维生素日需要量推荐建议<sup>[15-16]</sup>

| 组成成分                                              | 日剂量    |        |
|---------------------------------------------------|--------|--------|
|                                                   | 1979 年 | 2003 年 |
| 脂溶性维生素                                            |        |        |
| 维生素 A(视黄醇)(U)                                     | 3 300  | 3 300  |
| 维生素 D(维生素 D <sub>2</sub> 或维生素 D <sub>3</sub> )(U) | 200    | 200    |
| 维生素 E(α-生育酚)(U)                                   | 10     | 10     |
| 维生素 K(叶绿醌)(μg)                                    |        | 150    |
| 水溶性维生素                                            |        |        |
| 维生素 C(抗坏血酸)(mg)                                   | 100    | 200    |
| 叶酸(μg)                                            | 400    | 600    |
| 烟酸(mg)                                            | 40     | 40     |
| 维生素 B <sub>2</sub> (核黄素)(mg)                      | 3.6    | 3.6    |
| 维生素 B <sub>1</sub> (mg)                           | 3      | 6      |
| 维生素 B <sub>6</sub> (吡哆醇)(mg)                      | 4      | 6      |
| 维生素 B <sub>12</sub> (钴胺素)(μg)                     | 5      | 5      |
| 泛酸(mg)                                            | 15     | 15     |
| 生物素(μg)                                           | 60     | 60     |

#### 证 据

##### 一、长期家庭肠外营养

1997 年 *N Engl J Med* 报道 1 例短肠综合征女性因其家庭肠外营养支持方案中未添加静脉用多种维生素发生 Wernicke 脑病,在恢复添加多种维生素并给予维生素 B<sub>1</sub> 治疗后神经功能恢复正常,精神状

态改善<sup>[17]</sup>;2012 年 Perko 等<sup>[18]</sup>也报道 5 例因家庭肠外营养支持方案未添加静脉用多种维生素而发生 Wernicke 脑病的病例。维生素缺乏还可导致其他代谢紊乱。1997 年 JAMA 报道 3 例长期全肠外营养的患者因 B 族维生素缺乏出现乳酸酸中毒<sup>[19]</sup>。1999 年, Mayo Clinic 报道 1 例肠外营养出现代谢性酸中毒的患者资料<sup>[20]</sup>。因此,长期肠外营养必须添加多种维生素制剂,防止出现代谢障碍<sup>[21-22]</sup>。

## 二、围手术期肠外营养

围手术期有营养风险或存在营养不良的患者,以及由于各种原因导致连续 5~10 d 以上无法经口摄食达到营养需要量的患者,应给予肠外营养支持。对于中、重度营养不良患者术前应给予 7~10 d 营养支持。临床推荐使用“全合一”(All-In-One, AIO)肠外营养模式,维生素和微量元素是“全合一”肠外营养处方的必需组成部分。围手术期肠外营养支持方案应添加常规剂量的静脉用多种维生素<sup>[1,23]</sup>。对术后不能恢复 EN,使用全部或部分 PN 的患者,需要每日补充各种维生素和微量元素。尤其应注意老年围手术期患者的维生素和微量元素的补充<sup>[1,7,24]</sup>。并非所有市售的维生素产品均适用于肠外营养。目前,我国用于肠外营养溶液的维生素制剂的各成分含量参照 FDA<sup>[15-16]</sup>(表 2)。对于有酗酒史、长期摄入不足、严重呕吐、重度营养不良的围手术期患者制定的营养方案中维生素应按照 2 倍于常规剂量补充,并给予静脉或口服维生素 B<sub>1</sub>,以预防 Wernicke 脑病和再喂养综合征的发生(见后文)<sup>[25]</sup>。

## 三、危重症

严重营养不良、烧伤、外科手术及脓毒血症或严重创伤均会导致维生素需求增加。随着呕吐、腹泻、消化道瘘、胃肠减压丢失和伤口渗出,维生素会大量流失。重度炎症反应时,各种维生素的血清水平也呈下降趋势,术后患者的血清维生素 A、C 和 E 水平下降<sup>[26]</sup>。肠内营养或肠外营养支持一旦开始实施,危重症患者均应补充微量营养素<sup>[27]</sup>。通过研究表明,额外补充适当剂量的维生素 A(1 000 U/d)、维

生素 E(50~60 U/d)、维生素 C(500 mg/d),将使危重症患者受益,但尚需多中心、大规模临床研究证实<sup>[28]</sup>。

一项纳入了 21 项随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)研究的荟萃分析结果显示,抗氧化微营养素(抗氧化维生素和微量元素)明显降低重症患者总死亡率和感染并发症发生率,有降低机械通气时间的趋势,对 ICU 时间、住院时间无明显影响<sup>[29]</sup>。适当补充微量营养素可能会提高危重症患者的临床疗效。2009 年, JPEN 发表成人营养疗法中微营养素的补充实践参考,对危重症患者的维生素建议见表 3<sup>[8]</sup>。

维生素 D 与危重症是当前研究的热点。维生素 D 水平是 ICU 患者死亡的独立危险因素,并与疾病严重程度和预后明显相关,ICU 患者维生素 D 不足或缺乏的发生率高达 74%~98.8%<sup>[30]</sup>。FDA 发表的肠外多种维生素制剂的声明推荐每日维生素 D 摄入量是参照健康人群膳食推荐摄入量(400 U)兼顾肠外吸收率而制定为 200 U<sup>[16]</sup>;然而,有研究发现 TPN 中添加 300 U 维生素 D 治疗 4 周后,患者维生素 D 水平仍比基础水平低 36%<sup>[31]</sup>,可见目前推荐剂量并不充分。2011 年,美国内分泌学会指南推荐的成人维生素 D 每日摄入量至少 600 U,而 >70 岁人群至少 800 U<sup>[32]</sup>。对于维生素 D 缺乏高风险患者的推荐建议是每日摄入量 1 500~2 000 U<sup>[33]</sup>。虽然目前没有针对危重症患者的具体指导意见,但可以借鉴参考该指南。

## 四、烧伤

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微量元素丢失,表现为血浆浓度降低且持续较长时间。同时由于烧伤患者的高代谢和高氧化应激状态,机体对维生素和微量元素的需求量增加。因此,应根据渗出丢失量和正常人体需要量尽早补充维生素和微量元素,甚至烧伤后最初几个小时即可开始<sup>[34]</sup>。

2013 年,欧洲肠外肠内营养学会<sup>[35]</sup>提出无论

表 3 危重疾病的维生素建议<sup>[8]</sup>

| 推荐的微量营养素              | 推荐膳食日供给量    | 标准剂量        |                  | 额外补充                          | 加强 EN       |
|-----------------------|-------------|-------------|------------------|-------------------------------|-------------|
|                       |             | PN 制剂       | EN 制剂            |                               |             |
| 维生素 A                 | 1 mg        | 1 mg        | 0.9~1.0 mg/L     | PN:3.5 mg/d; EN:8.6 mg/d      | 1.5~4 mg/L  |
| 维生素 C                 | 75~90 mg    | 200 mg      | 125~250 mg/L     | 500~3 000 mg/d                | 80~844 mg/L |
| 维生素 E( $\alpha$ -生育酚) | 15 mg       | 10 mg       | 25~50 mg/L       | PN:400 mg/d; EN:40~1 000 mg/d | 40~212 mg/L |
| 维生素 K                 | 150 $\mu$ g | 150 $\mu$ g | 40~135 $\mu$ g/L | -                             | -           |

注:EN 为肠内营养;PN 为肠外营养;1 个维生素 A 国际单位=0.344  $\mu$ g;标准 PN 剂量是每日;- 为无数据

是成人或儿童烧伤患者均应补充锌、铜、硒、维生素 B<sub>1</sub>、C、D、E。临床已开展了针对中、重度烧伤患者的维生素 B、C、D、E 研究。研究发现当给予儿童、成人烧伤患者 1.5~3.0 倍日推荐摄入剂量的维生素 C、E 时,烧伤患者的氧化应激反应降低、伤口愈合率升高。研究发现,尽管已经证明严重烧伤患者维生素 D 是缺乏的,并且是日后发生骨质疏松症的成因之一,然而关于维生素 D 摄入量的研究结果并不清晰,400 U(肠内或口服)维生素 D<sub>2</sub> 不能改善骨密度。维生素 C 的需求量在整个急性期应有所提高(0.5~1.0 g/d)。额外的维生素 B<sub>1</sub> 的摄入能保证乳酸和丙酮酸的代谢正常。

### 五、肝病

肝病患者必须全面补充脂溶性维生素、B 族维生素、维生素 C 及微量元素,对有出血倾向和凝血缺陷者应补充维生素 K。

ESPEN 指南中针对酒精性脂肪性肝炎、肝纤维化、急性肝功能衰竭及肝移植患者提出在营养治疗伊始即应每日给予维生素和微量元素以满足每日所需<sup>[36]</sup>。国内研究结果显示,使用利尿剂的肝硬化患者随着尿量增加,维生素丢失增加,更易发生水溶性维生素的缺乏,应加强水溶性维生素的补充<sup>[37]</sup>。中华医学会肠外肠内营养学分会制定的指南推荐肝病经口及肠内营养难以达到营养摄入目标时,应给予肠外营养补充,维生素和微量元素必须每日补充<sup>[38]</sup>。目前缺乏关于肝移植后对维生素和矿物质的需求量的研究报告,建议补充基础量的复合维生素和矿物质。

### 六、再喂养综合征与重度营养风险

再喂养综合征是临床营养治疗的较常见并发症,重度营养不良的癌症患者肠内营养支持较肠外营养支持发生再喂养综合征的概率更高(37.5%比 18.5%)<sup>[39]</sup>。目前我国尚缺乏此类的研究,近 10 年来我国文献发表的再喂养综合征病例共 54 例,分别见于危重症患者、肠痿患者、老年营养不良患者。

*Eur J Clin Nutr* 发表指南提出预防和治疗的关键是鉴别出再喂养综合征的高危人群,针对有再喂养综合征发生风险的患者,在开始营养治疗之前,应检查电解质水平,纠正电解质紊乱,经验性补充钾、磷、镁和多种维生素,营养治疗开始前至少 30 min 静脉注射维生素 B<sub>1</sub> 200~300 mg,营养治疗 1~3 d 每日静脉注射或口服维生素 B<sub>1</sub> 200~300 mg;营养治疗全程应按照 2 倍 DRI 补充多种维生素<sup>[25]</sup>。

重度营养风险人群在开始营养支持之前,应立

即经验性补充多种维生素和电解质,以防止再喂养综合征发生,对因呕吐、腹泻、消化道痿、创伤、引流、烧伤和急性呼吸窘迫综合征等病理情况,容易大量丢失维生素而导致机体需求量增加,当肠内营养不能满足需要时,需及时经静脉补充多种维生素。

### 七、炎症肠病(inflammatory bowel disease, IBD)

IBD 由于摄入减少、消化吸收不良、丢失增加、合并用药等各种原因,常伴有营养不良和多种维生素的缺乏。末端回肠病变或切除和接受柳氮磺吡啶(可抑制维生素 B<sub>12</sub> 及叶酸吸收)治疗的 IBD 患者易缺乏维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸;克罗恩病(Crohn disease, CD)患者血清中维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、A、D、E、K 水平低于健康人。据文献显示,CD 患者维生素 B<sub>12</sub> 缺乏率可高达 48%,叶酸缺乏率可达 54%,急性期时维生素 D 缺乏率可高达 75%<sup>[40]</sup>。溃疡性结肠炎患者(UC)叶酸缺乏率可达 36%。2013 年,中华医学会分别制定了 IBD 防治共识和营养治疗共识,建议给 IBD 患者摄入高于推荐摄入量 1~5 倍的治疗剂量的多种维生素和矿物质;IBD 患者实施肠内营养时应补充维生素和微量元素,弥补摄入不足<sup>[41-42]</sup>。

### 八、儿科

新生儿和儿科患者均因营养状况、伴随疾病、生长阶段的不同而产生不同的营养需求,肠外营养时维生素的补充剂量与成人有很大差别。《中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南》<sup>[2]</sup>和《中国新生儿营养支持临床应用指南》<sup>[3]</sup>推荐在新生儿和儿科患者进行肠外营养支持时,应同时补充 13 种维生素,包括 4 种脂溶性维生素和 9 种水溶性维生素,其中必须同时补充含有维生素 K 的专用型多种维生素制剂(表 4)。

### 九、妊娠剧吐

妊娠剧吐的治疗中维生素 B<sub>6</sub> 最为常用,口服每 6~8 小时一次,每次 25 mg,最大剂量每日 200 mg。同时为预防 Wernicke 脑病,应补充维生素 B<sub>1</sub><sup>[43-44]</sup>,建议每日口服维生素 B<sub>1</sub> 50 mg,若患者不耐受口服药物,改为每日静脉滴注 100 mg。在使用全肠外营养的妊娠剧吐患者中,其营养治疗方案中应包括静脉用多种维生素和微量元素,同时也应注意补充维生素 B<sub>1</sub> 以预防再喂养综合征和 Wernicke 脑病(见前)<sup>[45-47]</sup>。

### 十、减重手术

超重和肥胖患者常伴有多种维生素和矿物质缺乏,如无糖尿病、血压正常的成年肥胖患者血清维生素 E 浓度较正常体重者显著降低;肥胖者血清β-胡

表 4 中国儿童肠外营养维生素推荐摄入量<sup>[2-3]</sup>

| 维生素                                            | 新生儿肠外营养推荐摄入量 <sup>c</sup> | 婴儿肠外营养推荐摄入量 <sup>c</sup> | 儿童肠外营养推荐摄入量 <sup>d</sup> |
|------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 维生素 A [ $\mu\text{g}(\text{U})$ ] <sup>a</sup> | 150 ~ 300 (500 ~ 1 000)   | 150 ~ 300 (500 ~ 1 000)  | 150 (500)                |
| 维生素 D [ $\mu\text{g}(\text{U})$ ] <sup>b</sup> | 0.8 (32)                  | 0.8 (32)                 | 10 (400)                 |
| 维生素 E (mg)                                     | 2.8 ~ 3.5                 | 2.8 ~ 3.5                | 7                        |
| 维生素 K ( $\mu\text{g}$ )                        | 10                        | 10                       | 200                      |
| 维生素 C (mg)                                     | 15 ~ 25                   | 15 ~ 25                  | 80                       |
| 维生素 B <sub>1</sub> (mg)                        | 0.35 ~ 0.5                | 0.35 ~ 0.5               | 1.2                      |
| 维生素 B <sub>2</sub> (mg)                        | 0.15 ~ 0.2                | 0.15 ~ 0.2               | 1.4                      |
| 维生素 PP (mg)                                    | 4.0 ~ 6.8                 | 4.0 ~ 6.8                | 17                       |
| 维生素 B <sub>6</sub> (mg)                        | 0.15 ~ 0.2                | 0.15 ~ 0.2               | 1                        |
| 维生素 B <sub>12</sub> (mg)                       | 0.3                       | 0.3                      | 1                        |
| 泛酸 (mg)                                        | 1.0 ~ 2.0                 | 1.0 ~ 2.0                | 5                        |
| 生物素 ( $\mu\text{g}$ )                          | 5.0 ~ 8.0                 | 5.0 ~ 8.0                | 20                       |
| 叶酸 ( $\mu\text{g}$ )                           | 56                        | 56                       | 140                      |

注: <sup>a</sup> 1  $\mu\text{g}$  视黄醇当量(RE) = 1  $\mu\text{g}$  视黄醇 = 3.33 U 维生素 A; <sup>b</sup> 10  $\mu\text{g}$  维生素 D = 400 U 维生素 D; <sup>c</sup> 示每天每千克体重用量; <sup>d</sup> 示每天用量

萝卜素水平低于正常体重者; 15.5% ~ 29.0% 的肥胖患者存在维生素 B<sub>1</sub> 缺乏; 肥胖者维生素 B<sub>6</sub>、C 均较体重正常者明显降低; 病态肥胖症患者(体重指数  $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) 常伴有维生素 D 缺乏; 肥胖患者维生素 B<sub>12</sub> 缺乏风险增加, 是正常体重者的 4.3 倍<sup>[48]</sup>。

有袖状胃切除术、胃旁路术或胆胰旷置术、十二指肠转流手术史的患者, 其维生素缺乏风险均有所增加。重度肥胖患者在减肥手术前可能伴有微量营养素缺乏, 主要有  $\alpha$ -胡萝卜素、 $\beta$ -胡萝卜素、铁、硒、维生素 A、D、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub> 和叶酸。目前已有 21 项观察性研究和 2 项 RCT 研究分析了手术前后微营养素的变化, 发现术后患者的铁、铜、锌、硒、维生素 B<sub>1</sub>、叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、维生素 D 缺乏风险高于术前。ASPEN 推荐, 应评估有上述限制性减重手术史的急诊住院患者的铁、铜、锌、硒、维生素 B<sub>1</sub>、叶酸、维生素 B<sub>12</sub>、维生素 D 的缺乏状况并予以纠正。所有有限制性减重手术(袖状胃切除术、Roux-en-Y 胃旁路术或胆胰旷置术等)病史的患者, 每日需摄入 2 倍推荐剂量的多种维生素和矿物质。维生素 D 每日推荐摄入量不少于 3 000 U 以保证血清中 25-羟基维生素 D  $> 30 \mu\text{g/L}$ ; 每日摄入铜 2 mg, 铁 45 ~ 60 mg, 补充维生素 B<sub>12</sub> 以维持正常的血清水平。除实施胆胰旷置术的患者之外, 所有患者应摄入 1 200 ~ 1 500 mg 的柠檬酸钙。应每年测定叶酸、铁、25-羟基维生素 D 的水平。当患者出现特异性的临床表现提示缺乏时, 应监测铜、锌、硒、维生素 B<sub>1</sub> 的水平<sup>[49]</sup>。

#### 附录: 肠外营养液中多种维生素规范化配制指导原则

肠外营养液配方中不同药物制剂之间存在配伍禁忌及稳定性的影响, 混合顺序不当会出现浑浊、沉淀、变色、乳析、

凝聚等现象<sup>[50-51]</sup>。如维生素 C 在肠外营养液成分中极易氧化降解, 维生素 B<sub>1</sub> 被还原, 光照可以加速维生素 A、D<sub>2</sub>、K<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>1</sub>、叶酸的降解等<sup>[52-55]</sup>。

为了更合理地使用注射用多种维生素, 特制订本配制指导原则。

#### 一、注射用水溶性维生素配制

注射用复合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(抗坏血酸)、维生素 B<sub>1</sub>(硫胺素)、维生素 B<sub>2</sub>(核黄素)、维生素 B<sub>6</sub>(吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺)、维生素 B<sub>12</sub>(钴胺素)、PP(烟酸、烟酰胺)、叶酸、泛酸、生物素、胆碱共 10 种。

#### 推荐意见:

在无菌条件下, 在可配伍性得到保证时, 可用 10 ml 下列溶液加以溶解, 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)配制的混合液需加至脂肪乳注射液后再经静脉滴注。用(3)配制的混合液可加至脂肪乳注射液中也加至葡萄糖注射液中再经静脉滴注。用(4)配制的混合液可加至葡萄糖注射液中再经静脉滴注。用以上方法溶解后的混合液均可加至肠外营养液袋中再经静脉滴注。

#### 用法用量:

通常成人和体重 10 kg 以上儿童, 每日 1 瓶; 新生儿及体重  $< 10 \text{ kg}$  的儿童, 按体重  $0.1 \text{ 瓶} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。静脉滴注。

#### 注意事项:

溶解后应在无菌条件下立即加入输液中, 并在 24 h 内用完, 并注意避光。

#### 保存条件:

遮光, 不超过 25  $^{\circ}\text{C}$  (请参照具体制剂, 有些为 8 ~ 10  $^{\circ}\text{C}$ , 有些为不超过 15  $^{\circ}\text{C}$ )。

#### 二、注射用脂溶性维生素配制

注射用复合脂溶性维生素是只能在脂肪乳剂中使用的一组维生素, 包括维生素 A(视黄醇)、维生素 D(钙化醇)、

维生素 E(生育酚)、维生素 K(叶绿醌)。

#### 推荐意见:

在无菌条件下,在可配伍性得到保证时:

1. 直接加入脂肪乳注射液(10 ml 的注射用脂溶性维生素至少加入至 100 ml 的脂肪乳注射液中)。

2. 将脂溶性维生素加入至水溶性维生素,溶解后再加入脂肪乳注射液中。

将配制好的上述溶液单独静脉滴注,或加入至肠外营养液袋中经静脉滴注。

备注:市场上脂溶性维生素注射液(Ⅰ)供 11 岁以下儿童使用,脂溶性维生素注射液(Ⅱ)供成人和 11 岁以上儿童使用。

#### 用法用量:

通常成人和 11 岁以上儿童 1 日 1 支,静脉滴注。

#### 注意事项:

必须稀释后静脉滴注,用前 1 h 配制,应在无菌条件下立即加入输液中,并在 24 h 内用完,注意避光。

本品含维生素 K<sub>1</sub>,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,冷处(2~10℃)保存(请参照具体制剂,某些需不超过 20℃保存)。

### 三、注射用 12 种复合维生素配制

注射用 12 种复合维生素含有 9 种水溶性维生素(维生素 B<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>5</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、维生素 C、烟酰胺、生物素、叶酸)和 3 种脂溶性维生素(维生素 A、D、E)的复合维生素制剂,是采用一种专利的稳定的复合维生素组合物工艺技术,在同一瓶中稳定性较好。

#### 推荐意见:

在无菌条件下,在可配伍性得到保证时,用 5~10 ml 下列溶液加以溶解。

(1)脂肪乳注射液;(2)无电解质的葡萄糖注射液;(3)0.9%氯化钠注射液。

将配制好的上述溶液单独静脉滴注,或加入至肠外营养液袋中经静脉滴注。

备注:注射用 12 种复合维生素可供成人和 11 岁以上的儿童补充维生素使用。

#### 用法用量:

通常成人和 11 岁以上儿童 1 日 1 支,静脉缓慢注射或输注。

#### 注意事项:

溶解后,25℃时 24 h 内稳定,但建议立即使用(或在 2~8℃储存不超过 24 h)。

本品不含维生素 K,如有需要应单独补充。

#### 保存条件:

遮光,25℃以下保存(请参照具体制剂)。

参与共识编写及讨论的专家(按姓氏笔画排序):于健春(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、于波(北京军区总医院)、

马良坤(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、韦军民(卫生部北京医院)、王新颖(南京军区南京总医院)、王化虹(北京大学附属第一医院)、王凤安(河北医科大学第二医院)、田伟军(天津医科大学总医院)、刘燕萍(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、陈伟(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、朱明伟(卫生部北京医院)、李元新(解放军第三〇九医院)、陈莲珍(中国医学科学院肿瘤医院)、迟强(哈尔滨医科大学附属第二医院)、孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院)、吴国豪(复旦大学附属中山医院)、郎轲(首都医科大学附属北京朝阳医院)、所剑(吉林大学第一医院)、赵彬(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、梁斌(北京大学附属第一医院)、钱素云(首都医科大学附属北京儿童医院)、康维明(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、梅丹(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院)、韩春茂(浙江大学医学院附属第二医院)

执笔专家:于健春、陈伟、韦军民、王新颖、康维明、王化虹、马良坤、陈莲珍、梅丹、赵彬、孟庆华

志谢 李素敏、孙骥、张晓松及京卫信康研究所在前期文献收集过程中所做的工作

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会. 临床诊疗指南:肠内肠外营养学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2008.
- [2] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科协作组. 中国儿科肠内肠外营养支持临床应用指南[J]. 中华儿科杂志,2010,48(6):436-441.
- [3] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组,中华医学会儿科学分会新生儿学组,中华医学会儿科学分会小儿外科学组. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. 中华小儿外科杂志,2013,34(10):33-38.
- [4] 中华医学会肠外肠内营养学分会老年营养支持学组. 老年患者肠外肠内营养支持中国专家共识[J]. 中华老年医学杂志,2013,32(9):913-929.
- [5] 查锡良. 生物化学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011:433-453.
- [6] 顾景范,杜寿芬,郭长江. 现代临床营养学[M]. 北京:科学出版社,2009.
- [7] 吴蔚然,韦军民. 老年临床营养学[M]. 北京:人民卫生出版社,2011.
- [8] Sriram K, Lonchyna VA. Micronutrient supplementation in adult nutrition therapy: practical considerations [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,2009,33(5):548-562.
- [9] 索伯斯卡. 临床营养学基础[M]. 蔡威,译. 上海:上海交通大学出版社,2013:137-145.
- [10] Shenkin A. Basics in clinical nutrition:trace elements and vitamins in parenteral and enteral nutrition[J/OL]. Clin Nutr Metab,2008,3(6):e293-e297.
- [11] 姚颖. 临床营养指南[M]. 北京:科学出版社,2013:123-124.
- [12] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量[M]. 北京:中国标准出版社,2013.
- [13] Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation[J]. Nutrition,2006,22(9):952-955.
- [14] 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/OL]. 中华损伤与修复杂志:电子版,2013,8(2):30-33.
- [15] American medical association department of foods and nutrition. Multivitamin preparations for parenteral use a statement by the nutrition advisory group [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr,1979,3(4):258-320.
- [16] Food and Drug Administration (FDA). Parenteral multivitamin

- products; drugs for human use; drug efficacy study implementation; amendment [N]. Federal Register, 2000, 65 (77): 21200-21201.
- [17] Alloju M, Ehrinpreis MN. Shortage of Intravenous Multivitamin Solution in the United States [J]. N Engl J Med, 1997, 337 (1): 54.
- [18] Perko R, Harreld JH, Helton KJ, et al. What goes around comes around? Wernicke encephalopathy and the nationwide shortage of intravenous multivitamins revisited [J]. J Clin Oncol, 2012, 30 (31): e318-320.
- [19] From the Centers for Disease Control and Prevention. Lactic acidosis traced to thiamine deficiency related to nationwide shortage of multivitamins for total parenteral nutrition--United States, 1997 [J]. JAMA, 1997, 278 (2): 109, 111.
- [20] Romanski SA, McMahon MM. Metabolic acidosis and thiamine deficiency [J]. Mayo Clin Proc, 1999, 74 (3): 259-263.
- [21] Gillanders L, Angstmann K, Ball P, et al. AuSPEN clinical practice guideline for home parenteral nutrition patients in Australia and New Zealand [J]. Nutrition, 2008, 24 (10): 998-1012.
- [22] Staun M, Pironi L, Bozzetti F, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition; home parenteral nutrition (HPN) in adult patients [J]. Clin Nutr, 2009, 28 (4): 467-479.
- [23] Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition; surgery [J]. Clin Nutr, 2009, 28 (4): 378-386.
- [24] 中华医学会肠外肠内营养学分会老年营养支持学组. 老年患者肠外肠内营养支持中国专家共识 [J]. 中华老年医学杂志, 2013, 32 (9): 913-929.
- [25] Stanga Z, Brunner A, Leuenberger M, et al. Nutrition in clinical practice-the refeeding syndrome: illustrative cases and guidelines for prevention and treatment [J]. Eur J Clin Nutr, 2008, 62 (6): 687-694.
- [26] Louw JA, Werbeck A, Louw MEJ, et al. Blood vitamin concentrations during the acute phase response [J]. Crit Care Med, 1992, 20 (7): 934-937.
- [27] McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, 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, 2009, 33 (3): 277-316.
- [28] Gail Cresci. 危重症患者的营养支持 [M]. 蒋朱明, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 111.
- [29] Manzanares W, Dhaliwal R, Jiang X, et al. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis [J]. Crit Care, 2012, 16 (2): R66.
- [30] 胡杰好, 罗佐杰. 维生素 D 缺乏与危重症 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29 (10): 908-911.
- [31] Kirkemo A, Burr M, Brennan M. Serum vitamin level maintenance in cancer patients on total parenteral nutrition [J]. Am J Clin Nutr, 1982, 35 (5): 1003-1009.
- [32] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96 (7): 1911-1930.
- [33] 夏维波, 李梅. 维生素 D 缺乏的评价、预防及治疗--内分泌学会临床实践指南 [J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2011, 4 (2): 144-146.
- [34] 韩春茂. 烧伤管理诊疗常规与技术规范 [M]. 杭州: 浙江大学出版社, 2014: 165.
- [35] Rousseau AF, Losser MR, Ichai C, et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns [J]. Clin Nutr, 2013, 32 (4): 497-502.
- [36] Plauth M, Cabré E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition; hepatology [J]. Clin Nutr, 2009, 28 (4): 436-444.
- [37] 李雪梅, 侯维, 孟庆华, 等. 慢加急性肝功能衰竭的患者维生素 B<sub>1</sub> 的缺乏与补充 [J]. 肠外与肠内营养杂志, 2013, 20 (2): 72-74.
- [38] 中华医学会. 临床诊疗指南: 肠内肠外营养学分册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 77-80.
- [39] 索伯斯卡. 临床营养学基础 [M]. 蔡威, 译. 上海: 上海交通大学出版社, 2013: 403.
- [40] 索伯斯卡. 临床营养学基础 [M]. 蔡威, 译. 上海: 上海交通大学出版社, 2013: 432-433.
- [41] 中华医学会. 维生素矿物质补充剂在炎症性肠病防治中的临床应用: 专家共识 [J]. 中华临床营养杂志, 2013, 21 (4): 252-256.
- [42] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组. 炎症性肠病营养支持治疗专家共识 (2013 深圳) [J]. 中华内科杂志, 2013, 52 (12): 1082-1087.
- [43] Munir A, Hussain SA, Sondhi D, et al. Wernicke's encephalopathy in a non-alcoholic man: case report and brief review [J]. Mt Sinai J Med, 2001, 68 (3): 216-218.
- [44] Chiossi G, Neri I, Cavazzuti M, et al. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature [J]. Obstet Gynecol Surv, 2006, 61 (4): 255-268.
- [45] Thomson AD. Mechanisms of vitamin deficiency in chronic alcohol misusers and the development of the Wernicke-Korsakoff syndrome [J]. Alcohol Alcohol Suppl, 2000, 35 (1): 2-7.
- [46] Thomson AD, Marshall EJ. The natural history and pathophysiology of Wernicke's Encephalopathy and Korsakoff's Psychosis [J]. Alcohol Alcohol, 2006, 41 (2): 151-158.
- [47] Chataway J, Hardman E. Thiamine in Wernicke's syndrome--how much and how long? [J]. Postgrad Med J, 1995, 71 (834): 249.
- [48] 中华医学会. 维生素矿物质补充剂在疾病防治中的临床应用: 专家共识 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 107.
- [49] Choban P, Dickerson R, Malone A, et al. A. S. P. E. N. Clinical guidelines: nutrition support of hospitalized adult patients with obesity [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2013, 37 (6): 714-744.
- [50] 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.
- [51] 陈莲珍, 曾艳. 全肠外营养液配制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): 30.
- [52] Dupertuis YM, Morch A, Fathi M, et al. Physical characteristics of total parenteral nutrition bags significantly affect the stability of vitamins C and B<sub>1</sub>: a controlled prospective study [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002, 26 (5): 310-316.
- [53] Allwood MC, Kearney MC. Compatibility and stability of additives in parenteral nutrition admixtures [J]. Nutrition, 1998, 14 (9): 697-706.
- [54] 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.
- [55] Billion-Rey F, Guillaumont M, Frederich A, et al. Stability of fat-soluble vitamins A (retinol palmitate), E (tocopherol acetate), and K<sub>1</sub> (phyloquinone) in total parenteral nutrition at home [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 1993, 17 (1): 56-60.

(收稿日期: 2015-04-10)

(本文编辑: 李静)