

成人肠外营养维生素应用专家共识

中国营养学会医用食品与营养支持分会,中华医学会肠外肠内营养学分会,上海市医学会肠外肠内营养学专科分会,上海市营养学会

(通讯作者:蔡威,上海交通大学医学院附属新华医院,上海 200092, E-mail:caiw1978@163.com; 杨桦,重庆市人民医院普外科,重庆 400037, E-mail:hwbyang@126.com; 王新颖,中国人民解放军东部战区总医院普外科,江苏南京 210002, E-mail:wangxinying@nju.edu.cn; 李幼生,上海交通大学医学院附属第九人民医院普外科,上海 200011, E-mail:gisurgery@hotmail.com)

[摘要] 维生素作为广泛参与人体生理功能的重要微量营养素,由于不能在体内合成或合成量不足,需要外源性补充,因此在肠外营养治疗中起重要作用。但目前对于肠外营养中维生素的使用剂量和监测,国内并无系统的指南或共识。为了进一步规范肠外营养中维生素的临床应用,中国营养学会医用食品与营养支持分会、中华医学会肠外肠内营养学分会(CSPEN)、上海市医学会肠外肠内营养学专科分会及上海市营养学会组织全国专家,在系统性文献检索的基础上,参考欧洲肠外肠内营养学会(ESPEN)、美国肠外肠内营养学会(ASPEN)、澳大利亚肠外肠内营养学会(AuSPEN)及CSPEN等相关指南共识,结合我国临床实践,经多次交流讨论,达成此共识。包括37条推荐意见,涉及成人肠外营养支持病人的脂溶性维生素(维生素A、D、E、K)和水溶性维生素(维生素C和维生素B₁、B₂、B₆、B₁₂、烟酸、泛酸、生物素和叶酸)的推荐剂量和监测。

[关键词] 肠外营养;维生素;成人;专家共识

中图分类号:R459.3 文献标识码:A DOI:10.16151/j.1007-810x.2024.04.001

Expert consensus on the use of vitamins in parenteral nutrition for adults

Chinese Nutrition Society for Medical Food and Nutrition Support, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Shanghai Medical Society for Parenteral and Enteral Nutrition, Shanghai Nutrition Society

(Corresponding authors: CAI Wei, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China, E-mail: caiw1978@163.com; YANG Hua, Department of General Surgery, Chongqing General Hospital, Chongqing 400037, China, E-mail: hwbyang@126.com; WANG Xin-ying, Department of General Surgery, Jinling Hospital, Affiliated Hospital of Medical School, Nanjing University, Nanjing 210002, Jiangsu, China, E-mail: wangxinying@nju.edu.cn; LI You-sheng, Department of Surgery, Shanghai No. 9 People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China, E-mail:gisurgery@hotmail.com)

[Abstract] Vitamins, as important micronutrients widely involved in human physiological functions, play a significant role in parenteral nutrition therapy due to their inability to be synthesized or insufficient synthesis in the body, requiring exogenous supplementation. However, a consensus does not exist in China regarding the dosage and monitoring of vitamins in parenteral nutrition. Experts in the field are recruited by Chinese Nutrition Society for Medical Food and Nutrition Support, Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN), Shanghai Medical Association for Parenteral and Enteral Nutrition and the Shanghai Nutrition Society to formulate a consensus paper. The current paper aims to provide standardized guidance for clinical use of vitamins in parenteral nutrition. The consensus paper is a composite of systematically reviewing pertinent literature, Chinese clinical practice and multiple sessions of debate, discussion, and composition, with reference to guidelines from European Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN), American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), Australasian Society for Parenteral

and Enteral Nutrition (AuSPEN) and CSPEN. This includes 37 recommendations regarding the recommended dosage and monitoring of fat-soluble vitamins (vitamins A, D, E, K) and water-soluble vitamins (vitamin C and vitamins B₁, B₂, B₆, B₁₂, niacin, pantothenic acid, biotin, and folate) to serve varied adult parenteral nutrition patients.

[Key words] Parenteral nutrition; Vitamin; Adult; Expert consensus

维生素是维持人体正常生理功能所必需的一类微量有机化合物,可分为脂溶性和水溶性两大类,前者包括维生素A、D、E、K,后者包括维生素C和B族维生素(维生素B₁、B₂、B₆、B₁₂、烟酸、泛酸、生物素和叶酸)。维生素是机体有效利用能量底物和蛋白质合成的基础,是重要的微量营养素,需要量相对较少,但不能在体内合成或合成量不足,必须以外源性补充。

需要营养支持的病人常常已经处于微量营养素耗尽的状态,并且由于疾病因素,微量营养素的需要量可能有所增加。如果长时间实施肠外营养(parenteral nutrition, PN)而不提供适量的维生素将导致缺乏症状、代谢障碍,甚至死亡。根据欧洲肠外肠内营养学会(European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ESPEN)2022年微量营养素指南推荐意见:一旦开始营养支持,就应向病人提供充足的必需微量元素和维生素。

水溶性维生素可经尿排泄,正常摄入不会对人体造成损害;而部分脂溶性维生素的安全剂量范围相对较窄。目前临床上有可供全营养混合液使用的复方维生素制剂,这些制剂每支的营养素含量基本可满足成人每日的正常需要量。

1 研究方法

编写团队从营养支持临床实践出发,对于PN应用过程中,维生素使用剂量、监测、缺乏识别和中毒预防,以及肠外营养制备、运输、使用时维生素损耗等角度,确定检索策略,也涉及了特殊人群(如老年人、孕妇)、一些疾病不同时期(危重症、慢性肝病、肾脏替代治疗等)。检索时限为2004年1月至

2023年12月发表的论文,保留了部分经典文献。检索关键词主要包括:肠外营养、全肠外营养、输注、营养液、家庭肠外营养、维生素、视黄醇、胆钙化醇、生育酚、抗坏血酸、硫胺素、核黄素、吡多醇、维生素B₁₂、钴胺素、烟酸、泛酸、生物素、叶酸。人群年龄段:18岁及以上。语言:英语、中文。

本专家共识的证据和推荐意见等级采用苏格兰校际指南网络(Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)评估系统。根据表1和2所展示的证据等级评价方法将研究分配到不同的证据级别,根据所分配的证据等级确定推荐意见的等级,分为四个等级(A/B/O/GPP)。根据现有推荐的膳食营养素供给量(recommended dietary allowances, RDA)提出的剂量建议被定为A级,因其是基于国际验证的证据,而根据膳食营养素参考摄入量(dietary reference intakes, DRIs)提出的剂量建议被定为B级。编写小组对所有的推荐意见进行投票,每条建议都给出了共识强度的等级(表3)。

2 关于肠外营养推荐剂量及相关概念的说明

本专家共识将重点讨论在PN的情况下,或在肠内给药途径不足以或不能可靠地提供预期剂量的情况下,如何进行静脉给药。在氧化应激增加影响内皮功能和其他炎症相关病理时,使用高剂量单一微量营养素进行的微量营养素干预不能被视为营养,而被归类为药物营养。

用于肠外营养的剂量被认为能够满足大多数病人的基本需求,被称为肠外营养推荐剂量(PN-daily recommended doses, PN-RD)^[1]。本共识中提到的DRIs是作为维生素摄入不足的参考,或者在缺

表1 证据等级的评价方法

证据级别	定义
1++	高质量Meta分析,随机对照试验(randomized controlled trials, RCTs)的系统评价,或偏倚风险极低的RCTs
1+	实施良好的Meta分析、RCTs的系统评价,或偏倚风险较低的RCTs
1-	一般的Meta分析,RCTs的系统评价,或偏倚风险较高的RCTs
2++	病例对照或队列研究的高质量系统评价,混杂或偏倚风险极低、因果关系可能性大的高质量病例对照或队列研究
2+	混杂或偏倚风险低、因果关系可能性适中的实施良好的病例对照或队列研究
2-	混杂或偏倚风险高、非因果关系可能性较大的病例对照或队列研究
3	非分析性研究,如病例报告,病例系列报告
4	专家意见

表2 推荐强度的评价方法

推荐等级	定义
A	至少有一项1++级的Meta分析、系统评价或RCT,并直接适用于目标人群;或一系列主要由1+级研究组成的证据,直接适用于目标人群,且结果整体一致
B	一系列由2++级研究组成的证据,并直接适用于目标人群;或一系列由2+级研究组成的证据,并直接适用于目标人群,且结果整体一致;或由1++或1+级研究推断出的证据
0	3或4级证据,或2++及2+级研究推断出的证据
GPP(good practice point)	良好实践要点:根据指南(共识)制定小组的临床经验而推荐的最佳实践方案

表3 共识强度的分类

分类	定义
强烈同意	>90%的参与者同意
同意	75%~90%的参与者同意
多数同意	50%~75%的参与者同意
未达成共识	<50%的参与者同意

乏有关静脉注射微量营养素需要量的明确证据时,作为生理需要量的参考。

DRIs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是指某一特定性别、年龄、生理状况群体中个体对某营养素需要量的平均值,即达到该剂量能够满足50%个体需要量,是制定RNI的基础。RNI主要作为个体每日摄入该营养素的目标值,一般是在EAR基础上再加2个标准差计算所得,可以满足某一特定性别、年龄及生理状况群体中绝大多数个体(97%~98%)需要量的营养素摄入水平。长期达到RNI水平可保持健康和维持组织中有适当的储备。当个体需要量的研究资料不足,不能得到EAR而无法推算出RNI时,设定AI代替RNI,AI是通过观察或实验获得的健康群体对某种营养素的摄入量。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。

3 脂溶性维生素(维生素A、D、E和K)

3.1 维生素A 维生素A是指所有具有视黄醇生物活性的化合物,包括视黄醇及其代谢产物,以及具有相似结构的合成类似物,也称为类视黄醇物质,或预先形成的维生素A。其中视黄醛具备视黄醇的全部生物活性,视黄酸虽只具备部分生物活性,但是维生素A在体内发挥多种生理功能的重要

形式。人体内的维生素A主要以视黄醇棕榈酸酯的形式储存在肝脏中,约占总量的90%~95%^[2]。

除了长期膳食摄入不足(如节食等)以外,任何导致维生素A吸收不良、结合蛋白减少、储存减少的疾病都可能导致维生素A缺乏,包括持续危重症、长期高代谢状态^[3]、慢性肝病、酗酒^[4],以及吸收不良综合征^[5],如肠衰竭、炎性肠病、乳糜泻、慢性胰腺腺功能不全、囊性纤维化、减重手术后、肝胆及胰腺手术或消化液外引流等^[6];慢性肾病病人的血清视黄醇水平通常较高,因此不建议补充维生素A^[7]。此外,视黄醇结合蛋白是一种负性的急性时相蛋白,会导致血清视黄醇水平下降^[8]。炎症也会减少维生素A的吸收,增加需要量和尿液丢失量,这些因素加在一起可能会导致维生素A缺乏症^[9]。

典型的维生素A缺乏症表现为夜盲症、比托斑、干眼症,甚至失明。在出现症状前,病人对感染的易感性增加,尤其是呼吸道感染^[10],而且肠道免疫和屏障功能也会受损^[11]。

维生素A对光敏感,与葡萄糖-氨基酸溶液混合输注时,大部分维生素A发生光降解。虽然有研究认为脂肪乳剂对维生素A的光降解具有保护作用,但这一点仍有争议;另外,维生素A也会因吸附在输液袋/管壁上而丢失^[12-13]。因此长期使用PN的病人需要定期监测,同时测量C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和视黄醇结合蛋白可完善对结果的解释。

维生素A的平均需求量以视黄醇活性当量(retinol activity equivalents, RAE)或视黄醇当量(retinol equivalents, RE)表示。

单位换算:维生素A(视黄醇)=1 μg/L=0.0357 μmol/L(1 μmol/L=28 μg/L)

视黄醇:1 μg RAE=1 μg 全反式视黄醇=12 μg 膳食全反式β-胡萝卜素=3.33 IU

3.1.1 维生素A推荐剂量

推荐1:肠外营养每天应提供800~1 100

μgRAE。(推荐等级B - 强烈同意100%)

根据中国营养学会发布的2023版中国居民DRIs^[14], 18~49岁、50~64岁、65~74岁、75岁及以上男性维生素A的RNI分别为770、750、730、710 μg RAE/d, 18~64岁、65~74岁、75岁及以上女性维生素A的RNI分别为660、640、600 μg RAE/d, 孕早期、中期、晚期以及哺乳期女性维生素A的RNI分别为660、730、730、1 260 μg RAE/d。成人、孕妇、乳母的UL均为3 000 μg RAE/d(10 000 IU)。维生素A的安全摄入范围较小。孕期妇女维生素A摄入量有关的风险主要为孕早期过量维生素A所导致的致畸风险, 补充需谨慎^[2]。2019年ASPEN微量营养素共识推荐PN中每日维生素A剂量为990~1 050 μgRAE, 2022年ESPEN和2024年CSPEN指南推荐均为800~1 100 μg RAE^[1, 15-16]。

3.1.2 维生素A水平监测

推荐2: 对存在维生素A缺乏风险的病人应考虑测量血清视黄醇以评估维生素A状况。(推荐等级GPP - 强烈同意95%)

对有维生素A缺乏风险的病人应考虑检测血清视黄醇, 可采用高效液相色谱法(high performance liquid chromatography, HPLC)或紫外线检测法(ultraviolet, UV)。但血清视黄醇并不能完全反映全身组织的维生素A状况, 因此, 在高度怀疑维生素A缺乏时, 可使用相对剂量反应试验间接估计肝脏维生素A的储备^[2, 17]。

3.2 维生素D 维生素D作为固醇类衍生物, 主要分为维生素D₂和D₃两大类, 其主要活性形式为1, 25-(OH)₂D₃。维生素D除了调节骨骼和钙磷代谢功能外, 还对多个器官和系统包括肌肉、心脏、免疫系统和神经系统具有作用。人体摄入的维生素D主要在空肠、回肠与脂肪一起被吸收, 口服维生素D的有效性约为50%^[2]。典型的维生素D缺乏表现为儿童佝偻病和成人骨质疏松症。

维生素D缺乏风险的群体包括吸收不良综合征、长期卧床或长期住院、肥胖、慢性肝病、肾衰竭、原发性甲状旁腺功能亢进和服用影响维生素D代谢的药物(如抗惊厥药、地塞米松、硝苯地平、螺内酯、克霉唑和利福平等)^[18-19]。在炎症情况下, 血浆维生素D含量会明显降低。无论在内科或外科的成人或儿科ICU病人中, 较低的维生素D水平与病情严重程度、发病率和死亡率明显相关^[20]。

单位换算: 25-OHD: 1 ng/mL = 2.5 nmol/L; 1 nmol/L = 0.4 ng/mL。

维生素D₃: 40 IU = 1 μg。

3.2.1 维生素D推荐剂量

推荐3: PN每天应提供200 IU(5 μg)维生素D。(推荐等级B - 强烈同意95%)

根据2023版中国居民DRIs^[14], 无论男女, 成人在18~64岁、65岁及以上时维生素D的RNI分别为400 IU/d(10 μg)、600 IU/d(15 μg), 孕期及哺乳期女性的RNI均为400 IU/d; 成人的UL为2 000 IU/d(50 μg)。美国医学研究所(Institute of medicine, IOM)推荐成人维生素D的口服摄入量为600~800 IU/d, 有维生素D缺乏风险的病人为1 500~4 000 IU/d, UL为4 000 IU/d^[21]; 而美国内分泌学会建议对于维生素D缺乏症的高危病人, UL为10 000 IU/d^[22]。

需要接受营养治疗的病人由于饮食摄入量低和缺乏紫外线暴露, 常出现维生素D缺乏, 因此, 其维生素D需求量可能会大大增加。目前肠外使用的多种维生素制剂每安瓿通常提供200~220 IU, 为非活性制剂, 麦角钙化醇(维生素D₂)或胆骨化醇(维生素D₃)。对于病情稳定的病人, 2015年中华医学会肠外肠内营养学分会(Chinese society of parenteral and enteral nutrition, CSPEN)、2016年澳大利亚肠外肠内营养学会(Australasian society for parenteral and enteral nutrition, AuSPEN)、2019年美国肠外肠内营养学会(American society for parenteral and enteral nutrition, ASPEN)都建议每天在肠外复合维生素制剂中摄入200 IU维生素D(5 μg)^[1, 23-24], 2022年ESPEN和2024年CSPEN建议为≥200 IU^[15-16]。2022年ESPEN对于维生素需求量可能增加的病人, 如持续丢失增加(如胃肠道丢失、持续肾脏替代治疗、高代谢状态), 或开始PN之前已存在缺乏, 或妊娠期病人, 做出高剂量推荐, 其中维生素D的高剂量推荐为800~1 000 IU。

3.2.2 维生素D水平监测

推荐4: 对存在维生素D缺乏风险的病人均应检测血清25-OHD评估维生素D水平。(推荐等级GPP - 强烈同意95%)

血清或血浆中总25-羟基维生素D(25-OHD)的浓度, 即25-OHD₂和25-OHD₃的总和, 被认为是维生素D状态的有效生物标志物。液相色谱(liquid chromatography, LC)-串联质谱法(tandem mass spectrometry, MS/MS)已成为金标准方法, 可分别量化25-OHD₂和25-OHD₃^[25]。除LC-MS/MS外, 还有各种商业自动免疫测定法, 但其技术指标和性能各不相同。对于有维生素D缺乏风险的病人应监测

血清 25-OHD 水平,以评估维生素 D 状况^[26]。

根据中华人民共和国卫生行业标准 WS/T 677-2020《人群维生素 D 缺乏筛查方法》^[27],血清或血浆 25-OHD 浓度 ≥ 50 nmol/L (20 ng/mL) 为正常, < 50 nmol/L 但 ≥ 30 nmol/L (12 ng/mL) 为维生素 D 不足, < 30 nmol/L 为维生素 D 缺乏。25-OHD 没有昼夜节律,但有强烈的季节性节律,冬季后水平最低,夏季后水平最高。

3.3 维生素 E 维生素 E 又称为生育酚,包括生育酚和三烯生育酚,它们各有 α 、 β 、 γ 和 δ 四种不同亚型。维生素 E 是一种脂溶性抗氧化剂,大多数肠外营养脂肪乳剂都有添加。不同的天然维生素 E 亚型有着不同的组成和生物活性,其中天然 α -生育酚的生物活性最高^[2]。相比于维生素 A 和 D,血液中维生素 E 含量受炎症的影响较小^[28]。有研究表明,在心脏手术后出现全身炎症和多器官功能衰竭的病人中, α -生育酚会因脂质过氧化增加而降解^[29]。

维生素 E 缺乏较为少见,但当机体存在脂肪吸收不良或某些遗传疾病时可能会出现维生素 E 缺乏^[2]。脂肪吸收不良的成人,早期维生素 E 不足通常没有症状,这是由于体内有储存,需要经历数年后血浆维生素 E 水平才能降到缺乏水平,10~20 年才能出现缺乏症状^[2, 30]。维生素 E 缺乏的临床特征包括色素性视网膜病变、肢体共济失调、反射减弱、本体感觉丧失、精细触觉丧失和麻痹,以及肌张力障碍等^[30-31]。如吸收不良综合征的病人可能出现脂溶性维生素摄入不足^[32],以及遗传原因包括伴有吸收障碍的无 β -脂蛋白血症,或伴有分布限制的 α -生育酚转运蛋白缺失^[30, 33]。另外,因控制体重而减少脂肪摄入会导致维生素 E 摄入量减少 50%,接受减重手术者可能加剧其缺乏^[34-35]。当临床怀疑维生素 E 缺乏时,应评估维生素 E 状况。

维生素 E 会发生光氧化作用,主要取决于光照强度、波长、氧气含量,目前普遍使用的乙酸乙烯酯 (ethylvinyl-acetate, EVA) 材质的营养袋对氧气有一定的渗透能力,可以采用多层袋防止氧气渗透或避光来改善维生素 E 的稳定性^[36]。部分 α -生育酚也会被输液管路的材质所吸收^[12]。部分中/长链脂肪乳和鱼油脂肪乳、多种油脂肪乳添加了少量 α -生育酚,作为抗氧化剂使用^[37]。

单位换算: α -生育酚:1 mg/dL = 23.22 μ mol/L, 1 μ mol/L = 0.043 mg/dL; d- α -生育酚(天然)1 IU = 0.67 mg,或 dl- α -生育酚(合成)1 IU = 0.9 mg

3.3.1 维生素 E 推荐剂量

推荐 5:PN 常规每天应提供至少 9 mg α -生育酚。(推荐等级 B - 强烈同意 95%)

推荐 6:若血浆 α -生育酚 < 12 μ mol/L 应明确维生素 E 缺乏的原因,并额外补充 α -生育酚。(推荐等级 GPP - 强烈同意 94%)

根据 2023 版中国居民 DRIs,成人男性、女性以及孕期女性维生素 E 的 AI 均为 14 mg/d,哺乳期女性的 AI 为 17 mg/d;成年人 UL 均为 700 mg/d,以上剂量均以 α -生育酚当量表示^[14]。

使用 PN 时,维生素 E 的摄入量因使用的脂质乳剂类型而异。不同脂基(橄榄油、鱼油、大豆油)的维生素 E 的不同异构体含量不同^[38]。与 ω -6 大豆脂乳相比, ω -3 和 ω -9 脂肪酸的 α -生育酚含量更高,有助于保护肝脏^[39]。使用 PN 时应始终添加 α -生育酚,以确保达到其 AI 值。2016 年 AuSPEN 成人肠外溶液中维生素 E 的建议剂量为 9~10 mg/d^[23]; 2019 年 ASPEN 推荐剂量为 10 mg/d^[1]; 2022 年 ESPEN 对于长期 PN 或家庭肠外营养(home parental nutrition, HPN)的病人推荐剂量为 ≥ 9 mg/d,对于需求量增加的病人,高剂量推荐 20 mg/d^[15]; 2024 年 CSPEN 推荐剂量为 ≥ 9 mg/d^[16]。

3.3.2 维生素 E 水平监测

推荐 7:若病人存在维生素 E 缺乏风险,如患有囊性纤维化、无 β 脂蛋白血症和血栓性血小板减少性紫癜等疾病,应检测血浆 α -生育酚以评估维生素 E 状况。(推荐等级 GPP - 强烈同意 95%)

维生素 E 水平可通过定量检测血浆或血清中的 α -生育酚来确定。血浆维生素 E 水平与年龄有关,儿童血浆维生素 E 水平明显低于成年人。健康成年人血浆 α -生育酚 < 12 μ mol/L 被定义为维生素 E 不足^[40]。由于维生素 E 是通过血浆脂蛋白(主要是低密度脂蛋白和高密度脂蛋白)进行运输,循环中的 α -生育酚与脂蛋白和胆固醇水平呈正相关,因此对于血脂代谢异常的病人,血浆维生素 E 水平不能准确反映实际维生素 E 的实际状况,建议用血浆脂质水平校正,以单位浓度的胆固醇或总脂质(胆固醇和甘油三酯)中含有的 α -生育酚来表示, < 0.8 mg/g 总脂质(相当于每 mmol 总脂质含 1.11 μ mol α -生育酚)为维生素 E 不足^[41-42]。要注意的是,营养不良往往会导致脂蛋白尤其是低密度脂蛋白发生变化,如果血浆脂质和 α -生育酚都异常偏低, α -生育酚/脂质比率反而可能正常;而同时低血脂反映了血浆载体不足以将维生素 E 运送到组织中,故此时结果不能

代表维生素E充足,需谨慎解读^[2]。

3.4 维生素K 维生素K包括一组脂溶性分子,它们具有激活维生素K依赖蛋白(vitamin K dependent-proteins, VKDPs)所需的羧化酶辅助因子活性^[43]。VKDPs包括凝血因子蛋白C、S、M、Z,因子VII、IX、X和凝血酶原,以及骨 γ -羧基谷氨酸(γ -carboxyglutamic acid, Gla)蛋白(即骨钙素)、基质Gla蛋白、骨膜增生蛋白等,对骨骼和血管健康、代谢和生殖都很重要。维生素K包括天然形式K₁(叶绿醌)和K₂(甲萘醌),前者由植物产生,后者则由人体肠道微生物合成;维生素K也存在于发酵食品和动物食品中。维生素K₃和K₄是人工合成的维生素K。

维生素K缺乏最常见的原因是吸收不良综合征、营养不良、长期接受肠外营养支持、慢性肾病等,以及服用某些药物如抗惊厥剂、抗凝剂(华法林)、某些抗生素(特别是头孢菌素)、水杨酸盐和大剂量维生素A或维生素E^[2]。其缺乏会导致出血、骨骼发育不良、骨质疏松症和心血管疾病风险增加。8%~31%的正常健康成人缺乏维生素K。通常,缺乏维生素K会导致凝血酶原时间延长、凝血功能受损或出血。临床上明显的出血主要发生在新生儿、摄入量极度不足或吸收不良综合征病人中^[44]。

3.4.1 维生素K推荐剂量

推荐8:PN每天应提供150 μ g维生素K₁。(推荐等级0 - 强烈同意95%)

根据2023版中国居民DRIs,成人男性、女性、孕期女性维生素K的AI均为80 μ g/d,哺乳期女性的AI为85 μ g/d;未制定UL^[44]。

肠外营养中维生素K的天然来源是脂肪乳剂中含有的维生素K₁,根据脂质来源的不同,其含量范围为6 μ g~300 μ g/100 g脂质^[45]。每周从脂质中静脉注射250~500 μ g的维生素K₁足以使血浆中的维生素K₁在正常范围内。含有维生素K的成人复合维生素制剂可额外提供150 μ g维生素K,不仅能满足所有病人的需求,还能更有效地维持非凝血Gla蛋白的羧化状态。2019年ASPEN微量营养素共识对于肠外使用维生素K₁推荐对病人进行个体化评估^[1],2022年ESPEN微量营养素推荐PN每天应提供150 μ g维生素K₁,对需求量增加的病人,高剂量推荐为1~10 mg^[15]。

两项随机对照研究表明服用维生素K拮抗剂的病人额外补充低剂量的维生素K(150~175 μ g/d)可使抗凝效果更稳定,另一项研究则认为没有益

处,还需要更多大样本、高质量研究来明确^[46-48]。在使用PN时还需要考虑来自脂质的维生素K,高于150 μ g的剂量可能会导致维生素K拮抗剂耐药^[45]。目前临床使用的微量营养素复合制剂,多为12种、13种维生素制剂,后者含有维生素K,大多数剂量为150 μ g。2024年CSPEN微量营养素指南提到,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^[16]。

3.4.2 维生素K水平监测

推荐9:存在维生素K缺乏风险的病人,如脂肪泻、长期使用广谱抗生素以及慢性肾病病人,应检测维生素K状况。(推荐等级GPP - 强烈同意100%)

推荐10:服用华法林的病人如使用含有维生素K的制剂,应监测凝血功能。(推荐等级GPP - 强烈同意100%)

对存在缺乏风险的病人建议检测维生素K状况。血浆或血清中维生素K₁定量是最常用的检测指标,但它主要反映短期摄入量。羧化不全凝血酶原(protein induced by vitamin K absence or antagonism-II, PIVA-II)是肝脏亚临床维生素K缺乏的敏感的同源生物标志物,可采用化学发光法、酶联免疫法^[2, 49]。

4 水溶性维生素(维生素B族和维生素C)

4.1 维生素C 维生素C是一种非常有效的水溶性抗氧化剂,可直接清除自由基,减轻氧自由基的生成。同时也是神经递质(去甲肾上腺素、血清素)、皮质醇、肽类激素(血管加压素)和胶原蛋白生物合成的重要辅助因子或辅助底物。此外,还能通过促进胶原蛋白合成、维持内皮血管舒张和屏障功能来保护内皮细胞^[46]。维生素C能限制炎症反应和缺血再灌注损伤,改善宿主防御^[47]、伤口愈合^[48]和情绪,减轻疼痛^[50-51]。重要的是,维生素C具有表观遗传修饰作用,可通过增强缺氧诱导因子的降解来抑制反应元件控制的基因,减轻慢性炎症和缺氧^[52]。

维生素C缺乏引起的典型坏血病症状包括倦怠、贫血、伤口愈合不良、肌痛和骨痛、水肿、瘀斑和容易瘀伤,牙龈呈海绵状和紫红色,容易出血,牙齿松动,眼球突出,皮肤呈鳞屑状、干燥和褐色,有典型的“开瓶器”状毛发,毛发干燥紧贴皮肤脱落,或呼吸急促。

有维生素C缺乏风险或已缺乏的病人,比如脓毒症、心脏骤停、创伤、烧伤、接受器官移植手术、糖尿病、严重的慢性阻塞性肺病、接受减重手术、行连

续性肾替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、酗酒等病人,由于氧化应激、高代谢状态、摄入量下降或肠道吸收率下降、丢失增加等,这些病人可能需要更高的剂量^[53-54]。

单位换算:抗坏血酸:1 mg/dL = 56.78 μmol/L,
1 μmol/L = 0.0176 mg/dL

4.1.1 维生素C推荐剂量

推荐11:PN每天应提供100~200 mg维生素C。(推荐等级GPP - 强烈同意100%)

机体无法合成维生素C,其水平取决于水果和蔬菜的摄入量。2023年中国居民DRIs中,成年男性、女性以及孕早期女性维生素C的RNI均为100 mg/d,孕中晚期和哺乳期女性的RNI分别为115 mg/d、150 mg/d^[14]。

2016年AuSPEN、2019年ASPEN以及2022年ESPEN相关共识及指南推荐PN中维生素C的剂量分别为110~150 mg/d、110~200 mg/d、100~200 mg/d^[1, 15, 23]。

4.1.2 维生素C水平监测

推荐12:临床怀疑坏血病或存在维生素C缺乏风险的病人均应检测血浆维生素C水平。(推荐等级GPP - 强烈同意95%)

推荐13:L-抗坏血酸或总血浆维生素C(抗坏血酸与脱氧抗坏血酸总和)可用于评估维生素C状况。(推荐等级B - 同意84%)

对怀疑坏血病或有维生素C缺乏风险的病人均应评估维生素C状况,可检测血浆维生素C水平,应避免对血清进行检测^[55]。目前也开展了白细胞亚群(如外周血单核细胞)中的维生素C检测^[56]。血浆维生素C的检测包括以下几种,仅检测抗坏血酸、可分别检测抗坏血酸及其氧化形式脱氢抗坏血酸,还有总维生素C(抗坏血酸和脱氢抗坏血酸的总量,脱氢抗坏血酸在分析前被还原成抗坏血酸)。维生素C极易受温度、光线、pH值、溶解氧和氧化剂/还原剂的影响而降解,因此需要采取特定的分析前预防措施。传统的酶法、分光光度计法和比色法灵敏度和特异性较低,推荐采用HPLC联合电化学法或紫外线法或荧光检测法^[54, 57]。

正常血浆维生素C水平为 ≥ 23 μmol/L,低于23 μmol/L则为维生素C水平下降,低于11 μmol/L为维生素C缺乏,某些病人血浆维生素C低于正常值时,未出现维生素C缺乏的临床表现^[55]。

4.2 硫胺素(维生素B₁) 硫胺素(维生素B₁)是水溶性维生素,是参与能量产物和基本细胞分子合

成、各种神经递质和核酸合成以及氧化应激控制的四种酶不可或缺的辅助因子^[58]。人体内硫胺素的储存有限,依赖于饮食摄入。维生素B₁主要营养来源是全谷物、豆类、肉类、坚果和强化食品。

硫胺素缺乏可导致脚气病,可分为湿性和干性脚气病。前者表现为心脏和循环系统症状,其中血管扩张、高输出心力衰竭和外周水肿是继发于毛细血管壁减弱的症状。后者主要表现为外周神经受损导致的萎缩和瘫痪,症状可表现为从腱反射消失、麻痹到昏迷和死亡的神经系统症状^[59]。韦尼克脑病(Wernicke encephalopathy, WE)是干性脚气病的一种严重的形式。

硫胺素活性形式的半衰期相对较短。出现硫胺素缺乏症的原因包括口服摄入不足、肠内或肠外治疗时硫胺素供给不足、疾病或手术导致胃肠道吸收减少或代谢需求增加。有酗酒、艾滋病史、恶性肿瘤史(放疗后、恶液质)的病人,长期饥饿、吸收不良综合征、妊娠和哺乳期(尤其是妊娠期剧吐)、甲亢、肾功能衰竭(尤其是血液透析)、高龄、糖尿病、肥胖以及接受减重手术的病人^[60],以及长期接受利尿药物治疗的病人等^[61],都容易出现维生素B₁缺乏。危重疾病状态下(创伤、败血症、心脏骤停和心脏手术后)由氧化应激和全身炎症引起的代谢需求增加时,90%以上的病人可能会出现维生素B₁缺乏或耗竭^[62]。因此需要早期警惕并识别维生素B₁缺乏,以便立即开始治疗。

4.2.1 硫胺素推荐剂量

推荐14:PN每天应提供至少2.5 mg维生素B₁。(推荐等级B - 强烈同意100%)

推荐15:对于存在再喂养综合征风险病人,建议在开始喂养或静脉输注含葡萄糖的液体前,补充硫胺素2 mg/kg,最高100~200 mg/d;对严重饥饿、长期酗酒及其他有硫胺素缺乏风险的病人,和/或出现硫胺素缺乏症状的病人,建议继续补充硫胺素5~7天甚至更长时间。(推荐等级GPP - 同意89%)

2023版中国居民DRIs中^[14],成年男性、女性维生素B₁的RNI分别为1.4 mg/d、1.2 mg/d,孕早期女性的RNI为1.2 mg/d,孕中晚期、哺乳期女性的RNI分别为1.4 mg/d、1.5 mg/d;未定制UL。关于PN中维生素B₁的剂量,2019年ASPEN微量营养素共识推荐剂量为3~6 mg/d、2022年ESPEN和2024年CSPEN指南均为 ≥ 2.5 mg/d^[1, 15-16],其中2022年ESPEN对需求量增加的病人,做出高剂量推荐100~200 mg/d。

维生素B₁缺乏症也是再喂养综合征的表现之一。上述很多有维生素B₁缺乏风险的病人可能也存在再喂养综合征风险。应在营养支持前补充维生素B₁,预防缺乏症或WE的发生。再喂养综合征风险人群包括神经性厌食、精神障碍、酒精等物质依赖、减重手术及肠切除术后、吸收不良、肾衰竭或血液透析、危重症、恶性肿瘤,以及因各种主观或客观原因导致长期饥饿等病人。很多病人可能首先于急诊就诊,急诊工作者需注意了解有无相关病史。2020年ASPEN再喂养综合征共识建议,在给再喂养综合征高风险的病人开始喂养或静脉输注含葡萄糖的液体前,补充硫胺素2 mg/kg,最高100~200 mg/d;对严重饥饿、长期酗酒及其他有硫胺素缺乏风险的病人,和/或出现硫胺素缺乏症状的病人,建议继续补充硫胺素5~7天甚至更长时间^[63]。

4.2.2 硫胺素水平监测

推荐16:对存在维生素B₁缺乏风险的病人,如长期营养治疗和减重手术后、心肌病和长期利尿治疗、肾衰竭(尤其是血液透析)、肿瘤恶液质,怀疑再喂养综合征、韦尼克脑病的病人,建议评估维生素B₁状况。(推荐等级0-同意85%)

推荐17:推荐采用红细胞二磷酸硫胺素(ThDP)评估硫胺素状况。(推荐等级A-强烈同意100%)

大多数维生素的血浆浓度会随着全身炎症反应而降低。有研究表明红细胞二磷酸硫胺素(Thiamine diphosphate, ThDP)受炎症反应的影响较小,可作为评估硫胺素水平的良好标志物^[64]。不推荐常规检测硫胺素。但对有缺乏风险或已出现缺乏征象的病人(如再喂养综合征、WE),建议评估硫胺素状况,可检测红细胞或全血硫胺素,推荐检测ThDP^[15]。

4.3 核黄素(维生素B₂) 核黄素(维生素B₂)具有抗氧化功能,参与氧化还原反应和其他B族维生素(如烟酸、B₆、B₁₂和叶酸)的代谢以及能量合成。核黄素也是正常抗体生成所必需的辅酶,并具有多种免疫调节作用^[65]。核黄素的细胞内代谢包括通过磷酸化形成辅助因子黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)和黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)。这些辅助因子在许多黄素酶中发挥作用。脂肪酸的氧化循环步骤也依赖核黄素作为电子受体。核黄素的主要来源是富含核黄素的强化谷物、谷类和烘焙食品、肉类、乳制品、多脂鱼类、蛋类和深绿色蔬菜^[66]。核黄素主要在小肠上

端以依赖Na⁺的主动转运方式吸收。核黄素也由大肠微生物菌群产生^[67]。所有核黄素都对光敏感,在照射后会分解。

核黄素缺乏症通常表现为口腔糜烂、口角炎、舌炎、口腔和咽喉红肿,以及伴有红细胞发育不良的严重贫血,也可能出现角膜血管化、脂溢性皮炎和神经系统病变等其他症状,但这些并不一定是核黄素缺乏的特异性症状。核黄素缺乏常常与吡哆醇、叶酸和烟酸缺乏及其相关症状有关^[65,68]。有相当充分的证据表明,核黄素缺乏会影响铁代谢,包括铁的吸收和组织中铁蛋白的动员,当铁摄入量低时,核黄素缺乏会导致贫血^[69]。2022年ESPEN微量营养素指南推荐以下情况下需额外补充核黄素:(1)怀疑或临床确诊核黄素缺乏;(2)存在核黄素缺乏风险;(3)存在其他B族维生素缺乏的病人可以口服复合维生素片;(4)一部分多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency, MADD)的病对核黄素敏感。核黄素缺乏但无症状的病人可口服核黄素5~10 mg/d,出现核黄素缺乏症的病人需经静脉补充160 mg核黄素,连续4天;MADD病人的核黄素剂量为50~200 mg/d^[15]。

吸收不良综合征、甲状腺功能障碍、糖尿病、肾病(透析前、血液透析和腹膜透析期间)、酗酒的病人,妊娠期及哺乳期女性和老年人都有核黄素缺乏风险;此外,还有手术、外伤、烧伤或骨折病人,以及服用精神药物、三环类抗抑郁药或巴比妥类药物的病人;神经性厌食症病人如果不吃奶制品,也有可能缺乏核黄素^[67,70]。

单位换算:核黄素:1 μg/dL = 26.57 nmol/L, 1 nmol/L = 0.0376 μg/dL

4.3.1 核黄素推荐剂量

推荐18:PN每天应提供3.6~5 mg核黄素。(推荐等级B-强烈同意100%)

推荐19:核黄素缺乏症的病人需经静脉补充160 mg核黄素,连续4天;多种酰基辅酶A脱氢酶缺乏症(MADD)病人的核黄素剂量为50~200 mg/d。(推荐等级GPP-多数同意73%)

2023版中国居民DRIs中^[14],成年男性、女性核黄素的RNI分别为1.4 mg/d、1.2 mg/d,孕早期、中期、晚期,和哺乳期女性的RNI分别为1.2 mg/d、1.3 mg/d、1.5 mg/d、1.7 mg/d。65%核黄素会发生光降解,将水溶性维生素溶液添加至脂质乳剂溶液中可使光降解损失减半。此外,可使用避光输液器进一

步减少损失^[71]。2019年 ASPEN、2022年 ESPEN 和 2024年 CSPEN 共识或指南中 PN 的推荐剂量均为 3.6~5 mg/d,对需求量增加的病人,2022年 ESPEN 还做出高剂量推荐(10 mg/d)^[1,15-16]。

4.3.2 核黄素水平监测

推荐20:当临床怀疑病人存在核黄素缺乏时应评估核黄素状况,可检测红细胞黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD)或红细胞谷胱甘肽还原酶活性。(推荐等级 GPP - 同意 88%)

HPLC 如与荧光检测法联用,可同时定量检测全血、血清或血浆样本中的核黄素、FAD、FMN。血浆核黄素在炎症情况下会持续下降,红细胞 FAD 越来越多地被用于医院环境中,它可能是衡量危重病人^[72]和因各种疾病导致炎症的病人状况的可靠指标^[64]。2019年一项包括 2 344 篇文献的系统综述也建议对危重病人检测红细胞 FAD 来评估核黄素水平^[73]。而红细胞谷胱甘肽还原酶活性检测是被认为是评估长期状态的黄金标准方法,采用红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数(erythrocyte glutathione reductase activation coefficient, EGRac)来表示,一般认为 EGRac \geq 1.40 为缺乏^[68]。

4.4 吡哆醇(维生素 B₆) 吡哆醇(维生素 B₆)是指 6 种水溶性吡啶化合物,包括吡哆醇、吡哆胺、吡哆醛及其各自的磷酸化形式^[74]。生物活性形式是 5-磷酸吡哆醛(pyridoxal-5-phosphate, PLP)、5-磷酸吡哆醇和 5-磷酸吡哆胺,其中 PLP 是多种酶促反应的辅酶。这些反应包括转氨、消旋、脱羧和醛醇裂解,影响碳水化合物、蛋白质和脂质的代谢^[74]。饮食包括肉类、全谷物和强化谷物以及马铃薯是体内维生素 B₆ 的来源,维生素 B₆ 的吸收发生在小肠^[75]。由于 PLP 在组织中的生成依赖 FMN,核黄素可能是吡哆醇状态的限制性营养素,尤其在老年人群和甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR)677TT 基因型的个体中^[76-77]。

吡哆醇水平低下或缺乏可导致多种疾病^[78],包括脂溢性皮炎、唇炎和舌炎、小细胞性贫血、癫痫样抽搐、精神错乱,和/或抑郁以及角化性口腔炎。

维生素 B₆ 缺乏风险较高的人群包括:酗酒者、肾透析病人(尤其是接受 CRRT)^[79-81]、老年人^[82]、外科手术(胰十二指肠切除术、减重术后)^[83-84]、危重病人^[85]、原发性和继发性骨髓纤维化^[86]、妊娠^[87],以及吸收不良(如乳糜泻、炎症性肠病)^[88],以及接受抑制维生素活性的药物治疗的病人(如异烟肼、青霉胺、抗癌药、皮质类固醇和/或抗惊厥药)^[15,89]。Ka-

mel 等在 2018 年的研究中^[79]报道高达 67% 的接受 CRRT 的重症病人出现了吡哆醇下降。2019年 ASPEN 微量营养素共识建议对于需行 CRRT 的急性肾衰竭病人,应静脉提供 100 mg/d 的维生素 B₆,连续 3~5 天^[1]。

4.4.1 吡哆醇推荐剂量

推荐21:PN 每天应提供 4~6 mg 吡哆醇。(推荐等级 B - 强烈同意 100%)

推荐22:对于需行 CRRT 的急性肾衰竭病人,应静脉补充维生素 B₆ 100 mg/d,连续 3~5 天。(推荐等级 GPP - 同意 88%)

2023 版中国居民 DRIs 中,无论男女,18~49 岁、50 岁及以上成年人的吡哆醇 RNI 分别为 1.4 mg/d、1.6 mg/d,妊娠期、哺乳期女性的 RNI 分别为 2.2 mg/d、1.7 mg/d;成年人的吡哆醇的 UL 为 55~60 mg/d^[14]。关于 PN 的吡哆醇的推荐量,2019年 ASPEN 共识为 3~6 mg/d、2022年 ESPEN 及 2024年 CSPEN 均为 4~6 mg/d^[1,15-16]。

4.4.2 吡哆醇水平监测

推荐23:对存在舌炎、感觉性共济失调及癫痫等吡哆醇缺乏症状的病人,应检测血浆 5-磷酸吡哆醛(PLP)水平以反映吡哆醇状况,推荐采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)检测。(推荐等级 GPP - 强烈同意 92%)

血浆 PLP 水平与吡哆醇摄入量和体内储存量相关,是公认的吡哆醇状态的生物标志物^[90]。可测定血浆、血清和红细胞内 PLP 水平,一般可通过 HPLC 法测定,HPLC 与串联质谱联用敏感度更高。可通过测量红细胞天冬氨酸氨基转移酶和红细胞丙氨酸氨基转移酶的基线水平和体外添加吡哆醇后的水平,来评估长期维生素 B₆ 状况。当白蛋白较低(如炎症时)或碱性磷酸酶活性改变时,红细胞 PLP 测量值比血浆测量值更为可靠^[64,91]。目前对红细胞进行检测的研究较少,还不能得出与适宜营养状态一致的正常浓度。血浆 PLP 正常范围为 5~50 μ g/L(20~200 nmol/L)。

4.5 钴胺素(维生素 B₁₂) 钴胺素(维生素 B₁₂)是一组含钴的类咕啉化合物,其化学全名为 α -5,6-二甲基苯并咪唑- α -氰钴胺,简称氰钴胺,其分子式中的氰基可由其他基团代替,而成为不同类型的钴胺素^[67]。钴胺素的饮食来源包括瘦肉、内脏、奶、鱼、贝类、强化谷物和营养酵母,植物性食物的钴胺素含量不高^[92-93]。钴胺素的吸收首先要在胃酸和胃蛋白酶作用下将钴胺素从蛋白质中释放出来,再与内因

子结合成复合物,通过受体介导的回肠末端内吞作用被吸收。钴胺素是蛋氨酸合成酶和甲基丙二酰-CoA 突变酶的辅助因子。相关的代谢途径对于线粒体代谢、免疫反应、DNA 完整性和神经元周围髓鞘的保护以及神经递质的合成都必不可少,参与了正常血细胞的形成和神经功能的发挥^[94]。

维生素 B₁₂ 常见的缺乏原因:(1)摄入过少,如长期素食或动物源性食物摄入量低;(2)吸收受损,任何影响维生素 B₁₂ 在胃、肠道吸收的疾病如恶性贫血、胃全切及胃部分切除、小肠疾病及切除(尤其是涉及回肠,如炎性肠病、回肠淋巴瘤、放射性肠炎、短肠综合征、乳糜泻、获得性免疫缺陷综合征等)^[92,94],影响维生素 B₁₂ 的转运的疾病(如胰腺功能不全)、长期使用质子泵抑制剂、H₂ 受体拮抗剂以及二甲双胍也会增加钴胺素缺乏风险^[95-96]。成年人钴胺素储备主要储存在肝脏中,估计约为 2 500 μg。如果没有足够的摄入量,大约可以维持 12 ~ 36 个月^[97]。

维生素 B₁₂ 缺乏表现主要是血液系统(如巨红细胞症、贫血、全血细胞减少)、神经系统(如周围神经病变、四肢感觉减退、刺痛、皮质脊髓束和背侧柱脱髓鞘-共济失调)、情绪或精神(情绪紊乱、精神病、抑郁、记忆力减退、认知能力下降)的恶化,并伴有各种非特异性症状(如舌炎、乏力、疲劳)^[94]。

4.5.1 钴胺素推荐剂量

推荐 24: PN 每天至少应提供 5 μg 钴胺素。(推荐等级 GPP - 强烈同意 100%)

随着年龄增长、长期疾病的氧化应激或使用某些药物,需求量可能会增加^[98-99]。2023 版中国居民 DRIs 中^[14],成年男性、女性维生素 B₁₂ 的 RNI 均为 2.4 μg/d,妊娠期、哺乳期女性 RNI 分别为 2.9 μg/d、3.2 μg/d,未设定 UL。关于 PN 中钴胺素的供给量,2019 年 ASPEN 推荐量为每天 5 ~ 6 μg、2022 年 ESPEN、2024 年 CSPEN 推荐量均为至少 5 μg^[1,15-16]。

4.5.2 钴胺素水平监测

推荐 25: 对有钴胺素缺乏风险的病人或已经存在贫血或巨红细胞症表现,或确诊多发性神经疾病、神经退行性疾病或精神性疾病的病人,应评估钴胺素水平,对明确缺乏并正在治疗的病人,补充频率应根据临床症状及实验室指标改善情况,至少每年评估一次。(推荐等级 GPP - 多数同意 78%)

推荐 26: 至少使用两种生物标志物(人全反钴胺素、甲基丙二酸)进行筛查,若无条件检测人全反钴胺素,血清钴胺素则为备选。(推荐等级 B - 同意

88%)

评估维生素 B₁₂ 状态的生物学标记物主要有血清总维生素 B₁₂、全反钴胺素(holotranscobalamin, holo-TC)(即活性维生素 B₁₂)、总同型半胱氨酸(total homocysteine, tHcy)和甲基丙二酸(methyl-malonic acid, MMA)^[94,100]。血清总维生素 B₁₂ 仍是目前最常用的实验室指标^[92]。血浆 tHcy 和血清 MMA 是评估钴胺素状态的功能性指标,敏感性较好,尤其是对维生素 B₁₂ 缺乏症而言,但也可能受其他因素干扰,比如肾功能损害和甲状腺功能减退时,tHcy 浓度与叶酸状况也有关^[100-101]。目前缺乏金标准方法,每种标记物都有各自的局限性,最好通过直接标记物和功能标记物组合^[102-103],至少用两种,holo-TC 和 MMA 是最佳选择^[101,104]。

4.6 烟酸(维生素 PP、维生素 B₃) 烟酸是烟酸和烟酰胺的统称。体内所有组织都会将吸收的烟酸转化为其主要代谢活性形式——辅酶烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)。人体内有 400 多种酶需要 NAD 来催化反应,比任何其他维生素来源的辅酶都多。烟酸有助于将营养物质转化为能量、生成胆固醇和脂肪、生成和修复 DNA 以及发挥抗氧化作用^[105]。

烟酸可从各种天然食品和加工食品中获取,其中强化食品、肉类、家禽、红鱼(如金枪鱼和鲑鱼)中的含量最高,其次为坚果、豆类和种子。此外,烟酸可在肝脏中由色氨酸合成(67 mg 色氨酸可产生 1 mg 烟酰胺),这一途径还需要硫胺素、核黄素和吡哆醇参与^[106]。

烟酸缺乏的原因包括口服摄入不足(神经性厌食症)、谷物生物利用率低(玉米为主食)、色氨酸吸收缺陷、色氨酸代谢障碍(类癌综合征)、吸收不良(如慢性腹泻、炎症性肠病和胃肠道术后、放疗后、HIV 感染)、酗酒、药物(如异烟肼、乙硫酰胺等抗结核药物,氟尿嘧啶和 6-巯基嘌呤等化疗药物)^[105,107-108]。严重的烟酸和/或色氨酸缺乏症会导致多种临床症状,包括腹泻、皮炎和痴呆,统称为“糙皮病”,如果不能及时发现和治疗,甚至会导致死亡^[109-111]。

单位换算:烟酸当量(NE, mg)=烟酸(mg)+1/60 色氨酸(mg)。

4.6.1 烟酸推荐剂量

推荐 27: PN 每天应提供至少 40 mg 烟酸。(推荐等级 B - 强烈同意 100%)

推荐 28: 当临床病史和/或症状体征提示可疑烟

酸缺乏时,需要额外补充,当消化道存在功能时应采用经口和肠内途径补充,吸收不良和短肠综合征病人可使用PN补充。(推荐等级GPP - 强烈同意94%)

2023版中国居民DRIs中^[14],成年男性及女性、妊娠期女性、哺乳期女性烟酸的RNI分别为15 mg NE/d、12mg NE/d、16 mg NE/d,烟酸的UL均为35 mg NE/d,烟酰胺的UL为290~310 mg/d。关于PN中的烟酸推荐剂量,2019年ASPEN、2022年ESPEN、2024年CSPEN微量营养素共识及指南分别为40~47 mg/d、40 mg/d、≥40 mg/d^[1,15-16]。

4.6.2 烟酸水平监测

推荐29:对有烟酸缺乏风险的病人或病人已存在腹泻、皮炎和痴呆(糙皮病)等烟酸缺乏的临床症状时,可检测红细胞内NAD/NADP或尿液代谢物2-Pyr/NMN以反映烟酸状况。(推荐等级GPP - 强烈同意94%)

对具有烟酸缺乏风险或已有烟酸缺乏相关症状的病人推荐评估烟酸状况。目前所有烟酸状态的测定方法都有其局限性。尿液中有两种主要的烟酸代谢产物:N-甲基烟酰胺(N-methyl-nicotinamide, NMN)和N-甲基-2-吡啶酮甲脂酰胺(N-methyl-2-pyridone-carboxamide, 2-Pyr)。当烟酸摄入不足时,2-Pyr在缺乏症出现之前就消失,因此2-Pyr/NMN比值可反映机体的烟酸状况,可采用HPLC-UV^[112]或HPLC-MS/MS检测^[113]。一般认为2-Pyr/NMN在1.3~4.0为正常,<1.3为潜在缺乏^[67]。红细胞中的NAD与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)的比率(烟酸指数)也可用于评估烟酸状态,<1.0时表示有缺乏风险^[67,114]。

4.7 泛酸(维生素B₅) 泛酸是辅酶A(CoA)和酰基载体蛋白(ACP)的组成成分,参与氧化呼吸、脂质代谢、合成类固醇、乙酰化分子(氨基酸、碳水化合物)和前列腺素等多种生化过程^[115]。泛酸食物来源多样,包括强化谷物、内脏(肝脏、肾脏)、牛肉、鸡肉、蘑菇、鳄梨、坚果、种子和奶制品^[116]。人类摄入的泛酸中约85%是以CoA磷酸泛酸巯基乙胺和ACP等衍生物的形式存在,这些衍生物在胰腺酶的作用下,大部分以游离泛酸的形式释放出来,然后通过主动转运和被动扩散相结合的方式被整个小肠吸收。

原发性泛酸缺乏症非常罕见,极个别严重营养不良病例可能出现脚部灼痛,但此症状也与病人同

时伴随的其他维生素缺乏有关。有研究使用泛酸激酶抑制剂或低泛酸饮食而发生实验性泛酸缺乏症^[117]。严重缺乏会导致手脚麻木和烧灼感、头痛、极度疲倦、易怒、烦躁不安、睡眠障碍、胃痛、胃灼热、腹泻、恶心、呕吐和食欲不振。

4.7.1 泛酸推荐剂量

推荐30:PN每天应提供至少15 mg泛酸。(推荐等级B - 强烈同意100%)

2023版中国居民DRIs中,成年男性、女性泛酸的RNI或AI均为5.0 mg/d,妊娠期、哺乳期女性的AI分别为6.0 mg/d、7.0 mg/d^[14]。关于PN中的泛酸推荐剂量,2019年ASPEN、2022年ESPEN相关共识及指南中分别为15~17 mg/d、≥15 mg/d^[1,15-16]。

4.7.2 泛酸水平监测

推荐31:当病人出现泛酸缺乏的相关神经系统症状时,应开展全血泛酸检测,推荐采用液相色谱法结合质谱、紫外线或荧光衍生化的方法进行检测。(推荐等级GPP - 同意82%)

目前主要通过检测全血中的泛酸含量和尿液(24小时采集)泛酸排出量评估泛酸状态。正常膳食的成年人尿中泛酸排出量约2~7 mg/d;若排出量<1 mg/d一般认为泛酸不足或缺乏。正常全血泛酸浓度为2 mg/L左右,若浓度<1 mg/L可认为泛酸不足或缺乏^[67]。另外,可以通过液相色谱法结合光学(紫外线、荧光衍生化)和质谱检测法对生物样本中的泛酸进行定量。也可采用酶联免疫吸附测定法^[118]。

4.8 生物素(维生素B₇) 生物素也称为维生素B₇,存在于人体所有细胞中,目前已知至少有五种羧化酶依赖生物素作辅基,而这五种羧化酶对脂肪酸、葡萄糖和氨基酸的代谢至关重要。生物素还是基因表达的调节剂,影响适应性免疫T细胞和NK细胞的功能^[119]。生物素充足对胎儿正常发育也至关重要。

生物素主要来源是蛋黄、牛奶、酵母、一些内脏肉类和多种维生素补充剂。生蛋清中的抗生物素蛋白会与生物素结合,阻碍生物素的吸收。素食者生物素主要来源是花生、鳄梨、红薯、洋葱和西红柿。

由于生物素广泛存在于食物中,生物素缺乏症一般很罕见。生物素缺乏会导致皮肤病(如皮炎、白塞病)和神经系统并发症,如共济失调^[120-121]。遗传性生物素酶缺乏症会导致生物素缺乏^[122-123]。其他可能出现缺乏症的情况包括长期酗酒、长期生食

鸡蛋、克罗恩病和溃疡性结肠炎引起的吸收不良、短肠综合征、乳糜泻、严重营养不良和妊娠期及哺乳期女性^[117]。长期使用抗生素可能会破坏肠道产生生物素的细菌。一些数据表明,正常妊娠期可能会出现自发性边缘性生物素缺乏症。由于人体胎盘对生物素的转运能力较弱,可能会致畸^[124-125]。目前还没有关于炎症对生物素状态标志物影响的证据。缺乏生物素会增强炎症反应,导致促炎症细胞因子的分泌^[119, 126]。

4.8.1 生物素推荐剂量

推荐32: PN每天应提供60 μg生物素。(推荐等级B - 强烈同意100%)

2023版中国居民DRIs中,成年男性、女性生物素的RNI或AI均为40 μg/d,妊娠期、哺乳期女性的AI均为50 μg/d^[14]。关于PN中生物素的推荐剂量,2012年至今的相关指南中均为60 μg/d^[1, 15, 23, 70]。

4.8.2 生物素水平监测

推荐33: 如存在皮炎、脱发或神经系统症状,且病史提示生物素摄入不足时,应明确生物素状况,可检测血或尿生物素,推荐采用高效液相色谱-串联质谱(HPLC-MS/MS)。(推荐等级GPP - 同意85%)

血液、血清/血浆和尿液中生物素的直接分析可通过微生物检测法进行,生物素和含生物素的肽及代谢物可通过竞争性结合或酶联免疫吸附试验进行测定。相比之下,HPLC-MS/MS具有高特异性和高灵敏度,还可以同时测量多种酰基肉碱,从而能够分析与更多生物素依赖性羧化酶相关的代谢物^[127-128]。

4.9 叶酸(维生素B₉) 叶酸是一系列分子,它们因氧化状态、单碳取代基团(甲基、亚甲基、次甲基、甲酰基、甲酰亚胺基)的化学性质和谷氨酸侧链的长度而异。这个家族包括天然存在的形式和人工合成形式,如亚叶酸和左旋叶酸。具有生物活性的叶酸形式包括亚叶酸和5-甲基四氢叶酸^[129]。四氢叶酸是体内生化反应中一碳单位的传递体。叶酸作为辅助因子在核酸前体和几种氨基酸的代谢以及甲基化反应中起着至关重要的作用^[67]。

叶酸来源于豆类(豆类的可食用种子200~300 g符合RDA/DRIs)和绿叶蔬菜(400 g),以及鸡蛋、坚果和全谷物产品。与合成叶酸相比,食物叶酸的生物利用率较低。叶酸在十二指肠和空肠中的吸收是依赖于pH值的载体介导过程^[130]。维生素C可限制天然叶酸辅酶和叶酸补充剂在胃中的降解,从而提高叶酸的生物利用率^[131]。

叶酸缺乏的原因除了饮食摄入不足以外,还有吸收利用不良(如吸烟、酗酒、长期腹泻、肿瘤、肠道手术、使用二氢叶酸还原酶拮抗剂药物、先天性酶缺乏、维生素B₁₂及维生素C缺乏)、需求量增加(妊娠期及哺乳期女性、甲状腺功能亢进、慢性感染等)、排出量增加(血液透析)、基因突变(MTHFR 677C>T多态位点TT基因型)等^[67]。叶酸缺乏的大多数症状与钴胺素缺乏症重叠。如果存在巨幼细胞性贫血,且在补充叶酸期间忽略了钴胺素,血液状况可能会有所改善,但神经系统表现可能会恶化^[94, 132]。有关炎症对血浆或红细胞叶酸检测的影响的证据很少。

单位换算:膳食叶酸当量(dietary folate equivalents, DFE)被定义为:1 μg DFE = 1 μg食物叶酸 = 0.6 μg人工合成叶酸(来自强化食品或与食物一起摄入的补充剂) = 0.5 μg叶酸补充剂(空腹服用或静脉注射)。

4.9.1 叶酸推荐剂量

推荐34: PN每天应提供400~600 μg叶酸。(推荐等级B - 强烈同意100%)

2023版中国居民DRIs中,成年男性、女性的叶酸的RNI为400 μg DFE/d,妊娠期、哺乳期女性叶酸的RNI分别为600 μg DFE/d、550 μg DFE/d; UL均为1 000 μg/d,但指的是合成叶酸摄入上限,不包括天然食物来源叶酸^[14]。

关于PN中叶酸的剂量,2019年ASPEN、2022年ESPEN、2024年CSPEN相关共识或指南中的推荐剂量均为400~600 μg/d^[1, 15-16]。相对较高的PN剂量已被广泛使用多年,且未出现任何毒性问题。对需求量增加的病人,2022年ESPEN还做出高剂量推荐600~1 000 μg/d。

慢性肾脏病病人和/或血液透析病人的叶酸和维生素B₁₂代谢受到影响,其叶酸需求量远远高于标准DRI,在20世纪70年代末就已经提出了1~5 mg/d的叶酸需求量^[133]。有些病人,尤其是糖尿病病人,叶酸需求量可能高达15 mg/d。

4.9.2 叶酸水平监测

推荐35: 大细胞性贫血或存在营养不良风险的病人,至少在初次检查时评估一次叶酸,并在补充治疗后的三月内复查,以观察是否恢复正常。(推荐等级GPP - 强烈同意93%)

推荐36: 叶酸需求量增加的病人应每3个月检测一次叶酸状况直至稳定,然后每年随访一次。(推

荐等级GPP - 同意86%)

推荐37:通过血浆、血清(短期)或红细胞(长期)评估叶酸状况,推荐采用液相色谱串联质谱(LC-MS/MS)进行测定。(推荐等级A - 同意87%)

叶酸状况通常通过测量血清/血浆或红细胞中的叶酸水平来评估。血清/血浆中的叶酸浓度反映了近期的膳食叶酸摄入量。红细胞叶酸水平可反映前3个月的叶酸状况以及组织中的叶酸储量,不受近期饮食的影响,但近期输血会导致结果不准确^[132]。血浆同型半胱氨酸浓度也可作为叶酸状态的功能性标志物进行测定,但它还与维生素B₂、B₆和B₁₂的状况有关,并可能受到肾功能损伤的影响。

正在接受叶酸缺乏症评估和治疗的病人也应接受钴胺素缺乏症评估。

血浆/血清或红细胞叶酸浓度的检测方法有鼠李糖乳杆菌的微生物测定法、放射性同位素法、酶法、化学发光法、LC-MS/MS等,其中微生物测定法被许多研究人员认定为“金标准”^[134]。在临床实践中,自动酶免疫分析被广泛使用。LC-MS/MS可对不同叶酸形式的定量分析,具有良好的灵敏度和精确度,并且可能有助于描述常见的MTHFR基因多态性的叶酸代谢特征,近年来被广为推荐^[132]。

5 国内外维生素产品

表4 成人肠外营养补充脂溶性和水溶性维生素推荐量

维生素	ESPEN 2022	ESPEN 2022(高剂量) ^a	ASPEN 2019	CSPEN 2024	本次共识
维生素A(视黄醇)	800 ~ 1 100 µg RE (2 664 ~ 3 663 IU)	1 100 µg RE(3 663 IU)	3 300 ~ 3 500 IU (990 ~ 1 050 µgRE)	800 ~ 1 100 µg RE	800 ~ 1 100 µg RE
维生素D(钙化醇)	≥200 IU	800 ~ 1 000 IU (20 ~ 25 µg)	200 IU(5µg)	≥200 IU	200 IU
维生素E(α-生育酚)	≥9 mg	20 mg	10 mg	≥9 mg	≥9 mg
维生素K(甲基萘醌)	150 µg	1 ~ 10 mg ^b	个体化评估	150 µg K ₁	150 µg K ₁
维生素C(抗坏血酸)	100 ~ 200 mg	200 ~ 500 mg	110 ~ 200 mg	100 ~ 200 mg	100 ~ 200 mg
维生素B ₁ (硫胺素)	≥2.5 mg	100 ~ 200 mg	3 ~ 6 mg	≥2.5 mg	≥2.5 mg
维生素B ₂ (核黄素)	3.6 ~ 5 mg	10 mg	3.6 ~ 5 mg	3.6 ~ 5 mg	3.6 ~ 5 mg
维生素B ₃ (烟酸)	≥40 mg	≥40 mg	40 ~ 47 mg	≥40 mg	≥40 mg
维生素B ₅ (泛酸)	≥15 mg	≥15 mg	15~17 mg	≥15 mg	≥15 mg
维生素B ₆ (吡哆醇)	4 ~ 6 mg	6 mg	3 ~ 6 mg	4 ~ 6 mg	4 ~ 6 mg
维生素B ₇ (生物素)	60 µg	60 µg	60 µg	60 µg	60 µg
维生素B ₉ (叶酸)	400 ~ 600 µg	600 ~ 1 000 µg	400 ~ 600 µg	400 ~ 600 µg	400 ~ 600 µg
维生素B ₁₂ (钴胺素)	≥5 µg	≥5 µg	5 ~ 6µg	≥5 µg	≥5 µg

注:a. ESPEN 2022年高剂量使用说明:对于维生素需求量可能增加的病人,如持续丢失增加(如胃肠道丢失、持续肾脏替代治疗、高代谢状态),或开始PN之前已存在缺乏,或妊娠期病人,做出高剂量推荐;b. 如病人存在非营养相关的凝血障碍时使用高剂量。

本共识制定专家委员会名单

执笔者:蔡威(上海交通大学医学院附属新华医院儿外科 上海市儿科医学研究所);杨桦(重庆市人民医院普外科);王新颖(中国人民解放军东部战区总医院普外科);李幼生(上海交通大学医学院附属第九人民医院普外科);吴国豪(复旦大学附属中山医院普外科);余震(同济大学附属第十人民医院胃肠外科);吴江(复旦大学附属华东医院临床营养科);冯一(上海交通大学医学院附属新华医院临床营养科);徐仁应(上海交通大学医学院附属仁济医院临床营养科);施咏梅(上海交通大学医学院附属瑞金医院临床营养科)

审稿专家(按姓氏汉语拼音排序):安友仲(北

京大学人民医院重症医学科);陈鄢津(天津市中西医结合医院胃肠外科);冯丽君(浙江大学医学院附属邵逸夫医院营养科);江华(四川省人民医院急诊外科);李孟彬(空军军医大学第一附属医院胃肠外科);李增宁(河北医科大学第一医院临床营养科);秦环龙(同济大学附属第十人民医院普外科);汤庆娅(上海交通大学医学院附属新华医院临床营养科);伍晓汀(四川大学华西医院胃肠外科);于健春(北京协和医院基本外科);张片红(浙江大学医学院附属第二医院临床营养科);周岩冰(青岛大学附属医院胃肠外科);张有成(兰州大学第二医院普外科)

学术秘书:赵雪林(上海交通大学医学院附属

表5 欧美及中国市场上常见可肠外使用的多种维生素产品

产品名称	规格	A	D	E	K	B1	B2	B3	B5	B6	B12	C	Biotin	FA
Cernevit	5 mL	3 500 IU	220 IU	11.2 IU	0	3.5 mg	4.1 mg	46 mg	17.3 mg	4.5 mg	6 µg	125 mg	69 µg	414 µg
Infuvite Adult	5 mL	3 300 IU	200 IU	10 IU	150 µg	6 mg	3.6 mg	40 mg	15 mg	6 mg	5 µg	200 mg	60 µg	600 µg
	+5 mL													
Soluvit N (FreseniusKabi)	10 mL	0	0	0	0	3.2 mg	3.6 mg	40 mg	15 mg	4 mg	5 µg	100 mg	60µg	400µg
Vitalipid N Adult	10 mL	3 300 IU	200 IU	10 IU	150 µg	0	0	0	0	0	0	0	0	0
复方维生素B注射液	2 mL					20 mg	2 mg	30 mg	1 mg	2 mg				
复方维生素(3)注射液	5 mL					10 mg	5 mg					200 mg		
注射用复方维生素(3)	10 mL					10 mg	5 mg					200 mg		
复方维生素注射液(4)	2 mL	2 500 IU	200 IU	15 mg	2 mg									
脂溶性维生素注射液(II)	10 mL	0.99 mg	5 µg	9.1 mg	0.15 mg									
	10 mL	3 300 IU	5 µg	9.1 mg	0.15 mg									
注射用脂溶性维生素(II)	10 mL	0.99 mg	5 µg	9.1 mg	0.15 mg									
	10 mL	3 300 IU	5 µg	9.1 mg	0.15 mg									
	10 mL	450.0 ~ 595.0 µg	2.25 ~ 3.00 µg	4.10 ~ 5.00 mg	67.5 ~ 90.0 µg									
注射用水溶性维生素						3.1 mg	4.9 mg	40 mg	16.5 mg	4.9 mg	5.0 µg	113 mg	60 µg	0.4 mg
注射用多种维生素(12)	5 mL	3 500 IU	220 IU (D ₃)	10.2 mg		5.8 mg	5.67 mg	46 mg	16.15 mg	5.5 mg	0.006 mg	125 mg	0.069 mg	0.414 mg
注射用多种维生素(13)(10/3)	5 mL	3 300 IU/ +1 mL	200 IU D ₃	10 IU/ 10 mg	150 µg	6 mg	3.6 mg	40 mg	15 mg	6 mg	5 µg	200 mg	60 µg	600 µg
多种维生素注射液(13)(10/3)	5 mL	3 300 IU/ +5 mL	200 IU D ₃	10 IU/ 10 mg	150 µg	6 mg	3.6 mg	40 mg	15 mg	6 mg	5 µg	200 mg	60 µg	600 µg

注: Infuvite Adult、注射用多种维生素(13)(10/3)和多种维生素注射液(13)(10/3)是AB瓶制剂。

表6 中国市场上常见可肠外使用的单一维生素产品

产品名称	规格
维生素A注射液	0.5 mL:25 000单位、1 mL:25 000单位
维生素D ₂ 注射液	1 mL:5 mg(20万单位)、1 mL:10 mg(40万单位)
维生素D ₃ 注射液	0.5 mL:3.75 mg(15万单位)、1 mL:7.5mg(30万单位)、1 mL:15 mg(60万单位)
维生素E注射液	1 mL:5 mg、1 mL:50 mg
维生素K ₁ 注射液	1 mL:10 mg
维生素C注射液	2 mL:0.25 g、2 mL:0.5 g、2 mL:0.1 g、5 mL:0.5 g、5 mL:1 g、20 mL:2.5 g
注射用维生素C	0.25 g、0.5 g、1 g、2.5 g
维生素B ₁ 注射液	2 mL:50 mg、2 mL:100 mg
维生素B ₂ 注射液	2 mL:1 mg、2 mL:5 mg、2 mL:10 mg
维生素B ₆ 注射液	1 mL:25 mg、1 mL:50 mg、2 mL:0.1 g
注射用维生素B ₆	50 mg、100 mg、200 mg、300 mg
维生素B ₁₂ 注射液	1 mL:0.05 mg、1 mL:0.1 mg、1 mL:0.25 mg、1 mL:0.5 mg、1 mL:1 mg

注:由于可用于肠外的单一维生素制剂规格多,不一一列举。

新华医院临床营养科);王岭玉(上海交通大学医学院附属新华医院临床营养科)

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] 杨月欣,葛可佑. 中国营养科学全书(上册)[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2019.
- [3] Zinder R, Cooley R, Vlad LG, et al. Vitamin A and Wound Healing[J]. Nutr Clin Pract, 2019, 34(6):839-849.
- [4] Clugston RD, Blaner WS. The adverse effects of alcohol on vitamin A metabolism[J]. Nutrients, 2012, 4(5):356-371.
- [5] Clark R, Johnson R. Malabsorption Syndromes[J]. Nurs Clin North Am, 2018, 53(3):361-374.
- [6] 杨洋,肖骏. 维生素A缺乏症一例[J]. 中华眼底病杂志, 2020, 36(5):386-387.
- [7] Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 37(1 Suppl 2):S66-S70.
- [8] Suri DJ, Tanumihardjo JP, Gannon BM, et al. Serum retinol concentrations demonstrate high specificity after correcting for inflammation but questionable sensitivity compared with liver stores calculated from isotope dilution in determining vitamin A deficiency in Thai and Zambian children[J]. Am J Clin Nutr, 2015, 102(5):1259-1265.
- [9] Rubin LP, Ross AC, Stephensen CB, et al. Metabolic Effects of Inflammation on Vitamin A and Carotenoids in Humans and Animal Models[J]. Adv Nutr, 2017, 8(2):197-212.
- [10] Timoneda J, Rodríguez-Fernández L, Zaragoza R, et al. Vitamin A deficiency and the lung[J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1132.
- [11] de Medeiros PHQS, Pinto DV, de Almeida JZ, et al. Modulation of intestinal immune and barrier functions by vitamin A: implications for current understanding of malnutrition and enteric infections in children[J]. Nutrients, 2018, 10(9): 1128.
- [12] 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.
- [13] Guidetti M, Sforzini A, Bersani G, et al. Vitamin A and vitamin E isoforms stability and peroxidation potential of all-in-one admixtures for parenteral nutrition[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2008, 78(3):156-166.
- [14] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量(2023版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [15] Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline[J]. Clin Nutr, 2022, 41(6):1357-1424.
- [16] 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.
- [17] Sheftel J, Tanumihardjo SA. Systematic Review and Meta-Analysis of the Relative Dose-Response Tests to Assess Vitamin A Status[J]. Adv Nutr, 2021, 12(3):904-941.
- [18] Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, et al. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? [J]. Am J Clin Nutr, 2016, 103(4):1033-1044.
- [19] Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D deficiency[M/OL]// Anon. StatPearls[Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK532266 [2024-05-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>.
- [20] Amrein K, Papinutti A, Mathew E, et al. Vitamin D and critical illness: what endocrinology can learn from intensive care and vice versa[J]. Endocr Connect, 2018, 7(12):R304-R315.
- [21] Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, et al. Dietary reference intakes for calcium and Vitamin D [M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2011.
- [22] Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency and insufficiency revisited[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(4): 1153-1158.
- [23] Osland EJ, Ali A, Nguyen T, et al. Australasian society for parenteral and enteral nutrition (AuSPEN) adult vitamin guidelines for parenteral nutrition[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2016, 25(3):636-650.
- [24] 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.
- [25] Alonso N, Zelzer S, Eibinger G, et al. Vitamin D Metabolites: Analytical Challenges and Clinical Relevance[J]. Calcif Tissue Int, 2023, 112(2):158-177.
- [26] 龚美亮,王科宇,陈瑞,等. 一种免疫分析系统与液相色谱-串联质谱检测25-羟维生素D的一致性评价[J]. 中华检验医学杂志, 2021, 44(7): 621-626.
- [27] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 人群维生素D缺乏筛查方法: WS/T 677-2020[S]. 北京: 中国标准出版社, 2020.
- [28] Duncan A, Talwar D, McMillan DC, et al. Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements[J]. Am J Clin Nutr, 2012, 95(1):64-71.
- [29] Frey B, Johnen W, Haupt R, et al. Bioactive oxidized lipids in the plasma of cardiac surgical intensive care patients[J]. Shock, 2002, 18(1):14-17.
- [30] Aslam A, Misbah SA, Talbot K, et al. Vitamin E deficiency induced neurological disease in common variable immunodeficiency: two cases and a review of the literature of vitamin E deficiency[J]. Clin Immunol, 2004, 112(1):24-29.
- [31] Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies[J]. Muscle Nerve, 2020, 62(1):13-29.
- [32] Back EI, Frindt C, Nohr D, et al. Antioxidant deficiency in cystic fibrosis: when is the right time to take action? [J]. Am J Clin Nutr, 2004, 80(2):374-384.
- [33] Muller DP, Lloyd JK, Wolff OH. Vitamin E and neurological function: abetalipoproteinaemia and other disorders of fat absorption[J]. Ciba Found Symp, 1983, 101:106-121.
- [34] Ernst B, Thurnheer M, Schmid SM, et al. Evidence for the necessity to systematically assess micronutrient status prior to bariatric surgery[J]. Obes Surg, 2009, 19(1):66-73.
- [35] Lemieux LM, Surampudi V. Severe vitamin A deficiency after biliopancreatic diversion[J]. J Investig Med High Impact Case Rep, 2019, 7: 2324709619888051.
- [36] Boullata JI, Mirtallo JM, Sacks GS, et al. Parenteral nutrition compatibility and stability: A comprehensive review[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(2):273-299.
- [37] Bronsky J, Campoy C, Braegger C, et al. ESPGHAN/ESPEN/

- ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: vitamins[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt B): 2366-2378.
- [38] Sadu Singh BK, Narayanan SS, Khor BH, et al. Composition and functionality of lipid emulsions in parenteral nutrition: examining evidence in clinical applications[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 506.
- [39] Ng K, Stoll B, Chacko S, et al. Vitamin E in New-Generation Lipid Emulsions Protects Against Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease in Parenteral Nutrition-Fed Preterm Pigs[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2016, 40(5):656-671.
- [40] Institute of Medicine (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids[M]. Washington (DC): National Academies Press (US), 2000.
- [41] Thurnham DI, Davies JA, Crump BJ, et al. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status[J]. *Ann Clin Biochem*, 1986, 23 (Pt 5):514-520.
- [42] Traber MG, Jialal I. Measurement of lipid-soluble vitamins--further adjustment needed? [J]. *Lancet*, 2000, 355(9220): 2013-2014.
- [43] Imbrescia K, Moszczynski Z. Vitamin K[M/OL]//Anon. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK551578[2024-05-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31869059/>.
- [44] Eden RE, Daley SF, Coviello JM. Vitamin K deficiency[M/OL]//Anon. StatPearls[Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK536983 [2024-05-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK536983/>.
- [45] Shearer MJ. Vitamin K in parenteral nutrition[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5 Suppl):S105-S118.
- [46] Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM, de Waard MC. Vitamin C revisited[J]. *Crit Care*, 2014, 18(4):460.
- [47] Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function[J]. *Nutrients*, 2017, 9(11): 1211.
- [48] Mohammed BM, Fisher BJ, Kraskauskas D, et al. Vitamin C promotes wound healing through novel pleiotropic mechanisms [J]. *Int Wound J*, 2016, 13(4):572-584.
- [49] Card DJ, Gorska R, Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin K status[J]. *J Clin Pathol*, 2020, 73(2):70-75.
- [50] Wang Y, Liu XJ, Robitaille L, et al. Effects of vitamin C and vitamin D administration on mood and distress in acutely hospitalized patients[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(3):705-711.
- [51] Carr AC, McCall C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1):77.
- [52] Ang A, Pullar JM, Currie MJ, et al. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer[J]. *Biochem Soc Trans*, 2018, 46(5):1147-1159.
- [53] Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, et al. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1):300.
- [54] Yepes-Calderón M, van der Veen Y, Martín Del Campo SF, et al. Vitamin C deficiency after kidney transplantation: a cohort and cross-sectional study of the TransplantLines biobank[J]. *Eur J Nutr*, 2024, 63(6):2357-2366.
- [55] Collie JTB, Greaves RF, Jones OAH, et al. Vitamin C measurement in critical illness: challenges, methodologies and quality improvements[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2020, 58(4): 460-470.
- [56] van Gorkom G, Gijsbers B, Ververs EJ, et al. Easy-to-use HPLC method to measure intracellular ascorbic acid levels in human peripheral blood mononuclear cells and in plasma[J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(1): 134.
- [57] Emadi-Konjin P, Verjee Z, Levin AV, et al. Measurement of intracellular vitamin C levels in human lymphocytes by reverse phase high performance liquid chromatography (HPLC) [J]. *Clin Biochem*, 2005, 38(5):450-456.
- [58] Johnson CR, Fischer PR, Thacher TD, et al. Thiamin deficiency in low- and middle-income countries: Disorders, prevalences, previous interventions and current recommendations[J]. *Nutr Health*, 2019, 25(2):127-151.
- [59] Wiley KD, Gupta M. Vitamin B1 (thiamine) deficiency[M/OL]//Anon. StatPearls[Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK537204 [2024-05-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30725889/>.
- [60] Sriram K, Manzanares W, Joseph K. Thiamine in nutrition therapy [J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(1):41-50.
- [61] Gundogan K, Akbudak IH, Bulut K, et al. Thiamin Status in Adults Receiving Chronic Diuretic Therapy Prior to Admission to a Medical Intensive Care Unit: A Pilot Study[J]. *Nutr Clin Pract*, 2019, 34(4):565-571.
- [62] Attaluri P, Castillo A, Edriss H, et al. Thiamine Deficiency: An Important Consideration in Critically Ill Patients[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 356(4):382-390.
- [63] da Silva JSV, Seres DS, Sabino K, et al. ASPEN Consensus Recommendations for Refeeding Syndrome[J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(2):178-195.
- [64] Ghashut RA, McMillan DC, Kinsella J, et al. Erythrocyte concentrations of B1, B2, B6 but not plasma C and E are reliable indicators of nutrition status in the presence of systemic inflammation[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 17:54-62.
- [65] Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, et al. B vitamins and their role in immune regulation and cancer[J]. *Nutrients*, 2020, 12 (11): 3380.
- [66] Suwannasom N, Kao I, Prueß A, et al. Riboflavin: The Health Benefits of a Forgotten Natural Vitamin[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (3):950.
- [67] Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, et al. Metabolism of Dietary and Microbial Vitamin B Family in the Regulation of Host Immunity [J]. *Front Nutr*, 2019, 6:48.
- [68] McNulty H, Pentieva K, Ward M. Causes and Clinical Sequelae of Riboflavin Deficiency[J]. *Annu Rev Nutr*, 2023, 43:101-122.
- [69] Aljaadi AM, Devlin AM, Green TJ. Riboflavin intake and status and relationship to anemia[J]. *Nutr Rev*, 2022, 81(1):114-132.
- [70] Vanek VW, Borum P, Buchman A, et al. A. S. P. E. N. position paper: recommendations for changes in commercially available parenteral multivitamin and multi-trace element products[J]. *Nutr Clin Pract*, 2012, 27(4):440-491.
- [71] Silvers KM, Sluis KB, Darlow BA, et al. Limiting light-induced lipid peroxidation and vitamin loss in infant parenteral nutrition by adding multivitamin preparations to Intralipid[J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(3):242-249.
- [72] Vasilaki AT, McMillan DC, Kinsella J, et al. Relation between

- riboflavin, flavin mononucleotide and flavin adenine dinucleotide concentrations in plasma and red cells in patients with critical illness[J]. *Clin Chim Acta*, 2010, 411(21-22):1750-1755.
- [73] 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.
- [74] Oppici E, Fargue S, Reid ES, et al. Pyridoxamine and pyridoxal are more effective than pyridoxine in rescuing folding-defective variants of human alanine: glyoxylate aminotransferase causing primary hyperoxaluria type I[J]. *Hum Mol Genet*, 2015, 24(19):5500-5511.
- [75] Parra M, Stahl S, Hellmann H. Vitamin B₆ and Its Role in Cell Metabolism and Physiology[J]. *Cells*, 2018, 7(7):84.
- [76] Jungert A, McNulty H, Hoey L, et al. Riboflavin Is an Important Determinant of Vitamin B-6 Status in Healthy Adults[J]. *J Nutr*, 2020, 150(10):2699-2706.
- [77] Jarrett H, McNulty H, Hughes CF, et al. Vitamin B-6 and riboflavin, their metabolic interaction, and relationship with MTHFR genotype in adults aged 18-102 years[J]. *Am J Clin Nutr*, 2022, 116(6):1767-1778.
- [78] Matarese LE, Dvorchik I, Costa G, et al. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency after intestinal and multivisceral transplantation[J]. *Am J Clin Nutr*, 2009, 89(1):204-209.
- [79] Kamel AY, Dave NJ, Zhao VM, et al. Micronutrient Alterations During Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Adults: A Retrospective Study[J]. *Nutr Clin Pract*, 2018, 33(3):439-446.
- [80] Lumlertgul N, Cameron LK, Bear DE, et al. Micronutrient Losses during Continuous Renal Replacement Therapy[J]. *Nephron*, 2023, 147(12):759-765.
- [81] Cook CC, Hallwood PM, Thomson AD. B Vitamin deficiency and neuropsychiatric syndromes in alcohol misuse[J]. *Alcohol Alcohol*, 1998, 33(4):317-336.
- [82] Przybelski AG, Bendlin BB, Jones JE, et al. Vitamin B₆ and vitamin D deficiency co-occurrence in geriatric memory patients [J]. *Alzheimers Dement (Amst)*, 2024, 16(1):e12525.
- [83] Cheng CH, Huang SC, Chiang TY, et al. Higher plasma pyridoxal phosphate is associated with increased antioxidant enzyme activities in critically ill surgical patients[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013:572081.
- [84] Yasuda H, Fujiwara N, Ishizaki Y, et al. Anemia attributed to vitamin B₆ deficiency in post-pancreaticoduodenectomy patients [J]. *Pancreatology*, 2015, 15(1):81-83.
- [85] Molina-López J, Florea D, Quintero-Osso B, et al. Pyridoxal-5'-phosphate deficiency is associated with hyperhomocysteinemia regardless of antioxidant, thiamine, riboflavin, cobalamine, and folate status in critically ill patients[J]. *Clin Nutr*, 2016, 35(3):706-712.
- [86] Yasuda H, Tsutsui M, Ando J, et al. Vitamin B₆ deficiency is prevalent in primary and secondary myelofibrosis patients[J]. *Int J Hematol*, 2019, 110(5):543-549.
- [87] Hisano M, Suzuki R, Sago H, et al. Vitamin B₆ deficiency and anemia in pregnancy[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64(2):221-223.
- [88] Feng Z, Hua J, Guo F, et al. A retrospective analysis of vitamin B₆ deficiency and associated changes of gut microbes in Crohn's disease[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2023, 77(11):1034-1043.
- [89] Brown MJ, Ameer MA, Daley SF, et al. Vitamin B₆ deficiency[M/OL]//Anon. StatPearls[Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK470579 [2024-05-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261855/>.
- [90] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin B₆[J]. *EFSA J*, 2016, 14(6):e04485.
- [91] Talwar D, Catchpole A, Wadsworth JM, et al. The relationship between plasma albumin, alkaline phosphatase and pyridoxal phosphate concentrations in plasma and red cells: Implications for assessing vitamin B₆ status[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(9):2824-2831.
- [92] Sobczyńska-Malefora A, Delvin E, McCaddon A, et al. Vitamin B (12) status in health and disease: a critical review. Diagnosis of deficiency and insufficiency - clinical and laboratory pitfalls[J]. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 2021, 58(6):399-429.
- [93] Gille D, Schmid A. Vitamin B₁₂ in meat and dairy products[J]. *Nutr Rev*, 2015, 73(2):106-115.
- [94] Green R, Miller JW. Vitamin B₁₂ deficiency[J]. *Vitam Horm*, 2022, 119:405-439.
- [95] Kancherla V, Elliott JL, Jr., Patel BB, et al. Long-term Metformin Therapy and Monitoring for Vitamin B₁₂ Deficiency Among Older Veterans[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2017, 65(5):1061-1066.
- [96] Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B₁₂ Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016, 101(4):1754-1761.
- [97] EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for cobalamin (vitamin B₁₂)[J]. *EFSA J*, 2015, 13(7):4150.
- [98] Stover PJ. Vitamin B₁₂ and older adults[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2010, 13(1):24-27.
- [99] Dayaldasani A, Ruiz-Escalera J, Rodríguez-Espinosa M, et al. Serum vitamin B₁₂ levels during the first trimester of pregnancy correlate with newborn screening markers of vitamin B₁₂ deficiency[J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2014, 84(1-2):92-97.
- [100] Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and Algorithms for the Diagnosis of Vitamin B₁₂ Deficiency[J]. *Front Mol Biosci*, 2016, 3:27.
- [101] Jarquin Campos A, Risch L, Nydegger U, et al. Diagnostic Accuracy of Holotranscobalamin, Vitamin B₁₂, Methylmalonic Acid, and Homocysteine in Detecting B₁₂ Deficiency in a Large, Mixed Patient Population[J]. *Dis Markers*, 2020:7468506.
- [102] Fedosov SN. Biochemical markers of vitamin B₁₂ deficiency combined in one diagnostic parameter: the age-dependence and association with cognitive function and blood hemoglobin[J]. *Clin Chim Acta*, 2013, 422:47-53.
- [103] Fedosov SN, Brito A, Miller JW, et al. Combined indicator of vitamin B₁₂ status: modification for missing biomarkers and folate status and recommendations for revised cut-points[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2015, 53(8):1215-1225.
- [104] Harrington DJ. Laboratory assessment of vitamin B₁₂ status[J]. *J Clin Pathol*, 2017, 70(2):168-173.
- [105] Toldra F. Advances in food and nutrition research[M]. Amsterdam: Elsevier Inc., 2018.
- [106] Fukuwatari T, Shibata K. Nutritional aspect of tryptophan metabolism[J]. *Int J Tryptophan Res*, 2013, 6(Suppl 1):3-8.
- [107] Redzic S, Hashmi MF, Gupta V. Niacin deficiency[M/OL]//

- Anon. StatPearls[Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK557728 [2024-05-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491660/>.
- [108] Holubiec P, Leończyk M, Staszewski F, et al. Pathophysiology and clinical management of pellagra - a review[J]. *Folia Med Cracov*, 2021, 61(3):125-137.
- [109] Hegyi J, Schwartz RA, Hegyi V. Pellagra: dermatitis, dementia, and diarrhea[J]. *Int J Dermatol*, 2004, 43(1):1-5.
- [110] Cao S, Wang X, Cestodio K. Pellagra , an Almost-Forgotten Differential Diagnosis of Chronic Diarrhea: More Prevalent Than We Think[J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(5):860-863.
- [111] Terada N, Kinoshita K, Taguchi S, et al. Wernicke encephalopathy and pellagra in an alcoholic and malnourished patient[J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 2015: bcr2015209412.
- [112] Sauberlich HE. Newer laboratory methods for assessing nutriture of selected B-complex vitamins[J]. *Annu Rev Nutr*, 1984, 4:377-407.
- [113] Kremer JJ, Gömpel K, Bakuradze T, et al. Urinary Excretion of Niacin Metabolites in Humans After Coffee Consumption[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2018, 62(7):e1700735.
- [114] Fu CS, Swendseid ME, Jacob RA, et al. Biochemical markers for assessment of niacin status in young men: levels of erythrocyte niacin coenzymes and plasma tryptophan[J]. *J Nutr*, 1989, 119(12):1949-1955.
- [115] Freese R, Aarsland TE, Bjørkevoll M. Pantothenic acid - a scoping review for nordic nutrition recommendations 2023[J]. *Food Nutr Res*, 2023, 67: 10255.
- [116] Sanvictores T, Chauhan S. Vitamin B5 (pantothenic acid) [M/OL]//Anon. StatPearls[Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK563233 [2024-05-31]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33085380/>.
- [117] Lanska DJ. The discovery of niacin, biotin, and pantothenic acid [J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61(3):246-253.
- [118] Khaksari M, Mazzoleni LR, Ruan C, et al. Data representing two separate LC-MS methods for detection and quantification of water-soluble and fat-soluble vitamins in tears and blood serum [J]. *Data Brief*, 2017, 11:316-330.
- [119] Agrawal S, Agrawal A, Said HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2016, 311(3):C386-C391.
- [120] Saleem F, Soos MP. Biotin deficiency[M/OL]//Anon. StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing, 2024: NBK547751 [2024-05-31]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547751/>.
- [121] Oguma S, Ando I, Hirose T, et al. Biotin ameliorates muscle cramps of hemodialysis patients: a prospective trial[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 227(3):217-223.
- [122] Gehrig KA, Dinulos JGH. Acrodermatitis due to nutritional deficiency[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2010, 22(1):107-112.
- [123] Lakdawala N, Grant-Kels JM. Acrodermatitis caused by nutritional deficiency and metabolic disorders[J]. *Clin Dermatol*, 2017, 35(1):64-67.
- [124] Mock DM, Quirk JG, Mock NI. Marginal biotin deficiency during normal pregnancy[J]. *Am J Clin Nutr*, 2002, 75(2): 295-299.
- [125] Mock DM. Marginal biotin deficiency is common in normal human pregnancy and is highly teratogenic in mice[J]. *J Nutr*, 2009, 139(1):154-157.
- [126] Reichsoellner M, Raggam RB, Wagner J, et al. Clinical evaluation of multiple inflammation biomarkers for diagnosis and prognosis for patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(11):4063-4066.
- [127] Eng WK, Giraud D, Schlegel VL, et al. Identification and assessment of markers of biotin status in healthy adults[J]. *Br J Nutr*, 2013, 110(2):321-329.
- [128] Mock DM. Biotin: From Nutrition to Therapeutics[J]. *J Nutr*, 2017, 147(8):1487-1492.
- [129] Scaglione F, Panzavolta G. Folate , folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing[J]. *Xenobiotica*, 2014, 44(5):480-488.
- [130] Visentin M, Diop-Bove N, Zhao RB, et al. The intestinal absorption of folates[J]. *Annu Rev Physiol*, 2014, 76:251-274.
- [131] Verlinde PHCJ, Oey I, Hendrickx ME, et al. L-ascorbic acid improves the serum folate response to an oral dose of [6S]-5-methyltetrahydrofolic acid in healthy men[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2008, 62(10):1224-1230.
- [132] Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, et al. The Concept of Folic Acid in Health and Disease[J]. *Molecules*, 2021, 26(12): 3731.
- [133] Skoutakis VA, Acchiardo SR, Meyer MC, et al. Folic acid dosage for chronic hemodialysis patients[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 18(2):200-204.
- [134] Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, et al. Biomarkers of Nutrition for Development-Folate Review[J]. *J Nutr*, 2015, 145(7):1636s-1680s.

(2024-06-26 收稿 ; 2024-07-18 修回)

(责任编辑: 颜文娟)

蔡 威, 杨 桦, 王新颖, 等. 成人肠外营养维生素应用专家共识. 肠外与肠内营养, 2024, 31(4): 193-210.