

小儿肠外营养指南：维生素

参加指南制定的欧洲儿科胃肠肝病和营养学会 (ESPGHAN)/欧洲儿科研究学会 (ESPEN)/欧洲肠外肠内营养学会 (ESPR)/中国肠外肠内营养学会 (CSPEN) 专家共 46 位, 因篇幅有限, 本文不一一列出, 可参考原文。中文指南翻译校订专家组名单按姓氏拼音排序如下: 蔡威 (上海交通大学医学院附属新华医院), 曹云 (复旦大学附属儿科医院), 陈洁 (浙江大学医学院附属儿童医院), 陈平洋 (中南大学湘雅二医院), 成怡冰 (郑州市儿童医院), 冯一 (上海交通大学医学院附属新华医院), 江米足 (浙江大学医学院附属儿童医院), 刘俐 (西安交通大学第一附属医院), 盛晓阳 (上海交通大学医学院附属新华医院), 汤庆娅 (上海交通大学医学院附属新华医院), 王丽杰 (中国医科大学附属盛京医院), 王晓玲 (首都医科大学附属北京儿童医院), 王莹 (上海交通大学医学院附属新华医院), 王玉梅 (郑州大学第三附属医院), 魏菊荣 (深圳市儿童医院), 颜伟慧 (上海交通大学医学院附属新华医院), 张顺国 (上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心), 张婷 (上海交通大学附属儿童医院), 庄思齐 (中山大学附属第七医院)。

2016 年, 由欧洲儿科胃肠肝病和营养学会 (ESPGHAN)、欧洲儿科研究学会 (ESPR)、欧洲肠外肠内营养学会 (ESPEN) 三个欧洲学术组织, 联合蔡威教授为代表的中国肠外肠内营养学会 (CSPEN) 儿科学组, 共同修订、发布了最新的《儿科肠外营养指南》, 2018 年 6 月发表于《Clinical Nutrition》(临床营养) 杂志, 12 月在《中华儿科杂志》发布了“推荐意见节译”。该指南共 14 个部分, 其中第 9 篇《儿科肠外营养: 维生素》是维生素在儿科肠外营养中应用的相关内容。虽然指南已经刊发关键内容的节译, 但尚未进行各章节的正式全文翻译发布。随着儿科肠外营养特别是维生素领域的临床认识、运用的快速发展, 为了更好地帮助广大儿科医师科学运用肠外营养中的维生素制剂, 作为指南制定者之一——中国肠外肠内营养学会 (CSPEN) 儿科学组, 特邀请国内各领域专家对指南的维生素章节进行了全文翻译与校订。并根据指南原则, 在原指南“欧美市场上可见用于肠外营养的维生素制剂 (单品/复合)”的基础上, 补充添加了“中国市场上可见用于肠外营养的维生素制剂 (单品/复合)”, 供各位同道参考。

本文原文为指南系列第 9 篇, 所有章节条目等均为“9”字头, 为保持原文风貌, 未作调整。

9.1 研究方法

文献检索: 对 2004—2014 年间发表的论文进行检索, 检索日期为 2014 年 12 月 27 日。作者共复习了 150 篇文献摘要, 对每个章节进行单独检索, 检索内容涵盖所选论文的参考文献, 适当保留了已发表指南中的相关文献。检索关键词: 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、吡哆醇、维生素 B₁₂、钴胺素、烟酸、泛酸、生物素、叶酸; 年龄范围: 0 到 18 岁 (儿童、男孩、女孩、青少年、儿科、婴儿、新生儿、幼儿、学龄儿童); 语言: 英语。

9.2 概述

生长和发育需要充足的维生素。在过去 30 年里, 这一领域少有新的研究数据发表。经肠外途径补充维生素通常是将不同维生素混合后使用。一些维生素可能会吸附在输液器管壁上和/或遇光降解, 而且易受环境湿度和温度的影响。因此, 维生素实际输入患者体内剂量可能远低于预期剂量, 尤其是维生素 A 以及输液限速的早产儿。目前还没有确定儿童和新生儿肠外应用维生素的适宜供给量。市面上适用于早产儿和新生儿的维生素制剂较少。尽管不同制剂药理学特性不同 (水溶性和脂溶性维生素混合制剂或单一脂溶性维生素的制剂), 但适合婴儿使用的制剂中脂溶性维生素含量基本相同。考虑到潜在的毒性问题, 不建议将含有丙二醇和聚山梨醇酯添加剂的成人制剂应用于婴儿。此外, 急、慢性疾病儿童的维生素需要量可能不同, 但研究数据很少。目前所有关于静脉补充维生素剂量的研究, 均测定商品化混合溶液 (葡萄糖-氨基酸溶液或者脂肪乳剂) 中的维生素含量, 因此当前推荐是基于特定制剂的成分含量。先前的肠外维生素推荐剂量已经在临床实践多年, 并未出现明显的不良反应^[1-3]。肠外营养维生素使用推荐见表 1。

9.3 脂溶性维生素 (维生素 A、D、E 和 K)

由于脂溶性底物通过母胎传输有限, 所以婴儿尤

表 1 肠外营养维生素使用推荐

编号	使用推荐
R 9.1	婴儿和儿童使用肠外营养时应添加维生素 (LoE 4, RG 0, 强烈推荐)
R 9.2	应尽可能将水溶性和脂溶性维生素添加到脂肪乳剂或含有脂肪的混合液中以增加维生素的稳定性 (LoE 4, RG 0, 强烈推荐)
R 9.3	在条件允许的情况下, 需每天补充维生素; 脂溶性维生素应与脂肪乳剂同时使用。维生素 K 每周只需给予 1 次。理论上, 每周 2 次或 3 次间歇性使用可能会造成体内含量短暂性增高, 并导致一些不良反应 (LoE 4, RG 0, 强烈推荐)
R 9.4	婴儿和儿童补充维生素的最佳剂量和输注条件尚未确定。推荐剂量见表 2, 但主要基于专家意见 (GPP, 条件性推荐)
R 9.5	尚无充分证据支持维生素浓度监测具有临床意义, 所以不推荐常规监测维生素浓度 (维生素 D 除外)。对于长期肠外营养 (数周) 的患儿, 可能需要根据临床症状进行监测 (LoE 4, RG 0, 条件性推荐)
R 9.6	肠外营养补充维生素 A 剂量: 早产儿 700~1 500 IU/(kg·d) 或 227~455 μg/(kg·d), 足月儿 150~300 μg/(kg·d) 或 2 300 IU/d (697 μg/d), 儿童 150 μg/d (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)
R 9.7	脂溶性维生素应尽可能与脂肪乳剂一起配制使用, 因水溶性液体会造成维生素 A 的大量丢失 (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)
R 9.8	肠外营养中维生素 D 推荐剂量: 早产儿 200~1 000 IU/d 或 80~400 IU/(kg·d), 12 个月以下的足月儿 400 IU/d 或 40~150 IU/(kg·d), 儿童 400~600 IU/d (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)
R 9.9	接受长期肠外营养的患儿应定期检测维生素 D 水平, 防止发生维生素 D 缺乏症。对于 25 羟维生素 D 血清浓度 < 50 nmol/L 的患儿, 应额外补充维生素 D (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)
R 9.10	部分肠外营养以及在逐渐脱离肠外营养期间的患儿应考虑口服补充维生素 D (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)
R 9.11	若肠外营养使用含有长链多不饱和脂肪酸和维生素 E 的新型脂肪乳剂, < 11 岁的患儿维生素 E 总剂量应不超过 11 mg/d (LoE 2+, RG B, 强烈推荐)
R 9.12	早产儿维生素 E 总剂量应为 2.8~3.5 mg/(kg·d), 但不应超过 11 mg/d (LoE 2+, RG B, 强烈推荐)
R 9.13	应采用血清维生素 E 与总血脂的比值来正确评估维生素 E 状况 (GPP, 条件性推荐)
R 9.14	肠外营养中应供给维生素 K 剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 10 μg/(kg·d), 儿童 200 μg/d (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)
R 9.15	可采用凝血功能间接评估低风险婴儿的维生素 K 状况, 但对维生素 K 缺乏症的诊断特异性低 (LoE 3, RG 0, 条件性推荐)
R 9.16	对于有风险的患儿, 有条件的医院应当检测异常凝血酶原 (PIVKA-II), 可作为亚临床维生素 K 缺乏的生物标志物 (LoE 3, RG 0, 条件性推荐)
R 9.17	对于无法口服维生素 K 或母亲服用维生素 K 代谢干扰药物的新生儿, 应根据当地规范使用特定的补充方案 (LoE 4, RG 0, 强烈推荐)
R 9.18	肠外营养中应供给维生素 C 剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 15~25 mg/(kg·d), 儿童 80 mg/d (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)
R 9.19	肠外营养中应添加维生素 B ₁ 剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 0.35~0.50 mg/(kg·d), 儿童 1.2 mg/d (GPP, 条件性推荐)
R 9.20	肠外营养中应供给维生素 B ₂ 剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 0.15~0.20 mg/(kg·d), 儿童 1.4 mg/d (GPP, 有条件推荐)
R 9.21	肠外营养中应供给维生素 B ₆ 剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 0.15~0.20 mg/(kg·d), 儿童 1.0 mg/d (GPP, 有条件推荐)
R 9.22	肠外营养中应给予维生素 B ₁₂ 剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 0.3 μg/(kg·d), 儿童 1 μg/d (GPP, 有条件推荐)
R 9.23	肠外营养中应供给烟酸剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 4.0~6.8 mg/(kg·d), 儿童 17 mg/d (GPP, 有条件推荐)
R 9.24	肠外营养中应供给泛酸剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 2.5 mg/(kg·d), 儿童 5 mg/d (GPP, 有条件推荐)
R 9.25	肠外营养中应供给生物素剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 5~8 μg/(kg·d), 儿童 20 μg/d (GPP, 有条件推荐)
R 9.26	肠外营养中应供给叶酸剂量: 12 月龄以下 (无论早产或足月) 56 μg/(kg·d), 儿童 140 μg/d。此建议是否恰当尚待证实 (LoE 3, RG 0, 强烈推荐)

其是低出生体质量儿, 出生时体内维生素储存量较低。早产儿缺乏脂溶性维生素风险更高, 究其原因: ①脂肪储存量较低; ②脂溶性维生素储存量较低; ③蛋白质和脂蛋白转运水平较低^[4-7]。因此, 推荐早产儿出生起开始补充足量的脂溶性维生素。

维生素 A 和 E 的最大吸收波长分别位于 330~350 nm 和 285~305 nm, 最易为上述波长附近的光所降解。红色塑料袋使 190~590 nm 波长的光无法穿透注射器, 琥珀色输液管也可以吸收 290~450 nm 波长的光, 均起避光作用。太阳光由包括紫外线在内的全

光谱光组成, 对维生素 A 和 E 是最为有害的因素。相比之下, 重症监护室的夜间照明灯和光疗灯对维生素 A 几乎没有降解作用。光照暴露会增加肠外营养液中过氧化物的产生, 在肠外营养溶液中添加多种维生素也无法起保护作用^[8]。维生素是否在管壁残留或遇光降解取决于维生素是添加入脂肪乳剂还是葡萄糖-氨基酸溶液中, 不同的脂溶性维生素间也有差别。

通常, 脂溶性维生素肠外供给每日剂量与口服推荐量相近 (虽然生物利用度较高, 但需求量也较高)。

9.3.1 维生素 A

维生素 A (类视黄醇物质 = 视黄醇 + β -胡萝卜素 + 类胡萝卜素) 在视觉、细胞分化和维持上皮细胞形态、免疫应答 (T 细胞功能)、生殖、生长和发育中起至关重要的作用。维生素 A 原活性化合物包括 β -胡萝卜素、 α -胡萝卜素和隐黄质。维生素 A 原的生物转化率在 3.6:1 至 28:1 之间。膳食参考摄入量以视黄醇活性当量 (RAEs) 表示。1 RAE = 1 μ g 视黄醇 = 12 μ g β -胡萝卜素 = 24 μ g α -胡萝卜素 = 24 μ g β -隐黄质, 1 RAE = 3.33 IU 维生素 A。

维生素 A 储存在肝脏中, 释放后与视黄醇结合蛋白 (RBP) 形成复合物, 进入血液后, 与甲状腺素转运蛋白进一步结合成复合体^[9]。据报道预防性补充维生素 A 可预防支气管肺发育不良的发生, 并减少对氧疗的需求^[10-11]。许多临床情况会导致维生素 A 缺乏, 如感染 (脓毒症、HIV 感染)、烧伤、机械通气、激素、肝胆功能不全、肾衰竭、创伤、血液病、肠功能障碍 (无 β 脂蛋白血症)、蛋白质-能量营养不良、锌缺乏和囊性纤维化等。早产儿的维生素 A 适宜摄入量仍存在争议, 并且极低出生体质量儿血浆维生素 A 的适宜浓度也不清楚。一般认为, 血清浓度 < 200 μ g/L (0.7 μ mol/L) 表明早产儿缺乏维生素 A, < 100 μ g/L (0.35 μ mol/L) 表明严重缺乏和肝脏储存耗竭。6 个月以上儿童 (包括成人) 的正常值范围为 300 ~ 800 μ g/L (1.05 ~ 2.8 μ mol/L)。维生素 A 水平也可通

过血清视黄醇 (HPLC 法, 正常范围 1 ~ 3 μ mol/L) 或视黄醇结合蛋白浓度 (< 0.48 mmol/L 与严重维生素 A 缺乏相关) 评估。肌注维生素 A 后, 血浆视黄醇结合蛋白应答^[12-13]和血清视黄醇浓度均相对升高^[14], 可用作评估维生素 A 营养状况。应激状态下测定血清视黄醇不准确, 建议用视黄醇结合蛋白 / 甲状腺素转运蛋白比值代替^[9]。

当维生素 A 及水溶性维生素一起与葡萄糖-氨基酸溶液混合输注时, 大量维生素 A 因遇光分解或吸附在管壁上而造成损失。因此对早产儿已经提出使用长度较短的输液器、更短的输注时间、采用更稳定的维生素 A 棕榈酸酯或者将复合维生素与脂肪乳剂混合输注^[15-17]。

据报道, 肠外维生素 A 的总摄入量低于预期剂量的 40%^[15, 18-19]。造成维生素 A 损失的主要原因是输注的第 1 个小时吸附在输液器管壁上, 而维生素 A 棕榈酸酯吸附到管壁上的量会少很多。聚氨酯“细管”比标准 PE 管更容易吸附亲脂性物质^[20]。PE 和 PVC 管均会吸附维生素 A。将维生素 A 添加入脂肪乳剂中是减少损失的最可行方案。

表 1、2 列出了静脉用维生素 A 的建议。早产儿除了肠外补充 (400 IU/d) 和肠内补充 (1 500 IU/d) 外, 补充维生素 A 棕榈酸酯 (1 000 IU/d 维生素 A) 28 天, 可使血清维生素 A 水平比出生时显著升高, 但个体差

表 2 早产儿、婴儿和儿童肠外补充脂溶性和水溶性维生素推荐量

维生素	早产儿	12 月龄以内	1 ~ 18 岁
维生素 A ¹⁾	700 ~ 1500 IU/(kg·d) 或 227 ~ 455 μ g/(kg·d)	150 ~ 300 μ g/(kg·d) 或 2 300 IU/d (697 μ g/d)	150 μ g/d
维生素 D ²⁾	200 ~ 1 000 IU/d 或 80 ~ 400 IU/(kg·d)	400 IU/d 或 40 ~ 150 IU/(kg·d)	400 ~ 600 IU/d
维生素 E ³⁾	2.8 ~ 3.5 mg/(kg·d) 或 2.8 ~ 3.5 IU/(kg·d)	2.8 ~ 3.5 mg/(kg·d) 或 2.8 ~ 3.5 IU/(kg·d)	11 mg/d 或 11 IU/d
维生素 K	10 μ g/(kg·d) (推荐, 但与当前使用剂量不符) ⁴⁾	10 μ g/(kg·d) (推荐, 但与当前使用剂量不符) ⁴⁾	200 μ g/d
维生素 C	15 ~ 25 mg/(kg·d)	15 ~ 25 mg/(kg·d)	80 mg/d
维生素 B ₁	0.35 ~ 0.50 mg/(kg·d)	0.35 ~ 0.50 mg/(kg·d)	1.2 mg/d
维生素 B ₂	0.15 ~ 0.2 mg/(kg·d)	0.15 ~ 0.2 mg/(kg·d)	1.4 mg/d
维生素 B ₆	0.15 ~ 0.2 mg/(kg·d)	0.15 ~ 0.2 mg/(kg·d)	1.0 mg/(kg·d)
烟酸	4 ~ 6.8 mg/(kg·d)	4 ~ 6.8 mg/(kg·d)	17 mg/d
维生素 B ₁₂	0.3 μ g/(kg·d)	0.3 μ g/(kg·d)	1 μ g/d
泛酸	2.5 mg/(kg·d)	2.5 mg/(kg·d)	5 mg/d
生物素	5 ~ 8 μ g/(kg·d)	5 ~ 8 μ g/(kg·d)	20 μ g/d
叶酸	56 μ g/(kg·d)	56 μ g/(kg·d)	140 μ g/d

注: 1) 1 μ g RAE (视黄醇活性当量) = 1 μ g 全反式视黄醇 = 3.33 IU 维生素 A。对于婴儿, 维生素 A 与水溶性溶剂配制时常用剂量每天约 920 IU/kg, 与脂肪乳剂配制时每天 230 ~ 500 IU/kg。由于在水溶液中损失较多, 所以估计实际剂量为每天 300 ~ 400 IU/kg。足月儿推荐补充的每日肠外剂量为 2 300 IU, 早产儿约为 700 ~ 1 500 IU/kg^[2, 9, 17, 49, 55, 95]。2) 出于实际考虑, 早产儿和足月儿的维生素 D 推荐剂量可根据绝对剂量或每公斤体质量给予。3) 早产儿和足月儿的上限剂量不应超过 11 mg/d; 然而同时使用新型脂肪乳剂和多种维生素后, 每日维生素 E 剂量增加后未显示出明显不良反应。需进一步开展研究以确定儿童和青少年补充维生素 E 剂量的上限。4) 当前多种复合维生素制剂提供的维生素 K 剂量较高却没有明显的不良临床反应。此剂量与预防新生儿维生素 K 缺乏性出血无关

异较大, 32% 的患儿仍然 $< 200 \mu\text{g/L}$ [21]。

在早产儿中, 维生素 A 缺乏可能在呼吸道感染和支气管肺发育不良 (BPD) 的发展中扮演重要角色。最近调查显示, 大约 76% 的极低出生体质量儿缺乏维生素 A, 足月新生儿比例是 63%。胎龄和出生体质量越小则维生素 A 缺乏比例越高 [4]。另一项调查显示, 超过 80% 的新生儿科在新生儿出生前 3 天内开始补充维生素 [22]。患有 BPD 的早产儿血浆 β -胡萝卜素和维生素 A 浓度较低 [23]。I 级证据仅适用于胎龄 < 32 周或出生体质量 $< 1\,500 \text{ g}$ 极低出生体质量儿。Cochrane 评价发现维生素 A 供给与生后 1 个月婴儿的死亡率降低或氧气需求量减少以及矫正胎龄 36 周存活的超低出生体质量儿 (出生体质量 $< 1\,000 \text{ g}$ 的早产儿) 需氧量降低有关 [24]。这篇综述最近更新后, 这一结果进一步得到了 9 项符合纳入标准的临床随机对照 (RCT) 研究证实 [25]。此外, 一项大样本量研究中, 对 88% 存活婴儿的发育评估显示, 纠正月龄 18~22 月龄间的早产儿神经发育评估没有差异。在使用不同维生素 A 剂量方案的研究中报道了类似的结果。有关早产儿视网膜病变 (ROP) 的三项研究表明, 补充维生素 A 的婴儿视网膜病变发病率降低, 但对动脉导管未闭自发闭合率、院内脓毒症感染率或脑室内出血发生率无影响。除了肌肉注射维生素 A 会造成局部疼痛外, 未见任何不良反应的报道。

最近一项临床随机对照双盲试验研究了 ω -3 脂肪酸对早产儿氧化应激和维生素 A 及 E 水平的影响。多种油脂乳剂 (SMOF) 导致氧化应激显著降低, 但 SMOF 和对照组 (20% 英脱利匹特) 干预 14 天后血清维生素 A 水平均显著升高。研究期间, 两组均有补充维生素 [26]。

有些研究从新生儿出生起至生后 28 天内采用肌肉注射维生素 A, 方案包括 4 000~5 000 IU/次, 每周 3 次或者隔天 2 000 IU/次。其中一项研究以视黄醇棕榈酸酯加入脂肪乳剂中来补充维生素 A, 前 2 周每天补充量相当于 700 RE/(kg·d), 接下来 2 周 600~700 RE/(kg·d); 对照组和研究组婴儿均使用“标准”维生素 A, 研究结论为临床医师是否需用多次肌肉注射维生素 A 的方法来预防 BPD 应考虑当地该病的发病率、治疗价值、其他益处以及治疗的可接受性。与反复肌注相比, 脂肪乳剂中添加维生素 A 的优势、安全性和可接受性需在进一步的研究中证实。

NICHD 研究进行 12 次肌肉注射, 每次 5 000 IU 的方案补充维生素 A [27]。与该方案相比, 每周 1 次 15 000 IU 的补充方案效果较差, 而剂量较高方案 (每

次 10 000 IU, 每周 3 次) 也无法纠正维生素 A 缺乏 [血清视黄醇 $< 200 \mu\text{g/L}$, 视黄醇结合蛋白 $< 2.5 \text{ mg/dL}$, 和/或相对剂量反应试验 (RDR) $> 10\%$] [28]。Porcelli 等 [29] 研究提到给予超低出生体质量儿肌注维生素 A (每次 5 000 IU, 每周 3 次, 相当于 2 143 IU/d) 以预防 BPD, 可使每日维生素 A 的摄入量达到推荐标准, 但维生素 A 无法用来预测 ROP 手术。

改良的肠外供给维生素方案是将维生素 A 量增加 35% 并与脂肪乳剂预混, 这样极低出生体质量儿血浆维生素 A 浓度更高 [30]。

维生素 A 中毒很少见, 但可能会发生, 例如肝肾功能障碍时经静脉补充维生素 A。维生素 A 缺乏与中毒间的窗口相对较窄。急性中毒 (约 $> 150\,000 \mu\text{g}$) 可出现颅内压增高 (头痛、恶心、呕吐、眩晕、视力模糊、肌肉不协调); 慢性中毒 (约 $30\,000 \mu\text{g/d}$) 表现为骨骼异常 (畸形、骨折)、皮炎、脱发、共济失调、肌肉疼痛、唇炎、皮肤病、视力障碍、假性脑瘤、肝细胞坏死、高脂血症和维生素 K 抑制。维生素 A 中毒可以通过检测视黄酯的浓度诊断 [31]。

总之, 脂肪乳剂添加棕榈酸视黄酯的方式输注可改善维生素 A 输注效率, 而采用避光输液器保护维生素 A 的方式效果甚微。早产儿肠外补充维生素的剂量建议根据实际测定的维生素水平而定。大多数研究是将水溶性和脂溶性维生素添加至水溶性溶液中完成。尚不清楚婴儿的实际需要量。从临床角度来看, 极低出生体质量儿补充维生素 A 与生后 1 个月内死亡率减少或需氧量减少, 以及 ROP 发病率降低相关。与对照组相比, 18~22 月龄婴儿神经发育则没有差异 [24]。

9.3.2 维生素 D

肠外营养中维生素 D 推荐剂量及注意事项见表 1、2。维生素 D 的主要功能是调节钙磷代谢, 对骨骼健康至关重要。先前讨论了维生素 D 的其他作用, 例如预防免疫相关疾病、感染性疾病、心血管疾病和癌症。但是, 高质量的研究结果不足以支持补充维生素 D 能改变上述临床结局 [32]。最近, 有几篇关于肠外营养减量期间及停用后患儿维生素 D 缺乏和骨密度降低的报道 [33-37]。

ESPGHAN 营养学委员会 [32]、美国儿科学会 [38] 以及美国医学会 [39] 推荐婴儿维生素 D 摄入量 (所有来源) 为 400 IU/d, 儿童和青少年为 600 IU/d。目前市售的乳剂和多种维生素溶液通常含有 400 IU/d 维生素 D, 这一静脉注射剂量似乎不会引起维生素 D 缺乏。因此建议儿童和青少年维生素 D 补充量为 400~600 IU/d。在婴幼儿中, 血清 25 羟维生素 D 浓度 $> 50 \text{ nmol/L}$ 表

明维生素D充足^[32,38]。

早产儿肠外营养维生素D的适宜需求量尚不清楚。目前的推荐建议有很大差异^[40-43]。有学者建议,只需30 IU/(kg·d)静脉注射即可能足够^[40]。然而,美国儿科学会营养分会建议提供200~400 IU/d的维生素D,以达到50 nmol/L的正常25羟维生素D浓度^[41]。

ESPGHAN营养学委员会认为,维生素D急性中毒的阈值尚不明确。长期摄入量高达10 000 IU/d或血清25羟维生素D浓度高达240 nmol/L似乎是安全的。血清维生素D浓度>375 nmol/L与急性高钙血症和高磷血症有关。急性维生素D中毒通常由于维生素D剂量远高于10 000 IU/d,但很少见^[32]。美国医学会确定的可耐受最高摄入量为:0~6个月婴儿1 000 IU/d,7~12个月婴儿1 500 IU/d,1~3岁儿童2 500 IU/d,4~8岁儿童3 000 IU/d,9~18岁儿童和青少年(和成人)4 000 IU/d^[39]。

9.3.3 维生素E

维生素E(生育酚)是一种脂溶性和强生物抗氧化性维生素,大多数肠外营养脂肪乳剂都有添加。它是细胞主要的膜结合抗氧化剂,通过抑制脂质过氧化来保护生物膜的完整性^[44-49]。生育酚以不同的亚型 α 、 β 、 γ 或 δ 存在,这取决于连接在色原烷醇环上甲基的数量和位置。不同的天然维生素E亚型在组成和生物活性方面不同。天然 α -生育酚具有最高的维生素E活性,因为有3个手性中心,且甲基均为R构型,称为RRR- α -生育酚。人血浆和组织中浓度最高的是 α -生育酚^[44,46]。植物油含有4种亚型,是维生素E最丰富的膳食来源,但它们大多富含 γ -生育酚^[46]。小麦胚芽、葵花籽、棉籽和橄榄油(植物幼芽和种子油)是RRR- α -生育酚(50%~100%)的丰富来源,而 γ -生育酚在大豆和玉米油中占主导地位^[50]。

α -生育酚IU转化为mg的换算方法:1 IU \times 0.67 mg RRR- α -生育酚,自然形式("d- α -生育酚");或1 IU \times 0.45 mg 全外消旋 α -生育酚,合成形式("dl- α -生育酚");或1 IU = 1 mg = 1 USP单位 dl- α -生育酚乙酸酯,用于多种维生素制剂静脉注射。

胎儿期维生素E储存通常发生在妊娠晚期,随着脂肪储存量增加,母胎维生素交换量增加^[4,27,49]。先兆子痫和妊娠期糖尿病会增加早产儿罹患维生素缺乏症的风险^[4-7]。

总体而言,由于可获得的数据有限,文献中没有关于维生素E需求的年龄差异。因为血浆含量不能反映组织浓度,所以早产儿维生素E缺乏的临床评估很困难^[46],因此需要谨慎对待^[30]。脂肪含量异常会影响

维生素E的状态,因此在有高脂血症的儿童和成人中血清 α -生育酚与血脂比降低(血清维生素E/总脂质<0.8 mg/g视为缺乏)被认为是最准确的评估维生素E水平的指标^[51]。早产儿肠外营养的大部分研究都集中在分析补充维生素E对发病率和死亡率的影响。据报道,维生素E作用取决于孕周,维生素E剂型和给药途径,每日总剂量,开始补充和摄入其他营养成分,如铁、硒、维生素A、多不饱和脂肪酸(PUFA)^[6,52]。维生素E几乎不受光照的影响,因此不需要对肠外营养输注装置进行特定保护。有一部分 α -生育酚会被输液管路的材质所吸收,这可以通过与脂肪乳剂同时给药或使用维生素E酯来防止^[49,53]。脂质过氧化的风险可能会增加,这对于在重症监护条件下经常暴露于氧化应激的早产儿尤为重要^[30,54-55]。

早产儿在早期使用维生素E,血清维生素E浓度在1.0~3.5 mg/dL,可降低ROP的严重程度,减少失明,降低颅内出血的发生率和病情严重程度以及减缓BPD的病情进展^[7,56-57];但>3.5 mg/dL会增加脓毒症和坏死性小肠结肠炎发生的风险^[58-59],这可能是由于经氧化途径的细菌分解率较低。与高血清生育酚水平相关的感染和出血风险增加的机制尚不清楚^[6,51]。因此,目前的建议是使用有利于维持血清生育酚在正常范围(1~2 mg/dL)的剂量,并在开始肠外营养后尽早使用^[6,51]。

各种脂肪乳剂中维生素E亚型剂量和类型可以有很大差异,特别是 α -亚型^[5,50]。第一代脂肪乳剂为100%大豆油来源^[5,45]。大豆油是高浓度(57.8%)PUFA的良好来源,但它主要含有 γ -生育酚^[46],因此能降低抗氧化能力^[45-46],对炎症反应及免疫系统产生负面影响^[5,45,60]。长链三酰甘油(LCT)和中链三酰甘油(MCT)混合乳剂中的维生素E比单独使用LCT的脂肪乳剂更稳定^[44,46,61-62]。

新一代脂肪乳剂包括纯橄榄油、纯鱼油或由大豆油、橄榄油、MCT和鱼油组成的混合制剂^[49,55,63-66]。由大豆油、橄榄油、MCT和鱼油组成的第三代脂肪乳剂是PUFA、能量、单不饱和脂肪酸和 ω -3多不饱和脂肪酸的良好来源^[30,44,67-69]。这些脂肪乳剂还含有较多的维生素E,能够增加血清 α -生育酚浓度,更好地保护肝脏^[53,55,58]。与含有LCT的大豆油乳剂相比,20%长链三酰甘油/中链三酰甘油(LCT/MCT)用于早产儿肠外营养有重要的临床优点和等量的维生素E含量^[70]。纯鱼油和新一代脂肪乳液混合物富含 α -生育酚^[50],可防止脂质过氧化,这可归因于大剂量的长链多不饱和脂肪酸(LC-PUFA)^[30,44]。事实上,新一代脂

脂肪乳剂所补充的生育酚剂量取决于脂质来源和脂肪乳剂的储存寿命,并要根据 EPA 和 DHA 中的双键数量计算^[71-72];当使用富含 PUFA 的脂肪乳剂时,脂质氧化的风险更高^[44]。脂质过氧化物不稳定,被转化为丙二醛和烃类,这些新的氢过氧化物不稳定,可以引发氧化应激并氧化蛋白质和 DNA^[73]。

为使早产儿肠外营养期间血清维生素 E 维持在正常范围,补充剂量应为 2.8 mg/(kg·d)。一般来说,对婴儿的建议为 2.8~3.5 mg/(kg·d),儿童患者最大剂量为 7 mg/d^[55](表 1、2)。由于目前婴儿使用的脂肪乳剂中含有 α -生育酚,若同时使用含维生素 E 在内的多种维生素,其供给量明显超过当前建议。Porcelli 等^[29]发现肠外营养维生素 E 常规推荐剂量仅对 50%~80% 的早产儿来说是足够的。

作为保护措施,一些脂肪乳剂的 α -生育酚含量比大豆油乳剂中的 γ -生育酚含量高 4~5 倍。过去 10 年,进行了几项随机临床研究来分析这些新型脂肪乳剂与经典型脂肪乳剂在效果和耐受性上的差异。其中一些似乎是安全的,在早产儿和 5 个月至 11 岁的儿童中具有较好的耐受性^[54, 63, 74]。富含 ω -3 多不饱和脂肪酸的混合乳剂相对于 100% 大豆油脂肪乳剂能提高血清维生素 E 水平;这些新型脂肪乳剂通过 α -生育酚的抗氧化功能提高了患者的总抗氧化能力,从而保护肝功能和免疫功能及改善临床结局^[7, 74-78]。使用橄榄油脂肪乳剂肠外营养的婴儿,维生素 E 的状态和血浆脂肪酸成分优于使用大豆油脂肪乳剂的婴儿,并且与母乳喂养的新生儿更相似,这种效果可能是由于橄榄油脂肪乳剂中的 PUFA 含量较低(20%);因此,橄榄油脂肪乳剂可提高维生素 E/多不饱和脂肪酸(Vit E/PUFA)比值^[46, 62, 79-80]。据报道,这些脂肪乳剂在营养不良儿童中有降低氧化指数及抗炎的作用^[62, 79]。

膳食维生素 E 对预防非酒精性脂肪肝治疗效果的研究获得成功^[81-82]。最近在早产仔猪中进行的一项研究表明,纯鱼油脂肪乳剂中的 α -生育酚和添加到大豆油中的 α -生育酚可防止肠外营养相关肝损害(PNALD)指标(血清、肝组织中胆汁和脂质)升高,从而得出结论,维生素 E 在预防肠外营养相关肝损害中起着重要的保护作用^[83]。在最近的一项研究中,Shouroliakou 等^[27]发现,与使用标准脂肪乳剂的早产儿相比,在使用新型鱼油脂肪乳剂 14 天后,早产儿具有更高的总抗氧化能力,说明 ω -3 多不饱和脂肪酸能够减少氧化应激;此外,这些早产儿出院时胆红素水平显著降低。但是,尚不清楚为何维生素 E 或 ω -3 多不饱和脂肪酸能够带来这些益处^[78]。

欧洲医师经常将维生素配制到脂肪乳剂中,用在肠外营养中补充维生素,这样可以减少脂肪乳剂中过氧化物的产生^[84-85]。一种新型的可溶性维生素制剂,含有大豆油、甘油和卵磷脂,可用于婴儿肠外营养,每支含有 0.64 mL dl- α -生育酚,用法为 1 mL/kg,最大单日剂量 10 mL。每天使用的脂肪乳剂应考虑该制剂中的脂质含量^[64]。有一种冻干制剂适用于婴儿和 11 岁以下儿童,需配制后供静脉内给药,5 mL 冻干制剂能提供 7 mg 的 dl- α -生育酚乙酸酯。应根据检验结果判断维生素 E 缺乏或过量来调整每日剂量^[30]。11 岁以上儿童推荐剂量与成人一样 10 mL/d^[65]。

最新 Cochrane 评价得出结论,每日静脉注射固定剂量的维生素 E 是不可取的,因为血清生育酚水平与体质量之间存在反比关系。因此使用固定剂量小婴儿有过量摄入的风险,而大婴儿有缺乏风险^[46, 52]。患有短肠综合征(SBS)的儿童在停用肠外营养后会面临长时间不同营养素吸收障碍的特殊情况。因此,需要长期、定期监测,强化营养管理,以防止各种营养素缺乏,比如维生素 E^[86]。然而,需要更多的研究来确定不同年龄的患儿肠外使用维生素 E 的安全剂量^[6, 29, 55]。

总之,维生素 E 补充剂(作为多种维生素的一部分)和新型维生素制剂组合使用可导致给药量是推荐量的 2 倍。目前的数据表明,婴儿和 11 岁以下儿童可以通过肠外营养使用比以前推荐剂量(7 mg/d)更高的 α -生育酚,不仅无不良反应,还保护了肝脏,并将维生素 E 维持在更好的状态。因此,建议将使用肠外营养的婴幼儿维生素 E 剂量增加至 11 mg/d 或 11 IU/d。根据脂肪乳剂或多种维生素补充剂所提供的 EPA 和 DHA 的量,这个量似乎是安全和有益的。强烈建议根据婴儿的状况、临床情况和正在使用的脂肪乳剂的类型,开展个性化肠外营养治疗的研究。

9.3.4 维生素 K

维生素 K(叶绿醌)调节凝血因子 II、VII、IX、X 的羧化。蛋白 C 和蛋白 S 也依赖于维生素 K。维生素 K 在骨钙素合成中起作用,骨钙素是骨形成的标志。凝血因子不能穿过胎盘。维生素 K 推荐剂量见表 1、2。早产儿肌肉注射补充维生素 K(1 mg),接着给予 60 μ g/d(<1 000 g)和 130 μ g/d(>1 000 g)的肠外营养,其血浆维生素 K 水平高于孕 40 周的新生儿^[87]。如果早产儿每天 80 μ g/kg^[88]的肠外维生素 K 供应,再联合第 1 天的 1 mg 肌注可能过量。在生命的最初几周,较低的供应量就足够了。目前一些多种维生素制剂中含有大量维生素 K,接近 100 μ g/kg(高于肠内推

荐摄入量的10倍),但临床不良反应尚未见报道。另一方面,一些多种维生素制剂(例如 Cernevit™)中不含维生素K。特别是在治疗早产儿和新生儿时应该考虑到这一点。FAO/WHO建议至少每天摄入维生素K $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ ^[89],这是保守估计维持凝血因子合成所需维生素K的剂量^[90]。新生儿和婴儿缺乏维生素K会发生胃肠道、皮肤、颅内等出血。这类事件的风险因素包括:潜在疾病如囊性纤维化、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏、胆汁淤积(如胆道闭锁),母体药物(华法林、抗惊厥药、抗结核药物)和纯母乳喂养^[91]。

无法口服维生素K的新生儿或母亲服用了干扰维生素K代谢的药物时,出生时应静脉注射或肌内注射(因当地政策而异) $0.1 \sim 0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ 维生素K,确保每日摄入量充足,建议口服或肠外供给 $10 \sim 20 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[92-93]。

维生素K状况判断:经典的凝血试验对维生素K缺乏症诊断并非特异性。测量富含三酰甘油的脂蛋白携带的维生素K反映了近期食物中的摄入量,应该在禁食的个体中测量。对于有风险的患者群体,异常凝血酶原(PIVKA-II)似乎是判断亚临床维生素K缺乏的有效标志物^[90]。

9.4 水溶性维生素(维生素B族、维生素C、烟酸、泛酸、生物素和叶酸)

目前肠外的推荐剂量是专家基于肠外和肠内摄入的生化反应比较差异而提出的建议。通常,每日肠外水溶性维生素剂量比每日口服推荐的允许量高几倍(由于需要量和尿排泄增加)。因为缺乏该领域的随机对照试验,并且在临床实践中没有明显的不良反应,所以建议维持之前推荐的剂量^[1-3]。但是,对于硫胺素(维生素B₁),早产儿的需求可能高于先前的推荐量^[94]。

水溶性维生素必须定期规律给药,除了维生素B₁₂,都不会大量储存。过多的剂量由肾脏排泄,几乎没有毒性。足月儿童和儿童似乎可适应维生素摄入量的巨大变化。相比之下,<1 500 g的婴儿出现某些维生素显著升高而其他维生素则降低,表明这些婴儿对高剂量或低剂量摄入的适应能力较低^[95-96]。因此,可能需要为低出生体质量儿开发特定的维生素制剂^[1-2,97]。根据生产者的建议,一些小儿多种维生素制剂也可以减量后用于<3 kg或1 kg的婴儿。一些水溶性维生素(如维生素B₁、B₆、B₁₂和C)也有肠外应用的单一产品。

多种维生素与脂肪乳剂混合应用是一种减少脂质过氧化同时限制维生素损失的实用方法^[98-99]。用于新生儿的儿科肠外配方中的维生素B₁、B₂、B₆和C在

$2 \sim 8 \text{ }^\circ\text{C}$ 下储存72小时内是稳定的。当在 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 下储存时,维生素C在48小时后呈现不稳定性^[100]。

9.4.1 维生素C

维生素C(抗坏血酸)是许多酶的辅酶和强抗氧化剂。成人体内平均含量为1 500 mg,每天消耗40~60 mg。成人维生素C需要量通常根据血清浓度和药代动力学数据确定^[101],但早产儿、足月儿童和大龄儿童的需要量尚不清楚。炎症性疾病需要更多的维生素C以维持正常的血清浓度^[101]。维生素C缺乏没有明确的临床指标。坏血病通常与严重营养不良相关,是维生素C耗尽或几乎耗尽的结果,在西方社会中非常罕见。

早产儿出生4周内每天输注维生素C $48 \text{ mg}/\text{kg}$,会使血清浓度显著高于足月儿童或大龄儿童^[102]。每天 $100 \text{ mg}/\text{kg}$ 维生素C肠外给药7天使血清浓度达脐动脉血水平的2倍^[103]。一项研究表明,对于大多数早产儿, $25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量是足够的^[94]。超早产儿的一项随机对照试验表明,在生命的最初28天内,补充较多或较少维生素C没有显著的有利或有害影响^[104]。因此,建议早产儿肠外营养中添加 $15 \sim 25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的维生素C^[105]。见表1、2。

9.4.2 硫胺素(维生素B₁)

焦磷酸硫胺素参与碳水化合物和脂质代谢,其需要量取决于碳水化合物的摄入量。硫胺素缺乏可导致脚气病,其是一种伴有神经和心血管症状的疾病。在使用肠外营养的婴幼儿中,硫胺素缺乏可引起严重的乳酸性酸中毒,而发生Wernicke脑病甚至会在数天至数周内死亡^[105-109]。腹部手术后使用不含硫胺素的外周肠外营养的患儿,术后第3天硫胺素浓度即低于正常范围^[110]。早产儿每天肠外给予 $780 \mu\text{g}/\text{kg}$ 硫胺素会使血浆中硫胺素含量比脐带血高10倍^[102],因而建议使用较低的肠外供给量(每天 $200 \sim 350 \mu\text{g}/\text{kg}$)。但Friel等^[94]不支持这项建议,在其研究中,肠外和肠内平均每天摄入 $510 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的硫胺素以维持正常的硫胺素功能状态,发现血浆中略低于脐带血浓度^[94]。因此,目前对早产儿每天 $200 \sim 350 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的肠外注射剂量可能太低,每天剂量高达 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 似乎更合适,但仍需要进一步的研究。维生素B₁推荐量见表1、2。

9.4.3 核黄素(维生素B₂)

核黄素参与能量代谢,其需要量与蛋白质摄入量有关。核黄素含量高低可通过测量血浆浓度和红细胞谷胱甘肽还原酶试验来评估。核黄素缺乏的临床表现包括黏膜充血、口腔炎、皮炎、眼部疾病和贫血。

核黄素对维持维生素 B₆ 和烟酸的正常功能也很重要。核黄素在肠外营养中迅速被光降解。一项研究显示早产儿肠内和肠外联合使用核黄素的耐受剂量达 624 μg/(kg·d)^[94]。但是,已有多项证据提示,肠外应用核黄素剂量高于 281~500 μg/(kg·d) 超出了需要量^[17, 111-113],因此,早产儿 0.15~0.2 mg/(kg·d) 的推荐剂量保持不变(表 1、2)。虽然根据 Greene 等^[2]的建议,1.4 mg/d 核黄素的推荐剂量,高出了足月儿和儿童的需要量,但由于缺乏毒性和实际需要量的研究,该推荐剂量仍维持不变。但是,一些使用肠外途径补充维生素 B₂ 的极低出生体质量儿血浆核黄素含量高出了脐血浓度的 50 倍。核黄素水平过高并无益处,因为核黄素的光降解产物可能是造成细胞损伤的氧化剂来源^[30]。大量核黄素(65%)会发生光降解,可以将水溶性维生素溶液添加至脂质溶液中使损失减半,此外,可使用避光输液器进一步减少损失^[98]。有关婴儿、儿童核黄素毒性症状和体征的数据不充分。尚未确定核黄素在婴儿、儿童肠外营养中的需要量。在极低出生体质量儿中,目前研究发现出生后补充核黄素会提高其血浆水平。Porcelli 等^[30]提出极低出生体质量儿使用维生素的改良方案,即通过脂肪乳剂中混入维生素以供给 0.19~0.35 mg/(kg·d) 的核黄素,生后第一个月血浆核黄素水平为 (133.3 ± 9.9) ng/mL,与使用 0.42~0.75 mg/(kg·d) 的标准组相比,这种改良方案使血浆核黄素水平降低 37%。核黄素摄入量与血浆核黄素浓度直接相关,因此极低出生体质量儿的血浆核黄素浓度至少在生后 1 个月期间部分依赖于使用剂量。

9.4.4 吡哆醇(维生素 B₆)

维生素 B₆ 有多种不同形式,如吡哆醇、吡哆醛、吡哆胺和磷酸吡哆醛(活性形式)^[94]。吡哆醇是超过 100 种酶的辅酶,这些酶主要参与糖酵解、糖异生、氨基酸代谢,包括转氨基、脱氨基、氨基酸在神经递质(多巴胺、血清素、谷氨酸等)中的脱羧作用^[94, 115-116]以及免疫系统的发育^[114]。它在合成鞘磷脂、血红蛋白、基因表达中也是必不可少的^[114-115]。

婴儿、儿童维生素 B₆ 缺乏与皮炎、贫血、癫痫发作、抑郁、脑病、免疫功能下降和高同型半胱氨酸血症(S-腺苷同型半胱氨酸累积导致)有关^[94, 114]。过量补充维生素 B₆ 会导致感觉神经纤维轴突变性,而引发疼痛性神经病和皮肤损伤^[114, 116]。早产儿的维生素 B₆ 相关酶系统高度不成熟。已经有报道显示,早产儿和足月儿之间维生素 B₆ 稳态存在差异。新生儿癫痫和维生素 B₆ 缺乏症的诊断和治疗应考虑到这一差异^[115]。

吡哆醇在治疗某些新生儿癫痫发作和高胱氨酸尿症中具有确定疗效。但是,尚无系统评价可指导维生素 B₆ 在治疗周围神经病变中的最大安全剂量和临床效用^[116-117]。

尚不清楚婴儿、儿童维生素 B₆ 肠外补充的适宜剂量。ESPGHAN 2005 指南建议婴儿剂量为 0.15~0.2 mg/(kg·d),儿童剂量为 1.0 mg/(kg·d)(表 1、2)。由于潜在毒性,婴儿应避免摄入超过 1.0 mg/(kg·d)^[49]。早产儿可以耐受相对较高的摄入量^[49, 94],但这些研究不足以改变当前建议。

9.4.5 钴胺素(维生素 B₁₂)

维生素 B₁₂ 是一种有机金属络合物,参与 DNA 核苷酸合成相关的代谢反应。0.6 μg/(kg·d) 的维生素 B₁₂ 摄入量可提高其血浆水平^[102]。目前推荐剂量的合理性仍有待确认。回肠末端切除术后婴儿、儿童存在维生素 B₁₂ 缺乏的风险,通常表现为血液系统或神经系统的症状。胃切除术或减肥手术后的患者也有维生素 B₁₂ 缺乏的风险。一项随机对照研究显示,在促红细胞生成素、铁和叶酸使用的同时添加维生素 B₁₂ 似乎有助于提高早产儿贫血的治疗效果^[118]。维生素 B₁₂ 推荐量见表 1、2。

9.4.6 烟酸(维生素 PP)

烟酰胺腺嘌呤二核苷酸和烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸是电子传递和能量代谢的辅酶,它们的合成需要烟酸的参与。烟酸缺乏造成糙皮病,以皮肤、胃肠道和神经系统症状为特征。类癌综合征也可发生烟酸缺乏症。没有关于烟酸毒性的报道。高剂量(3~9 g/d)的烟酸可引起面色潮红、恶心、呕吐、肝毒性、视力模糊和糖耐量降低^[9]。由于无更新的数据支持,需要进一步研究确认当前推荐建议在超低出生体质量儿中的合理性。推荐量见表 1、2。

9.4.7 泛酸(维生素 B₅)

泛酸(维生素 B₅) 是辅酶 A 合成所必需的,对脂肪酸代谢至关重要。很少有关于人类泛酸缺乏的报道。由于缺乏科学证据,尚不清楚婴儿、儿童对泛酸的需求。因此,肠外营养添加泛酸的推荐建议通常仅基于专家意见^[9, 119]。推荐量见表 1、2。

9.4.8 生物素

长期使用不含生物素的肠外营养及广谱抗生素会导致嗜睡、肌张力过低、易激惹、脱发、皮炎、厌食、面色苍白、舌炎、恶心、感觉过敏、肌肉疼痛,以及血清胆固醇、胆色素升高。在短肠综合征患儿中已经发现了由于继发性生物素缺乏引起的反复乳酸性酸中毒^[120]。尚无与生物素有关的毒性报道,当前建议的合

表 3B 欧洲和美国市场上可肠外使用的单一维生素产品

维生素	产品名称
维生素 A	Aquasol A 水溶性维生素 A 制剂
维生素 D	Calcitriol 骨化三醇 Paracalcitol 旁卡西醇 Doxercalciferol 度骨化醇
维生素 K	Phytonadione 植物甲萘醌 Kanavit 维生素 K
维生素 B ₁	Thiamine 硫胺素
维生素 B ₆	Pyridoxine 吡哆醇 Pyridoxin Leciva 吡咯烷酮卵磷脂
维生素 B ₁₂	Cyanocobalamin 氰钴维生素 Vitamin B ₁₂ 维生素 B ₁₂
维生素 C	Ascorbic acid 抗坏血酸 Acidum ascorbicum Biotika 抗坏血酸 Vitamin C-Injektapas 维生素 C 注射剂
叶酸	Folic acid 叶酸

荐叶酸剂量为 56 μg/(kg·d), 儿童为 140 μg/d^[49](表 1、2)。在需要时, 作为改善促红细胞生成素的治疗, 肠外营养剂量为 35~100 μg/(kg·d)^[118, 123]。因为文献研究数量和类型有限, 仍需要进一步研究^[49, 124], 因此仍保持目前的推荐意见。

9.5 国内外维生素产品

表 3 列出了欧洲和美国市场上可肠外使用的多种维生素和单一维生素产品(部分基于参考文献[9])。表 4 为中国市场上可见用于肠外营养的维生素制剂(单品/复合)。

参考文献:

[1] Ehrenkranz RA. Iron, folic acid and vitamin B₁₂ [M]// Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, et al. Nutritional needs of the

表 4A 中国市场上可肠外使用的多种维生素产品

产 品	规格	A	D	E	K ₁	C	B ₁	B ₂	B ₃	B ₅	B ₆	B ₇	B ₉	B ₁₂
成人														
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					200 mg	10 mg	5 mg						
注射用复方维生素(3)						200 mg	10 mg	5 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	1.815 mg	5 μg	9.1 mg	0.15 mg									
注射用脂溶性维生素(II)		0.99 mg	5 μg	9.1 mg	0.15 mg									
		1 940 μg	5 μg	9 100 μg	150 μg									
		(3 300 IU)	(200 IU)	(10 IU)										
		450.0~	2.25~	4.10~	67.5~									
		595.0 μg	3.00 μg	5.00 mg	90.0 μg									
注射用水溶性维生素						113 mg	3.1 mg	4.9 mg	40 mg	16.5 mg	4.9 mg	60 μg	0.4 mg	5.0 μg
注射用多种维生素(12)	5 mL	3 500 IU	220 IU (D ₃)	10.2 mg		125 mg	5.8 mg	5.67 mg	46 mg	16.15 mg	5.5 mg	0.069 mg	0.414 mg	0.006 mg
儿童														
脂溶性维生素注射液(I)	10 mL	2 300 IU	400 IU	6.4 IU	0.2 mg									
注射用脂溶性维生素(I)		0.69 mg	D ₂ 0.01 mg	6.4 mg	0.2 mg									
		0.31~	0.0045~	2.9~	0.09~									
		0.415 mg	0.006 mg	3.5 mg	0.12 mg									
小儿多种维生素注射液(13)	A 瓶 4 mL, B 瓶 1 mL	2 300 IU	400 IU	7 IU	0.2 mg	80 mg	1.2 mg	1.4 mg	17 mg	5 mg	1 mg	0.02 mg	0.14 mg	0.01 mg
小儿注射用多种维生素(13)	A 瓶 4 mL, B 瓶 1 mL	2 300 IU	400 IU	7 IU	0.2 mg	80 mg	1.2 mg	1.4 mg	17 mg	5 mg	1 mg	0.02 mg	0.14 mg	0.01 mg

表 4B 中国市场上可肠外使用的单一维生素产品

维生素 A 注射液
维生素 D ₂ 注射液
维生素 D ₃ 注射液
维生素 E 注射液
维生素 K ₁ 注射液
维生素 C 注射液
注射用维生素 C
维生素 B ₁ 注射液
维生素 B ₂ 注射液
维生素 B ₆ 注射液
注射用维生素 B ₆
维生素 B ₁₂ 注射液

注：由于可用于肠外的单一维生素制剂规格厂家品牌较多，不一一列举

preterm infant. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 177-194.

[2] Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, et al. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition [J]. *Am J Clin Nutr*, 1988, 48(5): 1324-1342.

[3] Greer FR. Vitamin metabolism and requirements in the micropremie [J]. *Clin Perinatol*, 2000, 27(1): 95-118.

[4] Fares S, Sethom MM, Khouaja-Mokrani C, et al. Vitamin A, E, and D deficiencies in Tunisian very low birth weight neonates: prevalence and risk factors [J]. *Pediatr Neonatol*, 2014, 55(3): 196-201.

[5] Xu Z, Harvey KA, Pavlin TM, et al. Tocopherol and tocotrienol homologs in parenteral lipid emulsions [J]. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2015, 177(1): 15-22.

[6] Brion LP, Bell EF, Raghuvver TS. Variability in the dose of intravenous vitamin E given to very low birth weight infants [J]. *J Perinatol*, 2005, 25(2): 139-142.

[7] Bell EF, Hansen NI, Brion LP, et al. Serum tocopherol levels in very preterm infants after a single dose of vitamin E at birth [J]. *Pediatrics*, 2013, 132(6): e1626-e1633.

[8] Bassiouny MR, Almarsafawy H, Abdel-Hady H, et al. A randomized controlled trial on parenteral nutrition, oxidative stress, and chronic lung disease in preterm infants [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 48(3): 363-369.

[9] 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.

[10] Robbins ST, Fletcher AB. Early vs delayed vitamin A

supplementation in very-low-birth-weight infants [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 1993, 17(3): 220-225.

[11] Shenai JP, Kennedy KA, Chytil F, et al. Clinical trial of vitamin A supplementation in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Pediatr*, 1987, 111(2): 269-277.

[12] Shenai JP, Rush MG, Stahlman MT, et al. Plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in infants susceptible to bronchopulmonary dysplasia [J]. *J Pediatr*, 1990, 116(4): 607-614.

[13] Shenai JP, Rush MG, Parker RA, et al. Sequential evaluation of plasma retinol-binding protein response to vitamin A administration in very-low-birth-weight neonates [J]. *Biochem Mol Med*, 1995, 54(1): 67-74.

[14] Zachman RD, Samuels DP, Brand JM, et al. Use of the intramuscular relative-dose-response test to predict bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. *Am J Clin Nutr*, 1996, 63(1): 123-129.

[15] Inder TE, Carr AC, Winterbourn CC, et al. Vitamin A and E status in very low birth weight infants: development of an improved parenteral delivery system [J]. *J Pediatr*, 1995, 126(1): 128-131.

[16] Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, et al. Effect of vitamin A supplementation of intravenous lipids on early vitamin A intake and status of premature infants [J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 59(3): 586-592.

[17] Baeckert PA, Greene HL, Fritz I, et al. Vitamin concentrations in very low birth weight infants given vitamins intravenously in a lipid emulsion: measurement of vitamins A, D, and E and riboflavin [J]. *J Pediatr*, 1988, 113(6): 1057-1065.

[18] Gutcher GR, Lax AA, Farrell PM. Vitamin A losses to plastic intravenous infusion devices and an improved method of delivery [J]. *Am J Clin Nutr*, 1984, 40(1): 8-13.

[19] Shenai JP, Stahlman MT, Chytil F. Vitamin A delivery from parenteral alimentation solution [J]. *J Pediatr*, 1981, 99(4): 661-663.

[20] Haas C, Genzel-Boroviczeny O, Koletzko B. Losses of vitamin A and E in parenteral nutrition suitable for premature infants [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2002, 56(9): 906-912.

[21] No authors listed. Vitamin A supplementation in premature neonates with postnatal lung injury. Italian Collaborative Group on Preterm Delivery (ICGPD) [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 1996, 34(8): 362-365.

[22] Lapillone A, Fellous L, Mokthari M, et al. Parenteral nutrition objectives for very low birth weight infants: results of a national survey [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 48(5): 618-626.

[23] Vogelsang A, van Lingen RA, Slootstra J, et al. Antioxidant role of plasma carotenoids in bronchopulmonary dysplasia in

- preterm infants [J]. *Int J Vitam Nutr Res*, 2009, 79(5-6): 288-296.
- [24] Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD000501.
- [25] Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short- and long-term morbidity in very low birthweight infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, (10): CD000501.
- [26] Skouroliakou M, Konstantinou D, Koutri K, et al. A double-blind, randomized clinical trial of the effect of omega-3 fatty acids on the oxidative stress of preterm neonates fed through parenteral nutrition [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2010, 64 (9): 940-947.
- [27] Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al. Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network [J]. *N Engl J Med*, 1999, 340(25): 1962-1268.
- [28] Ambalavanan N, Wu TJ, Tyson JE, et al. A comparison of three vitamin A dosing regimens in extremely-low-birth-weight infants [J]. *J Pediatr*, 2003, 142(6): 656-661.
- [29] Porcelli PJ, Weaver RG Jr. The influence of early postnatal nutrition on retinopathy of prematurity in extremely low birth weight infants [J]. *Early Hum Dev*, 2010, 86(6): 391-396.
- [30] Porcelli PJ, Greene H, Adcock E. A modified vitamin regimen for vitamin B₂, A and E administration in very-low-birth-weight infants [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004, 38(4): 392-400.
- [31] Penniston KL, Tanumihardjo SA. The acute and chronic toxic effects of vitamin A [J]. *Am J Clin Nutr*, 2006, 83(2): 191-201.
- [32] Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 56(6): 692-701.
- [33] Bharadwaj S, Gohel TD, Deen OJ, et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency and response to oral supplementation in patients receiving long-term home parenteral nutrition [J]. *Nutr Clin Pract*, 2014, 29(5): 681-685.
- [34] Mutanen A, Mäkitie O, Pakarinen MP. Risk of metabolic bone disease is increased both during and after weaning off parenteral nutrition in pediatric intestinal failure [J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79(4): 227-235.
- [35] Thomson P, Duerksen DR. Vitamin D deficiency in patients receiving home parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2011, 35(4): 499-504.
- [36] Ubesie AC, Heubi JE, Kocoshis SA, et al. Vitamin D deficiency and low bone mineral density in pediatric and young adult intestinal failure [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57(3): 372-376.
- [37] Wozniak LJ, Bechtold HM, Reyen LE, et al. Vitamin D deficiency in children with intestinal failure receiving home parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(4): 471-475.
- [38] Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding, et al. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents [J]. *Pediatrics*, 2008, 122(5): 1142-1152.
- [39] Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D [M]. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
- [40] Koo WW, Tsang RC, Succop P, et al. Minimal vitamin D and high calcium and phosphorus needs of preterm infants receiving parenteral nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1989, 8(2): 225-233.
- [41] Abrams SA, Committee on Nutrition. Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants [J]. *Pediatrics*, 2013, 131(5): e1676-e1683.
- [42] Rigo J, Pieltain C, Salle B, et al. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants [J]. *Acta Paediatr*, 2007, 96(7): 969-974.
- [43] Mimouni FB, Mandel D, Lubetzky R, et al. Calcium, phosphorus, magnesium and vitamin D requirements of the preterm infant [J]. *World Rev Nutr Diet*, 2014, 110: 140-151.
- [44] Burrin DG, Ng K, Stoll B, et al. Impact of new-generation lipid emulsions on cellular mechanisms of parenteral nutrition-associated liver disease [J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(1): 82-91.
- [45] Calder PC, Jensen GL, Koletzko BV, et al. Lipid emulsions in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(5): 735-749.
- [46] Biesalski HK. Vitamin E requirements in parenteral nutrition [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5 Suppl): S92-S104.
- [47] Luo M, Fernandez-Estivariz C, Jones DP, et al. Depletion of plasma antioxidants in surgical intensive care unit patients requiring parenteral feeding: effects of parenteral nutrition with or without alanyl-glutamine dipeptide supplementation [J]. *Nutrition*, 2008, 24 (1): 37-44.
- [48] Luo M, Bazargan N, Griffith DP, et al. Metabolic effects of enteral versus parenteral alanyl-glutamine dipeptide administration in critically ill patients receiving enteral feeding: a pilot study [J]. *Clin Nutr*, 2008, 27(2): 297-306.
- [49] Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric

- Research (ESPR) [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 41(Suppl 2): S1-S87.
- [50] Wanten GJ, Roos D, Naber AH. Effects of structurally different lipid emulsions on human neutrophil migration [J]. *Clin Nutr*, 2000, 19(5): 327-331.
- [51] Brion LP, Bell EF, Raghuvveer TS, et al. What is the appropriate intravenous dose of vitamin E for very-low-birth-weight infants? [J]. *J Perinatol*, 2004, 24(4): 205-207.
- [52] Brion LP, Bell EF, Raghuvveer TS. Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4): CD003665.
- [53] Shulman RJ, Phillips S. Parenteral nutrition in infants and children [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 36(5): 587-607.
- [54] Goulet O, Antébi H, Wolf C, et al. A new intravenous fat emulsion containing soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a single-center, double-blind randomized study on efficacy and safety in paediatric patients receiving home parenteral nutrition [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2010, 34(5): 485-495.
- [55] Bolisetty S, Osborn D, Sinn J, et al. Standardised neonatal parenteral nutrition formulations - an Australasian group consensus 2012 [J]. *BMC Pediatr*, 2014, 14: 48-58.
- [56] Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, et al. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience [J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(1): 65-70.
- [57] Hasano-lu A, Dalgiç N, Tümer L, et al. Free oxygen radical-induced lipid peroxidation and antioxidant in infants receiving total parenteral nutrition [J]. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 2005, 73(2): 99-102.
- [58] Finer NN, Peters KL, Hayek Z, et al. Vitamin E and necrotizing enterocolitis [J]. *Pediatrics*, 1984, 73(3): 387-393.
- [59] Johnson L, Quinn GE, Abbasi S, et al. Effect of sustained pharmacologic vitamin E levels on incidence and severity of retinopathy of prematurity: a controlled clinical trial [J]. *J Pediatr*, 1989, 114(5): 827-838.
- [60] Vlaardingerbroek H, van Goudoever JB. Intravenous lipids in preterm infants: impact on laboratory and clinical outcomes and long-term consequences [J]. *Works Rev Nutr Diet*, 2015, 112: 71-80.
- [61] Deshpande G, Simmer K, Deshmukh M, et al. Fish oil (SMOFlipid) and olive oil lipid (Clinoleic) in very preterm neonates [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2): 177-182.
- [62] Deshpande GC, Simmer K, Mori T, et al. Parenteral lipid emulsions based on olive oil compared with soybean oil in preterm (<28 weeks' gestation) neonates: a randomized controlled trial [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2009, 49(5): 619-625.
- [63] Fresenius Kabi. Intralipid® [EB/OL]. [2021-06-28] https://www.fresenius-kabi.com/nz/documents/Intralipid_Datasheet.pdf.
- [64] B. Braun Melsungen AG [EB/OL]. [2021-06-28] Lipofundin®. <https://www.bbBraun.co.id/content/dam/catalog/bbraun/bbraunProductCatalog/S/AEM2015/en-id/b/12261042-0806-lipofundinmctlct20.pdf>.
- [65] Fresenius Kabi. Nutri info [EB/OL]. [2021-06-28] http://med-informatica.net/TERAPEUTICA-STAR/GLUTAMINA enPacienteEstresado_2013_nutri_info_01.pdf.
- [66] Baxter. ClinOleic [EB/OL]. [2021-06-28] https://www.baxterprofessional.com.au/system/files/2017-01/clinoleic_pi.pdf.
- [67] Klek S, Chambrier C, Singer P, et al. Four-week parenteral nutrition using a third generation lipid emulsion (SMOFlipid)-a double-blind, randomised, multicentre study in adults [J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(2): 224-231.
- [68] Le HD, de Meijer VE, Robison EM, et al. Parenteral fish-oil-based lipid emulsion improves fatty acid profiles and lipids in parenteral nutrition-dependent children [J]. *Am J Clin Nutr*, 2011, 94(3): 749-758.
- [69] Grimm H, Mertes N, Goeters C, et al. Improved fatty acid and leukotriene pattern with a novel lipid emulsion in surgical patients [J]. *Eur J Nutr*, 2006, 45(1): 55-60.
- [70] Lehner F, Demmelmair H, Röschinger W, et al. Metabolic effects of intravenous LCT or MCT/LCT lipid emulsions in preterm infants [J]. *J Lipid Res*, 2006, 47(2): 404-411.
- [71] Delgado Roche L. Oxidative stress: the dark side of soybean-oil-based emulsions used in parenteral nutrition [J]. *Oxid Antioxid Med Sci*, 2012, 1(1): 11-14.
- [72] Elmadafa I, Bosse W. Vitamin-E-Bedarf [M]//Vitamin E: Eigenschaften, Wirkungsweise und therapeutische Bedeutung. Stuttgart, Germany: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1985: 211-222.
- [73] Laviano A, Rossi Fanelli F. Lipid emulsions in parenteral nutrition: does one size fits all? [J]. *S Afr J Clin Nutr*, 2010, 23(1 Suppl): S8-S10.
- [74] Tomsits E, Pataki M, Tölgyesi A, et al. Safety and efficacy of a lipid emulsion containing a mixture of soybean oil, medium-chain triglycerides, olive oil, and fish oil: a randomised, double-blind clinical trial in premature infants requiring parenteral nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(4): 514-521.
- [75] Wichmann MW, Thul P, Czarnetzki HD, et al. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF541): data from a prospective, randomized, multicentre trial [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(3): 700-706.

- [76] Antébi H, Mansoor O, Ferrier C, et al. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2004, 28(3): 142-148.
- [77] Genton L, Karsegard VL, Dupertuis YM, et al. Tolerance to a lipid emulsion containing a mixture of soybean, olive, coconut and fish oil compared with a standard fat emulsion containing only soybean oil [abstract 391] [J]. *Clin Nutr*, 2004, 23: 793.
- [78] Zhao Y, Wu Y, Pei J, et al. Safety and Efficacy of Parenteral Fish Oil-Containing Lipid Emulsions in Premature Neonates [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(6): 708-716.
- [79] Cano NJ, Saingra Y, Dupuy AM, et al. Intradialytic parenteral nutrition: comparison of olive oil versus soybean oil-based lipid emulsions [J]. *Br J Nutr*, 2006, 95(1): 152-159.
- [80] Göbel Y, Koletzko B, Böhles HJ, et al. Parenteral fat emulsions based on olive and soybean oils: a randomized clinical trial in preterm infants [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2003, 37(2): 161-167.
- [81] Lavine JE, Schwimmer JB, Molleston JP, et al. Treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: TONIC trial design [J]. *Contemp Clin Trials*, 2010, 31(1): 62-70.
- [82] Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(18): 1675-1685.
- [83] 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.
- [84] Fresenius Kabi. Vitalipid N® Infant and Adult [EB/OL]. [2021-06-28] https://www.fresenius-kabi.com/au/documents/Vitalipid_N_CMI.pdf.
- [85] Hospira, Inc. M.V.I. Pediatric®. Multi-Vitamin for Infusion [EB/OL]. [2021-06-28] [https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/MVI_Pediatric_Multi-Vitamin_for_Infusion_\(hospira\)060214.pdf](https://cdn.pfizer.com/pfizercom/products/material_safety_data/MVI_Pediatric_Multi-Vitamin_for_Infusion_(hospira)060214.pdf).
- [86] Wu J, Tang Q, Feng Y, et al. Nutrition assessment in children with short bowel syndrome weaned off parenteral nutrition: a long-term follow-up study [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(8): 1372-1376.
- [87] Kumar D, Greer FR, Super DM, et al. Vitamin K status of premature infants: implications for current recommendations [J]. *Pediatrics*, 2001, 108(5): 1117-1122.
- [88] American Academy of Pediatrics Con. Nutritional needs of preterm infants. *Pediatric Nutrition Handbook* [M]. Elk Grove village, 1998: 55-87.
- [89] FAO, WHO. Vitamin K [M]// Nantel G, Tontisirin K. Human mineral and vitamin requirements. Rome: Food and Nutrition Division FAO, 2001: 133-50.
- [90] Shearer MJ. Vitamin K in parenteral nutrition [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5 Suppl): S105-S118.
- [91] Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy [J]. *Blood Rev*, 2009, 23(2): 49-59.
- [92] Clarke P. Vitamin K prophylaxis for preterm infants [J]. *Early Hum Dev*, 2010, 86(Suppl 1): 17-20.
- [93] Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of Vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a position paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(1): 123-129.
- [94] Friel JK, Bessie JC, Belkhole SL, et al. Thiamine, riboflavin, pyridoxine, and vitamin C status in premature infants receiving parenteral and enteral nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2001, 33(1): 64-69.
- [95] Greene HL, Smith R, Pollack P, et al. Intravenous vitamins for verylow- birth-weight infants [J]. *J Am Coll Nutr*, 1991, 10(4): 281-288.
- [96] Porcelli PJ, Adcock EW, DelPaggio D, et al. Plasma and urine riboflavin and pyridoxine concentrations in enterally fed very-low-birth-weight neonates [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1996, 23(2): 141-146.
- [97] Greene HL, Smith LJ. Water-soluble vitamins: C, B₁, B₁₂, B₆, niacin, pantothenic acid, and biotin [M]// Tsang RC, Lucas A, Uauy RD, et al. Nutritional needs of the preterm infant. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993: 121-133.
- [98] 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 Pediatr*, 2001, 90(3): 242-249.
- [99] Silvers KM, Darlow BA, Winterbourn CC. Lipid peroxide and hydrogen peroxide formation in parenteral nutrition solutions containing multivitamins [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2001, 25(1): 14-17.
- [100] Ribeiro DO, Pinto DC, Lima LM, et al. Chemical stability study of vitamins thiamine, riboflavin, pyridoxine and ascorbic acid in parenteral nutrition for neonatal use [J]. *Nutr J*, 2011, 10: 47.
- [101] Berger MM. Vitamin C requirements in parenteral nutrition [J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5 Suppl): S70-S78.
- [102] Moore MC, Greene HL, Phillips B, et al. Evaluation of a pediatric multiple vitamin preparation for total parenteral nutrition in infants and children. I. Blood levels of water-soluble vitamins [J]. *Pediatrics*, 1986, 77(4): 530-538.
- [103] Bass WT, Malati N, Castle MC, et al. Evidence for the safety of ascorbic acid administration to the premature infant [J]. *Am J Perinatol*, 1998, 15(2): 133-140.
- [104] Darlow BA, Buss H, McGill F, et al. Vitamin C

- supplementation in very preterm infants: a randomised controlled trial [J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, 90(2): F117-F122.
- [105] Lange R, Erhard J, Eigler FW, et al. Lactic acidosis from thiamine deficiency during parenteral nutrition in a two-year-old boy [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 1992, 2(4): 241-244.
- [106] Xin Y, Wan DH, Chu Q, et al. Severe sepsis as an initial presentation in children with Wernicke's encephalopathy: report of a case and literature review [J]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*, 2011, 49(8): 612-616.
- [107] Thauvin-Robinet C, Faivre L, Barbier ML, et al. Severe lactic acidosis and acute thiamin deficiency: a report of 11 neonates with unsupplemented total parenteral nutrition [J]. *J Inherit Metab Dis*, 2004, 27(5): 700-704.
- [108] Han JW, Lim S, Shin HS, et al. Two cases of Wernicke's encephalopathy in young age patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Yonsei Med J*, 2012, 53(5): 1049-1053.
- [109] Greenspon J, Perrone EE, Alaish SM. Shoshin beriberi mimicking central line sepsis in a child with short bowel syndrome [J]. *World J Pediatr*, 2010, 6(4): 366-368.
- [110] Masumoto K, Esumi G, Teshiba R, et al. Need for thiamine in peripheral parenteral nutrition after abdominal surgery in children [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2009, 33(4): 417-422.
- [111] Becker K, Wilkinson AR. Flavin adenine dinucleotide levels in erythrocytes of very low birthweight infants under vitamin supplementation [J]. *Biol Neonate*, 1993, 63(2): 80-85.
- [112] Porcelli PJ, Greene HL, Adcock EW. Retinol (vitamin A) and riboflavin (vitamin B₂) administration and metabolism in very low birth weight infants [J]. *Semin Perinatol*, 1992, 16(3): 170-180.
- [113] Porcelli PJ, Rosser ML, DelPaggio D, et al. Plasma and urine riboflavin during riboflavin-free nutrition in very-low-birth-weight infants [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000, 31(2): 142-148.
- [114] Chawla J, Kvarnberg D. Hydrosoluble vitamins [J]. *Handb Clin Neurol*, 2014, 120: 891-914.
- [115] Albersen M, Groenendaal F, van der Ham M, et al. Vitamin B6 vitamin concentrations in cerebrospinal fluid differ between preterm and term newborn infants [J]. *Pediatrics*, 2012, 130: e191-e198.
- [116] Ghavanini AA, Kimpinski K. Revisiting the evidence for neuropathy caused by pyridoxine deficiency and excess [J]. *J Clin Neuromusc Dis*, 2014, 16(1): 25-31.
- [117] Baumgarthner MR. Vitamin-responsive disorders: cobalamin, folate, biotin, vitamins B₁ and E [J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, 113: 1799-1810.
- [118] Haiden N, Klebermass K, Cardona F, et al. A randomized, controlled trial of the effects of adding vitamin B₁₂ and folate to erythropoietin for the treatment of anemia of prematurity [J]. *Pediatrics*, 2006, 118(1): 180-188.
- [119] Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, et al. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition [J]. *Am J Clin Nutr*, 1988, 48(5): 1324-1342. .
- [120] Bako W, Marek A, Sikorska-Wiśniewska G, et al. Short bowel syndrome in children - own experience [J]. *Med Wieku Rozwoj*, 2006, 10(2): 563-572.
- [121] Bailey SW, Ayling JE. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2009, 106(36): 15424-15429.
- [122] Weinstein SJ, Hartman TJ, Stolzenberg-Solomon R, et al. Null association between prostate cancer and serum folate, vitamin B(6), vitamin B(12), and homocysteine [J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2003, 12(11 Pt 1): 1271-1272.
- [123] Oncel MY, Calisici E, Ozdemir R, et al. Is folic acid supplementation really necessary in preterm infants ≤32 weeks of gestation? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014, 58(2): 188-192.
- [124] McKay JA, Groom A, Potter C, et al. Genetic and non-genetic influences during pregnancy on infant global and site specific DNA methylation: role for folate gene variants and vitamin B12 [j]. *PLoS One*, 2012, 7(3): e33290.
- [125] McNulty B, McNulty H, Marshall B, et al. Impact of continuing folic acid after the first trimester of pregnancy: findings of a randomized trial of Folic Acid Supplementation in the Second and Third Trimesters [J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 98(1): 92-98.
- [126] Worthington-White DA, Behnke M, Gross S. Premature infants require additional folate and vitamin B-12 to reduce the severity of the anemia of prematurity [J]. *Am J Clin Nutr*, 1994, 60(6): 930-935.
- [127] Maayan-Metzger A, Lubetsky A, Kuint J, et al. The impact of genetic and environmental factors on homocysteine levels in preterm neonates [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2013, 60(4): 659-662.

(收稿日期: 2021-06-28)

(本文编辑: 蔡虹蔚)

原文出处: 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.

翻译得到了 *Clinical Nutrition* 杂志授权。

专家点评：肠外营养维生素与儿童合理用药问题

合理用药是临床药物治疗遵循的基本准则。世界卫生组织对合理用药的定义是：确保药物质量安全有效，开具处方的药物应适宜，在适宜的时间给予患者价格适中的药物，正确地调剂处方，以准确的剂量、正确的用法和用药时间使用药物。广义地讲，合理用药是指以系统的医学和药学知识指导用药，使药物治疗达到安全、有效、经济、适宜的基本要求，其涵盖了药物治疗的全过程。

随着当今医、药科技的发展，医护人员采用各种可能的手段，大幅提高了临床合理用药的水平，但在儿童合理用药方面仍存在诸多问题。首先，儿童作为一个特殊的群体，正处在迅速生长发育期，其独特的生理特点对药物也具有特殊的反应性。因此，对不同年龄阶段儿童的药物代谢动力学、药物效应动力学等方面都存在明显的差异，根据儿童的生理特点来制定合理的用药方案，保证儿童用药的安全性、有效性、合理性十分必要，因此不能把儿童看作“成人的缩影”。其次，适合不同年龄阶段需要的专用药物制剂品种与规格太少，儿童被迫大量使用成人的制剂规格，特别是口服片剂难以保证分剂量的准确性，直接导致以准确剂量给药成为临床几乎不可能完成的任务。最后由于儿童药物临床试验开展不足，导致大部分药物儿童应用必须的信息缺乏，如不同年龄阶段的用药剂量、肝肾功能不全状态下的剂量调整、有效治疗浓度、儿童禁忌症、不良反应等关键信息不仅说明书上没有载明，文献信息也非常有限。社会上普遍熟知的维生素也是儿童用药信息缺乏的重灾区之一。

由于以上因素的存在，临床在治疗疾病的过程中，超药品说明书用药等问题仍比较突出，儿童临床用药的复杂性以及自身对不良反应不能主观表达，容易被忽视或误判而引起伤害，甚至产生药源性疾病。

本指南中详细阐述了国内上市各种维生素对儿童的生理机能发育的作用及代谢特点，针对性地明确了肠外营养维生素的儿童推荐剂量、使用频次，并对儿童各个生长发育阶段如早产儿、足月儿、婴儿等给出精确的用药剂量范围，并对不同的生理机能状态及联合用药明确了剂量调准范围，对联合使用过程的相互作用进行了详细的描述，并列举了国内所有相关上市品种，具有很强的指导性、实用性和可操作性。

本指南内容详实，循证依据充分，回答了前述儿童合理使用维生素所面临的临床主要问题，能够指导临床合理选择和使用维生素，更好地为患儿的健康服务。

《临床儿科杂志》稿约——关于投稿、审稿问题

1. 投稿方式

本刊仅接受在线投稿，登陆《临床儿科杂志》网站 <http://www.jcp.xinhumed.com.cn/>，点击“作者投稿/查稿中心”在线投稿，按照提示与引导将稿件上传。并将单位介绍信（注明资料来源真实可靠，无一稿多投、署名无争议和不涉及保密问题等）、医学伦理委员会批准函复印件（当研究报告以人为研究对象时须有伦理委员会组成成员名单及各成员的签字）等材料邮寄至本刊编辑部。

2. 审稿

为方便审稿，请在文稿首页列出中英文文题、作者单位及姓名，第 2 页起为文题、摘要及正文（不包括中英文作者单位及姓名）。纸张大小应为 A4 (21.0 cm × 29.7 cm)，通栏排列，页边距均为默认值；中文正文字体为宋体，五号；英文正文字体为 Times New Roman，字号同中文，字符间距为默认值；行距为 1.5 倍行距；如文中附有图表，请放于文末，按顺序排列，并附表题、图题。参考文献去除 EndNote 等软件格式。

本刊实行严格的专家审稿制度（双盲审稿），依据学术质量取舍稿件。对于经专家审稿、定稿认定的有重要创新的研究成果，本刊将以最快的速度刊出。在稿件发表前，编辑部承担对稿件内容的保密义务。

3. 费用

本刊以学术为重，不以盈利为目的，不收取稿件处理费，仅收取少量版面费（稿件确定刊用后根据所占版面与插图数量收取），用于杂志印刷、作者稿酬及为读者提供在线全文免费论文（<http://www.jcp.xinhumed.com.cn>）的支出。汇款地址：上海市控江路 1665 号，《临床儿科杂志》编辑部；邮编：200092。请勿寄钱给个人。