

· 共识、指南与标准 ·

多种微量元素注射液临床应用中国专家共识(2021)

中华医学会肠外肠内营养学分会

摘要: 多种微量元素注射液可以提供铁、锌、铜、锰、钴、氟、碘、硒、钼、铬等多种人体微量元素,广泛应用于需要肠外营养治疗的患者。为了进一步提高临床医师对多种微量元素注射液的认识,更好地指导其临床合理用药,特邀请全国专家组成员,在系统性文献检索的基础上,参考欧洲临床营养与代谢学会(ESPEN)、美国肠外与肠内营养学会(ASPEN)指南,结合我国临床实践,经多次交流讨论,达成此共识。本共识基于临床研究证据和专家经验,为多种微量元素注射液临床用于危重症、中重度烧伤、围手术期、肿瘤、老年、透析、肠瘘及短肠综合征等提供参考。

关键词: 微量元素;营养治疗;专家共识

Chinese expert consensus on clinical use of multi-trace elements injection (2021)

Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition

Abstract: The multi-trace elements injection could provide many trace elements for human body, such as iron, zinc, copper, manganese, cobalt, fluorine, iodine, selenium, molybdenum and chromium, and is widely used in patients who need parenteral nutrition. To further improve the clinician's understanding of multi-trace elements injection and better guide the rational clinical application, we invite the national expert group members to formulate a consensus paper. 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) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). This consensus is based on clinical research evidences and experts' experience, which will provide references for the clinical use of multi-trace elements injection in critically illness, moderate to severe burn, perioperative period, cancer, elderly, dialysis, intestinal fistula and short bowel syndrome.

Key words: Trace element; Nutrition therapy; Expert consensus

人体内的硒、铁、锌、铜、锰、碘、钼、铬、钴等几十种元素含量极少,仅占体质量的0.01%,被称为微量元素。微量元素是人体基本的组成部分,当其缺乏或比例失调时,将影响机体的正常代谢和功能,甚至引起组织结构改变而导致疾病^[1,2]。临床实践表明,当患者由于长期慢性疾病导致基础营养状况差、疾病/治疗导致营养摄入吸收能力受限或因营养消耗及需求上升而打破体内平衡时,易发生营养不良。流行病学数据显示,30%~50%的住院患者存在营养不良,重症监护室(intensive care unit, ICU)患者发生率更高^[3],这也是此类患者预后不良或死亡的独立风险因素。因此,对存在营养不良的患者提供营养支持至关重要,其中多种微量元素不可或缺。需指出的是,由于微量元素在体内含量较少,生物样本中微量元素的检测一般需要采用电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)对于这些痕量或超痕量元素进行分析^[4,5],传统手段难以完成检测,造成临床难以精

确测量和动态观察其含量的变化。

多种微量元素注射液是肠外营养中微量元素的主要来源,其规范应用关系到患者营养治疗的安全性和有效性。为进一步规范多种微量元素注射液的合理应用,中华医学会肠外肠内营养学分会(Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, CSPEN)组织全国相关专业的临床、药学、营养等学科专家,系统检索1995年1月至2021年2月中国知网、中文科技期刊数据库、万方医学数据库、中国生物医学文献数据库、美国国立医学图书馆、荷兰医学文摘数据库及欧洲临床营养与代谢学会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)、美国肠外与肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)等关于多种微量元素注射液的中英文研究文献、指南、共识等,并进行循证证据综合分析,在此基础上结合临床专家经验,共同研究讨论形成了《多种微量元素注射液临床应用中国专家共识(2021)》。

1 多种微量元素注射液

多种微量元素注射液可以提供铁、锌、铜、锰、钴、氟、碘、硒、钼、铬等多种人体微量元素,适用于

基金项目:国家重点研发计划项目(2017YFC1309203)

通信作者:石汉平,电子邮箱:shihp@ccmu.edu.cn

需要肠外营养治疗的患者。该类制剂已应用多年,临床疗效及安全性得到临床认可。

2 多种微量元素药学研究

2.1 主要生理机制与治疗作用 微量元素具有广泛的生物活性,可能参与包括恶性肿瘤的发生、加速创伤愈合、抗炎和抗氧化、维持机体系统功能等病理生理过程。硒、铁、铜、锌、碘等参与恶性肿瘤的发生及治疗^[6],如硒可抑制癌细胞中DNA的合成,阻止癌细胞分裂和生长^[7],缺硒可导致结肠癌、前列腺癌、肺癌、食管癌、肝癌等发生率增加^[8]。铜、锌可阻断体内致癌因素亚硝酸铵的合成^[9];肿瘤患者治疗过程中补充锌,能有效降低放化疗引起的黏膜损伤、嗅觉障碍的发生率^[10,11]。铜、锰和碘均是机体内重要蛋白的核心基团,参与了机体的损伤修复^[12,13],是决定烧伤恢复顺利与否的关

键因素;硒、锰、铬、碘等对代谢过程也有直接影响,均能增强创伤组织的再生能力,促进创伤的愈合^[14]。微量元素通过多种途径调控炎症与氧化反应的过程,维持机体内环境的稳态,其主要是以酶的组分以及激活剂形式起作用^[15-17]。

适量的微量元素可以促进生长发育,对维持机体各个系统的正常生理功能及对抗疾病起着重要作用^[18],例如,硒是参与对抗病毒感染的宿主反应的关键因素之一^[19],血清硒含量可以反映新型冠状病毒肺炎患者预后^[20],新型冠状病毒感染后应早期足量补锌、补硒^[21-23]。

微量元素具有重要的生理作用,因此应保证体内正常的微量元素水平。肠外营养微量元素每日补充推荐剂量详见表1^[24]。

2.2 药代动力学研究 根据微量元素的不同代谢途

表1 肠外营养微量元素每日补充推荐剂量

| 微量元素 | 2014 年澳大利亚肠外与肠内营养学会 (AUSPEN) 共识 | 2016 欧洲临床营养与代谢学会 (ESPEN) 共识 | 2019 年美国肠外与肠内营养学会 (ASPEN) 共识 |
|------|---------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| 锌 | 50~100 μmol (3.2~6.5 mg) | 38~61 μmol (2.5~4.0 mg) | 39~100 μmol (2.5~6.5 mg) |
| 铜 | 5~8 μmol (317~508 μg) | 4.7~9.6 μmol (0.3~0.6 mg) | 4.7~9.6 μmol (300~610 μg) |
| 硒 | 0.75~1.25 μmol (60~100 μg) | 0.2~0.8 μmol (16~63 μg) | 0.25~1.25 μmol (20~100 μg) |
| 锰 | 1 μmol (55 μg) | 1.1~1.8 μmol (60~100 μg) | 1.0~1.8 μmol (55~100 μg) |
| 铁 | 20 μmol (1.1 mg) 可能不足 | 17.9 μmol (1 mg) | 1.0~1.2 mg (建议补铁者) |
| 铬 | 0.2~0.3 μmol (10~15 μg) 可能不足 | 无推荐 | 0.2~0.3 μmol (10~15 μg) |
| 钼 | 0.2 μmol (19 μg) 可能不足 | 无推荐 | 无推荐 |
| 碘 | 1 μmol (126 μg) | 0.5~1.2 μmol (70~150 μg) | 0.5~1.2 μmol (70~150 μg) (建议补碘者) |

注: AUSPEN, Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 澳大利亚肠外与肠内营养学会; ESPEN, European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 欧洲临床营养与代谢学会; ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 美国临床营养与代谢学会。

径,可概括如下^[25-31]:

由蛋白质运输:白蛋白(锰、铜、锌、硒),转铁蛋白(铁、铬),血浆铜蓝蛋白(铜),氰钴胺(钴),硒代甲硫氨酸(硒);通过非蛋白载体进行运输(氟、碘、钼)。

由特殊蛋白质储存:转铁蛋白(铁),甲状腺激素(碘),钴胺素(钴),硒蛋白(硒);通过非特殊蛋白质进行储存,如金属硫蛋白(铜、锌、锰、钼)或氟磷灰石(氟)。

消除:阳离子微量元素(铁、铜、锰、锌)主要通过胆汁进行排泄,阴离子微量元素(碘、氟)和含氧形式的微量元素(钼、钴、硒、铬)基本通过泌尿系统排出。

3 多种微量元素注射液的临床研究及推荐意见

3.1 危重症、中重度烧伤 应激状态下,体内分解代谢明显高于合成代谢,引起微量元素等缺乏^[32-34],营养不良迅速出现,机体免疫功能显著下降,进而引起多器官功能障碍甚至衰竭。危重症患者的营养治疗是降低病死率的关键措施,此类患者需及时补

充各种营养成分包括微量元素,一项综述研究纳入21项随机对照试验发现,输注微量元素可降低危重症患者的死亡率、减少机械通气时间^[35]。锌、硒均是机体抗氧化系统的重要成分,并参与机体免疫调节,然而,仅11% ICU患者血锌在正常水平,低血锌患者的序贯器官衰竭评分明显较高^[36],推测正常水平的血锌参与维持器官正常生理功能。对于患者补硒的疗效存在争议,但其安全性已得到公认^[37-39]。

烧伤会直接破坏组织和红细胞,细胞和组织中的微量元素如铁、铜入血,导致烧伤后各种微量元素在血液中的含量有所增加,从尿液中排泄增多;锰含量在烧伤早期的尿中明显增加,可能与其持续释放入血、经尿排出有关。中重度烧伤患者伤后4周,创面局部锌、硒、锰的含量持续低于正常皮肤,且创面存在时间越长,上述微量元素缺乏越多,创面越难愈合,这可能与创面修复期需求量增加、持续丢失与摄入不足等因素有关^[40]。中重度烧伤患者由于烧伤面积和深度较大,机体代谢和能耗明显

增加,创面修复也需要更多的营养供给,需及时多途径的补充微量元素,以恢复正常水平,促进创面愈合。烧伤患者及时补充维生素和微量元素,可明显提高细菌清除率、降低伤口感染率和脓毒症发生率,显著缩短住院时间^[41,42]。一项meta分析纳入8项临床研究共计398例患者(年龄6~67岁),结果显示肠外补充微量元素(硒、锌、铜)可以降低感染发生率($P<0.001$),其中肠外补充或口服锌还可降低死亡率^[43]。

推荐意见:

无法接受肠内营养的危重症患者需要及时通过肠外营养方式补充微量元素,可按照中国居民膳食营养素参考摄入量1~2倍补充(附表1)。

对于中重度烧伤患者,应尽早开始肠内营养(严重烧伤的早期出现血流动力学不稳定时,不能给予营养治疗,否则会加重机体代谢紊乱,但可以给予少量肠内营养物质以保护肠黏膜屏障),存在肠内营养的禁忌证或4~5 d内不能满足能量需求时,应改用肠外营养,推荐按照中国居民膳食营养素参考摄入量1~2倍补充多种微量元素,直至伤口完全愈合。

证据级别:C;推荐强度:中。

3.2 围手术期 外科手术患者由于术后的禁食会引起或加重机体微量元素缺乏,因此围手术期及时补充微量元素非常必要。如胃肠道肿瘤患者术前即存在微量元素如铁、硒、铜、锌的缺乏和体内代谢的紊乱,术后禁食期间有进一步下降的趋势,如血清锌、硒等在术后6 h明显下降,锰在术后2 d明显下降,恢复饮食后仍维持在较低水平^[44]。对于手术后不能通过肠内进行喂养的患者,应该按基础量在肠外营养中全方位补充维生素和微量元素^[45]。加速康复外科(enhanced recovery after surgery, ERAS)中的营养干预包括微量元素的及时补充可以减轻患者应激反应,降低术后并发症,减少住院时间^[46]。一项多中心的安全性临床研究显示,手术患者使用多种微量元素注射液前后的生命体征变化率、实验室检查异常率、不良事件发生率均较低,表明手术创伤患者临床上使用多种微量元素注射液安全性较好^[47]。

推荐意见:

外科术后接受肠外营养的患者应常规补充微量元素,具体可按照中国居民膳食营养素参考摄入量进行补充,同时注意监测血锌、硒和铜水平^[48]。

证据级别:C;推荐强度:中。

3.3 肿瘤患者 大量研究证实,多种微量元素在体内的变化与恶性肿瘤的发生、发展及治疗效果密切相关^[49],人体长期处于微量元素缺乏状态时,机体的

抗氧化功能和细胞修护机制会受到损伤,从而抑制DNA、RNA的合成,甚至可能导致基因突变,诱发肿瘤^[50-52]。给予结直肠癌患者葡萄糖、脂肪乳剂、氨基酸及微量元素等营养支持,并配合5-氟尿嘧啶化疗,可明显抑制患者体内肿瘤细胞的增殖、诱导肿瘤细胞的凋亡^[53]。肿瘤患者容易缺乏的微量元素包括锌和硒等,meta分析研究显示,体内锌含量的变化与肿瘤的形成密切相关,血清锌水平降低与大多数肿瘤有关,例如头颈部恶性肿瘤、肺癌、胃癌、膀胱癌和肝癌等^[54]。卵巢癌患者在顺铂、环磷酰胺化疗的同时给予硒,化疗的血液毒性显著降低,脱发显著减少^[55]。

推荐意见:

对于饮食摄入或吸收不足的肿瘤患者,应注意补充生理剂量的微量元素;对于接受肠外营养的肿瘤患者,应参考中国居民推荐膳食营养素参考摄入量补充多种微量元素^[56],在肠外营养期间使用;肿瘤放疗患者在放疗期间推荐给予多种微量元素,以提高机体免疫力、减轻放疗引起的毒副作用;首选口服制剂,存在口服吸收障碍者选择多种微量元素注射液,剂量可参考中国居民膳食营养素参考摄入量,待饮食或肠内营养可以满足机体营养素需要量的60%以后逐渐停用。

证据级别:D;推荐强度:弱。

3.4 老年患者 老年患者因消化吸收能力下降,加之多伴有基础疾病、免疫力下降等情况,对抗疾病的能力较差,机体微量元素消耗增加而吸收减少,更容易出现微量元素缺乏。

推荐意见:

65岁以上接受肠外营养期间的老年患者,可参考中国居民膳食营养素参考摄入量常规补充多种微量元素。

证据级别:D;推荐强度:弱。

3.5 透析、肠痿、短肠综合征 微量元素是维持机体微环境的重要物质,长期透析患者(包括腹膜透析和血液透析)易经透析液丢失微量元素,出现硒、锌等的缺乏,腹膜透析患者尤为明显,需要及时补充^[57-59];此外,肠痿患者肠内容物流出肠腔,导致微量元素丢失;短肠综合征患者由于小肠广泛切除后或先天性肠道过短导致小肠吸收面积不足,存在消化吸收障碍,这两种情况也会出现微量元素缺乏。

推荐意见:

体重40 kg以上的透析、肠痿或短肠综合征接受肠外营养的成人患者,可参考中国居民膳食营养素参考摄入量常规补充多种微量元素(透析患者推荐透析期间长期使用)。

证据级别:D;推荐强度:弱。

国外学术机构推荐多种微量元素注射液临床应用汇总如表 2 所示。

4 配制方法

多种微量元素注射液需要稀释后才能使用;用

于配制肠外营养混合液时,应当充分验证成分间的相容性;禁止直接加入丙氨酰谷氨酰胺注射液或含丙氨酰谷氨酰胺的氨基酸注射液中,谨慎加入到一些复方氨基酸注射液中。不同制剂产品应参考相应产品说明书进行配制。

表 2 多种微量元素注射液临床应用国外学术机构推荐汇总表

| 分类 | 推荐意见 | 证据级别 | 推荐强度 | 学术机构/年份 |
|-------|---|------|------|----------------------------|
| 危重症 | 为实现机体正常的生理代谢,重症监护期间需每天以肠外营养的方式补充微量元素 | - | 强推荐 | ESPEN/2019 ^[60] |
| 中重度烧伤 | 强烈建议对烧伤成人和儿童补充锌、铜、硒 | C 级 | 强推荐 | ESPEN/2013 ^[61] |
| 围手术期 | 对于术后 5 d 恢复口服或肠内营养的营养良好的患者,仍有小部分证据表明,静脉补充维生素和微量元素是需要;术后不能通过肠内进行喂养的患者,完全或近完全的肠内营养是需要的,应该按基础量全方位补充维生素和微量元素,无需停用肠外营养 | C 级 | 强推荐 | ESPEN/2009 ^[45] |
| 肿瘤 | 建议维生素和微量元素的供应量约为每日居民推荐膳食摄入量(RDA),在没有具体种类缺乏时不鼓励使用高剂量的微量营养素 | D 级 | 强推荐 | ESPEN/2017 ^[62] |

注:ESPEN, European Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 欧洲临床营养与代谢学会。

5 不良反应

可能引起注射部位疼痛及静脉炎,但发生频率不确定。可以通过稀释后减慢滴速或者通过配制肠外营养混合液中(首选)使用进行改善。

6 使用禁忌

以下情况患者禁用:①严重胆汁淤积患者(血清总胆红素水平>140 μmol/L);②对多种微量元素注射液中任何一种活性成分或辅料过敏的患者;③多种微量元素注射液中某一成分在患者血液中浓度过高者。

7 注意事项

7.1 配伍禁忌 多种微量元素注射液用于配制肠外复合营养混合液时,应当充分验证成分间的配伍相容性。多种微量元素注射液与注射用单磷酸阿糖腺苷、盐酸精氨酸注射液、注射用维生素 C 等存在配伍禁忌^[63-65],不宜与维生素 C 注射液加入同一瓶溶液中,需添加到不同溶液中配制或者分开使用。

7.2 其他注意事项 ①多种微量元素注射液的使用建议以患者的临床和生化检查结果为依据,长期使用时应注意监测各微量元素缺乏或过量的有关症候,进行相应的药物调整。②在长期肠外营养时,应定期监控患者血液中的锰含量,在锰含量上升至可能对机体产生毒理效应范围时需要减少剂量或停止使用。③合并肾脏、肝脏功能障碍或良性胆汁郁积症的患者应注意调整给药剂量。④微量元素代谢障碍者慎用。⑤反复输血的患者存在铁元素超量的危险。⑥进行中长期肠外营养的患者铁、锌和硒缺乏程度增加,如有需要,应调整剂量,并增加使用含有单独该成分的溶液。⑦有报道肠外给予铁制剂可能引起致死的严重超敏反应,有药物过

敏、严重哮喘、湿疹或遗传性过敏症的患者,需谨慎使用(附表 2)。

执笔人:

石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)
方 玉(北京大学肿瘤医院)
吕全军(郑州大学第一附属医院)
杨勤兵(北京清华长庚医院)

张片红(浙江大学医学院附属第二医院)
赵青川(空军军医大学西京医院)

专家委员会(以姓氏笔画排序)

王 飞(国家癌症中心/中国医学科学院北京协和医学院肿瘤医院)
王玉梅(中国医科大学附属盛京医院)
韦军民(北京医院)
方 玉(北京大学肿瘤医院)
石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)
吕全军(郑州大学第一附属医院)
伍晓汀(四川大学华西医院)
许红霞(陆军军医大学大坪医院)
杨勤兵(北京清华长庚医院)
吴向华(广西医科大学附属第一医院)
宋春花(郑州大学)
张片红(浙江大学医学院附属第二医院)
陈俊强(广西医科大学附属第一医院)
陈莲珍(中国医学科学院肿瘤医院)
周 岚(云南省肿瘤医院)
孟庆华(首都医科大学附属北京佑安医院)
赵 伟(广西医科大学附属武鸣医院)
赵青川(空军军医大学西京医院)

赵 彬(中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院)

姚 颖(华中科技大学同济医院)

唐耘天(广西壮族自治区人民医院)

参考文献

- [1] MIRNAMNIHA M, FAROUGHI F, TAHMASBPOUR E, et al. An overview on role of some trace elements in human reproductive health, sperm function and fertilization process [J]. *Rev Environ Health*, 2019, 34(4):339-348.
- [2] ZEMRANI B, BINES J E. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(2):110-117.
- [3] GOMES F, BAUMGARTNER A, BOUNOURE L, et al. Association of nutritional support with clinical outcomes among medical inpatients who are malnourished or at nutritional risk: an updated systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(11):e1915138.
- [4] FRANCIS D T, VERMA S, BHATIA P, et al. Trace element status in children with infantile tremor syndrome: an inductively coupled plasma-mass spectrometry based study [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(3):221-223.
- [5] FU L, XIE H, HUANG J, et al. Rapid determination of trace elements in serum of hepatocellular carcinoma patients by inductively coupled plasma tandem mass spectrometry [J]. *Anal Chim Acta*, 2020, 1112:1-7.
- [6] ODULARU A T, AJIBADE P A, MBESE J Z. Impact of molybdenum compounds as anticancer agents [J]. *Bioinorg Chem Appl*, 2019, 2019:6416198.
- [7] SEO Y R, KELLEY M R, SMITH M L. Selenomethionine regulation of p53 by a ref1-dependent redox mechanism [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2002, 99(22):14548-14553.
- [8] VINCETI M, FILIPPINI T, DEL GIOVANE C, et al. Selenium for preventing cancer [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1):CD005195.
- [9] FRANCIS D T, VERMA S, BHATIA P, et al. Trace element status in children with infantile tremor syndrome: an inductively coupled plasma-mass spectrometry based study [J]. *Indian J Pediatr*, 2020, 87(3):221-223.
- [10] CHI W J, MYERS J N, FRANK S J, et al. The effects of zinc on radiation-induced dysgeusia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(12):1-12.
- [11] THOMSEN M, VITETTA L. Adjunctive Treatments for the prevention of chemotherapy-and radiotherapy-induced mucositis [J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(4):1027-1047.
- [12] KURMIS R, GREENWOOD J, AROMATARIS E. Trace element supplementation following severe burn injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(3):143-159.
- [13] KOGAN S, SOOD A, GARNICK M S. Zinc and wound healing: a review of zinc physiology and clinical applications [J]. *Wounds*, 2017, 29(4):102-106.
- [14] BONDARAVA N, BEYER P, KRIEGER-LISZKAY A. Function of the 23 kDa extrinsic protein of Photosystem II as a manganese binding protein and its role in photoactivation [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2005, 1708(1):63-70.
- [15] JAROSZ M, OLBER M, WYSZOGRODZKA G, et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of zinc. Zinc-dependent NF-kappaB signaling [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 25(1):11-24.
- [16] WANG H, BI C, WANG Y, et al. Selenium ameliorates Staphylococcus aureus-induced inflammation in bovine mammary epithelial cells by inhibiting activation of TLR2, NF-kappaB and MAPK signaling pathways [J]. *BMC Vet Res*, 2018, 14(1):197.
- [17] DOMOSLAWSKA A, ZDUNCZYK S, FRANCZYK M, et al. Selenium and vitamin E supplementation enhances the antioxidant status of spermatozoa and improves semen quality in male dogs with lowered fertility [J]. *Andrologia*, 2018, 50(6):e13023.
- [18] BOURRE J M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part I: micronutrients [J]. *J Nutr Health Aging*, 2006, 10(5):377-385.
- [19] MOGHADDAM A, HELLER R A, SUN Q, et al. Selenium deficiency is associated with mortality risk from COVID-19 [J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):2098.
- [20] BERMANO G, MEPLAN C, MERCER D K, et al. Selenium and viral infection: are there lessons for COVID-19? [J] *Br J Nutr*, 2021, 125(6):618-627.
- [21] ALEXANDER J, TINKOV A, STRAND T A, et al. Early nutritional interventions with zinc, selenium and vitamin d for raising anti-viral resistance against progressive COVID-19 [J]. *Nutrients*, 2020, 12(8):2358.
- [22] SKALNY AV, RINK, AJSUVAKOVA O P, et al. Zinc and respiratory tract infections: perspectives for COVID-19 (review) [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 46(1):17-26.
- [23] WESSELS I, ROLLES B, RINK L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:1712.
- [24] 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, 43Suppl 1:S5-S23.
- [25] CHIFMAN J, LAUBENBACHER R, TORTI S V. A systems biology approach to iron metabolism [J]. *AdvExp Med Biol*, 2014, 844:201-225.
- [26] KREZEL A, MARET W. The functions of metamorphic metallo-thioneins in zinc and copper metabolism [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(6):1237.
- [27] CHEN P, BORNHORST J, ASCHNER M. Manganese metabolism in humans [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018, 23:1655-1679.
- [28] SIMONSEN L O, HARBAK H, BENNEKOU P. Cobalt metabolism and toxicology--a brief update [J]. *Sci Total Environ*, 2012, 432:210-215.
- [29] BURK R F, HILL K E. Regulation of selenium metabolism and transport [J]. *Annu Rev Nutr*, 2015, 35:109-134.
- [30] MENDEL R R. Molybdenum: biological activity and metabolism [J]. *Dalton Trans*, 2005,7(21):3404-3409.
- [31] BUZALAF M A R, WHITFORD G M. Fluoride metabolism [J]. *Monogr Oral Sci*, 2011, 22:20-36.
- [32] LITTON E, LIM J. Iron metabolism: an emerging therapeutic target in critical illness [J]. *Crit Care*, 2019, 23(1):81.
- [33] BERGER M M, BEN-HAMOUDA N. Trace element and vitamin deficiency: quantum medicine or essential prescription ? [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26(4):355-362.

- [34] ZEMRANI B, BINES J E. Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(2):110-117.
- [35] KOEKKOEK W A, VAN ZANTEN A R. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness[J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(4):457-474.
- [36] MANZANARES W, DHALIWAL R, JIANG X, et al. Antioxidant micronutrients in the critically ill: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2012, 16(2):R66.
- [37] LANGLOIS P L, HARDY G, MANZANARES W. Pharmacotherapy with intravenous selenium in intensive care: The end of an era [J]? *Nutrition*, 2018, 45:142-144.
- [38] HARGREAVES I P, MANTLE D. Supplementation with selenium and coenzyme Q10 in critically ill patients [J]. *Br J Hosp Med (Lond)*, 2019, 80(10):589-593.
- [39] PICH J. Selenium supplementation for critically ill adults (review summary) [J]. *Clin Nurse Spec*, 2020, 34(5):206-207.
- [40] 韩兆峰, 王甲汉, 李志清, 等. 重度烧伤患者中后期全身和局部创面中微量元素 Fe、Cu、Zn、Se、Mn 的变化[J]. *中华实验外科杂志*, 2012, 29(3): 418-420.
- [41] CHEN L R, YANG B S, CHANG C N, et al. Additional vitamin and mineral support for patients with severe burns: a nationwide experience from a catastrophic color-dust explosion event in Taiwan [J]. *Nutrients*, 2018, 10(11):1782.
- [42] REHOU S, SHAHROKHI S, NATANSON R, et al. Antioxidant and trace element supplementation reduce the inflammatory response in critically ill burn patients [J]. *J Burn Care Res*, 2018, 39(1):1-9.
- [43] KURMIS R, GREENWOOD J, AROMATARIS E. Trace element supplementation following severe burn injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Burn Care Res*, 2016, 37(3):143-159.
- [44] 金遵禹, 王玮, 沈坤堂, 等. 胃肠道肿瘤病人微量元素及相关生化指标变化的研究[J]. *肠外与肠内营养*, 1995, 3(2):160-164.
- [45] BRAGA M, LJUNGQVIST O, SOETERS P, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery [J]. *Clin Nutr*. 2009; 28(4):378-386.
- [46] JERICO ALBA C, ABAD -MOTOS A, RIPOLLES -MELCHOR J, et al. Evaluation and treatment of iron deficiency, with or without anemia, in enhanced recovery after bariatric surgery [J]. *Cir Esp*, 2020, 98(1):58-59.
- [47] 徐皓, 徐泽宽, 杨力, 等. 混合微量元素注射液 DECAN 的临床安全性研究[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2011, 31(3): 437-439.
- [48] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 多种微量元素制剂临床应用专家共识[J]. *中华外科杂志*, 2018, 56(3): 168-176.
- [49] CILLIERS K, MULLER C J F, PAGE B J. Trace element concentration changes in brain tumors: a review [J]. *Anat Rec (Hoboken)*, 2020, 303(5):1293-1299.
- [50] KUCHARZEWSKI M, BRAZIEWICZ J, MAJEWSKA U, et al. Concentration of selenium in the whole blood and the thyroid tissue of patients with various thyroid diseases [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2002, 88(1):25-30.
- [51] MCKINNIS J D, NGUYEN H. African american prostate cancer incidence rates inside and outside of zinc zones [J]. *Cancer Research*, 2014, 74(5):263.
- [52] RAYMAN M P. Selenium in cancer prevention: a review of the evidence and mechanism of action [J]. *Proc Nutr Soc*, 2005, 64(4):527-542.
- [53] 刘彦, 龚昭, 肖新波, 等. 肠外营养支持对结肠癌患者细胞周期蛋白 D1 表达的影响[J]. *中华临床营养杂志*, 2006, 14(3): 159-162.
- [54] GUMULEC J, MASARIK M, ADAM V, et al. Serum and tissue zinc in epithelial malignancies: a meta-analysis [J]. *Plos One*, 2014, 9(6):e99790.
- [55] GROBER U, HOLZHAUER P, KISTERS K, et al. Micronutrients in oncological intervention [J]. *Nutrients*, 2016, 8(3):163.
- [56] FILLER G, FELDER S. Trace elements in dialysis [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(8):1329-1335.
- [57] BIESALSKI H K, BISCHOFF S C, BOEHLES H J, et al. Water, electrolytes, vitamins and trace elements -guidelines on parenteral nutrition, chapter 7 [J]. *Ger Med Sci*, 2009, 7: 21.
- [58] DATZMANN T, TRAGER K, SCHROPPEL B, et al. Treatment dose and the elimination rates of electrolytes, vitamins, and trace elements during continuous veno-venous hemodialysis (CV-VHD) [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(6):1143-1149.
- [59] HARSHMAN L A, LEE-SON K, JETTON J G. Vitamin and trace element deficiencies in the pediatric dialysis patient [J]. *Pediatr Nephrol*, 2018, 33(7):1133-1143.
- [60] SINGER P, BLASER A R, BERGER M M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*, 2019, 38(1):48-79.
- [61] ROUSSEAU A F, LOSSER M R, ICHAI C, et al. ESPEN endorsed recommendations: nutritional therapy in major burns [J]. *Clin Nutr*, 2013, 32(4):497-502.
- [62] ARENDS J, BACHMANN P, BARACOS V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients [J]. *Clin Nutr*, 2017, 36(1):11-48.
- [63] 禹艳, 李洪艳, 李文敬, 等. 多种微量元素注射液与注射用单磷酸阿糖腺苷存在配伍禁忌[J]. *中华现代护理杂志*, 2015, 21(8): 990-990.
- [64] 成慧. 盐酸精氨酸注射液和多种微量元素注射液存在配伍禁忌[J]. *中华现代护理杂志*, 2013, 19(2):151.
- [65] 卢鹏梅, 王海红. 多种微量元素注射液(II)与维生素C注射液存在配伍禁忌[J]. *中国误诊学杂志*, 2012, 12(16): 4376.

收稿日期:2020-01-20

本文编辑:王晓琳

附表1 2017年中国居民膳食微量元素参考摄入量

| 人群 | 铁(mg/d) | | | 碘(μg/d) | | | 锌(mg/d) | | | 铜(mg/d) | | | 硒(μg/d) | | | 铬(μg/d) | | | 氟(mg/d) | | | 锰(mg/d) | | | | | |
|--------------|---------|------------------|----|---------|------------------|-----|----------|----------------|----|---------|-----------------|-----|---------|------------------|-----|---------|-----------------|-----|---------|-----|------|---------|------|----|------|-----|------|
| | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL | EAR | RNI | UL |
| <6月龄 | - | 0.3 ^a | - | - | 85 ^a | - | - | 2 ^a | - | - | 15 ^a | 55 | - | 0.3 ^a | - | - | 2 ^a | - | 0.2 | - | 0.01 | - | 0.01 | - | 0.01 | - | 0.01 |
| 6≤<12月龄 | 7 | 10 | - | - | 115 ^a | - | 2.8 | 3.5 | - | - | 20 ^a | 80 | - | 0.3 ^a | - | - | 15 ^a | - | 4.0 | - | 0.23 | - | 0.23 | - | 0.7 | - | 0.7 |
| 1≤<4岁 | 6 | 9 | 25 | 65 | 90 | - | 3.2 | 4.0 | 8 | 20 | 25 | 100 | 0.25 | 0.3 | 2.0 | 35 | 40 | 200 | 15 | - | 0.6 | - | 0.6 | - | 1.5 | - | 1.5 |
| 4≤<7岁 | 7 | 10 | 30 | 65 | 90 | 200 | 4.6 | 5.5 | 12 | 25 | 30 | 150 | 0.30 | 0.4 | 3.0 | 40 | 50 | 300 | 20 | - | 0.7 | - | 0.7 | - | 2.0 | - | 2.0 |
| 7≤<11岁 | 10 | 13 | 35 | 65 | 90 | 300 | 5.9 | 7.0 | 19 | 35 | 40 | 200 | 0.40 | 0.5 | 4.0 | 55 | 65 | 450 | 25 | - | 1.0 | - | 1.0 | - | 3.0 | - | 3.0 |
| 11≤<14岁(男/女) | 11/14 | 15/18 | 40 | 75 | 110 | 400 | 8.2/7.6 | 10.0/9.0 | 28 | 45 | 55 | 300 | 0.55 | 0.7 | 6.0 | 75 | 90 | 650 | 30/35 | - | 1.3 | - | 1.3 | - | 4.0 | - | 4.0 |
| 14≤<18岁(男/女) | 12/14 | 16/18 | 40 | 85 | 120 | 500 | 9.7/6.9 | 12.0/8.5 | 35 | 50 | 60 | 350 | 0.60 | 0.8 | 7.0 | 85 | 100 | 800 | 30 | - | 1.5 | - | 1.5 | - | 4.5 | - | 4.5 |
| 18≤<50岁(男/女) | 9/15 | 12/20 | 42 | 85 | 120 | 600 | 10.4/6.1 | 12.5/7.5 | 40 | 50 | 60 | 400 | 0.60 | 0.8 | 8.0 | 85 | 100 | 900 | 30 | - | 1.5 | - | 1.5 | - | 4.5 | - | 4.5 |
| ≥50 | 9 | 12 | 42 | 85 | 120 | 600 | 10.4/6.1 | 12.5/7.5 | 40 | 50 | 60 | 400 | 0.60 | 0.8 | 8.0 | 85 | 100 | 900 | 30 | - | 1.5 | - | 1.5 | - | 4.5 | - | 4.5 |
| 孕妇(<13周) | 15 | 20 | 42 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 31 | - | 1.5 | - | 1.5 | - | 4.9 | - | 4.9 |
| 孕妇(13≤<28周) | 19 | 24 | 42 | 160 | 230 | 600 | 7.8 | 9.5 | 40 | 54 | 65 | 400 | 0.7 | 0.9 | 8.0 | 92 | 110 | 900 | 34 | - | 1.5 | - | 1.5 | - | 4.9 | - | 4.9 |
| 孕妇(≥28周) | 22 | 29 | 42 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 36 | - | 1.5 | - | 1.5 | - | 4.9 | - | 4.9 |
| 乳母 | 18 | 24 | 42 | 170 | 240 | 600 | 9.9 | 12 | 40 | 65 | 78 | 400 | 1.1 | 1.4 | 8.0 | 88 | 103 | 900 | 37 | - | 1.5 | - | 1.5 | - | 4.8 | - | 4.8 |

注: EAR, estimated average requirement, 平均需要量; RNI, recommended nutrient intake, 推荐摄入量; UL, tolerable upper intake levels, 可耐受最高摄入量; AI, adequate intake, 适宜摄入量。"-"表示未制定; ^a表示AI值。

附表 2 常见微量元素生理功能、缺乏、过量原因及表现

| 名称 | 生理功能 | 缺乏表现 | 过量原因 | 过量表现 |
|----|---|--------------------------------|--|---|
| 铁 | 参与氧的运输和储存,维持正常造血功能,参与合成细胞色素和多种金属酶,增强免疫功能,参与新陈代谢 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 以皮肤苍白、疲乏无力为主要表现的缺血性贫血,影响智力和神经系统的发育,注意力不易集中,学习能力和记忆力下降 | 上部不适、腹痛、恶心、呕吐、腹泻、黑便 |
| 碘 | 合成甲状腺素的原料,通过甲状腺素的作用表现其生理作用 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 典型症状为甲状腺肿大。孕妇严重缺碘可影响胎儿神经、肌肉的发育;婴幼儿缺碘可引起生长发育迟缓、智力低下,严重者发生呆小症 | 高碘甲状腺肿、碘源性甲状腺腺功能亢进症,智力下降,影响性功能 |
| 锌 | 人体多种酶的结构组成成分,参与人体基因表达、神经传递、生长激素、胰岛素等多种激素合成及其分泌过程,维持免疫系统功能 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 味觉障碍、偏食、厌食、生长发育不良,皮肤干燥、皮疹,伤口愈合不良、反复性口腔溃疡、免疫力减退,反复感染,男性生殖功能减退、认知能力降低等 | 恶心、呕吐、腹泻、嗜睡、精神萎靡,血液高密度脂蛋白胆固醇减少,心血管系统疾病等 |
| 硒 | 谷胱甘肽过氧化物酶的组成成分,抗氧化损伤、保护心血管系统,增强人体免疫力,改善视敏度、保护视觉器官,抗肿瘤,对重金属有解毒作用 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 克山病、大骨节病 | 皮肤红疹、毛发脱落、肢端麻木、四肢无力、倦怠、情绪不稳定等 |
| 铜 | 构成含铜酶与铜结合蛋白,维持正常造血和中枢神经系统功能,促进结缔组织形成 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 贫血、骨质疏松、冠心病、白癜风、女性不孕、免疫系统功能下降、发育迟缓、骨骼畸形等 | 急性铜中毒、肝豆状核变性、儿童肝内胆汁淤积等 |
| 氟 | 维持骨骼和牙齿结构稳定,促进机体生长发育 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 影响骨的形成,牙齿发育不良,龋齿发生率增加等 | 氟斑牙、氟骨症、神经系统受损(临床表现因受累部位和程度不同而异) |
| 铬 | 参与糖类、蛋白质、脂肪和核酸及氨基酸的合成代谢,增强胰岛素功能,促成血红蛋白的合成,改善心肌缺氧 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 葡萄糖耐量降低,血清胆固醇水平升高,生长停滞,动脉血管弹性降低,屈光不正、近视、白内障 | 咳嗽、头痛、气短胸闷、胃肠道溃疡等 |
| 锰 | 精氨酸酶的组成成分和羧化酶的激活剂,促进骨骼的正常生长和发育,参与糖、脂肪等代谢 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 影响软骨骨生长,软骨结构和成分出现改变,生殖功能紊乱、脑功能障碍 | 神经衰弱综合征和自主神经功能紊乱,如精神差、失眠、头昏、头痛、无力、四肢酸痛等 |
| 钼 | 多种酶的重要构成要素,参与体内铁的利用,可以预防贫血,促进发育,维护免疫功能 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 心率快、呼吸急促、躁动不安乃至精神障碍,食管癌、肝癌、乳腺癌发病率增高 | 尿酸过高、引起痛风,生长发育迟缓、体重下降、毛发脱落、动脉硬化、结缔组织变性、皮肤病等 |
| 钴 | 参与维生素 B ₁₂ 的组成,通过维生素 B ₁₂ 的作用表现其生理作用 | 摄入不足或因疾病致吸收不良 | 红细胞生成困难,食欲不振,皮肤粗糙,体重下降,乏力,黏膜苍白 | 红细胞增多、网织细胞增多及血容量增多 |

附表 3 临床常用多种微量元素注射液微量元素含量比较

| 通用名 | 规格(ml) | 铁(μg) | 碘(μg) | 锌(μg) | 硒(μg) | 铜(μg) | 氟(μg) | 铬(μg) | 锰(μg) | 钼(μg) | 钴(μg) |
|---------------|--------|-------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| 多种微量元素注射液 | 40 | 1000 | 1.52 | 10 000 | 70.00 | 480 | 1450 | 15.00 | 200.00 | 25.00 | 1.47 |
| 多种微量元素注射液(I) | 10 | 0 | 10.00 | 2500 | 20.00 | 200 | 570 | 0 | 10.00 | 0 | 0 |
| 多种微量元素注射液(II) | 2 | 220 | 25.38 | 1310 | 6.31 | 250 | 190 | 2.08 | 54.98 | 3.85 | 0 |
| | 10 | 1120 | 127.00 | 6530 | 31.53 | 1270 | 950 | 10.41 | 275.00 | 19.23 | 0 |