

恶性肿瘤微量营养素缺乏与补充专家共识

中国抗癌协会放射治疗整合护理专业委员会,广东省护理学会肿瘤营养护理专业委员会

摘要:微量营养素即微量元素和维生素,是人体需求量少,但维持机体正常生理功能所必需的物质。恶性肿瘤是当今世界面临的重大挑战之一,作为一种慢性消耗性疾病,是营养不良的高危人群,中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会 2019 年报告显示,我国肿瘤患者营养不良发生率高达 58%。尽管针对恶性肿瘤患者给予适当的营养治疗已获普遍认可,但微量营养素作为营养物质的一部分,在恶性肿瘤患者中的重要性尚未引起广泛重视。微量营养素的缺乏会影响肿瘤的发生、发展,使患者抗肿瘤治疗耐受性下降,不良反应增加,对生活质量产生负面影响,缩短患者生存期。由于肿瘤类型、治疗方案和个体差异等因素的存在,微量营养素补充的实践存在许多争议和不确定性,因此,本共识组织医疗、营养、护理三方人员形成跨学科协作,基于现有的国内外研究和证据,详细阐述了微量营养素缺乏对恶性肿瘤患者的影响,并就恶性肿瘤患者微量营养素的测定、评价及补充治疗等做总结和推荐,以满足微量营养素的营养需求。

关键词:微量营养素;恶性肿瘤;营养治疗;共识

Expert consensus on micronutrients deficiency and supplementation in malignant tumors

The Radiation Therapy Integrated Nursing Committee of Chinese Anti-Cancer Association, The Oncologic Nutritional Nursing Committee of Guangdong Nursing Association

Abstract: Micronutrients, including trace elements and vitamins, are substances that the human body needs in small quantities but are necessary to involve in normal physiological process of organism. Malignant tumor, as a chronic wasting disease, is one of the major challenges in today's world. Patients with malignant tumors is a high-risk group for malnutrition, and the 2019 report of the Chinese Society of Nutritional Oncology (CSNO) shows that the incidence of malnutrition in China's tumor patients is as high as 58%. Nutritional support for malignant tumor patients during therapy has been generally recognized. However, as a part of nutrients, the importance of micronutrients in malignant tumor patients has not yet attracted widespread attention. Micronutrient deficiencies will affect tumor development, make patients tolerance to antitumor therapy decreased, increase adverse reactions, negatively affect quality of life, and shorten patient survival period. The practice of micronutrient supplementation is subject to much controversy and uncertainty due to factors such as tumor type, treatment regimen, and individual differences. Therefore, this consensus organizes interdisciplinary collaboration among medical, nutritional, and nursing parties, based on existing domestic and international studies, demonstrates the impact of micronutrient deficiencies on patients with malignant tumors. We also summarize and recommend measurements, assessments, and supplementation treatments of micronutrient for malignant tumors patients, which satisfy the nutritional needs.

Key words: Micronutrients; Malignant tumor; Nutrition therapy; Consensus

微量营养素(micronutrients, MNs)是人体含量少但必需的营养物质,是机体有效利用葡萄糖、脂肪供能及合成蛋白质的基础^[1]。微量营养素失衡与肿瘤密切相关,其缺乏可促进肿瘤发生、发展^[2-3],降低肿瘤治疗的敏感性^[4],加重治疗相关不良反应等^[5]。恶性肿瘤患者由于肿瘤本身及手术、放化疗等相关不良反应导致机体摄取、利用食物障碍^[6],同时部分患者处于高代谢状态,常合并局部或全身炎症反应,对营养物质尤其是微量元素的需求明显增加^[7]。因此,患者常常容易出现微量营养

素缺乏,进而影响治疗效果及机体恢复。对恶性肿瘤患者实行微量营养素监测并及时补充对改善恶性肿瘤患者预后及生存质量具有重要意义。

目前,国内微量营养素监测及补充更多关注于特殊人群(孕妇、儿童、老年人等)^[8],对于恶性肿瘤患者微量营养素的监测及补充尚未引起重视。因微量营养素缺乏早期临床表现不典型、与临床常用的营养风险筛查相关性弱^[9]、过量补充有中毒风险等,临床亟需相关指南或共识对于恶性肿瘤患者微量营养素缺乏的监测和补充进行指导。欧洲肠外肠内营养学会^[11](European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)、美国肠外肠内营养学

会^[10] (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)、中华医学会肠外肠内营养学会^[7] (Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutritional, CSPEN) 等针对微量营养素的补充虽有推荐,但尚不能充分解决恶性肿瘤患者微量营养素缺乏及补充在实际临床应用中的问题。本共识总结了当前国内外与恶性肿瘤患者微量营养素补充相关的循证医学证据,结合临床实践经验,旨在揭示微量营养素在肿瘤治疗中的重要作用,引起肿瘤领域广大工作者的重视,为临床实际应用提供指导和参考意见。

1 人体微量营养素的定义

微量营养素是人体中需要量较少,但维持健康不可或缺的必需物质,包括微量元素和维生素^[11]。微量元素指人体内含量小于体重 0.01% 的矿物质,是维持正常生理功能和生化代谢等生命活动的重要元素。微量元素包括铁、碘、锌、铜、硒等数十种,其中维持生命健康的必需微量元素有 20 余种。联合国粮食及农业组织 (Food and Agriculture Organization of the United Nations, FAO)、国际原子能机构 (International Atomic Energy Agency, IAEA)、世界卫生组织 (World Health Organization, WHO) 专家委员会将“必需微量元素”分为三类:①人体必需的微量元素,包括铁、碘、锌、硒、铜、铬、钼、钴 8 种;②人体可能必需的微量元素,包括锰、硼、镍、钒、硅 5 种;③具有潜在毒性,但低剂量时可能对人体具有必需功能的微量元素,包括氟、砷、锂、锡、铅、镉、汞、铝 8 种。维生素是人体必需从食物中获取的一类有机物,参与机体的各种生化及代谢反应,分为脂溶性和水溶性两大类,脂溶性维生素指不溶于水,可溶于脂肪、非极性溶剂 (如苯、乙醚及氯仿等) 或极性较弱的乙醇等溶剂的一类维生素,包括维生素 A、维生素 D、维生素 E 和维生素 K。水溶性维生素指能在水中溶解的一组维生素,是构成辅酶或辅基的重要成分,包括维生素 B₁ (硫胺素)、维生素 B₂ (核黄素)、烟酸 (烟酰胺)、维生素 B₆ (吡哆醇)、叶酸、维生素 B₁₂ (氰钴胺素)、泛酸、生物素、胆碱、维生素 C。

2 微量营养素缺乏对恶性肿瘤的影响

多项研究报道,铁、锌、硒、锰等微量元素在肿瘤患者血清中含量降低。微量元素铁缺乏与多种恶性肿瘤发生发展相关,包括结直肠癌 (52.2%)、胰腺癌 (63.2%)、肺癌 (51.3%)、食管癌、泌尿生殖系肿瘤、乳腺癌、妇科肿瘤、睾丸癌、血液系统恶性

肿瘤等^[12]。大量证据表明,锌缺乏是恶性肿瘤的普遍特征,与食管癌、乳腺癌、肝癌、肺癌、宫颈癌、结直肠癌、前列腺癌、胰胆管癌等发生相关^[13]。较低的血清硒浓度与较高的前列腺癌风险相关^[14]。此外,一项荟萃分析结果显示,补充硒与较低的肿瘤发病率 ($OR = 0.72$) 和较低的肿瘤死亡率 ($OR = 0.76$) 相关,降低胃癌、结直肠癌、肺癌、乳腺癌、膀胱癌和前列腺癌等发生风险^[15]。其他微量元素如锰等在恶性肿瘤中的缺乏亦有少量报道^[16]。我国一项超过 13 万人的前瞻性队列研究表明,与未患肝癌队列相比,肝癌患者饮食中锰含量较低,膳食中较低的锰摄入与肝癌的发生显著相关^[17]。

肿瘤患者中普遍存在维生素缺乏现象,程度各异^[18]。维生素 D 缺乏发生于多种恶性肿瘤中,并与疾病进展相关。一项基于前瞻性队列研究的荟萃分析显示,较高的 25-羟维生素 D 浓度与较低的肿瘤发病率和死亡率相关^[19]。维生素 D 缺乏的乳腺癌及结直肠癌死亡率显著增加^[20]。血浆 25-羟基维生素 D 缺乏,可导致 III 期结直肠癌的复发率增加、生存率降低^[21]。维生素 B₁₂ 浓度低的人群,非贲门胃腺癌的患病风险增加^[22]。血浆维生素 A、维生素 D、维生素 E 浓度降低与膀胱癌的发生相关^[23]。维生素 C 缺乏在晚期恶性肿瘤患者中很常见,血浆维生素 C 浓度低的患者生存期较短^[24]。此外,在儿童肿瘤患者中,分别存在维生素 B₁₂ (39.1%)、叶酸 (16.6%)、锌 (32.3%)、硒 (7.3%)、铜 (2.2%)、铁 (43.2%) 的缺乏,且硒、锌、维生素 B₁₂ 及同时存在 3 种以上微量营养素缺乏均预示不良临床结局^[25]。

3 补充微量营养素在恶性肿瘤治疗中的作用

随着微量营养素研究的不断深入,其在抗肿瘤治疗方面的积极作用被揭示。补充微量营养素可改善患者生存预后^[26],提高对放疗、化疗以及免疫治疗的疗效^[27-29]。此外,在抗肿瘤治疗期间适量服用微量营养素,可提高机体免疫力、减轻不良反应^[30]。

3.1 微量元素

3.1.1 硒 硒从食物中摄取并以硒代半胱氨酸和硒蛋白的天然有机形式存在于人体中,参与细胞的抗氧化防御反应和维持细胞内氧化还原状态以维持细胞活力。硒联合化疗可显著提高霍奇金淋巴瘤化疗患者的缓解率,延长中位生存期^[26]。多中心 III 期临床研究显示,围放疗期补硒,可有效减少硒缺

乏妇科肿瘤患者放疗引起的腹泻次数和严重程度^[30]。同时,补硒对甲状腺癌患者的唾液腺损伤及头颈部肿瘤放疗患者早期味觉改变、放疗后吞咽困难和淋巴水肿均有显著改善意义^[31-33]。卵巢癌患者在化疗的同时给予硒,血液毒性显著降低,脱发明显减少^[34]。在妇科肿瘤放疗的同时服用硒可使 ≥ 2 级的放疗相关腹泻的发生率从 44.5%显著降低到 20.5% ($P=0.04$)^[35]。

3.1.2 锌 锌是细胞内 300 多种酶的辅助因子,在细胞膜修复、氧化应激、炎症与免疫防御等多个环节中起到关键调控作用。证据显示,对 III 期或 IV 期鼻咽癌同期放化疗患者,补充锌可降低肿瘤局部复发,提高治疗疗效^[27]。Rambod M 等^[36]发现补充锌显著降低白血病化疗患者口腔黏膜炎发生率和严重程度。头颈部肿瘤放疗患者补锌治疗可显著减少并减轻放射性口腔黏膜炎的发生及严重程度^[37]。国际癌症支持治疗协会和国际口腔肿瘤学会(Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology, MASCC/ISOO)临床实践指南专家组建议,在接受放疗或放化疗的口腔癌患者中,口服补锌可能对预防口腔黏膜炎有益^[38]。

3.1.3 铁 铁是一种重要的微量元素,在线粒体的氧代谢、氧摄取、电子传递、能量代谢、肌肉功能和造血中起着至关重要的作用。证据显示,细胞内铁增加可诱导肿瘤细胞死亡,从而增强化疗或放疗疗效^[39-40],补充铁剂对放化疗的增敏作用有待进一步临床研究证据支持。肿瘤相关性贫血是肿瘤患者的常见不良反应,补充铁剂是治疗肿瘤相关性贫血的重要方式,既能有效改善贫血症状,又能显著提高患者生活质量^[41]。

3.2 维生素

3.2.1 维生素 B₁ 维生素 B₁ 缺乏被证实是肿瘤患者再喂养综合征的一种常见表现,可导致与神经系统功能相关的韦尼克脑病^[42]。维生素 B₁ 剂量不足可能导致发病率和死亡率显著增加^[43]。对于再喂养综合征高危患者,推荐在营养治疗前预防性补充维生素 B₁^[42]。补充维生素 B₁ 是治疗韦尼克脑病的重要手段,及时补充维生素 B₁ 可有效改善患者预后^[44-45]。

3.2.2 维生素 B₂ 维生素 B₂ 在体内是黄酶类辅基的重要构成部分,黄酶在生物氧化还原过程中传递氢。荟萃分析结果显示,补充维生素 B₂ 可降低结直

肠癌发生风险^[46]。放射性口腔黏膜炎的发生与维生素 B₂ 摄入减少或代谢障碍密切相关。前瞻性临床研究结果显示,维生素 B₂ 联合康复新液治疗,可有效降低 III/IV 级放射性口腔黏膜炎的发生率,缩短炎症持续时间^[47]。

3.2.3 烟酸 烟酸(又称维生素 B₃)在体内以烟酰胺的形式存在,烟酰胺是辅酶 I 和辅酶 II 的组成成分,是线粒体代谢和氧化还原反应的关键调节因子,调节线粒体稳态及组织功能。最新研究发现,烟酸能有效纠正组织 NAD⁺ 水平,改善线粒体代谢,缓解肿瘤和化疗引起的恶液质^[48]。

3.2.4 维生素 B₆ 维生素 B₆ 参与机体营养物质代谢,促进新陈代谢。观察性研究队列显示,膳食摄入维生素 B₆ 与较低的结直肠癌的发生和区域转移风险相关^[49]。此外,维生素 B₆ 有助于缓解卡培他滨引起的手足综合征,减轻对患者日常生活的影响,从而改善患者的生存质量^[50]。

3.2.5 叶酸 叶酸是体内生化反应中一碳单位转移酶系的辅酶,对细胞分裂和组织生长具有重要作用。对不能切除的大肝癌患者,亚叶酸作为一种含叶酸的药物载体,联合其他化疗药物的肝动脉灌注化疗提高了患者总生存率^[29]。叶酸和维生素 B₁₂ 共同促进骨髓红细胞生成,叶酸不足常导致肿瘤相关性贫血的发生^[41]。III 期临床研究结果显示,培美曲塞联合顺铂治疗恶性胸膜间皮瘤时,补充叶酸和维生素 B₁₂ 可显著降低不良反应^[51]。

3.2.6 维生素 B₁₂ 维生素 B₁₂ 参与人体诸多重要的生化反应,如 DNA 合成、红细胞形成、神经传导等。缺乏维生素 B₁₂ 可能会导致贫血,以及神经系统及消化系统等问题。补充维生素 B₁₂ 可有效改善化疗引起的周围神经病变^[52]。

3.2.7 维生素 C 维生素 C 作为一种抗氧化剂具有低毒、低成本的优点。大剂量维生素 C 可通过调节氧化应激、表观遗传,增强免疫功能等发挥抗肿瘤作用^[53]。在结直肠癌、胰腺癌、肺癌及血液肿瘤中,静脉注射大剂量维生素 C 联合治疗相较于单纯化疗,延长了肿瘤患者的无进展生存期和总生存期^[54-55],同时具有较好的耐受性。此外,静脉注射大剂量维生素 C 可缓解多种肿瘤化疗相关的症状,如疲劳、失眠、食欲缺乏、恶心和疼痛等^[56-59]。

3.2.8 维生素 D 维生素 D 是一种具有多种作用机理的类固醇激素前体,具有调控细胞分化和凋亡,抑制肿瘤细胞增殖和血管生成,以及抗炎和免

疫调节的特性。一项荟萃分析结果显示,虽然维生素 D 补充剂并不能降低肿瘤的总发生率,但却显著降低肿瘤总死亡率^[60]。维生素 D 可降低 p53 免疫反应亚组消化道肿瘤患者的复发或死亡风险,也可提高晚期黑色素瘤患者的免疫治疗疗效,延长无进展生存期^[28,61]。此外,补充维生素 D₃ 可显著改善血清 25-羟维生素 D 浓度,并降低乳腺癌中来曲唑治疗引起的关节痛^[62]。维生素 D 治疗 12 周可减少维生素 D 缺乏肿瘤患者的阿片类药物使用和疲劳^[63]。

3.2.9 维生素 E 维生素 E 是有效的抗氧化剂,具有清除过氧化脂质自由基的活性作用。维生素(包括维生素 C、维生素 E)补充可降低幽门螺杆菌阳性胃癌患者的死亡率,在补充约 8 年后,其累积保护作用变得显著^[64]。随机对照临床研究显示,口服补充维生素 E 可有效降低化疗引起的周围神经损伤,发生率从 73.3% 下降至 25% ($P=0.019$)^[65]。补充维生素 E 可有效缓解儿童肿瘤化疗相关口腔黏膜炎的程度^[66]。

其他微量元素、维生素及其衍生物在肿瘤治疗中的正面影响还需进一步的临床研究来揭示。科学补

充微量营养素对改善恶性肿瘤患者治疗耐受性和预后至关重要,可作为肿瘤治疗过程中的支持疗法。

4 恶性肿瘤患者微量营养素缺乏的评价

大多数微量营养素缺乏与常规营养风险筛查和营养评估相关性弱,仅凭临床症状难以判断,应成立多学科营养支持小组(nutritional support team, NST)。NST 由肿瘤科医师、营养师、营养专科护士等人员组成,根据肿瘤患者的疾病史、膳食摄入情况、体格检查、实验室指标等进行规范化的早期筛查、评价及治疗。

4.1 评价方法

4.1.1 一般情况

(1) 一般信息:了解患者性别、年龄、职业、常住地址等。

(2) 疾病史和膳食史:①询问患者既往病史、用药情况及生活习惯;②了解患者近 1~3 个月的膳食摄入情况;③了解患者每日户外活动时长。

4.1.2 体格检查 微量营养素缺乏临床表现不一,参照《中国居民膳食营养素参考摄入量(2023 版)》^[11]进行总结(表 1)。

表 1 微量营养素缺乏相关症状及体征

微量营养素	相关症状及体征
硒	无特异性
锌	味觉障碍、腹泻、皮肤干燥或皮疹、反复性口腔溃疡,可检查味觉、暗适应能力等症状
铁	贫血体征:唇、口黏膜、眼睑或甲床苍白,但不具特异性
维生素 B ₁	脚气病、食欲不佳、便秘、恶心、周围神经障碍等
维生素 B ₂	唇炎、口角炎、舌炎、皮炎、阴囊皮炎及角膜血管增生等
烟酸	糙皮病或癞皮病,严重缺乏时可导致较典型的“3D”症状:皮炎、腹泻、痴呆
维生素 B ₆	脂溢性皮炎、神经精神等症状
叶酸	巨幼红细胞贫血,头晕、乏力、精神萎靡、面色苍白等
维生素 B ₁₂	无特异性
维生素 C	疲劳、全身乏力、倦怠、肌痛、骨痛、皮肤瘀点或瘀斑
维生素 D	骨骼畸形(如串珠肋、鸡胸、漏斗胸、“X”形腿、“O”形腿)、骨骼触痛、骨折等
维生素 E	感觉异常、共济失调等神经症状

4.1.3 实验室检测 目前针对血液样品中微量元素的测定方法,主要有原子吸收光谱法(atomic absorption spectroscopy, AAS)、原子荧光光谱法(atomic fluorescence spectrometry, AFS)、电感耦合等离子体发射光谱法(inductively coupled plasma optical emission spectrometer, ICP-OES)和电感耦合等离子体质谱法(inductively coupled plasma-mass spectrometry, ICP-MS)等。考虑到血液样品量小,且微量元素含量低,推荐使用 ICP-MS 针对多种微量元素进行高效、快速、灵敏分析^[67]。

针对血液样品中维生素的测定方法主要有免疫学分析法、电化学分析法、液相色谱-串联质谱法(liquid chromatography tandem mass spectrometry, LC-MS/MS)等。但因各种维生素,尤其是水溶性维生素水平受饮食影响短期波动较大,在体内的存在形式复杂,血液检测结果和患者表现及病理生理改变并不完全具有相关性,建议参考《中国营养科学全书》(第 2 版)^[68]各类维生素的测定与评价方式结合患者情况进行选择(表 2)。

表 2 各种维生素的测定与评价方式

种类	测定方式	临床意义
维生素 B ₁	尿负荷试验	可反映机体维生素 B ₁ 营养状况
	尿中维生素 B ₁ 和肌酐含量比值	能较好地反映机体维生素 B ₁ 的营养水平
	红细胞转酮醇酶活性系数或红细胞转酮醇酶焦磷酸硫胺素效应	可反映机体维生素 B ₁ 营养状态
维生素 B ₂	红细胞谷胱甘肽还原酶活性系数	评价维生素 B ₂ 营养状况的一个灵敏指标
	尿负荷试验	可反映机体维生素 B ₂ 营养状况
	尿中维生素 B ₂ 和肌酐含量比值	可反映机体维生素 B ₂ 营养状况
烟酸	红细胞维生素 B ₂ 含量	可反映机体维生素 B ₂ 的储存情况
	尿中 2-吡啶酮/N1-甲基烟酰胺比值	受蛋白质摄入水平的影响较大,对边缘性烟酸缺乏不敏感
	尿负荷试验	可评价烟酸营养状况
维生素 B ₆	每克肌酐烟酸排出量	可评价烟酸营养状况
	直接法:	
	血浆 5'-磷酸吡哆醛	反映组织中维生素 B ₆ 储存,是最常见的方法
	尿 4-吡哆酸含量	广泛用于评价维生素 B ₆ 营养状况
	血浆或血中总维生素 B ₆ 的浓度	波动相对较大
间接法:	色氨酸尿负荷试验	可评价维生素 B ₆ 营养状况
	红细胞谷草转氨酶和谷丙转氨酶的活性	影响因素较多,测定值变异较大
	血清和红细胞的叶酸含量	血清:近期膳食叶酸摄入情况 红细胞:体内组织叶酸贮存状况
叶酸	血浆同型半胱氨酸含量	维生素 B ₆ 、维生素 B ₁₂ 营养状况适宜时, 可作为敏感和特异性指标
	组氨酸负荷试验	特异性差,应用不普遍
	血清全转钴胺素 II	反映维生素 B ₁₂ 负平衡的早期指标
维生素 B ₁₂	血清全结合咕啉	可用于维生素 B ₁₂ 的营养状况
	脱氧尿嘧啶抑制试验	维生素 B ₁₂ 缺乏时,脱氧尿嘧啶利用障碍
	血清维生素 B ₁₂ 浓度	可用于维生素 B ₁₂ 的营养状况
	血清同型半胱氨酸及甲基丙二酸	可用于维生素 B ₁₂ 的营养状况
维生素 C	血液维生素 C	能反映维生素 C 摄入情况,但不能反映体内储存情况
	尿维生素 C	可用于维生素 C 的营养状况
维生素 D	血清 25-(OH)D ₃ 水平测定	是评价维生素 D 营养状况最佳指标
维生素 E	血浆(清)维生素 E 水平	可直接反映人体维生素 E 的储存情况
	溶血试验	间接但实用地判断体内维生素 E 状况的功能性指标

4.2 评价注意事项

微量营养素缺乏存在“假阴性”,当发生全身炎症反应时,血液中的浓度可能低于其在人体内的实际水平。铜、硒、锌、维生素 A、维生素 B₆、维生素 C 等微量营养素的体内水平会受到炎症的影响^[69]。炎症反应会诱导血浆内的微量营养素从体循环重新分布至各器官,导致大多数微量营养素水平较低,因此较低的血液浓度不等同于缺乏。

对于长期肠外营养的患者,根据 ESPEN 家庭肠外营养指南建议,每 12 个月至少进行 1 次微量营养素的追踪评估^[70]。

专家推荐:

推荐意见 1:推荐成立 NST,从肿瘤治疗初期开始关注患者微量营养素水平,进行规范化的早期筛查、评价及治疗。(证据等级:A,推荐强度:强)

推荐意见 2:推荐使用 ICP-MS 检测血液样本,实现微量元素的高效、快速、灵敏分析。(证据等级:B,推荐强度:强)

推荐意见 3:各种维生素在体内的存在形式复杂,检测结果的解读应密切结合临床,综合判断。(证据等级:A,推荐强度:强)

5 恶性肿瘤患者微量营养素的补充

5.1 补充原则 在临床诊疗中,出于安全和实际情况考虑,根据《中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性肿瘤患者营养支持与治疗指南解读》^[71]每日需要的微量营养素应参考 WHO/FAO 推荐以及国家和国际营养学会的营养素推荐每日摄入量(reference nutrient intake, RNI)或适宜摄入量(adequate intake, AI)进行微量营养素的补充(表 3)。密切观察患者的临床表现,监测所补充的微量营养素是否处于安全范围

内,防止微量营养素缺乏的同时避免过量导致相关毒性反应。应从恶性肿瘤患者治疗初期开始全程关注微量营养素水平,并根据风险评估来制定补充方案。目前,加拿大、澳大利亚,以及北欧等国家对

微量营养素的风险等级进行划分并制定摄入风险评估,我国目前参照北欧划分模式,以可耐受最高摄入量 (tolerable upper intake level, UL) 和 RNI 的比值,即 UL/RNI 来确定风险等级^[72] :

表 3 膳食微量营养素推荐摄入量

年龄/阶段	铁 (mg/d)		锌 (mg/d)		硒 (μg/d)	维生素 B ₁ (mg/d)		维生素 B ₂ (mg/d)		烟酸 (mgNE/d)	维生素 B ₆ (mg/d)	叶酸 (μgDFE/d)	维生素 B ₁₂ (μg/d)	维生素 C (mg/d)	维生素 D (μg/d)	维生素 E ^c (mg α-TE/d)	
	男	女	男	女		男	女	男	女								
	18岁~≤30岁	9	12	10.1	6.9	50	1.4	1.2	1.2	1.0	15	12	1.4	400	2.4	100	660
30岁~≤50岁	9	12	10.1	6.9	50	1.4	1.2	1.2	1.0	15	12	1.4	400	2.4	100	660	14
50岁~≤65岁	9	8 ^a 12 ^b	10.1	6.9	50	1.4	1.2	1.2	1.0	15	12	1.6	400	2.4	100	660	14
65岁~≤75岁	9	8	10.1	6.9	50	1.4	1.2	1.2	1.0	15	12	1.6	400	2.4	100	640	14
>75岁	9	8	10.1	6.9	50	1.4	1.2	1.2	1.0	15	12	1.6	400	2.4	100	600	14

注:此范围仅适用于>18岁、非孕期及哺乳期的患者。^a 无月经;^b 有月经;^c 适宜摄入量。

A级: UL/RNI<5的营养素,表示安全范围间距较小,如维生素 A、烟酸、叶酸、维生素 D、铁、锌、硒、氟、锰等。建议该类营养素在补充时应该谨慎对待。

B级:UL/RNI 在 5~100 之间的营养素,表明其安全范围居中,如维生素 B₆、烟酰胺、维生素 C、维生素 E、钼、铜等。建议该类物质通过饮食强化时需要考虑与膳食中其他营养成分的相互作用和某些不良反应。

C级:未设定 UL 或 UL/RNI>100 的营养素,表明超过推荐摄入量的 100 倍也未发现不良反应,也未观察到与其他成分的互相作用,如维生素 B₁、维生素 B₂、维生素 B₁₂、维生素 K、泛酸、生物素等。

5.2 补充途径 根据各国微量营养素缺乏的防治经验,膳食多样化、食品强化以及营养素补充剂的应用是改善微量营养素缺乏的主要措施,其中强化食品的相关研究尚未涉及恶性肿瘤患者^[73]。微量营养素补充途径可根据恶性肿瘤患者情况分为“三类四种”,见图 1。尚无营养不良风险的恶性肿瘤患者且无微量营养素缺乏,以饮食+健康教育为主,同时监测微量营养素水平,预防缺乏;伴有微量营养素缺乏时,可通过营养补充剂进行改善;具有营养不良风险/营养不良的恶性肿瘤患者,应尽早开展包括微量营养素补充在内的综合营养治疗措施。

5.2.1 饮食+健康教育 饮食+健康教育是所有恶性肿瘤患者的预防微量营养素缺乏的首选方式。鼓励患者饮食多样化,破除常见营养误区,如:海鲜是“发物”影响伤口愈合、不吃动物内脏等。获得全面适宜的微量营养素。《中国食物成分标准版》^[74]介绍了常见食物中的微量营养素含量。健康教育包括微量营养素相关知识咨询、饮食指导及饮食调整等(图 2)。

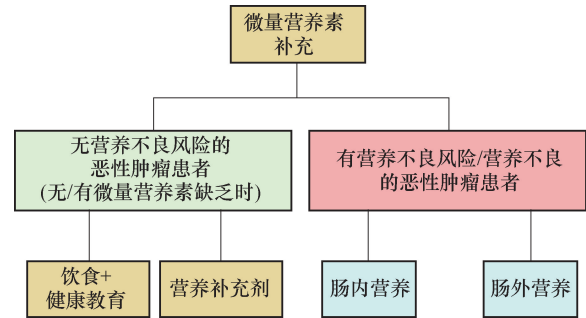


图 1 微量营养素补充途径

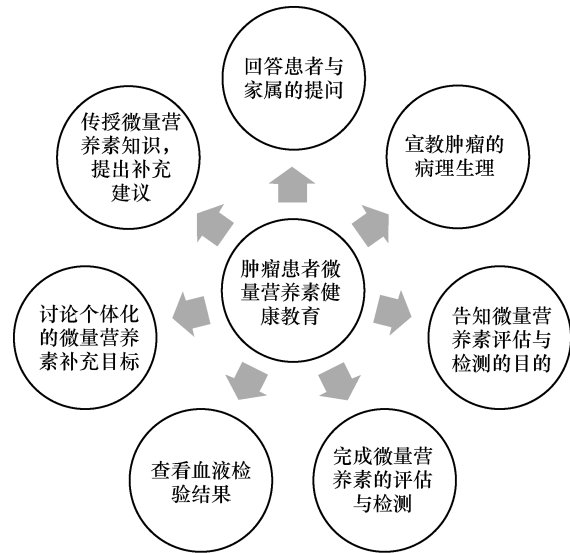


图 2 微量营养素健康教育内容

患者膳食摄入情况可通过膳食多样化评分进行评估。

膳食多样化评分 (dietary diversification score, DDS) 是评价膳食多样化最常用的方法^[75],将食物分成若干类,根据食物类别进行计数,目前更多学者认为 9 类 (DDS9) 效率最高,更为推荐。DDS9 根

据中国居民平衡膳食宝塔,将食物分为谷类、蔬菜类、水果类、畜肉类、鱼虾类、蛋类、奶类及奶制品、豆类及豆制品、油脂类九大类。DDS 通过每个研究对象累计 3 d 内消费的食物种类总数而得出,每消费一类食物计 1 分,消费同一类食物不重复计分。最高为 9 分,不计食物的消费频次和数量。DDS 分值越高表明食物多样化的程度越高,可分为 3 个等级:1~3 分为不足,4~6 分为适中,7~9 分为充足。患者通过均衡饮食摄入各种类型必需微量营养素时,不可盲目使用营养素补充剂。

5.2.2 营养补充剂 2005 年我国发布了《营养素补充剂申报与审评规定(试行)》,将营养素补充剂定义为一种旨在补充维生素和矿物质,而不以提供能量为目的的制品。其主要功能是补充膳食中微量营养素的不足,从而预防营养缺乏,并降低罹患某些慢性退行性疾病的风险^[76]。营养补充剂可分为

单一型和复合型,主要产品包括:非处方类、保健类和其他各类营养素产品^[77]。患者营养素摄入不足,或经临床表现、生化检测确认某种营养素缺乏或不足时,需由营养(医)师评估后,参照人体每日推荐摄入量,选择使用适宜的营养素补充剂^[78]。

5.2.3 肠内营养 肠内营养(enteral nutrition, EN)特指通过消化道(包括口服、管饲)补充肠内营养制剂^[79]。肠内营养制剂可按临床用途分为普通型与疾病适用型。肿瘤患者可选用针对性较强的肿瘤适用型。常规肠内营养制剂均配备适量微量营养素,为满足不同疾病需求,还设有组件型,如蛋白质组件、维生素组件、矿物质组件及益生菌组件等。临床应用时,需由营养支持小组结合患者综合情况进行选择,具体补充剂量见表 4。特定某种微量营养素缺乏时,可单独额外补充^[80]。

表 4 三大营养学会肠内外微量营养素每日推荐摄入量

微量营养素	ESPEN(2022)		ASPEN(2012)		AUSPEN(2014)	
	EN	PN	EN	PN	EN	PN
硒(μg)	50~150	60~100	55	60~100		60~100
锌(mg)	10~20	3~5	男性: 11 女性: 8	3~4		3.2~6.5
铁(mg)	18~30	1.0	年龄 19~50 岁: 男性: 8 女性: 18 年龄>50 岁: 8			1.1(限长期 PN)
维生素 B ₁ (mg)	1.5	2.5	男性:1.2 女性:1.1	6		
维生素 B ₂ (mg)	1.2	3.6	男性: 1.3 女性: 1.1	3.6		
烟酸(mg)	18	40	男性:16 女性:14	40		
维生素 B ₆ (mg)	1.5	4	年龄 19~50 岁: 1.3 年龄>51 岁: 男性: 1.7 女性: 1.5	6		
叶酸(μg)	330~400 DFE	400	400	600		
维生素 B ₁₂ (μg)	>2.5	5	2.4	5		
维生素 C(mg)	100	100~200	男性: 90 女性: 75	200		
维生素 D(μg)	25	200 U/5μg	年龄 19~70 岁: 15/600 U 年龄>70 岁: 20/800 U	5/200 U		
维生素 E(mg)	15	≥9	15	10/10 U		

注: ESPEN, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, 欧洲肠外肠内营养学会; ASPEN, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 美国肠外肠内营养学会; AUSPEN, Australasian Society for Parenteral and Enteral Nutrition, 澳大利亚肠外肠内营养学会; EN, enteral nutrition, 肠内营养; PN, parenteral nutrition, 肠外营养; DFE, dietary folate equivalent, 膳食叶酸当量。

(1) CSPEN《多种微量元素注射液临床应用中国专家共识》参考以上国际标准。

(2) 针对肿瘤患者,特别推荐监测是否有维生素 D 缺乏或不足,血清 25-羟维生素 D 如果低于 30 ng/ml,就需要校正,通常校正剂量是每天 2000~8000 U 维生素 D₃,持续 6~8 周复查,根据血检指标调整补充剂量。

5.2.4 肠外营养 肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 适用于无法通过口服和/或肠内途径满足其营养需求的患者。临床可选用的微量元素肠外营养制剂有:多种微量元素注射液(I)、多种微量元素注射液(II)。维生素制剂包括注射用水溶性维生素、注射用脂溶性维生素(I)、注射用脂溶性维生素(II)、注射用多种维生素(12)、注射用多种维生素(13)、注射用脂溶性维生素(II)/注射用水溶性维生素组合包装等。肠外营养制剂属于静脉用药,其混合液的稳定性与相容性应尤为注意^[81-82],具体补充剂量见表 4。特定某种微量营养素缺乏时,可单独额外补充。

专家推荐:

推荐意见 4:微量营养素的补充应参考 WHO/FAO 推荐以及美国肠内肠外营养学会、澳大利亚肠外肠内营养学会、欧洲肠外肠内营养学会的营养素推荐每日摄入量或适宜摄入量进行补充,避免超过最大可耐受摄入量,密切观察患者的临床表现,监测所补充微量营养素是否处于安全范围内。(证据等级:B,推荐强度:强)

推荐意见 5:推荐参考北欧微量营养素风险等级划分标准,合理权衡微量营养素的摄入,以避免过量补充产生毒副作用。(证据等级:B,推荐强度:强)

推荐意见 6:为预防微量营养素缺乏,恶性肿瘤患者应饮食多样化。膳食摄入微量营养素不足,经实验室检查或临床表现证实存在某类微量营养素缺乏或不足时,应由有资质的营养(医)师评估后使用微量营养素补充剂,首选口服或肠内补充。(证据等级:A,推荐强度:强)

6 小结

恶性肿瘤是人类主要的健康问题,严重威胁人民身心健康、经济发展。营养治疗是肿瘤的基础治疗之一,作用重大。在临床诊疗中已不仅局限于满足患者的蛋白质、能量需求,应进一步满足微量营养素在内的全方位人体需求。微量营养素含量虽少,但参与机体多个重要生理过程。肿瘤患者可通过微量营养素的补充提高肿瘤治疗疗效、降低治疗不良反应,作为新兴的抗肿瘤疗法具有重大意义。由于微量营养素的摄入及治疗剂量,以及使用时限,目前还没有统一标准。还需要更多的研究来探求更为精准的补充剂量以避免微量营养素过量引发的毒性反应。但微量营养素在恶性肿瘤综合治疗中的作用应引起广大临床医学及营养学专家的

高度重视。

执笔人(以姓氏笔画为序)

王小清(南方医科大学南方医院)

李 青(南方医科大学南方医院)

肖琳琳(南方医科大学南方医院)

邹炳文(四川大学华西医院)

张 露(南方医科大学南方医院)

陈佩娟(南方医科大学南方医院)

官 键(南方医科大学南方医院)

洪金省(福建医科大学附属第一医院)

共识专家组成员(以姓氏笔画为序)

于恺英(首都医科大学附属北京世纪坛医院)

王小清(南方医科大学南方医院)

石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院)

叶文锋(中山大学肿瘤防治中心)

叶锦茹(福建医科大学附属第一医院)

冯惠霞(中山大学肿瘤防治中心)

李 青(南方医科大学南方医院)

肖本熙(南方医科大学附属广东省人民医院(广东省医学科学院))

肖琳琳(南方医科大学南方医院)

邹炳文(四川大学华西医院)

宋慧娟(南方医科大学南方医院)

张 露(南方医科大学南方医院)

张晓菊(复旦大学附属肿瘤医院)

陈佩娟(南方医科大学南方医院)

官 键(南方医科大学南方医院)

洪金省(福建医科大学附属第一医院)

夏 凡(复旦大学附属肿瘤医院)

徐 庆(解放军总医院第一医学中心)

符 琰(四川大学华西医院)

傅晓炜(浙江省肿瘤医院)

参考文献

- BERGER M M, SHENKIN A, SCHWEINLIN A, et al. ESPEN micronutrient guideline[J]. Clin Nutr, 2022, 41(6): 1357-1424.
- GANGULY S, SRIVASTAVA R, AGARWALA S, et al. Prevalence of micronutrient deficiency and its impact on the outcome of childhood cancer: a prospective cohort study[J]. Clin Nutr, 2022, 41(7): 1501-1511.
- FANG A P, LIU Z Y, LIAO G C, et al. Serum folate concentrations at diagnosis are associated with hepatocellular carcinoma survival in the Guangdong liver cancer cohort study[J]. Br J Nutr, 2019, 121(12): 1376-1388.
- AN M S, YOO J H, KIM K H, et al. T4 stage and preoperative anemia as prognostic factors for the patients with colon cancer treated

- with adjuvant FOLFOX chemotherapy[J]. *World J Surg Oncol*, 2015, 13: 64.
- [5] GHORBANZADEH-MOGHADDAM A, GHOLAMREZAEI A, HEMATI S. Vitamin D deficiency is associated with the severity of radiation-induced proctitis in cancer patients[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2015, 92(3): 613-618.
- [6] RAVASCO P. Nutrition in cancer patients[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(8): 1211.
- [7] 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.
- [8] 杨丽琛, 丁钢强. 不断完善人群微量营养素监测体系全面提升疾病预防控制能力[J]. *营养学报*, 2020, 42(6): 522-524.
- [9] 姚克青, 代忠, 陈兵, 等. 基于质谱技术的肿瘤患者维生素水平与营养状况相关性分析[J/CD]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2023, 10(4): 523-529.
- [10] VANEK V W, 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.
- [11] 中国营养学会. 中国居民膳食营养素参考摄入量: 2013 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [12] LUDWIG H, MULDER E, ENDLER G, et al. Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia[J]. *Ann Oncol*, 2013, 24(7): 1886-1892.
- [13] SUGIMOTO R, LEE L, TANAKA Y, et al. Zinc deficiency as a general feature of cancer: a review of the literature[J]. *Biological Trace Element Research*, 2023.
- [14] CUI Z, LIU D, LIU C, et al. Serum selenium levels and prostate cancer risk: a moose-compliant meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(5): e5944.
- [15] VINCETI M, FILIPPINI T, Del GIOVANE C, et al. Selenium for preventing cancer[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): CD005195.
- [16] CHEN X B, WEI Y H, CHEN X K, et al. Manganese levels and hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis based on Asian cohort[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): e16748.
- [17] MA X, YANG Y, LI H L, et al. Dietary trace element intake and liver cancer risk: results from two population-based cohorts in China[J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(5): 1050-1059.
- [18] 温永青, 白羽, 史蕤, 等. 975 例肿瘤患者血清 9 种维生素水平及维生素缺乏影响因素研究[J]. *中国药理学杂志*, 2023, 58(9): 838-842.
- [19] HAN J, GUO X, YU X, et al. 25-Hydroxyvitamin D and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Nutrients*, 2019, 11(10): 2295.
- [20] MAALMI H, ORDONEZ-MENA J M, SCHOTTKER B, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(8): 1510-1521.
- [21] WANG Q L, MA C, YUAN C, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and survival in stage III colon cancer: findings from CALGB/SWOG 80702 (Alliance)[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(14): 2621-2630.
- [22] MIRANTI E H, STOLZENBERG-SOLOMON R, WEINSTEIN S J, et al. Low vitamin B(12) increases risk of gastric cancer: a prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer[J]. *Int J Cancer*, 2017, 141(6): 1120-1129.
- [23] BEN FRADJ M K, MRAD DALI K, KALLEL A, et al. Interaction effects of plasma vitamins A, E, D, B9, and B12 and tobacco exposure in urothelial bladder cancer: a multifactor dimensionality reduction analysis[J]. *Nutr Cancer*, 2019, 71(8): 1382-1389.
- [24] MAYLAND C R, BENNETT M I, ALLAN K. Vitamin C deficiency in cancer patients[J]. *Palliat Med*, 2005, 19(1): 17-20.
- [25] GANGULY S, SRIVASTAVA R, AGARWALA S, et al. Prevalence of micronutrient deficiency and its impact on the outcome of childhood cancer: a prospective cohort study[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(7): 1501-1511.
- [26] ASFOUR I A, FAYEK M, RAOUF S, et al. The impact of high-dose sodium selenite therapy on Bel-2 expression in adult non-Hodgkin's lymphoma patients: correlation with response and survival[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2007, 120(1-3): 1-10.
- [27] LIN Y S, LIN L C, LIN S W. Effects of zinc supplementation on the survival of patients who received concomitant chemotherapy and radiotherapy for advanced nasopharyngeal carcinoma: follow-up of a double-blind randomized study with subgroup analysis[J]. *Laryngoscope*, 2009, 119(7): 1348-1352.
- [28] GALUS Ł, MICHALAK M, LORENZ M, et al. Vitamin D supplementation increases objective response rate and prolongs progression-free time in patients with advanced melanoma undergoing anti-PD-1 therapy[J]. *Cancer*, 2023, 129(13): 2047-2055.
- [29] LI Q J, HE M K, CHEN H W, et al. Hepatic arterial infusion of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus transarterial chemoembolization for large hepatocellular carcinoma: a randomized phase III trial[J]. *J Clin Oncol*, 2022, 40(2): 150-160.
- [30] MUECKE R, SCHOMBURG L, GLATZEL M, et al. Multicenter, phase 3 trial comparing selenium supplementation with observation in gynecologic radiation oncology[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2010, 78(3): 828-835.
- [31] SON H, LEE S M, YOON R G, et al. Effect of selenium supplementation for protection of salivary glands from iodine-131 radiation damage in patients with differentiated thyroid cancer[J]. *Hell J Nucl Med*, 2017, 20(1): 62-70.
- [32] BUNTZEL J, MICKE O, KISTERS K, et al. Selenium substitution during radiotherapy of solid tumours - laboratory data from two observation studies in gynaecological and head and neck cancer patients[J]. *Anticancer Res*, 2010, 30(5): 1783-1786.
- [33] MICKE O, BRUNS F, MUCKE R, et al. Selenium in the treatment of radiation-associated secondary lymphedema[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 56(1): 40-49.
- [34] SIEJA K, TALERCZYK M. Selenium as an element in the treatment of ovarian cancer in women receiving chemotherapy[J]. *Gynecol Oncol*, 2004, 93(2): 320-327.
- [35] MUECKE R, MICKE O, SCHOMBURG L, et al. Impact of treatment planning target volumen (PTV) size on radiation induced diarrhoea following selenium supplementation in gynecologic radiation oncology--a subgroup analysis of a multicenter, phase III trial[J]. *Radiat Oncol*, 2013, 8: 72.
- [36] RAMBOD M, PASYAR N, RAMZI M. The effect of zinc sulfate on prevention, incidence, and severity of mucositis in leukemia patients undergoing chemotherapy[J]. *Eur J Oncol Nurs*, 2018, 33: 14-21.
- [37] ERTEKIN M V, KOC M, KARSLIOGLU I, et al. Zinc sulfate in the prevention of radiation-induced oropharyngeal mucositis: a prospective, placebo-controlled, randomized study[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58(1): 167-174.
- [38] LALLA R V, BOWEN J, BARASCH A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy[J]. *Cancer*, 2014, 120(10): 1453-1461.
- [39] ZHOU B, ZHANG J Y, LIU X S, et al. Tom20 senses iron-activated ROS signaling to promote melanoma cell pyroptosis[J]. *Cell Res*, 2018, 28(12): 1171-1185.
- [40] YANG M, WU X, HU J, et al. Commd10 inhibits HIF1alpha/CP loop to enhance ferroptosis and radiosensitivity by disrupting Cu-Fe balance in hepatocellular carcinoma[J]. *J Hepatol*, 2022, 76(5): 1138-1150.

- [41] 马军, 王杰军, 张力, 等. 肿瘤相关性贫血临床实践指南 (2015—2016 版) [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(S1): 1-21.
- [42] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肿瘤患者再喂养综合征专家共识 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(5): 616-618.
- [43] ISENBERG-GRZEDA E, RAHANE S, DEROSA A P, et al. Wernicke-korsakoff syndrome in patients with cancer: a systematic review[J]. *Lancet Oncol*, 2016, 17(4): e142-e148.
- [44] ONISHI H, ISHIDA M, KAGAMU H, et al. Wernicke encephalopathy in a lung cancer patient during treatment with nivolumab[J]. *Palliat Support Care*, 2019, 17(2): 245-247.
- [45] 梁海, 狄潘潘, 贾淑云, 等. 胃癌患者术后胃瘫并发韦尼克脑病及糖代谢异常的药学监护 1 例 [J]. 中国新药与临床杂志, 2020, 39(11): 698-701.
- [46] BEN S, DU M, MA G, et al. Vitamin B(2) intake reduces the risk for colorectal cancer: a dose-response analysis[J]. *Eur J Nutr*, 2019, 58(4): 1591-1602.
- [47] 尹秋杰, 唐媛媛, 王霁, 等. 维生素 B2 和康复新液改善头颈部肿瘤放疗患者口腔黏膜炎和营养状况 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(4): 502-506.
- [48] BELTRA M, POLLANEN N, FORNELLI C, et al. NAD(+) repletion with niacin counteracts cancer cachexia[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 1849.
- [49] ZSCHABITZ S, CHENG T Y, NEUHOUSER M L, et al. B vitamin intakes and incidence of colorectal cancer: results from the women's health initiative observational study cohort[J]. *Am J Clin Nutr*, 2013, 97(2): 332-343.
- [50] 蒋新宇. 甲钴胺片联合维生素 B₆ 在卡培他滨化疗乳腺癌患者手足综合征中的防治作用 [J]. 中外医学研究, 2022, 20(32): 49-52.
- [51] VOGELZANG N J, RUSTHOVEN J J, SYMANOWSKI J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma[J]. *J Clin Oncol*, 2023, 41(12): 2125-2133.
- [52] SCHLOSS J, COLOSIMO M. B vitamin complex and chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. *Curr Oncol Rep*, 2017, 19(12): 76.
- [53] 刘苗苗, 戴静, 周福祥. 大剂量维生素 C 抗肿瘤治疗的研究进展 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2023, 10(3): 313-318.
- [54] WANG F, HEM M, WWANG Z X, et al. Phase I study of high-dose ascorbic acid with mFOLFOX6 or FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer or gastric cancer[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1): 460.
- [55] OU J, ZHU X, CHEN P, et al. A randomized phase II trial of best supportive care with or without hyperthermia and vitamin C for heavily pretreated, advanced, refractory non-small-cell lung cancer[J]. *J Adv Res*, 2020, 24: 175-182.
- [56] 周岚. 肿瘤难治性恶液质患者维生素和微量元素代谢改变及治疗 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(6): 576-581.
- [57] VOLLBRACHT C, SCHNEIDER B, LEENDERT V, et al. Intravenous vitamin C administration improves quality of life in breast cancer patients during chemo-/radiotherapy and aftercare: results of a retrospective, multicentre, epidemiological cohort study in Germany. *In Vivo*, 2011, 25(6): 983-990.
- [58] CARR A C, MCCAL C. The role of vitamin C in the treatment of pain: new insights[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 77.
- [59] MA Y, CHAPMAN J, LEVINE M, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy [J]. *Sci Transl Med*, 2014, 6(222): 222ra218.
- [60] KEUM N, LEE D H, GREENWOOD D C, et al. Vitamin D supplementation and total cancer incidence and mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(5): 733-743.
- [61] KANNO K, AKUTSU T, OHDAIRA H, et al. Effect of vitamin D supplements on relapse or death in a p53-immunoreactive subgroup with digestive tract cancer [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(8): e2328886.
- [62] ARUL VIJAYA VANI S, ANANTHANARAYANAN P H, KAD-AMBARI D, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on side effects profile in patients of breast cancer treated with letrozole[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 459: 53-56.
- [63] KLASSON C, HELDE FRANKLING M, WARNQVIST A, et al. Sex differences in the effect of vitamin D on fatigue in palliative cancer care—a post hoc analysis of the randomized, controlled trial 'palliative-D'[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 746.
- [64] LI W Q, ZHANG J Y, MA J L, et al. Effects of helicobacter pylori treatment and vitamin and garlic supplementation on gastric cancer incidence and mortality: follow-up of a randomized intervention trial[J]. *BMJ*, 2019, 366: 15016.
- [65] ARGYRIOU A A, CHRONI E, KOUTRAS A, et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial[J]. *Neurology*, 2005, 64(1): 26-31.
- [66] KHURANA H, PANDEY R K, SAKSENA A K, et al. An evaluation of vitamin E and pycnogenol in children suffering from oral mucositis during cancer chemotherapy [J]. *Oral Dis*, 2013, 19(5): 456-464.
- [67] 火婷, 毛宝宏, 李亚丽, 等. 微波消解-电感耦合等离子体质谱法测定血液中 30 种微量元素 [J]. 分析测试技术与仪器, 2022, 28(2): 198-204.
- [68] 杨月欣, 葛可佑. 中国营养科学全书[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2023.
- [69] DUNCAN A, TALWAR D, MCMILLAN D C, 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.
- [70] PIRONI L, BOEYKENS K, BOZZETTI F, et al. ESPEN practical guideline: home parenteral nutrition[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(3): 411-430.
- [71] 潘宏铭. 中国临床肿瘤学会(CSCO)恶性肿瘤患者营养支持与治疗指南解读[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2019.
- [72] 牛犁天, 韩军花, 李湖中, 等. 基于 2013 版 DRIs 的微量营养素风险等级划分[J]. 中国食品添加剂, 2016, (4): 94-98.
- [73] 贾海先, 王竹天, 韩军花. 国内外强化食品对人群重点微量营养素的贡献率 [J]. 卫生研究, 2015, 44(1): 137-142.
- [74] 中国疾病预防控制中心营养与健康所. 中国食物成分表标准版[M]. 6 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2018.
- [75] 张承启, 李易姿, 吴琪俊, 等. 膳食多样化与代谢综合征关系的研究进展 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38(15): 1970-1974.
- [76] 于辉, 范蓓, 武宁, 等. 营养素补充剂精准化应用技术展望 [J]. 中国食物与营养, 2021, 27(12): 5-9.
- [77] 孙桂菊, 杨月欣, 刘烈刚, 等. 营养素补充剂使用科学共识 [J]. 营养学报, 2018, 40(6): 521-525.
- [78] 于康, 李增宁, 丛明华, 等. 恶性肿瘤患者康复期营养管理专家共识 [J]. 营养学报, 2017, 39(4): 321-326.
- [79] 石汉平, 王晓琳, 杨韵. 临床营养若干名词解析 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019, 6(2): 155-160.
- [80] 陈丽如, 丁丽丽, 叶文峰, 等. 微营养素在恶性肿瘤营养治疗中的应用现状[J]. 中华临床营养杂志, 2023, 31(6): 378-382.
- [81] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会. 肠外营养安全管理中国专家共识 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2021, 8(5): 495-502.
- [82] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会, 国家市场监督管理总局重点实验室(肿瘤特医食品), 北京肿瘤学会肿瘤缓和医疗专业委员会. 注射用多种维生素(13)临床应用专家共识 [J/CD]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(5): 581-593.