

## 不同年龄段婴儿 1177 例维生素 K1 与 K2 水平分布调查分析

周锦妍<sup>1)</sup>, 李克蓉<sup>1)</sup>, 马雁<sup>1)</sup>, 王继强<sup>2)</sup>, 张正明<sup>3)</sup>, 李旺<sup>4)</sup>

(1)昆明医科大学附属延安医院儿科, 云南昆明 650051; 2)寻甸县回族彝族自治县第一人民医院儿科, 云南寻甸 655200; 3)云南省第三人民医院儿科, 云南昆明 650011; 4)昆明市官渡区人民医院儿科, 云南昆明 650220)

[摘要] 目的 探讨对比各年龄段婴儿血清维生素 K1 与 K2 水平, 了解维生素 K1 与 K2 在不同年龄段婴儿体内的分布情况。方法 选取课题单位(儿科、新生儿科、儿童保健科、产科)出生/就诊的儿童作为研究对象, 按年龄为 0~3 d(591 例)、4~7 d(255 例)、8~15 d(104 例)、1 个月(118 例)、2 个月(40 例)、3 个月(69 例)进行分组。收集患者的一般资料, 采用统一平台的高效液相色谱-质谱(LC-MS)法测定患者血清维生素 K1 与 K2 水平, 从维生素 K1 与 K2 不同年龄段的水平分布, 缺乏率进行数据分析。结果 各年龄段的维生素 K1 与 K2 水平分布具有统计学意义( $P<0.001$ ); 新生儿极易缺乏维生素 K1, 随着年龄增长, 维生素 K2 的缺乏率高于维生素 K1。结论 维持维生素 K1 及 K2 的正常对于各年龄段婴幼儿的正常生长发育至关重要, 应当密切关注婴幼儿维生素 K1 及 K2 的监测和补充。

[关键词] 维生素 K1; 维生素 K2; 水平分布

[中图分类号] R723.2 [文献标志码] A [文章编号] 2095-610X(2024)01-0083-04

## Investigation and Analysis of Vitamin K Level Distribution in 1177 Infants of Different Age Groups

ZHOU Jinyan<sup>1)</sup>, LI Kerong<sup>1)</sup>, MA Yan<sup>1)</sup>, WANG Jiqiang<sup>2)</sup>, ZHANG Zhengming<sup>3)</sup>, LI Wang<sup>4)</sup>

(1) Dept. of Pediatrics, Yan'An Hospital Affiliated to Kunming Medical University, Kunming Yunnan, 650051; 2) Dept. of Pediatrics, The 1st People's Hospital of Xundian Hui and Yi Autonomous, Xundian Yunnan 655200; 3) Dept. of Pediatrics, The 3rd People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650011; 4) Dept. of Pediatrics, Guandu District People's Hospital of Kunming City, Kunming Yunnan 650220, China)

[Abstract] Objective To investigate the distributions of vitamin K1 and K2 in infants of different age groups by comparing the serum levels of vitamin K1 and K2 in them. Methods 1177 infants from 0 to 3 months were divided into 6 age groups. Those born/treated in the subject units(pediatrics, neonatology, child health care, obstetrics) were selected as the study subjects and grouped by age: 0~3 days(591 cases), 4~7 days(255 cases), 8~5 days(104 cases), 1 month(118 cases), 2 months(40 cases), and 3 months(69 cases). General data of the infants were collected, and the serum vitamin K1 and K2 levels were determined by HPLC-mass spectrometry(LC-MS) on a unified platform, and analyzed from the distribution of vitamin K1 and K2 at different ages. Results The distributions of vitamin K1 and K2 levels were statistically significant( $P<0.001$ ); newborns were highly vulnerable to vitamin K1 deficiency, and vitamin K2 deficiency was higher than vitamin K1 with age. Conclusion Maintaining the normal growth of vitamin K1 and K2 is crucial for the normal growth and development of infants of all ages, so we should pay close attention to the monitoring and supplement of vitamin K1 and K2.

[Key words] Vitamin K1; Vitamin K2; Horizontal distribution

[收稿日期] 2023-09-16

[基金项目] 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心基金资助项目(WA2020HK46)

[作者简介] 周锦妍(1969~), 女, 云南昆明人, 医学学士, 主任医师, 主要从事儿童疾病临床诊治工作。

维生素是维持人体正常生理功能所必需的微量营养素,属于低分子有机化合物一类,需要每天补充。并且,每一种维生素在代谢过程中各司其职又相互协作,例如维生素 D 与维生素 K 协同作用有助于维持骨骼的健康和矿化。其水平影响着机体的生长、发育以及代谢等过程,维生素水平出现不同程度异常时,会导致机体代谢出现相应的紊乱;相反,疾病的发生发展也会影响机体营养的代谢过程,从而引发不同程度的机体维生素缺乏。相关研究表明,维生素 K 可以将人体中的多种关键蛋白激活,与人的凝血功能<sup>[1-3]</sup>、骨代谢<sup>[2-8]</sup>、癌变<sup>[9-13]</sup>、调节血糖<sup>[14-17]</sup>、神经<sup>[18-20]</sup>、呼吸系统疾病<sup>[2]</sup>等相关。因此,对于临床工作者而言,检测人体维生素水平更有利于给与患者提供个性化的营养补充方案。

不同于其他大部分的微量营养素缺乏,婴儿维生素 K 缺乏症(vitamin K deficiency bleeding, VKDB)是具有破坏性后果的,本研究通过对年龄在 3 个月内的婴儿进行维生素 K1 与 K2 监测,分组分析维生素 K1 与 K2 在婴儿时期的代谢情况,以期对临床上婴幼儿维生素 K1 与 K2 的补充提供可参考的理论依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 8 月至 2021 年 7 月昆明医科大学附属延安医院为主课题单位,并牵头召集州、市、县级多家医院:永平县人民医院、云南省第三人民医院、寻甸县人民医院、云南省妇幼保健院、楚雄彝族自治州妇幼保健院等为子课题单位参与的儿科、新生儿科、儿童保健科及产科进行 1177 例婴儿进行血液采集。纳入标准<sup>[21]</sup>:0~3 岁的婴儿,按年龄 0~3 d、4~7 d、8~15 d、1 个月、2 个月、3 个月分为 6 组。排除标准<sup>[22]</sup>:(1)能明确出血原因的出血患儿;(2)患严重呼吸系统、心血管系统、泌尿系统危重症患儿;(3)患肝胆疾病、需要干预黄疸患儿;(4)明确甲状腺疾病、矮小症、

肾上腺皮质功能异常等内分泌疾病;(5)患严重呼吸系统,心血管系统,泌尿系统危重症患儿;(6)监护人不同意填写知情同意书或不同意采血的患儿。本研究经昆明医科大学附属延安医院医学伦理委员会批准(2020-019-01),患者或患者监护人均已签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

此次研究按照纳入排除标准,共入组病例 1177 例,收集所有受试者的一般资料,统一将样本送至统一检测平台(昆明和合医学检验所)采用高效液相色谱串联质谱法(LC-MS, AB4500)由实验室吕小波负责测定受试者血清维生素 K1、K2 水平(未采用试剂盒)。据 MAYO 机构数据显示维生素 K1 的参考范围是 0.10~2.20 ng/mL,维生素 K2 的参考范围是 0.10~0.86 ng/mL,本研究依据此参考范围对数据进行比较分析。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 进行数据分析。经处理之后样本数据不属于正态分布,使用非参数检验(Kruskal-Wallis 检验)对数据进行处理, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 婴儿血清中维生素 K1 与 K2 分布的年龄组比较及统计学分析结果

将入组病例分成 6 个年龄组,对组间血清维生素 K1、K2 例数分布进行统计分析,各年龄段之间的维生素 K1 与 K2 例数分布有统计学意义( $P<0.001$ ),表明婴儿在不同的发育阶段对维生素 K 的需求存在变化,见表 1。

### 2.2 新生儿维生素 K1 与 K2 缺乏率的年龄相关性分析

新生儿极易缺乏维生素 K1,且随着年龄的增长,维生素 K2 的缺乏率高于维生素 K1。这可能表明随着婴儿年龄的增长,对维生素 K2 的需求可能增加,或者维生素 K2 的摄入量或吸收率可能不足,见表 2。

表 1 不同年龄段婴儿维生素 K1 与 K2 的分布及在 3 个月内婴儿体内的浓度

Tab. 1 Comparative distribution of vitamin K1 and K2 detection in infants across different age groups and testing the hypothesis of the concentration distribution of vitamin K1 and K2 in infants within three months

分组	<i>n</i>	0~3 d	4~7 d	8~15 d	1个月	2个月	3个月	$\chi^2$	<i>P</i>
维生素K1	1177	591	255	104	118	40	69	84.345	<0.001*
维生素K2	1177	591	255	104	118	40	69	58.474	<0.001*

\* $P<0.05$ 。

表 2 婴儿不同年龄段维生素 K1 与 K2 水平例数分布  $n(\%)$ Tab. 2 Distribution of vitamin K1 and K2 levels in infants across different age groups  $n(\%)$ 

分组( $n$ )	维生素K1(ng/mL)			维生素K2(ng/mL)		
	<0.1	0.1 ~ 2.2	>2.2	<0.1	0.1 ~ 0.86	>0.86
0 ~ 3 d(591)	123(20.8)	188(31.8)	280(47.4)	182(30.8)	375(63.5)	34(5.7)
4 ~ 7 d(255)	0(0)	100(44.4)	155(55.6)	76(33.8)	177(69.4)	2(0.8)
8 ~ 15 d(104)	2(1.9)	36(34.6)	66(63.5)	42(40.4)	61(58.7)	1(0.9)
16 ~ 30 d(118)	3(2.5)	65(55.1)	50(42.4)	56(47.5)	60(50.8)	2(1.7)
31 ~ 60 d(40)	11(27.5)	22(55.0)	7(17.5)	29(72.5)	11(27.5)	0(0)
61 ~ 90 d(69)	26(37.7)	34(49.3)	9(13.0)	42(60.9)	26(37.7)	1(1.4)

### 3 讨论

本研究结果发现, 各年龄段婴儿体内维生素 K1 及 K2 水平差异明显。婴儿体内维生素 K1 缺乏比例自 30 d 后就开始逐步增加, 这种情况的出现可能与给药方式及 K1 在婴儿生长发育过程中的代谢消耗速率有关, 具体机制还需要进一步探讨。在新生儿期, 维生素 K1 缺乏可能导致 VKDB。目前临床上为预防 VKDB, 在新生儿出生 1 ~ 24 h 内肌注维生素 K1, 导致 4 ~ 7 d 组缺乏率最低, 而 8 ~ 15 d 组过量比例最高, 但维生素 K1 过量对儿童的影响目前尚不清楚。而在 CRF 表相关数据分析中发现参与课题研究的相关单位, 虽然都在婴儿出生后 24 h 内注射维生素 K1, 但注射剂量却不统一, 维生素 K1 肌注时间为足月儿: 1 ~ 24 h 内, 早产儿: 48 h ~ 2 周内; 补充剂量为足月儿: 0.1 ~ 2 mg/次; 早产儿: 0.5 ~ 2 mg/次。由此可见, 不同单位对于新生儿的维生素 K1 补充剂量的不统一, 造成维生素 K1 的水平差异较大, 如何找到适合云南地区婴儿的补充剂量, 还值得继续探讨研究。从检测结果来看, 还有一部分婴儿存在维生素 K1 缺乏的情况, 在未来的工作当中, 笔者可以通过扩大样本容量, 使样本分组数据尽可能相同, 对婴幼儿血清维生素 K1 水平的分布进行深入研究, 获得维生素 K1 在人体更加精确的代谢规律, 制定出适合云南省婴儿的维生素 K1 补充方案。

在有效解除平滑肌痉挛症状, 扩张支气管、兴奋平滑肌等方面, 维生素 K1 也起到了关键作用, 且其凝血功能可以有效减少炎性刺激、咳嗽以及支气管内膜水肿时儿童内黏膜出血症状的发生<sup>[2]</sup>。

在本研究中, 随着婴儿年龄的增长, 体内 K2 缺乏率愈发上升, 这种情况的出现可能与维生素 K2 在生长发育中承担了多种生理功能从而加快了 K2 的消耗有关, 相关研究发现维生素 K2 在儿童骨代谢与发育中也有很关键的作用。骨钙素 (osteocalcin, OC)、基质 Gla 蛋白 (MGP) 和蛋白 S 的活化过程离不开辅助因子维生素 K2, 以达到提高骨骼矿化速率效果, 从而促进骨矿盐在体内的沉积和骨形成<sup>[2-8]</sup>。维生素 K2, 通过抑制机体前列腺素 2、环氧化酶 2 的表达, 来减少破骨细胞中蛋白酶 C 的合成, 进而影响破骨细胞的分化过程和功能活性, 降低血中骨吸收因子的分泌量, 以发挥骨吸收的抑制作用; 有研究显示维生素 K2 对于绝经后骨质疏松症和骨折预防方面具有重要意义<sup>[3]</sup>。维生素 K2 通过非氧化应激、诱导肿瘤细胞自噬、抑制肝癌细胞中 HIF-1 $\alpha$  活化等机制抑制肿瘤细胞的生长<sup>[10]</sup>, 尤其是肝癌、胃癌、肺癌、前列腺癌等<sup>[3]</sup>。而维生素 K 依赖性蛋白 OC 能够促进  $\beta$  细胞增殖、胰岛素分泌, 并提高机体对胰岛素的敏感性<sup>[14]</sup>; 例如炎症反应是维生素 K2 通过 NF- $\kappa$ B 信号通路失活来进行抑制的, 因此达到改善血糖稳态的目的<sup>[3]</sup>; 所以维生素 K2 对于 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 的治疗有一定的积极作用。另外, 有研究表明维生素 K2 的水平与儿童的认知和喘息性支气管炎有一定相关性<sup>[2]</sup>, 主要表现在维生素 K2 能保护细胞的神经生长因子<sup>[3]</sup>。

综上所述, 维生素 K1 与 K2 对于人体的生物学效应是不可忽视的, 对其在体内的水平分布进行研究, 掌握其代谢规律对于临床工作者和患者而言是具有重大意义的。但补充维生素不该是盲目的, 应该通过监测来进行科学的调整, 以便更好达到预防和治疗干预相关代谢疾病的目的。

## [参考文献]

- [1] Zuryski Y, Grover CJ, Jalaludin B, et al. Vitamin K deficiency bleeding in Australian infants 1993–2017: An Australian paediatric surveillance unit study[J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(5): 433–438.
- [2] 刘黎明, 史晓薇, 帖利军, 等. 维生素K与儿童健康关系的研究[J]. *中国妇幼保健研究*, 2019, 30(9): 1039–1047.
- [3] 董润铤. 维生素 K2 的生物学效应及临床意义的研究进展[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(18): 3451–3454.
- [4] 完颜泽伟. 维生素K缺乏与儿童骨代谢异常相关性研究[D]. 合肥: 安徽医科大学硕士学位论文, 2021.
- [5] 杨婷婷. 矮小症患者维生素K2水平与骨代谢之间关系的研究[J]. *检验医学与临床*, 2022, 19(17): 2393–2397.
- [6] 陈淑玲, 赵瑾珠, 郝燕. 维生素 K与儿童骨健康的研究进展[J]. *中国儿童保健杂志*, 2021, 29(7): 742–745.
- [7] 方瑞斌, 雷泽, 刘忠厚. 维生素K2与骨健康[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2013, 19(2): 191–198.
- [8] 张曙冬, 凌昱, 王黎. 血清维生素水平与营养性矮小症患者生长发育指标的相关性研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2021, 20(21): 2328–2331.
- [9] 中国抗癌协会肿瘤营养专业委员会. 注射用多种维生素(13)临床应用专家共识[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2022, 9(5): 581–593.
- [10] 尚颖, 宋淑军, 司少艳. 维生素K抗肿瘤作用的研究进展[J]. *癌症进展*, 2022, 20(12): 1200–1204.
- [11] Shetty A, Dasari S, Banerjee S, et al. Hepatoma-derived growth factor: A survival-related protein in prostate oncogenesis and a potential target for vitamin K2[J]. *Urol Oncol*, 2016, 34(11): 483.e1–483.e8.
- [12] Karasawa S, Azuma M, Kasama T, et al. Vitamin K2 covalently binds to Bak and induces Bak-mediated apoptosis[J]. *Mol Pharmacol*, 2013, 83(3): 613–620.
- [13] Fredericks W J, McGarvey T, Wang H, et al. The TERE1 protein interacts with mitochondrial TBL2: Regulation of trans-membrane potential, ROS/RNS and SXR target genes[J]. *J Cell Biochem*, 2013, 114(9): 70–87.
- [14] 郭安然, 刘秀香. 维生素K对2型糖尿病作用机制的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2022, 19(16): 34–37.
- [15] Li Y H, Lu C H, Lin F H, et al. Plasma growth arrest-specific 6 protein and genetic variations in the GAS6 gene in patients with metabolic syndrome[J]. *Metab Syndr Relat Disord*, 2019, 17(1): 22–28.
- [16] 范梅琳. 血清Gas6水平与2型糖尿病的相关型研究[J]. *健康必读*, 2021, 34(6): 37.
- [17] Lee CH, Chu NF, Shieh YS, et al. The growth arrest-specific 6 (Gas6) gene polymorphism c. 834+7G>A is associated with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 95(2): 2–6.
- [18] Ferland G. The discovery of vitamin K and its clinical applications[J]. *Ann Nutr Metab*, 2012, 61(3): 213–218.
- [19] Ferland G. Vitamin K and the nervous system: An overview of its actions[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(2): 204–212.
- [20] Ferland G. Vitamin K, an emerging nutrient in brain function[J]. *Biofactors*, 2012, 38(2): 151–170.
- [21] Klingenberg C, Wheeler KI, McCallion N, et al. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in neonates[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2017, 10(10): CD003666.
- [22] Gottimukkala SB, Lobo L, Gautham KS, et al. Intermittent phototherapy versus continuous phototherapy for neonatal jaundice[J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2023, 3(3): CD008168.