维生素 K 对儿童营养性维生素 D 缺乏性佝偻病骨代谢的影响

蓝海欣[a]，周世仙[a]，宋兰艳[a]，黄斯铭[a]，李焕琼[a]，黄光秀[b]
（佛山市三水区人民医院，a. 儿科，b. 检验科，广东佛山 528100）

摘要：目的 观察维生素 K 对儿童营养性维生素 D 缺乏性佝偻病（rickets of vitamin D deficiency，VDDR）的影响。**方法** 选取 2023 年 4 月至 2024 年 4 月我院儿科收治的 VDDR 患儿 100 例，随机分为对照组（n = 50，口服维生素 D）和研究组（n = 50，口服维生素 D、K4），两组均连续用药 2 周。比较两组骨密度（bone mineral density，BMD）、骨特异性碱性磷酸酶（bone-specific alkaline phosphatase，B-ALP）、骨钙素（osteocalcin，OC）、羧化不全 OC（undercarboxylated osteocalcin，ucOC）、前列腺素（prostaglandin，PG）E_2、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor-α，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-1β 及不良反应发生情况。**结果** 治疗后，两组桡骨、尺骨 BMD 均高于治疗前（$P < 0.05$），且研究组高于对照组（$P < 0.05$）。治疗后，两组 B-ALP、OC、ucOC、PGE_2、TNF-α 及 IL-1β 水平均低于治疗前（$P < 0.05$），且研究组小于对照组（$P < 0.05$）。两组不良反应总发生率差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** 维生素 K 可改善 VDDR 患儿 BMD，调节 B-ALP、骨钙素、ucOC、PGE_2、TNF-α 及 IL-1β 水平，且未增加不良反应发生风险。

关键词：维生素 K；儿童；营养性维生素 D 缺乏性佝偻病；骨代谢
中图分类号：R725.5；R723.2　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2025）09-0927-005
引用：蓝海欣, 周世仙, 宋兰艳, 等. 维生素 K 对儿童营养性维生素 D 缺乏性佝偻病骨代谢的影响[J]. 世界临床药物, 2025, 46（9）: 927-931. DOI：10.13683/j.wph.2025.09.009

Effect of vitamin K on bone metabolism in children with vitamin D deficiency rickets

LAN Haixin[a], ZHOU Shixian[a], SONG Lanyan[a], HUANG Siming[a], LI Huanqiong[a], HUANG Guangxiu[b]
(*a. Department of Pediatrics, b. Department of Inspection, People's Hospital of Sanshui District, Foshan 528100, Guangdong Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To observe the effect of vitamin K on nutritional vitamin D deficiency rickets（VDDR）in children. ***Methods*** A total of 100 children with VDDR admitted to the Department of Pediatrics in our hospital from April 2023 to April 2024 were selected and randomly divided into the control group（n=50, oral vitamin D）and the study group（n=50, oral vitamin D and vitamin K4）. Both groups were continuously treated for 2 weeks. The bone mineral density（BMD）, bone-specific alkaline phosphatase（B-ALP）, and osteocalcin（OC）, undercarboxylated OC（ucOC）, prostaglandin（PG）E_2, tumor necrosis factor（TNF）-α, interleukin（IL）-1β and the occurrence of adverse reactions were compared between the two groups. ***Results*** After treatment, the BMD of the radius and ulna in both groups was higher than that before treatment（P<0.05）, and the study group was higher than the control group（P<0.05）. After treatment, the levels of B-ALP, OC, ucOC, PGE2, TNF-α and IL-1β in both groups were lower than those before treatment（P<0.05）, and the study group were lower than the control group（P<0.05）. There was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups（P>0.05）. ***Conclusion*** Vitamin K can improve BMD in children with VDDR, regulate the levels of B-ALP, OC, ucOC, PGE_2, TNF-α and IL-1β, and does not increase the risk of adverse reactions.

Key words: vitamin K; children; nutritional vitamin D deficiency rickets; bone metabolism

收稿日期：2024-09-28；**修回日期：**2024-12-12
作者简介：蓝海欣，副主任医师，研究方向：儿童呼吸、消化系统疾病及新生儿疾病的诊治。
基金项目：佛山市科学技术局科技创新项目（2220001004370）

婴幼儿期作为生长发育的关键阶段，是营养性维生素D缺乏性佝偻病（vitamin D deficiency rickets，VDDR）的高发期[1]。VDDR主要表现为维生素D缺乏导致钙磷代谢紊乱，进而引发骨组织矿化异常和骨骼钙化障碍[2]，其不仅可造成患儿生长发育迟缓，严重甚至导致不可逆的骨骼畸形[3—4]。维生素D缺乏可能影响多个器官功能，对儿童整体健康构成显著威胁。基于此，临床实践中需高度重视VDDR的早期预防和维生素D缺乏状态的及时干预。

在临床治疗VDDR过程中，通常采用营养膳食调整与药物补充相结合的方式，帮助提升血清25-羟维生素浓度，改善患儿整体营养状态，预防骨骼发育畸形[5—6]。现有研究[7—8]提示，维生素K可能通过活化骨钙素（osteocalcin，OC）和调控相关酶活性以影响骨代谢平衡。然而，维生素K补充疗法在VDDR防治中的价值仍存在争议。本研究旨在系统评估维生素K干预对儿童VDDR的效果，报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2023年4月至2024年4月我院儿科收治的VDDR患儿为研究对象。本研究经医院伦理委员会讨论审核通过（20230202），经所有患儿家属知情同意。纳入标准：①符合《维生素D缺乏及维生素D缺乏性佝偻病防治建议》[9]中的VDDR诊断标准，需结合高危因素、临床表现、实验室检查及影像学特征等进行综合判断。②年龄6个月～3岁。排除标准：①肾性佝偻病。②先天性甲状腺功能低下。③骨折或近12周内服用影响骨代谢的药物。④过敏体质或对本研究涉及药物存在使用禁忌。

依据$n = 2\times(\mu_{\alpha/2} + \mu_{\beta})^2\times\sigma^2/\delta^2$公式[10]估算样本量，以主要变化效应量桡骨骨密度（bone mineral density，BMD）为主要指标，根据预研究α为0.05，采取双侧检验，$\mu_{\alpha/2}$查表为1.960；β为0.10，μ_{β}查表为1.282；基于预实验数据（$n = 20$）测得两均数的差值δ为0.06 g/cm^3；两总体样本标准差的估计值σ为0.09 g/cm^3。考虑到样本来源单一，可能存在随访失访、家属依从性不足等情况，预估脱落率不超过5%，最终计算得每组所需最小样本量$n \approx 50$。

1.2 分组与方法

依据简单排序随机法进行分组，由不参与患儿诊疗及数据收集的第三方人员借助SPSS23.0统计软件生成随机数字表，将100例VDDR患儿按入院顺序编号1～100号，根据随机数字表依次为每位VDDR患儿分配对应数字，随后将所有患儿的数字按从小到大排序，排序前50例纳入对照组，50例纳入研究组，每组各50例。分组过程严格遵循随机化原则，并由独立统计人员完成。

对照组予维生素D（每粒含维生素D为3 400单位，230105，山东达因海洋生物制药股份有限公司）口服，首月一日2 000 U，第2个月起改为一日400 U维持，同时根据年龄补钙（按钙计50 mg，230112，盖天力医药控股集团制药股份有限公司）一日200～800 mg，连用2周。研究组在对照组用药基础上补充维生素K4片（2 mg/片，230221，开封明仁药业有限公司）口服，一日2 mg/kg，连用2周。

1.3 观察指标

1.3.1 主要指标

治疗前、后，采用双能X线骨密度仪［DXA-800E，品源医疗（江苏）有限公司］检测桡骨BMD。

1.3.2 次要指标

①治疗前、后，采集患儿晨腹静脉血3 mL，离心后采用金氏法、放射免疫法、酶联免疫吸附法检测骨特异性碱性磷酸酶（bone-specific alkaline phosphatase，B-ALP）、OC、羧化不全OC（undercarboxylated osteocalcin，ucOC），试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司。②治疗前、后，采用酶联免疫吸附法检测血清前列腺素（prostaglandin，PG）

E_2、肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）-α、白介素（interleukin，IL）-1β 水平，试剂盒购自上海科艾博生物技术有限公司。③治疗期间，观察并记录有无发生恶心呕吐、皮疹、腹泻等不良反应。

1.4 统计学分析

采用 SPSS23.0 软件分析数据，符合正态分布（Shapiro-Wilk 检验）的计量资料以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较行独立样本 t 检验，组内比较行配对样本 t 检验；不符合正态分布则以中位数（四分位数间距）表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验，组内比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料用 n（%）表示，行 χ^2 检验或连续性修正。以 $P<0.05$ 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

对照组年龄 6 ～ 27 个月，体质量 6 ～ 18 kg；研究组年龄 6 ～ 30 个月，体质量 6 ～ 20 kg。两组基线资料差异无统计学意义（$P>0.05$），有可比性，详见表 1。

表 1 两组基线资料比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

项目		对照组（n=50）	研究组（n=50）	χ^2/t值	P值
年龄/月		12.24±3.08	11.62±2.76	1.060	0.292
性别（男/女）/n（%）		29（58.00）/21（42.00）	32（64.00）/18（36.00）	0.378	0.539
体质量/kg		10.48±2.14	10.94±2.43	1.005	0.318
喂养方式/n（%）	完全母乳	20（40.00）	17（34.00）	0.428	0.807
	母乳＋人工	26（52.00）	28（56.00）		
	完全人工	4（8.00）	5（10.00）		

2.2 BMD 比较

治疗前，两组桡骨、尺骨 BMD 差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组桡骨、尺骨 BMD 均大于治疗前（$P<0.05$），且研究组大于对照组（$P<0.05$），详见表 2。

表 2 两组 BMD 比较（$\bar{x}\pm s$，单位：g/cm^3）

Table 2 Comparison of BMD between the two groups（$\bar{x}\pm s$, unit: g/cm^3）

组别	桡骨BMD		尺骨BMD	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=50）	0.37±0.09	0.42±0.10*	0.36±0.07	0.43±0.09*
研究组（n=50）	0.36±0.08	0.47±0.12*	0.35±0.08	0.48±0.10*
t值	0.587	2.263	0.665	2.628
P值	0.558	0.026	0.507	0.010

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

2.3 B-ALP、OC 及 ucOC 比较

治疗前，两组 B-ALP、OC 及 ucOC 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 B-ALP、OC 及 ucOC 水平均低于治疗前（$P<0.05$），且研究组低于对照组（$P<0.05$），详见表 3。

2.4 PGE_2、TNF-α 及 IL-1β 比较

治疗前，两组 PGE_2、TNF-α 及 IL-1β 水平差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，两组 PGE_2、TNF-α 及 IL-1β 水平均低于治疗前（$P<0.05$），且研究组低于对照组（$P<0.05$），详见表 4。

表 3 两组 B-ALP、OC 及 ucOC 比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 3 Comparison of B-ALP, OC and ucOC between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	BALP/U·L^{-1}		OC/ng·mL^{-1}		ucOC/ng·mL^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=50）	239.86±10.53	222.78±13.92*	33.77±9.28	30.04±8.93*	6.31±1.52	5.55±1.84*
研究组（n=50）	243.13±10.69	216.17±11.33*	34.68±9.06	26.43±8.45*	5.87±1.61	4.71±1.32*
t值	1.541	2.604	0.496	2.076	1.405	2.623
P值	0.127	0.011	0.621	0.040	0.163	0.010

注：较治疗前，*$P<0.05$。

Note: vs. before treatment, *$P<0.05$.

2.5 不良反应比较

治疗期间，对照组发生恶心呕吐 2 例（4.00%），皮疹 1 例（2.00%），腹泻 2 例（4.00%），不良反应总发生 5 例（10.00%）；研究组发生恶心呕吐 1 例（2.00%），腹泻 1 例（2.00%），不良反应总发生 2 例（4.00%）。两组不良反应总发生率差异无统计学意义（$\chi^2 = 0.614$，$P = 0.433$）。

3 讨论

VDDR 的发病机制受多因素影响，可能与环境暴露、喂养模式及遗传易感性等相关[11—12]。枕部脱发和睡眠障碍等神经兴奋性增高症状被列为 VDDR 最具诊断提示性的早期征象[13]。VDDR 若未能早期诊断，治疗延迟则可能引发不可逆的骨骼发育障碍。约 23% 的延误治疗病例最终需手术矫正继发性骨骼畸形，凸显加强疾病筛查和优化治疗方案的重要性[14—15]。

相关指南[10]指出，维生素 D 缺乏和 VDDR 预防应从围生期开始，且应将婴幼儿作为重点对象；除预防 0 ～ 18 岁儿童出现维生素 D 缺乏和 VDDR 除补充维生素 D 外，还应合理进行户外活动；家属需学习有关专业知识，对儿童做好督促、教育，确保其生长发育所需维生素 D 能得到及时、合理补充，一定程度上可预防 VDDR 发生。故而，临床治疗 VDDR 应根据具体病因及个体病情进展情况，合理予以补充维生素 D、适量钙剂等。

婴幼儿生长发育与骨骼健康存在关联，其中 BMD 能客观反映骨骼发育情况[16]，用于判断骨骼强度[17—18]。婴幼儿时期是 BMD 增加的重要阶段，适宜的 BMD 不仅有助预防佝偻病，且利于减少骨折发生，降低成年后 OP 患病风险。本研究中，两组治疗后桡骨、尺骨 BMD 均大于治疗前，且研究组大于对照组，提示维生素 K 可改善 VDDR 患儿 BMD。维生素 D 能影响胃肠道吸收钙离子，延缓骨细胞凋亡等过程，在维系钙磷代谢、保持骨骼健康方面发挥重要作用。维生素 K 通过活化维生素 K 依赖蛋白、调节酶活性等多种途径，参与调节骨代谢，使骨组织合成超过吸收，为骨量积累提供良好条件，利于改善 BMD[7—8]。

VDDR 患儿普遍存在钙磷比例失调，骨代谢受到影响。B-ALP 为骨形成重要标志物，水平越高则体内维生素 D 含量越低[19]；OC 可体现骨组织矿化情况[20]；ucOC 在影响肌肉力量、强度方面发挥重要作用[21]。本研究中，两组 B-ALP、OC 及 ucOC 水平治疗后均低于治疗前，且研究组低于对照组，表明维生素 K 可帮助调节。维生素 D 可参与调节骨骼代谢的脂溶性维生素，使机体枸橼酸钙盐含量发生改变，促进骨细胞成熟等，从而改善 VDDR 患儿预后。此外，维生素 K 有助平衡骨骼代谢，促进骨形成，抑制骨吸收。

PGE_2、TNF-α、IL-1β 参与机体炎症反应，是常见的炎症因子[22—24]。本研究中，两组 PGE_2、TNF-α 及 IL-1β 水平治疗后均低于治疗前，且研究组低于对照组。研究[25]证实，维生素 K 能缓解炎症反应。此外，研究组不良反应总发生率较对照组

表 4 两组 PGE_2、TNF-α 及 IL-1β 比较（$\bar{x}\pm s$）

Table 4 Comparison of PGE_2, TNF-α and IL-1β between the two groups（$\bar{x}\pm s$）

组别	PGE_2/ng·L^{-1}		TNF-α/μg·L^{-1}		IL-1β/ng·mL^{-1}	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组（n=50）	1.43±0.38	0.87±0.24*	87.37±8.92	42.29±4.42*	2.72±0.36	2.01±0.29*
研究组（n=50）	1.39±0.41	0.74±0.23*	86.29±8.74	40.11±4.04*	2.68±0.34	1.85±0.22*
t值	0.506	2.765	0.612	2.574	0.571	3.108
P值	0.514	0.007	0.542	0.012	0.569	0.002

注：较治疗前，*P < 0.05。

Note: vs. before treatment, *P<0.05.

无显著差异，提示维生素 K 未增加 VDDR 患儿的不良反应发生风险，安全性尚可。然而，是否能通过常规补充维生素 K 以控制 VDDR 病情，及其具体补充剂量等，均缺乏有力循证依据和数据支持，有待未来开展更多大样本、多中心研究加以验证。

4 结论

综上所述，维生素 K 可改善 VDDR 患儿 BMD，调节 B-ALP、OC、ucOC、TNF-α 及 IL-1β 等水平，且未增加不良反应发生风险。

参考文献：

[1] 李永犇，尹帅，赵彬. 维生素D缺乏性佝偻病患者血清PTH、VDBP表达水平及相关性分析[J]. 四川医学, 2022, 43(10): 1018-1022.

[2] 中国营养学会健康管理分会. 维生素D营养状况评价及改善专家共识[J]. 中华健康管理学杂志, 2023, 17(4): 245-252.

[3] 郦涵, 胡思源, 张云峰, 等. 龙牡壮骨颗粒治疗小儿汗证肺脾气虚证(维生素D缺乏性佝偻病早期)多中心随机对照临床试验[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(3): 1351-1356.

[4] 汤园园, 吴希艳, 许存英. 葡萄糖酸钙锌口服液联合维生素D治疗小儿维生素D缺乏性佝偻病的临床价值[J]. 四川生理科学杂志, 2022, 44(6): 1075-1077.

[5] 贾梅, 杨久梅, 王淑婧, 等. 孕妇应用维生素D、钙剂和磷剂的时间对预防新生儿先天性佝偻病的临床观察[J]. 河北医药, 2018, 40(19): 2957-2960.

[6] 车千红, 赵晴, 王福先. 维生素D联合不同钙剂治疗婴幼儿佝偻病临床比较分析[J]. 实用预防医学, 2011, 18(12): 2329-2331.

[7] 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.

[8] 彭思庭, 刘颖. 维生素K与儿童骨代谢的研究进展[J]. 国际儿科学杂志, 2023, 50(11): 759-762.

[9] 全国佝偻病防治科研协作组, 中国优生科学协会小儿营养专业委员会. 维生素D缺乏及维生素D缺乏性佝偻病防治建议[J]. 中国儿童保健杂志, 2015, 23(7): 781-782.

[10] 时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10): 1569-1571.

[11] 黎海芪, 毛萌. 中国儿童维生素D缺乏性佝偻病诊治变迁[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(5): 377-379.

[12] 王春燕, 李乐, 李珊珊. 布拉氏酵母菌联合维生素AD对维生素D缺乏性佝偻病患儿骨代谢及骨密度的影响[J]. 保健医学研究与实践, 2022, 19(5): 31-34.

[13] 李嘉, 刘晓燕, 彭慧云, 等. 血清硬骨素在维生素D缺乏性佝偻病诊断中的检测意义[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(3): 411-413.

[14] 王亮. 维生素D联合葡萄糖酸钙锌对维生素D缺乏性佝偻病患儿血清25-(OH)D3、NBAP水平变化的影响[J]. 中国现代药物应用, 2021, 15(2): 217-219.

[15] 夏永杰, 韩镜明, 游超, 等. 血清骨代谢生化指标对儿童维生素D缺乏性佝偻病的诊断价值探讨[J]. 重庆医学, 2020, 49(20): 3392-3394.

[16] 俞琳, 陈萍, 洪开听, 等. 超声骨密度检测对婴幼儿维生素D缺乏性佝偻病的早期诊断效能[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(24): 5838-5840.

[17] 方明月. 骨密度检测对婴幼儿佝偻病早期诊断的临床意义[J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(4): 1911-1918.

[18] 吕晓倩, 刘娜, 殷站茹, 等. 骨密度检测对婴幼儿佝偻病早期诊断的临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(13): 2589-2592.

[19] 袁云鹰. 血清BALP、25-OHD在佝偻病患儿中的表达及BALP水平影响因素分析[J]. 四川生理科学杂志, 2022, 44(10): 1856-1858.

[20] 李嘉, 彭慧云, 刘晓燕, 等. 骨化三醇对佝偻病患儿血清硬骨素和骨代谢指标的影响[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(2): 201-204.

[21] 李俊岩, 李娜, 袁妞妞, 等. 血清骨钙素与60岁及以上2型糖尿病患者肌少症的相关性研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2024, 16(7): 770-775.

[22] 薛瑞, 苗一非, 杨吉春, 等. 前列腺素E_2对免疫细胞及炎症相关疾病的调控作用[J]. 生理科学进展, 2011, 42(3): 165-168.

[23] 王翠翠, 谢坤霞, 王宽峰. 磷酸盐合剂联合维生素D3对营养性佝偻病患儿血清25-羟维生素D粒细胞集落刺激因子及肿瘤坏死因子-α水平的影响[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(5): 1053-1056.

[24] 高利真, 李战华, 陈瑞. 儿童重症病毒性脑炎血清G-CSF、IL-1β及VCAM-1水平变化与神经损伤和预后的相关性[J]. 中国卫生检验杂志, 2023, 33(22): 2782-2785.

[25] 李合云, 郭正红, 陈启斌, 等. 昭通地区儿童维生素D和维生素K水平流行病学调查[J]. 中国妇幼保健, 2024, 39(13): 2453-2456.

(编辑：虞 瑛)