

维生素 D、K₂ 联合干预对早产儿童骨代谢的影响

黄秀娟, 朱锦渊, 黎池荷

(广东医科大学顺德妇女儿童医院儿童保健科, 广东 佛山 528300)

[摘要]目的 探讨维生素 D(VD)、维生素 K₂(VK₂)联合干预对早产儿童骨代谢的影响。方法 选取于我院 2022 年 9 月至 2023 年 6 月出生的 120 例早产儿作为研究对象。根据孕周及出生体重分为低危早产儿及高危早产儿,进一步根据治疗方法的不同分为 VD 常规组(n=60)及 VD、VK₂ 联合干预组(n=60)。采用 *t* 检验对比两组干预前及干预后 6 月龄、12 月龄时骨代谢指标[25-羟维生素 D₃[25-(OH)-D₃]、VK₂、骨碱性磷酸酶(BALP)和胰岛素样生长因子-1(IGF-1)]、骨密度[Z 值、超声波声速度(SOS)]、营养指标(身高和头围)变化。采用 Pearson 相关分析 25-(OH)-D₃、VK₂ 与骨代谢指标的相关性。结果 干预后 6 月龄及 12 月龄时,低危早产儿干预组血清 25-(OH)-D₃、VK₂、IGF-1 水平、骨密度 Z 值、SOS、及身高、体重均较常规组显著升高(6 月龄时:*t* 值分别为 5.039、4.623、2.450、3.368、6.913、4.995、2.106,均 $P<0.05$;12 月龄时:*t* 值分别为 8.437、2.969、3.004、4.106、4.523、3.395、3.410,均 $P<0.05$)。干预后 6 月龄及 12 月龄时,高危早产儿干预组血清 25-(OH)-D₃、VK₂、IGF-1 水平、骨密度 Z 值、SOS、及身高、体重均较常规组显著升高(6 月龄时:*t* 值分别为 5.240、7.703、4.584、3.171、5.559、5.349、7.434,均 $P<0.05$;12 月龄时:*t* 值分别为 4.861、6.961、7.928、6.463、5.056、4.795、4.482,均 $P<0.05$)。干预后 6 月龄及 12 月龄时,低危早产儿和高危早产儿血清 BALP 水平均较常规组显著降低(低危组:*t* 值分别为 7.791、5.116,均 $P<0.05$;高危组:*t* 值分别为 3.516、4.568,均 $P<0.05$)。经 Pearson 相关性分析,25-(OH)-D₃、VK₂ 与 BALP 呈明显负相关($r=-0.479$ 、 -0.624 , $P<0.05$),与 IGF-1 呈明显正相关($r=0.570$ 、 0.672 , $P<0.05$)。结论 维生素 D、K₂ 联合干预有利于提高早产儿童 25-羟维生素 D₃、K₂ 水平,改善骨代谢,提高骨密度,促进机体生长发育。

[关键词]:早产儿;维生素 D;维生素 K₂;骨代谢

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2026.05.006

[中图分类号]R174

[文献标识码]A

[文章编号]1673-5293(2026)05-0042-07

Effects of combined intervention of vitamin D and vitamin K₂ on bone metabolism in premature infants

HUANG Xiujuan, ZHU Jinyuan, LI Chihe

(Department of Child Healthcare, Shunde Women and Children's Hospital of Guangdong Medical University, Guangdong Foshan 528300, China)

[Abstract] **Objective** To investigate effect and mechanism of combined intervention of vitamin D (VD) and vitamin K₂ (VK₂) on bone metabolism in preterm infants. **Methods** One hundred and twenty preterm infants who were born in our hospital from September 2022 to June 2023 were selected as study subjects. They were categorized into low-risk preterm infant group and high-risk preterm infant group according to gestational week and birth weight of the infant, then they were divided into VD conventional treatment group (conventional treatment group) and VD and VK₂ combined intervention group (intervention group) according to treatment method (in each group, n=60). Bone metabolism markers {25-hydroxyvitamin D₃ [25-(OH)-D₃], VK₂, bone alkaline phosphatase (BALP) and insulin-like growth factor-1 (IGF-1)}, ultrasonic bone mineral density indexes [Z-score and speed of sound (SOS)], and nutritional indexes (height and head circumference) were compared between the two groups before intervention and at 6 months and 12 months of corrected ages after intervention in *t*-test. Pearson correlation analysis was used to analyze correlations between 25-(OH)-D₃, VK₂ and bone metabolic markers. **Results** At 6 months and 12 months of corrected ages after intervention, the serum levels of 25-(OH)-D₃, VK₂, IGF-1, bone density Z-score and SOS, and height and weight of the low-risk premature infants in the intervention group were significantly higher than those low-risk premature infants in the conventional treatment group (at 6 months of corrected age: $t=5.039, 4.623, 2.450, 3.368, 6.913, 4.995$ and 2.106 respectively, all $P<0.05$; at 12 months of corrected age: $t=8.437, 2.969, 3.004, 4.106, 4.523, 3.395$ and 3.410 respectively, all $P<0.05$). Also, at 6 months

[收稿日期]2025-04-12

[基金项目]2022 年佛山市自筹经费类科技创新项目入库(2220001004510)

[作者简介]黄秀娟(1980—), 主任医师, 主要从事高危儿童营养和神经发育及早产儿相关工作。

and 12 months of corrected age after intervention, the serum levels of 25-(OH)-D₃, VK₂, IGF-1, bone density Z-score and SOS, and height and weight of the high-risk premature infants in the intervention group were significantly higher than those high-risk premature infants in the conventional treatment group (at 6 months of corrected age: $t=5.240, 7.703, 4.584, 3.171, 5.559, 5.349$ and 7.434 respectively, all $P<0.05$; at 12 months of corrected age: $t=4.861, 6.961, 7.928, 6.463, 5.056, 4.795$ and 4.482 respectively, all $P<0.05$). While at 6 months and 12 months of corrected age after intervention, the serum levels of BALP of both low-risk premature infants and high-risk premature infants in the intervention group were significantly higher than those low-risk premature infants and high-risk premature infants in the conventional treatment group (for the low-risk group: $t=7.791$ and 5.116 respectively, both $P<0.05$; for the high-risk group: $t=3.516$ and 4.568 respectively, both $P<0.05$). Pearson correlation analysis shown that 25-(OH)-D₃ and VK₂ were significantly negatively correlated with BALP ($r=-0.479$ and -0.624 respectively, both $P<0.05$), while they were positively correlated with IGF-1 ($r=0.570$ and 0.672 respectively, both $P<0.05$). **Conclusion** The combined intervention of VD and VK₂ is conducive to elevate serum levels of 25-(OH)-D₃ and VK₂, improve bone metabolism, enhance bone density, and promote growth and development of the premature infants.

[Key words] premature infant; vitamin D; vitamin K₂; bone metabolism

代谢性骨病与成骨不全症是造成婴儿骨骼脆弱的两个常见原因,妊娠晚期阶段,胎儿在子宫内的骨骼增生呈指数增长,而早产儿矿物质积累期较短,骨骼矿物质储量较低,使得疾病发病率明显升高^[1]。研究发现,在出生体重 $<1\ 000\text{ g}$ 的极低出生体重早产儿中有 55%左右可能发生代谢性骨病,在出生体重 $<1\ 500\text{ g}$ 低出生体重早产儿中 23%左右可能发生代谢性骨病,并可能损害婴儿呼吸状态,增加骨折风险,影响患儿生存^[2]。纠正早产儿童骨代谢异常至关重要。维生素 D(vitamin D, VD)为人体中必不可少的脂溶性维生素,在维持骨骼及骨骼外健康方面发挥关键作用^[3]。25-羟维生素 D₃[25-hydroxyvitamin D₃, 25-(OH)-D₃]由于其稳定且较长的半衰期被认为是 VD 营养状况的最佳指标,有研究发现,早产儿 VD 水平较足月儿显著降低,而 VD 不仅能够促进钙吸收,还能够活化成骨细胞功能,影响新生儿骨质形成,VD 缺乏可能是代谢性骨病发生的重要因素^[4]。维生素 K(vitamin K, VK)是一种用于通过激活一些含谷氨酸酸性蛋白的内质网羧化酶辅因子,可通过 VK₁、VK₂ 等形式出现,其中 VK₂ 可能通过促进骨形成、抑制骨吸收的方式调节骨代谢,影响成骨细胞表达^[5]。目前,国内外对于研究 VD 和 VK₂ 使用干预骨代谢的研究较少。因此。本研究选用早产儿为研究对象,旨在探讨 VD 联合 VK₂ 干预对早产儿骨代谢的影响及机制,为早产引起的代谢性骨病的预测和防治提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究选取于我院 2022 年 9 月至 2023 年 6 月

出生的 120 例早产儿作为研究对象。该研究经我院伦理委员会审批(伦理批号:2022064)。

纳入标准:①符合早产儿诊断标准^[6];根据 2017 年《早产儿保健工作规范》早产儿指胎龄小于 37 周的新生儿;②无其他功能缺陷(包括严重窒息或先天畸形等);③临床资料完整。

排除标准:①严重缺氧、感染的脑损伤患儿;②长期禁食患儿;③合并消化道畸形或新生儿坏死性小肠结肠炎、使用皮质激素治疗患儿;④罕见病、染色体异常或遗传代谢病患儿;⑤其母亲有代谢性骨病、慢性肾病等影响钙磷代谢的疾病,有罕见病、染色体异常遗传代谢病。

1.2 分组标准

根据妊娠周期和出生体重,将早产儿划分为低危组和高危组:低危组定义为胎龄 ≥ 34 周且体重 $\geq 2\ 000\text{ g}$ 、无严重早期并发症、出生后体重增长正常者;高危组指胎龄 <34 周或体重 $<2\ 000\text{ g}$ 、伴有严重早期并发症、喂养困难或体重增长迟缓等异常状况者。进一步根据治疗方法的不同分为 VD 常规组,即常规组($n=60$)及 VD、K₂ 干预组,即干预组($n=60$)。

1.3 干预方法

常规组最终纳入高危早产儿共 30 例、低危早产儿共 30 例,出生后 2 周开始每天补充 VD 滴剂 800 IU/天至出生后 3 月龄,随后改为 400 IU/天补充至 12 月龄。校正月龄 6 月龄和 12 月龄时抽取血生化血清 25-(OH)-D₃、VK₂、骨碱性磷酸酶(bone alkaline phosphatase, BALP)和胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1, IGF-1)及影像学超声

骨密度主要检测指标,配合中国《7岁以下儿童生长标准(2022版)》测评体格指标。

干预组最终纳入高危早产儿共30例、低危早产儿共30例,出生后2周开始每天补充VD滴剂800 IU/天至3月龄,之后改为400 IU/天补充到12月龄,生后2周后补充VK₂ 10 ug/d补充到12月龄。校正月龄6月龄和12月龄抽取血生化血清25-(OH)-D₃、VK₂、BALP、IGF-1及影像学超声骨密度主要检测指标,配合中国《7岁以下儿童生长标准(2022版)》测评体格指标。

两组早产儿均从出生后2周开始干预,持续至校正月龄12月龄,干预总时长约为11.5个月。分别于干预前(出生后2周,即基线时)、干预后校正月龄6月龄及12月龄进行效果评估。

1.4 观察指标

1.4.1 25-(OH)-D₃、VK₂ 血清浓度测定

分别于干预前(出生后2周,即基线时)、校正月龄6月龄及校正月龄12月龄,VD采用液质联用仪型号岛津8045和安捷伦6470, VK采用液质联用仪型号AB4500;检测采用甲醇或乙腈等有机试剂对血液样本进行纯化;将经过纯化处理后的血液样本进行质谱仪分析,通过调节LC流动相,选择不同色谱柱、柱温和流速等步骤,并根据目标物的分离情况和峰形来综合确定检测最优化参数,使维生素A、E、D、K有效分离;同时选取与目标化合物化学性质相似的化合物作为内标物质,与分析后的血液样本,经调整参数后的液相色谱-质谱联用仪对内标物和维生素法的离子对峰面积进行定量。

1.4.2 骨代谢标志物浓度的测定

分别于干预前(出生后2周,即基线时)、校正月龄6月龄及校正月龄12月龄,采集早产儿静脉血,采用ELISA试剂盒检测BALP、IGF-1水平,按照说明书操作。

1.4.3 影像学评估

采用Sunlight Omnisense7000P型超声骨密度仪(以色列Sunlight公司),由经培训的专职护士按标准流程检测。检测部位为左胫骨中段骨干区域,测量骨密度Z值及声波传导速度(SOS, m/s),每例重复测量3次取均值。参照《标准中国儿童数据库》及同年龄段亚洲婴幼儿参考值进行Z值分级:Z值>

-1为正常,-1.5至-1为轻度不足,-2至-1.5为中度不足,≤-2为重度不足。本研究将Z值≤-1纳入骨密度不足范畴。

1.4.4 营养评价

由培训合格的护士执行身高、体重和头围测量。所有研究对象干预前后,纠正胎龄40周后采用中国《7岁以下儿童生长标准(2022版)》得出体格指标评估标准。

1.5 统计学方法

所有数据应用SPSS 25.0统计软件处理,符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对于符合方差齐性的计量资料采用t检验,否则采用秩和检验;等级资料采用秩和检验。评价两参数间线性关系采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早产儿干预前后 25-(OH)-D₃、VK₂ 水平比较

低危早产儿中,干预前,常规组与干预组25-(OH)-D₃、VK₂水平对比无明显差异(t 值分别为1.652、1.965, $P > 0.05$);干预后6月龄及12月龄时干预组25-(OH)-D₃水平均较常规组显著升高(t 值分别为5.039、8.437, $P < 0.05$);干预后干预组6月龄及12月龄时VK₂水平均较常规组同样显著升高(t 值分别为4.623、2.969, $P < 0.05$)。见表1。

高危早产儿中,干预前,常规组与干预组25-(OH)-D₃、VK₂水平对比无明显差异(t 值分别为0.857、1.500, $P > 0.05$);干预后6月龄及12月龄时干预组25-(OH)-D₃水平均较常规组显著升高(t 值分别为5.240、4.861, $P < 0.05$);干预后6月龄及12月龄时干预组VK₂水平均较常规组同样显著升高(t 值分别为7.703、6.961, $P < 0.05$)。见表2。

2.2 早产儿干预前后骨代谢标志物血清BALP、IGF-1水平比较

干预前,低危早产儿常规组与干预组血清BALP、IGF-1水平对比无明显差异(t 值分别为1.158、0.375, $P > 0.05$);干预后6月龄及12月龄干预组血清BALP水平较常规组显著降低(t 值分别为7.791、5.116, $P < 0.05$), IGF-1水平较常规组明显升高(t 值分别为2.450、3.004, $P < 0.05$)。见表3。

表 1 低危早产儿干预前后 25-(OH)-D₃、VK₂ 数值分析($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum 25-(OH)-D₃ and VK₂ levels of the low-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	25-(OH)-D ₃ (ng/mL)			VK ₂ (ng/mL)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	12.75±2.73	24.20±3.77	45.02±5.67	0.08±0.02	0.17±0.05	0.25±0.08
干预组	30	14.03±3.28	28.85±3.36	58.79±6.92	0.07±0.02	0.24±0.08	0.32±0.10
<i>t</i>		1.652	5.039	8.437	1.965	4.623	2.969
<i>P</i>		0.104	<0.001	<0.001	0.058	<0.001	0.004

表 2 高危早产儿干预前后 25-(OH)-D₃、VK₂ 数值分析($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum 25-(OH)-D₃ and VK₂ levels of the high-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	25-(OH)-D ₃ (ng/mL)			VK ₂ (ng/mL)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	9.75±2.49	19.74±4.25	32.29±4.28	0.06±0.03	0.12±0.03	0.19±0.04
干预组	30	9.28±1.58	26.18±5.22	38.78±5.94	0.05±0.02	0.19±0.04	0.27±0.05
<i>t</i>		0.857	5.240	4.861	1.500	7.703	6.961
<i>P</i>		0.395	<0.001	<0.001	0.134	<0.001	<0.001

表 3 低危早产儿干预前后骨代谢指标分析($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum levels of BALP and IGF-1 of the low-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	BALP(U/L)			IGF-1(ng/mL)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	276.46±35.83	209.14±31.16	150.82±25.36	27.96±3.17	62.15±13.22	152.58±15.37
干预组	30	288.96±47.02	140.31±37.02	109.54±36.19	28.35±4.74	71.30±15.61	170.68±29.20
<i>t</i>		1.158	7.791	5.116	0.375	2.450	3.004
<i>P</i>		0.252	<0.001	<0.001	0.709	0.017	0.004

干预前,高危早产儿常规组与干预组血清 BALP、IGF-1 水平对比无明显差异(t 值分别为 0.591、1.065, $P>0.05$);干预后 6 月龄及 12 月龄干预组血清 BALP 水平较常规组显著降低(t 值分别为 3.516、4.568, $P<0.05$),IGF-1 水平较常规组明显升高(t 值分别为 4.584、7.928, $P<0.05$)。见

表 4。

2.3 骨代谢指标的相关性分析

经 Pearson 相关性分析,25-(OH)-D₃、VK₂ 与 BALP 呈明显负相关($r=-0.479$ 、 $r=-0.624$, $P<0.05$),与 IGF-1 呈明显正相关($r=0.570$ 、 $r=0.672$, $P<0.05$)。见表 5。

表 4 高危早产儿干预前后骨代谢指标分析($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of serum BALP and IGF-1 levels of the high-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	BALP(U/L)			IGF-1(ng/mL)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	300.53±40.24	235.50±34.39	166.50±36.17	24.95±4.72	49.30±4.63	141.84±11.39
干预组	30	306.19±33.62	209.70±20.85	127.96±28.79	23.66±4.66	55.19±5.30	167.64±13.71
<i>t</i>		0.591	3.516	4.568	1.065	4.584	7.928
<i>P</i>		0.557	<0.001	<0.001	0.291	<0.001	<0.001

2.4 早产儿干预前后超声骨密度对比

干预前,低危早产儿常规组与干预组骨密度 Z 值及 SOS 值对比无明显差异(t 值分别为 1.259、0.373, $P>0.05$);干预后 6 月及 12 月干预组 Z 值较常规组明显升高(t 值分别为 3.368、4.106, $P<0.05$),SOS 值同样较常规组显著升高(t 值分别为 6.913、4.523)。见表 6。

表 5 25-(OH)-D₃、VK₂ 与骨代谢指标的相关性分析

Table 5 Correlations of 25-(OH)-D₃ and VK₂ with bone metabolic markers BALP and IGF-1

指标	25-(OH)-D ₃		VK ₂	
	r	P	r	P
BALP	-0.479	<0.05	-0.624	<0.05
IGF-1	0.570	<0.05	0.672	<0.05

表 6 低危早产儿干预前后超声骨密度对比($\bar{x}\pm s$)

Table 6 Comparison of ultrasonic bone density indexes of the low-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	Z 值			SOS(m/s)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	-1.12±0.25	-0.66±0.20	-0.20±0.07	1 412.42±236.79	1 975.40±261.17	2 746.52±370.96
干预组	30	-1.19±0.14	-0.50±0.14	-0.15±0.04	1 394.14±126.39	2 457.61±278.84	3 140.58±300.22
t		1.259	3.368	4.106	0.373	6.913	4.523
P		0.213	0.001	0.001	0.711	<0.001	<0.001

干预前,高危早产儿常规组与干预组骨密度 Z 值及 SOS 值对比无明显差异(t 值分别为 0.832、1.867, $P>0.05$);干预后 6 月及 12 月干预组 Z 值

较常规组明显升高(t 值分别为 3.171、6.463, $P<0.05$),SOS 值同样较常规组显著升高(t 值分别为 5.559、5.056)。见表 7。

表 7 高危早产儿干预前后超声骨密度对比($\bar{x}\pm s$)

Table 7 Comparison of ultrasonic bone density indexes of the high-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	Z 值			SOS(m/s)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	-1.94±0.37	-1.14±0.23	-0.45±0.14	1 268.36±102.87	1 683.42±163.88	2 555.31±349.75
干预组	30	-1.88±0.23	-0.96±0.19	-0.23±0.12	1 212.20±128.63	1 944.29±198.06	2 957.31±259.47
t		0.832	3.171	6.463	1.867	5.559	5.056
P		0.410	0.002	<0.001	0.067	<0.001	<0.001

2.5 早产儿干预前后营养指标分析

干预前,低危早产儿常规组与干预组身长、头围对比无明显差异(1.095、1.645, $P>0.05$);干预后 6 月龄、12 月龄干预组身长明显高于常规组(t 值分别为 4.995、3.395, $P<0.05$),头围也显著高于常规组(t 值分别为 2.106、3.410, $P<0.05$)。见表 8。

干预前,高危早产儿常规组与干预组身高、头围对比无明显差异(0.655、1.388, $P>0.05$);干预后 6 月龄、12 月龄身长明显高于常规组(t 值分别为 5.349、4.795, $P<0.05$),头围也显著高于常规组(t 值分别为 7.434、4.482, $P<0.05$)。见表 9。

表 8 低危早产儿干预前后营养指标分析($\bar{x}\pm s$)

Table 8 Comparison of nutritional indexes of the low-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x}\pm s$)

分组	例数	身长(cm)			头围(cm)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	47.82±2.25	63.26±2.70	73.39±2.48	32.16±2.75	42.74±2.24	44.79±1.86
干预组	30	47.03±3.25	67.43±3.69	76.70±4.73	33.28±2.52	44.39±3.66	46.69±2.42
t		1.095	4.995	3.395	1.645	2.106	3.410
P		0.278	<0.001	0.001	0.105	0.040	0.001

表 9 高危早产儿干预前后营养指标分析($\bar{x} \pm s$)
Table 9 Comparison of nutritional indexes of the high-risk premature infants before and after intervention ($\bar{x} \pm s$)

分组	例数	身长(cm)			头围(cm)		
		干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄	干预前	干预后 6 月龄	干预后 12 月龄
常规组	30	44.68±2.87	62.86±1.71	70.90±2.42	26.86±1.57	40.70±1.85	43.36±2.05
干预组	30	44.25±2.17	65.40±1.96	74.16±2.83	27.42±1.49	44.11±1.70	46.85±3.74
<i>t</i>		0.655	5.349	4.795	1.388	7.434	4.482
<i>P</i>		0.515	<0.001	<0.001	0.170	<0.001	<0.001

3 讨论

近年来,随着早产儿尤其是极低、超低出生体重儿成活率的显著提高,由于早产儿骨矿物质先天储备不足,易导致骨合成及骨吸收过程失衡,最终造成早产儿代谢性骨病的发生,严重者可出现佝偻病样表现,甚至发生骨折,影响患儿生长发育^[7]。既往临床上通过肠外营养或补充 VD 干预,但长时间肠外营养可能出现患儿不耐受情况,而过高剂量的 VD 也可能对患儿产生不利影响,包括钙、磷排泄增加、佝偻病发生率升高等^[8-9]。因此,对早产儿童进行有效干预,纠正骨代谢异常,可能对婴幼儿生长发育及健康成长尤为重要。

3.1 VD、VK₂联合干预对早产儿骨代谢指标改善的作用机制

VD 是一种神经-内分泌-免疫调节激素,可参与神经系统分化、骨代谢、免疫调节功能及肺发育等过程,其可通过 25-(OH)-D 的方式促进细胞钙吸收^[10]。VD 缺乏与骨代谢关系密切,对于早产儿代谢性骨病,使用 VD 补充剂是临床最常用的方法。有研究对比≤32 周婴儿中使用不同剂量 VD 干预,结果发现,较高剂量 VD 组早产儿钙、磷水平明显高于较低剂量 VD 组,且可增加骨密度,改善骨代谢状态^[11]。据报道,在早产儿补充足量 VD 后,25-(OH)-D₃ 水平可升高至正常水平,而 25-(OH)-D₃ 水平与早产儿发育商存在明显正相关,认为及时补充 VD 可能对促进早产儿生长发育具有重要作用^[12]。VK₂ 是一种脂溶性维生素,研究证实,VK₂ 不仅对骨特定基因转录具有一定调节作用,还能够诱导成骨细胞标记物产生,提高胶原蛋白积累,其主要通过激活类固醇与异物受体实现^[13]。有研究发现,VK₂ 在骨质疏松症中能够起到较好效果,在改善骨密度、预防椎体

骨折方面可起到积极效果^[14]。本研究结果发现,干预后干预组 25-(OH)-D₃、VK₂ 水平均较常规组明显升高,说明 VD 与 VK₂ 联合使用可协同增强钙磷吸收,降低 BALP 活性,增加骨矿物质含量,减少早产儿骨质破坏,进而提升骨密度,降低代谢性骨病的发生风险。

3.2 VD、VK₂联合干预对早产儿骨代谢标志物改善作用的机制

研究证实,骨代谢标志物可作为代谢性骨病的早期筛查依据,该标志物通过评估骨形成与吸收动态,为骨骼代谢状态的客观评价提供依据^[15]。BALP 为成骨细胞分泌的一种糖蛋白,可参与骨形成及骨矿化,还可反映骨细胞的活动程度,有研究发现,佝偻病患儿的 BALP 水平明显升高,其可能是骨骼吸收及骨骼形成间平衡被破坏所致,而经 VD 治疗后,患者血清 BALP 水平有所降低,与本研究结果相似^[16]。IGF-1 为骨骼中含量最丰富的生长因子,可通过多种途径作用于骨,研究表明,IGF-1 可促进骨细胞分化、增殖,加快骨矿化进程,进而促进儿童营养状况改善,有助于身高、头围发育^[17]。另外,研究提出,骨密度不仅可反映骨矿化程度、骨微结构、骨皮质厚度及骨弹性,还可反映机体营养程度^[18]。本研究结果中发现,干预后干预组 25-(OH)-D₃、VK₂ 水平明显升高,且骨代谢指标、骨密度指标及营养状况均优于常规组,VD 联合 VK₂ 可明显提高早产儿 25-(OH)-D₃、VK₂ 水平,改善骨密度及骨代谢。VD 是一种具有生物活性的脂溶性类固醇衍生物,可通过羟化转变为 25-(OH)-D,并与 α-球蛋白结合转化为 25-(OH)-D₃;VK₂ 可通过骨骼中成骨细胞及破骨细胞的代谢调节从而影响骨骼健康,VD 与 VK₂ 相结合,增强钙磷吸收,降低 BALP 活性,增加骨矿物质含量,减少早产儿骨质破坏,进而降低代谢性骨

病发生风险^[19-20]。

综上所述,VD、VK₂ 联合干预有利于提高早产儿童 25-(OH)-D₃、VK₂ 水平改善骨代谢,提高骨密度,促进机体生长发育,尤其身高、头围发育。但本研究样本量较小,可能存在一定选择偏倚,且由于时间的限制,尚未研究 VD、VK₂ 对神经系统发育的影响,后期可进一步研究分析。

[参考文献]

- [1] Xu X, Ma H, Cheng S, et al. Effect of early preventive supplementation with calcium and phosphorus on metabolic bone disease in premature infants [J]. BMC Pediatr, 2024, 24(1): 171.
- [2] Cerar S, Vurzer L, Šalamon AS, et al. Diagnostics of Metabolic Bone Disease in Extremely Preterm Infants- Clinical Applicability of Bone Turnover Biochemical Markers and Quantitative Ultrasound [J]. Children (Basel), 2024, 11(7): 784.
- [3] Paw D, Bokinić R, Kołodziejczyk-Nowotarska A. High Initial Dose of Monitored Vitamin D Supplementation in Preterm Infants (HIDVID Trial): Study Protocol for a Randomized Controlled Study [J]. Nutrients, 2024, 16(5): 700.
- [4] 薛丹, 陈佳, 何先凤, 等. 维生素 D 缺乏对新生儿血糖血脂, 炎症指标和生长发育的影响研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2024, 35(6): 64-68.
- [5] 杜长秀, 李娜. 1732 例儿童血清维生素 K₂(2) 临床分析及其与骨代谢标志物关系的研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(10): 1130-1135.
- [6] 国家卫生和计划生育委员会办公厅. 早产儿保健工作规范[J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(6): 401-406.
- [7] Motte-Signoret E, Jlassi M, Lecoq L, et al. Early elevated alkaline phosphatase as a surrogate biomarker of ongoing metabolic bone disease of prematurity[J]. Eur J Pediatr, 2023, 182(4): 1829-1837.
- [8] Rau NM, Monagle LJ, Fischer AM. A Quality Improvement Project to Decrease Fractures Secondary to Metabolic Bone Disease of Prematurity[J]. Pediatr Qual Saf, 2024, 9(4): e750.
- [9] 王丹, 毛广惠, 季忆婷, 等. 儿童血清 25-羟基维生素 D 及其不同月份波动水平的分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2023, 34(8): 1-7.
- [10] Barekatin B, Hamidipour S, Badiei Z, et al. Comparison of Daily Dose of 400 and 600 Units of Vitamin D in the Prevention of Osteopenia of Prematurity in Infants with a Gestational Age of Less Than and Equal to 32 Weeks[J]. Int J Prev Med, 2024, 15(1): 55.
- [11] 陈美仙, 曹秀娟, 邵晓婷, 等. 不同剂量维生素 D 对早产儿骨代谢指标的影响[J]. 浙江医学教育, 2021, 20(5): 58-60.
- [12] Guo H, Xie J, Yu X, et al. Effects of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D₃ levels and neurobehavioral development in premature infants after birth[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 23972.
- [13] Aaseth JO, Finnes TE, Askim M, et al. The Importance of Vitamin K and the Combination of Vitamins K and D for Calcium Metabolism and Bone Health: a Review [J]. Nutrients, 2024, 16(15): 2420.
- [14] 胥小琴, 张丹, 陶新城, 等. 维生素 K₂ 防治绝经后骨质疏松症作用的荟萃分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2021, 27(12): 1780-1787.
- [15] D'Amato G, Brescia V, Fontana A, et al. Biomarkers and Biochemical Indicators to Evaluate Bone Metabolism in Preterm Neonates[J]. Biomedicines, 2024, 12(6): 1271.
- [16] 刘燕子, 曹永宁. 不同药物方案治疗小儿维生素 D 缺乏性佝偻病疗效对比分析[J]. 贵州医药, 2023, 47(4): 555-556.
- [17] Paulsen ME, Marka N, Lunos S, et al. Insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 as early predictors of growth, body composition, and neurodevelopment in preterm infants[J]. J Perinatol, 2024, 44(11): 1617-1623.
- [18] 杜志勇, 贺新宁, 张水清. 老年骨折患者血清铁蛋白、微量元素、骨密度及其营养状况分析[J]. 华南预防医学, 2021, 47(5): 648-650.
- [19] 陈秀锦, 蒋晓兰, 陈红夷, 等. 0~6 岁儿童维生素 D 水平的影响因素及其与维生素 K₁ 和 K₂ 的相关性分析[J]. 中国儿童保健杂志, 2024, 32(9): 1014-1018.
- [20] 黄文渊, 詹璐. 身材偏矮儿童维生素 K₂ 与骨代谢指标的相关性分析[J]. 重庆医学, 2024, 53(3): 442-444, 450.

[专业责任编辑: 江 逊]

[中文编辑: 冯佳圆; 英文编辑: 杨周岐]