

[妇幼营养研究]

北京城北地区 0~14 岁儿童维生素 K 营养状况的观察研究

卜祥芳,何 洋,程芬芬,万乃君

(首都医科大学附属北京积水潭医院小儿内科,北京 100035)

[摘要]目的 观察北京城北地区 0~14 岁儿童维生素 K 营养状况,为儿童的合理补充维生素 K 提供理论依据。方法 选取 2020 年 11 月至 2023 年 3 月在北京积水潭医院儿童保健和生长发育门诊就诊的北京城北地区(昌平区、海淀北部地区)儿童 274 例,采用高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)测定维生素 K₁、维生素 K₂(MK-4、MK-7)水平;采用超声骨密度仪测定骨密度;按照纳入儿童的不同性别、年龄、季节、身高、体重、体质量指数(BMI)等临床资料,比较分析维生素 K 水平。结果 在 274 例儿童中,0~14 岁儿童维生素 K₁ 中位水平为 0.39(0.25,0.72)ng/mL,维生素 K₁ 缺乏率较低,占 2.2%(6/274)。维生素 MK-4 中位水平为 0.06(0.05,0.09)ng/mL,维生素 MK-4 缺乏率占 81.4%(223/274);维生素 MK-7 中位水平为 0.55(0.42,0.74)ng/mL,未检测到 MK-7 缺乏者,维生素 K₂ 缺乏主要以 MK-4 缺乏为主。不同年龄段儿童血清维生素 MK-4 缺乏率、血清维生素 MK-4 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。不同季节的儿童血清维生素 K₁ 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);夏季的血清维生素 MK-4、MK-7 水平均最高[0.07(0.05,0.09)ng/mL,0.76(0.55,1.07)ng/mL],冬季均最低[0.05(0.05,0.06)ng/mL,0.50(0.40,0.67)ng/mL],不同季节的儿童血清维生素 MK-4、MK-7 水平比较差异均有统计学意义(H 值分别为 11.538、24.424, $P<0.05$)。体重 $>P_{10}$ 与体重 $\leq P_{10}$ 的儿童血清维生素 K₁、MK-7 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);体重 $>P_{10}$ 的儿童血清维生素 MK-4 水平[0.06(0.06,0.09)ng/mL]高于体重 $\leq P_{10}$ 者[0.05(0.05,0.07)ng/mL],经比较差异有统计学意义($Z=-3.026$, $P<0.05$)。不同 BMI 的儿童血清维生素 MK-7 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);不同 BMI 的儿童血清维生素 K₁、MK-4 水平比较差异均有统计学意义(H 值分别为 6.627、9.582, $P<0.05$)。在不同性别、年龄、身高、骨密度因素中,儿童血清维生素 K₁、MK-4、MK-7 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 在北京城北地区 0~14 岁儿童中,维生素 K₂ 缺乏率较高,以 MK-4 缺乏为主,维生素 K₂ 水平有季节性差异,肥胖儿童维生素 K 水平低于正常儿童。

[关键词]维生素 K₁;维生素 K₂;肥胖;儿童

Doi:10.3969/j.issn.1673-5293.2024.08.007

[中图分类号]R179**[文献标识码]**A**[文章编号]**1673-5293(2024)08-0044-07

An observational study on the nutritional status of vitamin K
in children aged 0-14 years in the northern of Beijing

BU Xiangfang, HE Yang, CHENG Fenfen, WAN Naijun

(Department of Pediatrics Internal Medicine, Beijing Jishuitan Hospital affiliated
to Capital Medical University, Beijing 100035, China)

[Abstract] **Objective** To observe the vitamin K nutritional status of children aged 0-14 years in the northern urban area of Beijing, providing a theoretical basis for the rational supplementation of vitamin K in children. **Methods** From November 2020 to March 2023, 274 children from the northern urban area of Beijing (Changping District and northern Haidian District) who visited the children's health and growth development clinics at Beijing Jishuitan Hospital were selected. The levels of vitamin K₁ and vitamin K₂ (MK-4, MK-7) were measured by high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS); Bone density was measured using an ultrasonic bone densitometer; Vitamin K levels were analyzed and compared based on clinical data such as gender, age, season, height, weight, and body mass index (BMI). **Results** Among the 274 children, the median level of vitamin K₁ was 0.39 (0.25, 0.72) ng/mL, with a low deficiency rate of 2.2% (6/274); The median level of vitamin MK-4 was 0.06 (0.05, 0.09) ng/mL, with a deficiency rate of 81.4% (223/274); The median level of MK-7 was 0.55 (0.42, 0.74) ng/mL, with no detected MK-7 deficiency. Vitamin K₂ deficiency was mainly due to MK-4 deficiency. There was no statistically significant difference

[收稿日期]2023-09-13**[基金项目]**北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项经费资助(XTZD20180401)**[作者简介]**卜祥芳(1984—),女,主治医师,硕士,主要从事儿童保健的研究。**[通讯作者]**万乃君,主任医师。

in serum vitamin MK-4 deficiency rate and serum MK-4 levels among different age groups ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in serum vitamin K₁ levels among children in different seasons ($P>0.05$); In summer, the average levels of serum vitamin MK-4 and MK-7 in children were the highest [0.07 (0.05, 0.09) ng/mL, 0.76 (0.55, 1.07) ng/mL], while in winter they were the lowest [0.05 (0.05, 0.06) ng/mL, 0.50 (0.40, 0.67) ng/mL]. There was a statistically significant difference in serum vitamin MK-4 and MK-7 levels between different seasons ($H=11.538$ and 24.424 , $P<0.05$). There were no statistically significant difference in serum vitamin K₁ and MK-7 levels between children with weight $>P_{10}$ and those with weight $\leq P_{10}$ ($P>0.05$); The serum vitamin MK-4 levels in children with a weight $>P_{10}$ [0.06 (0.06, 0.09) ng/mL] were higher than those with a weight $\leq P_{10}$ [0.05 (0.05, 0.07) ng/mL], with a statistically significant difference ($Z=-3.026$, $P<0.05$). No statistically significant differences were found in serum vitamin MK-7 levels among children with different BMIs ($P>0.05$); There were statistically significant differences in serum vitamin K₁ and MK-4 levels among children with different BMI ($H=6.627$ and 9.582 , $P<0.05$). There were no statistically significant difference in serum vitamin K₁, MK-4, and MK-7 levels among children of different genders, ages, heights, and bone densities ($P>0.05$). **Conclusion** In children aged 0-14 years in the northern urban area of Beijing, the deficiency rate of vitamin K₂ is high, mainly due to MK-4 deficiency. Vitamin K₂ levels show seasonal variation, and obese children have lower vitamin K levels than normal-weight children.

[Key words] vitamin K₁; vitamin K₂; obesity; children

维生素 K 是人体重要的脂溶性维生素,除了凝血功能,其在骨代谢中也发挥着重要作用^[1]。天然存在的维生素 K 有两种,维生素 K₁(叶绿醌)和维生素 K₂(甲萘醌)^[2]。维生素 K₁主要存在于绿叶蔬菜和一些植物油中,维生素 K₂主要存在于肉、鱼、蛋、奶及奶制品、肝脏、牛油和发酵食物中^[3]。维生素 K₂由一组异戊二烯分子构成,其侧链是由 4~13 个重复的类异戊二烯单元组成的聚合物,用 MK-4~MK-13 表示,研究最多的是 MK-4 和 MK-7^[1]。目前,对成人维生素 K₂水平的研究较多,但对儿童维生素 K₂水平的报道却较少。本研究观察了北京城北地区(昌平区、海淀北部地区)0~14 岁儿童的维生素 K 营养状况,为儿童合理补充维生素 K 提供指导和建议。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 11 月至 2023 年 3 月在北京积水潭医院儿童保健和生长发育门诊就诊的北京城北地区(昌平区、海淀北部地区)的 0~14 岁儿童共 432 例,剔除数据不完整病例后,纳入 274 例进行研究。将儿童按照年龄分为:0~<3 岁幼儿 48 例、3~<6 岁学龄前儿童 96 例、6~14 岁学龄期和青春期儿童 130 例。

本研究已通过北京积水潭医院医学伦理委员会批准(积伦科审字第 201910-02 号);且研究对象及其监护人完全知情同意。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①临床资料完整;②儿童家长了解本次调查内容并自愿参加研究;③0~14 岁健康儿童。排除标准:①遗传代谢性疾病、先天性疾病及内分泌异常者;②长期使用激素、免疫抑制剂或注射生长激素治疗者;③患有慢性疾病如慢性肾脏疾病者;④临床资料不完善或家长拒绝检查者。

1.3 方法

1.3.1 血清维生素 K 的检测及判定

在空腹 12h 后,采集研究对象静脉血 5mL,采用高效液相色谱串联质谱法(HPLC-MS/MS)定量测定血清维生素 K 水平。主要仪器为岛津 LC-30ADCL 高效液相色谱仪、岛津 8050C 串联四极杆质谱仪(日本岛津公司)。每批次检测样本至少双质控。

采用德国柏林医学诊断检验中心(MDI)实验室提供的参考标准判定维生素 K 的范围^[4],其中,维生素 K₁: 0.10~2.20ng/mL、维生素 MK-4: 0.10~0.86ng/mL、维生素 MK-7: 0.10~0.82ng/mL 为正常值范围。维生素 K₁<0.10ng/mL 为缺乏;维生素 MK-4<0.10ng/mL 或者 MK-7<0.10ng/mL 为维生素 K₂缺乏。

1.3.2 骨密度的检测及判定

使用康宇超声波骨密度分析仪 HL-3302C 测定儿童骨密度。测量部位为左侧胫骨中段。依据以色列 sunlight 公司提供的超声骨密度标准,以儿童超声速率的 Z 值评分为判定指标,参照有关文献^[5]进

行结果判断: $Z \geq -1$ 为骨密度正常, $-2 \leq Z < -1$ 为骨密度轻度减低, $-3 \leq Z < -2$ 为骨密度中度减低, $-4 \leq Z < -3$ 为骨密度重度减低。

1.3.3 体重及身高的分类

根据体重高于同年龄、同性别及同种族儿童平均体重第 10 百分位为体重 $>P_{10}$, 低于第 10 百分位为体重 $\leq P_{10}$ [6]。

根据身高高于同年龄、同性别及同种族儿童平均身高第 10 百分位为身高 $>P_{10}$, 低于第 10 百分位为身高 $\leq P_{10}$ [6]。

1.3.4 肥胖的定义

参考中国 0~18 岁儿童、青少年体质量指数 (body mass index, BMI) 的生长曲线 [7] 分类, 以同年龄、同性别及同种族儿童 BMI 第 95 百分位及以上 [$BMI \geq P_{95}$ (或 $+2SD$)] 定义为肥胖, 以同年龄、同性别及同种族儿童 BMI 第 85 百分位及以上 [$BMI \geq P_{85}$ (或 $+SD$)] 定义为超重, 以同年龄、同性别及同种族儿童 BMI 第 85 百分位以下 [$BMI < P_{85}$] 定义为正常。BMI = 体重 (kg) / [身高 (m)]²。

1.3.5 季节的定义

以 3 月至 5 月为春季、6 月至 8 月为夏季、9 月至 11 月为秋季、12 月至次年 2 月为冬季。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行分析。非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数间距) [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述, 两组间比较采用两独立样本非参数检验 (Mann-whitney U Test), 多组间比较采用非参数检验 (Kruskal-Wallis Test); 计数资料以例数 (百分率) [$n(\%)$] 描述, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般情况

本研究收集有完整临床资料的 0~14 岁儿童 274 例, 其中男童 135 例 (49.3%), 女童 139 例 (50.7%); 年龄为 5.7 (3.7, 9.3) 岁、体重为 20.00 (14.50, 36.23) kg、身高为 112.75 (99.00, 140.53) cm。

2.2 0~14 岁儿童维生素 K 的营养状况

在 274 例 0~14 岁儿童中, 维生素 K_1 中位水平为 0.39 (0.25, 0.72) ng/mL, 维生素 K_1 缺乏率较低,

占 2.2% (6/274)。维生素 MK-4 中位水平为 0.06 (0.05, 0.09) ng/mL, 维生素 MK-4 缺乏率占 81.4% (223/274); 维生素 MK-7 中位水平为 0.55 (0.42, 0.74) ng/mL, 维生素 MK-7 缺乏率为 0。本次对维生素 K_2 检测中未发现 MK-7 缺乏者, 维生素 K_2 缺乏主要以 MK-4 缺乏为主。0~14 岁儿童维生素 K 营养状况的分布见表 1。

由于本研究未检测到维生素 MK-7 缺乏者, 同时维生素 K_1 缺乏的样本量较少, 所以未分析两者与年龄的关系。不同年龄段儿童血清维生素 MK-4 缺乏率、血清维生素 MK-4 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 1 0~14 岁儿童维生素 K 营养状况的分布
Table 1 Distribution of vitamin K nutritional status in children aged 0-14 years

维生素类别	营养状况	例数(n)	百分率(%)
维生素 K_1	缺乏	6	2.2
	正常	256	93.4
	过量	12	4.4
维生素 MK-4	缺乏	223	81.4
	正常	50	18.2
	过量	1	0.4
维生素 MK-7	缺乏	0	0
	正常	235	85.8
	过量	39	14.2

表 2 不同年龄段儿童血清维生素 MK-4 缺乏率及其水平的比较 [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Table 2 Comparison of serum vitamin MK-4 deficiency rate and levels among children of different age groups [$n(\%)$, $M(P_{25}, P_{75})$]

年龄段	例数(n)	维生素 MK-4 缺乏	维生素 MK-4 水平 (ng/mL)
0~<3 岁	48	37 (77.1)	0.06 (0.05, 0.09)
3~<6 岁	96	82 (85.4)	0.06 (0.05, 0.08)
6~14 岁	130	102 (78.5)	0.06 (0.05, 0.09)
χ^2/H		2.189	4.959
P		0.335	0.084

2.3 不同因素 0~14 岁儿童维生素 K 水平的对比

2.3.1 季节因素

不同季节儿童血清维生素 K_1 水平比较差异无统计

学意义($P>0.05$);不同季节儿童血清维生素 MK-4、MK-7 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$),夏季的血清维生素 MK-4、MK-7 水平均最高[0.07(0.05, 0.09)ng/mL、0.76(0.55, 1.07) ng/mL],冬季均最低[0.05(0.05, 0.06)ng/mL、0.50(0.40, 0.67)ng/mL];冬季的血清维生素 MK-4 水平分别与夏季比较差异有统计学意义($H=10.358, P<0.05$),秋季和冬季的血清维生素 MK-7 水平分别与夏季比较差异均有统计学意义(H 值分别为 22.767、23.842, $P<0.05$),见表 3。

表 3 不同因素 0~14 岁儿童血清维生素 K 水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]
Table 3 Comparison of serum vitamin K levels in children aged 0-14 years with different factors [$M(P_{25}, P_{75})$]

项目	例数(n)	维生素 K ₁ (ng/mL)	维生素 MK-4(ng/mL)	维生素 MK-7(ng/mL)
性别				
男	135	0.44(0.27, 0.80)	0.06(0.05, 0.09)	0.58(0.42, 0.76)
女	139	0.36(0.24, 0.63)	0.06(0.05, 0.09)	0.54(0.42, 0.73)
Z		-1.812	-0.554	-0.326
P		0.070	0.579	0.744
年龄段				
0~<3 岁	54	0.38(0.28, 0.85)	0.06(0.05, 0.09)	0.60(0.43, 0.78)
3~<6 岁	91	0.38(0.22, 0.60)	0.06(0.05, 0.08)	0.59(0.42, 0.75)
6~14 岁	129	0.41(0.25, 0.73)	0.06(0.05, 0.09)	0.51(0.42, 0.70)
H		1.986	4.959	1.514
P		0.371	0.084	0.469
不同季节				
春	77	0.43(0.29, 0.71)	0.06(0.05, 0.09)	0.56(0.46, 0.75)
夏	38	0.34(0.27, 0.66)	0.07(0.05, 0.09)	0.76(0.55, 1.07)
秋	39	0.32(0.18, 0.77)	0.06(0.05, 0.08)	0.50(0.37, 0.71) ^b
冬	120	0.42(0.24, 0.74)	0.05(0.05, 0.06) ^a	0.50(0.40, 0.67) ^c
H		2.898	11.538	24.424
P		0.408	0.009	0.000
身高				
≤P ₁₀	49	0.40(0.25, 0.64)	0.06(0.05, 0.08)	0.55(0.43, 0.66)
>P ₁₀	225	0.39(0.25, 0.75)	0.06(0.05, 0.09)	0.55(0.42, 0.76)
Z		-0.837	-1.464	-1.420
P		0.403	0.728	0.156
体重				
≤P ₁₀	41	0.43(0.25, 0.63)	0.05(0.05, 0.07)	0.56(0.45, 0.69)
>P ₁₀	233	0.39(0.25, 0.74)	0.06(0.06, 0.09)	0.55(0.42, 0.76)
Z		-0.234	-3.026	-0.014
P		0.815	0.002	0.989
BMI				
肥胖	29	0.37(0.28, 0.53) ^d	0.06(0.05, 0.09) ^e	0.55(0.44, 0.95)
超重	23	0.46(0.32, 0.79)	0.07(0.05, 0.08)	0.65(0.46, 0.83)
正常	222	0.67(0.25, 1.24)	0.08(0.06, 0.11)	0.54(0.41, 0.71)
H		6.627	9.582	4.730
P		0.041	0.008	0.094

(转下表)

(续上表)

项目	例数(n)	维生素 K ₁ (ng/mL)	维生素 MK-4 (ng/mL)	维生素 MK-7 (ng/mL)
骨密度				
减低	64	0.43(0.25,0.69)	0.06(0.05,0.09)	0.55(0.43,0.72)
正常	210	0.39(0.25,0.74)	0.06(0.05,0.09)	0.56(0.42,0.76)
Z		-0.133	-0.120	-0.233
P		0.894	0.904	0.815

注:^a为冬季与夏季血清维生素 MK-4 水平的比较($Z=10.358, P=0.011$);^{b,c}为秋季和冬季分别与夏季血清维生素 MK-7 水平的比较($Z=22.767, P=0.000; Z=23.842, P=0.000$);^d为肥胖与正常儿童血清维生素 K₁ 水平的比较($Z=8.274, P=0.032$);^e为肥胖与正常儿童血清维生素 MK-4 水平的比较($Z=11.231, P=0.006$)。

2.3.2 体重因素

体重 $>P_{10}$ 与体重 $\leq P_{10}$ 的儿童血清维生素 K₁、MK-7 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);体重 $>P_{10}$ 的儿童血清维生素 MK-4 水平 $[0.06(0.06, 0.09)\text{ng/mL}]$ 明显高于体重 $\leq P_{10}$ 者 $[0.05(0.05, 0.07)\text{ng/mL}]$,经比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3.3 BMI 因素

不同 BMI 的儿童血清维生素 MK-7 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);不同 BMI 的儿童血清维生素 K₁、MK-4 水平比较差异均有统计学意义($P<0.05$),肥胖儿童血清维生素 K₁、MK-4 水平 $[0.37(0.28, 0.53)\text{ng/mL}, 0.06(0.05, 0.09)\text{ng/mL}]$ 均明显低于正常者 $[0.67(0.25, 1.24)\text{ng/mL}, 0.08(0.06, 0.11)\text{ng/mL}]$,肥胖与正常儿童血清维生素 K₁、MK-4 水平比较差异均有统计学意义(H 值分别为 8.274、11.231, $P<0.05$),见表 3。

2.3.4 其它因素

在不同性别、年龄、身高、骨密度因素中,儿童血清维生素 K₁、MK-4、MK-7 水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

3 讨论

维生素 K 是含 2-甲基-1,4-萘醌基团的一组脂溶性化合物,其同源物包括维生素 K₁ 和维生素 K₂。维生素 K₂ 作为骨细胞转录的调节因子,一方面通过激活类固醇和人类固醇异生物受体,促进成骨细胞的生成,提高成骨细胞的活化;另一方面能抑制破骨细胞活性并诱导破骨细胞凋亡^[8]。因此,维生素 K₂ 具有增强骨形成和抑制骨吸收的双重作用,从而起到提高骨密度、增加骨强度、促进骨矿化、维持骨健

康的作用^[8-9]。

3.1 维生素 K 缺乏状况的分析

本研究采用 HPLC-MS/MS 方法对 0~14 岁儿童分别检测了维生素 K₁、MK-4、MK-7 水平,该方法准确率高,是检测各种维生素 K 的首选方法^[10]。本研究显示,维生素 K₁ 缺乏率较低,占 2.2%;维生素 MK-4 缺乏率高达 81.4%;维生素 K₂ 缺乏以 MK-4 为主,未检测到 MK-7 缺乏者,这与国内研究^[4,11] 基本一致。有研究显示,维生素 K₂ 水平缺乏率占 74%^[4]。杨婷婷等^[11] 研究显示,维生素 K₂ 的缺乏率为 70.3%。杜长秀等^[12] 研究显示,在 1 732 例儿童中,维生素 K₂ 缺乏率为 52.31%。目前,血清维生素 MK-4 水平较低的原因可能与以下情况有关:①饮食摄入的维生素 K 主要是维生素 K₁^[13]。一项荷兰的食物频率问卷调查显示:在维生素 K 的总摄入量中,维生素 K₁ 提供了约 90%,MK-5~MK-9 提供了约 7.5%,MK-4 提供了约 2.5%^[14]。每日维生素 K₁ 摄入量多,而维生素 MK-4 摄入量少且生物利用率低,可能易导致维生素 MK-4 缺乏。②维生素 MK-4 具有明显的组织分布特点,其主要分布在肝脏、大脑、肾脏、胰腺、唾液腺等组织中,相比于维生素 K₁,肝脏、大脑、肾脏等组织对维生素 MK-4 的吸收速度更快,从而使得血液循环中 MK-4 水平较低^[13]。③国外一项研究显示,健康志愿者服用维生素 K₁、MK-4 和 MK-9 的混合物,并测量每种维生素的血清和脂蛋白谱长达 48 小时,结果显示,大部分维生素 K₁ 在 8 小时内从血液中清除,而维生素 MK-4 在 4 小时后血液中检测率极低^[15]。国外另一项研究中比较了维生素 K₁ 与 MK-7 的血清浓度一时间谱,健康志愿者摄入了这两种维生素的混合物,结果显示,同一剂量的维生素 MK-7 在血液循环中持续了长达

96 小时^[16]。维生素 MK-4 在组织中吸收快、在血清中清除快,而维生素 MK-7 在血清中半衰期长,这可能导致血清中维生素 MK-4 缺乏率较高,而维生素 MK-7 缺乏者较少。

3.2 维生素 K 水平的影响因素分析

本研究显示,血清维生素 MK-4、MK-7 中位水平有季节差异,夏季较冬季高。这可能与以下因素有关:①维生素 K 属于脂溶性维生素,维生素 K 缺乏与维生素 D 缺乏往往同时存在^[17],夏季较冬季日照时间长,人体内维生素 D 合成在夏季充足,推测可能血清维生素 K₂亦在夏季较高。②在冬春季,儿童呼吸道感染的发病率较高,长期使用抗生素可导致肠道菌群失调,抑制肠道菌群,使得维生素 K₂合成减少。本研究显示,肥胖儿童维生素 K₁、MK-4 中位水平均低于正常儿童,且差异均有统计学意义。Ravera 等^[18]研究中对 387 例透析患者以 BMI 分组测定骨代谢标志物,包括维生素 K、维生素 D、骨 γ -羧基谷氨酸蛋白(bone gla protein, BGP)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)、钙(Ca)、磷(P)及常规生化监测,结果显示,超重、肥胖组的维生素 MK-7 水平均低于正常组,维生素 MK-7 和 BGP 与 BMI 均呈负相关。Ewang-Emukowhate 等^[19]研究表明,维生素 K 水平与年龄有关,与 BMI、糖尿病均呈反比,维生素 K 在肥胖患者中的缺乏率占 40%。杜长秀等^[12]研究表明,超重、肥胖儿童血清维生素 K₂缺乏率高于体重正常儿童。目前,肥胖儿童血清维生素 K 水平低于正常儿童的相关机制报道较少,可能与以下因素有关:①维生素 K 作为脂溶性维生素,从生理角度考虑其应在脂肪组织中含量较多。一项国外研究显示,皮下和脂肪组织中含有高水平的维生素 K,在老年人中,肥胖的增加与维生素 K 水平的降低有关^[20]。②肥胖儿童脂质代谢紊乱,与正常儿童相比,其低密度脂蛋白(low-density lipoprotein, LDL)、甘油三酯(triglyceride, TG)均明显升高,而高密度脂蛋白(high-density lipoprotein, HDL)明显降低^[21]。维生素 K₂的运输蛋白主要是 LDL,维生素 K 和 TG 的水解产物在胆汁盐乳化下形成混合胶束,经过肠道上皮吸收并加工后生成新乳糜微粒,经 LDL 途径维生素 K₂可被转运至肝脏组织、肝外组织及成骨细胞中^[13]。肥胖患儿 LDL 较高,使得组织中维生素 K₂吸收较快,从而导

致组织中维生素 K₂含量高,而血液循环中维生素 K₂含量较少。③肥胖症儿童通常膳食摄入不平衡,高热量食物摄入较多,而蔬菜和水果的摄入量相对较少,从而可能存在维生素 K 摄入不足。有研究显示,用维生素 K₁、MK-4 对雌性大鼠进行为期 3 个月的喂养,与对照组相比,发现加用维生素 MK-4 显著降低了总脂肪的积累,且血清 TG 降低了 29%^[22]。这提示维生素 K₂具有降脂作用。因此在肥胖儿童中可适当补充维生素 K 改善脂肪代谢,预防远期代谢综合征。

金轶^[23]通过测定 BGP 未羧化率来评价不同年龄组小儿成骨细胞维生素 K₂水平,发现随着年龄增长,BGP 未羧化率下降,提示不同年龄段小儿成骨细胞维生素 K₂水平不同。杜长秀等^[12]研究提示,不同年龄段间血清维生素 K₂水平有差异,>6~14 岁组血清维生素 K₂缺乏率高于 1~3 岁组,而血清维生素 K₂中位水平低于 1~3 岁组。本研究显示,血清维生素 MK-4 中位水平在不同年龄段间比较,差异无统计学意义,可能与本研究中维生素 MK-4 在各年龄段均缺乏、且数据量较少有关。

3.3 维生素 K₂的补充情况

鉴于维生素 K₂水平普遍较低,缺乏率较高^[4,11-12],因此要重视维生素 K₂的日常监测与补充。一项针对绝经后妇女的临床试验发现,补充维生素 MK-7 可改善下胸部椎骨骨强度,并降低椎体高度的丢失^[24]。Ozdemir 等^[25]进行了一项关于维生素 MK-7 不良反应的临床试验研究,对 20 例 3~18 岁地中海贫血的骨病患儿进行为期 1 年的含有维生素 MK-7 和骨化三醇膳食补充,均未观察到不良反应,且依从性良好。周建烈等^[26]对《美国药典委员会对 MK-7(维生素 K)安全性评价》解读中显示,维生素 MK-7 作为食品添加剂,儿童摄入量可高达 $1.5\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,对凝血功能无不良影响;在允许摄入量 $120\mu\text{g}/\text{d}$ 内,服用维生素 MK-7 膳食补充剂不会对个人或公共健康产生严重影响。目前中国营养学会已经初步制定了不同人群、不同年龄段膳食中维生素 K 的适宜摄入量^[27]。未来还需大样本前瞻性研究进一步探索,获取儿童的维生素 K₂适宜摄入量。

综上所述,在北京城北地区 0~14 岁儿童中,维生素 K₂缺乏率较高。因此在临床中,对儿童除补充钙剂、维生素 D,还应适当补充维生素 K₂^[18]。本研

究样本量较少,今后仍需较大样本量进行前瞻性、多中心临床研究来获取儿童维生素 K₂ 营养水平,以及制定我国儿童维生素 K₂ 正常值参考范围,同时分别进行维生素 MK-4、MK-7 的检测,以了解儿童维生素 K₂ 缺乏的种类及适宜推荐补充剂量。

参考文献

- [1]Akbari S, Rasouli-Ghahroudi A A. Vitamin K and bone metabolism: a review of the latest evidence in preclinical studies[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 4629383.
- [2]Hamidi M S, Gajic-Veljanoski O, Cheung A M. Vitamin K and bone health[J]. J Clin Densitom, 2013, 16(4): 409-413.
- [3]龙燕. 维生素 K[J]. 营养学报, 2013, 35(5): 425-430.
- [4]Holick M F, Binkley N C, Bischoff-ferrari H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(7): 1911-1930.
- [5]彭艳. 矮小症儿童骨密度与血清维生素 A、D、K 水平的关系[J]. 中国当代医药, 2020, 27(7): 131-134.
- [6]李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 487-492.
- [7]李辉, 季成叶, 宗心南, 等. 中国 0~18 岁儿童、青少年体块指数的生长曲线[J]. 中华儿科杂志, 2009, 47(7): 493-498.
- [8]张萌萌. 维生素 K₂ 调节骨代谢的生物学研究回顾[J]. 中国骨质疏松杂志, 2016, 22(12): 1597-1600.
- [9]Villa J K D, Diaz M A N, Pizzuolo V R, et al. Effect of vitamin K in bone metabolism and vascular calcification: a review of mechanisms of action and evidences[J]. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017, 57(18): 3959-3970.
- [10]Zhang Y, Zhou W E, Yan J Q, et al. A review of the extraction and determination methods of thirteen essential vitamins to the human body: an update from 2010 [J]. Molecules, 2018, 23(6): 1484.
- [11]杨婷婷, 刘晓静. 矮小症患儿维生素 K₂ 中位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.
- [12]杜长秀, 李娜. 1732 例儿童血清维生素 K₂ 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.
- [13]Shearer M J, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K[J]. Thromb Haemost, 2008, 100(4): 530-547.
- [14]Schurgers L J. Nutritional intake of vitamins K₁ (phylloquinone) and K₂ (menaquinone) in the Netherlands [J]. J Nutr Environm Med, 1999, 9(2): 115-122.
- [15]Schurgers L J, Vermeer C. Differential lipoprotein transport pathways of K-vitamins in healthy subjects [J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1570(1): 27-32.
- [16]Schurgers L J, Teunissen K J, Hamulya'k K, et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K₁ and natto-derived menaquinone-7 [J]. Blood, 2007, 109(8): 3279-3283.
- [17]刘黎明, 帖利军, 史晓薇, 等. 维生素 K 与儿童健康关系的研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(9): 1039-1047.
- [18]Ravera M, Nickolas T, Plebani M, et al. Overweight-obesity is associated with decreased vitamin K₂ levels in hemodialysis patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2020, 59(3): 581-589.
- [19]Ewang-Emukowhate M, Harrington D J, Botha A, et al. Vitamin K and other markers of micronutrient status in morbidly obese patients before bariatric surgery[J]. Int J Clin Pract, 2015, 69(6): 638-642.
- [20]Shea M K, Booth S L, Gundberg C M, et al. Adulthood obesity is positively associated with adipose tissue concentrations of vitamin K and inversely associated with circulating indicators of vitamin K status in men and women[J]. J Nutr, 2010, 140(5): 1029-1034.
- [21]尹肖寒. 肥胖与骨密度的相关性及其维生素 K₂ 和骨胶原肽联用对骨代谢影响的研究[D]. 山东: 聊城大学, 2020.
- [22]Sogabe N, Maruyama R, Baba O, et al. Effects of long-term vitamin K₁ (phylloquinone) or vitamin K₂ (menaquinone-4) supplementation on body composition and serum parameters in rats[J]. Bone, 2011, 48(5): 1036-1042.
- [23]金铁. 不同年龄段小儿骨骼维生素 K 营养状况的评价与分析[J]. 中国全科医学, 2013, 16(30): 2880-2882.
- [24]Knäpen M H, Drummen N E, Smit E, et al. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women[J]. Osteoporos Int, 2013, 24(9): 2499-2507.
- [25]Ozdemir M A, Yilmaz K, Abdulrezzak U, et al. The efficacy of vitamin K₂ and calcitriol combination on thalassemic osteopathy[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2013, 35(8): 623-627.
- [26]周建烈, 徐峰, 吴斯婷, 等. 《美国药典委员会对 MK-7 (维生素 K₂) 安全性评价》的解读[J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36(4): 361-368.
- [27]程义勇. 《中国居民膳食营养素参考摄入量》2013 版修订版简介[J]. 营养学报, 2014, 36(4): 313-317.

[专业责任编辑: 史晓薇]

[中文编辑: 王 懿; 英文编辑: 牛 惠]