

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.03.022

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231031.0846.002\(2023-10-31\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20231031.0846.002(2023-10-31))

## 身材偏矮儿童维生素 K<sub>2</sub> 与骨代谢指标的相关性分析\*

黄文渊, 詹璐

(浙江省中西医结合医院儿科, 杭州 310005)

**[摘要]** **目的** 探讨身材偏矮儿童血清维生素 K<sub>2</sub> 与骨代谢指标的相关性。**方法** 选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于该院生长发育门诊就诊的 100 例身材偏矮患儿作为研究对象, 检测其维生素 K<sub>2</sub> 与维生素 D<sub>3</sub>、血清钙、血清磷、碱性磷酸酶、微量元素钙离子这些骨代谢指标的水平, 采用 Spearman 分析二者相关性。**结果** 与维生素 K<sub>2</sub> 正常组比较, 维生素 K<sub>2</sub> 缺乏组维生素 D<sub>3</sub> 水平[(20.95±7.60)ng/mL vs. (23.96±6.05)ng/mL]更低, 维生素 D<sub>3</sub> 偏低比例更高(85.0% vs. 67.5%), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。维生素 K<sub>2</sub> 水平与维生素 D<sub>3</sub> 水平呈正相关( $r = 0.200, P < 0.05$ )。**结论** 维生素 K<sub>2</sub> 缺乏与维生素 D<sub>3</sub> 缺乏有相关性, 两者相互影响可延缓儿童生长发育。

**[关键词]** 身材偏矮; 血清维生素 K<sub>2</sub>; 维生素 D<sub>3</sub>; 骨代谢指标; 生长发育

**[中图分类号]** R725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)03-0442-03

## Correlation analysis of vitamin K<sub>2</sub> and bone metabolism indexes for short stature children\*

HUANG Wenyuan, ZHAN Lu

(Department of Pediatrics, Zhejiang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310005, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between serum vitamin K<sub>2</sub> and bone metabolism indexes in short stature children. **Methods** A total of 100 cases of short stature children in the growth and development clinic of the hospital from January 2021 to January 2023 were selected as the research objects. The levels of bone metabolism indexes of them such as vitamin K<sub>2</sub> and vitamin D<sub>3</sub>, serum calcium, serum phosphorus, alkaline phosphatase and trace element calcium ion were detected, and the correlation between them was analyzed by Spearman. **Results** Compared with the normal group of vitamin K<sub>2</sub>, the level of vitamin D<sub>3</sub> in the vitamin K<sub>2</sub> deficiency group [(20.95±7.60)ng/mL vs. (23.96±6.05)ng/mL] was lower, and the proportion of vitamin D<sub>3</sub> was higher (85.0% vs. 67.5%), the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). The level of vitamin K<sub>2</sub> was positively correlated with the level of vitamin D<sub>3</sub> ( $r = 0.200, P < 0.05$ ). **Conclusion** Vitamin K<sub>2</sub> deficiency correlates with vitamin D<sub>3</sub> deficiency, and their interaction can delay children's growth and development.

**[Key words]** short stature; serum vitamin K<sub>2</sub>; vitamin D<sub>3</sub>; bone metabolism indexes; growth and development

维生素 K<sub>2</sub> 激活维生素 K 依赖性蛋白质, 支持许多生物学功能, 如骨矿化、血管硬化抑制、内皮功能改善、牙齿健康、大脑发育、骨关节和体重控制。近年来随着饮食习惯的大幅转变, 维生素 K, 特别是维生素 K<sub>2</sub> 摄入量明显减少, 导致严重的健康影响<sup>[1]</sup>。目前, 越来越多家长关注儿童的生长发育, 尤其是身高。儿童身高不达标与多方面因素有关, 如营养状况不良、维生素 D<sub>3</sub> 缺乏、钙缺乏、生长激素缺乏、父母遗传因素等。然而, 大部分身材偏矮儿童在生长激素不缺

乏、营养状况良好、父母遗传因素较好及维生素 D<sub>3</sub>、钙剂摄入充分的情况下, 其身高依然达不到正常标准<sup>[2]</sup>。本文关注维生素 K<sub>2</sub> 不足的情况, 明确儿童维生素 K<sub>2</sub> 营养状况及维生素 K<sub>2</sub> 与骨代谢指标的关系, 旨在为身材偏矮儿童的生长发育提供治疗建议, 现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选取 2021 年 1 月至 2023 年 1 月于本院生长发育

\* 基金项目: 浙江省杭州市科技计划引导项目(20191231Y046)。

门诊就诊的 100 例身材偏矮儿童作为研究对象。纳入标准:(1)年龄 3~14 岁;(2)身高、身长符合偏矮身材儿童、矮身材儿童,即根据《矮身材儿童就诊指南》《中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线》,身材偏矮儿童定义为身高处于同种族、同性别、同年龄的正常人群平均身高减去 1~2 个标准差,矮身材儿童定义为身高低于同种族、同性别、同年龄的正常人群平均身高减去 2 个标准差。排除标准:(1)患有遗传性、炎症性及肿瘤性骨病;(2)患有甲状腺、肾上腺及甲状旁腺功能异常;(3)患有慢性肝脏、肾脏及心肺疾病;(5)参加本研究前进行过生长激素及骨代谢相关药物治疗;(6)临床资料不全。

## 1.2 方法

### 1.2.1 参考标准

参考德国柏林医学诊断检验中心实验室标准,将血清维生素 K<sub>2</sub> < 0.1 ng/mL 定义为缺乏<sup>[3]</sup>,并根据维生素 K<sub>2</sub> 检测结果将所有研究对象分为维生素 K<sub>2</sub> 正常组和维生素 K<sub>2</sub> 缺乏组。

参考《维生素 D 实践指南》标准,将维生素 D<sub>3</sub> < 20 ng/mL 维生素 D<sub>3</sub> 定义为缺乏,20~<30 ng/mL 定义为不足,≥30 ng/mL 定义为充足<sup>[4]</sup>,并将维生素

D<sub>3</sub> 缺乏和不足划分为维生素 D<sub>3</sub> 偏低,充足划分为维生素 D<sub>3</sub> 正常。

### 1.2.2 维生素 K<sub>2</sub> 和骨代谢指标水平检测

于晨起空腹采集静脉血 2 mL,采用高效液相色谱串联质谱法(仪器型号为美国 AB4500MD)测定血清维生素 K<sub>2</sub> 和维生素 D<sub>3</sub> 水平,采用全自动生化分析仪贝克曼 AU5800 测定血清钙、血清磷和碱性磷酸酶水平,采用 BH5100 型原子吸收光谱仪(北京博晖创新光电技术有限公司生产)检测微量元素钙离子水平。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用 *t* 检验或方差分析;计数资料以例数或百分比表示,比较采用  $\chi^2$  检验;采用 Spearman 分析相关性,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组一般资料和骨代谢指标比较

与维生素 K<sub>2</sub> 正常组比较,维生素 K<sub>2</sub> 缺乏组维生素 D<sub>3</sub> 水平更低,维生素 D<sub>3</sub> 偏低的儿童比例更高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

表 1 两组一般资料和骨代谢指标比较

项目	维生素 K <sub>2</sub> 正常组( <i>n</i> =40)	维生素 K <sub>2</sub> 缺乏组( <i>n</i> =60)	<i>t</i> / $\chi^2$	<i>P</i>
男/女( <i>n</i> / <i>n</i> )	20/20	26/34	0.429	0.512
维生素 D <sub>3</sub> ( $\bar{x} \pm s$ , ng/mL)	23.96 ± 6.05	20.95 ± 7.60	2.097	0.039
维生素 D <sub>3</sub> [ <i>n</i> (%)]			4.283	0.038
正常	13(32.5)	9(15.0)		
偏低	27(67.5)	51(85.0)		
血清钙( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	2.42 ± 0.08	2.42 ± 0.09	-0.142	0.887
血清磷( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.61 ± 0.12	1.59 ± 0.12	0.731	0.467
碱性磷酸酶( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	250.60 ± 75.84	236.06 ± 59.67	1.069	0.288
微量元素钙离子( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)	1.57 ± 0.07	1.57 ± 0.08	-0.102	0.919

### 2.2 维生素 K<sub>2</sub> 与骨代谢指标的相关性分析

相关性分析结果显示,维生素 K<sub>2</sub> 水平与维生素 D<sub>3</sub> 水平呈正相关( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 维生素 K<sub>2</sub> 与骨代谢指标相关性分析

项目	维生素 K <sub>2</sub>	
	<i>r</i>	<i>P</i>
维生素 D <sub>3</sub>	0.200	0.046
血清钙	0.270	0.791
血清磷	0.112	0.269
碱性磷酸酶	0.038	0.711
微量元素钙离子	-0.062	0.542

## 3 讨论

维生素 K<sub>2</sub> 为维生素 K 依赖性蛋白(VKDPs, 也

称为 Gla 蛋白)羧化过程中的辅助因子之一。目前发现了 17 种不同的 VKDPs,包括凝血因子 II、VII、IX、X,抗凝蛋白 C、S、Z,基质 Gla 蛋白、骨钙素、富含 Gla 蛋白等。这些 VKDPs 在骨骼和心血管系统中起到了重要的保护作用,并广泛参与骨稳态、异位钙化、细胞分化和增殖、炎症和信号转导等生物学功能。维生素 K<sub>2</sub> 缺乏通常与特定疾病有关,如吸收不良、抗生素和药物相互作用等<sup>[5]</sup>。γ-羧化已被证明对 VKDPs 的功能正常至关重要。

维生素 K<sub>2</sub> 对儿童生长发育的生长发育影响体现在以下几个方面:(1)影响骨钙素<sup>[6]</sup>。骨钙素由成骨细胞合成和分泌,是 49 个氨基酸组成的特异性骨蛋白<sup>[7]</sup>。维生素 K<sub>2</sub> 在 γ-羧谷氨酸上运输谷氨酸残基<sup>[8-9]</sup>。只有羧基化反应发生后,羧骨钙素才能对羟

基磷灰石表现出高亲和力,从而促进钙盐沉积的发生<sup>[10-11]</sup>。由于  $\gamma$ -羧谷氨酸对羟基磷灰石分子中的钙离子具有很高的亲和力,大部分骨钙素存在于骨组织中,只有约 20% 释放到血液中,因此血液中骨钙素水平,尤其是未羧化骨钙素水平,可作为骨形成的诊断指标和评估骨折发生风险的指标,因血液中的骨钙素和骨中的骨钙素水平呈正相关,因此血液中骨钙素水平升高提示儿童骨矿化功能障碍<sup>[12-13]</sup>。(2) 维生素  $K_2$  是骨特异性基因的转录调节因子,并通过类固醇和异种受体(SXR)促进成骨细胞标志物的表达<sup>[14]</sup>。(3) 维生素  $K_2$  还通过抑制骨吸收激活因子(如环氧化酶 2、前列腺素 2 和骨吸收因子)来抑制破骨细胞活性并诱导破骨细胞凋亡,即维生素  $K_2$  既促进骨形成又抑制骨吸收<sup>[15-16]</sup>。因此,维生素  $K_2$  在维持骨骼健康和预防骨质疏松症中起着关键作用。

本研究发现,身材偏矮儿童 60% 存在维生素  $K_2$  缺乏,这与完颜泽伟<sup>[17]</sup> 研究结果一致。同时,维生素  $K_2$  缺乏组维生素  $D_3$  水平较维生素  $K_2$  正常组更低,且维生素  $K_2$  水平与维生素  $D_3$  水平呈正相关,这与黄淑芳<sup>[18]</sup> 和郑婵娟等<sup>[19]</sup> 研究结果一致。杜长秀等<sup>[3]</sup> 研究认为,参与调节骨代谢的两个要素为维生素  $D_3$  与维生素  $K_2$ ,维生素  $D_3$  可在基因转录水平影响骨钙素的合成,且维生素  $D_3$  水平同样影响骨钙素合成。而维生素  $D_3$  缺乏会导致甲状旁腺激素分泌,甲状旁腺激素通过影响钙磷代谢,进而造成骨量减少,使佝偻病的发病率升高。KARPINSKI 等<sup>[20]</sup> 研究表明,低能量性骨折的健康儿童人群存在维生素  $K_2$  和维生素  $D_3$  缺乏,所以在缺乏维生素  $K_2$  的基础上,维生素  $D_3$  的缺乏加重影响了儿童正常的生长发育<sup>[21]</sup>。

本研究发现,维生素  $K_2$  缺乏不会影响血清总钙、碱性磷酸酶、磷、微量元素钙的水平。张萍等<sup>[22]</sup> 通过比较发育迟缓儿童与发育正常儿童微量元素,发现两组患儿血钙水平无差异。张鹏<sup>[23]</sup> 也发现微量元素钙对于生长发育迟缓无影响。碱性磷酸酶水平是骨形成的标志之一,本研究结果表明,维生素  $K_2$  缺乏会影响儿童生长发育,但维生素  $K_2$  水平并不影响碱性磷酸酶水平,说明维生素  $K_2$  可能不是通过改变碱性磷酸酶活性影响儿童身高生长,另一方面,患儿所处地域、光照时间及海拔高度等因素也会影响碱性磷酸酶水平,这一点需要临床进一步证实<sup>[24]</sup>。

综上所述,儿童骨骼是新陈代谢非常旺盛的器官,其通过骨合成和骨吸收两个过程对骨骼进行塑造和重建,维生素  $K_2$  可通过增加骨钙素的合成和分泌,促进骨形成,抑制骨吸收,进而促进骨骼增长。临床实践需关注维生素  $D_3$  和钙剂的补充,同时需要关注维生素  $K_2$  的营养状况。若维生素  $K_2$  的检测水平出现偏低,则需要及时补充维生素  $K_2$ <sup>[25]</sup>。

## 参考文献

- [1] KOZIOŁ-KOZAKOWSKA A, MARESZ K. The impact of vitamin  $K_2$  (Menaquinones) in children's health and diseases: a review of the literature[J]. Children (Basel), 2022, 9(1): 78.
- [2] 覃佳强, 张德文. 维生素 K 与儿童骨代谢[J]. 临床小儿外科杂志, 2004(2): 106-109.
- [3] 杜长秀, 李娜. 1 732 例儿童血清维生素  $K_2$  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.
- [4] 杨婷婷, 刘晓静. 矮小症患儿维生素  $K_2$  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.
- [5] SIMES D C, VIEGAS C, ARAUJO N, et al. Vitamin K as a diet supplement with impact in human health: current evidence in age-related diseases[J]. Nutrients, 2020, 12(1): 138.
- [6] FUSARO M, MEREU M C, AGHI A, et al. Vitamin K and bone[J]. Clin Cases Miner Bone Metab, 2017, 14(2): 200-206.
- [7] 康丽娟, 李宝强, 徐传伟. 维生素 K 对营养性维生素 D 缺乏性佝偻病患儿骨钙素羧化率的影响[J]. 儿科药理学杂志, 2018, 24(10): 19-21.
- [8] 高清, 谭竞. 维生素  $K_2$  在慢性肾脏病患者中的应用进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(5): 316-319.
- [9] 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.
- [10] ZOCH M L, CLEMENS T L, RIDDLE R C. New insights into the biology of osteocalcin[J]. Bone, 2016, 82: 42-49.
- [11] SHIRAKI M. Health benefits and demerits of calcium nutrition or supplementation in older people[J]. Nihon Rinsho, 2015, 73(10): 1770-1776.
- [12] 胡雪松, 覃佳强, 郭彬, 等. 维生素 K 治疗儿童废用性骨质疏松的疗效观察[J]. 西部医学, 2018, 30(5): 704-706.
- [13] 覃裕, 邱冰, 朱思刚, 等. 仙灵骨葆胶囊治疗骨质疏松症的疗效及其对骨代谢及骨转换指标的影响分析[J]. 中国骨质疏松杂志, 2015, 21(9): 1056-1060.
- [14] VILLA J, DIAZ M, PIZZIOLO 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.

- and related glomerular diseases [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 155:113620.
- [29] ROGACKA D, RACHUBIK P, AUDZEYENKA I, et al. Inhibition of phosphodiesterase 5A by tadalafil improves SIRT1 expression and activity in insulin-resistant podocytes [J]. *Cell Signal*, 2023, 105:110622.
- [30] ROGACKA D, RACHUBIK P, AUDZEYENKA I, et al. Enhancement of cGMP-dependent pathway activity ameliorates hyperglycemia-induced decrease in SIRT1-AMPK activity in podocytes: impact on glucose uptake and podocyte function [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2022, 1869(12):119362.
- [31] LIU M, LIANG K, ZHEN J, et al. Sirt6 deficiency exacerbates podocyte injury and proteinuria through targeting Notch signaling [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1):413.
- [32] XU X, ZHANG L, HUA F, et al. FOXM1-activated SIRT4 inhibits NF- $\kappa$ B signaling and NLRP3 inflammasome to alleviate kidney injury and podocyte pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Exp Cell Res*, 2021, 408(2):112863.
- [33] HEPWORTH E, HINTON S D. Pseudophosphatases as regulators of MAPK signaling [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(22):12595.
- [34] YANG L, WU Y, LIN S, et al. sPLA2-IB and PLA2R mediate insufficient autophagy and contribute to podocyte injury in idiopathic membranous nephropathy by activation of the p38MAPK/mTOR/ULK1ser757 signaling pathway [J]. *FASEB J*, 2021, 35(2):e21170.
- [35] XIE H, LI J, GAO H, et al. Total flavone of *desmodium styracifolium* relieved apoptosis and autophagy of COM-induced HK-2 cells by regulating KIM-1 via p38/MAPK pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 442(1/2):169-175.
- [36] SUN L, DING M, CHEN F, et al. Breviscapine alleviates podocyte injury by inhibiting NF- $\kappa$ B/NLRP3-mediated pyroptosis in diabetic nephropathy [J]. *Peer J*, 2023, 11:e14826.
- [37] BARUTTA F, BELLINI S, KIMURA S, et al. Protective effect of the tunneling nanotube-TNFAIP2/M-sec system on podocyte autophagy in diabetic nephropathy [J]. *Autophagy*, 2023, 19(2):505-524.

(收稿日期:2023-03-09 修回日期:2023-10-31)

(编辑:张芄捷)

(上接第 444 页)

- [15] 张萌萌. 维生素 K<sub>2</sub> 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.
- [16] 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.
- [17] 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, 2021.
- [18] 黄淑芳. 维生素 D 缺乏性佝偻病患儿维生素 K 的检测及临床意义 [D]. 南昌:南昌大学, 2022.
- [19] 郑婵娟, 吴亚红, 冯宏达. 儿童维生素 K<sub>2</sub>、D 的营养状况与儿童骨密度相关性研究 [J]. *医学信息*, 2023, 36(8):104-107.
- [20] KARPINSKI M, POPKO J, MARESZ K, et al. Roles of vitamins D and K, nutrition, and lifestyle in low-energy bone fractures in children and young adults [J]. *J Am Coll Nutr*, 2017, 36(5):399-412.
- [21] 陈向琼, 彭鹤. 维生素 D 对婴幼儿微量元素钙影响的调查 [J]. *临床合理用药杂志*, 2014, 7(17):29-30.
- [22] 张萍, 张奕奕. 儿童血锌钙铁水平及其与儿童疾病和健康的关系 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13(27):3096-3098.
- [23] 张鹏. 北京地区儿童血液 4 种微量元素水平与生长发育的相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2020, 41(14):1748-1750.
- [24] 薄春敏, 侯雅萍, 张静. 血清 25-羟维生素 D、骨源性碱性磷酸酶、超声骨密度联合检测在婴幼儿佝偻病检出中的应用 [J]. *上海预防医学*, 2020, 32(7):592-595.
- [25] 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.

(收稿日期:2023-03-25 修回日期:2023-10-15)

(编辑:袁皓伟)