文章编号:1000-5404(2006)18-1891-03

论著

维生素K防治儿童肾病综合征继发性骨质疏松作用的研究

覃佳强[1],徐培菊[2],张德文[1],瞿 平[3] (重庆医科大学附属儿童医院:[1]骨科,[2]肾内科,[3]营养研究室,重庆 400014)

提 要:目的 探讨维生素K防治儿童肾病综合征继发性骨质疏松的作用。**方法** 对激素诱导性的骨质疏松肾病患儿($n=62$)进行分组,了解其血液中特征性的骨转换的血清学指标(骨钙素及骨碱性磷酸酶等)、骨密度等变化规律以及给予维生素K或/和维生素D干预前后的变化情况。**结果** 肾病活动期患儿足量激素治疗1个月时,骨密度测量值均明显下降。加用维生素K治疗组其血清学指标高于未加用维生素K组($P<0.05$)。血中骨钙素及骨碱性磷酸酶水平与骨密度呈正相关。**结论** 儿童肾病继发骨质疏松时骨钙素是血中最敏感、可靠的骨形成指标。维生素K治疗后,血中关键骨形成指标明显提高,骨密度明显改善,是一种安全、简便有效的方法。维生素K与维生素D合用更有协同作用,较单用维生素K的效果为好;维生素D不能明显提高骨密度。

关键词:骨质疏松;肾病综合征;维生素K;骨密度;骨钙素
中图法分类号:R726.810.5;R726.92;R977.26 **文献标识码**:A

Vitamin K in treating secondary osteoporosis to nephrotic syndrome in children

QIN Jia-qiang[1], XU Pei-ju[2], ZHANG De-wen[1], QU Ping[3] ([1]Department of Orthopaedics, [2]Department of Kidney, [3]Department of Nutrition, Children's Hospital of Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To explore the characterization of children osteoporosis and to find an effective treatment plan. Methods The children ($n=62$) with osteoporosis caused by nephropathy or glucocorticoid were randomized to receive vitamin K ($1\ mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$), or vitamin D ($0.03\ \mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$), or vitamin K + vitamin D from one month after hormone therapy. The markers of bone metabolism in blood and bone density were observed before and after hormone therapy. Results After 1 month after high-dose steroid administration, the bone density decreased in all children with nephrotic osteoporosis. The indexes of the children receiving vitamin K ameliorated significantly as compared with before treatment. Osteocalcin and bone specific alkaline phosphatase in blood had a positive correlation with bone density. Conclusion Osteocalcin may be regard as a bone formation index in children just as bone specific alkaline phosphatase. Vitamin K and vitamin D are of synergistic action. Vitamin K is a safe, effective and simple drug and should be used widely.

Key words: osteoporosis; nephrotic sydrome; vitamin K; bone mineral density; osteocalcin

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)为儿科的常见病之一,肾上腺糖皮质激素治疗是其首选措施,但治疗剂量的泼尼松对患儿的骨代谢有极大的负性影响。由于肾病综合征小儿存在骨生长发育障碍,治疗后继发性骨质疏松及骨质疏松性骨折等严重并发症更时有发生。传统单项应用维生素D防治肾病激素诱导性骨质疏松的临床疗效尚有争议。因此,研究肾病性骨损害的机制及其寻求更有效防治方法则具有重要意义[1]。

1 资料与方法

1.1 病例资料

选取本院肾内科2001年10月至2003年7月符合全国儿科肾脏病科研协作组制定的原发性肾病综合征(NS)诊断标准[2]的62例3~8岁患儿(男性42例,女性20例)作为研究对象,将其分为3组:Ⅰ组为单用维生素D组($n=20$),Ⅱ组为单用维生素K组($n=20$),Ⅲ组为维生素D+维生素K组($n=$

基金项目:重庆医科大学儿科学院基金资助项目(2003)
Supported by the Funds of Pediatrics College of Chongqing University of Medical Sciences (2003)

作者简介:覃佳强(1969-),男,重庆市大足县人,硕士,副主任医师,副教授,主要从事小儿矫形及骨质疏松方面的研究,发表论文21篇。电话:(023)63876944, E-mail: qjq@cbcums.com

收稿日期:2005-09-26;修回日期:2006-07-05

22)。21 名年龄、性别组成相近的健康体检儿童作为健康对照(本研究不宜设置安慰剂对照)。

1.2 方法

糖皮质激素治疗前,测量 3 组肾病患儿骨密度、血清离子钙(Ca)、碱性磷酸酶(ALP)、骨碱性磷酸酶(BALP)、骨钙素(OC)、25-羟维生素 D_3[25-(OH)D_3]、骨矿含量骨密度(BMC)和骨密度(BMD)值以及左手腕 X 线片(量化困难故无数值,仅作参考)等检查。骨密度测定采用北京核仪器厂 BH-6012 两维扫描骨密度仪检测患儿非优势侧上肢尺桡骨远端骨宽 SW、BMC 和 BMD,电脑自动计算并打印结果。

分别于激素治疗(泼尼松 2 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)1 个月后复查以上指标。激素治疗 1 个月后予Ⅰ组患儿加用维生素 D 治疗,Ⅱ组加维生素 K 治疗,Ⅲ组维生素 D 基础上加用维生素 K 治疗。用法:维生素 D 用阿法骨化醇,0.03 $\mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,一次性口服;维生素 K 用水溶性维生素 K 1 $mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,分 2 ~ 3 次口服。加药后全程服用,3 个月复查。

1.3 统计学处理

结果均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 Excel 2000 和 SPSS 11.0 统计软件进行各变量的正态性检验。每一目标组各指标治疗前后采用配对资料 t 检验或配伍组方差分析,直线相关分析。

2 结果

2.1 血清学指标

2.1.1 血清钙离子浓度 血清钙离子浓度在激素治疗前、激素治疗 1 个月后、加用维生素 K 或/和 D 后 3 个月分别为(1.215 ±0.105)、(1.235 ±0.064)、(1.222 ±0.088) mmol/L,相互之间差别无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.2 血清学指标 各组在维生素 K 和/或维生素 D 治疗 3 个月后血清 ALP、BALP、OC、25-(OH)D_3的情况显示维生素 K +维生素 D 组的各项指标均高于其他组,单用维生素 K 组的骨钙素指标高于单用维生素 D 组,差别有显著差异($P<0.05$)。维生素 K +维生素 D 组的各项指标与正常健康儿童没有显著差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组采用维生素 D 和/或 维生素 K 治疗前后各指标的变化情况

组别	n	碱性磷酸酶(U/L)	骨碱性磷酸酶(U/L)	骨钙素(ng/ml)	25-羟维生素 D_3(nmol/L)
Ⅰ组					
治疗前	20	139.6 ±33.0	75.2 ±21.2	11.5 ±3.9	16.4 ±3.8
治疗后		154.4 ±32.9	79.0 ±20.0	11.8 ±3.7	30.9 ±4.6
Ⅱ组					
治疗前	20	139.1 ±26.1	75.6 ±21.7	11.4 ±3.5	16.0 ±4.3
治疗后		175.1 ±30.3[a]	93.5 ±23.1[a]	18.0 ±5.0[a]	17.5 ±4.0[a]
Ⅲ组					
治疗前	22	140.3 ±40.0	77.1 ±21.0	11.2 ±3.6	16.0 ±3.8
治疗后		183.1 ±42.5[ab]	110.6 ±23.5[ab]	21.5 ±4.6[ab]	32.3 ±8.0[ab]
正常对照组	21	189.9 ±47.0	113.8 ± 22.0	22.6 ±7.3	34.2 ±9.5

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与治疗前比较

2.2 物理学指标

各组在维生素 K 和/或维生素 D 治疗 3 个月后 BMC、BMD 的情况显示维生素 K +维生素 D 组的各项指标均高于其他组($P<0.01$)。维生素 K +维生素 D 组的各项指标与正常健康儿童差别不显著($P>0.05$)。见表 2。

表 2 3 组采用维生素 D 和/ 维生素 K 治疗前后各 BMC/BMD 的变化情况

组别	n	骨矿含量(g/cm)	骨密度(g/cm^2)
Ⅰ组			
治疗前	20	0.206 ±0.065	0.273 ±0.057
治疗后		0.214 ±0.064	0.283 ±0.059
Ⅱ组			
治疗前	20	0.212 ±0.071	0.263 ±0.063
治疗后		0.256 ±0.079[a]	0.317 ±0.060[a]
Ⅲ组			
治疗前	22	0.210 ±0.071	0.268 ±0.063
治疗后		0.284 ±0.079[ab]	0.349 ±0.060[ab]
正常对照组	21	0.280 ±0.092	0.358 ±0.076

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$,与治疗前比较

对所有的 BALP、OC、BMD 检测值进行直线相关分析,表明三者呈高度相关。见表 3。

表 3 BALP、OC 、BMD 之间的相关分析

指标	相关系数(r)	P 值
骨碱性磷酸酶与骨钙素	0.812	<0.01
骨碱性磷酸酶与骨密度	0.624	<0.01
骨钙素与骨密度	0.741	<0.01

3 讨论

本组病例观察到绝大多数单纯性肾病患儿,其骨密度在肾病活动期已存在明显改变,采用常规维生素 D 治疗 3 个月后,血中 25-(OH)D_3浓度有增加,但骨密度值却未恢复,这说明在激素诱导的骨质疏松症中,维生素 D 并不能完全纠正之,可见单以维生素 D 治疗不能达到理想效果[3],由此,人们不断从各方面探索研究各种骨质疏松发病机制并寻找更多更好的组合防治药物。

我们观察到肾病综合征患儿未用激素治疗前血清 BALP、OC 水平已低于健康儿童,且有统计学差异($P<0.01$),提示在肾病综合征大量蛋白尿阶段,BALP、OC 可能作为一种小分子蛋白质被排出体外,从而导致血清水平呈下降趋势[4]。OC 减少将直接影响骨的矿化,从而导致骨形成质量降低。肾病期间血中 25-(OH)D_3缺乏,机体钙吸收减少,为了维持血清钙离子浓度稳定而刺激甲状旁腺,使其分泌增加,破骨细胞活性增强,骨基质的钙大量吸收入血,骨矿含量减少而存在骨质疏松。而使用激素治疗后成骨细胞的功能活性

更受到明显的抑制而导致严重的骨质疏松症。本研究采用了人特异性的骨钙素 ELISA 检测试剂盒，测定了各组患儿各个时期血清中的骨钙素（OC 或骨 γ-羧基谷氨酸蛋白，BGP）水平，结果显示在肾病的活动期及激素治疗后，血清 OC 有显著降低，应用维生素 K 或维生素 K + D 后明显升高，该结果与文献[5]报道的肾病综合征病儿血骨钙素水平的改变一致。随着骨钙素水平降低和回升，骨矿浓度及骨密度值也随着降低和升高，大量的成人研究也表明，血清骨钙素水平与骨矿含量密切相关[6]。由于骨钙素 3 个谷氨酸残基羧化需要维生素 K 作为辅酶，因此，又将骨钙素称为维生素 K 依赖性蛋白质，其血中水平也被用于评价维生素 K 的营养状况（循环中维生素 K 含量甚微，检测困难，且不能反映其在骨骼系统中的营养状况），目前认为血清骨钙蛋白是最敏感、特异地反映机体成骨功能的重要标志物。本研究也证实 OC 与骨密度呈正相关，OC 可以作为一个衡量药物是否有效的关键指标。

人体内维生素 K 与骨质疏松有密切关系[7]，研究资料显示血浆维生素 K（血清 OC 水平）水平与骨密度呈明显正相关。维生素 K 除了可催化 BGP 分子翻译后的羧基化，使该蛋白获得钙结合性质外，维生素 K 还可通过降低尿钙的排出影响骨代谢，此外，还可通过抑制骨吸收激活因子来抑制破骨细胞活性、诱导破骨细胞凋亡，从而抑制骨吸收，即维生素 K 具有强化成骨和抑制骨吸收双重作用。机体摄入维生素 K 后，维生素 K 首先在肝脏蓄积，满足肝源性凝血因子的正常羧化，然后分布到骨骼等肝外组织，而 Binkley 等[8]认为单从食物中吸收，则需要消耗 2 000 ~ 5 000 μg 含量的食物才能满足 BGP 的充分羧化，这在饮食中很难达到，而 BGP 只有经维生素 K 羧化激活后，才能与 Ca^{2+} 结合，促进骨矿化。我们研究发现补充维生素 K 后，骨密度及 BGP 均有明显增高，反过来说明肾病期间针对骨代谢所需要的维生素 K 的缺乏，补充维生素 K 的重要性。本研究中骨密度在单用维生素 K 组有改善，而单用维生素 D 组则改变不明显，二者相加使用则骨密度明显改善，这更说明了维生素 K 的促骨矿化作用，从而在根本上改善了骨质疏松。

本组病例较长时间应用维生素 K 后未出现明显凝血异常，与传统知识似乎相悖，我们认为这与维生素 K 的凝血饱和理论有关，即机体摄入维生素 K 后，维生素 K 首先在肝脏蓄积，满足肝源性凝血因子的正常羧化，然后分布到骨骼等肝外组织，并不会使凝血因子无限制增多，这也可以解释在临床中用维生素 K 止血的作用十分有限，止血作用的产生，常是凝血药综合使用的作用，而不为维生素 K 的独立作用。可见，维生素 K 是安全的。

总之，儿童肾病活动期血中 BALP、OC、维生素 D 以及骨密度均有明显降低，大剂量糖皮质激素治疗后加重患儿骨丢失，造成继发性骨质疏松。OC 是血中骨形成指标最敏感、可靠的骨形成指标，与骨密度呈明显正相关。维生素 K 治疗后，血中关键骨形成指标 OC 明显提高，骨密度明显改善，对儿童肾病性及激素诱导性骨质疏松有效，是一种安全、方便的药物。维生素 K 与维生素 D 合用有协同作用，较单用维生素 K 的效果更好，但单用维生素 D 虽有一定作用，却不能明显提高骨密度，达不到改善骨质疏松的效果，故推荐维生素 K + 维生素 D 联合治疗激素性骨质疏松症有一定理论及实际成功病例的依据。

参考文献：

[1] GULATI S, GODBOLE M, SINGH U, *et al*. Are chidren with idiopathic nephrotic syndrome at risk for metabolic bone disease? [J]. Am J Kidney Dis, 2003, 41(6): 1163 - 1169.

[2] 中华医学会中华儿科杂志编辑委员会. 全国儿科肾病综合征专题学术研讨会会议纪要[J]. 中华儿科杂志, 2001, 39(12): 710 - 711.

[3] MEYER H E, SMEDSHAUG G B, KVAAVIK E, *et al*. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial[J]. J Bone Miner Res, 2002, 17(4): 709 - 715.

[4] 戎赞华，王秀霞，窦志艳，等. 泼尼松治疗肾病综合征患儿血清骨钙蛋白的动态变化[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(5): 366 - 367.

[5] INOUE T, SUGIYAMA T, MATSUBARA T, *et al*. Inverse correlation between the changes of lumbar bone mineral density and serum undercarboxylated osteocalcin after vitamin K2 (menatetrenone) treatment in children treated with glucocorticoid and alfacalcidol[J]. Endocr J, 2001, 48(1): 11 - 18.

[6] MALYSZKO J, BRZOSKO S, WOLCZYNSKI S, *et al*. Bone metabolism in dialysis patient assessed by biochemical markers and densitometry[J]. Pol Arch Med Wewn, 2003, 110(3): 967 - 972.

[7] ZITTERMANN A. Effects of vitamin K on calcium and bone metabolism[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2001, 4(6): 483 - 487.

[8] BINKLEY N C, KRUEGER D C, ENGELKE J A, *et al*. Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under-gamma-carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults[J]. Am J Clin Nutr, 2000, 72(6): 1523 - 1528.

（编辑　王小寒）