

# 维生素 K 与儿童胃肠道出血相关性研究进展

黄鑫, 刘增荣 (指导教师)

(川北医学院附属医院, 四川 南充 637000)

**摘要:** 胃肠道出血是影响儿童生命健康的重要疾病, 维生素K缺乏是新生儿常见的消化道出血原因, 但对于将维生素K直接用于儿童消化道出血的研究还比较少, 一般只在考虑消化道出血与维生素K缺乏相关的前提下才使用维生素K进行治疗。现有的研究通常将维生素K与其他药物联合应用治疗儿童胃肠道出血, 取得较好的临床疗效, 但存在单中心、小样本研究的问题, 还需要进一步在多种大样本研究中探讨维生素K应用于儿童消化道出血的临床疗效。

**关键词:** 儿童; 维生素K; 儿童胃肠道出血

**中图分类号:** R725.3

**文献标识码:** A

**DOI:** 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.96.001

**本文引用格式:** 黄鑫, 刘增荣. 维生素K与儿童胃肠道出血相关性研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(096): 1-4.

## Research Progress on the Correlation Between Vitamin K and Gastrointestinal Bleeding in Children

HUANG Xin, LIU Zeng-rong <sup>△</sup> (academic advisor)

(Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan 637000)

**ABSTRACT:** Gastrointestinal bleeding is one of the important diseases affect children's life and health, vitamin K deficiency is a common cause of gastrointestinal bleeding newborns for the vitamin K directly to children, but study of gastrointestinal bleeding is relatively less, generally only in consideration of gastrointestinal bleeding is associated with a lack of vitamin K on the premise of using vitamin K for treatment. The existing studies usually use vitamin K combined with other drugs to treat gastrointestinal bleeding in children, and achieve good clinical efficacy. However, there are problems of single-center and small-sample studies. It is necessary to further explore the clinical efficacy of vitamin K in children with gastrointestinal bleeding in a variety of large-sample studies.

**KEY WORDS:** children; vitamin K; gastrointestinal bleeding in children

## 0 引言

胃肠道出血是一种严重的、可能危及生命的疾病, 儿童胃肠道出血的病因、临床特点等与成人存在较大差异。维生素K缺乏是新生儿常见的消化道出血原因, 临床上常将维生素K作为新生儿出血的预防用药, 也有部分研究将维生素K用于儿童消化道出血的治疗。现将维生素K与儿童胃肠道出血相关性研究进展综述如下。

## 1 胃肠道出血

胃肠道出血包括源自胃肠道任何部位的出血, 从口腔延伸至肛门。大多数临床医生通过出血部位将胃肠道出血分为上消化道出血或Treitz韧带上方出血和下消化道出血。胃肠道出血的发病率随着年龄和合并症的增加而增加, 相关死亡率也随之增加。在美国, 男性和老年人的上消化道出血发病率更高<sup>[1]</sup>。上消化道出血的危

基金号: WA2020HK39。

△通信作者: 刘增荣。



险因素包括幽门螺杆菌感染、非甾体抗炎药、抗血小板药物和抗凝治疗，选择性5-羟色胺再摄取抑制剂和上消化道出血之间也可能存在关联。在最近一项对22项研究的系统回顾和荟萃分析中，纳入了100万例以上的患者，服用5-羟色胺再摄取抑制剂的患者发生UGIB的风险增加了两倍<sup>[2]</sup>。下消化道出血起源于Treitz韧带下方，每年估计发病率为20/100000，并且发病率随年龄增长而增加，在一项研究中，下消化道出血患者的平均年龄为75岁。下消化道出血的风险因素包括高龄、男性、抗血小板药物、非甾体抗炎药、抗凝和某些常见疾病，如人类免疫缺陷病毒。

多项研究表明，大多数患者并非死于失血，而是死于终末器官损伤、共病失代偿和随后输血产生的并发症<sup>[3]</sup>。在一项对10000多名消化性溃疡患者的研究中，80%的患者死于非出血相关原因，主要是多器官衰竭、心肺疾病和晚期恶性肿瘤<sup>[4]</sup>。因此，预后与合并症密切相关，需要根据慢性疾病，特别是肺部疾病、冠状动脉疾病、癌症、肝病、慢性酒精中毒和终末期肾病，确定胃肠道出血高危患者。在一项对下消化道出血患者的研究中，高龄、肠缺血和共病是患者死亡的最强预测因素。

## 2 儿童胃肠道出血

儿童的总血容量相对较小，可能会迅速耗尽，而静脉通路困难会阻碍复苏工作，然而，儿童的死亡率相当低，因为他们的生理机能健全，普遍缺乏慢性合并症，而且通常医务人员会为他们提供更细心的护理。吐血是从口腔排出鲜红或“咖啡粉”颜色的物质，这通常表明Treitz韧带附近出血，因为暴露在酸性环境中的新鲜红色血液变为棕色。黑便通常与食管、胃或近端小肠出血源相关，并导致直肠排出黑色焦油状粪便，这种现象可归因于将血红蛋

白转化为血红素的睾丸内细菌的氧化作用。相反，便血是从直肠排出的鲜红色或栗色物质。虽然便血最常发生在小肠或结肠出血时，但快速的上消化道出血可能表现为直肠内鲜红的血液，肠腔中的血液起到泻药的作用，加速转运。不明原因的胃肠道出血是指无法通过上内镜、结肠镜和小肠放射学评估确定的出血。根据临床上明显出血的程度，可进一步分为非隐匿性出血和隐匿性出血。

1个月内的婴儿消化道出血的常见原因包括吞下母血、胃炎、食管炎、胃十二指肠溃疡、与感染血管异常相关的凝血病、出血性疾病（维生素K缺乏）；1个月-18岁儿童消化道出血的常见原因包括胃炎、食管炎、胃十二指肠溃疡、Mallory-Weiss撕裂、静脉曲张、胃肠道重复性血管异常与凝血障碍和胆道出血。新生儿可能在分娩过程中吞咽母体血液，或在哺乳过程中从出血的乳头中摄入血液，并出现类似胃肠道出血的临床特征。真正的出血可能来自足月或早产儿的食管炎、胃炎或胃十二指肠溃疡。胃酸的产生通常在出生后不久开始，可能与发病机制有关，在一个案例中显示，产前接触母体可卡因可能是一个重要危险因素，其他药物如托拉唑啉、51A-肾上腺素能拮抗剂和非甾体抗炎药（NSAID）也是危险因素。新生儿因铁代谢（如新生儿铁储存病）或缺血性损伤导致的肝衰竭通常伴有凝血因子缺乏，并可能导致胃-睾丸出血。凝血病和出血也可能由过度的病毒性或细菌性新生儿败血症引起。儿童吐血可能是配方奶粉喂养的婴儿或母乳喂养的新生儿或幼儿的牛奶过敏症状。另外，吐血也与部分上消化道阻塞性病变有关，如肥厚性幽门狭窄、十二指肠网、或胃窦网。在这些情况下，出血可能由继发性消化性溃疡或粘膜机械性损伤（如Mallory-Weiss撕裂）或贲门脱垂引起。新生儿上消化道出血的其他罕见报告包括胃内幽门十二指肠肠折叠和异位胰腺组织。

### 3 维生素K与儿童出血

维生素K缺乏是新生儿常见的消化道出血原因。自出生后不久开始常规服用维生素K后,由维生素K缺乏引起的凝血病,即新生儿出血性疾病几乎消失。该疾病的风险因素包括未能使用维生素K治疗、抗生素引起的肠道菌群改变、脂肪吸收不良和母乳喂养。

维生素K是一种脂溶性维生素,是合成和激活肝脏中凝血因子II(凝血酶原)、VII、IX和X(维生素K依赖性凝血因子)及蛋白质C和S的必要辅助因子。维生素K作为 $\gamma$ -谷氨酰化酶的辅助因子,在维生素K依赖性促凝血因子和蛋白质C和S的N-末端谷氨酸转化为 $\gamma$ -羧基谷氨酸残基的过程中有关键作用。已知三种形式的维生素K:维生素K<sub>1</sub>(叶醌)、维生素K<sub>2</sub>(甲醌)和维生素K<sub>3</sub>(甲萘醌)。维生素K<sub>1</sub>(叶醌)是主要循环形式,主要由膳食来源提供,如绿叶蔬菜,维生素K<sub>2</sub>存在于饮食中,尤其是蛋黄、鸡肉、牛肉、蔬菜和发酵产品。此外维生素K<sub>2</sub>由肠道菌群和B类I型清除剂受体合成,Niemann-Pick C1-Like 1最近被报道为肠道维生素K吸收的关键调节因子<sup>[5]</sup>。维生素K<sub>3</sub>是一种合成形式,由于葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏的婴儿可能发生溶血性贫血,目前未用于人体肌肉内(IM)维生素K预防。

由于维生素K可从各种来源获得,所以维生素K缺乏症在成人中是一种罕见疾病。然而新生儿的情况有所不同,因为通过胎盘从母亲传递给儿童的维生素K水平较低。健康新生儿脐带血中维生素K水平通常低于0.02ng/mL的检测限。研究报道脐血中维生素K水平极低,新生儿出生时肝脏组织中维生素K储备很少,有5名新生儿在未接受维生素K补充剂后24小时内死亡<sup>[6]</sup>。尽管母乳是新生儿首选的主要膳食,但其中的维生素K水平明显低于配方奶中的水平。

此外,新生儿的肠道菌群不成熟,研究发现,婴儿粪便样本中的维生素K含量和维生素

K环氧化物还原酶活性可能与婴儿期的维生素K缺乏性出血有关。维生素K的还原形式(维生素K氢醌)被氧化为维生素K<sub>2</sub>、3-环氧化物,再通过维生素K<sub>2</sub>、3-环氧化物还原酶还原为维生素K。然后,维生素K通过维生素K还原酶被还原为维生素K氢醌并重新使用。维生素K<sub>2</sub>、3-环氧化物还原酶活性的降低导致维生素K负荷后肝组织中维生素K<sub>2</sub>、3-环氧化物的积累。Nishimura等人报告了血液和肝组织中维生素K<sub>2</sub>、3-环氧化物水平之间的显著相关性。因此,我们通过测量静脉注射(IV)维生素K30分钟后甲醌-42、3-环氧化物与甲醌酮-4血清水平的比值来估计维生素K<sub>2</sub>、3-环氧化物还原酶活性。幼年婴儿的甲醌-42、3-环氧化物/甲醌-4比率高于成人,表明婴儿体内维生素K<sub>2</sub>、3-环氧化物还原酶的活性水平低于成人,并且肝脏中维生素K的再利用减少。

维生素K环氧化物还原酶复合物1(VKORC1)和/或细胞色素P450 2C9(CYP2C9)变异等位基因的携带者有出现维生素K缺乏的风险。VKORC1启动子内单核苷酸多态性(SNP)-G-1639A已被确定为香豆素敏感性的主要决定因素,将维生素K环氧化物还原酶的活性降低至野生GG型的50%。据报道,VKORC1(G-1639A)和凝血因子7(F7-323 Ins10)的多态性与脑室出血或低因子VII水平相关<sup>[7]</sup>。最近,据报道,VKORC1中变异等位基因(SNP:rs9923231)的存在与维生素K缺乏性出血有关<sup>[8]</sup>。尽管缺乏表明日本VKORC1基因变异与维生素K缺乏性出血之间关系的报告,但由于婴儿期维生素K缺乏性出血发病率的种族差异,维生素K环氧化物还原酶的低酶活性可能与婴儿期的维生素K缺乏性出血有关。

### 4 维生素K与治疗儿童消化道出血

目前维生素K常用于新生儿各类出血的预防,在出生后就使用维生素K。但对于将维生



素K直接用于儿童消化道出血的研究较少。

从已有的研究来看，维生素K都是联合其他药物使用具有更佳的疗效。魏新强等<sup>[9]</sup>观察了维生素K联合蒙脱石散治疗新生儿消化道出血的疗效，该研究一共纳入了90例消化道出血新生儿患者，所有患儿均给予维生素K<sub>1</sub>静脉滴注3-5天，观察组再给予蒙脱石散治疗，评价的指标包括总有效率、呕吐停止时间、腹胀消失时间及粪便转黄时间，结果显示维生素K<sub>1</sub>联合蒙脱石散疗效显著，明显优于维生素K<sub>1</sub>单药。孙宏晶等<sup>[10]</sup>评价了维生素K<sub>1</sub>联合蛇毒血凝酶对新生儿消化道出血的影响，他们将105例消化道出血新生儿患者分为三组：单用维生素K<sub>1</sub>、单用蛇毒血凝酶和维生素K<sub>1</sub>联合蛇毒血凝酶，用药时间均为3天，评价的指标包括总有效率、呕血缓解时间、血便缓解时间及便隐血试验转阴时间，结果显示单用维生素K<sub>1</sub>、单用蛇毒血凝酶的患者的总有效率相当，但维生素K<sub>1</sub>联合蛇毒血凝酶的患者的总有效率显著高于单用组，其他评价指标也更优。刘宏保等<sup>[11]</sup>则将维生素K用于三药联用方案：维生素K+去甲肾上腺素+酚磺乙胺，纳入92例消化道出血新生儿患者，他们认为维生素K+去甲肾上腺素+酚磺乙胺的三联方案具有较好的治疗效果。牛冬梅等<sup>[12]</sup>回顾性分析了61例新生儿消化道出血患儿的病例资料，发现维生素K+血凝酶是治疗消化道出血新生儿的有效方案，并且他们发现即使所有患儿均在出生后第一天给予维生素K，仍然有部分患儿发生消化道出血，说明新生儿的消化道出血不止与凝血功能相关。

总之，目前维生素K应用于治疗儿童消化道出血的研究还比较少，现有的研究都是单中心小样本研究，研究人群都是新生儿，且都是联合用药。未来还需要在多种大样本研究中探讨维生素K应用于儿童消化道出血的临床疗效。

#### 参考文献

[1] Rotondano G.Epidemiology and diagnosis of acute

nonvariceal upper gastroin- testinal bleeding[J]. Gastroenterol Clin North Am,2014,43(4):643-663.

[2] Jiang HY,Chen HZ,Hu X,et al.Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis[J].Clin Gastroenterol Hepatol,2015(13):42-50.

[3] 王小明.下消化道出血患者的临床治疗[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(65):97-98.

[4] Sung J,Tsoi KE,Ma T,et al.Causes of mortality in patients with peptic ulcer bleeding: a prospective cohort study of 10,428 cases[J].Am J Gastroenterol,2010(105):84-89.

[5] Takada T,Yamanashi Y, Konishi K,et al.NPC1L1 is a key regulator of intestinal vitamin K absorption and a modulator of warfarin therapy[J].Science Translational Medicine,2015,7(275):275ra23-275ra23.

[6] Zipursky A.Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborns[J].Br. J. Haematol,1999,104:430-437.

[7] Schreiner C,Suter S,Watzka M,et al.Genetic variants of the vitamin K dependent coagulation system and intraventricular hemorrhage in preterm infants[J].BMC Pediatr,2014(14):219.

[8] Berber U, Ozdemir MA,Unal E,et al.Genetic Polymorphism of VKORC1-1639 in Children With Intracranial Hemorrhage Due to Vitamin K Deficiency[J].Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis,2018,24(9\_suppl):89S-93S.

[9] 魏新强.蒙脱石散联合维生素K1治疗新生儿消化道出血疗效观察[J].大家健康(学术版),2012,6(11):30-31.

[10] 孙宏晶,姜春明,付中秋.维生素K<sub>1</sub>和蛇毒血凝酶联合治疗新生儿消化道出血的疗效分析[J].哈尔滨医科大学学报,2021,55(02):145-147.

[11] 刘宏保,童善文,高大明,等.维生素K、酚磺乙胺和去甲肾上腺素联合治疗新生儿消化道出血92例疗效观察[J].工企医刊,1998(01):16-18.

[12] 牛冬梅,张雪艳.注射用血凝酶联合维生素K<sub>1</sub>治疗新生儿消化道出血临床观察[J].中国医药指南,2009,7(19):71-72.