

维生素 K2 对 CKD-MBD 血管钙化和骨代谢的影响

李月* 刘艳 岳赛鼎 宋妙园 张玲

哈尔滨市第五医院血液透析科

DOI:10.12238/bmtr.v6i4.8479

[摘要] 目的: 探讨维生素K2对慢性肾脏病矿物质与骨代谢异常(CKD-MBD)血管钙化和骨代谢的影响。方法: 选取2021年7月~2023年2月我院CKD-MBD患者99例,随机分为对照组、小剂量组、大剂量组,各33例。对照组采取常规治疗,在对照组基础上小剂量组口服小剂量维生素K2,大剂量组口服大剂量维生素K2。统计三组甲状旁腺激素(iPTH)、钙磷乘积、血管钙化(AAC)、骨密度、骨代谢指标[未羧化骨钙素(ucOC)、血管钙化指标-去磷酸化-未羧化基质GLA蛋白(dp-uc-MGP)]、不良反应。结果: 治疗后三组iPTH、钙磷乘积较治疗前下降,且小剂量组低于对照组,大剂量组低于小剂量组及对照组($P < 0.05$)。治疗后对照组AAC较治疗前增高,小剂量组及大剂量组ACC较治疗前下降,且小剂量组低于对照组,大剂量组低于小剂量组及对照组($P < 0.05$)。治疗后对照组骨密度无明显改变,小剂量组与大剂量组骨密度较治疗前增高,且小剂量组高于对照组,大剂量组高于小剂量组及对照组($P < 0.05$)。治疗后对照组ucOC、dp-uc-MGP较前无明显变化,而小剂量组、大剂量组较治疗前降低,且小剂量组低于对照组,大剂量组低于小剂量组及对照组($P < 0.05$)。结论: 常规基础上采取维生素K2对CKD-MBD实施干预,可调节iPTH、血磷、钙水平及骨代谢状态,抑制血管钙化进展,提升骨密度,具有安全性,且大剂量用药效果更佳。

[关键词] 维生素K2; CKD-MBD; 血管钙化; 骨代谢

中图分类号: R453.3 文献标识码: A

Effects of vitamin K2 on vascular calcification and bone metabolism in CKD-MBD

Yue Li* Yan Liu Saiding Yue Miaoyuan Song Ling Zhang

Hemodialysis Department of Harbin Fifth Hospital

[Abstract] Objective To investigate the effect of vitamin K2 on vascular calcification and bone metabolism of mineral and bone metabolism (CKD-MBD) in chronic kidney disease. Methods 99 CKD-MBD patients from July 2021 to February 2023 were randomly divided into 33 patients: control group, low-dose group and high-dose group. The control group took conventional treatment, the control group oral oral small dose vitamin K2 and the high dose group oral high dose vitamin K2. The three groups of parathyroid hormone (iPTH), calcium and phosphorus product, vascular calcification (AAC), bone density, bone metabolism index [uncarboxylated osteocalcin (ucOC), vascular calcification index-dephosphorylated-uncarboxylated matrix GLA protein (dp-uc-MGP)], and adverse reactions were counted. Results The product of iPTH and calcium and phosphorus in the three groups decreased compared with the treatment, and the small dose group was lower than the control group, the high dose group was lower than the low dose group and the control group ($P < 0.05$). The AAC increased in the control group after treatment compared with before treatment, the ACC decreased in the low-dose group and the high-dose group compared with before treatment, and the low-dose group was lower than the control group, and the high-dose group was lower than the low-dose group and the control group ($P < 0.05$). After treatment, the control group did not change significantly, and the bone mineral density of the small dose group and the high dose group was higher than before treatment, and the small dose group was higher than the control group, and the high dose group was higher than the low dose group and the control group ($P < 0.05$). After treatment, the ucOC and dp-uc-MGP of the control group did not change significantly, while the small dose group and high dose

group were lower than before treatment, and the small dose group was lower than the control group, the high dose group was lower than the small dose group and the control group ($P < 0.05$). Conclusion Based on the routine intervention of vitamin K2 for CKD-MBD, it can regulate iPTH, blood phosphorus, calcium level and bone metabolism, inhibit the progress of vascular calcification, improve bone density, have safety, and the effect of high-dose medication is better.

[Key words] vitamin K2; CKD-MBD; vascular calcification; bone metabolism

引言

慢性肾脏病(CKD)为临床多发疾病类型,数据显示,全球CKD发病率高达10%^[1]。慢性肾脏病矿物质与骨代谢异常(CKD-MBD)为CKD常见并发症,对疾病治疗及转归产生了不良影响,故应及时实施针对性治疗^[2]。当前临床多通过维持性血液透析、钙磷调节等对CKD-MBD实施干预,可在一定程度上缓解患者临床症状,但会加剧血管钙化程度,且整体效果欠佳^[3]。此外,随临床研究深入发现,CKD-MBD患者体内维生素K2下降,维生素K2在血管钙化及骨代谢中具有重要作用,其下降不仅会加剧骨折风险,且会加速血管钙化,故认为可通过补充维生素K2以提高疾病疗效^[4]。但关于维生素K2的最佳应用剂量尚未得到广泛证实,为此,本研究拟选取CKD-MBD患者进行研究,旨在明确维生素K2干预效果及最佳用药剂量。如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2021年7月~2023年2月我院CKD-MBD患者99例,随机分为对照组、小剂量组、大剂量组,各33例。纳入标准:(1)符合CKD-MBD诊断标准^[5];(2)CKD分期4~5期;(3)生命体征稳定,意识清晰;(4)规律进行血液透析;(5)透析时长>3个月;(6)知情同意本研究。排除标准:(1)心力衰竭;(2)感染性疾病;(3)继发性高血压;(4)两侧肾动脉均狭窄;(5)存在恶性肿瘤;(6)急性肾衰竭。对照组男22例,女11例;年龄34~69岁,平均(51.67±8.02)岁;原发疾病类型:高血压肾病7例,慢性肾小球肾炎10例,糖尿病肾病12例,其他4例。小剂量组男21例,女12例;年龄32~71岁,平均(53.08±7.91)岁;原发疾病类型:高血压肾病5例,慢性肾小球肾炎11例,糖尿病肾病14例,其他3例。大剂量组男23例,女10例;年龄30~73岁,平均(52.59±7.62)岁;原发疾病类型:高血压肾病6例,慢性肾小球肾炎13例,糖尿病肾病9例,其他5例。三组一般资料具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 方法

对照组采取常规治疗,严格控制磷摄入量,并参照病情采取磷结合剂治疗,口服碳酸司维拉姆片3次/d、800mg/次。在对照组基础上小剂量组口服维生素K215mg/d,大剂量组口服维生素K245mg/d。三组均治疗12个月。

1.3 观察指标

(1)统计三组治疗前后甲状旁腺激素(iPTH)、钙磷乘积水平,抽取空腹静脉血4 ml,离心取上清液,采取全自动生化分析仪测定上述指标水平,计算钙磷乘积。(2)统计三组治疗前后血管钙

化情况,实施腹侧位X线片检查,进行腹主动脉钙化(AAC)积分,依据L1~L4所对应腹主动脉前壁与后壁钙斑长度进行积分,0分为无钙化,1分为少量钙化(钙化程度低于1/3动脉壁总长),2分为中度钙化(钙化程度约1/3~2/3动脉壁总长),3分为重度钙化(钙化程度超出2/3动脉壁总长),共0~24分。(3)统计三组治疗前后骨密度,采取悦琦BMD-9M3超声骨密度仪检测第2~4腰椎骨密度。(4)统计三组治疗前后骨代谢指标UcOC、血管钙化指标dp-uc-MGP,抽取血液样本离心处理,经ELISA方法测定。(5)统计三组不良反应发生率。

1.4 统计学方法

通过SPSS25.0对数据进行分析,以($\bar{x} \pm s$)描述计量资料,用t检验,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用LSD-t检验;用频数和构成比(%)描述计数资料,用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 iPTH、钙磷乘积水平

治疗前三组iPTH、钙磷乘积间无显著差异($P > 0.05$),治疗后三组iPTH、钙磷乘积较治疗前下降,且小剂量组低于对照组,大剂量组低于小剂量组及对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 三组iPTH、钙磷乘积水平比较($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | 组别 | 例数 | iPTH(mmol/L) | 钙磷乘积(mmol ² /L ²) |
|-----|------|----|--------------|--|
| 治疗前 | 大剂量组 | 33 | 432.71±56.02 | 4.67±0.78 |
| | 小剂量组 | 33 | 446.26±45.67 | 4.72±0.74 |
| | 对照组 | 33 | 439.95±60.21 | 4.59±0.91 |
| | F值 | | 0.514 | 0.215 |
| | P值 | | 0.6 | 0.807 |
| 治疗后 | 大剂量组 | 33 | 194.15±29.32 | 2.38±0.42 |
| | 小剂量组 | 33 | 221.26±33.28 | 2.94±0.51 |
| | 对照组 | 33 | 259.95±39.90 | 3.69±0.55 |
| | F值 | | 30.418 | 57.877 |
| | P值 | | 0 | 0 |

2.2 AAC分值

治疗前三组AAC间无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后对照组AAC较治疗前增高, 小剂量组及大剂量组ACC较治疗前下降, 且小剂量组低于对照组, 大剂量组低于小剂量组及对照组 ($P < 0.05$)。见表2。

表2 三组AAC比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t值 | P值 |
|------|----|-----------|-----------|--------|-------|
| 大剂量组 | 33 | 4.09±0.24 | 3.16±0.41 | 11.245 | 0 |
| 小剂量组 | 33 | 4.20±0.25 | 3.75±0.35 | 6.01 | 0 |
| 对照组 | 33 | 4.13±0.29 | 4.39±0.53 | 2.472 | 0.016 |
| F值 | | 1.503 | 65.555 | | |
| P值 | | 0.228 | 0 | | |

2.3 骨密度

治疗前三组骨密度无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后对照组骨密度无明显改变, 小剂量组与大剂量组骨密度较治疗前增高, 且小剂量组高于对照组, 大剂量组高于小剂量组及对照组 ($P < 0.05$)。见表3。

表3 三组骨密度比较 ($\bar{x} \pm s$, g/cm²)

| 组别 | 例数 | 治疗前 | 治疗后 | t值 | P值 |
|------|----|------------|------------|--------|-------|
| 大剂量组 | 33 | -4.35±0.34 | -1.98±0.21 | 34.068 | 0 |
| 小剂量组 | 33 | -4.41±0.31 | -2.69±0.30 | 22.904 | 0 |
| 对照组 | 33 | -4.32±0.36 | -4.29±0.41 | 0.316 | 0.753 |
| F值 | | 0.609 | 458.648 | | |
| P值 | | 0.546 | 0 | | |

2.4 骨代谢以及血管钙化指标

治疗前三组ucOC、dp-uc-MGP无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后对照组ucOC、dp-uc-MGP较前无明显变化, 而小剂量组、大剂量组较治疗前降低, 且小剂量组低于对照组, 大剂量组低于小剂量组及对照组 ($P < 0.05$)。见表4。

2.5 不良反应

大剂量组不良反应发生率 (9.09%) 与小剂量组 (6.06%)、对照组 (9.09%) 间无显著差异 ($P > 0.05$)。见表5。

3 讨论

CKD-MBD在CKD患者中较常见, 可造成钙磷代谢异常、血管钙化等, 对患者生存质量威胁极大^[6]。同时, 钙磷代谢异常还可对

甲状旁腺激素合成予以刺激, 促进甲状旁腺增生, 进而引发继发性甲状旁腺功能亢进, 不利于疾病预后转归, 故应早期给予有效干预^[7]。

表4 三组骨代谢指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | 组别 | 例数 | uc-OC(ng/L) | dp-uc-MGP(ng/ml) |
|-----|------|----|--------------|------------------|
| 治疗前 | 大剂量组 | 33 | 302.11±34.63 | 8.20±1.41 |
| | 小剂量组 | 33 | 299.65±40.21 | 8.44±1.47 |
| | 对照组 | 33 | 303.08±38.51 | 8.14±1.69 |
| | F值 | | 0.072 | 0.356 |
| | P值 | | 0.931 | 0.701 |
| 治疗后 | 大剂量组 | 33 | 122.21±21.77 | 5.32±1.10 |
| | 小剂量组 | 33 | 145.07±23.69 | 6.55±1.54 |
| | 对照组 | 33 | 162.31±27.24 | 8.09±1.72 |
| | F值 | | 22.541 | 29.159 |
| | P值 | | 0 | 0 |

表5 三组不良反应比较 [n(%)]

| 组别 | 例数 | 低血压 | 呕吐 | 恶心 | 头痛 | 总发生率 |
|------------|----|---------|---------|---------|---------|---------|
| 大剂量组 | 33 | 0(0.00) | 1(3.03) | 0(0.00) | 2(6.06) | 3(9.09) |
| 小剂量组 | 33 | 1(3.03) | 0(0.00) | 1(3.03) | 0(0.00) | 2(6.06) |
| 对照组 | 33 | 0(0.00) | 1(3.03) | 2(6.06) | 0(0.00) | 3(9.09) |
| χ^2 值 | | | | | | 0.272 |
| P值 | | | | | | 0.873 |

当前临床多采取钙磷调节药物等对CKD-MBD实施干预, 可调节矿物质代谢, 下调血磷及iPTH、钙水平, 改善血管钙化、钙磷代谢, 抑制病情进展^[8]。但本研究发现, CKD-MBD患者单纯采取钙磷调节药物干预后, 其血磷、钙、iPTH等改善效果仍存在提升空间。随临床研究深入发现, 维生素K2在骨代谢、血管钙化中具有重要作用, 其可参与骨钙素(OC)合成及基质Gla蛋白(MGP)的羧化, MGP被羧化为cMGP, cMGP以高亲和力结合钙盐, 进而影响血管钙化、骨矿化, 若维生素K2表达下降, 则OC和MGP难以进行羧化反应, 体内未羧化骨钙素(uc-OC)和去磷酸化-未羧化-MGP(dp-ucMGP)含量异常增高, 可增加骨代谢异常、组织与血管钙化等风险^[9]。而CKD-MBD多存在不同程度的维生素K不足, 故认为补充外源性维生素K2有助于提升CKD-MBD治疗效果。

本研究结果显示, 治疗后大剂量组、小剂量组iPTH、钙磷乘

积、AAC分值、骨密度及骨代谢/血管钙化指标均优于对照组,且大剂量组上述指标水平更优($P < 0.05$),而不良反应发生率组间无显著差异($P > 0.05$),证实相较于单纯钙磷代谢调节,加用维生素K2可更有效改善疾病治疗效果,且大剂量应用维生素K2效果更佳。分析其原因主要在于:(1)维生素K2可促进骨钙沉积,其可激活骨钙蛋白,使钙盐沉积于骨骼上,使钙盐与骨基质结合,增强骨骼的强度和稳定性,提高骨密度,且维生素K2还可以抑制破骨细胞的活性,减少骨吸收,有助于维持骨量。(2)维生素K2对血钙和血磷的平衡具有重要作用,其可抑制骨吸收,减少血钙的释放,同时促进肠道对钙和磷的吸收,维持血钙和血磷的正常水平,且维生素K2还可以抑制肾脏对磷的重吸收,促进磷的排泄,以此维持血磷正常水平。(3)维生素K2可对iPTH的分泌产生影响,iPTH是调节钙磷代谢的重要激素,维生素K2可调节iPTH的分泌,进而影响钙磷代谢,此外,维生素K2还具有抗氧化和抗炎作用,对维持骨骼健康和整体代谢平衡也具有重要意义^[10]。

综上所述,常规基础上采取维生素K2对CKD-MBD实施干预,可调节iPTH、钙磷乘积水平及骨代谢状态,抑制血管钙化进展,提升骨密度,具有安全性,且大剂量用药效果更佳。

课题编号: 20220303050649; 课题名称: 维生素K2对CKD-MBD血管钙化和骨代谢的影响。

[参考文献]

[1] Marta Ruiz-Ortega, Sandra Rayego-Mateos, Santiago Lamas, et al. Targeting the progression of chronic kidney disease [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(5): 269-288.

[2] 王吉萍, 朱俊雅, 吴丽华, 等. 碳酸司维拉姆联合血液透析和血液灌流治疗CKD-MBD的疗效及对患者微炎症状态和钙磷代

谢的影响[J]. *海南医学*, 2021, 32(10): 1248-1251.

[3] 邢玥, 林珊. 慢性肾脏疾病—矿物质和骨代谢疾病的发病机制及治疗研究进展[J]. *山东医药*, 2021, 61(18): 112-115.

[4] 李月, 刘艳, 路更, 等. 维生素K对CKD-MBD骨代谢异常以及血管钙化的治疗及作用机制[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(2): 308-312.

[5] 国家肾脏疾病临床医学研究中心. 中国慢性肾脏病矿物质和骨异常诊治指南概要[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(1): 52-57.

[6] 魏从丽, 李静云, 马春园. 慢性肾脏病G3~G5期患者矿物质及骨代谢异常调查分析[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2021, 19(1): 10-13.

[7] 陈孜瑾, 俞海瑾, 蒋更如, 等. 上海市慢性肾脏病矿物质和骨异常临床实践变迁[J]. *中华肾脏病杂志*, 2021, 37(7): 545-551.

[8] 孙丹华. 血液透析联合血液灌流对慢性肾脏病矿物质—骨代谢异常患者的疗效[J]. *河南医学研究*, 2021, 30(4): 635-637.

[9] 陈天浩, 黄正, 万华, 等. 慢性肾脏病3~5期患者血清维生素K2与腹主动脉钙化的相关性[J]. *中国血液净化*, 2024, 23(3): 181-185.

[10] 罗仕琦, 杨敏, 曾怡, 等. 维生素K在慢性肾脏病—矿物质和骨异常中作用的研究进展[J]. *广西医学*, 2022, 44(4): 443-446, 469.

作者简介:

李月(1988—), 女, 汉族, 黑龙江省哈尔滨市人, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 血液透析和透析通路相关手术。