

维生素 K₁ 血清浓度与婴幼儿凝血功能关系的临床研究进展

陈红兵(综述), 陆燕(审校)

作者单位: 545002 广西, 柳州市柳钢医院儿科

作者简介: 陈红兵(1963-), 男, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 儿科血液系统疾病的诊治。E-mail: chen hongbing6454@ sina. com

[摘要] 维生素 K₁ (vitamin K₁, VitK₁) 是婴幼儿凝血因子合成不可缺少的物质, 由于在血清中的浓度变化较大, 其不足与缺乏均可引起婴幼儿在血管损伤后出血不止, 及时适量补充 VitK₁ 可使出血停止, 但当剂量过大则会影响机体凝血功能。婴幼儿出生后凝血功能尚未发育完善, 这与其血液循环生理相符合, 在生长发育过程中会日臻完善; VitK₁ 为机体合成凝血物质所必需, 与婴幼儿凝血功能的完善关系密切。该文就 VitK₁ 血清浓度与婴幼儿凝血功能关系的临床研究进展作一综述。

[关键词] 维生素 K₁; 血清浓度; 婴幼儿; 凝血功能

[中图分类号] R 725 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2019)10-1146-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2019.10.28

Clinical research progress on changes in serum concentrations of vitamin K₁ and blood coagulation function in infants and young children CHEN Hong-bing, LU Yan. Department Pediatrics, Guangxi Hospital of Liu Gang, Guangxi 545002, China

[Abstract] Vitamin K₁ (VitK₁) is indispensable as a cofactor for the synthesis of blood coagulation factors in infants and young children. Because of large changes of VitK₁ in serum concentration, the shortage and deficiency of VitK₁ can cause bleeding after blood vessel injury in infants and young children. Supplementing VitK₁ timely and adequately can stop the bleeding, while an excessive dosage can affect the blood coagulation function of the body. The blood coagulation function of infants and young children does not fully develop, which corresponds to the physiology of their blood circulation, and which will be perfected during growth and development. VitK₁ is necessary for the synthesis of clotting substances, which is closely related to the improvement of blood coagulation function in infants and young children. In this paper, the relationship between serum concentration of VitK₁ and the blood coagulation function in infants and young children is reviewed.

[Key words] Vitamin K₁ (VitK₁); Serum concentration; Infants and young children; Blood coagulation function

婴幼儿凝血功能与维生素 K₁ (vitamin K₁, VitK₁) 关系密切, VitK₁ 的不足与缺乏可导致婴幼儿在血管受损后出血不止, 及时而适量地补充 VitK₁ 可缓解婴幼儿出血症状。VitK₁ 是肝脏合成凝血因子的必需物质, 由于人体不能合成 VitK₁, 需从外界摄取, 因此, 完整了解 VitK₁ 的理化功能对阐明其参与凝血机制具有重要意义, 也为婴幼儿出血的防治提供理论依据。

1 VitK₁ 的生理学和理化特性

1.1 VitK₁ 的生理学特点 VitK₁ 又称植物甲萘醌,

其化学名称为 2-甲基-3-(3,7,11,15-四甲基-2-十六碳烯基)-1,4-萘二酮的反式和顺式异构体混合物。VitK₁ 是一种脂溶性维生素, 其耐热性良好, 但易被酸、碱及氧化物破坏, 由于其分子侧链上有一碳烯双键, 因而存在几何异构体; 天然 VitK₁ 是 2,3-反式构型, 人工合成品为顺式和反式异构体的混合物, 顺式异构体几乎没有生理活性, 因此药典规定 VitK₁ 顺式异构体的含量不得超过 21.0%^[1~4]。人体不能合成或分泌 VitK₁, 所需的 VitK₁ 主要来自食物, 绿叶蔬菜含量最高, 其次是奶类和肉类, 水果及谷类含

量较低;肠道中的大肠杆菌也可合成少量 VitK₁,但必须在回肠内才能合成并吸收,为人体所利用;由于体内 VitK₁ 含量较少,因此在 VitK₁ 的生化代谢过程中,环氧型 VitK₁ 需经 VitK₁ 环氧化物还原酶还原为氢醌型 VitK₁ 后才得以循环利用^[5~8]。

1.2 VitK₁ 的代谢特点 食物中的 VitK₁ 进入肠道后,在胆盐乳化脂肪的参与下,由近端小肠吸收,通过淋巴管进入血循环;而肌内注射或静脉滴注的 VitK₁ 则随 β 脂蛋白转运。吸收后的 VitK₁ 暂时集聚于肝内,继而在无活性前体蛋白氨基末端谷氨酸羧化作用中被氧化成环氧 VitK₁,然后经 VitK₁ 还原酶还原成 VitK₁ 再循环利用;口服 VitK₁ 后 6~12 h 或肠外给药后 1~2 h,血浆内 VitK₁ 依赖性凝血因子增加,12~24 h 可改善凝血酶原时间(prothrombin time,PT)^[8~11]。VitK₁ 体内分解代谢十分缓慢,主要以氧化衍生物或葡萄糖醛酸类形式,少量以游离形式通过胆道排泄,一部分经尿排出,体内只有少量储存^[12~15],因此需每日补充足量含 VitK₁ 的食物和(或)药物。

1.3 VitK₁ 参与凝血途径 VitK₁ 是肝脏合成凝血因子 II、VII、IX、X 所必需的物质,是组成人体血液中凝血酶原的主要成分。血浆中 VitK₁ 浓度降低或缺乏可引起这些凝血因子合成障碍或异常,进而导致凝血酶原缺乏。VitK₁ 促使凝血因子 II、VII、IX、X 合成的确切机制尚未完全明了,一般认为 VitK₁ 是位于肝细胞内浆网的羧化酶辅因子,能促进因子 II 的无活性前体蛋白氨基末端谷氨酸的加羧基作用。VitK₁ 到达细胞后,在微粒体环氧化酶作用下,可转化为环氧叶绿醌,后者有助于因子 II 的前身 γ 羧基谷氨酸的合成;VitK₁ 本身也可促使已羧化的因子 II 前身转化为凝血酶原。 γ -双羧基化的凝血因子 II 通过与 Ca²⁺ 的桥联,云集在血小板膜磷脂表面,高度浓集的凝血因子在止血阶梯反应中相继活化导致凝血酶在血小板表面生成,产生止血作用。在因子 VII、IX 和 X 的合成中,VitK₁ 也起了类似的作用。一旦血浆中 VitK₁ 浓度降低或缺乏,未经羧化的异常“凝血因子”释放入血,可引起 VitK₁ 依赖性凝血因子功能变化,继而机体凝血功能发生异常^[16~19]。

2 婴幼儿凝血功能生理特点

婴幼儿凝血功能指标包括血浆 PT、凝血酶原时间国际标准化比值(prothrombin time-international normalized ratio,PT-INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、纤维蛋白原(fibrinogen,Fib)等。

2.1 PT PT 是外源性凝血系统有无异常的较为敏感的筛选试验,也是抗凝治疗的重要检测指标之一,可反映肝脏合成功能、储备功能、病变严重程度及预后。先天性凝血因子(如 II、VII、X)、获得性凝血因子和 VitK₁ 不足或缺乏等因素,均可造成 PT 延长。婴幼儿肝功能发育未完善,合成凝血因子前体蛋白量少;而婴幼儿获取的食物中 VitK₁ 含量低(奶粉在加工和调制过程中易受加热、氧化剂等破坏),母乳中 VitK₁ 含量仅为牛乳中的 1/4,新生儿肠道细菌尚不能合成 VitK₁,上述诸多原因均可造成婴幼儿血浆中 VitK₁ 浓度低下,继而影响了 VitK₁ 依赖因子的合成和(或)功能活性,这在早产儿中尤其明显,常常需要肌注或静脉给予足量 VitK₁ 以维持其血浆浓度来防治婴幼儿出血症。文献^[19,20]报道,初生婴儿 VitK₁ 依赖因子平均值仅为成人的 70% 左右,比如 VitK₁ 依赖因子 IX 因子仅为成人的 50%,VII 因子达 63%,II 因子达 70%,X 也只达到成人的 80%,在早产儿 VitK₁ 依赖因子含量更低,以致 PT、TT 均延长,提示婴幼儿易发生出血性疾病。

2.2 PT-INR 由于影响 PT 的因素很多,导致各实验室测定的结果有较大的差异,为求统一标准,1985 年国际血液学标准公共委员会和国际血栓与止血委员会提出用国际敏感指数标记凝血活酶,并采用国际标准化比值(international normalized ratio,INR)形式报告 PT 结果。临床证实 PT-INR 能较好地反映凝血功能的变化,所得结果稳定可靠^[21]。

2.3 APTT APTT 是检测“内源性凝血途径”特别是第一阶段的凝血因子综合活性的凝血功能指标,广泛用于筛查测定内源性凝血因子(如因子 VII、IX 等)的缺陷。其延长见于血浆因子 VIII、IX、XI 水平低下,严重的凝血酶原(因子 II)和 VitK₁ 缺乏和血液中抗凝物质如华法林增多等;其缩短则见于血液高凝状态。婴幼儿期由于受食物种类和摄入量的限制,VitK₁ 来源不足,血浆中的含量少,半衰期短,导致血浆凝血因子水平低下,APTT 明显延长。有研究^[19~21]报道,VitK₁ 血浆浓度低于 0.3 ng/ml 时提示处于缺乏状态,婴幼儿 VitK₁ 缺乏时,其依赖因子活性明显降低(如凝血因子 X 活性仅为正常状态的 3%),此时 APTT 及 PT 均明显延长。

2.4 TT 和 Fib TT 是检测凝血、抗凝及纤维蛋白溶解系统功能的试验;Fib 是由肝脏合成的具有凝血功能的蛋白质,是纤维蛋白的前体,由 α 、 β 、 γ 三对不同的多肽链组成,单体易于聚合成纤维蛋白多聚体,单体之间以共价键相连,则变成稳定的不溶性

纤维蛋白凝块,完成凝血过程,TT和Fib不受VitK₁血清浓度的影响^[21~23]。

2.5 婴幼儿凝血功能指标变化致婴幼儿发生出血

由于母体凝血因子不能通过胎盘屏障,胎儿凝血因子只能依靠自身生成,胎儿凝血因子前体蛋白生成的质和量依赖于自身肝脏功能的成熟并随胎龄增长;虽然VitK₁可通过胎盘,但量甚微,并且进入胎儿体内后很快分解代谢,导致储存量少,若孕母饮食中缺乏VitK₁或服用VitK₁抑制药物(华法林、抗结核药等),则胎儿VitK₁储存量进一步减少,这在早产儿更加明显,因此出生后婴幼儿凝血因子水平常常下降且活性低下。而出生后凝血因子水平发育又不平衡,机体优先发展外源性凝血途径,凝血因子得以自我补充,导致PT达正常水平较APTT早,APTT延长持续时间较长^[24,25]。国内临床资料^[26]显示,早产儿胃肠道出血与VitK₁缺乏、凝血因子不足致凝血功能异常密切相关,动态观察发现,胃肠道出血的早产儿其APTT、PT等均明显延长,Fib显著降低;而给予及时和相应的治疗后,随着病情的好转,上述功能逐渐恢复正常。婴幼儿出生后暴露于周围环境中,易受各种致病因素的影响。处于疾病状态下的婴幼儿其凝血功能受到明显影响,研究^[25,27]显示,高危患儿APTT异常发生率明显增多,其APTT比普通患儿明显延长;高危患儿PT比正常新生儿明显延长;婴幼儿患肝胆疾病、长期腹泻和佝偻病可导致VitK₁的摄入及吸收减少,血清浓度降低,APTT及PT均明显异常。国内文献^[28]报道,新生儿窒息复苏后,其凝血功能变化显著,重度窒息和轻度窒息的新生儿血浆PT、APTT、TT值均大于正常新生儿血浆相应值,重度窒息新生儿的血浆PT、APTT、TT值均大于轻度窒息新生儿血浆相应值。这提示婴幼儿凝血功能指标与其疾病严重程度密切相关。

3 婴幼儿VitK₁血清浓度与凝血功能的关系

3.1 新生儿VitK₁血清浓度受孕母体内VitK₁水平的影响 VitK₁通过胎盘量较少,当孕母体内VitK₁不足时,胎儿通过胎盘获取的VitK₁更少,因而新生儿VitK₁血清水平常常低下,若合并有感染或早产,则VitK₁血浆浓度降低更加明显。文献^[29,30]报道,当孕母血清VitK₁浓度为0.13~0.29 ng/ml时,其新生儿脐血中未能检测到VitK₁浓度,而婴儿血浆中可测出人凝血酶原前体蛋白(prothrombin induced by vitamin K absence-II, PIVKA-II, VitK缺乏所诱导产生的一种蛋白质),提示VitK₁缺乏,以致依赖

VitK₁的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成不足,凝血功能出现异常。Neary等^[27]测定了116名新生儿PT及APTT值分别为12.7~26.6 s(平均17.5 s)和48.7~134.3 s(平均78.7 s),提示凝血功能明显异常,新生儿出血风险显著增加,及时给予孕母和(或)新生儿补充VitK₁可防治出血。Shearer等^[29]在健康孕妇分娩前静脉注射1 mg VitK₁,能使母体血浆VitK₁水平达45~93 ng/ml,同时测得脐血药物浓度平均为0.14 ng/ml,出血性疾病风险显著降低。Clarke团队通过多中心对照研究认为所有新生儿均需补充VitK₁以防止出血风险,尤其是早产儿更需补充VitK₁,研究结果表明对出生后不久的新生儿仅应用0.2 mg肌肉注射即可防止出血性疾病^[30]。

3.2 婴儿期VitK₁的浓度维持 婴儿期VitK₁主要依赖于母乳和(或)配方奶,其血浆浓度波动较大,凝血功能也随之变化。文献^[30,31]报道,从出生到6个月大的婴儿易患出血性疾病,特别是出生后3~8周多见,其原因为VitK₁缺乏,称之为晚发型VitK₁依赖性出血。婴儿每日VitK₁需要量约为2 μg/kg,吸收率为摄入量的10%~70%。母乳能分泌VitK₁,但含量较牛乳低,应用高效液相色谱法测定初乳中VitK₁含量为2 μg/L,成熟乳为1 μg/L,配方奶中为3~16 μg/L,测得母乳喂养儿VitK₁血清含量为0.13~0.24 μg/L,配方奶喂养儿VitK₁血清含量为4.4~6.0 μg/L,表明母乳喂养儿VitK₁摄入量及血清VitK₁含量均明显低于配方奶喂养儿,因此单纯母乳喂养儿常常需要额外给予VitK₁来提高血清浓度。有研究^[31,32]通过对14名早产儿[体重(1785±648)g]和4名足月儿(3167±510)g静脉注射(0.3±0.1)mg/kg VitK₁, (22.9±18.4)h测得血清VitK₁浓度为(191.3±102.6)ng/ml,而哺乳妇女单次给予20 mg VitK₁,测定12、36、48 h后乳汁中VitK₁含量为140、50、5 ng/ml,均可显著提高婴儿血清VitK₁水平,其依赖的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成明显升高,凝血功能检测均达正常范围。

3.3 婴幼儿自身特点决定其凝血因子生成较少 婴幼儿期肝功能尚不成熟,其血浆中凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ仅为正常成人的30%~60%,至出生后6~8周才接近成人水平;新生儿及小婴儿合成VitK₁的肠道细菌量不足,难以合成满足其生理需要的VitK₁量;母体内VitK₁通过胎盘量少,母亲血中VitK₁的浓度一般为1 mg/ml,而脐带血中VitK₁仅为母亲血中的几分之一或更少,所以新生儿及3个月以内的小婴儿血中VitK₁水平很低;在母乳喂养儿中,母

乳中含有多种抗体,这些抗体能抑制肠道内 VitK₁ 合成的正常菌群如脆弱杆菌和大肠杆菌等的生长;疾病如腹泻,尤其是慢性腹泻的婴儿,完全性胆道梗阻如先天性胆总管囊肿致长期消化功能紊乱,妨碍 VitK₁ 吸收,影响凝血酶原合成,TORCH 感染(弓形体、风疹病毒、单纯疱疹病毒等感染)或婴儿综合征等使肝功能受损;长期抗生素治疗,抑制肠道正常菌群,影响 VitK₁ 合成^[33~35]。

3.4 防止 VitK₁ 过度摄入 幼儿期由于食物谱扩大,获取 VitK₁ 的量逐渐增大,除非合并有严重疾病,一般幼儿很少出现 VitK₁ 缺乏引起的出血性疾病,但也应防止过量摄入 VitK₁。文献^[36]报道,婴幼儿大量和(或)超量添加 VitK₁,可出现恶心、呕吐和嗜睡等症状,重者导致溶血性贫血,加重肝损害,使 PT 更为延长,对婴幼儿血液的凝血系统也会造成迟缓影响。临床大剂量给予 VitK₁ 常用于对抗鼠药中毒,症状好转后随即减量,因而很少出现副作用^[37]。

4 结语

VitK₁ 血液浓度与婴幼儿凝血功能关系密切,其缺乏和不足均可引起婴幼儿凝血功能异常,而人体又不能合成 VitK₁,故必须及时补充以防止婴幼儿凝血功能障碍;但过量补充 VitK₁ 又可导致机体脏器损伤,还可造成凝血功能异常,因此,必须及时检测 VitK₁ 血药浓度,根据生理剂量适量补充,维持机体生理平衡^[36,38]。婴幼儿生理特点决定其应补充 VitK₁,早产儿因存在生后出血倾向,需要早期补充 VitK₁ 并监测 VitK₁ 血浓度,以预防早产儿颅内出血。此外,晚发性新生儿出血症也与 VitK₁ 相关,是临床诊疗需要重视的病因^[26,33]。

参考文献

- 1 Fusaro M, Gallieni M, Rizzo MA, et al. Vitamin K plasma levels determination in human health[J]. Clin Chem Lab Med, 2017, 55(6): 789-799.
- 2 Booth SL. Vitamin K: food composition and dietary intakes[J]. Food Nutr Res, 2012, 56(3): 550-555.
- 3 Jones KS, Bluck LJ, Wang LY, et al. A stable isotope method for the simultaneous measurement of vitamin K1 (phyloquinone) kinetics and absorption[J]. Eur J Clin Nutr, 2008, 62(11): 1273-1281.
- 4 张志刚. 不同顺反异构体比例的维生素 K₁ 的合成[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(2): 147-148, 162.
- 5 Shearer MJ, Fu X, Booth SL. Vitamin K nutrition, metabolism, and requirements: current concepts and future research[J]. Adv Nutr, 2012, 3(2): 182-195.
- 6 Shearer MJ, Newman P. Recent trends in the metabolism and cell bi-

ology of vitamin K with special reference to vitamin K cycling and MK-4 biosynthesis[J]. J Lipid Res, 2014, 55(3): 345-362.

- 7 Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyá 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.
- 8 Tie JK, Stafford DW. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle[J]. J Thromb Haemost, 2016, 14(2): 236-247.
- 9 Gröber U, Reichrath J, Holick MF, et al. Vitamin K: an old vitamin in a new perspective[J]. Dermatoendocrinol, 2015, 6(1): e968490.
- 10 杨在奔. 浅谈维生素 K 及其临床新应用[J]. 中国保健营养, 2012, 22(11): 4349.
- 11 Bowman BA, Russel RM. Present knowledge in nutrition[M]. 北京:化学工业出版社, 2004:8, 201-212.
- 12 van Rein N, Gebuis EP, Lijfering WM, et al. Vitamin K1 in oral solution or tablets: a crossover trial and two randomized controlled trials to compare effects[J]. J Thromb Haemost, 2014, 12(12): 2017-2023.
- 13 Steib A, Barre J, Mertes M, et al. Can oral vitamin K before elective surgery substitute for preoperative heparin bridging in patients on vitamin K antagonists? [J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(3): 499-503.
- 14 Rishavy MA, Hallgren KW, Wilson LA, et al. The vitamin K oxidoreductase is a multimer that efficiently reduces vitamin K epoxide to hydroquinone to allow vitamin K-dependent protein carboxylation[J]. J Biol Chem, 2013, 288(44): 31556-31566.
- 15 Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients[J]. Kidney Int, 2012, 82(5): 605-610.
- 16 Sinhadri BCS, Jin DY, Stafford DW, et al. Vitamin K epoxide reductase and its paralogous enzyme have different structures and functions[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17632-17644.
- 17 Johnson JS, Soute BA, Olver CS, et al. Defective gamma-glutamyl carboxylase activity and bleeding in rambouillet sheep[J]. Vet Pathol, 2006, 43(5): 726-732.
- 18 Ferland G, Doucet I, Mainville D. Phylloquinone and Menaquinone-4 Tissue Distribution at Different Life Stages in Male and Female Sprague-Dawley Rats Fed Different VK Levels Since Weaning or Subjected to a 40% Calorie Restriction since Adulthood[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 141.
- 19 Matsuo Y, Mizuochi T, Miho M, et al. Factor X Deficiency with Heterozygous Mutations of Novel p. G435S and Known p. G244R in a Patient Presenting with Severe Umbilical Hemorrhage[J]. Kurume Med J, 2017, 63(12): 23-28.
- 20 Curtis R, Schweitzer A, Van Vlymen J. Reversal of warfarin anticoagulation for urgent surgical procedures[J]. Can J Anaesth, 2015, 62(6): 634-649.
- 21 Patriquin C, Crowther M. Treatment of warfarin-associated coagulopathy with vitamin K[J]. Expert Rev Hematol, 2011, 4(6): 657-665.
- 22 Hong J, Yhim HY, Bang SM, et al. Korean patients with superwar-

- farin intoxication and their outcome[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(12): 1754–1758.
- 23 Sabzi S, Mashhadi R, Pourmand MR. Fibrinogen and mucin binding activity of EF0737, a novel protein of *Enterococcus faecalis*[J]. Iran J Microbiol, 2017, 9(6): 324–330.
- 24 Kalus JS. Pharmacologic interventions for reversing the effects of oral anticoagulants[J]. Am J Health Syst Pharm, 2013, 70(10 Suppl 1): S12–S21.
- 25 Forman KR, Diab Y, Wong EC, et al. Coagulopathy in newborns with hypoxic ischemic encephalopathy (HIE) treated with therapeutic hypothermia: a retrospective case-control study[J]. BMC Pediatr, 2014, 14(1): 277.
- 26 刘启乐. 凝血功能指标在胃肠道出血早产儿诊断中的变化研究[J]. 国际医药卫生导报, 2014, 20(21): 3269–3272.
- 27 Neary E, McCallion N, Kevane B, et al. Coagulation indices in very preterm infants from cord blood and postnatal samples[J]. J Thromb Haemost, 2015, 13(11): 2021–2030.
- 28 刘顺柱. 新生儿窒息复苏后早期凝血功能的变化与临床价值[J]. 临床医学工程, 2013, 20(8): 995–996.
- 29 Shearer MJ, Rahim S, Barkhan P, et al. Plasma vitamin K1 in mothers and their newborn babies[J]. Lancet, 1982, 2(8296): 460–463.
- 30 Clarke P, Mitchell SJ, Shearer MJ. Total and Differential Phylloquinone (Vitamin K1) Intakes of Preterm Infants from All Sources during the Neonatal Period[J]. Nutrients, 2015, 7(10): 8308–8320.
- 31 Raith W, Fauler G, Pichler G, et al. Plasma concentrations after intravenous administration of phylloquinone (vitamin K(1)) in preterm and sick neonates[J]. Thromb Res, 2000, 99(5): 467–472.
- 32 Schubiger G, Tönz O, Grütter J, et al. Vitamin K1 concentration in breast-fed neonates after oral or intramuscular administration of a single dose of a new mixed-micellar preparation of phylloquinone[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 1993, 16(4): 435–439.
- 33 Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(1): 123–129.
- 34 Plank RM, Steinmetz T, Sokal DC, et al. Vitamin K deficiency bleeding and early infant male circumcision in Africa[J]. Obstet Gynecol, 2013, 122(2 Pt 2): 503–505.
- 35 魏 星. 肠道菌群紊乱所致维生素 K 依赖性因子缺乏 1 例报告[J]. 局解手术学杂志, 2006, 15(5): 347–348.
- 36 Meyer TC, Angus J. The effect of large doses of synkavit in the newborn[J]. Arch Dis Child, 1956, 31(157): 212–215.
- 37 Long J, Peng X, Luo Y, et al. Treatment of a long-acting anticoagulant rodenticide poisoning cohort with vitamin K1 during the maintenance period[J]. Medicine, 2016, 95(51): e5461.
- 38 吴华和. 痰热清和维生素 K1 辅助治疗小儿支气管肺炎的疗效观察[J]. 中国临床新医学, 2014, 7(7): 641–643.
- [收稿日期 2018–07–23][本文编辑 潘洪平 韦 颖]

《中国临床新医学》杂志 2020 年征稿征订启事

《中国临床新医学》杂志是由国家卫生健康委员会主管,由中国医师协会和广西壮族自治区人民医院共同主办的国家级医学学术性科技期刊,中国标准连续出版物号:ISSN 1674–3806, CN 45–1365/R, 月刊,每期定价 16 元,全年 192.0 元,邮发代号:48–173,国内外公开发行,欢迎踊跃投稿和订阅。

栏目设置:专家特稿、专题报道、基金课题研究、博硕论坛、临床研究、诊疗和手术视频展示、病例报告、护理研讨、新进展综述等。

重点论文征稿及奖励:本刊重点诚征各级基金课题论文和博士、硕士研究生毕业论文,对重点论文开辟“快速通道”,以最快速度发表,并给予 1000~2000 元奖励。

投稿方式:在线投稿:www.zglcxyxzz.com

邮箱投稿:zglcxyxzz@163.com

本刊地址:广西南宁市桃源路 6 号广西壮族自治区人民医院内

邮编:530021 E-mail:zglcxyxzz@163.com 电话:0771–2186013