

# 抗菌药物对儿童血清维生素K水平及生长发育的影响<sup>△</sup>

王朋<sup>1\*</sup>, 孔腾辉<sup>2</sup>, 王爱莲<sup>2</sup>, 张梦珍<sup>2</sup>, 刘骑睿<sup>2</sup>, 邓德明<sup>3</sup>, 韦皓<sup>1#</sup>(1. 川北医学院附属医院儿科, 四川南充 637000; 2. 川北医学院附属医院儿科, 四川南充 637000; 3. 内江市妇幼保健院儿科, 四川内江 641000)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2025)01-0033-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2025.01.006



**摘要** 目的:分析孕妇围产期使用抗菌药物对新生儿血清维生素K水平的影响,以及3~14岁儿童使用抗菌药物对其血清维生素K水平及生长发育的影响。方法:(1)收集四川省内江市新生儿脐带血220例,采用医院信息系统(HIS)对其临床资料进行整理,按孕妇围产期是否使用抗菌药物分为A组(70例,抗菌药物暴露)和B组(150例,非抗菌药物暴露),分析孕妇围产期使用抗菌药物对新生儿血清维生素K水平的影响;(2)面对面问卷调查四川省南充市3~14岁儿童(60例)抗菌药物的使用频率,分为C组(30例,>3次/年)、D组(30例,≤3次/年),比较两组儿童的血清维生素K水平及骨龄差;(3)根据维生素K<sub>2</sub>值将3~14岁儿童分为E组(20例,≥0.1 ng/mL)、F组(40例,<0.1 ng/mL),比较两组儿童的骨龄差;(4)根据身高将3~14岁儿童分为G组(26例,<P10)、H组(34例,P10-P90),比较两组儿童的血清维生素K水平、抗菌药物使用频率及骨龄差。结果:(1)B组新生儿血清维生素K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>≥0.1 ng/mL占比较A组高,差异有统计学意义( $P<0.05$ );(2)C组儿童血清维生素K<sub>2</sub>≥0.1 ng/mL占比较D组低,血清维生素K<sub>1</sub>水平较D组低,骨龄差较D组大,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );(3)E组儿童骨龄差较F组小,差异有统计学意义( $P<0.05$ );(4)G组儿童血清维生素K<sub>2</sub>≥0.1 ng/mL占比较H组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),G组、H组儿童血清维生素K<sub>1</sub>水平、抗菌药物使用频率和骨龄差比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:>3次/年的抗菌药物暴露会降低儿童血清维生素K水平、增加骨龄,血清维生素K<sub>2</sub>水平的降低与儿童身材偏矮及骨龄增加相关,反复的抗菌药物暴露可能通过影响血清维生素K水平、骨龄,进而影响儿童生长发育。

**关键词** 维生素K; 儿童; 抗菌药物; 生长发育

## Effects of Antibiotics on Serum Vitamin K Levels and Growth and Development in Children<sup>△</sup>

WANG Peng<sup>1</sup>, KONG Tenghui<sup>2</sup>, WANG Ailian<sup>2</sup>, ZHANG Mengzhen<sup>2</sup>, LIU Qirui<sup>2</sup>, DENG Deming<sup>3</sup>, WEI Hao<sup>1</sup>(1. Dept. of Pediatrics, Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 2. Dept. of Pediatrics, Affiliated Hospital of Chuanbei Medical College, Sichuan Nanchong 637000, China; 3. Dept. of Pediatrics, Neijiang Maternal and Child Health Hospital, Sichuan Neijiang 641000, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To analyze the effects of maternal perinatal use of antibiotics on neonatal serum vitamin K levels, and the effects of antibiotics on serum vitamin K levels and growth and development of children aged from 3 to 14 years. **METHODS:** (1) Clinical data of 220 cases of neonatal umbilical cord blood in Sichuan Neijiang were collected and sorted by HIS system. Patients were divided into the group A (70 cases, antibiotic exposure) and group B (150 cases, non-antibiotic exposure) according to maternal perinatal use of antibiotics. Effects of maternal perinatal use of antibiotics on serum vitamin K levels of newborns were analyzed. (2) The use frequency of antibiotics in children aged from 3 to 14 years (60 cases) in Sichuan Nanchong was investigated by face-to-face questionnaire, and the children were divided into the group C (30 cases, >3 times/year) and group D (30 cases, ≤3 times/year). The vitamin K value and bone age difference between two groups were compared. (3) Children aged from 3 to 14 years were divided into the group E (20 cases, ≥0.1 ng/mL) and group F (40 cases, <0.1 ng/mL) according to vitamin K<sub>2</sub> levels, and the bone age difference between two groups was compared. (4) According to the height, the children aged from 3 to 14 years were divided into the group G (26 cases, <P10) group H (34 cases, P10 to P90), the serum vitamin K levels, use frequency of antibiotics and bone age were compared. **RESULTS:** (1) The proportion of serum vitamin K<sub>1</sub> and K<sub>2</sub> ≥ 0.1 ng/mL in group B were higher than those in group A, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). (2) The proportion of serum vitamin K<sub>2</sub> ≥ 0.1 ng/mL in group C was lower than that in group D, the level of serum vitamin K<sub>1</sub> was lower than that in group D, and the difference in bone age was larger than that in

△ 基金项目:国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目(No. WA2020HK39)

\* 硕士研究生。研究方向:儿童生长发育与心血管临床研究。E-mail:352296451@qq.com

# 通信作者:副主任医师,硕士。研究方向:儿童心血管临床研究。E-mail:weihaodocor@163.com

group D, with statistical significant differences ( $P < 0.05$ ). (3) The difference of bone age in group E was smaller than that in group F, with statistical significant differences ( $P < 0.05$ ). (4) The proportion of serum vitamin  $K_2 \geq 0.1$  ng/mL in group G was lower than that in group H, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), while there was no significant difference in serum vitamin  $K_1$ , use frequency of antibiotics, and difference of bone age between group G and group H ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Antibiotic exposure  $> 3$  times/year can reduce serum vitamin K level and increase bone age in children, and the decrease of serum vitamin  $K_2$  is related to the short stature and increase of bone age of children. Repeated antibiotic exposure may affect the growth and development of children through the effects on vitamin K and bone age.

**KEYWORDS** Vitamin K; Children; Antibiotics; Growth and development

维生素 K 最初为人所知是因其凝血功能中的作用,其是具有多种生理功能的含有甲萘醌结构的化合物<sup>[1]</sup>。多项临床研究结果表明,维生素 K 与儿童骨代谢之间存在关联。郑婵娟等<sup>[2]</sup>、宋雨轩<sup>[3]</sup>的研究结果显示,儿童骨密度水平与维生素  $K_2$  水平呈正相关。Van Summeren 等<sup>[4]</sup>研究发现,青春儿童骨质量及骨密度会随着体内维生素 K 水平的升高而相应增加。国内外研究已证实抗菌药物的使用会影响人体内维生素 K 的水平。可见,抗菌药物的使用有可能通过影响儿童维生素 K 水平从而影响儿童生长发育。本研究通过收集新生儿脐带血、3~14 岁儿童的抗菌药物使用频率及其骨龄、身高和血清维生素 K 水平进行分析。

## 1 资料与方法

### 1.1 资料来源

收集 2022 年 5 月至 2023 年 12 月四川省内江市 220 例

表 1 60 例 3~14 岁儿童信息(例)

性别	抗菌药物频率/(次/年)		维生素 $K_2$ /(ng/mL)		维生素 $K_1$ /(ng/mL)		身高	
	$> 3$	$\leq 3$	$\geq 0.1$	$< 0.1$	$\geq 0.1$	$< 0.1$	$< P10$	P10-P90
男性( $n=33$ )	15	18	12	21	30	3	13	20
女性( $n=27$ )	15	12	8	19	27	0	13	14

### 1.2 方法

1.2.1 分组:(1)新生儿按孕妇围产期是否使用抗菌药物分为 A 组(70 例,抗菌药物暴露)和 B 组(150 例,非抗菌药物暴露);(2)儿童按抗菌药物的使用频率,分为 C 组(30 例, $> 3$  次/年)、D 组(30 例, $\leq 3$  次/年);(3)儿童根据维生素  $K_2$  值分为 E 组(20 例, $\geq 0.1$  ng/mL)、F 组(40 例, $< 0.1$  ng/mL);(4)儿童根据身高分为 G 组[26 例, $< P10$ ( $< P10$  表示儿童在该年龄身高处于第 10 百分位以下,年龄不同,P10 代表的身高不同,难以用具体数值表示)]、H 组[34 例,P10-P90(表示身高位于第 10~90 百分位区间)]。

1.2.2 维生素 K 测定及参考标准:(1)采集静脉血 2 mL 于真空采血管中,30 min 内离心分离血清或血浆,避光冷藏待检。样本送成都和合医学检验所定量检测血清维生素 K 水平。血清维生素 K 水平检测采用高效液相色谱串联质谱法(同位素内标法)测定,仪器为 4500 MD 高效液相色谱质谱联用仪。(2)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  $K_1 < 0.1$  ng/mL 定义为缺乏;参考梅奥医学诊断检验中心实验室标准,将血清维生素  $K_2 < 0.1$  ng/mL 定义为缺乏。

1.2.3 骨龄测定:根据 AI 骨龄结果,结合具有多年骨龄阅片经验的医师阅片结果,进行骨龄评价。骨龄差 = 骨龄 - 实际年

新生儿的脐带血。纳入标准:孕妇围产期使用抗菌药物治疗;新生儿出生体重  $\geq 2500$  g 且  $< 4000$  g;新生儿胎龄  $\geq 37$  周且  $< 42$  周;家长了解本研究并自愿参与。排除标准:临床资料不完善者;新生儿有腹泻、血便及肝脏相关疾病者。

收集 2023 年 2 月至 2024 年 6 月四川省南充市 3~14 岁儿童 60 例,见表 1。纳入标准:年龄 3~14 岁;根据《矮身材儿童就诊指南》和《中国 0~18 岁儿童、青少年身高、体重的标准化生长曲线》,身高符合偏矮身材儿童、矮身材儿童标准;家长了解本研究并自愿参与。排除标准:儿童无克罗恩病、消化道溃疡等胃肠道疾病史,无心脏、肝脏、肾脏等重要器官严重疾病,无甲状腺、肾上腺等内分泌疾病史,无遗传性、炎症性及肿瘤性骨病,未使用生长激素及相关药物;家长拒绝参与本次问卷调查及资料不完善者。

龄。在正常情况下,骨龄差的绝对值应在 1 岁以内,落后或超前过多即为异常<sup>[5]</sup>。

### 1.3 统计学方法

应用 SPSS 27.0 统计学软件进行统计分析,计量资料如血清维生素  $K_1$  水平、骨龄差等以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;计数资料如维生素缺乏患者占比以比例表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验; $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 A 组、B 组新生儿血清维生素 $K_1$ 、 $K_2$ 缺乏情况比较

B 组新生儿血清维生素  $K_1$ 、 $K_2 \geq 0.1$  ng/mL 占比较 A 组高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 A 组、B 组新生儿血清维生素  $K_1$ 、 $K_2$  水平占比比较(例)

组别	维生素 $K_2$		维生素 $K_1$	
	$\geq 0.1$ ng/mL	$< 0.1$ ng/mL	$\geq 0.1$ ng/mL	$< 0.1$ ng/mL
A 组( $n=70$ )	2	68	6	64
B 组( $n=150$ )	22	128	30	120
$\chi^2$	4.77		4.56	
$P$	$< 0.01$		0.03	

### 2.2 C 组、D 组儿童血清维生素 K、骨龄差比较

C 组儿童血清维生素  $K_2 \geq 0.1$  ng/mL 占比较 D 组低,血清维生素  $K_1$  水平较 D 组低,骨龄差较 D 组大,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

**表3 C组、D组儿童血清维生素K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>水平及骨龄差比较**

组别	维生素K <sub>2</sub> /例		维生素K <sub>1</sub> / ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	骨龄差/ ( $\bar{x}\pm s$ , 月龄)
	≥0.1 ng/mL	<0.1 ng/mL		
C组(n=30)	5	25	0.35±0.27	10.17±5.97
D组(n=30)	15	15	0.62±0.48	6.17±4.61
$\chi^2/t$	7.50		2.75	2.61
P	<0.01		<0.01	0.01

### 2.3 E组、F组儿童骨龄差比较

E组儿童的骨龄差为(5.35±4.39)个月,小于F组的(9.57±6.52)个月,差异有统计学意义( $t=2.61, P=0.01$ )。

**表4 G组、H组儿童血清维生素K水平、抗菌药物使用频率和骨龄差比较**

组别	维生素K <sub>2</sub> /例		抗菌药物频率/例		维生素K <sub>1</sub> / ( $\bar{x}\pm s$ , ng/mL)	骨龄差/ ( $\bar{x}\pm s$ , 月)
	≥0.1 ng/mL	<0.1 ng/mL	>3次	≤3次		
G组(n=26)	5	21	11	15	0.48±0.46	8.62±6.48
H组(n=34)	15	19	19	15	0.48±0.36	7.82±6.04
$\chi^2/t$	4.12		1.09		0.05	0.49
P	0.04		0.30		0.96	0.62

良和消化不良等<sup>[6]</sup>。产前孕妇及胎儿诸多临床因素对新生儿血清维生素K有影响。蔡淑君等<sup>[7]</sup>研究发现,新生儿维生素K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>水平升高均与临床不良因素相关,如低体重、身长短、早产和孕妇并发症等。Liu等<sup>[8]</sup>研究发现,产前皮质类固醇的使用与维生素K<sub>2</sub>缺乏独立相关,这一发现凸显了我国晚期孕妇和新生儿常规补充维生素K<sub>2</sub>的重要性。王亚新等<sup>[9]</sup>研究发现,社会生活环境中存在多种抗菌药物暴露,孕妇血液中非治疗性的低剂量抗菌药物暴露会促进胎儿及胎盘生长发育,其表现以胎儿体重增加最为显著。研究证实,孕妇围产期使用抗菌药物,会降低新生儿血清维生素K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>水平,缺乏维生素K会引起新生儿消化道出血<sup>[10-11]</sup>。提示临床应对孕妇谨慎使用抗菌药物。对于孕妇围产期使用抗菌药物的新生儿,出生后是否应该在常规剂量予以维生素K<sub>1</sub>预防新生儿出血基础上进一步增加维生素K<sub>1</sub>用量,仍需进一步相关研究证实。本研究缺乏孕妇使用的抗菌药物具体种类分析,后期可进一步深入研究,为患者妊娠期使用抗菌药物提供理论支持。

### 3.2 抗菌药物与儿童血清维生素K水平

目前,儿童最常用的处方药是抗菌药物,约占儿童服用药物的1/4,但其中1/3不是必要的<sup>[12-13]</sup>。抗菌药物的不规范使用不仅会引发细菌耐药,而且会破坏儿童的肠道微生态,对身体产生长久影响<sup>[14]</sup>。目前许多研究结果证明,使用抗菌药物会引起维生素K缺乏,无论是对于成人还是儿童<sup>[15-16]</sup>。李莉等<sup>[17]</sup>研究发现, $\beta$ -内酰胺类抗菌药物的应用一定程度上降低了血清维生素K水平,从而影响凝血功能。Liu等<sup>[18]</sup>的研究结果表明,在接受美罗培南治疗的大面积烧伤患者中,维生素K缺乏相关的低凝症状仅在停用广谱抗菌药物治疗后才得到逆转。Nomoto等<sup>[19]</sup>报告了1例因吸入性肺炎住院的精神分裂症和紧张症患者,其表现为氨苄西林舒巴坦和头孢美唑抗菌药物治疗导致的维生素K水平低和国际标准化比值延长。本研究结果发现,与抗菌药物使用次数≤3次/年比较,3~14岁儿童抗菌药物使用次数>3次/年的血清维生素K<sub>2</sub>≥0.1 ng/mL占比降低,血清维生素K<sub>1</sub>水平降低,骨龄差更大,证明抗菌药物使用频率>3次/年会降低儿童维生素K水平,并对其生长发育

### 2.4 G组、H组儿童血清维生素K水平、抗菌药物使用频率和骨龄差比较

G组儿童血清维生素K<sub>2</sub>≥0.1 ng/mL占比较H组低,差异有统计学意义( $P<0.05$ );两组儿童血清维生素K<sub>1</sub>水平、抗菌药物使用频率和骨龄差组间比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表4。

## 3 讨论

### 3.1 产前因素与新生儿血清维生素K水平

新生儿维生素K缺乏由多种原因造成,包括胎盘转移不良、母乳中维生素K含量低、肝脏储备不足、肠道菌群发育不

造成不良影响。但本研究缺乏抗菌药物具体种类分析及使用时间分析,后期可深入研究,为儿童合理使用抗菌药物提供进一步的理论支持。

### 3.3 血清维生素K与儿童生长发育

目前已有多项研究证明,维生素K对儿童骨代谢及生长发育有影响<sup>[2-4]</sup>。杨婷婷等<sup>[20]</sup>研究发现,不同类型矮小症患儿与正常身高儿童均普遍存在维生素K<sub>2</sub>缺乏,在矮小患儿的骨健康中,维生素K<sub>2</sub>可能发挥一定作用。本研究结果发现,与血清维生素K<sub>2</sub><0.1 ng/mL比较,血清维生素K<sub>2</sub>≥0.1 ng/mL的3~14岁儿童骨龄差更小、身高偏矮儿童比例更低,证明维生素K<sub>2</sub>与儿童骨骼发育密切相关。

本研究结果发现,3~14岁儿童的维生素K<sub>2</sub>缺乏率远大于维生素K<sub>1</sub>,同时,维生素K<sub>2</sub>对于儿童骨龄及身高的影响较维生素K<sub>1</sub>更大。有研究提出,随着婴儿年龄的增长,体内K<sub>2</sub>缺乏率愈升高这种情况的出现,可能与维生素K<sub>2</sub>在生长发育中承担了多种生理功能从而加快了维生素K<sub>2</sub>的消耗有关<sup>[21]</sup>。研究证明,维生素K<sub>1</sub>在肝脏中可转化为维生素K<sub>2</sub>。Nakagawa<sup>[22]</sup>研究发现,饮食中获得的维生素K<sub>1</sub>或维生素K<sub>2</sub>(MK-n, n为1—14)在体内转化为MK-4,存在于包括人类在内的哺乳动物组织中的大部分维生素K是具有香叶基香叶基侧链的MK-4,蛋白质1(UBIAD1)的UbiA异戊二烯基转移酶结构域是维生素K<sub>1</sub>和MK-n转化为MK-4的转化酶。Hirashima等<sup>[23]</sup>研究发现,膳食维生素K<sub>1</sub>和维生素K<sub>2</sub>在小肠中转化为甲萘醌,然后转移到各种组织,并通过UbiA转化为维生素K<sub>2</sub>。本研究结果发现,3~14岁儿童的维生素K<sub>2</sub>缺乏率远大于维生素K<sub>1</sub>,这可能与UbiA异戊二烯基转移酶缺乏,未能及时将食物中维生素K<sub>1</sub>和MK-n转化为MK-4有关,目前由UBIAD1将维生素K<sub>1</sub>和MK-n转化为MK-4的生理意义尚未得到充分阐明。后期可进一步深入研究维生素K<sub>1</sub>与维生素K<sub>2</sub>的相互转化,通过促进维生素K<sub>1</sub>、MK-n在体内转化为MK-4,从而降低儿童维生素K<sub>2</sub>的缺乏率。

### 3.4 抗菌药物与儿童生长发育

已有研究证明,使用抗菌药物会影响儿童的生长发育。在

早期发育的关键时期使用抗菌药物,会扰乱肠道菌群,改变微生物的丰度、多样性和组成,对儿童的生长发育产生深远的影响<sup>[24-27]</sup>。有研究发现,在生命早期使用抗菌药物会增加儿童超重和肥胖的风险<sup>[28-29]</sup>。Tian 等<sup>[30]</sup>的研究结果显示,在3岁时应用抗菌药物3次或以上,增加了儿童超重和肥胖的风险,并且应用时间越长,风险越高。本研究结果发现,3~14岁儿童抗菌药物使用频率>3次/年会增加骨龄,降低维生素K<sub>1</sub>、维生素K<sub>2</sub>水平。后期可进一步增加样本量,深入研究抗菌药物的应用与儿童身高的关联,为儿童生长发育及抗菌药物合理应用提供理论支持。

综上所述,从新生儿母亲妊娠过程中至14岁儿童,考虑抗菌药物是新生儿/儿童血清维生素K的重要影响因素,也是儿童生长发育的影响因素之一。反复的抗菌药物暴露会降低儿童血清维生素K水平,增加骨龄,维生素K<sub>2</sub>水平降低与儿童身高偏矮和骨龄增加相关,反复的抗菌药物暴露可能通过影响维生素K水平、骨龄而影响儿童生长发育。目前,越来越多的家长更加重视儿童的身高、体重等生长发育情况。因此,临床医师对抗菌药物的使用应更加慎重,避免儿童因反复暴露于抗菌药物而影响生长发育,增加家长及社会负担。

### 参考文献

[1] 阎丽华,江倩男,陈晓英,等. 维生素K<sub>2</sub>与儿童骨健康[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2023, 14(4): 76-80.

[2] 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.

[3] 宋雨轩. 儿童超声骨密度与维生素A、D、K及微量元素Ca、Zn关系的研究性分析[D]. 锦州: 锦州医科大学, 2022: 22-23.

[4] VAN SUMMEREN M J H, VAN COEVERDEN S C C M, SCHURGERS L J, et al. Vitamin K status is associated with childhood bone mineral content[J]. *Br J Nutr*, 2008, 100(4): 852-858.

[5] 王婷,郑荣秀,刘靛. 840例矮身材儿童骨龄分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(4): 468-470.

[6] 胡蝶,高红霞,魏莉莉,等. 长期使用抗生素对新生儿血清维生素K水平影响的研究进展[J]. 中国现代医生, 2023, 61(4): 134-136.

[7] 蔡淑君,柴鸣荣,谢志超,等. 基于新生儿临床危险因素构建维生素K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>水平的诺谟预测[J]. 中国优生与遗传杂志, 2022, 30(5): 896-900.

[8] LIU L, CHEN C H, RONG S W, et al. Antenatal steroid as an independent risk factor for vitamin K<sub>2</sub> deficiency in newborns: a Chinese single-center, retrospective study[J]. *Saudi Med J*, 2023, 44(8): 788-794.

[9] 王亚新,马良坤,李小刚,等. 低剂量抗生素暴露对胎儿生长发育的影响[J]. 中国医学科学院学报, 2022, 44(3): 411-414.

[10] 蔡丽燕,黄斯铭,尤芳芳,等. 不同维生素K<sub>1</sub>预防性给药剂量对低出生体重早产儿的影响[J]. 中外医学研究, 2022, 20(24): 56-59.

[11] 魏超平,郭金将,吕朦,等. 638例孕妇及其新生儿维生素K<sub>1</sub>应用情况调查分析[J]. 山东医药, 2021, 61(36): 1-4.

[12] 牛荣华. 儿童上呼吸道感染抗生素不合理应用的分析与探讨[J]. 中国药物经济学, 2012(4): 111-112.

[13] 王晓燕,周文,李慧. 儿童医院门诊处方抗生素利用分析[J].

中国药房, 2006, 17(18): 1391-1392.

[14] JEDRYCHOWSKI W, GAŁAŚ A, WHYATT R, et al. The prenatal use of antibiotics and the development of allergic disease in one year old infants. A preliminary study[J]. *Int J Occup Med Environ Health*, 2006, 19(1): 70-76.

[15] 郭江洪. 晚发性维生素K缺乏性颅内出血56例临床分析[J]. 中华神经医学杂志, 2003, 2(4): 304-305.

[16] 林志青,陈琪,陈敏. 晚发性维生素K缺乏症诊治与预防措施探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2006, 21(2): 149.

[17] 李莉,蔡广创,朱从敬. β-内酰胺类抗生素治疗儿童呼吸道感染性疾病对维生素K水平的影响研究[J]. 中国现代药物应用, 2022, 16(16): 18-22.

[18] LIU J, LIU Y Q, LIU S J, et al. Hypocoagulation induced by broad-spectrum antibiotics in extensive burn patients[J]. *Burns Trauma*, 2019, 7: 13.

[19] NOMOTO H, HATTA K, USUI C, et al. Vitamin K deficiency due to prolongation of antibiotic treatment and decrease in food intake in a catatonia patient[J]. *Psychosomatics*, 2011, 52(5): 486-487.

[20] 杨婷婷,刘晓静. 矮小症患儿维生素K<sub>2</sub>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.

[21] 周锦妍,李克蓉,马雁,等. 不同年龄段婴儿1177例维生素K<sub>1</sub>与K<sub>2</sub>水平分布调查分析[J]. 昆明医科大学学报, 2024, 45(1): 83-86.

[22] NAKAGAWA K. Diseases due to the deficiency in vitamin K conversion system and its prevention[J]. *Yakugaku Zasshi*, 2021, 141(5): 669-674.

[23] HIRASHIMA S, KIYOOKA Y, KAETSU S, et al. Vitamin K converting enzyme UBIAD1 plays an important role in osteogenesis and chondrogenesis in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 702: 149635.

[24] ROGAWSKI E T, WESTREICH D, BECKER-DREPS S, et al. The effect of early life antibiotic exposures on diarrheal rates among young children in Vellore, India[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2015, 34(6): 583-588.

[25] CARTABIA M, CAMPI R, CLAVENNA A, et al. Geographical epidemiology of antibacterials in the preschool age[J]. *Int J Health Geogr*, 2012, 11: 52.

[26] BÄCKHED F, ROSWALL J, PENG Y Q, et al. Dynamics and stabilization of the human gut microbiome during the first year of life[J]. *Cell Host Microbe*, 2015, 17(5): 690-703.

[27] NOBEL Y R, COX L M, KIRIGIN F F, et al. Metabolic and metagenomic outcomes from early-life pulsed antibiotic treatment[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 7486.

[28] AJSLEV T A, ANDERSEN C S, GAMBORG M, et al. Childhood overweight after establishment of the gut microbiota: the role of delivery mode, pre-pregnancy weight and early administration of antibiotics[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2011, 35(4): 522-529.

[29] TRASANDE L, BLUSTEIN J, LIU M, et al. Infant antibiotic exposures and early-life body mass[J]. *Int J Obes (Lond)*, 2013, 37(1): 16-23.

[30] TIAN J Z, LIU H H, GUO H, et al. Application of antibiotics before 3 years of age increases the risk of childhood overweight and obesity[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(1): 56.

(收稿日期:2024-08-05 修回日期:2024-09-16)