

维生素 K₂ 与骨健康

方瑞斌 雷泽 刘忠厚

中图分类号: R96 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013)02-0191-08

摘要: 大量维生素 K₂ 的基础研究及临床应用研究展示了其在维护广泛人群骨健康方面的基础性作用。本文根据文献,从维生素 K 的种类、分布、来源、人体存在的维生素 K₂ 匮乏、维生素 K₂ 在人体骨代谢中的作用机制及与常见抗骨质疏松药物联合应用等方面做了较全面的综述,为包括日趋凸显的老年性骨质疏松患者及其他更广泛人群的骨亚健康的预防及治疗策略提供较完整的认识及新的方法与途径。

关键词: 维生素 K₂; 骨质疏松; 营养补充

Vitamin K₂ and bone health FANG Ruibin, LEI Ze, LIU Zhonghou. College of Chemical Science and Engineering, Yunnan University, Kunming 650091, China

Corresponding author: FANG Ruibin, E-mail: fangruibin@263.net

Abstract: An overview with ref. 74 refer to the classification, distribution, source of the vitamin K, and their function and application on bone health. Vitamin K-insufficiency should be a basic and key factor for human bone. As a kind of vitamin K, the menaquinones is more efficient and sensitive to bone than phyloquinone, especially in the synergistic effect of menaquinones with mostly anti-osteoporotic and osteoporosis patient with other disease.

Key words: Vitamin K₂; Osteoporosis; Nutritional supplements

维生素 K 族化合物是上个世纪二十年代丹麦科学家发现的脂溶性凝血维生素,由于其首次在德国杂志发表并被称为“Koagulationsvitamin”(德文意为凝血维生素),故取其第一个字母 K 命名了该类维生素。在以后的几十年中,它一直广泛用作治疗新生儿、婴儿及孕妇最易于发生的由于维生素 K 缺乏造成的出血症。1975 年 Pettifor 等首次提出维生素 K 族化合物参与人体骨代谢的推断以来,维生素 K 族化合物作为抗骨质疏松,预防老年性骨折的基础研究及流行病学研究大量涌现,维生素 K 族化合物在骨代谢过程中的独特功效及重要作用不断被揭示。而在近十年的维生素 K₂ 族化合物参与人体代谢过程的基础研究中,其防止并逆转心血管钙化^[1,2],预防肝癌及肝硬化^[3],预防老年痴呆^[4],降低 II 型糖尿病风险^[5],抗风湿性关节炎^[6],预防静

脉曲张^[7],促进人体皮肤健康^[8],治疗原发性痛经^[9]等令人振奋的功效一一浮出,使得临床应用了近一个世纪的一类老维生素焕发了无限的青春。从凝血、平衡骨代谢到心血管钙化及肝硬化的防治,维生素 K 族化合物似乎都与人体钙的正常生理代谢结下了不解之缘。研究表明,人体其他组织的非正常钙化与正常骨钙化都与维生素 K 在人体内的充足与否相关联^[10]。因此,进一步认识维生素 K 族化合物在人体相关方面发挥的基础作用,探讨其作为人体内一种重要的基础必需营养成分,有十分积极的科学意义及现实意义。本文根据最新文献,集中论述了维生素 K 族化合物,尤其是维生素 K₂ 在人体骨代谢过程与骨健康中的重要作用。

1 维生素 K 的结构、体内分布及活性差异

维生素 K 是一族具有叶绿醌强抗氧化生物活性的甲萘醌系列衍生物。天然存在的维生素 K₁ 和 K₂ 是目前参与人体代谢研究及应用最多的两类化合物,人工合成的还有维生素 K₃、K₄、K₅ 及 K₇ 等。K₂ 是甲萘醌母核 C₃ 位侧链带有数个异戊烯结构单

作者单位: 650091 昆明,云南大学教育部自然资源药物化学重点实验室(方瑞斌);650222 昆明,昆明云南大学医药开发有限公司(雷泽);100050 北京,中国老年学会骨质疏松委员会(刘忠厚)

通讯作者: 方瑞斌, Email: fangruibin@263.net

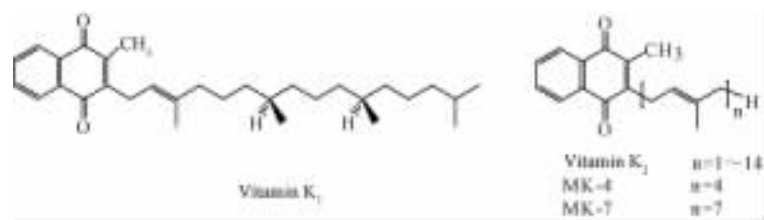


图 1 维生素 K₁ 和 K₂ 的结构

元的系列化合物(图 1),简称 MK-n,n 代表异戊烯单元的聚合度数量,n 为 1~14,它们共有 14 个化合物。

从结构上看,维生素 K₁ 为单一化合物,其侧链上只包含有一个异戊烯结构单元,而 K₂ 则含有 1 个或多个异戊烯结构单元。它们在人体内的输送、贮存及作用的目标组织都有所不同。在正常食物摄取方式下,K₁ 主要通过高密度脂蛋白(TRL)输送,主要分布于肝脏、骨小梁及骨皮质,而 K₂ 则需要低密度脂蛋白(LDL)输送,主要分布于肝外组织,如肾、胰、骨、生殖器及血管壁等。从体内代谢的过程推断,进入肝脏的 K₁ 部分在组织酶的作用下切断原三位上的侧链,以甲萘醌作为中间体通过血液送到肝外组织,又在组织酶及细菌的作用下重新合成 K₂,汇同肝外组织中的 K₂,并通过血液循环进入到相应的组织和器官发挥作用,维生素 K₁ 转化为 K₂ 是必须的代谢途径^[11]。虽然 K₁ 在人体组织酶作用下部分可转化为 K₂,但其体内生物利用率很低;K₂ 的生物活性较 K₁ 更高,其生物利用度约为 K₁ 的 2 倍^[12],因此,它们的有效使用量也有所不同。在营养剂量范围,K₁ 与 K₂ 对人体宏观骨密度都有贡献,而只有 MK-4 是通过改善骨微观形态及矿化结晶度来增强骨强度^[13];MK-7 通过所谓的“香叶酰香叶酰”效应应该比 MK-4 更有效^[14]。目前,维生素 K₂ 由于生理功能的多样性日益受到重视,特别是长侧链的 MK-7、MK-8 及 MK-9,它们所表现的更广泛的生理功能及更高的生物活性是维生素 K₁ 所不具备的^[15]。

2 维生素 K₂ 的来源及膳食推荐量

天然维生素 K₁ 广泛存在于绿色植物及植物油中,维生素 K₂ 主要由肠道细菌合成,少量从食物中摄取(表 1)。人体膳食主要以蔬菜(菠菜、甘蓝等光合作用强的深色蔬菜)及植物油中的维生素 K₁ 的形式摄入维生素 K,其占到人体维生素 K 摄入总量的 90%^{万方数据}以上。

表 1 食物中维生素 K₁ 与维生素 K₂ 的含量

食物名称	维生素 K ₁ 含量 (μg/100 g)	维生素 K ₂ 含量 (μg/100 g)
肉	0.5 ~ 5	1 ~ 30
鱼	0.1 ~ 1	0.2 ~ 4
水果	0.1 ~ 3	—
绿色蔬菜	100 ~ 700	—
谷物	0.5 ~ 3	—
纳豆	20 ~ 40	900 ~ 1200
奶酪	0.5 ~ 10	40 ~ 90
其它奶制品	0.5 ~ 15	0.2 ~ 50
鸡蛋	0.5 ~ 2.5	10 ~ 25
人造奶油及植物油	50 ~ 200	—

人体肠道微生物合成的 K₂ 有 MK6-11,迟缓真杆菌合成 MK-6,韦荣球菌合成 MK-7,乳酸杆菌合成 MK-8 与 MK-9,丙酸菌合成 MK-10 与 MK-11,它们在远端结肠的总量约为 20μg/g(干重),其中以 MK-10 为主。而 MK-4 是肠道微生物合成的例外,在美国,MK-4 主要来自食用家禽,因为家禽饲料中富含甲萘醌。长链 MK-n 在不同的膳食资源中有所发现,如深海(湖)中的比目鱼及鳗鱼,它们被认为是上述各类细菌(也富含在纳豆与奶酪中)分解有机质产生的代谢产物,而维生素 K₂ 主要存在于膳食量较少的纳豆与奶酪中^[16]。所以,目前人体必需的维生素 K 主要来源仍然是膳食蔬菜与植物油,由于蔬菜叶绿体的束缚,天然 K₁ 利用率很低(烹饪过的菠菜及西兰花使用率仅为 5%~10%),而在体内还只是部分转化为 K₂,所以其来源相当有限。而很多研究将天然食物本身含有的维生素 K 总量作为摄入量,其结果往往会高估了人体的平均维生素 K 摄入量。

K₂ 系列化合物在人体内的作用机制相似,但其生物活性及生物利用率差别却很大^[12]。MK-4 与 MK-7 的半衰期显著不同(K₁ 与 MK-4 为 1~2h,而 MK-7 则长达 3d),其活性相差 7~10 倍,人体有效使用量也不同(K₁ 与 MK-4 为 mg/d 级而 MK-7 为 μg/d 级)。

从世界各国推荐的维生素 K(尚未区分 K₁ 及

K₂) 的每日需要量看, 人体营养必须的日补充量婴儿大约 2.0 ~ 2.5 μg, 少年儿童 30 ~ 75 μg 及成人 90 ~ 120 μg。日本的成人参考摄入建议每天每千克体重为 1 μg。所以, 目前除新生儿外, 似乎人体原发性维生素 K 缺乏较为罕见, 但是这个推荐量明显停留在正常人体凝血的基本要求上, 如果全面考虑维持健康骨代谢及钙平衡所需的维生素 K, 那可能应该在这个数值的 3 倍以上^[17]。多项研究表明, 儿童骨健康及钙代谢所需维生素 K 的摄入量远远不足^[18-21], 甚至有人提出维生素 K 摄入总量应该达到 1 mg/d^[22]。在过去的半个多世纪, 包括儿童在内随年龄增长的各种人群, 维生素 K 缺乏症带来的问题日趋明显, 新的研究成果颠覆了常识性健康人群不缺维生素 K 的论断。当肠道正常菌群失调(如长期服用广谱抗生素或患急性慢性肠炎^[23])、脂肪吸收障碍、接受抗凝治疗者^[24], 参加高强度体育训练的健康运动员^[25]及中老年性骨质疏松患者^[26,27]必然会出现维生素 K 缺乏症。从世界各地各类人群的膳食结构、生活习惯的分析与比较^[20,25,28-30], 考虑包括峰值骨量的正常达到、各种原因导致的骨量流失及人体广泛性维生素 K₂ 参与的代谢要求, 各国目前的维生素 K 推荐量是不足的, 至少应再增加一倍的量, 并保证其形式为维生素 K₂^[31]。中国目前尚无该类流行病学的系统调查及研究, 但从其饮食习惯及结构来看, 推测绝大部分中国人无法从正常的饮食中获得充足的维生素 K, 这是否是我国老年人骨质疏松患者非常普遍的重要原因之一还需要进一步研究, 但普遍存在的维生素 K 亚临床缺乏却应引起我们足够的重视。

人工合成(包括化学合成及生物发酵)的维生素 K₂ 膳食补充剂及药物形式已出现^[32,33], 早在 2005 年, 日本已批准 MK-4(剂量 45 mg/d)作为抗骨质疏松药物上市。长链维生素 K₂ 如 MK-7、MK-8、MK-9 等具有所谓的“香叶酰香叶酰”效应^[13], 通过抑制甲羟戊酸达到抑制破骨细胞的高活性, 促进骨形成, 在较低使用量(MK-7 为 50 ~ 90 μg/d)时显示出良好的效果^[32]。MK-7 具有良好的安全性(其半致死量 LD₅₀ 大于 2000 mg/kg·BW)^[33], 目前尚未发现可观察的任何毒副作用。考虑其高安全剂量及日本纳豆的服用量及历史, 欧盟授权允许 MK-7 作为特殊营养食品添加剂在普通公共食品中添加^[34]。该类维生素的广泛使用及临床、流行病学的研究, 使学术及舆论界长期争论疑惑的长期服用凝血维生素 K 是否会影响人体的正常凝血得到了满意的否定

答复。

3 维生素 K₂ 是促进骨与钙代谢不可或缺的基础因子

人体骨健康涉及复杂的多因素骨代谢过程, 包括维生素 K₂ 在内的所有一线临床抗骨质疏松用药的详细作用机理都一直在深入研究探讨之中, 大多已有比较清晰的作用机制。为调节骨质疏松患者存在的骨形成及骨吸收之间的负平衡, 减少因骨量净流失导致的腰背疼痛、骨折风险增加等骨健康水平的下降, 目前有各种无机及有机钙剂与维生素 D₃ 可促进骨矿化, 有甲状旁腺激素类可促进骨形成, 有膦酸盐、降钙素、雌激素及选择性激素受体调节剂等抑制骨吸收。而维生素 K₂ 独有的促进骨形成及骨矿化, 抑制骨吸收的复合调节作用, 并与上述各类一线临床用药联合使用具有显著的协同增效作用, 体现了维生素 K₂ 在促进及维持人体骨健康方面不可或缺的基础作用及扮演的管控角色。

3.1 维生素 K₂ 促进骨形成及骨矿化

日本多位学者将从小吃纳豆的日本儿童没有一般地区儿童普遍存在的生长痛, 以及日本高年老人群骨密度不减、骨骼健康及长寿水平提高归结为长年服用纳豆中富含维生素 K₂。由此日本进行了大量的维生素 K₂ 促进骨健康的各类研究^[31,35,36]。维生素 K 亚临床缺乏在老年人群, 特别是骨质疏松患者中尤其普遍, 维生素 K 缺乏是骨质疏松及骨折的独立危险因素^[37]。目前被业界普遍认可的维生素 K₂ 促进骨形成的作用机制是: 维生素 K₂ 是骨特异基因转录调节剂, 通过类固醇及异质物受体诱导成骨细胞标记物的表达, 增强胶原蛋白的蓄积作用, 通过致密骨基质中的 I 型胶原、骨钙素等非胶原蛋白结合形成的网络支架, 显著扩充骨形成过程的基质容量及几何空间, 为钙盐沉积提供更大比表面积的结构场所。同时, 维生素 K₂ 是谷氨酸 γ-羧化酶的辅酶, 通过将骨钙素(由成熟的成骨细胞产生)中谷氨酸残基羧化成 γ-羧化骨钙素(OC), 该结构对 Ca²⁺ 具有独特的亲和力及结合活性, 能促进钙盐沉积, 提高骨矿化速率, 因此, 充足的维生素 K₂ 是确保血液中 Ca²⁺ 在骨骼上有效沉积与矿化的根本^[26,38,39](图 2)。在骨钙素形成过程中, 健康成人有 10% ~ 30% 的骨钙素处于非羧化状态(ucOC), 老年人群中比例还更高, 非羧化骨钙素不能结合 Ca²⁺, 是骨骼矿化的制约瓶颈, 有学者建议将血液中 ucOC 或 ucOC/OC 的比值或者血浆中维生素 K₂ 的

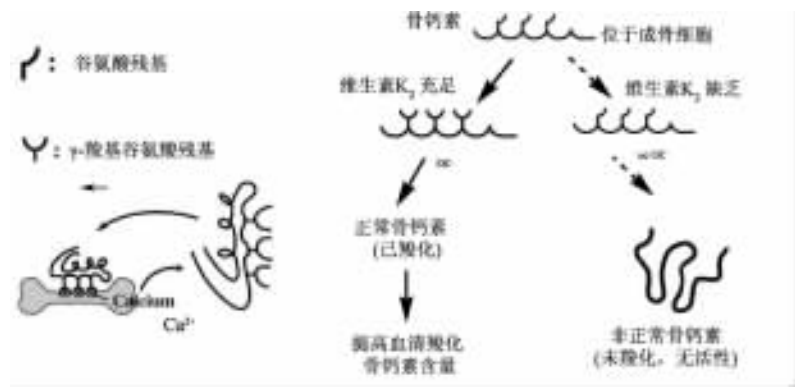


图2 维生素 K₂ 促进骨矿化作用机制

含量作为判定骨质疏松及骨健康的“金标准”^[40]。维生素 K₂ 的上述成骨机制可形象地归纳为“扩充骨基质、活化骨钙素,锁住钙离子”。

3.2 维生素 K₂ 抑制骨吸收

维生素 K₂ 对人体骨钙流失具有显著的抑制作用。破骨细胞是造成骨吸收的唯一细胞,维生素 K₂ 可通过抑制酶 COX4 的表达、前列腺素(PGE2)的合成以及破骨细胞分化因子或配体如 IL-1、IL-6、RANKL 等特异性诱导破骨细胞凋亡,但对骨基质细胞无影响。同时,维生素 K₂ 通过抑制溶体酶如组织蛋白酶 K 的 mRNA 表达防止溶体酶降解骨基质^[41,42]。用双能 X 射线观察维生素 K₂ 干预下去卵巢老鼠的骨量流失研究表明,维生素 K₂ 有显著的抑制骨吸收作用^[43],特别是抑制骨小梁微观结构的骨吸收^[44]。而对健康妇女的骨转化及骨矿化研究表明,K₂ 具有调节破骨细胞活性、破骨细胞前体细胞分化及耦联骨吸收和骨形成等的综合作用^[45]。

3.3 维生素 K₂ 与骨质疏松常用制剂的协同增效作用

钙是骨矿化的底物,各种无机及有机钙剂是骨钙素在维生素 K₂ 作用下形成的 γ-羧化骨钙素的捕捉对象,人体钙摄入不足,维生素 K₂ 的骨矿化作用将受到限制,钙与维生素 K₂ 的协同增效作用不言而喻。在过去几十年各个生理阶段补充钙盐的认识及实践中,人体所需的钙盐基本充足,但高钙摄入下的骨质疏松症状仍不少见。现已发现,在各国推荐的钙营养剂量内,长期的补充钙剂摄入(1000 mg/d)已与中风,心血管硬化,大面积心肌梗死等疾病密切相关^[2],因此长期以来骨质疏松的治疗与预防被不少人简单、错误地理解为补钙的观念应该修正。保证骨骼与心脑血管健康的钙代谢的关键因子是维生素 K₂,没有它,人体的钙调节将被中断,而血浆中

足量的维生素 K₂ 能够抑制并逆转非正常组织钙化。因为维生素 K₂ 在活化骨钙素促进成骨形成的同时,还激活了 γ-羧化谷氨酸残基蛋白(MGP),MGP 具有阻止软组织矿化、调节软骨代谢,抑制软骨矿化等重要作用^[1,2],这种精巧且靶向的调钙机制,将人体中的钙带到正确的组织与器官,从而能一体化解决困扰中老年人的骨质疏松与动脉钙化难题。

以钙及维生素 D 作为空白对照,联合使用维生素 K₂ 后,绝经期妇女的骨密度显著增加,ucOC 显著下降^[46]。而另一项 800 mg 钙,10 μg D₃ 及 100 μg 维生素 K₁ 及 K₂ 的组对比人群干预实验表明添加维生素 K 具有的附加积极效应^[47],这种令人欣喜的增加腰椎骨密度结果被认为是维生素 K 添加组抑制了骨转化及重构过程^[48]。Eibhlis^[49]指出维生素 D 添加不会影响及降低儿童敏感代表维生素 K 状态的 ucOC 水平,儿童广泛性维生素 K 缺乏值得研究。Gigante 等^[50]首次比较了单一维生素 K 及联合维生素 D₃ 对骨折部位间叶干细胞中的骨钙素及羧化骨钙素的作用,联合使用可促进人体骨折部位间叶干细胞分化为成骨细胞表达,为协同增效作用提供了微观实验依据,相互间的协同作用为临床骨折修复提供了极有前途的低成本治疗策略。另外,一个以维生素 K 与类胡萝卜素、维生素 D、钙盐的复合抗骨质疏松产品已申请了多个国家的专利^[51]。

双磷酸盐类是目前常见的最有效的一类抑制骨吸收药物,它们通过抑制骨转化,降低血浆总骨钙素水平来达到减少骨流失的目的。在对比实验中,去势 OVX 大鼠联合使用维生素 K₂ 与阿仑膦酸盐较单独使用效果更显著^[52],维生素 K₂ 与利塞膦酸盐联合使用也同样具有协同增效作用^[53]。联合使用的方式对协同增效的效果也有一定的影响:去势 OVX 大鼠采用先服用维生素 K₂ 100 μg/(kg·d)后 8w 再

接着服用利塞膦酸盐 $0.25 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的方式,大鼠的股骨骨密度增加的效率比同时服用两种或者是先服用膦酸盐后服用维生素 K_2 的更高^[54]。造成上述差异的可能原因是,在血浆骨钙素总量一定时, K_2 优先羧化骨钙素,提前在膦酸盐全面降低骨钙素抑制骨吸收之前,使羧化骨钙素总量得以提高,提前促成骨矿化。联合使用阿仑膦酸盐 ($5 \text{ mg}/\text{d}$) 与 MK-4 ($45 \text{ mg}/\text{d}$) 1 年后,44 名绝经期妇女的股骨颈骨密度进一步增加,ucOC 下降,OC 增加;而单独使用阿仑膦酸盐 ucOC 下降,OC 不变,骨密度增加^[55]。

维生素 K_2 与镁盐^[56,57] 在骨形成中具有特殊的协同增效作用,特别是在镁盐不足导致骨胶原质早熟矿化缺损及超微骨结晶成核性质变异(仿微瘤不规则结晶)时,维生素 K_2 能弥补及改善即使在高骨密度时缺镁状况下脆性实验大鼠的骨机械强度^[56]。鉴于维生素 K_2 与镁盐对提高骨强度不可分割的协同增效作用,一个维生素 K_2 、复合益生菌、钙盐、镁盐及牛奶的修复骨质疏松产品已申请多国专利^[58];维生素 K_2 与维生素 D_3 、锶盐、镁盐及 DHA 形成的营养组合对腰椎、股骨颈等骨密度及骨质量的提高比双膦酸盐或雷尼酸锶的效果更好^[59],对前期单独使用双膦酸盐无效的骨质疏松患者具有明显的效果。

实验表明雌二醇与维生素 K 具有显著的协同增效作用,结果提示维生素 K 以促进骨形成为主,抑制骨吸收为辅^[60]。维生素 K_2 与雌激素受体调节剂雷洛昔芬联合使用^[61],在协同增加骨强度的时,还能减少单一使用雷洛昔芬时对实验鼠子宫内脱膜弱及血清碱性磷酸酶升高的副作用。该实验指出,不管单独或与雷洛昔芬联合使用,制剂维生素 K_2 对骨质疏松症的控制均有预期的效应。

3.4 维生素 K_2 在常见多发病导致的骨质疏松治疗中的应用

很多常见疾病会导致骨质疏松,由于多种病因的存在,在预防及治疗过程中往往会投鼠忌器,担心药物间的相互影响及制约。作为重要的人体基础营养元素,维生素 K_2 在其中充当了重要角色,除了单独或联合使用治疗骨质疏松外,维生素 K_2 还是多种原发疾病的主治及辅助药物。在预防老年痴呆的同时与利塞膦酸盐及钙组合治疗患者的髌骨骨折并显著增加掌骨的骨密度^[62];维生素 K_2 与双膦酸盐联合在治疗风湿性关节炎患者的骨质疏松治中具有显著的协同增效效果^[63];对低甲状旁腺素的血透析患

者,维生素 K_2 在减弱骨转化的同时抑制骨密度的减少^[64];使用维生素 K_2 可同时改善肝硬化及骨质疏松^[65];心肺移植患者服用一年维生素 K_2 ($180 \mu\text{g}/\text{d}$ MK-7) 后腰椎骨密度显著增加^[66];维生素 K_2 抑制因糖皮质激素失调导致的骨流失^[67],预防因链霉素致 I 型糖尿病大鼠的高血糖及多孔状骨流失^[68]等。这些原发病症采用维生素 K_2 进行预防及治疗均在积极探索及实践当中^[1-9]。由此可见,维生素 K_2 不仅在骨健康维护中体现了关键性、基础性作用,同时也是人体多组织正常代谢的重要参与者。

3.5 维生素 K_2 对增加人体骨密度显性效果的争论

在维生素 K 能够迅速增加人体骨密度的干预性实验中,存在一些值得关注的争议。北美^[69]、北欧^[70]等绝经期前后健康白种妇女的维生素 K 补充随机双盲对照实验表明:维生素 K 的添加,尽管显著 ($P < 0.001$) 降低血浆中非羧化骨钙素浓度与升高羧化骨钙素水平,但脊、颈、股骨的骨密度无统计学差异,即并没有显著增加她们的骨密度。是否是人种族基因、饮食文化、生活环境及习惯的不同造成上述结果的差异已有研究^[71],有观点认为是干预时间的长短及实验空白的扣除产生了影响^[40,71]。从文献报道的总量分析,绝大部分研究确证了人体维生素 K 含量与骨健康具有正相关。Iwamoto 等^[72]通过 PubMed 数据库,限制文献检索关键词为:“维生素 K_1/K_2 /骨/绝经期妇女/受试人数 ≥ 50 /受试周期 ≥ 2 年”,结果有 7 个随机对照实验研究,这些更严格的研究数据表明,维生素 K 的摄入,确能改善绝经期妇女的股骨颈骨强度指标并减少临床骨折率,充分支持了人体血浆维生素 K 含量与骨质疏松导致的偶发性骨折风险负相关的结论^[40]。上述争论表明,尽管有报道说约 70% 的骨强度由骨密度确定及代表^[60],但骨密度也只是表征人体骨健康的参考指标之一(如非规范晶格成核钙化的高骨密度骨质则是脆化骨质^[56]),尚有骨几何学构建,微观规范晶格成核钙化、骨小梁重建过程及结果等都可导致骨脆化及骨折^[13,72-74],仅仅用双能 X 射线骨密度测定值来衡量维生素 K 的骨健康效应是远远不够的。不同的实验研究结果以及由此产生不同观点的争论,不仅表明人体骨代谢过程的复杂性及骨折诱发因素的多样性,还表明骨质疏松形成及防治的长期性及持续性,应进一步强化骨质疏松的长期营养干预预防重于药物治疗的观念及意识,从骨质疏松的基础成因全面考虑防治骨质疏松。

综上所述,维生素 K₂ 已经超出我们原来对维生素 K 的认知,维生素 K₂ 是骨与钙代谢过程中的关键性、基础性活性因子,我们应该重视在正常膳食情况下普遍存在的维生素 K₂ 摄入严重不足的状况,及时补充及拓展可能的维生素 K₂ 摄入渠道。随着维生素 K (K₁、K₂) 在人体中的多种重要生理功能的不断揭示与研究的深入,目前的维生素 K 膳食参考摄入量应该重新审视及修订,从而满足人体骨健康及其它各组织器官健康对维生素 K 的需求。当然,进一步研究维生素 K₂ 对骨健康的详细作用机制及确定最佳的补充摄入量也是十分重要和必要的。

【 参 考 文 献 】

- [1] Beulens JW, Bots ML, Atsma F, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification. *Atherosclerosis*, 2009,203:489-493.
- [2] Anne BV, Vitamin K2 and arterial calcification. *Agro Food Industry Hi-tech*, 2008,19: 9-13.
- [3] Masao Kaneki, Takayuki Hosoi, Yasuyoshi Ouchi, et al. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond? *Nutrition*, 2006,22:845-852.
- [4] Presse N, Shatenstein B, Kergoat MJ, et al. Low vitamin K intakes in community-dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*, 2008,108:2095-2099.
- [5] Beulens JW, Van der ADL, Grobbee DE, et al. Dietary phyloquinone and menaquinones intakes and risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2010,33:1699-1705.
- [6] Okamoto H. Anti-arthritis effects of vitamin K (2) (menaquinone-4)--a new potential therapeutic strategy for rheumatoid arthritis. *FEBS J*. 2007,274(17):4588-4594.
- [7] Cario-Toumaniantz C. Identification of differentially expressed genes in human varicose veins: involvement of matrix gla protein in extracellular matrix remodeling. *J Vasc Res*, 2007,44(6): 444-459.
- [8] Gheduzzi D, Boraldi F, Annovi G, et al. Matrix Gla protein is involved in elastic fiber calcification in the dermis of pseudoxanthoma elasticum patients. *Lab Invest*, 2007,87(10): 998-1008.
- [9] Wang L, Cardini F, Zhao W, et al. Vitamin K acupuncture point injection for severe primary dysmenorrhea: an international pilot study. *Med Gen Med*, 2004,6:45.
- [10] 曹春霞, 郭雄. 维生素 K 与组织钙化调节, 国外医学 医学地理分册, 2002,23(2):85-90.
- [11] Traber MG. Vitamin E and K interactions - a 50-year-old problem. *Nutrition Reviews*, 2008,66(11):624-629.
- [12] Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb Haemost*, 2008,100:530-547.
- [13] Matsumoto T, Miyakawa T, Yamamoto D. Effects of vitamin K on the morphometric and material properties of bone in the tibiae of growing rats. *Metabolism*, 2012, 61(3):407-414.
- [14] Schurgers LJ, Teunissen KJF, Hamulyák K, et al. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood*, 2007,109:3279-3283.
- [15] Shearer MJ, Newman Paul. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thrombosis and Haemostasis*, 2008,100(4):530-547.
- [16] Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2007,53:464-470.
- [17] Akiko Kuwabara, Minoru Fujii, Nobuko Kawai, et al. Bone is more susceptible to vitamin K deficiency than liver in the institutionalized elderly. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2011,20(1):50-55.
- [18] Hannon EM, Cashman KD, Kiely M, et al. Phylloquinone (vitamin K1) intakes and food sources in Irish children aged 5 to 12 years. *Proc Nutr Soc*, 2007, 66, 112A.
- [19] Prynne CJ, Thane CW, Prentice A, et al. Intake and sources of phyloquinone (vitamin K1) in 4-year-old British turn- children: comparison between 1950 and the 1990s. *Public Health Nutr*, 2005,8:171-180.
- [20] Van Summeren M, Braam L, Noirt F, et al. Pronounced elevation of undercarboxylated osteocalcin in healthy children. *Pediatr Res*, 2007,61:366-370.
- [21] Collins A, Cashman KD, Kiely M. A preliminary assessment of vitamin K1 intakes and serum undercarboxylated osteocalcin levels in 11-13 year old Irish girls. *Int J Vitam Nutr Res*, 2006, 76:385-390.
- [22] Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr*, 2010;92:660-667.
- [23] Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, et al. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Japan Osteoporosis International*, 2009,20(6): 935-942.
- [24] Murray Bern. Observations on Possible Effects of Daily Vitamin K Replacement, Especially Upon Warfarin Therapy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 2004, 28(6):388-398.
- [25] Iwamoto J, Takeda T, Uenishi K, et al. Urinary levels of cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen and nutritional status in Japanese professional baseball players. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 2010, 28(5):540-546.
- [26] Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res*, 2009,29:221-228.
- [27] Fujita Y, Iki M, Tamaki J, et al. Association between vitamin K intake from fermented soybeans, natto, and bone mineral density in elderly Japanese men: the Fujiwarakyo Osteoporosis Risk in Men (FORMEN) study. *Osteoporos Int*, 2011, DOI 10. 1007/ s00198-011-1594-1.
- [28] Kim MS, Koo JO. Comparative analysis of food habits and bone density risk factors between normal and risk women living in the

- Seoul area. Korean Journal of Community Nutrition, 2008,13: 125-133.
- [29] Misung Kim, Heeseon Kim, Cheongmin Sohn. Relationship between vitamin K status, bone mineral density, and hs-CRP in young Korean women. Nutr Res Pract, 2010,4(6):507-514.
- [30] Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 2006,22(8): 455-459.
- [31] Cees Vermeer, Elke Theuvsissen. Vitamin K, osteoporosis and degenerative diseases of ageing. Menopause International, 2011, 17:19-23.
- [32] Francesca B, Tiziana B, Federica P, et al. Olive oil supplemented with menaquinone-7 significantly affects osteocalcin carboxylation. The British journal of nutrition, 2011,106(7): 1058-1062.
- [33] Pucak J, Rasmussen H, Moller M, et al. Safety and toxicological evaluation of a synthetic vitamin K2, menaquinone-7. Toxicology Mechanisms and Methods, 2011,21(7): 520-532.
- [34] EFSA. Vitamin K2 added for nutritional purposes in foods for particular nutritional uses, food supplements and foods intended for the general population and vitamin K2 as a source of vitamin K added for nutritional purposes to foodstuffs, in the context of Regulation (EC) No. 258/971, Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. EFSA J 2008, 822:1-31.
- [35] 邹志强. 维生素 K2 的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(3):389-392.
- [36] 王理明. 维生素 K2 与骨质疏松. 四川省卫生管理干部学院学报, 2007,26(4):392-592.
- [37] Hirota T, Hirota K. Osteoporosis and intake of vitamins. Clin Calcium, 2005,15:854-857.
- [38] 罗晓茹. 维生素 K2 在治疗绝经后骨质疏松症中的作用. 外国医学 药学分册, 2006,33(5):379-380.
- [39] 裴福兴, 刘洋译. 骨质疏松营养学. 北京:人民卫生出版社, 2009 年 4 月.
- [40] Cees Vermeer. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation - an overview. Food & Nutrition Research, 2012,56: 5329-5335.
- [41] 刘忠厚主编. 骨矿与临床, 中国科学技术出版社, 北京:2006 年 3 月.
- [42] 雷泽, 付正启, 木晓云, 等. 维生素 K2—新型骨质疏松防治药物. 中国骨质疏松杂志, 2010,16(1):60-63.
- [43] Masatoshi K, Kuniko H, Yasuhiro A. Effects of Vitamin K2 (Menatetrenone) on Calcium Balance in Ovariectomized Rats. Jpn J Pharmacol, 2002,88,55-61.
- [44] Yoshiko I, Hideyuki Y, Hisashi M, et al. Menatetrenone Prevents Osteoblast Dysfunction in Unilateral Sciatic Neurectomized Rats. Jpn J Pharmacol, 2002,90,88-93.
- [45] Mika Y, Toru Y, Kiyoko N, et al. Relationships between undercarboxylated osteocalcin and vitamin K intakes, bone turnover, and bone mineral density in healthy women. Clinical Nutrition, 2010,29:761-765.
- [46] Je SH, Joo NS, Choi Bh, et al. Vitamin K supplement along with vitamin D and calcium reduced serum concentration of undercarboxylated osteocalcin while increasing bone mineral density in Korean postmenopausal women over sixty-years-old. Journal of Korean medical science, 2011,26(8):1093-1098.
- [47] Moschonis G, Kanellakis S, Papaioannou N, et al. Possible site-specific effect of an intervention combining nutrition and lifestyle counselling with consumption of fortified dairy products on bone mass; the Postmenopausal Health Study II. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2011, 29(4):501-506.
- [48] Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, et al. Changes in Parameters of Bone Metabolism in Postmenopausal Women Following a 12-Month Intervention Period Using Dairy Products Enriched with Calcium, Vitamin D, and Phylloquinone (Vitamin K1) or Menaquinone-7 (Vitamin K2): The Postmenopausal Health Study II. Calcified Tissue International, 2012, 90(4): 251-262.
- [49] Eibhlis O, Christian M, Kim FM, et al. Vitamin D - vitamin K interaction: effect of vitamin D supplementation on serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, in Danish girls. British Journal of Nutrition, 2010,104,1091-1095.
- [50] Gigante A, Torcianti M, Boldrini E et al. Vitamin K and D association stimulates in vitro osteoblast differentiation of fracture site derived human mesenchymal stem cells. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2008,22(1):35-44.
- [51] Bobyock GE, Moreines JDK, Lee LS. Composition comprising vitamin K2 and β -cryptoxanthin and methods for the treatment and/or prevention of osteoporosis. U. S. Pat. Appl. Publ (2008), 9pp. Patent Family Information: Patent No. US 20080220094, 20080911; US 2006-855942P, 20061101.
- [52] Hiroshi S, Naohisa M, Yuji K, et al. Effects of combination treatment with alendronate and vitamin K2 on bone mineral density and strength in ovariectomized mice. J Bone Miner Metab, 2010,28:403-409.
- [53] Iwamoto J, Matsumoto H, Takeda T, et al. Effects of Vitamin K2 and Risedronate on Bone Formation and Resorption, Osteocyte Lacunar System, and Porosity in the Cortical Bone of Glucocorticoid-Treated Rats. Calcified Tissue International, 2008,83(2):121-128.
- [54] Matsumoto Y, Mikuni-Takagaki Y, Kozai Y, et al. Prior treatment with vitamin K2 significantly improves the efficacy of risedronate. Osteoporosis International 2009, 20(11): 1863-1872.
- [55] Hirao M, Hashimoto J, Ando W, et al. Response of serum carboxylated and undercarboxylated osteocalcin to alendronate monotherapy and combined therapy with vitamin K2 in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 2008,26(3):260-264.
- [56] Kobayashi M, Hara K, Akiyama Y. Infrared analysis of bones in magnesium-deficient rats treated with vitamin K2. Journal of

Bone and Mineral Metabolism, 2007,25(1):12-18.

[57] Amizuka N, Li MQ, Kobayashi M, et al. Vitamin k2, a γ -carboxylating factor of gla-proteins, normalizes the bone crystal nucleation impaired by Mg-insufficiency. Histology and Histopathology, 2008,23(10-12):1353-1366.

[58] Schaafsma A, Glas C, Van DH, et al. Methods and compositions for the treatment of bone conditions. PCT Int, 2009,4:36.

[59] Genuis SJ, Bouchard TP. Combination of micronutrients for bone (COMB) study: bone density after micronutrient intervention. Journal of Environmental and Public Health, 2012, Article ID 354151, 10 pages, doi:10.1155/2012/354151

[60] 谢煜, 姚珍微, 杨帆. 雌激素和维生素 K 抗去势成年雄性大鼠骨小梁骨质疏松的实验研究. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2009,5(3):19-23.

[61] Tasei AG, Bilgili H, Altunay H, et al. Prospective evaluation of Vitamin K2, Raloxifene and their co-administration in osteoporotic rats. European Journal of Pharmaceutical Sciences, 2011,43(4):270-277.

[62] Iwamoto J, Sato Y, Tanaka K, et al. Prevention of hip fractures by exposure to sunlight and pharmacotherapy in patients with Alzheimer's disease. Japan Aging: Clinical and Experimental Research, 2009,21(4/5):277-281.

[63] Morishita M, Nagashima M, Wauke K, et al. Osteoclast inhibitory effects of vitamin K2 alone or in combination with etidronate or risedronate in patients with rheumatoid arthritis: 2-year results. Journal of Rheumatology, 2008, 35(3):407-413.

[64] Takayama T, Mugiya S, Maruyama S, et al. Long-term treatment of vitamin K2 may ameliorate bone metabolism in hemodialysis patients with low serum parathyroid hormone levels. International Medical Journal, 2010,17(2):123-128.

[65] Shiomi S, Habu D, Kawamura E, et al. Long-term administration of vitamin K2 (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. Japanese Pharmacology & Therapeutics, 2005,33(11):1141-1147.

[66] Forli L, Bollerslev J, Simonsen S, et al. Vitamin K2 Supplement Improves Bone Status After Lung and Heart Transplantation. Transplantation, 2010,89(4):458-464.

[67] Nobuhiro S, Eiji K, Hideaki T, et al. Vitamin K2 inhibits glucocorticoid-induced bone loss partly by preventing the reduction of osteoprotegerin (OPG). J Bone Miner Metab, 2005,23:41-47.

[68] Iwamoto J, Seki A, Sato Y, et al. Vitamin K2 Prevents Hyperglycemia and Cancellous Osteopenia in Rats with Streptozotocin-Induced Type1 Diabetes. Calcified Tissue International, 2011,88(2):162-168.

[69] Binkley N, Harke J, Krueger D, et al. Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women. J Bone Miner Res, 2009,24:983-991.

[70] Emaus N, Gjesdal CG, Almas B, et al. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Osteoporos Int, 2010,21,1731-1740.

[71] Beavan SR, Prentice A, Stirling DM, et al. Ethnic differences in osteocalcin gamma-carboxylation, plasma phyloquinone (vitamin K1) and apolipo-protein E genotype. Eur J Clin Nutr, 2005,59: 72-81.

[72] Iwamoto J, Sato Y, Takeda T, et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. Nutrition Research, 2009,29(4):221-228.

[73] Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. Osteoporos Int, 2007,18, 963-972.

[74] Cockayne S, Adamson J, Lanham-New S, et al. Vitamin K and the prevention of fractures: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med, 2006,166: 1256-1261.

(收稿日期:2012-08-01)

(上接第 146 页)

[5] Shidara K, Inaba M. Bone metabolic marker for osteoporosis. Nippon Rinsho, 2009, 67(5): 927-931.

[6] Nenonen A, et al. Serum TRACP 5b is a useful marker for monitoring alendronate treatment: comparison with other markers of bone turnover. J Bone Miner Res, 2005,20(10):1804-12.

[7] 黄新翔, 吕秀芹, 王俊祥, 等. 阿仑膦酸钠对绝经后女性骨质疏松骨代谢的作用研究. 河北医科大学学报, 2009,30(10): 989-991.

[8] 林海丹, 罗庆禄, 何成奇, 等. 男性骨量减少者与骨质疏松者的体重指数与腰椎平均骨密度的相关性研究. 生物医学工程学杂志, 2010,27(1):138-141.

[9] 胡伟伟, 张浩, 顾洁梅, 等. 阿仑膦酸钠对绝经后骨质疏松或骨量减少妇女骨密度影响的研究. 中国全科医学, 2010,13(1C):225-227.

[10] Kazutoshi N. Vitamin D insufficiency in Japanese populations: from the viewpoint of the prevention of osteoporosis. J Bone Miner Metab, 2006, 24(1): 1-6.

[11] Nakamura K, Ueno K, Nishiwaki T, et al. Nutrition, mild hyperparathyroidism, and bone mineral density in young Japanese women. Am J Clin Nutr, 2005, 82(5):1127-1133.

(收稿日期:2012-06-21)

维生素K2与骨健康


作者:

[方瑞斌](#), [雷泽](#), [刘忠厚](#), [FANG Ruibin](#), [LEI Ze](#), [LIU Zhonghou](#)

作者单位:

[方瑞斌, FANG Ruibin\(云南大学教育部自然资源药物化学重点实验室, 昆明, 650091\)](#), [雷泽, LEI Ze\(昆明云南大学医药开发有限公司, 昆明, 650222\)](#), [刘忠厚, LIU Zhonghou\(中国老年学会骨质疏松委员会, 北京, 100050\)](#)

刊名:

[中国骨质疏松杂志](#) 

英文刊名:

[CHINESE JOURNAL OF OSTEOPOROSIS](#)

年, 卷(期):

2013, 19(2)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201302024.aspx