

• 综述 •

维生素 K₂ 调节骨代谢的生物学研究回顾

张萌萌*

《中国骨质疏松杂志》社 北京 100102

中图分类号: R589 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2016) 12-1597-04

摘要: 维生素 K (vitamin K, VK) 是一类 2-甲基-1,4-萘醌衍生物。维生素 K₂ 是一种人体必需天然营养素, 主要分布在肾、骨、生殖器及血管壁等组织。维生素 K₂ 除参与体内凝血功能外, 还与人体的许多生理功能有关, 在骨代谢的多个环节中具有重要作用。其调节骨代谢的机制错综复杂。本文回顾性综述了维生素 K₂ 对骨代谢调节的生理作用、动物实验及临床试验研究, 以及维生素 K₂ 在防治骨质疏松中的重要作用。

关键词: 维生素 K₂; 骨代谢; 生物学研究; 骨质疏松

A biological study review of the role of vitamin K₂ in regulating on bone metabolism

ZHANG Mengmeng

Chinese Journal of Osteoporosis, Beijing 100102, China

Corresponding author: ZHANG Mengmeng, Email: zhmm5866@163.com

Abstract: Vitamin K (vitamin K, VK) is a class of 2-methyl-1,4-naphthoquinone derivative, and vitamin K₂ is one kind of essential natural nutrients, mainly distributed in the kidney, bone, blood vessel walls and genital organs. In addition to coagulation functions, vitamin K₂ is related to many physiological functions in the body, and it plays an important role in many areas of bone metabolism, with complex regulation mechanisms. In this paper, we retrospective reviewed the physiological role of vitamin K₂ on regulating bone metabolism, animal experiments and clinical trials research, and the important role of vitamin K₂ in the prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: Vitamin K₂; Bone metabolism; Biology study; Osteoporosis

维生素 K (vitamin K, VK) 是一类 2-甲基-1,4-萘醌衍生物。1934 年, 由丹麦科学家 Henrik Dam 发现的脂溶性维生素。天然维生素 K 包括维生素 K₁ (PK) (2-甲基-3-植基-1,4-萘醌) 和维生素 K₂ (MK_n, 包括从 MK₁ 到 MK₁₄ 众多成员, N 代表其侧链上异戊二烯残基数目) (2-甲基-1,4-萘醌)。维生素 K₁ 广泛存在于绿色蔬菜和动物内脏中^[1-2], 在体内的生物利用率较低, 转化为维生素 K₂ 后发挥生理作用。而维生素 K₂ 是体内肠道细菌代谢的产物, 在人体内可直接发挥生理作用, 其主要生理活性以 MK-7 与 MK-4 为主, 维生素 K₂ 通过低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL) 输送, 分布在肾、骨、生殖器及血管壁等组织, 其在体内的生物利用率为维生素 K₁ 的 2 倍。维生素 K₂ 的化学结构式见图 1。

研究表明, 维生素 K₂ 是一种人体必需天然营

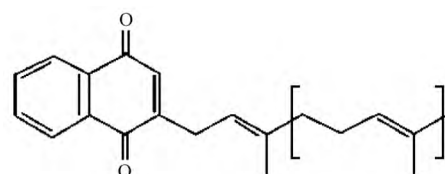


图 1 维生素 K₂ 的化学结构式

Fig. 1 Fig. 1 Chemical structure of vitamin K₂

养素。婴儿每日补充量为 10 ~ 20 μg, 成人补充量为 70 ~ 140 μg。维生素 K₂ 除参与体内凝血功能外, 与人的许多生理功能有关, 在骨代谢的多个环节中具有重要作用, 其调节骨代谢的机制错综复杂。

1 维生素 K₂ 对骨代谢调节的生理作用

在骨代谢调节过程中, 维生素 K₂ 能够促进骨形成, 抑制骨吸收, 促进骨矿化, 通过细胞、分子和基因等多个水平的调节, 维持骨代谢平衡状态。

* 通讯作者: 张萌萌, Email: zhmm5866@163.com

1.1 维生素 K₂ 促进骨形成作用

维生素 K₂ 可以通过多种途径提高成骨细胞活性,促进骨形成。

维生素 K₂ 是谷氨酸 γ -羧化酶的辅酶,能够将维生素 K 依赖蛋白-骨钙素(osteocalcin, OC; bone gla protein)和基质 γ -羧化谷氨酸残基蛋白(matrix gamma linolenic acid protein, MGP)中的谷氨酸残基羧化,形成羧基谷氨酸,使蛋白活化,从而具有生理活性。

成骨细胞(osteoblast, OB)合成的骨钙素经过羧化后形成 γ -羧化骨钙素,对钙具有独特的亲和力及结合活性,与 I 型胶原蛋白结合形成网络支架,为钙盐沉积提供场所^[3],促进骨矿化。而非羧化骨钙素(ucOC)不能结合钙,研究^[4]发现,维生素 K₂ 能显著增加 OC 水平、减少 ucOC 的水平,充足的维生素 K₂ 可确保血液中钙在骨骼上有效沉积与矿化^[5-7]。有学者建议将血液中 ucOC 或 ucOC/OC 的比值或血浆中维生素 K₂ 的含量作为衡量骨代谢(骨形成)、判定骨质疏松及骨健康的“金标准”^[8]。

MGP 依赖维生素 K₂ 进行活化,是机体组织钙化抑制剂,在骨发育和骨代谢调节中起重要作用,可调节软骨代谢,抑制软骨矿化^[9-10],将人体中的钙带到正确的靶组织器官。

研究^[11-12]发现,维生素 K₂ 可以通过结合类固醇及异质物受体(steroid and xenobiotic reeceptor, SXR),上调成骨和细胞外基质相关基因母系蛋白 2(Matn2)、Tsk、分化抗原 CD14 和肌节同源框基因(Msx2)等的表达,增加骨细胞外胶原蛋白聚集;诱导成骨细胞生成,促进成骨细胞活化;抑制 Fas 在 OB 上的表达,抑制 OB 凋亡,维持 OB 数量,促进骨形成。

维生素 K₂ 也可通过蛋白激酶 A(phosphorylation of proteinkinase A, PKA)磷酸化途径,诱导成骨细胞 GDF15 和 CTC2 基因的表达^[13],增强 OB 功能,促进骨形成。

此外,维生素 K₂ 可促进骨髓间充质干细胞(bone marrow stromal cells, BMSC)和成骨前体细胞(MC3T3-E1)碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、OC 的表达,从而促进骨形成^[14-15]。

1.2 维生素 K₂ 抑制骨吸收作用

维生素 K₂ 不仅可以促进骨形成,还可通过多种方式抑制破骨细胞活性,减少骨吸收,从而调节骨代谢。维生素 K₂ 主要通过以下几种途径抑制骨吸收:

①维生素 K₂ 可以抑制前列腺素 2(PEG2)合成和环

氧化酶 2(COX-2)的表达,抑制破骨细胞^[16]。②抑制破骨细胞上组织蛋白酶 K 的 mRNA 表达,抑制组织蛋白酶溶解骨基质^[17]。③抑制破骨细胞分化因子-核因子 κ B(NF- κ B)的活化,下调 NF- κ B 配体受体(RANKL)表达,抑制破骨细胞的形成及破骨细胞介导的骨吸收^[18-19]。④维生素 K₂ 可特异性地诱导破骨细胞凋亡。⑤减少骨吸收因子白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)等的活化,抑制由 IL-1 所致的 PEG2 的合成、分泌,从而抑制骨吸收^[20]。

维生素 K₂ 通过促进成骨细胞生成、提高成骨细胞活性及抑制破骨细胞生成、下调破骨细胞活性、促进破骨细胞凋亡的双向作用调节骨代谢,从而达到提高骨密度、增加骨强度、促进骨矿化、维持骨健康的作用,对治疗骨质疏松及降低骨折风险具有重要作用。自 1960 年, Bouckaert 等^[21]报道维生素 K 除凝血功能外,能够改善兔的骨折愈合、促进骨痂形成及骨矿化以来,越来越多的学者关注维生素 K₂ 调节骨代谢、防治骨质疏松的研究,并进行了大量的动物实验与临床试验。

2 维生素 K₂ 的动物实验研究

Iwamoto 等^[22]研究发现,维生素 K₂ 能促进大鼠皮质骨矿化,对激素引起的骨量丢失具有一定的保护作用,促进骨形成,抑制骨吸收。Yamaguchi 等^[23]研究发现,加入含维生素 K₂ 食物饲养后的大鼠股骨干、干骺端组织,成骨细胞 DNA 含量、BALP 活性、骨钙素含量均高于对照组,维生素 K₂ 加快成骨细胞生长,促进骨形成。Tabb 等^[24]对大鼠的实验研究证实,维生素 K₂ 能够通过 SXR 通路,提高血清骨保护素(osteoprotegerin, OPG)、碱性磷酸酶(ALP)等骨形成指标水平,促进骨形成。

Shimizu 等^[25]研究发现,谷氨酰胺 γ -羧化酶抑制剂华法林会明显降低大鼠股骨机械强度、下调大鼠血清羧化骨钙素水平,应用维生素 K₂ 可以提高大鼠血清骨钙素水平、明显改善大鼠骨折愈合及股骨机械强度。陈良^[26]的实验研究显示,维生素 K₂ 能改善去卵巢大鼠骨组织胶原蛋白纤维的数量与质量,加速 OC 的 γ 羧基化,提高骨小梁密度,改善大鼠股骨的生物力学性能。杨东^[27]研究发现,维生素 K₂ 可以维持去卵巢大鼠腰椎及股骨的骨密度,对血管和血脂无不利影响,与维生素 D₃ 合用,效果更明显。

Urayama 与 Iwamoto 等^[28-29]的研究均发现,维生

素 K₂ 可以通过抑制功能性 Fas 在成骨细胞表面的表达,降低 Fas 配体(FasL) cDNA 转化体对成骨细胞的毒性,抑制成骨细胞凋亡,维持成骨细胞的数量。Yamaguchi 等^[30]研究发现,破骨细胞培养时,加入维生素 K₂ 后,蛋白激酶 C 表达量下调,破骨细胞形成受到抑制。

3 维生素 K₂ 的临床试验研究

近年来,国内外多项临床试验研究表明,维生素 K₂ 可以增加骨密度,降低骨折发生率。

Shiraki 等^[31]对维生素 K₂ 治疗骨质疏松的研究发现,维生素 K₂ 能显著提高患者血清 γ -羧化骨钙素的水平,有效预防骨折的发生。Inoue 等^[32]对长期应用激素治疗的儿童加用维生素 K₂ 发现,维生素 K₂ 可使血清羧化骨钙素水平升高,血清 ucOC 水平降低,腰椎骨密度提高。O'Connor 等^[33]对丹麦健康女童维生素 K₂ 水平调查结果也显示,良好的维生素 K₂ 水平可促进儿童骨量增加。

Shiraki 等^[34]研究发现,对骨质疏松症患者每天给予维生素 K₂ 补充治疗两年,患者腰椎骨密度明显高于对照组,椎体骨折发生率明显低于未治疗组。Cockayne 等^[35]对多个随机对照研究进行 Meta 分析,证实维生素 K₂ 可以减少骨量丢失,降低骨折风险。

Ushiroyama 等^[36]对绝经后女性进行为期一年的临床试验研究发现,单纯补充维生素 K₂、或维生素 K₂ 与维生素 D₃ 联合应用,均可明显提高受试者尿中羧化 OC 水平,增加骨密度,预防绝经后骨质疏松性骨折的发生。Je 等^[37]的研究显示,对韩国 60 岁以上绝经后女性联合应用维生素 K₂、维生素 D₃、钙治疗后,患者 ucOC 水平显著下降,骨骼强度改善,骨密度升高,骨折发生率降低。

Hirao 等^[38]对绝经后骨质疏松患者同时服用阿仑膦酸钠和维生素 K₂ 治疗,与单独给予阿仑膦酸钠治疗的患者比较,结果显示,联合应用维生素 K₂ 的绝经后骨质疏松患者血清羧化骨钙素、腰椎与股骨颈骨密度均增加,ucOC 水平显著下降,而单独服用阿仑膦酸钠的患者血清羧化骨钙素水平无变化,表明维生素 K₂ 可与双膦酸盐等药物联合应用,治疗骨质疏松。

4 维生素 K₂ 与骨质疏松

综合国内外现有的基础研究、动物实验和临床试验研究,维生素 K₂ 在骨代谢调节过程中发挥重要

作用。维生素 K₂ 可以促进骨形成、抑制骨吸收、促进骨矿化,提高骨质量和骨强度,是预防骨质疏松的良好营养补充剂,对于多种原因造成的骨质疏松及其并发症具有治疗作用,有望成为新一代抗骨质疏松药物。同时维生素 K₂ 能够减少骨质疏松患者因骨量流失导致的腰背酸痛,降低骨折风险,促进骨折愈合,维持骨骼健康。

有研究表明^[39],维生素 K₂ 亚临床缺乏在骨质疏松患者中普遍存在,维生素 K₂ 缺乏是骨质疏松及骨折的独立危险因素。

在临床应用中,维生素 K₂ 具有良好的生物安全性、不良反应少、毒副作用小等优点。动物实验及临床试验均肯定了维生素 K₂ 与维生素 D₃、双膦酸盐类药物等联合使用的协同作用,其防止骨丢失、改善骨的机械性能作用,效果优于单一用药,对于骨质疏松症的预防治疗具有重要的临床意义。

【参 考 文 献】

- [1] Thane CW, Bolton-Smith C, Coward WA. Comparative dietary intake and sources of phylloquinone(vitamin K1) among British adults in 1986-7 and 2000-1. *Br J Nutr*, 2006, 96(6): 1105-1115.
- [2] 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(6): 464-470.
- [3] 郭世绂, 罗先正, 邱贵兴. 骨质疏松基础与临床. 天津: 天津科学技术出版社, 2001: 524-525.
Guo SF, Luo XZ, Qiu GX. Basic and clinical osteoporosis. Tianjin: Tianjin Science and Technology Press, 2001: 524-525. (in Chinese)
- [4] Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al. Vitamin K₂(menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 2000, 15(3): 515-521.
- [5] 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(4): 221-228.
- [6] Peter Burckhardt, Bess Dawson-Hughes, Robert P. Heaney. 骨质疏松营养学. 裴福兴, 刘洋, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
Peter Burckhardt, Bess Dawson-Hughes, Robert P. Heaney. Osteoporosis nutrition. Pei FX, Liu Y, translate. Beijing: People's Medical Publishing House, 2009. (in Chinese)
- [7] 方瑞斌, 雷泽, 刘忠厚. 维生素 K₂ 与骨健康. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(2): 191-198.
Fang RB, Lei Z, Liu ZH. Vitamin K₂ and bone health. *Chinese Journal of Osteoporosis*, 2013, 19(2): 191-198. (in Chinese)
- [8] Cees Vermeer. Vitamin K: the effect on health beyond coagulation-an overview. *Food & Nutrition Research*, 2012, 56(2): 5329-5335.
- [9] Beulens JW, Bots ML, Atsma F, et al. High dietary menaquinone intake is associated with reduced coronary calcification.

- Atherosclerosis 2009 203(2):489-493.
- [10] Anne BV. Vitamin K₂ and arterial calcification. *Agro Food Industry Hi-tech*, 2008, 19(6):9-13.
 - [11] Tomoe Ichikawa, Kuniko Horie-Inoue, Kazuhiro Ikeda, et al. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates Vitamin K₂-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells. *Journal of Biological Chemistry* 2006 281(25):16927-16934.
 - [12] Horie-Inoue K, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor mediates a novel vitamin K₂ signaling pathway in osteoblastic cells. *J Bone Miner Metab* 2008 26(1):9-12.
 - [13] Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, et al. Vitamin K₂ induces phosphorylation of protein kinase A and expression of novel target genes in osteoblastic cells. *J Mol Endocrinol* 2007 39(4):239-247.
 - [14] Koshihara Y, Hoshi K, Okawara R, et al. Vitamin K stimulates osteoblastogenesis and inhibits osteoclastogenesis in human bone marrow cell culture. *J Endocrinol* 2003 176(3):339-348.
 - [15] Yamaguchi M, Sugimoto E, Hachiya S. Stimulatory effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) on osteoblastic bone formation in vitro. *Mol Cell Biochem* 2001 223(1-2):131-137.
 - [16] Urayama S, Kawakami A, Nakashima T, et al. Effect of vitamin K₂ on osteoblast apoptosis: vitamin K₂ inhibits apoptotic cell death of human Osteoblasts induced by Fas, Proteasome inhibitor, etoposide and staurosporine. *J Lab Clin Med* 2000, 136(3):181-193.
 - [17] Sakamoto W, Isomura H, Fujie K, et al. The effect of vitamin K₂ on bone metabolism in aged female rats. *Osteoporos Int* 2005, 16(12):1604-1610.
 - [18] Takeuchi Y, Suzawa M, Fukumoto S, et al. Vitamin K₂ inhibits adipogenesis, osteoclastogenesis, and ODF/RANK ligand expression in murine bone marrow cell cultures. *Bone* 2000 27(6):769-776.
 - [19] Yamaguchi M, Uchiyama S, Tsukamoto Y. Inhibitory effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) on the bone-resorbing factors-induced bone resorption in elderly female rat femoral tissues in vitro. *Mol Cell Biochem* 2003 245(1-2):115-120.
 - [20] Hiruma Y, Nakahama K, Fujita H, et al. Vitamin K₂ and geranylgeraniol, its side chain component, inhibited osteoclast formation in a different manner. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004 314(1):24-30.
 - [21] Bouckaert JH, Said AH. Fracture healing by vitamin K. *Nature*, 1960 185(4716):849.
 - [22] Iwamoto J, Seki A, Sato Y, et al. Vitamin K₂ promotes bone healing in a rat femoral osteotomy model with or without glucocorticoid treatment. *Calcif Tissue Int* 2010, 86(3):234-241.
 - [23] Yamaguchi M, Sugimoto E, Hachiya S. Stimulatory effect of menaquinone-7 (Vitamin K₂) on osteoblastic bone formation in vitro. *Mol Cell Biochem* 2001 223(1-2):131-137.
 - [24] Tabb MM, Sun A, Zhou C, et al. Vitamin K₂ regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR. *J Biol Chem* 2003 278(45):43919-43927.
 - [25] Shimizu T, Takahata M, Kameda Y, et al. Vitamin K-dependent carboxylation of osteocalcin affects the efficacy of teriparatide (PTH1-34) for skeletal repair. *Bone* 2014 64(7):95-101.
 - [26] 陈良. 维生素 K₂ 对骨质疏松大鼠 I 型胶原影响的实验研究. 济南: 山东大学, 2015.
 - Chen L. Experimental research of effect of Vitamin K₂ on type I collagen in rats with osteoporosis. Jinan: Shandong University, 2015. (in Chinese)
 - [27] 杨冬. 维生素 K₂ 及其联合维生素 D₃ 对去卵巢大鼠骨及骨外的影响. 北京: 北京协和医学院, 2008.
 - Yang D. Vitamin K₂ monotherapy and combined therapy with calcitriol on bone and other target organs in ovariectomized rats. Beijing: Beijing Union Medical College, 2008. (in Chinese)
 - [28] Urayama S, Kawakami A, Nakashima T, et al. Effect of Vitamin K₂ on osteoblast apoptosis: Vitamin K₂ inhibits apoptotic cell death of human osteoblasts induced by Fas, proteasome inhibitor, etoposide, and staurosporine. *J Lab Clin Med* 2000, 136(3):181-193.
 - [29] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of vitamin K₂ on osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2004, 10(21):2557-2576.
 - [30] Yamaguchi M, Ma ZJ. Inhibitory effect of menaquinone-7 (vitamin K₂) on osteoclast-like cell formation and osteoclastic bone resorption in rat bone tissues in vitro. *Mol Cell Biochem* 2001, 228(1-2):39-47.
 - [31] Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al. Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2000, 15(3):515-521.
 - [32] Inoue T, Sugiyama T, Matsubara T, et al. Inverse correlation between the changes of lumbar bone mineral density and serum undercarboxylated osteocalcin after vitamin K₂ (menatetrenone) treatment in children treated with glucocorticoid and alfacalcidol. *Endocr J* 2001 48(48):11-18.
 - [33] O'Connor E, Molgaard C, Michaelsen KF, et al. Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status and its relationship to bone health indices in Danish girls. *Br J Nutr* 2007 97(4):661-666.
 - [34] Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al. Vitamin K₂ (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *Bone Miner Res* 2000, 15(3):515-521.
 - [35] 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(12):1256-1261.
 - [36] Ushioyama T, Ikeda A, Ueki M, et al. Effect of continuous combined therapy with vitamin K₂ and vitamin D₃ on bone mineral density and coagulation fibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas* 2002 41(3):211.
 - [37] Je SH, Joo NS, Choi B, 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. *Korean Med Sci* 2011 26(8):1093-1098.
 - [38] 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. *Bone Miner Metab* 2008 26(3):260-264.
 - [39] Hirota T, Hirota K. Osteoporosis and intake of vitamins. *Clin Calcium* 2005 15(5):854-857.

(收稿日期: 2016-10-19; 修回日期: 2016-10-25)