

· 综述 ·

维生素 K₂ 与围绝经期骨质疏松症关系的研究进展

孙娟 葛声

中图分类号: R965 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)06-0541-05

摘要: 维生素 K 是一类具有叶绿醌生物活性的萘醌基团的衍生物,主要有两种存在形式,一种是叶绿醌,即维生素 K₁;另一类是甲基萘醌类,即维生素 K₂。近年来研究认为,维生素 K₂ 是围绝经期及绝经后骨质疏松症关键的影响因素,它通过将骨钙素中的谷氨酸残基羧化成 γ -羧化谷氨酸残基促进骨形成;是骨特异性转录调节因子,促进了成骨细胞标志物的表达;并抑制骨吸收。这些结果为进一步研究围绝经期及绝经后骨质疏松症的治疗提供了新的根据,也为绝经期及绝经后骨质疏松症的治疗提供了新的靶点。

关键词: 骨质疏松; 维生素 K₂; 围绝经期

Research progress of Vitamin K₂ in perimenopausal and post-menopausal osteoporosis SUN Juan, GE Sheng. Department of Clinical Nutrition, Shanghai Jiaotong University Affiliated the Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Corresponding author: GE Sheng, Email: gesheng607@126.com

Abstract: Vitamin K is one of naphthoquinone derivatives with phyloquinone activity. Natural Vitamin K exists in two forms: the phyloquinone (Vitamin K₁) and menaquinone (Vitamin K₂). Recent studies show that Vitamin K₂ is a key influence factor in perimenopausal and post-menopausal osteoporosis. Vitamin K₂ can promote the bone generation by turning the glutamate residues of Osteocalcin into γ -carboxyl glutamate residues. Vitamin K₂ is a bone-specific transcription factor, and it promotes osteoblast marker expression, inhibits bone absorption. These new studies provide a new evidence and target for perimenopausal and post-menopausal osteoporosis treatment.

Key words: Osteoporosis; Vitamin K₂; Perimenopausal

女性在 20 岁到 30 岁之间体内骨量到达峰值,然后逐渐降低直至更年期。如果妇女在更年期阶段骨量降低速度快,就会导致骨质疏松症发生^[1]。围绝经期女性雌激素水平急剧下降,导致高转换型骨代谢,造成骨吸收与骨形成之间失衡,加速骨量流失^[2]。由于小梁骨骨表面积大于皮质骨,故骨量丢失程度严重的部位均以小梁骨为主,如脊椎骨、挠骨远端成为骨折最易发生的部位。大约 50% 的妇女患有骨质疏松症相关性骨折。在发达国家,80 岁以上的妇女发生髌骨骨折人数多达三分之一^[3],骨质疏松症使绝经后妇女健康受到威胁。

营养和膳食结构对优化骨健康、降低骨质疏松性骨折的发生至关重要^[4],营养不良、营养过剩以及饮食方式都会影响骨健康^[5]。维生素 D、钙以及雌激素水平是影响骨健康的重要营养因素,此外,维生素 K、磷、钾、钠、镁、蛋白质等也有重要作用^[5]。与正常人相比骨质疏松症患者血循环中叶绿醌和甲基萘醌的浓度较低,维生素 K 在人体骨骼健康中可能起到一定的作用。本文主要从维生素 K₂ 的来源、作用机制、对绝经后及围绝经期妇女骨健康的影响及维生素 K₂ 有效剂量等方面介绍维生素 K₂ 对骨健康的影响。

1 维生素 K₂ 的结构及来源

膳食维生素 K 主要有两种存在形式:一种是叶绿醌,即维生素 K₁ 类(PK)(2-甲基-3 植基-1,4 萘

作者单位: 200233 上海,上海交通大学附属第六医院临床营养科

通讯作者: 葛声, Email: gesheng607@126.com

醌),它主要存在于绿叶蔬菜和植物油中^[6,7],由植物合成,是西方国家主要的膳食维生素 K 来源。另一类是甲基萘醌类,即维生素 K₂ 类(MKs)(2-甲基-1,4 萘醌),由细菌合成,是一族在 3 位上由不同碳链长度的不饱和异丙基侧链组成的化合物。目前分离得到的主要为含 6~10 个类异戊二烯单元的甲基萘醌类化合物,最多者可达 13 个类异戊二烯单元。

在维生素 K₂ 类中甲基萘醌-4(MK-4)是独特的,通常不是由细菌合成,是由存在于动物饲料中的甲萘醌(维生素 K₃)烷基化而成或是某些组织直接从膳食中的 PK 得到的特定转换产物^[8]。相关动物实验研究也提示这种转化过程具有组织特异性,不依赖于肠道细菌的存在。

在日常食物中,甲基萘醌仅存在于肉类及奶酪中,在动物源性食物如鸡肉和某些奶酪^[9]中发现有低浓度的 MK-4。MK-7 在日本传统食物纳豆中含量极为丰富^[6,10]。

所有的 K 族维生素所共有的母体结构均为 2-甲基-1,4 萘醌又称为甲萘醌或维生素 K₃,它在自然界中是不存在的,但是在鸟类、哺乳动物组织中可被烷化为 MK-4,这种合成物作为合成形式的维生素 K 化合物已被广泛用于动物饲料,作为维生素 K 的来源。

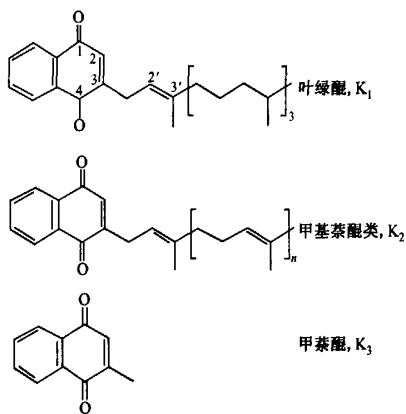


图1 叶绿醌、甲基萘醌类、甲萘醌的化学结构

2 维生素 K₂ 的储存

维生素 K 被存储在肝脏中,在肝脏维生素 K 中,甲基萘醌类约占到 90%,这其中主要为 MK-10 和 MK-11,叶绿醌约占 10%。有文献报道显示,健康人肝脏中叶绿醌、总维生素 K 含量的测定范围分别为 4~45 pmol/g 和 240~355 pmol/g。尽管认为肝

脏是叶绿醌和甲基萘醌类的主要储存器官,但在肝外组织中也可见到。尸解结果显示,在肝脏、心脏和胰腺组织中叶绿醌相对较高,大脑和肾脏中 MK-4 的浓度要比叶绿醌高。有报道在肝脏中发现了含有 6~11 个类异戊二烯单元的甲基萘醌类化合物(MK-6~MK-11),胰腺和心脏中含有微量的 MK-6~MK-9。有人对接受髌骨置换术病人的股骨颈的骨皮质和骨小梁中维生素 K 含量进行了调查研究,发现这两部分的 MK-6、MK-7、MK-8 以及叶绿醌的含量与肝脏中的含量水平相当。在对维生素 K 的同效维生素的组织分布进行的动物实验研究中也得到了类似的结果。对于肝外储备的维生素 K 在维生素 K 功能中的作用尚不清楚,有待进一步研究。

与其他的脂溶性维生素相比,维生素 K 在机体内的总储存量很小,以放射标记法评估,叶绿醌的总储存量约为 1.5 d。当膳食维生素 K 供给不足时,肝脏储存就会很快耗竭^[11]。

3 维生素 K₂ 的作用机制

3.1 维生素 K₂ 通过将骨钙素中的谷氨酸残基羧化成 γ -羧化谷氨酸残基促进骨形成

目前还没有能够很好衡量维生素 K 水平的单一生物学指标。未羧化骨钙素能很好的衡量骨钙素(OC)的羧基化作用,骨钙素是存在于骨骼中的维生素 K 依赖性蛋白^[12]。它根据膳食中维生素 K 的不同而不同^[13]并且被认为是反映骨中维生素 K 水平的敏感指标^[14]。

骨钙素在成骨细胞成骨过程中产生,是骨中重要的非胶原性蛋白。尽管 OC 的确切作用尚未确定,据研究它最可能的功能是调节骨矿物质的成熟^[15]。OC 的转录和翻译受 1,25-(OH)₂D₃ 调节,并且它结合钙的能力依赖于维生素 K 依赖性 3' 谷氨酸残基的 γ 羧化作用。骨钙素的 γ 羧化作用是维生素 K 对骨骼保护作用的主要机制^[11]。

维生素 K₂ 的作用是通过与肽结合谷氨酸残基的 γ 羧化作用产生目的蛋白中的 γ 羧基谷氨酸^[16],从而起到保护骨骼的作用,这种羧化作用主要通过萘醌环实现。维生素 K₁ 和 K₂ 侧链结构不同,但它们的萘醌环无差别,另有体外实验证实 MK-4(维生素 K₂)比维生素 K₁ 能更有效的增强骨矿化度并且能更有效的降低骨吸收^[17,18],这表明除了羧化作用外 MK-4 可能还通过其他的机制影响骨转换。

3.2 维生素 K₂ 是骨特异性转录调节因子,促进成骨细胞标志物的表达

最近的研究表明维生素 K₂ 有调节转录的作用^[19], 维生素 K₂ 是骨特异性基因转录调节因子并且是通过类固醇和异生物质受体来促进成骨细胞标志物的表达, 其中确切机制尚不清楚, 可能是通过骨钙素的 γ 羧化起作用^[20]。MK-4 不仅可促进成骨细胞标记物的合成, 增加骨沉积, 而且还通过抑制破骨细胞的生成和活性而减弱骨的重吸收, 更特别的是, 现已证明, 大剂量的 MK-4 在抑制成骨细胞凋亡的同时, 促进破骨细胞的凋亡^[21]。

3.3 维生素 K₂ 抑制骨吸收

耀原康子发现共同培养维生素 K₂ 与成骨细胞, 可抑制成骨细胞合成前列腺素 (PEG), 原因可能是维生素 K₂ 通过合成一种蛋白来抑制 PEG₂ 的生成。因为蛋白质合成抑制剂可以影响这种抑制作用。而且有研究表明前列腺素 (PEG) 对骨吸收有促进作用。Kameda 等的研究表明, 维生素 K₂ 可通过使破骨细胞发生细胞凋亡来抑制骨吸收。Iwamoto 等的研究也表明维生素 K₂ 在体外可抑制破骨细胞分化因子及其配体的表达, 降低酒石酸盐拮抗性酸性磷酸酶的活性, 抑制单核细胞形成, 同时可诱导破骨细胞凋亡等, 使维生素 K₂ 抑制骨吸收, 并且可以促进骨形成。Karsenty 等设计了骨钙素基因敲除大鼠和 MGP 基因敲除大鼠两种模型, 结果显示两者都出现了骨和血管的异常钙化, 如果将骨钙素基因敲除大鼠的卵巢摘除后, 骨密度就出现急剧下降。由此可知, 过度的钙化反而易于溶解, 对骨强度的贡献作用并不大, 要耐受骨吸收必须要生成成熟的羟磷灰石。维生素 K₂ 可通过羧化作用形成成熟的羟磷灰石。维生素 K₂ 的上述作用都可以防止骨吸收, 并可促进骨形成。

4 维生素 K₂ 对围绝经期及绝经后妇女骨健康的影响

4.1 维生素 K₂ 减低骨骼中未羧化骨钙素水平

接受维生素 K₂ 治疗的绝经后早期阶段的妇女血清中未羧化骨钙素水平降低是由于发生了羧化作用。维生素 K₂ 和 D₃ 联合应用于此类骨代谢高度活跃的绝经期早期阶段的患者可能对骨密度有维持作用^[22]。有研究证明维生素 K 摄入量低与髌骨骨折发生率增加有关, 并且在老年女性中会增加低羧基化骨钙素。在骨质疏松患者中, 低羧基化骨钙素增加是骨折的危险因子。维生素 K₂ 能减低未羧化骨钙素水平并且增加股骨颈骨密度^[23]。

4.2 维生素 K₂ 改善 BMC (骨矿物质含量) 和 FNW

(股骨颈宽度) 并增加骨小梁密度

有研究认为维生素 K₂ 能有效预防骨折, 但并不增加骨质疏松症患者骨密度, 维生素 K₂ 在改善骨质量方面可能具有潜在治疗价值^[24]。一项随机临床干预研究表明^[25] 尽管维生素 K₂ 对 DXA-BMD (双能 X 线测量-骨密度) 的作用极微弱, 但它能通过改善 BMC (骨矿物质含量) 和 FNW (股骨颈宽度) 来增强绝经后骨质疏松症患者股骨颈骨强度。

维生素 K₂ 能够增强骨谷氨酸残基和骨钙素 γ 羧基作用, 维持腰椎骨骨密度, 预防骨质疏松症患者骨质疏松性骨折的发生, 另外维生素 K₂ 增加骨小梁密度, 与双膦酸盐类化合物联合应用对预防因雌激素缺乏导致的骨小梁破坏有协同作用^[26]。另有研究表明对平均年龄和绝经年限低, 并且骨质疏松程度轻微的患者, 维生素 K₂ 可能有作用, 这种骨质疏松是年龄相关性骨小梁性质的破坏, 即使骨吸收增加和骨小梁已经恶化, 这种破坏仍维持在低于脊椎骨折的阈值水平^[27]。并且有相关研究表明在接受维生素 K₂ 治疗的妇女中, 骨密度与年龄成负相关 ($r = -0.54$; $P < 0.05$) 在日本, 维生素 K₂ 被认为是一种温和的合成代谢剂, 普遍应用于骨质疏松症治疗中。共识认为尽管维生素 K₂ 对 BMD 的作用不大, 但它能降低骨质疏松性骨折的发生^[28,29]。

4.3 维生素 K₂ 能促进骨及骨胶原蛋白结构

维生素 K₂ 能显著增加血清中骨钙素的含量, 维持腰椎骨 BMD。动物实验显示^[19] 维生素 K₂ 能促进去卵巢大鼠骨结构, 并且在镁缺乏大鼠中能促进骨矿物质与骨细胞基质比率。研究表明维生素 K₂ 能促进骨及骨胶原蛋白结构, 这表明维生素 K₂ 可以有效改变骨质量。但是, 维生素 K₂ 对北美和欧洲人无效, 尽管如此, 这些国家学者认为对维生素 K₂ 缺乏的老年骨质疏松患者增加膳食中维生素 K₂ 的量会促进其他药物的作用, 如双膦酸盐类。

5 维生素 K₂ 的有效剂量

根据 2005 年日本膳食参考摄入量 (DRIs)^[30], 30 或 30 岁以上的妇女维生素 K 的适宜摄入量 (AI) 为 65 $\mu\text{g}/\text{d}$ 。由于目前缺乏有关中国居民不同阶段人群维生素 K 膳食适宜摄入量的资料和营养状况试验数据, 中国居民膳食营养素参考摄入量 (DRIs) 专家工作组建议成人每日应摄入 120 μg 维生素 K, 青少年可按照 2 $\mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ ^[31]。有学者提出, 维持骨健康需要更高的维生素 K 浓度, Booth 等报道, 经过短期大约 45 μg VK 供应, 凝血素 γ 羧基化作用保

持在正常水平,但反映维生素 K 水平的骨代谢生化标志物低于正常值^[32]。相似的研究表明,维生素 K 摄入量按照 2005 年日本膳食参考摄入量 (DRIs) 的适宜摄入量 (AI) 标准,对凝血因子 γ 羧基化作用是足够的,对 OC 羧基化是不足的。此外 Binkley 等^[33]报道,围绝经期骨质疏松症患者要使循环中 OC 充分 γ 羧基化,每日膳食 VK 的量大约是 1000 μg 。患有肾脏疾病的妇女,每天与糖皮质激素同时服用 15 mg MK-4 能显著减少股骨颈骨量丢失^[34]。并且喂食低镁的大鼠,每天每千克体重膳食 36 mg 的维生素 K₂ 对骨量和骨机械强度均有效^[35]。药理剂量的 MK-4 (45 mg/d) 对健康老人 OC 羧基化有效,对绝经后骨质疏松症妇女也有效^[36]。最近 Norayaiko Koitaya 等^[37]的研究也表明绝经后妇女每天增加 1.5 mg 的 MK-4 摄入,能增加 OC 的 γ 羧基化程度,维生素 K₂ 的摄入可能对健康绝经后妇女骨健康有益,并且维生素 K 的需要量每日分餐摄取比较合适。

6 维生素 K₂ 的毒性

目前还没有资料可以证明自然界存在的维生素 K₁ 及维生素 K₂ 具有毒性,即使大剂量使用,也未见毒性。但是人工合成的甲基萘醌,当使用剂量超过 5 mg 时,可造成婴儿性贫血、高胆红素血症以及脑核性黄疸。因此,甲基萘醌不再用于临床治疗^[11]。但尚未发现甲基萘醌在围绝经期骨质疏松症患者应用中的毒性作用。

7 未来研究方向

维生素 K 自从被发现以来,便一直受到各种重要研究领域学者的关注。起初,人们认为维生素 K 只与凝血有关,后来发现它还与许多的生理功能有关。维生素 K 依赖蛋白质家族不仅包括存在于骨骼、心血管及神经系统的特殊蛋白质,还包括参与基础细胞活动的蛋白质,如参与信号传导的蛋白质等^[11]。因此仍需要对有关维生素 K 代谢的诸多问题进行深入研究,例如目前对于维生素 K₂ 在骨骼健康中起作用的原因,是其自身的特性还是它与其他参与骨骼代谢营养素的协同作用尚无定论;MK-4 的确切营养功效尚不清楚,因为目前所观察到的有助于骨健康的 MK-4 有效剂量皆为药理剂量,并非生理剂量。

此外,维生素 K 与大脑功能的关系以及增加膳食维生素 K 的摄入量是否真的可以明显改善各年

龄阶段人群的认知水平仍不确定。总之,在未来几年中,维生素 K 尤其是维生素 K₂ 仍将是一个令人瞩目的研究领域。

【参考文献】

- [1] Purwosunu Y, Muharram, Rachman IA, et al. Vitamin K₂ treatment for postmenopausal osteoporosis in Indonesia. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006, 32(2): 230-234.
- [2] Stepan JJ, Pospichal J, Presl J, et al. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone*, 1987, 8: 279-284.
- [3] Strewler GL. Decimal Point - Osteoporosis Therapy at the 10-Year Mark. *N Engl J Med*, 2004, 350: 1172-1174.
- [4] Gail G. Nutrition and bone. *Women's Health Med*, 2004, 1: 25-29.
- [5] Morgan SL. Nutrition and bone: it is more than calcium and vitamin D. *Women's Health*, 2009, 5(6): 727-37.
- [6] 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: 1105-1115.
- [7] 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.
- [8] Okano T, Shimomura Y, Yamane M, et al. Conversion of phylloquinone (Vitamin K₁) into menaquinone-4 (Vitamin K₂) in mice: two possible routes for menaquinone-4 accumulation in cerebra of mice. *J Biol Chem*, 2008, 283: 11270-11279.
- [9] Elder SJ, Haytowitz DB, Howe J, et al. Vitamin K contents of meat, dairy, and fast food in the US diet. *J Agric Food Chem*, 2006, 54: 463-467.
- [10] Sato T, Yamada Y, Ohtani Y, et al. Production of Menaquinone (vitamin K₂)-7 by *Bacillus subtilis*. *J Biosci Bioeng*, 2001, 91: 16-20.
- [11] 荫士安等主译. 现代营养学, 第九版, 北京: 人民卫生出版社, 2008, 222-231.
- [12] Shea MK, Booth SL. Update on the role of vitamin K in skeletal health. *Nutrition Reviews*, 2008, 66(10): 549-557.
- [13] Booth SL, O'Brien-Morse ME, Dallal GE, et al. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr*, 1999, 70: 368-377.
- [14] Gundberg CM, Nieman SD, Abrams S, et al. Vitamin K Status and Bone Health: An Analysis of Methods for Determination of Undercarboxylated Osteocalcin. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83: 3258-3266.
- [15] Boskey AL, Gadaleta S, Gundberg C, et al. Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin. *Bone*, 1998, 23: 187-196.
- [16] Adams J, Pepping J. Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification. *Am J Health Syst*

- Pharm, 2005, 62:1574-1581.
- [17] Koshihara Y, Hoshi K, Ishibashi H, et al. Vitamin K₂ Promotes 1 α , 25 (OH)₂ Vitamin D₃-Induced Mineralization in Human Periosteal Osteoblasts. *Calcif Tissue Int*, 1996, 59: 466-473.
- [18] Kameda T, Miyazawa K, Mori Y, et al. Vitamin K₂ Inhibits Osteoclastic Bone Resorption by Inducing Osteoclast Apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996, 220:515-519.
- [19] 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, 278:43919-43927.
- [20] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Menatetrenone (Vitamin K₂) and Bone Quality in the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Nutrition Reviews*, 2006, 64(12): 509-517.
- [21] Booth SL, Charette AM. Vitamin K, Oral Anticoagulants, and Bone Health. *Nutrition and Bone Health*, 2004, 475-478.
- [22] Yasui T, Miyatani Y, Tomita J, et al. Effect of vitamin K₂ treatment on carboxylation of osteocalcin in early postmenopausal women. 2006, 22(8):455-459.
- [23] 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. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26:260-264.
- [24] Kishimoto H. Vitamin K and bone quality. *Clinical Calcium*, 2004, 14(4):621-626.
- [25] Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K₂ supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 2007, 18:963-972.
- [26] Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. *YONSEI MED J*. 2003, 44(5):751-756.
- [27] Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂ on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci*, 2000, (5):546-551.
- [28] Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med*, 2004, 117:549-555.
- [29] Iwamoto J, Takeda T, Ichimura S. Effect of menatetrenone on bone mineral density and incidence of vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a comparison with the effect of etidronate. *J Orthop Sci*, 2001, 6:487-492.
- [30] Ministry of Health, Labour, and Welfare, Japan. 2005. Dietary Reference Intakes for Japanese, 2005. Daiichi Shuppan Publishing Co, Ltd, Tokyo(in Japanese).
- [31] 中国营养学会编著. 中国居民膳食营养素参考摄入量. 北京: 中国轻工业出版社, 2000: 300-303.
- [32] Booth SL, Martini L, Peterson JW, et al. Dietary Phylloquinone Depletion and Repletion in Older Women. *J Nur*, 2003, 133: 2565-2569.
- [33] Binkley NC, Krueger DC, Kawahara TN, et al. A high phylloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin γ -carboxylation. *Am J Clin Nutr*, 2002, 76:1055-1060.
- [34] Sasaki N, Kusano E, Takahashi H, 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.
- [35] Kobayashi M, Hara K, Akiyama Y. Effects of vitamin K₂ (menatetrenone) and alendronate on bone mineral density and bone strength in rats fed a low-magnesium diet. *Bone*, 2004, 35: 1136-1143.
- [36] Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K₂ supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *Int*, 2007, 18:963-972.
- [37] Kitaya N, Ezaki J, Nishimura M, et al. Effect of Low Dose Vitamin K₂ (MK-4) Supplementation on Bio-Indices in Postmenopausal Japanese Women. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2009, 55:15-21.

(收稿日期: 2010-10-15)