

维生素 K₂ 防治骨质疏松症的研究进展

胡江伟 综述 王亮 审校

中图分类号: R58 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2011)12-1112-03

摘要: 维生素 K₂ 是一种与骨形成和骨吸收有关的药物, 具有促进骨形成和抑制骨吸收的双重作用。

本文着重论述维生素 K₂ 对骨代谢的影响和维生素 K₂ 预防和治疗骨质疏松症的临床应用研究等方面的研究新进展。

关键词: 维生素 K₂; 骨质疏松症

The research progress of vitamin K₂ for the prevention and treatment of osteoporosis HU Jiangwei, WANG Liang. Department of Orthopedics, PLA 309 Hospital, Beijing 100091, China

Corresponding author: wangl309@sina.com

Abstract: Objective Vitamin K₂ is a medicine related to bone formation and bone resorption. It has a dual function of stimulating bone formation and inhibiting bone resorption. This paper mainly reviews the research progress of the effect of vitamin K₂ on bone metabolism and its clinical application for the prevention and treatment of osteoporosis.

Key words: Vitamin K₂; Osteoporosis

骨质疏松症是一种以骨量低下, 骨微结构损坏, 导致骨脆性增加, 易发生骨折为特征的全身性骨病 (世界卫生组织, WHO)。目前, 全世界大约有 2 亿人患有骨质疏松, 且随着世界人口老龄化其发病率在逐年上升, 严重危害着老年人群的健康。治疗骨质疏松的药物分为三类: 第一类是矿化类药物, 包括钙、活性 D 等, 它能调节骨代谢; 第二类是抑制骨吸收的药物, 包括雌激素、降钙素、双膦酸盐等; 第三类是促进骨形成的药物, 包括氟化物和甲状旁腺激素。以往对维生素 K₂ 的研究主要集中在其对凝血系统的影响方面。最近研究发现, 维生素 K₂ 是必不可少的骨代谢调节剂^[1], 其制剂已经广泛应用于临床, 用于治疗绝经后骨质疏松症, 缓解骨痛, 提高骨量, 预防骨折发生的风险。

1 维生素 K₂ 的生理作用

20 世纪 30 年代, 丹麦生物化学家 HenriK Dam 无意中发现一种与凝血有关的活性物质, 该物质可以影响凝血酶原的合成和凝血, 将其命名为维生素 K^[2]。维生素 K 族化合物属于脂溶性维生素, 天然

存在的维生素 K 根据其侧链不同分为维生素 K₁ 和维生素 K₂ (MK-n) 两种。其中具有高活性及重要药用价值的是维生素 K₂ (MK-4)^[3]。维生素 K₁ 在绿色植物与动物肝脏中含量丰富; 维生素 K₂ 主要来自肉、蛋黄和奶酪, 在日本人常食用的纳豆中含量也很高。维生素 K₂ 是一系列的化合物, 为淡黄色晶体, 在人体内主要由肠道细菌合成, 根据 C-3 上异戊二烯侧链的长短不同共有 14 种。维生素 K₂ 的经典作用是维持机体的正常凝血功能, 促进肝脏合成凝血酶原 (即凝血因子 II), 调节凝血因子 VII、IX、X 的合成; 其作用机制是作为谷氨酸-γ-羧化酶的辅酶, 将凝血酶原中谷氨酸残基 (Glu) 羧化成 γ-羧基谷氨酸残基 (Gla) 而使其发挥生理功能^[2]。近年来发现维生素 K₂ 具有促进骨形成、防治骨质疏松症; 抑制肝癌等多种肿瘤细胞增殖; 改善动脉粥样硬化等作用^[4,5]。

2 维生素 K₂ 对骨代谢的影响

维生素 K₂ 在骨代谢的多个环节中有重要的作用, 有促进骨形成和抑制骨吸收的双向作用, 能改善骨组织代谢的失衡状态。维生素 K₂ 促进骨形成主要是通过两个途径: 一是将骨钙素 (OC) 中的谷氨酸残基羧化成 γ-羧化谷氨酸残基, 跟羟基磷灰石结

作者单位: 100091 北京, 解放军第 309 医院综合骨科

通讯作者: 王亮, Email: wangl309@sina.com

合,促进股矿化^[6];二是参与 SXR 介导的转录调节,上调细胞外基质蛋白 TSK、MATN₂ 的表达,增加骨胶原聚集^[7]。维生素 K₂ 抑制骨吸收的机制为:维生素 K₂ 抑制成骨细胞的凋亡;直接抑制破骨细胞活性及其细胞诱导作用;可抑制淋巴细胞一氧化氮的产生,抑制由白细胞介素-1 α 所致的前列腺素 E₂ 的合成、分泌以及抑制其他多种骨吸收激活因子,从而影响骨吸收^[8]。此外,维生素 K₂ 还可通过影响核受体来影响骨代谢^[9]。最近一项研究表明,维生素 K 环氧化物还原酶(VKORC1)可能通过影响基因突变在骨质疏松症中发挥作用^[10]。

3 维生素 K₂ 改善骨质量

骨强度是骨量与骨质量的整合。反应骨强度的指标包括抗压强度指数(CSI)、抗弯强度指数(BSI)、抗冲击强度指数(ISI)等。相关研究显示^[11]:维生素 K₂ 改善股骨颈宽度明显优于对照组,但是对于髌轴长度无明显改善,对于 CSI、BSI、ISI 等骨强度指数都有明显的改善作用($P < 0.05$)。胶原交联是骨质量的决定因素之一,有生理交联和非生理交联,其中,生理交联对骨强度的改善有促进作用,且有促进钙化的作用。非生理交联作用与生理交联相反,对骨强度的改善有抑制作用。研究表明:维生素 K₂ 与双膦酸盐相比对骨密度本身的改善作用不显著,但它使酶性交联的水平升高,降低标准交联水平。其对酶性交联有促进作用,对糖基化终末产物交联有抑制作用,维生素 K₂ 可能是改善骨质量、促进骨矿化,最终提高骨强度的机制之一。

4 维生素 K₂ 用于预防和治疗骨质疏松的临床应用研究

疾病、激素水平改变等往往是造成骨质疏松的主要原因,研究表明维生素 K 能有效增加骨密度,减少骨折发生率,对各种原因引起的骨质疏松有治疗作用。

4.1 维生素 K₂ 改善骨密度,治疗骨质疏松

Je SH 等^[12] 研究显示联合应用维生素 K₂、维生素 D 和钙可减少未羧化骨钙素(UcOC)的血药浓度,同时增加韩国 60 岁以上的绝经后妇女的骨密度。Hirao M 等^[13] 研究显示维生素 K₂ 和阿仑膦酸钠合用可增加绝经后骨质疏松症妇女骨钙素的羧化和股骨颈骨密度。该实验将 48 名绝经后骨质疏松症妇女分成两组。结果显示:单独服用阿仑膦酸钠的患者骨钙素羧化并没有受到影响;同时服用维生

素 K₂ 和阿仑膦酸钠的患者未羧化骨钙素(UcOC)水平下降,股骨颈骨密度升高。Braam 等^[14] 对 155 名绝经后妇女进行研究随访 3 年后发现,补充维生素 K₂ 组髌部骨密度的下降幅度比安慰剂组少 1.7%,比补充钙、镁、锌和维生素 D 组少 1.3%,且维生素 K₂ 与维生素 D 在增加骨密度上具有协同作用。以上研究表明维生素 K₂ 可与维生素 D、钙、雌激素及双膦酸盐合用,用于改善骨密度,治疗骨质疏松。

4.2 维生素 K₂ 预防骨折的发生

维生素 K 缺乏增加年龄相关的骨丢失和骨质疏松性骨折患病危险^[15,16]。维生素 K₂ 增加骨密度的作用优于 α -羟基维生素 D 和乳酸钙^[3]。骨质疏松症患者每天补充维生素 K₂ 2 年,腰椎骨密度显著高于未治疗的对照组,椎体骨折发生率降低的 64%,所有观察部位(椎骨、前臂、股骨颈及其他)的骨折发生率降低 56%^[17]。Cheung AM 等^[18] 对 440 名绝经后骨质疏松症患者进行了一项为期 2 年的随机、对照研究,该研究显示每日服用 5mg 的维生素 K 2~4 年,不能防止与年龄相关的骨密度下降,但可能减少绝经后妇女骨质疏松性骨折及癌症的发病率。研究显示^[12],维生素 K 应用后,未羧化骨钙素(UcOC)水平显著下降,骨骼强度改善,且骨折发生率显著降低。维生素 K₂ 与双膦酸盐、活性维生素 D、钙剂等联用能更好防治骨质疏松症和骨质疏松性骨折^[19,20]。可见,维生素 K 具有骨折预防作用。

5 结语

多年的临床用药经验证明维生素 K₂ 能有效防治骨质疏松症。日本骨质疏松症防治指南 2006 版中,维生素 K₂ 被列为改善骨密度、降低椎体骨折和非椎体骨折的 B 级推荐药物。在我国,骨质疏松患者达 9000 万,占总人口的 7.01%。随着人口老龄化加快,骨质疏松症及其并发症将严重危害老年人的健康。维生素 K₂ 可通过调节骨代谢,改善骨质量,从而增加骨强度,预防和治疗骨质疏松症,有望成为预防和治疗骨质疏松症的首选药物。

【参考文献】

- [1] Prabhoo R, Prabhoo TR. Vitamin K₂: a novel therapy for osteoporosis. Indian Med Assoc, 2010, 108(4): 253-4, 256-258.
- [2] 王理明,李巧云. 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): 293-295.

- [3] 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.
- [4] 邹志强,符诗聪,刘忠厚,等. 维生素 K₂ 的研究进展. 中国骨质疏松杂志, 2005,11(3):389-392.
- [5] 周小芸. 维生素 K₂ 抗肝癌作用的研究进展. 临床肿瘤学杂志, 2007,12(2):152-155.
- [6] Jun Iwamoto, Yoshihiro Sato, Tsuyoshi Tareda, et al. High-dose vitamin K supplementation reduces fracture incidence in postmenopausal women: a review of the literature. *Nutr Res*, 2009,29:221-228.
- [7] Horie-Inoue K, Inoue S. Steroid and xenobiotic receptor mediates a novel vitamin K₂ signaling pathway in osteoblastic cells. *Bone Miner Metab*, 2008, 26:9-12.
- [8] 陶天遵,杨小清,陶树清,等. 维生素 K 与骨代谢. 国外医学内分泌学分册, 2005,25(5):297-300.
- [9] Hosoi T. Prevention of osteoporosis by foods and dietary supplements. Vitamin K and bone metabolism. *Clin Calcium*, 2006, 16(10):1651-1654.
- [10] Holzer G, Grasse AV, Zehetmayer S, et al. Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) gene mutations in osteoporosis: A pilot study. *Transl Res*, 2010, 156(1):37-44.
- [11] Knapen MH, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K₂ supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women. *J Clin Nutr*, 2008, 88:356-363.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] Braam LAJ, Knapen MHJ, Geusens P, et al. Vitamin K₁ supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age. 24th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, 2003, 73(1): 21-26.
- [15] Kaneki M, Hosoi T, Ouchi Y, et al. Pleiotropic actions of vitamin K: protector of bone health and beyond?. *Nutrition*, 2006, 22:845-852.
- [16] Booth SL. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density men and women. *Am. Clin Nutr*, 2000, 71:1201-1208.
- [17] 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.
- [18] Cheung AM, Tile L, Lee Y, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial. *PLoS Med*, 2008, 5(10):e196.
- [19] Takahisa Ushiroyama, et al. Effect of continuous combined therapy with vitamin K₂ and vitamin D₃ on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. *Maturitas*, 2002, 41:211-221.
- [20] Inoue T, Fujita T, Kishimoto H, et al. Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures (OF study): a phase IV clinical study of 15-mg menatetrenone capsules. *Bone Miner Metab*, 2009, 27(1): 66-75.

(收稿日期: 2011-09-03)

维生素K2防治骨质疏松症的研究进展

作者: [胡江伟](#), [WANG Liang](#), [HU Jiangwei](#), [WANG Liang](#)
作者单位: [解放军第309医院综合骨科](#), [北京, 100091](#)
刊名: [中国骨质疏松杂志](#) 
英文刊名: [Chinese Journal of Osteoporosis](#)
年, 卷(期): 2011, 17 (12)

本文链接: http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zggzsszz201112020.aspx