

维生素 K 在人类骨健康中的作用

龙燕¹ 张昌华^{2*}

1. 加拿大蒙特利尔大学, 蒙特利尔 H3C 3J7
2. 贵州省人民医院, 贵州 贵阳 550002

中图分类号: Q568 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2013) 11-1207-08

摘要: 骨质疏松及其引发的骨折高发病率已成为世界公共健康问题, 探索营养物质对骨健康的有效性具有重要意义。本文综述的目的是对维生素 K 在人类骨健康中的防治作用进行评价分析。虽然大量观察性研究显示膳食叶绿醌(维生素 K₁) 或 MK-7 与人体骨密度的提高或骨折发生率的下降有着密切关系, 但干预性研究尚不能明确维生素 K₁ 或 MK-4 补剂对骨骼的保护作用。此外, 研究资料也未证实维生素 K 营养状况与骨健康之间的关联性。目前相关研究资料不充分, 研究方案及研究结论不一致, 维生素 K 在人类骨健康中的有效防治作用仍存在争议。

关键词: 叶绿醌; MK-4; MK-7; 骨健康; 骨质疏松; 骨折

Effect of vitamin K on bone health in humans

LONG Yan¹, ZHANG Changhua²

1. Montreal University, Montreal H3C 3J7, Canada;
2. The People's Hospital of Guizhou, Guiyang 550002, China

Corresponding author: ZHANG Changhua, Email: longyanlynn@hotmail.com

Abstract: The high prevalence of osteoporosis and the consequential fractures has become a public health problem all around the world. Therefore, it is important to explore the effectiveness of nutrients on bone health. The objective of this review is to evaluate the effect of the prevention and treatment effect of vitamin K on bone health in humans. Though several observational studies have reported an association of dietary phyloquinone or MK-7 with high bone mineral density or low risk of fractures, the intervention studies have not yet determined the protective effect of intake daily phyloquinone (vitamin K₁) or MK-4 supplementation on bone health. In addition, the data of randomized studies have not shown the correlation between the vitamin K status and bone health. Actually, the effect of vitamin K on bone health in humans remains controversial due to the difference regarding results and/or methodologies of studies, and the insufficiency of available data.

Key words: Phyloquinone; MK-4; MK-7; Bone health; Osteoporosis; Fracture

1 骨质疏松

骨质疏松(Osteoporosis, OP)是“以骨量减少、骨微观结构退化为特征, 致使骨脆性增加以及易发生骨折的一种全身性骨骼疾病”^[1]。每年全球约 9 百万人遭受骨质疏松性骨折, 其中手腕部 18.5%, 髌部 18.2% 和腰椎部 15.8%^[2]。OP 触及所有年龄阶段人群, 其中以老年群体为主^[3]。随着世界人口老龄化, OP 引发的骨折风险性会快速上升。到 2050 年, 全球预计约 6.26 百万人遭受髌部骨折, 其中超过 3 百万为亚洲人群^[4](图 1)。

目前中国患骨质疏松的老人约占 7 千万, 其中近 70 万人出现髌部骨折, 平均医疗开支高于 3.2 万元人民币/人/年^[5,6]。仅 2006 年, 髌部骨折治疗费用就已超过 63 亿元人民币。预计至 2050 年, 全国该项医疗开支将达到 18 000 亿元人民币, 比 2020 年的治疗费用高出 21.2 倍^[5]。

2 维生素 K

2.1 简介

20 世纪 30 年代, 丹麦营养生物学家 Henrik Dam(1895—1976)首次发现一种具有凝血功能和有别于维生素 A, D, E 的脂溶性维生素, 将其命名为维生素 K^[7]。K 类维生素拥有相同一个醌环(2-甲

*通讯作者: 张昌华, Email: longyanlynn@hotmail.com

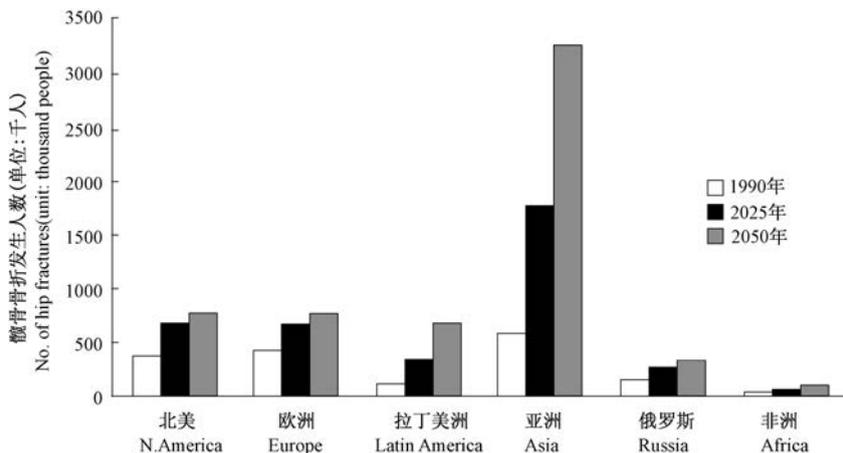


图1 1990,2025,2050年世界主要地区髋部骨折发生情况

Fig. 1 Incidence of hip fractures in major regions of the world in 1990, 2025, and 2050

资料来源: Cooper C, Campion G, Melton III LJ. (1992). [4]

基-1,4-萘醌),根据醌环3位侧链结构和饱和双链数量分为三种形式(图2):

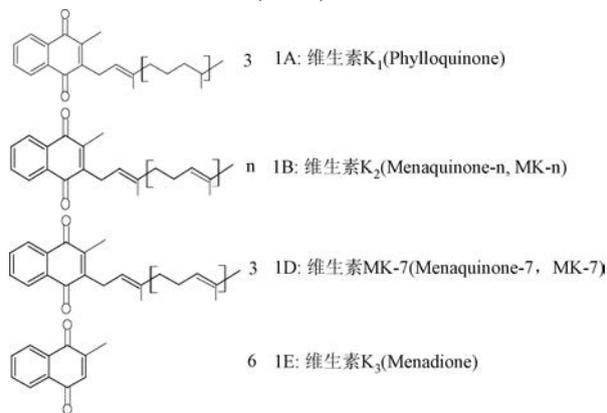


图2 维生素K生化结构

Fig. 2 Chemical structure of vitamin K

(1)维生素K₁或称叶绿醌(Phylloquinone):含一个醌环及1条拥有4个异戊二烯单位侧链,其中1个单位为不饱和。天然合成的维生素K₁是西方人群膳食维生素K的主要来源,在绿叶蔬菜和一些植物油中含量丰富,例如羽衣甘蓝和菠菜380~440 μg/100 g,西兰花和卷心菜145~180 μg/100 g,豆油或菜籽油125~195 μg/100 g,棉花籽油和橄榄油55~66 μg/100 g,氢化植物黄油100 μg/100 g^[8,9]。

(2)维生素K₂(Menaquinone-n, MK-n):是一族甲基萘醌类,含一个醌环及1条有不同数目的饱和和异戊二烯单位,目前该类单位共有13个^[10]。MK-n主要由肠道细菌合成,其中MK-4还能通过膳食维生素K₁或哺乳动物体内的维生素K₃转化获得^[11,12]。食源性MK-n可从肉,鱼,蛋,奶,肝脏,牛

油和发酵大豆中获取,例如鸡蛋黄或奶制品含MK-4 60~80 μg/100 g;发酵豆类含MK-7高达1000 μg/100 g,各类奶酪含MK-9 40~50 μg/100 g^[13,14]。

(3)维生素K₃或称甲萘醌(Menadiolone):仅有一个醌环,是一种人工合成形式的水溶性维生素K,主要作为饲料添加剂在畜牧业中使用。

2.2 生理功能

维生素K以氢醌(KH₂)形式激活r-谷氨酸羧化酶(r-glutamyl carboxylase),将维生素K依赖性蛋白(Vitamin K dependant proteins, VKDPs)前体谷氨酸(glutamic acid, Glu)残基羧化为r-羧基谷氨酸(r-carboxyglutamic acid, Gla),从而促进蛋白与钙离子结合^[15]。整个羧化必须依赖包括醌(K), KH₂, 维生素K-2,3环氧化物(KO),维生素K环氧化物还原酶(VKOR),醌还原酶(quinone reductase),氧及二氧化碳共同参与的循环反应^[16]。华法林(Warfarin)等香豆类素抗凝剂可抑制VKOR活性而导致KH₂缺乏,使蛋白质丧失与钙离子结合的能力。

18个VKDPs可由肝脏,骨,软骨及大量的软组织合成。凝血蛋白由肝脏合成,因子II(凝血酶原), VII, IX, X具有促凝血功能;蛋白C, Z, S有抑制促凝作用。骨蛋白由骨细胞外基质成骨细胞合成并参与骨骼分解代谢,包括骨钙素(osteocalcin, OC)或称骨Gla蛋白(bone Gla protein, BGP),基质Gla蛋白(matrix Gla protein, MGP)及S蛋白。

(1)BGP是含3个Gla的非胶原骨蛋白,与骨基质中羟磷灰石的钙离子有很强亲和力^[17]。羧化BGP融入骨骼,而未羧化部分则释放入血。活性维

生素 D, $1, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 可促进 BGP 在骨骼的合成^[18]。动物实验证实 BGP 虽然不会影响骨吸收和骨钙化, 但会限制骨质形成^[19]。在缺乏维生素 K 时, 血清 BGP 羧化率减少, 与钙离子结合能力下降, 促使成骨细胞丧失生物活性。

(2) MGP 含 5 个 Gla 残基, 存在于骨骼, 软骨, 心, 肺, 肾, 血管平滑肌细胞及软骨细胞等软组织^[17, 20-22]。动物研究发现缺乏 MGP 小鼠会出现动脉及软骨钙化, 身材短小, 骨折或骨质稀少等疾病, 证实 MGP 有抑制组织钙化功能^[23, 24]。

(3) S 蛋白含 11 个 Gla 残基, 由成骨细胞, 肝脏及心, 脑, 脾和肾等软组织合成^[25, 26]。目前在骨骼中的功能尚不明确。

除一组转膜蛋白 (PRGP1, PRGP2, TMG3, TMG4) 功能不明确, 其余 Gla 蛋白都有其功能特点: 富谷氨酸蛋白调节细胞外钙离子浓度, 绑定胶原蛋白, 促进软骨形成和组织钙化^[27]; Periostin 蛋白可调节血管内皮细胞移动及增生而促进血管生成; 转甲状腺蛋白参与甲状腺激素及视黄醇结合蛋白的转运; Gas6 蛋白促进细胞存活和预防凋亡, 调节中枢和外周神经系统中神经元及神经胶质细胞的趋化, 分裂及生长^[28]。

2.3 膳食参考摄入量

2001 年, 美国根据维持健康人群 (包括成人, 青少年, 儿童及婴儿) 凝血功能所需维生素 K_1 含量建立了维生素 K 日常适宜摄入量 (AI)。北美根据年龄和性别区分: ≥ 19 岁男性为 $120 \mu\text{g}/\text{天}$, ≥ 19 岁女性及孕妇为 $90 \mu\text{g}/\text{天}$, $14 \sim 18$ 岁青少年为 $75 \mu\text{g}/\text{天}$, $9 \sim 13$ 岁儿童为 $60 \mu\text{g}/\text{天}$, $4 \sim 8$ 岁儿童为 $55 \mu\text{g}/\text{天}$, $1 \sim 3$ 岁儿童为 $30 \mu\text{g}/\text{天}$, $7 \sim 12$ 月婴儿为 $2.5 \mu\text{g}/\text{天}$, $0 \sim 6$ 月婴儿为 $2.0 \mu\text{g}/\text{天}$ ^[29, 30]。目前世界各国均未建立可耐受最高摄入量 (UL)。由于 K_3 具有毒性, 建议摄入量不宜超过 $5 \text{mg}/\text{d}$ ^[30]。除肠道吸收不良, 肝脏疾病, 服用干扰维生素 K 代谢药物或营养不良外, 常食用绿色蔬菜和植物油的健康成人维生素 K 缺乏性低。但刚出生婴儿自身缺乏促凝血因子 (II, VII, IX, X), 肝脏未成熟或母乳缺乏维生素 K, 由此容易缺乏维生素 K 并导致出血高危性^[30, 31]。为预防新生儿出血性疾病, 北美国家已针对出生 6 小时以内新生儿推荐肌肉注射 $0.5 \text{mg} \sim 1.0 \text{mg}$ 维生素 K_1 ^[32]。

2.4 营养评价

目前评估维生素 K 营养状况的常用生化指标包括: 凝血酶原前体蛋白 (PIVKA-II)、血清维生素

K, 羧化不全骨钙素。在维生素 K 缺乏时, PIVKA-II 因不能羧化而大量释放入血, 敏感性高, 常用单克隆抗体酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测其血清水平。血清维生素 K 水平会随着膳食或补剂维生素 K 摄入量的增加而快速明显提高, 普遍采用高效液相色谱法 (HPLC) 来检测。血清 ucOC 与血清维生素 K 保持反相关系, 测量方法包括酶联免疫吸附剂测定法 (ELISA) 和羟基磷灰石法 (HAP)。

3 在骨健康方面的研究

3.1 观察性研究

3.1.1 膳食维生素 K: 北美及欧洲大量观察性研究表明食用高含量维生素 K_1 能够降低髌部骨折风险和髌部及腰椎部骨密度。美国护士健康研究 (Nurses' Health Study) 以及福莱明翰心脏研究 (Framingham Heart Study) 资料显示, 食用较少含量维生素 K_1 ($< 105 \text{mcg}/\text{d}$) 人群有较高髌部骨折风险性^[33, 34]。挪威 10 年观察研究也认为维生素 K_1 与老年人髌部骨折风险成负相关性^[35]。Yaegashi 对 118 500 日本人群的髌部骨折和维生素 K 摄入量水平进行分析后发现, 经常食用富含维生素 K_1 绿色蔬菜的人群有明显低的髌部骨折发生率^[36]。Booth 对参与美国福莱明翰后代研究 (Framingham Offspring Study) 的 1479 女性和 1112 男性 (平均 58.5 岁) 进行分析, 指出维生素 K_1 可改善早期绝经女性髌部或腰椎部骨密度^[37]。最近一项研究也表明膳食维生素 K_1 对欧洲女性 (平均 50 岁) 的骨密度有保护作用^[38]。但有趣的是, 丹麦骨质疏松预防研究对平均年龄为 50 岁女性经过 5 年和 10 年的随访后并没有发现维生素 K_1 与骨密度变化及骨折的关系。根据分析, 该研究人群的日常维生素 K_1 摄入量偏低 (平均 $67 \mu\text{g}/\text{d}$) 和未控制雌激素可能是其结果差异的主要原因^[39]。日本研究认为经常食用富含 MK-7 纳豆的人群有明显低髌部骨折发生率及骨密度丢失^[36, 40]。但挪威最新研究却未发现 MK-7 与髌骨骨折的关联性^[35]。中国目前还未实现大样本人群相关研究。研究资料的缺乏导致 MK-7 与骨健康的关系还有待明确。

3.1.2 维生素 K 营养状况: 早期法国横截面与前瞻性研究就指出, % ucOC 是确定老年妇女髌部骨折风险性提高的重要标记物^[41, 42]。最近日本研究也检测到血清维生素 K_1 与老年妇女腰椎骨折的负相关性^[43]。

表1 膳食维生素 K 和骨健康的关系-观察性研究总结

Table 1 Summary of the observational studies of the association between dietary vitamin K and bone health

研究方法及持续时间	人数及年龄	平均摄入量	观察部位	相关性	文献(8)
观察性研究;10年 美国护士健康研究《Nurses' Health Study》	女性: 72 327人 平均年龄: 50岁	K ₁ : 169 μg/d	髌部骨折 (n=270)	负相关	Feskanich D, et al. 1999 ^[33]
观察性研究;7年 美国福莱明翰心脏研究《Framingham Heart Study》	女性: 553人 男性: 335人 平均年龄: 75岁	K ₁ : 163 ± 115 μg/d(女性) 143 ± 97 μg/d(男性)	髌部骨折 (n=44) 髌部及腰椎骨密度	负相关 无	Booth SL, et al. 2000 ^[34]
观察性研究;10年 挪威霍达兰健康研究《Hordaland Health Study》	女性: 1 569人 男性: 1 238人 平均年龄: 73岁	K ₁ : 63 μg/d(女性), 72 μg/d(男性) MK-7: 63 μg/d(女性), 72 μg/d(男性)	髌部骨折 (n=225)	负相关(仅 K ₁)	Apalset EM, et al. 2011 ^[35]
观察性研究;5年 美国福莱明翰后代研究《Framingham Offspring Study》	女性: 1 479人 男性: 1 112人 平均年龄: 58.5岁	K ₁ : 171 ± 103 μg/d(女性) 153 ± 115 μg/d(男性)	髌部及腰椎骨密度	正相关(仅女性)	Booth SL, et al. 2003 ^[37]
观察性研究;10年 苏格兰基础人口骨质疏松性骨折风险研究《Ecosse Population-based Osteoporosis fracture risk Study》	女性: 3 199人 平均年龄: 50岁	K ₁ : 103 ± 44 μg/d	髌部及腰椎骨密度	正相关	Macdonald HM, et al. 2008 ^[38]
观察性研究;10年 丹麦骨质疏松预防研究《Danish Osteoporosis Prevention Study》	女性: 2 016人 平均年龄: 50岁	K ₁ : 67 μg/d	髌部及腰椎骨折 (n=360) 髌部及腰椎骨密度	无 无	Rejnmark L, et al. 2006 ^[39]
横截面研究 2002年日本髌骨骨折发生率国家调查 2001年日本国家营养调查	女性: 93 100人 男性: 25 400人 平均年龄: 不明确	K ₁ : 不明确 MK-7: 不明确	髌部骨折 (n=118 500)	负相关 负相关	Yaegashi Y, et al. 2008 ^[36]
观察性研究;3年 日本基础人群骨质疏松研究《Japanese Population-based Osteoporosis Study》	未绝经女性: 394人 平均年龄: 34岁 已绝经女性: 555人 平均年龄: 64岁	MK-7: 90 μg/d(未绝经女性) 105 μg/d(已绝经女性)	髌部骨密度	正相关	Ikeda Y, et al. 2006 ^[49]

2004年美国科学家首次将男性群体纳入研究对象,并将女性群体按绝经状态及使用雌激素状态进行分类后对他们的骨密度进行监测。结果表明高浓度血清维生素 K₁ 和低浓度 ucOC 不仅能促进老年男性髌部骨密度的提高,也能增强未服用雌激素绝经妇女腰椎部骨密度^[44]。但一些日本研究却提出女性腰椎骨密度状况与维生素 K 营养状况没有关联性^[43]。经过分析后发现,差异性结果可能是由于各项研究设计不一致:研究对象(北美 vs. 欧洲 vs. 亚洲),维生素 K 营养状态测量方法(% ucOC; HAP vs. ELISA; 血清维生素 K; HPLC vs. LC-QPCI-MS)和骨质测量方法(BMD vs. BQU)^[43-46]。目前儿童研究结果也存在矛盾。美国认为好的维生素 K 营养状态能延缓女童骨重建,% ucOC 与腰椎骨矿含量保持正相关;高含量血清维生素 K₁ 与髌部及腰椎骨矿含量没有关系^[47]。但丹麦科学家认为维生素 K 营养状态不能预防女童的骨重建,% ucOC 与全身或腰椎骨矿含量保持负相关^[48]。

3.2 干预性研究

3.2.1 维生素 K₁ 补剂:荷兰研究对 79 名女性运动员进行 2 年的观察,结果显示单纯高剂量维生素 K₁ (10 mg/d) 并不能改善年轻女性髌部及腰椎骨密度^[49]。苏格兰研究也指出单纯补充维生素 K₁ (0.2 mg/d) 对老年妇女髌部及桡骨远端的骨丢失没有延缓作用^[50]。目前维生素 K₁ 联合其他营养素防治骨质疏松的作用仍存在复杂性:

Braam 采用随机双盲安慰剂对照法对 155 名平均 55 岁的健康妇女骨密度进行为期 3 年监测。结果显示每日服用 1 mg 维生素 K 补剂只对老年女性髌部骨密度的下降有改善,但对腰椎骨密度无影响^[51]。Binkley 在其 1 年的研究中发现,维生素 K (1 mg/d) 联合维生素 D 及钙剂对老年妇女髌部及腰椎骨密度下降程度均无明显缓解作用^[52]。Bolton 研究认为老年妇女日常服用 0.2 mg 维生素 K₁, 1 000 mg 钙和 10 μg 维生素 D 可提高桡骨远端骨密度,但不能预防髌部骨密度减少^[50]。Booth 对 185 名老

年男性及267名老年女性(平均68.5岁)进行3年骨密度分析。根据性别随机分成维生素K₁组(0.5 mg/d)和非维生素K₁组。两组每日接受相同剂量复合维生素,600 mg钙和10 μg维生素D。结果两组人员的髌部,腰椎及全身总骨密度变化都无明显差异,认为0.5 mg/d的维生素K₁联合其他营养素并不能防治美国老年人骨密度丢失^[53]。加拿大Cheung对440名骨质疏松老年妇女进行4年观察后指出,高剂量维生素K₁(5 mg/d)联合高钙剂(1500 mg/d)和高剂量维生素D(20 μg/d)同样不能延缓老年女性髌部,腰椎及桡骨远端骨密度降低,但可用于预防骨折^[54]。近期希腊报道老年女性持续一年混合服用0.1 mg维生素K(K₁或MK-7)补剂,钙剂和维生素D,其腰椎及全身总骨密度明显增

加。该研究将115名老年女性(平均60岁)随机分成4组:1)安慰剂组;2)CaD组(800 mg/d钙剂和10 μg/d维生素D);3)CaDK₁(0.1 mg/d维生素K₁和CaD组);4)CaDK₂(0.1 mg/d维生素MK-7和CaD组)。相比安慰剂组全身总骨密度变化(↓0.001 g/cm²),服用维生素K的两组骨密度有明显提高(↑0.012 g/cm²)。CaD组(↓0.008 g/cm²)及安慰剂组(↓0.033 g/cm²)腰椎骨密度持续下降,维生素K组却有所改善(CaDK₁组↑0.017 g/cm², CaDK₂组↑0.006 g/cm²)^[55]。

总体来说,大部分研究方案包括维生素K₁剂量,其他营养素剂量,样本数量,年龄,骨健康状态及研究时间等都存在明显差异,所以目前维生素K₁补剂对骨健康的作用还不能做出明确结论。

表2 维生素K₁补剂对骨健康的作用-干预性研究总结

Table 2 Summary of the interventional studies of the effect of vitamin K₁ supplementation on bone health

人数及年龄	时间	剂量和形式	测量部位	作用	文献(7)
女性:244人(健康) 平均年龄:68岁	2年(苏格兰)	1°:安慰剂 2°:维生素K ₁ (0.2 mg/d) 3°:维生素D(10 μg/d)+钙(1000 mg/d) 4°:维生素K ₁ (0.2 mg/d)+维生素D(10 μg/d)+钙(1000 mg/d)	髌部骨密度 桡骨远端骨密度	无 增加(4°组)	Bolton SC, et al. 2007 ^[50]
女性:267人 男性:185人(健康) 平均年龄:68.5岁	3年(美国)	1°:复合维生素+维生素D(10 μg/d)+钙(600 mg/d) 2°:维生素K ₁ (0.5 mg/d)+复合维生素+维生素D(10 μg/d)+钙(600 mg/d)	髌部骨密度 腰椎骨密度 全身骨密度	无 无 无	Booth SL, et al. 2008 ^[53]
女性:155人(健康) 平均年龄:55岁	3年(荷兰)	1°:安慰剂 2°:镁(150 mg/d)+锌(10 mg/d)+钙(500 mg/d)+维生素D(8 μg/d) 3°:维生素K ₁ (1 mg/d)+镁(150 mg/d)+锌(10 mg/d)+钙(500 mg/d)+维生素D(8 μg/d)	髌部骨密度 腰椎骨密度	骨丢失下降(3°组) 无	Braam LAJLM, et al. 2003a ^[51]
女性:79名运动员 平均年龄:27岁	2年(荷兰)	1°:安慰剂 2°:维生素K ₁ (1 mg/d)	髌部骨密度 腰椎骨密度	无 无	Braam LAJLM, et al. 2003b ^[49]
女性:381人(健康) 平均年龄:62岁	1年(美国)	1°:安慰剂+钙(630 mg/d)+维生素D(10 μg/d) 2°:维生素K ₁ (1 mg/d)+钙(630 mg/d)+维生素D(10 μg/d) 3°:MK-4(45 mg/d)+钙(630 mg/d)+维生素D(10 μg/d)	髌部骨密度 腰椎骨密度	无 无	Binkley N, et al. 2009 ^[52]
女性:440人(骨质疏松) 平均年龄:59岁	4年(加拿大)	1°:安慰剂+钙(1500 mg/d)+维生素D(20 μg/d) 2°:维生素K ₁ (5 mg/d)+钙(1500 mg/d)+维生素D(20 μg/d)	髌部骨密度 腰椎骨密度 桡骨远端骨密度 骨折	无 无 无 下降(2°组)	Cheung AM, et al. 2008 ^[54]
女性:115人(健康) 平均年龄:60岁	1年(希腊)	1°:安慰剂 2°:钙(800 mg/d)+维生素D(10 μg/d) 3°:维生素K ₁ (0.1 mg/d)+钙(800 mg/d)+维生素D(10 μg/d) 4°:MK-7(0.1 mg/d)+钙(800 mg/d)+维生素D(10 μg/d)	全身骨密度 腰椎骨密度	增加(2°,3°,4°组) 增加(3°,4°组)	Kanellakis S, et al. 2012 ^[55]

3.2.2 MK-4 补剂

日本大量干预性研究报告日常摄入 45 mg MK-4 补剂对老年妇女骨健康有治疗作用。一份包含 13 项临床研究的 meta 资料指出,老年妇女在连续服用 6 个月以上 MK-4 补剂(45 mg/d)后其骨密度提高,并且髌骨和椎骨骨折风险率分别下降 77% 和 60%^[56]。但这份综评的各项研究样本数量偏低,均少于 100 人。有趣的是,近期一项随机双盲安慰剂对照研究对 4378 名骨质疏松日本老年妇女进行持续 4 年的观察发现,无论是单一摄入 MK-4(45 mg/d)或联合钙剂均对腰椎骨折没有防治作用^[57]。近期美国公布的研究报告也指出高剂量 MK-4 对北美老年妇女髌部和腰椎骨密度缺乏改善作用,该项研究结果与 2007 年荷兰为期 3 年的研究结论保持一致。但在骨矿含量方面,美国研究认为 MK-4 不能改善髌部骨矿含量,而欧洲研究却观察 MK-4 对髌部骨矿含量的下降有缓解作用^[52,58]。总之, MK-4 制剂对骨健康的有效性还需采用更大实验样本和更长研究期限进行综合分析。

4 结束语

大量观察性研究指出,维生素 K₁ 和 MK-7 可提高老年人髌部或腰椎骨密度以及降低髌部骨折率。维生素 K 对儿童骨健康的研究目前只局限于女性儿童群体,并且研究结论之间存在差异。针对男性成人和男性儿童的研究资料非常缺乏。虽然日本大量干预性研究认为 MK-4 补剂对老年妇女骨丢失和骨折有积极预防作用,但是亚洲中国群体观察资料的缺乏以及北美欧洲研究结果的矛盾导致维生素 K 在骨健康中的有效性仍需进一步明确。总之,促进更多观察及干预性研究的开展,研究方案标准化的制定,研究数据的有效对比可能是解决当前许多科学研究结论存在争论的关键。

【参 考 文 献】

- [1] Consensus development conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis[J]. Osteoporos int, 1991, 1: 114-7.
- [2] Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures [J]. Osteoporos Int, 2006, 17: 1726-33.
- [3] Institutes of Health. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy [J]. JAMA, 2001, 285(6): 785-95.
- [4] Cooper C, Campion G, Melton III LJ. Hip Fractures in the Elderly: A World-Wide Projection [J]. Osteoporos int, 1992, 2: 285-9.
- [5] China Health Promotion Foundation. China White Paper: Osteoporosis Prevention and Treatment [J]. Chin J Health Management, 2009, 3(3): 148-154.
- [6] Luo L & Xu L. Study on direct economic-burden and its risk factors of osteoporotic hip fracture [J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2005, 26(9): 669-672.
- [7] Dam H. The anti-hemorrhagic vitamin of the chick: Occurrence and Chemical[J]. Nature, 1935, 135: 1273-85.
- [8] Damon M, Zhang NZ, Haytowitz DB, et al. Phylloquinone (vitamin K-1) content of vegetables[J]. J Food Compos Anal, 2005, 18: 751-8.
- [9] Peterson JW, Muzzey KL, Haytowitz D, et al. Phylloquinone (vitamin K-1) and dihydrophyloquinone content of fats and oils [J]. JAOCS, 2002, 79: 641-6.
- [10] Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition [J]. Annu Rev Nutr, 1995, 15: 399-417.
- [11] Thijssen HHW, Drittij-Reijnders MJ. Vitamin K distribution in rat tissues: dietary phylloquinone is a source of tissue menaquinones-4[J]. Br J Nutr, 1994, 72: 415-25.
- [12] Shearer MJ, Bach A, Kohlmeier M. Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health [J]. J Nutr, 1996, 26(4): 1181S-6S.
- [13] Schurgers LJ, Vermeer C. Determination of phylloquinone and menaquinones in food. Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations[J]. Haemostasis, 2000, 30: 298-307.
- [14] Kamao M, Suhara Y, Tsugawa N, et al. Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women[J]. J Nutr Sci Vitaminol, 2007, 53(6): 464-70.
- [15] Newman P, Shearer MJ. Vitamin K metabolism. In: Quinn PJ, vitamins[J]. New York: Plenum Press, 1998: 455-88.
- [16] Berkner KL, Runge KW. The physiology of vitamin K nutrition and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis[J]. J Thromb Haemost, 2004, 2: 2118-32.
- [17] Binkley NC, Suttie JW. Vitamin K nutrition and osteoporosis [J]. J Nutr. 1995, 125(7): 1812-21.
- [18] Price PA, Baukol SA. 1, 25-dihydroxy vitamin D3 increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells[J]. J Biol Chem, 1980, 255(24): 11660-3.
- [19] Ducy P, Desbois C, Boyce B, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice[J]. Nature, 1996, 382: 448-52.
- [20] Hale JE, Fraser JD, Price PA. The identification of matrix Gla protein in cartilage[J]. J Biol Chem, 1988, 263(12): 5820-4.
- [21] Fraser JD, Price PA. Lung, heart, and kidney express high levels of mRNA for the vitamin K-dependent matrix Gla protein. Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase[J]. J Biol Chem, 1988, 263(23): 11033-6.
- [22] Luo G, DSouza R, Hogue D, et al. The matrix Gla protein gene is a marker of the chondrogenesis cell lineage during mouse

- development[J]. *J Bone Miner Res*, 1995, 10: 325-34.
- [23] Murshed M, Schinke T, McKee MD, et al. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins[J]. *J Cell Biol*, 2004, 165(5): 625-30.
- [24] Luo G, Ducy P, McKee MD, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein [J]. *Nature*, 1997, 386: 78-81.
- [25] Maillard C, Ducy P, McKee MD, et al. Protein-S, a Vitamin K-Dependent Protein, Is a Bone Matrix Component Synthesized and Secreted by Osteoblasts [J]. *Endocrinology*, 1992, 130(3): 1599-604.
- [26] Benzakour O, Gely A, Lara R, et al. Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S, Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM. *Medicine /Sciences (Paris)*, 2007, 23(10): 826-33. Retrieved April 10, 2013, from http://www.edk.fr/reserve/revues/ms_papier/e-docs/00/00/0B/72/document_article.md.
- [27] Leonor Cancela M, Conceição N, Laizé V. Gla-Rich Protein, a New Player in Tissue calcification[J]? *Adv Nutr*. 2012, 3(2): 174-181.
- [28] Ferland G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions[J]. *Adv Nutr*, 2012, 3(2): 204-12.
- [29] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc [M]. Washington, DC, National Academy Press, 2001: 162-196. Retrieved April 10, 2013, from http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=10026&page=162.
- [30] Health Canada. Dietary Reference Intake: Reference values for vitamins. Retrieved April 15, 2013, from http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/nutrition/reference/table/ref_vitam_tbl-eng.php.
- [31] Ferland G. Vitamin K [M]. In: Bowman BA, Russell RM, eds. Present Knowledge in Nutrition. 9th ed. Volume 1. Washington, DC; ILSI Press, 2006, 220-30.
- [32] American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn; Controversies concerning vitamin K and the newborn [J]. *Pediatrics*, 2003, 112: 191-2.
- [33] Feskanich D, Weber P, Willett WC, et al. Vitamin K intake and hip fractures in women; a prospective study [J]. *Am J Clin Nutr*, 1999, 69(1): 74-9.
- [34] Booth SL, Tucker KL, Chen H, et al. Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2000, 71(5): 1201-8.
- [35] Apalset EM, Gjesdal CG, Eide GE, et al. Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures: The Hordaland Health Study [J]. *Bone*, 2011, 49: 990-95.
- [36] Yaegashi Y, Onoda T, Tanno K, et al. Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K [J]. *Eur J Epidemiol*, 2008, 23: 219-25.
- [37] Booth SL, Broe KE, Gagnon DR, et al. Vitamin K intake and bone mineral density in women and men [J]. *Am J Clin Nutr*, 2003, 77(2): 512-6.
- [38] Macdonald HM, McGuigan FE, Lanham-New SA, et al. Vitamin K1 intake is associated with higher bone mineral density and reduced bone resorption in early postmenopausal Scottish women: no evidence of gene-nutrient interaction with apolipoprotein E polymorphisms [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87: 1513-20.
- [39] Rejnmark L, Vestergaard P, Charles P, et al. No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17: 1122-32.
- [40] Ikeda Y, Iki M, Morita A, et al. Intake of fermented soybeans, natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women; Japanese Population-Based Osteoporosis (JPOS) Study [J]. *J Nutr*, 2006, 136(5): 1323-8.
- [41] Szulc P, Chapuy MC, Meunier PJ, et al. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study [J]. *Bone*, 1996, 18(5): 487-8.
- [42] Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, et al. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1997, 82(3): 719-24.
- [43] Tsugawa N, Shiraki M, Suhara Y, et al. Low plasma phyloquinone concentration is associated with high incidence of vertebral fracture in Japanese women [J]. *J Bone Miner Metab*, 2008, 26: 79-85.
- [44] Booth SL, Broe KE, Peterson JW, et al. Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2004, 89(10): 4904-9.
- [45] Zofkova I, Hill M, Palicka V. Association Between serum undercarboxylated osteocalcin and bone density and/or quality in early postmenopausal women [J]. *Nutrition*, 2003, 19: 1001-5.
- [46] McLean RR, Booth SL, Kiel DP, et al. Association of dietary and biochemical measures of vitamin K with quantitative ultrasound of the heel in men and women [J]. *Osteoporos Int*, 2006, 17(4): 600-7.
- [47] Kalkwarf HJ, Khoury JC, Bean J, et al. Vitamin K, bone turnover, and bone mass in girls [J]. *Am J Clin Nutr*, 2004, 80: 1075-80.
- [48] O' Connor E, Mølgaard 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 [J]. *British Journal of Nutrition*, 2007, 97: 661-6.
- [49] Braam LAJLM, Knapen MHJ, Geusens P, et al. Factors affecting bone loss in female endurance athletes: a two-year follow-up study [J]. *Am J Sports Med*, 2003b, 31: 889-95.
- [50] Bolton SC, McMurdo ME, Paterson CR, et al. Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 (phyloquinone) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women [J]. *J Bone Miner Res*, 2007, 22: 509-19.

- [51] Braam LAJLM, Knapen MHJ, Geusens P, et al. Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age[J]. *Calcif Tissue Int*, 2003a, 73: 21-26.
- [52] 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]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(6): 983-91.
- [53] Booth SL, Dallal G, Shea MK, et al. Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(4): 1217-23.
- [54] Cheung AM, Tile L, Lee Y, et al. Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia (ECKO trial): a randomized controlled trial[J]. *PLoS Medicine*, 2008, 5(10): e196: 1461-72.
- [55] Kanellakis S, Moschonis G, Tenta R, et al. Effect of Vitamin K on Bone Metabolism[J]. *Calcif Tissue Inter*, 2012, 90: 251-265.
- [56] 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[J]. *Arch Intern Med*, 2006, 166: 1256-61.
- [57] 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 15mg menatetrenone capsules[J]. *J Bone Miner MeTab*, 2009, 27(1): 66-75.
- [58] Knapen MHJ, Schurgers LJ, Vermeer C. Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women[J]. *Osteoporos Int*, 2007, 18: 963-972.

(收稿日期: 2013-06-21)

(上接第 1202 页)

【参 考 文 献】

- [1] Dong WT, Song M. Exploration of the bone microenvironment changes of Postmenopausal osteoporosis. *Jin Yao Tong Za Zhi*, 2007, 28(6): 524-526.
- [2] Xu ST, Ge BF, Xu YK. *Practical Orthopedics*. Fourth Edition. Beijing: People's Medical Publishing, 2012: 1517-1526.
- [3] Zhang XZ. *Osteoporosis basic and clinical research*. Shanghai: Science and Technology Education Press of Shanghai, 2003: 231-234.
- [4] Xue QD. Bad habits and osteoporosis. *Sheng Huo Jian Kang*, 6: 27.
- [5] Wu FT, Hu CL, Fang YF, et al. Prevalence and Influencing Factors of Osteoporosis among Mid-aged and Elderly Community Residents. *Chinese General Practice*, 2011, 14(5B): 1540-1542.
- [6] Hu Q, Lu QB. Progress in the treatment of osteoporosis. *Journal of Changchun University of Traditional Chinese Medicine*, 2012, 28(4): 735-737.
- [7] Kang X, Liu RH, Wang XJ. Advances on Studies of Anti-osteoporosis Applications and Mechanisms by Herba Epimedii and Fructus Ligustri Lucidi. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae*, 2012, 18(21): 331-333.
- [8] Meng DH, An LP, Sheng H. Research progress of Traditional Chinese Medicine in Osteoporosis. *Henan Zhongyi Zazhi*, 2013, 33(5): 656-657.
- [9] Song JM. Study on Health Education of osteoporosis According to "Disease Prevention theory" of TCM. Guangzhou: Guangzhou University of Chinese Medicine, 2010.
- [10] Zhou P, Li J, Wo LQ, et al. Clinical Study on Treatment of Spleen Deficiency Type Postmenopausal Osteoporosis with Guiluyangu Decoction. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*, 2013, 30(5): 529-533.
- [11] Osteoporosis and Bone Mineral Disease Branch of Chinese Medical Association. *Diagnosis and Treatment Guidelines of Primary Osteoporosis*. *Chinese Journal of Osteoporosis and Bone Mineral Research*, 2011, 4(1): 2-16.
- [12] Lu HC, Wu YQ, Huang CH, et al. Effects of percutaneous kyphoplasty for Osteoporotic vertebral compression fractures. *Orthopedic Journal of China*, 2013, 21(4): 403-405.
- [13] Song JZ, Xiao SX, Xu SL. Comparative study of PFNA, PFN and Gamma nail fixation for the treatment of osteoporotic intertrochanteric fractures. *Zhongguo Zhongyi Gushangke Zazhi*, 2013, 21(3): 52-53.

(收稿日期: 2013-05-03)

维生素K在人类骨健康中的作用

作者: 龙燕, 张昌华, LONG Yan, ZHANG Changhua
作者单位: 龙燕, LONG Yan (加拿大蒙特利尔大学, 蒙特利尔H3C 3J7), 张昌华, ZHANG Changhua (贵州省人民医院, 贵州贵阳, 550002)
刊名: 中国骨质疏松杂志

ISTIC

英文刊名: Chinese Journal of Osteoporosis

年, 卷(期): 2013(11)

参考文献(58条)

1. [Consensus development conference Prophylaxis and treatment of osteoporosis](#) 1991
2. [Johnell O; Kanis JA An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures](#) 2006
3. [Institutes of Health Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy](#) 2001(06)
4. [Cooper C; Campion G; Melton III LJ Hip Fractures in the Elderly: A World-Wide Projection](#) 1992
5. [China Health Promotion Foundation China White Paper: Osteoporosis Prevention and Treatment](#) 2009(03)
6. [Luo L & Xu L Study on direct economic-burden and its risk factors of osteoporotic hip fracture](#) [期刊论文]-[Chinese Journal of Epidemiology](#) 2005(09)
7. [Dam H The anti-hemorrhagic vitamin of the chick: Occurrence and Chemical](#) 1935
8. [Damon M; Zhang NZ; Haytowitz DB Phylloquinone \(vitamin K-1\) content of vegetables](#) 2005
9. [Peterson JW; Muzzey KL; Haytowitz D Phylloquinone \(vitamin K-1\) and dihydrophylloquinone content of fats and oils](#) 2002
10. [Suttie JW The importance of menaquinones in human nutrition](#) 1995
11. [Thijssen HHW; Drittij-Reijnders MJ Vitamin K distribution in rat tissues: dietary phylloquinone is a source of tissue menaquinones-4](#) 1994
12. [Shearer MJ; Bach A; Kohlmeier M Chemistry, nutritional sources, tissue distribution and metabolism of vitamin K with special reference to bone health](#) 1996(04)
13. [Schurgers LJ; Vermeer C Determination of phylloquinone and menaquinones in food Effect of food matrix on circulating vitamin K concentrations](#) 2000
14. [Kamao M; Sahara Y; Tsugawa N Vitamin K content of foods and dietary vitamin K intake in Japanese young women](#) 2007(06)
15. [Newman P; Shearer MJ Vitamin K metabolism](#) 1998
16. [Berkner KL; Runge KW The physiology of vitamin K nutriture and vitamin K-dependent protein function in atherosclerosis](#) 2004
17. [Binkley NC; Suttie JW Vitamin K nutrition and osteoporosis](#) 1995(07)
18. [Price PA; Baukol SA 1,25-dihydroxy vitamin D3 increases synthesis of the vitamin K-dependent bone protein by osteosarcoma cells](#) 1980(24)
19. [Ducy P; Desbois C; Boyce B Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice](#) 1996

20. [Hale JE;Fraser JD;Price PA The identification of matrix Gla protein in cartilage 1988\(12\)](#)
21. [Fraser JD;Price PA Lung heart and kidney express high levels of Mrna for the vitamin K-dependent matrix Gla protein Implications for the possible functions of matrix Gla protein and for the tissue distribution of the gamma-carboxylase 1988\(23\)](#)
22. [Luo G;D'Souza R;Hogue D The matrix Gla protein gene is a marker of the chondrogenesis cell lineage during mouse development 1995](#)
23. [Murshed M;Schinke T;McKee MD Extracellular matrix mineralization is regulated locally, different roles of two gla-containing proteins 2004\(05\)](#)
24. [Luo G;Ducy P;McKee MD Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein 1997](#)
25. [Maillard C;Ducy P;McKee MD Protein-S, a Vitamin K-Dependent Protein, Is a Bone Matrix Component Synthesized and Secreted by Osteoblasts 1992\(03\)](#)
26. [Benzakour O;Gely A;Lara R Fonctions nouvelles de Gas-6 et de la protéine S, Facteurs vitamine K-dépendants et ligands des récepteurs tyrosine kinase de la famille TAM 2007\(10\)](#)
27. [Leonor Cancela M;Conceição N;Laizé V Gla-Rich Protein, a New Player in Tissue calcification 2012\(02\)](#)
28. [Ferland G Vitamin K and the nervous system:an overview of its actions 2012\(02\)](#)
29. [Food and Nutrition Board;Institute of Medicine Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc 2001](#)
30. [Health Canada Dietary Reference Intake:Reference values for vitamins 2013](#)
31. [Ferland G Vitamin K 2006](#)
32. [American Academy of Pediatrics Committee on Fetus and Newborn:Controversies concerning vitamin K and the newborn 2003](#)
33. [Feskanich D;Weber P;Willett WC Vitamin K intake and hip fractures in women:a prospective study 1999\(01\)](#)
34. [Booth SL;Tucker KL;Chen H Dietary vitamin K intakes are associated with hip fracture but not with bone mineral density in elderly men and women 2000\(05\)](#)
35. [Apalset EM;Gjesdal CG;Eide GE Intake of vitamin K1 and K2 and risk of hip fractures:The Hordaland Health Study 2011](#)
36. [Yaegashi Y;Onoda T;Tanno K Association of hip fracture incidence and intake of calcium, magnesium, vitamin D, and vitamin K 2008](#)
37. [Booth SL;Broe KE;Gagnon DR Vitamin K intake and bone mineral density in women and men 2003\(02\)](#)
38. [Macdonald HM;McGuigan FE;Lanham-New SA Vitamin K1 intake is associated with higher bone mineral density and reduced bone resorption in early postmenopausal Scottish women:no evidence of gene-nutrient interaction with apolipoprotein E polymorphisms 2008](#)
39. [Rejnmark L;Vestergaard P;Charles P No effect of vitamin K1 intake on bone mineral density and fracture risk in perimenopausal women 2006](#)

40. [Ikeda Y;Iki M;Morita A Intake of fermented soybeans,natto, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women:Japanese Population-Based Osteoporosis \(JPOS\) Study 2006\(05\)](#)
41. [Szulc P;Chapuy MC;Meunier PJ Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture:a three year follow-up study 1996\(05\)](#)
42. [Vergnaud P;Garnero P;Meunier PJ Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women:the EPIDOS Study 1997\(03\)](#)
43. [Tsugawa N;Shiraki M;Suhara Y Low plasma phylloquinone concentration is associated with high incidence of vertebral fracture in Japanese women 2008](#)
44. [Booth SL;Broe KE;Peterson JW Associations between vitamin K biochemical measures and bone mineral density in men and women 2004\(10\)](#)
45. [Zofkova I;Hill M;Palicka V Association Between serum undercarboxylated osteocalcin and bone density and/or quality in early postmenopausal women 2003](#)
46. [McLean RR;Booth SL;Kiel DP Association of dietary and biochemical measures of vitamin K with quantitative ultrasound of the heel in men and women 2006\(04\)](#)
47. [Kalkwarf HJ;Khoury JC;Bean J Vitamin K, bone turnover, and bone mass in girls 2004](#)
48. [O' Connor E;Mølgaard C;Michaelsen KF Serum percentage undercarboxylated osteocalcin, a sensitive measure of vitamin K status, and its relationship to bone health indices in Danish girls 2007](#)
49. [Braam LAJLM;Knapen MHJ;Geusens P Factors affecting bone loss in female endurance athletes:a two-year follow-up study 2003](#)
50. [Bolton SC;McMurdo ME;Paterson CR Two-year randomized controlled trial of vitamin K1 \(phylloquinone\) and vitamin D3 plus calcium on the bone health of older women 2007](#)
51. [Braam LAJLM;Knapen MHJ;Geusens P Vitamin K1 supplementation retards bone loss in postmenopausal women between 50 and 60 years of age 2003](#)
52. [Binkley N;Harke J;Krueger D Vitamin K treatment reduces undercarboxylated osteocalcin but does not alter bone turnover, density, or geometry in healthy postmenopausal North American women 2009\(06\)](#)
53. [Booth SL;Dallal G;Shea MK Effect of vitamin K supplementation on bone loss in elderly men and women 2008\(04\)](#)
54. [Cheung AM;Tile L;Lee Y Vitamin K supplementation in postmenopausal women with osteopenia \(ECKO trial\):a randomized controlled trial 2008\(10\)](#)
55. [Kanellakis S;Moschonis G;Tenta R Effect of Vitamin K on Bone Metabolism 2012](#)
56. [Cockayne S;Adamson J;Lanham-New S Vitamin K and the Prevention of Fractures:Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials 2006](#)
57. [Inoue T;Fujita T;Kishimoto H Randomized controlled study on the prevention of osteoporotic fractures \(OF study\):a phase IV clinical study of 15mg menatetrenone capsules 2009\(01\)](#)
58. [Knapen MHJ;Schurgers LJ;Vermeer C Vitamin K2 supplementation improves hip bone geometry and bone strength indices in postmenopausal women 2007](#)