

维生素 K2 在骨质疏松中的研究进展

张倩楠 李春艳

首都医科大学附属北京积水潭医院 北京 100035

摘要：维生素 K2 是一种由肠道细菌合成的天然维生素，属于脂溶性维生素。目前有大量的研究支持维生素 K2 在改善骨骼健康、防治骨质疏松等方面的关键功能。尽管目前研究结果中还有许多尚待解决的问题，但维生素 K2 对骨骼健康的正向作用已经可以初步得到证实，它通过抑制成骨细胞凋亡、改善骨密度、促进骨重塑与骨形成、降低骨折发生率等一系列机制发挥作用。本综述着重从维生素 K2 的生理功能，对骨代谢的影响和对骨质疏松的预防、治疗作用以及相关实验检测方法等方面来介绍近年来维生素 K2 在临床研究和应用中的进展，旨在为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；骨密度；骨重塑；成骨细胞；骨折

引言

维生素是人体所需的微量营养素，它们不仅是结构蛋白及酶的重要辅助因子，也参与各种生理和生物过程，缺乏维生素会对人类的健康造成严重后果。维生素 K 族化合物，又叫凝血维生素，具有叶绿醌生物活性，化学性质都较稳定，能耐酸、耐热，但对光敏感，也易被碱和紫外线分解，最早由 Henrik Dam 在研究鸡体内的胆固醇代谢时发现。维生素 K 族化合物是一种具有异戊二烯类侧链的萘醌类化合物，包含维生素 K1、维生素 K2、维生素 K3 和维生素 K4 等。

维生素 K2 是一种天然存在的脂溶性维生素，以其独特的生物活性而著称，这种活性成分源自于其萘醌基团的结构，该基团是叶绿醌的衍生物。在人体所需的维生素 K 中，维生素 K2 也是唯一具有这种生物活性的形式。维生素 K2 可以由人体内的肠道菌群合成，并被人体利用进行各类代谢过程。维生素 K1 和 K3 在人体中并不能直接发挥其功能，它们需要在肝脏中经过一系列的生物转化过程，最终变成维生素 K2 的形式后，才能被人体有效地吸收和利用。^[1]由此可见，维生素 K2 发挥着重要作用，具有较高的研究价值。

过往研究显示，维生素 K 缺乏会导致出血性障碍、凝血功能障碍、骨密度恶化和脂肪吸收不良等疾病，而在骨骼健康方面具体的作用似乎还有待研究。在过去二十年中，越来越多的证据支持和证明维生素 K 在骨骼健康中的重要作用。骨质疏松症 (osteoporosis) 作为最常见、发病率最高的骨代谢疾病，与维生素 K 族化合物存在紧密的关系。维生素

K2 作为维生素 K 族化合物发挥作用至关重要的一环，其与骨骼健康、骨质疏松的关系也在研究中不断得到证实。因此，本文聚焦于维生素 K2 在防治骨质疏松、促进人体骨骼健康中的研究进展，综合分析维生素 K2 对人体骨骼健康各项指标的影响。

1. 维生素 K2 的简介

1.1 维生素 K2 分类及其功能概述

维生素 K2 (MK-n 系) 化合物总共有 14 种，其中四烯甲萘醌 (MK-4) 和 MK-7 作用最为关键。MK-4 在体内代谢中起重要作用，目前已有许多研究关注 MK-4 在不同代谢指标上的作用，如 Koitaya N 等实验证明，低剂量补充 MK-4 有益于维持绝经后骨质疏松妇女的骨骼健康^[2]，熊豆，谢笔钧，孙智达等验证了 MK-4 对类胡萝卜素氧化的保护效果，保留率可提高至原来的 2 倍^[3]，MK-4 软胶囊联合唑来膦酸序贯治疗也被验证为治疗高龄骨质疏松的有效手段^[4]，MK-4 的作用还在不断地得到探索和丰富，由于其生理功能的多样性日益受到重视。MK-7 的功能多、作用久、活性强，通过刺激成骨细胞分化促进骨形成，提高骨形成标志物水平 (例如碱性磷酸酶、胰岛素样生长因子)，增强骨转换，通过 γ -谷氨酰基化调节细胞外骨骼基质矿化，还可以通过其抗分解代谢活性 (减少破骨细胞分化和抑制成骨细胞凋亡)，抑制骨吸收，MK-7 的生物活性、生物利用度和血浆半衰期均优于 MK-4 和维生素 K1，在防治骨质疏松中的作用更加明显^[5]。

1.2 维生素 K2 的代谢过程

维生素 K2 在某些食物中含量较高，例如纳豆和奶酪等。但是人们通常通过饮食摄入的维生素 K2 量可能不足以满足身体需求，此时，人体肠道细菌的合成作用对于维持足够的维生素 K2 水平显得尤为重要。维生素 K1 在绿色植物中含量丰富，但人体对维生素 K1 的吸收和利用效率不是很高。而维生素 K2 具有显著的生物效能，在人体内的利用率明显高于维生素 K1。而维生素 K1 往往会通过转化成为维生素 K2，从而提高利用效率。^[6] 维生素 K2 作为 γ -谷氨酸羧化酶的辅酶，参与到骨相关维生素 K 依赖性蛋白质羧化的过程，骨钙素（osteocalcin, OC）是这类蛋白质中最为重要的一种，它是成骨细胞与破骨细胞活性的直接反映者，是成骨细胞功能和骨质矿化的特殊标志物，维生素 K2 与 OC 存在强相关性，可通过作用于 OC 来调节骨代谢影响骨健康，调节骨吸收、骨基质矿化与成骨细胞分化等。

除此之外，维生素 K2 还涉及到类固醇异质物受体(SXR)所驱动的基因转录调控过程。在成骨细胞中，增强 Tsk、Matn2、CD14 和 Msx2 等特定基因的表达，有助于胶原蛋白的聚集，促进成骨细胞的增殖，以及提高成骨细胞的活性。同时抑制 Fas 在成骨细胞中的表达，抑制成骨细胞凋亡，维持成骨细胞数量，促进骨形成。

2. 骨质疏松研究进展概述

骨质疏松是最为常见的代谢性骨疾病，主要表现为骨密度下降，骨微结构破坏，造成骨脆性增加，骨量减少，从而易于发生骨折的全身性骨病，发病原因多样，可分为原发性和继发性两大类，其中原发性骨质疏松症可分为绝经后骨质疏松症、老年性骨质疏松症和特发性骨质疏松症。目前骨质疏松的实验室诊断主要是通过对血液、活体组织等进行实验分析。^[7] 科学评价和判断全身骨代谢的动态变化及骨代谢的活性，对骨质疏松临床诊断与鉴别诊断、疗效观察，以及骨代谢疾病的调控机制研究具有重要意义。

虽然骨质疏松不完全等于骨丢失，但临床上依然广泛使用骨密度来做骨质疏松症的诊断和治疗效果评估，然而，骨密度依然有不能忽略的限制性，因为它在某种程度上只反映了总体骨量，无法提供有关骨微结构、重塑率、固有组织材料性质等信息，而脆性骨折的发生与这些因素之间有密切的关系。^[8] 因此，在评估某一项指标与骨质疏松的关系时，应考虑到其对骨形成、骨重塑、骨折风险等一系列评估因素

的作用，全方位展示其对骨质疏松的影响。除了骨折评估、超声成像、断层扫描外，还有一系列新兴技术用以协助骨质疏松症的防治，如基于机电阻抗、刺激反应、微波频率的方法等，尽管新兴技术已经得到了令人鼓舞的初步结果，但依然需要进一步研究以证明它们有助于诊断骨质疏松症的潜力。维生素 K2 作为骨质疏松潜在的可应用检验指标之一，其测量与参考范围的建立也对骨质疏松防治有重要临床意义。

3. 维生素 K2 与骨质疏松

3.1 维生素 K2 与骨密度的关系

维生素 K 族化合物是多种骨蛋白合成过程中不可或缺的辅助因子，能够促进成骨细胞合成骨钙素，而骨钙素中的谷氨酸残基必须经过 γ -羧基化后，才能发挥其生物学功能。羧基化的骨钙素能够与钙离子(Ca²⁺)及羟磷灰石结合，促进骨骼矿化过程。这一羧基化过程必须要有维生素 K 族化合物的参与。研究指出，维生素 K2 在提高人体骨密度方面比其他类型的维生素 K 更为有效。

在营养剂量范围，维生素 K1 与维生素 K2 对人体宏观骨密度都有贡献，但只有 MK-4 是通过改善骨微观形态及矿化结晶度来增强骨强度；MK-7 通过“香叶酰香叶酰”效应比 MK-4 更有效。^[9] 目前也有许多前瞻性研究，用以评估维生素 K2 对骨密度变化的影响，证实它们之间的正相关关系。

MK-4、MK-7 对于不同骨健康情况的绝经后妇女骨密度的积极影响已经得到证实。在一项为期两年的随机对照试验中，以骨质减少/骨质疏松影响的绝经后妇女为实验人群，比较了维生素 D、MK-4、维生素 D+MK-4 与正常饮食对 BMD 的影响，其中 MK-4 组在 18 个月时开始骨密度增加。^[10] 而在另一项类似的随机试验中，Knapen 等人研究了接受安慰剂或 MK-7（180 微克/天）胶囊治疗 3 年的健康绝经后妇女；其研究显示第一年，两组的骨丢失率相似，但 3 年后，即使在调整了年龄和 BMI 后，与安慰剂相比，MK-7 对骨健康产生了积极影响。^[11] 这两项随机试验分别证明了 MK-4 与 MK-7 对于不同骨健康情况的绝经后妇女的骨密度产生的积极影响。

维生素 K2 对骨密度的影响与人群异质性有一定关联，因此，在其他人群中 MK-4、MK-7 对骨健康的作用还需进一步研究。有多项研究报道，对于绝经后骨质疏松女性，补充维生素 K2 可以改善椎骨密度，骨折发生率也有较为显著

的差异，而对于非骨质疏松女性，补充维生素 K2 后骨密度的变化和骨折发生率都与对照组没有显著差异，这一观点在我国学者进行的荟萃分析中也得到了验证^[12]。这些研究提示维生素 K2 对骨密度的影响可能受到人群、干预、随访和结果方面的异质性干扰，在这方面的明确结论依然有待探究。

此外，研究发现，慢性肾脏病患者多数会缺乏维生素 K，主要是由于对抑制骨钙化的高度需求导致的维生素 K 缺乏，加之患者的低钾低磷的饮食要求，会影响维生素 K 的摄入，以及一些常用处方药物可能会破坏维生素 K 的回吸收，均会加剧维生素 K 的缺乏状况。有效补充维生素 K 族化合物尤其是维生素 K2，可有效增加慢性肾脏病患者骨强度、抑制血管钙化。^[13]因此，慢性肾脏病患者的维生素 K2 含量的监测和有效补充意识需要引起重视。

3.2 维生素 K2 引 Ca²⁺ 入骨 促进骨形成与骨重塑

既往研究表明，维生素 K2 可促进 ALP 表达的增加，也可通过 Msx2 刺激成骨细胞分化^[14]。目前被业界普遍认可的维生素 K2 促进骨形成的作用机制主要是前者：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。^[9]

增强成骨细胞形成、促进成骨细胞分化是骨质疏松性骨缺损修复的重要策略，维生素 K2 通过成骨细胞促进骨形成是研究突破口之一。去卵巢大鼠被广泛应用于模拟绝经后骨质疏松，它是原发性骨质疏松中占比较大、发病率较高的一类疾病。在去卵巢大鼠的模型中，维生素 K2 与甲状旁腺激素进行的联合治疗比单一治疗更能增加骨质疏松性颅骨缺损的骨形成，并促进成骨细胞的分化，这可能是治疗骨质疏松相关缺陷的有利办法。^[15]

除了与 PTH 联合治疗之外，与钙、维生素 D、双膦酸盐类、地舒单抗（Denosumab）类药物的联合治疗也是常见的影响骨转化、骨重构、骨流失的联合用药。Gigante 等首次比较了单一维生素 K 及联合维生素 D 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向成骨细胞表达分化，为协同增效作用提供了微观实验依据。而在另一项对比试验中去卵巢致骨质

疏松（Ovariectomy, OVX）的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，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。^[16] 我国的最新研究中，联合使用地舒单抗与维生素 K2 治疗女性绝经后骨质疏松临床疗效更佳，对骨转换标志物（BTMs）的显著影响也被证实。^[17]

人体缺乏维生素 K2 时，单纯补充钙剂可能不仅无法达到预期的补钙效果，还可能带来健康风险，维生素 K2 不足时，血液中的钙离子无法有效地转化为骨钙，可能会导致钙在关节软骨、血管、肾脏等部位异位沉积，从而增加患关节软骨钙化、骨刺、骨性关节炎、动脉硬化等疾病的风险。维生素 K2 可帮助钙从错误的地方转移到骨骼中，而维生素 D3 可促进钙的吸收和利用，研究表明二者联合应用不仅促进了钙的吸收，还提高了成骨细胞的功能，同时抑制了破骨细胞的活动，共同构成了补钙的双重保障。^[18] 维生素 K2 具有帮助成骨细胞分泌的初级骨钙素羧化，变成活性骨钙素，活化的骨钙素对钙离子具有独特的亲和力，可以引 Ca²⁺ 入骨，智能调节钙离子沉积，从而促进血液中的钙离子沉积入骨，防止软组织和血管钙化，对动脉硬化，骨与关节病变、高血压，以及帕金森症都有不可替代的抑制和修复作用。

维生素 K2 与不同的药物联合治疗均显示出比药物本身更显著的治疗效果，对骨转换标志物、成骨细胞分化等因素显示出积极影响，这种积极影响为维生素 K2 与不同药物联合治疗的临床应用提供了可能性，展示出维生素 K2 广阔的应用场景与应用前景。

3.3 维生素 K2 与骨折风险的相关性

在不同人群中，低血浆维生素 K 浓度与骨折风险增加相关。这些数据在北欧老年和亚洲老年中观察到，但在髌部骨折发生率的增加日本普通人群中观察到。在 30-88 岁的健康亚洲女性中也观察到这种负相关。我国研究也得到结果，维生素 K2 可以通过加强骨组织强度、改善骨成分比例作为预防和治疗椎体骨质疏松性骨折的药物选择之一。

但维生素 K2 在全人群骨折发生率中的积极影响尚不能完全确认，在骨折高危患者中，它的积极作用似乎在一定程度上消失或被掩盖。一些对比研究支持维生素 K 摄入对骨折风险的影响缺乏证实，如 Kawana 等人测量了椎体和髌关节骨折患者的循环 K1、MK-4 和 MK-7 的循环水平，没有观察到显著差异，尽管大多数患者的维生素 K1、MK-4 和

MK-7水平可以作为结果的影响因素之一。低循环维生素K水平和共提取的脂质的干扰使血浆中维生素K水平的测量在分析上具有挑战性。^[19]

4. 维生素K2的检测方式

由于维生素K2含量较低,目前维生素K2的实验室检测方法精密度的有限,对低含量的人群检测结果偏差较大,面对这种检测的现状,需要建立较高精密度的维生素K2检测方法,为临床提供精准的数据报告。因此,为患者提供更精准的诊断治疗,建立更高精密度的维生素K2的检测方法尤为重要。

液相色谱-串联质谱(LC-MS/MS)是一种具有高选择性、高灵敏度、可同时测量的等优点的新兴测量技术,该技术可以同时检测血清中不同浓度的多种分析物,而不影响任何其他蛋白质的水平,采用该方法具有较好的精密度和定量限可对血清维生素K和维生素D水平进行评价和验证,从而证实MK-7状态与骨质疏松症的显著相关性,为骨质疏松患者的诊断提供新的思路和线索。^[20]

5. 总结展望

在近二十年的研究中,维生素K族化合物对一些骨形成标志物有益的影响已经得到了初步的证实,其与防治骨质疏松、保护骨骼健康之间紧密的联系已经逐渐浮出水面,但由于研究多在亚洲人群中样本进行,且在绝经前和绝经后妇女、健康人群和骨质疏松高危人群中展示出明显的异质性,没有足够的证据数据支持补充维生素K族化合物在临床上广泛应用,更没有实施高精密度的检测方法提供精准的检测,需要进行更大规模、更长时间的实用主义研究,并阐明现有的对比数据。

参考文献:

[1] 朱进伟,桂王艳,张安源,彭湘屏.维生素K2的相关合成研究及前景展望[J].中国抗生素杂志,2020,45(07):646-654.

[2] KOITAYA N, EZAKI J, NISHIMUTA M, et al. Effect of low dose vitamin K2 (MK-4) supplementation on bio-indices in postmenopausal Japanese women.[J]. Journal of Nutritional Science and Vitaminology,2009,55(1):15-21.

[3] 熊豆,谢笔钧,孙智达.甲基萘醌MK-4对类胡萝卜素在模拟胃液中氧化的保护作用[J].华中农业大学学报,2020,39(2):102-111.

[4] 王春华,卫高,秦鹏涛,等.四烯甲萘醌软胶囊和唑来膦酸序贯治疗中高龄骨质疏松症的效果[J].临床医学,2023,43(1):92-94.

[5] 周建烈,陈杰鹏,段丽丽,等.维生素K2(MK-7)防治骨质疏松的作用机制研究进展[J].中国骨质疏松杂志,2019,25(4):539-545.

[6] 郭彬,胡雪松,彭方毅.维生素K对骨质疏松症的研究进展[J].中国医药导报,2018,15(7):47-50.

[7] 张萌萌,徐又佳,侯建明,程海涛,张岩,张智海,赵国阳,张东伟,史晓林,黄宏兴,葛继荣,张秀珍,李英华,吴涤,吴岩,杨书满,徐辉,邓伟民,王永福,李毅中,郑洪新,胡玲.骨质疏松实验室诊断及影响因素专家共识2022[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(09):1249-1259.

[8] 吴敏辉,唐昌焯,代越星,等.不同灰度阈值的骨质疏松性骨小梁3D模型的力学性能差异[J].中国组织工程研究,2023,27(36):5766-5770.

[9] 方瑞斌,雷泽,刘忠厚.维生素K2与骨健康[J].中国骨质疏松杂志,2013,19(2):191-198.

[10] Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women. Maturitas 2002;41:211 - 21.

[11] Knapen MHJ, Drummen NE, Smit E, Vermeer C, Theuwissen E. Three-year low-dose menaquinone-7 supplementation helps decrease bone loss in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int 2013;24:2499 - 507.

[12] 胥小琴,张丹,陶新城,等.维生素K2防治绝经后骨质疏松症作用的荟萃分析[J].中国骨质疏松杂志,2021,27(12):1780-1787.

[13] 魏乐,张静,张艳茹.维生素K2和维生素K1对血液透析患者血管钙化的影响[J].临床医学,2024,44(4):108-110.

[14] N. Listed, Retraction for Igarashi et al., Vitamin K induces osteoblast differentiation through pregnane X receptor-mediated transcriptional control of the Mx2 gene, Mol. Cell Biol. 34 (2014)918.

[15] WENG, SHE-JI, YAN, DE-YI, GU, LI-JUN, et al. Combined treatment with vitamin K2 and PTH enhanced

bone formation in ovariectomized rats and increased differentiation of osteoblast in vitro[J]. *Chemico-biological interactions*,2019,300101-110. DOI:10.1016/j.cbi.2019.01.012.

[16] 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 cell. *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*, 2008, 22(1): 35-44

[17] 齐明宇, 刘权祥. 维生素 K2 与地舒单抗联合治疗女性绝经后骨质疏松疗效分析 [J]. *北华大学学报 (自然科学版)*, 2022, 23 (04): 510-513.

[18] 任保亮. 补钙新搭档——维生素 K2[J]. *科学生活*, 2024, (10): 82-83.

[19] Alonso N, Meinitzer A, Fritz-Petrin E, Enko D, Herrmann M. Role of vitamin K in bone and muscle metabolism. *Calcif Tissue Int.* 2023;112(2):178 - 96.

[20] Chunyan L, Cuiying L, Ziqing K, et al. Determination of vitamin K1, MK-4, MK-7 and D levels in human serum of

postmenopausal osteoporosis women based on high stability LC-MS/MS: MK-7 may be a new marker of bone metabolism.[J]. *Annals of nutrition & metabolism*, 2023, 79(3).

作者简介:

张倩楠 (1995—), 汉族, 河南省商丘市, 学历是大学本科学士学位, 工作于首都医科大学附属北京积水潭医院, 初级检验技师职称。

通讯作者: 李春艳 (1988—), 女, 汉族, 河北省沧州市, 学历是博士研究生, 工作于首都医科大学附属北京积水潭医院, 特聘副研究员职称。

基金项目:

国家自然科学基金委员会, 青年科学基金项目, SORBS2 高表达介导的细胞周期停滞参与左室心肌致密化不全心肌病的机制研究, 基金号: 82100257;

首都医科大学附属北京积水潭医院, 科研优才计划, 基于钙磷代谢通路探讨 CSE 调控绝经后妇女骨质疏松疾病的作用以及机制研究, 基金号: JSTYC202306。