

维生素 K₂ 与绝经后骨质疏松症

Relationship between Vitamin K₂ and postmenopausal osteoporosis

石继祥, 曹成福, 成翔宇

SHI Jixiang, CAO Chengfu, CHENG Xiangyu

【关键词】 骨质疏松, 绝经后; 维生素 K₂ Key words Osteoporosis postmenopausal Vitamin K₂

绝经后骨质疏松症 (postmenopausal osteoporosis PMO) 是以雌激素水平下降致骨代谢高转换, 从而使破骨细胞 (osteoclast OC) 及骨小梁丢失增多, 骨折风险增高为主要特征的常见骨科疾患, 居代谢性骨病第 1 位, 目前尚无安全有效的根治方法。为此, 国内外学者不断探索, 近年来试图采用维生素 K₂ (Vitamin K₂, VK₂) 防治 PMO, 并取得相当进展, 现综述如下。

1 VK₂ 的 PMO 动物模型实验研究

雌激素缺乏后骨高转换, 导致 OC 增加, 骨小梁丢失, PMO, 以骨折高风险为特征, 可用去卵巢动物 (OVX) 精确模拟。因为卵巢切除术后大鼠可出现骨密度 (bone mineral density, BMD) 显著下降及骨质疏松改变, 它已被作为雌激素缺乏, 绝经后骨丢失的理想模型^[1]。

众多动物实验已证实给予 VK₂ 可预防 OVX 大鼠诱导的骨丢失^[2-5]。Akijama 等^[2] 的研究表明: 50 mg/kg 的 VK₂ 即可抑制股骨 BMD 及骨小梁数量的降低, 并仅在 2 周之内就可改善其他骨参数。然而与之相反的是, Binkley 等^[6] 发现 VK₂ 对 OVX 大鼠的骨转换或股骨远端 BMD 无益。该研究使用了等效剂量的 VK₂ (50 mg/kg) 3 个月。分析这种差异性结果的出现, 可能由于: 第一, 研究的时限, Binkley 研究的时间是 1 个月, Akijama 的是 2 周, 可能就会导致结果不一样; 第二, 使用不同品系的大鼠可能导致差异^[7]; 第三, VD₃ 及缺 Ca²⁺ 饮食的细微差别可能是原因之一。研究者设想 VK 可能在缺 VD₃ 及 Ca²⁺ 时效果最佳。但是, 先前研究发现 6 个月后起效, 这已得到后续研究支持, 即 30 mg/kg 的剂量至少 6 个月显效^[5,7]。除了 Binkley 等研究的阴性结果, 最新的研究均支持先前的实验结果, 也就是 VK₂ (30 mg/kg) 使用 6 个月可明显预防 OVX 大鼠脊柱及股骨的脆性及骨丢失^[5]。

OVX 同时也是演示与 OP 相关的骨显微结构退变的理想模型。OVX 且缺 Ca²⁺ 的大鼠给予 VK₂ (30 mg/kg) 8 周, 进行三维骨小梁显微结构检测发现, 骨小梁体积、连接性及复合性均显著地被保持 (骨干约 55%)^[4]。VK₂ 对股骨强度的保护作用以及对其机械强度下降的阻止作用亦为 Shinishi 等^[5] 最

新的 OVX 研究所支持。Hara 等^[8] 给予 OVX 大鼠 VK₂ 同时灌服 VD₃ (0.3 mg/kg 每周 3 次), 8 周后显示其较单独给予 VK₂ 组显示更高的 BMD、骨皮质厚度及骨强度。Iwamoto 等^[9] 的研究亦认为 VK₂ 对 OVX 大鼠的 BMD 有作用效应在体内受 25-(OH) D₃ 水平的影响, 仅在喂饲含 VD₃ 饮食大鼠中有重要意义。

Iwamoto 等^[10] 给 OVX 大鼠皮下注射 VK₂ (30 mg/kg 每周 2 次) 8 周, 则发现其骨小梁体积而不是皮质区较不使用 VK₂ 者显著增加, 他们下结论说 VK₂ 更趋向于保护骨小梁。Iwamoto 等^[11] 的后续研究表明 VK₂ 在体外可抑制 OC 分化因子 (ODF) 及其配体的表达, 降低酒石酸盐拮抗性酸性磷酸酶活性, 抑制单核细胞形成, 同时诱导 OC 凋亡等, 从而使 VK₂ 可延缓 OVX 大鼠的骨高转换, 防止骨吸收, 并可促进其骨形成。虽然 VK₂ 对 BMD 的作用效应很温和, 但它还是在调节骨代谢、降低 OP 骨折风险上发挥着重要作用。Kobayashi 等^[12] 研究 VK₂ 与骨质量的关系, 结果发现 VK₂ 可增加低 M g²⁺ 摄入大鼠 (骨质量低下动物模型) 骨骼的最大负荷及弹性模量, 但对其骨矿物质含量 (bone mineral content, BMC) 并无影响; 阿仑膦酸钠则在增加最大负荷的同时, BMC 也升高。低 M g²⁺ 饮食可升高大鼠“骨矿含量/骨基质”比值, 而 VK₂ 可抑制这种比值的上升, 提示“骨矿含量/骨基质”可能是骨质量的重要因素, 而 VK₂ 可提高骨质量。

2 VK₂ 的 PMO 临床应用研究

OP 的发生率在绝经后妇女中很高。很多临床实验已经证实 VK₂ 可诱导 PMO 妇女骨丢失的恢复。Ushioyama 等^[13] 的临床对照实验中, 172 例 OP 及骨量减少妇女 (BMD < 0.98 g/cm²) 被随机分成 VK₂ 组, VD₃ 组, VK₂ + VD₃ 组, 及安慰剂组, 治疗 24 个月。结果 VK₂ + VD₃ 组用药后 BMD 显著增加 4.92 ± 7.89%, 而单纯 VK₂ 组的 BMD 尽管较安慰剂组增加 0.135 ± 5.44%, 但无统计学意义。然而, 18 和 24 个月的统计分析发现, VK₂ 组的 BMD 较安慰剂组有显著增加。该研究中, VK₂ 与 VD₃ 联合应用比 VK₂ 或 VD₃ 单独使用更有效。

Iwamoto 等^[14] 在实验中对 17 例 PMO 妇女给予 VK₂ (45 mg/kg) 1 年, 结果发现 VK₂ 能遏制其脊柱 BMD 的降低, 与 19 例 PMO 对照组相比有轻度上升 0.23 ± 0.47%, 后者按规律其 BMD 应下降 -2.87 ± 0.51%。Zittermann^[15] 以 VK₁

* 基金项目: 上海市重点学科项目 (第二期) (NQ T0303);
上海中医药大学附属普陀医院 上海市普陀区中心医院骨科, 上海 200062

为对照进行 OP 治疗研究, 结果高剂量的 VK_2 制剂 MK-4 可显著阻止 OP 患者进一步的骨矿物质丢失以及骨折风险增加。

Iwamoto 等^[9]将 92 例 PMO 妇女 (年龄 55~81 岁), 随机分作 4 组: VK_2 (45 mg/kg) 组, VD_3 (0.75 mg/kg) 组, $VK_2 + VD_3$ (剂量同前) 组, 乳酸钙 (每天 2 g) 组。用药 2 年, 结果 VK_2 和 VD_3 组较乳酸钙组 BMD 增加显著, 而联合应用则有协同作用, 腰椎 BMD 显著增加了 1.35%。

许多二膦酸盐被用于 OP 的治疗, 如依替膦酸钠、阿仑膦酸钠及利塞膦酸盐。这些药物通常被认为在提高 BMD 上比 VK 更有效, 同时二者存在协同作用。Iwamoto 等^[16]最近的随机实验表明: VK_2 与二膦酸盐合用可降低 PMO 患者的骨折风险, 98 例 PMO 妇女中, 23 例单纯给 VK_2 (45 mg/kg) 者 2 例骨折; 25 例单纯给依替膦酸钠 (每天 200 mg, 每 3 个月使用 2 周) 者 2 例骨折; 24 例单纯给乳酸钙者骨折 6 例; $VK_2 +$ 依替膦酸钠组 26 例仅有 1 例出现骨折。Hinuma 等^[17]经实验认为: 阿仑膦酸钠 (药品名 Fosamax) 通过诱导 OC 凋亡来促进皮质骨生长, 而 VK_2 对骨小梁及骨皮质形成的作用并不造成对二膦酸盐及 OC 凋亡的干扰, 并认为 VK_2 与二膦酸盐联合使用可在 OP 预防中起累积作用。

3 VK_2 使用的安全性

对于 VK_2 的使用, 许多学者担心其会造成血液高凝状态, 从而增加血栓形成类疾病风险。然而大量临床实验采用 VK_2 剂量超过每天 40 mg 但未有高凝血状态不良反应的报道^[13-18, 20]。动物及临床实验都支持 VK_2 不影响止血活性的结论。Ronden 等^[21]在研究中给予大鼠 VK_2 250 mg/kg 每日 1 次, 连用 10 d 结果血小板凝集及凝血功能未见明显变化。Asakura 等^[18]的临床实验中, 29 名老年 OP 患者使用 VK_2 (15 mg 饭后 0.5 h 每日 3 次) 12 周, 监测结果发现所有止血指标均保持在正常范围内。Ushiroyan 等^[13]的另一实验中, 使用 VK_2 (每天 45 mg) 联合 VD_3 (每天 1 mg) 治疗 PMO, 检测 BMD 及止血指标, 结果凝血及纤溶均有所增加, 但平衡后仍在正常值范围, 未观察到不良反应。

值得一提的是, 双香豆类抗凝药如华法林 (Warfarin) 等与 VK_2 的凝结效应存在拮抗作用, 大约只需 1 mg 左右的 VK_2 即可抵消其作用^[22]。因此, 需抗凝治疗者 VK_2 禁用。

4 小结与展望

总之, 维生素 K_2 作为谷氨酸 γ -羧化酶的辅酶, 可参与 BGP 中谷氨酸的 γ -位羧基化, 从而促进骨矿盐沉积, 最终促进骨形成, 并阻止骨过度吸收。许多研究均证实 VK_2 对 BMD 降低为特征的 PMO 类疾病的有效性。动物及临床实验表明 VK_2 具有治疗 OP 的潜能, 且来源广泛、价格便宜, 这种治疗在日本及其他国家已被广泛使用, 每天 45 mg 为常用剂量。

与二膦酸盐制剂和 (或) VD_3 联合使用, VK_2 疗效将被增强, VK_2 与 VD_3 及二膦酸盐存在协同作用, 故临床采用“二联”或“三联”用药来防治 PMO 可能更有优势。这种联合治疗方法应被广泛推荐给绝经后发生骨质疏松的妇女, 从而进行骨折的预防。

随着 VK_2 陆续被一些国家试用于骨质疏松症的防治, 有资料显示部分患者使用后可出现轻微的胃肠道反应, 有严重

肝功能损害者大量应用可进一步影响其肝功能^[23]。同时 VK_2 参与骨代谢的很多问题仍未明了, 因此 VK_2 应用于临床治疗 PMO 的合适剂量、用药时间、临床注意事项将有待于进一步深入探讨。

参考文献

- Plaza SM, Lamson DW. Vitamin K_2 in bone metabolism and osteoporosis. *Ann Med Rev*. 2005, 10(1): 24-35.
- Akijama Y, Hara K, Kobayashi M, et al. Inhibitory effect of vitamin K_2 (menatetrenone) on bone resorption in ovariectomized rats: a histomorphometric and dual energy X-ray absorptiometric study. *Jpn J Pharmacol* 1999; 80: 67-74.
- Hara K, Akijama Y, Ohkawa I, et al. Effects of menatetrenone on prednisolone-induced bone loss in rats. *Bone* 1993; 14: 813-818.
- Mawatari T, Mura H, Higashi H, et al. Effect of vitamin K_2 on three-dimensional trabecular microarchitecture in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1810-1817.
- Shiraishi A, Higashi S, Masaki T, et al. A comparison of alfacalcidol and menatetrenone in the treatment of bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 69-79.
- Binkley N, Kueger D, Engelke J, et al. Vitamin K supplementation does not affect ovariectomy induced bone loss in rats. *Bone* 2002; 30: 897-900.
- Akijama Y, Hara K, Ohkawa I, et al. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993; 62: 145-153.
- Hara K, Kobayashi M, Akijama Y. Effect of combined treatment with vitamin K_2 and 1,25-dihydroxyvitamin D_3 on bone loss in ovariectomized rats. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 118: 231-240.
- Iwamoto J, Takeda T, Ichinura S. Treatment with vitamin D_3 and/or vitamin K_2 for postmenopausal osteoporosis. *Keio J Med* 2003; 52: 147-150.
- Iwamoto J, Takeda T, Yeh JK, et al. Effect of vitamin K_2 on cortical and cancellous bones in ovariectomized young rats. *Maturitas* 2003; 44: 19-27.
- Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Effects of vitamin K_2 on osteoporosis. *Curr Pharm Des* 2004; 10(21): 2557-2576.
- Kobayashi M, Hara K, Akijama Y. Vitamin K_2 and bone quality. *Clin Calcium* 2005; 15(7): 49-55.
- Ushiroyan A, Takeda A, Ueki M. Effect of continuous combined therapy with vitamin K_2 and vitamin D_3 on bone mineral density and coagulation. *Brynopsis function in postmenopausal women*. *Maturitas* 2002; 41: 211-221.
- Iwamoto J, Koshi S, Noguchi S, et al. A longitudinal study of the effect of vitamin K_2 on bone mineral density in postmenopausal women: comparative study with vitamin D_3 and estrogen/progestin therapy. *Maturitas* 1999; 31: 161-164.
- Zittermann A. Effects of vitamin K on calcium and bone metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001; 4(6): 483-487.
- Iwamoto J, Takeda T, Ichinura S. Combined treatment with vitamin K_2 and bisphosphonate in postmenopausal women with osteoporosis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 751-756.
- Hinuma Y, Nakahama K, Fujita H, et al. Vitamin K_2 and geranylgeraniol: its side chain component inhibited osteoclast formation in a different manner. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 314: 24-30.
- Asakura H, Miyoshi S, Ontachi Y, et al. Vitamin K administration to elderly patients with osteoporosis induces no hemostatic activation even in those with suspected vitamin K deficiency. *Osteoporos Int* 2001; 12: 996-1000.
- Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, et al. Vitamin K_2 (menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 15: 515-521.
- Orino H, Shiraki M, Tamita A, et al. Effects of menatetrenone on the

• 病例报告 •

浮膝损伤漏诊腘动脉损伤 1例

Misdiagnosis of popliteal artery injury in traumatic floating knee a report of 1 case

赵治伟, 李小玲, 汤金城

ZHAO Zhiwei, LI Xiaoling, TANG Jincheng

关键词 膝损伤; 创伤和损伤 **Key words** Knee injuries Wounds and injuries

患者, 女, 23岁, 以车祸致伤头部, 右下肢体后伴血液循环及感觉、运动丧失 62 h 为主诉入院。入院查体: 神志清, 精神不振, 双眼眶青紫, 呈熊猫眼征, 双瞳孔等大等圆, 对光反射灵敏。右大腿中下段前内侧有一长约 20 cm 切口, 外侧有一长约 25 cm 切口, 已缝合。腘窝外、后侧广泛皮下瘀斑。小腿中段前侧有一长约 15 cm 切口, 已缝合, 周围皮肤广泛挫伤, 小腿中段以远及足背部有花斑, 皮温低, 无感觉。踝关节及足趾不能活动, 血液循环差。腘动脉、足背动脉、胫后动脉均未触及搏动。X 线片: 左胫腓骨及股骨骨折钢板螺钉内固定, 位线尚可。CT 检查: 头颅未见异常。

入院时, 患肢已呈典型的腘动脉损伤晚期临床表现: 左小腿及足部存在广泛花斑, 皮温低, 足背动脉及胫后动脉搏动未触及, 小腿中上段以远感觉运动完全丧失, 足趾侧方切口无渗血。根据自带 X 线片: 左胫骨及股骨骨折钢板螺钉内固定, 位线尚可。但 X 线片均未包括膝关节。复查左膝关节 X 线片: 见左胫骨平台外后侧有一骨折块。做好截肢术前准备, 先行腘动脉探查术, 取右腘窝“S”形切口, 显露胫神经、腘动静脉, 见胫神经轻度挫伤, 腘静脉挫伤, 腘动脉偏外, 胫骨平台外后缘有一大小为 4 cm × 4 cm × 2 cm 骨折块, 像合页样把腘动脉卡于骨折间隙。其近段动脉搏动良好, 远段动脉无搏动。将动静脉从骨折块间隙绕出, 见有一长约 2 cm 段动脉外膜挫伤严重。将骨折复位后用 1 枚螺钉固定, 剪开腘动脉, 见动脉内有大量血栓, 小心取出, 用肝素盐水灌注腘动脉远段后, 用 8-0 无损伤线吻合腘动脉, 缝合 12 针, 松血管夹, 见吻合口通畅, 无漏血, 但足背动脉及胫后动脉仍无搏动, 足趾侧方切口无渗血, 遂行胫后动脉外膜松解, 直至内踝处, 足趾侧方切口渗血才逐渐恢复正常。术后“三抗”治疗, 持续烤灯照射, 术后第 1、2 天, 小腿花斑仍存在, 皮温低, 足背动脉未触及搏动。到第 3 天, 小腿花斑及皮温低等症状逐渐好转, 足背动脉搏动逐渐恢复。后期, 腓肠肌、胫前肌、部分趾伸肌坏死, 给

于彻底切除后, 胫骨外露, 经皮瓣移植后康复。术后 1 年, 患肢足部感觉、足趾活动恢复正常, 膝关节屈伸活动范围伸 $0^\circ = 110^\circ$, 于 2005 年 3 月因患足下垂畸形而行踝关节融合术。目前患者恢复正常行走。

讨论

该患者可能的损伤机制: 暴力作用于膝部, 在膝关节屈曲位股骨外髁撞击胫骨平台外后缘造成外后缘骨折, 暴力继续作用于膝部, 在股骨和胫骨骨折的同时, 膝部向后位移, 腘动脉正好卡于骨折间隙而造成损伤。

漏诊原因分析: ①浮膝损伤患者, 膝关节结构常常保持相对稳定, 此时处理重点主要放在骨折上。②因腘动脉侧枝循环的代偿作用, 受伤当时肢体缺血的症状不明显, 术后因侧枝循环的代偿作用不足以维持肢体远段的血供, 逐渐表现出肢体缺血症状。③因股骨骨折后错位明显, 术者考虑为股动脉损伤, 行股动脉探查, 而未发现损伤, 进而考虑为血管痉挛、血容量不足等, 而给予相应治疗。④未拍膝关节 X 线片。所拍股骨、胫骨 X 线片均未包括胫骨上端, 且术后膝关节结构相对稳定, 未考虑腘动脉损伤的可能。

吸取的教训: ①对于下肢创伤的患者应警惕腘动脉损伤的可能。②检查要全面。浮膝损伤的患者一定要拍摄膝关节 X 线片。③术前、术后均要严密动态观察患肢血液循环情况, 如发现肢体远端有缺血症状, 首先要考虑是否有腘动脉损伤。④术前查体要认真细致。伤后多数患者病情复杂, 如休克等症状常常掩盖腘动脉损伤的症状。⑤“P”征是血管损伤的重要依据^[1], 但不能完全依赖。腘动脉损伤后, 尽管侧枝循环有代偿作用, 但其仍不能满足肢体远端的血供, 足背动脉搏动仍弱于健肢。⑥对怀疑有血管损伤特别是腘动脉损伤的患者要立即行血管探查术, 且探查要彻底。

参考文献

1 胛少汀, 葛宝丰, 徐印坎. 实用骨科学. 第 3 版. 北京: 人民军医出版社, 2005 1043.

(收稿日期: 2006-02-14 本文编辑: 连智华)

洛阳正骨医院手外科, 河南 洛阳 471002

bone and calcium metabolism in osteoporosis a double-blind placebo controlled study. *J Bone Miner Res* 1998, 16: 106-112.
 21 Ronden JE, Goenervan Dooren MM, Homstra G, et al Modulation of arterial thrombosis tendency in rats by vitamin K and its side chains. *Atherosclerosis* 1997, 132: 61-67.
 22 Crowther MA, Donovan D, Harrison L, et al Low-dose oral vitamin K

reliably reverses overanticoagulation due to warfarin. *Thromb Haemost* 1998, 79: 1116-1118.
 23 Shimizu S, Nishiguchi S, Kubo S, et al Vitamin K₂ (menatetrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol* 2002, 97(4): 978-981.

(收稿日期: 2006-01-20 本文编辑: 李为农)