

维生素 K₂ 与妊娠及妊娠相关疾病的研究进展

王瑞,于康,刘燕萍

(北京协和医院临床营养科,北京 100730)

摘要:维生素 K₂(vitamin K₂, VK₂)是一种长期被忽视的维生素。最近越来越多的证据表明,除了止血相关蛋白的肝脏羧化作用外,VK₂可以在抗氧化、心血管、骨代谢等方面发挥重要作用,而这些作用与妊娠密切相关。由于其可能的缺乏状态以及良好的安全性,最近已经有部分孕妇使用的钙补充剂和综合维生素产品中被添加了VK₂这一成分。然而,据我们所知,目前医学文献中没有针对VK₂和妊娠之间关系的综述。本文旨在介绍VK₂在妊娠期的来源及代谢特点,阐述与妊娠期特有疾病可能的关系,评估妊娠期女性补充VK₂的安全性,以期能为妊娠期VK₂补充剂的使用提供合理建议。

关键词:妊娠;维生素 K₂;骨代谢;妊娠期高血压;腿部肌肉痉挛

中图分类号:R714;R459.3

文献标志码:A

Research advances in Vitamin K₂ and pregnancy-related diseases

WANG Rui, YU Kang, LIU Yanping

(Department of Nutrition, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China)

Abstract: Vitamin K₂(VK₂) is a vitamin that has been neglected for a long time. Recently, more and more evidences show that, in addition to the hepatic carboxylation of hemostatic related proteins, VK₂ can play an important role in antioxidant, cardiovascular, bone metabolism and so on, which are closely related to pregnancy. Due to its possible deficiency status and good safety, VK₂ has been added to some calcium supplements and multivitamin products used by pregnant women recently. However, to our knowledge, there is no review on the relationship between VK₂ and pregnancy in the medical literature. This article aims to introduce the source and metabolic characteristics of VK₂ in pregnancy, elaborate the possible relationship with pregnancy-specific diseases, evaluate the safety of supplementing VK₂ in pregnant women, in order to provide reasonable suggestions for the use of VK₂ supplements in pregnancy.

Key words: Pregnancy; Vitamin K₂; Bone metabolism; Gestational hypertension; Leg cramps

近年来随着部分国家维生素 K₂(vitamin K₂, VK₂)食物数据库的建立,越来越多的学者开始关注VK₂的重要作用。研究发现VK₂有着远强于维生素 K₁(vitamin K₁, VK₁)的肝外活性,这种多系统的作用使得VK₂在多种疾病中表现出了良好的预防能力。已经有部分干预研究证明了VK₂能够降低绝经妇女的骨折风险,基于此,越来越多的骨骼相关补充剂添加了VK₂这一成分。由于妊娠期孕妇骨密度降低,目前也有部分针对孕妇的补充剂添加

了VK₂。VK₂在妊娠期的代谢存在特异性且与多种妊娠期疾病相关,故本文试图对VK₂与妊娠之间的复杂关系进行综述讨论。

维生素 K 有 3 种不同的亚型,分别是VK₁、VK₂与维生素 K₃(vitamin K₃, VK₃),其中VK₁(叶绿醌)和VK₂(甲基萘醌)是常见的天然存在形式,而VK₃为VK₁和VK₂的前体物质^[1]。维生素 K 是一组脂溶性维生素,它的分子特征为甲基化萘醌环结合不同的脂肪族侧链。不同维生素 K 亚型之间的区别

在于侧链的长度和饱和度差异。VK₂ 通常表示为 MK-n, 其中 n 代表异戊二烯残基的数目, 侧链的异戊二烯长度从 2~15 不等^[2]。人体中最常见的 MK 类型是短链 MK-4 和长链维生素 MK-7 至 MK-10^[3]。

众所周知维生素 K 都是 γ -谷氨酸羧化酶的辅因子, 这种酶能够通过将蛋白中的谷氨酸残基转化为 γ -羧基谷氨酸 (γ -carboxyglutamate, Gla) 来激活对应蛋白质的活性和功能。目前已知的 Gla 蛋白家族包括 17 个成员, 包括凝血因子、骨钙素 (osteocalcin, OC)、基质 Gla 蛋白 (matrix Gla protein, MGP) 等。凝血因子 II、VII、IX、X 和蛋白 S、C 的激活均需依赖维生素 K 的羧化作用, 维生素 K 缺乏时会导致获得性维生素 K 依赖性凝血因子缺乏症 (acquired deficiency of vitamin K-dependent clotting factors, ADVKCF)。MGP 能够通过结合羟基磷灰石晶体和钙/磷酸盐颗粒等方式阻止血管钙化以保护血管, 另外在骨骼中 MGP 与 OC 能够通过协同作用来促进骨组织的形成。除了 Gla 蛋白相关的作用外, VK₂ 还有影响能量代谢参与线粒体电子传递^[4]、抗氧化^[5]、激活类固醇和异生素受体 (steroid and xenobiotic receptor, SXR) 调节基因表达^[6]、鞘脂合成^[7] 等作用。基于上述分子功能, 目前的研究表明 VK₂ 对慢性肾病^[8]、骨关节炎^[9]、糖尿病^[10]、骨质疏松^[11]、心血管疾病^[12]、阿尔兹海默症^[13]、癌症^[14] 等多种疾病存在可能的积极作用。与 VK₁ 相比, VK₂ 的半衰期更长、生物利用度更好、肝外活性更强, 近年来得到了越来越多的关注。

本文对现有的与妊娠期相关的 VK₂ 的研究论文进行了系统的综述, 介绍了 VK₂ 在妊娠期的来源、代谢特点, 以及与妊娠期特有疾病可能的关系, 并评估了妊娠期女性补充 VK₂ 的安全性, 以为为妊娠期 VK₂ 补充剂的使用提供合理建议。

1 VK₂ 的来源

1.1 VK₂ 的食物来源

VK₁ 的膳食来源主要为绿色蔬菜和部分植物油, 而 VK₂ 的来源则主要为动物性食物, 目前已知含量最高的食物为奶酪和纳豆, 肉类中也含有一定量的 VK₂, VK₂ 约占总维生素 K 膳食摄入量的 10%~25%^[15]。大部分 VK₂ 来源于细菌发酵的产品, 食物种类不同其所富含的 VK₂ 亚型也不同, 奶酪主要提供长链 VK₂, 而纳豆则富含 MK-7。纳豆是目前已知的含 VK₂ 最高的食物 (含量可达 900 $\mu\text{g}/100\text{g}$)^[16]。

也有一项研究表明中国的部分豆豉也是 VK₂ 的超高含量食物, 但它通常并不作为食物食用而是作为调味品, 因此饮食提供 VK₂ 的量有限^[17]。部分国家如荷兰已经建立了常见食物 VK₂ 水平的数据库, 我国饮食模式与西方有较大不同, 考虑到我国各地饮食习惯差异巨大, 应当根据我国的实际检测数据建立完善 VK₂ 的食品含量数据库, 同时建立健全 VK₂ 的妊娠期合理营养标准, 有效评估我国不同地区孕妇的 VK₂ 营养缺乏风险。

1.2 VK₂ 的其他来源

除膳食来源外, 大部分 VK₂ 还能够由肠道细菌合成, 而其侧链的长度和饱和度会受到细菌物种和生长温度影响^[18-19], 已经确定特定几种细菌会产生特定亚型的 VK₂^[20-21]。人类结肠中的细菌能够产生大量的 VK₂, 但它很难被远端消化道吸收^[22-23], 故肠道细菌对于日常摄入的 VK₂ 的贡献程度一直存在争议。怀孕期间孕妇肠道微生态通常会发生巨大改变, 肠源性 VK₂ 合成受到影响, 有必要对这一影响的大小进行评估。MK-4 较为特殊, 它广泛存在于动物组织中, 不由细菌合成而是由鸡蛋、肉类、肝脏等动物源性食物提供, 动物源性食物中的 MK-4 主要由动物饲料中的 VK₃ 或者苯二酚代谢而来。值得注意的是, 同位素追踪动物实验表明 VK₁、MK-4、MK-7 以及 MK-9 都能够转化为组织中的 MK-4, 但尚无试验对人体的转化能力进行具体评估^[24]。UbiA 类异戊烯转移酶结构域 1 蛋白 (UbiA prenyltransferase domain containing 1, UBIAD1) 被确定为催化 VK₁ 和其他 VK₂ 向 MK-4 进行转化反应的转化酶, 该酶被敲除的小鼠不能活过妊娠第 7.5 天^[25]。这也证明了 VK₂ 在胎儿发育方面起着至关重要的作用。

2 VK₂ 在妊娠期的代谢

2.1 VK₂ 的正常代谢过程

作为脂溶性维生素, 维生素 K 通过胆汁盐介导的膳食脂肪吸收路径在小肠中被吸收。被吸收后与乳糜微粒相结合分泌到淋巴系统中, 并通过胸导管进入循环。之后 VK₂ 被运送到肝脏积累, 也分布到其他靶组织。VK₁ 主要由富含三酰甘油的脂蛋白转运, 但 VK₂ 主要由低密度脂蛋白转运。这种差异也可以说明为什么 MK-7 相比于 VK₁ 具有更高的半衰期、生物利用度和生物活性。之后 VK₂ 作为乳糜微粒残留物被运送到肝脏积累, 也分布到其他靶组织^[26]。一项研究表明 VK₁ 在摄入 4~10 h 达到

峰值,大多数在 24 h 后从循环中消失,但 MK-7 在循环中的存在时间相比于 VK_1 长,能够达到 72~96 h^[27]。也正因为转运载体的不同, VK_2 相比于 VK_1 更多的分布在肝脏之外且有着更强的肝外活性。 VK_1 主要分布在肝脏中,主要作用在于维持正常的凝血功能。而 VK_2 除了影响凝血功能之外,也对骨骼强度、血管健康、大脑发育等肝外功能至关重要。

尽管摄入量, VK_1 的吸收能力却并不强,仅有 10%~15% 的 VK_1 会被吸收,与此相对的是 MK-7 几乎可以 100% 吸收,因此最终吸收进入人体的 VK_2 可以占到总 VK 的 50%^[16]。同时由于 VK_2 能够更多的分布到肝外组织中, VK_2 能够占到总肝外活性的 95%^[16]。不同亚型的 VK_2 在人体内的组织分布也有所不同。MK-4 更多的分布在组织中,循环中主要存在的维生素 K 形式是 VK_1 、MK-7 和 MK-8,肝脏中常见的 MK9-13 在血浆中则无法检测到,这可能表明高脂质亲和性的长链 VK_2 在进入靶组织后就难以被动员^[28]。

VK_2 会在肝脏中被分解代谢,每餐的 60%~70% VK_2 都会通过排泄物流失,其中约 20% 通过尿液排泄,40%~50% 通过胆汁在粪便中排泄^[7]。值得注意的是排泄的比例并不取决于摄入量^[28]。另外维生素 K 虽然是脂溶性维生素但其的肝组织含量远远低于维生素 A,我们需要认识到 VK_2 的周转代谢快速,即使能够通过循环进行回收重复使用,

也没有大量在肝脏储存的能力,因此需要比较持续的食物摄入进行补充。一般 15 d 的 VK_1 低水平摄入即可导致凝血标志物的显著变化,由于 VK_2 与 VK_1 有相似的化学结构,其肝脏储存能力很可能类似^[27,29]。值得一提的是华法林可以阻断这个循环,因此妊娠期禁用华法林^[30]。

2.2 VK_2 在母胎转运中的代谢特点

孕妇和新生儿都是 VK_2 缺乏的高危人群,因为新生儿普遍存在维生素 K 缺乏的风险。与过去对 VK_1 的认识不同,有少量 VK_2 能够通过胎盘转运,相比于 VK_1 , VK_2 的转运活性更高,并且随着孕周增加其转运量也会增加^[31-32]。有研究表明母亲血清 MK-4 含量与胎儿血清之间存在明显的浓度梯度,胎盘组织中 MK-4 含量也远高于胎儿血清,这说明胎盘对 VK_2 的转运有屏障作用,控制着 VK_2 的转运^[32]。不同亚型 VK_2 的转运能力可能也存在差异,一项使用 MK-7 进行干预的研究发现母亲血液和胎盘中可以检出 MK-7,但脐血中无法检测到^[33],这可能说明 MK-7 不能通过胎盘进行转运。由于证据有限且干预剂量较小尚需要更多的研究来确认这一结论。

从目前的研究结果来看,母体 VK_2 营养水平能够影响胎儿 VK_2 水平,并且能够通过胎盘的可能是短链 VK_2 ,妊娠阶段的干预更应该关注短链 VK_2 水平。见图 1。

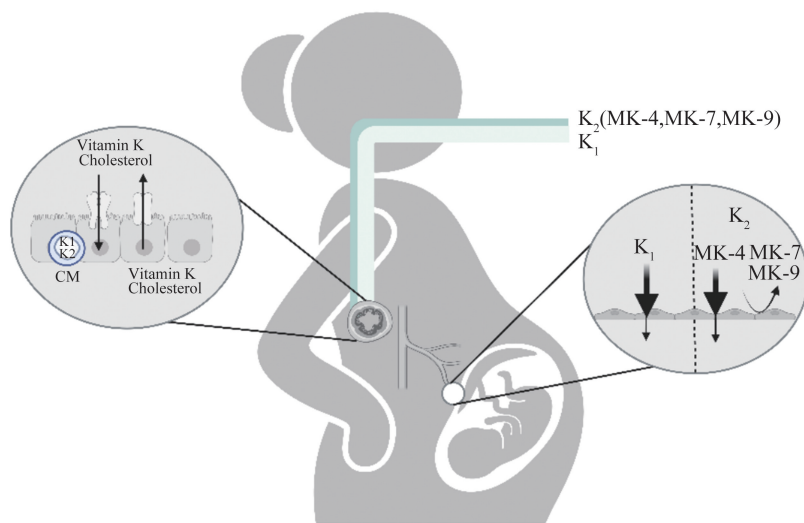


图 1 维生素 K 在孕妇体内的吸收及特异性转运

Figure 1 Absorption and specific transport of vitamin K in pregnant women

2.3 VK_2 在泌乳阶段的代谢特点

VK_2 能够从乳汁中分泌,在母亲静脉中注射或者口服 VK_2 进行干预时,尽管血清水平在第 2 天开始下降,乳汁中 VK_2 水平却会持续积累。 VK_2 会以

剂量依赖的方式转移到母乳中,乳汁中 VK_2 水平甚至可以达到母体血清水平 90 倍,证明乳腺组织中可能有某种维生素 K 的浓缩机制^[34-36]。增加母体 VK_2 的摄入量也已被证明会显著增加母乳中 VK_2

的含量^[37]。此外,由于饮食摄入的差异,不同国家的母乳乳汁中VK₂的含量不同。美国母亲的乳汁中只检测到了VK₁,而日本母亲的母乳中发现了VK₁以及VK₂^[26],也需要进一步的研究来确认中国母乳乳汁VK₂含量的相关数据。

与胎盘的屏障功能不同,乳腺具有浓缩VK₂的作用,众所周知新生儿出生后存在VK不足导致的出血风险,因此在哺乳阶段有必要评估母亲的VK₂水平,对于预防新生儿出血有重要的生理意义。

3 VK₂与妊娠并发症的关系

3.1 妊娠期相关骨质疏松

正常生理状况下由于胎儿生长需要,妊娠期妇女的骨密度会在怀孕期间下降,部分孕妇甚至会发生严重的骨质疏松并出现椎体骨折等症状。由于妊娠期间特殊的药物选择限制目前主要采取补充维生素D和钙、使用止痛药等保守治疗方法^[38]。

观察性研究中纳豆摄入与骨折风险降低有关^[39]。纳豆中主要含有VK₂(MK-7),日本已经批准MK-4作为治疗骨质疏松的药物。MK-4与MK-7干预研究都表明,VK₂能够通过提高骨强度来降低骨折风险^[40-41]。VK₂通过多种途径参与骨代谢,包括羧化Gla蛋白(OC、MGP、蛋白质S等)影响骨质^[42],激活SXR增加成骨细胞生成促进胶原蛋白的积累^[43],参与调节核因子κB受体激活剂配体(receptor activator for nuclear factor-κB ligand, RANKL)调节破骨细胞活性等^[44]。现有的研究结论并不统一,VK₂的疗效尚需要进一步的研究证明。但就3项关于骨折风险和骨强度的研究Meta分析结果来看,目前倾向于VK₂的补充在骨质疏松患者身上可能存在益处^[45-47]。一些研究发现VK₂和维生素D₃和钙同时补充可能对保护骨骼具有协同作用^[11]。由于MK-4的半衰期短且吸收不良,现有的干预研究表明MK-7在相同剂量下干预骨质疏松明显更为有效^[48]。

目前已有一项病例报道表明VK₂对妊娠相关骨质疏松症的治疗有积极作用^[49],由于其较好的安全性,应当将VK₂纳入考虑并进行下一步的研究。

3.2 妊娠期高血压

妊娠期高血压是影响孕产妇和胎儿发病率和死亡率的主要原因之一^[50-51]。妊娠期高血压疾病很常见,约占正常妊娠的5.2%~8.2%^[52]。妊娠期高

血压和先兆子痫是妊娠期高血压疾病的两种主要类型^[53-54]。

VK₂与妊娠期高血压的研究匮乏,仅有一项调查妊娠期高血压患者与正常孕妇的肠道菌群差异的研究表明VK₂可能参与了这一疾病的发生发展过程^[55]。尽管目前妊娠期高血压的病因尚不清楚,但主流观点认为应当与胎盘氧化应激有关。VK₂能够通过多种途径抗氧化^[56-57],因此作者认为其与妊娠期高血压的发生发展存在潜在联系。

未来需要进一步的研究来确认这一理论上的相关性。妊娠期的VK₂需要量尚不明确,也需要对孕妇维持正常心血管功能的合理VK₂水平进行探索。

3.3 夜间腿部肌肉痉挛

夜间腿部肌肉痉挛绝大部分发生在晚上,被称为“睡眠相关性疾病”,其特征是突然发生、疼痛、不自主的骨骼肌收缩。并且这一疾病会随着孕周增加进展,大约30%~50%的孕妇在妊娠晚期每周会出现两次腿部痉挛^[58]。

目前这种疾病的具体机制尚不清楚,也没有已知特别有效的干预方法^[58-59]。补充VK₂可以降低血液透析患者肌肉痉挛的频率、持续时间和严重程度^[60]。原理可能是VK能够通过影响电压依赖性钙通道来释放细胞中储存的钙,从而降低肌肉收缩的频率来缓解肌肉痉挛^[61]。

据我们所知,目前还没有研究调查维生素K对孕妇腿部肌肉痉挛的疗效,但考虑到VK₂良好的安全性这种干预方法显然很有前景。

3.4 妊娠期体质量过度增加

据估计全球有超过3900万名超重或者肥胖孕妇^[62],妊娠期体质量的过度增加会增加孕产妇患糖尿病、妊高症、胎儿和孕妇死亡的风险^[63]。

大量的观察性研究表明VK₂的水平对肥胖以及糖脂代谢存在积极作用^[64-65]。长期和短期的VK₂干预性研究中也表现出了对脂肪量和胰岛素敏感性的有益效果^[66]。VK₂降低体质量的效果可能是通过多种途径实现的,包括增加胰岛素敏感性、参与电子传递链增加能量消耗以及抗炎作用等^[66-67]。此外最新研究表明羧化骨钙素(carboxylated osteocalcin, cOC)而不是未羧化骨钙素(uncarboxylated osteocalcin, ucOC)可能起着一些类似于激素活性的作用直接影响脂肪代谢,但具体机制还需要进一步研究^[67-68]。

3.5 妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是最常见的妊娠相关疾病^[69],中国发病率高

达 14.8%^[70]。患有 GDM 的孕妇在怀孕和分娩期间发生并发症的风险增加,未来患 2 型糖尿病和心血管疾病的风险增加^[71]。

VK₂ 与 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)之间的有益关系较为明确,尽管目前针对 GDM 与 VK₂ 之间关系的研究匮乏,但考虑到 GDM 与 T2DM 之间有着相似的发病机制,作者认为 VK₂ 与妊娠期糖尿病之间可能有潜在的积极作用。GDM 的病因目前被认为是妊娠期激素特别是胎盘激素的水平变化,导致的胰岛功能紊乱和胰岛素抵抗。而 VK₂ 能够调节 OC、脂联素和 RANKL 通路的抗炎作用影响胰岛素敏感性以及通过降脂和降低体质量的作用改善胰岛素抵抗^[10]。需要对 GDM 与 VK₂ 之间的相关性进一步的研究。

3.6 新生儿 VK 缺乏

由于母乳中维生素 K 含量低,维生素 K 的胎盘转移低,出生时凝血因子水平低及肠道菌群未完全形成等原因,新生儿易患有维生素 K 缺乏。新生儿 VK 缺乏会导致出血,严重者甚至会发生颅内出血,很多国家规定新生儿在出生时需要口服或肌注 VK₁,而日本规定需要使用 MK-4 进行干预。也有研究证明了母亲预防性口服维生素 K 来预防新生儿早期维生素 K 缺乏症的有效性^[72]。

很少有研究调查新生儿的 VK₂ 的缺乏状况,有限的几项研究表明新生儿 VK₂ 血清水平<0.1 ng/mL (检测线)的发生频率可能在 30%左右,在早产儿中由于喂养延迟和反复使用抗生素,VK₂ 的缺乏状况可能会进一步加重^[73-74]。目前已知的 VK₂ 风险因素包括纯母乳喂养、早产、SGA、剖宫产^[73],以及产前类固醇、法华林、糖皮质激素、抗惊厥药物的使用等^[75-76]。另外母亲或者胎儿患有影响脂质吸收的疾病(尤其是胆汁淤积性肝病)以及肝脏疾病、抗生素治疗和肾功能不全也可能造成 VK₂ 缺乏^[77]。

目前的研究认为哺乳期母亲口服 VK₂ 是预防新生儿 VK₂ 缺乏的有效方法^[78-79]。由于 VK₁ 可以转化为 MK-4,在进行 VK₁ 干预后母乳中 VK₁、VK₂ 水平均提高,而在 VK₂ 干预后,母乳中仅 VK₂ 水平提高^[80-81]。VK₁ 在母乳干预方面可能是更方便的选择,当然这需要进行进一步的探索。

4 妊娠期 VK₂ 的营养状况及补充

4.1 孕妇 VK₂ 的营养状况

目前有关孕妇血清 VK₂ 水平的相关文献较少,

有限的两项研究之间的孕妇妊娠期血清 VK₂ 的水平差异较大, VK₂ 的平均值从 0.11 ng/mL 到 0.25 ng/mL 不等,这可能是由于不同地区饮食习惯的巨大差异^[81-82]。

我国孕妇的 VK₂ 血清水平尚未见报道,本组目前一项尚未发表的相关研究结果表明 MK-4、MK-7 的水平随孕周增加有升高趋势。

4.2 妊娠期 VK₂ 的补充

现有的 VK 的每日推荐摄入量(RDI)是基于维持正常的凝血功能设定的。世界卫生组织根据 1 μg/d/kg 体质量将 VK₁ 的推荐剂量定为男性 65 μg/d,女性 55 μg/d。由于研究资料不足,我国仅制定维生素 K 的孕期适宜摄入量(adequate intake, AI)值为 80 μg/d 与普通人群相同,乳母增加到 85 μg/d。目前尚无关于 VK₂ 的 RDI 相关数据,但已有研究表明 VK₂ 在肝外组织中正常发挥作用似乎需要比 VK₁ 更高的摄入水平^[16]。关于 VK₂ 的合理水平以及日常饮食是否能够提供足够的 VK₂ 正在进行进一步的评估^[16]。目前尚无证据表明健康孕妇需要进行 VK₂ 制剂补充,但对于部分患有影响脂肪吸收的疾病如肝脏疾病(尤其是胆汁淤积性肝病)、肾功能不全,或者产前使用抗生素、类固醇、华法林、糖皮质激素、抗惊厥药物的孕妇来说,存在 VK₂ 不足的风险,有必要进行检测和干预。

暂无针对妊娠期女性这一群体的 VK₂ 安全水平数据。美国医学研究院(IOM)的审查结果显示:没有发现 VK₂ 相关毒性的文献证据,也没有发现人或动物摄入高剂量 VK₂ 的不良影响,因此无法得出 VK₂ 的可耐受最高摄入量(tolerable upper intake levels, UL)^[83]。通常一份日本纳豆的量为 50 g,含有大约 450 μg 的 MK-7^[84],可以肯定的是在这个剂量下的长期摄入没有观察到对孕妇及胎儿有害作用。目前市面上常见的孕妇 VK₂ 补充剂含量通常在 100 μg 以下,可以认为有较好的安全性。

5 结语及展望

我们需要认识到 VK₂ 与 VK₁ 的作用存在较大不同,目前我们对于这一维生素仅有初步的了解。妊娠阶段 VK₂ 的来源、代谢均具有特异性并且可能与多种妊娠并发症的发生和治疗具有一定的关联。不同地区由于饮食结构的区别 VK₂ 营养状况差异较大,目前我国相关研究匮乏,孕妇的 VK₂ 膳食来源和营养状态并不明确,缺乏相关诊断标准,需要更多高质量研究来揭示规律。

参考文献:

- [1] Yan QX, Zhang T, O'Connor C, et al. The biological responses of vitamin K2: a comprehensive review[J]. *Food Sci Nutr*, 2023, 11(4): 1634-1656.
- [2] Kurosu M, Begari E. Vitamin K2 in electron transport system: are enzymes involved in vitamin K2 biosynthesis promising drug targets? [J]. *Molecules*, 2010, 15(3): 1531-1553.
- [3] Elshaikh AO, Shah L, Joy Mathew C, et al. Influence of vitamin K on bone mineral density and osteoporosis[J]. *Cureus*, 2020, 12(10): e10816. doi: 10.7759/cureus.10816.
- [4] Vos M, Esposito G, Edirisinghe JN, et al. Vitamin K2 is a mitochondrial electron carrier that rescues pink1 deficiency[J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1306-1310.
- [5] Li J, Lin JC, Wang H, et al. Novel role of vitamin k in preventing oxidative injury to developing oligodendrocytes and neurons [J]. *J Neurosci*, 2003, 23(13): 5816-5826.
- [6] Tabb MM, Sun A, Zhou C, et al. Vitamin K2 regulation of bone homeostasis is mediated by the steroid and xenobiotic receptor SXR [J]. *J Biol Chem*, 2003, 278(45): 43919-43927.
- [7] Shearer MJ, Newman P. Metabolism and cell biology of vitamin K [J]. *Thrombosis and haemostasis*, 2008, 100(4): 530-547.
- [8] Cranenburg EC, Schurgers LJ, Uiterwijk HH, et al. Vitamin K intake and status are low in hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 2012, 82(5): 605-610.
- [9] Misra D, Booth SL, Tolstykh I, et al. Vitamin K deficiency is associated with incident knee osteoarthritis[J]. *Am J Med*, 2013, 126(3): 243-248.
- [10] Li Y, Chen JP, Duan LL, et al. Effect of vitamin K2 on type 2 diabetes mellitus: a review[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 136: 39-51. doi:10.1016/j.diabres.2017.11.020.
- [11] Capozzi A, Scambia G, Lello S. Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health [J]. *Maturitas*, 2020, 140: 55-63. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.020.
- [12] Mandatori D, Pelusi L, Schiavone V, et al. The dual role of vitamin K2 in "bone-vascular crosstalk": opposite effects on bone loss and vascular calcification [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1222. doi: 10.3390/nu13041222.
- [13] Popescu A, German M. Vitamin K2 holds promise for Alzheimer's prevention and treatment [J]. *Nutrients*, 2021, 13(7): 2206. doi:10.3390/nu13072206.
- [14] Xv F, Chen JP, Duan LL, et al. Research progress on the anticancer effects of vitamin K2 [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(6): 8926-8934.
- [15] Walther B, Karl JP, Booth SL, et al. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements [J]. *Adv Nutr*, 2013, 4(4): 463-473.
- [16] Akbulut AC, Pavlic A, Petsophonsakul P, et al. Vitamin K2 needs an RDI separate from vitamin K1 [J]. *Nutrients*, 2020, 12(6): 1852. doi:10.3390/nu12061852.
- [17] Li BL, Xiang XS, Qi BG, et al. Distribution of vitamin K2 content in Chinese traditional fermented soybean products [J]. *J Hyg Res*, 2023, 52(3): 440-444.
- [18] Collins MD, Jones D. Distribution of isoprenoid quinone structural types in bacteria and their taxonomic implication [J]. *Microbiol Rev*, 1981, 45(2): 316-354.
- [19] Nowicka B, Kruk J. Occurrence, biosynthesis and function of isoprenoid quinones [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1797(9): 1587-1605.
- [20] Hill MJ. Intestinal flora and endogenous vitamin synthesis [J]. *Eur J Cancer Prev*, 1997, 6(Suppl 1): S43-S45.
- [21] Mathers JC, Fernandez F, Hill MJ, et al. Dietary modification of potential vitamin K supply from enteric bacterial menaquinones in rats [J]. *Br J Nutr*, 1990, 63(3): 639-652.
- [22] Conly JM, Stein K. Quantitative and qualitative measurements of K vitamins in human intestinal contents [J]. *Am J Gastroenterol*, 1992, 87(3): 311-316.
- [23] Ichihashi T, Takagishi Y, Uchida K, et al. Colonic absorption of menaquinone-4 and menaquinone-9 in rats [J]. *J Nutr*, 1992, 122(3): 506-512.
- [24] Ellis JL, Fu XY, Karl JP, et al. Multiple dietary vitamin K forms are converted to tissue menaquinone-4 in mice [J]. *J Nutr*, 2022, 152(4): 981-993.
- [25] Nakagawa K, Sawada N, Hirota Y, et al. Vitamin K2 biosynthetic enzyme, UBIAD1 is essential for embryonic development of mice [J]. *PLoS One*, 2014, 9(8): e104078. doi:10.1371/journal.pone.0104078.
- [26] Dror DK, Allen LH. Overview of nutrients in human milk [J]. *Adv Nutr*, 2018, 9(1): 278-294.
- [27] Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition [J]. *Annu Rev Nutr*, 1995, 15: 399-417. doi: 10.1146/annurev.nu.15.070195.002151.
- [28] 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, 126(4): 1181-1186.
- [29] Booth SL, Al Rajabi A. Determinants of vitamin K status in humans [J]. *Vitam Horm*, 2008, 78: 1-22. doi: 10.1016/S0083-6729(07)00001-5.

- [30] Berkner KL. Vitamin K-dependent carboxylation[M]// *Vitamins & Hormones*. Amsterdam: Elsevier, 2008: 131-156. doi:10.1016/s0083-6729(07)00007-6.
- [31] Suzuki S, Maki M, Shirakawa K, et al. Metabolism of vitamin K dependent factors in mothers and their newborn infants[J]. *J Perinat Med*, 1989, 17(4): 305-311.
- [32] Iioka H, Akada S, Hisanaga H, et al. A study on the placental transport mechanism of vitamin K2 (MK-4) [J]. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*, 1992, 18(1): 49-55.
- [33] Hiraiké H, Kimura M, Itokawa Y. Distribution of K vitamins (phylloquinone and menaquinones) in human placenta and maternal and umbilical cord plasma[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1988, 158(3 Pt 1): 564-569.
- [34] Iioka H, Moriyama IS, Morimoto K, et al. Pharmacokinetics of vitamin K in mothers and children in the perinatal period: transplacental transport of vitamin K2 (MK-4) [J]. *Asia Oceania J Obstet Gynaecol*, 1991, 17(1): 97-100.
- [35] Tadano K, Yuzuriha T, Miyake Y. The placental and mammary transport of [¹⁴C]menaquinone-4 in rats[J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 1989, 35(5): 393-405.
- [36] Saga K, Terao T. Studies on transfer of vitamin K into human breast milk [J]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1989, 41(11): 1713-1719.
- [37] Greer FR. Are breast-fed infants vitamin K deficient? [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2001, 501: 391-395. doi: 10.1007/978-1-4615-1371-1_48.
- [38] Hardcastle SA. "pregnancy and lactation associated osteoporosis"[J]. *Calcif Tissue Int*, 2022, 110(5): 531-545.
- [39] Kojima A, Ikehara S, Kamiya K, et al. Natto intake is inversely associated with osteoporotic fracture risk in postmenopausal Japanese women[J]. *J Nutr*, 2020, 150(3): 599-605.
- [40] 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): 983-991.
- [41] Emaus N, Gjesdal CG, Almås B, et al. Vitamin K2 supplementation does not influence bone loss in early menopausal women: a randomised double-blind placebo-controlled trial[J]. *Osteoporos Int*, 2010, 21(10): 1731-1740.
- [42] Iwamoto J, Takeda T, Sato Y. Role of vitamin K2 in the treatment of postmenopausal osteoporosis[J]. *Curr Drug Saf*, 2006, 1(1): 87-97.
- [43] Ichikawa T, Horie-Inoue K, Ikeda K, et al. Steroid and xenobiotic receptor SXR mediates vitamin K2-activated transcription of extracellular matrix-related genes and collagen accumulation in osteoblastic cells [J]. *J Biol Chem*, 2006, 281(25): 16927-16934.
- [44] Jadhav N, Ajgaonkar S, Saha P, et al. Molecular pathways and roles for vitamin K2-7 as a health-beneficial nutraceutical: challenges and opportunities [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 896920. doi:10.3389/fphar.2022.896920.
- [45] Ma mL, Ma ZJ, He YL, et al. Efficacy of vitamin K2 in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Public Health*, 2022, 10: 979649. doi:10.3389/fpubh.2022.979649.
- [46] Zhou M, Han SL, Zhang WP, et al. Efficacy and safety of vitamin K2 for postmenopausal women with osteoporosis at a long-term follow-up: meta-analysis and systematic review[J]. *J Bone Miner Metab*, 2022, 40(5): 763-772.
- [47] Su S, He N, Men P, et al. The efficacy and safety of menatetrenone in the management of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Osteoporos Int*, 2019, 30(6): 1175-1186.
- [48] Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, et al. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(3): 1175-1186.
- [49] Tsuchie H, Miyakoshi N, Hongo M, et al. Amelioration of pregnancy-associated osteoporosis after treatment with vitamin K2: a report of four patients [J]. *Ups J Med Sci*, 2012, 117(3): 336-341.
- [50] You FZ, Huo KM, Wang RL, et al. Maternal mortality in Henan Province, China: changes between 1996 and 2009 [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47153. doi:10.1371/journal.pone.0047153.
- [51] Khumanthem PD, Chanam MS, Samjetshabam RD. Maternal mortality and its causes in a tertiary center [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2012, 62(2): 168-171.
- [52] Umesawa M, Kobashi G. Epidemiology of hypertensive disorders in pregnancy: prevalence, risk factors, predictors and prognosis [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(3): 213-220.
- [53] Wen B, Liao H, Lin W, et al. The role of TGF- β during pregnancy and pregnancy complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 16882. doi: 10.3390/ijms242316882.
- [54] 陈瑞华, 周小红, 索朗, 等. 高原地区妊娠期高血压疾病 439 例临床分析 [J]. *山东大学学报(医学版)*,

- 2010, 48(3): 163-164.
- CHEN Ruihua, ZHOU Xiaohong, SUO Lang, et al. Clinical analysis of 439 cases of hypertensive disorder complicating pregnancy in plateau area [J]. *Journal of Shandong University(Health Sciences)*, 2010, 48(3): 163-164.
- [55] Lin HJ, Chen JR, Ma SJ, et al. The association between gut microbiome and pregnancy-induced hypertension: a nested case-control study [J]. *Nutrients*, 2022, 14(21): 4582. doi:10.3390/nu14214582.
- [56] El-Sherbiny M, Atef H, Helal GM, et al. Vitamin K2 (MK-7) intercepts keap-1/nrf-2/HO-1 pathway and hinders inflammatory/apoptotic signaling and liver aging in naturally aging rat [J]. *Antioxidants*, 2022, 11(11): 2150. doi:10.3390/antiox11112150.
- [57] Kołakowski A, Kurzyna PF, Bzdega W, et al. Influence of vitamin K2 on lipid precursors of inflammation and fatty acids pathway activities in HepG2 cells [J]. *Eur J Cell Biol*, 2021, 100(7/8): 151188. doi:10.1016/j.ejcb.2021.151188.
- [58] Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002(1): CD000121. doi:10.1002/14651858.CD000121.
- [59] Liu J, Song G, Zhao G, et al. Effect of oral magnesium supplementation for relieving leg cramps during pregnancy: a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *J Obstet Gynecol*, 2021, 60(4): 609-614.
- [60] Xu D, Yang AX, Ren RJ, et al. Vitamin K2 as a potential therapeutic candidate for the prevention of muscle cramps in hemodialysis patients: a prospective multicenter, randomized, controlled, crossover pilot trial [J]. *Nutrition*, 2022, 97: 111608. doi:10.1016/j.nut.2022.111608.
- [61] Zhang XX, Lu LM, Wang L. Vitamin K3 inhibits mouse uterine contraction in vitro via interference with the calcium transfer and the potassium channels [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 476(4): 393-399.
- [62] Chen C, Xu XL, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model [J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e0202183. doi:10.1371/journal.pone.0202183.
- [63] Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: a narrative review [J]. *J Hum Nutr Diet*, 2022, 35(2): 250-264.
- [64] Ravera M, Nickolas T, Plebani M, et al. Overweight-obesity is associated with decreased vitamin K2 levels in hemodialysis patients [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2021, 59(3): 581-589.
- [65] Kindblom JM, Ohlsson C, Ljunggren O, et al. Plasma osteocalcin is inversely related to fat mass and plasma glucose in elderly Swedish men [J]. *J Bone Miner Res*, 2009, 24(5): 785-791.
- [66] Choi HJ, Yu J, Choi H, et al. Vitamin K2 supplementation improves insulin sensitivity via osteocalcin metabolism: a placebo-controlled trial [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): e147. doi:10.2337/dc11-0551.
- [67] Knapen MHJ, Jardon KM, Vermeer C. Vitamin K-induced effects on body fat and weight: results from a 3-year vitamin K2 intervention study [J]. *Eur J Clin Nutr*, 2018, 72(1): 136-141.
- [68] Knapen MHJ, Schurgers LJ, Shearer MJ, et al. Association of vitamin K status with adiponectin and body composition in healthy subjects: uncarboxylated osteocalcin is not associated with fat mass and body weight [J]. *Br J Nutr*, 2012, 108(6): 1017-1024.
- [69] 萧阳, 陶宇, 王方怡, 等. 山东省部分地区 PM_{2.5} 和 PM₁₀ 暴露与妊娠期糖尿病的关联性分析 [J]. *山东大学学报(医学版)*, 2021, 59(12): 101-109.
- XIAO Yang, TAO Yu, WANG Fangyi, et al. Association between PM_{2.5} and PM₁₀ exposure with gestational diabetes mellitus in certain areas of Shandong Province [J]. *Journal of Shandong University (Health Sciences)*, 2021, 59(12): 101-109.
- [70] Gao CH, Sun X, Lu L, et al. Prevalence of gestational diabetes mellitus in mainland China: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Diabetes Investig*, 2019, 10(1): 154-162. doi:10.1111/jdi.12854
- [71] Vince K, Perković P, Matiječić R. What is known and what remains unresolved regarding gestational diabetes mellitus (GDM) [J]. *J Perinat Med*, 2020, 48(8): 757-763.
- [72] Shimada H, Himeno K, Michimoto T, et al. Prevention of vitamin K deficiency in the early neonatal period: prophylactic oral administration of VK to the mother [J]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1990, 42(7): 705-710.
- [73] Liu L, Chen CH, Rong SW, et al. Antenatal steroid as an independent risk factor for vitamin K2 deficiency in newborns: a Chinese single-center, retrospective study [J]. *Saudi Med J*, 2023, 44(8): 788-794.
- [74] Koziol-Kozakowska A, Maresz K. The impact of vitamin K2 (menaquinones) in children's health and diseases: a review of the literature [J]. *Children*, 2022, 9(1): 78. doi:10.3390/children9010078.
- [75] Shearer MJ. Vitamin K deficiency bleeding (VKDB) in early infancy [J]. *Blood Rev*, 2009, 23(2): 49-59.
- [76] Mihatsch WA, Braegger C, Bronsky J, et al. Prevention of vitamin K deficiency bleeding in newborn infants: a

- position paper by the ESPGHAN committee on nutrition [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(1): 123-129.
- [77] Shearer MJ. Vitamin K in parenteral nutrition[J]. *Gastroenterology*, 2009, 137(5): 105-118.
- [78] Greer FR, Marshall S, Cherry J, et al. Vitamin K status of lactating mothers, human milk, and breast-feeding infants[J]. *Pediatrics*, 1991, 88(4): 751-756.
- [79] Lippi G, Franchini M. Vitamin K in neonates: facts and myths[J]. *Trasfusione Del Sangue*, 2011, 9(1): 4-9.
- [80] Tamura T, Takasaki K, Yanaihara T, et al. Effect of vitamin K administration to the mother for prevention of vitamin K deficiency in the neonate[J]. *Nihon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1986, 38(6): 880-886.
- [81] Motohara K, Takagi S, Endo F, et al. Oral supplementation of vitamin K for pregnant women and effects on levels of plasma vitamin K and PIVKA-II in the neonate [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1990, 11(1): 32-36.
- [82] Cemortan M, Sagaidac I, Cernetchi O. Assessment of vitamin K levels in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 534.
- [83] Marles RJ, Roe AL, Oketch-Rabah HA. US Pharmacopeial Convention safety evaluation of menaquinone-7, a form of vitamin K[J]. *Nutr Rev*, 2017, 75(7): 553-578.
- [84] Hirota Y, Tsugawa N, Nakagawa K, et al. Menadione (vitamin K3) is a catabolic product of oral phyloquinone (vitamin K1) in the intestine and a circulating precursor of tissue menaquinone-4 (vitamin K2) in rats[J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(46): 33071-33080.

(编辑:李伟)

读者·作者·编者

缩略语使用

凡已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用。例如:DNA、RNA、HbsAg、PCR等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语,以及原词过长在文中多次出现者,若为中文可于文中第一次出现时写出全称,在圆括号内写出缩略语;若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语。例如:流行性脑脊髓膜炎(流脑),阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(obstructive sleep apnea syndrome, OSAS)。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响可读性。西文缩略语不得拆开转行。

(本刊编辑部)