

维生素 K₂在治疗绝经后骨质疏松症中的作用

罗晓茹编译

(总后勤部卫生部药品仪器检验所,北京 100071)

摘要: 维生素 K₂, 雷洛昔芬和双膦酸盐类药物(如依替膦酸盐, 阿仑膦酸盐, 利塞膦酸盐)在日本广泛应用于绝经后骨质疏松症的治疗。雷洛昔芬和依替膦酸盐能降低椎骨骨折的危险, 阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐能降低脊椎及髌骨骨折的危险。维生素 K₂通过骨钙蛋白或类固醇及异质物受体的 γ 羧化作用可以刺激骨骰生成, 从而降低椎骨骨折的危险。联合应用双膦酸盐类药物和维生素 K₂比单独应用双膦酸盐类药物在防止椎骨骨折中更有效。联合应用维生素 K₂和雷洛昔芬可有效防止绝经后妇女脊椎和髌骨骨折。维生素 K₂缺乏、血浆中未羧化骨钙蛋白水平较高, 可导致老年妇女髌骨骨折。因此, 对于维生素 K₂缺乏引起的绝经后骨质疏松症, 可应用维生素 K₂与双膦酸盐类药物或雷洛昔芬联合应用来治疗, 其中维生素 K₂具有重要作用。

关键词: 维生素 K₂; 未羧基化骨钙素; 类固醇及异质物受体(SXR); 骨质生成; 绝经后骨质疏松症
中图分类号: R914.2 文献标识码: A 文章编号: 1001-0971(2006)05-0379-02

1 引言

治疗骨质疏松症通常遵循的原则是循证医学(EBM), 即通过调研临床诊断和患者评价来选择最佳治疗方法。临床证据可分成不同水平, 荟萃分析研究为最高水平, 其次为随机对照临床试验(RCT), RCT被认为是临床研究的“金标准”。荟萃分析研究表明, 阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、依替膦酸盐和雷洛昔芬能使绝经后妇女骨质疏松症引起的椎骨骨折的发生率降低 48%、36%、37% 和 40%。阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐还能有效预防非椎骨骨折的发生, 使其分别降低 49% 和 27%, 并使绝经后妇女骨质疏松症引起的髌骨骨折危险性分别降低 50% 和 40%。最近一项荟萃分析研究表明, 骨密度较低或者患有椎骨骨折的病人, 用阿仑膦酸盐治疗可连续降低髌骨骨折危险性达 45%, WHO 确认的骨质疏松患者的骨折危险性也可降低 55%。所以, 阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、依替膦酸盐或雷洛昔芬为早期妇女绝经后骨质疏松症的首选药物。维生素 K₂(又名四烯甲萘醌)在日本广泛应用于治疗骨质疏松症。维生素 K₂能够维持腰椎骨密度水平, 减少椎骨骨折的发生, 可使绝经后妇女骨质疏松症的椎骨骨折发生率降低 53%。本文主要讨论维生素 K₂在治疗绝经后骨质疏松症中的作用。

2 维生素 K₂对骨骼生成的影响

维生素 K₂是 γ -羧化酶的辅酶, 在骨钙蛋白中将谷氨酸转化为 γ -羧基谷氨酸, 这是骨钙蛋白羧化的基础。因此, 维生素 K₂被认为对骨质生成具有重要作用。最近报道维生素 K₂具有转录调节功能, 是一种骨特异基因的转录调节剂, 通过类固醇及异质物受体(SXR)诱导成骨细胞标记物的表达, 如碱性磷酸酯酶(ALP)、骨保护素(osteoprotegerin)、骨桥蛋白和基质 γ -羧基谷氨酸蛋白的表达。因此, 在骨质形成作用中, 维生素 K₂参与骨钙蛋白羧化和被 SXR 介导的转录调节, 在治疗骨质疏松症中对骨骼生成具有重要作用。

3 维生素 K₂缺乏, 骨密度降低和骨折危险增加

大量资料研究表明, 维生素 K₂缺乏可导致老年人髌骨骨折和骨密度降低。维生素 K₂缺乏, 血清未羧化骨钙蛋白水平降低, 血清羧化骨钙蛋白水平也可能降低, 从而可能导致老年人髌骨骨折危险和骨密度降低。

4 维生素 K₂单独治疗绝经后妇女骨质疏松症

维生素 K₂对绝经后或相关年龄患骨质疏松症妇女的骨密度及椎骨骨折有一定影响。维生素 K₂能显著提高血中骨钙素含量, 维持腰椎骨密度, 可有效预防妇女绝经后骨质疏松症引起的骨折(主要是

椎骨骨折)。中老年妇女因骨质疏松而引起的腰椎骨折用维生素 K₂ 治疗后,未羧化骨钙蛋白能够快速转化为羧化骨钙蛋白。同时维生素 K₂ 对骨密度降低也有一定作用,可以预防骨质疏松引起的骨折。

5 维生素 K₂ 与其他药物联合应用对绝经后骨质疏松的作用

5.1 联合治疗的意义

研究新的更有效和最优化的方法治疗绝经后骨质疏松需要进一步努力。新药物越来越多,如抑制破骨细胞吸收药物,成骨化合物,双膦酸盐,核因子-κB 配体信号活化受体抑制剂,组织蛋白酶 K 抑制剂, c-src 激酶抑制剂,整合蛋白抑制剂,氯离子通道抑制剂。甲状旁腺激素(PTH)间断治疗能有效预防因骨质疏松而发生的骨折。其他靶向成骨细胞(合成代谢)药物也可能被提出,PTH 类似物,钙受体阻滞剂,PTH 相关肽类似物及其他一些通过诱导成骨细胞合成代谢的药物最近也已确定。阿仑膦酸盐与雷洛昔芬联合应用对 331 例绝经后妇女骨质疏松症的治疗结果显示,两药均能增加腰椎和股骨颈骨密度,降低血中骨钙素水平和尿中 I 型胶原交叉连接 C 端肽水平,即阿仑膦酸盐和雷洛昔芬合用降低骨折较任意一种药物单独使用效果更好,可明显提高骨密度。由于阿仑膦酸盐、利塞膦酸盐、依替膦酸盐和雷洛昔芬的体内抗再吸收作用,与促合成代谢药物如维生素 K₂ 对骨质生成具有不同效果,因此,维生素 K₂ 和抗再吸收作用的药物联合应用来预防因骨质疏松发生的骨折期望效果会更好。

5.2 维生素 K₂ 和维生素 D₃ 的联合治疗

没有研究显示维生素 K₂ 和天然维生素 D/钙治疗绝经后骨质疏松症有效。但部分研究已经证明,维生素 K₂ 和维生素 D₃ 联合应用对绝经后骨质疏松症有一定疗效。联合应用维生素 K₂ 和维生素 D₃ 治疗骨质疏松尚有争论,但对更年期早期和轻度骨质疏松症患者的腰椎骨密度有显著的影响,即对绝经后妇女轻度骨质疏松有一定疗效。联合用药的有效性还需进一步研究。

5.3 维生素 K₂ 和双膦酸盐类药物的联合治疗

Iwamoto 等对 100 例平均年龄 65.5 岁(53 ~ 78 岁)绝经后骨质疏松妇女联合应用维生素 K₂ 和依替膦酸盐进行治疗,研究两种药物对绝经后妇女骨质疏松的影响。应用钙剂治疗 24 个月后,前臂骨密度水平呈下降趋势,应用维生素 K₂ 治疗后可以维持骨

密度水平不变,而使用维生素 K₂ 加依替膦酸盐或单独应用依替膦酸盐则能明显提高骨密度水平。服用 24 个月维生素 K₂ 或依替膦酸盐的患者椎骨骨折的发病率低于服用钙剂的患者,并明显低于未服药患者。研究已证实,依替膦酸盐与维生素 K₂ 周期性联合应用,在预防绝经后妇女骨质疏松性骨折方面较单纯应用依替膦酸盐进行预防和治疗效果更好。研究表明,利塞膦酸钠能预防卵巢切除后大鼠骨小梁结构的破坏,维生素 K₂ 则能提高骨小梁的厚度,而两者联合应用能更好地预防因雌激素缺乏导致的骨小梁结构损伤。这一发现证实了维生素 K₂ 和双膦酸盐联合用药可以治疗绝经后妇女骨质疏松性椎骨骨折。

5.4 维生素 K₂ 和雷洛昔芬的联合治疗

除一篇临床前研究报道维生素 K₂ 和雷洛昔芬联合用药可有效治疗绝经后妇女骨质疏松外,临床上尚无有关报道。Iwamoto 等对大鼠的研究表明,维生素 K₂ 和雷洛昔芬的联合应用对骨骼有一定影响。二者合用时,维生素 K₂ 能够促进骨质生成,而雷洛昔芬可减少骨折,用时还可预防因卵巢切除诱导的远端股骨和近端胫骨干骺端的骨质损失。维生素 K₂ 和雷洛昔芬联合应用可明显增强股骨颈力量,而单独应用影响不大。这是由于维生素 K₂ 和雷洛昔芬分别影响骨质再吸收和骨形成,因此可明显增强股骨颈力量。

6 局限性

已经证明维生素 K₂ 单独使用或与双膦酸盐或雷洛昔芬联合应用的治疗效果。然而,多数研究结果限于少数人群,对于其他人群,尤其是不缺乏维生素 K₂ 的人群研究较少。而且,维生素 K₂ 降低椎骨骨折和非椎骨骨折的作用还不确定。因此,维生素 K₂ 单独使用,或与双膦酸盐或雷洛昔芬联合治疗绝经后妇女骨质疏松引起的脊椎、非脊椎和髌骨骨折的疗效,还需要进一步研究确认。

7 结语

在目前预防脊椎和髌骨骨折的上市药物中,阿仑膦酸盐和利塞膦酸盐比维生素 K₂ 更有效,应为治疗绝经后妇女骨质疏松症的首选药物,维生素 K₂ 和双膦酸盐联合应用预防椎骨骨折比后者单独应用效果更好。据报道,维生素 K 缺乏能引起中老年妇女髌骨骨折的发生。因此,对于维生素 K 缺乏引起的妇女绝经后骨质疏松,维生素 K₂ 在与双膦酸盐或雷洛昔芬联合使用中具有非常重要的作用。