

维生素K2治疗慢性肾脏病患者血管钙化的系统评价

王宝福^{1*}, 汪秋宏¹, 罗银平², 袁心柱¹, 林昌伟¹

¹首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院(川北医学院第二临床学院)肾内科, 慢性肾脏病基础与临床研究南充市重点实验室, 四川 南充

²首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院(川北医学院第二临床学院)烧伤整形美容科, 四川 南充

收稿日期: 2025年12月29日; 录用日期: 2026年1月23日; 发布日期: 2026年2月3日

摘要

目的: 系统评价维生素K2治疗慢性肾脏病患者血管钙化的临床疗效及安全性。方法: 全面检索关于维生素K2治疗慢性肾脏病患者血管钙化的临床随机对照研究, 比较维生素K2与安慰剂、不予治疗或者其他药物对慢性肾脏病患者血管钙化的疗效和安全性。采取“主题词 + 自由词”方式进行检索, 检索时限均为从建库至2023年1月, 并对所获取的文献进行手工检索。两位作者独立提取数据, 并评价纳入研究的质量。根据纳入和排除标准对所检索文献进行筛选, 使用Jadad评分进行方法学质量评价, 并采用RevMan 5.4.1软件对纳入研究的相关指标和不良反应进行统计分析。结果: 本研究共纳入4篇文献, 病例数为313例, 实验组191例, 对照组182例, 其中非透析患者201例, 透析患者52例, 肾移植患者60例。对照措施为维生素K2与安慰剂、维生素K2 + 维生素D与维生素D、维生素K2与空白对照及前后对照。4篇文献中有3篇采用了随机对照的方法, 1篇为单臂实验。2篇采用了双盲法。不存在选择性报告和偏倚情况。结果表明, 给予维生素K2治疗后, 可以降低DP-ucMGP、cfPWV、OC、OPG, 升高MGP, 抑制血管钙化。补充维生素K2后冠状动脉与颈总动脉内膜厚度均变薄, 说明血管钙化程度得到减缓。实验组中仅1例患者因胃肠道症状退出研究。结论: 维生素K2可降低慢性肾脏病病人的血管钙化相关性指标(DP-ucMGP、OC、OPG、钙磷乘积), 改善动脉内膜厚度, 降低cfPWV, 减缓血管钙化。但鉴于纳入的研究数量和质量局限性, 本文结论应审慎解读。

关键词

维生素K2, 慢性肾脏病, 血管钙化, 系统评价

Efficacy of Vitamin K2 for Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review

Baofu Wang^{1*}, Qiuhong Wang¹, Yinping Luo², Xinzhu Yuan¹, Changwei Lin¹

*通讯作者。

文章引用: 王宝福, 汪秋宏, 罗银平, 袁心柱, 林昌伟. 维生素 K2 治疗慢性肾脏病患者血管钙化的系统评价[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 651-660. DOI: 10.12677/acm.2026.162435

¹Department of Nephrology of Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University & Nanchong Central Hospital (Second Clinical College of North Sichuan Medical College), Key Laboratory of Basic and Clinical Research of Chronic Kidney Disease, Nanchong Sichuan

²Department of Burns Plastic and Reconstructive, Beijing Anzhen Nanchong Hospital of Capital Medical University & Nanchong Central Hospital (Second Clinical College of North Sichuan Medical College), Nanchong Sichuan

Received: December 29, 2025; accepted: January 23, 2026; published: February 3, 2026

Abstract

Objective: To systematically evaluate the clinical efficacy and safety of vitamin K2 in the treatment of vascular calcification in patients with chronic kidney disease. **Methods:** A comprehensive search of randomized controlled trials on vitamin K2 in the treatment of vascular calcification in patients with chronic kidney disease was conducted to compare the efficacy and safety of vitamin K2 with placebo, no treatment, or other drugs in the treatment of vascular calcification in patients with chronic kidney disease. The retrieval time was from the establishment of the database to January 2023, and the literature was manually searched. The two authors independently extracted data and evaluated the quality of the included studies. According to the inclusion criteria and exclusion criteria, the retrieved literatures were screened. Jadad score was used to evaluate the methodological quality of the included studies. RevMan 5.4.1 software was used to analyze the related indicators and adverse reactions. **Results:** Four articles were included in this study, including 313 cases, 191 cases in the experimental group, and 182 cases in the control group, including 201 non-dialysis patients, 52 dialysis patients, and 60 renal transplantation patients. The control measures were vitamin K2 and placebo, vitamin K2 + vitamin D and vitamin D, vitamin K2 and blank control and before and after control. Three of the four articles were randomized controlled, and one was a single-arm experiment. Two papers used the double-blind method. There was no selective reporting or bias. The results showed that vitamin K2 could decrease DP-ucmgrp, cfPWV, OC, and OPG, increase MGP, and inhibit vascular calcification. After vitamin K2 supplementation, the intima thickness of the coronary artery and common carotid artery became thinner, indicating that the degree of vascular calcification was slowed down. Only one patient in the experimental group withdrew from the study due to gastrointestinal symptoms. **Conclusion:** Vitamin K2 can reduce the indices related to vascular calcification (DP-ucmgrp, OC, OPG, calcium-phosphorus product), improve the intimal thickness, reduce cfPWV, and slow down vascular calcification in patients with chronic kidney disease. However, in view of the limitations of the quantity and quality of the included studies, the conclusion of this paper should be interpreted carefully.

Keywords

Vitamin K2, Chronic Kidney Disease, Vascular Calcification, Systematic Review

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

动脉粥样硬化(Atherosclerosis)和血管钙化(Vascular Calcification, VC)是慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)患者的一个重要并发症,也是 CKD 患者并发心血管疾病和死亡的重要原因,患病率极高

[1]。目前,国内外透析前的 CKD 患者中,VC 的患病率高达 77% [2]。多项研究表明,VC 类似于骨形成。在尿毒症环境中,血管平滑肌细胞(Vascular Smooth Muscle Cell, VSMCs)表达成骨蛋白并沉积,形成矿化的骨样基质,而基质- γ -蛋白(Matrix Gal Protein, MGP)和骨钙素(Osteocalcin, OC)是动脉壁血管矿化的主要调节因子[3]。OC 和 MGP 的表达不仅受维生素 D 的调控,同时也依赖于维生素 K 的钙结合能力。MGP 在血管壁动脉中膜内的 VSMCs 表达,需经过 γ -谷氨酰羧化才能获得完全的生物学活性,其羧化过程完全依赖于维生素 K 的可用性。天然维生素 K 由维生素 K1 (叶醌)和维生素 K2 (菜醌 MK-4 至 MK-10)组成。维生素 K1 和 K2 均能催化依赖维生素 K 进行 γ -谷氨酰羧化的蛋白质。然而,维生素 K1 主要积聚在肝脏中,是激活凝血因子最重要的物质;维生素 K2 的组织分布更广泛,更具体地参与 MGP 的羧化过程[4]。因此,维生素 K2 在血管钙化过程中起着重要作用。在维生素 K2 缺乏的情况下,MGP 不被激活,未羧化的 MGP (DP-ucMGP)主要聚集在血管区域,并参与形成血管钙化。本研究旨在对近年来维生素 K2 用于治疗慢性肾脏病患者血管钙化的临床对照研究进行文献荟萃分析(Meta 分析),为临床治疗慢性肾脏病患者血管钙化提供参考依据。

2. 资料与方法

2.1. 纳入标准

① 研究类型:国内外已公开发表的、涉及维生素 K2 治疗慢性肾脏病血管钙化临床疗效的随机对照试验。语种限制为中文和英文;② 实验对象:CKD 1~5 期患者,其中包括肾脏移植和透析患者,年龄、性别、国籍不受限制;③ 研究类型:给予维生素 K2 片剂,与空白对照组、安慰剂对照组、其他药物对照组进行各种相关参数比较;④ 纳入病例要求:样本量为 20 例以上;⑤ 实验结果指标:基质- γ -蛋白(Matrix Gal Protein, MGP)、DP-ucMGP、钙磷乘积、颈动脉-股动脉脉搏波速度(Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity, cfPWV)、主动脉钙化(Aortic Calcification, AC)、骨钙素(Osteocalcin, OC)、冠状动脉血管钙化评分(Coronary Artery Calcification Score, CACS)等参数前后变化。

2.2. 排除标准

① 排除文献类型:经验总结、个案报道、综述、护理、食疗及药膳类、病例报告和分析;② 非随机对照试验;③ 治疗数据不完整、无法获取全文、无法提供原始数据资料、重复发表的国内外文献(仅语言不同)等不能为本研究使用文献;④ 文献中样本含量小于 20 例;⑤ 排除对药物过敏、妊娠和哺乳期妇女,以及有其他严重器质疾病的患者。

2.3. 检索策略

本研究初步采取“主题词 + 自由词”方式进行检索,主要的检索词包括:维生素 K2、MK-4、MK-10、慢性肾脏病、血管钙化、冠状动脉钙化等。通过计算机检索 PubMed、Embase、The Cochrane Library、Clinicaltrials.gov、维普数据库、中国知网(CNKI)、中国临床试验注册中心、万方数据库、中国生物医学文献服务系统中关于维生素 K2 治疗慢性肾脏病患者血管钙化的相关文献,检索时限均为从建库至 2023 年 1 月,并对所获文献进行手工检索。

2.4. 数据提取及质量评价标准

数据提取:本研究根据检索步骤,按纳入与排除标准对独立检索出的文献进行筛选与评价,由 2 名研究人员分别独立完成文献的检索,以及文献的审查及相关数据的提取,如果有分歧,则由第 3 名研究者提出意见,经讨论达成共识后解决。筛选结束后,整理所选的文献,然后从文献中提炼出相关的数据、内容,如篇名、第一作者、发表日期、国家、病人例数、手术方案、并发症等。

质量评价标准：参考 Cochrane 评价手册中系统评价方法来评价所选文献质量，从以下几个标准进行评价：① 文献是否采用随机分配方法；② 临床试验中，是否对研究对象及相关参与研究人员采用对照试验；③ 文献所选的数据是否完整、齐全；④ 是否使用了分配隐藏的方案；⑤ 选择性报告研究中的结果是否存在偏倚。

2.5. 数据处理及分析

本系统评价采用 RevMan 5.4.1 软件进行统计分析。利用 χ^2 检验分析各研究结果间的统计学同质性，当各研究存在统计学同质性($p \geq 0.1$, $I^2 \leq 50\%$)，则使用固定效应模型对各研究进行 Meta 分析，反之采用随机效应模型进行分析；若各研究间存在统计学上的异质性而临床异质性不存在或差异无临床意义时，采用随机效应模型；对有临床异质性而不能进行合并分析的研究则仅进行描述性分析。对于非连续计量结果/计数资料，用相对危险度/RR 表示；连续计量结果则用加权均数(Weighted Mean Difference, WMD)表示，可信区间(CI)都规定为 95%。以 $p < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. 文献检索与筛选结果

检索到关于维生素 K2 用于治疗慢性肾脏病血管钙化的临床疗效相关研究文献共 38 篇，其中英文文献 26 篇，中文文献 12 篇。使用 Endnote 软件剔除 5 篇重复文献，经过阅读题目、摘要，剔除 21 篇综述、评价等文献，最后进一步阅读全文，剔除不相关文献 8 篇(排除原因包括未发表实验结果、没有进行干预实验)；最终纳入 4 篇文献。文献筛选流程及结果见图 1。

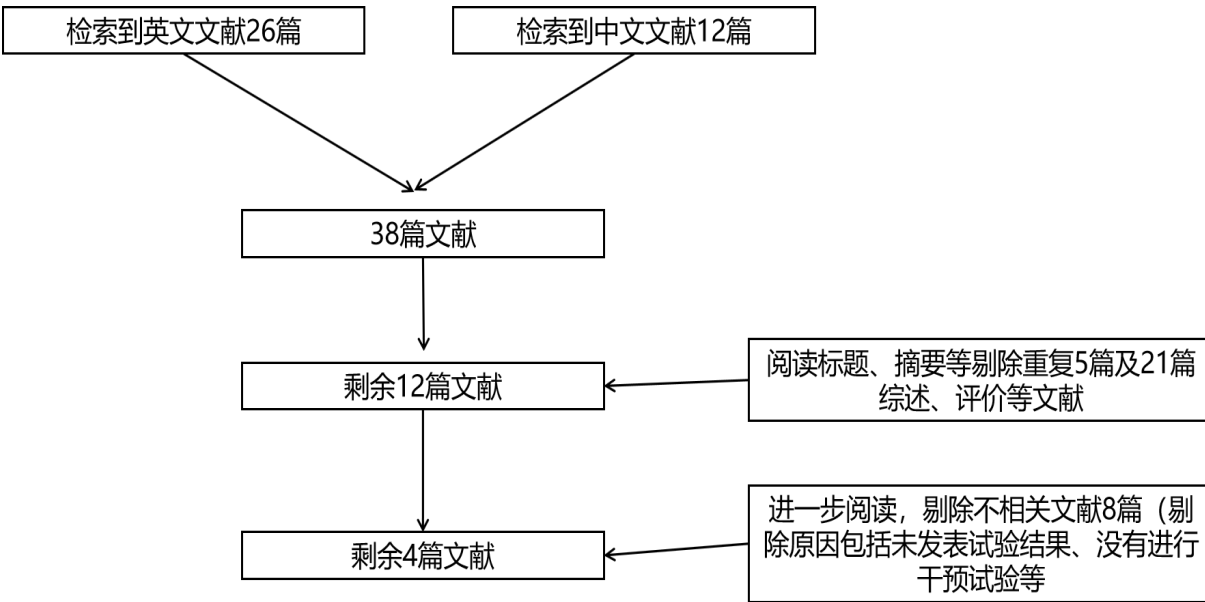


Figure 1. Flowchart of literature screening process and results
图 1. 文献筛选流程及结果

3.2. 纳入研究的方法学质量评价

纳入的 4 篇文献中，3 篇采用了随机对照的方法，1 篇为单臂实验。有 2 篇采用了双盲法。不存在选择性报告和偏倚情况，但 4 项试验中有个别病例中途退出或死亡导致结果缺失个别数据。纳入文献的方

法学质量评价见图 2 和表 1。

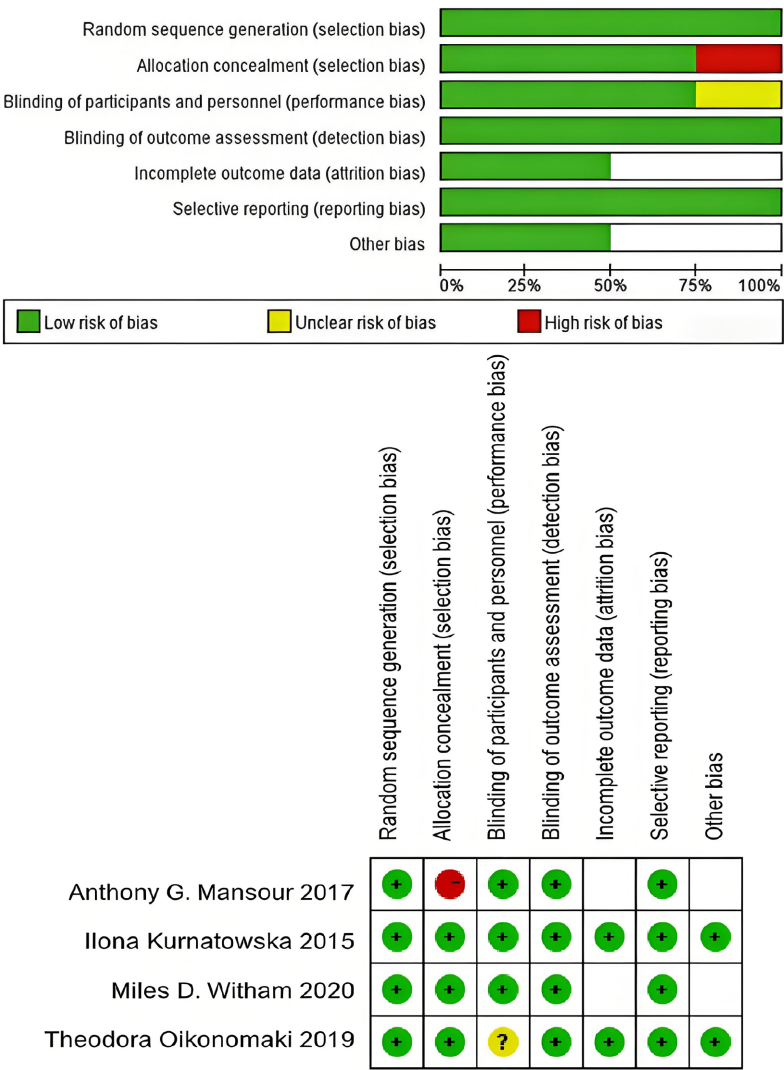


Figure 2. Methodological quality assessment diagram of the studies included in the review
图 2. 纳入研究的方法学质量评价图

Table 1. Methodological quality assessment table for studies included in the research
表 1. 纳入研究的方法学质量评价表

纳入文献作者	随机方法	盲法	分配隐藏	失访/退出	选择性报告	结果数据完整性	其他偏倚来源	Jadad 评分[5] (分)
Ilona Kurnatowska	计算机数字法	双盲	不详	有	完整	完整	不详	5
Theodora Oikonomaki	1:1 随机	未提	不详	有	完整	完整	不详	4
Miles D. Witham	计算机随机系统(1:1 分配)	双盲	有	有	完整	不详	不详	5
Anthony G. Mansour	随机	未提	不详	有	完整	不详	不详	3

3.3. 纳入研究的基本特征

所纳入研究的病例数为 313 例，实验组 191 例，对照组 182 例，其中非透析患者 201 例，透析患者

52 例, 肾移植患者 60 例。对照措施为维生素 K2 与安慰剂、维生素 K2 + 维生素 D 与维生素 D、维生素 K2 与空白对照及前后对照。所纳入研究有 1 项为单臂实验, 其他均为对照实验。给药方式皆为口服片剂, 而剂量各有不同, 每天给药剂量为 90 ug、200 ug、360 ug、400 ug, 其中一项研究同时给予 10 ug 维生素 D。研究疗程由 8 周到 1 年不等。实验对象虽然都为 CKD 患者, 但患者情况有所不同, 有非透析患者、连续透析及肾移植患者。4 项研究情况有临床异质性而不能进行合并分析的仅进行描述性分析。纳入文献的基本特征如表 2 所示。文献中所记录的参数主要有基质- γ -蛋白(Matrix Gal Protein, MGP)、DP-ucMGP、颈动脉-股动脉脉搏波速度(Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity, cfPWV)、冠状动脉钙化评分(Coronary Artery Calcification Score, CACS)、主动脉钙化(Aortic Calcification, AC)、骨钙素(Osteocalcin, OC)、骨钙蛋白(Osteoprotegerin, OPG)等。

Table 2. General characteristics of included studies
表 2. 纳入研究的基本特征

作者	年份	单/多中心	组别	患者类型	病例数	年龄, 性别 (男/女)	干预措施	疗程
Ilona Kurnatowska [6]	2015	单中心	实验组	非透析病人 (CKD 3~5 期)	29	59.4 $\pm$ 9.6 (15/14)	口服维生素 K2(MK-7) 90 μ g + 维生素 D3 10 μ g/qd	270 d $\pm$ 12 d
			对照组		13	55.4 $\pm$ 15.2 (8/5)	口服维生素 D3 10 μ g/qd	
Theodora Oikonomaki [7]	2019	单中心	实验组	透析病人	22	70.09 $\pm$ 12.68 (男/女未提供)	口服维生素 K2 (维生素 K2/MK-7, Solgar) 200 μ g/qd	1 年
			对照组		30	64.74 $\pm$ 16.95 (男/女未提供)	空白	
Miles D. Witham [8]	2020	双中心	实验组	非透析病人 (CKD 3b、4 期)	80 (48/32)	67.3 $\pm$ 11.0	口服维生素 K2 (MK7 亚型) 400 ug/qd	1 年
			对照组		79 (49/30)	65.7 $\pm$ 13.5	安慰剂, 由 Legsan AB (瑞典库姆拉)生产	
Anthony G. Mansour [9]	2017	单中心	实验组	肾移植病人	60	49.7 $\pm$ 10.4, 34/26	口服维生素 K2 (Menaqui- none-7, NattoPharma, Hovik, Norway) 360 ug/qd	8 周

3.4. 定性分析结果

3.4.1. 基质- γ -蛋白/未羧化的基质- γ -蛋白

在林赞等的一项研究中[10], 发现 CKD 患者的 MGP 值比普通人低, 反之其不活跃形式(DP-ucMGP)值高, 且血管钙化程度越高, DP-ucMGP 的值也越高($p < 0.05$)。DP-ucMGP 的值高说明了患者缺乏维生素 K2, 其在肾移植患者中尤为常见。在 Anthony G. Mansour 等的一项实验中[11], 给予肾移植患者每天 360 ug 维生素 K2, 8 周后 DP-ucMGP 值由 556.1 ± 336.9 降至 249.7 ± 161.8 ($p < 0.001$), 说明补充维生素 K2 的确能降低肾移植患者的 DP-ucMGP, 进而抑制血管钙化。有研究表明, 在 CKD 透析患者中, 维生素 K 的摄入量低, DP-ucMGP 的值就高。对此, Theodora Oikonomaki 等人进行的一项干预性对照实验显示[7], 通过给予 CKD 透析患者每天 200 μ g 维生素 K2, 对照组不给予药物, 1 年后维生素 K2 组的 DP-ucMGP 值从 $8342 \pm 10,047$ 降至 4218 ± 6505 , 而对照组从 $8903 \pm 10,517$ 降至 $8050 \pm 12,155$ 。两组比较($p = 0.03$)可以看出, 在给予维生素 K2 治疗后, DP-ucMGP 值明显下降。除了维生素 K 外, 维生素 D 在血管钙

化过程中也起重要作用,研究表明,慢性肾脏病 3~5 期患者维生素 K 和 D 水平低于最佳值的比例显著高于健康对照组($p < 0.05$)。Ilona Kurnatowska 等人[6]每日给予 CKD 患者口服 90 μg 维生素 K2 加 10 μg 维生素 D, 对照组单用 10 μg 维生素 D, 270 天后, 维生素 K + 维生素 D 组的 MGP 有所升高(639.6 ± 187 vs 742.8 ± 249.1 , $p = 0.06$), 而维生素 D 组的 MGP 下降(640.7 ± 195.4 vs 615 ± 165.9 , $p = 0.6$); 维生素 K2 + 维生素 D 组的 DP-ucMGP 值下降(1077.1 ± 507.7 vs 961.5 ± 506.7 , $p = 0.02$), 而维生素 D 组则略有上升(793.9 ± 400.3 vs 820.7 ± 565.2 , $p = 0.5$), 说明维生素 K2 可升高 MGP, 降低 DP-ucMGP。

3.4.2. 颈动脉-股动脉脉搏波速度

在 Anthony G. Mansour 等人[9]的研究中, 纳入的初步分析患者平均基线 cfPWV 为 $9.8 \text{ m/s} \pm 2.2 \text{ m/s}$, 给予维生素 K2 后平均 cfPWV 为 $8.4 \text{ m/s} \pm 1.5 \text{ m/s}$, 显示补充维生素 K2 后比之前的 cfPWV 下降了 1.4 m/s (相对下降 14.2%) ($p < 0.001$)。但在 Miles D. Witham 等人[10]的实验中, 结果却不如意, cfPWV 变化不太大(0.52 (0.53 to 1.57), $p = 0.33$)。值得注意的是前者实验对象为肾移植患者, 后者为 CKD 患者。因此, 对于肾移植患者来说, 患者各项指标均接近正常人群, 补充维生素 K2 可以有效降低 cfPWV 至正常水平, 而 cfPWV 又是血管钙化的重要指标, 从理论上来说可以有效抑制血管钙化。而对于 CKD 患者, 影响 cfPWV 的因素较多(如钙磷、甲状旁腺激素、血压、贫血等), 可能导致补充维生素 K2 后 cfPWV 的变化不大。

3.4.3. 骨钙素/骨钙蛋白

在 Ilona Kurnatowska 等人[6]的研究中, 维生素 K2 组的 OPG 明显升高(5.7 ± 2.2 vs 6.3 ± 2.2 , $p = 0.02$), 维生素 D 组的 OPG 升高不明显(4.7 ± 1.8 vs 5.1 ± 1.7 , $p = 0.08$), 说明维生素 K2 对 OPG 具有明显调控作用。维生素 K2 组的 OC 值降低(63.3 ± 41.4 vs 56.5 ± 42.0 , $p = 0.04$), 而维生素 D 组升高(40.8 ± 54 vs 58 ± 43 , $p = 0.03$), 说明给予维生素 K2 能有效阻止血管钙化过程的重要因子(OC)增加, 从而减缓血管钙化。

3.4.4. 血管钙化评分

冠状动脉钙化评分(Coronary Artery Calcification Score, CACS)是对血管钙化最直观的评价。在 Ilona Kurnatowska 等人[6]的研究中, 维生素 D 组的 CACS 评分从 398.6 ± 393.2 增加至 473 ± 507.7 ($p < 0.003$)。维生素 K2 组的 CACS 评分从 267.6 ± 414.2 增加至 325.7 ± 516.9 ($p < 0.001$), 两组冠状动脉钙化评分的变化(ΔCACS $58.1 \pm 106.5 \text{ AU}$ vs $74.4 \pm 127.1 \text{ AU}$, $p = 0.7$), 没有明显差异。去除大于 1000 AU 的患者, 两组(ΔCACS $18.2 \pm 29.1 \text{ AU}$ vs 39.2 ± 49.8 , $p = 0.06$)没有差异。从实验结果可知, CKD 患者补充维生素 K2 后, 冠状动脉钙化没有得到减轻。

在 Theodora Oikonomaki 等人[7]的研究中, 通过腹主动脉钙化评分比较维生素 K2 对血管钙化的作用, 试验结果表明维生素 K2 组腹主动脉钙化评分($10,412.53 \pm 7227.2$)与对照组($11,036.58 \pm 9053.34$)相比无差异($p = \text{NS}$)。

3.4.5. 颈总动脉内膜中层厚度

Ilona Kurnatowska 等人[6]的研究表明, 维生素 D 组和维生素 K2 组的颈总动脉内膜中层厚度(Common Carotid Intima-Media Thickness, CCA-IMT)分别为: $1.02 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ to $1.16 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ mm}$, $p = 0.003$ 、 $0.95 \text{ mm} \pm 0.2 \text{ mm}$ to $1.01 \text{ mm} \pm 0.3 \text{ mm}$, $p = 0.003$; 两组 CCA-IMT 均有明显增厚。此外, 两组颈动脉内膜中膜厚度变化(Change in Carotid Artery Intima-Media Thickness, $\Delta\text{CCA-IMT}$)为 $0.06 \text{ mm} \pm 0.08 \text{ mm}$ vs $0.136 \text{ mm} \pm 0.05 \text{ mm}$, $p = 0.005$, 可见, 维生素 K2 可以减轻颈总动脉内膜厚度。维生素 K2 组 $\Delta\text{CCA-IMT}$ 与 ΔCACS 呈强线性相关性($r = 0.65$, $p = 0.0004$)。

3.4.6. 不良反应

Ilona Kurnatowska 等人[6]的研究中有 1 例患者因胃肠道症状退出研究。其他 2 项研究中未发现不良反应。

3.4.7. 失访/退出

Ilona Kurnatowska 等人[6]的研究中实验组 1 例因胃肠道不适退出, 2 例进入透析; 对照组 1 例因心肌梗塞退出。

4. 结论

本系统评价得出以下结论: 1) 血浆 DP-ucMGP 水平是血管维生素 K 状态的标志物, 高水平提示维生素 K 缺乏, 且与动脉硬化呈正相关。MGP 的 mRNA 在动脉粥样硬化内膜中表达最强[11][12]。若在动脉粥样硬化中存在大量 DP-ucMGP, 则提示了缺乏维生素 K2 和保护功能受损[13]-[21]。2) 长期补充维生素 K2 可以更明显地抑制钙化进程。在对 CKD 患者的维生素 K2 干预实验中, 结果显示给予患者维生素 K2 后, DP-ucMGP 水平有了明显下降, 而对照组(给予安慰剂)变化不大或略有上升。另一项同时给予维生素 K2 和维生素 D 的实验中, DP-ucMGP 水平也呈下降趋势。维生素 K2 缺乏在肾移植患者中尤为常见, 通过给予肾移植患者每天 360 mg 的维生素 K2, 8 周后检测发现 DP-ucMGP 值由 556.1 ± 336.9 降至 249.7 ± 161.8 。以上研究说明补充维生素 K2 可以降低 DP-ucMGP, 从而使活跃状态的 MGP 量增大, 进而抑制血管钙化。3) 尽管补充维生素 K2 后 DP-ucMGP 值显著降低, 但用 CACS 评分测量实验组、对照组的血管钙化并没有显示出差异。此外, 服用维生素 K2 的患者测量到的动脉血管钙化以同样的方式进展, 与对照组没有显著差异。4) 以上的研究存在部分病例中途退出, 导致实验结果并不充分, 且存在给药时间不足、给药量有差异等问题。

本系统评价存在一定的局限性: 1) 此次系统评价纳入的研究大多为随机对照试验, 总体文献数量和样本量均有限, 这可能与该领域关于维生素 K2 对血管钙化直接抑制作用的临床研究尚不充足有关。2) 本次系统评价纳入的研究对象不同, 实验对象虽然都为 CKD 患者, 但患者情况有所差异, 有非透析患者、持续透析患者, 也有肾移植患者。3) 本系统评价只检索了中、英文文献, 而日文、法文等其他语言的文献被排除在外, 导致所纳入的文献数量较少。4) 各文献的临床试验设计存在差异, 导致无法对相关研究参数进行直接比较。5) 给药方式虽然皆为口服片剂, 但剂量各有不同, 每天给药剂量为 90 mg、200 mg、360 mg、400 mg, 可能会导致结果存在差异。6) 本系统评价纳入的研究均为单中心或双中心研究, 缺少多中心研究样本及结果。

综上所述, 尽管在健康成人和终末期肾病患者中补充维生素 K, 可以降低参与血管钙化的 DP-ucMGP 浓度, 但目前补充维生素 K 改善人类血管钙化的作用机制, 以及这种改善本身是否与动脉血管钙化直接相关还没有被发现。所有患者对维生素 K2 均表现出良好的耐受性, 血液透析患者口服维生素 K2 后, DP-ucMGP、OC、OPG 水平虽有所下降, 提示该治疗在理论上具有积极效应, 但尚不足以阻止血管钙化的进展——后者涉及多因素的病理生理机制。因此, 未来需要更大规模的多中心随机对照研究来确认是否有必要在慢性肾脏病患者中预防性补充维生素 K2。

声 明

本系统评价的全部结果和分析都是基于先前医学伦理委员会批准过的研究, 所以无须再次申请医学伦理委员会的批准和征得患者同意。

基金项目

川北医学院科研发展资助项目(CBY18-A-ZD-19)。

参考文献

- [1] 徐丹, 杨安秀, 谭竞, 等. 维生素 K 在慢性肾脏病患者血管钙化中的作用[J]. 四川生理科学杂志, 2020, 42(4): 507-515.
- [2] 魏萌, 魏丽敏, 王萌, 等. 维持性血液透析患者血管钙化的危险因素分析[J]. 中国血液净化, 2020, 19(11): 742-746.
- [3] Shanahan, C.M. (2005) Vascular Calcification. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, **14**, 361-367. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000172723.52499.38>
- [4] Spronk, H.M.H., Soute, B.A.M., Schurgers, L.J., Cleutjens, J.P.M., Thijssen, H.H.W., De Mey, J.G.R., *et al.* (2001) Matrix Gla Protein Accumulates at the Border of Regions of Calcification and Normal Tissue in the Media of the Arterial Vessel Wall. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, **289**, 485-490. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2001.5996>
- [5] Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J.M., Gavaghan, D.J., *et al.* (1996) Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Controlled Clinical Trials*, **17**, Article No. 112. [https://doi.org/10.1016/0197-2456\(95\)00134-4](https://doi.org/10.1016/0197-2456(95)00134-4)
- [6] Kurnatowska, I., Grzelak, P., Masajtis-Zagajewska, A., Kaczmarek, M., Stefańczyk, L., Vermeer, C., *et al.* (2015) Effect of Vitamin K2 on Progression of Atherosclerosis and Vascular Calcification in Nondialyzed Patients with Chronic Kidney Disease Stages 3-5. *Polish Archives of Internal Medicine*, **125**, 631-640. <https://doi.org/10.20452/pamw.3041>
- [7] Oikonomaki, T., Papasotiriou, M., Ntrini, T., Kalogeropoulou, C., Zabakis, P., Kalavrizioti, D., *et al.* (2019) The Effect of Vitamin K2 Supplementation on Vascular Calcification in Haemodialysis Patients: A 1-Year Follow-Up Randomized Trial. *International Urology and Nephrology*, **51**, 2037-2044. <https://doi.org/10.1007/s11255-019-02275-2>
- [8] Witham, M.D., Lees, J.S., White, M., Band, M., Bell, S., Chantler, D.J., *et al.* (2020) Vitamin K Supplementation to Improve Vascular Stiffness in CKD: The K4kidneys Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, **31**, 2434-2445. <https://doi.org/10.1681/asn.2020020225>
- [9] Mansour, A.G., Hariri, E., Daaboul, Y., Korjian, S., El Alam, A., Protogerou, A.D., *et al.* (2017) Vitamin K2 Supplementation and Arterial Stiffness among Renal Transplant Recipients—A Single-Arm, Single-Center Clinical Trial. *Journal of the American Society of Hypertension*, **11**, 589-597. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.07.001>
- [10] 林赞, 冯韵霖. 血维生素 K 水平与慢性肾脏病血管钙化相关性研究[J]. 成都医学院学报, 2017, 12(4): 461-465.
- [11] Wyskida, K., Żak-Gołąb, A., Łabuzek, K., Suchy, D., Ficek, R., Pośpiech, K., *et al.* (2015) Daily Intake and Serum Concentration of Menaquinone-4 (MK-4) in Haemodialysis Patients with Chronic Kidney Disease. *Clinical Biochemistry*, **48**, 1246-1251. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2015.08.011>
- [12] Lee, S.M. and An, W.S. (2019) Supplementary Nutrients for Prevention of Vascular Calcification in Patients with Chronic Kidney Disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **34**, 459-469. <https://doi.org/10.3904/kjim.2019.125>
- [13] Wasilewski, G.B., Vervloet, M.G. and Schurgers, L.J. (2019) The Bone—Vasculature Axis: Calcium Supplementation and the Role of Vitamin K. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **6**, Article No. 6. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00006>
- [14] Mavrakanas, T.A., Charytan, D.M. and Winkelmayer, W.C. (2020) Direct Oral Anticoagulants in Chronic Kidney Disease: An Update. *Current Opinion in Nephrology & Hypertension*, **29**, 489-496. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000634>
- [15] 高清, 谭竞. 维生素 K2 在慢性肾脏病患者中的应用进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(5): 316-319.
- [16] Qiu, C., Zheng, H., Tao, H., Yu, W., Jiang, X., Li, A., *et al.* (2017) Vitamin K2 Inhibits Rat Vascular Smooth Muscle Cell Calcification by Restoring the Gas6/Axl/Akt Anti-Apoptotic Pathway. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **433**, 149-159. <https://doi.org/10.1007/s11010-017-3023-z>
- [17] Cupisti, A., D'Alessandro, C., Gesualdo, L., Cosola, C., Gallieni, M., Egidi, M.F., *et al.* (2017) Non-Traditional Aspects of Renal Diets: Focus on Fiber, Alkali and Vitamin K1 Intake. *Nutrients*, **9**, Article No. 444. <https://doi.org/10.3390/nu9050444>
- [18] Braam, L.A., Hoeks, A.P., Brouns, F., Hamulyák, K., Gerichhausen, M. and Vermeer, C. (2004) Beneficial Effects of Vitamins D and K on the Elastic Properties of the Vessel Wall in Postmenopausal Women: A Follow-Up Study. *Thrombosis and Haemostasis*, **91**, 373-380. <https://doi.org/10.1160/th03-07-0423>
- [19] Schurgers, L.J., Spronk, H.M.H., Soute, B.A.M., Schiffers, P.M., DeMey, J.G.R. and Vermeer, C. (2006) Regression of Warfarin-Induced Medial Elastocalcinosis by High Intake of Vitamin K in Rats. *Blood*, **109**, 2823-2831. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-035345>
- [20] Levin, A., Tang, M., Perry, T., Zalunardo, N., Beaulieu, M., Dubland, J.A., *et al.* (2017) Randomized Controlled Trial for

- the Effect of Vitamin D Supplementation on Vascular Stiffness in CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **12**, 1447-1460. <https://doi.org/10.2215/cjn.10791016>
- [21] Mott, A., Bradley, T., Wright, K., Cockayne, E.S., Shearer, M.J., Adamson, J., *et al.* (2019) Effect of Vitamin K on Bone Mineral Density and Fractures in Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Osteoporosis International*, **30**, 1543-1559. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-04949-0>