•综　述•

维生素K与动脉粥样硬化关系的研究进展

王子静[1]，张心语[1]，药红梅[2*]

[1]山西医科大学第一临床医学院，山西　太原　030001；[2]山西医科大学第一医院心血管内科，山西　太原　030001

［摘　要］ 动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）作为心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）的核心病理基础，其发病机制涉及脂质沉积、炎症反应、血管内皮损伤、凝血功能紊乱和血管钙化（vascular calcification，VC）等多环节协同作用，全球CVD负担持续攀升，患病率及死亡率持续上升，其预防和个性化治疗成为公共卫生研究的重点内容。维生素K作为脂溶性维生素，主要以叶绿醌（维生素K1）和甲萘醌（维生素K2）两种天然亚型存在，传统认知聚焦于其凝血调控功能，近年研究证实其通过调控维生素K依赖性蛋白如基质Gla蛋白的活性、抗炎抗氧化、调节脂质代谢及干预血管平滑肌细胞表型转化等途径，参与AS的发生发展。文章聚焦维生素K与AS的关联，系统梳理维生素K的分类及调控AS的分子机制，接着从临床层面探讨维生素K与AS的相关性，在绝经后女性、慢性肾脏病、糖尿病人群中的影响，以及维生素K拮抗剂使用的影响，并展望未来研究方向，为深入理解维生素K与AS的关系提供全面视角。

［关键词］ 维生素K；动脉粥样硬化；血管钙化；维生素K依赖性蛋白；基质Gla蛋白；维生素K拮抗剂
［中图分类号］ R543.3　　［文献标志码］ A　　［文章编号］ 1007-4368（2026）11-1721-15
doi：10.7655/NYDXBNSN260080

Research progress on the relationship between vitamin K and atherosclerosis

Wang Zijing[1]，Zhang Xinyu[1]，Yao Hongmei[2*]

[1]The First Clinical Medical College，Shanxi Medical University，Taiyuan 030001；[2]Cardiology Department，First Hospital of Shanxi Medical University，Taiyuan 030001，China

［**Abstract**］ Atherosclerosis（AS），as the core pathological basis of cardiovascular disease（CVD），involves a multifactorial pathogenesis that includes lipid deposition，inflammatory response，endothelial injury，coagulation dysfunction，and vascular calcification（VC）. The global burden of CVD continues to rise，with increasing prevalence and mortality rates，making prevention and personalized treatment key research focuses in public health. Vitamin K，a fat-soluble vitamin，primarily exists in two natural forms：phylloquinone（vitamin K1）and menaquinone（vitamin K2）. Traditional understanding has concentrated on its role in coagulation regulation，but recent studies have confirmed its involvement in AS development through various pathways，such as modulating the activity of vitamin K-dependent proteins，exerting anti-inflammatory and antioxidant effects，regulating lipid metabolism，and intervening in the phenotypic transformation of vascular smooth muscle cells. This review explores the relationship between vitamin K and atherosclerosis. It summarizes vitamin K classification and its molecular mechanisms regulating atherosclerosis，discusses clinical correlations of vitamin K with the disease，as well as vitamin K effects on postmenopausal women，patients with chronic kidney disease and diabetes，and impacts of vitamin K antagonists. Future research prospects are proposed to provide a comprehensive insight into their correlation.

［**Key words**］ vitamin K；atherosclerosis；vascular calcification；vitamin K-dependent protein；matrix Gla protein；vitamin K antagonists

［J Nanjing Med Univ，2026，46（11）：1721-1735］

动脉粥样硬化（atherosclerosis，AS）是一种以血管内皮功能障碍为起始、脂质核心形成与纤维帽包裹为特征的慢性炎症性血管病变，可累及冠状动

［基金项目］ 山西省卫生健康委科研课题（2024053）
*通信作者（Corresponding author），E-mail：yhm_01@126.com
（ORCID：0000-0002-9498-1377）

脉、脑动脉及外周动脉，最终诱发心肌梗死、脑卒中等致命性心血管疾病（cardiovascular disease，CVD）事件[1]。其发病机制非常复杂，主要包括炎症反应学说、氧化应激学说、脂质浸润学说、血栓形成学说等[2]。全球范围内，以动脉粥样硬化性心脏病（atherosclerotic cardiovascular disease，ASCVD）为主的CVD患病人数预计2050年将增至11.4亿，每年死亡人数达3 560万，而AS相关病变是其首要致病因素[3]。目前临床干预以控制血脂、血压、血糖等传统危险因素为主，但仍无法完全阻断AS进展，因此寻找新型调控靶点对降低CVD负担至关重要。

维生素K的核心生理功能是作为γ-谷氨酰羧化酶（γ-glutamyl carboxylase，GGCX）的辅酶，催化维生素K依赖性蛋白（vitamin K-dependent protein，VKDP）的γ-羧化修饰，使其获得生物学活性。基质Gla蛋白（matrix Gla protein，MGP）作为关键的VKDP，其羧化活性形式可抑制血管钙化（vascular calcification，VC），而维生素K缺乏会导致未羧化MGP，尤其是去磷酸化未羧化MGP（dephosphorylated uncarboxylated matrix Gla protein，dp-ucMGP）蓄积，丧失钙化抑制功能，加速钙盐在血管壁沉积[4]，从而形成VC。VC是AS的标志物，也是心血管死亡的预测因子[5]；VC发生后会加剧AS进展，使斑块硬度增加、纤维帽变薄，显著提升斑块破裂与血栓形成风险，进而放大心血管事件危害[6]。

现有研究表明，维生素K可通过抑制VC、调节炎症反应等多途径干预AS进展，且维生素K拮抗剂（vitamin K antagonists，VKA）的长期使用可能通过影响VKDP活性，加速AS及VC进程。维生素K与VC之间的关系仍存在许多争议。首先，维生素K1与K2在VC调控中的作用差异尚不明确，尽管传统观点认为维生素K2在这一过程中占据优势，但越来越多的研究开始关注维生素K1的重要性[7]。其次，关于维生素K在不同人群、性别中影响VC及干预效果的差异尚不明确。最后，VKA（如华法林）是否通过抑制维生素K活性加剧VC，以及补充维生素K2是否能够抵消该风险，其结论仍不一致[8]。文章将全面阐述维生素K与AS的关联机制及临床证据，为后续研究提供参考。

1　维生素K的分类及生理功能

1.1　维生素K的分类

维生素K作为一种脂溶性维生素，主要分为两大类：植物来源的叶绿醌（维生素K1）和由肠道细菌合成的甲基萘醌类（维生素K2）[9]。维生素K1主要存在于绿色蔬菜、植物油等食物中，是人体从饮食中获取维生素K的主要形式。维生素K2则由人体肠道内的某些细菌合成，同时也存在于一些发酵食品中，如纳豆。维生素K2又根据其侧链上异戊二烯单位数量的不同，分为多种亚型，如甲萘醌（menaquinone，MK）-4、MK-7等[10]。

不同类型的维生素K在体内的分布和功能略有差异。维生素K1主要参与肝脏中凝血因子的合成，对维持正常的凝血功能起着关键作用。而维生素K2，尤其是MK-4和MK-7，除了在凝血方面有一定作用外，在骨骼和血管健康方面的作用更为突出。研究发现，MK-7在人体内的半衰期较长，生物利用度相对较高，可能在维持血管和骨骼健康方面具有独特优势[11]。

1.2　各类维生素K的生理功能

维生素K1主要定位于肝脏，作为辅酶参与肝脏中凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的γ-羧化过程，使这些凝血因子能够与钙离子结合，从而发挥正常的凝血功能[12]。当维生素K1缺乏时，凝血因子的羧化不足，导致凝血功能障碍，可增加出血倾向。

维生素K2更易在血管壁、骨骼等肝外组织蓄积，维生素K1可在肠道及外周组织部分转化为MK-4，其血管保护作用可能通过该转化途径介导[13]。同时维生素K2在骨骼代谢中具有重要作用，维生素K2可以促进骨钙素的羧化，增强骨钙素与羟磷灰石的结合能力，从而促进钙在骨骼中沉积，有助于维持骨骼的正常结构和强度[14]。

2　AS与VC的关联

2.1　AS中VC的特征

VC是钙盐在血管壁的病理性沉积过程，在AS患者中尤为普遍，大多数患者均伴随VC，且钙化程度与不良ASCVD事件风险呈正相关。形态学上，AS相关VC主要分为内膜钙化与中膜钙化：内膜钙化与AS斑块进展同步，钙盐沉积于粥样斑块内，可加重斑块负荷、降低斑块稳定性；中膜钙化独立于斑块形成，沿弹性纤维分布，可导致动脉僵硬度增加、脉压升高，诱发左心室肥厚及心力衰竭[15]。

2.2　炎症在AS与VC中的介导作用

VC本质是炎症介导的病理性过程，巨噬细胞浸润释放的促炎因子是连接AS与VC的关键纽带。在AS斑块微环境中，浸润的巨噬细胞分泌白细胞介素（interleukin，IL）-1β、IL-6、肿瘤坏死因子-α（tumor

necrosis factor-alpha，TNF-α）、抑瘤素M等细胞因子，通过激活核因子κB（nuclear factor-kappa B，NF-κB）信号通路，诱导血管平滑肌细胞（vascular smooth muscle cell，VSMC）成骨样分化，同时促进骨形态发生蛋白等钙化相关因子表达，加速钙盐沉积[16]。研究发现，维生素K2显著下调了包括IL-1β、IL-6和TNF-α在内的促炎细胞因子的mRNA水平，同时上调了IL-10等抗炎细胞因子的信使核糖核酸水平[17]，提示维生素K状态与炎症反应的密切关联。

NF-κB信号通路在炎症介导的AS及钙化中发挥核心作用。TNF-α等促炎因子可激活NF-κB信号通路，参与VSMC的成骨样转化及钙化过程，而维生素K可通过抑制巨噬细胞中IκB激酶的磷酸化，抑制NF-κB活化，从而降低脂多糖诱导的炎症因子表达，提示维生素K可能有助于抑制炎症介导的血管钙化[18]。此外，炎症反应可破坏血管内皮屏障功能，促进脂质沉积与血小板聚集，形成“炎症-脂质沉积-钙化”的恶性循环，推动AS进展。

3 维生素K影响AS的核心机制

VC是AS进展的关键环节，而维生素K正是通过调控VC这一核心病理过程，并作用于炎症、氧化应激、脂质代谢等多个相关环节，发挥其心血管保护作用（图1）。

3.1 维生素K调控VC

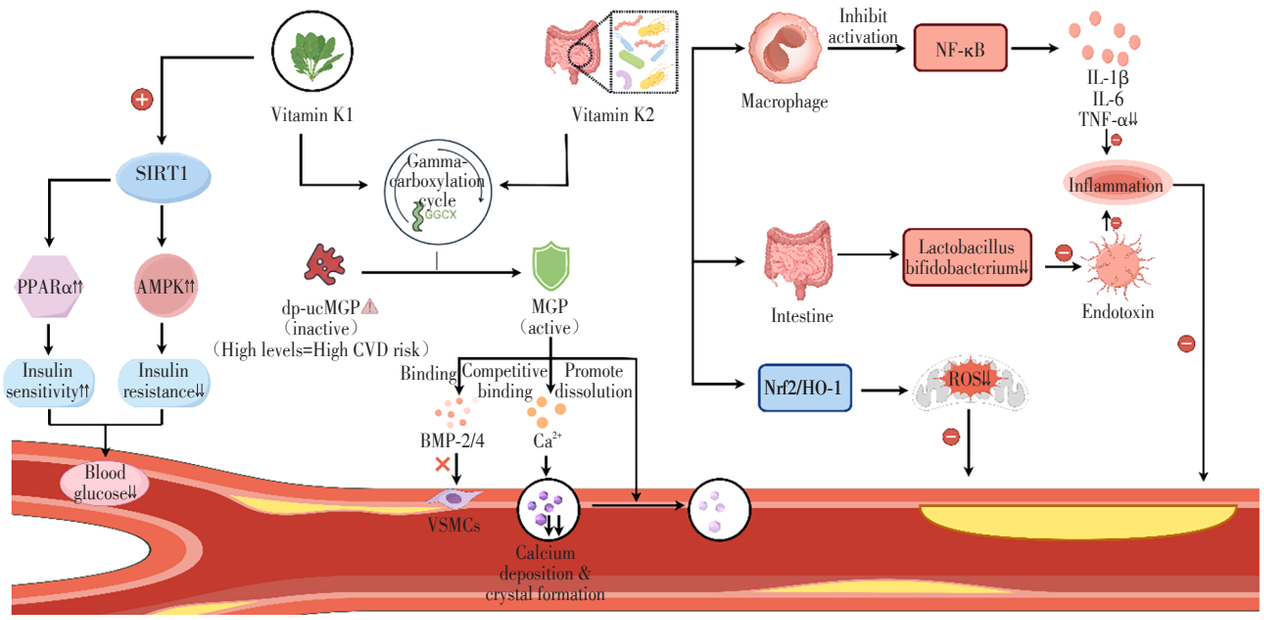
3.1.1 MGP的核心作用

MGP是最强的VC抑制蛋白，主要由VSMC及软骨细胞分泌，不仅在骨骼中表达，也在心脏、血管、肾脏和软骨中表达，其活性依赖维生素K介导的γ-羧化修饰及丝氨酸磷酸化修饰[4]。羧化活性形式的MGP通过3种途径抑制VC：①竞争性结合钙离子，减少钙盐在血管壁的沉积与结晶形成；②结合骨形态发生蛋白-2、骨形态发生蛋白-4等成骨分化因子，阻断其诱导VSMC向成骨样细胞表型转化；③促进钙化结晶溶解，逆转早期血管钙盐沉积[19]。

维生素K缺乏或VKA干预时，GGCX活性受抑，MGP无法完成羧化修饰，dp-ucMGP在血管壁蓄积，其钙化抑制功能丧失，导致VSMC成骨样转化失控、钙盐异常沉积，最终加剧VC[10]。一项美国的队列研究证实，血清dp-ucMGP水平可作为维生素K营养状况及VC风险的特异性生物标志物，dp-ucMGP升高与冠状动脉钙化（coronary artery calcification，CAC）评分、主动脉僵硬度及CVD风险呈显著正相关[20]。

3.1.2 其他VKDP的辅助作用

除MGP外，生长停滞特异性基因6（growth arrest-specific gene 6，Gas6）、骨钙素等VKDP也参与维生



As shown in this figure，vitamin K exerts protective effects by inhibiting atherosclerosis via suppression of vascular calcification，anti-inflammatory and antioxidant stress activities，and improvement of glucose and lipid metabolism pathways. GGCX：γ-glutamyl carboxylase；MGP：matrix Gla protein；dp-ucMGP：dephosphorylated and undercarboxylated MGP；BMP：bone morphogenetic protein；VSMCs：vascular smooth muscle cells；ROS：reactive oxygen species. This figure was drawn using Figdraw.

图1 维生素K抑制AS的保护机制

Figure 1 The protective mechanisms of vitamin K against AS

素K对AS的调控。体外实验发现，维生素K2可以抑制Gas6及酪氨酸酶受体的下调，Gas6通过与酪氨酸酶受体之间的相互作用激活PI3K/Akt通路，抑制VSMC凋亡，减少凋亡介导的钙化进程，同时改善血管内皮功能，降低血栓形成风险[21]。研究发现，骨钙素经维生素K羧化激活后，可调节胰岛素敏感性[22]。Zhang等[23]梳理既往研究指出，维生素K2可以通过调节骨钙素的水平改善血糖稳态。Choi等[24]研究进一步证实，补充维生素K2可通过促进骨钙素羧化而提高健康男性的胰岛素敏感性。

3.2　抗炎作用

维生素K可通过非羧化依赖途径发挥抗炎作用，阻断AS进展的炎症环节。动物实验发现，维生素K2显著降低IL-1β、IL-6和TNF-α促炎因子的水平[17]；体外实验也证明，MK-4降低了NF-κB的活化，并抑制了LPS处理细胞后IκB激酶α/β的磷酸化，从而抑制LPS在巨噬细胞样THP-1细胞中诱导的炎症反应[25]；MK-7通过抑制TNF-α诱导的NF-κB活性来发挥抗炎作用，且该作用与γ-羧化过程无关[26]。

人群研究进一步验证了维生素K的抗炎潜力。NHANES队列研究显示，维生素K摄入量与全身免疫炎症标志物呈负相关，且存在非线性关系，当摄入量低于237.7 μg/d时，炎症标志物随维生素K摄入增加显著下降[27]。此外，维生素K2还可通过调节肠道微生态平衡间接发挥抗炎效应。肠道菌群是人体维生素K2的重要来源，其构成变化可影响机体维生素K营养状态及炎症水平[28]。研究表明，维生素K2可促进肠道内乳杆菌、双歧杆菌等有益菌丰度增加，抑制致病菌增殖，减少内毒素的肠道释放，降低内毒素入血引发的血管内皮炎症应激，同时改善线粒体功能障碍[29-30]，进一步强化对AS的保护作用。在T2DM患者中，补充维生素K2不仅改变了肠道菌群构成，还通过调节肠道代谢产物改善了血糖稳态和胰岛素敏感性[23]。这些发现共同提示，维生素K2通过“肠-血管轴”发挥抗炎及心血管保护作用，为AS的防治提供了新的干预靶点。

3.3　抗氧化应激作用

氧化应激是指机体组织或者细胞内氧自由基生成增加和/或清除能力降低，导致氧自由基及其相关代谢产物聚集而引起的氧化损伤过程。研究表明，氧化应激对血管壁内皮细胞具有直接损伤作用，并作用于血管壁转录因子，继而对血管壁基因的表达进行调节，促进局部炎症反应和细胞增殖，从而造成粥样硬化斑块形成[31]。Muszyńska等[32]证明，维生素K可以通过减少活性氧（reactive oxygen species，ROS）的产生以及降低非酶和酶抗氧化剂的水平及活性来显著降低氧化应激。Wu等[33]通过小鼠试验发现，维生素K类似物可通过激活Nrf2/HO-1抗氧化信号通路，清除ROS，减少氧化低密度脂蛋白对血管内皮的损伤。在自然衰老大鼠模型中，El-Sherbiny等[34]进一步证实维生素K2可通过调控Keap-1/Nrf-2/HO-1通路发挥抗氧化作用，为维生素K的抗氧化机制提供了新的实验依据。

3.4　降血脂作用

脂质代谢紊乱是AS的始动因素，维生素K可通过调节脂质代谢间接干预AS进展。动物实验发现，口服维生素K2可防止高脂饮食的小鼠血清甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇水平升高，同时脂肪积累减少[29,35]；Hasific等[36]的研究表明口服维生素K2可以抑制心外膜脂肪组织体积的增加。同时，一项横断面研究发现，人群中每日膳食维生素K总摄入量增加与甘油三酯、总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇呈负相关[37]。

3.5　增加胰岛素敏感性

胰岛素抵抗与T2DM是AS的重要危险因素，维生素K在改善糖代谢方面显示出潜在价值。临床研究发现患有T2DM的患者血清维生素K水平较对照组显著降低[38]。Dihingia等[39]进行的动物实验证实了这一观点，并提出T2DM小鼠中的维生素K1水平与空腹血糖和胰岛素抵抗指数（homeostatic model assessment of insulin resistance，HOMA-IR）显著负相关，其机制涉及维生素K1通过调控肝脏SIRT1/AMPK信号通路改善葡萄糖代谢，该研究进一步通过信号沉默实验证实了这一通路的关键作用。基于T2DM患者的随机对照临床试验的结果表明，补充维生素K2显著降低了血糖水平，增加了胰岛素敏感性[24,40]。一项为期6个月的干预试验发现，补充维生素K2的T2DM患者，空腹血糖、胰岛素及糖化血红蛋白水平分别显著降低13.4%、28.3%和7.4%，同时HOMA-IR及脂质参数得到改善；且认为维生素K2通过调节肠道微生物群，改善血糖稳态与胰岛素敏感性[23]。

这些研究提示，维生素K可以通过MGP及其他VKDP抑制VC、抗炎抗氧化以及调节脂质代谢、增加胰岛素敏感性抑制AS的发生发展，从而减少CVD的发生，因此在日常膳食中应注意增加维生素K摄入量。然而这些研究均局限于动物的基础实验研究以及相关危险因素的队列研究，仍需要大样

本、多民族、前瞻性的临床研究进一步验证维生素K与AS发生的关系。

4 维生素K与AS及ASCVD关联的临床证据

4.1 流行病学关联：维生素K摄入与AS及ASCVD风险

在一项丹麦进行的大型前瞻性队列研究中，观察到维生素K1和K2的摄入量与ASCVD住院率之间存在独立且负相关的非线性关系[41]，研究发现，维生素K1摄入量与ASCVD的关系呈非线性，在100 μg/d时其益处趋于平缓，而维生素K2摄入量与ASCVD住院率呈U型关系；Palmer等[42]发现，摄入充足的维生素K1有助于降低全因死亡率及ASCVD相关死亡率。此外，在荷兰进行的一项前瞻性观察研究中，维生素D和K水平的低下与左心室质量指数（left ventricular mass index，LVMI）升高相关，该指标用于评估左心室肥厚的程度和CVD风险；同时，维生素D和K水平较低的参与者的全因死亡率风险也显著增加[43]。一项横断面研究提示维生素K的摄入量与ASCVD之间的关系呈L型曲线，调整潜在混杂因素后，ASCVD的发病率随着维生素K摄入量的增加而降低，且当摄入量>127.1 μg/d时，二者之间的显著相关性消失[44]。Danziger等[45]对无CVD的成年人进行了长达11年的随访，在调整了传统心血管危险因素后，发现VKDP活性低的人群缺血性CVD发生率更高。VKDP是一组需要维生素K才能进行羧化从而发挥作用的蛋白质。针对维生素K2，Hariri等[46]的研究显示，维生素K2摄入量的增加会降低动脉僵硬度，减缓血管和瓣膜钙化的进展，降低糖尿病和冠状动脉疾病的发病率，并降低心血管病死亡率。然而，关于维生素K的作用仍存在争议。针对72 874例女性护士的前瞻性研究发现，维生素K1摄入量最高的1/5女性，总冠心病风险降低了21%，但在调整膳食因素后，该关联减弱[47]；Rotterdam研究发现，维生素K2摄入量与冠心病风险降低41%、冠心病死亡率降低57%相关，而维生素K1摄入量与冠心病或主动脉钙化无显著关联[48]（表1）。

近年来，多项随机对照试验进一步探讨了维生素K2补充剂量与心血管结局的关系，为剂量优化提供了重要证据。一项随机对照试验纳入180例轻中度冠状动脉疾病患者，发现补充MK-7 360 μg/d持续2年可显著减缓CAC进展[49]；针对慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）3~5期非透析患者的随机对照试验显示，补充MK-7 90 μg/d持续9个月可显著减缓颈动脉内膜中层厚度（intima-media thickness，IMT）进展[50]；另外，在绝经后女性中，补充MK-7 180 μg/d 3年可改善动脉僵硬度并降低血压[51]。而Hasific等[36]研究发现，在65~74岁存在主动脉瓣钙化但未发现冠脉血管狭窄的男性人群中，补充MK-7 720 μg/d联合维生素D3 24个月后，虽dp-ucMGP水平显著降低，但心外膜脂肪组织及全身炎症标志物未见改善。

综上所述，维生素K与AS及CVD之间的关系仍需进一步验证。虽然维生素K2的保护作用得到认可，但维生素K1的作用仍存在争议。此外，研究发现无论是维生素K1还是K2，其作用均呈现非线性相关，且其干预效果存在异质性（表2、3），其差异可能源于以下几方面因素。①人群特征不同：Dupuy等[52]的研究对象为老年女性，该人群维生素K缺乏风险较高，可能需要更高的摄入量（80~120 μg/d）才能达到保护效应；而Bellinge等[41]的研究纳入一般人群，其中可能包含维生素K摄入充足者，因此较低剂量（<100 μg/d）即可观察到益处。②结局指标差异：Dupuy等[53]采用IMT作为亚临床AS指标，其对维生素K摄入可能更为敏感，而其他研究[41,44]多以ASCVD患病率或住院率为结局，可能低估了维生素K的早期保护作用。③疾病分期与基线状态：在K2干预研究中，Vossen等[49]在已确诊冠脉疾病患者中观察到阳性结果，而Hasific等[36]在存在主动脉瓣钙化但未发现冠脉血管狭窄的男性中未发现炎症改善，提示K2干预效果可能受疾病分期影响。上述分析提示，维生素K的最佳剂量并非单一固定值，而是取决于维生素K类型、研究人群特征、疾病分期、结局指标及基线营养状况等多重因素，未来需开展针对不同人群的剂量-反应研究，为精准干预提供依据。

4.2 不同人群维生素K与AS及ASCVD的关系

4.2.1 绝经后女性

绝经后女性CVD的发病率显著增加，尤其是冠状动脉性心脏病[63]，成为了全球女性健康的重要问题，既往这种现象归因于绝经后女性的激素变化，如：雌激素下降[64]，促卵泡激素升高[65]等，但研究发现激素疗法未能带来明显获益[66-67]；同时，绝经后女性更容易缺乏维生素K2[68]。因此，近年来对维生素K与绝经后女性ASCVD发生发展的相关性进行了广泛研究。针对老年女性的队列研究明确了维生素K1摄入与ASCVD风险的负相关关系，珀斯老龄妇女纵向研究对澳大利亚1 436例年龄≥70岁的社

表1　维生素K与AS及ASCVD的临床研究

Table 1　Clinical studies of vitamin K with AS and ASCVD

Study	Study design	Key findings
Epidemiological associations		
Bellinge et al[41]	Prospective cohort study	Vitamin K1 and K2 intake showed an independent inverse non-linear association with ASCVD hospitalization rates; the beneficial effect of K1 plateaued at 100 μg/d, while K2 exhibited a U-shaped association
Wu et al[44]	Cross-sectional study	Vitamin K intake showed an L-shaped association with ASCVD, and the significant association disappeared when intake exceeded 127.1 μg/d
Geleijnse et al[48]	Prospective cohort study	Vitamin K2 intake was inversely associated with CVD risk, whereas no significant association was observed for vitamin K1
VKAs and atherosclerosis progression		
Lee et al[54]	Retrospective study	In patients with atrial fibrillation and PAD, DOACs had lower AMI risk than warfarin
Wei et al[55]	Prospective cohort study	Warfarin use increased VC risk, with a greater effect in patients <65 years
Postmenopausal women		
Dupuy et al[52]	Prospective cohort study	High vitamin K1 intake (80 μg/d) was associated with reduced CVD mortality
Dupuy et al[53]	Prospective cohort study	Vitamin K1 intake of 120 μg/d was associated with reduced ASCVD risk in older women
Rønn et al[56]	RCT	Vitamin K2 supplementation reduced serum osteocalcin by 70.3% and increased plasma adiponectin by 6.1% in postmenopausal women
Patients with CKD		
Shea et al[57]	Prospective cohort study	Vitamin K levels were not significantly associated with ASCVD risk in CKD patients
Macias-Cervantes et al[58]	RCT	Vitamin K1 supplementation significantly slowed CAC progression in HD patients
Patients with T2DM		
Bellinge et al[59]	RCT	Vitamin K1 supplementation independently inhibited CAC lesion progression in T2DM patients
Meer et al[60]	RCT	No significant difference in T50 was observed between the vitamin K supplementation group and the placebo group

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease; CVD: cardiovascular disease; AS: atherosclerosis; VKAs: vitamin K antagonists; PAD: peripheral artery disease; DOACs: direct oral anticoagulants; AMI: acute myocardial infarction; VC: vascular calcification; CAC: coronary artery calcification; CKD: chronic kidney disease; HD: hemodialysis; T2DM: type 2 diabetes mellitus; T50: serum calcification propensity time; RCT: randomized controlled trial.

表2　维生素K1适宜摄入量研究

Table 2　Research on the adequate intake of vitamin K1

Study	Study population	Study design	Recommended intake	Observed outcomes
Bellinge et al[41]	General Danish population (aged 50–64 years)	Prospective cohort study	<100 μg/d	ASCVD hospitalization rate
Dupuy et al[52]	Older Australian women (≥70 years)	Prospective cohort study	80 μg/d	CVD mortality
Dupuy et al[53]	Older Australian women (≥70 years)	Prospective cohort study	120 μg/d	IMT
Wu et al[44]	US adult population	Cross-sectional study	>127.1 μg/d	ASCVD prevalence
Macias-Cervantes et al[58]	Mexican HD patients with CAC >10 Agatston units	RCT	10 mg per dose, 3 times per week, intravenous injection	CAC progression rate
Bellinge et al[59]	Patients with T2DM	RCT	10 mg/d for 3 months	Coronary, aortic, and combined vascular calcification

IMT: carotid intima-media thickness.

表3　维生素K2（MK-7）干预剂量研究

Table 3　Research on intervention doses of vitamin K2（MK-7）

Study	Study population	Study design	Intervention dosage	Key findings
Vossen et al[49]	Patients with mild to moderate coronary artery disease	RCT	360 μg/d	Significantly slowed CAC progression
Hasific et al[36]	Men aged 65-74 years with aortic valve calcification but no stenosis	RCT	720 μg/d	Significantly reduced dp - ucMGP levels, with no improvement in epicardial adipose tissue inflammation
Knapen et al[51]	Postmenopausal women	RCT	180 μg/d	Improved arterial stiffness and reduced blood pressure
Kurnatowska et al[50]	Non-dialysis patients with stage 3-5 CKD	RCT	90 μg/d	Significantly slowed IMT progression
Eelderink et al[61]	Kidney transplant recipients	RCT	360 μg/d	Prevented progression of arterial stiffening
Rahimi Sakak et al[62]	Patients with T2DM	RCT	360 μg/d	Reduced atherogenic coefficient at endpoint, lost significance after baseline adjustment

dp-ucMGP：dephosphorylated uncarboxylated matrix Gla protein.

区居住老年妇女的研究显示，中等至高摄入量的维生素K1与全因死亡率降低34%、CVD死亡率降低39%显著相关，该关联独立于生活方式及CVD风险因素，且呈非线性特征，在摄入量达80 μg/d时相对风险趋于平稳[52]；同时，维生素K1摄入量越高，IMT的平均值和最大值分别降低5.6%和5.4%，而IMT作为亚临床 AS的预测指标，其降低提示维生素K1对ASCVD早期病变的抑制作用，研究进一步指出，每天摄入约120 μg的维生素K1有利于降低老年女性亚临床和临床ASCVD风险，该剂量可通过日常食用绿叶蔬菜等富含维生素K1的食物实现，证实了膳食维生素K1的临床价值[53]。

维生素K补充干预对绝经后女性ASCVD的效果已得到研究支撑，Braam等[69]的研究报告称，维生素K1与维生素D联合补充可在3年内维持绝经后女性的动脉弹性、改善血管舒张功能并稳定脉压；一项为期3年的双盲前瞻性随机对照试验同样显示，健康绝经后妇女每日补充维生素K1联合含维生素D3、钙及B族、C、E族维生素的复合制剂，相比仅服用复合制剂的对照组，可减缓CAC进展[70]。 MK-7及复合维生素K制剂对绝经后女性ASCVD相关代谢及氧化应激指标同样有改善作用。一项为期6周的单盲随机试验表明，含MK-7的胶囊、酸奶等制剂可显著降低血清低羧化骨钙素及血浆dp-ucMGP水平[71]，为VC的抑制提供潜在支撑；Vignini等[72]的研究则发现，绝经后妇女服用富含维生素K1、维生素D3及维生素B6的特级初榨橄榄油1年后，相比安慰剂组，血小板聚集率、ROS水平显著降低，血小板一氧化氮水平显著改善，通过减轻氧化应激及血小板活化，间接降低ASCVD血栓形成风险。此外，一项针对绝经后女性的12个月随机对照试验显示，补充MK-7可使血清骨钙素降低70.3%，血浆脂联素水平升高6.1%，脂联素升高有助于改善血管内皮功能，为ASCVD的预防提供辅助作用[56]。

从人群特异性来看，绝经后女性因激素水平波动及维生素K2易缺乏的生理特征，成为维生素K干预ASCVD的重点人群。膳食维生素K1（80~120 μg/d）可通过降低亚临床病变指标、改善血管弹性发挥保护作用，MK-7则能调控氧化应激与血管活性因子，二者协同维生素D等营养素可强化ASCVD预防效果，但干预疗效受依从性、基线钙化状态的影响，临床上需针对该人群优化补充方案。

4.2.2　CKD患者

维生素K在CKD患者的心血管健康中扮演着重要角色，尤其与VC、炎症反应密切相关，但其补充干预效果仍存在争议。CKD患者普遍存在亚临床维生素K缺乏，且该状态与不良预后显著相关。一项针对CKD患者的研究显示，维生素K摄入量不足者的心血管死亡率及全因死亡率均高于摄入量充足者[73]。维生素K缺乏对CKD患者心血管系统的损害机制有两方面。一方面，维生素K缺乏会导致MGP无法有效羧化激活，加速VC进展，Schurgers等[74]研究发现，107例CKD 2~5期患者的循环dp-ucMGP随CKD分期递增，且与主动脉钙化评分呈独立相关；一项纳入83例CKD 3~5期患者的横断面研究也证实了这一趋势[75]。另一方面，肠道微生态失衡与炎症反应加剧了CKD患者的维生素K缺乏及心血管风险，一项针对107例血液透析（hemodialysis，

HD）患者的横断面研究表明，维生素K不足者的IL-6、IL-1β等促炎因子水平显著升高，且维生素K2产生拟杆菌属丰度降低，提示肠道菌群失调可减少内源性维生素K2合成，进而加重炎症与VC[26]。此外，华法林的使用会通过抑制MGP激活加速VC，Levy等[76]研究指出，维生素K水平较低与CKD患者CAC升高相关，服用华法林者的CAC程度显著高于非使用者。然而，Shea等[57]在慢性肾功能不全患者的前瞻性队列研究中观察到，维生素K水平对ASCVD风险无显著影响。

在CKD患者中，维生素K补充对VC及心血管指标的影响仍然存在争议，尤其是在随机对照试验中结果不一。一项针对60例墨西哥HD患者（CAC评分>10 Agatston单位）的单中心研究显示，每周3次静脉注射10 mg维生素K1，持续12个月，能够显著降低维生素K1组的CAC进展率，这一结果与安慰剂组形成鲜明对比[58]；但多项多中心试点试验未得出一致结论。例如，iPACK-HD研究将86例CAC≥30 Agatston单位的HD患者随机分配至每周3次10 mg维生素K1组或安慰剂组，12个月后两组CAC绝对及相对进展无显著差异，尽管维生素K1组的dp-ucMGP水平降低了86%[77]；RenaKvit双盲安慰剂对照试验中，48例透析患者每日补充MK-7，结果显示CAC和腹主动脉的钙化进展没有显著改善[78]；Trevasc-HDK试验对178例HD患者补充维生素K2，结果同样未发现对CAC、主动脉瓣钙化评分及动脉硬化度的显著影响[79]，这提示维生素K2可能对已存在的钙化病变缺乏逆转作用。值得注意的是，针对维生素K缺乏的肾移植受者的试验显示，每日补充360 μg MK-7持续12周，尽管未能改变血清钙化倾向，但显著阻止了动脉硬化的进展[61]。这一结果提示维生素K可能通过与钙化倾向无关的机制发挥其血管保护作用，为后续的长期干预研究提供了重要方向。

在CKD患者中，维生素K缺乏与VC、炎症反应及不良预后密切相关。肠道菌群失调导致的内源性维生素K2合成不足进一步加剧了心血管风险，而华法林对于维生素K依赖通路的干扰则可能加速钙化的进展。这为CKD患者的心血管风险管理提供了新的靶点。尽管现有单中心试验表明高剂量维生素K1能够减缓钙化的进展[58]，但多中心研究却未观察到一致的效果[77]，因此后续仍需开展大样本、长期的干预试验来进一步验证维生素K补充在CKD患者中的临床价值。这项研究需要更多的数据支持，以建立更为明确的临床指导。

4.2.3　T2DM患者

维生素K在T2DM患者中的作用，特别是在血糖稳态的调控及动脉钙化的预防方面，依然存在争议。临床研究证实，T2DM患者血浆维生素K1水平显著降低，且该水平与空腹血糖、HOMA-IR呈显著负相关[38]，其机制可能与维生素K1正向调控T2DM小鼠肝脏及高糖培养肝细胞中SIRT1/AMPK葡萄糖代谢通路相关[39]。维生素K2在调节肠道微生物群及其代谢产物方面表现出良好效果，可以改善T2DM患者的血糖稳态和胰岛素敏感性。一项纳入60例T2DM患者的6个月随机对照试验显示，补充维生素K2后，受试者空腹血糖、胰岛素及糖化血红蛋白水平分别显著降低13.4%、28.3%和7.4%[23]；另外，有研究显示，T2DM患者每日补充360 μg维生素K2，终点时AS系数、甘油三酯葡萄糖指数等致AS风险指标较安慰剂组降低，但在校正基线水平后，上述差异不再具有统计学意义[62]。针对149例糖尿病患者的双盲随机对照试验后续分析显示，持续3个月每天补充10 mg维生素K1可以独立降低冠状动脉、主动脉及它们联合的钙化新病变的概率，进而有效抑制钙化病变的进展[59]，该结论通过^{18}F-NaF正电子发射断层扫描技术得以验证，为糖尿病患者VC的早期干预提供了依据。然而，另有一项纳入68例T2DM患者的6个月试验表明，补充维生素K后，血清钙化倾向时间T50与安慰剂组无明显差异，T50被视为动脉壁钙化倾向的生物标志物[60]。在抗凝治疗领域，对于糖尿病合并房颤患者，直接口服抗凝药（direct oral anticoagulant，DOAC）相比华法林，能显著降低血栓栓塞、大出血及重大肢体不良事件风险[80]，因此为这类患者提供了更安全的抗凝治疗选择。

维生素K在T2DM患者的血糖调控和动脉钙化预防中的作用虽有一定的临床证据支持，但结果并不一致，需进一步研究以明确其疗效。T2DM患者中维生素K的补充或许有助于改善其代谢状况和心血管健康，但需要更多高质量的随机对照试验来验证相关观察。同时，在抗凝治疗方面，DOAC为糖尿病合并房颤患者提供了更安全的选择，有助于提高该群体的治疗效果和生活质量。

4.3　VKA与AS进展的关联

4.3.1　VKA加速AS及VC的机制与临床证据

VKA是一类通过抑制维生素K依赖性凝血因子（如Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ）的活化而发挥抗凝作用的药

物，主要用于预防和治疗血栓性疾病。这些药物包括华法林、苯丙香豆素、醋酸香豆素和硝苄丙酮香豆素，其中华法林的临床应用最为广泛。与此不同的是，DOAC则是通过抑制凝血因子（如Ⅹa或Ⅱa）来发挥抗凝作用。DOAC主要分为Ⅹa因子抑制剂（如利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班）以及Ⅱa因子抑制剂（如达比加群酯）。研究表明，与接受DOAC治疗的患者相比，华法林治疗组心肌梗死发生风险更高，尤其是在合并外周动脉疾病的房颤患者中[54,81]。Kosciuszek等[82]通过荟萃分析进一步指出，VKA的使用与CAC增加有关，这可能是由于VKA抑制维生素K环氧化物还原酶复合物1，从而阻断了还原型维生素K1和K2的再生，导致冠脉钙化加重；Van Gorp等[83]通过研究接受VKA治疗的房颤患者以及动物实验，证明长期VKA治疗会影响VSMC，从而加重钙化和AS斑块进展。Wei等[55]的队列研究发现华法林会增加VC风险，且对年轻患者（<65岁）影响更大；在合并冠心病或外周动脉疾病的非瓣膜性房颤患者中，与华法林相比，利伐沙班可使卒中、心梗及全因死亡的复合终点风险降低13%[84]。然而，IRIVASC试验在对患者进行1年的随访后发现，使用VKA与利伐沙班治疗的钙化进展率相似，且VKA组dp-ucMGP水平显著降低[85]；REPRESSENT-AF试验在比较华法林与依多沙班后，得出了相同的结论[86]。

综合上述研究结果，VKA在抗凝治疗中虽有效，但与CVD进展之间的关系复杂。VKA的使用可能增加心肌梗死和CAC的风险，特别是在年轻患者中影响更明显；同时，相比VKA，部分DOAC如利伐沙班在降低心血管事件风险方面显示出优势。然而，关于VKA与直接口服抗凝药的长期效果尚需更多研究，以明确其在不同患者群体中的最佳应用策略。

4.3.2 使用VKA的ASCVD风险管理策略

鉴于VKA通过抑制MGP羧化加速VC及ASCVD进展的明确风险，优化使用VKA患者的管理、降低ASCVD风险，成为临床待解决的问题。当前研究主要围绕以下3个方向展开。①替代抗凝策略：对于无机械瓣膜置换或风湿性二尖瓣狭窄等强制使用VKA适应证的非瓣膜性房颤患者，DOAC已成为优先选择。研究表明，使用VKA的患者在冠状动脉CTA检测中，其斑块负荷及高风险斑块特征的发生率显著高于使用DOAC的患者[87]。IRIVASC试验虽未观察到利伐沙班相比VKA在CAC进展上的显著差异，但VKA组dp-ucMGP显著下降，提示VKA确实抑制了MGP羧化[85]。在无禁忌证的非瓣膜性房颤患者中，DOAC应作为一线抗凝选择以降低VKA相关的ASCVD风险[88]。②维生素K补充干预：补充维生素K能否抵消VKA加速VC的不良效应，目前证据尚不一致。动物实验表明，高剂量维生素K2可使华法林诱导的大鼠主动脉钙沉积减少约50%[89]。临床层面，VitaK-CAC试验发现在轻中度冠状动脉疾病患者中持续2年补充MK-7可显著减缓CAC进展[49]。然而，在T2DM合并CVD患者中，6个月的维生素K2补充未能延缓系统性动脉钙化进展[90]。当前临床尚不能常规推荐在VKA治疗基础上加用维生素K2以逆转或延缓钙化进展，需进一步随机对照试验证实。③减少国际标准化比值（international normalized ratio，INR）的波动可能有助于降低VKA对血管壁的长期损害。基因型指导的剂量调整可能缩短达到治疗窗的时间，但一项针对醋硝香豆素和苯丙香豆素的随机对照试验显示，基因型指导剂量在12周内未能显著改善INR治疗窗内时间百分比[91]。此外，有研究证实低剂量秋水仙碱（0.5 mg/d）与VKA联用时不会造成INR明显波动，无需额外增加抗凝监测，但秋水仙碱联合VKA对VC以及临床结局的获益尚有待验证[92]。

4.3.3 华法林以外的其他VKA与ASCVD风险

除华法林外，临床上常用的VKA还包括醋硝香豆素、苯丙香豆素和茚茚二酮等，均可通过抑制维生素K环氧化物还原酶复合体发挥抗凝作用[93]。不同VKA在药代动力学特性及对VC的影响上存在差异。基于德国57万余例患者的分析显示，苯丙香豆素治疗的5年死亡率（12.7%）显著低于阿哌沙班（22.7%）、依度沙班（19.5%）和利伐沙班（16.0%）[94]，提示对于特定人群，苯丙香豆素在生存获益方面可能更有优势。在非瓣膜性房颤患者中，苯丙香豆素与利伐沙班、阿哌沙班在缺血性卒中风险上相似，但DOAC颅内出血风险更低[95]。醋硝香豆素为短效VKA，同样具有促进VC的效应[96]。然而，不同VKA对VC的促进效应可能存在差异，这一差异可能与其对维生素K循环抑制强度的不同有关。目前，尚缺乏相关的直接比较研究，因此有必要在未来进一步明确这些药物之间的效果差异。

关于华法林以外的VKA与ASCVD的研究仍以观察性研究为主，且结论存在不一致。这可能与不同药物的药代动力学差异、人群特征异质性及样本量等因素有关。但现有证据表明，VKA对VC的促

进作用及ASCVD风险的增加并非华法林所特有，而是与VKA整体相关。对于必须长期抗凝的患者，优先选择DOAC或在严密监测下优化VKA抗凝质量，是降低ASCVD风险的有效策略。然而，VKA使用者中维生素K补充的获益尚未确立，不同VKA对VC影响的比较研究较少。这些局限性提示，VKA与AS的关联仍需更多研究深入探讨，同时也为理解维生素K在CVD中的保护作用提供了重要的角度。

5　结论与展望

文章系统梳理了维生素K与AS及CVD的关联机制、临床证据及人群特异性特征，综合现有证据可见，维生素K并非仅发挥传统凝血调控功能，而是通过多途径深度参与AS的发生发展：其核心机制依赖VKDP的活化调控，尤其是MGP的γ-羧化修饰，可通过抑制血管平滑肌细胞成骨样转化、阻断钙盐沉积，发挥强效VC抑制作用；同时，维生素K可通过非羧化依赖途径调控NF-κB炎症通路，激活Nrf2/HO-1抗氧化信号，调节脂质代谢与胰岛素敏感性，形成“抗钙化-抗炎-抗氧化-代谢调节”的协同保护网络，延缓AS斑块形成与进展。

临床研究与人群队列数据已证实维生素K在ASCVD防治中的潜在价值，但维生素K1与K2的最佳干预剂量、给药时机仍缺乏共识，且其在CKD患者等不同人群中的干预效果亦存在显著异质性，提示维生素K的临床获益可能具有人群特异性，未来研究需从整体干预转向基于人群特征的精准化管理。一项针对轻中度冠状动脉疾病患者的随机对照试验显示，补充MK-7可显著减缓CAC进展[49]；而针对存在主动脉瓣钙化但无冠脉狭窄的男性人群的试验则未观察到补充维生素K2对心外膜脂肪组织及炎症标志物的显著改善[36]。上述矛盾进一步提示，干预效果可能受人群基线特征、疾病分期等因素影响。因此，未来需开展大规模、多中心随机对照试验，以AS斑块负荷、VC评分等为替代终点，筛选真正获益人群，明确K1、K2在不同人群中的最佳干预剂量和给药时机。

更重要的是，dp-ucMGP可作为评估维生素K营养状态与AS风险的特异性生物标志物。首先，其可作为早发CVD风险的预警标志物，美国一项研究发现，在45~53岁的中青年人群中，dp-ucMGP>520 pmol/L者发生CVD的风险约为对照人群的3倍[97]。其次，针对1型糖尿病患者的队列研究显示，dp-ucMGP水平升高与CVD事件显著相关，提示dp-ucMGP可作为高危人群风险分层的有效工具[98]。同时，dp-ucMGP可作为维生素K补充疗效的动态监测指标，有研究发现在绝经后女性人群中，补充MK-7 1年后dp-ucMGP显著下降，且伴随血管僵硬度改善和血压下降[99]。综上，以dp-ucMGP为核心的生物标志物体系，有望实现ASCVD风险分层与干预效果的精准量化评估。

尽管目前关于维生素K与AS及ASCVD的研究提供了有力的临床证据，但仍然有些问题值得进一步探讨。未来研究除聚焦于精准干预方案的建立与生物标志物的临床转化应用外，还应深化分子机制研究，如探讨维生素K1向K2转化的个体差异及肠道菌群的调控、明确VKDP在AS斑块稳定性调控中的协同作用机制等。同时，在临床治疗中也需要关注联合用药方案的优化，比如VKA和维生素K2联合使用的效果。此外，关于饮食干预的研究也很重要，要结合不同人群的膳食结构特点，制定以天然食物为载体的维生素K补充策略，验证膳食维生素K摄入对AS的预防价值。

总的来说，维生素K未来可能成为AS和ASCVD防治的新辅助靶点，尤其是在绝经后女性和CKD合并T2DM等高危人群中，深入研究维生素K的不同作用，有望为临床治疗提供更精准的指导。

利益冲突声明：

所有作者声明无利益冲突。

Conflict of Interests：

All authors declare no conflict of interests.

作者贡献声明：

王子静负责文章的整体构思与写作以及图表绘制，并根据修改意见进行修订。张心语负责文献整理。药红梅负责统筹规划综述主题与框架，主导文章结构设计，提供资金支持并承担监督工作。

Author's Contributions：

Wang Zijing was responsible for concep-tion, writing, chart drawing and revision. Zhang Xinyu was responsible for literature collection. Yao Hongmei was responsible for conception, revision, financial support, and supervision.

[参考文献]

[1] Tsao C W, Aday A W, Almarzooq Z I, et al. Heart disease and stroke statistics-2023 update: a report from the American Heart Association[J]. Circulation, 2023, 147(8): e93-e621

[2] 郑　芬，朱国庆. 血管外膜成纤维细胞在血管重构中的作用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版)，2023，43(11)：1583-1588

Zheng F，Zhu G Q. Role of adventitial fibroblasts in vascular remodeling [J]. Journal of Nanjing Medical University(Natural Science)，2023，43(11)：1583-1588

[3] Chong B，Jayabaskaran J，Jauhari S M，et al. Global burden of cardiovascular diseases：projections from 2025 to 2050[J]. Eur J Prev Cardiol，2025，32(11)：1001-1015

[4] Schurgers L J，Uitto J，Reutelingsperger C P. Vitamin K-dependent carboxylation of matrix Gla-protein：a crucial switch to control ectopic mineralization [J]. Trends Mol Med，2013，19(4)：217-226

[5] Rikhi R，Chen H Y，Carr J J，et al. Relationship between 10-and 30-year PREVENT risk scores with coronary artery calcium and incident atherosclerotic cardiovascular disease：MESA[J]. Eur J Prev Cardiol，2025：zwaf770

[6] Gong S，Li Y，Yan K，et al. The crosstalk between endothelial cells，smooth muscle cells，and macrophages in atherosclerosis[J]. Int J Mol Sci，2025，26(4)：1457

[7] Lees J S，Mark P B，Witham M D. Vitamin K and vascular calcification[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens，2021，30(4)：430-436

[8] Zhang A J，Ballantyne C M，Birnbaum Y. Should we recommend vitamin K2 supplement to prevent coronary artery calcification for patients receiving statins and/or warfarin?[J]. Cardiovasc Drugs Ther，2025，39(6)：1585-1588

[9] Mishima E，Wahida A，Seibt T，et al. Diverse biological functions of vitamin K：from coagulation to ferroptosis[J]. Nat Metab，2023，5(6)：924-932

[10] Lyytienen A T，Linneberg A. Vitamin K-a scoping review for Nordic nutrition recommendations 2023 [J]. Food Nutr Res，2023，67：10260

[11] Mladěnka P，Macáková́k，Kujovská́krğmova L，et al. Vitamin K-sources，physiological role，kinetics，deficiency，detection，therapeutic use，and toxicity [J]. Nutr Rev，2022，80(4)：677-698

[12] Chen A Q，Li J L，Shen N X，et al. Vitamin K：new insights related to senescence and cancer metastasis[J]. Biochim Biophys Acta Rev Cancer，2024，1879(2)：189057

[13] Roumeliotis S，Kontogiorgos I，De Vries F，et al. The role of vitamin K2 in cognitive impairment：linking vascular health to brain health[J]. Front Aging Neurosci，2025，16：1527535

[14] Elshaikh A O，Shan L，Joy Mathew C，et al. Influence of vitamin K on bone mineral density and osteoporosis[J]. Cureus，2020，12(10)：e10816

[15] Hénaut L，Chillon J M，Kamel S，et al. Updates on the mechanisms and the care of cardiovascular calcification in chronic kidney disease[J]. Semin Nephrol，2018，38(3)：233-250

[16] Ceneri N，Zhao L N，Young B D，et al. Rac2 modulates atherosclerotic calcification by regulating macrophage interleukin-1β production[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol，2017，37(2)：328-340

[17] Wang H K，Liu Z，Zhan K，et al. Vitamin K2 alleviates dextran sulfate sodium-induced colitis *via* inflammatory responses，gut barrier integrity，and the gut microbiota in mice[J]. Int J Biol Macromol，2024，280：136091

[18] Shioi A，Morioka T，Shoji T，et al. The inhibitory roles of vitamin K in progression of vascular calcification [J]. Nutrients，2020，12(2)：583

[19] Bjørklund G，Svanberg E，Dadar M，et al. The role of matrix gla protein (MGP) in vascular calcification [J]. Curr Med Chem，2020，27(10)：1647-1660

[20] Shea M K，Barger K，Booth S L，et al. Vitamin K status，cardiovascular disease，and all-cause mortality：a participant-level meta-analysis of 3 US cohorts[J]. Am J Clin Nutr，2020，111(6)：1170-1177

[21] Wu G L，Ma Z Q，Hu W，et al. Molecular insights of Gas6/TAM in cancer development and therapy[J]. Cell Death Dis，2017，8(3)：e2700

[22] Tommassini S，Dowd T L. Update and reassessment of data on the role of osteocalcin in bone properties and glucose homeostasis in $OC^{-/-}$ mice [J]. Int J Mol Sci，2026，27(1)：170

[23] Zhang Y T，Liu L，Wei C B，et al. Vitamin K2 supplementation improves impaired glycemic homeostasis and insulin sensitivity for type 2 diabetes through gut microbio-me and fecal metabolites[J]. BMC Med，2023，21(1)：174

[24] Choi H J，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

[25] Ohsaki Y，Shirakawa H，Miura A，et al. Vitamin K suppresses the lipopolysaccharide-induced expression of inflammatory cytokines in cultured macrophage-like cells *via* the inhibition of the activation of nuclear factor κB through the repression of IKKα/β phosphorylation[J]. J Nutr Biochem，2010，21(11)：1120-1126

[26] Lima L S，Ribeiro M，Cardozo L F M F，et al. Association of poor vitamin K status with inflammation and gut microbiota in hemodialysis patients：a cross-sectional study[J]. J Nutr Biochem，2026，148：110139

[27] Luo W J，Ye D，Zhao K，et al. Associations between vitamin K and systemic immune and inflammation biomarkers：a population-based study from the NHANES (2007-2020)[J]. Front Nutr，2025，12：1625209

[28] Ponziani F R，Pompili M，Di Stasio E，et al. Subclinical

atherosclerosis is linked to small intestinal bacterial overgrowth *via* vitamin K2-dependent mechanisms[J]. World J Gastroenterol, 2017, 23(7): 1241-1249

[29] Wang W C, Li J, Mu L, et al. Vitamin K2 alleviates metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease through mitochondrial dysfunction modulation *via* gut microbiota[J]. Int J Vitam Nutr Res, 2025, 95(5): 37275

[30] Tarracchini C, Lordan C, Milani C, et al. Vitamin biosynthesis in the gut: interplay between mammalian host and its resident microbiota[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2025, 89(2): e0018423

[31] Yang X Y, Li Y, Li Y D, et al. Oxidative stress-mediated atherosclerosis: mechanisms and therapies [J]. Front Physiol, 2017, 8: 600

[32] Muszyńska M, Ambrożewicz E, Gęgotek A, et al. Protective effects of vitamin K compounds on the proteomic profile of osteoblasts under oxidative stress conditions[J]. Molecules, 2020, 25(8): 1990

[33] Wu T J, Wang Y C, Lu C W, et al. Vitamin K3 analog phthiocol protects against high phosphate-induced vascular calcification in chronic kidney disease [J]. Antioxidants, 2025, 14(11): 1328

[34] El-Sherbiny M, Atef H, Helal G M, 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

[35] Zhang Y F, Wang Y N, Ming Z, et al. Vitamin K2 alleviates insulin resistance associated skeletal muscle atrophy *via* the AKT/mTOR signalling pathway [J]. J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2025, 16(3): e13840

[36] Hasific S, Ravn E J, Rasmussen L M, et al. Effects of vitamin K2 and D3 supplementation on epicardial adipose tissue and systemic inflammation: a substudy of the AVADEC trial[J]. Atherosclerosis, 2025, 410: 120540

[37] Liu T, Wang L L, Dai Q M, et al. Association between dietary vitamin K intake and lipid metabolism among populations with cardiovascular disease[J]. Front Nutr, 2025, 12: 1605300

[38] Yang L. Decreased serum levels of 25-OH vitamin D and vitamin K in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Front Endocrinol, 2024, 15: 1412228

[39] Dihingia A, Ozah D, Ghosh S, et al. Vitamin K1 inversely correlates with glycemia and insulin resistance in patients with type 2 diabetes (T2D) and positively regulates SIRT1/AMPK pathway of glucose metabolism in liver of T2D mice and hepatocytes cultured in high glucose[J]. J Nutr Biochem, 2018, 52: 103-114

[40] Aguayo-Ruiz J I, García-Cobián T A, Pascoe-González S, et al. Effect of supplementation with vitamins D3 and K2 on undercarboxylated osteocalcin and insulin serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, double-blind, clinical trial [J]. Diabetol Metab Syndr, 2020, 12(1): 73

[41] Bellinge J W, Dalgaard F, Murray K, et al. Vitamin K intake and atherosclerotic cardiovascular disease in the Danish diet cancer and health study [J]. J Am Heart Assoc, 2021, 10(16): e020551

[42] Palmer C R, Bellinge J W, Dalgaard F, et al. Association between vitamin K1 intake and mortality in the danish diet, Cancer, and health cohort [J]. Eur J Epidemiol, 2021, 36(10): 1005-1014

[43] Canto E D, Beulens J W, Elders P, et al. The association of vitamin D and vitamin K status with subclinical measures of cardiovascular health and all-cause mortality in older adults: the Hoorn study[J]. J Nutr, 2020, 150(12): 3171-3179

[44] Wu Y, Xiang H J, Yuan M. An L-shaped relationship between dietary vitamin K and atherosclerotic cardiovascular disease[J]. Clin Nutr ESPEN, 2024, 61: 385-392

[45] Danziger J, Young R L, Sher M K, et al. Vitamin K-dependent protein activity and incident ischemic cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2016, 36(5): 1037-1042

[46] Hariri E, Kassis N, Iskandar J P, et al. Vitamin K2-a neglected player in cardiovascular health: a narrative review[J]. Open Heart, 2021, 8(2): e001715

[47] Erkkilä A T, Booth S L, Hu F B, et al. Phylloquinone intake as a marker for coronary heart disease risk but not stroke in women[J]. Eur J Clin Nutr, 2005, 59(2): 196-204

[48] Geleijnse J M, Vermeer C, Grobbee D E, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam study[J]. J Nutr, 2004, 134(11): 3100-3105

[49] Vossen L, De Leeuw P, Schurgers L, et al. Menaquinone-7 slows down progression of coronary artery calcification. a randomized, placebo-controlled trial[J]. J Hypertens, 2025, 43(Suppl 1): e18

[50] Kurnatowska I, Grzelak P, Masajtis-Zagajewska A, et al. Effect of vitamin K2 on progression of atherosclerosis and vascular calcification in nondialyzed patients with chronic kidney disease stages 3-5[J]. Pol Arch Med Wewn, 2015, 125(9): 631-640

[51] Knapen M H J, Braam L A J L M, Drummen N E, et al. Menaquinone-7 supplementation improves arterial stiffness in healthy postmenopausal women: a double-blind randomised clinical trial[J]. Thromb Haemost, 2015, 113

(5)：1135-1144

[52] Dupuy M，Radavelli-Bagatini S，Zhong L Z，et al. Vitamin K1 intake is associated with lower risk for all-cause and cardiovascular disease mortality in community-dwelling older Australian women[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis，2024，34(5)：1189-1197

[53] Dupuy M，Zhong L Z，Radavelli-Bagatini S，et al. Higher vitamin K1 intakes are associated with lower subclinical atherosclerosis and lower risk for atherosclerotic vascular disease-related outcomes in older women[J]. Eur J Nutr，2025，64(4)：171

[54] Lee H F，See L C，Li P R，et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants and warfarin in atrial fibrillation patients with concomitant peripheral artery disease[J]. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother，2021，7(1)：50-58

[55] Wei N，Lu L，Zhang H，et al. Warfarin accelerates aortic calcification by upregulating senescence-associated secretory phenotype maker expression[J]. Oxid Med Cell Longev，2020，2020：2043762

[56] Rønn S H，Harsløf T，Pedersen S B，et al. Vitamin K2 (menaquinone-7) increases plasma adiponectin but does not affect insulin sensitivity in postmenopausal women：a randomized controlled trial[J]. Eur J Clin Nutr，2021，75(11)：1661-1667

[57] Shea M K，Barger K，Booth S L，et al. Vitamin K status，all-cause mortality，and cardiovascular disease in adults with chronic kidney disease：the chronic renal insufficiency cohort[J]. Am J Clin Nutr，2022，115(3)：941-948

[58] Macias-Cervantes H E，Ocampo-Apolonio M A，Guardado-Mendoza R，et al. Effect of vitamin K1 supplementation on coronary calcifications in hemodialysis patients：a randomized controlled trial[J]. J Nephrol，2025，38(2)：511-519

[59] Bellinge J W，Francis R J，Lee S C，et al. The effect of vitamin K1 on arterial calcification activity in subjects with diabetes mellitus：a post hoc analysis of a double-blind，randomized，placebo-controlled trial[J]. Am J Clin Nutr，2022，115(1)：45-52

[60] Meer R，Romero Prats M L，Vervloet M G，et al. The effect of six-month oral vitamin K supplementation on calcification propensity time in individuals with type 2 diabetes mellitus：a post hoc analysis of a randomized，double-blind，placebo-controlled trial[J]. Atherosclerosis，2024，394：117307

[61] Eelderink C，Kremer D，Riphagen I J，et al. Effect of vitamin K supplementation on serum calcification propensity and arterial stiffness in vitamin K-deficient kidney transplant recipients：a double-blind，randomized，placebo-controlled clinical trial[J]. Am J Transplant，2023，23(4)：520-530

[62] Rahimi Sakak F，Moslehi N，Abdi H，et al. Effects of vitamin K2 supplementation on atherogenic status of individuals with type 2 diabetes：a randomized controlled trial[J]. BMC Complementary Med Ther，2021，21(1)：134

[63] 廖丽萍，周跟东，张晓红，等. 淋巴单核细胞比值与老年绝经后女性冠心病的相关性分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志，2021，23(11)：1158-1161
Liao L P，Zhou G D，Zhang X H，et al. Correlation analysis of lymphocyte-monocyte ratio and coronary heart disease in elderly postmenopausal women[J]. Chinese Journal of Geriatric Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases，2021，23(11)：1158-1161

[64] 陶诗怡，于林童，张兰鑫，等. 基于Web of Science的绝经后冠心病治疗领域研究态势和热点的文献计量学分析[J]. 中国药学杂志，2023，58(11)：1037-1044
Tao S Y，Yu L T，Zhang L X，et al. Bibliometric analysis on research trends and hotspots of postmenopausal coronary heart disease treatment based on Web of Science[J]. Chinese Journal of Pharmacology，2023，58(11)：1037-1044

[65] Sutton-Tyrrell K，Wildman R P，Matthews K A，et al. Sex hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the study of women across the nation(SWAN)[J]. Circulation，2005，111(10)：1242-1249

[66] Manson J E，Chlebowski R T，Stefanick M L，et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials[J]. JAMA，2013，310(13)：1353-1368

[67] Gu Y M，Han F F，Xue M，et al. The benefits and risks of menopause hormone therapy for the cardiovascular system in postmenopausal women：a systematic review and meta-analysis[J]. BMC Women's Health，2024，24(1)：60

[68] Klapkova E，Cepova J，Dunovska K，et al. Determination of vitamins K1，MK-4，and MK-7 in human serum of postmenopausal women by HPLC with fluorescence detection[J]. J Clin Lab Anal，2018，32(5)：e22381

[69] Braam L，Hoeks A，Brouns F，et al. Beneficial effects of vitamins D and K on the elastic properties of the vessel wall in postmenopausal women：a follow-up study[J]. Thromb Haemost，2004，91(2)：373-380

[70] Shea M K，O'Donnell C J，Hoffmann U，et al. Vitamin K supplementation and progression of coronary artery calcium

in older men and women[J]. Am J Clin Nutr, 2009, 89(6): 1799-1807

[71] Knapen M J, Braam L M, Teunissen K J, et al. Steady-state vitamin K2(menaquinone-7) plasma concentrations after intake of dairy products and soft gel capsules[J]. Eur J Clin Nutr, 2016, 70(7): 831-836

[72] Vignini A, Nanetti L, Raffaelli F, et al. Effect of 1-y oral supplementation with vitaminized olive oil on platelets from healthy postmenopausal women[J]. Nutrition, 2017, 42: 92-98

[73] Vissers L E T, Dalmeijer G W, Boer J M A, et al. The relationship between vitamin K and peripheral arterial disease[J]. Atherosclerosis, 2016, 252: 15-20

[74] Schurgers L J, Barreto D V, Barreto F C, et al. The circulating inactive form of matrix gla protein is a surrogate marker for vascular calcification in chronic kidney disease: a preliminary report[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(4): 568-575

[75] Thamratnopkoon S, Susantitaphong P, Tumkosit M, et al. Correlations of plasma desphosphorylated uncarboxylated matrix gla protein with vascular calcification and vascular stiffness in chronic kidney disease[J]. Nephron, 2017, 135(3): 167-172

[76] Levy D S, Grewal R, Le T H. Vitamin K deficiency: an emerging player in the pathogenesis of vascular calcification and an iatrogenic consequence of therapies in advanced renal disease[J]. Am J Physiol Ren Physiol, 2020, 319(4): F618-F623

[77] Holden R M, Booth S L, Zimmerman D, et al. Inhibit progression of coronary artery calcification with vitamin K in hemodialysis patients(the iPACK-HD study): a randomized, placebo-controlled multi-center, pilot trial[J]. Nephrol Dial Transplant, 2023, 38(3): 746-756

[78] Levy-Schousboe K, Frimodt-Møller M, Hansen D, et al. Vitamin K supplementation and arterial calcification in dialysis: results of the double-blind, randomized, placebo-controlled RenaKvit trial[J]. Clin Kidney J, 2021, 14(9): 2114-2123

[79] Haroon S, Davenport A, Ling L H, et al. Randomized controlled clinical trial of the effect of treatment with vitamin K2 on vascular calcification in hemodialysis patients(Trevasc-HDK)[J]. Kidney Int Rep, 2023, 8(9): 1741-1751

[80] Chan Y H, Lee H F, Li P R, et al. Effectiveness, safety, and major adverse limb events in atrial fibrillation patients with concomitant diabetes mellitus treated with non-vitamin K antagonist oral anticoagulants[J]. Cardiovasc Diabetol, 2020, 19(1): 63

[81] Apolinario M, Firth C, Matti L, et al. Warfarin and DOAC impact on cardiovascular and limb outcomes in patients with peripheral arterial disease[J]. Vasa, 2025, 54(4): 273-279

[82] Kosciuszek N D, Kalta D, Singh M, et al. Vitamin K antagonists and cardiovascular calcification: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 938567

[83] Van Gorp R H, Baaten C C F M J, Habibi A, et al. Vitamin K antagonist use induces calcification and atherosclerotic plaque progression resulting in increased hypercoagulability[J]. Eur Heart J Open, 2021, 1(2): oeab017

[84] Lopes R D, Steffel J, Di Fusco M, et al. Effectiveness and safety of anticoagulants in adults with non-valvular atrial fibrillation and concomitant coronary/peripheral artery disease[J]. Am J Med, 2018, 131(9): 1075-1085

[85] Stöhr R, Reinartz S, Dirrichs T, et al. Rivaroxaban versus vitamin K antagonist treatment on the progression of coronary calcification: the IRIVASC-trial[J]. Sci Rep, 2024, 14: 17605

[86] Ahn J, Lee Y S, Lee W, et al. Randomized comparison of progression of atherosclerotic plaques and calcification of coronary artery in atrial fibrillation patients treated with edoxaban versus warfarin(the REPRESENT-AF trial)[J]. Am J Cardiol, 2024, 229: 56-62

[87] Plank F, Beyer C, Friedrich G, et al. Influence of vitamin K antagonists and direct oral anticoagulation on coronary artery disease: a CTA analysis[J]. Int J Cardiol, 2018, 260: 11-15

[88] Van Gelder I C, Rienstra M, Bunting K V, et al. 2024 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the european association for cardio-thoracic surgery(EACTS)[J]. Eur Heart J, 2024, 45(36): 3314-3414

[89] Schurgers L J, Spronk H M H, Soute B A M, et al. Regression of warfarin-induced medial elastocalcinosis by high intake of vitamin K in rats[J]. Blood, 2007, 109(7): 2823-2831

[90] Bartstra J W, Draaisma F, Zwakenberg S R, et al. Six months vitamin K treatment does not affect systemic arterial calcification or bone mineral density in diabetes mellitus 2[J]. Eur J Nutr, 2021, 60(3): 1691-1699

[91] Verhoef T I, Ragia G, De Boer A, et al. A randomized trial of genotype-guided dosing of acenocoumarol and phenprocoumon[J]. N Engl J Med, 2013, 369(24): 2304-2312

[92] Houwen J P A, Lalmohamed A, Zwaan J, et al. The effect of colchicine on coagulation in patients with chronic coronary disease who use vitamin K antagonists[J]. Eur J Clin Pharmacol, 2025, 81(5): 719-725

[93] Chen X J，Jin D Y，Stafford D W，et al. Evaluation of oral anticoagulants with vitamin K epoxide reductase in its native milieu[J]. Blood，2018，132(18)：1974-1984

[94] Engelbertz C，Marschall U，Feld J，et al. Apixaban，edoxaban and rivaroxaban but not dabigatran are associated with higher mortality compared to vitamin-K antagonists：a retrospective German claims data analysis[J]. J Intern Med，2024，296(4)：362-376

[95] Kreutz R，Kloss S，Enders D，et al. Comparative effectiveness of factor Xa non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus phenprocoumon in patients with non-valvular atrial fibrillation[J]. Int J Cardiol，2024，404：131894

[96] Siracusa C，Carino A，Carabetta N，et al. Mechanisms of cardiovascular calcification and experimental models：impact of vitamin K antagonists[J]. J Clin Med，2024，13(5)：1405

[97] Berlot A A，Fu X Y，et al. Inactive matrix gla protein and cardiovascular outcomes：the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. J Am Heart Assoc，2025，14(5)：e036459

[98] Friis Bryde Nielsen C，Møller Thysen S，Bach Kampmann F，et al. The associations between functional vitamin K status and all-cause mortality，cardiovascular disease and end-stage kidney disease in persons with type 1 diabetes[J]. Diabetes Obes Metab，2025，27(1)：348-356

[99] De Vries F，Bittner R，Maresz K，et al. Effects of one-year menaquinone-7 supplementation on vascular stiffness and blood pressure in post-menopausal women[J]. Nutrients，2025，17(5)：815

(收稿：2026-01-17；修回：2026-06-30；录用：2026-07-11)

(本文编辑：蒋 莉)

(上接第1713页)

chanical analysis of posteromedial tibial plateau fracture fixation in fresh cadaveric bone[J]. Injury，2024，55(3)：111316

[16] Ando J，Takahashi T，Matsumura T，et al. Biomechanical comparisons of plate placement for medial tibial plateau fractures(Schatzker type Ⅳ)：a biomechanical study using porcine tibias[J]. Injury. 2024，55(6)：111158

[17] Garcia Velez D A，Headford M，Suresh K V，et al. Biomechanical analysis of dual versus lateral locked plating in elderly bicondylar tibial plateau fractures：does medial comminution matter?[J]. Injury，2022，53(10)：3109-3114

[18] Samsami S，Patzold R，Neuy T，et al. Biomechanical comparison of 2 double plating methods in a coronal fracture model of bicondylar tibial plateau fractures[J]. J Orthop Trauma，2022，36(4)：e129-e135

[19] 王中正，王玉川，田思雨，等. 不同植骨方式与内固定对Schatzker Ⅱ型胫骨平台骨折力学稳定性的影响[J]. 中国修复重建外科杂志，2025，39(7)：807-813
Wang Z Z，Wang Y C，Tian S Y，et al. Effect of different bone grafting methods and internal fixation on mechanical stability of Schatzker type Ⅱ tibial plateau fracture[J]. Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery，2025，39(7)：807-813

[20] Wei G，Niu X，Li Y，et al. Biomechanical analysis of internal fixation system stability for tibial plateau fractures[J]. Front Bioeng Biotechnol，2023，11：1199944

[21] Zdero R，Brzozowski P，Schemitsch E H. Biomechanical performance of proximal tibia fracture plates：a review[J]. Chin J Traumatol，2026，29(2)：106-117

[22] Cuellar V G，Martinez D，Immerman I，et al. A biomechanical study of posteromedial tibial plateau fracture stability：do they all require fixation?[J]. J Orthop Trauma，2015，29(7)：325-330

[23] Xie W，Luo D，Xie L，et al. A biomechanical comparison study of plate-nail and dual-plate fixation in AO/OTA 41-C2 tibial plateau fractures[J]. Bioengineering(Basel，Switzerland)，2024，11(8)：839

[24] Zhai Q，Hu C，Luo C. Multi-plate reconstruction for severe bicondylar tibial plateau fractures of young adults[J]. Int Orthop，2014，38(5)：1031-1035

[25] Zeng M，Zhu Y，Lin Z，et al. Modified anterior midline approach to treat hyperextension bicondylar tibial plateau fractures：surgical technique and clinical experience with 18 cases[J]. Knee，2021，32：1-8

[26] Guild T T，Stenquist D S，Yeung C M，et al. Single versus dual incision approaches for dual plating of bicondylar tibial plateau fractures have comparable rates of deep infection and revision surgery[J]. Injury，2022，53(10)：3475-3480

[27] Bu G，Sun W，Lu Y，et al. Complications associated with hyperextension bicondylar tibial plateau fractures：a retrospective study[J]. BMC Surg，2021，21(1)：299

[28] Zhang Q，Li L，Tao F，et al. Risk factors of surgical site infection after adult closed tibial plateau fractures treated by open reduction and internal fixation[J]. Infect Drug Resist，2025，18：4569-4578

[29] Gu Y，Ma C，Zhao L，et al. Joint line rim-plate combined with horizontal belt plate in the treatment of hyperextension tibial plateau fracture：our clinical and radiological results[J]. Front Surg，2025，12：1725660

(收稿：2026-07-07；修回：2026-09-28；录用：2026-10-08)

(本文编辑：唐 震)