

維生素 K

駱菲莉

前言

維生素 K 的功能是合成、活化許多參與凝血機制與骨骼代謝過程的蛋白質。由於缺乏評估需要量的資料，目前僅能由健康人的攝取量資料估算充足攝取量 (adequate intake, AI)。男女性成年人的 AI 分別是 120 與 90 g/day。由於沒有關於攝取維生素 K 導致副作用的報導，因此尚未訂定上限攝取量 (Tolerable Upper Intake level, UL)。

營養生化生理功能

一、理化性質

維生素 K 是一群由 2-methyl-1,4-naphthoquinone 衍生而來的脂溶性化合物⁽¹⁾。Phylloquinone (2-methyl-3-phytyl-1,4-naphthoquinone) 又名維生素 K₁，主要存在於深綠色蔬菜中。Menaquinones 又名維生素 K₂，即 naphthoquinone ring 之 C-3 位置的不飽和鏈上含有不同數目的 isoprenyl units。依據個別化合物 isoprenyl units 數目不同而又分別命名為 menaquinones-n (MK-n)，主要來源是動物腸道中細菌所製造。較特別的是 MK-4，它並非細菌產物，而是由細胞對 menadione (2-methyl-1,4-naphthoquinone) 進行 alkylation 所產生。近年研究顯示在無菌動物或組織培養的環境下，phylloquinone 代謝可產生 MK-4⁽²⁾。

二、營養生化功能

維生素 K 的主要生理功能包括：(1) 參與凝血因子 II、VII、IX、X 之活化，(2) 參與骨鈣素活化。還原態維生素 K 是維生素 K 依賴性蛋白 (vitamin K-dependent protein) 即 carboxylase 酵素的輔因子 (cofactor)。在轉譯後修飾作用 (posttranslational processing) 過程中，將少數蛋白質中特定胺基酸序列之麩胺酸殘基 (glutamate residues, Glu) 之 γ -carbon 進行羧化作用 (γ -carboxylation)，轉變成 γ -carboxyglutamate residues (Gla)。凝血因子 II、VII、IX、X 及骨鈣素等皆需經此步驟，方能變成具有螯合鈣離子能力之活性蛋白質。傳統上，維生素 K 缺乏會造成凝血時間延長，嚴重時造成大出血。骨骼中的骨鈣素 (osteocalcin) 與分布於骨骼及全身各處的 matrix Gla 蛋白質是結構相似的二種蛋白質，可能在預防慢性疾病扮演重要角色⁽³⁾。

三、生理吸收代謝、個體存量與排泄

Phylloquinone 是飲食中維生素 K 的主要形式，在空腸、迴腸吸收的過程仰賴膽汁和胰液的正常分泌，飲食中的脂肪會促進吸收。游離態的 phylloquinone 吸收率很高；但食物來源的 phylloquinone 之吸收率則不理想。吸收後的維生素 K 由淋巴系統以 chylomicrons 的型式進入血液循環。血液循環中的 phylloquinone 存在於富含三酸甘油酯的低密度脂蛋白與乳糜微粒中。血漿 phylloquinone 濃度與脂蛋白 E 之分佈的相關性顯示維生素 K 是藉著對 chylomicron remnants 的內噬作用進入肝臟的⁽⁴⁾。肝臟中的 Phylloquinone 濃度最高；骨骼肌幾

乎不含 phylloquinone；心臟和其他組織中亦有豐富的維生素 K 之存在。目前尚不知肝臟如何將 phylloquinone 分泌和運輸至周邊組織。Phylloquinone 主要由肝臟代謝，藉膽汁由糞便排出，少量的維生素 K 由尿液排出。維生素 K 的排除型態主要是將 phylloquinone 的 phytyl 支鏈氧化分解後的產物，其次是與 glucuronide 結合的產物。肝臟轉換維生素 K 的速率很快，當飲食維生素 K 攝取不足時，肝臟維生素 K 存量快速下降⁽⁵⁾。

人類腸道之菌叢雖然有產生大量維生素 K (menaquinones) 的能力，但這些維生素 K 對於維持人體維生素 K 營養狀況的貢獻卻很難評估⁽⁶⁾。人體肝臟維生素 K 含量的變化幅度很大，肝臟中各種 menaquinones 總含量約為 phylloquinones 的 10 倍以上⁽⁷⁾，然而在腸道遠端與細胞膜結合的高度親脂性物質之吸收率很難估計。由飲食限制維生素 K 的攝取後，受試者出現維生素 K 缺乏症狀，顯示腸道來源的維生素 K 的運用程度，並不足以滿足使維生素 K 依賴型蛋白質達到最大羧化程度 (γ -carboxylation)。在各種 menaquinones 中，MK-4 之角色獨特，它可由 menadione (2-methyl-1,4-naphthoquinone) 或由 phylloquinone 在動物組織中形成。MK-4 在胰臟、唾液腺、腦、胸骨等組織的濃度比 phylloquinone 高，且與 phylloquinone 攝取量呈正比⁽²⁾。

維生素 K 需要量評估與營養缺乏症

一、維生素 K 缺乏症

臨床上明顯的維生素 K 缺乏症為 vit K-responsive

hypoprothrombinemia，伴隨凝血時間 (prothrombin time，PT) 延長，嚴重時有出血現象。自發性的病例很罕見，但通常會伴隨各種脂質吸收不良症狀。許多出血現象的案例報導發生於服用抗生素之病患，主要是因藥物使用抑制合成 menaquinone 合成細菌之生長而造成後天的維生素 K 缺乏。

早年少數給予受試者維生素 K 缺乏飲食或全靜脈營養輸液，維生素 K 含量為 5–10 g phylloquinone/day (0.3–1.05 g/kg body weight) 約 3–4 週，會顯著延長凝血時間。此現象在注射 phylloquinone 後獲得改善。這些研究結果顯示：一般健康人的飲食很難達到如此低的維生素 K 攝取量。雖然分析顯示肝臟維生素 K 依存性蛋白質之合成受到一些干擾，但促凝血潛力的標準臨床檢驗結果並無明顯改變^(3,8)。

二、生化/功能性指標

評估凝血酶原時間、Factor VII、血漿或血清 phylloquinone 濃度、尿液 γ -carboxyglutamyl residues、未羧化凝血酶原 (under-carboxylated prothrombin) 等因子，其中只有凝血酶原時間的變化顯示出與飲食攝取量低時的負面臨床症狀有關。其他指標雖然因應飲食維生素 K 降低而有變化，但缺乏相對應的顯著生理功能變化，因此個別或整合運用這些指標，都尚不足以提供足夠的基礎去評估維生素 K 的平均需要量⁽⁹⁾。

(一) 凝血酶原時間 (prothrombin time)

凝血酶原時間 (PT) 傳統上用於促凝血傾向，但靈敏

度很低；血漿凝血酶原濃度須降低 50 %，PT 才會超出正常範圍。在健康人，PT 並不隨飲食維生素 K 含量而有變化^(10,11)。

(二) 血漿或血清 phylloquinone 濃度

血漿或血清 phylloquinone 濃度可用於反映最近 24 小時飲食中維生素 K 攝取量的變化⁽¹²⁾，但是一日飲食攝取量無法代表個人飲食全貌。在健康成人中，老年人的血漿或血清 phylloquinone 濃度比年輕人高，但與飲食攝取量無關^(13,14)。血漿或血清 phylloquinone 濃度與三酸甘油酯濃度成顯著正相關，這可能也是老年人血清維生素 K 濃度較高的原因之一⁽¹⁵⁻¹⁷⁾。正常血漿或血清 phylloquinone 濃度在 20–49 歲 (n = 131) 年輕人為 0.25–2.55 nmol/L，在 65–92 歲老年人 (n=195) 為 0.32–2.67 L⁽¹⁵⁻¹⁷⁾。

(三) 未羧化凝血酶原 (under-carboxylated prothrombin)

在人體維生素 K 不足會導致未羧化、不具生物活性的維生素 K 依存性凝血因子分泌至血漿中，這些蛋白質稱為維生素 K 缺乏或拮抗劑誘發蛋白質 (protein induced by vitamin K or antagonism, PIVKA)，例如凝血酶原 (factor II) 則稱為 PIVKA-II⁽¹⁸⁾。目前已有多種運用免疫化學法的商業試劑組可有效、靈敏的測定數 ng/mL 的變化；血漿平均凝血酶原濃度為 100 µg/mL。

在健康人，血漿 PIVKA-II 濃度隨老化之變化很有限，但會隨飲食攝取量而改變^(18,19)。研究顯示，攝取 10 µg/day 與大多數受試者 PIVKA-II 濃度異常有關 (> 2

ng/mL)；攝取量達 100 µg/day 則與 PIVKA-II 濃度正常有關 (<2 ng/mL)^(3,20)。早年研究顯示維生素 K 飲食 phylloquinone 攝取量為 40–60 µg/day 時，PIVKA-II 濃度異常；當攝取量達 80 µg/day 時，PIVKA-II 濃度回歸正常^(21,22)。

目前由於各種檢測方法所得的數據不一致，以致無法整合各研究呈現維生素 K 攝取量的劑量效應，因此無法由 PIVKA 之變化評定維生素 K 之飲食建議攝取量。

(四) 未羧化骨鈣素 (Under- γ -carboxylated Osteocalcin)

根據與 PIVKA-II 相同的原理，血漿中少量的骨代謝蛋白質：以未羧化的型式出現的骨鈣素 (under- γ -carboxylated Osteocalcin, ucOC)，也被認為可以做為維生素 K 營養狀況不理想的指標。近年研究發展出多種以單株抗體測定 ucOC 的方法可測定少量的 ucOC⁽²³⁾。

多項研究發現骨密度下降或骨折率上升與 ucOC 濃度上升 5–8 倍有關。一般民眾飲食中之維生素 K 含量並不足以使骨鈣素完全羧化^(24,25)；若增加飲食維生素 K 攝取量，可以降低血漿 ucOC 含量^(12,26)。上述研究顯示維持骨骼正常功能所需的維生素 K 可能遠高於維持正常凝血功能所需的量以及目前的建議攝取量⁽²⁷⁾。

然而若要使用最低 ucOC 濃度做為估計維生素 K 平均需要量的指標之前，有些議題必須考慮：由於骨鈣素是臨床上用於評估骨骼重塑 (bone turnover) 狀況的指標，雖然目前多種商業試劑組各自的數據再現性很高，但使用的單株抗體所結合的 epitopes 以及與骨鈣素不同裂解片段的反應性不完全相同，以致各種試劑組所界定的

「正常值」都不相同。因此大多數研究者常以「ucOC 百分比」表達有關 ucOC 的測量。以不同試劑組測定一般健康人之 ucOC 百分比，範圍在 3%–45% 之間。測定出較高數值的原因，可能顯示這些試劑組檢測到的骨鈣素片段不含 ucOC 之關鍵 Gla 位置⁽²⁸⁾。諸如 Booth 等人⁽²⁹⁾、Douglas 等人⁽³⁰⁾之研究，給受試者補充維生素 K 後，ucOC 百分比仍維持很高。Binkley 等人⁽¹²⁾給受試者補充 1 mg phylloquinone 為期 2 週，使年輕人之 ucOC % 由 8 % 下降至 3 %，使老年人之 ucOC % 由 7 % 下降至 3 %。

維生素 K 營養狀況充足者的 ucOC 百分比的範圍很大，使得研究間的比較很困難。由於 ucOC 是沒有功能的蛋白質，如果研究顯示一般健康人的 ucOC 百分比很低，約有 90–95 % 的骨鈣素都是活化態的，則增加飲食維生素 K 攝取使骨鈣素之羧化百分比達到 100 %，還會有多少生理功能的提昇，是個值得思考的問題⁽²⁸⁾。

維生素 K 參考攝取量

1. 嬰兒：0–12 個月

維生素 K 不易通過胎盤，使新生兒有缺乏維生素 K 的危險，臍帶血中的維生素 K 濃度通常小於 0.1 nmol/L，甚至檢測不到，且 under-carboxylated prothrombin (PIVKA-II) 濃度提高。體內維生素 K 狀態低會使血漿中的凝血因子濃度下降，因而增加嬰兒在出生後第一個星期會有出血的危險，稱為 hemorrhagic disease of the newborn (HDNB)。給予維生素 K 補充可

有效預防 HDNB，所以在美國、加拿大及各國均在嬰兒出生後的 6 小時內，會給予肌肉注射 0.5–1 mg phylloquinone 或給予口服 2.0 mg phylloquinone。與口服預防相比，肌肉注射 (IM) 的治療已被證明能更有效的預防 HDNB⁽²⁸⁾。目前沒有反映嬰兒維生素 K 攝取量適合的功能性指標。因此，美國嬰兒維生素 K 的建議攝取量，是以充足攝取量 (AI) 表示，反映計算出嬰兒主要由母乳中獲得的維生素 K 的含量，以預防維生素 K 的缺乏⁽²⁸⁾。

在成熟母乳中，維生素 K 的含量為 0.85–9.2 µg/L，平均為 2.5 µg/L。初乳中維生素 K 含量略高於成熟奶，經過 6 個月的哺乳，濃度沒有顯著變化⁽³¹⁾。而母乳中維生素 K 的含量可因產婦攝入的藥理劑量的維生素 K 而增加。

(1) 嬰兒：0–6 個月

根據報告，對於 0 到 6 個月的嬰兒，母乳攝取量為 0.8 L/day，可從母乳中獲得平均 2.0 µg/L phylloquinone，因此 AI 建議為 2.0 µg/day。

(2) 嬰兒：7–12 個月

由 0–6 個月嬰兒的 AI 推斷，較大嬰兒 AI 為 2.5 µg/day。因為在嬰兒 6 個月後，開始接受副食品的補充，此時對於維生素 K 的建議量高於可由母乳中所能提供的。然而，和離奶食物中維生素 K 含量有相關數據有限，無法對目前維生素 K 攝取量加以評估。若是以成人的 AI 為 80µg/day，利用內插法所計算，7–12 個月嬰兒的 AI 應為 23

µg/day。由於目前並未發現較大嬰兒攝取 2.5 µg/day 之維生素 K 和一些不良的臨床結果有相關性，因此 7-12 個月嬰兒之 AI 是由新生兒推斷而得⁽²⁸⁾。

2. 1-18 歲的兒童、青少年

目前無研究證據確立兒童或青少年的維生素 K 平均需要量 (EAR)。因此，美國 IOM 利用第三次全國健康和營養調查 (NHANES III) 所測得各年齡分組攝入量最高的中位數做為各年齡組的 AI⁽²⁸⁾。由嬰兒到幼兒期 AI 大幅增加，非常可能是訂定 AI 的方法，以及飲食中富含維生素 K 的水果和蔬菜增加，使飲食更加多樣化的緣故。

兒童之 AI：

1-3 歲：30 µg/day

4-8 歲：55 µg/day

男、女孩之 AI：

9-13 歲：60 µg/day

14-18 歲：75 µg/day

3. 19-70 歲成人

臨床上成年人的維生素 K 缺乏極為罕見，通常發生在有吸收不良症候群，或正接受會干擾維生素 K 代謝之藥物治療的人。最近已發展出反映維生素 K 攝取量的敏感指標，它們雖可以描述經由食物攝取所引起之維生素 K 營養狀況的變化，但因為不確定指標的真正生理意義，加上缺乏足夠的劑量效應數據，以致尚不足以用於建立 EAR。因此，成年人的 AI 是根據健康人

群之維生素 K 攝取量估計得知⁽²⁸⁾。

根據 Booth 與 Suttie (1998) 研究整理 11 項研究表示，45 歲以下成人的維生素 K 攝取量範圍是 61–210 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，平均值約為 80 $\mu\text{g}/\text{day}$ ；55 歲以上成人的維生素 K 攝取量約為 150 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，中為數約為 82–117 $\mu\text{g}/\text{day}$ ⁽³²⁾。若成人只攝取 40–60 $\mu\text{g}/\text{day}$ 維生素 K，可觀察到異常的 PIVKA-II 濃度；但如果攝入量接近 80 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，PIVKA-II 濃度便成為正常^(21, 33)。大多數健康的成年人口 phylloquinone 的攝取量接近 80 $\mu\text{g}/\text{day}$ ，沒有任何表現不足的情形，顯示此攝取量對成人是足夠的^(3, 24, 33)。而婦女維生素 K 攝入量略低於男性；老年人因為攝取較多的蔬菜，所以 phylloquinone 攝取量一般都高於年輕人⁽²⁰⁾。由於國內較缺乏完整的維生素 K 食物含量資料庫、各年齡層國人完整的飲食維生素 K 攝取量，以及維生素 K 生化營養評估資料，因此參考美國所訂定之 AI 為借鏡。由於美國 IOM 認為利用 NHANES III 之飲食攝取量評估資料較容易低估真實攝取量，因此採用男女性各年齡層中最高的攝取量值為共同的 AI⁽²⁸⁾。因此：

男性 19–30 歲、31–50 歲、51–70 歲、>70 歲之維生素 K 的 AI 均為：120 $\mu\text{g}/\text{day}$ 。

女性 19–30 歲、31–50 歲、51–70 歲、>70 歲之維生素 K 的 AI 均為：90 $\mu\text{g}/\text{day}$ 。

4. 懷孕期

有關懷孕的婦女維生素 K 營養狀況之數據有限，但推測是與非懷孕婦女相似。目前缺少懷孕期間胎

兒組織的維生素 K 含量之資料，因此採用 AI 做為維生素 K 參考攝取量之建議。美國整體飲食研究顯示，孕婦攝入 phylloquinone 的量明顯低於沒有懷孕的婦女，攝入量中位數為大約 80 $\mu\text{g}/\text{day}$ ⁽²⁸⁾。由 NHANES III 得知，更年期前的婦女維生素 K 攝入大約為 85–90 $\mu\text{g}/\text{day}$ ⁽²⁸⁾。在沒有更深入的證據確認孕婦維生素 K 的 AI 時，美國建議懷孕期婦女維生素 K 之 AI 與同年齡非懷孕婦女相同，因此各年齡層之 AI 值如下：

14–18 歲：75 $\mu\text{g}/\text{day}$

19–30 歲、31–50 歲：90 $\mu\text{g}/\text{day}$

5. 哺乳期

研究顯示哺乳婦女維生素 K 營養狀況與非哺乳婦女相似⁽²⁸⁾。Greer 等人報導婦女在哺乳 6、12、26 週時，飲食維生素 K 攝取量分別為：302 \pm 361、296 \pm 169、436 \pm 667 $\mu\text{g}/\text{day}$ ；母乳維生素 K 含量與飲食攝取量無顯著關係⁽³¹⁾。雖然給予母親補充藥劑量的維生素 K，可增加母乳中 phylloquinone 含量，但母乳中維生素 K 的含量，很少受到哺乳期婦女的飲食所影響⁽³⁴⁾。因為母乳中維生素 K 分泌量極低，且無證據顯示哺乳的婦女之 AI 應不同於對非哺乳婦女，因此參考美國 IOM，將哺乳婦女維生素 K 之 AI 值訂定為與同年齡非懷孕婦女相同，數值分別如下：

14–18 歲：75 $\mu\text{g}/\text{day}$

19–30 歲、31–50 歲：90 $\mu\text{g}/\text{day}$

國人維生素 K 營養狀態與慢性疾病風險相關性

一、主要食物來源

國人飲食維生素 K 主要由植物性食物提供，尤其是葉菜類。植物油亦為 phylloquinone 的良好來源，尤其是油菜籽油、大豆油、橄欖油。腸胃道中的細菌，特別是於小腸後半近結腸，也可提供 menaquinone。

二、攝取量之估計

國內黃意婷之碩士論文研究曾建構食物維生素 K₁ 含量資料庫，以初步評估國人飲食維生素 K₁ 攝取量和老人飲食維生素 K₁ 攝取量⁽³⁵⁾。此食物維生素 K₁ 含量資料庫彙整自歐美四國的維生素 K₁ 資料庫，加上自行利用高效液相層析儀分析國人攝取頻率高的本土蔬菜。分析結果顯示綠葉蔬菜和某些植物油是國人主要維生素 K₁ 來源，本土綠色葉菜類，如莧菜、青江菜、菠菜和地瓜葉等，維生素 K₁ 含量高於 300 μg/100 g，大豆油為 42 μg/100 g。利用該研究建構之食物維生素 K₁ 含量資料庫和 NAHSIT 1993–1996、NAHSIT 1999–2000 之 24 小時飲食回顧資料估算國人飲食維生素 K₁ 攝取量，19–64 歲男性和女性平均維生素 K₁ 攝取量為 558 ± 742 μg/day、549 ± 703 μg/day；65 歲以上老年人男性和女性平均維生素 K₁ 攝取量為 430 ± 474 μg/day、436 ± 513 μg/day⁽³⁵⁾。相較於美國之評估，攝取量最高的人口群為 19–30 歲之女性，攝取量為 340 μg/day⁽²⁸⁾。推測可能由於國內四季盛產綠色蔬菜，國人主要飲食中維生素 K₁ 來源為深綠色蔬菜和植物

油，加上評估之人口群以老年人較多，國人平均飲食維生素 K₁ 攝取量都高於美國膳食營養素參考攝取量 (Dietary Reference Intakes, DRIs)：男性 120 µg/day、女性 90 µg/day⁽³⁵⁾。

三、慢性疾病風險相關性

(一) 維生素 K 與骨質疏鬆

近年研究顯示較低的血液 phylloquinone 及 menaquinone 濃度與骨密度較低有關，但研究結果並不一致^(18,36,37)。由於血液維生素 K 濃度可以透過飲食在數日內改變，因此維生素 K 濃度與骨質疏鬆的臨床重要性還需進一步研究證實。

維生素 K 與骨骼健康之關係建立於骨鈣素的羧化程度。維生素 K 攝取與骨鈣素羧化程度、年齡等因素之間的關係尚待釐清。一項針對安養機構中老年女性長達 3 年的研究顯示：研究之初 ucOC 較高的女性在追蹤期間髌骨骨折率是控制組的 3–6 倍；然而在髌骨骨折率最高的組別，羧化骨鈣素的濃度也最高⁽³⁸⁾。Vergnaud 等人⁽²³⁾ 長達 22 個月的追蹤研究亦顯示在 359 位獨居老年女性中，研究初期 ucOC 基礎值較低與 2 倍的髌骨骨折危險性有關。然而這些研究並未考慮飲食整體品質及其他與骨骼健康相關的營養素，如：鈣、維生素 D 等。骨折傾向高之族群的血液羧化骨鈣素濃度亦高，顯示維生素 K 在骨骼健康有確定的角色，但並非透過骨鈣素完成^(18,28)。

流行病學研究學者運用 Nurse's Health Study 的世代資料發現飲食維生素 K 攝取量與追蹤 10 年間的髌骨骨折危險性呈負相關⁽³⁹⁾。該研究分析 71,327 位年齡在

38–63 歲之間的女性，以食物頻率問卷評估飲食維生素 K 攝取量。維生素 K 攝取量在第二至第五分位受試者，經年齡校正後的髕骨骨折相對危險率為最低五分位的 0.7 倍。最低五分位的平均攝取量為 109 $\mu\text{g}/\text{day}$ ；第二至第五個五分位的骨折危險性並未隨維生素 K 攝取量增加而降低⁽³⁹⁾。

在維生素 K 介入研究方面，給停經後骨質快速流失的婦女補充 1 mg/day 的 phylloquinone 2 週，顯著降低尿液 hydroxyproline 與鈣的排除量⁽⁴⁰⁾。停經後婦女的研究結果是否適宜推廣至所有人口群，則須進一步研究予以證實。

長期服用抗凝血藥物 (Warfarin，維生素 K 拮抗劑) 患者的骨質狀況可用以檢視維生素 K 與骨骼代謝之關係⁽⁴¹⁾。這些患者長期處於維生素 K 營養狀況低下的情形，骨質不良的危險性理應較高⁽⁴¹⁾；然而 Caraballo 等人的研究⁽⁴²⁾ 顯示維生素 K 營養狀況低下只與遠端橈骨 (ultradistal radius) 的骨密度較低有關，與 distal radius lumbus、lumbar spine、femoral neck、femoral trochanter 的骨密度無顯著關係⁽⁴²⁾。

(二) 維生素 K 與動脈粥狀硬化

Jie 等人⁽⁴³⁾針對 113 位停經後婦女的研究發現維生素 K 攝取量較低、較高的 ucOC 濃度與腹部動脈出現粥狀硬化的鈣化現象有關。然而此研究的維生素 K 攝取量是在受試者被診斷出動脈粥狀硬化 5 年後進行，對維生素 K 營養狀況的評估有待商榷⁽⁴⁴⁾。動物研究以 matrix Gla 蛋白質基因剔除鼠證實維生素 K 在血管健康的角

色，發現動物有嚴重的動脈鈣化現象⁽⁴⁵⁾。未來正常攝取量的維生素 K 是否在動脈粥狀硬化的發展扮演重要角色仍須後續研究支持⁽⁴⁴⁾。

過量危害與毒性

目前並無研究報告顯示從食物或補充劑的維生素 K 對人或動物有不良影響的劑量報告。因此，在風險評估上，無法訂出維生素 K 的 UL 值。文獻中並未發現有關 phylloquinone 或 menaquinone 相關毒性與攝取量的證據；但在 menadione 部分，發現一直與肝損害有關，因此不再用此治療方法。研究顯示肌肉注射 (IM) 維生素 K 與兒童癌症有關，尤其是白血病。此外，從其他人口研究中未能證實維生素 K 和癌症有關。在一個巢式病例對照研究中，沒有發現維生素 K 與增加兒童癌症之間的相關風險。而在動物試驗中，給予動物高達 25 g/kg 之 phylloquinone 無論是靜脈或腸道給予，都沒有表現出維生素 K 的毒性⁽²⁸⁾。相關研究資料將持續收集與評估。

參考文獻

1. Suttie JW. Vitamin K and human nutrition. *J Am Diet Assoc.* 1992;92:585-90.
2. Davidson RT, Foley AL, Engelke JA, Suttie JW. Conversion of dietary phylloquinone to tissue menaquinone-4 in rats is no dependent on gut bacteria. *J Nutr.* 1998;128:220-3.
3. Ferland G, Sadowski JA, O'Brien ME. Dietary induced subclinical vitamin K deficiency in normal human subjects. *J Clin Invest.* 1993;91:1761-8.
4. Kohlmeier M, Saupe J, Drossel HJ, Shearer MJ. Variation of phylloquinone (vitamin K1) concentrations

- in hemodialysis patients. *Thromb Haemost.* 1995;71:1252-4.
5. Usui Y, Tanimura II, Nishimura N, Kobayashi N, Okanouc T, Ozawa K. Vitamin K concentrations in the plasma and liver of surgical patients. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:846-52.
 6. Suttie JW. The importance of menaquinones in human nutrition. *Annu Rev Nutr.* 1995;15:399-417.
 7. Thijssen HH, Driittij-Reijnders MJ. Vitamin K status in human tissues: Tissue-specific accumulation of phylloquinone and menaquinone-4. *Br J Nutr.* 1996;75:121-7.
 8. Allison PM, Mummah-Schendel LL, Kindberg CG, Ilarms GS, Bang NU, Suttie JW. Effects of a vitamin K-edficient diet and antibiotics in normal human bolunteers. *J Lab Clin Med.* 1987;110:180-8.
 9. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr.* 1998;128:785-8.
 10. Binkley NC, Krueger D, Todd H, Foley A, Engelke J, Suttie J. Serum undercarboxylated osteocalcin concentration is reduced by vitamin K supplementation. *FASEB J.* 1999;13:A238.
 11. Booth SL, O'Brian-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Responseof vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods: Comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:368-77.
 12. Sokoll LJ, Booth SL, O'Brien ME, Davidson KW, Tasioun KI, Sadowske JA. Changes in serum osteocalcin plasma phylloquinone, and urinary gamma-carboxyglutamic acid in response to altered intakes of dietary phylloquinone in human subjects. *Am J Clin Nutr.* 1997;65:779-84.
 13. Booth SL, Tucker KL, McKeown NM, Davidson KW, Dallal GE, Cushman M. Relationship between dietary intakes and fasting plasma concentrations of fat-soluble

- vitamins in humans. *J Nutr.* 1997;127:587-92.
14. Sokoll LJ and Sadowske JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in healthy adults population. *Am J Clin Nutr.* 1996;63: 566-73.
 15. Kohlmeier M, SalomomA, Saupe J, Shearer MJ. Transport of vitamin K to bone in humans. *J Nutr.* 1995;126:1192s-6s.
 16. Saupe J, Shearer MJ, Kohlmrirt M. Phylloquinone transport and its influence on gamma-carboxyglutamate residues of osteocalcin in patients on maintenance hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 1993 ;58 :201-8.
 17. Sadowski JA, Hood SJ, Dallal GE, Garry PJ. Phylloquinone in plasma from elderly and young adults: Factors influencing its concentration. *Am J Clin Nutr.* 1989;50:100-8.
 18. Booth SL. Role of vitamin K beyond coagulation. *Ann Rev Nutr.* 2009;29:89-110.
 19. Sokoll LJ, Sadowske JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr.* 1996;63: 566-73.
 20. Booth SL, Pennington JA, Sadowski JA. Food sources and dietary intakes of vitamin K-1 (phylloquinone) in the American diet: Data from the FDA Total Diet Study. *J Am Diet Assoc.* 1996;96:149-54.
 21. Jones DY, Koonsvitsky BP, Ebert ML, Jones MB, Lin PY, Will BH Suttie JW. Vitamin K status of free-living subjects consuming olestra. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53:943-6.
 22. Suttie JW. Synthesis of vitamin K and human nutrition. *FASEB J.* 1993;7:445-52.
 23. Vergnaud P, Garnero P, Meunier PJ, Breart G, Kamihagi K, Delmas PD. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay pre-diets hip fracture in elderly women. The EPIDOS Study. *J Clin Endocrinol*

- Metab. 1997;82:719-24.
24. Bach AU, Anderson SA, Foley AL, Williams EC, Suttie JW. Assessment of vitamin K status in human subjects administered “minidose” warfarin. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:894-902.
 25. Sokoll LJ, Sadowske JA. Comparison of biochemical indexes for assessing vitamin K nutritional status in a healthy adult population. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:566-73.
 26. Booth SL, O’Brien-Morse ME, Saltzman E, Lichtenstein AH, McKeown NM, Wood RJ, Gundberg C. Influence of dietary vitamin K1 (phylloquinone) on bone resorption. *FASEB J.* 1999;13:A580.
 27. Weber P. Management of osteoporosis: Is there a role for vitamin K? *Int J Vitam Nutr Res.* 1997;67:350-6.
 28. IOM. Dietary Reference Intake for Vitamin K.
 29. Booth SL, O’Brien-Morse ME, Dallal GE, Davidson KW, Gundberg CM. Response of vitamin K status to different intakes and sources of phylloquinone-rich foods. Comparison of younger and older adults. *Am J Clin Nutr.* 1999;70:368-77
 30. Douglas AS, Robins SP, Hutchison JD, Porter RW, Stewart A, Reid DM. Carboxylation of osteocalcin in post-menopausal osteoporotic women following vitamin K and D supplementation. *Bone.* 1995;17:15-20.
 31. Greer FR, Marshall S, Cherry J, Suttie JW. Vitamin K status of lactating mothers, human milk, and breast-feeding infants. *Pediatrics.* 1991;88:751-6.
 32. Booth SL, Suttie JW. Dietary intake and adequacy of vitamin K. *J Nutr.* 1998;128:785-8.
 33. Suttie JW, Mummah-Schendel LL, Shah DV, Lyle BJ, Greger JL. Vitamin K deficiency from dietary vitamin K restriction in humans. *Am J Clin Nutr.* 1988;47:475-80.
 34. Greer FR, Marshall SP, Foley AL, Suttie JW. Improving the vitamin K status of breastfeeding infants with maternal vitamin K supplements. *Pediatrics.* 1997;99:

- 88-92.
35. 黃意婷。建構台灣食物維生素 K₁ 含量資料庫及其應用。輔仁大學碩士論文 2007。[DOH94-TD- F-113-035 補助]
 36. Kanai T, Takagi T, Masuhiro K, Nakamura M, Iwata M, Saji F. Serum vitamin K level and bone mineral density in post-menopausal women. *Int J Gynaecol Obstet.* 1997;56:25-30.
 37. Tamatani M, Morimoto S, Nakajima M, Fukuo K, Onishi T, Kitano S, Niinobu T, Ogihara T. Decreased circulating levels of vitamin K and 25-hydroxyvitamin D in osteopenic elderly men. *Metabolism.* 1998;47:195-9.
 38. Szule P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: A three year follow-up study. *Bone.* 1996;18:187-88.
 39. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: A prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1999;69:74-9.
 40. Knapen MH, Hamulyak K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med.* 1989;111:1001-5.
 41. Rohde LE, de Assis MC, Rabelo ER. Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007;10:1-5.
 42. Caraballo PJ, Gabriel SE, Castro MR, Atkinson EJ, Melton LJ III. Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: A meta-analysis. *Osteoporos Int.* 1999;9:441-8.
 43. Jie KS, Bots ML, Vermeer C, Witteman JC, Grobbee DE. Vitamin K intake and osteocalcin levels in women with and without aortic atherosclerosis: A population-based study. *Atherosclerosis.* 1995;116:117-23.

44. Erkkila AT, Booth SL. Vitamin K intake and atherosclerosis. *Current Opinion Lipidol.* 2008;19:39-42.
45. Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature.* 1997; 386:78-81.