

中图分类号: R969.4; R977.2*6; R971
doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2024.11.029

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2024)11-0128-09



维生素 K 治疗神经退行性疾病的分子机制与临床研究进展*

邓 靖, 虞燕霞[△]

(南京医科大学附属苏州医院·江苏省苏州市立医院, 江苏 苏州 215002)

摘要:目的 总结维生素 K 治疗神经退行性疾病的分子机制与临床研究进展。方法 采用文献分析法, 检索 PubMed 和中国知网数据库中自建库起至 2024 年 2 月有关维生素 K 治疗神经退行性疾病的文献, 以蛋白质错误折叠、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症和铁死亡为切入点, 梳理维生素 K 治疗神经退行性疾病的分子机制。结果与结论 维生素 K 通过影响蛋白聚集及自噬的调控, 可改善线粒体功能, 减少氧化应激、神经炎症、铁死亡等的发生, 逆转细胞或动物模型的神经退行性疾病病理过程。

关键词:神经退行性疾病; 维生素 K; 神经炎症; 线粒体功能; 蛋白聚集; 自噬; 氧化应激; 铁死亡

Molecular Mechanism and Clinical Research Progress of Vitamin K in the Treatment of Neurodegenerative Diseases

DENG Jing, YU Yanxia

(The Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University · Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu, China 215002)

Abstract: Objective To summarize the molecular mechanism and clinical research progress of vitamin K in the treatment of neurodegenerative diseases. **Methods** Literature analysis method was used to search literature related to vitamin K in the treatment of neurodegenerative diseases in the PubMed and CNKI databases from their inception to February 2024. The molecular mechanism of vitamin K in the treatment of neurodegenerative diseases was sorted out in terms of protein misfolding, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, neuroinflammation, and ferroptosis. **Results and Conclusion** Vitamin K can improve mitochondrial function, reduce the incidence of oxidative stress, neuroinflammation, and ferroptosis, and reverse the pathological process of neurodegenerative diseases in cells or animal models by affecting the regulation of protein aggregation and autophagy.

Key words: neurodegenerative diseases; vitamin K; neuroinflammation; mitochondrial function; protein aggregation; autophagy; oxidative stress; ferroptosis

维生素 K 是一种多功能营养素, 不仅与凝血功能有关, 还有维持牙齿及骨质健康^[1]、抑癌和抗癌^[2]、防止血管钙化^[3]和胰岛素抵抗^[4]等作用。有研究表明, 维生素 K 在神经系统中参与脑细胞的发育和生存^[5]。神经退行性疾病是神经元结构或功能逐渐丧失甚至死亡而导致功能障碍的一类疾病, 包括帕金森病(PD)、阿尔茨海默病

(AD)、肌萎缩侧索硬化症(ALS)、亨廷顿病(HD)、多发性硬化症(MS)等, 但病因尚不明确。目前的研究认为, 蛋白质错误折叠、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症等是神经退行性疾病的治疗切入点。多项临床、动物及细胞研究均表明, 维生素 K 与神经退行性疾病具有相关性。本研究中采用文献分析法, 检索 PubMed 和中国

*基金项目: 江苏省苏州市姑苏卫生人才计划培养项目[GSWS2020062]。

第一作者: 邓靖, 女, 布依族, 硕士研究生在读, 研究方向为临床药理学与医院药学, (电子信箱)1401536650@qq.com。

[△]通信作者: 虞燕霞, 女, 博士研究生, 主任药师, 研究方向为临床药理学与医院药学, (电子信箱)yuyxsx@163.com。

- [25] 金巴. 临床医药鉴[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 1979: 558-559.
- [26] 内蒙古自治区药品监督管理局. 内蒙古蒙药制剂规范(第三册)[M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2021: 188-189.
- [27] 德司仁·桑杰嘉木苏. 兰塔布[M]. 通辽市蒙药研究所, 编译. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2020: 121.
- [28] 包哈申, 图门巴雅尔, 娜仁朝克图. 占布拉道尔吉与《蒙药正典》研究[M]. 呼和浩特: 内蒙古教育出版社, 2012: 179-232.
- [29] 色仁那木吉拉. 中国蒙药名词规范[M]. 呼和浩特: 内蒙古人民出版社, 2016: 39-120.
- [30] 图门巴雅尔. 蒙药学[M]. 呼和浩特: 内蒙古大学出版社, 2018: 315-444.
- [31] (清)公·滚布扎布. 番汉药名[M]. 木刻本. 北京: 雍和宫, 1734(清雍正十二年): 8.
- [32] 伊喜巴拉吉. 白晶鉴[M]. 布和巴特尔, 校注. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2015: 92.
- [33] 罗布桑. 蒙药学家罗布桑学术著作大成: 蒙药志[M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 2011: 1831-1848.
- [34] 罗布桑. 识药学[M]. 北京: 民族出版社, 1998: 54.
- [35] 内蒙古自治区卫生厅. 内蒙古蒙药材标准[M]. 赤峰: 内蒙古科学技术出版社, 1987: 228.
- [36] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草(蒙药卷)[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004: 6-371.

(收稿日期: 2023-08-23; 修回日期: 2023-12-25)

知网数据库中自建库起至2024年2月有关维生素K治疗神经退行性疾病的文献,以蛋白质错误折叠、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症和铁死亡为切入点,梳理维生素K治疗神经退行性疾病的分子机制,为维生素K治疗神经退行性疾病提供可行的方法。现报道如下。

1 维生素K的概述

1.1 维生素K的结构

维生素K作为一组具有叶绿醌生物活性的化合物,具有共同的2-甲基-1,4-萘醌环,可分为维生素K₁、维生素K₂、维生素K₃和维生素K₄。其中,维生素K₁和维生素K₂是天然的,维生素K₃和维生素K₄为化学合成。维生素K₁又名叶绿醌,在植物中合成,是肝脏、心脏和胰腺中维生素K存在的主要形式。维生素K₂又名甲基萘醌,是一种内源性合成物,通常来源于微生物,可由肠道细菌的活动或膳食维生素K₁转化产生^[6],并形成一个维生素家族,根据C-3异戊二烯侧链的长短不同,维生素K₂存在多种亚型^[7],统称为甲基萘醌-*n*(以MK-*n*表示)。其中,维生素K₂以MK-4和MK-7的形式存在于大脑,而MK-4构成了脑组织中98%的维生素K,并高度集中在中脑和脑桥髓质^[8]。维生素K₃又名甲基萘醌,是一种合成的脂溶性维生素前体,在肝脏中烷基化后可转化为活性维生素K₂^[9]。

1.2 维生素K与维生素K依赖性蛋白

维生素K₁和维生素K₂都是 γ -谷氨酰羧化酶(GGCX)的辅助因子,被该酶催化翻译后羧化,对激活维生素K依赖性蛋白(VKDP)至关重要。维生素K₂是大脑中维生素K的主要形式^[10],参与2种VKDP的 γ -羧化,即生长停滞特异性蛋白6(Gas6)和蛋白S。TAM受体由Tyr3, Ax1, Mer组成,属受体酪氨酸激酶家族,在止血和炎性反应中具有重要作用,可被维生素K依赖的Gas6和蛋白S激活。Gas6和蛋白S具有独特的结构基序排列和43%的氨基酸同源性。

Gas6通过与TAM受体相互作用来调节细胞生长、髓鞘形成、有丝分裂等多种生物学功能^[11],其在神经元中具有细胞信号传导作用,还可影响神经胶质细胞而影响认知过程^[12]。Gas6已被证明可从 β 淀粉样蛋白(A β)诱导的细胞凋亡中拯救皮质神经元,避免磷脂酶A2-II A诱导的细胞凋亡^[13-14]。此外, Gas6能提高少突胶质细胞的存活率,减少凋亡。通过激活Gas6-AXL信号通路和磷脂酰肌醇-3-激酶(PI3K)通路,在体外和体内调节胶质细胞表型,防止白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)介导的细胞凋亡^[15]。另有研究发现, Gas6可下调小鼠小胶质细胞培养物中白细胞介素1 β (IL-1 β)诱导的一氧化氮合酶(NOS)的表达,从而减轻炎性反应^[16]。

蛋白S具有细胞信号传导作用。有研究发现,蛋白S通过性激素结合球蛋白样区域激活TAM受体的Tyr3-PI3K-丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(Tyr3-PI3K-AKT)通路,保护小鼠皮质神经元免受兴奋性毒性N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)介导的兴奋性毒性损伤和细胞凋亡^[17]。蛋白S不仅会刺激炎性模型小鼠的胞吞作用,还会在此过程中抑制过度炎性反应的激活^[18]。此外,还有保持血脑屏障完整性的功能。

1.3 维生素K与鞘脂

维生素K₂是鞘脂的合成诱导剂,鞘脂是存在于所有哺乳动物细胞中的一组复杂脂质,也是中枢神经系统细胞膜的重要组成部分,存在于神经元和髓鞘化的少突胶质细胞中,具有重要的细胞信号传导特性^[19],对控制神经元的存活、迁移和分化,营养因子的反应,突触稳定和突触传递,以及神经元与神经胶质细胞的相互作用具有重要作用。鞘脂包括神经酰胺、鞘氨醇、神经节苷脂等^[20],为生物活性分子,发挥着调节信号转导、指导蛋白质分选、调节细胞间相互作用和识别的作用。鞘脂类的表达改变与神经炎症和神经变性有关。有研究表明,神经酰胺可抑制由PI3K-AKT调节的神经元存活通路,并激活胱天冬酶-9/胱天冬酶-3(caspase-9/caspase-3)通路^[21]。硫苷脂参与少突胶质细胞分化,并调节髓鞘形成过程。有研究将鞘脂代谢和结构的改变与衰老过程和神经退行性疾病联系起来,认为鞘脂代谢严重失调,导致鞘脂异常表达和膜组织改变,异常的鞘磷脂与蛋白质的相互作用导致了错误折叠,诱发疾病特异性蛋白质,如AD中的淀粉样蛋白 β 肽、HD的亨廷顿蛋白和PD中的 α -突触核蛋白变性^[22]。

1.4 维生素K与神经退行性疾病

AD是最常见的痴呆类型,是慢性残疾和死亡的主要原因。ALLISON^[23]是第一个报道维生素K缺乏与AD相关的人,发现罹患AD高风险人群与同龄健康人群的维生素K水平有差异,故可认为维生素K的缺乏在AD的发病中起重要作用,且补充人体所需维生素K可能起到预防和治疗AD的作用。不少临床研究也证实此观点,即摄入或血液中的维生素K水平与认知能力相关^[24-26],而增加维生素K摄入量可提高认知行为评分^[27-28]。文献^[29]报道,PD患者的维生素K水平与PD进展相关,PD组患者的血清维生素K₂水平显著低于健康对照组[(3.49 $\pm$ 1.68)ng/mL比(5.77 $\pm$ 2.71)ng/mL],PD晚期患者的血清维生素K₂水平进一步降至(3.15 $\pm$ 1.18)ng/mL。文献^[30]报道,MS患者的血清维生素K₂水平远低于对照组[(235 $\pm$ 100)ng/mL比(812 $\pm$ 154)ng/mL],其中女性患者的维生素K₂水平显著低于

男性,且每 10 年下降约 10%。维生素 K₂ 水平随每年发作次数的增加而降低,提示 MS 疾病进展与维生素 K 水平紧密相关^[30]。长期低维生素 K 饮食会导致老年 AD 模型小鼠轻度认知损伤及运动活性降低^[19]。CHATTERJEE 等^[31]的研究表明,维生素 K₂ 可部分恢复氯化铝诱导的 AD 模型小鼠的记忆力,阻止炎症的发生。维生素 K₂ 作为一种具有神经保护作用的线粒体电子载体和能量增强剂,也可改善异氟烷麻醉剂及手术对 AD 转基因小鼠和野生型小鼠认知障碍的影响,以及减少七氟醚诱导的 tau 磷酸化和新生小鼠的认知障碍^[32-33]。这些研究结果表明,维生素 K₂ 可能有助于保护脑神经,并恢复动物的认知功能。维生素 K 影响神经退行性疾病的临床研究见表 1,细胞 / 动物研究见表 2。

2 维生素 K 与蛋白聚集及自噬调控

2.1 蛋白聚集及自噬调控

许多神经退行性疾病的标志是蛋白质聚集体和 / 或功能失调的细胞器(如线粒体)在细胞中的积累^[46]。此类蛋白质包括但不限于 AD 中的 Aβ 和 tau 蛋白、HD 中的突变亨廷顿蛋白、PD 中的 α - 突触核蛋白。自噬是一种细胞自我吞噬以维持循环与稳态的过程,对错误折叠或聚集的蛋白质进行降解,以更新受损或过多细胞器^[47]。研究表明,自噬和溶酶体功能障碍可直接导致 AD^[48]、PD^[49]、HD^[50]、ALS^[51] 等神经退行性疾病。在 AD 患者中,AD 相关基因的突变会编码具有自噬功能的蛋白,控制自噬的重要信号通路哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)被增强,会导致自噬水平较低,增加了 AD 细胞和动物模型中细胞内和细胞外的 Aβ 负荷^[48];在 PD 患者中,错误折叠的 α - 突触核蛋白和 tau 蛋白大量聚

集,α - 突触核蛋白作为自噬货物,可导致自噬溶酶体受损,从而抑制自噬^[52];在 HD 患者中,谷氨酰胺重复序列的扩增会导致有毒蛋白的聚集,这些聚集体异常诱导自噬或抑制自噬作用^[53];在 ALS 患者中,编码肉瘤融合蛋白(FUS)、编码 TAR DNA 结合蛋白 43(TDP43)和编码超氧化物歧化酶 1(SOD1)突变可导致疾病,其蛋白产物及 UBQLN2 已被鉴定为自噬货物^[54]。可见,异常蛋白参与调节自噬的各种途径。无论是毒性作用还是保护作用,自噬可视为攻克神经退行性疾病的潜在靶点,通过调节自噬可促进聚集蛋白的清除,并减少神经元的损伤和丢失^[55]。

2.2 维生素 K 与蛋白聚集及自噬调控

ALAM 等^[56]运用各种生物研究方法和成像工具发现,维生素 K₃ 的抗纤维活性及其对蛋清溶菌酶(HeWL)和 Aβ42 肽淀粉样蛋白形成动力学的影响,通过分别与蛋白水解区和聚集区相互作用呈剂量依赖来抑制 HeWL 和 Aβ42 的纤维形成。细胞实验证实,维生素 K₃ 可对淀粉样蛋白诱导的细胞毒性发挥神经保护作用,使聚集转变为无毒聚集,具有降低人类神经元细胞系细胞毒性的有益作用。HUY 等^[57]的研究表明,维生素 K₃ 类似物能延缓 Aβ 从无规则卷曲到 β - 折叠的二级结构转换,减弱对细胞膜的破坏能力,个别类似物还能减少活性氧(ROS)的生成,故维生素 K₃ 类似物或许可作为 AD 患者抗淀粉样蛋白聚集的有效药物。LIN 等^[34]研究发现,维生素 K₂ 显著降低了 AD 转基因果蝇的 Aβ42 水平,进一步研究维生素 K₂ 对自噬相关基因的影响,发现维生素 K₂ 增加了自噬标志物 LC3 II / LC3 I 和 Beclin1 的比率,并降低了 p62 水平,而 p62 水平的升高可反映溶

表 1 维生素 K 影响神经退行性疾病的临床研究

Tab. 1 Clinical researches on the effect of vitamin K on neurodegenerative diseases

第一作者及发表年份	研究人群	分析方法	结果
KIELY ^[24] 等 2020	爱尔兰老年人	统计分析摄入膳食和血清中维生素 K 与简易精神状态量表(MMSE)评分和炎症因子间的关系	认知能力较好的人群中发现膳食叶绿醌的水平显著更高;较高水平的炎症也与认知能力差有关
AZUMA ^[25] 等 2021	社区居住老年人	统计分析 MMSE 评分与血清中维生素 K 不足标志物羧化不足骨钙素用 ucOC 评估的维生素 K 不足与社区老年人群认知障碍显著相关(ucOC)浓度的相关性	用 ucOC 评估的维生素 K 不足与社区老年人群认知障碍显著相关
PRESSE ^[26] 等 2008	早期阿尔茨海默病(AD)患者和健康受试者	统计分析 MMSE 评分、维生素 K 膳食摄入量与研究人群间的相关性	早期 AD 患者的维生素 K 膳食摄入量显著低于健康参与者,调整摄入量后仍有差异
CHOUET ^[27] 2015	65 岁以上老年人	统计分析维生素 K 膳食摄入量与 MMSE 和表额颞行为评定量表(FBRS)评分间的相关性	增加叶绿醌膳食摄入量与老年人更好的认知和行为间存在临床和统计学上的显著关联
CAMACHO - BARCIA ^[28] 2022	超重 / 肥胖的代谢综合征地中海老年人	统计分析维生素 K 膳食摄入量与 MMSE、时钟绘制测试量表(CDT)、韦氏成人智力量表Ⅲ - 数字跨度(WAIS Ⅲ - DS)、语言流利度测试量表(VF)和小径制作测试量表(TMT)评分间的相关性	在地中海老年人中,增加维生素 K 的膳食摄入量与更好的认知功能评分有关
YU ^[29] 等 2020	帕金森病(PD)患者和健康受试者	统计分析血清维生素 K ₂ 水平与研究人群的相关性	维生素 K ₂ 的含量与年龄无显著关系,但与 PD 本身有显著关系,且患者维生素 K ₂ 水平随 PD 的发展而降低
LASEMI ^[30] 2018	多发性硬化症(MS)患者和健康受试者	酶联免疫吸附试验(ELISA)法测量 MS 患者与对照组的血清维生素 K ₂ 水平	MS 患者的维生素 K ₂ 水平远低于对照组

表 2 维生素 K 影响神经退行性疾病的细胞 / 动物研究

Tab. 2 Cell / animal researches on the effect of vitamin K on neurodegenerative diseases

第一作者及发表年份	方法	结果
CHATTERJEE 等 ^[31] 2023	采用氯化铝介导的 AD 模型小鼠,研究接受或不接受维生素 K ₂ 治疗的小鼠行为与促炎、氧化和脑组织病理学变化	维生素 K ₂ 可部分逆转氯化铝介导的认知能力下降,增加海马乙酰胆碱和髓过氧化物酶活性,同时减少氧化应激、神经炎症和 β 淀粉样蛋白 (A β) 沉积
MIAO 等 ^[32] 2017	研究维生素 K ₂ 治疗麻醉加手术小鼠的行为学,测量小鼠海马神经突触后密度、突触素和三磷酸腺苷 (ATP) 的水平	维生素 K ₂ 可减轻麻醉、手术引起的 ATP 减少及 Barnes 迷宫探针测试中较长的逃避潜伏期和距离
YU 等 ^[33] 2020	采用生化方法测量大脑皮层和海马中 tau 蛋白、磷酸化 tau 蛋白、Nuak1、ATP 浓度及线粒体代谢的含量	维生素 K ₂ 可减弱七氟醚诱导的新生小鼠 tau 磷酸化和认知功能障碍
LIN 等 ^[34] 2021	AD 转基因果蝇模型,用维生素 K ₂ 治疗,检测脑部 A β 42 水平。采用实时荧光定量聚合酶链式反应 (PCR) 法和免疫印迹 (Western blot) 法分析自噬相关基因和线粒体复合物 I 的核心亚基 NDUFS3	维生素 K ₂ 可能通过激活自噬和拯救线粒体功能障碍来保护 A β 42 诱导的神经毒性
JOSEY 等 ^[35] 2013	使用 HT22 神经元细胞系评估维生素 K 及其衍生物的作用	维生素 K ₂ 和衍生物可能通过影响磷酸甘油酸变位酶 5 (PGAM5) - Drp1 线粒体死亡信号通路来防止损伤条件下线粒体功能的失调
VOS 等 ^[36] 2012	维生素 K ₂ (MK - 4) 对影响线粒体功能的不同模型的影响,评估飞行水平和神经元线粒体膜电位 (Ψ_m)	维生素 K ₂ 在许多影响线粒体功能的条件下挽救了线粒体缺陷,有效改善成年 PTEN 诱导假定激酶 1 (PINK1) 和 parkin 突变果蝇的全身运动缺陷
YU 等 ^[37] 2016	小胶质细胞系 (BV2) 暴露于鱼藤酮中,比较有无维生素 K ₂ (MK - 4) 处理的线粒体膜电位、活性氧 (ROS) 水平,以及免疫荧光法或 Western blot 法测定的变化,并评估细胞活力	维生素 K ₂ (MK - 4) 可能是通过 ROS - p38 - 核因子 - κ B (NF - κ B) 途径抑制鱼藤酮诱导的小胶质细胞活化,并恢复了线粒体膜电位
TOKI 等 ^[38] 2022	用复合物 I, II 抑制剂和解偶联剂处理 NIH / 3T3 细胞,比较有无维生素 K ₂ (MK - 4) 及其衍生物处理对细胞死亡和线粒体功能的影响	维生素 K ₂ (MK - 4) 及其衍生物对呼吸链复合物 I, II 抑制剂和解偶联剂诱导的细胞死亡具有部分抑制作用,并抑制线粒体中 ROS 的产生
YANG 等 ^[39] 2020	测定维生素 K ₂ (MK - 7) 对缺氧原代星形胶质细胞的影响,测定 ROS, ATP, Gas 及相关炎症因子的水平	维生素 K ₂ (MK - 7) 可通过抑制线粒体功能障碍和促炎细胞因子的表达,保护星形胶质细胞免受缺氧诱导的细胞毒性
LI 等 ^[40] 2003	用或不用维生素 K 处理处于谷胱甘肽耗竭的未成熟原代神经元和发育中的少突胶质细胞,观察细胞的存活情况	维生素 K 不能防止胱氨酸剥夺引起的细胞内谷胱甘肽的消耗,但可完全阻止自由基积累和细胞死亡
LI 等 ^[41] 2009	用或不用维生素 K 挽救花生四烯酸处理的发育中少突细胞,测定 ROS 和 12 - 脂加氧酶 (12 - LOX) 含量	维生素 K 通过阻断 12 - LOX 的激活来防止花生四烯酸诱导的少突细胞氧化损伤
HADIPOUR 等 ^[42] 2020	用或不用维生素 K ₂ 预处理 PC12 细胞,并暴露于 A β 或 H ₂ O ₂ 。研究维生素 K ₂ 在 PC12 细胞中的保护作用、抗氧化作用和抗凋亡作用	维生素 K ₂ 降低了 p38 促分裂原活化的蛋白激酶 (p38 MAPK) 的磷酸化,ROS 的产生,增加了 β - 分泌酶和 γ - 分泌酶的活性;可能通过减少 B 淋巴瘤 2 基因相关 X 蛋白 (Bax)、剪切胱天蛋白酶 3 (cleaved caspase - 3)、DNA 修复酶 (PARP)、B 淋巴瘤 2 基因 (Bcl - 2) 的增加来减少细胞凋亡
HUANG 等 ^[43] 2021	用或不用维生素 K 处理 β - CTF / C6 细胞,研究对 A β 细胞毒性的保护作用	维生素 K ₂ 通过激活磷脂酰肌醇 - 3 - 激酶 / 丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶 / Bad (PI3K / AKT / Bad) 信号通路和抑制 caspase - 3 介导的细胞凋亡,保护神经细胞免受 A β 毒性
SAPUTRA 等 ^[44] 2019	用或不用维生素 K ₂ (MK - 4) 预处理 MG6 细胞,暴露于脂多糖 (LPS) 下,研究相关机制	维生素 K ₂ (MK - 4) 可控制 LPS 诱导的 MG6 小鼠小胶质细胞衍生细胞的炎性反应,显著抑制 NF - κ B 的磷酸化和易位到细胞核
ELKATTAWY 等 ^[45] 2022	给自然衰老 17 个月的大鼠服用维生素 K ₂ ,检测功能、行为、生化和组织病理学	维生素 K ₂ 通过调节 NOD 样蛋白受体 3 / 胱天蛋白酶 - 1 / 核呼吸因子 2 (NLRP3 / caspase - 1 / Nrf - 2) 信号来减弱衰老相关的炎症信号传导变化

酶功能障碍。可见,维生素 K₂ 可上调自噬基因的表达,有助于清除 A β ,从而减弱 A β 诱导的神经毒性。

3 维生素 K 与线粒体功能

3.1 线粒体功能障碍

线粒体是产生三磷酸腺苷 (ATP) 的主要场所,线粒体功能障碍与 PD 和 ALS 有一定联系^[58]。线粒体不仅是 ROS 的主要来源,也是其主要的清除“工具”。线粒体功能障碍会导致 ROS 的产生和消除间的不平衡,从而产生氧化应激^[59],破坏神经元的生存环境。在有毒制剂的

作用下,线粒体相关的基因突变引起线粒体电子传递链失败而出现功能障碍,会导致氧化应激的增加、细胞内钙离子的积累、能量产生降低等,最终导致神经元损伤和死亡^[60]。在神经系统中,由于神经元的高代谢率、低水平的抗氧化和低再生能力,特别依赖于线粒体功能的稳定,故在许多神经退行性疾病的病理过程中都起到关键作用。如在 AD 患者的大脑中可发现各种过氧化产物、氧化修饰的蛋白、DNA 氧化损伤水平升高。遗传性和散发性的神经退行性疾病都不可避免地伴随着

一个或多个关键的线粒体过程功能障碍。

3.2 维生素 K 影响线粒体功能的机制

维生素 K 能改善线粒体功能障碍,使其成为一种很有前途的神经退行性疾病新疗法。磷酸甘油酸变位酶 5 (PGAM5) 是一种线粒体丝氨酸 / 苏氨酸磷酸酶,在多个细胞的死亡途径中为关键信号蛋白^[61],可在 Ser - 637 处招募并去磷酸化动力相关蛋白 1 (Drp1) 而促进线粒体断裂;可在应激条件下通过稳定 PTEN 诱导假定激酶 1 (PINK1) 或与 LC3 相互作用来调节线粒体自噬,抑制 PGAM5 能防止体外细胞死亡,并在体内提供神经保护^[62]。JOSEY 等^[35]研究发现,当神经元暴露于高水平的谷氨酸时,丝氨酸残基 637 位的 Drp1 磷酸化水平显著降低;添加维生素 K₂ 或其衍生物时,可完全阻止去磷酸化,提示维生素 K₂ 及其衍生物可通过影响 PGAM5 - Drp1 线粒体死亡信号通路,起到防止线粒体功能障碍的作用。VOS 等^[36]从 PINK1 (线粒体激酶) 着手,通过给 PINK1 或 Parkin 突变的果蝇食用维生素 K₂,使 PINK1 导致线粒体功能低效的情况被逆转,改善了线粒体中的电子传输,减少电子传递链产生的超氧化物,有助于维持正常的 ATP 生产。LIN 等^[34]研究发现,转基因果蝇 AD 模型中,维生素 K₂ 可升高 NDUFS3 和 ATP 的表达水平,直接影响线粒体氧化呼吸链的电子传递,表明维生素 K₂ 对线粒体有保护作用。此外,维生素 K₂ 的抗炎和抗氧化作用对线粒体引起的氧化应激也有重要意义,能防止线粒体中过量的 ROS 产生,恢复大脑中 ROS 和抗氧化间的平衡^[17]。YU 等^[37]的研究表明,维生素 K₂ (MK - 4) 通过恢复线粒体膜电位,对鱼藤酮诱导的小胶质细胞活化具有抑制作用,从而减少 ROS 的产生,抑制核因子 - κ B (NF - κ B) 活化,表明维生素 K₂ 具有抗氧化作用。维生素 K₂ (MK - 4) 及其衍生物抑制呼吸链复合物 I 和 II 抑制剂及解偶联剂诱导的细胞死亡,鱼藤酮诱导的内在辅酶 Q9 (CoQ9) 降低,线粒体中 ROS 的产生^[38]。有研究发现,维生素 K₂ (MK - 7) 可抑制缺氧所诱导的 ROS 产生,增强缺氧星形胶质细胞的 ATP 生成^[39],发挥抗氧化作用。这些研究都表明,维生素 K 及其衍生物可通过维持基质金属蛋白酶 (MMP), ROS, CoQ9 水平,以减轻线粒体功能障碍,可能是治疗神经退行性疾病的良好候选药物。

4 维生素 K 与氧化应激

4.1 氧化应激的发生

氧是需氧生物存活的基本条件,也是有害物质 ROS 的前体^[63]。氧化应激是细胞氧化与抗氧化失衡导致的应激损伤状态。由于过氧化氢和含氧自由基如羟基和超氧自由基的过度形成而造成的氧化应激^[64],被

认为是多种脑部疾病中细胞死亡的原因,包括缺血、AD、PD 等疾病。氧化损伤、线粒体功能障碍、氧化蛋白积累、炎症和蛋白质清除障碍构成了复杂的相互交织的病理现象,共同导致神经元死亡^[65]。谷氨酸、胱氨酸剥夺、高半胱氨酸均可通过消耗细胞内谷胱甘肽,而对未成熟神经元和少突胶质细胞造成氧化损伤。以 PD 为例,在发病过程中,氧反应性物质的产生通过脂质过氧化、蛋白质氧化和 DNA 氧化来破坏黑质。提示主要由大脑铁含量的变化、线粒体功能障碍、单胺氧化酶激活,甚至抗氧化防御系统的变化引起^[66]。

4.2 维生素 K 影响氧化应激的机制

LI 等^[40]的研究表明,维生素 K₁ 和维生素 K₂ (MK - 4) 在低浓度下,可以浓度依赖性方式阻断由各种方法诱导的细胞死亡,可防止少突胶质细胞前体和原代皮层神经元中由谷胱甘肽耗竭引起的氧化性细胞死亡,并阻止 ROS 的产生。花生四烯酸代谢是缺血再灌注过程中 ROS 生成的潜在来源,维生素 K 阻断 12 - 脂氧合酶 (12 - LOX) 的激活,并阻止花生四烯酸刺激的少突胶质细胞前体中 ROS 的积累,防止花生四烯酸诱导的对少突胶质细胞前体的氧化损伤^[41],对保护神经元具有重要作用。YU 等^[37]的研究表明,维生素 K₂ 能显著抑制 BV2 细胞中鱼藤酮诱导的小胶质细胞中 ROS 的产生。HADIPOUR 等^[42]研究了维生素 K₂ 对暴露于 A β ₁₋₄₂ 和 H₂O₂ 的 PC12 细胞的保护作用,同样证明维生素 K₂ 可降低 ROS 水平,增加谷胱甘肽含量,还能降低 p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 的比率,减少细胞死亡。维生素 K₂ 还可通过降低 B 淋巴细胞瘤 2 基因相关 X 蛋白与 B 淋巴细胞瘤 2 基因 (Bax / Bcl - 2) 比率,减少细胞色素 C 的释放,并最终激活 caspase - 3,导致 DNA 修复酶 (PARP) 切割减少,从而减少 A β ₁₋₄₂ 和 H₂O₂ 诱导的细胞凋亡^[42],表明维生素 K₂ 可能是通过抑制 p38 MAPK 途径来减少 AD 进展,提示维生素 K₂ 可能是治疗 AD 有价值的候选物。HUANG 等^[43]根据淀粉样蛋白 - β 级联假说研究维生素 K₂ 对 A β 细胞毒性的保护作用,通过使用 β - CTF - C99 / C6 细胞模型,发现添加维生素 K₂ 可减少 ROS 形成,还可能通过谷氨酸残基的羧化激活 Gas6,激活的 Gas6 可能通过 Axl 受体激活 PI3K / AKT / Bad 信号通路,并保护细胞免受 caspase - 3 介导的细胞凋亡。

5 维生素 K 对神经炎症的影响

5.1 神经炎症的发生

慢性神经炎症与 AD, PD, ALS 等神经退行性疾病的进展有关^[67]。炎症机制是高度互动的,通常炎症研究与细胞因子、补体、趋化因子、生长因子、氧化应激、线

粒体功能、小胶质细胞活化、星形胶质细胞反应等领域有关。如胶质细胞可对大脑产生保护性或退化性影响,在胶质细胞激活和炎性信号之间微妙的平衡是维持健康的大脑所必需的。小胶质细胞作为大脑组织的巨噬细胞^[68],对正常的大脑发育和功能稳态必不可少,如突触的保护、细胞碎片的吞噬、调节中枢神经系统的先天免疫反应等。小胶质细胞在健康的大脑中释放多种神经营养因子^[69],促进神经细胞存活。大脑在感染、损伤等情况下,若刺激发生不断,小胶质细胞会被过度激活,从而释放促炎物质和有毒产物,包括ROS、一氧化氮和细胞因子^[70],导致蛋白和神经元碎片吞噬失效;代谢紊乱会加速神经炎症的进程,导致神经元功能障碍、损伤和损失^[71]。星形胶质是脑内含量最多的胶质细胞,在神经炎症的致病过程中起到一定作用。一方面,激活星形胶质细胞可产生大量炎性因子,对神经元起到损伤作用;另一方面,星形胶质细胞可改变血脑屏障的通透性,使外周免疫细胞进入脑组织中,参与炎性反应,从而引起损伤^[72]。以AD为例,A β 的沉积、神经原纤维缠结和神经变性是AD大脑中最可能的炎性来源^[73],AD患者大脑中损伤的神经元及A β 沉积物和神经原纤维缠结可刺激炎症,引发小胶质细胞的慢性激活,导致细胞不断产生炎性细胞因子和趋化因子;炎性细胞因子和趋化因子维持已启动细胞的活化^[74],下调A β 降解酶的表达,在减少A β 降解的同时增加A β 的产生。A β 同时可诱导小胶质细胞的激活和神经炎症的产生,使这种往复的过程形成一种恶性循环^[70],过度活化可导致神经元的损伤,从而引发疾病。相似的机制也存在于PD和HD中,可见,维生素K对神经炎症的发生起重要作用。

5.2 维生素K影响神经炎症的机制

维生素K对炎性细胞因子产生的潜在影响机制尚不清楚,但近年也出现不少针对性研究,其中出现了不少有关维生素K₂(MK-4)影响NF- κ B信号通路的研究。在基于tau蛋白所构建的AD模型小鼠中,抑制小胶质细胞NF- κ B的信号通路可使免疫细胞脱离炎性状态,改善小鼠的学习和记忆能力^[75]。SAPUTRA等^[44]将来源于小鼠小胶质细胞的MG6细胞暴露于脂多糖(LPS)中,发现经过维生素K₂(MK-4)预处理的MG6细胞可抑制NF- κ B信号传导及炎性细胞因子TNF- α 、IL-1 β 、IL-6的产生,且可降低p65的磷酸化水平,表明维生素K₂(MK-4)通过抑制NF- κ B信号通路来减少小胶质细胞引起的炎性反应。YU等^[37]在鱼藤酮处理的BV2小胶质细胞中发现,维生素K₂能抑制炎性细胞因子的表达和释放,以及NF- κ B,p38,caspase-1的激活,通过抑制BV2细胞的炎性介质分泌,从而保护

SH-SY5Y细胞。YANG等^[39]通过建立星形胶质细胞缺氧模型发现,维生素K₂(MK-7)可逆转大鼠星形胶质细胞中炎性细胞因子的上调,当细胞在正常和缺氧条件下培养,用维生素K₂(MK-7)预处理的细胞表现出缺氧诱导的IL-6和TNF- α 表达水平降低。另有研究表明,维生素K₂(MK-7)通过抑制NOD样受体蛋白3(NLRP3)炎性小体的激活,上调核呼吸因子-2(Nrf-2)的表达,抑制caspase-1介导的IL-1 β 激活,也能使IL-6和TNF- α 表达水平降低,从而抑制大鼠额叶皮层和海马的炎性变化^[45]。这些研究都表明,维生素K₂(MK-7)可能具有减少神经炎症的潜力。

6 维生素K与铁死亡

6.1 铁死亡

铁死亡是一种独特的铁依赖性非凋亡细胞死亡,由游离铁产生的活性物质氧化产生的脂质氢过氧化物诱导^[76]。在大脑中,铁死亡的过程会涉及脑内铁积累、谷胱甘肽消耗及脂质过氧化,从而引发一系列不良事件,包括炎性激活、神经递质氧化、胶质细胞失调、痴呆等一系列神经系统病变。如AD患者大脑中可检测到类似的铁死亡特征,包括铁代谢异常,谷氨酸介导的兴奋性毒性和脂质过氧化物的积累^[77]。APP/PS1小鼠星形胶质细胞中铁调素表达的增加可改善认知能力,并减少皮层和海马体中A β 斑块的形成^[78]。铁死亡是ALS中运动神经元退化的一个促成因素。谷胱甘肽过氧化物酶4(GPX4)的耗竭和铁死亡的发生,与Nrf-2信号传导受损及谷胱甘肽合成和铁结合蛋白的表达失调有关^[79-80]。

6.2 维生素K影响铁死亡的机制

MISHIMA等^[81]研究发现,维生素K的还原形式VKH拥有强大的抗铁性活性,可防止脂质过氧化及谷氨酸诱导的神经元铁死亡。虽未见神经退行性疾病相关研究,但有研究发现,维生素K在对蛛网膜下腔出血(SAH)引起的神经元铁死亡具有保护作用。通过观察神经元线粒体形态结构发现,维生素K₂(MK-4)能改善血红蛋白刺激后引起的部分膜破裂,线粒体嵴减少/缺失,线粒体空泡化。维生素K₂(MK-4)处理组的铁死亡标记基因环加氧酶2(PTGS2)和NOX1的mRNA水平显著降低,铁死亡的关键蛋白溶质载体家族7成员11(SLC7A11)和GPX4表达水平升高,并证实维生素K₂(MK-4)通过激活沉默信息调节因子1(SIRT1),上调二氢乳清酸脱氢酶(DHODH)来减弱SAH后的铁死亡。铁死亡与神经退行性疾病的病理生理学相关,提示维生素K可能影响上述病理生理过程。

7 结语与展望

维生素K作为一种多功能营养素,在神经系统疾病

中的作用易被忽视,可能通过激活自噬、减少A β 诱导的细胞凋亡、抑制氧化应激、逆转小胶质细胞活化、抑制神经炎症、挽救铁死亡等多种机制改善神经元。蛋白质错误折叠、线粒体功能障碍、氧化应激、神经炎症、铁死亡等因素并非独立存在、互不干涉,而是相互关联又可互为因果。本研究结果表明,维生素K治疗神经退行性疾病的机制由多种通路共同作用,其能抑制p38 MAPK酶途径,NF- κ B信号传导,NLRP3炎性小体激活,使ROS的产生减少,IL-6和TNF- α 等炎性细胞因子表达水平降低,从而抑制炎症反应的发生;还可通过上调负责激活自噬基因的表达,激活PI3K/AKT/Bad信号通路等途径改善线粒体功能障碍,减轻蛋白聚集导致的神经毒性,从而减少细胞凋亡。维生素K强大的抗铁性,可能成为与铁死亡有关神经退行性疾病的新治疗策略。虽然神经性疾病的病因尚未得到准确证实,但由目前研究进展可知,维生素K的确能影响神经退行性疾病或改善其病理现象。这种天然维生素的保护性和强效功效,以及其未确定的临床副作用,使维生素K可能成为一种预防、延缓和治疗神经退行性疾病的潜在药物。

参考文献

- [1] HARA K, AKIYAMA Y, NAKAMURA T, et al. The inhibitory effect of vitamin K₂ (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain[J]. Bone, 1995, 16(2): 179 - 184.
- [2] SHI J, ZHOU SL, KANG L, et al. Evaluation of the antitumor effects of vitamin K (2) (menaquinone - 7) nanoemulsions modified with sialic acid - cholesterol conjugate[J]. Drug Deliv Transl Res, 2018, 8(1): 1 - 11.
- [3] ROUMELIOTIS S, DOUNOUSHI E, SALMAS M, et al. Vascular Calcification in Chronic Kidney Disease: The Role of Vitamin K - Dependent Matrix Gla Protein [J]. Front Med (Lausanne), 2020, 7: 154.
- [4] BOOTH SL. Roles for vitamin K beyond coagulation[J]. Annu Rev Nutr, 2009, 29: 89 - 110.
- [5] ALISI L, CAO R, DE ANGELIS C, et al. The Relationships Between Vitamin K and Cognition: A Review of Current Evidence[J]. Front Neurol, 2019, 10: 239.
- [6] FERLAND G. Vitamin K, an emerging nutrient in brain function[J]. Biofactors, 2012, 38(2): 151 - 157.
- [7] 邹志强. 维生素K₂的研究进展[J]. 中国骨质疏松杂志, 2005, 11(3): 389 - 392.
- [8] CHOU CJ, INKS ES, JOSEY BJ. Vitamin K: a structural basis for the design of novel neuroprotective agents? [J]. Future Medicinal Chemistry, 2013, 5(8): 857 - 860.
- [9] IVANOVA D, ZHELEV Z, GETSOV P, et al. Vitamin K: Redox - modulation, prevention of mitochondrial dysfunction and anti-cancer effect[J]. Redox Biol, 2018, 16: 352 - 358.
- [10] FERLAND G, DOUCET I, MAINVILLE D. Phylloquinone and Menaquinone - 4 Tissue Distribution at Different Life Stages in Male and Female Sprague - Dawley Rats Fed Different VK Levels Since Weaning or Subjected to a 40% Calorie Restriction since Adulthood[J]. Nutrients, 2016, 8(3): 141.
- [11] SHAFIT - ZAGARDO B, GRUBER RC, DUBOIS JC. The role of TAM family receptors and ligands in the nervous system: from development to pathobiology[J]. Pharmacol Ther, 2018, 188: 97 - 117.
- [12] SHANKAR SL, O'GUIN K, KIM M, et al. Gas6 / Axl signaling activates the phosphatidylinositol 3 - kinase / Akt1 survival pathway to protect oligodendrocytes from tumor necrosis factor alpha - induced apoptosis [J]. J Neurosci, 2006, 26 (21) : 5638 - 5648.
- [13] YAGAMI T, UEDA K, ASAKURA K, et al. Gas6 rescues cortical neurons from amyloid beta protein - induced apoptosis[J]. Neuropharmacology, 2002, 43(8): 1289 - 1296.
- [14] YAGAMI T, UEDA K, ASAKURA K, et al. Effect of Gas6 on secretory phospholipase A (2) - II A - induced apoptosis in cortical neurons[J]. Brain Res, 2003, 985(2): 142 - 149.
- [15] SHANKAR SL, O'GUIN K, CAMMER M, et al. The Growth Arrest - Specific Gene Product Gas6 Promotes the Survival of Human Oligodendrocytes via a Phosphatidylinositol 3 - Kinase - Dependent Pathway [J]. The Journal of Neuroscience, 2003, 23(10): 4208 - 4218.
- [16] GROMMES C, LEE CYD, WILKINSON BL, et al. Regulation of Microglial Phagocytosis and Inflammatory Gene Expression by Gas6 Acting on the Axl / Mer Family of Tyrosine Kinases[J]. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 2007, 3(2): 130 - 140.
- [17] ZHONG ZH, WANG YM, GUO H, et al. Protein S protects neurons from excitotoxic injury by activating the TAM receptor Tyro3 - phosphatidylinositol 3 - kinase - Akt pathway through its sex hormone - binding globulin - like region [J]. J Neurosci, 2010, 30(46): 15521 - 15534.
- [18] FERNÁNDEZ - FERNÁNDEZ L, BELLIDO - MARTÍN L, GARCÍA DE FRUTOS P. Growth arrest - specific gene 6 (GAS6). An outline of its role in haemostasis and inflammation[J]. Thromb Haemost, 2008, 100(4): 604 - 610.
- [19] FERLAND G. Vitamin K and the nervous system: an overview of its actions[J]. Adv Nutr, 2012, 3(2): 204 - 212.
- [20] BARTKE N, HANNUN YA. Bioactive sphingolipids: metabolism and function [J]. Journal of Lipid Research, 2009, 50 Suppl(Suppl): S91 - S96.
- [21] MOVSESYAN VA, YAKOVLEV AG, DABAGHYAN EA, et al. Ceramide induces neuronal apoptosis through the caspase - 9 / caspase - 3 pathway [J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2002, 299(2): 201 - 207.
- [22] PICCININI M, SCANDROGLIO F, PRIONI S, et al. Deregulated sphingolipid metabolism and membrane organization in

- neurodegenerative disorders[J]. *Mol Neurobiol*, 2010, 41(2/3): 314 – 340.
- [23] ALLISON AC. The possible role of vitamin K deficiency in the pathogenesis of Alzheimer's disease and in augmenting brain damage associated with cardiovascular disease [J]. *Med Hypotheses*, 2001, 57(2): 151 – 155.
- [24] KIELY A, FERLAND G, OULIASS B, et al. Vitamin K status and inflammation are associated with cognition in older Irish adults[J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(8): 591 – 599.
- [25] AZUMA K, OSUKA Y, KOJIMA N, et al. Association of Vitamin K Insufficiency with Cognitive Dysfunction in Community – Dwelling Older Adults[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 811831.
- [26] PRESSE N, SHATENSTEIN B, KERGOAT MJ, et al. Low vitamin K intakes in community – dwelling elders at an early stage of Alzheimer's disease [J]. *J Am Diet Assoc*, 2008, 108(12): 2095 – 2099.
- [27] CHOUET J, FERLAND G, FEART C, et al. Dietary Vitamin K Intake Is Associated with Cognition and Behaviour Among Geriatric Patients: The CLIP Study[J]. *Nutrients*, 2015, 7(8): 6739 – 6750.
- [28] CAMACHO – BARCIAL, GARCÍA – GAVILÁN J, MARTÍNEZ – GONZÁLEZ MA, et al. Vitamin K dietary intake is associated with cognitive function in an older adult Mediterranean population[J]. *Age Ageing*, 2022, 51(2): afab246.
- [29] YU YX, YU XD, CHENG QZ, et al. The association of serum vitamin K₂ levels with Parkinson's disease: from basic case – control study to big data mining analysis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(16): 16410 – 16419.
- [30] LASEMI R, KUNDI M, MOGHADAM NB, et al. Vitamin K₂ in multiple sclerosis patients [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2018, 130(9/10): 307 – 313.
- [31] CHATTERJEE K, MAZUMDER PM, BANERJEE S. Vitamin K₂ protects against aluminium chloride – mediated neurodegeneration[J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5): 2675 – 2684.
- [32] MIAO HH, DONG YL, ZHANG YY, et al. Anesthetic Isoflurane or Desflurane Plus Surgery Differently Affects Cognitive Function in Alzheimer's Disease Transgenic Mice[J]. *Molecular Neurobiology*, 2017, 55(7): 5623 – 5638.
- [33] YU Y, YANG YY, TAN H, et al. Tau Contributes to Sevoflurane – Induced Neurocognitive Impairment in Neonatal Mice[J]. *Anesthesiology*, 2020, 133(3): 595 – 610.
- [34] LIN XH, WEN XY, WEI ZW, et al. Vitamin K₂ protects against Abeta42 – induced neurotoxicity by activating autophagy and improving mitochondrial function in *Drosophila* [J]. *Neuroreport*, 2021, 32(6): 431 – 437.
- [35] JOSEY BJ, INKS ES, WEN XJ, et al. Structure – activity relationship study of vitamin K derivatives yields highly potent neuroprotective agents [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(3): 1007 – 1022.
- [36] 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.
- [37] YU YX, LI YP, GAO F, et al. Vitamin K₂ suppresses rotenone – induced microglial activation *in vitro* [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2016, 37(9): 1178 – 1189.
- [38] TOKI E, GOTO S, SETOBUCHI S, et al. Delivery of the reduced form of vitamin K₂₍₂₀₎ to NIH / 3T3 cells partially protects against rotenone induced cell death [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 19878.
- [39] YANG RY, PAN JY, CHEN Y, et al. Menaquinone – 7 protects astrocytes by regulating mitochondrial function and inflammatory response under hypoxic conditions [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(19): 10181 – 10193.
- [40] LI JR, LIN JC, WANG H, et al. Novel Role of Vitamin K in Preventing Oxidative Injury to Developing Oligodendrocytes and Neurons[J]. *The Journal of Neuroscience*, 2003, 23(13): 5816 – 5826.
- [41] LI JR, WANG H, ROSENBERG PA. Vitamin K prevents oxidative cell death by inhibiting activation of 12 – lipoxygenase in developing oligodendrocytes [J]. *J Neurosci Res*, 2009, 87(9): 1997 – 2005.
- [42] HADIPOUR E, TAYARANI – NAJARAN Z, FEREIDONI M. Vitamin K₂ protects PC12 cells against Aβ₍₁₋₄₂₎ and H₂O₂ – induced apoptosis via p38 MAP kinase pathway[J]. *Nutr Neurosci*, 2020, 23(5): 343 – 352.
- [43] HUANG SH, FANG ST, CHEN YC. Molecular Mechanism of Vitamin K₂ Protection against Amyloid – β – Induced Cytotoxicity[J]. *Biomolecules*, 2021, 11(3): 423.
- [44] SAPUTRA WD, AOYAMA N, KOMAI M, et al. Menaquinone – 4 Suppresses Lipopolysaccharide – Induced Inflammation in MG6 Mouse Microglia – Derived Cells by Inhibiting the NF – kappaB Signaling Pathway[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(9): 2317.
- [45] ELKATTAWY HA, GHONEIM FM, ELADL MA, et al. Vitamin K₂ (Menaquinone – 7) Reverses Age – Related Structural and Cognitive Deterioration in Naturally Aging Rats [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2022, 11(3): 514.
- [46] CROCE KR, YAMAMOTO A. A role for autophagy in Huntington's disease[J]. *Neurobiol Dis*, 2019, 122: 16 – 22.
- [47] ZHUANG XX, WANG SF, TAN Y, et al. Pharmacological enhancement of TFEB – mediated autophagy alleviated neuronal death in oxidative stress – induced Parkinson's disease models[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(2): 128.
- [48] LUO RC, SU LY, LI GY, et al. Activation of PPARα – mediated autophagy reduces Alzheimer disease – like pathology and cognitive decline in a murine model [J]. *Autophagy*, 2020, 16(1): 52 – 69.
- [49] TU HY, YUAN BS, HOU XO, et al. α – synuclein suppresses microglial autophagy and promotes neurodegeneration in a

- mouse model of Parkinson's disease [J]. *Aging Cell*, 2021, 20(12):e13522.
- [50] FOX LM, KIM K, JOHNSON CW, et al. Huntington's Disease Pathogenesis is Modified *in vivo* by *Alfy* / *Wdfy3* and Selective Macroautophagy [J]. *Neuron*, 2020, 105(5):813 – 821. e6.
- [51] BARMADA SJ, SERIO A, ARJUN A, et al. Autophagy induction enhances TDP43 turnover and survival in neuronal ALS models [J]. *Nat Chem Biol*, 2014, 10(8):677 – 685.
- [52] CUERVO AM, STEFANIS L, FREDENBURG R, et al. Impaired degradation of mutant alpha – synuclein by chaperone – mediated autophagy [J]. *Science*, 2004, 305(5688):1292 – 1295.
- [53] CROCE KR, YAMAMOTO A. Dissolving the Complex Role Aggregation Plays in Neurodegenerative Disease [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(5):1061 – 1069.
- [54] GRIFFEY CJ, YAMAMOTO A. Macroautophagy in CNS health and disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23(7):411 – 427.
- [55] MENZIES FM, FLEMING A, CARICASOLE A, et al. Autophagy and Neurodegeneration: Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Opportunities [J]. *Neuron*, 2017, 93(5):1015 – 1034.
- [56] ALAM P, CHATURVEDI SK, SIDDIQI MK, et al. Vitamin K₃ inhibits protein aggregation: Implication in the treatment of amyloid diseases [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:26759.
- [57] HUY PD, YU YC, NGO ST, et al. *In silico* and *in vitro* characterization of anti – amyloidogenic activity of vitamin K₃ analogues for Alzheimer's disease [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1830(4):2960 – 2969.
- [58] FAIRLEY LH, WONG JH, BARRON AM. Mitochondrial Regulation of Microglial Immunometabolism in Alzheimer's Disease [J]. *Front Immunol*, 2021, 12:624538.
- [59] 褚启龙. 氧化应激与细胞凋亡关系的研究进展 [J]. *卫生研究*, 2003, 32(3):276 – 279.
- [60] YADAVA N, NICHOLLS DG. Spare respiratory capacity rather than oxidative stress regulates glutamate excitotoxicity after partial respiratory inhibition of mitochondrial complex I with rotenone [J]. *J Neurosci*, 2007, 27(27):7310 – 7317.
- [61] WANG ZG, JIANG H, CHEN S, et al. The mitochondrial phosphatase PGAM5 functions at the convergence point of multiple necrotic death pathways [J]. *Cell*, 2012, 148(1/2):228 – 243.
- [62] YU B, MA J, LI J, et al. Mitochondrial phosphatase PGAM5 modulates cellular senescence by regulating mitochondrial dynamics [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):2549.
- [63] 潘 静, 陈生弟. 氧化应激与神经退行性疾病 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2008, 35(2):143 – 145.
- [64] BARNHAM KJ, MASTERS CL, BUSH AI. Neurodegenerative diseases and oxidative stress [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2004, 3(3):205 – 214.
- [65] HALLIWELL B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? [J]. *J Neurochem*, 2006, 97(6):1634 – 1658.
- [66] PERCÁRIO S, DA SILVA BARBOSA A, VARELA ELP, et al. Oxidative Stress in Parkinson's Disease: Potential Benefits of Antioxidant Supplementation [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020:2360872.
- [67] KINNEY JW, BEMILLER SM, MURTISHAW AS, et al. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease [J]. *Alzheimers Dement (NY)*, 2018, 4:575 – 590.
- [68] AKIYAMA H. Inflammatory Response in Alzheimer's Disease [J]. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 1994, 174(3):295 – 303.
- [69] STREIT WJ, WALTER SA, PENNELL NA. Reactive microgliosis [J]. *Progress in Neurobiology*, 1999, 57(6):563 – 581.
- [70] STREIT WJ, MRAK RE, GRIFFIN WS. Microglia and neuroinflammation: a pathological perspective [J]. *J Neuroinflammation*, 2004, 1(1):14.
- [71] HENEKA MT, CARSON MJ, KHOURY JE, et al. Neuroinflammation in Alzheimer's disease [J]. *The Lancet Neurology*, 2015, 14(4):388 – 405.
- [72] XANTHOS DN, SANDKÜHLER J. Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2014, 15(1):43 – 53.
- [73] CALSOLARO V, EDISON P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions [J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2016, 12(6):719 – 732.
- [74] HEPPNER FL, RANSOHOFF RM, BECHER B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2015, 16(6):358 – 372.
- [75] WANG C, FAN L, KHAWAJA RR, et al. Microglial NF – kappaB drives tau spreading and toxicity in a mouse model of tauopathy [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1):1969.
- [76] DIXON SJ, LEMBERG KM, LAMPRECHT MR, et al. Ferroptosis: an iron – dependent form of nonapoptotic cell death [J]. *Cell*, 2012, 149(5):1060 – 1072.
- [77] YAN HF, ZOU T, TUO QZ, et al. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1):49.
- [78] XU Y, ZHANG YT, ZHANG JH, et al. Astrocyte hepcidin ameliorates neuronal loss through attenuating brain iron deposition and oxidative stress in APP / PS1 mice [J]. *Free Radic Biol Med*, 2020, 158:84 – 95.
- [79] PENG JL, PAN JR, MO JJ, et al. MPO / HOCl Facilitates Apoptosis and Ferroptosis in the SOD1 (G93A) Motor Neuron of Amyotrophic Lateral Sclerosis [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022:8217663.
- [80] SONG YH, LEI HX, YU D, et al. Endogenous chemicals guard health through inhibiting ferroptotic cell death [J]. *Biofactors*, 2024, 50(2):266 – 293.
- [81] MISHIMA E, ITO J, WU Z, et al. A non – canonical vitamin K cycle is a potent ferroptosis suppressor [J]. *Nature*, 2022, 608(7924):778 – 783.

(收稿日期:2023 – 10 – 27;修回日期:2024 – 03 – 15)