

本期要目：

- ▲每期專欄—第二型糖尿病治療的新策略
- ▲新藥介紹—Vinorelbine；Simvastatin
- ▲醫藥文獻摘要選粹

問答錄問答錄問

藥物諮詢信箱

問答錄問答錄

A、本院現有的降血脂藥在肝、腎功能不良時是否調整劑量？

答：依藥品的藥動學特性，列表整理如下：

| 藥品 | 肝 功 能 異 常 | 腎 功 能 異 常 |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Gemfibrozil (300mg) | 經由腸肝循環代謝，約70%以代謝物由urine排除，其中<2% unchanged form 肝功能異常，可不調劑量。 | Cler：>50ml/min不須調 Cler：10-50ml/min，減為50% Cler：<10ml/min，減為25% |
| Bezafibrate (200mg) | 40% unchanged form 其餘55%以代謝物排除於urine中 | Cler：40-60ml/min：400mg/day Cler：15-40ml/min：200mg/QD |
| Pravastatin (5mg) | 完全在肝臟代謝為無活性物，嚴重肝功能異常，建議劑量為5-10mg HS。 | 輕至中等腎功能不良，不需調，嚴重腎功能不良者，建議劑量為5-10mg HS |
| Simvastatin (prodrug) (10mg) | 在肝臟代謝為active form (β -hydroxyacid form)及其他無活性代謝物。 | 輕至中等腎功能不良，不需調劑量，但嚴重腎功能不良者，建議劑量為5mg QD |
| Acipimox (250mg) | 有86-90% unchanged form經由腎臟排除。 肝功能不良，不需調劑量。 | Cler：30-60ml/min：150mg bid Cler：10-30ml/min：150mg QD Cler<10ml/min：150mg QOD |

新藥介紹一

Vinorelbine 10mg/ml/vial;50mg/5ml/vial

【藥理作用】

Vinorelbine(5'noranhydrovinblastine) 為一半合成的 vinca alkaloid，其結構與 vinblastine 不同，此乃因半合成時的改變，以增加其脂溶性及具較專一性的抗有絲分裂作用。類似其他的 vinca alkaloids，vinorelbine 可抑制微管聚合成微小管，進而阻斷有絲分裂絛紡體之形成，因而具細胞毒性。vinorelbine 可選擇性抑制有絲分裂微小管，但對於軸索或其他的微小管類則作用極小或無作用，因此 vinorelbine 比起其他的 vinca alkaloids 具較低的神經毒性。

體外研究顯示：

對抗 A2780 人類卵巢癌 cell lines: Vinorelbine 的作用與 Vinblastine 相當。

對抗人類支氣管上皮非小細胞肺癌 (N6L2): Vinorelbine 的作用優於 Vinblastine, Vincristine。

對抗鼠類淋巴性白血病 cell lines: Vinorelbine 的作用不如 Vinblastine, Vincristine。

體內研究顯示：

對抗非小細胞肺癌、小細胞肺癌、乳癌 (xenografts): Vinorelbine 的作用相當於或優於其他的 vinca alkaloids。

【藥物動力學】

IV vinorelbine 後，與蛋白結合率為 60-80%，主分佈於組織、肺臟、淋巴球、血小板，主於肝臟代謝成 deacetylvinorel-

bine(具活性)及其他不具活性的代謝物，8-20% 經尿液排出，50% IV 劑量經膽汁排出，其半衰期為 24-56hr(43hr)。

【適應症及劑量】

1. 用於非小細胞肺癌 (可與 cisplatin 併用)：IV 25-30mg/m² / 週，直至病況進展或毒性產生。
2. 用於乳癌：30mg/m² / 週；單獨使用反應率為 30-53%，若併用其他化療藥物反應率為 46-74%。
3. 臨床亦可用於子宮頸癌、卵巢癌(對 cisplatin 無效者，單獨使用反應率為 16%，若併用其他化療藥物反應率為 35%)、頭頸部癌、黑色素瘤、Hodgkin's disease(30mg/m² / 週；反應率為 34-90%) 及 Non-Hodgkin's disease 等。
4. Vinorelbine 可稀釋於①針筒(濃度為：1.5-3mg/ml)，經由遠端 IV 6-10 分鐘，然後以 75-125ml IV 液體沖洗。②IV 袋內(濃度為：0.5-2mg/ml)，靜脈點滴 20 分鐘。(稀釋在 polypropylene 材質針筒或 PVC 材質 IV 袋的 vinorelbine，於 5-30°C 室內光線下，應於 24 小時內使用)
5. Vinorelbine 的劑量依病患肝功能及血液毒性調整如下：

①依病患總膽紅素值調整

| Total bilirubin(mg/dl) | Dose(mg/m ²) |
|------------------------|--------------------------|
| ≤2 | 30 |
| 2.1-3 | 15 |
| >3 | 7.5 |

下接第 4 頁下半部：

【藥理作用】

Simvastatin為lovastatin的methylated衍生物，同屬於HMG-CoA reductase抑制劑。體內膽固醇主要來自於食物的吸收及肝臟的合成，從acetyl CoA → 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA(HMG-CoA) → mevalonic acid，此一反應需要HMG-CoA reductase的還原催化作用，亦是膽固醇生合成的一個速率決定步驟。HMG-CoA reductase抑

制劑可競爭性抑制HMG-CoA reductase，降低膽固醇的合成，間接使肝內VLDL及LDL生成減少，且代償性增加肝細胞表面LDL receptor數目，增加肝臟攝入血中LDL，故可降低LDL-C, VLDL, apolipoprotein B及總膽固醇量。HMG-CoA reductase同時具有降低三酸甘油脂及增加HDL的功能。這類藥物顯示可降低冠狀動脈疾病的致病率及死亡率。

【與HMG-CoA reductase抑制劑 (lovastatin, pravastatin) 之比較】

| 藥品 | Simvastatin | Lovastatin | Pravastatin |
|------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 商品名 | Zocor | Mevacor | Mevalotin |
| FDA核准年代 | 1991 | 1989 | 1991 |
| 結構 | methylated lovastatin lactone form (Prodrug) | 從Aspergillus terreus分離出之closed-ring lactone (Prodrug) | 從fungus分離出之open-ring-acid (active drug) |
| 藥物動力學資料 | | | |
| 口服吸收程度 | 60-80% | 30-35% | 34% |
| 生體可用率 | 5% | around 5% | 17% |
| 達最高血中濃度時間 | 1-2 hr (active form) | 2 hr | 1 - 1.5 hr |
| Initial response | 2 week | 3 day | 2 week |
| Peak response | 4 -6 week | 4 -6 week | - |
| 蛋白結合率 | 95% | > 95% | 43 - 55% |
| 代謝 | 經肝臟水解成β-hydroxy acid (active)及其他不具活性的代謝物 | 經肝臟水解成β-hydroxy acid (active) 及6-hydroxyderivative | 主於肝臟代謝成至少二種不具活性的代謝物 |
| 排泄 | 13%經尿液排出 60%經糞便排出 | 10%經尿液排出 83%經糞便排出 | 20%經尿液排出 (8%為原型) 70%經糞便排出 |
| 半衰期 | 3 hr | 3 - 4 hr | 2 - 3 hr |
| 適應症 | 1. 冠狀動脈疾病 2. 原發性高膽固醇血症 3. 預防中風 | 1. 動脈粥狀硬化 2. 原發性高膽固醇血症 | 1. 動脈粥狀硬化 2. 原發性高膽固醇血症 3. 預防中風 4. 冠狀動脈疾病 |
| 每日劑量 | Initial: 5-10 mg/天 MD: 5-40mg/天 | Initial: 20mg/天 MD: 20-80mg/天 | Initial: 10-20mg/天 MD: 10-40mg/天 |

【副作用及禁忌】

臨床上最常見的副作用為頭痛及腸胃症狀（腹痛、脹氣、便秘、腹瀉、噁心及嘔吐），另亦有報告顯示會增加 creatine phosphokinase 及肝功能指數 (transaminases)。禁用於活性肝疾病、不明原因肝功能指數持續增加者及懷孕及哺乳婦女。

【藥物交互作用】

1. HMG-CoA reductase 抑制劑併用下列藥物會引起嚴重的肌病變或橫紋肌溶解現象：Fibrate 類降血脂藥物 (gemfibrozil、bezafibrate)、Erythromycin、Clarithromycin、Nicotinic acid、Itraconazole、Ketoconazole、Cyclosporine。
2. Simvastatin 併用 digoxin：會稍微增加 digoxin 的血中濃度。

【研究報告】

1. Clin Ther 1992：用於中度高膽固醇血症
使用 simvastatin 10mg/d × 24 週或 lovastatin 20mg/d × 24 週；兩者降低 LDL-C/total cholesterol 的比率分別為：27.5%/19.6%；25.4%/18.6%，且達到治療目標 (LDL-C < 130mg/dl) 的比率分別為：61%；51%，顯示 simvastatin 效果優於

lovastatin。

2. Cardiology 1994：用於原發性高膽固醇血症
使用 simvastatin 5mg or 10mg/d × 12 週或 pravastatin 10mg/d × 12 週；兩者達到治療目標 (LDL-C < 130mg/dl) 的比率分別為：59%；33%，顯示 simvastatin 效果優於 pravastatin。兩者副作用發生率亦相當。

3. Ann Pharmacother 1995：

評估一些比較性的臨床試驗，顯示在使用相當劑量 (equipotent doses) 下，除 fluvastatin 外，其他 HMG-CoA reductase 抑制劑 (simvastatin, lovastatin, pravastatin) 的降 LDL-C 及 total cholesterol 的效果相當。使用相當劑量下，降 LDL-C 的效果 lovastatin (26% - 40%) 優於 fluvastatin (19% - 26%)。所有的 HMG-CoA reductase 抑制劑副作用發生率相當。

【包裝】

本院劑型：10mg/tablet，商品名為 Zocor，。並依健保對降血脂藥物使用規範(88年元月份藥訊page3)執行。

上接 Vinorelbine

②依病患顆粒性白血球數目調整

| Granulocytes(cells/mm ³) | Dose(mg/m ²) |
|--------------------------------------|-------------------------------|
| ≥1500 | 30 |
| 1000-4999 | 15 |
| <1000 | 暫停，1週後重新檢驗，如連續3週均<1000，則停止使用。 |

【副作用與禁忌症】

1. 與劑量相關的毒性：中性白血球低下症、較少貧血、血小板減少症。
2. 神經毒性：降低深部肌腱反射、便秘、肌無力、肌痛、感覺異常、癱瘓性腸阻

塞。(毒性低於其他的 vinca alkaloids)

3. 其他：噁心、嘔吐、腹瀉、口炎、禿頭、過敏等。
4. 藥物懷孕分級：D。
5. 禁用於治療前顆粒性白血球數目小於 1000 cells/mm³ 的病患。

【包裝】

本院劑型：10mg/ml/vial 及 50mg/5ml/vial，商品名為 Navelbine。健保規定限晚期或無法手術切除之非小細胞肺癌及轉移性乳癌，事前報准後使用。

引言：

在北美洲糖尿病的型態仍以第二型糖尿為主，罹患人數超過一千六百萬，其中約有五百四十萬人尚未被診斷出，若採取新的標準，將罹患糖尿病的診斷，空腹血糖值由 $\geq 140\text{mg/dl}$ 降為： $\geq 126\text{mg/dl}$ ，則可篩檢出更多的病例。第二型糖尿病如同第一型糖尿病，會顯現許多的併發症：包括眼睛、血管、腎臟及神經方面的病變，而造成這些器官病變的原因與血糖的控制明顯相關連。大型的研究顯示：嚴格控制血糖值可降低第一型糖尿病病患併發症的產生、延緩器官病變的進展及回復部分病變的功能。因此營養學者一致認為：嚴格控制血糖值對第二型糖糖尿病亦有相當的好處。

適時且恰當的給予飲食、運動及藥物治療可決定第二型糖尿病的治療成功與否，下列會討論各項的觀點。另外值得注意的是：第二型糖尿病病患體內若產生抗胰島素現象及高胰島素血症時，可能導致併發症的進展。

胰島素抗阻現象、胰島素的敏感性及高胰島素血症

胰島素抗阻現象指的是：雖然有胰島素，但在其作用下，骨骼肌細胞及其他的細胞清除血中葡萄糖的能力受損，造成血糖偏高現象；此現象可發生於第二型胰糖尿病病患及罹患高血壓、高血脂或心血管疾病者，但在某些健康及飯前血糖值($110-125\text{mg/dl}$)不正常的非糖尿病者，亦可能有胰島素抗阻現象。在這些人的體內，胰臟的 β -細胞仍能分泌足夠的胰島素以維持正常血糖，但所分泌的量相對的比無胰島素抗阻現象者要多，因此造成高胰島素血症。這些人對胰島素的敏感性及胰臟 β -細胞分泌胰島素的功能會漸漸惡化，當分泌的功能無法代償胰島素抗阻現象時，便引起糖尿病的產生。

雖然仍有許多導致胰島素抗阻現象的原因不明瞭，但已知遺傳、環境（飲食及運動）及高血糖卻是原因之一，亦是在治

療上可著手的範圍。

糖尿病治療的血糖目標

治療第二型糖尿病的目標為控制血糖：飯前為 $80-120\text{mg/dl}$ 、睡前為 $101-140\text{mg/dl}$ ，並確實做好居家血糖監測。糖化血紅素(HbA_{1c})是監測糖尿病控制的另一個有效指標，代表著一段時間內血糖的數值。當血糖持續超過 180mg/dl ，代表著 HbA_{1c} 濃度大於 10% ，病患會產生三多症狀（多尿、口渴、貪食），因此治療目標為：控制 HbA_{1c} 小於 7% 。第二型糖尿病病患每週應至少監測空腹血糖一次，並於門診時檢驗 HbA_{1c} 數值。

糖尿病的治療：營養治療與運動

美國糖尿病協會及美國營養協會均抱持著：治療第二型糖尿病應針對每個病患設計其所需的營養要求。而營養治療的主要目的在提供一個營養均衡且能維持理想體重的飲食（若需減重，以每日減少 $250-500$ 大卡的熱量為宜），並維持正常的血膽固醇值及血糖值；應避免使血糖值波動太大。不過如未同時配合行為的修正及運動，多數的病例單靠營養治療不易達成體重的減輕。三大營養素占攝取熱量的百分比建議為：蛋白質— $10-20\%$ 、飽和脂肪酸— 10% 、多元不飽和脂肪酸— $\leq 10\%$ 、而單元不飽和脂肪酸與碳水化合物（醣類）共占 $60-70\%$ ；另每日膽固醇攝取量應少於 300mg 。Garg建議飲食中增加單元不飽和脂肪酸的比例，這類飲食如同典型的地中海飲食一樣，使用富含油酸（oleic acid）的橄欖油來烹調食物。

飲食的設計除考慮病患的經濟狀況外，另應給予如：營養及運動的諮詢。運動可作為其他治療的輔助，因為運動具有改善葡萄糖的耐受性、減輕胰島素抗阻現象、降低心血管疾病及維持適當體重的功能。目前的證據顯示：每週作三次30分鐘的有氧運動（如：走路、騎腳踏車、游泳），可降低心血管疾病；但對已有退化性關節炎、糖尿病視網膜病變、心血管疾病、周邊神經病變或足部病變的患者，不建議作激烈的有氧運動。

藥物治療

雖然飲食合併運動足以控制部分第二型糖尿病病患的血糖，但許多病患常因順從性太差，導致需要藥物的治療。而藥物治療的目的在立即控制血糖於正常範圍內，但最終的目的是減少病患血管及神經方面的病變及避免藥物的副作用。

口服降血糖劑包括：**sulfonylureas**、**biguanides**、 α -glucosidase 抑制劑及 **thiazolidinediones**，可經由不同的機轉降低血糖；這些藥物具有加成作用，不過尚無大型臨床研究可顯示其對血管方面的罹病率及死亡率有何影響。另外用於減肥的藥物如：**fenfluramine** 及 **dexfenfluramine**，因可抑制食慾、減輕體重及改善葡萄糖耐受性，研究曾顯示可改善第二型糖尿病病患的血糖控制，但由於可能會導致心臟瓣膜病變，故已被禁用；不過將來也許可使用新發展出的減肥藥物來治療第二型糖尿病。

Sulfonylureas:

所有這類藥物均可刺激仍保有功能的胰臟分泌胰島素，可降低飯前血糖值 20-30%，不過仍有相當的病患使用後無效，故單用此類藥物很難持續維持血糖的正常，因此可與其他口服藥物或胰島素合併使用，不過需留意是否有低血糖的產生。這類藥物可能引起之副作用有：低血糖、體重增加及高胰島素血症。

Biguanides:

目前唯一在美國上市的 **biguanide** 藥物為 **metformin**，它可以增加肝細胞對胰島素的敏感性，降低肝臟葡萄糖的合成，同時也可增加飽足感而降低食物的攝取。單獨使用時不會引起低血糖，但效果與 **sulfonylureas** 相當。第二型糖尿病病患若合併使用 **metformin** 與 **sulfonylureas**，不但可控制血糖正常，且不會引起體重增加及高胰島素血症的副作用；**Metformin** 亦可與 **acarbose** 或胰島素合併使用。研究顯示：新的降血糖藥物中，維持血脂正常的效果以 **metformin** 最佳。使用 **metformin** 的禁忌包括：腎臟病（血中肌酸酐值：男性 > 1.5mg/dl，女性 > 1.4mg/dl），糖尿病酮酸中毒及懷孕。

α -glucosidase 抑制劑

唯一在美國上市的 α -glucosidase 抑制劑為 **acarbose**，它能干擾胃腸道內碳水化

合物分解成葡萄糖，因此可降低飯後的血糖。單獨使用時不會引起低血糖，但會引起腸胃不適；亦可與其他降血糖藥物或胰島素合併使用。由於需三餐服用，因此病患順從性較差。

Thiazolidinedione

具增進胰島素敏感作用的 **thiazolidinediones**，屬於新一類的降血糖藥物，在美國首先上市的為 **thoglitazone**，其他尚在研發中的有：**rosiglitazone**、**ciglitazone**、**pioglitazone** 及 **englitazone**；此類藥物需於胰島素的存在下，才可降低血糖。**Troglitazone** 的作用機轉尚未完全明瞭，推論為 1. 增加骨骼肌細胞攝取葡萄糖，並增加葡萄糖合成肝醣，2. 減少肝細胞產生葡萄糖及三酸甘油酯，3. 增加脂肪細胞攝取葡萄糖；整體而言：**troglitazone** 可改善抗胰島素現象及減少醣質新生作用。當飲食與運動無法控制血糖時，最初可考慮單用 **troglitazone**，若欲增進血糖的控制，可合併使用其他藥物。第二型糖尿病病患使用 **troglitazone**，可降低胰島素的用量，此藥對血脂亦有益處（降低三酸甘油酯及增加高密度膽固醇值）。

胰島素

經由外在投予的胰島素基本上不同於人體胰臟所分泌的胰島素，因為前者未經門靜脈循環入肝臟粹取，因此需要投予相當高劑量的胰島素方可抑制肝臟的醣質新生作用。第二型糖尿病病患體內因有胰島素抗阻現象，外在投予的胰島素更會加重高胰島素血症情況，易引低血糖的發生；同時高胰島素血症對心血管的負面影響亦應考慮；另外它也會導致體重增加及加重胰島素抗阻現象。因此使用胰島素的時機為：1. 當病患已作飲食修正且增加運動量，仍無法控制血糖正常時 2. 使用口服降血糖劑無效或無法耐受時 3. 罹患敗血症或需手術的住院患者發生高血糖時。雖然胰島素治療具有上述負面性，但因其確實可幫助血糖的控制，故仍是治療第二型糖尿病不可缺少的藥物。治療初期會選擇於睡前投予中效型胰島素，再依照飯前血糖值作劑量調整，如果白天的血糖值仍高 (> 198 mg/dl)，則於早上再投予中效型 ± 短效型胰島素，目標是使血糖達到控制，如此才可預防或延緩糖尿病進展至末端器官病變等併發症（如：瞎眼、截肢、心肌梗塞及中風）。

醫藥文獻新知摘要選粹

本欄專為本院醫藥同仁而設，由藥劑部及圖書館現有的期刊資料，每期摘要據有臨床啓發性之文章，或藥理治療新知等等。供大家參考，希望有興趣者，多多利用這些期刊。

中文標題：維生素B6用於手足症

英文標題：Pyridoxine for Hand-Foot Syndrome

原文出處：Hospital Pharmacy Vol34, No5 1999 p.604-609

摘要內容：

手足症（或稱掌足紅腫，感覺遲頓），是投予化療藥物後不常見的皮膚反應，曾被報導於靜脈投予 doxorubicin, vinorelbine, cytarabine, fluorouracil 及 liposomal doxorubicin 後，起初被認為是過多的藥物積蓄於皮膚所導致，但真正的病因不明，且無任何危險因子被確認，手足症會侵犯掌部及足部，引起紅腫、燒灼刺痛感，甚至造成不能活動。

維生素B6用於化療引起的手足症並不常見，其作用機轉不明，但研究顯示 Vit B6 的使用確實可改善病情，且因 Vit B6 的副作用極少，符合經濟效益；但亦有文獻顯示 Vit B6 會拮抗某些抗癌藥物的作用。整體而言，作者仍建議手足症患者使用 Vit B6，初劑量為 50-100mg/天，依情況每 3-4 週作調整。不過需告知病患此種治療並非安全無慮，且可能需幾個月的時間才能確定有效的劑量。另外亦應持續追蹤患者的症狀及副作用的發生。（曾碧萊總藥師）

中文標題：白血球生成因子副作用的評估

英文標題：A Medication Use Evaluation of Adverse Events

Associated With Colony-Stimulating Factor Therapy

原文出處：Danise L, Rotella. Hospital Pharmacy Vol 34 No3 1999 pp286-291

摘要內容：

白血球生成因子 (Colony-Stimulating Factor; CSF) 是屬於高價錢且使用量多的藥品。本文為一回顧性的藥品使用評估實驗。將病患分為兩組，每組 30 人。一組使用 Sargramostim (GM-CSF，是由酵母衍生的基因重組型；Granulocyte-macrophage CSF)，另一組使用 Filgrastim。設計一 Data Collection form，記錄 CSF 使用的適應症（分為三類：primary prophylaxis, secondary prophylaxis 及 therapy）及副作用發生率（如 Fever, nausea, diarrhea, myalgia, local reaction 等）。結果是兩組的副作用發生率及治療結果相接近。若以價錢為考量因素，Sargramostim 較便宜，故建議醫師以使用 Sargramostim 為佳。（曾淑鈺總藥師）

中文標題：美國FDA核准的新藥、新的劑型、適應症、審理中的新藥及回收上市中的藥品及重要的標籤變更。

英文標題：New Drugs approved by the FDA ; New Dosage forms and Indications ; Agents pending FDA Approval ; Market Withdrawals ; Major Labeling Changes.

原文出處：Danial E.Baker, Hospital Pharmacy Vol34 No3 1999 pp364-374

摘要內容：

本文列表整理1998年7月至1999年元月美國FDA核准的新藥有Abacavir, Aprotinin, Calcifant, Celecoxib, Cilostazol, Citalopram, Doxycycline, Rotavirus vaccine tetravalent, Infliximab, Thalidomide, Trastuzumab等。

1998年10月至1999年2月，FDA核准新的劑型及適應症有Metronidazole lotion, oxybutynin Tab, Ibuprofen Tab, Verapamil capsule(for hypertension), Calcitriol Solution (for次發性副甲狀腺機能亢進，低血鈣)，Hepatitis B Vaccine (for Chronic Hepatitis C)，Gemcitabine Inj (for non-small cell lung cancer)，Ipratropium Nasal Spray (5-11歲小孩感冒引起的鼻漏)，Lamotrigine Tab (for成人partial seizure的單一治療)，Mycophenolate capsule/Tablet/Inj (for心臟移植預防器官排斥)，Tamoxifene Tab (降低有乳癌高危險群的危險性)。(曾淑鈺總藥師)

中文標題：維生素K 依賴性蛋白質 (最新資訊)

英文標題：The Vitamin K-dependent Proteins : An Update

原文出處：Nutrition Review, vol 56, No.8, p223-230, 1998

摘要內容：

維生素K屬於為脂溶性維生素，自然界以兩種型式存在：Phylloquinone (Vit K1)存於植物中，是食物中維生素K的主要來源，Menaquinones (Vit K2)則是經由細菌產生的，可於人類腸道的下半部合成。

多年以來，均認為維生素K的生理活性只局限於合成凝血因子II、VII、IX、X，但自1974年發現氨基酸 γ -carboxyglutamic acid(Gla)，更闡明了維生素K的生化功能以及促使其他的維生素K依賴型蛋白質被發現。在肝臟中涉及抗血液凝聚且含有Gla的蛋白質如：protein C, protein S及protein Z，已被證實需依賴維生素K來維持其生理活性。骨骼中維生素K依賴型蛋白質如：骨鈣蛋白質 (osteocalcin-bone Gla protein)及matrix Gla protein，雖然骨鈣蛋白質真正的機轉仍不清楚，但推論在骨骼形成時，骨鈣蛋白質扮演著負向的調節作用，且不會改變蝕骨作用或骨的礦物質化；而matrix Gla protein可抑制軟組織的鈣化，此外若缺乏matrix Gla protein，會引起軟骨生長板不正常鈣化及導致身材短小、骨質稀少及骨折。其他從腎臟、腎結石及動脈粥狀硬塊中分離出的蛋白質如：nephrocalcin、plaque Gla Protein、Gas 6及PRGP 1及PRGP 2，gas6真正的作用機轉尚未確立，但與調節細胞的增生相關；而其他的蛋白質之生理功能仍待確立。

由於發現了這些與血液凝固無關的維生素K依賴性蛋白質，使維生素K更顯其生理機能的重要性，雖然某些蛋白質真正的作用機轉尚未確立，但最終也許能與營養建議有所牽連。(曾碧英總藥師)