

## 镁在人类心血管疾病中的作用

罗宇琦<sup>1</sup>, 任 骏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> 复旦大学上海医学院 上海

<sup>2</sup> 复旦大学附属中山医院心内科, 上海市心血管病研究所 上海

**【摘要】** 镁是人体内含量第四高的阳离子, 参与调节心血管功能的多个基本生理、生化和细胞过程。镁对于血管平滑肌细胞、内皮细胞和心肌细胞的正常功能至关重要。血清镁异常是高血压、动脉粥样硬化、冠状动脉疾病、心力衰竭和心律失常等多种发病机制中的关键因子, 可能增加不良心血管事件的发生风险。本文旨在探讨镁在人类心血管病中的作用及其相关机制, 并对镁的补充提供合理建议。

**【关键词】** 镁; 心血管疾病; 高血压; 冠心病; 心律失常

**【关键词】** 本项目收到国家自然科学基金 (RFIS82250710173) 支持

**【收稿日期】** 2024 年 7 月 17 日 **【出刊日期】** 2024 年 8 月 19 日 **【DOI】** 10.12208/j.ijcr.20240285

### Deciphering the role for magnesium in cardiovascular diseases

Yuqi Luo<sup>1</sup>, Jun Ren<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai

<sup>2</sup> Department of Cardiology, Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai Institute of Cardiovascular Disease, Shanghai

**【Abstract】** Magnesium is the fourth most abundant cation in the human body and plays a significant role in several fundamental physiological, biochemical and cellular processes involved in the regulation of cardiovascular function. It is essential for the normal function of vascular smooth muscle cells, endothelial cells, and cardiomyocytes. Abnormal serum magnesium levels are a key factor in the pathogenesis of various cardiovascular conditions, including hypertension, atherosclerosis, coronary artery disease, heart failure and arrhythmias, and may increase the risk of adverse cardiovascular events. This mini-review aims to explore the role of magnesium and its associated mechanisms in human cardiovascular disease, hoping to provide rational recommendations for magnesium supplementation.

**【Keywords】** Magnesium; Cardiovascular disease; Hypertension; Coronary heart disease; Arrhythmia

随着我国人口基数的持续增长和老龄化的加速, 心血管疾病的负担不断加重。这些疾病具有高发病率、高死亡率的特点, 已成为我国乃至全球一个亟待解决的公共卫生问题。《中国心血管健康与疾病报告 2022》揭示了我国的严峻形势: 约有 3.3 亿人口患有心血管疾病, 其中包括 1139 万冠心病、1300 万中风和 4530 万外周动脉疾病患者<sup>[1]</sup>。大多数心血管疾病都可以通过控制其风险因素来避免。因此, 确定潜在的可变风险因素并制定简单且具有普适性、推广性的健康促进计划非常重要。

镁是体内第四丰富的矿物质, 仅次于钙、钾和钠, 能够维持机体细胞的正常生理和新陈代谢, 参与肌肉

收缩、血管扩张、神经元信号传导和免疫等多种生理功能<sup>[2]</sup>。镁是蛋白激酶、ATP 酶等 600 多种与核苷酸有关的酶系统的辅助因子, 可调节体内各种生化反应, 如 ATP 合成和水解、DNA 复制、蛋白质合成、酶活性调节和蛋白质稳定性等。人体内约含镁 21 至 28 克; 其中 60% 储存于骨组织和牙齿, 20% 分布于肌肉, 20% 在其他软组织和肝脏中, 只有约 1% 在血液中循环。细胞内  $Mg^{2+}$  浓度受到严格调控,  $Mg^{2+}$  平衡失调与肌肉功能障碍、骨质疏松、免疫缺陷、神经元紊乱、肥胖、帕金森病和癌症等多种疾病有关<sup>[3]</sup>。

近年来, 越来越多的研究关注到镁在人类心血管疾病中的重要作用。轻度至中度缺镁可能会增加心脏

\*通讯作者: 任骏

异常兴奋、动脉粥样硬化、缺血性心脏病和心力衰竭的风险,而严重缺镁则会导致心室性心律失常,增加心脏性猝死的风险<sup>[4]</sup>。因此,镁与心血管健康之间存在着密切的联系,对维护心血管系统的正常功能具有重要意义,可能对心血管疾病的发病机制产生重大影响。在心脏中,镁通过调节钾通道、钙通道等多种离子转运体,对神经元兴奋、心内传导和心肌收缩产生重要影响。在血管中,镁能够调节内皮细胞和血管平滑肌细胞的增殖和迁移,进而调节血管平滑肌张力、动脉粥样硬化、血栓形成及血管钙化。此外,由于肾脏是镁稳态的主要调节器,肾脏疾病可能导致镁耗竭和镁超载,从而增加心血管疾病的风险。尽管镁在心血管疾病中的重要性被广泛认知,但关于其具体机制的综述研究较少。本研究旨在填补这一空白,探讨镁在人类心血管病中的作用及其相关机制。本研究通过系统性文献回顾,利用 PubMed、Google Scholar、EMBASE 等文献数据库,筛选近五年发表、影响因子高及被引用次数多的高质量相关研究,重点关注镁与心血管疾病的关系,以期帮助研究者了解此领域的基础和临床科研进展,从而带动相关药物的研究开发。

### 1 镁的生理作用

镁是人体内含量第四高的矿物质,它参与了许多重要的生理过程,如能量代谢、蛋白质合成、神经传导和肌肉收缩等。镁还具有抗氧化、抗炎和抗动脉粥样硬化的作用,这些作用有助于维护心血管系统的健康。

#### 1.1 镁与离子通道

在细胞水平,  $Mg^{2+}$  的稳态是由膜通道和转运体的协调活动所维持。其中一些镁转运通道是普遍表达的,如瞬时受体电位 M7 (transient receptor potential melastatin 7, TRPM7) 镁转运体 MagT1 和溶质载体家族成员 SLC41A1 等<sup>[5]</sup>。另一些镁转运通道则具有组织特异性,如在肾脏和结肠中表达的 TRPM6、在肾脏中表达的细胞周期蛋白 M2 等。部分镁转运通道具有双向作用,如参与骨愈合过程的镁通道。在骨愈合的早期炎症阶段的巨噬细胞中,  $Mg^{2+}$  促进 TRPM7 表达上调、通道开放,使  $Mg^{2+}$  内流增强的同时,以依赖 TRPM7 的方式触发组蛋白磷酸化,形成利于成骨的免疫微环境<sup>[5]</sup>。在后期重塑阶段,  $Mg^{2+}$  的持续暴露则会导致巨噬细胞中 NF- $\kappa$ B 信号的过度激活和破骨细胞数量的增加,减缓骨的成熟。

除了自身直接对细胞过程产生效应,镁可与其他金属离子协同参与细胞活动,调节其他离子通道的活性。肌肉收缩是一个依赖于钙的过程,镁通过调节钙通道及

钙离子浓度从而使肌细胞在舒缩间转换。 $Mg^{2+}$  与  $Ca^{2+}$  竞争肌细胞中参与收缩的蛋白质上的结合位点,包括 ryanodine 受体、肌钙蛋白和肌球蛋白。收缩前,由于  $Mg^{2+}$  胞质浓度比  $Ca^{2+}$  高 10,000 倍,  $Mg^{2+}$  会占据肌细胞中所有可用的结合位点<sup>[6]</sup>。在兴奋-收缩耦联过程中,  $Ca^{2+}$  进入肌细胞,  $Mg^{2+}$  从 ryanodine 受体中移出,使该通道打开并从肌浆网释放  $Ca^{2+}$ 。释放的  $Ca^{2+}$  置换肌球蛋白和肌钙蛋白上的  $Mg^{2+}$ ,从而使肌肉收缩<sup>[6]</sup>。因此,镁对心肌细胞的收缩影响显著,与心脏泵血功能关系密切。

#### 1.2 镁与线粒体稳定

在线粒体中,蛋白质和 ATP 的合成以及各种代谢途径都直接受  $Mg^{2+}$  的调节。 $Mg^{2+}$  可调节参与三羧酸循环和氧化代谢的酶,并以 MgATP 的形式直接参与线粒体代谢。尽管线粒体内膜电位较高,理论上可驱动大量  $Mg^{2+}$  流入线粒体基质,但研究发现基质中的游离  $Mg^{2+}$  浓度与细胞质中近似相等<sup>[7]</sup>。这意味着  $Mg^{2+}$  转运受到严格调控,以维持线粒体的正常生理机能。线粒体 RNA 剪接通道 2 (Mitochondrial RNA Splicing 2, MRS2) 是线粒体内膜上的一个镁通道,介导  $Mg^{2+}$  流入线粒体基质并调节  $Mg^{2+}$  的平衡<sup>[8]</sup>。在体细胞中敲除 MRS2 会导致线粒体对  $Mg^{2+}$  的吸收减少,使线粒体代谢紊乱,上调产热、氧化磷酸化和脂肪酸分解代谢等活动,以致细胞死亡<sup>[9]</sup>。分子研究表明 MRS2 蛋白的门控残基为 R332 和 M336, R116 和 E291 之间则具有能够稳定通道活性的盐桥,但 MRS2 中  $Mg^{2+}$  的渗透和调控机制仍待进一步探究<sup>[10]</sup>。

研究表明,  $Mg^{2+}$  是代谢回路的一个关键第二信使,线粒体中依赖 MRS2 的  $Mg^{2+}$  摄取由乳酸介导<sup>[11]</sup>。L-乳酸能够选择性激活内质网储存的  $Mg^{2+}$  快速释放,进而促进线粒体对  $Mg^{2+}$  的摄取,该过程对温度敏感<sup>[11]</sup>。值得注意的是,限制  $Mg^{2+}$  的摄取可增强线粒体生物能,从而缓解炎症诱导的多器官功能衰竭。这些发现共同揭示了乳酸能够动员  $Mg^{2+}$ ,并将  $Mg^{2+}$  转运机制与主要代谢反馈回路以及线粒体生物能相联系。

#### 1.3 镁与炎症反应

镁能够抑制粒细胞产生氧自由基从而阻止氧自由基造成上皮细胞损伤,并抑制肥大细胞脱颗粒,以减少炎症介质的释放<sup>[12]</sup>。低镁状态会增强机体对各种免疫挑战的反应能力,导致白细胞和巨噬细胞活化,释放炎症细胞因子和急性期蛋白,加剧原有的炎症状态,是慢性低度炎症的重要诱因<sup>[13]</sup>。而慢性低度炎症是心血管疾病、高血压和糖尿病等多种病症的危险因素。在啮齿类动物模型中,实验诱导的镁缺乏会导致白细胞介素

IL-1、IL-6 和肿瘤坏死因子 TNF- $\alpha$  等促炎细胞因子水平的升高, 出现充血、水肿等急性炎症反应的典型症状<sup>[14]</sup>。一项回顾性研究显示, 重症 COVID-19 患者的血镁水平明显低于非重症患者, 这表明镁缺乏可能会助长疾病从轻症发展为重症<sup>[15]</sup>。可能机制为缺镁加剧病毒刺激的炎症反应, 从而促进细胞因子风暴的发生<sup>[16]</sup>。

镁通过参与多种机制, 在非特异性和特异性免疫中发挥着关键作用。镁能够促进 P 物质与淋巴母细胞结合, 增强 Th 细胞、B 细胞和巨噬细胞对淋巴因子的反应, 促进抗体依赖性细胞溶解和免疫细胞粘附<sup>[14]</sup>。动物实验表明, 缺镁会对细胞免疫和 IgG 合成产生不利影响, 导致淋巴瘤、嗜酸性粒细胞增多症和胸腺萎缩等各种并发症<sup>[17]</sup>。此外, 镁是调节 CD8+T 细胞活性的第二信使, 并通过代谢回路传递信号<sup>[11]</sup>。CD8+T 细胞表面共刺激分子 LFA-1 在镁的参与下才能够在细胞表面形成活性构象, 从而增强钙通量、信号转导、代谢重编程及免疫突触的形成, 进而增强特异性细胞毒性<sup>[18]</sup>。因此, 镁通过 LFA-1 被感知, 增强病原体特异性或肿瘤特异性 T 细胞效应功能。临床上, 低血清镁水平和免疫检查点抗体治疗患者疾病进展加快、总生存期缩短有关<sup>[19]</sup>。

#### 1.4 镁与血管系统

血管系统由细胞外基质支撑的三层组织组成, 分别是由内皮细胞构成并与血液接触的内膜、由平滑肌细胞构成的中膜以及神经支配的外膜。镁与血管系统的正常生理结构和功能关系密切, 并在凝血系统中发挥着重要作用。

镁对维持内皮细胞的健康和功能发挥重要作用, 在低镁培养基中体外培养内皮细胞会导致氧化应激、炎症和细胞内脂质积累<sup>[20]</sup>。恶性相互作用会加速内皮细胞功能障碍。例如, 镁诱导的氧化应激与 NF $\kappa$ B 的激活有关, 而 NF $\kappa$ B 作为一种转录因子可诱导促炎细胞因子表达、招募单核细胞, 进一步加剧炎症和氧化应激<sup>[21]</sup>。内皮分化相关因子-1 (endothelial differentiation-related factor-1, EDF-1) 是调节脂质平衡基因上游的转录共激活因子, 氧化应激可通过增加 EDF-1 的活性来促进脂质积累, 而细胞内脂质又会导致氧化应激<sup>[20]</sup>。

细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 是血管系统中镁的另一个重要组成部分。ECM 的组成取决于血管, 通常由弹性蛋白和纤维蛋白构成。透明质酸是一种有助于维持 ECM 结构完整性的基质蛋白, 而透明质酸合酶的正确折叠和活性维持需要镁的参与<sup>[22]</sup>。此外, ECM 调节内皮细胞迁移、粘附、增殖和分化, 这依赖

于整合素与 ECM 成分结合并被激活, 从而启动细胞内信号级联反应。有趣的是, 整合素含有一个依赖金属离子的粘附位点, 且整合素与配体的相互作用依赖于镁浓度<sup>[23]</sup>。例如, 整合素  $\alpha 5 \beta 1$  与基质蛋白结合, 促进血管平滑肌细胞粘附到基底膜上。研究表明,  $\alpha 5 \beta 1$  配体结合位点需要镁的参与, 且镁浓度越高,  $\alpha 5 \beta 1$ -配体相互作用的稳定性越高<sup>[23]</sup>。

镁参与凝血过程, 调节凝血因子、凝血酶及血小板的功能。在外源性凝血途径中, 镁是凝血因子 IX 的辅助因子, 促进因子 IX 激活因子 X。在内源性凝血途径中, 镁能够增强组织因子-凝血因子 VII 复合体的活性与稳定性<sup>[24]</sup>。被凝血因子激活的凝血酶通过富含谷氨酸的结构域与内皮细胞表面结合。该结构域的折叠依赖于钙和镁, 这些金属离子的结合会导致疏水残基的暴露, 有助于凝血酶整合到内皮细胞膜脂质双分子层中。在生理条件下, 凝血酶的金属离子结合位点同时被镁和钙占据, 九个结合位点中有通常有三个被镁占据<sup>[25]</sup>。此外, 镁可抑制血小板二十烷酸衍生物合成途径中的关键酶, 而该途径可产生促血小板集聚的血栓烷。硫酸镁能改变血小板膜的流动性, 进而干扰纤维蛋白原与 GPIIb/IIIa 复合物的结合, 抑制磷脂酶分解和血栓烷的形成<sup>[24]</sup>。

## 2 镁与心血管疾病的关系

### 2.1 高血压

镁摄入不足与高血压的发生和发展有关。动物实验表明, 限制小鼠膳食镁的摄入量, 21 天后小鼠血压升高, 5 周后死亡<sup>[26]</sup>。Rosanoff 等对 49 项临床试验分析后发现, 镁摄入量  $\geq 240$ mg/天可降低接受过治疗但未得到控制的高血压患者血压, 而剂量  $> 600$ mg/天可降低未接受过治疗的高血压患者的血压<sup>[27]</sup>。Asbaghi 等对 7 项关于患有糖尿病的高血压患者的临床试验分析后发现, 补充镁可使收缩压降低 5.78mmHg, 舒张压降低 2.5mmHg<sup>[28]</sup>。补充镁可能改善原发性高血压患者的血压控制能力并降低血管阻力。在重度高血压患者中, 连续一个月服用 300 mg 镁可降低收缩压和舒张压、全身血管阻力和左心功能<sup>[29]</sup>。此外, 对于接受药物治疗的高血压患者, 补充镁可以减轻药物代谢副作用, 对血压产生积极影响, 提高患者的药物耐受性和心血管安全性。研究表明, 在预防噻嗪类利尿剂引起的高血糖方面, 枸橼酸钾镁的效果优于临床常用的氯化钾<sup>[30]</sup>。

镁通过多种机制降低血压, 能够对交感神经系统、血管张力、肾上腺素-醛固酮系统、钠钾平衡以及炎症过程产生影响 (见图 1)。首先, 镁可以抑制交感神经

紧张性。在下丘脑室旁核中, 镁通过阻断 N-甲基-D-天冬氨酸受体, 减轻交感节前神经元的活动<sup>[31]</sup>。在交感神经节中, 镁通过降低 N 型钙通道的活性, 调节对交感传出神经元的刺激, 影响末梢儿茶酚胺的释放<sup>[31]</sup>。其次, 镁能够降低血管张力。研究表明, 镁能够阻断内皮细胞 L 型钙通道、促进前列环素分泌并提高一氧化氮合酶的活性, 改善血管平滑肌的收缩功能<sup>[21]</sup>。其中, L 型钙通道的阻滞不仅使血管张力下降, 而且使心肌细胞的钙内流减少, 从而减弱心肌细胞的收缩。再次,

镁可以调节肾脏功能, 间接影响血压。通过阻断肾小球上皮细胞中的 T 型钙通道, 镁调节血管紧张素 II 对醛固酮分泌的刺激<sup>[32]</sup>。通过阻断肾脏外髓部钾通道, 镁能够减少尿钾排泄, 减轻全身钾消耗<sup>[32]</sup>。最后, 镁耗竭可刺激树突状细胞和巨噬细胞中促高血压的炎性活动。缺镁状态激活 NLRP3 (NOD-like receptor family pyrin domain containing 3) 炎症小体, 从而激活 Caspase-1, 刺激促炎细胞因子 IL-1 $\beta$  表达以及对脂肪酸进行氧化修饰<sup>[33]</sup>。

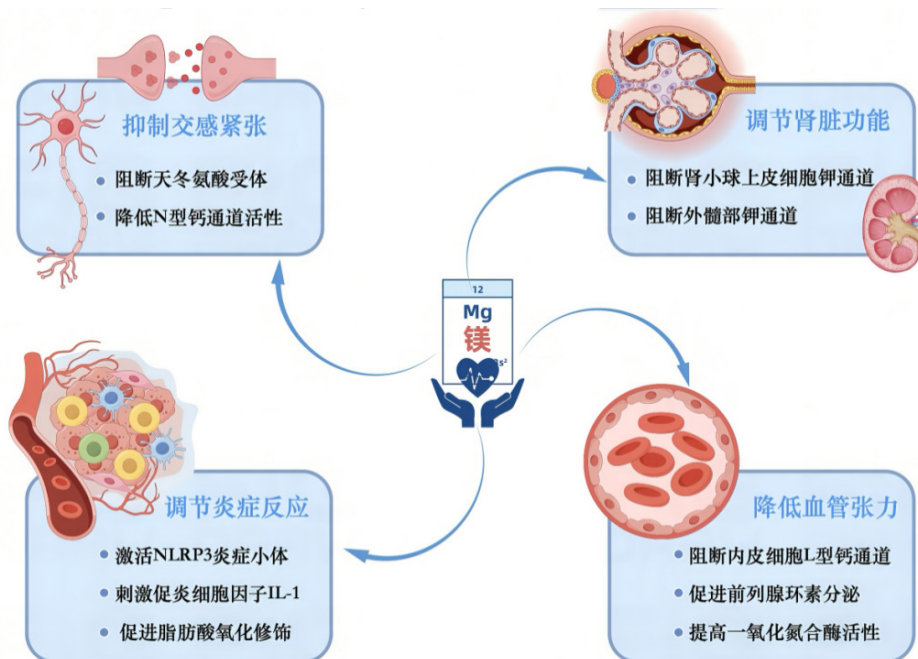


图 1 镁降低血压的机制

## 2.2 冠心病

镁对心血管系统具有保护作用, 可以降低冠状动脉疾病 (coronary artery disease, CAD) 的风险。经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI) 能够有效治疗 CAD, 是治疗严重冠状动脉狭窄患者的主要医疗干预措施之一。然而, 支架内新生动脉粥样斑块是 PCI 术后患者的一个重要临床并发症, 其主要原因是持续性炎症反应和内皮功能不全<sup>[34]</sup>。镁合金因其良好的生物降解性和生物相容性而被用于血管支架材料。镁支架降解过程中产生的  $Mg^{2+}$  在预防动脉粥样硬化及治疗急性心肌梗死中发挥重要作用, 对提高支架植入疗效和长期预后具有重要的临床意义。

镁通过竞争与钙相同的结合位点来防止钙过载, 降低心率、心肌收缩力以及减轻儿茶酚胺引起的氧需求升高。镁能够减轻炎症反应、抗氧化和抑制动脉粥样硬化的形成, 从而改善心肌功能。研究表明, CAD 患

者服用 3 个月硫酸镁后, 促炎细胞因子 IL-18 和  $TNF-\alpha$  的血清浓度和基因表达水平显著降低<sup>[35]</sup>。另一项基于动脉粥样硬化患者的试验表明, 服用 3 个月硫酸镁后, 内皮一氧化氮合酶基因表达上调、肿瘤蛋白 TP53 基因下调, 这对动脉粥样硬化的进展起到保护作用<sup>[36]</sup>。体外实验显示, 高镁能改善内皮细胞功能, 包括促进内皮细胞增殖、迁移, 降低  $TNF-\alpha$ 、IL-6、血管细胞粘附分子-1 含量<sup>[37]</sup>。

镁可以降低血液中的胆固醇水平, 进一步减少 CAD 的发生。随机对照试验表明, 中度动脉粥样硬化患者服用 6 个月硫酸镁后, 尽管血清镁水平没有变化, 但糖化血红蛋白、低密度脂蛋白/高密度脂蛋白比率、胆固醇/高密度脂蛋白比率有所降低<sup>[38]</sup>。膳食中镁的摄入量与胆结石的发病率呈显著的线性负相关, 其中血浆致动脉粥样硬化指数作为一种新型的血脂标志物, 起着中介作用<sup>[39]</sup>。此外, 葡萄糖变异性是斑块脆弱性

和冠状动脉疾病进展加剧的生物标志物, 被认为是 CAD 的潜在治疗新靶点<sup>[40]</sup>。横断面研究显示, 成人 CAD 患者的血清镁和钙水平与血红蛋白糖化指数和甘油三酯-葡萄糖指数呈反向关系, 这表明镁和钙可影响糖代谢水平, 且并非由肥胖介导<sup>[41]</sup>。

### 2.3 心律失常

镁对维持心脏电生理的稳定性具有重要作用, 缺镁可能导致心律失常的发生。体外灌流实验证明, 镁对于离体动物的心肌组织, 有稳定其生物电活动的作用<sup>[23]</sup>。去除灌流液中的镁离子可以使心肌细胞静息电位负值显著变小, 说明镁含量降低可使心肌兴奋性增高。此外, 镁可以阻断浦肯野细胞等快反应自律细胞缓慢而恒定的钠内流, 使这类细胞丧失自动去极化的基础<sup>[4]</sup>。低镁血症时, 这种阻断作用减弱使钠离子内流相对加速, 因而自律细胞自动去极化加速、自律性增高。由于缺镁时心肌的兴奋性和自律性均升高, 故易发生心律失常。

在心房颤动患者中, 低镁血症的发生率为 8.5%<sup>[42]</sup>。Li 等的研究表明, 房颤患者的血清镁越高, 发生心肌梗死及其他不良心血管后果的风险就越低<sup>[43]</sup>。补充镁可以调节钙通道和钠通道, 纠正心律失常, 改善心脏功能。Ramesh 等的研究表明, 静脉注射镁可有效控制心室率, 对快速房颤患者恢复窦性节律也有一定疗效, 且无明显临床不良反应<sup>[44]</sup>。Hoffer 等的研究显示, 在因心房颤动和心率过快而就诊于急诊室的患者中, 静脉注射镁可显著降低心率及并发症的发生率, 但不会提高恢复窦性节律的患者比率<sup>[45]</sup>。Zaouche 等的研究表明, 使用 3 克硫酸镁后, 快速房颤患者在治疗的第一个小时内心室率有所减慢, 且只有轻微的不良反应<sup>[46]</sup>。因此, 镁剂具有一定的安全性和有效性, 可作为急诊科快速房颤治疗的辅助疗法。

## 3 建议与措施

镁在人类心血管病中具有重要的作用。通过提高公众对镁的认识、均衡饮食、定期体检和合理补充等措施, 我们可以有效地维护心血管健康, 降低心血管病的风险。

### 3.1 均衡饮食

研究表明, 欧洲和北美大多数人的镁摄入量低于每日推荐摄入量<sup>[47]</sup>。纠正不健康的饮食习惯是满足每日镁推荐需求量的前提。为了维护心血管健康, 人们应该保持均衡的饮食, 多摄入富含镁的食物, 以保证足够的镁摄入。富含镁的食物包括绿叶蔬菜、坚果、全谷物和豆类等。中国营养学会建议, 18-29 岁每日应摄入镁

330mg, 30-64 岁每日应摄入镁 320mg, 65-74 岁每日应摄入镁 310mg, 75 岁以上每日应摄入镁 300mg<sup>[48]</sup>。摄入富含镁的食物, 与降低肥胖发病率有关<sup>[49]</sup>。研究表明, 膳食中的镁/锌比值, 而不是单个矿物质的摄入量, 与 CAD 风险相关<sup>[50]</sup>。因此, 考虑从膳食中摄入富含矿物质的食物, 将对心血管疾病的预防起到重要作用。然而, 由于食品加工及环境因素, 水果和蔬菜中的镁含量在过去 50 年中有所下降, 因此可能有必要补充镁<sup>[51]</sup>。对于镁摄入不足的人群, 可以通过食物或补充剂来增加镁的摄入。

### 3.2 定期体检

人们应该定期进行心血管健康检查、电解质检查, 及时发现并处理镁摄入不足或其他心血管健康问题。血清高密度脂蛋白、低密度脂蛋白、钙、镁、钙/镁比值和吸烟史均与心血管疾病相关。其中, 钙/镁比值能够较好地预测糖尿病患者患 CAD 的风险, 在筛查 CAD 方面具有广阔前景。研究表明, 在糖尿病人群中, 钙/镁比值的临界值为 2.55, 高于临界值时 CAD 的患病率显著增加<sup>[52]</sup>。常规临床实践中最常用来评估镁状态的是血清镁含量, 正常血镁浓度为 0.75~1.25 mmol/L, 低镁血症一般定义为血清镁水平低于 0.7mmol/L。由于血清中镁含量仅占体内镁总量的 1%, 不能代表细胞内镁的总体状况, 因此镁缺乏症可能被低估, 并潜伏数年。

### 3.3 合理补充

食物中营养成分的减少、过度烹饪、疾病、酒精和咖啡因的摄入, 使得镁缺乏症成为一种普遍存在的健康问题。此外, 缺镁与多种药物的频繁使用有关, 如呋塞米、噻嗪类等利尿剂、氨基糖苷类抗生素等抗菌药物<sup>[26]</sup>。对于镁摄入不足的人群, 可以在医生建议下适当补充镁剂。研究表明, 口服镁剂后约 1 小时开始吸收, 3-4 小时后达到高峰, 且有机镁化合物的吸收比无机镁化合物更好<sup>[53]</sup>。但相比于单次服用, 分次服用高剂量的镁化合物并不能提高组织中的镁含量<sup>[54]</sup>。轻度或无症状的心衰合并低镁血症患者, 优先选择口服镁剂。对于重度低镁血症或症状明显、血流动力学不稳定、严重心律失常等, 建议静脉补充硫酸镁, 但需注意给药速度和血流动力学监测。一旦出现高镁血症, 应立即停用含镁药物。轻度高镁血症且肾功能正常患者, 肾脏能快速清除镁, 无需特殊治疗。有明显心血管症状的患者, 或存在严重高镁血症的患者, 推荐使用钙剂以拮抗镁离子的神经肌肉和心血管作用, 必要时给予呼吸支持和血液净化治疗。

然而, 关于补充镁对心血管健康益处的试验研究结果并不完全一致。因此, 除非低镁血症已被证实, 目前尚无常规补镁的明确建议。Bressendorff 等的试验表明, 连续 12 个月补充镁后, 尽管血浆镁水平显著增加, 并不能减缓慢性肾病患者的血管钙化进展<sup>[55]</sup>。然而, Sakaguchi 等发现, 在患有慢性肾病并存在心血管疾病风险因素的受试者中, 补充镁可减缓血管钙化的进展<sup>[56]</sup>。这两项试验都在随机对照设计中使用了口服镁补充剂, 样本量和干预持续时间也相似。结果相反的可能原因是口服镁补充剂的配方不同、评估血管钙化进展的方法不同及对受试者的招募标准不同。此外, 虽然镁吸收的主要机制是通过溶剂拖曳的被动旁细胞吸收途径, 但电化学梯度效应、跨细胞转运机制、镁状态等其他因素也会对研究结果产生影响。长期服用不同镁化合物及其对心血管系统的影响仍待进一步研究。

#### 4 结论与展望

作为多种酶系统的辅助因子, 镁参与肌肉收缩、血管扩张、神经元信号传导和免疫等生理功能。镁在人类心血管病中发挥着重要作用, 与高血压、冠心病和心律失常等疾病的发生和发展密切相关。为了维护心血管健康, 人们应该保证足够的镁摄入。针对糖尿病、高血压、心房颤动的研究表明, 增加患者镁的摄入量可能有益。然而, 这些研究通常采用有限的镁补充期或对小规模队列进行分析, 具有一定局限性。镁盐的选择和配方也会影响镁剂补充方案的效果。此外, 某些疾病可能与镁缺乏有关, 补充镁可能对这些疾病有益, 但尚未得到充分研究, 例如与止血异常有关的血栓性疾病。因此, 未来的研究可以进一步探讨镁在心血管病治疗中的应用, 为临床实践提供更为有效的治疗策略。在细胞和分子层面, 重要的是关注细胞内镁在调节细胞从新陈代谢到释放炎症介质等各种功能中的作用。在临床层面, 亟需进一步开展大样本、多中心、设计合理的研究, 以深入理解镁缺乏的影响以及补充镁对血管病理学及心脏功能的潜在益处, 尤其是对糖尿病患者等高危人群的影响。具体的研究问题可能包括: 哪种镁盐和哪种剂量能保证更好的疗效; 揭示能够评估  $Mg^{2+}$  平衡的生物标志物。未来, 随着对镁在机体中作用的进一步认识, 我们可以期待在多种心血管疾病的预防、诊断和治疗方面取得重大进展。

#### 参考文献

[1] Health TWCotRoC, China Di. 中国心血管健康与疾病报告 2022 概要 [J]. 中国循环杂志, 2023, 38(06): 583-612.

- [2] Mathew AA, Panonnummal R. 'Magnesium'-the master cation-as a drug-possibilities and evidences [J]. Biometals, 2021, 34(5): 955-86.
- [3] Yamanaka R, Shindo Y, Oka K. Magnesium Is a Key Player in Neuronal Maturation and Neuropathology [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14)
- [4] Liu M, Dudley SC, Jr. Magnesium, Oxidative Stress, Inflammation, and Cardiovascular Disease [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(10)
- [5] Qiao W, Wong KHM, Shen J, et al. TRPM7 kinase-mediated immunomodulation in macrophage plays a central role in magnesium ion-induced bone regeneration [J]. Nat Commun, 2021, 12(1): 2885.
- [6] Ritterhoff J, Tian R. Metabolic mechanisms in physiological and pathological cardiac hypertrophy: new paradigms and challenges [J]. Nat Rev Cardiol, 2023, 20(12): 812-29.
- [7] Li M, Li Y, Lu Y, et al. Molecular basis of  $Mg^{2+}$  permeation through the human mitochondrial Mrs2 channel [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 4713.
- [8] Uthayabalan S, Vishnu N, Madesh M, et al. The human MRS2 magnesium-binding domain is a regulatory feedback switch for channel activity [J]. Life Sci Alliance, 2023, 6(4)
- [9] Madaris TR, Venkatesan M, Maity S, et al. Limiting Mrs2-dependent mitochondrial  $Mg^{2+}$  uptake induces metabolic programming in prolonged dietary stress [J]. Cell Rep, 2023, 42(3): 112155.
- [10] Lai LTF, Balaraman J, Zhou F, et al. Cryo-EM structures of human magnesium channel MRS2 reveal gating and regulatory mechanisms [J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7207.
- [11] Daw CC, Ramachandran K, Enslow BT, et al. Lactate Elicits ER-Mitochondrial  $Mg^{2+}$  Dynamics to Integrate Cellular Metabolism [J]. Cell, 2020, 183(2): 474-89.e17.
- [12] Shahi A, Aslani S, Ataollahi M, et al. The role of magnesium in different inflammatory diseases [J]. Inflammopharmacology, 2019, 27(4): 649-61.
- [13] Maier JA, Castiglioni S, Locatelli L, et al. Magnesium and inflammation: Advances and perspectives [J]. Semin Cell Dev Biol, 2021, 115: 37-44.
- [14] Ashique S, Kumar S, Hussain A, et al. A narrative review on the role of magnesium in immune regulation,

- inflammation, infectious diseases, and cancer [J]. *J Health Popul Nutr*, 2023, 42(1): 74.
- [15] Zeng HL, Yang Q, Yuan P, et al. Associations of essential and toxic metals/metalloids in whole blood with both disease severity and mortality in patients with COVID-19 [J]. *Faseb j*, 2021, 35(3): e21392.
- [16] Iotti S, Wolf F, Mazur A, et al. The COVID-19 pandemic: is there a role for magnesium? Hypotheses and perspectives [J]. *Magnes Res*, 2020, 33(2): 21-7.
- [17] Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in Aging, Health and Diseases [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2)
- [18] Lötscher J, Martí ILAA, Kirchhammer N, et al. Magnesium sensing via LFA-1 regulates CD8(+) T cell effector function [J]. *Cell*, 2022, 185(4): 585-602.e29.
- [19] Dominguez LJ, Veronese N, Guerrero-Romero F, et al. Magnesium in Infectious Diseases in Older People [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1)
- [20] Locatelli L, Fedele G, Castiglioni S, et al. Magnesium Deficiency Induces Lipid Accumulation in Vascular Endothelial Cells via Oxidative Stress-The Potential Contribution of EDF-1 and PPAR $\gamma$  [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(3)
- [21] Pitzer A, Elijevich F, Laffer CL, et al. DC ENaC-Dependent Inflammasome Activation Contributes to Salt-Sensitive Hypertension [J]. *Circ Res*, 2022, 131(4): 328-44.
- [22] Cai Z, Gong Z, Li Z, et al. Vascular Extracellular Matrix Remodeling and Hypertension [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2021, 34(10): 765-83.
- [23] Fritzen R, Davies A, Veenhuizen M, et al. Magnesium Deficiency and Cardiometabolic Disease [J]. *Nutrients*, 2023, 15(10)
- [24] Izzi B, Tirozzi A, Cerletti C, et al. Beyond Haemostasis and Thrombosis: Platelets in Depression and Its Co-Morbidities [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22)
- [25] Klavina PA, Leon G, Curtis AM, et al. Dysregulated haemostasis in thrombo-inflammatory disease [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2022, 136(24): 1809-29.
- [26] Ray E, Mohan K, Ahmad S, et al. Physiology of a Forgotten Electrolyte-Magnesium Disorders [J]. *Adv Kidney Dis Health*, 2023, 30(2): 148-63.
- [27] Rosanoff A, Costello RB, Johnson GH. Effectively Prescribing Oral Magnesium Therapy for Hypertension: A Categorized Systematic Review of 49 Clinical Trials [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1)
- [28] Asbaghi O, Hosseini R, Boozari B, et al. The Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure and Obesity Measure Among Type 2 Diabetes Patient: a Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2021, 199(2): 413-24.
- [29] Banjanin N, Belojevic G. Changes of Blood Pressure and Hemodynamic Parameters after Oral Magnesium Supplementation in Patients with Essential Hypertension-An Intervention Study [J]. *Nutrients*, 2018, 10(5)
- [30] Vongpatanasin W, Giacona JM, Pittman D, et al. Potassium Magnesium Citrate Is Superior to Potassium Chloride in Reversing Metabolic Side Effects of Chlorthalidone [J]. *Hypertension*, 2023, 80(12): 2611-20.
- [31] AlShanableh Z, Ray EC. Magnesium in hypertension: mechanisms and clinical implications [J]. *Front Physiol*, 2024, 15: 1363975.
- [32] Pitzer Mutchler A, Huynh L, Patel R, et al. The role of dietary magnesium deficiency in inflammatory hypertension [J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1167904.
- [33] Elijevich F, Kleymann TR, Laffer CL, et al. Immune Mechanisms of Dietary Salt-Induced Hypertension and Kidney Disease: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2020 [J]. *Hypertension*, 2021, 78(2): 252-60.
- [34] Nusca A, Viscusi MM, Piccirillo F, et al. In Stent Neo-Atherosclerosis: Pathophysiology, Clinical Implications, Prevention, and Therapeutic Approaches [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(3)
- [35] Mohebi F, Ostadhadi S, Vaziri MS, et al. The effect of magnesium sulfate on gene expression and serum level of inflammatory cytokines in coronary artery disease patients [J]. *Inflammopharmacology*, 2023, 31(5): 2421-30.
- [36] Rahnama Inchehsablagh B, Ghadiri Soufi F, Koochakkhani S, et al. Magnesium Supplementation Affects the Expression of Sirtuin1, Tumor Protein P53 and Endothelial Nitric Oxide Synthase Genes in Patients with Atherosclerosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial [J]. *Indian J Clin Biochem*, 2023, 38(1): 59-66.

- [37] Qi H, Ge T, Wang K, et al. Effect of High Magnesium and Astragaloside IV on Vascular Endothelial Cells [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2024,
- [38] Farshidi H, Sobhani AR, Eslami M, et al. Magnesium Sulfate Administration in Moderate Coronary Artery Disease Patients Improves Atherosclerotic Risk Factors: A Double-Blind Clinical Trial Study [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 76(3): 321-8.
- [39] Du W, Yan C, Wang Y, et al. Association between dietary magnesium intake and gallstones: the mediating role of atherogenic index of plasma [J]. *Lipids Health Dis*, 2024, 23(1): 82.
- [40] Xia J, Yin C. Glucose Variability and Coronary Artery Disease [J]. *Heart Lung Circ*, 2019, 28(4): 553-9.
- [41] Dong H, Hu P, Wang J, et al. Serum magnesium and calcium were inversely associated with hemoglobin glycation index and triglyceride-glucose index in adults with coronary artery disease [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2024,
- [42] Bouillon-Minois JB, Khaled L, Vitte F, et al. Ionized Magnesium: Interpretation and Interest in Atrial Fibrillation [J]. *Nutrients*, 2023, 15(1)
- [43] Li L, Lutsey PL, Chen LY, et al. Circulating Magnesium and Risk of Major Adverse Cardiac Events among Patients with Atrial Fibrillation in the ARIC Cohort [J]. *Nutrients*, 2023, 15(5)
- [44] Ramesh T, Lee PYK, Mitta M, et al. Intravenous magnesium in the management of rapid atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis [J]. *J Cardiol*, 2021, 78(5): 375-81.
- [45] Hoffer M, Tran QK, Hodgson R, et al. Utility of magnesium sulfate in the treatment of rapid atrial fibrillation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Emerg Med*, 2022, 29(4): 253-61.
- [46] Zaouche K, Mhadhbi H, Boubaker R, et al. Magnesium Sulfate: an adjunctive therapy in the first hour of management of rapid atrial fibrillation in the emergency department [J]. *Tunis Med*, 2021, 99(2): 225-31.
- [47] Tarleton EK. Factors influencing magnesium consumption among adults in the United States [J]. *Nutr Rev*, 2018, 76(7): 526-38.
- [48] 中国营养学会发布《2023 版中国居民膳食营养素参考摄入量》 [J]. *营养学报*, 2023, 45(05): 414.
- [49] Lu L, Chen C, Yang K, et al. Magnesium intake is inversely associated with risk of obesity in a 30-year prospective follow-up study among American young adults [J]. *Eur J Nutr*, 2020, 59(8): 3745-53.
- [50] Al-Qaridhi A, Ghosh S, Luo D, et al. Magnesium and Zinc Intake Ratio Mediates the Increase of Coronary Artery Calcification through Upregulating Interleukin 6 [J]. *Libyan J Med*, 2022, 17(1): 2028997.
- [51] Cazzola R, Della Porta M, Manoni M, et al. Going to the roots of reduced magnesium dietary intake: A tradeoff between climate changes and sources [J]. *Heliyon*, 2020, 6(11): e05390.
- [52] Liao M, Bai L, He L, et al. Associations of serum calcium/magnesium ratios with coronary artery disease in diabetes: a cross-sectional study [J]. *Postgrad Med*, 2023, 135(1): 72-8.
- [53] Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, et al. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 187(1): 128-36.
- [54] Ates M, Kizildag S, Yuksel O, et al. Dose-Dependent Absorption Profile of Different Magnesium Compounds [J]. *Biol Trace Elem Res*, 2019, 192(2): 244-51.
- [55] Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. The Effect of Magnesium Supplementation on Vascular Calcification in CKD: A Randomized Clinical Trial (MAGiCAL-CKD) [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2023, 34(5): 886-94.
- [56] Sakaguchi Y, Hamano T, Obi Y, et al. A Randomized Trial of Magnesium Oxide and Oral Carbon Adsorbent for Coronary Artery Calcification in Predialysis CKD [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2019, 30(6): 1073-85.

版权声明: ©2024 作者与开放获取期刊研究中心 (OAJRC) 所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。  
<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS