



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.022

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.07.022

· 继续教育园地 ·

血镁水平与慢性肾脏病患者血管钙化相关性的临床研究进展

廖雪 卢永新 童宗武

[摘要] 镁是人体中的关键矿物质,参与调节多种代谢过程,肾脏在镁代谢中起着重要作用,镁代谢紊乱在慢性肾功能不全患者中较为常见,许多研究发现镁能抑制血管钙化,本文就血镁水平与慢性肾脏病患者血管钙化的关系作一综述。

[关键词] 慢性肾脏病; 血镁水平; 血管钙化

[中图分类号] R543 **[文献标识码]** A

慢性肾脏病(CKD)患者最主要的死亡原因是心血管疾病,而血管钙化是心血管疾病的重要危险因素。在 CKD 患者血管钙化的研究中,多着重于钙、磷、甲状旁腺素和骨代谢异常,很少关注血镁水平与血管钙化的关系^[1-2]。而无论是在 CKD 还是非 CKD 动物模型中均已证实在体外补充硫酸镁等化合物能有效防止血管钙化。同时低镁与 CKD 患者血管钙化的相关性在临床上已被逐渐揭示。而补镁是否能减轻甚至阻止 CKD 患者的血管钙化、减少心血管事件的发生率则需要更多前瞻性的临床研究来证实。

一、体内的镁代谢

镁离子是人体细胞内第二丰富的阳离子^[3],被认为是多种酶促反应的辅助因子,在酶促反应 ATP 的代谢中至关重要,同时也是 DNA 和 RNA 合成、繁殖和蛋白质合成所必需的^[4]。人体每日摄入镁约 300~400 mg,摄入的镁 50% 在胃肠道(回肠和空肠近端)被吸收^[5]。而肾脏在镁代谢中起着至关重要的作用,在肾脏功能正常的个体中,血浆中 70%~80% 的镁离子在肾小球被滤过,超滤液中的镁离子约 95% 通过肾小管被重吸收,而 5% 在终尿中被排泄^[6]。当肾功能障碍时容易出现镁代谢紊乱,这在 CKD 患者中是一种很常见的电解质代谢紊乱类型^[7],其中较为常见的为高镁血症,但低镁血症也时有发生。一项对 253 例腹膜透析患者的研究发现,36 例(14.2%)发生了低镁血症^[8]。

二、血镁与血管钙化

血清镁离子水平降低和血管钙化的相关性已在动物模型中得到证实,Adrian 等^[9]研究发现镁缺乏会导致大鼠动脉僵硬增加。同时,血清镁离子水平与动脉硬化成反比的关系也在

临床观察中被证实^[10-11]。Meema 等^[12]提出高镁会抑制 CKD 患者周围血管钙化,在腹膜透析患者中未出现血管钙化或钙化较轻组的血镁水平明显高于钙化组。同时,一项纳入 1 276 例无心血管疾病患者的研究发现,血镁水平高组较血镁水平低组的亚临床动脉粥样硬化率降低了 42% ($P=0.016$)^[11]。而镁离子抑制血管钙化的机制虽一直不断被提出,但却尚未形成统一。在多个动物试验中已证实镁离子能有效防止血管钙化^[13],主要机制如下:(1) Ter Braake 等^[14]提出镁离子可延迟 CPP2 的形成,从而防止磷酸盐(Pi)诱导的血管钙化;(2) 镁离子能预防克洛索(clotho)蛋白缺乏时的血管钙化^[15],在 Klotho 敲除小鼠血管钙化模型中发现,高镁饮食可阻止血管钙化和 Runx2、基质 Gla 蛋白的主动脉基因表达,从而抑制血管钙化;(3) Montes 等^[16]的研究结果表明高镁可防止磷酸盐诱导的 Wnt/ β -catenin 激活,从而提出镁离子可抑制 Wnt/ β -catenin 活性并逆转血管平滑肌细胞的成骨转化从而抑制血管钙化;(4) Sonou 等^[17]的研究发现在高磷酸盐诱导的大鼠主动脉组织血管钙化模型中,补充镁对血管钙化的抑制作用被瞬时受体电位褪黑素 7(TRPM7)抑制剂 2-氨基乙氧基-二苯基硼酸盐部分降低。此外,磷酸盐转运蛋白 1(Pit-1)蛋白水平逐渐被镁以剂量依赖的形式降低,从而提出镁在主动脉组织培养模型中通过 TRPM7 和 Pit-1 防止磷酸盐诱导的血管钙化;(5) Ter Braake 等^[18]研究发现,添加镁离子后,细胞外羟基磷灰石晶体簇中的钙离子和 Pi 分别降低了 68% 和 41%,提出镁离子可抑制细胞外羟基磷灰石的形成,从而防止血管平滑肌细胞钙化。但 Louvet 等^[19]通过微傅里叶变换红外光谱(μ FTIR)、场效应扫描电子显微镜(FE-SEM)和能量分散 X 谱研究,发现镁离子不能改变磷酸钙磷灰石晶体的生长、组成或结构方面的物理化学作用。这与之所提的机制相矛盾,所以镁离子抑制血管钙化的具体机制还需进一步阐明。

三、血镁与死亡风险的相关性

流行病学调查研究显示低血镁血症与较高的全因死亡率和心血管疾病死亡率相关^[20]。在 CKD 患者中,无论是在腹膜透析患者还是在血液透析(HD)患者中均观察到血清镁离子水平越低患者死亡风险越高^[8]。Sakaguchi 等^[21]对 142 069 例 HD 患者进行为期 1 年的随访发现,41.7% 的死亡患者与心血管疾

基金项目:云南省万人计划“名医”培养计划;云南省卫生健康委员会医学后备人才培养计划(H-2018053);云南省基础研究计划(昆医联合专项)(202401AY070001-195)

作者单位:653100 云南玉溪,昆明医科大学第六附属医院 玉溪市人民医院肾内科

通讯作者:童宗武,E-mail:tongzongwud@126.com

病有关。并且在多变量分析中,低镁和中镁组患者血清磷酸盐水平升高会增加心血管死亡的风险,而高镁组则未观察到死亡风险明显增加。此外,血清磷酸盐 ≥ 6.0 mg/dl 患者心血管疾病死亡风险随着血清镁水平的升高而显著降低^[22]。Sakaguchi 等^[21]研究发现,当透析前 CKD 患者血清镁水平 > 3.0 mg/dl 时,死亡风险逐渐增加。众所周知,磷酸盐在血管钙化中起着重要作用,上述研究验证了镁离子能抑制磷酸盐诱导的血管钙化从而降低 CKD 患者的心血管死亡风险。

四、血镁与 CKD 患者血管钙化的临床干预

无论是在 CKD 透析患者还是非透析患者中均证实补充镁的化合物能抑制血管钙化。一项对 72 例 HD 患者进行碳酸镁的干预研究发现,予碳酸镁能阻止 CKD 患者血管钙化,并证实血清镁离子是动脉钙化无进展的独立预测因子^[23]。Sakaguchi 等^[21]对 125 例 CKD 3~4 期日本患者分别予氧化镁与碳吸附剂,并进行为期 2 年的干预试验,结果发现与对照组相比,补充氧化镁可减缓冠状动脉钙化(CAC)的进展,但氧化镁不能抑制胸主动脉钙化^[24]。另一项对 CKD 3~4 期的 34 例患者分别予不同剂量的氢氧化镁进行为期 8 周的研究发现,予镁组明显改善血清钙化倾向,且研究过程中无严重不良事件发生^[25]。除补充口服镁剂外,对于 HD 患者还可通过调整透析液镁离子水平来改变患者的血清镁离子水平从而改善血管钙化程度。一项小型研究提出增加透析液镁水平会增加 HD 患者血清钙化倾向,从而降低其血管钙化倾向,进而减少患者心血管事件的发生^[26]。另一项对 75 例维持性 HD 患者的研究也得出相似结论^[27]。

五、小结与展望

低血镁与 CKD 患者血管钙化呈负相关已在临床上被观察到,补充镁的化合物能抑制血管钙化已在体内、体外试验中被证实,但缺乏更多前瞻性研究来进一步阐明血清镁离子与血管钙化之间的关系。而对于 CKD 患者最佳的血清镁水平则需要更多的临床数据来验证,尤其是针对透析前患者。找到最佳的血镁水平将是对 CKD 患者血管钙化及心血管疾病防治的又一经济、适宜的临床举措。

参 考 文 献

- [1] 陈钦,郑昌志,何祥琨. 维持性血液透析患者的血磷水平与冠状动脉钙化的关系研究[J]. 临床内科杂志,2022,39(6):390-391.
- [2] 贾娟,王红杰,吴祯,等. 微小 RNA 对高磷诱导血管钙化中 Runt 相关转录因子 2 表达调控作用的研究进展[J]. 中国医药,2022,17(3):469-471.
- [3] Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia[J]. Acta Clin Belg,2019,74(1):41-47.
- [4] Gröber U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy [J]. Nutrients,2015,7(9):8199-8226.
- [5] de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease[J]. Physiol Rev,2015,95(1):1-46.
- [6] Navarro-González JF, Mora-Fernández C, García-Pérez J. Clinical implications of disordered magnesium homeostasis in chronic renal failure and dialysis[J]. Semin Dial,2009,22(1):37-44.
- [7] Oka T, Hamano T, Sakaguchi Y, et al. Proteinuria-associated renal magnesium wasting leads to hypomagnesemia; a common electrolyte abnormality in chronic kidney disease[J]. Nephrol Dial Transplant,2019,34

- (7):1154-1162.
- [8] Cai K, Luo Q, Dai Z, et al. Hypomagnesemia Is Associated with Increased Mortality among Peritoneal Dialysis Patients [J]. PLoS One, 2016,11(3):e0152488.
- [9] Adrian M, Chanut E, Laurant P, et al. A long-term moderate magnesium-deficient diet aggravates cardiovascular risks associated with aging and increases mortality in rats [J]. J Hypertens,2008,26(1):44-52.
- [10] Hruby A, O'Donnell CJ, Jacques PF, et al. Magnesium intake is inversely associated with coronary artery calcification; the Framingham Heart Study [J]. JACC Cardiovasc Imaging,2014,7(1):59-69.
- [11] Posadas-Sánchez R, Posadas-Romero C, Cardoso-Saldaña G, et al. Serum magnesium is inversely associated with coronary artery calcification in the Genetics of Atherosclerotic Disease(GEA) study [J]. Nutr J,2016,15(1):22.
- [12] Meema HE, Oreopoulos DG, Rapoport A. Serum magnesium level and arterial calcification in end-stage renal disease [J]. Kidney Int,1987,32(3):388-394.
- [13] Louvet L, Büchel J, Steppan S, et al. Magnesium prevents phosphate-induced vascular calcification in human aortic vascular smooth muscle cells [J]. Nephrol Dial Transplant,2013,28(4):869-878.
- [14] Ter Braake AD, Eelderink C, Zeper LW, et al. Calciprotein particle inhibition explains magnesium-mediated protection against vascular calcification [J]. Nephrol Dial Transplant,2020,35(5):765-773.
- [15] Ter Braake AD, Smit AE, Bos C, et al. Magnesium prevents vascular calcification in Klotho deficiency [J]. Kidney Int,2020,97(3):487-501.
- [16] Montes de Oca A, Guerrero F, Martinez-Moreno JM, et al. Magnesium inhibits Wnt/ β -catenin activity and reverses the osteogenic transformation of vascular smooth muscle cells [J]. PLoS One, 2014,9(2):e89525.
- [17] Sonou T, Ohya M, Yashiro M, et al. Magnesium prevents phosphate-induced vascular calcification via TRPM7 and Pit-1 in an aortic tissue culture model [J]. Hypertens Res,2017,40(6):562-567.
- [18] Ter Braake AD, Tinnemans PT, Shanahan CM, et al. Magnesium prevents vascular calcification in vitro by inhibition of hydroxyapatite crystal formation [J]. Sci Rep,2018,8(1):2069.
- [19] Louvet L, Bazin D, Büchel J, et al. Characterisation of calcium phosphate crystals on calcified human aortic vascular smooth muscle cells and potential role of magnesium [J]. PLoS One,2015,10(1):e0115342.
- [20] Reffelmann T, Ittermann T, Dörr M, et al. Low serum magnesium concentrations predict cardiovascular and all-cause mortality [J]. Atherosclerosis,2011,219(1):280-284.
- [21] Sakaguchi Y, Hamano T, Isaka Y. Effects of Magnesium on the Phosphate Toxicity in Chronic Kidney Disease: Time for Intervention Studies [J]. Nutrients,2017,9(2):112.
- [22] Sakaguchi Y, Fujii N, Shoji T, et al. Magnesium modifies the cardiovascular mortality risk associated with hyperphosphatemia in patients undergoing hemodialysis: a cohort study [J]. PLoS One, 2014,9(12):e116273.
- [23] Tzanakis IP, Stamatakis EE, Papadaki AN, et al. Magnesium retards the progress of the arterial calcifications in hemodialysis patients: a pilot study [J]. Int Urol Nephrol,2014,46(11):2199-2205.
- [24] 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]. J Am Soc Nephrol,2019,30(6):1073-1085.
- [25] Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. Oral Magnesium Supplementation in Chronic Kidney Disease Stages 3 and 4: Efficacy, Safety, and Effect on Serum Calcification Propensity-A Prospective Randomized Double-Blinded Placebo-Controlled Clinical Trial [J]. Kidney Int Rep, 2017,2(3):380-389.
- [26] Bressendorff I, Hansen D, Schou M, et al. The Effect of Increasing Dialysate Magnesium on Serum Calcification Propensity in Subjects with End Stage Kidney Disease: A Randomized, Controlled Clinical Trial [J]. Clin J Am Soc Nephrol,2018,13(9):1373-1380.
- [27] Schmauderer C, Braunisch MC, Suttman Y, et al. Reduced Mortality in Maintenance Haemodialysis Patients on High versus Low Dialysate Magnesium: A Pilot Study [J]. Nutrients,2017,9(9):926.

(收稿日期:2021-04-02)

(本文编辑:余晓曼)