

血浆Mg<sup>2+</sup>浓度与血脂、尿酸的关系及其初步机制分析韩拓<sup>1</sup>, 姚智会<sup>1</sup>, 范雅洁<sup>1</sup>, 巩红<sup>2</sup>, 郑阳<sup>1</sup>, 王丽霞<sup>1</sup>, 王怡雯<sup>1</sup>, 王聪霞<sup>1\*</sup><sup>1</sup>西安交通大学第二附属医院心血管内科, 陕西西安 710004; <sup>2</sup>西安交通大学第二附属医院健康管理部, 陕西西安 710004

[中图分类号] R589.2

[文献标志码] A

[DOI]

10.11855/j.issn.0577-7402.2022.11.1116

[声明]

本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文]

韩拓, 姚智会, 范雅洁, 等. 血浆Mg<sup>2+</sup>浓度与血脂、尿酸的关系及其初步机制分析[J]. 解放军医学杂志, 2022, 47(11): 1116-1124.

[收稿日期] 2021-06-17

[录用日期] 2021-12-03

[上线日期] 2022-07-20

**[摘要]** 目的 探讨血浆Mg<sup>2+</sup>浓度与血脂、尿酸代谢之间的关系及其潜在机制。方法 收集西安交通大学第二附属医院2018年9月—2021年5月的健康人群体检数据, 根据血浆Mg<sup>2+</sup>浓度分为低Mg<sup>2+</sup>组(≤1.65 mmol/L)与高Mg<sup>2+</sup>组(>1.65 mmol/L), 比较两组间血脂与尿酸的差异; 采用Spearman检验分析Mg<sup>2+</sup>浓度与血脂、尿酸代谢之间的相关性; 按性别与年龄分亚组进行比较; 基于毒性与基因比较数据库(CTD)及OMIM等疾病相关数据库, 挖掘与Mg<sup>2+</sup>及血脂异常相关的基因并进行匹配, 构建蛋白互作(PPI)网络, 并进行GO与KEGG富集分析。结果 与低Mg<sup>2+</sup>组比较, 高Mg<sup>2+</sup>组尿酸[(288.88 ± 80.44) mg/dl vs. (325.00 ± 83.38) mg/dl, P<0.001]、总胆固醇[TC, (4.27 ± 0.85) mmol/L vs. (4.52 ± 0.87) mmol/L, P<0.001]、三酰甘油[TG, (1.31 ± 0.97) mmol/L vs. (1.70 ± 1.33) mmol/L, P<0.001]及低密度脂蛋白胆固醇[LDL-C, (2.62 ± 0.76) mmol/L vs. (2.85 ± 0.75) mmol/L, P<0.001]水平均明显升高, 高密度脂蛋白胆固醇水平[HDL-C, (1.33 ± 0.34) vs. (1.25 ± 0.30) mmol/L, P<0.001]明显降低。Spearman相关分析显示, 血浆Mg<sup>2+</sup>与尿酸、TC、TG、LDL-C呈明显正相关(*r*分别为0.237、0.154、0.254、0.170, P<0.001), 而与HDL-C呈明显负相关(*r*=-0.154, P<0.001)。男性与女性亚组分析与上述结果基本一致, 且差异主要集中于20~40岁及40~60岁年龄段人群。基因挖掘结果显示, Mg<sup>2+</sup>与血脂异常之间存在12个共同基因; GO和KEGG富集分析结果显示, Mg<sup>2+</sup>可能作用于胰岛素、SREBF1、HMGCR、LCAT、CD36等肝脏脂质合成与代谢靶点, 影响腺苷酸蛋白活化激酶(AMPK)通路及胰岛素抵抗、动脉粥样硬化等的发生与进展。结论 健康人群中血浆Mg<sup>2+</sup>升高与血脂异常和高尿酸血症具有一定相关性, Mg<sup>2+</sup>可能调控肝脏脂质代谢与胰岛素通路, 参与血脂异常、胰岛素抵抗及动脉粥样硬化的发生。

**[关键词]** 镁; 血脂异常; 尿酸; 胰岛素抵抗; 动脉粥样硬化

## Correlation and potential mechanism of plasma magnesium concentration with blood lipids and uric acid

Han Tuo<sup>1</sup>, Yao Zhi-Hui<sup>1</sup>, Fan Ya-Jie<sup>1</sup>, Gong Hong<sup>2</sup>, Zheng Yang<sup>1</sup>, Wang Li-Xia<sup>1</sup>, Wang Yi-Wen<sup>1</sup>, Wang Cong-Xia<sup>1\*</sup><sup>1</sup>Department of Cardiology, <sup>2</sup>Department of Health Management, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710004, China

\*Corresponding author, E-mail: wcx622@163.com

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81273878), and Natural Science Foundation of Shaanxi Province (2021JQ-409)

**[Abstract]** **Objective** To explore the correlation and potential mechanism of plasma magnesium (Mg<sup>2+</sup>) concentration**[基金项目]** 国家自然科学基金(81273878); 陕西省自然科学基金青年基金(2021JQ-409)**[作者简介]** 韩拓, 博士研究生, 主要从事心血管代谢性疾病方面的研究**[通信作者]** 王聪霞, E-mail: wcx622@163.com

with blood lipids and uric acid. **Methods** The physical examination data of healthy population from September 2018 to May 2021 were collected from the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, and divided into two groups according to the plasma  $Mg^{2+}$  concentration (low  $Mg^{2+}$  group,  $\leq 1.65$  mmol/L; high  $Mg^{2+}$  group,  $>1.65$  mmol/L). The differences of blood lipids and uric acid were compared between the two groups. Spearman correlation analysis was performed to analyze the correlation of plasma  $Mg^{2+}$  concentration and the metabolism of blood lipids and uric acid. Subgroups were set up according to gender and age, and based on the Comparative Toxicogenomics Database (CTD) and other disease-related databases, genes related to  $Mg^{2+}$  and dyslipidemia were extracted and matched, protein interaction (PPI) network was constructed, and gene ontology (GO) and Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) enrichment analysis were performed. **Results** Uric acid [(288.88  $\pm$  80.44) mg/dl vs. (325.00  $\pm$  83.38) mg/dl,  $P < 0.001$ ], total cholesterol [TC, (4.27  $\pm$  0.85) mmol/L vs. (4.52  $\pm$  0.87) mmol/L,  $P < 0.001$ ], triglyceride [TG, (1.31  $\pm$  0.97) mmol/L vs. (1.70  $\pm$  1.33) mmol/L,  $P < 0.001$ ] and low-density lipoprotein cholesterol [LDL-C, (2.62  $\pm$  0.76) mmol/L vs. (2.85  $\pm$  0.75) mmol/L,  $P < 0.001$ ] were significantly increased in healthy population with higher  $Mg^{2+}$  concentration, while high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) decreased significantly [(1.33  $\pm$  0.34) mmol/L vs. (1.25  $\pm$  0.30) mmol/L,  $P < 0.001$ ]. Spearman correlation analysis showed that plasma  $Mg^{2+}$  was positively correlated with uric acid ( $r=0.237$ ,  $P < 0.001$ ), TC ( $r=0.154$ ,  $P < 0.001$ ), TG ( $r=0.254$ ,  $P < 0.001$ ), LDL-C ( $r=0.170$ ,  $P < 0.001$ ), while negatively correlated with HDL-C ( $r=-0.154$ ,  $P < 0.001$ ). Analyzed results in male and female subgroups were basically consistent with the above results, and the differences mainly come from the age group of 20-40 years old and 40-60 years old. In addition, there were 12 matched genes between  $Mg^{2+}$  and dyslipidemia. GO and KEGG enrichment analysis indicated that  $Mg^{2+}$  may act on insulin, SREBF1, HMGCR, LCAT, CD36 and other liver lipid synthesis and metabolic targets, and thus affect adenosine monophosphate protein kinase (AMPK) signaling, insulin resistance, and atherosclerosis. **Conclusion** The raised plasma  $Mg^{2+}$  concentration is often correlated with dyslipidemia and hyperuricemia in healthy population. Magnesium may involve in liver lipid metabolism and insulin pathway, and play a role in dyslipidemia, insulin resistance and atherosclerosis.

[Key words] magnesium; dyslipidemia; uric acid; insulin resistance; atherosclerosis

血脂异常是以血浆总胆固醇(cholesterol, TC)和(或)三酰甘油(triacylglycerol, TG)升高为主要特征的一组疾病<sup>[1-2]</sup>,与动脉粥样硬化、肥胖、非酒精性脂肪肝、2型糖尿病等密切相关<sup>[3-5]</sup>。据统计,中国成人血脂异常患病率高达40.4%,以高甘油三酯血症(13.1%)和低高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)血症(33.9%)最为常见<sup>[1]</sup>。高尿酸血症是由嘌呤代谢障碍引起的血尿酸水平升高<sup>[6]</sup>,是导致痛风的主要原因<sup>[7-8]</sup>,也是高血压、卒中等心脑血管疾病的重要危险因素<sup>[9-10]</sup>。他汀类降脂药物和降尿酸药物可有效降低心血管疾病患者的血脂及血尿酸水平,但仍存在心血管“残留风险”<sup>[11-12]</sup>。长期服用上述药物还会引起相关不良反应,如肌痛及肝酶升高等<sup>[13]</sup>。镁是人体必需的无机微量元素,参与体内多种生物过程的酶促反应,如糖酵解、线粒体氧化磷酸化等<sup>[14]</sup>。有研究发现,血 $Mg^{2+}$ 浓度降低或 $Mg^{2+}$ 摄入减少与动脉粥样硬化、冠心病、心律失常等疾病的发生相关<sup>[15-16]</sup>。然而,目前有关血 $Mg^{2+}$ 与血脂异常之间的相关性研究较少,且结果存在较大争议。本研究分析健康体检人群中血浆 $Mg^{2+}$ 浓度与血脂、血尿酸的相关性,并进行数据库挖掘与基因富集分析,旨在探究血浆 $Mg^{2+}$ 与血脂/尿酸代谢之间的作用靶点和潜在机制,为临床制定治疗决策提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象** 收集2018年9月—2021年5月西安交通大学第二附属医院的健康体检数据,纳入自诉既往无特殊病史,且具有血清微量元素与血脂检测结果者,排除合并高血压、糖尿病、冠心病、恶性肿瘤等基础疾病者,以及基线资料不完整者,最终共纳入2541例,其中男1394例(54.9%),女1147例(45.1%),年龄18~86(40.8  $\pm$  12.8)岁,呈左偏态分布。血 $Mg^{2+}$ 浓度0.62~3.20(1.65  $\pm$  0.25) mmol/L(参考范围1.12~2.16 mmol/L),呈正态分布,根据 $Mg^{2+}$ 浓度分为低 $Mg^{2+}$ 组( $\leq 1.65$  mmol/L)与高 $Mg^{2+}$ 组( $>1.65$  mmol/L)。本研究获西安交通大学第二附属医院伦理委员会批准(2022202)。

**1.2 人体学指标及血清生化指标检测** 收集所有研究对象的人体学测量指标,包括身高、体重、腰围、臀围等;采用电子血压计于坐位安静状态下测量左侧上臂肱动脉血压(型号Hem-7124,日本Omron公司),并记录脉搏、心率;所有体检者均于次日清晨空腹抽取静脉血,采用德国贝克曼全自动生化分析仪检测血脂成分,采用原子吸收光谱仪检测血浆微量元素含量(型号BH5100S,北京博晖创新生物技术股份有限公司)。

**1.3 指标分析** 比较低 $Mg^{2+}$ 组与高 $Mg^{2+}$ 组间性别、年龄、体重指数(BMI)、血尿酸、血脂谱、肝功能、肾功能等指标的差异,并进一步探究血 $Mg^{2+}$ 浓

度与尿酸、血脂谱之间的相关性。为排除性别与年龄的混杂影响,分别在不同性别与不同年龄段分层中比较低Mg<sup>2+</sup>组与高Mg<sup>2+</sup>组尿酸及血脂的差异。

**1.4 Mg<sup>2+</sup>与疾病相关基因挖掘** 基于毒性与基因比较数据库(CTD, <https://ctdbase.org/>),检索关键词“Magnesium”,获得与Mg<sup>2+</sup>相关基因靶点。针对OMIM数据库(<https://www.omim.org/>),GeneCards(<https://www.genecards.org/>),Therapeutic Target Database<sup>[17]</sup>(<http://db.idrblab.net/ttd/>),利用关键词“dyslipidemia”检索与高脂血症相关的基因,归纳并删除重复项,以获得与高脂血症相关的靶基因。

**1.5 靶点匹配与蛋白互作(PPI)网络分析** 利用在线Venny软件(<https://bioinfogp.cnb.csic.es/tools/venny/>)对Mg<sup>2+</sup>与血脂异常相关基因进行匹配,获得共同相关基因。基于String数据库(<https://string-db.org/>)对匹配基因进行PPI网络分析。

**1.6 基因富集分析** 基于R软件调用clusterProfiler包和org.Hs.eg.db注释包,进行基因本体(gene ontology, GO)功能注释与京都基因与基因组百科全书(Kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)富集分析。

**1.7 统计学处理** 采用SPSS 23.0软件进行统计分析。对计量资料进行Kolmogorov-Smirnov 正态性

检验,符合正态分布者以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- $t$ 检验;不符合正态分布者以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用非参数Mann-Whitney  $U$ 检验。计数资料以例(%)表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher精确检验;相关性分析采用Spearman检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 研究人群整体及不同血Mg<sup>2+</sup>浓度组间临床资料比较** 高Mg<sup>2+</sup>组男性比例更高,年龄偏大,BMI及收缩压、舒张压较高,吸烟比例更高,差异均有统计学意义( $P<0.001$ )。与低Mg<sup>2+</sup>组比较,高Mg<sup>2+</sup>组尿酸、TC、TG及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平均明显升高( $P<0.001$ ),而高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平明显降低( $P<0.001$ )。此外,高Mg<sup>2+</sup>组空腹血糖(FBG)水平明显高于低Mg<sup>2+</sup>组( $P<0.05$ ),且谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)和血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平也明显高于低Mg<sup>2+</sup>组( $P<0.001$ )(表1)。

**2.2 血Mg<sup>2+</sup>浓度与血脂、尿酸的相关性分析** Spearman相关分析结果显示,血Mg<sup>2+</sup>浓度与尿酸水平呈明显正相关( $r=0.237, P<0.001$ ),与血浆TC( $r=0.154, P<0.001$ )、TG( $r=0.254, P<0.001$ )、

表1 研究人群整体及不同血Mg<sup>2+</sup>浓度组间临床资料比较

Tab.1 Comparison of the clinical information between the subgroups with different plasma Mg<sup>2+</sup> concentration

指标	总体(n=2541)	低Mg <sup>2+</sup> 组(n=1290)	高Mg <sup>2+</sup> 组(n=1251)	$\chi^2/t$	P
男/女(例)	1394/1147	537/753	857/394	185.266	<0.001
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$ )	40.8 ± 12.8	39.9 ± 12.8	41.8 ± 12.8	-3.746	<0.001
心率(次/min, $\bar{x}\pm s$ )	76.28 ± 9.18	76.71 ± 9.13	75.82 ± 9.21	2.447	0.014
BMI (kg/m <sup>2</sup> , $\bar{x}\pm s$ )	23.87 ± 3.52	23.26 ± 3.40	24.50 ± 3.53	-9.016	<0.001
收缩压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	120.81 ± 15.06	119.56 ± 15.13	122.11 ± 14.88	-4.286	<0.001
舒张压(mmHg, $\bar{x}\pm s$ )	78.38 ± 11.18	77.13 ± 11.14	79.68 ± 11.07	-5.783	<0.001
吸烟 [例(%)]	208(8.2)	65(5.0)	143(11.4)	34.527	<0.001
尿酸(mg/dl, $\bar{x}\pm s$ )	306.65 ± 83.85	288.88 ± 80.44	325.00 ± 83.38	-11.062	<0.001
TC (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	4.39 ± 0.87	4.27 ± 0.85	4.52 ± 0.87	-7.148	<0.001
TG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.50 ± 1.18	1.31 ± 0.97	1.70 ± 1.33	-8.418	<0.001
HDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	1.29 ± 0.32	1.33 ± 0.34	1.25 ± 0.30	6.739	<0.001
LDL-C (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	2.74 ± 0.76	2.62 ± 0.76	2.85 ± 0.75	-7.764	<0.001
FBG (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	5.16 ± 1.13	5.09 ± 1.12	5.23 ± 1.13	-3.271	0.001
总蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	71.31 ± 4.78	71.36 ± 4.84	71.27 ± 4.73	0.440	0.660
白蛋白(g/L, $\bar{x}\pm s$ )	45.35 ± 2.94	45.18 ± 2.93	45.51 ± 2.94	-2.660	0.008
ALT (U/L, $\bar{x}\pm s$ )	22.25 ± 16.17	19.60 ± 13.81	24.99 ± 17.88	-8.464	<0.001
AST(U/L, $\bar{x}\pm s$ )	21.05 ± 8.27	20.09 ± 7.50	22.05 ± 8.88	-6.010	<0.001
BUN (mmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	4.55 ± 1.20	4.43 ± 1.22	4.67 ± 1.16	-5.044	<0.001
Scr (μmol/L, $\bar{x}\pm s$ )	65.27 ± 14.29	62.17 ± 14.00	68.46 ± 13.87	-11.307	<0.001

BMI. 体重指数; TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇; FBG. 空腹血糖; ALT. 谷丙转氨酶; AST. 谷草转氨酶; BUN. 尿素氮; Scr. 血肌酐

LDL-C( $r=0.170, P<0.001$ )及非HDL-C( $r=0.208, P<0.001$ )亦呈明显正相关,而与HDL-C呈明显负相关( $r=-0.154, P<0.001$ )(图1)。

**2.3 性别与年龄亚组分析** 普通健康人群中女性血Mg<sup>2+</sup>浓度明显低于男性( $P<0.05$ ,图2A);此外,随着年龄的增长,血Mg<sup>2+</sup>浓度也逐渐升高,组间比较差异有统计学意义( $F=6.341, P<0.001$ ),其中40~60岁及>60岁年龄组血Mg<sup>2+</sup>浓度均明显高于20~40岁年龄组( $P<0.001, P<0.01$ ,图2B)。亚组分析结果显示,无论男性还是女性,高Mg<sup>2+</sup>组TC、TG、LDL-C及血尿酸水平均明显高于低Mg<sup>2+</sup>组( $P<0.001$ 或 $P<0.05$ ),而两组HDL-C水平则无明显差异(图3);在20~40岁及40~60岁年龄段,高Mg<sup>2+</sup>组TC、TG、LDL-C、非HDL-C及血尿酸水平均明显高于低Mg<sup>2+</sup>组( $P<0.01$ 或 $P<0.001$ ),HDL-C水平明显低于低Mg<sup>2+</sup>组( $P<0.001$ );而在0~20岁及≥60岁年龄

段,两组各项血脂指标与血尿酸水平差异均无统计学意义(图4)。

**2.4 Mg<sup>2+</sup>-高脂血症作用靶点匹配与PPI网络** 基于CTD和疾病相关数据库,分别挖掘与Mg<sup>2+</sup>和血脂异常相关的基因,进行作用靶点匹配,共获得12个匹配基因(图5A),分别为胰岛素(insulin, INS)、固醇调节元件结合蛋白1(sterol regulatory element-binding protein 1, SREBF1)、P选择素(P-selectin, SELP)、补体C3(complement, C3)、羟甲基戊二酰辅酶A还原酶(HMG-CoA reductase, HMGCR)、卵磷脂胆固醇酰基转移酶(lecithin cholesterol acyl transferase, LCAT)、纤溶酶原激活物抑制剂1(plasminogen activator inhibitor 1, SERPINE1)、C-X-C趋化因子2(C-X-C motif chemokine 2, CXCL2)、CD36、生长激素受体(growth hormone receptor, GHR)、甘油激酶(glycerol kinase, GK)及RalA结合蛋白1(RalA-

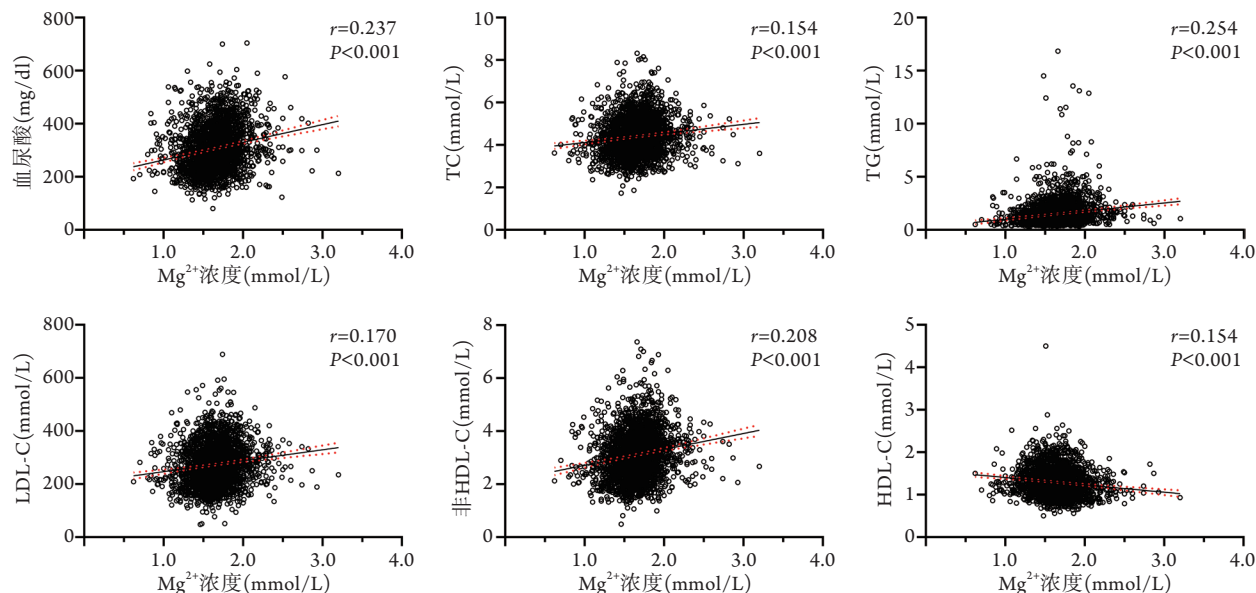


图1 血Mg<sup>2+</sup>浓度与血脂、血尿酸水平的相关性分析

Fig.1 Correlation analysis of plasma Mg<sup>2+</sup> concentration with blood lipids and uric acid level

TC. 总胆固醇; TG. 三酰甘油; HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇; LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇

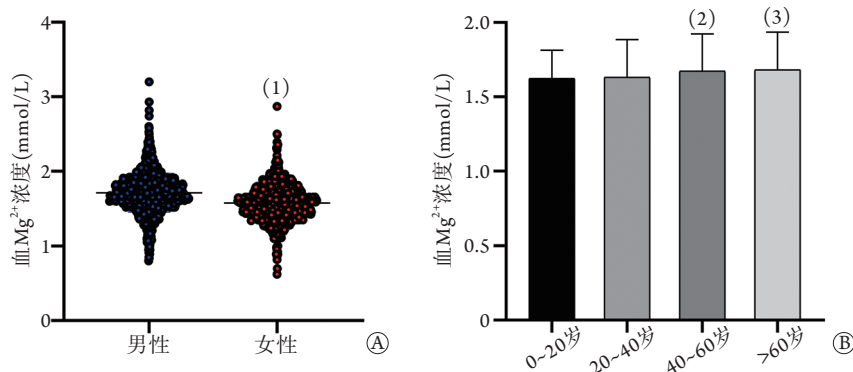


图2 不同性别(A)与年龄(B)组间血Mg<sup>2+</sup>浓度比较

Fig.2 Comparison of plasma Mg<sup>2+</sup> concentrations between different genders (A) and age (B) subgroups

与男性比较, (1) $P<0.05$ ; 与20~40岁年龄组比较, (2) $P<0.001$ , (3) $P<0.01$

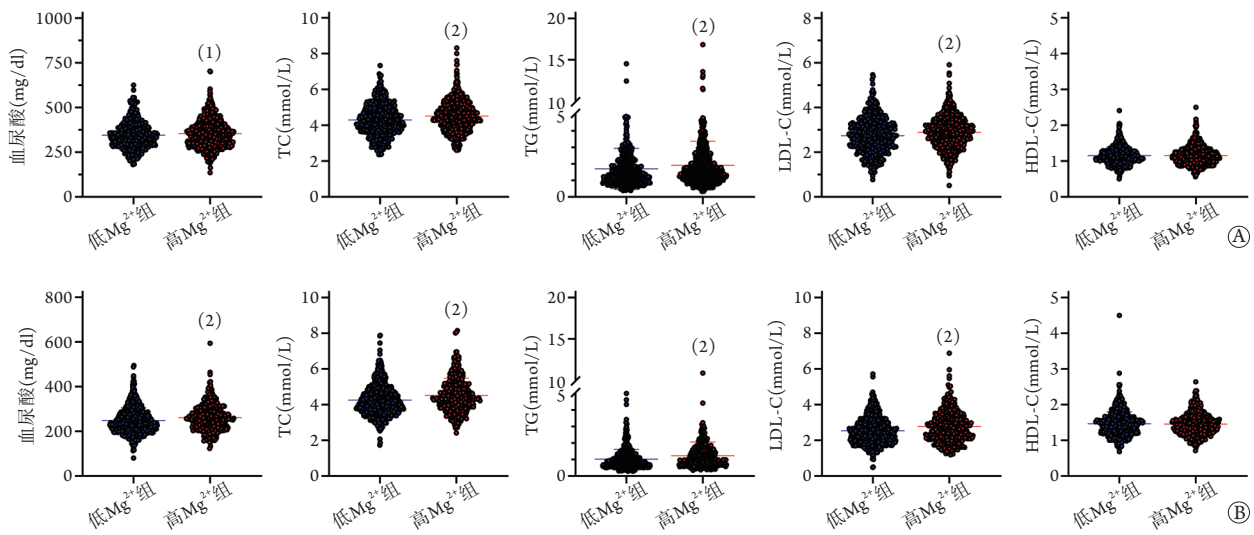


图3 男性(A)与女性(B)不同血 $Mg^{2+}$ 浓度组间血脂、尿酸水平比较

Fig.3 Comparison of blood lipids and uric acid in male (A) and female (B) subgroups with different plasma  $Mg^{2+}$  levels  
与低 $Mg^{2+}$ 组比较, (1) $P < 0.05$ , (2) $P < 0.001$

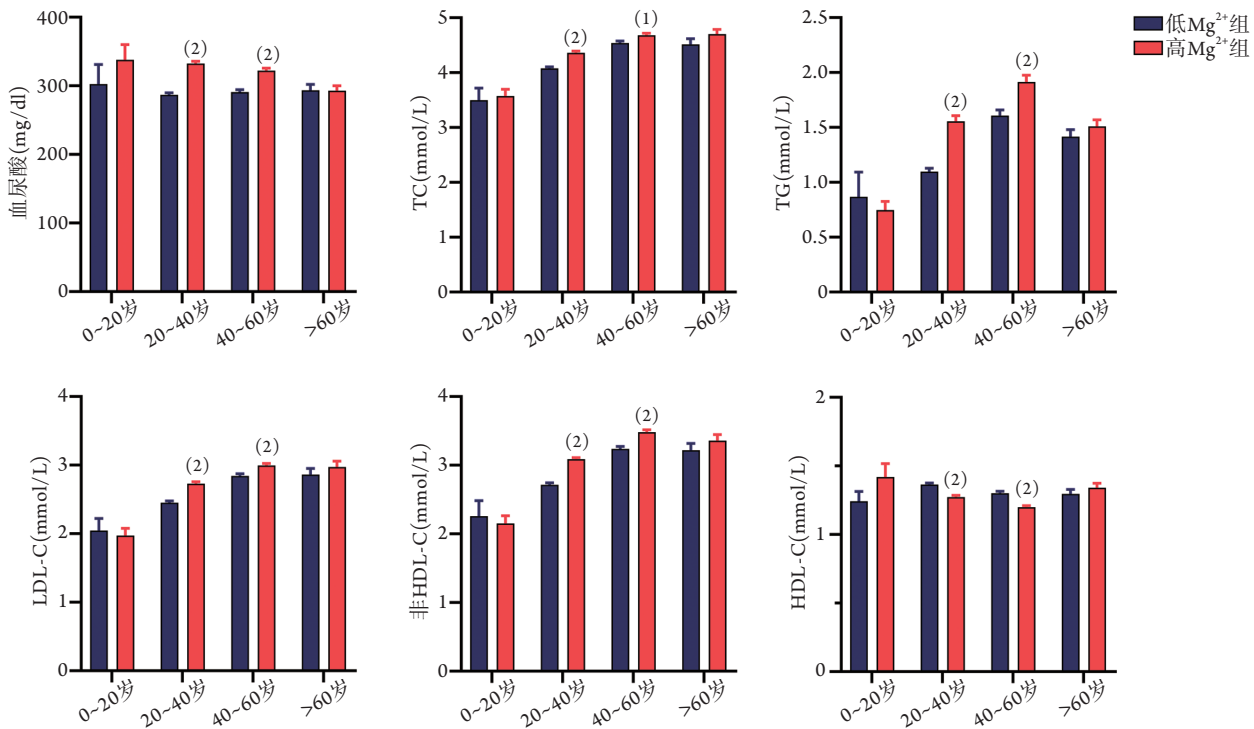


图4 各年龄段不同血 $Mg^{2+}$ 浓度组间血脂、尿酸水平比较

Fig.4 Comparison of blood lipids and uric acid in different plasma  $Mg^{2+}$  groups in age subgroups  
与低 $Mg^{2+}$ 组比较, (1) $P < 0.01$ , (2) $P < 0.001$

binding protein 1, RALBP1), 并利用String数据库建立了PPI网络(图5B)。

**2.5 基因功能富集分析** GO结果显示, 上述12个匹配基因主要参与脂质代谢(lipid metabolic process)、三酰甘油合成(triglyceride biosynthetic process)、中性脂与酰基甘油合成(neutral lipid biosynthetic process)、促进凝血(blood coagulation)以及调节伤口愈合(regulation of wound healing)等生

物学过程(图6A); KEGG富集分析结果显示, 上述基因主要参与腺苷酸蛋白活化激酶(AMP activated protein kinase, AMPK)通路、胰岛素抵抗(insulin resistance)、胆固醇代谢(cholesterol metabolism)与动脉粥样硬化(lipid and atherosclerosis)等过程(图6B)。

### 3 讨论

镁是机体必需的微量元素之一, 参与体内多

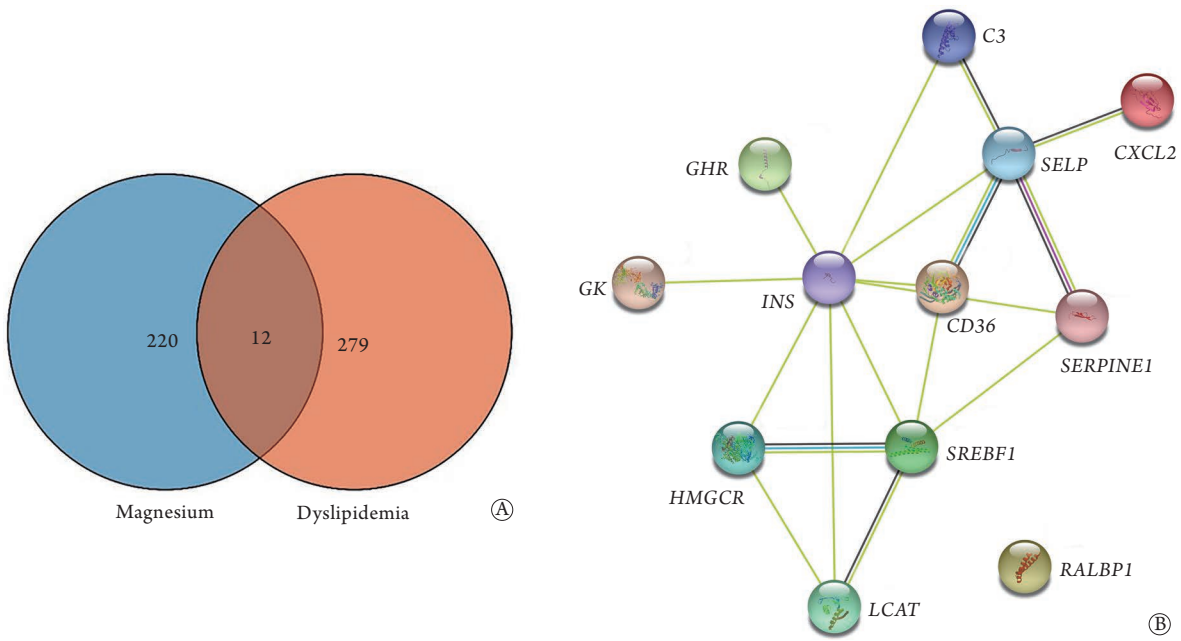


图5 Mg<sup>2+</sup>-血脂异常匹配基因(A)与PPI网络图(B)

Fig.5 Magnesium-dyslipidemia matched genes (A) and protein-protein interaction (PPI) network (B)

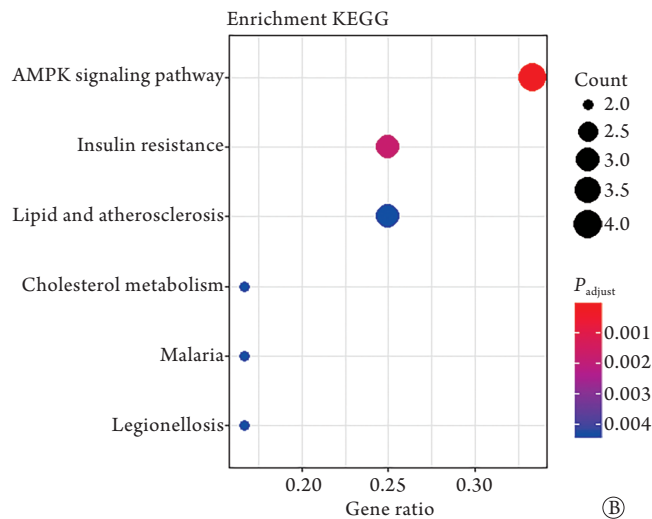
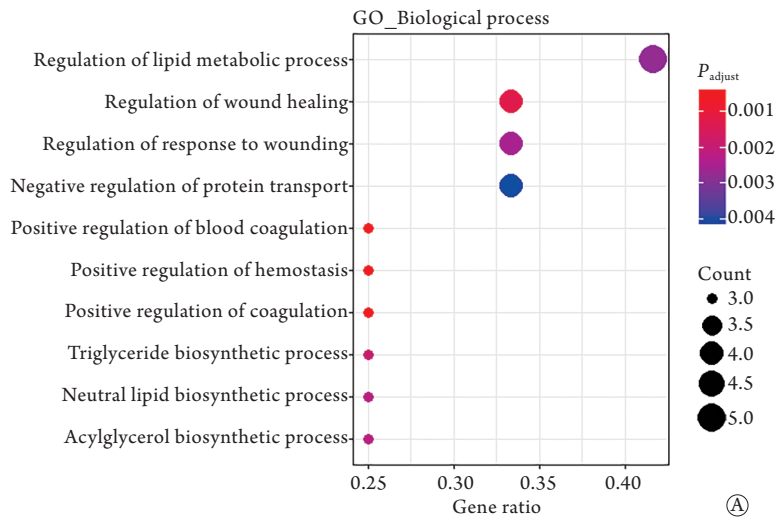


图6 GO(A)和KEGG(B)基因富集分析

Fig.6 GO (A) and KEGG (B) gene enrichment analysis

种重要的生物酶促反应过程。人体内镁主要在小肠进行吸收,再由肾脏排泄和重吸收,可参与组织细胞内外钾、钙等多种离子的交换<sup>[14]</sup>。机体内绝大多数镁位于细胞内,主要储存于骨组织中,仅约1%的镁以离子形式存在于血浆或组织液中<sup>[18]</sup>。正常血Mg<sup>2+</sup>浓度参考范围为0.75~1.00 mmol/L, <0.75 mmol/L通常被定义为是低镁血症<sup>[14]</sup>。血Mg<sup>2+</sup>浓度与血脂紊乱、肥胖、2型糖尿病等多种心血管疾病相关<sup>[15,19]</sup>,然而,由于不同研究之间的异质性,血Mg<sup>2+</sup>含量及补充镁剂与血脂代谢之间的相关性仍存在较大争议<sup>[15,20]</sup>。

既往研究报道低镁血症与血脂异常的发生相关。2型糖尿病患者中低镁血症的发生率明显高于健康人群,且血Mg<sup>2+</sup>浓度与血浆TC、LDL-C呈负相关,与HDL-C呈明显正相关<sup>[21-22]</sup>。此外,高胆固醇血症和血脂异常患者中血Mg<sup>2+</sup>浓度明显降低<sup>[23-24]</sup>。然而,最近一项研究发现,地中海人群中低镁血症(<0.70 mmol/L)的整体发生率高达18.6%,低镁血症与血浆TC、TG及血尿酸水平之间并无明显相关性;相反,高胆固醇血症患者中血Mg<sup>2+</sup>浓度明显升高,血Mg<sup>2+</sup>浓度最高的四分位数组的血浆TC与LDL-C水平较最低组明显升高<sup>[25]</sup>。另一项针对西欧人群的调查发现,在健康人群中血Mg<sup>2+</sup>浓度与主要血脂成分呈正相关,亚组及回归分析结果显示,血Mg<sup>2+</sup>与TC水平仍明显相关<sup>[26]</sup>,提示健康人群中血Mg<sup>2+</sup>与血脂间的相关性可能与糖尿病患者不同。此外,血Mg<sup>2+</sup>与血脂间的相关性还与年龄、性别,以及种族、饮食习惯等因素有关<sup>[27]</sup>。国内学者研究发现,高尿酸血症患者同时伴有血Mg<sup>2+</sup>浓度升高,而给予降尿酸药物治疗后,血Mg<sup>2+</sup>浓度也随之降低<sup>[28]</sup>。基于以上研究,本研究利用我院健康体检数据,发现血Mg<sup>2+</sup>浓度>1.65 mmol/L的普通人群中血尿酸、TC、TG及LDL-C均明显升高,性别与年龄亚组分析结果基本一致;相关性分析结果显示,血Mg<sup>2+</sup>与上述指标均呈明显正相关,而与HDL-C呈明显负相关。以上结果表明,不同于既往特定疾病或疾病前期人群研究,健康人群中血Mg<sup>2+</sup>升高可能与血脂异常和高尿酸血症的发生相关。

为探究血Mg<sup>2+</sup>与血脂代谢之间的作用机制,本研究对Mg<sup>2+</sup>和血脂异常相关基因进行匹配和富集分析,发现了包括胰岛素、SREBF1、HMGCR、LCAT、CD36等在内的12个共同基因,主要参与脂质代谢、三酰甘油合成,以及促进凝血、调节伤口愈合等过程,并可能与腺苷酸蛋白活化激酶(AMPK)信号通路及胰岛素抵抗、动脉粥样硬化进展相关。有研究报道,Mg<sup>2+</sup>可抑制胆固醇合成限速酶即HMGCR的活性,直接抑制肝脏胆固醇的合

成<sup>[29-30]</sup>。此外,Mg<sup>2+</sup>对卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的活性也是必需的,后者能够使血浆LDL-C和TG水平降低,HDL-C水平升高<sup>[29]</sup>。Mg<sup>2+</sup>缺乏还可能与机体免疫炎症反应和氧化应激有关<sup>[31]</sup>,从而间接影响血脂异常、2型糖尿病等的发生与进展。冠脉中度狭窄患者口服硫酸镁300 mg/d治疗6个月后,血清氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)及其受体水平较对照组明显降低<sup>[32]</sup>,且血清C-反应蛋白等反映炎症水平的指标也明显降低<sup>[33]</sup>。然而,大部分同类研究并未能证实补充镁剂对血脂具有改善作用<sup>[19,34-35]</sup>,提示Mg<sup>2+</sup>与血脂代谢之间并非简单的上下游调控关系。由于血Mg<sup>2+</sup>浓度并不能准确反映体内镁含量,受制于现有检测手段,目前关于机体Mg<sup>2+</sup>缺乏的诊断仍存在争议<sup>[36]</sup>。此外,对于血Mg<sup>2+</sup>浓度正常范围也存在分歧,现行参考标准并不能准确反映临床结局<sup>[37]</sup>。而本研究中低镁血症(<0.75 mmol/L)者仅25例(1.8%),与国外报道的低镁血症10%~30%的发生率相差悬殊<sup>[25,38]</sup>,这可能也与西方饮食中Mg<sup>2+</sup>普遍缺乏有关<sup>[38]</sup>。

综上所述,不同于既往特定疾病或疾病前期人群的研究结果,本研究发现普通健康人群中血Mg<sup>2+</sup>浓度与TC、TG、LDL-C、非HDL-C及血尿酸水平之间存在明显正相关,性别和年龄亚组分析进一步验证了上述结果。此外,通过公共数据库挖掘和基因功能富集分析发现,Mg<sup>2+</sup>可能作用于胰岛素、SREBF1、HMGCR、LCAT、CD36等肝脏脂质合成与代谢的相关靶点,进而影响AMPK信号通路及胰岛素抵抗、动脉粥样硬化的发生与进展。但本研究仍存在一些不足之处。首先,研究基于我院健康体检管理数据,对于研究对象既往疾病史、用药史等背景信息筛查可能存在不规范和错漏情况;其次,本研究结果仅提示相关性而不足以作出因果推断,因此结论仍需进一步验证;最后,基因富集分析仅能预测作用靶点和潜在机制,无法明确Mg<sup>2+</sup>对血脂异常的影响究竟是促进还是抑制作用。血Mg<sup>2+</sup>水平与脂代谢异常密切相关,且与个体疾病状态有关。开展前瞻性队列研究及临床试验将有助于阐明Mg<sup>2+</sup>与血脂之间的相关性,以及明确补充镁剂在脂代谢方面的获益。

#### 【参考文献】

- [1] Zhu JR, Gao RL, Zhao SP, et al. Chinese guideline for the management of dyslipidemia in adults[J]. Chin Circ J, 2016, 31(10): 937-953. [诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)[J].中国循环杂志,2016,31(10):937-953.]
- [2] Yao JH, Duan ZJ. Effect of dyslipidemia in the pathogenesis of gastroesophageal reflux disease[J]. Chin J Pract Intern Med, 2021, 41(4): 344-348. [姚静涵,段志军.血脂异常在食管胃

- 反流病发生机制中的作用[J]. 中国实用内科杂志, 2021, 41(4): 344-348.]
- [3] Karr S. Epidemiology and management of hyperlipidemia[J]. *Am J Manag Care*, 2017, 23: S139-S148.
- [4] Alloubani A, Nimer R, Samara R. Relationship between hyperlipidemia, cardiovascular disease and stroke: A systematic review[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2021, 17(6): e051121189015.
- [5] Yao JX, Xiao Y, Wang Q, *et al.* Analysis of the correlation between hepatokine FABP1 and dyslipidemia[J]. *Med J Chin PLA*, 2021, 46(6): 580-586. [姚俊秀, 肖毅, 王强, 等. 肝脏因子FABP1与血脂异常的相关性分析[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(6): 580-586.]
- [6] Liang QY, Guo HH. Research progress in the effects of hyperuricemia and hypouricemic medicine on non-alcoholic fatty liver disease[J]. *Chin J Pract Intern Med*, 2020, 40(5): 428-432. [梁倩玉, 郭宏华. 高尿酸血症及降尿酸药物对非酒精性脂肪性肝病影响研究进展[J]. 中国实用内科杂志, 2020, 40(5): 428-432.]
- [7] Liu R, Han C, Wu D, *et al.* Prevalence of hyperuricemia and gout in mainland china from 2000 to 2014: A systematic review and meta-analysis[J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 762820.
- [8] Wang JN, Tan WF, Sun GM, *et al.* Analysis of the prevalence rate and influencing factors of hyperuricemia among middle-aged and elderly residents in one district[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(2): 212-218. [王嘉楠, 谈文峰, 孙国民, 等. 某社区中老年居民高尿酸血症患病情况及影响因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(2): 212-218.]
- [9] Zhang S, Wang Y, Cheng J, *et al.* Hyperuricemia and cardiovascular disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(6): 700-709.
- [10] Wang J, Qin T, Chen J, *et al.* Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114259.
- [11] Tsimikas S. A test in context: Lipoprotein(a): Diagnosis, prognosis, controversies, and emerging therapies[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69 (6): 692-711.
- [12] Tada H, Nomura A, Yoshimura K, *et al.* Fasting and non-fasting triglycerides and risk of cardiovascular events in diabetic patients under statin therapy[J]. *Circ J*, 2020, 84(3): 509-515.
- [13] Šimić I, Reiner Ž. Adverse effects of statins-myths and reality[J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(9): 1220-1226.
- [14] Fiorentini D, Cappadone C, Farruggia G, *et al.* Magnesium: Biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency[J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1136.
- [15] Tangvoraphonkchai K, Davenport A. Magnesium and cardiovascular disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2018, 25 (3): 251-260.
- [16] Gant CM, Soedamah-Muthu SS, Binnenmars SH, *et al.* Higher dietary magnesium intake and higher magnesium status are associated with lower prevalence of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes[J]. *Nutrients*, 2018, 10(3): 307.
- [17] Wang Y, Zhang S, Li F, *et al.* Therapeutic target database 2020: Enriched resource for facilitating research and early development of targeted therapeutics[J]. *Nucleic Acids Res*, 2020, 48(D1): D1031-D1041.
- [18] Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2004, 286(4): F599-F605.
- [19] Găman MA, Dobrică EC, Cozma MA, *et al.* Crosstalk of magnesium and serum lipids in dyslipidemia and associated disorders: A systematic review[J]. *Nutrients*, 2021, 13(5): 1411.
- [20] Chiuvè SE, Sun Q, Curhan GC, *et al.* Dietary and plasma magnesium and risk of coronary heart disease among women[J]. *J Am Heart Assoc*, 2013, 2(2): e000114.
- [21] Pokharel DR, Khadka D, Sigdel M, *et al.* Association of serum magnesium level with poor glycemic control and renal functions in nepalese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(Suppl 1): S417-S423.
- [22] Rasheed H, Elahi S, Ajaz H. Serum magnesium and atherogenic lipid fractions in type ii diabetic patients of Lahore, Pakistan[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2012, 148(2): 165-169.
- [23] Bersohn I, Oelofse PJ. Correlation of serum-magnesium and serum-cholesterol levels in South African Bantu and European subjects[J]. *Lancet*, 1957, 272(6977): 1020-1021.
- [24] Liu A, Xu P, Gong C, *et al.* High serum concentration of selenium, but not calcium, cobalt, copper, iron, and magnesium, increased the risk of both hyperglycemia and dyslipidemia in adults: A health examination center based cross-sectional study[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 59: 126470.
- [25] Barragán R, Llopis J, Portolés O, *et al.* Influence of demographic and lifestyle variables on plasma magnesium concentrations and their associations with cardiovascular risk factors in a mediterranean population[J]. *Nutrients*, 2020, 12(4): 1018.
- [26] Randell EW, Mathews M, Gadag V, *et al.* Relationship between serum magnesium values, lipids and anthropometric risk factors[J]. *Atherosclerosis*, 2008, 196(1): 413-419.
- [27] Jin H, Nicodemus-Johnson J. Gender and age stratified analyses of nutrient and dietary pattern associations with circulating lipid levels identify novel gender and age-specific correlations[J]. *Nutrients*, 2018, 10(11): 1760.
- [28] Yan TL. Necessity to treat patients with primary hyperuricemia accompanied with variation in serum magnesium[J]. *J Clin Intern Med*, 2004, 21(10): 661-662. [颜廷立. 原发性高尿酸血症治疗的必要性和血清镁的变化[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(10): 661-662.]
- [29] Rosanoff A, Seelig MS. Comparison of mechanism and functional effects of magnesium and statin pharmaceuticals[J]. *J Am Coll Nutr*, 2004, 23(5): 501s-505s.
- [30] Dai B, Li X, Xu J, *et al.* Synergistic effects of magnesium ions and simvastatin on attenuation of high-fat diet-induced bone loss[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(8): 2511-2522.
- [31] Feng J, Wang H, Jing Z, *et al.* Relationships of the trace elements zinc and magnesium with diabetic nephropathy-associated renal functional damage in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Front Med*, 2021, 8: 626909.
- [32] 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): 321-328.
- [33] Sobhani AR, Farshidi H, Azarkish F, *et al.* Magnesium sulfate improves some risk factors for atherosclerosis in patients suffering from one or two coronary artery diseases: A double-blind clinical trial study[J]. *Clin Pharmacol*, 2020, 12: 159-169.
- [34] Karandish M, Tamimi M, Shayesteh AA, *et al.* The effect of magnesium supplementation and weight loss on liver enzymes in patients with nonalcoholic fatty liver disease[J]. *J Res Med Sci*,

- 2013, 18(7): 573-579.
- [35] Navarrete-Cortes A, Ble-Castillo JL, Guerrero-Romero F, *et al.* No effect of magnesium supplementation on metabolic control and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients with normomagnesemia[J]. *Magnes Res*, 2014, 27(2): 48-56.
- [36] Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status[J]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1202.
- [37] Costello RB, Elin RJ, Rosanoff A, *et al.* Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: The time has come[J]. *Adv Nutr*, 2016, 7(6): 977-993.
- [38] DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH, Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis[J]. *Open Heart*, 2018, 5(1): e000668.

(责任编辑: 张小利)