

镁与骨质疏松

邵美贞 杨定焯

骨质疏松症(OP)是一种严重的进行性的骨代谢疾病,是一种多因子疾病,是中老年人特别是绝经后妇女的常见病。缺钙可以引起 OP,补钙可防治 OP,但很少有人了解镁和钙同样与 OP 的形成和防治有关系。镁缺乏也是形成 OP 的潜在危险因素^[1-3],当人们仅是钙不足时,称骨软化症^[2],OP 既缺钙也缺镁、硼、锌、铜、硅等矿质,以及骨的其他成分,如胶原质^[2,3]。笔者仅对镁与 OP 相关问题报道如下。

镁是组成骨的主要成份,人体镁的 60% 存在骨内,当镁摄入不足时则从骨中释出镁。镁促进骨、牙齿及细胞形成,是正常骨的细胞间质的形成所需要的^[3]。镁在骨的矿质代谢中有关键的调节作用,与钙调激素亦有关系。镁不足可刺激甲状旁腺素(PTH)分泌,促进骨吸收^[4,5]。镁增强 PTH 靶组织的敏感性以及激活维生素 D 代谢,是帮助、促进钙吸收的重要元素^[3,4],镁缺乏则可改变钙的代谢及钙调激素,补充镁可改善骨矿质密度。

一、镁是促进钙吸收的关键^[4]

1. 镁是维生素 D 羟化成为有生物活性所必需的^[3-10]

补钙的关键在于吸收,钙吸收受多种因素的影响,人们比较熟悉的是维生素 D 可帮助肠道吸收钙,然而如果没有足够的镁,不仅增加维生素 D 的需要量,而且可造成维生素 D 的不应性^[3,6],补充镁可逆转维生素 D 不应性。已知, VitD 需经肝脏中的 25-羟化酶和肾脏中的 1α -羟化酶羟化后形成的 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 才具有生物活性,而羟化过程是需要镁(和硼)来促进的^[6]。镁缺乏可产生 VitD 阻抗综合征,低 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 以及对 PTH 和 VitD 产生靶器官阻抗^[7-10]。由此可能导致钙吸收不良、低钙血症^[3,8],这些镁缺乏的相关副效应,可能损伤骨的成长及矿化,从而降低骨的质地、强度以及骨密度^[2,3,10]。

2. 镁可调节 PTH 和降钙素的平衡

已知 PTH 和降钙素是调节钙在骨、软组织、血液的水平。当组织、血液中缺钙时 PTH 分泌,钙从骨中释出,使骨质钙减少。从骨释出的钙只要几分之一,即可使血钙较正常值高得多。高钙进入血液,沉积到各器官组织上,而形成相关疾病,如沉积在骨,则形成骨质增生,沉积在关节周围则形成关节炎^[4],如沉积在血管壁,则形成动脉壁钙化,促进动脉硬化^[11],镁可抑制 PTH 并刺激降钙素,帮助钙进入骨预防 OP。当血钙高时,降钙素可使血钙移入骨质内,并保持它,足够的镁是调节这种平衡的重要矿质元素^[2,3,7-11]。

3. 镁参与骨代谢有关的酶学反应

镁促进钙的吸收利用,还与镁催化、激活多种酶的活性、参与许多与骨代谢有关的生化反应有关^[3],如碱性磷酸酶,一个影响形成新钙结晶体的酶需要镁激活^[6],缺镁可使血碱性磷酸酶降低及胶质形成降低^[3,7]。Cohen^[12]报道了 19 例 OP 病人,16 例整体镁及骨镁均降低,他们的骨新钙结晶体形成也异常。另 3 例不缺镁的 OP 妇女,钙结晶体形成正常。

4. 镁缺乏则钙吸收不良

没有足够的镁,钙不能充分吸收,“国际临床营养综述”报道^[4]:服低镁饮食而补充钙和 VitD 的志愿者,缺镁除 1 例外均缺钙,静脉输钙后他们的血钙可升高,停止输钙后,血钙很快下降。然而当给镁后,虽未另外补钙,不仅血镁升高,血钙也升高并稳定。

Seeling^[3]在镁的专著中提到 Huffman 1930 年首次证实,患佝偻病的小牛,在饮食中添加了镁后得到恢复,而停补镁后,异常症状又出现。骨灰和矿质含量证实:当补充镁后,钙和磷的利用较好。还提到:镁缺乏的小牛发生低钙血症,补充镁后,使血钙恢复正常。缺镁引起低钙血症,是由于钙吸收不良,镁缺乏的人成为难治愈性低钙血症^[8]。可能由于靶器官(骨和肾)对 PTH 的阻抗,以及由于 VitD 不能形成活性代谢^[6,8],补镁治疗可恢复对 VitD 及 PTH 的反应

性,纠正低钙血症及低镁血症^[2,3,8],故认为镁是钙吸收的关键。

二、镁可防止组织细胞钙化

1. 镁为天然的钙拮抗剂^[2,13],主要是阻滞钙进入组织细胞,因为钙在细胞内外有一定的比例 1:10 000,细胞内为细胞外的万分之一。如果细胞内钙升高,细胞失去活力,细胞功能便会失常,而引起相关疾病,镁可调节细胞内外的钙水平。细胞外及膜镁控制钙的摄入、含量、结合以及在重新分布中有重要作用,低镁时增强钙内向流,高镁时阻滞钙内向流。实验证明,镁缺乏时伴细胞内钙增高,不能通过镁依赖性钙-ATP 酶的活性,从细胞内挤压出钙,结果引起细胞的能量库-线粒体及其他组织细胞钙化,故镁与钙必须平衡,补钙的同时也应补镁,防止低镁高钙^[14]。

2. 钙/镁比值高的危害性

“钙和镁在你细胞中的比率是你的生命化学年龄”^[14],如只注意补钙,不补镁,可使细胞“自杀”^[14],钙化的形成是依赖你的机体的生物化学状态。钙沉积在关节发生关节炎^[4],沉在脑子则脑易老化,沉在血管促使动脉硬化(AS)。AS 和 OP 看似不相关的疾病,然而发生 OP 的妇女,有并发动脉钙化导致 AS 的发病率明显增加。说明这 2 种疾病密切相关^[3,11],钙的动态平衡不仅是防治 OP,同时也是防治 AS 所必需。另外,大量补钙可能引起高钙尿症、肾结石以及钙、镁比例失去平衡^[15],同时补镁可减少这种危险并改善矿化^[14]。

早在 1940 年即已表明^[3,8],镁有抗凝作用,已知钙在凝血过程中有一定的作用,如果钙镁之比增高,则增加血凝及血栓症的危险性。在雌激素和钙治疗 OP 时,镁的需要量增加,因为雌激素增加血管内凝血,促进血栓形成,镁拮抗钙,并增强纤维蛋白的溶解^[8]。血小板集聚需要钙和镁,但是有较大的钙依赖性^[3,8],血小板解聚和维持形态需要镁,聚集的血小板释放血清素,引起血管收缩,钙加强血清素从血小板中释放,而镁是抑制血清素释放,镁也抑制血清素引起的血管、肌肉收缩。血清素在缺镁的疾病中是增高的^[8]。实验证实:镁可对抗动脉硬化斑块的血栓形成,以及对抗动脉痉挛相关的微血栓形成^[13]。故镁对冠心病、心肌梗死治疗有效,另有专述^[16],在此不赘述。

三、镁缺乏可引起 OP

1. OP 病人骨镁、血镁降低

有证据表明,绝经后妇女为低镁状态伴

OP^[7,8,17],镁负荷试验时明显的镁滞留^[3,7],老年 OP 妇女血清镁低(0.82 mmol/L vs 0.87 mmol/L),骨活检镁在 OP 病人为(0.6 ± 0.1)mmol/g (猝死的尸检骨片)vs (0.7 ± 0.1)mmol/g^[8]。Seelig^[3,8]证明,妇女晚期的 OP 是“慢性镁缺乏的骨骼表现”。20 例 OP 中有 12 例小梁骨镁降低及骨结晶异常,经绝期 OP、老年 OP、酒精性 OP 以及糖尿病病人发生的(继发性)OP 也是与镁缺乏有关^[8]。已知老年人镁摄入及吸收均低,故镁降低^[17],嗜酒者因进食少并吸收不良,酒精引起多尿,而导致镁缺乏,可引起酒精性低镁血症,易出现震颤、幻觉、惊厥以及心律失常等,所有这些对镁治疗有良好反应,故酒精性 OP 与镁缺乏有明显关系。糖尿病患者多尿,排镁增多,引起镁缺乏,胰岛素是有益于细胞摄取镁的,胰岛素的慢性缺损可减少组织镁,包括骨镁,糖尿病患者已测到骨镁及细胞镁降低,故 OP 是胰岛素依赖型糖尿病的常见并发症^[7,8]。Cohen 等^[12]对人的髌嵴及股骨上部骨镁检测:观察到 OP 和糖尿病患者的骨镁明显降低 10%,嗜酒者骨镁降低 18%,OP 患者镁负荷试验镁滞留较多。

2. 实验镁缺乏引起骨量丢失

美国镁学专家 Seelig 在镁的专著中即已叙述了早年学者研究镁与骨的关系^[3],实验镁缺乏可使骨质减少,骨变窄,胫骨变薄,镁缺乏使骨胶原及骨碱性磷酸酶降低^[9]。镁缺乏引起骨质增生、骨膜瘤、骨质溶解,补镁后消失^[7]。Seelig^[3]叙述了骨疾病可能和镁缺乏有关,如低体重婴儿发生 OP、骨骺分离、矿质稀少,其母有自发性骨折和先兆子痫,认为与镁缺乏引起骨损伤有关。

镁缺乏的鼠,破骨细胞的数目及活性增加^[2,3,9]。作者们广泛研究了骨和矿物质动态平衡,多见的是整体镁及骨镁降低,骨骺及骨干的生长盘变薄,并减少了软骨细胞组织的数量,成骨细胞的骨形成减少,血清及骨的碱性磷酸酶,骨钙素及骨钙素的 RNA 降低^[2]。提示成骨细胞功能降低,镁缺乏的鼠 6 周内发生 OP,并且骨易碎及脆。缺镁的鼠、猪骨的脆性均增加^[2,7]。

Rude 等^[9]比较了饮食低镁($2 \text{ mg}/100 \text{ g}$, $n = 6$)与正常镁($63 \text{ mg}/100 \text{ g}$, $n = 6$)的鼠,两组钙均为正常量($592 \text{ mg}/100 \text{ g}$),12 周后检查结果;缺镁组的 PTH 为(36 ± 16 vs 109 ± 30)pg/ml,1,25(OH)₂D 缺镁组降低(7.1 ± 4.8 vs 28.5 ± 8.2)pg/ml;骨钙素为($19.8 \pm 2.5 \text{ ng/ml}$ vs $15.3 \pm 3.4 \text{ ng/ml}$);血清 Mg 低(0.16 ± 0.08 vs $0.76 \pm 0.08 \text{ mmol/L}$);血清 Ca 高(2.9 ± 0.13

vs 2.3 ± 0.1 mmol/L)组织形态测定法结果:缺镁组,骨块减少,股骨中小梁骨比对照组减少($7.7\% \pm 0.2\%$ vs $13.7\% \pm 1.9\%$),缺镁组破骨细胞骨吸收增加,破骨细胞数为 16.9 ± 1.3 vs 7.8 ± 1.5 ,由破骨细胞占据骨表面,缺镁组为 38.3 ± 3.7 vs 17.7 ± 2.4 。Rude 等^[18]还报道了缺镁鼠引起骨形成及骨吸收解耦联的实验:缺镁组 6 周结果,血清镁(0.6 mg/dl vs 2.0 mg/dl)、PTH (30 pg/ml vs 96 pg/ml), $1, 25$ (OH) $_2$ D $_3$ (14 pg/ml vs 30 pg/ml)明显低于对照组,而血钙高于对照组(10.8 mg/dl vs 8.9 mg/dl)股骨灰重。镁、钾低于对照组,钙、磷无差异;组织形态测定;小梁骨值(BV/TV) 13.2% vs 17.3% 及造骨细胞降低(0.23 mm 骨 vs 0.94 mm 骨),而破骨细胞比对照组增加(7.8 mm 骨 vs 4.0 mm 骨)。

Stanley 等^[7]也报道,对镁缺乏的鼠、鸡和猪的研究,大多数骨成长停止,常伴有成骨细胞、破骨细胞活性降低,骨形成减少、骨质稀少、骨脆性增加,同时发生骨发育不全疾病,骨骺生长板变薄,骨灰比例增加。此外,Stanley 还引用了 Belanger 等的报道,镁缺乏的鼠产生了广泛的稀奇效应,以骨髓质形成特点,发生骨髓纤维瘤,以及引用 Jones 的发现,缺镁鼠骨膜下增生,及生化学改变。镁缺乏可造成胶质形成的降低,严重镁降低能引起对 PTH 无反应,伴或不伴 PTH 分泌缺损,血碱性磷酸酶降低,植入脱矿质骨基质细胞的镁缺乏鼠显示,骨的分化以及基质矿化迟缓。

3. 缺镁引起 OP 的可能机制

Stanley 在文中引用 Driessens 的解释,镁缺乏引起 OP 的原因是由于骨骼 ATP 酶的损伤,可能是 K⁺输入骨的小间隙,改变了 H⁺的咬合,引起了骨小间隙 pH 的降低,引起慢性骨溶解,不依赖于镁缺乏对骨的其他直接效应或对 PTH 分泌和作用的间接效应。

近年 Rude 指出^[2]:镁缺乏普遍合并 OP,镁缺乏引起低钙血症,引起 PTH 分泌损伤以及终末器官对 PTH 作用的阻抗,血清 $1, 25$ (OH) $_2$ D $_3$ 水平降低。这 2 种激素缺损可影响骨形成。镁不足引起一个大的可影响骨强度的晶体,另外,镁缺乏也引起免疫球蛋白降低。实验急性镁缺乏的鼠,随着炎性细胞因子的升高, P 物质快速上升,这些细胞因子有助于破骨细胞骨吸收增加,并可解释骨形成和骨吸收的解耦联^[18]。不过,这些可能性是否影响慢性饮食镁缺乏者的 OP 还不清楚,需要进一步研究。

四、补充镁对 OP 的效应

1. 镁剂治疗 OP 症^[2, 10-12, 17-22]

镁在许多生理过程中起重要作用,镁能激活造骨细胞,增加骨矿化,以及增强靶组织(骨、肌肉)对 PTH 和 $1, 25$ (OH) $_2$ D $_3$ 的敏感性^[19, 20]。Dimai^[10]报道,每天补镁可帮助预防和治疗骨量丢失、OP。Janet^[20]报道了生殖医学杂志(1990)的报告,经绝后妇女补充镁预防骨量丢失比补充钙更重要。

Abraham 等^[21]报道患者口服镁每日 600 mg, $6 \sim 12$ 个月,跟骨的骨密度增加 11% ,对照组增加 0.7% 。在一次回顾性研究中,服 200 mg/d 无明显效果,大于 250 mg/d 的,1 年后桡骨远端骨密度明显增加,31 人中 22 人骨密度增高,5 例无明显改变,3 例甲状旁腺功能亢进者及 1 例甲状腺切除者骨密度降低。在 1 个非对照小型试验中,对红细胞镁降低的口炎性腹泻病人,接受镁 575 mg/d 后,股骨近端、脊柱骨骨密度明显增高^[21]。

Sojka 等^[22]对 1 组绝经妇女给予氢氧化镁 2 年,结果显示,镁可预防骨折,使骨密度明显增高。Abraham 等^[21]用镁代替钙对 19 例绝经后 OP 患者,激素替代治疗 1 年,用镁代替钙治疗,15/19 例治疗前骨密度低于脊柱骨折阈值,治疗 1 年后,骨密度只有 7 例还低于骨折阈值。

2. 补镁抑制骨转换

研究显示了补镁能增加绝经前后妇女的骨质,可预防和治疗骨质减少及 OP^[22],其机制尚未确定。为此,Dimai 等^[10]对正常人补充镁通过对骨转换的关系,以估价镁对骨代谢的效应。已知,增加骨转换已牵涉到 OP 病人骨量丢失的潜在的病因学。给 12 例年青人口服 15 mmol/d 镁,镁摄入前后 2 h 检查空腹血及尿,在第 0, 1, 5, 10, 20 及 30 d,测定血清离子 Mg、Ca,以及完整的 PTH(iPTH),血清生化骨形成指标,即 C-末端 I 型胶原溶原胶原肽(PICP),骨钙素,以及骨吸收指标 I 型胶原 telopeptide(ICTP),监测骨转换指标。结果:骨形成的生化指标即骨钙素下降 15% , PICP 下降 20% , ICTP 下降 30% ,血清 PICP 及骨钙素与血镁水平有明显相关(ICTP 不相关),而与 Ca 及 iPTH 无相关,即补充镁有抑制骨转换的可能性,而减少骨质丢失,可增加骨峰值,对预防 OP 有利。Dimai 认为,镁对细胞包括骨细胞的许多生化过程都是很需要的,镁可能直接地作用于成骨细胞,刺激细胞增生^[10, 22]。

3. 实验补镁的效应

Stanley 等^[7]给鸡补充镁,激活了骨焦磷酸酶活性,兔的反应类似于鸡,补镁降低骨骺钙化并成熟。

鼠补钙后明显地降低骨灰重。Seelig^[3]在镁的专著中提到 Barnell 观察到,补钙后抑制骨膜形成,增加骨形成和钙化,伴随造骨细胞数量的增加,同样羟脯氨酸分泌也增加。补充镁对骨骼的效应与种族不同而不同,在同一模型,患佝偻病的低磷酸盐的鼠以及在骨骼缺镁的情况下较有益,可能是由于增加了PTH反应,或是镁对骨骼系统的直接效应^[7,10,23]。

综上所述,缺镁和缺钙同样都是引起OP的因素,镁是帮助钙吸收的关键。镁是VitD羟化为具有生物活性所必需的,镁缺乏可产生VitD抵抗综合征,补充镁可预防骨量丢失,增加骨密度,抑制骨转换,治疗OP不仅需补钙应同时补钙。

参 考 文 献

- 1 William LKH. Magnesium appears to slow bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:2742-2748.
- 2 Rude RK. Chronic dietary-induced magnesium deficiency alters bone and mineral homeostasis in the rat. *Magnes Res*, 1999, 12:257-267.
- 3 Seelig MS. Increased vitamin D requirements of magnesium. in "Magnesium deficiency in the pathogenesis of disease." New York: Plenum Med Book Co, 1980. 294-298.
- 4 Nan Kathryn Fuchs, Magnesium. A key to calcium absorption. *Mineral & Herbs Library*, 1999. 9.
- 5 杨定焯,王洪复,主编.骨质疏松指南.见:原发性骨质疏松症的定义和原因.成都:四川科技出版社,1998.7-10.
- 6 Rude RK, Adams JS, Ryzen E, et al. Low serum concentrations of 1,25 dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61:933-940.
- 7 Stanley Wallach. Effect of magnesium on skeletal metabolism. *Magnesium Trac Elem*, 1990, 9:1-4.
- 8 Seelig MS. Interrelationship of magnesium and estrogen in cardiovascular and bone disorders, eclampsia, migraine and premenstrual syndrome. *J Am Coll Nutr*, 1993, 12:442-458.
- 9 Rude RK, Kirchen ME, Gruber He, et al. Magnesium deficiency induces bone loss in the rat. *Miner Electroly Matab*, 1998, 24:314-320.
- 10 Dimai HP, Porta S, Wirmsberger G, et al. Daily oral magnesium supplementation suppresses bone turnover in young adult males. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83:2742-2748.
- 11 Moon J, Bandy B, Davison AJ. Hypothesis: etiology of arteriosclerosis and osteoporosis: are imbalances in the calciferol endocrine system implicated? *J Am Coll Nutr*, 1992, 11:567-583.
- 12 Cohen L, Kitzes R. Infrared spectroscopy and magnesium content of bone mineral in osteoporotic women. *J Med Sci*, 1981, 17:1123-1125.
- 13 Seri LT, French JH. Magnesium: nature's physiologic calcium blocker. *Am Heart J*, 1984, 108:188-193.
- 14 Evers HR. Magnesium linked to aging mystery & calcifications. *Mineral & Herbs Library*, 1999. 10.
- 15 Celotti F, Bignamini A. Dietary calcium and mineral/vitamin supplementation: a controversial problem. *J Intern Med Res*, 1999, 27:1-14.
- 16 邵美贞,罗德诚. 镁在急性心肌梗死治疗中的重要性. *中华心血管病杂志*, 2002, 30:127-128.
- 17 Durlach J, Bac P, Durlach V, et al. Magnesium status and ageing: an update. *Magnes Res*, 1998, 11:25-42.
- 18 Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, et al. Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. *Magnes Res*, 1999, 12:257-267.
- 19 Zofkova I, Kanceva RL. New drugs with positive effects on bones. *Cas Lek Cesk*, 1997, 136:459-463.
- 20 Janet Raloff. Magnesium: another metal to bone up on. *Science News*, Issue, 1998, 29:1.
- 21 Abraham GE, Grewal HA. Total dietary program emphasizing magnesium instead of calcium. Effect on the mineral density of calcaneus bone in postmenopausal women on hormonal therapy. *J Reprod Med*, 1990, 35:503-507.
- 22 Sojka JE, Weaver CM. Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev*, 1995, 53:71-74.
- 23 Abraham GE. The importance of magnesium in the management of primary postmenopausal osteoporosis. *J Nutr Med*, 1991, 2:165-178.