

小综述

L-苏糖酸镁相关作用研究

陈文文¹, 陈婷凤¹, 杨春瑛^{2*}(¹宁波大学医学部, 宁波 315211; ²宁波大学附属第一医院神经内科, 宁波 315000)

摘要: L-苏糖酸镁(magnesium-L-threonate, L-TAMS)通过结合L-苏糖酸盐的优势, 能够显著提升靶组织中的镁离子浓度, 从而在大脑功能、骨骼健康、肠道调节及镇痛等方面展现出独特疗效。有分析表明, 该化合物的开发不仅为深入探究镁离子的作用机制提供了新的实验依据, 同时也为临床治疗方案的创新提供了重要思路。本文介绍了镁在人体生理生化过程中的重要作用, 并重点分析了新型镁补充剂L-TAMS的机制研究及其在临床的应用。

关键词: L-苏糖酸镁; 脑; 骨; 肠道; 疼痛

Study on the related effects of magnesium L-threonate

CHEN Wenwen¹, CHEN Tingfeng¹, YANG Chunying^{2*}(¹Health Science Center, Ningbo University, Ningbo 315211, China; ²Department of Neurology,

The First Affiliated Hospital of Ningbo University, Ningbo 315000, China)

Abstract: Magnesium-L-threonate (L-TAMS), by leveraging the advantages of L-threonate, can significantly increase the concentration of magnesium ions in target tissues, thereby demonstrating unique therapeutic effects in brain function, bone health, intestinal regulation, and analgesic actions. Analysis indicates that the development of this compound not only provides new experimental evidence for further exploring the mechanisms of magnesium ions but also offers important insights for innovating clinical treatment approaches. This work discusses the critical role of magnesium in human physiological and biochemical processes and focuses on analyzing the mechanistic research of the novel magnesium supplement L-TAMS and its clinical application.

Key Words: magnesium L-threonate; brain; bone; intestines; pain

镁是人体不可缺少的微量元素之一, 是600多种酶的辅助因子, 参与体内多种理化过程, 如能量代谢、糖酵解、核酸合成等, 在细胞稳态及器官正常运转中发挥重要的作用^[1,2]。L-苏糖酸镁(magnesium-L-threonate, L-TAMS)与其他常见的镁化合物不同, 其主要成分L-苏糖酸本身具有维护骨骼健康、影响中枢神经系统等多项功能, L-苏糖酸

与镁结合更是被证实在体内能达到两者单独无法达到的效果^[3]。一些研究结果显示, 口服L-TAMS在体内具有更高的吸收率和保留率, 更易通过血脑屏障(blood-brain barrier, BBB), 提高脑脊液和神经元中游离镁的浓度, 减轻神经炎症, 增加突触密度和可塑性并改善认知水平^[4,5]。除此以外, L-TAMS还有利于成骨、血管生成和神经发生, 促

收稿日期: 2024-11-01

基金项目: 宁波市科技计划项目(202003N4243)

第一作者: E-mail: chenwenwen0721@163.com

*通信作者: E-mail: nbyangchunying@sina.com

进体内骨骼愈合^[6]；在维护肠道屏障功能，调节肠道微生物群多样性等方面L-TAMS也发挥重要影响^[7]；L-TAMS还可以通过增加细胞内镁离子、阻断N-甲基-D-天冬氨酸(N-methyl-D-aspartate, NMDA)受体和抑制肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)/核因子- κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路等来缓解疼痛^[8]。

1 L-TAMS作用于大脑

脑脊液中的镁离子浓度显著高于血浆浓度。然而，由于BBB的限制，传统镁制剂(如硫酸镁等)难以有效提升脑内镁离子水平，从而阻碍了其预期生理作用的发挥，尽管体外BBB模型的研究已识别出多种关于镁的转运蛋白(如TRPM和MagT1)，但对于BBB对镁转运的限制性作用，确切机制尚不清楚。作为一种新型高生物利用度镁制剂，L-TAMS经实验证实可通过口服途径显著提高脑组织镁含量^[9]。选择与L-TAMS结构相似的镁盐，如柠檬酸镁等进行比较测试，只有L-TAMS有效提升脑内药物浓度，我们推测这可能与介导苏糖酸盐的相应通道有关。实验证明，葡萄糖转运蛋白(glucose transporters, GLUT)对苏糖酸盐前体脱氢抗坏血酸(dehydroascorbic acid, DHA)具有特异性，阻断GLUT可以特异性抑制L-TAMS的流入。GLUT1、GLUT3分别在血脑屏障的内皮细胞和海马神经元上高表达，也佐证它们可能是苏糖酸盐介导的镁转运进入大脑的原因^[3]。

目前研究显示，L-TAMS具有改善学习记忆功能的潜力，其作用机制可能与NMDA受体亚型NR2B的调控密切相关^[10]。NR2B作为NMDA受体的重要亚基，主要分布于新皮层和海马区，在调控突触可塑性和记忆形成过程中发挥关键作用，NR2B的表达水平更是被证实与记忆力和认知功能呈正相关。有研究发现，补充L-TAMS后，NMDAR中的NR2B亚基表达显著上调，进而增强了下游信号通路的传导效率和突触可塑性^[11,12]。这种神经可塑性的改善直接体现在行为学实验中，实验小鼠的学习能力和记忆功能得到显著提升^[11,12]。L-TAMS也可以从其他渠道增强记忆和学习能力——增强氨基酸代谢。谷氨酸被认为参与星形胶质细胞之间的突触传递，参与改善小鼠的记忆和学习能力。

宏基因结果显示，L-TAMS可以增强多种氨基酸代谢，其中就包括谷氨酸^[7]。

L-TAMS还可以改善睡眠质量，特别是在深度睡眠和快速眼动(rapid eye movement, REM)睡眠阶段发挥重要作用。进行三周的L-TAMS摄入，相较于安慰剂组，可以明显观察到睡眠质量、日间活动和情绪结果的改善，其作用机制主要涉及两个方面：首先，L-TAMS通过双向调节兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA)的水平，其中GABA通过降低神经元兴奋性、促进神经系统放松，从而产生镇静作用，改善睡眠质量；其次，L-TAMS在褪黑激素合成通路中起关键作用，作为N-乙酰转移酶的必需辅助因子，催化5-羟色胺经N-乙酰基-5-羟色胺转化为褪黑激素，通过增加褪黑激素分泌，有效缩短睡眠潜伏期并提升睡眠质量^[13]。

除了上述功能外，L-TAMS在神经保护、情绪调节方面也发挥着重要作用^[2,14]。

2 L-TAMS作用于骨

人体大多数镁存在于骨骼之中，其中30%存在于骨表面用于交换^[15]。镁动态调节体内的破骨细胞和成骨细胞平衡骨的吸收与形成，维持其正常的生理功能^[15-17]。

L-TAMS展现出优异的生物相容性和可控的镁离子缓释特性，有效促进骨、血管和神经的再生，在骨组织工程领域具有显著优势^[6]。实验使用负载L-TAMS的复合材料进行研究，观察到大鼠股骨髁缺损部位在早期即表现出明显的血管形成、神经发生以及骨再生。L-TAMS的核心成分L-苏糖酸在这一过程发挥了多重作用：它不仅可以促进骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)的分化，还可以抑制二氢睾酮(dihydrotestosterone, DHT)诱导的Dickkopf相关蛋白-1(Dickkopf-related protein-1, DKK-1)(一种成骨细胞抑制因子)表达来增加骨矿化，并且可以明显抑制破骨细胞骨吸收活性，从而有效防止骨组织降解^[3,6,18]。进一步实验证实，正是由于L-TAMS强大的物质交换能力，L-TAMS能更好地促进新生血管的形成和神经细胞的分化，增强BMSCs成骨分化相关基因的表达，构建出良好的骨再生环境，

最终促进骨组织的再生^[19]。但目前关于成骨、血管和神经之间的深层机制研究仍有欠缺, 相关的信号通路仍需进一步实验进行探索。

3 L-TAMS作用于肠道

有研究表明, 补充富含镁的海洋多矿物质混合物可以显著增强成年雄性大鼠肠道中的短链脂肪酸(short chain fatty acid, SCFA——与微生物多样性和组成的变化直接相关)的丰度及组成, 并通过维持肠上皮并协调连接蛋白等方式对肠道完整性产生积极影响^[20,21]。但由于海洋多矿物质混合物的成分复杂, 上述效应可能并非完全由镁单独介导, 进一步的实验发现, L-TAMS也存在上述类似功能。

L-TAMS在缓解肠道屏障功能障碍方面具有显著的作用。L-TAMS补充后的小鼠可以观察到炎症水平的下降, 肠道杯状细胞以及紧密连接蛋白(tight junction protein, TJP)的恢复, 其作用机制主要体现在以下几个方面: 首先, L-TAMS显著下调促炎因子TNF- α 和IL-1 β 的表达水平, 减轻炎症反应; 其次, 它可以增强抗氧化酶的活性, 从而有效缓解氧化应激对TJP的损伤; 最后, 通过这些协同作用, L-TAMS能够维持肠黏膜屏障的结构完整性, 并调节肠道通透性, 最终实现对肠道屏障功能的保护作用^[7,22]。

L-TAMS对肠道微生物群也有着重要的影响。L-TAMS对特定菌群如*Akkermansia*(缓解肠道炎症)和*Blautia*(调节G蛋白偶联受体并降低炎症细胞因子的含量)等影响较为明显。通过L-TAMS干预, 肠道菌群代谢发生正向改变, 与肠道炎症相关的微生物丰度降低, 改善肠道炎症环境, 显著降低了多种炎症因子水平, 随后通过调节肠-脑轴来进一步改善神经细胞的炎症反应^[7,22]。

在改善便秘方面, L-TAMS展现出独特的治疗优势。与对照组相比, 使用L-TAMS治疗一周后明显缓解了便秘症状, 我们推测, L-TAMS可能是通过增加镁离子浓度改变肠道内渗透压, 并影响水通道蛋白3(aquaporin 3, AQP3)的表达, 促进水分流入肠腔, 从而有效改善便秘症状, 但由于与其他镁剂比较, L-TAMS是否具有更佳的效果仍需进一步的研究^[4,23]。

4 L-TAMS用于镇痛

镁在临床上广泛用于疼痛的预防和治疗, 用于多种急性和慢性疼痛的处理。镁与阿片类药物等协同使用, 可以减少阿片药物的剂量及不良事件发生几率。中枢敏化是由于中枢神经系统长期刺激后表现出的疼痛阈值降低, 而NMDA受体则是其中的关键。镁通过阻断NMDA受体来抑制钙离子进入细胞, 防止中枢致敏的发展并消除已建立的超敏反应, 从而产生镇痛作用。正是由于镁的这种特性, 镁被推荐用于临床作为神经性疼痛的替代治疗^[24]。

许多研究表明, L-TAMS在治疗疼痛方面已展现出显著疗效。L-TAMS不仅可以改善阿片类药物的镇痛作用, 还能减少晚期癌症患者使用阿片类药物的剂量, 且没有明显的毒性或不良反应, 这为其在临床中的应用提供了重要依据^[4]。TNF- α /NF- κ B信号传导的上调以及脊髓中的促炎因子IL-1 β 是神经性疼痛的重要神经炎症机制^[25]。此外, 脊髓背角NR2B的上调与痛觉过敏相关。实验数据表明, 口服L-TAMS可防止NR2B的异常表达, 同时不影响其在海马体和脊背角中的基础水平, 并且口服L-TAMS可以完全阻断TNF- α 的上调, 部分抑制NF- κ B的活化, 因而只能减弱但不能完全消除疼痛和痛觉过敏^[26]。其他研究也证明, L-TAMS通过抑制TNF- α /NF- κ B信号传导, 调节IL-1 β 、NR2B亚基的表达来减轻机械性异常性疼痛、抑郁样行为和记忆缺陷^[8]。同时, 服用L-TAMS可以通过拮抗NMDA受体, 抑制Ca²⁺/CaMK II 依赖性一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)活性, 进而影响cGMP的产生, 这一机制不仅有助于缓解疼痛, 协同增强其他药物如吗啡的镇痛作用, 显示出其在多靶点治疗中的潜力^[4]。

L-TAMS在纤维肌痛(fibromyalgia, FM)的治疗中存在一定的潜力。中枢致敏被认为是FM的主要机制。而上文提到L-TAMS通过电压依赖性方式阻断NMDA受体在预防中枢敏化方面发挥重要作用^[27]。此外, 镁缺乏的情况在FM中普遍存在, 可能与FM的病理生理机制密切相关。有研究表明, 镁缺乏一定程度可以引起全身轻度慢性炎症, 导致P物质、促炎细胞因子(如TNF- α)、C反应蛋白

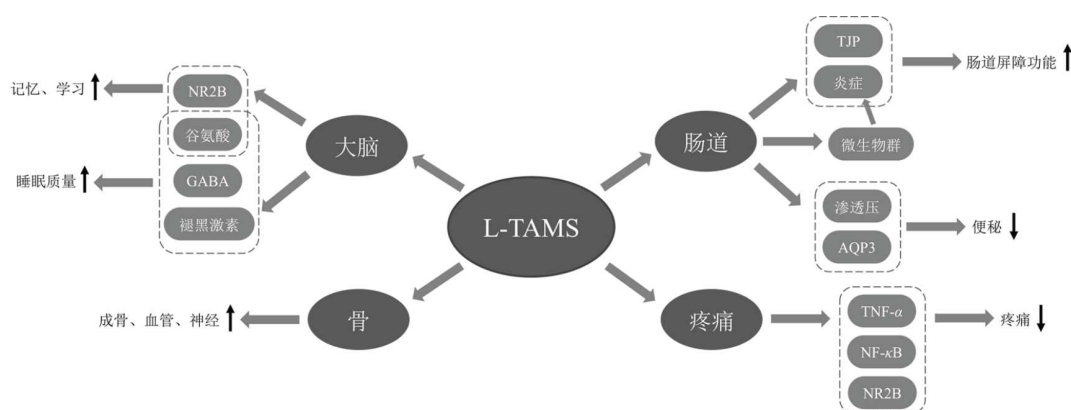


图1 L-TAMS机制图

(C-reactive protein, CRP)水平升高,加剧FM的疼痛程度。值得注意的是,FM的一些典型症状,包括肌肉无力、疲劳、焦虑和睡眠困难,与镁缺乏症的表现高度重合,尤其是镁对神经肌肉功能的调节作用。这些发现为L-TAMS作为FM潜在治疗手段的作用机制提供了理论依据:L-TAMS可能通过补充镁离子、调节炎症反应、改善神经肌肉功能以及缓解疼痛等多重途径,发挥治疗FM的作用^[28]。然而,目前L-TAMS在纤维肌痛方面的研究相对较少,L-TAMS是否对FM有更好的治疗效果需要进一步实验验证。

5 总结与展望

镁是生物体必不可少的电解质,在临床广泛使用,具有广阔的研究前景。L-TAMS兼具苏糖酸及镁离子的优势,能显著提高脑脊液中镁离子浓度,因而其在脑中的研究最多。当然,L-TAMS在体内其他部位,如骨骼、肠道等也有着明显的作用(图1),但具体的比较实验并未广泛开展。在骨相关研究方面,L-TAMS有着重要作用,但在成骨与血管神经生成方面研究不够深入。L-TAMS与其他苏糖酸盐相比是否存在优势仍需进一步证明。肠道相关研究中,镁离子主要在肠道内被吸收,临床上镁盐有被用作泻药。L-TAMS目前的研究中往往都是在探讨其与认知、镇痛相关作用的同时发现其在肠道菌群等方面具有调控作用,但具体针对肠道相关的研究较少。疼痛是一项复杂的生理过程,受多种因素的影响,因此探索L-TAMS在镇痛方面潜在的机制有助于为治疗疼痛相关疾病提供更多

可能。总体而言,L-TAMS作为一种新兴制剂,有着广阔的开发前景,但其具体作用机制和临床应用仍需进一步深入研究。

作者贡献声明:

陈文文:设计论文框架,起草论文。

陈婷凤:文献收集与分析,参与论文修改。

杨春瑛:拟订写作思路,指导撰写文章并定稿。

利益冲突声明:本文不存在任何利益冲突。

参考文献

- [1] Adomako EA, Yu ASL. Magnesium disorders: core curriculum 2024. *Am J Kidney Dis*, 2024, 83(6): 803-815
- [2] Barbagallo M, Veronese N, Dominguez LJ. Magnesium in aging, health and diseases. *Nutrients*, 2021, 13(2): 463
- [3] Sun Q, Weinger JG, Mao F, et al. Regulation of structural and functional synapse density by L-threonate through modulation of intraneuronal magnesium concentration. *Neuropharmacology*, 2016, 108: 426-439
- [4] Wu S, Jin T, Ma B, et al. Oral application of magnesium-L-threonate enhances analgesia and reduces the dosage of opioids needed in advanced cancer patients—a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Med*, 2023, 12(4): 4343-4351
- [5] Liu G, Weinger JG, Lu ZL, et al. Efficacy and safety of MMFS-01, a synapse density enhancer, for treating cognitive impairment in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimer Dis*, 2016, 49(4): 971-990
- [6] Huang J, Ma Y, Pang K, et al. Anisotropic microspheres-cryogel composites loaded with magnesium-threonate promote osteogenesis, angiogenesis, and neurogenesis for repairing bone defects. *Biomacromolecules*, 2023, 24

- (7): 3171-3183
- [7] Liu C, Cheng Y, Guo Y, et al. Magnesium-L-threonate alleviate colonic inflammation and memory impairment in chronic-plus-binge alcohol feeding mice. *Brain Res Bull*, 2021, 174: 184-193
- [8] Chen Y, Zhang Y, Lin W, et al. Role of magnesium-L-Threonate in alleviating skin/muscle incision and retraction induced mechanical allodynia and anxiodepressive-like behaviors in male rats. *Brain Res*, 2023, 1817: 148476
- [9] Mathew AA, Panonnummal R. A mini review on the various facets effecting brain delivery of magnesium and its role in neurological disorders. *Biol Trace Elem Res*, 2023, 201(9): 4238-4253
- [10] Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*, 2010, 65(2): 165-177
- [11] Wang D, Jacobs SA, Tsien JZ. Targeting the NMDA receptor subunit NR2B for treating or preventing age-related memory decline. *Expert Opin Ther Targets*, 2014, 18(10): 1121-1130
- [12] 陈佳新, 周鑫, 熊嫒, 等. 口服L-苏糖酸镁预防长春新碱诱导的大鼠记忆和情感障碍. *中国疼痛医学杂志*, 2024, 30(6): 413-423
- [13] Hausenblas HA, Lynch T, Hooper S, et al. Magnesium-L-threonate improves sleep quality and daytime functioning in adults with self-reported sleep problems: a randomized controlled trial. *Sleep Med-X*, 2024, 8: 100121
- [14] Cazzaniga A, Fedele G, Castiglioni S, et al. The presence of blood-brain barrier modulates the response to magnesium salts in human brain organoids. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(9): 5133
- [15] Wu L, Luthringer BJC, Feyerabend F, et al. Effects of extracellular magnesium on the differentiation and function of human osteoclasts. *Acta Biomater*, 2014, 10(6): 2843-2854
- [16] Tsao YT, Shih YY, Liu YA, et al. Knockdown of SLC41A1 magnesium transporter promotes mineralization and attenuates magnesium inhibition during osteogenesis of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 39
- [17] Belluci MM, Schoenmaker T, Rossa-Junior C, et al. Magnesium deficiency results in an increased formation of osteoclasts. *J Nutril Biochem*, 2013, 24(8): 1488-1498
- [18] 何建华, 童南伟, 李华琦, 等. L-苏糖酸盐对破骨细胞骨吸收功能影响的体外研究. *四川大学学报(医学版)*, 2005, 36(2): 225-228
- [19] 黄军海. 取向多孔功能性支架的构建及促成骨性能的研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2023
- [20] Crowley EK, Long-Smith CM, Murphy A, et al. Dietary supplementation with a magnesium-rich marine mineral blend enhances the diversity of gastrointestinal microbiota. *Mar Drugs*, 2018, 16(6): 216
- [21] Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes*, 2016, 7(3): 189-200
- [22] Liao W, Wei J, Liu C, et al. Magnesium-L-threonate treats Alzheimer's disease by modulating the microbiota-gut-brain axis. *Neural Regeneration Res*, 2024, 19(10): 2281-2289
- [23] Ikarashi N, Kon R, Sugiyama K. Aquaporins in the colon as a new therapeutic target in diarrhea and constipation. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(7): 1172
- [24] Shin HJ, Na HS, Do SH. Magnesium and pain. *Nutrients*, 2020, 12(8): 2184
- [25] Chen JL, Zhou X, Liu BL, et al. Normalization of magnesium deficiency attenuated mechanical allodynia, depressive-like behaviors, and memory deficits associated with cyclophosphamide-induced cystitis by inhibiting TNF- α /NF- κ B signaling in female rats. *J Neuroinflamm*, 2020, 17(1): 99
- [26] Xu T, Li D, Zhou X, et al. Oral application of magnesium-L-threonate attenuates vincristine-induced allodynia and hyperalgesia by normalization of tumor necrosis factor- α /nuclear factor- κ B signaling. *Anesthesiology*, 2017, 126(6): 1151-1168
- [27] Boulis M, Boulis M, Clauw D. Magnesium and fibromyalgia: a literature review. *J Prim Care Community Health*, 2021, 12: 21501327211038433
- [28] Bjørklund G, Dadar M, Chirumbolo S, et al. Fibromyalgia and nutrition: therapeutic possibilities? *Biomed Pharmacother*, 2018, 103: 531-538