

镁离子与肿瘤的相关关系

李征¹, 郑亚民^{1*}, 张小农²

1.首都医科大学宣武医院普外科, 北京 100053;

2.上海交通大学材料科学与工程学院, 上海 200240

摘要: 镁离子是人体内重要的阳离子,参与多种生理活动,其摄入的失衡不仅能导致低镁血症及高镁血症产生的相应临床症状,还与肿瘤的发生发展密切相关。最新的研究还表明高浓度镁离子具有抗肿瘤的作用。针对镁离子与肿瘤的发生、发展、治疗等方面的研究进展进行了综述,以期对镁离子与肿瘤的流行病学调查及抗肿瘤研究提供进一步的参考依据。

关键词: 镁离子; 抗肿瘤; 临床症状; 相关性

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2021.0100

中图分类号: R730.2

文献标志码: A

Correlation Between Magnesiumion and Tumor

LI Zheng¹, ZHENG Yamin^{1*}, ZHANG Xiaonong²

1.Department of General Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

2.School of Materials Science and Engineering, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200240, China

Abstract: Magnesium ion is an important cation of the human body, and participates in a variety of physiological activities. Imbalance of magnesium intake can not only lead to the corresponding clinical symptoms of hypomagnesemia and hypermagnesemia, but also have a close relationship with the occurrence and development of tumors. At the same time, the latest studies also showed that high concentration of magnesium ion has an anti-tumor effect. In this paper, the relationship between magnesium ions and the occurrence, development, treatment and other aspects of tumor were reviewed, so as to provide further reference for the epidemiological investigation and anti-tumor research of magnesium ions and tumors.

Key words: magnesium ion; anti-tumor; clinical symptoms; correlation

镁在人体中主要以二价阳离子形式存在,是多种代谢酶的重要辅助因子,在 300 多种酶中发挥决定性作用并对部分酶进行激活,同时对稳定细胞膜、神经肌肉传导和中枢神经系统的功能均有影响。正常成年人体内镁离子的储量为 20~30 g,其中 99% 储存于细胞内部,1% 储存于细胞外部^[1]。

在传统医学中,镁、钾、钠、钙均被视为常量元素^[2-3],但镁离子的临床关注度却远低于钾离子、钠离子,甚至低于钙离子,多数认识仅集中于血清学

中高镁血症与低镁血症。而高镁血症与低镁血症在临床中可根据相关病史、临床表现及实验室检查发现,经过积极治疗多数可在短期内得到纠正,达到临床水平的治愈。因此长期以来镁离子对人体的长远影响并未受到临床重视。近年来,随着各种前瞻性、回顾性研究的增加,人们发现镁离子与人体肿瘤的预防、发生以及治疗均密切相关。本文针对镁离子与肿瘤的发生、发展、治疗等方面进行了综述,以期对镁离子与肿瘤的流行病学调查及抗肿瘤研究提供进一步的参考依据。

收稿日期: 2021-06-04; 接受日期: 2021-08-24

联系方式: 李征 E-mail: shmbb4476@163.com; * 通信作者 郑亚民 E-mail: cpuzym@sina.com

1 镁缺乏对肿瘤的诱发及机理

1.1 镁缺乏诱发肿瘤相关研究进展

镁离子作为人体必需的营养元素,广泛存在于豆类、绿叶蔬菜、水(尤其是硬水)中^[4-5],正常饮食一般均可给予补充。但由于饮食习惯、药物、耕作技术的改变,蔬菜的矿物质含量下降以及高血压、糖尿病、神经障碍等疾病的影响,导致人体无法通过正常饮食摄入足够的镁离子,在长期摄入不足的情况下,人体很容易出现镁缺乏状态^[6]。由于目前检查人体镁离子水平的方法是血清学检测,而人体仅有1%的镁离子存在于血浆中,且其中仅有62%以离子形态存在,故血清学检测的镁离子水平并不能真实反映人体镁离子的储存情况^[1]。有数据证实目前约有60%的成年人未达到平均膳食摄入量,约有45%的美国人出现镁缺乏^[6],而镁缺乏是诱发恶性肿瘤的原因之一。

目前能检索到关于镁缺乏诱发肿瘤的最早文献为1969年Bois等^[7]的大鼠实验,其通过缺镁喂养诱发了大鼠的胸腺淋巴肉瘤,而后提出了镁缺乏可能导致肿瘤发生的假设。1979年Jasmin等^[8]再现了上述实验,并证实大鼠缺镁喂养约40 d即可出现外周血与骨髓的细胞改变,存活下来的大鼠40%会发展为胸腺肿瘤,且恢复正常喂养后,肿瘤生长不可逆;同年Seelig等^[9]也指出镁是一种长期被忽视的重要元素,缺乏可增加人体对化学致癌物的敏感性。1989年Kurata等^[10]再次进行了小鼠试验,其中对照组给予镁缺乏饮食,试验组补充喂养0.5%和2% $MgCl_2$,结果显示两组小鼠存活率、临床体征及尿、血液学等临床化学参数比较均无显著差异,但在组织学检测中发现对照组小鼠皮肤/皮下组织、肝脏和淋巴系统均出现了肿瘤,而试验组中特别是高浓度试验组中小鼠肝癌发病率显著降低,证明高镁饮食不会对小鼠生存率造成影响,同时可降低肝癌发病率,镁缺乏饮食则可诱发小鼠多种肿瘤发生。

1.2 镁缺乏诱发肿瘤的机制

目前认为镁缺乏导致肿瘤发生的机制主要通过以下两种方式:①通过氧化应激的影响和随后发生的不正确的DNA修饰来引起基因突变;②通过阻断维持基因组稳定性的DNA修复机制^[11]。由于镁离子在细胞的中间代谢、DNA复制和修

复、钾离子和钙离子的转运、细胞增殖和信号转导等重要过程中发挥重要作用,并且是参与维持基因组稳定性和保真度的DNA修复机制的酶辅因子,故任何途径的镁缺乏均会导致这些系统的功能障碍,从而导致基因突变;同时镁缺乏也与炎症和自由基水平增加有关,其中炎症介质和自由基的产生可能导致氧化DNA损伤,从而形成肿瘤^[12]。

目前国内关于镁缺乏诱发肿瘤的临床研究较少,且多集中于血清镁,鲜见镁缺乏的情况、程度、结果等研究,镁离子的重要性也未引起人们的高度关注,尽管这是一个如同补碘一样只需在饮食中放入相关添加剂就能改善的情况。

2 高镁饮食对肿瘤发病率与死亡率的影响

高镁饮食即通过食用高镁食物或相应补充剂,达到高于成年人每天镁正常摄入量的饮食。目前通过大量的流行病学前瞻性研究及回顾性病例对照分析、Meta分析等,发现高镁饮食对肿瘤的发病率及死亡率有一定的影响。

2000—2004年,Yang等^[13-15]、Chiu等^[16]展开了一系列的回顾性病例对照研究,发现饮用水中的镁离子含量与前列腺癌、乳腺癌、食管癌、卵巢癌等恶性肿瘤患者的死亡风险有关,长期服用镁离子含量高的饮用水可降低以上肿瘤的死亡率。2004—2006年,大量的研究者发现,摄入高剂量的镁离子可降低肝癌、女性结肠癌的发病率^[17-19]。2010年日本研究者也得到了相似的结论,即增加饮食中镁的摄入量可能会降低日本男性患结直肠癌的风险,但女性的镁摄入量与癌症风险之间无显著相关性^[20-21]。2019年Polter等^[22]进行了一项血清和膳食镁与结直肠癌发病率的前瞻性研究,结果也证实保持足够的血清镁水平对于结肠癌有预防作用。2019年一项关于膳食镁与结直肠癌风险的Meta分析也证明,高水平镁的摄入与结直肠癌的发生呈负相关^[23]。2020年美国研究者证明,镁摄入量高可能有助于降低原发性肝癌的发病率和死亡率^[24]。

以上研究均证实,高镁饮食可能会降低原发性肝癌及结直肠癌的发病率和死亡率。但也有研

究表明镁离子的摄入对降低膀胱癌发病率无明显作用^[25]。以上结果表明高镁饮食对于肿瘤的发生率和死亡率的影响尚存在争议,仍需要进一步研究。我国作为人口大国,近年来人口老龄化加剧,各类肿瘤新发患者如原发性肝癌、乳腺癌、结直肠癌等均呈逐年上升的趋势,若高镁饮食经大规模研究后,明确可降低前述肿瘤或某一肿瘤的发病率、死亡率,则可使患者受益。

3 镁离子治疗肿瘤的研究

3.1 低浓度/正常浓度镁离子对实体肿瘤生长增殖及转移的作用

在证明了镁缺乏可诱发肿瘤后,人们很早就进行了镁离子治疗肿瘤的相关研究,结果发现在体外试验中,仅有镁离子浓度低至 $0.03 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 才能抑制肿瘤细胞的增殖,正常浓度的血清镁离子会促进肿瘤细胞生长,当时的理论认为 Mg^{2+} 可通过在蛋白质和 DNA 合成中的调节作用在体外促进真核细胞的生长;该理论在小鼠 HC11 上皮细胞的试验中也得到了证实:缺镁状态可通过上调细胞周期抑制蛋白 p27 和下调 cyclinD1 来抑制 HC11 细胞的生长;p27 的上调与细胞外镁离子浓度呈正相关,且呈时间依赖性;而高于其生理浓度的镁离子可下调 p27 并上调 cyclinD1,而该效果在其他细胞中也得到了验证^[1]。动物试验也得出了相似结果,镁缺乏的小鼠其发展的肿瘤比对照组血管化和血管生成更少,由于血管生成是滋养肿瘤促进其扩散的关键,低镁环境可延缓体外内皮细胞的增殖、迁移和分化,因此低镁状态可抑制肿瘤的生长,所以对于种植瘤和实体肿瘤的小鼠,低镁饮食的实验组肿瘤生长速度明显低于正常喂养的对照组,但肿瘤的转移能力却强于对照组,当实验组小鼠饮食恢复正常后,肿瘤生长速度急速增加^[11,26]。由于实验结果与设想相反,故既往镁离子与肿瘤的相关研究多止步于此,直到高镁饮食对肿瘤发生率和死亡率的影响和可降解镁金属抗肿瘤作用的发现,使镁离子抗肿瘤的研究再次成为热点。

3.2 局部高浓度的镁离子对实体肿瘤生长增殖的抑制

由于既往镁的补充途径仅局限于经口进食,血液中镁离子的研究仅限于低浓度与正常浓度镁

离子,因此早期的研究忽略了高浓度镁离子对肿瘤细胞的作用,这可能与当时的认识和技术条件受限有关。近年来在材料领域中,镁金属作为可降解的医用金属,在其研究过程中发现了抑制肿瘤生长增殖的现象^[27-28],而镁金属在人体降解过程中产生局部较高浓度的镁离子是其主要机制。

目前的研究证明,正常人成骨细胞及肺动脉平滑肌细胞在镁离子浓度达到 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的条件下其生长增殖不会受到影响,当浓度达到 $30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,其生长增殖仅部分受抑制^[29-30],甚至有研究证明当镁离子浓度达到 $44.64 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时对红细胞的破坏作用也较小^[31],而镁离子可在 $20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 对骨肉瘤细胞及卵巢癌细胞的生长增殖产生抑制作用,并诱导肿瘤细胞凋亡^[30-32]。该结果在动物试验中也得到了印证,当将镁丝植入种植瘤小鼠的实体肿瘤后,与空白对照组、植入 Ti 丝对照组相比,实验组小鼠的骨肉瘤及卵巢癌肿瘤体积明显缩小且小鼠体重明显增加,但肝肺等脏器无明显变化,表明镁金属降解产生的高浓度镁离子仅对局部肿瘤细胞产生作用,对远处脏器是安全的^[30-32]。

目前局部高浓度镁离子 ($>20 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 对肿瘤细胞的作用机理尚未得出统一结论。在作用于卵巢癌细胞时,通过对肿瘤细胞周期的分析,考虑为阻断 G_0/G_1 期来抑制 SKOV3 细胞的增殖;而在作用于骨肉瘤细胞时,镁离子可激活锌指蛋白 Snail1 从细胞质到细胞核的转运,通过 miRNA-181d-5p/TIMP3 和 miRNA-181c-5p/NLK 下游的平行抗肿瘤信号通路诱导骨肉瘤细胞凋亡,抑制骨肉瘤细胞增殖,而关于镁离子对其他肿瘤细胞作用机理的研究较少。

以上研究表明,在实体肿瘤周围存在一个高浓度的镁离子环境,其会对肿瘤的生长增殖产生明显的抑制效果并诱导肿瘤细胞凋亡,而其起效浓度对正常细胞影响小,对远端器官无影响,目前可通过高浓度镁离子溶液或植入可降解镁金属来实现。由于人体的微循环是动态的,因此两种方法的区别在于前者仅能在短时间内产生有效浓度,随着时间的推移,镁离子浓度会降低至正常值,而既往研究表明,正常浓度的镁离子可对肿瘤的生长及转移产生促进作用;后者则可在镁离子降解过程中,维持镁离子的作用浓度,而镁金属降解时产生的氢气同样可对肿瘤产生抑制作用,且

两者可产生协同作用^[33]。因此通过植入镁金属来完成对实体肿瘤的治疗,其方法相对安全且有效,是一个有前景的抗肿瘤研究方向。

4 展望

镁离子是人体必需的营养元素,参与细胞的代谢、DNA复制和修复以及细胞增殖等重要生物过程,可通过正常饮食获取。目前虽然少量研究结果存在争议,但大部分的研究表明长期镁缺乏是肿瘤的诱发因素之一,故应及时从农业技术、饮食习惯、食品添加剂等方面增加镁离子摄入以预防肿瘤。此外,局部高浓度镁离子可以起到抑制肿瘤细胞增殖及促进凋亡,这一环境可以通过局部植入镁金属来实现,虽然目前其机理尚未明确,但其技术要求和条件在是可以实现的,因此可降解镁金属以及镁离子在抗肿瘤方面的研究是一个很有潜力及前景的方向,期待未来在这一领域取得新的突破,为治疗肿瘤提供新的思路。

参 考 文 献

- [1] SEITZ J M, EIFLER R, BACH F W, *et al.* Magnesium degradation products: effects on tissue and human metabolism [J]. *J. Biomed. Mater. Res. A*, 2014, 102(10): 3744-3753.
- [2] BOURRE J M. Effects of nutrients (in food) on the structure and function of the nervous system: update on dietary requirements for brain. Part 1: micronutrients [J]. *J. Nutr. Health Aging*, 2006, 10(5): 377-385.
- [3] AMEMIYA T. The eye and nutrition [J]. *Jpn J. Ophthalmol.*, 1999, 103(12): 829-850.
- [4] SARIS N E, MERVAALA E, KARPPANEN H, *et al.* Magnesium. An update on physiological, clinical and analytical aspects [J]. *Clin. Chim. Acta*, 2000, 294(1-2): 1-26.
- [5] TUKIENDORF A, RYBAK Z. New data on ecological analysis of possible relationship between magnesium in drinking water and liver cancer [J]. *Magnes Res.*, 2004, 17(1): 46-52.
- [6] WORKINGER J L, DOYLE R P, BORTZ J. Challenges in the diagnosis of magnesium status [J/OL]. *Nutrients*, 2018, 10(9): 1202[2021-11-17]. <https://doi.org/10.3390/nu10091202>.
- [7] BOIS P, SANDBORN E B, MESSIER P E. A study of thymic lymphosarcoma developing in magnesium-deficient rats [J]. *Cancer Res.*, 1969, 29(4): 763-775.
- [8] JASMIN G. Thymic lymphosarcoma in magnesium-deficient rats [J]. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1979, 1(3): 217-228.
- [9] SEELIG M S. Magnesium (and trace substance) deficiencies in the pathogenesis of cancer [J]. *Biol. Trace Elem. Res.*, 1979, 1(4): 273-297.
- [10] KURATA Y, TAMANO S, SHIBATA M A, *et al.* Lack of carcinogenicity of magnesium chloride in a long-term feeding study in B6C3F1 mice [J]. *Food Chem. Toxicol.*, 1989, 27(9): 559-563.
- [11] WOLF F I, MAIER J A, NASULEWICZ A, *et al.* Magnesium and neoplasia: from carcinogenesis to tumor growth and progression or treatment [J]. *Arch. Biochem. Biophys.*, 2007, 458(1): 24-32.
- [12] BLASZCZYK U, DUDA-CHODAK A. Magnesium: its role in nutrition and carcinogenesis [J]. *Rocz. Panstw. Zakl. Hig.*, 2013, 64(3): 165-171.
- [13] YANG C Y, CHIU H F, TSAI S S, *et al.* Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from prostate cancer [J]. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2000, 60(1): 17-26.
- [14] YANG C Y, CHIU H F, CHENG M F, *et al.* Calcium and magnesium in drinking water and the risk of death from breast cancer [J]. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2000, 60(4): 231-241.
- [15] YANG C Y, CHIU H F, TSAI S S, *et al.* Magnesium and calcium in drinking water and the risk of death from esophageal cancer [J]. *Magnes Res.*, 2002, 15(3-4): 215-222.
- [16] CHIU H F, CHANG C C, YANG C Y. Magnesium and calcium in drinking water and risk of death from ovarian cancer [J]. *Magnes Res.*, 2004, 17(1): 28-34.
- [17] TUKIENDORF A, RYBAK Z. New data on ecological analysis of possible relationship between magnesium in drinking water and liver cancer [J]. *Magnes. Res.*, 2004, 17(1): 46-52.
- [18] LARSSON S C, BERGKVIST L, WOLK A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women [J]. *JAMA*, 2005, 293(1): 86-89.
- [19] FOLSOM A R, HONG C P. Magnesium intake and reduced risk of colon cancer in a prospective study of women [J]. *Am. J. Epidemiol.*, 2006, 163(3): 232-235.
- [20] MA E, SASAZUKI S, INOUE M, *et al.* High dietary intake of magnesium may decrease risk of colorectal cancer in Japanese men [J]. *J. Nutr.*, 2010, 140(4): 779-785.
- [21] CHIU H F, TSAI S S, WU T N, *et al.* Colon cancer and content of nitrates and magnesium in drinking water [J]. *Magnes. Res.*, 2010, 23(2): 81-89.
- [22] POLTER E J, ONYEAGHALA G, LUTSEY P L, *et al.* Prospective association of serum and dietary magnesium with colorectal cancer incidence [J]. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 2019, 28(8): 1292-1299.
- [23] MENG Y, SUN J, YU J, *et al.* Dietary intakes of calcium, iron, magnesium, and potassium elements and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis [J]. *Biol. Trace Elem. Res.*, 2019, 189(2): 325-335.
- [24] ZHONG G, PENG Y, WANG K, *et al.* Magnesium intake and primary liver cancer incidence and mortality in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial [J]. *Int. J. Cancer*, 147(6): 1577-1586.
- [25] BRINKMAN M T, BUNTINX F, KELLEN E, *et al.* Dietary intake of micronutrients and the risk of developing bladder cancer: results from the Belgian case-control study on bladder cancer risk [J]. *Cancer Causes Control*, 2011, 22(3): 469-478.
- [26] CASTIGLIONI S, MAIER J A. Magnesium and cancer: a dan-

- gerous liason [J]. *Magnes. Res.*, 2011, 24(3): S92-S100.
- [27] 周畔宇. Mg-xLi-Zn 合金对肿瘤 MG-63 细胞抑制作用研究 [D]. 郑州: 郑州大学, 2019.
- [28] 赵小魁, 何保华, 邵楠, 等. 含锌镁合金对人成骨肉瘤 U2OS 细胞株体外增殖的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2017, 21(30): 4769-4774.
- [29] 刘辞龙. 镁离子在肺高压大鼠 PSMCs 增殖和迁移中的作用 [D]. 福州: 福建医科大学, 2018.
- [30] ZAN R, JI W, QIAO S, *et al.*. Biodegradable magnesium implants: a potential scaffold for bone tumor patients [J]. *Sci. China Mater.*, 2020, 64(4): 1007-1020.
- [31] ZHEN Z, LIU X, HUANG T, *et al.*. Hemolysis and cytotoxicity mechanisms of biodegradable magnesium and its alloys [J]. *Mater Sci. Eng. C Mater Biol. Appl.*, 2015, 46: 202-206.
- [32] QIAO S, WANG Y, ZAN R, *et al.*. Biodegradable Mg implants suppress the growth of ovarian tumor [J]. *ACS Biomater Sci. Eng.*, 2020, 6(3): 1755-1763.
- [33] 商蕾, 李佳腊, 苏泽华, 等. 氢分子对肝癌细胞 Huh7 的影响 [J]. *生物技术进展*, 2020, 10(4): 400-408.