

低镁血症与肾移植：免疫影响及感染风险的研究进展

胡瑶 刘玲

【摘要】 镁作为细胞内含量丰富且具有广泛作用的阳离子，在免疫功能方面发挥着积极的作用，备受关注。在多种因素的影响下，如使用钙调磷酸酶抑制剂等，肾移植术后低镁血症的发生并不罕见。感染是肾移植术后常见的并发症，也是导致肾移植受者死亡的常见原因之一。近年来的临床研究表明，肾移植术后低镁血症与移植后感染风险密切相关。在肾移植受者中关注并监测镁浓度可能有助于预防感染的发生，改善受者及移植物预后。因此，本文就镁与免疫反应、肾移植术后低镁血症发生的原因及肾移植术后低镁血症与感染的相关研究进展进行综述，以期对肾移植术后感染的预防与治疗提供参考。

【关键词】 肾移植；低镁血症；镁离子；感染；免疫反应；钙调磷酸酶抑制剂；质子泵抑制剂；瞬时受体电位

【中图分类号】 R617, R63 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2024) 04-0019-05

Hypomagnesemia and kidney transplantation: research progress in immune effect and infection risk Hu Yao, Liu Ling.
Department of Urinary Nephropathy Center, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401336, China

Corresponding author: Liu Ling, Email: 2335374751@qq.com

【Abstract】 As a cation with abundant intracellular contents and extensive functions, magnesium plays an active role in immune function and captivates widespread attention. Under the influence of multiple factors, such as use of calcineurin inhibitors, hypomagnesemia post-kidney transplantation is not uncommon. Infection is a common complication post-kidney transplantation and one of the main causes of death of kidney transplant recipients. Recent clinical studies have shown that hypomagnesemia post-kidney transplantation is closely associated with the risk of infection post-transplantation. Emphasizing and monitoring magnesium concentration in kidney transplant recipients may help prevent infection and improve clinical prognosis of both recipients and grafts. Therefore, research progress in magnesium and immune response, the causes of hypomagnesemia post-kidney transplantation and hypomagnesemia and infection post-kidney transplantation was reviewed, aiming to provide reference for the prevention and treatment of infection post-kidney transplantation.

【Key words】 Kidney transplantation; Hypomagnesemia; Magnesium ions; Infection; Immune response; Calcineurin inhibitor; Proton pump inhibitor; Transient receptor potential

在肾移植领域，手术技术的进步以及免疫抑制方案的完善改善了同种异体移植物的预后，然而，感染仍然是肾移植术后面临的主要挑战之一，与移植物存活及受者长期生存率密切相关，其中免疫功能状态是

影响预后的主要因素^[1]。据不完全统计，超过 1/3 的受者在术后因感染而入院^[2]。在肾移植术后，低镁血症往往在早期发生，并可能持续多年，这主要是由于免疫抑制药等多种因素导致尿液和胃肠道中镁的丢

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024029

基金项目：国家自然科学基金（81873881）

作者单位：401336 重庆，重庆医科大学附属第二医院泌尿肾病中心

作者简介：胡瑶（ORCID 0009-0005-0918-1703），硕士研究生，住院医师，研究方向为肾移植与免疫，Email: 2921077003@qq.com

通信作者：刘玲（ORCID 0000-0002-5544-8035），博士，副主任医师，研究方向为肾移植，Email: 2335374751@qq.com

失。基于近年来镁在免疫功能方面显露的作用, 一些研究者通过研究发现低镁血症是肾移植术后感染的独立危险因素, 揭示了关注镁浓度对预防肾移植术后感染的重要性。因此, 本文就低镁血症与肾移植术后感染相关的研究进展做一综述, 以为肾移植术后感染的防治提供参考。

1 镁的概述

1.1 镁的生理作用

镁离子 (Mg^{2+}) 是人体总含量第4的阳离子, 也是仅次于钾的第二常见的细胞内阳离子, 作为多种代谢反应的辅助因子, 几乎参与细胞内的每一个主要代谢和生化过程, 在蛋白质合成、能量代谢、细胞增殖、DNA 和 RNA 的合成与修复、维持线粒体膜的稳定以及免疫调节等多个过程具有重要功能^[3], 因此对维持人体的生理功能和生命健康不可或缺。

1.2 镁的稳态及其调节

正常血清 Mg^{2+} 水平为 0.7~1.0 mmol/L。大部分镁储存在骨骼、肌肉和软组织中, 而血清中仅占总体含量的 1%。镁在人体中的稳态受到严格调节, 这涉及从食物中摄取镁的肠道、以羟基磷灰石形式储存镁的骨骼和调节尿液镁排泄的肾脏的协同作用。目前研究发现, 瞬时受体电位 (transient receptor potential, TRP) M6 和 TRPM7 在镁的转运过程中至关重要, 负责调节细胞内外镁的平衡。TRPM6 主要存在于小肠上皮细胞和肾小管上皮细胞中, 它促进了肠道对镁的吸收和肾脏对镁的重吸收。TRPM7 则广泛分布于包括免疫细胞在内的多种细胞类型中, 在调节细胞内镁浓度方面发挥着重要作用^[4]。

2 镁与免疫反应

早期的动物研究已经揭示出镁与免疫反应之间存在关联。随着时间的推移, 科学界对镁在免疫系统中扮演的角色愈发关注。镁可通过调节淋巴细胞的增殖、发育及功能, 影响免疫功能^[5]。作为 T 细胞激活的第二信使, 镁内流可以促进抗原与共刺激受体信号的快速空间整合, 这对 T 细胞的活化至关重要。在一种罕见的伴有镁转运蛋白 1 (magnesium transporter 1, MAGT1) 缺乏的 X 连锁免疫缺陷综合征 (X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection, and Neoplasia, XMEN) 中, Mg^{2+} 的流入不足导致磷脂酶激活及细胞内钙离子急性动员过程受阻, 从而导致异常的淋巴细胞内信号传导, 减弱了 T 细胞的活性, 因此容易并发病毒感染

及淋巴瘤^[6-7]。另外, 在 XMEN 患者中, 细胞内游离 Mg^{2+} 水平的降低还会造成自然杀伤 (natural killer, NK) 细胞和 $CD8^+$ T 细胞中自然杀伤 2 组成员 D (natural killer group 2 member D, NKG2D) 表达缺陷, 而 NKG2D 是介导抗病毒和抗肿瘤细胞毒性反应的关键激活剂^[8-9]。值得注意的是, 在这类患者中, 通过补充 Mg^{2+} 可以恢复细胞内游离 Mg^{2+} 的水平, 增加 NKG2D 的表达, 从而增强淋巴细胞的反应, 减少 EB 病毒感染的风险^[8]。

最新的研究发现, 共刺激分子淋巴细胞功能相关抗原 (lymphocyte function-associated antigen, LFA) -1 在细胞表面需要 Mg^{2+} 的辅助才能在 $CD8^+$ T 细胞上转换为活性构象, 这一过程增强了钙通量、信号传导、代谢重编程和免疫突触的形成, 从而提升了特异性细胞毒性^[10]。不仅如此, 在 T 细胞反应的过程中, Mg^{2+} 可直接调节特异性激酶的活性位点, 而白细胞介素 2 可诱导的 T 细胞激酶 (interleukin-2-inducible T-cell kinase, ITK) 不仅是 T 细胞活化信号通路的一部分, 还参与 T 细胞的增殖、分化和细胞毒性活性^[11]。有研究者发现, 降低的 Mg^{2+} 水平会通过 ITK 特异性地间接损害 T 细胞受体信号传导, 从而影响适应性免疫功能^[12]。这一发现在众多动物实验和临床研究中得到了进一步的证实, 如在小鼠模型中, 血清 Mg^{2+} 浓度的降低会导致 $CD8^+$ T 细胞对甲型流感病毒感染反应受损, T 细胞活化减少, 病死率增加^[12]。在一篇病例报告中, 体外补充 Mg^{2+} 能够恢复 ITK 突变患者 $CD8^+$ T 细胞的细胞毒性和脱颗粒能力^[13]。

TRPM7 是一个关键的阳离子通道, 负责调节细胞内大部分 Mg^{2+} 的流动, 其活性受 Mg^{2+} 浓度的影响, TRPM7 不仅与单核细胞和巨噬细胞的活化和增殖有关, 还在功能性 B 细胞和 T 细胞的发育中起作用, 并刺激 B 细胞和 T 细胞受体下游的磷脂酶活性^[14]。特别是在 B 细胞中, TRPM7 介导的 Mg^{2+} 稳态调控对于维持 B 细胞的存活及发育至关重要。在 TRPM7 基因敲除的小鼠模型中, 从外周血到骨髓, 各个阶段的 B 细胞, 包括未成熟、过渡期以及成熟 B 细胞均出现了显著的缺乏。进一步实验表明, 在细胞培养过程中, 外加高浓度的 Mg^{2+} 能够有效地逆转 B 细胞生长的停滞和细胞凋亡现象^[15]。另外, 有研究揭示了 MAGT1 功能缺失对 B 细胞内 Mg^{2+} 平衡的负面影响, 这不仅干扰了 B 细胞的正常发育, 也削弱了其活性^[16]。因此, 目前 Mg^{2+} 被认为是 B 细胞信号传导和激活的一个关键调节分子, 而 TRPM7 和 MAGT1 似乎在调节 B 细胞的 Mg^{2+} 稳态中发挥重要

作用。在单核-巨噬细胞的调控中, Mg^{2+} 的作用同样不容忽视, 一方面它能促进单核-巨噬细胞的募集及极化^[17]; 另一方面, Mg^{2+} 已被证实可以调节单核-巨噬细胞的增殖、活化及功能, 参与炎症介质的产生和释放, 维持免疫调节的微妙平衡^[18]。当然, Mg^{2+} 还通过对免疫球蛋白合成、免疫细胞黏附、抗体依赖性细胞溶解和辅助性 T 细胞 (helper T cell, Th) 1/Th2 应答调节等多种免疫过程发挥其广泛作用^[19]。更进一步, 有学者从代谢的角度提出了新颖的见解, 他们认为低镁血症与胰岛素抵抗及胰岛素分泌抑制密切相关, 而免疫细胞活化是一个能量依赖过程, 胰岛素反应性受损直接影响了能量的驱动, 一定程度上也能影响免疫功能^[20-24]。总体来说, 镁在调节免疫细胞的发育、功能以及激活信号通路等多个免疫过程中扮演着重要的角色。

3 肾移植术后低镁血症发生的原因

低镁血症是肾移植术后的普遍现象, 它通常在术后几周内出现, 并可能在术后 2 个月达到最低水平, 有时这一状态可持续数年^[25]。据目前的研究, 肾移植术后低镁血症的发生主要与术后使用的免疫抑制药和其他多种复杂因素有关。 Mg^{2+} 的主动跨细胞重吸收部位主要位于远曲小管, 而钙调磷酸酶抑制剂 (calcineurin inhibitor, CNI) 类药物, 特别是他克莫司, 能够抑制 TRPM6 的活性, 导致 Mg^{2+} 的重吸收减少, 增加了肾脏对 Mg^{2+} 的排泄^[26-27]。另外, 环孢素能下调表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF) 的表达, 而 EGF 通过与基底外侧膜的表皮生长因子受体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 结合, 激活 EGFR 通路, 进而提高 TRPM6 在顶端膜中的活性^[28-29]。因此, EGF 的表达下调进一步减弱了 TRPM6 的活性, 导致 Mg^{2+} 的重吸收减少, 从而引发低镁血症。还有研究显示, 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂西罗莫司会减少髓祥升支粗段中 $Na^+-K^+-Cl^-$ 共转运蛋白 2 的表达, 并抑制水通道蛋白 2 的表达, 增加尿量, 从而导致 Mg^{2+} 排泄增加^[30]。在动物实验中, 西罗莫司引起的肾脏镁损失与环孢素或他克莫司相当^[31]。

除此之外, 大量数据显示质子泵抑制剂 (proton pump inhibitor, PPI) 的广泛使用与低镁状态和低镁血症的发生有关, 无论是在一般人群还是肾移植受者中^[32-35]。Douwes 等^[36]通过血浆镁、24 h 尿镁排泄量和饮食镁摄入量的测定推断低镁血症主要由于胃肠道吸收障碍, 而非肾脏镁损失所致, 这主要是由于

PPI 直接作用于肠道管腔 pH 值, 导致 Mg^{2+} 溶解度下降和 TRPM6 介导的 Mg^{2+} 吸收减少。尽管如此, 也有研究得出相反的结论, 认为 PPI 的使用与低镁血症之间并无直接关联^[37-38]。因此, 关于 PPI 在肾移植术后导致低镁血症的问题, 目前仍存在较大争议, 需要更多的数据来进一步验证。不可忽视的是, 除了上述因素, 还有许多其他因素可能影响肾移植受者的血清 Mg^{2+} 水平, 例如术后体积扩张、代谢性酸中毒、胰岛素抵抗、腹泻导致的胃肠道吸收减少、镁的摄入不足以及利尿药的使用等^[39]。

4 肾移植术后低镁血症与感染

感染是肾移植术后常见的并发症, 它与移植术及受者预后密切相关。肾移植术后低镁血症的发生率高, 而 Mg^{2+} 对于维持免疫功能至关重要, 因此, 研究低镁血症与肾移植术后感染之间的关联具有重要的临床价值。

Van Laecke 等^[2]首次报道了肾移植受者血清 Mg^{2+} 水平与后期感染风险之间的关系, 特别是移植时较低的血清 Mg^{2+} 水平与术后第 1 年因严重感染住院风险之间的相关性。研究纳入 2003 年 1 月至 2013 年 12 月 31 日 873 例成人肾移植受者, 其中 371 例在术后第 1 年至少住院 2 次。通过将 Mg^{2+} 水平划分为 5 个分位数, 发现血清 Mg^{2+} 水平越低, 感染的累积发生率越高 ($P=0.008$)。即使在调整了混杂因素后, 血清 Mg^{2+} 水平低仍与感染风险增加显著相关 ($P<0.001$)。进一步调整协变量后, 通过分段线性模型得出结论: 当 $Mg^{2+}<2$ mg/dL (1 mg/dL=0.411 mmol/L) 时, 每降低 0.1 mg/dL, 感染风险增加 15%; 当 Mg^{2+} 在 2~3 mg/dL 时, 每增加 0.1 mg/dL, 风险降低 4%; 当 $Mg^{2+}>3$ mg/dL 时, 每增加 0.1 mg/dL, 风险增加 9%。无论是巨细胞病毒感染还是 BK 病毒感染, 趋势都相同。

尿路感染及病毒感染是肾移植术后最常见的感染类型, 在一项包含 376 例肾移植受者的单中心回顾性队列研究中发现, 术后第 1 年内, Mg^{2+} 缺乏患者的尿路感染和病毒感染发生率显著高于非 Mg^{2+} 缺乏患者 (58.5% 比 47.6%, $P=0.039$) 和 (69.9% 比 51.7%, $P<0.001$)。经校正潜在混杂因素后, 血清 Mg^{2+} 缺乏仍然是尿路感染和病毒感染的独立预测因子。然而, 作为次要结局, 术后 12~24 个月感染发生率在研究组之间差异无统计学意义^[20]。

Panthofer 等^[40]运用大型单中心数据库, 探讨了血清 Mg^{2+} 水平与全因和病因特异性病死率之间的联系, 将血清 Mg^{2+} 水平作为连续变量, 观察到与感染

相关病死率呈U型曲线关系。而将血清 Mg^{2+} 水平为分类变量,以1.5~1.8 mg/dL作为参考范围时,发现血清 $Mg^{2+} \leq 1.5$ mg/dL与感染相关死亡风险增加28%相关。

尽管上述研究为低镁血症与肾移植术后感染之间的联系提供了临床证据,但现有研究相对较少,且受限于回顾性和单中心研究设计的局限性,未来可能需要更多的大型多中心临床对照试验来进一步验证这一关系。此外,血清 Mg^{2+} 水平只能反映体内镁总量的一小部分,因此正常的血清 Mg^{2+} 水平可能掩盖了广泛存在的镁缺乏症。鉴于细胞内 Mg^{2+} 水平的测量方法既具有侵入性又成本高昂,且相关疗效证据较弱,因此血清 Mg^{2+} 测量仍是评估 Mg^{2+} 状态的最实用和最常用的方法。

5 小结与展望

镁是细胞代谢和生化功能中的关键参与者,但在临床实践中往往被忽视,被称为“被遗忘的阳离子”。随着研究的深入,镁在免疫功能中的作用逐渐被广泛认可。它能够通过调控免疫细胞的发育及功能、参与细胞内信号转导及免疫球蛋白的合成等关键免疫过程,从而发挥其生物学作用。在肾移植受者中,术后低镁血症的发生十分常见,这与长期用药(如CNI、PPI)等多种因素有关。近年来,研究发现低镁血症与肾移植术后感染风险及感染相关病死率增加相关,这些发现强调了对镁稳态的认识和关注对于降低术后感染风险的潜在重要性。尽管这些发现具有启示作用,但目前的研究数量有限,且存在研究设计等方面的局限性,仍缺乏来自大型多中心临床随机对照试验的循证医学证据。因此,未来的研究应更为深入和详尽地探讨镁在肾移植受者中的免疫调节作用及其与感染的关系,以指导临床实践,优化患者的治疗方案。

参考文献:

- [1] 洗盈,段智勤,李衡,等.肾移植术后感染病原菌特点及死亡风险[J].中国感染控制杂志,2023,22(5):539-546. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233265. XIAN Y, DUAN ZQ, LI H, et al. Characteristics of infection pathogens and risk of death after kidney transplantation[J]. Chin J Infect Control, 2023, 22(5): 539-546. DOI: 10.12138/j.issn.1671-9638.20233265.
- [2] VAN LAECKE S, VERMEIREN P, NAGLER EV, et al. Magnesium and infection risk after kidney transplantation: an observational cohort study[J]. J Infect, 2016, 73(1): 8-17. DOI: 10.1016/j.jinf.2016.04.007.
- [3] BARBAGALLO M, VERONESE N, DOMINGUEZ LJ. Magnesium in aging, health and diseases[J]. Nutrients, 2021, 13(2): 463. DOI: 10.3390/nu13020463.
- [4] BOSMAN W, HOENDEROP JGJ, DE BAAIJ JHF. Genetic and drug-induced hypomagnesemia: different cause, same mechanism[J]. Proc Nutr Soc, 2021, 80(3): 327-338. DOI: 10.1017/S0029665121000926.
- [5] ASHIQUE S, KUMAR S, HUSSAIN A, et al. A narrative review on the role of magnesium in immune regulation, inflammation, infectious diseases, and cancer[J]. J Health Popul Nutr, 2023, 42(1): 74. DOI: 10.1186/s41043-023-00423-0.
- [6] FREEMAN CM, WRIGHT BL, BAUER CS, et al. Cutaneous T-cell lymphoma as a unique presenting malignancy in X-linked magnesium defect with EBV infection and neoplasia (XMEN) disease[J]. Clin Immunol, 2021, 226: 108722. DOI: 10.1016/j.clim.2021.108722.
- [7] DE GROOT PF, KWAKERNAAK AJ, VAN LEEUWEN EMM, et al. Case report: XMEN disease: a patient with recurrent Hodgkin lymphoma and immune thrombocytopenia[J]. Front Med (Lausanne), 2023, 10: 1264329. DOI: 10.3389/fmed.2023.1264329.
- [8] CHAIGNE-DELANDE B, LI FY, O'CONNOR GM, et al. Mg^{2+} regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D[J]. Science, 2013, 341(6142): 186-191. DOI: 10.1126/science.1240094.
- [9] BRAULT J, MEIS RJ, LI L, et al. MAGT1 messenger RNA-corrected autologous T and natural killer cells for potential cell therapy in X-linked immunodeficiency with magnesium defect, Epstein-Barr virus infection and neoplasia disease[J]. Cytotherapy, 2021, 23(3): 203-210. DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.08.013.
- [10] LÖTSCHER J, MARTÍ I, LÍNDEZ AA, KIRCHHAMMER N, et al. Magnesium sensing via LFA-1 regulates CD8⁺ T cell effector function[J]. Cell, 2022, 185(4): 585-602. DOI: 10.1016/j.cell.2021.12.039.
- [11] KAPNICK SM, STINCHCOMBE JC, GRIFFITHS GM, et al. Inducible T cell kinase regulates the acquisition of cytolytic capacity and degranulation in CD8⁺ CTLs[J]. J Immunol, 2017, 198(7): 2699-2711. DOI: 10.4049/jimmunol.1601202.
- [12] KANELLOPOULOU C, GEORGE AB, MASUTANI E, et al. Mg^{2+} regulation of kinase signaling and immune function[J]. J Exp Med, 2019, 216(8): 1828-1842. DOI: 10.1084/jem.20181970.
- [13] HOWE MK, DOWDELL K, ROY A, et al. Magnesium restores activity to peripheral blood cells in a patient with functionally impaired interleukin-2-inducible T cell kinase[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2000. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02000.
- [14] LIANG HY, CHEN Y, WEI X, et al. Immunomodulatory functions of TRPM7 and its implications in autoimmune diseases[J]. Immunology, 2022, 165(1): 3-21. DOI: 10.1111/imm.13420.
- [15] MAHTANI T, TREANOR B. Beyond the CRAC: diversification of ion signaling in B cells[J]. Immunol Rev, 2019, 291(1): 104-122. DOI: 10.1111/imr.12770.
- [16] GOTRU SK, GIL-PULIDO J, BEYERSDORF N, et al. Cutting edge: imbalanced cation homeostasis in MAGTL-deficient B cells dysregulates B cell development and signaling in mice[J]. J Immunol, 2018, 200(8): 2529-2534. DOI: 10.4049/jimmunol.1701467.
- [17] QIAO W, WONG KHM, SHEN J, et al. TRPM7 kinase-mediated immunomodulation in macrophage plays a

- central role in magnesium ion-induced bone regeneration[J]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2885. DOI: 10.1038/s41467-021-23005-2.
- [18] STEFANACHE A, LUNGU II, BUTNARIU IA, et al. Understanding how minerals contribute to optimal immune function[J]. *J Immunol Res*, 2023: 3355733. DOI: 10.1155/2023/3355733.
- [19] LA CARRUBBA A, VERONESE N, DI BELLA G, et al. Prognostic value of magnesium in COVID-19: findings from the COMEPA study[J]. *Nutrients*, 2023, 15(4): 830. DOI: 10.3390/nu15040830.
- [20] ODLER B, DEAK AT, PREGARTNER G, et al. Hypomagnesemia is a risk factor for infections after kidney transplantation: a retrospective cohort analysis [J]. *Nutrients*, 2021, 13(4): 1296. DOI: 10.3390/nu13041296.
- [21] REZAZADEH H, SHARIFI MR, SHARIFI M, et al. Magnesium sulfate improves insulin resistance in high fat diet induced diabetic parents and their offspring[J]. *Eur J Pharmacol*, 2021, 909: 174418. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174418.
- [22] DE SOUSA MELO SR, DOS SANTOS LR, DA CUNHA SOARES T, et al. Participation of magnesium in the secretion and signaling pathways of insulin: an updated review[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2022, 200(8): 3545-3553. DOI: 10.1007/s12011-021-02966-x.
- [23] 杨玉亭, 左庆娟, 郭艺芳. 镁和代谢紊乱[J]. *中国心血管杂志*, 2023, 28(2): 189-192. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2023.02.019.
- YANG YT, ZUO QJ, GUO YF. Magnesium and metabolic disorders[J]. *Chin J Cardiovascular Med*, 2023, 28(2): 189-192. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5410.2023.02.019.
- [24] 邢宝迪, 吕文山, 王颜刚, 等. 血清镁与胰岛素抵抗的关系及钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂的升镁作用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(7): 543-546. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200118-00069.
- XING BD, LYU WS, WANG YG, et al. The relationship between serum magnesium and insulin resistance and the effect of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor on magnesium elevation[J]. *Chin J Diabetes*, 2020, 12(7): 543-546. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200118-00069.
- [25] GARNIER AS, DUVEAU A, PLANCHAIS M, et al. Serum magnesium after kidney transplantation: a systematic review[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6): 729. DOI: 10.3390/nu10060729.
- [26] STEFANELLI LF, ALESSI M, BERTOLDI G, et al. Calcineurin-inhibitor-induced hypomagnesemia in kidney transplant patients: a monocentric comparative study between sucrosomial magnesium and magnesium pidolate supplementation[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(3): 752. DOI: 10.3390/jcm12030752.
- [27] VIOLA P, MARCELLI V, SCULCO D, et al. Vestibular disorders after kidney transplantation: focus on the pathophysiological mechanisms underlying the vertical nystagmus associated with tacrolimus-related hypomagnesemia[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(4): 2260. DOI: 10.3390/ijerph19042260.
- [28] PIETROPAOLO G, PUGLIESE D, ARMUZZI A, et al. Magnesium absorption in intestinal cells: evidence of cross-talk between EGF and TRPM6 and novel implications for cetuximab therapy[J]. *Nutrients*, 2020, 12(11): 3277. DOI: 10.3390/nu12113277.
- [29] MARNEROS AG. Magnesium and calcium homeostasis depend on KCTD1 function in the distal nephron[J]. *Cell Rep*, 2021, 34(2): 108616. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108616.
- [30] DA SILVA CA, DE BRAGANÇA AC, SHIMIZU MH, et al. Rosiglitazone prevents sirolimus-induced hypomagnesemia, hypokalemia, and downregulation of NKCC2 protein expression[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 297(4): F916-F922. DOI: 10.1152/ajprenal.90256.2008.
- [31] ANDOH TF, BURDMANN EA, FRANSECHINI N, et al. Comparison of acute rapamycin nephrotoxicity with cyclosporine and FK506[J]. *Kidney Int*, 1996, 50(4): 1110-1117. DOI: 10.1038/ki.1996.417.
- [32] 崔维恒. 长期使用质子泵抑制剂所致不良反应的研究进展[J]. *河南大学学报(医学版)*, 2023, 42(3): 163-166, 176. DOI: 10.15991/j.cnki.41-1361/r.2023.03.008.
- CUI WH. Research progress of adverse reactions caused by long-term use of proton pump inhibitors[J]. *J Henan Univ (Med Sci)*, 2023, 42(3): 163-166, 176. DOI: 10.15991/j.cnki.41-1361/r.2023.03.008.
- [33] AYDIN YOLDEMIR Ş, ZEREN OZTURK G, AKARSU M, et al. Is there a correlation between hypomagnesemia linked to long-term proton pump inhibitor use and the active agent? [J]. *Wien Klin Wochenschr*, 2022, 134(3/4): 104-109. DOI: 10.1007/s00508-021-01834-x.
- [34] SEAH S, TAN YK, TEH K, et al. Proton-pump inhibitor use amongst patients with severe hypomagnesemia[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1092476. DOI: 10.3389/fphar.2023.1092476.
- [35] GOMMERS LMM, HOENDEROP JGJ, DE BAAIJ JHF. Mechanisms of proton pump inhibitor-induced hypomagnesemia[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2022, 235(4): e13846. DOI: 10.1111/apha.13846.
- [36] DOUWES RM, GOMES-NETO AW, SCHUTTEN JC, et al. Proton-pump inhibitors and hypomagnesaemia in kidney transplant recipients[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(12): 2162. DOI: 10.3390/jcm8122162.
- [37] 郭飘飘, 崔越, 张汝建, 等. 质子泵抑制剂与低镁血症关系的 Meta 分析[J]. *山东第一医科大学(山东省医学科学院)学报*, 2022, 43(9): 674-681. DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2022.09.003.
- GUO PP, CUI Y, ZHANG RJ, et al. Proton pump inhibitors and hypomagnesemia: a meta-analysis[J]. *J ShanDong First Med Univ(ShanDong Acad Med Sci)*, 2022, 43(9): 674-681. DOI: 10.3969/j.issn.2097-0005.2022.09.003.
- [38] LATEEF JUNAID MA, FARAZ A, VASEEM M, et al. Effect of proton pump inhibitors on magnesium levels in type II diabetic patients: a single centre study from Saudi Arabia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27(3): 1077-1082. DOI: 10.26355/eurrev_202302_31204.
- [39] VAN LAECKE S, VAN BIESEN W. Hypomagnesaemia in kidney transplantation[J]. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015, 29(3): 154-160. DOI: 10.1016/j.trre.2015.05.002.
- [40] PANTHOFFER AM, LYU B, ASTOR BC, et al. Post-kidney transplant serum magnesium exhibits a U-shaped association with subsequent mortality: an observational cohort study[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(10): 1853-1861. DOI: 10.1111/tri.13932.

(收稿日期: 2024-01-18)

(本文编辑: 方引超 鄢加佳)