

DOI: 10.19296/j.cnki.1008-2409.2023-06-034

· 综述 ·
· REVIEW ·

镁离子与血脑屏障通透性的研究进展^①

鲁梦琦^②, 金明月, 孙立元^③

(桂林医学院广西脑与认知神经科学重点实验室, 广西 桂林 541199)

摘要 血脑屏障主要是由脑毛细血管内皮细胞、星形胶质细胞与周细胞形成的防护性生理屏障, 可保护大脑免受有害物质伤害。作为一个血液与脑组织之间的动态平衡界面, 血脑屏障通过调控血液与脑组织之间的物质交换来维持脑内微环境的稳定性。病理状态下, 血脑屏障组成细胞的功能紊乱会导致血脑屏障功能障碍, 从而引发多种中枢神经系统疾病。因此, 保护血脑屏障的完整性是治疗中枢神经系统疾病关键的一环。基础和临床研究已证实, 镁离子作为神经保护剂, 可保护血脑屏障的完整性及减少血脑屏障的通透性。本文将通过介绍血脑屏障结构和功能, 简述血脑屏障在生理状态和病理状态下的作用, 并以缺血性脑卒中及阿尔茨海默病为例, 探讨镁离子在维护血脑屏障的完整性过程中所发挥的作用机制, 为今后中枢神经系统疾病的实验研究及临床应用扩充思路, 提供参考。

关键词: 血脑屏障; 通透性; 镁离子

中图分类号: R651.1

文献标志码: A

文章编号: 1008-2409(2023)06-0175-07

Research progress on magnesium ions and blood-brain barrier permeability^①

LU Mengqi^②, JIN Mingyue, SUN Liyuan^③

(Key Laboratory of Brain and Cognitive Neuroscience, Guilin Medical University, Guilin 541199, China)

Abstract The blood-brain barrier (BBB) is a protective physiological barrier comprised by the cerebral capillary wall, astrocytes and pericytes, which protects the brain from harmful substances. As a dynamic equilibrium interface between blood and brain tissue, the BBB maintains the brain microenvironment via tight regulation of the molecular exchanges between blood and brain parenchyma. In pathological states, dysfunction of the component cells of the blood-brain barrier can lead to blood-brain barrier dysfunction, which can cause a variety of central nervous system disorders. Therefore, protecting the integrity of the BBB is a critical part of the treatment of central nervous system (CNS) disorders. To date, studies at the fundamental and clinical levels have been demonstrated that magnesium ion protects the structure and

① 基金项目: 广西自然科学基金面上项目(2018JJA140063)。

② 第一作者简介: 鲁梦琦, 硕士研究生在读, 研究方向为脑血管疾病。

③ 通信作者: 孙立元, E-mail: sunly@glmc.edu.com。

function of the BBB as a neuroprotective agent. In this review, this paper presents the latests knowledge on the structure and function of the BBB, aiming to briefly describe the role of BBB in physiological and pathological states, and to explore the mechanism of the role played by magnesium ions in maintaining the integrity and permeability of BBB, using ischemic stroke and Alzheimer's disease as examples. This may expand the ideas and provide new insights for future clinical treatment of CNS disorders.

Keywords: blood-brain barrier; permeability; magnesium

大脑中的血管覆盖脑内所有功能区域,通过控制脑血流、氧气输送和能量代谢产物供应等生理活动调控感觉、记忆和运动的神经反射^[1]。血脑屏障是由多种细胞类型构建的外周血液与脑组织之间的半通透性生理屏障,通过限制物质的自由交换来防止毒性物质进入脑组织,让中枢神经系统免受有害物质的伤害。大量研究表明,血脑屏障的功能障碍与多种中枢神经系统疾病,例如多发性硬化、缺氧和缺血、脑水肿、帕金森病、阿尔茨海默病和癫痫等疾病的发生和发展密切相关^[2]。镁离子为一种神经保护剂,镁离子水平升高可降低血脑屏障的通透性并维护血脑屏障的生理功能^[3-4]。因此,探讨镁离子在中枢神经系统中保护血脑屏障的完整性和通透性,有助于为今后中枢神经系统疾病的治疗扩充思路,提供理论基础。

1 血脑屏障的结构与生理功能

1.1 血脑屏障的基本结构

在大脑中,分隔开全身血液循环和脑组织之间的界面被称为血脑屏障。血脑屏障是一个非常复杂的动态平衡界面。血脑屏障是由脑毛细血管内皮细胞和内皮细胞间的细胞连接(包括紧密连接和黏着连接)、细胞外基底膜、周细胞和星形胶质细胞构成,把中枢神经系统与周围组织分割。血脑屏障与分布在其周围的神经元和小胶质细胞形成神经血管单元,给神经元提供充足的能量和营养物质,确保神经元功能正常发挥和维持脑内稳态^[1-2]。血脑屏障将体内循环的血液与脑组织分隔开,由此维持大脑的平衡、调节物质的流入和流出,并保护脑组织免受伤害。血脑屏障功能中最显著的特征就是抑制外周大分子物质和毒性物质的进入,但允许脑代谢所需要的营养物质通过。分子量小于 500 Da 的亲脂性小

分子可以通过血脑屏障^[5]。除此之外,葡萄糖、氨基酸和其他营养物质可通过载体介导的转运蛋白进入脑组织。相反,像胰岛素、瘦素和转铁蛋白可通过受体介导的内吞作用进入脑组织^[6-7]。血脑屏障的这些生理功能是由构成其结构的多种细胞决定,分布在最里层的毛细血管内皮细胞是连续覆盖在血管内膜的一层细胞群,在管腔表面形成少许的间隙。在毛细血管内皮细胞间形成的细胞连接,可密封细胞旁通路,阻止亲水性分子通过血脑屏障^[8]。分布在毛细血管内皮细胞和星形胶质细胞之间的周细胞为内皮细胞提供支持,同时还调控周细胞和内皮细胞之间的物质交换,如,离子、代谢分子、第二信使和核糖核酸等^[9-10]。星形胶质细胞是中枢神经系统中分布量最多的胶质细胞,把终足延伸到血管基底膜,支持屏障功能并阻止物质通过细胞间隙进入大脑^[11]。最近的研究表明,星形胶质细胞终足表面会表达大量有机阴离子转运子,而有机阴离子转运子的表达下调使星形胶质细胞终足丢失而失去星形胶质细胞-基底膜之间的相互作用^[12]。影响星形胶质细胞终足在脑血管外侧的分布很可能影响血脑屏障的通透性^[13]。

所有具有发达的中枢神经系统的生物体都拥有血脑屏障,这个生理屏障的存在有效地分割了脑组织和其他外周组织。除血脑屏障外,大脑中还存在其他生理屏障。在大脑中有两种主要液体,一种是细胞外液,而神经元与胶质细胞处于细胞外液中;另一种是位于蛛网膜下腔和脑室的脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)。因此,血脑屏障将细胞外液与血液分开,血液和脑脊液之间形成血液-CSF屏障,蛛网膜与围绕蛛网膜下腔内的脑脊液间形成蛛网膜屏障。这三个生理屏障是水、分子、电解质、毒素、病原体和药物进入脑组织时需经过的界面。

第一个界面血脑屏障是由毛细血管壁上的多种细胞群形成,构成了最大的血-脑物质交换界面。毛细血管内皮细胞间形成的紧密连接不仅是血脑屏障的一个重要结构,还分布在脉络丛上皮细胞和蛛网膜上皮细胞之间。紧密连接是由紧密连接蛋白、闭合蛋白、连接黏附分子和细胞质辅助蛋白构成。分布在紧密连接里侧的结构叫黏着连接,是由钙黏蛋白-链蛋白复合体和相关蛋白组成。形成紧密连接和黏着连接的膜蛋白与内皮细胞内的细胞骨架肌动蛋白丝结合,来维持其结构和生理功能的完整性。同一个内皮细胞和不同内皮细胞间形成的紧密连接和黏着连接,大大降低极性分子通过细胞旁扩散途径从血浆到脑细胞外液的渗透。第二个界面是由脉

络丛上皮细胞与脑脊液形成的血-CSF 屏障,脑脊液穿过脉络丛上皮细胞分泌到脑室系统。第三个界面位于硬脑膜下,是由蛛网膜上皮细胞形成。蛛网膜屏障完全包围着中枢神经系统,完成中枢神经系统细胞外液和身体其他部分之间的屏障。虽然蛛网膜也形成一个屏障层,但因其无血管的性质以及表面积较小,所以它并不是血液和中枢神经系统之间物质交换的重要界面。在这三个界面上,屏障功能是由物理屏障(细胞间的紧密连接降低了通过细胞间隙或细胞旁途径的通量)、运输屏障(介导溶质通量的特定运输机制)和代谢屏障(在运输过程中代谢分子的酶)共同形成的,在生理和病理状态下可以被调节和控制^[11]。血脑屏障的结构如图 1 所示。

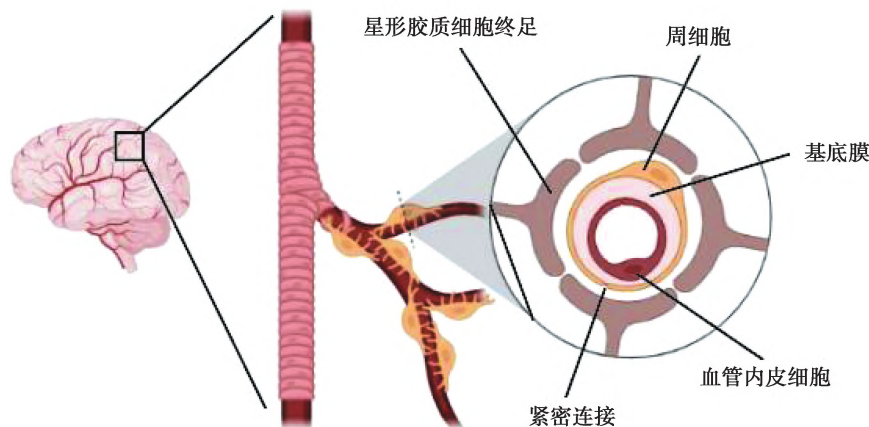


图 1 血脑屏障的结构

1.2 血脑屏障的生理功能

血脑屏障可选择性地调节物质的流入和流出,不仅为神经元提供一个稳定的微环境,而且通过特定离子通道和转运蛋白的组合使神经元突触信号功能保持最佳状态。同时血脑屏障作为保护屏障,维护中枢神经系统免受周围血液中循环的神经毒性物质的影响。这些神经毒素可能是内源性代谢产物或蛋白质,或从饮食中摄取或以其他方式从环境中获得的外源性物质。血脑屏障对神经组织所需的许多必需的水溶性营养素和代谢物具有很低的被动渗透性。这种被动渗透性是由于管腔和外腔膜中特异性转运蛋白的差异表达引起的,可促进紧密连接蛋白的表达和内皮细胞极性的发展。同时,构成血脑屏

障的内皮细胞和细胞间形成的紧密连接和黏着连接起到物理屏障的作用。脑血管腔膜和腹膜上的特定运输系统的存在调节跨细胞的转运,提供一个选择性的运输屏障,而细胞内和细胞外酶的组合使血脑屏障成为一个代谢屏障。脑血管为脑组织提供所需要的氧气、能量代谢产物和营养物质的同时,将二氧化碳和其他代谢废物从大脑转移到外周血液循环^[14-15]。

血浆含有高水平的神经兴奋性氨基酸谷氨酸,在摄入食物后会显示波动。如果谷氨酸以不受控制的方式释放,例如在缺血性中风期间从缺氧神经元中释放出来,那么神经组织可能会发生永久性的神经毒性/神经兴奋性损伤。由于神经元在中枢神经

系统和外周神经系统中的神经递质相同,血脑屏障还有助于保持中枢和外周神经递质的分离,最大限度地减少相互之间的影响。血脑屏障也会阻止许多大分子物质进入大脑。脑脊液的蛋白质含量比血浆低得多,而且各个蛋白质的组成也明显不同。血浆蛋白如白蛋白、凝血酶原对神经组织有损害,引起细胞活化,可导致细胞凋亡。由此,中枢神经系统屏障共同提供对复杂神经功能至关重要的稳定流体微环境,并保护中枢神经系统免受化学损伤和损害。

2 镁离子对生理和病理状态下的血脑屏障通透性的作用

2.1 镁离子在生理状态下对血脑屏障的作用

镁是人体必需的离子代谢物,在生理状态下可增强突触可塑性,调节神经元活性^[16]。镁作为很多分子和蛋白质的辅因子,在细胞内与ATP、DNA、RNA以及600多种酶结合,在能量代谢、钙稳态、酶活性和跨细胞运输等生命活动中发挥至关重要的作用^[17]。脑血管内皮细胞表面表达的瞬时受体电位M7和镁离子转运蛋白1驱动镁离子向中枢神经系统一侧流入并维持在高浓度水平^[3]。Cazzaniga等^[18]发现,有机镁盐吡酮酸钙镁比无机盐硫酸镁更容易通过诱导多功能干细胞生成的人脑器官组织,提示镁还可以通过其他通道进入脑组织。在大脑中,镁可激活抑制神经元的 γ -氨基丁酸受体,抑制兴奋性神经元的N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDA-R),调节下丘脑-垂体-肾上腺轴,并通过调控基因转录的方式提高 γ -氨基丁酸受体和脑源性神经营养因子的表达,从而下调NMDA-R的表达^[18-19]。脑源性神经营养因子是一种神经营养因子,在海马和皮层的神经元和胶质细胞中高表达,对突触可塑性以及学习和记忆至关重要^[20]。镁离子可调节神经肽释放,对抗氧化应激,有助于维持正常的神经系统功能^[21]。镁离子还维持血脑屏障的低通透性,并维护血脑屏障的完整性^[4]。由此可以看出,生物体内的镁稳态失衡与血脑屏障破坏、缺血性脑卒中、阿尔茨海默病和帕金森病等多种神经系统疾病密切相关^[22-23]。

2.2 镁离子在病理状态下对血脑屏障的作用

在病理状态下,血脑屏障的完整性被破坏,血管

通透性增加,使外周血液来源的发病因子、细胞和微生物进入大脑,可引发炎症反应和多种神经系统疾病。本文将以缺血性脑卒中及阿尔茨海默病为例来阐述镁离子通过降低血脑屏障的通透性、拮抗钙离子、增加抗氧化酶的活性、减少血管性脑水肿、抑制损伤脑组织的炎症性因子生成等途径维护血脑屏障的完整性,维持神经系统功能,起到神经保护作用。

缺血性脑卒中是临床上最常见的脑血管疾病,也是世界上死亡率和致残率极高的疾病之一。缺血性中风不仅损害神经元功能,还严重影响脑血管系统的血脑屏障完整性,尤其是脑缺血后的再灌注损伤对患者的生命危害极大。在人体组织中,脑是对氧气需求量最高的器官,而脑缺血将会导致局部脑组织功能损害。脑组织出现短暂缺血时,神经突触释放大量谷氨酸递质,通过过度兴奋NMDA-R致使细胞膜上的钙离子通道开放和细胞内钙离子超载。细胞内的钙离子可激活一氧化氮合酶,提高NO和氧自由基的形成,引发脂质过氧化、膜结构和DNA损伤,从而加剧脑损伤。用镁离子处理,可抑制兴奋性神经递质谷氨酸的释放和谷氨酸受体的过度激活,还可作为钙拮抗剂缓解细胞内钙超载,从而改善脑缺血引起的脑损伤^[16]。脑缺血-再灌注加重脑损伤,短时间缺血只引起可逆性损害,而长时间缺血会引起脑组织梗死。脑缺血-再灌注破坏内皮细胞和细胞间紧密连接和黏着连接的结构,导致血脑屏障的通透性增加^[24]。还有研究认为,氧化应激是造成缺血性血脑屏障损伤和血管性水肿的重要病理机制之一,特别是再灌注期。缺血性中风期间产生过多的活性氧,使脑组织的内源性抗氧化能力不堪重负,损害脑血管内皮细胞间细胞连接。在低灌注阶段,内皮细胞和星形胶质细胞末梢肿胀、微绒毛形成和炎症激活,反应性微血管阻塞,进一步加剧血脑屏障破裂^[25]。

血脑屏障结构被破坏而造成血管源性脑水肿是急性缺血性脑卒中常见并发症,导致不良预后^[26]。大鼠模型动物的研究结果显示,硫酸镁对缺血性脑损伤、脊髓损伤和外伤性脑损伤均有治疗效果。急性缺血性脑卒中后立即给予硫酸镁可以减少脂质过氧化水平的升高,增加抗氧化酶和过氧化氢酶的活

性^[27]。同样,Chen 等^[28]也证实了硫酸镁通过增加SOD活性来降低脂质过氧化水平对辐射引起的脑损伤产生保护作用。此外,Ustün 等^[29]报道,在头部创伤的实验模型中,硫酸镁通过增加SOD和谷胱甘肽过氧化物酶的活性来提高脑组织的内在抗氧化剂水平^[29]。这些研究显示,缺血性中风发病早期使用镁离子治疗,可通过抗氧化作用保护血脑屏障的完整性,并减少血管性脑水肿^[27]。

同时有研究表明,10 mmol/L 硫酸镁降低人类血脑屏障体外模型的通透性^[3]。分析原因可能是由于镁离子对内皮细胞肌动蛋白细胞骨架的钙具有拮抗作用,它重塑细胞间缝隙的形成,从而抑制溶质通过紧密连接处的细胞外运动^[30]。

在临床研究发现,阿尔茨海默病患者的各种组织中镁含量显著降低^[31]。饮食中长期缺乏镁会损害海马依赖性记忆,而给痴呆症患者服用含镁营养食品可改善记忆能力^[32]。Xu 等^[33]通过给阿尔茨海默病模型大鼠腹腔注射硫酸镁也证实,镁离子提高学习和记忆能力,维护突触可塑性,还通过抑制淀粉样蛋白 β 的产生和tau蛋白的异常磷酸化来保护神经元。还有研究证实,高浓度镁可抑制 α -分泌酶裂解淀粉样蛋白前体的过程,从而降低细胞内淀粉样蛋白 β 的产生和细胞外分泌^[34]。Li 等^[35]研究老年大鼠和阿尔茨海默病模型大鼠发现,镁可通过抑制NMDA-R信号防止突触丢失,并逆转模型动物的记忆缺陷。相关研究发现,提高原代人脑微血管内皮细胞内镁水平可降低对荧光素异硫氰酸酯-葡聚糖的流入,证实镁离子对血脑屏障通透性的影响。同时,还通过促进血脑屏障转胞吞作用提高清除脑内淀粉样蛋白 β 的能力,降低淀粉样蛋白 β 流入脑组织。镁离子可促使内皮细胞提高低密度脂蛋白受体相关蛋白和磷脂酰肌醇结合网格蛋白装配蛋白的表达,而增加淀粉样蛋白 β 流出脑组织,而通过抑制晚期糖基化终末产物和窖蛋白-1表达,阻止淀粉样蛋白 β 流入脑组织,起到清除脑内淀粉样蛋白 β 的作用^[3]。从这些研究可以看出,镁离子不仅抑制淀粉样蛋白 β 的产生和tau蛋白的异常磷酸化,还促进清除脑内淀粉样蛋白 β 到外周血液循环,从而改善和缓解阿尔茨海默病症状。

3 结语

血脑屏障的损伤和通透性的增加是多种神经系统疾病发生发展的关键。在病理状态下,维持血脑屏障的完整及降低血脑屏障的通透性也是治疗中枢神经系统疾病的关键。血脑屏障破坏许多类型的脑损伤,例如创伤性脑损伤、脑缺血及脑出血中都能观察到,并导致各种致命的并发症,所以保护血脑屏障是改善和治疗这些疾病的病理生理状况的一种有效手段。作为保护血脑屏障的策略之一,可选择抑制血脑屏障破坏的致病因素。由于血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶和内皮素导致紧密连接蛋白的功能障碍,而抑制这些因素很可能保护内皮屏障功能。

镁离子对血脑屏障有保护作用,在多种疾病中通过对血脑屏障的保护作用改善疾病的症状。镁离子作为神经保护剂,可通过抗炎、抗氧化、拮抗钙离子等途径保护血脑屏障的完整性及减少血脑屏障的通透性。而且,硫酸镁对于低血糖及轻度低温时的血脑屏障有保护作用,维持其完整性,减少脑部受损。在缺血缺氧发生时,硫酸镁通过抗氧化作用减弱血脑屏障的通透性,减少血管性脑水肿,保护脑组织。镁与其他药物联合使用也可保护血脑屏障的完整性,在血脑屏障体外模型中,低浓度镁与地塞米松联合使用可保留血脑屏障的完整性及紧密连接蛋白的表达。相信通过更为深入的研究,镁离子可为神经系统疾病治疗增加新方法。

参考文献:

- [1] ANDREONE B J, LACOSTE B, GU C H. Neuronal and vascular interactions [J]. *Annu Rev Neurosci*, 2015, 38: 25-46.
- [2] ZHAO Z, NELSON A R, BETSHOLTZ C, et al. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier [J]. *Cell*, 2015, 163(5):1064-1078.
- [3] ZHU D H, SU Y C, FU B M, et al. Magnesium reduces blood-brain barrier permeability and regulates amyloid- β transcytosis [J]. *Mol Neurobiol*, 2018, 55(9):7118-7131.
- [4] ROMEO V, CAZZANIGA A, MAIER J A M. Magnesium and the blood-brain barrier in vitro: effects on permeability and magnesium transport [J]. *Magn Res*, 2019, 32(1):

- 16-24.
- [5] PARDRIDGE W M. Blood-brain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: a new model for small molecule CNS drug discovery[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2015,19(8):1059-1072.
- [6] BANKS W A, OWEN J B, ERICKSON M A. Insulin in the brain: there and back again[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 136(1):82-93.
- [7] ZHANG Y, PARDRIDGE W M. Rapid transferrin efflux from brain to blood across the blood-brain barrier[J]. *J Neurochem*, 2001,76(5):1597-1600.
- [8] KADRY H, NOORANI B, CUCULLO L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity[J]. *Fluids Barriers CNS*, 2020, 17(1):69.
- [9] ARMULIK A, GENOVÉ G, BETSHOLTZ C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises[J]. *Dev Cell*, 2011,21(2):193-215.
- [10] GERHARDT H, BETSHOLTZ C. Endothelial-pericyte interactions in angiogenesis[J]. *Cell Tissue Res*, 2003, 314(1):15-23.
- [11] ABBOTT N J, PATABENDIGE AA K, DOLMAN D E M, et al. Structure and function of the blood-brain barrier[J]. *Neurobiol Dis*, 2010,37(1):13-25.
- [12] WOLBURG H, WOLBURG-BUCHHOLZ K, FALLIER-BECKER P, et al. Structure and functions of aquaporin-4-based orthogonal arrays of particles[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2011,287:1-41.
- [13] ANZABI M, ARDALAN M, IVERSEN N K, et al. Hippocampal atrophy following subarachnoid hemorrhage correlates with disruption of astrocyte morphology and capillary coverage by AQP4[J]. *Front Cell Neurosci*, 2018,12:19.
- [14] KISLER K, NELSON A R, MONTAGNE A, et al. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2017, 18(7):419-434.
- [15] SWEENEY M D, SAGARE A P, ZLOKOVIC B V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3):133-150.
- [16] XU R N, WANG L P, SUN L Y, et al. Neuroprotective effect of magnesium supplementation on cerebral ischemic diseases[J]. *Life Sci*, 2021,272:119257.
- [17] DE BAAIJ J H F, HOENDEROP J G J, BINDELS R J M. Magnesium in man: implications for health and disease[J]. *Physiol Rev*, 2015,95(1):1-46.
- [18] CAZZANIGA A, FEDELE G, CASTIGLIONI S, et al. The presence of blood-brain barrier modulates the response to magnesium salts in human brain organoids[J]. *Int J Mol Sci*, 2022,23(9):5133.
- [19] DABBAH-ASSADI F, KHATIB N, GINSBERG Y, et al. Short-term effect of MgSO₄ on the expression of NRG-ErbB, dopamine, GABA, and glutamate systems in the fetal rat brain[J]. *J Mol Neurosci*, 2021,71(3):446-454.
- [20] WANG C S, KAVALALI E T, MONTEGGIA L M. BDNF signaling in context: from synaptic regulation to psychiatric disorders[J]. *Cell*, 2022,185(1):62-76.
- [21] MORAIS J B S, SEVERO J S, SANTOS L R, et al. Role of magnesium in oxidative stress in individuals with obesity[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2017,176(1):20-26.
- [22] KIRKLAND A E, SARLO G L, HOLTON K F. The role of magnesium in neurological disorders[J]. *Nutrients*, 2018, 10(6):730.
- [23] MICHINAGA S, KOYAMA Y. Protection of the blood-brain barrier as a therapeutic strategy for brain damage[J]. *Biol Pharm Bull*, 2017,40(5):569-575.
- [24] KRUEGER M, BECHMANN I, IMMIG K, et al. Blood-brain barrier breakdown involves four distinct stages of vascular damage in various models of experimental focal cerebral ischemia[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2015, 35(2):292-303.
- [25] LIN L, WANG X, YU Z. Ischemia-reperfusion injury in the brain: mechanisms and potential therapeutic strategies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2016,5(4):213.
- [26] BROUNS R, WAUTERS A, DE SURGELOOSE D, et al. Biochemical markers for blood-brain barrier dysfunction in acute ischemic stroke correlate with evolution and outcome[J]. *Eur Neurol*, 2011,65(1):23-31.
- [27] SHADMAN J, SADEGHIAN N, MORADI A, et al. Magnesium sulfate protects blood-brain barrier integrity and reduces brain edema after acute ischemic stroke in rats[J]. *Metab Brain Dis*, 2019,34(4):1221-1229.
- [28] CHEN N, XU R J, WANG LL, et al. Protective effects of magnesium sulfate on radiation induced brain injury in rats[J]. *Curr Drug Deliv*, 2018,15(8):1159-1166.
- [29] USTÜN M E, DUMAN A, OĞUN C O, et al. Effects of ni-

- modipine and magnesium sulfate on endogenous antioxidant levels in brain tissue after experimental head trauma[J]. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2001,13(3):227-232.
- [30] GARCIA J G, DAVIS H W, PATTERSON C E. Regulation of endothelial cell gap formation and barrier dysfunction: role of myosin light chain phosphorylation[J]. *J Cell-Physiol*, 1995,163(3):510-522.
- [31] VURAL H, DEMIRIN H, KARA Y, et al. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease[J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2010,24(3):169-173.
- [32] SERITA T, MIYAHARA M, TANIMIZU T, et al. Dietary magnesium deficiency impairs hippocampus-dependent memories without changes in the spine density and morphology of hippocampal neurons in mice[J]. *Brain Res Bull*, 2019,144:149-157.
- [33] XU Z P, LI L, BAO J, et al. Magnesium protects cognitive functions and synaptic plasticity in streptozotocin-induced sporadic Alzheimer's model[J]. *PLoS One*, 2014,9(9):e108645.
- [34] YU J, SUN M, CHEN Z, et al. Magnesium modulates amyloid-beta protein precursor trafficking and processing[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010,20(4):1091-1106.
- [35] LI W, YU J, LIU Y, et al. Elevation of brain magnesium prevents and reverses cognitive deficits and synaptic loss in Alzheimer's disease mouse model[J]. *J Neurosci*, 2013,33(19):8423-8441.
- [收稿日期:2023-05-10]
- [责任编辑:杨建香 英文编辑:李佳睿]