

# 艾地苯醌对神经退行性疾病治疗的研究进展

张晓韬<sup>1</sup>, 郭配<sup>1</sup> 综述 李秀华<sup>2</sup> 审校

1. 潍坊医学院, 山东省潍坊市 261000

2. 山东大学附属千佛山医院神经内科, 山东省济南市 250014

**摘要:**神经退行性疾病是一组以中枢神经系统神经元渐进性功能障碍为特征的疾病, 主要表现为认知及运动功能障碍。线粒体功能障碍与氧化应激是其重要的发病机制。艾地苯醌作为一种抗氧化剂, 是能透过血脑屏障的线粒体靶向治疗药物, 可改善线粒体能量代谢, 减少氧化应激反应。目前研究发现, 艾地苯醌在一些神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病、弗里德共济失调等疾病的治疗中有一定神经保护作用, 并可改善患者的症状, 而对亨廷顿病的保护作用还存在一定争议。

**关键词:**神经退行性疾病; 线粒体功能障碍; 氧化应激; 艾地苯醌; 神经保护

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.03.027

神经退行性疾病 (neurodegenerative diseases, ND) 是一组异质性疾病, 其特征是渐进性、选择性的神经系统相关功能的丧失。随着我国人口的老齡化, ND 的发病率和患病率也越来越高, 对社会和个人的精神、生活都带来了很大的负担, 积极寻找 ND 新的治疗方法是当前重要的任务。目前 ND 的病因尚不明确, 一般认为它的发生、发展可能与基因突变、线粒体功能障碍、氧化应激、免疫功能异常、金属离子代谢紊乱和环境等综合因素有关。而研究发现这些因素致病大部分都有氧化应激与能量代谢障碍途径的参与<sup>[1]</sup>。所以随着线粒体功能障碍、氧化应激与 ND 发病机制之间的关系越来越受重视, 抗氧化治疗在 ND 治疗的研究中也越来越受关注。目前的许多抗氧化剂 (如维生素、辅酶 Q10、硫辛酸等) 之所以抗氧化效果欠佳, 多认为与这些药物不能到达活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成的位点 (多位于线粒体) 或者由于其清除 ROS 的能力差有关<sup>[2]</sup>。艾地苯醌 (idebenone, IDE) 作为作用于线粒体的靶向抗氧化剂, 对于自由基的清除和减少氧化应激的损害将更强。研究发现, IDE 对一些神经退行性疾病, 如阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD)、亨廷顿病 (Huntington's disease, HD)、弗里德共济失调 (Frederic ataxia, FR-DA) 等具有一定的神经保护作用, 现就其对 ND 神

经保护治疗的有关研究进行综述。

## 1 神经退行性疾病与线粒体功能障碍、氧化应激

目前 ND 虽然有着不同的临床表现, 但是线粒体的参与被认为是这些疾病产生的一个重要的共同特点<sup>[3]</sup>。线粒体通过将 ADP 转化为 ATP 供应细胞内大部分的能量。而 ATP 是电子通过位于线粒体内膜的电子传递链 (electron transport chain, ETC) 产生的。ETC 主要由 4 个复合体组成, 而任何复合体的缺陷都可产生线粒体功能障碍, 导致神经退行性疾病的发生。研究发现线粒体功能障碍主要表现为线粒体呼吸链酶的改变、线粒体嵴的解体和减少、复合体 I 的活性降低、ROS 的生成、线粒体膜通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pore, MPTP) 开放等<sup>[4-6]</sup>。其中线粒体功能障碍导致细胞内 ROS 积聚进而造成的氧化应激尤为重要<sup>[7]</sup>。而脂质过氧化是氧化应激的主要结果, 一般认为是 ROS 与多不饱和脂质在细胞膜上相互作用, 随后, 膜的结构、功能和渗透性发生了变化, 最终导致细胞死亡。在神经退行性疾病中, 脂质过氧化是导致神经损伤的重要原因<sup>[8]</sup>。所以针对其发病机制, 抗氧化剂对 ND 的治疗被越来越广泛的关注。

## 2 艾地苯醌与抗氧化

IDE 是一种泛醌的类似物, 它特殊的结构使其

**基金项目:**山东省重大科技创新工程项目 (2018CXGC1502); 首都医科大学神经生物国家重点实验室开放课题 (3500-112291)

**收稿日期:**2018-07-16; **修回日期:**2019-01-29

**作者简介:**张晓韬 (1987-), 男, 住院医师, 硕士研究生, 主要从事帕金森病的研究。

**通信作者:**李秀华 (1973-), 女, 主任医师, 医学博士, 硕士生导师, 主要从事帕金森病与运动障碍疾病的研究。E-mail: lxh731023@126.com。

比辅酶 Q10 具备更好的抗氧化活性和水溶性,且更易透过血脑屏障。IDE 在呼吸链中主要是将电子从复合体 I 和复合体 II 传递到复合体 III 中,并起到清除 ROS 的作用<sup>[9,10]</sup>。它能够保护线粒体免受脂质过氧化和 ROS 的损害,并且可以通过中和导致组织损伤的自由基,增加 ATP 的产生。IDE 还可清除多种自由基,如过氧化基( peroxy )、酪氨酰基( tyrosyl radicals )、过氧化亚硝酸盐( peroxynitrite )等,且抗氧化活性比水溶性维生素 E 类似物( trolox )高 50% 以上<sup>[11]</sup>。事实上,IDE 比辅酶 Q10 更有效,它可以绕过线粒体复合体 I,通过将电子从细胞质直接转移到复合体 III,促进能量的产生,因此,即使在线粒体复合体 I 缺陷的情况下,IDE 仍能改善呼吸链中的能量产生<sup>[12]</sup>,并且在缺氧条件下,IDE 仍然可以防止自由基的损伤,并保持相对正常的 ATP 产生<sup>[13]</sup>,有的学者认为 IDE 的抗氧化性能具有一定的保护作用<sup>[6]</sup>,但也有实验发现 IDE 不能完全替代在线粒体呼吸链条件下辅酶 Q10 的消耗<sup>[14]</sup>,并且 IDE 是一种线粒体呼吸链中传输电子的复合体 I 和质子泵活性的抑制剂,如果高剂量使用,反而有可能刺激线粒体氧自由基的产生<sup>[15,16]</sup>。

### 3 艾地苯醌与神经退行性疾病

根据 IDE 较强的抗氧化作用,理论上其可以拮抗氧化应激、保护 ND 患者的线粒体功能,从而改善 ND 患者的症状。国内外对于 IDE 的神经保护治疗的研究,尤其是关于 ND 治疗的研究还比较少,目前尚无充分的证据证明 IDE 作为神经保护药物可用于 ND 的治疗。通过观察许多动物实验及临床前期实验,目前对 IDE 是否具有神经保护作用、能否改善 ND 患者的症状仍存在很多争议。

#### 3.1 艾地苯醌与阿尔茨海默病

IDE 最初被开发就是用于治疗 AD 的,因此有广泛的临床安全性和耐受性数据<sup>[17]</sup>。大多数研究发现,IDE 对于 AD 患者的治疗是有益的。它可以改善 AD 患者的认知功能障碍<sup>[18]</sup>,抑制多巴胺能神经元的损失,对 A $\beta$  诱导的神经毒性也有明显的对抗作用<sup>[4]</sup>。贾阳娟等<sup>[18]</sup>和周高雅等<sup>[19]</sup>研究发现,应用 IDE (90 mg/d) 联合多奈哌齐治疗 AD,较单用多奈哌齐可以更好的改善 AD 患者的简易智能精神状态评价量表( Minimum Mental State Examination, MMSE )评分、日常生活能力量表( Activity of Daily Living, ADL )评分、严重障碍量表( severe im-

pairment battery, SIB )评分、神经精神科问卷( neuropsychiatric inventory, NPI )评分,提示艾地苯醌在改善 AD 患者精神症状和日常生活能力方面效果优异。也有国外文献报道,IDE (360 mg/d) 对于 AD 患者安全性和耐受性是良好的,并能改善 AD 患者的阿尔茨海默病评估量表( Alzheimer's disease assessment scale, ADAS )得分,提示有一定的神经保护作用<sup>[4,12]</sup>。也有文献报道<sup>[20]</sup>,IDE 可以改善 AD 患者的学习、记忆力和注意力,并且减缓了疾病的自然进展,但也会出现许多不良反应,如恶心、头痛、头晕等症状,所有的不良反应程度较轻,所以不需要特别治疗。

#### 3.2 艾地苯醌与弗里德共济失调

IDE 对于 FRDA 患者的疗效目前还不是很明确。有文献证实 IDE 在 FRDA 的动物模型中具有一定的保护作用<sup>[21]</sup>,能推迟小鼠模型心脏疾病的发病、进展和死亡约 1 周的时间,并可改善 FRDA 患者的心脏功能,减轻心肌的肥厚,但对神经系统的改善并不明显<sup>[17,22]</sup>。国内于大海等<sup>[23,24]</sup>通过 Meta 分析对 IDE 治疗 FRDA 的神经功能进行评价,发现 IDE 在 6 个月及以上的研究中能稳定患者国际合作共济失调量表( International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS )评分,且能改善患者的心肌肥厚情况,提示 IDE 能稳定 FRDA 症状,并对神经功能有一定的保护作用。

而国外的许多研究发现并不能充分证明 IDE 对 FRDA 患者的神经保护是有益的<sup>[25]</sup>,且 IDE (360 mg/d 及 450 ~ 900 mg/d) 对 FRDA 患者的心脏标志物及神经系统均无明显改善<sup>[17,26]</sup>,并且疗效是不确定的,症状的改善程度受到药物使用剂量的限制,这提示可能更高剂量的药物才对神经功能有益<sup>[27]</sup>,但过量的 IDE 又对 FRDA 患者的皮肤成纤维细胞有害<sup>[28-30]</sup>。

#### 3.3 艾地苯醌与亨廷顿病

目前国内关于 IDE 对 HD 的治疗的研究较少,而 IDE 对于 HD 的治疗在国外的动物实验和临床实验中的结果存在矛盾。Ranen 等<sup>[31]</sup>发现 IDE 对红藻氨酸( kainic acid )或喹喹酸( quisqualic acid )的大鼠模型中纹状体的损伤有保护作用,但通过对 91 位 HD 患者为期 1 年的随访研究发现,服用 IDE 患者的日常生活活动量表( Activities of Daily Living Scale )和量化神经学检查( the Quantified Neurologic Examination, QNE )的主要结果指标之间没有显著

的统计学差异。在另一项研究中,对服用 IDE (270 mg/d) 的 HD 患者随访 30 ~ 144 周发现,实验组患者的 MMSE 评分、Buschke 选择性阅读试验 (Buschke Selective Reading test)、本顿视觉保持测验 (Benton Visual Retention test)、韦克斯勒成人智力量表 (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) 等相关量表评分均无明显改善<sup>[32]</sup>。

#### 4 问题与展望

随着氧化应激与线粒体功能障碍在 ND 发病机制中的地位越来越重要,相信抗氧化药物及线粒体靶向抗氧化药物的研究与应用将成为未来治疗 ND 的重要手段和研究方向。IDE 作为一种线粒体靶向抗氧化剂,相应的动物及临床实验发现其具有一定的抗氧化及保护作用,可改善 ND 患者的部分症状,但缺乏更多的动物实验及的临床依据证实其神经保护作用。随着研究的进展,不仅对深入探讨 ND 的发病机制具有重要的意义,更重要的是为 ND 的治疗提供了新思路和新方法。

#### 参 考 文 献

- [1] 吴卉,靳翠红. 神经退行性疾病发病机制的研究进展 [J]. 毒理学杂志, 2018, 32(6): 484-488.
- [2] Liu Y, Schubert DR. The specificity of neuroprotection by antioxidants [J]. J Biomed Sci, 2009, 16(1): 98-111.
- [3] Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases [J]. Nature, 2006, 443(7113): 787-795.
- [4] Kumar A, Singh A. A review on mitochondrial restorative mechanism of antioxidants in Alzheimer's disease and other neurological conditions [J]. Front Pharmacol, 2015, 6(206): 206.
- [5] Ramonet D, Perier C, Recasens A, et al. Optic atrophy 1 mediates mitochondria remodeling and dopaminergic neurodegeneration linked to complex I deficiency [J]. Cell Death Different, 2013, 20(1): 77-85.
- [6] Sterky FH, Hoffman AF, Milenkovic D, et al. Altered dopamine metabolism and increased vulnerability to MPTP in mice with partial deficiency of mitochondrial complex I in dopamine neurons [J]. Human Mol Genet, 2012, 21(5): 1078-1089.
- [7] Fischer F, Hamann A, Osiewacz HD. Mitochondrial quality control: an integrated network of pathways [J]. Trends Biochem Sci, 2012, 37(7): 284-292.
- [8] Callaway JK, Beart PM, Jarrott B. A reliable procedure for comparison of antioxidants in rat brain homogenates [J]. J Pharmacol Toxicol Methods, 1998, 39(3): 155-162.
- [9] Bentinger M, Tekle MG. Coenzyme Q--biosynthesis and functions [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 396(1): 74-79.
- [10] Geromel V, Darin N, Chrétien D, et al. Coenzyme Q(10) and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits [J]. Mol Genet Metab, 2002, 77(1-2): 21-30.
- [11] Mordente A, Martorana GE, Minotti G, et al. Antioxidant properties of 2, 3-dimethoxy-5-methyl-6-(10-hydroxydecyl)-1,4-benzoquinone (idebenone) [J]. Chem Res Toxicol, 1998, 11(1): 54-63.
- [12] Gutzmann H, Kühl KP, Hadler D. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study [J]. Pharmacopsychiatry, 2002, 35(1): 12-18.
- [13] Leonardi A, Crasci L, Panico A, et al. Antioxidant activity of idebenone-loaded neutral and cationic solid-lipid nanoparticles [J]. Pharm Dev Technol, 2015, 20(6): 716-723.
- [14] López LC, Quinzii CM, Area E, et al. Treatment of CoQ10 Deficient Fibroblasts with Ubiquinone, CoQ Analogs, and Vitamin C: Time- and Compound-Dependent Effects [J]. Plos One, 2010, 5(7): e11897.
- [15] Esposti MD, Ngo A, Ghelli A, et al. The interaction of Q analogs, particularly hydroxydecyl benzoquinone (idebenone), with the respiratory complexes of heart mitochondria [J]. Arch Biochem Biophys, 1996, 330(2): 395-400.
- [16] Brière JJ, Schlemmer D, Chretien D, et al. Quinone analogues regulate mitochondrial substrate competitive oxidation [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 316(4): 1138-1142.
- [17] Parkinson MH, Schulz JB, Giunti P. Co-enzyme Q10 and idebenone use in Friedreich's ataxia [J]. J Neurochem, 2013, 126(s1): 125-141.
- [18] 贾阳娟,韩凝,王美蓉,等. 艾地苯醌与多奈哌齐治疗轻中度阿尔茨海默病效果比较 [J]. 河北医科大学学报, 2016, 37(11): 1317-1320.
- [19] 周高雅,黄琪. 艾地苯醌联合多奈哌齐治疗中重度阿尔茨海默病的临床研究 [J]. 中南药学, 2018, 16(7): 1015-1017.
- [20] Sahoo AK, Dandapat J, Dash UC, et al. Features and outcomes of drugs for combination therapy as multi-targets strategy to combat Alzheimer's disease [J]. J Ethnopharmacol, 2018, 215: 42-73.
- [21] King MS, Sharpley MS, Hirst J. Reduction of Hydrophilic Ubiquinones by the Flavin in Mitochondrial NADH: Ubiquinone Oxidoreductase (Complex I) and Production of Reactive Oxygen Species [J]. Biochemistry, 2009, 48(9): 2053-2062.

- [22] Seznec H, Simon D, Monassier L, et al. Idebenone delays the onset of cardiac functional alteration without correction of Fe-S enzymes deficit in a mouse model for Friedreich ataxia [J]. *Human Mol Genet*, 2004, 13(10): 1017-1024.
- [23] 于大海,程梅. 艾地苯醌治疗 Friedreich 共济失调临床神经功能评价的 Meta 分析[J]. *科技展望*, 2015, 25(17): 266.
- [24] 于大海,程梅. 艾地苯醌治疗 Friedreich 共济失调临床室壁厚度评价的 Meta 分析[J]. *科技展望*, 2016, 26(5): 301.
- [25] Kearney M, Orrell RW, Fahey M, et al. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia [J]. *Cochrane Library*, 2016, (8): CD007791.
- [26] Lagedrost SJ, Sutton MSJ, Cohen MS, et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA) [J]. *Am Heart J*, 2011, 161(3): 639-645.
- [27] Di PN, Baker A, Jeffries N, et al. Neurological effects of high-dose idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(10): 878-886.
- [28] Boddaert N, Le Quan Sang KH, Rütig A, et al. Selective iron chelation in Friedreich ataxia: biologic and clinical implications [J]. *Blood*, 2007, 110(1): 401-408.
- [29] Giorgio V, Petronilli V, Ghelli A, et al. The effects of idebenone on mitochondrial bioenergetics [J]. *Biochim Et Biophys Acta*, 2012, 1817(2): 363-369.
- [30] Lim C, Kalinowski DD. Protection against hydrogen peroxide-mediated cytotoxicity in Friedreich's ataxia fibroblasts using novel chelators of the 2-pyridyl- carboxaldehyde isonicotinoyl hydrazone class [J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(1): 225-235.
- [31] Ranen NG, Peyser CE, Coyle JT, et al. A controlled trial of idebenone in Huntington's disease [J]. *Mov Disord*, 1996, 11(5): 549-554.
- [32] Mestre T, Ferreira J, Coelho MM, et al. Therapeutic interventions for disease progression in Huntington's disease [J]. *Cochrane Datab Syst Rev*, 2009, (3): CD006455.