



电子、语音版

·综述·

艾地苯醌药理作用机制及其临床研究进展

王光裕, 姜维, 林鹏飞

山东大学齐鲁医院神经内科, 山东 济南 250012

摘要:辅酶Q10是线粒体氧化呼吸链中重要的电子传递载体和抗氧化剂,而艾地苯醌是辅酶Q10的合成类似物,由日本最先研发并上市应用于临床。艾地苯醌可以发挥抗氧化、电子传递和抗炎作用,且人体对艾地苯醌有更好的吸收能力和生物利用度。截至目前针对艾地苯醌已开展了大量的临床试验,初步研究表明艾地苯醌在多种神经系统遗传性疾病及变性疾病,如Leber遗传性视神经病变、Friedreich共济失调、杜氏肌营养不良症和阿尔茨海默病中有应用的潜力。该文对艾地苯醌的药理机制及其一些重要的临床试验进行综述,为艾地苯醌进一步的临床研究和应用提供参考。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(4): 73-79]

关键词:艾地苯醌;辅酶Q10;Leber遗传性视神经病变;Friedreich共济失调;杜氏肌营养不良症;阿尔茨海默病

中图分类号:R741.05

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.04.014

Advances in the pharmacological mechanism of idebenone and related clinical research

WANG Guang-Yu, JIANG Wei, LIN Peng-Fei

Department of Neurology, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China

Corresponding author: LIN Peng-Fei, Email: lpfsdu@foxmail.com

Abstract: Coenzyme Q10 is an important electron carrier and antioxidant for mitochondrial respiratory chain, and as a synthetic analogue of coenzyme Q10, idebenone was first developed and marketed for clinical use in Japan. Idebenone can act as an antioxidant, transfer electrons, and exert an anti-inflammatory effect, and the human body has better absorption capacity and bioavailability for idebenone. Up to now, a large number of clinical trials have been conducted for idebenone, and preliminary results show that idebenone has the potential to be used in several hereditary and degenerative diseases of the nervous system, such as Leber's hereditary optic neuropathy, Friedreich ataxia, Duchenne muscular dystrophy, and Alzheimer's Disease. The article reviews the pharmacological mechanism and several important clinical trials of idebenone, so as to provide a reference for further clinical research and application of idebenone.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(4): 73-79]

Keywords: idebenone; coenzyme Q10; Leber's hereditary optic neuropathy; Friedreich ataxia; Duchenne muscular dystrophy; Alzheimer's disease

在线粒体内膜的氧化呼吸链中,辅酶Q10发挥重要的电子传递作用:线粒体酶复合物I和II分别氧化烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(ncotinamide adenine dinucleotide, NADH)和琥珀酸,产生的电子由辅酶Q10传递给线粒体酶复合物III^[1]。辅酶Q10还具有强大的抗氧化作用,可以

防止自由基损伤和脂质过氧化^[2-3]。但辅酶Q10的水溶性差,对辅酶Q10在患者体内的吸收和利用有不良影响^[4]。艾地苯醌是辅酶Q10的一种合成类似物,由日本武田制药公司最先研发,并于1986年上市应用于临床,用于治疗与脑血管病相关的大脑功能损害和精神行为障碍的患

基金项目:山东大学临床研究项目(2020SDUCRCC023)。

收稿日期:2022-02-10;修回日期:2022-07-27

作者简介:王光裕(1999—),男,硕士研究生在读,主要从事神经系统遗传性疾病的研究。

通信作者:林鹏飞(1983—),副主任医师,硕士研究生导师,主要从事神经系统遗传性疾病的研究。Email:lpfsdu@foxmail.com。

者^[5]。除了与辅酶Q10相同的苯醌环样结构,更短的亲脂侧链增加了艾地苯醌的水溶性,提高了人体对于艾地苯醌的吸收能力和生物利用率^[6]。

1 艾地苯醌的药理机制

1.1 抗氧化作用

Mordente等^[7]的研究表明,艾地苯醌发挥抗氧化作用主要依赖于苯醌环,苯醌环接受2个电子还原生成稳定的氢醌,只有氢醌具有抗氧化作用。在体内,碳14同位素标记实验表明,艾地苯醌具有良好地透过大鼠血脑屏障的能力^[8]。动物实验表明,艾地苯醌能够抑制大鼠大脑中的脂质过氧化^[9];在大鼠缺血的脑组织中增强线粒体功能、改善缺血脑组织的能量代谢^[10]。在大鼠的大脑突触小体中,抗坏血酸盐可以诱导氧化应激,而艾地苯醌则可以抑制此过程中ROS的生成、蛋白质巯基水平降低和脂质过氧化^[11]。在亚硝酸盐诱导的大鼠缺氧脑组织中,艾地苯醌预处理可以有效抑制氧化应激、增加ATP合成、减轻大脑损伤^[12]。除了神经系统,艾地苯醌抗氧化的药理作用可以有效干预大鼠结肠炎的病理生理过程^[13];有效缓解大鼠肝脏中的氧化应激反应,减轻某些药物的肝毒性^[14];在白内障大鼠模型中增强晶状体的总抗氧化能力减轻氧化应激^[15]。体外实验也证明,艾地苯醌可以是直接的抗氧化剂,Zhai等^[16]利用光化学发光分析的方法测定了艾地苯醌抑制超氧阴离子形成的能力,证明了艾地苯醌具有直接抗氧化的能力。Montenegro等^[17]也在体外利用氧自由基吸收能力(oxygen radical absorbance capacity, ORAC)实验证明了艾地苯醌直接的抗氧化作用,并且发现艾地苯醌与其他抗氧化剂共价连接得到的化合物有更强的抗氧化能力。

1.2 电子传递

除了抗氧化作用,艾地苯醌还能促进线粒体酶复合物之间的电子传递。相较于线粒体酶复合物I和III,艾地苯醌更倾向于在线粒体酶复合物II和III之间传递电子^[18-19]。King等^[20]的研究则表明,艾地苯醌可以抑制线粒体酶复合物I的电子传递,并与其相互作用产生超氧化物,具体的生化机制为:艾地苯醌可以与线粒体酶复合物I的疏水醌的结合位点被还原,由于亲脂性较低,艾地苯醌从该位点解离较缓慢,因此可作为竞争性底物,抑制辅酶Q10将电子传递给线粒体酶复合物III^[20]。此外,艾地苯醌可以与线粒体酶复合物I中第二个亲水醌位点结合,这个位点与黄素单核苷酸(flavin mononucleotide, FMN)部分重叠。由于辅酶Q10的亲脂性较高,不能与亲水醌结合位点结合。然而,艾地苯醌的亲脂性更低,能与该位点结合,利用NADH作为电子供体,得到一个电子被还原为不稳定的半醌,产生超氧化物^[20]。

醌氧化还原酶1(enzyme NADPH-quinone oxidoreductase 1, NQO1)是一种具有抗氧化能力的黄素蛋白,可以

利用NADH/NADPH作为电子供体,催化醌类得到两个电子被还原为氢醌的化学反应^[21]。NQO1主要在小脑的伯格曼胶质细胞和大脑的少突胶质细胞中表达^[22],其活性受到Keap1/Nrf2/ARE通路的调节^[23]。Keap1蛋白与转录因子Nrf2结合,作为一个基于Cul3的E3连接酶的适配器促进转录因子Nrf2的泛素化和蛋白酶体的降解,但是,在氧化应激以及某些亲电性的有机化合物的作用下,Keap1蛋白的某些半胱氨酸残基被氧化,失去靶向降解Nrf2的能力,使Nrf2能够定位至细胞核中与ARE结合,启动NQO1基因的表达^[23-24]。艾地苯醌的苯醌环可以在细胞色素P450还原酶的催化下,接受一个电子被还原成不稳定的半醌,进而产生超氧化物造成损伤^[25],而由NQO1催化的醌类的还原反应可以抑制细胞色素P450还原酶催化的醌类被还原为半醌自由基的反应^[26]。NQO1主要定位在细胞质中^[27]。艾地苯醌在细胞内被NQO1还原成氢醌后,在线粒体电子呼吸链中可以绕过线粒体酶复合物I将电子直接传递到线粒体酶复合物III,从而在线粒体酶复合物I功能受损的情况下一定程度上恢复ATP的产生^[28]。

1.3 抗炎作用

Peng等^[29]的研究表明在大脑缺血一再灌注损伤中,小胶质细胞和神经元中线粒体活性氧(ROS)产生,进而氧化的线粒体DNA(Ox-mtDNA)聚集,激活炎症小体NL-RP3,而艾地苯醌可以抑制ROS-Ox-mtDNA-NLRP3这一通路,从而减轻NLRP3介导的炎症损伤。艾地苯醌对于NLRP3的抑制作用还发生在动脉粥样硬化中^[30]。在系统性红斑狼疮中,艾地苯醌能够抑制肾脏中IL-18的表达减轻肾小球炎症,并且能够抑制脾细胞中IL-17A和IL-18等多种炎症因子的表达^[31]。艾地苯醌还能够抑制结肠炎中促炎因子的表达^[13,32]。此外,艾地苯醌还能够减轻溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)中的内质网应激反应,而这可能是艾地苯醌抗炎作用的结果^[32]。

2 艾地苯醌的临床研究

2.1 Leber遗传性视神经病变

Leber遗传性视神经病变(Leber's hereditary optic neurophy, LHON)是线粒体功能受损造成视网膜节细胞凋亡和视力进行性下降的遗传性疾病,其病因是线粒体DNA突变导致了线粒体酶复合物I的功能缺陷^[33]。艾地苯醌具有抗氧化作用,不单纯依赖于线粒体酶复合物I去传递电子,能阻止线粒体DNA突变导致线粒体酶复合物I功能异常所致的呼吸链中断,发挥保护线粒体功能的作用,这可能是艾地苯醌治疗LHON的分子药理机制^[34]。RHODOS研究是首次针对艾地苯醌治疗LHON的一项随机、双盲、安慰剂对照试验,此研究共纳入了85例年龄14~64岁,并且病程小于5年的LHON患者^[35]。试验组给予艾地苯醌900 mg/d治疗24周,结果发现,试验组与安慰

剂组在主要研究终点(视敏度最大恢复程度)上并无统计学差异(logMAR -0.071 vs -0.135, $P=0.291$),但在次要研究终点(最佳视敏度、最佳视力的眼睛视敏度和所有眼睛视敏度)上艾地苯醌组得到了改善,并且艾地苯醌组的色觉对比敏感度也有显著改善^[35]。RHODOS试验还证明了900 mg/d的艾地苯醌用量具有良好的耐受性和安全性^[35]。对RHODOS研究中的58名患者进行随访,发现试验组患者停用艾地苯醌后30个月内的视觉灵敏度没有出现明显恶化,预后良好^[36]。Rudolph等^[37]的研究表明,在RHODOS试验中,艾地苯醌对双眼病变程度不一致,发病年龄 ≤ 30 岁且病程 ≤ 1 年的患者的颜色对比敏感度的改善更加明显,而且安全有效。在欧盟,900 mg/d艾地苯醌口服已经被批准用于治疗青少年和成年LHON患者的视力损伤^[34]。在最新的临床研究中,Catarino等^[38]证明了900 mg/d艾地苯醌长期疗法(24个月)可以最大限度地提高疗效,且艾地苯醌的安全性和耐受性好,这与RHODOS试验的结果一致。Zhao等^[39]以视敏度的恢复作为主要终点,以视野缺损、视觉诱发电位和视网膜神经纤维层的厚度为次要终点,结果表明艾地苯醌组患者的视敏度有明显改善,并且视野缺损减少,视觉诱发电位振幅增加;但视网膜神经纤维层厚度没有明显变化。Pemp等^[40]则分别研究了艾地苯醌对于急性(起病1年内)、早期慢性(起病1~5年)和晚期慢性(起病5年以上)LHON患者的治疗作用,结果表明艾地苯醌均能有效改善3种LHON患者的视敏度。

2.2 Friedreich 共济失调

Friedreich 共济失调(Friedreich ataxia, FRDA)是一种常染色体隐性遗传的共济失调病。FRDA患者的主要临床表现为共济失调、心肌病、下肢反射消失和深感觉丧失^[41]。FRDA的病因主要是第9号染色体上FXN基因1号内含子中不稳定的(GAA) n 三核苷酸重复扩增,其导致了FXN蛋白表达减少^[42]。氧化应激在FRDA的病理生理过程中发挥了重要的作用^[43-44]。因此,艾地苯醌作为抗氧化剂,尝试用来治疗FRDA。

Artuch等^[45]报道了Friedreich 共济失调患者服用艾地苯醌[5 mg(kg·d)]治疗1年后,利用国际合作小脑共济失调评分量表(International Cooperative Ataxia Rating Scale, ICARS)评估,发现和治疗前相比,治疗后3、6、12个月的患者的步态、姿势、运动功能、言语障碍和眼球运动障碍均有不同程度的改善。一项纳入了29名FRDA患者的RCT研究表明,艾地苯醌能够有效减少心脏室间隔的厚度和左心室的质量,但是神经系统症状没有明显改善^[46]。Buyse等^[47]的研究表明,艾地苯醌长期治疗(1年)可能不能阻止共济失调的进展。有随访研究发现,儿童FRDA患者用艾地苯醌治疗5年可使小脑共济失调症状得到较为明显的缓解,但对于成人FRDA患者,3年期的

艾地苯醌的治疗对神经系统症状的改善并不明显。因此,对于FRDA患者,开始接受艾地苯醌治疗的年龄可能是影响最终治疗效果的重要因素^[48]。此外,FRDA患者对高剂量的艾地苯醌有着较好的耐受性,并且接受艾地苯醌治疗的患者神经系统症状的改善(ICARS评分)与艾地苯醌的剂量可能呈现正相关^[49]。

但是,在艾地苯醌对ICARS评估的影响(IONIA)试验中,与安慰剂组相比,接受艾地苯醌治疗6个月的FRDA患者的ICARS评分的改善并没有明显差异^[50]。Crook等^[51]的研究则以FRDA患者对于艾地苯醌和安慰剂分配的评估为主要研究终点,结果接受安慰剂和艾地苯醌治疗的患者对于所接受药物的评估没有明显差别,并且ICARS评分也没有显著差别。因此,艾地苯醌对于FRDA患者神经系统症状的改善作用尚不能确定。在心肌保护方面,Hausse等的研究发现艾地苯醌治疗6个月后,半数以上的患者左心室质量有明显降低^[52]。Lagedrost等^[53]的研究表明,接受艾地苯醌治疗的患者左心室质量指数有所好转,左心室的应变率有所改善,早期使用艾地苯醌可能能够有效缓解左心室肥厚^[47]。IONIA研究还表明,艾地苯醌对于FRDA患者左心室的肥大(左心室质量指数)和心功能(射血分数)没有明显改善作用。有研究使用了高压液相色谱法测定FRDA患者艾地苯醌的血药浓度,结果表明,对于不同的FRDA患者个体,均使用相同剂量的艾地苯醌[20 mg(kg·d)]所达到的血药浓度也有较大不同,应考虑艾地苯醌的个体化的用药剂量方案^[54]。

2.3 杜氏肌营养不良症

杜氏肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是最常见的遗传性进行性肌营养不良症。DMD病情进展迅速,一般患儿10岁起就丧失了行走能力,需坐轮椅,绝大部分在30岁之前死于心肺功能衰竭^[55]。DMD的发病原因是位于X染色体编码抗肌萎缩蛋白的Dystrophin基因突变(最常见是缺失和重复突变)导致Dystrophin蛋白不能正常表达^[56]。DELPHI试验是一项二期临床随机对照试验,结果表明,与安慰剂相比,艾地苯醌对DMD患儿的呼吸功能(呼气流量峰值)有明显的改善作用^[57]。对DELPHI试验结果进一步分析表明,只有在未联用糖皮质激素时,和安慰剂组对比,艾地苯醌治疗组的呼气流量峰值占预测值百分比(peak expiratory flow as a percentage of predicted, PEF%p)有显著改善[(8.0 \pm 12.1)% vs (-12.3 \pm 17.9)%, $P<0.05$],在糖皮质激素单药治疗的基础上联用艾地苯醌对患者呼吸功能的改善有一定的附加作用,但作用并不明显[(-0.4 \pm 14.6)% vs (-6.2 \pm 12.4)%, $P=0.24$]^[58]。DELOS研究为招募DMD患者开展的III期临床试验,结果显示,艾地苯醌组的PEF%p[(-2.57)% vs (-8.84)%, $P=0.031$]和用力肺活量等呼吸功能指标的下降较安慰剂组得到明显缓解^[59]。Mayer等

在DELOS研究中为DMD患者的用力肺活量占预测值百分比(forced vital capacity as a percentage of predicted value, FVC%p)设定了3个阈值(50%、40%和30%),结果表明,与安慰剂组相比,艾地苯醌组FVC%p下降至50%以下的患者比例(15% vs 25%, $HR=0.48$)和低于3个阈值的患者总数的比例(28% vs 43%, $HR=0.60$)更低,进一步佐证了艾地苯醌对于DMD患者呼吸功能下降的抑制作用^[60]。在后续的回溯性研究(SYROS)中,之前DELOS试验中的18名患者接受了艾地苯醌的长期单药治疗达数年,结果患者在艾地苯醌长期单药治疗期间的FVC%p和PEF%p的下降有所缓解,证明了艾地苯醌对DMD患者呼吸功能改善的长效作用^[61]。Garegnani等^[62]对于2项一共纳入了321名患者的关于艾地苯醌干预DMD的临床研究进行了系统评价,其中1项研究的255名患者均同时接受了糖皮质激素治疗,结果表明,和安慰剂相比,艾地苯醌对于患者FVC的下降有一定的缓解作用,但是对于DMD患者生活质量可能没有明显改善。

2.4 阿尔茨海默病

阿尔茨海默病是一种进行性发展的神经系统退行性疾病,其标志性的病理特征是 β -淀粉样蛋白的沉积与神经原纤维的缠结^[63]。阿尔茨海默病患者的主要临床表现为记忆障碍、失语、失用、失认、视空间能力损害、抽象思维和计算力损害、人格和行为改变等。1项较早的多中心、双盲和安慰剂对照临床试验表明,艾地苯醌对于阿尔茨海默患者的记忆力、注意力和行为表现有显著的改善^[64]。Weyer等的研究显示,接受6个月270 mg/d艾地苯醌治疗方案的阿尔茨海默病患者的主要结局指标[阿尔茨海默病评定量表(Alzheimer's Disease Assessment Scale, ADAS-Total)]和安慰剂组比有明显的改善,并且和接受90 mg/d艾地苯醌治疗的患者相比,接受270 mg/d的艾地苯醌治疗的患者的3个次要结局指标[阿尔茨海默病评定量表—认知子量表(ADAS-Cog)、阿尔茨海默病评定量表—非认知子量表(ADAS-nocog)和临床总体印象—改善(Clinical Global Impression, CGI-improvement)]有明显

表1 艾地苯醌RCT研究汇总

文献PMID/作者/发表期刊/发表时间	地区	疾病	病例数/例	ClinicalTrials.gov注册号/ RCT分期	艾地苯醌剂量	疗程
21788663/Klopstock等/Brain/2011 ^[35]	德国、英国、加拿大	LHON	85	NCT00747487 /Ⅱ期	900 mg/d	24周
23263355/Rudolph等/Journal of Neuro-Ophthalmology/2013 ^[37]	德国、英国、加拿大	LHON	39	NCT00747487 /Ⅱ期	900 mg/d	6个月
12771264/Mariotti等/Neurology/2003 ^[46]	意大利	FRDA	29	-/Ⅱ期	5 mg/(kg·d)	1年
17826341/Di Prospero等/The Lancet. Neurology/2007 ^[49]	美国	FRDA	48	NCT00229632 /Ⅱ期	5 mg/(kg·d)、15 mg/(kg·d)、 45 mg/(kg·d)	6个月
20697044/Lynch等/Archives of Neurology/2010 ^[50]	美国	FRDA	70	NCT00537680 /Ⅲ期	450 mg/d和900 mg/d; 1 350 mg/d和2 250 mg/d	6个月
30887496/Cook等/Acta neurologica Scandinavica/2019 ^[51]	德国、英国、荷兰、奥地利	FRDA	29	NCT01303406 /Ⅲ期	1 350 mg/d、2 250 mg/d	2个月
21392622/Lagedrost等/American Heart Journal/2011 ^[53]	美国	FRDA	70	NCT00537680 /Ⅲ期	450 mg/d和900 mg/d; 1 350 mg/d和2 250 mg/d	6个月
21435876/Buyse等/Neuromuscular Disorders/2011 ^[57]	比利时	DMD	21	NCT00654784 /Ⅱ期	450 mg/d	1年
23129412/Buyse等/Pediatric Pulmonology/2013 ^[58]	比利时	DMD	21	NCT00654784 /Ⅱ期	450 mg/d	1年
25907158/Buyse等/Lancet/2015 ^[59]	比利时、德国、荷兰、瑞士、法国、瑞典、奥地利、意大利、西班牙、美国	DMD	64	NCT01027884 /Ⅲ期	900 mg/d	52周
28869486/Mayer等/Journal of Neuromuscular Diseases/2017 ^[60]	比利时、德国、荷兰、瑞士、法国、瑞典、奥地利、意大利、西班牙、美国	DMD	36	NCT01027884 /Ⅲ期	900 mg/d	52周
9267856/Weyer等/Neuropsychobiology/1997 ^[65]	德国	AD	300	-/Ⅲ期	90 mg/d和270 mg/d	6个月
9850939/Gutzmann等/Journal of Neural Transmission/1998 ^[66]	德国	AD	450	-/Ⅲ期	270 mg/d和360 mg/d	12个月和 24个月
14663031/Thal等/Neurology/2003 ^[67]	美国	AD	536	-/Ⅲ期	360 mg/d、720 mg/d和 1 080 mg/d	1年

好转,这提示艾地苯醌用于治疗阿尔茨海默病可能存在剂量效应^[65]。Gutzmann等^[66]持续2年的多中心研究表明,艾地苯醌治疗阿尔茨海默患者的主要结局指标(ADAS-Total)和一系列次要结局指标[ADAS-Cog、ADAS-Nocog、CGI-improvement、SKT神经心理测验、护士用老年患者观察量表(Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients, NOSGER-Total)和日常生活的工具性活动(instrumental activity of daily living, IADL)亚评分]的改善与艾地苯醌的剂量均呈现较明显的正相关。但是,Thal等^[67]的多中心临床试验表明,3个不同剂量(360 mg/d、720 mg/d和1 080 mg/d)艾地苯醌组间的主要结局指标 ADAS-Cog 和临床总体印象改善(Clinical Global Impression of Change, CGIC)没有明显差别;和安慰剂组对比,艾地苯醌组的主要结局指标 ADAS-Cog 有明显改善,而主要结局指标 CGIC 和次要结局指标[日常生活活动(Activities of Daily Living, ADL)、阿尔茨海默病病理行为评分(BEHAVE-AD)和简易精神状态检查(MMSE)]均没有明显改善,结论是艾地苯醌可能不能有效改善阿尔茨海默病患者的认知功能障碍。和前两项研究相比,Thal等的研究纳入的患者数量更大(536例),评价指标更加全面完善,而Gutzmann等的研究中AD的诊断和纳入研究的标准可能存在问题,因为安慰剂组的患者在接受治疗后6~12个月时 ADAS-Cog 评分有明显改善,与正常AD患者不符,所以Thal等的研究更具有说服力^[66-67]。

3 结语及展望

综上,艾地苯醌作为一种抗氧化剂,可以有效地减少氧化应激、促进线粒体氧化呼吸链中的电子传递、增加细胞ATP生成量和减轻炎症反应的作用。艾地苯醌药理机制相对明晰,安全性较好。针对该药的临床试验研究涉及与线粒体功能障碍和氧化应激机制有关的神经系统遗传性疾病及变性疾病,取得了一些初步结论,后续还需要更大样本量和更科学的临床研究来进一步证实艾地苯醌在神经系统相关疾病中的疗效。

参 考 文 献

- [1] RICH PR, MARÉCHAL A. The mitochondrial respiratory chain [J]. *Essays Biochem*, 2010, 47: 1-23.
- [2] GEROMEL V, DARIN N, CHRÉTIEN D, et al. Coenzyme Q₁₀ and idebenone in the therapy of respiratory chain diseases: rationale and comparative benefits[J]. *Mol Genet Metab*, 2002, 77(1-2): 21-30.
- [3] BEYER RE, SEGURA-AGUILAR J, DI BERNARDO S, et al. The role of DT-diaphorase in the maintenance of the reduced antioxidant form of coenzyme Q in membrane systems[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1996, 93(6): 2528-2532.
- [4] JABER S, POLSTER BM. Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier?[J]. *J Bioenerg Biomembr*, 2015, 47(1-2): 111-118.
- [5] MEIER T, BUYSE G. Idebenone: an emerging therapy for Friedreich ataxia[J]. *J Neurol*, 2009, 256 Suppl 1: 25-30.
- [6] GUEVEN N, RAVISHANKAR P, ERI R, et al. Idebenone: when an antioxidant is not an antioxidant[J]. *Redox Biol*, 2021, 38: 101812.
- [7] 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.
- [8] NAGAI Y, YOSHIDA K, NARUMI S, et al. Brain distribution of idebenone and its effect on local cerebral glucose utilization in rats[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 1989, 8(3): 257-272.
- [9] SUNO M, NAGAOKA A. Inhibition of lipid peroxidation by a novel compound, idebenone (CV - 2619) [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1984, 35(2): 196-198.
- [10] NAGAOKA A, SUNO M, SHIBOTA M, et al. Effects of idebenone on neurological deficits, local cerebral blood flow, and energy metabolism in rats with experimental cerebral ischemia[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 1989, 8(3): 193-202.
- [11] CARDOSO SM, PEREIRA C, OLIVEIRA CR. The protective effect of vitamin E, idebenone and reduced glutathione on free radical mediated injury in rat brain synaptosomes[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 246(3): 703-710.
- [12] ABDEL BAKY NA, ZAIDI ZF, FATANI AJ, et al. Nitric oxide pros and cons: the role of L-arginine, a nitric oxide precursor, and idebenone, a coenzyme-Q analogue in ameliorating cerebral hypoxia in rat[J]. *Brain Res Bull*, 2010, 83(1-2): 49-56.
- [13] SHASTRI S, SHINDE T, SOHAL SS, et al. Idebenone protects against acute murine colitis via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 484.
- [14] FADDA LM, HAGAR H, MOHAMED AM, et al. Quercetin and idebenone ameliorate oxidative stress, inflammation, DNA damage, and apoptosis induced by titanium dioxide nanoparticles in rat liver[J]. *Dose Response*, 2018, 16(4): 1559325818812188.
- [15] SADIK NAH, EL-BOGHADADY NA, OMAR NN, et al. Esculetin and idebenone ameliorate galactose-induced cataract in a rat model[J]. *J Food Biochem*, 2020, 44(7): e13230.
- [16] ZHAI HB, CORDOBA-DIAZ M, WA C, et al. Determination of the antioxidative capacity of an antioxidant complex and idebenone: an in vitro rapid and sensitive method[J]. *J Cosmet Dermatol*, 2008, 7(2): 96-100.
- [17] MONTENEGRO L, MODICA MN, SALERNO L, et al. In vitro antioxidant activity of idebenone derivative-loaded solid lipid nanoparticles[J]. *Molecules*, 2017, 22(6): 887.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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.
 - [21] BIANCHET MA, FAIG M, AMZEL LM. Structure and mechanism of NAD(P)H: quinone acceptor oxidoreductases (NQO)[L]. Methods Enzymol, 2004, 382: 144-174.
 - [22] STRINGER JL, GAIKWAD A, GONZALES BN, et al. Presence and induction of the enzyme NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 in the central nervous system[J]. J Comp Neurol, 2004, 471(3): 289-297.
 - [23] DINKOVA - KOSTOVA AT, TALALAY P. NAD(P)H: quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector[J]. Arch Biochem Biophys, 2010, 501(1): 116-123.
 - [24] GRECO T, FISKUM G. Neuroprotection through stimulation of mitochondrial antioxidant protein expression[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 20 Suppl 2: S427-S437.
 - [25] GUEVEN N, WOOLLEY K, SMITH J. Border between natural product and drug: comparison of the related benzoquinones idebenone and coenzyme Q₁₀[J]. Redox Biol, 2015, 4: 289-295.
 - [26] JOSEPH P, JAISWAL AK. NAD(P)H: quinone oxidoreductase 1 (DT diaphorase) specifically prevents the formation of benzo[a]pyrene quinone - DNA adducts generated by cytochrome P450A1 and P450 reductase[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91(18): 8413-8417.
 - [27] DONG HB, SHERTZER HG, GENTER MB, et al. Mitochondrial targeting of mouse NQO1 and CYP1B1 proteins[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 435(4): 727-732.
 - [28] HAEFELI RH, ERB M, GEMPERLI AC, et al. NQO1-dependent redox cycling of idebenone: effects on cellular redox potential and energy levels[J]. PLoS One, 2011, 6(3): e17963.
 - [29] PENG JL, WANG HX, GONG Z, et al. Idebenone attenuates cerebral inflammatory injury in ischemia and reperfusion via dampening NLRP3 inflammasome activity[J]. Mol Immunol, 2020, 123: 74-87.
 - [30] JIANG W, GENG HZ, LV XQ, et al. Idebenone protects against atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice via activation of the SIRT3-SOD2-mtROS pathway[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021, 35(6): 1129-1145.
 - [31] BLANCO LP, PEDERSEN HL, WANG XH, et al. Improved mitochondrial metabolism and reduced inflammation following attenuation of murine lupus with coenzyme Q₁₀ analog idebenone [J]. Arthritis Rheumatol, 2020, 72(3): 454-464.
 - [32] SHASTRI S, SHINDE T, PERERA AP, et al. Idebenone protects against spontaneous chronic murine colitis by alleviating endoplasmic reticulum stress and inflammatory response[J]. Biomedicines, 2020, 8(10): 384.
 - [33] KIRCHES E. LHON: mitochondrial mutations and more[J]. Curr Genomics, 2011, 12(1): 44-54.
 - [34] LYSENG - WILLIAMSON KA. Idebenone: a review in Leber's hereditary optic neuropathy[J]. Drugs, 2016, 76(7): 805-813.
 - [35] KLOPSTOCK T, YU - WAI-MAN P, DIMITRIADIS K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy[J]. Brain, 2011, 134(Pt 9): 2677-2686.
 - [36] KLOPSTOCK T, METZ G, YU - WAI-MAN P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy[J]. Brain, 2013, 136(Pt 2): e230.
 - [37] RUDOLPH G, DIMITRIADIS K, BÜCHNER B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with Leber hereditary optic neuropathy[J]. J Neuroophthalmol, 2013, 33(1): 30-36.
 - [38] CATARINO CB, VON LIVONIUS B, PRIGLINGER C, et al. Real-World clinical experience with idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy[J]. J Neuroophthalmol, 2020, 40(4): 558-565.
 - [39] ZHAO XJ, ZHANG YX, LU L, et al. Therapeutic effects of idebenone on Leber hereditary optic neuropathy[J]. Curr Eye Res, 2020, 45(10): 1315-1323.
 - [40] PEMP B, MITSCH C, KIRCHER K, et al. Changes in visual function and correlations with inner retinal structure in acute and chronic Leber's hereditary optic neuropathy patients after treatment with idebenone[J]. J Clin Med, 2021, 10(1): 151.
 - [41] COOK A, GIUNTI P. Friedreich's ataxia: clinical features, pathogenesis and management[J]. Br Med Bull, 2017, 124(1): 19-30.
 - [42] BIDICHANDANI SI, ASHIZAWA T, PATEL PI. The GAA triplet-repeat expansion in Friedreich ataxia interferes with transcription and may be associated with an unusual DNA structure [J]. Am J Hum Genet, 1998, 62(1): 111-121.
 - [43] ARMSTRONG JS, KHDOUR O, HECHT SM. Does oxidative stress contribute to the pathology of Friedreich's ataxia? A radical question[J]. FASEB J, 2010, 24(7): 2152-2163.
 - [44] ABETI R, PARKINSON MH, HARGREAVES IP, et al. 'Mitochondrial energy imbalance and lipid peroxidation cause cell death in Friedreich's ataxia'[J]. Cell Death Dis, 2016, 7(5): e2237.
 - [45] ARTUCH R, ARACIL A, MAS A, et al. Friedreich's ataxia: idebenone treatment in early stage patients[J]. Neuropediatrics, 2002, 33(4): 190-193.
 - [46] MARIOTTI C, SOLARI A, TORTA D, et al. Idebenone treatment in Friedreich patients: one-year-long randomized placebo-controlled trial[J]. Neurology, 2003, 60(10): 1676-1679.
 - [47] BUYSE G, MERTENS L, DI SALVO G, et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring[J]. Neurology, 2003, 60(10): 1679-1681.
 - [48] PINEDA M, ARPA J, MONTERO R, et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2008, 12(6): 470-475.
 - [49] DI PROSPERO NA, 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.
- [50] LYNCH DR, PERLMAN SL, MEIER T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in Friedreich ataxia [J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(8): 941-947.
- [51] COOK A, BOESCH S, HECK S, et al. Patient-reported outcomes in Friedreich's ataxia after withdrawal from idebenone[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(6): 533-539.
- [52] HAUSSE AO, AGGOUN Y, BONNET D, et al. Idebenone and reduced cardiac hypertrophy in Friedreich's ataxia[J]. *Heart*, 2002, 87(4): 346-349.
- [53] 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.e1.
- [54] PAREDES-FUENTES AJ, CESAR S, MONTERO R, et al. Plasma idebenone monitoring in Friedreich's ataxia patients during a long-term follow-up[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112143.
- [55] FALZARANO MS, SCOTTON C, PASSARELLI C, et al. Duchenne muscular dystrophy: from diagnosis to therapy[J]. *Molecules*, 2015, 20(10): 18168-18184.
- [56] FERLINI A, NERI M, GUALANDI F. The medical genetics of dystrophinopathies: molecular genetic diagnosis and its impact on clinical practice[J]. *Neuromuscul Disord*, 2013, 23(1): 4-14.
- [57] BUYSE GM, GOEMANS N, VAN DEN HAUWE M, et al. Idebenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial[J]. *Neuromuscul Disord*, 2011, 21(6): 396-405.
- [58] BUYSE GM, GOEMANS N, VAN DEN HAUWE M, et al. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Pediatr Pulmonol*, 2013, 48(9): 912-920.
- [59] BUYSE GM, VOIT T, SCHARA U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9979): 1748-1757.
- [60] MAYER OH, LEINONEN M, RUMMEY C, et al. Efficacy of idebenone to preserve respiratory function above clinically meaningful thresholds for forced vital capacity (FVC) in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. *J Neuromuscul Dis*, 2017, 4(3): 189-198.
- [61] SERVAIS L, STRAATHOF CSM, SCHARA U, et al. Long-term data with idebenone on respiratory function outcomes in patients with Duchenne muscular dystrophy[J]. *Neuromuscul Disord*, 2020, 30(1): 5-16.
- [62] GAREGNANI L, HYLAND M, ROSON RODRIGUEZ P, et al. Antioxidants to prevent respiratory decline in people with Duchenne muscular dystrophy and progressive respiratory decline[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 12(12): CD013720.
- [63] OBOUDYAT C, GLAZER H, SEIFAN A, et al. Alzheimer's disease[J]. *Semin Neurol*, 2013, 33(4): 313-329.
- [64] SENIN U, PARNETTI L, BARBAGALLO-SANGIORGI G, et al. Idebenone in senile dementia of Alzheimer type: a multicentre study[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 1992, 15(3): 249-260.
- [65] WEYER G, BABEJ-DÖLLE RM, HADLER D, et al. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease[J]. *Neuropsychobiology*, 1997, 36(2): 73-82.
- [66] GUTZMANN H, HADLER D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study[J]. *J Neural Transm Suppl*, 1998, 54: 301-310.
- [67] THAL LJ, GRUNDMAN M, BERG J, et al. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 2003, 61(11): 1498-1502.

责任编辑:龚学民