

## 辅酶Q10对神经退行性疾病治疗作用的研究进展

袁铠 禹顺英

200300 上海交通大学医学院附属精神卫生中心

通信作者: 禹顺英, Email: yushuny@yahoo.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2022.01.010

**【摘要】** 辅酶Q10(CoQ10)是人体的脂溶性抗氧化剂,参与线粒体呼吸链传递过程。目前,已有大量研究发现,CoQ10在多种疾病(如心脏病和慢性肾病等)中有一定的治疗或辅助治疗作用。在一些探讨神经退行性疾病发病机制的研究中,发现该类疾病与部分由线粒体功能障碍引起的氧化损伤有关。因此,近年来CoQ10在神经退行性疾病的治疗作用也受到了人们的关注,报道了相关的细胞动物试验以及临床试验研究。现讨论CoQ10在这一领域的进展,尤其是阿尔茨海默病、帕金森病和亨廷顿病。

**【关键词】** 神经退行性疾病; 辅酶Q10; 辅助治疗

**基金项目:** 上海市精神心理疾病临床医学研究中心(19MC1911100)

### A review of researches on the therapeutic effects of coenzyme Q10 on neurodegenerative diseases

Yuan Kai, Yu Shunying

Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Yu Shunying, Email: yushuny@yahoo.com

**【Abstract】** Coenzyme Q10(CoQ10) is a fat-soluble antioxidant in the human body, which participates in the transmission process of the mitochondrial respiratory chain. At present, a large number of studies have found that CoQ10 has certain treatments in a variety of diseases (such as heart disease and chronic kidney disease, etc.). In some studies exploring the pathogenesis of neurodegenerative diseases, it has been found that this type of disease is partly related to oxidative damage caused by mitochondrial dysfunction. Therefore, in recent years, the therapeutic effect of CoQ10 in neurodegenerative diseases has also received attention, and related cell animal experiments and clinical trials have been reported. This review focuses on the progress of CoQ10 in this field, mainly focusing on Alzheimer disease, Parkinson disease and Huntington disease.

**【Key words】** Neurodegenerative diseases; CoQ10; Accessorial therapeutic

**Fund program:** Shanghai Clinical Medical Research Center for Mental Disorders (19MC1911100)

神经系统退行性疾病是由神经组织的慢性和进行性变性引起的一组疾病,包括阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)和帕金森病(Parkinson disease, PD)等,该种疾病通常需要高昂的治疗费用,给社会和家庭带来沉重的负担<sup>[1]</sup>。但目前神经退行性疾病病因尚不明确,仍缺乏针对该类疾病的有效治疗手段<sup>[2]</sup>。辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)是一种脂溶性有机化合物,是细胞膜和脂蛋白中一种强大的抗氧化剂,也是电子传递链的重要组成部分,在线粒体氧化磷酸化过程中起重要作用。虽然CoQ10未被FDA批准用于治疗任何疾病,但是其作为膳食补充剂在非处方药中被广泛使用,并得到医生和专家的推荐,不断被研究作为多种医疗状况的

辅助治疗<sup>[3]</sup>。CoQ10的抗氧化、抗炎和抗凋亡等功能可能对于神经退行性疾病的治疗存在作用,因此本文主要就CoQ10对神经退行性疾病的治疗作用综述如下。

#### 一、CoQ10

1.CoQ10的简介: 辅酶(coenzyme)是一大类有机辅助因子的总称,是酶催化氧化还原反应、基因转移和异构反应的必须因子。CoQ是一类存在于线粒体内膜上的脂溶性醌类化合物,广泛存在于生物体中<sup>[4]</sup>。不同种属来源的CoQ其侧链异戊烯单位的数目不同,人类和哺乳动物是10个异戊烯单位,故称CoQ10<sup>[5]</sup>。CoQ10是人体唯一的脂溶性抗氧化剂,细胞生物合成和饮食来源是人体CoQ10的主要来

源途径。CoQ10分子的合成包括3个主要步骤,即从4-羟基苯甲酸酯(源自酪氨酸或苯丙氨酸)合成苯醌结构,从乙酰辅酶A(CoA)通过甲羟戊酸途径合成聚异戊二烯侧链,以及这两种结构的缩合形成CoQ10<sup>[6]</sup>。

CoQ10有两种存在形式,包括氧化型(泛醌)和还原型(泛醇),两种形式在体内可以相互转换,主要功能方面存在不同,泛醌在人体内主要是提升细胞层面能量水平,而泛醇则在抗氧化方面发挥重要作用。两者在体内参与线粒体电子传递链(the mitochondrial electron transport chain, ETC)并实现转化,泛醌得到线粒体复合体I和II的电子生成泛醇,而复合体III可氧化泛醇变回泛醌<sup>[7]</sup>。在人体组织分布方面,两种形式的CoQ10也存在差异,在心脏、肾脏、肝脏等器官中,泛醌占比较高,在脑和肺中泛醇占比较高<sup>[8]</sup>,可能与其氧化还原反应较多相关。Biglan等<sup>[9]</sup>报道了泛醇和泛醌的生物利用度的比较,CoQ10补充剂以泛醌或泛醇提供CoQ10,给定CoQ10补充剂的生物利用度取决于其所浸入的脂质载体<sup>[10]</sup>。Zhang等<sup>[11]</sup>的研究说明,在老年男性中提高CoQ10状态,泛醇是一种较泛醌更好的补充方式。但目前,大多数临床试验设计中补充剂均是泛醌,而不是吸收率更高、抗氧化效果更好的泛醇。

CoQ10对线粒体呼吸链内的细胞能量产生起重要作用,其还可保护DNA免受氧化损伤,同时还有抗炎、抗凋亡、保护血管内皮、胆固醇代谢、维持溶酶体pH等功能<sup>[3]</sup>。CoQ10作为一种氧化还原载体,具有持续氧化-还原循环的能力,并参与了不同的细胞过程,例如CoQ10被认为是线粒体复合体I、II和III的必需辅助因子,对人体约95%的细胞三磷酸腺苷(ATP)的产生至关重要<sup>[12]</sup>。CoQ10将线粒体复合体I或复合体II上的电子传递给复合体III,因此CoQ10在线粒体呼吸链上充当电子传递载体,从而参与细胞能量的产生<sup>[13]</sup>。CoQ10可以保护DNA免受氧化损伤,主要体现在两个方面,一方面是CoQ10本身的抗氧化性,另一方面是CoQ10可以激活DNA修复酶活性。细胞中形成的活性氧(ROS)能够破坏脂质、蛋白质和DNA,而线粒体被认为是细胞中产生ROS的主要来源,因此线粒体易遭受氧化损伤。为了对抗这种有害作用,线粒体具有一系列抗氧化的化合物组成的系统,CoQ10就是其中之一<sup>[14]</sup>。CoQ10是内源性合成的膜抗氧化剂,其能够预防大多数亚细胞膜中的脂质过氧化作用。CoQ10可通过提高电子传递链中复合体I和II的电子转移效率减少线粒

体中超氧化物的产生,还可以通过清除自由基及在质膜水平降低脂质过氧化而发挥抗氧化作用<sup>[15]</sup>。与此同时,CoQ10除了其自身能发挥抗氧化作用外,还能加强并再生其他抗氧化剂如维生素E、抗坏血酸等的抗氧化作用。例如CoQ10可以还原维生素E在清除自由基时产生的 $\alpha$ -生育酚酰基自由基,从而再生维生素E<sup>[16]</sup>。CoQ10还可以与低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)和极低密度脂蛋白(very low density lipoprotein, VLDL)结合,防止脂质过氧化损伤,降低了氧化修饰的LDL(OX-LDL)产生<sup>[17]</sup>。OX-LDL会消耗重要的血管扩张剂一氧化氮(NO),也就是说CoQ10通过保持LDL的稳定,减少了NO的消耗,降低了外周血管的阻力,提示CoQ10可以保护血管内皮<sup>[18]</sup>。

2.CoQ10在疾病治疗/辅助治疗中的应用: CoQ10参与线粒体中电子传递链和有氧呼吸,以及抗氧化性形成了其临床应用基础。另一方面,CoQ10也可能影响基因表达,这或许解释了其对整个组织代谢的影响<sup>[19]</sup>。由于CoQ10参与ATP的合成,会影响体内所有细胞的功能,尤其是高能量需求细胞,因此对所有组织和器官都至关重要,CoQ10的异常可能会导致相关疾病的发生。

CoQ10缺乏症是由常染色体隐性突变所致,包括原发性和继发性CoQ10缺乏症<sup>[12]</sup>。该类疾病多在新生儿期起病,伴随新生儿呼吸窘迫或呼吸功能不全、癫痫发作、肥厚型心肌病、血清乳酸升高或乳酸酸中毒,颅脑影像学可见大脑或小脑发育不良、脑萎缩、基底节病变等多种病变,可以通过补充外源性CoQ10得到治疗,但大多数预后不佳<sup>[20]</sup>。功能性CoQ10的生物合成至少需要10种基因,其中任何一个基因的突变都会导致CoQ10状态的缺陷<sup>[21]</sup>。既往文献报道,原发性CoQ10缺乏症主要和COQ4基因有关,病例报道该基因会发生错义变异、移码变异、剪切变异、无义变异及缺失变异,而c.370G>A仅在中国南方地区患儿中发现<sup>[20]</sup>。与其缺乏症相关的许多疾病如线粒体疾病、纤维肌痛、心血管疾病、糖尿病和牙周疾病等<sup>[22]</sup>也可以通过补充CoQ10得以缓解症状。

内源性CoQ10水平由体内的生产速度和消耗速度决定,疾病状态中该水平可能改变,目前已证明心血管疾病和变性肌肉疾病影响内源性CoQ10水平。另外,氧化应激在心血管疾病的发病机制中起着核心作用,心力衰竭的特征通常是由于线粒体中的能量消耗状态发生变化,这两者都和低内源

性CoQ10水平有关,并导致心肌收缩功能障碍<sup>[4]</sup>。CoQ10还可以改善充血性心力衰竭患者的功能能力、内皮功能和左心室收缩力<sup>[23]</sup>。2017年对14项随机对照试验(2 149例受试者)的荟萃分析表明,与安慰剂组相比,CoQ10使用者的运动能力更高且死亡率更低<sup>[24]</sup>。总之,CoQ10补充剂可以通过增加能量产生,改善心肌收缩力及其有效的抗氧化活性,特别是防止LDL氧化,进而改善心血管功能<sup>[23]</sup>。除此之外,CoQ10也可能在刺激免疫而产生的抗癌效应、减缓PD的进程、对葱环类药物心脏毒性等中起到保护作用<sup>[25-26]</sup>;而且当辅以标准的精神科药物治疗时,CoQ10似乎可以减轻双相情感障碍患者的抑郁症状<sup>[27]</sup>。虽然一些初步的研究提示CoQ10可能对治疗这些疾病有效,但结果尚不明确,需要更多的试验验证。

## 二、CoQ10在神经退行性疾病中的基础研究

神经退行性疾病(neurodegenerative disease)是由神经组织的慢性和进行性变性引起的一组疾病<sup>[28]</sup>。目前,神经退行性疾病病因尚不明确,衰老是遗传性和偶发性神经退行性疾病的主要危险因素<sup>[29]</sup>,且仍缺乏针对该类疾病的有效治疗手段。在该类疾病的治疗中,虽无法逆转已发生的损伤,但可以采取措施防止或减缓进一步的神经损伤。目前,可使用一些神经保护剂,如钙离子拮抗剂(如尼莫地平、尼卡地平、氟桂嗪)、谷氨酸拮抗剂(如依利罗地)、 $\gamma$ 氨基丁酸受体激动剂、自由基清除剂(如维生素E、维生素C、谷胱甘肽甘露醇)等。

人体内CoQ10的含量随着年龄增长而下降,一般在20岁时合成能力达到高峰,可达500~1 500 mg,之后随年龄增长合成能力逐渐下降,至50岁时合成量只有20岁时的75%,80岁时合成量只相当于20岁时的50%。因此,衰老过程中CoQ10水平的下降可能是老年人慢性疾病发展的因素之一<sup>[30]</sup>。由于CoQ10不仅是抗氧化剂,而且还参与细胞过程,因此适当摄取CoQ10对减缓细胞衰老及改善细胞活性十分重要<sup>[31]</sup>。另外,有研究从Swiss-Prot获得了有关113种人类泛醌结合蛋白,对这些蛋白进行通路富集分析,发现与神经退行性疾病的相关性较高<sup>[32]</sup>。另一项研究为了确定影响血清CoQ10水平的常见遗传变异,在两个独立的德国北部横断面队列中进行了固定效应荟萃分析,该项研究包括1 300例受试,作者确定了全基因组显著的易感基因座rs9952641和rs933585,分别对应COLEC12和NRXN-1基因,这两个基因之前均有报道与神经元

疾病有关,如阿尔茨海默病、自闭症和精神分裂症。这项研究表明,血清CoQ10水平与神经元疾病相关的常见基因位点有关<sup>[33]</sup>。因此,CoQ10可能会缓解神经退行性疾病患者症状。

## 三、CoQ10对神经退行性疾病的治疗的临床研究

1.AD: Wadsworth等<sup>[34]</sup>基于AD氧化损伤与线粒体功能障碍的假说以CoQ10作为线粒体抗氧化剂进行了AD相关的实验研究,发现对外源补充CoQ10能保护MC65神经母细胞瘤细胞免受淀粉样前体蛋白C末端片段诱导的神经毒性,此作用呈浓度依赖性方式。动物实验中,对11月龄的老龄C57BL/6雌鼠通过饮食补充CoQ10一个月,发现显著抑制脑蛋白羰基水平,说明氧化损伤降低。临床试验方面,Karakahya等<sup>[35]</sup>对30例AD患者进行了6个月局部CoQ10治疗,为了获得更大的生物利用度以及更长的持续作用时间,作者采用玻璃体内给药,发现CoQ10改善了AD相关的视网膜神经节细胞(RGC)的损失,由于给药时间短,研究者并未对患者认知症状的变化进行报道。此外,另一组研究对78例轻中度AD患者开展了每天3次CoQ10 400 mg、为期16周的治疗,用氧化应激标志物及认知功能评分作为标准评判疗效,发现CoQ10治疗并未影响与淀粉样蛋白或tau病理相关的脑脊液生物标志物水平<sup>[36]</sup>。目前,CoQ10在AD中治疗的研究结果不太一致,这可能与CoQ10的补充剂选择、给药方式不同、试验给药时间不同、分子量较大很难穿越血-脑脊液屏障而达到神经元线粒体等因素有关。因此,关于CoQ10对AD的治疗效果还存在争议。

2.PD: Cooper等<sup>[37]</sup>通过细胞实验证明可以用CoQ10治疗来自家族性PD患者和高危个体的诱导多能干细胞衍生神经细胞,并发现CoQ10会造成与线粒体功能障碍相关的细胞病理生理发生改变。在PD小鼠模型的实验中发现,同样补充200 mg/(kg·d)的CoQ10,补充还原型CoQ10的小鼠的血浆CoQ10浓度高于氧化型,说明作为补充剂,还原性CoQ10较氧化型更有效<sup>[38]</sup>。临床实验方面,在一项双盲临床试验中,每天300 mg的还原型CoQ10通过扭转线粒体异常特征,持续时间48周或96周,可以改善PD患者的震颤症状,效果优于安慰剂<sup>[39]</sup>。另一项包括899例PD患者的荟萃分析发现,CoQ10与安慰剂组相比耐受性好,但在运动症状方面未优于安慰剂<sup>[40]</sup>。另外,一项研究针对一系列剂量的CoQ10是否安全且耐受性良好、是否可以减缓PD的功能下降为目的进行了多中心随机对照双盲剂量范围试验,

试验中分别对654例患者给予300、600、1 200 mg/d的CoQ10剂量或安慰剂,并进行了为期16个月的随访,结果发现CoQ10在1 200 mg/d的剂量下是安全的且耐受良好。与安慰剂受试者相比,CoQ10受试者发生残疾概率降低,并且在接受最高剂量的受试者中效果最好。CoQ10似乎可以减缓PD功能的逐渐恶化,但这些结果需要在更大的研究中得到证实<sup>[41]</sup>。一项探讨肌酸和CoQ10联合治疗PD的研究中,对75例患者进行随机对照实验,治疗12或18个月进行评价,结果发现肌酸、CoQ10联合治疗可以延缓PD患者认知功能下降,降低血浆PL水平<sup>[42]</sup>。根据目前的临床研究结果发现,虽然CoQ10对PD的线粒体功能障碍和氧化应激的机制有一定作用,但是线粒体氧化应激损伤可能是多种神经退行性机制的结果而不是原发病因,因此针对该种作用机制的干预可能无显著的临床获益。

3. 亨廷顿病(Huntington disease, HD): 已有证据表明,HD的早期氧化应激伴随着线粒体功能障碍,彼此加剧并导致能量缺乏<sup>[43]</sup>,因此,CoQ10可能可以用于HD的治疗中。通过动物实验发现,在HD的R6/2转基因小鼠模型中,口服CoQ10或NMD-拮抗剂remacemide可显著延长生存期,并延缓运动缺陷、体重减轻、脑萎缩和神经元核内包涵体的发展。联合使用CoQ10和remacemide的联合治疗较单独使用更有效,分别使R6/2和N171-82Q小鼠的存活率提高了32%和17%,同时磁共振成像显示联合治疗显著减弱了体内的心室扩大<sup>[44]</sup>。一项多中心随机双盲对照试验在美国、加拿大和澳大利亚的48个地点招募了早期HD患者609例,患者随机接受CoQ10 2 400 mg/d或安慰剂,随访60个月,主要或次要结果衡量指标在治疗组之间差异无统计学意义。整个研究过程中,CoQ10通常是安全的且耐受性良好,目前不能证明使用CoQ10可以减缓HD疾病情况<sup>[45]</sup>。

#### 四、总结与展望

CoQ10缺乏症患者通过口服CoQ10补充剂已显示出临床改善,但对于神经退行性患者而言,仅部分缓解脑部症状,这可能是由于治疗前不可逆的结构性脑损伤以及由于CoQ10穿过血-脑脊液屏障的渗透性较差所致。同时神经退行性患者可能并发其他疾病,影响对CoQ10补充剂的吸收功能,进而导致服用后效果并不显著。因此,鉴于神经退行性疾病的复杂性和共病问题,单药或单途径靶向治疗方法可能不够,可能需要更全面的方法或联合治疗策略。

另一方面,CoQ10的类似物艾地苯醌是一种抗

氧化剂化合物,其临床安全性已得到很好的验证,并且目前被用于治疗共济失调和AD<sup>[46]</sup>,未来可以根据CoQ10的结合位点,考虑新药设计,突破其在人体中吸收率低、血-脑脊液屏障等问题方面的瓶颈。

同时,CoQ10在人体中存在还原态和氧化态,由于正常脑中的泛醇含量较高,可能利用泛醇补充会对神经退行性疾病有更好的疗效。因此,针对神经退行性疾病患者的药物设计应考虑CoQ10的化学状态,但是需要考虑泛醇空气中容易被氧化的特性,并且可以根据CoQ10的位点及通路,考虑其在治疗方面的生理机制问题,进一步探讨其在神经退行性疾病的发病机制方面的作用。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为袁铠、禹顺英,文献调研与整理、论文撰写为袁铠,论文修订为禹顺英、袁铠,禹顺英审校

#### 参 考 文 献

- [1] Feigin VL, Nichols E, Alam T, et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30499-x.
- [2] Hou Y, Dan X, Babbar M, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2019, 15(10): 565-581. DOI: 10.1038/s41582-019-0244-7.
- [3] Zeng Z, Li Y, Lu S, et al. Efficacy of CoQ10 as supplementation for migraine: a meta-analysis[J]. *Acta Neurol Scand*, 2019, 139(3): 284-293. DOI: 10.1111/ane.13051.
- [4] Raizner AE. Coenzyme Q(10)[J]. *Methodist Debakey Cardiovasc J*, 2019, 15(3): 185-191. DOI: 10.14797/mdcj-15-3-185.
- [5] Pastor-Maldonado CJ, Suárez-Rivero JM, Povea-Cabello S, et al. Coenzyme Q(10): novel formulations and medical trends[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22): 8432. DOI: 10.3390/ijms21228432.
- [6] Hargreaves IP. Ubiquinone: cholesterol's reclusive cousin[J]. *Ann Clin Biochem*, 2003, 40(Pt 3): 207-218. DOI: 10.1258/000456303321610493.
- [7] Martínez-Reyes I, Cardona LR, Kong H, et al. Mitochondrial ubiquinol oxidation is necessary for tumour growth[J]. *Nature*, 2020, 585(7824): 288-292. DOI: 10.1038/s41586-020-2475-6.
- [8] Díaz-Casado ME, Quiles JL, Barriocanal-Casado E, et al. The paradox of coenzyme Q(10) in aging[J]. *Nutrients*, 2019, 11(9): 2221. DOI: 10.3390/nu11092221.
- [9] Biglan KM, Dorsey ER, Evans RV, et al. Plasma 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in huntington disease and healthy controls treated with coenzyme Q10 [J]. *J Huntingtons Dis*, 2012, 1(1): 65-69. DOI: 10.3233/JHD-2012-120007.
- [10] López-Lluch G, Del Pozo-Cruz J, Sánchez-Cuesta A, et al. Bioavailability of coenzyme Q10 supplements depends on carrier lipids and solubilization[J]. *Nutrition*, 2019, 57: 133-140. DOI: 10.1016/j.nut.2018.05.020.
- [11] Zhang Y, Liu J, Chen X Q, et al. Ubiquinol is superior to

- ubiquinone to enhance coenzyme Q10 status in older men[J]. *Food Funct*, 2018, 9(11): 5653-5659. DOI: 10.1039/c8fo00971f.
- [12] Hargreaves I, Heaton RA, Mantle D. Disorders of human coenzyme Q10 metabolism: an overview[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18): 6695. DOI: 10.3390/ijms21186695.
- [13] Zhang P, Chen S, Tang H, et al. CoQ10 protects against acetaminophen-induced liver injury by enhancing mitophagy[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2021, 410: 115355. DOI: 10.1016/j.taap.2020.115355.
- [14] Hargreaves IP, Mantle D. Coenzyme Q10 supplementation in fibrosis and aging[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1178: 103-112. DOI: 10.1007/978-3-030-25650-0\_6.
- [15] Jhun J, Moon J, Ryu J, et al. Liposome/gold hybrid nanoparticle encoded with CoQ10 (LGNP-CoQ10) suppressed rheumatoid arthritis via STAT3/Th17 targeting[J]. *PLoS One*, 2020, 15(11): e0241080. DOI: 10.1371/journal.pone.0241080.
- [16] Kayiklik A, Guvenmez O. Application of Vitamin E + Coenzyme Q therapy during FAKO + IOL implantation[J]. *Med Arch*, 2019, 73(2): 109-112. DOI: 10.5455/medarch.2019.73.109-112.
- [17] Kloer HU, Belardinelli R, Ruchong O, et al. Combining ubiquinol with a statin may benefit hypercholesterolaemic patients with chronic heart failure[J]. *Heart Lung Circ*, 2020, 29(2): 188-195. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.08.017.
- [18] Doll S, Freitas FP, Shah R, et al. FSP1 is a glutathione-independent ferroptosis suppressor[J]. *Nature*, 2019, 575(7784): 693-698. DOI: 10.1038/s41586-019-1707-0.
- [19] Sharideh H, Zhandi M, Zeinoaldini S, et al. The effect of dietary coenzyme Q10 on plasma metabolites and hepatic gene expression in broiler breeder hens[J]. *Br Poult Sci*, 2020, 61(3): 281-286. DOI: 10.1080/00071668.2020.1720908.
- [20] Alcázar-Fabra M, Trevisson E, Brea-Calvo G. Clinical syndromes associated with Coenzyme Q(10) deficiency[J]. *Essays Biochem*, 2018, 62(3): 377-398. DOI: 10.1042/ebc20170107.
- [21] Salviati L, Trevisson E, Doimo M, et al. Primary coenzyme Q(10) deficiency[M]//Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle Copyright© 1993—2021, University of Washington, Seattle. *GeneReviews* is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved, 1993.
- [22] Garrido-Maraver J, Fernández-Vega A. Clinical applications of coenzyme Q10 [J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2014, 19: 619-633. DOI: 10.2741/4231.
- [23] Jafari M, Mousavi SM, Asgharzadeh A, et al. Coenzyme Q10 in the treatment of heart failure: a systematic review of systematic reviews[J]. *Indian Heart J*, 2018, 70 Suppl 1: S111-S117. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.01.031.
- [24] Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 196. DOI: 10.1186/s12872-017-0628-9.
- [25] Zozina VI, Covantev S, Goroshko OA, et al. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem[J]. *Curr Cardiol Rev*, 2018, 14(3): 164-174. DOI: 10.2174/1573403X14666180416115428.
- [26] Attia HN, Maklad YA. Neuroprotective effects of coenzyme Q10 on paraquat-induced Parkinson's disease in experimental animals[J]. *Behav Pharmacol*, 2018, 29(1): 79-86. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000342.
- [27] Mehrpooya M, Yasrebifar F, Haghghi M, et al. Evaluating the effect of coenzyme Q10 augmentation on treatment of bipolar depression: a double-blind controlled clinical trial[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2018, 38(5): 460-466. DOI: 10.1097/jep.0000000000000938.
- [28] Wang L, Zhang L. Circulating exosomal miRNA as diagnostic biomarkers of neurodegenerative diseases[J]. *Front Mol Neurosci*, 2020, 13: 53. DOI: 10.3389/fnmol.2020.00053.
- [29] Chronister WD, Burbulis IE, Wierman MB, et al. Neurons with complex karyotypes are rare in aged human neocortex [J]. *Cell Rep*, 2019, 26(4): 825-835.e7. DOI: 10.1016/j.celrep.2018.12.107.
- [30] Zmitek K, Pogacnik T, Mervic L, et al. The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Biofactors*, 2017, 43(1): 132-140. DOI: 10.1002/biof.1316.
- [31] Yang X, Zhang Y, Xu H, et al. Neuroprotection of coenzyme Q10 in neurodegenerative diseases[J]. *Curr Top Med Chem*, 2016, 16(8): 858-866. DOI: 10.2174/1568026615666150827095252.
- [32] Lu C, Jiang W, Wang H, et al. Computational identification and analysis of ubiquinone-binding proteins[J]. *Cells*, 2020, 9(2): 520-536. DOI: 10.3390/cells9020520.
- [33] Degenhardt F, Niklowitz P, Szymczak S, et al. Genome-wide association study of serum coenzyme Q10 levels identifies susceptibility loci linked to neuronal diseases[J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(13): 2881-2891. DOI: 10.1093/hmg/ddw134.
- [34] Wadsworth TL, Bishop JA, Pappu AS, et al. Evaluation of coenzyme Q as an antioxidant strategy for Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2008, 14: 225-234. DOI: 10.3233/jad-2008-14210.
- [35] Karakahya RH, Ozcan TS. Salvage of the retinal ganglion cells in transition phase in Alzheimer's disease with topical coenzyme Q10: is it possible?[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2020, 258(2): 411-418. DOI: 10.1007/s00417-019-04544-3.
- [36] Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures[J]. *Arch Neurol*, 2012, 69(7): 836-841. DOI: 10.1001/archneurol.2012.85.
- [37] Cooper O, Seo H, Andrabi S, et al. Pharmacological rescue of mitochondrial deficits in iPSC-derived neural cells from patients with familial Parkinson's disease[J]. *Sci Transl Med*, 2012, 4(141): 90-103. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003985.
- [38] Cleren C, Yang L, Lorenzo B, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 (CoQ10) and reduced CoQ10 in the MPTP model of Parkinsonism[J]. *J Neurochem*, 2008, 104(6): 1613-1621. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2007.05097.x.
- [39] Yoritaka A, Kawajiri S, Yamamoto Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of reduced coenzyme Q10 for Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(8): 911-916. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2015.05.022.
- [40] Zhu ZG, Sun MX, Zhang WL, et al. The efficacy and safety of coenzyme Q10 in Parkinson's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(2): 215-224. DOI: 10.1007/s10072-016-2757-9.

[ 41 ] Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline[ J ]. Arch Neurol, 2002, 59(10): 1541-1550. DOI: 10.1001/archneur.59.10.1541.

[ 42 ] Li Z, Wang P, Yu Z, et al. The effect of creatine and coenzyme q10 combination therapy on mild cognitive impairment in Parkinson's disease[ J ]. Eur Neurol, 2015, 73(3/4): 205-211. DOI: 10.1159/000377676.

[ 43 ] Wright GEB, Black HF, Collins JA, et al. Interrupting sequence variants and age of onset in Huntington's disease: clinical implications and emerging therapies[ J ]. Lancet Neurol, 2020, 19(11): 930-939. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30343-4.

[ 44 ] Ferrante RJ, Andreassen OA, Dedeoglu A, et al. Therapeutic effects of coenzyme Q10 and remacemide in transgenic mouse models of Huntington's disease[ J ]. J Neurosci, 2002, 22(5): 1592-1599. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.22-05-01592.

[ 45 ] McGarry A, McDermott M, Kieburtz K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington disease[ J ]. Neurology, 2017, 88(2): 152-159. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003478.

[ 46 ] Avci B, Gunaydin C, Guvenc T, et al. Idebenone ameliorates rotenone-induced Parkinson's disease in rats through decreasing lipid peroxidation[ J ]. Neurochem Res, 2021, 46(3): 513-522. DOI: 10.1007/s11064-020-03186-w.

(收稿日期: 2021-06-10)

(本文编辑: 赵金鑫)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 本刊文稿中缩略语的书写要求

在本刊发表的学术论文中,已被公知公认的缩略语在摘要和正文中可以不加注释直接使用(表1);不常用的和尚未被公知公认的缩略语以及原词过长、在文中多次出现者,若为中文可于文中第1次出现时写明全称,在圆括号内写出缩略语,如:流行性脑脊髓膜炎(流脑);若为外文可于文中第1次出现时写出中文全称,在圆括号内写出外文全称及其缩略语,如:阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)。若该缩略语已经公知,也可不注出其英文全称。不超过4个汉字的名词不宜使用缩略语,以免影响论文的可读性。西文缩略语不得拆开转行。

表1 《神经疾病与精神卫生》杂志常用缩略语

缩略语	中文全称	缩略语	中文全称	缩略语	中文全称
CNS	中枢神经系统	CSF	脑脊液	GABA	γ-氨基丁酸
IL	白细胞介素	AD	老年痴呆症(阿尔茨海默病)	PD	帕金森病
MRI	磁共振成像	CT	电子计算机断层扫描	DSA	数字减影血管造影
PCR	聚合酶链式反应	EEG	脑电图	MR	磁共振
HE	苏木素-伊红	BDNF	脑源性神经营养因子	PET	正电子发射计算机断层显像
SOD	超氧化物歧化酶	ELISA	酶联免疫吸附剂测定	CRP	C反应蛋白
MMSE	简易精神状态检查	NIHSS	美国国立卫生研究院卒中评分	TIA	短暂性脑缺血发作
TNF	肿瘤坏死因子	WHO	世界卫生组织	HAMD	汉密尔顿抑郁量表
HAMA	汉密尔顿焦虑量表	PANSS	阳性与阴性症状量表	rTMS	重复经颅磁刺激
5-HT	5-羟色胺	SSRIs	选择性5-羟色胺再摄取抑制剂	MoCA	蒙特利尔认知评估量表
PTSD	创伤后应激障碍	ICD-10	国际疾病分类第十版	DSM	美国精神障碍诊断与统计手册
CCMD-3	中国精神障碍分类与诊断标准 第3版				