

# 帕金森病营养防治研究进展

刘昌盛 肖冰 吕淑霞 (沈阳农业大学生物科技学院, 辽宁沈阳 110161)

**摘要** 由营养缺乏或环境损伤等因素引起的氧化损伤所导致的线粒体衰退是帕金森病的早期事件。在体外实验和动物模型上的研究发现,一些营养物可以通过针对线粒体衰退而改善线粒体功能,从而预防和治疗帕金森病。这些营养物包括:叶酸、辅酶Q10、乙酰左旋肉碱、NAD/NADH、硫辛酸、核黄素及各种维生素等,其中有些已在临床试验中表现出良好的应用前景。

**关键词** 线粒体衰退;营养物;帕金森病

中图分类号 R741 文献标识码 A 文章编号 0517-6611(2006)11-2621-02

## Evaluation of Study on Prevention and Ameliorate Parkinson's Disease by Nutrients

LIU Changsheng et al (College of Biological Science and Technology, Shenyang Agricultural University, Shenyang, Liaoning 110161)

**Abstract** Mitochondrial decay due to oxidative damage by environmental insults or nutrient deficient is a key contributor to Parkinson's disease (PD). It is suggested that some nutrients can prevent and ameliorate PD by targeting mitochondrial decay with nutrients, whose deficiency causes mitochondrial dysfunction and supplementation improves mitochondrial function. These nutrients include Folic acid, coenzyme Q10, acetyl-L-carnitine, NAD/NADH, lipoic acid, riboflavin and various vitamins. Some of them have shown promising effects in clinical trials.

**Key words** Mitochondria dysfunction; Nutrients; Parkinson's disease

帕金森病(Parkinson's Disease, PD)是常见的神经退行性疾病,临床症状以麻痹震颤,肌强直,运动减少和姿势平衡障碍为主要特征。主要病理表现为中脑黑质多巴胺能神经元进行性坏死,纹状体多巴胺含量明显减少,并形成蛋白包涵体,严重影响患者的运动和生活能力,并导致残疾。其患病率在欧美为65.6~187人/10万人,我国患病率为15~119人/10万人,60岁以上人群患病率达2.0%左右<sup>[1]</sup>,保守估计我国现有PD患者已达数百万。随着人口老龄化的加剧,PD患者将迅速增加。目前的大多数疗法只能减轻症状而不能延缓帕金森病的发展,并且产生明显的副作用。因此,研究有效措施来预防、推迟和延缓发病进程,进而治疗帕金森病,愈加迫在眉睫。

PD的发病机制至今尚不完全清楚。发病原因主要有遗传、相关基因突变、环境毒害等,而越来越多的证据表明,包括营养缺乏或环境因素引起的氧化损伤所导致的线粒体衰退是大脑衰老和与衰老相关的神经退行性疾病<sup>[2-5]</sup>,如帕金森病(PD)和阿茨海默病(AD)的重要原因之一。线粒体DNA缺陷,氧化磷酸化异常,能量代谢障碍,通常能引起细胞结构功能发生一系列渐进性,甚至不可逆性的病理改变,特别在脑组织中其影响尤为明显。报道显示,许多帕金森病患者在出现神经元丧失,运动功能障碍等明显病理症状以前,大脑线粒体功能已经出现异常,线粒体电子传递链复合物I活性下降,氧化磷酸化系统已经受到损伤,暗示线粒体功能衰退,能量代谢衰减可能是与衰老相关的神经退行性疾病的早期发病信号<sup>[6]</sup>。

线粒体是氧化剂的来源,同时也是氧化剂的首要攻击目标,因此以线粒体为靶点,通过预防和修复线粒体损伤来降低与帕金森病相关的损伤是有效的。一些营养物质能够预防疾病的发作并减缓疾病的发展,其中应该包括那些能够保护线粒体免遭氧化应激的物质,如抗氧化剂和金属螯合物;能够修复线粒体膜的物质;能够功能性修复和防止线粒体氧

化损害的物质,如线粒体酶的底物或辅酶和能够诱导二期酶来加强细胞抗氧化剂的保护的物质,由此直接保护线粒体免受氧化衰退。其中一些线粒体营养物有叶酸、CQ<sub>10</sub>、乙酰肉碱、硫辛酸、NAD/NADH、核黄素和某些维生素等,这些营养物质的应用可能将为防治帕金森病提供一种廉价有效的选择,同时也为理解疾病的发病机制提供了可能。由于帕金森病是一种十分复杂的疾病,各种营养物质的联合应用可以产生不同的互补效应,因此多种营养物质的联合补充也许对减轻线粒体功能衰退起到协同作用,从而比添加单一营养物更加有效。已经有一些证据证明单一或多种营养物质对减轻帕金森病症状是有效的。

### 1 叶酸

最近在多个细胞和动物模型上的神经退行性疾病研究证明,叶酸的缺乏和高半胱氨酸水平的上升可使神经元易于发生功能衰退和死亡。高水平的高半胱氨酸含量对帕金森病的发生密切相关。饲喂缺乏叶酸或含有高半胱氨酸食物的小鼠对MPTP的多巴胺能神经元毒害作用尤其敏感,其运动能力显著下降。因此,补充叶酸和降低体内高半胱氨酸水平十分重要。报道表明,食物中补充叶酸可能影响帕金森病的发生风险<sup>[7]</sup>。目前已经采用的叶酸剂量达400 μg/d,联合补充VB<sub>6</sub>和VB<sub>12</sub>也可以降低高半胱氨酸水平,同时可以协同增强叶酸的功效<sup>[8]</sup>。

### 2 辅酶Q10 (CoQ10)

许多报道证实CoQ10可以改善由MPTP、鱼藤酮等多种毒素所致的PD病症。在MPTP造成的猴的PD模型中,CoQ10能显著减少MPTP导致的神经元丧失,提高纹状体的多巴胺水平,增加脑中线粒体和ATP的合成,并增强纹状体中电子传递链复合物的活性<sup>[9]</sup>。一项二期临床研究显示,帕金森病早期患者口服一定剂量的CoQ10能显著延缓病症恶化,剂量最高达1200 ng/d,并认为2400 ng/d是极具前景的试验剂量<sup>[10]</sup>。

### 3 乙酰左旋肉碱(ALC)

乙酰左旋肉碱(ALC)通常被认为是一种可以改善中老年人认知能力的营养物<sup>[11]</sup>,ALC容易穿过血-脑屏障,提高神经营养因子水平<sup>[12]</sup>。许多报道已经证实,ALC在神经退行

**作者简介** 刘昌盛(1980-),男,辽宁辽阳人,硕士研究生,研究方向:动物生物化学。

**鸣谢** 刘健康老师对本文的悉心指导。

**收稿日期** 2006-04-05

性病变和衰老过程中,具有保护中枢神经系统突触,改善大脑能量和磷脂代谢等功能<sup>[13]</sup>,而ALC用于帕金森病的临床试验并未见报道。

#### 4 NAD/NADH

NAD 又称辅酶I,参与体内很多重要生化反应,在线粒体能量代谢中占有极其重要的地位,NADH 是其还原形式。NADH 可以促进内源多巴胺合成,减轻肌肉损伤并改善帕金森病患者的运动功能失调<sup>[14]</sup>。帕金森病患者的NAD 摄取量明显降低<sup>[15]</sup>。NAD 可以抵御MPTP对小鼠的神经毒作用,并能减少神经性丧失和ATP 消耗<sup>[3]</sup>。

#### 5 硫辛酸(LA)

LA 是 $\alpha$ -酮戊二酸脱氢酶和丙酮酸脱氢酶系的辅酶,是多功能的抗氧化剂,能够消除自由基,可循环再生GSH、CoQ 等其他抗氧化剂,已用于治疗或预防外周神经病变、阿茨海默病及其他疾病<sup>[16-18]</sup>。LA 可保护大脑皮层神经元免遭 $\alpha$ -淀粉体或过氧化氢诱导造成的胞内毒害作用<sup>[19]</sup>。在原初皮层及海马神经细胞培养中,LA 的还原形式DHLA,对 $\alpha$ -淀粉体及Fe/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>造成的毒害具有明显的保护作用<sup>[20]</sup>;尽管并未在帕金森病中对LA 进行试验,然而多种观察报告显示LA 可能在其中起一定效用。LA 在线粒体复合物I 活性中可以防止谷胱甘肽的消耗诱导性减少并增加细胞的谷胱甘肽,而这2种物质含量在帕金森病中都显著下降<sup>[21]</sup>。

#### 6 核黄素

最近一项研究表明,每8h 口服30 ng 剂量的核黄素,可促进帕金森病患者中某些运动功能的恢复<sup>[22]</sup>。提示可以通过此疗法改善帕金森病中的核黄素敏感机制,如谷胱甘肽消耗,线粒体DNA 突变累积,线粒体蛋白复合物损伤及铁代谢异常等。

尽管能够对帕金森病防治的多种营养物质联合应用的研究很少,考虑到协同效应或加成效应,在帕金森病的预防及治疗中,复合营养可能比单个营养物质更加有效。虽然基于线粒体的营养物质补充防治研究仍处于探索阶段,真正应用于临床还需要克服很多困难,但可以预见,通过食用特定食物或补充营养物来预防帕金森病等神经退行性疾病对于促进人类健康有着重大的潜在意义和现实意义。

#### 参考文献

- [1] 周国庆,任苏红,段立晖,等.老年帕金森病患者运动障碍的初步研究[J].医学研究生学报,2005(3):221-224.
- [2] ALBERS DS, BEAL MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and neurodegenerative disease[J]. *Neural Transm Suppl*, 2000, 59:133-154.
- [3] BEAL MF. Bioenergetic approaches for neuroprotection in Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(Suppl 3):39-47.
- [4] RAO VL, RICHARDSON JS, BUTTERWORTH RF. Decreased activities of thiamine diphosphatase in frontal and temporal cortex in Alzheimer's disease[J]. *Brain Res*, 1993, 631:334-336.
- [5] TRITSCHLER HJ, PACKER L, MEDORI R. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in neurodegeneration[J]. *Biochem Mol Biol Int*, 1994, 34:169-181.
- [6] BLASS JP. Mitochondria, neurodegenerative diseases, and selective neuronal vulnerability[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1999, 893:434-439.
- [7] DUAN W, LADENHEIM MB, CULLER RG, et al. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease[J]. *J Neurochem*, 2002, 80:101-110.
- [8] SAWS M, YUAN J M, ONG C N, et al. Genetic, dietary, and other lifestyle determinants of plasma homocysteine concentrations in middle-aged and older Chinese men and women in Singapore[J]. *Am J Clin Nutr*, 2001, 73:232-239.
- [9] HORVATH TL, DIANOS, LERANIH C, et al. Coenzyme Q10 induces nigral mitochondrial uncoupling and prevents dopamine cell loss in a primate model of Parkinson's disease[J]. *Endocrinology*, 2003, 144(7):2757-2760.
- [10] SHULTS CW, OAKES D, KIEBURIZ K, et al. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline[J]. *Arch Neurol*, 2002, 59:1541-1550.
- [11] KDDP M. A review of nutrients and botanicals in the integrative management of cognitive dysfunction[J]. *Altern Med Rev*, 1999, 4:144.
- [12] THAL LJ, CARTA A, CLARKE WR, et al. A 1-year multicenter placebo-controlled study of acetyl-L-carnitine in patients with Alzheimer's disease[J]. *Neurology*, 1996, 47:705.
- [13] AURELI T, MCCHEI A, RICCIOLINI R. Aging brain: effect of acetyl-carnitine treatment on rat brain energy and phospholipid metabolism: a study by NMR spectroscopy[J]. *Brain Res*, 1990, 526:108.
- [14] KUHN W, MULLER T. Therapy of Parkinson disease. 2: New therapy concepts for treating motor symptoms[J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1997, 65:375-385.
- [15] HELLENBRAND W, BOEING H, ROBRA B P, et al. Diet and Parkinson's disease. II: A possible role for the past intake of specific nutrients. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study[J]. *Neurology*, 1996, 47:644-650.
- [16] ZIEGLER D, GRIES FA. Alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral and cardiac autonomic neuropathy[J]. *Diabetes*, 1997, 46(Suppl 2):62-66.
- [17] HAGER K, MARAHRENS A, KENKLES M, et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer type dementia[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2001, 32:275-282.
- [18] IIUJ, AIAMNA H, KURASUNE H, et al. Delaying brain mitochondrial decay and aging with mitochondrial antioxidants and metabolites[J]. *Ann New York Acad Sci*, 2002, 959:133-166.
- [19] ZHANG L, XING G Q, BARKER J L, et al. Alpha-lipoic acid protects rat cortical neurons against cell death induced by amyloid and hydrogen peroxide through the Akt signaling pathway[J]. *Neurosci Lett*, 2001, 312:125-128.
- [20] LOVELL MA, XIE C, XIONG S, et al. Protection against amyloid beta peptide and iron/hydrogen peroxide toxicity by alpha-lipoic acid[J]. *J Alzheimers Dis*, 2003, 5:229-239.
- [21] BHARATH S, COCHRAN B C, HSU M, et al. Re-treatment with R-lipoic acid alleviates the effects of GSH depletion in PC12 cells: Implications for Parkinson's Disease therapy[J]. *Neurotoxicology*, 2002, 23:479-486.
- [22] COIMBRA C G, JUNQUEIRA V B. High doses of riboflavin and the elimination of dietary red meat promote the recovery of some motor functions in Parkinson's disease patients[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2003, 36:1409-1417.