

• 综述 •

阿尔茨海默病的抗氧化应激治疗

李小华 宋达琳

【摘要】 阿尔茨海默病是目前最常见的痴呆类型,是一种以进行性的记忆、认知、行为功能损害为特征的致死性神经退行性疾病。其病理特征包括:神经元和突触的丢失,细胞外老年斑的形成,细胞内神经纤维的缠结。早在患者大脑出现病理改变之前就处于氧化应激状态,而且越来越多的研究证明氧化应激不仅在疾病的早期阶段发挥着重要的作用,而且在疾病的整个发展过程中也发挥着关键作用。随着抗氧化应激机制研究的进展,抗氧化剂用于阿尔茨海默病临床前期的治疗也取得了一定的成功。本文主要介绍了氧化应激机制及目前常用的几种抗氧化剂,包括:硒,维生素C、E,辅酶Q10。

【关键词】 阿尔茨海默病; 抗氧化剂; 氧化性应激

Alzheimer's disease resistance to oxidative stress treatment LI Xiao-hua, SONG Da-lin. Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Corresponding author: SONG Da-lin, Email: billy_mei@126.com

【Abstract】 Alzheimer disease (AD) is the most common neurodegenerative disease characterized by progressive impairments in memory, cognition, and behavior and finally leads to death. The histopathological changes of Alzheimer disease include neuronal and synaptic loss, formation of extracellular senile plaques and intracellular neurofibrillary tangles in brain. More and more evidences indicate that oxidative stress not only strongly participates in an early stage of Alzheimer's disease before cytopathology, but plays an important role in the development of Alzheimer disease. With the progress of the oxidative stress mechanism research in recent years, antioxidant therapies also have achieved certain success in preclinical studies. Therefore, this paper mainly focuses on oxidative stress mechanism and developments of common used antioxidant therapies for Alzheimer disease, including selenium, vitamin C and E, coenzyme Q10.

【Key words】 Alzheimer disease; Antioxidants; Oxidative stress

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是随着增龄而发生的神经退行性疾病,也最常见的痴呆类型,占所有痴呆人数的65%~75%。起病隐匿,病程缓慢且不可逆,初期主要表现为记忆力减退和生活自理能力减退,进行性发展最终导致患者认知功能缺失,精神异常和生活自理能力丧失,严重影响患者的日常生活和社会活动,也为患者的家庭带来严重的负担。随着全世界人口的老龄化,痴呆将会变得越来越流行,每20年,全世界的痴呆人数会增加2倍,到2040年,将达到8110万^[1]。在国外,AD是继心脏病、肿瘤和卒中之后排在第四位的死亡原因。AD患者的迅速增加是当前社会面临的巨大挑战,因此,如何有效预防和治疗AD,对个人和社会的健康发展都至关重要。

一、氧化应激与AD

氧化与抗氧化是人体固有的生理过程,正常情况下机体的氧化水平与抗氧化水平保持着动态平衡,对机体不构成伤害,但是在感染、疾病或老化等非生理情况下,氧化水平超过抗氧化水平时,活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)和活性氮

簇(reactive nitrogen species, RNS)等高活性的分子就会大量堆积,造成组织器官的损伤从而引发疾病,就称氧化应激^[2]。

氧化应激参与AD在内的各种神经系统退行性疾病具有一定的物质基础和前提条件。其一,ROS主要来源于线粒体,线粒体在氧化磷酸化耗氧产能的同时会产生大量的氧自由基,而脑组织供氧量又极其丰富,仅占体重的2%~3%的脑组织,却消耗了人体20%的氧^[3];其二,脑内神经元含有高浓度的多不饱和脂肪酸和大量的铁、铜、锌等过渡金属,这些物质构成脑内促氧化的物质基础^[4-5];其三,神经元中作为天然抗氧化系统主要成员的谷胱甘肽含量较低^[6],使脑组织抗氧化能力较差,而且血脑屏障的存在,使氧自由基不能及时扩散到血液中进行有效的清除^[7],同时脑内的抗氧化系统也不能得到有效的补充。此外,不能忽略的是随着年龄的增长,老化本身就意味着脑组织的形态和生理功能的改变,如谷胱甘肽的浓度下降^[8],氧化应激水平的增加^[9],线粒体功能的减退^[10]等,所有这些特点,都使得脑组织更容易受到自由基的攻击,对氧化应激更为敏感。

AD的病理特征包括,神经元死亡和突触的丢失,细胞外 β -淀粉样蛋白(amyloid- β peptide, A β)聚集形成老年斑和细胞内过度磷酸化的tau蛋白聚集形成神经纤维缠结(neurofibrillary tangles, NFTs)。ROS可能参与了老年斑、NFTs、神经元死亡这三种特征性的病理损害^[11]。A β 肽的碳端含有蛋氨酸残基,促

进氧化反应和过氧化氢物的形成,而氧化产物一旦形成又能促进可溶性的A β 形成不溶性A β ,导致老年斑的形成^[12]。很早就有研究者证明硝基化的蛋白质与AD细胞内的损伤过程密切相关,这就意味着组成NFTs的细胞骨架成分的一种异常的氧化修饰。而这种异常的氧化修饰很可能干扰了蛋白质的三级结构,从而使其失去功能,这可能是细胞骨架成分转化为NFTs键步骤。近年来的研究表明NFTs形成的部位存在着蛋白质氧化产物、羰基和脂质过氧化物的增加^[13]。Nicolas等^[14]在AD患者的脑内,特别是NFTs处发现了大量的氧化应激标志物,如脂质的氧化应激标志物丙二醛(malonaldehyde, MDA)、4-羟基壬烯酸(4-hydroxynonenal, HNE),DNA的氧化应激标志物8-羟基脱氧鸟苷(8-hydroxy deoxyguanosine acide, 8-OHdG),RNA的氧化应激标志物8-羟基鸟苷(8-hydroxy guanylic acide, 8-OHG)。与对照组相比,AD患者中核酸氧化损伤标志8-OHG含量的变化与神经元大小呈相反的关系且神经元大小与AD所持续的时间呈负相关^[15],表明神经元大小与神经元的氧化损伤与AD的发展进程有关。在AD的发展过程中神经元大小显著降低,在大脑内氧化应激逐渐积累使神经元内结构发生变化,从而造成神经元萎缩及死亡^[16]。

此外,在氧化应激当中不能忽略的一个因素是线粒体功能的损害。线粒体作为细胞氧化呼吸的场所,也是ROS的主要来源,其功能的缺陷对AD发展的影响产生重要影响,主要表现在两个方面:具有破坏性的自由基产生增多和产能的减少。A β 和淀粉样前体蛋白(amyloid precursor protein, APP)不仅与AD的发展相关,还和维持线粒体稳态有关^[17]。A β PP存在于线粒体的输入通道^[18],能够抑制线粒体的输入,损害线粒体的能量代谢,导致线粒体的功能异常。氧化应激能够促进A β 的生成,和蛋白tau的磷酸化^[19],产生的A β 和高度磷酸化的蛋白tau能够直接损伤线粒体,并且两者具有协同作用^[20]。用定量形态学的检测方法检测不同类型线粒体(正常、部分受损、完全受损)的比例,研究发现与对照组比较,AD患者的大脑中正常线粒体的比例明显降低,完全受损的线粒体的比例明显增加^[21]。还有研究表明线粒体功能障碍的区域与AD患者脑部功能受损的区域分布式一致的,这表明A β 与线粒体的功能障碍是相关的^[22]。

自1907年首例AD患者确诊以来,我们对AD的了解明显增加,综上所述,年龄、环境、基因等各种因素导致患者的氧化应激水平增加,抗氧化系统的能力下降,ROS增加,诱发蛋白质、脂质、DNA、RNA的氧化,使得老年斑、NFTs形成,线粒体功能障碍,而老年斑、NFTs、线粒体功能的障碍又进一步加重氧化应激,如此形成一个恶性的循环,使得疾病恶化。然而,AD的确切病因和发病机制还有待进一步的研究。

二、抗氧化剂在AD中的应用

机体具备各种抗氧化机制抑制ROS的细胞毒性作用,基本可以分为细胞内维持氧化还原平衡的抗氧化体系包括三类物质,一类是抗氧化酶如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶、谷胱甘肽过氧化物酶等,第二类为小分子物质如维生素C、尿酸等,第三类为目前日益受到重视的巯基还原缓冲体系,主要包括谷

胱甘肽(GSH)、硫氧还蛋白及谷胱甘肽硫氧还蛋白等,它们对清除过多的活性氧,尤其是维持蛋白质的还原状态至关重要^[23],能使自由基的产生和清除处于平衡。抗氧化剂能够直接清除ROS和金属离子等氧化剂,或者通过干预氧化反应链,或者激活细胞自身的抗氧化防御机制来发挥抗氧化作用^[24]。考虑到氧化应激在AD发病机制中的作用,应用抗氧化物预防和治疗AD,成为一种很有前景的预防和治疗策略。下面我将介绍几种目前常见的抗氧化剂,包括硒,维生素C、E,辅酶Q10。

1. 硒: 硒是人体重要的微量元素,是硒蛋白的组成成分。硒在人体中主要通过硒蛋白发挥抗氧化作用^[25],如硒蛋白P、谷胱甘肽过氧化物酶(Glutathione peroxidase, GPx),硫氧还蛋白还原酶等。硒蛋白都含有一个称为硒代半胱氨酸的氧化还原中心,可保护细胞免受ROS损伤。缺硒的直接后果是各种硒蛋白的表达降低,机体的抗氧化能力下降,反之补充硒则能够增加硒蛋白的表达。用硒代蛋氨酸预处理大鼠海马区神经元后再用铁/过氧化氢或A β 处理细胞,发现硒能够通过诱导产生GPx活性而增大细胞存活率^[26]。此外,硒蛋白能够通过金属离子配位结合的方式发挥抗氧化作用^[27]。硒除了通过硒蛋白直接发挥抗氧化作用以外,还可以影响A β 的产生^[28],间接发挥抗氧化作用。用亚硒酸钠处理的神经细胞,能阻止HNE引起的 β -分泌酶mRNA和蛋白质水平升高,显著降低HNE诱导产生的 β -分泌酶和 γ -分泌酶活性,减少A β 以及ROS的产生^[29]。补充有机硒的转基因动物实验与上述亚硒酸钠处理的神经细胞实验具有一致结论。喂食Sel-Plex的APP/PS1小鼠,其A β 斑块沉淀、DNA和RNA氧化水平均显著降低,说明有机硒能减少A β 沉积和核酸氧化^[30]。

对年龄60~89岁的AD患者和正常人的血浆、红细胞和指甲中的硒进行测量,发现AD患者硒水平显著低于正常对照组^[31]。然而各种临床研究结果相互矛盾。Ceballos-Picot等^[32]的研究却发现AD患者的硒水平比正常人高。

2. 维生素C和E: 维生素E是最主要的膜结合脂溶性抗氧化剂,能够保护膜膜的完整性。维生素C是重要的水溶性抗氧化剂,具有很强的抗脂质氧化作用,能够抑制低密度脂蛋白的氧化^[33]。有关啮齿类动物的实验研究表明,维生素E能够降低A β 的毒性,提高认知功能^[34]。在2004年,Sung等^[35]有关AD小鼠模型的研究发现,在AD病理变化形成之前,增加维生素E的摄入能够抑制脂质过氧化,有效降低A β 的水平,减少老年斑的形成,在老年斑形成之后则不能。Nakashima等^[36]研究表明 α -生育酚能够抑制tau的过度表达,减少金属羰基化合物和8-OHdG的生成。随后,Dias-Santagata等^[37]也发现 α -生育酚能够明显抑制tau蛋白诱导的神经毒性。这也意味着维生素E的潜在治疗能力。维生素C是血液和血浆中发挥抗自由基的作用重要抗氧化剂。Bagi等^[38]研究表明长期摄入维生素C能够降低体内前列腺素和氧化应激的水平,增强NO的生物利用率。

一项长达15年的随访研究表明,增加AD患者维生素E的摄入量比不摄入者的寿命更加长,且没有明显的副作用^[39],但是临床上有关饮食摄入的维生素C和E与痴呆之间的关系还没有达成一致意见。Morris等^[40]和Devore等^[41]分别随访了2年和

9.5 年发现, 增加维生素 E 的摄入, 但不增加维生素 C 的摄入能够减少患痴呆的风险。而 Luchsinger 等^[41]为期 4 年的随访发现补充维生素 E 和维生素 C 与 AD 的发病风险没有关系。通过横断面研究发现增加维生素的摄入并不影响血浆中 A β 的水平^[42]。

增加维生素 C 或者 E 的摄取能否预防或者治疗 AD 目前还没有定论, 然而, 日常生活中摄入富含抗氧化剂的食物是应该被考虑, 因为他们含有重要的物质和植物化学成分, 具有潜在的有利作用^[43]。此外, 因为合成的维生素 E 只是八种维生素 E 中的一种, 而饮食来源的维生素含有维生素的各个亚型, 所以饮食来源的维生素 E 在预防 AD 方面优于补充物^[44]。

3. 辅酶 Q10: 辅酶 Q10 是电子传递链的重要辅助因子, 将来自复合物 I 和 II 的电子传递给复合物 III。辅酶 Q10 能够阻断细胞的凋亡, 也是线粒体解偶联蛋白的辅助因子^[45], 是一种强有力的抗氧化物。它能够在氧化应激过程中保护线粒体膜电位, 减少线粒体 ROS 的产生^[46]。有研究报道辅酶 Q10 能够抵制由 A β 诱导的线粒体的改变^[47], 保护离子诱导的胆碱能神经元的凋亡^[48]。它还能够通过抑制线粒体通透性转换孔的开放来抑制 A β 的细胞毒性^[49], 阻断细胞的凋亡^[45]。此外, Yang 等^[50]的研究表明辅酶 Q10 能够减少 A β 的产生和沉积。同时, 补充辅酶 Q10 能够减少脂质氧化应激产物 MDA 的水平, 提高超氧化物歧化酶的活性^[39]。尽管辅酶 Q10 有这么多的抗氧化保护功能, 但是辅酶 Q10 作为治疗方案有两大限制: 其一, 辅酶 Q10 发挥功能需要完整的电子传递链, 然而, 在 AD 患者中, 线粒体传递链是不完整的; 其二, 有关啮齿动物的研究表明, 增加辅酶 Q10 的口服剂量, 大脑中辅酶 Q10 的含量并不能增加^[51], 说明辅酶 Q10 不能通过血脑屏障。因此, 辅酶 Q10 的衍生物用于 AD 的临床治疗需要克服这两大障碍。

目前有关辅酶 Q10 对于 AD 影响的数据主要来自体外和动物实验, 临床试验较少, 仅有的一项有关辅酶 Q10 的临床试验结果表明, 辅酶 Q10 对于脑脊液中 A β 和 tau 蛋白的产生并无影响^[52], 而另一种水溶性的辅酶 Q10 变体艾地苯醌已经被较广泛地用于临床试验, 因为它能够保护细胞膜, 储存三磷酸苷, 刺激神经生长因子^[53], 抑制 A β 的毒性^[54]。一项持续 2 年, 涉及 450 名轻到中度的 AD 患者的随机双盲实验研究表明, 服用艾地苯醌 (90 mg 和 120 mg 一天 3 次) 的试验组较安慰剂组认知功能的评分明显增加, 且 120 mg 的评分比 90 mg 的结果好^[55]。另一项持续 6 个月的, 300 例轻到中度的 AD 患者参与的, 随机双盲对照试验表明, 服用 1 天 3 次每次 30 mg 的试验组与安慰剂组试验结果没有差别, 仅 90 mg 的有差别^[56]。然而, 并不是所有结果都有益。一项 536 例 AD 患者参与的临床试验中, 实验组与安慰剂组的结果无统计学差异^[57]。

氧化应激在 AD 的发生发展过程中发挥着重要作用, ROS 在细胞内聚集能够损伤细胞, 加速疾病的发展, 因此, 从理论上讲抗氧化剂能够预防并且阻断疾病的发展。但是, 除了考虑治疗的策略外, 在抗氧化剂的应用过程中还有很多需要考虑的因素, 如生物利用度, 药代动力学, 应用的时间、剂量, 血脑屏障等。此外, 人体的抗氧化机制是一个很复杂的系统, 抗氧化物质之间形成彼此联系形成一个复杂的网络, 仅补充单一的一种抗氧化剂作用也许并不明显。目前很多获益的结果都来自

于细胞培养和动物实验的结果, 人类临床试验结果成功的比较少。因此, 抗氧化剂用于临床 AD 的治疗还需要更多的探索。

参 考 文 献

- [1] Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 2005, 366: 2112-2117.
- [2] Sultana R, Perluigi M, Butterfield DA. Oxidatively modified proteins in Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment and animal models of AD: role of A β in pathogenesis. *Acta Neuropathol*, 2009, 118: 131-150.
- [3] Zhu X, Raina AK, Lee HG, et al. Oxidative stress signalling in Alzheimer's disease. *Brain Res*, 2004, 1000: 32-39.
- [4] Mariani E, Polidori MC, Cherubini A, et al. Oxidative stress in brain aging, neurodegenerative and vascular diseases: an overview. *Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2005, 827: 65-75.
- [5] Pratico D. Evidence of oxidative stress in Alzheimer's disease brain and antioxidant therapy: lights and shadows. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147: 70-78.
- [6] 赵丽, 赵朝阳. 自由基损伤与 AD. 国外医学: 老年医学分册, 2001, 22: 272-275.
- [7] Emerit J, Edeas M, Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58: 39-46.
- [8] Donahue AN, Aschner M, Lash LH, et al. Growth hormone administration to aged animals reduces disulfide glutathione levels in hippocampus. *Mechanisms of Ageing and Development*, 2006, 127: 57-63.
- [9] Markesbery WR, Lovell MA. Four-hydroxynonenal, a product of lipid peroxidation, is increased in the brain in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 1998, 19: 33-36.
- [10] Cassarino DS, Bennett JP. An evaluation of the role of mitochondria in neurodegenerative diseases: mitochondrial mutations and oxidative pathology, protective nuclear responses, and cell death in neurodegeneration. *Brain Res. Brain Res*, 1999, 29: 1-25.
- [11] 叶静, 翟红珍. 氧化应激与阿尔茨海默病. 中国临床康复, 2005, 33: 117-119.
- [12] Schoneich C, Pogocki D, Hug GL, et al. Free radical reactions of methionine in peptides: mechanisms relevant to beta-amyloid oxidation and Alzheimer's disease. *Am Chem Soc*, 2003, 125: 13700-13713.
- [13] Polidori MC. Oxidative stress and risk factors for Alzheimer's Disease: clues to prevention and therapy. *Alzheimer's Disease*, 2004, 2: 185-191.
- [14] Nicolas G. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 8780-8785.
- [15] Gemma C, Paula IM, Akihiko N. Indices of Metabolic Dysfunction and Oxidative Stress. *Neurochem Res*, 2007, 32: 717-722.
- [16] Castellani RJ, Lee HG, Zhu X, et al. Neuropathology of Alzheimer disease: pathognomonic but not pathogenic. *Acta Neuropathol(Berl)*, 2006, 111: 503-509.
- [17] Manczak MT, Anekonda S, Henson E, et al. Mitochondria are a direct site of A β accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression. *Human Molecular Genetics*, 2006, 15: 1437-1449.
- [18] Reddy PH, McWeeney S, Park BS, et al. Gene expression profiles of transcripts in amyloid precursor protein transgenic mice: up-regulation of mitochondrial metabolism and apoptotic genes is an early cellular change in Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 2004, 13: 1225-1240.
- [19] Lovell MA, Xiong S, Xie C, et al. Induction of hyperphosphorylated tau in primary rat cortical neuron cultures mediated by oxidative stress and glycogen synthase kinase-3. *Alzheimer's Dis*, 2004, 6: 659-671. discussion 673-681.

- [20] Eckert A, Schulz KL, Rhein V, et al. Convergence of amyloid-beta and tau pathologies on mitochondria *in vivo*. *Mol Neurobiol*, 2010, 41: 107-114.
- [21] Beal MF. Mitochondria, free radicals, and neurodegeneration. *Current Opinion in Neurobiology*, 1996, 6: 661-666.
- [22] Pavlov PF, Petersen CH, Glaser E, et al. Mitochondrial accumulation of APP and Abeta: Significance for Alzheimer disease pathogenesis. *Cell Mol Med*, 2009, 13: 4137-4145.
- [23] 景亚武, 易静, 高飞, 等. 活性氧: 从毒性分子到信号分子. *细胞生物学杂志*, 2003, 25: 197-202.
- [24] Castro L, Freeman BA. Reactive oxygen species in human health and disease. *Nutrition*, 2001, 17: 163-165.
- [25] Liu Q, Luo GM, Mu Y. Eds: Selenoproteins and mimics. Hangzhou: Springer-Zhejiang University Press, 2011: 330-330.
- [26] Xiong S, Markesbery WR, Shao C, et al. Seleno-L-methionine protects against β -amyloid and iron/hydrogen peroxide-mediated neuron death. *Antioxid Redox Signal*, 2007, 9: 457-467.
- [27] Battin EE, Brumaghim JL. Antioxidant activity of sulfur and selenium: a review of reactive oxygen species scavenging, glutathione peroxidase, and metal-binding antioxidant mechanisms. *Cell Biochem Biophys*, 2009, 55: 1-23.
- [28] Loeff M, Schrauzer GN, Walach H. Selenium and Alzheimer's disease: a systematic review. *Alzheimers Dis*, 2011, 26: 81-104.
- [29] Gwon AR, Park JS, Park JH, et al. Selenium attenuates A β production and A β -induced neuronal death. *Neurosci Lett*, 2010, 469: 391-395.
- [30] Lovell MA, Xiong S, Lyubartseva G, et al. Organoselenium (Sel-Plex diet) decreases amyloid burden and RNA and DNA oxidative damage in APP/PS1 mice. *Free Radic Biol Med*, 2009, 46: 1527-1533.
- [31] Cardoso BR, Ong TP, Jacob-Filho W, et al. Nutritional status of selenium in Alzheimer's disease patients. *Br J Nutr*, 2010, 103: 803-806.
- [32] Ceballos-Picot I, Merad-Boudia M, Nicole A, et al. Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer's type - place of the extracellular glutathione peroxidase. *Free Radic Biol Med*, 1996, 20: 579-587.
- [33] Machlin LJ, Bendich A. Free radical tissue damage, protective role of antioxidant nutrients. *FASEB J*, 1987, 1: 441-445.
- [34] Devore EE, Grodstein FF, van Rooij JA, et al. Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Archives of Neurology*, 2010, 67: 819-825.
- [35] Sung S, Yao Y, Uryu K, et al. Early vitamin E supplementation in young but not aged mice reduces Abeta levels and amyloid deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *The FASEB Journal*, 2004, 18: 323-325.
- [36] Nakashima H, Ishihara T, Yokota O, et al. Effects of α -tocopherol on an animal model of tauopathies. *Free Radical Biology and Medicine*, 2004, 37: 176-186.
- [37] Dias-Santagata D, Fulga TA, Duttaroy A, et al. Oxidative stress mediates tau-induced neurodegeneration in *Drosophila*. *Journal of Clinical Investigation*, 2007, 117: 236-245.
- [38] Bagi Z, Cseko C, Tóth E, et al. Oxidative stress-induced dysregulation of arteriolar wall shear stress and blood pressure in hyperhomocysteinemia is prevented by chronic vitamin C treatment. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2003, 285: H2277-2283.
- [39] Pavlik VN, Doody RS, Rountree SD, et al. Vitamin E use is associated with improved survival in an Alzheimer's disease cohort. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2009, 28: 536-540.
- [40] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer in a biracial community study. *JAMA*, 2002, 287: 3232-3237.
- [41] Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2004, 3: 579-587.
- [42] Gu Y, Schupf N, Cosentino SA, et al. Nutrient intake and plasma β -amyloid. *Neurology*, 2012, 78: 1832-1840.
- [43] Donini LM, De Felice MR, Cannella C. Nutritional status determinants and cognition in the elderly. *Arc Gerontol Geriatr*, 2007, 44 Suppl 1: 143-153.
- [44] Gray SL, Anderson ML, Crane PK, et al. Antioxidant vitamin supplement use and risk of dementia or Alzheimer's disease in older adults. *Am Geriatr Soc*, 2008, 56: 291-295.
- [45] Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative damage in Alzheimer's and Parkinson's diseases and coenzyme Q10 as a potential treatment. *Bioenerg Biomembr*, 2004, 36: 381-386.
- [46] Somayajulu M, McCarthy S, Hung M, et al. Role of mitochondria in neuronal cell death induced by oxidative stress; neuroprotection by Coenzyme Q10. *Neurobiol Dis*, 2005, 18: 618-627.
- [47] Moreira PI, Santos MS, Sena C, et al. CoQ10 therapy attenuates amyloid beta-peptide toxicity in brain mitochondria isolated from aged diabetic rats. *Exp Neurol*, 2005, 196: 112-119.
- [48] Kooncumchoo P, Sharma S, Porter J, et al. Coenzyme Q(10) provides neuroprotection in iron-induced apoptosis in dopaminergic neurons. *Mol Neurosci*, 2006, 28: 125-141.
- [49] Li G, Zou LY, Cao CM, et al. Coenzyme Q10 protects SHSY5Y neuronal cells from beta amyloid toxicity and oxygen-glucose deprivation by inhibiting the opening of the mitochondrial permeability transition pore. *Biofactors*, 2005, 25: 97-107.
- [50] Yang X, Yang Y, Li G, et al. Coenzyme Q10 attenuates beta-amyloid pathology in the aged transgenic mice with Alzheimer presenilin 1 mutation. *Mol Neurosci*, 2008, 34: 165-171.
- [51] Wadsworth TL, Bishop JA, Pappu AS, et al. Evaluation of coenzyme Q as an antioxidant strategy for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dis*, 2008, 14: 225-234.
- [52] Galasko DR, Peskind E, Clark CM, et al. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch neurol*, 2012, 69: 836-841.
- [53] Idebenone. *Altern Med Rev*, 2001, 6: 83-86.
- [54] Pereira C, Santos MS, Oliveira C. Involvement of oxidative stress on the impairment of energy metabolism induced by Abeta peptides on PC12 cells: protection by antioxidants. *Neurobiol Dis*, 1999, 6: 209-219.
- [55] 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. *Neural Transm Suppl*, 1998, 54: 301-310.
- [56] Weyer G, Babej-Dölle RM, Hadler D, et al. A controlled study of 2 doses of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease. *Neuropsychobiology*, 1997, 36: 73-82.
- [57] Thal LJ, Grundman M, Berg J, et al. Idebenone treatment fails to slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neurology*, 2003, 61: 1498-1502.

(收稿日期: 2013-11-05)

(本文编辑: 戚红丹)