

改善细胞代谢的营养素

辅酶 Q10 及其临床应用

辅酶 Q₁₀ (CO Q₁₀) 是生物氧化的递氢体, 是能量产生、代谢和贮存的重要辅酶, 故 CO Q₁₀ 被称为生物原动力^[1], 在欧美也称之为维生素 Q₁₀, 它是人不可或缺的营养素之一。CO Q₁₀ 源于机体是机体的活性成分, 毒副作用低, 故除以药物应用于心内科等疾病以外, 尚应大力开发以辅酶 Q₁₀ 为主要成分的保健食品, 长期服食, 以食疗代替药疗能更有利于发挥其防病治病、防老抗衰的作用。同时测定人体各组织器官和血浆中 CO Q₁₀ 含量, 具一定临床意义, 目前技术条件已成熟也应在国内推广之。



1、辅酶 Q10 概述

辅酶 Q₁₀ (CO Q₁₀) 从 1957 年发现至今已近 50 年了, 但用于治病和保健仅是 20 年的事。由于其功效广泛, 在许多病症中都有不同程度的应用。2002 版的《营养保健食品》中将 CO Q₁₀ 列为 33 种常病症的人必需营养素之一。2000 版中国药典按辅酶类首次收载 CO Q₁₀ 原料及其制剂, 其结构确定为 2-(3,7,11,15,19,23,27,31,35,39-癸甲基)-5,6-二甲氧基-3-甲基-P-苯醌。其分子式为 C₅₉H₉₀O₄, 分子量为 863.36, 系黄色或橙黄色结晶性粉末^[2]。

中国药典收载了针剂、片剂、硬胶囊三种制剂, 针剂是最早应用的剂型。由于不便长期应用,

多用口服剂型, 口服 60% 以原型从粪便排出, 其余经淋巴吸收。主要分布于肝脏、肾上腺、心脏与脑组织, 在细胞内则集中于线粒体^[3]。口服 CO Q₁₀ 的血浆清除率较低, 半衰期为 (33.9 ± 5.32)h。外源 CO Q₁₀ 并不能改变内源 CO Q₁₀ 的水平^[4], 因此可进行补充和临床使用。

在欧美日本普遍应用的是 CO Q₁₀ 软胶囊, 日本每年有 1200 万人长期服用 CO Q₁₀, 在那里 CO Q₁₀ 像 VitC 一样家喻户晓。在中国 CO Q₁₀ 按药品管理仅在医院用于心内科等病人, 受限很大, 据国情把 CO Q₁₀ 开发成保健食品长期使用意义很大。可参考欧美日本^[5]把 CO Q₁₀ 作为营养素和食品添加剂的做法, 也开发成保健食品。

CO Q₁₀ 用途广泛源于它是细胞线粒体内呼吸链的递氢体重要成员和中间环节, 能促进 ATP 生成, 是能量代谢的激活剂, 是脂质抗氧化剂, 自由基清除剂和膜稳定剂, 是营养细胞和改善细胞代谢的赋活剂^[5,6]。当能代障碍、能供不足时可考虑用 CO Q₁₀ 缓解, 由于心脑血管组织对缺血缺氧等能量代谢障碍十分敏感, 故常用于心脑血管内科。

CO Q₁₀ 对心肌的保护作用主要是保护酶系统、激活了酶系统, CO Q₁₀ 可激活一系列酶^[7], 使组织保持和恢复了原来应有的功能。故 CO Q₁₀ 可以拮抗阿霉素, 环磷酰胺, 氯丙嗪等对心肌有损害。

对细胞的保护作用还体现在保护线粒体结构完整以维持生物氧化正常进行。膜稳定防止膜脂质过氧化、阻止钙内流、钙超载堆积、细胞变性变构坏死。

CO Q₁₀ 缺乏方面, 正常人血浆和各组织中 CO Q₁₀ 的量有个正常值 (约 1mg·L⁻¹), 以营养细胞维持代谢所需, 若低于这个正常值, 常发生许多病症。人随着衰老, CO Q₁₀ 的量不断减少。随着某些疾病的发生, CO Q₁₀ 的量也在不断减少。CO Q₁₀ 是人体状态的指示剂, 人体需要 CO Q₁₀ 与需要六大营养物质一样重要, 人体缺乏 CO Q₁₀ 也是不能生存的。人体 CO Q₁₀ 水平下降健康状况必然下降, 例如下降达到 25% 时, 许多疾病就会发生, 特别是心脑血管疾病与免疫功能有关的疾病以及癌症更易产生; 而且更可怕的 CO Q₁₀ 含量下降超过 75% 生命将终止^[8]。日本人进

行了大量测试, 从尸检、活检和大量普查的大量数据说明, 心脑血管疾病的人, 化疗患者、艾滋病、肝炎、癌症患者, 以及年老体弱血压偏高的人, 血浆中和相关组织中的均低于健康人, 由此可见 CO Q₁₀ 于人体中达到正常数值是十分重要的。所以对低于正常值的人及时补充外源性的 CO Q₁₀, 对诊断、治疗和预防某些疾病意义是重大的, 同时参照高效液相色谱法进行测定^[9], 确定临床 CO Q₁₀ 正常值, 将会受到普遍的关注, 在我国不久会开展起来的。CO Q₁₀ 具有预防、治疗和辅助治疗兼有的作用, 对于慢性缓解期比用于急性期效果好, 长期服用效果更好。起效慢说明 CO Q₁₀ 发挥疗效要有一个过程, 体内吸收达到一定水平进入膜内线粒体内更需要一定的过程, 因此对许多慢性病, 以食疗方式长期应用不失为一个好办法。若改造其侧链和某些官能团制成一种很快透膜的新型制剂, CO Q₁₀ 也可用于急性病和疑难病症如癌症和艾滋病的治疗。

CO Q₁₀ 大记事

1957 年由美国科学家法雷德利克教授及他的小组从牛心线粒体中提取出一种新的物质辅酶 Q₁₀。

1958 年美国著名的墨克制药公司高级研究员卡鲁福·鲁卡斯博士精确描绘出了辅酶 Q₁₀ 分子结构; 1986 年获得美国化学学会授予最高荣誉奖, 并被称为辅酶 Q₁₀ 研究之父;

1961 年英国著名的爱丁堡大学生化学家彼得·米切尔博士在他的生物系统能量转移过程中发现辅酶 Q₁₀ 通过化学渗透 (理论) 能够解释生物能转换, 成功发现 CO Q₁₀ 在人体细胞层产生能量的工作机理。因此重大的发现获得 1978 年诺贝尔化学 (医学) 奖;

1970 年日本的科学家发明了一种新技术, 可生产大量 CO Q₁₀ 并大大降低生产成本, 这个突破的关键就是从烟草中提取 CO Q₁₀ 叫半合成法;

1977 年日本发明另一种方法, 从微生物发酵及提取中成产 CO Q₁₀。这种技术既省成本, 又可重复的不断生产过程;

1980 年 CO Q₁₀ 被美国 FDA 接受为治疗心脑血管药物;

1984 年 CO Q₁₀ 被美国 FDA 接受为治疗癌症药物;

1985 年 CO Q₁₀ 被日本国家药管局列入治疗心血管药物;

1989 年 CO Q₁₀ 被中国卫生部列入临床应用;

2000 年辅酶 Q₁₀ 被国家药典委员会编入中国药典, 第 2 部;

2002 年出版的《营养保健食品》中将辅酶 Q₁₀ 列为 33 种常见病症的人必需营养素之一;

2004 年美国 POTA 生命科技有限公司 Lupus 研究所采用植物化学方法, 成功研制出“神奇营养品”Coenzyme Q10 新技术;

2006 年深圳博科雅生物科技有限公司的科技人员结合亚洲人的健康特点, 在 Lupus 研究所的技术配合下, 开发成功了生命缘软胶囊新产品。

2、临床应用

2.1 抗心律失常的作用 CO Q₁₀ 具有改变心肌细胞传导的电生理效应, 常称为动作电位间期延长剂, 主要通过:

2.1.1 对动作电位间期 (APD) 和有效不应期 () 的影响, 通过改变 APD/ERP 来达到免除部分心律失常, 动物实验表明, 灌流离体鼠心室肌时, 若向灌流液中加入 CO Q₁₀ 时, APD 会延长。与 III 类抗心律失常药物相似, 但起效慢, 副作用极小, 不会产生一般抗心律失常药物的致心律失常和加重心律失常的副作用^[10]。

2.1.2 相对提高造成室性心律失常阈值, 解除部分心律失常, 长期用药可避免急性发作, 其机制可能是: 1. CO Q₁₀ 促进 ATP 生成, 使钙通道膜蛋白磷酸化, 造成 APD 延长, 阻断折返形成。2. 心肌代谢的改善、消除了因缺血所产生的异位兴奋, CO Q₁₀ 对冠心病、风心病和病毒性心肌所致的心房早、室早和阵发性房颤均有效, 但房性早搏不如室性早搏效果好。对房颤和室上性心动过速亦有一定疗效, 在心电图上往往可见到 Q-T 间期延长而呈现抗心律失常作用^[10,12]。

2.2 CO Q₁₀ 可以缓解缺血心肌再灌注造成损伤 缺血心肌再灌注产生大量氧自由基、羟自由基和过氧氢等细胞毒物质, 使膜蛋白失活变性变构, 外钙内流造成细胞内钙超载, ATP、CP 合成受阻, 出现氧反常和钙反常现象, 最终导致细胞的损伤和坏死^[11]。CO Q₁₀ 是一种抗氧化剂和自由基清除剂, 能稳定细胞膜, 保护线粒体结构完整、降氧耗, 减少水肿、防止膜破裂、线粒体溶解和心肌纤维破坏; 并能防止 ATP 再合成所需物质的耗竭。在临床上对缺血性、梗死性心脑血管疾病的治疗具一定价值。

2.3 改善冠心病、心绞痛、心梗症状 CO Q₁₀ 对缺血心肌的保护作用是使缺血缺氧心肌 CO Q₁₀ 含量的降低得以补充, 并提高 ATP 和磷酸肌酸的水平, 使心肌的机械功能得以改善。其效应与正性肌力药物洋地黄相似, 只是起效慢些

和稍小。电镜观察发现, CO Q₁₀ 能保持缺血心肌细胞线粒体的形态结构, 同时能使实验性心肌梗范围缩小^[10]故可用于缺血性心脏病, 据报道^[15]稳定型心绞痛患者在口服 CO Q₁₀ 20mg·d⁻¹, 疗程 1~8 周, 大部分患者胸部压迫感、气短和心悸等症得到改善, 心绞痛发作次数减少运动负荷心电图比安静时心电图的改善率更高些, 对左心功能低下的病例疗效显著^[10]。72 名冠心病患者中, 平均有效率 62%, 且不会发生传统抗心绞痛药物 (硝酸酯类, β-阻滞剂及钙拮抗剂) 对心率和血压的影响^[12,15]。

2.4 治疗充血性心衰 充血性心衰时, 心肌细胞线粒体的能量代谢发生障碍, ATP 不足, 尸检发现心肌 CO Q₁₀ 含量往往减少。CO Q₁₀ 能改善心肌能量代谢, 提高心肌的机械力, 产生正性肌力作用, 与洋地黄合用可减毒增效产生协同作用, 使心输出量上升, 抑制醛固酮的生成和分泌, 并减少了钠水潴留, 使外周阻力下降、降低有效的心容量, 并使原发性高血压下降, 用 CO Q₁₀ 治疗 438 例充血性心衰患者有效率为 41.4%。CO Q₁₀ 对心输出量显著低下的患者, 如慢性瓣膜病及冠心病等所引起的心衰及老年性心衰疗效亦较好^[10]。

2.5 辅酶 Q₁₀ 和常规疗法治疗心脏病可明显提高病人的存活率 Langsjoen 等^[13]报道的以平均射血分数低和充血性心衰为特征的心肌病人, 137 例患者与 182 例患者作对照, 前者在常规药物疗法 (强心利尿、血管扩张剂) 中加服 CO Q₁₀, 每天 100mg; 后者不加服 CO Q₁₀。在 36 个月时统计, 加 CO Q₁₀ 的存活率为 75%, 不加的只有 25%, 差异显著^[13,15]。文章认为 CO Q₁₀ 对心脏病引起的充血性心衰疗效明显, 生存率和生命质量均有提高, CO Q₁₀ 对 CHF 疗效是由于改善了心肌能量产生, 增加了生物原动力。生存率的提高及病人生命质量的改善说明了在病因学上心功能不全的重要原因之一是心肌 CO Q₁₀ 缺乏^[13]。对克山

病有疗效和预防瓣膜替换术后心脏的低输出量的疗效也有相关的报道^[14]。

2.6 拮抗阿霉素对心肌的毒性 据报道, CO Q₁₀ 能拮抗阿霉素所造成的心肌细胞毒作用, 体内体外均已得到了证实, 可使因阿霉素所造成的尿素氮及肌酐升高降至正常水平, 也引起的心肌细胞的 ATP 含量减少, 增加心脏机械功能防心衰的发生。由于阿霉素破坏了心肌细胞的酶系统并引起的不足, 用 CO Q₁₀ 补充起到了保护心肌细胞酶系统的作用, 并可清除阿霉素产生的自由基, 减少自由基和脂质过氧化物所造成的心肌细胞损伤。

临床上应用 CO Q₁₀ 拮抗阿霉素毒性的用药第一方案是先服用 CO Q₁₀ 4 周后再用阿霉素, 第二方案同时用, 第三方案后用, 以第一方案为最佳。由于预先使用了 CO Q₁₀ 使病人有了接受更大剂量治疗的可能性, 提高抗癌疗效并延长了存活时间。

除拮抗阿霉素毒性外, 尚有对安定药甲硫达嗪, 氯丙嗪等引起的 ST-T 变化及窦性心动过速引起的心电图异常的消除和防止作用的报道, 纠正 β-阻滞剂普萘洛尔的负性肌力作用的报道^[10]。

在其它疾病报道的如: ① CO Q₁₀ 在抗衰老中用做中老年保健品, 适用于年老体弱, 血压偏高的人群。而且它可改善循环状态, 使心输出量提高, 有 SOD 样作用, 防氧化抗衰老。通过补充 CO Q₁₀ 可达到增强体力提高生命质量的作用。② 用做运动员保健品, 抗疲劳, 提高免疫功能, 常与维生素类同时服用。③ 线粒体脑病, 改善脑水肿, 线粒体肌病, 使肌萎缩病人 CPK 值降低^[14,17]。④ 心肌炎防治, 应用于小儿病毒性心肌炎^[12,19]。⑤ 慢性病毒性肝炎, 对降 GTP 有一定效果^[12,14]。⑥ 尚可用于脑血管意外、糖尿病、和美容护肤^[10,16], 以及是 33 余种病症必需的营养素之一^[1]。