

乙酰左旋肉碱抗氧化功能及机制的研究进展

薛思明, 张丽娇* (长春师范大学生命科学学院, 长春 130000)

摘要: 氧化应激是造成诸多神经退行性疾病的主要原因之一, 它会导致线粒体功能异常, 抗氧化酶活性降低, 加速细胞的衰老和凋亡。乙酰左旋肉碱(acetyl L-carnitine, ALC)作为天然的抗氧化剂, 已被证实与线粒体的能量代谢有关, 可以通过清除过量自由基, 提升抗氧化酶活性, 维持线粒体功能正常运转, 提供能量等方式来抑制氧化应激状态, 并且通过调控氧化应激相关蛋白以及 Keap-Nrf2/ARE、Wnt/ β -catenin 信号通路来保护机体。在临床应用上已被用来研究治疗帕金森病、阿尔茨海默病、糖尿病等疾病。本文对 ALC 在抗氧化方面的最新研究进展进行综述。

关键词: 氧化应激; 乙酰左旋肉碱; 抗氧化功能; 抗氧化机制; 信号通路; 临床治疗

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2022)24-3326-07

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2022.24.023

引用本文: 薛思明, 张丽娇. 乙酰左旋肉碱抗氧化功能及机制的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2022, 39(24): 3326-3332.

Research Progress on Antioxidant Function and Mechanism of Acetyl L-carnitine

XUE Siming, ZHANG Lijiao* (College of Life Sciences, Changchun Normal University, Changchun 130000, China)

ABSTRACT: Oxidative stress is one of the main causes of many neurodegenerative diseases, which can lead to abnormal mitochondrial function, decrease the activity of antioxidant enzymes, and accelerate cell senescence and apoptosis. As a natural antioxidant, acetyl L-carnitine(ALC) has been proved to be related to the energy metabolism of mitochondria. It can inhibit the state of oxidative stress by scavenging excessive free radicals, increasing the activity of antioxidant enzymes, maintaining the normal operation of mitochondria and providing energy. And protect the body by regulating oxidative stress-related proteins and Keap-Nrf2/ARE, Wnt/ β -catenin signal pathway. In clinical application, it has been used to study and treat Parkinson's disease, Alzheimer's disease, diabetes and other diseases. This article reviewed the latest research progress of ALC in antioxidation.

KEYWORDS: oxidative stress; acetyl L-carnitine; antioxidant function; antioxidant mechanism; signal pathway; clinical treatment

氧化应激是指机体受到有害刺激时, 体内抗氧化蛋白表达量增加, 并且细胞呈加速衰老和凋亡的一种状态。诸多的疾病如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)、内皮功能障碍与血小板聚集等都与氧化应激有关, 氧化应激会造成线粒体功能障碍, 自由基过度表达, 并且通过降低抗氧化酶活性等方式使机体受损^[1]。许多研究已经报道了诸多天然抗氧化剂(如维生素 E、EGb761、 α -硫辛酸、红酒和绿茶衍生的多酚姜黄素、番茄红素和胡萝卜素等)对机体的保护作用^[2], 它们均提高了机体的抗氧化能力。乙酰左旋肉碱(acetyl L-carnitine, ALC)是左旋肉碱的乙酰化产物, 它可以通过提供乙酰基和提供能量来抑制氧化应激状态。近年来人们对 ALC 在众多神经退行性疾病呈现出来的神经保护作用也进行了广泛的研究, 目的是发掘 ALC 未来在医疗上的潜力^[3]。本文主要综述了目

前 ALC 的抗氧化功能、抗氧化机制和如何通过调控细胞信号通路来抑制氧化应激的机制, 以及它在临床治疗上的研究进展, 了解一下 ALC 是如何抑制氧化应激对机体带来的损伤和用于治疗相关疾病的。

1 ALC 的抗氧化功能

1.1 减弱“外来物质”造成的毒性效应

Haorah 等^[4]将乙醇暴露于原代人脑内皮细胞, 发现原代人脑内皮细胞中的线粒体膜电位下降, 活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平升高, 超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和过氧化氢酶(catalase, CAT)水平降低, 经顺铂诱导的雄性裸鼠心脏会产生毒性效应, 主要原因是机体中丙二醛(malondialdehyde, MDA)的水平升高, SOD 的水平降低^[5]; 当苯暴露于雄性小鼠皮下组织时会引起血液毒性效应, 造成线粒体功能和 DNA 受损, MDA 和 ROS 表达水平升高^[6]; 通过

作者简介: 薛思明, 男, 硕士 E-mail: 8648477@qq.com *通信作者: 张丽娇, 女, 博士, 副教授 E-mail: 16604259@qq.com

对小鼠注射对乙酰氨基酚会引起肝毒性效应, 抗氧化酶的活性降低^[7]; 砷诱导的雄性大鼠中毒也是因为诱发了氧化应激状态, 当给雄性大鼠注射亚砷酸钠后导致了脂质过氧化现象, 抗氧化酶的活性受到了抑制^[8], ALC 可以作为自由基的清除剂, 通过保护线粒体功能的正常运转来减少砷诱导的肝损伤^[9], 以上实验均证明 ALC 可以通过提升抗氧化酶的活性, 减少自由基的产生, 维持线粒体功能的稳定等方式来抑制“外来物质”引起的氧化应激状态所带来的不良反应。在体外培养 PC12 氧糖剥夺模型的过程中, 会发现脂质过氧化物终产物 MDA 水平增加, SOD 活性降低, 细胞活力明显下降, 此研究证实在建模前加入 ALC, 可以改善氧糖剥夺造成的细胞凋亡以及细胞活力下降等问题^[10]。

1.2 对神经的保护作用

神经类的疾病与突触的能量状态以及神经元的凋亡有关, 而补充 ALC 可以增强对神经的保护作用, 保证神经突起的正常生长^[11]。ALC 对突触功能和神经元的活性也具有调节作用, 主要还是涉及 ALC 的抗氧化功能, 自由基水平的高低是其主要影响因素^[12]。

研究发现当用异丙酚刺激从大鼠胎儿中分离的胚胎干细胞时会造成氧化应激现象, 导致 DNA 的损伤增加, 细胞凋亡现象加重, 线粒体活性降低。在补充 ALC 后, 通过有效降低氧化物质的产生使异丙酚的毒性降低, 以此达到保护神经元的目的^[13]。对脊髓受损后运动有障碍的大鼠补充不同剂量的 ALC, 证实高剂量的 ALC 可以明显抑制神经细胞凋亡, 减轻氧化应激状态, 促进神经功能的恢复^[14]。同时研究证实 ALC 还对由认知障碍引起的神经病变有疗效, 用顺铂诱导的大鼠会造成学习记忆的神经损伤, 注射 ALC 后脑组织功能得到修复, 神经元受损状况得到改善^[15]。

1.3 改善男性不育和女性不孕

ALC 在精子代谢和成熟过程中也起重要作用, 它会发挥自身的抗氧化特性来提高精子活力, 治疗男性不育患者^[16]。在精子冷冻过程中加入 ALC 会提高精子冷冻后的活力、存活率, 以及维持 DNA 的完整性, 主要是因为精子冷冻过程中氧化应激是其主要损伤原因^[17]。ALC 还可通过减少 ROS 表达量来改善精子功能, 并对 ROS 表达正常

和表达升高的男性精子功能有不同的影响^[18]。

缺氧会造成雄性大鼠睾丸质量下降, 睾丸形态的变化以及生精细胞的损伤, 特别是影响生精细胞的能量和氧化代谢^[19]。在缺氧条件下, GC-1 精原细胞中 ROS 和 MDA 水平升高, 并且线粒体膜电位下降, 但 GC-1 精原细胞在经过 ALC 的补充后, 其抗氧化酶活性得到增强, 由线粒体功能损坏引起的氧化应激现象也得到了抑制^[20]。ALC 还可以通过调节激素水平, 减少 ROS 的产生和增强卵母细胞的能量代谢来治疗女性不孕^[21]。无论是男性不育还是女性不孕, ALC 都可发挥自身的抗氧化特性来改善这种情况, 以达到治疗此疾病的目的。

2 抗氧化作用机制

2.1 通过提高抗氧化酶的活性

抗氧化酶活性的高低可以作为检测体内氧化应激严重程度的指标, SOD 是一种广泛存在于生物体内的活性物质, 是体内最重要的自由基清除剂, CAT 存在于红细胞及一些组织内的过氧化体中, 它的酶促活性为机体提供了抗氧化防御机制。用四氯化碳诱导雄性白化大鼠重要组织发生氧化应激, 发现大鼠血淋巴、肝、肾和脑组织中 SOD、CAT、氧化型谷胱甘肽(oxidized glutathione, GSSG) 的平均活性显著低于用 ALC 预处理过的, 研究证实 ALC 通过提高抗氧化酶的活力来预防四氯化碳造成的氧化应激^[22]。动脉粥样硬化大鼠补充 ALC 后发现 SOD 和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)的水平升高, 而脂质过氧化物产物 MDA 的表达水平降低^[23]。同样发现经过热应激刺激后的小鼠精原细胞补充 ALC 后, 其 CAT 水平和总的抗氧化能力水平升高, 细胞凋亡率减少, 抑制了小鼠精原细胞的氧化应激状态^[24]。

2.2 通过对线粒体的保护机制

氧化应激影响能量代谢, 线粒体是机体主要的能量来源, 线粒体受损不仅会影响能量的生成, 而且会造成 ROS 的增多, 给衰老的大鼠肝脏线粒体蛋白质补充 ALC 会改善 26 种蛋白质水平, 这些变化均与氧化磷酸化和抗氧化系统有关^[25]。ALC 作为线粒体能量代谢的有效底物, 还可以通过调控线粒体功能正常运转来抑制氧化应激状态。老化的酵母细胞经过 ALC 补充后, 其体内线粒体的分裂速度受到抑制, 促凋亡突变体细胞的

凋亡减少, 酵母细胞的老化时间延长^[26]。磷化铝中毒可以造成线粒体呼吸链活性降低, 能量代谢受阻, 导致机体出现氧化应激状态, 造成细胞出现加速凋亡、衰老等情况, 经磷化铝诱导的大鼠补充 ALC 后, ALC 通过阻断线粒体凋亡途径, 增强了能量代谢, 抑制了氧化应激状态^[27]。对大鼠的大脑半球和小脑进行检测证实, 补充 ALC 后 PGCS 水平增高, 与年龄相关的线粒体 DNA 蛋白含量增加, 推测补充 ALC 可改善线粒体状态, 预防与年龄增长相关的疾病^[28]。脊髓损伤也会造成线粒体功能紊乱, 抗氧化酶水平降低, 自由基含量增加等情况^[29], 补充 ALC 可抑制脊髓损伤后线粒体介导的细胞凋亡, 改善线粒体能量代谢, 稳定线粒体膜电位^[30]。

2.3 对氧化应激相关蛋白的调控

血红素加氧酶-1(heme oxygenase 1, HO-1)首次是在哺乳动物中发现的, 它在体内参与很重要的生物过程(炎症、细胞凋亡等), 并且与其产生的活性物质(铁离子、CO 等)一起维持机体的正常运转。HO-1 在某些功能上与 Nrf2 发挥着相似的作用, 如保护机体抑制氧化应激状态。HO-1 活性的高低还与神经有关^[31], 细胞老化过程伴随着神经元活性的降低, 自由基生成速率增加和线粒体功能的衰退, 但已有研究表明在衰老的大鼠脑内补充 ALC, SOD 和 GSSG 的表达水平会增加, 并且还会诱导 HO-1, 使 HO-1 的表达量高于年轻大鼠, 猜测可能是 ALC 增强了 HO-1 的活性, 抑制了体内氧化应激状态, 使自由基的生成受到抑制, 受损的线粒体功能得到修复^[32]。

HO-1 属于热休克蛋白家族, 同样地, 热休克蛋白家族在炎症、神经退行性疾病等方面也有着重要作用。用 ALC 诱导星形胶质细胞使 HO-1 表达量增加, 发现这个过程与热休克蛋白家族和 Nrf2 转录因子活性上调有关, 抑制了炎症因子破坏线粒体功能, 这或许能成为一种新的保护细胞的方法^[33]。Ab1-42 在体内会引起氧化应激反应, 用 Ab1-42 处理皮质神经元细胞后加入 ALC, 与未加 ALC 的 Ab1-42 细胞进行对比, 发现 GSH 和热休克蛋白水平升高, HO-1 和 HSP72 表达量增加, 机体的氧化应激状态得到抑制, 表明 ALC 可以通过上调 HO-1 蛋白酶的表达式保护细胞, 为氧化应激相关疾病提供了可能的治疗方法^[34]。

3 ALC 对细胞内信号通路的调控机制

氧化应激可以通过影响与其相关的细胞信号通路诱导细胞凋亡^[35], 因此了解与氧化应激有关的细胞信号通路对于将来治疗 AD、PD 等神经退行性疾病是非常有必要的。Nrf2 是具有高度保守的碱性亮氨酸拉链结构的转录因子, 而 Keap1 是 Kelch 家族的一种阻遏蛋白, 正常情况下, Nrf2 与 Keap1 结合, 在细胞质中以非活性的状态存在, 这主要是因为 Keap1 蛋白的一个结构域 BTB 区, 它可以介导 Nrf2 的泛素化以及蛋白降解, 还有一个 IVR 区, 它可以在机体处于氧化应激状态时, 降低 Nrf2 的泛素化, 使得 Nrf2 与 Keap1 解偶联, 活化的 Nrf2 便会从细胞质转运到细胞核, 在其自身基因所含有一个同源结构域 Neh1 区中, 通过与细胞核内小 Maf 蛋白形成异二聚体, 然后与 ARE 结合, 启动目标基因的转录, 从而发挥抗氧化活性, Keap-Nrf2/ARE 信号通路的活化与氧化应激有关^[36], 见图 1。

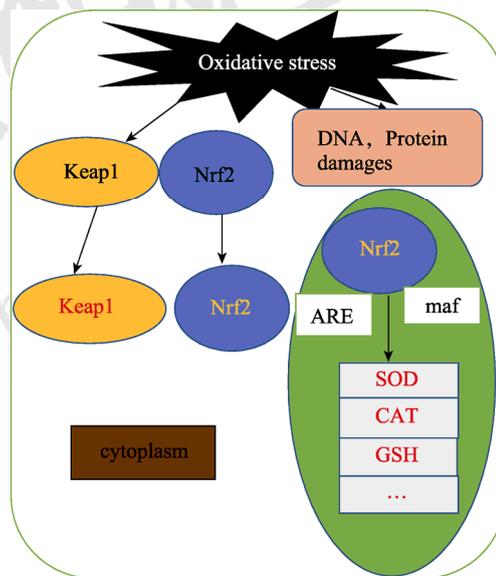


图 1 Keap1-Nrf2/ARE 信号通路图

Fig. 1 Keap1-Nrf2/ARE signal path diagram

Nrf2 还是一种调控氧化平衡的关键转录因子, 可以改善与脑损伤有关的氧化应激。给连续暴露于低压缺氧的大鼠补充 ALC 后, 发现 ALC 增加 TrKA 表达量, 导致 ERK 磷酸化增加, 接着 ERK 通过 ELK 影响 Gul-3 的表达, 使 Nrf2 向核内转移量增加, 导致硫氧还原蛋白表达增加和 GSH-PX 水平提高, 从而抑制了氧化应激状态^[37]。在 6-羟基多巴胺诱导 PD 模型大鼠中, Nrf2 抑制剂可导致 caspase-3、Bax 蛋白表达升高, Bcl2 蛋

白表达降低。推测 Nrf2/HO-1 通路可通过调控 caspase-3 凋亡通路减轻神经细胞损伤, 激活此通路可抑制组织中的氧化应激状态^[38]。用 H₂O₂ 诱导 PC12 细胞建立氧化损伤细胞模型, 用免疫荧光染色法检测 Nrf2 的核转位情况时发现, 对照组中的 Nrf2 主要在胞浆内表达, 模型组与 ALC 药物处理组胞浆和胞核内均有表达, 并且与模型组比较, ALC 组核内 Nrf2 阳性细胞明显增多, 证实 ALC 可以通过促进 Nrf2 向核内转移来抑制细胞的氧化应激状态^[39]。

Wnt 是一组富含半胱氨酸并且存在于动物各个组织中的分泌性糖蛋白, β -catenin 是一种转录调控蛋白, Wnt 信号通过引发 β -catenin 胞质蛋白质中的释放来调控相关基因的表达, 在 Wnt/ β -catenin 信号通路中, β -catenin 起着核心作用, 氧化应激会导致 DNA 损伤和神经变性, 是诱发 PD 发病的主要原因之一。GSK-3 β 能够磷酸化 β -catenin, 并导致泛素介导的 β -catenin 降解, Wnt 信号可以使 GSK-3 β 失活, 从而稳定 β -catenin, 而 Wnt/ β -catenin 信号通路在神经退行性疾病、肿瘤发生、炎症等疾病中均起到重要作用^[40]。Singh 等^[41]在用 6-羟基多巴胺诱导帕金森病样表型大鼠后, 模型大鼠中 β -catenin 水平下调, 多巴胺能神经元活性得到抑制, 用 ALC 预处理后抑制了 GSK-3 β 的活性, Wnt 信号通路调控的基因表达得到增强, 纹状体区 β -catenin 的水平显著升高, 并且自由基含量减少。研究证实了 ALC 可以通过影响 Wnt/ β -catenin 信号通路来改善氧化应激状态, 进而调控神经发育过程。

4 ALC 的临床应用进展

AD、PD、抑郁症等诸多神经退行性疾病目前仍是世界级的疑难杂症。AD 主要是由于神经元和突触膜受损, PD 主要是黑质纹状体多巴胺能的丧失。ALC 可通过 β -氧化作用在初级代谢, 能量产生中发挥作用, 对中枢神经系统产生积极影响^[42]。抑郁症是脑内神经受损, ALC 通过改善能量代谢来发挥抗抑郁作用, 患有抑郁症的患者 ALC 水平显著降低, 因此 ALC 可能是诊断抑郁症的新生物标志物^[43]。目前临床研究已经证实了补充 ALC 对 AD、PD、抑郁症等神经受损疾病具有治疗效果, 但多数国家还是将 ALC 作为补充剂使用^[44]。

心血管疾病也与氧化应激有关, 通过检测注射

甘精胰岛素的雄性大鼠体内氧化应激生物标志物发现, ALC 可通过增加心肌碱含量来减弱低血糖引起的氧化应激, 使低血糖动物的血压升高^[45]。心血管疾病还包括动脉高血压或冠心病, 对患有心血管疾病和中毒认知缺陷患者通过基础治疗后口服 ALC, 证实 ALC 可以降低认知缺陷的严重程度^[46]。压力相关精神障碍会增加焦虑样行为和脂质过氧化, ALC 逆转了应激动物斑马鱼的焦虑样行为和氧化损伤^[47]。ALC 还作为补充剂对诊断为脆性 X 综合征男孩的多动症治疗效果产生积极影响^[48]。新生儿脑缺氧缺血会导致急性肾损伤, 对刚出生的大鼠幼崽进行脑缺氧缺血和 ALC 一起处理, 24 h 后研究证明 ALC 可以通过防止大鼠肾损伤后的肉碱转运蛋白 2 和丙酮酸脱氢酶水平降低来抑制氧化应激状态^[49]。ALC 临床应用进展汇总表 1。

肿瘤的治疗免不了化疗阶段, 化疗过程中会出现神经毒性, 引起周围神经病变等问题, 已有研究证实使用 ALC 可以预防神经毒性的发生, 并且会促进神经信号的传导, ALC 这一特征正在肿瘤患者中进行临床研究^[50]。ALC 同时还具有抗炎和抗血管生成功能, 可减少前列腺癌中血管的生成, 可以作为治疗前列腺癌的补充剂^[51]。同样患有艾滋病(human immunodeficiency virus, HIV)的实验患者通过口服、静脉注射 ALC/L-肉碱等方式, 发现可以减少淋巴细胞的凋亡, 增加 CD4 细胞数量, 对于神经受损症状有所改善^[52]。虽然 ALC 的治疗前景很好, 但是还是需要进一步的研究来证明 ALC 在临床应用中的安全性和高效性。

5 总结和展望

ALC 是近几年临床治疗神经退行性疾病研究领域的热点, ALC 可以通过提升抗氧化酶的活性, 维持线粒体正常功能运转等方式减轻氧化应激给机体带来的损伤, 并且在改善不育不孕, 减弱外来物质的毒性效应等方面取得了显著的研究成果。通过调控与氧化应激相关的蛋白和 keap-Nrf2/ARE, Wnt/ β -catenin 等信号通路可以保护神经功能的正常运转。虽然 ALC 已经被证实对神经退行性疾病、前列腺癌、糖尿病、HIV 等疾病有疗效, 但是目前为止 ALC 在临床治疗中仍然还是处于一个初级阶段, 多数还是以膳食补充剂出现在我们的生活中, 因此对 ALC 的更多功能还需要更深入的探究。

表 1 乙酰左旋肉碱的临床应用

Tab. 1 Clinical application of acetyl L-carnitine

疾病种类	临床应用	结果
糖尿病周围神经病变	神经传导测试结果异常的糖尿病患者以 1:1 的比例随机接受口服 ALC 500 mg tid 或甲基钴胺素 0.5 mg tid, 为期 24 周。232 例患者被随机分组(ALC 117 例, 甲基钴胺素 115 例), 其中 88% 完成了试验随访期间测量神经病变症状评分、神经病变残疾评分和神经生理学参数	第 24 周时, 2 组患者的神经病变症状评分和神经病变残疾评分均显著降低, 2 组的神经生理参数也得到改善, ALC 在改善糖尿病周围神经病变患者 24 周临床症状和神经生理参数方面与甲基钴胺素一样有效, 且耐受性良好
弱精症	将 30 例患者的精液标本(15 例正常精子与 15 例弱精子)液化, 并 PureSperm 梯度离心处理后分为 8 组, 分别为对照组(A1/A2 组, 仅冷冻保护剂)、B1/B2 组(2.5 mmol·L ⁻¹ 乙酰左旋肉碱)、C1/C2 组(7.5 mmol·L ⁻¹ 乙酰左旋肉碱)、D1/D2 组(15 mmol·L ⁻¹ 乙酰左旋肉碱), 在液氮中冷冻 2 周	无论是正常精子组或弱精子组, 精子解冻后的活力、存活率、DNA 完整性较冷冻前下降, ROS 水平升高
糖尿病弱精症	糖尿病弱精症患者被分配到接受 ALC(1.5 g·d ⁻¹ , 持续 4 个月)组或接受 ALC(相同剂量)加 L-肉碱(2 g·d ⁻¹ , 持续 4 个月)组	ALC 加 L-肉碱的给药在提高精子活力方面比单一治疗显示出更大的疗效(治疗后分别增加 14% 和 1%)。这项研究的结果表明, ALC 加 L-肉碱的给药比单独给 ALC 更有效
阿尔茨海默病	在对阿尔茨海默病和血管性痴呆引起的轻度(初始)痴呆患者进行为期 12 周的双盲安慰剂对照试验期间, 研究了 ALC 的疗效、安全性和耐受性。ALC 的给药剂量为 2 250~3 000 mg·d ⁻¹ 。用一些量表(MMSE、CGI 等)和一系列神经心理学测试来评估患者的状态	ALC 的治疗效果是安慰剂治疗患者的 2.8 倍。与血管性痴呆相比, 阿尔茨海默病患者的 CGI 评分的临床改善明显更好, 并且不依赖于基线认知缺陷的严重程度, 该药物耐受性良好
帕金森病	2 组 10 例帕金森病患者每天接受 1 g ALC 7 d 或 2 g 剂量, 研究了这种药物对间歇性发光刺激和夜间睡眠模式的影响	在 2 种情况下, 使用任一剂量的 ALC 都可以改善间歇性发光刺激反应、睡眠阶段和纺锤体活动
抑郁症	研究采用超高效液相色谱-串联质谱法测定健康对照者和重度抑郁患者血清中 LC 和 ALC 的浓度。在治疗 2 周后有反应(有效组)和无反应(无效组)的患者中评估血清 L-肉碱和 ALC 对重度抑郁的诊断价值	与健康对照组相比, 重度抑郁患者血清 L-肉碱和 ALC 浓度显著降低($P < 0.001$)。此外, 抑郁患者的 L-肉碱和 ALC 浓度在有效治疗组中显著升高, 在无效治疗组中未观察到显著变化。这些结果表明血清 L-肉碱和 ALC 可能是诊断重度抑郁的新生物标志物
艾滋病	向未经高效抗逆转录治疗的 HIV 阳性受试者口服、静脉注射或肌肉注射大剂量 ALC	①增加 CD4 细胞数量, 减少淋巴细胞凋亡; ②改善多发性神经病的症状; ③防止因消耗和腹泻综合征引起的心血管损害; ④降低血清甘油三酯和 TNF- α 水平
前列腺癌	在 4 种不同的前列腺癌细胞系(PC-3、DU-145、LNCaP、22Rv1)和一种良性前列腺增生细胞系上对 ALC 的化学预防/血管预防活性进行了体外研究。通过流式细胞术研究了 ALC 对诱导细胞凋亡和细胞周期停滞的影响。进行了细胞黏附、迁移和侵袭的功能分析。使用肿瘤异种移植研究了 ALC 对体内前列腺癌细胞生长的影响	ALC 通过减少几种关键趋化因子、细胞因子和 MMP9 的产生来下调前列腺癌细胞的生长、黏附、迁移和侵袭的能力。ALC 是一种广泛传播的膳食补充剂, 研究结果使 ALC 作为一种可能的分子用于患前列腺癌的高风险受试者中进行化学预防方法提供了依据

REFERENCES

- CALABRESE V, CORNELIUS C, MANCUSO C, et al. Redox homeostasis and cellular stress response in aging and neurodegeneration[J]. *Methods Mol Biol*, 2010(610): 285-308.
- ZHAO B L. Natural antioxidants for neurodegenerative diseases[J]. *Mol Neurobiol*, 2005, 31(1/2/3): 283-293.
- FERREIRA G C, MCKENNA M C. L-carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain[J]. *Neurochem Res*, 2017, 42(6): 1661-1675.
- HAORAH J, FLOREANI N A, KNIFE B, et al. Stabilization of superoxide dismutase by acetyl-L-carnitine in human brain endothelium during alcohol exposure: Novel protective approach[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(8): 1601-1609.
- BAYRAK S, AKTAŞ S, ALTUN Z, et al. Antioxidant effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin-induced cardiotoxicity[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520951393.
- SUN R L, ZHANG J, WEI H Y, et al. Acetyl-L-carnitine partially prevents benzene-induced hematotoxicity and oxidative stress in C3H/He mice[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2017(51): 108-113.
- ALOTAIBI S A, ALANAZI A, BAKHEET S A, et al. Prophylactic and therapeutic potential of acetyl-L-carnitine against acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice[J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2016, 30(1): 5-11.
- SEPAND M R, RAZAVI-AZARKHIAVI K, OMIDI A, et al. Effect of acetyl-L-carnitine on antioxidant status, lipid peroxidation, and oxidative damage of arsenic in rat[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2016, 171(1): 107-115.
- BODAGHI-NAMILEH V, SEPAND M R, OMIDI A, et al. Acetyl-L-carnitine attenuates arsenic-induced liver injury by abrogation of mitochondrial dysfunction, inflammation, and apoptosis in rats[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2018(58): 11-20.
- ZHANG Z X, CUI D S, WANG T, et al. Protective effects of acetyl-L-carnitine on ischemic injury and oxyglucose deprivation-induced cells[J]. *J Chongqing Med Univ(重庆医科大学学报)*, 2013, 38(1): 37-41.
- SERGI G, PIZZATO S, PIOVESAN F, et al. Effects of acetyl-L-carnitine in diabetic neuropathy and other geriatric disorders[J]. *Aging Clin Exp Res*, 2018, 30(2): 133-138.
- TRAINA G. The neurobiology of acetyl-L-carnitine[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2016, 21(7): 1314-1329.
- LIU F, RAINOSEK S W, SADOVOVA N, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on propofol-induced toxicity in embryonic neural stem cells[J]. *Neurotoxicology*, 2014(42):

- [14] SHEN J, ZHANG X F, HAO Q, et al. Effects of acetyl-L-carnitine on the recovery of hindlimb movement after spinal cord injury in rats and its mechanism[J]. *Chin J Appl Physiol(中国应用生理学杂志)*, 2019, 35(5): 438-442, 481.
- [15] WANG C Y, DONG X H, WANG B, et al. Neuroprotective effects of acetyl L-carnitine on learning and memory impairment induced by cisplatin[J]. *J Henan Univ Sci Technol Med Sci(河南科技大学学报: 医学版)*, 2019, 37(2): 81-85.
- [16] NIEDERBERGER C. Carnitines and male infertility[J]. *J Urol*, 2005, 174(4 Pt 1): 1369.
- [17] ZOU Y J, YANG J, YIN T L, et al. Effect of acetyl-L-carnitine on cryodamage of frozen-thawed human spermatozoa[J]. *Med J Wuhan Univ(武汉大学学报: 医学版)*, 2014, 35(3): 426-431.
- [18] VESSEY W, SAIFI S, SHARMA A, et al. Baseline levels of seminal reactive oxygen species predict improvements in sperm function following antioxidant therapy in men with infertility[J]. *Clin Endocrinol(Oxf)*, 2021, 94(1): 102-110.
- [19] FARIAS J G, BUSTOS-OBREGÓN E, ORELLANA R, et al. Effects of chronic hypobaric hypoxia on testis histology and round spermatid oxidative metabolism[J]. *Andrologia*, 2005, 37(1): 47-52.
- [20] QIAO N, CHEN H M, KANG Z L, et al. Protective effects of Acetyl-L-carnitine against hypoxia-induced oxidative stress in mouse spermatogonia[J]. *Chin J Vet Sci(中国兽医学报)*, 2020, 40(11): 2239-2245.
- [21] AGARWAL A, SENGUPTA P, DURAIRAJANAYAGAM D. Role of L-carnitine in female infertility[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1): 5.
- [22] ANNADURAI T, VIGNESHWARI S, THIRUKUMARAN R, et al. Acetyl-L-carnitine prevents carbon tetrachloride-induced oxidative stress in various tissues of Wistar rats[J]. *J Physiol Biochem*, 2011, 67(4): 519-530.
- [23] BAYRAK S, AKTAŞ S, ALTUN Z, et al. Antioxidant effect of acetyl-L-carnitine against cisplatin-induced cardiotoxicity[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8): 300060520951393.
- [24] QIAO N, CHEN H M, DU P Q, et al. Acetyl-L-carnitine induces autophagy to promote mouse spermatogonia cell recovery after heat stress damage[J]. *Biomed Res Int*, 2021(2021): 8871328.
- [25] MUSICCO C, CAPELLI V, PESCE V, et al. Rat liver mitochondrial proteome: Changes associated with aging and acetyl-L-carnitine treatment[J]. *J Proteomics*, 2011, 74(11): 2536-2547.
- [26] PALERMO V, FALCONE C, CALVANI M, et al. Acetyl-L-carnitine protects yeast cells from apoptosis and aging and inhibits mitochondrial fission[J]. *Aging Cell*, 2010, 9(4): 570-579.
- [27] BAGHAEI A, SOLGI R, JAFARI A, et al. Molecular and biochemical evidence on the protection of cardiomyocytes from phosphine-induced oxidative stress, mitochondrial dysfunction and apoptosis by acetyl-L-carnitine[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2016(42): 30-37.
- [28] NICASSIO L, FRACASSO F, SIRAGO G, et al. Dietary supplementation with acetyl-L-carnitine counteracts age-related alterations of mitochondrial biogenesis, dynamics and antioxidant defenses in brain of old rats[J]. *Exp Gerontol*, 2017(98): 99-109.
- [29] 贾志强. 大鼠急性脊髓损伤后线粒体的形态与功能的时间表征[D]. 锦州: 辽宁医学院, 2015.
- [30] CUI J, LIU M L. Protective effect of acetyl L-carnitine on mitochondria after spinal cord injury[J]. *Shaanxi Med J(陕西医学杂志)*, 2021, 50(3): 374-376.
- [31] LOBODA A, DAMULEWICZ M, PYZA E, et al. Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: An evolutionarily conserved mechanism[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2016, 73(17): 3221-3247.
- [32] CALABRESE V, COLOMBRITA C, SULTANA R, et al. Redox modulation of heat shock protein expression by acetylcarnitine in aging brain: Relationship to antioxidant status and mitochondrial function[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2006, 8(3/4): 404-416.
- [33] CALABRESE V, RAVAGNA A, COLOMBRITA C, et al. Acetylcarnitine induces heme oxygenase in rat astrocytes and protects against oxidative stress: Involvement of the transcription factor Nrf2[J]. *J Neurosci Res*, 2005, 79(4): 509-521.
- [34] ABDUL H M, CALABRESE V, CALVANI M, et al. Acetyl-L-carnitine-induced up-regulation of heat shock proteins protects cortical neurons against amyloid-beta peptide 1-42-mediated oxidative stress and neurotoxicity: Implications for Alzheimer's disease[J]. *J Neurosci Res*, 2006, 84(2): 398-408.
- [35] 廖永晖, 汤雨, 千年松, 等. 氧化应激与细胞凋亡[J]. *新乡医学院学报*, 2011, 28(1): 110-113.
- [36] HU L F, WANG Y, REN R J, et al. Anti-oxidative stress actions and regulation mechanisms of Keap1-Nrf2/ARE signal pathway[J]. *J Int Pharm Res(国际药学研究杂志)*, 2016, 43(1): 146-152, 166.
- [37] BARHWAL K, HOTA S K, JAIN V, et al. Acetyl-L-carnitine (ALCAR) prevents hypobaric hypoxia-induced spatial memory impairment through extracellular related kinase-mediated nuclear factor erythroid 2-related factor 2 phosphorylation[J]. *Neuroscience*, 2009, 161(2): 501-514.
- [38] WANG K, LUO X N, LI S G, et al. Role of Nrf2/HO-1 signaling pathway in 6-hydroxydopamine-induced nerve injury of Parkinson's disease model rats[J]. *Chin Med Biotechnol(中国医药生物技术)*, 2019, 14(3): 237-244.
- [39] SHEN J, GAO F, HAO Q, et al. Acetyl-L-carnitine attenuates H₂O₂-induced oxidative damage of PC12 cells[J]. *Chin J Pathophysiol(中国病理生理杂志)*, 2019, 35(11): 2020-2027.
- [40] 黄笑尘, 杨煜, 王保华, 等. 帕金森疾病与 Wnt/β-catenin 信号通路及氧化应激作用的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(8): 1373-1376.
- [41] SINGH S, MISHRA A, SHUKLA S. ALCAR exerts neuroprotective and pro-neurogenic effects by inhibition of glial activation and oxidative stress via activation of the Wnt/β-catenin signaling in parkinsonian rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(7): 4286-4301.
- [42] MALDONADO C, MARTA V, FAGIOLINO P. Potential therapeutic role of carnitine and acetylcarnitine in neurological disorders[J]. *Curr Pharm Design*, 2020, 26(12): 1277-1285.
- [43] NIE L J, LIANG J, SHAN F, et al. L-carnitine and

- acetyl-L-carnitine: potential novel biomarkers for major depressive disorder[J]. *Front Psychiatry*, 2021, 12: 671151. Doi: 10.3389/fpsy.2021.671151.
- [44] ZHANG S J, HU X Z, ZHENG K, et al. Clinical application of acetyl-L-carnitine[J]. *World Clin Drugs(世界临床药物)*, 2017, 38(9): 652-656.
- [45] ALANAZI W A, AL-HARBI N O, IMAM F, et al. Role of carnitine in regulation of blood pressure (MAP/SBP) and gene expression of cardiac hypertrophy markers (α/β -MHC) during insulin-induced hypoglycaemia: Role of oxidative stress[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2021, 48(4): 478-489.
- [46] STATSENKO M E, TURKINA S V. Possibilities of sequential levocarnitin and acetylcarnitin treatment in correcting cognitive deficiency in patients with cardiovascular diseases[J]. *Korsakov J Neurol Psychiatry*, 2021, 121(5): 45-51.
- [47] MARCON M, MOCELIN R, DE OLIVEIRA D L, et al. Acetyl-L-carnitine as a putative candidate for the treatment of stress-related psychiatric disorders: Novel evidence from a zebrafish model[J]. *Neuropharmacology*, 2019(150): 145-152.
- [48] STELMACH E, ROMANOWSKI M, OLAJOSSY M. The role of acetyl-L-carnitine (LAC) in the treatment of mental disorders[J]. *Curr Probl Psychiatry*, 2019, 20(4): 259-268.
- [49] WANG A G, DIAMOND M, WADDELL J, et al. Effect of acetyl-L-carnitine used for protection of neonatal hypoxic-ischemic brain injury on acute kidney changes in male and female rats[J]. *Neurochem Res*, 2019, 44(10): 2405-2412.
- [50] DE GRANDIS D. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A short review[J]. *CNS Drugs*, 2007, 21(Suppl 1): 39-43, 45.
- [51] BACI D, BRUNO A, CASCINI C, et al. Acetyl-L-Carnitine downregulates invasion (CXCR4/CXCL12, MMP-9) and angiogenesis (VEGF, CXCL8) pathways in prostate cancer cells: Rationale for prevention and interception strategies[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1): 464.
- [52] ILIAS I, MANOLI I, BLACKMAN M R, et al. L-Carnitine and acetyl-L-carnitine in the treatment of complications associated with HIV infection and antiretroviral therapy[J]. *Mitochondrion*, 2004, 4(2/3): 163-168.

收稿日期: 2021-09-10
(本文责编: 蔡珊珊)