

· 临床研究 ·

## CoQ10 治疗慢性心功能不全: 一项随机、双盲、对照研究

姚秀萍\*, 李 华, 高永艳, 董继红

(武警总医院首保临床部, 北京 100039)

**【摘要】**目的 探讨辅酶 Q10 (CoQ10) 对慢性心功能不全的疗效。方法 本研究为随机、双盲、对照研究。共完成 ~ 心功能不全(心功能纽约分级)病例 100 例, CoQ10 组 50 例, 口服 CoQ10 100mg, 每日一次; 对照组 50 例, 口服安慰剂 100 mg, 1 次/d; 疗程 3 个月。结果 所有患者均完成试验。经过 3 个月治疗后, CoQ10 组患者心功能纽约心脏病学会分级较对照组明显改善 ( $P = 0.01$ ); CoQ10 组患者 6min 步行距离较治疗前明显增加 ( $P = 0.045$ ), 而对照组患者 6min 试验步行距离无明显改善 ( $P = 0.63$ ); CoQ10 组患者左室射血分数较治疗前有增高趋势, 但无统计学差异 ( $P = 0.059$ ); CoQ10 组患者血 CoQ10 水平较治疗前升高近 3 倍[( $0.70 \pm 0.06$ ) vs ( $2.15 \pm 0.26$ ) mg/L], 而对照组则无明显升高; CoQ10 组患者血清脑钠肽水平较治疗前明显降低 ( $P = 0.002$ ), 而对照组患者则无明显降低 ( $P = 0.31$ )。结论 CoQ10 可以改善 ~ 级心功能不全患者的心功能。

**【关键词】** 辅酶 Q10; 心功能不全; 临床试验

**【中图分类号】** R541.6

**【文献标识码】** A

**【DOI】** 10.3724/SP.J.1264.2012.00111

## Coenzyme Q10 for chronic heart failure: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial

YAO Xiuping\*, LI Hua, GAO Yongyan, DONG Jihong

(VIP Clinical Department, General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the efficacy of coenzyme Q10(CoQ10) in patients with chronic cardiac dysfunction. **Methods** One hundred cases with New York Heart Association (NYHA) Class or heart failure were enrolled in this double-blind, placebo-controlled study. Patients were randomly divided into CoQ10 group ( $n = 50$ ) and control group ( $n = 50$ ), and were administrated with 100 mg/day of oral CoQ10 or placebo respectively for 3 months. **Results** All patients completed the trial. After 3 months of treatment, NYHA class in CoQ10 group showed a significant improvement compared with control group ( $P = 0.01$ ). There was a significant ( $P = 0.045$ ) increase of the 6-min walk-test distance in CoQ10 group but no change in control group ( $P = 0.63$ ). A tendency of increase of left ventricular ejection fraction was observed in CoQ10 group ( $P = 0.059$ ). There was a threefold increase of CoQ10 level in CoQ10 group [( $0.70 \pm 0.06$ ) vs ( $2.15 \pm 0.26$ ) mg/L], but no change was observed in control group. There was a significant decrease in the serum brain natriuretic peptide level in CoQ10 group ( $P = 0.002$ ), but not in control group ( $P = 0.31$ ). **Conclusions** This pilot study suggests that CoQ10 therapy improves cardiac function in patients with NYHA class or heart failure.

**【Key words】** coenzyme Q10; heart failure; clinical trial

CoQ10 (coenzyme Q10, CoQ10) 又称泛醌, 是一种脂溶性醌类化合物, 其富含于人心脏、肝脏和大脑中。CoQ10 在体内呼吸链中质子移位及电子传递中起重要作用, 它是细胞呼吸和细胞能量代谢的激活剂, 也是重要的抗氧化剂和非特异性免疫增强剂<sup>[1]</sup>。心肌能量代谢障碍在慢性心功能不全发病机制中起重要作用<sup>[2]</sup>, 心功能不全患者心肌和血浆

CoQ10 水平均降低, 且其降低程度与心功能不全的临床症状严重程度明显相关。另有研究显示, 血浆 CoQ10 水平降低是增加心功能不全患者死亡风险的独立预测因子<sup>[3]</sup>, 口服 CoQ10 可升高心肌和血浆 CoQ10 水平、缓解临床症状、改善心功能<sup>[4-6]</sup>。本研究通过随机、对照、双盲临床试验, 评价 CoQ10 对慢性心功能不全的疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

2009年6月至2010年11月序贯入选100例在武警总医院诊断慢性心力衰竭患者[纽约心脏病协会(New York Heart Association, NYHA)心功能分级Ⅱ~Ⅲ级],其中男68例,女32例。入选标准:年龄18~80岁,性别不限,由于缺血、瓣膜病和(或)特发性扩张性心肌病所致的符合NYHA心功能分级Ⅱ~Ⅲ级的心功能不全患者。患者均有详细的病史、临床症状和体征、血生化、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心电图记录及超声心动图检查,证实为心功能Ⅱ~Ⅲ级,均按心力衰竭标准治疗方案治疗1年以上。研究方案经武警总医院伦理委员会批准。入选患者均签署知情同意书并能配合临床随访观察。排除标准:(1)由于其他严重的疾病,预期生存时间小于1年;(2)不同意入选或不同意随访者;(3)由于可逆性原因所致的心功能不全,如酒精性心肌病、心包疾病所致的心功能不全;(4)3个月以内的心肌梗死患者;(5)心功能不全治疗时间小于1年的患者。

### 1.2 研究方法

合格患者根据区组随机,入选口服CoQ10组和对照组,每组50例。CoQ10组口服CoQ10 100mg,1次/d;对照组50例,口服安慰剂100mg,1次/d;疗程3个月,每月随访1次,直至试验结束。所有患者均给予正规抗心力衰竭药物治疗,所有药物包括β受体阻滞剂、血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂、利尿剂、硝酸酯类药物等。

### 1.3 疗效评价

所有入选患者在试验前和治疗满3个月时均由心内科医师评价的患者心功能、行12导联心电图、超声心动图检查和采空腹静脉血4ml。心脏超声检查均由同一医师完成。静脉血离心后分离血清,-80℃保存备用。血CoQ10水平采用高效液相色谱法检测<sup>[7]</sup>。血清BNP水平采用电化学方法方法检测<sup>[8]</sup>。

### 1.4 统计学处理

利用SPSS 10.0软件,对连续变量的因素采用均数±标准差,并采用t检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床基线资料

两组患者在年龄、性别、血压水平、糖尿病、血脂异常、口服治疗心衰药物等方面比较,差异均无统计学意义,具有可比性(表1)。

### 2.2 两组患者心功能指标的变化

治疗3个月后,CoQ10组患者心功能纽约分级较治疗前改善了0.5级( $P = 0.001$ ),而对照组患者心功能则无明显改善( $P = 0.95$ );CoQ10组患者6min步行距离较治疗前明显增加( $P = 0.048$ ),而对照组患者6min步行距离无显著增加( $P = 0.63$ ),CoQ10组患者左室射血分数、血CoQ10水平较治疗前均明显升高( $P = 0.0001, P < 0.0001$ ),而对照组治疗前后左室射血分数、血CoQ10水平差异则无统计学意义( $P = 0.93, P = 0.35$ ),CoQ10组患者血BNP水平较治疗前显著降低( $P = 0.002$ ),而对照组患者血BNP水平无显著降低( $P = 0.31$ )。两组患者心功能参数治疗前后比较,差异均有统计学意义(表2)。

表1 两组患者临床基线资料  
Table 1 Baseline clinical characteristics of the subjects ( $n = 50$ )

参数	CoQ10组	对照组
平均年龄(岁, $\bar{x} \pm s$ )	62 ± 8	61 ± 9
男/女( $n/n$ )	32/18	36/14
BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )	24.2 ± 3.5	24.6 ± 3.2
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	108.6 ± 9.8	114.6 ± 11.3
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	74.2 ± 7.8	76.6 ± 8.0
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$ )	69.2 ± 9.3	69.8 ± 11.5
高血压病[n(%)]	17(34)	18(36)
2型糖尿病[n(%)]	21(42)	23(46)
血脂异常[n(%)]	21(42)	19(38)
口服治疗心衰药物[n(%)]		
ACEI 或 ARB	49(98)	50(100)
β受体阻滞剂	46(92)	45(90)
呋塞米/氢氯噻嗪	50(100)	50(100)
螺内酯	50(100)	50(100)
地高辛	48(96)	46(92)
硝酸酯类	45(90)	43(86)

注: BMI: 体质质量指数

## 3 讨论

心力衰竭已成为严重威胁人类健康且预后差的疾病,能量代谢障碍是该病病理生理机制之一。心力衰竭患者血和心肌CoQ10水平较正常人明显降低,CoQ10水平降低影响线粒体的氧化磷酸化,并使ATP生成减少,从而影响心功能;另外,血浆CoQ10水平降低是增加心功能不全患者死亡风险的独立预测因子。本项随机、对照、双盲研究提示,Ⅱ~Ⅲ心功能不全(心功能纽约分级)患者口服CoQ10(100mg/d)可显著提高左室射血分数和增加运动耐量,改善心功能,与国外多项研究结果一致<sup>[4, 9-12]</sup>。

CoQ10是一种脂溶性醌类化合物,1957<sup>[13]</sup>年由Crane等人从牛线粒体中发现,它是线粒体电子传递链中的一种重要Co,参与细胞氧化磷酸化及ATP生成过程,是细胞代谢呼吸激活剂,具有抗氧化和自由基清

表2 两组治疗前后心功能指标及血浆 CoQ10 比较  
Table 2 Outcome variables in two groups before and after 3 months of treatment (n = 50)

参数	治疗前 ( $\bar{x} \pm s$ )		治疗3个月		治疗前后差值	
	CoQ10 组	对照组	CoQ 10组	对照组	CoQ10 组	对照组
NYHA心功能	2.90 ± 0.06	2.70 ± 0.19	2.40 ± 0.14**	2.70 ± 0.17	-0.5 <sup>#</sup>	0
6min步行距离(m)	342 ± 35	350 ± 27	376 ± 25*	335 ± 31	34 <sup>#</sup>	-15
左室射血分数(%)	36 ± 8	35 ± 6	45 ± 5***	36 ± 6	9	1
血CoQ 10浓度(mg/L)	0.7 ± 0.06	0.7 ± 0.04	2.15 ± 0.26***	0.69 ± 0.07	1.45 <sup>###</sup>	-0.01
血NT-proBNP(μg/L)	3.64 ± 0.34	3.59 ± 0.27	2.23 ± 0.39**	3.47 ± 0.96	-0.41 <sup>#</sup>	-0.12

注: 与同组治疗前比较, \*P < 0.05, \*\*P < 0.01, \*\*\*P < 0.001; 与对照组比较, <sup>#</sup>P < 0.05, <sup>###</sup>P < 0.001。

除功能。人体可自行合成 CoQ10, 但其合成量会于 20 岁后随年龄增长而逐年降低, 到 50 岁时机体内的 CoQ10 数量会比 20 岁时减少 50%, 到 70 岁时则减少 60%。人体血 CoQ10 正常范围为 0.7~1.0 mg/L, 每日口服 30~60 mg CoQ10 可有效防止机体 CoQ10 缺乏并将其浓度维持在正常范围, 但只有机体血 CoQ10 浓度高至正常范围 2~4 倍时才能使组织 CoQ10 增加从而起到理想的临床疗效, 故心力衰竭时口服 CoQ10 的推荐剂量为 100~200mg, 从而使心肌 CoQ10 含量上升 20%~85%, 使血 CoQ10 浓度维持在 2.0~3.0 mg/L<sup>[14]</sup>。

本研究受试者口服 CoQ10 的剂量为每日 100mg, 且治疗 3 个月后, 6min 步行距离、左室射血分数、血 CoQ10 水平较对照组明显增加, CoQ10 组心力衰竭患者心功能明显改善。CoQ10 改善心力衰竭患者心功能有以下可能机制: (1) 改善心脏生物学功能。心力衰竭患者心肌细胞能量产生障碍, 心肌细胞储能减少, 补充 CoQ10 可促进心肌线粒体的氧化磷酸化及电子的主动转移, 由此合成较多的 ATP, 并通过减少心肌 AMP 损失提高 ATP 水平, 减少钙离子流失, 稳定细胞膜及维持钙离子通道完整; (2) 抗氧化作用。大量动物实验和临床研究证实心力衰竭的心肌细胞中大量活性氧生成, 促氧化与抗氧化体系之间的平衡失调而倾向于前者, 从而导致氧化应激影响心功能<sup>[15]</sup>, CoQ10 具有较强的自由基清除作用, 并具有抑制自由基介导的膜脂蛋白氧化损伤作用, 故补充外源性 CoQ10, 可作为自由基清除剂, 降低心肌细胞的过氧化状态, 减少心肌细胞的超氧化物, 保护并减轻心肌细胞的损伤。CoQ10 作为细胞代谢呼吸激活剂和抗氧化剂可有效改善心肌的能量供应, 并从心功能的多个阶段进程改善氧化应激对心功能的影响, 包括心肌肥大、离子流和钙通道、兴奋-收缩偶联、新陈代谢、多种生长因子和细胞活素的下游信号作用。

总之, 本研究结果提示, CoQ10 安全性和耐受性良好, 可作为心力衰竭标准治疗的辅助治疗。但本研究为单中心临床试验, 样本量较小, 研究结果还需要多中心、大规模临床试验进一步验证。

【参考文献】

[1] Mortensen S. Perspectives on therapy of cardiovascular

diseases with Coenzyme Q10[J]. Clin Invest, 1993, 71(8 Suppl): S116-23.

[2] Gao LG, Yao XP, Zhang L, et al. Febuxostat, a nonpurine selective inhibitor of xanthine oxidase: a promising medical therapy for chronic heart failure[J]? Chin Med J (Engl), 2010, 123(17): 2471-2474.

[3] Molyneux SL, Florkowski CM, George PM, et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(18): 1435-1441.

[4] Langsjoen PH, Langsjoen AM. Bofactors. Supplemental ubiquinol in patients with advanced congestive heart failure[J]. 2008, 32(1-4): 119-128.

[5] Sander S, Coleman CI, Patel AA, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2006, 12(6): 464-472.

[6] Molyneux SL, Florkowski CM, Richards AM, et al. Coenzyme Q10: an adjunctive therapy for congestive heart failure[J]? N Z Med J, 2009, 122(1305): 74-79.

[7] 邹晓莉, 曾红燕, 谢 祺, 等. 全血中维生素 E 和 CoQ10 含量的高效液相色谱法测定[J]. 分析测定学报, 2008, 27(6): 660-662.

[8] 林 箐, 史晓敏, 祁芸云, 等. 老年心功能不全患者血清氨基末端脑钠肽前体的变化及其临床意义[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2004, 3(4): 270-275.

[9] Soja AM, Mortensen SA. Treatment of congestive heart failure with coenzyme Q10 illuminated by meta-analyses of clinical trials[J]. Mol Aspects Med, 1997, 18(suppl): S159-168.

[10] Sander S, Coleman CI, Patel A, et al. The impact of coenzyme Q10 on systolic function in patients with chronic heart failure[J]. J Card Fail, 2006, 12(6): 464-472.

[11] Lampertico M, & Comis, S. Italian multicenter study on the efficacy and safety of coenzyme Q10 as adjuvant therapy in heart failure [J]. Clin Invest, 1993, 71(8): 129-133.

[12] Mortensen SA. Overview on coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of "Q-symbio" — a multi-national trial[J]. Biofactors, 2003, 18(1-4): 79-89.

[13] Crane FL, Hatefi Y, Lester RI, et al. Isolation of a quinone from beef heart mitochondria[J]. Biochim Biophys Acta, 1957, 25(1): 220-221.

[14] Kumar A, Kaur H, Devi P, et al. Role of coenzyme Q10 (CoQ10) in cardiac disease, hypertension and Meniere-like syndrome[J]. Pharmacol Ther, 2009, 124(3): 259-268.

[15] Tousoulis D, Papageorgiou N, Briasoulis A, et al. Conflicting effects of nitric oxide and oxidative stress in chronic heart failure: potential therapeutic strategies[J]. Heart Fail Rev, 2012, 17(1): 65-79.

(编辑: 王雪萍)