

# The Latest Research Progress of the Neuroprotective Effect of Acetyl-L-Carnitine

Tengbo Pei, Mengjie Zhang, Yanling Yang\*

Medicine College of Yan'an University, Yan'an Shaanxi  
Email: 779425164@qq.com, \*yangyanling8889@163.com

Received: Jul. 26<sup>th</sup>, 2020; accepted: Aug. 12<sup>th</sup>, 2020; published: Aug. 19<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Acetyl L-carnitine (ALC) is the main acetyl ester of L-carnitine (LC). It plays an important role in the intermediate metabolism. As the donor of acetyl group, it promotes the transfer of fatty acids from cytoplasm to mitochondria in the cytoplasm. ALC has a positive protective effect on the morphology and function of mitochondria, and also has antioxidant and anti-apoptosis activities. In addition, ALC has neuromodulation effects on synaptic morphology and synaptic transmission. These effects are caused by ALC regulating gene expression of multiple targets in the central nervous system. ALC has been shown to be effective and highly tolerable in the treatment of neuropathy of various causes, and it has made outstanding contributions to the clinical application of various neuropathy, such as painful neuropathy and depression. This review focuses on the current research status of the effects of ALC on the nervous system.

## Keywords

Acetyl-L-Carnitine, Mitochondria, Neuroregulation, Antioxidation

# 乙酰左旋肉碱的神经保护作用 最新研究进展

裴腾勃, 张梦洁, 杨彦玲\*

延安大学医学院, 陕西 延安  
Email: 779425164@qq.com, \*yangyanling8889@163.com

收稿日期: 2020年7月26日; 录用日期: 2020年8月12日; 发布日期: 2020年8月19日

\*通讯作者。

## 摘要

乙酰左旋肉碱(Acetyl L-carnitine, ALC)是左旋肉碱(L-carnitine, LC)的主要乙酰酯,它在中间代谢中起重要作用,作为乙酰基的供体,促进脂肪酸在细胞质中从细胞质向线粒体的传递。ALC对线粒体的形态及功能有积极的保护作用;ALC还具有抗氧化和抗凋亡活性。此外,ALC对突触形态和突触传递均具有神经调节作用,这些效应是由于ALC通过调节中枢神经系统中多个靶点的基因表达而产生的。ALC在治疗各种病因的神经病变方面已显示出有效性和高耐受性,并且它在各种神经疾病,如疼痛性神经病变和抑郁症的临床应用中具有相当杰出的贡献。本综述主要阐述了ALC对神经系统影响的研究现状。

## 关键词

乙酰左旋肉碱, 线粒体, 神经调控, 抗氧化

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

随着医疗科技的进步,医学界对营养物质补充剂的使用越来越感兴趣。在这一背景下,提出了通过一种天然分子来增加神经保护的新策略,使用乙酰左旋肉碱(Acetyl L-carnitine, ALC)作为神经保护的药物,可以有效地诱导促进健康基因的表达及减少疾病基因的表达。ALC作为一个独特的代谢物,具有高度的耐受性和无任何不良反应,在医学实践中广泛存在。近年来,众多研究学者发现ALC对神经系统具有多方面的保护作用,如改善线粒体能量和功能、稳定膜结构、抗氧化和抗凋亡、神经再生与营养及神经递质调节和基因表达的调控等。现将ALC的研究进展综述如下。

## 2. ALC对线粒体的作用

线粒体功能的下降是许多神经毒性和神经退行性疾病的基本过程。氧化应激能够影响线粒体呼吸链复合物的活性,而ALC可上调细胞色素b氧化酶,增加细胞能量状态,维持细胞能量水平,稳定线粒体活性[1]。有研究者发现,ALC可通过消除线粒体功能障碍减轻砷诱导的大鼠肝脏损伤[2]。ALC可以增强线粒体DNA转录、线粒体mRNA的稳定性和线粒体蛋白的合成。此外,ALC保护膜完整性免受脂质过氧化而受损[3]。给21个月大的大鼠喂食ALC和乳酸,降低了与液泡和脂褐素相关的线粒体密度,增加了完整线粒体的数量[4]。因此,ALC不仅有助于维持线粒体膜的完整性,而且在一定条件下也有助于产生更多的线粒体,有助于维持或改善整体代谢功能。ALC通过不同的机制对线粒体结构和功能具有保护作用:1)通过防止氧化剂的产生或诱导自由基清除活性;2)通过增加线粒体抗氧化防御能力,增加线粒体代谢,以促进受损线粒体的修复或损伤最严重的线粒体的降解;3)保护线粒体酶活性[5]。ALC改善神经元线粒体呼吸,并通过多种进一步的机制,如蛋白激酶C(PKC)活性的增加,发挥神经保护作用。大鼠大脑皮层PKC的增加与空间学习任务表现的改善相关,从而逆转年龄相关神经退行性病变[6]。因此,ALC可被视为是一种“线粒体营养素”。

## 3. ALC对生物膜结构的作用

ALC不仅在保护线粒体免受生化损伤和逆转线粒体损伤方面发挥重要作用,而且可以通过增加磷脂

的合成,促进生物膜结构的形成及保护膜完整性[7]。如前文所述,ALC有助于维持线粒体膜的完整性,促进线粒体的再生。水牛卵母细胞在体外成熟过程中,加入ALC后可显著提高卵母细胞的卵裂率、桑椹胚和囊胚形成率,研究者通过测定卵母细胞DNA拷贝数、线粒体膜电位(MMP)和卵母细胞膜脂质谱探究其作用机制,发现ALC可增强线粒体功能和改变卵母细胞膜磷脂组成来改善水牛卵母细胞质量[8]。由于ALC具有两亲性结构,可直接与细胞膜上的表面电荷相互作用而影响膜的流动性。羧基可以与膜磷脂、糖脂和蛋白质上的电荷相互作用,神经膜含有大量磷脂,磷脂可通过磷脂酶A2的作用降解至重要的脂类介质,如二十二碳六烯酸(DHA)和花生四烯酸(AA),进一步形成在炎症和氧化应激反应中重要的二十二烷酸和二十烷类化合物[9]。故ALC可与膜磷脂相互作用,从而影响脂类介质,如DHA等,膜中DHA含量的变化可显著影响突触可塑性、炎症反应、基因表达、离子通道、膜结合蛋白和神经传递[10]。此外,改变膜中这些磷脂的组成可以改变膜的流动性、渗透性和膜蛋白的功能,这些膜蛋白充当多种下游反应的重要受体和信号。神经磷脂成分的改变以及对信号转导途径的进一步影响已经被发现是许多神经系统疾病的特征[11][12]。

## 4. ALC对神经的调控

### 4.1. 神经再生与营养

ALC已被证明能增加神经生长因子(NGF)的产生并增强NGF在体内的结合,NGF影响外周和中枢神经系统神经元的发育和维持,应激后啮齿动物中枢神经系统NGF结合减少,用ALC治疗老年大鼠中枢神经系统可防止这种减少。同样,在坐骨神经损伤后,ALC可阻止大鼠周围神经的年龄依赖性结构变化,在损伤动物中,ALC治疗可显著增加再生有髓纤维的密度和轴突直径,从而促进神经再生,且效果与自体移植相当[13]。最新研究显示,ALC不仅在长链脂肪酸转移到线粒体进行 $\beta$ 氧化过程中起着重要作用,还可以诱导周围神经系统的神经保护和神经营养效应,对糖尿病周围神经病变有较好的治疗作用[14]。因此,ALC与潜在的神经修复和再生紧密相关,并可能具有临床治疗潜力。

### 4.2. 神经递质调节

在胆碱能神经传递过程中,ALC可为乙酰辅酶A的合成提供了乙酰基,发挥了胆碱能作用,优化了能量平衡过程。许多研究表明,ALC通过增加神经递质的合成和释放来调节突触传递[15][16][17]。ALC对神经元的某些神经保护作用可能是由于对内源性乙酰胆碱(ACh)水平的影响,可能是由于其提供乙酰基的能力,ALC影响许多方面的ACh代谢。给药ALC可增加大鼠突触体、纹状体和海马的胆碱摄取、乙酰胆碱合成和乙酰胆碱释放。通过改变大脑中乙酰胆碱的产生,ALC也增强了胆碱能神经传递。

除乙酰胆碱外,ALC的其他神经调节作用包括多巴胺释放增强和 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)增加ALC对衰老大脑的多巴胺能系统有有益的作用。研究发现,ALC对单侧纹状体6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的帕金森病(PD)大鼠模型有神经保护作用,通过降低纹状体丙二醛(MDA)含量,提高过氧化氢酶(GSH)活性和谷胱甘肽(GSH)水平,阻止黑质酪氨酸羟化酶(TH)阳性神经元和纹状体TH免疫反应的减少,从而保护多巴胺能黑质纹状体通路[18]。同时,ALC通过上调多巴胺D1受体防止帕金森大鼠神经元丢失及改善大鼠记忆[19]。在小鼠视网膜神经节细胞中观察到进一步的神经调节作用,其中GABA激活的氯电流被ALC阻断。乙酰胆碱和碱性磷酸酶降低了GABA能抑制突触后电流和对外源性GABA的反应,并且这种阻滞与电压无关。在与毒蕈碱乙酰胆碱受体拮抗剂共给药后,这种效应继续存在。表明ALC在神经系统中除了参与能量代谢,也与各种神经递质的合成、释放密切相关,ALC可能存在独立的潜在机制。

## 5. ALC的抗氧化和抗凋亡作用

ALC可能通过减缓组织乳酸酸中毒,改变线粒体和胞质氧化还原状态和诱导抗氧化基因的表达,从

而发挥抗氧化应激的作用[20]。用 ALC 处理的原代大鼠皮质星形胶质细胞中发现了血红素氧合酶-1 (HO-1)表达增加, 保护线粒体功能和减少细胞死亡[21]。HO-1 是由中度或重度氧化应激引起的早期和普遍存在的基因。它是由炎症或氧化状态控制的, 它产生抗氧化分子。ALC 上调血红素氧合酶-1, 降低原代皮质神经元培养中的淀粉样  $\beta$  毒性。同时, ALC 的治疗也使得热休克蛋白(HSP) 60、超氧化物歧化酶(SOD)的上调, 以及氧化还原敏感转录因子 Nrf2 的高表达, 增加的抗氧化潜力。ALC 可激活 Keap 1/Nrf2/ARE 通路, 这是一个重要的保护机制网络。Nrf2 的活性通常通过与伴侣 Keap 1 的特异性结合而在胞浆中被抑制。Keap 1 以氧化还原敏感的方式与 Nrf2 相互作用, 细胞质中的蛋白质解离后 Nrf2 转移到细胞核。在这里, Nrf2 与抗氧化应答元件(ES)结合, 并允许基因表达, 如 HO-1 基因。由此可见, ALC 在体内平衡受到损伤后, 起着抗氧化防御机制的作用。

ALC 在细胞凋亡等关键过程中发挥调节作用, LC 的乙酰酯基调节细胞凋亡。研究表明, ALC 和 LC 通过线粒体途径减少细胞凋亡[22]。用不同浓度的 ALC 处理小鼠成纤维细胞后, 观察到细胞凋亡的减少, 通过对细胞色素 c 释放和对 caspase 3 免疫反应的评估证实了这一作用[23]。研究报道, ALC 治疗通过激活抗凋亡 Bcl 家族成员和降低促炎细胞因子水平在体外诱导凋亡和抗凋亡基因的表达[24]。在大鼠中添加 ALC 可通过增加凋亡蛋白 X-连接抑制剂的水平来降低 caspase 的激活, 从而限制外周神经元的凋亡途径[25]。ALC 还上调了大鼠脑内电压依赖性阴离子通道基因的表达[26], 该通到蛋白在细胞内稳态、凋亡和突触可塑性中发挥重要作用。

## 6. ALC 对基因表达的调控

目前, ALC 治疗已经发现在基因表达方面产生了一些变化[27]。在大脑中被 ALC 治疗积极调节的基因是线粒体电压依赖性阴离子通道(VDAC)蛋白[26]。VDAC 又称孔蛋白, 是线粒体外膜的一种小的成孔蛋白。它是离子和代谢物通过外膜扩散的主要途径, 通过形成线粒体通透性转换(MPT)复合物的外孔成分在细胞凋亡中起着关键作用。通过参与酰基辅酶 A (如棕榈酰辅酶 A)跨外膜的转运, 它也有助于 ADP/ATP 摄取到线粒体[28]。在脑外, ALC 治疗导致后肢肌肉废用性萎缩大鼠模型中线粒体转录物(即 COX-i、ATP6、NDP6、16S rRNA)和参与线粒体生物发生的线粒体蛋白表达上调[29]。ALC 调节线粒体代谢的转录上调的能力, 可能对诸多能量缺乏相关疾病有重大意义。此外, ALC 已被用于治疗神经病理疼痛的临床环境。在啮齿动物中, 其作用机制被认为是通过上调脊髓背根神经节(DRG)代谢型谷氨酸受体 2 (mGlu2)的表达[30]。研究发现, 这种上调机制涉及核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B)通过 ALC 乙酰化 p65/RelA 介导的转录激活[31]。进一步的研究应该检查 ALC 的作用机制以及它是否涉及到组蛋白和/或其他参与基因转录的蛋白质的乙酰化。

## 7. ALC 的临床应用

### 7.1. ALC 与疼痛性神经病变

ALC 可被视为周围神经病变患者的病因和症状治疗, 具有良好的安全性。ALC 通过多种机制发挥作用, 诱导受损神经纤维的再生, 减少氧化应激, 促进线粒体 DNA 合成, 并增加神经元中 NGF 的浓度, 从而促进轴突延伸。一些研究表明, ALC 在以神经病变和神经性疼痛为特征的疾病中有较好的疗效, 如: 糖尿病神经病变、HIV 和抗逆转录病毒治疗引起的神经病变、压迫性神经病变和化疗药物等[14] [32] [33]。

ALC 通过缓解急性和慢性疼痛而显示出镇痛特性。有几项临床研究报告了不同病因的周围神经病变患者补充 ALC 后症状的改善[34]。多项工作描述了不同的神经病变疼痛模型, 证实了 ALC 的保护作用。ALC 显著降低与神经病变相关的超敏反应, 对受损神经轴突和髓鞘改变有较好的改善作用, 支持其作为神经恢复剂用于抗疼痛性神经病变的机制[35]。值得注意的是, 在慢性炎症和神经病理性疼痛模型中,

ALC 的镇痛作用超过治疗结束后几天或几周。这加强了 ALC 作为镇痛药物的作用, 并支持表观遗传机制在慢性疼痛治疗中的作用。

ALC 目前被用于治疗神经性疼痛。其长期镇痛作用依赖于表观遗传修饰, 如基因活性的可逆修饰, 但与 DNA 序列的改变无关。因此, ALC 是治疗周围神经病变的一贯方法, 具有神经营养和镇痛的双重作用, 基于表观遗传机制, 为周围神经疾病的治疗研究开辟了新的途径。

## 7.2. ALC 与抑郁症

对动物和细胞模型的研究表明, ALC 具有神经可塑性、膜调节和神经递质调节等作用, 并可能作为抗抑郁药物发挥重要作用。ALC 对自发性抑郁的 Flinders 敏感系(FSL)大鼠、抑郁的遗传模型和暴露于慢性不可预测压力的小鼠具有快速、强健和持久的抗抑郁作用。FSL 大鼠表现出睡眠、免疫和神经化学变化, 以及与抑郁症患者相似的行为[36]。ALC 治疗应激和基因脆弱的动物迅速扭转了这些行为。Pancotto 等人[37], 通过检测与斑马鱼抑郁和情绪障碍相关的行为和生化参数来研究 ALC 对斑马鱼的影响。ALC 在新型水箱实验和明暗测试中均显示出抗抑郁作用。此外, ALC 对急性应激诱导的斑马鱼脑脂质过氧化有保护作用。此项研究表明用 ALC 可改善抑郁症症状, 有望成为治疗神经精神疾病的潜在药物。

## 8. 总结与展望

ALC 对神经系统具有广泛的药理作用。其补充诱导神经保护和神经营养作用。它影响许多基因的表达, 其中一些参与控制自由基的发育, 细胞抗氧化能力和修复, 恢复和稳定线粒体活性。许多神经元的反应可能不仅是由于 ALC 通过改善能量供应和基因活性而起作用, 还可能是由于 ALC 更直接地起作用以提供要使用的乙酰部分, 例如在乙酰胆碱合成中, 或者通过提供用于膜磷脂酰化的活化酰基而起作用。许多研究表明, ALC 的作用方式可能与突触功能、胆碱能活性增加、蛋白质乙酰化、神经营养作用刺激 NGF 以及增强轴突顺行运输有关。ALC 激活 Keap 1/Nrf2/ARE 通路, 这是一个重要的保护机制网络。ALC 是能稳定蛋白质构象、增加内质网蛋白质折叠能力和促进突变蛋白质运输的伴侣, 包括参与神经保护的主要细胞内氧化还原系统, 作为新的细胞保护干预的潜在靶点。

## 基金项目

国家自然科学基金资助项目(81760235)。

## 参考文献

- [1] Huang, Z., *et al.* (2019) Metabolomics Reveals the Role of Acetyl-L-Carnitine Metabolism in  $\gamma$ -FeO NP-Induced Embryonic Development Toxicity via Mitochondria Damage. *Nanotoxicology*, **13**, 204-220. <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1537411>
- [2] Bodaghi-Namileh, V., *et al.* (2018) Acetyl-L-Carnitine Attenuates Arsenic-Induced Liver Injury by Abrogation of Mitochondrial Dysfunction, Inflammation, and Apoptosis in Rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, **58**, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.12.005>
- [3] Pesce, V., Nicassio, L., Fracasso, F., *et al.* (2012) Acetyl-L-Carnitine Activates the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-Gamma Coactivators PGC-1alpha/PGC-1beta-Dependent Signaling Cascade of Mitochondrial Biogenesis and Decreases the Oxidized Peroxiredoxins Content in Old Rat Liver. *Rejuvenation Research*, **15**, 136-139. <https://doi.org/10.1089/rej.2011.1255>
- [4] Aliev, G., Liu, J., Shenk, J.C., *et al.* (2009) Neuronal Mitochondrial Amelioration by Feeding Acetyl-L-Carnitine and Lipoic Acid to Aged Rats. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **13**, 320-333. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2008.00324.x>
- [5] La, G., Sh, H. and Tm, H. (2012) Acetyl-L-Carnitine Supplementation Reverses the Age-Related Decline in Carnitine Palmitoyltransferase 1 (CPT1) Activity in Interfibrillar Mitochondria without Changing the L-Carnitine Content in the Rat Heart. *Mechanisms of Ageing and Development*, **133**, 99-106. <https://doi.org/10.1016/j.mad.2012.01.007>

- [6] Singh, M., *et al.* (2018) Age-Related Defects in Short-Term Plasticity Are Reversed by Acetyl-L-Carnitine at the Mouse Calyx of Held. *Neurobiology of Aging*, **67**, 108-119. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.03.015>
- [7] Mehrotra, A., *et al.* (2015) Mitochondrial Modulators Improve Lipid Composition and Attenuate Memory Deficits in Experimental Model of Huntington's Disease. *Molecular and Cellular Biochemistry*, **410**, 281-292. <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2561-5>
- [8] Xu, H.Y., *et al.* (2019) Maturation of Buffalo Oocytes *in Vitro* with Acetyl-L-Carnitine Improves Cryotolerance Due to Changes in Mitochondrial Function and the Membrane Lipid Profile. *Reproduction, Fertility, and Development*, **31**, 386-394. <https://doi.org/10.1071/RD18102>
- [9] Farooqui, A.A., Horrocks, L.A. and Farooqui, T. (2007) Modulation of Inflammation in Brain: A Matter of Fat. *Journal of Neurochemistry*, **101**, 577-599. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04371.x>
- [10] Horrocks, L.A. and Farooqui, A.A. (2004) Docosahexaenoic Acid in the Diet: Its Importance in Maintenance and Restoration of Neural Membrane Function. *Prostaglandins, Leukotrienes & Essential Fatty Acids*, **70**, 361-372. <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2003.12.011>
- [11] Shea, T.B. (2019) Choline and Phosphatidylcholine May Maintain Cognitive Performance by Multiple Mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, **110**, 1268-1269. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz244>
- [12] Hao, Y., *et al.* (2020) Lysophospholipids and Their G-Coupled Protein Signaling in Alzheimer's Disease: From Physiological Performance to Pathological Impairment. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, **13**, 58. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2020.00058>
- [13] Mohammad-Bagher, G., *et al.* (2019) Synergistic Effects of Acetyl-L-Carnitine and Adipose-Derived Stromal Cells on Improving Regenerative Capacity of Acellular Nerve Allograft in Sciatic Nerve Defect. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, **368**, 490-502. <https://doi.org/10.1124/jpet.118.254540>
- [14] Rolim, L.C.S.P., *et al.* (2019) Acetyl-L-Carnitine for the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, D11265.
- [15] Kobayashi, S., *et al.* (2010) Acetyl-L-Carnitine Improves Aged Brain Function. *Geriatrics & Gerontology International*, **S99-S106**. <https://doi.org/10.1111/j.1447-0594.2010.00595.x>
- [16] Schroeder, M.A., *et al.* (2012) The Cycling of Acetyl-Coenzyme A through Acetylcarnitine Buffers Cardiac Substrate Supply: A Hyperpolarized <sup>13</sup>C Magnetic Resonance Study. *Circulation. Cardiovascular Imaging*, **5**, 201-209. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.111.969451>
- [17] Scafidi, S., *et al.* (2010) Neuroprotection by Acetyl-L-Carnitine after Traumatic Injury to the Immature Rat Brain. *Developmental Neuroscience*, **32**, 480-487.
- [18] Afshin-Majd, S., *et al.* (2017) Acetyl-L-Carnitine Protects Dopaminergic Nigrostriatal Pathway in 6-Hydroxydopamine-Induced Model of Parkinson's Disease in the Rat. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **89**, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.007>
- [19] Singh, S., *et al.* (2018) Acetyl-L-Carnitine via Upegulating Dopamine D1 Receptor and Attenuating Microglial Activation Prevents Neuronal Loss and Improves Memory Functions in Parkinsonian Rats. *Molecular Neurobiology*, **55**, 583-602. <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0293-5>
- [20] Hota, K.B., Hota, S.K., Chaurasia, O.P., *et al.* (2012) Acetyl-L-Carnitine-Mediated Neuroprotection during Hypoxia Is Attributed to ERK1/2-Nrf2-Regulated Mitochondrial Biosynthesis. *Hippocampus*, **22**, 723-736. <https://doi.org/10.1002/hipo.20934>
- [21] Calabrese, V., Ravagna, A., Colombrita, C., *et al.* (2005) Acetylcarnitine Induces Heme Oxygenase in Rat Astrocytes and Protects against Oxidative Stress: Involvement of the Transcription Factor Nrf2. *Journal of Neuroscience Research*, **79**, 509-521. <https://doi.org/10.1002/jnr.20386>
- [22] Arrigoni-Martelli, E. and Caso, V. (2001) Carnitine Protects Mitochondria and Removes Toxic Acyls from Xenobiotics Drugs. *Experimental and Clinical Research*, **27**, 27-49.
- [23] Pillich, R.T., Scarsella, G. and Risuleo, G. (2005) Reduction of Apoptosis through the Mitochondrial Pathway by the Administration of Acetyl-L-Carnitine to Mouse Fibroblasts in Culture. *Experimental Cell Research*, **306**, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2005.01.019>
- [24] Altun, Z., Olgun, Y., Ercetin, P., *et al.* (2014) Protective Effect of Acetyl-L-Carnitine against Cisplatin Ototoxicity: Role of Apoptosis-Related Genes and Pro-Inflammatory Cytokines. *Cell Proliferation*, **47**, 72-80. <https://doi.org/10.1111/cpr.12080>
- [25] Di Cesare, M.L., Ghelardini, C., Calvani, M., *et al.* (2007) Protective Effect of Acetyl-L-Carnitine on the Apoptotic Pathway of Peripheral Neuropathy. *European Journal of Neuroscience*, **26**, 820-827. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05722.x>
- [26] Traina, G., Bernardi, R., Rizzo, M., *et al.* (2006) Acetyl-L-Carnitine Up-Regulates Expression of Voltage-Dependent

- Anion Channel in the Rat Brain. *Neurochemistry International*, **48**, 673-678. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.11.005>
- [27] Traina, G., Bernardi, R., Cataldo, E., *et al.* (2008) In the Rat Brain Acetyl-L-Carnitine Treatment Modulates the Expression of Genes Involved in Neuronal Ceroid Lipofuscinosis. *Molecular Neurobiology*, **38**, 146-152. <https://doi.org/10.1007/s12035-008-8038-8>
- [28] Steiber, A., Kerner, J. and Hoppel, C.L. (2004) Carnitine: A Nutritional, Biosynthetic, and Functional Perspective. *Molecular Aspects of Medicine*, **25**, 455-473. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2004.06.006>
- [29] Cassano, P., Sciancalepore, A.G., Pesce, V., *et al.* (2006) Acetyl-L-Carnitine Feeding to Unloaded Rats Triggers in Soleus Muscle the Coordinated Expression of Genes Involved in Mitochondrial Biogenesis. *Biochimica et Biophysica Acta*, **1757**, 1421-1428. <https://doi.org/10.1016/j.bbabi.2006.05.019>
- [30] Chiechio, S., Caricasole, A., Barletta, E., *et al.* (2002) L-Acetylcarnitine Induces Analgesia by Selectively Up-Regulating mGlu2 Metabotropic Glutamate Receptors. *Molecular Pharmacology*, **61**, 989-996. <https://doi.org/10.1124/mol.61.5.989>
- [31] Chiechio, S., Copani, A., De Petris, L., *et al.* (2006) Transcriptional Regulation of Metabotropic Glutamate Receptor 2/3 Expression by the NF-kappaB Pathway in Primary Dorsal Root Ganglia Neurons: A Possible Mechanism for the Analgesic Effect of L-Acetylcarnitine. *Molecular Pain*, **2**, 20. <https://doi.org/10.1186/1744-8069-2-20>
- [32] Di Cesare Mannelli, L., *et al.* (2009) Neuroprotective Effects of Acetyl-L-Carnitine on Neuropathic Pain and Apoptosis: A Role for the Nicotinic Receptor. *Journal of Neuroscience Research*, **87**, 200-207. <https://doi.org/10.1002/jnr.21815>
- [33] Li, S., *et al.* (2014) Acetyl-L-Carnitine for the Treatment of Peripheral Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in Health*, **17**, A810. <https://doi.org/10.1016/j.jval.2014.08.545>
- [34] Di Stefano, G., Di Lionardo, A., Galosi, E., *et al.* (2019) Acetyl-L-Carnitine in Painful Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Journal of Pain Research*, **12**, 1341-1351. <https://doi.org/10.2147/JPR.S190231>
- [35] Tomassoni, D., *et al.* (2018) Treatment with Acetyl-L-Carnitine Exerts a Neuroprotective Effect in the Sciatic Nerve Following Loose Ligation: A Functional and Microanatomical Study. *Neural Regeneration Research*, **13**, 692-698. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.230297>
- [36] Nasca, C., Xenos, D., Barone, Y., *et al.* (2013) L-Acetylcarnitine Causes Rapid Antidepressant Effects through the Epigenetic Induction of mGlu2 Receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 4804-4809. <https://doi.org/10.1073/pnas.1216100110>
- [37] Pancotto, L., *et al.* (2018) Anxiolytic and Anti-Stress Effects of Acute Administration of Acetyl-L-Carnitine in Zebrafish. *PeerJ*, **6**, e5309. <https://doi.org/10.7717/peerj.5309>