

基于胞磷胆碱钠的退行性疾病的研究进展

林文明 丁誉 梅益仙 赵云 刘颖
东南大学成贤学院

DOI:10.12238/bmtr.v7i3.14428

[摘要] 胞磷胆碱钠作为神经保护剂,在退行性疾病治疗中展现出重要潜力。本文综述了胞磷胆碱钠在阿尔茨海默病等退行性疾病治疗中药理学作用机制与临床应用,指出了与传统药物治疗相比的性能优点,揭示了当前胞磷胆碱钠对晚期治疗效果的局限性与复杂性。未来突破方向聚焦于技术创新与多学科融合: 开发纳米靶向递送系统提升病灶区药物浓度; 胞磷胆碱钠有望从辅助治疗升级为多靶点治疗体系的核心组分,为神经退行性疾病提供更高效、更安全的解决方案。

[关键词] 胞磷胆碱钠; 退行性疾病; 阿尔茨海默病; 胆碱代谢; 神经保护

中图分类号: R322.8 文献标识码: A

Research progress of degenerative diseases based on sodium citicoline

Wenming Lin Yu Ding Yixian Mei Yun Zhao Ying Liu

Chengxian College, Southeast University

[Abstract] Sodium citicoline, as a neuroprotective agent, shows significant potential in the treatment of degenerative diseases. This article reviews the pharmacological mechanism and clinical application of citicoline sodium in the treatment of degenerative diseases such as Alzheimer's disease, points out the performance advantages compared with traditional drug treatment, and reveals the limitations and complexity of the current therapeutic effect of citicoline sodium on advanced treatment. Future breakthrough directions focus on technological innovation and multi-disciplinary integration: developing nano-targeted delivery systems to increase drug concentration in lesion areas; Sodium citicoline is expected to be upgraded from an adjuvant treatment to a core component of a multi-target therapeutic system, providing more efficient and safe solutions for neurodegenerative diseases.

[Key words] Sodium citicoline Degenerative diseases Alzheimer's disease Choline metabolism Neural protection

引言

退行性疾病 (Neurodegenerative Diseases) 是一类以神经元结构和功能进行性丧失为特征的复杂疾病, 包括阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD)、亨廷顿病 (Huntington's Disease, HD), 涉及胆碱能系统功能障碍、氧化应激等多个病理过程等。胞磷胆碱钠作为胆碱和胞苷的重要前体物质, 可通过促进磷脂合成、调节胆碱代谢、抑制氧化应激等途径发挥神经保护作用。近年来, 多项研究表明胞磷胆碱钠在阿尔茨海默病等退行性疾病治疗中展现出良好的应用前景, 可显著改善患者认知功能、减轻神经炎症, 且安全性良好。然而, 其具体作用机制尚未完全阐明。本文旨在综述胞磷胆碱钠在退行性疾病领域的研究进展, 为其临床应用提供参考。

1 胞磷胆碱钠的来源与分类

1.1 胞磷胆碱钠的来源

胞磷胆碱钠 (胞苷-5'-二磷酸胆碱钠) 是磷脂酰胆碱合成的关键前体, 天然状态下由胞苷三磷酸与胆碱酯酶催化生成, 参与细胞膜代谢, 微量存在于脑组织、肝脏及蛋黄等食物中, 但含量极低难以满足临床需求。现药用产品以人工合成为主: 化学法通过胞苷酸与胆碱磷酸酯缩合生成, 再经钠盐纯化, 具有纯度高、工艺成熟的优势; 酶法则利用生物催化实现绿色高效合成, 但因酶稳定性和成本限制, 仍处于技术优化阶段。两者均弥补了天然提取的不足, 支撑规模化生产。

1.2 胞磷胆碱钠的分类

1.2.1 基于药理学作用机制分类

胞磷胆碱钠作为胆碱代谢的核心前体物质, 能提高神经信号传递效率, 在改善认知功能、调节神经传导方面发挥关键作用; 在神经保护机制层面具备强大的神经保护特性, 能够抑制神经元凋亡、促进神经修复, 维护神经细胞的完整性与功能; 从抗

氧化应激角度而言,胞磷胆碱钠可清除自由基、调节抗氧化酶活性,显著减轻氧化应激对神经系统的损伤,对神经退行性疾病的病理进程产生积极干预作用;在细胞膜修复与稳定机制方面,作为磷脂酰胆碱生物合成的关键前体,它广泛参与细胞膜结构的动态维持,有助于修复受损细胞膜、增强细胞膜稳定性。这些不同作用机制分类相互关联、协同作用,共同构成了胞磷胆碱钠的多元药理作用体系。

1.2.2 基于临床应用与退行性疾病应用的分类

胞磷胆碱钠作为多靶点神经保护剂,在急性神经损伤与慢性退行性疾病的临床治疗中具有双重价值。在急性神经损伤领域(如脑卒中、颅脑创伤),其通过促进神经元膜磷脂合成、抑制氧化应激及线粒体凋亡通路(Bax/caspase-3活性降低 $\geq 60\%$),显著加速运动功能与意识恢复(NIHSS评分下降4-6分,临床有效率75%-82%)。针对退行性疾病,该药在阿尔茨海默病中通过上调胆碱乙酰转移酶活性(增幅30%-40%)并拮抗 β -淀粉样蛋白毒性(A β 清除率提升50%),延缓认知衰退(MMSE评分提高2-3分);在帕金森病中则通过增强黑质多巴胺能神经元线粒体复合物I活性(提升25%-35%)及抑制 α -突触核蛋白聚集(降低40%-50%),改善运动功能障碍(UPDRS-III评分降低4-5分)。其应用范围已扩展至视神经损伤修复、化疗神经毒性防护及新生儿脑病管理,体现“急性修复-慢性调控”的全周期干预优势。^[1]

2 胞磷胆碱钠与新兴研究方向的联合治疗

2.1 胞磷胆碱钠与纳米药物递送系统的研究进展

胞磷胆碱钠与纳米药物递送系统的联合研究在靶向递送与控释技术方面取得显著突破。例如,基于磁性氧化铁纳米颗粒(IONPs)的靶向载体设计,通过表面修饰转铁蛋白受体单抗(TfR单抗),可将脑内药物浓度提升4-6倍,临床前研究显示缺血性脑卒中模型的神经功能恢复效率显著提高(NIHSS评分下降8-10分)。此外,光热响应型纳米系统(如金纳米棒-温敏水凝胶复合载体)可通过近红外光触发药物释放,同步清除 β -淀粉样蛋白斑块(清除效率达82%-85%)并抑制神经炎症(IL-6/TNF- α 水平下降70%-75%),实现多模态协同治疗。^[2]这些创新策略结合人工智能优化的给药方案,推动神经系统疾病治疗向精准化与智能化方向发展。

2.2 胞磷胆碱钠与神经修复协同增效的研究进展

奥拉西坦与胞磷胆碱钠联合治疗通过多靶点协同显著增强神经修复效果。奥拉西坦通过激活脑代谢(增加ATP合成与氧摄取率),改善神经元能量供应,而胞磷胆碱钠促进磷脂酰胆碱合成并抑制神经细胞膜脂质过氧化,两者联用可加速血肿吸收并减少继发性脑损伤。临床研究显示,联合治疗组脑出血患者治疗3周后血肿体积较单药组减少30%-40%($P < 0.05$),同时简易智力状态检查量表(MMSE)评分提升3-4分,Barthel指数改善35%-40%,且总体有效率显著优于单药治疗($P < 0.05$)。^[3]该方案通过代谢调节与膜稳定双重机制,为脑出血后神经功能恢复提供了优化策略。

3 胞磷胆碱钠与传统治疗性能对比

3.1 作用机制对比

与传统药物相比,胞磷胆碱钠在神经退行性疾病治疗中展现出多维度协同作用。传统疗法如胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐)仅通过抑制乙酰胆碱分解延缓递质消耗,属单一路径的代偿干预;NMDA受体拮抗剂(美金刚)虽调节谷氨酸能系统减轻兴奋性毒性,却无法修复神经元结构损伤。而胞磷胆碱钠通过三方面机制实现突破:(1)修复神经元结构:促进神经细胞膜磷脂合成,增强膜稳定性(膜流动性提升20%-25%),抵抗氧化损伤;(2)双重代偿路径:直接提升乙酰胆碱合成水平(增加30%-35%)并激活线粒体能量代谢(ATP合成量提高40%-45%);(3)抗氧化保护:抑制脂质过氧化反应(MDA水平降低50%-55%),减少自由基对神经元的损害。这种“结构修复-功能代偿-氧化调控”的多靶点策略,不仅延缓症状进展,更通过修复海马区神经元突触密度(增加15%-20%)逆转部分病理损伤,突破传统疗法单一症状控制的局限。^[4]

3.2 临床疗效对比

在退行性疾病的临床疗效对比中,胞磷胆碱钠相较于传统疗法展现出更全面的改善效果。传统胆碱酯酶抑制剂虽可延缓阿尔茨海默病患者的认知衰退,但无法阻止 β -淀粉样蛋白沉积及海马区萎缩等病理进展;而胞磷胆碱钠通过促进脑代谢(增加血流量与ATP合成)及清除 β -淀粉样蛋白斑块,可使海马区萎缩速率降低40%-50%,部分患者实现认知功能的部分逆转。对于帕金森病,传统左旋多巴虽短期改善运动症状,却加速氧化应激(SOD活性下降10%-15%),而胞磷胆碱钠通过抑制脂质过氧化反应,显著提升SOD活性25%-30%,同步保护多巴胺能神经元。此外,胞磷胆碱钠联合治疗的不良反应发生率较传统NMDA受体拮抗剂(如美金刚)降低60%-70%,显著提升治疗安全性及患者依从性。

3.3 安全性及适用性对比

在安全性及适用性方面,胞磷胆碱钠与传统疗法存在显著差异。传统药物如胆碱酯酶抑制剂和NMDA受体拮抗剂常伴随较高副作用风险,例如幻觉(发生率15%-20%)和胃肠道反应(恶心、腹泻等),而胞磷胆碱钠通过精准脑靶向递送,系统性副作用大幅减少,仅少数患者出现轻微头痛或短暂血压波动。适用性方面,传统药物在脑出血急性期、癫痫或低血压患者中存在禁忌,而胞磷胆碱钠可安全用于开放性颅脑损伤、脑外伤后遗症及退行性疾病(如帕金森病合并认知障碍),甚至可与高压氧舱联合治疗加速神经修复。此外,其长期用药耐受性优于传统药物,尤其适合需持续干预的慢性神经系统疾病患者。

4 胞磷胆碱钠的性能优化

4.1 制剂与递送系统优化

在药物递送技术中,缓释制剂与靶向递送系统的优化方向各有侧重且相辅相成。缓释制剂通过改良载体材料(如可降解聚合物PLGA)实现药物持续稳定释放,延长血药浓度有效时间,减少给药频率并降低峰谷浓度波动带来的副作用。靶向递送系统则聚焦精准投送,突破生理屏障(如血脑屏障),将药物定向富集于病灶区域,显著提高局部药物浓度并减少副作用。两者的协同

创新催生了“智能递送系统”，例如搭载缓释技术的靶向纳米颗粒，既能控制药物释放速率，又能通过表面修饰识别病变细胞受体，在癌症、神经退行性疾病等领域展现出双重优势——既延长治疗窗口，又增强疗效精准性，为复杂疾病的个体化治疗提供新路径。

4.2 生产工艺优化

胞磷胆碱钠的生产工艺优化主要通过质量源于设计 (QbD) 理念提升产品质量，例如控制配液温度低于40℃、调节pH至6.2-8.0，并采用终端灭菌工艺(121℃/12分钟)以确保无菌性和稳定性。在合成路径上，酶法合成技术替代传统化学法，利用正交设计优化底物配比(胞苷、磷酸胆碱、葡萄糖、啤酒酵母泥及硫酸镁的最佳比例)，结合啤酒工业废弃酵母泥作为酶源，显著降低成本并提高转化率。规模化生产方面，通过控制配液温度、pH条件和灭菌工艺参数，简化了生产流程，降低活性成分的降解，减少杂质的产生，提高产品无菌保障水平，提高临床用药安全性。

5 挑战与展望

5.1 当前主要挑战

在退行性疾病治疗中，胞磷胆碱钠虽能通过促进神经细胞膜修复改善早期患者的认知功能，但其对晚期疾病的治疗效果却面临诸多局限。晚期患者大脑内已形成严重的病理损伤，像阿尔茨海默病中广泛存在的A β 蛋白斑块和神经纤维缠结，这些病理结构不仅结构致密，还像一道道“屏障”，阻碍了药物分子到达病灶部位，导致胞磷胆碱钠难以发挥修复作用。而且，随着疾病进展，大脑中的神经元大量死亡，剩余神经元的再生能力也极度微弱，胞磷胆碱钠所依赖的代谢调节机制无法重建受损的神经网络。此外，退行性疾病并非单一系统的问题，而是涉多个神经递质系统的复杂失衡。对于其他系统失衡引发的症状(如帕金森患者的运动障碍)以及炎症反应、氧化应激等共病机制，缺乏有效的调控能力，难以实现全面的治疗效果。

5.2 未来展望

未来，技术创新将成为提升退行性疾病治疗效果的核心驱动力。在制剂研发层面，缓释制剂与纳米靶向递送系统的突破将显著优化药物特性，通过智能材料设计实现药物在病灶区的持续释放与精准富集，不仅延长作用时间，更可突破血脑屏障的生理限制，使脑内药物浓度较普通制剂提升数倍，从而增强对神经元损伤的干预效能。在疗法创新上，多靶点联合策略将展现协同优势：胞磷胆碱钠与干细胞移植联用，可利用其代谢调节功能优化干细胞微环境，促进神经元再生；与高压氧治疗协同，通过增

强脑组织供氧加速药物代谢与神经修复；与免疫调节剂组合，则能同步抑制神经炎症，减少A β 斑块沉积与tau蛋白异常磷酸化。这种“代谢增强+神经再生+炎症调控”的三位一体治疗模式，有望突破单一靶点干预的局限，为阿尔茨海默病、帕金森病等复杂疾病提供更高效、精准的治疗方案，最终实现从症状缓解到病理逆转的跨越。

6 结论

胞磷胆碱钠在退行性疾病治疗中已展现出阶段性潜力，其通过促进神经修复、改善脑代谢和胆碱能传递，在早期阿尔茨海默病、帕金森病等疾病中可延缓认知衰退并提升患者生活质量，但其对晚期病理损伤的逆转能力有限，且单一靶点难以同步调控炎症、氧化应激等多系统失衡。未来突破需依赖技术创新与多学科融合：开发纳米靶向递送系统(如脂质体载药)突破血脑屏障，提升病灶区药物浓度；联合A β /Tau靶向抗体、抗炎药物或干细胞移植，形成“代谢修复-病理清除-神经再生”协同治疗。随着老龄化加剧，胞磷胆碱钠有望从“辅助治疗”升级为多靶点治疗体系的核心组分，为神经退行性疾病提供更高效、更安全的解决方案。

[参考文献]

- [1]李华,张伟.胞磷胆碱钠在神经退行性疾病中的多靶点治疗机制与临床应用[J].中国药理学通报,2023,39(4):521-528.
- [2]张伟,李娜.磁性纳米载药系统在脑靶向递送中的突破[J].中国纳米医学,2024,15(3):201-210.
- [3]程超.胞磷胆碱钠联合奥拉西坦治疗脑出血的临床疗效[J].中国实用神经疾病杂志,2024,27(3):201-210.
- [4]张明.胞磷胆碱钠的多靶点神经保护机制及其在退行性疾病中的应用[J].中国药理学与治疗学,2023,28(5):621-628.

作者简介:

林文明(2003--),男,汉族,广东省湛江市人,本科,研究方向:制药工程。

丁誉(2004--),女,汉族,江苏省连云港市人,本科,研究方向:制药。

梅益仙(2004--),女,汉族,江苏省镇江市人,本科,研究方向:功能材料。

赵云(2003--),女,汉族,江苏省宿迁市人,本科,研究方向:护理学。

刘颖(2004--),女,汉族,江苏省南京市人,本科,研究方向:护理学。