

胞二磷胆碱的临床应用

陈 德 高

(中国科学院生物物理所二室)

一、前 言

神经组织含有大量磷脂,它们参与神经组织的构成,还具有与神经功能密切相关的生物活性,当磷脂代谢发生障碍时,脑和脊髓的功能便会发生紊乱而出现各种疾患。Konberg (1953年), Kennedy (1957年)的研究阐明,胞二磷胆碱(以下简称 CDP-胆碱)是磷脂代谢的重要前体,是卵磷脂生物合成必需的辅酶。早日修(1961年)从生物化学的角度出发,对动物进行脑外伤实验,发现当动物发生脑外伤时,脑组织中的卵磷脂和脑磷脂的含量显著减少,而且其减少量和脑功能的降低量大体平行;这时给动物投与CDP-胆碱,观察到脑中磷脂含量迅速回升,随之改善了动物脑的机能。安原(1967年)在兔脑内植入电极的“内包破坏实验”中研究了CDP-胆碱的电生理作用,发现 CDP-胆碱能够降低“觉醒反应”和“肌放电”的阈值,证明CDP-胆碱对于恢复神经组织的机能有着特殊的作用。

自1963年国外正式将CDP-胆碱用于临床治疗以来,大量临床资料表明,CDP-胆碱是治疗神经疾患、恢复意识障碍的有效药物,能使患者神经系统的机能障碍得到改善。

国内已有不少单位开始制备和生产 CDP-胆碱。本文综述了国外 CDP-胆碱临床应用的一些资料,以供国内临床单位参考。

二、CDP-胆碱分子的结构和功能

CDP-胆碱参加卵磷脂、脑磷脂和鞘磷脂的生物合成,还参加肝及脑中缩醛磷脂的合成。CDP-胆碱分子中的5'-CDP在体内许多代谢过

程中起着重要作用,是涉及“碱基-戊糖-P-O-P-碱基”类型生物大分子生物合成的起始物质。CDP-胆碱由于具有焦磷酸键,对于那些参与电子传递过程的高能分子之生物合成尤为重要。

对 CDP-胆碱分子的晶体结构进行X衍射分析的结果表明,整个分子是高度卷曲的,若干个分子结合在一起,使各分子的5'-CMP被分子间的氢键和金属键紧密联结成核心,而分子的磷酸胆碱部分则暴露在外面。同周围的水分子松弛地结合着(图1)。因此,这样的结构非常有利于 CDP-胆碱实现它的上述功能。

三、CDP-胆碱的临床疗效

CDP-胆碱最初用于治疗脑外伤引起的意识障碍,随后广泛地用于治疗下列疾病:①因脑血液循环障碍引起的中枢神经疾患(脑血栓、脑出血、脑动脉硬化、脑高血压症);②变态性脑脊髓、周围神经疾患(肌萎缩性侧索硬化症、白塞氏症候群、末梢神经炎、脊髓炎、多发性神经根神经炎、遗传性小脑脊髓变性症、前庭神经炎);③急性安眠剂中毒、麻醉觉醒不全、慢性酒精中毒以及因脑瘤或其他疾患进行脑部手术后引起的意识障碍;④精神病(抑郁症);⑤帕金森氏症候群;⑥其他(急性胰腺炎、结核性脑脊髓膜炎、更年期症候群、高血压性心脏病、肝性脑病、脂肪肝、因呼吸障碍进行的开胸手术等)。表1列出了 CDP-胆碱治疗某些疾患的疗效。

今以脑血液循环障碍为例介绍一下 CDP-胆碱的疗效。某医院接收脑出血、脑血栓及脑软化症患者共17名,其中合并高血压者7名,脑动脉硬化者5名。每日点滴静脉注射500—1,000毫克CDP-胆碱(溶于20毫升5%葡萄糖),

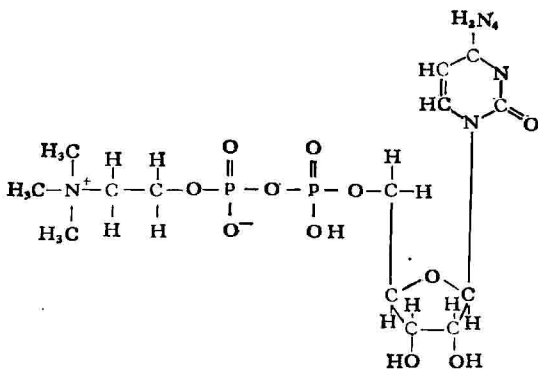


图 1a CDP-胆碱的分子结构

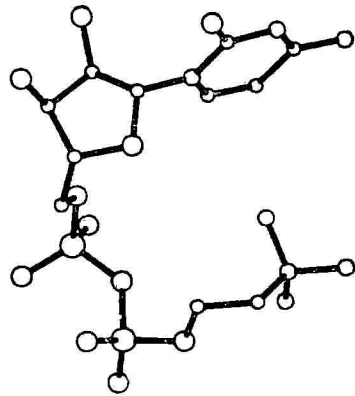


图 1b CDP-胆碱分子的空间结构

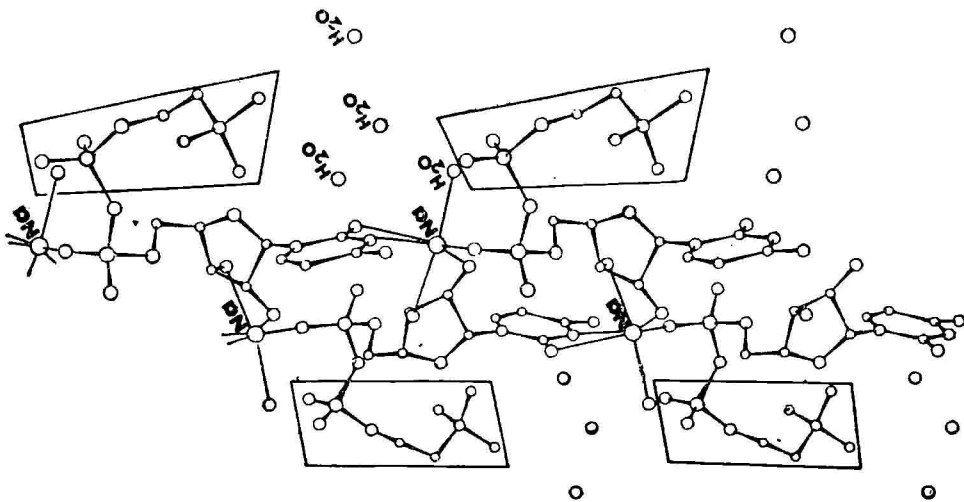


图 1c CDP-胆碱在水溶液中同 Na 配位的透视图
方框内为磷酸胆碱部分 (取自 "Nature" 258, 497—501, 1975)

4 周后根据患者自觉症状和他觉症状的改善情况作出判断——有效、较有效、无效、恶化、不明(表2)。对于头痛、头重感、眩晕、眼花、恶心、倦怠、不安等自觉症状的减少率达 90% 以上,对耳鸣的疗效仅 42.1% (表 3)。在他觉症状的改善中,以改善意识障碍最明显,减少率达 100%,对其它症状如记忆力低下,握力低下,跟腱反射异常等减少率在 70% 以上,构音障碍、半侧麻痹、肌力低下等减少率为 50—60% (表 4)。脑电图获得改善(表 5)。

CDP-胆碱改善脑电图的情况可用一例急性安眠剂中毒为例说明之。安眠剂中毒者,女,19岁,服用安眠剂 propa-line 181 丸,16小时处

于昏睡状态,30 小时后对光反射和角膜反射皆消失。35 小时脑电图呈 20—40 秒长的压抑波(suppression),其中杂有仅 1 秒的暴发性电活动(图 2a)。静脉注射 CDP-胆碱 400 毫克,2 分钟后就观察到压抑波稍为缩短,暴发性电活动延长至 3—4 秒,其中开始出现 β 波和 Q 波(图 2b);注药 40—45 分钟后,压抑波进一步缩短,暴发性电波中出现混有棘波的高电位慢波,也有相当高电位的快波(图 2c)。

帕金森氏症候群,又名震颤麻痹,多见于老年患者(尤其在 60 岁左右容易发生)。临床症状:异常的不随意运动、震颤、肌张力增强,运动减少,病人在语言、书写、走路、姿势和表情等

表 1 CDP-胆碱疗效一览表 (取自不同来源的资料)

症 例	性 别	年 龄	临 床 诊 断	主 要 症 状	CDP-胆碱服用法和时间	合 并 用 药	临 床 结 果
1	男	51	脑挫伤	昏迷、妄想	静脉注射 200 毫克/日 三个月	ATP vit. B ₁ B ₂ B ₆ B ₁₂	意识恢复,脑电图改善
2	男	24	头盖骨折	意识丧失	髓腔注射 200—500 毫克/日 三周	止血剂、抗菌素	意识逐渐恢复
3	男	63	脑出血	意识紊乱,失禁	静脉注射 300—500 毫克/日 半年	止血剂、vit. K ₁	轻快出院
4	男	37	头盖底骨折 外伤性颅内血肿	妄想状态 左半身麻痹	静脉注射 1,000 毫克/日 500 毫克/日 各一周	ATP	恢复正常
5	女	67	脑软化症	麻木	静脉注射 200 毫克/日 25 天	丙咪喹	较有效
6	男	74	脑血栓症	左半身麻痹 语言障碍	静脉注射 1,000 毫克/日 500 毫克/日 21 天 30 天		有 效
7	男	61	脑动脉硬化	头重、头昏、失眠	静脉注射 300 毫克/日 17 天	Chlordinazepoxide Capilan	有 效
8	男	9	脑瘤开颅术切除	左半身麻痹 精神不安	静脉注射 600 毫克/日 400 毫克/日 各 10 天	ATP vit. B ₆ B ₁₂	左半身运动机能逐渐恢复
9	男	52	高血压脑症	头重、压迫感	静脉注射 400 毫克/日 4 天	incidon cometamin	较有效
10	男	60	肌萎缩性侧索硬化症	舌不能伸出,咽下困难,构音障碍	静脉注射 1,000 毫克/日 15 天	vit. E. 150 毫克/日	舌能伸出口外
11	男	22	小脑失调症	步行障碍	静脉注射 1,000 毫克/日 二周	ATP vit. B ₁ B ₆ B ₁₂	走路摇摆度减小
12	男	20	急性脊髓炎	步行障碍	静脉注射 500 毫克/日 1,000 毫克/日 三周(分二次) 四周		80 公尺快走时间由 60 秒增至 37 秒
13	男	36	Neuro-Behcet	意识障碍、麻木	静脉注射 750 毫克/日 1,000 毫克/日 三天 三月	副肾皮质激素	意识障碍减退
14	女	19	急性安眠剂中毒	昏迷	静脉注射 400 毫克/日		提前苏醒
15	男	56	慢性酒精中毒	精神症状、步行障碍	静脉注射 1,000 毫克/日		非常有效
16	女	22	非定型性脑炎	昏迷,抽风	静脉注射 200 毫克/日 二周	vit. B ₆ B ₁₂	能够对话
17	女	43	更年期障碍	头重、倦怠	静脉注射 300 毫克/日 二周	安定药 incidon	较有效
18	男	28	急性胰腺炎	心窝绞痛	静脉注射 300 毫克/日 45 天	活性维生素 抗菌素	病 愈

表 2 CDP-胆碱对脑循环障碍的疗效

症 状	病例数	有效	稍效	自觉症状			他觉症状		
				前	4周	减少率	前	4周	减少率
脑出血	4	3	1	212	24	88.7	186	32	82.8
脑血栓	10	7	3	77	20	74.0	93	35	62.4
脑软化症	3	1	2	62	11	82.3	56	16	71.4
	17	11	6	351	55	84.3	335	83	75.2

表 3 CDP-胆碱对自觉症状的影响

症 状	病例数	前	4 周后	减少率
头痛	12	24	1	95.8
头重	17	44	2	95.8
头晕	15	28	2	92.9
耳鸣	13	19	11	42.1
四肢麻痹	16	37	9	75.7
项颈肩部痛	15	32	10	68.8
肩痠	15	27	8	70.4
眼花	12	22	0	100
不眠	12	27	3	88.9
健忘	14	31	5	83.9
倦怠感	15	22	2	90.9
不安感	5	7	0	100
无力感	13	19	3	84.2
恶 心	6	8	0	100

表 4 CDP-胆碱对他觉症状的影响

症 状	病例数	前	4 周后	减少率
意识障碍	12	16	0	100
迷向	8	14	0	100
记忆力	15	21	5	76.2
构音、语障碍	16	28	9	67.9
半侧麻痹 左	17	25	6	67.9
半侧麻痹 右	2	4	1	75.0
四肢麻痹				
肌 力 上	17	24	10	58.3
肌 力 下	17	25	8	68.0
瞳孔散大	1	3	1	66.7
痉挛	3	3	1	66.7
震颤	8	8	1	87.5
知觉障碍 左	9	20	4	80.0
知觉障碍 右	6	7	1	85.7
膝盖	17	23	11	52.2
Achilles 键	17	22	9	59.1
Babiski 键	14	22	2	90.9
握 力 左	16	27	5	81.5
握 力 右	4	6	3	50.0
粗大机能	15	19	4	78.9
视力障碍	1	2	1	50.0
失禁	6	9	0	100

表 5 对脑波的影响

病 例	前	后
No. 6	低电位波	较改善
7	低电位波	低电位波
10	低电位波	低电位波
12	异常	异常
14	低电位波	较改善
17	低电位波	较改善

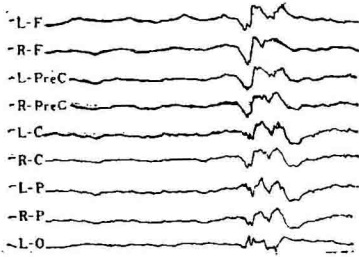


图 2a 未注射 CDP-胆碱时

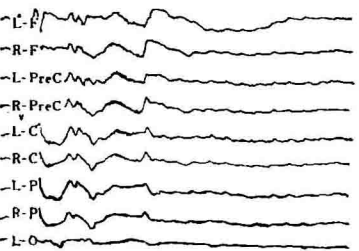


图 2b 注射 CDP-胆碱 2 分钟后

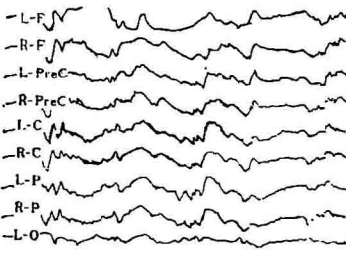


图 2c 注射 CDP-胆碱 45 分钟后

图 2 CDP-胆碱对于急性安眠剂中毒患者脑电图的影响

方面皆出现障碍、影响日常生活。过去常用一些抗胆碱能药物进行治疗,但这些药物的副作用较大,有时病人难以耐受。后经研究证明,此症乃锥体外系中缺少多巴胺所致,故用多巴胺进行治疗;但多巴胺难于通过血脑屏障,便代之以容易通过血脑屏障的左旋多巴(多巴胺的前体)。后来发现左旋多巴在体内极不稳定,必须

表 6 CDP-胆碱对抑郁病精神症状 Hamilton 指标的影响

观察项目	病 例	1. S.O ♀	2. P.V. ♂	3. P.M. ♀	4. L.A ♀	5. B.A ♂	6. C.E. ♀	7. L.A ♂	8. C.G. ♀
	周 数	前 123	前 123	前 123	前 123	前 123	前 123	前 123	前
抑郁		4000	3000	4321	4232	4320	4420	4320	4
罪恶		0000	2000	0000	4031	4320	0000	0000	4
自杀的念头,威胁行为		0000	0000	0000	0000	0000	0000	0000	0
早期失眠		2200	2200	2210	2121	2210	0000	2000	2
中期失眠		0000	0000	2000	2110	0000	0000	0000	0
晚期失眠		0000	0000	2000	0000	2210	0000	2000	2
活动能力减退		4200	4200	4443	4131	4330	4420	4433	4
精神和运动迟缓		4200	4100	4443	4231	4320	4320	4320	0
兴奋		0000	0000	2210	0000	2210	0000	0000	2
忧虑,不安		4000	0000	4430	0000	4420	0000	0000	4
胃肠症状		0000	0000	2100	2021	0000	2221	2200	0
怀疑症		0000	4100	4321	4131	3210	4321	4302	4
食欲下降		2000	2000	2210	2220	2000	2200	0000	0
狂想症		0000	2000	4320	4230	4410	0000	0000	4
固执		0000	0000	2000	0000	0000	0000	0000	0
合 计		20600	31900	4826 ²⁴ ₁₀	36 28 13 19	47 20 38 0	29 14 26 4	28 8 20 9	42

[注] 后因病例 8 (C.G女)强烈自杀念头,未继续试验 (Cur. Ther. Res.18, 513, 1975)

长期大量给药才行 (3—10克/日), 大剂量产生了不少副作用 (食欲下降, 恶心呕吐、瞳孔放大、心律失常甚至精神紊乱)。1970 年左右开始用 CDP-胆碱治疗此症, 对一百多名患者每日静脉注射 300—500 毫克 CDP-胆碱、疗效达 80%。

抑郁症最显著的生化指标是患者血浆中生长激素的浓度大大降低, 从而出现一些如表 6 所列的精神症状。对 8 名抑郁症患者每天肌肉注射 500 毫克 CDP-胆碱, 共三周。每次注射后 30、45、60、90、120 分钟取血样, 测定血浆中生长激素的浓度, 由平均本底值 5.0 毫微克/毫升增加到 29.3 毫微克/毫升。同时对各种精神症状按 Hamilton 指标每周评定一次 (表 6), 8 名病人由平均本底 33.87 ± 2.78 下降到 4.57 ± 1.91 , 有的病人精神症状几乎完全消除 (病例 1、2、5)。因此, CDP-胆碱可能是治疗某些精神病的有效药物之一。

CDP-胆碱还能推广应用于内、外科领域。例如急性胰腺炎 (表 1 症例 18)、肝脏和肺脏的疾患, 还用于因肺机能障碍进行开胸手术后的治疗 (表 7)。

表 7 CDP-胆碱对于开胸手术的愈后疗效

病例	年龄	性别	病 名	手 术 法	愈 后
1	60	♂	扁平上皮癌	左上叶切除	轻快
2	61	♂	腺癌	左上叶切除	轻快
3	32	♀	多形细胞癌	左上叶切除	轻快
4	57	♂	未分化癌	右上叶切除	轻快
5	31	♀	支气管扩张症	右下叶切除	轻快
6	26	♂	自然气胸	肺囊胞切除	轻快
7	25	♂	自然气胸	肺囊胞切除	轻快
8	22	♂	自然气胸	肺囊胞切除	轻快
9	65	♂	肺气肿	肺生检	轻快

四、CDP-胆碱临床应用的几个问题

为了获得 CDP-胆碱的最佳疗效, 我们考虑下面几个问题。

1. CDP-胆碱在体内的吸收和代谢

有人研究了 CDP-胆碱在动物消化道中的吸收和变化。大鼠 (120—200 克) 口服放射性同位素 ^3H -、 ^{14}C -双标记的 CDP-胆碱 (图 3), 分别在半小时、1、2 和 3 小时杀死大鼠, 将胃、

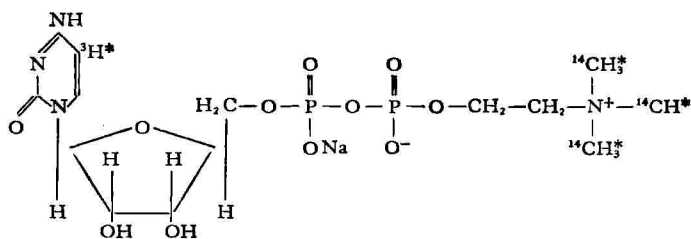


图 3 ^3H 、 ^{14}C -CDP-胆碱(示标记位置)

肠、肝、血和脑的抽提液进行薄板层析, 结果如下: ①胃中大部分放射性分布在 CDP-胆碱的迁移位置上, 说明 CDP-胆碱在胃中是相当稳定的; ②肠中放射性皆分布在胞苷和胆碱的迁移位置上, 说明 CDP-胆碱中已被分解成胞苷和胆碱; ③肝中放射性随时间而增加, 3 小时最大, ^{14}C 比 ^3H 多 3 倍(即胆碱更易分布到肝), 同时在相应于 CDP-胆碱(对照)的迁移位置上也记录到一些放射性, 说明从肠粘膜吸收的胆碱和胞苷输送到肝脏并在肝中重新合成了一些 CDP-胆碱; ④约 3 小时后才在血液和脑中逐渐出现放射性, 脑中的放射性主要分布在相应于胞苷的层析位置(^3H) 上, 说明胞苷容易透过血脑屏障从血液进入脑中。

表 8 CDP-胆碱注射 2 小时后的分布

器官	放射性	10^2 cpm/克组织	10^3 cpm/克组织
脑		1.0	1.2
肺		25	39
肝		30	125
肾		80	90
血		3	66
尿		124	100

静脉注射 CDP-胆碱得到的实验结果略有不同, 给大鼠静脉注射 10 毫克/公升 CDP-胆碱, 10 分钟后放射性就迅速分布到各组织(表 8)。除脑外, 30 分钟后各组织的放射性开始减少(图 4a), 血液中降至刚注射后的 1/3, 然后在 1—2 小时内保持不变(图 4b)。与其他组织相比, 进入脑中的放射性缓慢而微少(仅为肝的 1/80—1/100), 但到 30 分钟后反而增加, 到 60 分钟时增至高峰。这个结果表明, 由于存在血脑屏障, CDP-胆碱进入脑中的速度甚慢, 但

是一旦进入脑中后就不易排出, 而且还可以利用进入脑中的胞苷和胆碱重新在脑中合成少量 CDP-胆碱。

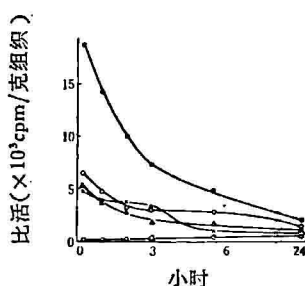


图 4a CDP-胆碱在各器官的分布

●——肾 △——肺 □——脑
○——肝 ×——脾

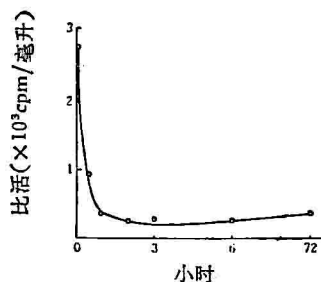


图 4b 血中放射性的变化

(取自“脑与神经”22, 871, 1970)

2. 给药方法

由于 CDP-胆碱在肠内迅速被水解, 故很少口服, 采用肌肉注射的也少见。一般常用静脉注射, 即将 CDP-胆碱(多数为 200 毫克)溶于 5—20% 葡萄糖液(250 毫升)后缓慢点滴。近来考虑到静脉注射的 CDP-胆碱不易透过血脑屏障, 大部分集中在肾脏由尿排出(图 4a)。有些医院便直接从鞘内注射, 获得了满意的效果, 例如脑外伤患者, 经腰椎穿刺注射 CDP-胆

碱 80—100 毫克/日，一周左右即可消除意识障碍。

有人用 26 只猫作实验，在头盖骨后部打开一公分的小孔，用“吹鼓法”加压10分钟，人为地造成中脑挫伤和颅内压增高。然后，解除压力，记录 CDP-胆碱对各实验组脑电图恢复的情况，结果如下：①对照组（不给与 CDP-胆碱），脑电图恢复不好，120 分钟才恢复到 I 级¹⁾（图 5a）；②静脉注射组，药量 25 毫克/公斤，脑电图恢复到 II 级，药量 50 毫克/公斤，脑电图恢复到 III 级（图 5b）；③鞘内给与组，脑电图恢复速度比静脉给与组快得多，药量 25 毫克/公斤就恢复到 III 级（图 5c）；④静脉与鞘内同时给与组，当静脉给与的药量固定在 50 毫克/公斤，鞘内给与的药量变化到仅 25 毫克/公斤时就恢复到 IV 级（图 5d）。该结果说明，鞘内给与组脑波恢复速度快，可能是鞘内给与的 CDP-胆碱分布在大脑表面（图 6a），静脉给与的则分布在大脑内部（图 6b）。二者同时给与，CDP-胆碱既迅速分布在脑表面又均匀分布在脑内部

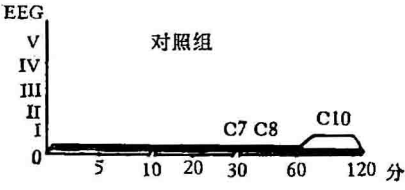


图 5a 对照组

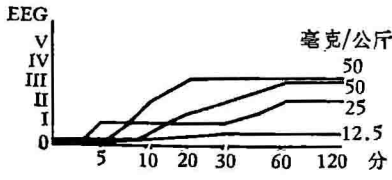


图 5b 静脉注射组

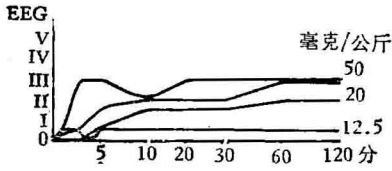


图 5c 鞘内给与组

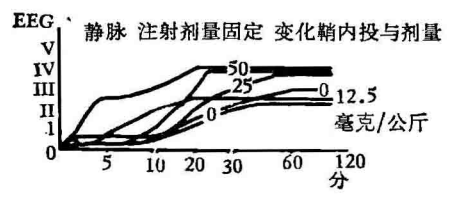


图 5d 静脉、鞘内同时给与组

图 5 不同给与方式的 CDP-胆碱对脑电图 EEG 的影响（《脑与神经》26, 971, 1974）

（图 6c），因而效果最佳。

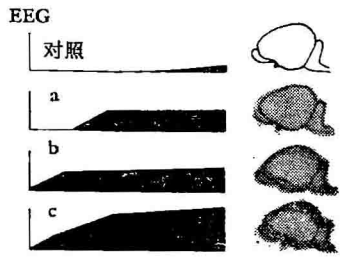


图 6 不同给与方式的 CDP-胆碱（图 5）对脑电图影响的模式图

a——静脉给与组； b——鞘内给与组； c——静脉、鞘内同时给与组。右图中的点线表示 CDP-胆碱在脑内分布的浓度

3. 药量和用药时间

若采用静脉注射，每日药量至少 200 毫克，在 100—500 毫克范围内药量越高者疗效越好（表 9）。

表 9 CDP-胆碱注射剂量与临床效果的关系（0 代表病例）

药量	疗效	+++	++	+	-	总的病例数
500 毫克/日		000				3
400 毫克/日		00	0			3
300 毫克/日			0 00		0	4
200 毫克/日		000	0000 0000	00 00	0	15
100 毫克/日			000		00	5

1) 把脑电图恢复的程度分为 I、II、III、IV、V 等五级。

自患病起越早使用本药越好(表10)。用药时间需一月以上,时间越长越好(表11)。

表 10 从发病起到服用 CDP-胆碱的时间与临床效应的关系

时间 \ 疗效	+++	++	+	-	总例数
0—7 天	00 00000	000 0000	00	00	18
8—30 天		000			3
1月—3 月	0	000	0	0	6
3月—1 年				0	1
1 年以上		0	0		2

表 11 CDP-胆碱服用时间与临床效应的关系

时间 \ 疗效	+++	++	+	-	?	总病例数
0—7 天	0		0		00	4
8—30 天		00	0	00	0	6
1月—3月	00 00	00000 00000		0	0	16
3月—1年	000	00	00	0		8
1 年以上						0

4. 合并用药

CDP-胆碱是在 ATP 存在的条件下参加磷脂合成反应的,故并用ATP可以大大提高CDP-胆碱的疗效。通常还可并用副肾皮质激素,维生素(B₁、B₆、B₁₂)和抗菌素。对于脑外伤、脑出血患者,常并用止血剂和防水肿药,对于震颤麻痹可并用左旋多巴,对于精神病可并用镇静药。

5. 毒性和副作用

用动物实验测定小鼠、大鼠和兔的静脉注射半致死剂量分别为 4.15、3.30、1.95 克/公斤,这么高的半致死剂量表明 CDP-胆碱的毒性不大。降低剂量,对大鼠每天皮下注射 100、300、500、1,000 毫克/公斤 CDP-胆碱、连续一月,除了注射处变硬和中性白血球偏低之外,未见别的异常现象。对大鼠每日静脉注射 100、250、500 毫克/公斤 CDP-胆碱、共六月,体重稍为减轻,但血液的形态学和生化指标未见异常。

在临床上,尚未观察到 CDP-胆碱对人体

有何副作用。GOT 和 GPT 不增高,说明对肝功能无不良影响,此外对肾功能和末梢血管没有发现副作用。

CDP-胆碱能促进血液循环、增加脑中血流量,长期大量使用本药后,病人可能出现头皮热感,颜面红润、眼冒金星等现象。但对于脑出血患者应慎用,特别不宜大剂量给与。另外,给与速度过快常易引起痉挛,尤其对于经常发生痉挛的病人,更不能快速或大量给与 CDP-胆碱。

五、治疗机理

大量资料证明,CDP-胆碱具有以下效应:①促进生物代谢、尤其是促进磷脂的生物合成反应,增加脑中的磷脂含量;②促进心血管的功能,增加脑的血流量;③增强胆碱能,赋活中枢神经系统的功能,改善意识状态;④增强多巴胺能,抑制锥体外系、赋活锥体系;⑤恢复损伤组织细胞膜的结构和功能,防止水肿和继发性病变。

根据脑损伤的病理组织学可知,损伤处会因毛细血管的渗透性增加而发生水肿,组织的摄氧量和耗氧量随之下降,从而破坏了包括氧化磷酸化,磷脂合成在内的生化过程。通常在脑损伤24—48小时后,磷脂(尤其是卵磷脂)及其前体(胆碱、胞苷或胞苷酸)的下降值达到高峰,临床症状表现为意识紊乱,脑电图恶化、机体的行为异常等。这时,若给与患者 CDP-胆碱,由于损伤组织毛细血管渗透性增高之故,CDP-胆碱便容易透过血脑屏障而分布到损伤组织中,并参加磷脂代谢。那些未能进入脑中的 CDP-胆碱便被水解成胆碱(或磷酸胆碱)和胞苷(或胞苷酸),这些组成物容易进入脑中,其中一部分参加磷脂合成,另一部分则作为合成 RNA 和 DNA 的原料而有利于脑的修复过程。

有人用“灌注脑法”研究了 CDP-胆碱对脑呼吸代谢的影响,在人工灌注的血液中加入 0.5 毫克/毫升的 ¹⁴C 标记的 CDP-胆碱,然后在动物间脑灌注 30—40 分钟,结果脑中 ¹⁴C-葡萄糖的浓度大大增加。这个实验说明,CDP-胆碱

促进了脑的呼吸过程（氧化磷酸化），从而增强脑的代谢。另外，有人给已麻醉的狗静脉注射10毫克/公斤 CDP-胆碱，发现狗脑部血流量增加约 25%。因此，摄氧量和血流量的增加都能促进损伤组织的代谢和修复过程。

在猫的脑室内注射 1 毫克/公斤 CDP-胆碱，立即引起瞳孔放大，呼吸加速，心搏过快；若继续增加剂量、还会引起痉挛、脑电图中快波增多等现象。这说明 CDP-胆碱具有中枢胆碱能作用，故应用适宜剂量的 CDP-胆碱可以提高病人中枢神经的兴奋度和意识状态。

帕金森氏症候群是中枢神经系统锥体外系病变引起的疾患。锥体外系起着调节人体随意运动的作用，它和锥体系相互配合以实现机体的随意运动。锥体外系遭到损伤后，便会增加不随意运动（震颤）。进一步从神经生物化学的角度查其原因，发现在正常的锥体外系（尤其是纹状体和黑质）中含有丰富的神经介质多巴胺和乙酰胆碱，二者构成对立统一的多巴能系统和胆碱能系统。一般认为，锥体外系中多巴胺能活性偏低或胆碱能系统活性偏高皆会引起震颤麻痹。实验证明，人为地破坏猫脑的黑质，结果脑中多巴胺含量剧烈下降，导致锥体外系结

构和功能的异常。这时给猫注射 200 毫克 CDP-胆碱/日，2—5 周，结果多巴胺和左旋多巴的浓度回升了。另外对兔子的实验表明，注射 CDP-胆碱时脑电图的改变同注射左旋多巴时相同。因此，CDP-胆碱可以活化锥体外系中多巴胺的合成，从而活化锥体外系中的多巴胺能神经。多巴胺能神经的活性提高后，相应地便降低了胆碱能神经的活性，即抑制了锥体外系的活动性，以减少或消除震颤麻痹。

与上相似，抑郁症的产生也归因于多巴胺代谢紊乱，即多巴胺代谢活性降低将会引起血液生长激素分泌系统的活性降低，导致抑郁症的各种神经症状。已证明凡属增加多巴胺能的药物均可促进血液生长激素的分泌。因此，CDP-胆碱通过活化多巴胺能系统而促进血浆生长激素分泌系统的活性，故亦可治疗抑郁症。

* * *

CDP-胆碱是磷脂代谢的重要前体，使用本药能够增加神经组织中磷脂的含量，大大提高患者的意识水平，治疗某些神经疾患具有较高的疗效，而且未发现任何副作用，可以说是目前神经内、外科有效的药物之一。

[本文于 1978 年 7 月 19 日收到]

（上接第 42 页）

表 3 两种制备肝 mRNA 方法的产率和活力比较

方法	材料	多聚核糖体用量 (A_{260})	mRNA 总收率 %	在麦胚无细胞系统中的活力 cpm/ A_{260}
间接法	大鼠肝	1,900	0.33	27,625
	人胚肝	2,700	0.26	21,643
直接法	大鼠肝	1,200	0.9	24,300
		1,400	0.7	24,250
	人胚肝	400 800	0.74 1.2	45,454 52,800

下一步使用双抗体法沉淀合成 AFP 的多聚核糖体，然后再直接从免疫沉淀的多聚核糖体解

聚液中纯化 AFP mRNA 打下了基础。

主要参考文献

[1] Pemberton, R. E. et al.: *Anal. Biochem.*, **66**, 18, 1975.
[2] Krystosek, A. et al.: *J. Biol. Chem.*, **250**, 6077, 1975.
[3] Temple, G. F., Housman, D. E.: *Proc. Nat. Acad. Sci.*, **69**, 1574, 1972.
[4] 中国科学院微生物研究所病毒复制研究组:《生物化学和生物物理学报》1976 年,第 8 卷,第 179 页。
[5] Gilham, P. T.: *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4982, 1964.

[本文于 1978 年 4 月 6 日收到]