

神经疾病发病机制研究

DOI:10.11699/cyxb20130601

单胺氧化酶与抑制药物

余 瑜

(重庆医科大学药学院药物化学教研室,重庆 400016)

【摘 要】本文就单胺、单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)与抑制药物的分类和作用进行阐述,并着重就 MAO 与疾病的关系,MAO-A 和 MAO-B 抑制药物进行总结与讨论。

【关键词】单胺氧化酶;单胺氧化酶抑制药物;抑郁症;帕金森病;单胺

【中国图书分类法分类号】R394.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2013-04-24

Monoamine oxidase and its inhibitors

YU Yu

(Teaching and Research Section of Medicinal Chemistry, College of Pharmacy, Chongqing Medical University)

【Abstract】This paper expounded the classification and functions of monoamine, monoamine oxidase(MAO) and its inhibitors. It summarized and discussed on the relationship between MAO and diseases as well as researched on MAO-A inhibitors and MAO-B inhibitors.

【Key words】monoamine oxidase; monoamine oxidase inhibitors; depression; Parkinson's disease; monoamine

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是生物体内的一种黄素蛋白酶,主要分布在脊椎动物的脑和肝中,对大脑的发育和功能起着重要的作用。当脑内 MAO 异常时,可致神经系统疾病,从而严重地影响人们的生活水平与质量。本文就单胺、MAO 及其抑制药物进行综述,以期能揭示其与神经系统疾病的关系,达到预防和治疗相关疾病的目的。

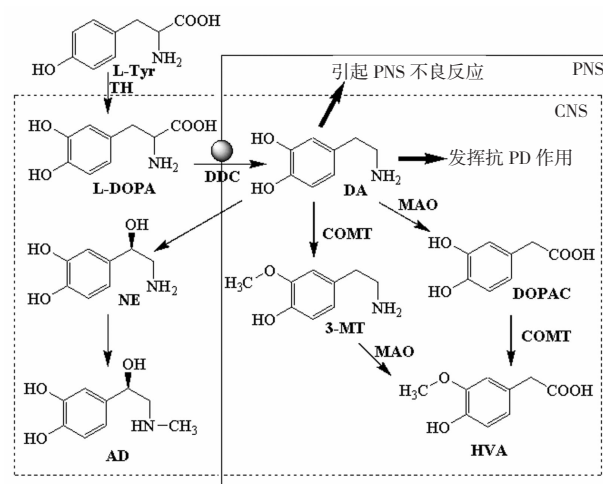
1 单 胺

生物体内的单胺系指含有苯乙胺结构的化合物。主要有多巴胺(dopamine, DA)、5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、β-苯乙胺(phenethylamine, PEA)、肾上腺素和酪氨酸(tyrosine, Tyr)等。它们许多都具有很强的生理活性^[1]。

1.1 DA

DA化学名为 2-(3,4-二羟基苯基)乙胺,系下丘脑和脑垂体腺中的关键性神经递质,依靠位于神经元突触前膜的 DA 转运体和突触后膜的 DA 受体(D₁受体和 D₂受体)起作用,主要负责运动、学习及精神感觉等,并可将兴奋与开心的信息传递。DA 因不易透过血脑屏障,故外源性的 DA 对中枢

神经系统(central nervous system, CNS)无作用。因此, CNS 的 DA 维系正常的生理过程,可起抗帕金森病(Parkinson's disease, PD)的作用,而外周神经系统(peripheral nervous system, PNS)的 DA 则引起不良反应。DA 经 MAO 和儿茶酚-O-甲基移位酶(catechol-O-methyltransferase, COMT)代谢成高香草酸(homovanillic acid, HVA),其化学过程如图 1^[2]。



●: PNS 或 CNS 氨基酸脱羧酶

L-酪氨酸;TH:酪氨酸羟化酶;L-DOPA:左旋多巴;3-MT:3-甲氧酪胺

DDC:多巴脱羧酶;DOPAC:3,4-二羟基苯乙酸;AD:肾上腺素

图 1 DA 的化学过程示意图

Fig.1 Chemical process of DA

作者介绍:余 瑜,Email:yuyu3519@163.com,

研究方向:新药设计及构效关系研究。

基金项目:国家科技重大专项课题“重大新药创制”资助项目(编号:2010ZX09401-306-1-1)。

在生物体内 DA 存在于黑质、中脑腹侧被盖区和下丘脑等部位的 DA 能神经元内。DA 的合成^[3-4]是 Tyr 经酪氨酸羟化酶 (tyrosine hydroxylase, TH) 羟化生成左旋多巴 (levodopa, L-DOPA), 再经多巴脱羧酶 (dopa decarboxylase, DDC) 脱羧生成 DA。从突触前膜释放的 DA, 除作用于 DA 受体 (D_1 受体和 D_2 受体) 外, 其余的 DA 可被主动摄取进入突触前神经元, 或通过 MAO 和 COMT 代谢成 HVA 而失活^[5]。

合成 DA 的细胞体主要分布在黑质-纹状体、中脑-边缘系统和结节-漏斗中, 其中合成大约 3/4 DA 的细胞体位于中脑前部或中脑。黑质位于中脑背盖部和大脑脚之间, 可分为黑质致密部 (substantia nigra pars compacta, SNpc)、黑质网状部 (substantia nigra pars reticulata, SNpr) 和黑质侧部 3 个部分。SNpc 神经元有长且粗的树突, 腹侧树突很多投射到 SNpr。在 SNpc 以外的中脑还弥散分布有很多类似类的神经元。

脑内 DA 有 4 条投射通路: (1) 黑质-纹状体通路: 系指锥体外系运动功能的高级中枢; (2) 中脑-边缘通路: 主要调控情绪反应; (3) 中脑皮质通路: 主要与认知功能有关; (4) 结节-漏斗通路: 主要调控垂体激素的分泌, 如抑制催乳素分泌、促进促肾上腺皮质激素分泌等。另外, 脑内还存在犒赏通路 (属于中脑-边缘通路), DA 也参与脑内奖赏和强化机制的调节。

DA 受体属于 G 蛋白偶联受体家族, 可分为 D_1 样受体 (含 D_1 受体和 D_5 受体) 和 D_2 样受体 (含 D_2 受体、 D_3 受体和 D_4 受体)。脑区中 DA 受体分布是: D_1 在杏仁核, D_3 在束旁核, D_2 在黑质和垂体, D_4 在边缘叶。

D_2 样受体与精神活动、情绪以及认知过程紧密相关, 其中 D_3 受体为 DA 的自身受体, 通过负反馈机制调节 DA 的合成和释放。黑质-纹状体通路存在于 D_1 样受体和 D_2 样受体; 结节-漏斗通路存在于 D_2 受体; 中脑-边缘通路和中脑皮质通路主要存在于 D_2 样受体, D_4 受体特异地存在于这 2 个通路。

脑内 DA 与 CNS 疾病有密切关系。当 DA 异常增多时, 可致精神分裂症, 其常见的症状有幻觉、妄想、逻辑障碍、情绪障碍、有被害感、怀疑 (特别是对自己最亲近的人产生怀疑)、兴奋、淡漠、钻牛角尖、失眠以及浅睡眠等。当 DA 异常减少时, 可致抑郁症 (depression, DEP), 其常见的症状有心情压抑、焦虑、兴趣丧失、精力不足、悲观失望以及自我评价过低等, 轻者常见失眠和浅睡眠等, 重者精神状态每况愈下, 加重病情, 甚至于走上自杀之路, 但值得庆幸的是临床上有很多药物可以有效控制此病, 其主要以提高 5-HT 水平来产生快乐感, 消除忧郁感。当纹状体中 DA 缺乏、DA 能神经元的变性死亡以及 DA 合成减少时, 可失去控制肌肉的能力, 手脚不自主地震动, 甚至可致 PD, 其症状特征是肌肉静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓和说话含糊等, 病理生理学特点是 SNpc 色素沉着神经元进行性死亡导致 DA 代谢障碍。

1.2 5-HT

5-HT 又名血清素, 其化学名为 3-(2-氨基乙基) 吲哚-5-醇, 作为自体活性的神经递质, 能增强记忆力, 并保护神经

元免受“兴奋神经毒素”的损害。5-HT 的合成: 色氨酸经色氨酸羟化酶羟化生成 5-羟色氨酸, 再经 5-羟色氨酸脱羧酶脱羧合成 5-HT, 其合成位于中枢神经元及动物 (包含人类) 消化道的肠嗜铬细胞。通常 5-HT 与腺嘌呤核苷三磷酸 (adenosine triphosphate, ATP) 等物质一起储存于细胞颗粒内。

当受刺激时, 5-HT 可从颗粒内释放、弥散到血液, 并被血小板摄取和储存, 与此同时由肠黏膜进入血液的 5-HT 也能被血小板摄取和储存。血小板由神经外胚层发育而来, 可被视为游走的 5-HT 神经末梢或者扩大了 5-HT 囊泡, 具有摄取和储存 (占全身总量 8%~9%) 5-HT 的功能。

5-HT 的代谢: 一部分通过转运体被重新摄入囊泡; 一部分被降解, 即经线粒体上 MAO 氧化脱氨基形成 5-羟吲哚乙醛, 再经醛脱氢酶作用形成 5-羟吲哚乙酸 (5-HIAA, 可作为抑郁症患者自杀行为的预测标记物) 而随尿液排出体外。

CNS 的 5-HT 能神经元主要在中缝核 (位于从中脑到脊髓的脑干), 该系统的腹侧末端帮助调节苏醒、情感行为、摄食、体温调节、偏头痛、呕吐和性行为等。下部脑桥和延髓脊上的神经元参与调节伤害感受和运动张力。

5-HT 受体可分为 7 个 5-HT 受体亚型 ($5-HT_1 \sim 5-HT_7$), 其中一些受体亚型还有多个成员 (如: $5-HT_{1A}$ 、 $5-HT_{1B}$ 、 $5-HT_{1C}$ 、 $5-HT_{1D}$ 、 $5-HT_{1E}$ 和 $5-HT_{1F}$)。5-HT 本身尚无临床应用价值, 必须通过相应受体的介导才能产生药理作用。其中仅 $5-HT_3$ 受体与配体门控通道离子通道偶联, 其余 6 种均与 G 蛋白偶联, 其结构包括 7 个跨膜区段、3 个细胞质环和 3 个细胞外环。

因 5-HT 不能透过血脑屏障, 故 CNS 和 PNS 被视为 2 个独立的系统。5-HT 在大脑中的含量为总量的 2%, 作为神经递质, 主要分布于松果体和下丘脑, 上行纤维主要投射到大脑、小脑、皮层、边缘系统和基底神经节, 下行纤维主要投射到脊髓, 参与痛觉、睡眠和体温等生理功能的调节。约 90% 的 5-HT 位于黏膜肠嗜铬细胞和肌间神经丛, 可作为血管收缩剂和平滑肌收缩刺激剂, 参与肠蠕动的调节。在 PNS 5-HT 系统帮助调节血管张力和胃肠运动^[6]。

脑内 5-HT 水平与健康有紧密关系。当 5-HT 低于正常水平时, 就会出现注意力不集中且间接影响个人计划和组织能力, 此时还常常伴随压力和厌倦感, 进一步则引起冲动行为、酗酒、攻击、暴力、抑郁、焦虑、睡眠失调以及自杀等行为。

1.3 NE

NE 化学名为 1-(3,4-二羟苯基)-2-氨基乙醇, 既是一种由交感节后神经元和脑内肾上腺素能神经末梢合成和分泌的神经递质, 也是一种由肾上腺髓质合成和分泌的激素 (主要在循环血液中)。

NE (在囊泡内) 的合成, Tyr 经羟化、脱羧和 β -羟化生成 NE。NE 与 ATP、嗜铬颗粒蛋白等疏松地结合在一起, 贮存于囊泡中。这样 NE 可免遭细胞质中 MAO 的破坏。

CNS 中的 NE 能神经元胞体主要位于延髓和脑桥。蓝斑核是 NE 能神经元较集中的部位, 并且广泛投射至大脑皮质、

海马和丘脑等部位。

NE受体可分为 α 受体和 β 受体。 α 受体又可分为 α_1 受体和 α_2 受体, β 受体又可分为 β_1 受体、 β_2 受体和 β_3 受体。其中, α_1 受体主要分布于血管、瞳孔开大肌、胃肠及膀胱括约肌等处; α_2 受体主要分布于NE能神经末梢突触前膜,也存在于血管等处的突触后膜。 β_1 受体主要分布于心脏组织中; β_2 受体主要分布于支气管、血管平滑肌细胞上。

当神经冲动到达末梢时,突触前膜附近的囊泡与前膜融合,破裂并生成小孔,这时囊泡内的NE连同嗜铬颗粒蛋白等一起被释放进入突触间隙,此时去向有4条路:一部分逸入血液;一部分NE则被后膜摄取,并被分解代谢而灭活;而大部分(约有3/4)的NE通过突触前膜上 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 酶系统及囊泡膜上 $\text{Mg}^{2+}-\text{ATP}$ 酶系统被重新摄取,进入囊泡贮存起来。

NE的代谢:在肝、肾等组织中的NE经COMT代谢成甲氧基代谢物而排泄;在CNS和PNS,NE经MAO氧化脱氨基生成3,4-二羟基苯乙醇醛,经(CNS内)还原成3,4-二羟基苯乙醇,再经COMT代谢成3-甲氧基-4-羟基苯乙醇;经(PNS)氧化成3,4-二羟基苯乙醇酸,再经COMT代谢成香草扁桃酸(vanillylmandelic acid, VMA)(注:临床上测定尿中VMA含量,可作为了解交感神经功能的指标,患嗜铬细胞瘤和神经母细胞瘤时,因肿瘤组织产生NE,其代谢产物VMA相应增多,故在诊断上颇有意义)。

NE主要激动 α 受体(而对 β_1 受体作用较弱,对 β_2 受体几乎无作用),使全身小动脉与小静脉都收缩(但使冠状血管扩张),外周阻力增高,血压上升,可以保证对重要器官(如脑)的血液供应。

当应激时大量释放NE,激活 α_1 受体明显,引起焦虑和失眠,而焦虑和失眠又导致注意力不集中;激动杏仁核的 α_1 受体,可促进激活中脑-边缘DA通路,增强边缘系统 D_2 受体活性,容易引发精神分裂症阳性症状,如幻觉或妄想。

1.4 PEA

PEA化学名为 β -苯乙胺或2-苯乙胺。人脑中的PEA具有神经调节物质、神经递质与示踪胺的功能。

PEA的作用有4点^[7-10]:①可以提升细胞外液中DA的水平;②抑制DA神经活化;③能调整正肾上腺素传导;④与 γ -氨基丁酸相互对抗。

PEA与CNS疾病有密切关系。当PEA细胞外水平过低时,常会引起DEP与注意力不足过动症^[11];而水平过高时,则会引起精神分裂症^[12]。

2 MAO

MAO是含有 Fe^{2+} 、 Cu^{2+} 和磷脂的结合酶。众所周知,因来源不同,MAO的相对分子质量相差很大,即低聚MAO的相对分子质量约为100 000,而高聚MAO的可达1 000 000以上,这是因同一亚基的聚合程度不同所致。MAO主要存在于细

胞内线粒体外膜上^[13],其作用是对细胞内的单胺类物质进行代谢,通过选择性催化氧化生物体产生的单胺类物质脱氨产生过氧化氢和相应的醛类物质,后者进一步氧化成酸;或使醛转化为醇再代谢^[14]。

2.1 MAO 的分类

MAO存在2种同分异构体^[15],即MAO-A和MAO-B。这2种酶的同源性为70%,并且都有一个黄素腺嘌呤二核苷酸(flavinadeninedinucleotide, FAD)以二硫键与活性中心区域的半胱氨酸残基连接^[13,16]。

2.2 MAO 的分布

MAO广泛分布于各组织器官。不同动物(啮齿类动物、猫、灵长类动物和人)CNS中的MAO-A和MAO-B脑分布差异很小,其中MAO-A主要分布于儿茶酚胺能神经元;MAO-B主要分布于5-HT能神经元、组胺能神经元和神经胶质细胞。在脑组织中MAO-A在蓝斑含量最高,MAO-B在中缝核含量最高。在PNS,MAO-A主要分布人胎盘和牛甲状腺,MAO-B主要分布在人血小板、牛肝脏和肾脏中。

2.3 MAO 的功能

MAO是一种具有多个结合部位的酶,对底物的特异性不高,可使多种单胺氧化脱氨,从而具有调节生物体内胺浓度的功能。根据辅酶的不同,MAO可分为两类:一类是存在于肝和肾等组织线粒体中,以FAD为辅酶,能氧化伯胺、仲胺和叔胺,参与儿茶酚胺的分解代谢;一类是存在于结缔组织中,以磷酸吡哆醛为辅酶,属于细胞外酶,只氧化伯胺。

脑中的MAO活性随年龄增加和神经胶质细胞增多而增强。其主要作用是代谢多余的胺,以此调节胺类神经递质含量的稳定。

MAO与其底物在脑的一些区域并未分布在同一神经元中,如MAO-A催化氧化5-HT,在5-HT神经元中并未见MAO-A;MAO-B催化氧化苯乙胺,但却分布在5-HT能神经元和神经胶质细胞中。MAO在这些区域中的作用,可能是防止一些神经元外部的氧化性胺作为假神经递质对神经元产生影响。

当MAO活性升高时,可能因肝硬化、急性肝炎肝坏死、慢性肝炎活动期、糖尿病、硬皮病、结缔组织病、甲状腺功能亢进症、充血性心力衰竭和肢端肥大症等所致;而降低时则可能因服用某些药物如L-DOPA、肾上腺皮质激素和避孕药等而引起。

2.4 MAO 与疾病

2.4.1 MAO与PD PD是一种常见的神经退行性变疾病^[17-18]。一般认为,PD的病变发生在黑质纹状体系统,PD患者脑内的MAO尤其是MAO-B的活性增高,引起纹状体内DA的减少,与此同时MAO-B代谢DA产生的 H_2O_2 与脑内 Fe^{2+} 反应则产生自由基,可致神经元的损伤。PD的主要病因是DA能神经元功能低下,而胆碱能神经功能亢进,CNS中DA含量减少和神经元功能的损伤,其症状特征是肌肉静止性震颤、肌肉强直、运动迟缓和说话含糊等。PD最主要的病理改变是中脑

2.4.2 MAO 与 DEP DEP 是一种常见而易被忽略的精神类疾病综合征。其临床表现为情绪低落、思维迟钝、兴趣减低、悲观失望、言语动作减少、睡眠差、疑患各种病以及严重者可产生自杀念头。其发病的原因是 CNS 内的 NE、5-HT 和 DA

等神经递质含量过低及其受体功能下降。MAO-A 作为 CNS 中 NE 和 5-HT 的代谢酶,使 NE 和 5-HT 神经递质破坏增加,在突触间隙内含量减少,从而使情绪低落。其中 NE 主要与失眠和注意力等有关;5-HT 与感觉反应等有关;DA 与控制运行和认知功能等有关,这些神经递质既有复杂的相互作用,又有共同影响人焦虑和紧张等心理行为。这就提示脑内单胺类神经递质的功能是比较复杂的,与此同时也受心理、社会和遗传等因素的影响。随着社会压力的增加、心理承受力的降低,患 DEP 的比率将有增无减。据世界卫生组织公布,

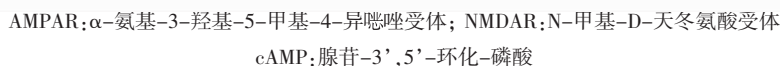


Fig.2 Schematic diagram of DA signal transduction in PD

各种 DEP 患病占全球人口 3%~5%,而老年期 DEP 占老年人口的 7%~10%。预计到 2020 年,DEP 将成为全球的第 2 大常见疾病^[13]。

2.4.3 MAO 与阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD) AD 又叫老年性痴呆,是一种 CNS 退行性变疾病,其主要可分为老年性痴呆、血管性痴呆和混合型痴呆等 3 类。AD 的发病原因较复杂。文献[19]报道,通过对 AD 死亡病人尸检,测定各脑区 MAO 的活性,其结果表明,因 AD 死亡的患者脑部梅纳德氏基底核中 MAO-B 活性下降,颞颥区活性升高,而 MAO-A 在下丘和额极区均上升。其临床特征为进行性记忆丧失和后天获得的知识丧失,病程呈慢性进行性、发展最终导致患者完全丧失生活的能力。

2.4.4 MAO 与衰老 衰老是指生物体随着时间推移且自发的必然过程,可表现为结构的退行性变、机能衰退以及适应性和抵抗力减退等。一般认为,MAO 可以间接地反映生物体的老化程度,特别是人脑中 MAO-B 活性在 45 岁后随年龄增加而急剧增加,而被认为是老化的标志。换言之,MAO-B 活性升高则可能加速老化。脑内 MAO-B 的增龄变化可引起脑内儿茶酚胺含量紊乱,促进生理活动的失调,从而导致衰老的发生。在衰老过程中脑内不同区域递质含量也有变化。例如,大鼠额前叶 DA 和 NA 含量增高,而 5-HT 含量下降,但在人脑豆状核内则 5-HT 含量增加,DA 含量下降,而 NA 基本不变^[20]。这些都提示 MAO 活性与衰老过程有着密切的联系。

3 MAO 抑制药物(MAO inhibitor drugs, MAOID)

MAOID 系指能治疗与 MAO 相关多种神经系统疾病的一类药物,可分为非选择性 MAOID、MAO-A 抑制药物和 MAO-B 抑制药物。这 3 类药物又可分为可逆性和不可逆性抑制药物^[21]。

3.1 非选择性 MAOID

本类药物主要有苯异丙肼(1)、苯乙肼(2)、异卡波肼(3)和反苯环丙胺(4)等(化学结构见图 3),其中苯异丙肼作为第 1 个抗 DEP 药物,于 1957 年试用于 DEP 患者并获得成功。这些药物曾一度在临床上广为用于抗 DEP,其主要作用是使脑内 NA 和 5-HT 的水平提高,而使其代谢产物的水平降低,同时使体内酪胺代谢受抑,吸收增多,促进了 NA 的释放,引起血压升高、心动过速、头痛以及呕吐等症状。此种现象被称为“干酪样效应”。不久,因这些药物可与一些食物和药物相互作用,引起高血压危象和急性黄色肝萎缩等严重不良反应而被淘汰。

3.2 MAO-A 抑制药物

MAO-A 抑制药物系指一类能选择性抑制 MAO-A 的药物,主要用于治疗抑郁症,其作用机制是其能可逆性且选择性地抑制 MAO-A,阻止脑内 5-HT 和 NE 降解,同时增加脑内突触间隙 5-HT 和 NE 的浓度,起抗抑郁作用。

3.2.1 噻唑烷酮类 MAO-A 抑制药物 托洛沙酮(5)是 1985

年在法国上市的一种抗抑郁药物,对 MAO-A 的抑制作用强而可逆。根据托洛沙酮的结构,修饰制得的化合物(6、7 和 8)等对 MAO-A 的抑制作用比托洛沙酮更强(有效浓度均在 nmol/L 级),其中(R)-(5-甲氧甲基-3-1 H-吡咯-1-基)-2-噻唑烷酮对 MAO-A 的抑制作用是托洛沙酮的 78 倍多,选择性为托洛沙酮的 6 倍。值得注意的是与药物作用后的 MAO 置于 0.1 mol/L 磷酸缓冲液中浸泡 24 h 后,其活性恢复在 90%以上,这表明该类药物作用均为可逆性的^[22-23]。5~8 化学结构见图 3。

3.2.2 喹啉类 MAO-A 抑制药物 近年来,有很多关于喹啉合成方面的报道,但就其作为 MAOID 的研究却不多见。文献[24]报道,设计合成的化合物(9)及其衍生物对 MAO-A 具有很好选择性的抑制作用[最高的选择指数(selection index, SI)=646 153],并且剂量达 250 mg/kg 对小鼠均无毒作用,这意味着该类化合物具有较好成药性的发展潜力。9~11 化学结构见图 3。

3.2.3 其它类 MAO-A 抑制药物 吗氯贝胺(10)于 1990 年在英国上市的新一代 MAO-A 抑制药物,呈可逆性抑制 MAO-A,用于治疗 DEP,对双相和单相精神疾病、内因性、官能性、反应性和症状性等 DEP 均有疗效,老幼均可使用,特别适用于老年患者。本品副作用较小,耐受性好,用药期间不必禁食含酪食品。氯吉林(11)能选择地抑制 MAO-A,使 5-HT 在神经末梢部位显著增加,用于治疗 DEP。10、11 化学结构见图 3。

3.3 MAO-B 抑制药物

脑内 MAO-B 的作用有 3 个方面^[25-27]:(1)能将 DA 分解代谢为 HVA,同时产生 H₂O₂,对神经细胞有毒性作用;(2)可以刺激 DA 分泌,抑制 DA 再摄取;(3)能将 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶分解代谢为具有神经毒性的 1-甲基-4-苯基吡啶离子。为此,抑制 MAO-B 的活性,可提高 DA 的浓度,并降低脑内 H₂O₂ 和 1-甲基-4-苯基吡啶离子等神经毒素水平可延缓黑质细胞的死亡过程。这意味着抑制 MAO-B 的药物不仅能改善 PD 的症状,而且还能起保护神经的作用。

3.3.1 含苯乙胺或苄胺类 MAO-B 抑制药物 司来吉兰(12)是第 1 代不可逆的 MAO-B 选择性抑制药物,可单药用于治疗早期 PD,延缓病情进展;若与 L-DOPA 合用,既能明显减少 L-DOPA 引起的“开-关”现象和运动障碍等,又能有效缓解晚期 PD 患者的震颤、强直和运动迟缓等^[28]。司来吉兰的选择性较差,不良反应较大,可产生恶心、幻觉和高血压危象等。另外,司来吉兰体内代谢为安非他命(13)类衍生物,可产生 CNS 兴奋作用^[29]。故有人主张限制其治疗 PD 中的广泛应用^[30]。12、13 化学结构见图 3。

雷沙吉兰(14,化学结构见图 3)是临床上治疗 PD 主要应用的不可逆且选择性好的第 2 代 MAO-B 抑制药物^[31],可提高突触前 DA 的水平,调节 DA 能运动功能。雷沙吉兰的作用比司来吉兰强 5~10 倍,但不良反应较低。雷沙吉兰在体内不会被代谢为安非他命类的衍生物,因此无 CNS 兴奋作用。

Safinamide(15,化学结构见图 3)是新一代的 MAO-B 抑

制药物,不仅能选择性抑制 MAO-B,还能够阻断电压依赖的钠通道和 N-型钙通道,从而抑制谷氨酸的释放^[32]。其作用是可逆的且选择性好,对 MAO-B 的抑制强度分别是 MAO-A 的 5 000 倍、司来吉兰的 127 倍和雷沙吉兰的 103 倍;并且不良反应小,还具有保护神经的功能,目前处于临床Ⅲ期研究阶段^[33]。

3.3.2 含氮杂 5 元环类 MAO-B 抑制药物

3.3.2.1 吡咯类 MAO-B 抑制药物 据文献[34-35]报道,在吡咯类 MAO-B 抑制药物构效关系中,设计并合成的吡咯类衍生物及其相关的胺醇类化合物都具有抑制 MAO-B 的活性,其中化合物(16,化学结构见图 3)作用最好(IC_{50} 为 1.3 $\mu\text{mol/L}$),而化合物(17,化学结构见图 3)作用最差。另外还设计合成了高效的 MAO 抑制剂(18~20,化学结构见图 3)。

3.3.2.2 吡唑类 MAO-B 抑制药物 据文献[36-38]报道,含 3,5-二苯基吡唑结构的化合物(21)对 MAO-B 抑制作用强且可逆,当吡唑 N_1 位 H 被苯甲酰基或氨甲硫酰基取代(22或 23)则选择性降低。21~23 化学结构见图 3。

若将其中 1 个苯环换为呋喃环并用氨甲酰基或氨甲硫酰基取代吡唑 N_1 位 H 所得物(24 或 25)对 MAO-B 选择性较高。另外,当化合物(26)中 R_1 位为 H、甲基或乙基时对 MAO-B 的选择性和抑制作用均有所增强,而为烯丙基或苯基时对 MAO-A 具有选择性的抑制作用。24~26 化学结构见图 3。

3.3.2.3 咪唑类 MAO-B 抑制药物 据文献[39-40]报道,咪唑 2 位取代物(27,化学结构见图 3)的活性较高(IC_{50} 为 3.63 $\mu\text{mol/L}$),而化合物(28,化学结构见图 3)选择性较好(SI 为 31.05),这 2 个化合物均可作为先导物进行优化研究。

3.3.2.4 噻唑类 MAO-B 抑制药物 据文献[41-43]报道,2-胍基-4-间甲氧苯基噻唑衍生物对 MAO 具有较好的不可逆性抑制作用。从构-效关系上看,胍基上连接脂肪链或呋喃等时,其对 MAO 的选择性较小;而连吡啶的衍生物(29,化学结构见图 3)或连芳香烃衍生物(30,化学结构见图 3),都对 MAO-B 具有较好的抑制作用。

3.3.2.5 吲哚类 MAO-B 抑制药物 吲哚为苯并吡咯共平面的化合物,广泛存在于自然界,含吲哚结构的天然产物已经成为数目最多的生物碱,具有重要的药理作用。例如,吲哚的氧化物靛红(31,化学结构见图 3)就是一个可逆性的 MAO-B 抑制剂,对 MAO-B 的选择性抑制作用强于 MAO-A^[44]。靛红的 5-取代或 6-取代的苯乙烯基、苄氧或苯氧衍生物(32~36,化学结构见图 3)均为对 MAO-B 具有选择性且可逆的抑制剂,5-取代衍生物的活性强于 6-取代的,其中化合物(36,化学结构见图 3)的活性最强(IC_{50} 为 0.066 $\mu\text{mol/L}$),化合物(35,化学结构见图 3)选择性最好(SI 为 321)。另外,2-甲基吲哚的 5-取代的苯甲酰或环己甲酰衍生物(37~39,化学结构见图 3)均为 MAO-B 的选择性可逆性抑制剂,其中化合物(37)的活性最强(IC_{50} 为 0.06 $\mu\text{mol/L}$)^[45]。

3.3.2.6 黄嘌呤类 MAO-B 抑制药物 黄嘌呤为 2,6-二羟

基嘌呤,是广泛分布于人体和其他生物体器官及体液内的 1 种嘌呤碱。据文献[46]报道,副黄嘌呤(1,7-二甲基黄嘌呤,40,化学结构见图 3)8 位连接苯乙烯基的衍生物(41)对 MAO-B 具有可逆性的抑制作用。另有文献[47-48]报道,用苯烷氧基替换衍生物(41,化学结构见图 3)中苯乙烯基所得衍生物(42, IC_{50} 为 0.062 $\mu\text{mol/L}$,SI 大于 10,化学结构见图 3),其活性大大增强。

3.3.3 黄酮类 MAO-B 抑制药物 黄酮系指以苯色酮环为基础的一大类酚类化合物。天然存在的黄酮可分为黄酮类、黄酮醇类和查尔酮等,其中黄酮类化合物泛指两个具有酚羟基的苯环(A-环与 B-环)通过中央三碳原子相互连接而成的一系列化合物,其基本母核为 2-苯基色原酮。已知的黄酮类化合物已达 8 000 多种,不仅能减少自由基的形成,而且能清除体内的自由基,以调节 MAO 等各种酶的生物活性。有文献报道,3-苯基黄酮(43)和 3-苯基硫黄酮(44)对 MAO-B 具有较强的抑制作用^[49],设计合成的查尔酮化合物(45 和 46)^[50]和 3-甲酸黄酮(47)^[51]对 MAO-B 具有不可逆性的抑制作用。在 3-甲酸黄酮结构上优化制得的 3-酰胺黄酮衍生物(48)^[52-53]对 MAO-B 具有可逆性的较强抑制作用(IC_{50} 为 62 nmol/L,SI 大于 1 585)。43~48 化学结构见图 3。

3.3.4 香豆素类 MAO-B 抑制药物 香豆素化学名为 2 H-1-苯并吡喃-2-酮,根据香豆素环上取代基的不同,可分为简单香豆素、呋喃香豆素、吡喃香豆素和其他种类香豆素。本类化合物广泛存在于自然界,并分布在芸香科、伞形科、茄科和豆科等多种高等植物中,具有抗 MAO、抗乙酰胆碱酯酶、抗肿瘤、抗氧化和抗炎等作用。据文献[54]报道,在沙芬酰胺(49)结构上优化制得的 7-(3-氯苄基)-4-(甲氨基)甲基香豆素(50)和 7-(3-氯苄氧基)-4-甲氧基香豆素(51)对 MAO-B 具有可逆性的较强抑制作用。另有文献[55-56]报道,设计合成并经体内外研究显示其中 6-甲基-3-(间甲氧基)-香豆素(52)对 MAO-B 的抑制作用强(IC_{50} 为 0.80 nmol/L),并且可逆。49~52 化学结构见图 3。

4 结语与展望

从 MAO 发现至今,经过大量的试验与研究,人们对单胺与 MAO、MAO 与神经系统疾病以及专一性的 MAO-B 已经有了十分深刻的了解与认识。

单胺类物质作为生物体内分布极广泛的一类重要物质,有着很强的生理活性(如升高血压),维系正常的生理过程。当外源性的单胺类物质进入生物体,一般经胃肠道和肝脏被 MAO 氧化代谢而失活,维系着单胺类物质在生物体内的相对稳定性,避免让其进入血液循环,否则可能引起强烈的生理作用,轻则引起不良反应(如血压骤然升高),重则导致严重而甚至于危及生命的不良反应(如高血压危象、心动过速、呼吸困难、运动失调、高热和精神错乱等)。就这个意义而言,MAO 对生物体是具有重要的保护作用。但是,若 MAO 活

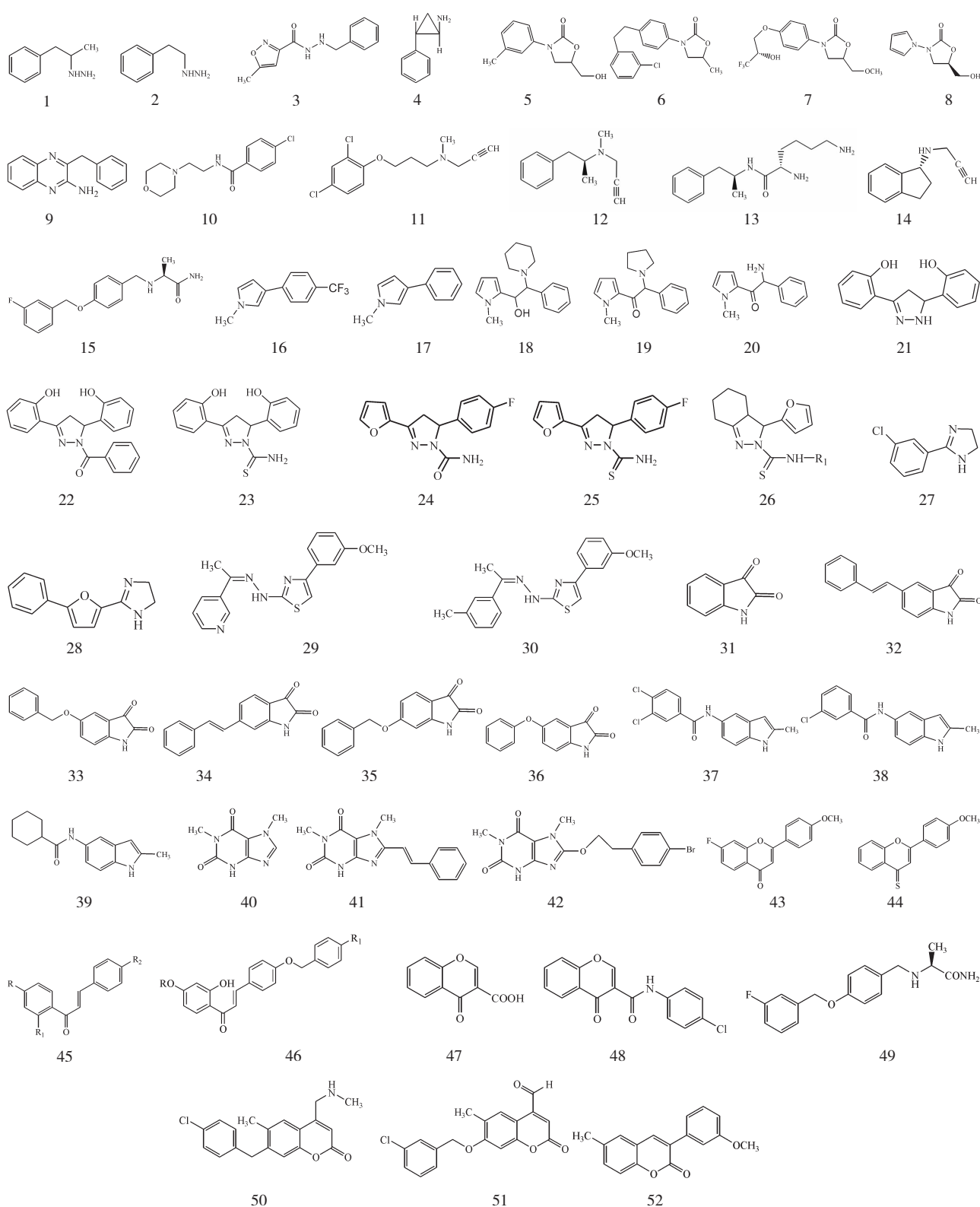


图 3 1~52 化学结构图

Fig.3 Chemical structure of 1-52

性过高,可引起单胺类物质相对不足甚至于匮乏,轻则引起如血压骤然降低等不良反应,重则导致严重而甚至于危及生命的各种疾病,如 DEP、PD 以及老年痴呆等。

现已证实,人类脑中含有 MAO-A 和 MAO-B,而血小板中

含有 MAO-B,但脑和血小板中 MAO 与其底物亲和力有一定的相似之处。为此,可以通过血小板中 MAO 浓度的变化在一定程度上反映脑中 MAO 浓度的变化,从而可将血小板 MAO 活性作为某些中枢神经疾患的生化指标之一。在临床上,

MAO活性升高可见的疾病有:肝硬化(血清 MAO活性升高的阳性率可达 80%以上)、急性重型肝炎、活动性慢性肝炎(约 50%患者血清 MAO 活性升高)、糖尿病以及甲亢等;MAO 活性降低可因服用肾上腺皮质激素、避孕药和左旋多巴胺类药物所致。

在 MAO 活性的影响方面,有多个基因参与了 MAO 活性的调控,主要包括 MAO 的结构基因、编码 MAO 转录水平调控因子的基因、转录后修饰基因以及控制 MAO 微环境的基因等。迄今为止,对 MAO 的调控了解还不多,为此,可展开的研究工作有 3 个方面:①MAO 基因在转录水平上调控因子的基因及其机制的研究;②对 MAO 晶体结构的研究;③MAO 的活性中心与底物结合位点的研究,以便能设计更多专一、高效且可逆的 MAOID。

从 MAO-A 抑制药物研究来看,其中哌啶烷酮类和喹啉类化合物具有较好的选择性且呈可逆性的抑制作用。从 MAO-B 抑制药物研究来看,其中含有氮杂环结构类、黄酮类和香豆素类化合物的活性与选择性最好,而后二类还具有保护神经的作用。

综上所述,目前 MAO 抑制药物在治疗 DEP、PD 和 AD 中具有不可替代的重要作用。为此,不断设计合成研究各种新型结构的 MAOID,以便能找到适合临床应用、副作用小、可逆以及选择性强的 MAOID,更好地用于治疗各类神经退行性变疾病。

参 考 文 献

- [1] Olanow C W. MAO-B inhibitors in Parkinson's disease[J]. *Adv Neurol*, 1993, 60: 666-671.
- [2] Arbilla S, Langer S Z. Stereoselectivity of presynaptic autoreceptors modulating dopamine release[J]. *Eur J Pharmacol*, 1981, 76: 345-351.
- [3] Tissari A H, AtZori L, Caldieri M T. Inhibition of dopamine synthesis in striatal synaptosomes by lisuride: stereospecific reversal by (-)-sulpiride[J]. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol*, 1983, 322(1): 89-91.
- [4] Booth R G, Baldessarini R J, Kula N S, et al. Presynaptic inhibition of dopamine synthesis in rat striatal tissue by enantiomeric mono- and dihydroxyaporphines[J]. *Mol Pharmacol*, 1990, 38(1): 92-101.
- [5] Wolf M E, Roth R H. Autoreceptor regulation of dopamine synthesis[J]. *Ann NY Acad Sci*, 1990, 604(1): 323-342.
- [6] Berger M, Gray J A, Roth B L, et al. The expanded biology of serotonin[J]. *Annu Rev Med*, 2009, 60(1): 355-366.
- [7] Nakamura M, Ishii A, Nakahara D, et al. Characterization of β -phenylethylamine-induced monoamine release in rat nucleus accumbens: a microdialysis study[J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 349(2): 163-169.
- [8] Kota I, Mikio M, Nobuyuki K, et al. Effects of β -phenylethylamine on dopaminergic neurons of the ventral tegmental area in the rat: a combined electrophysiological and microdialysis study[J]. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2005, 314(2): 916-922.
- [9] Paterson I A. The potentiation of cortical neuron responses to norepinephrine by 2-phenylethylamine is independent of endogenous norepinephrine[J]. *Neurochemical Research*, 1993, 18(12): 1329-1336.
- [10] Federici M, Geracitano R, Tozzi A, et al. Trace amines depress GABAB response in dopaminergic neurons by inhibiting G- $\beta\gamma$ -gated inwardly rectifying potassium channels[J]. *Mol Pharmacol*, 2005, 67(4): 1283-1290.
- [11] Baker G B, Bornstein R A, Rouget A C, et al. Phenylethylamine mechanisms in attention-deficit disorder[J]. *Biological Psychiatry*, 1991, 29(1): 15-22.
- [12] Potkin S G, Karoum F, Chuang L W, et al. Phenylethylamine in paranoid chronic schizophrenia[J]. *Science*, 1979, 206(4417): 470-471.
- [13] Wang C C, Ellen B, Astrid B, et al. Monoamine oxidases in development[J]. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2013, 70(4): 599-630.
- [14] Cesura A M, Imhof R, Muggli-Maaglio D, et al. Characterization of [3H]R 016-6 491 binding to digitonin solubilized monoamine oxidase-B and purification of the enzyme from human platelets by affinity chromatography[J]. *Biochem Pharmacol*, 1990, 39(1): 216-220.
- [15] Cruces M A, Elorriaga C, Fernandez A E, et al. The kinetics of monoamine oxidase inhibition by three 2-indolylmethamphetamine derivatives[J]. *Biochem Pharmacol*, 1990, 40(3): 535-543.
- [16] Gotowik J, Cesura A M, Malherbe P, et al. Characterisation of wild-type and mutant forms of human monoamine oxidase A and B expressed in a mammalian cell line[J]. *FEBS Lett*, 1993, 317(1): 152-156.
- [17] Olanow C W, Stern M B, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 72(21): 1-136.
- [18] Olanow C W, Rascol O, Hauser R, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1268-1278.
- [19] Sparks D I, Woehz V M, Markesbery W R, et al. Alterations in brain monoamine oxidase activity in aging Alzheimer's disease and Pick's disease[J]. *Arch Neurol*, 1991, 48(7): 718-721.
- [20] Konradi C, Kornhuber J, Sofic E, et al. Variations of monoamines and their metabolites in the human brain putamen[J]. *Brain Research*, 1992, 579(2): 285-290.
- [21] Al-Nuaimi, Saleem K, Mackenzie, et al. Monoamine oxidase inhibitors and neuroprotection: a review[J]. *American Journal of Therapeutics*, 2012, 19(6): 436-448.
- [22] Mai A, Artico M, Esposito M, et al. 3-(1 H-Pyrrol-1-yl)-2-oxazolidinones as reversible, highly potent, and selective inhibitors of monoamine oxidase type A[J]. *J Med Chem*, 2002, 45(6): 1180-1183.
- [23] Geha R M, Rebrin I, Chen K, et al. Effects of carboxyl-terminal truncations on the activity and solubility of human monoamine oxidase B[J]. *Bio Chem*, 2001, 276(31): 29499-29506.
- [24] Seham Y H, Sherine N K, Adnan A B, et al. Synthesis of 3-benzyl-2-substituted quinoxalines as novel monoamine oxidase A inhibitors[J]. *Bio Org Med Chem*, 2006, 16(6): 1753-1756.
- [25] Youdim M B, Bakhle Y S. Monoamine oxidase isoforms and inhibitors in Parkinson's disease and depressive illness[J]. *Br J Pharmacol*, 2006, 147(51): 5287-5296.
- [26] Naoi M, Wakako M. Monoamine oxidase inhibitors as neuroprotect-

- tive agents in age-dependent neuro-degenerative disorders[J]. *Curr Pharm Des*, 2010, 16(19): 2799–2817.
- [27] Heikkilä R E, Manzino L, Cabbat F S, et al. Protection against the dopaminergic neurotoxicity of 1-methyl-4-phenyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine by monoamine oxidase inhibitors[J]. *Nature*, 1984, 311(1): 467–469.
- [28] Mullya V V, Heinonen E H, Vuorinen J A, et al. Early selegiline therapy reduces levodopa dose requirement in Parkinson's disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 1995, 91(3): 177–182.
- [29] Yasar S, Goldberg J P, Goldberg S R. Are metabolites of 1-deprenyl (Selegiline) useful or harmful indications from preclinical research[J]. *J Neural Transmission*, 1996, 48(1): 61–73.
- [30] Ito D, Amano T, Sato H, et al. Paroxysmal hypertensive crises induced by Selegiline in a patient with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2001, 248(6): 533–534.
- [31] Guay D R. Rasagiline (TVP-1012): a new selective monoamine oxidase inhibitor for Parkinson's disease[J]. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2006, 4(4): 330–346.
- [32] Caccia C, Maj R, Calabresi M, et al. Safinamide: from molecular targets to a new anti-Parkinson drug[J]. *Neurology*, 2006, 67(2): 518–523.
- [33] Schapira H V. Safinamide in the treatment of Parkinson's disease[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2010, 11(13): 2261–2268.
- [34] Ogunrombi M O, Malan S F, Terre' blanche G, et al. Structure-activity relationships in the inhibition of monoamine oxidase B by 1-methyl-3-phenylpyrroles[J]. *Bio Org Med Chem*, 2008, 16(5): 2463–2472.
- [35] Santo R D, Costi R, Roux A, et al. Design, synthesis and biological activities of pyrrolylethanoneamine derivatives, a novel class of monoamine oxidases inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(13): 4220–4223.
- [36] Sahoo A, Yabanoglu S, Sinha B N, et al. Towards development of selective and reversible pyrazoline based MAO-inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies[J]. *Bio Org Med Chem*, 2010, 20(1): 132–136.
- [37] Chimenti F, Carradori S, Secci D, et al. Synthesis and inhibitory activity against human monoamine oxidase of N 1-thiocarbamoyl-3,5-di(hetero) aryl-4,5-dihydro-(1 H)-pyrazole derivatives[J]. *J Med Chem*, 2010, 45(2): 800–804.
- [38] Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, et al. Synthesis, molecular modeling studies and selective inhibitory activity against MAO of 1-thiocarbamoyl-3,5-diaryl-4,5-dihydro-(1 H)-pyrazole derivatives[J]. *J Med Chem*, 2005, 48(23): 7113–7122.
- [39] Gabriela D S, Anna S, Machado P, et al. Ultrasound promoted synthesis of 2-imidazolines in water: a greener approach toward monoamine oxidase inhibitors[J]. *Bio Org Med Chem*, 2009, 19(2): 548–549.
- [40] McDonald G R, Olivieri A, Ramsay R R, et al. On the formation and nature of the imidazoline I 2 binding site on human monoamine oxidase-B[J]. *Pharmacol Res*, 2010, 62(6): 475–488.
- [41] Chimenti F, Maccioni E, Secci D, et al. Synthesis, stereochemical identification, and selective inhibitory activity against human monoamine oxidase-B of 2-methylcyclohexylidene-(4-arylthiazol-2-yl)hydrazones[J]. *J Med Chem*, 2008, 51(16): 4874–4880.
- [42] Chimenti F, Carradori S, Secci D, et al. Synthesis and biological evaluation of novel conjugated coumarin-thiazole systems[J]. *J Heterocycl Chem*, 2009, 46(3): 575–578.
- [43] Chimenti F, Bolasco A, Secci D, et al. Investigations on the 2-thiazolylhydrazine scaffold: synthesis and molecular modeling of selective human monoamine oxidase inhibitors[J]. *Bio Org Med Chem*, 2010, 18(15): 5715–5723.
- [44] Hubalek F, Binda C, Khalil A, et al. Demonstration of isoleucine 199 as a structural determinant for the selective inhibition of human monoamine oxidase B by specific reversible inhibitors[J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(16): 15761–15766.
- [45] Prins L H, Petzer J P, Malan S F. Inhibition of monoamine oxidase by indole and benzofuran derivatives[J]. *Eur J Med Chem*, 2010, 45(10): 4458–4466.
- [46] Berg D V, Zoellner K R, Ogunrombi M O, et al. Inhibition of monoamine oxidase B by selected benzimidazole and caffeine analogues[J]. *Bio Org Med Chem*, 2007, 15(11): 3692–3702.
- [47] Strydoma B, Malan S F, JR N C, et al. Inhibition of monoamine oxidase by 8-benzoyloxycaine analogues[J]. *Bio Org Med Chem*, 2010, 18(3): 1018–1028.
- [48] Strydoma B, Bergh J J, Petzer J P, et al. 8-Aryl- and alkylloxycaine analogues as inhibitors of monoamine oxidase[J]. *Eur J Med Chem*, 2011, 46(8): 3474–3485.
- [49] Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, et al. A new series of flavones, thioflavones, and flavanones as selective monoamine oxidase-B inhibitors[J]. *Bio Org Med Chem*, 2010, 18(3): 1273–1279.
- [50] Chimenti F, Fioravanti R, Bolasco A, et al. Chalcones: a valid scaffold for monoamine oxidases inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(9): 2818–2824.
- [51] Alcaro S, Gaspar A, Ortuso F, et al. Chromone-2- and -3-carboxylic acids inhibit differently monoamine oxidases A and B[J]. *Bio Org Med Chem*, 2010, 20(9): 2709–2712.
- [52] Alcaro S, Silva T, Yanez M, et al. Chromone, a privileged scaffold for the development of monoamine oxidase inhibitors[J]. *J Med Chem*, 2011, 54(14): 5165–5173.
- [53] Alcaro S, Reis J, Fonseca A, et al. Chromone 3-phenylcarboxamides as potent and selective MAO-B inhibitors[J]. *Bio Org Med Chem*, 2011, 21(2): 707–709.
- [54] Binda C, Wang J, Pisani L, et al. Structures of human monoamine oxidase B complexes with selective noncovalent inhibitors: safinamide and coumarin analogs[J]. *J Med Chem*, 2007, 50(23): 5848–5852.
- [55] Matos M J, Vina D, Janeiro P, et al. New halogenated 3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors[J]. *Bio Org Med Chem*, 2010, 20(17): 5157–5160.
- [56] Matos M J, Vina D, Picciau C, et al. Synthesis and evaluation of 6-methyl-3-phenylcoumarins as potent and selective MAO-B inhibitors[J]. *Bio Org Med Chem*, 2009, 19(17): 5053–5055.

(责任编辑: 罗 萍)