

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.047

单胺氧化酶抑制剂在临床方面的应用*

孙楷 孙凡[△] 朱亮

(上海交通大学医学院药理学教研室, 上海交通大学医学科学研究院 上海 200025)

摘要:单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是人体内天然存在的一种酶,催化单胺类物质氧化脱氨反应的酶。人体内含两种单胺氧化酶:单胺氧化酶 A 和单胺氧化酶 B。单胺氧化酶 A 主要分布在儿茶酚胺能神经元中;单胺氧化酶 B 主要分布在 5-羟色胺能神经元、组胺能神经元和神经胶质细胞中,这两种亚型都可以使单胺类神经递质失活。而单胺氧化酶抑制剂则能够通过抑制单胺氧化酶的对单胺类物质的氧化活性,从而达到减轻或者消除由各种原因引起的单胺类物质减少或单胺氧化酶活性过高导致的疾病。本文主要总结了近几年单胺氧化酶抑制剂在临床上用于治疗帕金森病、抑郁症和幽门螺旋杆菌方面的最新进展。

关键词:单胺氧化酶;帕金森;抑郁症;幽门螺旋杆菌

中图分类号:R969 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)06-1180-03

The Applications of Monoamine Oxidase Inhibitors in Clinical*

SUN Kai, SUN Fan[△], ZHU Liang

(Department of pharmacology, College of Basic Medicine, Shanghai Jiaotong university, Shanghai, 200025, China)

ABSTRACT: Monoamine oxidase is a natural-existence enzyme in the human body, which catalyzes monoamines oxidative deamination reaction. The human body contains two kinds of monoamine oxidase: monoamine oxidase A and monoamine oxidase B. Monoamine oxidase A mainly distributed in catecholaminergic neurons; monoamine oxidase B are mainly distributed in the 5-serotonergic neurons, neurons and glial cells, these two subtypes can inactivate the monoamine neurotransmitter. Monoamine oxidase inhibitors can reduce or eliminate the various causes of monoamine substance to reduce or monoamine oxidase activity is too high in disease by inhibit the oxidation activity of monoamine substance through monoamine oxidase. This paper summarizes the latest progress that monoamine oxidase inhibitors are used in the treatment of Parkinson's disease, Depression and Helicobacter pylori in clinical.

Key words: Monoamine oxidase; Parkinson's disease; Depression; Helicobacter pylori

Chinese Library Classification(CLC): R969 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2014)06-1180-03

前言

单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是催化单胺类物质氧化脱氨反应的酶。MAO 存在于细胞的线粒体外膜上,在人体内分布极广。其主要的病生、生理作用是通过氧化反应,使一级胺及其甲基化的二、三级胺或者长链的二胺失活来调节生物体内相应胺浓度。

人体内含两种 MAO:单胺氧化酶 A(MAO-A)和单胺氧化酶 B(MAO-B)。MAO-A 主要分布在儿茶酚胺能神经元中;MAO-B 主要分布在 5-羟色胺能神经元、组胺能神经元和神经胶质细胞中。MAO 的两种亚型都可以使单胺类神经递质失活,但两者对底物和抑制剂的专一性不同:MAO-A 对底物 5-HT、NE、DA 和抑制剂氯吉兰(clorgyline)具有高亲和性;而 MAO-B 则对 DA (部分文献表明两种类型 MAO 对 DA 亲和性相似)、

苯乙胺、苯甲胺(benzylamine)和抑制剂司来吉兰(selegiline)、帕吉林(pargyline)具有高亲和性。

单胺氧化酶抑制剂(MAOI)是临床上通过抑制 MAO 氧化单胺类物质来发挥其药理作用的药物。其分为可逆性和不可逆性抑制剂,又可分为选择性和非选择性抑制剂。常用药物有苯乙肼、异烟肼(雷米封)、异卡波肼(闷可乐)、司来吉兰、反苯环丙胺、吗氯贝胺、帕吉林等。不同的 MAOI 其药理作用也各不相同。在临床方面,MAOI 的应用十分广泛,可被用于治疗神经退行性病变、抑郁症、细菌感染等许多方面。本文主要总结了近五年国内外对 MAOI 在临床应用方面的主要研究热点。

1 治疗帕金森病

帕金森病(parkinson's disease, PD)是主要发生于中老年的以一种以黑质致密部多巴胺能神经元丢失、纹状体多巴胺减少为

* 基金项目:上海市自然科学基金(12ZR1415700);上海市重点学科开放课题(S30201);

国家“重大新药创制”科技重大专项(2009ZX09301-007)

作者简介:孙楷(1991-),男,本科

△ 通讯作者:孙凡(1983-),女,博士研究生,研究方向:神经退行性疾病及药物干预, E-mail: amelie.sunfan@gmail.com

(收稿日期:2013-06-15 接受日期:2013-07-10)

特征的中枢神经系统退行性变性疾病,其病因和发病机制目前尚不清楚,与黑质多巴胺能神经元的减少导致多巴胺分泌减少、乙酰胆碱相对增多有关。是最常见的锥体外系疾病之一。主要表现出的症状为:静止性震颤、肌张力增高、运动迟缓、姿势反射障碍等。

目前临床上治疗 PD 的主要用药是左旋多巴胺(levodopa, L-dopa),其是临床上控制 PD 症状和体征最有效的药物。但长期服用 L-dopa 会导致许多不良反应,比如精神症状等,并且 L-dopa 并不能延缓疾病的进展。因此,开发既能改善 PD 症状,又能延缓疾病进展的药物被提上了日程。单胺氧化酶 B 抑制剂(MAO-B inhibition)正是在这样的研究背景下诞生了。

司来吉兰是第一代不可逆 MAO-B 选择性抑制剂。它能明显延迟需要应用 L-dopa 的时间^[1],其常用的盐酸盐剂型口服后吸收迅速。小剂量服用时(<10 mg/d),其在大脑内的 MAO-B 有选择抑制作用,大剂量服用时(20~40 mg/d)则无选择性。故过量服用能同时抑制 MAO-A 而引起酪胺介导的高血压反应——“干酪反应”^[2]。另外,司来吉兰与 L-dopa 合用可以减少 L-dopa 的剂量,同时能改善症状,延缓病情的进展,对于治疗早期 PD 具有很好的疗效,被誉为 PD 药物治疗的第二次革命。然而司来吉兰的副作用很多,比如有选择性差、不良反应大的缺点,能增加高血压和心脏病发生率,其在体内会代谢为安非他命的衍生物^[3],有中枢兴奋的毒副作用等等,许多专家呼吁限制司来吉兰在 PD 中的应用^[4]。

于是第二代不可逆 MAO-B 选择性抑制剂雷沙吉兰(Rasagiline)诞生了,与司来吉兰相比,它有许多优势,比如效价是司来吉兰的 5~10 倍,其选择性是剂量依赖性,不良反应较小,不会代谢为安非他命类衍生物等^[5],相比于司来吉兰只能应用于早期 PD,雷沙吉兰对早期和中晚期 PD 均有很好的疗效。一项关于雷沙吉兰的名为 ADAGIO (attenuation of disease progression with azilect given once-daily) 的 双 盲, 延 迟 用 药 试 验 表 明:1 mg/d 的雷沙吉兰治疗缩短了每日“关”状态的平均时间,改善了经 L-dopa 治疗运动波动患者的 PD 症状^[6]。雷沙吉兰是目前临床上治疗 PD 的主要 MAO-B 抑制剂,多项研究表明雷沙吉兰具有神经保护和疾病修饰(disease modifying)作用^[7],其机制可能是通过干预了线粒体的死亡信号通路有关系。其能增加抗凋亡 Bcl-2 蛋白家族和神经营养因子的表达。神经营养因子,特别是神经胶质细胞源性神经营养因子和脑源性神经营养因子,具有保护和促进神经细胞生长的作用^[8]。但是由于其对两种 MAO 选择性不够强,同时其对酶活性抑制的不可逆性仍然不是理想的药物。

近几年,第三代单胺氧化酶 B 抑制剂沙芬酰胺(Safinamide)已经进入了临床三期试验阶段。它是一种新型、高效、可逆和专一性很强的 MAO-B 抑制剂。其对 MAO-B 的抑制强度是 MAO-A 的 5000 倍,而司来吉兰是 127 倍,雷沙吉兰是 103 倍^[9]。其对 MAO-B 的抑制作用是可逆的,停药后 8 小时即可完全恢复生理功能。多项关于沙芬酰胺的随机、双盲对照试验显示,每天服用 50~100 mg 沙芬酰胺可以有效控制 PD 症状,患者统一帕金森病评定量表的得分相比安慰剂组显著上升。另外,有研究表示沙芬酰胺缓解 PD 症状的机制不仅仅是

对 MAO-B 的抑制,其还有许多额外的作用机制,比如:抑制谷氨酸盐释放和抑制钠离子通道开放等,其他机制尚未明确,有待今后进一步深入研究。

2 治疗抑郁症

抑郁症(depression)是一种以抑郁心境为主要特点的心境障碍。其发病机制可能与遗传、神经内分泌等因素诱发中枢 NE 和 5-HT 等单胺递质含量减少及其受体功能下调有关。患者往往表现为长时间持续性的抑郁情绪。

最早治疗抑郁症的第一代抗抑郁药是不可逆 MAO 抑制剂异烟肼,其最初是在 20 世纪 50 年代用于治疗肺结核时发现兴奋中枢的作用,于是随后即应用于治疗抑郁性精神病中。其作用机理是使脑内神经细胞的 MAO 活性降低,导致单胺类神经递质降解减少,从而提高 NE、5-HT 和 DA 的含量而起到抗抑郁的作用。属于此类药物的还有苯乙肼等。此类药与三环类抗抑郁药相比,在治疗重症抑郁症(major depression disorder, MDD)方面效果相当,而在用于治疗非典型抑郁症^[10]和抑郁症伴贪食症方面效果更佳^[11]。尤其在治疗非典型抑郁症且抗其他药物治疗的患者上,具有较好的效果^[12]。虽然它们有较强的内源性兴奋作用,作用缓慢、持久,但是也有严重的副作用,容易引起严重的肝损伤和高血压危象。所以其在临床上很快被安全性更好的第二代三环类抗抑郁药所替代。

直到 20 世纪 90 年代开发出了新型的可逆性 MAO-A 选择性抑制剂吗氯贝胺,才再次被应用与临床。其对 MAO-A 的选择性是 MAO-B 的 170 倍^[13]。其克服了老一代 MAOI 的肝毒性和高血压危象的不足,同时具有不增加体重、不影响性功能以及认知功能等优点,安全性方面优于三环类抗抑郁药,对于 MDD 的疗效上与选择性五羟色胺再摄取抑制剂(selective serotonin reuptake inhibitors, SSRIs)效果相当,但在患者的耐受程度上则表现更好^[14]。有研究表明其对非典型抑郁症和脑卒中后抑郁症有着比其他类型抗抑郁药更为显著的疗效。

3 治疗幽门螺旋杆菌

如今,幽门螺旋杆菌(helicobacter pylori, Hp)感染在发展中国家发病率越来越高,而传统的三联 Hp 根治药物治疗法往往起不到应有的效果。其主要的原因是患者体内的细菌对克拉霉素(clarithromycin)产生了耐药性^[15]。于是,对于 Hp 感染的患者在传统根治法失败时的二次补救疗法的想法就此诞生。在寻找新型抗菌药物的过程中,一种已经濒临淘汰的 MAOI-- 呋喃唑酮(furazolidone)被研究人员重新发掘出它的价值。

呋喃唑酮又名痢特灵,是一种主要应用于消化道微生物感染的 MAOI 类药物。其主要用于细菌性痢疾、肠炎的治疗。作用机制为干扰细菌氧化还原酶从而阻断细菌正常代谢。此外,它还是治疗家禽微生物和寄生虫感染的用药,过去被经常用于治疗鸡的细菌性肠炎和球虫病,但由于其具有治疗量与中毒量非常接近,长期使用容易长抗药性,在家禽体内有药物残留这些缺点,已在 2002 年时被列为禁用药物。

近些年,包括上海交通大学附属瑞金医院在内的国内外多家医疗研究机构都对痢特灵在二次治疗 Hp 的临床应用价值

上进行了多项研究,各机构针对自己的研究项目,提出了各种最佳药物治疗组合,其中包括:①左氧氟沙星(levofloxacin)、呋喃唑酮、质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)^[15];②铋剂、多西环素(doxycycline)、呋喃唑酮、雷贝拉唑(rabeprazole)^[16];③PPI、铋剂、呋喃唑酮、如氟沙星(rufloxacin)^[17];④呋喃唑酮、阿莫西林、铋剂、奥美拉唑(omeprazole)^[18]等。其疗效与安慰剂组相比均有统计学差异。可以看到,虽然以上各种组合之间的优劣暂无相关的研究分析,但无论是哪一种组合,其中呋喃唑酮都是必不可少的药物组成。我们有理由相信,呋喃唑酮治疗 Hp 在不久的将来就会进入临床。

另外,MAOI 可用作抗结核药(异烟肼)、降压药(帕吉林)、抗肿瘤药(甲基苄肼)、局麻药(普鲁卡因)、抗衰老药(益康宁)等临床上经典的用药之外,近几年,将 MAOI 用于戒烟^[19]以及 HIV 治疗^[20]方面也有所进展。

4 总结与展望

MAOI 是一种在治疗 PD、抑郁症、Hp 等疾病方面非常有潜力的药物,随着对其作用药理机制的研究、药物合成水平的提高,希望能找到能够应用于临床的可逆性选择性高,效价高,副作用少,同时价格低廉的药物。

参考文献(References)

- [1] Mullya VV, Heinonen EH, Vuorinen JA, et al. Early selegiline therapy reduces levodopa dose requirement in Parkinson's disease [J]. Acta Neurol Scand, 1995, 91: 177-182
- [2] Yamada M, Yasuhara H. Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future[J]. Neurotoxicology, 2004, 25(12): 215-221
- [3] Chen JJ, Swope DM. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson's disease[J]. J Clin Pharmacol, 2005, 45(12): 878-894
- [4] Moussa BH, Youdim MBH, Peter F. A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease [J]. Neurology, 2004, 63 (7 Suppl 2): S322-35
- [5] 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(23): 33-34
- [6] Olivier Rascol, Cheryl J Fitzer-Attas, Robert Hauser. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes[M]. Lancet Neurol, 2011, 10(33): 415-23
- [7] C. Warren Olanow, Robert A. Hauser, Joseph Jankovic. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Delayed Start Study to Assess Rasagiline as a Disease Modifying Therapy in Parkinson's Disease (The ADAGIO Study): Rationale, Design, and Baseline Characteristics[M]. Movement Disorders, 2008, 23(15): 2194-2201
- [8] Wakako Maruyama o Makoto Naoi. "70th Birthday Professor Riederer" Induction of glial cell line-derived and brain-derived neurotrophic factors by rasagiline and (2) deprenyl: a way to a disease-modifying therapy [J]. Journal of Neural Transmission, published online 15 August 2012
- [9] Donnan PT, Steinke DT, Stubbings C, et al. Selegiline and mortality in subjects with Parkinson's disease: a longitudinal community study [J]. Neurology, 2000, 55(34): 1785-1789
- [10] Henkel V, Mergl R, Allgaier AK. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach [J]. Psychiatry Res, 2006, 141 (1): 89-101
- [11] Rothschild R, Quitkin HM, Quitkin FM et al. A double-blind placebo-controlled comparison of phenelzine and imipramine in the treatment of bulimia in atypical depressives [J]. Int. J. Eat. Disord, 1994, 15(1): 1-9
- [12] Wimbiscus M, Kostenko O, Malone D. MAO inhibitors: risks, benefits, and lore[J]. Cleve Clin J Med, 2010, 77(12): 859-882
- [13] Bonnet U. Moclobemide: evolution, pharmacodynamic, and pharmacokinetic properties[J]. CNS Drug Rev, 2002, 8(3): 283-308
- [14] Papakostas GI, Fava M. A metaanalysis of clinical trials comparing moclobemide with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder[J]. Can. J. Psychiatry, 2006, 51 (12): 783-790
- [15] Jaime NE, Fernando MS, Ricardo CB. Efficacy of a 7-day course of furazolidone, levofloxacin, and lansoprazole after failed Helicobacter pylori eradication[J]. BMC Gastroenterology, 2009, 9(2): 33-38
- [16] Bruno S, Luiz C, Luciana M. Failure of Helicobacter pylori Treatment After Regimes Containing Clarithromycin: New Practical Therapeutic Options Journal compilation [M]. Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter, 2008, 13(22): 572-576
- [17] Gu LY, Lin WW, Lu H. Quadruple Therapy with Medications Containing Either Rufloxacin or Furazolidone as a Rescue regimen in the Treatment of Helicobacter pylori-Infected Dyspepsia Patients: A Randomized Pilot Study [M]. Blackwell Publishing Ltd, Helicobacter, 2011, 16(12): 284-288
- [18] Salman RH, Vahabzadeh V, Pahlvanzadah M. Short-duration furazolidone therapy in combination with amoxicillin, bismuth subcitrate, and omeprazole for eradication of Helicobacter pylori [J]. The Saudi Journal of Gastroenterology, 2010, 16(1): 14-18
- [19] Roberta K, Liza G, Karen J. Selegiline Transdermal System (STS) as an Aid for Smoking Cessation [J]. Nicotine & Tobacco Research, 2012, 14(3): 377-382
- [20] Scott RE, Tzu MY, Ned S. Selegiline Transdermal System (STS) for HIV-Associated Cognitive Impairment: Open-Label Report of ACTG 5090[J]. HIV Clin Trials 2007, 8(6): 437-446