

綜 述

治疗精神病藥物单胺氧化酶抑制剂的进展概况

金国章 鄒岡 胥彬

(中国科学院藥物研究所, 上海)

近年来神經藥理学的进展异常迅速。新近发现的单胺氧化酶抑制剂不仅对治疗精神抑郁症有很大的价值,同时对一些神經激素也提供了重要的綫索。因此,引起許多学者的注意。

在单胺氧化酶抑制剂(monoamine oxidase inhibitor, MAOI)中最有历史意义的是异丙基异烟肼(isopropyl isonicotinyl hydrazine, 简称 IIH)。它是异烟肼的衍生物,起初用于治疗肺結核,疗效不好,却发现它有中枢兴奋作用^[1]。当时, Zeller^[2]曾报导过 IIH 对肝、脑組織中的单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)是一种強大的抑制剂。此后,有些学者就利用它的专一性,作为研究工具,探討利血平(reserpine)的作用机制与5-羟色胺(5-HT)和去甲腎上腺素(NA)的关系。直到1957年由Kline, Scherbel以及Crane三組工作者同时报导 IIH 有治疗忧郁型精神病^[1]的作用后才受到广泛的重视。这类藥物的生化机制較明确,治疗作用又与氯丙嗪和利血平有区别,因此頗受注意。几年来連續举行了多次国际性学术會議,交流与报导这方面的成果。本文扼要地介紹 MAOI 发展的近况及其有关精神藥理学中的几个主要問題。

一、MAOI 治疗忧郁型精神病的作用机制

兴奋躁动与忧郁状态是精神病中两种不相同的症狀。在治疗兴奋躁动时宜用鎮定效能明显的藥物,如氯丙嗪和利血平;在治疗忧郁时宜用特殊的中枢兴奋剂,以 MAOI 較好。这两种类型藥物之間有什么内在联系呢? MAOI 的作用机制又是如何呢? 这是一个頗有意义的問題。許多学者对它曾进行过研究,作了很多推論,但还未圓滿解决。其中 Brodie 等^[3-5]引用 Hess 的学說,大胆設想治疗精神病藥的作用机制与皮层下中枢[即促活动(ergotropic)和促营养(trophotropic)二系統]有密切联系。当后一系統占优势时表现为困倦、思睡、肌肉松弛、反射活动降低,相当于副交感中枢活动的加强;当前一系統占优势时表现为清醒、活泼、肌肉紧张性增加,相当于交感中枢活动的加强。他們认为促活动系統的神經激素为 NA,而促营养系統的神經激素是 5-HT。这两种神經激素为 MAO 所代謝,又能为 MAOI 所保护。氯丙嗪阻断促活动系統,利血平兴奋促营养系統,有异途同归之效,結果均使促营养系統占优势,而获得治疗效果。MAOI 的抗忧郁效能也受到脑内 5-HT 和 NA 含量变化的制約。MAOI 产生的作用是一种内源性兴奋,同其他不与脑内激素发生直

接联系的中枢兴奋剂有所区别。内源性兴奋剂的特点是作用持久而缓和,不易从兴奋转为抑制。这是治疗忧郁症的重要条件。

MAOI 的内源性兴奋作用是取决于 5-HT 和 NA 的共同作用抑或取决于其中之一呢? 针对此问题 Spector 等^[5-8] 曾进行动物试验,给家兔注射单次大剂量的 IIH, 同时测定脑内 5-HT 和 NA 的含量变化,发现 5-HT 已明显增加时而 NA 含量仅略有增多,此时动物的外观无兴奋表现,与正常者颇相似。当改为多天给药,在第四天时动物有兴奋作用、瞳孔放大、血管缩小等交感神经功能亢进现象,脑内的 5-HT 和 NA 的含量均增加为正常水平的 2 倍以上。这种兴奋现象可在停药后三天内继续观察到;当兴奋消失及交感神经功能恢复正常时,脑内 NA 含量也恢复,而 5-HT 仍在较高水平而未见减少(表 1)。从上述事实看来,容易推想家兔的兴奋现象不是由于 IIH 本身的直接作用,显然与神经激素含量增多有联系,其中以 NA 更为密切。从表 1 可看出兴奋作用似乎与 NA 含量增多有一定的平行关系,达到 2 倍的正常含量则兴奋,低于 2 倍则消失。MAOI 的兴奋作用随动物种属的差异而不一致。有人报导^[5-7],将作用强大的苯基异丙胍(PIH),每天给家兔注射 2 毫克/公斤,一天后脑内 5-HT 增加 1 倍无兴奋表现;而 NA 在给药后第四天才明显增加,约为正常含量的 2 倍,这时兴奋作用极明显,但给药或猫连续 7 或 12 天,脑内 5-HT 增加很快而明显,约为正常者的 4—7 倍;然而,脑内 NA 含量并不因多天给药而有明显增多,动物也无兴奋表现(表 1)^[6]。

表 1 单胺氧化酶抑制剂对动物脑内神经激素和外表的影响^[5,6]

动物	给药剂量 (毫克/公斤/天, 腹腔注射)	时 间 (天)	外 观	瞳 孔	耳 血 管	5-HT (微克/克)	NA (微克/克)	
家 兔	对 照	0	正 常	正 常	正 常	0.66	0.55	
	IIH, 25	1	正 常	正 常	正 常	1.10	0.60	
	IIH, 25	2	正 常	正 常	正 常	1.30	0.75	
	IIH, 25	3	正 常	正 常	正 常	1.30	0.95	
	IIH, 25	4	正 常	正 常	正 常	1.40	1.10	
	IIH, 25	5	兴 奋	放 大	收 缩	1.45	1.10	
	停 药	6	兴 奋	放 大	收 缩	—	—	
	停 药	7	兴 奋	放 大	收 缩	—	—	
	停 药	8	正 常	放 正	收 正	1.30	0.80	
	对 照	0	正 常	正 常	正 常	0.72	0.59	
	PIH, 2	1	正 常	正 常	正 常	1.16	0.86	
	PIH, 2	3	正 常	正 常	正 常	1.17	0.82	
	PIH, 2	4	兴 奋	放 大	收 缩	1.40	1.02	
	PIH, 2	5	兴 奋	放 大	收 缩	1.46	1.16	
	停 药	9	正 常	放 正	收 正	1.49	0.76	
	猫	对 照	0	正 常	正 常	—	0.79	0.62
		PIH, 2	4(小时)	正 常	正 常	—	1.46	0.77
		PIH, 2	1	正 常	正 常	—	1.92	0.85
PIH, 2		3	正 常	正 常	—	1.47	0.67	
PIH, 2		4	正 常	正 常	—	1.94	0.54	
PIH, 2		7	正 常	正 常	—	2.90	0.80	
狗	对 照	0	正 常	正 常	—	0.75	0.54	
	PIH, 2	5	正 常	正 常	—	3.76	0.58	
	PIH, 2	8	正 常	正 常	—	3.76	0.60	
	PIH, 2	9	正 常	正 常	—	4.10	0.34	
	PIH, 2	9	正 常	正 常	—	4.10	0.34	
	PIH, 2	12	正 常	正 常	—	5.05	0.47	

这样,更说明脑内 NA 含量的增加是 MAOI 产生兴奋作用的关键,这也表示 MAOI 治疗抑郁型精神病的机制与脑内 NA 有关,当然其他方面的作用也不容忽视。至于

MAOI 对 5-HT 和 NA 两种神经激素为什么有不同的影响, 可用两个理由来解释: (1) 脑内形成 NA 酶系的转换率不及 5-HT 快, 因为形成 NA 的羟基化步骤是一个限制性因子¹⁵⁻¹⁷, 在狗和猫脑内形成 NA 酶系可能又不及兔子为快. (2) MAOI 对 5-HT 和 NA 代谢酶系或有不同的敏感性, 例如对脱羧酶的影响和 NA 的多种代谢途径, 将在下一节讨论.

二、MAO 和 MAOI 与 5-HT 和 NA 两种神经激素代谢的关系

MAOI 既然能使 5-HT 和 NA 两种神经激素的含量增多, 其作用机制何在? 对哪些代谢环节有影响? 要回答此问题, 有必要先将 5-HT 和 NA 的代谢途径作简要叙述.

根据 Udenfriend 等¹⁹⁻²¹ 报告, 5-羟色胺酸是 5-HT 的前体, 在辅酶吡哆醛-5-磷酸参与下, 由 5-羟色胺酸脱羧酶进行脱羧作用后即成为 5-HT.

随之, MAO 可使 5-HT 氧化脱胺变成 5-羟吲哚乙酸, 而排于尿中 (图 1). 值得注意

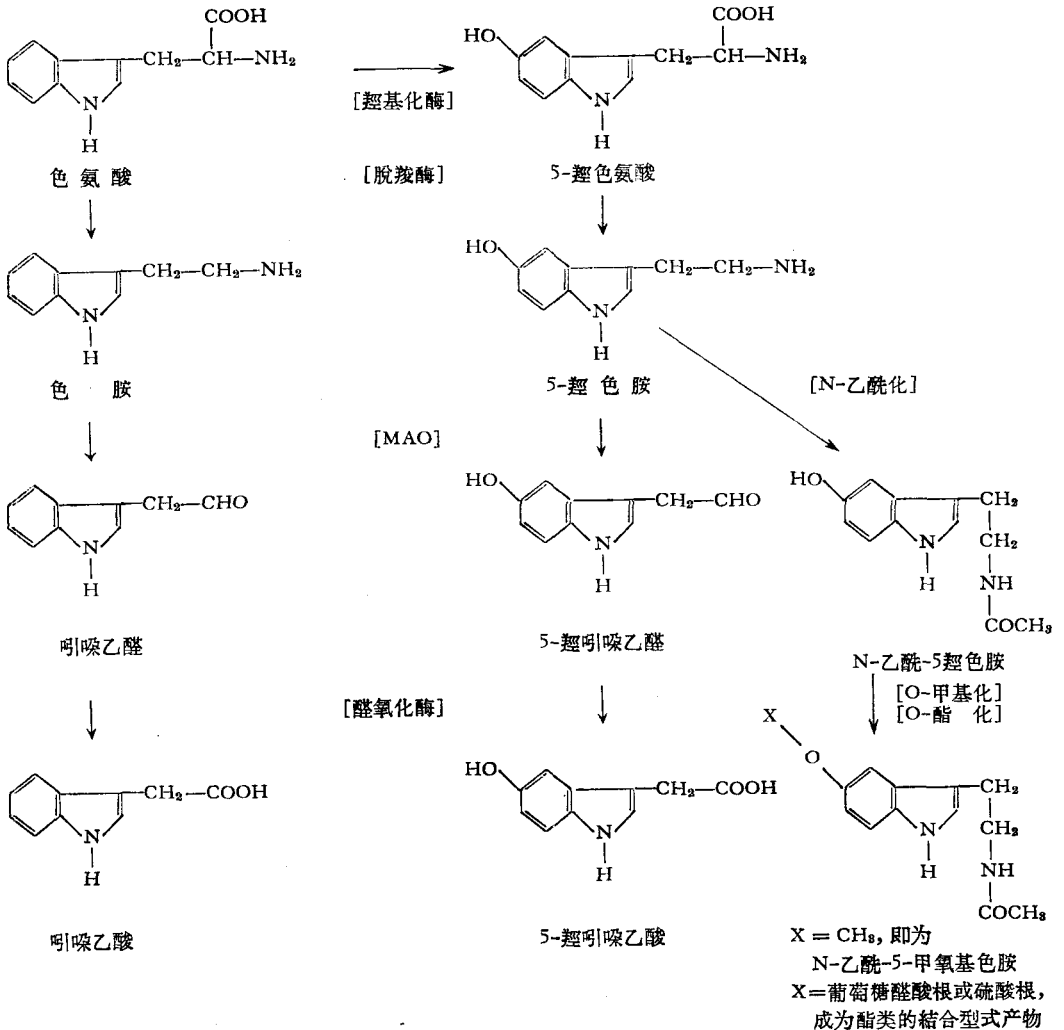


图 1 5-羟色胺的代谢途径^[8-11]

的,在形成 5-羟吲哚乙酸前,先生成 5-羟吲哚乙醛,这是一个限制因子。当醛脱氢酶存在于可溶性 MAO 酶中很多而活力又很强时,使 5-羟吲哚乙醛进一步氧化成 5-羟吲哚乙酸。如只有不可溶的线粒体 MAO,又无醛脱氢酶,即形成色素。但是此限制因子只在肝中证实^[10]。5-HT 不容易透过脑血障,故增加外源性 5-HT 时并不能使脑内 5-HT 明显增多^[12]。然而它的前体 5-羟色胺酸(5-HTP)可透过脑血障,能使脑内 5-HT 含量增多^[12]。5-羟色胺也有可能从其羟基衍生成葡萄糖醛酸等代谢物^[10,11],但不是重要的代谢途径。经过 MAOI 注射的动物,其脑内游离和结合形式的 5-HT 的含量均可增加,并以游离形式较显著。这事实充分说明 5-HT 的代谢与 MAO 很有关系。Bogdanski^[13,14]对脑内 5-HT 的分布情况作过分区测定,在下丘脑、透明隔、杏仁核等处含量较多,中脑区其次,大脑皮层很少。在脑内 5-羟色胺脱羧酶的分布与 5-HT 含量成平行关系。在脑内 MAO 活力也以丘脑、透明隔、海马、延脑等处为强,大脑皮层较弱^[13]。

NA 的代谢途径比 5-HT 为复杂(图 2),很多问题上还正在争论。目前公认 NA 的前体为 dopamine,而 dopamine 是由 DOPA 脱羧而来^[11,15,16],至于酪胺支路还缺乏证据。

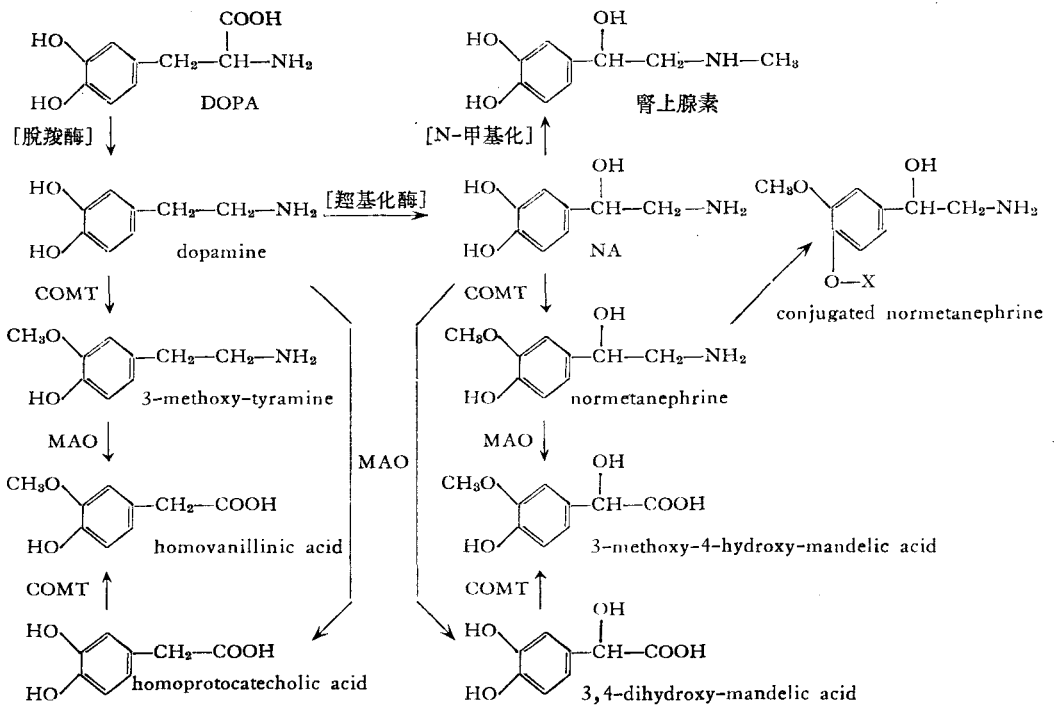


图 2 去甲肾上腺素代谢途径^[10,11]

dopamine 的代谢被认为与 MAO 和邻苯二酚转甲基酶(catechol-O-methyl transferase, COMT)有关系^[11]。有人^[14]报告 DOPA 和 5-HTP 的脱羧酶是同一种酶,需要吡哆醛-5-磷酸为辅酶,MAOI 也能抑制这种辅酶的作用。但这种酶系对底物 DOPA 和 5-HTP 专一性未必相同,因此,MAOI 抑制它们的作用强度也可能有不同。应用 IHH 或 PIH 后,脑内 NA 的增加总不及 5-HT 迅速,这与羟基化步骤有更密切关系,因为 dopamine 转化为 NA 时,羟基化是一个限制因子,羟基化速度远比脱羧为缓慢^[7,17]。NA 在脑内分布与 5-HT

也有些相似，以下丘脑含量最多，其次为间脑的其他区域和中脑等脑干部分^[14,18]。NA 分解代谢途径可分三方面：氧化脱胺、酚基甲基化以及氨基甲基化。其中，最后一个途径不存在于神经系统^[16]，而在肾上腺髓质中；NA 的氨基甲基化后即成为肾上腺素，这过程实际上可认为是另一种神经激素的形成途径。氧化脱胺和酚基甲基化两种过程是 NA 代谢的主要途径。氧化脱胺过程有 MAO 参加，而酚基甲基化与 COMT 有关。这两途径以何者为重要，曾展开激烈的争论。Axelrod^[19]认为 NA 先由 COMT 进行酚基甲基化，而后由 MAO 进行氧化脱胺，因为他证明动物注射外源性 NA 后，先经过 COMT 酶系进行甲基化者约有 70%，继之又为氧化脱胺者不超过其中的 50%。也有人应用同位素方法，支持 Axelrod 的观察^[20]。他们并进一步证实 COMT 酶系^[19,20]需要用 S-adenosyl methionine 为甲基供体及 Mg^{++} 离子。这酶在哺乳动物中分布较广，在脑内也存在。近年来发现焦性没食子酸可作 COMT 的抑制剂 (COMTI)。因此另有人^[22]应用两种酶系抑制剂进行比较观察，发现脑和心内的 MAO 活力比 COMT 强 3—5 倍，在肝内后者比前者强 15 倍。MAOI 可使脑和心的内源性 NA 明显增加，而 COMTI 不具有这种能力。注射外源性 NA 后，证实 MAOI 可使 NA 积聚在心肌中；而 COMTI 能显著地降低循环系统中 COMT 酶系对 NA 的代谢能力。这些资料有力地说明内源性 NA 是由 MAO 酶系代谢为主，并获得不少学者的支持^[23,24]。外源性 NA 的代谢则以 COMT 酶系为主，因为大量外来的 NA 必然要引起肝脏的解毒作用。因此也能理解 MAO 和 COMT 两酶系是有不同的生理意义，前者是调整特定部位神经激素的代谢机制，后者是外来物在循环中的解毒系统^[24]。有人^[11,25]认为在正常情况下机体对内源性 NA 的代谢在人或动物中是由 MAO 和 COMT 同时进行的。在 MAOI 影响下，内源性 NA 的代谢可能是 COMT 占优势；反之，在 COMTI 影响下，MAO 占优势。

归纳起来，内源性 5-HT 和 NA 的代谢均与 MAO 的关系较密切。但要使脑内神经激素明显增加，必须使 MAO 受到严重的抑制^[11,26,27]，此非生理情况所能达到。因此，MAOI 在研究脑功能与生化机制相关性中是一个有力的工具。

三、MAOI 对利血平作用机制的阐明

在前面已谈到 MAOI 选择地抑制 5-HT 和 NA 的代谢环节，使两者在脑内含量增多；而利血平的作用与 MAOI 刚相反，使脑内 NA 和 5-HT 减少。但是利血平的作用机制究竟如何，是一个复杂的问题。

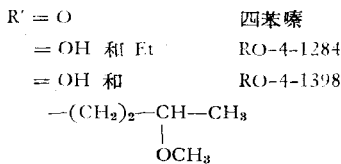
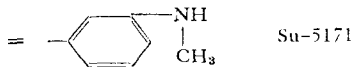
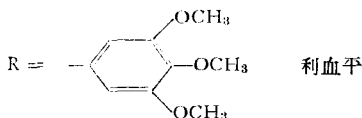
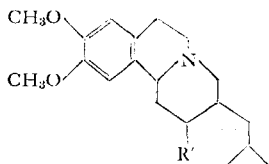
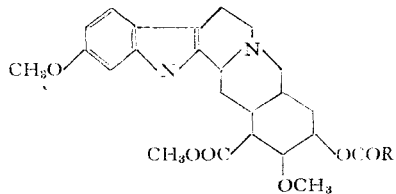
根据现有资料^[3,5,28-33]一般公认利血平能促使脑内上述两种神经激素从结合状态释放为游离状态，因此容易为脑内 MAO 所迅速代谢。当脑内两种神经激素的含量被利血平降至低水平（约为正常 1/3—1/5）后，再注射 IHH 抑制 MAO，可以观察到脑内这两种激素的含量获得恢复，尤其以 5-HT 较迅速，在 1—2 小时内即达到正常的水平，而 NA 的恢复较为缓慢。这现象充分说明利血平不破坏脑内神经激素的综合能力而可能解除脑细胞对它们的贮藏能力，使综合出来的 5-HT 以游离状态存在，由此兴奋了促营养系统而产生镇静作用。又因 NA 恢复缓慢，使促活动系统功能相对地处于抑制状态，这样更有利于促营养系统的优势，所以镇静效能明显而持久。归纳起来，利血平解除脑细胞对 NA 和 5-HT 贮藏能力是直接的，持久镇静作用是间接的，并主要依赖于脑内 5-HT 的减少^[9,34,35]。

利血平的作用与脑内 5-HT 和 NA 两种神经激素的关系颇为密切,除了上述的镇静作用外,也能翻转为兴奋现象。当动物预先注射 IHH 使脑内 MAO 受到抑制时,再给以利血平,动物便不出现镇静作用,而是交感神经功能亢进的表现^[36],这时脑内 5-HT 和 NA 的含量也显著增加^[5,30]。从 MAOI 的内源性兴奋机制来分析这种情况,也是容易理解的,这种翻转现象是由于脑内 NA 的含量增加后所出现的结果,说明神经激素的作用是根据机体的不同情况起不同的主导作用。

在前面已谈到单独使用 MAOI 时,需要多次给药和较久的时间后才能使脑内 NA 积聚而达到兴奋的水平。由于利血平有释放脑内 NA 和 5-HT 的能力,在与 MAOI 合并使用时,短时间内就使 NA 达到兴奋的水平;不过这种兴奋并不持久,与单独应用 MAOI 的作用有所区别。

新近发现四苯嗪类(tetrabenazine analogues)也有类似利血平样的作用^[37-39],使脑内释放 5-HT 和 NA,尤其以 NA 的降低较明显^[39],也有人认为四苯嗪和利血平的作用与脑内 NA 释放更密切^[40]。

但 Brodie^[34,35] 等进行重复试验,认为该结论不可靠,它们的镇静作用仍以 5-HT 的变化为主要因素。他的主要论据是:(1)利血平和 Su-5171 的镇静作用与脑内 5-HT 的释放量相平行。(2)RO-4-1284 镇静作用比 RO-4-1398 强,在给药 20 分钟后,5-HT 消失也以前者为明显。



利血平的作用机制建立在释放脑内神经激素的学说基础上,虽然受到很多事实的支持,然而它的根本性问题——释放机制还没有完全解决。近来有人^[41,42]应用差速离心技术分离家兔脑细胞内颗粒物质和可溶性物质两部分,检查其中的 NA 和 dopamine 含量变化。可溶部分的含量代表游离状态,颗粒部分者代表结合状态,利血平使可溶性部分的邻苯二酚胺类(CA)比颗粒部分者容易消失,IHH 或 PIH 只能延缓或抑制利血平的释放作用,不能对细胞内 CA 含量有反转或有重分配的作用,注射 DOPA 使脑内 CA 含量增加。这些资料不能支持利血平的释放神经激素的学说,仅证明利血平不影响脑内神经激素的综合能力。另有作者^[43,44]证实利血平使大白鼠脑细胞内颗粒部分中 5-HT、NA 消失较快,可溶部分减少较慢或不受影响,这都是支持利血平的释放机制。

上述结果启示我们可利用 MAOI 和利血平为工具,继续探讨脑内多种神经激素生物合成和代谢过程与正常脑功能的相互关系。

四、MAOI 的结构与疗效关系及其活性中心的学說

Zeller 等发现 IHH 为強大的 MAOI 后，繼續进行化学结构和疗效关系的研究^[11,45-47]，并引起許多学者的注意，繼續发现了不少新型的抑制剂^[26,48-61]。从現有資料看来，可将 MAOI 分为胍类^[26,48-55]和非胍类^[56-62]两大类型(表 2)。前者为不可逆的抑制剂，后者有可逆的，也有不可逆的。胍类 MAOI 的作用以(1)式为例闡明如下：

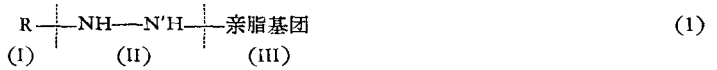











表 2 主要的单胺氧化酶抑制剂

类型	名称	化学结构	作用性质以及与 IHH 作用强度
酰胺胍类	异丙基异烟肼 (IHH, marsilid, iproniazide)		緩慢,持久,不可逆
	nilamide (niamide)		強 3—12 倍 ^[65]
	marplan		強 5—10 倍 ^[11,52,58]
苯烷胍	苯异丙胍 (PIH, catron)		极快,持久,不可逆 強 5—10 倍 ^[6,7,11,48-51]
	苯乙胍 (phenelzine, nardil)		快,持久,不可逆 強 2—10 倍 ^[11,26,72]
底物相似物	苯环丙胺 (parnate, tranlycypromine)		可逆,強 10—100 倍 ^[10,11,56,66]
	A-19-120		不可逆,強 ^[60-62]
	MO-911		不可逆,強 ^[60-62]
	α-乙基色胺 (α-ethyltryptamine monase E)		可逆,弱 ^[10,67]
harmala 生物碱	harmine		可逆,快速,短时,強大 ^[10,11,51,59]

(1) 肼(II)本身几乎无抑制单胺氧化酶的作用,只有当它与亲脂基团(III)结合时,抑制作用明显增加并以正丁基、异丙基的作用最强大;芳香族的苄基、苯乙基也有显著的抑制作用,肼类单独与酰基结合时则无效果。(2) 肼体上N和N'上必须各保留一个氢原子,不宜用烷基或芳香基再行取代,也不宜有双键形式(表3中之2)。(3) 肼体的N'与有效基团相结合前提下,N上的R可以是氢原子,即为非酰胺类型药物,例如苯乙肼,苯异丙肼^[26,48-52];但R不能用苯酰基来代替,而杂环的酰基是有效基团(表3中之3),例如异烟酰基,5-甲基-3-异茂酰基(5-methyl-3-isoxazolyl),即是酰胺类型药物,例如IIH, marplan^[11,47,48,63,64]。酰基可能是起载体的作用。

根据 Zeller 等^[45-47]意见,肼体是亲核性(nucleophilic)基团,在N上有未共享电子对,可与酶上的亲电子基团成共价键,酶上亲电子基团可能是芳香族氨基酸及其相似物的酰基。烷基或苯烷基为亲脂基团,其目的是增加 MAOI 与类脂组织的亲和力,以帮助药物进入脑

表3 肼类单胺氧化酶抑制剂的化学结构和疗效关系

	化 学 结 构	抑 制 作 用
1	$\text{NH}_2-\text{NH}-\text{R}$ <p>—H, —CH₃, , </p> <p>—(CH₂)_n—CH₃, —(CH₂)_n— $n = 1-3$</p> <p>—CH—CH₃, —CH—CH₂— CH₃ CH₃</p>	<p>无 效</p> <p>有 效</p> <p>强 大</p>
2	 —CO—N—N— R ₁ R ₂ R ₃ <p>H H —CH—CH₃ CH₃</p> <p>H CH₃ —CH—CH₃ CH₃</p> <p>CH₃ CH₃ CH₃</p> <p>H =CH—CH₂—CH₃</p> <p>H =CH—CH₂—CH—CH₃ CH₃</p>	<p>强 大</p> <p>减 弱</p> <p>减 弱</p> <p>无 效</p> <p>无 效</p>
3	$\text{Alkyl}-\text{NH}-\text{NH}-\text{COR}$ <p>苯酰基 —CO——X (NH₂, OH, CH₃, Cl)</p> <p>杂环酰基 —CO——CO——CO——CH₃</p> <p>氨基酸酰基 —CO—CH—CH₃ NH₂</p> <p>—CO—CH—CH₂—CH₂—COOH NH₂</p>	<p>无 效</p> <p>有 效</p> <p>L 构型有效</p> <p>D 构型无效</p>

作用,能使病人出現黃疸。因此,寻找更有效的 MAOI 或其他抗忧郁剂来治精神病是很迫切的。从现在的动向看来有二方面的问题值得注意:(1)在胍类衍生物中繼續探求有高度选择性的 MAOI,使它們对脑内 MAO 抑制更专一,而不影响肝内有关的酶系。现在已发现苯烷基胍类 MAOI 对脑 MAO 的抑制作用的选择性較高^[51,52];酰胺类型 MAOI 在体内容易水解^[11,46-48],抑制作用的选择性似乎与酰基和亲脂基团(即 I 和 III)有关系,例如 IIIH 对肝内 MAO 抑制很显著,marplan 对脑内抑制作用增强(表 2)^[52]。还有 nilamide 对 DOPA-脱羧酶和轉氨酶等需要吡哆醛磷酸为輔酶的酶系似乎影响不大^[10],目前也从氨基酸方面发展^[11,46],其成就似乎不及苯烷基胍类抑制剂。(2)积极展开非胍类 MAOI 的研究。胍类衍生物对肝脏其他酶系往往有些影响,因此积极研究非胍类 MAOI 更具有意义,应以开辟新的路綫为重点。目前已获得苯基环烷胺类^[11,56,66], α -乙基色胺^[10,67],还有 MO-911, A-19-120^[60-62,72,72a],它們的化学结构与底物或酶的活性中心有联系,抑制作用有的很强大,对脱氢酶无影响^[10]。harmala 类生物碱也是一类短时强大可逆的 MAOI^[10,11,51,59],其结构式可认为是利血平的类似物(表 2),与胍类 MAOI 竞争相同的酶受体。最理想的抑制剂是能分别抑制 5-HT 和 NA 神經激素的代謝或形成过程。

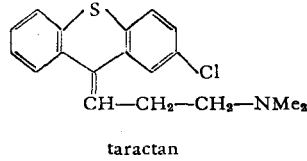
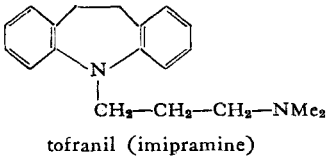
关于 MAOI 的篩选方法一般可分成下列三种,其中以生化模型較常用。

(1)对 MAO 酶活力抑制程度的測定:酪胺是早就应用的酶底物,故曾称 MAO 为酪胺氧化酶,近年来发现 5-HT 也是它的良好底物。MAO 存在肝、腎、脑細胞綫粒体中,并以肝中較丰富,且活力强大。为了比較药物作用选择性,必須采用肝、脑两种組織作比較观察。可用差速离心机分离綫粒体(在上清液中也含有可溶性的 MAO)或用全組織的匀浆作試驗,借測压法或比色法观察酶活力的抑制程度^[45,49,53,57,68,68a]。体外試驗可作初篩、以后再进行体内試驗。(2)对脑内 5-HT 和 NA 含量的影响:观察药物对小白鼠或大白鼠脑内两种神經激素的增加程度作为酶活力被抑制的指标;或者在注射 MAOI 若干時間后再注射利血平,促进神經激素的释放和累积后的兴奋現象,也就是利血平对动物外观行为的翻轉現象^[33,49,54,69,70]作为观察指标之一。(3)对巴比妥睡眠時間的延长^[70],抗电休克等方法作輔助的观察指标。

六、临床使用概况

根据药理学性质将 MAOI 可分为三种类型^[10]:(1)作用緩慢、持久、不可逆者以 IIIH 为代表。(2)作用快、持久、不可逆者以 PIH 为代表。(3)作用快、暫短、可逆者以 Harmine 为代表。在临床上主要应用于治疗精神忧郁症。經过試用后,IIIH 和 PIH 因毒性反应較大而停止使用,值得繼續使用的是苯乙胍, nilamide, marplan 以及苯环丙胍;它們开始用量分别为 30—45, 20—30, 300 以及 20—40 毫克/天,历 1—3 周后維持剂量各为 5—20, 10—20, 50—150 以及 5—20 毫克/天^[67,72]。病人服用后有双相反应,先鎮靜和松懈而后兴奋,能改善忧郁状态。这現象系由于 5-HT 的鎮靜效能先占优势而后由 NA 发挥了作用的緣故。連續服药后可能使肝脑内 DPN 降低,吡哆醛-5-磷酸的利用增加,肝内轉氨酶活力加强,肝功能可能受影响。因此目前还没有一个高度选择性的 MAOI 适合于临床的需要。胍类 MAOI 应用于治疗心絞痛,改善冠状循环和降低血压,可能由于阻滯神經冲动的传递,舒张前毛細血管改变了血管壁肌肉感受器对 CA 的作用^[67]。此外,也有人用于減輕頑

痛和炎症, 加强麻醉剂和甾体激素的作用。最近在治疗忧郁症有效药物中有 tofranil^[74-78] 和 taractan^[79,80], 其结构式与氯丙嗪很相似, 治疗效果尤以 tofranil 颇受重视。而其作用机制与 MAO 的关系少有报导, 可能与 NA 和 5-HT 无密切关系^[75]。这样又为精神药理学提供了新的课题。



结 束 语

从上述内容中可以看出, 单胺氧化酶抑制剂的研究的确很有兴趣, 从一个治疗肺结核类型的药发展成为治疗精神病的新型药物。后来发现 MAOI 与神经激素有联系, 对 5-HT 与 NA 的代谢过程提供了更清楚的论据, 给神经生化增添了重要的资料。进一步的研究对脑内调节机能提出了促营养和促活动两系统新的看法, 这在神经生理学中也有重要的意义。

由于 MAOI 具有较高的选择性, 以它为武器分析神经系统药物的作用机制很有益处。以它阐明利血平的镇定作用与 5-HT 释放的因果关系, 就是一个很好的例子。今后继续利用 MAOI 来分析其他药物对神经激素的影响, 有可能发现更重要的事实。

MAOI 的化学结构和疗效关系的深入研究, 不仅在胍类化合物中找到了更好的药物, 而且发现了非胍类的新型药物。继续寻找更强、选择性更高与毒性更低的药物, 仍是药理学家和化学家今后合作的重要任务。特别吸引人的是这些药物活性中心的研究, 在解决药物作用专一性问题上有很大的发展前途。

最后, 应该指出, 许多 MAOI 化合物的发现是在理论指导下设计的, 与经验式的寻找新药有很大不同, 筛选方法上也有一些特点。这也可认为它们是药物机制研究与寻找新药结合得较好的一个范例。

参 考 文 献

- [1] Davis, W. A.: *J. Clin. Exp. Psychopath.*, 1958, **19**, 1 (Suppl).
- [2] Zeller, E. A. and Barsky, J.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1952, **81**, 459.
- [3] Brodie, B. B.: 5-Hydroxytryptamine (Lewis, G. P. Ed.), 1958, pp. 64—83.
- [4] Brodie, B. B. and Shore, P. A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 631.
- [5] Brodie, B. B., Spector, S. and Shore, P. A.: *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 548.
- [6] Brodie, B. B., Spector, S. and Shore, P. A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, 609.
- [7] Spector, S., Shore, P. A. and Brodie, B. B.: *J. Pharmacol.*, 1960, **128**, 15.
- [8] Shore, P. A.: *J. Clin. Exp. Psychopath.*, 1958, **19**, 56 (Suppl).
- [9] Udenfriend, S.: 5-Hydroxytryptamine (Lewis, G. P. Ed.), 1958, pp. 43—49.
- [10] Erspamer, V.: *Progress in Drug Research*, vol. 3, 1961, pp. 151—369.
- [11] Pletscher, A., Gey, K. F. and Zeller, P.: *ibid.*, vol. 2, 1960, pp. 417—590.
- [12] Udenfriend, S., Weissbach, H. and Bogdanski, D. E.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 602.
- [13] Bogdanski, D. F., Weissbach, H. and Udenfriend, S.: *J. Neurochem.*, 1957, **1**, 272.
- [14] Kuntzman, R., Shore, P. A., Bogdanski, D. and Brodie, B. B.: *ibid.*, 1961, **6**, 226.
- [15] Blaschko, H.: *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 307.
- [16] Holtz, R.: *ibid.*, 1959, **11**, 317.

- [17] Udenfriend, S.: *Neuropharmacology*, 1959, pp. 14, 117—122 (Abramson, H. A. Ed.).
- [18] Vogt, M.: *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 483.; *J. Physiol.*, 1954, **123**, 456.
- [19] Axelrod, J.: *ibid.*, 1959, **11**, 402; *Sci.*, 1957, **126**, 400; 1959, **130**, 800; *Physiol. Rev.*, 1959, **39**, 750.
- [20] Goodall, McC.: *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 416.
- [21] Axelrod, J., Albers, W. and Clemenie, C. D.: *J. Neurochem.*, 1959, **5**, 68.
- [22] Crout, J. R., Creveling, C. R. and Udenfriend, S.: *J. Pharmacol.*, 1961, **132**, 269.
- [23] Green, H. and Erickson, R. W.: *ibid.*, 1960, **129**, 237.
- [24] Spector, S., Kuntzman, R., Shore, P. A. and Brodie, B. B.: *ibid.*, 1960, **130**, 256.
- [25] Zeller, E. A.: *Pharmacol. Rev.*, 1959, **11**, 387.
- [26] Chessin, M., Dubick, B., Lesson, G. and Scott, C. C.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, 597.
- [27] Gey, K. F. and Pletscher, A.: *J. Neurochem.*, 1961, **6**, 239.
- [28] Shore, R. A., Pletscher, A., Tomich, E. G., Carlsson, A., Kuntzman, R. and Brodie, B. B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1957, **66**, 609.
- [29] Brodie, B. B., Bogdanski, D. F. and Shore, P. A.: *Chemical Concepts of Psychosis*. (Rinkel, M. and Denber, H. C. Ed.), 1958, pp. 190—203.
- [30] Shore, P. A., Méed, J. A., Kuntzman, R. C., Spector, S. and Brodie, B. B.: *Sci.*, 1957, **126**, 1063.
- [31] Brodie, B. B., Tomich, E. C., Kuntzman, R. and Shore, P. A.: *J. Pharmacol.*, 1957, **119**, 461.
- [32] Brodie, B. B., Spector, S., Kuntzman, R. G. and Shore, P. A.: *Naturwissenschaften*, 1958, **45**, 243.
- [33] Canal, N. and Maffei-Facciole, A.: *J. Neurochem.*, 1959, **5**, 99.
- [34] Sulser, F. and Brodie, B. B.: *Sci.*, 1960, **131**, 1440.
- [35] Brodie, B. B., Finger, K. F., Orlans, F. B., Quinn, G. P. and Sulser, F.: *J. Pharmacol.*, 1960, **129**, 250.
- [36] Chessin, M., Edward, K. R. and Scott, C. C.: *J. Pharmacol.*, 1957, **119**, 453.
- [37] Pletscher, A., Besendorf, H. and Bachtold, H. P.: *Arch. Exper. Path. u. Pharmacol.*, 1958, **232**, 499.
- [38] Quinn, G. P., Shore, P. A. and Brodie, B. B.: *J. Pharmacol.*, 1959, **127**, 103.
- [39] Pletscher, A., Besendorf, H. and Gey, K. F.: *Sci.*, 1959, **129**, 844.
- [40] Sheppard, H. and Zimmerman, J. H.: *Nature*, 1960, **185**, 40, 1960, **187**, 1035; *Fed. Proc.*, 1959, **18**, 463.
- [41] Weil-Malherbe, H. and Bone, A. D.: *J. Neurochem.* 1959, **4**, 251.
- [42] Weil-Malherbe, H., Posner, G. R.: *J. Pharmacol.*, 1961, **132**, 278.
- [43] Green, H. and Sawyer, J. L.: *ibid.*, 1960, **129**, 243.
- [44] Giarman, N. J. and Schanberg, S.: *Biochem. Pharmacol.*, 1959, **1**, 301.
- [45] Barsky, J., Pacha, W. L., Sarkar, S. and Zeller, E. A.: *J. Biol. Chem.*, 1959, **234**, 389.
- [46] Zeller, P., Pletscher, A., Gey, K. F., Gatanann, H., Hegedus, B. and Straub, O.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, 555.
- [47] Zeller, E. A.: *J. Clin. Expert. Psychopath.*, 1958, **19**, 27 (Suppl).
- [48] Biel, J. H., Nuhfer, P. A. and Conway, A. C.: *ibid.*, 1959, **80**, 568.
- [49] Horita, A.: *ibid.*, 1959, **80**, 590; *J. Pharmacol.*, 1958, **122**, 176.
- [50] Gogerty, J. H. and Horita, A.: *J. Pharmacol.*, 1960, **129**, 357.
- [51] Horita, A. and McGrath, W. R.: *Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.*, 1960, **103**, 753; *Biochem. Pharmacol.*, 1960, **3**, 206.
- [52] Horita, H.: *Tox. App. Pharmacol.*, 1961, **3**, 474; *ibid.*, 1962, **4**, 178.
- [53] Gardner, J. S., Wesis, E. and Lee, J.: *J. Med. Pharmaceut. Chem.*, 1960, **2**, 133; 1961, **3**, 241.
- [54] Randall, L. O. and Bagson, R. E.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, 626.
- [55] Rowe, R. P., Bloom, B. M., Pan, S. Y. and Finger, K. F.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1959, **101**, 832.
- [56] Sarkar, S., Banerjee, R., Ise, M. S. and Zeller, E. A.: *Helv. Chim. Acta*, 1960, **43**, 439.
- [57] Melander, B. and Gliniecke, G.: *Acta Pharmacol. & Toxicol.*, 1961, **18**, 239.
- [58] Teseschi, D. H., Tedeshi, R. E. and Fellows, E. J.: *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 278.
- [59] Pletscher, A., Besendorf, H., Bachtol, H. P. and Gey, K. F.: *Helv. Physiol. Acta.*, 1959, **17**, 202.
- [60] Horwitz, D. and Sjoerdssma, A.: *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, 1961, **106**, 118.
- [61] Taylor, J. D., Wykes, A. A., Glandish, Y. C., Martin, W. B. and Evertt, G. M.: *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 287.
- [62] Wiegand, R. G. and Perry, J. E.: *Biochem. Pharmacol.*, 1961, **7**, 181.
- [63] Koechlin, B. and Lliev, V.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, 865.
- [64] Schwartz, M. A.: *Fed. Proc.*, 1960, **19**, 277.
- [65] Davison, A. N.: *Biochem. J.*, 1957, **67**, 316.

- [66] Zeller, E. A.: *Experientia*, 1960, **16**, 399.
- [66a] Belleau, B. and Moran, J.: *J. Med. Pharmaceut. Chem.*, 1962, **5**, 215.
- [67] Scherbel, A. L.: *Clin. Pharmacol. & Therapeut.*, 1961, **2**, 559.
- [68] Udenfriend, S., Weissbach, H. and Brodie, B. B.: *Methods of Biochemical Analysis*, 1958, vol. 6, pp. 95—127 (Glick, D. Ed.).
- [68a] Weissbach, H., Smith, T. E., Daly, J. W., Witkop, B. and Udenfriend, S.: *J. Biol. Chem.*, 1960, **235**, 1160.
- [69] Biel, J. H., Prukker, A. E., Shore, P. A., Spector, S. and Brodie, B. B.: *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, **80**, 1519.
- [70] Eltherington, L. G. and Horita, A.: *J. Pharmacol.*, 1960, **128**, 7.
- [71] Shore, P. A. and Cohn, V. H.: *Biochem. Pharmacol.*, 1960, **5**, 91.
- [72] Sainz, A.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1959, **80**, 780.
- [72a] Wiegand, R. G. and Perry, J. E.: *Biochem. Pharmacol.*, 1961, **7**, 181.
- [73] Scherbel, A.: *Arch. Int. Med.*, 1961, **107**, 37.
- [74] Domenjoz, R. and Theobald, W.: *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1959, **120**, 450.
- [75] Baker, W. W.: *Progress in Neurol. & Psychiat*, 1960, **13**, 103.
- [76] Gillrte, J. R. Dingell, J. V., Sulser, F., Kuntzman, R. and Brodie, B. B.: *Experientia*, 1961, **17**, 417.
- [77] Keup, W., Apotito, K. W., Olinger, B., Schwartz, M. and Yachnes, E.: *J. Nerv. Ment. Dis.*, 1960, **130**, 146.
- [78] Jacobson, E.: *Bull. Wid. Health Org.*, 1959, **21**, 455.
- [79] Leyberg, J. T.: *J. Ment. Sci.*, 1959, **105**, 441.
- [80] Darling, H. F.: *Am. J. Psychiat.*, 1961, **117**, 931.

药 学 学 报 1962 年 第 9 卷 第 6, 7 期 更 正

根据作者来信更正如下:

期数	页数	行数	误	正
6	372	倒 11	C 65.21; H 4.33; OCH ₃ 23.4	C 67.60; H 4.26; OCH ₃ 10.91
		倒 10	C 65.31; H 4.50; OCH ₃ 24.0	C 67.60; H 4.24; OCH ₃ 11.43
		倒 5, 4	OCH ₃	COCH ₃
7	437	21	6.氯化钴	6.氯化钴试纸

药 学 学 报 编 辑 委 员 会

药 学 学 报 第 9 卷 第 7, 11 期 勘 误

期数	页数	行数	误	正	
7	418	17—18	picroonic	picrolonic	(印刷错误)
		19	1 含…	含…	(印刷错误)
11	封二	倒 6	黄芩	黄芩	(未校对出)

科学出版社