

单胺氧化酶-B 致病机制及其天然抑制剂防治帕金森病的研究进展

胡胜全^{1,2}, 吴正治^{1,2*} (1.深圳市第二人民医院神经内科, 广东 深圳 518035; 2.深圳市老年医学研究所, 广东 深圳 518035)

摘要: 多巴胺作为神经递质调控大脑的运动功能, 而单胺氧化酶-B (monoamine oxidase-B, MAO-B) 是催化多巴胺降解的关键代谢酶, 且在 MAO-B 氧化脱氨的过程中, 会产生 H₂O₂ 等活性氧分子, 其代谢产生大量强氧化性的自由基。在这一过程中, 多巴胺水平下降和自由基诱发的氧化应激被公认为帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的重要发病机制, 故 MAO-B 为 PD 的关键治疗靶点, 抑制 MAO-B 酶活力是 PD 防治的有力手段。MAO-B 抑制剂可“双管齐下”, 多环节多途径对抗 PD: 一方面, 减少多巴胺的降解, 增加多巴胺在神经元突触间隙内的含量, 进而改善早期帕金森样运动障碍; 另一方面, 清除自由基, 减少氧化应激, 保护多巴胺能神经元, 延缓 PD 疾病进程。本综述从分子结构出发, 对源于中药等天然药用植物的高活性 MAO-B 抑制剂的构效关系、抑制效价、抑制模式及作用位点等进行分类和总结。本研究首次基于 MAO-B 抑制角度, 尝试为目前防治 PD 的单味中药或方剂挖掘活性物质基础, 并为后续研发更高效低毒的新型 MAO-B 抑制剂提供参考。

关键词: 帕金森病; 单胺氧化酶 B; 生物碱; 黄酮; 香豆素

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2025)14-2527-11

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.20240821

引用本文: 胡胜全, 吴正治. 单胺氧化酶-B 致病机制及其天然抑制剂防治帕金森病的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2025, 42(14): 2527-2537.

Pathogenic Mechanism of Monoamine Oxidase-B and Research Progress of Its Natural Inhibitors for Treating Parkinson's Disease

HU Shengquan^{1,2}, WU Zhengzhi^{1,2*} (1.Department of Neurology, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518035, China; 2.Shenzhen Institute of Geriatrics, Shenzhen 518035, China)

ABSTRACT: Dopamine represents an important catecholamine neurotransmitter that controls movement, and monoamine oxidase-B(MAO-B) is the key enzyme responsible for dopamine metabolism. Meanwhile, active oxygen molecules such as H₂O₂ are generated in the process of MAO-B oxidation and deamination, and the metabolism of H₂O₂ results in a large number of strongly oxidizing free radicals. Dopamine deficiency and neurotoxicity triggered by free radicals are closely involved in the pathogenesis of Parkinson's disease(PD), therefore, MAO-B is generally considered as a key target for PD treatment, and inhibition of MAO-B enzymatic activity has been proved to be a powerful means for treating PD. In light of this, two pronged approach for prevention and therapy of PD by MAO-B inhibitors has emerged, on one hand, inhibition of MAO-B enzymatic activity is able to reduce dopamine degradation, further increase the amount of dopamine in the synaptic cleft of neurons, and finally ameliorate Parkinsonian motor defects. On the other hand, MAO-B inhibition could scavenge free radicals, reduce oxidative stress, and protect dopaminergic neurons, thus delay the disease progression of PD. This review summarized the structure-activity relationships, inhibitory potency, inhibition modes and binding sites of highly active MAO-B inhibitors derived from natural medicinal plants including Chinese medicine. From the perspective of MAO-B inhibition, this paper attempted to explore, for the first time, the material basis of currently used single herbs and herbal formulas for preventing and treating PD, and provided a reference for the subsequent development of new MAO-B inhibitors with higher efficiency and lower toxicity.

KEYWORDS: Parkinson's disease; monoamine oxidase-B; alkaloids; flavones; coumarins

帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 是一种极为常见的神经系统退行性疾病, 严重损害老年人身心健康。在>65 岁老年人中, PD 发病率高达 1%~3%^[1]。目前全球 PD 患者超过 600 万, 预计

到 2030 年, 这一数字将攀升至千万^[2]。中国 PD 患者约占其中一半, 且以每年新增 10 万病例的速度累积, 这给国家和社会带来了沉重的经济负担和精神压力。

基金项目: 广东省基础与应用基础研究基金 (2022A1515011777); 深圳市第二人民医院临床研究项目 (20203357002、2023xgyj3357005)

作者简介: 胡胜全, 男, 博士, 副研究员 E-mail: shengquan_hu@163.com *通信作者: 吴正治, 男, 博士, 研究员 E-mail: szwzz001@163.com

PD 发病机制复杂, 基因突变和环境毒素 (农药、重金属污染) 等均会导致中脑黑质致密部 α -synuclein 蛋白的异常聚集和多巴胺能神经元的进行性坏死^[3], 进而出现四肢震颤、肌张力增强等帕金森样运动障碍, 以及嗅觉减退、记忆力下降等非运动症状。多巴胺是极为重要的儿茶酚胺类神经递质, 是肌肉运动的主控开关。多巴胺的含量下降或严重缺失被看作是驱动 PD 的关键因素, 而增加神经元突触间隙内多巴胺的浓度被公认为 PD 防治药物研发的有力手段。

单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 是一种黄素蛋白酶, 定位于线粒体外膜上, 负责催化生物胺氧化脱氨。根据分布、底物特异性等分为 MAO-A 和 MAO-B 2 种亚型^[4]。MAO-A 分布于胃肠道细胞、心肌细胞和儿茶酚胺能神经元中, 在突触前神经元末梢代谢 5-羟色胺、去甲肾上腺素和肾上腺素等单胺类物质。

MAO-B 则主要定位于胶质细胞, 其异常活化与 PD 发生发展关系密切^[5-6], 见图 1: ①生理情况下, 多巴胺在突触前神经元内合成后, 经囊泡释放至突触间隙内, 与突触后神经元膜上的多巴胺

受体结合, 产生神经冲动。而当多巴胺从突触间隙内被重新摄取到星形胶质细胞的过程中, 多巴胺被 MAO-B 酶分解代谢, 导致突触间隙内多巴胺递质水平下降^[7]。②MAO-B 参与具有潜在毒性的外源性胺 [如 PD 重要神经毒素 1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶 (MPTP)] 的代谢, 产生更具神经毒性的离子形式 MPP^+ , 特异性损伤多巴胺能神经元。在上述 2 个过程中, 生成大量的 H_2O_2 等活性氧分子, 其代谢产生氧化性极强的羟基自由基 ($\cdot OH$), 诱发氧化应激, 进一步对多巴胺能神经元产生神经毒性^[8-9]。鉴于此, 抑制 MAO-B 酶活力, 一方面, 可以提高神经元突触间隙内多巴胺递质的水平, 从而改善早期帕金森样运动障碍; 另一方面, 可以抑制氧化应激, 保护多巴胺能神经元, “双管齐下”, 有效防治 PD。雷沙吉兰和司来吉兰等 MAO-B 抑制剂是临床常用的 PD 治疗药物, 但雷沙吉兰和司来吉兰为不可逆 MAO-B 抑制剂, 不良反应大, 亟需进一步研制高效低毒、可逆的 MAO-B 抑制剂。

中草药等药用植物是大自然中的医药宝藏资源库, 其所含的特征性天然化合物大多具有靶点

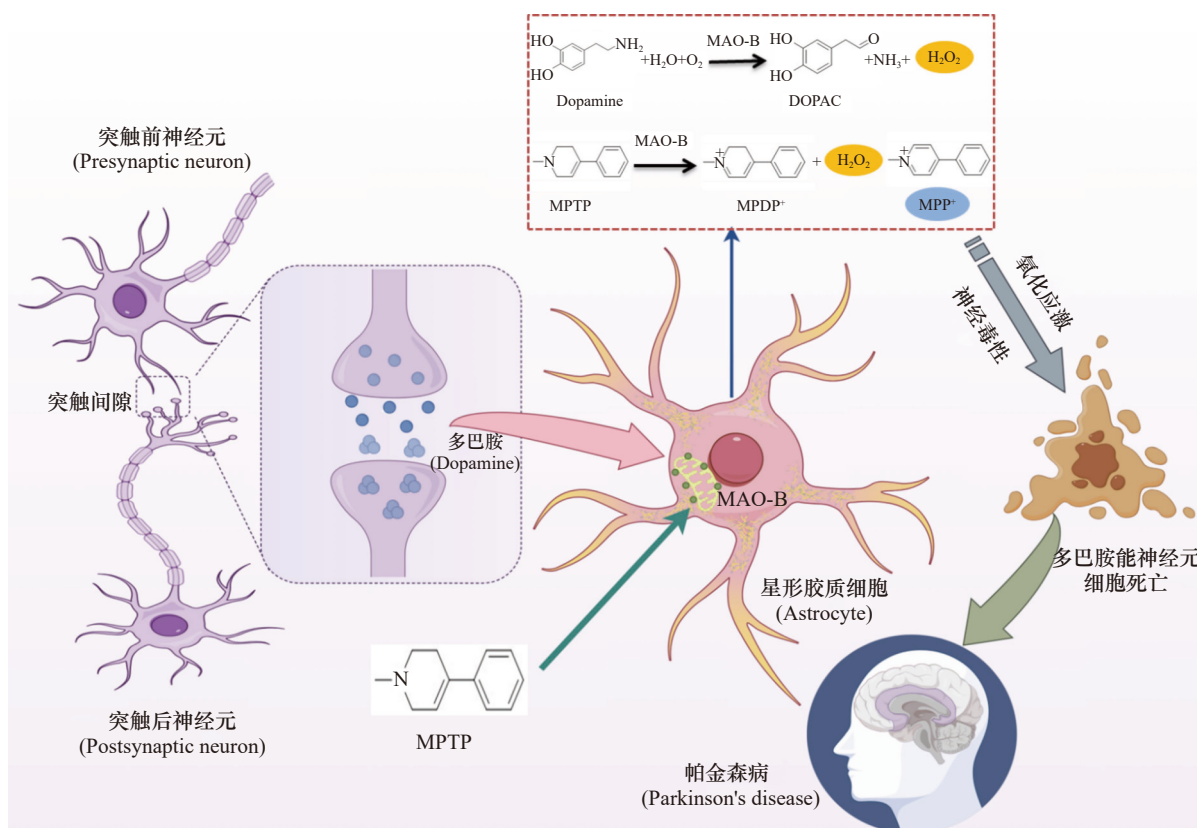


图 1 异常活化的 MAO-B 蛋白酶多途径诱发 PD 发生

Fig. 1 Abnormally activated MAO-B induces PD through multiple pathways

多、生物活性强和不良反应小等特点，一直被视为新药研发的重要来源。如，从石杉科植物千层塔中提取的生物碱(石杉碱甲)被证实为强效的乙酰胆碱酯酶抑制剂，在中国已用于神经系统退行性疾病临床治疗。近年来，科学家们从适宜长期服用、安全性好的中药等天然植物中入手，运用现代生物学和药理学等手段，靶向挖掘具有 MAO-B 抑制活性的天然小分子化合物。本文按照天然产物来源、分子结构以及抑制类型对具有 MAO-B 抑制活性的天然活性化合物进行了分类和综述。

1 生物碱类

生物碱是一类含氮原子的非肽源碱性化合物，亦是生物体内发现的最多样的次生代谢物之一，大多具有复杂的环状结构，是中草药中非常重要的有效成分之一，结构式见图 2。如去亚甲基小檗碱是中药黄柏的活性成分，也是小檗碱(从中药黄连中分离得到的季铵生物碱)在体内的代谢产物。去亚甲基小檗碱可逆并完全抑制 MAO-B 酶活，半数抑制率 IC_{50} 为 $9.06 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[10]，效价高出小檗碱 10 倍 ($IC_{50}=90 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[11]，见表 1。分子对接结果进一步显示，去亚甲基小檗碱作用方式与 MAO-B 可逆性抑制剂 safinamide 类似，其与 MAO-B 蛋白酶上的氨基酸残基 Ile199 和 Cys172 分别形成氢键。鉴此，小檗碱等可在 MPP⁺/MPTP 诱导的经典 PD 细胞/动物模型中对抗神经毒性和氧化应激，保护多巴胺能神经元^[12-13]。另外，

非洲防己碱作为一种异喹啉生物碱，在 $100 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 时对 MAO-B 的抑制率为 40% 左右，与 MAO-B 蛋白酶上的氨基酸残基 Tyr326 和 Tyr398 分别形成 $\pi-\pi$ 键和 $\pi-\text{H}$ 键。

此外，罂粟科植物延胡索 (*Corydalis yanhusuo*) 等块茎中所含的异喹啉生物碱紫堇碱 (corydaline)^[14]、蒺藜科骆驼蓬 (*Banisteriopsis caapi*) 种子中提取的 β -咔啉类生物碱肉叶芸香碱 (harmine)^[15]、芸香科植物吴茱萸 (*Evodia rutaecarpa*) 中含有的喹诺酮生物碱吴茱萸卡品碱 (evocarpine)^[16] 等均能有效拮抗 MAO-B 酶活性， IC_{50} 分别为 24.09 、 27.50 和 $43.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2020 年，J. Van Staden 团队从 *Crossyne guttata* 中分离出 4 种新生物碱，其可在纳摩尔水平强效抑制 MAO-B 酶活。文殊兰明碱 (Crinamine)、epibuphanisine、网球花胺 (haemanthamine)、haemanthidine 抑制 MAO-B 的 IC_{50} 分别为 14.90 、 39.24 、 112 、 $17.20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ，与阳性药 deprenyl (IC_{50} , $20 \text{ nmol}\cdot\text{L}^{-1}$) 效价相当^[17]。Shimizu 团队从天然植物 *Bassia indica* 和 *Agathophora alopecuroides* 分离得到了多种酰胺类生物碱。其中 *N-trans-feruloyl-3-methoxytyramine*、*N-trans-feruloyltyramine*、*S-(-)-N-trans-feruloyloctopamine*、*N-trans-caffeoyltyramine* 等抑制 MAO-B 的 IC_{50} 分别为 0.71 、 2.24 、 5.92 、 $2.62 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[18]，效价基本与 PD 临床治疗药物 selegiline (IC_{50} , $0.55 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 相当。进一步研究

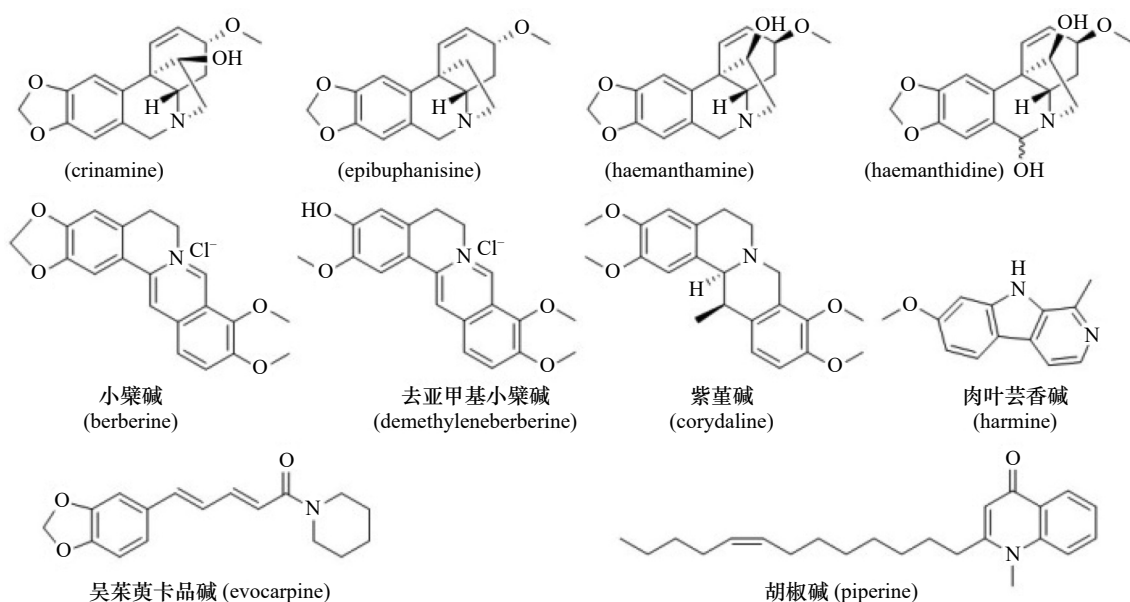


图 2 具有 MAO-B 抑制活性的代表性生物碱

Fig. 2 Representative alkaloids with MAO-B inhibitory activity

表 1 生物碱类天然化合物对 MAO-B 的抑制活性
Tab. 1 Inhibitory effects of natural alkaloids on MAO-B

化学成分	天然植物来源	抑制MAO-B IC ₅₀ / μmol·L ⁻¹	类型	文献
肉叶芸香碱(harmine)	<i>Banisteriopsis caapi</i>	27.50	/	[15,19]
vallesiachotamine lactone	<i>Psychotria</i> species (subg. <i>Heteropsychotria</i>)	34	/	[20]
prunifoleine		41	/	[20]
14-oxoprunifoleine		81	/	[20]
小檗碱(berberine)	黄连、黄柏	90	/	[11]
紫堇碱(corydaline)	延胡索	24.09	/	[14]
1-methyl-2-undecyl-4(1H)-quinolone	<i>Evodia rutaecarpa</i>	19.3	/	[16]
1-methyl-2-nonyl-4(1H)-quinolone		2.3	/	[16]
1-methyl-2-[(Z)-6-undecenyl]-quinolone		13.5	/	[16]
吴茱萸卡品碱(evocarpine)		43.0	/	[16]
1-methyl-2-[(6Z, 9Z)-6,9-pentadecadienyl]-4(1H)-quinolone		3.6	/	[16]
<i>N-trans-feruloyl</i> -3-methoxytyramine	<i>Bassia indica</i>	0.71	/	[18]
<i>N-trans-feruloyl</i> tyramine		2.24	/	[18]
<i>S</i> -(<i>-</i>)- <i>N-trans-feruloyl</i> octopamine		5.92	/	[18]
<i>N-trans-caffeoyl</i> tyramine	<i>Agathophora alopecuroides</i>	2.62	/	[18]
<i>S</i> -(<i>-</i>)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)- <i>N</i> -[2-(4-hydroxyphenyl)-methoxyethyl]acrylamide		1.52	/	[18]
去亚甲基小檗碱(demethylenoberberine)	黄柏	9.06	可逆	[10]
crinamine	<i>Crossyne guttata</i>	0.015	/	[17]
haemanthidine		0.017	/	[17]
epibuphanisine		0.039	/	[17]
haemanthamine		0.112	/	[17]
desmodeganine	<i>Desmodium elegans</i>	10.16	/	[21]
bufotenin		33.93	/	[21]
hydroxy- <i>N</i> , <i>N</i> -dimethyltryptamine <i>N</i> 12-oxide		42.88	/	[21]
2-(5-methoxy-1Hindol-3-yl)- <i>N</i> , and <i>N</i> -dimethylethylamine		50.98	/	[21]

提示，这 4 个化合物均可与 MAO-B 蛋白酶紧密结合，其对接结构均完美嵌入 MAO-B 的隧道状活性结合位点，与 Ile-198 和 Try435 等氨基酸残基形成氢键，与 Leu171、Ile-198、Ile-199 和 Ile-316 等残基发生疏水作用，结合能在-8.9~-9.9 kcal·mol⁻¹。

2 黄酮类

黄酮类化合物广泛存在于药用植物和水果、蔬菜中，是最具生物活性的中药有效成分。从结构上而言，黄酮类化合物包括 15 个碳原子，通常为 2 个苯环和 1 个短的三碳链形成的 C₆-C₃-C₆ 结构，分为黄酮、异黄酮、黄酮醇、查耳酮等类型。十多年来，科研人员从众多中草药药用植物中分离出大量具有 MAO-B 抑制活性的黄酮类化合物，见图 3。鹰嘴豆芽素 A(biochanin-A) 是苯并吡喃酮化合物，存在于红车轴草、补骨脂、鹰嘴豆

等药用植物中，其对 MAO-B 的抑制浓度处于纳摩尔水平，IC₅₀ 低至 0.09 μmol·L⁻¹[22]，见表 2。分子对接研究结果进一步揭示，化合物中的亲脂性 chrome 核心结构，即 C3-苯环和 C4-methyl group，可完全嵌入 MAO-B 蛋白酶活性位点亲脂性口袋。同时，鹰嘴豆芽素 A 被证实为 2 个氢键的供体和受体，一个位于 C4'-OCH3 基团的氧受体和活性水分子的入口空腔，另一个则靠近 C7-OH 的碳供体和亮氨酸 164 残基之间的底物空腔。这种疏水相互作用和氢键形成完美阐释了鹰嘴豆芽素 A 对 MAO-B 蛋白酶的高亲和力和极强抑制生物活性。同样具有 MAO-B 蛋白酶极强抑制活性的另一个黄酮类化合物为甘草中的甘草素(liquiritigenin)，其可占据 pioglitazone complexed with MAO-B 的结合位点，结合能高达-8.8 kcal·mol⁻¹，故可在纳摩尔

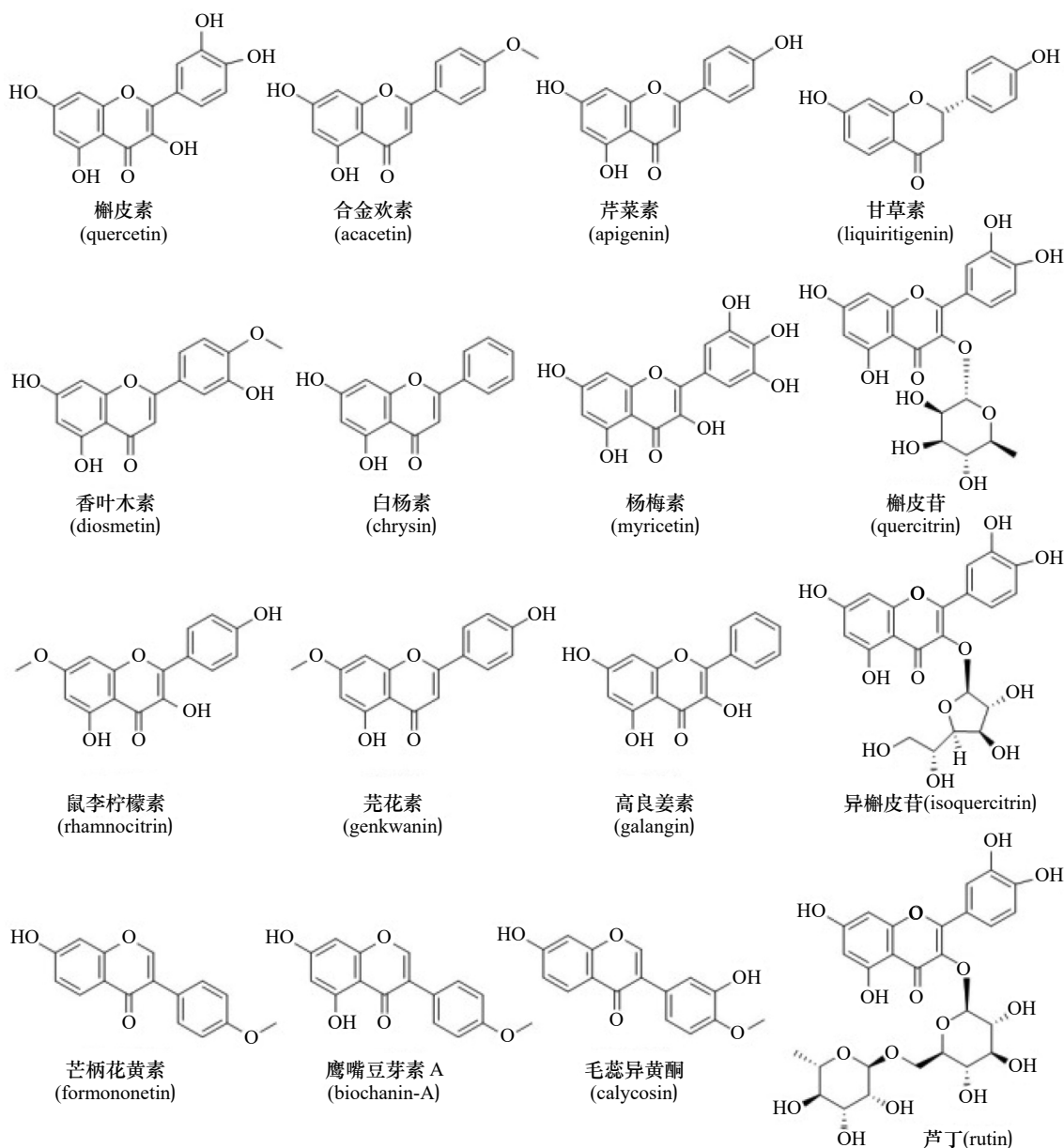


图3 具有 MAO-B 抑制活性的代表性黄酮类化合物

Fig. 3 Representative flavonoids with MAO-B inhibitory activity

水平抑制 MAO-B 蛋白酶 (IC_{50} , $0.098 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[23]。鉴此, 鹰嘴豆芽素 A 和甘草素是目前发现的效价最强的天然黄酮类 MAO-B 抑制剂, 含有这 2 种活性成分的中药可能为临床防治 PD 的方剂组成提供一定的指导意义。

此外, 一些黄酮类化合物在亚微摩尔水平显示出强大的 MAO-B 蛋白酶抑制活性, 如姜科高良姜 (*Alpinia officinarum*) 中的高良姜素 (galangin, $IC_{50}=3.65 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[15], 大豆中的植物雌激素金雀异黄素 (genistein, $IC_{50}=0.65 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[24], 菊科菊花 (*Chrysanthemum morifolium*) 中的香叶木素 (diosmetin, $IC_{50}=1.58 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[25] 以及唇形科藿

香 (*Agastache rugosa*) 中的合金欢素 (acacetin, $IC_{50}=0.17 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[26] 等。进一步发现, 这些黄酮类活性成分对 MAO-B 蛋白酶的抑制模式大多为竞争性抑制或混合型抑制。

值得注意的是, 某些中药含有多种具有 MAO-B 抑制活性的黄酮类活性成分, 如补骨脂中除鹰嘴豆芽素 A 成分外, 亦含有 6-prenylnaringenin ($IC_{50}=19.73 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)、neobavaisoflavone ($IC_{50}=77.29 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和甲基补骨脂黄酮 (bavachinin, $IC_{50}=8.82 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[22]。黄芪含芒柄花素 (Formononetin, $IC_{50}=11.0 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) 和毛蕊异黄酮 (calycosin, $IC_{50}=0.24 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)^[27]。野牡丹科植物

表 2 黄酮类天然化合物对 MAO-B 的抑制活性

Tab. 2 Inhibitory effects of natural flavonoids on MAO-B

化学成分	天然植物来源	抑制MAO-B IC ₅₀ / μmol·L ⁻¹	抑制类型	文献
3,4'-di-O-methylkaempferol	<i>Senecio roseiflorus</i>	9.667	/	[28]
2'-hydroxy-4',6'-dimethoxy-chalcone	<i>Polygonum senegalense</i>	5.933	/	[28]
2',4'-dihydroxy-6'-methoxy-chalcone		2.700	竞争性	[28]
8-demethylsideroxylin	<i>Bhaphia macrocalyx</i>	0.800	混合性	[28]
5,7-dihydroxy-2,3,4,5-tetramethoxyflavone	<i>Psiadia punctulata</i>	0.875	竞争性	[28]
甘草素(liquiritigenin)	甘草	0.098	竞争性	[23]
槲皮苷(quercitrin)	野牡丹、柴胡、夏枯草、鱼腥草	19.06	混合性	[29]
异槲皮苷(isoquercitrin)	野牡丹、柴胡、夏枯草、虎杖等	11.64	混合性	[29]
芦丁(rutin)	槐米、黄芪、葛根、陈皮、野牡丹	3.89	混合性	[29]
槲皮素(quercetin)	槐米、柴胡、桑叶	10.89	混合性	[15,29]
合金欢素(acacetin)	藿香、菊花、雪莲花	0.17	竞争性	[26]
芹菜素(apigenin)	菊花、藿香	1.12~5.16	竞争性	[15,25]
香叶木素(diosmetin)	荆芥、佛手、杭白菊	1.58	竞争性	[25]
异鼠李素(isorhamnetin)	沙棘、银杏叶	21.2	/	[25]
白杨素(chrysin)	西番莲、益智仁	1.04	/	[24]
杨梅素(myricetin)	满山红叶	59.34	/	[24]
金雀异黄素(genistein)	豆科植物	0.65	/	[24]
鼠李柠檬素(rhamnocitrin)	青天葵、沙苑子	2.97	/	[30]
芫花素(genkwanin)	芫花、	0.35	/	[30]
高良姜素(galangin)	高良姜	3.65	竞争性	[15]
芒柄花黄素(formononetin)	黄芪	11.0	/	[27]
苦参醇F(kushenol F)	苦参	63.1	/	[27]
鹰嘴豆芽素A(biochanin-A)	红车轴草、补骨脂、鹰嘴豆	0.09	竞争性	[22]
6-prenylnaringenin	补骨脂、啤酒花	17.93	/	[22]
neobavaisoflavone	补骨脂	77.29	/	[22]
补骨脂二氢黄酮甲醚(bavachinin)	补骨脂	8.82	竞争性	[31]
毛蕊异黄酮(calycosin)	黄芪	0.24	竞争性	[32]
medicarpin	<i>Canavalia lineata</i>	0.45	竞争性	[33]
homopterocarpin		0.72	竞争性	[33]
柚皮素(naringenin)	陈皮、山茱萸	0.27	/	[34]

野牡丹 (*Melastoma candidum*)、柴胡、夏枯草等中药含有槲皮苷、异槲皮苷、槲皮素和芦丁等高活性成分，这些黄酮类成分抑制 MAO-B 蛋白酶活力的 IC₅₀ 值分别为 19.06、11.64、10.89 和 3.89 μmol·L⁻¹ [15,29]，提示野牡丹、柴胡或者其他含有多重 MAO-B 抑制活性化合物的中药或方剂被摄入人体后，可能在大脑内放大大对 MAO-B 蛋白酶的抑制活性，产生叠加效应，增加抗 PD 疗效。

3 香豆素类

香豆素是由苯环和吡喃环相互融合而成的芳香族天然产物，按结构可划分为呋喃香豆素、

吡喃香豆素等类型。通过文献搜索，大多数具有 MAO-B 抑制活性的香豆素类化合物均来源于芸香科药用植物，见图 4。芸香科植物白鲜含有的活性成分 7-(6'-R-hydroxy-3',7'-dimethyl-2'E, 7'-octadienyloxy)-coumarin (IC₅₀, 0.5 μmol·L⁻¹) 和橙皮油素 (auraptene, IC₅₀, 0.6 μmol·L⁻¹) 在亚微摩尔水平显著抑制 MAO-B 酶活[35]，见表 3。此外，芸香科植物细叶黄皮 (*Clausena anisumolens*) 中的 anisucoumaramide[36]，九里香 (*Murraya exotica*) 含有的活性化学成分 5-demethoxy-10'-ethoxyexotimarins F[37] 和 花椒 (*Zanthoxylum*

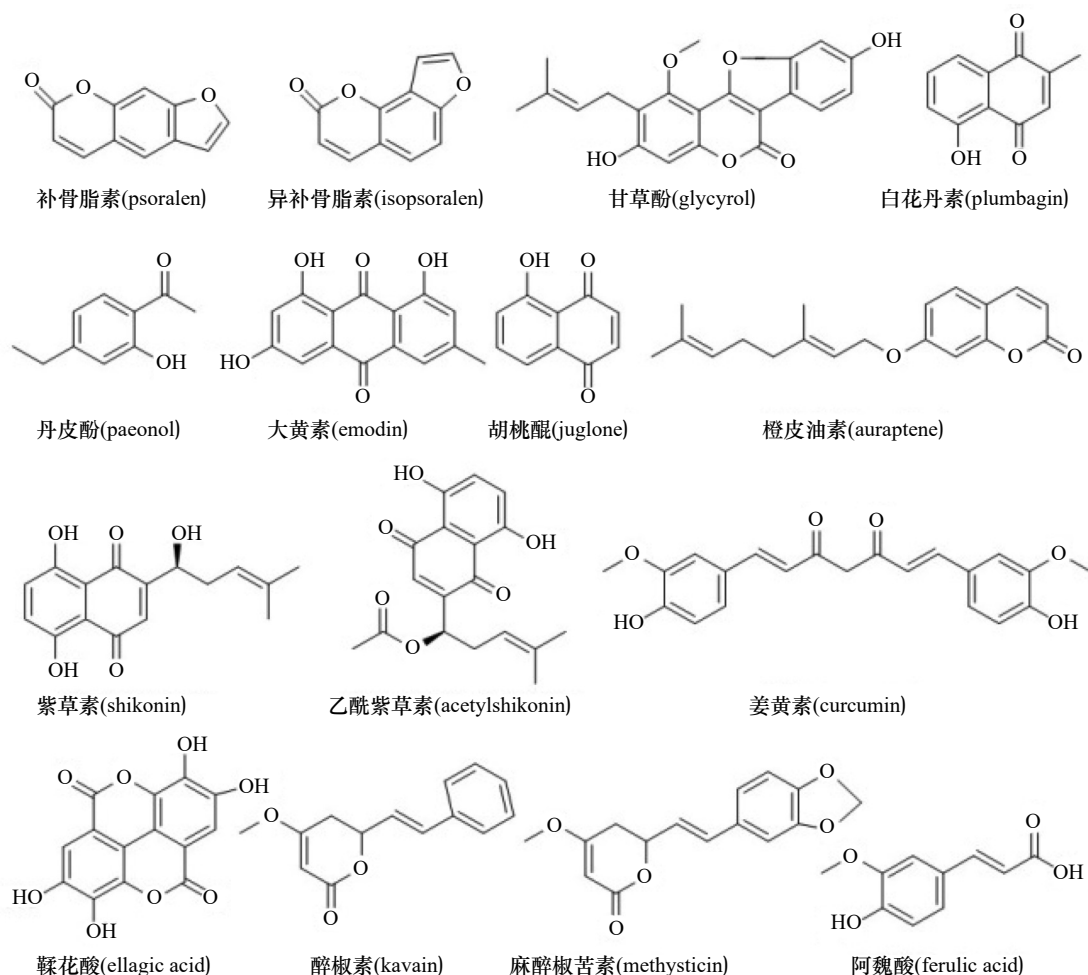


图4 具有MAO-B抑制活性的代表性香豆素类和醌类化合物
Fig. 4 Representative coumarins and quinones with MAO-B inhibitory activity

schinifolium) 中的 lacinartin^[38], 抑制 MAO-B 的 IC_{50} 分别为 0.144、0.153、28.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。这些化合物大多可与 MAO-B 蛋白酶氨基酸残基 Tyr326 存在氢键相互作用。其中, lacinartin 对 MAO-B 的抑制模式为非竞争性抑制, 而其他化合物大多为竞争性抑制。

此外, 豆科补骨脂 (*Psoralea corylifolia*) 中包含多种香豆素类有效成分, 除补骨脂定外, 补骨脂素、异补骨脂素、补骨脂呋喃香豆精均具有 MAO-B 抑制活性^[22,39-40], 其效价强弱顺序为补骨脂素 (IC_{50} , 35.8~174.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) < 补骨脂呋喃香豆精 (IC_{50} , 5.44 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) < 异补骨脂素 (IC_{50} , 2.73 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)。

4 醌类

从结构上来说, 醌类化合物分子内含有不饱和和环二酮基团, 主要分为苯醌、萘醌、菲醌和蒽醌 4 种类型。其中蒽醌和萘醌是尤为常见的中药

天然活性成分。如紫草科紫草 (*Lithospermum erythrorhizon*) 中含有的萘醌类成分紫草素和乙酰紫草素对 MAO-B 的抑制 IC_{50} 分别为 1.01~13.6 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 10.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[41-42], 呈现出竞争性抑制模式。胡桃科黑胡桃木 (*Juglans spp.*) 中的活性成分胡桃醌 (Juglone) 和白花丹 (*Plumbago zeylanica*) 中的白花丹素亦属于萘醌类, 其对 MAO-B 的抑制 IC_{50} 分别为 4.36 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 和 1.09 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[42]。而豆科植物决明 (*Cassia obtusifolia* Linn)、大黄、虎杖等中药中含有的活性蒽醌类成分, alaternin、大黄素和 questin 对 MAO-B 的抑制 IC_{50} 分别为 4.55、35.4~54.67 和 10.58 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ^[43], 其主要占据 MAO-B 蛋白酶催化位点, 包括氢键 (Tyr435、Tyr326、Cys172), π -sigma (Leu171、Tyr398、FAD), π -sulfur (Cys172), π - π stacked (Tyr398、Tyr435、Tyr326) 和 π -alkyl (Leu171、Cys172、Ile199) 等作用方式。

表 3 香豆素类和萘醌类天然化合物对 MAO-B 的抑制活性
Tab. 3 Inhibitory effects of natural coumarins and quinones on MAO-B

化学成分	天然植物来源	MAO-B (IC ₅₀ /μmol·L ⁻¹)	抑制类型	文献
香豆素类				
7-(6'R-hydroxy-3',7'-dimethyl-2'E, 7'-octadienyloxy)-coumarin	<i>Dictamnus albus</i>	0.5	竞争性	[35]
橙皮油素(auraptene)	陈皮	0.6	竞争性	[35]
补骨脂素(psoralen)	补骨脂	35.8~174.8	/	[22,40]
异补骨脂素(isopsoralen)	补骨脂	2.73	/	[39]
补骨脂呋喃香豆精(bakuchicin)	补骨脂	5.44	/	[39]
5-demethoxy-10'-ethoxyxotimarin	<i>Murraya exotica</i>	0.153	/	[37]
甘草酚(glycyrol)	甘草	29.48		[23]
醌类				
乙酰紫草素(cetylshikonin)	紫草	10.1	竞争性	[41]
紫草素(shikonin)	紫草	1.01~13.6	竞争性	[41-42]
胡桃醌(juglone)	胡桃仁、山核桃皮	4.36	/	[42]
白花丹素(plumbagin)	白花丹	1.09	/	[42]
alaternin	<i>Cassia obtusifolia</i> Linn	4.55	混合性	[43]
questin		10.58	竞争性	[43]
大黄素(emodin)	大黄、虎杖、决明子	35.4~54.67	/	[43-44]
酚类				
丹皮酚(paeonol)	牡丹、白芍、徐长卿	42.5	/	[44]
姜黄素(curcumin)	姜黄、莪术、高良姜、郁金	2.55	竞争性	[45]
鞣花酸(ellagic acid)	仙鹤草、老鹳草、石榴	0.40~9.21	竞争性	[46]
卡瓦内酯				
醉椒素(kavain)	卡瓦胡椒	5.34	竞争性	[45]
麻醉椒苦素(methysticin)	卡瓦胡椒	0.43	/	[45]
甲氧基醉椒素(yangonin)	卡瓦胡椒	0.085	竞争性	[45]
三萜烯类/苷类/酚酸				
京尼平苷(geniposide)	熟地黄、栀子花	223	/	[47]
阿魏酸(ferulic acid)	当归、川芎、升麻	24.00		[48]

5 其他类

除上述结构外，药用植物中的多酚类、卡瓦内酯和三萜烯类等天然活性成分亦在纳摩尔或微摩尔水平显著抑制 MAO-B 酶活。在多酚类成分方面，毛茛科植物牡丹 (*Paeonia suffruticosa* Andr.) 皮、白芍、徐长卿中的丹皮酚 (IC₅₀, 42.5 μmol·L⁻¹)^[44]，姜科姜黄 (*Curcuma longa*)、莪术、郁金中的姜黄素 (IC₅₀, 2.55 μmol·L⁻¹)^[45]、仙鹤草、老鹳草中的鞣花酸 (IC₅₀, 0.40~9.21 μmol·L⁻¹)^[46] 可竞争性抑制 MAO-B。此外，Petzer 教授团队从胡椒科植物卡瓦胡椒 (*Piper methysticum*) 中提取分离了 3 种卡瓦内酯 (kavalactones)，包括醉椒素 [(±)-kavain]、醉椒苦素 [(+)-methysticin]、甲氧醉椒素 (yangonin)，它们亦竞争性抑制 MAO-B，IC₅₀ 分别为 5.34、0.43 和 0.085 μmol·L⁻¹^[45]。而伞

形科积雪草 (*Centella asiatica*) 中的三萜烯类活性成分积雪草苷 (asiaticoside-D) 对 MAO-B 的抑制 IC₅₀ 为 1.3 μg·mL⁻¹^[47]。存在于当归、川芎和升麻等中药中的阿魏酸，亦可有效抑制 MAO-B (IC₅₀=24 μmol·L⁻¹)^[48]。

6 总结与展望

从天然药用植物的特征性成分中分离活性组分或小分子化合物是新药研发的重要手段^[49]。本文聚焦于中国宝贵而丰富的中草药资源库，发现生物碱、黄酮、香豆素类等天然化合物大多具有较高的 MAO-B 抑制活性，且效能、效价相当于或者超越司来吉兰等临床治疗 PD 的 MAO-B 抑制剂。诸如补骨脂中的鹰嘴豆芽素 A (IC₅₀, 0.09 μmol·L⁻¹)、甘草中的甘草素 (IC₅₀, 0.098 μmol·L⁻¹) 均可在纳摩尔水平竞争性抑制 MAO-B 酶活，相较于目前临

床使用的不可逆性 MAO-B 抑制剂, 源于中药等天然产物的可逆性 MAO-B 抑制剂具有被进一步开发成高效、低毒的临床抗 PD 先导化合物或候选药物的巨大潜能。

古春青等^[50]和袁梦石等^[51]曾用大数据分析获得了目前临床防治 PD 的高频中药, 包括白芍、天麻、甘草、钩藤、熟地黄、当归、山茱萸、川芎等药味。从传统意义上的中医整体观念分析, 这些中药可温补散寒、活血养血、舒筋活络, 秉承了历代中医“益气养血、濡养筋脉”的对抗 PD 治疗原则。但从现代分子药理学角度研究发现, 白芍(丹皮酚)、甘草(甘草素和甘草酚)、地黄(京尼平苷)、当归(阿魏酸)、川芎(阿魏酸)等这些高频中药中大多含有一种或多种具有 MAO-B 抑制活性的小分子化合物(见表 1~3)。此外, 山茱萸中的山茱萸新苷、天麻中的天麻素亦在大小鼠等啮齿类动物上降低 MAO 酶活性, 改善记忆和抑郁等症状^[52]。以上结果提示, 这些活性成分可能是中药对抗 PD 的物质基础。与此不谋而合的是, 刘梅教授团队从大鼠肝脏中提取 MAO-B 酶, 完成了 26 种中药复方注射剂对 MAO-B 抑制作用的评价研究^[53], 结果发现, 含有川芎、芍药、当归、黄芪、苦参等成分的复方均具有良好的 MAO-B 抑制作用。

综上, 基于 MAO-B 抑制角度, 本文从现代药理学角度侧面解释了这些高频单味中药及其组成复方抗 PD 的分子机制, 亦为临床医师开具防治 PD 中药处方提供理论依据。本研究期望从这些天然产物小分子抑制剂出发, 反向寻找靶向抑制 MAO-B 蛋白酶的中药, 尝试为目前防治 PD 的单味中药或方剂挖掘深层物质基础, 并为后续研发更高效低毒的新型 MAO-B 抑制剂提供参考。

值得注意的是, 这些天然产物来源的 MAO-B 抑制剂小分子在中草药中的含量多少, 是否具有良好的血脑屏障通透能力, 口服后在体内生物利用度如何, 这些因素往往影响到中药在临床防治 PD 的疗效和治疗周期。下一步若基于 MAO-B 蛋白酶结构, 运用计算机辅助药物设计和高通量虚拟筛选等现代新药研发手段, 靶向针对这些天然药物分子进行结构改造和优化合成^[54], 辅以分子酶学、细胞和动物等多水平进行生物活

性测试、安全性评价和必要的药动学研究^[55-57], 极有希望开发成新一代结构新颖、高效低毒的具有临床应用价值的 MAO-B 抑制剂。

REFERENCES

- [1] TAN Y Y, JENNER P, CHEN S D. Monoamine oxidase-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease: Past, present, and future[J]. *J Parkinsons Dis*, 2022, 12(2): 477-493.
- [2] GBD 2016 PARKINSON'S DISEASE COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11):939-953.
- [3] 刘妍佳, 江美芳, 朱国琴, 等. 模式动物斑马鱼在神经退行性疾病研究中的应用[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(9): 1290-1296.
- [4] LIU Y J, JIANG M F, ZHU G Q, et al. Application of zebrafish as a model animal in the research of neurodegenerative diseases[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(9): 1290-1296.
- [5] ALBORGHETTI M, BIANCHINI E, DE CAROLIS L, et al. Type-B monoamine oxidase inhibitors in neurological diseases: Clinical applications based on preclinical findings[J]. *Neural Regen Res*, 2024, 19(1): 16-21.
- [6] MCINTOSH E, KENT S, GRAY A, et al. Cost-effectiveness of dopamine agonists and monoamine oxidase B inhibitors in early Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2021, 36(9): 2136-2143.
- [7] LIU L L, HAN Y, ZHANG Z J, et al. Loss of DJ-1 function contributes to Parkinson's disease pathogenesis in mice via RACK1-mediated PKC activation and MAO-B upregulation[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2023, 44(10): 1948-1961.
- [8] CHO H U, KIM S, SIM J, et al. Redefining differential roles of MAO-a in dopamine degradation and MAO-B in tonic GABA synthesis[J]. *Exp Mol Med*, 2021, 53(7): 1148-1158.
- [9] LV Y J, ZHENG Z Y, LIU R Z, et al. Monoamine oxidase B inhibitors based on natural privileged scaffolds: A review of systematically structural modification[J]. *Int J Biol Macromol*, 2023(251): 126158.
- [10] NAM M H, SA M, JU Y H, et al. Revisiting the role of astrocytic MAOB in Parkinson's disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4453.
- [11] TAO C, HU S Q, CHEN J, et al. Highly efficient synthesis and monoamine oxidase B inhibitory profile of demethyleneberberine, columbamine and palmatine[J]. *Neurochem Int*, 2020(139): 104807.
- [12] PLAZAS E, HAGENOW S, AVILA MURILLO M, et al. Isoquinoline alkaloids from the roots of *Zanthoxylum rigidum* as multi-target inhibitors of cholinesterase, monoamine oxidase A and A β_{1-42} aggregation[J]. *Bioorg Chem*, 2020(98): 103722.
- [13] LI X Q, SU Y, LI N, et al. Berberine attenuates MPP⁺-induced neuronal injury by regulating LINC00943/miR-142-5p/KPNA4/NF- κ B pathway in SK-N-SH cells[J]. *Neurochem Res*, 2021, 46(12): 3286-3300.
- [14] DENG H, MA Z G. Protective effects of berberine against MPTP-induced dopaminergic neuron injury through promoting

- autophagy in mice[J]. *Food Funct*, 2021, 12(18): 8366-8375.
- [14] BAEK S C, RYU H W, KANG M G, et al. Selective inhibition of monoamine oxidase A by chelerythrine, an isoquinoline alkaloid[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2018, 28(14): 2403-2407.
 - [15] CHAURASIYA N D, IBRAHIM M A, MUHAMMAD I, et al. Monoamine oxidase inhibitory constituents of *Propolis*: kinetics and mechanism of inhibition of recombinant human MAO-A and MAO-B[J]. *Molecules*, 2014, 19(11): 18936-18952.
 - [16] HAN X H, HONG S S, LEE D, et al. Quinolone alkaloids from *evodiae fructus* and their inhibitory effects on monoamine oxidase[J]. *Arch Pharm Res*, 2007, 30(4): 397-401.
 - [17] NAIDOO D, ROY A, SLAVĚTÍNSKÁ L P, et al. New role for crinamine as a potent, safe and selective inhibitor of human monoamine oxidase B: *in vitro* and *in silico* pharmacology and modeling[J]. *J Ethnopharmacol*, 2020(248): 112305.
 - [18] OTHMAN A, SAYED A M, AMEN Y, et al. Possible neuroprotective effects of amide alkaloids from *Bassia indica* and *Agathophora alopecuroides*: *in vitro* and *in silico* investigations[J]. *RSC Adv*, 2022, 12(29): 18746-18758.
 - [19] LANARO R, MELLO S M, DA CUNHA K F, et al. Kinetic profile of N, N-dimethyltryptamine and β -carbolines in saliva and serum after oral administration of ayahuasca in a religious context[J]. *Drug Test Anal*, 2021, 13(3): 664-678.
 - [20] PASSOS C S, SIMÕES-PIRES C A, NURISSO A, et al. Indole alkaloids of *Psychotria* as multifunctional cholinesterases and monoamine oxidases inhibitors[J]. *Phytochemistry*, 2013(86): 8-20.
 - [21] ZHI K K, YANG Z D, SHI D F, et al. Desmodeganine, a new alkaloid from the leaves of *Desmodium elegans* as a potential monoamine oxidase inhibitor[J]. *Fitoterapia*, 2014(98): 160-165.
 - [22] ZARMOUH N O, EYUNNI S K, SOLIMAN K F. The Benzopyrone Biochanin-a as a reversible, competitive, and selective monoamine oxidase B inhibitor[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2017, 17(1): 34.
 - [23] JEONG G S, KANG M G, LEE J Y, et al. Inhibition of butyrylcholinesterase and human monoamine oxidase-B by the coumarin glycyrol and liquiritigenin isolated from *Glycyrrhiza uralensis*[J]. *Molecules*, 2020, 25(17): 3896.
 - [24] LARIT F, ELOKELY K M, CHAURASIYA N D, et al. Inhibition of human monoamine oxidase A and B by flavonoids isolated from two Algerian medicinal plants[J]. *Phytomedicine*, 2018(40): 27-36.
 - [25] CARRADORI S, GIDARO M C, PETZER A, et al. Inhibition of human monoamine oxidase: Biological and molecular modeling studies on selected natural flavonoids[J]. *J Agric Food Chem*, 2016, 64(47): 9004-9011.
 - [26] LEE H W, RYU H W, BAEK S C, et al. Potent inhibitions of monoamine oxidase A and B by acacetin and its 7-O-(6-O-malonylglucoside) derivative from *Agastache rugosa*[J]. *Int J Biol Macromol*, 2017, 104(Pt A): 547-553.
 - [27] HWANG J S, LEE S A, HONG S S, et al. Monoamine oxidase inhibitory components from the roots of *Sophora flavescens*[J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(2): 190-194.
 - [28] CHAURASIYA N D, MIDIWO J, PANDEY P, et al. Selective interactions of *O*-methylated flavonoid natural products with human monoamine oxidase-A and-B[J]. *Molecules*, 2020, 25(22): 5358.
 - [29] LEE M H, LIN R D, SHEN L Y, et al. Monoamine oxidase B and free radical scavenging activities of natural flavonoids in *Melastoma candidum* D. Don[J]. *J Agric Food Chem*, 2001, 49(11): 5551-5555.
 - [30] BAEK S C, PARK M H, RYU H W, et al. Rhamnocitrin isolated from *Prunus padus* var. *seoulensis*: A potent and selective reversible inhibitor of human monoamine oxidase A[J]. *Bioorg Chem*, 2019(83): 317-325.
 - [31] ZARMOUH N O, MAZZIO E A, ELSHAMMI F M, et al. Evaluation of the inhibitory effects of bavachinin and bavachin on human monoamine oxidases A and B[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015(2015): 852194.
 - [32] OH J M, JANG H J, KIM W J, et al. Calycosin and 8-O-methylretusin isolated from *Maackia amurensis* as potent and selective reversible inhibitors of human monoamine oxidase-B[J]. *Int J Biol Macromol*, 2020(151): 441-448.
 - [33] OH J M, JANG H J, KANG M G, et al. Medlicarpin and homopterocarpin isolated from *Canavalia lineata* as potent and competitive reversible inhibitors of human monoamine oxidase-B[J]. *Molecules*, 2022, 28(1): 258.
 - [34] MOHAMED E I, ZAKI M A, CHAURASIYA N D, et al. Monoamine oxidases inhibitors from *Colvillea racemosa*: Isolation, biological evaluation, and computational study[J]. *Fitoterapia*, 2018(124): 217-223.
 - [35] JEONG S H, HAN X H, HONG S S, et al. Monoamine oxidase inhibitory coumarins from the aerial parts of *Dictamnus albus*[J]. *Arch Pharm Res*, 2006, 29(12): 1119-1124.
 - [36] WANG Y S, LI B T, LIU S X, et al. Anisucoumaramide, a bioactive coumarin from *Clausena anisum-olens*[J]. *J Nat Prod*, 2017, 80(4): 798-804.
 - [37] XIA-HOU Z R, FENG X F, MEI Y F, et al. 5-demethoxy-10'-ethoxyxetimar F, a new coumarin with MAO-B inhibitory potential from *Murraya exotica* L[J]. *Molecules*, 2022, 27(15): 4950.
 - [38] JO Y S, HUONG D T, BAE K, et al. Monoamine oxidase inhibitory coumarin from *Zanthoxylum schinifolium*[J]. *Planta Med*, 2002, 68(1): 84-85.
 - [39] BAEK S C, KANG M G, PARK J E, et al. Osthenol, a prenylated coumarin, as a monoamine oxidase A inhibitor with high selectivity[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2019, 29(6): 839-843.
 - [40] HUONG D T, CHOI H C, RHO T C, et al. Inhibitory activity of monoamine oxidase by coumarins from *Peucedanum japonicum*[J]. *Arch Pharm Res*, 1999, 22(3): 324-326.
 - [41] CHOI W H, HONG S S, LEE S A, et al. Monoamine oxidase inhibitory naphthoquinones from the roots of *Lithospermum erythrorhizon*[J]. *Arch Pharm Res*, 2005, 28(4): 400-404.
 - [42] MOSTERT S, PETZER A, PETZER J P. Evaluation of natural and synthetic 1, 4-naphthoquinones as inhibitors of monoamine oxidase[J]. *Chem Biol Drug Des*, 2016, 87(5): 737-746.
 - [43] PAUDEL P, SEONG S H, SHRESTHA S, et al. *In vitro* and *in silico* human monoamine oxidase inhibitory potential of anthraquinones, naphthopyrones, and naphthalenic lactones

- from *Cassia obtusifolia* linn seeds[J]. *ACS Omega*, 2019, 4(14): 16139-16152.
- [44] KONG L D, CHENG C H K, TAN R X. Inhibition of MAO A and B by some plant-derived alkaloids, phenols and anthraquinones[J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 91(2/3): 351-355.
- [45] PRINSLOO D, VAN DYK S, PETZER A, et al. Monoamine oxidase inhibition by kavalactones from kava (*Piper methysticum*)[J]. *Planta Med*, 2019, 85(14/15): 1136-1142.
- [46] OH J M, JANG H J, KANG M G, et al. Acetylcholinesterase and monoamine oxidase-B inhibitory activities by ellagic acid derivatives isolated from *Castanopsis cuspidata* var. *sieboldii*[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 13953.
- [47] SUBARAJA M, VANISREE A J. The novel phytocomponent asiaticoside-D isolated from *Centella asiatica* exhibits monoamine oxidase-B inhibiting potential in the rotenone degenerated cerebral ganglions of *Lumbricus terrestris*[J]. *Phytomedicine*, 2019(58): 152833.
- [48] DHIMAN P, MALIK N, KHATKAR A. Hybrid caffeic acid derivatives as monoamine oxidases inhibitors: Synthesis, radical scavenging activity, molecular docking studies and in silico ADMET analysis[J]. *Chem Cent J*, 2018, 12(1): 112.
- [49] 刘天一, 胡清洋, 东雪, 等. 基于计算机辅助药物设计从中药天然产物库中挖掘儿童神经母细胞瘤靶点极光激酶 A 抑制剂[J]. *中国现代应用药学*, 2023, 40(22): 3104-3116.
- LIU T Y, HU Q Y, DONG X, et al. Computer-aided drug design: Mining neuroblastoma targets in children aurora a kinase inhibitors from a natural product library of traditional Chinese medicine[J]. *Chin J Mod Appl Pharm*, 2023, 40(22): 3104-3116.
- [50] 卫宇帆, 张运克, 樊飞燕, 等. 中药复方治疗帕金森病睡眠障碍的 Meta 分析及基础用药数据挖掘[J]. *中医学报*, 2022, 37(1): 216-226.
- WEI Y F, ZHANG Y K, FAN F Y, et al. Meta analysis and data mining of Chinese medicine compounds in the treatment of sleep disorders in Parkinson's disease[J]. *Acta Chin Med*, 2022, 37(1): 216-226.
- [51] 王家甜, 李亮, 袁梦石. 基于数据挖掘探析中药治疗帕金森病的用药规律[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(8): 15-18.
- WANG J T, LI L, YUAN M S. An analysis of medication rules of treating Parkinson's disease with Chinese materia medica based on data mining[J]. *Clin J Chin Med*, 2022, 14(8): 15-18.
- [52] WANG Z X, LIAN W W, HE J, et al. Cornuside ameliorates cognitive impairments in scopolamine induced AD mice: Involvement of neurotransmitter and oxidative stress[J]. *J Ethnopharmacol*, 2022(293): 115252.
- [53] 刘子修, 周燕萍, 许多, 等. 26 种中药注射剂对单胺氧化酶体外抑制作用研究[J]. *南京中医药大学学报*, 2020, 36(6): 869-875.
- LIU Z X, ZHOU Y P, XU D, et al. Inhibition of 26 kinds of Chinese medicine injections on monoamine oxidase *in vitro*[J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med*, 2020, 36(6): 869-875.
- [54] JIN C F, WANG Z Z, CHEN K Z, et al. Computational fragment-based design facilitates discovery of potent and selective monoamine oxidase-B (MAO-B) inhibitor[J]. *J Med Chem*, 2020, 63(23): 15021-15036.
- [55] YI C, LIU X C, CHEN K Z, et al. Design, synthesis and evaluation of novel monoamine oxidase B (MAO-B) inhibitors with improved pharmacokinetic properties for Parkinson's disease[J]. *Eur J Med Chem*, 2023(252): 115308.
- [56] LIU L, CHEN Y, ZENG R F, et al. Design and synthesis of novel 3, 4-dihydrocoumarins as potent and selective monoamine oxidase-B inhibitors with the neuroprotection against Parkinson's disease[J]. *Bioorg Chem*, 2021(109): 104685.
- [57] ELKAMHAWY A, PAIK S, KIM H J, et al. Discovery of *N*-(1-(3-fluorobenzoyl)-1*H*-indol-5-yl)pyrazine-2-carboxamide: A novel, selective, and competitive indole-based lead inhibitor for human monoamine oxidase B[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2020, 35(1): 1568-1580.

收稿日期: 2024-03-19
(本文责编: 曹粤锋)