

综述

# 单胺氧化酶-B 抑制药雷沙吉兰的临床药理学特征解析

陈霞 综述 江骥 审校

【关键词】 雷沙吉兰; 帕金森病; 临床药理学

【中国图书分类号】 R971.5

DOI:10.14010/j.cnki.wjyx.2016.03.032

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的慢性进行性神经系统退行性疾病,位居全球第二,其发病率为(8~18)/10万人年,绝大多数帕金森病均起病于50岁以后<sup>[1,2]</sup>。随着世界人口的老龄化,帕金森病的患病率有逐渐升高的趋势。我国65岁以上人群帕金森病的患病率约为1.7%,与发达国家相当<sup>[3]</sup>。大部分帕金森病患者为散发病例,仅有不到10%的患者有家族史。本综述从临床药理学角度解析了雷沙吉兰在药代动力学、药效学、代谢产物等方面的特征,分析这些特征对于其临床应用的潜在意义,并在适用的范围内比较雷沙吉兰和另一种单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)抑制药司来吉兰的异同。

## 1 帕金森病主要特点

帕金森病的临床表现包括运动症状和非运动症状,其中运动症状主要表现为意向性震颤、少动、肌张力升高和相对在病程晚期出现的姿位平衡障碍等<sup>[4]</sup>。与帕金森病运动症状相关的核心病理改变是患者中脑黑质多巴胺(dopamine, DA)能神经元的变性死亡,使纹状体多巴胺含量显著减少并致病。导致这一病理改变的确切病因目前尚不清楚,遗传因素、环境因素、年龄老化、氧化应激等可能参与帕金森病多巴胺能神经元的变性凋亡过程。

帕金森病目前尚无治愈手段。针对上述病理生理过程,对抗运动症状的药物主要可分为两大类:一类是与多巴胺替代治疗相关的药物,包括作用于中枢神经系统内的多巴胺前体物质左旋多巴和抑制病理状态下脑内多巴胺代谢的单胺氧化酶-B抑制药

[如司来吉兰(selegiline)和雷沙吉兰(rasagiline)],以及作用于外周的阻断外周多巴胺降解的脱羧酶抑制药(例,卡比多巴和苄丝肼)和儿茶酚-氧位-甲基转移酶抑制药(COMT抑制药,如恩他卡朋和托卡朋);另一类是直接作用于突触后膜多巴胺受体的多巴胺受体激动药(如罗匹尼罗、普拉克索、培高利特和溴隐亭等)。左旋多巴起效快、疗效确切,至今仍是帕金森病治疗的“金标准”药物。但是,这类药的作用时间短,对多巴胺受体的作用呈“脉冲式”,与生理状态下神经递质对多巴胺受体持续作用的方式不符,因此长期应用左旋多巴可导致基底节功能异常,形成“剂末现象”,而且患者在药物浓度较高时还会出现异动症等不良反应。多巴胺受体激动药的疗效相对弱于左旋多巴。此外,生理情况下,突触后膜有D<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>和D<sub>5</sub>五种多巴胺受体,均受到内源性多巴胺的作用<sup>[5]</sup>,但目前已上市的多巴胺受体激动药都只能作用于其中的D<sub>2</sub>和D<sub>3</sub>受体,也不同于多巴胺能神经递质系统的生理性功能状态。以上治疗药物中所存在的未满足的医疗问题均为选择性单胺氧化酶-B抑制药的开发提供了机会。

## 2 MAO同工酶类型及其生理功能

MAO位于线粒体外膜,它催化内源性和外源性生物活性单胺的氧化脱氨基反应,它的底物包括生物胺(酪胺)和多种单胺类神经递质(多巴胺、5-羟色胺、去甲肾上腺素),对于外周组织和中枢神经系统中作用于心血管和神经的胺类化合物的代谢起到重要作用<sup>[6]</sup>。人体内的MAO有两种同工酶类型,分别是A型(简称MAO-A)和B型(简称MAO-B)。这两种单胺氧化酶在人体内都是广泛分布的,但是分布特征却各不相同。MAO-A主要分布在胃肠道和肺部,在脑内仅有不到20%的活性;与此相反,MAO-B主要分布在脑、血小板和肾脏,其在胃肠道

作者简介:陈霞,博士,副研究员。

作者单位:100032,北京协和医院临床药理中心

内的活性则不到总活性的 20%<sup>[7]</sup>。两种 MAO 同工酶在分布上的差异也决定了其生理功能的不同。MAO-A 的作用主要是促进食物中含酪胺物质的代谢,从而防止由这类心血管活性物质蓄积所致的高血压危象(又称“奶酪效应”)<sup>[8]</sup>。对多巴胺能神经递质系统而言,生理状态下,突触间隙的多余多巴胺是通过突触前神经元细胞膜上的转运体主动摄取后由突触前神经元内的 MAO-A 来清除的;在帕金森病的病理状态下,由于突触前的多巴胺能神经元逐渐丢失,突触前膜的转运体和 MAO-A 减少,此时,分布在多巴胺神经元附近的神经胶质细胞内的 MAO-B 取代突触前神经元内的 MAO-A,成为清除突触间隙多余多巴胺的主要途径。因此,在帕金森病的病理条件下,多巴胺清除途径由突触前膜转运体向神经元周围胶质细胞内 MAO-B 的转换是人们将选择性 MAO-B 抑制药开发为帕金森病治疗药物的重要基础。

### 3 MAO-B 抑制药

目前,已经上市和正在研发的单胺氧化酶-B 抑制药包括不可逆抑制药和可逆抑制药两类,其中不可逆抑制药有司来吉兰、雷沙吉兰和莫非吉兰,而可逆性抑制药则有沙芬酰胺和拉扎贝胺。可逆性 MAO-B 抑制药的优势是可以通过停药快速消除与 MAO 抑制相关的不良反应,此外,沙芬酰胺还有阻断电压门控钠离子通道的活性和拮抗 NMDA 受体的作用,这些药理学特点被认为可能与异动症的控制和认知功能的改善相关<sup>[9]</sup>。

我国已上市和即将上市的单胺氧化酶-B 不可逆抑制药有司来吉兰和雷沙吉兰。作为第二代选择性单胺氧化酶-B 不可逆抑制药,雷沙吉兰与第一代选择性单胺氧化酶-B 不可逆抑制药司来吉兰的差异主要体现在化学结构、药物代谢途径、靶点选择性、靶点作用强度、代谢产物特征等方面。本文中,我们将在适用的范围内比较雷沙吉兰和另一种单胺氧化酶抑制药司来吉兰的异同,并解析雷沙吉兰的临床药理学特征及其对于临床应用的潜在意义。

**3.1 雷沙吉兰化学结构和剂型** 雷沙吉兰是 N-炔丙基-1-氨基茛菪的右旋异构体,在结构上属于苜胺丙炔胺的二级环状药效基团,其右旋异构体对单胺氧化酶的体外抑制作用比左旋体强 4 倍<sup>[10]</sup>。雷沙吉兰化学结构中的炔丙基链是决定其对 MAO-B 药理学选择性和不可逆抑制作用的核心因素。此外,炔丙基链还和雷沙吉兰的神经保护作用相关。雷沙

吉兰的分子量是 267.34 g/mol,与司来吉兰类似(223.75 g/mol)<sup>[11]</sup>。因此,在对这两个药的药理学活性进行比较时,可以相对忽略他们在分子量上的差异<sup>[7]</sup>。目前,欧美市场上的雷沙吉兰为甲磺酸盐,1mg 雷沙吉兰片中还含有甘露醇、玉米淀粉、预糊化玉米淀粉、胶体无水二氧化硅、硬脂酸、滑石粉等添加剂<sup>[12]</sup>。

**3.2 雷沙吉兰与司来吉兰的药代动力学比较** 雷沙吉兰在口服给药后吸收迅速,0.8~1 h 达到浓度峰值,其主要活性代谢产物 1-氨基茛菪的达峰时间约为给药后 1.9~2.2 h。高脂饮食可减少雷沙吉兰的吸收,餐后服药时雷沙吉兰的  $C_{max}$  和 AUC 分别较空腹服药时降低 60% 和 20%,但  $T_{max}$  无显著变化。鉴于餐后给药并未显著降低雷沙吉兰的 AUC,雷沙吉兰既可以空腹口服也可以餐后口服<sup>[13]</sup>。

雷沙吉兰主要由肝脏的 CYP1A2 酶代谢,而司来吉兰的代谢则与 CYP2D6、CYP3A4 和 CYP2E1 相关。因此雷沙吉兰与 CYP1A2 抑制药合用时需酌情考虑降低剂量,而司来吉兰则更容易受 CYP2D6 酶的基因多态性和与 CYP2D6 相关的药物相互作用的影响<sup>[11]</sup>。

**3.3 雷沙吉兰与司来吉兰的药效学比较** 动物研究发现,大鼠连续 3 周分别口服 3 种不同剂量的雷沙吉兰(0.1、0.3、1 mg/kg)和司来吉兰(0.5、1.5、5 mg/kg)后,雷沙吉兰对动物体内 MAO-A 的抑制率分别为 20%、29% 和 61%,对 MAO-B 的抑制率分别为 78%、82% 和 80%;司来吉兰对 MAO-A 的抑制率分别是 2%、27% 和 63%,对 MAO-B 的抑制率分别为 76%、82% 和 84%<sup>[12]</sup>。这些研究结果表明雷沙吉兰在体内对 MAO-B 的抑制强度约为司来吉兰的 5 倍。体外研究和动物研究均显示,雷沙吉兰和司来吉兰对 MAO-B 的抑制作用大于相同药物浓度下它们对 MAO-A 的抑制作用。这些结果说明这两种化合物都是 MAO-B 的选择性抑制药,但这种靶点选择性会随着给药剂量的增加而下降。在临床上,雷沙吉兰的人类给药剂量(即口服 1mg/d)相当于大鼠 0.1 mg/kg 给药时的药物暴露水平。

此外,雷沙吉兰还具有 NMDA 受体拮抗药的作用,这种作用与金刚烷胺的作用机制类似,间接加强了其对多巴胺能神经递质系统的改善作用,并可能对学习、记忆等认知功能有正面作用<sup>[12]</sup>。

**3.4 雷沙吉兰的作用机制和临床药理学特征** 雷沙吉兰和司来吉兰都是 MAO-B 的不可逆抑制药。这个特征决定了两个药的临床给药方案。雷沙吉兰

的消除相半衰期为  $1 \sim 1.3 \text{ h}^{[13]}$ , 其主要活性代谢产物 1-氨基苄满的半衰期为  $4 \sim 7 \text{ h}$ 。根据雷沙吉兰及其代谢产物的药代动力学特征, 每日 1 次给药似乎都不足以维持其 24 h 内的药理学作用。类似地, 司来吉兰消除半衰期约为  $1.5 \text{ h}$ , 在患者中, 司来吉兰的半衰期虽然可延长至  $6 \text{ h}$ , 但仍不能满足 24 h 内维持稳定疗效的临床需要<sup>[14, 15]</sup>。

实际上, 这两种 MAO-B 抑制药的给药方案都是由药物对 MAO-B 的不可逆作用所决定的。体外研究显示, 雷沙吉兰以 1:1 的摩尔比与黄素腺嘌呤二核苷酸(FAD) 共价结合<sup>[16]</sup>, 形成雷沙吉兰-MAO-B 复合物, 以此封闭 MAO-B 的活性位点, 同时又被包裹在 MAO-B 的晶体结构中, 不可逆地抑制 MAO-B 的活性。在此情况下, MAO-B 的活性恢复时间主要依赖于其自身的再生速度, 与雷沙吉兰和/或其代谢产物的浓度无关。与此对应, 大鼠在连续 7 d 口服  $0.5 \text{ mg/kg}$  雷沙吉兰并停药后, 尽管药物及其代谢产物的浓度在数小时内就下降至很低的水平, MAO-B 的抑制率在停药当日仍高达 99%, 在停药 3 d 后接近于 80%, 停药 7 d 时达 55%, 停药近两周时仍为 40%<sup>[17]</sup>。PET 研究显示, 司来吉兰或雷沙吉兰阻断 MAO-B 后, MAO-B 恢复生物学活性的半寿期为  $30 \sim 40 \text{ d}^{[18, 19]}$ 。鉴于 PET 研究所存在的检测特异性问题, 后来人们又采用 MAO-B 的特异性底物苯乙胺(PEA) 进行研究, 结果显示, 在停用司来吉兰后, MAO-B 恢复活性的半寿期约为  $7 \text{ d}^{[20]}$ 。根据 Green 等<sup>[21]</sup>的研究结果, MAO-B 恢复到正常情况下 20%~30% 的水平时, MAO-B 抑制药对帕金森病患者的症状改善作用就已经消失了。因此, 按照对 MAO-B 的抑制强度, 司来吉兰和雷沙吉兰的临床给药方案分别被设定为  $10 \text{ mg BID}$  和  $1 \text{ mg QD}$ 。

雷沙吉兰对 MAO-B 的抑制作用可以稳定维持 24 h。这既不同于左旋多巴由于半衰期短而形成的脉冲式突触后多巴胺受体激动作用, 也不同于疗效相对较弱的多巴胺受体激动药维持时间较短、需要 2~3 次/d 给药的治疗作用。雷沙吉兰对 MAO-B 的抑制是 24 h 稳定不变的。这种药理学作用特点使得雷沙吉兰所产生的效应更接近于多巴胺能神经递质系统的生理状态。首先, 持续的 MAO-B 抑制, 减少了内源性多巴胺的降解, 长期的多巴胺保留实现了对突触后多巴胺受体的持续非选择性激动, 使雷沙吉兰成为帕金森病早期单药治疗的选择之一; 其次, 雷沙吉兰与多巴胺替代治疗药物合用, 可以通过药理学机制同时减少内源性和外源性多巴胺的降

解, 避免了左旋多巴治疗时的脉冲式受体刺激; 第三, 雷沙吉兰与多巴胺受体激动药合用, 由于多巴胺受体激动药只能作用于突触后膜的  $D_2$  和  $D_3$  受体, 而在 MAO-B 抑制条件下保留的内源性多巴胺还可以与突触后膜的  $D_1$ 、 $D_4$  和  $D_5$  受体相互作用, 最大限度恢复了受体/配体作用的生理模式。

值得一提的是, 雷沙吉兰对中枢神经系统的药理学作用还具有“纹状体选择性”。MAO-B 是在帕金森病患者的纹状体区域调控多巴胺平衡的主要酶类, 在边缘系统和皮层, MAO-B 的分布相对较少, 在这些部位的多巴胺清除中起次要作用。上述部位选择性决定了雷沙吉兰在临床应用中的良好安全性, 患者在长期用药过程中很少出现使用多巴胺受体激动药时常见的幻觉、冲动控制障碍等与非部位选择性多巴胺受体激动相关的精神行为症状。因此, 雷沙吉兰在临床使用中的依从性更好, 更易于被患者及其家属接受<sup>[22]</sup>。

**3.5 雷沙吉兰的活性代谢产物 1-氨基苄满** 雷沙吉兰在体内可以通过 CYP1A2 转化为活性代谢产物 1-氨基苄满。1-氨基苄满不是 MAO-B 的抑制药, 迄今为止尚未找到 1-氨基苄满在脑内的作用靶点, 但是临床前研究显示, 这种代谢产物可能也参与了雷沙吉兰的抗帕金森作用。在一项动物实验中, 大鼠因口服典型抗精神病药氟哌啶醇而诱发了帕金森样的僵直症状, 这种僵直可以被左旋多巴和多巴胺受体激动药所逆转, 也可以被口服 1-氨基苄满逆转。由此推测, 1-氨基苄满具有抗帕金森作用。

综上所述, 雷沙吉兰是一个快速起效的强效的 MAO-B 选择性不可逆抑制药。在帕金森病的治疗中, 这类药物具有普适性, 既可以用作病程早期的单药治疗选择, 又可以作为与多巴胺替代治疗或多巴胺受体激动药合用的药物, 用于帕金森病的中晚期。在联合用药过程中, 雷沙吉兰的持续不可逆作用特征使之可以减少单用左旋多巴情况下脉冲式受体刺激所造成的基底节功能障碍, 也可以避免多巴胺受体激动药对  $D_2$  和  $D_3$  多巴胺受体的选择性非生理性激动作用, 从而最大限度地患者的多巴胺能神经递质系统功能维持在患病前的生理状态。

#### 【参考文献】

- [1] DE Rijk M C, Launer L J, Berger K, *et al.* Prevalence of Parkinson's disease in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group [J]. Neurology 2000, 54(11 Suppl

- 5): S21-23.
- [ 2 ] Rajput A H , Birdi S. Epidemiology of Parkinson ' s disease [J]. *Parkinsonism RelatDisord* , 1997 , 3 ( 4 ) : 175-186.
- [ 3 ] Zhang Z X , Roman G C , Hong Z , *et al.* Parkinson ' s disease in China: prevalence in Beijing , Xian , and Shanghai [J]. *Lancet* 2005 365( 9459 ) : 595-597.
- [ 4 ] Postuma R B , Berg D , Stern M *et al.* MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson ' s disease [J]. *Mov Disorder* 2015 30( 12 ) : 1591-1601.
- [ 5 ] Centonze D , Grande C , Saulle E , *et al.* Distinct roles of D1 and D5 dopamine receptors in motor activity and striatal synaptic plasticity [J]. *J Neurosci* , 2003 , 23 ( 24 ) : 8506-8512.
- [ 6 ] 沈鸿雁 徐赫男 胡 春. 用于帕金森病治疗的单胺氧化酶B抑制剂的临床评述 [J]. *中国药物化学杂志* 2011 21( 6 ) : 483-488.
- [ 7 ] Chen J J , Swope D M , Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline , a second-generation monoamine oxidase inhibitor , for the treatment of Parkinson ' s disease [J]. *Clin Ther* 2007 29( 9 ) : 1825-1849.
- [ 8 ] Finberg J P , Gillman K. Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the "cheese effect" [J]. *Int Rev Neurobiol* 2011 , 100: 169-190.
- [ 9 ] Jenner P. Treatment of the later stages of Parkinson ' s disease - pharmacological approaches now and in the future [J]. *TranslNeurodegener* , 2015 , 12( 4 ) : 3.
- [ 10 ] Müller T. Pharmacokinetic / pharmacodynamic evaluation of rasagilinemesylate for Parkinson ' s disease [J]. *Expert Opin Drug MetabToxicol* , 2014 , 10 ( 10 ) : 1423-1432.
- [ 11 ] Dr Jark J , Chen Pharm D BCPS CGP , DDM Swope. Clinical pharmacology of rasagiline: a novel , second-generation propargylamine for the treatment of Parkinson disease [J]. *J Clin Pharmacol* 2005 45( 8 ) : 878-894.
- [ 12 ] Dimpfel W , Hoffmann J A. Effects of rasagiline , its metabolite aminoindan and selegiline on glutamate receptor mediated signalling in the rat hippocampus slice in vitro [J]. *BMC Pharmacol* 2011 1( 11 ) : 2-7.
- [ 13 ] McCormack P L. Rasagiline: a review of its use in the treatment of idiopathic Parkinson ' s disease [J]. *CNS Drugs* 2014 28( 11 ) : 1083-1097.
- [ 14 ] Siu E C , Tyndale R F. Selegiline is a mechanism-based inactivator of CYP2A6 inhibiting nicotine metabolism in humans and mice [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2008 324 ( 3 ) : 992-999.
- [ 15 ] OB Am , T Amit , MBH Youdim. Contrasting neuroprotective and neurotoxic actions of respective metabolites of anti-Parkinson drugs rasagiline and selegiline [J]. *NeurosciLett* 2004 355( 3 ) : 169-172.
- [ 16 ] Hubalek F , Binda C , Li M , *et al.* Inactivation of purified human recombinant monoamine oxidases A and B by rasagiline and its analogues [J]. *J Med Chem* , 2004 , ( 47 ) : 1760-1766.
- [ 17 ] Youdim M B , Gross A , Finberg J P. Rasagiline [N-propargyl-1R( + )-aminoindan] , a selective and potent inhibitor of mitochondrial monoamine oxidase B [J]. *Br J Pharmacol* 2001 132( 3 ) : 500-506.
- [ 18 ] Fowler J S , Volkow N D , Logan J , *et al.* Slow recovery of human brain MAO B after L-deprenyl ( Selegiline) withdrawal [J]. *Synapse* 1994 18( 1 ) : 86-93.
- [ 19 ] Freedman N M , Mishani E , Krausz Y , *et al.* In Vivo Measurement of Brain Monoamine Oxidase B Occupancy by Rasagiline , Using 11C-L-Deprenyl and PET [J]. *J Nucl Med* 2005 46( 4 ) : 1618-1624.
- [ 20 ] Riederer P , Laux G. MAO-inhibitors in Parkinson ' s Disease [J]. *Exp Neurobiol* 2011 20( 1 ) : 1-17.
- [ 21 ] Green A R , Mitchell B D , Tordoff A F. Evidence for dopamine deamination by both type A and type B monoamine oxidase in rat brain in vivo and for the degree of inhibition of enzyme necessary for increased functional activity of dopamine and 5-hydroxytryptamine [J]. *Br J Pharmacol* , 1977 46( 6 ) : 343-349.
- [ 22 ] Goetz C G , Schwid S R , Eberly S W , *et al.* Parkinson Study Group TEMPO and PRESTO Investigators. Safety of rasagiline in elderly patients with Parkinson disease [J]. *Neurology* 2006 66( 9 ) : 1427-1429.

( 2015-11-06 收稿 2015-12-17 修回 )

( 责任编辑 张 楠 )