

具有单胺氧化酶抑制活性的天然产物研究进展

李楠, 游春苹, 刘振民*

乳业生物技术国家重点实验室 上海乳业生物工程技術研究中心 光明乳业股份有限公司乳业研究院, 上海 200436

摘要:近年来,单胺氧化酶(MAO)作为一种老化标志酶已经得到广泛认可,其抑制剂意味着具有潜在的抗衰老功能。由于人工合成的MAO抑制剂存在副作用大等缺点,因此,寻找相对安全、有效的天然MAO抑制剂成为了研究热点。本文综述了来源于天然产物的MAO抑制剂的最新研究进展,不仅对于寻找和合成MAO选择性抑制剂具有指导意义,同时也为预防和治疗阿尔茨海默症、帕金森综合征以及抑郁症等神经退行性疾病提供了有效方法。

关键词:单胺氧化酶;抑制剂;天然产物;抗衰老;神经退行性疾病

中图分类号: TQ041+.7; R284

文献标识码: A

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2017.S.042

Research Advances on the Screening of Monoamine Oxidase Inhibitors from Natural Products

LI Nan, YOU Chun-ping, LIU Zhen-min*

State Key Laboratory of Dairy Biotechnology, Shanghai Engineering Research Center of Dairy Biotechnology, Dairy Research Institute, Bright Dairy & Food Co., Ltd., Shanghai 200436, China

Abstract: In recent years, it was widely accepted that monoamine oxidase (MAO) was an aging-related enzyme. The MAO inhibitors had anti-aging potentials. Since artificial synthesized MAO inhibitors had various side effects, it was necessary to screen safe and effective monoamine oxidase inhibitors from natural products. This paper reviewed latest research advances on the screening of monoamine oxidase inhibitors from natural products. These studies not only had practical significance for the screening and synthesis of selective MAO inhibitors, but also provided effective methods for the prevention and treatment of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease, Parkinson syndrome and depression.

Key words: monoamine oxidase; inhibitors; natural products; anti-aging; neurodegenerative disease

随着社会老龄化程度的日益加重,老年人群体日渐庞大,相应的老年疾病也随之而来。据报道,帕金森综合症作为多发于中老年人群的中枢神经系统退行性疾病,已成为威胁人类健康的第二大中枢神经系统退行性疾病^[1]。我国神经退行性疾病的患者数和发病率增速均居世界前列,由此带来的治疗和护理成本给社会带来了沉重负担^[2]。因此,中老年人的高发疾病已引起社会各界的广泛重视。与衰老相关的神经退行性疾病可引起神经功能障碍,如帕金森综合征、阿尔茨海默症、抑郁症等,而这些神经组织老化和变性的病因现认为可能与神经递质代谢紊乱有关^[3]。目前研究发现,神经递质代谢紊乱

往往是由体内单胺氧化酶活性异常升高所致^[4]。

单胺氧化酶(Monoamine oxidase, MAO, EC 1.4.3.4),是一种黄素腺嘌呤二核苷酸酶,存在于除了红细胞之外的几乎所有细胞中,特别是大脑、肝脏和肠粘膜等组织细胞线粒体的外膜上,与线粒体结合紧密而不溶,定位较好^[5];一般认为位于正常肝细胞线粒体外膜上的MAO活性最强^[6]。MAO在机体内主要负责催化内源性和外源性单胺类物质的代谢,通过氧化脱氨反应产生过氧化氢、氨和醛类物质,是机体内参与胺类物质代谢的主要酶类^[7]。因此,具有重要的生理意义。研究发现,MAO在神经中枢系统和神经末梢组织中扮演着重要角色,异常的MAO活性与神经病学上的紊乱有关^[8]。并且,MAO在人后脑和大脑的8个不同区域中与衰老成正相关,人脑中MAO的活性从45岁起随年龄增长而急剧增加^[9]。因此,MAO通常作为一项与老化密

收稿日期: 2017-01-02 接受日期: 2017-02-20

基金项目: 国家“十二五”科技支撑计划(2013BAD18B01); 上海市科委工程技术研究中心能力提升项目(16DZ2206000); 上海市闵行区领军人才项目(201443)

* 通信作者 Tel: 86-21-66553178; E-mail: liuzhenmin@brightdairy.com

切相关的指标,在生物医学领域受到越来越多的重视,其抑制剂在治疗某些神经变性疾病和延缓衰老方面的作用也逐渐得到认可^[10]。已知的 MAO 抑制剂结构多样,在许多常见的植物、微生物和动物中都有过报道,本文对具有 MAO 抑制活性的天然产物进行了综述,旨在为新型 MAO 抑制剂的开发和临床应用提供参考。

1 MAO 及其抑制剂的分类

根据作用底物、分布位置和选择性抑制剂的不同,MAO 可分为单胺氧化酶 A(MAO-A)和单胺氧化酶 B(MAO-B)两种类型。

MAO 的两种亚型都可以使单胺类神经递质失活,但两者具有不同的底物专一性。MAO-A 主要以极性芳香胺为底物,如含有羟基的 5-羟色胺、去甲肾上腺素和多巴胺等;而 MAO-B 则主要以非极性芳香胺为底物,如不含羟基的苯乙胺和苯甲胺等^[11]。

根据分布位置的不同,MAO-A 主要存在于外周的胃肠道、肝脏、肾脏和肺脏;在脑内主要分布在肾上腺素能神经元内。而 MAO-B 在外周主要存在于血小板上,在脑内主要分布在 5-羟色胺能神经元和神经胶质细胞^[12]。大脑中有 75% 的 MAO 属于 MAO-B 类型。

不同类型的 MAO 对于不同种类的抑制剂亲和力不同。MAO-A 对于抑制剂氯吉兰具有高度的亲和性,而 MAO-B 对于抑制剂司来吉兰和帕吉林具有高亲和性^[13]。

在临床上,MAO-A 抑制剂主要影响与精神紊乱病状相关的神经递质,因而主要用于治疗神经衰弱、抑郁症和焦虑症等疾病;而 MAO-B 抑制剂则主要影响脑内的黑质-纹状体系统,促进多巴胺等递质的分泌,因此被认为具有治疗阿尔兹海默症和帕金森综合征的潜力^[14,15]。

2 天然来源的 MAO 抑制剂

MAO 抑制剂由来已久,自上世纪 60 年代开始,就有不少关于人工合成 MAO 抑制剂的研究报道^[16,17]。人工合成 MAO 抑制剂的基本结构主要有吡唑类、吡咯类、吲哚类、咪唑类、恶唑烷酮类、喹啉类等^[18-21]。然而临床使用的化学合成药物多属于不可逆抑制剂,副作用大,容易引起高血压、肝肾毒性等^[22]。MAO 与人的健康和长寿有着密切关系,因此,寻找安全、有效的 MAO 抑制剂成为了研

究热点,尤其是相对安全可靠的天然 MAO 抑制剂。

2.1 植物来源的 MAO 抑制剂

MAO 抑制剂在自然界中分布广泛,种类极其丰富的天然植物就是一个很好的来源。Olsen 等^[23]根据极性差异,从水生薄荷中提取到 6 个组分。其中,70% 乙醇提取物具有最高的 MAO 抑制活性。通过进一步分离纯化,得到了有效组分——柚苷配基((S)-Naringenin),其抑制 MAO-A 和 MAO-B 的 IC_{50} 分别为 $955 \pm 129 \mu\text{mol/L}$ 和 $288 \pm 18 \mu\text{mol/L}$ 。潘宣等^[24]从串果藤中提取到甘草素和异甘草素,经过体外实验发现对大鼠脑部线粒体中的 MAO-A 和 MAO-B 均具有抑制作用,而且呈现出良好的量效关系。甘草素对于 MAO-A 和 MAO-B 的 IC_{50} 分别为 $32 \mu\text{mol/L}$ 和 $104.6 \mu\text{mol/L}$,而异甘草素对于 MAO-A 和 MAO-B 的 IC_{50} 分别为 $13.9 \mu\text{mol/L}$ 和 $47.2 \mu\text{mol/L}$ 。通过 Lineweaver-Burk 双倒数作图发现,甘草素和异甘草素对于 MAO-A 的抑制属于非竞争型,而对于 MAO-B 的抑制属于混合型。Herraiz 等^[25,26]研究发现,即食咖啡和烟草烟雾中含有 MAO 抑制剂活性成分。通过固相萃取、高效液相色谱和气相色谱-质谱等方法,分离鉴定得到两种 β -咪啉类生物碱——norharman 和 harman。两者对于 MAO-A 均具有良好的抑制作用,而仅仅 norharman 同时对 MAO-B 也具有抑制效果。根据酶动力学研究结果,这两种物质对于 MAO 具有竞争性和可逆的抑制活性,并且在即食咖啡中含量高达 210 mg/L ,可见咖啡是此类生物碱的重要来源。

除了上述体外实验,动物体内实验也证实了植物来源 MAO 抑制剂的有效性。为了研究熟地、菊花、山药、牛膝等四大怀药的抗老延年机理,曹凯等^[27]用这四种药材的煎剂给小鼠灌胃,结果发现能够显著降低小鼠脑组织线粒体中 MAO 的活性,为该中药配伍的有效性提供了理论依据。Han 等^[28]利用二氯甲烷从柘树果实中提取到有效成分,能够显著抑制小鼠大脑中 MAO 活性。分离得到的 Gancaonin A(甘草宁 A)、4'-O-methylalpinum 和 Alpinumisoflavone(吡喃型异黄酮)三个组分,都属于异戊烯基异黄酮类,它们对于 MAO 抑制活性的 IC_{50} 值分别为 19.4 、 23.9 和 $25.8 \mu\text{mol/L}$ 。其中 Gancaonin A 对于 MAO-B 具有选择性抑制作用。赵晶等^[29]通过采集云南地区的金丝桃属植物遍地金,并评价其提取物对大鼠脑突触体 MAO 的抑制作用,发现遍地金提取物组平均抑制百分率为 93.0%, IC_{50} 为

269.15 mg/mL,效果与在欧美上市的抗抑郁药物 St. John's Wort 相近。

不少学者还采用高通量筛选的方法来大规模筛选 MAO 抑制剂。任晋等^[30]对 90 种常用中药的生物碱提取物进行了研究,发现莱菔子、乌梅、密蒙花、延胡索、白头翁等均具有强的 MAO 抑制活性,其 IC₅₀值均在 50 μg/mL 以下,意味着这些植物中可能含有天然的 MAO 抑制剂。进一步对中药延胡索进行了活性成分研究,分离得到 8 个生物碱,其中化合物 7 为新型 MAO 抑制剂,对 MAO-B 的选择性高于 MAO-A,其抑制 MAO-B 的 IC₅₀ 为 58.94 μmol/L。Zarmouh 等^[31]通过高通量筛选的方法,评估了 155 种植物的乙醇提取物对于 MAO 的抑制作用。结果显示,有 9% 的提取物对于 MAO-B 具有超过 1.5 倍的抑制作用,另有 9% 的提取物对于 MAO-A 具有超过 1.5 倍的抑制作用。其中,提取物抑制活性最强的四种植物分别为补骨脂种子、黄柏、甘草和阿魏根,它们对于 MAO-B 的抑制功效相近,IC₅₀ 在 1.3 ~ 3.8 μg/mL 之间。Mazzio 等^[32]采用高通量筛选的方法,对 905 种新鲜水果、蔬菜、种子、草药等天然植物提取物进行了评价。其中,IC₅₀ < 0.07 mg/mL 的抑制剂组来自于黄檗 (*Phellodendron amurense*)、补骨脂 (*Cyamopsis psoraloides*) 和甘草 (*Glycyrrhiza uralensis*) 等。结果还显示,来自于薄荷科、姜黄、紫草科植物、旱莲草、黄芩、卡法根、麝香、龙胆根和绿茶等的植物提取物,同样具有一定的 MAO 抑制活性。

中外学者对于植物来源的 MAO 抑制剂做了大量工作,研究表明天然植物中含有多种抑制 MAO 活性的有效成分,其结构主要有黄酮类、山酮素、单宁酸、原花青素、环烯醚萜、姜黄素、生物碱类等^[33]。这些成分具有疗效好、副作用小、作用面广、适宜长期服用等优点,因此植物来源 MAO 抑制剂的筛选研究,对于治疗精神类疾病新药的开发具有重要意义。

2.2 微生物来源的 MAO 抑制剂

自然界中微生物种类同样繁多,其代谢产物更是含有多种活性成分,所以从微生物代谢产物中提取 MAO 抑制剂也是一种有效方式。目前相关研究较多的包括真菌类、细菌类的链霉菌和乳杆菌等。

真菌类:胡丰林等^[34]对一些可能产生具有抑制 MAO 活性物质的菌株进行筛选时,发现一株多形白僵菌菌株 Ba02,其发酵液具有很强的 MAO 抑制活

性。通过不同提取剂的提取效果比较,发现乙酸乙酯能够较好的提取出该发酵液中的 MAO 活性抑制成分。通过活性指导下的色谱分离,从乙酸乙酯提取物中得到了一种深红色粉末状化合物。活性测定结果显示该化合物在 15 μg/mL 时对 MAO-A 和 MAO-B 的抑制率分别为 97.50% 和 95.34%。质谱和核磁共振分析的鉴定结果表明该化合物为卵孢菌素 (Oosporein)。虽然该化合物为已知化合物,但其对 MAO 的抑制活性尚属首次发现。

李春如等^[35]对具有较强 MAO 抑制活性的二十种虫草及其相关真菌发酵液提取物进行了研究,发现不同菌株及不同溶剂提取物的 MAO 抑制活性差异显著。最后通过对十株细脚拟青霉的筛选,发现 RCEF1054、RCEF0943、RCEF1078 和 RCEF0440 菌株活性较强。细脚拟青霉菌丝体不同溶剂先后提取所得产物 MAO 抑制率不同,氯仿组 > 甲醇组 > 水提组。其中,氯仿组抑制率最高的菌株是 Pt25 (63.66%)。

陈安徽等^[36]对蝉拟青霉 RCEF0947 菌株发酵液和菌丝体甲醇乙酸乙酯提取物体外抑制 MAO 活性进行研究,结果显示 RCEF0947 发酵液提取物对于 MAO-A 具有较强的抑制活性,其对 MAO-A 的 IC₅₀ 为 272.97 μg/mL。而对于 MAO-B 的抑制活性而言,当样品反应浓度为 400 μg/mL 时,发酵液和菌丝体提取物对 MAO-B 的 IC₅₀ 分别为 538.37 μg/mL 和 509.36 μg/mL,经统计分析二者之间无显著性差异 (p > 0.05)。

彭程等^[37]研究了一株从雷公藤中分离得到的踝节菌属真菌 *Talaromyces wortmannii* 的化学成分及 MAO 抑制活性。通过各种色谱方法,从 *Talaromyces wortmannii* 中分离纯化出 10 个化合物,并根据理化性质及波谱数据鉴定化合物结构,分别为: wortmannilactone A (1)、(+)-brefeldin A (2)、(2E,4R*)-4-hydroxy-4-[(1R*,2S*)-4-oxo-2-[(1E)-6-oxohept-1-en-1-yl]cyclopentyl]but-2-enoic acid (3)、phaseic acid (4)、deacetylisorwortmin (5)、talaperoxide C (6)、brevianamide F (7)、cyclo(D-N-methyl-Leu-L-Trp) (8)、大黄素甲醚 (9)、大黄酚 (10)。根据酶标法测定结果,化合物 (7) 显示出中等强度的 MAO 抑制活性,其 IC₅₀ 为 55 μmol/L。化合物 (2) ~ (4)、(7) ~ (10) 为首次从该属真菌中分离得到,化合物 (7) 的 MAO 抑制活性为首次报道。

细菌类:早在二十世纪五六十年代,一些学者就

从链霉菌中分离得到具有抑制 MAO 作用的活性物质,如反式肉桂酸、吡啶类、苯乙胺、硫藤黄菌素和金丝菌素等^[38,39]。

近年来,随着脑-肠轴概念的兴起^[40],不断有研究者报道从乳酸菌中分离得到具有 MAO 抑制活性的成分。王豪等^[41]从健康人体粪便中首次筛选出一株具有抑制 MAO 活性的乳杆菌菌株——干酪乳杆菌 JH-23,拓宽了 MAO 抑制剂的天然来源,为探究益生菌抗神经系统衰老作用开辟了新途径。何一薇等^[42]进一步对干酪乳杆菌 JH-23 发酵产物进行分离纯化,得到的脂溶性成分和水溶性成分在一定浓度范围内对 MAO 的抑制活性呈较好的量效关系。其中,脂溶性成分对 MAO-A、MAO-B 抑制作用的 IC_{50} 分别为 1.97 mg/mL 和 5.67 mg/mL;水溶性成分对 MAO-A、MAO-B 抑制作用的 IC_{50} 分别为 1.59 mg/mL 和 4.83 mg/mL。抑制特征曲线显示,两者对 MAO-A 与 MAO-B 的抑制作用均呈竞争性抑制。从水溶性成分中分离得到的活性组分 W1 对 MAO-A、MAO-B 抑制作用的 IC_{50} 分别为 0.33 mg/mL 和 1.13 mg/mL。通过进一步分离纯化,以及红外光谱和质谱分析,确定了组分 W1 中具有较强 MAO 抑制作用的物质为琥珀酸。

孟春等^[43]发现鼠李糖乳杆菌 KF7 在脱脂乳中发酵后的发酵液具有 MAO 抑制作用,通过响应面实验设计对发酵条件进行优化,使得发酵产物 MAO 抑制率达到 71.98%。

Shen^[44]等从广西长寿之乡巴马的健康百岁老人粪便中分离出 1 株双歧杆菌,并研究这株乳酸菌的 MRS 发酵上清液、菌体和无细胞抽提液的抗氧化活性。体内实验对老龄小鼠进行灌胃,其中一个指标测定大脑中 MAO 的活性,发现 MRS 发酵上清液、菌体和无细胞抽提液均能有效降低 MAO 活性。

微生物具有个体微小、形态简单、繁殖周期短、代谢速度快等特点,有利于通过自动化高通量筛选并生产相关药物,还可以利用基因工程技术与发酵培养技术相结合,来获得稳定、高产的目标菌株。

2.3 动物来源的 MAO 抑制剂

徐士勋等^[45]以 MAO 活性筛选模型指导鳖甲活性肽的分离,对鳖甲水提液、20% 醇沉、40% 醇沉、60% 醇沉、80% 醇沉和 90% 醇沉 6 个部分进行筛选,进一步结合 732-阳离子交换树脂、凝胶 LH20,从鳖甲 90% 醇沉部分分离出鳖甲七肽,具有较明显 MAO 抑制活性。

Zhou 等^[46]通过 CO₂ 超临界流体萃取技术,从鹿茸中提取 MAO 抑制剂成分。经过对颗粒大小、共溶剂种类、萃取温度和压力等因素的正交实验,得到对于 MAO-B 具有强抑制活性的组分,抑制率达到 93.77%。经鉴定,萃取物中含有雌二醇、尿嘧啶、次黄嘌呤、对羟基苯甲醛以及磷酸酯类,这些物质均报道过具有 MAO 抑制作用。

王浩等^[47]研究了蜂胶总黄酮对于 D-半乳糖诱导衰老小鼠学习记忆的影响,发现蜂胶总黄酮能明显提高衰老小鼠脑组织中乙酰胆碱酯酶的活性,降低 MAO 水平,改善衰老小鼠的学习记忆能力,使 Y 型迷宫测试错误次数减少,可能是潜在的 MAO 抑制剂来源。

3 结论与展望

近年来,MAO 作为一种老化标志酶已经得到广泛认可,其抑制剂具有潜在的抗衰老功能。因此,对于具有 MAO 抑制活性的天然产物的筛选成为研究热点。本文综述了来源于天然产物的 MAO 抑制剂的最新研究进展,不仅对于寻找和合成 MAO 选择性抑制剂具有指导意义,同时也为预防和治疗阿尔茨海默症、帕金森综合征以及抑郁症等提供了有效方法。尤其是在人体肠道微生物研究如火如荼的今天,乳酸菌等益生菌对于神经系统的抗衰老作用及其机理正被逐渐揭示,脑-肠轴理论以及肠道菌群与精神健康的关系日益受到关注。在此基础上可将筛选出的菌种用于开发功能性食品、微生态制剂或新型药物,有望缓解和预防与衰老相关的神经退行性疾病,改善人类健康状况,在提高人类生活质量的同时,必然会带来巨大的社会效益和经济效益。

参考文献

- 1 Barbosa M, et al. Bioactive compounds from macroalgae in the new millennium: implications for neurodegenerative diseases. *Mar Drugs*, 2014, 12:4934-4972.
- 2 Zhang N (张娜). Research progress of monoamine oxidase inhibitors for the treatment of neurodegenerative diseases. *J Med Theor Prac* (医学理论与实践), 2015, 28:1713-1718.
- 3 Li J (李静), et al. Research progress of monoamine oxidase inhibitors in neurodegenerative diseases. *Capital Med* (首都医药), 2003, 16:17-19.
- 4 Lieu CA, et al. Age-related behavioral phenotype of an astrocytic monoamine oxidase-B transgenic mouse model of Parkinson's disease. *PLoS One*, 2013, 8(1):e54200.

- 5 Huang QW (黄奇望), *et al.* Research progress of monoamine oxidase inhibitors. *Appl Chem Ind* (现代化工), 2016, 45:166-171.
- 6 Qiu Y (裘月), *et al.* Monoamine oxidase and its relationship with diseases. *Chin Pharm J* (中国药学杂志), 1994, 29: 596-598.
- 7 Sun K (孙楷), *et al.* The applications of monoamine oxidase inhibitors in clinical. *Progr Mod Biomed* (现代生物医学进展), 2014, 14:1180-1182.
- 8 Wu SM (吴思缈), *et al.* The mechanism of pathogenesis and progress in medical treatment of Alzheimer's disease. *Sichuan J Physiol Sci* (四川生理科学杂志), 2009, 31(1):36-39.
- 9 Shih J, *et al.* Monoamine oxidase: from genes to behavior. *Annu Rev Neurosci*, 1999, 22:197-217.
- 10 Schapira AH, *et al.* Slowing of neurodegeneration in Parkinson's disease and Huntington's disease: future therapeutic perspectives. *Lancet*, 2014, 384:545-555.
- 11 Kalgutar AS, *et al.* Interactions of nitrogen-containing xenobiotics with monoamine oxidase (MAO) isozymes A and B; SAR studies on MAO substrates and inhibitors. *Chem Res Toxicol*, 2001, 14:1139-1162.
- 12 Yamada M, *et al.* Clinical pharmacology of MAO inhibitors: safety and future. *Neurotoxicology*, 2004, 25:215-221.
- 13 Youdim MBH, *et al.* A review of the mechanisms and role of monoamine oxidase inhibitors in Parkinson's disease. *Neurology*, 2004, 63(7 Suppl 2):S32-35.
- 14 Chen JJ, *et al.* Clinical pharmacology of rasagiline: a novel second generation proprergylamine for the treatment of Parkinson's disease. *J Clin Pharmacol*, 2005, 45:878-894.
- 15 Gillman PK. Advances pertaining to the pharmacology and interactions of irreversible nonselective monoamine oxidase inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*, 2011, 31:66-74.
- 16 Johnston JP. Some observations upon a new inhibitor of monoamine oxidase in brain tissue. *Biochem Pharmacol*, 1968, 17:1285-1297.
- 17 Chen ZH (陈志豪), *et al.* Synthesis of monoamine oxidase inhibitors I. Preparation of several bishydrazine containing nitrogen, oxygen and sulfur. *Acta Pharm Sin* (药学报), 1965, 1:1-10.
- 18 Chimenti F, *et al.* Synthesis and molecular modelling of novel substituted-4,5-dihydro-(1H)-pyrazole derivatives as potent and highly selective monoamine oxidase-A inhibitors. *Chem Biol Drug Des*, 2006, 67:206-214.
- 19 Robinson SJ, *et al.* Selected furanochalcones as inhibitors of monoamine oxidase. *Bioorg Med Chem Lett*, 2013, 23:4985-4989.
- 20 Patil PO, *et al.* Nitrogen heterocycles as potential monoamine oxidase inhibitors: Synthetic aspects. *Arab J Chem*, 2014, 7: 857-884.
- 21 Maccioni E, *et al.* Synthesis of new 3-aryl-4,5-dihydropyrazole-1-carbothioamide derivatives. An investigation on their ability to inhibit monoamine oxidase. *Eur J Med Chem*, 2010, 45:4490-4498.
- 22 Finberg J, *et al.* Selective inhibitors of monoamine oxidase type B and the "cheese effect". *Int Rev Neurobiol*, 2011, 100:169-190.
- 23 Olsen HT, *et al.* Isolation of the MAO-inhibitor naringenin from *Mentha aquatica* L. *J Ethnopharmacol*, 2008, 117:500-502.
- 24 Pan X, *et al.* *In vitro* inhibition of rat monoamine oxidase by liquiritigenin and isoliquiritigenin isolated from *Sinofranche-tia chinensis*. *Acta Pharmacol Sin*, 2000, 10:88-92.
- 25 Herraiz T, *et al.* Human monoamine oxidase enzyme inhibition by coffee and β -carbolines norharman and Harman isolated from coffee. *Life Sci*, 2006, 78:795-802.
- 26 Herraiz T, *et al.* Human monoamine oxidase is inhibited by tobacco smoke; β -carboline alkaloids act as potent and reversible inhibitors. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 326:378-386.
- 27 Cao K (曹凯), *et al.* The effects of rehmannia, chrysanthemum, dioscoreae and achyranthes on monoamine oxidase activity in mice brain mitochondria. *Chin J Gerontol* (中国老年学杂志), 1998, 2:39-40.
- 28 Han XH, *et al.* Monoamine oxidase inhibitory constituents from the fruits of *Cudrania tricuspidata*. *Arch Pharm Res*, 2005, 28:1324-1327.
- 29 Zhao J (赵晶), *et al.* The inhibitory effect of hypericum wightianum extracts on brain synaptic monoamine oxidase in rats. *Med J NDF in Southwest China* (西南国防医药), 2003, 13:469-471.
- 30 Ren J (任晋). The screening for acetylcholinesterase and monoamine oxidase inhibitors from medical plants. Lanzhou: Lanzhou University of Technology (兰州理工大学), MSc. 2012.
- 31 Zarmouh NO, *et al.* Natural products screening for the identification of selective monoamine oxidase-B inhibitors. *European J Med Plants*, 2016, 15(1): doi: 10.9734/EJMP/2016/26453.
- 32 Mazzio E, *et al.* High throughput screening to identify natural human Monoamine Oxidase B Inhibitors. *Phytother Res*, 2013, 27:818-828.
- 33 Lou LL (娄丽丽), *et al.* Research progress in the natural anti-Alzheimer's ingredient. *J Shenyang Pharm Univ* (沈阳药科大学学报), 2010, 27(1):76-80.

- 34 Hu FL (胡丰林), *et al.* Isolation and identification of monoamine oxidase inhibitor from fermentation broth of a strain of *Beauveria. Mycosystema* (菌物学报), 2006, 25:273-277.
- 35 Li CR (李春如), *et al.* Monoamine oxidase inhibitory activity of different extracts from strains of *cordyceps* and its allies. *Anhui Med Pharm J* (安徽医药), 2006, 10(1):10-12.
- 36 Chen AH (陈安徽), *et al.* Monoamine oxidase-inhibiting and anti-tumor activities of metabolites of *Paecilomyces cica-dae*. *Food Sci* (食品科学), 2009, 30:216-218.
- 37 Peng C (彭程), *et al.* Chemical constituents of an endophytic fungus from *Tripterygium wilfordii* and their monoamine oxidase inhibitory activity. *J Chin Med Mater* (中药材), 2016, 39:540-543.
- 38 Sekizawa Y. Trans-Cinnamic acid amide as a metabolic product of *Streptomyces*. *J Biochem*, 1958, 45:9-11.
- 39 Bhate D, *et al.* Isolation of iso-butyropyrothine along with thiolutin and aureothricin from a *Streptomyces* sp. *Cellular Molecul Life Sci*, 1960, 16:504-505.
- 40 Collins SM, *et al.* The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nat Rev Microbiol*, 2012, 10:735-742.
- 41 Wang H (王豪), *et al.* Study on the growth characteristics and physiological functions of *Lactobacillus casei* JH-23 having monoamine oxidase-inhibitory effect. *Sci Technol Food Ind* (食品工业科技), 2010, 31:168-171.
- 42 He YW (何一薇), *et al.* Inhibited effect on monoamine oxidase of *Lactobacillus casei* JH23's metabolite. *Nat Prod Res Dev* (天然产物研究与开发), 2012, 24:882-887.
- 43 Meng C (孟春), *et al.* Optimization of culture conditions for the production of monoamine oxidase inhibitor in *Lactobacillus rhamnosus* KF7. *Food Ferm Ind* (食品与发酵工业), 2013, 39:107-112.
- 44 Shen Q, *et al.* *In vitro* and *in vivo* antioxidant activity of *Bifidobacterium animalis* 01 isolated from centenarians. *Curr Microbiol*, 2011, 62:1097-1103.
- 45 Xu SX (徐士勋), *et al.* Establishment of the screening model for active peptide in *Trionycis Carapax* with monoamine oxidase-inhibitory activity. *Chin J Exp Tradit Med Formul* (中国实验方剂学杂志), 2013, 19:170-173.
- 46 Zhou R, *et al.* Supercritical fluid extraction of monoamine oxidase inhibitor from antler velvet. *Sep Purif Technol*, 2009, 65:275-281.
- 47 Wang H (王浩), *et al.* Effects of total flavonoids of propolis on learning, memory and metabolites of D-galactose induced aging mice. *Lishizhen Med Mater Med Res* (时珍国医国药), 2010, 21:442-448.

(上接第 201 页)

- 4 Fan YR(樊艳荣), Chen SL(陈双林), Yang QP(杨清平), *et al.* The impact of understory vegetation structure on growth of *Polygonatum cyrtone-main* extensively managed *Phyllostachys edulis* plantation. *Acta Ecol Sin* (生态学报), 2014, 34:1471-1480.
- 5 Dai Q(戴琴), Wang XX(王晓霞), Huang QC(黄勤春), *et al.* Imitation of wild cultivation of *Polygonatum cyrtone-ma* under the *Phyllostachys pubescens* Forest. *Modern Chin Med* (中国现代中药), 2014, 16:205.
- 6 Zhou XH(周新华), Zhu QC(朱宜春), Gui SS(桂尚上), *et al.* Study on inducing roots from *Polygonatum cyrtone-ma* plantlets. *Nonwood Forest Res* (经济林研究), 2015, 33:102.
- 7 Wang C (王聪). Extraction, purification and molecular weight determination of polysaccharide from *Polygonatum cyrtone-ma* Hua and made primary analysis on the pharmacological effect of the crude polysaccharide. Chengdu: Chengdu University of TCM, MSc. 2012.
- 8 Guo HL(郭慧玲), Jiang L(江蕾), Hu ZF(胡志方), *et al.* The study on antihyperlipidemia of aqueous extract of Lotus Leaf. *J Jiangxi Univ TCM* (江西中医药大学学报), 2015, 27:103-104.
- 9 Li HB(黎海彬), Fang KY(方昆阳), Lv CT(吕翠婷), *et al.* Study on lipid-regulating function for the extracts and their prescriptions from Semen Cassiae and Fructus Crataegi. *J Chin Med Mater* (中药材), 2007, 30:573-575.
- 10 Tang QY(唐启义), Feng MG(冯明光). Data Processing System. Beijing: Science Press (科学出版社), 2006. 9.
- 11 Wang XR(王兴仁), Zhang LD(张录达), Wang HF(王华方). 正交试验设置重复的必要性和统计分析方法. *Chin J Soil Sci* (土壤通报), 2000, 31:135-138.