

房丽婷,胡耀华,王芳,等. MAOA 与 MAOB 调控前列腺癌免疫微环境的研究进展 [J]. 中国实验动物学报, 2026, 34 (3): 432-441.

FANG L T, HU Y H, WANG F, et al. Research progress on regulation of the prostate cancer immune microenvironment by monoamine oxidase A and B [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2026, 34(3): 432-441.

Doi: 10.3969/j.issn.1005-4847.2026.03.011

MAOA 与 MAOB 调控前列腺癌免疫微环境的研究进展

房丽婷^{1,2}, 胡耀华², 王芳³, 赵菊梅^{1*}, 师长宏^{2*}

(1. 延安大学基础医学院, 陕西 延安 716000; 2. 空军军医大学实验动物中心, 西安 710032; 3. 西安交通大学第一附属医院重症医学科, 西安 710061)

【摘要】 癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 通过重塑肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 显著影响前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 的发展和转移, 解析驱动其重塑的关键分子对于肿瘤研究具有重要意义。单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 家族是具有两种亚型 MAOA 和 MAOB 的线粒体外膜氧化酶, 通过氧化脱氨作用参与单胺类物质代谢, 其异常表达与 PCa 的生长、侵袭、转移及不良预后密切相关, 并显著影响 TME 的重塑。本文基于不同类型的动物模型, 系统综述不同 MAO 亚型在 CAFs 中的生物学特性及其在 PCa 中的作用, 探讨 MAO 抑制剂 (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) 联合靶向治疗 PCa 的潜在价值, 重点关注其在 PCa 中差异表达的特征, 进一步提出了开发基于不同 MAO 亚型的精准诊疗策略, 期望为 PCa 的个体化治疗提供有效的干预靶点。

【关键词】 前列腺癌; 单胺氧化酶; 癌相关成纤维细胞; 单胺氧化酶抑制剂

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2026) 03-0432-10

Research progress on regulation of the prostate cancer immune microenvironment by monoamine oxidase A and B

FANG Liting^{1,2}, HU Yaohua², WANG Fang³, ZHAO Jumei^{1*}, SHI Changhong^{2*}

(1. Medical College of Yan'an University, Yan'an 716000, China; 2. Laboratory Animal Center, the Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 3. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China)

Corresponding author: ZHAO Jumei. E-mail: jmz2003.stu@163.com; SHI Changhong.

E-mail: changhong@fmmu.edu.cn

【Abstract】 Cancer-associated fibroblasts (CAFs) influence the progression and treatment of prostate cancer (PCa) by remodeling the tumor microenvironment (TME). Identifying the key molecular drivers of this remodeling is critical for advancing cancer research. The monoamine oxidase (MAO) family, comprising the subtypes MAOA and MAOB, is a group of mitochondrial outer membrane oxidases that regulate monoamine metabolism through oxidative

【基金项目】 国家自然科学基金 (32270566)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (32270566).

【作者简介】 房丽婷, 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 肿瘤免疫。Email: 15891108115@163.com

【通信作者】 赵菊梅, 女, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 肿瘤分子病理与药物。Email: jmz2003.stu@163.com;

师长宏, 男, 教授, 博士生导师, 研究方向: 人源化动物模型的创制与应用。Email: changhong@fmmu.edu.cn。

* 共同通信作者

deamination. Aberrant MAO expression is closely associated with PCa growth, invasion, metastasis, poor prognosis, and TME remodeling. This review, based on various animal models, systematically summarizes the biological roles of the distinct MAO subtypes in CAFs and their contributions to PCa pathogenesis. We further explore the potential of MAO inhibitors in combination therapies for PCa, focusing on their differential expression profiles and functional specificity. In addition, we propose precision diagnostic and therapeutic strategies targeting MAO subtypes, with the aim of identifying novel therapeutic targets for personalized PCa treatment.

【Keywords】 prostate cancer; monoamine oxidase; cancer-associated fibroblasts; monoamine oxidase inhibitor
Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

前列腺癌 (prostate cancer, PCa) 作为全球男性第二大常见恶性肿瘤,其发病率与死亡率持续攀升^[1]。尽管 PCa 的基因组学研究明确了 *TP53*、*PTEN* 等驱动基因的突变特征^[2],但临床数据显示,只有部分晚期患者对靶向治疗响应,提示肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中的各种组分可能参与了肿瘤的恶性进展。癌相关成纤维细胞 (cancer-associated fibroblasts, CAFs) 作为 TME 的核心成分^[3],通过释放信号分子、合成和重塑细胞外基质 (extracellular matrix, ECM),驱动肿瘤增殖、侵袭及耐药性发展^[4],因此探索 CAFs 中关键分子的变化对于解析肿瘤进展的原因具有意义。

单胺氧化酶 (monoamine oxidase, MAO) 是线粒体外膜结合酶,负责中枢神经系统 and 外周组织中神经递质和胺的氧化脱氨,其家族包含两个亚型 (MAOA 和 MAOB)^[5]。研究发现,MAOA 和 MAOB 在 CAFs 中通过氧化应激、代谢重编程及免疫调控形成复杂网络,参与 TME 的重塑,其亚型特异性表达与 PCa 分期、转移及治疗反应密切相关^[6]。而且上述两个亚基在单胺代谢中功能互补,提示联合抑制可能增强抗肿瘤效能。

单胺氧化酶抑制剂 (monoamine oxidase inhibitor, MAOI) 是目前临床用于治疗神经退行性疾病 (主要是帕金森病) 和重度抑郁症的次要/辅助治疗选择。但近年研究发现其在 PCa 治疗中显现出独特的应用潜能^[7]。MAOI 能通过调控氧化应激、代谢重编程及免疫微环境,在 PCa 治疗中发挥作用:例如,抑制 MAO 活性可减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 过量生成,逆转肿瘤细胞的上皮-间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT),并增强抗肿瘤免疫应答^[8]。本文通过不同类型的动物模型,深入解析了 MAOA

与 MAOB 在 CAFs 介导的 PCa 微环境重塑中的功能,重点关注二者在 PCa 肿瘤细胞和基质中的差异表达如何影响肿瘤的发生与发展,进一步阐明其驱动 EMT、参与免疫逃逸以及代谢重编程的机制,并且评估了 MAOI 联合免疫检查点疗法的协同抗肿瘤效应,期望为 PCa 的精准治疗提供理论依据。

1 MAO 的生物学特性

MAO,也称为含黄素胺氧化酶,是一类共价结合黄素腺嘌呤二核苷酸 (flavin adenine dinucleotide, FAD) 辅因子依赖性酶,通过氧化脱氨作用催化生物胺代谢^[9]。MAOA 和 MAOB 作为其亚型,两者氨基酸序列同源性约 70%^[10],在组织分布、底物偏好、抑制剂敏感性及生理功能上存在显著性差异 (见表 1)。

MAOA 广泛分布于胃肠道、肺、肝、胎盘和中枢神经系统 (肾上腺素能神经元内)^[11],主要代谢 5-羟色胺 (serotonin, 5-HT)、去甲肾上腺素 (noradrenaline, NE) 和多巴胺 (dopamine, DA); MAOB 在血小板和中枢神经系统的 5-HT 能神经元、神经胶质细胞中富集,优先氧化苄胺、苯乙胺 (phenethylamine, PEA),对 DA 和 NE 的代谢活性较低^[12]。值得注意的是,在 MAOA/MAOB 双基因敲除小鼠中,单胺的水平显著高于 MAOA 或 MAOB 单基因敲除小鼠,提示当某一同工酶缺失时,另一同工酶可代偿性代谢其底物^[13]。

MAOA 抑制剂氯吉林 (clorgyline),已被临床应用用于抑郁症治疗; MAOB 抑制剂如司来吉兰 (selegiline) 则联合左旋多巴治疗帕金森病^[14]。两者互为同工酶,但结构域有所不同,均含保守赖氨酸残基 (MAOA 的 Lys305 与 MAOB 的 Lys296) 与 FAD 结合,但由于芳香族残基的排列

差异(MAOB 中的 Tyr398 和 Tyr435 以及 MAOA 中的 Tyr407 和 Tyr444)在承载底物时形成芳香族“三明治”^[15]。MAOA 的底物结合位点更具疏水性,适合极性单胺(如 5-HT),而 MAOB 的开放结构适配非极性底物(如 PEA)^[16]。

近年研究发现,MAOA 在 PCa^[17]、肺癌^[18]、肾

癌^[19]和结直肠癌^[20]中异常活化,而 MAOB 在神经胶质瘤^[21]和人胶质母细胞瘤^[22]中表达。值得注意的是,MAOA/MAOB 敲除小鼠的单胺水平变化提示,二者在肿瘤微环境中可能通过代谢互补(如 MAOB 代偿 MAOA 缺失)协同影响疾病进展。

表 1 MAOA 与 MAOB 特性对比

Table 1 Comparison of characteristics between MAOA and MAOB

属性 Attribute	MAOA	MAOB
辅因子 Cofactor		共价结合 FAD ^[9] Covalently bound FAD ^[9]
亚细胞定位 Subcellular localization		线粒体外膜 ^[5] Outer mitochondrial membrane ^[5]
主要组织分布 Major tissue distribution	胃肠道、肺、肝、胎盘、中枢神经系统 (肾上腺素能神经元内) ^[11] Gastrointestinal tract, lung, liver, placenta, central nervous system (adrenergic neurons) ^[11]	血小板、中枢神经系统 (5-HT 能神经元、神经胶质细胞) ^[11] Platelets, central nervous system (5-HT ergic neurons, glial cells) ^[11]
底物特异性 Substrate specificity	5-HT, NE, DA ^[12]	苯乙胺、苄胺; 缓慢代谢 5-HT 和 NE ^[12] Phenethylamine, benzylamine, slowly metabolizes 5-HT and NE ^[12]
抑制剂敏感性 Inhibitor sensitivity	对氯吉林敏感 ^[14] Sensitive to clorgyline ^[14]	对司来吉兰敏感 ^[14] Sensitive to selegiline ^[14]
cDNA 表达特性 Expression characteristics of cDNA	编码极性芳香胺 底物结合口袋 ^[16] Encodes polar aromatic amine substrate-binding pocket ^[16]	编码非极性芳香胺 底物结合口袋 ^[16] Encodes nonpolar aromatic amine substrate-binding pocket ^[16]
基因敲除效应 Gene knockout effect	MAOA 与 MAOB 双敲除时,单胺水平显著高于 MAOA 或 MAOB 单基因敲除小鼠 ^[13] In MAOA and MAOB double knockout, monoamine levels are significantly higher than those in MAOA or MAOB single gene knockout mice ^[13]	
底物结合位点 Substrate binding site	MAOA 的保守赖氨酸残基 Lys305 与 FAD 的 N5 结合; Tyr407 和 Tyr444 在承载底物时形成 芳香“三明治”结构 ^[15] Conserved lysine residue Lys305 of MAOA binds to N5 of FAD, Tyr407 and Tyr444 form an aromatic “sandwich” structure when carrying substrates ^[15]	MAOB 的保守赖氨酸残基 Lys296 与 FAD 的 N5 结合; Tyr398 和 Tyr435 在承载底物时形成 芳香“三明治”结构 ^[15] Conserved lysine residue Lys296 of MAOB binds to N5 of FAD, Tyr398 and Tyr435 form an aromatic “sandwich” structure when carrying substrates ^[15]
临床应用 Clinical applications	MAOA 抑制剂(如氯吉林) 用于抑郁症治疗 ^[14] MAOA inhibitors (such as clorgyline) for depression treatment ^[14]	MAOB 抑制剂(如司来吉兰) 用于帕金森病(联合左旋多巴) ^[14] MAOB inhibitors (such as selegiline) for Parkinson's disease (combined with levodopa) ^[14]
癌症相 关表达 Cancer-related expression	PCa、肺癌、肾癌、结直肠癌 ^[17-20] PCa, lung cancer, renal cancer, colorectal cancer ^[17-20]	神经胶质瘤、胶质母细胞瘤 ^[21-22] Glioma, glioblastoma ^[21-22]

2 PCa CAFs 中 MAO 的表达与作用机制

CAFs 通过分泌细胞因子、重塑 ECM 及调控氧化应激^[23],驱动 PCa 的迁移、增殖、侵袭和干细胞样特性^[24]。在此过程中,MAOA 和 MAOB 不仅通过促进癌细胞本身参与 PCa 发生发展过程,且在 CAFs 中通过调控 ROS 生成、信号通路激活及免疫微环境重编程,发挥促癌与抑癌的双重作用。

值得注意的是,MAO 亚型的功能具有显著的组织特异性:在乳腺癌^[25]、PCa^[17]、膀胱癌^[26]等实体瘤中,MAO 通过催化单胺类物质氧化产生过量 ROS,直接诱导 DNA 损伤、线粒体功能障碍及细胞凋亡抵抗,从而加速肿瘤进展^[27];而在部分胃肠道肿瘤^[28]、辅助消化器官^[29]及耳鼻喉肿瘤^[30]中,MAO 亚型低表达可能通过削弱 ROS 介导的细胞凋亡间接促进肿瘤生长^[31]。这种功能差异与肿瘤微环境中 MAO 的调控机制密切相关。以下基于多种小鼠模型系统解析 MAOA 与 MAOB 的分子机制及其临床相关性。

2.1 PCa CAFs 中 MAOA 的双重调控作用

2.1.1 CAFs 中 MAOA 的表达特征

在 PCa 研究中,为深入探究 MAOA 的功能,研究者采用了两种动物模型:一种是将稳定敲低 MAOA 表达的人源 PCa 细胞系 LNCaP、C4-2 以及具有侵袭性的 ARCaPM 细胞,还有经同样处理的基因工程小鼠 PCa 细胞系 MPC3 细胞,皮下植入雄性裸鼠体内,构建前列腺肿瘤异种移植小鼠模型^[32],结果显示敲低 MAOA 可以减少肿瘤细胞增殖,该模型利用人源肿瘤细胞进行移植,能较好地模拟人类 PCa 的生物学特性,有助于快速验证 MAOA 敲低对肿瘤生长和细胞增殖的影响,且实验周期短、操作相对简便,但由于使用免疫缺陷的裸鼠,无法模拟人体完整的免疫微环境,且不能反映肿瘤从正常组织逐步发展为癌症的全过程;另一种则是将 MAOA 条件性敲除小鼠与 *Pten*flox/flox 小鼠交配,并引入前列腺特异性 Cre,构建了前列腺特异性 *Pten*/*Maoa* 敲除小鼠^[33],发现前列腺上皮细胞中 MAOA 的敲除降低了肿瘤大小、侵袭性和干性,该模型能够模拟 PCa 从正常上皮细胞逐步发生、发展的全过程,可在完整

免疫系统背景下研究 MAOA 在 PCa 发生、进展中的关键作用,有助于深入揭示其分子机制,但实验周期长、成本高且操作复杂。两种模型相互补充,从不同角度验证了敲低 MAOA 可以减少肿瘤细胞增殖,明确了 MAOA 在 PCa 中的重要作用。

临床相关性分析方面,通过免疫荧光将人 PCa 组织微阵列芯片的原代 CAFs 进行 MAOA 和 α -平滑肌肌动蛋白(α -smooth muscle actin, α -SMA)共染色,结果显示 PCa 组织内 CAFs 中 MAOA 的表达水平较正常前列腺组织显著升高^[34],且其表达水平在低分化,高 Gleason 评分的 PCa 基质中显著升高,证明 MAOA 与肿瘤恶性程度密切相关^[35]。进一步分析表明,随着 PCa 从激素敏感性 PCa 发展到去势抵抗性前列腺癌(castration-resistant prostate cancer, CRPC),MAOA 在后者基质中表达进一步上调^[36]。基于动物的评估及临床样本的分析证实,MAOA 在基质微环境中可能通过独特机制发挥促癌作用,因而未来有望作为 PCa 的潜在生物标志物。

2.1.2 CAFs 中 MAOA 的作用机制

小鼠移植瘤模型是研究 CAFs 中 MAOA 调控机制的关键工具。ZHAO 等^[34]将 MAOA 低表达小鼠 PCa 细胞系 RM1 与 MAOA 高表达的原代小鼠前列腺基质细胞(mouse prostate stromal cells, M-PrSC)混合,皮下接种 C57BL/6 小鼠,成功建立同种移植肿瘤模型,发现基质 MAOA 的抑制可减少 PCa 细胞增殖并促进凋亡,同时增加肿瘤内 CD8⁺ T 细胞浸润及干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)水平,进而激活 CD8⁺ T 细胞的免疫杀伤功能。进一步研究揭示,CAFs 中的 MAOA 降低线粒体 ROS 水平,从而促进 Wnt 家族成员 5A 分泌,激活 CD8⁺ T 细胞的 Ca²⁺-活化 T 细胞核因子 1(nuclear factor of activated T cells 1, NFATc1)信号通路,增强免疫抑制效应和抗肿瘤活性。

LI 等^[37]则采用不同的方法,将人的 PCa 细胞与基质成纤维细胞按比例混合,注射到重度联合免疫缺陷小鼠(severe combined immunodeficiency mouse, SCID)小鼠肾包膜下,构建了异种移植肿瘤模型。与 ZHAO 等^[34]构建的模型相比,肾包膜移植的方式,能够为肿瘤细胞提供稳定的生长环境,使其更接近体内的生理状态。LI 等^[37]同样观察到 MAOA 缺失的基质细胞可显著

减缓肿瘤生长,降低肿瘤细胞的增殖活性。进一步机制研究发现,基质细胞中的 MAOA 通过扭曲螺旋转录因子 1 (twist family bHLH transcription factor 1, Twist1) 与白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6) 启动子上的顺式作用元件 E-box 结合来增强 IL-6 转录和表达,进而激活旁分泌 IL-6/信号传导及转录激活蛋白 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号转导,从而转录上调邻近 PCa 细胞中的癌症干细胞标志物 CD44,驱动基质细胞重编程为促肿瘤表型,进而支持 PCa 的生长与干细胞特性。两项研究从不同角度证实了靶向基质 MAOA 的抗肿瘤效应。此外, MAOA 在 PCa 基质中通过 ROS 介导的 EMT 促进肿瘤进展与侵袭。在 CAFs 中, MAOA 通过催化单胺类物质氧化产生 ROS,激活缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-inducible factor-1 α , HIF-1 α) 的转录活性,进一步稳定哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 信号,形成正反馈环路,该通路导致上皮细胞钙粘蛋白下调、波形蛋白上调及侵袭能力增强。抑制 MAOA 则可阻断该通路,减少 ROS 生成,逆转 EMT 表型,并抑制 C-X-C 趋化因子受体 4 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)、IL-6 受体等促炎因子表达^[38]。

2.2 PCa CAFs 中 MAOB 的作用

MAOB 在人 PCa 基质中显著高表达。相较于正常前列腺基质,其表达水平在去势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 和高级别 Gleason 评分 (7 ~ 10) 肿瘤中进一步升高,且与肿瘤细胞增殖指数 Ki-67 呈显著正相关。临床数据显示, MAOB 高表达与更差的无复发生存率及无进展生存期显著关联^[39],成为预后不良的独立预测因子。

为探究 MAOB 在肿瘤基质中的体内作用, PU 等^[40]将荧光标记的 C4-2 细胞与对照或 MAOB 敲低的前列腺基质细胞 (prostate stromal cells, PrSC) 成纤维细胞混合制成重组组织移植物,移植到免疫缺陷雄性小鼠肾包膜下,发现 MAOB 敲低会显著减缓小鼠肿瘤生长,植入 8 周后,与对照组移植物相比,含 MAOB-KO 成纤维细胞的 C4-2 移植物体积明显更小。一方面, MAOB 的氧化脱氨作用增强 ROS 生成,激活转化生长因子- β 1

(transforming growth factor- β 1, TGF β 1)/Smad 信号轴,诱导成纤维细胞活化标志物 (如 α -SMA、胶原沉积) 表达,重塑 ECM;另一方面, MAOB 与 Twist1 形成转录复合体,协同 TGF β 1 依赖的 Smad 蛋白,共同激活 C-X-C 基序趋化因子配体 12 (C-X-C motif chemokine ligand 12, CXCL12) 基因转录。通过旁分泌机制,分泌的 CXCL12 与 CXCR4 受体结合,激活下游 Src/JNK 信号通路,促进血管生成、EMT。这些发现揭示了 MAOB 可能是在调控 PCa 基质活化的关键分子,为其作为 PCa 治疗靶点提供了理论依据。

3 MAOA 与 MAOB 在 PCa 中的功能差异性

MAOA 与 MAOB 多肽组成不同,蛋白质差异修饰也不同^[41],虽共享氧化脱氨生成 ROS 的核心机制,但通过调控不同下游通路在 PCa 中发挥促癌/抑癌的双向作用。MAOA 通过催化单胺类物质氧化产生 ROS,进而抑制脯氨酰羟化酶 (prolyl hydroxylase, PHD) 的活性,阻断 HIF-1 α 的脯氨酸羟化和后续的泛素化降解,从而稳定 HIF-1 α 并促进其积累。在常氧条件下, HIF-1 α 通过 PHD 介导的羟化被快速降解,半衰期极短 (约 5 ~ 8 min);而在缺氧或 ROS 存在时, PHD 活性受抑制, HIF-1 α 逃脱降解,半衰期延长 (> 30 min),随后转入核内与 HIF-1 β 结合形成功能性 HIF-1 转录复合物^[42]。该复合物通过激活血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 介导的蛋白激酶 B (protein kinase B, PKB)/叉头框蛋白 O1 (forkhead box O1, FOXO1) 信号通路,促使转录抑制因子 FOXO1 的核输出,最终上调 Twist1 的表达,驱动 EMT 及肿瘤侵袭^[39]。基质中的 MAOB 亦可以通过相同的通路作用与 PCa。此外, MAOB 通过协同 TGF β 1/Smad 信号轴转录激活 CXCL12 分泌,刺激肿瘤细胞 CXCR4/Src/JNK 通路,促进血管生成及免疫抑制微环境重塑。

3.1 MAOA 与 MAOB 在 PCa 中的表达差异性

在表达模式上, MAOA 在 PCa 细胞中显著高表达,且与肿瘤恶性程度 (如 Gleason 评分、CRPC 转化) 呈正相关^[34];而 MAOB 在 CAFs 中富集,尤其

在 CRPC 基质中进一步上调。单细胞测序结果显示 MAOA 在肌成纤维细胞型 CAFs (myofibroblastic cancer-associated fibroblasts, myCAF) 与炎症型 CAFs (inflammatory cancer-associated fibroblasts, iCAF) 中表达无显著性差异,但 MAOB 在 iCAF 中表达较原代肿瘤 myCAF 显著上调,提示其在特定 CAFs 亚群中主导免疫抑制^[40]。这一发现为开发基于 CAFs 亚型分型的精准治疗策略(如 iCAF 靶向 MAOB 抑制联合 myCAF 靶向 MAOA 阻断)提供了理论依据。

实验进一步证实,MAOB 敲低的前列腺基质细胞 (prostate stromal cells, PrSC) 培养基中 CXCL12 分泌减少,而 MAOA 则通过抑制 PrSC 细胞中 CXCL12 表达发挥相反调控作用,这种差异可能源于二者对下游信号通路的特异性调控。

3.2 MAOA 与 MAOB 协同调控 PCa 微环境

MAOA 与 MAOB 虽同为单胺氧化酶家族成员,但并非通过简单的“此消彼长”发挥功能,而是通过生成 ROS 互补与协同共同调控肿瘤微环境。一方面,MAOA 通过 ROS-HIF1 α /mTOR/Twist1 轴驱动肿瘤细胞 EMT 与侵袭^[38],而 MAOB 则通过 TGF β 1/Smad-CXCL12 轴重塑基质免疫抑制微环境^[40]。二者协同在氧化应激、代谢重编程及免疫逃逸中形成“双向调控网络”加速疾病进展。另一方面,它们在单胺代谢中呈现“代偿性分工”:MAOA 缺失时,MAOB 可通过氧化 PEA 等非极性单胺类物质维持 ROS 稳态,部分补偿 MAOA 功能缺失^[13]。当 MAOA 与 MAOB 同时被抑制时单胺代谢失衡,可能导致肿瘤细胞增殖与转移能力双重受限,提示联合靶向可能突破单药疗效瓶颈。基于此,针对 MAOA/MAOB 亚型特异性的联合抑制策略,或将成为破解 PCa 治疗耐药性与转移难题的关键突破口。

综上,MAOA 与 MAOB 通过差异化的 ROS 依赖性通路及靶标调控,在 PCa 微环境中形成功能互补的促癌网络:即 MAOA 通过 Twist1/EMT 轴驱动局部侵袭,MAOB 通过 CXCL12/CXCR4 轴介导系统性转移,二者协同加速疾病进展。这为开发基于 CAFs 亚型分型的精准治疗策略提供了理论依据,与亚型特异性抑制剂的联合应用可能提高 PCa 的治疗效果。

4 MAOI 在 PCa 中的治疗潜能

MAOI 作为抗癌剂的潜力近年来受到广泛关注^[41],尤其在 PCa 治疗中展现出独特优势。这类药物最初用于治疗抑郁症(如苯乙肼)和帕金森病(如司来吉兰(selegiline)),其不可逆抑制特性使其对 MAOA 或 MAOB 具有选择性。PCa 患者通常会经历临床抑郁症,MAOI 对某些恶性肿瘤的治疗可能发挥抗抑郁和抗肿瘤的双重作用^[43]。

4.1 MAOA 抑制剂

WU 等^[44]将 MAOA 敲低的 PrSC 细胞与 PC-3 细胞共接种于肾下包膜,建立异种移植模型,与对照组相比,clorgyline 组肿瘤体积显著缩小^[44]。表明 MAOA 抑制剂能直接抑制 PCa 细胞增殖。此外,有研究表明 clorgyline 对肿瘤的抑制作用依赖于免疫细胞的激活,ZHAO 等^[34]研究者建立了双人源化小鼠模型。他们通过尾静脉注射的方式,将人外周血单核细胞植入 NCG 小鼠体内,从而高度还原了人类免疫系统的生理特征。在此基础上,研究者进一步将低 MAOA 表达的 PC3 细胞与 WPMY-1-NC/sh-MAOA 细胞分别混合并皮下移植到同一只 H-NCG 小鼠的腹部,这种双人源化设计不仅同时引入了人类肿瘤细胞和基质细胞,还保留了人类细胞间的相互作用。实验结果表明,clorgyline 联合程序性细胞死亡蛋白 1 (programmed cell death-1,PD-1) 治疗使肿瘤细胞中 CD8⁺ T 细胞浸润增加 3 倍,干扰素 γ (interferon- γ ,IFN- γ) 分泌量提升 4 倍,达到提升免疫治疗效果,且未观察到明显毒性。

虽然,异种移植模型和双人源化小鼠模型能验证 MAO 对肿瘤细胞的功能和调控机制。但目前明显缺少特异性靶向肿瘤间质的动物模型。有研究人员选择 CD248 作为细胞外基质相关的 CAFs (extracellular matrix-associated cancer-associated fibroblasts,ECM-CAF) 的特征标记物,构建了 *Cd248-CreERT2*; *Rosa26-LSL-tdTomato* 小鼠模型,通过免疫荧光染色验证了 CD248 与胶原纤维标志物 I 型胶原蛋白 α 1 链(collagen type I alpha 1 chain,COL1 α 1)及 α -SMA 的良好共定位,证实 CD248 特异性表达于 ECM-CAF,是靶向

ECM-CAFs 的可靠标记物。在此基础上,进一步构建了 *Cd248-CreERT2; Yap1flox/flox* (CKO) 小鼠模型,利用他莫昔芬诱导在 ECM-CAFs 中实现选择性 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1) 敲除,构建靶向 ECM-CAFs 的选择性 YAP1 缺失模型,结合多种实验手段系统揭示了 YAP1 在调控 CAFs 表型转化及抗肿瘤免疫中的关键作用^[45]。类似地,针对 MAOA 在基质细胞中的促肿瘤作用,研究者同样可以构建特异性靶向基质 MAOA 的动物模型,通过选择成纤维细胞活化蛋白 (fibroblast activation protein, FAP) 或 α -SMA 这两种基质细胞特异性标记物构建 Cre 工具鼠 (如 FAP-CreERT2 或 α -SMA-CreERT2),并与 *Maoaflox/flox* 小鼠杂交,获得条件性敲除 *Maoa* 的小鼠模型 (如 FAP-CreERT2; *Maoaflox/flox*)。利用他莫昔芬诱导 MAOA 在基质细胞中的选择性缺失,结合 PCa 移植瘤模型 (如 RM-1 或 TRAMP-C1 细胞皮下接种或原位移植),通过检测肿瘤生长曲线、免疫细胞浸润、胶原沉积及分子标志物 (如 IL-6、pSTAT3、CD44) 的变化,可系统解析 MAOA 在调控 CAFs 功能及肿瘤微环境中的生物学机制,为靶向基质 MAOA 的抗肿瘤治疗提供直接实验证据。此外,MAOA 抑制剂与化疗药物的协同效应已在 PCa 模型中得到验证,clorgyline 偶联物通过靶向肿瘤基质实现精准递送,在降低全身毒性的同时增强抗肿瘤活性,且对正常组织 (如肝、中枢神经系统) 影响极小^[46]。这种靶向性优势使其在 CRPC 治疗中展现出独特价值。

除了化学药剂,人们也开发了天然 MAOA 抑制剂姜黄素,阻断 MAOA/mTOR/HIF-1 α 轴,逆转 MAOA 过表达介导的肿瘤微环境的改变^[38]。这种抗癌药物来源于植物,很容易获得、有效且价格合理,被用作癌症治疗抗癌剂,在不同的细胞中表现出抗炎、抗病毒、抗肿瘤、抗菌和抗氧化活性。

4.2 MAOB 抑制剂

PU 等^[40]通过将荧光素酶 (luciferase, Luc) 标记的 PC-3 细胞接种到免疫缺陷雄性小鼠的前列腺中,建立了原位异种移植瘤模型,以基质靶向方式逐渐增加 MAOB 抑制剂 selegiline 剂量,发现 selegiline 治疗剂量依赖性地抑制了小鼠前列腺肿

瘤的生长。免疫组化分析显示,selegiline 剂量依赖性的降低 Ki-67、CXCL12 及 p-Src/p-JNK 水平,抑制异种移植瘤生长,但不影响正常肝肾功能。ALSAAD 等^[47]研究发现,selegiline 能以浓度依赖性方式显著降低雄激素依赖性人 PCa 细胞系 PC3 和 LNCaP 的细胞活力。随后在 NSG SCID 小鼠的人源 PC3 PCa 异种移植模型中的体内实验证明其能显著抑制肿瘤生长速度并减少前列腺体积。

近期临床研究探索了 selegiline 联合化疗方案的潜在治疗价值。然而,selegiline 对 MAO 亚型的抑制作用具有相对选择性,低剂量时优先靶向抑制 MAOB 酶活性,且随着剂量增加,其对 MAOA 的抑制作用逐渐显现,但对 MAOB 的选择性仍占主导^[48]。目前临床应用的 MAOI (如 selegiline, clorgyline) 虽对特定亚型具有选择性,但仍存在显著的脱靶效应,严重干扰其在癌症治疗中的安全性。例如,clorgyline 通过不可逆结合 MAOA,阻碍 5-HT、NE 等单胺类物质的代谢,但可能因残留的 MAOA 抑制活性干扰胺类 DA 和酪胺稳态,导致血清素综合征,严重时危及生命^[49];selegiline 虽优先靶向 PEA 代谢,但在高剂量或长期使用,其非选择性结合特性可能抑制 MAOA 活性,间接影响 5-HT 代谢,增加胃肠道出血及心血管事件风险^[50]。此外,现有非选择性 MAOI (如苯乙肼) 因同时抑制两种亚型,更易引发高血压危象 (酪胺蓄积),以及焦虑、失眠等中枢神经副作用,导致临床应用受限。因此,开发亚型特异性抑制剂成为突破这一瓶颈的关键策略。

4.3 MAOI 的临床研究

研究者已开展多项临床试验,探索 MAOI 单药或联合治疗 PCa 的临床价值。其中,一项开放标签单臂 II 期临床试验 (NCT02217709) 评估了苯乙肼单药治疗非转移性复发性 PCa 的疗效,以 PSA 较基线下降 $\geq 50\%$ 的患者比例作为主要终点,结果显示,20 例受试者中分别有 5 例 (25%) 和 2 例 (10%) 达到最大 PSA 下降 $\geq 30\%$ 和 $\geq 50\%$ 。虽然大多数治疗相关毒性较轻,但观察到罕见且可逆的显著心血管毒性^[51]。

在联合治疗方面,早期一项因入组人数不足而终止的 II 期试验 (NCT01253642) 评估了硫酸苯

乙腈联合多西紫杉醇治疗多西紫杉醇一线治疗后进展的 PCa 患者。初步结果显示,在 11 例接受联合治疗的患者中,有 2 例(18.2%)达到了 PSA 较基线降低 $\geq 30\%$ 的主要终点,4 名参与者观察到与治疗相关的不良事件^[52]。此外,最新开展的 II 期临床试验(NCT04586543)正在评估评估 clorgyline 联合多西紫杉醇治疗转移性、去势抵抗性前列腺腺癌的患者中的有效性和安全性^[47]。MAOI 单药或联合传统化疗药物在 PCa 治疗中均显示出一定临床活性。特别是联合治疗方案,通过靶向肿瘤代谢微环境和增强化疗敏感性,可能为 PCa 患者提供新的治疗选择。未来需要更大规模的随机对照研究来进一步验证这些发现。

5 总结与展望

MAO 在 PCa 发生发展中的关键作用在动物模型中得到多维度验证。研究者构建并应用了人源肿瘤细胞异种移植模型(如 LNCaP、C4-2 等细胞皮下接种裸鼠)、前列腺特异性 *Pten/Maoa* 双敲除基因工程小鼠模型、基质与肿瘤共移植的肾包膜或皮下异种移植模型(如 RM1 与 M-PrSC 混合接种)、双人源化免疫重建小鼠模型(NCG 小鼠注射人 PBMCs 后移植 PC3 细胞)、原位异种移植瘤模型(Luc 标记 PC-3 细胞前列腺内接种)以及针对 *Maob* 的重组组织移植模型(如 C4-2 与 *Maob* 敲低 PrSC 混合移植)等多种小鼠模型,并结合 CD248 标记的 ECM-CAFs 特异性模型,从不同层面揭示了 MAO 及其抑制剂在 PCa 中的促肿瘤作用及作为治疗靶点的潜力,尤其是其在调控肿瘤微环境、促进免疫逃逸及基质细胞功能中的作用机制。未来构建靶向特定 CAFs 亚群中 MAO 表达的动物模型,将有助于进一步推动靶向基质 MAO 的抗肿瘤治疗策略的发展。

不同 MAO 亚型在 PCa 中表现出组织差异性,可探索其作为生物标志物在 PCa 中的作用;在不同 CAFs 亚型中也存在表达差异,可利用 iCAFs 特异性表面标志物(如 FAP)设计靶向肽,实现 MAOB 抑制剂局部递送。考虑现阶段药物存在的脱靶效应,可以设计纳米载体靶向到特定的组织^[53],既可以提高治疗效率,也可以减少药物堆积对肝以及神经系统的毒性。单独使用 MAO 抑制剂在临床方面初具疗效,与免疫抑制剂

以及化疗药物联合用药的策略在动物模型中协同抗肿瘤效应也得到验证。

针对 MAO 开展的靶向治疗已经体现出一定的临床应用潜力:如 clorgyline 能够有效地抑制 EMT 进程并且改善免疫逃逸的现象,而 selegiline 通过阻断 CXCL12/CXCR4 之间的相互作用来增强化疗药物的敏感性。已知以上药物存在不良副作用,过度抑制 MAOA 有可能造成 5-HT 代谢紊乱;MAOB 靶向药物存在神经毒性方面的风险,研究人员需要面对 MAO 抑制治疗带来的挑战,进一步研究更好的给药方式,以便在临床研究中实现更高安全性的抗癌效果。

未来针对 MAO 的研究,需要利用多项技术围绕多个维度展开更为深入的探索。结合单细胞测序以及空间转录组技术去解析 MAOA/MAOB 在不同 CAFs 亚群(如 iCAFs、myCAFs)之中所呈现出的表达异质性,明确其与肿瘤分期、转移以及治疗之间的关系。开发亚型特异性的抑制剂或者双靶点药物,利用纳米递送系统精准作用 TME,减少中枢神经系统出现的毒副作用。应基于 MAO 表达情况,建立预后分层模型,筛选出能够从 MAO 抑制剂联合治疗中获益的临床病例。然而,ROS 如何参与 CAFs 与肿瘤细胞、免疫细胞的代谢平衡,以及患者接受激素治疗(例如去势抵抗)可能影响 MAO 活性的分子基础,以上关于 MAO 介导的代谢重编程和免疫微环境之间的互作机制均不完全清楚。未来,通过整合多组学数据以及人工智能技术,构建 MAO 亚型调控网络图谱,可能为 PCa 的个体化精准治疗提供全新的视角。

参 考 文 献(References)

- [1] HAFFNER M C, ZWART W, ROUDIER M P, et al. Genomic and phenotypic heterogeneity in prostate cancer [J]. Nat Rev Urol, 2021, 18(2): 79-92.
- [2] APARICIO A M, SHEN L, TAPIA E L N, et al. Combined tumor suppressor defects characterize clinically defined aggressive variant prostate cancers [J]. Clin Cancer Res, 2016, 22(6): 1520-1530.
- [3] GLAVIANO A, LAU H S, CARTER L M, et al. Harnessing the tumor microenvironment: targeted cancer therapies through modulation of epithelial-mesenchymal transition [J]. J Hematol Oncol, 2025, 18(1): 6.
- [4] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, et al. A

- framework for advancing our understanding of cancer-associated fibroblasts [J]. *Nat Rev Cancer*, 2020, 20(3): 174–186.
- [5] SBLANO S, BOCCARELLI A, MESITI F, et al. A second life for MAO inhibitors? From CNS diseases to anticancer therapy [J]. *Eur J Med Chem*, 2024, 267: 116180.
- [6] CHEN C H, WU B J. Monoamine oxidase A: an emerging therapeutic target in prostate cancer [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1137050.
- [7] HAN H, LI H, MA Y, et al. Monoamine oxidase A (MAOA): a promising target for prostate cancer therapy [J]. *Cancer Lett*, 2023, 563: 216188.
- [8] ALJANABI R, ALSOUS L, SABBAH D A, et al. Monoamine oxidase (MAO) as a potential target for anticancer drug design and development [J]. *Molecules*, 2021, 26(19): 6019.
- [9] YEUNG A W K, GEORGIEVA M G, ATANASOV A G, et al. Monoamine oxidases (MAOs) as privileged molecular targets in neuroscience: research literature analysis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 143.
- [10] GRIMSBY J, CHEN K, WANG L J, et al. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1991, 88(9): 3637–3641.
- [11] KNITTEL J, ITANI N, SCHRECKENBERG R, et al. Monoamine oxidase A contributes to serotonin-but not norepinephrine-dependent damage of rat ventricular myocytes [J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6): 1013.
- [12] SBLANO S, BOCCARELLI A, DERUVO C, et al. The potential of MAO inhibitors as chemotherapeutics in cancer: a literature survey [J]. *Eur J Med Chem*, 2025, 283: 117159.
- [13] SHIH J C. Cloning, after cloning, knock-out mice, and physiological functions of MAO A and B [J]. *Neurotoxicology*, 2004, 25(1/2): 21–30.
- [14] GUGLIELMI P, CARRADORI S, D'AGOSTINO I, et al. An updated patent review on monoamine oxidase (MAO) inhibitors [J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2022, 32(8): 849–883.
- [15] IACOVINO L G, MAGNANI F, BINDA C. The structure of monoamine oxidases: past, present, and future [J]. *J Neural Transm*, 2018, 125(11): 1567–1579.
- [16] MA J, YOSHIMURA M, YAMASHITA E, et al. Structure of rat monoamine oxidase A and its specific recognitions for substrates and inhibitors [J]. *J Mol Biol*, 2004, 338(1): 103–114.
- [17] WANG K, LUO J, YE H S, et al. The MAO inhibitors phenelzine and clorgyline revert enzalutamide resistance in castration resistant prostate cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2689.
- [18] BARDAWEEL S, ALJANABI R, SABBAH D, et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel MAO-A inhibitors targeting lung cancer [J]. *Molecules*, 2022, 27(9): 2887.
- [19] CHEN Y W, WANG L, PANIAN J, et al. Treatment landscape of renal cell carcinoma [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(12): 1889–1916.
- [20] BARDAWEEL S K, AL-SALAMAT H, HAJJO R, et al. Unveiling the intricacies of monoamine oxidase-A (MAO-A) inhibition in colorectal cancer: computational systems biology, expression patterns, and the anticancer therapeutic potential [J]. *ACS Omega*, 2024, 9(33): 35703–35717.
- [21] ISHIBASHI K. Clinical application of MAO-B PET using 18F-THK5351 in neurological disorders [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2024, 24(1): 31–43.
- [22] MARCONI G D, GALLORINI M, CARRADORI S, et al. The up-regulation of oxidative stress as a potential mechanism of novel MAO-B inhibitors for glioblastoma treatment [J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 2005.
- [23] ZHAI X, CHEN X, WAN Z, et al. Identification of the novel therapeutic targets and biomarkers associated of prostate cancer with cancer-associated fibroblasts (CAFs) [J]. *Front Oncol*, 2023, 13: 1136835.
- [24] CHIARUGI P, PAOLI P, CIRRI P. Tumor microenvironment and metabolism in prostate cancer [J]. *Semin Oncol*, 2014, 41(2): 267–280.
- [25] WU Y F, HUANG Y T, WANG H K, et al. Hyperglycemia augments the adipogenic transdifferentiation potential of tenocytes and is alleviated by cyclic mechanical stretch [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 19(1): 90.
- [26] RESTA J, SANTIN Y, ROUMIGUIÉ M, et al. Monoamine oxidase inhibitors prevent glucose-dependent energy production, proliferation and migration of bladder carcinoma cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11747.
- [27] CHATTERJEE R, CHATTERJEE J. ROS and oncogenesis with special reference to EMT and stemness [J]. *Eur J Cell Biol*, 2020, 99(2/3): 151073.
- [28] ODEGAARD S, BØRKJE B, SKAGEN D W, et al. Enzyme activities in human gastric cancer and polyps [J]. *Scand J Gastroenterol*, 1986, 21(10): 1250–1256.
- [29] HUANG L, FRAMPTON G, RAO A, et al. Monoamine oxidase A expression is suppressed in human cholangiocarcinoma via coordinated epigenetic and IL-6-driven events [J]. *Lab Invest*, 2012, 92(10): 1451–1460.
- [30] QI Y, SHAO W, GAO J, et al. Monoamine oxidase B inhibits epithelial-mesenchymal transition and trigger apoptosis via targeting ERK1/2 signaling pathway in head

- and neck squamous cell carcinoma [J]. *Head Neck*, 2024, 46(8): 2031–2041.
- [31] ARFIN S, JHA N K, JHA S K, et al. Oxidative stress in cancer cell metabolism [J]. *Antioxidants*, 2021, 10(5): 642.
- [32] WU J B, SHAO C, LI X, et al. Monoamine oxidase A mediates prostate tumorigenesis and cancer metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2014, 124(7): 2891–2908.
- [33] LIAO C P, LIN T P, LI P C, et al. Loss of MAOA in epithelia inhibits adenocarcinoma development, cell proliferation and cancer stem cells in prostate [J]. *Oncogene*, 2018, 37(38): 5175–5190.
- [34] ZHAO Z, HU Y, LI H, et al. Inhibition of stromal MAOA leading activation of WNT5A enhance prostate cancer immunotherapy by involving the transition of cancer-associated fibroblasts [J]. *J Immunother Cancer*, 2025, 13(3): e010555.
- [35] TRUE L, COLEMAN I, HAWLEY S, et al. A molecular correlate to the Gleason grading system for prostate adenocarcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(29): 10991–10996.
- [36] 陈函沐, 李惠, 赵菊梅, 等. 单胺氧化酶 A(MAOA)在前列腺癌进展中的作用 [J]. *中国实验动物学报*, 2023, 31(12): 1598–1604.
- CHEN H M, LI H, ZHAO J M, et al. Role of monoamine oxidase A in prostate cancer progression [J]. *Acta Lab Anim Sci Sin*, 2023, 31(12): 1598–1604.
- [37] LI J, PU T, YIN L, et al. MAOA-mediated reprogramming of stromal fibroblasts promotes prostate tumorigenesis and cancer stemness [J]. *Oncogene*, 2020, 39(16): 3305–3321.
- [38] DU Y, LONG Q, ZHANG L, et al. Curcumin inhibits cancer-associated fibroblast-driven prostate cancer invasion through MAOA/mTOR/HIF-1 α signaling [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(6): 2064–2072.
- [39] SUN Y, NIU J, HUANG J. Neuroendocrine differentiation in prostate cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2009, 1(2): 148–162.
- [40] PU T, WANG J, WEI J, et al. Stromal-derived MAOB promotes prostate cancer growth and progression [J]. *Sci Adv*, 2024, 10(6): eadi4935.
- [41] HÂNCU I M, GIUCHICI S, FURDUI-LINȚA A V, et al. The highs and lows of monoamine oxidase as molecular target in cancer: an updated review [J]. *Mol Cell Biochem*, 2025, 480(6): 3225–3252.
- [42] BASHEERUDDIN M, QAUSAIN S. Hypoxia-inducible factor 1-alpha (HIF-1 α): an essential regulator in cellular metabolic control [J]. *Cureus*, 2024, 16(7): e63852.
- [43] SONG Y, YANG X, YU B. Repurposing antidepressants for anticancer drug discovery [J]. *Drug Discov Today*, 2022, 27(7): 1924–1935.
- [44] WU J B, YIN L, SHI C, et al. MAOA-dependent activation of shh-IL6-RANKL signaling network promotes prostate cancer metastasis by engaging tumor-stromal cell interactions [J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(3): 368–382.
- [45] SONG H, LU T, HAN D, et al. YAP1 inhibition induces phenotype switching of cancer-associated fibroblasts to tumor suppressive in prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2024, 84(22): 3728–3742.
- [46] IRWIN R W, SHAH U H, SONI S, et al. Theranostic near-infrared monoamine oxidase inhibitor (NMI) protein binding interactions with MAOA and albumin [J]. *Pharm Res*, 2025, 42(2): 307–318.
- [47] ALSAAD I, ABDEL RAHMAN D M A, AL-TAMIMI O, et al. Targeting MAO-B with small-molecule inhibitors: a decade of advances in anticancer research (2012-2024) [J]. *Molecules*, 2024, 30(1): 126.
- [48] MAGYAR K. The pharmacology of selegiline [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2011, 100: 65–84.
- [49] FOONG A L, GRINDROD K A, PATEL T, et al. Demystifying serotonin syndrome (or serotonin toxicity) [J]. *Can Fam Physician*, 2018, 64(10): 720–727.
- [50] GILLMAN P K, VAN DEN EYNDE V, GODET L, et al. Monoamine oxidase inhibitors and clinically relevant drug interactions: a guide for preventing serotonin toxicity and hypertensive reactions [J]. *Psychiatr Ann*, 2023, 53(8): 353–358.
- [51] GROSS M E, AGUS D B, DORFF T B, et al. Phase 2 trial of monoamine oxidase inhibitor phenelzine in biochemical recurrent prostate cancer [J]. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2021, 24(1): 61–68.
- [52] WEI J, WU B J. Targeting monoamine oxidases in cancer: advances and opportunities [J]. *Trends Mol Med*, 2025, 31(5): 479–491.
- [53] JIN P, CHEN Z, ZHANG J, et al. Development of a nano-targeting chimera for the degradation of membrane and cytoplasmic proteins [J]. *Acta Biomater*, 2025, 195: 509–521.