

· 综 述 ·

色胺类物质药理作用及临床研究进展

李楠^{1,2}, 何浩³, 李锋^{1,2}, 魏佳韵^{1,2}, 乔艳玲^{1,2,4}, 王优美^{1,2,4}, 徐鹏^{1,2,4}, 狄斌^{1,2}

(1. 中国药科大学药学院, 江苏 南京 210009; 2. 国家禁毒委员会办公室-中国药科大学禁毒关键技术联合实验室, 北京 100193; 3. 山东省日照市五莲县公安局, 山东 日照 262300; 4. 毒品监测管控与禁毒关键技术公安部重点实验室, 公安部禁毒情报技术中心, 北京 100193)

摘要: 色胺类物质是一类与神经递质 5-羟色胺化学结构相似的新型精神活性物质, 通过与 5-羟色胺受体结合, 产生致幻效应。这类物质是致幻剂中的一大类, 其致幻效应强烈, 作用时间长, 严重威胁吸食者健康和公共安全。近年来, 色胺类物质在多个国家出现滥用, 但目前仅有小部分在国际上受到管控。一些色胺类物质对生理、认知、情感和脑功能相关疾病有治疗作用, 故其在治疗物质使用障碍、抑郁症、焦虑症和强迫症等方面被认为具有较大潜力。本文对色胺类物质在全球滥用情况和管控状况及其药理作用和临床研究进展进行综述, 以为色胺类物质的研究提供参考。

关键词: 色胺类物质; 药物滥用; 药理作用; 临床研究

中图分类号: R922, R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2022)05-0378-07

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2022.05.008

色胺类物质(tryptamines)是一类以色胺为母核的化学物质, 具有与神经递质 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)相似的化学结构和药理作用, 通过与 5-HT 受体结合产生致幻效应, 其致幻效应强烈, 作用时间长, 严重威胁吸食者健康和公共安全。对色胺类物质吲哚核上不同位置的化学修饰造成了该类物质之间理化性质和药效的差异, 主要的 5 个化学修饰位点见图 1。

色胺类物质包括天然色胺类物质和合成色胺类物质, 目前确认的该类物质已累计达到 53 种^[1]。早在 1972 年, 色胺类物质就被发现存在于植物的根茎中, 因具有致兴奋作用, 在南美洲地区一些土著居民的宗教仪式上被使用^[2]。近年来, 全球范围内出现一些合成色胺类物质, 并渐渐取代传统致幻剂被滥用, 在美国和加拿大等国尤为严重, 随着相关案例报道逐渐增多, 色胺类物质滥用也引起了世界各国的关注。作为新型精神活性物质中的一大类, 色胺类物质更新速度快且相关研究匮乏, 使得针对该类物质的管控尤为困难。本文综述色胺类物质的滥用情况和管控状况及药理作用和临床研究进展, 以为后续相关研究提供参考。

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC0807402)

通讯作者: 徐鹏, E-mail: pengxu750@163.com; 狄斌, E-mail: dibin@cpu.edu.cn

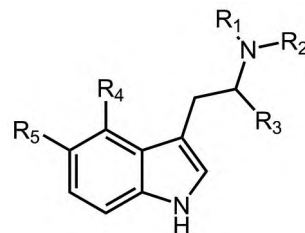


图 1 色胺类物质的化学结构。R: 不同取代基(氢原子、甲基、乙基和甲氧基等)。

1 滥用情况

人类使用天然色胺类物质已有上千年的历史, 赛洛斯(psilocin)和赛洛西宾(psilocybin)是最为常见的天然色胺类物质, 存在于墨西哥裸盖菇中, 因而这类蘑菇也被称为“致幻蘑菇”, 印度、墨西哥、澳大利亚及一些南美洲国家的土著居民在祭祀等宗教仪式上经常食用这类蘑菇^[3]。这类蘑菇在我国云南等地也有分布, 但滥用较少, 仅 2016 年出现 1 例食用“致幻蘑菇”致精神障碍的报道^[4]。N,N-二甲色胺(N,N-dimethyltryptamine, DMT)是一种存在于致幻饮料“死藤水”(ayahuasca)中的天然色胺类物质, 在南美洲亚马逊地区的一些部落中被广泛滥用。另一种天然色胺类物质 5-甲氧-DMT(5-methoxy-DMT, 5-MeO-DMT)则来源于科罗拉多河蟾蜍的皮肤分泌物和毒液中^[5]。根据 2020 年全球药物使用调查(Global Drug Survey)发布的致幻药

物使用调查报告,色胺类物质滥用以“致幻蘑菇”和 DMT 最为严重,在使用致幻剂的人群中分别占 16.1% 和 4.8%,与 2019 年(14.8% 和 4.2%)相比均有所增多^[6]。2019 年,欧洲 19 个国家报告缴获“致幻蘑菇”案例 950 起,16 个国家报告缴获 DMT 案例 300 起,但由于检测手段的局限性,这 2 种物质的真实滥用情况可能被低估^[1]。

20 世纪 60 年代,吸食麦角酸二乙酰胺(lysergic acid diethylamide, LSD)者逐渐增多,合成色胺类物质因具有与 LSD 相似的致幻作用通常以片剂或粉末的形态出售,也可被制成油剂在同性恋群体中使用。5-甲氧-N,N-二异丙色胺(5-methoxy-N,N-diisopropyl tryptamine, 5-MeO-DiPT)是一种常见的合成色胺类物质,俗称“狐狸”或“火狐狸”。2001 年,美国首次报道了 5-MeO-DiPT 滥用问题^[7],而后在日本等国也出现滥用情况^[8],近几年国内男同性恋群体中流行的“犀牛液”的主要成分也是 5-MeO-DiPT^[9]。与 LSD 化学结构相似的其他色胺类物质,如 N,N-二烯丙色胺(N,N-diallyltryptamine, DALT)、5-甲氧-N,N-二烯丙色胺(5-MeO-DALT)和 5-甲氧-N-甲-N-异丙色胺(5-methoxy-N-methyl-N-isopropyltryptamine, 5-MeO-MiPT)等也陆续被合成并滥用^[10]。

根据联合国毒品和犯罪问题办公室发布的《2021 年世界毒品报告》,在 2015–2019 年间发现的新型精神活性物质中,合成大麻素类数量最多,其次是合成卡西酮类、苯乙胺类和色胺类^[11]。值得注意的是,虽然 2019 年市场上新出现的合成大麻素类物质数量有所减少,但色胺类物质数量却有所增多。

2 药理作用

色胺类物质具有与 5-HT 相似的化学结构,可激活 5-HT 受体产生致幻效应、致幻剂持续性感觉障碍等精神效应,致幻效应是色胺类物质最为明显的精神效应。目前普遍认为,色胺类物质产生致幻作用的机制与其与 5-HT_{2A}受体的结合有关,不同色胺类物质与 5-HT_{2A}受体亲和力不同。相关研究发现,色胺类物质的致幻效应可被 5-HT_{2A}受体特异性拮抗剂 M100907 所阻断,这也证实了 5-HT_{2A}受体是色胺类物质致幻作用的靶点^[12]。5-HT_{2A}受体在中枢神经系统分布广泛,主要分布在大脑皮质区域,在海马、丘脑核、下丘脑的乳突体和中脑的不同核团中也有分布^[4]。此外,5-HT_{2A}受体属于 G 蛋白偶联受体,偶联的 G 蛋白主要有 G_{q/11}蛋白和 G_{i/o}蛋

白。相关研究发现,色胺类物质可特异性激活 G_{i/o}蛋白介导的信号通路,引起细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular regulated kinase 1/2, ERK1/2) 的磷酸化,此通路可能是介导致幻剂效应的主要通路^[4,13]。目前普遍认为色胺类物质成瘾性较弱,但可导致吸食者急性中毒和死亡。

2.1 药动学

赛洛西宾能迅速被人体吸收,大部分被肝中的磷酸酶去磷酸化产生具有精神活性的代谢产物赛洛斯,后者能透过血脑屏障,到达相应的脑区并产生精神活性作用^[3]。赛洛斯主要通过小肠和肝中的尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶代谢为赛洛斯-O-葡萄糖醛酸结合物;也有一部分通过其他 II 相酶代谢为 4-羟吲哚-3-乙酸或 4-羟吲哚-3-乙醇,但参与其中的具体代谢酶目前尚不清楚;赛洛斯的代谢产物均经肾排出体外^[3]。有研究发现,口服赛洛西宾在健康成年人中的消除半衰期约为(3.0±1.1) h,不同给药方式和个体差异会影响赛洛西宾的半衰期。

与赛洛西宾不同,DMT、二乙色胺(diethyltryptamine, DET)和 5-MeO-DMT 等主要在单胺氧化酶(monoamine oxidase, MAO)的作用下,通过氧化脱氨作用代谢为相应的吲哚乙酸衍生物,因此常常与 MAO 抑制剂同时使用以增强其药效^[15]。如南美洲亚马逊地区的一些部落用于宗教仪式的“死藤水”中,除了含有主要成分 DMT 外,还添加了一种名为 β-咔啉的生物碱(即一种 MAO 抑制剂),共同服用后产生的精神效应可持续 4 h^[16]。此外,研究还发现,DMT 在以吸烟的方式使用或与 MAO 抑制剂同时口服的情况下,则通过细胞色素 P450 酶代谢^[17]。

5-MeO-DiPT 和 5-MeO-MiPT 等由于含有相似的化学结构,代谢途径也类似,大部分均通过细胞色素 P450 酶代谢,代谢产物随尿液排出^[18]。一些合成色胺类物质起效快,作用时间长,如 5-MeO-DALT 口服 15 min 后即可起效,5-甲氧-α-甲色胺(5-methoxy-α-methyltryptamine, 5-MeO-AMT)口服剂量为 2.5~4.5 mg 时作用时间长达 12~18 h^[10]。

2.2 药效学

2.2.1 致幻效应

致幻效应是色胺类物质最突出的精神效应,是一种视觉、听觉和触觉等感觉上的主观效应,如服用“死藤水”后会产生一种“灵魂出窍”的感觉^[19]。根据一位 α-甲色胺(α-methyltryptamine, AMT)使用者的记录,食用 AMT 后感受到“脑部和身体开始加速向前运动”,几小时后转变为视觉上的致幻效应^[10]。相关研究显示,在色胺类物质主要的 5 个

化学修饰位点(图 1)中,3 位甲基化、4 位羟基化和 5 位甲氧基化均能增强与 5-HT_{2A} 的亲合力,增强致幻效应;1 和 2 位上的取代可改变色胺类物质与苯乙胺类致幻剂的受体相互作用谱^[20]。此外,随着 3 位甲基的引入,亲脂性增强,更易透过血脑屏障,也是其致幻效应增强的原因之一^[20]。经典致幻剂如 LSD 和 2,5-二甲氧-4-碘苯丙胺与 5-HT_{2A} 受体具有高亲和力,能激动 5-HT_{2A} 受体。放射性配体结合实验证实,赛洛西宾、DMT、5-MeO-DiPT 和 5-MeO-MiPT 等色胺类物质与 5-HT_{2A} 受体均有不同程度的亲和力^[21]。

2.2.2 致幻剂持续性感觉障碍

致幻剂持续性感觉障碍(hallucinogen-persistent perception disorder, HPPD)是目前公认的致幻剂不良作用,是一种以长期或反复出现的感知障碍为症状的综合征,主要表现为视觉障碍,被称为“闪回”现象,如几何假性幻觉、光晕、颜色和(或)灯光闪烁、运动知觉障碍、残影及弱视等,且可能伴随焦虑、抑郁样行为^[22]。HPPD 发病率较低,目前发病机制尚不清楚,尚无有效的治疗手段。一项针对 LSD、赛洛西宾和 DMT 等致幻剂使用者的网络问卷调查了他们使用致幻剂后的视觉变化,其中 22% 使用者表示,使用致幻剂后出现短暂的“闪回”现象,10% 使用者产生长期视觉障碍^[23]。

2.2.3 成瘾性

目前关于色胺类物质成瘾性的研究较少,但普遍认为其成瘾性较弱。条件性位置偏爱(conditioned place preference, CPP)实验和自身给药实验是评估物质成瘾性的经典实验。Abiero 等^[24]采用 CPP 实验和自身给药实验评估 5-MeO-AMT 的成瘾性,发现小鼠第 1 天 ip 给予 5-MeO-AMT 3 mg·kg⁻¹,第 2 天 ip 给予生理盐水,以此顺序交替给药并连续训练 8 d 后,小鼠不能产生 CPP 行为;大鼠连续 7 d 每天 ip 给予 5-MeO-AMT 0.3 mg·kg⁻¹ 后,未产生自身给药行为。Abiero 等^[25]采用相似的方法评估了吡咯烷基色胺、哌啶基色胺、N,N-二丁色胺和 2-甲色胺 4 种色胺类物质的成瘾性,发现这 4 种物质在 ip 给予 3 mg·kg⁻¹ 时均不能诱导小鼠产生 CPP 行为,ip 给予 0.3 mg·kg⁻¹ 时亦均不能诱导大鼠产生自身给药行为。

2.2.4 毒性和致死性

大量案例报道了服用色胺类物质后发生急性中毒的情况,吸食者使用色胺类物质后除了产生致幻效应,通常还伴随着欣快感增加,并且产生焦躁易怒、高热、心动过速和恶心等症状。毒性与剂量相

关,如一次性口服 AMT 5~10 mg 即产生明显的精神效应,20~30 mg 产生的致幻效应可持续 24 h,60~80 mg 产生更加强烈的精神效应,>150 mg 可能有致死风险^[5]。文献报道,人服用 5-MeO-DiPT 会导致横纹肌溶解症^[26];此外, Fuse-Nagase 等^[27]还报道了 1 例 5-MeO-DiPT 致妄想症。相关动物实验还显示,色胺类物质可对认知和记忆功能造成损害^[28]。

色胺类物质致死案例鲜有报道。2003 年,美国迈阿密市报道了美国第 1 例与 AMT 有关的死亡案例,死者血药浓度为 2.0 mg·L⁻¹^[29]。2006 年,日本报道了 1 例男同性恋使用 5-MeO-DiPT 中毒致死的案例,尸检结果显示,死因是 5-MeO-DiPT 过量所致的急性心力衰竭^[30]。

3 临床研究

尽管多数色胺类物质被多国列为管控药品,但由于其毒性较低、不易成瘾,且一些色胺类物质对生理、认知、情感和脑功能都有积极作用,故被认为在治疗物质使用障碍、抑郁症、焦虑症和强迫症等疾病方面具有较大潜力^[31]。

3.1 物质使用障碍

物质使用障碍(substance use disorders, SUD)是指使用精神活性物质导致的精神障碍,包括急性中毒、成瘾和戒断综合征等。酒精、烟草、麻醉药品和毒品的滥用均可导致 SUD。目前,一些小规模开放性试验已经证实,赛洛西宾在 SUD 治疗方面取得了显著疗效。Nielson 等^[32]研究发现,赛洛西宾口服剂量为 0.3 和 0.4 mg·kg⁻¹ 时,对治疗酒精依赖有显著疗效,且无明显的治疗相关不良事件。Johnson 等^[33]研究发现,在 15 周的手动认知行为疗法中,赛洛西宾(0.29 和 0.43 mg·kg⁻¹)作为戒烟的辅助措施,在 6 个月的随访中,15 例参与者中有 12 例(80%)在生物学上被确认为戒烟成功。

3.2 抑郁症和焦虑症

抑郁症主要表现为持久的心境低落、自我封闭、内疚感和自杀倾向等,焦虑症是以社会心理困扰为主神经症,抑郁症常常与焦虑症相伴,是常见的 2 种精神疾病^[34]。常规药物和社会心理干预可用于治疗这些疾病,但效果有限。例如,AMT 最早就是作为一种抗抑郁药开发的,曾以“Indopan”的商品名在俄罗斯销售,后因其不良反应被停用^[5]。对传统疗法无效的患者,“死藤水”或赛洛西宾等致幻剂辅助疗法可能成为有希望的替代方法。Palhano-Fontes 等^[35]研究发现,单剂量“死藤水”

(1 mL·kg⁻¹)对难治性抑郁症具有显著的治疗作用。Carhart-Harris 等^[36]研究了赛洛西宾在耐药性抑郁症患者中的疗效和安全性。12 例患者(男女各 6 例)接受 2 剂赛洛西宾(初始 10 mg, 后续 25 mg), 中间均提供了心理治疗。在 3 个月的随访中, 抑郁症状快速自评量表和斯奈思-汉密尔顿快感量表评分显示, 7 例(约 58%)达到缓解标准, 并且未发生严重或意外的不良反应。2018 年, Carhart-Harris 等^[37]在另一项研究中也证实, 赛洛西宾抗抑郁和抗焦虑作用显著。

3.3 强迫症

强迫症属于精神类疾病范畴, 主要特征是反复出现思维上和行为上的强迫, 病因尚不明确, 多与心理、家族遗传和神经内分泌特征等因素相关。目前, 选择性 5-HT 再摄取抑制剂是治疗强迫症的一线药物, 但其治疗缓解率仅为 40%~60%^[38], 因此, 迫切需要更有效的新治疗方案。Moreno 等^[39]使用随机双盲临床试验研究了赛洛西宾对强迫症患者的疗效、安全性和耐受性, 9 例强迫症患者接受了口服赛洛西宾 100~300 μg·kg⁻¹ 的治疗, 记录给药后 0, 1, 4, 8 和 24 h 生物学体征, 并进行耶鲁-布朗强迫症状量表和疼痛视觉模拟评分。结果显示, 所有受试者的强迫症症状均有不同程度地降低, 未观察到明显的不良反应, 且剂量之间无差异性。

4 管控状况

部分色胺类物质已受到联合国 1971 年《精神药物公约》的管控, 如 DMT, DET 和 AMT, 其他色胺类物质在不同国家和地区的管控情况不同。赛洛西宾和赛洛斯在美国、英国、加拿大、日本和澳大利亚等国家受到了严格管控。然而值得注意的是, 美国虽于 1970 年就已将赛洛西宾和赛洛斯列为第一类物质进行管控, 但除加利福尼亚州外, 其他州持有“致幻蘑菇”的孢子仍然合法, 这无疑为其在美国的管控增加了阻碍^[40]。

在美国, 5-MeO-DiPT 和 5-MeO-DMT 分别于 2004 年和 2010 年被正式列为第一类药物受到管控^[41-42]。在澳大利亚, 5-MeO-DMT 和 5-MeO-AMT 被列为《毒药标准》附表 9 中的物质, 禁止制造、持有、销售和使用^[43]。在瑞典, 5-MeO-DMT, 5-MeO-AMT 和 5-MeO-DiPT 于 2004 年被列为“危险品”而禁止运输^[44]。5-MeO-DALT 在美国未被列为管控物质, 但在英国已于 1971 年被列为《药物滥用法案》管控物质, 在保加利亚、芬兰和罗马尼亚等国也

受到了管控^[45]。

我国于 2015 年 9 月 24 日发布《非药用类麻醉药品和精神药品列管办法》, 自 2015 年 10 月 1 日起将 AMT, 5-MeO-DiPT, 5-MeO-DALT, 5-MeO-DMT 和 5-MeO-MiPT 正式列为管控物质, 于 2021 年 7 月 1 日起将 5-MeO-AMT 正式列入《非药用类麻醉药品和精神药品》增补目录^[46-47]。

多数国家虽已立法对部分色胺类物质进行管控, 但整体而言, 色胺类物质在全球范围内的管控力度仍有待加强, 尤其是近年来新出现的合成色胺类物质, 其原因可能与色胺类物质毒性较低、成瘾性低, 且针对其毒性和成瘾性的研究匮乏有关。

5 结语

色胺类物质是一类能产生致幻效应的新精神活性物质, 其滥用人数量在全球范围内逐渐增加, 目前仅小部分色胺类物质在一些国家和地区受到管控。虽然已有临床试验证明, 色胺类物质在治疗物质使用障碍、抑郁症、焦虑症和强迫症等疾病方面具有治疗潜力, 但其安全性仍有待更深层次的研究。此外, 有关色胺类物质的成瘾性和毒性研究数据有限, 尤其是对近年来出现的新型色胺类物质的研究非常匮乏, 因此, 亟需加快对色胺类物质的相关研究, 为其管控和临床应用提供更多参考依据。

参考文献:

- [1] EMCDDA. European Drug Report: Trends and Developments [EB/OL]. (2021-06-09) [2021-07-05]. <https://www.emcdda.europa.eu/system/files/publications/13838/TDAT21001ENN.pdf>.
- [2] Rivier L, Lindgren JE. "Ayahuasca", the South American hallucinogenic drink: an ethnobotanical and chemical investigation [J]. *Econom Botany*, 1972, 26(2): 101-129.
- [3] Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. Dark classics in chemical neuroscience: psilocybin [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2018, 9(10): 2438-2447.
- [4] 孙毅, 苏瑞斌. 致幻剂的药理作用及其机制研究进展 [J]. *中国药理学与毒理学杂志 (Chinese Journal of Pharmacology and Toxicology)*, 2021, 35(4): 241-250.
- [5] Malaca S, Lo Faro AF, Tamborra A, et al. Toxicology and analysis of psychoactive tryptamines [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(23): 9279 (2020-11-13) [2021-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33291798/>. DOI: 10.3390/ijms21239279.

- [6] Global Drug Survey. The GDS 2020 Psychedelics Report [EB/OL]. (2020) [2021-07-05]. <https://www.globaldrugsurvey.com/wp-content/uploads/2021/03/GDS2020-Psychedelics-report.pdf>.
- [7] Palamar JJ, Le A. Trends in DMT and other tryptamine use among young adults in the United States [J]. *Am J Addict*, 2018, 27(7): 578-585.
- [8] Hayashi K, Wakabayashi C, Ikushima Y, *et al.* High prevalence of quasi-legal psychoactive substance use among male patients in HIV care in Japan: a cross-sectional study [J/OL]. *Subst Abuse Treat Prev Policy*, 2017, 12(1): 11 (2017-02-23) [2021-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28231843/>. DOI: 10.1186/s13011-017-0097-2.
- [9] 中国国家禁毒委员会办公室. 2020 年中国毒情形势报告 [EB/OL]. (2021-07-16) [2021-07-05]. http://www.nncc626.com/2021-07/16/c_1211244064.htm.
- [10] Tittarelli R, Mannocchi G, Pantano F, *et al.* Recreational use, analysis and toxicity of tryptamines [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2015, 13(1): 26-46.
- [11] UNODC. World Drug Report 2021 [EB/OL]. (2021-06-24) [2021-07-05]. https://www.unodc.org/res/wdr2021/field/WDR21_Booklet_2.pdf.
- [12] Fantegrossi WE, Harrington AW, Kiessel CL, *et al.* Hallucinogen-like actions of 5-methoxy-*N*, *N*-diisopropyltryptamine in mice and rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 83(1): 122-129.
- [13] González-Maeso J, Weisstaub NV, Zhou M, *et al.* Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways to affect behavior [J]. *Neuron*, 2007, 53(3): 439-452.
- [14] Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, *et al.* Pharmacokinetics of escalating doses of oral psilocybin in healthy adults [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2017, 56(12): 1543-1554.
- [15] Mckenna D, Riba J. New world tryptamine hallucinogens and the neuroscience of ayahuasca [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2018, 36: 283-311.
- [16] Hamill J, Hallak J, Dursun SM, *et al.* Ayahuasca: psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness [J]. *Curr Neuropsychopharmacol*, 2019, 17(2): 108-128.
- [17] Riba J, McIlhenny EH, Bouso JC, *et al.* Metabolism and urinary disposition of *N*, *N*-dimethyltryptamine after oral and smoked administration: a comparative study [J]. *Drug Test Anal*, 2015, 7(5): 401-406.
- [18] Narimatsu S, Yonemoto R, Masuda K, *et al.* Oxidation of 5-methoxy-*N*, *N*-diisopropyltryptamine in rat liver microsomes and recombinant cytochrome P450 enzymes [J]. *Biochem Pharmacol*, 2008, 75(3): 752-760.
- [19] Griffiths RR, Hurwitz ES, Davis AK, *et al.* Survey of subjective "God encounter experiences": comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT [J/OL]. *PLoS One*, 2019, 14(4): e0214377 (2019-04-23) [2021-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31013281/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0214377.
- [20] Araújo AM, Carvalho F, Bastos Mde L, *et al.* The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review [J]. *Arch Toxicol*, 2015, 89(8): 1151-1173.
- [21] Rickli A, Moning OD, Hoener MC, *et al.* Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2016, 26(8): 1327-1337.
- [22] Orsolini L, Papanti GD, De Berardis D, *et al.* The "Endless Trip" among the NPS users: psychopathology and psychopharmacology in the hallucinogen-persisting perception disorder: a systematic review [J/OL]. *Front Psychiatry*, 2017, 8: 240 (2017-11-20) [2021-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2920-9235/>. DOI:10.3389/fpsyt.2017.00240.
- [23] Carhart-Harris RL, Nutt DJ. User perceptions of the benefits and harms of hallucinogenic drug use: a web-based questionnaire study [J]. *J Subst Use*, 2010, 15(4): 283-300.
- [24] Abiero A, Botanas CJ, Sayson LV, *et al.* 5-Methoxy-alpha-methyltryptamine (5-MeO-AMT), a tryptamine derivative, induces head-twitch responses in mice through the activation of serotonin receptor 2a in the prefrontal cortex [J]. *Behav Brain Res*, 2019, 359: 828-835.
- [25] Abiero A, Ryu IS, Botanas CJ, *et al.* Four novel synthetic tryptamine analogs induce head-twitch responses and increase 5-HT_{2A} in the prefrontal cortex in mice [J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2019, 28(1): 83-91.
- [26] Alatrash G, Majhail NS, Pile JC. Rhabdomyolysis after ingestion of "foxy", a hallucinogenic tryptamine derivative [J]. *Mayo Clin Proc*, 2006, 81(4): 550-551.
- [27] Fuse-Nagase Y, Nishikawa T. Prolonged delusional state triggered by repeated ingestion of aromatic liquid in a past 5-methoxy-*N*, *N*-diisopropyltryptamine abuser [J/OL]. *Addict Sci Clin Pract*, 2013, 8(1): 9 (2013-04-11) [2021-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23577618/>. DOI:10.1186/1940-0640-8-9.
- [28] Noworyta-Sokołowska K, Górka AM, Gołmbiowska K. The effect of repeated-intermittent exposure to 5-methoxy-*N*, *N*-diisopropyltryptamine (5-MeO-DIPT) during adolescence on learning and memory in adult rats

- [J]. *Pharmacol Rep*, 2018, 70(5): 890-895.
- [29] Boland DM, Andollo W, Hime GW, *et al.* Fatality due to acute alpha-methyltryptamine intoxication [J]. *J Anal Toxicol*, 2005, 29(5): 394-397.
- [30] Tanaka E, Kamata T, Katagi M, *et al.* A fatal poisoning with 5-methoxy-*N*, *N*-diisopropyltryptamine, Foxy [J]. *Forensic Sci Int*, 2006, 163(1-2): 152-154.
- [31] Lowe H, Toyang N, Steele B, *et al.* The therapeutic potential of psilocybin [J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(10): 2948 (2021-05-15) [2021-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34063505/>. DOI: 10.3390/molecules26102948.
- [32] Nielson EM, May DG, Forcehimes AA, *et al.* The psychedelic debriefing in alcohol dependence treatment: illustrating key change phenomena through qualitative content analysis of clinical sessions [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 132 (2018-02-21) [2021-07-05]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515449/>. DOI:10.3389/fphar.2018.00132.
- [33] Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, *et al.* Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction [J]. *J Psychopharmacol*, 2014, 28(11): 983-992.
- [34] Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, *et al.* Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States [J]. *Int J Methods Psychiatr Res*, 2012, 21(3): 169-184.
- [35] Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, *et al.* Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial [J]. *Psychol Med*, 2019, 49(4): 655-663.
- [36] Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(7): 619-627.
- [37] Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2018, 235(2): 399-408.
- [38] Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment [J]. *JAMA*, 2017, 317(13): 1358-1367.
- [39] Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, *et al.* Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(11): 1735-1740.
- [40] Halpern JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States [J]. *Pharmacol Ther*, 2004, 102(2): 131-138.
- [41] Drug Enforcement Administration (DEA), Department of Justice. Schedules of controlled substances: placement of alpha-methyltryptamine and 5-methoxy-*N*, *N*-diisopropyltryptamine into schedule I of the controlled substances act [EB/OL]. (2004-09-29) [2021-07-05]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2004-09-29/pdf/04-21755.pdf>.
- [42] Drug Enforcement Administration (DEA), Department of Justice. Schedules of controlled substances: placement of 5-methoxy-*N*, *N*-dimethyltryptamine into schedule I of the controlled substances act [EB/OL]. (2010-11-20) [2021-07-05]. <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2010-12-20/pdf/2010-31854.pdf>.
- [43] Australian Government Department of Health. Standard for the uniform scheduling of medicines and poisons [EB/OL]. (2021-05-26) [2021-07-05]. https://www.legislation.gov.au/Details/F2021L00650/Html/Text#_Toc72922501.
- [44] Swedish National Health Institute. Förordning om ändring i förordningen (1999:58) om förbud mot vissa hälsofarliga varor [EB/OL]. (2004-09-07) [2021-07-05]. <https://www.notisum.se/rnp/sls/sfs/20040696.pdf>.
- [45] Corkery JM, Durkin E, Elliott S, *et al.* The recreational tryptamine 5-MeO-DALT (*N*, *N*-diallyl-5-methoxytryptamine): a brief review [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2012, 39(2): 259-262.
- [46] 公安部, 国家卫生健康委员会, 国家药品监督管理局. 关于将合成大麻素类物质和氟胺酮等 18 种物质列入《非药用类麻醉药品和精神药品管制品种增补目录》的公告 [EB/OL]. (2021-05-12) [2021-07-05]. <https://www.mps.gov.cn/n6557558/c7881251/content.html>.
- [47] 公安部, 国家食品药品监督管理总局, 国家卫生和计划生育委员会, 国家禁毒委员会办公室. 关于印发《非药用类麻醉药品和精神药品列管办法》的通知 [EB/OL]. (2015-09-29) [2021-07-05]. <https://www.mps.gov.cn/n6557558/c5102861/content.html>.

Pharmacological and clinical research progress on tryptamines

LI Nan^{1,2}, HE Hao³, LI Feng^{1,2}, WEI Jia-yun^{1,2}, QIAO Yan-ling^{1,2,4}, WANG You-mei^{1,2,4}, XU Peng^{1,2,4}, DI Bin^{1,2}

(1. China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China; 2. Office of China National Narcotics Control Commission -China Pharmaceutical University Joint Laboratory on Key Technologies of Narcotics Control, Beijing 100193, China; 3. Public Security Bureau of Wulian County, Rizhao City, Shandong Province, Rizhao 262300, China; 4. Key Laboratory of Drug Monitoring and Control, Drug Intelligence and Forensic Center, Ministry of Public Security, Beijing 100193, China)

Abstract: Tryptamines are a class of new psychoactive substances with a chemical structure similar to that of the neurotransmitter serotonin. They produce hallucinogenic effects by binding to serotonin receptors. This type of substance is a large class of hallucinogens and has a strong hallucinogenic effect and a long action time, which poses a serious threat to the health of smokers and public safety. In recent years, tryptamine substances have been abused in many countries, but only a small part of tryptamine substances is currently under international control. Some tryptamines have therapeutic effects on physiology, cognition, emotion and brain function, so they are considered to have great potential in the treatment of substance use disorders, depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder and other diseases. In this paper, the current global abuse, control measures, pharmacological effects and clinical researches of tryptamines are reviewed in order to provide reference for future research on tryptamines.

Key words: tryptamines; drug abuse; pharmacological effects; clinical researches

Foundation item: National Key Research and Development Program of China (2018YFC0807402)

Corresponding author: XU Peng, E-mail: pengxu750@163.com; DI Bin, E-mail: dibin@cpu.edu.cn

(收稿日期: 2021-07-07 接受日期: 2021-10-18)

(本文编辑: 赵楠)