

## · 综 述 ·

## 5-羟色胺能致幻剂: 抑郁症治疗的新策略

赵香婷<sup>1</sup>, 杜英杰<sup>2</sup>, 刘 爽<sup>1</sup>

(1. 黑龙江省佳木斯大学基础医学院, 黑龙江 佳木斯 154000; 2. 首都医科大学附属北京同仁医院麻醉科, 北京 100730)

**摘要:** 抑郁症已成为全球性的严重公共卫生问题, 目前临床一线抗抑郁药物大多是基于经典“单胺假说”研发的, 普遍存在起效延迟、有效率不高、损伤认知等缺陷。近年来, 一些临床研究发现, 5-羟色胺(5-HT)能致幻剂具有改善抑郁和创伤后应激障碍等精神类疾病的潜能。本文重点围绕 5-HT 能致幻剂对神经可塑性、炎症反应和神经递质水平的调节作用, 综述了其抗抑郁的可能机制, 为重度抑郁症的治疗提供新的选择。

**关键词:** 5-羟色胺能致幻剂; 重度抑郁症; 神经可塑性; 免疫调节; 神经递质

中图分类号: R971, R964

文献标志码: A

文章编号: 1000-3002-(2021)04-0282-06

DOI: 10.3867/j.issn.1000-3002.2021.04.006

抑郁症已经成为 21 世纪的重大疾病, 因其具有高发病、高自杀、高复发、高致残率和低识别、低就诊、低治疗率等特点已经成为全球性严重的公共卫生问题和突出的社会问题。目前, 抑郁症已成为我国疾病总负担排名第二的疾病, 世界卫生组织预计, 到 2030 年抑郁症将成为疾病总负担排名首位的疾病<sup>[1]</sup>。现有的临床抗抑郁药物以“单胺策略”药物为主, 尽管能够有效治疗抑郁症, 但大多存在起效延迟(2~6 周)、有效率不高(50%~70%)、缺乏认知改善甚至损害认知、导致性功能障碍和自杀倾向等较严重缺陷, 因此研发新型快速、高效低毒的抗抑郁药物具有重要的研究意义。

近年来致幻剂在治疗抑郁、焦虑、创伤后应激障碍和情绪障碍等方面的研究已经取得了令人鼓舞的结果, 尤其对不同类型的抑郁症均有良好的治疗潜能, 如难治性抑郁症、焦虑伴随抑郁症、单向抑郁症、重度抑郁症、疾病引起的焦虑和抑郁以及进食障碍者的抑郁情绪等, 提示致幻剂未来有可能在抑郁症治疗中占有一席之地。本文重点对经典致幻剂——5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)能致幻剂的抗抑郁相关研究进展进行综述, 以期对未来可能的临床应用提供依据。

### 1 5-HT 能致幻剂的定义及分类

经典 5-HT 能致幻剂主要存在于自然界, 大多数来自植物或半合成物, 主要包括: ① 半合成的麦角酸二乙基酰胺(lysergic acid diethylamide, LSD); ② 植物源性色胺, 例如在“神奇蘑菇”中发现的活性成分赛洛西宾(psilocybin, 又名裸头草碱或裸盖菇素)、死藤水(ayahuasca)的活性成分 *N,N*-二甲基色胺(*N,N*-dimethyltryptamine, DMT)及其衍生物 5-甲氧基-DMT(5-methoxy-DMT, 5-MeO-DMT)和牵牛花中的活性成分麦角酸酰胺(lysergic acid amide); ③ 苯乙胺、仙人掌中的活性成分麦司卡林(mescaline)和基于苯乙胺的合成设计药物 2, 5-二甲氧基-4-碘苯丙胺(2, 5-dimethoxy-4-iodoamphetamine, DOI)。5-HT 能致幻剂因其与内源性神经递质 5-HT 具有部分相似的化学结构, 特别是具有相似的吲哚骨架, 可以与 5-HT 能系统相互作用, 因此被定义为经典的 5-HT 能致幻剂。我国 2013 年公布的《精神药品品种目录》中将 DMT、LSD、麦司卡林和赛洛西宾等致幻剂列为第一类精神药品。

### 2 致幻剂抗抑郁相关临床研究

目前, 欧洲药品管理局已批准赛洛西宾治疗重度抑郁症(major depressive disorder, MDD)的 III 期临床研究, 其在抗抑郁治疗中表现出不良反应小、起效快和效果持久的优势。对于 MDD 患者, 间隔一周口服 2 次赛洛西宾(剂量分别为 10 和 25 mg)

基金项目: 黑龙江省教育厅基础研究项目(2019-KYYWF-1336)

作者简介: 赵香婷, 硕士研究生, 主要从事神经生物学研究。

通讯作者: 刘 爽, E-mail: lockandkey@sina.com

后,结果显示,患者的抑郁程度有了明显减轻,且未出现严重不良反应,仅有短暂的焦虑、轻度恶心和头痛;治疗后 1 周、5 周和 3 个月,患者的抑郁症状明显减轻,焦虑和快感障碍显著改善<sup>[3]</sup>。对参与者的长期随访结果显示,在配合心理治疗的条件下,赛洛西宾药效可持续 12 个月,MDD 患者生活幸福感明显提升<sup>[4]</sup>。DMT 在临床研究中也表现出良好的抗抑郁、抗焦虑效应。在一项随机双盲对照试验中,对 29 例难治性抑郁症患者单次口服 DMT(14 例)或安慰剂(15 例),并通过抑郁评分量表评估抑郁严重程度的变化。结果显示,与安慰剂比较,DMT 在用药后 1, 2 和 7 d 均可缓解抑郁症患者的抑郁程度,表明 DMT 具有显著的抗抑郁作用<sup>[5-6]</sup>。ip 给予大鼠 LSD  $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  能激活 5-HT 系统,可能对抑郁症、药物依赖和焦虑症具有治疗作用。目前评估 LSD 治疗 MDD、焦虑症的随机对照试验还在进行中。尽管缺乏 LSD 治疗 MDD 患者的临床研究,但在健康志愿者中,口服 LSD 100~200  $\mu\text{g}$  可以提升主观幸福感,并减少焦虑<sup>[7]</sup>。因此,致幻剂十分有望替代传统抗抑郁药物,在临床治疗 MDD 中得到广泛应用。

### 3 5-HT 能致幻剂抗抑郁的可能机制

#### 3.1 调节神经可塑性

神经可塑性降低是抑郁症发生的重要原因之一。文献报道,慢性应激可导致前额叶皮质(prefrontal cortex, PFC)和海马的神经元树突萎缩,突触减少;抑郁症患者尸检也发现,海马和 PFC 中的树突分支减少,突触数量减少<sup>[8]</sup>。慢性抗抑郁药物的作用可能与促进突触发生,增强神经可塑性有关。

氯胺酮能迅速增加啮齿动物 PFC 锥体神经元的树突棘数量,逆转抑郁模型动物树突棘的减少,产生快速抗抑郁效应<sup>[9]</sup>。与氯胺酮类似,5-HT 能致幻剂也可增强神经可塑性。单次使用赛洛西宾可快速促进内侧 PFC 树突棘生长,增加突触密度,且这种结构重塑可在 24 h 内迅速发生,持续 1 个月<sup>[10]</sup>。单次 ip 给予 DOI  $2 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  能促进成年小鼠 PFC 中锥体神经元的神经可塑性<sup>[11]</sup>。DMT  $1 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  可刺激神经干细胞增殖、神经母细胞迁移、促进海马新生神经元生成,从而促进成年神经发生<sup>[12]</sup>。体外研究也发现,使用 5-HT 能致幻剂(DMT, DOI 和 LSD)处理皮质神经元,树突分枝数量和分枝总长度均有增加<sup>[13]</sup>。

脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)与神经可塑性关系密切,目

前已证实其与抑郁症密切相关。抑郁症患者血浆中 BDNF 水平下降,且 BDNF 水平与抑郁量表评分呈负相关<sup>[14]</sup>。在大鼠脑室或海马中注入外源性 BDNF 具有抗抑郁作用<sup>[15]</sup>,BDNF 在氯胺酮和其他 *N*-甲基-*D*-天门冬氨酸(*N*-methyl-*D*-aspartate, NMDA)受体拮抗剂的快速抗抑郁作用中,特别是增强突触可塑性机制中,发挥了关键作用<sup>[16]</sup>。BDNF 能增强突触后膜的  $\alpha$ -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid receptor, AMPAR),AMPA 增强有助于促进神经再生<sup>[17]</sup>。BDNF 通过与其相应的受体酪氨酸蛋白激酶受体 B(tyrosine kinase receptor B, TrkB)结合,可激活细胞内通路,如哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of Rapamycin, mTOR),这些通路在神经元的生存和突触发生中发挥重要作用。氯胺酮( $10 \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )通过激活 BDNF-mTOR 信号通路引起快速、持续的抗抑郁作用,提高小鼠 PFC 及海马 CA3 和齿状回区域的 BDNF 水平,逆转海马 CA3 区树突棘丢失和齿状回神经再生降低,同时增加突触可塑性标志物(如突触蛋白 1、突触后致密蛋白 95 和谷氨酸(glutamic acid, Glu)受体 1)的水平<sup>[18]</sup>。5-HT 能致幻剂类似于氯胺酮,能通过增强 BDNF-mTOR 信号转导来增强神经和突触可塑性。单次口服死藤水(主要成分为 DMT)会增加健康对照者和难治性抑郁症患者的外周 BDNF 水平<sup>[19]</sup>。与安慰剂相比,口服 1 mL 含有 5  $\mu\text{g}$  LSD 的乙醇溶液,在 4 和 6 h 后,LSD 能够使健康志愿者血清 BDNF 水平升高<sup>[20]</sup>。最近一项研究表明,雌性小鼠连续 7 d ip 给予 LSD  $30 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  可激活 PFC 神经元 5-HT<sub>2A</sub> 受体和 AMPA 受体,继而激活 mTOR 信号通路促进的亲社会行为<sup>[21]</sup>。有趣的是,TrkB 拮抗剂 ANA-12 和 mTOR 抑制剂雷帕霉素可以抵消 5-HT 能致幻剂促进神经可塑性的效应<sup>[13]</sup>。综上所述,5-HT 能致幻剂能增加 BDNF 水平,激活 TrkB-mTOR 信号通路,这可能是其发挥抗抑郁作用的关键途径之一。

#### 3.2 调节免疫炎症反应

大脑中促炎信号的增加可导致抑郁样症状,包括焦虑、失去兴趣、无法寻求和体验快乐、注意力缺乏和睡眠模式改变,与临床 MDD 症状非常相似。抑郁症患者存在免疫系统失衡,大多表现出免疫细胞数目失衡,伴有中枢促炎标志物,如白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、IL-6、肿瘤坏死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)水平的升高,还伴有下丘脑-垂体-肾

上腺轴功能异常,这些炎症相关标志物与症状严重程度相关<sup>[22-23]</sup>。经典的抗抑郁和抗炎疗法会降低免疫激活信号,且较高的 TNF- $\alpha$  水平预示着耐药性风险增加<sup>[24]</sup>。

5-HT 受体存在于中枢和外周几乎所有免疫细胞中,如巨噬细胞、单核细胞、嗜酸性粒细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞。5-HT 能致幻剂可能通过激活 5-HT 受体,降低异常升高的促炎分子水平。对改善抑郁患者的免疫失衡状态有积极作用,发挥抗抑郁、抗焦虑作用。体外和体内研究表明,DOI 可通过降低 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 IL-6 等促炎因子及细胞内黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 和单核细胞趋化蛋白 1 有效降低炎症反应<sup>[25-26]</sup>。服用赛洛西宾和 LSD 会增加人体血浆中促甲状腺激素、皮质醇、促肾上腺皮质激素、催乳素和肾上腺素的水平<sup>[27-28]</sup>。5-HT 能致幻剂可能通过改善 MDD 患者下丘脑-垂体-肾上腺轴过度亢进,从而缓解抑郁症状。

### 3.3 调节神经递质

研究证实,抑郁症与 5-HT 能、Glu 能、 $\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)能神经系统障碍密切相关,而致幻剂对这些神经递质系统有明确的调节作用,可能参与其抗抑郁效应。

抑郁症的共同特征是慢性 5-HT 耗竭状态,增加突触 5-HT 水平,迄今仍是抗抑郁药物治疗的核心。选择性 5-HT 重摄取抑制剂能选择性抑制突触前膜对 5-HT 的重摄取,增强 5-HT 能神经元兴奋性,并最终发挥抗抑郁效应。研究发现,5-HT 能致幻剂和 5-HT 有相似的化学结构,对 5-HT 能系统有类似的调节作用。例如,LSD 是一种 5-HT<sub>2A</sub> 和 5-HT<sub>1A</sub> 受体激动剂,其通过 5-HT<sub>1A</sub> 受体激活而显著降低中缝背核 5-HT 能神经元的放电,该效应可被 5-HT<sub>1A</sub> 受体拮抗剂 WAY-100635 和选择性 5-HT<sub>2A</sub> 受体拮抗剂 MDL100907 阻断<sup>[29]</sup>。DMT 可增加大鼠海马和杏仁核 5-HT 水平,其原因可能是 DMT 可通过与 5-HT 转运体(serotonin transporter, SERT)相互作用刺激 5-HT 的释放,并抑制其再摄取<sup>[30]</sup>。赛洛西宾可通过抑制 SERT 降低 5-HT 再摄取,进而增加脑内 5-HT 水平<sup>[30]</sup>。尽管上述报道提示,多种 5-HT 能致幻剂与 5-HT<sub>2A</sub>、5-HT<sub>1A</sub> 和 5-HT<sub>1B</sub> 受体具有高亲和力,但其是否通过调节 5-HT 水平而发挥抗抑郁效应尚不明确,仍需大量研究证实。

Glu 和 GABA 分别是脑内最主要的兴奋性和抑制性神经递质,两者在代谢上相互转化,在功能上也相互协调。研究表明,Glu/GABA 水平异常与多种神经精神系统疾病有关<sup>[31]</sup>。致幻剂可能通过增

强 Glu 能神经系统,进而逆转 MDD 患者的神经退行性变化。LSD 能通过刺激啮齿动物皮质深层锥体细胞的突触后 5-HT<sub>2A</sub> 受体提高 PFC Glu 水平,而拮抗 NMDA 受体 NR2B 亚基可抑制 LSD 诱导的 Glu 释放<sup>[32]</sup>。有研究表明,Glu 的释放会影响突触后 Glu 受体亚型,从而提高 AMPAR 介导的电流<sup>[33]</sup>。致幻剂可能通过 Glu 快速释放进而通过 NMDA 和 AMPA 受体激活下游的突触级联反应,促进突触可塑性。

Glu/GABA 水平稳态受 GABA 能中间神经元调节。MDD 患者背外侧前额叶皮质中 GABA 能神经元和锥体神经元的神经病理学异常,提示 GABA 能中间神经元参与抑郁症的发病机制<sup>[34]</sup>。低剂量氯胺酮(10 mg·kg<sup>-1</sup>)可快速增加啮齿动物 PFC 胞外 Glu 水平,其作用途径可能是氯胺酮选择性阻断 GABA 能中间神经元的 NMDA 受体,解除了 GABA 能中间神经元对 Glu 能锥体神经元的抑制作用,导致 Glu 突释,进而通过激活 BDNF-mTOR 通路快速增强锥体神经元的功能和增加突触数量<sup>[35]</sup>,这可能是快速起效抗抑郁药独特的新机制。一项体内研究利用双重免疫荧光标记大鼠激活神经元标志物 c-Fos 和 GABA 能神经元标志物 GAD<sub>67</sub>, 研究结果发现,大鼠 sc 给予 DOI 0.1 mg·kg<sup>-1</sup> 可直接去极化激活皮质 GABA 能中间神经元,并增加皮质神经递质 GABA 的水平<sup>[36]</sup>。高效液相色谱检测结果表明,大鼠 ig 给予死藤水(主要成分 DMT 含量分别为 6.02, 12.04 和 19.26 mg·kg<sup>-1</sup>)后,在 DMT 19.26 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量下能增加海马和杏仁核 GABA 水平<sup>[37]</sup>。此外,在体内电生理实验中,小鼠 ip 给予 LSD 能够调节丘脑网状核和前额叶皮质边缘下区神经元的突发放电活动,在 10~40  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup> 剂量下可刺激丘脑网状核 GABA 能中间神经元放电,在 160  $\mu$ g·kg<sup>-1</sup> 剂量下可使前额叶皮质边缘下区 GABA 能神经元去抑制<sup>[38]</sup>。上述报道提示,5-HT 能致幻剂可能通过激活大脑不同区域的 GABA 能中间神经元发挥抗抑郁作用。

## 4 结语

近年来,经典 5-HT 能致幻剂在治疗抑郁、焦虑、创伤后应激障碍等精神疾病方面取得了一些进展,特别是在促进神经可塑性、调节机体免疫状态,调节神经递质的释放方面有着积极作用,阐明致幻剂药理学及精细作用机制至关重要,但目前缺乏相关的分子机制研究,致幻剂的致幻、滥用问题悬而未决,作为抗抑郁药物在临床应用的安全性不容忽视。因此,深入进行 5-HT 能致幻剂相关的抗抑郁

基础研究具有重大意义。

#### 参考文献:

- [1] World Health Organization. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates [M/OL]. Geneva: WHO, 2017. Licence: CC BY-NC-SA3.0 IGO [2021-09-06]. <http://apps.who.int/iris/bitstream/106651/254610/1/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
- [2] Nicholas CR, Henriquez KM, Gassman MC, et al. High dose psilocybin is associated with positive subjective effects in healthy volunteers[J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(7): 770-778.
- [3] Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up [J]. *J Psychopharmacol*, 2022, 36(2): 151-158.
- [4] Hibicke M, Landry AN, Kramer HM, et al. Psychedelics, but not ketamine, produce persistent antidepressant-like effects in a rodent experimental system for the study of depression [J]. *ACS Chem Neurosci*, 2020, 11(6):864-871.
- [5] 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.
- [6] Osorio Fde L, Sanches RF, Macedo LR, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report[J]. *Braz J Psychiatry*, 2015, 37(1): 13-20.
- [7] Schmid Y,ENZLER F, Gasser P, et al. Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects[J]. *Biol Psychiatry*, 2015, 78(8): 544-553.
- [8] Drevets WC. Functional anatomical abnormalities in limbic and prefrontal cortical structures in major depression[J]. *Prog Brain Res*, 2000, 126: 413-431.
- [9] Moda-Sava RN, Murdock MH, Parekh PK, et al. Sustained rescue of prefrontal circuit dysfunction by antidepressant-induced spine formation[J/OL]. *Science*, 2019, 364(6436): eaat8078 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30975859/>. DOI: 10.1126/science.aat8078.
- [10] Shao LX, Liao C, Gregg I, et al. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex *in vivo*[J]. *Neuron*, 2021, 109(16): 2535-2544
- [11] de la Fuente Revenga M, Zhu B, Guevara CA, et al. Prolonged epigenomic and synaptic plasticity alterations following single exposure to a psychedelic in mice[J/OL]. *Cell Rep*, 2021, 37(3): 109836 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34686347/>. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109836.
- [12] Morales-Garcia JA, Calleja-Conde J, Lopez-Moreno JA, et al. N, N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis *in vitro* and *in vivo*[J/OL]. *Transl Psychiatry*, 2020, 10(1):331 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32989216/>. DOI: 10.1038/s41398-020-01011-0.
- [13] Ly C, Greb AC, Cameron LP, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity [J]. *Cell Rep*, 2018, 23(11): 3170-3182.
- [14] Haile CN, Murrrough JW, Iosifescu DV, et al. Plasma brain derived neurotrophic factor (BDNF) and response to ketamine in treatment-resistant depression[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2014, 17(2): 331-336.
- [15] Song M, Martinowich K, Lee FS. BDNF at the synapse: why location matters[J]. *Mol Psychiatry*, 2017, 22(10): 1370-1375.
- [16] Cavalleri L, Merlo Pich E, Millan MJ, et al. Ketamine enhances structural plasticity in mouse mesencephalic and human iPSC-derived dopaminergic neurons via AMPAR-driven BDNF and mTOR signaling [J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 812-823.
- [17] Seo MK, Hien LT, Park MK, et al. AMPA receptor-mTORC1 signaling activation is required for neuroplastic effects of LY341495 in rat hippocampal neurons[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 993 [2022-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969673/>. DOI: 10.1038/s41598-020-58017-3.
- [18] Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant[J]. *Mol Psychiatry*, 2018, 23(4): 801-811.
- [19] de Almeida RN, Galvao ACM, da Silva FS, et al. Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: observation from a randomized controlled trial [J/OL]. *Front Psychol*, 2019, 10:1234 [2021-09-06] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31231276/>. DOI: 10.3389/fpsyg.2019.01234.
- [20] Hutten N, Mason NL, Dolder PC, et al. Low doses of LSD acutely increase BDNF blood plasma levels in healthy volunteers [J]. *ACS Pharmacol Transl Sci*, 2021, 4(2): 461-466.
- [21] De Gregorio D, Popic J, Enns JP, et al. Lysergic acid diethylamide (LSD) promotes social behavior through mTORC1 in the excitatory neurotransmission[J/OL].

- Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(5): e2020705118 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349-5318/>. DOI: 10.1073/pnas.2020705118.
- [22] Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression[J]. *Psychol Bull*, 2014, 140(3): 774-815.
- [23] Nobis A, Zalewski D, Waszkiewicz N. Peripheral markers of depression[J/OL]. *J Clin Med*, 2020, 9(12): 3793 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255237/>. DOI: 10.3390/jcm9123793.
- [24] Strawbridge R, Arnone D, Danese A, et al. Inflammation and clinical response to treatment in depression: a meta-analysis[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(10): 1532-1543.
- [25] Nau F Jr, Yu B, Martin D, et al. Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor activation blocks TNF- $\alpha$  mediated inflammation *in vivo*[J/OL]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e75426 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255237/>. DOI: 10.3390/jcm9123793.
- [26] Flanagan TW, Sebastian MN, Battaglia DM, et al. Activation of 5-HT<sub>2</sub> receptors reduces inflammation in vascular tissue and cholesterol levels in high-fat diet-fed apolipoprotein E knockout mice [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 13444 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33255237/>. DOI: 10.3390/jcm912-3793.
- [27] Strajhar P, Schmid Y, Liakoni E, et al. Acute effects of lysergic acid diethylamide on circulating steroid levels in healthy subjects [J/OL]. *J Neuroendocrinol*, 2016, 28(3): 12374 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26849997/>. DOI: 10.1111/jne.12374.
- [28] Hasler F, Grimberg U, Benz MA, et al. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose? Effect study[J]. *Psychopharmacology*, 2004, 172(2): 145-156.
- [29] De Gregorio D, Posa L, Ochoa-Sanchez R, et al. The hallucinogen *d*-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT<sub>1A</sub>, D2 and TAAR1 receptors[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 113(Pt A): 81-91.
- [30] 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.
- [31] Jett JD, Bulin SE, Hatherall LC, et al. Deficits in cognitive flexibility induced by chronic unpredictable stress are associated with impaired glutamate neurotransmission in the rat medial prefrontal cortex[J]. *Neuroscience*, 2017, 346: 284-297.
- [32] Lambe EK, Aghajanian GK. Hallucinogen-induced UP states in the brain slice of rat prefrontal cortex: role of glutamate spillover and NR2B-NMDA receptors[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(8): 1682-1689.
- [33] Fattorini G, Ripoli C, Cocco S, et al. Glutamate/GABA co-release selectively influences postsynaptic glutamate receptors in mouse cortical neurons[J / OL]. *Neuropharmacology*, 2019, 161: 107737 [2021-09-06]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31398382/>. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2019.107737.
- [34] Oh DH, Son H, Hwang S, et al. Neuropathological abnormalities of astrocytes, GABAergic neurons, and pyramidal neurons in the dorsolateral prefrontal cortices of patients with major depressive disorder [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(5): 330-338.
- [35] Wohleb ES, Gerhard D, Thomas A, et al. Molecular and cellular mechanisms of rapid-acting antidepressants ketamine and scopolamine [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2017, 15(1): 11-20.
- [36] Wischhof L, Koch M. Pre-treatment with the mGlu2/3 receptor agonist LY379268 attenuates DOI-induced impulsive responding and regional c-Fos protein expression[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2012, 219(2): 387-400.
- [37] de Castro-Neto EF, da Cunha RH, da Silveira DX, et al. Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion[J]. *World J Biol Chem*, 2013, 4(4): 141-147.
- [38] Inserra A, De Gregorio D, Rezai T, et al. Lysergic acid diethylamide differentially modulates the reticular thalamus, mediodorsal thalamus, and infralimbic prefrontal cortex: an *in vivo* electrophysiology study in male mice[J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(4): 469-482.

## Serotonergic psychedelics: a novel treatment for depression

ZHAO Xiang-ting<sup>1</sup>, DU Ying-jie<sup>2</sup>, LIU Shuang<sup>1</sup>

(1. School of Basic Medicine, Jiamusi University, Jiamusi 154007, China; 2. Department of Anesthesiology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China)

**Abstract:** Depression has become a serious public health concern globally. Currently, most of the clinical antidepressants are developed based on the classical "monoamine hypothesis". These drugs generally have side effects, such as delayed onset, low efficiency and cognitive impairment. Outcomes of clinical research into serotonergic psychedelics show promise for addressing a wide range of serious mental disorders, including depression and post-traumatic stress disorder. Here, we focus on the regulation of neuroplasticity, immunomodulation and modulation of neurotransmitters, and outline the antidepressant mechanisms of serotonergic psychedelics in the hopes of substantiating a potential alternative therapeutic strategy for major depression.

**Key words:** serotonergic psychedelics; major depressive disorder; neuroplasticity; immunomodulation; neurotransmitter

**Foundation item:** Basic Research Project of Heilongjiang Education Department (2019-KYYWF-1336)

**Corresponding author:** LIU Shuang, E-mail: lockandkey@sina.com

(收稿日期: 2021-09-08 接受日期: 2021-11-23)

(本文编辑: 赵楠)

### 《中国药理学与毒理学杂志》对图表的要求

1. 论文中的病理照片、电泳图及化学结构式图等要求以“插入”→“图片”方式插入 word 文档, 不要使用复制粘贴。病理照片必须加标尺, 并以箭头指示典型病变位置。除照片外, 其他图尽量不用彩色。

2. 统计的数据图表(包括线图和柱图等)一般通过“插入”→“图表”方式插入 word 文档, 双击该图即可直接进入此图的作图软件, 看到作图数据。

3. 双栏图大小: 宽与高的比为 3:2, 宽≤7.5 cm; 通栏图大小为: 宽≤15 cm; 横、纵坐标字体为 Arial, 字号为 8 或 9 磅。

4. 论著中的图表(包括图表题和图表注)全部使用英文, 要求图表自明。图表注内容包括分组设计、药物浓度、给药顺序、作用时间、指标测试时间、各种缩写的解释说明、对观察内容必要的描述和统计方法等。

5. 线图图例依次使用 ○ ● △ ▲ □ ■ 等, 柱图按组别顺序依次用空心、左斜线、右斜线和网格线填充。图例字体用 Arial, 字号为 6 磅。

6. 论著中的数据统计图表, 应该首先进行一级比较, 如模型组与正常对照组比较, 结果用“\*”表示; 各给药组与模型组比较, 为二级比较, 用“#”表示; 待测药各组组间比较或者与阳性对照组比较, 为三级比较, 用“△”表示。统计学分析结果分  $P<0.05$  和  $P<0.01$  两个水平给出即可。

7. 综述中的图表全部使用中文。