·综述·

合成卡西酮类物质依赖性评价及相关机制研究进展

张　欢[1],李贝贝[2],邱云良[1,2]

(1 上海工程技术大学化学化工学院,上海 201620;2 中国医药工业研究总院,上海益诺思生物技术股份有限公司,上海 201203)

[摘要] 21 世纪初,大量的合成卡西酮流入非法市场,通常以“浴盐”、“植物性食品”的形式在网上售卖,并标有“非供人使用”标签。该物质种类繁多、衍生速度快,其结构或药理学性质与可卡因或甲基苯丙胺类似,经常被滥用,且对个人健康和社会稳定造成极大的影响。为进一步评估合成卡西酮类物质的滥用潜力及其成瘾机制,本文从自主给药实验、药物辨别实验、条件性位置偏爱实验方面对各种动物模型的临床前依赖性评价及相关机制进行综述。

[关键词] 合成卡西酮;卡西酮;新精神活性物质;依赖性;成瘾机制

[中图分类号] R961　　[文献标志码] A　　[文章编号] 1003－3734(2021)05－0403－08

Dependency evaluation of synthetic cathinones and related mechanisms

ZHANG Huan[1], LI Bei-bei[2], QIU Yun-liang[1,2]

(1 *College of Chemistry and Chemical Engineering, Shanghai University of Engineering Science, Shanghai* 201620, *China*; 2 *China State Institute of Pharmaceutical Industry, Shanghai InnoStar Bio-Tech Co., Ltd., Shanghai* 201203, *China*)

[**Abstract**] At the beginning of the 21st century, a large number of synthetic cathinones flowed into the illegal market, which are sold as “bath salts” and “plant food” online, and usually labeled “not for human use”. There are a great variety of this kind of substance and they can be rapidly derived. The structures or pharmacological properties of synthetic cathinones are similar to cocaine or methamphetamine, thus they were often abused and had a great impact on personal health and social stability. In order to further evaluate the abuse potential of synthetic cathinones and its mechanism of addiction, the preclinical dependence evaluation and related mechanisms of various animal models are reviewed from the aspects of self-administration, drug discrimination and conditional place preference.

[**Key words**] synthetic cathinones; cathinone; new psychoactive substance; dependence; addiction mechanism

近年来,新精神活性物质(new psychoactive substances,NPS)迅速蔓延,成为全球流行的第 3 代毒品。联合国毒品和犯罪问题办公室(UNODC)将新精神活性物质定义为单体纯净物或制剂混合物的形式存在的滥用物质,这些物质不受 1961 年《麻醉药品单一公约》或 1971 年《精神药物公约》的管制,但可能对公众健康构成威胁[1]。目前监测了 670 多种新精神活性物质,其中合成卡西酮是第 2 大危险物质,每年消耗量仅次于合成大麻素[1-2]。合成卡西酮源于卡西酮,是一种 β-酮基苯丙胺类似物,具有苯丙胺类似的中枢神经刺激性[3-4];现如今合成卡西酮常以白色粉末、晶体或胶囊形式出售,且常常标有“非供人使用”、“浴盐”等商标,以规避法律监管[5-6]。尽管美国以及其他地区已将现存非法合成

[基金项目] 国家“重大新药创制”科技重大专项资助项目(2018ZX09201017-008);上海市科委研发公共服务平台资助项目(18DZ2290100)

[作者简介] 张欢,女,硕士研究生,主要从事新药临床前依赖性评价研究。E-mail:yxz0821@163.com。

[通讯作者] 邱云良,男,研究员,主要从事新药临床前安全评价研究。联系电话:(021)60211999－3214,E-mail:ylqiu@ncdser.com。

卡西酮列为管控物质,但对其结构稍加修饰,一种相似或更强效应的新衍生物将被创造出来,如新纳入的管控物质 4-氯甲卡西酮(4-CMC),因此很难对所有合成卡西酮制定相应的法律条文[1,7-8]。另外,因其衍生速度快、种类繁多,大众对其滥用潜力、危害程度了解较少以及相关依赖性研究和机制方面相对传统毒品或合成毒品来说还不是很成熟和全面,故对近几年有关合成卡西酮依赖性评价及相关机制进行综述,以期为新衍生物的临床前研究以及相关执法部门提供思路和参考。

1 依赖性评价

1.1 自主给药实验 自主给药实验(SA)是通过对动物做颈静脉插管手术建立颈静脉通道,让动物通过过压杆方式来主动获取静脉注射的药物,反映药物的强化或奖赏效应,该试验很好地模拟了人的用药行为,可信度较高,是依赖性方法评价的金标准。Nguyen 等[9]首次建立了 2 h 和 6 h 给药训练时程的 methylone 和甲氧麻黄酮(4-MMC)大鼠自主给药模型,并进行了不同剂量的 methylone、4-MMC、甲基苯丙胺累进比率(progressive ratio,PR)测试。实验结果表明 3 种药物中 4-MMC 的断点值最大且在 6 h 给药期间 4-MMC 的自我给药能力明显高于 methylone。因此可以表明 4-MMC 的滥用倾向相对较大。此外,Vandewater 等[10]和 Creehan 等[11]建立了 methylone、4-MMC 和 3,4-亚甲二氧基甲基苯丙胺(MDMA)大鼠自主给药模型,其实验结果与 Nguyen 等[9]结果基本保持一致,且 methylone 的摄入量明显高于 MDMA。结合 3 人的研究结果可以初步表明 3 种药物的滥用倾向大小依次为 4-MMC > methylone > MDMA。尽管这些药物在结构上或药理学和神经药理学上具有极大的相似性,但滥用倾向存在显著差异[9-11]。对于不同物种 4-MMC 的研究也证明其具有强化效应,并且表明了该药会降低 SD 大鼠体温及增加运动能力[12]。

然而,随着 3,4-亚甲二氧基吡咯戊酮(MDPV)及第 2 代合成卡西酮 α-吡咯烷基戊二酮(α-PVP)等物质在娱乐性场所频繁出现,Aarde 等[13]和 Watterson 等[14]首次提出摄取 MDPV 的动物能够产生强化效应。随后对 MDPV 和 *S*-甲基苯丙胺进行了自主给药实验,发现 2 种药物均可以快速建立稳定的自主给药行为且 MDPV 的强化效应强于 *S*-甲基苯丙胺,特别是在剂量为 0.01 $mg\cdot kg^{-1}$时。此外,有报道表明 MDPV 的强化效应约是可卡因的 15 倍[15]。Aarde 等[16]又对 MDPV 和 α-pyrrolidinopentiophenone(α-PVP)进行了自主给药实验,并对 α-PVP 低剂量组进行了不同剂量替代,实验结果表明 2 种药物均可以建立自主给药行为且在 0.025 $mg\cdot kg^{-1}$剂量下摄取 α-PVP 的药量最多。而且,与 α-PVP 结构类似的 α-pyrrolidinopentiothiophenone(α-PVT)也可建立自主给药行为,且在 0.3 $mg\cdot kg^{-1}$剂量下摄取的药量最多[17]。此外,Aarde 等[16]的实验结果与猴自主给药结果保持一致[18]。总之,根据文献记载初步判断这 4 种药物的滥用倾向依次为 MDPV ≥ α-PVP > *S*-甲基苯丙胺 > 可卡因[19]。然而,对于 MDPV 自主给药训练时间大部分为 1 ~ 6 h 不等,并不能很好模拟吸毒者连续几天狂欢模式[20]。因此,Sewalia 等[21]对 MDPV 进行了长期多日的自主给药实验并进行认知功能评估,实验结果表明 MDPV 摄取量增加且影响了特定脑区大鼠学习记忆功能但未影响空间记忆功能,即长期使用 MDPV 会引起认知功能障碍。

另外,其他类型的合成卡西酮 2-cyclohexyl-2-(methylamino)-1-phenylethanone(MACHP)和 2-(methylamino)-1-(naphthalen-2-yl) propan-1-one(BMAPN)以及 pentedrone 也可以形成大鼠自主给药行为,产生奖赏和强化效应[22-24]。然而,与 pentedrone 结构类似的 2-(methylamino)-1-phenyloctan-1-one(MAOP)未产生自主给药行为,造成这种差异的原因目前还不清楚,但可以说明结构类似的合成卡西酮在精神药理效应方面存在潜在差异[22]。此外,卡西酮衍生物 α-piperidinopropiophenone(PIPP)和 α-piperidinopentiothiophenone(PIVT)也未形成大鼠自主给药行为,但是 PIPP 可诱导条件性位置偏爱(CPP)形成,表明其具有奖赏效应[25]。总之,由于这类药物药理作用的复杂性及多样性,即使合成卡西酮类药物结构或药理作用相似,其自主给药行为也会存在差异。

1.2 药物辨别实验 药物辨别实验(DD)可评估待测药物产生的主观效应是否与已知滥用药物类似[26]。在药物辨别实验中,一般会选择与待测药物结构或药理作用相似的已知有滥用潜力的化合物做训练药物进行辨别训练,后用待测药物进行替代,以此评价待测药物是否可产生与训练药物类似的行为反应以及所产生的滥用潜力大小。

通常,研究者会选择甲基苯丙胺或可卡因或 MDMA 做训练药物进行建模,以此评估卡西酮衍生物的滥用潜力。Gatch 等在 2013 年[27]、2015 年[28]、

2017 年[29]、2019 年[30-31]选用甲基苯丙胺、可卡因及 MDMA 进行建模,评估了数十种卡西酮衍生物的滥用潜力及其 ED_{50}值(见表 1)。其中对部分合成卡西酮类物质产生的效应强度进行排序,其结果如下:在甲基苯丙胺建模组中,效应强度为 MDPV = mephedrone = N-ethylpentylone > butylone = methylone = flephedrone = naphyrone = 4-CMC > dibutylone = dimethylone;在可卡因建模组中,效应强度为 MDPV ≥ methylone = mephedrone = N-ethylpentylone > naphyrone = flephedrone > butylone = 4-CMC > dibutylone = dimethylone;在 MDMA 建模组中,效应强度为 clephedrone > dibutylone = dimethylone[27,31]。但是,对于 4-methyl-N-ethylcathinone(4-MEC)产生的辨别刺激,Gatch 等[28]与 Naylor 等[32]实验结果不同,在后者实验中 4-MEC 并没有产生完全替代,其原因可能与 4-MEC 的剂量及给药时间有关。同时 Naylor 也对 α-PVP 和 4-methylalpha-pyrrolidinopropiophenone(4-MePPP)进行了辨别效应测试,发现这 2 种衍生物产生了与甲基苯丙胺类似的辨别效应,均可以产生完全替代且 α-PVP 比 4-MePPP 滥用风险大[32]。综上所述,多数卡西酮衍生物具有与甲基苯丙胺、可卡因、MDMA 类似的辨别效应。

表 1 不同药物 SD 大鼠建模组中待测药物所产生的 ED_{50} $\bar{x} \pm s$, $mg \cdot kg^{-1}$

待测药物	训练药物		
	甲基苯丙胺(1 $mg \cdot kg^{-1}$)	可卡因(10 $mg \cdot kg^{-1}$)	MDMA(1.5 $mg \cdot kg^{-1}$)
methylone	2.66 ± 0.06^{b}	1.47 ± 0.07^{b}	NA
MDPV	0.67 ± 0.11^{b}	0.68 ± 0.06^{b}	NA
naphyrone	2.96 ± 0.10^{b}	3.01 ± 0.07^{b}	NA
butylone	2.52 ± 0.18^{b}	4.78 ± 0.07^{b}	NA
flephedrone	2.69 ± 0.06^{b}	3.24 ± 0.10^{b}	NA
α-PPP	3.01 ± 0.09^{c}	7.35 ± 0.11^{c}	NA
α-PHP	1.23 ± 0.10^{c}	2.86 ± 0.08^{c}	NA
α-PVT	11.39 ± 0.17^{c}	—	NA
MDPBP	1.25 ± 0.12^{c}	—	NA
pentylone	4.32 ± 0.09^{a}	3.14 ± 0.10^{a}	NA
4-MEC	8.69 ± 0.13^{a}	12.54 ± 0.07^{a}	6.04 ± 0.10^{e}
3-FMC	0.74 ± 0.07^{a}	0.81 ± 0.07^{a}	0.86 ± 0.10^{e}
4-CMC	3.9 ± 0.1^{d}	4.3 ± 0.1^{d}	0.37 ± 0.10^{d}
MDMA	2.09 ± 0.06^{e}	0.67 ± 0.05^{e}	0.67 ± 0.05^{e}
methamphetamine	0.37 ± 0.07^{b}	0.86 ± 0.07^{e}	0.86 ± 0.07^{e}
methcathinone	0.36 ± 0.08^{a}	0.52 ± 0.10^{a}	—
flephedrone	2.69 ± 0.06^{b}	3.24 ± 0.10^{b}	5.27 ± 0.08^{e}
mephedrone	1.27 ± 0.12^{b}	1.47 ± 0.07^{b}	0.59 ± 0.17^{e}
pentedrone	2.58 ± 0.08^{a}	2.29 ± 0.22^{a}	2.00 ± 0.11^{e}
ethylone	5.01 ± 0.08^{c}	3.37 ± 0.11^{c}	4.57 ± 0.06^{e}
N-ethylpentylone	1.7 ± 0.1^{d}	2.0 ± 0.1^{d}	—
dimethylone	12.1 ± 0.1^{d}	—	10.8 ± 0.01^{d}
dibutylone	11.4 ± 0.1^{d}	3.6 ± 0.01^{d}	9.2 ± 0.1^{d}
TH-PVP	—	—	—

—:未产生完全替代,故不计算 ED_{50};NA:未进行该项实验;a,b,c,d,e:数据来源分别为参考文献[28],[27],[29],[31]和[30]

随后,Smith 等[33-34]进行了猕猴药物辨别实验,评估了卡西酮等 8 种物质的滥用潜力及其 ED_{50}值(见表 2),实验结果表明在非人灵长类动物模型中也可以产生类似可卡因的辨别刺激效应且比啮齿类更敏感。然而,由于市售的合成卡西酮物质并不仅存在一种活性成分,而吸毒者也往往一次性吸食多

种毒品以期快速达到满意效果,故 Collins 等[35-36]对可卡因、MDPV、咖啡因混合给药进行辨别刺激,发现均可产生类似可卡因的辨别刺激且产生加和或超加和的作用。总之,多数动物模型表明合成卡西酮物质可产生与甲基苯丙胺、可卡因或 MDMA 相似的辨别刺激效应,存在其滥用倾向。

表 2 猕猴可卡因建模组中待测药物所产生的 ED_{50} $mg\cdot kg^{-1}$

待测药物	可卡因建模组(3.2 $mg\cdot kg^{-1}$)
alpha-pyrrolidinovalerophenone	0.04(0.03 ~ 0.07)
MDPV	0.04(0.02 ~ 0.08)
4-MPVP	0.02(0.01 ~ 0.05)
methcathinone	0.15(0.11 ~ 0.20)
MDMC	0.31(0.11 ~ 0.89)
4-MMC	0.57
cathinone	0.39(0.26 ~ 0.59)
MDC	5.66

1.3 CPP 实验 CPP 实验是根据经典的巴甫洛夫条件反射学说而建立的一种广泛应用于药物奖赏及药物渴求研究的动物模型。由于其操作简单、实验周期短,不受药物特性及给药途径等限制,故是一种常选用的建模方法,但其可靠性不如自主给药及药物辨别[36]。因此,仅可用于药物滥用的初步筛选。

Lisek 等[37]进行了 CPP 实验,首次证明了 4-MMC 在剂量为 30 $mg\cdot kg^{-1}$ 时可诱导 CPP 效应,表明 4-MMC 可产生奖赏特性。然而,4-MMC 有 *R* 构型和 *S* 构型,为进一步验证何种构型产生奖赏特性,Gregg 等[38]对 2 种构型的 4-MMC 进行了 CPP 实验,结果表明仅 *R* 构型产生了 CPP 效应,因此该实验证明了 *R* 构型具有奖赏特性而 *S* 构型无奖赏特性,其原因可能与 2 种构型的 4-MMC 与受体亲和力及其单胺或单胺转运体选择性不同有关。第 1 代合成卡西酮除 4-MMC 外,MDPV 也是最受欢迎的物质,可诱导 Swiss 小鼠和 SD 大鼠产生 CPP 效应[36,39]。随后,选用 C57BL/6 小鼠模型,对 4-MMC,MDPV 和 methylone 进行 CPP 实验,结果表明 3 种物质均可以产生剂量依赖性的 CPP 效应且 MDPV 在较低剂量下便可产生 CPP 效应,同时初步表明 MDPV 滥用危害最大[36,40]。

第 2 代及其 2 代之后合成的卡西酮衍生物包括 α-PVP,α-PVT,α-PHP,4-MEPPP 和 pentedrone 等,且有文献表明以上 5 种衍生物也可诱导 CPP 效应,产生奖赏特性[17,29,36,41]。然而,对于未产生自主给药行为(如 MAOP)却可以产生 CPP 效应(如 MACHP,MAOP 和 BMAPN)的物质,并不能以此说明无奖赏特性,因为该物质可能与致幻剂麦角酸二乙氨(LSD)一样也存在滥用倾向[22,24,36]。与此同时,新卡西酮衍生物 PIPP 和 PIVT 均未产生自主给药行为,但 PIPP 可以诱导 ICR 小鼠产生 CPP 效应[25,36]。因此,可初步判断 PIVT 无滥用风险或者具有较小的滥用风险[25]。总之,通过 CPP 实验发现大部分合成卡西酮物质具有奖赏及强化特性,因此有必要对此类物质进行更多更深的药理学研究。

2 合成卡西酮类物质作用机制

合成卡西酮的分子机制与经典药物(如可卡因、甲基苯丙胺)分子机制类似,如图 1 所示,多以多巴胺转运体(DAT)、血清素转运体(SERT)、去甲肾上腺素转运体(NET)为靶点,通过释放递质或抑制转运体而增加细胞外单胺能神经递质:多巴胺(DA)、去甲肾上腺素(NE)和血清素(5-HT)的浓度[1,42]。而以转运体为靶点的药物一般做底物(如 4-MMC)或抑制剂(如 MDPV),这 2 种方式均可以增加突触间单胺类神经递质浓度,但这种作用可能至少有 2 种不同机制参与[42]。一种机制是通过药物抑制质膜转运体介导的对释放的神经递质的摄取(即转运抑制剂),这种抑制作用被认为是由于药物对单胺摄取转运体底物结合位点的竞争,从而降低了 DA,5-HT 和 NE 释放后从突触中清除的效率;另一种是通过药物引起单胺类神经递质释放,即通过转运体介导的交换(即转运底物)[42-43]。另外,物质对 DAT 亲和性与 SERT 亲和性之间的比率(即 DAT/SERT 比率)可以预测精神活性物质性质,该值越低 5-TH 能成分的份额越大(如表 3);且有文献表明含有较多多巴胺能的化合物会导致较高的吸毒倾向,而含较少 5-TH 能的化合物导致较低的吸毒可能性[1,28]。而体外研究表明,在微摩尔浓度下,4-MMC 和 methylone 会抑制 DAT,SERT 和 NET;在纳摩尔范围内,α-PVP 和 MDPV 会抑制 DAT 和 NET。对其他神经递质受体如 γ-氨基丁酸(GABAA)、*N*-甲基-*D*-天冬氨酸(NMDA)、烟碱乙酰胆碱受体(nACh-R)影响的相关报道较少[1,44]。

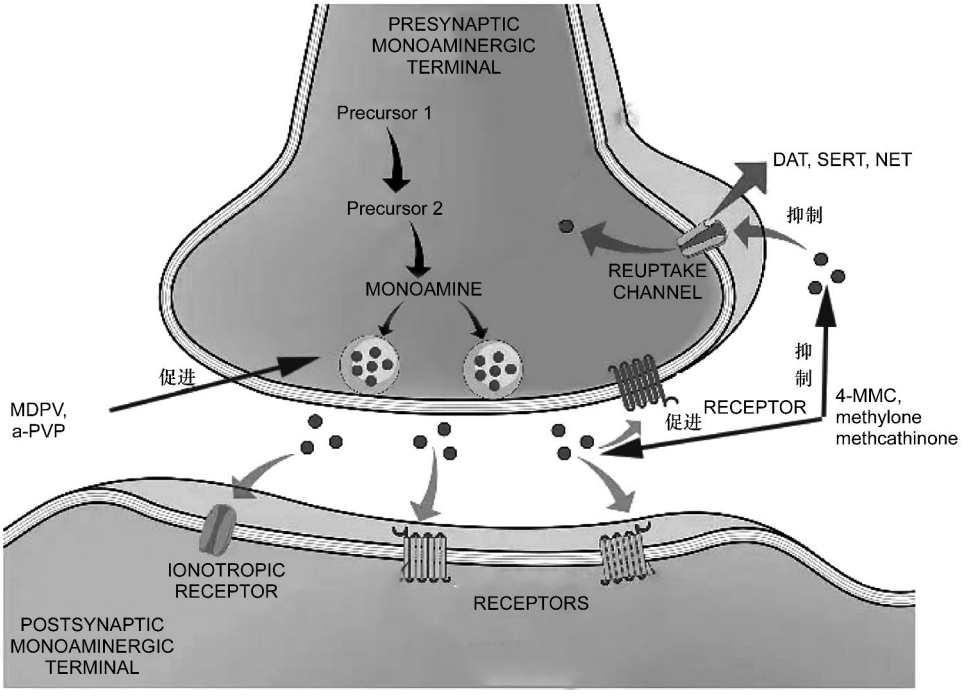


图 1 各物质对单胺影响的不同作用[57]

表 3 卡西酮衍生物和经典药物中 DAT,NET 和 SERT 的 IC_{50}值

物质	NET IC_{50} /μmol·L^{-1}	DAT IC_{50} /μmol·L^{-1}	SERT IC_{50} /μmol·L^{-1}	DAT/SERT 比率
methedrone	2.2	35	4.7	0.14
4-MMC	0.25	3.3	4.6	1.4
naphyrone	0.25	0.47	0.96	2.0
methylone	0.54	4.8	16	3.3
pentylone	0.99	1.3	8.4	6.2
buphedrone	0.65	4.2	104	25
methcathinone	0.09	1.1	33	30
MDPV	0.04	0.03	9.3	300
α-PVP	0.02	0.05	301	6 020
MDMA	0.45	17	1.4	0.08
cocaine	0.45	0.8	2.4	3.1
methylamphetamine	0.06	1.1	24	22
amphetamine	0.09	1.3	52	40

IC_{50}值越低,表明物质对转运蛋白的亲和力越大。DAT/SERT 比率 = (1/DAT IC_{50})/(1/SERT IC_{50})。当比率 <0.1 时,表示药物的血清素能成分比多巴胺能成分大,类似于 MDMA;当比率 >10 时,表示药物的多巴胺能作用比血清素能作用更大,类似于甲基苯丙胺

Luethi 等[45]对单胺吸收抑制进行了评估,结果表明在微摩尔浓度下,4-氯甲卡西酮(4-CMC)和 4-氟甲卡西酮(4-FMC)抑制 DA 和 NE 吸收。其他卤化卡西酮和吡咯戊酮型卡西酮也有类似的结果。随后,Rickli 等[46]对甲卡西酮等 11 个物质进行了单胺释放测试,结果表明 4-MMC、4-乙基甲卡西酮、4-溴甲卡西酮和 4-FMC 可释放 5-HT,DA 和 NE;甲卡西酮只释放 DA 和 NE;pyrovalerone 和吡咯戊酮型卡西酮不释放 DA,NE 或 5-HT。因此,可以看出甲卡西酮的对位加成甲基或乙基以及对位卤化对 5-HT 的释放其主要作用[1,42,46]。

此外,有研究表明合成卡西酮类物质产生奖赏和行为强化效应的重要脑区包括伏隔核(NAc)、前额叶皮质(PFC)、腹侧被盖区域(VTA),这些区域在成瘾行为的形成和维持中起着关键作用并包含了高密度的神经细胞靶点,如多巴胺 D1 和 D2 受体。其次,中脑皮质边缘回路(VTA,NAc,PFC)是体内稳态的关键调节器,该回路会强烈影响个体的整体状态,并导致中枢神经系统许多其他区域甚至更外区域的代偿性或相关变化[47-48]。基于上述原因,Bernstein 等[48]对连续给予数天 MDPV 的 SD 大鼠相关脑区(NAc,PFC 和 VTA)中的多巴胺 D1 受体(DRD1)和多巴胺 D2 受体(DRD2),γ-氨基丁酸受体 2(GABRR2)及相应 DAT 和囊泡单胺转运体(VMAT)的基因表达状况进行检测,发现在 NAc 区域 *DRD1*,*DRD2* 和 *DAT* 基因表达均降低,而 *VMAT* 基因表达变化不明显;GABRR2 在 *NAc* 和 *PFC* 中基因表达均显著增加,但在 *VTA* 中基因表达几乎不变。由此可

见,NAc,PFC 和 VTA 脑区中的 DA 受体和 GABA 受体在 MDPV 成瘾中起不同作用。尽管目前对 MDPV 成瘾的精确机制尚未知,但有多种可能性,见图 2。

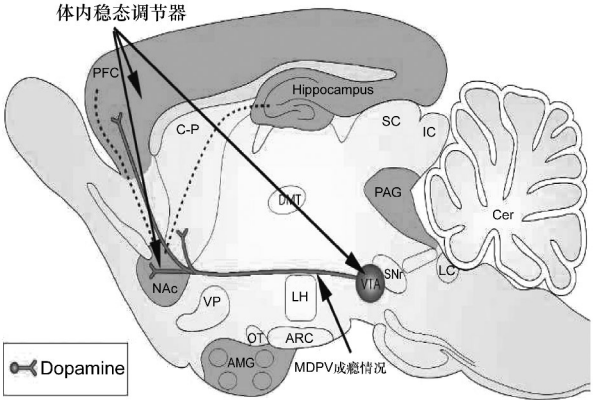


图 2 中脑皮质边缘回路及 MDPV 成瘾情况[58]

首先,MDPV 可能会优先驱动多巴胺能传递至中脑边缘路线(VTA-NAc),而稍远离中皮层路线(VTA-PFC),在这种情况下,药物耐受性(由 NAc 控制)将大大增加,而对心理的渴求(由 PFC 驱动)也将增加,从而导致严重的成瘾状态[48-49]。这可能是 MDPV 成瘾的一种情况,因为 NAc 内的 DA 信号往往与 PFC 内的 DA 信号密切相关[48-49]。

除 MDPV 外,甲卡西酮也是一种单胺转运体抑制剂,对 DAT 的抑制活性较高但对 SERT 抑制活性较低[42]。在动物实验中,多次给予甲卡西酮可以减少 DA 和 5-HT 的含量、转运位点的数量以及色氨酸羟化酶 2(TPH-2)和 TH 活性[50]。在另一项细胞实验中发现甲卡西酮通过 VMAT-2 释放神经递质的能力不如甲基苯丙胺有效,与 5-HT_{2A}受体结合的能力较弱且对 5-HT_{1A}受体具有部分激动剂作用[42]。与甲卡西酮不同的是 4-MMC 既是 DAT 和 SERT 有效抑制剂,也是 DAT,SERT 和 NET 的底物[42,51-52];相同的是 4-MMC 也可与 5-HT_{2A}受体结合,并且对这些受体的刺激可以增强 DA 的释放,从而增加滥用的可能性[53]。在小鼠实验中,重复使用 4-MMC 可导致纹状体、海马和前额叶皮层 DA 和 5-HT 再摄取位点显著减少并降低纹状体中 D2 受体的数量和前额叶皮质和海马中 5-HT_{2A}受体的数量[54]。在大鼠实验中,过量的 4-MMC 导致前额叶皮质 DAT 显著减少,纹状体、前额叶皮质和海马的 SERT 密度降低[55]。据报道,methylone 与 4-MMC 类似,是一种 NET 和 DAT 底物,但对 SERT 的效力略低[42]。此外,甲卡西酮和 methylone 不是 VMAT-2 的底物,故其行为效应可能主要来自药物对质膜转运体的作用,而非 VMAT-2[42,56]。总之,合成卡西酮类物质主要通过增加突触间隙神经递质浓度发挥作用,但是由于该物质种类繁多,相关药理方面的研究较少以及相关脑区信号通路的变化多样,故仍需更进一步研究。

3 结语

合成卡西酮属于一种精神兴奋剂,其药理作用与可卡因、苯丙胺类物质类似,因种类繁多、衍生速度快,很难对所有该类物质出台相应的法律条文,故给一些不法分子造成可乘之机,引起滥用。近 10 年来,新型卡西酮衍生物的研究如火如荼,尤其是依赖性评价方面的研究层出不穷但相关机制方面的报道较少,故本文综述了各类物质的依赖性评价及相关机制。对于一些不能很好形成自主给药行为(如 MAOP)和药物辨别行为(如 TH-PVP)以及 CPP 行为(如 PIVT)的物质并不能以此说明无滥用潜力,应选其他的依赖性评价实验或更类似的训练药物再次进行研究以确认是否具有滥用倾向。如 TH-PVP 可选用 SA 或选用结构或药理作用与 TH-PVP 更相似的训练药物进行 DD 以确认是否产生奖赏或辨别行为;PIVT 可选用躯体依赖实验或 SA 或 DD 以确认是否产生戒断或奖赏或辨别行为。此外,对于合成卡西酮机制方面的研究多集中在中脑边缘多巴胺系统,主要依赖于增加突触间隙神经递质浓度,但对其产生行为学变化的原因及如何影响信号通路变化仍有许多未知。因此,对于一种物质通常需要选用多种依赖性评价实验(如 SA,DD,CPP 及躯体依赖)进行研究,获取更多的实验数据来加深对该类物质的了解,同时也需要建立一套快速评价该物质滥用潜力的方法。

[参 考 文 献]

[1] PIEPRZYCA E, SKOWRONEK R, NIŽNANSKÝ Ł, *et al*. Synthetic cathinones-from natural plant stimulant to new drug of abuse[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 875: 173012.

[2] ZAWILSKA JB, WOJCIESZAK J. Designer cathinones-an emerging class of novel recreational drugs[J]. *Forensic Sci Int*, 2013, 231(1-3): 42-53.

[3] GREGG RA, RAWLS SM. Behavioral pharmacology of designer cathinones: a review of the preclinical literature[J]. *Life Sci*, 2014, 97(1): 27-30.

[4] EMCDDA E. Europol-EMCDDA Joint Report on a New Psychoactive Substance: 4-Methylmethcathinone (Mephedrone)[EB/OL]. 2010.[2020-11-26]. http://www.emcdda.europa.eu/html.cfm/index132196EN.html

[5] FASS JA, FASS AD, GARCIA AS. Synthetic cathinones (bath

salts): legal status and patterns of abuse[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(3): 436 - 441.
[6] BRETTEVILLE-JENSEN AL, TUV SS, BILGREI OR, *et al*. Synthetic cannabinoids and cathinones: prevalence and markets [J]. *Forensic Sci Rev*, 2013, 25(1 - 2): 7 - 26.
[7] VALENTE MJ,GUEDES DE PINHO P,DE LOURDES BASTOS M, *et al*. Khat and synthetic cathinones: a review[J]. *Arch Toxicol*, 2014, 88(1): 15 - 45.
[8] World Health Organization. WHO Expert Committee on Drug Dependence: forty-second report[EB/OL]. (2019)[2020 - 11 - 26]. https://apps. who. int/iris/handle/10665/331486.
[9] NGUYEN JD, GRANT Y, CREEHAN KM, *et al*. Escalation of intravenous self-administration of methylone and mephedrone under extended access conditions[J]. *Addict Biol*, 2017, 22(5): 1160 - 1168.
[10] VANDEWATER SA, CREEHAN KM, TAFFE MA. Intravenous self-administration of entactogen-class stimulants in male rats [J]. *Neuropharmacology*, 2015, 99: 538 - 545.
[11] CREEHAN KM, VANDEWATER SA, TAFFE MA. Intravenous self-administration of mephedrone, methylone and MDMA in female rats[J]. *Neuropharmacology*, 2015, 92: 90 - 97.
[12] AARDE SM, ANGRISH D, BARLOW DJ, *et al*. Mephedrone (4-methylmethcathinone) supports intravenous self-administration in Sprague-Dawley and Wistar rats[J]. *Addict Biol*, 2013, 18(5): 786 - 799.
[13] AARDE SM, HUANG PK, CREEHAN KM, *et al*. The novel recreational drug 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) is a potent psychomotor stimulant: self-administration and locomotor activity in rats[J]. *Neuropharmacology*, 2013, 71: 130 - 140.
[14] WATTERSON LR, KUFAHL PR, NEMIROVSKY NE, *et al*. Potent rewarding and reinforcing effects of the synthetic cathinone 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV)[J]. *Addict Biol*, 2014, 19(2): 165 - 174.
[15] SCHINDLER CW, THORNDIKE EB, GOLDBERG SR, *et al*. Reinforcing and neurochemical effects of the "bath salts" constituents 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and 3, 4-methylenedioxy-N-methylcathinone (methylone) in male rats[J]. *Psychopharmacology*, 2016, 233(10): 1981 - 1990.
[16] AARDE SM, CREEHAN KM, VANDEWATER SA, *et al*. *In vivo* potency and efficacy of the novel cathinone α-pyrrolidinopentiophenone and 3, 4-methylenedioxypyrovalerone: self-administration and locomotor stimulation in male rats[J]. *Psychopharmacology*, 2015, 232(16): 3045 - 3055.
[17] CHEONG JH, CHOI MJ, JANG CG, *et al*. Behavioral evidence for the abuse potential of the novel synthetic cathinone alpha-pyrrolidinopentiothiophenone (PVT) in rodents[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(5): 857 - 867.
[18] COLLINS GT, SULIMA A, RICE KC, *et al*. Self-administration of the synthetic cathinones 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and α-pyrrolidinopentiophenone (α-PVP) in rhesus monkeys[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2019, 236(12): 3677 - 3685.
[19] GLENNON RA, YOUNG R. Neurobiology of 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) and α-pyrrolidinovalerophenone (α-PVP)[J]. *Brain Res Bull*, 2016, 126(Pt 1): 111 - 126.
[20] BARRIO P, GASKELL M, GOTI J, *et al*. Síntomas psicóticos persistentes después del uso abusivo prolongado de mefedrona: Una serie de dos casos[J]. *Adicciones*, 2016, 28(3): 154.
[21] SEWALIA K, WATTERSON LR, HRYCIW A, *et al*. Neurocognitive dysfunction following repeated binge-like self-administration of the synthetic cathinone 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV)[J]. *Neuropharmacology*, 2018, 134(Pt A): 36 - 45.
[22] BOTANAS CJ, YOON SS, DE LA PEÑA JB, *et al*. The abuse potential of two novel synthetic cathinones with modification on the alpha-carbon position, 2-cyclohexyl-2-(methylamino)-1-phenylethanone (MACHP) and 2-(methylamino)-1-phenyloctan-1-one (MAOP), and their effects on dopaminergic activity[J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2017, 153: 160 - 167.
[23] HWANG JY, KIM JS, OH JH, *et al*. The new stimulant designer compound pentedrone exhibits rewarding properties and affects dopaminergic activity[J]. *Addict Biol*, 2017, 22(1): 117 - 128.
[24] BOTANAS CJ, YOON SS, DE LA PEÑA JB, *et al*. A novel synthetic cathinone, 2-(methylamino)-1-(naphthalen-2-yl) propan-1-one (BMAPN), produced rewarding effects and altered striatal dopamine-related gene expression in mice[J]. *Behav Brain Res*, 2017, 317: 494 - 501.
[25] BOTANAS CJ, YOON SS, DE LA PEÑA JB, *et al*. The abuse potential of α-piperidinopropiophenone (PIPP) and α-piperidinopentiothiophenone (PIVT), two new synthetic cathinones with piperidine ring substituent[J]. *Biomol Ther (Seoul)*, 2017, 25(2): 122 - 129.
[26] FDA. Guidance for industry: assessment of abuse potential of drugs[EB/OL]. (2017)[2020 - 11 - 26]. https://www. fda. gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/assessment-abuse-potential-drugs.
[27] GATCH MB, TAYLOR CM, FORSTER MJ. Locomotor stimulant and discriminative stimulus effects of "bath salt" cathinones[J]. *Behav Pharmacol*, 2013, 24(5 - 6): 437 - 447.
[28] GATCH MB, RUTLEDGE MA, FORSTER MJ. Discriminative and locomotor effects of five synthetic cathinones in rats and mice [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2015, 232(7): 1197 - 1205.
[29] GATCH MB, TAYLOR CM, FORSTER MJ. Locomotor activity and discriminative stimulus effects of five novel synthetic cathinone analogs in mice and rats[J]. *Psychopharmacology*, 2017, 234(8): 1237 - 1245.
[30] GATCH MB, DOLAN SB, FORSTER MJ. Methylenedioxymethamphetamine-like discriminative stimulus effects of seven cathinones in rats[J]. *Behav Pharmacol*, 2020, 31(4): 378 - 384.
[31] GATCH MB, DOLAN SB, FORSTER MJ. Locomotor activity and discriminative stimulus effects of five novel synthetic cathinone analogs in mice and rats[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2019, 199: 50 - 58.
[32] NAYLOR JE, FREEMAN KB, BLOUGH BE, *et al*. Discriminative-stimulus effects of second generation synthetic cathinones in methamphetamine-trained rats[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2015, 149: 280 - 284.
[33] SMITH DA, BLOUGH BE, BANKS ML. Cocaine-like discriminative stimulus effects of amphetamine, cathinone, methamphetamine, and their 3, 4-methylenedioxy analogs in male rhesus monkeys[J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2017, 234(1): 117 - 127.
[34] SMITH DA, NEGUS SS, POKLIS JL, *et al*. Cocaine-like discriminative stimulus effects of alpha-pyrrolidinovalerophenone, methcathinone and their 3, 4-methylenedioxy or 4-methyl analogs in rhesus monkeys[J]. *Addict Biol*, 2017, 22(5): 1169 - 1178.
[35] COLLINS GT, ABBOTT M, GALINDO K, *et al*. Discriminative stimulus effects of binary drug mixtures: studies with cocaine, MDPV, and caffeine[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2016, 359(1): 1 - 10.
[36] RILEY AL, NELSON KH, TO P, *et al*. Abuse potential and toxicity of the synthetic cathinones (i. e., "Bath salts")[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2020, 110: 150 - 173.
[37] LISEK R, XU W, YUVASHEVA E, *et al*. Mephedrone ('bath salt') elicits conditioned place preference and dopamine-sensitive motor activation[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2012, 126(1 - 2): 257 - 262.
[38] GREGG RA, BAUMANN MH, PARTILLA JS, *et al*. Stereochemistry of mephedrone neuropharmacology: enantiomer-specific behavioural and neurochemical effects in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(3): 883 - 894.
[39] GANNON BM, RUSSELL LN, MODI MS, *et al*. Effects of orally

self-administered bath salt constituent 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in mice[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 179: 408 – 415.

[40] KARLSSON L, ANDERSSON M, KRONSTRAND R, *et al*. Mephedrone, methylone and 3, 4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) induce conditioned place preference in mice[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115(5): 411 – 416.

[41] GATCH MB, DOLAN SB, FORSTER MJ. Comparative behavioral pharmacology of three pyrrolidine-containing synthetic cathinone derivatives[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2015, 354(2): 103 – 110.

[42] ANGOA-PÉREZ M, ANNEKEN JH, KUHN DM. Neurotoxicology of synthetic cathinone analogs[J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017,32:209 – 230.

[43] REITH MEA, BLOUGH BE, HONG WC, *et al*. Behavioral, biological, and chemical perspectives on atypical agents targeting the dopamine transporter[J]. *Drug Alcohol Dependence*, 2015, 147: 1 – 19.

[44] HONDEBRINK L, ZWARTSEN A, WESTERINK RHS. Effect fingerprinting of new psychoactive substances (NPS): What can we learn from *in vitro* data? [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 182: 193 – 224.

[45] LUETHI D, WALTER M, ZHOU X, *et al*. Para-halogenation affects monoamine transporter inhibition properties and hepatocellular toxicity of amphetamines and methcathinones[J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 438.

[46] RICKLI A, HOENER MC, LIECHTI ME. Monoamine transporter and receptor interaction profiles of novel psychoactive substances: Para-halogenated amphetamines and pyrovalerone cathinones[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(3): 365 – 376.

[47] FORTIN SM, ROITMAN MF. Challenges to body fluid homeostasis differentially recruit phasic dopamine signaling in a taste-selective manner[J]. *J Neurosci*, 2018, 38(31): 6841 – 6853.

[48] BERNSTEIN DL, NAYAK SU, OLIVER CF, *et al*. Methylenedioxypyrovalerone (MDPV) impairs working memory and alters patterns of dopamine signaling in mesocorticolimbic substrates [J]. *Neurosci Res*, 2020, 155: 56 – 62.

[49] STEFANI MR, MOGHADDAM B. Rule learning and reward contingency are associated with dissociable patterns of dopamine activation in the rat prefrontal cortex, nucleus accumbens, and dorsal striatum[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(34): 8810 – 8818.

[50] GYGI MP, GIBB JW, HANSON GR. Methcathinone: an initial study of its effects on monoaminergic systems[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1996, 276(3): 1066 – 1072.

[51] MARTÍNEZ-CLEMENTE J, ESCUBEDO E, PUBILL D, *et al*. Interaction of mephedrone with dopamine and serotonin targets in rats[J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2012, 22(3): 231 – 236.

[52] BAUMANN MH, AYESTAS MA, PARTILLA JS, *et al*. The designer methcathinone analogs, mephedrone and methylone, are substrates for monoamine transporters in brain tissue[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2012, 37(5): 1192 – 1203.

[53] GUDELSKY GA, YAMAMOTO BK, NASH JF. Potentiation of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced dopamine release and serotonin neurotoxicity by 5-HT2 receptor agonists[J]. *Eur J Pharmacol*, 1994, 264(3): 325 – 330.

[54] MARTÍNEZ-CLEMENTE J, LÓPEZ-ARNAU R, ABAD S, *et al*. Dose and time-dependent selective neurotoxicity induced by mephedrone in mice[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e99002.

[55] LÓPEZ-ARNAU R, MARTÍNEZ-CLEMENTE J, RODRIGO T, *et al*. Neuronal changes and oxidative stress in adolescent rats after repeated exposure to mephedrone[J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2015, 286(1): 27 – 35.

[56] COZZI NV, SIEVERT MK, SHULGIN AT, *et al*. Inhibition of plasma membrane monoamine transporters by beta-ketoamphetamines[J]. *Eur J Pharmacol*, 1999, 381(1): 63 – 69.

[57] PEREIRA VS, HIROAKI-SATO VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine [J]. *Acta Neuropsychiatr*, 2018, 30(6): 307 – 322.

[58] NESTLER EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(2): 119 – 128.

编辑:刘卓越/接受日期:2020 – 10 – 22