

# 拟精神病药

管 林 初

中国科学院心理研究所

拟精神病药等(psychotomimetic drug)，又称致幻药(Hallucinogenic drug)或致幻剂(Hallucinogen)。关于什么样的药物可以认为是致幻剂或拟精神病药。直至目前为止，还没有确切的概念。我们认为，所谓拟精神病药，应该是当在清醒的意识状态下，在服用一定剂量的某种药物以后的某一段时间内，能使服用者产生拟精神病的临床症状和一系列的心理活动的变化。

人们很早就知道某些药物能影响人的心理活动。千百年来，在我国广为传颂的神农尝百草的寓言中，曾生动地描述了我们的祖先为增进炎黄子孙的健康和中华民族的繁荣和富强，而努力发掘食用植物和药用植物的光辉业绩。我国的古医书——“神农本草经”记载了大麻可以作为药物而应用，并将大麻的致幻作用作了如下的描述：“麻蕡……多食令见鬼狂走……”。这是人类历史上有关致幻药物的最早的文献记录。明朝李挺所著的“医学入门”中，“有膏粱醉饱后发狂者”和服芳草石药，热气慄悍发狂者”之记载。又如，洋金花能引起精神恍惚现象，这在我国的医学书籍中也早有记载。此外，关于某些药物具有镇静和镇痛作用，以及某些药物能增强人们的学习和记忆能力等，在我国的医书中也曾有过许多描述。

精神病的发病机理是精神病学中极为重要且极为复杂的问题之一。其中涉及到社会、家庭、遗传和患者本人的性格特征等多种因素的作用。近代神经科学的最新成就大大地推动了精神病学的病因学和临床心理学的研究，毫无疑问，任何精神障碍最终都归结为中枢神经系统的机能紊乱，其中包括参与中枢神经系统调节活动的神经递质的代谢的紊乱。

致幻物质，其中包括吲哚类衍化物——LSD、墨西哥致幻蕈素(psiilocybin)、蟾蜍皮腺素(bufotenin)等，以及类似于儿茶酚胺或它的代谢产物——墨司卡林和肾上腺色素(adrenochrome)等均能使服用者产生一过性的精神病样症状。关于这些致幻药物引起精神障碍的作用原理，目前还尚不清楚。但由于发现有结构上墨司卡林和肾上腺素之间以及LSD和5-羟色胺之间很类似，所以，近年来愈来愈形成这样的观点，即拟精神病药的作用机制可能是由于它们干扰或破坏了生物胺的代谢，特别是这些致幻药物可能主要影响儿茶酚胺和5-羟色胺的代谢的缘故。因此，研究者们对于某些药物所致“精神病的动物模型”发生了很大的兴趣。虽然动物模型和精神病之间的异同一直处于争论之中，但是，由于两者之间存在着明显的相似性。这足以使科学家们不断去制备精神失调的动物模型。

远溯千年，原始部落的巫师常常利用致幻药物的神奇效应，以此引起人们的幻觉和特殊的心理变化来祈祷、占卜和治疗某些疾病。不过，直到十九世纪末叶，科学家才意识到某些植物药对人脑有很强的作用。这时，对于致幻剂的研究才引起人们的兴趣。Lewin在上世紀末叶(1896)从墨西哥的南美洲仙人掌落花蕾中提取出拟精神病的活性成分，称之为南美洲

仙人掌毒碱即墨司卡林 (mescaline) , 因为墨斯卡尔罗印第安人服用它, 故而得此名。于1919年人工合成墨司卡林。1927年出版了Beringer的专著, 他详细地描述了在服用墨司卡林后所引起的心理变化。1943年瑞士的化学家Hoffmann在研究LSD的性质时, 偶然吸入微量的LSD后, 他亲自体验了知觉失调, 精神感觉的破坏, 以及知觉障碍和视幻觉等一系列的心理紊乱。此后, 便较广泛和较系统地研究拟精神病药物。

到目前为止, 各国报道的拟精神病药颇多, 本文仅简要地介绍主要的有代表性的几种药物如下:

### (一) 墨司卡林

人们常常将墨司卡林广泛地应用于宗教仪式。这种化合物所产生的效应通常是双重的。首先, 大约在注射后1—2小时体验到很不愉快的感觉, 如焦虑、恶心和发抖等。然后, 有生动的且可持续数小时的以视幻觉为主要特征的梦境样感觉。

静脉注射0.5毫克/公斤墨司卡林会于导致大脑皮层产生高振幅慢波。并且, 它能阻断刺激中脑网状结构所引起的EEG诱发反应。大剂量(2毫克/公斤)则出现有棘波伴随的高振幅慢波。有人深入研究了墨司卡林对人的行为的影响, 研究表明, 墨司卡林并不产生典型的致幻症状, 而类似于由阿托品所引起的精神病。墨司卡林能引起动物的一般行为和条件反射活动的严重破坏, 静脉注射0.5毫克/公斤, 可使家兔产生木僵样状态, 并且使条件性的运动——反馈反应完全消失。不过, 对大白鼠的条件性防御反应(0.5毫克/公斤)没有影响。而对猫必须使用较高剂量(1毫克/公斤)才能引起伴有致幻现象的中枢神经系统的紊乱。

### (二) LSD

LSD是由二乙基酰胺和麦角酸结合而产生的一种以菌类(fungus)——麦角菌的提取物。LSD在十九世纪三十年代合成。LSD的问世大大地激励了人们对致幻药物的研究。

LSD的作用非常强烈, 如50微克/公斤就足以使人产生特征性的效应。不论从胃肠道或非胃肠道给药, 其吸收均颇为迅速。作用的持续时间大约为6—8小时, 通过肾脏排泄。

有人在家兔、大白鼠、猫、狗和猕猴身上详细地研究了LSD对这些动物的中枢神经系统的破坏作用, 结果表明, 人和猕猴对LSD是最敏感的。肌肉注射LSD, 当剂量为0.002—0.005毫克/公斤的时候, 对个别刺激的条件反应消失; 而当剂量为0.02—0.04毫克/公斤时, 便在数小时以内导致动物的条件反射活动完全抑制。而狗对LSD较不敏感, 使它引起条件性跑迷津障碍的剂量为0.1毫克/公斤, 家兔和大白鼠也是较不敏感的, 使它们引起条件性反应活动障碍的剂量分别是3毫克/公斤和5毫克/公斤。LSD能使猕猴使用先前经验的能力受到障碍。

在大多数研究中, 发现LSD能破坏条件性的防御行为。Cook和Weidly(1957)观察到LSD(1.5毫克/公斤)仅仅只能阻断条件性的防御反应, 而对无条件反应几乎没有影响, 只有较高剂量的LSD才能阻断条件性的和无条件性的反应。

研究表明, 只有极少量的药物能进入大脑, 但它一旦进入大脑, 则网状激动系统似乎是主要的作用部位。氯丙嗪能减少这个系统对感觉刺激的反应, 现已证明, LSD是5-羟色胺的强有力的颉颃药, 并且, 这种对抗作用可能是行为效应的基础。但是, 有关LSD的作用机制还仍然不十分清楚。

### (三) 墨西哥致幻蕈素

许多世纪以来，几乎和墨司卡林一样，它常常被美洲的各印第安人部落服用并作为一种宗教仪式活动。它很容易被胃肠道和非胃肠道所吸收。通常，最初便产生类似于墨司卡林所引起的不愉快的感觉。但对它的研究甚少，所以，它对行为的影响则了解得也很少。但是，十分有趣的是，学者们已注意到墨西哥致幻蕈素和LSD之间有交叉耐受性。这就提示这两个药物可能共同具有某些基本的作用机制。

### (四) 大麻

像许多其他的拟精神病药一样，在科学界对大麻产生兴趣以前的许多世纪，大麻就已经被人们所应用了。据传说，中国的神农提倡将大麻作为镇静药和其它多种用途的药物。关于大麻的药用在公元前已传遍了整个印度和亚洲。

直至十九世纪中叶以前，大麻尚未输入欧洲。西方心理药理学之父Moreau曾亲自体验过该药的作用。大麻传入美国开始只是作为纤维作物。这对于早期殖民者来说，当时，他们并不知道大麻具有麻醉作用，而是用它来作绳索的。大约于1910年大麻作为欣快药开始从墨西哥输入美国。1936年的“科学的美国人”杂志曾叙述：“大麻能使使用者引起许多症状，其中有狂闹(hilarity)、晕厥(swooning)和性机能兴奋。如麻醉中毒的话，常常使吸烟者引起人格堕落并有格斗和凶杀的欲望。

从十九世纪的五十年代起，直至八十年代，对大麻的研究与日俱增。今天也许已把大麻作为全世界主要的致幻药物。

大麻的化学结构非常复杂，直到现在，有关大麻的分离和提取仍然是很困难的。在1964年以前，大麻的有效成分是不清楚的。1964年Gaoni和Mechoulam首先分离出大麻的主要的有效成份—— $\Delta$ -9-四氢大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol, delta-9-THC)。Hively和他的同事分离出大麻的第二个对心理活动起作用的物质—— $\Delta$ -8-四氢大麻酚(delta-8-THC)。现在，人们已经知道，大麻还有其它的结构和有效成分。并且，大麻的种植、收割、加工、处理和大麻的种类均能影响其有效成分的含量。

对大麻的药理学研究表明，极少量的 $\Delta$ -9-四氢大麻酚无变化地留在体内，而大多数药物作为代谢产物在尿内和大便中排出。研究表明，在大白鼠约有80%的大麻的代谢产物是从大便中排出的，而在观察大麻的家兔的药理作用和行为的影响的实验中，大部分的大麻的代谢产物是从家兔的尿中排出的。

Melsac和他的同事在1971年研究了松鼠猴脑中的 $\Delta$ -9-四氢大麻酚的分布。其剂量和反应的相关类似于在人类所见到的那样。他们发现，小剂量有欣快和镇静效应，而几乎没有知觉的紊乱，中等剂量便产生激动，使机体缺乏协调作用。

大麻对人类的致死剂量尚未确定，截止目前为止，还未见到由于服用过度剂量的大麻引起致死的报道。一般来说，大麻不会成瘾，并且当停止服用的时候，不会出现任何逆向症状。据蒲金炎等在我国新疆对麻烟的调查表明，有的吸麻烟者说没有瘾，即有烟就吸，没有烟就不吸。但大多数人说是有的。而且在停止吸麻烟以后，在生理和心理方面出现一系列的戒断症状。其主要表现为入睡困难、胃肠道不适、疲倦、懒散、脾气急躁和易怒等。少数人的戒断症状是情感淡漠、不愿见人。

关于大麻的耐受性问题至今尚未解决。据Wilson和Linken于1968年从英国报道，有几个服用者由于连续服用，剂量有增加的趋势。Miras(1969)报道，他认识的一位吸大麻已有

20年历史的希腊人，他至少比其他人多吸10倍。如果将这个剂量给一位初吸大麻者吸的话，他将会虚脱。

大麻对行为的影响，这是多年来有关研究人员和临床医生比较感兴趣的课题之一。Isbell和他的同事于1967年首次应用合成的大麻进行生理效应的临床研究。他们证实了Moreau<sup>u</sup>在1845年有关大麻有致幻作用的较早的观察。Isbell等通过实验研究便得出如下的结论，大麻是属于致幻剂。他报道说，我们的实验资料明确地表明，△-9-四氢大麻酚的拟精神病效应，是和所用的剂量有关。足够的剂量（吸15—20毫克，服用20—60毫克）能引起精神反应。

近年来的不少研究也证实了Moreau（1845）曾详细描的吸大麻者的体验。Tart（1970）根据被试的报告已总结了大麻有如下的一些效应：知觉和空间知觉常常有较大的变化。另外，在认知测验和心理运动测验方面也有损害。还有，有人有心理过程——理解力、记忆和情绪方面的变化。此外，还经常见到有关短期记忆方面的变化。例如，对于仅仅几分钟或几秒钟以前所告诉中毒者的事情，他们经常回忆不起来。中毒者往往过高地估计他所经历的时间。Meiges和他的同事（1970）曾认为，使时间知觉混乱是大麻的基本效应，而所见到的其它效应均是由此而引起的。

吸大麻以后，并不是所有的体验都是愉快的。有许多因素影响吸烟者对药物的反应。其中包括剂量、被试的精神状态、环境以及服用的历史等。

恐慌反应，这大概是初服大麻者的常见的副作用，被试有恐慌、焦急以及慌乱和晕头转向等反应。

中毒性精神病，服用大麻制剂可以引起中毒性精神病，这是一过性的脑机能障碍。其临床症状混乱、虚脱、晕头转向、丧失现实感以及定期的视觉和听觉的致幻作用。Taibott和Teague曾报道12个越南士兵的中毒性精神病，其中一个向他的同志开枪，并且此后他夸耀自己，他已经杀死了胡××。

大多数中毒的病人在几天内就恢复，但是，在极少数的情况下病人的恐怖症和抑郁作用可以发展。

众所周知，中国的医药学是伟大的宝库，我国有丰富的药物资源和植物资源。而且我国的致幻植物资源也很丰富。数年前，我们和昆明植物研究所和云南省精神病医院曾对号称“植物王国”的我国云南地区的致幻植物资源进行联合调查，调查表明，该地区的致幻植物资源极为丰富。凡是国外有的致幻植物，在云南省几乎均有。而且在调查中还发现几种国外还未曾报道和尚未记载的致幻植物。例如，小美牛肝蕈，它属于真菌类。在云南省分布极广，产量丰富，每年6—8月鲜蕈上市。由于味道鲜美，食者甚多。一般来说，如以少量的小美牛肝蕈佐餐，则安全无恙。但如一次性进餐特多，就会出现精神症状。一般在就餐后6—24小时出现视幻觉，中毒者诉说眼前有手指大小的小人和小动物的形象。即所谓的小人国幻觉（Lilliputian hallucination或Gulliver's hallucination）。通常数日后的他们便逐渐缓解和恢复。而中毒重者，除有视幻觉以外，常有听幻觉和离奇的妄想，失去自我控制能力，行为极度异常，甚至出现木僵，其临床症状和精神分裂症相似。

我们在云南调查中还发现另一个有价值的致幻植物是野荔枝果。它属于双子叶植物，它的果实和荔枝颇类似。这是野生的常绿乔木，所以当地群众称它为野荔枝。该树生长于中越边境，为极珍贵的树种，在世界其它地区至今尚未发现。

野荔枝树于每年5—6月结果，果肉薄而味甜。果仁辛辣且涩口，但一经煮熟便如糖炒板栗，香甜可口。但果仁可以引起中毒症状，故当地的少数民族称它为疯人果。按当地的习俗，不但不许吃，甚至也不许以果实相掷为戏。不过由于外地人的误食而引起中毒的现象也时有发生。中毒严重者其临床症状表现为兴奋、狂躁、言语增多，有丰富的视幻觉，多疑；有时甚至出现打人和毁物等行为异常。

目前，关于小美牛肝蕈和野荔枝的化学结构、有效成分、药理性质和作用机制尚不清楚。我们深信，在我国的其它地区也可能存在着未被人们注意的致幻植物，我们希望能极早发掘并加以深入地研究。因为今天，已有人把致幻剂作为解释自发性精神病的一个可能的钥匙。无疑，通过拟精神病药物的研究，可以制备实验性精神病的动物模型。从而使我们可以进一步了解拟精神病药是如何影响人和动物的心理活动的？因此，我们深信，通过研究这将有助于我们进一步认识精神病的发病机制和某些意识障碍的原因，并利用致幻剂所制备的动物模型，来寻找和筛选治疗精神病的新药物。从而更好地和更有效地来保障人民的身心健康。

#### 参 考 文 献

- [1] 管林初，匡培梓，中国心理药物学研究概况，待发表，1984
- [2] 中国科学院昆明植物研究所，云南省精神病院，中国科学院心理研究所，新医学（神经系统疾病副刊），4，217—220，1977
- [3] Lester Grinspon: Marihuana, In physiological Psychology, P.199—207, 1971
- [4] Frank Barron, Murray E, Tarvik and Sterling Bunnell, T.K., The Hallucinogenic drugs, In Physiological Psychology, P.209—217, 1971
- [5] 略
- [6] Yuchenok, R.Yu.IL', Hallucinogenic Psychomimetics In Pharmacology of Behavior and Memory, 1976
- [7] Ernest, L.A., A Primer in Neuropsychopharmacology --Psychomimetics, In Drugs and Behavior, P.196—199, 1974
- [8] Levitt, R.A., A Biological Approach, P.283-288, 1975