

文章编号:1001-6880(2017)8-1449-05

四氢大麻酚和大麻二酚的药理研究进展

郭 蓉,陈璇*,郭鸿彦*

云南省农业科学院经济作物研究所,昆明 650205

摘要:本文就植物大麻中两种主要大麻素成分四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)在抗肿瘤、神经系统保护、代谢和免疫调节等方面的药理研究进行综述,为深入开展大麻医药研究和大麻资源多用途开发提供参考。

关键词:大麻素;四氢大麻酚;大麻二酚;药理活性

中图分类号:S563.3;Q946.8

文献标识码:A

DOI:10.16333/j.1001-6880.2017.8.029

Review on Pharmacological Effects of Tetrahydrocannabinol and Cannabidiol

GUO Rong, CHEN Xuan*, GUO Hong-yan*

Industrial Crop Research Institute of Yunnan Academy of Agricultural Sciences, Kunming 650205, China

Abstract: This review summarizes research progress on pharmacological effects of two cannabinoids, tetrahydrocannabinol and cannabidiol, including anti-tumor, neuroprotective effect, metabolism and immune regulation and other activities, which can provide reference for further pharmacological studies and multi-purpose application of *Cannabis* resources.

Key words:cannabinoids;tetrahydrocannabinol;cannabidiol;pharmacological effects

大麻(*Cannabis sativa L.*)是大麻科大麻属的一年生草本植物,世界各地均有分布。在距今5000年左右的新石器时代我国先民就开始把大麻作为重要的农作物进行栽培^[1]。作为一种传统的经济作物,大麻全身都是宝,其种子富含优质蛋白质和不饱和脂肪酸,可用作食品、保健品和饲料,其茎秆所含的大麻纤维是很好的纺织、造纸和建筑材料原料,其花、叶中的活性物质广泛应用于医药和化妆品领域。

大麻素是大麻植株中特有的含烷基和单萜基团的次生代谢物^[2]。目前,自大麻植物中分离得到的大麻素有70多种^[3,4],主要包括THC(tetrahydrocannabinol,四氢大麻酚)、CBD(cannabidiol,大麻二酚)、CBC(cannabichromene,大麻环萜酚)、CBN(cannabinol,大麻酚)、CBG(cannabigerol,大麻萜酚)及其丙基同系物THCV、CBDV、CBCV和CBGV等,其中THC和CBD的含量最高。THC和CBD互为同分异构体^[5](图1)。

THC和CBD在抗肿瘤、神经系统保护、免疫调节和抗炎抗氧化等方面具有药用价值^[6,7]。近年来,欧美国家对THC(致幻成瘾成分)和CBD(非精

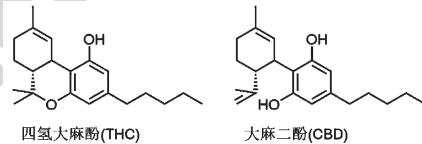


图1 THC 和 CBD 的化学结构

Fig. 1 Chemical structures of THC and CBD

神活性成分)的药理研究以及药物开发利用取得了较大进展。英国GW制药公司已开发了Sativex(THC/CBD含量比值为1的口腔黏膜喷雾剂)和Epidiolex(CBD纯品的液态制剂)两种药物,分别用于治疗多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)和儿童发作性癫痫^[6,8]。我国针对THC和CBD的药理研究有零星报道,尚无临床应用报道^[9]。我们已对植物大麻中大麻素的含量变化、生物合成途径和遗传方式进行概述^[10]。本文综述近年来THC和CBD的药理研究。

1 抗肿瘤作用

恶性肿瘤是目前人类的主要死亡原因之一。研究发现,THC和CBD均有一定的抑制肿瘤细胞的增殖、转移或诱导其自噬或凋亡的作用。THC可通过促进神经胶质瘤细胞的神经酰胺的积累和真核细胞中翻译起始因子2α(eIF2α)的磷酸化,由此而产生内质网应激压力(ER stress),从而诱导神经胶质瘤

收稿日期:2017-02-13 接受日期:2017-04-01

基金项目:云南省重点新产品项目(2016BB005);国家自然科学基金(31660407)

*通信作者 Tel:86-871-65896251;E-mail:chenxuan9239@163.com;
yanhongg38@hotmail.com

细胞的自噬,而最终导致其凋亡^[11]。THC 通过 Raf-1/MEK/ERK/RSK 途径调控线粒体诱导的 Jurkat 淋巴 T 细胞凋亡^[12]。经 THC 处理的前列腺癌 PC-3 细胞中可以明显地观察到凋亡小体、核解体和 DNA 片段化等细胞凋亡特征^[13]。

CBD 对神经胶质瘤、白血病和前列腺癌也具有一定的抑制作用。无血清条件下,CBD 和他莫昔芬(tamoxifen,抗雌激素)与 C6 神经胶质瘤细胞共同孵化,对神经胶质瘤表现出一定的抑制作用^[14]。CBD 通过半胱天冬酶的激活和活性氧的参与等机制诱导人类神经胶质瘤细胞 U87 和 U373 的凋亡^[15]。CBD 通过对 NOX4 和 p22^{phox} 的调控导致活性氧簇(ROS)的增加而实现对 EL-4、Jurkat 白血病细胞的抑制^[16]。CBD 同样可阻滞前列腺癌细胞的增殖或诱导其凋亡^[17]。此外,CBD 可通过调控 AKT/mTOR/4EBP1、EGF/EGFR 信号途径或通过诱导内质网应激压力抑制乳腺癌细胞的生长和转移^[18-20]。

CBD 和 THC 对神经胶质瘤、白血病和前列腺癌的抑制作用类似。这两种大麻素均能增加 ICAM-1(细胞间粘附分子 1)的表达从而提高肺肿瘤细胞对 LAK 细胞(淋巴因子激活的杀伤细胞)的易感性,最终导致肿瘤细胞的解体^[21]。两者联合使用时比分别单独使用对肿瘤的抑制效果更佳^[22,23]。两者抗肿瘤机制是否相同还有待进一步的研究。

2 神经保护作用

癫痫、多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)、帕金森病(Parkinson's disease, PD)和阿尔茨海默症(Alzheimer's disease, AD)等是由于神经系统出现异常或退化等引起的一类疾病。CBD 具有一定的神经保护作用,其活性机制为对某些重要的信号通路的调控、激活关键基因 PPAR γ 的转录和降低神经性炎症的发生等。CBD 对难治性癫痫具有一定的抑制效果,且能减少癫痫的发作频次^[24-26]。英国 GW 制药公司研制的 Epidiolex(主要成分为 CBD)和 Sativex(THC/CBD 比值为 1)这两种药物已在欧美市场销售,前者主要用于治疗婴儿严重肌阵挛性癫痫(Dravet)和儿童期弥漫性慢棘-慢波(小发作变异型)癫痫性脑病(Lennox-Gastaut),后者主要治疗多发性硬化症^[6,8]。实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE,一种多发性硬化症动物模型)动物的与细胞分化密切相关的信号通路 PI3K/Akt/m TOR 明显下

调,而 CBD 处理可逆转此下调作用,并伴随 BDNF(脑源性神经营养因子)水平的升高,PPAR γ (过氧化物酶体增殖物激活受体 γ)的上调以及促炎性细胞因子 IFN- γ 、IL-17 的减少等^[27]。

CBD 对 AD 和 PD 也有抑制作用。研究发现, β -淀粉样肽聚集和微神经胶质细胞的激活与 AD 的发生联系紧密。CBD 可通过 Wnt/ β -catenin 信号转导通路抑制 tau 蛋白的高度磷酸化,从而避免 β -淀粉样肽聚集所产生的毒害或通过阻止由 β -淀粉样肽诱导的微神经胶质细胞的激活,实现对脑神经元的保护^[28,29]。CBD 主要是通过神经元蛋白和 trkB(神经生长因子受体)介导抑制与 PD 密切相关的神经毒物质 MPP+(1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶)的作用,MPP+ 可导致神经元细胞的死亡和神经突的缺失^[30]。

CBD 可通过调控神经细胞的凋亡,调控星形胶质细胞功能障碍,降低神经性炎症,增加 BDNF 水平等机制恢复或部分恢复缺氧缺糖所导致的脑受损功能^[31-33]。CBD 对于缓解社交焦虑障碍和抑郁也有一定的作用^[34,35]。

3 代谢和免疫调节作用

CBD 可通过调控炎性因子水平、控制干扰素的产生等起到代谢和免疫调节作用。CBD 对糖尿病的发生或是早期糖尿病的治疗均有一定的控制效果:一方面,CBD 可通过抑制胰腺炎的发生和炎性 Th-1 相关细胞因子的产生,将免疫反应从 Th-1(炎性细胞因子占优势)模式转向 Th-2(抗炎性细胞因子占优势)模式,从而降低糖尿病的发生几率;另一方面,针对早期糖尿病,CBD 处理可大大降低促炎性因子 IL-12 水平,而抗炎性因子 IL-10 水平则显著升高,且胰岛组织学检查结果也优于对照组^[36,37]。

经 CBD 处理后的小鼠引流区淋巴结细胞的 II 型胶原特异性扩增水平和 γ 干扰素水平明显降低,滑膜细胞释放的 α 干扰素也相应减少,结果表明腹腔注射或口服 CBD 均能有效阻止关节炎的发展^[38]。Sativex 处理可缓解类风湿性关节炎引起的疼痛^[39]。

4 保护心血管作用

THC 和 CBD 均具有一定的血管保护作用。体外试验发现 THC 主要通过抑制巨噬细胞的趋化性

(动脉粥样硬化发展的关键步骤)控制动脉粥样硬化的进程^[40]。和 THC 一样, CBD 也同样具有 PPAR γ 的激活介导的血管扩张活性。鉴于 PPAR γ 配体在控制炎症、动脉粥样硬化、II 型糖尿病、肿瘤和肥胖中均起着非常关键的作用, 而 CBD 作为 PPAR γ 的促进剂, 其医学应用前景乐观^[41]。雄性大鼠急性应激带来的心血管反应和行为反应均可通过在大鼠小脑延髓池内注射 CBD 而减轻, 参与 CBD 这些影响的脑区有待研究^[42]。

5 抗炎和抗氧化作用

人类的衰老及多种慢性疾病如肝炎、肺炎、肾炎的发生均与过量的自由基的产生和炎症反应有关, CBD 具有较好的抗炎抗氧化功能。单剂量的 CBD (20 mg/kg) 对脂多糖诱导 (LPS-stimulated) 的急性肺损伤鼠科动物试验模型具有很好的抗炎效果, 其抗炎作用可能与腺苷 A2A 受体有关, 这一发现有望应用于治疗和缓解急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征^[43]。比较 CBD、moringin (一种异硫氰酸酯, 来自于辣木属植物) 及 CBD + moringin 对脂多糖诱导的鼠科动物巨噬细胞 RAW 细胞的影响, 发现 CBD (5 μm) + moringin (5 μm) 联合使用比 CBD、moringin 分别单独使用具有更好的抗炎和抗氧化活性^[44]。

6 护肝作用

CBD 对于缺血性肝损伤和慢性酒精中毒引起的肝损伤均有一定的保护作用。在小鼠发生缺血性肝损伤一小时后经尾静脉注射 5 mg/kg/天 CBD, 两天后发现, 对照组中出现了由缺血引起的一系列生化指标的升高, 如血清丙氨酸氨基转移酶、肝组织丙二醛、TNF- α (肿瘤坏死因子- α) 和一氧化氮水平等, 而 CBD 组无上述现象, 提示 CBD 可能可用于解决肝移植手术因短暂性缺血导致的肝组织损伤难题^[45]。CBD 对慢性酒精中毒引起的肝损伤也有一定的保护作用, 如 CBD 可减轻由长期的酒精刺激所导致的肝损伤 (包括肝转氨酶水平的升高、甘油三酯和中性粒细胞的积累及炎性因子的表达等)^[46]。

7 抗菌作用

上世纪 70 年代, 发现 THC 和 CBD 对葡萄球菌和链球菌均有一定的抑制活性, 最低抑菌浓度范围为 1 ~ 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[47]。THC 和 CBD 对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 EMRSA-15 和 EMRSA-16 (methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus*, 又称超级细菌) 和耐氟喹诺酮金黄色葡萄球菌 SA-1199B (fluoroquinolone-resistant *Staphylococcus aureus*) 均有一定的抗菌活性, 其最低抑菌浓度范围为 0.5 ~ 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ^[48]。THC 和 CBD 对超级细菌的这种抑制活性提示大麻植物可作为一种潜在的药物来源应对抗生素的耐药性。

8 展望

THC 和 CBD 这两种大麻素药理活性强, 医药用途广泛, 具有很好的开发和应用前景。THC 和 CBD 的药理活性已被多种体内体外试验模型所证实, THC 的药理活性主要表现为抗肿瘤、保护心血管和抗菌等, 而 CBD 除上述活性外, 还具有神经保护、代谢和免疫调节、抗炎抗氧化和护肝等作用。两者的作用机制需进一步研究。

鉴于 THC 具有致幻成瘾性, 其安全性和有效性还需结合临床实验进行评价, 有的放矢发挥其独特的医疗作用。目前我国在内源性大麻素 (endogenous cannabinoids, N-花生四烯酰氨基乙醇 (Anandamide, AEA) 和 2-花生四烯酸酰甘油 (2-Arachidonoylglycerol, 2-AG)) 和大麻素受体 (cannabinoid receptor, CB1 和 CB2) 的药理方面开展了一些工作^[49-52], 但是关于 THC 和 CBD 这两种植物源大麻素 (phytocannabinoids) 的药理研究较少, 因此我们应充分利用我国的优势, 加快其药理研究与开发应用。

参考文献

- Zhang Q(张倩), et al. The origin of cultivated *cannabis sativa* in the north of China based on the archaeological discovery. *Plant Fiber Sci China* (中国麻业科学), 2016, 38(1): 34-37.
- Taura F, et al. Phytocannabinoids in *Cannabis sativa*: recent studies on biosynthetic enzymes. *Chem Biodivers*, 2007, 4: 1649-1663.
- ElSohly MA, et al. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*, 2005, 78: 539-548.
- Radwan MM, et al. Isolation and characterization of new cannabis constituents from a high potency variety. *Planta Med*, 2008, 74: 267-272.
- Sirikantaramas S, et al. The gene controlling marijuana psychoactivity. *J Biol Chem*, 2004, 279: 39767-39774.
- Noonan D. Marijuana's medical future. *Sci Am*, 2015, 312:

- 32-34.
- 7 Amar MB. Cannabinoids in medicine: A review of their therapeutic potential. *J Ethnopharmacol*, 2006, 105:1-25.
- 8 Fernández 6. THC:CBD in daily practice: available data from UK, Germany and Spain. *Eur Neurol*, 2016, 75 (suppl 1) :1-3.
- 9 Zhou YK(周永凯), et al. Bacteria resistant property of hemp fiber and its anti-bacterial mechanism. *J Textile Res(纺织学报)*, 2007, 28(6):12-15.
- 10 Chen X(陈璇), et al. Research advances in cannabinoids of *Cannabis sativa*. *Chin Bull Botany(植物学报)*, 2011, 46: 197-205.
- 11 Salazar M, et al. Cannabinoid action induces autophagy-mediated cell death through stimulation of ER stress in human glioma cells. *J Clin Invest*, 2009, 119:1359-1372.
- 12 Jia WT. et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis in Jurkat leukemia T cells is regulated by translocation of bad to mitochondria. *Mol Cancer Res*, 2006, 4:549-562.
- 13 Ruiz L, et al. Δ^9 -Tetrahydrocannabinol induces apoptosis in human prostate PC-3 cells, via a receptor-independent mechanism. *FEBS Lett*, 1999, 458:400-404.
- 14 Jacobsson SO, et al. Serum-dependent effects of tamoxifen and cannabinoids upon C6 glioma cell viability. *Biochem Pharmacol*, 2000, 60:1807-1813.
- 15 Massi P, et al. The non-psychotropic cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63:2057-2066.
- 16 McKallip RJ, et al. Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: A novel role of cannabidiol in the regulation of p22^{phox} and Nox4 expression. *Mol Pharmacol*, 2006, 70: 897-908.
- 17 Petrocellis LD, et al. Non-THC cannabinoids counteract prostate carcinoma growth *in vitro* and *in vivo*: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Brit J Pharmacol*, 2013, 168:79-102.
- 18 Ligresti A, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 318:1375-1387.
- 19 Srivastava A, et al. Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10: 1161-1172.
- 20 Elbaz M, et al. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of cannabidiol in breast cancer. *Mol oncol*, 2015, 9:906-919.
- 21 Haustein M, et al. Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92:312-325.
- 22 Torres S, et al. A combined preclinical therapy of cannabinoids and Temozolomide against glioma. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10:90-103.
- 23 Scott KA, et al. The combination of cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol enhances the anticancer effects of radiation in an orthotopic murine glioma model. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13:2955-2967.
- 24 Jones NA, et al. Cannabidiol displays antiepileptiform and antiseizure properties *in vitro* and *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332:569-577.
- 25 Porter BE, et al. Report of a parent survey of cannabidiol-enriched cannabis use in pediatric treatment-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav*, 2013, 29:574-577.
- 26 Devinsky O, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial. *Lancet Neurol*, 2016, 15:270-278.
- 27 Giacoppo S, et al. Target regulation of PI3K/Akt/mTOR pathway by cannabidiol in treatment of experimental multiple sclerosis. *Fitoterapia*, 2017, 116:77-84.
- 28 Esposito G, et al. The marijuanacomponent cannabidiol inhibits β -amyloid-induced tau protein hyperphosphorylation through Wnt/ β -catenin pathway rescue in PC12 cells. *J Mol Med*, 2006, 84:253-258.
- 29 Martín-Moreno A, et al. Cannabidiol and other cannabinoids reduce microglial activation *in vitro* and *in vivo*: relevance to Alzheimer's disease. *Mol Pharmacol*, 2011, 79:964-973.
- 30 Santos NAG, et al. The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synapticproteins, neuritogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicol in Vitro*, 2015, 30:231-240.
- 31 Pazos MR, et al. Cannabidiol administration after hypoxia-ischemia to newborn rats reduces long-term brain injury and restores neurobehavioral function. *Neuropharmacology*, 2012, 63:776-783.
- 32 Ceprián M, et al. Cannabidiol reduces brain damage and improves functional recovery in a neonatal rat model of arterial ischemic stroke. *Neuropharmacology*, 2017, 116:151-159.
- 33 Mori MA, et al. Cannabidiol reduces neuroinflammation and promotes neuroplasticity and functional recovery after brain ischemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2017, 75:94-105.
- 34 Crippa JAS, et al. Neural basis of anxiolytic effects of cannabidiol (CBD) in generalized social anxiety disorder: a preliminary report. *J Psychopharmacol*, 2011, 25:121-130.

- 35 Linge R, et al. Cannabidiol induces rapid-acting antidepressant-like effects and enhances cortical 5-HT/glutamate neurotransmission: role of 5-HT_{1A} receptors. *Neuropharmacol*, 2016, 103:16-26.
- 36 Weiss L, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice. *Autoimmunity*, 2006, 39:143-151.
- 37 Weiss L, et al. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice. *Neuropharmacology*, 2008, 54:244-249.
- 38 Malfait AM, et al. The nonpsychoactive cannabis constituent cannabidiol is an oral anti-arthritis therapeutic in murine collagen-induced arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 9561-9566.
- 39 Blake DR, et al. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatol*, 2006, 45:50-52.
- 40 Steffens S, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice. *Nature*, 2005, 434: 782-786.
- 41 O'Sullivan SE, et al. Time-dependent vascular actions of cannabidiol in the rat aorta. *Eur J Pharmacol*, 2009, 612:61-68.
- 42 Granjeiro EM, et al. Effects of intracisternal administration of cannabidiol on the cardiovascular and behavioral responses to acute restraint stress. *Pharmacol Biochem Behav*, 2011, 99: 743-748.
- 43 Ribeiro A, et al. Cannabidiol, a non-psychotropic plant-derived cannabinoid, decreases inflammation in a murine model of acute lung injury: role for the adenosine A_{2A} receptor. *Eur J Pharmacol*, 2012, 678:78-85.
- 44 Rajan TS, et al. Anti-inflammatory and antioxidant effects of a combination of cannabidiol and moringin in LPS-stimulated macrophages. *Fitoterapia*, 2016, 112:104-115.
- 45 Fouad AA, et al. Therapeutic potential of cannabidiol against ischemia/reperfusion liver injury in rats. *Eur J Pharmacol*, 2011, 670:216-223.
- 46 Wang YP, et al. Cannabidiol protects against chronic plus binge alcohol induced liver injury by modulating neutrophil infiltration, E Selectin, inflammation and oxidative/nitrative stress. *Free Radical Bio Med*, 2014, 76:S88.
- 47 Klinger BV, et al. Antibacterial activity of tetrahydrocannabinol and cannabidiol. *Anton van Leeuwenhoek*, 1976, 42:9-12.
- 48 Appendino G, et al. Antibacterial cannabinoids from *Cannabis sativa*: A structure-activity study. *J Nat Prod*, 2008, 71: 1427-1430.
- 49 Su YX(苏彦欣). The effect of cannabinoid AEA on learning and memory function and the action mechanisms. Shijiazhuang: Hebei Medical University (河北医科大学), PhD. 2006.
- 50 Zhao XL(赵小琳), et al. The effects of endocannabinoid system on alcohol-induced liver cell injury. *J Kunming Med Univ*(昆明医科大学学报), 2016, 37(4):27-30.
- 51 Ma S(马赛), et al. Effects of cannabinoid receptor type 2 on endogenous myocardial regeneration by activating cardiac progenitor cells in mouse infarcted heart. *Sci China Life Sci* (中国科学:生命科学), 2014, 44:685-693.
- 52 Wang JF(王建丰), et al. Effects of cannabinoid receptor 1 on the proliferation and migration of 786-O cell of renal carcinoma. *J Mod Urol*(现代泌尿外科杂志), 2016, 21: 627-631.

致谢:对以下合作单位参与本刊的学术建设表示由衷的感谢!

广西壮族自治区药用植物园

广西科学院

重庆市药物种植研究所

中国科学院广西植物研究所

昆明医科大学药学院