

# 大麻二酚抗癌作用研究进展

郭子琪<sup>1</sup>, 黄桂玲<sup>2</sup>, 王少康<sup>1\*</sup>, 孙桂菊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>东南大学公共卫生学院环境医学工程教育部重点实验室 营养与食品卫生学系, 南京 210009;

<sup>2</sup>江苏医药职业学院, 盐城 224005

**摘要:**大麻具有重要的药用价值, 是因为从大麻中可分离出的大麻素。目前研究发现大麻素有 113 种, 其中四氢大麻酚和大麻二酚的含量最高。四氢大麻酚是大麻中的精神活性成分, 具有严重的副作用即致幻和成瘾作用, 而大麻二酚是大麻中的非精神活性成分, 可阻碍四氢大麻酚对神经系统的影响, 且没有致幻和成瘾作用。本文全面阐述了大麻二酚的抗癌作用, 包括抗白血病、抗神经胶质瘤、抗乳腺癌、抗前列腺癌、抗肺癌、抗结直肠癌的作用及其机制。旨在为大麻二酚治疗各种癌症提供科学参考。

**关键词:**大麻二酚; 白血病; 神经胶质瘤; 乳腺癌; 前列腺癌; 肺癌; 结直肠癌

中图分类号: R285

文献标识码: A

文章编号: 1001-6880(2020) Suppl-0167-04

DOI: 10.16333/j.1001-6880.2020.S.027

## Research progress on anticancer effect of cannabidiol

GUO Zi-qi<sup>1</sup>, HUANG Gui-ling<sup>2</sup>, WANG Shao-kang<sup>1\*</sup>, SUN Gui-ju<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Key Laboratory of Environmental Medicine and Engineering of Ministry of Education, Department of Nutrition and Food Hygiene, School of Public Health, Southeast University, Nanjing 210009, China;

<sup>2</sup>Jiangsu Vocational College of Medicine, Yancheng 224005, China

**Abstract:** Cannabis has important medicinal value because of the cannabinoids that can be separated from cannabis. At present, 113 types of cannabinoids have been found in the study, among which the content of tetrahydrocannabinol and cannabidiol is the highest. Tetrahydrocannabinol is a psychoactive component in cannabis with serious side effects, namely hallucinogenic and addictive effects, while cannabidiol is a non-psychoactive component in cannabis, which can hinder the effects of tetrahydrocannabinol on the nervous system, and no hallucinogenic and addictive effects. This article comprehensively describes the anticancer effects of cannabidiol, including anti-leukemia, anti-glioma, anti-breast cancer, anti-prostate cancer, anti-lung cancer, anti-colorectal cancer and their mechanisms. It aims to provide scientific reference for the treatment of various cancers by cannabidiol.

**Key words:** cannabidiol; leukemia; glioma; breast cancer; prostate cancer; lung cancer; colorectal cancer.

大麻(cannabis)又称线麻、白麻、野麻, 是桑科、大麻属植物, 一年生直立草本, 高 1~3 m。生长地区包括在亚洲的吉尔吉斯斯坦、阿富汗、中国部分地区、印度和尼泊尔, 以及欧洲的匈牙利、波兰、保加利亚等地。早在《黄帝内经》、《本草纲目》中就有大麻入药记载, 中医用大麻治疗便秘、月经不调等病。除此之外, 大麻的花、叶、根、茎可作为原料, 加工出麻布、纸张、油漆、饲料等产品, 涉及人类的衣、食、住、

行等多个领域<sup>[1]</sup>。

大麻二酚(cannabidiol, 简称 CBD)是大麻植株中的内源性化合物大麻素的主要成分之一。目前, 从大麻中分离出来的大麻素有 113 种<sup>[2]</sup>, 其中四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, 简称 THC)和大麻二酚的含量最高, 并且四氢大麻酚和大麻二酚互成分异构体<sup>[3]</sup>。四氢大麻酚是大麻中的主要活性成分, 具有神经活性, 可以治疗癌症引起的呕吐。但是四氢大麻酚具有致幻和成瘾作用, 这正是许多国家禁止种植大麻的主要原因<sup>[4]</sup>。而大麻二酚是大麻中的非精神活性成分, 不具有成瘾作用, 还能阻碍四氢大麻酚对人类神经系统的影响, 对神经系统疾病包

收稿日期: 2020-03-10 接受日期: 2020-04-24

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81673147)

\* 通信作者 Tel: 86-25-83272567; E-mail: shaokangwang@seu.edu.cn

括焦虑、痉挛、成瘾、神经退行性疾病等均有明显的改善,并且可以治疗癌症、炎症、糖尿病、慢性疼痛等其他系统疾病<sup>[5]</sup>,本综述将重点阐述大麻二酚的抗癌作用及其机制。

## 1 大麻二酚的理化性质

大麻二酚为灰褐至淡黄色树脂或结晶,分子式  $C_{21}H_{30}O_2$ ,分子量 314.47,熔点 66 ~ 67 °C,沸点 188.5 °C,闪点 206.3 °C,密度 1.040 g/cm<sup>3</sup>,几乎不溶于水或 10% 氢氧化钠溶液,溶于乙醇、甲醇、乙醚、苯、氯仿及石油醚<sup>[1]</sup>。

## 2 大麻二酚的抗癌作用

大麻二酚对多种癌症皆有抑制作用,因癌症组织类型不同,故其抗癌作用机制亦不相同。目前,大麻二酚抗癌作用机制的研究主要集中于白血病、神经胶质瘤、乳腺癌、前列腺癌、肺癌和结直肠癌等六种癌症。

### 2.1 抗白血病

在上个世纪七十年代已有学者在研究大麻二酚对白血病的影响<sup>[6]</sup>。迄今为止,从未停止大麻二酚对白血病影响的研究。在 2006 年, Holland 等<sup>[7]</sup>测定了大麻二酚对转运蛋白 P-糖蛋白的功能抑制的能力。P-糖蛋白通过释放抗癌药物产生多重耐药。结果显示大麻二酚不会加重 P-糖蛋白介导的多重耐药,且其通过降低 P-糖蛋白的表达来对逆转白血病细胞的多重耐药有一定的效果。Mckallip 等<sup>[8]</sup>研究大麻二酚对白血病细胞凋亡的诱导作用。白血病细胞暴露于大麻二酚会导致大麻素受体 2 介导的细胞活力降低和凋亡。大麻二酚的暴露导致活性氧 (ROS) 产生的增加以及 NAD(P)H 氧化酶 Nox4 和 p22<sup>phox</sup> 的表达增加。研究表明通过调控大麻素受体 2 以及 Nox4 和 p22<sup>phox</sup> 的表达,大麻二酚可能是一种新颖的白血病治疗方法。同样, Miguel 认为大麻二酚可治疗急性淋巴细胞白血病,大麻二酚直接作用于线粒体并改变其处理 Ca<sup>2+</sup> 的能力。在致死浓度下,大麻二酚导致线粒体 Ca<sup>2+</sup> 超载,稳定的线粒体过渡孔形成和细胞死亡<sup>[9]</sup>。值得注意的是,大麻二酚和其他大麻素配对使用,产生的效果要好于单独使用其他大麻素所获得的效果。给药顺序可影响大麻二酚的作用,化疗后使用大麻素可导致更大的凋亡诱导,而相反的给药方案则相反<sup>[10]</sup>。

### 2.2 抗神经胶质瘤

大麻二酚通过触发凋亡、氧化应激、抑制脂氧合酶 (LOX) 途径和调节内源性大麻素系统,能有效地

限制了人类胶质瘤细胞的体外和体内生长。大麻二酚在体外抑制 U87-MG 和 T98G 细胞的增殖和侵袭性,并导致一系列特定参与生长、侵袭和血管生成的蛋白表达下调<sup>[11]</sup>。Nabissi 等证明了大麻二酚通过激活 TRPV2 触发胶质瘤干细胞样细胞分化,激活自噬过程并抑制胶质瘤干细胞样细胞增殖和克隆形成能力<sup>[12]</sup>。此外,大麻二酚会干扰与肿瘤生长相关的血管生成。大麻二酚在不诱导凋亡的情况下诱导人脐静脉内皮细胞 (HUVEC) 的细胞停滞,在体外抑制人脐静脉内皮细胞的迁移、侵袭和出芽<sup>[13]</sup>。

### 2.3 抗乳腺癌

Mohamad 等研究可知大麻二酚能显著抑制表皮生长因子 (EGF) 诱导的乳腺癌细胞增殖和侵袭。进一步的研究表明,大麻二酚抑制表皮生长因子诱导的 EGFR 和 NF- $\kappa$ B 信号通路以及基质金属蛋白酶 2 (MMP2) 和基质金属蛋白酶 9 (MMP9) 分泌的激活。此外,还证明了大麻二酚在不同系统的小鼠模型中抑制乳腺癌的生长和转移<sup>[14]</sup>。Ahmed 等<sup>[15]</sup>研究发现大麻二酚可诱导 PPAR $\gamma$ 、mTOR 和 cyclin D1 之间的相互作用,从而有利于诱导乳腺癌细胞的凋亡,并且通过 MTT 测定、形态变化、DNA 片段化和 ELISA 凋亡测定得知大麻二酚以剂量依赖性方式抑制细胞存活并诱导凋亡。据相关研究可知大麻二酚在抑制癌症转移进展方面有效,从而在多种乳腺癌临床前模型中延长了生存期。数据表明,大麻二酚的抗转移活性与 Id1 基因表达的下调直接相关。大麻二酚下调 Id1 基因表达的主要机制是诱导活性氧的产生<sup>[16]</sup>。

### 2.4 抗前列腺癌

国外研究表明大麻二酚诱导前列腺癌细胞中磷酸酶的 mRNA 表达,且使用磷酸酶抑制剂可阻断大麻二酚诱导的细胞凋亡,可知磷酸酶在大麻二酚诱导的前列腺癌细胞凋亡中起重要作用<sup>[17]</sup>。最近的研究表明,前列腺癌细胞外泌体和微囊泡运输多种病理生长因子受体和可溶性蛋白而致使肿瘤扩散,而大麻二酚可明显减少前列腺癌细胞外泌体和微囊泡释放,故大麻二酚可抑制前列腺癌细胞繁殖扩散。同时发现大麻二酚对外泌体和微囊泡的调节是剂量依赖性的,1 ~ 5  $\mu$ m 的大麻二酚可明显抑制前列腺癌细胞繁殖<sup>[18]</sup>。

### 2.5 抗肺癌

国外一肺癌患者曾接受过化学疗法和放射疗法治疗,此后拒绝这两种疗法,自行服用 2% 的大麻

二酚油一个月。在服用大麻二酚后的 CT 扫描图像与未服用前的 CT 扫描图像对比发现肿块和纵隔淋巴结明显消退,证实了大麻二酚的抗肺癌作用<sup>[19]</sup>。大麻二酚可通过细胞间粘附分子-1 (ICAM-1) 抑制肺癌细胞的侵袭和转移<sup>[20]</sup>。Haustein 等<sup>[21]</sup>就使用肺癌细胞系 (A549, H460) 和源自肺癌患者的转移细胞研究了大麻二酚诱导的细胞间粘附分子-1 与杀伤细胞的联系,得知大麻二酚通过上调细胞间粘附分子-1 增加淋巴因子激活的杀伤细胞对肺癌细胞的溶解。在另一项研究中,大麻二酚可以抑制 A549 细胞的侵袭,是因为纤溶酶原激活物抑制剂-1 (PAI-1) 的分泌减少<sup>[22]</sup>。

## 2.6 抗结直肠癌

Kargl 等研究发现 G 蛋白偶联受体 55 参与结肠癌细胞的粘附和迁移<sup>[23]</sup>,而在 Kotsikorou 的研究中大麻二酚是 G 蛋白偶联受体 55 的拮抗剂<sup>[24]</sup>,因此推断大麻二酚可通过拮抗 G 蛋白偶联受体 55 而阻断结肠癌细胞的粘附和迁移。Aviello 等通过结肠癌小鼠模型发现大麻二酚对结肠癌细胞有明显的抑制增殖作用。实验表明大麻二酚的剂量为 1 mg/kg 时能够显著减少息肉和肿瘤,从而发挥最佳的化学预防作用。此外发现大麻二酚通过磷酸化 Akt 的下调和 caspase-3 的上调而抑制结肠癌<sup>[25]</sup>。在探索大麻二酚诱导大肠癌细胞系凋亡机制的过程中,Jeong 等发现 Noxa 激活对于大麻二酚诱导大肠癌细胞凋亡具有重要意义<sup>[26]</sup>。

## 3 结语和展望

本文详细介绍了大麻二酚的抗癌作用机制,得知其可通过诱导细胞凋亡、抑制癌细胞增殖、抑制血管生成等多种方式来抑制不同类型的癌症。随着大麻二酚的各种药理作用逐渐发掘,各国对大麻的政策逐渐放宽<sup>[2]</sup>。目前全球已有美国、加拿大等四十多个国家明确医疗用大麻合法化<sup>[27]</sup>,我国有云南和黑龙江 2 省合法允许种植工业大麻<sup>[28]</sup>。随着各国政策放宽,愈多地区被允许种植大麻,研究大麻二酚的队伍必将壮大,更多学者对其进行更加深入的研究,明确大麻二酚的抗癌作用及其机制,减少癌症病人的痛苦,造福全人类。

## 参考文献

- 1 Sun JM, et al. Summary of extraction technology of cannabidiol from industrial cannabis flowers and leaves [J]. Yunnan Chem Ind (云南化工), 2019, 46 (8) : 1-4.

- 2 Ning K, et al. Application and development of non-psychoactive medicinal cannabis [J]. Chin J Exp Tradit Med Form (中国实验方剂学杂志), 2020, 26 (8) : 228-240.
- 3 Guo R, et al. Research progress in pharmacology of tetrahydrocannabinol and cannabidiol [J]. Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发), 2017, 29 : 1449-1453.
- 4 Cheng L, et al. Overview of research on cannabidiol and its analogues in cannabis [J]. Chin Tradit Herb Drugs (中草药), 2008, 39 : 783-787.
- 5 Han SS, et al. Advances in pharmacological research of cannabidiol [J]. Pharm Info (药物资讯), 2019, 8 (3) : 49-55.
- 6 Munson AE, et al. Antineoplastic activity of cannabinoids [J]. J Natl Cancer Inst, 1975, 55 : 597-602.
- 7 Holland ML, et al. The effects of cannabinoids on P-glycoprotein transport and expression in multidrug resistant cells [J]. Biochem Pharmacol, 2006, 71 : 1146-1154.
- 8 Mckallip RJ, et al. Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells: a novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression [J]. Mol Pharmacol, 2006, 70 : 897-908.
- 9 Olivás-aguirre M, et al. Cannabidiol directly targets mitochondria and disturbs calcium homeostasis in acute lymphoblastic leukemia [J]. Cell Death Dis, 2019, 10 (10) : 779.
- 10 Scott KA, et al. Anticancer effects of phytocannabinoids used with chemotherapy in leukaemia cells can be improved by altering the sequence of their administration [J]. Int J Oncol, 2017, 51 (1) : 369-377.
- 11 Solinas M, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid compound, inhibits proliferation and invasion in U87-MG and T98G glioma cells through a multitarget effect [J]. PLoS One, 2013, 8 (10) : e76918.
- 12 Nabissi M, et al. Cannabidiol stimulates Aml-1a-dependent glial differentiation and inhibits glioma stem-like cells proliferation by inducing autophagy in a TRPV2-dependent manner [J]. Int J Cancer, 2015, 137 : 1855-1869.
- 13 Solinas M, et al. Cannabidiol inhibits angiogenesis by multiple mechanisms [J]. Br J Pharmacol, 2012, 167 : 1218-1231.
- 14 Elbaz M, et al. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of cannabidiol in breast cancer [J]. Mol Oncol, 2015, 9 : 906-919.
- 15 Sultan AS, et al. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines [J]. Breast, 2018, 41 : 34-41.
- 16 Murase R, et al. Targeting multiple cannabinoid anti-tumour pathways with a resorcinol derivative leads to inhibition of advanced stages of breast cancer [J]. Br J Pharmacol, 2014,

- 171;4464-4477.
- 17 Sreevalsan S, et al. Induction of apoptosis by cannabinoids in prostate and colon cancer cells is phosphatase dependent [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31:3799-3807.
- 18 Kosgodage US, et al. Cannabidiol (CBD) Is a Novel inhibitor for exosome and microvesicle(EMV) release in cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9:889.
- 19 Sule-suso J, et al. Striking lung cancer response to self-administration of cannabidiol: a case report and literature review [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2019, 7: UNSP 2050313X19832160.
- 20 Ramer R, et al. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1 [J]. *FASEB J*, 2012, 26:1535-1548.
- 21 Hausteim M, et al. Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92:312-325.
- 22 Ramer R, et al. Decrease of plasminogen activator inhibitor-1 may contribute to the anti-invasive action of cannabidiol on human lung cancer cells [J]. *Pharm Res*, 2010, 27: 2162-2174.
- 23 Kargl J, et al. GPR55 promotes migration and adhesion of colon cancer cells indicating a role in metastasis [J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(1):142-154.
- 24 Kotsikorou E, et al. Identification of the GPR55 antagonist binding site using a novel set of high-potency GPR55 selective ligands [J]. *Biochemistry*, 2013, 52:9456-9469.
- 25 Aviello G, et al. Chemopreventive effect of the non-psycho-tropic phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2012, 90:925-934.
- 26 Jeong S, et al. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2019, 447:12-23.
- 27 Xu W, et al. Feasibility study of developing industrial cannabis industry in Lanzhou new district [J]. *Developing (发展)*, 2019(7):46-47.
- 28 Xu W, et al. Comparison of relevant domestic and foreign laws and regulations on industrial hemp cultivation and processing [J]. *Developing (发展)*, 2019(8):52.

(上接第 152 页)

- 5 Yu RT, Zhang XW, Mei LJ, et al. GC-MS Analysis of petroleum ether fraction from *Lepidium latifolium* [J]. *Chin J Anal Lab (分析试验室)*, 2010, 29:398-400.
- 6 Yu RT, Zhang XW, Mei LJ, et al. GC-MS analysis of fatty acid from *Lepidium latifolium* L [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2012, 24:66-68.
- 7 Zhang XF, Hu BL. Study on the chemical constituents of *Lepidium latifolium* [J]. *Acta Bot Bor-Occid Sin (西北植物学报)*, 1994, 14(4):332.
- 8 Cao Y. Research on the stress tolerance and genetic transformation of *Lepidium latifolium* L. [D]. *Jian Shandong Normal University (山东师范大学)*, 2010:16-17.
- 9 Yuan X, Wang HX, Mei LJ, et al. Isolation, purification and identification of antioxidants from *Lepidium latifolium* extracts [J]. *Med Chem Res*, 2018, 27(1):37-45.
- 10 Gan JH, Yan P, Ma Q, et al. Quality standard for *Melicope pteleifolia* [J]. *Chin Tradit Pat Med (中成药)*, 2019, 41(3):511-515.
- 11 Zhou XL, Wang S, Mo DD, et al. Quality specification of *Symplocos chinensis* [J]. *Nat Prod Res Dev (天然产物研究与开发)*, 2017, 29:1006-1012.
- 12 Aboushoer MI, Fathy HM, Abdel-Kader MS, et al. Terpenes and flavonoids from an Egyptian collection of *Cleome droserifolia* [J]. *Nat Prod Res*, 2010, 24:687-696.