

大麻二酚的生理功能与提取方法研究进展

程翠林¹, 王博阳¹, 马佳沛¹, 王振宇^{1*}, 郑志强²

¹ 哈尔滨工业大学化工与化学学院, 哈尔滨 150090; ² 军事科学院系统工程研究院军需工程技术研究所, 北京 100010

摘要: 大麻二酚(cannabidiol, CBD)是工业大麻中含量最多的大麻素之一,许多动物实验与临床实验研究表明 CBD 作为一种新型药物具有极好的抗抑郁、精神病治疗、免疫调节作用,而且基本无副作用。本文重点综述国内外在 CBD 的合成、生理功能以及分离纯化方面的研究进展。提出目前对 CBD 的研究多数集中在 CBD 对神经性疾病的治疗作用及抗炎效果,其他的功能活性有待探索开发;现有的分离提取程序复杂,亟待寻找高效率低成本的工业化生产工艺;化学合成法相比于从植物体中直接提取具有诸多优势,但合成物中类似物的存在给 CBD 纯化工序增加了困难,因此研究新型的合成方法也是 CBD 研究中的一个重要内容。

关键词: 大麻二酚;工业大麻;生理功能;分离提取

中图分类号:TS209

文献标识码:A

文章编号:1001-6880(2021)Suppl-0170-08

DOI:10.16333/j.1001-6880.2021.S.023

Advances in physiological functions and extraction methods of cannabidiol

CHENG Cui-lin¹, WANG Bo-yang¹, MA Jia-pei¹, WANG Zhen-yu^{1*}, ZHENG Zhi-qiang²

¹ *School of Chemistry and Chemical Engineering, Harbin Institute of Technology, Harbin 150090, China;*

² *Institute of Quartermaster Engineering and Technology, Institute of System Engineering, Academy of Military Sciences, Beijing 100010, China*

Abstract: Cannabidiol (CBD) is one of the most abundant cannabinoids in industrial hemp. Many animal and clinical studies have shown that CBD, as a new drug, has excellent antidepressant, psychiatric and immunomodulatory effects, almost without side effects. We focus on the domestic and abroad research progress in the synthesis, physiological function, separation and purification of CBD. It is pointed out that at present, most of the studies on CBD are focused on the therapeutic effect and anti-inflammatory effect of CBD on neurological diseases, and other functional activities need to be explored and developed. The existing separation and extraction procedures are complex, so it is urgent to find industrial production processes with high efficiency and low cost. Chemical synthesis has many advantages compared with direct extraction from plants, but the existence of analogues in the synthesis makes it more difficult to purify CBD, so the study of new synthesis methods is also an important part of CBD research.

Key words: cannabidiol; industrial hemp; physiological function; separation and extraction

工业大麻(industrial hemp)属桑科、大麻属植物,是一种绿色、多用途、易种植的高产生物资源^[1,2],其秆茎富含纤维且韧性强,耐腐蚀,可用于生产织物与高品质纸张,大麻籽富含脂肪酸、粗蛋白等营养物质,可用于高品质食用油与动物饲料的生产,其花叶中富含大麻植物特有的大麻素,可用于药物和保健食品生产^[3,4]。

工业大麻中含有超过一百种大麻素,大麻二酚

(cannabidiol, CBD)与四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)是其中研究最广泛的两种大麻素。众所周知,THC具有致幻与药物依赖作用,是毒品大麻中的主要致幻物质,其含量也是区分工业大麻与毒品大麻的依据^[5]。CBD是另一种存在于大麻叶、树脂和花中的天然大麻素,众多动物学实验与临床研究表明,CBD是一种无精神活性、无成瘾作用的酚类化合物^[6],在疾病治疗方面有抗癫痫、抗抑郁、免疫调节、缓解心脑血管疾病、抑制肿瘤细胞扩散等功能,与其他传统药物相比极少出现严重不良反应,具有广泛的安全性。此外CBD作为食品中的保健成

分具有很大的发展潜力,目前,以美国为首的许多国家对 CBD 的研究热度愈发高涨,在 CBD 分离纯化技术进步以及 CBD 生理功能进一步被研究的同时,一些 CBD 药物与富含 CBD 的食物在市场上已经初现端倪。

1 CBD 结构

CBD 的结构最早提出于 1940 年,Adams 等^[7]首次从明尼苏达野生大麻(Minnesota wild hemp)的红油中分离出来一种淡黄色大麻酚(cannabinol)衍生物晶体,通过对其氢解确定分子式为 $C_{21}H_{30}O_2$ (图 1-I),其旋光度为 119° ,并将其命名为大麻二酚(cannabidiol, CBD)。

他们发现该衍生物不具有大麻酚的毒性与精神活性,且含量丰富,易于分离,占总红油提取物的 33%。1963 年, Mechoulam 等^[8]对 CBD 的结构进行了深入研究,经紫外光谱分析,萜烯环中的双键与末端均不共轭,因此 CBD 实际上应具有化学结构(图 1-II),标志着 CBD 化学结构的确立。1967 年, Mechoulam 等^[9]发现经 CBD(图 1-II)还原得到的四氢大麻二酚(图 1-III)在被氧化为薄荷羧酸(图 1-IV)后,与薄荷醇(图 1-V)经氯化 and 碳化得到的产物具有结构上的相似性,从而确定了 CBD(见图 1-II)的绝对结构。

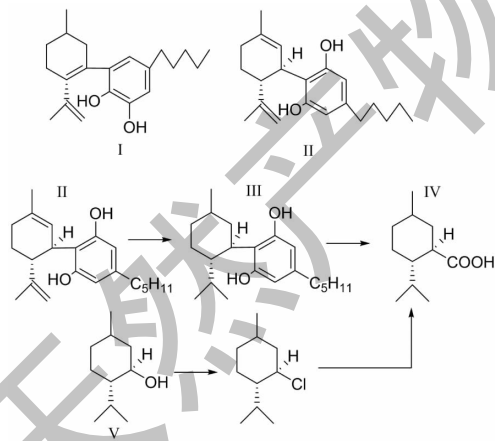


图 1 CBD 结构

Fig. 1 Chemical structure of CBD

2 CBD 合成

2.1 CBD 生物体内合成

CBD 生物合成来源于大麻植物的叶和花序部位,在未受精的雌性开花顶端花序腺毛中浓度最高,在植物体中 CBG (cannabigerol) 是 CBD 的前体物^[10],CBG 可通过 CBD 合酶转化为 CBDA 并通过

光暴露最终转化为 CBD,而 CBG 则由橄榄酸(olivetolic acid)和香叶基焦磷酸酯(geranyl pyrophosphate)通过转移酶合成(见图 2)。此外,CBG 还可在的其他两种酶的催化条件下转化为 CBD 的两种同源大麻素 THC 与 CBC(cannabichromene)。

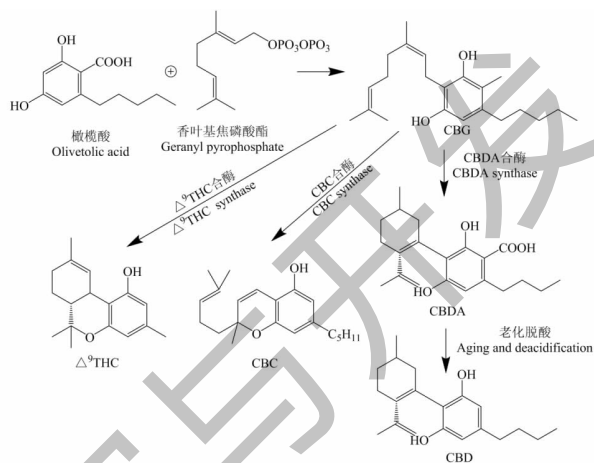


图 2 CBD 生物合成途径

Fig. 2 The biosynthetic pathway of CBD

2.2 CBD 体外化学合成研究

CBD 的体外化学合成方法最早由在 1967 年被 Petrzilka^[11]提出,该方法通过橄榄酚(olivetol)与顺式薄荷二烯(cis-mint diene)酸缩合制得 CBD(见图 3),此后 Baek 等^[12]改进了 CBD 合成方法,使用三氟化硼催化不同碳链长度的单烷基间苯二酚与几种单萜烯丙基烯丙醇的缩合,但在该产品中会获得两种主要副产品,即 CBD 异构体(abn-CBD)和在 4'位置带有一个额外基团的“异常”CBD,在这个方法中,CBD 收率为 41%。

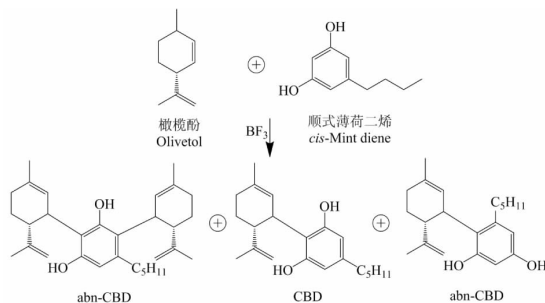


图 3 CBD 化学合成及主要副产物

Fig. 3 Chemical synthesis and main by-products of CBD

此外,还有研究以镍催化 2-环己烯-1,4-二醇单乙酸酯(2-cyclohexene-1,4-diol monoacetate)与(烯基) $ZnCl/TMEDA$ 的烯丙化反应,制得 CBD^[13]。CBD 体外合成方法成本低,但易生成结构性质相近

的类似物,使其难以与其他物质分离开来,从经济和生态角度看,从大麻花序中提取 CBD 仍然是最适合工业 CBD 生产的方法。

3 CBD 生理功能

与 THC 不同,CBD 无致瘾致幻作用,在高剂量

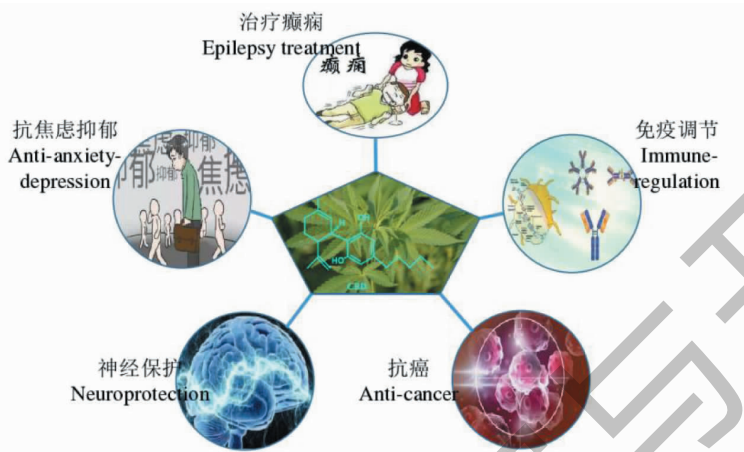


图 4 CBD 的生理功能

Fig. 4 Physiological function of CBD

3.1 神经保护作用

低剂量的 CBD 在神经保护方面有很好的用途, CBD 可以通过减少炎症、调节脑血流量、影响血脑屏障、增强神经发生以及自由基清除等途径起到神经保护的作用。日本药学会杂志^[14]报道了 CBD 对 4 h 大脑中动脉 (MCA) 闭塞小鼠的神经保护机制,指出 CBD 显著减少了小鼠大脑中因动脉闭塞引起的梗塞体积,增加了大脑皮层的脑血流量。CBD 的这种保护作用被 5-hydroxytryptamine 1A (5-HT_{1a}) 受体拮抗剂 WAY100135 抑制,这表明 CBD 的神经保护作用可能与作用 5-HT_{1A} 受体引起的脑血流量增加有关^[15]。Dos-Santos-Pereira 等^[16]发现 CBD 通过固有的抗氧化作用对小胶质细胞发挥抗炎作用,这种作用通过抑制葡萄糖依赖性 NADPH 合成而得到增强,进一步证实了 CBD 在神经炎症过程具有治疗作用。

3.2 抗焦虑抗抑郁作用

焦虑症和与抑郁症有关的精神疾病疾病,终生患病率高达 25%,常规药物长时间使用会产生耐药性与不良副作用,越来越多的动物与临床研究表明, CBD 是治疗焦虑与抑郁的有效手段。一项针对焦虑与睡眠不足的成年人治疗实验表明, CBD 可有效缓解患者的焦虑或失眠情况,其中 79.2% 的患者在第一个月内焦虑评分下降,66.7% 的患者在第一个

时 CBD 可用于治疗精神疾病如精神分裂症、癫痫等,低剂量 CBD 则具有维持和促进生理健康,改善精神状态等功效。此外 CBD 在抗神经保护、抗焦虑抗抑郁、免疫调节等方面同样有突出作用(见图 4)。

月内睡眠得分有所改善^[17]。Faria 等^[18]评估了 300 mg 急性 CBD 给药对 PD 患者模拟焦虑测试 (SPST) 诱发的焦虑和震颤的影响,发现 CBD 可以显著降低 SPST 实验性引起的震颤频率、幅度与心率。此外还有研究表明 CBD 可有效减轻继发于创伤性应激障碍的焦虑和失眠^[19]。

3.3 癫痫病治疗作用

癫痫病是一种具有自发性和复发性的脑部中枢神经系统疾病,具有高发病率与高死亡率, CBD 在应用于癫痫病治疗时具有比常规治疗药剂更显著的效果,近年来已被用于与伦诺克斯-加斯塔特 (Lennox-Gastaut) 综合征和德拉韦 (Dravet) 综合征等难治性癫痫病的治疗。Thiele 等^[20]研究了大麻二酚对 225 名 Lennox-Gastaut 癫痫综合征患者的治疗作用,发现 20 mg/kg 大麻二酚组癫痫病发作降低的频率为 41.9%,在 10 mg/kg 大麻二酚组中为 37.2%,在安慰剂组中仅为 17.2%。Devinsky 等^[21]与 Sherman 等^[22]同样发现,大麻二酚对于 Lennox-Gastaut 与 Dravet 癫痫病的患者,具有降低癫痫发作频率缓解发作症状的作用,其不良反应包括肝氨基转移酶浓度升高。

3.4 免疫调节作用

CBD 在多种疾病如糖尿病、关节炎中具有免疫调节作用,这种作用可能与免疫抑制与抑制细胞凋

亡有关^[23]。

1型糖尿病,主要由于体内胰岛功能受损所致,Lehmann等^[24]发现大麻二酚可延缓小鼠一型糖尿病发病时间并显著减少胰腺炎症,这表明大麻二酚具有预防糖尿病发生并减轻病症的作用。Weiss等^[25]同样发现大麻二酚可以显著降低非肥胖糖尿病易感雌性小鼠再生长发育过程中的糖尿病患病概率。此外CBD对于2型糖尿病具有降低抵抗素水平,并增加葡萄糖依赖性促胰岛素肽分泌等作用^[26]。

Carrier^[27]在检查CBD对小胶质细胞增殖的影响时,发现CBD可以有效抑制被小鼠小胶质细胞和RAW264.7巨噬细胞对[3H]胸苷吸收能力,从而增强内源性腺苷信号传导,具有免疫抑制作用,并减少炎症。Yeshurun等^[28]将CBD用于接受了造血细胞移植的急性白血病患者预后治疗,发现急性与慢性GVHD发生率都显著降低。

3.5 抗癌作用

癌症源于上皮组织的恶性肿瘤,化学疗法是癌症治疗的重要手段,但其极高的给药剂量和疗程频率会对患者身体产生巨大的副作用,如呕吐,神经性疼痛,脱发等。早期研究表明大麻素可用于缓解癌症患者的疼痛,恶心等症状,近年来已有研究表明大麻二酚在许多啮齿动物模型中具有抑制肿瘤的生长和扩散的作用,其潜在机制包括诱导肿瘤细胞凋亡,自噬和细胞周期停滞以及抑制肿瘤细胞侵袭和内皮细胞的血管形成等^[29]。Kenyon等^[30]发现经过大麻二酚给药治疗的119名乳腺癌和神经胶质患者中有

92%的患者观察到癌症症状改善的反应,包括循环肿瘤细胞减少,肿瘤大小的减少。目前关于大麻二酚的抗肿瘤能力研究多停留于体外实验,仍需要更多的对照研究来证明大麻二酚或其他大麻素对抗或控制癌症的作用。

3.6 其他作用

CBD在治疗物质使用障碍与药物成瘾方面也具有相当的潜力,大麻二酚可通过调节内源大麻素,抑制神经发生,减轻戒断症状从而达到减轻毒品和烟草依赖的作用^[31]。部分研究表明CBD制剂在安神帮助睡眠方面同样具有特殊功效,动物学研究表明CBD在不同剂量时会分别起到促进睡眠和唤醒的作用,类似的研究表明CBD同样会影响人的睡眠周期^[32],在低剂量时会增加人的清醒度,在高剂量时则会产生促进睡眠的作用,利用CBD该特性有助于保持人体清醒,并提高其体育运动的耐力。此外,还有研究表明,大麻二酚还可用于糖尿病患者其他并发症的治疗如心血管并发症和慢性脑灌注不足血脑屏障紊乱等^[33]。

4 CBD分离纯化方法

CBD提取纯化的原料主要为工业大麻的花叶部位,其含量与工业大麻品种相关。在提取纯化过程中CBD与其他大麻素如THC、CBDA、CBDV等在结构和功能特性方面的相似性为其分离纯化与鉴定带来了困难,如何实现CBD的高速高效分离已经成为当前研究的热点。通常根据大麻素类物质的结构、极性、溶解性等性质,采用多种分离纯化方法来获得高纯度低毒性的CBD产品(见图5)。

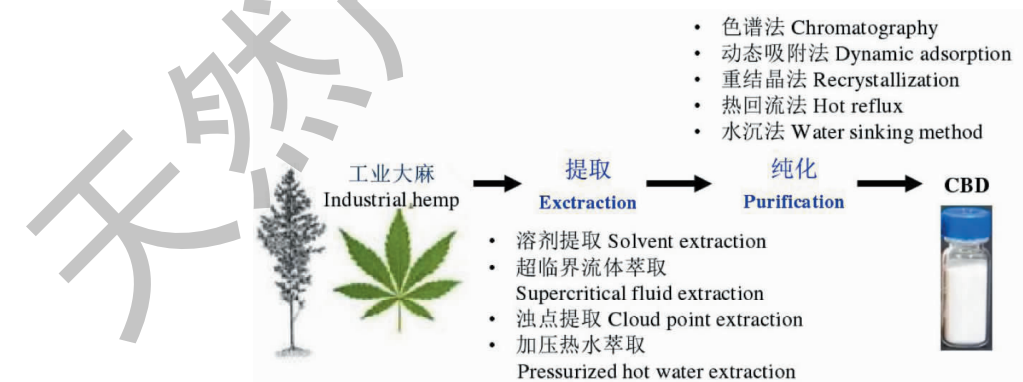


图5 CBD分离提取示意图

Fig. 5 Schematic diagram of preparation process of CBD

4.1 CBD提取方法

4.1.1 溶剂提取

溶剂提取是天然产物的主要提取方法之一,从

工业大麻原料中提取大麻素精油常用溶剂有甲醇,乙醇,正己烷等。Monton等^[34]以乙醇为溶剂优化了提取温度和提取时间对总提取率、大麻二酚含量和

Δ^9 -四氢大麻酚含量的影响,发现最优提取条件为 40 °C 和 30 min,总提取率为 22.39%,CBD 和 Δ^9 -THC 在提取物中的含量分别为 8.10% 和 30.67%。Agarwal 等^[35]以甲醇为溶剂考察了不同条件对大麻中总酚、黄酮类化合物的提取和总收率的影响,发现溶剂组成和提取时间对提取效果均有显著影响,此外与对照组相比超声辅助提取显著提高了大麻素类化合物的萃取率。此外还有的研究选取废弃大麻根提取 CBD,并进行溶剂选择优化,采用的溶剂有椰子油,葡萄籽油,二氧化碳,正己烷和谷物酒精等^[36]。

除常规有机溶剂外,在萃取和分离领域,深共晶溶剂(deep eutectic solvent, DES)是常规有机溶剂的良好替代品,具有绿色无毒,选择性强的特点。Cai 等^[37]研究了十六种深共晶水溶液对大麻中大麻二酚的提取效果,发现氯化胆碱与 L-酒石酸二乙酯深共晶溶剂最优,CBD 的提取率为 12.22 mg/g。

溶剂提取具有提取时间短,提取效率高的优点,但存在选择性差,易混入杂质,需要大量的后续纯化步骤以及有机试剂污染等问题。

4.1.2 超临界流体萃取

超临界流体萃取(supercritical fluid extraction, SFE)是一种用于从植物基质中大规模提取精油和多种生物活性成分的技术,其主要溶剂是 CO₂,该技术常在 CO₂ 的超临界条件(304.25 K 和 7.39 MPa)下进行,具有溶剂易于回收,产品无有机溶剂污染的特点。Omar 等^[38]比较了聚焦超声(FUSE)和超临界 CO₂ 萃取法对植物大麻中的 THC、CBD、CBN 三种大麻素的提取效率,发现 SFE 能更有效实现萜烯和大麻素之间的分离,在 CO₂ 流速 1 mL/min、压力 100 MPa、温度 35 °C 和 20% 乙醇助溶剂的最优条件下大麻素提取率可达到 80% 以上。

在超临界 CO₂ 萃取中使用极性改性剂(醇、水、酸等)作为助溶剂可以克服 CO₂ 的低极性的缺点,从而扩大萃取范围。Rovetto 等^[39]研究了助溶剂对超临界 CO₂ 萃取大麻素的影响,发现加入乙醇提高了大麻素的提取速率,并且还有助于提高萃取液通过设备管线和收集器容器的流动性。另有研究比较了脱羧后用超临界 CO₂ 萃取与直接使用超临界 CO₂ 法萃取,并以 6% 的乙醇作为助溶剂两种方法对萃取率与 CBD 浓度进行了比较,发现经过脱羧前处理的大麻花其精油中 CBD 含量显著提高,占提取物的 35%^[40]。

超临界 CO₂ 萃取法具有无有机试剂污染,提取工艺流程较短,提取温度较为温和不会破坏 CBD 结构等优点,不足之处在于操作复杂、设备昂贵。

4.1.3 其他方法

浊点提取是近年新兴的液-液提取技术,利用不同条件下表面活性剂产生浊点析相从而使极性不同的物质分离的方法,目前应用于大麻素提取的研究仅有 Ameer^[41]一人。浊点提取技术应用于 CBD 提取有其技术上的可行性,且具有不使用有机试剂,安全绿色环保等优点。

加压热水萃取(PHWE)被认为是一种从植物材料中去除极性和半极性化合物的有效,快速,绿色的萃取技术。Nuapia 等^[42]使用自组建的加压热水提取装置从大麻种子中提取 THC, CBD, 大麻环萜酚(CBG)等大麻素化合物,发现当提取池和收集器容器中的温度从 140 °C 升至 160 °C 时,液体提取物中的 THC 和 CBN 含量急剧下降,CBD 的最佳提取条件为 150 °C、45 min 和 105 bar。

4.2 CBD 纯化方法

相比提取方法,CBD 纯化方法对技术的要求更加严格,通常需要将粗提取中的 CBD 浓度放大几倍至几十倍,更要将结构相似的 THC 有效去除。

4.2.1 色谱法

色谱法利用不同物质在不同相态的选择性分配,通过洗脱液进行洗脱,使混合物中不同的物质以不同的速度沿固定相移动,达到分离的效果。目前已经应用于 CBD 纯化的方法主要有液相色谱(HPLC)和离心分离色谱(CPC)。Webster 等^[43]将待分离液通过 HPLC 柱与反向 HPLC 柱使 CBD 固定在色谱柱后用初始馏分将其洗脱达到了将其他组分与 CBD 分离的目的。Hazekamp 等^[44]通过离心分配色谱法(CPC)对包含 CBD 在内的七种主要大麻素进行分离,所有分离物纯度均超过 90%,该技术可进行大规模制备性分离。Citti 等^[45]将 CBD 晶体样品以 1:10 的比例溶解在乙腈中,通过全多孔 C₁₈ 硅胶固定相层析,用 70% 乙腈水溶液为流动相以 5 mL/min 的流速进行分离,CBDV 与 CBDB 在 12 ~ 14 min 左右洗脱,CBD 则在 20 min 左右洗脱,其中 CBDB 经 HPLC-UV 分析其纯度可达到 99%。

4.2.2 动态吸附法

吸附法是生物分离过程中常用的一种纯化方法。它是利用吸附剂对目标物质与杂质吸附能力的差异,来实现分离或浓缩的目的。分为静态吸附与

动态吸附两种操作方式。动态吸附就是把一定量的吸附剂填充于吸附柱中,选取适当溶液作为洗脱剂完成吸附分离的过程。Hu 等^[46]以 HPD-417、HPD-450、AB-8 等八种大孔树脂作为吸附介质,通过 45% -55% 的乙醇溶液洗脱 5 ~ 10 倍柱体积后,可去除大麻叶提取液中大部分的极性杂质。Cai 等^[37]通过大孔树脂吸附柱对大麻叶粗提物中的 CBD 进行了初步纯化,以去离子水和 80% 乙醇为洗脱剂,对比了 DM-130、AB-8、D101 等六种类型的大孔树脂回收率,发现 DM-130 的收率最高为 81.46%,且在干燥的样品中 CBD 纯度为 28.93%。

4.2.3 重结晶法

重结晶法是将热溶液冷却,使晶体由于温度下降,导致溶解度下降而析出,从而使其与其他物质分离的方法,早在 1942 年已有研究报道利用重结晶法从富含 CBD 的精制红油中制得白色棒状 CBD 晶体,常用 CBD 重结晶溶剂有甲醇、乙醇、正己烷等^[47]。Hu 等^[46]以正己烷与甲醇体积比为 3:1 混合液配置了 CBD 的饱和溶液,将富含 CBD 的稠膏加入饱和溶液后静置一段时间得到了淡黄色晶体,经过滤干燥得到纯度约为 98% 的 CBD 晶体。Zhang 等^[48]则以饱和 CBD 溶液溶解提取液,经静置得到 CBD 晶体,该结晶方法可实现 CBD 的快速结晶。

4.2.4 其他方法

热回流法是天然产物分离纯化的重要手段,在 CBD 的分离纯化工艺中,常用于去除其中的有机溶剂与部分挥发性杂质达到浓缩的目的。Hu 等^[46]研究了 CBD 提取液中有有机溶剂的去除条件,确定在 50 °C 为最适温度,而 Oroska 等^[49]则发现在 -0.60 至 -0.74 atm 和约 100 °C 左右的条件下操作溶剂去除效果最佳。

此外还有研究^[48]采用水沉法对 CBD 粗提液进行初步纯化,该方法将 CBD 粗提液浸入水中,静置后离心并过滤,得到 CBD 水沉物,该方法可除去极性较强的杂质,但选择性较差,适用于工业化生产的初步除杂。

5 结语与展望

CBD 作为新型治疗性药物具有广泛的安全性,但仍存在以下不足:大多数有关 CBD 的研究停留在一次性或短期时间,许多相对长期的研究也只有几周的时间,需要进行更多低剂量与长期服用 CBD 对人体健康的研究以全面了解 CBD 的功能与副作用;CBD 的毒理学评估的研究较少,如遗传毒性和致死

量等;大多数临床研究多集中于 CBD 的对神经性疾病的治疗作用(如难治性癫痫、抑郁症、心脑血管疾病等)与其抗炎作用,而有关 CBD 的其他功能如抗癌作用与缓解毒品戒断反应,以及其潜在抗疲劳作用等的研究仍然较少,CBD 与其他具有相似治疗作用的药物之间的相互作用研究也较为贫乏。

对于 CBD 的获取,常规提取分离程序繁琐,成本较高,无法实现批量化生产,利用化学方法合成 CBD 成本低且可实现批量化生产,但易于生成结构性质相近但功能迥然不同的类似物,使其难以与其他物质分离开来,因而有关 CBD 的化学合成方法研究较少,至今仍未有可以投入生产的 CBD 合成方法。

大麻的种植与研究已有数千年的历史,而有关 CBD 的关注与研究直到 20 世纪 90 年代才逐渐展开,仍需要更多的研究与实际应用以检验其安全性。但不可否认,现有的研究一致表明 CBD 是一种安全的,具有多种已发现的与潜在作用的治疗药物,同时作为食物中的保健成分也具有相当的可行性。

参考文献

- 1 Ascriczzi R, et al. Valorisation of hemp inflorescence after seed harvest: cultivation site and harvest time influence agronomic characteristics and essential oil yield and composition [J]. *Ind Crop Prod*, 2019, 139: 111541.
- 2 Citti C, et al. Is cannabidiol a scheduled controlled substance? Origin makes the difference [J]. *Drug Discov Today*, 2020, 25: 628-632.
- 3 Bakowska-Barczak A, et al. The application of flax and hempseed in food, nutraceutical and personal care products. In *Handbook of Natural Fibres* [M]. Cambridge: Woodhead Publishing, 2020. 557-590.
- 4 VanDolah HJ, et al. Clinicians' guide to cannabidiol and hemp oils [J]. *Mayo Clin Proc*, 2019, 94: 1840-1851.
- 5 Alves P, et al. Cannabis sativa: much more beyond Δ^9 -tetrahydrocannabinol [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 157: 104822.
- 6 Iffland K, et al. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2017, 2(1): 139-154.
- 7 Adams R, et al. Structure of cannabidiol, a product isolated from the marihuana extract of Minnesota wild hemp. I [J]. *J Am Chem Soc*, 1940, 62(1): 196-200.
- 8 Mechoulam R, et al. Hashish-I: the structure of cannabidiol [J]. *Tetrahedron*, 1963, 19: 2073-2078.
- 9 Mechoulam R, et al. The absolute configuration of $\delta 1$ -tetrahy-

- drocannabinol, the major active constituent of hashish [J]. *Tetrahedron Lett*, 1967, 8: 1109-1111.
- 10 Hill AJ, et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133 (1): 79-97.
- 11 Petrzilka T, et al. Synthesis and optical rotation of the (-)-cannabinoids [J]. *Helv Chim Acta*, 1967, 50: 719-723.
- 12 Baek SH, et al. Boron trifluoride etherate on alimina-a modified Lewis acid reagent; an improved synthesis of cannabidiol [J]. *Tetrahedron Lett*, 1985, 26: 1083-1086.
- 13 Kobayashi Y, et al. Synthesis of cannabidiols via alkenylation of cyclohexenyl monoacetate [J]. *Org Lett*, 2006, 8: 2699-2702.
- 14 Mishima K, et al. Central effect of components of cannabis; utility and risk [J]. *Yakugaku Zasshi*, 2020, 140: 193-204.
- 15 Hartmann A, et al. Cannabidiol attenuates aggressive behavior induced by social isolation in mice; involvement of 5-HT1A and CB1 receptors [J]. *Prog Neuro-Psychoph*, 2019, 94: 109637.
- 16 Dos-Santos-Pereira M, et al. Cannabidiol prevents LPS-induced microglial inflammation by inhibiting ROS/NF- κ B-dependent signaling and glucose consumption [J]. *Glia*, 2020, 68: 561-573.
- 17 Shannon S, et al. Cannabidiol in anxiety and sleep: a large case series [J]. *Perm J*, 2019, 23: 18-041.
- 18 Faria SM, et al. Effects of acute cannabidiol administration on anxiety and tremors induced by a simulated public speaking test in patients with Parkinson's disease [J]. *J Psychopharmacol*, 2020, 34: 189-196.
- 19 Shannon S, et al. Effectiveness of cannabidiol oil for pediatric anxiety and insomnia as part of posttraumatic stress disorder; a case report [J]. *Perm J*, 2016, 20 (4): 16-005.
- 20 Thiele EA, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 391: 1085-1096.
- 21 Devinsky O, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome [J]. *New Engl J Med*, 2018, 378: 1888-1897.
- 22 Sherman JJ, et al. Cannabidiol oral solution: challenges as a treatment for seizure syndromes [J]. *J Nurse Pract*, 2020, 46: 210-212.
- 23 Ruz-Maldonado I, et al. LH-21 and abnormal cannabidiol improve β -cell function in isolated human and mouse islets through GPR55-dependent and-independent signaling [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2018, 20: 930-942.
- 24 Lehmann C, et al. Experimental cannabidiol treatment reduces early pancreatic inflammation in type 1 diabetes [J]. *Clin Hemorheol Micro*, 2016, 64: 655-662.
- 25 Weiss L, et al. Cannabidiol arrests onset of autoimmune diabetes in NOD mice [J]. *Neuropharmacology*, 2008, 54 (1): 244-249.
- 26 Jadoon KA, et al. Efficacy and safety of cannabidiol and tetrahydrocannabinol on glycemic and lipid parameters in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group pilot study [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39: 1777-1786.
- 27 Carrier EJ, et al. Inhibition of an equilibrative nucleoside transporter by cannabidiol; a mechanism of cannabinoid immunosuppression [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2006, 103: 7895-7900.
- 28 Yeshurun M, et al. Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation; results of a phase II study [J]. *Biol Blood Marrow Tr*, 2015, 21: 1770-1775.
- 29 Ramer R, et al. Cannabinoids as anticancer drugs [J]. *Advances in Pharmacology*. New York: Academic Press, 2017, 80: 397-436.
- 30 Kenyon J, et al. Report of objective clinical responses of cancer patients to pharmaceutical-grade synthetic cannabidiol [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38: 5831-5835.
- 31 Mandolini GM, et al. Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders; a critical overview [J]. *Epidemiol Psych Sci*, 2018, 27: 327-335.
- 32 Linares Ila MP, et al. No acute effects of cannabidiol on the sleep-wake cycle of healthy subjects; a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 315.
- 33 Santiago AN, et al. Effects of cannabidiol on diabetes outcomes and chronic cerebral hypoperfusion comorbidities in middle-aged rats [J]. *Neurotox Res*, 2019, 35: 463-474.
- 34 Monton C, et al. Optimal condition of cannabis maceration to obtain the high cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabinol content [J]. *An Acad Bras Cienc*, 2019, 91 (3): e20190676
- 35 Agarwal C, et al. Ultrasound-assisted extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L. optimized by response surface methodology [J]. *J Food Sci*, 2018, 83: 700-710.
- 36 Ruben A, et al. Extraction of cannabidiol; US9950275 [P]. 2018-4-24
- 37 Cai C, et al. Green extraction of cannabidiol from industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) using deep eutectic solvents coupled with further enrichment and recovery by macroporous resin [J]. *J Mol Liq*, 2019, 287: 110957.
- 38 Omar J, et al. Optimisation and characterisation of marijuana

- extracts obtained by supercritical fluid extraction and focused ultrasound extraction and retention time locking GC-MS[J]. J Sep Sci, 2013, 36:1397-1404.
- 39 Rovetto LJ, et al. Supercritical carbon dioxide extraction of cannabinoids from *Cannabis sativa* L[J]. J Supercrit Fluid, 2017, 129:16-27.
- 40 Grijó DR, et al. Supercritical extraction strategies using CO₂ and ethanol to obtain cannabinoid compounds from *Cannabis* hybrid flowers[J]. J CO₂ Util, 2019, 30:241-248.
- 41 Ameer S, et al. Cloud point extraction of Δ^9 -tetrahydrocannabinol from cannabis resin [J]. Anal Bioanal Chem, 2013, 405:3117-3123.
- 42 Nuapia Y, et al. Selective extraction of cannabinoid compounds from cannabis seed using pressurized hot water extraction[J]. Molecules, 2020, 25(6):1335.
- 43 Webster GR, et al. Cannabinoid extraction method; US6403126[P]. 2002-6-11
- 44 Hazekamp A, et al. Preparative isolation of cannabinoids from *Cannabis sativa* by centrifugal partition chromatography[J]. J Liq Chromatogr R T, 2004, 27:2421-2439.
- 45 Citti C, et al. Analysis of impurities of cannabidiol from hemp. Isolation, characterization and synthesis of cannabidibutol, the novel cannabidiol butyl analog [J]. J Pharmaceut Biomed, 2019, 175:112752.
- 46 Hu JH, et al. Method for preparing high-purity cannabidiol; US8784754[P]. 2014-7-22.
- 47 Roger A. Isolation of cannabidiol; US2304669[P]. 1942-12-8.
- 48 Zhang K, et al. Method for extracting cannabidiol from cannabis; US20180362429[P]. 2018-12-20.
- 49 Oroskar AR, et al. Process for purification and separation of cannabinoids, from dried hemp and *Cannabis* leaves; US20190010106[P]. 2019-2-20.
- (上接第 169 页)
- 34 Rasmussen JT, et al. Acyl-CoA-binding protein (ACBP) can mediate intermembrane acyl-CoA transport and donate acyl-CoA for beta-oxidation and glycerolipid synthesis [J]. Biochem J, 1994, 299(1):165.
- 35 Gallego SF, et al. Quantitative lipidomics reveals age-dependent perturbations of whole-body lipid metabolism in ACBP deficient mice [J]. BBA-Mol Cell Biol L, 2017, 1862:145-155.
- 36 Shin S, et al. Overexpression of PGC-1 α enhances cell proliferation and tumorigenesis of HEK293 cells through the up-regulation of Sp1 and acyl-CoA binding protein [J]. Int J Oncol, 2015, 46:1328-1342.
- 37 Sica V, et al. Antibody-mediated neutralization of ACBP/DBI has anorexigenic and lipolytic effects [J]. Adipocyte, 2020, 9(1):116-119.
- 38 Swinburn BA, et al. The global syndemic of obesity, undernutrition, and climate change; the lancet commission report [J]. Lancet, 2019, 393:791-846.
- 39 Vock C, et al. Transcriptional regulation of HMG-CoA synthase and HMG-CoA reductase genes by human ACBP [J]. Cell Physiol Biochem, 2008, 22:515-524.
- 40 Young SG, et al. Biochemistry and pathophysiology of intravascular and intracellular lipolysis [J]. Gene Dev, 2013, 27:459-484.