

- 1998, 76:188-191.
- 8 Paques M, Girmens JF, Riviere E, et al. Dilation of the minor arterial circle of the iris preceding rubeosis iridis during retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*, 2004, 138:1083-1086.
 - 9 Ohnishi Y, Ishibashi T, Sagawa T. Fluorescein gonioangiography in diabetic neovascularisation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1994, 232:199-204.
 - 10 Oya Y, Sugiyama W, Ando N. Anterior segment fluorescein angiography for evaluating the effect of vitrectomy for neovascular glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 2005, 109:741-747.
 - 11 Parodi MB, Bondel E, Saviano S, et al. Iris fluorescein angiography and iris indocyanine green videoangiography in pseudoexfoliation syndrome. *Eur J Ophthalmol*, 1999, 9:284-290.
 - 12 Parodi MB, Bondel E, Saviano S, et al. Iris indocyanine green angiography in pseudoexfoliation syndrome and capsular glaucoma. *Acta Ophthalmol Scand*, 2000, 78:437-442.
 - 13 Kuo IC, Cunningham ET Jr. Ocular neovascularization in patients with uveitis. *Int Ophthalmol Clin*, 2000, 40:111-126.
 - 14 Bandello F, Brancato R, Lattanzio R, et al. Biomicroscopy and fluorescein angiography of pigmented iris tumors. A retrospective study on 44 cases. *Int Ophthalmol*, 1994, 18:61-70.
 - 15 Chan TK, Rosenbaum AL, Rao R, et al. Indocyanine green angiography of the anterior segment in patients undergoing strabismus surgery. *Br J Ophthalmol*, 2001, 85:214-218.
 - 16 van Meurs JC, Bolt BJ, Mertens DA, et al. Rubeosis of the iris in proliferative vitreoretinopathy. *Retina*, 1996, 16:292-295.
 - 17 Fellner P, Vidic B, Ramkissoon Y, et al. Pupil ovalization after phakic intraocular lens implantation is associated with sectorial iris hypoperfusion. *Arch Ophthalmol*, 2005, 123:1061-1065.

(收稿日期: 2006-05-08)

·综述·

大麻素及其在抗青光眼方面的作用

陈丽 张德秀

【摘要】 目前青光眼的治疗主要是控制眼压和保护视神经,而大麻素有降低眼压和保护视神经的潜在作用,有可能成为抗青光眼的药物。

【关键词】 大麻素;青光眼;眼压;视神经保护

大麻既是一种在世界范围内广泛滥用的物质,又是一种具有潜在医用价值的药物。自从 1971 年 Helper 和 Frank 发现吸食大麻素可以降低 25% ~ 30% 的眼压后,人们对大麻素在抗青光眼方面的作用做了很多研究。本文就大麻素的理化性质、结构功能、受体等方面以及其与青光眼的关系作一综述。

一、大麻素概述

(一)理化性质

Elsohly 和 Slade^[1] 于 2005 年报道大麻植物含有 489 种化合物,而在这些化合物中,仅由 C、H、O 组成的一组 70 种化合物才是大麻素。大麻素中的主要活性成分是左旋- Δ^9 -四氢大麻酚[(-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC]。无论是提取的还是人工合

成的大麻素都是高亲脂的,在泪液中溶解度很低^[2]。

根据化学结构的不同,可将大麻素分为四组(图 1):(1)经典大麻素:结构中有含氧原子的大麻素环,典型的如四氢大麻酚、大麻二酚、大麻酚酸、HU-211 等。(2)非经典大麻素:结构中有与四氢大麻酚相似的双环但少一个吡喃 B 环,如 CP-55,940。(3)氨基烷基吡啶类:如 WIN-55,212-2。(4)类花生酸类物质:如内源性大麻素 N-花生四氢酸氨基乙醇(anandamine, AEA)等^[3]。

(二)大麻素受体

目前明确的大麻素受体有两种:CB1 受体和 CB2 受体。两种受体均属于 G 蛋白偶联受体超家族而且与腺苷酸环化酶抑制作用有关。CB1 受体主要位于脑、脊髓与外周神经系统包括肺、心、泌尿生殖、胃肠道和眼中。而 CB2 受体主要分布于外周,如脾脏边缘区、免疫细胞、扁桃体等^[4]。药理学研究推测还有其他类型受体存在,但并未得到证实^[5]。

作者单位:710061 西安交通大学医学院第一附属医院眼科,陈丽系 2005 级研究生

通讯作者:陈丽, Email:clclmlm@sina.com

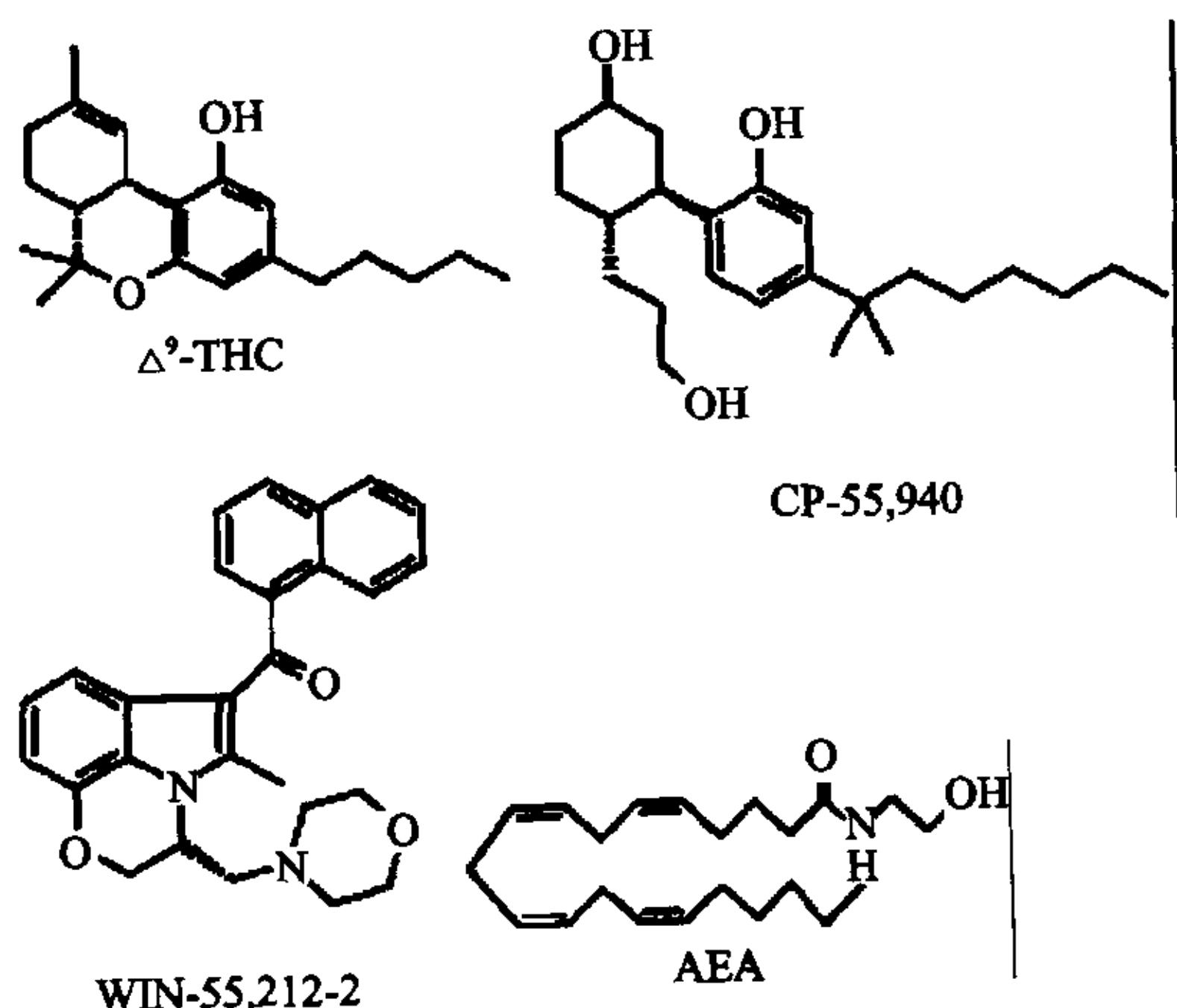


图 1 不同类型大麻素的化学结构

(三) 内源性大麻素

1992 年,以色列的 Raphael 研究室首次从猪脑中提取出一种内源性大麻素样物质 AEA,随后从大鼠脑中分离出 2-花生四稀酸甘油(2-arachidonoylglycerol, 2-AG),二者具有与 THC 极为相似的三维结构,从而提出内源性大麻素样物质的理论^[6]。内源性大麻素可以激活 CB1、CB2 受体以及其他 G 蛋白偶联受体和各种离子通道。目前研究最多的内源性大麻素是 AEA 和 2-AG。AEA 与 CB1 受体的亲和力要大于 CB2 受体,且 AEA 还可以激活 vanilloid I 型受体(TRPV1)。2-AG 是生理上的重要分子,它与 CB1 和 CB2 两种受体的结合力相当。软脂酰乙醇(palmitoylethanolamide, PEA)是 AEA 的内源性同源物,但它对 CB1 和 CB2 受体均不起激活作用。在很多细胞中 PEA 是与 AEA 一起合成的,PEA 可能增强 CB1 受体与 TRPV1 介导的 AEA 的效应^[7]。

(四) 大麻素受体激动剂与拮抗剂^[4,8]

大麻素受体激动剂有很多,包括能激活 CB1 和 CB2 受体的如 Δ^9 -THC、HU-210、CP-55,940、WIN-55,212-2 ;CB1 受体激动剂如 AEA、2-AG、O-1812、ACEA、ACPA;CB2 受体激动剂如 THC 类似物、L-759633、L-759656、JWH-133、HU-308。

大麻素受体的拮抗剂主要有 SR141716A 和 SR144528。SR141716A 可选择性作用于 CB1 受体,对 CB2 受体的亲和力非常弱。SR144528 具有 CB2 或类 CB2 受体选择性。还有很多其他的 CB1 受体拮抗剂,如 AM-630、LY-320135、AM-251、

O-1184、CP-272871。JTE-907 也被证实为 CB2 受体拮抗剂。

(五) 大麻素的生物学效应^[9,10]

短期效应有:(1)精神效应:出现意识状态改变,认知能力、短时记忆受损,失去联想能力。(2)心血管效应:如心动过速。(3)精神运动和操作能力受损。

长期效应有:(1)对细胞和免疫系统的作用:大麻酚损伤细胞和体液调节,降低抗细菌和病毒感染的能力。(2)对呼吸系统的影响:可引起慢性气管炎,出现咳嗽、多痰和喘息等症状。(3)影响生殖和发育。(4)依赖性:长期用大麻可出现耐受,突然停止将出现戒断症状。

治疗作用:抗呕吐,抗惊厥,镇痛,促进食欲和抗恶病质,抗青光眼以及对运动和神经疾病的作用。

二、大麻素在治疗青光眼方面的应用

青光眼是世界范围内致盲的主要原因之一。在很多情况下,传统疗法不能阻止青光眼进展,其原因可能是眼压未降至靶眼压水平,也可能是眼压在靶眼压水平,但视网膜神经节细胞的凋亡仍在进行。

(一) 大麻素与眼压

Zhan 等^[11]对一例曾试过很多方法均不能控制眼压的青光眼患者给予吸食和食用大麻素后,眼压下降了 38%,且可以增强房水从葡萄膜巩膜通道流出。但大麻素的副作用限制了它的应用。

大麻素引起眼压下降的机制迄今尚不清楚。曾有人认为大麻素的降眼压作用是通过中枢神经系统介导的。但仅予一眼局部用大麻素时,两眼的眼压有很大差别。而且 Liu 直接用 THC 脑室脑池灌注,眼压并未受到影响。这都支持可能存在局部作用^[3]。

Straiker 等^[12]用抗 CB1 受体的免疫球蛋白发现人眼的睫状肌上皮、睫状肌、睫状体血管、角膜上皮、小梁网以及 Schlemm 管均有 CB1 受体。Stamer 等^[13]在牛及人眼的睫状突和小梁网中证实了 CB1 mRNA 及其蛋白的存在。对眼压有影响的睫状突与小梁网均存在 CB1 受体,说明大麻素可以通过 CB1 受体对眼压起调节作用。Porcella 等^[14]对常规疗法无效的青光眼患者局部用 WIN-55,212-2 后眼压显著降低。

Stumpff 等^[15]证实用 CP-55,940 可以引起牛眼小梁细胞剂量依赖性的收缩反应,且这种作用可以被 CB1 拮抗剂部分阻滞。运用膜片钳技术发现 CP-

55,940、WIN-55,212-2 可以激活高导率 Ca^{2+} 激活性 K^+ 通道(BKCa 通道)。大麻素可以通过 CB1 受体引起细胞内 Ca^{2+} 的释放,进而调节睫状肌收缩。

Stamer 等^[13]发现大麻素在体外试验中可以激活异源三聚体 G 蛋白和导致 cAMP 的聚集。Lograno 和 Romano^[16]发现 AEA 和 CP-55,940 可以增强牛眼睫状肌的收缩,这种效应可被百日咳毒素预处理所抑制,也可被磷脂酶 C 抑制剂所抑制。大麻素引起的收缩效应可能由激活 G_{α} 偶联蛋白信号途径发动的,通过磷脂酶 C 介导的。

Laine 等^[17]发现局部用 CB2 受体激动剂 JWH-133 并不能降低正常鼠的眼压,因而推测 CB2 受体激动剂可能对眼压不起调节作用。

Pate 等^[18]发现用 CB1 受体拮抗剂 SR141716A 可以升高眼压,提示可能存在内源性大麻素对眼压进行生理调节。Stamer 等^[13]发现 AEA 存在于小梁网、睫状突及感觉神经视网膜组织中。Chen 等^[7]研究了 2-AG、PEA 及 AEA 在正常眼与青光眼中的含量,发现三者眼部各组织的含量不同,2-AG 在视网膜、睫状肌和脉络膜含量较高。而在青光眼时,2-AG 和 PEA 的水平均较正常眼低很多。由此可见,内源性大麻素可能在眼部疾病尤其是眼压调节上起作用。

Green 等^[19]推测大麻素可能是通过前列腺素的介导来影响眼压。如在细胞中,AEA 可被脂肪酰胺水解酶水解为花生四烯酸和乙醇胺,皮下注射吲哚美辛可以抑制 AEA 的降眼压作用,而吲哚美辛是一种环氧合酶抑制剂,可以抑制花生四烯酸合成前列腺素^[3]。

Rosch 等^[20]最近发现大麻素可以诱导人眼非色素睫状上皮细胞环氧合酶 2(COX-2)和基质金属蛋白酶的表达,提示大麻素可能是通过刺激这两种酶来调节眼压的。

(二) 大麻素的视神经保护作用

近代研究表明,视网膜神经节细胞(RGC)的慢性进行性丢失是青光眼最主要的病理学特征。现已明了,高眼压、缺血等原发性损伤因素首先引起一部分对损伤敏感的 RGC 崩解死亡,这些崩解死亡的 RGC 可以释放出很多毒性物质,如一氧化氮、谷氨酸等,后者可刺激邻近已逃避原病因(压力)的健康 RGC 表面的 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体,使之产生毒性兴奋,通过一系列信号传导使钙离子大量流入节细胞,使其进入凋亡程序而最终丢失。

Straiker 等^[12]在视网膜感觉神经层的很多区域均发现有 CB1 受体存在,如内外丛状层与视网膜的突触部、内核层、神经节细胞层及光感受器的外段。

El-Remessy 等^[21]和 Zhuang 等^[22]的研究发现 THC 和 WIN-55,212-2 可以阻滞 NMDA 诱导的神经毒性,且这种作用可以被 CB1 受体阻滞剂 SR141716A 部分阻止。HU-210 对 CB1 和 CB2 具有相同的亲和力,它对神经的保护作用可以被 CB1 和 CB2 受体阻滞剂所阻止^[23],说明大麻素可以通过激活其受体起神经保护作用。Zhuang 等^[22]用 WIN-55,212-2 阻滞 NMDA 诱导神经细胞内 Ca^{2+} 的聚集,起到神经保护作用。

大麻二酚(CBD)也可以阻滞 NMDA 诱导的视网膜神经毒性^[21]。大麻二酚与 THC 结构相似但它和 CB 受体的亲和力很低。地塞米诺(dexanabinol, HU-211)是一种人工合成的四氢大麻酚的类似物,不能激活 CB1 和 CB2 受体。HU-211 是 NMDA 受体的非竞争性抑制剂,可以抑制 NMDA 诱导的 Ca^{2+} 摄取,可以有效清除过氧基和抑制肿瘤坏死因子 α 的合成,从而起到神经保护作用^[24]。有资料显示,可能是因为大麻素类均含有酚结构,从而具有潜在抗氧化性质,保护细胞免受谷氨酸介导的细胞死亡和氧化应激反应^[25]。

Zalish 和 Lavie^[26]用鼠视神经挤压伤模型研究 HU-211 对视神经的作用,发现其可减少轴突变性和促进轴突再生。

(三) 眼部用药

全身用大麻素会引起严重的副反应,最好能局部用药。但由于大麻素是高亲脂的,在泪液中溶解度很低,这给局部用药造成很大困难。

环糊精可以增加 Δ^9 -THC、AEA 及其衍生物的泪液溶解度,而且也可以增强 AEA 在前房的稳定性^[3]。它已被成功地用于 WIN-55,212-2 的局部用药并被认为确实有降眼压作用^[14]。

Hosseini 等^[27]于 2005 年用 TocrisolveTM (Tocris, Bristol, UK)作为溶剂,并与 2-羟丙基- β -环糊精作比较。WIN-55,212-2 在 TocrisolveTM 的溶解度均较 2-羟丙基- β -环糊精高,而且也不需高浓度的乙醇来增加溶解度。用 TocrisolveTM 不会导致结膜炎、结膜水肿、房水闪辉、角膜混浊及血管化等副作用。在此研究中,局部用药一周后眼压降至原始眼压的 70%,治疗第三周眼压降至原始眼压的 47%,并使眼压在治疗期间保持在较低水平。在治疗的四

周及一周的洗脱期内均未发现毒性和全身副作用。

三、结语

理想的抗青光眼药物应具备下列条件:(1) 有确切的降眼压效果;(2) 降眼压作用持续时间长,治疗效果不随时间推移减低或消失;(3) 能改善眼部,尤其是视乳头血流,对视乳头的血供无不良影响;(4) 与其他药物配伍性能好,便于联合用药;(5) 全身和局部的副作用小;(6) 价格便宜,使用方便。

对照这些条件,把大麻素作为治疗青光眼的药物,尚有许多工作要做,大麻素的具体作用机制目前还不很清楚,其临床应用的潜在价值有待更深入的研究。

参 考 文 献

- 1 Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids. *Life Sci*, 2005, 78: 539-548.
- 2 Kears EC, Green K. Effect of vehicle upon in vitro transcorneal permeability and intracorneal content of Delta9-tetrahydrocannabinol. *Curr Eye Res*, 2000, 20: 496-501.
- 3 Jarvinen T, Pate DW, Laine K. Cannabinoids in the treatment of glaucoma. *Pharmacol Ther*, 2002, 95: 203-220.
- 4 Tomida I, Pertwee RG, Azuara-Blanco A. Cannabinoids and glaucoma. *Br J Ophthalmol*, 2004, 88: 708-713.
- 5 Wiley JL, Martin BR. Cannabinoid pharmacology: implications for additional cannabinoid receptor subtypes. *Chem Phys Lipids*, 2002, 121(1-2): 57-63.
- 6 Waku K. Endogenous cannabinoid receptor ligands--anandamide and 2-arachidonoylglycerol. *Yakugaku Zasshi*, 2006, 126: 67-81.
- 7 Chen J, Matias I, Dinh T, et al. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 330: 1062-1067.
- 8 Reggio PH. Pharmacophores for ligand recognition and activation / inactivation of the cannabinoid receptors. *Curr Pharm Des*, 2003, 9: 1607-1633.
- 9 张开镛. 大麻的生物学效应(一). *中国药物依赖性杂志*, 2003, 12: 14-15.
- 10 张开镛. 大麻的生物学效应(二). *中国药物依赖性杂志*, 2003, 12: 94-96.
- 11 Zhan GL, Camras CB, Palmberg PF, et al. Effects of marijuana on aqueous humor dynamics in a glaucoma patient. *J Glaucoma*, 2005, 14: 175-177.
- 12 Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, et al. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40: 2442-2448.
- 13 Stamer WD, Golightly SF, Hosohata Y, et al. Cannabinoid CB(1) receptor expression, activation and detection of endogenous ligand in trabecular meshwork and ciliary process tissues. *Eur J Pharmacol*, 2001, 431: 277-286.
- 14 Porcella A, Maxia C, Gessa GL, et al. The synthetic cannabinoid WIN55 212-2 decreases the intraocular pressure in human glaucoma resistant to conventional therapies. *Eur J Neurosci*, 2001, 13: 409-412.
- 15 Stumpff F, Boxberger M, Krauss A, et al. Stimulation of cannabinoid (CB1) and prostanoid (EP2) receptors opens BKCa channels and relaxes ocular trabecular meshwork. *Exp Eye Res*, 2005, 80: 697-708.
- 16 Lograno MD, Romano MR. Cannabinoid agonists induce contractile responses through Gi/o-dependent activation of phospholipase C in the bovine ciliary muscle. *Eur J Pharmacol*, 2004, 494: 55-62.
- 17 Laine K, Jarvinen K, Jarvinen T. Topically administered CB(2)-receptor agonist, JWH-133, does not decrease intraocular pressure (IOP) in normotensive rabbits. *Life Sci*, 2003, 72: 837-842.
- 18 Pate DW, Jarvinen K, Urtti A, et al. Effect of the CB1 receptor antagonist, SR 141716A, on cannabinoid-induced ocular hypotension in normotensive rabbits. *Life Sci*, 1998, 63: 2181-2188.
- 19 Green K, Kears EC, McIntyre OL. Interaction between Δ^9 -tetrahydrocannabinol and indometacin. *Ophthalmic Res*, 2001, 33: 217-220.
- 20 Rosch S, Ramer R, Brune K, et al. R(+)-methanandamide and other cannabinoids induce the expression of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinases in human nonpigmented ciliary epithelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 316: 1219-1228.
- 21 El-Remessy AB, Khalil IE, Matragoon S. Neuroprotective Effect of (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol and cannabidiol in N-methyl-D-aspartate - induced retinal neurotoxicity: involvement of peroxynitrite. *Am J Pathol*, 2003, 163: 1997-2008.
- 22 Zhuang SY, Bridges D, Grigorenko E, et al. Cannabinoids produce neuroprotection by reducing intracellular calcium release from ryanodine-sensitive stores. *Neuropharmacology*, 2005, 48: 1086-1096.
- 23 Molina-Holgado F, Pinteaux E, Heenan L, et al. Neuroprotective effects of the synthetic cannabinoid HU-210 in primary cortical neurons are mediated by phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling. *Mol Cell Neurosci*, 2005, 28: 189-194.
- 24 Shohami E, Mechoulam R. Dexanabinol (HU-211): a nonpsychotropic cannabinoid with neuroprotective properties. *Drug Dev Res*, 2000, 50: 211-215.
- 25 Hampson AJ, Grimald M, Axelrodi J, et al. Cannabidiol and (-) Δ^9 -tetrahydrocannabinol are neuroprotective antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95: 8268-8273.
- 26 Zalish M, Lavie V. Dexanabinol (HU-211) has a beneficial effect on axonal sprouting and survival after rat optic nerve crush injury. *Vision Res*, 2003, 43: 237-242.
- 27 Hosseini A, Lattanzio FA, Williams PB, et al. Chronic topical administration of WIN-55 212-2 maintains a reduction in IOP in a rat glaucoma model without adverse effects. *Exp Eye Res*, 2006, 82: 753-759.

(收稿日期: 2006-01-17)