

[综述]

大麻的成瘾性和潜在的药用价值

苑佳玉¹ 李俊旭² 张汉霆^{3,4} 周文华^{1,5}¹(宁波大学医学院, 宁波 315020)²(Department of Pharmacology and Toxicology, University at Buffalo School of Medicine, The State University of New York, Buffalo, NY 14214, USA)³(泰山医学院药理研究所, 泰安, 271016)⁴(Departments of Behavioral Medicine & Psychiatry and Physiology & Pharmacology, West Virginia University Health Sciences Center, Morgantown, WV 26506, USA)⁵(宁波戒毒研究中心, 宁波 315010)

摘要 大麻是全世界被滥用最多的精神活性物质, 滥用人数快速增长。本文系统回顾了大麻的种植历史; 重点介绍了大麻以及主要活性成分四氢大麻酚的成瘾潜力以及大麻成瘾、中毒和戒断的临床诊断标准; 总结了内源性大麻和大麻受体的生理功能和药理作用如镇痛、抗惊厥和抗恶心作用, 并系统介绍了大麻在多发硬化症、青光眼和恶性神经胶质瘤等疾病中的治疗作用。总之, 对于大麻的成瘾性和危害性值得高度关注, 以利于减少大麻危害; 同时有必要深入探索和发掘大麻的潜在药物价值, 为人类健康服务。

关键词 大麻; 成瘾性; 镇痛; 治疗作用

doi: 10.13936/j.cnki.cjdd1992.2017.05.002

中图分类号 R749

大麻(marijuana 或 cannabis sativa)是全世界被滥用最多的精神活性物质, 根据联合国《2015 世界毒品报告》, 大麻的吸食率一直在呈增长趋势且维持在较高水平。据 2013 年的数据统计, 全世界约有 1.28-2.32 亿人吸食大麻, 吸食者占世界 15-64 岁总人口数的 2.7%-4.9%^[1]。欧盟药物以及药物成瘾监测中心报告显示, 欧洲大麻使用的情况比较严重, 在接受访问前 1 年里, 西班牙有 11.3% 使用过大麻, 法国 9.8%, 英国 9.7%。最近, *Lancet Psychiatry* 报告了美国青少年 1999-2014 年在调查前 30 天使用大麻的情况, 使用率在 15% 左右, 有些州通过去罪化法案后大麻的使用率并没有明显提高^[2]。由于美国科罗拉多州早在 2012 年就通过大麻“合法化”, 对于大麻的精神依赖性以及所谓合法化的争议成为焦点。本文较系统地介绍大麻的有关成瘾性数据和潜在的药用价值, 有利于人们更好的认识大麻, 对其更好地利用和开发。

1 大麻种植历史久远

大麻, 也叫火麻、汉麻、线麻和魁麻等, 是桑科一年生草本植物, 生长迅速, 4-5 个月成熟, 植株长至 3-5 m; 分布广泛, 在亚、非、美、欧和大洋洲均有种植或野生。大麻耐贫瘠, 抗逆性强, 适生性广, 具有喜光照(尤其是短日照)、光合作用效率较高的生物

学特性^[3]。其植株花枝的顶端、叶、种子及茎中含有一种树脂样物质, 这种树脂含有四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)的化学成分, 具有致幻作用。大麻的籽粒含丰富的脂肪、蛋白质、多种维生素和微量元素, 可食用; 根、皮、叶、花、籽均可入药^[4]。中国是种植大麻历史最悠久的国家, 其历史可以追溯到黄帝神农氏时代。大麻是一种重要的经济作物, 五谷杂粮之一——麻指的就是大麻的种子。其韧皮的纤维可以用于纺织粗、细麻布, 制造绳索、麻线等, 或用于造纸; 籽可以榨油, 做饲料, 或者当中药中的“火麻仁”, 始载于《神农本草经》就是以大麻的种子作为主要成份的凉茶, 主治便秘。《神农本草经》关于麻的记载有云“多食令人见鬼, 狂走。久服通神明, 轻身。”^[5]公元 730 年的《食疗本草》记载, “要见鬼者, 取生麻子、菖蒲和鬼臼等分杵为丸, 弹子大: 每朝向日服一丸。服满百日即见鬼也。”^[6]陶弘景在《名医别录》中写道, “麻, 味辛, 平。主五劳七伤, 利五脏, 下血寒气, 多食, 令人见鬼狂走。”^[7]本世纪初, 考古学家在一座 2700 年前埋葬巫师的墓发现大麻, 后经分析证实了这些植物中存在 THC, 成为大麻最古老的实物证据^[8]。

1992 年研究人员通过 THC 在人脑内发挥的精神活性发现了内源性大麻素受体 CB1 和首个内源性大麻素-花生四烯酸乙醇胺。随后在 1993 年又

发现了内源性大麻素受体 CB2^[8]。CB1 主要广泛分布在大脑,也分布在肺、肝和肾;CB2 主要表达在免疫系统和造血细胞中。受体作为内源性大麻素受体系统参与了食欲、疼痛感受、情绪和学习记忆等生理过程。

CB1 是一种 G 蛋白偶联大麻素受体,主要分布于中枢和外周神经系统。它可由花生四烯酸乙醇胺和 2-花生四烯酸甘油等内源性大麻素、如 THC 化合物这种大麻中精神药物活性成分的植物大麻素以及 THC 合成类似物等合成大麻素激活。CB1 的激活主要通过激活 Gi 蛋白,抑制其产生酶、腺苷酸环化酶从而降低细胞内 cAMP 的浓度,增加有丝分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)的活性。在少数情况下, CB1 受体可能与 Gs 蛋白偶联而激活,刺激腺苷酸环化酶^[9]。cAMP 作为第二信使与多种离子通道偶联,包括内向性整流型钾离子通道、钙通道等^[10]。激活的 CB1 受体通过直接抑制介导性 G 蛋白来限制钙离子进入细胞内,从而减少突触间囊泡的释放^[11]。

内源性大麻素受体 CB2 是由人体内 CNR2 编码的 G 蛋白偶联受体,其主要的内源性配体为 2-花生四烯酸甘油^[12]。和 CB1 受体一样,激活 CB2 受体也抑制腺苷酸环化酶的活性。CB2 通过 G $\beta\gamma$ 亚基与 MAPK-ERK 通路相偶联^[13],MAPK-ERK 通路是一个复杂、高度保守的信号转导通路,在组织的成熟和发育的重要细胞过程起关键的调节作用^[14]。通过 CB2 受体激动剂激活的 MAPK-ERK 通路导致细胞迁移性的改变,并诱导生长相关基因 ZIF268 编码出与神经可塑性和长时程记忆有关的转录调节因子^[15]。现在已知的内源性大麻素包括花生四烯乙醇胺、2-花生四烯酸甘油、N-花生四烯多巴胺、溶血磷脂酰肌醇等。这些内源性大麻素从一个细胞释放,激活存在于其他邻近细胞的大麻素受体,充当“脂质信使”传递信息。内源性大麻素是亲脂性分子,不易溶于水。它们并未储存在囊泡中,而是像细胞膜一样呈双层的整体组成。现认为他们是“按需”合成的,并不是制造后存储起来供以后使用。大麻的大麻素与机体内释放的内源性大麻素一起联合作用要优于机体单独释放内源性大麻素的作用,例如四氢大麻酚作用于 CB1 受体所产生的止痛作用^[16,17]。在大麻中能否提取与内源性大麻素相似的物质,是否大麻内还有其他大麻素与内源性大麻素联合起效也是今后需深入研究的问题。

2 大麻作为毒品具有成瘾性

大麻有 400 多种化学成分,其中 70 多种化学物质为大麻素类(cannabinoid),具有代表性的大麻素类物质为 THC、大麻二酚(cannabidiol, CBD)和大麻酚(cannabinol, CBN)等。主要活性成分 THC, CBD 和 CBN 统称为大麻素^[18]。1961 年,联合国通过的《麻醉品单一公约》(Single Convention on Narcotic Drugs)也将大麻与鸦片、古柯及其衍生物(如吗啡、海洛因和可卡因)一同列入违法麻醉品行列。美国 1952 年的《Boggs 法案》和 1956 年的《麻醉品控制法案》,正式规定首次拥有大麻面临坐监和罚款。美国的《联邦列管物质法案》(Controlled Substances Act)仍规定大麻是毒品。美国里根政府《禁毒法》规定大量买卖大麻面临强制性坐监。随后,修正案规定严重的犯罪行为,包括毒品犯罪可以处以 25 年刑期,对于毒品犯罪的主要人员可以处以死刑。我国 1990 年全国人大《关于禁毒的决定》以及 2008 年实施的《禁毒法》,大麻明确列入毒品。因此,无论是联合国、美国以及中国都把大麻列入毒品。

大麻使用的“合法性”争议起始于 2012 年,美国科罗拉多和华盛顿州立法通过,第一次将“娱乐性使用大麻”在美国合法化。迄今为止,美国有 8 个州(科罗拉多、华盛顿、阿拉斯加、加利福尼亚、缅因、马萨诸塞、内华达和俄勒冈)将医疗用和非医疗用大麻合法化;另外,美国还有 20 个州和哥伦比亚特区将少量拥有医疗用大麻视为合法。2014 年 12 月 3 日,美国国会在已通过的 2015 年联邦政府开支法案的附加条款中规定,联邦的缉毒人员不能在已通过医用大麻合法化法律的州采取针对医用大麻的缉毒行动,表明了联邦政府对大麻政策的重要调整,结束了联邦政府和州政府之间在医用大麻合法化问题上长达 20 多年的冲突。这些州的大麻医用合法化严格意义是去罪化,实际上让大麻的种植、生产、销售和使用处于严格的监管,同时州政府获得大麻销售的税收。由于价格优势,可以缩小各种地下的大麻非法种植和贩卖活动,也减少了对大麻犯罪的打击成本^[19]。

大麻有三种最普通制剂,大麻烟(marijuana)、大麻树脂(hashish)和大麻油(hash oil),它们之间含 Δ^9 -THC 的浓度有差别。由于成熟的大麻植物的花冠和苞片含 Δ^9 -THC 浓度最高,植株的上部叶、下部叶、植株杆和种子的 Δ^9 -THC 含量依次递减。大麻烟由大麻植株或植株部分晾干后压制而成,在

一批含叶和杆的大麻烟(marijuana)制备产品中, Δ^9 -THC 含量为 0.5% - 5%;大麻树脂(Hashish)是由大麻浸膏和压缩花组成的, Δ^9 -THC 浓度为 2% - 8%;大麻油(Hash oil)是一种高强度的和用有机溶剂从大麻树脂(或大麻烟)提取 Δ^9 -THC 而得到的粘胶状物质,其 Δ^9 -THC 浓度为 15% - 50%。大麻树脂主要在北非(摩洛哥)、西南亚和中东地区,尤其是阿富汗和巴基斯坦生产。我国境内制造、贩卖和吸食大麻毒品的问题主要集中在新疆,特别在南疆地区最为突出。2012 年新疆毒品滥用者中的大麻滥用比例高达 12.86%,远高于其他省市或自治区。同时大麻滥用正在向全国范围内不断扩大,近来时有发生明星吸毒案件又使大麻重新成为大众关注的焦点^[20]。

大麻是广泛滥用的违禁物质,其耐受性和依赖性受到密切关注。但在上一世纪中、后期,由于研究大麻耐受性和依赖性受多种研究条件的限制,对大麻耐受性和依赖性的认识有较大的争议。近 20 年来,大麻受体的成功克隆、大麻受体选择性激动剂和拮抗剂的成功开发及评价药物依赖性动物模型的广泛应用,使大麻耐受性和依赖性的研究取得很大的进展。大麻受体选择性激动剂包括经典大麻素受体激动剂,如 Δ^9 -THC、非经典大麻素受体激动剂,如 CP55490^[21]、氨基烷基吲哚类大麻素受体激动剂,如 WIN55212^[22]以及十二烷类大麻素受体激动剂 anandamide^[23]。大麻素受体选择性拮抗剂主要包括二芳基吡唑类大麻素受体拮抗剂,如 SR141716A, SR144528^[24]和其他结构的大麻素受体拮抗剂,如 LY320153、AM630^[25]等。

很多药物成瘾在分子水平的研究发现,GABA(γ -aminobutyric acid)、谷氨酸以及多巴胺等神经递质对于药物成瘾的作用明显,其中多巴胺系统发挥重要作用,因此很多抗成瘾的药物主要是作用于多巴胺的激动剂和拮抗剂^[26]。而内源性大麻素通过突触后神经元释放从而发生去极化激活突触前膜的 CB1 受体,抑制兴奋性和抑制性神经递质的释放,起到逆行控制代谢型谷氨酸 I 型受体和多巴胺 D2 受体作用^[27]。CB1R 受体在大脑奖赏回路中有着丰富的表达并且参与由不同药物滥用而导致的成瘾行为。CB1R 受体对大脑皮层路径中多巴胺能神经元的兴奋性和抑制性具有一定的调控作用。伏隔核区去极化后能够释放内源性大麻素,中脑腹侧被盖区的多巴胺能神经元也可释放内源性大麻素^[28]。大麻素 CB1 受体广泛分布于如中脑腹侧被盖区、伏

隔核区这些大脑奖赏环路的不同区域中,同时也投射到这个环路中的另一些领域中,如前额叶皮质、杏仁核以及海马^[29]。内源性大麻素系统在大麻素所诱导的奖赏应答活动起着重要作用。

对于大麻的毒性我国古籍早有记载。大麻具有毒性,这是不容置疑的事实,其对人的致死剂量为 15 - 70 g。大麻可产生精神欣快症状,但也会影响人的记忆、降低注意力和判断力,剂量过大会造成意识模糊、嗜睡、人格改变、意识混乱、丧失方向感和出现幻觉等,与酗酒后的症状相比有过之而无不及^[30]。大麻的两类活性成分 THC 和 CBD 可产生精神症状,主要是由于它们可以结合在脑内广泛分布的大麻素受体。THC 系脂溶性物质,可以通过肺泡壁和胃壁快速吸收,尤其分布在脑内和睾丸。THC 的药理作用类似于安眠药,具有抗惊厥和镇痛作用。口服后大约 1 - 2 h 起效,可产生幻觉体验(psychedelic),药物效应可以持续 4 h 左右;烟吸方式进入血流的速度更快^[31]。使用大麻产生的体验主要有爱说话、兴奋、放松,对声音和色彩的感悟提高。每个使用者可以有起初心情放松,体会到朦胧和轻度眩晕;使用者体会到感觉更强烈时有飘飘然和欣快感。大麻具有刺激食欲作用,往往有阵阵饥饿感。大麻的短期效应有:①具有降低血压作用,因此使用者感受到强烈的放松;②具有增加心率作用,可能与偏执和惊恐的感受有关;爱说话、狂欢、放松和对声音和色彩的敏感等。与酒精混用,精神和操作灵巧性受到损害,驾驶或其他需要精确操作的行为都很难完成,也很危险。大麻作用可以持续数小时,尿液和头发中可以存在较长时间。由于它影响海马功能,往往导致使用者记忆力减弱和健忘。长期效应有:①由于大麻通常与吸烟一起使用,可以导致支气管炎和其他呼吸道疾病,大麻制品中致癌物质苯并芘含量更高;②可以恶化哮喘症状和心血管疾病。研究发现,吸食大麻会降低肺脏呼吸功能,加重肺呼吸道和感染性疾病的症状,尤其对有慢性支气管炎、肺气肿或其他呼吸功能障碍性疾病患者不利。服用大麻还会增加心肌梗死的发病率,一般在吸食后 1 h 内可诱发心梗,其发病率达正常水平的近 5 倍。经常使用大麻影响精子生成,吸食大麻还会将男性罹患睾丸癌的发病率提高 1 倍,而且其恶性程度也较未吸食大麻者大大提高。女性吸毒者可导致月经紊乱、不孕不育。对于严重的大麻使用者导致感觉异常,长期使用者往往感情冷漠、行动迟缓和不修边幅;严重可导致性格障碍和诱发精神病,也可以恶化精神疾病。据报道,大麻使用者精神病的发生率增加了 14%,有大麻吸食历史的精神病患者

住院时间延长,次数增多。吸食大麻者中成瘾的比例约为9%。由于大麻作为软性毒品是其他毒品的敲门砖,大麻成瘾者使用其他毒品的比例大幅上升^[32-33]。

THC 是主要的精神活性物质,对中枢系统具有强烈的刺激作用,具有致幻性。个体吸食大麻后可能由于多种的大麻素之间存在着协同、增强、甚至拮抗等作用,往往会出现感受性增强、时间及空间的感知综合障碍、妄想、错觉、幻觉等精神症状^[34]。以下为美国精神疾病诊断与统计手册 5 (The diagnostic and statistical manual of mental disorders 5, DSM-5) 中大麻成瘾、中毒以及戒断的诊断标准。

2.1 大麻成瘾的诊断标准

大麻长期使用可以从控制力损害(4项)、社会损害(3项)、冒险使用(2项)以及药理学的耐受和戒断2项指标来确定。大麻成瘾的诊断标准见表1;12个月内符合表1中2项或以上即可诊断。并可根据符合项的多少分型,诊断为轻、中和重型。

表1 大麻成瘾的诊断标准

控制力受损	个体使用的大麻比预先更大剂量或使用时间更长。
	个体可能表达持续的欲望想要削减或规律使用大麻并可能诉求多种不成功的努力以减量或停用。
	个体可能花费更多的时间获得大麻,使用大麻或从其效果下恢复过来。严重者所有的个体日常活动围绕大麻进行。
社会损害	渴望表现为对大麻强烈的欲望或要求,可能发生于任何时间但更可能发生在曾经获得或使用过大麻的时间和地点。
	反复的大麻使用可能导致担任在工作、学校或家庭中主要职责的失败。
	即使已经存在由大麻引起或恶化的持续或反复的社会或人际问题个体可能仍继续使用大麻。
冒险使用	可能因为大麻使用而放弃或减少重要的社会、职业或娱乐活动,个体可能为了使用大麻而退出家庭活动和爱好。
	即使在危害身体的情况下也要反复使用大麻。
	即使知道很可能出现大麻引起或恶化的持续或反复的身体或心理问题,个体也要继续使用大麻。
药理学标准	耐受:需要显著增加大麻剂量来达到要求的效果或常规剂量使用时显著降低的效果。
	戒断:因停止使用而导致的大麻特定综合征严重而持续的发展。

2.2 大麻中毒的诊断标准

大麻使用后中毒期间出现精神病性障碍、焦虑障碍和谵妄,在中毒期间或戒断期间出现睡眠障碍,

属于 DSM-5 中的物质使用障碍、物质中毒、物质戒断。符合以下4项即可诊断为大麻中毒。

请说明符合以下几项还是其中任何1项即可诊断为大麻中毒。

(1) 最近在使用大麻;(2) 在大麻使用的过程中或使用后的短期内,出现具有临床意义的问题行为或心理变化(如运动协调障碍、欣快、焦虑、自觉时间变慢、判断力受损、社交退缩);(3) 在大麻使用后的2h内出现以下体征或症状的2项或两项以上者:①结膜充血 ②食欲增强 ③口干 ④心动过速;(4) 这些体征或症状不能归因于其他的躯体疾病,也不能由包括其他物质中毒在内的其他精神障碍来更好的解释。

2.3 大麻戒断的诊断标准

长期使用大麻后停止使用后可以出现戒断反应,符合以下4项即可诊断为大麻戒断。

请说明符合以下几项还是其中任何1项即可诊断为大麻戒断。

(1) 大剂量,长期(如,通常每天或几乎每天使用至少达一个月)使用大麻后停止使用;(2) 在长期大剂量使用大麻停用后大约1周时间出现以下体征或症状中的三项及以上者:①易激惹、愤怒或具有攻击性 ②神经过敏或焦虑 ③睡眠障碍(如失眠、噩梦) ④食欲减退、体重下降 ⑤烦躁不安 ⑥抑郁心境 ⑦由以下躯体症状中至少一项引起了明显不适:腹痛、颤抖/震颤、出汗、发热、寒战或头痛;(3) 标准B中的体征或症状导致临床上显著的痛苦,或引起社交、工作或其他重要功能领域中的损害;(4) 这些体征或症状不能归因于其他的躯体疾病,也不能由包括其他物质中毒在内的其他精神障碍来更好的解释^[35]。

3 大麻的药用价值

大麻制品用于不同疾病的治疗已有千年的历史,我国的本草纲目中记载了火麻的治疗。大麻雄者牡麻,雌者名苴麻、苕麻。麻:辛、平、有毒;麻勃(大麻花):辛、温、无毒;大麻叶:辛、有毒。麻勃治记忆力衰退、瘰癧初起、刀伤病麻木、风病麻木。麻(麻子连壳的总称,大麻的果实)治大便秘,小便数方名“麻仁丸”。月经不通、消渴、血痢不止、刀伤瘀血腹中。发落不生以大麻油为佳,大麻叶治疟疾等

文献记载。火麻果实称为“火麻仁”“大麻仁”,主治大便燥结^[36]。医学上,火麻经常被用来辅助某些晚期绝症的治疗,用来增进食欲、减轻疼痛,可用来缓解青光眼和癫痫、偏头痛等神经症状。大麻的主要化学成分大麻二酚和四氢大麻酚的含量为标准,将大麻的化学表型分为4类,其中I型大麻属于药用大麻,在大麻花干物质中四氢大麻酚含量高于0.3%,大麻二酚含量低于0.5%,在医学和药学领域有特殊的地位^[37]。上世纪90年代与本世纪初世界一些权威科研机构都在陆续进行大麻和它的衍生物的医疗应用的研究,其中研究较多的有 Δ^9 -THC、曲大麻酚(dronabinol)和纳比隆(nabilone)等。

3.1 镇痛作用

首个医用大麻镇痛的证据来自于第四世纪耶路撒冷30公里以西的一个岩洞中。考古学家在挖掘时发现一个14岁死于难产的女孩骨架,在她腹部烧焦的植物残留中化学分析含有THC。这个女孩在分娩时吸入了大麻以减轻痛苦。九世纪时捣碎的大麻用于包扎伤口,汁液用于缓解内脏疼痛^[8]。1899年英国化学家分离出了大麻酚,这是首次鉴定出大麻酚。化学的发展使药用植物活性成分的分离与合成成为可能,酊剂使其活性保持一致。皮下注射方式加速了水溶性大麻酚的吸收快速缓解疼痛。David等^[38]对20名慢性非癌性疼痛成人患者进行纳必隆口服使用的随访,纳必隆衍生自大麻酚,总体而言,纳必隆的耐受性良好且没有严重的副作用,可以缓解患者的疼痛,提升患者的生活质量。

3.2 抗惊厥作用

爱尔兰医生Shaughnessy在印度看到了人们将大麻作为麻醉药和药品使用,在临床使用前他做了大量动物实验。他将大麻的提取物加入药丸或溶于酒精制成酊剂来治疗霍乱、小儿惊厥和破伤风等疾病^[39]。GW制药公司将大麻二酚液体制剂用于治疗婴儿严重肌阵挛性癫痫的首个III期临床试验,发现癫痫发作的频率明显降低^[40]。

3.3 抗恶心作用

以色列化学家Mechoulam在分离出了大麻中的THC后开始着手大麻的药理作用,并开发出了大麻隆、屈大麻酚以及THC的混合制剂,在20世纪80年代这种混合制剂得以批准用于抑制化疗期间的恶心。比如在加拿大纳必隆是一种被批准的合成大麻

酚,在癌症化疗的恶心和呕吐症状中有良好的效果^[41]。

3.4 治疗多发性硬化症

到了20世纪90年代,越来越多的多发性硬化症患者得不到处方药的帮助转而求助大麻,在美国和英国的调查中,多发性硬化症患者认为大麻对他们的病情有帮助,政府支持大麻在多发性硬化症中的研究。2005年首个由GW制药公司开发大麻处方药Sativex,这是一种含从大麻中提取出等量的四氢大麻酚和大麻二酚成分的口腔喷雾并在加拿大获得批准。到目前为止,该药陆续在很多国家合法化,在27个国家被批准用于治疗多发性硬化症患者的痉挛症状。

3.5 治疗青光眼

视网膜缺血是多种视网膜疾病如青光眼的病理基础,若没有有效治疗将导致患者出现部分或完全失明。合成大麻素和内源性大麻素在中枢神经系统中可以保护缺血损伤。Araújo等^[42]为观察大麻素系统是否参与鸡视网膜缺血诱导的细胞死亡,观察了WIN55212-2(一种CB1、CB2大麻素受体激动剂)联合大麻素受体拮抗剂(AM251/O-2050或AM630)治疗鸡视网膜缺血,减少了在氧和糖剥夺模型的视网膜缺血诱导的乳酸脱氢酶(LDH)的释放。此外,内源性大麻素可用性的增加与大麻素受体拮抗剂联合应用具有神经保护作用。大麻素可能也激活瞬时感受器电位(Transient receptor potential, TRP)通道,TRP阳离子通道A1激活预防了缺血状态时细胞乳酸脱氢酶的渗出。他们认为大麻素激活的TRPA1也可作为视网膜缺血的神经保护措施的一种潜在靶标。

3.6 治疗恶性神经胶质肿瘤

Δ^9 -THC和其他大麻素可抑制动物模型中的肿瘤生长和血管生成。 Δ^9 -THC是从大麻分离提取的有效活性成分。Guzma'n等^[43]做了首个目的为评估大麻素抗肿瘤作用的临床研究,进行I期临床试验九例复发性多形性恶性神经胶质瘤的超声辐射透皮瘤内给药。研究表明,大麻素的剂量递增方案是可行的,并没有观察到严重的精神副作用。 Δ^9 -THC在体外可明显抑制肿瘤细胞增殖,并降低其中2名患者肿瘤细胞Ki67抗原的免疫染色。THC一定的安全性及其对肿瘤细胞的抗增殖作用可作为未来临床实验

以及评估大麻素抗肿瘤活性作用的基础。Tim 等^[44]测试了大麻素对肿瘤细胞迁移性的影响,用大麻素处理 3 种不同的恶性神经胶质瘤,并使用原子力显微镜和延时成像测量单个细胞的迁移性,使用海马切片共培养模型来确定细胞株的侵袭力,结果表明大麻素对细胞株的侵袭性和机械特性有影响。

4 展望

大麻是一把双刃剑,它既是被严格管制的毒品,也是治疗疾病的潜在靶点药物。对于大麻的合法性争议仍会持续,尽管大麻成瘾性很小,但它作为精神活性物质具有的危害性是无可争辩的。美国大麻的

合法化使用不是放松了管制,相反使大麻使用暴露在阳光下,得到更好地监管。至于合法化的后果期待各种分析报告才能得出结论。另一方面,我们有必要改变对大麻的认识和误解,大麻可以为人类服务。通过植物生物工程和培养出新的大麻品种,控制改变大麻成分,变“毒”为宝。THC 作为处方药物治疗艾滋病人的呕吐、增进食欲,在动物实验上大麻素的激动剂可减轻疼痛,治疗炎症,对神经胶质瘤、骨质疏松症和动脉粥样硬化等疾病有治疗效果;选择性拮抗剂可以戒烟。因此,只有通过深入探索大麻成瘾以及大麻受体在多种疾病中的作用机制,发挥大麻有用的药理作用为疾病防治做更多的贡献。

5 参考文献

- [1] UNODC. World Drug Report 2015 [M]. New York: United Nations publication; 2015
- [2] Hasin DS, Wall M, Keyes KM, Cerdá M, Schulenberg J, O'Malley PM, et al. Medical marijuana laws and adolescent marijuana use in the USA from 1991 to 2014: results from annual, repeated cross-sectional surveys [J]. *Lancet Psychiatry*, 2015 2(7): 601-608
- [3] 蒋少军,李志忠,崔萍,等. 大麻纤维性能及生物酶脱胶工艺的研究 [J]. *兰州理工大学学报*, 2005 (2): 69-72
- [4] 孙福来,王绪芬,张秀慧. 高效环保型经济作物工业大麻及栽培技术 [J]. *中国种业*, 2004, 10: 49
- [5] 尚志钧. 神农本草经校注 [M]. 学苑出版社, 2008
- [6] 孟诜. 食疗本草译注 [M]. 上海古籍出版社, 2007
- [7] 陶弘景. 名医别录 [M]. 中国中医药出版社, 2013
- [8] Pain S. A potted history [J]. *Nature*, 2015 525(7570): S10-11
- [9] Pertwee RG. The pharmacology of cannabinoid receptors and their ligands: an overview [J]. *Int J Obes*, 2006 30 Suppl 1: S13-8
- [10] Demuth DG, Molleman A. Cannabinoid signalling [J]. *Life Sci*, 2006 78(6): 549-563
- [11] Elphick MR, Egertova M. The neurobiology and evolution of cannabinoid signalling [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2001 356(1407): 381-408
- [12] Basu S, Ray A, Dittel BN. Cannabinoid receptor 2 is critical for the homing and retention of marginal zone B lineage cells and for efficient T-independent immune responses [J]. *J Immunol*, 2011 187(11): 5720-5732
- [13] Shoemaker JL, Ruckle MB, Mayeux PR, et al. Agonist-directed trafficking of response by endocannabinoids acting at CB2 receptors [J]. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 315(2): 828-838.
- [14] Shvartsman SY, Coppey M, Berezhkovskii AM. MAPK signaling in equations and embryos [J]. *Fly*, 2009 3(1): 62-67
- [15] Bouaboula M, Poinot-Chazel C, Marchand J, et al. Signaling pathway associated with stimulation of CB2 peripheral cannabinoid receptor. Involvement of both mitogen-activated protein kinase and induction of Krox-24 expression [J]. *Eur J Biochem*, 1996 237(3): 704-711
- [16] Iversen L. Cannabis and the brain [J]. *Brain* 2003 126(Pt 6): 1252-1270
- [17] Centonze D, Mori F, Koch G, et al. Lack of effect of cannabis-based treatment on clinical and laboratory measures in multiple sclerosis [J]. *Neurol Sci*, 2009 30(6): 531-534
- [18] Elsohly MA, Slade D. Chemical constituents of marijuana: the complex mixture of natural cannabinoids [J]. *Life Sci*, 2005 78(5): 539-548
- [19] 张业亮. 大麻合法化何以在美国蔓延 [J]. *世界知识*, 2015 (3): 35-37
- [20] 周立民. 我国大麻滥用的历史和现状 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2015 24(5): 327-331

- [21] Przybyla JA, Watts VJ. Ligand – induced regulation and localization of cannabinoid CB1 and dopamine D2L receptor heterodimers [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2010, 332(3): 710–719
- [22] Hasseldam H, Johansen FF. Neuroprotection without immunomodulation is not sufficient to reduce first relapse severity in experimental autoimmune encephalomyelitis [J]. *Neuroimmunomodulation*, 2010, 17(4): 252–264
- [23] Ayakannu T, Taylor A, Willets J, et al. Effect of anandamide on endometrial adenocarcinoma (Ishikawa) cell numbers: implications for endometrial cancer therapy [J]. *Lancet*, 2015, 385 Suppl 1: S20
- [24] Sharma MK, Murumkar PR, Giridhar R, et al. Exploring structural requirements for peripherally acting 1,5-diaryl pyrazole – containing cannabinoid 1 receptor antagonists for the treatment of obesity [J]. *Mol Divers*, 2015, 19(4): 871–893
- [25] Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, et al. *Lactobacillus acidophilus* modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors [J]. *Nat Med*, 2007, 13(1): 35–37
- [26] Vashchinkina E, Piippo O, Vekovischeva O. Addiction – related interactions of pregabalin with morphine in mice and humans: reinforcing and inhibiting effects [J]. *Addict Biol*, 2017, doi: 10.1111/adb.12538
- [27] Covey DP, Mateo Y, Sulzer D, et al. Endocannabinoid modulation of dopamine neurotransmission [J]. *Neuropharmacology*, 2017, 124: 52–61
- [28] Maldonado R, Valverde O, Berrendero F. Involvement of the endocannabinoid system in drug addiction [J]. *Trends Neurosci*, 2006, 29(4): 225–232
- [29] Gardner EL. Endocannabinoid signaling system and brain reward: emphasis on dopamine [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 81(2): 263–284
- [30] Lachenmeier DW, Rehm J. Comparative risk assessment of alcohol, tobacco, cannabis and other illicit drugs using the margin of exposure approach [J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 8126
- [31] Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics [J]. *Chem Biodivers*, 2007, 4(8): 1770–1804
- [32] Metrik J, Aston ER, Kahler CW, et al. Cue – elicited increases in incentive salience for marijuana: Craving, demand, and attentional bias [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2016, 167: 82–88
- [33] Thames AD, Kuhn TP, Williamson TJ, et al. Marijuana effects on changes in brain structure and cognitive function among HIV + and HIV – adults [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 170: 120–127
- [34] Dewey WL. Cannabinoid pharmacology [J]. *Pharmacol Rev*, 1986, 38(2): 151–178
- [35] Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [M]. 5th ed. London: Washington; 2013: 509–519
- [36] 李时珍. 本草纲目 [M]. 人民卫生出版社, 1982
- [37] De Meijer EPM, HJ Van Der Kamp, FAVan Eeuwijk. Characterisation of Cannabis accessions with regard to cannabinoid content in relation to other plant characters [J]. *Euphytica*, 1992: 187–200
- [38] Berlach DM, Shir Y, Ware MA. Experience with the synthetic cannabinoid nabilone in chronic noncancer pain [J]. *Pain Med*, 2006, 7(1): 25–29
- [39] Moon JB. Sir William Brooke O'Shaughnessy – the foundations of fluid therapy and the Indian Telegraph Service [J]. *N Engl J Med*, 1967, 276(5): 283–284
- [40] 黄世杰. 大麻二酚液体制剂治疗癫痫发作的Ⅲ期临床试验获阳性结果 [J]. *国际药理学研究杂志*, 2016, 43(4): 786
- [41] Lemberger L, Rowe H. Clinical pharmacology of nabilone, a cannabinol derivative [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 1975, 18(6): 720–726
- [42] Araujo DS, Miya – Coreixas VS, Pandolfo P, et al. Cannabinoid receptors and TRPA1 on neuroprotection in a model of retinal ischemia [J]. *Exp Eye Res*, 2016, 154: 116–125
- [43] Guzman M, Duarte MJ, Blazquez C, et al. A pilot clinical study of Delta9 – tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme [J]. *Br J Cancer*, 2006, 95(2): 197–203
- [44] Hohmann T, Grabiec U, Ghadban C, et al. The influence of biomechanical properties and cannabinoids on tumor invasion [J]. *Cell Adh Migr*, 2016: 1–14

收稿日期: 2017 – 06 – 01

修回日期: 2017 – 07 – 26