

常见大麻素类化合物药理作用及构效关系研究进展

王椿清^{1,2}, 张圆园^{1,2}, 李倩^{1,2}, 杜丽娜^{1,2*}, 金义光²(¹ 山东中医药大学, 山东 济南 250355; ² 军事科学院军事医学研究院辐射医学研究所, 北京 100850)

摘要: 近年大麻类化合物受到广泛关注, 本文从国内外的研究现状出发, 总结并归纳几种常见大麻素类化合物的药理作用及目前存在的问题。大麻二酚、四氢大麻酚和大麻萜酚等具有抗肿瘤、抗炎、免疫调节、抗菌、精神调节、神经保护等多种药理作用, 具有潜在的临床应用价值。大麻素类化合物需重点监测和管理, 防止滥用情况的发生, 因此在研究其多种药理作用的同时, 阐明其构效关系, 将有助于减少其精神依赖性, 拓展其临床应用范围。

关键词: 大麻; 大麻二酚; 四氢大麻酚; 大麻萜酚; 精神作用; 抗菌; 药理作用; 构效关系

Research progress on pharmacological effect and structure-activity relationship of common cannabinoid compounds

WANG Chunqing^{1,2}, ZHANG Yuanyuan^{1,2}, LI Qian^{1,2}, DU Lina^{1,2*}, JIN Yiguang² (¹ Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China; Beijing Institute of Radiation Medicine, Beijing 100850, China)

Abstract: Cannabis compounds have attracted extensive attention in recent years. Based on the current research globally, this review summarizes the pharmacological effects and the existing problems with several common cannabinoid compounds. Cannabinol, tetrahydrocannabinol and cannabinoid phenol have diverse pharmacological effects, such as anti-tumor, anti-inflammatory, antibacterial properties, immune regulation, mental regulation as well as neuroprotection. Cannabinoid compounds need to be monitored to prevent abuse. Therefore, the relationship between the chemical structure and the pharmacological activity should be clarified to reduce mental dependence and broaden clinical applications.

Keyword: *Cannabis sativa* L.; cannabidiol; tetrahydrocannabinol; canabigerol; mental effect; antibacterial; pharmacological effect; structure-activity relationship

大麻(*Cannabis sativa* L.) 是大麻科(Cannabaceae)大麻属(*Cannabis* L.) 一年生草本植物, 在中国已有几千年的应用历史, 素有汉麻、火麻之称; 其果实入药, 称“火麻仁”, 记载于《中华人民共和国药典》(一部)(2020年版)项下^[1]。火麻仁味甘、性平, 归脾、胃、大肠经, 可润肠通便, 用于血虚津亏、肠燥便秘。现代药理研究^[2]表明, 大麻具有镇痛、降眼压、抗肿瘤、抗呕吐、削弱恐惧性记忆、抗血压、抗血栓、抗菌、抗炎等作用。目前国际上普遍将大麻列为麻醉药品。

在大麻数百种次生代谢产物中, 大麻素 100 多种。大麻素能与内源性大麻素系统中的大麻素受体(cannabinoid receptor) CB1R 和 CB2R 结合, 帮助协调或恢复各项身体机能^[3]。根据大麻素化学结构, 可将大麻素分为大麻萜酚类、大麻环萜酚类、四氢大麻酚类、大麻环酚类、大麻艾尔松类、大麻酚类等^[4]。本文从国内外的研究现状出发, 总结并归纳几种常见大麻素类化合物的药理作用及其构效关系(图 1)。

基金项目: 北京市自然科学基金面上项目(7202147)。

作者简介: 王椿清, 女, 硕士, 脑靶向给药。

***通信作者:** 杜丽娜, 女, 副研究员·硕导, 脑靶向药物递送系统。

E-mail: dulina@188.com

1388

1 大麻二酚

大麻二酚(cannabidiol, CBD) 是研究较多的非精神类大麻素之一, 不产生致幻作用, 可透过血脑屏障, 并能抑制神经冲动, 促进谷氨酸、 γ -氨基丁酸、多巴胺等神经递质的传递^[5-6]。CBD 对 CB1R 亲和力较低, 是 CB1R 的别构调节剂和 CB2R 的反向激动剂^[7], 可用于治疗癫痫、精神分裂症、多发性硬化、胃肠炎症、肿瘤等疾病。

1.1 抗癫痫

CBD 能激活 G 蛋白偶联受体, 控制 γ -氨基丁酸消耗量, 抑制大脑兴奋性, 降低癫痫发作的可能性。当热诱导期间兴奋性传递增加导致癫痫发作不可避免时, CBD 可抑制癫痫发作的严重性并缩短其持续时间。高剂量 CBD (100 mg·kg⁻¹) 可用来防止癫痫发作; 低剂量 CBD (约 10~20 mg·kg⁻¹) 可改善 Dravet 综合征(一种婴儿严重肌阵挛性癫痫)的自闭症样社会交往缺陷^[5]。已在美国和欧盟批准上市的大麻二酚口服溶液 Epidiolex^R 已用于治疗 Dravet 综合征和 LennoxGastaut 综合征^[8]。

1.2 抗肿瘤

CBD 通过不同作用机制发挥抗增殖作用, 已用

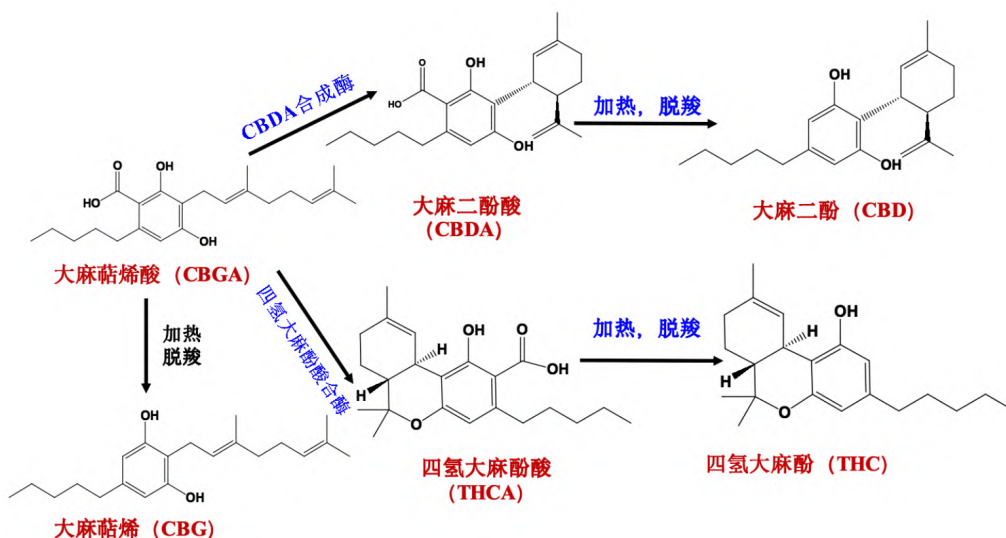


图 1 常见大麻素类化合物构效关系

Figure 1 Relationship between the common cannabinoid compounds

于治疗乳腺癌、前列腺癌、脑癌、肺癌、结直肠癌和皮肤癌等^[9]。CBD 在肿瘤细胞中呈时间依赖型激活半胱天冬酶, 并诱导活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 产生, 导致胶质瘤细胞中 ROS 增多、谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性增加、谷胱甘肽耗竭, 最终诱导胶质瘤细胞凋亡, 且不损伤原代胶质细胞^[10]。

1.3 精神作用

CBD 具有镇静、抗精神病和抗焦虑作用, 可改善认知。它能逆转氯胺酮诱导的前额叶皮层区基因的转录变化, 挽救了氯胺酮诱导的学习障碍, 有效恢复正常的神经元和认知功能; 且在这一过程中伴有胶质细胞、小胶质细胞和星形胶质细胞基因转录活性下调^[11], 因此 CBD 改善认知能力可能与胶质细胞有关。

1.4 抗炎作用

急性移植物抗宿主病 (acute graft versus host disease, aGVHD) 是继发于异基因造血干细胞移植后的主要并发症, 是一种严重的系统性炎症, 可导致死亡率上升^[12]。aGVHD 小鼠给予 CBD 后, 趋化因子配体 2 [chemokine (C-C Motif) ligand 2, CCL2]、CCL3、CCL5、肿瘤坏死因子- α 和干扰素- γ 水平均降低, 这可能与 CBD 增加了肠道 T 细胞分化抗原 4 (Cluster of differentiation, CD4⁺) 和叉头样 / 翅膀状螺旋转录因子 3 (forkhead/winged-helix transcription factor 3, FoxP3⁺) 细胞上 CB2R 的数量有关。进一步研究发现 CB2R 拮抗剂降低了 CBD 治疗小鼠的存活率, 表明 CBD 可能通过由 CB2R 介导的抗炎和免疫

调节作用来保护 aGVHD 小鼠^[13]。

1.5 神经保护作用

CBD 可通过抗氧化应激损伤、抑制炎症细胞因子释放、维持金属离子内稳态、提高脑源性神经营养因子表达、促进神经细胞增殖、抑制凋亡等方式发挥神经保护作用^[14]。以抑制炎症因子为例, CBD 可通过抑制白介素 1 (interleukin-1, IL-1)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 等炎症因子表达, 避免炎症因子破坏血脑屏障, 减少神经细胞凋亡, 进一步减少了脑出血转变成脑水肿的概率^[15]。

1.6 治疗皮肤病

在紫外线治疗慢性皮肤病的过程中, 紫外线辐射增加了与核因子 E2- 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 和细胞保护蛋白相关的核因子表达, 导致皮肤氧化还原失衡, 并发生炎症反应。CBD 具有抗氧化和抗炎特性, 可抵消并部分消除上述变化, 通过调节抗凋亡和促凋亡因子平衡维持角质形成细胞的稳定^[16]。

2 四氢大麻酚

四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol, THC) 是大麻素中唯一的精神类药物分子, 使用后可产生欣快感。其含量较 CBD 高, 长期使用会产生依赖性, 导致记忆力降低、精神症状等副作用。THC 是 G 蛋白偶联受体 CB1R、CB2R 的部分激动剂, 通过与 CB1R、CB2R 相互作用可产生一系列精神活动。能靶向肿瘤细胞, 治疗恶性肿瘤或由化疗诱导的呕吐。THC 也可用于治疗多发性硬化、抗炎、镇痛、舒张血管等。

2.1 抗炎

THC 通过抗炎发挥免疫调节和神经保护功能。Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs) 家族成员是在先天免疫细胞上突出表达的模式识别受体^[17]。CBD、THC 可抑制 TLRs (特别是 TLR4), 通过下调 TLR4 或抑制核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B) 信号通路而达到治疗神经炎症的目的^[18]。

急性呼吸窘迫综合征是一种威胁生命的并发症, 死亡率高, 一般由金黄色葡萄球菌及其肠毒素 B 引起。THC 通过多种途径激活 CB2R 抑制炎症; 通过降低两种关键微小核糖核酸 miR-let-7a-5p 和 miR-34-5p 的表达, 增加调节性 T 细胞并诱导骨髓来源的抑制性细胞, 进而抑制炎症细胞因子表达, 最终减轻小鼠急性呼吸窘迫综合征^[19]。

2.2 精神作用

高浓度 THC 会产生严重的恐慌、精神症状和工作记忆障碍, 而 CBD 与之相反, 具有抗焦虑作用且不会导致认知障碍^[20-21]。一项有关 THC 和 CBD 在大脑内侧前额内皮层产生不同精神作用的研究表明, THC 促进细胞外调节蛋白激酶 EPK1 和 EPK2 的磷酸化增加相关的恐慌样行为, 但能被 CBD 抵消; CBD 通过激活血清素 1A 受体亚型 5-HT_{1A}R 和降低 P70 核糖体蛋白 S6 激酶 p70S6K 磷酸化来阻止形成联想恐慌记忆、减轻辨别能力损伤^[22]。在精神病发展过程中, THC 还会加重患者精神病症状, 这可能与大脑海马区活动增加有关^[23]。

THC 能导致认知障碍, 产前使用 THC 会提高成年大鼠前额叶皮层中的犬尿氨酸水平, 降低谷氨酸水平, 其后代容易出现认知障碍^[24]。青少年时期使用 THC, 可能导致 γ -氨基丁酸功能减退, 导致精神分裂症样症状。使用乙醇、THC 或乙醇/THC 能显著增加青少年和成年动物患学习和记忆障碍的风险^[25-26]。

2.3 抗肿瘤

THC 抗肿瘤机制与 CBD 等非 THC 大麻素不同, 它主要通过调节 CB1R 和 CB2R 抑制肿瘤细胞生长和繁殖, 而 CBD 能通过调节除 CB1R 和 CB2R 以外的其他 G 蛋白偶联受体来发挥抑制肿瘤生长的作用^[27]。THC 除抑制肿瘤生长外, 还发挥镇痛和止吐双重作用。顺铂可能导致肾毒性、耳毒性、心脏毒性^[28], 且在胃肠道、迷走神经和 / 或其他胃肠道神经以及脑干的肠嗜铬细胞中释放 5-羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)、多巴胺和 P 物质, 刺激相应的 5-HT₃ 和 P 物质神经激肽 1 受体, 诱发呕吐^[29-30]。THC 可作为广谱

止吐药, 通过激活 CB1R 抑制其呕吐作用^[31]。

THC 还用于治疗纤维肌痛, 或与 CBD 结合辅助治疗慢性神经性疼痛^[32-33]; 与一线神经性疼痛药物加巴喷丁联合给药可增强抗神经性疼痛的作用^[34]。与 CBD 合用可用于辅助治疗多发性硬化^[35]、艾滋病感染者的厌食症和减肥^[36]等。

3 大麻萜酚

大麻萜酚 (cannabigerol, CBG) 是一种非精神类萜酚类化合物, 在大麻中含量相对较少, 研究也较少。CBG 对内源性大麻素受体的亲和力很低, 可忽略不计, 而对 α -2 肾上腺素能受体、5-HT 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (peroxisome proliferators-activated receptors, PPARs) 表现出特有的亲和力, 其中对 α -2 肾上腺素能受体具有强效激动作用^[37], 是目前唯一已知的大麻素类肾上腺素能受体激动剂^[38]。

3.1 神经保护作用

在 CBG 调节下丘脑神经肽和神经递质进而影响食欲的研究中发现, CBG 能降低神经毒性标志物 3-羟基尿氨酸 / 尿氨酸的比例, 抑制饱腹感信号中枢传感器 - 神经肽 Y 和前阿片肽的基因表达, 达到调节食欲的目的。还可通过调节细胞释放犬尿氨酸保护下丘脑细胞^[39]。

3.2 抗菌作用

除 CBG 外, 其他大麻素类化合物如 THC、CBD、CBG、大麻酚酸对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌均具有明显杀菌作用, 但 CBG 抑制效果最好^[40]。CBG 还可作为烯酰基载体蛋白还原酶的小分子抑制剂产生抗菌活性用以治疗结核病^[41]。

3.3 治疗代谢综合征

由多种因素造成的代谢综合征是一组代谢紊乱性症候群, 是胰岛素抵抗、肥胖、高血压等多种危险性因素的集合, 是一种疾病前状态, 目前该病发病率较高且较难治疗^[42]。CBG 是一种肾上腺素受体激动剂, 可降低突触去甲肾上腺素水平以减少血管收缩、改善血压, 可用于代谢综合征治疗^[37]。PPARs 能调节体内代谢, 其功能障碍会引发多种代谢疾病。CBD、CBG 均为 PPAR γ 激动剂^[43], CBG、大麻萜烯酸 (cannabigerolic acid)、大麻二酚酸 (cannabidiolic acid) 是 PPAR α/γ 双重激动剂, 因此可用于治疗血脂异常和糖尿病等代谢综合征^[44]。

3.4 抗炎

CBG、CBD 可增加超氧化物歧化酶活性, 提高肠道抗氧化和抗炎能力^[45]。用 2,4-二硝基苯磺酸诱

导小鼠结肠炎后,发现CBG明显改善了结肠炎症状。使用鱼油预处理后,CBG和CBD抗炎活性增加,说明大麻素与鱼油联用能在较低剂量下发挥肠道抗炎作用^[46]。

3.5 抗肿瘤

与CBD和THC相比,有关CBG抗肿瘤作用研究较少。在分化胶质母细胞瘤细胞和胶质母细胞瘤干细胞中比较了CBG、CBD和THC对细胞毒性、凋亡和抗侵袭的影响,发现CBG有效抑制了胶质母细胞瘤细胞的侵袭,破坏了对治疗有抵抗力的胶质母细胞瘤干细胞,其细胞毒作用与THC相当,且无精神作用,且CBD/CBG联用比CBD/THC联用更有效^[47]。

4 结论和展望

大麻为世界上滥用较多、饱受争议的精神类药物,美国食品药品监督管理局(FDA)于2018年6月25日批准GW Research Ltd.公司的CBD口服液Epidiolex[®]用于年龄在2岁及以上的2种罕见癫痫病—Lennox—Gastaut综合征和Dravet综合征患者的癫痫发作。Epidiolex[®]是FDA批准的首个含有大麻提取物成分的药物,也是FDA批准的首个用于治疗Dravet综合征的药物。这说明以CBD为代表的大麻素类化合物药理作用已得到认可。

大麻素类化合物作为大麻植物中主要成分,仍需重点监管且充分评估其可能被滥用的情况。必须关注其安全性、作用机制、与非大麻素类药物的相互作用等。未来研究可基于现有大麻素类化合物结构,阐明构效关系,在保留其药理活性的基础上降低其精神依赖作用。充分利用新剂型、新给药途径、高效促吸收技术充分发挥其药理活性,为公众用药安全添砖加瓦。

参考文献

- [1] Chinese Pharmacopoeia Commission. Pharmacopoeia of the People's Republic of China(中华人民共和国药典一部,2020年版)[M]. Beijing: China Medical Science Press, 2020.
- [2] GONG PH, YANG Y, LIU YT, et al. Research progress on chemical components of Cannabis Sativa and their pharmacological effects[J]. Chin J Experim Trad Med Formul (中国实验方剂学杂志), 2017, 23(13): 212–219.
- [3] HILL A, WILLIAMS C, WHALLEY B, et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders[J]. Pharmacol & Therap, 2012, 133(1): 79–97.
- [4] LI J, ZHU X, WAN H, et al. Progress on chemical constituents and analytical methods of cannabinoids in Cannabis sativa[J]. Chin Trad Herb Drugs (中草药), 2020, 51(24): 6414–6425.
- [5] KAPLAN J, STELLA N, CATTERALL W, et al. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of dravet

- syndrome[J]. Proc National Acad Sci USA, 2017, 114(42): 11229–11234.
- [6] GUGLIANDOLO A, SILVESTRO S, CHIRICOSTA L, et al. The transcriptomic analysis of NSC–34 motor neuron–like cells reveals that cannabigerol influences synaptic pathways: a comparative study with cannabidiol[J]. Life–Basel, 2020, 10(10): 227.
- [7] LAPRAIRIE R, BAGHER A, KELLY M, et al. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor[J]. Brit J Pharm, 2015, 172(20): 4790–4805.
- [8] SUN YS. An overview of new drugs approved in the US and EU in June 2018[J]. Prog Pharm Sci (药学进展), 2018, 42(7): 551–553.
- [9] WANG X, YU J. Antitumor effects of cannabidiol and its molecular mechanism:research advances[J]. J Int Pharm Res (国际药学研究杂志), 2020, 47(12): 1057–1061,1077.
- [10] MASSI P, VACCANI A, BIANCHESSI S, et al. The non–psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells[J]. Cell Mol Life Sci, 2006, 63(17): 2057–2066.
- [11] KOZELA E, KRAWCZYK M, KOS T, et al. Cannabidiol improves cognitive impairment and reverses cortical transcriptional changes induced by ketamine in schizophrenia–like model in rats[J]. Mol Neurobiol, 2020, 57(3): 1733–1747.
- [12] MAJOR–MONFRIED H, RENTERIA A, PAWARODE A, et al. MAGIC biomarkers predict long–term outcomes for steroid–resistant acute GVHD[J]. Blood, 2018, 131(25): 2846–2855.
- [13] BETONICO BB, SOARES J, PAIVA I, et al. Cannabidiol enhances intestinal Cb2 receptor expression and activation increasing regulatory T cells and reduces murine acute graft–versus–host disease without interfering with the graft–versus–leukemia response[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2021, 377(2): 273–283.
- [14] YIN S, TANG SQ, LU Y. Research progress on mechanism of neuroprotective effects of cannabidiol[J]. Chin Trad Herb Drugs (中草药), 2014, 45(3): 432–436.
- [15] GAO BB, WU YK, MA JH, et al. Neuroprotective effect of cannabidiol on acute cerebral hemorrhage in mice and its mechanism[J]. Shandong Med J (山东医药), 2017, 57(4): 34–36.
- [16] ATALAY S, GEGOTEK A, WRONSKI A, et al. Therapeutic application of cannabidiol on UVA and UVB irradiated rat skin. a proteomic study[J]. J Pharm Biomed Anal, 2021, 192: 113656.
- [17] MCCOY K. Interaction between cannabinoid system and Toll–like receptors controls inflammation[J]. Mediat Inflamm, 2016, 2016: 5831315.
- [18] MAJDI F, TAHERI F, SALEHI P, et al. Cannabinoids delta(9)–tetrahydrocannabinol and cannabidiol may be effective against methamphetamine induced mitochondrial dysfunction and inflammation by modulation of Toll–like type–4(Toll–like 4) receptors and NF–kappa B signaling[J]. Med Hypoth, 2019, 133: 109371.
- [19] MOHANNED A, ALGHETAA H, SULTAN M, et al. Administration of delta(9)–tetrahydrocannabinol (THC) post–staphylococcal enterotoxin B exposure protects mice from acute respiratory distress syndrome and toxicity[J]. Fronti Pharm, 2020, 11: 893.
- [20] DI FORTI M, IYEGBE C, SALLIS H, et al. Confirmation that the AKT1 (rs2494732) genotype influences the risk of psychosis in cannabis users[J]. Biol Psych, 2012, 72(10): 811–816.

- [21] ZUARDI A, CRIPPA J, HALLAK J, et al. Cannabidiol, a cannabis sativa constituent, as an antipsychotic drug[J]. *Brazil J Med Biol Res*, 2006, 39(4): 421–429.
- [22] SZKUDLAREK H, RODRIGUEZ-RUIZ M, HUDSON R, et al. THC and CBD produce divergent effects on perception and panic behaviours via distinct cortical molecular pathways[J]. *Prog Neuro-Psychopharm & Biol Psych*, 2021, 104: 110029.
- [23] BHATTACHARYYA S, SAINSBURY T, ALLEN P, et al. Increased hippocampal engagement during learning as a marker of sensitivity to psychotomimetic effects of delta-9-THC[J]. *Psychol Med*, 2018, 48(16): 2748–2756.
- [24] BEGGIATO S, IERACI A, TOMASINI M, et al. Prenatal THC exposure raises kynurenic acid levels in the prefrontal cortex of adult rats[J]. *Prog in Neuro-Psychopharm & Biol Psychiatry*, 2020, 100: 109883.
- [25] GIBULA-TARLOWSKA E, WYDRA K, KOTLINSKA J. Deleterious effects of ethanol, delta(9)-tetrahydrocannabinol (THC), and their combination on the spatial memory and cognitive flexibility in adolescent and adult male rats in the Barnes maze task[J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(7): 654.
- [26] RENARD J, RUSHLOW W, LAVIOLETTE S. Effects of adolescent THC exposure on the prefrontal GABAergic system: implications for schizophrenia-related psychopathology[J]. *Front in Psychi*, 2018, 9: 281.
- [27] AFRIN F, CHI M, EAMENS A, et al. Can Hemp Help? Low-THC cannabis and Non-THC cannabinoids for the treatment of cancer[J]. *Cancers*, 2020, 12(4): 1033.
- [28] LI HY, YANG CP, JIN HT. Research progress of target related toxicity of anti-tumor drugs [J]. *Chinese Journal of Pharmacovigilance (中国药物警戒)*, 2018, 15(3): 152–157.
- [29] ANDREWS P, NAYLOR R, Joss R. Neuropharmacology of emesis and its relevance to anti-emetic therapy. Consensus and controversies[J]. *Support Care Cancer*, 1998, 6(3): 197–203.
- [30] DARMANIN N, WANG Y, ABAD J, et al. Utilization of the least shrew as a rapid and selective screening model for the antiemetic potential and brain penetration of substance P and NK1 receptor antagonists[J]. *Brain Res*, 2008, 1214: 58–72.
- [31] DARMANIN N, BELKACEMI L, ZHONG W. Delta(9)-THC and related cannabinoids suppress substance P- induced neurokinin NK1-receptor-mediated vomiting via activation of cannabinoid CBI receptor[J]. *Eur J Pharm*, 2019, 865: 172806.
- [32] CHAVES C, BITTENCOURT P, PELEGRINI A. Ingestion of a THC-rich cannabis oil in people with fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial[J]. *Pain Med*, 2020, 21(10): 2212–2218.
- [33] LINHER-MELVILLE K, ZHU Y, SIDHU J, et al. Evaluation of the preclinical analgesic efficacy of naturally derived, orally administered oil forms of Delta 9-tetrahydrocannabinol (THC), cannabidiol (CBD), and their 1:1 combination[J]. *PLOS One*, 2020, 15(6): e0234176.
- [34] ATWAL N, CASSEY S, MITCHELL V, et al. THC and gabapentin interactions in a mouse neuropathic pain model[J]. *Neuropharm*, 2019, 144: 115–121.
- [35] GIACOPPO S, BRAMANTI P, MAZZON E. Sativex in the management of multiple sclerosis-related spasticity: an overview of the last decade of clinical evaluation[J]. *Multip Scler and Related Disord*, 2017, 17: 22–31.
- [36] LYU Y, KOPCHO S, MOHAN M, et al. Long-term low-dose delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) administration to simian immunodeficiency virus (SIV) infected rhesus macaques stimulates the release of bioactive blood extracellular vesicles (EVs) that induce divergent structural adaptations and signaling cues[J]. *Cells*, 2020, 9(10): 2243.
- [37] NACHNANI R, RAUP-KONSAVAGE W, VRANA K. The pharmacological case for cannabigerol[J]. *J Pharm Exper Therap*, 2021, 376(2): 204–212.
- [38] CASCIO M, GAUSON L, STEVENSON L, et al. Evidence that the plant cannabinoid cannabigerol is a highly potent alpha(2)-adrenoceptor agonist and moderately potent 5HT(1A) receptor antagonist[J]. *Brit J Pharm*, 2010, 159(1): 129–141.
- [39] DI GIACOMO V, CHIAVAROLI A, ORLANDO G, et al. Neuroprotective and neuromodulatory effects induced by cannabidiol and cannabigerol in rat Hypo-E22 cells and isolated hypothalamus[J]. *Antioxid*, 2020, 9(1): 71.
- [40] HUI RS, YANG XQ. Cannabis and fungal infections[J]. *Chin J Mycol (中国真菌学杂志)*, 2009, 4(5): 317–320.
- [41] PINZI L, LHERBET C, BALTAS M, et al. In silico repositioning of cannabigerol as a novel inhibitor of the enoyl acyl carrier protein (ACP) reductase (InhA)[J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2567.
- [42] FENG JZ, LIU SH, FENG JF, et al. Research progress on the causes and preventions of metabolic syndrome[J]. *J Inner Mongolia Univ Nationalities (Nat Sci) (内蒙古民族大学学报自然科学版)*, 2020, 35(6): 525–528.
- [43] ESPOSITO G, SCUDERI C, VALENZA M, et al. Cannabidiol reduces Ab- induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR gamma involvement[J]. *PLOS One*, 2011, 6(12): e28668.
- [44] D' ANIELLO E, FELLOUS T, IANNOTTI F, et al. Identification and characterization of phytocannabinoids as novel dual PPAR alpha/gamma agonists by a computational and in vitro experimental approach[J]. *Biochim Et Biophys Acta-General Subj*, 2019, 1863(3): 586–597.
- [45] BORRELLI F, FASOLINO I, ROMANO B, et al. Beneficial effect of the non-psychoactive plant cannabinoid cannabigerol on experimental inflammatory bowel disease[J]. *Biochem Pharm*, 2013, 85(9): 1306–1316.
- [46] PAGANO E, IANNOTTI F, PISCITELLI F, et al. Efficacy of combined therapy with fish oil and phytocannabinoids in murine intestinal inflammation[J]. *Phytother Res*, 2021, 35(1): 517–529.
- [47] LAH T, NOVAK M, ALMIDON M, et al. Cannabigerol is a potential therapeutic agent in a novel combined therapy for glioblastoma[J]. *Cells*, 2021, 10(2): 340.

(收稿日期: 2021-05-27 编辑: 彭丽丽)