

工业大麻活性成分及其生理功能研究进展

姚圣泓¹, 祝纤纤¹, 朱至锴¹, 仝涛^{1,2,3*}

1. 中国农业大学食品科学与营养工程学院, 精准营养与食品质量重点实验室, 教育部功能乳品重点实验室, 北京 100083;
2. 农业农村部转基因生物安全评价重点实验室(食品安全), 北京 100083;
3. 食品质量与安全北京实验室, 北京 100083

摘要: 工业大麻是一种四氢大麻酚含量小于0.3%的大麻, 含有多种生物活性成分, 包括大麻素类、类黄酮类及萜烯类化合物。研究表明, 工业大麻中的大麻素类化合物包括大麻二酚、四氢大麻酚和大麻萜酚等, 类黄酮类化合物包括山柰酚和芹菜素等, 萜烯类化合物包括单萜和倍半萜等, 这些活性物质有多种生理功能。总结了近几年来工业大麻的抗癌、抗炎、抗氧化、镇痛、治疗癫痫及保护肝脏等多种生理功能的研究进展, 以期工业大麻在医药、化妆品等领域的应用提供一定理论依据。

关键词: 工业大麻; 大麻素; 类黄酮; 萜烯类化合物

DOI: 10.19586/j.2095-2341.2023.0003

中图分类号: S563.3, R284.1 文献标志码: A

Research Progress on Active Components and Their Physiological Functions of Industrial Hemp

YAO Shenghong¹, ZHU Qianqian¹, ZHU Zhikai¹, TONG Tao^{1,2,3*}

1. School of Food Science and Nutrition Engineering, Key Laboratory of Precision Nutrition and Food Quality, Key Laboratory of Functional Dairy Products, Ministry of Education, China Agricultural University, Beijing 100083, China;
2. Key Laboratory of Safety Evaluation of Genetically Modified Organisms (Food Safety), Ministry of Agriculture and Rural Affairs, Beijing 100083, China;
3. Beijing Laboratory of Food Quality and Safety, Beijing 100083, China

Abstract: Industrial hemp is a type of *Cannabis sativa* with less than 0.3% tetrahydrocannabinol. Industrial hemp contains several bioactive components, including cannabinoids, flavonoids, and terpenes. Studies have shown that cannabinoids include cannabidiol, tetrahydrocannabinol, and cannabigerol; flavonoids include kaempferol and apigenin; terpenes include monoterpenes and sesquiterpenes. These active substances have multiple physiological functions. This review summarized the recent progress of industrial hemp, including anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, analgesic, antiepileptic and liver protection, aiming to provide theoretical basis for the application of industrial hemp in medicine and cosmetics.

Key words: industrial hemp; cannabinoids; flavonoids; terpenes

大麻(*Cannabis sativa*)又称汉麻、火麻, 属于大麻科(Cannabaceae)大麻属(*Cannabis*)一年生草本开花植物。大麻起源于亚洲, 由英国殖民者带到美洲后逐渐传播开来。大麻的用途非常广泛, 籽可榨油或者用于制作灯具、油漆等, 花和果实主

要用于提取具有生物活性的化合物, 麻皮可制成纤维或用于织布、造纸等, 茎秆可用于制造复合材料。

大麻可根据四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)和大麻二酚(cannabidiol, CBD)的含量^[1]

收稿日期: 2023-01-11; 接受日期: 2023-02-27

基金项目: 山东省自然科学基金项目(ZR2021QC118); 北京市自然科学基金项目(7222249); 中国农业大学2115人才工程资助项目。

联系方式: 姚圣泓 E-mail: 2020306010413@cau.edu.cn; *通信作者 仝涛 E-mail: tongtao1028@163.com

进行分类,当THC含量大于0.5%时属于具有精神活性的药用大麻,THC含量小于0.3%且CBD含量较高时属于非精神活性的药用大麻,THC含量小于0.3%为工业大麻。工业大麻富含多种活性物质,包括大麻素类^[2]、类黄酮类^[3]和萜烯类^[4]等。其中,大麻素类以CBD和THC为主,类黄酮类以山柰酚和芹菜素为主,萜烯类物质以β-石竹烯和柠檬烯为主,丰富的活性物质使大麻具有广泛的生物学功能。大麻的药用历史悠久,早在亚述时期的黏土片以及3 000年前埃及的埃伯斯莎草书中就记载了大麻的药用价值^[5]。大量研究表明,工业大麻具有抗氧化、抗炎、抗癌和皮肤护理等功能^[6-7],因此,近年来在医学与化妆品领域的应用备受关注。

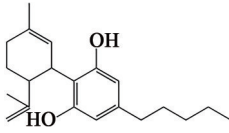
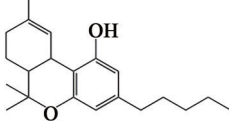
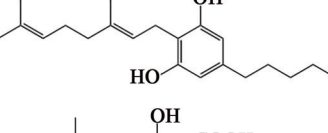
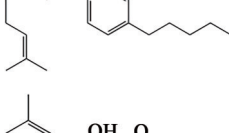
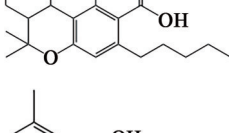
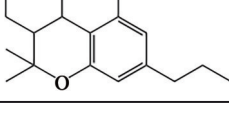
随着国内外对大麻的深入研究,工业大麻的热度持续升高。截至2019年底,我国云南、黑龙江、山西等地已陆续种植了大量的工业大麻,面积均在8 000 hm²以上^[8]。尽管我国对大麻的研究起

步较晚,但云南和黑龙江等地的育种工作发展速度目前较为可观^[9]。本文通过对近几年文献的梳理,总结了工业大麻中活性成分的主要生理功能,以为医疗领域及化妆品相关产品的研发提供理论基础。

1 大麻素类

大麻素类化合物主要是存在于大麻中的萜酚类物质,目前已分离并鉴定出的大麻素共125种^[2],包括: CBD、THC、大麻萜酚(cannabigerol, CBG)、大麻二醇酸(cannabidiolic acid, CBDA)、大麻萜酚酸(cannabigerolic acid, CBGA)、四氢大麻酚酸(tetrahydrocannabinolic acid, THCA)和四氢大麻素(tetrahydrocannabivarin, THCV)等,具体结构及性质见表1。此外,研究发现大麻素类化合物在不同类型癌细胞及动物模型中表现出多种生物活性。

表1 大麻素类部分化合物的结构及性质
Table 1 Structure and properties of some cannabinoid compounds

名称	结构示意图	化学式	沸点/℃	闪点/℃	折射率
大麻二酚		C ₂₁ H ₃₀ O ₂	463.9	206.3	1.545
四氢大麻酚		C ₂₁ H ₃₀ O ₂	178.6	142.1	1.529
大麻萜酚		C ₂₁ H ₃₂ O ₂	470.4	207.2	1.536
大麻萜酚酸		C ₂₂ H ₃₂ O ₄	535.7	291.9	1.555
四氢大麻酚酸		C ₂₂ H ₃₀ O ₄	436.8	142.1	1.548
四氢大麻素		C ₁₉ H ₂₆ O ₂	360.0	137.6	1.536

1.1 抑制癌症

癌症由多种因素诱发,如吸烟、辐射、病毒感染和慢性炎症^[10]等,其对人体最大的危害在于较高的致死率。根据2019年世界卫生组织的报告,全球约有60%的国家70岁前第一或第二死因为癌症^[11]。

1.1.1 抗乳腺癌 截至2020年,乳腺癌已经成为女性患病率第一的癌症^[11]。疼痛是影响乳腺癌患者生活质量的因素之一,据估计约有40%~89%的患者会发生疼痛^[12]。

大麻素对于多种乳腺癌细胞具有促凋亡作用。有研究表明CBD可以抑制哺乳动物雷帕霉素靶蛋白和细胞周期蛋白D1的表达,同时促进过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 的表达,诱导人乳腺管癌细胞T-47D和人乳腺癌细胞MDA-MB-231的凋亡^[13]。此外,THC、CBG、大麻酚(cannabinol, CBN)和CBD在一定浓度组合下^[14],可以通过阻滞G2细胞周期,诱导细胞空泡化促使人乳腺癌细胞MCF-7凋亡。对于芳香化酶过表达乳腺癌细胞系^[15],CBD可以通过显著抑制芳香化酶的合成及其活性,同时降低雌激素受体 α 的水平,从而提高雌激素受体 β 的水平以诱导细胞凋亡,体现出了CBD的巨大治疗潜力。

1.1.2 抗前列腺癌 前列腺癌是男性易发病的恶性肿瘤之一,患者在接受治疗后易出现阳痿及排尿功能下降等症状,使患者的生活质量大幅下降^[16]。已有研究证实,慢性炎症与癌症的发展有着密切的联系^[17],而大麻素可以通过调节炎症因子来缓解癌症。Sharma等^[18]发现CBD通过降低白细胞介素-6、白细胞介素-8和血管内皮生长因子的水平,减弱炎症反应和血管生成,从而抑制人前列腺癌细胞LNCaP、DU145和PC3的生长,且CBD对于雄性激素敏感的LNCaP细胞有毒性,从而抑制LNCaP细胞形成球体。此外,有研究表明CBD可以诱导LNCaP细胞内钙离子的增加及促进凋亡^[19]。

1.1.3 抗胶质细胞瘤 胶质细胞瘤是中枢神经系统最常见的原发性肿瘤,患者易出现包括局灶性神经功能缺损、认知缺陷和视力模糊等症状^[20]。在体外研究中,大麻素可以通过促进细胞自噬来抑制肿瘤的生成。有研究表明,CBD可以通过激活瞬时受体电位香草醛2型进而激活神经胶质瘤干细胞(glioma stem cells, GSCs)的自噬^[21],此外,

CBD和替莫唑胺共同使用可以通过诱导活性氧的增加,激活AMP依赖的蛋白激酶,从而诱导人脑星形胶质母细胞瘤细胞U-87 MG和T98自噬^[22],且Singer等^[23]发现CBD可以通过诱导产生活性氧来抑制GSCs的活力。促进干细胞的分化可以抑制其形成肿瘤,研究发现CBD可以通过抑制细胞周期 G_0/G_1 期,促进急性髓系白血病-1A蛋白的表达及GSCs分化^[21]。此外,CBD可以通过调控基因表达来抑制癌症发生,如将 $5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{mL}^{-1}$ CBD作用于人脑胶质母细胞瘤细胞LN18,可以降低促癌microRNA-21表达和提高抑癌microRNA-126表达^[24]。在体内研究中,Soroceanu等^[22]将 $15\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ CBD与 $2\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 替莫唑胺同时注入人脑星形胶质母细胞瘤细胞U-87 MG诱导的荷瘤小鼠模型,可以提升小鼠的生存率。

1.1.4 抗黑色素瘤 黑色素瘤是一种多发于皮肤的恶性肿瘤,由于其易转移的性质导致治疗较为困难^[25]。在3项体内研究中发现,大麻素可以降低小鼠体内的肿瘤体积。例如,Armstrong等^[26]分别向不同小鼠体内注射黑色素瘤细胞系CHL-1和A375诱导产生肿瘤后,用 $1\sim 5\text{ }\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ THC灌胃可以显著降低肿瘤的体积;此外,向小鼠体内注射黑色素瘤细胞Hcme12诱导发生肿瘤后,连续25 d以每日 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ THC向小鼠体内进行载体递送,显著降低了50%的肿瘤体积^[27];还有研究表明向小鼠体内注射黑色素瘤细胞B16F10并待其生长出肿瘤后,腹腔注射 $5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ CBD可以显著降低肿瘤的体积^[28]。此外,THC可以通过促进Atg7蛋白介导的自噬,从而诱导人黑色素瘤细胞系A375和CHL-1凋亡^[26]。

综上,大麻素在不同类型癌症细胞及动物模型实验中表现出了良好的抗癌活性,但临床应用研究较少,因此无法评估大麻素对于人体的药效,需要进一步深入研究。

1.2 抗炎

炎症主要由自身免疫系统引起,对机体受到如外伤、感染等刺激而自发产生的一种以防御性为主的生理反应。多项研究表明,大麻素主要通过调节炎症因子与免疫细胞来抑制炎症反应^[29]。

1.2.1 抗类风湿关节炎 类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫疾病,若早期未得到及时诊断与治疗,易导致不可逆的关节损伤和残疾^[30]。大麻素可以通过调节炎症反应与抑制

组织增生来缓解类风湿关节炎的发展。调节炎症因子水平是缓解炎症的一种途径,研究表明CBD可以降低肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF)^[31]、白细胞介素-6和白细胞介素-8的水平^[32]。在另外一项体外研究中,Lowin等^[32]将浓度大于5 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的CBD处理RA患者膝关节中的类风湿性关节炎滑膜成纤维细胞(rheumatoid arthritis synovial fibroblasts, RASF),发现可以显著抑制RASF的活力,且CBD可以通过激活瞬态电压感受器阳离子通道1使细胞质内钙离子浓度增加,从而引发线粒体钙超载,最终导致RASF死亡和炎症减轻。在体内研究中,将6.2 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 和62.3 $\text{mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 的CBD凝胶连续作用于佐剂性关节炎大鼠模型4 d,导致膝关节围显著降低,并可显著抑制滑膜增厚^[31]。

1.2.2 抗多发性硬化症 多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)是与中枢神经系统有关的自身免疫疾病,MS患者多发生较为严重的残疾、抑郁和睡眠质量等,使患者身心受到巨大损伤^[33]。大麻素可以通过降低炎症反应来缓解病症。MS主要的病理表现包括神经系统产生脱髓鞘斑块和T淋巴细胞向病灶浸润等^[34]。对实验性自身免疫性脑脊髓炎模型小鼠进行体内研究时发现,共同使用THC和CBD可以抑制microRNA-12、microRNA-21a-5p表达和上调microRNA-706-5p表达,减弱辅助性T细胞的分化并促进凋亡^[35]。此外,CBD通过诱导髓源抑制性细胞增殖,从而抑制由髓鞘少突胶质细胞糖蛋白诱导的T细胞增殖^[36],缓解免疫细胞的浸润。不仅如此,共同使用CBD和THC还可以有效地恢复小鼠髓鞘的形态和轴突的损伤及改善小鼠的运动缺陷^[37]。

1.2.3 抑制皮肤炎症 皮肤是人体最大的器官,不仅具有保护人体内环境的功能,还能够参与多种代谢。引起皮肤产生炎症的原因非常多,包括真菌感染、频繁接触特定的化学品和遗传等。近年来,越来越多的证据表明大麻素具有良好的护肤能力^[6]。

①改善痤疮。痤疮多发病于面部且易留下色素沉着及瘢痕,使面部容貌受到较大影响,有研究表明痤疮会增加抑郁患病率^[38]。大麻素主要通过抑制皮脂细胞的增殖和分泌脂质来缓解痤疮,Oláh等^[39]在体内和体外研究中发现,CBD可以通过激活瞬时受体电位香草醛4型,抑制人皮脂腺细胞SZ95的增殖及细胞外调节蛋白激酶通路,从

而降低核受体相互作用蛋白1的表达,抑制SZ95分泌脂肪。随后,该团队在体外研究中还发现THCV可以显著抑制由花生四烯酸诱导的SZ95分泌脂质的上升和SZ95增殖^[40]。

②改善接触过敏性皮炎。接触过敏性皮炎在诊断时较为复杂,需要排查过敏原,成本较高。若得不到有效治疗,将会对患者生活造成一定影响。大麻素可以直接缓解局部炎症反应,有研究发现将1.5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ THC涂抹在2,4-二硝基氟苯诱导的迟发型超敏模型小鼠耳廓上,可以显著抑制骨髓免疫细胞的浸润,有效缓解耳廓肿胀^[41]。对免疫细胞分化的调控在一定程度上与microRNA有关^[42],例如Sido等^[43]研究发现THC可以通过调控辅助T细胞1和辅助T细胞17相关的microRNA来抑制细胞激活,从而抑制炎症反应。在体外研究中,向被聚肌胞苷酸刺激的人永生化角质形成细胞施用不同浓度的CBD,可以抑制单核细胞趋化因子-2、白细胞介素-6、白细胞介素-8和TNF- α 的水平,体现了CBD的抗炎效果^[44]。

③改善银屑病。银屑病是一种慢性皮肤炎症,发病原因不明,不仅难以治愈,还有可能诱发关节炎和糖尿病等^[45]。一些临床数据表明,大麻素具有缓解银屑病的功能。Vincenzi等^[46]研究了50名患有轻度到中度头皮银屑病或溢脂性皮炎的受试者,在连续使用2周含有0.075% CBD的洗发水后,显著降低了头皮中的鳞屑数量,明显缓解了瘙痒及灼烧感。2019年,Lekhram等^[47]申请了CBD/CBG油外用作为治疗银屑病的专利,在2位受试者中分别将10% CBG油和5% CBD油同时作用在病变处,每日2次并持续6周后,可以改善银屑病症状,缓解率分别达16%和33%。然而,对于大麻素抗炎症的研究缺乏临床应用数据,需要在未来进一步试验。

1.3 镇痛

多数疾病在发作时常常伴随着疼痛,例如癌症^[48]和炎症性疾病^[49]等,会对患者造成巨大的心理创伤。在大量动物实验中,发现大麻素具有镇痛能力^[50]。有研究表明,将C57BL/6小鼠的部分坐骨神经进行结扎,小鼠自由食用CBD和THC浓度均为20 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ 的明胶,21 d后发现可以显著缓解疼痛,表明CBD和THC具有治疗慢性神经疼痛的潜力^[51]。Ellis等^[52]研究发现,将5日龄的斑马鱼幼虫直接置于0.15%乙酸中会降低运动距

离,但先将斑马鱼幼虫置于 $0.5\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ CBD 2 h后,再短时间暴露于0.15%乙酸,可以有效地恢复运动距离。然而在临床试验中,有研究发现42名患有中枢神经性疼痛的患者在吸入2.7%和6.7% THC后并不能显著降低疼痛感^[53]。此外,Fitzcharles等^[54]使用THC和CBD对159名风湿性疾病患者进行疼痛治疗,4项试验结果均没有表现出大麻素具有良好的镇痛效果。由此可见,大麻素的镇痛作用在临床上效果并不理想,未来可以与其他镇痛药物共同使用。

1.4 抗氧化

氧化反应是人体内最重要的反应之一,与供能、免疫和衰老等有关,但过度的氧化会对细胞产生伤害。部分研究表明,CBD可以通过直接和间接的方式实现抗氧化功能。严江涛^[55]研究发现CBD对浓度为 $3.5\ \text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 的2,2'-联氨-双(3-乙基苯并噻唑啉-6-磺酸)[(2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid), ABTS]的清除能力较为良好, $\text{IC}_{50}=1.68\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。此外,CBD对黄嘌呤氧化酶和多酚氧化酶的抑制能力较强,半抑制浓度分别为 $1.14\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 和 $4.99\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。Casares等^[56]将 $10\ \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ CBD作用于原代人角质形成细胞和人永生化角质,发现CBD可以通过较弱的激活核转录因子红系2相关因子2的靶基因——血红素加氧酶1(heme oxygenase 1, HMOX1)蛋白基因表达出HMOX1,从而实现抗氧化;同时CBD可以通过诱导人转录调节因子蛋白(BTB and CNC homology 1, BACH1)的核输出以及促进BACH1在细胞质的降解,从而抑制BACH1对HMOX1的负调控,实现抗氧化功能。

1.5 治疗癫痫

癫痫是一种神经元兴奋性疾病,全球约6 500万人受此影响^[57],患者死亡率是正常人的2~3倍,该疾病会给患者造成严重的心理创伤及较大的家庭经济负担。使用大麻素治疗癫痫已有几个世纪之久,近年来大量文献证实大麻素具有抗癫痫能力^[58]。

动物模型实验中,大麻素对于多种癫痫表现出了良好的改善作用。有研究表明,向毛果芸香碱诱导的癫痫持续状态(status epilepticus, SE)小鼠脑室中注射 $100\ \text{ng}\cdot\mu\text{L}^{-1}$ CBD,可以显著降低口腔痉挛、点头等发作症状的次数,在持续注射5 d(次)后,慢性癫痫发作的时间明显推迟,同时

海马组织的自噬相关蛋白含量上升和过氧化氢酶的活性增加,通过对细胞稳态的调节,改善癫痫的发病程度^[59]。Patra等^[60]通过向SE诱导的自发性复发性癫痫发作模型大鼠口服 $200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ CBD,显著缩短了癫痫发作的时间,此外颞叶癫痫模型小鼠口服CBD也可以改善运动功能障碍和认知功能。Hill等^[61]将 $\geq 87\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和 $\geq 100\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 剂量的大麻二酚(cannabidiol, CBDV)施用听源性癫痫模型小鼠和SE模型小鼠,均可产生明显的抗癫痫效果。此外,将CBDV以 $200\ \text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 浓度皮下注射戊四氮诱发的大鼠癫痫模型和甲基-6,7-二甲氧基-4-乙基- β -咔啉诱导的大鼠癫痫模型,均可显著降低癫痫发作程度,且该剂量能完全消除最大电休克大鼠模型的强直后肢伸展^[62]。

大麻素在治疗癫痫的临床试验中具有一定的良好效果,但通常会出现如嗜睡和食欲下降等^[63]不良反应,需要进一步扩大参与临床试验的人群以明确大麻素对于人体的治疗效果。

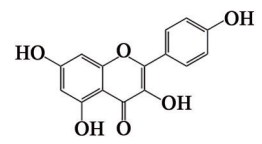
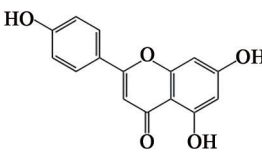
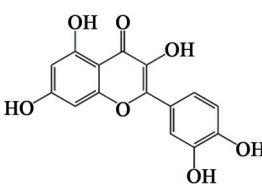
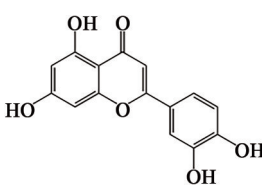
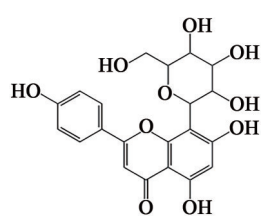
2 类黄酮类

类黄酮普遍存在于各种植物中,具有抗癌、抗炎等生理功能^[64]。目前,已知大麻含有20余种黄酮类物质^[65],主要存在于大麻叶中^[66-67]。大麻的类黄酮物质包括山柰酚、芹菜素、槲皮素和香叶基黄酮类等,具体结构与性质见表2。研究表明,类黄酮类物质具有多种生物学特性。

2.1 抑制癌症

多项研究表明,山柰酚和芹菜素可以通过多种途径抑制癌症。①山柰酚可以促进癌细胞的凋亡。例如,山柰酚通过激活半胱天冬酶-9的表达,诱导DNA损伤来促使人乳腺癌细胞MDA-MB-231凋亡^[68];山柰酚可以通过促进半胱天冬酶-3和半胱天冬酶-9的活化与表达诱导人结肠腺癌LS174和5-FU细胞的凋亡^[69]。②山柰酚和芹菜素可以抑制癌细胞的迁移。例如,山柰酚可以通过抑制表皮生长因子受体相关的信号通路,抑制细胞外调节蛋白激酶通路和蛋白激酶B通路的磷酸化等,从而降低细胞的迁移能力^[70];芹菜素可以通过下调核因子- κB 和Snail蛋白的表达,抑制上皮间质转化,降低人结肠癌细胞株HCT-116和LOVO的转移能力^[71]。③芹菜素可通过调节免疫系统来抑制癌症。例如,通过抑制酪蛋白激酶2的活性

表2 类黄酮类部分化合物的结构及性质
Table 2 Structure and properties of flavonoid moieties

名称	结构示意图	化学式	熔点/℃	沸点/℃	闪点/℃	折射率
山柰酚		$C_{15}H_{10}O_6$	276	582	226	1.785
芹菜素		$C_{15}H_{10}O_5$	345	555	217	1.732
槲皮素		$C_{15}H_{10}O_7$	316	642	248	1.823
木犀草素		$C_{15}H_{10}O_6$	330	616	239	1.768
牡荆素		$C_{21}H_{20}O_{10}$	256	767	273	1.743

和促进蛋白磷酸酶1的表达,缓解转录因子 Ikaros 表达的缺失,进而促进T细胞的发育,提高辅助性T细胞和细胞毒性T细胞在体内的数量,最终抑制胰腺癌模型小鼠体内的肿瘤生长^[72]。④芹菜素通过调节癌细胞内的氧化还原反应来抑制肿瘤生长,例如,它可以促进胰腺癌细胞 Panc1 产生活性氧来诱导凋亡,并通过降低核因子E2相关因子2、过氧化氢酶和超氧化物歧化酶的表达加强这一过程^[73]。

2.2 保护肝脏

肝脏作为人体内发挥代谢功能的主要器官,易受到外来化合物的影响而患各种疾病包括肝炎^[74]等。类黄酮主要通过抑制细胞内的氧化应激来保护肝组织。Sun等^[75]将20 mg·kg⁻¹和10 mg·kg⁻¹山柰酚口服 ALI 模型小鼠,每日2次持续28 d后可显著降低脂质氧化的程度,此外细胞色素P450 2E1

的活性及表达也受到明显抑制,从而降低了ROS含量,缓解了肝损伤。另外,有研究发现CBD可以抑制微粒体和线粒体中细胞色素P450 2E1的活性及表达,降低胞浆和细胞核中热休克蛋白70和核因子特异性蛋白1水平,进而抑制氧化应激,保护肝细胞^[76]。

3 其他活性物质

萜烯类物质在工业大麻中的含量低于大麻素类,可分为单萜和倍半萜两类^[4]。单萜类化合物以柠檬烯、β-月桂烯和α-蒎烯为主,而倍半萜类化合物以E-石竹烯和β-石竹烯为主。有研究发现,萜烯类物质具有一定的抗癌功能^[77]。例如,对12种单萜类物质进行筛选时发现,月桂烯对P388小鼠白血病细胞具有毒性^[78]。Wang等^[79]发现

0.75 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ D-柠檬烯对人肺癌细胞 A549 和 H1299 均有明显地抑制作用。此外,柠檬烯可通过调节细胞凋亡、炎症和 DNA 损伤修复等相关基因来促进人肝癌细胞 HepG2 的凋亡^[80]。

4 展望

工业大麻中含有丰富的生物活性物质,包括大麻素类、类黄酮类和萜烯类等,具有抗癌症、抗炎症、抗氧化、抗癫痫和护肝等多种生物活性,这些物质在药学、化妆品和保健等领域具有较大的应用潜力和开发价值。

然而,目前工业大麻的应用仍面临诸多问题和挑战。首先,大麻素类物质多数为非极性物质,口服和透皮式给药后生物利用度较差^[81-82],因此需要设计载体以提高药物的生物利用度;其次,大麻素类物质由于具有缓解皮肤炎症的功能,已初步被应用于化妆品^[83],但安全性未知;此外,尽管大麻素类物质表现出了巨大的医疗潜力,但目前只有 CBD 被批准作为用于治疗 2 种罕见的癫痫药物^[84];最后,大麻素类物质、类黄酮类物质和萜烯类物质在动物及细胞实验中具有较好的效果,然而临床试验的效果均不理想,且数据量较少。未来需要进行大量的临床研究,进一步推动工业大麻在药学和化妆品等领域的发展。

参 考 文 献

- [1] 李秋实,孟莹,陈士林.药用大麻种质资源分类与研究策略[J].中国中药杂志,2019,44(20):4309-4316.
- [2] RADWAN M M, CHANDRA S, GUL S, *et al.* Cannabinoids, phenolics, terpenes and alkaloids of *Cannabis*[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(9): 2774[2022-09-15]. <https://doi.org/10.3390/molecules26092774>.
- [3] BAUTISTA J L, YU S, TIAN L. Flavonoids in *Cannabis sativa*: biosynthesis, bioactivities, and biotechnology[J]. *ACS Omega*, 2021, 6(8): 5119-5123.
- [4] SOMMANO S R, CHITTASUPHO C, RUKSIRIWANICH W, *et al.* The *Cannabis* terpenes[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(24): 5792[2022-10-28]. <https://doi.org/10.3390/molecules25245792>.
- [5] BONINI S A, PREMOLI M, TAMBARO S, *et al.* *Cannabis sativa*: a comprehensive ethnopharmacological review of a medicinal plant with a long history[J]. *J. Ethnopharmacol.*, 2018, 227: 300-315.
- [6] MARTINS A M, GOMES A L, VILAS B I, *et al.* *Cannabis*-based products for the treatment of skin inflammatory diseases: a timely review[J/OL]. *Pharmaceuticals*, 2022, 15(2): 210 [2022-10-07]. <https://doi.org/10.3390/ph15020210>.
- [7] DARIS B, TANCER V M, KNEZ Z, *et al.* Cannabinoids in cancer treatment: therapeutic potential and legislation[J]. *Bosn. J. Basic Med. Sci.*, 2019, 19(1): 14-23.
- [8] 赵浩含,陈继康,熊和平.中国工业大麻种业创新发展策略研究[J].农业现代化研究,2020,41(5):765-771.
- [9] 曹焜,王晓楠,孙宇峰,等.中国工业大麻品种选育研究进展[J].中国麻业科学,2019,41(4):187-192.
- [10] 刘诗博,吴昊,洪焦,等.炎症-肿瘤转化在眼部相关疾病中的研究进展[J].生物技术进展,2020,10(3):234-241.
- [11] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J. Clin.*, 2021, 71(3): 209-249.
- [12] SATIJA A, AHMED S M, GUPTA R, *et al.* Breast cancer pain management-a review of current & novel therapies[J]. *Indian J. Med. Res.*, 2014, 139(2): 216-225.
- [13] SULTAN A S, MARIE M A, SHEWEITA S A. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines[J]. *Breast*, 2018, 41: 34-41.
- [14] SCHOEMAN R, BEUKES N, FROST C. Cannabinoid combination induces cytoplasmic vacuolation in MCF-7 breast cancer cells[J/OL]. *Molecules*, 2020, 25(20): 4682[2021-11-23]. <https://doi.org/10.3390/molecules25204682>.
- [15] AMARAL C, TROUILLE F M, ALMEIDA C F, *et al.* Unveiling the mechanism of action behind the anti-cancer properties of cannabinoids in ER⁺ breast cancer cells: impact on aromatase and steroid receptors[J/OL]. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 2021, 210: 105876[2022-08-10]. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105876>.
- [16] STANFORD J L, FENG Z, HAMILTON A S, *et al.* Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the prostate cancer outcomes study[J]. *JAMA*, 2000, 283(3): 354-360.
- [17] CHAI E Z, SIVEEN K S, SHANMUGAM M K, *et al.* Analysis of the intricate relationship between chronic inflammation and cancer[J]. *Biochem. J.*, 2015, 468(1): 1-15.
- [18] SHARMA M, HUDSON J B, ADOMAT H, *et al.* In vitro anti-cancer activity of plant-derived *Cannabidiol* on prostate cancer cell lines[J]. *Pharmacol. Pharm.*, 2014, 5(8): 806-820.
- [19] DE-PETROCELLIS L, LIGRESTI A, SCHIANO M A, *et al.* Non-THC cannabinoids inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms[J]. *Br. J. Pharmacol.*, 2013, 168(1): 79-102.
- [20] RENI M, MAZZA E, ZANON S, *et al.* Central nervous system gliomas[J]. *Crit. Rev. Oncol. Hemat.*, 2017, 113: 213-234.
- [21] NABISSI M, MORELLI M B, AMANTINI C, *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(8): 1855-1869.
- [22] SOROCEANU L, SINGER E, DIGHE P, *et al.* Cannabidiol in-

- hibits RAD51 and sensitizes glioblastoma to temozolomide in multiple orthotopic tumor models[J/OL]. *Neurooncol. Adv.*, 2022, 4(1): c19[2022-08-18]. <https://doi.org/10.1093/noajnl/vdac019>.
- [23] SINGER E, JUDKINS J, SALOMONIS N, *et al.*. Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2015, 6: e1601[2022-08-17]. <https://doi.org/10.1038/cddis.2014.566>.
- [24] KOSGODAGE U S, UYSAL-ONGANER P, MACLATCHY A, *et al.*. Cannabidiol affects extracellular vesicle release, miR21 and miR126, and reduces prohibitin protein in glioblastoma multiforme cells[J]. *Transl. Oncol.*, 2019, 12(3): 513-522.
- [25] SANDRU A, VOINEA S, PANAITESCU E, *et al.*. Survival rates of patients with metastatic malignant melanoma[J]. *J. Med. Life*, 2014, 7(4): 572-576.
- [26] ARMSTRONG J L, HILL D S, MCKEE C S, *et al.*. Exploiting cannabinoid-induced cytotoxic autophagy to drive melanoma cell death[J]. *J. Invest. Dermatol.*, 2015, 135(6): 1629-1637.
- [27] GLODDE N, JAKOBS M, BALD T, *et al.*. Differential role of cannabinoids in the pathogenesis of skin cancer[J]. *Life Sci.*, 2015, 138: 35-40.
- [28] SIMMERMAN E, QIN X, YU J C, *et al.*. Cannabinoids as a potential new and novel treatment for melanoma: a pilot study in a murine model[J]. *J. Surg. Res.*, 2019, 235: 210-215.
- [29] HENSHAW F R, DEWSBURY L S, LIM C K, *et al.*. The effects of Cannabinoids on pro- and anti-inflammatory cytokines: a systematic review of in vivo studies[J]. *Cannabis Cannabinoid Res.*, 2021, 6(3): 177-195.
- [30] ALETAHA D, SMOLEN J S. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: a review[J]. *JAMA*, 2018, 320(13): 1360-1372.
- [31] HAMMELL D C, ZHANG L P, MA F, *et al.*. Transdermal cannabidiol reduces inflammation and pain-related behaviours in a rat model of arthritis[J]. *Eur. J. Pain*, 2016, 20(6): 936-948.
- [32] LOWIN T, TINGTING R, ZURMAHR J, *et al.*. Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J/OL]. *Cell Death Dis.*, 2020, 11(8): 714[2022-04-12]. <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02892-1>.
- [33] LOBENTANZ I S, ASENBAUM S, VASS K, *et al.*. Factors influencing quality of life in multiple sclerosis patients: disability, depressive mood, fatigue and sleep quality[J]. *Acta Neurol. Scand.*, 2004, 110(1): 6-13.
- [34] DOBSON R, GIOVANNONI G. Multiple sclerosis-a review[J]. *Eur. J. Neurol.*, 2019, 26(1): 27-40.
- [35] AL-GHEZI Z Z, MIRANDA K, NAGARKATTI M, *et al.*. Combination of Cannabinoids, delta9-tetrahydrocannabinol and Cannabidiol, ameliorates experimental multiple sclerosis by suppressing neuroinflammation through regulation of miRNA-mediated signaling pathways[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2019, 10: 1921[2022-05-23]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01921>.
- [36] ELLIOTT D M, SINGH N, NAGARKATTI M, *et al.*. Cannabidiol attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis model of multiple sclerosis through induction of myeloid-derived suppressor cells[J/OL]. *Front. Immunol.*, 2018, 9: 1782[2022-05-25]. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01782>.
- [37] FELIU A, MORENO-MARTET M, MECHA M, *et al.*. A sativex (R)-like combination of phytocannabinoids as a disease-modifying therapy in a viral model of multiple sclerosis[J]. *Br. J. Pharmacol.*, 2015, 172(14): 3579-3595.
- [38] SAMUELS D V, ROSENTHAL R, LIN R, *et al.*. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: a meta-analytic review[J]. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2020, 83(2): 532-541.
- [39] OLÁH A, TÓTH B I, BORBÍRÓ I, *et al.*. Cannabidiol exerts sebostatic and antiinflammatory effects on human sebocytes[J]. *J. Clin. Invest.*, 2014, 124(9): 3713-3724.
- [40] OLÁH A, MARKOVICS A, SZABÓ-PAPP J, *et al.*. Differential effectiveness of selected non-psychotropic phytocannabinoids on human sebocyte functions implicates their introduction in dry/seborrheic skin and acne treatment[J]. *Exp. Dermatol.*, 2016, 25(9): 701-707.
- [41] GAFFAL E, CRON M, GLODDE N, *et al.*. Anti-inflammatory activity of topical THC in DNFB-mediated mouse allergic contact dermatitis independent of CB1 and CB2 receptors[J]. *Allergy*, 2013, 68(8): 994-1000.
- [42] BAUMJOHANN D, ANSEL K M. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity[J]. *Nat. Rev. Immunol.*, 2013, 13(9): 666-678.
- [43] SIDO J M, JACKSON A R, NAGARKATTI P S, *et al.*. Marijuana-derived Δ -9-tetrahydrocannabinol suppresses Th1/Th17 cell-mediated delayed-type hypersensitivity through microRNA regulation[J]. *J. Mol. Med.*, 2016, 94(9): 1039-1051.
- [44] PETROSINO S, VERDE R, VAIA M, *et al.*. Anti-inflammatory properties of cannabidiol, a nonpsychotropic cannabinoid, in experimental allergic contact dermatitis[J]. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2018, 365(3): 652-663.
- [45] COTO-SEGURA P, EIRIS-SALVADO N, GONZALEZ-LARA L, *et al.*. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis[J]. *Br. J. Dermatol.*, 2013, 169(4): 783-793.
- [46] VINCENZI C, TOSTI A. Efficacy and tolerability of a shampoo containing broad-spectrum cannabidiol in the treatment of scalp inflammation in patients with mild to moderate scalp psoriasis or seborrheic dermatitis[J]. *Skin Appendage Disord.*, 2020, 6(6): 355-361.
- [47] LEKHRAM C, GEORGE A. Method to treat psoriasis: US2019060250(A1)[P]. 2019-02-28.
- [48] MONEY S, GARBER B. Management of cancer pain[J]. *Cur. Emerg. Hospital Med. Rep.*, 2018, 6(4): 141-146.
- [49] ZHANG J M, AN J. Cytokines, inflammation, and pain[J]. *Int. Anesthesiol. Clin.*, 2007, 45(2): 27-37.
- [50] STAROWICZ K, FINN D P. Chapter thirteen-cannabinoids and pain: sites and mechanisms of action[M]/KENDALL D, ALEXANDER S P H. *Advances in pharmacology*. Massachusetts: Academic Press, 2017: 437-475.
- [51] ABRAHAM A D, LEUNG E J Y, WONG B A, *et al.*. Orally

- consumed cannabinoids provide long-lasting relief of allodynia in a mouse model of chronic neuropathic pain[J]. *Neuropsychopharmacol.* (New York), 2020, 45(7): 1105-1114.
- [52] ELLIS L D, BERRUE F, MORASH M, *et al.* Comparison of cannabinoids with known analgesics using a novel high throughput zebrafish larval model of nociception[J]. *Behav. Brain Res.*, 2018, 337: 151-159.
- [53] WILSEY B L, DEUTSCH R, SAMARA E, *et al.* A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis[J]. *J. Pain Res.*, 2016, 9: 587-598.
- [54] FITZCHARLES M A, BAERWALD C, ABLIN J, *et al.* Efficacy, tolerability and safety of cannabinoids in chronic pain associated with rheumatic diseases (fibromyalgia syndrome, back pain, osteoarthritis, rheumatoid arthritis): a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Schmerz*, 2016, 30(1): 47-61.
- [55] 严江涛. 大麻二酚抗氧化活性研究及不同环境差异下转录组分析[D]. 北京: 中国农业科学院, 2020.
- [56] CASARES L, GARCÍA V, GARRIDO-RODRÍGUEZ M, *et al.* Cannabidiol induces antioxidant pathways in keratinocytes by targeting BACH1[J/OL]. *Redox Biol.*, 2020, 28: 101321[2021-10-12]. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2019.101321>.
- [57] SONG P, LIU Y, YU X, *et al.* Prevalence of epilepsy in China between 1990 and 2015: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *J. Glob. Health*, 2017, 7(2): 20706[2022-08-01]. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.020706>.
- [58] ROSENBERG E C, TSIEN R W, WHALLEY B J, *et al.* Cannabinoids and epilepsy[J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(4): 747-768.
- [59] HOSSEINZADEH M, NIKSERESHT S, KHODAGHOLI F, *et al.* Cannabidiol post-treatment alleviates rat epileptic-related behaviors and activates hippocampal cell autophagy pathway along with antioxidant defense in chronic phase of pilocarpine-induced seizure[J]. *J. Mol. Neurosci.*, 2016, 58(4): 432-440.
- [60] PATRA P H, BARKER-HALISKI M, WHITE H S, *et al.* Cannabidiol reduces seizures and associated behavioral comorbidities in a range of animal seizure and epilepsy models[J]. *Epilepsia*, 2019, 60(2): 303-314.
- [61] HILL A J, MERCIER M S, HILL T D, *et al.* Cannabidivarin is anticonvulsant in mouse and rat[J]. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 167(8): 1629-1642.
- [62] HUIZENGA M N, SEPULVEDA-RODRIGUEZ A, FORCELLI P A. Preclinical safety and efficacy of cannabidivarin for early life seizures[J]. *Neuropharmacology*, 2019, 148: 189-198.
- [63] MORANO A, FANELLA M, ALBINI M, *et al.* Cannabinoids in the treatment of epilepsy: current status and future prospects[J]. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, 2020, 16: 381-396.
- [64] DIAS M C, PINTO D, SILVA A. Plant flavonoids: chemical characteristics and biological activity[J/OL]. *Molecules*, 2021, 26(17): 5377[2022-09-15]. <https://doi.org/10.3390/molecules26175377>.
- [65] KUMAR P, MAHATO D K, KAMLE M, *et al.* Pharmacological properties, therapeutic potential, and legal status of *Cannabis sativa* L.: an overview[J]. *Phytother. Res.*, 2021, 35(11): 6010-6029.
- [66] 田爱莹. 汉麻叶活性成分的提取分离及其抗氧化活性研究[D]. 天津: 天津科技大学, 2015.
- [67] 刘毅. 工业大麻叶的成分分析及生物活性初步研究[D]. 北京: 中国农业科学院, 2020.
- [68] ZHU L, XUE L. Kaempferol suppresses proliferation and induces cell cycle arrest, apoptosis, and DNA damage in breast cancer cells[J]. *Oncol. Res.*, 2019, 27(6): 629-634.
- [69] RIAHI-CHEBBI I, SOUID S, OTHMAN H, *et al.* The phenolic compound kaempferol overcomes 5-fluorouracil resistance in human resistant LS174 colon cancer cells[J/OL]. *Sci. Rep.*, 2019, 9(1): 195[2022-09-20]. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36808-z>.
- [70] LEE J, KIM J H. Kaempferol inhibits pancreatic cancer cell growth and migration through the blockade of EGFR-related pathway in vitro[J/OL]. *PLoS ONE*, 2016, 11(5): e155264[2022-09-22]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155264>.
- [71] TONG J, SHEN Y, ZHANG Z, *et al.* Apigenin inhibits epithelial-mesenchymal transition of human colon cancer cells through NF- κ B/snail signaling pathway[J/OL]. *Biosci. Rep.*, 2019, 39(5): BSR20190452[2022-09-25]. <https://doi.org/10.1042/BSR20190452>.
- [72] NELSON N, SZEKERES K, ICLOZAN C, *et al.* Apigenin: selective CK2 inhibitor increases Ikaros expression and improves T cell homeostasis and function in murine pancreatic cancer[J/OL]. *PLoS ONE*, 2017, 12(2): e170197[2022-09-28]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170197>.
- [73] GILARDINI MONTANI M S, CECERE N, GRANATO M, *et al.* Mutant p53, stabilized by its interplay with HSP90, activates a positive feed-back loop between NRF2 and p62 that induces chemo-resistance to apigenin in pancreatic cancer cells[J/OL]. *Cancers*, 2019, 11(5): 703[2022-09-28]. <https://doi.org/10.3390/cancers11050703>.
- [74] KOYAMA Y, BRENNER D A. Liver inflammation and fibrosis[J]. *J. Clin. Invest.*, 2017, 127(1): 55-64.
- [75] WANG M, SUN J, JIANG Z, *et al.* Hepatoprotective effect of kaempferol against alcoholic liver injury in mice[J]. *Am. J. Chin. Med.*, 2015, 43(2): 241-254.
- [76] ZHOU B, JIANG Z, LI X, *et al.* Kaempferol's protective effect on ethanol-induced mouse primary hepatocytes injury involved in the synchronous inhibition of SP1, Hsp70 and CYP2E1[J]. *Am. J. Chin. Med.*, 2018, 46(5): 1093-1110.
- [77] TOMKO A M, WHYNOT E G, ELLIS L D, *et al.* Anti-cancer potential of cannabinoids, terpenes, and flavonoids present in Cannabis[J/OL]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(7): 1985[2022-10-30]. <https://doi.org/10.3390/cancers12071985>.
- [78] SOBRAL M V, XAVIER A L, LIMA T C, *et al.* Antitumor activity of monoterpenes found in essential oils[J/OL]. *Scientif. World J.*, 2014, 2014: 953451[2022-10-30]. <https://doi.org/10.1155/2014/953451>.
- [79] YU X, LIN H, WANG Y, *et al.* D-limonene exhibits antitumor activity by inducing autophagy and apoptosis in lung cancer[J].

- Onco. Targets Ther., 2018, 11: 1833-1847.
- [80] HAFIDH R R, HUSSEIN S Z, MALALLAH M Q, *et al.* A high-throughput quantitative expression analysis of cancer-related genes in human HepG2 cells in response to limonene, a potential anticancer agent[J]. Curr. Cancer Drug Tar., 2018, 18(8): 807-815.
- [81] LUCAS C J, GALETTIS P, SCHNEIDER J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids[J]. Br. J. Clin. Pharmacol., 2018, 84(11): 2477-2482.
- [82] LIU Z, MARTIN J H. Gaps in predicting clinical doses for cannabinoids therapy: overview of issues for pharmacokinetics and pharmacodynamics modelling[J]. Br. J. Clin. Pharmacol., 2018, 84(11): 2483-2487.
- [83] JHAWAR N, SCHOENBERG E, WANG J V, *et al.* The growing trend of cannabidiol in skincare products[J]. Clin. Dermatol., 2019, 37(3): 279-281.
- [84] KHALSA J H, BUNT G, BLUM K, *et al.* Review: cannabinoids as medicinals[J]. Curr. Addict. Rep., 2022, 9(4): 630-646.