



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.06
文章编号: 2095-1264(2022)03-0324-07

大麻二酚抗肿瘤作用机制新进展*

汤云云, 王爽, 岳琦*

(哈尔滨医科大学附属第四医院 妇产科, 黑龙江 哈尔滨, 150000)

摘要: 植物大麻是大麻素的主要来源。大麻素中的主要化合物之一大麻二酚(CBD)近年来备受关注。CBD 不仅具有非精神活性作用,还具有抗增殖、促凋亡、抗侵袭、抗血管生成、抗炎和免疫调节等作用,使得其在抗肿瘤临床应用方面具有一定的优势。本文主要介绍 CBD、CBD 相关受体及其在各系统主要肿瘤疾病中的多靶点抗肿瘤作用机制新进展,以期新的抗肿瘤治疗策略和研究方向提供参考。

关键词: 大麻素; 大麻二酚; 多靶点效应; 抗肿瘤治疗

中图分类号: R96 **文献标识码:** A

New progress in the anti-tumor mechanism of cannabidiol*

TANG Yunyun, WANG Shuang, YUE Qi*

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, 150000, Heilongjiang, China)

Abstract: Cannabis plants are the main source of cannabinoids. Cannabidiol (CBD), one of the main compounds in cannabinoids, has attracted much attention in recent years. CBD not only has non-psychoactive effects, but also has effects of anti-proliferation, pro-apoptosis, cytotoxicity, anti-invasion, anti-angiogenesis, anti-inflammation and immunomodulation, which makes it have some advantages in anti-tumor clinical application. This article mainly introduced the new progress of CBD, CBD-related receptors and their multi-target anti-tumor mechanisms in major tumors, in order to provide references for new anti-tumor therapy strategies and research directions.

Keywords: Cannabinoids; Cannabidiol; Multi-target effect; Anti-neoplastic therapy

前言

随着世界各国立法态度的松弛,医学领域对大麻类物质的研究也日益增多。有些国家已开展了大麻素的基因组测序^[1],将其用于改善肿瘤患者的化疗并发症,以及审核通过了一些用于治疗临床罕见疾病的药物^[1-3],一定程度上体现了大麻素类化合物可在医学领域发挥重要作用。近些年,药用大麻中的主要化合物——四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)、大麻二酚(cannabidiol, CBD)及其对炎症和肿瘤相关疼痛的治疗作用引起了人们的极大

关注。研究表明,在角叉菜胶诱导的大鼠足底胶原性关节炎中,口服3次(每日1次,每次5~40 mg kg⁻¹) CBD后,大鼠的血浆前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)、炎症组织环氧合酶(cyclooxygenase, COX)活性、一氧化氮(nitric oxide, NO)及其他氧自由基水平均下降,且关节水肿和痛觉过敏症状获得了有效缓解^[4]。此外,在2,4,6-三硝基苯磺酸(2,4,6-trinitro-benzenesulfonic acid, TNBS)诱导的大鼠急性结肠炎模型中,CBD和THC不仅可以减轻炎症,还可以减少结肠运动功能障碍的发生,而且CBD与THC联合应用可能会增强疗效^[5]。但与THC不同,

*基金项目:哈尔滨医科大学附属第四医院特别资助项目(HYDSYTB201925)。

作者简介:汤云云,女,硕士,住院医师,研究方向:妇科肿瘤的诊断与治疗。

*通信作者:岳琦,女,硕士,主任医师,研究方向:妇科肿瘤的诊断与治疗。

CBD 完全不具有精神活性作用,这种药理学特性使其在药物开发中更具吸引力,并可以在不同组织类型中发挥多靶点效应,使其治疗各组织类型的疾病成为可能。慢性炎症与肿瘤的启动、维持以及生长促进有重要关联。目前已有许多临床前研究将 CBD 作为抗肿瘤分子,并在动物模型中证实其可抑制不同类型肿瘤模型的细胞增殖及部分肿瘤的进展^[6-8],但确切的作用机制尚未完全阐明。迄今为止,已经提出的 CBD 作用机制主要有刺激活性氧(reactive oxygen species, ROS)生成、抑制内源性大麻素降解、刺激相关受体及调控细胞因子的产生等。此外,CBD 和 THC 联合应用后再进行传统的放射治疗,可促进肿瘤细胞的自噬和凋亡^[9]。本文探讨了 CBD 在不同系统主要肿瘤疾病中的抗肿瘤作用机制新进展。

1 CBD 的来源及药理作用

大麻素是指一类从植物大麻中提取的萜类酚类化合物,主要包括 THC、CBD、大麻环萜酚(cannabichromene, CBC)、大麻酚(cannabinol, CBN)、大麻萜酚(cannabigerol, CBG)等,具有多种生物活性。目前研究较为广泛的是 CBD 和 THC。THC 可致成瘾,而 CBD 不具有精神活性作用,且 CBD 在许多大麻品种中的含量较 THC 更高。近年来,基于 CBD 的抗炎^[10]、促凋亡、细胞毒性、抗侵袭、抗血管生成和免疫调节等作用,其作为抗肿瘤药物已被广泛研究。

大麻素主要有大麻素 1 型(cannabinoid 1, CB1)和大麻素 2 型(CB2)两种 G 蛋白偶联受体,受体的不同组织分布使得其激活具有选择性和特异性。CB1 主要存在于中枢神经系统,被激活后可抑制神经递质的释放,参与大脑的认知、疼痛、内分泌的调节,还可抑制腺苷酸环化酶,抑制 N 型、P 型、Q 型钙通道,并激活内向整流钾通道^[11],调节细胞的生长、增殖和/或分化。CB2 主要存在于外周神经系统,参与中枢神经系统内外神经递质的释放和免疫细胞的迁移。免疫系统中大麻素受体的表达水平取决于刺激和细胞的激活状态,如细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)可刺激脾细胞,导致 CB2 mRNA 表达下调,而 CD40 共刺激可导致 CB2 mRNA 表达上调^[12]。

CBD 对 CB1 和 CB2 的亲合力很低^[13],但可在较低浓度下与其相互作用。此外,CBD 对肿瘤细胞信号通路的影响还可通过其他受体及非相关受体依赖性途径发挥作用(图 1),其中包括瞬时受体电位香草酸受体 1(transient receptor potential vanilloid type 1, TRPV1)、TRPV2、GPR55 受体等。TRPV1、TRPV2 是 TRP 超家族的 TRPV 亚家族成员,属于非选择性阳离子通道^[14]。根据定位,CBD 可通过作用于 GPR55 控制胃肠道运动、血管生成,调控炎症过程,参与细胞内信号传递,以及调节肿瘤细胞的增殖和迁移,因此,GPR55 可能作为抗肿瘤治疗的靶点^[15]。新生血管是肿瘤细胞生长、侵袭和迁移的一个重要条件^[16]。CBD 可在体外和体内下调血管生

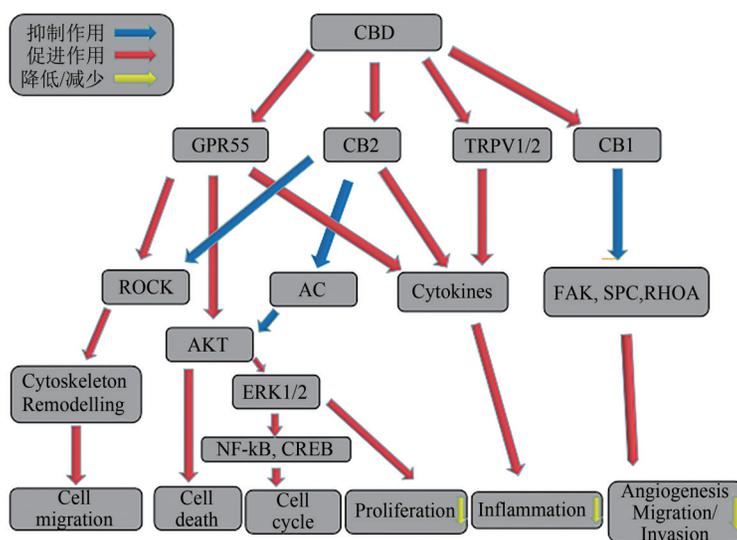


图 1 CBD 的药理作用机制

Fig. 1 Pharmacological mechanism diagram of CBD

成相关蛋白的表达,如基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP-9)、金属蛋白酶组织抑制物1(tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TIMP1)、纤溶酶原激活物抑制物1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)、趋化因子CXC配体16(CXC chemokine ligand 16, CXCL16)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)、血小板衍生生长因子AA(platelet-derived growth factor AA, PDGF-AA)和白细胞介素18(interleukin 18, IL-18),可能通过与GPR55相互作用发挥抗血管生成作用^[17]。

2 CBD的药动学特征

CBD的药代动力学特性依赖于给药途径和药物配方^[18]。CBD具有高度亲脂性,在禁食条件下口服给药,其绝对生物利用度约6%;而与高脂食物同服,其绝对生物利用度增加了4倍^[19]。与静脉注射相似,CBD吸入给药后血药浓度在3~10 min内达到峰值。CBD主要由肝脏中的同工酶CYP2C19和CYP3A4代谢^[20]。动物实验发现,CBD大量给药后以葡萄糖醛酸结合的形式排出,主要通过粪便排泄,少量随尿液排泄。CBD具有较长的终末消除半衰期,静脉给药平均半衰期约(24±6) h,吸入给药平均半衰期约(31±4) h,重复服用口服制剂的半衰期为2~5天^[21],在血液和尿液中检测到,脂溶性大麻素及其代谢物可在脂肪细胞中储存长达数周^[22],提示CBD的作用存在一定的累加效应,药物释放呈持续性。因此,在CBD作为抗肿瘤药物使用之前,其所有药动学特征都是需要考虑的。

多项研究表明,CBD在体内外各细胞系及多种试验动物模型中均具有抗肿瘤作用^[23],可干扰肿瘤相关疾病的不同阶段。在激活细胞中多种基因、蛋白质、酶和信号通路的表达后,不同形式及浓度的CBD可通过不同的机制发挥关键作用,最终抑制肿瘤的发生、进展和迁移^[24]。

3 CBD在肿瘤中的作用

3.1 肺癌

肺癌作为呼吸系统最常见的恶性肿瘤之一,发病率和死亡率均逐年升高,病因至今尚不完全明确。实验证明,CBD可抑制肺癌细胞增殖^[25],对A549细胞的侵袭具有明显的抑制作用,同时伴随PAI-1的表达和分泌减少。PAI-1在肿瘤的发生、发展、复发和转移中具有重要作用。研究显示,PAI-1在神经母细胞瘤、结肠癌、头颈鳞癌、乳腺

癌、胃癌和卵巢癌中高表达,并与肿瘤的复发、转移和药物耐受密切相关^[26]。细胞间黏附分子(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)表达于肿瘤细胞膜表面,可介导肿瘤细胞-内皮细胞、肿瘤细胞-细胞外基质以及肿瘤细胞-淋巴细胞的黏附,促使肿瘤细胞随淋巴细胞迁移进入血循环或淋巴循环,增加肿瘤浸润和迁移的几率^[27]。CBD可促进肺癌及其转移细胞中的ICAM-1表达上调,这一效应与其诱导A549移植瘤中ICAM-1表达上调相一致,其抗肿瘤作用可被抗ICAM-1中和抗体完全逆转^[28]。此外,在肺癌细胞系A549、H460和肺癌患者原代细胞中,CBD可通过上调COX-2和过氧化物酶体增殖物激活受体(peroxisome proliferators-activated receptors- γ , PPAR- γ)的表达诱导细胞凋亡,对COX-2 mRNA的诱导作用在8 h后达到最大值,而PPAR- γ mRNA的表达持续增加^[29]。根据CBD诱导不同基因表达的差异性,我们推测,其在不同疾病中的作用机制可能具有唯一性。

3.2 结直肠癌

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全世界肿瘤患者死亡的第三大常见原因。在实验性CRC小鼠模型中,一项针对大麻素与癌前病变——异常隐窝灶(aberrant crypt fock, ACF)的形成以及肿瘤数量和体积相关性的系统性回顾分析表明,CBD对CRC组织和细胞具有细胞毒作用,可显著抑制细胞增殖;此外,大麻素中多种活性成分的肿瘤缩小率均相近,抗CRC的主要作用机制为凋亡诱导作用^[30]。还有研究发现,CBD可以Noxa和ROS依赖的方式诱导CRC细胞系HCT116和DLD-1凋亡,相关机制是由CBD调节多种促凋亡和抗凋亡蛋白的表达实现的,其中Noxa蛋白表达明显上调^[31]。Noxa是Bcl-2家族的促凋亡因子,可通过多种途径调节细胞凋亡。最近一项研究表明,CBD可抑制CT26细胞诱导的结肠癌雄性BALB/c小鼠血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的表达,降低IL-6、IL-8水平,提高抗氧化酶活性,抑制肿瘤的生长、转移和血管生成,使得CBD有望成为潜在的抗结肠癌药物^[32]。

3.3 乳腺癌及妇科肿瘤

乳腺癌是女性肿瘤患者死亡的主要原因之一。年龄、家族史、遗传因素等是其高危因素。CBD对乳腺癌细胞有很强的选择性抑制作用。许多乳腺癌细胞系,如雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性T-47D细胞以及ER阴性MDA-MB-468细胞,对CBD的抗增殖作用均较

敏感。CB1/CB2在乳腺癌中表达上调^[33],与肿瘤的侵袭性有关。CBD可通过抑制细胞外信号调节激酶通路等组成性促癌信号通路阻断细胞周期进程和细胞生长,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制乳腺癌动物模型的肿瘤血管生成和转移。CBD不仅对ER阳性乳腺癌细胞有效,对ER阴性乳腺癌细胞也具有活性^[2]。在表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)阳性和三阴性乳腺癌细胞中,通过CB2阻断PKB和COX-2信号,可抑制肿瘤的进展和转移。此外,在包括三阴性乳腺癌在内的高侵袭性乳腺癌细胞株中,CBD可抑制表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)诱导的EGFR、ERK、PKB、NF- κ B信号通路的激活以及MMP-9、MMP-2的分泌^[34],研究表明,抑制EGF/EGFR、调节肿瘤微环境是抑制乳腺癌生长和转移的作用机制之一,CBD可作为一种新的治疗方案来抑制包括三阴性乳腺癌在内的高侵袭性乳腺癌的生长和转移。GPR55是一种非CB1/CB2受体,CBD可通过GPR55诱导内质网应激、促进ROS生成、抑制mTOR信号转导杀伤乳腺癌细胞。此外,CBD还可通过激活TRPV1提高细胞内Ca²⁺和ROS水平,从而诱导人乳腺癌MDA-MB-231细胞凋亡。由此可见,CBD可以多靶点作用于乳腺癌细胞,发挥抗肿瘤作用。CBD是TRPV2的配体,而TRPV2与细胞增殖和侵袭有关。体外研究表明,CBD可降低细胞活力,激活雌激素依赖型细胞的凋亡,而过表达TRPV2可增强CBD的细胞毒作用,并提高子宫内膜癌细胞株Ishikawa的迁移能力和顺铂敏感性^[35]。因此,TRPV2可作为进一步优化治疗的指标,CBD可能在未来成为子宫内膜癌的辅助治疗药物。此外,在子宫内膜癌中,CBD还可通过活化TRPV1使得雌激素依赖型Ishikawa细胞发生染色质凝集、c-PRAP增加、线粒体膜电位降低、Caspase-3/7活性增强^[36]。利用纳米颗粒作为CBD载体,通过腹腔注射化疗药物,可延长化疗药物在腹腔内的滞留时间,使药物在生物靶点附近释放,从而提高抗肿瘤效果;包埋后的CBD抗增殖活性保持不变,可诱导上皮性卵巢癌细胞SKOV-3表达PARP并发生凋亡^[37]。因此,纳米粒包埋CBD可作为一种腹腔输送CBD的卵巢癌治疗策略。

3.4 黑色素瘤 在过去几年内,相较于其他类型的恶性肿瘤,黑色素瘤的发生率呈持续增长状态。体外研究提示,与替莫唑胺单药化疗相比,给予荷BRAF野生型黑色素瘤小鼠类Sativex(一种含等量

THC和CBD的实验室制剂)口服,可显著抑制移植瘤的存活、增殖和生长,同时诱导自噬和凋亡^[38],表明CBD在黑色素瘤治疗方面具有一定的积极效果。最近的一项研究利用8~12周龄的雄性C57BL/6小鼠建立B16F10皮下移植瘤模型,分别给予顺铂(5 mg·kg⁻¹·w⁻¹)和CBD(5 mg·kg⁻¹·w⁻¹, 2次/w)腹腔注射,测量肿瘤大小并计算肿瘤体积。结果显示,与对照组相比,经CBD治疗的小鼠肿瘤体积表现出与顺铂治疗相似的变化——显著缩小,且生存时间和生活质量均有所提高。荷瘤小鼠生物学行为的改善(敌意及进出笼子的运动)可转化为部分黑色素瘤人类受试者潜在的生活质量的转变(更少的焦虑和压力)^[39]。

3.5 脑肿瘤 多形性胶质母细胞瘤(glioblastoma multiforme, GBM)是最常见和最具侵袭性的脑肿瘤类型,部分原因是由于其对目前的抗肿瘤治疗反应不佳,胶质瘤干细胞(glioma initiating cells, GIC)被认为是导致GBM复发的主要原因。研究发现,当替莫唑胺与含较高比例CBD的大麻素联合使用时,在GICs来源的异种移植瘤中观察到的抗肿瘤作用更强^[40],表明该治疗方案在GICs人群中的疗效值得探索。另有数据表明,CBD联合维生素E可调节GICs中的ROS水平^[41],提示该二者联合应用是一种很有前景的胶质瘤治疗模式。

3.6 前列腺癌 前列腺癌是男性最常见的恶性肿瘤之一。外泌体和微囊(exosomes and microvesicles, EMV)是由细胞释放的脂质双层封闭结构,可通过蛋白质和遗传物质的转移参与细胞间通讯。EMV的释放也与肿瘤病理相关,其中,EMV释放增加与化疗耐药和促癌因子主动转移有关。最近的研究数据显示,EMV抑制剂可增强肿瘤细胞对化疗药物的敏感性,抑制体内肿瘤的生长。该研究采用前列腺癌细胞系PC3,观察到CBD可显著减少PC3细胞EMV的释放,并呈剂量依赖性(1 μ mol·L⁻¹和5 μ mol·L⁻¹)和肿瘤细胞类型特异性^[42],进一步提示这种作用可能与线粒体功能改变有关。由此可认为,CBD的抗肿瘤作用可能部分出于其对EMV的调节作用,CBD可能是EMV介导的病理事件的一种新的、安全的调节剂,并且CBD可增强肿瘤细胞对化疗的敏感性。

CBD的低毒性^[2]、非精神活性、抗血管生成和多靶点抗肿瘤作用表明其是一种有潜力的抗肿瘤临床候选药物(表1)。

表 1 CBD 抗肿瘤作用汇总
 Tab. 1 Summary of anti-tumor effects of CBD

肿瘤类型	细胞系/动物	作用机制	参考文献
肺癌	A549	下调 PAI-1	[26]
		上调 ICAM-1	[28]
		上调 COX-2、PPAR- γ	[29]
	H460	上调 COX-2、PPAR- γ	[29]
结直肠癌	HCT116、DLD-1	上调 NOXa、ROS	[31]
	CT26	下调 VEGF、IL-6、IL-8	[32]
乳腺癌	T-47D	下调 CB1/CB2-R	[2]
	MDA-MB-468	上调 Ca ²⁺ 、ROS	[43]
		下调 EGFR、ERK	[34]
		下调 PKB、NF- κ B、MMP-9、MMP-2, 上调 Caspase-3/7/9	[43]
子宫内膜癌	T-shikawa	上调 TRPV2, 染色质凝集, 降低线粒体膜电位, 上调 Caspase-3/7	[36]
	SKOV-3	上调 PARP	[37]
黑色素瘤	BRAF 野生型小鼠	缩小移植瘤体积	[38]
脑瘤	GICs	上调 ROS	[41]
前列腺癌	PC3	下调 EMV	[42]

4 现状与未来

早在 2003 年, CBD 就已作为一种神经保护剂和抗氧化剂获得了专利。近年来, 低浓度 CBD 被添加至保健品、食品以及护肤品中, 逐渐被众人所知。英国 Jacob Hooy、Holistic Herb、Love Hemp 等品牌分别推出了可供购买的纯天然 CBD 大麻油。其中一款 Dragonfly CBD Cannabidiol Oil, 浓度分为 3.3%、5.6%、11.1%, 浓度越高, 则单次服用剂量越少。首款大麻油饮料为功能性矿泉水 Love Hemp Water, 每 500 mL 中含有 2 mg 天然大麻提取物, 且不含糖。以 CBD 为主要功能成分的面霜、精华和按摩膏在护肤领域的作用主要有控制水油平衡、消炎杀菌、对抗粉刺痤疮、舒缓肌肉等。2018 年, Epidiolex 成为第一个获得美国食品药品监督管理局批准的用于治疗 Dravet 综合征相关癫痫的药物^[1]。Epidiolex 是一种高纯度 CBD 提取物口服液体剂, 表现出良好的耐受性。Sativex 作为一种从植物中提取的口腔黏膜喷雾剂, 主要含 CBD 和 THC, 用于多发性硬化症痉挛和神经病理性疼痛^[44]。其他新药目前处于不同的研发阶段, 试图利用大麻素的治疗作用, 同时尽量减少或消除不良反应。CBD 通过大麻素受体及非大麻素受体途径表现出的抗肿瘤作用很好地展现了其作为抗肿瘤药物的潜力。2014 年, 在以色列哈达萨医疗中心 (Hadassah Medical Organization,

HMO) 的资助下开展了一项旨在评价 CBD 单独治疗对实体肿瘤 (NCT02255292) 的影响的试验, 但目前尚未公布结果。最近公布的一项针对复发性 GBM 的随机、安慰剂对照 II 期临床试验^[45], 涉及 21 例患者, 除剂量密集型以外, 12 例患者采用 THC 和 CBD 联合用药, 其余 9 例采用安慰剂及标准护理。研究结果显示, 大麻素组 1 年生存率显著高于安慰剂组 (83% vs. 53%), 大麻素组中位生存期大于 550 天, 而随机安慰剂组为 369 天。以色列的一项抗肿瘤临床研究致力于大麻素对化疗耐药肿瘤患者的疗效^[4], 结果表明, 与对照组相比, CBD 联合阿霉素、顺铂在 TRPV2 受体过表达的子宫内膜癌细胞系 Ishikawa 中可导致更高、更明显的细胞毒性, 表明 CBD 可以 TRPV2 依赖性方式增强化疗药物的疗效, 有望成为子宫内膜癌的辅助治疗药物^[46]。另一项 I/II 期试验致力于评估 Sativex 联合替莫唑胺治疗复发性 GBM (NCT01812603, NCT01812616) 的疗效, 结果显示, 使用大麻或大麻提取物后, 肿瘤大小有所下降^[4]。临床试验进一步强调了临床研究的必要性, 以及大麻素的患者选择、与其他抗肿瘤药物联用、给药途径等。尽管已有研究公布了临床前数据, 但 CBD 在不同类型肿瘤细胞中的作用机制不尽相同。目前, 以大麻为基础的药物在临床实践中的应用仅限于姑息性治疗, 评估大麻类药物抗肿瘤疗效的临床研究仍旧有限。

综上所述,CBD作为临床药物治疗肿瘤相关疾病需考虑以下因素:(1)CBD在发挥作用的同时对内源性大麻素系统的具体影响;(2)评估药用CBD对常用抗肿瘤药物药代动力学的影响;(3)CBD对具体疾病类型的具体作用机制需要完善;(4)CBD的给药途径、纯度、剂量、耐受性、安全性、药物遗传毒理作用和不良反应等重要信息。未来应加强CBD的临床研究,为其临床合理应用提供充足的数据。

参考文献

- [1] BILLAKOTA S, DEVINSKY O, MARSH E. Cannabinoid therapy in epilepsy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2019, 32(2): 220–226. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000660.
- [2] HUESTIS M A, SOLIMINI R, PICHINI S, et al. Cannabidiol adverse effects and toxicity [J]. *Curr Neuropharmacol*, 2019, 17(10): 974–989. DOI: 10.2174/1570159X17666190603171901.
- [3] JAMONTT J M, MOLLEMAN A, PERTWEE R G, et al. The effects of Delta-tetrahydrocannabinol and cannabidiol alone and in combination on damage, inflammation and in vitro motility disturbances in rat colitis [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(3): 712–723. DOI: 10.1111/j.1476–5381.2010.00791.x.
- [4] VELASCO G, SÁNCHEZ C, GUZMÁN M. Anticancer mechanisms of cannabinoids [J]. *Curr Oncol*, 2016, 23(2): S23–S32. DOI: 10.3747/co.23.3080.
- [5] COSTA B, COLLEONI M, CONTI S, et al. Oral anti-inflammatory activity of cannabidiol, a non-psychoactive constituent of Cannabis, in acute carrageenan-induced inflammation in the rat paw [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2004, 369(3): 294–299. DOI: 10.1007/s00210–004–0871–3.
- [6] PISANTI S, BIFULCO M. Medical Cannabis: a plurimillennial history of an evergreen [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(6): 8342–8351. DOI: 10.1002/jcp.27725.
- [7] VELASCO G, HERNÁNDEZ-TIEDRA S, DÁVILA D, et al. The use of cannabinoids as anticancer agents [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 64: 259–266. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.05.010.
- [8] ARMSTRONG J L, HILL D S, MCKEE C S, et al. Exploiting cannabinoid-induced cytotoxic autophagy to drive melanoma cell death [J]. *J Investig Dermatol*, 2015, 135(6): 1629–1637. DOI: 10.1038/jid.2015.45.
- [9] PELLATI F, BORGONETTI V, BRIGHENTI V, et al. Cannabis sativa L. and nonpsychoactive cannabinoids: their chemistry and role against oxidative stress, inflammation, and cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 1691428. DOI: 10.1155/2018/1691428.
- [10] HUSNAIN M, IMRAN M, IBRAHIM M, et al. Withdrawal Notice: Pharmacological analysis of Cannabis sativa L.: a potent herbal plant [J]. *Mini Rev Med Chem*, 2020. DOI: 10.2174/1389557520666200628031644.
- [11] KISKOVÁ T, MUNGENAST F, SUVÁKOVÁ M, et al. Future aspects for cannabinoids in breast cancer therapy [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(7): 1673. DOI: 10.3390/ijms20071673.
- [12] LEE S F, NEWTON C, WIDEN R, et al. Differential expression of cannabinoid CB2 receptor mRNA in mouse immune cell subpopulations and following B cell stimulation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 423(2/3): 235–241. DOI: 10.1016/S0014–2999(01)01122–0.
- [13] LEYVA-ILLADES D, DEMORROW S. Orphan G protein receptor GPR55 as an emerging target in cancer therapy and management [J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 147–155. DOI: 10.2147/CMAR.S35175.
- [14] 王其锋, 胡珍, 高慧, 等. 瞬时感受器电位香草酸受体1在缺血再灌注损伤中潜在作用的研究进展[J/OL]. *中国现代医学杂志*, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/43.1225.R.20200324.1824.012.html>.
- [15] ANDRADAS C, CAFFAREL M M, PÉREZ-GÓMEZ E, et al. The orphan G protein-coupled receptor GPR55 promotes cancer cell proliferation via ERK [J]. *Oncogene*, 2011, 30(2): 245–252. DOI: 10.1038/onc.2010.402.
- [16] 林国享, 朱小东. 肿瘤血管生成的促进因素及其在肿瘤发生发展中的作用研究进展[J]. *广西医学*, 2020, 42(3): 334–337 DOI: 10.11675/j.issn.0253–4304.2020.03.22.
- [17] SOLINAS M, MASSI P, CINQUINA V, et al. Cannabidiol, a non-psychoactive cannabinoid compound, inhibits proliferation and invasion in U87-MG and T98G glioma cells through a multitarget effect [J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e76918. DOI: 10.1371/journal.pone.0076918.
- [18] LUCAS C J, GALETTIS P, SCHNEIDER J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018, 84(11): 2477–2482. DOI: 10.1111/bcp.13710.
- [19] PERUCCA E, BIALER M. Critical aspects affecting cannabidiol oral bioavailability and metabolic elimination, and related clinical implications [J]. *CNS Drugs*, 2020, 34(8): 795–800. DOI: 10.1007/s40263–020–00741–5.
- [20] ZENDULKA O, DOVRTĚLOVÁ G, NOSKOVÁ K, et al. Cannabinoids and cytochrome P450 interactions [J]. *Curr Drug Metab*, 2016, 17(3): 206–226. DOI: 10.2174/1389200217666151210142051.
- [21] CONSROE P, LAGUNA J, ALLENDER J, et al. Controlled clinical trial of cannabidiol in Huntington’s disease [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1991, 40(3): 701–708. DOI: 10.1016/0091–3057(91)90386–g.
- [22] MARTIN J H, SCHNEIDER J, LUCAS C J, et al. Exogenous cannabinoid efficacy: merely a pharmacokinetic interaction? [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2018, 57(5): 539–545. DOI: 10.1007/s40262–017–0599–0.
- [23] RAMER R, HINZ B. Cannabinoids as anticancer drugs [J]. *Adv Pharmacol*, 2017, 80: 397–436. DOI: 10.1016/bs.apha.2017.04.002.
- [24] ŚLEDZIŃSKI P, ZEYLAND J, SŁOMSKI R, et al. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 765–775. DOI: 10.1002/cam4.1312.
- [25] MILIAN L, MATA M, ALCACER J, et al. Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition in vitro [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): e0228909. DOI: 10.1371/journal.pone.0228909.
- [26] 石成方. PAI-1促进皮肤黑色素瘤侵袭转移的作用及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.

- [27] 刘子梅, 余文熙, 孙鑫, 等. ICAM-1 在三阴性乳腺癌中的表达的临床意义及与预后的关系[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(2): 121-127. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2017.02.007.
- [28] HAUSTEIN M, RAMER R, LINNEBACHER M, et al. Cannabinoids increase lung cancer cell lysis by lymphokine-activated killer cells via upregulation of ICAM-1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 92(2): 312-325. DOI: 10.1016/j.bcp.2014.07.014.
- [29] RAMER R, HEINEMANN K, MERKORD J, et al. COX-2 and PPAR- γ confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(1): 69-82. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0335.
- [30] ORREGO-GONZÁLEZ E, LONDOÑO-TOBÓN L, ARDILA-GONZÁLEZ J, et al. Cannabinoid effects on experimental colorectal cancer models reduce aberrant crypt foci (ACF) and tumor volume: a systematic review [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2371527. DOI: 10.1155/2020/2371527.
- [31] JEONG S, YUN H K, JEONG Y A, et al. Cannabidiol-induced apoptosis is mediated by activation of Noxa in human colorectal cancer cells [J]. *Cancer Lett*, 2019, 447: 12-23. DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.011.
- [32] HONARMAND M, NAMAZI F, MOHAMMADI A, et al. Can cannabidiol inhibit angiogenesis in colon cancer? [J]. *Comp Clin Pathol*, 2019, 28(1): 165-172. DOI: 10.1007/s00580-018-2810-6.
- [33] 王姝娟. 内源性大麻素系统对慢性间歇性低氧条件下乳腺癌侵袭转移的影响研究[D]. 太原: 山西医科大学, 2019.
- [34] ELBAZ M, NASSER M W, RAVI J, et al. Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: novel anti-tumor mechanisms of Cannabidiol in breast cancer [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(4): 906-919. DOI: 10.1016/j.molonc.2014.12.010.
- [35] MARINELLI O, MORELLI M B, ANNIBALI D, et al. The effects of cannabidiol and prognostic role of TRPV2 in human endometrial cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5409. DOI: 10.3390/ijms21155409.
- [36] FONSECA B M, CORREIA-DA-SILVA G, TEIXEIRA N A. Cannabinoid-induced cell death in endometrial cancer cells: involvement of TRPV1 receptors in apoptosis [J]. *J Physiol Biochem*, 2018, 74(2): 261-272. DOI: 10.1007/s13105-018-0611-7.
- [37] FRAGUAS-SÁNCHEZ A I, TORRES-SUÁREZ A I, COHEN M, et al. PLGA nanoparticles for the intraperitoneal administration of CBD in the treatment of ovarian cancer: in vitro and in ovo assessment [J]. *Pharmaceutics*, 2020, 12(5): 439. DOI: 10.3390/pharmaceutics12050439.
- [38] 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. DOI: 10.1038/jid.2015.45.
- [39] BACHARI A, PIVA T J, SALAMI S A, et al. Roles of cannabinoids in melanoma: evidence from in vivo studies [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6040. DOI: 10.3390/ijms21176040.
- [40] LÓPEZ-VALERO I, SAIZ-LADERA C, TORRES S, et al. Targeting glioma initiating cells with a combined therapy of cannabinoids and temozolomide [J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 157: 266-274. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.09.007.
- [41] SINGER E, JUDKINS J, SALOMONIS N, et al. Reactive oxygen species-mediated therapeutic response and resistance in glioblastoma [J]. *Cell Death Dis*, 2015, 6(1): e1601. DOI: 10.1038/cddis.2014.566.
- [42] KOSGODAGE U S, MOULD R, HENLEY A B, et al. Cannabidiol (CBD) is a novel inhibitor for exosome and microvesicle (EMV) release in cancer [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 889. DOI: 10.3389/fphar.2018.00889.
- [43] SHRIVASTAVA A, KUZONTKOSKI P M, GROOPMAN J E, et al. Cannabidiol induces programmed cell death in breast cancer cells by coordinating the cross-talk between apoptosis and autophagy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2011, 10(7): 1161-1172.
- [44] KOVALCHUK I, PELLINO M, RIGAULT P, et al. The genomics of Cannabis and its close relatives [J]. *Annu Rev Plant Biol*, 2020, 71: 713-739. DOI: 10.1146/annurev-arplant-081519-040203.
- [45] HINZ B, RAMER R. Anti-tumour actions of cannabinoids [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176(10): 1384-1394. DOI: 10.1111/bph.14426.
- [46] MARINELLI O, MORELLI M B, ANNIBALI D, et al. The effects of cannabidiol and prognostic role of TRPV2 in human endometrial cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(15): 5409. DOI: 10.3390/ijms21155409.

收稿日期: 2020-08-24 校稿: 李征 于静

本文引用格式: 汤云云, 王爽, 岳琦. 大麻二酚抗肿瘤作用机制新进展[J]. 肿瘤药 学, 2022, 12(3): 324-330. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.06.

Cite this article as: TANG Yunyun, WANG Shuang, YUE Qi. New progress in the anti-tumor mechanism of cannabidiol[J]. *Anti-tumor Pharmacy*, 2022, 12(3): 324-330. DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.03.06.