

· 学术探讨 ·

非精神活性药用大麻的应用及开发

宁康¹, 董林林¹, 李孟芝¹, 赵庆贺¹, 陈华², 王磊², 陈士林^{1*}

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700; 2. 云南曲焕章生物科技有限公司, 昆明 650106)

[摘要] 非精神活性药用大麻即四氢大麻酚(THC)质量分数 <0.3% 且大麻二酚(CBD)含量高(原则上应 >2.0%), 主要用于药用的大麻植物。大麻的药用性历史悠久, 笔者基于大麻的本草考证以及国际药用历史, 阐述了大麻素类化合物特别是 CBD 在开发抗癫痫药品、精神疾病药品、镇痛抗炎药品及抗肿瘤药品上的应用, 并对其在食品、保健品、化妆品等领域的应用情况进行总结。基于目前高 CBD 含量药用大麻的新品种匮乏、基础研究薄弱等问题, 建议应加强 CBD 等有效成分的基础研究, 推动药用大麻五类新药及保健品等的开发, 通过挖掘药用大麻遗传信息, 建立其综合鉴定体系并加快高 CBD 含量新品种选育, 保障药用大麻的安全性及有效性, 促进药用大麻产业的可持续发展。

[关键词] 药用大麻; 本草考证; 药用历史; 大麻二酚(CBD); 四氢大麻酚; 药品应用; CBD 油

[中图分类号] R22;S563.3;R28;TS2;TQ65 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)08-0228-013

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20200348

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20191008.1110.002.html>

[网络出版时间] 2019-10-08 11:43

Application and Development of Non-psychoactive Medicinal Cannabis

NING Kang¹, DONG Lin-lin¹, LI Meng-zhi¹, ZHAO Qing-he¹, CHEN Hua², WANG Lei², CHEN Shi-lin^{1*}

(1. *Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China*;
2. *Yunnan Quhuanzhang Biotechnology Co. Ltd., Kunming 650106, China*)

[Abstract] Non-psychoactive medicinal cannabis is the cannabis that contain less than 0.3% of tetrahydrocannabinol (THC) and high content of cannabidiol (CBD) (more than 2.0% is reasonable), and mainly used for medicinal purpose. Cannabis have a long medical history, in this review, we retrospected the medicinal history of cannabis in China and the world. We summarized the cannabinoid especially CBD application of medicine in epilepsy, mental disease, tumor, analgesic and inflammatory, also the widely application in food, healthy products, cosmetics and other fields. Based on the problems like shortage of high CBD cultivars, weakness of fundamental research existed in non-psychoactive medicinal cannabis industry. We should fully utilize the genetic information of medicinal cannabis, establish the comprehensive identification system of non-psychoactive medicinal cannabis varieties, accelerate the breeding process of non-psychoactive medicinal cannabis cultivars, to ensure the safety and effectiveness of non-psychoactive medicinal cannabis. Strengthen the basic research on CBD and other cannabinoids to promote the application of non-psychoactive medicinal cannabis products and sustainable development of medical cannabis industry.

[Key words] non-psychoactive medicinal cannabis; herbal textual research; medical history; cannabidiol (CBD); tetrahydrocannabinol; medicine application; CBD oil

[收稿日期] 20191002(008)

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金项目(81603238);北京市科委科技新星项目(Z181100006218020);云南省科技厅科技人才和平台计划项目(2017IC038)

[第一作者] 宁康, 博士, 从事中药资源研究, E-mail: CJDGQTQ@163.com

[通信作者] * 陈士林, 博士生导师, 研究员, 从事道地药材研究与中药资源学工作, Tel:010-57833197, E-mail: slchen@icmm.ac.cn

大麻(*Cannabis sativa*)又名线麻、寒麻、云麻、火麻等,是我国传统经济作物,其应用涉及医药、食品、保健品和化妆品等多个领域^[1-2]。陈士林团队曾将四氢大麻酚(THC)和大麻二酚(CBD)含量作为参考标准将大麻分成 3 种类型,即医用大麻(THC 质量分数 > 0.3%),药用大麻(THC 质量分数 < 0.3%, CBD 含量高)和工业大麻(THC 质量分数 < 0.3%,用于获取纤维和种子, CBD 含量低)^[3-4],见图 1。本文进一步将非精神活性药用大麻(non-psychoactive medicinal cannabis)定义表述为 THC 质量分数 < 0.3% 且 CBD 含量高(原则上应 > 2.0%),用于药用或作为制药工业原料的大麻植物;工业大麻(industrial cannabis)即 THC 质量分数 < 0.3%,主要用于提取纤维的大麻。二者都在我国合法种植发展的大麻法规中。

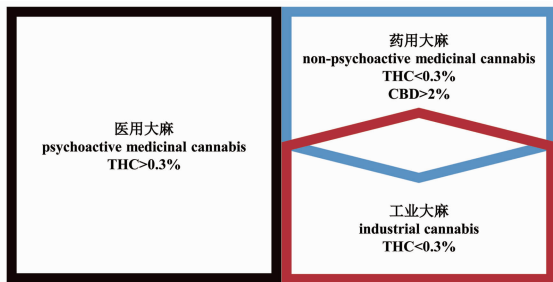


图 1 大麻的分类

Fig. 1 Classification of *Cannabis sativa*

大麻适应性极高,分布范围广泛,是较早被人类驯化的一种植物,人类栽培和利用大麻的历史已有上千年^[5]。大麻含有多种具有药用价值的化合物,包括大麻素、萜类、黄酮类、生物碱等^[6]。其中大麻素是一类含有 21 或 22 个碳的萜酚类化合物,其共同特征是含有一个多环结构。大麻素既具有化学防护作用也有药物和精神活性,其主要在大麻雌株腺毛腔中积累^[7]。雌株始果期顶部花叶中大麻素含量最高,通常用于分析大麻素含量和化学型^[1]。目前已经鉴定出了约 113 种大麻素,其中 THC 是精神活性化合物,是大麻致幻效果的主要成分。研究发现 THC 具有一定的抗炎、抗癌、镇痛和抗痉挛功效,但也存在副作用如焦虑、胆碱能障碍、免疫抑制等^[8]。CBD 则是非精神活性化合物,可以抵消 THC 对人体神经的影响,消除 THC 对人体产生的致幻作用。此外, CBD 具有抗炎、杀菌、镇痛、抗焦虑等作用,同时还具有治疗精神分裂和阿尔茨海默病等病证的潜在医疗价值^[9-10],其越来越多的医疗功效被逐渐发掘。

随着 CBD 的医用价值逐渐发掘,各国对大麻的政策逐渐放宽^[11]。目前全球已有 2 个国家(乌拉圭、加拿大)将大麻合法化,同时 41 个国家宣布医疗用大麻合法,超过 50 个国家宣布 CBD 合法^[3]。我国也分别于 2010 年和 2018 年允许在云南和黑龙江两省合法种植工业大麻。政策的松绑给药用大麻的发展带来了机遇。2019 年全球合法大麻产值约 300 亿美元, CBD 产业价值将达到 57 亿美元,其下游应用产业如化妆品、保健食品、药品等领域尚未完全开发,未来随着研究的深入以及相关产品研发,药用大麻需求将大大提升,市场规模也将进一步扩大,预计将超过千亿美元。大麻药用具有悠久的历史,早在公元前,许多国家就有大麻治疗疾病的记载。而我国便是较早发现并利用大麻药用价值的国家之一,古人曾发现大麻种子可以润肠通便。现代药理作用研究发现,大麻具有良好的医疗特性,例如大麻素对心血管疾病、癫痫等有治疗效果,同时大麻富含的脂质、黄酮类等物质也对人体有益^[12-17]。目前已研发出了多种大麻相关的药品、食品、化妆品。本文通过梳理国内外大麻的药用历史,阐述了药用大麻在医药、食品、保健品等领域的应用情况,并提出通过加强基础研究及丰富衍生品驱动药用大麻可持续发展。

1 大麻的药用历史

大麻的种植历史源远流长,新石器时代我国西北地区就有食用大麻的证据,我国还发现公元前 8000 年的大麻衣料织物。《说文解字》中也记载^[18]着“與𦉳同。人所治,在屋下,从广从𦉳,凡麻之属皆从麻。”西汉晚期的《汜胜之书》和北魏末年的《齐民要术》等农业著作也详细记载了大麻的栽培技术^[19]。在国际上,公元前 2350 年的古埃及石头上便有大麻的记载^[20];公元前 1000 年,印度便种植大麻^[11]。这些发现说明世界各地都在很早以前便开始使用大麻。

1.1 药用大麻的本草考证 大麻的根、叶、花、种子等均可入药,其功效主要为润肠通便、缓解疼痛、补益等。火麻仁是一味常用中药,用于治疗血虚津亏、肠燥便秘^[21]。《神农本草经》中记载^[22]着“味辛平。主五劳七伤,利五藏,下血,寒气,多食,令人见鬼狂走。久服,通神明,轻身。”《名医别录》中记载^[23]着“治中风汗出,逐水气,利小便,破积血,复血脉,乳妇产后余疾。沐发,长润。”《本草纲目》中记载“雄者为枲,又曰牡麻;雌者为苴麻。”说明很早以前人们就发现大麻有雌株和雄株之分。

1.2 药用大麻的国际药用历史 从全球范围来看,

除了我国外,公元前主要是埃及、印度和两河流域等地区利用大麻治疗疾病。古埃及便有利用大麻治疗眼部疾病和炎症的记载^[20]。印度是长期利用药用大麻的国家,印度人发现大麻具有多种功能如镇痛、抗痉挛、镇静安神等。到 10 世纪左右,大麻从印度逐渐传到阿拉伯地区,在 15~16 世纪大麻随着阿拉伯商人逐渐传入非洲,之后随着贩卖黑奴运动又传到了美洲。在非洲,大麻被用于治疗蛇咬、促进分娩、炭疽等。虽然大麻很早便传入欧洲,但直到 16 世纪,欧洲才大规模种植大麻。欧洲医学家 O'Shaughnessy 和 Moreau 整理了大麻精神活性及其治疗用途并写成著作,使大麻的医学用途逐渐传到整个欧洲以及北美^[11]。随着欧美国家完成工业革命,

现代医学兴起,大麻研究中心从亚洲转到欧美。虽然大麻受到政策的影响,经历鼓励种植到限制种植的过程,但医学界的 2 次发现,即 Δ^9 -THC 结构的发现和大麻素受体 1 (CB1) 的发现掀起了两轮大麻医疗研究的高潮。目前随着各国对大麻政策的松动,药用大麻的研究逐渐成为热点。

回顾历史可以发现,政策法规是影响大麻发展的重要因素,见图 2^[11,16,24-28]。由于富含纤维素,大麻作为一种重要国防工业原料在二战期间一度被鼓励种植。战争结束后,由于大麻的致幻性,大麻逐渐被纳入管制范围。而随着以 THC 和 CBD 为代表的大麻素的抗肿瘤、抑制精神疾病、抗氧化等医用价值的发掘,许多国家对大麻的政策逐渐放宽。

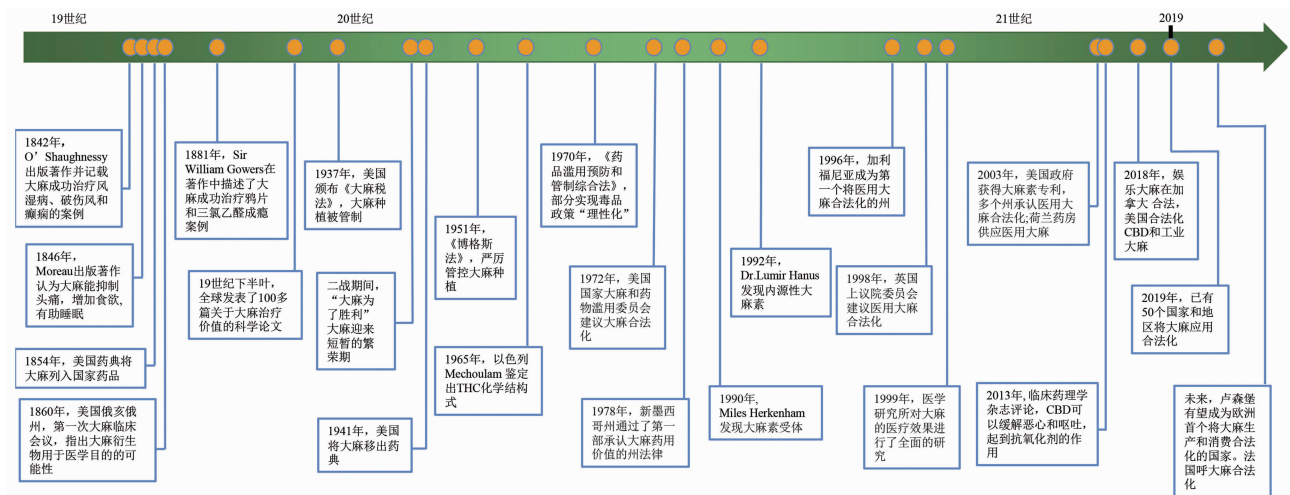


图 2 药用大麻的研究进展及国际政策

Fig. 2 Research progress and international policy of non-psychoactive medicinal cannabis

2 药用大麻的功效及应用

大麻具有悠久的药用历史,随着近代研究的深入,人们发现大麻素具有巨大的医疗潜力。科学家发现 CBD 在治疗癫痫、镇定、镇痛、抗炎抗菌等方面有重要作用,已经研发出了一些治疗癫痫等疾病的药品。同时还有一些安神、助睡眠的保健品,例如 CBD 油和 CBD 胶囊等。除了医药方面,CBD 还在食品、化妆品以及其他领域中得到开发,市场上已经出现了 CBD 糖果,CBD 啤酒以及 CBD 化妆品等,见图 3。随着 CBD 的医疗功效逐渐被揭示,更多的领域中将出现 CBD 相关产品。

2.1 药用大麻在医药领域的应用 自古以来,人们便有利用大麻治疗疾病的记载。随着对大麻研究的不断深入,人们发现大麻具有巨大的医疗潜力,其潜力主要是由于大麻素与人体内源性大麻素系统的相互作用。内源性大麻素系统是人体自身存在的一个系统,包括 2 个大麻素受体 (CB1 和 CB2) 以及 2 个

内源大麻素 [*N*-花生四烯酸氨基乙醇 (anandamine) 和 2-花生四烯酸甘油 (2-AG)]^[29]。2 个受体蛋白广泛存在于人体各个器官中。同时大麻素的受体还有多个其他分子靶点可以与之结合,因此大麻素可以调节食欲、痛觉、情绪、记忆、炎症、胰岛素、敏感性等多种生理过程。而 CBD 相较于 THC 不具有成瘾性,可以与多个受体结合,如直接激活血清素受体,调节焦虑,食欲,睡眠,疼痛等;还可以与内源性大麻素系统受体结合,提高内源性大麻素的水平^[30]。药智网 (<https://www.yaozh.com/>) 显示世界范围内共有 118 项 CBD 和 THC 的临床实验,其中 44 项已完成,43 项正在进行中,30 项未开始,以及 1 项针对小儿癫痫的药品批准进入市场。这些临床实验涵盖癫痫、缓解疼痛、戒除酒精大麻成瘾、帕金森病、阿尔茨海默病等方面,同时也包括一些罕见病如脆性 X 染色体综合征。见表 1^[31-32]。

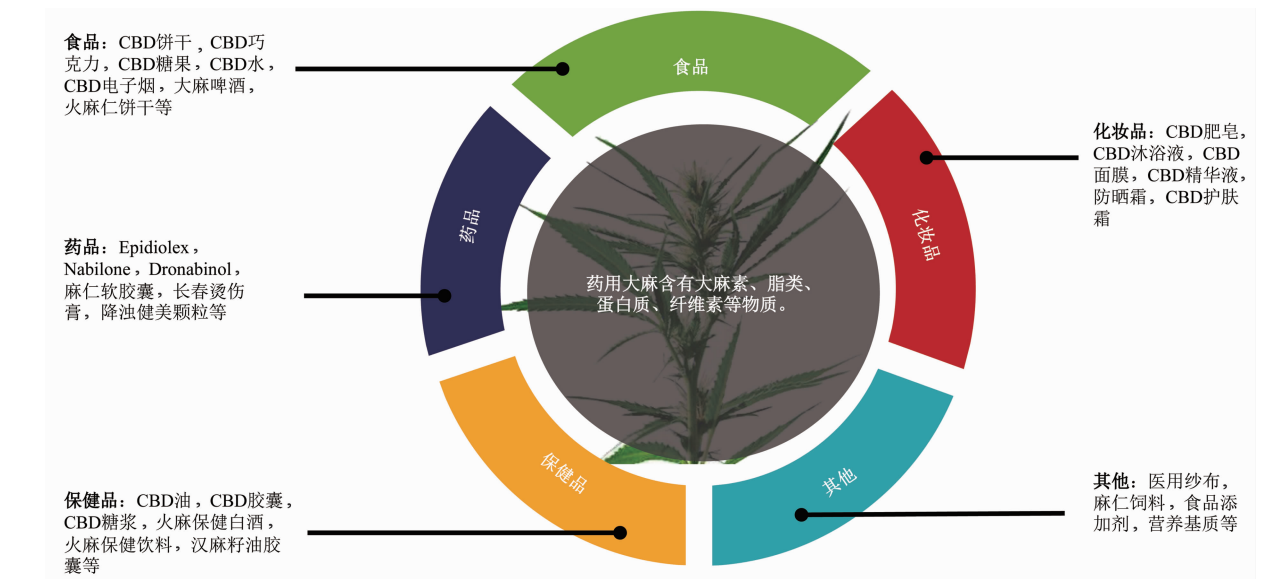


图 3 药用大麻的应用情况

Fig. 3 Application of non-psychoactive medicinal cannabis

表 1 药用大麻的功效及应用

Table 1 Pharmacological mechanism and application of non-psychoactive medicinal cannabis

作用	机制	应用
抗癫痫病	CBD 可以激活多个抗癫痫受体,调控信号通路,激活关键基因过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的转录水平以及降低神经性炎症,调节中枢神经系统,从而抑制癫痫病的发生	Sativex, Epidiolex
镇静剂	CB1 受体在神经和免疫系统浓度最高;CBD 可以激活 5-羟色胺 1A(5-HT1A) 调控食欲和睡眠;CBD 刺激瞬时受体电位通道脱敏,使人镇静	Nabilone, CBD 油
助睡眠	CBD 在睡眠-唤醒周期中起到作用。CBD 可以减少焦虑持续时间,提高睡眠质量和时长	CBD 油
镇痛	CBD 对中枢和外周神经性疼痛、类风湿性关节炎和癌症带来的疼痛具有缓解作用,而且具有良好的耐受性	CBD 贴片
抗氧化、抗衰老	β -谷甾醇和 γ -生育酚等能够提高超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等酶的活力,消除过氧脂质等老化代谢产物	火麻仁复方精油胶囊, 化妆品
抗血栓	9,12,15-十八碳三烯酸(α -linolenic acid)具有降血脂、抗血栓、预防心脑血管疾病等功效	火麻含片
抗炎	CBD 能够通过抑制腺苷的摄取来增强腺苷信号转导,下调过度反应的免疫细胞,从而保护组织免受附带炎症损伤	长春烫伤膏
成瘾戒断	CBD 可以治疗酒精成瘾、尼古丁成瘾、阿片类药物成瘾、毒瘾渴望等。CBD 本身不具备上瘾性质,又认为是对兴奋成瘾的一种干预,有助于防止复发	-
癌症	大麻素和内源性大麻素可抑制肿瘤的生长。CBD 具有抗增殖和促凋亡作用,并且干扰肿瘤新血管形成和癌细胞迁移、黏附、侵袭和转移	-

2.1.1 神经系统疾病药物的开发 神经系统疾病(NSD)是发生于中枢神经系统、周围神经系统、植物神经系统的以感觉、运动、意识、植物神经功能障碍为主要表现的疾病。其包含 600 种以上的不同疾病类型,包括癫痫、遗传性神经疾病、肿瘤、感染、先天性发育障碍、神经退行性疾病等。由于以上这些疾病发病机制的多样性,在临床上有多种相应的治疗药物,这一领域的药物开发也受到了药物研究人员的高度重视。

癫痫俗称羊角风、羊癫风等,是大脑神经元突发性异常放电,导致间歇性大脑功能障碍的一种慢性疾病。目前,国内癫痫患者约 900 万人。另外据估计,全球 >65 岁的癫痫患者将由 2015 年的 4 600 万人增加到 2060 年的近 1 亿人^[31]。目前全球畅销的抗癫痫药物主要有左乙拉西坦、拉莫三嗪、加巴喷丁等。2013 年,左乙拉西坦、拉莫三嗪、加巴喷丁的销售额都超过 10 亿美元。然而,随着这些药物的副作用及耐药性癫痫的出现,人们把目光转向新型的

具有不同作用机制和更好药代动力学及耐受性特征的抗癫痫药物,并采用不同作用机制的药物进行联合治疗^[31]。人类很早之前就发现大麻可以治疗癫痫病。古代就有利用大麻治疗癫痫的记载,波斯医生用袖子蘸取大麻汁液放在癫痫发作的幼儿面前,病情得到缓解。近现代也有多个利用大麻酞治疗儿童癫痫的记载^[27]。最近一次引起轰动的新闻则是美国夏洛特事件,美国女孩夏洛特患有严重癫痫,每周发病 300 次,在服用 CBD 油治疗 4 个月后,发病频率降到了每周 1 次。CBD 可以调节中枢神经系统,抑制癫痫发作^[27,33]。Epidiolex 是美国食品药品监督管理局批准的首个含有大麻植物成分的药物,是一种口服的、高纯度的 CBD 提取物液体制剂,可用于治疗 Lennox-Gastaut 综合征和 Dravet 综合征 2 种罕见癫痫病^[34]。同时,多家企业(GW 公司等)和科研机构(犹他大学等)也在研发其他含大麻素的治疗癫痫的药品。目前,我国公立医院的抗癫痫药物市场第一梯队被比利时优比时、法国赛诺菲、瑞士诺华、英国葛兰素史克等占据。国内企业对抗癫痫药物的研发重点仍主要停留在对左乙拉西坦等药物的仿制药及一致性评价方面,对新型有自主知识产权的药物及其剂型开发动力不足。

多发性硬化症(MS)是人体自身免疫原性慢性炎症和脱髓鞘病变引起的一种常见中枢神经疾病,影响全球约 130 万人^[35]。迄今临床上治疗 MS 的药物有十余种,全部由国外公司开发,2015 年治疗 MS 的药物市场规模达到 206 亿美元。2005 年 GW 公司开发的 Sativex 在加拿大上市,该药是含有 CBD 和 THC 的口腔喷雾剂,目前已在 20 多个国家获批用于治疗 MS 患者的痉挛症状^[36]。

2.1.2 精神疾病药物的开发 精神疾病是在各种生物学、心理学以及社会环境等因素影响下,大脑功能失调,导致临床上诊断为认知、情感、意志和行为等精神活动出现不同程度障碍的疾病。全球精神疾病患者超过 3.5 亿人。焦虑症是最常见的精神性疾病,以情绪焦虑为主要特征,分为慢性焦虑、急性焦虑、社交性焦虑等,且女性发病率是男性的 1.5 ~ 2 倍^[37]。抑郁的临床特征主要表现为显著而持久的心境低落。我国各类精神疾病患者超过 1 亿人,仅有不足 6% 的患者寻求各类治疗。精神疾病药物市场 2015 年达 209 亿元。2016 年,抗焦虑药市场达 80 亿元,抗抑郁药市场超过 60 亿元。CBD 可以激活血清素受体 5-HT_{1A},而 5-HT_{1A} 可以帮助脑细胞传递血清素信号进而调控食欲和睡眠等因素,从

而达到缓解焦虑、改善情绪的作用^[38]。

2.1.3 镇痛抗炎药物的开发 疼痛是大多数疾病具有的共同症状,是患者共有而个体差异性很大的一种不愉快的感觉^[39-40]。当疼痛剧烈或者转换成慢性疼痛时,其将严重影响人们的生活质量,例如癌症性疼痛^[41]。目前,仅在美国每天即有 1 亿人遭受慢性疼痛的折磨,由此每年造成生产力方面的损失和健康服务方面的花费超过 6 000 亿美元^[42]。据预测,到 2024 年,全球镇痛药物市场将达到 830 亿美元^[43]。临床上麻醉镇痛药物主要有阿片受体激动剂,阿片受体激动-拮抗剂以及非阿片类镇痛药。解热镇痛药主要为非甾体抗炎药(NSAIDs)。麻醉镇痛药物的一大弊端是其成瘾性,2013 年在美国,处方阿片类药物成瘾性患者的治疗费用已超 785 亿美元^[44]。2013 年,全球解热镇痛类药物市场达 386 亿美元。考虑到巨大的市场需求及对麻醉镇痛类药物成瘾性的担忧,开发新型安全有效的镇痛药物已成为制药公司研发的热点。

我国使用大麻镇痛的历史最早可追溯至《神农本草经》^[23,45]。现代研究表明,大麻素可以减少癌症疼痛、神经性疼痛、急性疼痛、类风湿关节炎疼痛等。大麻素主要是通过与大脑区域、脊髓、周围感觉神经和非神经元细胞中的 CB₁ 和 CB₂ 相互作用而达到镇痛效果^[46]。CBD 可以通过环氧合酶和脂氧合酶的双重抑制来发挥止痛抗炎作用^[7]。CBD 贴片和长春烫伤膏等均具有镇痛抗炎作用。

2.1.4 抗肿瘤药物的开发 过去几十年在全世界尤其是我国,癌症发病率持续上升,尽管随着医疗水平的不断进步,大量新型高效的抗癌药物被开发出来并投入使用,然而癌症的死亡率仍然居高不下^[47]。我国肿瘤患者死亡率世界第一,每年新增 420 万肿瘤患者,超过 280 万人死于癌症^[48]。2017 年,全球抗肿瘤药物市场达到 1 330 亿美元。新型抗肿瘤药是全球制药巨头花费巨资研发的重要药物领域,全球 TOP10 制药公司的研发管线中抗癌药物占据 30% 以上,超过 455 家的小型制药公司的研发管线中 90% 以上是抗肿瘤药物^[49]。然而需要指出,上市 5 年内的抗肿瘤新药在发达国家占据越来越高的市场份额,而在新兴市场国家中,上市 15 年以上的老药及仿制药仍是主力军。我国抗肿瘤药物市场 2018 年超过 1 400 亿元^[50]。新型抗肿瘤药物及仿制药的开发也是国内各大制药公司和研发人员关注的重点领域。

研究表明大麻素类化合物对皮肤癌、肺癌等多

种癌症有明显的抑制作用^[51],大麻素通过与 CB1/2 以及 TRPV1 受体结合进而调控癌症相关信号通路,从而抑制癌细胞增殖、专一或诱导其自噬以达到抑制癌症的作用^[52]。同时,大麻素还可以用于肿瘤辅助治疗药物。恶心、呕吐等症状是肿瘤患者在进行放疗化疗等治疗过程中的常见并发症,采用药物干预减轻甚至消除患者的恶心、呕吐等症状是提高患者生活质量的重要方式。相关研究表明,激活 CB1 和 CB2 可以抑制呕吐,大麻素可以通过激活这 2 个受体来抑制癌症患者在化学治疗和放射治疗期间的恶心与呕吐。

2.1.5 其他领域的应用 特应性皮炎(AD)是一种具有遗传倾向的,常并发支气管哮喘、过敏性鼻炎的慢性过敏性皮肤病。特应性皮炎/湿疹等在欧美等发达国家青少年中的发病率高达 10%~20%,我国 1~7 岁儿童 AD 的发病率也高达 13%。治疗 AD 的药物通常有糖皮质激素类药物(甾体抗炎药)和抗组胺类药物。长期使用皮质类固醇激素会导致发育受阻、肥胖、骨质疏松等问题,因此开发新型安全的治疗 AD 的药物势在必行。澳洲 Botanix 公司开发的 BTX1204 目前处于临床 II 期,用于治疗 AD。BTX1204 的有效成分 CBD 可以通过抑制辅助型 T 细胞(Th)2 和 Th17 细胞的激活而达到抗炎效果,从而起到治疗 AD 的作用。

移植物抗宿主病(GVHD)是由于器官移植后异体供者移植物中的 T 淋巴细胞,经受者发动的一系列“细胞因子风暴”刺激,对受者产生的抗原免疫反应,是造成移植患者死亡的重要并发症。GVHD 的临床可用药物相对较少。以色列研究者采用 CBD 治疗造血干细胞移植患者的抗宿主病 II 期临床实验表明,CBD 的使用可有效减少急性 GVHD 的发生^[53]。

我国药物性肝损伤及酒精性肝损伤的发病率均远高于西方国家,对其缺少相应的治疗药物,并且由于就诊率较低,许多患者常常得不到有效治疗。研究表明 CBD 可缓解酒精引起的小鼠肝损伤^[54],有望拓展 CBD 在治疗肝损伤领域的应用。

脆性 X 染色体综合征(FXS)是一种 X 染色体遗传病,该疾病在男性的发病率为 0.025%,女性发病率约 0.017%。诺华公司的 AFQ056 是第 1 个治疗 FXS 的药物^[55]。美国 Zynerva Pharmaceuticals Inc 公司开发的透皮给药的 CBD 凝胶 Zysel 也是用于治疗 FXS。Zysel 通过 CBD 作用于人体的内源性大麻素系统,防止 2-AG 和 N-花生四烯酸乙醇胺的分解,从而增强 CB1 和 CB2 的活性以及神经触突的

可塑性,进而起到治疗作用。

美国多家公司在积极研发治疗自闭症、可卡因成瘾、睡眠障碍、中风、强迫症、哮喘以及眼病的 CBD 药品。同时美国政府也在支持研发治疗如结节性硬化症、儿童精神分裂症、新生儿缺氧缺血性脑病等罕见病症的相关 CBD 药品。随着对大麻素研究的不断深入,未来将会有更多大麻相关药品用于治疗疾病。

2.1.6 含有 THC 的相关药品 THC 虽然具有一定成瘾性,但也具有一定的抗痉挛、镇静、抗癌作用。THC 对多种神经性疼痛具有良好的止痛作用^[56],需要指出,THC 虽有一定成瘾性,但显著低于阿片类药物,并且 THC 可人工合成,不需依赖其天然来源。随着医用大麻制品在美国等多个国家的合法化,利用大麻中的有效成分开发新型的药物将成为行业热点^[45,57]。例如加拿大药企研发的药品 CanniMed[®] 油是一种大麻草药提取物,该药品中 THC 与 CBD 按 1:20 比例混合。该药品在治疗儿童癫痫性脑病中有明显作用,可以降低发作频率^[58]。Nabilone 则是人工合成大麻酚类物质而研制出可以缓解焦虑的新药^[59]。Sativex[®] 含有 THC 和 CBD,在 II 期临床实验中能有效降低化疗引起的恶心、呕吐的发生频率。另外,癌症会造成患者食欲下降,大麻素可以通过内源性大麻素系统调节食欲,据此开发的 Dronabinol 口服制剂,以 THC 为基础,可以辅助治疗癌症和艾滋病患者的食欲下降、消瘦^[60-61]。

2.2 药用大麻在食品领域的应用 CBD 可以减轻肌肉疼痛、缓解焦虑和失眠。食用含有大麻的食品可以给人带来一定的愉悦感。同时大麻中含有萜烯,萜烯可以产生不同芳香和味道,添加到食品中会有独特的风味。大麻雌花粉碎后在高温中加热,这样能使大麻素进行脱羧反应,使其形成稳定结构。之后将脱羧产物与黄油混合慢炖,使大麻中的物质完全融入黄油中。将残渣过滤后凝固制成大麻黄油。利用大麻黄油可以制成多种糕点。将大麻添加到巧克力和糖果原料中,可以制成大麻巧克力和大麻糖果。将 CBD 添加到酒水中,可以给酒水带来大麻特有的味道。同时火麻仁作为药食两用中药,富含蛋白、油脂等物质^[62-63]。既可以直接食用,也可以作为食品添加剂,开发成火麻仁蛋白粉、火麻仁油等产品^[64-65]。可口可乐、星巴克、联合利华等国际大公司都将推出相关大麻产品。大麻在食品领域有巨大的潜力,未来市场上将会出现更多大麻相关食品。见表 2。

表 2 药用大麻在食品领域的应用情况

Table 2 Application of non-psychoactive medicinal cannabis in food field

类型	种类	作用
糕点	大麻黄油	将大麻植物加热后,与黄油混合慢炖,大麻黄油可以制作其他糕点
	大麻曲奇/大麻饼干	给人愉悦感,同时具有大麻特殊味道
	大麻披萨	披萨烤熟后表面喷洒 CBD 油
	火麻仁蛋糕/火麻仁饼干	养心益血、降血脂、保护视力和降血脂等功效
甜食	巧克力	大麻加热后,与巧克力原料混合,使大麻素融入原料中,制成巧克力,给人愉悦感
	软糖/棒棒糖	给人愉悦感,具有大麻特殊味道
	口香糖	给人愉悦感,具有大麻特殊味道
	冰激凌	给人愉悦感,具有大麻特殊味道
饮品	CBD 苏打水	利用纳米技术将 CBD 和水分子结合形成 CBD 水,不但可以将缓解疼痛炎症等问题,还可以补充植物大麻素来调解亚健康健康问题
	大麻咖啡	舒缓,安神
	大麻果汁/大麻可乐	特殊的大麻味道
	啤酒/鸡尾酒	大麻中还含有的萜烯可以产生不同芳香和味道,除了可以给人愉悦放松感外,还具有新奇的大麻味道
其他	电子烟	通过蒸发的方式快速摄入 CBD,不会产生致癌物,不会成瘾。享受烟雾的同时,还享受舒适感

2.3 药用大麻在保健品领域的应用 药用大麻除了可以制成药品,在保健品领域也有重要的应用。CBD 在缓解疼痛、焦虑、抑郁和睡眠问题等方面有积极作用。同时火麻仁中也含有许多对身体有益的物质,如不饱和脂肪酸、蛋白质等,均可以制成相关保健品。

2.3.1 免疫功能调节剂 古埃及书籍中便有将蜂蜜和大麻混合制成膏药后用于消炎的记载。蜂蜜本身就具有消炎的功能,将 CBD 添加到蜂蜜中,功效更加明显。类似的产品还有 CBD 糖浆,可以通过直接口服摄取 CBD 来达到安神和缓解疼痛的效果。火麻仁蛋白粉可提高运动员的血红蛋白、血清白蛋白、血清前白蛋白等营养指标值,增强运动员耐力和力量,改善睡眠质量,使体能快速恢复^[66]。

2.3.2 神经调节剂 最常见的 CBD 保健品是 CBD 油,其中含有高浓度的 CBD,而 THC 质量分数则 < 0.2%。使用者直接将 CBD 油滴入嘴中吞咽便可以吸收产品中的 CBD。CBD 油并不会使人产生兴奋的状态,反而可以让人缓解疼痛、焦虑、恶心等。还有以酒精为溶剂的 CBD 酊剂,CBD 油胶囊和 CBD 喷剂等各种形式的产品,消费者可以选择不同产品来吸收 CBD 以达到保健的目的。CBD 制成的贴片,可以直接贴在患处,起到缓解疼痛、消炎的作用。大麻籽油中含有丰富的亚麻酸,对心血管疾病具有很好的防治作用^[65,67]。高温下很多不饱和脂肪酸会受到破坏,因此将大麻籽油制成

胶囊形式,对于补充亚麻酸而言是一种简捷有效的方法。

2.4 药用大麻在化妆品领域的应用 药用大麻在化妆品领域也有应用。CBD 具有保护神经和镇痛的功效,而人体皮肤中有大麻素受体,因此 CBD 护肤品可以舒缓、滋润皮肤和缓解疼痛的作用。此外,CBD 化妆品还具有改善皮肤发炎、舒缓皮肤敏感泛红、为皮肤表层建立保护屏障、改善皮肤自我修复力以及治疗粉刺的作用^[46,68]。火麻仁油则具有抗衰老、抗氧化特性,亦可添加到化妆品中^[69-71]。见表 3。

2.5 药用大麻的其他应用 大麻在其他领域也有应用。**①医用纱布。**大麻茎富含纤维,同时大麻含有无机盐和有机酸等活性物质,这些均对细菌有杀灭抑制作用,因此大麻织物具有吸湿透气、抑菌、防霉等特点,是医用纱布的理想原料^[72]。**②膳食纤维。**大麻籽壳富含膳食纤维,有疏通肠道、排毒养颜的功效,可用在果蔬乳饮料等减肥食品中;同时还具有降血压、降血脂、降血糖的功效,可以添加到糖尿病、高血压患者的膳食中^[73]。**③营养基质及垫料。**大麻秆经剥制纤维后的麻骨粉碎可以用作栽培食用菌的营养基质,麻秆制成麻屑可做动物垫料^[2]。**④活性炭。**大麻籽壳可以制作活性炭,用于食品脱色、香味调整、水处理和各种食品制造中催化剂的载体^[69]。**⑤动物饲料。**CBD 也可以制成饲料,以缓解动物的疼痛。

表 3 药用大麻在化妆品中的应用情况

Table 3 Application of non-psychoactive medicinal cannabis in cosmetics

功效	类型	效果	
清洁	肥皂	清洁、缓解疼痛	
	洁面乳	清洁、舒缓皮肤	
	沐浴液	缓解肌肉疼痛,给人带来轻松愉悦感	
	洗发水	使头发光滑和顺畅,营养和修复损伤毛发	
	身体乳液	恢复和缓解肌肉疼痛和僵硬	
	护肤	瑕疵霜	解决痤疮问题,具有补水和舒缓作用
		护肤霜	缓解肌肉酸痛,为皮肤提供水合作用
		滋养身体乳	消炎、镇静皮肤
		眼部精华	减少眼部细纹和眼袋浮肿,令肌肤充盈滋养
	草本精华		抗氧化、杀菌,减少皮肤发红,修复易长粉刺的皮肤
面膜		减少疤痕,给人舒缓的感觉	
精华液		亮肤、舒缓肌肤,解决发红问题,同时增强皮肤自然光泽	
	舒缓乳液	快速缓解疼痛	
	保湿油	提供镇静和舒缓效果	
其他	组织修复血清	减少炎症、保湿,重建健康的皮肤细胞	
	舒缓血清	局部水平上缓解疼痛	
	除臭剂	萜烯具有不同芳香味道	

3 展望

大麻是一种重要的经济作物,其应用涉及医药、食品、化妆品、保健品等多个领域。随着科研工作者对大麻素类化合物研究的深入,药用大麻展现出巨大的药用价值及市场价值,未来利用药用大麻造福人类将成为可能。在世界范围内,欧美等发达国家在高 CBD 含量的药用大麻新品种选育,以及 CBD 产品的开发应用特别是药品开发方面占据领先地位。另外,在目前世界范围内开展的 118 项与 CBD 和 THC 有关的新药临床研究中,治疗神经系统疾病的药物开发占据主流位置,共有 30 项临床前研究与之相关,其中 26 项适应症与抗癫痫及幼儿抽动症有关,其他适应症还包括帕金森病和阿尔茨海默病。镇痛及抗炎作用也是 CBD 等大麻素具有明确药理作用的适用病症,共有 24 项研究与此有关。CBD 在精神分裂症、自闭症、创伤后应激反应等精神疾病领域的应用也是研究者比较关注的领域,涉及 17 项临床研究。其他临床前研究还涉及戒毒,抗肿瘤,治疗移植物抗宿主病、孕子宫内异位症及 FXS 等。

我国作为大麻的起源中心和遗传变异中心之一,拥有极为丰富的大麻种质资源^[74],我国药用历史悠久,早在《神农本草经》中便有大麻的记载。我

国是工业大麻种植面积最大的国家,资料显示,我国工业大麻种植面积约占全球一半,产量约占全球的 25%,但从我国市场份额来看,近 80% 的为纺织纤维,而 CBD 等相关份额仅 5% 左右,尤其是前文提及的 CBD 药物临床前研究尚无我国企业及研究机构的相关报道,应当引起我国药品政策制定机构及药物研发人员的重视。对于 CBD 新药研发的方向,笔者认为应当从我国相关领域流行病学研究的关键问题出发,结合 CBD 药物具有明确药效作用的适应症,努力开发其在学习癫痫、镇痛、抗抑郁乃至戒毒药物等领域的应用,为我国以至世界人民的健康提供更多更好的保障,也使得我国在大麻药物的研发及市场应用方面占有应有之地。

因此,本文明确了非精神活性药用大麻的定义,这有利于弥补我国 CBD 相关产业发展的不足,推动大麻产业的发展。后续加快药用大麻相关新药研发、建立药用大麻综合鉴定平台、加快药用大麻优良新品种选育等措施可以有效促进我国药用大麻产业的发展。

3.1 加强 CBD 等成分的基础研究,推动药用大麻药品的开发 17 世纪至 18 世纪,欧美普遍种植大麻用于纺织和药用等领域。20 世纪初由于大麻的滥用,美国联邦和各州政府先后通过法令限制或禁止使用大麻,在世界范围内大麻也一度被列为毒品或管制药品。过去的 20 多年由于研究者对 CB1/2 受体的发现^[75]和 Δ^9 -THC 等大麻素化学结构的解析及其药理作用机制的研究^[76-77],人们开始重新认识大麻在药学领域蕴藏的巨大开发价值。同时,由于化学合成药物研发成本越来越高,耗时越来越长。从天然药用植物和传统医学中的记载去挖掘新型高效、结构明确的药物也成为过去几十年直至今在各制药公司和广大药物研发人员关注的重点,我国著名药学家屠呦呦发现青蒿素即属于此例^[78]。世界医药史上最成功的植物来源抗肿瘤药物紫杉醇也是源于 WANI 等^[79]对短叶红豆杉的研究。目前全世界每年紫杉醇制剂的销售额已超过 50 亿美元。另外,临床一线治疗药物的副作用及耐药性的出现,驱使人们将目光转向具有不同作用机制和更好耐受性特征的新型药物,并尝试采用不同作用机制的药物进行联合治疗^[32]。而天然产物的仿生学原理可以给予药物研究者在研发新药方面新的启示。以上这些例子充分说明了从天然植物次生代谢产物中研发新型药物所具备的潜在价值。

3.1.1 药用大麻五类新药的开发 近年来随着很多国家对大麻政策的松绑,为科研工作者对大麻的药用研究提供了宝贵机会,大麻的药用价值也逐渐被发掘。研究发现 CBD 在神经系统疾病、自闭症以及 FXS 等疾病方面显示出了良好的治疗效果。许多国家的产业界以及科研机构均投入了大量资源和资金用于大力开发大麻的药用价值。目前,全球范围内共有 118 项针对 CBD 等大麻素的临床实验,其中 1 项用于治疗小儿癫痫的 CBD 口服液已被批准上市。令人颇为遗憾的是迄今为止,在我国尚无 CBD 产品进入临床研究阶段的报道。众多国际巨头都在积极布局药用大麻产业。GW, Cannabis Science 等制药公司在积极研发治疗神经疾病、炎症、疼痛等方面的药物。除了目前已经推出的几种大麻相关药品,大麻及其提取物在缓解慢性疼痛和 CBD 治疗成瘾、治疗睡眠障碍等方面还有巨大潜力尚未开发。美国在研发多种 CBD 相关药品,治疗的疾病包括焦虑、脂肪肝、肺癌、恶性肿瘤等,还有一些得到政府支持治疗恶性病(多形性成胶质细胞瘤、结节性硬化症、婴儿痉挛症等^[80])的药品也在开发。大麻其他特性也逐渐被发掘,利用大麻治疗更多疾病成为可能。例如,大麻素具有抗菌特性,CBD 在抗耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)中有明显的作用,提示大麻素未来可能也会成为一种有效的抗生素;大麻素还可通过内源性大麻素系统调节食欲,抑制 CB1 有助于减少食物摄入,激活 CB2 则有助于促进抗肥胖效果,CBD 可以通过调剂这 2 个受体来防止暴饮暴食^[81],预示 CBD 减肥药可能不久就会出现市场。

3.1.2 药用大麻一类新药的开发 CBD 等大麻素具有抗癫痫、抗肿瘤、治疗青光眼等活性,因此可提取大麻酚等并将其单体或组合物制成常规或纳米制剂,开发一类或二类新药,以增强药物的活性,减少药物使用剂量,用于抗癫痫、抗肿瘤等领域。欧美发达国家在 CBD 药品领域领先世界,而国内市场上药用大麻相关产品主要以火麻仁为原料,利用其润肠通便、抗炎镇静的作用,开发出了一些中成药如五仁润肠丸、降浊健美颗粒、痔炎消胶囊等。大麻的药用价值及 CBD 等大麻素用于多种疾病治疗的报道值得引起我国药品监管机构及广大科研院所的高度重视,我国除了需要开发火麻仁相关产品,更应该加强 CBD 在医学上的基础研究,挖掘其医疗价值,推动 CBD 相关药品开发,推动我国医药及大健康产业不断蓬勃发展。

3.2 加强药用大麻在保健品等领域的应用,驱动药用大麻产业升级 除了可以开发成药品外,药用大麻还在保健品、食品、化妆品等领域得到应用。CBD 产品可以分为系统性和局部性两类,系统性 CBD 产品是将 CBD 溶在有机溶剂中,服用后 CBD 可以在组织中移动,并作用于全身内源性大麻素系统,摄取方式一般是从口腔、鼻腔、直肠进入人体。而局部性 CBD 产品一般是将产品涂抹在局部,针对特定区域。CBD 的形式也包括 2 种,即全谱 CBD 产品和 CBD 分离物。全谱 CBD 产品是只包含所用大麻植物有益物质的产品,而 CBD 分离物是指只包含纯 CBD 的产品。药用大麻产品涉及到人们生活多个方面。而随着政策开放、药理研究深入、提取和保存工艺的突破,未来将会在更多领域出现各种形式的大麻产品。

3.2.1 消费者友好型 CBD 产品 CBD 油具有抗癫痫、消炎、镇痛、抗精神病和抗焦虑等作用,但该产品是以液体形式存在,不便于携带。市场上也逐渐出现滴液、喷剂等形式的产品,方便消费者随时随地补充 CBD。例如消费者可以随时从包里拿出 CBD 胶囊或者 CBD 口香糖服用,达到缓解焦虑的效果。未来随着 CBD 提取和保存工业的技术突破,市场上会出现更多消费者友好型 CBD 产品,以方便消费者使用。

3.2.2 药食两用型产品 目前 CBD 食品中均含有少量大麻素,食用后给人带来愉悦感和独特的味道。由于 CBD 含量较少,相关食品只是给人以愉悦感和大麻的特殊气味,并不能达到治疗疾病的效果。CBD 可以治疗儿童癫痫疾病,儿童由于年幼,会抗拒服用药品。如果将糖果中的 CBD 含量提升到可以治疗疾病的水平,制作成药食两用产品,将可以使患者减轻服药的心理负担。例如,我国顾方舟教授发明的脊髓灰质炎减毒活疫苗糖丸,成功的控制住了我国儿童脊髓灰质炎数量。

3.2.3 含大麻提取物的日常用品 除去患者,绝大多数人是利用 CBD 抗炎、安神、给人舒缓感的作用,因此日常用品中添加 CBD 是最常见形式。未来更多含有大麻的日常用品会被研发,可以添加到空气清新剂中用来除臭;添加到墨水中,写字也会有愉悦感;添加到漱口水、牙膏中,除了可以清新口气,还有消炎的作用;添加到洗护用品,除了可以安神,还有消炎抑菌的功效。利用大麻纤维制成的一次性湿纸巾,既有抑菌的作用,还有大麻的独特味道,相信未来将有更多含大麻的日常用品出现在日常生活中。

3.2.4 其他功效的产品 大麻除了含有大麻素外, 还有其他有开发潜力的特征。例如大麻富含纤维, 其纤维不仅具备棉织物柔软舒适的特点, 还有天然抑菌、抗紫外线辐射、吸湿快干等特点。大麻纤维中含有的大麻酚类物质能够抑制微生物的生长繁殖。大麻天然抗菌的特性使其制成的相关织品在医疗领域具备天然优势, 如医用纱布、医用口罩。在日常生活中, 由于其良好透气性和抑菌等作用, 大麻相关织品也很受欢迎, 如大麻被罩、大麻枕头、大麻袜子、大麻纸尿裤和大麻内衣。

3.3 建立药用大麻综合鉴定体系, 加快高 CBD 药用大麻新品种选育 大麻的新分类标准中, THC 和 CBD 的含量是关键, 其中 THC 的含量关系到植株的合法性, 而 CBD 的含量则是药用大麻和工业大麻的鉴定标准。目前我国常采用 HPLC 测定 THC 和 CBD 含量, 其他的测定方法也在探究中^[46,82-84]。

大麻含有多种萜烯, 在标准化条件下生长时, 萜烯和大麻素的含量呈显著正相关^[85]。虽然这一结论并未在更大样本中得到证实, 但仍然提供了一种鉴定大麻类型的新思路, 即利用其他物质与大麻素的相关性来鉴定其含量。EBERSBACH 等^[7]利用相干反斯托克斯喇曼散射 (CARS) 显微镜对大麻单个腺毛进行化学指纹图谱分析, 来鉴定腺毛中大麻二萜醇酸 (CBDA) 与四氢大麻酚酸 (THCA) 含量, 这提供了一种不需要标记就可以区分高 THC 和高 CBD 大麻植物的方法。

以 CBD 为代表的大麻素类化合物在雌花中含量最高, 目前 CBD 生产可行性和性价比最高的方法是直接以雌株的花为原料进行提取。大麻植株性别受到多种因素的影响, 包括遗传物质、激素、外施肥料等^[86-88], 说明早期植株性别的鉴定对大麻生产具有重要意义。种子无损性别鉴定对药用大麻的产业发展有重要作用, 目前找到了一些与性别相关的分子标记, 为种子无损性别鉴定提供了理论依据^[89-90]。

我国目前大麻品种 CBD 含量普遍偏低, 培育优良新品种才能从源头促进药用大麻产业的发展, 也是未来药用大麻生产的一个重要方向。我国反对一切娱乐大麻合法化, 需要严格控制 THC 质量分数 < 0.3% 的法律红线。因此, 药用大麻的新品种选育的目标是在保证 THC 质量分数 < 0.3% 的基础上, 尽可能提高 CBD 的含量。“低 THC”和“高 CBD”含量的药用大麻新品种将从源头上为药用大麻的生产提供保障。

CBD 和 THC 的生物合成通路已知晓, 2 种大麻素的合成前体物质为大麻萜酚 (CBG), CBG 是由牻牛儿基二磷酸 (GPP) 和 2,4-二羟基-6-戊基苯甲酸在异戊烯基转移酶作用下合成。随后分别在 CBDA 酶和 THCA 酶的作用下合成 CBDA 和 THCA^[91-92]。WEIBLEN 等^[93]认为, 大麻植株中的 THC, CBD 含量与 THCA 合酶和 CBDA 合酶的拷贝数、在染色体位置以及表达量均有关。LAVERTY 等^[94]绘制了大麻的物理和遗传图谱, 图谱显示芳香族异戊烯基转移酶与大麻素总含量的标记物紧密相连。野生资源中存在大量未开发的自然遗传多样性, 通过杂交的方法可以将野生资源品种中的优良性状引入优良品种中。同时, 也可以利用物理诱变和化学诱变建立突变体库。例如英国 GW 公司已经筛选了一系列具有不同含量和不同种类大麻素的品种, 也有人利用甲基磺酸乙酯 (EMS) 处理工业大麻种子, 得到不同含油量的突变体, 建立突变体库^[95]。药用大麻育种工作中也可以借鉴类似方法。

除了遗传物质, 环境也对大麻素含量有重要影响。NAMDAR 等^[96]发现大麻素和萜类化合物在上部花序中的含量明显高于茎下部的花序。在药用大麻的生产中修剪植株下部的花序, 可能会提高上部花序中大麻素类化合物的含量。此外, 温度、光照等环境因素也会影响大麻素的合成^[17]。因此除了培育优质品种外, 科学的栽培管理, 合理的温度、光照、水分、肥料控制也是保证“高 CBD”的关键。药用大麻作为一种工业原料, 大规模种植、机械化采收是未来发展的趋势。因此培育符合现代农业生产的药用大麻品种, 如具有矮化、多分枝等特点的品种, 可作为未来药用大麻育种的一个方向。

[参考文献]

- [1] 陈璇, 许艳萍, 张庆滢, 等. 大麻种质资源中大麻素化学型及基因型鉴定与评价[J]. 植物遗传资源学报, 2016, 17(5): 920-928.
- [2] 郭丽, 王明泽, 王殿奎, 等. 工业大麻综合利用研究进展与前景展望[J]. 黑龙江农业科学, 2014(8): 132-134.
- [3] 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, doi: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190916.101.
- [4] 张际庆, 陈士林, 尉广飞, 等. CBD 含量药用大麻的新品种选育及生产[J]. 中国中药杂志, 2019, 10.19540/j.cnki.cjcm.20190916.102.
- [5] BERNSTEIN N, GORELICK J, KOCH S, et al. Interplay between chemistry and morphology in medical cannabis

- (*Cannabis sativa* L.) [J]. *Ind Crop Prod*, 2019, 129: 185-194.
- [6] FLORES-SANCHEZ I J, CHOI Y H, VERPOORTE R. Metabolite analysis of *Cannabis sativa* L. by NMR spectroscopy [J]. *Methods Mol Biol*, 2012, 815: 363-375.
- [7] EBERSBACH P, STEHLE F, KAYSER O, et al. Chemical fingerprinting of single glandular trichomes of *Cannabis sativa* by Coherent anti-Stokes Raman scattering (CARS) microscopy [J]. *BMC Plant Biol*, 2018, 18(1): 275.
- [8] VINDENES V, MØRLAND J. Chapter 3-Increasing Plant Concentrations of THC and Implications on Health-Related Disorders. *Handbook of Cannabis and Related Pathologies* [M]. San Diego: Academic Press, 2017: 24-32.
- [9] BURSTEIN S. Cannabidiol (CBD) and its analogs; a review of their effects on inflammation [J]. *Bioorg Med Chem*, 2015, 23(7): 1377-1385.
- [10] MACCIONI R B, MUÑOZ J P, BARBEITO L. The molecular bases of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Arch Med Res*, 2001, 32(5): 367-381.
- [11] ZUARDI A W. History of cannabis as a medicine; a review [J]. *Braz J Psychiatry*, 2006, 28(2): 153-157.
- [12] BOOTH J K, BOHLMANN J. Terpenes in *Cannabis sativa*-from plant genome to humans [J]. *Plant Sci*, 2019, 284: 67-72.
- [13] 周悦芳. 大麻仁化学成分定性定量及其抗 AD 活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2018.
- [14] BONINIA S A, PREMOLIA 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.
- [15] SCHACHTSIEK J, WARZECHA H, KAYSER O, et al. Current perspectives on biotechnological cannabinoid production in plants [J]. *Planta Med*, 2018, 84(4): 214-220.
- [16] RUSSO E B. Cannabis and epilepsy: an ancient treatment returns to the fore [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70(Pt B): 292-297.
- [17] 闫晓丽. 大麻仁化学成分及其生物活性研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [18] 杨希义. 大麻、芝麻与亚麻栽培历史 [J]. *农业考古*, 1991(3): 267-274.
- [19] 孙永刚. 大麻栽培起源与利用方式的考古学探索 [J]. *农业考古*, 2016(1): 16-20.
- [20] RUSSO E B. History of cannabis and its preparations in saga, science, and sobriquet [J]. *Chem Biodivers*, 2007, 4(8): 1614-1648.
- [21] 白宇明. 九种常见中药的本草考证、经验鉴别及其混乱使用的辨析 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.
- [22] 祝庆明, 周胜建, 张德鸿, 等. 《神农本草经》药物解读——麻子 [J]. *中国中医药现代远程教育*, 2017, 15(23): 75-77.
- [23] 梁·陶弘景. 名医别录 [M]. 尚志钧, 辑校. 北京: 人民卫生出版社, 1986: 97.
- [24] PROCON.ORG. History of marijuana as medicine - 2900 BC to present [EB/OL]. <https://medicalmarijuana.procon.org/view.timeline.php?timelineID=000026>, 2019-09-24/2019-09-24.
- [25] 张勇安. 美国大麻政策研究 [D]. 上海: 复旦大学, 2005.
- [26] BARON E P. Comprehensive review of medicinal marijuana, cannabinoids, and therapeutic implications in medicine and headache; what a long strange trip it's been... [J]. *Headache*, 2015, 55(6): 885-916.
- [27] FRIEDMAN D, SIRVEN J I. Historical perspective on the medical use of cannabis for epilepsy: Ancient times to the 1980s [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 70(Pt B): 298-301.
- [28] MECHOULAM R, PARKER L A, GALLILY R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects [J]. *J Clin Pharmacol*, 2002, 42(S1): 11S-19S.
- [29] PACHER P, BATKAI S, KUNOS G. The endocannabinoid system as an emerging target of pharmacotherapy [J]. *Pharmacol Rev*, 2006, 58(3): 389-462.
- [30] HILL A J, WILLIAMS C M, WHALLEY B J, et al. Phytocannabinoids as novel therapeutic agents in CNS disorders [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133(1): 79-97.
- [31] MATHER M, JACOBSEN L A, POLLARD K M. Aging in the United States: opportunities and challenges for public health [J]. *Am J Public Health*, 2012, 102(3): 393-395.
- [32] PARK K M, KIM S E, LEE B I. Antiepileptic drug therapy in patients with drug-resistant epilepsy [J]. *J Epilepsy Res*, 2019, 9(1): 14-26.
- [33] JONES N A, GLYN S E, AKIYAMA S, et al. Cannabidiol exerts anti-convulsant effects in animal models of temporal lobe and partial seizures [J]. *Seizure*, 2012, 21(5): 344-352.
- [34] 黄世杰. 大麻二醇液体制剂治疗癫痫发作的 III 期临床试验获阳性结果 [J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(4): 786.
- [35] KHAN F, AMATYA B. Rehabilitation in multiple sclerosis: a systematic review of systematic reviews [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2017, 98(2): 353-367.
- [36] 苑佳玉, 李俊旭, 张汉霆, 等. 大麻的成瘾性和潜在的药用价值 [J]. *中国药物依赖性杂志*, 2017, 26(5): 330-336.
- [37] BANDELOW B, MICHAELIS S, WEDEKIND D.

- Treatment of anxiety disorders [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2017, 19(2) :93-107.
- [38] DE PETROCELLIS L, LIGRESTI A, MORIELLO A S, et al. Effects of cannabinoids and cannabinoid-enriched *Cannabis* extracts on TRP channels and endocannabinoid metabolic enzymes [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(7) : 1479-1494.
- [39] 赵志奇. 疼痛及其脊髓机理 [M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2000: 11, 35, 124.
- [40] XIONG W, CUI T, CHENG K, et al. Cannabinoids suppress inflammatory and neuropathic pain by targeting $\alpha 3$ glycine receptors [J]. *J Exp Med*, 2012, 209(6) : 1121-1134.
- [41] FARRAR J T. Advances in clinical research methodology for pain clinical trials [J]. *Nat Med*, 2010, 16(11) : 1284-1293.
- [42] NICOL A L, HURLEY R W, BENZON H T. Alternatives to opioids in the pharmacologic management of chronic pain syndromes: a narrative review of randomized, controlled, and blinded clinical trials [J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(5) : 1682-1703.
- [43] TRANSPARENCY MARKET RESEARCH. Pain management therapeutics market to reach US\$83.0 billion by 2024 [EB/OL]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2016/09/28/875315/0/en/Pain-Management-Therapeutics-Market-to-Reach-US-83-0-Billion-by-2024-Transparency-Market-Research.html>, 2016-09-28/2019-09-24.
- [44] SCHUCHAT A, HOUURY D, GUY G P JR. New data on opioid use and prescribing in the United States [J]. *JAMA*, 2017, 318(5) : 425-426.
- [45] HILL K P, PALASTRO M D, JOHNSON B, et al. Cannabis and pain: a clinical review [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2017, 2(1) : 96-104.
- [46] 常丽, 李建军, 黄思齐, 等. 植物大麻活性成分及其药用研究概况 [J]. *生命的化学*, 2018, 38(2) : 273-280.
- [47] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6) : 394-424.
- [48] CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer Statistics in China, 2015 [J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2) : 115-132.
- [49] IQVIA INSTITUTE. Global oncology trends 2018: innovation, expansion and disruption [EB/OL]. <https://www.iqvia.com/institute/reports/global-oncology-trends-2018>, 2018-05-24/2019-09-24.
- [50] 深圳中商情大数据股份有限公司. 2018 年中国抗肿瘤药物市场分析及预测: 市场规模将达 1461.47 亿元 [EB/OL]. <https://baijiahao.baidu.com/s?id=1611020021394001869&wfr=spider&for=pc>, 2018-09-08/2019-09-24.
- [51] SARFARAZ S, ADHAMI V M, SYED D N, et al. Cannabinoids for cancer treatment: progress and promise [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(2) : 339-342.
- [52] CHAKRAVARTI B, RAVI J, GANJU R K. Cannabinoids as therapeutic agents in cancer: current status and future implications [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(15) : 5852-5872.
- [53] YESHURUN M, SHPILBERG O, HERSCOVICI C, et al. Cannabidiol for the prevention of graft-versus-host-disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation: results of a phase II study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(10) : 1770-1775.
- [54] WANG Y, MUKHOPADHYAY P, CAO Z, et al. Cannabidiol attenuates alcohol-induced liver steatosis, metabolic dysregulation, inflammation and neutrophil-mediated injury [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1) : 12064.
- [55] BERRY-KRAVIS E, DES PORTES V, HAGERMAN R, et al. Mavoglurant in fragile X syndrome: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(321) : 321ra5.
- [56] LI X, VIGIL J M, STITH S S, et al. The effectiveness of self-directed medical cannabis treatment for pain [J]. *Complement Ther Med*, 2019, 46: 123-130.
- [57] LÖTSCH J, WEYER-MENKHOFF I, TEGEDER I. Current evidence of cannabinoid-based analgesia obtained in preclinical and human experimental settings [J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(3) : 471-484.
- [58] REITHMEIER D, RICHARD T W, SEIFERT B, et al. The protocol for the cannabidiol in children with refractory epileptic encephalopathy (CARE-E) study: a phase I dosage escalation study [J]. *BMC Pediatr*, 2018, 18(1) : 221.
- [59] MECHOULAM R, HANUS L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspect. Part I: chemical aspects [J]. *Chem Phys Lipids*, 2002, 121(1/2) : 35-43.
- [60] 张晶, 刘建平. 大麻素类 [J]. *中西医结合学报*, 2006, 4(5) : 499.
- [61] 刘萍, 边强. 大麻素类药物的治疗作用 [J]. *药学进展*, 2002, 26(2) : 99-101.
- [62] 魏月媛, 李理. 火麻仁的功效及食用安全性研究进展 [J]. *食品工业*, 2015, 36(7) : 256-260.
- [63] MALOMO S A, ALUKO R E. A comparative study of the structural and functional properties of isolated hemp seed (*Cannabis sativa* L.) albumin and globulin fractions [J]. *Food Hydrocolloids*, 2015, 43: 743-752.
- [64] 魏承厚, 牛德宝, 任二芳, 等. 火麻仁的产品开发与综合利用进展研究 [J]. *食品工业*, 2019, 40(2) : 267-270.
- [65] 何锦凤, 陈天鹏, 卢蓉蓉, 等. 汉麻籽的综合利用及产业化研究 [J]. *中国食品学报*, 2010, 10(3) : 98-112.

- [66] OOMAH B D, BUSSON M, GODFREY D V. Characteristics of hemp (*Cannabis sativa* L.) seed oil [J]. Food Chem, 2002, 76(1): 33-34.
- [67] WIRTSHAFTER D. Nutrition of hemp seeds and hemp seed soil [J]. Bioresource Hemp, 1995(2): 546-555.
- [68] WIRTH P W, WATSON E S, ELSOHLY M, et al. Anti-inflammatory properties of cannabichromene [J]. Life Sci, 1980, 26(23): 1991-1995.
- [69] 韦凤, 涂冬萍, 王柳萍. 火麻仁食用开发和药理作用研究进展 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(12): 3486-3488.
- [70] 李寒冰, 孙静雅, 马永洁, 等. 火麻仁油及甾醇对家蚕寿命影响的观察 [J]. 中医学报, 2012, 27(9): 1145-1147.
- [71] 李寒冰, 马永洁, 苗静静, 等. 火麻仁油对衰老模型小鼠皮肤相关指标的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(9): 201-205.
- [72] SALENTIJN E M J, ZHANG Q Y, AMADUCCI S, et al. New developments in fiber hemp (*Cannabis sativa* L.) breeding [J]. Ind Crop Prod, 2015, 68: 32-41.
- [73] 杜军强, 何锦凤, 蒲彪, 等. 汉麻籽营养成分及其在食品工业中的应用 [J]. 食品工业科技, 2011, 32(11): 522-524.
- [74] 王书瑞, 张虞. 工业大麻种质资源分布及新品种培育情报分析 [J]. 黑龙江科学, 2014, 5(11): 22-25.
- [75] DAS S K, PARIJA B C, CHAKRABORTY I, et al. Cannabinoid ligand-receptor signaling in the mouse uterus [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(10): 4332-4336.
- [76] TURK R F, MANNO J E, JAIN N C, et al. The identification, isolation, and preservation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) [J]. J Pharm Pharmacol, 1971, 23(3): 190-195.
- [77] PERTWEE R G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids: Δ^9 -tetrahydrocannabinol, cannabidiol and Δ^9 -tetrahydrocannabivarin [J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(2): 199-215.
- [78] 屠呦呦, 朱启聪, 沈星. 中药青蒿幼株的化学成分研究 [J]. 中国中药杂志, 1985, 10(9): 20, 37-38.
- [79] WANI M C, TAYLOR H L, WALL M E, et al. Plant antitumor agents. VI. Isolation and structure of taxol, a novel antileukemic and antitumor agent from *Taxus brevifolia* [J]. J Am Chem Soc, 1971, 93(9): 2325-2327.
- [80] SCHLUTTENHOFER C, YUAN L. Challenges towards revitalizing hemp: a multifaceted crop [J]. Trends Plant Sci, 2017, 22(11): 917-929.
- [81] ROSSI F, PUNZO F, UMANO G R, et al. Role of cannabinoids in obesity [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(9): E2690.
- [82] PELLATI F, BRIGHENTI V, SPERLEA J, et al. New Methods for the comprehensive analysis of bioactive compounds in *Cannabis sativa* L. (hemp) [J]. Molecules, 2018, 23(10): E2639.
- [83] 高宝昌, 孙宇峰, 张旭, 等. 工业大麻叶中大麻二酚含量分析研究 [J]. 黑龙江科学, 2018, 9(1): 61-63.
- [84] 王丹, 赵明, 时志春, 等. 不同品种工业大麻中大麻二酚含量分析 [J]. 齐齐哈尔大学学报: 自然科学版, 2019, 35(4): 49-51, 54.
- [85] ANDRE C M, HAUSMAN J F, GUERRIERO G. *Cannabis sativa*: the plant of the thousand and one molecules [J]. Front Plant Sci, 2016, 7: 19.
- [86] 陈璇, 杨明, 郭鸿彦. 大麻植物中大麻素成分研究进展 [J]. 植物学报, 2011, 46(2): 197-205.
- [87] HUSAIN R, WEEDEN H, BOGUSH D, et al. Enhanced tolerance of industrial hemp (*Cannabis sativa* L.) plants on abandoned mine land soil leads to overexpression of cannabinoids [J]. PLoS One, 2019, 14(8): e0221570.
- [88] BÓCSA I, MATHÉ P, HANGYEL L. Effect of nitrogen on tetrahydrocannabinol (THC) content in hemp (*Cannabis sativa* L.) leaves at different positions [J]. J Int Hemp Assoc, 1997(4): 80-81.
- [89] 崔丹丹, 杨瑞芳, 余玮, 等. 工业大麻性别鉴定研究进展 [J]. 中国麻业科学, 2018, 40(5): 244-248.
- [90] 姜颖, 冯乃杰, 王晓楠, 等. 工业大麻雄性相关 RAPD 和 SCAR 标记的筛选与鉴定 [J]. 作物杂志, 2019(3): 66-72.
- [91] MARKS M D, TIAN L, WENGER J P, et al. Identification of candidate genes affecting Δ^9 -tetrahydrocannabinol biosynthesis in *Cannabis sativa* [J]. J Exp Bot, 2009, 60(13): 3715-3726.
- [92] VAN BAKEL H, STOUT J M, COTE A G, et al. The draft genome and transcriptome of *Cannabis sativa* [J]. Genome Biol, 2011, 12(10): R102.
- [93] WEIBLEN G D, WENGER J P, CRAFT K J, et al. Gene duplication and divergence affecting drug content in *Cannabis sativa* [J]. New Phytol, 2015, 208(4): 1241-1250.
- [94] LAVERTY K U, STOUT J M, SULLIVAN M J, et al. A physical and genetic map of *Cannabis sativa* identifies extensive rearrangements at the THC/CBD acid synthase loci [J]. Genome Res, 2019, 29(1): 146-156.
- [95] GROF C P L. Cannabis, from plant to pill [J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(11): 2463-2467.
- [96] NAMDAR D, MAZUZ M, ION A, et al. Variation in the compositions of cannabinoid and terpenoids in *Cannabis sativa* derived from inflorescence position along the stem and extraction methods [J]. Ind Crop Prod, 2018, 113: 376-382.

[责任编辑 刘德文]