

大麻临床应用的研究新进展

张靓颖 吴倩影 赵敏 杜江

200030 上海交通大学医学院附属精神卫生中心物质成瘾诊疗中心

通信作者: 杜江, Email: dujiangdou@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.013

【摘要】 大麻是全球滥用范围最为广泛的成瘾物质, 大麻所致障碍也在过去的几十年间呈现出与日俱增的态势。使用大麻所致的相关危害已有大量报道, 现就大麻的合法化、大麻的药用价值, 以及通过何种措施将大麻危害降到最小化等问题进行综述, 以期填补研究空缺并为后续大麻相关政策的制订提供理论依据。

【关键词】 大麻; 合法化; 临床应用; 综述

基金项目: 国家自然科学基金项目(U1502228); 上海交通大学医学院高峰高原计划; 上海市卫生系统重要疾病联合攻关项目(2014ZYJB0002); 上海市市级医院适宜技术项目(SHDC12014212)

New perspective in the clinical application of cannabis Zhang Jingying, Wu Qianying, Zhao Min, Du Jiang
Substance Addiction Treatment Center, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China

Corresponding author: Du Jiang, Email: dujiangdou@163.com

【Abstract】 Cannabis is the most widely used addictive substance in the world. The dysfunction caused by cannabis has also been increasing day by day in the past decades. The related hazards caused by cannabis have been widely reported. The legalization, medicinal value and the measures to minimized the harm of cannabis are reviewed in this paper, so as to provide a theoretical basis for the development of the related policies for the follow-up of cannabis.

【Key words】 Cannabis; Legalization; Clinical application; Review

Fund programs: National Natural Science Foundation Program (U1502228); Peak Plateau Plan of Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Joint Research Project on Important Diseases of Shanghai Health System (2014ZYJB0002); Appropriate Technical Project of Municipal Hospitals in Shanghai (SHDC12014212)

一、大麻的历史及使用现状

大麻是一种原产于印度的一年生桑科草本植物, 人类种植大麻的历史已经长达 5 000 年, 在中国对于大麻的记录最早可以追溯到公元 100 年的《神农本草经》, 其中对大麻描述如下: 过量摄入大麻, 会使人产生幻觉并令其步态不稳, 若继续使用, 可令其与神灵对话。因此, 早在大麻在被认为是毒品会危害大众健康之前, 更多是被看作一种具有神奇魔力的药材, 很多其他国家的原住民也都发现过大麻的致幻性, 被当地民众当作宗教仪式的辅助手段。

目前, 大麻是全球滥用最为广泛的成瘾物质, 据《2016 年世界毒品报告》^[1] 显示, 全球使用大麻的人数为 1.28 亿 ~ 2.32 亿, 占 15 ~ 64 岁人口总数的 2.7% ~ 4.9%。从 1998 年到 2014 年, 每年全球持续

有 3.8% 的人口在过去的一年中曾使用过大麻。在我国, 滥用大麻的人数相对较少, 主要分布在新疆地区。有关机构曾在 1994 年对新疆的 12 个县市进行抽样调查结果显示, 吸食大麻者达到 22 万余人^[2], 但至今在全国范围内尚缺少大规模的流行病学数据支持。尽管目前在中国及其他亚洲国家缺乏相关数据, 但据研究人员估计, 随着国际化的接轨, 亚洲国家大麻滥用情况也将会呈现出逐年增加的趋势。

二、大麻相关政策的变化

以往多数国家将大麻定为非法物质(illicit drug)。1961 年联合国制订的“麻醉品单一公约”中明确指出“拥有、分销和使用大麻均为违法行为”。美国国会于 1970 年通过的《管制物品法》也明确指出: 凡种植、销售或个人拥有大麻都触犯联邦法律。

但是上述公约和法规的制订并未能很好的控制大麻滥用^[3]。

目前全球因使用大麻所致障碍而首次求医的比例占成瘾患者的50%以上,年轻人群中因大麻所致危害而求医的比例与日俱增^[1],大麻也成为欧洲药物滥用治疗机构初次接诊的首要成瘾物质。在英国,2006—2014年18岁以下的青少年中因使用大麻所致相关障碍去寻求治疗的人数增长了56%^[4],类似情况在美国也有报道^[5]。由此各国政府开始探索应对大麻的不同举措。

自20世纪60年代以来,在追求自由的反文化运动的影响下,大麻合法化运动日渐开展。70年代美国多地开始实行大麻的“去犯罪化”。90年代开始,美国一些州相继通过可以出于医疗、娱乐目的合法使用大麻的法律。截至目前美国有25个州和地区允许大麻的医疗使用^[6],大麻逐渐由毒品转为管制的医疗药品。欧美的其他国家也逐渐减轻或废除大麻使用相关惩戒措施,比如从2017年开始,德国与澳大利亚的一些州允许大麻的医疗使用,加拿大也颁布了允许大麻娱乐性使用的法律。虽然上述举措可以在一定程度上减少既往因惩治大麻违法化所投入的国家建设经费,但是大麻本身具备的成瘾性,以及对个人健康所导致的明确危害,使得大麻合法化的远期效果尚不明了。

那么大麻合法化何以存在?原因主要有三:(1)大麻的医疗作用:医学研究证明大麻具有镇痛、缓解精神症状、抗癫痫等效果,因此越来越多的民众支持大麻合法化。(2)大麻产业给政府带来的丰厚税收:大麻产业产值巨大,其来可观的税收可补财政不足。(3)政府用于禁止大麻的经费开支巨大却效果不佳。例如美国联邦政府每年开支大约200亿美元,但是犯罪人数却有增无减。因此,主张大麻合法化的人士认为:大麻合法化通过税收和管制,把这一产业从暗处置于明处,有利于立法者和执法者将更多的时间投入到真正的禁毒行为中。

三、大麻的治疗作用

任何一种成瘾物质的出现都伴随着人类文明的进步,大麻植物的药用史亦可以追溯到5000年前。作为在欧美国家合法化进程中的重要原因之一,大麻的临床药用价值也已经在多项研究中被证实。例如Wilike等^[7]就大麻的临床应用进行总结,结果发现大麻主要被应用于癌症、艾滋病患者、阿尔茨海默病患者中,具有提高食欲^[8-10]、控制恶心、呕吐^[11-12]、减轻疼痛、痉挛^[13]、降低眼压^[14]等作用。但是同时

也有一定的不良反应,包括头晕、口干、恶心、疲劳、嗜睡、欣快、呕吐、定向障碍、困惑、失去平衡以及幻觉等。

关于大麻的治疗作用,已有大量研究^[15]显示大麻素(cannabinoid, CB)在人类体内普遍存在,例如周围和中枢神经系统、骨骼及免疫系统等组织中都存在大麻素受体,与此同时它还具有推动机体平衡等多种功能。Mücke等^[16]总结了内源性大麻素系统(endocannabinoid system)在机体内的三种功能:(1)压力恢复,内源性大麻素通过压力激活的反馈环路促进内分泌系统、神经系统、行为系统恢复平衡状态;(2)控制能量平衡,通过调节食物的摄入、储存和消耗来控制机体能量平衡;(3)免疫调节,通过组织损伤激活内源性大麻素信号来调节免疫和炎症反应。所以内源性大麻素参与了多种人体生理功能,例如止痛、内分泌功能、恶心、呕吐、炎症和免疫识别^[17-18]。这也为大麻的临床应用提供基础。

在大麻众多的成分中,Δ9-四氢大麻酚(delta 9-tetrahydrocannabinol, Δ9-THC)与大麻二酚(cannabidiol, CBD)是起到临床治疗作用的主要成分。Δ9-THC具有减少焦虑、应激的精神活性及止痛作用;CBD可能抵消THC对记忆力、情绪和认知的负面影响,也能对疼痛调节产生影响。

目前主要有3种大麻的衍生物被应用于临床:大麻隆(Nabilone)、屈大麻酚(Dronabinol)和含有1:1的THC和CBD的Nabiximols或Sativex^[19]。(1)Nabilone是THC的衍生物,属于二类管控药物,具有止吐、减轻疼痛的疗效,被美国FDA批准用于化疗引起的恶心、呕吐,在加拿大等国家也被用于治疗慢性疼痛。已有研究证明其在临床上的效果,例如有学者系统回顾了现有临床研究并指出Nabilone常被用于化疗过程中的辅助治疗,可以明显减轻疼痛,同时具有不良反应小、成瘾性低的特点^[19]。(2)Dronabinol同样是THC的合成物,属于三类管控药物,被用来改善艾滋病患者^[20]和癌症患者^[21]的食欲减退和体重减轻,也被用于化疗引起的恶心、呕吐,特别是作为经过常规止吐治疗失败后的辅助措施,还被用来治疗阿尔茨海默病患者的厌食和行为紊乱^[22]。(3)含有1:1的THC和CBD的Nabiximols或Sativex主要被用于治疗癌痛、多发性硬化症的痉挛状态以及神经性疼痛^[23]。但是目前关于大麻类药物的治疗效果还存在争议,例如Mücke等^[24]在总结了现有临床研究的基础上提出大麻并不具备改善癌症、艾滋病患者生活质量良好效果;但Whiting等^[25]却提供了

大麻具有改善慢性疼痛和痉挛的中等质量证据。未来还需对大麻的临床药效进行进一步的探索。下面就目前大麻类物质常见的治疗作用进行汇总。

1. 止痛作用: 大麻镇痛的主要成分有大麻酚(cannabinol, CBN)、THC、CBD、 $\Delta 9$ -THC等^[26]。临床上已有研究证明大麻在镇痛上的功效。不同的研究人员就大麻对于头疼^[27]、神经性疼痛^[28]的治疗和缓解功能进行了报道。同时指出大麻除了可以缓解慢性疼痛症状以外,还可以配合其他药物来使用,例如配合阿片类药物、三环抗抑郁药、抗生素等^[29]。另外,由于大麻成瘾性相对弱于阿片类物质,因此在慢性疼痛治疗方面,以大麻替代阿片类止痛药,可以有效减少医源性成瘾的发生。关于大麻类药物止痛的机制,有学者^[30]认为大麻类药物可以减少慢性疼痛状态下认知和自主神经的改变;也有学者^[31]认为大麻类药物可能会减弱炎症反应,而炎症反应是神经性疼痛的发病机制之一。虽然目前已有研究证明了大麻类药物的止痛作用,但也有研究认为大麻类药物在治疗慢性神经性疼痛上是弊大于利的^[16]。

2. 控制精神症状: $\Delta 9$ -THC是大麻中最主要的精神活性成分,它能让人产生情绪高涨、放松、欣快等“舒适感”,这也是大麻滥用的主要原因^[32]。同时, $\Delta 9$ -THC还会引发急性精神症状^[33],并损害学习和记忆等认知功能^[34]。而大麻的另一种主要成分CBD则被认为具有抗精神病效应,可以消除THC所致的精神症状。有研究表明CBD可以减轻精神分裂症阳性症状,并且具有较好的安全性和耐受性,有可能作为抗精神病药物的替代治疗药物^[35-36]。Leweke等^[35]进行的一项为期四周双盲临床对照试验,比较CBD和非典型抗精神病药氨磺必利对急性偏执型精神分裂症的效果。在第2周、第4周两组患者的简明精神病评定量表和阳性与阴性症状量表评分均显著下降。虽然两组治疗效果间无显著差异,但是接受CBD治疗的患者不良反应(锥体外系症状群、催乳素的增加)显著少于氨磺必利治疗组。

3. 抗癫痫作用: 研究发现CBD具有治疗儿童和成人癫痫的作用。例如近期美国GW Pharmaceuticals (GWPH)公司宣布主要活性成分为CBD的Epidiolex在治疗婴儿严重肌阵挛性癫痫的首个Ⅲ期临床试验达到主终点,癫痫发作频率较安慰剂组明显降低^[37]。一项为期12周,以30岁以下儿童期发病的癫痫患者为对象的开放性研究也发现:Epidiolex组癫痫每月发作率平均减少了36%^[38]。Stockings等^[39]就大麻对癫痫的治疗作用进行了总结,结果发现在

很多研究都发现大麻类药物能有效减少患者癫痫的频率并改善患者的生活质量,并且此结论对于儿童来说更为适用因为目前大样本的随机对照研究多以儿童为研究对象。另外,相较于THC,CBD^[40]在被治疗癫痫时不会产生欣快等精神症状。有研究^[38,41]认为CBD联合氧异安定(clobazam)会有更好的效果。但也有研究发现大麻类药物对一些常见的癫痫无效。目前就CBD抗痉挛的具体作用机制尚未明了,未来研究还需进一步进行相关探索^[40]。

4. 治疗成瘾: 成瘾作为一种慢性复发性的脑疾病已经得到大家认可,但是目前尚无针对物质成瘾的特效药物治疗。内源性大麻素参与了大脑的奖赏系统而被认为具有治疗物质成瘾的可能。Sloan等^[42]回顾了内源性大麻素在成瘾治疗中疗效的研究,发现含有 $\Delta 9$ -THC的药物,如Dronabinol和Nabiximols,对于控制大麻戒断症状具有一定疗效,并且Dronabinol还有可能用于控制阿片类戒断症状^[43]。而大麻素CB-1受体则可能对烟草的戒断有一定的效果^[44],目前针对上述治疗领域尚缺乏进一步的临床研究数据支持。总体来说,从已有的内源性大麻素对成瘾治疗的相关研究出发,内源性大麻素系统可能具有治疗物质成瘾的潜力。

四、如何提高使用大麻的安全性: 如何将大麻变得更安全?

物质成瘾的特征性表现之一是“反复戒毒,屡戒屡败”,大麻作为成瘾物质之一也同样面临戒断困难的问题。并且,随着大麻相关法律法规的逐渐宽松、大麻使用人数的剧增,成瘾相关的人员、政策、法规制定者都希望能探索一些新的方案来减少大麻使用所致的相关风险。

1. 注意避免大麻和烟草的合并使用: 很多人习惯将烟草和大麻合并使用。两者合并使用,一方面香烟本身可能导致精神障碍,同时还可以通过二者的协同作用增加大麻所致精神障碍的风险。关于大麻和烟草之间的相互作用也有研究已证实^[45-47],因此后续研究在关注大麻所致风险时,应注意烟草在其中的混淆作用。有研究者提出如果通过蒸馏的方式使用大麻,避免合并烟草一起使用,可以有效减少香烟中有害物质对使用者的影响。

2. 了解不同类型大麻的成分组成: 大麻中导致成瘾行为的形成以及精神症状产生的主要物质是THC。不同类型的大麻因其所含THC种类的不同,所致危害的严重程度也不尽相同。例如在美国被广泛使用的哈希油中THC含量就非常高。乌干达和

荷兰两个国家提出以15%的THC含量作为界限,这虽然对降低大麻滥用所致的风险有一定益处,但是这一界限目前也缺乏科学依据^[29]。也有学者提出可以根据大麻中THC含量高低来征税以控制THC含量较高的大麻的使用,同时还可以通过这种方式来控制合成大麻的使用和贩卖,以减少相关风险。

3. 通过研究明确THC和CBD之间的合适比例,降低相关危害:已有研究证实CBD可以对抗THC所致的不良反应,目前已有学者尝试通过临床实验来寻找THC和CBD间的合适比例。例如研究者通过让被试口服CBD的同时,静脉注射或吸入THC,以试图找到两者间恰当的比例^[48-49]。但是大麻口服吸收的速度远远快于静脉注射和吸入使用的速度,因此此种方式亦不能准确找到两者间合适的比例。今后研究中应要求被试通过同样的摄入方式开展研究,以探索THC和CBD之间合适比例,并对成瘾的易感性、精神病理症状以及认知功能进行标准化评估。

也有研究人员提出若未来研究能够发现两者间的合适比例,或许可以借鉴“降低危害”(harm reduction)的观念,将其用于大麻成瘾并且戒断困难的患者,在持续使用大麻的同时将相关危害降到最低限度。幸运的是,CBD并不会降低或者消除THC所致的欣快效应,更进一步提升了其在成瘾患者治疗中应用的可行性,因为针对大麻成瘾的任何治疗方式,如果治疗过程中减少了大麻所致的奖赏效应必定会以失败告终。

虽然大麻的临床治疗作用逐渐被认可,但是大麻作为一种成瘾物质,其本身具有的成瘾性也不容小觑。已有研究发现使用大麻频率越高、首次使用大麻年龄越小,成瘾的可能性越大,对中枢神经系统危害也越严重^[1]。并且,相比于冰毒、海洛因等其他成瘾物质,人们习惯将大麻定性为“软性毒品”,认为大麻成瘾性低、危害相对较小。但低风险并不意味着没风险,这种对大麻潜在危害的忽视更进一步增加了大麻的使用风险。因此,如何提高大麻使用的安全性,发挥它的临床药效,是未来需要着重进行探索的一个方向。随着全球范围内大麻使用人群的不断增长,寻找合适的治疗以降低大麻成瘾所致相关危害也愈来愈迫切。如何提高大麻的安全性、发挥它的临床效用,需要更多的临床研究和观察性研究,来为今后大麻相关政策的制订提供理论依据。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 论文构思为杜江,文献整理与论文撰写为张靓颖、杜江,资料收集与整理为吴倩影,论文校审为赵敏、杜江

参 考 文 献

- [1] The United Nations Office on Drugs and Crimes, UNODC. World Drug Report 2016 [R]. Vienna: UNODC, 2017.
- [2] 新和县人民检察院1997年资料[Z].阿克苏:新和县人民检察院,1997.
- [3] Stockings E, Hall WD, Lynskey M, et al. Prevention, early intervention, harm reduction, and treatment of substance use in young people [J]. *Lancet Psychiatry*, 2016, 3(3): 280-296. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00002-X.
- [4] Public Health England, PHE. Young people's statistics from the National Drug Treatment Monitoring System (NDTMS): 1 April 2014 to 31 March 2015 [R]. London: PHE, 2015: 1-37.
- [5] The United Nations Office on Drugs and Crimes, UNODC. World Drug Report 2014 [R]. Vienna: UNODC, 2014.
- [6] Room R. Legalizing a market for cannabis for pleasure: Colorado, Washington, Uruguay and beyond [J]. *Addiction*, 2014, 109(3): 345-351. DOI: 10.1111/add.12355.
- [7] Wilkie G, Sakr B, Rizaack T. Medical Marijuana Use in Oncology: A Review [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(5): . DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.0155.
- [8] 张晶, 刘建平. 大麻素类 [J]. *中西医结合学报*, 2006, 9(4): 499.
- [9] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5094.2002.02.008.
Liu P, Bian Q. Advances in Cannabinoid Effects in Clinical Practice [J]. *Progress in Pharmaceutical Science*, 2002, 26(2): 99-101.
- [10] 王琪. 大麻的药理及其临床用途 [J]. *疼痛*, 2001, 9(3): 125.
- [11] 张开镭. 大麻的生物学效应 [J]. *中周药物依赖性杂志*, 2003, 12(2): 94-96. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9718.2003.01.005.
- [12] Bernadette H. Cannabinoid therapeutics: high hopes for the future [J]. *Drug Discov Today*, 2005, 10(7): 459-462. DOI: 10.1016/S1359-6446(05)03417-3.
- [13] Pertwee RG. Cannabinoids and multiple sclerosis [J]. *Pharmacol Ther*, 2002, 95(2): 165-174.
- [14] Straiker AJ, Maguire G, Mackie K, et al. Localization of cannabinoid CB1 receptors in the human anterior eye and retina [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1999, 40(10): 2442-2448.
- [15] Owens B. Drug development: The treasure chest [J]. *Nature*, 2015, 525(7570): S6-S8. DOI: 10.1038/525S6a.
- [16] Mücke M, Phillips T, Radbruch L, et al. Cannabis-based medicines for chronic neuropathic pain in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3: CD012182. DOI: 10.1002/14651858.CD012182.pub2.
- [17] de Vries M, van Rijkevorse DC, Wilder-Smith OH, et al. Dronabinol and chronic pain: importance of mechanistic considerations [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(11): 1525-1534. DOI: 10.1517/14656566.2014.918102.
- [18] Hillard CJ, Weinlander KM, Stuhr KL. Contributions of endocannabinoid signaling to psychiatric disorders in humans: genetic and biochemical evidence [J]. *Neuroscience*, 2012, 204: 207-229. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2011.11.020.
- [19] Tsang CC, Giudice MG. Nabilone for the Management of Pain [J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(3): 273-286. DOI: 10.1002/phar.1709.
- [20] Piracha Z, Ramnarain R. Analyzing Medwatch Data in an

- Effort to Assess Dronabinol Post-Marketing Safety[J]. *Int J Biosen Bioelectron*, 2017, 2(3): 00017. DOI: 10.15406/ijbsbe.2017.02.00017.
- [21] Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: a North Central Cancer Treatment Group study[J]. *J Clin Oncol*, 2002, 20(2): 567-573. DOI: 10.1200/JCO.2002.20.2.567.
- [22] Volicer L, Stelly M, Morris J, et al. Effects of dronabinol on anorexia and disturbed behavior in patients with Alzheimer's disease[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1997, 12(9): 913-919.
- [23] Keating GM. Delta-9-Tetrahydrocannabinol/Cannabidiol Oromucosal Spray (Sativex): A Review in Multiple Sclerosis-Related Spasticity[J]. *Drugs*, 2017, 77(5): 563-574. DOI: 10.1007/s40265-017-0720-6.
- [24] Mücke M, Weier M, Carter C, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2018. DOI: 10.1002/jcsm.12273.
- [25] Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, et al. Cannabinoids for Medical Use: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *JAMA*, 2015, 313(24): 2456-2473. DOI: 10.1001/jama.2015.6358.
- [26] 陈青阳, 郑琴, 杨明, 等. 大麻古今临床应用概述[J]. *江西中医学院学报*, 2008, 20(6): 86-88. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9431.2008.06.041
- [27] Kim PS, Fishman MA. Cannabis for Pain and Headaches: Primer[J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2017, 21(4): 19. DOI: 10.1007/s11916-017-0619-7.
- [28] Meng H, Johnston B, Englesakis M, et al. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Anesth Analg*, 2017, 125(5): 1638-1652. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002110.
- [29] Wenstrup T, Sheth B. Are cannabinoids taken orally an effective treatment for adults with chronic neuropathic pain? [J]. *Evidence-Based Practice*, 2017, 201(1): 6-7.
- [30] Maldonado R, Baños JE, Cabañero D. The endocannabinoid system and neuropathic pain [J]. *Pain*, 2016, 157 Suppl 1: S23-32. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000428.
- [31] Zhang J, Echeverry S, Lim TK, et al. Can modulating inflammatory response be a good strategy to treat neuropathic pain? [J]. *Curr Pharm Des*, 2015, 21(7): 831-839.
- [32] Green B, Kavanagh D, Young R. Being stoned: a review of self-reported cannabis effects[J]. *Drug Alcohol Rev*, 2003, 22(4): 453-460. DOI: 10.1080/09595230310001613976.
- [33] D'Souza DC, Perry E, MacDougall L, et al. The psychotomimetic effects of intravenous delta-9-tetrahydrocannabinol in healthy individuals: implications for psychosis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(8): 1558-1572. DOI: 10.1038/sj.npp.1300496.
- [34] Bossong MG, Jager G, Bhattacharyya S, et al. Acute and non-acute effects of cannabis on human memory function: a critical review of neuroimaging studies[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(13): 2114-2125.
- [35] Leweke FM, Mueller JK, Lange B, et al. Therapeutic Potential of Cannabinoids in Psychosis[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(7): 604-612. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.11.018.
- [36] Manseau MW, Goff DC. Cannabinoids and Schizophrenia: Risks and Therapeutic Potential[J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(4): 816-824. DOI: 10.1007/s13311-015-0382-6.
- [37] 黄世杰. 大麻二醇液体剂治疗癫痫发作的Ⅲ期临床试验获阳性结果[J]. *国际药学研究杂志*, 2016, 43(4): 786.
- [38] Devinsky O, Marsh E, Friedman D, et al. Cannabidiol in patients with treatment-resistant epilepsy: an open-label interventional trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3): 270-278. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00379-8.
- [39] Stockings E, Zagig D, Campbell G, et al. Evidence for cannabis and cannabinoids for epilepsy: a systematic review of controlled and observational evidence[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2018. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317168.
- [40] Killestein J. Cannabinoids in the treatment of epilepsy[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(1): 94. DOI: 10.1056/NEJMc1512758.
- [41] Hess EJ, Moody KA, Geoffrey AL, et al. Cannabidiol as a new treatment for drug-resistant epilepsy in tuberous sclerosis complex [J]. *Epilepsia*, 2016, 57(10): 1617-1624. DOI: 10.1111/epi.13499.
- [42] Sloan ME, Gowin JL, Ramchandani VA, et al. The endocannabinoid system as a target for addiction treatment: Trials and tribulations[J]. *Neuropharmacology*, 2017, 124: 73-83. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.05.031.
- [43] Cahill K, Ussher M. Cannabinoid type 1 receptor antagonists (rimonabant) for smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4): CD005353. DOI: 10.1002/14651858.CD005353.pub3.
- [44] Ren Y, Whittard J, Higuera-Matas A, et al. Cannabidiol, a nonpsychotropic component of cannabis, inhibits cue-induced heroin seeking and normalizes discrete mesolimbic neuronal disturbances [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(47): 14764-14769. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4291-09.2009.
- [45] Hindocha C, Shaban ND, Freeman TP, et al. Associations between cigarette smoking and cannabis dependence: a longitudinal study of young cannabis users in the United Kingdom [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2015, 148: 165-171. DOI: 10.1016/j.drugaldep.2015.01.004.
- [46] Ream GL, Benoit E, Johnson BD, et al. Smoking tobacco along with marijuana increases symptoms of cannabis dependence[J]. *Drug Alcohol Depend*, 2008, 95(3): 199-208. DOI: 10.1016/j.drugaldep.2008.01.011.
- [47] Valjent E, Mitchell JM, Besson MJ, et al. Behavioural and biochemical evidence for interactions between Delta 9-tetrahydrocannabinol and nicotine[J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 135(2): 564-578. DOI: 10.1038/sj.bjp.0704479.
- [48] Van Laar M, Van Der Pol P, Niesink R. Limitations to the Dutch cannabis toleration policy: Assumptions underlying the reclassification of cannabis above 15% THC[J]. *Int J Drug Policy*, 2016, 34: 58-64. DOI: 10.1016/j.drugpo.2016.02.011.
- [49] Haney M, Malcolm RJ, Babalonis S, et al. Oral Cannabidiol does not Alter the Subjective, Reinforcing or Cardiovascular Effects of Smoked Cannabis[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(8): 1974-1982. DOI: 10.1038/npp.2015.367.

(收稿日期: 2017-12-13)

(本文编辑: 赵静姝)