

# 大麻二酚抗肿瘤作用研究进展

谢冉, 郝单丽, 杨佳颖, 贾玲玉, 王朋倩, 赵钰\*, 陈燕军\*, 赵庆贺\*  
(中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 大麻二酚是大麻主要的非精神类活性成分,具有抗癫痫、免疫调节、镇痛、抗氧化、抗惊厥、抗焦虑等作用。近年来研究发现其也具有抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡和自噬,细胞周期阻滞,抗肿瘤细胞侵袭和转移,调节肿瘤微环境、协同化疗药物,减少化疗药物的毒性等作用,但其抗肿瘤作用仍存在争议,开发和应用受到限制,采用微球、纳米脂质体等新给药系统有助于提高大麻二酚的抗肿瘤活性。该文对近年来大麻二酚抗肿瘤的作用机制进行论述,以期为其进一步的研究和应用提供参考。

**[关键词]** 大麻二酚; 抗肿瘤; 作用机制

## A mini-review on anti-tumor effect of cannabidiol

XIE Ran, HAO Dan-li, YANG Jia-ying, JIA Ling-yu, WANG Peng-qian, ZHAO Yu\*, CHEN Yan-jun\*, ZHAO Qing-he\*  
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

**[Abstract]** Cannabidiol is the main non-psychoactive component of *Cannabis sativa*, which has multiple medicinal activities, such as antiepileptic, immunomodulation, analgesic, antioxidant, anticonvulsant, anti-anxiety and other functions. In recent years, it has been found that cannabidiol can inhibit the proliferation of various tumor cells, induce apoptosis and autophagy of tumor cells, arrest cell cycle, interrupt invasion and metastasis of tumor cells, regulate tumor microenvironment, exert synergistic therapy with other chemotherapeutic drugs, and reduce the toxicity of chemotherapeutic drugs. However, its anti-tumor effect remains controversial and its application is limited. The study of microspheres, nano liposomes and other new drug delivery systems can improve the anti-tumor effect of cannabidiol. In this study, the anti-tumor mechanism and application of cannabidiol were summarized and discussed in order to provide inspirations for its further investigation and application.

**[Key words]** cannabidiol; anti-tumor; mechanism

DOI:10.19540/j.cnki.cjcm.20220906.601

桑科植物大麻 *Cannabis sativa* L. 不仅是重要的经济作物,也有着悠久的药用历史。古埃及文明、两河流域文明、古印度文明和中华文明的早期文献资料均有对大麻药用价值的记载。在中国,大麻始载于《神农本草经》,其干燥成熟的果实被列为上品。大麻在《名医别录》《本草拾遗》《证类本草》《本草纲目》等多部中医药经典古籍中也有记载,具有补中益气、致幻、镇痛等作用<sup>[1]</sup>。大量临床前研究显示大麻具

有广泛的药理作用,但由于其精神作用及成瘾性,被中国等诸多国家限制使用<sup>[2]</sup>。大麻的主要成分为大麻素类化合物,其中  $\Delta^9$ -四氢大麻酚 ( $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol, THC) 和大麻二酚 (cannabidiol, CBD, 结构见图 1) 是最受研究者关注的活性成分。CBD 与大麻素受体 CB<sub>1</sub> 亲和力弱,无精神作用及成瘾性,且具有抗肿瘤、抗癫痫、免疫调节、镇痛、抗氧化、抗惊厥、抗焦虑等多种药理活性<sup>[3-4]</sup>, CBD 和低 THC 含量、高 CBD

**[收稿日期]** 2022-06-14

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81974461, 22005344); 国家“重大新药创制”科技重大专项(2018ZX09201-011); 北京市自然科学基金项目(2192060)

**[通信作者]** \* 赵钰, 博士, 助理研究员, 主要从事纳米药物传递体系研究, E-mail: yzhao1989@icmm. ac. cn; \* 陈燕军, 博士, 研究员, 主要从事中药新型给药系统的研究, E-mail: yjchen@icmm. ac. cn; \* 赵庆贺, 博士, 副研究员, 主要从事纳米药物传递体系研究, E-mail: qhzhao@icmm. ac. cn

**[作者简介]** 谢冉, 博士研究生, 主要从事中药药理研究和中药新剂型研究, Tel: (010)84036059, E-mail: xieran9636@163. com

含量的大麻品种在新药、保健品及化妆品中的应用开发受到广泛关注<sup>[5]</sup>。目前, GW 制药等公司已经有多个以 THC 和(或) CBD 为主要活性成分的大麻素产品在欧美国家上市或处于临床研究阶段, 如 Sativex<sup>®</sup> (THC+ CBD) 用于缓解多发性硬化症的痉挛状态<sup>[6]</sup>, Epidiolex<sup>®</sup> (CBD) 用于治疗 2 岁以上患者的 Dravet 综合征或 Lennox-Gastaut 综合征相关的癫痫等<sup>[7]</sup>。

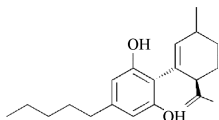


图 1 大麻二酚的结构

Fig. 1 Structure of cannabidiol

据美国华盛顿大学健康数据和评估研究所 (IHME) 于 2019 年提供的全球死因和疾病负担的统计数据显示, 肿瘤是世界, 也是中国排名第二的死因, 在全球的死因构成比中达 17.83%, 在我国更是高达 25.50%<sup>[8]</sup>。恶性肿瘤的治疗主要通过手术切除、放射疗法、化学疗法或几种疗法相结合。但是当前的治疗手段多存在预后差、易复发、易耐药等缺点, 需要新的治疗策略来解决当前治疗方法的局限性<sup>[9]</sup>。近年来, CBD 的抗肿瘤活性受到越来越多的关注。CBD 能够通过促进细胞凋亡和自噬、引起细胞周期阻滞、调节肿瘤微环境、调节多个受体的表达来抑制乳腺癌、胶质瘤、肺癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移和血管生成, 其抗肿瘤作用在大量临床前研究中得到验证。因此, 本文对 CBD 抗肿瘤作用的机制及应用进展进行综述, 以期对其进一步研究及开发提供参考。

## 1 抑制肿瘤增殖

可持续增殖是肿瘤细胞最基本的特征<sup>[10]</sup>, CBD 能够抑制多种肿瘤细胞的增殖。SIMMERMAN E 等<sup>[11]</sup>在 C57BL6 小鼠体内皮下注射 B16F10 黑色素瘤细胞, 建立荷瘤小鼠模型, 然后比较 CBD 给药组 (5 mg·kg<sup>-1</sup>, ip, 2 次/周)、顺铂给药组 (5 mg·kg<sup>-1</sup>, ip, 2 次/周) 和空白组小鼠的生存状况。结果显示, CBD 能够延长荷瘤小鼠的生存期, 抑制肿瘤的生长, 虽然效果不如顺铂, 但小鼠的生存质量和运动状态明显好于顺铂给药组。FISHER T 等<sup>[12]</sup>在非肥胖糖尿病免疫缺陷 (NOD/SCID) 小鼠皮下接种 SK-N-SH 神经母细胞瘤细胞, 然后分别给药, 结果显示, CBD (20 mg·kg<sup>-1</sup>, ip, 1 次/d) 能够抑制小鼠体内肿瘤的生长, 且作用优于 THC 组。

在体外实验中, CBD 对不同的细胞系具有不同的抗增殖能力, 其 IC<sub>50</sub> 见表 1。CBD 通过作用于肿瘤细胞表面的多种受体, 诱导细胞凋亡、自噬、细胞周期阻滞等, 从而抑制肿瘤细胞的增殖。部分机制示意图 2。

**1.1 抗增殖作用受体** CB<sub>1</sub> 和 CB<sub>2</sub> 大麻素受体是 G 蛋白偶联受体 (GPCR) 家族的成员。CB<sub>1</sub> 受体主要位于中枢和外周神经元, 能够调节神经递质的释放, 从而防止中枢神经系统

过度的神经元活动, 维持健康和疾病的体内平衡; CB<sub>2</sub> 受体主要位于免疫细胞中, CB<sub>2</sub> 受体激活可以促进细胞因子从免疫细胞中释放, 也可能通过调节中枢神经系统内外的免疫细胞迁移来影响免疫功能<sup>[28]</sup>。CBD 不直接激活 CB<sub>1</sub> 受体, 因而没有精神毒性, 但可能通过 CB<sub>1</sub> 和 CB<sub>2</sub> 受体发挥抗炎、镇痛、神经调节等多种作用<sup>[29]</sup>。TRPV1 受体, 被称为辣椒素受体, 在免疫细胞和肿瘤细胞中均有异常表达, 而且与疼痛、炎症有关, 因此, TRPV1 在炎症、癌症和免疫过程之间提供了潜在的联系<sup>[30]</sup>。多个研究探讨了上述受体与 CBD 抗肿瘤增殖作用的关系, 但尚未得到明确结论。

LIGRESTI A 等<sup>[17]</sup>认为 CBD 能够通过 TRPV1 受体引起乳腺癌细胞 MDA-MB-231 细胞内钙离子内流, 通过 CB<sub>2</sub> 受体引起神经酰胺的累积, 从而引起细胞凋亡。MASSI P 等<sup>[21]</sup>研究也证明 CBD 体内外抑制 U87 和 U373 胶质瘤细胞的增殖与 CB<sub>2</sub> 受体有关, CB<sub>2</sub> 受体拮抗剂能部分拮抗 CBD 的作用, 但与 CB<sub>1</sub> 受体和 TRPV1 受体无关。AVIELLO G 等<sup>[24]</sup>和 ROMANO B 等<sup>[31]</sup>研究表明 CBD 能够通过增加内源性大麻素 2-花生四烯醇甘油水平, 间接激活 CB<sub>1</sub>、TRPV1 及 PPAR $\gamma$  受体, 抑制结直肠癌 DLD-1、Caco-2 和 HCT116 细胞增殖, 而与 CB<sub>2</sub> 受体无关。MCKALLIP R J 等<sup>[32]</sup>研究证实, CBD 在较低浓度时 (2.5  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 就能够引起小鼠 EL-4 和人 Jurkat、MOH-4 白血病细胞凋亡, 这种促凋亡作用受到 CB<sub>2</sub> 受体介导。但是, SHRIVASTAVA A 等<sup>[33]</sup>认为 CBD (0~10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 诱导细胞死亡与 CB<sub>1</sub>、CB<sub>2</sub> 以及 TRPV1 受体均无关, 上述受体的拮抗剂预处理乳腺癌细胞 MDA-MB-231 后不会对 CBD 的作用产生影响。总结见表 2。

**1.2 诱导肿瘤细胞凋亡** 多个研究证实, CBD 的抗肿瘤细胞增殖能力与细胞凋亡有关。细胞凋亡是基因控制的细胞的程序性死亡, 与细胞的增殖、分化、免疫、炎症等生理功能相关, 主要分为外源性途径 (死亡受体途径)、内源性途径 (线粒体途径) 及内质网应激相关途径<sup>[34]</sup>。

外源性凋亡途径是由位于细胞膜表面的死亡受体启动的由细胞外环境的改变引起的凋亡途径<sup>[35]</sup>。SHRIVASTAVA A 等<sup>[33]</sup>研究证明 CBD 可上调细胞表面死亡受体 Fas-L, 激发外在凋亡通路。CBD 能够诱导相关蛋白 EIF2 $\alpha$  磷酸化显著增加, 促进 Ca<sup>2+</sup> 内流, 从而诱导肿瘤细胞内质网氧化应激途径的细胞凋亡。

内源性途径是由 caspase 激活 (主要是 caspase-3), 导致细胞外或细胞内微环境的改变引起的细胞程序性死亡<sup>[34]</sup>。在大多数哺乳动物细胞中, 触发内源性凋亡途径的关键是线粒体外膜通透性改变, 随后细胞色素 c 从线粒体释放到细胞质中, 从而导致凋亡小体的形成和 caspase-3 的激活<sup>[36]</sup>。CBD 能够诱导线粒体功能障碍, 降低线粒体膜电位<sup>[32-33]</sup>, 触发促细胞凋亡因子 t-BID 向线粒体的转移, 诱导促凋亡蛋白 Bax 表达上升, 促进细胞色素 c 和 Smac 向胞浆的释放, 诱导 ROS 生成<sup>[37]</sup>, 升高内质网跨膜受体 IRE1 $\alpha$  和 pERK 水平, 进

表 1 大麻二酚对不同肿瘤细胞的 IC<sub>50</sub>Table 1 IC<sub>50</sub> values of cannabidiol to different tumor cell lines

肿瘤类型	细胞系	细胞接种数	血清含量	给药时间/h	IC <sub>50</sub> /μmol·L <sup>-1</sup>	参考文献
乳腺癌	MDA-MB-231	-	0.1%FBS	72	1.9	[13]
	4T1	-	-	-	1.8	-
	T-47D	1×10 <sup>4</sup>	serum free	24	5	[14]
	MDA-MB-231	-	-	-	2.2	-
	6D	2×10 <sup>4</sup>	1%FBS	48	10.24	[15]
	MCF-7	-	-	-	>10.24	-
	MDA-MB-231	-	1%FBS	72	1.3	[16]
	MDA-MB-436	-	-	-	1.6	-
	4T1	-	-	-	1.5	-
	MCF-7	5×10 <sup>4</sup>	-	96	8.2	[17]
	MDA-MB-231	-	-	-	10.6	-
	MDA-MB-231	4×10 <sup>4</sup>	10%FBS	48	29.04	[18]
	4T1	-	0.1%FBS	48	2.7	[19]
	MDA-MB-231-luc-D3H2LN	-	-	-	4.1	-
	胶质瘤	SF126	-	0.1%FBS	72	1.2
U251		-	-	-	0.6	-
U87		-	-	-	0.6	-
U87-MG		1.2×10 <sup>4</sup>	serum free	24	11.16	[21]
T98G		1×10 <sup>4</sup>	-	-	13.41	-
肺癌	A549	5×10 <sup>3</sup>	serum free	48	3.47	[22]
	H460	-	-	-	2.8	-
	A549	5×10 <sup>3</sup>	5%FBS	-	37.31	[23]
	H460	-	-	-	39.78	-
	H1792	5×10 <sup>3</sup>	10%FBS	-	46.41	-
结肠癌	HCT 116	2.5×10 <sup>3</sup>	10%FBS	24	>>10	[24]
	Caco-2	1×10 <sup>4</sup>	-	-	>>10	-
	SW480	3×10 <sup>4</sup>	2.5% charcoal-stripped FBS	48	5.95	[25]
前列腺癌	LNCaP	3×10 <sup>4</sup>	2.5% charcoal-stripped FBS	48	10	[25]
				72	9.43	-
	DU-145	6×10 <sup>4</sup> ~6×10 <sup>5</sup>	10%FBS	72	25.3±8	[26]
				24	5.4±1	-
				72	25.0±3	-
LNCaP	-	-	24	5.7±2	-	
胃癌	SGC7901	1.2×10 <sup>4</sup>	10%FBS	24	74.5	[27]

注:-. 文献中未说明。

而活化 Noxa 蛋白<sup>[38]</sup>,增强谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽过氧化物酶活性,使细胞内谷胱甘肽含量减少,激活 caspase-8 和 caspase-9,进而激活 caspase-3,诱导细胞凋亡<sup>[24,26,33,37-38]</sup>。转录因子 p53 能通过调节 Bcl-2 的转录和磷酸化诱导凋亡<sup>[39]</sup>。CBD 能够激活 p53,p53 转运至细胞浆后,促进 Bcl-2 和 BAD 形成寡聚体,从而抑制 Bcl-2 的释放,促使 Bax 蛋白转运至线粒体,诱导线粒体途径的细胞凋亡<sup>[38,40]</sup>。

CBD 对不同类型的肿瘤细胞促凋亡的敏感性不同。在前列腺癌(PC)中,对雄性激素依赖的 PC 细胞系,CBD 能够下调 PUMA mRNA 和 TRPM8 受体 mRNA 水平。但是在非雄性激素依赖的前列腺癌中,细胞出现神经内分泌样分化,使其在体内具有更高的转移性。研究发现,CBD 对非雄性激素依赖的前列腺癌细胞 LNCaP 的 caspase-3/-7 激活和 PUMA 过度表达更加敏感,具有更好的促凋亡作用。该研究表明

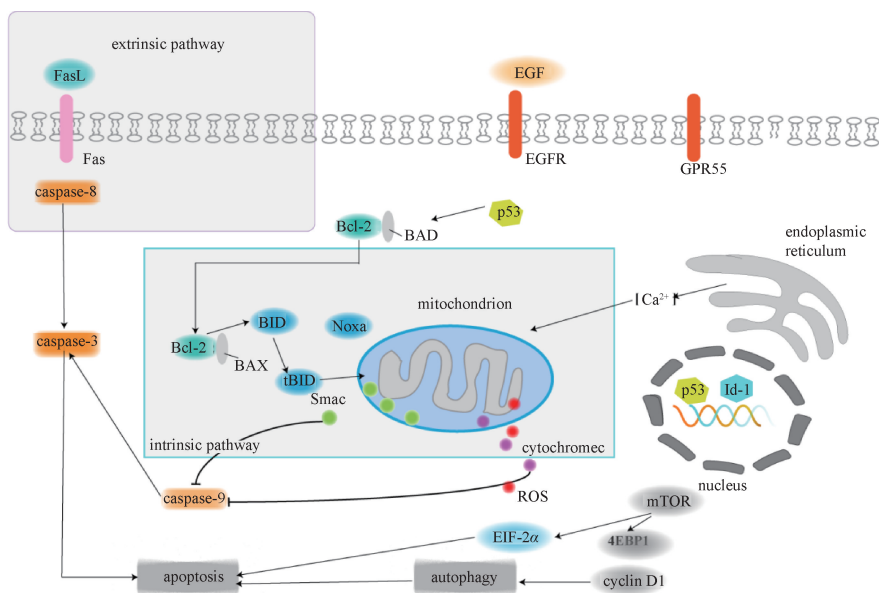


图 2 大麻二酚诱导肿瘤细胞凋亡和自噬机制

Fig. 2 Mechanism of apoptosis and autophagy induced by cannabidiol in tumor cells

表 2 CBD 与 CB<sub>1</sub>、CB<sub>2</sub> 和 TRPV1 受体的关系

Table 2 Interaction between cannabidiol and cannabinoid receptors (CB<sub>1</sub> and CB<sub>2</sub>) and transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1)

肿瘤类型	细胞系	给药浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	CB <sub>1</sub>	CB <sub>2</sub>	TRPV1	相关机制	参考文献
乳腺癌	MDA-MB-231	10	/	+	+	凋亡	[ 17 ]
	MDA-MB-231	0~10	-	-	-	Fas-L 受体相关凋亡	[ 33 ]
胶质瘤	U87、U373	25	-	+	-	抗增殖	[ 21 ]
结肠癌	DLD-1、HCT116	3	+	-	/	2-花生四烯基甘油 $\uparrow$	[ 31 ]
	Caco-2、HCT116	10	+	-	+	PPAR $\gamma$ 受体	[ 24 ]
白血病	EL-4、Jurkat、MOH-4	5	-	+	-	凋亡	[ 32 ]

注：/ 文献中未提及；+ 有关；- 无关； $\uparrow$  上调。

CBD 在肿瘤治疗,特别是在一些耐药性肿瘤治疗中具有潜力<sup>[26]</sup>。

**1.3 细胞周期阻滞** ZHANG X 等<sup>[27]</sup>研究表明,CBD 显著上调胃癌细胞 SGC-7901 共济失调毛细血管扩张突变基因(ATM)和 p53 蛋白表达,下调 p21 蛋白表达,从而抑制 CDK2 和 cyclin E 水平,导致细胞周期阻滞于 G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> 期。PETROCELLIS L D 等<sup>[26]</sup>证实 CBD 对前列腺癌细胞有细胞周期阻滞作用,能够抑制各种前列腺癌细胞的活性。在雄性激素依赖的 DU-145 细胞中,CBD 能够激活 caspase-3/-7 蛋白表达,促进细胞周期调节因子 p27 上调,抑制细胞周期 G<sub>1</sub>-S 转变,刺激 p27kip 表达。在非雄性激素依赖的 LNCaP 细胞中不能上调 p27,而是通过激活内质网中的 G 蛋白雌激素受体 1(GPER),上调 p21 表达,诱导细胞周期 G<sub>2</sub> 期阻滞。

**1.4 诱导细胞自噬** 另外,CBD 的抗增殖能力与诱导细胞自噬有关<sup>[14,33]</sup>。CBD 能够抑制乳腺癌细胞蛋白激酶 B(Akt)和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)及其下游信号分子翻译

起始因子 4E-结合蛋白 1(4EBP1)的磷酸化和细胞周期蛋白 D1(cyclin D1)水平,从而诱导细胞的自噬。但是,高浓度的 CBD 会激活 caspase 蛋白,导致自噬信号分子 Beclin1 的裂解,减少 Beclin1 和 VPS34 等信号分子结合,抑制自噬体的形成,减少自噬。所以,在高浓度的 CBD( $10 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )作用下,细胞凋亡取代自噬。

**1.5 其他机制** CBD( $0.1 \sim 1.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )能够促进细胞外信号调节激酶(ERK)磷酸化,同时促进 ROS 生成,进而抑制 Id-1 基因转录,减少 Id-1 蛋白合成,上调 Id-2 蛋白水平,从而抑制乳腺癌细胞的增殖<sup>[16,41]</sup>。SREEVALSAN S 等<sup>[25]</sup>研究表明 CBD 能够诱导 SW480 结肠癌细胞和 LNCaP 前列腺癌细胞双特异性磷酸酯酶(DUSP)DUSP1、DUSP4、DUSP10 mRNA 及血清中 ACPP、细胞中 ACPP、PTPN 表达;MCKALLIP R J 等<sup>[32]</sup>研究表明 CBD 能够诱导 p-p38 丝裂原活化蛋白激酶表达降低,激活 NAD(P)H 氧化酶 Nox4, p22phox,促进 ROS 生

成。另外,RAMER R 等<sup>[42]</sup>研究证实,CBD 能够上调 COX-2 酶的活性,促进 PGD<sub>2</sub>、15d-PGJ<sub>2</sub> 等蛋白合成,进而增加 PPAR- $\gamma$  在细胞核的累积,抑制肿瘤细胞的增殖。SCOTT K A 等<sup>[43]</sup>认为 CBD 对胶质瘤细胞毒性作用与热休克蛋白的抑制有关;CBD 能够刺激 ROS 的生成,产生氧化应激,从而上调热休克蛋白相关基因 HSP40、HSP60、HSP70,产生细胞毒性。AVIELLO G 等<sup>[24]</sup>研究表明,CBD(1~5 mg·kg<sup>-1</sup>)能够抑制 AOM 导致的结肠异常隐窝病灶、息肉、肿瘤的形成,改变 p-Akt、i-NOS、caspase-3 蛋白表达水平,对过氧化氢诱导的 DNA 损伤有保护作用。因此,CBD 在结肠癌的化学预防中

有一定的潜在价值。

## 2 抗侵袭和转移作用

MURASE R 等<sup>[13]</sup>将小鼠乳腺癌细胞 4T1 尾静脉注入小鼠体内,构建小鼠乳腺癌转移模型,结果表明,CBD 能够将乳腺癌向肺部的总转移率降至 75% (EC<sub>50</sub> 0.3 mg·kg<sup>-1</sup>),抑制肺转移灶的生长,减少转移灶的形成,增加生存率。同时该研究还指出,CBD 抗癌细胞侵袭能力比抑制原发性肿瘤生长的能力更强。多个体外实验也表明,CBD 能够抑制乳腺癌、结肠癌、宫颈癌、口腔鳞状细胞癌等恶性肿瘤的侵袭和转移,其作用机制总结见表 3。

表 3 大麻二酚抗肿瘤侵袭和转移机制

Table 3 Inhibition of invasion and metastasis of tumor cells by cannabidiol

肿瘤类型	细胞系	机制	参考文献
乳腺癌	4T1	ROS $\uparrow$ , Id-1 $\downarrow$ , Ki67 $\downarrow$	[13]
	MDA-MB-231	LPI $\downarrow$ , GPR55 $\downarrow$	[44-45]
	MDA-MB-231	CD63 $\downarrow$ , EMV 相关蛋白 $\downarrow$ , 线粒体中 STAT3 和 prohibitin $\downarrow$ , ROS $\uparrow$ , ATP $\uparrow$	[46]
前列腺癌	PC3	CD63 $\downarrow$ , EMV 相关蛋白 $\downarrow$ , 线粒体中 STAT3 和 prohibitin $\downarrow$ , ROS $\uparrow$ , ATP $\uparrow$	[46]
肝癌	HepG2	CD63 $\downarrow$ , EMV 相关蛋白 $\downarrow$ , 线粒体中 STAT3 和 prohibitin $\downarrow$ , ROS $\uparrow$ , ATP $\uparrow$	[46]
结肠癌	HCT116	LPI $\downarrow$ , GPR55 $\downarrow$	[44-45]
胶质瘤	U87-MG	MMP-9、TIMP-1、TIMP-4、uPA、serpinE1-PAI-1 和 VEGF $\downarrow$	[47]
	T98G	TGF- $\beta$ 1、CXCL-16、PDGF-AA 和 angiopoietin $\downarrow$ , MCP-1 $\downarrow$ , MMP-9、TIMP-1、TIMP-4、uPA、serpinE1-PAI-1 和 VEGF $\downarrow$	[47]
	SF126、U251	Id-1 $\downarrow$ , p-ERK1/2 和 p-Akt $\downarrow$ , 原代胶质瘤细胞的神经球形成 $\downarrow$ , Sox2 $\downarrow$	[48]
肺癌	A549、H460、H1792	CDH1 $\uparrow$ , CDH2 $\downarrow$ , VIM $\downarrow$ , EMT $\downarrow$ , EGFR $\downarrow$	[23]
	A549、H358、H460	ICAM-1 $\uparrow$ , TIMP-1 $\uparrow$ , PAI-1 $\downarrow$ , LDK $\uparrow$	[49-50]
宫颈癌	HeLa、C33A	p38 $\uparrow$ , p42/44 $\uparrow$ , TIMP-1 $\uparrow$	[40]
口腔鳞状细胞癌	3A	破骨细胞生成抑制 $\uparrow$	[51]

注:  $\uparrow$ . 上调;  $\downarrow$ . 下调。

**2.1 抗侵袭和转移作用受体 G 蛋白偶联受体 55 (GPR55)** 在高侵袭性肿瘤细胞中高表达,如乳腺癌细胞 MDA-MB-231 和结肠癌细胞 HCT116,该受体能被溶血磷脂酰肌醇 (LPI) 激活,介导细胞的迁移和侵袭。CBD 能够作用于 GPR55,拮抗 GPR55 受体活性,减少肿瘤细胞中内源性配体 LPI 的含量,抑制 LPI 对内皮细胞通透性的增强作用,从而减少癌细胞迁移和对内皮细胞的黏附<sup>[44-45]</sup>。

CBD 能够通过大麻素受体 CB<sub>1</sub>、CB<sub>2</sub>、香草型受体 TRPV1、TRPV2 和丝裂原活化蛋白激酶 p42/44 受体或 p38 受体 (仅在 A549 细胞中),诱导细胞间黏附分子-1 (ICAM-1) 和基质金属蛋白酶组织抑制剂-1 (TIMP-1) mRNA 和蛋白上调,抑制纤溶酶原激活物抑制因子-1 (PAI-1) mRNA 和蛋白的表达和释放,从而抑制肺癌细胞 A549、H358、H460 及宫颈癌 HeLa、C33A 细胞的侵袭、转移和血管生成<sup>[22,49-50,52-53]</sup>。但是 VACCANI A 等<sup>[54]</sup>认为,CBD 抑制胶质瘤细胞 U87 迁移能力不受 CB<sub>1</sub>、CB<sub>2</sub>、TRPV1 受体或任何 G 蛋白偶联受体介导。而 SOLINAS M 等<sup>[47]</sup>认为 CBD 和大麻素受体和香草型受体

有弱的亲和力,所以 CBD 抑制细胞侵袭的剂量范围很窄,而且没有浓度依赖性。

**2.2 抑制 EMVs 合成和释放** 外泌体和微泡 (EMVs) 是一种脂质双层结构,它将亲代细胞的特征分子携带到受体细胞,介导细胞间的通讯,影响细胞迁移、分化和血管生成等多种生理和病理过程<sup>[55]</sup>。CBD (1.0、5.0  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 能够抑制前列腺癌 (PC3)、肝细胞癌 (HepG2) 和乳腺癌 (MDA-MB-231) 细胞系中细胞 EMVs 的释放,从而抑制细胞的迁移、分化和血管生成。CBD 能够下调蛋白 CD63 水平,从而抑制 EMV 生物合成相关蛋白,同时能够调控线粒体 STAT3 和 prohibitin 蛋白水平降低,线粒体氧气消耗率,ATP 水平升高,增加癌细胞对化疗药物顺铂的敏感性<sup>[46]</sup>。口腔鳞状细胞癌 (OSCC) 细胞经常侵袭下颌骨,OSCC 细胞 3A 细胞能够分泌 EMVs 诱导破骨细胞生成。采用 CBD 处理细胞,不会抑制 EMVs 的分泌,而是产生破骨细胞生成的抑制因子,从而抑制破骨细胞生成<sup>[51]</sup>。

**2.3 影响相关蛋白表达** CBD 抑制侵袭和转移的机制与肿

瘤细胞生长和侵袭相关蛋白的抑制有关: CBD (0~12  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 能够抑制胶质瘤 U87-MG 细胞内基质金属蛋白 MMP-9、TIMP-1, 基质金属蛋白酶组织抑制剂-4 (TIMP-4), 尿激酶型纤溶酶原激活物 (uPA)、PAI-1, 血管内皮生长因子 (VEGF) 生成, 这些蛋白与肿瘤的恶化、细胞运动、侵袭和血管生成密切相关。CBD 还能够通过 TIMP-1 刺激 ERK 和 Akt 信号通路。在 T98G 细胞中, 除了上述蛋白外, CBD 还抑制蛋白 TGF- $\beta$ 1、CXCL-16、PDGF-AA 和血管生成素的合成, 降低免疫应答相关因子 MCP-1 水平<sup>[47]</sup>。

Id-1 蛋白的表达水平和肿瘤的侵袭性高度相关, 在胶质瘤细胞 SF126 和 U251 细胞中显著表达, CBD 能够抑制 SF126 和 U251 胶质瘤细胞及胶质瘤原代细胞中 Id-1 蛋白表达, 从而下调 ERK1/2 和 Akt 蛋白磷酸化, 抑制原代胶质瘤细胞神经球形成和 Sox2 水平, 抑制肿瘤的侵袭<sup>[48]</sup>。CBD 也能够诱导 MDA-MB-231 乳腺癌细胞 ROS 生成, 显著下调 Id-1 和 Ki67 基因表达, 从而抑制乳腺癌向肺部转移<sup>[13]</sup>。

CBD 还能够增强细胞周期的调节因子 CDH1 的表达, 降低 CDH2 和波形蛋白 VIM 的表达, 从而抑制 EMT (上皮细胞向间充质细胞转化), 恢复肺部表皮细胞表型; 而且能抑制表皮生长因子 (EGF) 诱导的 EGFR 过表达, 从而抑制肺癌细胞的迁移<sup>[23]</sup>。CBD 诱导的 ICAM-1 上调会导致肺癌细胞对淋巴因子激活的杀伤细胞 (LAK) 黏附增加, 增强癌细胞对 LAK 细胞的敏感性, 促进 LAK 细胞对肿瘤细胞的裂解<sup>[50]</sup>。

**2.4 调节肿瘤微环境** 除了癌细胞外, 肿瘤还会招募表面上正常的细胞, 这些细胞通过创造“肿瘤微环境”来促进肿瘤发展<sup>[10]</sup>。肿瘤微环境由肿瘤细胞周围的免疫细胞、炎症细胞、肿瘤相关成纤维细胞、微血管, 以及各种细胞因子和趋化因子所构成<sup>[56]</sup>, CBD 能够通过调节肿瘤微环境, 抑制恶性肿瘤细胞的侵袭和迁移。

炎症是肿瘤微环境的一个重要标志。肿瘤微环境中的炎症因子 IL- $\beta$  和 MCF-7 细胞表面 IL-1RI 受体结合, 激发 IL- $\beta$ /IL-1RI/ $\beta$ -catenins 通路, 使 MCF-7 乳腺癌细胞表面发生 EMT, 增加迁移性和侵袭性。6D 细胞是一种高侵袭性和迁移性的恶性乳腺癌细胞, 细胞表面过表达 CB<sub>1</sub> 受体, 而且黏附结构被 IL- $\beta$  破坏。E-cadherin 蛋白和  $\beta$ -catenins 蛋白是细胞骨架相关蛋白,  $\beta$ -catenins 同时可以转运到细胞核内, 调控 EMT 相关基因, 导致肿瘤细胞间充质化。CBD 能通过和 CB<sub>1</sub> 受体的结合, 下调 CB<sub>1</sub> 受体表达, 减少 Akt 蛋白磷酸化, 从而抑制 IL- $\beta$ /IL-1RI/ $\beta$ -catenins 信号通路, 阻止  $\beta$ -catenins 核易位, 降低通路上相关基因和蛋白水平, 使 E-cadherin 和  $\beta$ -catenins 蛋白增加, 从而恢复肿瘤细胞表型, 使恶性肿瘤细胞对传统治疗方法变得敏感, 提高耐药性化疗药物的疗效<sup>[15]</sup>。

免疫细胞是肿瘤微环境的主要成分, 巨噬细胞是重要的免疫细胞<sup>[57]</sup>。CBD 能够抑制表皮细胞生长因子 (EGF) 诱导的 EGF、ERK、Akt、NF- $\kappa$ B 信号通路的激活及 MMP-2、MMP-9

的分泌, 抑制原发性肿瘤间质和继发性肺转移相关的巨噬细胞的募集和迁移, 抑制 EGF 诱导的肿瘤细胞的增殖、分化和迁移, 为高迁移性三阴性乳腺癌的治疗提供参考<sup>[58]</sup>。

### 3 抗化疗耐药和联合给药

**3.1 抗化疗耐药** 胶质瘤的耐药性与胶质瘤干细胞 (GSCs) 有关。GSCs 是肿瘤细胞的一个群, CBD (10  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) 能够增加 Aml-1a mRNA 和蛋白的表达, Aml-1a 和 TRPV2 转录因子启动子结合, 激活 TRPV2 受体, 诱导自噬过程, 抑制 GSCs 的增殖和克隆, 从而诱导细胞凋亡, 促进 GSCs 分化, 降低 GSCs 对卡莫司汀 (carmustine, BCNU) 的耐药性。但是 CBD 连续给药也会导致 GSCs 耐药性的产生, 这是由于肿瘤细胞上调了抗氧化反应基因, 并进行了针对耐药 MES 表型的适应性重编程<sup>[59]</sup>。另外, ROS 介导胶质母细胞瘤的化疗敏感性和耐药性, CBD 能促进 ROS 的生成, 抑制 GSCs 的活性, 提高颅内 GSCs 移植瘤小鼠的存活率, 抑制肿瘤组织 p-Akt 和 Ki67 表达, 刺激 caspase-3 激活, 抑制 GSCs 自我更新, 对解决胶质瘤的耐药性有一定的潜力。当 CBD 与抗氧化反应基因的抑制剂联合使用后, 抑制肿瘤生长、侵袭和 GSCs 自我更新的能力增强<sup>[60]</sup>。

CBD 能够克服结肠癌患者对奥沙利铂的耐药性<sup>[61]</sup>。奥沙利铂 (Oxaliplatin) 是临床上治疗结肠癌最有效的化疗药物之一, 但患者对其容易产生抗药性, 且有神经毒性等副作用。体内外实验表明, 耐药大肠癌细胞中 NOS3 蛋白磷酸化水平显著升高, CBD 和奥沙利铂联合使用能够降低 NOS3 蛋白磷酸化, 降低超氧化物合酶 SOD2 和自噬相关蛋白 Akt、mTOR、AMPK 等蛋白磷酸化水平, 从而导致线粒体功能障碍, 增强细胞自噬, 抑制肿瘤细胞增殖, 克服大肠癌患者对奥沙利铂的耐药性。

**3.2 与化疗药物的协同作用** CBD 和化疗药物联合使用具有一定的协同作用。临床上通常使用替莫唑胺 (TMZ)、卡莫司汀 (BCNU) 和阿霉素 (DOX)、顺铂等 DNA 损伤剂治疗恶性肿瘤疾病, 然而副作用严重, 而且易产生耐药性<sup>[62-63]</sup>。NABISSI M 等<sup>[59]</sup>研究了 CBD 单独使用和联合 DNA 损伤剂使用对 3 种人多形性胶质母细胞瘤 (GBM) 细胞株和小鼠原代 GBM 细胞的抗增殖能力和杀伤活性。结果表明, CBD 可以通过 TRPV2 通道, 增加钙离子内流, 增加细胞对化疗药物的摄取, 诱导细胞凋亡, 增加胶质瘤细胞对阿霉素等化疗药物的敏感性。但是 CBD 和 DNA 损伤剂仅在一定浓度范围内有加和或协同作用, 在一些细胞系中, 可能出现拮抗作用。因此, 在 CBD 和其他药物联合使用时, 要特别注意剂量的合理性, 这需要进一步的研究来为临床应用提供参考<sup>[64]</sup>。

肿瘤坏死因子 (TNF) 相关凋亡诱导配体 (TRAIL) 是 TNF 超家族的 2 型膜蛋白, 通过与相应的死亡受体 (TRAIL-R1/DR4 和 TRAIL-R2/DR5) 相互作用诱导细胞凋亡, 但是在应用过程中存在血浆半衰期短、产生耐药性等问题<sup>[65]</sup>。CBD 和 TRAIL 能在体外产生协同抗肿瘤作用, 提高其敏感性。

CBD 和 TRAIL 联合应用于结直肠癌细胞后,内质网应激相关蛋白,包括 C/EBP 同源蛋白(CHOP)和磷酸化蛋白激酶 RNA 样内质网激酶(PERK)水平升高,CBD 通过内质网应激显著增强 DR5 的表达。体内实验也表明 TRAIL 和 CBD 联合应用可降低异种移植模型中的结肠癌肿瘤生长。由此,CBD 通过上调 DR5 增强 TRAIL 诱导的 caspase 依赖的细胞凋亡,从而提高 TRAIL 的敏感性<sup>[66]</sup>。

**3.3 减弱化疗毒性** CBD 能够减弱盐酸阿霉素(DOX)的心脏毒性<sup>[67]</sup>。DOX 等化疗药物具有较好的抗肿瘤作用,在临床应用广泛,但是与其剂量相关的心脏毒性限制了它的临床应用。有研究表明,CBD( $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip)能降低 DOX( $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip)导致心肌损伤的大鼠血清中肌酸激酶-MB、肌钙蛋白 T、心肌丙二醛、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、一氧化氮和钙离子水平,并减弱心脏中还原型谷胱甘肽、硒和锌离子的减少,显著降低诱导型一氧化氮合酶、NF- $\kappa$ B、Fas 配体、caspase-3 及 survivin 在心脏组织中的表达<sup>[68]</sup>。

CBD 能够减弱顺铂的肾毒性<sup>[69]</sup>。顺铂是目前治疗各种恶性肿瘤最有效的化疗药物之一,但是其严重的肾毒性限制了其临床应用。在动物模型中,CBD( $2.5 \sim 10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ , ip, 1 次/d)可显著缓解顺铂诱导的肾脏的氧化/硝化应激、炎症、肾小管坏死和细胞死亡,改善肾脏功能。因此,CBD 和顺铂联合给药是缓解顺铂肾毒性的潜在策略药物。

另外,CBD 能够过 5-HA<sub>1A</sub> 受体抑制化疗药物紫杉醇(PTX)引起的神经性病理疼痛,同时对神经系统的功能没有影响,还能和 PTX 产生协同效应,抑制乳腺癌细胞 MDA-MB-231 的活性<sup>[19]</sup>。

#### 4 抗肿瘤作用存在的争议

低浓度的 CBD 对 DU-145 前列腺癌细胞(PCC)有促增殖作用,只有在高浓度( $25 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )时才有一定的抗增殖作用。因此,认为 CBD 可能不适用于前列腺癌的治疗<sup>[17]</sup>。MUNSON A E 等<sup>[70]</sup>研究表明,CBD 对体内外 Lewis 肺癌细胞均无显著抑制作用。相反,与对照组相比,用 CBD [ $200 \text{ mg} \cdot (\text{kg} \cdot \text{d})^{-1}$ , po] 治疗的小鼠的肿瘤生长率显著增加。研究者认为是 CBD 在一定程度上刺激胸腺嘧啶核苷摄取,从而导致肿瘤生长速度增加。CARCHMAN R A 等<sup>[71]</sup>认为 CBD 在一定程度上能够抑制 Lewis 肺癌细胞 DNA 合成,但是作用非常微弱,ED<sub>50</sub> 为  $3.37 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  (THC 的 ED<sub>50</sub> 为  $4.18 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ),但体内研究结果与 MUNSON A E 等<sup>[70]</sup> 研究结果一致。

Burkitt 淋巴瘤(BL)细胞系 Jiyoye 细胞不表达 AF1q 蛋白,但是肿瘤组织已经明显侵袭颌骨的 BL 患者肿瘤组织中有很强的 AF1q 表达。TOGANO T 等<sup>[72]</sup> 利用慢病毒转染技术建立高表达 AF1q 的 Jiyoye 细胞系。AF1q 蛋白通过抑制 ICAM-1 在 BL 中的表达,促进癌细胞生长和集落形成,诱导癌细胞对化疗药物的耐药。CBD 能够上调 BL 细胞 ICAM-1 表达,逆转 AF1q/ICAM-1 调控轴介导的获得性耐药,具有增

强免疫治疗效果的潜力。但是,LEE C Y 等<sup>[73]</sup> 的研究结果表明,CBD 既能诱导小鼠 EL-4 胸腺瘤细胞凋亡,也能够诱导小鼠正常胸腺细胞凋亡,而且正常胸腺细胞比 EL-4 细胞对 CBD 更加敏感,这可能与 CBD 作为免疫调节剂的机制有关。因此,CBD 虽在增强免疫治疗效果方面有一定潜力,但其也有可能也会导致机体正常的免疫功能损害。

临床上吸食大麻可导致癌症、不孕等不良反应,所以一些研究者认为 CBD 可能会有致癌特性。研究显示,CBD ( $\geq 0.2 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 24 h 或  $\geq 6 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , 3 h)会导致人肝癌细胞 HepG2 和人口腔食管鳞状细胞癌 TR146 的 DNA 碱基的氧化损伤,致使染色体数量和结构的畸变,导致微核(MNi)形成。这是恶性肿瘤进展过程中必不可少的步骤,因此研究者认为 CBD 可能存在致癌特性,在今后的研究应用中应考虑其毒性<sup>[74]</sup>。但是,众所周知,DNA 损伤剂是一类常用的化疗药物,如 TMZ、BCNU 等。而且,在此研究中, $54 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 CBD 处理细胞 24 h 后,产生显著的细胞毒性,仅在  $0.22 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的浓度下便能诱导 HepG2 细胞的凋亡和坏死。而且,在 RAMER R 等<sup>[53]</sup> 的研究中, $1, 5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的 CBD 分别导致细胞活力降低 38.8%、47.2%,抑制 EMVs 的释放,结合其 DNA 损伤特性,说明 CBD 有一定的抗肝癌作用。因而,笔者认为,CBD 对于正常的肝细胞或其他正常细胞有无 DNA 损伤特性,才是确定其有无致癌特性的依据。

KALENDEROGLOU N 等<sup>[75]</sup> 实验证明,CBD 对急性 T 细胞白血病 Jurkat 细胞系的效应受血清和氧气条件存在的影响。虽然在非生理条件下,CBD 能够抑制细胞的活性,使 mTOR 途径失活,降低 Akt 和 mTOR 磷酸化,还能抑制核糖体蛋白 S6 磷酸化,使细胞变小,但是细胞在恢复营养条件后恢复增殖活性。在高营养条件下,CBD 的效应减弱;在生理氧条件下( $12\% \text{O}_2$ ,  $5\% \text{CO}_2$ ,  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ ),细胞对 CBD 的抗性达到了  $40 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。因此,研究者认为细胞在高营养条件下对 CBD 的抗性导致 CBD 可能不适合作为抗白血病药物在临床上加以应用,利用合适的体外模型对 CBD 抗肿瘤作用及机制透彻研究后再进入临床应用非常必要。

#### 5 新给药系统研究

CBD 作为亲脂性药物,水溶性差,多通过口服给药,但是由于首过效应的影响,生物利用度低(仅为  $9\% \sim 13\%$ )<sup>[76]</sup>。APARICIO-BLANCO J 等<sup>[77]</sup> 制备了修饰和包载了 CBD 的纳米脂质体(LNCs),在体外筛选了它们的关键参数,并通过体外细胞实验研究了 CBD-LNCs 抑制胶质瘤细胞 U87 MG 效果,阐述了不同粒径对 CBD 释放和体外抑制肿瘤增殖效果的影响。CHERNIAKOV I 等<sup>[78]</sup> 提出通过添加胡椒碱、白藜芦醇等吸收促进剂制备纳米脂质体球,以减少其肝脏代谢,提高口服生物利用度。FRAGUAS-SÁNCHEZ A I 等<sup>[79]</sup> 通过体外细胞和鸡胚绒毛膜(CAM)肿瘤模型证明 CBD 和化疗药物紫杉醇(PTX)和阿霉素(DOX)同时给药或者先后给药,均能够降低 PTX 和 DOX 治疗雌激素受体阴性和三阴性乳腺癌

的有效浓度,同时以 PLGA 为载体,制备了包载 CBD 的 PLGA 缓释微球,缓释作用长于 10 d。HERNÁN PÉREZ DE LA OSSA D 等<sup>[80]</sup>制备了以 PCL/PVA 为载体的 CBD 微粒,具有缓释作用,在小鼠多形性胶质母细胞瘤移植瘤模型中,CBD 微粒每 5 d 给药 1 次和 CBD 游离药每天给药 1 次的抗肿瘤效果差异无统计学意义,减少了给药次数,同时增强了促凋亡、抗增殖和抗血管生成的作用。

## 6 总结与展望

综上所述,CBD 作为非精神类大麻素,已被证明能够通过促进细胞凋亡和自噬、细胞周期阻滞、调节肿瘤微环境、调节大麻素受体和香草型受体及其他受体基因的表达、抑制 EMVs 生成等多种途径抑制各种肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及化疗耐药性。但是其机制复杂,对不同的肿瘤细胞敏感性不同,部分学者对其抗肿瘤作用的想法存在争议。总的来讲,随着对其机制研究的逐渐深入,CBD 的抗肿瘤应用越来越乐观,特别是对乳腺癌、胶质瘤、结肠癌等癌症的治疗效果值得期待。但是,由于其水溶性差,生物利用度低,限制了其进一步应用,而纳米脂质体、微球等新给药系统可以改善此问题;同时,通过与其他化疗药物联合使用,可以达到更好的抗肿瘤效果。因此,可以在新给药系统研究或多种化疗药物联合使用方面对其进一步开发和利用。

## [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.

[2] 宁康,董林林,李孟芝,等. 非精神活性药用大麻的应用及开发[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(8):228.

[3] MECHOULAM R, PARKER L A, GALLILY R. Cannabidiol: an overview of some pharmacological aspects[J]. J Clin Pharmacol, 2002, 42(S1): 11S.

[4] KIS B, IFRIM F C, BUDA V, et al. Cannabidiol-from plant to human body: a promising bioactive molecule with multi-target effects in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(23): 5905.

[5] 张际庆,陈士林,尉广飞,等. 高大麻二酚(CBD)含量药用大麻的新品种选育及生产[J]. 中国中药杂志,2019,44(21):4772.

[6] MOUHAMED Y, VISHNYAKOV A, QORRI B, et al. Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals[J]. Drug Healthcare Patient Saf, 2018,10: 45.

[7] DEVINSKY O, SULLIVAN J, FRIEDMAN D, et al. Epidiolex (cannabidiol) in treatment resistant epilepsy[C]. Washington DC:67th Annual Meeting of the American-Academy-of-Neurology (AAN),2015.

[8] 肖文,杨旭. 中国大健康面临的关键问题:能量摄入过剩和氧化炎症[J]. 中国中药杂志,2022,47(4):853.

[9] 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.

[10] HANAHAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646.

[11] 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.

[12] FISHER T, GOLAN H, SCHIBY G, et al. *In vitro* and *in vivo* efficacy of non-psychoactive cannabidiol in neuroblastoma[J]. Curr Oncol, 2016, 23(2): S15.

[13] MURASE R, KAWAMURA R, SINGER E, et al. Targeting multiple cannabinoid anti-tumour pathways with a resorcinol derivative leads to inhibition of advanced stages of breast cancer[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(19): 4464.

[14] 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.

[15] GARCÍA-MORALES L, CASTILLO A M, TAPIA RAMÍREZ J, et al. CBD reverts the mesenchymal invasive phenotype of breast cancer cells induced by the inflammatory cytokine IL-1 $\beta$ [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2429.

[16] MCALLISTER S D, CHRISTIAN R T, HOROWITZ M P, et al. Cannabidiol as a novel inhibitor of Id-1 gene expression in aggressive breast cancer cells[J]. Mol Cancer Ther, 2007, 6(11): 2921.

[17] LIGRESTI A, MORIELLO A S, STAROWICZ K, et al. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2006, 318(3): 1375.

[18] CHOIPARK W H D, BAEK S H, CHU J P, et al. Cannabidiol induces cytotoxicity and cell death via apoptotic pathway in cancer cell lines[J]. Biomol Ther, 2008, 16(2): 87.

[19] WARD S J, MCALLISTER S D, KAWAMURA R, et al. Cannabidiol inhibits paclitaxel-induced neuropathic pain through 5-HT1A receptors without diminishing nervous system function or chemotherapy efficacy[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(3): 636.

[20] MARCU J P, CHRISTIAN R T, LAU D, et al. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival[J]. Mol Cancer Ther, 2010, 9(1): 180.

[21] MASSI P, VACCANI A, CERUTI S, et al. Antitumor effects of cannabidiol, a nonpsychoactive cannabinoid, on human glioma cell lines[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2004, 308(3): 838.

[22] RAMER R, FISCHER S, HAUSTEIN M, et al. Cannabinoids inhibit angiogenic capacities of endothelial cells via release of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 from lung cancer cells[J]. Biochem Pharmacol, 2014, 91(2): 202.

[23] 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.

[24] AVIELLO G, ROMANO B, BORRELLI F, et al. Chemopre-



- ventive effect of the non-psychoactive phytocannabinoid cannabidiol on experimental colon cancer[J]. *J Mol Med*, 2012, 90(8): 925.
- [25] SREEVALSAN S, JOSEPH S, JUTOORU I, et al. Induction of apoptosis by cannabinoids in prostate and colon cancer cells is phosphatase dependent [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(11): 3799.
- [26] PETROCELLIS L D, LIGRESTI A, MORIELLO A S, 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.
- [27] ZHANG X, QIN Y, PAN Z, et al. Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells[J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 302.
- [28] 吴军,于海波. 大麻二酚在神经精神疾病中的作用与分子机制研究进展[J]. *药学报*, 2020, 55(12): 2800.
- [29] PERTWEE R G. The diverse CB1 and CB2 receptor pharmacology of three plant cannabinoids; delta9-tetrahydrocannabinol, cannabidiol and delta9-tetrahydrocannabivarin[J]. *Br J Pharmacol*, 2008, 153(2): 199.
- [30] BUJAK J K, KOSMALA D, SZOPA I M, et al. Inflammation, cancer and immunity-implication of TRPV1 channel[J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1087.
- [31] ROMANO B, BORRELLI F, PAGANO E, et al. Inhibition of colon carcinogenesis by a standardized *Cannabis sativa* extract with high content of cannabidiol[J]. *Phytomedicine*, 2014, 21(5): 631.
- [32] MCKALLIP RJ, JIA W, SCHLOMER J, et al. Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells; a novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 70(3): 897.
- [33] 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.
- [34] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2020, 17(7): 395.
- [35] GALLUZZI L, VITALE I, AARONSON S A, et al. Molecular mechanisms of cell death; recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(3): 486.
- [36] KALKAVAN H, GREEN D R. MOMP, cell suicide as a BCL-2 family business[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(1): 46.
- [37] MASSI P, VACCANI A, BIANCHESI S, et al. The non-psychoactive cannabidiol triggers caspase activation and oxidative stress in human glioma cells[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(17): 2057.
- [38] 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.
- [39] NAKANO K, VOUSDEN K H. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53[J]. *Mol Cell*, 2001, 7(3): 683.
- [40] LUKHELE S T, MOTADI L R. Cannabidiol rather than *Cannabis sativa* extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 335.
- [41] MCALLISTER S D, MURASE R, CHRISTIAN R T, et al. Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(1): 37.
- [42] RAMER R, HEINEMANN K, MERKORD J, et al. COX-2 and PPAR- $\gamma$  confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(1): 69.
- [43] SCOTT K A, DENNIS J L, DALGLEISH A G, et al. Inhibiting heat shock proteins can potentiate the cytotoxic effect of cannabidiol in human glioma cells[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(11): 5827.
- [44] FORD L A, ROELOFS A J, ANAVI-GOFFER S, et al. A role for L-alpha-lysophosphatidylinositol and GPR55 in the modulation of migration, orientation and polarization of human breast cancer cells[J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(3): 762.
- [45] KARGL J, ANDERSEN L, HASENÖHRL C, et al. GPR55 promotes migration and adhesion of colon cancer cells indicating a role in metastasis[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(1): 142.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] SOROCEANU L, MURASE R, LIMBAD C, et al. Id-1 is a key transcriptional regulator of glioblastoma aggressiveness and a novel therapeutic target[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(5): 1559.
- [49] RAMER R, ROHDE A, MERKORD J, et al. Decrease of plasminogen activator inhibitor-1 may contribute to the anti-invasive action of cannabidiol on human lung cancer cells[J]. *Pharm Res*, 2010, 27(10): 2162.
- [50] 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.
- [51] TSUCHIYA M, KAYAMORI K, WADA A, et al. A novel, tumor-induced osteoclastogenesis pathway insensitive to denosumab but interfered by cannabidiol [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24): 6211.
- [52] RAMER R, BUBLITZ K, FREIMUTH N, et al. Cannabidiol inhibits lung cancer cell invasion and metastasis via intercellular adhesion molecule-1[J]. *FASEB J*, 2012, 26(4): 1535.
- [53] RAMER R, MERKORD J, ROHDE H, et al. Cannabidiol inhibits cancer cell invasion via upregulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1[J]. *Biochem Pharmacol*, 2010, 79(7): 955.

- [54] VACCANI A, MASSI P, COLOMBO A, et al. Cannabidiol inhibits human glioma cell migration through a cannabinoid receptor-independent mechanism [J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 144(8): 1032.
- [55] GYÖRGY B, SZABÓ T G, PÁSZTÓI M, et al. Membrane vesicles, current state-of-the-art: emerging role of extracellular vesicles [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2011, 68(16): 2667.
- [56] 孙彩霞, 鞠艳敏, 戴建君. 肿瘤微环境调节型纳米材料的研究进展 [J]. *药学学报*, 2021, 56(4): 1016.
- [57] 杨黎, 张毅. 肿瘤相关巨噬细胞研究进展 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(2): 129.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] 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.
- [61] JEONG S, KIM B G, KIM D Y, et al. Cannabidiol overcomes oxaliplatin resistance by enhancing NOS3- and SOD2-induced autophagy in human colorectal cancer cells [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(6): 781.
- [62] NABISSI M, MORELLI M B, SANTONI M, et al. Triggering of the TRPV2 channel by cannabidiol sensitizes glioblastoma cells to cytotoxic chemotherapeutic agents [J]. *Carcinogenesis*, 2013, 34(1): 48.
- [63] ELBAZ M, AHIRWAR D, XIAOLI Z, et al. TRPV2 is a novel biomarker and therapeutic target in triple negative breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 9(71): 33459.
- [64] DENG L, NG L, OZAWA T, et al. Quantitative analyses of synergistic responses between cannabidiol and DNA-damaging agents on the proliferation and viability of glioblastoma and neural progenitor cells in culture [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2017, 360(1): 215.
- [65] FULDA S. Safety and tolerability of TRAIL receptor agonists in cancer treatment [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2015, 71(5): 525.
- [66] KIM J L, KIM B R, KIM D Y, et al. Cannabidiol enhances the therapeutic effects of TRAIL by upregulating DR5 in colorectal cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 642.
- [67] HAO E, MUKHOPADHYAY P, CAO Z, et al. Cannabidiol protects against doxorubicin-induced cardiomyopathy by modulating mitochondrial function and biogenesis [J]. *Mol Med*, 2015, 21(1): 38.
- [68] FOUAD A A, ALBUALI W H, AL-MULHIM A S, et al. Cardioprotective effect of cannabidiol in rats exposed to doxorubicin toxicity [J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2013, 36(2): 347.
- [69] PAN H, MUKHOPADHYAY P, RAJESH M, et al. Cannabidiol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity by decreasing oxidative/nitrosative stress, inflammation, and cell death [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 328(3): 708.
- [70] MUNSON A E, HARRIS L S, FRIEDMAN M A, et al. Antineoplastic activity of cannabinoids [J]. *J Natl Cancer Inst*, 1975, 55(3): 597.
- [71] CARCHMAN R A, HARRIS L S, MUNSON A E. The inhibition of DNA synthesis by cannabinoids [J]. *Cancer Res*, 1976, 36(1): 95.
- [72] TOGANO T, KIM N, KIM N, et al. The evaluation of Cannabidiol's effect on the immunotherapy of Burkitt lymphoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 520(1): 225.
- [73] LEE C Y, WEY S P, LIAO M H, et al. A comparative study on cannabidiol-induced apoptosis in murine thymocytes and EL-4 thymoma cells [J]. *Int Immuno Pharmacol*, 2008, 8(5): 732.
- [74] RUSSO C, FERK F, MIŠÍK M, et al. Low doses of widely consumed cannabinoids (cannabidiol and cannabidivarin) cause DNA damage and chromosomal aberrations in human-derived cells [J]. *Arch Toxicol*, 2019, 93(1): 179.
- [75] KALENDEROĞLU N, MACPHERSON T, WRIGHT K L. Cannabidiol reduces leukemic cell size-but is it important? [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 144.
- [76] CHERNIAKOV I, IZGELOV D, DOMB A J, et al. The effect of pronanoliposomes (PNL) formulation containing natural absorption enhancers on the oral bioavailability of delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) and cannabidiol (CBD) in a rat model [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 109: 21.
- [77] APARICIO-BLANCO J, SEBASTIÁN V, BENOIT J P, et al. Lipid nanocapsules decorated and loaded with cannabidiol as targeted prolonged release carriers for glioma therapy: *in vitro* screening of critical parameters [J]. *Eur J Pharm Biopharm*, 2019, 134: 126.
- [78] CHERNIAKOV I, IZGELOV D, BARASCH D, et al. Piperine-pro-nanoliposomes as a novel oral delivery system of cannabinoids: Pharmacokinetic evaluation in healthy volunteers in comparison to buccal spray administration [J]. *J Control Release*, 2017, 266: 1.
- [79] FRAGUAS-SÁNCHEZ A I, FERNÁNDEZ-CARBALLIDO A, SIMANCAS-HERBADA R, et al. CBD loaded microparticles as a potential formulation to improve paclitaxel and doxorubicin-based chemotherapy in breast cancer [J]. *Int J Pharm*, 2020, 574: 118916.
- [80] HERNÁN PÉREZ DE LA OSSA D, LORENTE M, GIL-LEGRE M E, et al. Local delivery of cannabinoid-loaded microparticles inhibits tumor growth in a murine xenograft model of glioblastoma multiforme [J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(1): e54795.