

大麻古今临床应用概述

★ 陈青阳 郑琴 杨明* 胡鹏翼 (江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室 南昌 330006)

摘要:大麻为成瘾性药物,具有一定的毒副作用,临床应用受到了一定程度的限制。传统认为大麻有祛风、止痛、镇惊等作用,用于痛风、痹证、癫狂、失眠、哮喘等病症。现代研究表明,大麻中所含的有效成分可以调节身体的很多功能,比如食欲、疼痛、记忆和情绪等。临床如能合理应用,不仅可以避免毒副作用的产生,且可以治疗一些临床重大疾病。

关键词:大麻;受体;药理作用;副作用

中图分类号:R 971 **文献标识码:**A

大麻(Cannabis)是一种古老的植物,早在公元前7世纪古埃及已有文字记载大麻药用方剂,我国在《黄帝内经》中也有关于大麻的记载。据植物学家研究考证,大麻有多个亚种如中东大麻、美洲大麻、印度大麻与中国大麻等^[1]。其中以印度大麻的药用价值最高,美洲大麻的麻醉作用最强^[2];而中国大麻所含成瘾性物质少,不是麻醉品原料,但却是我国重要的农用作物和药用植物,其种仁火麻仁则是一味常用中药材。本文总结大麻在中国古代治疗中和现代治疗中的应用及大麻自身的安全性,为研究大麻提供依据。

1 大麻在古代治疗中的应用

1.1 单味药的功效 《神农本草经》中记载“麻蕒,一名麻勃。主治五劳七伤,利五藏,下血,寒气,久服通神明,轻身。”“麻子,主补中益气,久服肥健,不老。”麻蕒祛风,止痛,镇惊。用于痛风、痹证、癫狂、失眠、哮喘。麻仁润燥,滑肠,通便。用于血虚津亏、肠燥便秘。《本草纲目》中记载:“大麻,又叫火麻、黄麻、汉麻。雄者名牡麻,雌者名苴麻、苧麻。”根据大麻的药用部位及其功能主治可归类如下,见表1。

表1 大麻的药用部位及功能主治

药用部位	功能主治
麻勃(大麻的花)	记忆力衰退,癰疽初起
麻(大麻的果实)	消渴
大麻叶	下蛔虫,疟疾
大麻茎或茎皮	治破血,通小便,跌打损伤
大麻根	带下崩中,热淋下血,跌打瘀血
大麻汁	消渴,瘀血
大麻油	熬黑数头上,治发落不生

1.2 方剂配伍中的应用 汉代张仲景用润肠通便的“麻仁丸”以治脾约证,其中麻仁以润肠滋燥为主,其所著《伤寒论》中有云:“趺阳脉浮而涩,浮则胃气强,涩则小便数,浮涩相搏,大便则硬,其脾为约,麻子仁丸主之。”《伤寒论》中另载有炙甘草汤(又名复脉汤)用于虚劳肺痿,阴血不足,阳气虚弱证。方中麻仁与阿胶、麦冬配伍,起到滋阴阴、养心血、充血脉的功效。《温病条辨》载有“加减复脉汤”,用于治疗温热病后期,邪热久羁,阴液亏虚,身热面赤,口干舌燥,脉虚大等病症。方中配伍润肠通便的麻仁使本方具有滋阴养血、生津润燥之功。《本草纲目》也有记载用麻子仁和桃仁配伍主治月经不通;用麻花和草乌配伍主治风病麻木;用麻勃和蒲黄配伍主治刀伤病、麻木等。

2 大麻在现代治疗中的应用研究

2.1 大麻受体的研究 研究发现人体内存在两种大麻素受体:CB₁受体和CB₂受体^[3]。基因克隆研究发现这两种受体有44%的氨基酸序列同源,人类与小鼠的CB₁受体氨基酸序列有97.3%同源,分子量大约为52 800。CB₁、CB₂受体都是7次膜贯通G蛋白偶联型受体,都具有抑制腺苷酸环化酶(adenylylate cyclase, AC)和活化有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)活性的作用^[4,5],但其分布与生理功能却各不相同。脑内CB₁受体主要分布于基底神经节(黑质、苍白球、外侧纹状体)、海马CA锥体细胞层、小脑和大脑皮层,在于

* 通讯作者:杨明,教授,博士生导师,现任江西中医学院现代中药制剂教育部重点实验室主任,主要从事中药新剂型与新技术研究。

抑制性调控神经递质的释放。CB₂受体主要分布于外周组织中与免疫系统相关的细胞,其功能目前仍未明确,可能与调节炎症反应和免疫应答相关。

2.2 镇痛作用 大麻镇痛的有效成分主要有大麻酚(cannabidiol, CBD)、四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)、大麻二酚(cannabinol, CBN)、屈大麻酚(Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC)等,主要用于治疗神经性疼痛、多发性硬化症疼痛、严重癌性疼痛、类风湿关节炎疼痛、艾滋病毒疼痛等。研究表明^[6,7],全身性使用大麻在各种疼痛动物模型中具有抗伤害性刺激和抗痛觉过敏的作用,无论将 Δ^9 -THC采用口服、全身注入或是直接注入脑或脊髓的方式给药,均可产生镇痛作用;其类似物经周围神经、鞘内和侧脑室注射或是直接注入延髓头端腹内侧区(rostral ventromedial medulla, RVM)的方式给药,也可产生镇痛作用^[8,9]。大麻镇痛的药理机制主要与CB₁受体和CB₂受体有关。CB₁受体通过直接抑制中脑导水管周围灰质(periaqueductal gray, PAG)和RVM内的 γ 氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA)以及脊髓内谷氨酸(Glutamic Acid, Glu)的释放来达到镇痛效果^[10]。CB₂受体通过减弱神经生长因子诱发的肥大细胞脱颗粒以及嗜中性粒细胞聚集来抑制过敏性炎症,并由此介导免疫抑制作用,达到消炎止痛的效果^[11]。

2.3 治疗青光眼 青光眼主要是由于眼内压升高所引起,大麻可明显降低眼内压,其作用远优于常用降眼压的药物。其中主要起治疗作用的是大麻素中的活性成分左旋- Δ^9 -四氢大麻酚[(-)- Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC]^[13]。眼内压平均30 mmHg的青光眼病人吸入大麻烟可降低眼内压至约21-22 mmHg^[12]。Straiker等^[14]用抗CB₁受体的免疫球蛋白发现人眼的睫状肌上皮、睫状肌、睫状体血管、角膜上皮、小梁网以及Schlemm管均有CB₁受体,进一步研究发现大麻素主要通过睫状突与小梁网上的CB₁受体对眼压起调节作用。然而,由于大麻有降低血压的功能,所以可能会影响血液流至视神经,从而导致青光眼恶化。

2.4 治疗恶性神经胶质瘤 大麻中的活性成分 Δ^9 -THC,可用于恶性神经胶质瘤的治疗。Galve-Roperh等^[15]经实验研究证实大麻酚类化合物具直接抗癌作用,而非通过免疫应答。存在于C₆细胞(神经胶质瘤细胞)中的大麻酚类受体CB₁和CB₂参与了大麻酚类化合物诱导C₆细胞凋亡的过程。大麻酚类化合物诱导神经胶质瘤细胞凋亡的另一途径可能是通过第二信使神经酰胺的聚积及随后的胞

外信号调控激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)级联的激活传递信号的。

2.5 促进食欲和抗恶体质作用 来自临床试验的结果表明,大麻的有效成分THC会刺激饥饿,能轻度增加热量摄入和体重^[16],人吸食大麻后食欲增加,因此有学者认为可用大麻治疗与艾滋病有关的食欲下降和体重减低^[17]。虽然大量的动物研究表明,大麻酚对免疫系统有不良的影响,会引起动物进食和饮水量的减少;但人体实验却表明,使用THC和大麻的胰腺炎病人所有临床指标都有改善,HIV阳性和CD₄⁺很低的艾滋病病人使用THC和大麻均没有出现有害的作用。因此,有部分学者认为:在控制大麻服用剂量的情况下,THC长期用于治疗与厌食相关的体重下降的艾滋病病人是安全的^[18]。

2.6 抗呕吐作用 大麻可明显抑制化学治疗和放射治疗期间的恶心与呕吐,其中起作用成分为THC,THC在体验中度呕吐的化疗病人的抗呕吐效应超过安慰剂。Nissar A. Darmani等用易呕吐的最小动物尖鼠作为实验模型开展研究,结果发现大麻CB₁受体是大麻“抗呕吐”受体。虽然THC在治疗过程中有一定副作用,但大多数研究指出THC与止吐药甲哌氯丙嗪有同等疗效,其抗呕吐的有效性使美国FDA批准其以非专有名称dronabinol和商品名Marinol上市^[19,20]。加拿大政府也同意大麻可以用于癌症末期患者,改善化疗时所产生的恶心呕吐等不适。

2.7 削弱恐惧性记忆 内源性大麻素与大麻的原始提取成分THC相似,均可影响机体的精神状态^[21]。德国专家最近在动物研究中发现,大脑中的一种类似于大麻活性组分的化合物在消除恐惧记忆方面具有重要的作用^[22]。Beat Lutz等^[23]在该项动物试验中观察到,阻断大麻素类的合成会影响小白鼠回忆的处理过程,表现为脑组织缺乏大麻素类的小白鼠丧失了记忆消减,意味着它们无法学会忘掉恐惧。近期研究已经证实人体也会产生某些大麻样化合物即大麻素类,它们在痛感及记忆处理等过程中均非常重要,有助于人类克服恐惧感,帮助病人摆脱恐怖症、创伤性精神异常及许多慢性疼痛的折磨。因此,Lutz提出在许多病理状态下,令人不快的记忆很难消除,可以通过干扰内源性大麻素系统,促进这些记忆的消除。

2.8 延缓动脉粥样硬化 动脉粥样硬化的形成机理是:血管在受到类似尼古丁的物质损害后,机体的免疫细胞作出反应,使血管出现炎症并形成脂肪块。瑞士科学家发现,大麻中成分THC进入机体后,能

够与免疫细胞表面的 CB₂ 蛋白结合,破坏免疫细胞的这种反应。他们向患有动脉硬化的实验鼠喂食少量的 THC,发现实验鼠血栓形成速度减慢;而喂食破坏 THC 与 CB₂ 蛋白黏合的化合物后,发现 THC 不再具有治疗动脉硬化的作用,这说明 THC 只有与 CB₂ 蛋白黏合后,才能发挥功效。实验中还发现 THC 发挥治疗动脉硬化的作用有最佳剂量,过多或过少都无济于事。当然,THC 的药效并不能说明吸食大麻有益身体,因为大麻中的有毒物质会引发心血管疾病。研究人员指出,如果将 THC 和目前常用的降胆固醇物质相结合来治疗动脉硬化,效果会更好^[24]。

3 大麻的安全性研究

《神农本草经》载:“麻蕒,一名麻勃。味辛,平,有毒。”《本草纲目》云:“麻,辛、平、有毒。大麻叶,辛、有毒。”现代研究发现大麻的致畸、致癌、致突变实验均为阳性;长期的大麻摄入可引起脑的退行性变脑病,可诱发精神错乱,偏执狂和妄想型精神分裂症等中毒性精神病;吸毒者吸入大剂量大麻,会产生大麻中毒性精神病出现幻觉、妄想和类偏执状态,伴有思维紊乱,自我意识障碍,出现双重人格。长期吸食者,会出现心理依赖性,一旦忽然中断服用,可出现失眠、食欲减退、性情急躁、易怒、呕吐、颤抖等戒断症状^[25]。

4 结语

大麻在医药上已经应用了数千年,在中国、印度及中东地区均有被用于疾病的治疗。在古代治疗中,大麻不同的药用部位有不同的功能主治,常与其它中药配伍发挥润肠滋燥的功效。在现代临床治疗中,大麻对慢性疼痛、青光眼、恶性神经胶质肿瘤、动脉粥样硬化、艾滋病消瘦综合征、化学治疗及放射治疗后的不良反应等均具有明显的治疗作用。大麻药物应用的安全性相对比较高,但其剂量与作用的相互关系还有待于进一步研究。虽然大麻在临床应用中有一定的副作用,且可能被制成毒品吸食,但是我们不应只看到大麻的危险性和成瘾性,而应关注其医用价值,使之合法地用于临床,以解除患者的痛苦。

参考文献

- [1] 杨永红. 大麻属植物分类研究史[J]. 中国麻业, 2003, 25(1): 9-10.
- [2] 徐铮奎. 大麻药理作用研究与临床应用新进展[J]. 中国医药情报, 2004, 10(2): 31-32.
- [3] 严明山, 连慕兰, 黄晋生. 大麻和大麻受体与免疫应答[J]. 生理科学进展, 2000, 31(3): 261-264.

- [4] Mu J, Zhuang SY, Kirby MT, et al. Cannabinoid receptors differentially modulate potassium A and D currents in hippocampal neurons in culture[J]. J Pharmacol Exp Ther, 1999, 291: 893-902.
- [5] Pertwee RG. Pharmacology of cannabinoid CB₁ and CB₂ receptors[J]. Pharmacol Ther, 1997, 74: 129-180.
- [6] Howlett AC, Barth F, Bonner TI, et al. International Union of Pharmacology XXVII, Classification of cannabinoid receptors[J]. Pharmacol Rev, 2002, 54: 161-202.
- [7] Fox A, Kessingland A, Gentry C, et al. The role of central and peripheral Cannabinoid 1 receptors in the antihyperalgesic activity of cannabinoids in a model neuropathic pain[J]. Pain, 2001, 92: 91-100.
- [8] Strangman NM, Walker JM. Cannabinoid WIN 55212-2 inhibits the activity-dependent facilitation of spinal nociceptive responses[J]. Journal of Neurophysiology, 1999, 81: 472-477.
- [9] Pertwee RG, Gibson TM, Stevenson LA, et al. O-1057, a potent water-soluble cannabinoid receptor agonist with antinociceptive properties[J]. Br J Pharmacol, 2000, 129: 1577-1584.
- [10] Pertwee RG. Cannabinoid receptors and pain[J]. Prog Neurobiol, 2001, 63: 569-611.
- [11] 邱春霞, 王智明, 李云庆. 内源性大麻素系统与疼痛[J]. 中国疼痛医学杂志, 2005, 11(3): 179-182.
- [12] 彭玉豪, 李和平, Abbot F, CLARK. 青光眼药物治疗的新进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2003, 22(8): 495-498.
- [13] 陈丽, 张德秀. 大麻素及其在抗青光眼方面的治疗作用[J]. 国际眼科纵览, 2006, 30: 281-284.
- [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: 2442-2448.
- [15] 希雨. 大麻酚类化合物: 治疗恶性神经胶质瘤的新途径[J]. 国外医药·植物药分册, 2001, 16(3): 111.
- [16] 张晶, 刘建平. 大麻素类[J]. 中西医结合学报, 2006, 9(4): 499.
- [17] 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.
- [18] 王琪. 大麻的药理及其临床用途[J]. 疼痛, 2001, 9(3): 125.
- [19] 张开镐. 大麻的生物学效应[J]. 中国药物依赖性杂志, 2003, 12(2): 94-96.
- [20] Hensen B. Cannabinoid therapeutics: high hopes for the future[J]. Discov Today, 2005, 10(7): 459-462.
- [21] Lawrence D. Cannabinoids may have a role in reducing fear-related memories[J]. Lancet, 2002, 360(9330): 392.
- [22] Roger A, Nicoll, Alger BN. The Brain's Own Marijuana[J]. SCI Am, 2004, 291: 68-75.
- [23] Giovanni Marsicano, Carsten T, Wotjak, et al. The endogenous cannabinoid system controls extinction of aversive memories[J]. Nature, 2002(8): 530-534.
- [24] Steffens S, Veillard NR, Arnaud C, et al. Low dose oral cannabinoid therapy reduces progression of atherosclerosis in mice[J]. Nature, 2005, 434: 782-786.
- [25] 田骅, 刘坚, 伊其忠, 等. 吸食大麻后的生理和心理学反应[J]. 中国法医学杂志, 2003, 18(4): 230-232.

(收稿日期: 2008-07-23)