

# 非精神活性药用 CBD 在临床镇痛治疗中的研究进展

张嫦珍<sup>1</sup> 周 燕<sup>1</sup> 徐建峰<sup>2</sup> 张利华<sup>2</sup> 左伟平<sup>2</sup> 倪斌斌<sup>2</sup> 朗古特<sup>2</sup> 施利群<sup>2</sup>

(1 宁波市第二医院药学部 浙江 宁波 315012)

(2 浙江鼎泰药业股份有限公司药物研发部 浙江 桐乡 314500)

**【摘要】**近几十年来,大麻领域用于医学目的的研究进展迅速,越来越多的证据表明植物大麻素对治疗慢性和癌痛等疼痛有益,非精神活性大麻的定义也越来越清晰。同时,在扩大大麻素作为有效医学疗法的潜在用途的递送系统方面也得到了迅速的发展。大麻二酚(cannabidiol, CBD)是大麻中含量第二高的成分,因为它毒性低、耐受性高、无致幻剂作用, CBD 被认为是一种安全的化合物,具有止痛抗炎等作用。本文用不同疼痛管理的大麻素及其递送系统的临床数据和荟萃分析,评估其实际有效性。

**【关键词】**大麻素;大麻二酚;递送系统;镇痛

## Research progress of non-psychoactive medicinal CBD in clinical analgesia

Changzhen Zhang<sup>1</sup> Yan Zhou<sup>1</sup> Jianfeng Xu<sup>2</sup> Lihua Zhang<sup>2</sup> Weiping Zuo<sup>2</sup>

Binbin Ni<sup>2</sup> Gute Lang<sup>2</sup> Liqun Shi<sup>2</sup>

(1 Department of Pharmacy, Ningbo Second Hospital, Ningbo, Zhejiang, 315012)

(2 Drug R&D Department, Zhejiang Dingtai Pharmaceutical Co., LTD., Tongxiang, Zhejiang, 314500)

**[Abstract]** In recent decades, research in the field of cannabis for medical purposes has progressed rapidly, and more and more evidence shows that plant cannabinoids are beneficial for the treatment of chronic and cancer pain, and the definition of non-psychoactive cannabis is becoming clearer. At the same time, rapid progress has been made in expanding delivery systems for the potential use of cannabinoids as effective medical therapies. Cannabidiol (CBD) is the second highest component of cannabis because of its low toxicity, high tolerance and no hallucinogenic effects, CBD is considered a safe compound with analgesic, anti-inflammatory and other effects. Clinical data and meta-analyses of different pain management cannabinoids and their delivery systems were used to evaluate their actual effectiveness.

**[Key words]** Cannabinoids; Cannabidiol; Delivery system; Relieve pain

大麻(*Cannabis sativa* L.) 具有悠久的医疗用途历史,最早使用记录在约公元前 1550 年的埃及医学莎草纸中发现<sup>[1]</sup>。大麻的根、叶、花和种子等均可入药,有缓解疼痛、润肠通便、消肿等功效。大麻富含大麻素(cannabinoids)、黄酮类(flavonoids)、萜类(terpenoids)和生物碱类(alkaloids)等多种活性成分。其中大麻素为大麻的有效化学成分,目前已经被鉴定出约 113 种大麻素。主要有四氢大麻酚(tetrahydrocannabinol, THC)、大麻二酚(cannabidiol, CBD)、大麻酚(cannabinol, CBN)等。大麻素中 THC 含量最高, CBD 次之<sup>[2, 3]</sup>。THC 有抗炎、抗癌、镇痛和抗痉挛等作用,但 THC 是精神活性化合物,在吸食或口服后有精神和生理的活性作用,存在成瘾滥用风险。CBD 具有镇痛、抗炎、抗惊厥、免疫调节、止吐和抗癌等作用,而 CBD 是非精神活性化合物,且被证明能阻碍 THC 对人体神经系统影响,包括中毒、镇静和心动过速等。

本文基于对国内外有关非药用大麻素的应用的报道,对它及其递送系统在镇痛的研究进行梳理,以减少阿片类药物和其他药物的使用,以期为临床镇痛治疗提供新思路和研究方向。

### 1 CBD 递送系统

大麻二酚是目前工业大麻叶提取物中的最主要成分。根据世界卫生组织药物依赖专家委员会的结论,没有证据表明 CBD 使用的依赖性 or 滥用可能性。据报道, CBD 是一种小的、不溶于水的化合物(溶解度为 12.6 mg/L, logP=6.3)。它在胃的 pH 值中不稳定,极易发生首过代谢,口服生物利用度低,因此开发一种有效的可替代给药途径和剂型成为了当前 CBD 的研究重点之一。

由于 CBD 的高度亲脂性,它最常以油或酒精制剂的形式提供,包括软胶囊、液体溶液、舌下滴剂或口腔粘膜喷雾剂等。目前, Sativex® (nabiximols) 在超过 25 个国家获得了与多发性硬化症有关痉挛(肌

肉僵硬/痉挛)治疗的监管批准,其配方是一种含有CBD和THC(1:1)的口腔喷雾剂,研究发现其还有可以用来治疗癌痛和神经性疼痛等,以下章节将会具体阐述。Epidiolex(来自GW Pharmaceuticals plc, UK),它是一种纯化CBD的液体药物制剂,含有100 mg/mL药物溶解在芝麻油和10%乙醇中。Epidiolex已在美国和欧洲获批用于辅助治疗Dravet综合征、Lennox-Gastaut综合征和婴儿期(2岁及以上)严重肌阵挛性癫痫。Claritas Pharmaceuticals(IL),正在开发一种用于治疗急性和慢性疼痛的CBD/萘普生共轭化合物。AusCann Group Holdings Ltd(AU)正在开发一种包含CBD和THC的疼痛治疗药物,并在澳大利亚进行临床试验。2020年4月,启动了一项I期试验,以评估单剂量两种口服CBD/THC组合制剂的药代动力学。这项随机、开放标签的交叉试验在澳大利亚招募了28名进食健康的志愿者,他们服用了含有(比例1:1)2.5 mg和10mg配方的胶囊。AusCann最近提交了两项关于固体大麻素组合物的专利,其中包含单一或混合大麻素的固体自乳化组合物由中链甘油三酯(MCT)、表面活性剂Cremophor EL和胶体无水二氧化硅组成。Beckley Canopy Therapeutics已经研究了一种名为BCT 521的CBD和THC的口服固定剂量组合;一项I/II期试验已经完成,并且已经对已经接受阿片类药物标准护理治疗的患者进行了与癌症相关的疼痛的疗效和安全性评估。Knop实验室也正在开发一种CBD:THC固定剂量口服液组合,用于治疗纤维肌痛。Intec Pharma(IL)正在开发一种特殊的CBD:THC配方,该配方使用的是名为Accordion Pill™的多层、可生物降解、胃滞留药物制剂开发技术,它是一种聚合平台,可包裹药物制剂,并在标准尺寸的常规口服胶囊中折叠成手风琴状,用于治疗各种适应症,包括疼痛和纤维肌痛。

虽然目前探索最多的是口服大麻素,但由于其通过肝脏首过代谢广泛失活,并且吸收缓慢,显著影响了整体治疗效果。此外,口服给药的时间、疗程长短以及随后难以预测给药剂量也进一步导致了口服给药的无效。评估人体等摩尔浓度的CBD和THC的口腔和口腔粘膜递送的研究表明,受试者个体间和个体内的药代动力学参数差异很大。这也导致了虽然临床研究样本数量足够,但是由于其个体差异,导致一些临床研究并无显露出一显著性的镇痛治疗效果。

为了使CBD作为一种药物更好的被利用,透皮给药系统(TDDS)最近获得了极大的关注,因为它可有效避免因胃肠道pH值和首过代谢引起的吸收不良,维持持续较长的药物血药浓度,提高患者依从性并减少副作用。Lodzki等设计了一种通过使用醇质体载体的CBD透皮给药系统。CBD醇质体通过透射电子显微镜、共焦激光扫描显微镜和差示扫描量热法进行表征。结果表明CBD和磷脂酰胆碱形成共晶混合物。且发现ICR小鼠腹部给予CBD醇质体可防止足底下注射角叉菜胶引起的炎症和水肿。

## 2 大麻素作用机制

内源性大麻素系统(Endocannabinoid system, eCBs)分布在整个中枢和周围神经系统,在疼痛调控中起着关键作用,并在几乎每个器官中发挥调节生理作用。内源性大麻素系统的活动基于突触前G蛋白偶联大麻素1(CB1)和2(CB2)受体。主要的内源性大麻素受体配体是花生四烯酸衍生物,它们通过逆行信号受体激活起作用。内源性大麻素信号传导的主要介质是N-花生四烯酸乙醇胺和2-花生四烯酸甘油(2-AG)。它们主要在突触后膜上的膜磷脂合成,作为逆行信使调节突出前多种神经递质的释放,并且它们可通过酶促降解后的再摄取机制失活。基于大麻的植物大麻素以及固有的内源性大麻素与CB1和CB2受体相互作用,具有不同的亲和力和作用。CB1受体是大脑中最丰富的G蛋白偶联受体,也是外周和中枢神经系统中丰富的受体之一。CB1受体主要在突触前外周和中枢神经末梢表达,广泛存在于解剖疼痛通路以及许多其他神经中枢和外周部位。

## 3 非精神活性大麻素的临床镇痛应用

根据国际疼痛研究协会的京都议定书,疼痛被定义为“与实际或潜在的组织损伤相关的或以此类损伤来描述的不愉快的感觉体验。疼痛也可能是几种疾病的主要症状,例如纤维肌痛、子宫内膜异位症、炎症性肠病、多发性硬化症、类风湿性关节炎和癌症等。

### 3.1 癌痛

中重度的慢性疼痛是晚期癌症患者常见症状之一,疼痛会损害患者的功能能力和心理健康。在全球超过3000万癌症患者中,癌症相关疼痛约会影响24~60%的接受积极治疗的患者和62~90%的无法治愈的晚期疾病患者。遵循WHO制定的三阶梯止痛原则,目前药物治疗已成为治疗慢性癌痛的主要手段,

解决了大部分患者的疼痛问题，阿片类镇痛药也成为了中重度癌痛治疗的主要药物。但是，阿片类药物有着显著的副作用，如肠道功能障碍，谵妄，尿潴留等，长期服用会导致药物依赖性，并且并不能缓解一部分患者的癌痛，即使在调整剂量或与其他标准辅助镇痛剂联合使用后也是如此。因此，对于阿片类药物无法完全缓解的严重癌痛患者有效补充阿片类药物的新型镇痛剂存在大量未满足的需求。大麻素 (CBs) 已被确定为治疗癌症疼痛的潜在辅助镇痛剂。Fallon 等研究发现，使用 Nabiximols (THC:CBD 2.7 mg/mL:2.5 mg/mL, Sativex®, GW Pharma Ltd) 具体数值小于 65 岁的美国晚期癌症患者与使用安慰剂组相比，有明显的缓解癌痛效果，且安全性与早期研究一致，没有发现滥用或误用。Johon 等，将 177 名长期服用阿片类药物但镇痛效果不佳的癌症疼痛患者，随机分配至 Nabiximols、THC 或安慰剂组，发现 Nabiximols 组的 NRS 疼痛评分与安慰剂组有显著性差异，但 THC 组并无明显差异。结果表明，Nabiximols 可有效缓解强阿片类药物无法完全缓解的晚期癌症疼痛患者的疼痛。且在后续研究中发现 10% 的患者服用 Nabiximols 超过 6 个月，5% 的患者服用 Nabiximols 超过一年而无需增加剂量。表明患者通过长期使用 Nabiximols 来缓解癌症相关的疼痛，而不会随着时间的推移增加这种或其他止痛药物的剂量，长期使用 Nabiximols 具有良好的耐受性。Portenoy 等的研究中，对于患有对阿片类药物治疗反应不佳的疼痛的晚期癌症患者，给予 1-4 次 / 天的 Nabiximols 药物的患者镇痛效果明显强于安慰剂组。Lichtman 等的研究发现，可能对于阿片类药物治疗使用量较少的癌症患者镇痛效果更加明显。

### 3.2 偏头痛

偏头痛是一种常见的神经内科疾病，严重影响生活质量，目前临床以药物治疗为主，常用的治疗药物

有非甾体抗炎药、抗癫痫药、 $\beta$ -受体阻滞剂、抗抑郁药和钙通道阻滞剂等，选择范围较少，且均有不同程度的副作用，尚不能满足临床需求。因此，在偏头痛的治疗中需要更加深入的研究，找到更加有效安全的药物。有研究发现，偏头痛患者使用 THC/CBD 后，急性疼痛强度降低，且病人偏头痛的预防有效率强于阿米替林组。

目前关于非精神活性药用大麻的研究越来越多，也探索了新的给药方式与有前景的递送系统，其镇痛作用也在多项临床试验中得到验证。但研究持续时间和样本量差异很大，且其主要以药代动力学参数差异大的口服药物为主，有关 TDDS 给药途径的药物较少。查阅相关网站，我国关于 CBD 药物临床研究的相关报道寥寥无几，因此应当引起我国药品政策制定机构及药物研发人员的重视，迫切需要进一步研究非精神活性药用大麻素在疼痛治疗中的最佳途径和组成，在高质量的临床试验中，阐明非精神活性大麻素在受控患者群体中的风险和益处，为饱受疼痛折磨的患者带来更好的治疗。

### 参考文献:

- [1] Russo E, Guy G W. A tale of two cannabinoids: the therapeutic rationale for combining tetrahydrocannabinol and cannabidiol. [J]. Medical hypotheses, 2006,66(2):234-246.
- [2] Brenneisen R, ElSohly M A. Chromatographic and spectroscopic profiles of Cannabis of different origins: Part I. [J]. Journal of forensic sciences, 1988,33(6):1385-1404.
- [3] 许庆琴, 杜黎明, 曹玺珉. 气相色谱法同时测定大麻、海洛因和鸦片中的 8 种组分 [J]. 分析化学, 2003,31(8):961-964.