

张千遥,程浩,黄依桢,等. Δ^9 -四氢大麻酚对血脑屏障作用的研究进展 [J]. 中国比较医学杂志, 2024, 34(3): 120-126.
Zhang QY, Cheng H, Huang YZ, et al. Research progress on the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the blood-brain barrier [J].
Chin J Comp Med, 2024, 34(3): 120-126.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2024.03.015

Δ^9 -四氢大麻酚对血脑屏障作用的研究进展

张千遥¹,程浩¹,黄依桢¹,腾喊信²,张越¹,张瑞林^{1*}

(1.昆明医科大学法医学院,昆明 650500;2.昆明医科大学基础医学院,昆明 650500)

【摘要】 大麻素的精神活性是众所周知的,关于大麻素在全世界是否可以用于治疗也一直存在争议。而 Δ^9 -四氢大麻酚 (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC) 作为大麻中最主要的精神活性物质,它的神经作用机制直到最近才发现,但其作用机理仍未完全明确。血脑屏障 (blood-brain barrier, BBB) 是保护大脑的关键屏障结构,也是外来物质入脑的第一道防线,THC 的亲脂性及与内源性大麻素系统的相互作用使其更加容易对 BBB 产生作用。本文综述了 THC 的神经毒理作用,聚焦于 THC 对 BBB 的作用与机制,为阐明 THC 的神经作用机制提供理论依据。

【关键词】 Δ^9 -四氢大麻酚;血脑屏障;内源性大麻素系统;大麻;药物滥用;神经毒性

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856 (2024) 03-0120-07

Research progress on the effects of Δ^9 -tetrahydrocannabinol on the blood-brain barrier

ZHANG Qianyao¹, CHENG Hao¹, HUANG Yizhen¹, TENG Hanxin², ZHANG Yue¹, ZHANG Ruilin^{1*}

(1. Kunming Medical University, School of Forensic Medicine, Kunming 650500, China.

2. Kunming Medical University, School of Basic Medicine, Kunming 650500)

【Abstract】 The psychoactive properties of cannabinoids are well known, and there are controversies over whether cannabinoids can be used for therapeutic purposes worldwide. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) is the main psychoactive substance in cannabis. The neurological mechanisms of THC were only recently discovered, and its neurological mechanism of action is still not fully understood. The blood-brain barrier (BBB) is a very important structure protecting the brain and is the first line of defense preventing foreign substances from entering the brain. THC's lipophilic nature and its interaction with the endocannabinoid system make it more likely to act on the BBB. In this paper, we review the neurotoxic effects of THC, focusing on its effect and mechanism of action on the BBB, and provide a theoretical basis for studies elucidating the neural mechanism of THC.

【Keywords】 Δ^9 -tetrahydrocannabinol; blood-brain barrier; endocannabinoid system; cannabinol; drug abuse; neurotoxicity

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

大麻是一种在世界范围内广泛种植的一年生草本植物,其种植历史悠久,应用广泛,是一种富有价值的经济作物。在现代,大麻的药用价值及经济

价值不断被开发,工业大麻产业化迅速发展,现代工业的发展使合成大麻素也层出不穷,在美国、加拿大等国家大麻使用已经合法化,并在国际范围内

【基金项目】 国家自然科学基金 (82260654)。

【作者简介】 张千遥 (2000—),女,硕士,研究方向:法医毒理与毒物学研究。E-mail:18717399962@163.com

【通信作者】 张瑞林 (1986—),男,博士,副教授,研究方向:法医毒理与毒物学研究。E-mail:zrlorg@126.com

有扩大趋势。大麻中含有丰富的植物大麻素,目前已知的植物大麻素已经超过 545 种,其中研究最广泛、精神活性最强的成分是 Δ^9 -四氢大麻酚^[1] (Δ^9 -tetrahydrocannabinol, THC),也是大麻成瘾的关键成分。因此,在大麻产品于市场上广泛流通且难以管制之前,需要更好地了解 THC 在各种生命过程中的作用,以及如何有效评估所涉及的益处和风险。

血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)是神经血管单元(the neurovascular unit, NVU)的核心,它在神经元组织和为大脑供血的血管网络之间形成半透性屏障,可以保护大脑免受外来物质侵袭损伤。血脑屏障受损,会导致外来毒性药物进入大脑,加重其神经毒性,引起神经元损伤,还会导致外周免疫细胞不必要地渗入大脑中,从而加剧免疫反应的过度激活。另一方面,毒性药物穿透或损伤血脑屏障是发挥神经毒理作用的前提。了解 THC 对 BBB 的作用可能为 THC 神经作用研究开拓新的研究思路,因此,本文总结了 THC 在 BBB 中的作用及机制,特别关注病理生理学背景下的 BBB,从而深入了解 THC 的作用机制和长期影响,更好地理解其药理效应,以便优化大麻的使用和管理。

1 Δ^9 -四氢大麻酚的药理毒理作用

THC 是天然大麻素中发挥精神活性作用的主要成分,含量也较高,其结构(图 1)最初是由 Mechoulam 和 Gaoni 于 1964 年确定的^[1]。基于大麻的药用价值,最初对于 THC 的研究集中于它的镇静、镇痛作用^[2]。后来研究发现 THC 对中枢神经系统也有一定的影响,使用后可产生欣快感,具有致幻、兴奋和成瘾性^[3]。长期摄入 THC 会使机体产生依赖性,并可损害认知记忆^[4],诱发精神病症状和焦虑,导致神经认知障碍^[5],也会引起神经炎症。近年来,开始关注 THC 对其他系统生理功能的影响,如生殖系统^[6-8]、心血管系统^[9-11]、免疫系统^[12-13]、消化系统^[14]等。最新研究开始开发 THC 的各种治疗作用^[15]。THC 的研究发展历程久远,关于 THC 的争议也从未停止,目前科学家们仍在辩论 THC 的长期影响。

2 Δ^9 -四氢大麻酚与内源性大麻素系统的作用机制

内源性大麻素系统(endocannabinoid system, ECS)包括内源性大麻素(endocannabinoids, ECB)、它们的生物合成酶和分解代谢酶,以及它们相应的受体。在过去的十余年中,研究发现内源性大麻素

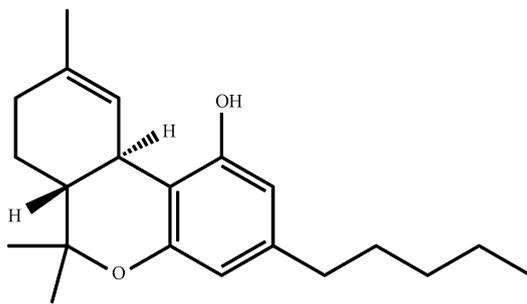


图 1 Δ^9 -四氢大麻酚(THC)的化学结构

Figure 1 Chemical structure of Δ^9 -tetrahydrocannabinol

系统参加包括中枢和周围神经系统以及外周器官等多部位的一系列生理和病理过程的调节。ECB 中花生四烯基乙醇胺(anandamide, AEA)和 2-花生四烯酰甘油(2-arachidinylglycerol, 2-AG)是两种研究最广泛的内源性大麻素。据科学研究报道,由于 THC 与 AEA 结构上的类似性,THC 在啮齿动物和人类^[16]中引起与 AEA 相似的生物学效应。

THC 通过与内源性的脂质信号网络——内源性大麻素系统相互作用产生广泛的药理作用,特别是与大麻素受体 1(cannabinoid receptor 1, CB1R)和大麻素受体 2(cannabinoid receptor 2, CB2R)的相互作用。THC 通过在 CB1R 和 CB2R 上充当部分激动剂来模拟 AEA 和 2-AG^[17]。它在这些受体上的活性与许多生理效应有关,如抑制腺苷酸环化酶活性和 Ca^{2+} 内流,减少环磷酸腺苷的形成和蛋白激酶 A 活性,激活内向整流钾通道和刺激有丝分裂原激活的蛋白激酶信号级联^[18]。除 CB1R 和 CB2R 之外,THC 还与阿片样受体、肾上腺素受体等其他一些受体结合发挥作用^[19](表 1)。

3 Δ^9 -四氢大麻酚对血脑屏障的作用

BBB 是一个复杂的神经血管系统,在维持正常神经系统功能及多种神经系统疾病(如炎症反应、神经退行性疾病、缺血性脑卒中和创伤性脑损伤等)的发病机制中均发挥作用。血脑屏障内皮由脑微血管内皮细胞(brain microvascular endothelial cells, BMVECs)和紧密连接蛋白(tight junction proteins, TJPs)组成,与神经血管单元的其他组成部分(即星形胶质细胞、小胶质细胞、血管周围巨噬细胞、周细胞、神经元)通信,以协调进出中枢神经系统的生物分子运输。与外周内皮细胞相比, BBB 中的内皮细胞存在一些特殊的细胞形态、生理特性和功能:没有开窗,从而限制了外来物质进入大脑;存

表 1 THC 与 CB1R、CB2R 之外的某些受体和/或通道靶定

Table 1 Evidence that THC can target certain established receptors and/or channels other than cannabinoid CB1R and CB2R

受体或通道 Receptor or channel	影响 Effect	浓度 Concentration
μ 阿片样受体 μ opioid	取代 Displacement	$IC_{50} = 7 \mu\text{mol/L}$
μ 阿片样受体 μ opioid	解离 Dissociation	$EC_{50} = 21.4 \mu\text{mol/L}$
δ 阿片样受体 δ opioid	解离 Dissociation	$EC_{50} = 10 \mu\text{mol/L}$
β -肾上腺素受体 β -adrenoceptor	增强 Potentiation	$3 \& 10 \mu\text{mol/L}$
5-HT _{3A}	拮抗 Antagonism	$IC_{50} = 38 \mu\text{mol/L}$
甘氨酸受体($\alpha 1$) Glycine ($\alpha 1$)	增强 Potentiation	$EC_{50} = 86 \text{ nmol/L}$
甘氨酸受体($\alpha 1\beta 1$) Glycine ($\alpha 1\beta 1$)	增强 Potentiation	$EC_{50} = 73 \text{ nmol/L}$
甘氨酸受体 Glycine	增强 Potentiation	$EC_{50} = 115 \text{ nmol/L}$
T 型钙通道($Ca_v 3$) T-type calcium ($Ca_v 3$) channels	抑制 Inhibition	$1 \mu\text{mol/L}$
K _v 1.2 钾通道 Potassium K _v 1.2 channels	抑制 Inhibition	$IC_{50} = 2.4 \mu\text{mol/L}$
TRPA1	激活 Activation	$20 \mu\text{mol/L}, 400 \mu\text{mol/L}$
TRPV2	激活 Activation	$EC_{50} = 16 \& 43 \mu\text{mol/L}$
PPAR γ	激活 Activation	$100 \text{ nmol/L}, 10 \mu\text{mol/L}$

注:激活:激活受体;拮抗:拮抗激动剂诱导的受体激活;取代:取代特定结合位点的放射性配体;解离:加速放射性配体从特定结合位点的解离;抑制:抑制通道电流;增强:增强激动剂的作用或增强离子通道电流及配体结合。

Note. Activation, Activation of a receptor. Antagonism, Antagonism of agonist-induced activation of a receptor. Displacement, Displacement of a radioligand from a specific binding site. Dissociation, Acceleration of dissociation of a radioligand from a specific binding site. Inhibition, Signs of inhibition of channel currents. Potentiation, Potentiation of the effect of an agonist or enhancement of ion channel currents or ligand binding.

在紧密连接蛋白,构成细胞间紧密连接,是 BBB 中调节屏障通透性的关键结构;线粒体数量增加。这些特性使 BBB 具有特殊的通透性及调节机制。基于上述结构和功能, BBB 通过限制进入大脑的物质运输,防止神经毒素、免疫细胞和外界有毒大分子的流入,从而防止这些物质诱导的神经元凋亡和胶质细胞激活,发挥神经保护作用。

THC 的脂溶性特性使其很容易与 BBB 结合, BBB 上存在的 ECS 也构成了 THC 的作用基础, THC 可以通过穿透或损伤 BBB 影响大脑。关于 THC 的研究众说纷纭, 本文将 THC 对 BBB 产生影响的研究分为损伤和保护两部分进行论述。每部分又从细胞和机制两方面进行分析, 讨论的机制包括体温极端变化、氧化应激、炎症、线粒体功能障碍、过量的细胞外谷氨酸导致活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 和活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 的产生。

3.1 Δ^9 -四氢大麻酚对血脑屏障的损伤作用

3.1.1 细胞作用

THC 对 BBB 的细胞组成和功能具有广泛的作用(表 2)。最新研究发现 THC 在人内皮细胞中诱导产生细胞毒性, 在小鼠模型中可以引起血管功能障碍, 导致内皮细胞炎症和氧化应激^[20]。THC 可以激活 CB1R, 而在病理条件下, 内皮细胞中的 CB1R 激活可能会通过 ROS-MAPK 途径引起内皮细胞死亡^[20]。而 THC 也可以通过诱导 ERK1/2 激活抑制内皮细胞间连接通讯, 进而抑制内皮衍生的超极化因子介导的血管舒张作用^[21]。此外, 有研究表明 THC 通过 RhoA/MLC 信号传导导致胎盘微血管系统改变, 损害胎盘血管生成^[26]。THC 还可以通过环氧化酶依赖性机制增加卵巢中血管内皮生长因子的分泌^[27], 从而影响女性的生殖健康和生育能力, 这种现象可能是由于损伤刺激引起的。许多的研究发现有理理由证明, THC 在很大程度上可以影响微

表 2 不同剂量的 THC 对血脑屏障细胞的影响
Table 2 Effects of different doses of THC on blood-brain barrier cells

给药剂量 Dose administration	影响细胞 Affected cells	影响机制 Impact mechanisms
5 $\mu\text{mol/L}$ ^[20]	人脐静脉内皮细胞和 冠状动脉内皮细胞 Human umbilical vein endothelial cells and human coronary artery endothelial cells	诱导炎症相关基因的表达,降低了抗氧化 相关基因的表达,产生细胞毒性 It induces the expression of inflammation-related genes, reduces the expression of antioxidant-related genes, and leads to cellular cytotoxicity
10 $\mu\text{mol/L}$ ^[21]	人脐静脉内皮细胞 Human umbilical vein endothelial cells	增加了 ERK1/2 的磷酸化并抑制内皮细胞间连接通讯 It enhances the phosphorylation of ERK1/2 and inhibits intercellular communication in endothelial cells
2.5, 5, 10 mg/kg ^[22]	星形胶质细胞 Astrocyte	星形胶质细胞功能障碍,促炎标志物水平增加,抗炎细胞因子减少 Dysfunction of astrocytes, the level of pro-inflammatory markers is increased, while anti-inflammatory cytokines are decreased
8 mg/kg ^[23]	星形胶质细胞 Astrocyte	星形胶质细胞可以通过炎症信号放大 THC 产生的认知障碍 Astrocytes can amplify the cognitive impairment caused by THC through inflammatory signaling
$\geq 20 \mu\text{mol/L}$ ^[24]	星形胶质细胞 Astrocyte	降低细胞活力,引起凋亡 Reduced cellular vitality leading to apoptosis
5 mg/kg ^[25]	小胶质细胞 Microglia	破坏小胶质细胞稳态,引起内源性大麻素系统功能障碍 Disruption of microglial homeostasis leading to dysfunction in the endocannabinoid system

血管内皮细胞正常生理功能。

在 BBB 中,星形胶质细胞与内皮细胞、周细胞接触,共同封闭了细胞间隙,同时星形胶质细胞也与神经元发生联系,有助于调节神经元兴奋性,保持神经递质稳态。而小胶质细胞在调控 BBB 组成与功能发挥上也具有重要作用。有研究发现,长期使用 THC 会导致雄性大鼠星形胶质细胞标志物 GFAP 的表达增加,促炎标志物水平增加,抗炎细胞因子表达减少,引起星形胶质细胞功能障碍^[22]。而青春期雌性大鼠频繁使用低剂量的 THC 会破坏小胶质细胞稳态,使小胶质细胞的关键功能失效,持续到成年早期,对大脑和心理健康产生潜在的广泛影响^[28]。

还有研究发现,THC 也会影响其他细胞的功能。Braile 等^[29]发现 CBR 激动剂通过还原血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A) 调节中性粒细胞,减少体外血管生成,降低内皮血管的通透性,而 THC 在体内是 CBR 的部分激动剂,也存在影响中性粒细胞的潜力。

3.1.2 损伤机制

体温的极端变化与 BBB 渗透性增加有关。Kiyatkin 和 Sharma^[30]报告说,体温过高和过低都会改变 BBB 功能,轻微的体温变化即可使 BBB 渗透性改变。在 THC 诱导的多种效应中,有 4 种标志性的反应,称为四联体效应^[31],即低体温、低运动、镇

痛和麻痹。而极低剂量 THC 又会导致小鼠体温升高、对有害刺激的反应增强和运动活动增加^[32]。无论是 THC 诱导的体温升高还是体温降低,均可以通过影响体温变化影响 BBB,进而影响物质通透性。

氧化应激在 BBB 破坏中的作用已得到充分表征。在伴随 BBB 破坏的各种神经退行性疾病中,氧化应激与 BBB 破坏有关^[33]。在新生小鼠的大脑发育期间,THC 暴露会影响神经营养、氧化应激和细胞凋亡的标志物从而影响大脑发育过程,导致不良后果^[34]。THC 暴露会对水生生物产生危害,会导致脂质过氧化、蛋白质羰基化和 DNA 损伤显著增加,进而导致生物毒性^[35]。动物实验表明,THC 急性暴露可以导致大鼠白细胞和脑细胞中的低水平 DNA 损伤,并诱导大脑发生氧化应激反应^[36]。

由于 BBB 独特的生理特性,使其对能量的需求增高,线粒体功能障碍会直接影响 BBB 的功能。Wolff 等^[37]证明 THC 诱导大鼠脑线粒体呼吸链功能障碍并增加氧化应激。然而,也有研究发现 THC 不会在离体心脏模型中导致线粒体功能障碍,并未观察到活性氧产生、线粒体肿胀、氧化应激和脂质过氧化等有害改变^[38]。

神经兴奋毒性作用,尤其是过量的细胞外谷氨酸会导致 ROS 和 RNS 的产生,并引起 BBB 破坏。有研究结果表明,在兔主动脉内皮细胞中,内源性大麻素 AEA 类似物通过激活 G_i 蛋白和磷脂酰肌醇

3-激酶作用于一种新型的非 CB1R、CB2R 和信号,导致内皮细胞 NOS 激活和 NO 生成,从而调节血管通透性^[39]。而 THC 作为 AEA 类似物,在体内发挥精神活性,也可能通过不同的途径对 RNS 产生不同的影响。

3.2 Δ^9 -四氢大麻酚对血脑屏障的保护影响

3.2.1 细胞作用

最近,有很多研究开始聚焦于开发 THC 的保护作用。有研究发现,大鼠脑外伤后星形胶质细胞和小胶质细胞的激活显著增加,而内源性大麻素 2-AG、AEA 的降解抑制剂治疗阻断了这两种细胞的激活^[40]。THC 作为外源性的 AEA 类似物,可以产生相当于 AEA 降解抑制的作用,从而通过阻断小胶质细胞激活,对脑损伤发挥一定的保护作用。THC 也可以通过 IFN- β /STAT 途径抑制 BV-2 小胶质细胞中脂多糖激活的炎症反应^[41],从而发挥一定的神经保护作用。

3.2.2 保护机制

炎症是导致血脑屏障损伤的重要因素。Henriquez 等^[42]发现在细胞水平,THC 处理可以通过抑制 CD8 效应细胞功能,减少 CD8 T 细胞衍生的炎性细胞因子对星形胶质细胞的活化,从而减轻 CD8 T 细胞依赖性神经炎症。在细胞共培养体系中,THC 可以通过抑制 Toll 样受体 7 (toll-like receptor 7, TLR7) 诱导的单核细胞分泌 IL-1 β ,从而导致星形胶质细胞 MCP-1 和 IL-6 分泌减少,抑制炎症反应^[43]。THC 在体外可以减弱 NLRP3 炎症小体信号的传导,抑制促炎细胞因子产生,从而抑制炎症反应^[44]。THC 作为选择性 CBR 激动剂,可以在体外激活 CB2R,并部分通过 CB1R 和/或 CB2R 激活减少小鼠炎症和炎症性疼痛^[45]。从炎症角度来讲,THC 可能对血脑屏障损伤产生一定的保护作用。

在线粒体功能障碍方面,Nguyen 等^[46]发现,在谷氨酸诱导的原代小鼠脑切片培养中,THC 可以恢复线粒体膜电位,通过 CB1R 依赖性机制拮抗细胞凋亡,发挥神经保护作用。关于 THC 对 BBB 中线粒体功能的作用及机制,有待于后续更多的研究来进行明确。

激活的离子型钙可通过谷氨酸受体(如 NMDA 和 AMPA 受体)使细胞内钙增加,随后激活半胱天冬酶和钙蛋白酶以及 NO 和 ROS 的产生。因此,细胞外谷氨酸的增加可能对脑内皮细胞有毒性作用,

因为它们表达 NMDA 受体并响应钙流入和氧化应激的增加^[47]。在暴露于毒性水平谷氨酸的大鼠皮质神经元培养物中发现 THC 可以降低谷氨酸毒性,防止 ROS 诱导的氧化损伤。THC 可能通过抑制谷氨酸释放对氧化应激诱导的 BBB 损伤发挥防御性保护作用。此外,大麻素也可能通过激活 CB1R 和抑制下游 PKA 信号,干扰小鼠皮层神经元 NO 的产生,从而保护神经元免受兴奋性毒性损伤^[48]。

4 结论与展望

THC 的神经毒性和精神依赖性已经有了许多的研究,与此相反,最近越来越多的研究开始聚焦于它的一些神经保护潜力和机制。基于 THC 的多重作用及亲脂性,在更深入的研究其神经保护作用时,需要关注 THC 的药效学和效力方面的差异,进一步开发其相关的潜在治疗靶点,同时应更加注意其毒理作用。由于 THC 是大麻中关键的精神活性成分,同时近年来层出不穷的合成大麻素也是根据 THC 的化学结构演变而来,明确 THC 的作用机制可以溯其本根,更好地优化大麻制品的使用。THC 对 BBB 的作用是 THC 发挥神经作用的前提,然而并没有太多研究关注 THC 对 BBB 的影响,因此明确 THC 与 BBB 相关的作用机制十分重要。本文综述了 THC 对大脑的影响,尤其关注了 THC 与内源性大麻素系统的相互作用,聚焦于 THC 对 BBB 的保护和损害作用以及机制研究,为 THC 的神经作用提供新的思路和借鉴。未来的研究应该集中于揭示确切的机制,阐明 THC 诱导血管损伤或保护作用时的不同生理状态、作用时机和给药剂量。有必要进行长期研究,观察在较长时间内损害的累积,并追踪是否有可能恢复以及恢复程度。THC 影响 BBB 的作用机制和产生的效应是复杂而充满未知的,今后需要更多的研究来阐明其影响。

参考文献:

- [1] CROCO M A. History of cannabis and the endocannabinoid system [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2020, 22(3): 223-228.
- [2] PATON W. Cannabis and its problems [J]. *Proc R Soc Med*, 1973, 66: 718-722.
- [3] BHATTACHARYYA S, MORRISON P D, FUSAR-POLI P, et al. Opposite effects of Δ -9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on human brain function and psychopathology [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(3): 764-774.
- [4] TSELNICKER I, KEREN O, HEFETZ A, et al. A single low dose of tetrahydrocannabinol induces long-term cognitive deficits

- [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 411(2): 108–111.
- [5] RAMAEKERS J G, MASON N L, KLOFT L, et al. The why behind the high: determinants of neurocognition during acute cannabis exposure [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2021, 22(7): 439–454.
- [6] LO J O, HEDGES J C, GIRARDI G. Impact of cannabinoids on pregnancy, reproductive health, and offspring outcomes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(4): 571–581.
- [7] METZ T D, ALLSHOUSE A A, HOGUE C J, et al. Maternal marijuana use, adverse pregnancy outcomes, and neonatal morbidity [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2017, 217(4): 478.e1–478.e8.
- [8] SHAH D S, TURNER E L, CHROUST A J, et al. Marijuana use in opioid exposed pregnancy increases risk of preterm birth [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2022, 35(25): 8456–8461.
- [9] O’ SULLIVAN S E, TARLING E J, BENNETT A J, et al. Novel time-dependent vascular actions of Delta9-tetrahydrocannabinol mediated by peroxisome proliferator-activated receptor gamma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 337(3): 824–831.
- [10] BANASZKIEWICZ M, TARWACKA P, KRZYWONOS-ZAWADZKA A, et al. Δ^9 -tetrahydrocannabinol (Δ^9 -THC) improves ischemia/reperfusion heart dysfunction and might serve as a cardioprotective agent in the future treatment [J]. *Front Biosci*, 2022, 27(4): 114.
- [11] MERVE A O, SOBIECKA P, REMEŠKEVICIUS V, et al. Metabolites of *Cannabis* induce cardiac toxicity and morphological alterations in cardiac myocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(3): 1401.
- [12] BHATT H K, SONG D, MUSGRAVE G, et al. Cannabinoid-induced changes in the immune system: the role of microRNAs [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 98: 107832.
- [13] RODRÍGUEZ MESA X M, MORENO VERGARA A F, CONTRERAS BOLAÑOS L A, et al. Therapeutic prospects of cannabinoids in the immunomodulation of prevalent autoimmune diseases [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2021, 6(3): 196–210.
- [14] TARTAKOVER MATALON S, AZAR S, MEIRI D, et al. Endocannabinoid levels in ulcerative colitis patients correlate with clinical parameters and are affected by *Cannabis* consumption [J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 685289.
- [15] SARNE Y. Beneficial and deleterious effects of cannabinoids in the brain: the case of ultra-low dose THC [J]. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 2019, 45(6): 551–562.
- [16] CLAPPER J R, MANGIERI R A, PIOMELLI D. The endocannabinoid system as a target for the treatment of cannabis dependence [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(Suppl 1): 235–243.
- [17] MCPARTLAND J M, DUNCAN M, DI MARZO V, et al. Are cannabidiol and $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol negative modulators of the endocannabinoid system? A systematic review [J]. *Br J Pharmacol*, 2015, 172(3): 737–753.
- [18] MERRICK J, LANE B, SEBREE T, et al. Identification of psychoactive degradants of cannabidiol in simulated gastric and physiological fluid [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2016, 1(1): 102–112.
- [19] PERTWEE R G. Receptors and channels targeted by synthetic cannabinoid receptor agonists and antagonists [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17(14): 1360–1381.
- [20] WEI T T, CHANDY M, NISHIGA M, et al. Cannabinoid receptor 1 antagonist genistein attenuates marijuana-induced vascular inflammation [J]. *Cell*, 2022, 185(13): 2387–2389.
- [21] BRANDES R P, POPP R, OTT G, et al. The extracellular regulated kinases (ERK) 1/2 mediate cannabinoid-induced inhibition of gap junctional communication in endothelial cells [J]. *Br J Pharmacol*, 2002, 136(5): 709–716.
- [22] ZAMBERLETTI E, GABAGLIO M, GRILLI M, et al. Long-term hippocampal glutamate synapse and astrocyte dysfunctions underlying the altered phenotype induced by adolescent THC treatment in male rats [J]. *Pharmacol Res*, 2016, 111: 459–470.
- [23] JOUROUKHIN Y, ZHU X, SHEVELKIN A V, et al. Adolescent Δ^9 -tetrahydrocannabinol exposure and astrocyte-specific genetic vulnerability converge on nuclear factor- κ B-cyclooxygenase-2 signaling to impair memory in adulthood [J]. *Biol Psychiatry*, 2019, 85(11): 891–903.
- [24] CAMPBELL V A. Tetrahydrocannabinol-induced apoptosis of cultured cortical neurones is associated with cytochrome *c* release and caspase-3 activation [J]. *Neuropharmacology*, 2001, 40(5): 702–709.
- [25] LEE HL, JUNG KM, FOTIO Y, et al. Frequent low-dose Δ^9 -tetrahydrocannabinol in adolescence disrupts microglia homeostasis and disables responses to microbial infection and social stress in young adulthood [J]. *Biol Psychiatry*, 2022, 92(11): 845–860.
- [26] CHANG X, LI H, LI Y, et al. RhoA/MLC signaling pathway is involved in Δ^9 -tetrahydrocannabinol-impaired placental angiogenesis [J]. *Toxicol Lett*, 2018, 285: 148–155.
- [27] MARTÍNEZ-PEÑA A A, PETRIK J J, HARDY D B, et al. Δ^9 -tetrahydrocannabinol increases vascular endothelial growth factor (VEGF) secretion through a cyclooxygenase-dependent mechanism in rat granulosa cells [J]. *Reprod Toxicol*, 2022, 111: 59–67.
- [28] ZAMBERLETTI E, GABAGLIO M, PRINI P, et al. Cortical neuroinflammation contributes to long-term cognitive dysfunctions following adolescent delta-9-tetrahydrocannabinol treatment in female rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2015, 25(12): 2404–2415.
- [29] BRAILE M, CRISTINZIANO L, MARCELLA S, et al. LPS-mediated neutrophil VEGF-A release is modulated by cannabinoid receptor activation [J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 109(3): 621–631.
- [30] KIYATKIN E A, SHARMA H S. Permeability of the blood-brain

- barrier depends on brain temperature [J]. *Neuroscience*, 2009, 161(3): 926-939.
- [31] LONG L E, CHESWORTH R, HUANG X F, et al. A behavioural comparison of acute and chronic Delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol in C57BL/6JArc mice [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2010, 13(7): 861-876.
- [32] SARNE Y, ASAF F, FISHBEIN M, et al. The dual neuroprotective-neurotoxic profile of cannabinoid drugs [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 163(7): 1391-1401.
- [33] NORTHROP NICOLE A, YAMAMOTO BRYAN K. Methamphetamine effects on blood-brain barrier structure and function [J]. *Front Neurosci*, 2015, 9: 69.
- [34] PHILIPPOT G, FORSBERG E, TAHAN C, et al. A single δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) dose during brain development affects markers of neurotrophin, oxidative stress, and apoptosis [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 1156.
- [35] PAROLINI M, BINELLI A. Oxidative and genetic responses induced by Δ -9-tetrahydrocannabinol (Δ -9-THC) to *Dreissena polymorpha* [J]. *Sci Total Environ*, 2014, 468/469: 68-76.
- [36] KOPJAR N, FUCHS N, ŽUNEC S, et al. DNA damaging effects, oxidative stress responses and cholinesterase activity in blood and brain of wistar rats exposed to Δ^9 -tetrahydrocannabinol [J]. *Molecules*, 2019, 24(8): 1560.
- [37] WOLFF V, SCHLAGOWSKI A I, ROUYER O, et al. Tetrahydrocannabinol induces brain mitochondrial respiratory chain dysfunction and increases oxidative stress: a potential mechanism involved in cannabis-related stroke [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 323706.
- [38] SALIMI A, NIKNEJAD M, MINOUEI M, et al. Analysis of toxicity effects of delta-9-tetrahydrocannabinol on isolated rat heart mitochondria [J]. *Toxicol Mech Methods*, 2022, 32(2): 106-113.
- [39] MCCOLLUM L, HOWLETT A C, MUKHOPADHYAY S. Anandamide-mediated CB1/CB2 cannabinoid receptor-independent nitric oxide production in rabbit aortic endothelial cells [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 321(3): 930-937.
- [40] KATZ P S, SULZER J K, IMPASTATO R A, et al. Endocannabinoid degradation inhibition improves neurobehavioral function, blood-brain barrier integrity, and neuroinflammation following mild traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(5): 297-306.
- [41] KOZELA E, PIETR M, JUKNAT A, et al. Cannabinoids Delta (9)-tetrahydrocannabinol and cannabidiol differentially inhibit the lipopolysaccharide-activated NF- κ B and interferon- β /STAT proinflammatory pathways in BV-2 microglial cells [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(3): 1616-1626.
- [42] HENRIQUEZ J E, BACH A P, MATOS-FERNANDEZ K M, et al. Delta(9)-Tetrahydrocannabinol (THC) Impairs CD8(+) T Cell-Mediated Activation of Astrocytes [J]. *J Neuroimmune Pharmacol*, 2020, 15(4): 863-874.
- [43] RIZZO M D, CRAWFORD R B, BACH A, et al. Δ^9 -tetrahydrocannabinol suppresses monocyte-mediated astrocyte production of monocyte chemoattractant protein 1 and interleukin-6 in a toll-like receptor 7-stimulated human coculture [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2019, 371(1): 191-201.
- [44] SURYAVANSHI S V, ZAIACHUK M, PRYIMAK N, et al. Cannabinoids alleviate the LPS-induced cytokine storm via attenuating NLRP3 inflammasome signaling and TYK2-mediated STAT3 signaling pathways *in vitro* [J]. *Cells*, 2022, 11(9): 1391.
- [45] BOLOGNINI D, COSTA B, MAIONE S, et al. The plant cannabinoid Delta9-tetrahydrocannabinol can decrease signs of inflammation and inflammatory pain in mice [J]. *Br J Pharmacol*, 2010, 160(3): 677-687.
- [46] NGUYEN C H, KREWENKA C, RADAD K, et al. THC (Δ 9-tetrahydrocannabinol) exerts neuroprotective effect in glutamate-affected murine primary mesencephalic cultures through restoring mitochondrial membrane potential and anti-apoptosis involving CB1 receptor-dependent mechanism [J]. *Phytother Res*, 2016, 30(12): 2044-2052.
- [47] SHARP C D, HOUGHTON J, ELROD J W, et al. N-methyl-D-aspartate receptor activation in human cerebral endothelium promotes intracellular oxidant stress [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005, 288(4): H1893-H1899.
- [48] KIM S H, WON S J, MAO X O, et al. Molecular mechanisms of cannabinoid protection from neuronal excitotoxicity [J]. *Mol Pharmacol*, 2006, 69(3): 691-696.

[收稿日期]2023-05-31