

• 综述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.18.033

# 大麻二酚抗癫痫的作用机制

冉淑红 综述,陈全景<sup>△</sup> 审校

湖北医药学院附属东风总医院儿科,湖北十堰 442000

**摘要:**大麻二酚是大麻中主要的非精神活性成分,具有广泛的治疗作用,特别是作为附加药物在治疗难治性癫痫患者中取得了肯定的疗效,目前已显示出良好的抗癫痫药物前景。该文综述了目前有关大麻二酚抗癫痫作用机制信号通路的研究进展。前期,学者们主要报道其与大麻素受体、G 蛋白偶联受体 55、甘氨酸受体、腺苷受体、瞬时受体电位香草酸通道 1、5-羟色胺受体、 $\gamma$ -氨基丁酸受体、电压门控离子通道等作用靶点相关,在后续研究中发现过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ 、P-糖蛋白、磷脂酰肌醇 3-激酶  $\gamma$  在大麻二酚的抗癫痫机制中也起到一定作用。以后需不断探索其机制,明确靶点间的联系,寻找新的干预靶点,研究其治疗潜力并为开发更安全的药物提供参考。

**关键词:**大麻二酚; 癫痫; G 蛋白偶联; 瞬时受体电位通道; 离子通道

**中图分类号:**R742.1;R971+.6 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)18-2780-05

## The mechanism of cannabidiol in anti-epilepsy

RAN Shuhong, CHEN Quanjing<sup>△</sup>

Department of Pediatrics, Dongfeng General Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China

**Abstract:** Cannabidiol is the main non-psychoactive component of cannabis, which has a wide range of therapeutic effects, especially as an additional drug in the treatment of refractory epilepsy patients has achieved a positive effect and has shown good prospects for antiepileptic drugs. This article reviews the current research progress on the signaling pathways of the anti-epileptic mechanism of cannabidiol. Early, scholars mainly reports with the cannabinoid receptors, 55 G protein coupled receptors, glycine, adenosine receptors, transient receptor, potential vanilloid receptor channel 1, serotonin receptors, gamma aminobutyric acid receptor, voltage-gated ion channels and other related targets. Subsequent studies have found that peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ , P-glycoprotein and phosphatidylinositol 3-kinase  $\gamma$  also play a role in the anti-epileptic mechanism of cannabidiol. In the future, it is necessary to continuously explore its mechanism, clarify the relationship between targets, find new intervention targets, study its therapeutic potential and provide reference for the development of safer drugs.

**Key words:** cannabidiol; epilepsy; G protein-coupled receptor; transient receptor potential vanilloid channel 1; voltage-gated ion channel

大麻有 500 多种成分,目前已鉴定出的大麻素有 113 种,其中,具有致幻作用和成瘾性的四氢大麻素 (THC) 及非成瘾性的大麻二酚 (CBD) 含量最多<sup>[1]</sup>。CBD 是大麻中主要的非精神活性成分,因具有高耐受性、低毒性,以及减少癫痫发作的治疗潜力,现已成为研究热点,其被证实具有抗抑郁<sup>[2]</sup>、抗癫痫<sup>[3]</sup>、神经保护和抗炎<sup>[4]</sup>等功效。现已研发出多种以 CBD 为主要成分的新药,用于治疗难治性癫痫、焦虑、癌症性疼痛等<sup>[5-7]</sup>。癫痫属于慢性神经系统疾病,全世界约有 7 000 万人受其困扰<sup>[8]</sup>。癫痫以反复发作作为主要特征,并伴有感觉、运动、认知、心理、精神和社交障碍,影响生活质量,增加死亡风险<sup>[9]</sup>,对家庭和社会都产生极大的医疗与经济负担。约 30.0% 患者即使运用了抗癫

痫药物治疗,预后效果仍不理想。目前临床现有的抗癫痫药物在疗效和安全性方面都不能满足实际需求,因此迫切需要研究针对特定癫痫类型的新型治疗方法。本文主要综述了 CBD 抗癫痫的作用机制。

### 1 CBD 的抗癫痫作用

CBD 具有神经保护作用,能有效治疗多种类型的癫痫疾病。有研究发现,使用 CBD 能降低癫痫发作频率,甚至可以避免癫痫发作<sup>[10]</sup>。但 CBD 并不是对所有类型的癫痫都有效,如在 ASO 等<sup>[11]</sup>构建的 Lennox-Gastaut 综合征癫痫动物模型中,富含 CBD 的提取物 (CBDext) 能减轻实验小鼠的认知障碍,却没有降低癫痫的严重程度。CBD 的抗癫痫作用与剂量相关,在 KAPLAN 等<sup>[12]</sup>构建的 Dravet 综合征小鼠遗传模

型中,高剂量(100 mg/kg)CBD 可以预防癫痫发作,而低剂量(10~20 mg/kg)CBD 可以改善 Dravet 综合征小鼠的社会行为,但在使用高剂量 CBD 后该作用就会消失。与传统的抗癫痫药物相比,CBD 特异度高、神经毒性小、安全性强。有学者推测 CBD 会在肠道中转化为 THC,但 CRIPPA 等<sup>[13]</sup>研究驳斥了这一假设,证实即使急性口服高剂量 CBD 也不会将 CBD 在肠道中转化为 THC。同时,SZAFLARSKI 等<sup>[14]</sup>在对 CBD 长期服用的安全性研究中发现,CBD 一般耐受性良好,最常见的不良事件是腹泻(29.0%)和嗜睡(22.0%)。

尽管 CBD 治疗癫痫的作用机制尚不完全明确,但临床证实了 CBD 作为抗癫痫药物的疗效。2018 年 6 月,纯化的 CBD 被美国食品药品监督管理局批准作为 2 岁以上 Lennox-Gastaut 综合征或 Dravet 综合征患者的附加抗癫痫药物,随后也于 2019 年 9 月获得欧洲药品管理局批准,并可与氯巴占联合使用<sup>[7]</sup>。

## 2 CBD 抗癫痫的作用机制

CBD 抗癫痫的作用机制尚不完全明确,前期研究主要报道其与大麻素受体(CB)、G 蛋白偶联受体 55(GPR55)、甘氨酸受体(GlyR)、腺苷受体(ARs)、瞬时受体电位香草酸通道 1(TRPV1)、5-羟色胺受体(5-HT<sub>1A</sub>)、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)受体、电压门控离子通道等相关。近年来,其他作用靶点的相关研究开始增多,如过氧化物酶体增殖物激活受体  $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )、P-糖蛋白、磷脂酰肌醇 3-激酶  $\gamma$ (PI3K $\gamma$ )等<sup>[15-17]</sup>。同时,在部分作用机制相关的研究中得到了与之前不同的结果。

### 2.1 G 蛋白偶联受体

**2.1.1 CB** 内源性大麻素系统(ECS)在控制突触传递中起重要作用,可通过突触传递调节神经系统中神经元网络的兴奋性。ECS 的主要受体 CB1 和 CB2 是分布在不同组织中的 7 次跨膜 G 蛋白偶联受体,CB1、CB2 在维持血脑屏障的完整性方面发挥重要作用,而血脑屏障功能障碍是耐药癫痫的共同特征<sup>[18]</sup>。

CBD 的抗癫痫作用可由 CB 介导,在戊四唑(PTZ)模型中,采用 60 mg/kg CBD 进行预处理,抑制了小鼠腹腔内、皮下和静脉内给药 PTZ 诱导的癫痫发作<sup>[19]</sup>。CBD 被认为可以触发 CB1 的激活或者发挥负变构调节剂的作用<sup>[20]</sup>。与 THC 不同,CBD 对 CB1、CB2 的亲合力较低,但它可以通过增强 ECS 的作用间接调节这些受体,CBD 抑制内源性大麻素的摄取和水解,提高大脑中大麻素水平,间接促进 CB1 和 CB2 信号传导,以减少癫痫发作<sup>[20]</sup>。此外,磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B/雷帕霉素靶蛋白(PI3K/Akt/mTOR)信号通路被认为是与 CB 偶联的细胞内机制之一,CBD 的抗癫痫作用可能与 CB1 激活这一途径有关<sup>[21]</sup>。

**2.1.2 GPR55** GPR55 是一种广泛表达于免疫系统

和神经系统的 G 蛋白偶联受体,能激活 G 蛋白(Gaq/12 和 G $\alpha$ 13),触发内质网储存细胞内 Ca<sup>2+</sup> 释放,抑制谷氨酸释放和神经元异常兴奋,从而发挥抗癫痫作用<sup>[3]</sup>。CBD 可拮抗 GPR55,通过阻断 GPR55 抑制神经元兴奋传递,从而减少癫痫发作。KAPLAN 等<sup>[12]</sup>在遗传诱导的 Dravet 综合征小鼠模型中评估了 GPR55 介导的 CBD 抗癫痫特性,发现 CBD 对小鼠的热性癫痫和自发性癫痫发作都有保护作用。为了证实 GPR55 参与了 CBD 的抗癫痫作用,用 GPR55 拮抗剂 CID16020046(10  $\mu$ M)治疗小鼠,CID16020046 处理消除了 CBD 的保护作用。但最近的研究却提出,GPR55 的杂合缺失不会影响热性癫痫发作<sup>[22]</sup>,这与 KAPLAN 等<sup>[12]</sup>的研究结果矛盾,但在 GPR55 杂合缺失的小鼠中可观测到长时间的炎症反应<sup>[23]</sup>,或许是神经炎症的发生促进了癫痫发作,未来仍需对此疑点做进一步研究。

**2.1.3 ARs** ARs (A1R、A2aR、A2bR、A3R)是一组 G 蛋白偶联受体,参与多种生理、病理过程。腺苷通常在中枢神经系统中起神经保护作用,有着兴奋传递和癫痫终止的负调节因子的作用,其抗癫痫作用主要与 A1R 激活有关,其激活后通过减少 K<sup>+</sup> 外排促进抑制 Ca<sup>2+</sup> 的突触前内流和随后的突触后超极化,从而抑制腺苷酸环化酶和细胞内环磷酸腺苷(cAMP)的产生;腺苷还可以抑制 n 型电压化 Ca<sup>2+</sup> 通道,从而抑制谷氨酸释放,减少癫痫发作<sup>[3]</sup>。CBD 通过 GPR55 动员和 TRPV1 介导的细胞内神经元的 Ca<sup>2+</sup> 调节起作用,允许神经元中低水平的膜极化和腺苷信号通路的运输调节,从而阻止细胞对腺苷的再摄取<sup>[3]</sup>,发挥抗癫痫作用。

**2.1.4 阿片受体** 阿片受体家族有 4 个成员,包括  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ 、 $\sigma$ ,均属于 G 蛋白偶联受体,主要通过偶联下游 Gi 蛋白发挥功能,激活 K<sup>+</sup> 通道,抑制 Ca<sup>2+</sup> 通道,降低神经元 cAMP 水平。CBD 可能以一种未知的机制或作为拮抗剂样药物作用于  $\sigma$  受体,以减少体内 N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体诱导的癫痫发作,体内给药 CBD 或 BD1063 可减轻 NMDA 受体诱导的癫痫综合征,CBD 的这些积极作用被  $\sigma$ 1R 激动剂 PRE084 和 PPCC 抑制,而在  $\sigma$ 1R 基因敲除小鼠中消失<sup>[24]</sup>。这表明 CBD 通过阿片受体的介导发挥了一定的抗癫痫作用,但是否能在其他癫痫模型中观测到同样的结果目前仍未知。

**2.2 TRPV1** TRPV1 是一种来自香草亚家族的瞬时受体电位通道,TRPV1 受体通路的激活通常会增加神经元膜的 Ca<sup>2+</sup> 通透性,导致谷氨酸释放增加,从而增加兴奋回路活性。同时,谷氨酸释放会增加其他颗粒细胞动作电位的频率和同步放电来增加突触网络活动,增加了癫痫样活动的发生率<sup>[25]</sup>,但这与 CBD 激活 TRPV1 受体通路从而减少癫痫发作的推测似乎是矛盾的。一种可能的解释是,CBD 与 TRPV1 受体

相互作用,激活后这些受体迅速去磷酸化和脱敏,细胞内  $\text{Ca}^{2+}$  正常化,从而阻止谷氨酸释放,降低了癫痫样活性<sup>[26]</sup>。因此,CBD的抗癫痫作用是由 TRPV1 受体通路激活、去磷酸化和强脱敏介导的。在小鼠 PTZ 模型中<sup>[19]</sup>,使用 CBD 进行预处理可减少药物诱导的癫痫发作,而 TRPV1 拮抗剂 SB366791 可逆转这种效应,虽然 CBD 没有减弱其最大反应,但减弱了由重复 PTZ 给药导致的癫痫发作敏感,延长了 PTZ 诱导的脑电图活动变化的潜伏期并缩短了持续时间。另外,GRAY 等<sup>[27]</sup>在 TRPV1 基因敲除小鼠中检查了 CBD 对急性全面性癫痫发作模型的癫痫阈值的效力,结果发现,TPRV1 基因缺失部分削弱了 CBD 提升的癫痫发作阈值。这些研究提示,TRPV1 受体信号通路是 CBD 抗癫痫作用的关键靶点,同时,CBD 的治疗作用涉及多种机制,并不能用单一的 TRPV1 受体通路诠释。

**2.3 5-HTR** 5-HTR 被血清素激活,参与神经递质和激素的释放,从而调节神经系统中的许多过程。有学者评估了 5-HTR 在 CBD 抗癫痫过程中的作用<sup>[28]</sup>,结果表明,单独使用 CBD 显著降低了 PTZ 诱导的癫痫前活性、癫痫发作的严重程度,减少了癫痫活动的动物数量,改善了癫痫患者预后,但使用 5-HTR1a 拮抗剂 WAY100635 或 5-HTR2a 拮抗剂 MDL-100907 进行预处理却没有减弱 CBD 的抗癫痫作用,这些结果不支持 CBD 通过激活 5-HTR1a 或 5-HTR2a 减少癫痫发作的假设。而在后面的研究中,采用放射性配体位移分析[(35S)-GTPyS]法研究 CBD 作用于 5-HT1a 受体诱导的  $\text{Gi/o}$  蛋白活化,却证实了 CBD 可以通过激活 5-HT1a 受体产生抗焦虑和抗癫痫作用<sup>[29]</sup>。以上 2 项实验结果矛盾,但由于 2 项实验对象有所不同(PTZ 小鼠模型及颞叶内侧癫痫患者),猜测 CBD 通过作用于 5HT1a 受体产生抗癫痫作用可能还与癫痫类型相关,未来还需进行更深入的研究,以验证或排除癫痫类型的影响。

**2.4 GlyR** 许多大脑区域的 GlyR 位于突触外,介导神经元的强直抑制,有助于神经元兴奋性的稳态调节,而破坏 GlyR 功能的遗传突变可导致具有癫痫样症状的集丛性疾病,表现为发作性和全身性僵硬和夸张的惊吓反射<sup>[30]</sup>。CBD 通过恢复脑 GlyR 功能障碍可以阻止可卡因诱导的癫痫发作,其涉及的位点为 GlyR  $\alpha 1$  亚基第 3 跨膜结构域的丝氨酸 296(GlyRa1S296A)<sup>[31]</sup>。

**2.5 GABA 受体** GABA 受体是中枢神经系统的主要抑制性神经递质,该受体包括 3 种 A 型受体:GABAA、GABAB、GABAC 受体。CBD 通过作用于 GABAA 受体而以剂量依赖的方式增强 GABAA 介导的抑制电流<sup>[12]</sup>,降低神经元兴奋性,从而发挥抗癫痫作用<sup>[32]</sup>。在不同形式的耐药癫痫患者(如 Dravet 综合征、结节性硬化症、局灶性皮质发育不良 II b 型和颞叶癫痫)脑组织中都能检测到 CBD 对 GABA 的调

节功能<sup>[33]</sup>,为此类耐药患者使用 CBD 作为附加药物治疗提供了理论支持。

## 2.6 电压门控离子通道

**2.6.1 电压门控  $\text{Na}^{+}$  通道(VGSC)** CBD 作为  $\text{Na}^{+}$  载体 VGSC 拮抗剂,可能通过作用于电压门控  $\text{Na}^{+}$  通道来发挥抗癫痫作用。当用于癫痫动物模型时,VGSC 的阻断并不能单独产生抗癫痫作用<sup>[34]</sup>。CBD 是一种钠电流抑制剂,CBD 阻止了  $\text{Na}^{+}$  通道的激活,同时也稳定了这些通道的失活状态,而不改变激活的电压依赖性,其可能涉及了 3 种潜在的抑制机制:(1) CBD 与  $\text{Na}^{+}$  通道之间的多重直接相互作用;(2) CBD 改变生物膜物理性质;(3) CBD 与 Nav 通道直接相互作用和膜流动性变化的结合<sup>[35]</sup>。

**2.6.2 电压门控  $\text{Ca}^{2+}$  通道** t 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道通常会增加神经元的兴奋性,这些通道的异常激活也被认为与某些类型的癫痫有关。CBD 抑制 t 型  $\text{Ca}^{2+}$  通道产生抗癫痫作用,与 Cav3.3 通道相比,对 Cav3.1 和 Cav3.2 通道的影响更大<sup>[36]</sup>。

**2.6.3 BK 通道** BK 通道是  $\text{Ca}^{2+}$  和电压激活的  $\text{K}^{+}$  通道,BK 通道最初也被报道可以降低大鼠海马 CA1 锥体神经元的动作电位频率,并限制癫痫样爆发。有研究证实了 CBD 在 PTZ 癫痫模型中具有 BK 通道介导的抗癫痫作用,然而,这种作用在最大电休克诱发的模型中未观测到<sup>[37]</sup>。

## 2.7 其他作用靶点

**2.7.1 PPAR $\gamma$**  CBD 可能通过调节转录因子 PPAR $\gamma$  起作用,CBD 的抗癫痫作用与海马 CA3 区 PPAR $\gamma$  表达上调密切相关,CBD 以剂量依赖的方式,加强海马区 PPAR $\gamma$  表达,从而发挥抗癫痫作用,可缩短癫痫发作持续时间和降低癫痫发生率<sup>[15]</sup>。

**2.7.2 P-糖蛋白** CBD 对 P-糖蛋白的代谢功能有抑制作用,与耐药癫痫高度相关。CBD 可以阻断 P-糖蛋白的代谢活性,其方式与特异性阻滞剂 Tariquidar 相似。这可能有助于减少抗癫痫药物的清除率,并使其更有效地进入脑实质,绕过血脑屏障中 P-糖蛋白的代谢清除活动<sup>[16]</sup>。

**2.7.3 PI3K $\gamma$**  PI3K/Akt/mTOR 信号通路的作用靶点与中枢神经系统的几种病理相关,抑制 PI3K 活性会增加神经兴奋性,减少谷氨酸转运蛋白表达,PI3K $\gamma$  基因缺失在体内和体外实验中均消除了 CBD 抗癫痫作用<sup>[21]</sup>,PI3K 选择性抑制剂 LY294002 用于预处理也可以抑制 CBD 的抗癫痫作用<sup>[17]</sup>。因此,CBD 诱导的 PI3K 通路激活可以降低突触谷氨酸水平,从而减轻癫痫发作的严重程度和神经元损伤<sup>[21]</sup>。

## 3 总结与展望

目前已有很多临床数据支持 CBD 作为难治性癫痫患者的附加抗癫痫药物的疗效,但其作用机制尚未完全阐明,本文总结了其中涉及的一些分子信号通路和相关作用靶点,目前认为 CBD 的抗癫痫作用与

CB、TRPV1 受体信号通路、电压门控离子通道、ARs、GlyR、阿片受体、GABA 受体、PPAR $\gamma$ 、P-糖蛋白、PI3K $\gamma$  等相关,但 5-HTR1a、GRP55 信号通路的作用存在疑问。而 CBD 的抗癫痫作用并不能完全用单一机制解释,可能与多靶点互相作用相关,涉及复杂的信号通路网络。同时,通过文献复习发现,CBD 的治疗作用对于某些类型的癫痫模型无效,或许还应该联系癫痫类型及其发病机制进行综合研究。

虽然现在对于 CBD 的抗癫痫机制研究已经取得了一定的进展,但仍存在很多未解决的问题:(1)对于部分机制的研究前后是矛盾的,如 5-HTR1a、GRP55 信号通路等,仍需广大研究人员进一步明确;(2)在一些文献报道中,CBD 以剂量依赖的方式发挥作用,高剂量和低剂量可能会产生不同的效果,在后续研究中还需探明其最佳治疗剂量;(3)目前对于各种信号通路及相关靶点的研究具有单一性,对于信号通路间的互相作用尚不明确。

截至今日,对于 CBD 的抗癫痫作用机制的研究,主要为欧美国家,而国内的研究较缺乏,可能与国内对大麻素的严格管控相关,希望未来有学者研究相关内容,为国内难治性癫痫患者的治疗提供新方案。此外,虽然有研究证明了 CBD 的安全性,但其远期安全性尚不能保证,这需要在今后的研究中继续完善,为难治癫痫患者的治疗提供安全保障。

### 参考文献

[1] HAPPYANA N, KAYSER O. Monitoring metabolite profiles of cannabis sativa L. trichomes during flowering period using 1H NMR-Based metabolomics and real-time PCR[J]. *Planta Med*, 2016, 82(13): 1217-1223.

[2] MA H, LI C Y, WANG J P, et al. Amygdala-hippocampal innervation modulates stress-induced depressive-like behaviors through AMPA receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2021, 118(6): e2019409118.

[3] GRAY R A, WHALLEY B J. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22(S1): 10-15.

[4] LOWIN T, TINGTING R, ZURMAHR J, et al. Cannabidiol (CBD): a killer for inflammatory rheumatoid arthritis synovial fibroblasts[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(8): 714.

[5] KHALSA J H, BUNT G, MAGGIRWAR S B, et al. COVID-19 and cannabidiol (CBD)[J]. *J Addict Med*, 2021, 15(5): 355-356.

[6] GOOD P, HAYWOOD A, GOGNA G, et al. Oral medicinal cannabinoids to relieve symptom burden in the palliative care of patients with advanced cancer: a double-blind, placebo controlled, randomised clinical trial of efficacy and safety of cannabidiol (CBD)[J]. *BMC Palliat Care*, 2019, 18(1): 110.

[7] STRZELCZYK A, SCHUBERT-BAST S. A practical guide to the treatment of dravet syndrome with anti-seizure medication[J]. *CNS Drugs*, 2022, 36(3): 217-237.

[8] SIQUEIRA H H, DALBEM J S, SCHIAVINI M, et al. Self-reported adherence among people with epilepsy in Brazil[J]. *Epilepsy Behav*, 2020, 103(PtA): 106498.

[9] RINEY K, BOGACZ A, SOMERVILLE E, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset at a variable age: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions[J]. *Epilepsia*, 2022, 63(6): 1443-1474.

[10] SANDS T T, RAHDARI S, OLDHAM M S, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of cannabidiol in children with refractory epilepsy: results from an expanded access program in the US[J]. *CNS Drugs*, 2019, 33(1): 47-60.

[11] ASO E, ANDRÉS-BENITO P, GRAU-ESCOLANO J, et al. Cannabidiol-enriched extract reduced the cognitive impairment but not the epileptic seizures in a lafora disease animal model[J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2020, 5(2): 150-163.

[12] KAPLAN J S, STELLA N, CATTERALL W A, et al. Cannabidiol attenuates seizures and social deficits in a mouse model of Dravet syndrome[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(42): 11229-11234.

[13] CRIPPA J, ZUARDI A W, HALLAK J, et al. Oral cannabidiol does not convert to  $\Delta^8$ -THC or  $\Delta^9$ -THC in humans: a pharmacokinetic study in healthy subjects[J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2020, 5(1): 89-98.

[14] SZAFLARSKI J P, BEBIN E M, COMI A M, et al. Long-term safety and treatment effects of cannabidiol in children and adults with treatment-resistant epilepsies: expanded access program results [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(8): 1540-1548.

[15] COSTA A M, RUSSO F, SENN L, et al. Antiseizure effects of cannabidiol leading to increased peroxisome proliferator-activated receptor gamma levels in the hippocampal CA3 subfield of epileptic rats[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2022, 15(5): 495.

[16] AUZMENDI J, PALESTRO P, BLACHMAN A, et al. Cannabidiol (CBD) inhibited rhodamine-123 efflux in cultured vascular endothelial cells and astrocytes under hypoxic conditions[J]. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 32.

[17] DE ASSIS LIMA I V, PINTO H P P, BELLOZI P M Q, et al. Cannabidiol effect in pentylenetetrazole-induced seizures depends on PI3K[J]. *Pharmacol Rep*, 2022, 74(5): 1099-1106.

[18] NUÑEZ-LUMBRERAS M L Á, CASTAÑEDA-CABRAL J L, VALLE-DORADO M G, et al. Drug-resistant temporal lobe epilepsy alters the expression and functional coupling to Gai/o proteins of CB1 and CB2 receptors in the microvasculature of the human brain[J]. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 611780.

[19] VILELA L R, LIMA I V, KUNSCH É B, et al. Anticonvulsant effect of cannabidiol in the pentylenetetrazole model: pharmacological mechanisms, electroencephalographic profile, and brain cytokine levels[J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 75: 29-35.

- [20] THAM M, YILMAZ O, ALAVERDASHVILI M, et al. Allosteric and orthosteric pharmacology of cannabidiol and cannabidiol-dimethylheptyl at the type 1 and type 2 cannabinoid receptors [J]. *Br J Pharmacol*, 2019, 176 (10): 1455-1469.
- [21] LIMA I V D A, BELLOZI P M Q, BATISTA E M, et al. Cannabidiol anticonvulsant effect is mediated by the PI3K $\gamma$  pathway [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 176: 108156.
- [22] ANDERSON L L, BAHCECI D A, HAWKINS N A, et al. Heterozygous deletion of Gpr55 does not affect a hyperthermia-induced seizure, spontaneous seizures or survival in the Scn1a $^{+/-}$  mouse model of Dravet syndrome [J]. *PLoS One*, 2023, 18(1): e0280842.
- [23] HILL J D, ZULUAGA-RAMIREZ V, GAJGHATE S, et al. Activation of GPR55 induces neuroprotection of hippocampal neurogenesis and immune responses of neural stem cells following chronic, systemic inflammation [J]. *Brain Behav Immun*, 2019, 76: 165-181.
- [24] RODRÍGUEZ-MUÑOZ M, ONETTI Y, CORTÉS-MONTÉRO E, et al. Cannabidiol enhances morphine antinociception, diminishes NMDA-mediated seizures and reduces stroke damage via the sigma 1 receptor [J]. *Mol Brain*, 2018, 11(1): 51.
- [25] KONG W L, MIN J W, LIU Y L, et al. Role of TRPV1 in susceptibility to PTZ-induced seizure following repeated hyperthermia challenges in neonatal mice [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 31: 276-280.
- [26] HAY L. Understanding the basics of cannabidiol from cannabis to apply to therapeutics in epilepsy [J]. *S Afr Med J*, 2020, 110(2): 102-105.
- [27] GRAY R A, STOTT C G, JONES N A, et al. Anticonvulsive properties of cannabidiol in a model of generalized seizure are transient receptor potential vanilloid 1 dependent [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2020, 5(2): 145-149.
- [28] PELZ M C, SCHOOLCRAFT K D, LARSON C, et al. Assessing the role of serotonergic receptors in cannabidiol's anticonvulsant efficacy [J]. *Epilepsy Behav*, 2017, 73: 111-118.
- [29] MARTINEZ-AGUIRRE C, CARMONA-CRUZ F, VELASCO A L, et al. Cannabidiol acts at 5-HT(1A) receptors in the human brain; relevance for treating temporal lobe epilepsy [J]. *Front Behav Neurosci*, 2020, 14: 611278.
- [30] MCCRACKEN L M, LOWES D C, SALLING M C, et al. Glycine receptor  $\alpha 3$  and  $\alpha 2$  subunits mediate tonic and exogenous agonist-induced currents in forebrain [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114(34): E7179-E7186.
- [31] ZOU G C, ZUO X, CHEN K, et al. Cannabinoids rescue cocaine-induced seizures by restoring brain glycine receptor dysfunction [J]. *Cell Rep*, 2020, 30(12): 4209-4219.
- [32] RUFFOLO G, CIFELLI P, ROSETI C, et al. A novel GABAergic dysfunction in human Dravet syndrome [J]. *Epilepsia*, 2018, 59(11): 2106-2117.
- [33] RUFFOLO G, GAETA A, CANNATA B, et al. GABAergic neurotransmission in human tissues is modulated by cannabidiol [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(12): 2042.
- [34] SENN L, CANNAZZA G, BIAGINI G. Receptors and channels possibly mediating the effects of phytocannabinoids on seizures and epilepsy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(8): 174.
- [35] GHOVANLOO M R, SHUART N G, MEZEYOVA J, et al. Inhibitory effects of cannabidiol on voltage-dependent Sodium currents [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(43): 16546-16558.
- [36] UDOH M, BLADEN C, HEBLINSKI M, et al. The anticonvulsant phytocannabinoids CBGVA and CBDVA inhibit recombinant T-type channels [J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 1048259.
- [37] SHIRAZI-ZAND Z, AHMAD-MOLAEI L, MOTAMEDI F, et al. The role of potassium BK channels in anticonvulsant effect of cannabidiol in pentylenetetrazole and maximal electroshock models of seizure in mice [J]. *Epilepsy Behav*, 2013, 28(1): 1-7.

(收稿日期: 2024-01-12 修回日期: 2024-04-18)

(上接第 2765 页)

- [14] GORKA J, MARONA P, KWAPISZ O, et al. The anti-inflammatory protein MCP1 inhibits the development of ccRCC by maintaining high levels of tumour suppressors [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 888(1): 1-10.
- [15] GORKA J, MARONA P, KWAPISZ O, et al. MCP1 inhibits Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway activity and modulates epithelial-mesenchymal transition during clear cell renal cell carcinoma progression by targeting miRNAs [J]. *Oncogene*, 2021, 40(50): 6720-6735.
- [16] GORKA J, MARONA P, KWAPISZ O, et al. MCP1 regulates focal adhesion kinase and Rho GTPase-dependent migration in clear cell renal cell carcinoma [J]. *Eur J Pharmacol*, 2022, 922(1): 1-12.
- [17] WANG J, WU X, JIANG M, et al. Mechanism by which TRAF6 participates in the immune regulation of autoimmune diseases and cancer [J]. *Biomed Res Int*, 2020, 1(1): 1-16.
- [18] MENG G, LI G, YANG X, et al. Inhibition of miR146b-5p suppresses CT-guided renal cell carcinoma by targeting TRAF6 [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(2): 2382-2390.
- [19] 毛卫林, 田锦成, 吴品, 刘艳. 萝卜硫素下调 Traf6/NF- $\kappa$ B 信号通路抑制肾癌细胞增殖的作用研究 [J]. *广东药学院学报*, 2017, 33(1): 127-130.
- [20] YE W, CUI Y, RONG J, et al. MCP1 Suppresses the NF- $\kappa$ B signaling pathway through negative regulation of K63-Linked ubiquitylation of TRAF6 in colorectal cancer [J]. *Cancer Gene Ther*, 2023, 30(1): 96-107.

(收稿日期: 2024-01-12 修回日期: 2024-04-18)