

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.028

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200223.2218.008.html\(2020-02-24\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200223.2218.008.html(2020-02-24))

## 大麻二酚通过内源性大麻素系统抑制 炎症性肠病的炎性反应综述\*

曾 靓<sup>1,2,3</sup>综述,张小丽<sup>1,2,3</sup>,张尊月<sup>2,3</sup>,罗华友<sup>1,2,3△</sup> 审校

(1. 昆明医科大学第一附属医院胃肠与疝外科,昆明 650032;2. 国家卫生健康委员会毒品依赖和戒治重点实验室,昆明 650032;3. 昆明医科大学第一附属医院科研实验中心,昆明 650032)

**[摘要]** 炎症性肠病(IBD)是消化系统的一种常见的慢性炎症性疾病,它包括克罗恩病和溃疡性结肠炎,但其发病机制当前尚不清楚且治疗效果不佳。近年研究表明内源性大麻素系统在维持肠道内稳态方面发挥着重要作用,并且植物大麻素大麻二酚(CBD)在 IBD 中应用且取得很好的疗效,大麻二酚不同于传统意义上的植物大麻,它具有大麻素的功能但不具有神经依赖现象。该文将对大麻二酚在 IBD 中通过内源性大麻素系统调节免疫细胞抑制炎症反应作用研究进展进行综述,以期为 IBD 的临床治疗提供新的思路。

**[关键词]** 炎症性肠病;大麻二酚;内源性大麻素系统;免疫细胞;细胞因子

**[中图法分类号]** R574

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)12-2018-05

### Review on cannabidiol inhibits inflammatory response of inflammatory bowel disease through endogenous cannabinoid system

ZENG Liang<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Xiaoli<sup>1,2,3</sup>, ZHANG Zunyue<sup>2,3</sup>, LUO Huayou<sup>1,2,3△</sup>

(1. Department of Gastrointestinal and Hernia Surgery, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China; 2. Key Laboratory of Drug Dependence and Abstinence of National Health Commission, Kunming, Yunnan 650032, China; 3. Scientific Research Experimental Center, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650032, China)

**[Abstract]** Inflammatory bowel disease(IBD) is a common chronic inflammatory disease of digestive system, including Crohn's disease and ulcerative colitis. However, its pathogenesis is not still clear and the therapeutic effect is not satisfactory. The recent studies show that endogenous cannabinoid system plays an important role in maintaining the intestinal homeostasis. Moreover, the plant cannabidiol cannabinoid (CBD) is used in IBD and obtains good efficacy. Cannabidiol is different from the traditional sense plant cannabinoid, it has the function of cannabinoid, but does not possess the neurodependence phenomenon. This paper reviews the study progress in the effect of cannabidiol for regulating the immune cells to inhibit the inflammatory response via endogenous ECS in order to provide a new idea for the clinical treatment of IBD.

**[Key words]** inflammatory bowel disease; cannabidiol; endocannabinoid system; immune cells; cytokines

炎症性肠病(IBD)是一种终身患病的胃肠道疾病,其年发病率和患病率呈上升趋势<sup>[1]</sup>。目前用于 IBD 治疗的免疫抑制疗法效果不佳,需要寻找新的治疗方法。在细胞及动物实验中,大麻二酚已被证明可以使 IBD 的症状缓解,尽管其抗炎作用的潜在机制尚未达成共识。该文将对大麻二酚在 IBD 中通过内源性大麻素系统调节免疫细胞抑制炎症反应作用研究进展进行综述,以期为 IBD 的临床治疗提供新的

思路。

#### 1 IBD

IBD 是一种病因尚不十分清楚的慢性非特异性肠道炎症性疾病,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,在西方国家有 0.5% 的人口受其影响<sup>[2]</sup>,且近年报道 IBD 的发病率呈上升趋势。克罗恩病的发病率每年每 10 万人中有 3.1~20.2 例,溃疡性结肠炎的发病率每年每 10 万人中 2.2~19.2 例,发病年龄通常在

\* 基金项目:中国健康促进基金会黎介寿院士基金项目(LJS-201707);云南省卫生厅内设机构项目(2017NS001)。 作者简介:曾靓(1989—),硕士,住院医师,主要从事普通外科研究工作。 △ 通信作者, E-mail: km-lhy@qq.com。

15~40 岁。临床表现为腹泻、腹部绞痛、发热、贫血、体重减轻和疲劳等症状,除损坏肠道外还可累及肠外的各种器官和系统,病程迁延不愈最后可出现肠道狭窄,脓肿形成,瘘管和结肠癌,且溃疡性结肠炎严重时合并大出血、中毒性巨结肠、肠破裂<sup>[3]</sup>。无论克罗恩病还是溃疡性结肠炎他们的发病机制都是与肠道菌群引起的黏膜免疫反应改变相关<sup>[4]</sup>。

### 1.1 IBD 的发病机制

越来越多的证据表明,IBD 是基因易感宿主对肠腔内微生物群的炎症引起,肠道微生物为免疫系统的发育提供关键营养物质同时调节能量代谢<sup>[5]</sup>。肠道微生物群在出生时获得,并在出生后的第 1 年迅速变化,在成年人的粪便中微生物群处于相对稳定状态,但随着环境及疾病的影响微生物群会出现波动<sup>[6]</sup>。当平衡被打破后将会引发肠道炎症,在大多数结肠炎小鼠模型都可观察到肠道细菌移位现象<sup>[7]</sup>,IBD 患者中可见肠道菌群种类及多样性降低<sup>[8]</sup>。

肠上皮细胞位于肠道微生物群与固有层之间,在黏膜免疫反应的形成中起着至关重要的作用,也是构成肠屏障的主要成分,可防止细菌和其他抗原从肠道腔进入循环系统。完整的黏膜屏障依赖于细胞间连接和紧密连接,在 IBD 中,细胞旁间隙通透性增加,紧密连接调节出现异常<sup>[9]</sup>。特殊上皮细胞如杯状细胞和潘氏细胞是肠屏障中不可缺少的组成部分,杯状细胞调节黏液的产生、促进上皮修复和调节炎症因子,潘氏细胞分泌抗菌肽<sup>[10]</sup>。肠黏液覆盖在上皮细胞表面,限制了细菌和上皮细胞之间的接触。同时上皮细胞再生和修复也有助于控制和最终修复炎性反应的损伤,然而 IBD 是一种持续的炎性反应,最终将出现糜烂、溃疡和防御素产量下降进而增加了肠道微生物群的暴露和放大炎性反应<sup>[11]</sup>。在 IBD 的小鼠模型中,可见上皮细胞发育增殖、屏障功能、细胞基质黏附、内质网应激和损伤后上皮细胞的恢复异常<sup>[12]</sup>。

肠固有层内含有复杂的免疫细胞群,这些细胞群能平衡腔内微生物群的免疫耐受需要及对病原体的防御,而活动期 IBD 固有层内可见大量固有免疫细胞(中性粒细胞、巨噬细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞)及适应性免疫 B 细胞和获得性免疫 T 细胞浸润。肠黏膜中这些细胞数量的增加和活化将导致促炎症细胞因子肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-6、IL-33、IL-8 增多,而抑制炎症细胞因子 IL-4、IL-10 降低<sup>[13]</sup>,这种平衡的打破最终导致 IBD 的产生。

### 1.2 IBD 的治疗

IBD 目前还是不可被治愈的,治疗目标是改善生活质量,尽量减少症状和并发症,延缓疾病的进展,而

IBD 的药物使用应依据疾病所处时期及严重程度决定<sup>[14]</sup>。

活动期:对于轻中度疾病,氨基水杨酸盐是首选药物<sup>[15]</sup>。对于左侧结肠受累的患者,局部用药是有效的,灌肠制剂可达到结肠脾曲,直肠栓剂也对直肠炎很有效,而对于横结肠及升结肠受累的患者常常需要口服药物才能达到治疗效果。严重疾病的治疗应从高剂量口服类固醇如泼尼松开始,每天 40~60 mg,当症状减轻时就可减少用量。重症或暴发性溃疡性结肠炎患者在治疗开始时即需要住院治疗。当出现中毒性巨结肠应避免使用会增加其发生风险的药物和操作(阿片类药物、抗胆碱能药物、止泻剂、结肠镜检查 and 钡剂灌肠)<sup>[14]</sup>。严重的 IBD 对类固醇和氨基水杨酸盐治疗的耐受性高达 16%<sup>[16]</sup>,但抗 TNF- $\alpha$  的药物英夫利昔单抗对复发性顽固性疾病具有很好的疗效,环孢霉素虽然也可用于难治性肠病的治疗,但比英夫利昔单抗疗效差且不良反应更多<sup>[17]</sup>。严重性疾病在使用免疫抑制剂时应考虑联合使用抗生素,对于内科治疗无效的患者可以酌情考虑是否手术治疗<sup>[14]</sup>。

维持期的治疗:主要治疗目的是预防并发症,对于大多数患者可以通过氨基水杨酸盐维持,根据疾病的严重程度可以选择口服和外用两种治疗方式,但口服/外用联合治疗可能比单独两种治疗方式更有效。轻度突发性症状可使用类固醇,但不应长期维持治疗,因无效和严重的不良反应,英夫利昔单抗用于对上述药物无反应患者的维持治疗<sup>[14]</sup>。

监测期的处理:IBD 患者患结肠直肠癌的风险增加,所以应在初次诊断后 8~10 年内应行结肠镜检查,往后每隔 1~2 年进行 1 次肠镜并随机进行活检<sup>[14]</sup>。

## 2 大麻二酚

大麻二酚在大麻植株 *Cannabis sativa* L. 中被提取,后期实验进一步证明它不仅不具有大麻素的成瘾性成分,而且还有保护神经、抗痉挛、抗炎、抗焦虑等多种生物活性,此外研究表明大麻二酚在长期服用时具有良好的耐受性且无不良反应。其作用机制是通过一整套内源性大麻素系统 ECS 来实现的<sup>[18]</sup>。

人体的内源性大麻素系统由内源性大麻素,大麻素受体及负责内源性大麻素合成和降解的酶共同组成。内源性大麻素系统与肠道微生物稳态、胃肠动力、内脏感觉和炎症有着密切关系,后续研究调查了大麻素激动剂和内源性大麻素降解抑制剂对 IBD 啮齿动物模型的影响,发现了内源性大麻素系统具有潜在治疗 IBD 的作用<sup>[18-19]</sup>。目前已被证实的主要内源性大麻素是花生四烯酸氨基乙醇(AEA)和 2-花生四烯酸甘油(2-AG),虽然二者的化学性质都是脂质介

质,且具有相似的三维结构,但却是通过不同的通路合成及降解的,AEA 是由一种磷脂前体酰基磷脂酰乙醇胺通过磷脂酶 D 催化代谢产生。而 2-AG 的合成是三酰基甘油通过磷脂酰肌醇特异性磷脂酶 C 代谢产生,同时二酰基甘油脂肪酶激活也能增加 2-AG 的合成<sup>[19]</sup>。而它们的降解是由两个特殊的酶来完成的:脂肪酰氨水解酶(FAAH)和单酰基甘油酯酶(MAGL)。FAAH 是一种属于丝氨酸水解酶家族的膜酶,广泛分布于机体的各个部位,AEA 在体内就是被 FAAH 降解,最后生成为花生四烯酸和乙醇胺。FAAH 也能够使部分 2-AG 失活,但是主要降解 2-AG 的酶是单酰基甘油酯酶,最后转化为花生四烯酸和甘油。当然除了上述两种典型的内源性大麻素还有长链饱和和不饱和脂肪酰胺、酯和醚等如十二碳五烯酸乙醇胺、二十碳五烯酸乙醇胺、O-花生四烯酸乙醇胺、花生四烯酸甘油酯,但人体内还是以 AEA 和 2-AG 的含量及生物活性最强<sup>[20]</sup>,在 IBD 中 AEA 及其合成酶减少,2-AG 的合成和降解酶表达增加,小鼠实验中发现缺乏脂肪酸酰胺水解酶(FAAH)导致 AEA 的升高进而出现炎症反应减弱,这表明内源性大麻素系统在生理上参与了免疫系统的抑制并通过这种机制减轻 IBD 的炎症症状<sup>[21]</sup>。

### 3 大麻二酚治疗 IBD 的分子机制

#### 3.1 大麻二酚的作用机制

大麻二酚及内源性大麻素(AEA, 2-AG)在体内发挥作用是通过结合并激活 G 蛋白耦联受体(CB)1 和 2 来实现<sup>[20]</sup>,CB1 和 CB2 受体属于 G 蛋白耦联受体超家族下的细胞膜受体,CB1 受体主要分布在中枢和外周神经元上,CB2 受体主要表达于免疫细胞,特别是中性粒细胞、活化的巨噬细胞、T、B 细胞亚群及上皮细胞。当然除了经典的 CB1/2 受体之外,近期的研究发现人体还存在有 PPAR 受体、TPPV1 受体和 GPR55 受体等。PPAR 受体是一种非选择性阳离子通道,存在于皮肤、心脏、血管和肺等组织的感觉神经元上。TRPV1 受体主要存在于周围神经系统的痛觉神经元中,也存在于包括中枢神经系统在内的许多其他组织中,参与痛触觉的传递和调节<sup>[22]</sup>。当受体与大麻二酚结合后进而激活下游信号通路,引起蛋白激酶 a (PKA)、蛋白激酶 C(PKC)、Raf-1、ERK、JNK、p38 等分子的改变并与 cAMP 相结合激活 PKA/cAMP 通道。也有大麻二酚通过与大麻素受体结合调节丝裂原活化蛋白激酶(MAPKs)家族不同成员的磷酸化水平,包括细胞外信号调节激酶 1 和 2 (ERK1/2)、p38 MAPK 和氨基端激酶等激活 MAPK 信号通路,进而引起肠黏膜免疫系统产生相应的反应。

#### 3.2 大麻二酚对免疫细胞的影响

大麻二酚在体内和体外主要是通过诱导细胞凋亡、抑制细胞增殖、抑制细胞因子和趋化因子的产生及活化发挥其免疫抑制作用<sup>[23]</sup>,大麻二酚对 B 细胞、自然杀伤细胞、单核细胞、中性粒细胞、CD8<sup>+</sup> T 细胞、CD4<sup>+</sup> T 细胞及调节性 T 细胞上均有作用。大麻二酚通过提高 Th2 抑制 Th1 来调节免疫反应。通过 CD4<sup>+</sup>,CD8<sup>+</sup> T 细胞群产生活性氧(ROS),激活 caspase-8 和 caspase-3 蛋白促进 T 细胞凋亡抑制其增殖<sup>[24]</sup>。同时大麻二酚也被证实可以降低 B 细胞活性,还可以通过抑制细胞内的钙离子稳定降低胸腺细胞扩散。对调节 T 细胞的影响则是通过增加 Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞的数量来实现,通过增加细胞凋亡水平激活 T 细胞,诱导 Treg 细胞抑制细胞因子的产生,最终抑制体内炎症反应<sup>[25]</sup>。在小鼠实验中可见腹腔巨噬细胞的扩散、吞噬、细胞溶解、细胞因子生成和抗原呈递被抑制同时也可以见树突状细胞被抑制<sup>[26]</sup>。

#### 3.3 大麻二酚对细胞因子的影响

细胞因子在维持肠道内稳态中发挥着关键作用,通过协调先天和适应性免疫调节炎症,对宿主的肠道起到防御和愈合的保护作用。肠内细胞因子的主要来源于淋巴细胞、单核细胞(包括巨噬细胞和树突状细胞)、多形核细胞、固有淋巴细胞及肠上皮细胞和支持间质细胞<sup>[3]</sup>。大麻二酚通过抑制外周血和肠道组织中的单核细胞释放 IL-1、IL-12、TNF- $\alpha$  和干扰素(INF)-g 等促炎因子,促进 Th2 相关抑炎因子 IL-4 和 IL-10 的产生<sup>[27]</sup>。大麻二酚可以调节单核细胞向 M1 或 M2 巨噬细胞表型分化,调节细胞因子、趋化因子等免疫介质的产生,抑制树突状细胞的标记物如 MHC II CD86 和 CD40 的产生<sup>[28]</sup>。大麻二酚具有抑制血清免疫球蛋白水平的能力,可使 B 细胞数量减少降低 Ig 和 IgM 水平<sup>[29]</sup>。在小鼠试验中可抑制腹腔巨噬细胞相关细胞因子生成,它们还能在体内和体外抑制自然杀伤细胞的细胞毒性效应因子功能<sup>[26]</sup>。

### 4 大麻二酚在 IBD 治疗中的展望

虽然在动物实验研究上验证了大麻二酚对 IBD 的治疗作用,但目前尚未进行临床试验,只是观察到大多数 IBD 患者在服用大麻素后炎症减轻,而使用大麻受体拮抗剂后炎症加重<sup>[30]</sup>。在一项针对 21 例克罗恩病患者的前瞻性安慰剂对照研究中<sup>[31]</sup>,50% 的患者因使用大麻后获得部分临床缓解。有研究显示通常 25%~38% 的克罗恩病患者需要在 5 年内进行第 2 次手术<sup>[32]</sup>,但在一项回顾性队列研究中 15 例在进行第 1 次手术后服用大麻的患者中,只有 2 例(13%)需要在手术<sup>[33]</sup>。在一项对 13 例服用大麻 3 个月的 IBD 患者的研究中,观察到患者体重增加,还在疾病活动指数、对一般健康状况的感知和日常活动能力方面表

现出改善<sup>[34]</sup>。大麻可以减缓疾病的进程,改善症状,并可能提高目前临床上使用的药物的疗效,而大麻二酚是植物大麻的主要有效成分,对人不仅具有低毒性,而且完全没有任何精神药物不良反应<sup>[35]</sup>,因此在治疗 IBD 时大麻二酚可能代表一种新的分子或先导化合物,开发利用其新的药理学方法,以此来改善目前 IBD 的治疗方法,给 IBD 的患者带来新的治疗。

## 参考文献

- [1] LEINWAND K L, GERICH M E, HOFFENBERG E J, et al. Manipulation of the endocannabinoid system in colitis; a comprehensive review[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(2): 192-199.
- [2] KAPLAN G G. The global burden of IBD; from 2015 to 2025[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015, 12(12): 720-727.
- [3] NEURATH M F. Cytokines in inflammatory bowel disease[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(5): 329-342.
- [4] MOLODECKY N A, KAPLAN G G. Environmental risk factors for inflammatory bowel disease[J]. *Gastroenterol Hepatol*, 2010, 6(5): 339-346.
- [5] BACKHED F, LEY R E, SONNENBURG J L, et al. Host-bacterial mutualism in the human intestine[J]. *Science*, 2005, 307(5717): 1915-1920.
- [6] ECKBURG P B, RELMAN D A. The role of microbes in Crohn's disease[J]. *Clinical Infect Dis*, 2007, 44(2): 256-262.
- [7] ELSON C O, CONG Y, MCCracken V J, et al. Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota[J]. *Immunol Rev*, 2005, 206(2): 260-276.
- [8] FRANK D N, St AMAND A L, FELDMAN R A, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(34): 13780-13785.
- [9] TURNER J R. Molecular basis of epithelial barrier regulation; from basic mechanisms to clinical application[J]. *Am J Pathol*, 2006, 169(6): 1901-1909.
- [10] TAUPIN D, PODOLSKY D K. Trefoil factors: initiators of mucosal healing[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2003, 4(9): 721-732.
- [11] WEHKAMP J, SALZMAN N H, PORTER E, et al. Reduced paneth cell alpha-defensins in ileal crohn's disease[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005, 102(50): 18129-18134.
- [12] HABTEZION A, TOIVOLA D M, BUTCHER E C, et al. Keratin-8-deficient mice develop chronic spontaneous Th2 colitis amenable to antibiotic treatment[J]. *J Cell Sci*, 2005, 118(9): 1971-1980.
- [13] ABRAHAM C, CHO J H. Inflammatory bowel disease[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(21): 2066-2078.
- [14] SAIRENJI T, Collins K L, Evans D V. An update on inflammatory bowel disease[J]. *Prim Care*, 2017, 44(4): 673.
- [15] TRAVIS S P, STANGE E F, LEMANN M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis; current management[J]. *J Crohns Colitis*, 2008, 2(1): 24-62.
- [16] FAUBION W A, LOFTUS E V, HARMSEN W S, et al. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease; a population-based study [J]. *Gastroenterology*, 2001, 121(2): 255-260.
- [17] AKIHO H, YOKOYAMA A, ABE S, et al. Promising biological therapies for ulcerative colitis; a review of the literature[J]. *World J Gastrointest Pathophysiol*, 2015, 6(4): 219-227.
- [18] ALHOUAYEK M, MUCCIOLI G G. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases; from pathophysiology to therapeutic opportunity [J]. *Trends Mol Med*, 2012, 18(10): 615-625.
- [19] SCHICHO R, STORR M. Cannabis finds its way into treatment of Crohn's disease [J]. *Pharmacology*, 2014, 93(1/2): 1-3.
- [20] PORTER A C, SAEER J M, KNIERMAN M D, et al. Characterization of a novel endocannabinoid, virodhamine, with antagonist activity at the CB1 receptor[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 301(3): 1020-1024.
- [21] IZZO A A, SHARKEY K A. Cannabinoids and

- the gut: new developments and emerging concepts[J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 126(1): 21-38.
- [22] DE PETROCELLIS L, DI MARZO V. Role of endocannabinoids and endovanilloids in  $Ca^{2+}$  signalling[J]. *Cell Calcium*, 2009, 45(6): 611-624.
- [23] RIEDER S A, CHAUHAN A, SINGH U, et al. Cannabinoid-induced apoptosis in immune cells as a pathway to immunosuppression[J]. *Immunobiology*, 2010, 215(8): 598-605.
- [24] 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 Immunopharmacol*, 2008, 8(5): 732-740.
- [25] HEGDE V L, HEGDE S, CRAVATT B F, et al. Attenuation of experimental autoimmune hepatitis by exogenous and endogenous cannabinoids: involvement of regulatory T cells[J]. *Mol Pharmacol*, 2008, 74(1): 20-33.
- [26] CORREA F, MESTRE L, DOCAGNE F, et al. Activation of cannabinoid CB2 receptor negatively regulates IL-12p40 production in murine macrophages: role of IL-10 and ERK1/2 kinase signaling[J]. *Br J Pharmacol*, 2005, 145(4): 441-448.
- [27] WEISS L, ZEIRA M, REICH S, et al. Cannabidiol lowers incidence of diabetes in non-obese diabetic mice[J]. *Autoimmunity*, 2006, 39(2): 143-151.
- [28] LU T, NEWTON C, PERKINS I, et al. Cannabinoid treatment suppresses the T-helper cell-polarizing function of mouse dendritic cells stimulated with legionella pneumophila infection[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2006, 319(1): 269-276.
- [29] EI-GOHARY M, EID M A. Effect of cannabinoid ingestion (in the form of bhang) on the immune system of high school and university students[J]. *Hum Exp Toxicol*, 2004, 23(3): 149-156.
- [30] IZZO A A, CAPASSO F, COSTAGLIOLA A, et al. An endogenous cannabinoid tone attenuates cholera toxin-induced fluid accumulation in mice[J]. *Gastroenterology*, 2003, 125(3): 765-774.
- [31] NAFTALI T, BAR-LEV SCHLEIDER L, DOTAN I, et al. Cannabis induces a clinical response in patients with crohn's disease: a prospective placebo-controlled study[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2013, 11(10): 1276-1280.
- [32] WHELAN G, FARMER R G, FAZIO V W, et al. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication[J]. *Gastroenterology*, 1985, 88(6): 1826-1833.
- [33] NAFTALI T, LEV L B, YABLECOVITCH D, et al. Treatment of crohn's disease with cannabis: an observational study[J]. *Isr Med Assoc J*, 2011, 13(8): 455-458.
- [34] LAHAT A, LANG A, BEN-HORIN S. Impact of cannabis treatment on the quality of life, weight and clinical disease activity in inflammatory bowel disease patients: a pilot prospective study[J]. *Digestion*, 2012, 85(1): 1-8.
- [35] MECHOULAM R, HANUS L. Cannabidiol: an overview of some chemical and pharmacological aspects. Part I: chemical aspects[J]. *Chem Phys Lipids*, 2002, 121(1/2): 35-43.

(收稿日期: 2019-12-20 修回日期: 2020-03-04)