

大麻二酚抗肿瘤作用机制的研究进展

赵朋涛¹, 闫晓冬¹, 闫聚瀚¹, 刘鑫², 李向东^{2*}

1. 河北北方学院 研究生院, 河北 张家口 075000

2. 河北北方学院附属第一医院, 河北 张家口 075000

摘要: 大麻二酚是非生理依赖性成分, 不具有大麻的成瘾性, 可被有选择地应用于晚期癌症。大麻二酚对癌细胞有抑制作用, 是一种具有良好前景的新型抗肿瘤药物。综述了大麻二酚调控癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖、减轻癌细胞侵袭性的抗肿瘤作用机制, 为大麻二酚的抗肿瘤研究提供参考。

关键词: 大麻二酚; 抗肿瘤; 癌细胞凋亡; 癌细胞增殖; 癌细胞侵袭性; 作用机制

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2022)08-1903-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2022.08.040

Research progress on antitumor mechanism of cannabidiol

ZHAO Peng-tao¹, YAN Xiao-dong¹, YAN Ju-han¹, LIU Xin², LI Xiang-dong²

1. Postgraduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

2. First Affiliated Hospital of Hebei North University, Zhangjiakou 075000, China

Abstract: Cannabidiol is a non-physiologically dependent component, have no addiction of cannabis, and can be selectively used in treatment of advanced cancer. Cannabidiol has an inhibitory effect on cancer cells and is a promising new antitumor drug. This article reviews the anti-tumor mechanism of cannabidiol in regulating the apoptosis of various cancer cells, inhibiting the proliferation of cancer cells, and reducing the aggressiveness of cancer cells, in order to provide reference for the anti-tumor research of cannabidiol.

Key words: cannabidiol; antitumor; apoptosis of cancer cell; proliferation of cancer cell; cancer aggressiveness; mechanism

大麻是桑科大麻属植物, 主要成分包括四氢大麻酚、大麻二酚^[1]。大麻二酚是非生理依赖性成分, 不具有大麻的成瘾性, 不会下调大麻素受体, 因此, 即便长时间、高剂量地使用, 也很少产生耐药性, 在临床上应用广泛, 其中包括抗抑郁、抗精神病、镇痛、神经保护以及晚期肿瘤患者辅助用药等^[2]。《2020 年全球癌症信息网》预测 2022 年中国将有 482 万新增癌症病例, 其中有 321 万患者死亡^[3]。癌症患者多伴有抑郁、焦虑等精神的症状, 晚期癌症患者的癌痛更是严重影响患者的生活质量。大麻二酚被有选择地应用于晚期癌症患者中, 在对晚期肿瘤患者止痛等治疗的同时, 可提高患者中位生存时间, 提示大麻二酚具有抗肿瘤特性。Sreevalsan 等^[4]使用 5~15 $\mu\text{mol/L}$ 大麻二酚处理前列腺癌细胞 DMEM/Ham 的 F-12 培养液, 发现 24、48 h 后前列腺癌细胞计数明显减少, 同时大麻二酚对前列腺癌

细胞抑制呈浓度相关性。美国临床治疗报道, 在对 119 例服用不同剂量大麻二酚晚期癌症患者的数据分析发现, 92% 病例出现瘤体数量、体积的减少, 其中平均剂量为 10 mg, 2 次/d 疗效更佳, 并且患者服药期间未见明显不良反应^[5]。Dall' Stella 等^[6]报道了 2 名胶质瘤患者使用长春新碱联合 300~450 mg/d 大麻二酚油治疗, 临床和影像学检查结果显示瘤体有明显的减小。Sule-Suso 等^[7]报道了 1 名放弃化疗的肺癌患者在不规律地服用大麻二酚油 1 个月后, 从 CT 中发现纵隔淋巴结数量、大小较前均有显著的改善。上述研究数据显示大麻二酚对癌细胞具有显著的抑制作用, 可见大麻二酚是一种具有良好前景的新型抗肿瘤药物。本文综述了大麻二酚调控癌细胞凋亡、抑制癌细胞增殖、减轻癌细胞侵袭性的抗肿瘤作用机制, 为大麻二酚的抗肿瘤研究提供参考。

收稿日期: 2022-04-20

作者简介: 赵朋涛, 男, 在读硕士研究生。E-mail: 1327520842@qq.com

*通信作者: 李向东, 男, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 从事泌尿男科工作。E-mail: 734906959@qq.com

1 调控癌细胞凋亡

1.1 调节核因子- κ B (NF- κ B) -p53-Bax-caspase-3 信号通路诱导癌细胞凋亡

细胞凋亡是基因控制细胞自主有序死亡, 并且由多基因相互调节, 严格控制。Bcl-2、caspase 蛋白家族、癌基因如 C-myc、p53 等在细胞凋亡中发挥着重要作用, 其中 NF- κ B、p53 在不同亚型癌细胞凋亡中通过相互调节发挥着重要作用。p53 因参与阻滞细胞周期的运转、加速细胞衰老以及促进细胞凋亡被熟知^[8]。caspase 蛋白家族主要参与细胞的凋亡, 是细胞凋亡的标志性蛋白。NF- κ B 作为 p53 上游信号之一, 可有效激活 p53 进一步促进 caspase 蛋白的表达^[9]。Choi 等^[10]进一步发现 NF- κ B-p53-caspase-3 (caspase-3 是细胞凋亡过程中最主要的终末剪切酶) 途径参与细胞凋亡过程中并起重要作用。国外研究发现大麻二酚通过调节 p53 基因的表达进而诱导骨肉瘤细胞的凋亡^[11]。Huang 等^[12]用 5 mg/kg 大麻二酚喂养 C57BL/6J 雄性小鼠 8 周后发现 NF- κ B 处于低表达状态, 提示大麻二酚可调节 NF- κ B 的表达。Zhang 等^[13]在胃癌细胞培养基中进一步发现大麻二酚通过 NF- κ B 上调 p53 基因表达的同时增加 Bax 基因水平, 二者进一步加剧 caspase-3 蛋白表达水平, 从而诱导胃癌细胞凋亡, 可见癌细胞的凋亡与 NF- κ B、p53 基因、Bax 基因表达密切相关, 同时大麻二酚可以调节 NF- κ B、p53、Bax 基因的表达, 并诱导相关癌细胞的凋亡。

1.2 抑制 Akt-mTOR 信号传导诱导癌细胞凋亡

Akt-mTOR 是细胞内调节细胞衰亡的重要信号通路, 通过调控下游蛋白质的合成从而影响细胞的增殖、分化、生长和凋亡等一系列生理过程^[14]。同时研究发现 Akt-mTOR 通路受抑制时, 伴随着肿瘤细胞生长减慢, 细胞凋亡明显^[15]。Urasaki 等^[16]发现大麻二酚对 Akt-mTOR 信号通路有调节作用, 同期观察到大麻二酚诱导的细胞凋亡伴随着 mTOR、细胞周期蛋白 D1 的下调^[17]。可见大麻二酚与 Akt-mTOR 负向调控有着密切相关。Huang 等^[18]提出 Akt-mTOR 参与了大麻二酚诱导线粒体吞噬引起的胶质瘤细胞凋亡的过程, 间接证实大麻二酚可以通过 Akt-mTOR 通路诱导癌细胞凋亡。

1.3 调控活性氧簇 (ROS) -Ca²⁺-JNK 线粒体途径诱导癌细胞凋亡

线粒体动力学调控是近年来研究热点, 在细胞凋亡过程中起着重要作用。线粒体动力学调控包括

ROS 生成、Ca²⁺超载、线粒体通透性转换孔稳定性、细胞色素 C 的释放、融合和凋亡蛋白的改变等^[19]。有研究发现大麻二酚可通过诱导线粒体功能障碍导致线粒体稳态失衡, 从而增加了细胞自噬, 以此来调控癌细胞凋亡^[20]。近年来有学者提出大麻二酚与 ROS 的产生密切相关。ROS 是细胞膜结构发生氧化损伤的重要因素。随着研究的深入进一步证实大麻二酚在诱导癌细胞凋亡时伴随着 ROS 的含量增高^[21]、抗氧化酶基因低表达^[22]。其中线粒体是 ROS 的主要来源^[23]。后续实验证实 ROS 介导线粒体功能障碍可以进一步加剧细胞能量代谢障碍, 从而加速细胞凋亡^[24]。另一方面, 有研究提出大麻二酚在诱导的线粒体 Ca²⁺超载中起着关键作用, 导致线粒体通透性孔道过度开放、膜电位丧失和功能障碍, 进一步加剧 ROS 的产生^[25]。而 Olivas-Aguirre 等^[26]提出大麻二酚可以诱导线粒体 Ca²⁺超载并加速急性淋巴细胞的凋亡。Henry 等^[27]用 2.5~10 μ g/mL 大麻二酚处理犬癌细胞系发现, 大麻二酚明显抑制犬癌细胞增殖, 诱导犬癌细胞凋亡, 并对 JNK 高表达。有学者进一步提出大麻二酚通过上调 JNK 的磷酸化诱导胶质母细胞瘤细胞死亡^[28]。ROS-JNK 信号通路可有效增加 Caspase-3 蛋白表达, 进而加速细胞凋亡^[29]。Zhang 等^[30]发现 Ca²⁺在 ROS-JNK 信号通路充当重要的媒介作用, 并提出通过 ROS-Ca²⁺-JNK 线粒体途径可以调控细胞损伤、加速凋亡。可见大麻二酚可以通过多种路径导致线粒体功能障碍来加速癌细胞凋亡, 其中 ROS、Ca²⁺超载、JNK 充当着主要角色。

2 抑制癌细胞增殖

细胞增殖是生物体生长、发育、繁殖的基础。细胞以细胞周期的方式进行增殖, 并将遗传物质传递给子细胞。有学者认为大麻二酚能够阻滞癌细胞增殖, 可能与阻滞癌细胞的细胞周期有关^[31]。细胞周期蛋白主要参与细胞周期中有丝分裂的调控。有研究发现大麻二酚不仅可诱导 ERK 的表达^[27], 同时对 Id-1 有显著抑制作用^[32]。ERK 是影响细胞增殖的关键蛋白, 而 Id-1 可通过调节周期蛋白和基质金属蛋白酶来增强癌细胞的增殖和侵袭。Soroceanu 等^[33]在乳腺癌的研究中发现大麻二酚以浓度相关性方式抑制上游启动子来减低 Id-1 蛋白的表达, 进而抑制细胞的增殖。同时陈慧菁等^[34]用 200 μ mol/L 7-HIF 处理 HCT116 细胞, 发现 Id1 的蛋白表达水平降低, 同时伴随着细胞周期调控因子 cyclin D1 和

cyclin E 的表达下降,抑制细胞的增殖。黄传钟等^[35]在质粒构建 Id1 单基因敲减模型中进一步发现 cyclin D1 的表达水平明显降低。可见 Id1 通过调控 cyclin D1 的表达来抑制细胞周期。另一方面, Lukhele 等^[36]用不同浓度的大麻二酚处理宫颈癌细胞,发现共济失调毛细血管扩张症突变基因(ATM)、p53 蛋白显著高表达,宫颈癌细胞 G₀/G₁ 比例的增加,细胞周期停滞。Guo 等^[37]在镍对细胞周期的研究中发现激活 ATM-p53-p21 可以减少 cyclinB1/Cdc2 之间的相互作用,从而导致细胞周期停滞。表皮生长因子(EGF)是最早发现的生长因子,在诱导细胞的增殖和趋化中有重要作用,而大麻二酚可抑制 EGF/EGFR 信号传导,有效调节肿瘤微环境,抑制癌细胞的生长和转移^[38],随着研究的深入,李雪等^[39]在人卵巢颗粒细胞培养基中发现,添加 10 ng/mL EGF 可促进细胞周期调控因子 cyclin D1 表达的水平,促进细胞中增殖。因此 EGF 诱导细胞增殖与细胞周期调控因子 cyclin D1 的表达密切相关。可见大麻二酚可通过 ERK-p53/Id1 信号通路来调节细胞周期,抑制癌细胞增殖,其中 cyclins 在该通路中发挥重要作用。

3 减轻癌细胞侵袭性

3.1 调节 HIF-1 α -细胞黏附分子(ICAM-1)信号通路,减轻癌细胞的侵袭性

癌细胞的侵袭性是肿瘤转移的前提和基础,同时也是肿瘤恶性分期的重要标志。脱落的癌细胞异位生长可对周围正常组织结构的破坏,增加肿瘤的侵袭性。肿瘤的侵袭过程中,癌细胞的黏附、迁移是一个关键步骤。ICAM-1 属于黏附分子中免疫球蛋白超家族中的成员,通过与其受体的特异性结合,促进细胞间的黏连性,在控制肿瘤恶化和转移中起重要作用。Luo 等^[40]在甲状腺癌组织中发现 ICAM-1 的表达水平高于正常组织,并且 ICAM-1 与癌细胞侵袭性关系密切。在后续研究中发现 HIF-1 α -ICAM-1 信号通路可调控癌细胞活力值^[41],而大麻二酚对 HIF-1 α 的高表达有显著的抑制作用^[42]。推测大麻二酚可通过调节 HIF-1 α -ICAM-1 信号通路减轻癌细胞的侵袭性。

3.2 调节 MMP-9-上皮间质转化(EMT)- β -catenin 信号通路,减轻癌细胞的侵袭性

基质金属蛋白酶(MMPs)是细胞外基质(ECM)降解的关键蛋白酶,能够降解 ECM 中蛋白成分^[43]。肿瘤的侵袭机制涉及 ECM 的降解。肿瘤的侵袭过

程中,肿瘤细胞突破 ECM 是其核心步骤。研究发现粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)可诱导的巨噬细胞分泌大量 MMP-9^[44],而 MMP-9 属于 MMPs 家族,主要参与降解和重塑细胞外基质的动态平衡。MMP-9 的高表达与肝细胞癌的生长和侵袭性密切相关^[45]。Elbaz 等^[46]用大麻二酚干预乳腺癌细胞的培养基,发现癌细胞的侵袭性、转移明显受到抑制,同时伴有 GM-CSF、MMP-9 的低表达。巨噬细胞的募集是癌细胞侵袭性、转移的关键,GM-CSF 也是巨噬细胞募集和活化的关键因素。可见大麻二酚可通过 GM-CSF 途径调节 MMP-9 的表达进而抑制癌细胞的侵袭性。Guan 等^[47]在肾细胞癌的研究中发现 PI3K-Akt-MMP-9 信号在促进肾细胞癌的迁移、侵袭性中发挥重要作用。PI3K-Akt 是 MMP-9 基因的上游调控位点之一。后续发现大麻二酚可通过 PI3K/Akt 信号有效调控癌细胞的迁移、凋亡^[48]。同时研究发现 EGF 的高表达与癌细胞的转移、侵袭性密切相关,同时 EGF 对下游的 PI3K-Akt 信号通路有明显的调控作用^[49]。EGF 在许多肿瘤中处于过表达状态,与新生血管生成、肿瘤的侵袭和转移等有密切的关系。肿瘤新生血管生成是肿瘤生长和发生侵袭、转移的基础^[50]。Milian 等^[51]用大麻二酚干预肺癌细胞 A549、H460 的培养基发现,癌细胞的转移和增殖明显受到抑制,同时诱导 EGF 的低表达。可见大麻二酚可通过 EGF-PI3K-Akt 信号通路可减轻癌细胞的侵袭性,其中 MMP-9 作为下游信号因子在该通路中发挥重要作用。同时研究发现大麻二酚阻滞癌细胞侵袭性,可能通过改善癌细胞周围的微环境来起作用。VEGF 是刺激新生血管生成的细胞因子,参与诱导毛细血管形成。VEGF 可通过上调 MMP-2、MMP-9 蛋白表达促进细胞的增殖和侵袭^[52]。Jo 等^[42]用 2 μ mol/L 大麻二酚干预乳腺癌细胞培养基,发现大麻二酚可抑制 VEGF 的表达同时抑制乳腺癌细胞的侵袭性。可见大麻二酚可通过抑制 VEGF 的表达抑制癌细胞的侵袭性,但 MMP-9 在该通路中是否发挥作用仍需进一步研究。研究发现 MMP-9 可促进转化生长因子- β (TGF- β 1)诱导 EMT 的表达^[53],从而促进肺癌细胞^[54]、甲状腺癌细胞^[55]的迁移和侵袭能力。EMT 是上皮细胞来源的恶性肿瘤细胞获得迁移和侵袭能力的重要生物学过程,同时有研究发现 β -catenin 蛋白在 EMT 中充当重要作用^[56]。大麻二酚可以抑制 EMT 过程中 β -catenin 的迁移过程,并能重建细胞上皮组织,

将 E-cadherin 和 β -catenin 蛋白重新定位在黏附连接处, 来抑制乳腺癌细胞的侵袭性^[57]。总之大麻二酚可能通过多种信号途径来调节 MMP-2/9 上游因子 (GM-CSF、PI3K、Akt、EGF、VEGF) 以及下游信号因子 EMT 的表达, 来抑制 β -catenin 的迁移过程, 以减轻癌细胞的侵袭性。

4 结语

大麻二酚作为一种抗肿瘤的辅助药物, 在抑制肿瘤发生、增殖、侵袭性方面效果显著, 与多种通路相关, 但具体疗效仍需临床数据来证实。大麻二酚作为一种新型抗肿瘤药物的潜力较大, 对大麻二酚抗肿瘤作用机制的总结可为后续研究提供参考。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Citti C, Linciano P, Russo F, *et al.* A novel phytocannabinoid isolated from *Cannabis sativa* L. with an *in vivo* cannabimimetic activity higher than Δ^9 -tetrahydrocannabinol: Δ^9 -Tetrahydrocannabiphlorol [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 20335.
- [2] Hofmann-Aßmus M. THC/CBD wirkt besser als THC allein: Chronische schmerzen [J]. *MMW Fortschr Med*, 2020, 162(Suppl 8): 37.
- [3] Xia C, Dong X, Li H, *et al.* Cancer statistics in China and United States, 2022: Profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2022, 135(5): 584-590.
- [4] Sreevalsan S, Joseph S, Jutooru I, *et al.* Induction of apoptosis by cannabinoids in prostate and colon cancer cells is phosphatase dependent [J]. *Anticancer Res*, 2011, 31(11): 3799-3807.
- [5] Kenyon J, Liu W, Dalgleish A. Report of objective clinical responses of cancer patients to pharmaceutical- grade synthetic cannabidiol [J]. *Anticancer Res*, 2018, 38(10): 5831-5835.
- [6] Dall' Stella P B, Docema M F L, Maldaun M V C, *et al.* Case report: Clinical outcome and image response of two patients with secondary high-grade glioma treated with chemoradiation, PCV, and cannabidiol [J]. *Front Oncol*, 2019, 18(8): 643.
- [7] Sulé-Suso J, Watson N A, van Pittius D G, *et al.* Striking lung cancer response to self-administration of cannabidiol: A case report and literature review [J]. *SAGE Open Med Case Rep*, 2019, 7: 2050313X19832160.
- [8] Mijit M, Caracciolo V, Melillo A, *et al.* Role of p53 in the regulation of cellular senescence [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 420.
- [9] Yu H, Sun Q, Yun F, *et al.* XCHD inhibits C6 cell growth primarily via the p53/caspase pathway [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020: 7973639.
- [10] Choi S E, Park Y S, Koh H C. NF- κ B/p53-activated inflammatory response involves in diquat-induced mitochondrial dysfunction and apoptosis [J]. *Environ Toxicol*, 2018, 33(10): 1005-1018.
- [11] Petrovici A R, Simionescu N, Sandu A I, *et al.* New insights on hemp oil enriched in cannabidiol: Decarboxylation, antioxidant properties and *in vitro* anticancer effect [J]. *Antioxidants (Basel)*, 2021, 10(5): 738.
- [12] Huang Y, Wan T, Pang N, *et al.* Cannabidiol protects livers against nonalcoholic steatohepatitis induced by high-fat high cholesterol diet via regulating NF- κ B and NLRP3 inflammasome pathway [J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 21224-21234.
- [13] Zhang X, Qin Y, Pan Z, *et al.* Cannabidiol induces cell cycle arrest and cell apoptosis in human gastric cancer SGC-7901 cells [J]. *Biomolecules*, 2019, 9(8): 302.
- [14] Chen N Y, Lu K, Yuan J M *et al.* 3-Arylamino-quinoline-2-carboxamides inhibit the PI3K/Akt/mTOR signaling pathways to activate P53 and induce apoptosis [J]. *Bioorg Chem*, 2021, 114: 105101.
- [15] Cui X, Feng J, Wu J, *et al.* Propofol postpones colorectal cancer development through circ_0026344/miR-645/Akt/mTOR signal pathway [J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 570-580.
- [16] Urasaki Y, Beaumont C, Workman M, *et al.* Potency assessment of CBD oils by their effects on cell signaling pathways [J]. *Nutrients*, 2020, 12(2): 357.
- [17] Sultan A S, Marie M A, Sheweita S A. Novel mechanism of cannabidiol-induced apoptosis in breast cancer cell lines [J]. *Breast*, 2018, 41: 34-41.
- [18] Huang T, Xu T, Wang Y, *et al.* Cannabidiol inhibits human glioma by induction of lethal mitophagy through activating TRPV4 [J]. *Autophagy*, 2021, 17(11): 3592-3606.
- [19] Olivas-Aguirre M, Torres-López L, Valle-Reyes J S, *et al.* Cannabidiol directly targets mitochondria and disturbs calcium homeostasis in acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(10): 779.
- [20] Wu H Y, Huang C H, Lin Y H, *et al.* Cannabidiol induced apoptosis in human monocytes through mitochondrial permeability transition pore-mediated ROS production [J]. *Free Radic Biol Med*, 2018, 124: 311-318.
- [21] Śledziński P, Zeyland J, Słomski R, *et al.* The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology [J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 765-775.
- [22] Petrovici A R, Simionescu N S, Sandu A I, *et al.* New insights on hemp oil enriched in cannabidiol: Decarboxylation, antioxidant properties and *in vitro* anticancer effect [J].

- Antioxidants* (Basel), 2021, 10(5): 738.
- [23] Paradies G, Paradies V, Ruggiero F M, *et al.* Mitochondrial bioenergetics decay in aging: Beneficial effect of melatonin [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2017, 74(21): 3897-3911.
- [24] Xia S, Miao Y, Liu S. Withaferin A induces apoptosis by ROS-dependent mitochondrial dysfunction in human colorectal cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(4): 2363-2369.
- [25] Baek J H, Lee J, Yun H S, *et al.* Kinesin light chain-4 depletion induces apoptosis of radioresistant cancer cells by mitochondrial dysfunction via calcium ion influx [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(5): 496.
- [26] Olivás-Aguirre M, Torres-López L, Pottosin I, *et al.* Phenolic compounds cannabidiol, curcumin and quercetin cause mitochondrial dysfunction and suppress acute lymphoblastic leukemia cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 204.
- [27] Henry J G, Shoemaker G, Prieto J M, *et al.* The effect of cannabidiol on canine neoplastic cell proliferation and mitogen-activated protein kinase activation during autophagy and apoptosis [J]. *Vet Comp Oncol*, 2021, 19(2): 253-265.
- [28] Ivanov V N, Wu J, Hei T K. Regulation of human glioblastoma cell death by combined treatment of cannabidiol, γ -radiation and small molecule inhibitors of cell signaling pathways [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(43): 74068-74095.
- [29] Kuo L M, Chen P J, Sung P J, *et al.* The bioactive extract of *Pinnigorgia* sp. induces apoptosis of hepatic stellate cells via ROS-ERK/JNK-caspase-3 signaling [J]. *Mar Drugs*, 2018, 16(1): 19.
- [30] Zhang Y, Han L, Qi W, *et al.* Eicosapentaenoic acid (EPA) induced apoptosis in HepG2 cells through ROS- Ca^{2+} -JNK mitochondrial pathways [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(4): 926-932.
- [31] 宋硕, 张颖, 陈国通, 等. 细胞周期蛋白 D 与女性恶性肿瘤的关系 [J]. *医学信息*, 2021, 34(10): 36-38.
- [32] McAllister S D, Murase R, Christian R T, *et al.* Pathways mediating the effects of cannabidiol on the reduction of breast cancer cell proliferation, invasion, and metastasis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2011, 129(1): 37-47.
- [33] Soroceanu L, Murase R, Limbad C, *et al.* Id-1 is a key transcriptional regulator of glioblastoma aggressiveness and a novel therapeutic target [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(5): 1559-1569.
- [34] 陈慧菁, 廖锦容, 李洁羽, 等. 7-羟基异黄酮通过 Id1 影响结直肠癌细胞增殖 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(6): 1042-1046.
- [35] 黄传钟, 孙艳霞, 于悦, 等. 分化抑制因子 1 和 3 通过 Wnt/ β 联蛋白和 Shh 通路共同调节结直肠癌细胞的干性 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2021, 35(4): 265-274.
- [36] Lukhele S T, Motadi L R. Cannabidiol rather than *Cannabis sativa* extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2016, 16(1): 335-335.
- [37] Guo H, Deng H, Liu H, *et al.* Nickel carcinogenesis mechanism: Cell cycle dysregulation [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2021, 28(5): 4893-4901.
- [38] D'Aloia A, Ceriani M, Tisi R, *et al.* Cannabidiol antiproliferative effect in triple-negative breast cancer MDA-MB-231 cells is modulated by its physical state and by IGF-1 [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(13): 7145.
- [39] 李雪, 裴承斌, 杨玲玲, 等. 表皮生长因子对卵巢黄素化颗粒细胞 cyclin D1 和 P21 表达的影响 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2020, 42(5): 440-444.
- [40] Luo L, Xia L, Zha B, *et al.* miR-335-5p targeting ICAM-1 inhibits invasion and metastasis of thyroid cancer cells [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 983-990.
- [41] Chen Z, Zhao L, Zhao F, *et al.* Tetrandrine suppresses lung cancer growth and induces apoptosis, potentially via the VEGF/HIF-1 α /ICAM-1 signaling pathway [J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(5): 7433-7437.
- [42] Jo M J, Kim B G, Kim W Y, *et al.* Cannabidiol suppresses angiogenesis and stemness of breast cancer cells by downregulation of hypoxia-inducible factors-1 α [J]. *Cancers* (Basel), 2021, 13(22): 5667.
- [43] Xi X, Sun J, Xi D, *et al.* Realgar nanoparticles inhibit migration, invasion and metastasis in a mouse model of breast cancer by suppressing matrix metalloproteinases and angiogenesis [J]. *Curr Drug Deliv*, 2020, 17(2): 148-158.
- [44] Sakhno L V, Shevela E Y, Lykov A P, *et al.* Effect of apoptotic neutrophils on the production of erythropoietin, MMP-9, and TIMP-1 in cultures of human macrophages [J]. *Bull Exp Biol Med*, 2019, 167(6): 755-758.
- [45] Zhang Y, Wang S, Liu Z, *et al.* Increased six1 expression in macrophages promotes hepatocellular carcinoma growth and invasion by regulating MMP-9 [J]. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(7): 4523-4533.
- [46] Elbaz M, Nasser M W, Ravi J, *et al.* Modulation of the tumor microenvironment and inhibition of EGF/EGFR pathway: Novel anti-tumor mechanisms of cannabidiol in breast cancer [J]. *Mol Oncol*, 2015, 9(4): 906-919.
- [47] Guan B Z, Yan R L, Huang J W, *et al.* Activation of G protein coupled estrogen receptor (GPER) promotes the migration of renal cell carcinoma via the PI3K/AKT/MMP-9 signals [J]. *Cell Adh Migr*, 2018, 12(2): 109-117.

- [48] Chen S, Deng C, Zheng W, *et al.* Cannabidiol effectively promoted cell death in bladder cancer and the improved intravesical adhesion drugs delivery strategy could be better used for treatment [J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1415.
- [49] Hu D D, Chen H L, Lou L M, *et al.* SKA3 promotes lung adenocarcinoma metastasis through the EGFR-PI3K-Akt axis [J]. *Biosci Rep*, 2020, 40(2): BSR20194335.
- [50] Zhang L, Jin C, Yang G, *et al.* LncRNA WTAPP1 promotes cancer cell invasion and migration in NSCLC by downregulating lncRNA HAND2-AS1 [J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 153.
- [51] Milian L, Mata M, Alcacer J, *et al.* Cannabinoid receptor expression in non-small cell lung cancer. Effectiveness of tetrahydrocannabinol and cannabidiol inhibiting cell proliferation and epithelial-mesenchymal transition *in vitro* [J]. *PLoS One*, 2020, 15(2): 0228909.
- [52] 刘健生, 洪楚原, 梁翩翩. ERK-VEGF/MMP-9 信号通路与胃癌细胞增殖、转移和侵袭的关联机制 [J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(9): 984-988.
- [53] Stone N L, England T J, O'Sullivan S E. Protective effects of cannabidiol and cannabigerol on cells of the blood-brain barrier under ischemic conditions [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2021, 6(4): 315-326.
- [54] Hwang K E, Kim H J, Song I S, *et al.* Salinomycin suppresses TGF- β_1 -induced EMT by down-regulating MMP-2 and MMP-9 via the AMPK/SIRT1 pathway in non-small cell lung cancer [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(3): 715-726.
- [55] Li Y, He J, Wang F, *et al.* Role of MMP-9 in epithelial-mesenchymal transition of thyroid cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2020, 18(1): 181.
- [56] Wu B, Zhu J, Dai X, *et al.* Raddeanin A inhibited epithelial-mesenchymal transition (EMT) and angiogenesis in glioblastoma by downregulating β -catenin expression [J]. *Int J Med Sci*, 2021, 18(7): 1609-1617.
- [57] García-Morales L, Castillo A M, Ramírez J T, *et al.* CBD reverts the mesenchymal invasive phenotype of breast cancer cells induced by the inflammatory cytokine IL-1 β [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(7): 2429.

[责任编辑 解学星]