

大麻二酚抗药物成瘾的研究进展

凡梦哲^{1,2}, 姚敏², 吴宁², 李锦², 宋睿^{2*}, 马百平^{1,2*}

1. 天津中医药大学 研究生院, 天津 300193

2. 军事医学研究院, 北京 100850

摘要: 药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病, 导致严重的医学、精神和社会经济问题。目前已获批上市抗成瘾药物以纳曲酮、美沙酮、丁丙诺啡为主。研发自身不成瘾且有效对抗复吸的、不良反应低的广谱性抗成瘾药物对于成瘾的防治具有重要意义。大麻二酚具有良好的抗成瘾、防复吸的药效学作用, 可抗阿片类药物成瘾、抗可卡因和合成苯丙胺类物质成瘾、抗酒精成瘾、抗尼古丁成瘾、抗新型精神活性物质成瘾。总结了大麻二酚抗药物成瘾的临床前、临床研究进展, 为多角度认识大麻二酚作为治疗药物成瘾的候选药物的潜力提供参考。

关键词: 大麻二酚; 成瘾; 阿片类药物; 可卡因; 苯丙胺类物质; 酒精; 尼古丁; 新型精神活性物质

中图分类号: R971 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2025)02-0490-11

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2025.02.037

Research progress of cannabidiol against drug addiction

FAN Mengzhe^{1,2}, YAO Min², WU Ning², LI Jin², SONG Rui², MA Baiping^{1,2}

1. Graduate School of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Academy of Military Medical Sciences, Beijing 100850, China

Abstract: Drug addiction is a chronic recurrent brain disease that leads to serious medical, mental, and socio-economic problems. At present, the approved anti addiction drugs on the market are mainly naltrexone, methadone, and buprenorphine. Anti addiction drugs that are not addictive themselves and effectively in combating relapse with low adverse reactions are of great significance for the prevention and treatment of addiction. Cannabidiol has good pharmacological effects on anti addiction and anti relapse. Cannabidiol can resist addiction to opioid drugs, cocaine and synthetic amphetamine substances, alcohol, nicotine, and new psychoactive substances. This article summarizes the preclinical and clinical research progress of cannabidiol in treatment of drug addiction, providing reference for the potential of cannabidiol as a candidate drug for treating drug addiction from multiple perspectives.

Key words: cannabidiol; addiction; opioids; cocaine; amphetamines; alcohol; nicotine; new psychoactive substance

药物成瘾是一种慢性复发性脑疾病, 以不计后果的强迫性用药和强烈的觅药渴求为核心特征, 导致严重的医学、精神和社会经济问题^[1]。联合国毒品和犯罪问题办公室发布的《2024 年世界毒品报告》中指出^[2], 2022 年全球约有 2.92 亿人滥用毒品, 比 2012 年前高出 20%。国家禁毒委员会办公室发布的《2023 年中国毒品形势报告》中指出^[3],

截至 2023 年底, 中国现有吸毒人员 89.6 万名, 同比下降 20.3%, 全国毒品滥用规模持续缩小, 但其数量仍然庞大, 并且存在吸毒活动隐蔽性强、新型毒品增多和吸毒的治理巩固难度加大等重大安全风险隐患。药物成瘾不仅严重危害成瘾者自身健康, 还会引发巨大的经济、社会和公共卫生等诸多问题, 严重威胁国家安全和社会稳定。因此, 药物

收稿日期: 2024-11-05

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFC3304201)

作者简介: 凡梦哲 (1999—), 女, 硕士研究生, 研究方向为药物分析学。E-mail: 17739458167@163.com

*通信作者: 马百平 (1966—), 男, 研究员, 博士生导师, 博士, 研究方向为天然药物化学。E-mail: mabaiping@sina.com

宋睿 (1983—), 女, 研究员, 博士生导师, 博士, 研究方向为神经精神药理学。E-mail: songrui1983@yeah.net

成瘾的预防和治疗仍是全球亟待解决的社会学和重大医学问题。在抗成瘾的药物研发中,目前已获批上市药物主要是以阿片受体为靶标设计合成的拮抗剂和激动剂,如纳曲酮、美沙酮、丁丙诺啡,主要应用于阿片类物质的躯体依赖和精神依赖以及酒精的脱毒治疗,但仍存在潜在成瘾性和无法有效控制复吸发生等问题。可卡因以及苯丙胺类精神兴奋剂成瘾至今仍无有效的治疗药物。在戒烟方面,伐伦克林(烟碱乙酰胆碱受体部分激动剂)由于具有严重的不良反应和不良事件的报道,仍然存在众多争议;而安非他酮(去甲肾上腺素、多巴胺再摄取抑制剂)与精神兴奋剂的结构相似,需要长期服用,并具有成瘾潜能^[4]。因此研发自身不成瘾且有效对抗复吸的、不良反应低的广谱性抗成瘾药物对于成瘾的防治具有重要的科学价值和社会意义。四氢大麻酚、大麻二酚是大麻中含量最高的两种大麻素,均能作用于内源性大麻素系统产生神经调节作用。四氢大麻酚具有较强的潜在成瘾性,被大多数国家严格管制;而大麻二酚最早于 1940 年

从墨西哥、印度的大麻种属中分离得到,结构于 1963 年得以确证,其本身无致成瘾潜能,具有较强的抗氧化和神经保护作用,可用于惊厥、镇痛、焦虑、呕吐、免疫调节、抗炎、神经保护、肿瘤等的治疗^[5]。大麻二酚具有广泛的药效学作用和良好的耐受性、安全性等特点,成药前景良好,已成为大麻医用研究的新热点^[6-9]。近年来在药物成瘾防治的临床前研究发现,大麻二酚对多种成瘾性物质(阿片类物质、可卡因、苯丙胺类兴奋剂、大麻类物质、酒精和尼古丁)导致的成瘾行为具有治疗性作用(图 1),结合其本身无成瘾性且安全性高的特性,成为极具吸引力的成瘾治疗候选药物的选择^[10-15]。大麻二酚具有良好的抗成瘾、防复吸的药效学作用,可抗阿片类药物成瘾、抗可卡因和合成苯丙胺类物质成瘾、抗酒精成瘾、抗尼古丁成瘾、抗新型精神活性物质成瘾。因此本文总结了大麻二酚抗药物成瘾的临床前、临床研究进展,为多角度认识大麻二酚作为治疗药物成瘾的候选药物的潜力提供参考。



图 1 大麻二酚对成瘾性物质的治疗作用

Fig. 1 Therapeutic effects of cannabidiol on addictive substances

1 抗阿片类药物成瘾

阿片类物质成瘾后通常会引起机体的躯体依赖和精神依赖。躯体依赖症状是指反复使用药物后造成机体产生适应性改变,一旦停药后出现严重的戒断综合征,这是促使机体持续用药的重要机制之一。精神依赖俗称“心瘾”,是指撤药后并无明显生理状态下戒断症状的改变,但具有强烈的觅药动

机,不计后果地强迫性用药,是高复吸的重要神经生物学基础。

在阿片成瘾研究中,吗啡条件性位置偏爱模型研究发现,在条件性位置偏爱形成期,伴随给予大麻二酚(10 mg/kg, ip)可显著减弱吗啡(2.5 mg/kg, sc)诱导条件性位置偏爱的形成,可能是通过减弱吗啡的奖赏效应降低其与训练环境建立的联系^[16];

大麻二酚对抗吗啡的奖赏性可能是通过 5-羟色胺 1A 受体 (5-HT_{1A}R) 来发挥的,研究发现在中缝背核注射 5-HT_{1A}R 的拮抗剂 WAY-100635 后可逆转大麻二酚对吗啡奖赏效应的阻断作用^[17]。在条件性位置偏爱重建期,De carvalho 等^[18]研究发现,条件性位置偏爱表达测试 24 h 后,将实验动物置于伴药箱中暴露 10 min,取出后立即给予大麻二酚 (10 mg/kg, sc),连续 7 d 同样的处理后,大麻二酚能够破坏吗啡成瘾性记忆的再巩固过程以及减弱吗啡 (2.5 mg/kg, sc) 诱发的条件性位置偏爱重建,提示大麻二酚影响吗啡奖赏相关的记忆,从而降低复吸风险。

在条件性位置偏爱模型中,大麻二酚未抑制羟考酮 (3 mg/kg, ip) 诱导小鼠条件性位置偏爱的形成^[19],这可能是由于羟考酮的镇痛和奖励效应比吗啡更强^[20-22]。在雌性大鼠自身给药实验中,单次给予大麻二酚 (400 mg/mL, 蒸汽吸入) 降低了固定比率强化程序过程中大鼠的用药行为,而单次给予四氢大麻酚 (100 mg/kg, ip) 增强累进比率强化程序中羟考酮的用药动机,大麻二酚虽然没有显著降低累进比率强化程序过程中羟考酮的用药动机,但也未表现出升高的趋势,这进一步证实了大麻二酚无致成瘾潜能^[23]。

阿片类药物戒断引起的负性情绪记忆是复吸的重要诱发因素,因此能够减轻戒断引起的情绪改变的可能是预防复吸有效的替代治疗方法。在纳洛酮催促吗啡戒断诱发的条件性位置厌恶模型中,在条件性位置厌恶表达测试前 30 min 单次给予大麻二酚 (30、60 mg/kg, ip) 抑制了条件性位置厌恶的表达,而在大麻二酚给药前 30 min 使用 5-HT_{1A}R 拮抗剂 WAY100635 (0.3 mg/kg, ip) 预处理可阻断大麻二酚抑制条件性位置厌恶表达的作用,结果提示大麻二酚可能通过激活 5-HT_{1A}R 来发挥作用^[24]。因此,大麻二酚可能是一种通过缓解戒断引起的负面情感变化来预防阿片类药物成瘾复发的替代治疗方法。Navarrete 等^[25]发现,大麻二酚 (5、10、20 mg/kg, ip) 显著缓解了海洛因戒断引起的焦虑样行为和躯体症状,并使海洛因戒断小鼠中脑腹侧被盖区中的羟化酶和促阿片-黑素细胞皮质素原以及 NAc core 中大麻素 1 型受体 (CB₁R)、促阿片-黑素细胞皮质素原基因表达正常化,在海洛因戒断过程中单次给予大麻二酚 (5、10、20 mg/kg, ip) 诱导了大麻素 2 型受体 (CB₂R)、μ 阿片受体

(OPRM1) 基因表达水平的上调。

因此,大麻二酚在阿片类物质的成瘾过程中,可有效减弱阿片类物质的奖赏效应以及由此引发的奖赏性记忆行为,并且能够减弱成瘾相关线索或小剂量成瘾药物诱发强烈渴求,从而对抗阿片类物质的成瘾性,大麻二酚的作用机制可能是通过 5-HT_{1A}R 来发挥作用的。同时大麻二酚在阿片类物质的戒断过程中能缓解戒断诱发的负面情绪、焦虑样行为和躯体症状,其作用机制可能是通过 5-HT_{1A}R、CB₁R、羟化酶和促阿片-黑素细胞皮质素原来发挥作用。

2 抗可卡因和合成苯丙胺类物质成瘾

可卡因和合成苯丙胺类物质均属于中枢神经兴奋剂,由于其强大的精神兴奋效应和奖赏效应,长期滥用不仅严重损害中枢神经系统,并造成不可逆转的损伤,也对公共卫生和社会稳定构成了严重威胁,成为全球公害。然而令人遗憾的是,目前尚无上市药物用于中枢神经兴奋剂成瘾的治疗。

2.1 抗可卡因成瘾

在可卡因条件性位置偏爱模型的研究中发现,形成期伴随给予大麻二酚 (10、20 mg/kg, ip) 可显著抑制可卡因 (10 mg/kg, ip) 诱导小鼠条件性位置偏爱的形成^[26-27];Calpe-López 等^[28]发现提前 75 min 单次给予大麻二酚 (30、60 mg/kg, ip) 可显著抑制可卡因 (10 mg/kg, ip) 诱导小鼠条件性位置偏爱的重建以及“社交失败”诱导小鼠条件性位置偏爱的重建,而且大麻二酚能够显著抑制可卡因引起的多巴胺转运体基因表达的增加;Chesworth 等^[29]发现形成期伴随给予大麻二酚 (10 mg/kg, ip) 后,能够减弱大麻二酚治疗后 20 d 内可卡因 (15 mg/kg, ip) 诱导的小鼠条件性位置偏爱的形成;而在可卡因伴药箱训练后的记忆巩固阶段,立即给予大麻二酚 (10 mg/kg, ip) 干预能够减弱大麻二酚治疗后 1 d 内可卡因诱导的小鼠条件性位置偏爱的巩固。但 Ledesma 等^[30]发现形成期提前 60 min 伴随给予、表达测试前 60 min 单次给予和消退阶段提前 60 min 伴随给予大麻二酚 (30、60 mg/kg, ip) 均不影响可卡因 (10 mg/kg, ip) 诱导小鼠条件性位置偏爱的形成、表达和消退;进一步研究发现可卡因戒断会导致小鼠形成行为障碍、记忆损伤和抑郁样症状,大麻二酚 (60、120 mg/kg, ip) 均不能够改善可卡因戒断诱发的小鼠的行为障碍和抑郁样症状,而大麻二酚 (120 mg/kg, ip) 能够显著减少小鼠的记忆损

伤。在条件性位置偏爱表达测试 24 h 后, 连续 7 d 伴药箱暴露 10 min 后, 立即给予大麻二酚 (10 mg/kg, sc) 显著影响可卡因 (10 mg/kg, ip) 诱导的大鼠条件性位置偏爱的再巩固^[18]。造成以上结果的不一致可能是由于可卡因造模所使用的剂量不同, 因此在升高可卡因造模剂量后减弱了大麻二酚的对抗作用, 而且动物的品系、条件性位置偏爱不同训练阶段的持续时间、给药途径和给药时间等都可能影响结果。

在自身给药模型中, 伴随给予大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 可显著减弱固定比率强化程序下可卡因 (0.75 mg/kg, iv) 诱发小鼠的用药行为和累进比率强化程序下的断点值, 提示大麻二酚具有减弱正性强化效应和动机行为的潜在作用, 但大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 未能减弱小剂量可卡因诱发的小鼠复吸行为^[27]。Alegre-Zurano 等^[31]同样发现在形成期伴随给予大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 显著降低小鼠可卡因的摄入量和用药动机, 同时大麻二酚降低了杏仁核中 GluA1/2 的比例, 增加了细胞外信号调节激酶 1、2 的磷酸化水平。

在大鼠模型的研究中也有相似的结果, 单次给予大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 能够使可卡因 (0.03、0.06、0.12 mg/kg, iv) 诱导的自身给药行为的量效曲线向下移动, 并且大麻二酚 (40 mg/kg, ip) 显著降低累进比率强化程序中可卡因 (0.25 mg/kg, iv) 诱发的断点值^[32]。大麻二酚的透皮制剂 (15 mg/kg, 24 h/次, 连续 7 d) 可显著对抗环境线索和应激诱发的大鼠可卡因觅药行为的重建^[33]。然而, 不同的研究团队的结果却不太一致。Mahmud 等^[34]研究发现单次给予大麻二酚 (5、10 mg/kg, ip) 未减弱可卡因 (0.5 mg/kg, iv) 诱导的固定比率强化程序和固定间隔 20 s 程序下大鼠的用药行为, 也未改变在该剂程序测试下大鼠的用药动机和线索诱导觅药行为重建。上述结果不一致很大程度上是因为在相同大鼠成瘾模型中, 当可卡因的造模剂量升高后, 大麻二酚无法显著发挥对抗作用。

Luján 等^[35]在对可卡因戒断后小鼠不同脑区的蛋白变化研究中发现, 大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 能够升高前额叶皮质的前边缘和眶额区、腹侧纹状体中 CB₁R 蛋白水平, 减少腹侧纹状体中 ΔFosB 积累和增加 GluR2 AMPA 受体亚基的蛋白水平, 结果提示大麻二酚可能与可卡因诱导的中边缘神经可塑性相互作用来发挥抗成瘾的作用; 大麻二酚 (10、

20 mg/kg, ip) 剂量相关地降低了线索诱导的可卡因复吸行为, 但大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 促进了应激诱导的可卡因复吸行为, 单次给予 CB₁R 拮抗剂 AM4113 (5 mg/kg, ip) 能够降低大麻二酚 (10、20 mg/kg, ip) 在线索诱导复吸中的抑制作用和大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 在应激诱导复吸中的促进作用, 结果提示大麻二酚以 CB₁R 相关方式影响线索和应激诱导的可卡因复吸, 造成该结果的原因可能是延长、高剂量大麻二酚治疗会导致焦虑样状态^[36]和大麻二酚 (20 mg/kg, ip) 的应激缓解作用可能会解除应激条件下的操作反应^[27]。大麻二酚引起的一系列复杂的 CB₁R 相关变化对可卡因复吸有不同的结果, 这可能会限制其对可卡因的治疗应用。

综上, 可以确定的是: (1) 使用剂量不大于 10 mg/kg 的可卡因造模, 大麻二酚可发挥显著的对抗可卡因潜在成瘾性的作用; (2) 使用合适剂量范围内的大麻二酚可以达到有益的效果, 而不会产生不良的应激相关后果。与之相对应的清醒动物微透析的神经化学研究显示, 大麻二酚 (10、20 mg/kg, ip) 可显著减弱可卡因 (10 mg/kg, ip) 引起的奖赏中枢 NAc 脑区的多巴胺水平的快速增加, 从而降低奖赏效应^[32]。但当可卡因剂量升高后, NAc 内多巴胺的升高幅度更大, 对神经系统的作用范围更广泛、能够诱发更显著的神经可塑性变化, 但目前的结果提示单一大麻二酚给药不能产生有效的对抗作用。进一步在其受体机制的研究中发现, 大麻二酚对抗可卡因的正性强化作用可被 CB₂R 拮抗剂、5-HT_{1A}R 拮抗剂和 TRPV₁ 通道阻滞剂所逆转, 提示大麻二酚可能直接或间接通过作用于 CB₂R、5-HT_{1A}R 和 TRPV₁, 改变脑内神经递质水平^[32]。在分子信号通路的研究提示, 大麻二酚可诱发海马脑区 CB₁R 的表达升高, 激活下游丝裂原活化蛋白激酶 (MAPK)-环磷酸腺苷反应元件蛋白 (CREB) 的磷酸化, 促进脑源性神经营养因子蛋白表达和神经细胞增殖, 并且降低 STR 中 AMPARs GluA_{1/2} 比值, 从而对抗可卡因长期用药后引起的神经系统的可塑性变化^[27]。

2.2 抗苯丙胺类物质成瘾

在合成苯丙胺类物质成瘾的研究中发现, 大麻二酚 (40、80 mg/kg, ip) 可有效抑制甲基苯丙胺 (2 mg/kg) 诱导的大鼠条件性位置偏爱的形成^[37], 大麻二酚 (80 mg/kg, ip) 显著抑制甲基苯丙胺诱导小鼠条件性位置偏爱重建^[38]; 而低剂量的大麻二酚 (5

mg/kg, ip) 可加速安非他命 (3 mg/kg, ip) 诱导的条件性位置偏爱行为的消退^[39]。此外, 大麻二酚 (5、10 mg/kg, ip) 可显著抑制安非他命 (4 mg/kg, ip) 诱导的大鼠复吸行为, 并且调节中脑边缘区多巴胺 D1、D2 受体水平^[40]。在大鼠和小鼠行为敏化模型中, 大麻二酚 (40、80 mg/kg, ip) 均显著降低甲基苯丙胺诱导的行为敏化的形成和表达^[38, 41]。在自身给药模型中, 大麻二酚 (80 mg/kg, ip) 能够显著降低累进比率强化程序下大鼠的用药动机和甲基苯丙胺 (1 mg/kg, ip) 诱导的复吸行为^[42]。与以上结果一致的是侧脑室微注射大麻二酚 (10、50 μg : 5 μL) 显著抑制甲基苯丙胺 (1 mg/kg, sc) 诱导的大鼠条件性位置偏爱的形成、表达和重建^[43-44], 以及部分通过与海马 CA1 脑区 D₂R 相互作用降低甲基苯丙胺诱导的大鼠条件性位置偏爱的形成和表达^[45]; 并且大麻二酚 (10 μg : 5 μL , icv) 还显著抑制小剂量甲基苯丙胺 (0.5 mg/kg, sc) 和睡眠剥夺等负性应激诱导的大鼠条件性位置偏爱重建^[46]; Mirmohammadi 等^[44]还发现, NAc 双侧微注射多巴胺 D1 受体拮抗剂 SCH23390 (1、4 μg : 0.5 μL , icv) 逆转了大麻二酚对消退期和重建期的抑制作用, 提示大麻二酚对抗甲基苯丙胺的奖赏性可能是通过多巴胺 D1 受体来发挥的。但仍有不同的结果显示, 侧脑室伴随微注射大麻二酚 (10 μg : 5 μL , icv) 能够促进极低剂量下的甲基苯丙胺 (0.25 mg/kg, ip) 诱导的条件性位置偏爱的建立^[47]。造成以上结果的不一致性可能是由于所选用的评价模型、给药剂量以及给药途径的不同所造成。有学者在分子信号通路水平发现, 大麻二酚能够改变苯丙胺类物质引起的神经系统的变化, 从而可能对应其行为改变, 其发现主要包括: 双侧 NAc 壳部微注射大麻二酚 (100 ng: 0.5 μL) 可显著改变安非他命长期处理诱发的中脑腹侧被盖区中多巴胺能神经元的放电频率和爆发水平来逆转安非他命诱发的敏化效应^[48]; 并且大麻二酚能够通过显著抑制甲基苯丙胺诱发的 mPFC、NAc、海马以及中脑腹侧被盖区中的 Sigma1R/Akt/GSK-3 β /CREB 信号通路的激活^[37]以及雷帕霉素靶蛋白 (mTOR)/核糖体蛋白 S6 激酶 (p70S6K) 分子信号通路^[48], 下调相关蛋白表达, 调节突触可塑性, 干预苯丙胺类物质造成的成瘾的病理性记忆; 大麻二酚 (1 $\mu\text{mol/L}$) 能够显著降低甲基苯丙胺 (400 $\mu\text{mol/L}$) 诱导体外原代神经元的多巴胺释放, 抑制多巴胺 D1 受体、脑源性神经

营养因子和酪氨酸激酶受体 B (TrkB) 的表达升高以及抑制甲基化 CpG 结合蛋白 2 (MeCP2) 的表达降低, 大麻二酚与多巴胺 D1 受体拮抗剂 SCH23390 (10 $\mu\text{mol/L}$) 在体外抑制甲基苯丙胺诱导的多巴胺释放和蛋白变化的结果是一致的, 而且大麻二酚 (1 $\mu\text{mol/L}$) 能够拮抗多巴胺 D1 受体激动剂 SKF81297 (10 $\mu\text{mol/L}$) 在体外诱导多巴胺释放和蛋白变化^[49]; 此外, 大麻二酚还可通过发挥抗炎作用, 缓解甲基苯丙胺诱发的炎症反应, 减弱其兴奋性毒性^[50], 上述结果均提示大麻二酚对甲基苯丙胺诱导的神经毒性和神经炎症具有一定的神经保护作用。分子水平的研究发现大麻二酚能够抑制安非他命诱导中脑腹侧被盖区中 CB₁R 和脂肪酸酰胺水解酶水平的降低以及 N-酰基-磷脂酰乙醇胺水解磷脂酶 D 水平的升高, 在腹侧纹状体中大麻二酚能够抑制安非他命诱导的多巴胺 D1、D2 受体水平的升高以及多巴胺转运体水平的降低^[51]。

综上所述, 与大麻二酚抗阿片类药物成瘾具有明确效应相比, 目前虽已有一些研究提示大麻二酚具有抗可卡因、苯丙胺类中枢神经系统兴奋剂成瘾的作用, 也涉及分子信号通路水平以及与成瘾密切相关的大脑区域的多巴胺能和内源性大麻素系统的神经适应, 但仍存在一定局限性和争议, 其作用及其机制可能更复杂, 仍需全面系统的深入研究。

3 抗酒精成瘾

酒精也称乙醇, 属于精神活性物质, 是公认的具成瘾性物质。酒精依赖俗称“酒瘾”, 其依赖和成瘾同样是当今世界严重的社会和医学问题。目前对于酒瘾的治疗分为戒断脱毒治疗、复吸防治 2 个主要阶段, 对于急性戒断脱毒目前已有较好的临床治疗方案, 而对于复吸的防治目前尚无有效药物, 仍是酒瘾治疗的热点和难点。基于大麻二酚较广谱的抗成瘾作用, 也有学者在酒精成瘾中开展了相关研究。

在酒精成瘾的研究中, 主要是采用双瓶自由选择模型、酒精口服自身给药模型^[52]。Viudez-Martínez 等^[53]研究发现, 单次给予大麻二酚 (30、60、120 mg/kg, ip) 显著降低小鼠对酒精的消耗量和偏好性; 在 ig 酒精自身给药模型中, 持续给予大麻二酚 (30 mg/kg, sc) 2 周能够显著降低小鼠摄取酒精的次数和摄入量; 持续给予大麻二酚 (15 mg/kg, sc) 1 周或单次给予大麻二酚 (120 mg/kg, ip) 可显著降低环境线索或应激诱导的大鼠^[33]或小鼠酒精觅药行

为的重建^[53]，而以上剂量均对正常的饮水行为无影响。与此同时发现，大麻二酚（20 mg/kg，sc，连续 3 周）与纳曲酮（0.7 mg/kg，ig）联合用药能显著降低小鼠摄取酒精的用药次数和摄入量，并且其作用显著优于单药^[54]。在酒精诱发的行为敏化模型中，Filev 等^[55]研究发现，大麻二酚（2.5 mg/kg，ip）未降低酒精（2 g/kg，ip）诱导的小鼠行为敏化的表达。与之相对应的神经生物学机制发现，大麻二酚可能是通过显著降低酒精引起的中脑腹侧被盖区中羟化酶、NAc 中 *OPRM1*、*CB1R*、G 蛋白偶联受体 55（*GPR55*）基因表达升高，同时升高 NAc 中 *CB2R* 基因表达来对抗酒精的摄入量^[53, 56]。此外，低剂量大麻二酚和纳曲酮联合用药可显著降低中脑腹侧被盖区中羟化酶、NAc 中 *OPRM1*、中缝背核中 *5-HT1A*R 基因表达，并且 *5-HT1A*R 可能部分在大麻二酚和纳曲酮结合介导的效应中发挥相关作用^[54]。

根据《精神障碍诊断与统计手册（第 5 版）》，酒精成瘾的两个标准是耐受性和戒断^[57-58]，除了酒精饮用量外，戒断症状、镇静、低体温效应以及酒精或其戒断引起的行为变化同样被认为是酒精成瘾的可测量指标^[59-60]。Szulc 等^[61]研究发现大麻二酚（20 mg/kg，ig）抑制了酒精（3 g/kg，ip）诱导的大鼠低温和镇静作用的耐受发展，但大麻二酚未抑制大鼠血液酒精浓度的升高，结果提示大麻二酚对血液酒精浓度可能无直接影响；在分子水平上，大麻二酚显著逆转了酒精引起的海马和 STR 中 *CB2R* 基因转录的下调以及海马中多巴胺 D2 受体基因转录的下调。

综上，大麻二酚在抗酒精成瘾过程中，能够减少成瘾动物对酒精的渴求，并降低环境线索或应激诱导的酒精觅药行为的重建，可能是通过羟化酶、*OPRM1*、*CB1R*、*GPR55*、*CB2R* 和 *5-HT1A*R 发挥作用的。目前尚无大麻二酚对酒精代谢影响的直接数据的文献报道，因此关于大麻二酚影响酒精代谢的假设也需要进一步的实验证实。此外，由于大麻二酚对酒精耐受性的影响，也使大麻二酚治疗酒精成瘾成为可能。

4 抗尼古丁成瘾

尼古丁俗称烟碱，是茄科植物中的强效拟副交感神经生物碱，是香烟中主要化学成分和主要致瘾成分，属于一种兴奋剂。与阿片类精神活性物质一样，烟瘾者在强制戒烟时出现戒断症状，造成躯体、心理的极大痛苦。目前对于尼古丁成瘾的治疗，国

际上主要采用“尼古丁替代疗法”，但此种疗法只能解决烟瘾者生理上的依赖，无法克服烟瘾者因戒烟而产生的沮丧、焦虑不安、注意力减退、失眠等心理问题，这仍是其治疗的难点。

在自身给药模型中，Cheeks 等^[62]研究发现单次给予大麻二酚（40、100 mg/kg，ig）剂量相关地降低小鼠尼古丁（0.03、0.1 mg/kg）的用药行为；在戒断的研究中发现，大麻二酚（30、60 mg/kg，ig）显著缓解尼古丁成瘾小鼠的躯体戒断症状和戒断引起的痛觉过敏。Smith 等^[63]采用渗透微型泵（3.15 mg/kg）对大鼠进行为期 2 周的尼古丁自身给药训练后，取出微型泵诱导大鼠自发戒断，持续给药大麻二酚（30 mg/kg，sc）2 周后能显著缓解大鼠在急性和长期戒断期间表现出戒断和痛觉过敏的躯体迹象；动物在尼古丁戒断期间通常会体质量增加，采用同样的给药方式，大麻二酚（7.5、15、30 mg/kg，sc）可以显著降低大鼠急性戒断期间的体质量增加；（S）-可替宁是一种存在于烟草植物中的微量生物碱，是尼古丁中主要代谢物，大麻二酚（30 mg/kg，sc）能够降低血清中尼古丁代谢物的水平。这些结果表明，大麻二酚在暴露于尼古丁期间对尼古丁代谢物水平的影响可能有助于其减少戒断症状的作用，但仍需要进一步验证。

CB1R 和尼古丁乙酰胆碱受体是缓解尼古丁作用的主要受体，在与药物强化、厌恶和戒断有关的大脑区域内表现出重叠的表达模式^[64, 65]。首先，大麻二酚是 *CB1R* 上的负变构调节剂^[66]。其次，大麻二酚已被证明对血清素 *5-HT1A* 和 *TRPV1* 受体信号通路有抑制作用，这 2 种受体都与尼古丁的作用有关^[32]。此外，大麻二酚可以与 *GPR55* 相互作用，以增加细胞内的钙离子，并且对 *GPR55* 的调节可以影响尼古丁的奖赏特性^[67]。研究发现，当尼古丁依赖大鼠经历单独戒断和长期戒断时，它们表现出杏仁核、下丘脑和海马中内源性大麻素的失调^[68]，长期使用大麻二酚等大麻素受体调节剂可以改变中枢神经系统内大麻素受体水平^[69]。

综上所述，大麻二酚在尼古丁成瘾的过程中可以减少尼古丁摄入量，并缓解尼古丁的戒断症状，以上作用机制可能是通过 *5-HT1A*、*GPR55*、*CB1R* 和 *TRPV1* 发挥作用的。

5 抗新型精神活性物质成瘾

3,4-亚甲基二氧吡咯戊酮（MDPV）是一种新的精神活性物质，属于新型化学合成药品，是“浴盐”

中分布最广泛、最危及生命的合成卡西酮。MDPV 的精神兴奋作用及其滥用的潜力已被证实，并且是多巴胺转运体和肾上腺素转运体的有效摄取抑制剂^[70]。Alegre-Zurano 等^[71]研究发现伴随给予大麻二酚（20 mg/kg, ip）轻度抑制了 MDPV（2 mg/kg, ip）诱导的条件性位置偏爱的形成，在 MDPV（0.05 mg/kg）自身给药模型中，伴随给予大麻二酚（20 mg/kg, ip）未改变形成期固定比率强化程序下高、低成瘾小鼠的用药行为，大麻二酚也不影响累进比率强化程序下的断点值，结果提示大麻二酚不能减弱 MDPV 正性强化效应和动机行为，甚至在 MDPV（0.075 mg/kg）自身给药模型中，形成期伴随给予大麻二酚（20 mg/kg, ip）显著提高高成瘾小鼠的用药行为。造成该结果的原因可能是 MDPV 作为多巴胺转运体抑制剂的作用效果高达可卡因的 50 倍^[70]，具有更强大的奖赏效应。综上所述，大麻二酚在抗 MDPV 成瘾方面未表现出明显优势。

6 抗成瘾的临床研究

在临床前的动物模型研究中，大麻二酚显示出良好的抗成瘾、防复吸的药效学作用。一方面，大麻二酚发挥作用的机制很大程度上可能是模拟了内源性大麻素系统调节 *N*-花生四氢酸氨基乙醇或 2-花生四烯酸甘油水平，影响中脑边缘皮质多巴胺发挥的奖赏作用而改变相关受体的表达和活性来实现的，主要包括 CB₁R、CB₂R、5HT_{1A}R、GPR55 和 TRPV₁ 等；另一方面，大麻二酚还可能通过改变记忆相关的关键分子信号通路，如 mTOR/p70S6K、p-Akt/Akt、p-GSK3β/GSK3β 和 p-CREB/CREB 等，从而影响成瘾记忆的唤起再巩固，以实现对成瘾顽固性记忆的“擦除”或替代，为顽固性毒品成瘾记忆的临床干预提供了新思路和新方向。因此，结合大麻二酚在动物模型上良好的抗成瘾、防复吸的药效学作用，目前全球范围内也开展了系列的小样本临床研究。

在临床试验中，连续 11 d 口服大麻二酚（300、600 mg）可显著减轻大麻成瘾患者的戒断症状，甚至减少大麻复吸频率（1、2 次/周），但需要延长治疗时间，以便更好地戒除大麻^[72-73]。同时，口服不同剂量大麻二酚自身没有奖赏效应，也未能改变四氢大麻酚的主观效应和生理影响^[74-75]。

对于吸烟成瘾的小样本临床研究发现，鉴于 1 项自然主义研究发现大麻二酚可减少大麻依赖者对大麻刺激的注意力偏向，调节香烟线索的激励显

著性，从而减轻吸烟者对香烟刺激的注意力偏向，提示大麻二酚可能对成瘾的动机方面有潜在的影响^[76]。Morgan 等^[77]通过对 24 名吸烟成瘾者进行随机双盲分组处理后，相对于接受安慰剂组，吸入大麻二酚组（每次吸入 0.4 mg 大麻二酚）连续用药 1 周后，在未增加烟草渴求的情况下可显著减少香烟的使用数量（降低约 40%）。与之相似的是，Hindocha 等^[78]研究发现，在吸烟者戒断 12 h 后，单次口服大麻二酚（800 mg）可显著降低香烟线索的显著性和诱发烟瘾患者的主观愉悦性。

在阿片类物质成瘾的临床实验中，Hurd 等^[79]以海洛因成瘾患者为研究对象，采用随机双盲分组研究发现，相对于安慰剂组，单次口服大麻二酚（400 mg 或 800 mg）24 h 和 7 d 后可显著缓解海洛因视频线索诱发的患者的渴求和焦虑，从而降低复吸的可能。此外，1 项临床研究证实大麻二酚和阿片类药物联合使用安全性和耐受性良好^[80]。

目前关于酒精依赖治疗的小样本量临床研究发现，大麻二酚（200 mg, po）并未能显著对抗酒精（1 g/kg, po）引起的“醉酒”“被下了药”“不好”的主观情绪感觉，提示大麻二酚并未能有效对抗大剂量酒精的急性作用，但是否对酒精成瘾患者有效目前尚无研究^[81]。近几年，有学者研究了口服大麻二酚对呼吸酒精水平的影响以及参与者对酒精的主观影响，在这项安慰剂对照、交叉研究中，参与者在接受标准酒精剂量之前，在不知道大麻二酚剂量的情况下分别口服了 30、200 mg 大麻二酚或安慰剂，结果发现大麻二酚几乎不影响受试者的呼吸酒精水平和对酒精的主观影响^[82]。

综上所述，小样本的临床试验中，除酒精外，大麻二酚显示了良好的广谱抗成瘾药效学作用，然而仍需要进行严格的大样本量的系统性研究，主要包括安全性评价、成瘾患者不同阶段的治疗作用、用药剂量、用药方式等，才能对大麻二酚的抗成瘾作用做出全面科学客观的评价。

7 结语

大麻二酚作为天然存在于大麻花中的大麻素类物质，具有很高的药用价值，其安全性高、无致成瘾潜能，且已被多项研究证实对多种疾病均有改善作用，并且广泛应用于保健品、护肤品、饮料和食品添加剂等领域。药物成瘾防治作为医学领域的世界性难题，迫切需要有效的治疗药物和手段。现阶段临床前研究和小样本的临床试验均发现大麻

二酚具有良好抗成瘾、防复吸以及缓解戒断综合征的药效学作用,但仍需要大样本量和严格的系统性研究,确保在安全性的前提下发挥对成瘾的治疗作用。因此,大麻二酚作为潜在的抗成瘾、防复吸药物值得进行系统的临床研究和深入的机制探讨,以期成为成瘾防治策略的研究提供新手段和新方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Cao D N, Shi J J, Hao W, *et al.* Advances and challenges in pharmacotherapeutics for amphetamine-type stimulants addiction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2016, 780: 129-135.
- [2] 联合国毒品和犯罪问题办公室. 2024 年世界毒品问题报告 [EB/OL]. https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_SPI_Chinese.pdf.
- [3] 中国国家禁毒委员会办公室. 2023 年中国毒品形势报告 [EB/OL]. (2023-06-21) [2024-08-05]. http://www.nncc626.com/2023-06/21/c_1212236289_3.htm.
- [4] Alniak İ, Ulusoy S. Bupropion use disorder by chewing [J]. *J Addict Med*, 2022, 16(4): 492-494.
- [5] 刘柳, 杨根梦, 沈宝玉, 等. 大麻二酚在毒品依赖中的干预作用及其机制的研究进展 [J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): 484-487.
- [6] Pisanti S, Malfitano A M, Ciaglia E, *et al.* Cannabidiol: State of the art and new challenges for therapeutic applications [J]. *Pharmacol Ther*, 2017, 175: 133-150.
- [7] Bergamaschi M M, Queiroz R H, Zuardi A W, *et al.* Safety and side effects of cannabidiol, a *Cannabis sativa* constituent [J]. *Curr Drug Saf*, 2011, 6(4): 237-249.
- [8] Devinsky O, Cilio M R, Cross H, *et al.* Cannabidiol: Pharmacology and potential therapeutic role in epilepsy and other neuropsychiatric disorders [J]. *Epilepsia*, 2014, 55(6): 791-802.
- [9] Bookout W, Dziwenka M, Valm K, *et al.* Safety study of cannabidiol products in healthy dogs [J]. *Front Vet Sci*, 2024, 11: 1349590.
- [10] Chye Y, Christensen E, Solowij N, *et al.* The Endocannabinoid system and cannabidiol's promise for the treatment of substance use disorder [J]. *Front Psychiatry*, 2019, 10: 63.
- [11] Calpe-López C, García-Pardo M P, Aguilar M A. Cannabidiol treatment might promote resilience to cocaine and methamphetamine use disorders: A review of possible mechanisms [J]. *Molecules*, 2019, 24(14): 2583.
- [12] Prud'homme M, Cata R, Jutras-Aswad D. Cannabidiol as an intervention for addictive behaviors: A systematic review of the evidence [J]. *Subst Abuse*, 2015, 9: 33-38.
- [13] Mandolini G M, Lazzaretti M, Piloni A, *et al.* Pharmacological properties of cannabidiol in the treatment of psychiatric disorders: A critical overview [J]. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 2018, 27(4): 327-335.
- [14] dos Santos R G, Hallak J E C, Zuardi A W, *et al.* Chapter 97 - Cannabidiol for the treatment of drug use disorders [A] // Handbook of Cannabis and Related Pathologies [C]. 2017: 939-946.
- [15] Galaj E, Xi Z X. Possible receptor mechanisms underlying cannabidiol effects on addictive-like behaviors in experimental animals [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 22(1): 134.
- [16] Markos J R, Harris H M, Gul W, *et al.* Effects of cannabidiol on morphine conditioned place preference in mice [J]. *Planta Med*, 2018, 84(4): 221-224.
- [17] Katsidoni V, Anagnostou I, Panagis G. Cannabidiol inhibits the reward-facilitating effect of morphine: Involvement of 5-HT1A receptors in the dorsal raphe nucleus [J]. *Addict Biol*, 2013, 18(2): 286-296.
- [18] De Carvalho C R, Takahashi R N. Cannabidiol disrupts the reconsolidation of contextual drug-associated memories in Wistar rats [J]. *Addict Biol*, 2017, 22(3): 742-751.
- [19] Harris H M, Gul W, Elsohly M A, *et al.* Differential effects of cannabidiol and a novel cannabidiol analog on oxycodone place preference and analgesia in mice: An opioid abuse deterrent with analgesic properties [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2022, 7(6): 804-813.
- [20] Olesen A E, Staahl C, Arendt-Nielsen L, *et al.* Different effects of morphine and oxycodone in experimentally evoked hyperalgesia: A human translational study [J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2010, 70(2): 189-200.
- [21] Nielsen C K, Ross F B, Lotfipour S, *et al.* Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: Radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain [J]. *Pain*, 2007, 132(3): 289-300.
- [22] Morgan M M, Christie M J. Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human [J]. *Br J Pharmacol*, 2011, 164(4): 1322-1334.
- [23] Nguyen J D, Grant Y, Yang C, *et al.* Oxycodone self-administration in female rats is enhanced by $\Delta(9)$ -tetrahydrocannabinol, but not by cannabidiol, in a progressive ratio procedure [J]. *bioRxiv*, 2023: 2023. 2010. 2026.564282.
- [24] Souza A J, Guimarães F S, Gomes F V. Cannabidiol attenuates the expression of conditioned place aversion induced by naloxone-precipitated morphine withdrawal through the activation of 5-HT1A receptors [J]. *Behav Brain Res*, 2023, 450: 114504.
- [25] Navarrete F, Gasparyan A, Manzanares J. CBD-mediated regulation of heroin withdrawal-induced behavioural and

- molecular changes in mice [J]. *Addict Biol*, 2022, 27(2): e13150.
- [26] Rodrigues L A, Caroba M E S, Taba F K, *et al*. Evaluation of the potential use of cannabidiol in the treatment of cocaine use disorder: A systematic review [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 196: 172982.
- [27] Luján M, Castro-Zavala A, Alegre-Zurano L, *et al*. Repeated cannabidiol treatment reduces cocaine intake and modulates neural proliferation and CB1R expression in the mouse hippocampus [J]. *Neuropharmacology*, 2018, 143: 163-175.
- [28] Calpe-López C, Gasparyan A, Navarrete F, *et al*. Cannabidiol prevents priming- and stress-induced reinstatement of the conditioned place preference induced by cocaine in mice [J]. *J Psychopharmacol*, 2021, 35(7): 864-874.
- [29] Chesworth R, Karl T. Cannabidiol (CBD) reduces cocaine-environment memory in mice [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2020, 199: 173065.
- [30] Ledesma J C, Manzanedo C, Aguilar M A. Cannabidiol prevents several of the behavioral alterations related to cocaine addiction in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021, 111: 110390.
- [31] Alegre-Zurano L, Berbegal-Sáez P, Luján M, *et al*. Cannabidiol decreases motivation for cocaine in a behavioral economics paradigm but does not prevent incubation of craving in mice [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112708.
- [32] Galaj E, Bi G H, Yang H J, *et al*. Cannabidiol attenuates the rewarding effects of cocaine in rats by CB2, 5-HT(1A) and TRPV1 receptor mechanisms [J]. *Neuropharmacology*, 2020, 167: 107740.
- [33] Gonzalez-Cuevas G, Martin-Fardon R, Kerr T M, *et al*. Unique treatment potential of cannabidiol for the prevention of relapse to drug use: Preclinical proof of principle [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2018, 43(10): 2036-2045.
- [34] Mahmud A, Gallant S, Sedki F, *et al*. Effects of an acute cannabidiol treatment on cocaine self-administration and cue-induced cocaine seeking in male rats [J]. *J Psychopharmacol*, 2017, 31(1): 96-104.
- [35] Luján M, Alegre-Zurano L, Martín-Sánchez A, *et al*. CB1 receptor antagonist AM4113 reverts the effects of cannabidiol on cue and stress-induced reinstatement of cocaine-seeking behaviour in mice [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2022, 113: 110462.
- [36] Schleicher E M, Ott F W, Müller M, *et al*. Prolonged cannabidiol treatment lacks on detrimental effects on memory, motor performance and anxiety in C57BL/6J mice [J]. *Front Behav Neurosci*, 2019, 13: 94.
- [37] Yang G, Liu L, Zhang R, *et al*. Cannabidiol attenuates methamphetamine-induced conditioned place preference via the Sigma1R/AKT/GSK-3 β /CREB signaling pathway in rats [J]. *Toxicol Res (Camb)*, 2020, 9(3): 202-211.
- [38] 姚敏, 吴宁, 宋睿, 等. 大麻二酚对甲基苯丙胺诱导小鼠行为敏化及条件性位置偏爱的影响 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2023, 37(1): 14-23.
- [39] Parker L A, Burton P, Sorge R E, *et al*. Effect of low doses of delta9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol on the extinction of cocaine-induced and amphetamine-induced conditioned place preference learning in rats [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2004, 175(3): 360-366.
- [40] Metz V G, Da Rosa J L O, Rossato D R, *et al*. Cannabidiol prevents amphetamine relapse and modulates D1- and D2-receptor levels in mesocorticolimbic brain areas of rats [J]. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2021, 50: 23-33.
- [41] Umpierrez L S, Costa P A, Michelutti E A, *et al*. Cannabidiol but not cannabidiolic acid reduces behavioural sensitisation to methamphetamine in rats, at pharmacologically effective doses [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2022, 239(5): 1593-1603.
- [42] Hay G L, Baracz S J, Everett N A, *et al*. Cannabidiol treatment reduces the motivation to self-administer methamphetamine and methamphetamine-primed relapse in rats [J]. *J Psychopharmacol*, 2018, 32(12): 1369-1378.
- [43] Anoshe M, Nouri K, Karimi-Haghighi S, *et al*. Cannabidiol efficiently suppressed the acquisition and expression of methamphetamine-induced conditioned place preference in the rat [J]. *Behav Brain Res*, 2021, 404: 113158.
- [44] Mirmohammadi M, Eskandari K, Koruji M, *et al*. Intra-accumbal D1- but not D2-Like dopamine receptor antagonism reverses the inhibitory effects of cannabidiol on extinction and reinstatement of methamphetamine seeking behavior in rats [J]. *Cannabis Cannabinoid Res*, 2024, 9(1): 89-110.
- [45] Hassanlou A A, Jamali S, Rayatsanati K, *et al*. Cannabidiol modulates the METH-induced conditioned place preference through D2-like dopamine receptors in the hippocampal CA1 region [J]. *Brain Res Bull*, 2021, 172: 43-51.
- [46] Karimi-Haghighi S, Haghparast A. Cannabidiol inhibits priming-induced reinstatement of methamphetamine in REM sleep deprived rats [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 82: 307-313.
- [47] Khanegheini A, Khani M, Zarrabian S, *et al*. Cannabidiol

- enhanced the development of sensitization to the expression of methamphetamine-induced conditioned place preference in male rats [J]. *J Psychiatr Res*, 2021, 137: 260-265.
- [48] Renard J, Loureiro M, Rosen L G, *et al*. Cannabidiol counteracts amphetamine-induced neuronal and behavioral sensitization of the mesolimbic dopamine pathway through a novel mTOR/p70S6 kinase signaling pathway [J]. *J Neurosci*, 2016, 36(18): 5160-5169.
- [49] Shen B, Zhang D, Zeng X, *et al*. Cannabidiol inhibits methamphetamine-induced dopamine release via modulation of the DRD1-MeCP2-BDNF-TrkB signaling pathway [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2022, 239(5): 1521-1537.
- [50] Karimi-Haghighi S, Dargahi L, Haghparsat A. Cannabidiol modulates the expression of neuroinflammatory factors in stress- and drug-induced reinstatement of methamphetamine in extinguished rats [J]. *Addict Biol*, 2020, 25(2): e12740.
- [51] Metz V G, Da Rosa J L O, Rossato D R, *et al*. Cannabidiol treatment prevents drug reinstatement and the molecular alterations evoked by amphetamine on receptors and enzymes from dopaminergic and endocannabinoid systems in rats [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2022, 218: 173427.
- [52] Turna J, Syan S K, Frey B N, *et al*. Cannabidiol as a novel candidate alcohol use disorder pharmacotherapy: A systematic review [J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2019, 43(4): 550-563.
- [53] Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez M S, Navarrón C M, *et al*. Cannabidiol reduces ethanol consumption, motivation and relapse in mice [J]. *Addict Biol*, 2018, 23(1): 154-164.
- [54] Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez M S, Fraguas-Sánchez A I, *et al*. Effects of cannabidiol plus naltrexone on motivation and ethanol consumption [J]. *Br J Pharmacol*, 2018, 175(16): 3369-3378.
- [55] Filev R, Engelke D S, Da Silveira D X, *et al*. THC inhibits the expression of ethanol-induced locomotor sensitization in mice [J]. *Alcohol*, 2017, 65: 31-35.
- [56] Viudez-Martínez A, García-Gutiérrez M S, Manzanares J. Gender differences in the effects of cannabidiol on ethanol binge drinking in mice [J]. *Addict Biol*, 2020, 25(3): e12765.
- [57] Elvig S K, McGinn M A, Smith C, *et al*. Tolerance to alcohol: A critical yet understudied factor in alcohol addiction [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2021, 204: 173155.
- [58] American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition* [M]. Arlington: American Psychiatric Publishing, Inc., 2013.
- [59] Tabakoff B, Kiianmaa K. Does tolerance develop to the activating, as well as the depressant, effects of ethanol? [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 1982, 17(5): 1073-1076.
- [60] Morris S A, Kelso M L, Liput D J, *et al*. Similar withdrawal severity in adolescents and adults in a rat model of alcohol dependence [J]. *Alcohol*, 2010, 44(1): 89-98.
- [61] Szulc M, Kujawski R, Pacholak A, *et al*. Cannabidiol as a modulator of the development of alcohol tolerance in rats [J]. *Nutrients*, 2023, 15(7): 1702.
- [62] Cheeks S N, Buzzi B, Valdez A, *et al*. Cannabidiol as a potential cessation therapeutic: Effects on intravenous nicotine self-administration and withdrawal symptoms in mice [J]. *Neuropharmacology*, 2024, 246: 109833.
- [63] Smith L C, Tieu L, Suhandynata R T, *et al*. Cannabidiol reduces withdrawal symptoms in nicotine-dependent rats [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2021, 238(8): 2201-2211.
- [64] Renard J, Krebs M O, Le Pen G, *et al*. Long-term consequences of adolescent cannabinoid exposure in adult psychopathology [J]. *Front Neurosci*, 2014, 8: 361.
- [65] Tuesta L M, Fowler C D, Kenny P J. Recent advances in understanding nicotinic receptor signaling mechanisms that regulate drug self-administration behavior [J]. *Biochem Pharmacol*, 2011, 82(8): 984-995.
- [66] Deiana S, Watanabe A, Yamasaki Y, *et al*. Plasma and brain pharmacokinetic profile of cannabidiol (CBD), cannabidiol varine (CBDV), Δ^9 -tetrahydrocannabinol (THC) and cannabigerol (CBG) in rats and mice following oral and intraperitoneal administration and CBD action on obsessive-compulsive behaviour [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2012, 219(3): 859-873.
- [67] Liu Q, Yu J, Li X, *et al*. Cannabinoid receptor GPR55 activation blocks nicotine use disorder by regulation of AMPAR phosphorylation [J]. *Psychopharmacology* (Berl), 2021, 238(11): 3335-3346.
- [68] Cippitelli A, Astarita G, Duranti A, *et al*. Endocannabinoid regulation of acute and protracted nicotine withdrawal: Effect of FAAH inhibition [J]. *PLoS One*, 2011, 6(11): e28142.
- [69] González S, Cebeira M, Fernández-Ruiz J. Cannabinoid tolerance and dependence: A review of studies in laboratory animals [J]. *Pharmacol Biochem Behav*, 2005, 81(2): 300-318.
- [70] Baumann M H, Bukhari M O, Lehner K R, *et al*. Neuropharmacology of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV), its metabolites, and related analogs [J]. *Curr Top Behav Neurosci*, 2017, 32: 93-117.

- [71] Alegre-Zurano L, López-Arnau R, Luján M, *et al.* Cannabidiol modulates the motivational and anxiety-like effects of 3,4-methylenedioxypyrovalerone (MDPV) in mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(15): 8304.
- [72] Crippa J A, Hallak J E, Machado-De-Sousa J P, *et al.* Cannabidiol for the treatment of cannabis withdrawal syndrome: A case report [J]. *J Clin Pharm Ther*, 2013, 38(2): 162-164.
- [73] Shannon S, Opila-Lehman J. Cannabidiol oil for decreasing addictive use of marijuana: A case report [J]. *Integr Med (Encinitas)*, 2015, 14(6): 31-35.
- [74] Haney M, Malcolm R J, Babalonis S, *et al.* Oral cannabidiol does not alter the subjective, reinforcing or cardiovascular effects of smoked cannabis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2016, 41(8): 1974-1982.
- [75] Babalonis S, Haney M, Malcolm R J, *et al.* Oral cannabidiol does not produce a signal for abuse liability in frequent marijuana smokers [J]. *Drug Alcohol Depend*, 2017, 172: 9-13.
- [76] Morgan C J, Freeman T P, Schafer G L, *et al.* Cannabidiol attenuates the appetitive effects of Delta 9-tetrahydrocannabinol in humans smoking their chosen cannabis [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2010, 35(9): 1879-1885.
- [77] Morgan C J, Das R K, Joye A, *et al.* Cannabidiol reduces cigarette consumption in tobacco smokers: Preliminary findings [J]. *Addict Behav*, 2013, 38(9): 2433-2436.
- [78] Hindocha C, Freeman T P, Grabski M, *et al.* Cannabidiol reverses attentional bias to cigarette cues in a human experimental model of tobacco withdrawal [J]. *Addiction*, 2018, 113(9): 1696-1705.
- [79] Hurd Y L, Yoon M, Manini A F, *et al.* Early Phase in the development of cannabidiol as a treatment for addiction: Opioid relapse takes initial center stage [J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12(4): 807-815.
- [80] Manini A F, Yiannoulos G, Bergamaschi M M, *et al.* Safety and pharmacokinetics of oral cannabidiol when administered concomitantly with intravenous fentanyl in humans [J]. *J Addict Med*, 2015, 9(3): 204-210.
- [81] Consroe P, Carlini E A, Zwicker A P, *et al.* Interaction of cannabidiol and alcohol in humans [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 1979, 66(1): 45-50.
- [82] Karoly H C, Drennan M L, Prince M A, *et al.* Consuming oral cannabidiol prior to a standard alcohol dose has minimal effect on breath alcohol level and subjective effects of alcohol [J]. *Psychopharmacology (Berl)*, 2023, 240(5): 1119-1129.

[责任编辑 解学星]