

大麻素受体2与几种消化系统疾病

张 建, 戴二黑, 姜慧卿

■背景资料

内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2。其在胃肠道疾病、肝脏疾病、胰腺疾病和肿瘤的发生发展过程中扮演了众多的生理效应和病理生理角色。

张建, 河北省人民医院消化科 河北省石家庄市 050051

戴二黑, 石家庄市第五医院 河北省石家庄市 050021

姜慧卿, 河北医科大学第二医院消化科 河北省消化病重点实验室 河北省消化病研究所 河北省石家庄市 050000

张建, 医师, 主要从事慢性肝病基础与临床研究。

国家自然科学基金资助项目, Nos. 81170411, 81570546
中国肝炎防治基金会王宝恩肝纤维化研究基金资助项目, No. 20080013
河北省自然科学基金资助项目, No. C2010000530

作者贡献分布: 本文综述由张建完成; 戴二黑与姜慧卿审校。

通讯作者: 姜慧卿, 教授, 050000, 石家庄市和平东路215号, 河北医科大学第二医院消化科, 河北省消化病重点实验室, 河北省消化病研究所. jianghq@aliyun.com
电话: 0311-66002955

收稿日期: 2015-10-31
修回日期: 2015-11-25
接受日期: 2015-11-30
在线出版日期: 2016-01-28

Cannabinoid receptor 2 and several digestive system diseases

Jian Zhang, Er-Hei Dai, Hui-Qing Jiang

Jian Zhang, Department of Gastroenterology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei Province, China

Er-Hei Dai, the Fifth Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050021, Hebei Province, China

Hui-Qing Jiang, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation

of China, Nos. 81170411 and 81570546; Wang Bao-En Liver Fibrosis Foundation of Chinese Foundation for Hepatitis Prevention and Control, No. 20080013; the Natural Science Foundation of Hebei Province, No. C2010000530

Correspondence to: Hui-Qing Jiang, Professor, Department of Gastroenterology, the Second Hospital of Hebei Medical University; Hebei Key Laboratory of Gastroenterology; Hebei Institute of Gastroenterology, 215 Heping East Road, Shijiazhuang 050000, Hebei Province, China. jianghq@aliyun.com

Received: 2015-10-31
Revised: 2015-11-25
Accepted: 2015-11-30
Published online: 2016-01-28

Abstract

The endocannabinoid system is made up of endocannabinoid, cannabinoid receptor type 1 (CB1) and cannabinoid receptor type 2 (CB2). A multitude of physiological effects and putative pathophysiological roles have been proposed for the endogenous cannabinoid system in the gastrointestinal tract, liver, pancreas and tumors. This paper aims to review the endocannabinoid system and the relations of CB2 with irritable bowel syndrome, inflammatory bowel disease, pancreatitis, hepatic disease and digestive system tumors.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Cannabinoid receptor type 2; Irritable bowel syndrome; Inflammatory bowel disease; Pancreatitis; Hepatic disease; Digestive system tumor

Zhang J, Dai EH, Jiang HQ. Cannabinoid receptor 2 and several digestive system diseases. Shijie Huaren

■同行评议者

张艳丽, 副主任医师, 中日友好医院 消化内科

Xiaohua Zazhi 2016; 24(3): 400-407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.400>

摘要

内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2. 内源性大麻素系统在胃肠道疾病、肝脏疾病、胰腺疾病和肿瘤的发生发展过程中扮演了众多的生理效应和病理生理角色. 本文就内源性大麻素系统、CB2与肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺炎、肝脏疾病及消化系肿瘤的关系等作一综述.

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有.

关键词: 大麻素受体2; 肠易激综合征; 炎症性肠病; 胰腺炎; 肝脏疾病; 消化系肿瘤

核心提示: 内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2. 本文介绍了CB2与肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺炎、肝脏疾病及消化系肿瘤的关系. 基于CB2研究, 有可能开发出治疗以上疾病的有效药物.

张建, 戴二黑, 姜慧卿. 大麻素受体2与几种消化系统疾病. 世界华人消化杂志 2016; 24(3): 400-407 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/400.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i3.400>

0 引言

长期以来大麻类物质作为一种成瘾性物质被人类限制使用, 但是他也作为一种药物发挥着他的良好功效. 随着内源性大麻素系统理论的形成, 大麻类物质是怎样在人体中发挥功效逐渐被人们所认识. 内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、特异性大麻素受体1(cannabinoid receptor 1, CB1)和CB2. 1964年, 科学家阐释清楚了大麻素的主要活性成分 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC)的化学结构^[1], 从此对大麻素的研究不断加速. CB1主要在中枢和外周神经系统表达, 在消化系, CB1主要调节神经递质相关疾病, CB2主要调节与免疫相关的各种疾病^[2]. CB2也在脑质中存在并与呕吐有关^[3]. 在哺乳动物组织中, 内源性

大麻素物质是激动内源性CB的配体. 目前研究最为广泛的内源性大麻素类物质是2-AG、大麻素, 另外还有一些其他内源性脂肪酸衍生物如Noladinethe和Virodhamine等^[4]. 当机体需要时, 内源性大麻素物质在细胞的磷脂膜上生成, 然后从细胞内释放出来, 作用于CB发挥生物学作用, 然后他们被细胞膜上的转运体重摄取或者被酶类分解, 大麻素主要在脂肪酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)作用下快速水解, 2-AG主要在单酰基甘油酯酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)作用下快速水解^[5-8]. 已经得知在消化系统的多种生理反应中内源性大麻素系统都发挥着重要作用, 同时在多种病理生理过程中扮演重要角色, 由此我们推断出根据内源性大麻素系统可以研究出多种治疗消化系统疾病的具有神奇效能的药物. 根据以往实验和临床研究, 本文对CB2与几种消化系统疾病的关系作一综述.

1 内源性大麻素系统

内源性大麻素系统包括内源性大麻素物质、CB1和CB2. 最早获得内源性大麻素类物质是在1992年, 科学家在猪脑中分离出大麻素^[9]. 若干年后科学家又通过同样的方法从外周器官中分离出另外一种内源性大麻素类物质2-AG^[10]. 和大多数神经递质不同, 内源性大麻素类物质主要是在神经系统突触后部分生成和发挥作用的. 他们发挥作用后, 被一些酶分解或者被细胞膜上的转运体重摄取. 最初人们认为CB1主要存在于中枢神经系统, 但是现在发现CB1存在于多种组织和器官中, 并且在中枢和外周神经的调节过程中发挥着重要作用^[4,11]. CB1最主要的作用是在神经系统中发生的, 他的激活可以让人兴奋和赶到快感, 同时他还在神经系统、循环系统、消化系统、生殖系统中发挥着特殊作用, 这对解释脊椎动物和非脊椎动物的生理活动至关重要. 对于CB2作为CB的认识目前存在一些挑战^[12]. 最初人们推断CB2存在于中枢神经系统, 后来研究发现在脾脏中存在大量CB2 mRNA. 最近的研究发现CB2大量存在于小神经胶质细胞, 特别是当神经炎症激活小神经胶质细胞后CB2的表达量明显上升^[12]. 科学家们对CB2主要存在于神经系统

■ 研究前沿

内源性大麻素系统在消化系统的多种生理反应中发挥着重要作用, 同时在多种病理生理过程中扮演重要角色, 根据内源性大麻素系统可以研究出多种治疗消化系统疾病的具有神奇效能的药物.

■ 相关报道

CB2除了与消化系统疾病关系密切, 他与神经系统疾病、心血管疾病、泌尿系统疾病、内分泌代谢疾病等各种疾病有密切联系。

的认识也不一致^[13]。与CB1相比, 更少的CB2即可以调节Ca²⁺通道, 促进促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPK)激活和神经酰胺的产生, 进而发挥一些作用^[12]。

2 CB2与肠易激综合症

有研究发现FAAH基因的变化与以腹泻为主要表现的肠易激综合症(irritable bowel syndrome, IBS)和以多种症状为表现的IBS有一定关系^[14]。因此我们可以推断内源性大麻素系统与人的结肠运动关系密切。内源性大麻素类物质对CB2的激活可以降低内脏性疼痛。内源性大麻素类物质可以降低发炎的肠道运动, 此种作用可能是通过CB2介导的^[15]。在一项有健康志愿者参加的实验中, CB激动剂可以降低胃肠道的排空功能, 也可以降低结肠的运动, 特别是对饮食引起的结肠期象运动^[16]。在通常条件下, 激活CB1和CB2可以抑制大鼠腹部对结直肠扩张的敏感性, 在肠道存在感染时, 更低剂量的CB激动剂即可通过CB1和CB2降低肠道敏感性^[17]。激活CB2可以通过疼痛相关缓激肽降低内脏感觉。在一些动物模型中, 乳酸杆菌可以上调肠道上皮细胞中CB2的表达, 这样可以增加肠道的疼痛阈值, 进而引发更为强烈的结直肠运动。总之, 在IBS疾病中, CB2对人类内脏感觉的调节尚不完全清楚, 还需要大量的研究去做。但是内源性大麻素系统与IBS关系密切是公认的事实。由于IBS病理生理的复杂性以及动物实验的限制性, 基于内源性大麻素系统开发的药物应用于临床还为时尚早, 但是这为我们开发治疗IBS药物指明了一个新的方向^[18]。

3 CB2与炎症性肠病

在正常肠道内, CB2在小鼠的结肠上皮细胞表达并参与免疫反应, 但是大鼠的结肠上皮细胞内却少有CB2的表达。当肠道内有益菌群增多时, 在小鼠、大鼠和人的结肠上皮细胞内CB2的表达明显增高^[19]。免疫细胞内也可发现有CB2表达。当发生炎症性疾病时, 组织中的CB2和内源性大麻素类物质的表达增加^[20]。CB2在结肠黏膜中的表达情况怎样是存在争议的, 也有研究显示在大鼠和人的黏膜下层和

肠肌层的肠道神经系统的神经元中存在CB2的表达^[21-23]。

在许多应用化学物质制造的炎症模型中, 在发炎的肠道中CB2的表达比正常肠道中多, 在普通小鼠模型中应用CB2激动剂干预可以减轻大肠炎症反应, 应用CB2拮抗剂可以加重大肠炎症反应, 但是在CB2基因敲除小鼠中, 这种干预并不能产生明显作用^[24-26]。在普通小鼠中, 阻断内源性大麻素类物质降解酶的活性和促进大麻素的功能可以减轻大肠炎症反应, 但是在CB2敲除的小鼠中则不能产生这种作用, 这进一步表明了CB2在调节实验性小鼠结肠炎的作用^[25]。另外CB2在调节肠道炎症所引起恶心、疼痛等不良症状方面也起到一定作用, 并有可能通过抑制炎症反应进而减少癌症的发生或抑制癌症的生长, 因为炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)与癌症有着难以分开的联系^[20,27]。

在IBD患者病变部位取材行免疫组织化学检查, 其病变部位的CB2表达量较正常组织增加, 在一些炎症性肠病动物模型中, 可以发现内源性大麻素类物质可以通过CB1或CB2降低炎症反应^[24,28,29]。CB2参与调解炎症反应过程, 激活CB2可以阻断人的结肠表皮细胞释放炎症因子^[30]。内源性大麻素系统有可能通过CB1或CB2减低炎症肠道的运动^[15]。总之, 内源性大麻素类物质可以通过CB1或CB2减轻IBD的反应, 具体表现在抑制炎症介质的产生、减少肠道的运动和调节肠道的敏感性^[31]。

4 CB2与胰腺炎

科学家研究发现内源性大麻素系统在调节胰腺炎症反应方面起到一定作用, 尤其是急性胰腺炎^[32]。在急性胰腺炎患者组织中, 内源性大麻素类物质和内源性CB均增加, CB2的增加不如CB1增加的明显。应用可以作用于CB1和CB2的CB激动剂干预急性胰腺炎小鼠, 可以减轻胰腺炎相关性腹痛、降低炎症反应并且胰腺组织病理变化, 同时没有产生明显的中枢神经系统不良反应^[32]。后来的研究发现内源性大麻素系统在慢性胰腺炎中也发挥着重要作用^[33]。有研究发现在急性胰腺炎发生过程中, 内源性大麻素类物质和内源性CB和胰腺炎的关系存在时间依赖性^[34]。

5 CB2与肝脏疾病

在正常肝脏和大脑中, 内源性大麻素类物质和内源性大麻素相关酶类的含量无明显差别, 内源性CB在生理条件下的表达较少. 在许多肝脏疾病中, 内源性大麻素系统都扮演着重要角色, 比较突出的有: 非酒精性脂肪性肝病^[35-37]、肝脏缺血再灌注损伤^[38,39]、肝纤维化和肝硬化^[40-43].

在正常的肝脏中, CB2的表达主要存在于静止的内皮细胞^[44]和肝星状细胞, 在肝脏的病理过程中, CB2主要表达于肝细胞和各种炎症细胞^[45-47]. 众所周知, 在胰岛素抵抗及非酒精性脂肪肝病过程中, 脂肪组织炎症反应发挥着重要作用^[35]. CB2在肝脏炎症反应中占据重要地位, 在肥胖大鼠的脂肪组织中, CB2明显高表达, 并且CB2激动剂JWH-133促进脂肪组织炎症反应. 在CB2低表达的动物中, 胰岛素敏感性增加, 抑制脂肪肝的发生^[36,37]. 可见, CB2受体可以促进胰岛素抵抗并促进肥胖相关的肝脏脂肪病变. 但是激活CB2可以促进肝星状细胞凋亡和抗纤维化^[45,48,49].

激活CB2对内皮细胞、枯否细胞和炎症细胞的影响主要表现在调节肝脏缺血再灌注损伤和其他病理反应过程中的炎症反应、活性氧的产生和氮类物质的产生^[46,50]. 在肝脏缺血前和缺血后早期采用CB2激动剂干预, 可以降低肝脏缺血再灌注损伤血清转氨酶增高量. 激动CB2可以降低肝脏缺血后一天时的组织损伤和嗜中性多型核白细胞浸润, 因此可以产生对肝脏损伤有益的影响^[38,39]. 缺血再灌注损伤可以促进肝细胞分泌内源性大麻素类物质大麻素和2-AG, 并且内源性大麻素类物质产生的量和损伤程度及炎症因子水平有关^[39].

有研究发现, 通过四氯化碳干预小鼠制造肝纤维化模型, 在CB2缺失大鼠中, 其肝纤维化的发生发展更明显, 可见CB2可以抑制肝纤维化的发生^[40]. 应用CB2受体激动剂JWH-133干预小鼠, 小鼠的肝纤维化发生减缓且程度减轻, 肝脏组织中胶原纤维少, 促进肝纤维化发生的一些因子低表达, 如基质金属蛋白-2等^[41]. 同样用四氯化碳制造肝纤维化模型, 在CB2(-/-)小鼠中, 其发生肝纤维化迅速, 肝脏损伤明显, 在用JWH-133干预小鼠中, 肝纤维化发生慢. 用JWH-133干预体外培养肝星状细胞,

其产生的基质金属蛋白-2明显减少^[42]. 另外有研究^[51]显示激活CB2对自身免疫性肝病可以产生有益的影响.

虽然许多证据表明在肝脏炎症反应及各种组织损伤中, 内源性大麻素类物质和CB2扮演着重要角色, 但是其中确切调节机制仍然没有研究清楚. 还需要更多的关于内源性大麻素系统和固有免疫反应中各种细胞之间关系的研究, 因为这些细胞不仅仅在宿主清除微生物和抑制肿瘤发生方面, 而且在肝脏疾病的各种炎症反应中扮演着重要角色. 进而设计具有临床意义的基于内源性大麻素系统的治疗肝脏疾病药物.

6 CB2和消化系肿瘤

内源性大麻素系统在肿瘤中的作用是非常复杂的, 他扮演什么角色决定于肿瘤的类型、CB在肿瘤组织中的表达情况、肿瘤微环境及其他各种因素. 另外有研究发现内源性大麻素系统不仅可以作为在肿瘤姑息治疗方面将会发挥重要作用, 还可能在抑制肿瘤生长和转移方面发挥作用^[52].

研究^[53]发现CB2在人类结肠癌组织表皮细胞中表达, 并且和肿瘤的生长密切相关. 在高表达的环氧化酶2的肿瘤细胞系中, 大麻素可以通过CB抑制肿瘤细胞增殖和促进肿瘤细胞凋亡, 大麻素的这种抗肿瘤作用部分是因为环氧化酶2导致的大麻素代谢产物介导的^[54]. 有研究发现, 原发性肝癌组织中CB1/CB2的表达和原发性肝癌两种临床病理参数有关(组织分化程度和门静脉瘤栓), 并且CB1/CB2高表达与原发性肝癌较好的预后有关^[55]. 激动内源性大麻素系统可以抑制肝细胞增殖^[56]. 内源性大麻素系统可能影响胆管上皮癌的生长. 胆管上皮癌细胞系表达CB1和CB2, 大麻素和2-AG通过CB1和CB2可能对胆管上皮癌细胞增殖和凋亡产生不同的影响. 大麻素可以抑制胆管上皮癌细胞的增殖并促进其凋亡, 大麻素在胆管上皮癌细胞中的这种做作用可能与神经酰胺的积聚有关. 相反, 2-AG会促进胆管上皮癌细胞的增殖^[57]. CB1和CB2在结缔组织中高表达, CB2介导的免疫反应可以促进胰腺癌中单核细胞浸润^[58]. 在体外研究发现, 内源性大麻素类物质可以通过CB2促进胰腺癌细胞的凋亡, 在体内研究中, 内源性大麻素类

应用要点

基于CB2及现代药理学研究, 有可能开发出治疗肠易激综合征、炎症性肠病、胰腺炎、肝脏疾病及消化系统肿瘤等疾病的有效药物.

■名词解释

内源性大麻素系统: 包括内源性大麻素物质、CB1和CB2。研究最为广泛的内源性大麻素类物质是2-AG和大麻素。

物质可以通过CB2明显地抑制胰腺癌组织生长, 包括肿瘤的浸润和远处转移。可见内源性大麻素类物质可以通过CB1/CB2产生抗肿瘤作用, 其机制包括抑制肿瘤细胞增殖、促进肿瘤细胞凋亡、通过抑制血管生成和肿瘤细胞迁移来控制肿瘤转移。因此CB2在抗肿瘤方面发挥着重要作用^[59]。

7 结论

大量的实验和临床研究发现CB2在胃肠道疾病、肝脏疾病和胰腺疾病中扮演着重要角色, 这些疾病包括: IBS、IBD、胰腺炎、肝炎、非酒精性脂肪性肝病、药物性肝损伤、肝脏缺血再灌注损伤、肝纤维化和肝硬化及肝性脑病、结肠癌、胆管上皮癌、原发性肝癌、胰腺癌。基于CB2和现代药理学原则的研究, 有可能开发出治疗胃肠道疾病、肝脏疾病和胰腺疾病的有效药物。

8 参考文献

- 1 Maccarrone M, Bab I, Bíró T, Cabral GA, Dey SK, Di Marzo V, Konje JC, Kunos G, Mechoulam R, Pacher P, Sharkey KA, Zimmer A. Endocannabinoid signaling at the periphery: 50 years after THC. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36: 277-296 [PMID: 25796370 DOI: 10.1016/j.tips.2015.02.008]
- 2 Console-Bram L, Marcu J, Abood ME. Cannabinoid receptors: nomenclature and pharmacological principles. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 38: 4-15 [PMID: 22421596 DOI: 10.1016/j.pnpbp.2012.02.009.]
- 3 Jayant S, Sharma BM, Bansal R, Sharma B. Pharmacological benefits of selective modulation of cannabinoid receptor type 2 (CB2) in experimental Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 2015; 140: 39-50 [PMID: 26577751 DOI: 10.1016/j.pbb.2015.11.006]
- 4 Cabral GA, Ferreira GA, Jamerson MJ. Endocannabinoids and the Immune System in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 185-211 [PMID: 26408161 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_6]
- 5 Battista N, Bari M, Maccarrone M. Endocannabinoids and Reproductive Events in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 341-365 [PMID: 26408167 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_12]
- 6 Matias I, Gonthier MP, Petrosino S, Docimo L, Capasso R, Hoareau L, Monteleone P, Roche R, Izzo AA, Di Marzo V. Role and regulation of acylethanolamides in energy balance: focus on adipocytes and beta-cells. *Br J Pharmacol* 2007; 152: 676-690 [PMID: 17704823 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707424]
- 7 Pertwee RG. Endocannabinoids and Their

Pharmacological Actions. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 1-37 [PMID: 26408156 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_1]

- 8 Borgelt LM, Franson KL, Nussbaum AM, Wang GS. The pharmacologic and clinical effects of medical cannabis. *Pharmacotherapy* 2013; 33: 195-209 [PMID: 23386598 DOI: 10.1002/phar.1187]
- 9 Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson D, Mandelbaum A, Etinger A, Mechoulam R. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949 [PMID: 1470919 DOI: 10.1126/science.1470919]
- 10 Onyango MG, Beebe NW, Gopurenko D, Bellis G, Nicholas A, Ogugo M, Djikeng A, Kemp S, Walker PJ, Duchemin JB. Assessment of population genetic structure in the arbovirus vector midge, *Culicoides brevitarsis* (Diptera: Ceratopogonidae), using multi-locus DNA microsatellites. *Vet Res* 2015; 46: 108 [PMID: 26408175 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_2]
- 11 Raphael B, Gabet Y. The skeletal endocannabinoid system: clinical and experimental insights. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015 Oct 10. [Epub ahead of print] [PMID: 26457774 DOI: 10.1515/jbcpp-2015-0073]
- 12 Atwood BK, Mackie K. CB2: a cannabinoid receptor with an identity crisis. *Br J Pharmacol* 2010; 160: 467-479 [PMID: 20590558 DOI: 10.1111/j.1476-5381]
- 13 Van Sickle MD, Duncan M, Kingsley PJ, Mouihate A, Urbani P, Mackie K, Stella N, Makriyannis A, Piomelli D, Davison JS, Marnett LJ, Di Marzo V, Pittman QJ, Patel KD, Sharkey KA. Identification and functional characterization of brainstem cannabinoid CB2 receptors. *Science* 2005; 310: 329-332 [PMID: 16224028 DOI: 10.1126/science.1115740]
- 14 Fichna J, Salaga M, Stuart J, Saur D, Sobczak M, Zatorski H, Timmermans JP, Bradshaw HB, Ahn K, Storr MA. Selective inhibition of FAAH produces antidiarrheal and antinociceptive effect mediated by endocannabinoids and cannabinoid-like fatty acid amides. *Neurogastroenterol Motil* 2014; 26: 470-481 [PMID: 24460851 DOI: 10.1111/nmo.12272]
- 15 Mathison R, Ho W, Pittman QJ, Davison JS, Sharkey KA. Effects of cannabinoid receptor-2 activation on accelerated gastrointestinal transit in lipopolysaccharide-treated rats. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1247-1254 [PMID: 15249429 DOI: 10.1038/sj.bjp.0705889.PMID:]
- 16 Esfandyari T, Camilleri M, Ferber I, Burton D, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of a cannabinoid agonist on gastrointestinal transit and postprandial satiation in healthy human subjects: a randomized, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 831-838 [PMID: 16918762 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00834.x]
- 17 Sanson M, Bueno L, Fioramonti J. Involvement of cannabinoid receptors in inflammatory hypersensitivity to colonic distension in rats.

- Neurogastroenterol Motil* 2006; 18: 949-956 [PMID: 16961698 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2006.00819.x]
- 18 Kaitsas V. [Esthetic-preventive conservation of first molars in mixed dentition]. *Attual Dent* 1989; 5: 29-31 [PMID: 2640817 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_15]
 - 19 Rousseaux C, Thuru X, Gelot A, Barnich N, Neut C, Dubuquoy L, Dubuquoy C, Merour E, Geboes K, Chamailard M, Ouwehand A, Leyer G, Carcano D, Colombel JF, Ardid D, Desreumaux P. Lactobacillus acidophilus modulates intestinal pain and induces opioid and cannabinoid receptors. *Nat Med* 2007; 13: 35-37 [PMID: 17159985 DOI: 10.1038/nm1521]
 - 20 Izzo AA, Sharkey KA. Cannabinoids and the gut: new developments and emerging concepts. *Pharmacol Ther* 2010; 126: 21-38 [PMID: 20117132 DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.12.005]
 - 21 Di Sabatino A, Battista N, Biancheri P, Rapino C, Rovedatti L, Astarita G, Vanoli A, Dainese E, Guerri M, Piomelli D, Pender SL, MacDonald TT, Maccarrone M, Corazza GR. The endogenous cannabinoid system in the gut of patients with inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol* 2011; 4: 574-583 [PMID: 21471961 DOI: 10.1038/mi.2011.18]
 - 22 Marqu  ez L, Suárez J, Iglesias M, Bermudez-Silva FJ, Rodríguez de Fonseca F, Andreu M. Ulcerative colitis induces changes on the expression of the endocannabinoid system in the human colonic tissue. *PLoS One* 2009; 4: e6893 [PMID: 19730730 DOI: 10.1371/journal.pone.0006893]
 - 23 Duncan M, Mouihate A, Mackie K, Keenan CM, Buckley NE, Davison JS, Patel KD, Pittman QJ, Sharkey KA. Cannabinoid CB2 receptors in the enteric nervous system modulate gastrointestinal contractility in lipopolysaccharide-treated rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 295: G78-G87 [PMID: 18483180 DOI: 10.1152/ajpgi.90285.2008]
 - 24 Kimball ES, Schneider CR, Wallace NH, Hornby PJ. Agonists of cannabinoid receptor 1 and 2 inhibit experimental colitis induced by oil of mustard and by dextran sulfate sodium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G364-G371 [PMID: 16574988 DOI: 10.1152/ajpgi.00407.2005]
 - 25 Storr MA, Keenan CM, Zhang H, Patel KD, Makriyannis A, Sharkey KA. Activation of the cannabinoid 2 receptor (CB2) protects against experimental colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1678-1685 [PMID: 19408320 DOI: 10.1002/ibd.20960]
 - 26 Storr MA, Keenan CM, Emmerdinger D, Zhang H, Y  ce B, Sibaev A, Massa F, Buckley NE, Lutz B, G  ke B, Brand S, Patel KD, Sharkey KA. Targeting endocannabinoid degradation protects against experimental colitis in mice: involvement of CB1 and CB2 receptors. *J Mol Med (Berl)* 2008; 86: 925-936 [PMID: 18493729 DOI: 10.1007/s00109-008-0359-6]
 - 27 Patel KD, Davison JS, Pittman QJ, Sharkey KA. Cannabinoid CB(2) receptors in health and disease. *Curr Med Chem* 2010; 17: 1393-1410 [PMID: 20166925 DOI: 10.2174/092986710790980041]
 - 28 Alhouayek M, Muccioli GG. The endocannabinoid system in inflammatory bowel diseases: from pathophysiology to therapeutic opportunity. *Trends Mol Med* 2012; 18: 615-625 [PMID: 22917662 DOI: 10.1016/j.molmed.2012.07.009]
 - 29 Lin XH, Wang YQ, Wang HC, Ren XQ, Li YY. Role of endogenous cannabinoid system in the gut. *Shengli Xuebao* 2013; 65: 451-460 [PMID: 23963077]
 - 30 Ihenetu K, Molleman A, Parsons ME, Whelan CJ. Inhibition of interleukin-8 release in the human colonic epithelial cell line HT-29 by cannabinoids. *Eur J Pharmacol* 2003; 458: 207-215 [PMID: 12498928 DOI: 10.1016/S0014-2999(03)01379-7]
 - 31 Naftali T, Mechulam R, Lev LB, Konikoff FM. Cannabis for inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 2014; 32: 468-474 [PMID: 24969296 DOI: 10.1159/000358155]
 - 32 Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, Pacher P, Bergmann F, Agarwal N, Su Y, Giese T, Giese NA, Bátkai S, Friess H, K  ner R. Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132: 1968-1978 [PMID: 17484889 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.02.035]
 - 33 Michalski CW, Maier M, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, Bátkai S, Giese NA, Giese T, Friess H, Kleeff J. Cannabinoids reduce markers of inflammation and fibrosis in pancreatic stellate cells. *PLoS One* 2008; 3: e1701 [PMID: 18301776 DOI: 10.1371/journal.pone.0001701]
 - 34 Petrella C, Agostini S, Alema' GS, Casolini P, Carpino F, Giuli C, Improta G, Linari G, Petrozza V, Broccardo M. Cannabinoid agonist WIN55,212 in vitro inhibits interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1) release by rat pancreatic acini and in vivo induces dual effects on the course of acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil* 2010; 22: 1248-1256, e323 [PMID: 20659297 DOI: 10.1111/j.1365-2982.2010.01569.x]
 - 35 Tilg H, Moschen AR. Evolution of inflammation in nonalcoholic fatty liver disease: the multiple parallel hits hypothesis. *Hepatology* 2010; 52: 1836-1846 [PMID: 21038418 DOI: 10.1002/hep.24001]
 - 36 Deveaux V, Cadoudal T, Ichigotani Y, Teixeira-Clerc F, Louvet A, Manin S, Nhieu JT, Belot MP, Zimmer A, Even P, Cani PD, Knauf C, Burcelin R, Bertola A, Le Marchand-Brustel Y, Gual P, Mallat A, Lotersztajn S. Cannabinoid CB2 receptor potentiates obesity-associated inflammation, insulin resistance and hepatic steatosis. *PLoS One* 2009; 4: e5844 [PMID: 19513120 DOI: 10.1371/journal.pone.0005844]
 - 37 Agudo J, Martin M, Roca C, Molas M, Bura AS, Zimmer A, Bosch F, Maldonado R. Deficiency of CB2 cannabinoid receptor in mice improves insulin sensitivity but increases food intake and obesity with age. *Diabetologia* 2010; 53: 2629-2640 [PMID: 20835701 DOI: 10.1007/s00125-010-1894-6]
 - 38 Rajesh M, Pan H, Mukhopadhyay P, Bátkai

同行评价

本文内容新颖, 通过本文可以了解内源性大麻素系统尤其是CB2与消化系统疾病关系密切, 为后续研究及药物开发提供基础支持, 具有较高可读性。

- S, Osei-Hyiaman D, Haskó G, Liaudet L, Gao B, Pacher P. Cannabinoid-2 receptor agonist HU-308 protects against hepatic ischemia/reperfusion injury by attenuating oxidative stress, inflammatory response, and apoptosis. *J Leukoc Biol* 2007; 82: 1382-1389 [PMID: 17652447 DOI: 10.1189/jlb.0307180]
- 39 Bátkai S, Osei-Hyiaman D, Pan H, El-Assal O, Rajesh M, Mukhopadhyay P, Hong F, Harvey-White J, Jafri A, Haskó G, Huffman JW, Gao B, Kunos G, Pacher P. Cannabinoid-2 receptor mediates protection against hepatic ischemia/reperfusion injury. *FASEB J* 2007; 21: 1788-1800 [PMID: 17327359 DOI: 10.1096/fj.06-7451com]
- 40 Julien B, Grenard P, Teixeira-Clerc F, Van Nhieu JT, Li L, Karsak M, Zimmer A, Mallat A, Lotersztajn S. Antifibrogenic role of the cannabinoid receptor CB2 in the liver. *Gastroenterology* 2005; 128: 742-755 [PMID: 15765409 DOI: 10.1053/j.gastro.2004.12.050]
- 41 Muñoz-Luque J, Ros J, Fernández-Varo G, Tugues S, Morales-Ruiz M, Alvarez CE, Friedman SL, Arroyo V, Jiménez W. Regression of fibrosis after chronic stimulation of cannabinoid CB2 receptor in cirrhotic rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 475-483 [PMID: 18029545 DOI: 10.1124/jpet.107.131896]
- 42 Teixeira-Clerc F, Belot MP, Manin S, Deveaux V, Cadoudal T, Chobert MN, Louvet A, Zimmer A, Tordjmann T, Mallat A, Lotersztajn S. Beneficial paracrine effects of cannabinoid receptor 2 on liver injury and regeneration. *Hepatology* 2010; 52: 1046-1059 [PMID: 20597071 DOI: 10.1002/hep.23779]
- 43 Baldassarre M, Giannone FA, Napoli L, Tovoli A, Ricci CS, Tufoni M, Caraceni P. The endocannabinoid system in advanced liver cirrhosis: pathophysiological implication and future perspectives. *Liver Int* 2013; 33: 1298-1308 [PMID: 23890208 DOI: 10.1111/liv.12263]
- 44 Hall D, Poussin C, Velagapudi VR, Empsen C, Joffraud M, Beckmann JS, Geerts AE, Ravussin Y, Ibberson M, Oresic M, Thorens B. Peroxisomal and microsomal lipid pathways associated with resistance to hepatic steatosis and reduced pro-inflammatory state. *J Biol Chem* 2010; 285: 31011-31023 [PMID: 20610391 DOI: 10.1074/jbc.M110.127159]
- 45 Lotersztajn S, Teixeira-Clerc F, Julien B, Deveaux V, Ichigotani Y, Manin S, Tran-Van-Nhieu J, Karsak M, Zimmer A, Mallat A. CB2 receptors as new therapeutic targets for liver diseases. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 286-289 [PMID: 17952109 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707511]
- 46 Pacher P, Gao B. Endocannabinoids and liver disease. III. Endocannabinoid effects on immune cells: implications for inflammatory liver diseases. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008; 294: G850-G854 [PMID: 18239059 DOI: 10.1152/ajpgi.00523.2007]
- 47 Basu PP, Aloysius MM, Shah NJ, Brown RS. Review article: the endocannabinoid system in liver disease, a potential therapeutic target. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 790-801 [PMID: 24612021 DOI: 10.1111/apt.12673]
- 48 Mahmoud MF, Swefy SE, Hasan RA, Ibrahim A. Role of cannabinoid receptors in hepatic fibrosis and apoptosis associated with bile duct ligation in rats. *Eur J Pharmacol* 2014; 742: 118-124 [PMID: 25179573 DOI: 10.1016/j.ejphar.2014.08.021]
- 49 Siegmund SV, Qian T, de Minicis S, Harvey-White J, Kunos G, Vinod KY, Hungund B, Schwabe RF. The endocannabinoid 2-arachidonoyl glycerol induces death of hepatic stellate cells via mitochondrial reactive oxygen species. *FASEB J* 2007; 21: 2798-2806 [PMID: 17440119 DOI: 10.1096/fj.06-7717com]
- 50 Pacher P, Haskó G. Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol* 2008; 153: 252-262 [PMID: 18026124 DOI: 10.1038/sj.bjp.0707582]
- 51 Pandey R, Hegde VL, Singh NP, Hofseth L, Singh U, Ray S, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Use of cannabinoids as a novel therapeutic modality against autoimmune hepatitis. *Vitam Horm* 2009; 81: 487-504 [PMID: 19647124 DOI: 10.1016/S0083-6729(09)81019-4]
- 52 Velasco G, Sánchez C, Guzmán M. Endocannabinoids and Cancer. *Handb Exp Pharmacol* 2015; 231: 449-472 [PMID: 26408171 DOI: 10.1007/978-3-319-20825-1_16]
- 53 Martínez-Martínez E, Gómez I, Martín P, Sánchez A, Román L, Tejerina E, Bonilla F, Merino AG, de Herreros AG, Provencio M, García JM. Cannabinoids receptor type 2, CB2, expression correlates with human colon cancer progression and predicts patient survival. *Oncoscience* 2015; 2: 131-141 [PMID: 25859556 DOI: 10.18632/oncoscience.119]
- 54 Patsos HA, Hicks DJ, Dobson RR, Greenhough A, Woodman N, Lane JD, Williams AC, Paraskeva C. The endogenous cannabinoid, anandamide, induces cell death in colorectal carcinoma cells: a possible role for cyclooxygenase 2. *Gut* 2005; 54: 1741-1750 [PMID: 16099783 DOI: 10.1136/gut.2005.073403]
- 55 Xu X, Liu Y, Huang S, Liu G, Xie C, Zhou J, Fan W, Li Q, Wang Q, Zhong D, Miao X. Overexpression of cannabinoid receptors CB1 and CB2 correlates with improved prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 2006; 171: 31-38 [PMID: 17074588 DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.06.014]
- 56 Xu D, Wang J, Zhou Z, He Z, Zhao Q. Cannabinoid WIN55, 212-2 induces cell cycle arrest and inhibits the proliferation and migration of human BEL7402 hepatocellular carcinoma cells. *Mol Med Rep* 2015; 12: 7963-7970 [PMID: 26500101 DOI: 10.3892/mmr.2015.4477]
- 57 DeMorrow S, Glaser S, Francis H, Venter J, Vaculin B, Vaculin S, Alpini G. Opposing actions of endocannabinoids on cholangiocarcinoma growth: recruitment of Fas and Fas ligand to lipid rafts. *J Biol Chem* 2007; 282: 13098-13113 [PMID: 17329257 DOI: 10.1074/jbc.M608238200]
- 58 Michalski CW, Oti FE, Erkan M, Sauliunaite D, Bergmann F, Pacher P, Bátkai S, Müller MW,

Giese NA, Friess H, Kleeff J. Cannabinoids in pancreatic cancer: correlation with survival and pain. *Int J Cancer* 2008; 122: 742-750 [PMID: 17943729 DOI: 10.1002/ijc.23114]

59 Schicho R, Storr M. Alternative targets within the endocannabinoid system for future treatment of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 377-383 [PMID: 21876860]

编辑: 于明茜 电编: 都珍珍



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

•消息•

《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

本刊讯 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/*World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、特别行政区和美国的1040位胃肠病学和肝病专家支持的开放存取的同行评议的旬刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括背景资料、研发前沿、相关报道、创新盘点、应用要点、名词解释、同行评价。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传送、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医中药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究人员提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

