

The Research Progress of Treatment of Several Mental Disorders Using Cannabis Drugs (THC and CBD)

Xiaodong Zhou¹, Zhiyuan Liu¹, Zhaoxia Su^{2*}

¹The Zhengding District, 980th Hospital of Chinese People's Liberation Army (The Bethune International Peace Hospital), Zhengding Hebei

²The Psychologic Department, First Affiliated Hospital of the Hainan Medical University, Haikou Hainan
Email: *Suzhaoxia2006@126.com

Received: Jan. 15th, 2020; accepted: Jan. 30th, 2020; published: Feb. 6th, 2020

Abstract

We collect 14 RCTs articles from five databases about cannabis-related drugs (THC and CBD) and systematic review of the therapeutic effect of some psychiatric disorders in the past decade or so. The results suggest that there are some effects, but further observation is needed by enlarging the sample size.

Keywords

Delta-9-Tetrahydrocannabinol (THC), Cannabidiol (CBD), Curative Effect, Mental Disorder

运用大麻制品(THC和CBD)治疗多种精神障碍的研究进展

周小东¹, 刘知源¹, 苏朝霞^{2*}

¹解放军第980医院(白求恩国际和平医院)正定院区精神卫生中心, 河北 正定

²海南医学院第一附属医院心理科, 海南 海口

Email: *Suzhaoxia2006@126.com

收稿日期: 2020年1月15日; 录用日期: 2020年1月30日; 发布日期: 2020年2月6日

摘要

本文系统性回顾了近十几年来, 从五种资料库中收集的14篇基于大麻类的药物(THC和CBD)治疗几种常

*通讯作者。

见精神障碍的随机对照研究文章。结果认为这类药物虽有一定改善精神症状的作用，但现有的研究样本数较小，还应扩大样本进一步研究。

关键词

四氢大麻酚(THC)，大麻二酚(CBD)，疗效，精神障碍

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

有关大麻及其药物制品在临床精神科上的运用，近十几年来逐渐引起了人们的关注[1]。本文采用系统性回顾法，对 14 项随机对照研究(RCTs)的以大麻为基药治疗各种精神障碍的疗效和安全性问题的文章进行了分析。所涉及的诊断是：痴呆、大麻和鸦片类药物依赖、精神病性/精神分裂症、创伤后应激障碍、注意缺陷多动障碍和抽动秽语综合征(Tourette 综合征)。疗效判断使用 Meta 分析或叙事合成方法进行。质量评估使用偏倚风险(risk-of-bias)工具和签署清单(SIGN-checklists)的方法进行，就是将关键词为索引所收集的文章，逐一归类进行类比分析。

我们发现针对上述精神障碍的药物和心理治疗的观察文章中，四氢大麻酚(THC)或大麻二酚(CBD)都只作为辅助性治疗手段用于改善几种症状群，但是在疾病的缓解期不用。未发现不能适应的副反应。至今尚未检索到单独使用上述大麻制品控制精神症状的研究文章。

大麻是一种花类植物，其药物制品为多种类型的混合物。具有精神活性的是德尔塔-9-四氢大麻酚(delta-9-tetrahydrocannabinol, 简称 THC)和大麻二酚(cannabidiol, 简称 CBD)。两者具有不完全性的拮抗作用，THC 有改变心境、感知觉、紧张、食欲和疼痛感受的作用，而 CBD 显示有抗焦虑、抗精神病性、神经保护作用以及抗炎、止吐作用。在 20 世纪初始，THC 作为药用在临床上就逐渐减少了，原因在于该药所带来的健康损害和成瘾性。但是，在 20 世纪 90 年代，由于发现了大麻素受体 1 和 2 (CB1 和 CB2) 后，又对该药产生了关注，也发现了作为脑组织中内源性大麻素系统(eCB)酶的构成部分是类大麻素和花生酰甘油。eCB 被认为在哺乳类动物中具有针对生理或病理性的基础性调节作用。其中，也涉及对动机控制、记忆、认知、应激、情绪反应、奖励行为、食欲、疼痛以及内部环境的稳定控制等方面[1] [2]。

从临床前期和临床阶段的资料看都支持内源性大麻素系统在精神障碍中病因性的作用。特别是大麻素受体 1 (CB1)，因为其在哺乳类动物脑组织中大量和广为分布，成为值得关注的一个靶受体。大麻素受体拮抗和激动剂的合成，N-花生四烯醇乙醇胺重吸收阻断剂，以及内源性大麻 N-花生四烯醇乙醇胺降解抑制剂等药物合成途径，为临床治疗领域打开了前景[1] [2]。

本文系统性收集和分析的随机对照试验(RCTs)的科研文章(选自 2006 年至 2018 年间发表的文章)，目的在于评估基于大麻素的药物用于治疗精神障碍时的有效性和安全性。

2. 方法

系统收集了过去 10 几年间用英语和德语发表的专业文章。资料检索来源于 5 个数据库，分别是：PsycINFO, Medline, PubMed, Embase, and the Cochrane Library。涉及该领域的所有文章均采用手工方法进行收集。根据临床问题研究和观察目标，我们设计了三种详细的不同性质的收集方法：

收集 1 (2006~2016)大麻制品或大麻素或大麻或汉夫(大麻)马利亚纳(Marijuana)或大麻毒品(Marihuana)或大麻(Marijuana)为关键词的文章。

收集 2 (2014~2016)医用大麻制品或医用大麻或医用马利亚纳或医用大麻品或药用大麻等出现在文章题目中的文章。

收集 3 (~2018)医用大麻制品或医用大麻或医用马利亚纳或医用大麻品或药用大麻等与精神障碍或精神病性障碍或精神分裂症或抑郁症或抑郁性障碍或情绪障碍(Dysthymic Disorder)或双相障碍或焦虑性障碍或应激性障碍或创伤后应激障碍或强迫性障碍或抽动秽语综合征(Tourette Syndrome)或睡眠觉醒障碍或阿尔茨海默病或神经性厌食或神经性呕吐或物质相关性障碍等概念一并出现的文章。

收集的分析文章首先进行明确其使用的研究方法,如样本筛选方法、入组标准、包括回顾和参考文献等。研究的标题和摘要检索使用的搜索方案是通过两位研究人员的独立筛选,鉴别出潜在的符合入组标准的文章。通过上述方法和程序,最后确定所入组的文章资料。结果发现符合随机对照研究(RCTs)的仅 14 篇,个案及其他观察方法的文章,未做收集和分析。

上述所收集的文章均以“四氢大麻酚(THC)”、“大麻二酚(CBD)”、“疗效”和“精神障碍”为核心关键词进行延伸收集。

3. 结果分析

3.1. 运用于痴呆(阿尔茨海默病)的治疗

由 Ahmed 等[3] (2015)使用交叉设计的 RCT 法,入组符合 NINCDS-ADRA 或 NINCDSAIREN 阿尔茨海默病标准诊断为痴呆(阿尔茨海默病)的患者 10 名。用四氢大麻酚(THC)治疗,方法:1~6 周,0.75 mg/天;7~12 周,1.5 mg/天,总观察时间:12 周。主要了解 THC 的安全性和药代动力学指标。结果显示在此剂量下运用时安全的。由于样本数和剂量均较小,观察时间也太短,观察期间合并使用了其他抗精神病药物,所以结果的判断还需要改进观察方案。由 van den Elsen 等[4] [5] (2015)分别进行了两项研究,均使用交叉设计的 RCT,入组患者均符合 NINCDS-ADRA 或 NINCDSAIREN 阿尔茨海默病标准为痴呆(阿尔茨海默病)的患者,总人数达 72 名。用四氢大麻酚(THC)片剂,第 1~3 天,每天 1.5 毫克,第 4~6 天,每天 3.0 毫克,最大剂量为 4.5 毫克。总观察时间:12 周。主要观察指标是神经精神科症状清单、Cohen-Mansfield 激越评分表和 Zarit Burden 副反应事件访谈表、日常生活活动评分。结果显示患者的行为有所改善。由于这两项研究在观察期间也合并使用了其他抗精神药物,观察时间短,有严重激越行为的患者没有在统计之中,所以结果判断的准确性也受到影响。

3.2. 运用于物质依赖的治疗

3.2.1. 治疗大麻依赖

经过系统性回顾检索,共收集到 5 项 RCTs 的研究。入组患者均符合 DSM-4 标准诊断大麻依赖。由 Allsop 等[6] (2014)的研究,入组 51 名。服用萘咪唑,最大每日剂量含 THC86.4 毫克,CBD80 毫克,观察 6 天。主要观察指标是大麻戒断症状和渴求愿望的严重程度评分,撤药后的维持时间,不良反应时间记录,大麻撤离后的健康变化和心理社会功能情况评估。该研究期间由于合并一种认知行为自助训练和受到训练有素的护理人员进行的标准化的脱毒照料,包括指导性的心理治疗,所以,不能确定是否为萘咪唑产生的减轻戒断反应和降低渴求的心理反应。由 Levin 等[7] (2011)的研究,入组 156 名。患者服用大黄酚,每天 20 毫克,连服 3 天,合并动机强化和认知行为治疗同时给予代币券方式以预防复发,观察 12 周。了解在观察期的最后两周自我报告对大麻欲望的强度,停止治疗后维持无欲大麻的时间,或者每天、每周平均消费大麻量等指标。结果显示有一定的临床改善效果。但是,研究中有个别人存在轴 1 障

碍还在接受药物治疗, 导致研究的结果判断受到影响。由 Levin 等[8] (2016)的研究, 入组 122 名。患者服用大黄酚, 每天 20 毫克; 洛非西定, 每天 0.6 毫克; 均连服 3 天。配合动机强化和认知行为治疗以预防复发。观察 11 周。了解连续无欲(针对大麻)的时间期限, 随访 21 天。同时戒断反应、撤药后的渴求心理等。结果显示各项指标临床改善意义不显著。该研究没有进行尿检, 且脱漏率较高, 也影响了结果判断的准确性。由 Trigo 等[9] (2018)进行的研究, 入组 40 名。服用萘咪唑, 每天最多进行 42 次的口腔粘膜喷雾。配合动机强化和认知行为治疗, 观察 12 周。了解药物耐受性和欲望评估, 大麻使用的天数和剂量, 戒断情况, 渴求程度。结果显示临床改善意义也不显著。由 Trigo 等[10] (2016)进行的研究, 入组 16 名。用萘咪唑, 混合计量法, 每小时 4 次喷雾, 最多每天 40 次的口腔粘膜喷雾(含有 THC108 毫克, CBD100 毫克)。观察戒断症状、渴求变化、药物的耐受性、严重的副反应、以及其他可变化的指标, 如活力、生命体征、体重、睡眠、成瘾、严重性指数。简要症状清单评分, 线性时间随访大麻、烟草、咖啡和酒精消费量。结果显示有临床改善的意义。但是该研究样本量太小, 自我报告的时间太短是研究设计的不足之处。

3.2.2. 运用于鸦片依赖的治疗

涉及鸦片依赖的观察研究, 共收集到 RCT 文章 2 篇。均符合 DSM-4 标准诊断为鸦片依赖。由 Bisaga 等[11] (2015)的研究, 入组 60 名。用大黄酚滴定治疗, 剂量逐渐加至每天 30 毫克, 观察期限 8 周。观察患者的鸦片戒断症状的严重程度及其变化, 治疗效果的维持时间, 以及汉密尔顿抑郁量表评分、鸦片和大麻使用情况, 心理渴求程度、不良反应事件记录等。结果显示各项指标均有临床改善。但是, 发现该研究在观察期间合并使用了纳洛酮、丁丙诺啡。个别人还使用了其他药物或精神科药物, 结果的准确性受到影响。由 Jicha 等[12] (2015)进行的研究, 入组 12 名。也使用大黄酚, 逐渐加量至阶段用量 30 毫克, 或逐渐从 40 毫克减量至 30 毫克。观察期限 12 周。观察心率、血压、瞳孔直径、氧饱和度、呼吸频率、末潮二氧化碳浓度。结果显示, 各项观察指标的变化, 不足以采取临床干预的程度。观察的样本数太小, 也使得结果的评价受到影响。

3.3. 运用于慢性精神分裂症的治疗

由 Boggs 等[13] (2018)使用 RCT 法, 观察符合 DSM-4 标准诊断为慢性精神分裂症患者 36 名。使用口服大麻二酚, 每天 600 毫克, 观察 6 周。了解患者的言语短时记忆和认知测验的总体水平。由 McGuire 等[14] (2018), 也使用 RCT 法, 观察符合 DSM-4 标准诊断慢性精神分裂症的患者 43 名。患者口服大麻二酚, 每天 600 毫克, 同样观察 6 周。除观察患者认知测验的总体水平外, 还采用阳性和阴性症状评定量表, 评定精神症状的缓解情况。结果显示研究组的患者认知总体水平有一定程度的改善, 精神症状也有部分减轻。但是, 这两项研究也存在样本数小, 合并其他抗精神药物治疗的情况。

3.4. 运用于治疗创伤后应激障碍

由 Jetly 等[15] (2015)采用交叉设计的 RCT, 观察符合 DSM-4-TR 标准诊断为创伤后应激障碍(反复做噩梦或睡眠障碍)的患者 10 名, 均为加拿大、男性、军人身份。使用纳比龙(nabilone, 庚苯吡酮, 大麻类药物, 主要成分为 THC)片剂, 最大剂量每天 3.0 毫克, 同时合并其他药物或心理治疗。观察 7 周。了解反复噩梦出现的频率, 入睡困难情况、临床总体印象评估、PTSD 梦境评定以及一般幸福问卷调查。结果虽然显示各项指标略有好转, 但研究的样本数太小, 合并有其他药物和心理治疗, 所以结论尚不可靠。

3.5. 运用于治疗注意缺陷活动过度障碍

由 Cooper 等[16] (2017)采用 RCT, 观察符合 DSM-5 标准诊断为注意缺陷活动过度障碍(ADHD, 联

合型)的患儿 30 名。使用萘咪唑(nabiximol)最多每天口腔粘膜喷涂 14 次,观察 6 周。观察患儿的认知能力和活动水平变化,情绪表达症状评估。结果虽然显示临床有改善,但仍存在样本数较小,观察时限较短。

4. 讨论

在最近的十几年间,基于大麻为基础的药物才开始进行系统性的用于治疗精神障碍的研究。本文回顾了经系统性检索到的,近十几年的 RCTs 研究项目 14 篇。综合分析了大麻类药物在治疗诊断为精神障碍的有效性、耐受性、安全性。这些入组患者符合 DSM-3-R、DSM-4 和 DSM-5 诊断标准中 9 个类别的各类精神障碍。经过分析发现,这些研究或多或少存在一些方法学上的限制导致了文章的可信度下降,有几个方面的原因:1、对于多数指标,只有唯一的 RCTs 研究,但是样本数太小。2、多数研究中的案例,诊断是混合性的(如痴呆,大麻使用障碍)或者没有注意到统计学上的差异性(如精神分裂症)。使用的预后判断指标不统一,交叉研究缺乏可比性。

在所有被分析的研究中,基于 THC 为基础的药物用于治疗精神障碍的研究最为广泛,如:萘咪唑(nabiximol),大黄酚(dronabinol),四氢大麻酚(THC)和庚苯吡酮(nabilone)。所有试验都是双盲研究,但都合并了其他药物(如:苯二氮卓类)和联合心理治疗。

样本较大、证据较好的对照研究是针对基于 THC 的药物(如:萘咪唑和大黄酚)联合其他干预方法治疗物质依赖障碍(大麻依赖和鸦片依赖)。在大麻依赖的患者中,有 3 项 RCTs 研究发现戒断症状会逐渐减弱。但是,也有 2 项 RCTs 研究结果显示为阴性。在鸦片依赖的患者中,研究显示戒断反应的严重性有减轻的效果。

目前,基于四氢大麻酚(THC)用于治疗精神障碍的研究,样本都较小、效果判断也比较复杂。如针对 Alzheimer's 病的治疗,尤其是涉及患者的神经精神症状、心境和激越状态的控制效果显示不一致。创伤后应激障碍患者的梦魇减少和幸福感提升。在多动症患者的治疗中,认知和多动症状有所改善但没有达到统计学意义上的显著性。所有研究项目中都发生过不良反应,但两组间比较没有显著性。用大麻二酚治疗慢性精神分裂症的 2 项 RCTs 研究中,有 1 项 RCT 采用 CBD 联合抗精神病药物与安慰剂对照的研究,显示在改善患者阳性症状群,治疗组优于对照组。进一步的 RCTs 研究,也显示治疗组对阳性综合征和认知功能有改善,但是如果与抗精神病药物治疗组比较则缺乏统计学意义,与安慰剂组比较也缺乏统计学意义。

5. 结论

综上,基于大麻素制剂的药品用于治疗精神障碍时有效性和安全性的研究,目前的研究方法如采用 RCTs,则多数是单项目,小样本,观察时限也较短,一般都只进行几天到几周的时间,也都没有进行随访跟踪。虽然,现有资料认为 THC 类和 CBD 类药物对改善几种精神障碍的症状有一定效果,临床运用安全性也较高,但还未能达到理想的程度,总体获益还较低。还需进行较大样本的、多中心、高质量的 RCTs 研究。

参考文献

- [1] Hoch, E., et al. (2019) How Effective and Safe Is Medical Cannabis as a Treatment of Mental Disorders? A Systematic Review. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, **269**, 87-105. <https://doi.org/10.1007/s00406-019-00984-4>
- [2] 韩莎莎,张殿杭,李丽. 大麻二酚的药理研究进展[J]. 药物资讯, 2019, 8(3): 49-55.
- [3] Ahmed, A.I., van den Elsen, G.A., Colbers, A., et al. (2015) Safety, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Older Persons with Dementia. *Psychopharmacology*, **232**,

- 2587-2595. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-3889-y>
- [4] Van den Elsen, G.A., Ahmed, A.I., Verkes, R.J., Feuth, T., *et al.* (2015) Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Crossover Randomized Controlled Trial. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **23**, 1214-1224. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2015.07.011>
- [5] Van den Elsen, G.A.H., Ahmed, A.I.A., Jan Verkes, R., *et al.* (2015) Efficacy and Safety of Delta-9-Tetrahydrocannabinol in Behavioral Disturbances in Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Alzheimer's Dement*, **11**, 469-470. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.06.498>
- [6] Allsop, D.J., Copeland, J., Lintzeris, N., Dunlop, A.J., *et al.* (2014) Nabiximols as an Agonist Replacement Therapy during Cannabis Withdrawal: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, **71**, 281-291. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.3947>
- [7] Levin, F.R., *et al.* (2011) Dronabinol for the Treatment of Cannabis Dependence: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Drug Alcohol Depend*, **116**, 142-150. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.12.010>
- [8] Levin, F.R., Mariani, J.J., Pavlicova, M., *et al.* (2016) Dronabinol and Lofexidine for Cannabis Use Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Drug Alcohol Depend*, **159**, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.11.025>
- [9] Trigo, J.M., Soliman, A., Quilty, L.C., *et al.* (2018) Nabiximols Combined with Motivational Enhancement/Cognitive Behavioral Therapy for the Treatment of Cannabis Dependence: A Pilot Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE*, **13**, e0190768. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190768>
- [10] Trigo, J.M., Lagzdins, D., Rehm, J., *et al.* (2016) Effects of Fixed or Self Titrated Dosages of Sativex on Cannabis Withdrawal and Cravings. *Drug Alcohol Depend*, **161**, 298-306. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.02.020>
- [11] Bisaga, A., Sullivan, M.A., Glass, A., *et al.* (2015) The Effects of Dronabinol during Detoxification and the Initiation of Treatment with Extended Release Naltrexone. *Drug Alcohol Depend*, **154**, 38-45. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.05.013>
- [12] Jicha, C.J., Lofwall, M.R., Nuzzo, P.A., *et al.* (2015) Safety of Oral Dronabinol during Opioid Withdrawal in Humans. *Drug Alcohol Depend*, **157**, 179-183. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.09.031>
- [13] Boggs, D.L., Surti, T., Gupta, A., *et al.* (2018) The Effects of Cannabidiol (CBD) on Cognition and Symptoms in Outpatients with Chronic Schizophrenia a Randomized Placebo Controlled Trial. *Psychopharmacology*, **235**, 1923-1932. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-4885-9>
- [14] McGuire, P., Robson, P., Cubala, W.J., *et al.* (2018) Cannabidiol (CBD) as an Adjunctive Therapy in Schizophrenia: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *American Journal of Psychiatry*, **175**, 225-231. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17030325>
- [15] Jetly, R., Heber, A., Fraser, G., *et al.* (2015) The Efficacy of Nabilone, a Synthetic Cannabinoid, in the Treatment of PTSD Associated Nightmares: A Preliminary Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Cross-Over Design Study. *Psychoneuroendocrinology*, **51**, 585-588. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.11.002>
- [16] Cooper, R.E., Williams, E., Seegobin, S., *et al.* (2017) Cannabinoids in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Randomised-Controlled Trial. *European Neuropsychopharmacology*, **27**, 795-808. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.05.005>