

学校编码: 10384

分类号_____密级_____

学号: 24520091153021

UDC _____

厦 门 大 学

硕 士 学 位 论 文

内源性大麻素系统在人脑胶质瘤发展过程中表达差异的研究

alteration of endocannabinoid system in human gliomas

韩丽君

指导教师姓名: 傅瑾 教授

专业名称: 药理学

论文提交日期: 2012年4月

论文答辩时间: 2012年5月

学位授予日期: 2012年6月

答辩委员会主席: _____

评 阅 人: _____

2012年4月

厦门大学学位论文原创性声明

本人呈交的学位论文是本人在导师指导下,独立完成的研究成果。本人在论文写作中参考其他个人或集体已经发表的研究成果,均在文中以适当方式明确标明,并符合法律规范和《厦门大学研究生学术活动规范(试行)》。

另外,该学位论文为(傅瑾 教授)课题(组)的研究成果,获得(傅瑾 教授)课题(组)经费或实验室的资助,在(傅瑾 教授)实验室完成。(请在以上括号内填写课题或课题组负责人或实验室名称,未有此项声明内容的,可以不作特别声明。)

声明人(签名):

年 月 日

厦门大学学位论文著作权使用声明

本人同意厦门大学根据《中华人民共和国学位条例暂行实施办法》等规定保留和使用此学位论文，并向主管部门或其指定机构送交学位论文（包括纸质版和电子版），允许学位论文进入厦门大学图书馆及其数据库被查阅、借阅。本人同意厦门大学将学位论文加入全国博士、硕士学位论文共建单位数据库进行检索，将学位论文的标题和摘要汇编出版，采用影印、缩印或者其它方式合理复制学位论文。

本学位论文属于：

1.经厦门大学保密委员会审查核定的保密学位论文，
于 年 月 日解密，解密后适用上述授权。

2.不保密，适用上述授权。

（请在以上相应括号内打“√”或填上相应内容。保密学位论文应是已经厦门大学保密委员会审定过的学位论文，未经厦门大学保密委员会审定的学位论文均为公开学位论文。此声明栏不填写的，默认为公开学位论文，均适用上述授权。）

声明人（签名）：

年 月 日

摘要

目的：研究内源性大麻素系统，包括内源性大麻素(AEA 和 2-AG)、内源性大麻素受体(CB1 和 CB2 受体)、及内源性大麻素代谢酶 (NAPE-PLD、DGL、FAAH、MGL) 在低级别、高级别人脑胶质瘤及胶质瘤周组织中的含量变化，为脑胶质瘤的诊断及治疗提供新的参考指标及靶点。

方法：本研究收集了 32 例胶质瘤肿瘤临床样本和 21 例胶质瘤周临床样本。采用 LC/MS 检测内源性大麻素在低级别、高级别人脑胶质瘤及胶质瘤周组织中的含量；采用 RT-PCR (Real Time-PCR) 方法检测内源性大麻素水解酶在低级别、高级别脑胶质瘤及胶质瘤周组织中的的基因表达，并用 LC/MS 检测其中内源性大麻素水解酶的水解活性；采用 RT-PCR (Real Time-PCR) 方法、western blot 方法、免疫组化方法及免疫荧光的方法检测内源性大麻素受体在低级别、高级别脑胶质瘤及胶质瘤周组织中的的基因及蛋白表达。

结果：用 LC/MS 方法检测到在内源性大麻素 AEA 在肿瘤组织中比瘤周组织有明显降低，而 2-AG 在肿瘤组织中比瘤周组织有明显升高。相比瘤周组织，胶质瘤组织中的内源性大麻素代谢酶 NAPE-PLD、FAAH、MGL 的基因表达及酶活性均为降低，而 DGL 的基因表达没有变化。CB1 和 CB2 受体在人脑胶质瘤组织中表达比瘤周组织均有明显的升高。

结论：内源性大麻素系统在脑胶质瘤发生发展过程中的变化，包括 AEA 水平的降低、2-AG 水平的升高、内源性大麻素代谢酶的 mRNA 及酶活性水平的降低及内源性大麻素受体表达的升高，为胶质瘤的诊断及治疗提供新的理论依据和靶点。

关键词：大麻素受体； 内源性大麻素； 胶质瘤

Abstract

Objective: To investigate the alteration of endocannabinoid system including endocannabinoids, endocannabinoid receptors and metabolic enzyme of endocannabinoids, in human gliomas and normal brain tissues and supply potential endogenous biomarkers for glial tumor.

Method: In the present study, we investigated the levels of two major endocannabinoids, anandamide and 2-arachidonylglycerol (2-AG) by LC/MS, and their receptors, CB1 and CB2, in human low grade glioma (WHO grade I-II) tissues, high grade glioma (WHO grade IIIIV) tissues, and non-tumor brain tissue controls by RT-PCR and western blot. We also measured the expressions and activities of the enzymes responsible for anandamide and 2-AG biosynthesis and degradation, that is, N-acylphosphatidylethanolamine-hydrolysing phospholipase D (NAPE-PLD), fatty acid amide hydrolase (FAAH), monoacylglycerol lipase (MGL), and diacylglycerol lipase-alpha (DGL), in the same samples by RT-PCR and LC/MS.

Result: Liquid chromatography–mass spectrometry analysis showed that the levels of anandamide decreased, whereas the levels of 2-AG increased in glioma tissues, comparing to the non-tumor controls. The expression levels and activities of NAPE-PLD, FAAH and MGL also decreased in glioma tissues. The mRNA level of DGL unchanged in control tissues and gliomas. Furthermore, quantitative-PCR analysis and western-blot analysis revealed that the expression levels of cannabinoid receptors, CB1 and CB2, were elevated in human glioma tissues.

Conclusion: Our data demonstrated that the alteration of endocannabinoid system including endocannabinoids, endocannabinoid receptors and metabolic enzyme of endocannabinoids, in human gliomas and normal brain tissues. It helps to supply potential endogenous biomarkers for identification and new therapies of glial tumor.

Keywords: cannabinoid receptor, endocannabinoid, glial tumor.

目 录

摘 要	I
Abstract	II
第一章 前言	1
1.1 胶质瘤及其治疗手段	1
1.1.1 胶质瘤	1
1.1.2 胶质瘤的治疗手段	1
1.2 内源性大麻素系统概述	3
1.2.1 内源性大麻素及其作用	4
1.2.2 大麻素受体	5
1.2.3 内源性大麻素的主要合成和降解途径	6
1.3 大麻素系统在胶质瘤中的作用	11
1.3.1 促进脑胶质瘤细胞的凋亡	11
1.3.2 抑制胶质瘤的血管生成	12
1.3.3 抑制胶质瘤的浸润与迁移	13
1.3.4 统诱导胶质瘤干细胞的分化	13
1.4 液质联用分析技术	14
1.5 立题依据	15
1.6 参考文献	15
第二章 内源性大麻素水平在脑胶质瘤发生、发展过程中的变化	23
2.1 序言	23
2.2 材料	23
2.2.1 组织标本	24
2.2.2 试剂	24
2.2.3 仪器	24
2.3 方法	25
2.3.1 脂类的提取	25
2.3.2 LC/MS 条件	25
2.4 统计学分析	26

2.5 结果	27
2.5.1 AEA 在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的含量	27
2.5.2 2-AG 在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的含量	27
2.5.2 OEA 在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的含量	28
2.6 讨论	29
2.7 本章小结	30
2.8 参考文献	30
第三章 内源性大麻素的代谢酶在脑胶质瘤的发生、发展过程中的变化	33
3.1 序言	33
3.1.1 AEA 的合成酶 NPLD-PLD	33
3.1.2 2-AG 的合成酶 DGL	34
3.1.3 AEA 的分解酶 FAAH	34
3.1.3 2-AG 的分解酶 MGL	35
3.2 材料	35
3.2.1 组织标本	35
3.2.2 试剂	35
3.2.3 仪器	36
3.2.4 主要试剂的配置	36
3.3 方法	37
3.3.1 RealTime-PCR 测定 NAPE-PLD、DGL、FAAH 及 MGL 的表达	37
3.3.2 组织样本中 FAAH、MGL、NAPE-PLD 酶活性的测定	40
3.4 统计学分析	41
3.5 结果	41
3.5.1 NAPE-PLD 在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的表达	41
3.5.2 FAAH 在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的表达	42
3.5.3 DGL 在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的表达	43
3.5.4 MGL 在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的表达	44
3.6 讨论	44
3.7 本章小结	45
3.8 参考文献	45
第四章 内源性大麻素受体在脑胶质瘤的发生、发展过程中的变化	49

4.1 序言	49
4.2 材料	50
4.2.1 组织标本	50
4.2.2 试剂	50
4.2.3 仪器	51
4.2.4 主要试剂的配置	51
4.3 方法	53
4.3.1 RealTime-PCR 测定 CB1 及 CB2 的表达	53
4.3.2 蛋白的提取	56
4.3.3 蛋白质浓度的测定	56
4.3.4 western blot	56
4.3.5 免疫荧光	57
4.3.6 免疫组化	58
4.4 统计学分析	59
4.5 结果	59
4.5.1 CB1 及 CB2 受体在正常脑组织及各级别脑胶质瘤组织中的表达	59
4.6 讨论	62
4.7 本章小结	62
4.8 参考文献	63
第五章 全文结论	65
附录	66
缩略语表	67
致 谢	68

Table of Contents

Abstract in Chinese	I
Abstract in English	II
Chapter 1 Introduction	1
1.1 Glioma and it's therapeusis	1
1.1.1 Glioma	1
1.1.2 Therapeusis of glioma	1
1.2 Endocannabinoid system	3
1.2.1 Endocannabinoids and its fuction	4
1.2.2 Cannabinoid receptors	5
1.2.3 Major pathways for the biosyntheses and degradations	6
1.3 The role of endocannabinoid system and glioma	11
1.3.1 Induction of Apoptosis	11
1.3.2 Inhibition of Tumor Angiogenesis	12
1.3.3 Inhibiton of infiltration and migration	13
1.3.4 Induce differention of glioma stem cell	13
1.4 LC/MS analysis	14
1.5 Foundation	15
1.6 References	15
Chapter 2 alteration of encannabinoids in human gilomas	23
2.1 Introduction	23
2.2 Materials	23
2.2.1 tissue sampling	24
2.2.2 Reagents	24
2.2.3 Instruments	24
2.3 Methods	25
2.3.1 lipid extraction	25
2.3.2 LC/MS analysis	25
2.4 Statistical analysis	26

2.5 Results	27
2.5.1 the level of AEA in normal human brain and gliomas.....	27
2.5.2 the level of 2-AG in normal human brain and gliomas.....	27
2.5.2 the level of OEA in normal human brain and gliomas.....	28
2.6 Discussion	29
2.7 Conclusion	30
2.8 References	30
Chapter 3 alteration of encannabinoid metabolic enzyme in human gliomas	33
3.1 Introduction	33
3.1.1 NPLD-PLD.....	33
3.1.2 DGL.....	34
3.1.3 FAAH.....	34
3.1.4 MGL.....	35
3.2 Materials	35
3.2.1 tissue sampling.....	35
3.2.2 Reagents.....	35
3.2.3 Instruments.....	36
3.2.4 Preparations of solution.....	36
3.3 Methods	37
3.3.1 RealTime-PCR.....	37
3.3.2 Enzyme assay.....	40
3.4 Statistical analysis	41
3.5 Results	41
3.5.1 the expression of NAPE-PLD in normal human brain and gliomas.....	41
3.5.2 the expression of FAAH in normal human brain and gliomas.....	42
3.5.3 the expression of DGL in normal human brain and gliomas.....	43
3.5.4 the expression of MGL in normal human brain and gliomas.....	44
3.6 Discussion	44
3.7 Conclusion	45
3.8 References	45
Chapter 4 alteration of encannabinoid receptors in human gliomas	49
4.1 Introduction	49

4.2 Materials	50
4.2.1 tissue sampling	50
4.2.2 Reagents	50
4.2.3 Instruments	51
4.2.4 Preparations of solution	51
4.3 Methods	53
4.3.1 RealTime-PCR	53
4.3.2 protein extraction	56
4.3.3 protein concentration analysis	56
4.3.4 western blot.....	56
4.3.5 immunofluorescence	57
4.3.6 Immunohistochemistry.....	58
4.4 Statistical analysis	59
4.5 Results	59
4.5.1 the expression of CB1 and CB2 in normal human brain and gliomas	59
4.6 Discussion	62
4.7 Conclusion	62
4.8 References	63
Chapter 5 Conclusion	65
Appendix	66
Table of Abbreviation	67
Acknowledgement	68

第一章 前言

1.1 胶质瘤及其治疗手段

1.1.1 胶质瘤

脑胶质瘤是最常见的原发中枢神经系统肿瘤，它主要来源于神经胶质细胞。世界卫生组织（WHO）按照肿瘤细胞的形态及其恶性程度对其分类。按形态可将胶质瘤分为，星形胶质瘤细胞瘤、少突胶质瘤细胞瘤、室管膜瘤、胶质母细胞瘤、多形性胶质母细胞瘤等，WHO按胶质瘤的多形性、核分裂多见、血管增生、坏死的四个特性，将胶质瘤分为 I ~ IV级[1]，I级胶质瘤没有上述的特征，II级胶质瘤具有上述的一个特征，III级胶质瘤具有上述两个特征，IV级胶质瘤具有上述两个以上的特征，其中I级和II级为低级别，III级和IV级为高级别[2]。胶质瘤在原发性脑肿瘤中占有的30-35%的比例，其中50%为胶质母细胞瘤[3]。胶质瘤患者5年生存率仅为12-15%，胶质母细胞瘤的1年的生存率为30%，5年的生存率不足5%[4]。胶质母细胞瘤，又称IV级星形胶质瘤是恶性原位脑肿瘤中最常见的一种，也是侵袭性最强的一种。其对手术、放疗及化疗都不敏感[5]，治疗之后的生存期一般为6-12个月[6, 7]。脑胶质瘤的侵袭性强，其肿瘤细胞呈浸润性生长，与正常脑组织无明显界限，多数不限于一个脑叶，向脑组织呈指状深入生长，大量的新生血管生成，导致脑胶质瘤极其容易复发[8]。

1.1.2 胶质瘤的治疗手段

目前的治疗主要以手术治疗辅以放化疗治疗为主。

胶质瘤的手术治疗的原则是在不损伤神经系统功能的前提下，尽量切除肿瘤。目前的手术治疗主要分两个方向，第一是大骨瓣开颅结合显微及解剖与功能性神经导航技术的外科手术。这种结合使得手术在图像指导下完成，有利于正常脑组织的保留和肿瘤的近全切除，使手术治疗更为精确。一般手术后的胶质瘤患者会出现两种结果：一是手术后导致重要的神经功能缺失，如偏瘫、失语和视丘下损害；二是手术的刺激导致肿瘤的恶性程度反而增高，虽然暂时减少了肿瘤的

体积，但是实际上缩短了患者的生存期。因为在胶质瘤周边会存在着由淋巴细胞构成的“瘤栅”，这种“瘤栅”可以抑制胶质瘤的浸润及侵袭。在肿瘤的发展过程中，肿瘤细胞不断突破“障碍”向外侵袭，而正常细胞也在不断构建“瘤栅”，阻止这种侵袭的过程。而当医生在没有足够信心可以控制肿瘤的发展的情况下，贸然选择手术治疗，很有可能导致第一次打击，及破坏了“瘤栅”使肿瘤细胞的浸润及侵袭更加严重。因此，目前提倡小体积的带瘤生存，及当肿瘤位置处于较深的部位，并且体积很小的情况下，允许带瘤生存。这样可以提高患者的较高质量的生存期。

放射性治疗是目前治疗肿瘤的一个重要手段，但是临床上的疗效评价不一，除髓母细胞瘤对放疗高度敏感，室管膜瘤中度敏感外，其他类型的胶质瘤对放疗治疗并不敏感。放射性治疗主要包括常规外照射和三维适形放疗及适行调强放疗。常规外照射（EBRT）是脑胶质瘤最常用的安全、有效的治疗方法。主要用于单纯性放射性治疗及手术后的辅助治疗。手术后的辅助治疗一般在手术伤口愈合后进行（一般为手术后2-4周）。三维适形放疗是一种高精度的放射治疗。它利用CT图像重建三维的肿瘤结构，通过在不同的方向设置一系列不同的照射野，并采用与病灶形状抑制的适形挡铅，使得高剂量区域的分部形状在三维方向上与靶区域形状一致，同时使得病灶周围的组织接受照射的剂量降低。适行调强放疗是三维适形放疗的进一步改进。在一些靶区域与危及器官比邻甚至包卷的情况下，给予单纯的适形放射治疗会导致危及部位的损伤而影响生命的质量。这就需要调节不同角度的放射的剂量及对不同射野内的各点的剂量按需求进行调整，及调强。适行调强放射性治疗对于保护肿瘤周围的正常脑组织有着很重要的作用。然而，这种放射性治疗比较费时、费事，并且存在一定的风险，因此在选择这种治疗方式的时候，要慎重。放射性治疗对于没有完全切除的低恶性肿瘤的治疗是有利的。对于术后低恶性度的胶质瘤的个性化治疗方案如下：（1）完全切除的或者近乎完全切除的毛细胞星形细胞瘤或Ⅰ级星形细胞瘤术后不做化疗，次全切除或者活检术后立即开始放疗。（2）成人低度恶性星形细胞瘤全切术后放疗。儿童毛细胞型星形细胞瘤完全切除后，可不放疗。对于高级别的脑胶质瘤而言，放射性治疗已经成为一种很常规的治疗手段，而不仅仅是手术后的辅助治疗。同时，也是作为复发后的挽救性治疗的常用手段。然而，放射性治疗过程中导致的对瘤

周正常组织的杀伤是不容忽视的。

化疗是胶质瘤治疗的另一个重要手段，也是作为手术治疗的辅助治疗。常用的胶质瘤化学治疗药物为非极性的小分子脂溶性药物，包括烷化剂（丙卡巴肼、亚硝基脲类、铂类及替莫唑胺等）、拓扑酶抑制剂（替尼泊苷、伊立替康、依托泊苷等）、新陈代谢类药物（甲氨蝶呤、巯嘌呤、6-巯鸟嘌呤等）及天然药物（长春新碱、长春花碱等）等。较常见的治疗方案为口服替莫唑胺及PCV方案（洛莫司汀、丙卡巴肼及长春新碱联合用药）。然而，脑胶质瘤患者往往会对化疗药物产生耐受性，使得治疗非常棘手。目前，虽然对脑胶质瘤的研究有了一定的进展，但是寻找一个治疗脑胶质瘤的新途径仍然是一个亟待解决的问题。

1.2 内源性大麻素系统概述

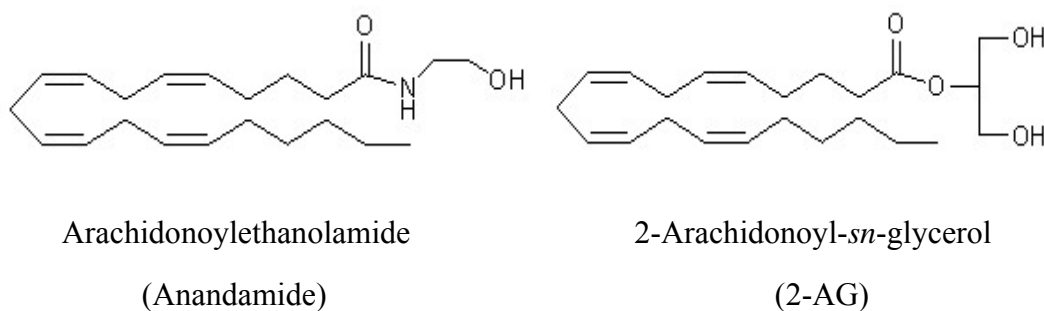
植物大麻（Cannabis），或称麻、大麻草，是荨麻目大麻科草本植物，特指雌性植物经干燥的花和毛状体。大麻（Marijuana）是指草药形式制成的大麻，包括成熟的雌株花，叶，及茎[9]。大麻作为药用目的，已经有4000多年的使用历史了[10]。由于大麻明显的精神兴奋性及成瘾性，20世纪中叶之前，大部分关于大麻素的报道都是负面的，各地政府也将大麻素列入一类危险品，严格控制其种植及生产加工。但是，随着研究的深入，在上个世纪中期，科学家从大麻中分离出了大麻酚、二氢大麻酚、四氢大麻酚（THC）等一系列具有生物活性的单体化合物，它们具有催眠、促进食欲、影响短暂记忆及认知等作用[11-13]。其中最主要的成分THC还被证明在治疗肿瘤方面有一定的作用[14]，但是其作用机制并不清楚，而且THC的成瘾性，使其在临床上的应用受到很大程度的限制。直到九十年代，科学家才发现THC促进食欲及抗肿瘤的作用靶点为大麻素受体（CB1），随后其亚型CB2受体也被发现并被克隆[15-17]。不久之后，Devane等发现人体内的一部分小分子脂类化合物，也能作用于大麻素受体，发挥与大麻相类似的作用，因此将其称之为内源性大麻素（endocannabinoids）。这些脂类小分子中，以花生四烯酸乙醇胺（anandamide，AEA）及2-花生四烯酸甘油酯（2-arachidonylglycerol，2-AG）作用最为明显[11, 18, 19]。内源性大麻素受体、内源性大麻素及内源性大麻素的合成酶及分解酶共同构成了内源性大麻素系统。人们对内源性大麻素系统的通路及其生理作用方面的研究逐渐深入和全面。内源

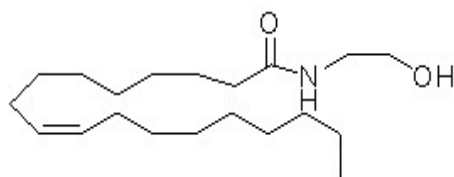
性大麻素系统被证明在很多方面都具有重要的生理作用,如情绪调节,能量代谢,肿瘤形成及发展,疼痛调节等[20, 21]。

1.2.1 内源性大麻素及其作用

在大麻素受体被发现之后,人们开始寻找其内源性配体。迄今为止,已经从人体内发现了直接作用于大麻素受体的内源性脂类,并将其归类为内源性大麻素:花生四烯酸乙醇胺(anandamide, AEA)、2-花生四烯酸甘油酯(2-arachidonylglycerol, 2-AG)、2-arachidonylglycerol ether (2-AGE)、O-arachidonyl ethanolamine(OAE)和N-arachidonyldopamine(NADA)。这些脂类化合物与天然的THC类似,能直接作用于大麻素受体,发挥类似大麻的作用。其中,AEA和2-AG是发现最早且研究最为广泛的两种内源性大麻素。Evans等首次在大鼠脑的突触体中发现了AEA[22],随后,从猪脑中提取分离出来,并鉴定为花生四烯酸乙醇胺(arachidonylethanolamide, AEA, 见图1)——是一种带有花生四烯酸结构的乙醇胺衍生物。Anandamide取自梵语,意思是极乐(ananda)。在小鼠体内,AEA表现出镇痛、胃肠蠕动减慢、运动减弱及强直的作用[23]。2-arachidonoyl-sn-glycerol(2-AG)(见图1)是第二种被发现的内源性大麻素。Mechoulam等从狗的胆囊中分离得到了2-AG,并且证明在脑中2-AG的含量是AEA的800倍[24]。2-AG在体内具有镇痛[25]、抗炎、抗癌[26, 27]、神经保护[28, 29]、生育调节[30, 31]等方面的作用。

此外,还有与其结构类似的衍生物,如N-Palmitoylethanolamide(PEA)和N-Oleoylethanolamine(OEA)等,这些类似物缺少与大麻素受体的亲和力,不直接作用于大麻素受体,目前认为其主要通过作用于过氧化物酶增殖物激活受体- α (PPAR- α),发挥抑制食欲,调节脂代谢,抗炎,镇痛,神经保护等作用[32-35]。AEA、2-AG及OEA的化学结构如图1.1。





oleoylethanolamide
(OEA)

图1.1 内源性大麻素AEA、2-AG及其类似物OEA的化学结构

Fig1.1 chemical structure of endocannabinoid AEA,2-AG and their analogue OEA.

1.2.2 大麻素受体

目前研究表明,经典的大麻素受体包括 CB1 受体(Cannabinoid Receptor 1)、CB2 受体 (Cannabinoid Receptor 2)。除此之外,人们又发现了可被内源性大麻素激活的其他受体,如 TRPV1 受体(transient receptor potential vanilloid type 1), GPR119 及 GPR55 等[36]。其中对 CB1 和 CB2 的研究比较多。CB1 和 CB2 受体是 G 蛋白偶联受体超家族的一种,与其它受体类似,在结构上面它包括七个跨膜区段。CB1 和 CB2 受体蛋白具有 44%的同源性[16],跨膜区域的同源性达到 68%[37]。CB1 受体主要分布在中枢神经系统,包括黑质、苍白球、海马、大脑皮层及小脑。此外,在外周也有分布,包括肝、胆、子宫、前列腺、肾上腺及心血管系统等;CB2 受体则主要分布于免疫细胞中,包括脾、扁桃体、淋巴结、粒细胞及巨噬细胞,同时也有少量分布于脑组织等器官[38]。大麻素受体通过受体偶联的 G 蛋白介导,使第二信使物质增多或减少,转而改变膜上的离子通道,引起膜电位发生变化。当激活 CB 受体时,会使 cAMP 减少,蛋白激酶 A (PKA) 活性受到抑制,导致该酶靶蛋白(离子通道等)磷酸化受阻,抑制 Ca^{2+} 的释放,进而发挥其生理学作用[39]。如激活 CB1 受体,具有神经保护、抑制疼痛、抑制食欲、抑制焦虑和恐惧、胃肠道保护、抑制消化道蠕动及止吐等作用[38]。CB1 受体的拮抗剂及反向激动剂具有治疗肥胖、糖尿病、代谢紊乱综合症及戒毒等作用。其中第一个在临床上应用的是 SR141716A (利莫那班) [40-42],主要用于治疗肥胖[36]。CB2 受体在炎症反应及免疫反应方面具有一定的作用。THC 刺激小鼠时,会产生 T 细胞激活反应。用 THC 刺激 CB2 敲除小鼠时,则没有了这一反应[43]。同时激动 CB1 及 CB2 受体,会产生镇

Degree papers are in the "[Xiamen University Electronic Theses and Dissertations Database](#)". Full texts are available in the following ways:

1. If your library is a CALIS member libraries, please log on <http://etd.calis.edu.cn/> and submit requests online, or consult the interlibrary loan department in your library.
2. For users of non-CALIS member libraries, please mail to etd@xmu.edu.cn for delivery details.

厦门大学博硕士论文摘要库