

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.22.047

内源性大麻素系统与神经保护浅识*

高 杨 刘翌宇 孙思斯 陈绍洋 王 强[△]

(第四军医大学附属西京医院麻醉科 陕西 西安 710032)

摘要: 内源性大麻素系统包括大麻素受体、内源性配体以及参与其合成与降解的酶类,在人体内广泛分布,参与诸多生理和病理生理过程。新近报道内源性大麻素系统在中枢神经系统的许多疾病的病理生理过程中扮演重要的角色。对内源性大麻素系统的研究,不仅能阐明一些疾病的病理生理机制,还有助于新药研发并为疾病治疗提供新的方向。本文基于现有的文献报道,就内源性大麻素系统及其在一些中枢神经疾病特别是脑缺血和帕金森病的发病机制的新进展进行综述。

关键词: 内源性大麻素系统;脑缺血;帕金森病

中图分类号: R285.5; R74 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)22-4374-03

Views on Endocannabinoid System and the Neuroprotection*

GAO Yang, LIU Zhao-yu, SUN Si-si, CHEN Shao-yang, WANG Qiang[△]

(Department of Anesthesiology, Xijing Hospital of the Fourth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710032, China)

ABSTRACT: The endocannabinoid system is a complex system composed of specific receptors, endogenous ligands and specific enzymes responsible for their synthesis and degradation. The endocannabinoid system is widely distributed in human body and participated in a variety of physiological and pathophysiological processes. The endocannabinoid system plays a key role in numerous pathophysiological mechanisms of the central nervous system. Here we present a review on advance on the endocannabinoid system and its relationship with some central nervous system diseases such as Cerebral ischemia and Parkinson's disease. The research on this regard not only elucidates the novel pathophysiological mechanism of some diseases, but also contributes to drug discovery and new therapy of these diseases.

Key words: Endocannabinoid system; Cerebral ischemia; Parkinson's disease

Chinese Library Classification(CLC): R285.5; R74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)22-4374-03

植物大麻已被大家熟知,除了有精神兴奋作用外,还有止吐、镇静和消炎止痛等药理作用。自 1964 年 Gaoni 和 Mechoulam 等首次分离出大麻的有效活性成分 Δ^9 -四氢大麻酚(Δ^9 -tetrahydrocannabinol, Δ^9 -THC),至今已从植物中提取大麻素物质多达 80 多种。

除天然大麻素外,上世纪九十年代初发现体内也可以合成和分泌大麻素物质,称为内源性大麻素系统(endocannabinoid system)。此后科学界对内源性大麻素进行了广泛深入的研究。中枢神经系统内的内源性大麻素系统(endocannabinoid system)的主要功能除调节情绪情感、记忆、食欲、植物神经系统和自主行为等神经活动外,还跟神经保护密切相关,下面将就这一问题展开探讨综述。

1 内源性大麻素系统

内源性大麻素系统包括大麻素受体(the cannabinoid receptors CB1-R, CB2-R),内源性大麻素配体(eCB, AEA&2-AG)以及合成和降解 eCB 的各种酶。

1.1 大麻素受体

很多学者对大麻素受体在组织和细胞上的表达定位进行研究,这有助于更好的了解内源性大麻素系统在某些疾病中的作用。大麻素受体 1(CB1-R)和大麻素受体 2(CB2-R)是一类细胞膜受体,隶属于 G 蛋白偶联受体。

CB1 受体在中枢和周围神经系统均有表达,但在中枢神经系统远高于周围,其中基底神经节核 CB1 受体表达最高,其次为海马、小脑和新皮层。从细胞水平来看,主要表达于突触前神经元的终端,且在大脑各区域的 GABA 能神经元上的表达高于谷氨酸能神经元^[1]。CB1 受体在大脑小胶质细胞和外周多种免疫细胞也有表达,小胶质细胞上的 CB1 受体可以抑制一氧化氮的释放,提示其抗炎作用。星形胶质细胞上同样有 CB1 受体表达,最新研究显示急性大麻素损伤工作记忆(短时记忆),通过星形胶质细胞 CB1 受体来节海马的长时程抑制^[2]。

CB2 受体包含大约 360 个氨基酸, C 末端可能对配体介导的受体去敏感化和受体下调起主要作用。与 CB1 受体不同的是, CB2 受体主要表达于外周免疫系统,包括脾脏和胸腺、以

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81173394)

作者简介:高杨(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:神经保护, E-mail: dongyang198658@163.com

[△] 通讯作者:王强, E-mail: wangqiang@fmmu.edu.cn

(收稿日期:2013-10-12 接受日期:2013-11-10)

及单核细胞、T 细胞和 B 细胞等。近年研究^[3]发现脑组织中 CB2 受体基因的转录产物也广泛存在。在脑组织内 CB2 受体主要表达在与中枢免疫相关的炎症细胞,如小胶质细胞、树突状细胞和脑血管内皮细胞也有表达。激活这些受体可以减弱炎症反应、抑制促炎因子释放、减少白细胞的趋化和外渗到脑实质^[4]。

1.2 内源性大麻素

内源性大麻素首先在脑组织中被发现,至今已确定有 5 种内源性大麻素物质:花生四烯乙醇胺(anandamide, AEA), 2-花生四烯甘油(2-AG), O-花生四烯乙醇胺(O-arachidonoyl ethanolamine), N-花生四烯多巴胺(N-arachidonyldopamine, NADA)和 2-花生四烯甘油醚(2-arachidonoyl glyceryl ether)。尽管已发现多种内源性大麻素物质,但 AEA 和 2-AG 仍然是关注的焦点。

AEA 是最早被发现的内源性大麻素物质,1992 年由以色列科学家 Raphael 首次从猪脑中提纯分离,已证实其在脑组织及外周均有发现。AEA 的化学结构与四氢大麻酚(THC)不同,但是药理学特征与其相似。AEA 在海马、丘脑、纹状体和脑干水平较高,在大脑皮质和小脑含量较低。AEA 是大麻素受体的部分激动剂,对中枢神经系统的 CB1 受体的激动能力较强,而对主要表达于外周组织的 CB2 受体的激动能力较弱;其对 CB1 受体的激动能力与四氢大麻酚相似^[5]。

2-AG 在大脑及外周均有发现,其中大鼠海马、纹状体、脑干和髓质水平较高,且 2-AG 在大脑中的浓度远高于 AEA。2-AG 是大麻素受体的完全激动剂,对 CB1 和 CB2 受体亲和力相似,其效能大于 AEA,这表明 2-AG 可能是 CB2 的内源性配体,可能比 AEA 有更大的稳定性。

1.3 内源性大麻素的合成与释放

内源性大麻素(eCB)与传统意义上的神经递质不同,其合成是一种“按需”方式,只在需要释放的条件下合成一定的数量,立即释放到突触间隙。因此,内源性大麻素的合成与降解酶动态调节正常和疾病状态下的内源性大麻素变化,这将可能成为关键的治疗靶点。AEA 和 2-AG 通过血浆膜磷脂裂解产生, Ca^{2+} 作为膜去极化生物传感器诱导其按需合成。

AEA 是由它的前体花生四烯酸和磷脂酰乙醇胺,通过两个胞内酶—N-酰基转移酶和磷脂酶(NAPE-PLD)顺序合成。小鼠 NAPE-PLD 基因敲除后, N-酰基磷脂酰乙醇胺(N-Acylphosphatidylethanolamines, NAPEs)在低 Ca^{2+} 浓度的环境中裂解生成 AEA 的能力下降,但并没有完全消失,提示 NAPE 裂解生成 AEA,除了依赖 PLD 外还有其他途径,如磷脂酶 A2 和磷脂酶 C。2-AG 是由膜衍生的甘油二酯通过甘油二酯脂酶(DAGL)水解生成,DAGL 位于神经元树突棘的膜上,其表达可能有活化的星形胶质细胞所诱导^[6]。而这些高度亲脂的内源性大麻素如何从膜释放到突触及突触外空间目前仍不清楚。

内源性大麻素物质一旦释放入突触间隙,迅速被再摄取并灭活。脂肪酸酰胺水解酶(fatty acid amide hydrolase, FAAH)主要位于突触后神经元,是一种属于丝氨酸水解酶家族的膜酶,并与 CB1 受体互补表达。反应性星形胶质细胞(在中枢神经系统受到损伤后星形胶质细胞从静止状态下活化并增生,形成反应性星形胶质细胞增生)可以增加 FAAH 的表达^[7]。FAAH 主要分解 AEA 以及少量 2-AG,而 2-AG 主要由单酰甘油脂肪酶

(monoacylglycerol lipase, MAGL)分解。MAGL 在大鼠脑中的分布具有异质性,在 CB1 受体大量分布的区域表达水平最高,如海马、皮质和小脑。MAGL 分布于突触前神经末梢,表明它在突触前神经元的逆向信号转导中起作用。在细胞内 AEA 被 FAAH 降解为花生四烯酸和乙醇胺;2-AG 则被 MAGL 降解为花生四烯酸和甘油。由此可见 FAAH 和 MAGL 在调节内源性大麻素信号强度中扮演着非常重要的角色。二者的抑制剂可以产生不同的行为学效应,其中部分效应是重叠的^[8]。神经损伤后激活中枢神经系统中内源性大麻素的信号传递,通过药物抑制 FAAH 和 MAGL 间接顺向激活下游信号通路,从而能够促进神经元的维护和功能保持^[9,10]。因此 FAAH 和 MAGL 可能成为神经保护的潜在药物作用靶点。

2 内源性大麻素系统与神经保护

内源性大麻素系统的神经保护作用在当今众多学科关注的热点问题。内源性大麻素系统可能通过调节神经和免疫系统,改善神经损伤及神经变性疾病的预后。

2.1 内源性大麻素系统与缺血性脑损伤

探讨脑缺血损伤防治及其机制仍是当今医学界关注的热点和重点。Kitagawa^[11]等首先证实脑缺血预处理可诱导“脑缺血耐受”。2003 年 Xiong 等发现了在脑缺血前,电针刺激大鼠“百会穴”可模拟缺血预处理的脑保护效应,从而提出了“电针预处理”的概念^[12]。我们发现电针预处理可增加脑组织内源性大麻素配体(2-AG 和 AEA)的合成,上调神经元大麻素受体 CB1R 的表达,激活细胞内 ERK、 ϵ PKC 信号通路,上调 Bcl-2/Bax 比例而抑制神经细胞凋亡,诱导快速相脑保护效应^[13,14]。随后的研究^[15]表明,给予 CB1 受体激动剂 WIN55212-2 预处理可诱导脑缺血耐受;但给予选择性 CB1 受体拮抗剂 AM251 却不能完全阻断电针预处理诱导延迟相脑缺血保护作用,表明电针预处理诱导的脑缺血耐受效应不仅有 CB1 受体参与,可能还涉及其他受体;然而 Ma 等的研究进一步阐明了电针预处理内源性大麻素作用机制:电针预处理增加 CB1 受体表达,诱导快速相脑保护效应;而 CB2 受体表达增加,是电针预处理诱导的延迟相脑保护效应的重要机制^[16]。电针预处理作用于 CB2R 抑制脑缺血后促炎因子、减少 NO 合成减轻脑缺血再灌注损伤,改善神经功能,诱导延迟相脑保护效应。

虽然神经元被视为脑预处理效应的靶细胞,但胶质细胞占中枢神经系统细胞总数 90%,如此庞大数目的胶质细胞在神经保护上也是不可或缺的。CB2 受体不仅可调控小胶质细胞增殖、分化和迁移,降低其神经毒性反应等,对小胶质细胞活化具有重要的调控作用;脑缺血后胶质细胞 CB2 受体表达明显增加而且还能促进星形胶质细胞对神经元的保护作用^[17]。动物实验研究也表明,给予选择性 CB2 受体激动剂,能够显著减轻小鼠局灶性脑缺血再灌注损伤^[18],表明激活 CB2 受体调控胶质细胞活化对脑缺血损伤具有保护作用。

2.2 内源性大麻素系统与帕金森病

帕金森病(parkinson's disease, PD)的特征是肌强直、震颤和运动迟缓,同时也可伴有高层次认知功能障碍和精细语言问题,通常是由于黑质多巴胺能神经元的凋亡而引起多巴胺形成不足而发病。内源性大麻素系统对多巴胺能系统的影响特别重

要,且二者相互调节。比如纹状体神经元的 CB1 受体和 D1/D2 样受体表现出复杂的交互信号^[19]。一项研究显示,帕金森病患者脑脊液中内源性大麻素 AEA 水平增高^[20]。

帕金森病模型中的大麻素受体和内源性大麻素的改变存在相互矛盾。据报道,在 MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine,1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶,用于制作动物帕金森病模型)处理的灵长类动物和 6-OHDA (6-hydroxydopamine,6-羟多巴胺,是儿茶酚胺的羟基化衍生物,用于诱导动物帕金森病)处理大鼠 PD 模型中,大麻素 CB1 受体结合和 CB1 mRNA 水平增加^[21,22],但是也有学者研究显示 CB1 受体水平没有变化^[23]。有趣的是,给予多巴胺的前体左旋多巴治疗 PD,虽然未提升 6-OHDA 处理的大鼠基底神经节的 AEA 水平,但会导致多巴胺耗竭的纹状体 CB1 受体上调^[23,24]。

大麻素的激动剂和拮抗剂治疗 PD 效果尚有争议。在几个 MPTP 处理的灵长类动物的研究中,大麻素受体拮抗剂利莫那班和其他种类拮抗剂未能缓解帕金森病的运动障碍^[25]。然而也有研究认为,利莫那班(rimonabant)可使模型动物运动活性提高,不管是在 MPTP 处理的灵长类动物^[26],还是在 6-OHDA 所致的啮齿动物病变^[27]。长期使用左旋多巴造成的运动障碍并发病—左旋多巴引起的运动障碍 (Levodopa-induced dyskinesias, LID)可通过激活 CB1 受体而缓解。最近的数据表明这是通过 CB1 受体介导,改变了多巴胺和谷氨酸的产生和释放而出现的现象^[28]。对于这些研究结果的差异是由于动物模型不同还是行为学测试方法不一所致还有待澄清。相似的是,临床药物试验结果也存在相互矛盾。在一项随机、双盲、安慰剂对照的交叉临床试验(n=7)中,大麻素受体激动剂大麻隆(nabilone),使帕金森病患者的 LID 显著降低^[29]。与此相反,在另一项 17 例病人双盲、交叉实验中,PD 患者对大麻素产生了耐受性,对 LID 并无影响^[30]。因此,大麻素用于治疗 PD 的效果,有待作进一步大样本、多中心的临床研究。

3 小结与展望

从本文阐述的内源性大麻素系统和与之相关的两种常见中枢性疾病的研究表明,内源性大麻素在中枢神经系统保护的研究,依然具有很大的潜力和前景,仍将是未来研究的重点和热点。虽然大麻素系统在中枢的作用错综复杂,对中枢的具体作用及机制仍不明确,不同部位的大麻素受体被不同的配体激活可能会对不同的神经递质产生不同的作用。由于这些中枢性疾病病理上广泛的细胞损伤和炎症环境系统错综复杂的参与,使得研究内源性大麻素在正常及疾病状态下具体机制更加困难。

综上所述,内源性大麻素系统参与了中枢系统疾病的大部分发病过程,也证实了一些可能的发病机制,但是中枢系统疾病是一个非常复杂的过程。内源性大麻素系统的提出,为研究中枢系统疾病开辟了新的认识途径。随着实验技术及动物模型的改进,内源性大麻素系统各组成部分如配体、受体、合成与水解代谢酶等都将可能成为联系临床疾病、解决临床问题的靶点。深入明确作用机制及从动物转归到临床的内源性大麻素相关替代药物的研究之路任重而道远。

参考文献(References)

- [1] Puighermanal E, Marsicano G, Busquets-Garcia A, et al. Cannabinoid modulation of hippocampal long-term memory is mediated by mTOR signaling[J]. Nat Neurosci, 2009, 12(9): 1152-1158
 - [2] Han J, Kesner P, Metna-Laurent M, et al. Acute cannabinoids impair working memory through astroglial CB1 receptor modulation of hippocampal LTD[J]. Cell, 2012, 148(5): 1039-1050
 - [3] Onaivi E S. Neuropsychobiological evidence for the functional presence and expression of cannabinoid CB2 receptors in the brain[J]. Neuropsychobiology, 2006, 54(4): 231-246
 - [4] Pacher P, Hasko G. Endocannabinoids and cannabinoid receptors in ischaemia-reperfusion injury and preconditioning[J]. Br J Pharmacol, 2008, 153(2): 252-262
 - [5] Hill M N, Hillard C J, Bambico F R, et al. The therapeutic potential of the endocannabinoid system for the development of a novel class of antidepressants[J]. Trends Pharmacol Sci, 2009, 30(9): 484-493
 - [6] Garcia-Ovejero D, Arevalo-Martin A, Petrosino S, et al. The endocannabinoid system is modulated in response to spinal cord injury in rats[J]. Neurobiol Dis, 2009, 33(1): 57-71
 - [7] Nunez E, Benito C, Tolon R M, et al. Glial expression of cannabinoid CB (2) receptors and fatty acid amide hydrolase are beta amyloid-linked events in Down's syndrome [J]. Neuroscience, 2008, 151(1): 104-110
 - [8] Long J Z, Li W, Booker L, et al. Selective blockade of 2-arachidonoylglycerol hydrolysis produces cannabinoid behavioral effects[J]. Nat Chem Biol, 2009, 5(1): 37-44
 - [9] Hwang J, Adamson C, Butler D, et al. Enhancement of endocannabinoid signaling by fatty acid amide hydrolase inhibition: a neuroprotective therapeutic modality [J]. Life Sci, 2010, 86(15-16): 615-623
 - [10] Carloni S, Alonso-Alconada D, Girelli S, et al. Pretreatment with the monoacylglycerol lipase inhibitor URB602 protects from the long-term consequences of neonatal hypoxic-ischemic brain injury in rats[J]. Pediatr Res, 2012, 72(4): 400-406
 - [11] Kitagawa K, Matsumoto M, Tagaya M, et al. 'Ischemic tolerance' phenomenon found in the brain[J]. Brain Res, 1990, 528(1): 21-24
 - [12] Xiong L, Lu Z, Hou L, et al. Pretreatment with repeated electroacupuncture attenuates transient focal cerebral ischemic injury in rats[J]. Chin Med J (Engl), 2003, 116(1): 108-111
 - [13] Wang Q, Peng Y, Chen S, et al. Pretreatment with electroacupuncture induces rapid tolerance to focal cerebral ischemia through regulation of endocannabinoid system[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2157-2164
 - [14] Du J, Wang Q, Hu B, et al. Involvement of ERK 1/2 activation in electroacupuncture pretreatment via cannabinoid CB1 receptor in rats [J]. Brain Res, 2010, 1360: 1-7
 - [15] 陈烨,陈绍洋,王强,等.大麻素受体激动剂预处理对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(31): 2219-2222
- Chen Ye, Chen Shao-yang, Wang Qiang, et al. Neuroprotective effect of preconditioning with cannabinoid receptor agonist WIN 55,212-2 on focal cerebral ischemia: experiment with rats [J]. National Medical Journal of China, 2008, 88(31): 2219-2222

- [13] Ahmed M, Rahman N. ATM and breast cancer susceptibility [J]. *Oncogene*, 2006, 25(43): 5906-5911
- [14] Zhang Y, Shin SJ, Liu D, et al. Protopopov A, Depinho RA, Paik JH. ZNF365 promotes stability of fragile sites and telomeres [J]. *Cancer Discov*, 2013, 3(7): 798-811
- [15] Zhang Y, Park E, Kim CS et al. ZNF365 promotes stalled replication forks recovery to maintain genome stability [J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(17):2817-2828
- [16] Melnick A, Carlile G, Ahmad KF, et al. Critical residues within the BTB domain of PLZF and Bcl-6 modulate interaction with corepressors[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(6): 1804-1818
- [17] Laudes M, Bilkovski R, Oberhauser F, et al. Transcription factor FBI-1 acts as a dual regulator in adipogenesis by coordinated regulation of cyclin-A and E2F-4[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2008, 86(5): 597-608
- [18] Maeda T, Hobbs RM, Pandolfi PP, The transcription factor Pokemon: a new key player in cancer pathogenesis[J]. *Cancer Res*, 2005, 65(19): 8575-8578
- [19] Aggarwal A, Hunter WJ 3rd, Aggarwal H, et al. Expression of leukemia/lymphoma-related factor (LRF/POKEMON) in human breast carcinoma and other cancers [J]. *Exp Mol Pathol*, 2010, 89(2): 140-148
- [20] Turkoz FP, Solak M, Petekkaya I, et al. Association between common risk factors and molecular subtypes in breast cancer patients [J]. *Breast*, 2013, 22(3): 344-350

(上接第 4376 页)

- [16] Ma L, Zhu Z, Zhao Y, et al. Cannabinoid receptor type 2 activation yields delayed tolerance to focal cerebral ischemia[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2011, 8(2): 145-152
- [17] Torres E, Gutierrez-Lopez M D, Borcel E, et al. Evidence that MDMA ('ecstasy') increases cannabinoid CB2 receptor expression in microglial cells: role in the neuroinflammatory response in rat brain [J]. *J Neurochem*, 2010, 113(1): 67-78
- [18] Ashton J C, Rahman R M, Nair S M, et al. Cerebral hypoxia-ischemia and middle cerebral artery occlusion induce expression of the cannabinoid CB2 receptor in the brain [J]. *Neurosci Lett*, 2007, 412(2): 114-117
- [19] Hermann H, Marsicano G, Lutz B. Coexpression of the cannabinoid receptor type 1 with dopamine and serotonin receptors in distinct neuronal subpopulations of the adult mouse forebrain [J]. *Neuroscience*, 2002, 109(3): 451-460
- [20] Pisani A, Fezza F, Galati S, et al. High endogenous cannabinoid levels in the cerebrospinal fluid of untreated Parkinson's disease patients[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(5): 777-779
- [21] Lastres-Becker I, Cebeira M, de Ceballos M L, et al. Increased cannabinoid CB1 receptor binding and activation of GTP-binding proteins in the basal ganglia of patients with Parkinson's syndrome and of MPTP-treated marmosets [J]. *Eur J Neurosci*, 2001, 14(11): 1827-1832
- [22] Romero J, Berrendero F, Perez-Rosado A, et al. Unilateral 6-hydroxydopamine lesions of nigrostriatal dopaminergic neurons increased CB1 receptor mRNA levels in the caudate-putamen[J]. *Life Sci*, 2000, 66(6): 485-494
- [23] Zeng B Y, Dass B, Owen A, et al. Chronic L-DOPA treatment increases striatal cannabinoid CB1 receptor mRNA expression in 6-hydroxydopamine-lesioned rats [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 276(2): 71-74
- [24] Giuffrida A, Parsons L H, Kerr T M, et al. Dopamine activation of endogenous cannabinoid signaling in dorsal striatum [J]. *Nat Neurosci*, 1999, 2(4): 358-363
- [25] Cao X, Liang L, Hadcock J R, et al. Blockade of cannabinoid type 1 receptors augments the antiparkinsonian action of levodopa without affecting dyskinesias in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine-treated rhesus monkeys[J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2007, 323(1): 318-326
- [26] van der Stelt M, Fox S H, Hill M, et al. A role for endocannabinoids in the generation of parkinsonism and levodopa-induced dyskinesia in MPTP-lesioned non-human primate models of Parkinson's disease[J]. *FASEB J*, 2005, 19(9): 1140-1142
- [27] Kelsey J E, Harris O, Cassin J. The CB (1) antagonist rimonabant is adjunctively therapeutic as well as monotherapeutic in an animal model of Parkinson's disease [J]. *Behav Brain Res*, 2009, 203(2): 304-307
- [28] Morgese M G, Cassano T, Gaetani S, et al. Neurochemical changes in the striatum of dyskinetic rats after administration of the cannabinoid agonist WIN55,212-2[J]. *Neurochem Int*, 2009, 54(1): 56-64
- [29] Sieradzan K A, Fox S H, Hill M, et al. Cannabinoids reduce levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: a pilot study[J]. *Neurology*, 2001, 57(11): 2108-2111
- [30] Carroll C B, Bain P G, Teare L, et al. Cannabis for dyskinesia in Parkinson disease: a randomized double-blind crossover study [J]. *Neurology*, 2004, 63(7): 1245-1250