

精神分裂症与内源性大麻素系统关系的研究进展

谢侃侃 李琼 史战明

100121 北京市朝阳区第三医院(谢侃侃、李琼);400025 重庆市江北区精神卫生中心(史战明)

通信作者: 谢侃侃, Email: 13810571036@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2020.03.014

【摘要】 精神分裂症是一种复杂的精神疾病,表现为思维、情感、认知、行为等方面的异常。内源性大麻素系统是一种内源性生物信号系统,在精神分裂症发病中发挥着重要作用。现就精神分裂症中内源性大麻素系统的改变进行综述。

【关键词】 精神分裂症; 内源性大麻素系统; 综述

Research progress on endocannabinoid system in schizophrenia Xie Kankan, Li Qiong, Shi Zhanming
The Third Hospital of Beijing Chaoyang District, Beijing 100121, China (Xie KK, Li Q); Mental Health Center of Chongqing Jiangbei District, Chongqing 400025, China (Shi ZM)
Corresponding author: Xie kankan, Email: 13810571036@163.com

【Abstract】 Schizophrenia is a complex mental illness, manifested abnormal in thinking, emotion, cognition, behavior and other aspects. Endocannabinoid system is an endogenous biological signaling system which plays an important role in the pathogenesis of schizophrenia. This article reviews the changes of endocannabinoid system in schizophrenia.

【Key words】 Schizophrenia; Endocannabinoid system; Review

精神分裂症是一种复杂的精神疾病,表现为思维、情感、认知、行为等方面的异常,作为一种脑功能失调性神经发育障碍,遗传、生物及环境因素相互作用导致了疾病的发生。精神分裂症的发病机制尚未完全阐明,脑内微小的病理改变是发病的重要原因之一。内源性大麻素系统(endocannabinoid system, ECS)^[1]是一种内源性生物信号系统,参与了精神分裂症的发生、发展,现就相关研究进展做一综述。

一、内源性大麻素系统概述

ECS包括两种大麻素G蛋白偶联受体,即大麻素1型受体(cannabinoid receptors type 1, CB1R)和大麻素2型受体(cannabinoid receptors type 2, CB2R),两种内源性大麻素配体,N-花生四烯醇乙醇胺(N-arachidonylethanolamine, AEA)和2-花生四烯醇甘油(2-arachidonylglycerol, 2-AG),以及主要的合成酶与降解酶。AEA主要由n-酰基磷脂酰乙醇胺磷脂酶D(N-acyl phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D, NAPE-PLD)合成,由脂肪酸酰胺水解酶(fatty acid amidhydrolase, FAAH)降解;2-AG由二酰甘油脂肪酶(diacylglycerol lipase, DAGL)合成,

通过单酰甘油脂肪酶(monoacylglycerol lipase, MAGL)代谢。ECS参与睡眠、食欲、能量代谢、情绪和记忆等多种生理和心理过程,在精神分裂症发病中发挥着重要作用。大麻使用是精神分裂症发病的危险因素,大麻的主要精神活性成分 δ -9四氢大麻酚在健康受试者中可诱发精神病性症状,并使精神分裂症患者的精神症状恶化。精神分裂症患者的内源性大麻素系统存在异常^[2-3]。此外,大麻素受体1型基因(CNR1)和大麻素受体2型基因(CNR2)多态性与精神分裂症的易感性、症状结局和治疗反应有关^[4]。

在生理病理作用下,突触后膜的去极化增加了细胞内的钙,进而触发了一个信号转导级联,按需合成内源性大麻素,一旦合成立即被突触后末端释放,逆行至突触前膜扩散并激活CB1R,通过第二信使系统,减少进入突触前终末的钙,从而减少神经递质的释放^[5-6]。CB1R主要分布于 γ -氨基丁酸(gamma aminobutyric acid, GABA)能和谷氨酸能神经元上,再输入多巴胺能神经元。在抑制性突触(如GABA),减少神经递质释放的过程被称为去极化诱导的抑制性抑制(depolarization induced suppression of inhibition, DSI);在兴奋性神经元末端(如谷氨酸),

则被称为去极化诱导的兴奋性抑制(depolarization induced suppression of excitation, DSE)^[7-8]。多巴胺能神经元不包含突触前CB1R,因此,CB1R受体激动对多巴胺能神经传递的调节,很大程度上是通过GABA能和谷氨酸能信号传导来间接调节^[9]。

二、精神分裂症的内源性大麻素系统

1. CB1R: CB1R是脑内最丰富的大麻素受体,高浓度的CB1R结合位点主要存在于皮质、基底节、海马和小脑,也存在于杏仁核基底外侧区、下丘脑和中脑。CB1R主要定位于与较高认知功能、运动控制、自主神经系统运动和感觉功能控制相关的脑区^[10]。

CB1R由CNR1基因编码,该基因位于精神分裂症易感位点。CNR1变异与精神分裂症有关,位于CNR1启动子区的(AAT)_n三核苷酸重复序列(AL136096)的多态性与精神分裂症相关^[11-12]。在精神分裂症患者中发现了CNR1的其他3个基因多态性(rs12720071-G-等位基因携带者、rs7766029-C纯合子和rs9450898-C纯合子),这些多态性影响了使用大麻的患者的疾病表型特征^[13]。表观遗传学研究发现^[14],CNR1启动子DNA甲基化与精神分裂症发育起源有关,且似乎不受性别和药物治疗的影响。精神分裂症患者外周血单核细胞(PBMCs)中,CNR1启动子DNA甲基化显著降低,CNR1基因表达上调。因此提出,外周血CNR1启动子DNA甲基化作为精神分裂症潜在生物标记物的可能。

与CNR1基因表达上调一致,精神分裂症患者CB1R的密度、结合率也升高。采用受体放射自显影法的死后大脑研究中,精神分裂症患者脑内扣带回皮质以及背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)的CB1R密度、结合率增加^[5],且CB1R结合的变化与使用大麻和抗精神病药物无关。使用正电子发射断层扫描的研究还发现,精神分裂症患者伏隔核和脑桥的CB1R结合增强^[15-16]。总之,尸检和神经影像学研究表明,精神分裂症患者大脑不同部位的CB1R水平升高。

然而,CB1R mRNA和蛋白水平的研究提供了相反的结果。一项放射免疫细胞化学研究发现,与健康受试者相比,23例精神分裂症患者的右半球DLPFC Brodmann 9区的CB1R蛋白水平较低^[17]。定量聚合酶链反应研究表明,精神分裂症患者中CB1R的mRNA水平、蛋白水平较低^[18]。为了消除研究对象差异对研究结果的影响,使用同一队列的研究发现,在CB1R mRNA和蛋白免疫反应性水平较低的精神分裂症患者,放射性配体^[3H]-OMAR与CB1R的结合水平较高,CB1R受体结合水平与

mRNA水平呈负相关^[19]。对于这一现象可能的解释是受体转运改变导致膜定位的增加。精神分裂症患者细胞膜上可与配体结合的CB1R数量增加,而CB1R mRNA和蛋白免疫反应性降低提示细胞内CB1R总量减少。其次,较高水平的CB1R结合可能反映出更强的受体亲和力^[20]。

在精神分裂症患者外周血中,也发现CB1R水平升高。荟萃分析^[21]综合88例精神分裂症患者和179名健康对照的3项研究发现,患者的外周血CB1R的表达明显高于健康对照组。这表明急性期精神分裂症的大麻素信号的改变,不仅在中枢神经系统,也存在于血液中。据推测CB1R的升高可能与外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)的免疫功能紊乱有关。研究发现^[22]精神分裂症患者CB1R升高的同一队列中,促炎细胞因子水平升高(如IL-6和TNF- α),从而诱导PBMCs中CB1R和CB2R的表达。炎症状态被认为是导致认知功能障碍和症状加重的原因。而CB1R的激活具有抗炎和神经调节作用,大麻素受体表达增加可能是一种代偿性抗炎反应。然而,在同一研究中,精神分裂症患者血液中与大脑中较高水平的CB1R受体结合是否有关,目前尚未确定^[23-24]。

在精神分裂症患者中,阳性与阴性症状量表(PANSS)总分和海马、下丘脑CB1R的可用性呈正相关,CB1R结合率与阴性症状呈负相关,尤其在伏隔核^[20]。PBMCs中的CB1R高表达与认知功能下降相关^[21]。总的来说,目前的研究表明,精神分裂症患者的中枢神经系统和外周血CB1R存在异常,CB1R密度和结合率与精神分裂症患者的症状及认知功能相关,且CB1R基因的变异可能参与精神分裂症易感的风险。需要进一步的研究来观察CB1R的变化,及其与临床表现、抗精神病药物的相关性。

2. CB2R: CB2R是一种主要表达于免疫系统外周细胞和器官的受体,最初被认为是外周大麻素受体。后来在哺乳动物大脑中参与认知过程的几个区域也发现了CB2R,如海马和扣带回皮质。在生理条件下,CB2R在中枢神经系统中的表达可忽略不计,但在神经炎症条件下,CB2R在活化的小胶质细胞表达明显上调^[25]。

CB2R由CNR2基因编码,CNR2的单核苷酸多态性与精神分裂症易感性相关。研究发现,两个单核苷酸多态性(rs2501432和rs12744386)与日本人患精神分裂症风险显著相关^[26],也与CB2R的功能降低有关,因此推测,当与其他危险因素结合时,具有遗传相关的CB2R功能降低者患精神分裂症的易感

性增加。此外,在我国汉族人群中,发现CNR2内的rs2501432和rs2229579多态性与精神分裂症有显著关联^[27]。

有研究发现精神分裂症患者PBMCs中的CB2R受体水平高于健康对照组^[22]。临床缓解时,CB2R的mRNA转录水平显著下降^[28]。有证据表明^[29],ECS主要通过激活免疫细胞中的CB2R来调节免疫应答,降低小胶质细胞活性。小胶质细胞是脑内的巨噬细胞,在神经炎症中起着重要作用。免疫细胞中CB2R的激活在炎症活动中发挥负调节作用,作为一种保护机制可以限制神经炎症的有害作用。在精神分裂症患者中,功能失调的CB2R可能损害这种保护机制,从而导致神经网络中断和认知缺陷。

CB2R水平与认知功能存在负相关^[29],即CB2R表达水平越高,认知功能越差。外周免疫细胞中大麻素受体的增加,可以反映认知过程中参与区域CB2R表达的增加,如DLPFC和扣带回皮质。精神分裂症患者CB2R功能失调可能导致神经网络功能紊乱,并导致认知缺陷。

CB2R激活可抑制突触前多巴胺释放产生抗精神病作用,CB2R激动剂已被证实在神经保护和抗炎过程中发挥作用^[30-31],CB2R的药理学调控可能成为精神分裂症及相关疾病的潜在治疗靶点。

3. AEA: 内源性AEA于1992年被分离和发现,是一种花生四烯酸衍生物,也被称为花生四烯酸乙醇胺(anandamide),是CB1R的完全激动剂和CB2R的部分激动剂。

有研究认为,精神分裂症患者脑脊液、外周血中的AEA水平升高,因此AEA可作为精神分裂症诊断的生物学标记物。应用液相色谱法检测109名健康对照组和115例精神分裂症患者血清AEA水平,在基线时精神分裂症患者的血清AEA高于健康对照,而抗精神病药治疗8周后,AEA被逆转到正常水平^[32]。Minichino等^[21]综合18项研究的荟萃分析显示,在精神障碍患者(包括精神分裂症和分裂情感障碍)中观察到血液和脑脊液中AEA水平升高,在所有疾病阶段(前驱期、第一次发作和多次发作)都出现,独立于抗精神病药物治疗和当前大麻的使用。脑脊液中AEA水平的升高可能在精神分裂症早期起到保护作用,并可能作为对抗高多巴胺能的适应性机制。

但也有人认为^[24],目前还不能明确AEA水平的升高是精神分裂症特有的,还是在其他精神神经疾病中也存在。且有研究发现,起病早期未服药的精神分裂症患者,仅脑脊液中AEA水平显著升高,

血清AEA没有明显升高;而慢性精神分裂症患者血清AEA水平升高,这表明在疾病后期血清中AEA水平升高的可能性更大,而在疾病早期脑脊液中AEA水平明显更高^[33]。需要进行脑脊液测定也限制了AEA作为诊断标记物的使用价值。在抗精神病药物治疗后,脑脊液AEA水平与精神病症状的严重程度呈负相关,并在疾病缓解后恢复正常。这表明外周血清AEA水平可能更适合作为预后或治疗反应的指标,而不是诊断生物标记物。

Koeth等^[34]还发现,精神病前驱期的患者脑脊液AEA水平升高,并与发展为精神病的趋势相关,脑脊液中AEA水平较低的个体,早期向精神病转化的风险更高。一项针对一方患精神分裂症的单卵双胞胎的研究中^[33],双胞胎中未患病的一方表现出与患者相当的AEA水平。两者的AEA显著高于健康双胞胎。如果健康的双胞胎在5年随访中出现精神障碍,那么他们的初始血浆AEA水平显著低于保持健康的双胞胎。该研究中,ECS信号的差异可能反映了一种遗传特征,也可能反映了ECS对相关神经递质差异的反应。

脑脊液和血清中的AEA低水平与认知功能下降相关^[21],然而外周血与脑脊液AEA水平之间可能缺乏直接相关性。AEA水解酶FAAH在血脑屏障的细胞成分中高表达,可能是外周血和中枢AEA水平差异的一个因素。外周血AEA水平可能与中枢神经系统有关,脑脊液AEA的改变可能来自颞顶结构和基底节,因为这些区域主要引流到脊髓脑脊液,而来自额叶脑区的脑脊液则可能通过硬脑膜静脉窦直接流入血流^[20]。因此外周血AEA与认知功能之间的联系可能是通过额叶实现的。

4. 2-AG: 2-AG是大脑中浓度最高的内源性大麻素,是CB1R和CB2R的完全激动剂。2-AG可能比AEA能更好地反映内源性大麻素的张力。然而在精神病患者的血液和脑脊液研究中,几乎不能检测到2-AG。此外,由于死后延迟对2-AG的显著影响,直接定量人脑实质中2-AG也很困难。目前有研究通过量化2-AG的合成和代谢酶,间接研究2-AG在中枢神经系统的变化。

α/β 水解酶结构域6($\alpha-\beta$ -hydrolase domain 6, ABHD6)也是2-AG的降解酶之一。在精神分裂症患者的DLPFC中,ABHD6 mRNA水平升高,这可能直接引起2-AG的代谢增加,从而降低2-AG水平。较低的2-AG信号传导可能导致CB1R的补偿性上调,从而通过DSI过程减少GABA的释放^[35]。而在苯环利定诱导的精神分裂症动物模型中,前额叶皮

质(prefrontal cortex, PFC)中的2-AG水平显著升高。研究者认为这种升高可能是精神分裂症患者谷氨酸相关认知缺陷的结果。因为2-AG可以通过DSE减少脑内谷氨酸的释放,在某些脑区较高水平的2-AG可能代表一种对抗精神分裂症中谷氨酸能亢进的适应性机制^[5, 36]。因此2-AG可能与精神分裂症认知缺陷相关。

对于精神分裂症患者的脑内2-AG水平没有一致的结论,许多研究也未能证明患者血浆或脑脊液中2-AG的变化。对于精神分裂症患者外周和中枢神经系统2-AG的变化需要更多的研究。

5. 合成酶与降解酶:对精神分裂症患者死后大脑的研究发现^[37],PFC中主要降解酶FAAH和MAGL的基因表达水平没有显著改变。对照组PFC中,CB1R、FAAH和MAGL三者的mRNA水平呈正相关,而精神分裂症患者中三者缺乏关联,可能意味着精神分裂症中ECS表达平衡的破坏。Volk等^[38]也报道了精神分裂症患者PFC中主要降解酶没有明显变化。

而一项针对首发精神病患者和健康对照者的研究发现^[39],患者PBMCs的内源性大麻素合成酶DAGL和NAPE的表达显著降低,降解酶FAAH的表达增加,病情缓解时伴有AEA水平和FAAH的mRNA转录显著下降。研究还发现,FAAH表达与PANSS评分呈负相关。病情更严重的患者(PANSS评分更高),FAAH表达更低(AEA水平更高),进一步验证了前文AEA在急性精神病中的代偿性适应作用。此外,FAAH在男性中的表达高于女性,高FAAH引起的低AEA水平增加精神分裂症的发病风险,而男性精神分裂症的终生患病率高于女性,FAAH的表达可能是性别风险差异的因素之一。

通过调节内源性大麻素水解酶的活性,来调节内源性大麻素AEA和2-AG水平,这一途径被认为是有潜力的抗精神病药物开发靶点。

三、小结与展望

综上所述,精神分裂症患者体内存在ECS异常,患者表现出脑脊液、外周血与脑组织中内源性大麻素浓度的改变;但内源性大麻素的改变是否与精神分裂症的病理直接相关,还是由于大脑中谷氨酸和GABA等神经递质失衡而引起的,或者是抗精神病药物引起的,即内源性大麻素的改变是原因还是结果,这尚需要进一步研究。尽管目前已有一些内源性大麻素相关的药物^[40],比如CB1R拮抗剂/反向激动剂,大麻二酚(cannabidiol),选择性FAAH抑制剂等,已经在一些个案或小样本试验中证实具有抗

精神病作用的潜力,但还缺乏大规模的随机、双盲、对照试验。因此,未来的研究中,需要对每种类型的精神分裂症和双相情感障碍、抑郁障碍患者样本中内源性大麻素水平的变化和功能性意义进行阐明。需要更好地探讨内源性大麻素在精神分裂症的相关神经发育中的作用,以及ECS与现有的神经递质、神经炎症、小胶质细胞等理论的关系;需要阐明在精神分裂症前驱期存在的内源性大麻素的异常;确定血液和脑脊液中内源性大麻素在大脑中的作用程度,这将为开发诊断和治疗精神分裂症新策略提供重要的实验基础。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 文献调研与整理为谢侃侃、李琼,论文撰写为谢侃侃,论文修订为史战明。

参 考 文 献

- [1] Kaur R, Ambwani SR, Singh S. Endocannabinoid system: a multi-facet therapeutic target[J]. *Curr Clin Pharmacol*, 2016, 11(2): 110-117. DOI: 10.2174/1574884711666160418105339.
- [2] Zamberletti E, Rubino T, Parolaro D. The endocannabinoid system and schizophrenia: integration of evidence[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(32): 4980-4990. DOI: 10.2174/138161212802884744.
- [3] Ibarra-Lecue I, Pilar-Cuellar F, Muguruza C, et al. The endocannabinoid system in mental disorders: Evidence from human brain studies[J]. *Biochem Pharmacol*, 2018, 157(11): 97-107. DOI: 10.1016/j.bcp.2018.07.009.
- [4] de Almeida V, Martins-de-Souza D. Cannabinoids and glial cells: possible mechanism to understand schizophrenia[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2018, 268(7): 727-737. DOI: 10.1007/s00406-018-0874-6.
- [5] Fakhoury M. Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia[J]. *Mol Neurobiol*, 2017, 54(1): 768-778. DOI: 10.1007/s12035-016-9697-5.
- [6] Campos AC, Fogaça MV, Sonogo AB, et al. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 112(10): 119-127. DOI: 10.1016/j.phrs.2016.01.033.
- [7] Lu HC, Mackie K. An Introduction to the Endogenous Cannabinoid System[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(7): 516-525. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.07.028.
- [8] Osborne AL, Solowij N, Babic I, et al. Effect of cannabidiol on endocannabinoid, glutamatergic and GABAergic signalling markers in male offspring of a maternal immune activation (poly I: C) model relevant to schizophrenia[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2019, 95(6): 109666. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2019.109666.
- [9] Sherif M, Radhakrishnan R, D'Souza DC, et al. Human Laboratory Studies on Cannabinoids and Psychosis[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(7): 526-538. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.01.011.
- [10] Ruggiero RN, Rossignoli MT, De Ross JB, et al. Cannabinoids and Vanilloids in Schizophrenia: Neurophysiological Evidence and Directions for Basic Research[J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8(6): 399. DOI: 10.3389/fphar.2017.00399.
- [11] Martínez-Gras I, Hoenicka J, Ponce G, et al. (AAT)n repeat in the cannabinoid receptor gene, CNR1: association with schizophrenia

- in a Spanish population[J]. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2006, 256(7): 437-441. DOI: 10.1007/s00406-006-0665-3.
- [12] Gouvêa ES, Santos AFF, Ota VK, et al. The role of the CNR1 gene in schizophrenia: a systematic review including unpublished data[J]. *Braz J Psychiatry*, 2017, 39(2): 160-171. DOI: 10.1590/1516-4446-2016-1969.
- [13] Ho BC, Wassink TH, Ziebell S, et al. Cannabinoid receptor 1 gene polymorphisms and marijuana misuse interactions on white matter and cognitive deficits in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2011, 128(1/3): 66-75. DOI: 10.1016/j.schres.2011.02.021.
- [14] D'Addario C, Micale V, Di Bartolomeo M, et al. A preliminary study of endocannabinoid system regulation in psychosis: Distinct alterations of CNR1 promoter DNA methylation in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2017, 188(10): 132-140. DOI: 10.1016/j.schres.2017.01.022.
- [15] Silveira MM, Arnold JC, Laviolette SR, et al. Seeing through the smoke: Human and animal studies of cannabis use and endocannabinoid signalling in corticolimbic networks[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2017, 76(Pt B): 380-395. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.007.
- [16] Ceccarini J, De Hert M, Van Winkel R, et al. Increased ventral striatal CB1 receptor binding is related to negative symptoms in drug-free patients with schizophrenia[J]. *Neuroimage*, 2013, 79(10): 304-312. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.052.
- [17] Volk DW, Lewis DA. The Role of Endocannabinoid Signaling in Cortical Inhibitory Neuron Dysfunction in Schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2016, 79(7): 595-603. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.06.015.
- [18] Dalton VS, Long LE, Weickert CS, et al. Paranoid schizophrenia is characterized by increased CB1 receptor binding in the dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2011, 36(8): 1620-1630. DOI: 10.1038/npp.2011.43.
- [19] Volk DW, Eggen SM, Horti AG, et al. Reciprocal alterations in cortical cannabinoid receptor 1 binding relative to protein immunoreactivity and transcript levels in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2014, 159(1): 124-129. DOI: 10.1016/j.schres.2014.07.017.
- [20] Leweke FM, Mueller JK, Lange B, et al. Role of the Endocannabinoid System in the Pathophysiology of Schizophrenia: Implications for Pharmacological Intervention[J]. *CNS Drugs*, 2018, 32(7): 605-619. DOI: 10.1007/s40263-018-0539-z.
- [21] Minichino A, Senior M, Brondino N, et al. Measuring disturbance of the endocannabinoid system in psychosis: a systematic review and meta-analysis[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(9): 914-923. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0970.
- [22] Chase KA, Feiner B, Rosen C, et al. Characterization of peripheral cannabinoid receptor expression and clinical correlates in schizophrenia[J]. *Psychiatry Res*, 2016, 245(11): 346-353. DOI: 10.1016/j.psychres.2016.08.055.
- [23] Zádor F, Nagy-Grócz G, Kekesi G, et al. Kynurenines and the endocannabinoid system in schizophrenia: common points and potential interactions[J]. *Molecules*, 2019, 24(20). DOI: 10.3390/molecules24203709.
- [24] Volk DW, Lewis DA. Insights Into the Pathophysiology of Endocannabinoid Signaling in Schizophrenia[J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76(9): 1-2. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.0844.
- [25] Katzman MA, Furtado M, Anand L. Targeting the Endocannabinoid System in Psychiatric Illness[J]. *J Clin Psychopharmacol*, 2016, 36(6): 691-703. DOI: 10.1097/jcp.0000000000000581.
- [26] Ishiguro H, Horiuchi Y, Ishikawa M, et al. Brain cannabinoid CB2 receptor in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2010, 67(10): 974-982. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.09.024.
- [27] Tong D, He S, Wang L, et al. Association of single-nucleotide polymorphisms in the cannabinoid receptor 2 gene with schizophrenia in the Han Chinese population[J]. *J Mol Neurosci*, 2013, 51(2): 454-460. DOI: 10.1007/s12031-013-0062-0.
- [28] De Marchi N, De Petrocellis L, Orlando P, et al. Endocannabinoid signalling in the blood of patients with schizophrenia[J]. *Lipids Health Dis*, 2003, 2(8): 5. DOI: 10.1186/1476-511x-2-5.
- [29] Ferretjans R, de Campos SM, Ribeiro-Santos R, et al. Cognitive performance and peripheral endocannabinoid system receptor expression in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2014, 156(2/3): 254-260. DOI: 10.1016/j.schres.2014.04.028.
- [30] Spinelli F, Mu L, Ametamey SM. Radioligands for positron emission tomography imaging of cannabinoid type 2 receptor[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2018, 61(3): 299-308. DOI: 10.1002/jlcr.3579.
- [31] Palazuelos J, Aguado T, Egia A, et al. Non-psychoactive CB2 cannabinoid agonists stimulate neural progenitor proliferation[J]. *Faseb J*, 2006, 20(13): 2405-2407. DOI: 10.1096/fj.06-6164fj.
- [32] Wang D, Sun X, Yan J, et al. Alterations of eicosanoids and related mediators in patients with schizophrenia[J]. *J Psychiatr Res*, 2018, 102(7): 168-178. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.04.002.
- [33] Koethe D, Pahlisch F, Hellmich M, et al. Familial abnormalities of endocannabinoid signaling in schizophrenia[J]. *World J Biol Psychiatry*, 2019, 20(2): 117-125. DOI: 10.1080/15622975.2018.1449966.
- [34] Koethe D, Giuffrida A, Schreiber D, et al. Anandamide elevation in cerebrospinal fluid in initial prodromal states of psychosis[J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 194(4): 371-372. DOI: 10.1192/bjp.bp.108.053843.
- [35] Marris WR, Blankman JL, Horne EA, et al. The serine hydrolase ABHD6 controls the accumulation and efficacy of 2-AG at cannabinoid receptors[J]. *Nat Neurosci*, 2010, 13(8): 951-957. DOI: 10.1038/nn.2601.
- [36] Guidali C, Viganò D, Petrosino S, et al. Cannabinoid CB1 receptor antagonism prevents neurochemical and behavioural deficits induced by chronic phencyclidine[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2011, 14(1): 17-28. DOI: 10.1017/s1461145710000209.
- [37] Muguruza C, Morentin B, Meana JJ, et al. Endocannabinoid system imbalance in the postmortem prefrontal cortex of subjects with schizophrenia[J]. *J Psychopharmacol*, 2019, 33(6): 1132-1140. DOI: 10.1177/0269881119857205.
- [38] Volk DW, Siegel BI, Verrico CD, et al. Endocannabinoid metabolism in the prefrontal cortex in schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2013, 147(1): 53-57. DOI: 10.1016/j.schres.2013.02.038.
- [39] Bioque M, Cabrera B, García-Bueno B, et al. Dysregulated peripheral endocannabinoid system signaling is associated with cognitive deficits in first-episode psychosis[J]. *J Psychiatr Res*, 2016, 75(4): 14-21. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2016.01.002.
- [40] Mandolini GM, Lazzaretti M, Pigoni 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. DOI: 10.1017/s2045796018000239.

(收稿日期: 2020-01-24)

(本文编辑: 赵金鑫)