

doi:10.3969/j.issn.1006-9852.2021.04.011

大麻治疗慢性疼痛的研究进展*

夏超 张雪 杨钟平[△]

(重庆市公共卫生医疗救治中心科教科, 重庆 400036)

摘要 疼痛是疾病最常见的症状之一, 慢性疼痛通常难以治疗。大麻植物用于治疗慢性疼痛具有悠久历史, 近年来大量的研究表明大麻素可通过多个靶点缓解疼痛, 临床研究揭示了大麻治疗慢性疼痛有其独特优势。本文对大麻治疗慢性疼痛的作用机制和最新临床研究进行综述。

关键词 大麻; 大麻素; 慢性疼痛

大麻植物是一种桑科大麻属、一年生的直立草本植物, 已在全球多个地方种植了数千年, 主要用于娱乐和医疗用途。大麻一直是受国际禁毒公约管制的毒品, 也是目前世界范围内滥用比例最大的毒品, 目前吸食大麻的人数仍然是吸食可卡因、鸦片和其他国际管制毒品的人数的10倍, 全球病人使用估计为2.7%至4.9%^[1]。大麻不仅是使用最频繁的毒品, 也是最早使用的药物之一, 近年来, 关于医用大麻的争论愈演愈烈。大麻和其他毒品一样具有成瘾性, 同时影响大脑发育, 产生精神分裂、抑郁或焦虑等作用从而对社会造成不良影响^[2], 因此被大多数国家禁止; 但大麻亦可产生镇痛、抗焦虑、抗痉挛、肌肉松弛、抗炎和抗惊厥等药理作用^[3], 被用于治疗化疗引起的恶心和呕吐、慢性疼痛、体重减轻、儿童癫痫等疾病, 被部分国家列为合法药物。因此, 大麻作为药物仍然具有较大的研究价值。

第11版国际疾病分类(ICD-11)将慢性疼痛定义为持续3个月或3个月以上的疼痛^[4]。慢性疼痛发病率高、发病机制复杂, 但往往难以治疗且会导致免疫功能减退、饮食模式改变、认知功能受损、应激反应不良, 从而引发失眠、焦虑、抑郁、自杀等不良后果^[5], 因此研究有效治疗慢性疼痛的药物日益迫切。大麻用于治疗疼痛具有悠久的历史, 近年来, 内源性大麻素系统的发现引起了研究者的极大兴趣, 研究发现内源性大麻素系统与阿片类药物系统具有较大的相似性, 是治疗疼痛的潜在靶点。随着研究的深入, 2014年国际疼痛学会在发布的医用大麻治疗疼痛的报告中对临床医师使用大麻提出了建议, 建议医师在充分了解医用大麻及评估病人的状况后使用大麻^[6]。2016年美国临床肿瘤学会发布了治疗慢性疼痛的指南, 建议中包括了大麻类药

物^[7]。2017年美国国家科学院发表的报告称, 有大量确凿证据表明大麻或大麻素对成人慢性疼痛的治疗有效^[8]。2018年欧洲疼痛联盟关于大麻治疗慢性疼痛的文件中显示, 大麻可以作为辅助药物治疗慢性疼痛^[9]。2019年加拿大药物和技术促进健康署对大麻治疗慢性疼痛的指南进行了总结, 大多数指南认为大麻是神经性疼痛、慢性癌症疼痛和慢性非癌症、非神经性疼痛的一种治疗选择^[10]。鉴于此, 本文对大麻治疗慢性疼痛的作用机制和最新临床研究进行综述。

一、作用机制

大麻素可同时激活中枢神经系统和外周的多个疼痛靶点, 从而缓解疼痛。长期以来的研究认为大麻素的镇痛作用是通过作用于大麻素受体CB1和CB2而产生, 最近的研究表明, 植物源和内源性的大麻素可作用于其他多个疼痛靶点, 主要包括G蛋白偶联受体55(G protein-coupled receptor 55, GPR55)、瞬时受体电位香草醛亚家族1(transient receptor potential subfamily V member 1, TRPV1)、过氧化物酶体增殖剂激活受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs)等^[11]。这些受体和通道是大麻素治疗疼痛的潜在的靶点, 他们之间的多种相互作用在疼痛调节中起着至关重要的作用。

大麻素根据其来源不同可分为三类: 内源性大麻素、植物大麻素和合成大麻素。它们可影响细胞内大麻素受体从而影响神经递质释放。

内源性大麻素是神经细胞和非神经细胞在组织损伤或过度伤害等生理反应中产生的一种物质, 它们是花生四烯酸的衍生物, 主要的化合物是花生四烯酸乙醇胺(arachidonylethanolamide, AEA)、2-花生四烯酸甘油(2-Arachidonoylglycerol, 2-AG)。AEA

* 基金项目: 重庆市卫生计生委医学科科研项目(2018QNXM043, ZY201702045, ZY201702046)

[△] 通讯作者 杨钟平 1046580277@qq.com

是 CB1 的主要内源性配体，是 CB1 和 CB2 受体的部分激动剂；2-AG 是 CB2 的主要内源性配体，是 CB1 和 CB2 受体的完全激动剂。它们均可激活大麻素受体，调节中枢神经系统的各种功能，产生镇痛、抗炎、抗敏化等药理作用，这些分子具有局部作用，半衰期短，可被脂肪酸酰胺水解酶和单甘油酯脂肪酶降解^[11]。

大麻植物中分离出的大麻素大约有 100 种，其中最主要的大麻素是四氢大麻酚 (tetrahydrocannabinol, THC) 和大麻二酚 (cannabidiol, CBD)。植物大麻吸收到血液后分布到全身各处的受体，产生广泛的药理作用，包括镇痛、精神活性、抗惊厥、抗焦虑、抗炎、抗氧化、止痒、支气管扩张、解痉和肌肉松弛等，具有显著的镇痛、抗炎等药理作用^[3]。

合成大麻素是在实验室中分离和合成的大麻素。主要有处方药屈大麻酚、大麻隆和 nabiximols (大麻提取物, THC:CBD = 1:1) 等^[12]。

内源性大麻素和植物大麻素可同时激活中枢神经系统和外周的多个疼痛靶点，从而缓解疼痛，其中最常见的几个化合物的作用机制见表 1。

二、临床研究

近年来，大量的大麻类药物在临床试验中被用于治疗疼痛。最常用的大麻类药物包括 THC、CBD、屈大麻酚、大麻隆和 nabiximols，它们对不同的疼痛有一定的镇痛效果。

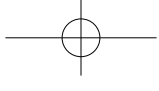
1. 伤害性和炎症性疼痛

(1) 纤维肌痛：纤维肌痛是一种病因不明的慢性疼痛综合征，传统的止痛药物治疗效果通常较差，但大麻类药物显示出了一定的镇痛效果。Schley 等^[19]对 9 名口服 THC 的纤维肌痛症受试者进行了为期 3 个月的镇痛效果观察，受试者每天接受不同剂量 (2.5~15 mg) 的 THC 治疗，在试验期间不接受其他止痛药治疗，结果显示，所有受试者的疼痛症状都有显著的减轻。在 Skrabek 等^[20]的一项双盲、随机、对照临床研究中，采用大麻隆治疗 40 名纤维肌痛症病人，结果显示，大麻隆可显著减轻病人的疼痛，且耐受性良好。Fiz 等^[21]分别对 28 名使用大麻治疗和 28 名不使用大麻治疗的纤维肌痛病人的镇痛效果进行了评估，研究发现，使用大麻对纤维肌痛症病人的疼痛和肌肉僵硬等症状有所减轻。目前，大麻类药物治疗纤维肌痛的临床试验较少，需要更多临床研究。

(2) 胃肠道疼痛：胃肠道疾病的类型较多，其症状主要有绞痛、腹痛、肠炎、慢性腹泻等，一些地区的人们常使用大麻来治疗相关的疼痛，且具有缓解作用。Lal 等^[22]针对 100 名溃疡性结肠炎病人和 191 名克罗恩病病人的病史、大麻使用情况、社会经济因素、治疗结果等情况进行了一项调查研究，结果提示，大麻可缓解病人炎症性肠病的疼痛症状，特别是有腹部手术和腹痛病史的病人。Ravikoff Allegretti 等^[23]调查了一家医疗机构中 292 名炎症性肠病人使用大麻的情况，其中 12.3% 的病人正积

表 1 主要内源性大麻素和植物大麻素的镇痛机制

大麻素	要点	镇痛机制
AEA	内源性大麻素 与 CB1 和 CB2 结合，均能调节疼痛 产生与四氢大麻酚相似的药理作用，但作用时间较短 由脂肪酸酰胺水解酶代谢	调节 CB1 的能力大约是 THC 的 1/10，调节 CB2 的能力约是 THC 强度的 1/13 ^[13] 可能通过激活中枢系统 CB1、免疫系统 CB2 等来减少周围的疼痛感，减轻炎症性疼痛 ^[14]
2-AG	内源性大麻素 CB1 和 CB2 的完全激动剂 主要被单甘油酯脂肪酶代谢	通过激活中枢系统 CB1，并通过外周 CB1 和 CB2 产生抗伤害性疼痛作用 ^[15]
CBD	植物大麻素 不具有 THC 的精神活性 可积极影响情绪，并可降低与疼痛相关的烦躁	可能通过脱敏 TRPV1 而引起镇痛作用 (TRPV1 已成为治疗疼痛有效的靶点) ^[11] 激活 5-HT _{1A} 受体，可以降低心率，改善情绪，帮助唤醒 ^[16] 抑制 FAAH，增加 AEA 的生物利用度，增加镇痛效果 ^[11] 非竞争性结合阿片 μ 和 σ 受体，并可能增强阿片的作用 (使病人以较低的剂量获得疗效，并降低成瘾和过量的风险) ^[17] 通过 PPARs 启动炎症和神经性疼痛的镇痛作用 ^[18] 保护神经免受损伤，缓解氧化应激 ^[11]
THC	植物大麻素 作为部分激动剂与 CB1 和 CB2 结合 大麻中产生精神活性的活性成分	通过激活 CB1 受体产生初级镇痛和精神作用 ^[3] 通过激活 CB2 受体缓解炎症性疼痛 ^[3] 可能通过激活 GPR18 和 GPR55 产生镇痛作用 ^[11] 非竞争性结合阿片 μ 和 σ 受体，可以提高阿片类药物在低剂量的镇痛效果 ^[17] 可能有助于治疗阿片类药物成瘾和戒断 ^[3]



极使用大麻, 39.0% 曾使用过。在正使用和曾经使用过大麻的病人中, 74.4% 的病人认为大麻可显著缓解腹痛。

(3) 风湿性关节炎: 类风湿性关节炎是一种关节炎性疾病, 其主要症状是疼痛、僵硬和肿胀, 并最终导致肢体功能丧失。调查显示, 病人经常使用大麻来治疗疼痛, 例如, 澳大利亚有 35% 的风湿性关节炎病人使用大麻来缓解疼痛; 英国使用医用大麻的病人中有 20% 以上是为了治疗风湿性关节炎的相关症状。大麻可缓解风湿性关节炎疼痛, Blake 等^[24]进行了一项对照试验, 他们采用大麻提取物 nabiximols 对风湿性关节炎病人进行为期 5 周的治疗, 结果显示, 与安慰剂相比, nabiximols 可显著减轻疼痛和炎症, 并改善睡眠状况。但目前相关的临床试验较少, 仍需要大量的研究来验证大麻对风湿性关节炎的疗效。

2. 偏头痛

偏头痛是一种复杂的头痛, 主要表现为半侧搏动性头痛, 并伴有不寻常的相关症状: 恶心、畏光和恐声。现有的预防治疗方法多采用抗惊厥药、抗抑郁药和降压药。然而, 这类药物的耐受性不佳, 导致依从性差。最常用的急性偏头痛药物包括非甾体类抗炎药和曲坦类药物, 但有 25% 的病人对曲坦类药物不产生反应。因此在偏头痛的急性和预防性治疗中, 还需要大量的特殊药物。

基础研究显示, 大麻可能在偏头痛的固有通路中发挥独特的协同作用, 而近年来的临床研究也揭示了其治疗效果。在 Rhyne 等^[25]一项回顾性研究中, 121 名偏头痛病人使用大麻进行急性 and/或预防性治疗, 结果显示, 病人偏头痛的平均次数由 10.4 次下降到 4.6 次 ($P < 0.001$), 其中, 103 名病人每月偏头痛发作频率下降, 15 名病人每月偏头痛发作次数相同, 3 名病人每月偏头痛发作次数增加。Nicolodi 等^[26]报道了评价 0.4% THC + 9% CBD 在慢性偏头痛预防和急性治疗的作用, I 期试验对 48 名偏头痛病人进行了剂量测定, 结果显示, 口服 200 mg 药物可使急性疼痛强度降低 55%; II 期试验中, 79 名慢性偏头痛病人随机分为两组进行 3 个月的预防治疗, 每日给予阿米替林 25 mg 或 THC + CBD 200 mg, 结果显示, 大麻组的预防有效率为 40.4%, 而阿米替林组为 40.1%, 且大麻组还可使急性偏头痛病人的疼痛强度降低 43.5%。另外, 一项用于评估屈大麻酚治疗先兆性或非先兆性偏头痛的疗效和安全性的随机、双盲、安慰剂对照的多中心临床试验正在美国进行^[27], 其结果尚未发表。

3. 神经性疼痛

神经性疼痛是由外周或中枢神经系统的神经组织病变引起。近年来, 大量的研究已经阐明神经性疼痛的机制, 但由于药物疗效和不良反应等原因, 治疗效果仍然有限。目前用于治疗神经性疼痛的药物种类较多, 包括抗惊厥药加巴喷丁和普瑞巴林, 抗抑郁药阿米替林和度洛西汀, 阿片类药物曲马多以及抗心律失常药美西律, 但这些药物的治疗效果不够理想, 需要新的治疗方案。

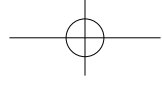
大量的研究表明了大麻类药物在治疗神经性疼痛中的作用。Andreae 等^[28]对 5 项随机试验的 178 名神经性疼痛病人的数据进行了 Meta 分析, 结果表明, 大麻药物可减少 20% 病人的神经性疼痛症状, 且治疗效果呈剂量相关性, THC 含量越高 (剂量范围 3.5%~9.4%), 疼痛缓解越明显。但据 Wallace 等^[29]的研究表明, 汽化吸入 THC (剂量范围 1%~7%) 可减轻糖尿病神经病变病人的神经疼痛症状, 且 THC 浓度低至 1%~4% 时, 镇痛效果最明显。另外, 在 Wilsey 等^[30]的研究中, 低 THC 浓度 (2.9%~6.7%) 能有效缓解脊柱相关的慢性神经性疼痛。

近年来, 研究者们对商品化的大麻类药物用于治疗神经性疼痛进行了大量的评估。例如, Bestard 等^[31]比较了大麻隆和加巴喷丁治疗神经性疼痛的效果, 结果表明, 两者对周围神经病变病人的镇痛作用类似。Serpell 等^[32]观察了 nabiximols 对神经性疼痛的治疗效果, 与安慰剂相比, nabiximols 可显著减轻传统疗法难以治疗的神经疼痛症状。在 Svendsen 等^[33]的一项研究中, 屈大麻酚可有效地降低多发性硬化症病人的疼痛强度。

4. 癌痛

癌性疼痛是一种慢性疼痛, 其病因较多, 包括肿瘤本身、手术后疼痛以及化疗或放疗引起的周围神经病变。1986 年, WHO 提出了三阶梯止痛法, 常用的药物是非甾体抗炎药和阿片类药物, 但高剂量的阿片类药物会出现特有的风险或无法忍受的不良反应, 并且对于严重和持久的慢性癌痛, 阿片类药物往往也难以治疗。而大麻类药物可为传统镇痛药物难以治疗的癌痛提供一种选择。

目前在加拿大和一些欧洲国家, nabiximols 被有条件地批准用于治疗癌症相关的疼痛, 现正进行治疗癌痛的 III 期临床试验。Nabiximols 用于治疗癌痛的临床研究较多, 结果表明其在一定程度上能缓解癌痛。Johnson 等^[34]进行了一项多中心、双盲、随机、对照研究, 结果表明对于使用强阿片类未完



全缓解疼痛的晚期癌症病人, 连续 2 周给予 nabiximols (2.7 mg THC + 2.5 mg CBD), 其镇痛效果强于安慰剂。Johnson 等^[35]进一步进行了一项开放性临床研究, 观察 43 名长期使用 nabiximols 的癌痛病人的镇痛效果, 结果显示不需要增加 nabiximols 的剂量或使用其他镇痛药物即可产生较好的镇痛效果。在 Portenoy 等^[36]的研究中, 强阿片类药物未能缓解疼痛的晚期癌症病人, 经 35 天的低剂量 nabiximols 治疗, 其镇痛和睡眠效果明显优于安慰剂。

此外, 使用大麻类药物可有效地缓解癌症病人化疗引起的神经性疼痛, 屈大麻酚和 nabiximols 也可减轻癌症病人化疗引起恶心和呕吐等症状。目前, 大量的大麻类药物治疗癌痛的临床研究正在进行, 关于其疗效仍需要更多的证据。

三、禁忌证及注意事项

1. 禁忌证

由于大麻具有潜在成瘾性、影响大脑发育及增加精神疾病等相关风险, 欧洲疼痛联盟建议^[9], 以下人群绝对禁忌: 大麻药物过敏病人, 除特殊情况外的孕妇、考虑怀孕和哺乳期妇女、儿童及青少年; 以下人群相对禁忌: 癫痫和严重的心脏疾病病人、目前有精神障碍或有精神障碍病史病人, 特别是药物滥用和依赖者。

2. 注意事项

大麻可能干扰认知、感知和运动等功能, 而大麻在老年病人、肝肾功能不全病人的研究不足, 欧洲疼痛联盟建议^[9], 使用大麻药物时有以下注意事项: 老年病人及肝肾功能不全病人应降低初始剂量; 在维持剂量前 5~7 天不要开车, 职业司机不应使用大麻; 此外, 在旅游期间应查询当地的大麻政策后再使用。

四、小结

综上所述, 慢性疼痛治疗较为困难, 大麻可通过多个靶点产生镇痛的作用。目前的临床研究表明, 大麻及大麻素可治疗多种类型的疼痛, 尤其对于传统药物无效的慢性疼痛, 大麻可在一定程度上缓解。但考虑到现在临床数据的质量以及大麻本身的不良反应, 仍需要大量、长期的临床试验来评估, 及时跟进大麻治疗慢性疼痛的最新进展, 可为临床治疗慢性疼痛提供新的方案。

参 考 文 献

[1] Anthony JC, Lopez-Quintero C, Alshaarawy O. Cannabis epidemiology: A selective review[J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 22(42):6340-6352.

[2] Volkow ND, Baler RD, Compton WM, *et al.* Adverse health effects of marijuana Use[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(23):2219-2227.

[3] Russo EB, Marcu J. Cannabis pharmacology: The usual suspects and a few promising leads[J]. *Adv Pharmacol*, 2017, 80:67-134.

[4] 陈军, 王江林. 国际疼痛学会对世界卫生组织 ICD-11 慢性疼痛分类的修订与系统化分类 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(5):323-330.

[5] 盛海燕, 张玉秋. 慢性痛引起的认知和情感变化 [J]. *中国疼痛医学杂志*, 2019, 25(12):885-889.

[6] Ware MA, Desroches J. Medical cannabis and pain[J]. *Pain: Clinical Updates*, 2014, 22(3):1-7.

[7] Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, *et al.* Management of chronic pain in survivors of adult cancers: American society of clinical oncology clinical practice guideline[J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34 (27):3325-3345.

[8] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Health Effects of Marijuana: An Evidence Review and Research Agenda. *The Health Effects of Cannabis and Cannabinoids: The Current State of Evidence and Recommendations for Research*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2017 Jan 12. PMID: 28182367.

[9] Häuser W, Finn DP, Kalso E, *et al.* European pain federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(9):1547-1564.

[10] Banerjee S, McCormack S. Medical Cannabis for the Treatment of Chronic Pain: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jul 24. PMID: 31532599.

[11] Starowicz K, Finn DP. Cannabinoids and pain: Sites and mechanisms of action[J]. *Adv Pharmacol*, 2017, 80:437-475.

[12] Urits I, Borchart M, Hasegawa M, *et al.* An update of current cannabis-based pharmaceuticals in pain medicine[J]. *Pain Ther*, 2019, 8(1):41-51.

[13] McPartland JM, Glass M, Pertwee RG. Meta-analysis of cannabinoid ligand binding affinity and receptor distribution: interspecies differences[J]. *Br J Pharmacol*, 2007, 152(5):583-593.

[14] Starowicz K, Makuch W, Osikowicz M, *et al.* Spinal anandamide produces analgesia in neuropathic rats: Possible CB(1)-and TRPV1-mediated mechanisms[J]. *Neuropharmacology*, 2012, 62(4):1746-1755.

[15] Baggelaar MP, Maccarrone M, van der Stelt M. 2-Arachidonoylglycerol: A signaling lipid with manifold

- actions in the brain[J]. *Prog Lipid Res*, 2018, 71:1-17.
- [16] Resstel LB, Tavares RF, Lisboa SF. 5-HT_{1A} receptors are involved in the cannabidiol-induced attenuation of behavioural and cardiovascular responses to acute restraint stress in rats[J]. *Br J Pharmacol*, 2009, 156(1): 181-188.
- [17] Lucas P. Rationale for cannabis-based interventions in the opioid overdose crisis[J]. *Harm Reduct J*, 2017, 14(1):58.
- [18] O'Sullivan SE. An update on PPAR activation by cannabinoids[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(12):1899-1910.
- [19] Schley M, Legler A, Skopp G, *et al.* Delta-9-THC based monotherapy in fibromyalgia patients on experimentally induced pain, axon reflex flare, and pain relief[J]. *Curr Med Res Opin*, 2006, 22(7):1269-1276.
- [20] Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, *et al.* Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia[J]. *J Pain*, 2008, 9(2):164-173.
- [21] Fiz J, Durán M, Capellà D, *et al.* Cannabis use in patients with fibromyalgia: Effect on symptoms relief and health-related quality of life[J]. *PLoS One*, 2011, 6(4):e18440.
- [22] Lal S, Prasad N, Ryan M, *et al.* Cannabis use amongst patients with inflammatory bowel disease[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2011, 23(10):891-896.
- [23] Ravikoff-Allegretti J, Courtwright A, Lucci M, *et al.* Marijuana use patterns among patients with inflammatory bowel disease[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2013, 19(13):2809-2814.
- [24] Blake DR, Robson P, Ho M, *et al.* Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis[J]. *Rheumatology (Oxford)*, 2006, 45(1):50-52.
- [25] Rhyne DN, Anderson SL, Gedde M, *et al.* Effects of medical marijuana on migraine headache frequency in an adult population[J]. *Pharmacotherapy*, 2016, 36(5):505-510.
- [26] Nicolodi M, Sandoval V, Terrine A. Therapeutic use of cannabinoids-dose finding, effects, and pilot data of effects in chronic migraine and cluster headache. abstract presentation at 3rd congress of the european academy of neurology (EAN), amsterdam, 6/24/17.
- [27] A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled, Efficacy, Safety and Tolerability Study of Dronabinol MDI in the Acute Treatment of Migraine Headache. *Clinical Trials*. gov Identifier: NCT00123201. Global Clinical Director Solvay Pharmaceuticals.
- [28] Andrae MH, Carter GM, Shaparin N, *et al.* Inhaled cannabis for chronic neuropathic pain: A Meta-analysis of individual patient data[J]. *J Pain*, 2015, 16(12):1221-1232.
- [29] Wallace MS, Marcotte TD, Umlauf A, *et al.* Efficacy of inhaled cannabis on painful diabetic neuropathy[J]. *J Pain*, 2015, 16(7):616-627.
- [30] Wilsey BL, Deutsch R, Samara E, *et al.* A preliminary evaluation of the relationship of cannabinoid blood concentrations with the analgesic response to vaporized cannabis[J]. *J Pain Res*, 2016, 9:587-598.
- [31] Bestard JA, Toth CC. An open-label comparison of nabilone and gabapentin as adjuvant therapy or monotherapy in the management of neuropathic pain in patients with peripheral neuropathy[J]. *Pain Pract*, 2011, 11(4):353-368.
- [32] Serpell M, Ratcliffe S, Hovorka J, *et al.* A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of THC/CBD spray in peripheral neuropathic pain treatment[J]. *Eur J Pain*, 2014, 18(7):999-1012.
- [33] Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial[J]. *BMJ*, 2004, 329(7460):253.
- [34] Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, *et al.* Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2010, 39(2):167-179.
- [35] Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, *et al.* An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics[J]. *J Pain Symptom Manage*, 2013, 46(2):207-218.
- [36] Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, *et al.* Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: A randomized, placebo-controlled, graded-dose trial[J]. *J Pain*, 2012, 13(5):438-449.