

研究摘要

长期滥用氯胺酮已被证实与多种认知功能障碍有关，并会导致膀胱挛缩以及严重的下尿路症状，临幊上称为氯胺酮性膀胱炎（KIC）。本实验采用了含 12 味中药的临幊经验中药复方（CECMF）。CECMF 中的大多数成分已被报道对患有认知缺陷的动物或患者具有潜在的神经保护作用，并且在临幊上已被广泛用于急性膀胱炎的治疗。本实验试图探讨 CECMF 对斯普拉格-道利（Sprague-Dawley, SD）大鼠长期使用氯胺酮导致的认知障碍和膀胱炎的是否具有治疗作用，并揭示其作用机制。

首先，结果表明，CECMF 治疗显著改善了氯胺酮诱导的成年和新生雄性大鼠的认知障碍，提高了氯胺酮诱导的大鼠 Bcl-2 的表达，并降低了 Bax 和 cleaved caspase-3 的水平。CECMF 的治疗显著改善了氯胺酮诱导大鼠的突触传递可塑性，增加了大鼠海马区中 GluN2A、GluN2B、GluA1、GluA2、PSD93、PSD95、SYN1 和 SYT 的表达。此外，CECMF 对于氯胺酮诱导的成年和新生大鼠大脑中 CaMKII β -ERK1/2-CREB/NF- κ B 通路具有调控作用。

其次，本研究发现，CECMF 能明显缓解 KIC 大鼠的尿频症状，降低尿液中 NO 和 APF 水平，提高 GF51 的表达。CECMF 还显著降低了 KIC 大鼠膀胱中尿路上皮单核细胞/巨噬细胞浸润，减少了间质纤维化沉淀，并减轻了炎症（IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 COX-2）和纤维化（ICAM-1、TGF- β 1、Type I collagen、Type III collagen 和 fibronectin）的产生。CECMF 治疗显著改善了 KIC 大鼠尿路神经受体的改变，降低了 KIC 大鼠膀胱中 TRPV1、M2-mAChR、M3-mAChR、嘌呤受体 P2X1、P2X2 和 P2X3 的表达。此外，CECMF 激活了 Nrf2/HO-1 通路，并抑制了 NF- κ B 通路在 KIC 大鼠膀胱中的表达。

最后，急性毒性结果表明，高达 128g/kg 的 CECMF 剂量（这是 CECMF 在小鼠中的最大耐受剂量）没有产生任何明显的毒性。亚慢性毒性研究结果表明，CECMF（5、10 和 20 g/kg）在用 CECMF 治疗 90 天或停药 30 天后，对雄性和雌性大鼠的体重、相对器官重量、肝肾功能和血液学分析均没有影响。上述结果表明，CECMF 具有进一步开发为治疗氯胺酮诱导的认知障碍和膀胱炎的新型中药的潜力。