

研究摘要

長期濫用氯胺酮已被證實與多種認知功能障礙有關，並會導致膀胱攣縮以及嚴重的下尿路症狀，臨牀上稱為氯胺酮性膀胱炎（KIC）。本實驗採用了含 12 味中藥的臨床經驗中藥複方（CECMF）。CECMF 中的大多數成分已被報道對患有認知缺陷的動物或患者具有潛在的神經保護作用，並且在臨牀上已被廣泛用於急性膀胱炎的治療。本實驗試圖探討 CECMF 對斯普拉格-道利（Sprague-Dawley, SD）大鼠長期使用氯胺酮導致的認知障礙和膀胱炎的是否具有治療作用，並揭示其作用機制。

首先，結果表明，CECMF 治療顯著改善了氯胺酮誘導的成年和新生雄性大鼠的認知障礙，提高了氯胺酮誘導的大鼠 Bcl-2 的表達，並降低了 Bax 和 cleaved caspase-3 的水平。CECMF 的治療顯著改善了氯胺酮誘導大鼠的突觸傳遞可塑性，增加了大鼠海馬區中 GluN2A、GluN2B、GluA1、GluA2、PSD93、PSD95、SYN1 和 SYT 的表達。此外，CECMF 對於氯胺酮誘導的成年和新生大鼠大腦中 CaMKII β -ERK1/2-CREB/NF- κ B 通路具有調控作用。

其次，本研究發現，CECMF 能明顯緩解 KIC 大鼠的尿頻症狀，降低尿液中 NO 和 APF 水平，提高 GF51 的表達。CECMF 還顯著降低了 KIC 大鼠膀胱中尿路上皮單核細胞/巨噬細胞浸潤，減少了間質纖維化沉澱，並減輕了炎症（IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 COX-2）和纖維化（ICAM-1、TGF- β 1、Type I collagen、Type III collagen 和 fibronectin）的產生。CECMF 治療顯著改善了 KIC 大鼠尿路神經受體的改變，降低了 KIC 大鼠膀胱中 TRPV1、M2-mAChR、M3-mAChR、嘌呤受體 P2X1、P2X2 和 P2X3 的表達。此外，CECMF 激活了 Nrf2/HO-1 通路，並抑制了 NF- κ B 通路在 KIC 大鼠膀胱中的表達。

最後，急性毒性結果表明，高達 128g/kg 的 CECMF 劑量（這是 CECMF 在小鼠中的最大耐受劑量）沒有產生任何明顯的毒性。亞慢性毒性研究結果表明，CECMF（5、10 和 20 g/kg）在用 CECMF 治療 90 天或停藥 30 天後，對雄性和雌性大鼠的體重、相對器官重量、肝腎功能和血液學分析均沒有影響。上述結果表明，CECMF 具有進一步開發為治療氯胺酮誘導的認知障礙和膀胱炎的新型中藥的潛力。