

課題總結

我們在猴子和小鼠中對氯胺酮的潛在毒性進行了研究。對猴子使用的藥物劑量為每天 1mg/kg，這是能產生精神分裂行為的最小劑量。該劑量低於兒童的麻醉劑量（大約 10mg/kg）。由於小鼠的新陳代謝率非常高 (Science 2011)（例如：小鼠的心率是人類的十倍），相應的麻醉劑量至少在十倍以上，約為 100-150mg/kg。我們的實驗結果表明，60mg/kg 的劑量能使小鼠後肢運動失調。因此，我們在研究過程中使用該劑量的一半，即每天 30mg/kg，每只小鼠每天大約使用 1mg 氯胺酮。我們對中國南方公安部門關於吸毒報告進行了初步分析，結果表明氯胺酮成癮者的平均使用量大致為每天 600mg。

在對實驗動物使用上述的劑量氯胺酮後，我們觀察到以下的變化：

- 1) 氯胺酮能殺死培養的神經元細胞
- 2) 每天對動物注射氯胺酮，三到六個月後能引起神經元凋亡
- 3) 更為嚴重的是，氯胺酮可使動物的腦中 tau 蛋白高度磷酸化，這是阿爾茨海默氏症的標誌之一
- 4) 功能性磁共振研究發現，在邊緣系統、紋狀體、小腦、背內側丘腦和前額皮層（包括基底前腦）均有所變化。其中一些變化早在給藥一個月之後就出現。邊緣系統和前額皮層是重要的情緒與性格區域。紋狀體是一個重要的運動調節區域，它的任何改變都會導致運動失調。在使用氯胺酮後小腦的改變會導致肌肉不協調。背內側丘腦是下丘腦和前額皮層的中繼站，因此它的改變能影響到內分泌和腦。
- 5) 小鼠水迷宮實驗發現，氯胺酮的毒性會影響記憶功能。
- 6) 分子生物學研究表明，氯胺酮成癮後，腦中 GABA5 受體上調。
- 7) 氯胺酮不僅能影響中樞神經系統，也能對其他區域產生影響。在該模型中，我們在一個月的氯胺酮處理小鼠中觀察到腎臟和膀胱的變化。在兩者中都觀察到了淋巴細胞和單核細胞浸潤。繼續使用氯胺酮會造成膀胱肌肉纖維化，導致攣縮膀胱，這也見於人類臨床症狀。我們進一步的研究發現氯胺酮還能影響精子的運動能力。

上述之結果已經發表或者已經成文即將發表。到目前為止，已經有四篇論文正式發表，一篇已經投稿和三篇準備投稿。它們都是對氯胺酮的原創性科學研究。我們感謝禁毒基金會對研究工作的資助(Ref. No.: BDF080048)。