• 計畫中文名稱	建立體外細胞與體內動物模式以探討俱樂部藥物 ketamine 和 GHB 對腦血管可能造成的毒性作用與分子機轉(一)		
• 計畫英文名稱	Establishments of in vitro cell and in vivo animal models to evaluate the toxic effects of ketamine and GHB on cerebral blood vessels and its possible molecular mechanisms (1)		
• 系統編號	PG9701-0122	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	DOH97-NNB-1037	• 研究方式	委託研究
• 主管機關	行政院衛生署	• 研究期間	9701 ~ 9712
• 執行機構	台北醫學大學{醫學科學研究所}		
• 年度	97 年	• 研究經費	770 千元
• 研究領域	基礎醫學類, 生物技術		
• 研究人員	陳瑞明		
• 中文關鍵字	Ketamine；GHB；腦血管內皮細胞；細胞毒性；凋零機轉；動物模式；血腦障壁；腦血管功能		
• 英文關鍵字	Ketamine；GHB；cerebral endothelial cells；viability；apoptosis；animal model；blood-brain barrier；cerebrovascular functions		
• 中文摘要	毒品成癮問題在現今社會是一嚴肅且不容忽視的課題，它除了嚴重影響個人健康外，亦會危害社會治安與國家經濟。近年來各種新興毒品層出不窮，ketamine 和液態快樂丸(gamma-hydroxy butyrate; GHB)是目前於台灣常被濫用的成癮藥物之一。具統計，ketamine 於近幾年來一直高居國內青少年常使用成癮藥物的前三名。而 GHB 則是中樞神經抑制劑，與 ketamine 和 FM2 同爲俗稱的”約會強暴丸”。先前研究證實，ketamine 會增加患者的 cardiac output、arterial blood pressure 和 heart rate。而長期使用的成癮患者，其併發心臟衰竭的機率亦會隨之升高。本實驗室先前的研究更進一步證實，ketamine 會經由抑制 eNOS 基因表現和細胞內鈣離子濃度，進而降低人類臍帶靜脈內皮細胞血管舒張因子一氧化氮(nitric oxide)的生合成(Chen et al., 2005)。除了對於心血管的作用外，我們先前的研究亦證實，ketamine 會抑制巨噬細胞(macrophages)的免疫功能(Chang et al., 2005)。相對於心血管和免疫系統的廣泛研究，有關 ketamine 和 GHB 對腦血管尤其是血腦障壁(blood-brain barrier)功能的影響，則較少被探討。腦內皮細胞(cerebral endothelial cells)是構成血腦障壁的主要組成細胞，爲一種特化的內皮細胞，會在腦血管內排列成一緻密的結構(tight junction)，具有維持腦部微組織平衡並保護腦神經細胞免於血液有害物質傷害的多重功能。當腦內皮細胞受到傷害甚或死亡時，血腦障壁所構成的緻密結構亦會受到破損，進而造成腦組織受到不可逆的嚴重傷害。所以，研究 ketamine 和 GHB 是否會傷害腦內皮細胞和腦血管血腦障壁的功能，於探討成癮藥物之預防和治療上，將是一重要且不可或缺的課題。本實驗室過去幾年執行國科會補助連續形研究計畫，探討血液中有害物質對腦血管血腦障壁功能的影響，已成功自小鼠(mice)腦血管中分		

	離純化出腦內皮細胞當做研究模式(Chen et al., 2006)。在我們的先期實驗結果中顯示，當腦內皮細胞暴露於 ketamine 時，會引發細胞凋亡(apoptosis)，且此一作用可能和凋亡蛋白 Bax 所引導的粒線體相關路徑的活化有關。所以，本二年期研究計畫將以小鼠腦血管腦內皮細胞和小鼠做爲研究模式，深入探討 ketamine 和 GHB 對於腦內皮細胞和腦血管血腦障壁可能產生的毒性作用，以及其可能發生的分子作用機轉。期待經由本計畫的執行，將能建立一有效評估成癮藥物對腦血管血腦障壁功能影響的研究模式。本研究計畫所提出的研究假說(hypothesis)和研究目標(specific aims)分別敘述如下：(一)、研究假說：Ketamine 和 GHB 會經由毒害腦內皮細胞進而影響腦血管血腦障壁的功能，而其傷害腦內皮細胞的分子機轉則是透過 Bax-mitochondria-caspases 活化的細胞凋亡路徑(apoptotic pathway)。(二)、研究目標：爲驗證所設定的研究假說，因而提出以下二項研究目標：1. 探討 ketamine 和 GHB 對腦內皮細胞毒性作用和小鼠腦血管血腦障壁功能的影響。2. 研究 ketamine 和 GHB 對腦內皮細胞造成傷害的分子機轉。
• 英文摘要	Drug abuse can damage individual health, social peace, and national economics, which then induces critical social problems. Recently, there are lots of new abused drugs developed and used. Ketamine and gamma-hydroxy butyrate (GHB) are two popular abused drugs used in Taiwan. Statistically, ketamine is one of the firth three drugs abused by teenagers in Taiwan. GHB has been reported as an antagonist of central nerve system. All of ketamine, GHB, and FM2 are also named “raping pills”. Clinically, anesthesia with ketamine usually increases cardiac output, arterial blood pressure, and heart rate. To ketamine-abused patients, they put themselves at a high risk of hear failure. Our previous studies further demonstrate that ketamine can decrease biosynthesis of endothelial nitric oxide and suppress macrophage activities. Meanwhile, studies about the effects of ketamine and GHB on cerebrovascular system, especially in the blood-brain barrier (BBB), are limited. Cerebral endothelial cells (CECs) are critical components for constructing the BBB. CECs can form tight junction to protect brain tissue against damage. When CECs are damaged, the BBB is consequently leaked, which then could induce brain diseases. Therefore, investigating the effects of ketamine and GHB on the BBB is an important issue at the prevention and therapy to drug-abused patients. This project is designed to evaluate the effects of ketamine and GHB on cerebrovascular vessels, especially in the BBB, and its possible mechanisms. We hypothesize that ketamine and GHB can damage the BBB due to induction of CEC apoptosis following a Bax-mitochondria-caspase protease pathway. This study is expected to have scientific data to validate the toxicity of these two abused drugs to the brain tissues, and the data will be helpful to the prevention and therapy of related disease.