• 計畫中文名稱	濫用藥物 Ketamine 對人體膀胱危害之程度評估及機制探討 (一)		
• 計畫英文名稱	Effects of ketamine on human bladders and its possible mechanisms (1)		
• 系統編號	PG9802-0258	• 研究性質	應用研究
• 計畫編號	DOH98-NNB-1049	• 研究方式	委託研究
• 主管機關	行政院衛生署	• 研究期間	9803 ~ 9812
• 執行機構	台北醫學大學		
• 年度	98 年	• 研究經費	900 千元
• 研究領域	臨床醫學類, 基礎醫學類, 藥學, 公共衛生學		
• 研究人員	陳瑞明,林克勳		
• 中文關鍵字	Ketamine 濫用；膀胱功能危害；膀胱黏膜組織；機轉研究；；；；		
• 英文關鍵字	ketamine；bladder dysfunction；bladder mucosa；mechanisms；；；；		
• 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。具統計，ketamine 是目前於台灣常被濫用的成癮藥物之一，其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。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., 2005a)。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; Wu et al., 2008)，以及當其達到濫用的高劑量濃度時更會抑制人類肝臟功能甚或引起細胞死亡(Lee et al., 2008; Chang et al., 2008)。而於管制藥品管理局的 97 年委託研究計劃中，本實驗室更進一步證實 ketamine 會傷害腦血管血腦障壁(blood-brain barrier)的功能。這些研究結果都在在顯示，ketamine 濫用會對人體健康帶來危害。膀胱(bladder)是人體重要的排泄器官，具中空儲存尿液功能，結構上具可伸縮性。近來於門診研究顯示，有些年輕患者因膀胱發炎疼痛而出現在泌尿科門診當中，而經初步問診和檢查後發現，這些年輕患者竟出現頻尿、非感染性膀胱發炎(cystitis)以及膀胱容量(bladder capacity)嚴重降低的現象。由於這些症狀並不常會出現於年輕患者，所以經由進一步的問診發現，這些患者大都有濫用 ketamine 的習慣。因此，基於這些臨床的研究顯示，濫用 ketamine 可能會危害人體的膀胱功能。膀胱功能的失調，除了會直接造成人體健康的危害外，更會因爲頻尿和發炎疼痛，而影響患者的工作與生活品質(quality of life)。所以，研究 ketamine 是否會傷害人體膀胱功能，於探討成癮藥物之預防和治療上，將會是一重要且不可或缺的課題。有關何以 ketamine 會損傷人體膀胱功能的機轉研究，至目前爲止甚少有相關的研究報告被提出。膀胱壁黏膜主要由內皮細		

	胞(endothelial cells)組成，而在我們先前的研究顯示，ketamine 可能會直接造成腦內皮細胞的凋亡(apoptosis)。所以，本二年研究計畫旨在以人體膀胱和內皮細胞爲研究模式，評估 ketamine 濫用對人體膀胱危害之程度及其可能的分子機制。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 濫用會危害人體膀胱功能，而其可能的發生機轉則是透過引起膀胱壁黏膜內皮細胞的凋亡或抑制該細胞形成緻密結構(tight junction)之功能。 (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. 以臨床人體膀胱功能與其 biopsy 檢測爲主，評估 ketamine 濫用對人體膀胱功能的危害程度與可能的機轉。 2. 進一步取得人體內皮細胞爲研究模式，探討 ketamine 對該細胞存活(viability)與形成 tight junction 功能可能具有的分子調控機轉。
• 英文摘要	Drug abuse is a serious problem existing in young people of Taiwan. It 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, one of abused drugs named as “raping pills”, is a popular drug used in Taiwanese young people. Statistically, ketamine is one of the firth three drugs abused by teenagers in Taiwan. 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. Bladder is a critical excretion tissue. Recently, some cases met in the clinics, those who were young people but argued that they had problems of bladder hurt. After clinically testing, the clinicians ruled out the causes of bacterial infection, but found that these patients have habits of drug abused. Studies about the effects of ketamine on bladder function are limited. Therefore, this study is aimed to evaluate the relationship between ketamine abused and bladder dysfunction and its possible mechanisms.