• 計畫中文名稱	探討不同抗巨噬單核球細胞之藥物對基質金屬蛋白酵素活化之抑制機轉與比較其對革蘭氏陽性與陰性菌所造成多重器官衰竭之保護作用		
• 計畫英文名稱	Investigation of Various Anti-Macrophage/Monocyte Agents on Their Inhibition of Matrix Metalloproteinase Activation and Comparison of the Protective Effects on Multiple Organ Failure between Gram-Positive and Gram-Negative Shock		
• 系統編號	PC9308-1845	• 研究性質	基礎研究
• 計畫編號	NSC93-2320-B038-044	• 研究方式	學術補助
• 主管機關	行政院國家科學委員會	• 研究期間	9308 ~ 9407
• 執行機構	台北醫學院藥理科		
• 年度	93 年	• 研究經費	700 千元
• 研究領域	基礎醫學類		
• 研究人員	蕭哲志		
• 中文關鍵字	--		
• 英文關鍵字	--		
• 中文摘要	敗血症之傷害主要源自細胞性與漿液性界質(soluble mediators) 所造成的廣泛發炎反應， 進而改變生物體內之血流動力(haemodynamic)、血液成分(haematological)與生化指標。其中多種器官(organs)內發生組織性崩解常伴隨出現於致死性(lethal)休克。崩解性酵素基質金屬蛋白酵素(matrix metalloproteinases)的活化也被認爲是造成多元性器官衰竭(multiple organ failure，MOF)之重要致病因素。巨噬細胞與單核球在細菌性疾病之病因與病程扮演非常重要的角色。尤其是細菌脂臺口酸與內毒素所導致的氧化迫傷與白血球活化爲引發全身性發炎反應(systemic inflammatory response)的重要因素。根據文獻我們瞭解許多不正常破壞且崩解細胞外基質、細胞表面或細胞間作用性蛋白質的原因，主要源自於單核球或巨噬細胞活化產生及釋放大量自由基與基質金屬蛋白酵素。細胞的基質金屬蛋白酵素含量與活性表現均受到許多方式嚴密地調節控制。巨噬細胞與單核球並非持續性(constitutive)產生基質金屬蛋白酵素，而是受特定外來發炎介質(如細菌毒素與細胞激素)所刺激活化，再經細胞內訊息傳遞，經分裂素活化蛋白酵素(MAPKs)或 NFκB 等基因轉錄活化過程，以產生與釋放不同含量之基質金屬蛋白酵素。漿液性介質(如 interleukin-1β 與 tumor necrosis factor-α)除了參與在一氧化氮生成所造成之全身性低血壓(systemic hypotension)症狀外，更被認爲是造成異常酵素的活化與活性氧自由基生成之先導主因。實驗顯示此細胞激素成分均可促使人類單核球增加發炎介質表現。另外組織因子也會降低細胞上 thrombomodulin 之表現與提高組織型纖維蛋白溶解酵素原活化素 (tissue type plasminogen activator)之產生及基質金屬蛋白酵素的釋放與活化，更可誘發多元性發炎細胞之傷害作用。本實驗室在大規模抗單核球與巨噬細胞篩選實驗下，目前初步發現黃芩素等成分均具有明顯抑制 MMP 活化之作用。本計畫之目的在於研究革蘭氏陽性與陰性成份		

	(脂臺口酸與內毒素)及發炎性細胞激素對單核球或巨噬細胞產生與活化基質金屬蛋白酵素之種類與作用機轉。並進一步探討這些單核球與巨噬細胞抑制劑影響細胞基質金屬蛋白酵素活化之作用機轉。並以革蘭氏陽性與陰性之敗血症實驗動物模式，藉以探討基質金屬蛋白酵素在脂臺口酸與內毒素導致多重器官衰竭(multiple organ failure)所扮演的角色，並比較一氧化氮與其他細胞激素誘發之相關性，而進一步評估這些抑制劑在敗血性傷害(septic injury)治療上之可能性。
• 英文摘要	查無英文摘要