

壹、緒論

第一節 脂多醣體與敗血症和敗血性休克的簡介

脂多醣體(Lipopolysaccharide, LPS)的簡介

細菌內毒素—脂多醣體(Lipopolysaccharide, LPS)是一種脂多醣類，為格蘭氏陰性菌細胞壁最外層膜的主要成份。當脂多醣體進入人體內，會引發局部或全身性的發炎反應，具有很強的致病能力(Mayeux, 1997)。

脂多醣體侵入人體後，會啟動人體的免疫系統，體內釋放出自由基和細胞激素(cytokine)，如：腫瘤壞死因子(TNF- α)、一氧化氮(NO)、介白素(IL-1)等。這些物質會活化免疫系統，以清除外來物(Mayeux, 1997)。然後經過一連串的細胞內訊息傳遞和反應，最後導致敗血性休克的產生。嚴重的敗血症會導致腎、肝、肺等多器官衰竭，而使器官功能喪失，造成全身性的敗血性休克，甚至死亡。除此之外，脂多醣體可以活化凝血機制。

當脂多醣體進入血液中，會作用在巨噬細胞上的 CD-14 接受體上，促使巨噬細胞活化，活化的巨噬細胞會分泌許多具有生物活性的產物，如腫瘤壞死因子(TNF- α)、介白素(IL-1)、干擾素(INF- γ)及血

小板活化因子(platelet activating factor , PAF)等(Sekiya *et al.*, 1982 ; Dejana *et al.*, 1987; Salter *et al.*, 1991)。公元 1975 年，Carswell 等學者發現，注射大量脂多醣體至動物體內，可在動物血漿中發現一種可以殺死腫瘤細胞的因子，將之命名為腫瘤壞死因子(tumor necrosis factor-alpha , TNF- α) (Carswell *et al.*, 1975)。有報告指出，此型腫瘤壞死因子可增加肺臟微血管的通透性(Rees *et al.*, 1990)、促進嗜中性白血球吸附在血管內皮細胞上、增強嗜中性白血球進入發炎及受傷的組織，進一步造成血管內皮細胞於結構上和功能上的破壞(Furchgott *et al.*, 1980)。此型腫瘤壞死因子可經由與內皮細胞及其他免疫相關細胞上受體結合，結合後透過一連串胞內的訊息傳遞，最後活化細胞核內核蛋白，產生血小板衍生生長因子(platelet-derived growth factor , PDGF)、介白素(interleukin-1 , IL-1)、血小板活化因子(platelet-activating factor , PAF)和一氧化氮(NO)等的釋放，而這些介質也會回過頭來再促進此型腫瘤壞死因子的製造與釋放，而具有相互放大的作用。動物在經脂多醣體處理後，雖然腫瘤壞死因子(TNF- α)只是短暫上升(約在處理後一小時至一小時半達到尖峰)，然後開始下降，但其影響力卻是相當深遠。腫瘤壞死因子(TNF- α)的上升可能是造成一氧化氮大量釋出的原因之一。腫瘤壞死因子(TNF- α)和一氧化氮(NO)等介質在敗血性休克的誘導中，都扮演著重要的調控角色，且兩者可互相活化並

促進對方釋出。(Ikemoto *et al.*, 2000)

而這些介質釋放後，磷脂質磷脂酶(Phospholipid phospholipase A)被活化，而作用於細胞膜磷脂質上，產生花生四烯酸 (arachidonic acid)，再經由環氧酶產生前列腺素(prostaglandin)，及前列凝素(thromboxane)，導致前列環素(prostacyclin, PGI)及前列凝素(thromboxane A₂, TXA₂)的平衡受到破壞。而嗜中性球也會受到上述介質之影響。此外，血中之乳酸濃度升高，造成代謝性酸中毒、醣解作用增加、肝醣儲存減少、醣質新生(glyconeogenesis)減少、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)、雙磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)及菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷磷酸(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP)等能量減少，造成細胞代謝不正常，加速細胞死亡，並進一步發展成爲敗血症。若情況繼續惡化，則將導致敗血性休克及多重器官衰竭，最後導致死亡。

敗血症和敗血性休克的簡介

在加護病房中，敗血症(sepsis)是常見的致命併發症，每年造成的感染人數約三十萬人，而敗血症後期所引發的敗血性休克(septic shock)，其死亡率更高達 35-60%，因此是所有臨床醫師及基礎研究者急欲克服的難題。

敗血症的病原現認為主要與革蘭氏陰性菌細胞壁所釋放的脂多醣體有密切關係(近年來更發現革蘭氏陽性細菌所分泌外毒素也是引起敗血症的致病因之一)。關於脂多醣體引發敗血症之機轉相當複雜，過程可能包括補體系統之活化、凝血系統之活化，及白血球之活化等。(Feuerstein *et al.*,1988; Fink *et al.*, 1993; Endo *et al.*,1995)

敗血性休克所造成的高致死率與急性腎臟衰竭(acute renal failure, ARF)密切相關；在敗血症中可觀察到腎臟血管收縮、造成腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)降低(Cumming *et al.*, 1988)等，這被報導與許多血管收縮因子有關，這些血管收縮因子如：血管張力素(angiotensin-II)、內皮素(endothelin-1)、白三烯(leukotriene)及前列凝素(Badr *et al.*, 1992)。脂多醣體如何引起腎臟功能受損，其機制尚待釐清，有的報告指出，可能是低血壓造成的缺血性腎傷害，或是經由活化白血球而直接傷害腎小管上皮細胞而造成(Millar and Thiernemann, 1997)。

第二節 一氧化氮的介紹

一氧化氮(NO)是一壽命很短的自由基，於腎臟生理和病理上都扮演了重要角色(Bremer *et al.*, 1997)，它可傳遞許多細胞的訊息，包括血管擴張、神經傳遞和細胞毒性(Vodovotz *et al.*, 1993 ; Koprowski *et*

al., 1993; Lowenstein *et al.*, 1993; Nathan *et al.*, 1994 ; Liu *et al.*, 1993 ; Hortelano *et al.*, 1997) 。 Moncada 等人以及 Baylis 等人(Moncada *et al.*, 1991; Baylis *et al.*,1990)認為，在富含一氧化氮的情況下，腎血管血壓就相形比較低。 Shultz 和 Cotran 等學者(Shultz *et al.*, 1994 ; Cortran *et al.*, 1994)則指出，在發炎反應過程中，一氧化氮也參與其中，並扮演著不可或缺的角色，另外，也參與體內對腫瘤細胞和入侵的微生物所產生的免疫機轉等(Muhl and Pfeilschifter J, 1995)，這是對身體有益的；但是經由誘發型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase，iNOS)所製造、產生過量的一氧化氮，則是對身體有害的，可能導致低血壓、組織血流減少、腎絲球過濾率下降等，進而造成休克或腎絲球病變(Muhl *et al.*, 1995 ; Wu *et al.*, 1996 ; Bremer *et al.*, 1997 ; Haberstroh *et al.*, 1998) 。

Cook HT 在 1991 年指出一氧化氮的產生與腎絲球的損傷有關 (Cook *et al.*, 1991) 。一氧化氮可以在不同的組織產生，其中之一就是腎絲球細胞(Shultz *et al.*, 1994 ; Kilbourn *et al.* , 1990 ; Wang *et al.* , 1991 ; Raij and Shultz, 1993 ; Reyes *et al.*, 1994) 。Moncada(1991)等學者指出，在巨噬細胞裡產生的一氧化氮，就以自由基的角色進行微生物和腫瘤細胞的毒殺，因為一氧化氮藉由氧化硫氫基，然後引起細胞質中麩胱甘肽(glutathione)耗盡；並且能夠與超氧離子結合，形成過氧

氮化物，再以反應性更高的氫氧自由基釋放(Moncada *et al.*, 1991)。

至於一氧化氮在腎臟中的生理角色，主要是控制腎絲球血流動力學與腎絲球過濾率，它主要是影響入球小動脈，使之擴張，進而達到調整腎絲球血流及腎絲球過濾率等的變化 (Baylis *et al.*, 1990 ; Moncada *et al.*, 1991 ; Raij and Baylis, 1995)。不僅如此，一氧化氮亦能影響腎髓質血流，進而達到調控腎絲球的血壓(Kone and Baylis, 1997)。

在許多的研究中顯示，一氧化氮之表現量的多寡，以及其來源的不同，對生物體有時是正面的、必須的；有時卻是負面的、致病的。經眾多學者的深入研究發現，這和異型態(isoform)的一氧化氮合成酶有關。在許多生物體內，一氧化氮的合成需要左旋精胺酸(L-Arginine)、氧分子、還原型菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷磷酸(dihyronicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)以及一氧化氮合成酶(nitric oxide synthase)等。而一氧化氮合成酶則分成兩種形式，造成了一氧化氮有不同的來源：一種為持續表現型一氧化氮合成酶(constitutive nitric oxide synthase, cNOS)，另一種則為誘發型一氧化氮合成酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)。持續表現型一氧化氮合成酶又可分為兩種，源自內皮細胞的，稱為內皮型一氧化氮合成酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)，以及源自神經元的，

稱為神經型一氧化氮合成酶(neuronal nitric oxide synthase , nNOS)。

持續表現型一氧化氮合成酶在正常的生理狀況下，必須經由鈣離子(Ca^{2+})和攜鈣素(calmodulin)共同合作，一氧化氮才會製造出來(Hortelano *et al.*, 1997)；而誘發型一氧化氮合成酶則來自於巨噬細胞或類型相當的細胞，當巨噬細胞被一些外來因子或內在因子刺激時(如：脂多醣體，腫瘤壞死因子(TNF- α)，或介白素(IL-1 β)等細胞激素)，細胞內不需鈣離子的存在下，此誘發型一氧化氮合成酶將會表現，而大量製造出一氧化氮(Wu *et al.*, 1996 ; Bremer *et al.*, 1997, Yu *et al.*, 1997)。

第三節 細胞激素與敗血性休克及腎臟疾病的關係

在臨床上，敗血症末期常會引起敗血性休克，其可能作用與機轉，目前認為是細菌釋放內毒素，活化吞噬細胞後，產生了某些細胞激素(cytokine)所為，這些細胞激素包括：腫瘤壞死因子(TNF- α)、介白素(IL-1)，干擾素(INF- γ)等(Damas *et al.*, 1989)，這些細胞激素可刺激多種組織表現誘發型一氧化氮合成酵素，最後產生大量的一氧化氮，造成血管舒張，導致全身血壓下降，致使休克及體內多重器官的衰竭(如：腎皮質壞死(renal cortical necrosis))，最後導致死亡。

此外，在慢性的腎臟疾病中，細胞激素被認為是重要的媒介物，

並與腎臟中的發炎反應、組織修復和纖維化過程有關。許多實驗模式和人類的腎臟病變中，皆可看到細胞激素如：介白素(IL-1 β)、轉形生長因子(Transforming growth factor- β ，TGF- β)、介白素(interleukin-6，IL-6)、腫瘤壞死因子(TNF- α)、血小板衍生生長因子(PDGF)的表現增加(Border *et al.*, 1992 ; Coimbra *et al.*, 1991 ; Noronha *et al.*, 1993 ; Okuda *et al.*, 1990)，然而在腎絲球腎病中，給予腫瘤壞死因子拮抗劑、介白素(IL-1)拮抗劑，可以保護腎臟組織不受傷害。

第四節 腎病變鼠的模式

免疫球蛋白 A(Immunoglobulin, IgA)腎病變(nephropathy)的動物模式：

免疫球蛋白 A 腎病變是一種由免疫球蛋白 A 免疫複合物所誘發的腎絲球(glomerular)疾病。其主要的病理特徵為，腎絲球膈部(mesangium)出現大量以免疫球蛋白 A 為主的免疫沈澱物。

Rafai 等人首先於 1979 年建立免疫球蛋白 A 腎病變的動物模式，係以注射免疫球蛋白 A 免疫複合物至小白鼠體內而誘發的方式，老鼠稍後出現血尿的症狀。而且，腎組織中有明顯的免疫球蛋白 A 抗體以及第 3 補體的沈澱。此外，只有多元免疫球蛋白 A 抗體才能與其相對應的抗原結合形成巨大的免疫複合物，足以進一步沈澱到腎絲

球中，引發免疫球蛋白 A 腎病變(Rifai *et al.*, 1979)。

Emancipator 等人(Emancipator *et al.*, 1983)以牛血清白蛋白 (bovine serum albumin)餵食小白鼠，經由口腔免疫(oral immunization)的方式，建立了新的免疫球蛋白 A 腎病變的動物模式，認為如此可誘發專一性免疫球蛋白 A 抗體的產生。而且在腎絲球中的免疫球蛋白 A 免疫沈澱物多半具有巨大的寡單元(oligomeric)分子結構。這種特徵也再次確認免疫球蛋白 A 腎病變主要是由此較大的 IgA 免疫複合物所導致的。

脂多醣體腎炎模式：

脂多醣體腎炎模式已被報告，但是依據不同的藥物、給藥的方式及實驗進行的長短，可能產生截然不同的腎臟組織病變，進而導致全身性各器官不同程度之組織損傷(Watson *et al.*, 1974; Izui *et al.*, 1977; Fournie *et al.*, 1980; Dueymes *et al.*, 1984; Cavallo *et al.*, 1990; Karkar and Rees, 1994)。在此模式中，脂多醣體是最常被使用的藥物，大多以腹腔注射給藥，疾病模式的建立往往需要一個月以上的時間，目前其致病機轉尚未完全明瞭。此外，高劑量之脂多醣體還有可能誘發大白鼠之敗血性休克(與其促進一氧化氮之大量生成有關)(Shultz *et al.*, 1994; Liu *et al.*, 1993; Haberstroh *et al.*, 1998)。

承上，前人的脂多醣體腎炎模式做法是每兩日給予週齡八週的 C57 鼠腹腔注射脂多醣體(0.5mg/kg)，前後共計 15 次，而本實驗的不同點則是在於：每日給予週齡八週的 C57/BL6J 鼠腹腔注射脂多醣體 (120 μ g / 25g)，共計 14 次，不僅注射的頻率較高，而且每次每隻注射的劑量也較高(約為前人的 10 倍左右)，期望能建立更快的鼠腎病變模式，作為日後研究的參考之用。

第五節 3-胺基苯甲醯胺(3-aminobenzamide)的介紹

聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶(poly(ADP-ribose) synthetase，PARS，EC 2.4.2.30，或稱為 poly(ADP-ribose) polymerase，PARP 或 poly(ADP-ribose) transferase，PADPRT)是一種染色質絲-結合型酵素，其主要生理作用是修補去氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid，DNA)的缺損，而聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶將菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide，NAD)上的雙磷酸腺苷-核糖(ADP-ribose)基團轉移至去氧核糖核酸的缺口，致使菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸(NAD)轉變成菸鹼醯胺單核苷酸(nicotinamide mononucleotide，NMN)，現在已知包括超氧負離子(superoxide anions)、氫氧根(hydroxyl)、過氧亞硝酸鹽(peroxynitrite)等自由基及一氧化氮皆可活化聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶的活性(Salgo *et al.*, 1995; Szabo *et al.*,

1996)，然聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶過度活化的結果，將造成細胞內的菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸濃度降低及三磷酸腺苷生成減少，接著可能造成細胞壞死，器官衰竭，最終甚致死亡(Schraufstatter *et al.*, 1996)。最近研究顯示，給予聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶抑制劑(如：3-胺基苯甲醯胺(3-aminobenzamide))處理後，對內臟的動脈、心臟的狹窄經缺血後再灌注所造成的傷害等，皆有明顯的保護作用(Cuzzocrea *et al.*, 1997; Thiemermann *et al.*, 1997)，但在敗血性誘發腎病變模式中，3-胺基苯甲醯胺的療效如何?至今尚未有報告，或許這是可治療腎病變的未來藥物之一。

3-胺基苯甲醯胺(3-aminobenzamide)是一種對聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶專一性的抑制劑，故對該酵素所引起的組織傷害有治療性的效果，於腎臟方面也是如此，若老鼠(雄性，Wistar rat)的腎臟經傷害處理而誘發該酵素(經免疫組織化學法證實)，則可觀察到病鼠的血漿中，尿素含量升高、肌酸酐含量升高、鈉離子排泄分率(fractional excretion of Na^+ , FE_{Na})升高，且腎絲球過濾率(glomerular filtration rate, GFR)下降；但若加了 3-胺基苯甲醯胺，則血漿中尿素含量下降、肌酸酐量下降(表示腎功能回復)、腎絲球過濾率上升、鈉離子排泄分率下降(表示腎小球、腎小管功能回復，其中腎小管功能有較顯著的提高)；經組織學上的檢查，腎臟損傷減輕，且聚(雙磷酸腺苷-核糖)

合成酶活性減弱(Prabal, *et al.*, 2000)。尚有報告指出，聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶的抑制可讓腎臟細胞的三磷酸腺苷不易被快速耗竭，細胞可順利再生，以及腎臟組織可順利傷後恢復，該報告甚至建議，短期抑制聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶可能是急性腎衰竭的另一種可能治療方法(Daniel *et al.*, 2000)。至於在其他的細胞或組織也有類似的效果，例如：老鼠的巨噬細胞(mouse macrophage cell line J774)及動脈平滑肌細胞經處理、活化聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶後，若施予 3-胺基苯甲醯胺，可減少細胞中菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸(NAD⁺)及三磷酸腺苷(ATP)之損耗，亦可減少細胞之損傷程度(Csaba *et al.*, 1995)。在其他的動物上，也有類似的效果，例如：在兔子身上，心肌、平滑肌經傷害處理、誘發聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶後，若再施予 3-胺基苯甲醯胺，抑制該酵素的活性，相同地也可減少菸鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸(NAD⁺)及三磷酸腺苷(ATP)之快速用盡、減少細胞的死亡，並可減少心肌梗塞的大小及其他心肌異常(Christoph *et al.*, 1997)。對於兔子的小腸動脈，經傷害處理、活化聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶後，3-胺基苯甲醯胺的使用亦有類似的減輕病情效果，包括增進、改善動脈平均血壓、減少嗜中性球滲入傷後之腸子，並改善組織狀況等(Salvatore *et al.*, 1997)。

若是與其他的藥物並用，則可能可以用於糖尿病的治療及預防：

在去除 90% 胰島的老鼠上，若欲使 β 細胞再生基因(*Reg* 基因，使產生胰島素的 β 細胞再生的基因)活化，則需加入 3-胺基苯甲醯胺以抑制聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶的活性。這是由於聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶會結合上 β 細胞再生基因(*Reg* 基因)的啓動子上游，藉自體聚(雙磷酸腺苷-核糖)作用(*autopoly (ADP-ribosylation)*)使轉錄用去氧核糖核酸/蛋白質(*DNA/Protein*)複合物受到干擾，以致於無法順利表現該再生基因，故若能以 3-胺基苯甲醯胺抑制之，則可能使該再生基因活化，促使 β 細胞再生(*Takako et al., 2001*)。

在敗血症休克模式中，腎病變也是常出現的併發症之一，且腎臟內誘發型一氧化氮合成酶的表現及一氧化氮的生成皆有明顯增加，在腎臟中常可看到組織血流降低、腎絲球過濾率減少等，甚至可能造成休克或腎絲球病變，最近報告已指出，脂多醣體所誘發的誘發型一氧化氮合成酶表現的致病機轉，可能是經由抑制了內皮型一氧化氮合成酶的活性及一氧化氮的生成，進而使腎絲球血管收縮(*Victoria C., 1999*)、造成病變，由這些結果，更加證明誘發型一氧化氮合成酶的活化在腎病變中應扮演一重要的病理角色；同時一氧化氮也可使去氧核糖核酸受損，進而活化聚(雙磷酸腺苷-核糖)合成酶(*Zhang et al., 1994*)。

第六節 敗血性休克與誘發型一氧化氮合成酶及第二型環氧酶、前列腺素 E₂的關係

前列腺素 E₂(Prostaglandin E₂, 簡稱 PGE₂)在敗血性休克的病患上發現也會增高,前列腺素 E₂的形成是花生油酸(Arachidonic acid)經環氧酶(cyclooxygenase, COX)的作用而形成的。環氧酶可分為兩型,第一型環氧酶屬於組織型(Cyclooxygenase-1, 簡稱 COX-1);而第二型環氧酶則是屬於誘導型(Cyclooxygenase-2, 簡稱 COX-2)。第一型環氧酶與第二型環氧酶在胺基酸序列上有 60%相似,兩者在細胞膜上所形成的立體結構有些微差異,第一型環氧酶所形成的花生四醯酸作用部位(稱之為 COX channel)較第二型環氧酶略為狹窄,且第二型環氧酶的花生四醯酸作用部位有一個側鏈結構(Kurumbail *et al.*, 1996)。

第一型環氧酶是維持正常生理功能的酵素,平時即出現在體內的器官中,參與正常生理作用(Kargman *et al.*, 1996); 會將來自細胞膜中的花生四醯酸(arachidonic acid)轉化其他代謝物。在血小板中可產生前列凝素(ThromboxaneA₂)參與凝血反應(Schafer, 1995); 在腎中轉化為前列腺素 E₂維持腎血流; 在胃中轉化為前列腺素 I₂維持胃黏膜, 及在血管內皮防止凝血發生,此外,也與調節腎臟水分和鹽分的再吸收、維持血壓有關。非類固醇抗發炎藥物(Non steroid anti-inflammatory

drugs, NSAID)如阿斯匹靈的腸胃道及腎臟副作用，是經由抑制第一型環氧酶所造成的(Laneuville *et al.*, 1994)。

第二型環氧酶是受發炎而誘發的酵素，其存在於巨噬細胞、纖維母細胞、血管內皮細胞和平滑肌細胞，在正常的生理狀態之下並不表現(Rocca *et al.*, 1999 ; Bustos *et al.*, 1997)；但當細胞發炎時，第二型環氧酶受到發炎的誘發而出現(Brooks *et al.*, 1999)，如受到內毒素、細胞激素(包括腫瘤壞死因子(TNF- α)、介白素(IL-1))、賀爾蒙等外在刺激時就會誘導第二型環氧酶產生，第二型環氧酶將來自細胞膜中的花生四醯酸轉化為前列腺素(Smith and Marnett, 1991)，隨之產生大量的前列腺素 E₂ (Hisakawa *et al.*, 1998) 造成細胞更劇烈的發炎反應。第二型環氧酶的基因調控方式與誘發型一氧化氮合成酶很類似，也是經由腫瘤壞死因子(TNF- α)增加蛋白激酶 C (Protein kinase C)的活性，促使某種轉錄因子(nuclear factor of kappa B, NF- κ B)活化，而誘導第二型環氧酶的生成(Chen *et al.*, 2000)。文獻中指出，前列腺素 E₂的過量產生與發炎和敗血性休克有關，因此抑制第二型環氧酶的產生，則可能可以降低發炎細胞的侵入和減低發炎症狀(Anderson *et al.*, 1996)，如此也可減少敗血性休克所造成的血壓過低現象。非類固醇類抗發炎藥物(NSAID)如阿斯匹靈抗發炎的作用，可經由抑制第二型環氧酶產生。

此外，呼吸道方面，正常狀態下環氧酶的分布以第一型環氧酶為主，第一型環氧酶合成大部分的前列腺素 E₂；前列腺素 E₂ 具有保護細胞微弱的支氣管擴張作用。但有過敏原，缺氧及環境污染物質時，會引發第二型環氧酶大量增加，第二型環氧酶合成前列腺素 D₂、前列腺素 F₂α、及少量的前列腺素 E₂。前列腺素 F₂α 和前列凝素 (Thromboxane A₂) 具有強力支氣管收縮作用，選擇性第二型環氧酶阻斷劑能直接抑制與發炎反應有關的第二型環氧酶，不會破壞第一型環氧酶的保護作用 (Brooks *et al.*, 1999)。

第七節 髓過氧化物酶 (Myeloperoxidase, MPO) 簡介

髓過氧化物酶是一種過氧化氫酶，會將過氧化氫 (hydrogen peroxide) 及氯離子合成為次氯酸 (hypochlorous acid) (Weiss, 1989)，而次氯酸為一強效的氧化劑，反應的含氧中間產物其作用為致病因子、免疫調節的作用物，也可能作為活化發炎反應相關的細胞的訊息分子 (Shen *et al.*, 1998; Finkel, 1998)，如髓過氧化物酶的活化可促使吞噬細胞釋放活潑的含氧中間產物或自由基 (Casimir and Teahan, 1994)。

此外，髓過氧化物酶為嗜中性球 (neutrophil) 所特有的酵素之一，在組織發炎時，此酵素之活性與組織中的嗜中性球含量有直接的關聯性，所以，這個酵素的活性可以作為嗜中性球浸潤組織程度的標示；

在組織發炎時，嗜中性球會由血管入侵至發炎組織，釋放出蛋白酶 (protease)、細胞素及其他介質，進而增加組織的傷害。(Göksel *et al*, 2003)。