



5. อภิปรายผล

การศึกษานี้รายงานถึงความสัมพันธ์ของภาวะพิษสลายฐานทางพันธุกรรมของ NQO1 กับความเสี่ยงของมะเร็งท่อน้ำดี ความชุกของแอลลีล NQO1*2 ซึ่งเป็นแอลลีลที่มีการทำงานของเอนไซม์น้อยมาก (32) เนื่องจากเอนไซม์ NQO1 มีบทบาทเปลี่ยนแปลงสารก่ออนุมูลอิสระโดยการรีดิวซ์ด้วยอิเล็กตรอน 2 อิเล็กตรอนเป็นการยับยั้งการสร้างอนุมูลอิสระนอกจากนี้ยังช่วยนำ vitamin E กลับมาใช้ใหม่ เป็น radical scavenger (33) เป็นการเพิ่มความสามารถต้านออกซิเดชันและทำหน้าที่ป้องกันเซลล์ (34) การศึกษาพบว่าผู้ที่มีแอลลีลของ NQO1*1 มีความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีเพิ่มขึ้น

ในประชากรสุขภาพปกติพบว่ามีความชุกของ wild type ร้อยละ 59 ซึ่งมีค่าไม่แตกต่างจากประชากรเอเชียต่างๆ ได้แก่ จีน (ร้อยละ 41.4) ม้ง (ร้อยละ 61) ญี่ปุ่น (ร้อยละ 36.4) แต่แตกต่างจากประชากรคอเคเซียน (ร้อยละ 18) หรือประชากรแอฟริกาผิวดำ (ร้อยละ 16) (35-38). ความแตกต่างกันในแง่ความชุกของยีน NQO1 และยีนต้านออกซิเดชัน ยีนเปลี่ยนแปลงยาระหว่างเชื้อชาติที่ต่างกัน อาจเป็นสาเหตุประการหนึ่งที่มีผลต่อความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งที่ต่างกัน อย่างไรก็ตามปัจจัยสิ่งแวดล้อมอื่น พฤติกรรมการบริโภค และวัฒนธรรมที่แตกต่างกันก็มีส่วนสำคัญของความเสี่ยงต่อมะเร็ง ในมะเร็งท่อน้ำดีของภูมิภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทยและประเทศเพื่อนบ้านเช่น ลาว เขมร และจีนตอนใต้ มีความสัมพันธ์อย่างสูงกับการติดเชื่อพยาธิใบไม้ตับ(39) เนื่องจากพฤติกรรมการบริโภคปลาน้ำจืดโดยไม่ได้ปรุงให้สุกเพื่อทำลายพยาธิ การติดเชื่อพยาธิใบไม้ตับ การเกิดการอักเสบและการบริโภคสารอันตรายอาจเป็นปัจจัยเสริมของกระบวนการเกิดมะเร็ง การทำงานของเอนไซม์ NQO1 อาจเกี่ยวข้องในแง่ที่ไปทำลายพิษของสารอนุมูลอิสระที่ก่อขึ้นจากกระบวนการอักเสบเนื่องจากการติดเชื้อ (40) ในสัตว์ทดลองที่ตัดแต่งพันธุกรรมให้ขาดยีน NQO1 (NQO1 knock out mice) จะไวต่อการเกิดมะเร็งผิวหนังอย่างมาก เมื่อทำการทาผิวหนังด้วยสารก่อมะเร็ง 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) ร่วมกับ phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA) (41) โดยสาร DMBA สามารถถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ cytochrome P450 ทำให้เกิดสารตัวกลางที่ว่องไวเป็น hydroquinone-semiquinone ที่เหนี่ยวนำการสร้างอนุมูลอิสระ การ knock-out ยีน NQO1 ทำให้เซลล์ขาดกลไกการป้องกันตัว อย่างก็ตามในอีกด้านหนึ่ง NQO1 มีบทบาทในการปลุกฤทธิ์สารก่อมะเร็งให้มีฤทธิ์มากยิ่งขึ้น ตัวอย่างเช่น 3-nitrobenzantrone จากการสันดาปน้ำมันเชื้อเพลิงเป็นมลพิษในอากาศสามารถถูกเปลี่ยนแปลง ปลุกฤทธิ์ก่อ DNA adduct ด้วยการทำงาน NQO1 และ CYP1A1 ในปอดและไต(42) จากการศึกษาทางระบาดวิทยาในมะเร็งปอด พบว่าผู้ที่มีแอลลีล NQO1 wild type จะมีความเสี่ยงต่อมะเร็งปอด adenocarcinoma เพิ่มขึ้น โดยมี adjusted odds ratio 2.93 (95% CI: 1.23-7.02) (16) ในทำนองเดียวกัน การศึกษาในประชากรที่หลากหลายเชื้อชาติที่ประกอบด้วยญี่ปุ่น คนผิวขาว และชาว