180068

โรคไขมันในตับที่ไม่ได้มีสาเหตุจากแอลกอฮอล์ (NAFLD) เป็นโรคที่พบได้มากในปัจจุบัน แต่พยาธิกำเนิดที่แท้จริงยังไม่ทราบแน่ชัด หนึ่งในสมมติฐานการกำเนิดโรคเชื่อว่ามาจากมีการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 ในตับเพิ่มมากขึ้น ซึ่งเป็นผลทำให้เกิดภาวะ oxidative stress และเกิดการอักเสบของตับ chlorzoxazone (CHZ) ถูกเปลี่ยนแปลงด้วยเอนไซม์ CYP2E1 ที่ตับไปเป็น 6-hydroxychlorzoxazone (6-OH-CHZ) และได้รับการยอมรับให้เป็น probe drug ในการตรวจวัดการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 ในตับคน งานวิจัยนี้จึงได้ศึกษาการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 ในตับของผู้ป่วย NAFLD โดยใช้อัตราส่วนของ 6-OH-CHZ / CHZ เป็นตัวชี้วัด โดยให้กลุ่มคนสุขภาพดี (จำนวน 10 คน) แต่ละคนรับประทาน CHZ ปริมาณ 400 มิลลิกรัม เก็บตัวอย่างเลือดก่อนและหลังรับประทานยาที่เวลา 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6 และ 8 ชั่วโมง วิเคราะห์หาความเข้มข้นของ CHZ และ 6-OH-CHZ ด้วยวิธี HPLC พบว่าที่เวลา 1.5 ถึง 3 ชั่วโมงหลังรับประทานยามีระดับความเข้มข้นของ CHZ และ 6-OH-CHZ ในเลือดสูง ดังนั้นจึงเก็บตัวอย่างเลือดจากกลุ่มผู้ป่วย NAFLD ที่เวลา 1.5 ถึง 3 ชั่วโมงหลังรับประทานยา พบว่าอัตราส่วนของ 6-OH-CHZ / CHZ ในกลุ่มผู้ป่วย NAFLD ที่เวลา 1.5 ถึง 3 ชั่วโมง มีแนวโน้มสูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดี โดยที่เวลา 2.5 ชั่วโมงค่าอัตราส่วนดังกล่าวในกลุ่มผู้ป่วย NAFLD สูงกว่ากลุ่มคนสุขภาพดีมากที่สุด คือ 0.40 ± 0.27 และ 0.24 ± 0.11 ตามลำดับ (P = 0.10)

แม้จะไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญที่ P < 0.05 ของอัตราส่วน 6-OH-CHZ / CHZ ในระหว่างกลุ่มคนสุขภาพดีกับกลุ่มผู้ป่วย NAFLD การศึกษานี้ก็แสดงให้เห็นว่ามีความเป็นไปได้ของการเพิ่มขึ้นของการทำงานของ CYP2E1 ในตับผู้ป่วย NAFLD โดยอัตราส่วน 6-OH-CHZ / CHZ ที่เวลา 2.5 ชั่วโมงหลังรับประทานยา อาจจะเป็นดัชนีชี้วัดการทำงานของเอนไซม์ CYP2E1 ในผู้ป่วย NAFLD ที่ดีที่สุด

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a worldwide phenomenon spanning all the continents. The pathogenesis of NAFLD has not been completely elucidated. One hypothesis is that hepatic cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) plays an important role in increasing of lipid peroxidation and oxidative stress in NAFLD. Chlorzoxazone (CHZ) can be used as a probe of CYP2E1 activity in humans. It is mainly metabolized by CYP2E1 to 6-hydroxychlorzoxazone (6-OH-CHZ) as a major metabolite. The aim of this study was to examine hepatic CYP2E1 activity in NAFLD, as assessed by using the 6-OH-CHZ / CHZ concentration ratio. Healthy volunteers (n=10) received 400 mg dose of CHZ orally and serial plasma samples were collected at 0, 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6 and 8 h to measure CHZ and 6-OH-CHZ concentrations by using high-performance liquid chromatography. High concentration levels of CHZ and 6-OH-CHZ were found between 1.5 to 3 h. Patients with NAFLD were administered CHZ and plasma samples were collected at 0, 1.5, 2, 2.5 and 3 h. The ratio of 6-OH-CHZ / CHZ at 2.5 h was probably greater in patients with NAFLD compared with healthy volunteers (0.40 ± 0.27 vs. 0.24 ± 0.11 μg/ml, respectively, P = 0.10). Although the difference of the ratio of 6-OH-CHZ/CHZ between the two groups was not statistically significant, the data demonstrated an increasing possibility of hepatic CYP2E1 activity in patients with NAFLD. The 6-OH-CHZ/CHZ concentration ratio at 2.5 h after CHZ administration may be used as an index for measuring hepatic CYP2E1 activity in patients with NAFLD.