(reactive oxygen species; ROS) ที่สำคัญคือ superoxide anion ($O_2^{\bullet-}$) ซึ่งเป็นตัวการสำคัญในการทำลาย NO และส่งผลให้ปริมาณ NO ที่สามารถไปออกฤทธิ์นั้นมีน้อยลง (Bauersachs et al., 1999; Furchgott & Vanhoutte, 1989) นอกจากนี้ ROS รวมทั้ง byproduct ของ ROS เช่น peroxynitrite ($ONOO^-$) และ oxidized LDL ก็มีผลทำให้เซลล์เอนโดทีเลียมและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดรวมทั้งเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเกิดการบาดเจ็บและมีอายุสั้นก่อนกำหนด ดังนั้นการตรวจประเมินสภาวะ oxidative stress และ antioxidant defense system ร่วมกับการประเมินการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดจึงเป็นดัชนีสำคัญอีกอันหนึ่ง ในการตรวจประเมินสภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจ และมีคุณค่าต่อการพยากรณ์โรค (prognostic value) เพราะช่วยในการสืบค้นหาประชากรที่อยู่ในกลุ่มเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้เป็นอย่างดี (Cai and Harrison, 2000; Wei et al., 1999; Vaziri et al., 1995) และช่วยในการรักษาและติดตามการรักษาผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจด้วย

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. เพื่อตรวจประเมินประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดในกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเปรียบเทียบกับกับกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ
2. เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างสมรรถภาพการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดกับ ดัชนีชี้วัดสภาวะ oxidative stress และ antioxidant defense system ในร่างกายของกลุ่มผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ

2. การทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

การทำงานของหลอดเลือดมีความสำคัญมากต่อระบบไหลเวียนเลือดของร่างกายเพราะหลอดเลือดทำหน้าที่ในการขนส่งเลือดที่ปั๊มออกจากหัวใจไปสู่เนื้อเยื่อร่างกาย และจากรายงานการศึกษาวิจัยในปัจจุบันต่างค้นพบว่าเซลล์เอนโดทีเลียมซึ่งแม้จะเป็นเพียงเซลล์บุผิวชั้นเดียวของหลอดเลือด แต่ก็มีบทบาทหน้าที่สำคัญในการควบคุมการทำงานของหลอดเลือดโดยควบคุมภาวะธำรงดุลของหลอดเลือด (blood vessel homeostasis) เซลล์เอนโดทีเลียมสามารถปรับเปลี่ยนการทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่อยู่ชั้นด้านในของหลอดเลือดและส่วนของเซลล์เม็ดเลือดต่างๆที่ไหลเวียนในชั้น lumen ของหลอดเลือด ดังเช่น การควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือด การควบคุมกระบวนการอักเสบ การควบคุมภาวะ redox การควบคุมการทำงานของเกล็ดเลือดและการสลายลิ่มเลือด และการควบคุมการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และ (Furchgott and Vanhoutte, 1998, Fenster et al., 2003) ดังนั้นเมื่อเซลล์เอนโดทีเลียมทำงานเสียไปย่อมส่งผลกระทบต่อภาวะ homeostasis ของหลอดเลือด ภาวะการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมที่ผิดปกติ (endothelial dysfunction) มักเนื่องมาจากการเสียสมดุลของ NO หรือการมี NO ที่จะไปออกฤทธิ์หรือควบคุมการทำงานของหลอดเลือด (NO bioavailability) น้อยลง ซึ่งส่งผลทำให้หลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บ ปัจจุบันพบว่าภาวะ endothelial dysfunction นี้เกี่ยวข้องกับพยาธิสภาพ และมีผลกระทบต่อการดำเนินโรค และการพยากรณ์โรคต่างๆของระบบหัวใจและหลอดเลือด แม้กระทั่งปัจจัยเสี่ยงดั้งเดิมที่เกี่ยวข้องกับภาวะหลอดเลือดแข็ง (traditional atherosclerosis) ซึ่งได้แก่ ภาวะความดันเลือดสูง การสูบบุหรี่ เบาหวาน อ้วน อายุมาก และไขมันในเลือดสูง ต่างส่งผลให้เกิดภาวะ endothelial dysfunction ดังเช่น การลดการตอบสนองต่อสารสื่อที่ต้องอาศัยการทำงานของ endothelial-derived relaxing factor (EDRF) หรือ endothelial-derived nitric oxide (EDNO) หรือ NO ที่สร้างโดยเซลล์เอนโดทีเลียม เช่น acetylcholine และ bradykinin นอกจากการตอบสนองต่อสารสื่อจะลดลง การตอบสนองต่อ shear stress ซึ่งเป็นแรงที่กระทำในแนวตั้งฉากกับแนว long axis ของหลอดเลือดและส่วนใหญ่จะถูกกำหนด

ด้วยอัตราการไหลของเลือด ก็พบว่ามีความผิดปกติเช่นกัน (Driss et al., 2000, Moens et al., 2005) ในขณะที่การตอบสนองต่อสารสื่อประเภท endothelial-independent เช่น nitroglycerin, sodium nitroprusside ไม่มีความผิดปกติ ภาวะหลอดเลือดทำงานผิดปกตินับว่าเป็นตัวพยากรณ์ที่สำคัญของการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆ โดยเฉพาะกับโรคของระบบหลอดเลือดและหัวใจได้เป็นอย่างดี (Cai & Harrison, 2000) ได้แก่ hypertension, ventricular hypertrophy, atherosclerosis และ congestive heart failure (Cai & Harrison, 2000) แม้พยาธิสภาพของภาวะ endothelial dysfunction นี้จะยังมีการศึกษากันไม่มากนัก แต่ได้มีรายงานและหลักฐานการวิจัยที่แสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าภาวะ oxidative stress เป็นปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องและส่งผลให้เซลล์เอนโดทีเลียมทำงานผิดปกติและมีระดับที่รุนแรงมากขึ้น โดยการกระตุ้นผ่าน signaling pathways ต่างๆภายในเซลล์ ส่งผลให้มีการเปลี่ยนแปลง LDL oxidation, NO bioavailability และ vascular inflammatory gene expression

ปกติแล้ว NO มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายได้อย่างมาก พร้อมทั้งควบคุมการไหลเวียนของเลือด ป้องกันการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด ควบคุมการตอบสนองของเซลล์เม็ดเลือดขาว และมีฤทธิ์ต้านออกซิแดนท์ (Ennezat et al., 2001; Ferdinandy & Schulz, 2003; Hibbs et al., 1988; Moncada, 1993; Moncada et al., 1988) จากหลักฐานการวิจัยจำนวนมากได้บ่งชี้ว่าภาวะ endothelial dysfunction ซึ่งเป็นผลจากภาวะ oxidative stress นี้มีผลทำให้ฤทธิ์ทางชีวภาพของ NO ซึ่งสร้างขึ้นจากเซลล์เอนโดทีเลียมนี้มีความสามารถลดน้อยลง โดยที่ในภาวะ oxidative stress จะมีการสร้าง ROS เพิ่มขึ้น ซึ่ง ROS ประกอบด้วยโมเลกุลของออกซิเจนและ aerobic cellular metabolites ต่างๆ ได้แก่ $O_2^{\bullet}$, $OH^{\bullet}$, NO และ lipid radicals นอกจากนี้แม้ว่า hydrogen peroxide, $ONOO^-$ และ hypochlorus acid (HOCL) ไม่ได้เป็นสารอนุมูลอิสระแต่ก็เป็นสารที่มีคุณสมบัติออกซิเดชันที่รวดเร็ว และก่อให้เกิดภาวะ oxidative stress ขึ้น ผลของ ROS ที่ระดับเซลล์ ทำให้เซลล์เกิดบาดเจ็บโดยเกิดการออกซิเดชันที่สารโมเลกุลขนาดใหญ่ ทำให้เกิด lipid peroxidation, protein peroxidation และการแตกหักของสาร nucleic acid strands ผลดังกล่าวทำให้หลอดเลือดทำงานผิดปกติไป เช่น เกิด vasoconstriction มากขึ้น เกิดการอักเสบ มีการปรับเปลี่ยนโครงสร้างหลอดเลือด (vascular remodeling) และ ภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด (thrombosis) นอกจากนี้ผลกระทบที่สำคัญจากภาวะ oxidative stress หรือจากการเพิ่มขึ้นของ $O_2^{\bullet}$ ก็คือการเสียสมดุลของ NO โดยการทำลาย NO หรือลดปริมาณ NO ที่จะไปออกฤทธิ์ที่เซลล์เป้าหมาย (Bauersachs et al., 1999; Furchgott & Vanhoutte, 1989) ด้วยเหตุนี้ การประเมินระดับการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมที่เสียไปจึงเป็น marker สำคัญอันหนึ่งทางคลินิกที่จะบ่งชี้ถึงภาวะการบาดเจ็บของหลอดเลือด และชี้แนะถึงเซลล์เป้าหมายในการรักษาโรค ดังนั้น แนวทางการรักษาโรคหัวใจและหลอดเลือดในปัจจุบันต่างมุ่งเน้นถึงการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียม เพราะนอกจากจะช่วยลดภาวะ oxidative stress แล้ว ยังเพิ่มการสร้าง NO และรักษาสมดุลของ NO ซึ่งเป็น mediator ที่มีบทบาทสำคัญยิ่งของหลอดเลือด

ปัจจุบันการประเมินภาวะ oxidative stress และการประเมินการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดโดยตรวจวัดสภาวะ endothelial dysfunction โดยเฉพาะแบบ noninvasive กำลังเป็นที่นิยมใช้กันมากในที่ต่างประเทศ โดยเฉพาะการใช้ Strain Gauge Plethysmography (SGP) เนื่องจากใช้ง่าย สะดวกต่อการติดตั้ง ราคาไม่แพง ให้ผลค่อนข้างแม่นยำ และค่าที่วัดได้ไม่ขึ้นกับคนที่ทำการวัดมากนักเนื่องจากใช้ electronic ในการคำนวณ สำหรับ SPG นี้จะใช้วัดอัตราการเปลี่ยนแปลงการไหลของเลือดไปที่ปลายแขน (FBF) และประเมินเปอร์เซนต์หรืออัตราการเปลี่ยนแปลง FBF จากระดับปกติกับภายหลังทำ reactive hyperemia นอกจากนี้ยังสามารถประเมินค่าอัตราการไหลของเลือดสูงสุดที่ไปเลี้ยงปลายแขนเมื่อทำ reactive hyperemia จนกระทั่งกลับสู่ระดับปกติ หรือเรียกว่า hyperemic time-flow curve ได้ด้วย (Tousoulis et al., 2005; Moens et al., 2005; Higashi