

จะเกิดขึ้นในผู้ป่วยในระยะยาวแล้ว ยังสามารถนำไปใช้ในการคัดกรองกลุ่มประชากรที่เป็นกลุ่มเสี่ยงต่อการเกิดโรค CAD ได้ตั้งแต่เนิ่นๆ อันจะเป็นวิธีทางหนึ่งของการควบคุมและป้องกันโรค CAD ซึ่งปัจจุบันมีอุบัติการณ์ที่สูงมากในประเทศไทย

7. บรรณานุกรม

- Arca M, Montali A, Valiante S, Campagna F, Pigna G, Paoletti V, et al. Usefulness of atherogenic dyslipidemia for predicting cardiovascular risk in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1511-6.
- Bauersachs J, Bouloumie A, Fraccarollo D, Hu K, Busse R, Ertl G. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation* 1999; 100: 292-8.
- Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90: 40L-48L.
- Belhassen L, Pelle G, Sediame S, Bachir D, Carville C, Bucherer C, Lacombe C, Galacteros F, Adnot S. Endothelial dysfunction in patients with sickle cell disease is related to selective impairment of shear stress-mediated vasodilation. *Blood* 2001; 97: 1584-9.
- Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res* 2000; 87: 840-4.
- Cavalca V, Cighetti G, Bamonti F, Loaldi A, Bortone L, Novembrino C, et al. Oxidative stress and homocysteine in coronary artery disease. *Clin Chem* 2001; 47: 887-92.
- Ceconi C, Cargnoni A, Pasini E, Condorelli E, Currello S, Ferrari R. Lipid peroxidation during myocardial reperfusion. *Mol Cell Biochem* 1992; 111: 49-54.
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 325-33.
- Dakak N, Husain S, Mulcahy D, Andrews NP, Panza JA, Wacławski M, Schenke W, Quyyumi AA. Contribution of nitric oxide to reactive hyperemia: impact of endothelial dysfunction. *Hypertension* 1998; 32, 9-15.
- Driss AB, Devaux C, Henrion D, Duriez M, Thuillez C, Levy BI, Michel JB. Hemodynamic stresses induce endothelial dysfunction and remodeling of pulmonary artery in experimental compensated heart failure. *Circulation* 2000; 101: 2764-70.
- Draper H, Squires EJ, Mahmoodi H, Wu J, Agarwal S, Hadley M. A comparative evaluation of thiobarbituric acid methods for the determination of malondialdehyde in biological materials. *Free Radic Biol Med* 1993; 15, 353-63.
- Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, Keaney JF, Jr., Vita JA. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001; 280: H528-34.
- Eckel RH. Mechanisms of the components of the metabolic syndrome that predispose to diabetes and atherosclerotic CVD. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 82-95.
- Ennezat PV, Malendowicz SL, Testa M, Colombo PC, Cohen-Solal A, Evans T, LeJemtel TH. Physical training in patients with chronic heart failure enhances the expression of genes encoding antioxidative enzymes. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 194-8.
- Fenster BE, Tsao PS, Rockson SG. Endothelial dysfunction. Clinical strategies for treating oxidant stress. *Curriculum in Cardiology* 2003; 146: 218-226.
- Ferdinandy P, Schulz R. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite in myocardial ischaemia-reperfusion injury and preconditioning. *Br J Pharmacol* 2003; 138: 532-43.
- Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Faseb J* 1989; 3: 2007-18.
- Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.

- Grundy SM. Atherogenic dyslipidemia: lipoprotein abnormalities and implications for therapy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 45B-52B.
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104: 2673-8.
- Hibbs JB, Jr., Taintor RR, Vavrin Z, Rachlin EM. Nitric oxide: a cytotoxic activated macrophage effector molecule. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 157: 87-94.
- Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37, 863-70.
- Kamencic H, Lyon A, Paterson PG, Juurlink BH. Monochlorobimane fluorometric method to measure tissue glutathione. *Anal Biochem* 2000; 286: 35-7.
- Kukongviriyapan V, Somporn N, Senggunprai L, Prawan A, Kukongviriyapan U, Jetsrisuparb A. Endothelial dysfunction and oxidant status in pediatric patients with hemoglobin E-beta thalassemia. *Paediatric Cardiology* 2008; 29: 130-5.
- Lavi S, Yang EH, Prasad A, Mathew V, Barsness GW, Rihal CS, et al. The interaction between coronary endothelial dysfunction, local oxidative stress, and endogenous nitric oxide in humans. *Hypertension* 2008; 51: 127-33.
- Lind L, Hall J, Johansson K. Evaluation of four different methods to measure endothelium-dependent vasodilation in the human peripheral circulation. *Clin Sci (Lond)* 2002; 102, 561-7.
- Livrea MA, Tesoriere L, Pintaudi AM, Calabrese A, Maggio A, Freisleben HJ, D'Arpa D, D'Anna R, Bongiorno A. Oxidative stress and antioxidant status in beta-thalassemia major: iron overload and depletion of lipid-soluble antioxidants. *Blood* 1996; 88: 3608-14.
- Luangaram S, Kukongviriyapan U, Pakdeechote P, Kukongviriyapan V, Pannangpetch P. Protective effects of quercetin against phenylhydrazine-induced vascular dysfunction and oxidative stress in rats. *Food Chem Tox* 2007; 45(3): 448-455.
- Mendis S, Sobotka PA, Leja FL, Euler DE. Breath pentane and plasma lipid peroxides in ischemic heart disease. *Free Radic Biol Med* 1995; 19: 679-84.
- Moens A L, Goovaerts I, Claeys MJ, Vrints CJ. Flow-mediated vasodilation: a diagnostic instrument, or an experimental tool? *Chest* 2005; 127, 2254-63.
- Moncada S. The L-arginine: nitric oxide pathway, cellular transduction and immunological roles. *Adv Second Messenger Phosphoprotein Res* 1993; 28: 97-9.
- Moncada S, Radomski MW, Palmer RM. Endothelium-derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 2495-501.
- Mutlu-Türkoglu U, Akalin Z, Ilhan E, Yilmaz E, Bilge A, Nisanci Y, Uysal M. Increased plasma malondialdehyde and protein carbonyl levels and lymphocyte DNA damage in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Clin Biochem.* 2005 ;38:1059-65.
- Tagawa T, Imaizumi T, Endo T, Shiramoto M, Harasawa Y, Takeshita A. Role of nitric oxide in reactive hyperemia in human forearm vessels. *Circulation* 1994; 90, 2285-90.
- Tousoulis D, Xenakis C, Tentolouris GD, Antoniadis C, Crake T, Stefanadis C. Effects of vitamin C on intracoronary L-arginine dependent coronary vasodilatation in patients with stable angina. *Heart* 2005; 91, 1319-23.
- Tousoulis D, Sntoniades C, Vassiliadou C, Toutouza M, Pitsavos C, Tentolouris C, Trikas A, Stefanadis C. Effects of combined administration of low dose atorvastatin and vitamin E on inflammatory markers and endothelial function in patients with heart failure. *Eur J Ht Failure* 2005; 7: 1126-1132.
- Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F, Tarnavsky-Hobbs DL. Effect of antioxidant therapy on blood pressure and NO synthase expression in hypertensive rats. *Hypertension* 2000; 36:957-964.
- Verdon CP, Burton BA, Prior RL. Sample pretreatment with nitrate reductase and glucose-6-phosphate dehydrogenase quantitatively reduces nitrate while avoiding interference by NADP+ when the Griess reaction is used to assay for nitrite. *Anal Biochem* 1995; 224: 502-8.

- Verma, S., M. R. Buchanan & T. J. Anderson: Endothelial function testing as a biomarker of vascular disease. *Circulation* 2003, 108, 2054-9.
- Wei M, Kampert JB, Barlow CE, et al. Relationship between low cardiorespiratory fitness and mortality in normal-weight, overweight, and obese men. *JAMA* 1999; 282: 1547-1553.

ส่วนประกอบตอนท้ายสำหรับผู้บริหาร

1. ข้อมูลทุนวิจัย

โครงการวิจัยนี้เป็นโครงการวิจัยย่อย ลำดับที่ 2 ในชุดโครงการวิจัย “ระดับตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีในเลือดและปัจจัยทางพันธุกรรมที่มีผลต่อความผิดปกติของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจ” ซึ่งมีแผนดำเนินการต่อเนื่องเป็นเวลา 3 ปี โดยรายงานวิจัยนี้เป็นการวิจัยในปีที่ 2 ซึ่งได้รับทุนสนับสนุนวิจัยประเภทอุดหนุนทั่วไป ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2553 มหาวิทยาลัยขอนแก่น และกำลังดำเนินการต่อเนื่องเป็นปีที่ 3 โดยทุนสนับสนุนวิจัย ประเภทอุดหนุนทั่วไป ประจำปีงบประมาณ พ.ศ. 2554

2. รายชื่อคณะผู้วิจัย

หัวหน้าโครงการ:

รศ.ยุพา คู่คงวิริยพันธุ์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

ผู้ร่วมโครงการ:

1. น.ส. สุภาวดี ภาบับภา นักศึกษาปริญญาโท สาขาวิชาสรีรวิทยาทางการแพทย์ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
2. นพ.พงษ์ศักดิ์ อินทรเพชร ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
3. นพ.เกษม ดันดีพานิชธีระกุล ศูนย์หัวใจสิริกิติ์ภาคตะวันออกเฉียงเหนือ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
4. นพ.วิชัย เส้นทอง ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
5. ศ. ปิยทัศน์ ทัศนาวินวัฒน์ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
6. รศ.นงนุช เศรษฐเสถียร คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
7. รศ.นันทรัตน์ โหมมานะสิน คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
8. ผศ.ชาติ ศรีสรุเสถียร ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
9. รศ.วีรพล คู่คงวิริยพันธุ์ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
10. ผศ.พวงรัตน์ ภักดีโชติ ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
11. อ.ลัดดาวัลย์ เส็งกันไพร ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น
12. Professor Stephen E. Greenwald, Barts & The London School of Medicine & Dentistry, Royal London Hospital, London, United Kingdom.

3. บทสรุปของงานวิจัย

โรคหลอดเลือดหัวใจ (CAD) เป็นโรคที่มีอุบัติการณ์การสูง และเป็นสาเหตุการตายอันดับต้นๆของประชากรไทย การศึกษาวิจัยบ่งชี้ว่าการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดที่ผิดปกติและภาวะเครียดออกซิเดชันมีความสัมพันธ์กับพยาธิสภาพและภาวะแทรกซ้อนของโรคหลอดเลือดหัวใจ การศึกษาวิจัยนี้จึงเป็นงานวิจัยแรกของไทยที่ได้ทำการตรวจประเมินการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมโดยการวัดอัตราการไหลของเลือดที่แขนท่อนล่าง (forearm blood flow; FBF) ร่วมกับสภาวะเครียดออกซิเดชันในผู้ป่วยที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจ จำนวน 106 ราย และผู้ที่ไม่มีภาวะตีบแคบของหลอดเลือดหัวใจ (กลุ่มควบคุม) จำนวน 57 ราย โดยการ

ตรวจประเมินผลนี้ก่อนดำเนินการก่อนที่ผู้ป่วยจะทำการตรวจ coronary angiography เพื่อตรวจวิเคราะห์ความรุนแรงของการตีบของหลอดเลือดหัวใจ โดยระบุเป็นค่า Gensini score ผลการศึกษาวิจัยนี้พบว่าภาวะไขมันในเลือดที่ผิดปกติเป็นปัจจัยเสี่ยงสำคัญต่อการเกิดโรค CAD โดยผู้ป่วย CAD ที่มีไขมันในเลือดผิดปกติจะมีระดับ triglyceride ในซีรัมสูงขึ้น ขณะที่ HDL-cholesterol ต่ำลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ($P<0.05$) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ protein carbonyl ในพลาสมาซึ่งเป็นดัชนีชี้วัด protein oxidation มีค่าสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในผู้ป่วย CAD ($P<0.05$) ขณะที่ระดับ GSH ในเลือดไม่เปลี่ยนแปลง การตอบสนองของเซลล์เอนโดทีเลียมต่อภาวะ reactive hyperemia ในผู้ป่วย CAD พบว่ามีค่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญสะท้อนให้เห็นว่าเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดทำงานเสียไป ประเด็นที่น่าสนใจคือ การทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมที่เสียไปนี้มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของความตีบของหลอดเลือดหัวใจซึ่งบ่งชี้จากค่า Gensini score ที่สูงขึ้น จากการที่ระดับ NOx ในพลาสมา มีแนวโน้มลดลงในผู้ป่วย CAD แสดงว่า NO ที่สร้างขึ้นในร่างกายที่จะไปออกฤทธิ์มีปริมาณลดลง ซึ่งอาจไปมีผลปรับเปลี่ยนการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดหัวใจในผู้ป่วย CAD ผลจากการศึกษาวิจัยนี้ได้ข้อมูลที่บ่งชี้ว่า FBF ซึ่งเป็นวิธีการวัดแบบไม่เจ็บปวดสามารถนำมาใช้เป็นดัชนีชี้วัดทางคลินิกเพื่อใช้ในการประเมินปัจจัยเสี่ยงต่าง ๆ ของโรคหลอดเลือดหัวใจ

4. ผลงานวิจัยตีพิมพ์ในวารสารทางวิชาการหรือบทความที่นำไปเผยแพร่ในการประชุมวิชาการ

ผลงานวิจัยได้นำไปเผยแพร่ในการประชุมวิชาการสรีรวิทยาสมาคม ครั้งที่ 39 ที่ เมืองพัทยา เมื่อวันที่ 5-8 พ.ค. 2553 และนำเสนอในการประชุมวิชาการคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ครั้งที่ 26 ประจำปี 2553 ระหว่างวันที่ 12-15 ตุลาคม 2553 โดยเป็นบทความทางวิชาการที่จะตีพิมพ์ในวารสารสรีรวิทยาสมาคม ดังนี้

1. Phababpha S, Kukongviriyapan U, Kukongviriyapan V, Tatsanavivat P, Duangsorn S, Tantipanichteerakul K, Pakdechote P, Suwanich T, Komanasin N, Settasatian N, Settasatian C. Endothelial dysfunction and oxidative stress are associated with the severity of coronary atherosclerosis in patients with coronary heart disease. 39th Annual Scientific Meeting of the Physiological Society of Thailand, Pattaya, May 5-8, 2010: P100.
2. Phababpha S, Kukongviriyapan U, Tatsanavivat P, Kukongviriyapan V, Pakdechote P, Senggunprai L, Intharaphet P, Duangsorn S, Suwanich T, Tantipanichteerakul K, Senthong V, Komanasin N, Settasatian N, Settasatian C. Oxidative stress and HDL cholesterol levels are independent predictors of the severity of coronary artery stenosis in Thai patients with coronary heart disease. Srinakarind Med J 2010; 25 (Suppl): 235-239.



