

การศึกษาความแตกต่างของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไพฟว์
ในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ
และภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่มีการติดเชื้อ

นางสาว กัญชนา จ้าวสุวรรณ

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษา
ตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาอายุรศาสตร์ ภาควิชาอายุรศาสตร์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2554
ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อและแฟ้มข้อมูลฉบับเต็มของวิทยานิพนธ์ตั้งแต่ปีการศึกษา 2554 ที่ให้บริการในคลังปัญญาจุฬาฯ (CUIR)
เป็นแฟ้มข้อมูลของนิสิตเจ้าของวิทยานิพนธ์ที่ส่งผ่านทางบัณฑิตวิทยาลัย

The abstract and full text of theses from the academic year 2011 in Chulalongkorn University Intellectual Repository (CUIR)
are the thesis authors' files submitted through the Graduate School.

INVESTIGATION OF THE DIFFERENCE IN
APOLIPOPROTEIN A-V LEVEL
DURING SEPSIS AND NON INFECTIOUS CAUSE OF ACUTE ILLNESS

Miss Kanchana Ngaosuwan

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Medicine

Department of Medicine

Faculty of Medicine

Chulalongkorn University

Academic Year 2011

Copyright of Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์

การศึกษาความแตกต่างของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

เชื้อ และภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่มีการติดเชื้อ

โดย

นางสาวกัญชนา งามสุวรรณ

สาขาวิชา

อายุรศาสตร์

อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ

คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้รับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีคณะแพทยศาสตร์

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ โสภณ นภากาศ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์ สมเกียรติ แสงวัฒนาโรจน์)

..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก

(รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ)

..... กรรมการ

(อาจารย์ นายแพทย์ พิสุทธิ กตเวทิน)

..... กรรมการภายนอกมหาวิทยาลัย

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ แพทย์หญิง ทิพาพร ธาระวานิช)

กัญญา งามสุวรรณ : การศึกษาความแตกต่างของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ ในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ และภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่มีการติดเชื้อ (Investigation of the Difference in Apolipoprotein A-V Level During Sepsis and Non Infectious Cause of Acute Illness) อ.ที่ปรึกษา วิทยานิพนธ์หลัก : รศ.นพ.วิรัตน์ ใจวิฑูรกิจ, 88หน้า.

ที่มามีการค้นพบสารที่เป็นตัวบ่งชี้ภาวะการอักเสบในร่างกายหลายชนิดแต่มีส่วนน้อยเท่านั้นที่พบว่าสารเหล่านั้นมีความจำเพาะต่อภาวะพิษเหตุติดเชื้อสำหรับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เป็นอะโปไลโปโปรตีนชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ในภาวะที่มีการอักเสบของร่างกายและมีข้อมูลในสัตว์ทดลองว่ามีการเปลี่ยนแปลงของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ

วัตถุประสงค์ในการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในภาวะพิษเหตุติดเชื้อและภาวะการอักเสบของร่างกายที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ

วิธีการศึกษา ผู้ป่วยที่มีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลัน 150 รายแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีพิษเหตุติดเชื้อ 75 ราย และกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ 75 รายได้รับการตรวจเลือดหลังการเก็บเลือดเพื่อเพาะเชื้อสำหรับกลุ่มแรกหรือหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลภายใน 24 ชั่วโมงแรกเพื่อวัดตรวจระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์โดยวิธี ELISA

ผลการศึกษา ผู้ป่วยทั้งหมด 150 ราย เป็นเพศชายร้อยละ 56 อายุเฉลี่ย 62 ปีพบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เฉลี่ย 37.5 ± 25.2 นาโนกรัมต่อมิลลิตรในกลุ่มที่มีพิษเหตุติดเชื้อและ 35.1 ± 21.0 นาโนกรัมต่อมิลลิตรในกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ โดยความแตกต่างนี้ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.84$) ถ้าแบ่งผู้ป่วยออกตามผลการรักษาในโรงพยาบาลพบ ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เฉลี่ย 38.1 ± 22.2 นาโนกรัมต่อมิลลิตรในกลุ่มที่มีชีวิตรอดจำนวน 119 ราย และ 29.6 ± 26.0 นาโนกรัมต่อมิลลิตรในกลุ่มที่เสียชีวิตหลังเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจำนวน 29 ราย โดยแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$)

สรุปผลการศึกษา ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ของผู้ป่วยในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ ไม่มีความแตกต่างกับภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น แต่ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในผู้ป่วยที่เสียชีวิตมีระดับต่ำกว่าผู้ป่วยที่รอดชีวิตซึ่งต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ภาควิชา อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อนิติศ.....
 สาขาวิชา อายุรศาสตร์.....ลายมือชื่อ อ.ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์หลัก.....
 ปีการศึกษา.....2554.....

5374607930: MAJOR MEDICINE

KEYWORDS: SEPSIS/ APOLIPOPROTEIN A-V/ APO A-V/ ACUTE PHASE RESPONSE/ INFLAMMATORY MARKER

KANCHANA NGAOSUWAN: INVESTIGATION OF THE DIFFERENCE IN APOLIPOPROTEIN A-V LEVEL DURING SEPSIS AND NONINFECTIOUS CAUSES OF ACUTE ILLNESS.

THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. WEERAPAN KHOVIDHUNKIT, M.D. 89 pp.

Background: Many inflammatory markers have been discovered over the last decade. However, a few of them are specific for sepsis. Apolipoprotein A-V is an apolipoprotein which is necessary for triglyceride metabolism, the level of which is altered in the inflammatory states. A few studies in animals have shown the changes in apolipoprotein A-V levels during sepsis.

Objective: The purpose of this study was to determine the difference of apolipoprotein A-V levels in patients during sepsis and in patients with other inflammatory states.

Methods: Seventy five patients who had sepsis, defined by the positive result for hemoculture, and another 75 patients who had acute illnesses not associated with infection were enrolled. Serum samples were collected on the same day of hemoculture in the sepsis group or on the first day of admission in the non-infectious group. Apolipoprotein A-V levels were measured using an ELISA assay by Linco Research.

Results: Among 150 patients enrolled, 56% were male with the mean age of 62 years old. The mean \pm SD serum apolipoprotein A-V levels were 37.5 ± 25.2 ng/mL and 35.1 ± 22.0 ng/mL in the sepsis group and the non-infectious group, respectively ($p=0.84$). Subgroup analysis showed that there was a statistically significant difference in the mean apolipoprotein A-V levels between 119 alive and 29 dead patients (38.1 ± 22.2 vs. 29.6 ± 26.0 ng/mL, $p=0.008$).

Conclusions: Serum apolipoprotein A-V levels are not significantly different between patients who had sepsis and those with non-infectious causes of acute illnesses, suggesting that it is not a specific marker for acute infection. Whether apolipoprotein A-V might be a useful prognostic marker during acute illness requires further investigations.

Department:..... Medicine Student's Signature.....

Field of Study:..... Medicine Advisor's Signature.....

Academic Year:..... 2011

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณทุกท่านที่มีส่วนร่วมทำให้งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงสมความมุ่งหมาย วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์ วีรพันธุ์ โขวิฑูรกิจ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ซึ่งท่านได้ช่วยแก้ปัญหา ให้คำแนะนำและข้อคิดเห็นต่างๆในการวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบคุณกองทุนวิจัยรัชดาภิเษกสม โภช ที่ให้การสนับสนุนงบประมาณรายจ่ายต่างๆ

ขอขอบคุณ นางสาวฉนิษฐา ห่วงงาม นายศุภกฤษ กุลจันทร์ และนางสาววณิ เพล่งพานิชย์ ที่ให้ความช่วยเหลือในการตรวจวัดระดับโปรตีนและไขมันต่างๆ

ขอบพระคุณอาจารย์และเจ้าหน้าที่ทุกท่าน ที่หน่วยต่อมไร้ท่อและเมแทบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้คำแนะนำและช่วยเหลือในการทำวิจัยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยาที่เอื้อเฟื้อข้อมูลผลการเพาะเชื้อในเลือดของผู้ป่วยในโรงพยาบาล ขอขอบคุณเจ้าหน้าที่เวชศาสตร์ชันสูตรที่ได้กรุณาช่วยเก็บตัวอย่างเลือดผู้ป่วยและขอขอบคุณเจ้าหน้าที่ห้องเวชระเบียนที่ให้ความช่วยเหลือในการค้นหาเวชระเบียนผู้ป่วยเป็นอย่างดี

ขอขอบคุณนักสถิติที่มีส่วนช่วยให้คำแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติที่สำคัญ

และสุดท้ายต้องขอขอบพระคุณผู้ป่วยทุกท่านที่เสียสละเวลาและให้ความร่วมมือในงานวิจัยนี้เสร็จสมบูรณ์

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	.ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	.จ
กิตติกรรมประกาศ.....	.ฉ
สารบัญ.....	.ช
สารบัญตาราง.....	.ซ
สารบัญภาพ.....	.ณ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	.ญ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย.....	1
1.2 คำถามการวิจัย.....	4
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	4
1.4 สมมติฐาน.....	4
1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย.....	5
1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ.....	6
1.7 ปัญหาทางจริยธรรม.....	6
1.8 ขอบเขตการวิจัย.....	7
บทที่ 2 ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง	8
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	36
3.1 รูปแบบการวิจัย	36
3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย.....	36
3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติการที่ใช้ในการวิจัย	38
3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง	39
3.5 การดำเนินการวิจัย.....	39
3.6 การรวบรวมข้อมูล.....	41
3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล.....	41
บทที่ 4 ผลการวิจัย	43
บทที่ 5 อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ.....	61
รายการอ้างอิง.....	64
ภาคผนวก.....	73
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	78

สารบัญตาราง

		หน้า
ตารางที่ 1	เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ.....	2
ตารางที่ 2	แสดงลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการ ของผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเปรียบเทียบกับคนปกติ.....	32
ตารางที่ 3	แสดงระดับโทรกลีเซอไรด์ อะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์ และhigh sensitive C-reactive protein ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเปรียบเทียบกับคนปกติ.....	33
ตารางที่ 4	แสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์และโทรกลีเซอไรด์ในเลือด และ high sensitive C-reactive protein ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน เปรียบเทียบกับคนปกติ.....	34
ตารางที่ 5	คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยในการศึกษานี้ทั้งหมด จำนวน 150 ราย.....	44
ตารางที่ 6	เปรียบเทียบคุณลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีพิษเหตุติดเชื้อ และกลุ่มผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ.....	46
ตารางที่ 7	จำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อจำแนกตามชนิดของเชื้อแบคทีเรีย.....	47
ตารางที่ 8	แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้ เกิดจากการติดเชื้อจำแนกตามการวินิจฉัยโรค.....	48
ตารางที่ 9	เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย ตามคุณลักษณะที่แตกต่างกัน.....	53
ตารางที่ 10	ความสัมพันธ์ระหว่างการรอดชีวิตในโรงพยาบาลกับ ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์ตาม tertile.....	54
ตารางที่ 11	อัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์ ใน tertile ที่ 1 เทียบกับ tertile ที่ 3.....	54
ตารางที่ 12	เปรียบเทียบระดับไขมันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อ และกลุ่มผู้ที่เจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ.....	56
ตารางที่ 13	เปรียบเทียบระดับไขมันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตและผู้เสียชีวิตในโรงพยาบาล.....	57
ตารางที่ 14	แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟในการทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของ ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์และไขมันต่างๆ.....	58
ตารางที่ 15	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์ และไขมันต่างๆในภาวะความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลัน.....	59
ตารางที่ 16	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์และไขมันต่างๆ แยกตามกลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อและผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลัน ที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ.....	59
ตารางที่ 17	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอ1ไฟว์และไขมันต่างๆ แยกตามกลุ่มการรอดชีวิตในโรงพยาบาล.....	60

สารบัญภาพ

หน้า

ภาพที่ 1	การสร้าง Very low density lipoprotein จากกรดไขมันและ apolipoprotein B-100.....	9
ภาพที่ 2	เมแทบอลิซึมของ Very low density lipoprotein.....	11
ภาพที่ 3	การกำจัด Very low density lipoprotein, Intermediate density lipoprotein และ Low density lipoprotein ที่ตับ.....	11
ภาพที่ 4	ขั้นตอนที่สำคัญในการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ.....	13
ภาพที่ 5	การเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับในภาวะที่มีการอักเสบเฉียบพลัน.....	14
ภาพที่ 6	ขั้นตอนการสร้าง bile acids ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม.....	15
ภาพที่ 7	การขนส่ง bile salts ที่เซลล์ตับผ่านทาง portal circulation และ bile canaliculi.....	16
ภาพที่ 8	reverse cholesterol transport.....	18
ภาพที่ 9	หน้าที่ของอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ต่อเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์.....	22
ภาพที่ 10	แสดงการตรวจโปรตีนจากน้ำเหลืองด้วยวิธี two dimensional gel electrophoresis ของหนูที่ได้รับ endotoxin เทียบกับกลุ่มควบคุม.....	25
ภาพที่ 11	แสดงการตรวจวัดระดับ mRNA ของอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ที่ตับของหนู หลังจากได้รับ endotoxin ที่เวลาต่างกัน.....	25
ภาพที่ 12	แสดงการเพิ่มขึ้นของ mRNA ของอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ที่ตับของหนู ตามขนาดของ endotoxin ที่ได้รับ.....	26
ภาพที่ 13	การเปลี่ยนแปลงของระดับอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ในเลือดหลังจากที่หนูได้รับ endotoxin.....	27
ภาพที่ 14	การเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดหลังจากที่หนูได้รับ endotoxin.....	27
ภาพที่ 15	แสดงการวัดด้วยวิธี northern blot analysis ของ mRNA ของอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ ในหนูที่ได้รับ endotoxin ที่เวลาต่างกัน.....	27
ภาพที่ 16	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ mRNA ของเซลล์ Human hepatoma HepG2 ต่อไซโตไคน์ชนิดต่างๆ.....	29
ภาพที่ 17	แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ mRNA หลังจากได้รับ TNF- α และ IL-1 β	30
ภาพที่ 18	แสดงผลการวัดระดับอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ในเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock.....	31
ภาพที่ 19	กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโพลีโพรตีนเอไฟว์และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ในโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันเปรียบเทียบกับคนปกติ.....	34

หน้า

ภาพที่ 20 แผนภูมิแท่งเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ และกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ.....	48
ภาพที่ 21 แผนภูมิเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและการกระจายของระดับอะโพลีโปรตีนเอไฟว์ระหว่าง ผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อและกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ.....	49
ภาพที่ 22 แผนภูมิ Receiver operator characteristics curve ของระดับอะโพลีโปรตีนเอไฟว์ และไขมันที่ระดับต่างๆ ในการทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาล.....	58

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
ACCP	American College of Chest Physicians
SCCM	Society of Critical Care Medicine
ESICM	the European Society of Intensive Care Medicine
ATS	the American Thoracic Society
SIS	the Surgical Infection Society
HDL	High density lipoprotein
VLDL	Very low density lipoprotein
LDL	Low density lipoprotein
IDL	Intermediate density lipoprotein
mRNA	Messenger Ribonucleic acid
TNF- α ,	Tumor necrosis factor- α
TNF- β	Tumor necrosis factor- β
IL-6	Interleukin-6
INF- α ,	Interferon- α ,
INF- γ	Interferon- γ
LTA	Lipoteichoic acid
LPS	Lipopolysaccharide
ACC	Acetyl CoA carboxylase
FAS	Fatty Acid Synthase
ACS	Acyl-CoA synthase
Apo A-I	Apolipoprotein A-I
HSL	Hormone-sensitive lipase
LRP	Low-density lipoprotein receptor-related protein
LDLr	LDL receptor
CPT-I	Cartinine palmitoyl transferase-I
apoE	apolipoprotein E
apoB-100	apolipoprotein B-100
HMG-CoA	3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA
Isopentenyl-PP	Isopentenyl pyrophosphate
Farnesyl-PP	Farnesyl pyrophosphate
FPP Synthase	Farnesyl pyrophosphate Synthase
NTCP	Sodium taurocholate-cotransporting protein

OATPs	Organic anion-transporting proteins
BSEP	Bile salt export pump
MRP2	Multidrug resistance-associated protein-2
SR-BI	type I scavenger receptor class B
ABCA1	ATP binding cassette transporter, A1
ABCG1	ATP binding cassette transporter, G1
ABCG4	ATP binding cassette transporter, G4
CETP	Cholesteryl ester transfer protein
LCAT	Lecithin-cholesterol acyltransferase
apoSAA	apolipoprotein serum amyloid A
sPLA ₂	secretory phospholipase A ₂
HSPG	Heparin sulfate proteoglycan
GPIHBP1	glycosylphosphatidylinositol high-density lipoprotein binding protein 1
hs-CRP	high sensitive C-reactive protein
SA	Stable angina
UA	Unstable angina

บทที่ 1

บทนำ

1.1 ความสำคัญและที่มาของปัญหาการวิจัย

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) เป็นสาเหตุหลักอย่างหนึ่งที่ทำให้ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล เสียชีวิต เกิดภาวะทุพพลภาพ หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจนทำให้ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้น

เมื่อร่างกายมีความเจ็บป่วย จะมีกระบวนการตอบสนองโดยระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายก่อให้เกิดการอักเสบทั่วร่างกาย เรียกว่า Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) ซึ่ง American College of Chest Physicians (ACCP) และ Society of Critical Care Medicine (SCCM) ได้ให้คำจำกัดความไว้ในปี พ.ศ. 2535 ว่า มีภาวะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อคือ อุณหภูมิร่างกายมากกว่า 38 องศาเซลเซียสหรือน้อยกว่า 36 องศาเซลเซียส, อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที, อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาที หรือมีระดับความดันของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (PaCO_2) น้อยกว่า 32 มิลลิเมตรปรอท, และมีระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือน้อยกว่า 4,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร[1]

สำหรับภาวะ SIRS ที่มีการติดเชื้อเป็นสาเหตุ เรียกโดยรวมว่า sepsis (ศัพท์บัญญัติโดยราชบัณฑิตยสถานให้ใช้คำว่า “ภาวะพิษเหตุติดเชื้อ”) ซึ่ง SCCM, ACCP, the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), the American Thoracic Society (ATS) และ the Surgical Infection Society (SIS) ได้ตั้งเกณฑ์ในการวินิจฉัยดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 เกณฑ์ในการวินิจฉัยภาวะพิษเหตุติดเชื้อ[2]

Table 1. Diagnostic criteria for sepsis

Infection, ^a documented or suspected, and some of the following: ^b
General variables
Fever (core temperature >38.3°C)
Hypothermia (core temperature <36°C)
Heart rate >90 min ⁻¹ or >2 SD above the normal value for age
Tachypnea
Altered mental status
Significant edema or positive fluid balance (>20 mL/kg over 24 hrs)
Hyperglycemia (plasma glucose >120 mg/dL or 7.7 mmol/L) in the absence of diabetes
Inflammatory variables
Leukocytosis (WBC count >12,000 μL^{-1})
Leukopenia (WBC count <4000 μL^{-1})
Normal WBC count with >10% immature forms
Plasma C-reactive protein >2 SD above the normal value
Plasma procalcitonin >2 SD above the normal value
Hemodynamic variables
Arterial hypotension ^b (SBP <90 mm Hg, MAP <70, or an SBP decrease >40 mm Hg in adults or <2 SD below normal for age)
SvO ₂ >70% ^b
Cardiac index >3.5 L·min ⁻¹ ·M ^{-2.3}
Organ dysfunction variables
Arterial hypoxemia (PaO ₂ /FIO ₂ <300)
Acute oliguria (urine output <0.5 mL·kg ⁻¹ ·hr ⁻¹ or 45 mmol/L for at least 2 hrs)
Creatinine increase >0.5 mg/dL
Coagulation abnormalities (INR >1.5 or aPTT >60 secs)
Ileus (absent bowel sounds)
Thrombocytopenia (platelet count <100,000 μL^{-1})
Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin >4 mg/dL or 70 mmol/L)
Tissue perfusion variables
Hyperlactatemia (>1 mmol/L)
Decreased capillary refill or mottling

WBC, white blood cell; SBP, systolic blood pressure; MAP, mean arterial blood pressure; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

^aInfection defined as a pathologic process induced by a microorganism; ^bSvO₂ sat >70% is normal in children (normally, 75–80%), and CI 3.5–5.5 is normal in children; therefore, NEITHER should be used as signs of sepsis in newborns or children; ^cdiagnostic criteria for sepsis in the pediatric population are signs and symptoms of inflammation plus infection with hyper- or hypothermia (rectal temperature >38.5 or <35°C), tachycardia (may be absent in hypothermic patients), and at least one of the following indications of altered organ function: altered mental status, hypoxemia, increased serum lactate level, or bounding pulses.

ในภาวะที่มีกรบาดเจ็บหรือการอักเสบของร่างกาย รวมถึงภาวะ sepsis พบมีการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันและไลโปโปรตีนต่างๆ [3-8]เชื่อว่าเกิดจากการตอบสนองของร่างกายโดยมีการเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนและจากกระบวนการการกระตุ้นไซโตไคน์ (cytokines)[9, 10]การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่าการได้รับไลโปโพลีแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide)หรือ กรดไลโปโเทอิก (lipoteichoic acid) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของผนังเซลล์ของแบคทีเรียชนิดกรัมลบและกรัมบวกตามลำดับ ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันในเลือด [11-14]เช่นระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มขึ้นและระดับเอชดีแอล (high-density lipoprotein, HDL) ลดลง[12]

นอกจากนี้ไลโปโปรตีนยังมีบทบาทในการกระตุ้นให้เกิดภาวะการอักเสบของร่างกายด้วย โดยพบว่าไลโปโปรตีนสามารถจับกับเอ็นโดท็อกซินและอนุมูลอิสระกลายเป็นสารประกอบใหม่ที่มีผลกระตุ้นปฏิกิริยาการอักเสบและภาวะ atherosclerosis เช่น ออ็อกซิไลปิดหรือไลโซฟอสโฟไลปิด [15] ในทางกลับกัน ไลโปโปรตีนก็มีผลต่อต้านการติดเชื้อและการอักเสบเช่นเดียวกันโดยถือเป็นส่วนหนึ่งของภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติ (innate immunity) [16] นอกจากการเปลี่ยนแปลงของไลโปโปรตีนแล้ว ยังมีรายงานการเปลี่ยนแปลงของอะโปไลโปโปรตีนซึ่งเป็นส่วนประกอบของโครงสร้างของไลโปโปรตีน [17] เช่น มีการเปลี่ยนแปลงของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอวัน (apo A-I) ซึ่งเป็นส่วนประกอบของเอชดีแอลในภาวะที่มีการอักเสบของร่างกาย [18-20] นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของไขมันในเลือดในขณะที่มีความเจ็บป่วยสามารถพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้อีกด้วย [21, 22]

สำหรับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ (apo A-V) ถูกค้นพบครั้งแรกในปี พ.ศ. 2544 โดยนักวิจัยสองกลุ่มในเวลาไล่เลี่ยกัน [23] กลุ่มแรกศึกษาจากการทดลองผ่าตัดตับของหนูออกบางส่วนแล้วนำเซลล์ตับขณะที่มีการแบ่งตัวมาวิเคราะห์พบยีนใหม่อยู่บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ตำแหน่ง q23 ซึ่งก็คือยีนของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ (APOA5) โดยยีนนี้อยู่บนส่วนต้นต่อกลุ่มยีน APOA1/C3/A4 เมื่อนำมาเปรียบเทียบการเรียงตัวของรหัสพันธุกรรมของยีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในหนูกับในมนุษย์พบว่ามีส่วนคล้ายคลึงกันมาก [24] อีกกลุ่มหนึ่งทำการเปรียบเทียบการเรียงตัวของรหัสพันธุกรรมในหนูกับในมนุษย์ซึ่งพบว่ามีส่วนคล้ายคลึงกันมากในส่วนของยีนใหม่คือยีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ เมื่อทำการตัดต่อรหัสทางพันธุกรรมของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ของมนุษย์ให้กับหนู พบว่าในหนูที่ได้รับยีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์จากมนุษย์มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ส่วนหนูที่ถูกลบยีนอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ออก (knockout mice) จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่ากลุ่มควบคุม [25] ในเวลาต่อมาได้มีการศึกษามากมายที่สนับสนุนว่า อะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์มีบทบาทในการควบคุม เมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ [26-30]

มีการศึกษาเกี่ยวกับปัจจัยที่มีผลต่อระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์โดยการให้ กรด fenofibric ซึ่งเป็นรูปแบบที่ออกฤทธิ์ของ Fenofibrate ในเซลล์ Human primary hepatocytes ที่เลี้ยงไว้แล้วนำมาวิเคราะห์พบว่ามีระดับ APOA5 mRNA เพิ่มขึ้น [31] นอกจากนี้ยังพบว่าเมื่อเติม 3,5,3'-triiodo-L-thyronine (T_3) และ thyroid receptor β ligand ที่ได้จากการสังเคราะห์ไปบนเซลล์ human hepatoma HepG2 และเซลล์ human primary hepatocyte พบว่ามีระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์เพิ่มขึ้นด้วยเช่นกัน [32]

มีการศึกษาที่สนับสนุนว่าระดับไตรกลีเซอไรด์ที่สูงขึ้นเป็นตัวบ่งชี้ที่ไวมากของการตอบสนองของร่างกายต่อภาวะการอักเสบ โดยพบว่าปริมาณของไลโปโพลีแซคคาไรด์หรือไฮโดไลนที่ทำให้เกิดภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงขึ้นมีปริมาณเท่ากับที่ทำให้เกิดอาการไข้และเบื่ออาหารในหนู [16, 33]

เนื่องจากอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์มีบทบาทในการควบคุมเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์จะมีการเปลี่ยนแปลงในภาวะการเจ็บป่วยด้วยเช่นเดียวกัน อย่างไรก็ตามการศึกษาในช่วงที่ผ่านมายังไม่สามารถสรุปได้ว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในกรณีที่มีการติดเชื้อมีการ

เปลี่ยนแปลงอย่างไร และมีความแตกต่างจากในขณะที่มีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นหรือไม่ อย่างไร จึงเป็นที่มาของการศึกษารั้งนี้

1.2 คำถามการวิจัย

คำถามการวิจัยหลัก: ระดับอะโพลโโปรตีนเอไฟว์ในเลือดมีความแตกต่างกันหรือไม่ อย่างไร ใน ภาวะพิษเหตุติดเชื้อและภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่มีการติดเชื้อ

คำถามการวิจัยรอง: ระดับอะโพลโโปรตีนเอไฟว์มีความสัมพันธ์กับระดับโทรกลีเซอไรด์ในเลือด ในภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลัน หรือไม่อย่างไร

1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบระดับอะโพลโโปรตีนเอไฟว์ในเลือดของผู้ป่วยในภาวะพิษเหตุติดเชื้อกับภาวะที่มีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ

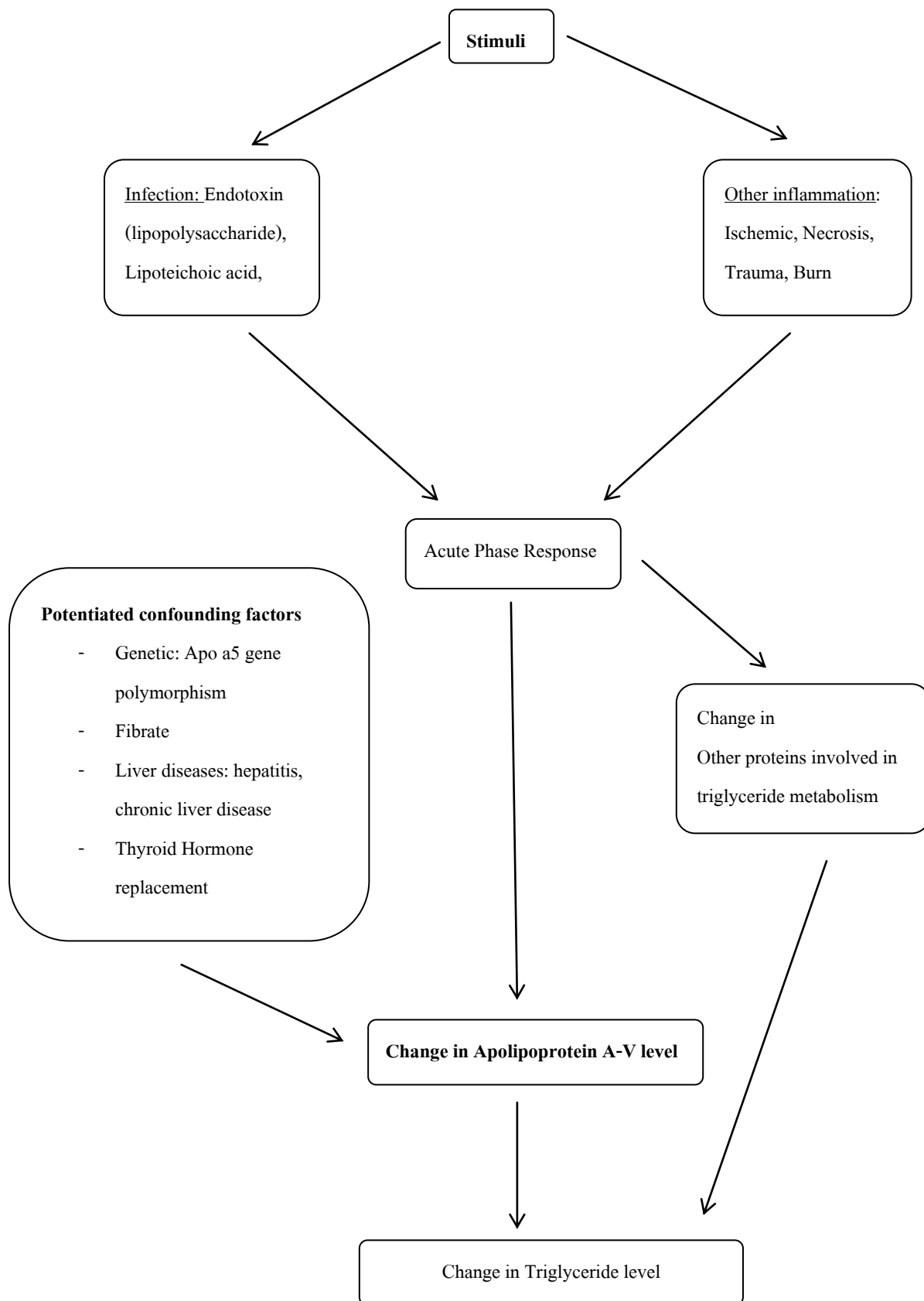
เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโพลโโปรตีนเอไฟว์และระดับโทรกลีเซอไรด์ในเลือดในภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลัน

1.4 สมมติฐาน

ระดับอะโพลโโปรตีนเอไฟว์ในเลือดของผู้ป่วยในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ มีระดับสูงกว่าภาวะที่มีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ

ระดับอะโพลโโปรตีนเอไฟว์มีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับโทรกลีเซอไรด์ในเลือดในภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลัน

1.5 กรอบแนวความคิดในการวิจัย



1.6 วิธีดำเนินการวิจัยโดยย่อ

ประชากรที่นำมาศึกษาคือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลัน โดยแบ่งเป็น 2 กลุ่มคือกลุ่มที่มีพิษเหตุติดเชื้อซึ่งหมายถึงการที่มีภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันร่วมกับมีผลเพาะเชื้อในเลือดขณะนั้นขึ้นเชื้อแบคทีเรียที่สามารถก่อโรคในมนุษย์ได้ ส่วนกลุ่มเปรียบเทียบคือผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ โดยกลุ่มแรกได้รวบรวมข้อมูลจากผลการเพาะเชื้อในเลือดที่ขึ้นเชื้อภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากทำการเพาะเชื้อจากห้องปฏิบัติการจุลชีววิทยา ส่วนกลุ่มที่สองรวบรวมจากข้อมูลผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในแผนกฉุกเฉิน เมื่อได้รายชื่อผู้ป่วยแล้วจะทำการตรวจสอบประวัติรวมทั้งผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเพื่อคัดออกในกรณีผู้ป่วยเป็นโรคตับหรือมีภาวะการทำงานของตับบกพร่อง เป็นโรคเกี่ยวกับต่อมไทรอยด์หรือได้รับฮอร์โมนไทรอยด์ หรือได้รับยาลดระดับไขมันในเลือดกลุ่มไฟเบรท

เมื่อรวบรวมรายชื่อผู้ป่วยแล้วจะทำการขอเลือดเก่าจากแผนกเวชศาสตร์ชันสูตรที่ผู้ป่วยได้รับการเจาะไว้แล้วภายใน 24 ชั่วโมงของวันที่ทำการเพาะเชื้อในเลือดในกลุ่มที่มีพิษเหตุติดเชื้อหรือภายใน 24 ชั่วโมงนับตั้งแต่วันแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลในกลุ่มเปรียบเทียบ แล้วนำเลือดที่ปั่นแยกซีรัมไปเก็บไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียสเพื่อนำมาตรวจวิเคราะห์พร้อมกันในครั้งเดียวพร้อมทั้งเก็บรวบรวมข้อมูลพื้นฐานทางสุขภาพ สัญญาณชีพ และข้อมูลทางห้องปฏิบัติการพื้นฐานโดยทบทวนจากเวชระเบียน

หลังจากเก็บตัวอย่างซีรัมได้เพียงพอแล้วได้นำมาวัดระดับอะโพลีโพลีโปรตีนเอ1ไฟว์และไขมัน ได้แก่ Cholesterol, Triglyceride, และ High Density Lipoprotein แล้วนำมาวิเคราะห์หาความแตกต่างของระดับสารดังกล่าวระหว่างกลุ่มตัวอย่างสองกลุ่ม พร้อมทั้งหาความสัมพันธ์ของระดับอะโพลีโพลีโปรตีนเอ1ไฟว์และไขมันกับปัจจัยอื่นๆ ได้แก่ การมีชีวิตอยู่รอดหลังเข้ารับการรักษา สัญญาณชีพ ระดับเม็ดเลือดขาว เป็นต้น

1.7 ปัญหาทางจริยธรรม

โครงการวิจัยนี้ได้รับการอนุมัติจากคณะกรรมการกองทุนวิจัยรัชดาภิเษกสมโภช ในการสนับสนุนงบประมาณรายจ่ายต่างๆ

ผู้ที่ได้รับการทบทวนให้เข้าร่วมการวิจัยจะได้รับข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินการวิจัยอย่างชัดเจนจากการอธิบายและการอ่านรายละเอียดของวิธีการวิจัย และ หากตกลงยินยอมเข้าร่วมการวิจัย จะต้องลงนามในหนังสือยินยอมเข้าร่วมงานวิจัย ทั้งนี้ผู้เข้าร่วมวิจัยสามารถจะถอนตัวจากการวิจัยเมื่อไรก็ได้ โดยที่ไม่ต้องขอใช้คำเสียหายหรือถูกละเลยการดูแลรักษาและไม่มีผลกระทบใดๆต่อผู้เข้าร่วมการวิจัย

ในการศึกษาครั้งนี้ส่วนใหญ่เป็นการใช้ตัวอย่างเลือดเก่าที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้รับการเจาะเลือดไว้แล้วจึงไม่ส่งผลกระทบต่อสุขภาพร่างกายของผู้เข้าร่วมวิจัยสำหรับกรณีที่มีการเก็บตัวอย่างเลือดมากกว่า 1 ครั้งในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อจำนวนไม่เกิน 10 ราย ถ้าเป็นไปได้จะขอตัวอย่างเลือดที่ได้จากการตรวจติดตามในการรักษาตามปกติอยู่แล้วซึ่งถ้าทำไม่ได้จะต้องเจาะเลือดเพิ่มเติมซึ่งจะกระทำโดยผู้เชี่ยวชาญได้แก่แพทย์หรือพยาบาล โดยใช้เทคนิคที่ปลอดภัย

และกระทำด้วยความระมัดระวังและมีการติดตามภาวะแทรกซ้อนอย่างใกล้ชิด หากมีภาวะแทรกซ้อน ได้แก่มีเลือดออกบริเวณที่เจาะหรือติดเชื้อ ผู้เข้าร่วมวิจัยจะได้รับการดูแลตามมาตรฐานวิชาชีพทางการแพทย์

นอกจากนี้ยัง มีการเก็บรักษาความลับที่ได้จากการทบทวนข้อมูลในเวชระเบียนของผู้เข้าร่วมวิจัย โดยการปกปิดชื่อและชื่อสกุล รวมทั้งเลขที่ผู้ป่วยในและเลขที่ผู้ป่วยนอกในระบบบันทึกข้อมูล ทั้งนี้ข้อมูลทั้งหมดจะถูกเก็บรักษาเป็นความลับซึ่งบุคคลภายนอกไม่สามารถเข้าถึงข้อมูลได้

การศึกษานี้ไม่มีเกณฑ์ในการคัดเข้าและเกณฑ์ในการคัดออกชัดเจน รวมทั้งไม่ก่อให้เกิดอันตรายและไม่ส่งผลใดๆต่อการดูแลรักษาผู้ป่วย

1.8 ขอบเขตการวิจัย

โครงการนี้จะทำการศึกษาในผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์เท่านั้น โดยเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในหรืออาจเป็นผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่แผนกฉุกเฉินซึ่งสามารถติดตามตัวอย่างเลือดได้ในเวลาที่กำหนด

บทที่ 2

ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

เป็นที่ทราบกันดีว่า หลังจากที่มีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันไม่ว่าจะเกิดจากการติดเชื้อหรือไม่ก็ตาม จะมีการตอบสนองของร่างกายที่เรียกว่า Acute Phase Response ซึ่งพบว่ามีเปลี่ยนแปลงของระดับฮอร์โมนต่างๆ โดยเฉพาะ Glucocorticoids และ Catecholamine มีการปลดปล่อย inflammatory cytokines ได้แก่ TNF- α , TNF- β , IL-6, INF- α , และ INF- γ รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงของระดับโปรตีน ไชมันและไลโปโปรตีนต่างๆ[34]อันเนื่องมาจากการเปลี่ยนแปลงอัตราการสังเคราะห์ที่ตับและเนื้อเยื่อต่างๆ การกระจายตัวของไขมันและไลโปโปรตีน หรืออัตราการกำจัดออกจากกระแสเลือด โดยความมากน้อยและทิศทางในการเปลี่ยนแปลงแตกต่างกันตามชนิดของสิ่งมีชีวิต

การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวเกิดขึ้นเพื่อปกป้องร่างกายจากจุลชีพเป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายแบบไม่จำเพาะ (innate immunity) และเพื่อลดการทำลายเนื้อเยื่อรวมทั้งเสริมสร้างเนื้อเยื่อใหม่ของร่างกาย[16]โดยมีหลักฐานสนับสนุนทั้งจากการศึกษาในหลอดทดลอง ในสัตว์ทดลอง รวมทั้งในมนุษย์

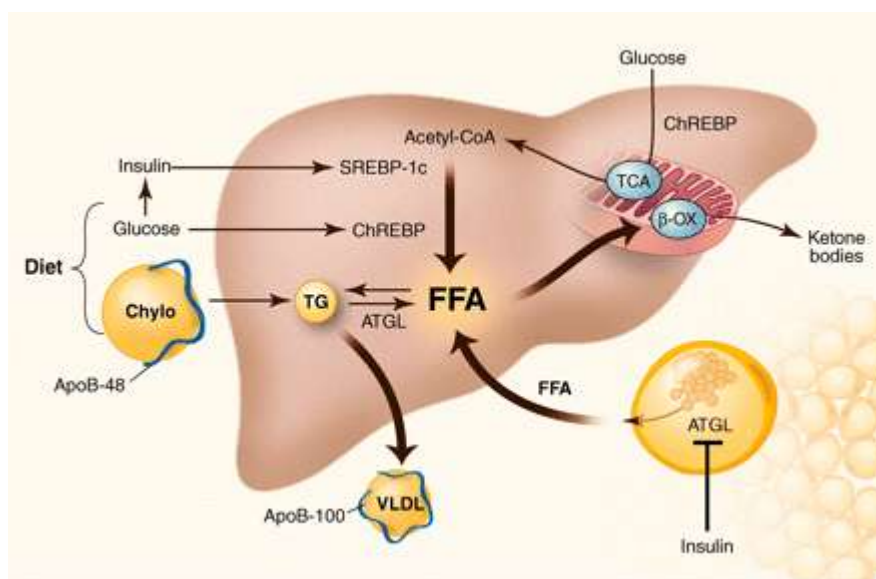
เมแทบอลิซึมของไขมันและไลโปโปรตีนในภาวะที่มีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลัน

Changes of Triglyceride and VLDL metabolism

มีการทดลองฉีดส่วนประกอบของผนังเซลล์ของแบคทีเรียชนิดกรัมบวก คือ กรดไลโปโไทโคอิก (Lipoteichoic acid, LTA) และของแบคทีเรียชนิดกรัมลบ คือ ไลโปโพลีแซคคาไรด์ (Lipopolysaccharide) ในหนูและลิง [12-14]พบว่าทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดเพิ่มสูงขึ้น รวมทั้งยังพบว่า inflammatory cytokines ก็มีผลเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ด้วยเช่นกัน[35-41]โดยการเปลี่ยนแปลงนี้เกิดขึ้นภายในเวลารวดเร็วคือ 2 ชั่วโมงหลังได้รับสารกระตุ้น และเกิดต่อเนื่องนานอย่างน้อย 24 ชั่วโมง[12, 13, 33, 41]ผลในการเพิ่มระดับไตรกลีเซอไรด์ของไซโตไคน์ไม่ได้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนต่างๆ ได้แก่ insulin, cortisol, catecholamines เนื่องจากพบว่าในสัตว์ที่มีภาวะขาดอินซูลินหรือถูกตัดต่อมหมวกไตทั้งสองข้าง เมื่อได้รับ TNF ก็สามารถมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงขึ้นในเลือดได้เช่นกัน [42, 43]นอกจากนี้ในภาวะที่มีการรับประทานอาหารที่มีสัดส่วนแตกต่างกัน เช่นภาวะที่รับประทานไขมันมากหรือได้ซูโครสมาก การได้รับ TNF ก็ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์เพิ่มสูงได้เช่นกัน[44, 45]การเพิ่มขึ้นของไตรกลีเซอไรด์เกิดจากการเพิ่มขึ้นของ VLDL โดยเกิดจากกลไก 2 ชนิดคือการเพิ่มขึ้นของการสังเคราะห์ VLDL และการลดลงของการกำจัด VLDL

1. การเพิ่มการสังเคราะห์ VLDL: ในภาวะปกติสารตั้งต้นในการสร้างไตรกลีเซอไรด์ที่ตับได้แก่ กรดไขมันอิสระ (free fatty acid) ซึ่งมาจาก 3 แหล่งตามภาพที่ 1 คือ จากการรับประทานอาหาร จากการสังเคราะห์ขึ้นเองในตับ และจากการสลายไขมัน (lipolysis) ซึ่งในภาวะปกติ เมื่อมีกรดไขมันอิสระในตับเพิ่มขึ้น กรดไขมันอิสระจะถูกเปลี่ยนแปลงใน 4 รูปแบบด้วยกัน คือ

- เปลี่ยนโดยปฏิกิริยา β -oxidation ใน mitochondria เพื่อกลายเป็น ketone bodies
- เปลี่ยนโดยปฏิกิริยา esterification กลายเป็นไตรกลีเซอไรด์เพื่อเก็บสะสมในเป็นไขมันในตับ
- ถูก oxidized เป็น carbon dioxide เพื่อเป็นพลังงาน
- ถูกนำออกจากตับโดยรวมกับ apolipoprotein B-100 (apo B-100) กลายเป็น VLDL เพื่อออกสู่กระแสเลือดต่อไป



ภาพที่ 1 การสร้าง VLDL จากกรดไขมันและ apolipoprotein B-100[46]

ในภาวะที่มีการอักเสบของร่างกายพบว่า LPS และ ไซโตไคน์ ได้แก่ $\text{TNF-}\alpha$, $\text{TNF-}\beta$, IL-1, IL-6, และ $\text{INF-}\alpha$ เป็นต้น ทำให้มีการสร้างกรดไขมันขึ้นใหม่และไตรกลีเซอไรด์ที่ตับของสัตว์ฟันแทะ [33, 39-41] นอกจากนี้ยังพบว่าหนูที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อมีการสร้าง apolipoprotein B และ apolipoprotein E จากตับเพิ่มขึ้น[47]ทำให้มีจำนวน VLDL เพิ่มขึ้นในเลือด ในทางกลับกันพบว่าไซโตไคน์บางชนิดไม่ได้มีผลกระตุ้นการสร้างกรดไขมันใหม่ที่ตับ เช่น IL-6, IL-4, และ $\text{INF-}\gamma$ [43, 48]

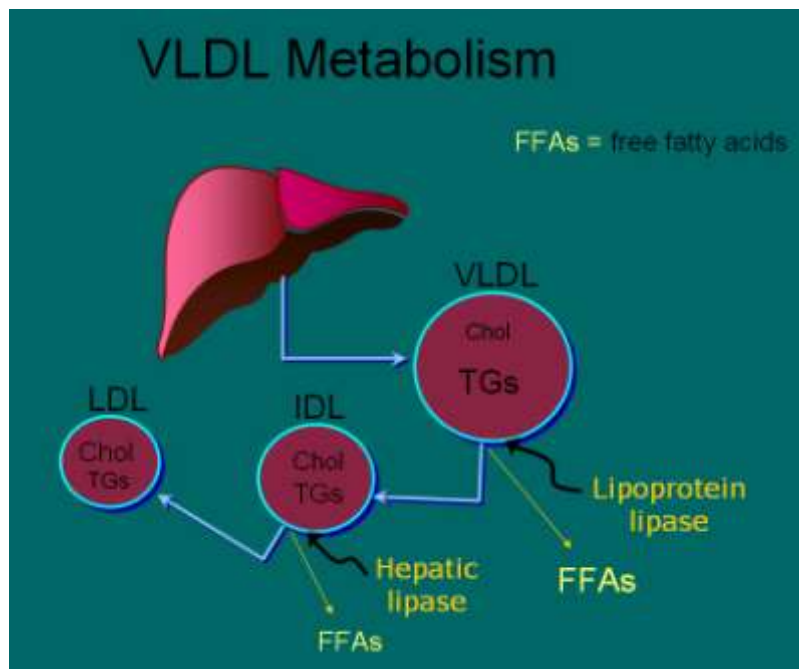
กลไกในการเพิ่มการสังเคราะห์กรดไขมันที่ตับของไซโตไคน์จะแตกต่างกันออกไปตามชนิดและระยะเวลาที่ได้รับ เช่น ในระยะแรก TNF ไม่ได้มีผลต่อการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ในการสร้างไขมันโดยตรง แต่มีผลเพิ่มความเข้มข้นของ citrate ในเซลล์ตับซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ acetyl CoA carboxylase ในการสร้างกรดไขมันต่อไปในระยะต่อมาพบว่า TNF มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ที่ใช้ในการสร้างกรดไขมันที่ตับ ได้แก่ acetyl CoA carboxylase (ACC) และ Fatty Acid Synthase (FAS)[49]สำหรับ IL-6 และ IL-1 ที่มีผลในการเพิ่ม citrate เช่นเดียวกัน ในขณะที่ $\text{INF-}\alpha$ ไม่ได้มีผลต่อ citrate[49, 50]

การติดเชื้อมีผลทำให้มีการลดลงของปฏิกิริยาoxidation ของกรดไขมันและลดการสร้างคีโตนที่ตับ [51, 52] มีการศึกษาพบว่า LPS, TNF, และ IL-1 ทำให้การทำงานของเอนไซม์ acyl-CoA synthase (ACS) ใน mitochondria ลดลงเป็นผลให้กรดไขมันไม่สามารถเข้าไปใน mitochondria เพื่อทำปฏิกิริยา oxidation ได้และยังมีการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์acyl-CoA synthase ที่ microsomes เป็นผลให้กรดไขมันถูกนำไปสร้างเป็นไตรกลีเซอไรด์มากขึ้นผ่านทางกระบวนการ reesterification[53] ในขณะที่เดียวกัน LPS, TNF, และ IL-1 ยังทำให้ carnitine palmitoyl transferase-I (CPT-I) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับปฏิกิริยา oxidation ของกรดไขมันทำให้ปฏิกิริยาดังกล่าวลดลงด้วย[54]

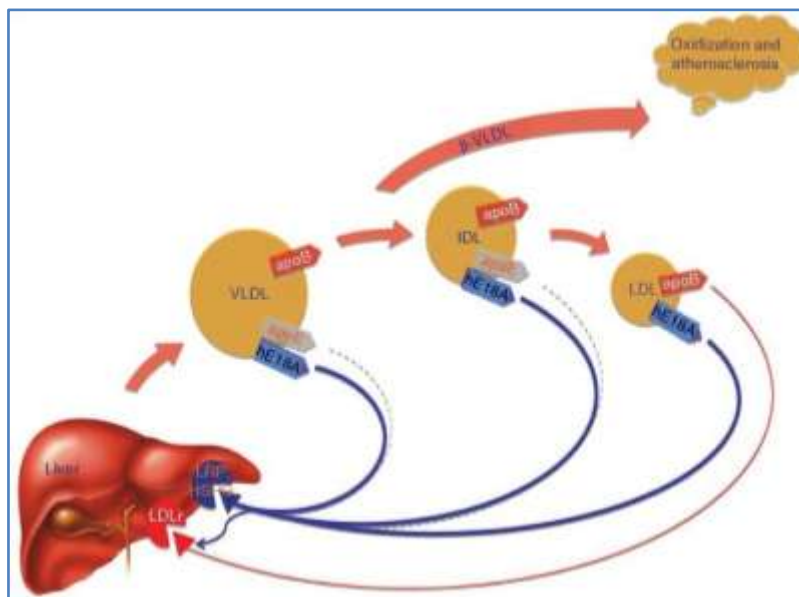
นอกจากนี้LPS, LTA, และไซโตไคน์หลายชนิดยังกระตุ้นการสลายไขมันจากเนื้อเยื่อไขมันทั้งจากหลักฐานในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง[12, 33, 36, 39, 54, 55]โดยผ่านทางกระตุ้น hormone-sensitive lipase (HSL)[55, 56]อย่างไรก็ตามการกระตุ้น HSL ของไซโตไคน์ไม่ได้เกิดจากการกระตุ้นผ่านทางเพิ่มgene expression โดยตรงแต่เป็นการกระตุ้นผ่านทางปฏิกิริยา phosphorylation[57, 58]และLPS รวมทั้งไซโตไคน์ต่างๆยังมีผลลดการทำงานของ ACS และ fatty acid transport protein เป็นผลให้การสร้างไตรกลีเซอไรด์เพื่อสะสมเป็นแหล่งพลังงานของเซลล์ไขมันลดลง[59]

ในขณะที่มีภาวะ acute phase response ผลของไซโตไคน์จะยับยั้งการใช้กรดไขมันเป็นพลังงานที่กล้ามเนื้อลายและหัวใจ[60, 61]เป็นผลให้มีการนำกรดไขมันเข้าสู่ตับเพิ่มขึ้นและใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์และ VLDL ที่ตับต่อไป

2. การลดลงของการกำจัด VLDL: ในภาวะปกติ VLDLที่สร้างจากตับซึ่งเป็นโมเลกุลที่มีไตรกลีเซอไรด์เป็นส่วนประกอบถึงร้อยละ 55 ถูกปลดปล่อยมาในกระแสเลือด ไตรกลีเซอไรด์ที่อยู่ภายในจะถูกย่อยโดยเอนไซม์ lipoprotein lipase (LPL) ที่อยู่ตามผิวของ endothelial cells ให้เป็นกรดไขมันเพื่อนำไปใช้ในเซลล์ต่างๆ เช่น กล้ามเนื้อไขมัน และเอนไซม์ hepatic lipase ที่สร้างจากตับ ทำให้ VLDL มีขนาดเล็กลงและความหนาแน่นเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เรียกว่า intermediate-density lipoproteins (IDL หรือ VLDL remnants) และ low-density lipoproteins (LDL)ตามลำดับ ตามภาพที่ 2 ซึ่ง IDL และ LDL จะถูกนำกลับเข้าสู่ตับโดยอาศัยapolipoprotein E (apoE)และ apolipoprotein B-100 (apo B-100) เป็นตัวช่วยจับกับ low-density lipoprotein receptor-relatedprotein (LRP)และ LDL receptor (LDLr)ที่ตับต่อไปตามภาพที่ 3



ภาพที่ 2 เมแทบอลิซึมของ VLDL (ภาพจาก <http://emedicine.medscape.com/article/126568>)



ภาพที่ 3 การกำจัด VLDL, IDL, และ LDL ที่ตับ[62]

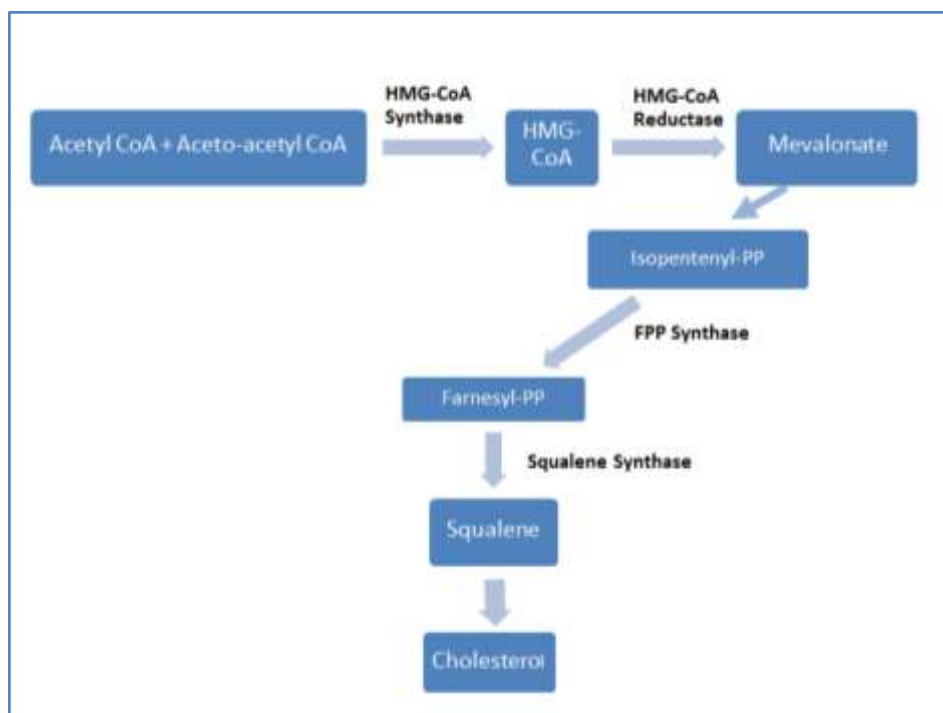
ในภาวะที่มีการอักเสบพบว่า LPS และไซโตไคน์มีผลในการลดการทำงานของเอนไซม์ LPL โดยพบว่าถ้าได้รับ LPS ในขนาดต่ำจะเพิ่มการสังเคราะห์ VLDL แต่ถ้าได้รับในขนาดสูงจะลดการกำจัด VLDL ผ่านทางการยับยั้งการทำงานของ LPL ที่กล้ามเนื้อและเนื้อเยื่อไขมัน[33] สำหรับ TNF มีข้อมูลจากการศึกษาในหลอดทดลองว่าสามารถลด LPL expression ในเซลล์ไขมัน[63, 64] แต่การศึกษาในสัตว์ทดลองในเวลาต่อมาไม่สนับสนุนว่า TNF ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของ LPL[41, 43, 65-67] นอกจากนี้ LPS และไซโตไคน์สามารถลดการสร้าง apoE mRNA ในเนื้อเยื่อต่างๆ โดยเฉพาะตับ[47, 68, 69] ซึ่ง apoE มีส่วนสำคัญในการกำจัด triglyceride-rich lipoproteins

Changes of Cholesterol and LDL metabolism

พบการเปลี่ยนแปลงของ total cholesterol, HDL, และ LDL ในภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลัน ของสัตว์ฟันแทะ แตกต่างจากใน primates โดยพบว่าสัตว์ฟันแทะจะมีระดับ cholesterol เพิ่มขึ้น ในขณะที่ primates ระดับจะลดต่ำลง ซึ่งความแตกต่างนี้ยังไม่ทราบสาเหตุที่ชัดเจนแต่พบว่าอาจเกี่ยวข้องกับระดับ cholesterol ในเลือดตั้งต้นเนื่องจากกลุ่มสัตว์ฟันแทะมีระดับที่ต่ำกว่าใน primates [16]ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวผ่านทาง 2 กลไกคือ การสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ และการลดการกำจัด cholesterol ที่ตับและเนื้อเยื่ออื่นๆ

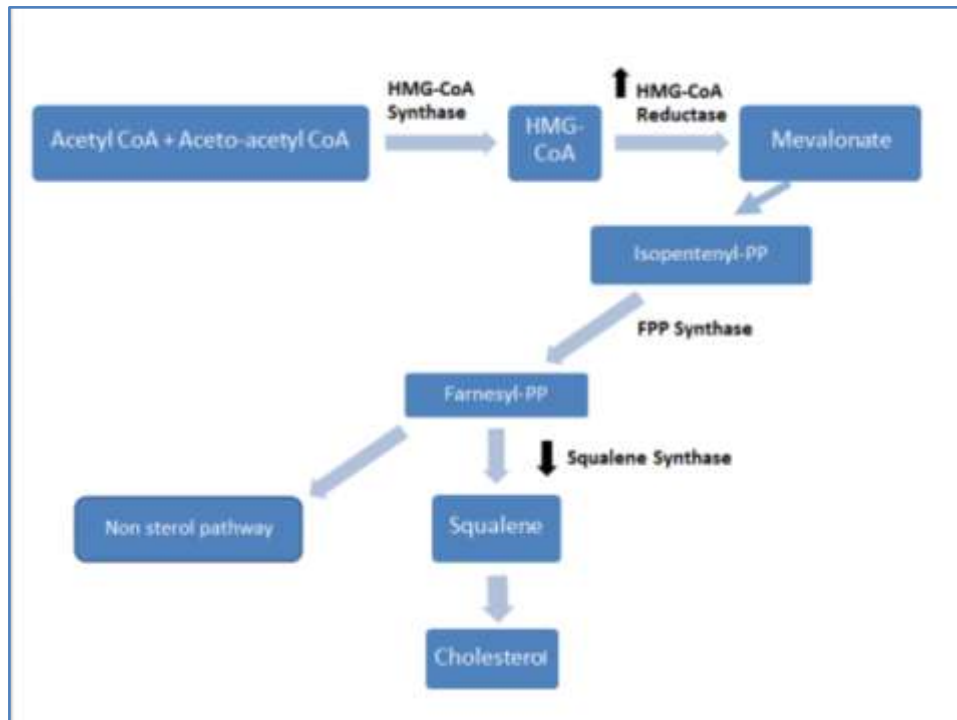
1. การสร้างและการหลั่ง cholesterol ที่ตับ: ในภาวะปกติร่างกายสร้าง cholesterol ได้เองที่ตับและที่ลำไส้เล็ก ซึ่งคิดเป็นร้อยละ 10 และร้อยละ 15 (ตามลำดับ)ของ cholesterol ทั้งหมดในร่างกายเท่านั้น ขั้นตอนในการสร้าง cholesterol มี 5 ขั้นตอนที่สำคัญ ตามภาพที่ 4 ได้แก่

- การรวม Aceto-acetyl CoA กับ Acetyl CoA เป็น HMG-CoA โดยเอนไซม์ HMG-CoA Synthase
- การเปลี่ยน HMG-CoA เป็น Mevalonate โดยเอนไซม์ HMG-CoA Reductase
- Mevalonate ถูกเปลี่ยนเป็น isoprene based molecule คือ Isopentenyl pyrophosphate (Isopentenyl-PP)
- Isopentenyl-PP ถูกเปลี่ยนเป็น Farnesyl pyrophosphate (Farnesyl-PP) โดยเอนไซม์ Farnesyl pyrophosphate Synthase (FPP Synthase) และถูกเปลี่ยนต่อเป็น Squalene โดยเอนไซม์ Squalene Synthase
- Squalene ถูกเปลี่ยนเป็น Cholesterol



ภาพที่ 4 ขั้นตอนที่สำคัญในการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับ

ในภาวะที่มีการอักเสบการศึกษาในหนูพบว่า LPS กระตุ้นการสังเคราะห์ cholesterol ซึ่งการตอบสนองดังกล่าวจะช้ากว่าการเพิ่มการสังเคราะห์กรดไขมันโดยใช้เวลาประมาณ 16 ชั่วโมงหลังได้รับ LPS [13]กลไกที่สำคัญคือการกระตุ้น mevalonate pathway โดยผ่านทางกระตุ้นเอนไซม์ HMG-CoA reductaseเนื่องจากในขณะเดียวกันก็มีการลดลงของการทำงานของเอนไซม์ Squalene synthase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่จำเป็นในการสังเคราะห์ cholesterol ในลำดับถัดมา ส่งผลให้มีการเพิ่มการสร้าง cholesterol ไม่มากนัก[70, 71]นอกจากนี้ยังพบว่าไซโตไคน์หลายชนิด เช่น TNF- α , TNF- β , IL-1, และ TNF- γ ก็มีผลต่อเอนไซม์ HMG-CoA reductase และ Squalene synthase เช่นเดียวกับ LPS[39-41]เป็นผลให้ mevalonate metabolites ส่วนหนึ่งถูกเปลี่ยนเข้าสู่ nonsterol pathways ตามภาพที่ 5



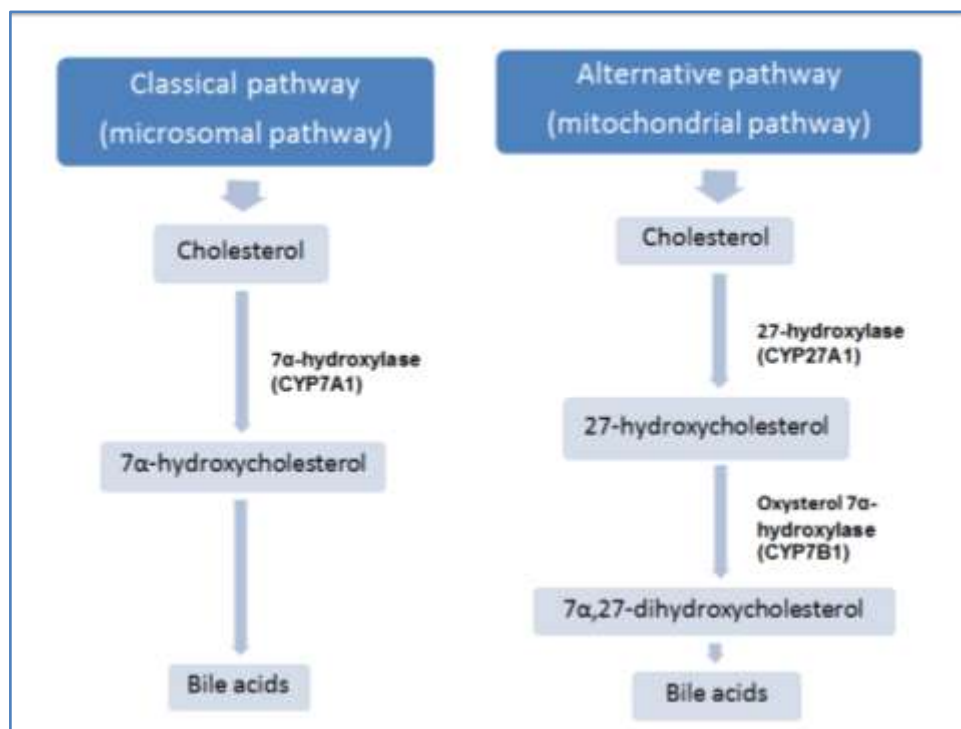
ภาพที่ 5 การเปลี่ยนแปลงการสังเคราะห์ cholesterol ที่ตับในภาวะที่มีการอักเสบเฉียบพลัน

สำหรับใน primates พบว่าเมื่อมีการติดเชื้อหรือมีการอักเสบระดับ total cholesterol จะลดต่ำลงรวมถึงระดับ HDL และ LDL cholesterol ด้วย โดยพบว่า LPS รวมถึงไซโตไคน์ได้แก่ TNF, IL-2, IFN- β , granulocyte-macrophage colony-stimulating factor ลดระดับ cholesterol ในขณะที่ IL-1 ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ cholesterol [14, 37, 72-74] โดยการลดลงของ cholesterol เป็นไปในทิศทางเดียวกับการลดลงของ apoB กลไกที่ทำให้ระดับ cholesterol ลดลง ไม่มีการศึกษาใน primates โดยตรง แต่มีการศึกษาในหลอดทดลองที่เลี้ยงด้วย human hepatoma HepG2 cell พบว่า IL-1 ยับยั้งการสังเคราะห์ cholesterol รวมถึงการหลั่ง cholesterol และ apoB สำหรับ IL-6 เพิ่มการสังเคราะห์ cholesterol แต่ขณะเดียวกันก็ลดการหลั่ง cholesterol ด้วย [75] ส่วน IFN- β ลดการสังเคราะห์ apoB [76]

2. การกำจัด cholesterol: การศึกษาในหนูพบว่ามีการลดลงของ LDL receptor เมื่อได้รับ LPS โดยพบว่าเป็นการเปลี่ยนแปลงที่ระดับ posttranscription โดยไม่มีผลต่อ mRNA โดยตรง [77] และพบว่าการลดลงของการทำลาย apoB ด้วยเช่นกัน [69] สำหรับในมนุษย์พบว่า การได้รับ IL-1 และ TNF สามารถเพิ่มการทำงานของ LDL receptor ใน human HepG2 cell [78, 79] จากการค้นพบดังกล่าวเป็นการยืนยันว่าการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบมีความแตกต่างกันไปในแต่ละสปีชีส์

ในภาวะปกติหลังจากที่มีการนำ cholesterol เข้าสู่ตับแล้ว cholesterol ส่วนใหญ่จะถูกกำจัดออกจากร่างกาย โดยผ่านทาง bile acid ซึ่งในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมพบว่ามี การสร้าง bile acid ผ่านทาง 2 pathways คือ classic และ alternative pathways ดังภาพที่ 6

- Classic pathway หรือ Neutral pathway เกิดขึ้นที่เซลล์ตับเท่านั้น เริ่มต้นที่การทำงานของเอนไซม์ 7α -hydroxylase ภายใน microsomes โดยการเปลี่ยน cholesterol เป็น 7α -hydroxycholesterol ซึ่งหลังจากนั้นจะถูกเปลี่ยนต่อไปเป็น bile acids ในที่สุด
- Alternative pathway หรือ Acidic pathway เริ่มต้นที่การทำงานของเอนไซม์ 27-hydroxylase ในการเปลี่ยน cholesterol เป็น 27-hydroxycholesterol ซึ่งขั้นตอนนี้พบใน mitochondria ของเซลล์ในเนื้อเยื่ออื่นๆนอกจากตับด้วย หลังจากนั้น 27-hydroxycholesterol จะถูกเปลี่ยนเป็น $7\alpha,27$ -dihydroxycholesterol ด้วยเอนไซม์ Oxysterol 7α -hydroxylase และถูกเปลี่ยนเป็น bile acids ที่สมบูรณ์ต่อไปซึ่งขั้นตอนนี้พบที่ตับเท่านั้น[80]

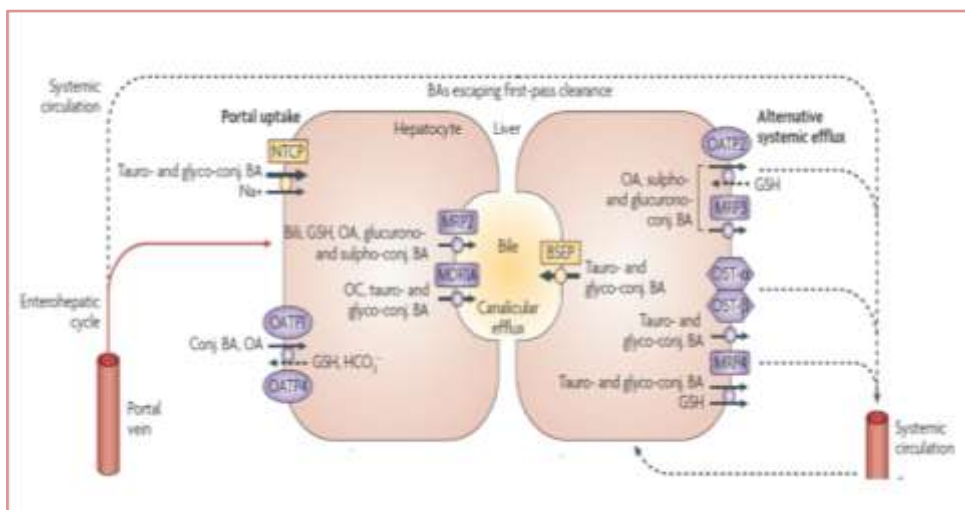


ภาพที่ 6 ขั้นตอนการสร้าง bile acids ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม

เมื่อสร้าง bile acids แล้วจะมีการรวม (conjugate) กับ taurine และ glycine ที่ pH ของร่างกายในภาวะปกติ ทำให้อยู่ในรูปของ bile salts การหลั่ง bile salts ทำให้ไขมันจำพวก cholesterol และ phospholipid ออกสู่ canaliculi ด้วยเนื่องจากอยู่ในรูปที่ละลายน้ำได้มากขึ้นในเซลล์ตับประกอบไปด้วยผนังสองด้านคือด้าน apical (เปิดสู่ canaliculi) และด้าน basolateral (เปิดสู่ sinusoids และ portal circulation)

การนำ bile salt จาก portal circulation กลับเข้าสู่เซลล์ตับเริ่มต้นโดยอาศัย sodium taurocholate-cotransporting protein (NTCP) ร่วมกับ organic anion-transporting proteins (OATPs) หลายชนิด ได้แก่ OATP1, OATP2, และ OATP4 ส่วนด้าน canaliculi มีการหลั่ง bile salts ออกสู่ bile ducts โดยอาศัย ATP binding cassette (ABC) superfamily ได้แก่ bile salt export pump (BSEP หรือ ABCB11), multidrug resistance-associated protein-2

(MRP2 หรือ ABCC2) ดังภาพที่ 7[81] เมื่อ bile salts ถูก secrete ออกสู่ canaliculi จะมีการกระตุ้นให้ phospholipid และ cholesterol บริเวณ canalicular membrane จับตัวเป็น micelles เพื่อช่วยต่อการขนส่งออกจากเซลล์ต่อไป ซึ่งขั้นตอนนี้อาศัย Multidrug resistance-3 (MDR3 หรือ ABCB4) ในมนุษย์ และ Multidrug resistance-2 (MDR2) ในสัตว์ฟันแทะ สำหรับการขนส่ง phospholipids และใช้ ABCG5 และ ABCG8 ร่วมกันเป็น heterodimer ในการขนส่ง cholesterol ออกสู่ canaliculi ต่อไป[82]



ภาพที่ 7 การขนส่ง bile salts ที่เซลล์ตับผ่านทาง portal circulation และ bile canaliculi (ปรับแต่งจากเอกสารอ้างอิง [81])

ในภาวะที่มีการอักเสบพบว่า LPS และไซโตไคน์ต่างๆ มีผลลดการทำลาย cholesterol ที่ตับและการกำจัด cholesterol ออกจากตับ โดยในหลอดทดลองที่ใช้เซลล์ตับของมนุษย์พบว่า LPS ยับยั้งการสร้างและการทำงานของเอนไซม์ 7 α -hydroxylase ทำให้การสังเคราะห์ bile acid จาก cholesterol ลดลง โดยพบว่าผลของ LPS เกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายใน 90 นาทีหลังจากได้รับ LPS และเกิดต่อเนื่องถึงอย่างน้อย 16 ชั่วโมง นอกจากนี้ LPS ยังมีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 27-hydroxylase และ Oxysterol 7 α -hydroxylase โดยเกิดขึ้นช้ากว่าคือที่ 8-16 ชั่วโมง และเกิดต่อเนื่องอย่างน้อย 24 ชั่วโมง ซึ่งแสดงว่า LPS มีผลยับยั้งการสร้าง bile acids ทั้งสอง pathways [83, 84] สำหรับ TNF และ IL-1 ก็มีผลยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ 27-hydroxylase และ Oxysterol 7 α -hydroxylase เช่นเดียวกัน [83]

สำหรับการศึกษาเรื่องผลต่อการขนส่ง bile salts และ cholesterol นั้นมีข้อมูลในสัตว์ฟันแทะ พบว่าเมื่อได้รับ LPS จะมีการลดลงของ bile salt uptake, bile salt secretion, และ bile flow โดยมีการลดลงของการสังเคราะห์โปรตีนที่ใช้ในการขนส่ง bile salts ได้แก่ NCTP, OATP1, และ OATP2 โปรตีนที่ใช้ในการขับ bile salts ออกจาก canaliculi ได้แก่ BSEP และ MRP2 [85-87] นอกจากนี้ LPS ยังมีผลลดการสังเคราะห์โปรตีนที่ใช้ในการขนส่ง phospholipid ออกไปพร้อม bile salts ได้แก่ MDR2 [86, 88] และโปรตีนที่ใช้ในการขนส่ง cholesterol ออกไปทาง bile ได้แก่ ABCG5 และ ABCG8 [89] ดังนั้น LPS จึงทำให้มีการรบกวนการขนส่งทั้ง bile salt, phospholipid, และ cholesterol ออกจากเซลล์ตับ

การลดการสร้าง bile acid ของเซลล์ตับในภาวะอื่น เช่น ในโมเดลของ knockout animals ที่ทำให้ pathway ในการสังเคราะห์ bile acids เสียไป pathway หนึ่ง จะมีการเพิ่มการทำงานของอีก pathway เพื่อชดเชย ซึ่งต่างจากภาวะที่มีการคิดเชื่อที่จะมีการลดการทำงานลงทั้งสอง pathway โดยเชื่อว่าจะเป็น การลดการกำจัด cholesterol ออกจากร่างกายเพื่อร่างกายจะเก็บ cholesterol ไว้ใช้ในยามจำเป็น

Lipoprotein [a] คือไลโปโปรตีนที่ประกอบไปด้วย LDL ที่มี apo[a] เกาะติดอยู่ด้วยซึ่งพบใน primates เท่านั้น การเปลี่ยนแปลงของ *Lipoprotein [a]* ในภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันยังไม่แน่ชัดบางการศึกษาพบว่าระดับ *Lipoprotein [a]* จะเพิ่มขึ้น บางการศึกษาพบว่าไม่เปลี่ยนแปลงหรือพบว่าลดลง [90-92] ความแตกต่างข้างต้นอาจเกิดจากการใช้เครื่องมือในการวัดของแต่ละการศึกษาแตกต่างกัน หรือเกิดจากการตอบสนองต่อภาวะการอักเสบที่แตกต่างกันในแต่ละกลุ่มที่นำมาศึกษา[16]

Changes of High Density Lipoprotein metabolism

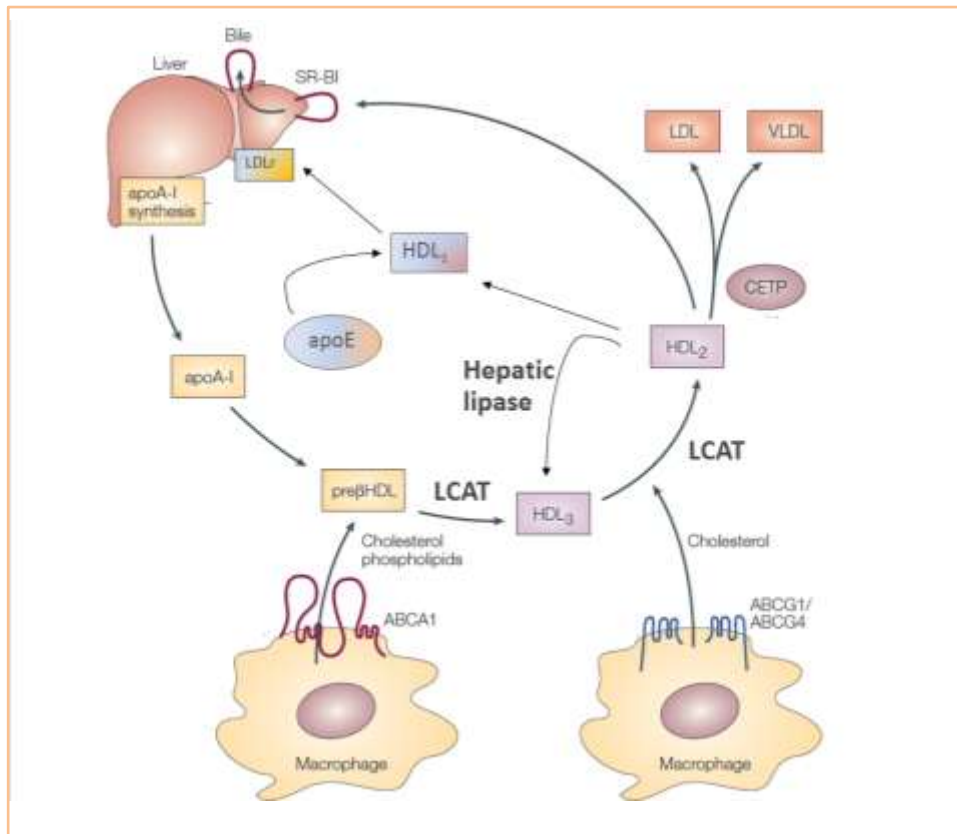
การเปลี่ยนแปลงของ HDL ในภาวะที่มีการคิดเชื่อหรือการอักเสบในร่างกายจะมีการลดลงของระดับ HDL cholesterol และจำนวน HDL particles [13, 93, 94] รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงคุณสมบัติของ HDL โดยเกี่ยวข้องกับ reverse cholesterol transport pathway ซึ่งในภาวะปกติ HDL มาจาก 3 แหล่ง ได้แก่

- จากการสร้างที่ตับในรูป apolipoprotein A-I (apo A-I) รวมตัวกับ phospholipid เรียกว่า nascent หรือ precursor HDL
- จากการสร้างที่ลำไส้เล็กในรูป apo A-I
- จากผิวของไลโปโปรตีนอื่นที่มี apo A-I ได้แก่ VLDL และ chylomicrons ที่หลุดออกมาช่วงที่มีการสลายไขมัน (lipolysis) แล้วไปรวมกับส่วนผิวที่มี phospholipid

Precursor HDL ซึ่งอยู่ในรูป apo A-I-phospholipid discs จะรับเอา free cholesterol จากเซลล์ต่างๆ และไลโปโปรตีนชนิดอื่นที่มี cholesterol ปริมาณมาก นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ lecithin:cholesterol acyltransferase (LCAT) ที่อยู่ในเลือดช่วยเปลี่ยน free cholesterol รวมกับ long-chain fatty acid เป็น cholesteryl ester ซึ่งเป็นโมเลกุลที่ละลายน้ำได้ไม่ดีจึงเข้าไปอยู่ในส่วนของ HDL เมื่อมีการสะสมของ free cholesterol และ cholesteryl ester มากขึ้นทำให้รูปร่างของ HDL เป็นทรงกลมและมีขนาดใหญ่มากขึ้นเรื่อยๆ กลายเป็น mature HDL ซึ่งได้แก่ HDL3 และ HDL2 ตามลำดับ โดย HDL2 เป็นโมเลกุลที่มีขนาดใหญ่ที่สุด มีความหนาแน่นน้อยที่สุด มีส่วนประกอบของ free cholesterol และ cholesteryl ester มากที่สุด

การนำ cholesterol จากเซลล์ต่างๆ เข้าสู่ HDL มีสองวิธี คือ วิธี passive desorption และแบบที่อาศัยโปรตีนเป็นตัวพา วิธี passive desorption เกิดขึ้นจากการมีความแตกต่างของปริมาณ cholesterol ระหว่างเซลล์และ precursor HDL (physicochemical gradient)

สำหรับโปรตีนที่เป็นตัวพาจะอยู่บนผิวเซลล์ที่เป็นที่รู้จัก ได้แก่ type I scavenger receptor class B (SR-BI), ATP binding cassette transporter, A1 (ABCA1), ATP binding cassette transporter, G1 (ABCG1), และ ATP binding cassette transporter, G4 (ABCG4) หลังจาก HDL ได้รับ cholesterol จากเซลล์ต่างๆจนกลายเป็น mature HDLแล้วจะทำหน้าที่ขนส่ง cholesterol กลับไปยังเซลล์ที่ต้องการใช้ cholesterol และตับ เรียกกระบวนการนี้ว่า reverse cholesterol transport ผ่านทาง 3 วิธี ตามภาพที่ 8 คือ



ภาพที่ 8 reverse cholesterol transport (ปรับเปลี่ยนจากเอกสารอ้างอิง[95])

- HDL₃ เปลี่ยนเป็น HDL₂ และ HDL₁ ตามลำดับ โดย HDL₂ ได้รับ apoE กลายเป็น HDL₁ ซึ่งสามารถจับกับ LDL receptor ที่ตับและเซลล์ต่างๆได้ เพื่อนำ cholesterol กลับเข้าสู่ตับและเซลล์ที่ต้องการใช้ cholesterol ซึ่งโดยทั่วไป HDL₁ ไม่ใช่ทางหลักในการกำจัด cholesterol ในมนุษย์
- อาศัย cholesteryl ester transfer protein (CETP) นำ cholesteryl ester ออกจาก HDL₂ เข้าสู่ไลโปโปรตีนที่มี apoB ได้แก่ VLDL, IDL, LDL และ remnants โดยแลกกับ ไทรกลีเซอไรด์ นำ ไทรกลีเซอไรด์ ออกจาก VLDL, IDL, และ LDL เข้าสู่ HDL ซึ่งไลโปโปรตีนที่ได้รับ cholesteryl ester มาจาก HDL₂ จะกลับเข้าสู่ตับผ่านทาง LDLr และ LRP ต่อไป ซึ่งทางนี้เป็นวิธีหลักในการนำ cholesteryl ester จาก HDL₂ กลับเข้าสู่ตับของมนุษย์ และ primates ชนิดอื่นสำหรับ HDL₂ ที่มี ไทรกลีเซอไรด์ มากขึ้นจะถูกเอนไซม์ hepatic lipase ย่อย ไทรกลีเซอไรด์ เพื่อเปลี่ยน HDL₂ กลับเป็น HDL₃
- ผ่านทาง SR-BI ที่อยู่บริเวณผิวของเซลล์ตับ, ต่อมหมวกไต, รังไข่, และอวัยวะอื่น ซึ่ง SR-BI จะนำแต่ cholesteryl ester เข้าสู่เซลล์เท่านั้น

การกำจัด HDL ยังไม่เป็นที่เข้าใจแน่ชัด ส่วนหนึ่งถูกกำจัดที่ตับผ่านทาง apoE และ LDLr อีกส่วนหนึ่ง apo A-I หลุดออกจาก HDL แล้วถูกกรองผ่านทางไต

ในภาวะที่มีการอักเสบพบว่า HDL จะมีขนาดใหญ่เท่ากับ HDL₂ แต่มีความหนาแน่นมากกว่า HDL₂ (ความหนาแน่นเทียบเท่า HDL₃) เรียกว่า acute phase HDL ซึ่งมี cholesteryl ester เป็นส่วนประกอบในปริมาณน้อย แต่มี free cholesterol, ไทรอกซีนไฮดรอกไซด์, และกรดไขมันอิสระมาก [96] มีการกล่าวถึงบทบาทของ apolipoprotein serum amyloid A (apoSAA) ซึ่งก็คือ acute phase reactant ชนิดหนึ่งสร้างขึ้นจากตับ, macrophage, และ endothelial cells [97] โดยพบว่าในภาวะที่มีการอักเสบเฉียบพลันจะพบระดับ apoSAA เพิ่มขึ้นถึง 100-1000 เท่า [98] ซึ่งการเพิ่มขึ้นของ apoSAA ทำให้การนำ cholesterol กลับเข้าสู่ตับลดลง [96, 99] แต่ไปเพิ่มการนำ cholesterol เข้าสู่ macrophages ในขณะที่ acute phase HDL มีปริมาณ apoA-I ลดลง [99, 100] ส่งผลให้การนำ cholesterol ออกจากเซลล์ต่างๆ เข้าสู่ HDL ได้ลดลง นอกจากนี้การอักเสบยังมีผลลดปริมาณโปรตีนต่างๆ ที่จำเป็นต่อกระบวนการ reverse cholesterol transport ได้แก่ ลด LCAT [14, 101] ทำให้การนำ cholesterol ออกจากเซลล์ลดลง, ลด CETP [102] ทำให้การนำ cholesterol ออกจาก VLDL, IDL, และ LDL เข้าสู่ HDL น้อยลง, และลดเอนไซม์ hepatic lipase [11] ทำให้การเปลี่ยนกลับมาเป็น HDL₃ ลดลง

acute phase HDL ที่มี apoSAA สามารถถูกกำจัดออกจากกระแสเลือดอย่างรวดเร็ว [103] นอกจากนี้ apoSAA สามารถทำให้ apoA-I หลุดจาก HDL ทำให้ apoA-I ลดลงไปอีก [18, 104] ส่งผลให้ระดับ HDL ในเลือดลดลง อย่างไรก็ตามมีการศึกษาว่าระดับ HDL ลดลงก่อนที่จะมีการเพิ่มของ apoSAA [101] และมีการศึกษาในหนูที่มีภาวะอักเสบซึ่งมีระดับ apoSAA สูงขึ้นคู่ไปกับการเพิ่มขึ้นของ HDL cholesterol และ apoA-I [105] ดังนั้นการเพิ่มขึ้นของ apoSAA อาจไม่เกี่ยวข้องกับการลดลงของ HDL และ apoA-I

สาเหตุอื่นที่ทำให้หน้าที่ในการนำ cholesterol ออกจากเซลล์ต่างๆ ของ HDL แคลงโดยทำให้ปริมาณของ phospholipid ใน HDL ลดลง คือ การลดลงของ phospholipid transfer protein [106] และการเพิ่มขึ้นของ secretory phospholipase A₂ (sPLA₂) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อย phospholipid ที่อยู่ใน HDL โดยพบว่าในหนูที่มีระดับ sPLA₂ เพิ่มขึ้นจะมีระดับ HDL ต่ำกว่าหนูปกติ [107] นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ sPLA₂ ทำให้ HDL ปลดปล่อย oxidized fatty acids และอนุพันธ์ และมีการเพิ่มการสร้าง lysophospholipid อีกด้วย [8] ซึ่งการเปลี่ยนแปลงทั้งหมดนี้ทำให้คุณสมบัติของ HDL ที่ต้านต่อการอักเสบและ atherosclerosis (anti-atherogenic and anti-inflammatory HDL) เปลี่ยนไปเป็น โมเลกุลที่เพิ่ม atherosclerosis และการอักเสบ (pro-atherogenic and pro-inflammatory particles) [100]

ความสำคัญของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์

ประวัติความเป็นมาของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์

เมแทบอลิซึมของไลโปโปรตีนถูกควบคุมด้วยอะโปไลโปโปรตีน ซึ่งอยู่ที่ผิวของไลโปโปรตีน สำหรับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ เป็นอะโปไลโปโปรตีนที่ถูกค้นพบในช่วง ปี 2544 โดยวิธีการค้นพบแตกต่างจากอะโปไลโปโปรตีนชนิดอื่นซึ่งจะถูกตรวจได้จากน้ำเหลืองของมนุษย์ [108] แต่อะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ถูกค้นพบโดย 2 วิชานักวิจัย 2 สถาบันในเวลาไล่เลี่ยกัน โดยกลุ่มแรกใช้วิธีเปรียบเทียบการเรียงตัวของรหัสพันธุกรรม (comparative genomics study) โดยนำรหัสพันธุกรรมขนาด 200 kb ของหนูเทียบกับมนุษย์แล้วพบพบรหัสพันธุกรรมขนาดประมาณ 30 kb ที่อยู่ถัดจากกลุ่มของรหัสพันธุกรรม apoA-I/C-III/A-IV บนโครโมโซมคู่ที่ 11 ตำแหน่ง q23 มีความคล้ายคลึงกันระหว่างในหนูกับในมนุษย์[25]

อีกกลุ่มหนึ่งค้นพบโดยบังเอิญจากการผ่าตัดตับออกบางส่วนเพื่อศึกษาเกี่ยวกับกลไกที่ทำให้ตับมีการซ่อมแซมตัวเองได้โดยพบรหัสพันธุกรรมใหม่ที่ไม่เคยทราบมาก่อนว่าเกี่ยวข้องกับกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ซึ่งหนึ่งในรหัสพันธุกรรมดังกล่าวที่มีการเพิ่มการทำงานมากขึ้นตั้งแต่ระยะแรกของการแบ่งตัวของตับก็คือรหัสพันธุกรรมของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์โดยพบว่ามีความคล้ายคลึงกับอะโปไลโปโปรตีนเอวัน (apolipoprotein A-I, apo A-I) และอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ (apolipoprotein A-IV, apo A-IV) และพบอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในน้ำเหลืองของหนูส่วนที่มี HDL (plasma fraction containing HDL particles)[24]

ลักษณะของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์

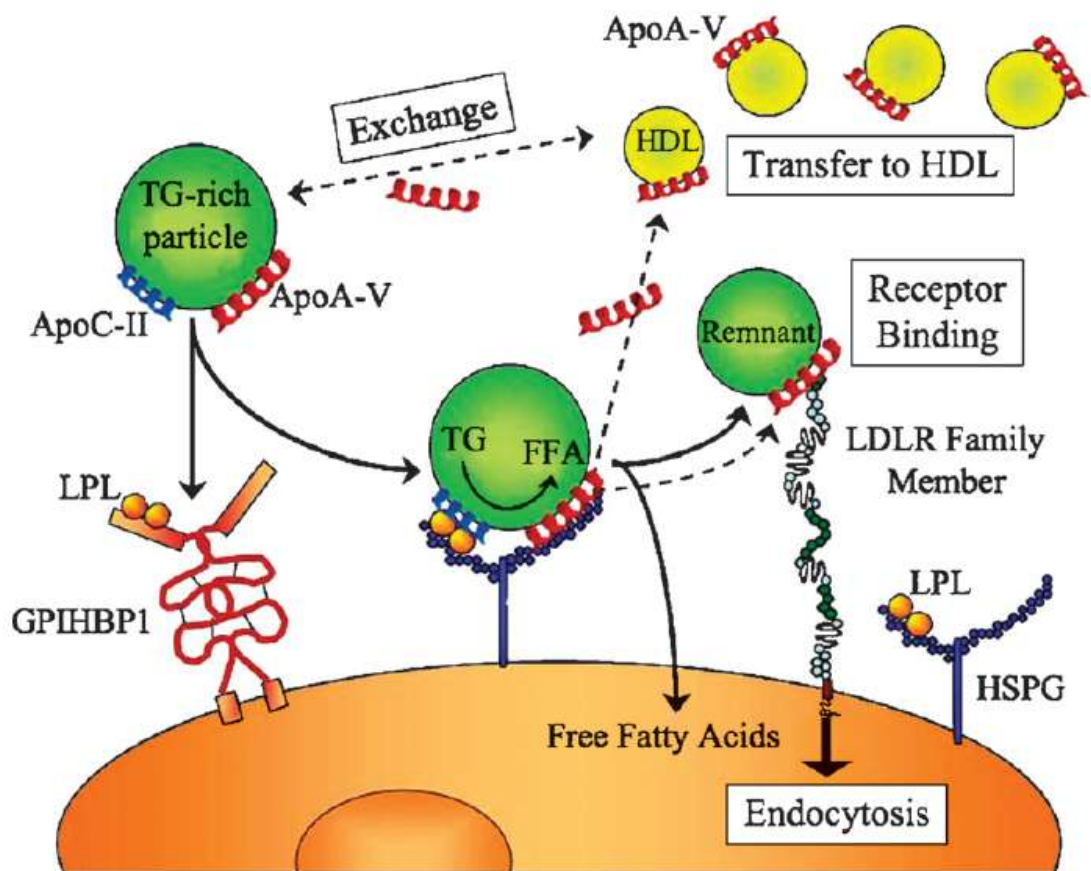
อะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ของมนุษย์ เป็นโปรตีนที่ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 366 ตัวเรียงต่อกัน โดยมีความคล้ายคลึงกับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์จากหนู 71% [25] และคล้ายกับในสัตว์ปีก 42% [109] ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมพบว่าอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์สร้างขึ้นที่ตับเท่านั้นและหลั่งออกมาสู่กระแสเลือด [25] โดยพบว่ากรดอะมิโนส่วนปลายของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ทางด้านอะมิโน (amino terminal) ประกอบไปด้วยกรดอะมิโน 23 ตัวจะถูกตัดออกก่อนที่จะกลายเป็นอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ที่สมบูรณ์ซึ่งมีกรดอะมิโนทั้งหมด 343 ตัว [110] ต่อมามีการตรวจวัดอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ด้วยวิธีสะกัดโปรตีนจากน้ำเหลืองของมนุษย์ (immunoprecipitation) และการทำ electrophoresis พบว่าโมเลกุลของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เคลื่อนที่ไปรวมกันในช่วงแคบๆ (single band) ซึ่งแสดงว่าอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ที่อยู่ในน้ำเหลืองของมนุษย์เป็นโมเลกุลเดี่ยว (monomer) [110] ล่าสุดมีการตรวจวัดอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ด้วยวิธีทางภูมิคุ้มกันวิทยาได้แก่วิธี enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ซึ่งวัดเป็นความเข้มข้นที่อยู่ในน้ำเหลืองของมนุษย์ในภาวะปกติได้ 157-258 นาโนกรัมต่อเดซิลิตร [30, 111] ซึ่งน้อยกว่าเมื่อเทียบกับ apo A-I ที่เป็นส่วนประกอบหลักของ HDL

การศึกษาเกี่ยวกับโครงสร้างทุติยภูมิ (secondary structure) ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์พบว่า เหมือนกับอะโปไลโปโปรตีนโดยทั่วไป คือมี α -helix มากถึง 50% [24, 112] โดยเชื่อว่าการมีส่วนของโปรตีนคือ

tetraproline ที่จำเพาะซึ่งอยู่ใกล้กับส่วนปลายคาร์บอกซี (C-terminus) ทำให้โมเลกุลของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์มีการบิดตัว (truncated) สำหรับโครงสร้างตติยภูมิ (tertiary structure) ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด[17] แต่เชื่อว่าน่าจะเหมือนกับอะโปไลโปโปรตีนอี (apolipoprotein E) และ อะโปไลโปโปรตีนเอวัน คือ มีส่วนปลายคาร์บอกซีสัมผัสกับไขมัน และส่วนปลายอะมิโนเรียงตัวเป็น α -helix สัมผัสกับน้ำเหลืองที่อยู่ภายนอก[113]นอกจากนี้ยังพบว่าอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์อยู่ร่วมกับไลโปโปรตีนต่างๆ ได้แก่ VLDL, HDL, และ chylomicrons แต่ไม่พบร่วมกับ IDL, LDL, และ น้ำเหลืองส่วนอื่นๆ (plasma infranatant) [110]ดังนั้นจึงเชื่อว่า อะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ถูกแลกเปลี่ยนระหว่างไลโปโปรตีนข้างต้นที่อยู่ในกระแสเลือดซึ่งการแลกเปลี่ยนนี้จะมีช่วงที่อะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ไม่มีไขมันเกาะอยู่ด้วย จึงเป็นโมเลกุลที่ละลายในน้ำได้ดี (hydrophilic) และพบว่าการแลกเปลี่ยนดังกล่าวเหมือนกับอะโปไลโปโปรตีนซีทีริ (apolipoprotein C-III, apo C-III) ซึ่งทำหน้าที่ในการเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์ด้วยเช่นกัน [114]

บทบาทของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์

มีผู้ค้นพบว่าอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์สามารถจับกับ heparin affinity column และ heparin-coated surface plasmon resonance chip[115] ในเวลาเดียวกันก็มีผู้รายงานว่าอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์สามารถเร่งปฏิกิริยาการย่อยไตรกลีเซอไรด์ที่อยู่ในไลโปโปรตีนที่มีไตรกลีเซอไรด์อยู่มาก (triglyceride-rich lipoprotein) โดยเป็นตัวช่วยให้ heparin sulfate proteoglycan (HSPG) ที่จับอยู่กับ LPL ทำปฏิกิริยากับไตรกลีเซอไรด์ที่อยู่ใน triglyceride-rich lipoprotein และอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์จะไม่มีผลกับ LPL ที่ล่องลอยอยู่อิสระ [116] จึงเชื่อว่าหน้าที่ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์คือ การปรับเปลี่ยนระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดด้วยการนำไลโปโปรตีนเป้าหมายมาถึง HSPG ที่อยู่บนผิวเซลล์เพื่อให้ไตรกลีเซอไรด์จากไลโปโปรตีนถูกเอนไซม์ LPL ย่อยได้ง่ายขึ้น ดังภาพที่ 9 [113]



ภาพที่ 9 หน้าที่ยของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ต่อเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์[113]

มีการศึกษาถึงคุณสมบัติของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ส่วนที่จับกับ heparin บริเวณ residues ที่ 210 และ 220 มีประจุบวก เมื่อกลายพันธุ์ทำให้คุณสมบัตินี้เสียไปจึงไม่สามารถจับกับ heparin ได้[117] ในชาวเอเชียพบการเปลี่ยนแปลงของนิวคลีโอไทด์ (single nucleotide polymorphism) c.553G>T ทำให้มีการเปลี่ยน base pair ที่ตำแหน่ง 162 จาก cysteine เป็น glycine ซึ่ง T allele มีความสัมพันธ์กับความสามารถของ LPL ในการย่อยไตรกลีเซอไรด์ โดยทำให้รูปร่างของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์เปลี่ยนไปเนื่องจากเปลี่ยนแปลงส่วนที่มี disulfide bond ซึ่งเชื่อว่าเป็นส่วนที่ช่วยในการจับกับ HSPG ผู้ที่มี T 1 allele จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์สูงเป็นสองเท่าของคนปกติ และผู้เป็น homozygous คือมี T 2 alleles จะมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดที่สูงมากโดยสูงเฉลี่ยถึง 2,292 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร[118-120]

นอกจากนี้ อะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ยังสามารถจับกับตัวรับอื่นในกลุ่มเดียวกับ LDL receptor ได้แก่ LDL receptor-related protein (LRP)[117] ซึ่งมีส่วนช่วยในการกำจัด VLDL ที่ตับ และมีการค้นพบว่าอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์อาจมีส่วนร่วมในเมแทบอลิซึมของ chylomicron โดยช่วยจับกับ glycosylphosphatidylinositol high-density lipoprotein binding protein 1 (GPIHBP1)[121] ซึ่งเป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวของ endothelial cells ทำหน้าที่ช่วย LPL ในการย่อยไตรกลีเซอไรด์

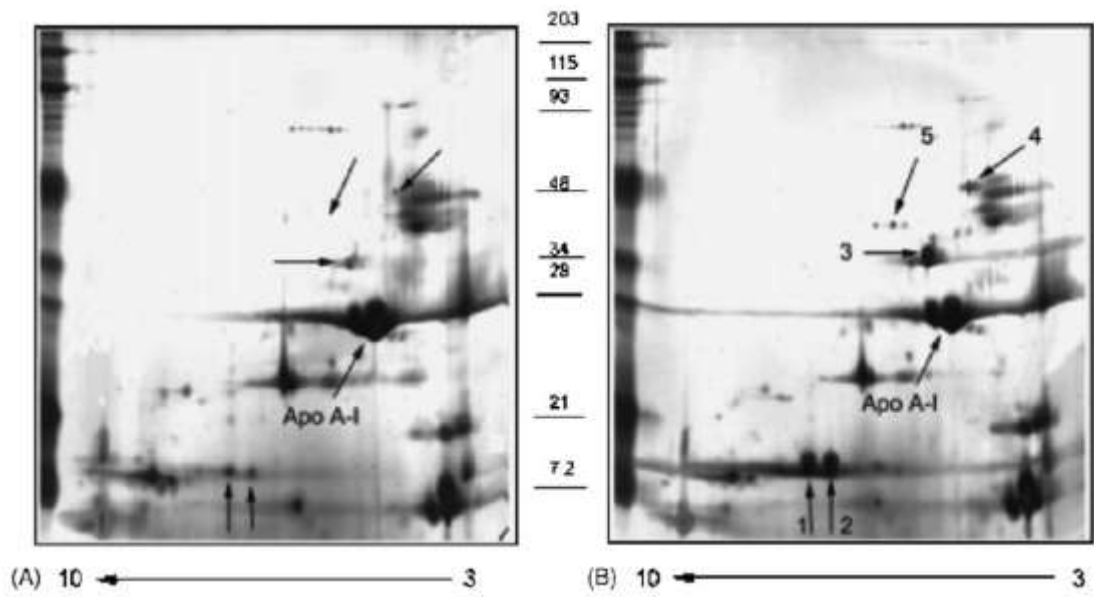
การศึกษาในสัตว์พบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์แปรผกผันกับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดทั้งในกรณี overexpression หรือ underexpression ของรหัสพันธุกรรมที่ควบคุมการสร้างอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์[25, 122] การศึกษาในมนุษย์พบว่าถ้ามีการเปลี่ยนแปลงของรหัสพันธุกรรมที่ควบคุมอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ได้แก่ มีการกลายพันธุ์ของรหัสพันธุกรรมทั้ง 2 alleles (homozygous mutation) ทำให้รูปร่างของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์บิดไป จะพบผู้ป่วยมีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงมาก ในขณะที่การกลายพันธุ์เพียง 1 alleles (heterozygous mutation) มักต้องมีความผิดปกติทางพันธุกรรมของโปรตีนชนิดอื่นที่ควบคุมเมแทบอลิซึมของไตรกลีเซอไรด์หรือมีปัจจัยด้านสิ่งแวดล้อมร่วมด้วยจึงจะทำให้ผู้ป่วยมีภาวะไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง [123] อย่างไรก็ตามการศึกษาในเวลาต่อมาโดยใช้หลักการทางภูมิคุ้มกันวิทยา (ELISA) ในการตรวจวัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในเลือด พบว่าระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ของผู้ป่วยที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงจะมีความสัมพันธ์ไปในทิศทางเดียวกันกับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ในขณะที่ผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดปกติจะไม่พบความสัมพันธ์ของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์กับระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด และเมื่อนำระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์อยู่ในเกณฑ์ปกติจะพบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในเลือดต่ำกว่าผู้ที่มีระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูง [30]

การศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในภาวะการอักเสบเฉียบพลัน

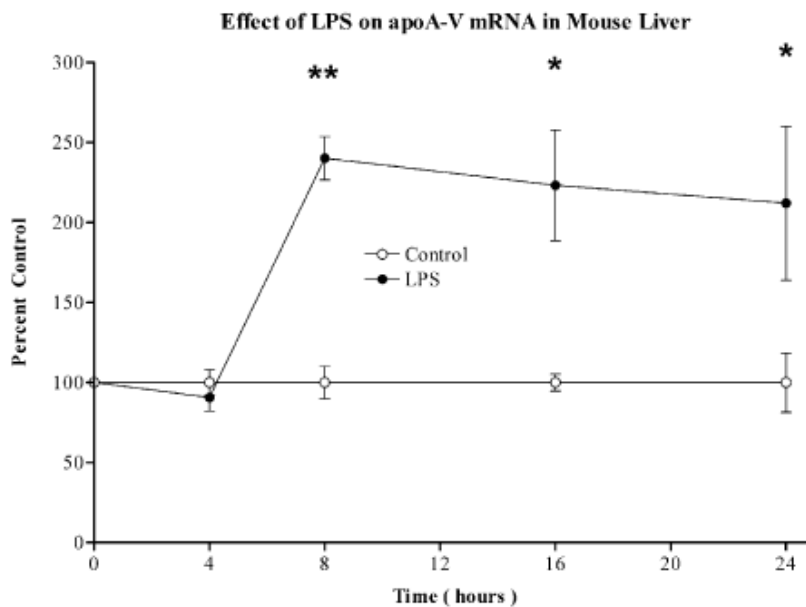
การศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง: มี 2 การศึกษาคือ

1. ในปีพ.ศ. 2547 Khovidhunkit W. และคณะ [124] ได้ทดลองฉีด endotoxin ได้แก่ LPS เข้าไปที่ท้องของหนู (intraperitoneal injection) ในขนาด 100 ไมโครกรัมต่อตัว (หนูมีน้ำหนักเท่ากัน คือ ตัวละ 18-20 กรัม) ซึ่งเป็นขนาดที่ทำให้หนูมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (น้อยกว่าขนาดที่ทำให้หนูตายร้อยละ 50 คือ 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 100 กรัม) เทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งฉีดน้ำเกลือ และควบคุมด้วยการอดอาหารหนูทั้งสองกลุ่ม แล้วนำเลือดหลังจากการฉีด endotoxin 16 ชั่วโมงมาตรวจหาโปรตีนด้วยวิธี two-dimensional gel electrophoresis เพื่อหาโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับ เมแทบอลิซึมของ HDL แล้วแยกชนิดโปรตีนด้วยวิธี mass spectrometry นอกจากการพบ apo A-I ลดลง และพบ apo SAA รวมทั้ง apolipoprotein A-IV (apo A-IV) เพิ่มขึ้นในหนูกลุ่มที่ได้รับ endotoxin แล้วยังพบจุด (spot) ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์เพิ่มขึ้นในหนูกลุ่มที่ได้รับ endotoxin เทียบกับกลุ่มควบคุมด้วย แต่เนื่องจากอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ที่พบมีปริมาณน้อยมาก ผู้วิจัยจึงไม่สามารถแยกตัวอย่างออกมาวัดเป็นปริมาณได้ ตามภาพที่ 10 นอกจากนี้ได้มีการศึกษาเพิ่มเติมด้วยการตรวจระดับ mRNA (messenger ribonucleic acid) ที่สร้างขึ้นจากตับของหนูที่ได้รับ endotoxin ขนาดต่างๆ พบว่า mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์เพิ่มขึ้นภายใน 8 ชั่วโมง โดยสูงสุดถึง 2.3 เท่า และอยู่สูงต่อเนื่องถึง 24 ชั่วโมงหลังจากหนูได้รับ endotoxin โดยขึ้นกับขนาดของ endotoxin ที่ได้รับ โดยพบว่าถ้าหนูได้รับ endotoxin ขนาด 10 และ 100 ไมโครกรัมต่อตัวจะพบระดับ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์เพิ่มขึ้นถึงสองเท่า ในขณะที่หนูได้รับ endotoxin ในขนาดที่ต่ำกว่าคือ 0.1 หรือ 1 ไมโครกรัมต่อตัวจะพบว่า มีระดับ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ลดลงเมื่อเทียบกับกรณีที่ไม่ได้รับ endotoxin ตามภาพที่ 11 และ 12

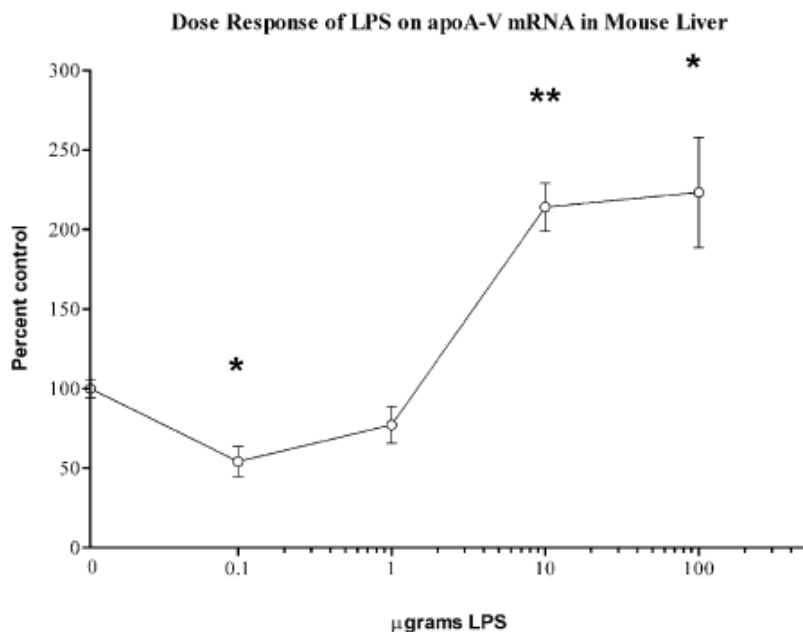
การศึกษาเดียวกันนี้ได้ดูผลของไซโตไคน์ต่อเซลล์ human hepatoma Hep3B ในหลอดทดลองซึ่งพบว่าชนิดของไซโตไคน์ที่แตกต่างกันมีผลต่อการสร้าง mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ต่างกัน คือ ถ้าได้รับ IL-6 พบว่า mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์สามารถเพิ่มสูงขึ้นถึง $131 \pm 3.0\%$ เทียบกับกลุ่มควบคุมคือ $100 \pm 1.5\%$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$) ในขณะที่ได้รับ IL-1 β และ TNF- α พบว่าระดับ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ไม่เปลี่ยนแปลง คือ $111 \pm 3.6\%$ และ $104 \pm 0.8\%$ ตามลำดับเทียบกับกลุ่มควบคุมคือ $100 \pm 5.4\%$ ($p = \text{non-significant}$) อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ไม่ได้ศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระดับทรอกลิเซอไรด์ในภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลัน



ภาพที่ 10 แสดงการตรวจโปรตีนจากน้ำเหลืองด้วยวิธี two-dimensional gel electrophoresis ของหนูที่ได้รับ endotoxin ในขนาด 100 ไมโครกรัมต่อตัว (ภาพB) เทียบกับกลุ่มควบคุม (ภาพA) พบว่าที่ตำแหน่งที่ 5 พบจุดของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เพิ่มขึ้น ในหนูกลุ่มที่ได้รับ endotoxin[124]

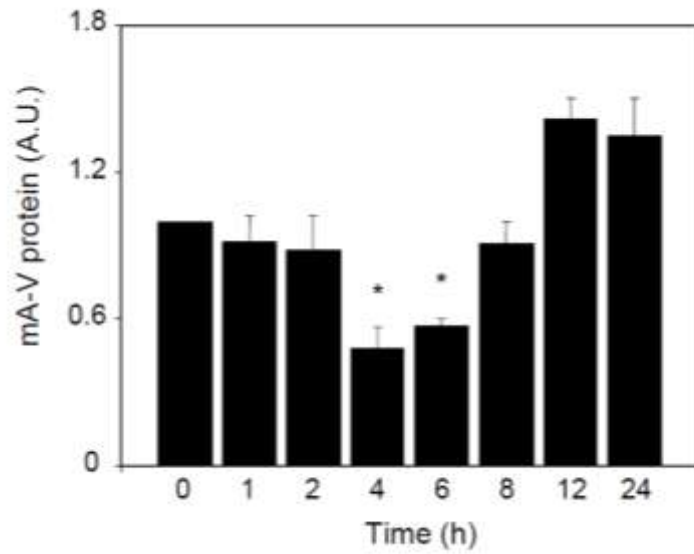


ภาพที่ 11 แสดงการตรวจวัดระดับ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ที่ตับของหนูหลังจากได้รับ endotoxin ขนาด 100 ไมโครกรัมต่อตัว พบว่าเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 8 ชั่วโมงหลังจากได้รับ endotoxin และเพิ่มสูงขึ้นต่อเนื่องถึงอย่างน้อย 24 ชั่วโมง[124]

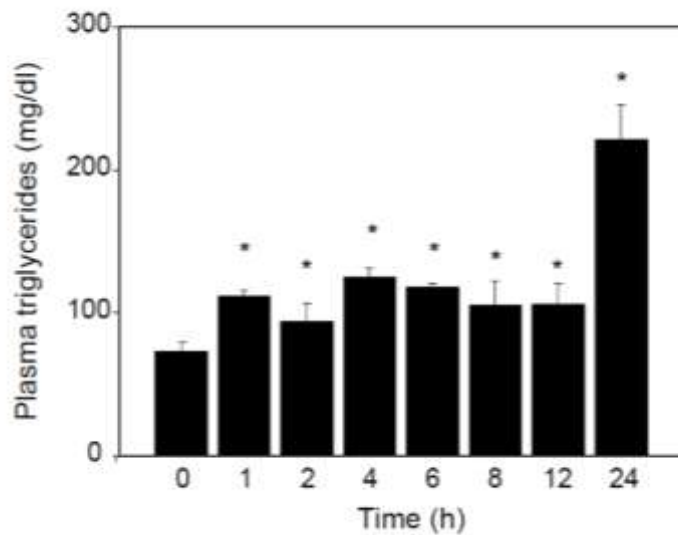


ภาพที่ 12 แสดงการเพิ่มขึ้นของ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ที่ตับของหนูตามขนาดของ endotoxin ที่ได้รับ โดยพบว่าเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับ endotoxin ขนาด 10 และ 100 ไมโครกรัมต่อตัว ในขณะที่ระดับ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์จะลดลง เมื่อได้รับ endotoxin ขนาด 0.1 และ 1 ไมโครกรัมต่อตัว[124]

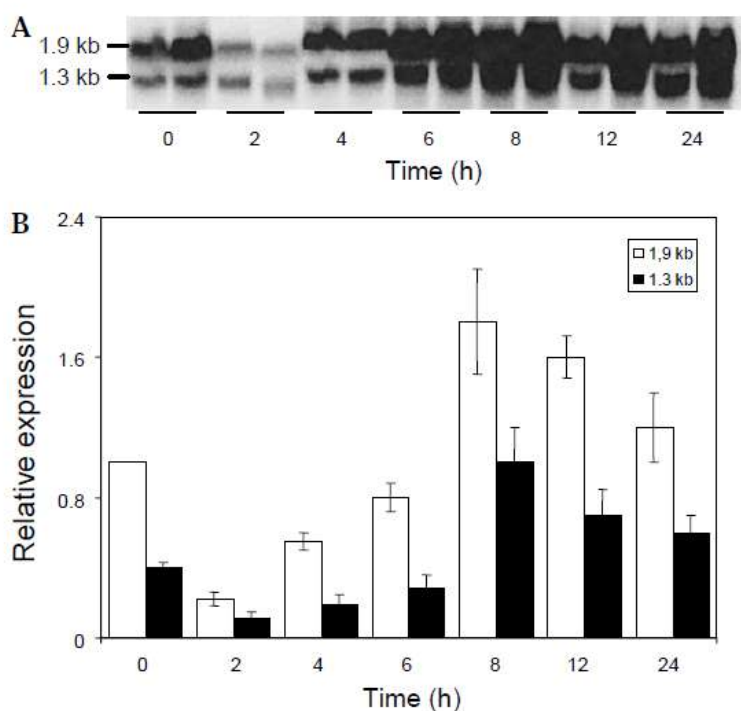
2. ในปี พ.ศ. 2549 มีการศึกษาของ Steffi B. และคณะ[125] ได้การฉีด endotoxin ได้แก่ LPS ขนาด 100 ไมโครกรัมในช่องท้องของหนูเปรียบเทียบกับกลุ่มทดลองซึ่งฉีดน้ำเกลือโดยให้หนูกินอาหารตามปกติ แล้ววัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์และระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของหนูที่ระยะเวลา 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 ชั่วโมง หลังจากได้รับ endotoxin โดยแต่ละช่วงเวลาจะใช้หนู 5 ตัว โดยวิธีที่ใช้วัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์คือ วิธี Western blot แล้ววิเคราะห์เป็นปริมาณด้วยวิธี densitometric analysis พบการเปลี่ยนแปลงของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์แตกต่างจากการศึกษาแรกคือ ช่วงแรกหลังจากที่ได้รับ endotoxin ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์จะลดต่ำลงโดยต่ำที่สุดที่ 4 ชั่วโมงหลังได้รับ endotoxin (ลดลงร้อยละ 52 เทียบกับกลุ่มควบคุม)แล้วเพิ่มขึ้นเรื่อยๆจนสูงสุดที่ 12 ชั่วโมงหลังได้รับ endotoxin (เพิ่มขึ้นร้อยละ 42 เทียบกับกลุ่มควบคุม)ตามภาพที่ 13 สำหรับระดับไตรกลีเซอไรด์พบว่าเพิ่มขึ้นตั้งแต่ 1 ชั่วโมงหลังได้รับ endotoxin คิดเป็น 112 ± 4 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ระดับ 73 ± 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร (แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.01$) และคงอยู่ที่ระดับเดิมถึง 12 ชั่วโมง จนเพิ่มสูงขึ้นที่ 24 ชั่วโมงที่ระดับ 221 ± 24 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร(เทียบกับกลุ่มควบคุมแล้ว แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $p < 0.001$)ตามภาพที่ 14 หลังจากนั้นได้มีการศึกษาด้วยการวัดระดับ total RNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ที่ตับของหนูข้างต้นด้วยวิธี Northern blot พบว่า mRNA ที่ตับมีการเปลี่ยนแปลงเช่นเดียวกับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในเลือดคือลดต่ำลงที่ 2 ชั่วโมงแล้วเพิ่มสูงสุดที่ 8 ชั่วโมงหลังจากได้รับ endotoxinตามภาพที่ 15



ภาพที่ 13 การเปลี่ยนแปลงของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในเลือดหลังจากที่หนูได้รับ endotoxin ที่ลดต่ำที่สุดที่ 4 ชั่วโมงและเพิ่มสูงที่สุดที่ 24 ชั่วโมง (A.U. = arbitrary units), * $p < 0.05$ [125]



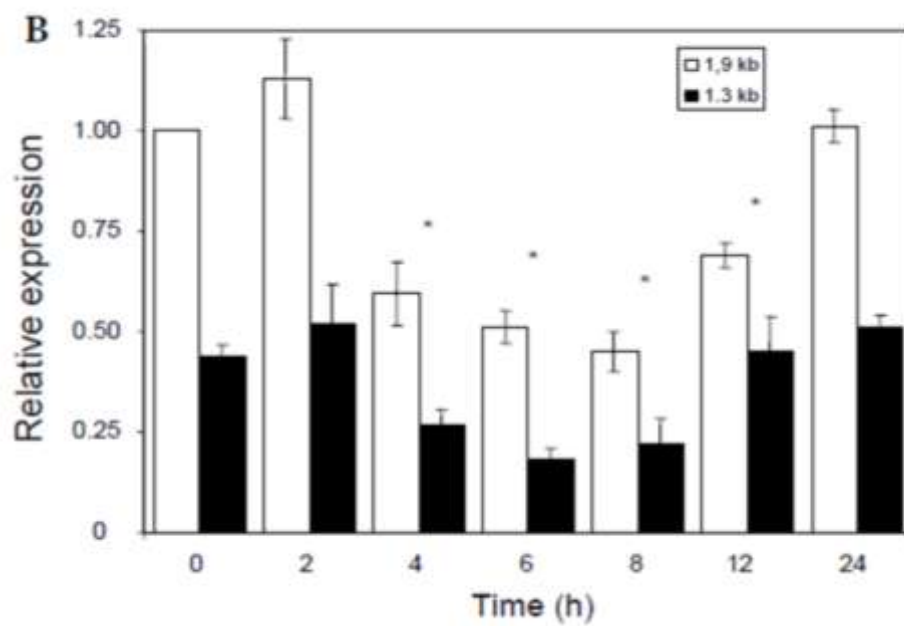
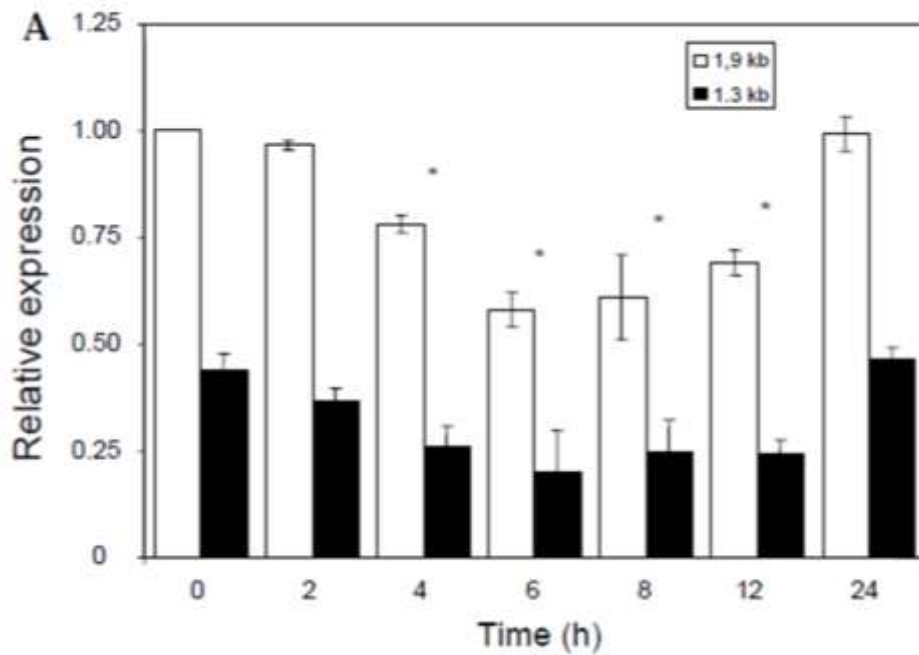
ภาพที่ 14 การเปลี่ยนแปลงของระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดหลังจากที่หนูได้รับ endotoxin ที่เพิ่มขึ้นที่ 1 ชั่วโมงและคงค้างอยู่ถึง 12 ชั่วโมง แล้วเพิ่มขึ้นอีกครั้งที่ 24 ชั่วโมง ซึ่งทุกจุดต่างจากกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (* $p < 0.05$)[125]



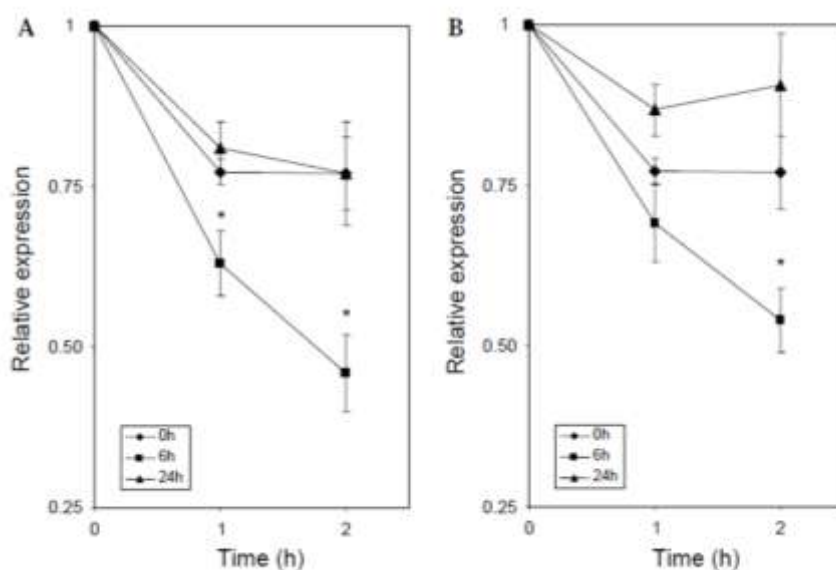
ภาพที่ 15A แสดงการวัดด้วยวิธี northern blot analysis ของ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในหนูที่ได้รับ endotoxin ที่เวลาต่าง ๆ กัน โดยพบว่าระดับจะต่ำสุดที่ 2 ชั่วโมงและสูงสุดที่ 8 ชั่วโมงหลังจากได้รับ endotoxin และพบ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ที่ขนาดแตกต่างกัน คือ 1.9 กิโลเบส(kb) และ 1.3 กิโลเบส (kb)

B แสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณของ mRNA ที่วัดได้จากภาพ 15 A [125]

นอกจากนี้การศึกษาเดียวกันยังมีการศึกษาถึงการเปลี่ยนแปลงของระดับ total RNA ในหลอดทดลองโดยใช้เซลล์ Human hepatoma HepG2 แล้วนำ IL-1 β และ TNF- α เดิมเข้าไปใน media ที่เลี้ยงเซลล์พบว่าระดับของ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ลดต่ำลงที่ลดลงถึงร้อยละ 42 ที่ 6 ชั่วโมงหลังจากได้รับ TNF- α และต่ำลงที่ลดลงถึงร้อยละ 55 ที่ 8 ชั่วโมงหลังจากได้รับ IL-1 β ตามภาพที่ 16 และได้หาสาเหตุที่ไซโตไคน์ทำให้ระดับ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ลดลงด้วยการวัดระดับ mRNA ในขณะที่ได้รับไซโตไคน์โดยเดิม actinomycin D เพื่อยับยั้งการสร้าง mRNA พบว่าเมื่อเซลล์ได้รับ TNF- α หรือ IL-1 β เป็นเวลา 6 ชั่วโมงจะมีระดับ mRNA ลดลงอย่างรวดเร็วภายใน 2 ชั่วโมงแตกต่างจากกรณีที่ไม่ได้รับไซโตไคน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ในขณะที่เมื่อเซลล์ได้รับ TNF- α หรือ IL-1 β เป็นเวลา 24 ชั่วโมงพบว่าระดับ mRNA ไม่แตกต่างจากกรณีที่เซลล์ไม่ได้รับไซโตไคน์ จากผลข้างต้นแสดงว่าระดับ mRNA ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ลดต่ำลงในช่วงแรก (6 ชั่วโมงแรก) หลังจากได้รับไซโตไคน์ส่วนหนึ่งเป็นผลจากการการอักเสบทำให้ mRNA ไม่เสถียรจึงลดลงอย่างรวดเร็ว ตามภาพที่ 17



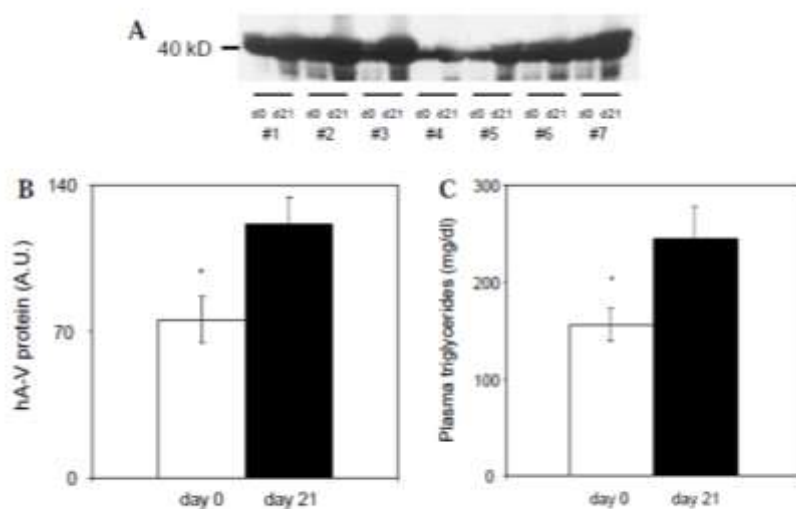
ภาพที่ 16 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ mRNA ของเซลล์ Human hepatoma HepG2 ต่อไซโตไคน์ชนิดต่างๆ โดยพบว่าลดต่ำสุดถึงร้อยละ 42 ที่ 6 ชั่วโมงหลังจากได้รับ TNF- α (ภาพ A) และลดต่ำสุดถึงร้อยละ 55 ที่ 8 ชั่วโมงหลังจากได้รับ IL-1 β (ภาพ B), * แสดงถึงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ($p < 0.05$)[125]



ภาพที่ 17 แสดงการเปลี่ยนแปลงของระดับ mRNA หลังจากได้รับ TNF- α (ภาพ A) และ IL-1 β (ภาพ B) * ที่ 6 ชั่วโมง พบว่าลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (* $p < 0.05$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับไซโตไคน์ ในขณะที่ 24 ชั่วโมงไม่พบความแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่ได้รับไซโตไคน์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ[125]

การศึกษาในมนุษย์: มี 2 การศึกษาคือ

1. การศึกษาของ Steffi B. และคณะในปี พ.ศ. 2549[125]ซึ่งเป็นการศึกษาเกี่ยวกับที่ทดลองในหนูและในหลอดทดลองข้างต้น โดยผู้วิจัยได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในมนุษย์ด้วยการเก็บเลือดของผู้ป่วยที่เข้าเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะช็อคจากพิษเหตุติดเชื้อ (septic shock)ของAmerican College of Chest Physicians (ACCP) และ Society of Critical Care Medicine (SCCM)ที่เข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักที่โรงพยาบาล Charite-Campus Benjamin Franklin ในเมืองเบอร์ลิน ประเทศเยอรมนี จำนวน 10 คน เป็นเพศชาย 6 คน อายุเฉลี่ย 73 ± 7 ปี ซึ่งมี Simplified Acute Activity Score (SAPS II score) [126]ในวันแรกของการเข้ารับการรักษาเฉลี่ย 63 ± 7 คะแนนในจำนวนนี้มีผู้ป่วยเพาะเชื้อแบคทีเรียขึ้นในเลือด 6 ราย ทุกรายได้รับยากระตุ้นความดันโลหิต (inotropic agents), เครื่องช่วยหายใจ, และ hydrocortisone การเก็บเลือดตรวจที่ 2 จุดเวลาคือวันแรกและวันที่ 21 ของการเข้ารับการรักษาซึ่งผู้วิจัยถือว่าเป็นวันที่ผู้ป่วยหายจากโรคโดยตรวจไม่พบอาการและอาการแสดงของการติดเชื้อ สามารถออกจากกรดูแลที่หอผู้ป่วยหนักได้ และมี SAPS II score เฉลี่ยที่ 32 ± 4 คะแนน การเก็บเลือดส่งตรวจระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ด้วยวิธี Western blot แล้ววิเคราะห์เป็นปริมาณด้วยวิธี densitometric analysis และตรวจวัดระดับไตรกลีเซอไรด์โดยใช้ commercially assay kit พบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในวันแรกที่ผู้ป่วยเข้ารับการรักษาในหอผู้ป่วยหนักมีระดับต่ำกว่าในวันที่ 21 ถึงร้อยละ 59 ซึ่งแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) ในขณะที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ในวันแรกก็ต่ำกว่าวันที่ 21 ถึงร้อยละ 59 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นเดียวกัน ($p < 0.01$) โดยวัดระดับไตรกลีเซอไรด์ในวันแรกและวันที่ 21 ได้ค่าเฉลี่ย 152 ± 18 และ 242 ± 31 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรตามลำดับ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้พบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในผู้ป่วยแต่ละรายยังมีความแตกต่างกันมาก ดังภาพที่ 18



ภาพที่ 18A แสดงผลการวัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock จำนวน 7 รายด้วยวิธี Western blot ในวันแรกและวันที่ 21 หลังเข้ารับการรักษา

B แสดงค่าเฉลี่ยระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock จำนวน 10 รายด้วยวิธี Western blot แล้วมาคำนวณเป็นปริมาณด้วยวิธี densitometry พบว่าค่าอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในวันแรกต่ำกว่าในวันที่ 21 หลังเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $*p < 0.01$

C แสดงค่าเฉลี่ยระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะ septic shock จำนวน 10 รายในวันแรกต่ำกว่าในวันที่ 21 หลังเข้ารับการรักษาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ, $*p < 0.01$ [125]

2. การศึกษาของ H. Xian-sheng และคณะ[127]ในปีพ.ศ. 2552 ได้วัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันและกลุ่มควบคุม รวมทั้งหมด 459 คนที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล the Second Xiangya ที่ประเทศจีนโดยแบ่งเป็น 4 กลุ่มคือกลุ่มกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน (Acute Myocardial Infarction, AMI) 112 คน, กลุ่มที่มีอาการเจ็บหน้าอกเฉียบพลัน (unstable angina, UA) 116 คน, กลุ่มที่มีอาการเจ็บหน้าอกรื้อรัง (stable angina, SA) 115 คนและกลุ่มควบคุม 116 คน โดยมีเกณฑ์ในการคัดออก ได้แก่ ผู้ที่มีโรคตับหรือโรคไต, ผู้ที่ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 500 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร, ผู้ที่เพิ่งมีภาวะการติดเชื้อภายใน 2 เดือน, ผู้ที่มีภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ, ผู้ที่มีโรคต่อมไทรอยด์, ผู้ที่เพิ่งได้รับบาดเจ็บ, ผู้ที่มีโรคมาเรียม, ผู้ที่ได้รับยาต้านการอักเสบหรือได้รับยากดภูมิคุ้มกัน, และผู้ที่ใช้ยากลับไฟเบอร์ทในช่วงที่ทำการศึกษ การวัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ใช้วิธีทางภูมิคุ้มกันวิทยา (ELISA) รวมทั้งระดับไตรกลีเซอไรด์, total cholesterol, HDL cholesterol, LDL cholesterol, และ high-sensitivity CRP (hs-CRP) โดยเก็บเลือดภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังเข้ารับการรักษาและให้ผู้ป่วยอดอาหารข้ามคืนก่อนเจาะเลือดพบลักษณะพื้นฐานทางคลินิก ได้แก่ เพศ, อายุ, ดัชนีมวลกาย, ระดับน้ำตาลในเลือด, และความดันโลหิตไดแอสโตลิก ทั้ง 4 กลุ่มไม่แตกต่างกัน แต่ระดับ total cholesterol และ LDL cholesterol ในกลุ่มที่มีโรคหลอดเลือดหัวใจทั้งสามกลุ่มจะสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนระดับ HDL cholesterol ในกลุ่มที่มีหลอดเลือดหัวใจจะต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ดังตารางที่ 2

Clinical and biochemical data of the subjects studied

Characteristics	Control group (n=116)	SA group (n=115)	UA group (n=116)	AMI group (n=112)
Gender (male/female)	56/60	61/54	62/54	59/53
Age (years)	62±8	66±9	66±7	63±10
BMI (kg/m ²)	23.21±2.83	23.47±2.51	23.79±2.84	24.02±2.24
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	125±12	130±14*	135±18*	125±16
Diastolic	76±6	76±7	76±8	75±8
Blood glucose (mmol/L)	5.96±1.10	6.08±1.67	5.96±1.55	6.33±1.31
TC (mmol/L)	4.16±0.67	5.56±0.99*	5.47±1.03*	5.47±1.36*
HDL-C (mmol/L)	1.46±0.34	1.07±0.21*	1.00±0.27*	0.88±0.28*†
LDL-C (mmol/L)	2.20±0.56	3.91±0.96*	3.78±0.78*	3.59±0.96*
Medication history (%)				
Statin	0	22*	28*	32*†
Aspirin	0	25*	23*	28*
β-blocker	0	28*	33*	30*
Diuretic	0	5*	8*	6*
Nitrate	0	13*	21*	20*
ACE or ARB inhibitor	0	21*	23*	27*†
Calcium channel blocker	0	15*	23*	25*

ตารางที่ 2 แสดงลักษณะทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการของผู้ป่วยภาวะ Acute myocardial infarction (AMI), unstable angina (UA), Stable angina (SA), และ กลุ่มควบคุม (control group); TC (total cholesterol), HDL-C (high density lipoprotein cholesterol), LDL-C (low density lipoprotein cholesterol), ACE (angiotensin converting enzyme), ARB (angiotensin receptor blockade), * หมายถึง แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$), † หมายถึง แตกต่างจากกลุ่ม SA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)[127]

ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดของกลุ่มโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตันทั้งสามกลุ่มได้แก่กลุ่ม AMI, UA, และ SA สูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) โดยค่าเฉลี่ยอยู่ที่ 285.96 ± 42.98 , 252.63 ± 31.58 , 156.14 ± 56.14 , และ 94.74 ± 19.30 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สำหรับกลุ่ม AMI, UA, SA, และกลุ่มควบคุม ตามลำดับ ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่ม AMI มีค่าสูงที่สุด คือ 368.66 ± 60.53 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร กลุ่ม UA สูงเป็นลำดับถัดมา คือ 330.89 ± 66.48 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่กลุ่ม SA มีค่าต่ำที่สุดอยู่ที่ 76.54 ± 16.91 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ในการศึกษานี้มีการตรวจวัด high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) ด้วยโดยพบว่ากลุ่มที่มีค่า hs-CRP สูงที่สุดคือ กลุ่ม AMI รองลงมาคือ กลุ่ม UA และ SA ตามลำดับโดยกลุ่มควบคุมจะมีค่า hs-CRP ต่ำที่สุด รายละเอียดแสดงในตารางที่ 3

variables	Control group	SA group	UA group	AMI group
TG (mmol/L)	1.08±0.22	1.78±0.64*	2.88±0.36**†	3.26±0.49**†
ApoAV (ng/ml)	100.27±22.44	76.54±16.91*	330.89±66.48**†	368.66±60.53**†
hs-CRP (mg/L)	0.75±0.36	3.77±0.90*	10.58±2.32**†	11.92±0.83**†

TG: triglyceride; ApoAV:apolipoprotein AV; hs-CRP:high-sensitivity C-reactive protein. **P* <0.05 compared with the control group; †*P* <0.05 compared with the SA group.

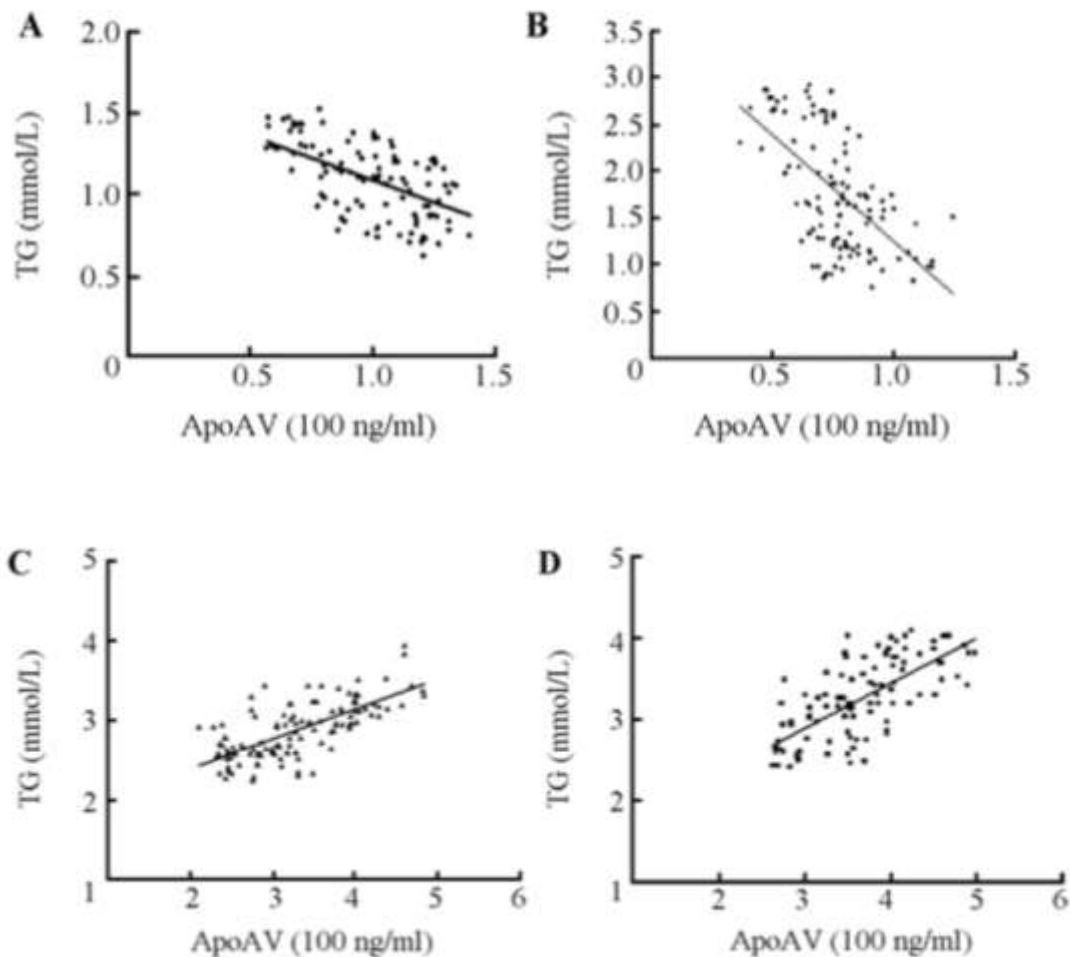
ตารางที่ 3 แสดงระดับไตรกลีเซอไรด์ อะโพลีโพรตีนเอไฟว์ และ high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) ในผู้ป่วยภาวะ Acute myocardial infarction (AMI), unstable angina (UA), Stable angina (SA), และ กลุ่มควบคุม (control group), * หมายถึง แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$), † หมายถึง แตกต่างจากกลุ่ม SA อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)[127]

นอกจากนี้การศึกษาเดียวกันยังได้ศึกษาถึงความสัมพันธ์ระหว่างไตรกลีเซอไรด์และอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ในเลือด รวมทั้งความสัมพันธ์ระหว่าง hs-CRP และอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ ซึ่งพบความสัมพันธ์ของอะโพลีโพรตีนเอไฟว์กับไตรกลีเซอไรด์เป็นไปในทิศทางตรงข้ามกันโดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ -0.573 และ -0.603 ในกลุ่มควบคุมและกลุ่ม SA ตามลำดับ ในขณะที่กลุ่ม UA และ AMI มีความสัมพันธ์ของอะโพลีโพรตีนเอไฟว์และไตรกลีเซอไรด์ไปในทางเดียวกันที่ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เท่ากับ 0.696 และ 0.690 ตามลำดับ ส่วนค่า hs-CRP มีความสัมพันธ์กับอะโพลีโพรตีนเอไฟว์เฉพาะในกลุ่ม UA และ AMI เท่านั้น โดยทิศทางความสัมพันธ์เป็นในเชิงบวก ดังตารางที่ 4 และภาพที่ 19

Correlations between apoAV and TG or hs-CRP

Variables	Control group		SA group		UA group		AMI group	
	r value	P value	r value	P value	r value	P value	r value	P value
TG	-0.573	<0.001	-0.603	<0.001	0.696	<0.001	0.690	<0.001
hs-CRP	0.020	0.834	-0.176	0.060	0.582	<0.001	0.590	<0.001

ตารางที่ 4 แสดงขนาดและทิศทางของความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด รวมทั้งความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์และ high sensitive C-reactive protein (hs-CRP)[127]



ภาพที่ 19 กราฟแสดงความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์และไตรกลีเซอไรด์ในเลือดในภาวะต่างๆ ได้แก่ กลุ่มควบคุม (A), กลุ่ม stable angina (B), กลุ่ม unstable angina (C), และกลุ่ม Acute myocardial infarction (D)[127]

ดังนั้นจะเห็นได้ว่าจากการศึกษาทั้งหมดผลการศึกษายังมีความขัดแย้งกัน และยังไม่มีการเปรียบเทียบระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในภาวะที่มีการติดเชื้อเปรียบเทียบกับภาวะที่มีการอักเสบจากสาเหตุอื่น ซึ่งถ้าพบความแตกต่างระหว่างสองภาวะนี้ ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในเลือดก็อาจจะเป็นดัชนีบ่งชี้ตัวหนึ่งของการติดเชื้อแบคทีเรียซึ่งอาจจะช่วยทางคลินิกในการดูแลรักษาผู้ป่วยต่อไป

บทที่ 3

วิธีดำเนินการวิจัย

3.1 รูปแบบการวิจัย

Cross-sectional analytic study

3.2 ระเบียบวิธีการวิจัย

ประชากรและตัวอย่าง

- กลุ่มที่ศึกษา (case) คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งมีอาการและอาการแสดงของการตอบสนองต่ออักเสบของร่างกาย ร่วมกับมีผลเพาะเชื้อขึ้นเชื้อแบคทีเรียในเลือด
- กลุ่มเปรียบเทียบ (control) คือ ผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ซึ่งมีอาการและอาการแสดงของการตอบสนองต่อการอักเสบของร่างกาย โดยที่ไม่มีหลักฐานว่าเกิดจากการติดเชื้อ

หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกประชากรและตัวอย่าง

การวิจัยนี้เก็บตัวอย่างเลือดจากผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ตั้งแต่เดือนมกราคม พ.ศ. 2554 ถึง เดือนตุลาคม พ.ศ. 2554 ได้จำนวนตัวอย่างเลือดทั้งหมด 150 ตัวอย่าง แบ่งเป็น 2 กลุ่มข้างต้น กลุ่มละ 75 ตัวอย่าง โดยมีเกณฑ์ในการคัดเข้าโดยทั่วไป เกณฑ์ในการคัดเข้าจำแนกตามกลุ่ม และเกณฑ์ในการคัดออก ดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือกผู้ป่วยเข้าการศึกษา (Inclusion criteria)

- ผู้ป่วยที่มีอายุ 20 ปีขึ้นไป
- แบ่งเป็น 2 กลุ่มดังนี้
 - กลุ่มที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ
 - กลุ่มที่มีภาวะความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ

ซึ่งมีเกณฑ์ในการคัดเข้าจำแนกตามกลุ่มดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเข้าของกลุ่มที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (Inclusion Criteria for sepsis group)

- (1) ผู้ป่วยที่มีภาวะตอบสนองต่อการอักเสบทั่วร่างกาย ซึ่งต้องพบภาวะดังต่อไปนี้อย่างน้อย 2 ข้อคือ
 - 1.1 อุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 38 องศาเซลเซียส หรือต่ำกว่า 36 องศาเซลเซียส
 - 1.2 อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที
 - 1.3 อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาทีหรือระดับความเข้มข้นของคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือดต่ำกว่า 32 มิลลิเมตรปรอท
 - 1.4 จำนวนเม็ดเลือดขาวมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือน้อยกว่า 4,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร
- (2) มีผลบวกต่อการเพาะเชื้อแบคทีเรียในเลือดโดยผลเพาะเชื้อขึ้นภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากที่เก็บตัวอย่างเลือด และไม่ขึ้นเชื้อที่ปนเปื้อนได้แก่ *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium spp.*, *Corynebacterium spp.*, และ *Bacillus spp.*

เกณฑ์ในการคัดเข้าของกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (Inclusion Criteria for non infectious cause of acute illness group)

- (1) ได้รับการรักษาในโรงพยาบาล
- (2) เก็บตัวอย่างเลือดภายใน 48 ชั่วโมงแรกหลังจากรับไว้ในโรงพยาบาล
- (3) ไม่มีหลักฐานว่ามีการติดเชื้อ ดังนี้
 - 2.1 อุณหภูมิร่างกายไม่สูงกว่า 38 และไม่ต่ำกว่า 36 องศาเซลเซียส และ
 - 2.2 ไม่ได้รับยาปฏิชีวนะในขณะที่ทำการศึกษา

ผู้ป่วยทั้ง 2 กลุ่มมีเกณฑ์ในการคัดออกจากการศึกษา ดังนี้

เกณฑ์ในการคัดเลือผู้ป่วยออกจากการศึกษา (Exclusion Criteria)

- (1) ได้รับยากระดับไขมันในเลือดชนิดไฟเบอร์ทก่อนทำการศึกษากายใน 2 สัปดาห์
- (2) มีระดับไทโรกลิเซอไรด์ในเลือดสูงกว่า 400 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- (3) มีภาวะตับอักเสบ โดยระดับแอสปาร์เตตอะมิโนทรานสเฟอเรสและระดับอะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส มากกว่า 200 ยูนิตต่อลิตร
- (4) เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะตับแข็งหรือมีระดับบิลิรูบินในเลือดมากกว่า 5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- (5) เคยได้รับการวินิจฉัยว่ามีภาวะไตรอยด์บกพร่องหรือเป็นพิษหรือได้รับฮอร์โมนไทรอยด์

3.3 การให้คำนิยามเชิงปฏิบัติที่ใช้ในการวิจัย

ผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) คือผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อ โดยได้มีการเพาะเชื้อจากเลือดแล้วพบเชื้อแบคทีเรีย ร่วมกับ มีอาการแสดงหรือผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเข้าได้กับเกณฑ์การวินิจฉัยของภาวะ Systemic Inflammatory Response Syndrome ดังต่อไปนี้ อย่างน้อย 2 ข้อคือ

1. อุณหภูมิร่างกายสูงกว่า 38 องศาเซลเซียสหรือต่ำกว่า 36 องศาเซลเซียส
2. อัตราการเต้นของหัวใจมากกว่า 90 ครั้งต่อนาที
3. อัตราการหายใจมากกว่า 20 ครั้งต่อนาทีหรือมีระดับความดันของก๊าซคาร์บอนไดออกไซด์ในเลือด (PaCO₂) น้อยกว่า 32 มิลลิเมตรปรอท
4. ระดับเม็ดเลือดขาวในเลือดมากกว่า 12,000 เซลล์ต่อไมโครลิตรหรือน้อยกว่า 4,000 เซลล์ต่อไมโครลิตร

ภาวะความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (non-infectious cause of acute illness) คือผู้ป่วยรับตัวไว้รักษาในโรงพยาบาลภายใน 2 วันแรกและไม่มีหลักฐานว่ามีการติดเชื้อโดยอุณหภูมิร่างกายไม่มากกว่า 38 และไม่น้อยกว่า 36 องศาเซลเซียส รวมทั้งไม่ได้รับยาปฏิชีวนะในขณะที่ทำการศึกษา

ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไฟว์ในเลือด โดยนำซีรัมมาตรวจวัดด้วยวิธี Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) โดยใช้ Human Apolipoprotein AV (APO AV) ELISA KIT 96-well plate (Cat.# EZHAP0AV71K) โดยบริษัท Linco Research ซึ่งใช้สำหรับงานวิจัยเท่านั้น โดยวัดการทำงานของเอ็นไซม์ด้วยวิธี spectrophotometry ด้วยการดูดซับแสงที่ความยาวคลื่น 450-590 นาโนเมตร ซึ่งมีค่าของระดับอะโปไฟว์ที่เหมาะสมอยู่ในช่วง 4.96-300 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และความไวของชุดตรวจนี้ถูกจำกัดที่ระดับไม่ต่ำกว่า 1.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร นอกจากนี้ในการศึกษาครั้งนี้จะทำการตรวจเลือดในกลุ่มที่จะทำการศึกษาพร้อมกับกลุ่มที่ควบคุมเพื่อลดความแปรปรวนอันเนื่องมาจากการตรวจวัดไม่พร้อมกัน

3.4 การคำนวณขนาดตัวอย่าง

เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาที่วัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในเลือดของมนุษย์ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อโดยใช้วิธี ELISA จึงจำเป็นต้องทำการศึกษานำร่องโดยเก็บตัวอย่างเลือดกลุ่มละ 5 ราย ไปคำนวณตามสูตร ดังนี้

$$n/\text{group} = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 \sigma^2}{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)^2}$$

กำหนด	α	=	0.05
	β	=	0.10
	$Z_{\alpha/2}$	=	1.96 (two tailed)
	Z_{β}	=	1.28
	\bar{X}_1	=	ค่าเฉลี่ยของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ
	\bar{X}_2	=	ค่าเฉลี่ยของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ
	σ^2	=	Pool variance
		=	$\frac{(n_1-1) S_1^2 + (n_2-1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2}$

จากการศึกษานำร่องได้จำนวนตัวอย่างกลุ่มละ 73 ตัวอย่าง จึงทำการศึกษาโดยใช้ตัวอย่างกลุ่มละ 75 ตัวอย่าง

3.5 การดำเนินการวิจัย

การเก็บข้อมูล และกลุ่มประชากรที่จะศึกษา

1. คัดเลือกผู้ป่วยที่เข้าได้กับเกณฑ์ในการคัดเลือกเข้าการศึกษา
2. ทำจดหมายขออนุมัติจากผู้อำนวยการ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ในการใช้ข้อมูลจากเวชระเบียนและข้อมูลทางห้องปฏิบัติการ
3. ตรวจสอบรายชื่อผู้ป่วยที่มีผลการเพาะเชื้อในเลือดขึ้นเชื้อแบคทีเรียภายใน 48 ชั่วโมงหลังจากเริ่มการเพาะเชื้อจากหน่วยแบคทีเรีย ภาควิชาจุลชีววิทยา (กลุ่มที่ 1) และผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (กลุ่มที่ 2)
4. กระบวนการขอความยินยอม อธิบายให้ผู้เข้าร่วมวิจัยเข้าใจเกี่ยวกับการร่วมโครงการวิจัยและขั้นตอนการวิจัย ให้เวลาแก่ผู้เข้าร่วมวิจัยในการซักถามข้อสงสัย ก่อนจะเซ็นชื่อให้ความยินยอม
5. ซักประวัติทบทวนระบบต่างๆ และข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับเกณฑ์การคัดออกตรวจร่างกายตรวจสอบยาที่ได้รับ และรวบรวมข้อมูลต่างๆตามแบบบันทึกข้อมูล

6. ให้ผู้เข้ารับการศึกษาลงชื่อในใบยินยอมเข้าร่วมการวิจัย(Informed consent) เพื่อขอใช้เลือดเก่าที่ผู้เข้าร่วมวิจัยได้เจาะไว้แล้วเพื่อการดูแลรักษาผู้ป่วยตามมาตรฐานทั่วไปในการรักษาพยาบาล
7. ทำหนังสือขอความอนุเคราะห์ขอตัวอย่างเลือดตามข้อ 6.จากภาควิชาเวชศาสตร์ชันสูตร (Department of Clinical Pathology) โดยเป็นตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้ภายใน 24 ชั่วโมงแรกนับจากวันที่ทำการเพาะเชื้อ (กลุ่มที่ 1)หรือภายใน 24 ชั่วโมงแรกหลังการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล (กลุ่มที่ 2)
8. นำตัวอย่างเลือดทั้ง 2 กลุ่ม มาปั่นแยกซีรัมแล้วเก็บตัวอย่างไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส
9. นำตัวอย่างเลือดทั้ง 2 กลุ่มมาวัดระดับไตรกลีเซอไรด์, แอสปาร์เตทอะมิโนทรานสเฟอเรส , อะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรสและบิลิรูบิน โดย 3 กรณีหลังจะตรวจเฉพาะกรณีที่ไม่มีข้อมูลผลตรวจทางห้องปฏิบัติการเดิมที่เป็นส่วนหนึ่งของการรักษาความเจ็บป่วยในครั้งนี้เพื่อคัดเลือกผู้ป่วยออกจากการศึกษา
10. นำตัวอย่างเลือดทั้ง 2 กลุ่มมาวัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ , total cholesterol, และ high density lipoprotein cholesterol โดยมีจำนวนตัวอย่างของแต่ละกลุ่มตามที่คำนวณได้ และตรวจวัดในครั้งเดียวกันทั้งหมด

การสังเกตและการวัด

เก็บข้อมูล โดยการทบทวนเวชระเบียนผู้ป่วยในหรือเวชระเบียนผู้ป่วยนอก และใช้แบบบันทึกข้อมูล ซึ่งประกอบไปด้วย

1. ข้อมูลพื้นฐานทั่วไป ได้แก่ อายุ เพศ วันเดือนปีเกิด น้ำหนักส่วนสูงดัชนีมวลกาย
2. ข้อมูลพื้นฐานทางสุขภาพ ได้แก่ โรคประจำตัว ยาที่ใช้เป็นประจำ ประวัติการสูบบุหรี่ และการดื่มสุรา
3. ข้อมูลเกี่ยวกับการเจ็บป่วยในปัจจุบัน ได้แก่ อาการ อาการแสดง ระยะเวลาของการเจ็บป่วยการวินิจฉัยโรค ระยะเวลาที่เข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล รวมทั้งสถานภาพของผู้ป่วยก่อนออกจากโรงพยาบาล (ดีขึ้น ไม่ดีขึ้น หรือเสียชีวิต)
4. ปัจจัยทางพยาธิสรีรวิทยาภายในวันแรกหลังจากเข้ารับการรักษาเป็นผู้ป่วยใน ได้แก่ อุณหภูมิร่างกาย, ค่าเฉลี่ยของความดันโลหิตในหลอดเลือดแดง, อัตราการเต้นของหัวใจ, อัตราการหายใจ, ระดับครีตินินในเลือด, ความเข้มข้นของเม็ดเลือดแดง, ปริมาณเม็ดเลือดขาวในเลือด, ระดับโซเดียมในเลือด, ระดับโปแตสเซียมในเลือด, ระดับไบคาร์บอเนตในเลือด ระดับแอสปาร์เตทอะมิโนทรานสเฟอเรส ระดับอะลานีนอะมิโนทรานสเฟอเรส บิลิรูบิน และระดับน้ำตาลในเลือด (ถ้ามี)
5. เก็บข้อมูลชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่เพาะเชื้อได้ในเลือด (เฉพาะกลุ่มที่ 1)

การตรวจวิเคราะห์ทางห้องปฏิบัติการ

ตัวอย่างเลือดทั้งหมดที่เก็บจะอยู่ในรูปซีรัม โดยถูกแช่แข็งไว้ที่อุณหภูมิ -20 องศาเซลเซียส เพื่อนำมาตรวจในครั้งเดียวกันทั้งหมด สำหรับการตรวจวัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในเลือดจะใช้ชุดตรวจจากบริษัท

Lincoresearch ซึ่งใช้หลักการ Enzyme linked immunosorbent assay(ELISA) โดยใช้ Human Apolipoprotein AV

(APO AV) ELISA KIT 96-well plate (Cat.# EZHAP0AV71K) โดยบริษัท Linco Research ซึ่งใช้สำหรับงานวิจัยเท่านั้น โดยวัดการทำงานของเอ็นไซม์ด้วยวิธี spectrophotometry การดูดซับแสงที่ความยาวคลื่น 450-590 นาโนเมตร ซึ่งมีค่าของระดับอะโปไลโปโปรตีนที่ตรวจวัดได้อยู่ในช่วง 4.96-300 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และความไวของชุดตรวจนี้ถูกจำกัดที่ระดับไม่ต่ำกว่า 1.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

สำหรับการตรวจวัดระดับโทรกลีเซอไรด์ในเลือดจะใช้ชุดตรวจที่ขายทั่วไป (commercial kits) โดยบริษัท Roche ใช้หลักการ ELISA ซึ่งนำตัวอย่างทั้งหมดมาตรวจวัดในครั้งเดียวกันทั้งหมดเช่นเดียวกัน

3.6 การรวบรวมข้อมูล

ข้อมูลทั้งหมดของผู้เข้าร่วมวิจัยจะถูกบันทึกลงแบบบันทึกข้อมูล และจัดเก็บเข้าสู่ระบบคอมพิวเตอร์ เพื่อนำไปวิเคราะห์ข้อมูลต่อไป

3.7 การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติแสดงผลให้อยู่ในลักษณะของค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน ข้อมูลที่ไม่ได้กระจายตัวแบบการแจกแจงปกติ แสดงผลออกมาในลักษณะของค่ามัธยฐาน และ interquartile range สำหรับข้อมูลเชิงคุณภาพแสดงผลออกมาในลักษณะของจำนวนและร้อยละ นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการเปรียบเทียบลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อและกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อในด้านอายุเฉลี่ย, เพศ, โรคประจำตัว, สัญญาณชีพ, และผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการพื้นฐาน เพื่อหาความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มโดยใช้สถิติ Chi-square ในกรณีที่ข้อมูลเป็นเชิงคุณภาพ ใช้สถิติ unpaired t-test ในกรณีที่ข้อมูลเป็นเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงแบบปกติ และใช้สถิติ Mann-Whitney U test ในกรณีที่ข้อมูลเป็นเชิงปริมาณที่มีการแจกแจงไม่เป็นแบบปกติ (non-normal distribution)

การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไพวาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีพิษเหตุติดเชื้อและกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ใช้วิธีทางสถิติ คือ Mann-Whitney U test เนื่องจากการแจกแจงของข้อมูลไม่เป็นแบบปกติ และได้เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไพวาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตและกลุ่มที่เสียชีวิตจากการเข้ารับการรักษาพยาบาลในครั้งนี้ โดยใช้สถิติ Mann-Whitney U test เช่นเดียวกัน ในกรณีที่มีการเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไพวาระหว่างกลุ่มผู้ป่วยตั้งแต่ 3 กลุ่มขึ้นไป ได้แก่ การแบ่งกลุ่มตามชนิดของเชื้อแบคทีเรียที่ขึ้นในเลือดโดยใช้สถิติ Kruskal Wallis test

ผู้วิจัยทำการแบ่งกลุ่มผู้ป่วยออกเป็น 3 กลุ่ม (tertile) ตามระดับของอะโปไลโปโปรตีนเอไพวาระหว่างเลือดเพื่อนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตของผู้ป่วยโดยวิเคราะห์ด้วย Chi-square test แล้วใช้สถิติ Multivariate logistic regression analysis วิเคราะห์เพื่อคำนวณ odds ratio เพื่อหาขนาดของความเสี่ยงในการเสียชีวิตตามระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไพวาระหว่าง tertile ต่างๆ โดยปรับตามปัจจัยที่อาจมีผลต่อการเสียชีวิตรวมทั้งค่าอะโปไลโปโปรตีนเอ

ไฟว์มาทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาลโดยใช้การคำนวณหา Receiver operator characteristics curve (ROC) และเปรียบเทียบ ROC ของอะโพลีโปโปรตีนเอไฟว์กับไขมันชนิดอื่นด้วย

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้วิเคราะห์หาความสัมพันธ์ของระดับอะโพลีโปโปรตีนเอไฟว์และไขมันต่างๆ ได้แก่ ไทรอกสิชโรลด์ cholesterol และ HDL โดยรวมและโดยแยกตามกลุ่มผู้ป่วยและหาความสัมพันธ์ระหว่างอะโพลีโปโปรตีนเอไฟว์กับสัญญาณชีพและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น โดยใช้สถิติ Spearman correlation

ในการวิเคราะห์ข้อมูลหาความแตกต่างระหว่างสองกลุ่มใช้ p -value เป็นแบบสองด้าน (two-sided) และพิจารณาระดับนัยสำคัญเมื่อ p น้อยกว่า 0.05 การวิเคราะห์ข้อมูลทั้งหมดทำโดยใช้โปรแกรม SPSS version 16.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) และ Stata version 10 (StataCorp, TX, USA)

บทที่ 4

รายงานผลการวิจัย

คุณลักษณะของประชากรในการศึกษา

มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด 150 ราย คุณลักษณะของประชากรที่นำมาศึกษาดังในตารางที่ 5

ข้อมูลพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษา

อายุตั้งแต่ 20-90 ปี ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 66 ± 27 ปี, เพศชาย 84 ราย คิดเป็นร้อยละ 56, โรคประจำตัวเป็นเบาหวาน 44 ราย คิดเป็นร้อยละ 29.3, ความดันโลหิตสูง 78 ราย คิดเป็นร้อยละ 52, ไขมันในเลือดสูง 58 ราย คิดเป็นร้อยละ 38.7, และใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin 47 ราย คิดเป็นร้อยละ 31.3 ของจำนวนผู้ป่วยที่เข้าร่วมการศึกษาทั้งหมด

ข้อมูลเกี่ยวกับสัญญาณชีพในวันที่นำเลือดมาตรวจวิเคราะห์

อุณหภูมิร่างกายอยู่ในช่วง $35.5 - 40.2$ องศาเซลเซียส อุณหภูมิร่างกายมัธยฐาน \pm interquartile range 37.2 ± 2.2 องศาเซลเซียส

ค่าต่ำที่สุด-ค่าสูงที่สุดของความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure), ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure), และความดันโลหิตแดงเฉลี่ย (mean arterial blood pressure) เท่ากับ 60-230, 35-150, และ 47-177 มิลลิเมตรปรอท ตามลำดับ

ค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐานของความดันโลหิตซิสโตลิก (systolic blood pressure), ความดันโลหิตไดแอสโตลิก (diastolic blood pressure), และความดันโลหิตแดงเฉลี่ย (mean arterial blood pressure) เท่ากับ 126.43 ± 32.31 , 72.18 ± 18.55 , และ 90.26 ± 21.55 มิลลิเมตรปรอทตามลำดับ

ค่าต่ำที่สุด-ค่าสูงที่สุดของอัตราการเต้นชีพจร เท่ากับ 40-180 ครั้งต่อนาที ค่าเฉลี่ยของอัตราการเต้นชีพจร \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 98.97 ± 27.32 ครั้งต่อนาที อัตราการหายใจอยู่ในช่วง 16-42 ครั้งต่อนาที คิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 20 ± 4 ครั้งต่อนาที

ข้อมูลเกี่ยวกับผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในเลือดเบื้องต้น

ค่าความเข้มข้นเลือด (hematocrit) อยู่ในช่วง 11.7-52.8% คิดเป็นค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน $34.38 \pm 7.53\%$ ปริมาณเม็ดเลือดขาวอยู่ในช่วง 110-38,880 เซลล์ต่อไมโครลิตร คิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range $9,510 \pm$

7,710 เซลล์ต่อไมโครลิตร สัดส่วนของเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิลล์ อยู่ในช่วง 6.2–99% คิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 78.8 \pm 26.0% สัดส่วนของเม็ดเลือดขาวลิมโฟไซต์ที่อยู่ในช่วง 0.2–99% คิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 14.2 \pm 17.8% ปริมาณเกล็ดเลือดอยู่ในช่วง 400-540,000 ตัวต่อไมโครลิตร คิดเป็นค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน 201,000 \pm 117,000 ตัวต่อไมโครลิตร

ค่า creatinine 0.15-12.73 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรคิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 0.96 \pm 0.89 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับโซเดียมอยู่ในช่วง 119-148 มิลลิโมลต่อลิตรคิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 137 \pm 9 มิลลิโมลต่อลิตร ระดับโพแทสเซียมอยู่ในช่วง 2.6-6.7 มิลลิโมลต่อลิตรคิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 4 \pm 0.9 มิลลิโมลต่อลิตร ระดับไบคาร์บอเนตอยู่ในช่วง 9-44 มิลลิโมลต่อลิตรคิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 24 \pm 5 มิลลิโมลต่อลิตร ระดับน้ำตาลในเลือดอยู่ในช่วง 11-478 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรคิดเป็นค่ามัธยฐาน \pm interquartile range 115 \pm 74 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ตารางที่ 5 คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาทั้งหมด จำนวน 150 ราย

คุณลักษณะพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย(ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) หรือจำนวนนับ (%)	ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	ค่ามัธยฐาน (Interquartile range)
ข้อมูลพื้นฐาน			
อายุ (ปี)*	62.23 (17.12)	20-90	66 (27)
เพศชาย (คน)	84 (56%)	-	-
โรคเบาหวาน (คน)	44 (29.3%)	-	-
โรคความดันโลหิตสูง(คน)	78 (52.0%)	-	-
โรคไขมันในเลือดสูง (คน)	58 (38.7%)	-	-
ใช้ยา statin (คน)	47 (31.3%)	-	-
ข้อมูลสัญญาณชีพ			
อุณหภูมิร่างกาย* (องศาเซลเซียส)	37.61 (1.42)	35.5-41.2	37.20 (2.2)
ความดันซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	126.43 (32.31)	60-230	123.50 (46)
ความดันไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	72.18 (18.55)	35-150	70 (25)
ความดันโลหิตแดงเฉลี่ย (มิลลิเมตรปรอท)	90.26 (21.55)	47-177	90.33 (28)
ชีพจร (ครั้งต่อนาที)	98.97 (27.32)	40-180	99.50 (40)
อัตราการหายใจ* (ครั้งต่อนาที)	22.95 (4.75)	16-42	20 (4)

* การแจกแจงไม่เป็นแบบปกติ (non-normal distribution)

ตารางที่ 5 (ต่อ)คุณลักษณะพื้นฐานของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาทั้งหมด จำนวน 150 ราย

คุณลักษณะพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) หรือ จำนวนนับ (%)	ค่าต่ำสุด – ค่าสูงสุด	ค่ามัธยฐาน (Interquartile range)
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันแรกที่เก็บตัวอย่างเลือด			
ความเข้มข้นเลือด (%)	34.38 (7.53)	11.70-52.80	35.30 (8.90)
ปริมาณเม็ดเลือดขาว* (เซลล์ต่อไมโครลิตร)	10,500 (6,652)	110-38,880	9,510 (7,710)
นิวโทรฟิลล์*(%)	73.04 (18.95)	6.2-99.0	78.80 (26.00)
ลิมโฟไซต์*(%)	19.78 (17.92)	0.2-99.0	14.20 (17.80)
เกล็ดเลือด (ตัวต่อไมโครลิตร)	201,000 (117,000)	400-540,000	186,000 (145,500)
Creatinine* (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	1.59 (2.06)	0.15-12.73	0.96 (0.89)
โซเดียม* (มิลลิโมลต่อลิตร)	135.44 (6.41)	119-148	137 (9)
โพแทสเซียม* (มิลลิโมลต่อลิตร)	4.04 (0.54)	2.6-6.7	4.00 (0.90)
ไบคาร์บอเนต* (มิลลิโมลต่อลิตร)	23.26 (5.18)	9-44	24.00 (5.00)
ระดับน้ำตาลในเลือด (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	138.85 (76.47)	11-478	115.00 (74.00)

* การแจกแจงไม่เป็นแบบปกติ (non-normal distribution)

การเปรียบเทียบคุณลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อและผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ

อายุเฉลี่ย, เพศ, ประวัติโรคประจำตัวเบาหวาน, ไขมันในเลือดสูง, การใช้ยากด statin ทั้งสองกลุ่มผู้ป่วยมีลักษณะแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) อย่างไรก็ตามพบภาวะความดันโลหิตสูงในกลุ่มผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อถึงร้อยละ 60 ซึ่งมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อที่มีความดันโลหิตสูงร้อยละ 44 อย่างเกือบที่จะมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.05$)

สัญญาณชีพในวันที่น่าเลือดมาตรวจวิเคราะห์ทั้งอุณหภูมิร่างกาย ความดันโลหิตซิสโตลิก ความดันโลหิตไดแอสโตลิก ความดันโลหิตแดงเฉลี่ย อัตราการเต้นชีพจร และอัตราการหายใจ ทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ ความเข้มข้นของเลือด, ปริมาณเม็ดเลือดขาว, สัดส่วนของเม็ดเลือดขาวชนิดนิวโทรฟิลล์, และปริมาณเกล็ดเลือด ทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)

ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการเบื้องต้น ได้แก่ ค่า creatinine, ระดับน้ำตาลในเลือด, และค่าไบคาร์บอเนตแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) รายละเอียดดังตารางที่ 6

ตารางที่ 6 เปรียบเทียบคุณลักษณะพื้นฐานระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่มีพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) จำนวน 75 ราย และกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ(acute)จำนวน 75 ราย

คุณลักษณะพื้นฐาน	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน) หรือ จำนวนนับ (%)		p- value
	sepsis	acute	
ข้อมูลพื้นฐาน			
อายุ (ปี)	62.2 (17.6)	62.3 (16.7)	0.96
เพศชาย (คน)	42 (56%)	42 (56%)	1.00
โรคเบาหวาน (คน)	21 (28%)	23 (31%)	0.72
โรคความดันโลหิตสูง(คน)	33 (44%)	45 (60%)	0.05
โรคไขมันในเลือดสูง (คน)	24 (32%)	34 (45%)	0.09
ใช้ยา statin (คน)	19 (15%)	28 (37%)	0.11
ข้อมูลสัญญาณชีพ			
อุณหภูมิร่างกาย* (องศาเซลเซียส)	38.6 (1.3)	36.5 (0.5)	< 0.001
ความดันซิสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	113.23 (29.08)	139.63 (30.06)	< 0.001
ความดันไดแอสโตลิก (มิลลิเมตรปรอท)	65.69 (16.41)	78.67 (18.40)	< 0.001
ความดันโลหิตแดงเฉลี่ย (มิลลิเมตรปรอท)	81.54 (19.38)	98.99 (20.13)	<0.001
ชีพจร (ครั้งต่อนาที)	116 (23)	82 (21)	<0.001
อัตราการหายใจ* (ครั้งต่อนาที)	25 (6)	21 (3)	<0.001
ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในวันแรกที่เก็บตัวอย่างเลือด			
ความเข้มข้นเลือด* (%)	32.00 (6.23)	36.65 (8.00)	<0.001
ปริมาณเม็ดเลือดขาว* (เซลล์ต่อไมโครลิตร)	12,340 (7,739)	8,880 (4,948)	0.01
นิวโทรฟิลล์* (%)	79.80 (21.05)	66.62 (14.12)	<0.001
เกล็ดเลือด* (ตัวต่อไมโครลิตร)	165,000 (125,500)	234,000 (98,090)	<0.001
Creatinine* (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	1.39 (1.44)	1.77 (2.52)	0.92
ไบคาร์บอเนต (มิลลิโมลต่อลิตร)*	21.99 (4.75)	24.47 (5.31)	0.49
ระดับน้ำตาลในเลือด* (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	141.73 (78.34)	136.12 (75.22)	0.78

* เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้สถิติ Mann Whitney test

คุณลักษณะอื่นๆของประชากร

ในกลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อมีทั้งหมด 75 ราย เพาะเชื้อในเลือดขึ้นเป็นแบคทีเรียแกรมบวก 8 รายคิดเป็นร้อยละ 11, เป็นแบคทีเรียแกรมลบ 64 ราย คิดเป็นร้อยละ 85, และขึ้นทั้งแบคทีเรียแกรมบวกและแกรมลบ 3 ราย คิดเป็นร้อยละ 4 จำแนกตามชนิดของเชื้อแบคทีเรีย รายละเอียดดังตารางที่ 7

ตารางที่ 7 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ จำแนกตามชนิดของเชื้อแบคทีเรีย

ชนิดของเชื้อแบคทีเรีย	จำนวนผู้ป่วย(ราย)	ร้อยละ
<i>Escherichia coli</i>	30	40
<i>Acinetobactor spp.</i>	9	12
<i>Salmonella spp.</i>	6	8
<i>Klebseilla spp.</i>	5	6.7
<i>Staphylococcus spp.</i>	4	5.3
<i>Enterobactor spp.</i>	4	5.3
<i>Streptococcus spp.</i>	3	4
<i>Pseudomonas spp.</i>	2	2.7
<i>Proteus spp.</i>	2	2.7
<i>Enterococcus spp.</i>	1	1.3
แบคทีเรียชนิดอื่นที่ขึ้นตัวเดียว	4	5.3
แบคทีเรียที่ขึ้นพร้อมกันมากกว่า 1 ชนิด	5	6.7
รวม	75	100

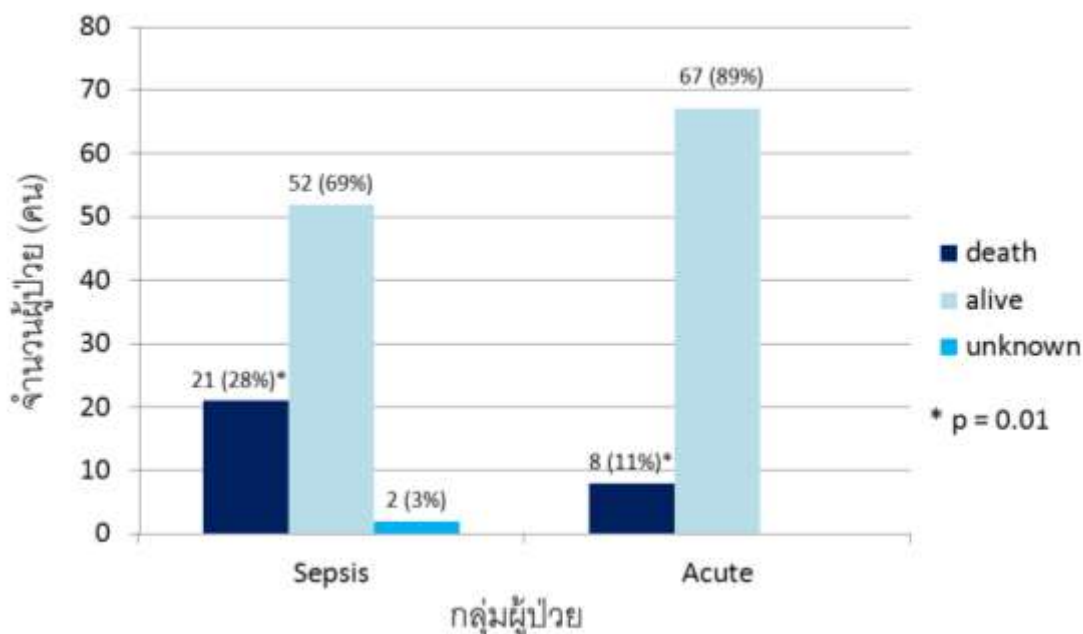
เมื่อแบ่งกลุ่มผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อจำนวน 75 ราย ตามการวินิจฉัยโรคที่ทำให้ผู้ป่วยมาเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล พบว่า ภาวะ Acute coronary syndrome, ภาวะโรคหลอดเลือดสมองอุดตันหรือแตกแบบเฉียบพลัน, และภาวะหัวใจล้มเหลว เป็นสาเหตุที่พบบ่อยที่สุดในการเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาล โดยคิดเป็นร้อยละ 21.3, 18.7, และ 13.3ตามลำดับดังตารางที่ 8 สำหรับสาเหตุการวินิจฉัยอื่น ได้แก่ Rhabdomyolysis, Anaphylaxis, Acute spinal cord compression, Spontaneous pneumothorax, Prerenal azothemia, Radiation cystitis, Corrosive ingestion, Acute attack of myastinia gravis เป็นต้น

ตารางที่ 8 แสดงจำนวนและร้อยละของผู้ป่วยในกลุ่มผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ
จำแนกตามการวินิจฉัยโรค

การวินิจฉัยโรค	จำนวนผู้ป่วย(ราย)	ร้อยละ
Acute coronary syndrome	16	21.3
Cerebrovascular accident	14	18.7
Congestive heart failure	10	13.3
Dysglycemic crisis	5	6.7
Peptic ulcer hemorrhage	5	6.7
Blood dyscrasia with acute hemorrhage	4	5.3
Acute asthma/ COPD attack	2	2.7
Acute kidney injury	2	2.7
Cardiac syncope	2	2.7
การวินิจฉัยอื่น	15	20
รวม	75	100

ในกลุ่มผู้ป่วยทั้งหมด 150 ราย มีผู้เสียชีวิตในโรงพยาบาล 29 ราย คิดเป็นร้อยละ 19.33 ถ้าแยกตามกลุ่มผู้ป่วยพบว่ากลุ่มพิษเหตุติดเชื้อเสียชีวิต 21 ราย คิดเป็นร้อยละ 82.76 ของจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด หรือร้อยละ 29 ของผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ ในกลุ่มนี้มีผู้ป่วยจำนวน 2 รายที่ไม่ทราบสถานะการมีชีวิตเนื่องจากผู้ป่วยย้ายไปรับการรักษาที่โรงพยาบาลอื่น กลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้มาจากการติดเชื้อเสียชีวิต 8 ราย คิดเป็นร้อยละ 17.24 ของจำนวนผู้ป่วยที่เสียชีวิตทั้งหมด หรือร้อยละ 11 ของผู้ป่วยกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ โดยทั้งสองกลุ่มมีการเสียชีวิตที่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.01$) ดังภาพที่ 20

ภาพที่ 20 แผนภูมิแท่งเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตของผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (acute)



* การเปรียบเทียบอัตราการเสียชีวิตของทั้งสองกลุ่มใช้สถิติ Chi-square

การเปรียบเทียบระดับอะโพลิตินเอ็ฟไฟว์และไขมันต่างๆระหว่างผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ และกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ

มีผู้ป่วย 2 กลุ่ม คือ กลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และผู้ป่วยที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (acute) จำนวนเท่ากัน คือ กลุ่มละ 75 ราย

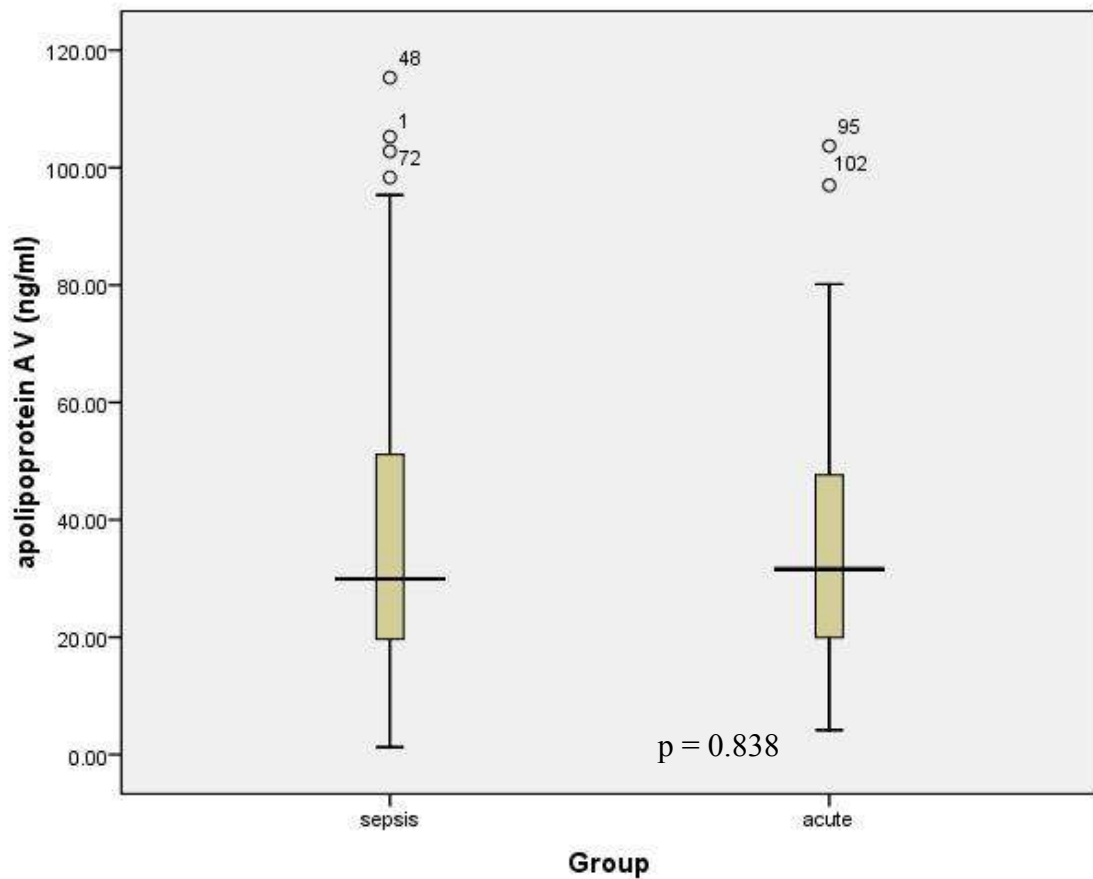
การเปรียบเทียบระดับอะโพลิตินเอ็ฟไฟว์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วย

ระดับอะโพลิตินเอ็ฟไฟว์ในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อมีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 37.47 ± 25.17 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่าต่ำที่สุด-ค่าสูงที่สุด คือ 1.25-115.33 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 29.92 ± 31.92 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

ระดับอะโพลิตินเอ็ฟไฟว์ในกลุ่มผู้เจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 35.07 ± 20.96 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่าต่ำที่สุด-ค่าสูงที่สุด คือ 4.17-103.70 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 31.58 ± 27.97 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

เมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มด้วยวิธี Mann Whitney test แล้วพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.838$) ดังภาพที่ 21

ภาพที่ 21 แผนภูมิเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยและการกระจายของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอวีระหว่างผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (acute)



*การเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยใช้สถิติ Mann Whitney test

การเปรียบเทียบระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ตามคุณลักษณะด้านอื่น

ระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตจำนวน 119 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 38.14 ± 22.22 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 32.58 ± 28.41 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตจำนวน 29 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 29.55 ± 26.00 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 19.50 ± 29.00 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ตามการมีชีวิตรอดในโรงพยาบาลพบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.008$) สำหรับผู้ป่วย 2 รายในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อซึ่งไม่ทราบสถานะภาพการมีชีวิตเมื่อนำมาวิเคราะห์แยกเป็น 2 กรณี คือ กรณีที่ทั้ง 2 รายรอดชีวิต พบว่าระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มที่รอดชีวิตมีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 37.90 ± 22.28 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในกลุ่มที่เสียชีวิตมีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 29.73 ± 25.57 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยทั้งสองกลุ่มมีค่าเฉลี่ยของระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.009$) ถ้าเป็นกรณีที่เสียชีวิตทั้ง 2 ราย พบว่าระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มที่รอดชีวิตมีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 38.14 ± 22.22 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในกลุ่มที่เสียชีวิตมีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 29.08 ± 25.39 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยทั้งสองกลุ่มยังคงมีค่าเฉลี่ยของระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p=0.004$)

ระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ในเพศชายจำนวน 84 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 32.20 ± 21.25 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 26.65 ± 25.16 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในเพศหญิงจำนวน 66 รายมีระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 41.45 ± 28.48 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 35.36 ± 32.02 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรซึ่งค่าเฉลี่ยแตกต่างจากเพศชายอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$)

ระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ในผู้ที่มิโรคไขมันในเลือดสูง จำนวน 58 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 34.78 ± 19.70 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 30.92 ± 32.36 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรส่วนในผู้ที่มิโรคไขมันในเลือดสูงซึ่งมีทั้งหมด 92 ราย มีค่าเฉลี่ยระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 37.21 ± 25.09 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 31.04 ± 28.94 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วพบว่าค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.960$)

ระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มผู้ที่ใช้ยาลดไขมันกลุ่ม statin จำนวน 47 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 36.34 ± 19.16 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 32.58 ± 31.75 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในขณะที่กลุ่มที่ไม่ได้ใช้ยา statin จำนวน 103 รายมีระดับอะโพลีโปโปรตีนเอโฟว์เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 36.24 ± 64 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 30.25 ± 28.32 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรเมื่อเปรียบเทียบกันแล้วพบว่าค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.534$)

ระดับอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ในผู้ที่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 8 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 27.58 ± 14.82 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 27.88 ± 14.60 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ในขณะที่ผู้ที่ไม่มีความผิดปกติไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจำนวน 142 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 36.76 ± 23.43 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 31.54 ± 29.68 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร เมื่อเปรียบเทียบกันแล้วพบว่าค่าเฉลี่ยของทั้งสองกลุ่มไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.306$)

ระดับอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ในกลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อที่ขึ้นเชื้อกรัมบวกมี 8 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 34.88 ± 17.63 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร กลุ่มที่ขึ้นเชื้อกรัมลบมี 64 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 38.20 ± 26.41 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร กลุ่มที่ขึ้นทั้งเชื้อกรัมบวกและกรัมลบมี 3 ราย มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 28.84 ± 14.85 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ทั้งสามกลุ่มมีระดับอะโพลีโพรตีนเอไฟว์ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.971$) รายละเอียดดังตารางที่ 9

ตารางที่ 9 เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ระหว่างกลุ่มผู้ป่วยตามคุณลักษณะที่แตกต่างกัน

คุณลักษณะของผู้ป่วย	ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ (นาโนกรัมต่อมิลลิตร)			p-value‡
	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ค่ามัธยฐาน	IQR	
กลุ่มของผู้ป่วย*				0.838
พิษเหตุติดเชื้อ (75 ราย)	37.47 (25.17)	29.92	31.92	
ไม่ติดเชื้อ(75 ราย)	35.07 (20.96)	31.58	27.97	
เพศ *				0.014
ชาย (84 ราย)	32.20 (21.25)	26.65	25.16	
หญิง (66 ราย)	41.45 (24.48)	35.36	32.02	
การรอดชีวิตในโรงพยาบาล * †				0.008
รอดชีวิต (119 ราย)	38.14 (22.22)	32.58	28.41	
เสียชีวิต (29 ราย)	29.55 (26.00)	19.50	29.00	
โรคไขมันในเลือดสูง *				0.960
มี (58 ราย)	34.78 (19.70)	30.92	32.36	
ไม่มี (92 ราย)	37.21 (25.09)	31.04	28.94	
การใช้ยาลดไขมัน statin *				0.534
ใช้ (47 ราย)	36.34 (19.60)	32.58	31.75	
ไม่ใช้ (103 ราย)	36.24 (24.64)	30.25	28.32	
ภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้าย *				
มี(8ราย)	27.58 (14.82)	27.88	14.60	0.306
ไม่มี(142ราย)	36.76 (23.43)	31.54	29.68	
การติดสีของแบคทีเรีย ** ††				0.971
กรัมบวก (8 ราย)	34.88 (17.63)	35.83	31.92	
กรัมลบ (64 ราย)	38.20 (26.41)	29.88	33.79	
ติดสีทั้งสองชนิด (3 ราย)	28.84 (14.85)	21.67	-	

IQR: Interquartile range

* ใช้สถิติ Mann Whitney test, ** ใช้สถิติKruskal-Wallis test

‡เปรียบเทียบตามคุณลักษณะในกลุ่มเดียวกัน

†เก็บข้อมูลได้ 148 ราย, †† เก็บข้อมูลจากผู้ป่วย 75 ราย

การหาความสัมพันธ์ของอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ใน tertile ที่ต่างกับอัตราการรอดชีวิตในโรงพยาบาล

เมื่อแบ่งระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เป็น tertile จะมีผู้ป่วยอยู่ใน tertile ที่ 1 และ 2 กลุ่มละ 49 คน และอยู่ใน tertile ที่ 3 จำนวน 50 คน โดย tertile ที่ 1 มีระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์น้อยกว่า 23.20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร, tertile ที่ 2 มีระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์อยู่ในช่วง 23.20 – 40.78 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร, และ tertile ที่ 3 มีระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์มากกว่า 40.78 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร โดยพบว่าผู้ป่วยเสียชีวิตจำนวน 16, 6, และ 7 รายใน tertile ที่ 1, 2, และ 3 ตามลำดับ เมื่อนำมาหาความสัมพันธ์ของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ในแต่ละ tertile พบว่ามีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.019$) ดังตารางที่ 10

ตารางที่ 10 ความสัมพันธ์ระหว่างการรอดชีวิตในโรงพยาบาลกับระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ตาม tertile

Tertile	การรอดชีวิต		p-value*
	รอด (ร้อยละ)	ตาย (ร้อยละ)	
Tertile ที่ 1 (49 ราย)	33 (27.7)	16 (55.2)	0.019
Tertile ที่ 2 (49 ราย)	43 (36.1)	6 (20.7)	
Tertile ที่ 3 (50 ราย)	43 (36.1)	7 (24.1)	
รวม (148 ราย)	119 (100)	29 (100)	

* ใช้สถิติ Pearson Chi-square

เมื่อนำมาวิเคราะห์หาอัตราเสี่ยง (Odds Ratio) ในการเสียชีวิตพบว่า ถ้าผู้ป่วยมีระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์อยู่ใน tertile ที่ 1 มีความเสี่ยงในการเสียชีวิตสูงเป็น 2.98 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่อยู่ใน tertile ที่ 3 และถ้าปรับตามกลุ่มโรคพิษเหตุติดเชื้อ, อายุ, และการมีโรคประจำตัวเบาหวานแล้วพบว่าอัตราเสี่ยงจะเพิ่มสูงขึ้นไปอีกเป็น 3.31 เท่า รายละเอียดดังตารางที่ 11

ตารางที่ 11 อัตราเสี่ยงในการเสียชีวิตของผู้ป่วยที่มีระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ใน tertile ที่ 1 เทียบกับ tertile ที่ 3

อัตราเสี่ยงในการเสียชีวิต (Odds Ratio)		95% CI	p-value*
ไม่ได้ปรับค่า	2.978	1.099-8.074	0.032
ปรับตามกลุ่มโรคพิษเหตุติดเชื้อ	3.333	1.184-9.379	0.023
ปรับตามกลุ่มโรคและอายุ	3.298	1.165-9.337	0.025
ปรับตามกลุ่มโรค, อายุ, และโรคประจำตัวเบาหวาน	3.308	1.168-9.367	0.024

* ใช้สถิติ Logistic Regression analysis

ระดับไตรกลีเซอไรด์ total cholesterol และ HDL-cholesterol

จากการวัดระดับไขมันเพิ่มเติมทั้ง 150 ราย พบว่าระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 134.93 ± 75.28 , ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range คือ 118.50 ± 84 , และค่าต่ำที่สุด – ค่าสูงที่สุด คือ 39-554 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับระดับ total cholesterol เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 143.40 ± 54.04 , ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range คือ 140.00 ± 71 , และค่าต่ำที่สุด – ค่าสูงที่สุด คือ 34-317 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับระดับ HDL-cholesterol (HDL-c) เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน คือ 31.63 ± 17.47 , ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range คือ 31.86 ± 25 , และค่าต่ำที่สุด – ค่าสูงที่สุด คือ 2-92 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ตามลำดับ

เมื่อนำระดับไขมันมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อและผู้เจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ พบว่า ระดับไตรกลีเซอไรด์ในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 142.16 ± 71.59 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 120.00 ± 88.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับไตรกลีเซอไรด์ในกลุ่มผู้เจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 127.69 ± 78.61 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 111.00 ± 85.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ซึ่งไม่พบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ระหว่างสองภาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.109$)

ระดับ total cholesterol ในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 122.33 ± 45.79 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 120.00 ± 56.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ total cholesterol ในกลุ่มผู้เจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 164.47 ± 53.69 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 158.00 ± 61.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ total cholesterol ระหว่างสองภาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ระดับ HDL-cholesterol ในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 25.06 ± 17.15 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 24.24 ± 26.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ระดับ HDL-cholesterol ในกลุ่มผู้เจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ มีค่าเฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 38.20 ± 15.25 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 37.66 ± 20.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร โดยพบความแตกต่างของค่าเฉลี่ยของระดับ HDL-cholesterol ระหว่างสองภาวะอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ตารางที่ 12เปรียบเทียบระดับไขมันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อ(sepsis) และกลุ่มผู้ป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (acute)

ระดับไขมัน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	sepsis		acute		p-value
	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ค่ามัธยฐาน (interquartile range)	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ค่ามัธยฐาน (interquartile range)	
ไตรกลีเซอไรด์ *	142.16 (71.59)	120.00 (88.00)	127.69 (78.61)	111.00 (85.00)	0.109
Total cholesterol †	122.33 (45.79)	120.00 (56.00)	164.47 (53.69)	158.00 (61.00)	<0.001
HDL-cholesterol *	25.06 (17.15)	24.24 (26.00)	38.20 (15.25)	37.66 (20.00)	<0.001

* เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้สถิติ Mann Whitney-U test

† เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้สถิติ independent t-test

เมื่อนำระดับไขมันมาเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตกับผู้เสียชีวิตหลังจากเข้ารับการรักษาในโรงพยาบาลพบว่ากลุ่มที่รอดชีวิตมีระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 131.43 ± 72.48 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 118.00 ± 85.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มที่เสียชีวิตมีระดับไตรกลีเซอไรด์เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 144.28 ± 81.02 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 120.00 ± 74.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรเมื่อเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของระดับไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.445$)

ในกลุ่มที่รอดชีวิตมีระดับ total cholesterol เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 150.82 ± 51.69 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 143.00 ± 59.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มที่เสียชีวิตมีระดับ total cholesterol เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 111.41 ± 54.06 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 102.00 ± 74.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ total cholesterol ของผู้ป่วยรวมทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)

ในกลุ่มที่รอดชีวิตมีระดับ HDL-cholesterol เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 34.91 ± 16.67 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 34.36 ± 21.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร กลุ่มที่เสียชีวิตมีระดับ HDL-cholesterol เฉลี่ย \pm ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน เท่ากับ 18.84 ± 14.55 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร ค่ามัธยฐาน \pm interquartile range เท่ากับ 13.30 ± 22.00 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับ HDL-cholesterol ของผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$)รายละเอียด ดังตารางที่ 13

ตารางที่ 13เปรียบเทียบระดับไขมันระหว่างกลุ่มผู้ป่วยที่รอดชีวิตและผู้ที่เสียชีวิตในโรงพยาบาล

ระดับไขมัน (มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร)	รอด		ตาย		p-value
	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ค่ามัธยฐาน (interquartile range)	ค่าเฉลี่ย (ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน)	ค่ามัธยฐาน (interquartile range)	
ไตรกลีเซอไรด์ *	131.43 (72.78)	118.00 (85.00)	144.28 (81.02)	120.00 (74.00)	0.445
Total cholesterol †	150.82 (51.69)	143.00 (59.00)	111.41 (54.06)	102.00 (74.00)	<0.001
HDL-cholesterol *	34.91 (16.67)	34.36 (21.00)	18.84 (14.55)	13.30 (22.00)	<0.001

* เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้สถิติ Mann Whitney test

† เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยโดยใช้สถิติ independent t-test

การสร้าง Receiver operator characteristics curve เพื่อทำนายโอกาสในการเสียชีวิตในโรงพยาบาล โดยใช้ ไขมันโพลีโปรตีนเอ็ฟว์และระดับไขมันที่ระดับแตกต่างกัน

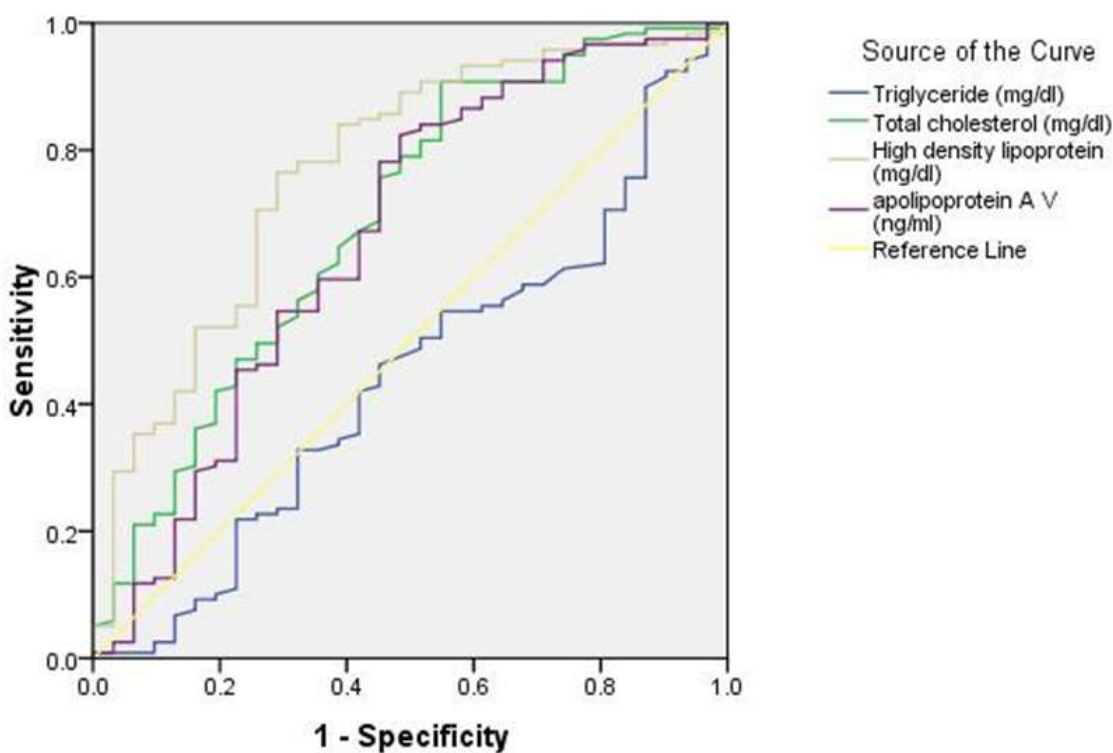
เมื่อนำระดับของไขมันโพลีโปรตีนเอ็ฟว์ ไตรกลีเซอไรด์ total cholesterol และ HDL-cholesterol มาทำนายโอกาสการเสียชีวิตในโรงพยาบาล พบว่า สามารถใช้ไขมันโพลีโปรตีนเอ็ฟว์ total cholesterol และ HDL-cholesterol ในการทำนายดังกล่าวได้ ซึ่งความสามารถในการทำนายเรียงจากมากที่สุดไปน้อยที่สุด คือ HDL-cholesterol, total cholesterol, และไขมันโพลีโปรตีนเอ็ฟว์ โดยมีพื้นที่ใต้กราฟตามลำดับ ดังนี้ คือ 0.769, 0.690, และ 0.663 รายละเอียดดังตารางที่ 14 และแผนภูมิภาพที่ 22

ตารางที่ 14 แสดงค่าพื้นที่ใต้กราฟในการทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาลของระดับอะโพลีโพรตีนเอโฟว์และไขมันต่างๆ

สารที่วัดได้	พื้นที่ใต้กราฟ	ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 95	p-value
อะโพลีโพรตีนเอโฟว์	0.663	0.544-0.782	0.005
ไตรกลีเซอไรด์	0.444	0.329-0.559	0.339
Total cholesterol	0.690	0.579-0.801	0.001
HDL-cholesterol	0.769	0.672-0.866	<0.001

หมายเหตุ ถ้าช่วงความเชื่อมั่นคร่อม 0.5 หมายถึงสารนั้นไม่มีความสามารถในการทำนายโอกาสการเสียชีวิตในโรงพยาบาล

ภาพที่ 22 แสดงแผนภูมิ Receiver operator characteristics curve ของระดับอะโพลีโพรตีนเอโฟว์และไขมันที่ระดับต่างๆ ในการทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาล



Diagonal segments are produced by ties.

หมายเหตุ ถ้าเส้นกราฟของสารใดเข้าใกล้เส้นตรงที่ทะแยงมุมแสดงว่าสารนั้นมีความสามารถในการทำนายการเสียชีวิตในโรงพยาบาลได้น้อย (มีพื้นที่ใต้กราฟน้อย)

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโพลีโพรตีนเอไอพว้กับระดับไขมันในเลือดในภาวะที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลัน

ในภาวะที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลัน จากจำนวนผู้ป่วยทั้งหมด 150 ราย พบว่าระดับอะโพลีโพรตีนเอไอพว้มีความสัมพันธ์กับระดับ total cholesterol และ HDL-cholesterol โดยมีความสัมพันธ์ในเชิงบวกแต่มีขนาดของความสัมพันธ์ต่ำ คิดเป็นค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (correlation coefficient) ได้ 0.226 และ 0.257 ตามลำดับ รายละเอียดดังตารางที่ 15

ตารางที่ 15 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโพลีโพรตีนเอไอพว้และไขมันต่างๆในภาวะความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลัน (จำนวนผู้ป่วย 150 ราย) *

ชนิดของไขมัน	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value
ไตรกลีเซอไรด์	0.118	0.150
Total cholesterol	0.226	0.005
HDL-cholesterol	0.257	0.001

* ใช้สถิติ Spearman correlation

เมื่อนำผู้ป่วยมาแบ่งตามกลุ่ม ได้แก่ กลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ และกลุ่มที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อแล้วนำมาวิเคราะห์หาความสัมพันธ์ระหว่างอะโพลีโพรตีนเอไอพว้และไขมันต่างๆ พบว่า ระดับอะโพลีโพรตีนเอไอพว้ยังมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับ total cholesterol และ HDL-cholesterol ทั้งในกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อและกลุ่มความเจ็บป่วยเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ โดยมีขนาดความสัมพันธ์ที่สูงที่สุด คือความสัมพันธ์กับ total cholesterol คิดเป็นค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เท่ากับ 0.322 รายละเอียดดังตารางที่ 16

ตารางที่ 16 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโพลีโพรตีนเอไอพว้และไขมันต่างๆแยกตามกลุ่มผู้ป่วยพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) และผู้ที่มีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ (acute) *

ชนิดของไขมัน	Sepsis (75 ราย)		Acute (75 ราย)	
	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value
ไตรกลีเซอไรด์	0.122	0.296	0.093	0.428
Total cholesterol	0.322	0.005	0.228	0.049
HDL-cholesterol	0.312	0.006	0.317	0.006

* ใช้สถิติ Spearman correlation

เมื่อนำผู้ป่วยมาแบ่งกลุ่มตามการรอดชีวิตในโรงพยาบาล เพื่อศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างอะโปไลโปโปรตีน เอไอพีและไขมันต่างๆ พบว่า ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอพีมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับไตรกลีเซอไรด์เฉพาะในกลุ่มที่เสียชีวิต โดยมีขนาดความสัมพันธ์ปานกลาง คิดเป็นค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เท่ากับ 0.419 และมีความสัมพันธ์เชิงบวกกับระดับtotal cholesterol และ HDL-cholesterolเฉพาะในกลุ่มที่รอดชีวิต โดยมีขนาดความสัมพันธ์ที่ต่ำคิดเป็นค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ เท่ากับ 0.157 และ 0.226 ตามลำดับรายละเอียดดังตารางที่ 17

ตารางที่ 17 ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอพีและไขมันต่างๆแยกตามกลุ่มการรอดชีวิตในโรงพยาบาล (ผู้ป่วยทั้งหมด 148 ราย) *

ชนิดของไขมัน	รอด (119 ราย)		ตาย (29 ราย)	
	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value	ค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์	p-value
ไตรกลีเซอไรด์	0.058	0.533	0.419	0.024
Total cholesterol	0.157	0.089	0.334	0.076
HDL-cholesterol	0.226	0.013	0.053	0.784

* ใช้สถิติ Spearman correlation

บทที่ 5

อภิปรายผลและข้อเสนอแนะ

ภาวะพิษเหตุติดเชื้อเป็นสาเหตุที่สำคัญซึ่งทำให้ผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลเสียชีวิต เกิดภาวะทุพพลภาพ หรือเกิดภาวะแทรกซ้อนจนทำให้ต้องอยู่โรงพยาบาลนานขึ้นมีหลายการศึกษาพบความเปลี่ยนแปลงของระดับไขมัน ไลโปโปรตีน และอะโพลีไลโปโปรตีนในเลือดของผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ รวมทั้งมีบางการศึกษาพบการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวในภาวะความเจ็บป่วยแบบอื่นด้วย ซึ่งเชื่อว่าเป็นการตอบสนองของร่างกายเพื่อต่อสู้กับภาวะเครียด เพื่อสะสมสารที่จำเป็นของร่างกายไว้ใช้ อาจเป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของฮอร์โมนหรือเป็นส่วนหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันในการต่อสู้กับสิ่งแปลกปลอม

อะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์เป็นอะโพลีไลโปโปรตีนชนิดใหม่ที่ค้นพบภายใน 12ปีที่ผ่านมา จากการค้นคว้าของผู้วิจัยพบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับการเปลี่ยนแปลงของระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในภาวะพิษเหตุติดเชื้อและภาวะการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ รวมทั้งหมด 3 การศึกษา โดยเป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยการฉีดไลโปโพลีแซคาไรด์และไซโตไคน์ชนิดต่างๆให้หนูทดลอง 2 การศึกษาซึ่งผลยังขัดแย้งกัน โดยการศึกษาหนึ่งพบว่าระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการติดเชื้อ [124] ในขณะที่อีกการศึกษาหนึ่งพบว่าระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์จะลดลงใน 4 ชั่วโมงแรกแล้วเพิ่มขึ้นหลังจากนั้นจนสูงขึ้นจากกลุ่มควบคุมที่ 12 ชั่วโมง [125] และการศึกษาเดียวกันนี้ได้วัดระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในมนุษย์ที่มีภาวะความดันโลหิตต่ำจากการติดเชื้อ จำนวน 10 รายด้วยซึ่งพบว่าระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในวันแรกที่เข้ารับการรักษาคความเจ็บป่วยต่ำกว่าวันที่ผู้ป่วยหายดี

การศึกษาที่ในมนุษย์อีกหนึ่งการศึกษาเป็นการวัดระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในผู้ป่วยโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน [127] ซึ่งเทียบกับคนปกติแล้วพบว่าระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์เพิ่มสูงขึ้นทั้งในกลุ่ม unstable angina และกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด จากการศึกษาทั้งหมดยังไม่มีมีการเปรียบเทียบระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในกลุ่มที่มีการติดเชื้อและกลุ่มที่เจ็บป่วยจากสาเหตุอื่นจึงเป็นที่มาของการศึกษานี้

ผลที่ได้จากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในภาวะพิษเหตุติดเชื้อและภาวะการเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่นที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ซึ่งอาจจะอธิบายได้ว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในภาวะการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันนั้นไม่ได้เป็นผลจากส่วนของเชื้อแบคทีเรียหรือตัวเชื้อแบคทีเรียโดยตรง เช่น ไลโปโพลีแซคาไรด์ หรือ กรดไลโปโไทโคอิก แต่น่าจะเป็นจากการเปลี่ยนแปลงเนื่องมาจากการตอบสนองของร่างกายเมื่อเกิดการอักเสบ ที่เรียกว่า acute phase reactant มากกว่าซึ่งก็เหมือนกับการเปลี่ยนแปลงของระดับไขมันที่พบการเปลี่ยนแปลงได้ทั้งจากมีการติดเชื้อและไม่มีการติดเชื้อนอกจากนี้มีการศึกษาที่พบว่าระดับอะโพลีไลโปโปรตีนเอโฟว์ในผู้ที่มิภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายจะมีระดับต่ำกว่าคนปกติถึงร้อยละ 40[128]ดังนั้นอาจเป็นปัจจัยรบกวนผลการศึกษานี้ได้ อย่างไรก็ตามจากการศึกษานี้มีผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยภาวะ

ดังกล่าวเพียง 7 รายและเมื่อนำไปเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีภาวะไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายพบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีน เอไอวีไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

การศึกษาของ Steffi B. และคณะ[125] พบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีในภาวะพิษเหตุติดเชื้อมีการเปลี่ยนแปลงโดยลดต่ำลงใน 4 ชั่วโมงแรก แล้วเพิ่มขึ้นสูงสุดใน 12 ชั่วโมงหลังจากมีการติดเชื้อ จึงอาจอธิบายผลการศึกษานี้ซึ่งพบว่า ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีมีการกระจายตัวมาก โดยพบตั้งแต่ค่าที่น้อยกว่า 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ไปจนถึงค่ามากกว่า 100 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรในผู้ป่วยทั้งสองกลุ่ม จึงมีความเป็นไปได้ว่าระยะเวลาในการเริ่มมีการติดเชื้อหรือการอักเสบของผู้ป่วยแต่ละคนมีความแตกต่างกัน ซึ่งการศึกษาในมนุษย์ยังมีข้อจำกัดเนื่องจากไม่สามารถทราบเวลาที่แน่นอนของการเริ่มความเจ็บป่วยได้

อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ยังไม่ได้ให้คำตอบถึงความขัดแย้งของการศึกษาที่ผ่านมาในมนุษย์ ที่พบว่าอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีลดต่ำลงในภาวะพิษเหตุติดเชื้อ [125] ในขณะที่อีกการศึกษาพบว่าระดับเพิ่มขึ้นเมื่อมีภาวะโรคหลอดเลือดหัวใจเฉียบพลัน [127] ดังนั้นจึงต้องการการศึกษาเพิ่มเติม โดยการเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่มีภาวะเจ็บป่วยด้วย

ข้อมูลเพิ่มเติมที่ได้จากการศึกษานี้คือ พบว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีจะต่ำในกลุ่มผู้ป่วยที่เสียชีวิตในโรงพยาบาลเมื่อเทียบกับกลุ่มที่รอดชีวิต ดังนั้นอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีอาจเป็นตัวบ่งชี้หนึ่งถึงการพยากรณ์โรคของผู้ป่วยที่เข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาลด้วยภาวะการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันหรือมีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ไม่ได้มีจุดประสงค์ตั้งต้นในการเปรียบเทียบระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีตามลักษณะดังกล่าวอาจทำให้การขยายผลไปใช้มีข้อจำกัดตัวอย่างในกรณีที่มีโรคร่วมที่รุนแรง เช่น มะเร็ง อาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตจากภาวะแทรกซ้อนอื่นในโรงพยาบาล โดยไม่เกี่ยวข้องกับการเจ็บป่วยในครั้งนี้ดังนั้นงานวิจัยชิ้นนี้จึงอาจเป็นพื้นฐานของงานวิจัยในอนาคต

งานวิจัยนี้ไม่พบความแตกต่างของระดับไตรกลีเซอไรด์ในผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มผู้ที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น และไม่พบความสัมพันธ์กับระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอวี ซึ่งอาจเกิดจากปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อระดับไตรกลีเซอไรด์ ได้แก่ การอดอาหารหรือการรับประทานอาหารตามปกติ ชนิดของอาหารที่รับประทาน การควบคุมเบาหวาน การใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจน และการใช้ยา statin ซึ่งการศึกษานี้ยังไม่ได้จำกัดปัจจัยต่างๆเหล่านี้

อย่างไรก็ดี การศึกษานี้พบความสัมพันธ์เชิงบวก ระหว่างระดับอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีกับระดับ total cholesterol และ HDL-cholesterol ทั้งในผู้ป่วยกลุ่มพิษเหตุติดเชื้อและกลุ่มผู้ที่มีความเจ็บป่วยเฉียบพลันจากสาเหตุอื่น ซึ่งอาจเป็นพื้นฐานในการศึกษาถึงความสัมพันธ์ของอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีกับไขมันชนิดอื่นนอกจากไตรกลีเซอไรด์ในภาวะปกติที่ไม่มีการอักเสบเพื่อเพิ่มเติมความรู้เกี่ยวกับหน้าที่ของอะโปไลโปโปรตีนเอไอวีต่อไป

การเก็บข้อมูลจากการศึกษานี้ ผู้วิจัยได้คัดเลือกกลุ่มตัวอย่างที่มีลักษณะพื้นฐานใกล้เคียงกัน คืออายุ เพศ เชื้อชาติ โรคประจำตัวเบาหวาน ความดันโลหิตสูง ไขมันในเลือดสูง และมีเกณฑ์ในการคัดออกกรณีที่มีปัจจัยที่อาจมี

ผลทำให้ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เปลี่ยนแปลงไป ได้แก่ การใช้ยาไฟเบรท การมีโรคตับ และการมีโรคไตเรื้อรัง เนื่องจากการศึกษานี้เป็นการศึกษาโดยการสังเกต ซึ่งทำให้มีหลายปัจจัยที่อาจรบกวนการตรวจวัดระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์โดยผู้วิจัยไม่สามารถควบคุมได้เช่น ผู้ป่วยอาจมีโรคประจำตัวที่มีการอักเสบในร่างกายเรื้อรัง ได้แก่ภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติ โรคมะเร็ง หรือโรคเอดส์ เป็นต้น หรือในผู้ป่วยกลุ่มที่คาดว่าไม่ได้มีการติดเชื้ออาจจะมีการติดเชื้อซ่อนอยู่โดยไม่แสดงอาการทางคลินิก รวมทั้งความหลากหลายของโรคที่เป็นสาเหตุของกลุ่มโรคที่มีการอักเสบแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ ซึ่งเป็นข้อจำกัดที่สำคัญของการศึกษาด้วยการสังเกต

กล่าวโดยสรุปจากการศึกษานี้ไม่พบความแตกต่างของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ระหว่างภาวะพิษเหตุติดเชื้อและภาวะการอักเสบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ และไม่สามารถให้คำตอบได้ว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์จะเปลี่ยนแปลงไปในทิศทางใดเมื่อมีการอักเสบเมื่อเทียบกับภาวะปกติ แต่มีแนวโน้มว่าระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์อาจจะเป็นตัวบ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคเมื่อผู้ป่วยมีความเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันและเข้ามารับการรักษาในโรงพยาบาล

ข้อเสนอคืออาจจะต้องศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหาคำตอบว่าการเปลี่ยนแปลงของระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เป็นไปในทิศทางใดเมื่อมีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลัน เช่น มีการศึกษาแบบติดตามไปข้างหน้าโดยเก็บเลือดในวันแรกที่ผู้ป่วยมารับการรักษาในโรงพยาบาลและเก็บเลือดอีกครั้งในวันที่ผู้ป่วยกลับบ้าน โดยเก็บเลือดเปรียบเทียบกันทั้งกลุ่มที่มีพิษเหตุติดเชื้อและกลุ่มที่มีการเจ็บป่วยแบบเฉียบพลันที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อซึ่งต้องอาศัยเวลาและงบประมาณในการศึกษามากกว่านี้

สำหรับการหาคำตอบเรื่องการให้ระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์เป็นเครื่องมือชี้บ่งถึงความรุนแรงของโรค ควรเก็บข้อมูลเปรียบเทียบกับปัจจัยอื่นๆที่บ่งบอกถึงความรุนแรงของโรคเช่นเดียวกัน ได้แก่ APACHE II score, SAPS score, ระยะเวลาที่ผู้ป่วยรับการรักษาในโรงพยาบาล, อัตราการเสียชีวิตที่ 72 ชั่วโมงแรกหรือ 30 วันหลังเข้ารับการรักษา และสาเหตุที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิต เพื่อนำมาหาความสัมพันธ์กับระดับอะโปไลโปโปรตีนเอโฟว์ต่อไป

รายการอ้างอิง

- [1] American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992. 20(6): p. 864-74.
- [2] Levy, M.M., et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*, 2003. 31(4): p. 1250-6.
- [3] Wu, A., C.J. Hinds, and C. Thiemermann, High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock*, 2004. 21(3): p. 210-21.
- [4] Alvarez, C. and A. Ramos, Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection. *Clin Chem*, 1986. 32(1 Pt 1): p. 142-5.
- [5] van Leeuwen, H.J., et al., Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*, 2003. 31(5): p. 1359-66.
- [6] Gordon, B.R., et al., Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients. *Crit Care Med*, 2001. 29(8): p. 1563-8.
- [7] Gordon, B.R., et al., Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia. *Crit Care Med*, 1996. 24(4): p. 584-9.
- [8] Carpentier, Y.A. and O. Scruel, Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2002. 5(2): p. 153-8.
- [9] Hardardottir, I., C. Grunfeld, and K.R. Feingold, Effects of endotoxin and cytokines on lipid metabolism. *Curr Opin Lipidol*, 1994. 5(3): p. 207-15.
- [10] Fraunberger, P., et al., Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock. *Shock*, 1998. 10(5): p. 359-63.
- [11] Feingold, K.R., et al., Endotoxin and interleukin-1 decrease hepatic lipase mRNA levels. *Atherosclerosis*, 1999. 142(2): p. 379-87.
- [12] Nonogaki, K., et al., Lipoteichoic acid stimulates lipolysis and hepatic triglyceride secretion in rats in vivo. *J Lipid Res*, 1995. 36(9): p. 1987-95.
- [13] Feingold, K.R., et al., Effect of endotoxin on cholesterol biosynthesis and distribution in serum lipoproteins in Syrian hamsters. *J Lipid Res*, 1993. 34(12): p. 2147-58.
- [14] Ettinger, W.H., et al., Lipopolysaccharide and tumor necrosis factor cause a fall in plasma concentration of lecithin: cholesterol acyltransferase in cynomolgus monkeys. *J Lipid Res*, 1990. 31(6): p. 1099-107.
- [15] Brown, M.S. and J.L. Goldstein, Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem*, 1983. 52: p. 223-61.
- [16] Khovidhunkit, W., et al., Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host. *J Lipid Res*, 2004. 45(7): p. 1169-96.

- [17] Wong, K. and R.O. Ryan, *Characterization of apolipoprotein A-V structure and mode of plasma triacylglycerol regulation. Curr Opin Lipidol*, 2007. 18(3): p. 319-24.
- [18] Coetzee, G.A., et al., *Serum amyloid A-containing human high density lipoprotein 3. Density, size, and apolipoprotein composition. J Biol Chem*, 1986. 261(21): p. 9644-51.
- [19] Malle, E. and F.C. De Beer, *Human serum amyloid A (SAA) protein: a prominent acute-phase reactant for clinical practice. Eur J Clin Invest*, 1996. 26(6): p. 427-35.
- [20] Steel, D.M. and A.S. Whitehead, *The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today*, 1994. 15(2): p. 81-8.
- [21] Gruber, M., et al., *Prognostic impact of plasma lipids in patients with lower respiratory tract infections - an observational study. Swiss Med Wkly*, 2009. 139(11-12): p. 166-72.
- [22] Vanni, H.E., et al., *Cholesterol and interleukin-6 concentrations relate to outcomes in burn-injured patients. J Burn Care Rehabil*, 2003. 24(3): p. 133-41.
- [23] Tai, E.S. and J.M. Ordovas, *Clinical significance of apolipoprotein A5. Curr Opin Lipidol*, 2008. 19(4): p. 349-54.
- [24] van der Vliet, H.N., et al., *Apolipoprotein A-V: a novel apolipoprotein associated with an early phase of liver regeneration. J Biol Chem*, 2001. 276(48): p. 44512-20.
- [25] Pennacchio, L.A., et al., *An apolipoprotein influencing triglycerides in humans and mice revealed by comparative sequencing. Science*, 2001. 294(5540): p. 169-73.
- [26] Talmud, P.J., et al., *The apolipoprotein A-V genotype and plasma apolipoprotein A-V and triglyceride levels: prospective risk of type 2 diabetes. Results from the Northwick Park Heart Study II. Diabetologia*, 2006. 49(10): p. 2337-40.
- [27] Pruneta-Deloché, V., et al., *Postprandial increase of plasma apoAV concentrations in Type 2 diabetic patients. Atherosclerosis*, 2005. 181(2): p. 403-5.
- [28] Dallinga-Thie, G.M., et al., *Plasma apolipoprotein A5 and triglycerides in type 2 diabetes. Diabetologia*, 2006. 49(7): p. 1505-11.
- [29] Henneman, P., et al., *Plasma apoAV levels are markedly elevated in severe hypertriglyceridemia and positively correlated with the APOA5 S19W polymorphism. Atherosclerosis*, 2007. 193(1): p. 129-34.
- [30] Schaap, F.G., et al., *Evidence for a complex relationship between apoA-V and apoC-III in patients with severe hypertriglyceridemia. J Lipid Res*, 2006. 47(10): p. 2333-9.
- [31] Vu-Dac, N., et al., *Apolipoprotein A5, a crucial determinant of plasma triglyceride levels, is highly responsive to peroxisome proliferator-activated receptor alpha activators. J Biol Chem*, 2003. 278(20): p. 17982-5.
- [32] Priour, X., et al., *Thyroid hormone regulates the hypotriglyceridemic gene APOA5. J Biol Chem*, 2005. 280(30): p. 27533-43.
- [33] Feingold, K.R., et al., *Endotoxin rapidly induces changes in lipid metabolism that produce hypertriglyceridemia: low doses stimulate hepatic triglyceride*

- production while high doses inhibit clearance. *J Lipid Res*, 1992. 33(12): p. 1765-76.
- [34] Gabay, C. and I. Kushner, Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 1999. 340(6): p. 448-54.
- [35] Naeem, M., et al., Changes in serum lipoprotein profile during interferon therapy in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*, 2001. 96(8): p. 2468-72.
- [36] Starnes, H.F., Jr., et al., Tumor necrosis factor and the acute metabolic response to tissue injury in man. *J Clin Invest*, 1988. 82(4): p. 1321-5.
- [37] Malmendier, C.L., et al., Modifications of plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins in advanced cancer patients treated with recombinant interleukin-2 and autologous lymphokine-activated killer cells. *Atherosclerosis*, 1988. 73(2-3): p. 173-80.
- [38] Sherman, M.L., et al., Recombinant human tumor necrosis factor administered as a five-day continuous infusion in cancer patients: phase I toxicity and effects on lipid metabolism. *J Clin Oncol*, 1988. 6(2): p. 344-50.
- [39] Nonogaki, K., et al., Interleukin-6 stimulates hepatic triglyceride secretion in rats. *Endocrinology*, 1995. 136(5): p. 2143-9.
- [40] Feingold, K.R., et al., Effect of interleukin-1 on lipid metabolism in the rat. Similarities to and differences from tumor necrosis factor. *Arterioscler Thromb*, 1991. 11(3): p. 495-500.
- [41] Feingold, K.R. and C. Grunfeld, Tumor necrosis factor-alpha stimulates hepatic lipogenesis in the rat in vivo. *J Clin Invest*, 1987. 80(1): p. 184-90.
- [42] Evans, R.D. and D.H. Williamson, Comparison of effects of platelet-activating factor and tumour necrosis factor-alpha on lipid metabolism in adrenalectomized rats in vivo. *Biochim Biophys Acta*, 1991. 1086(2): p. 191-6.
- [43] Feingold, K.R., et al., Effect of tumor necrosis factor (TNF) on lipid metabolism in the diabetic rat. Evidence that inhibition of adipose tissue lipoprotein lipase activity is not required for TNF-induced hyperlipidemia. *J Clin Invest*, 1989. 83(4): p. 1116-21.
- [44] Feingold, K.R., et al., Diet affects the mechanisms by which TNF stimulates hepatic triglyceride production. *Am J Physiol*, 1990. 259(2 Pt 1): p. E177-84.
- [45] Feingold, K.R., et al., The effect of diet on tumor necrosis factor stimulation of hepatic lipogenesis. *Metabolism*, 1990. 39(6): p. 623-32.
- [46] Cohen, J.C., J.D. Horton, and H.H. Hobbs, Human fatty liver disease: old questions and new insights. *Science*, 2011. 332(6037): p. 1519-23.
- [47] Tripp, R.J., et al., Altered hepatic production of apolipoproteins B and E in the fasted septic rat: factors in the development of hypertriglyceridemia. *J Surg Res*, 1993. 55(5): p. 465-72.
- [48] Grunfeld, C., et al., Interleukin 4 inhibits stimulation of hepatic lipogenesis by tumor necrosis factor, interleukin 1, and interleukin 6 but not by interferon-alpha. *Cancer Res*, 1991. 51(11): p. 2803-7.
- [49] Grunfeld, C., et al., Mechanisms by which tumor necrosis factor stimulates hepatic fatty acid synthesis in vivo. *J Lipid Res*, 1988. 29(10): p. 1327-35.
- [50] Grunfeld, C., et al., Evidence for two classes of cytokines that stimulate hepatic lipogenesis: relationships among tumor necrosis factor, interleukin-1 and interferon-alpha. *Endocrinology*, 1990. 127(1): p. 46-54.

- [51] Takeyama, N., et al., Altered hepatic mitochondrial fatty acid oxidation and ketogenesis in endotoxic rats. *Am J Physiol*, 1990. 259(4 Pt 1): p. E498-505.
- [52] Beylot, M., et al., Regulation of ketone body flux in septic patients. *Am J Physiol*, 1989. 257(5 Pt 1): p. E665-74.
- [53] Memon, R.A., et al., Regulation of fatty acid transport protein and fatty acid translocase mRNA levels by endotoxin and cytokines. *Am J Physiol*, 1998. 274(2 Pt 1): p. E210-7.
- [54] Memon, R.A., et al., Differential effects of interleukin-1 and tumor necrosis factor on ketogenesis. *Am J Physiol*, 1992. 263(2 Pt 1): p. E301-9.
- [55] Memon, R.A., et al., In vivo effects of interferon-alpha and interferon-gamma on lipolysis and ketogenesis. *Endocrinology*, 1992. 131(4): p. 1695-702.
- [56] Doerrler, W., K.R. Feingold, and C. Grunfeld, Cytokines induce catabolic effects in cultured adipocytes by multiple mechanisms. *Cytokine*, 1994. 6(5): p. 478-84.
- [57] Greenberg, A.S., et al., Stimulation of lipolysis and hormone-sensitive lipase via the extracellular signal-regulated kinase pathway. *J Biol Chem*, 2001. 276(48): p. 45456-61.
- [58] Zhang, H.H., et al., Tumor necrosis factor-alpha stimulates lipolysis in differentiated human adipocytes through activation of extracellular signal-related kinase and elevation of intracellular cAMP. *Diabetes*, 2002. 51(10): p. 2929-35.
- [59] Memon, R.A., et al., In vivo regulation of acyl-CoA synthetase mRNA and activity by endotoxin and cytokines. *Am J Physiol*, 1998. 275(1 Pt 1): p. E64-72.
- [60] Lanza-Jacoby, S., K. Feagans, and A. Tabares, Fatty acid metabolism in the heart during *Escherichia coli* sepsis in the rat. *Circ Shock*, 1989. 29(4): p. 361-70.
- [61] Romanosky, A.J., et al., Free fatty acid utilization by skeletal muscle after endotoxin administration. *Am J Physiol*, 1980. 239(6): p. E391-5.
- [62] Sharifov, O.F., et al., Apolipoprotein E mimetics and cholesterol-lowering properties. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2011. 11(6): p. 371-81.
- [63] Beutler, B. and A. Cerami, Cachectin and tumour necrosis factor as two sides of the same biological coin. *Nature*, 1986. 320(6063): p. 584-8.
- [64] Patton, J.S., et al., Interferons and tumor necrosis factors have similar catabolic effects on 3T3 L1 cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1986. 83(21): p. 8313-7.
- [65] Feingold, K.R., et al., Effect of endotoxin and cytokines on lipoprotein lipase activity in mice. *Arterioscler Thromb*, 1994. 14(11): p. 1866-72.
- [66] Feingold, K.R., et al., Tumor necrosis factor-increased hepatic very-low-density lipoprotein production and increased serum triglyceride levels in diabetic rats. *Diabetes*, 1990. 39(12): p. 1569-74.
- [67] Memon, R.A., et al., Tumor necrosis factor mediates the effects of endotoxin on cholesterol and triglyceride metabolism in mice. *Endocrinology*, 1993. 132(5): p. 2246-53.
- [68] Hardardottir, I., et al., LPS and cytokines regulate extra hepatic mRNA levels of apolipoproteins during the acute phase response in Syrian hamsters. *Biochim Biophys Acta*, 1997. 1344(3): p. 210-20.

- [69] Phetteplace, H., M. Maniscalco, and S. Lanza-Jacoby, *The catabolism of apolipoprotein B from very low density lipoprotein and triglyceride-rich lipoprotein remnants in fasted septic rats. Shock*, 1994. 1(3): p. 217-20.
- [70] Sarkar, M. and S. Mookerjee, *Differential effect of inflammation and dexamethasone on dolichol and dolichol phosphate synthesis. Biochem Cell Biol*, 1988. 66(12): p. 1265-9.
- [71] Mookerjee, S., T. Coolbear, and M.L. Sarkar, *Key role of dolichol phosphate in glycoprotein biosynthesis. Can J Biochem Cell Biol*, 1983. 61(9): p. 1032-40.
- [72] Rosenzweig, I.B., et al., *Effects of interleukin-2 (IL-2) on human plasma lipid, lipoprotein, and C-reactive protein. Biotherapy*, 1990. 2(3): p. 193-8.
- [73] Stoudemire, J.B. and M.B. Garnick, *Effects of recombinant human macrophage colony-stimulating factor on plasma cholesterol levels. Blood*, 1991. 77(4): p. 750-5.
- [74] Ettinger, W.H., et al., *Effect of interleukin-1 alpha on lipoprotein lipids in cynomolgus monkeys: comparison to tumor necrosis factor. Biochim Biophys Acta*, 1992. 1128(2-3): p. 186-92.
- [75] Ettinger, W.H., et al., *Cytokines decrease apolipoprotein accumulation in medium from Hep G2 cells. Arterioscler Thromb*, 1994. 14(1): p. 8-13.
- [76] Schectman, G., et al., *The effect of interferon on the metabolism of LDLs. Arterioscler Thromb*, 1992. 12(9): p. 1053-62.
- [77] Liao, W., M. Rudling, and B. Angelin, *Endotoxin suppresses mouse hepatic low-density lipoprotein-receptor expression via a pathway independent of the toll-like receptor 4. Hepatology*, 1999. 30(5): p. 1252-6.
- [78] Moorby, C.D., et al., *Transforming growth factor-beta 1 and interleukin-1 beta stimulate LDL receptor activity in Hep G2 cells. Atherosclerosis*, 1992. 97(1): p. 21-8.
- [79] Liao, W. and C.H. Floren, *Tumor necrosis factor up-regulates expression of low-density lipoprotein receptors on HepG2 cells. Hepatology*, 1993. 17(5): p. 898-907.
- [80] Agellon, L.B. and E.C. Torchia, *Intracellular transport of bile acids. Biochim Biophys Acta*, 2000. 1486(1): p. 198-209.
- [81] Thomas, C., et al., *Targeting bile-acid signalling for metabolic diseases. Nat Rev Drug Discov*, 2008. 7(8): p. 678-93.
- [82] Trauner, M. and J.L. Boyer, *Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev*, 2003. 83(2): p. 633-71.
- [83] Memon, R.A., et al., *In vivo and in vitro regulation of sterol 27-hydroxylase in the liver during the acute phase response. potential role of hepatocyte nuclear factor-1. J Biol Chem*, 2001. 276(32): p. 30118-26.
- [84] Feingold, K.R., et al., *Endotoxin, TNF, and IL-1 decrease cholesterol 7 alpha-hydroxylase mRNA levels and activity. J Lipid Res*, 1996. 37(2): p. 223-8.
- [85] Vos, T.A., et al., *Up-regulation of the multidrug resistance genes, Mrp1 and Mdr1b, and down-regulation of the organic anion transporter, Mrp2, and the bile salt transporter, Spgp, in endotoxemic rat liver. Hepatology*, 1998. 28(6): p. 1637-44.
- [86] Hartmann, G., A.K. Cheung, and M. Piquette-Miller, *Inflammatory cytokines, but not bile acids, regulate expression of murine hepatic anion transporters in endotoxemia. J Pharmacol Exp Ther*, 2002. 303(1): p. 273-81.

- [87] Trauner, M., et al., *Endotoxin downregulates rat hepatic ntcp gene expression via decreased activity of critical transcription factors. J Clin Invest*, 1998. 101(10): p. 2092-100.
- [88] Tygstrup, N., et al., *Messenger RNA profiles in liver injury and stress: a comparison of lethal and nonlethal rat models. Biochem Biophys Res Commun*, 2002. 290(1): p. 518-25.
- [89] Khovidhunkit, W., et al., *Endotoxin down-regulates ABCG5 and ABCG8 in mouse liver and ABCA1 and ABCG1 in J774 murine macrophages: differential role of LXR. J Lipid Res*, 2003. 44(9): p. 1728-36.
- [90] Mooser, V., et al., *Major reduction in plasma Lp(a) levels during sepsis and burns. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(4): p. 1137-42.
- [91] Andreassen, A.K., K. Berg, and H. Torsvik, *Changes in Lp(a) lipoprotein and other plasma proteins during acute myocardial infarction. Clin Genet*, 1994. 46(6): p. 410-6.
- [92] Wallberg-Jonsson, S., et al., *Lipoprotein(a) in relation to acute phase reaction in patients with rheumatoid arthritis and polymyalgia rheumatica. Scand J Clin Lab Invest*, 1995. 55(4): p. 309-15.
- [93] Grunfeld, C., et al., *Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. J Clin Endocrinol Metab*, 1992. 74(5): p. 1045-52.
- [94] Chien, J.Y., et al., *Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. Crit Care Med*, 2005. 33(8): p. 1688-93.
- [95] Linsel-Nitschke, P. and A.R. Tall, *HDL as a target in the treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov*, 2005. 4(3): p. 193-205.
- [96] Clifton, P.M., A.M. Mackinnon, and P.J. Barter, *Effects of serum amyloid A protein (SAA) on composition, size, and density of high density lipoproteins in subjects with myocardial infarction. J Lipid Res*, 1985. 26(12): p. 1389-98.
- [97] Kindy, M.S., et al., *Expression of mouse acute-phase (SAA1.1) and constitutive (SAA4) serum amyloid A isotypes: influence on lipoprotein profiles. Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2000. 20(6): p. 1543-50.
- [98] Banka, C.L., et al., *Serum amyloid A (SAA): influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. J Lipid Res*, 1995. 36(5): p. 1058-65.
- [99] Lindhorst, E., et al., *Acute inflammation, acute phase serum amyloid A and cholesterol metabolism in the mouse. Biochim Biophys Acta*, 1997. 1339(1): p. 143-54.
- [100] Pruzanski, W., et al., *Comparative analysis of lipid composition of normal and acute-phase high density lipoproteins. J Lipid Res*, 2000. 41(7): p. 1035-47.
- [101] Ly, H., et al., *Endotoxin and TNF lead to reduced plasma LCAT activity and decreased hepatic LCAT mRNA levels in Syrian hamsters. J Lipid Res*, 1995. 36(6): p. 1254-63.
- [102] Masucci-Magoulas, L., et al., *Decreased cholesteryl ester transfer protein (CETP) mRNA and protein and increased high density lipoprotein following lipopolysaccharide administration in human CETP transgenic mice. J Clin Invest*, 1995. 95(4): p. 1587-94.

- [103] Hoffman, J.S. and E.P. Benditt, Plasma clearance kinetics of the amyloid-related high density lipoprotein apoprotein, serum amyloid protein (apoSAA), in the mouse. Evidence for rapid apoSAA clearance. *J Clin Invest*, 1983. 71(4): p. 926-34.
- [104] Husebekk, A., B. Skogen, and G. Husby, High-density lipoprotein has different binding capacity for different apoproteins. The amyloidogenic apoproteins are easier to displace from high-density lipoprotein. *Scand J Immunol*, 1988. 28(6): p. 653-8.
- [105] Hosoi, H., et al., Expression of serum amyloid A protein in the absence of the acute phase response does not reduce HDL cholesterol or apoA-I levels in human apoA-I transgenic mice. *J Lipid Res*, 1999. 40(4): p. 648-53.
- [106] Pussinen, P.J., et al., Acute-phase HDL in phospholipid transfer protein (PLTP)-mediated HDL conversion. *Atherosclerosis*, 2001. 155(2): p. 297-305.
- [107] de Beer, F.C., et al., Secretory non-pancreatic phospholipase A2: influence on lipoprotein metabolism. *J Lipid Res*, 1997. 38(11): p. 2232-9.
- [108] Weinberg, R.B., et al., Structure and interfacial properties of human apolipoprotein A-V. *J Biol Chem*, 2003. 278(36): p. 34438-44.
- [109] Pennacchio, L.A. and E.M. Rubin, Apolipoprotein A5, a newly identified gene that affects plasma triglyceride levels in humans and mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003. 23(4): p. 529-34.
- [110] Alborn, W.E., et al., Definitive N-terminal protein sequence and further characterization of the novel apolipoprotein A5 in human serum. *Clin Chem*, 2006. 52(3): p. 514-7.
- [111] Ishihara, M., et al., A sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for human plasma apolipoprotein A-V concentration. *J Lipid Res*, 2005. 46(9): p. 2015-22.
- [112] Beckstead, J.A., et al., The C terminus of apolipoprotein A-V modulates lipid-binding activity. *J Biol Chem*, 2007. 282(21): p. 15484-9.
- [113] Forte, T.M., X. Shu, and R.O. Ryan, The ins (cell) and outs (plasma) of apolipoprotein A-V. *J Lipid Res*, 2009. 50 Suppl: p. S150-5.
- [114] O'Brien, P.J., et al., The novel apolipoprotein A5 is present in human serum, is associated with VLDL, HDL, and chylomicrons, and circulates at very low concentrations compared with other apolipoproteins. *Clin Chem*, 2005. 51(2): p. 351-9.
- [115] Lookene, A., et al., Apolipoprotein A-V-heparin interactions: implications for plasma lipoprotein metabolism. *J Biol Chem*, 2005. 280(27): p. 25383-7.
- [116] Merkel, M., et al., Apolipoprotein AV accelerates plasma hydrolysis of triglyceride-rich lipoproteins by interaction with proteoglycan-bound lipoprotein lipase. *J Biol Chem*, 2005. 280(22): p. 21553-60.
- [117] Nilsson, S.K., et al., Apolipoprotein A-V interaction with members of the low density lipoprotein receptor gene family. *Biochemistry*, 2007. 46(12): p. 3896-904.
- [118] Pullinger, C.R., et al., An apolipoprotein A-V gene SNP is associated with marked hypertriglyceridemia among Asian-American patients. *J Lipid Res*, 2008. 49(8): p. 1846-54.
- [119] Tang, Y., et al., A genetic variant c.553G > T in the apolipoprotein A5 gene is associated with an increased risk of coronary artery disease and altered

- triglyceride levels in a Chinese population. *Atherosclerosis*, 2006. 185(2): p. 433-7.
- [120] Kao, J.T., et al., A novel genetic variant in the apolipoprotein A5 gene is associated with hypertriglyceridemia. *Hum Mol Genet*, 2003. 12(19): p. 2533-9.
- [121] Gin, P., et al., The acidic domain of GPIHBP1 is important for the binding of lipoprotein lipase and chylomicrons. *J Biol Chem*, 2008. 283(43): p. 29554-62.
- [122] van der Vliet, H.N., et al., Adenoviral overexpression of apolipoprotein A-V reduces serum levels of triglycerides and cholesterol in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002. 295(5): p. 1156-9.
- [123] Calandra, S., et al., APOA5 and triglyceride metabolism, lesson from human APOA5 deficiency. *Curr Opin Lipidol*, 2006. 17(2): p. 122-7.
- [124] Khovidhunkit, W., et al., Apolipoproteins A-IV and A-V are acute-phase proteins in mouse HDL. *Atherosclerosis*, 2004. 176(1): p. 37-44.
- [125] Becker, S., et al., Altered apolipoprotein A-V expression during the acute phase response is independent of plasma triglyceride levels in mice and humans. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006. 339(3): p. 833-9.
- [126] Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*, 1993. 270(24): p. 2957-63.
- [127] Huang, X.S., et al., Elevated plasma apolipoprotein AV in acute coronary syndrome is positively correlated with triglyceride and C-reactive protein. *Chin Med J (Engl)*, 2009. 122(12): p. 1408-12.
- [128] Hirano, T., et al., Marked decrease of apolipoprotein A-V in both diabetic and nondiabetic patients with end-stage renal disease. *Metabolism*, 2007. 56(4): p. 462-3.

ภาคผนวก

Calcium Channel Blocker Y N

Beta blocker Y N

Alpha blocker Y N

Diuretic Y N

Other.....

2.3 Lipid lowering agents

Y (specified.....mg/day) N

2.4 Other

drugs.....

3. ข้อมูลอื่นๆ

3.1 Smoking current past never

3.2 Alcohol current past never

III. Clinical data

Admission dateward.....

3.1 History

1. อาการ.....ระยะเวลา

2. อาการ.....ระยะเวลา

3. อาการ.....ระยะเวลา

3.2 Physical examination

1. BT.....°C

2. SBP.....mmHg DBP.....mmHg MAP.....mmHg

3. HR.....bpm

4. RR.....bpm

3.3 Laboratory

1. Hb.....g/dL Hct.....%

2. WBC.....cells/ μ L N.....%L.....%M.....%E.....%B.....%

3. Platelet...../ μ L

4. Serum creatinine.....mg/dl

5. Serum Na.....mEq/L
6. Serum K.....mEq/L
7. SerumHCO₃.....mEq/L
8. Plasma glucose.....mg/dL

IV. Diagnosis & Outcome of treatment

4.1 Principal diagnosis.....

4.2 Comorbidities.....

4.3 Outcome

Improve

Not improve

Death

V. Organism.....gram + -

V. Serum apolipoprotein A-V.....ng/mL

Date.....time.....

VI. Lipid profile

1. Serum triglyceride.....mg/dL

2. Serum total cholesterol.....mg/dL

3. Serum HDL.....mg/dL

4. Serum LDL.....mg/dL

V. LFT

TB/DB.....mg/dL SGPT/SGOT.....IU/L

Albumin.....g/dL Globulin.....g/dL

ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์

ข้อมูลส่วนตัว

ชื่อ นางสาว กัญชนาง้าวสุวรรณ
วันเดือนปีเกิด 26กันยายน พ.ศ. 2523 จังหวัด อุทัยธานี
สถานภาพ โสด

ประวัติการศึกษาและการทำงาน

ระดับมัธยมศึกษาตอนปลาย โรงเรียนเตรียมอุดมศึกษา	2538-2540
ระดับอุดมศึกษา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2540-2546
ปฏิบัติงานแพทย์เพิ่มพูนทักษะที่โรงพยาบาลศูนย์การแพทย์สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี	2546-2547
แพทย์ใช้ทุน ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	2547-2549
แพทย์ประจำบ้านสาขาอายุรศาสตร์ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์	2549-2552
อาจารย์ประจำ ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ	2552-2553
แพทย์ประจำบ้านต่อยอดสาขาวิชาต่อมไร้ท่อและเมตาบอลิซึม ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2553-2555

ปริญญาและประกาศนียบัตร

แพทยศาสตรบัณฑิต (เกียรตินิยมอันดับหนึ่ง) จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย	2546
วุฒิบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญสาขาอายุรศาสตร์	2552