



ไนตริกออกไซด์กับโรคหลอดเลือดตีบแข็ง Nitric oxide and atherosclerosis

รุ่งรัตน์ นิลธเสน

สาขาวิชาวิทยาศาสตร์ชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ
สมุทรปราการ 10540

Rungrat Nintasen

Division of Biological Science, Faculty of Science and Technology, Huachiew Chalermprakiet University,
Samutprakarn 10540

บทคัดย่อ

โรคหลอดเลือดตีบแข็งเป็นสาเหตุของโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นโรคที่ก่อให้เกิดปัญหาสาธารณสุขใน
ทุกประเทศทั่วโลก โดยมักจะพบการเกิดโรคที่หลอดเลือดแดงขนาดกลางและขนาดใหญ่ ซึ่งมีสาเหตุมาจากการทำงานที่
ผิดปกติของเซลล์บุผนังหลอดเลือด ไนตริกออกไซด์เป็นสารที่มีคุณสมบัติเป็น endothelium-derived relaxing factor
สามารถป้องกันการเกิดโรคตีบแข็งได้ โดยทำให้ผนังหลอดเลือดขยายตัวและทำงานในสภาวะสมดุล ยับยั้งการเกิดปฏิกิริยา
ออกซิเดชันของไขมันในหลอดเลือด ยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการเคลื่อนที่ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบไม่ให้อุดตันทางเดินเลือด
นอกจากนี้ยังยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาวบริเวณผิวของเซลล์บุผนังหลอดเลือด
และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ส่งผลให้ลดการคั่งของเม็ดเลือดขาวในผนังหลอดเลือดทำให้มีการอักเสบลดลง พยาธิกำเนิดของ
โรคหลอดเลือดตีบแข็งเกิดจากการมีไขมันในเลือดสูง และไขมันเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับสารที่เป็นอนุพันธ์ของออกซิเจน
ส่งผลให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บ มีการอักเสบและเกิดกลไกกระตุ้นให้เม็ดเลือดขาวจับกินอนุภาคไขมันและ
สะสมอยู่ในผนังหลอดเลือด ส่งผลให้เกิดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดกลายเป็น atherosclerotic plaques ปิดกั้นทาง
เดินเลือด และหากมีการแตกของ plaque ก็อาจทำให้เกิดลิ่มเลือดหลุดเข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิตไปอุดตันหลอดเลือดที่มี
ขนาดเล็กทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อน เช่น โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือดสมอง เป็นต้น และปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้
เกิดโรค เช่น ความดันโลหิตสูง เบาหวาน ไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ เพศชาย และความอ้วน ดังนั้นการรับประทานอาหาร
ที่มีประโยชน์และการออกกำลังกายสม่ำเสมอจะเป็นทางหนึ่งที่จะช่วยป้องกันให้ห่างไกลจากโรคหลอดเลือดตีบแข็ง

คำสำคัญ: โรคหัวใจและหลอดเลือด ไนตริกออกไซด์ หลอดเลือดตีบแข็ง พยาธิกำเนิด

Abstract

Atherosclerosis is a major cause of cardiovascular disease leading to worldwide health problem. Atherosclerosis is usually occurring in large and medium size of artery. Dysfunction of endothelial cells is the early stage of atherosclerosis. Nitric oxide is the endothelial-derived relaxing factor and anti-atherosclerotic effects including vasodilator, anti-oxidative, anti-proliferative and anti-adhesive. The pathogenesis of atherosclerosis is causing from an oxidation of lipid in circulation with reactive oxygen species leading to endothelial cell injury and inflammation. The inflammatory process stimulates leukocyte engulf lipid particles and accumulates in vascular wall. The accumulation of lipid and leukocyte beneath vascular wall induce atherosclerotic plaque to obstruct blood flow. The rupture of plaque is the cause of myocardial infraction and cerebrovascular disease. The risk factors of atherosclerosis including hypertension, diabetes, hyperlipidemia, tobacco, male and obesity. Healthy dietary and properly exercise are the option to prevent atherosclerosis.

Keywords: Cardiovascular disease, Nitric oxide, Atherosclerosis, Pathogenesis

บทนำ

โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular disease) เป็นโรคที่อยู่ในกลุ่มโรคไม่ติดต่อ (non-communicable diseases; NCDs) โดยมีสาเหตุส่วนใหญ่มาจากการตีบแข็งของหลอดเลือด (atherosclerosis) ซึ่งโรคนี้มีความสำคัญทางสาธารณสุขที่เป็นสาเหตุการตายร้อยละ 30 ของประชากรทั่วโลก [1] และในประเทศไทยอัตราการป่วยจากโรคหัวใจและหลอดเลือดมีแนวโน้มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง จากการสำรวจข้อมูลของสำนัคนโยบายและยุทธศาสตร์ กระทรวงสาธารณสุข ในปี พ.ศ. 2557 พบว่าโรคระบบไหลเวียนโลหิตเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญเป็นลำดับที่ 2 รองจากโรคมะเร็ง ซึ่งมีอัตราการตายสูงถึงร้อยละ 90.3 ต่อหนึ่งแสนประชากร โดยอัตราการตายของเพศชายสูงกว่าเพศหญิงถึงร้อยละ 31.3 จากข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นถึงภาวะสุขภาพของคนในประเทศไทยถูกคุกคามจากระบบไหลเวียนโลหิต ก่อให้เกิดความเสียหายทางด้านสาธารณสุขเป็นอย่างมาก ซึ่งภาวะสุขภาพดังกล่าวถือเป็นตัวบ่งชี้ที่สำคัญต่อคุณภาพชีวิตคนในประเทศไทย โดยปัจจัยเสี่ยงที่มีผลต่อการตีบแข็งของหลอดเลือด เช่น ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน ไขมันในเลือดสูง การสูบบุหรี่ เพศชาย และความอ้วน เป็นต้น

หน้าที่ของผนังหลอดเลือดและบทบาทของไนตริกออกไซด์

ระบบไหลเวียนโลหิตประกอบด้วยหลอดเลือดซึ่งมีโครงสร้างพื้นฐานของหลอดเลือดแดง (artery) และหลอดเลือดดำ (vein) ที่เหมือนกัน โดยแบ่งเป็น 3 ชั้น คือ ชั้นในสุด (tunica intima) ประกอบด้วยชั้นของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells; ECs) ชั้นกลาง (tunica media) มีเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscles cells; SMCs) เป็นองค์ประกอบหลักเรียงตัวอยู่ระหว่าง internal elastic lamina และ external elastic lamina และ ชั้นนอกสุด (tunica adventitia) ประกอบไปด้วย คอลลาเจน (collagen) กลุ่มของเส้นเลือดฝอย และเส้นประสาท เซลล์บุผนังหลอดเลือดเป็นเซลล์ที่มีบทบาทสำคัญในการสร้างสารต่าง ๆ เพื่อให้ผนังหลอดเลือดมีการทำงานอยู่ในภาวะสมดุล และมีความสำคัญเป็นอย่างมากในการป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็ง สารดังกล่าวมีคุณสมบัติทำให้หลอดเลือดขยายตัว (endothelium-derived relaxing factor; EDRF) เช่น ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ซึ่งมีสถานะเป็นอนุภาคแก๊สอิสระที่สามารถละลายในน้ำได้ สร้างจากเอนไซม์ไนตริกออกไซด์ซินเทส (nitric oxide synthase; NOS) โดยการออกซิไดซ์กรดอะมิโนแอล-อาร์จินีน (L-arginine) ให้เป็นกรดอะมิโนแอล-ซิทรูลีน (L-citrulline) ในร่างกายพบเอนไซม์



ไนตริกออกไซด์ซินเทส จำนวน 3 ไอโซฟอร์ม (isoform) ซึ่งจะมีลักษณะการทำงานและพบในชนิดของเซลล์ที่แตกต่างกัน คือ neuronal type (nNOS) พบมากที่เนื้อเยื่อในระบบประสาท (nervous tissue) สร้างไนตริกออกไซด์เพื่อทำหน้าที่เป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) [2, 3] inducible type (iNOS) พบในเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วยไซโตไคน์ (cytokine) ซึ่งเกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อ เช่น การได้รับเอนโดท็อกซินของแบคทีเรีย (bacterial endotoxin) [4] และ endothelial type (eNOS) พบในเซลล์บุผนังหลอดเลือด ซึ่งมีบทบาทหลักในการสร้างสารไนตริกออกไซด์เพื่อควบคุมการทำงานของผนังหลอดเลือด [5] และทำหน้าที่ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็งได้ดังนี้

1. ทำให้หลอดเลือดมีการขยายตัว (vasodilator effects) ไนตริกออกไซด์จะมีการสร้างในเซลล์บุผนังหลอดเลือดและแพร่ไปยังเซลล์กล้ามเนื้อเรียบซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักของเซลล์ในผนังหลอดเลือด ทำให้มีการเพิ่มปริมาณของ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) และเกิดการกระตุ้นสารอื่น ๆ ที่พบในเซลล์บุผนังหลอดเลือด [6, 7] ส่งผลให้หลอดเลือดมีการขยายตัวและอยู่ในสภาวะสมดุล [8]

2. ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (anti-oxidative effects) ในสภาวะที่มีไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) ร่างกายจะเกิดความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ทำให้มีการสร้างสารประกอบที่เป็นอนุพันธ์ของออกซิเจน (reactive oxygen species; ROS) เช่น ซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออน (superoxide anion) ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ (hydrogen peroxide) และไฮดรอกซิลเรดิคัล (hydroxyl radical) [9] สารอนุพันธ์ของออกซิเจนเหล่านี้จะทำให้ไขมันที่อยู่ในระบบไหลเวียนโลหิตเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidation) กลายเป็นสารที่ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดเกิดการบาดเจ็บ (cell injury) ซึ่งหากมีไนตริกออกไซด์อยู่ในปริมาณสูงจะสามารถยับยั้งการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวได้ [10, 11]

3. ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (anti-proliferative effects) หากเซลล์บุผนังหลอดเลือดมีความ

ผิดปกติ (endothelial dysfunction) มีการสร้างไนตริกออกไซด์ลดลง จะส่งผลให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่อยู่ในสภาวะปกติ (quiescent state) กลายเป็นสภาวะที่ถูกกระตุ้น (synthetic state) ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อเรียบมีการเพิ่มจำนวนและการเคลื่อนที่ (smooth muscle cells proliferation and migration) ไปยังผนังหลอดเลือดชั้นในสุด ทำให้เกิดการหนาตัวของผนังหลอดเลือดและปิดกั้นทางเดินเลือด และยังส่งผลให้เซลล์ในผนังหลอดเลือดเกิดการตายแบบ อะพอพโทซิส (apoptosis) [12]

4. ยับยั้งการเกาะของเม็ดเลือดขาวบนเซลล์บุผนังหลอดเลือด (anti-adhesive effects) โรคหลอดเลือดตีบแข็งเป็นโรคที่มีความเกี่ยวข้องกับการอักเสบ [13] โดยสารไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็ง เช่น ทูเมอร์เนคโครซิส แฟกเตอร์-อัลฟา (TNF- α) [14] และอินเตอร์ลิวคิน-1 [15] ซึ่งสารดังกล่าวจะกระตุ้นให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบมีการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาว (cellular adhesion molecules) เช่น vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) และ intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) บริเวณผิวเซลล์ ซึ่งจะส่งผลให้มีการคั่งของเม็ดเลือดขาวในผนังหลอดเลือด (leukocyte infiltration) มีการอักเสบรุนแรงและเกิดเป็น plaque อุดกั้นทางเดินเลือด [16] ซึ่งในสภาวะที่มีสารไนตริกออกไซด์จะยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาว โดยจะยับยั้งการทำงานของ nuclear factor-kappa B (NF-kB) มีผลทำให้มีการแสดงออกของโปรตีนในที่ตั้งกล่าวลดลง [17, 18]

พยาธิกำเนิดโรคหลอดเลือดตีบแข็ง

โรคหลอดเลือดตีบแข็งคือ ภาวะตีบแคบของหลอดเลือดแดงขนาดกลางและขนาดใหญ่ เช่น เอออร์ตา (aorta) หลอดเลือดแดงใหญ่ที่คอ (carotid artery) หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery) และหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral artery) [19] กลไกการเกิดโรคมีจุดเริ่มต้นจากการอักเสบของเซลล์บุผนังหลอดเลือด ซึ่ง



เกี่ยวข้องกับสาเหตุและปัจจัยที่หลากหลาย มีผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนและการสะสมของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ที่เป็นองค์ประกอบในผนังหลอดเลือด เช่น เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ สารเคลือบเซลล์ (extracellular matrix) ไขมัน (lipid) คอเลสเตอรอล (cholesterol) แคลเซียม (calcium) และสารอื่น ๆ ที่พบในเลือด [20] การสะสมของสารเหล่านี้เป็นเหตุให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดทำงานผิดปกติ ส่งผลให้มีการผลิตสารที่มีคุณสมบัติทำให้หลอดเลือดขยายตัวลดลง [21] ซึ่งเมื่อเซลล์บุผนังหลอดเลือดมีการอักเสบทำให้มีการสร้างไนโตรเจนออกไซด์ลดลง มีผลทำให้ไขมันที่อยู่ในกระแสเลือดชนิดหนึ่งซึ่งเรียกว่า low density lipoprotein (LDL) เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันกับสารที่เป็นอนุพันธ์ของออกซิเจน ทำให้ LDL เปลี่ยนรูปไปเป็น oxidized LDL (oxLDL) ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดถูกทำลายและมีการอักเสบรุนแรงมากยิ่งขึ้น [22]

โดยการอักเสบดังกล่าวจะกระตุ้นให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบสร้างและหลั่งสารเพื่อกระตุ้นการทำงานของเม็ดเลือดขาวที่เรียกว่า monocyte chemotactic protein (MCP)-1 และ macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) ทำให้เม็ดเลือดขาวที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบชนิดโมโนไซต์ (monocyte) ในระบบไหลเวียนเลือดและแมโครฟาจ (macrophage) ที่อยู่ในเนื้อเยื่อมายังบริเวณที่มีการอักเสบ สารดังกล่าวจะกระตุ้นให้โมโนไซต์เพิ่มจำนวน และเปลี่ยนแปลงเป็นแมโครฟาจเพื่อจับกินไขมันที่สะสมอยู่ในผนังหลอดเลือดโดยกระบวนการฟาโกไซโทซิส (phagocytosis) ซึ่งเป็นกลไกที่ร่างกายพยายามกำจัดสิ่งแปลกปลอมที่อยู่ในผนังหลอดเลือดให้หมดไป [13] อย่างไรก็ตามเม็ดเลือดขาวเหล่านั้นไม่สามารถทำลายไขมันที่สะสมอยู่เป็นจำนวนมากได้ และจะมีการสะสมของไขมันที่ถูกจับกินในไซโตพลาสซึมของแมโครฟาจเรียกว่า “macrophage foam cell” เมื่อมีการรวมกันของเซลล์ดังกล่าวเป็นจำนวนมากจะทำให้มองเห็นลักษณะแถบสีเหลืองที่ผนังหลอดเลือด

ในขณะที่เดียวกันเซลล์บุผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบจะมีการแสดงออกของโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการยึดเกาะที่บริเวณผิวเซลล์ เพื่อเหนี่ยวนำให้เม็ดเลือดขาว

จากระบบไหลเวียนเลือดมายังบริเวณที่มีการอักเสบ และแทรกตัวเข้าไปในผนังหลอดเลือด [23] ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดมีการอักเสบมากขึ้น และทำให้เกิดการตายของเซลล์บุผนังหลอดเลือด เซลล์กล้ามเนื้อเรียบ และเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดต่าง ๆ การตายของเซลล์เหล่านั้นจะทำให้เกิดรอยโรคบริเวณผนังหลอดเลือดเรียกว่า “atherosclerotic plaque” ซึ่งมีผลทำให้รบกวนการไหลเวียนของเลือด ทำให้เลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ได้น้อยลง และแรงดันที่เกิดจากการไหลเวียนของเลือดจะส่งผลให้ plaque เกิดการแตก และมีการเข้ามาเกาะของเกล็ดเลือด (platelet aggregation) ทำให้เกิดเป็นลิ่มเลือด (thrombus) ซึ่งมีความเสี่ยงที่จะหลุดเข้าสู่กระแสเลือดแล้วไปอุดตันที่อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น สมองก็จะทำให้เกิดโรคหลอดเลือดสมอง (cerebrovascular disease) หรือไปอุดตันที่หัวใจก็จะทำให้เป็นโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) เป็นต้น [24]

ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็ง ภาวะไขมันในเลือดสูง

ไขมันที่เข้าสู่ร่างกายจากการรับประทานอาหาร เมื่อเข้าสู่ระบบย่อยอาหารจะอยู่ในรูปแบบของไขมันชนิดต่าง ๆ โดยชนิดของไขมันที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคคือ ไขมันชนิด LDL ซึ่งได้ชื่อว่าเป็นไขมันชนิดร้ายหรือ “bad cholesterol” เกิดจากการรับประทานอาหารที่มีไขมันอิ่มตัว มีส่วนประกอบที่มีคอเลสเตอรอลในปริมาณสูง โดย LDL มีหน้าที่ลำเลียงคอเลสเตอรอลจากตับเข้าสู่กระแสเลือดไปยังเนื้อเยื่อและกล้ามเนื้อต่าง ๆ ทั่วร่างกาย มีผลให้ระดับ LDL ในกระแสเลือดสูงขึ้น หากระดับ LDL ในเลือดสูงอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานก็จะก่อให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง ทำให้ไขมันไปเกาะบนผนังหลอดเลือด ซึ่งเป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์บุผนังหลอดเลือด [25] อย่างไรก็ตามยังมีไขมันอีกชนิดหนึ่งซึ่งเรียกว่า high density lipoprotein (HDL) หากร่างกายมีปริมาณสูงก็จะทำหน้าที่นำคอเลสเตอรอลกลับไปทำลายที่ตับ ซึ่งจะมีผลให้คอเลสเตอรอลในกระแสเลือดต่ำลงด้วย เหตุนี้ HDL จึงได้ชื่อว่าเป็นไขมันชนิดดีหรือ “good cholesterol”



การสูบบุหรี่

การสูบบุหรี่มีผลทำให้เกิดการเพิ่มโมเลกุลของอนุพันธ์ออกซิเจนอิสระในกระแสเลือด ส่งผลให้ไขมันชนิด LDL เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันไปเป็น oxLDL เพิ่มมากขึ้น ซึ่งก่อให้เกิดการอักเสบของผนังหลอดเลือดรุนแรงมากขึ้น ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดอักเสบ ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดพยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดตีบแข็ง [26]

ภาวะความดันโลหิตสูง

ในคนที่มีสุขภาพดีระบบไหลเวียนโลหิตที่ไหลเวียนในร่างกายส่วนใหญ่จะไหลเวียนแบบลามินาร์ (laminar blood flow) โดยจะมีการไหลเวียนของเลือดแบบสม่ำเสมอในทิศทางเดียว แต่ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติหรือเป็นโรคความดันโลหิตสูงจะมีการไหลเวียนของเลือดส่วนใหญ่เป็นแบบปั่นป่วน (turbulent blood flow) ทำให้เกิดแรงเฉือน (shear stress) ต่อเซลล์บุผนังหลอดเลือด ทำให้เซลล์ได้รับบาดเจ็บและมีการอักเสบเกิดขึ้น [27] ซึ่งเชื่อมโยงกับการเกิดพยาธิสภาพของโรคหลอดเลือดตีบแข็งดังที่กล่าวมาข้างต้น

โรคเบาหวาน

จากการศึกษาในประเทศสหรัฐอเมริกาพบว่าร้อยละ 77 ของผู้ป่วยโรคเบาหวานมีโรคหัวใจเป็นโรคแทรกซ้อน ในคนปกติฮอร์โมนอินซูลิน (insulin) จะทำหน้าที่กระตุ้นการสร้างสารไนตริกออกไซด์ ซึ่งจะช่วยป้องกันการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด แต่ในผู้ป่วยเบาหวานจะขาดฮอร์โมนอินซูลิน จึงไม่พบกลไกดังกล่าว ทำให้มีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเพิ่มขึ้น [28]

ความอ้วน

การมีน้ำหนักเกินหรือโรคอ้วนจะทำให้มีการสะสมของเซลล์ไขมัน (adipocyte) อยู่ในเนื้อเยื่อของร่างกายเป็นจำนวนมาก ซึ่งเซลล์ไขมันจะสร้างสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบคือ TNF- α [29] ซึ่งในคนที่มีภาวะน้ำหนักเกินจะมีสารดังกล่าวในระบบไหลเวียนโลหิตมากกว่าคนที่น้ำหนักปกติ สารดังกล่าวจะมีผลโดยตรงทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือด

เกิดการอักเสบ [30] ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นที่จะพัฒนาไปเป็นโรคหลอดเลือดตีบแข็งได้เช่นเดียวกัน

เพศชาย

เพศชายจะมีความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดมากกว่าเพศหญิง จากข้อมูลทางสถิติพบว่าเพศชายมีอัตราการป่วยด้วยโรคหลอดเลือดตีบแข็งมากกว่าเพศหญิงในวัยก่อนหมดประจำเดือน และนอกจากนี้ยังพบว่าอัตราการป่วยของเพศหญิงวัยหมดประจำเดือนจะเท่ากับเพศชาย จากข้อมูลดังกล่าวมีข้อบ่งชี้ว่าฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็งได้ [31] และยังมีการศึกษาในห้องปฏิบัติการที่บ่งชี้ว่าสารพวงเวียนเอสตราไดออล (estradiol) ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของฮอร์โมนเอสโตรเจนสามารถกระตุ้นการสร้างสารไนตริกออกไซด์ได้ [32] ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าสารดังกล่าวทำให้การทำงานของหลอดเลือดอยู่ในภาวะสมดุล และป้องกันการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบไหลเวียนโลหิตได้

โฮโมซิสทีน

โฮโมซิสทีน (homocysteine) เป็นสารที่เกิดขึ้นในร่างกายจากการเผาผลาญของกรดอะมิโน (amino acid) จำเป็นชนิดเมไทโอนีน (methionine) ซึ่งเป็นกรดอะมิโนที่ร่างกายไม่สามารถสร้างได้ ร่างกายจะได้รับจากการรับประทานอาหารเท่านั้น ภาวะที่ร่างกายมีโฮโมซิสทีนสูงมักเกิดจากหลายสาเหตุ เช่น การขาดวิตามินบี พันธุกรรม โรคตับ และโรคไต โรคคออโตอิมมูน (autoimmune) โรคสะเก็ดเงิน (psoriasis) โรคไทรอยด์ (thyroid) โรคมะเร็ง (cancer) การปลูกถ่ายอวัยวะ และการใช้ยา methotrexate, phenytoin และ azathioprine เป็นต้น การมีระดับโฮโมซิสทีนในกระแสเลือดสูงจะมีผลให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดมีการทำงานที่ผิดปกติ ซึ่งจะก่อให้เกิดการพัฒนาไปเป็นโรคหลอดเลือดตีบแข็ง [33]



การติดเชื้อจุลชีพ

การติดเชื้อจุลชีพชนิดต่าง ๆ เช่น *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* และ Cytomegalovirus (CMV) เป็นอีกสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็ง จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า *C. pneumoniae* และ CMV มีเซลล์เป้าหมายเป็นเซลล์บุผนังหลอดเลือด เมื่อมีการติดเชื้อก็จะเกิดพยาธิสภาพโดยตรงบริเวณเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ทำให้มีการอักเสบ ซึ่งเป็นการเพิ่มปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็ง [34, 35] นอกจากนี้การติดเชื้อ *C. pneumoniae* และ *H. pylori* มีความสัมพันธ์ต่อการเกิดโรคในแง่ของอายุมาเชื่อดังกล่าวส่งผลให้เกิดการอักเสบของเซลล์บุผนังหลอดเลือดอีกด้วย [36]

การป้องกัน

สาเหตุของโรคหลอดเลือดตีบแข็งมักเกิดจากพฤติกรรมการใช้ชีวิต การป้องกันโรคจึงควรหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงที่กล่าวมาข้างต้น เช่น หลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่มีไขมันสูง การออกกำลังกายเพื่อควบคุมน้ำหนัก การสูบบุหรี่ และควรตรวจสุขภาพประจำปีเพื่อเป็นการเฝ้าระวังและลดความเสี่ยงที่อาจจะเกิดขึ้น

การรักษา

การรักษาโรคหลอดเลือดตีบแข็งในปัจจุบันมีทั้งการให้ยารักษาและการผ่าตัด ขึ้นอยู่กับอาการของผู้ป่วยและดุลพินิจของแพทย์ผู้รักษา ยาที่ใช้รักษาโรคหลอดเลือดตีบแข็งจะแบ่งออกตามลักษณะการออกฤทธิ์ เช่น ยาละลายลิ่มเลือด ยาลดไขมันในเลือด เป็นต้น การทำบอลลูนขยายหลอดเลือด (balloon angioplasty) หรือใส่ขดลวด (stent) ในตำแหน่งที่เส้นเลือดมีการอุดตัน เป็นการรักษาทางการแพทย์อีกอย่างหนึ่งที่ช่วยให้หลอดเลือดที่ตีบแคบขยายออก [37] การผ่าตัดเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ (coronary artery bypass grafting) โดยใช้หลอดเลือดแดงที่เรียกว่า internal mammary artery ของผู้ป่วยเป็นเส้นเลือดสำหรับปลูกถ่าย แต่โดยทั่วไปแล้วผู้ป่วยที่เข้ารับการรักษาผ่าตัดเบี่ยงหลอดเลือด

หลอดเลือดหัวใจจะพบการตีบของหลอดเลือดมากกว่า 1 จุด เส้นเลือดจากบริเวณดังกล่าวจึงไม่เพียงพอในการปลูกถ่ายเส้นเลือดดำบริเวณขาหรือ saphenous vein จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการผ่าตัดเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ อย่างไรก็ตามก็มีข้อจำกัด เช่น อาจพบภาวะโป่งของเส้นเลือด (varicose) และเนื่องจากเป็นเส้นเลือดดำจึงไม่สามารถทนต่อแรงดันของเลือดได้ดีเท่ากับ internal mammary artery ซึ่งเป็นเส้นเลือดแดง ทำให้เส้นเลือดเกิดการหนาตัว (intimal hyperplasia) และอุดตันในระยะเวลาต่อมา ทำให้มีอายุการใช้งานสั้น ซึ่งโดยเฉลี่ยแล้วอายุการใช้งานของ saphenous vein ประมาณ 5 ปี หลังจากนั้นอาจจะต้องมีการผ่าตัดซ้ำเพื่อเปลี่ยนเส้นเลือดใหม่ [38]

บทสรุป

โรคหลอดเลือดตีบแข็งเป็นภัยเงียบที่คร่าชีวิตคนทั่วโลก ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเกิดจากสาเหตุทางพันธุกรรมและปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม ซึ่งการใช้ชีวิตอย่างเร่งรีบในสังคมเมืองปัจจุบันเอื้ออำนวยต่อการเกิดโรคเป็นอย่างมาก โดยความเร่งรีบทำให้ขาดการดูแลเอาใจใส่ในเรื่องการรับประทานอาหารและการออกกำลังกาย ซึ่งการรับประทานอาหารที่มีประโยชน์และออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอเป็นปัจจัยพื้นฐานทั่วไปของการมีสุขภาพดี การป้องกันตนเองและบุคคลในครอบครัวให้ห่างไกลจากโรคหลอดเลือดตีบแข็ง ควรให้ความสำคัญกับการรับประทานอาหารที่มีประโยชน์ ไขมันต่ำ เพื่อควบคุมปริมาณไขมันในเลือดให้อยู่ในระดับปกติ ซึ่งจะช่วยลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็งอันเนื่องมาจากการรับประทานอาหารได้เป็นอย่างดี การออกกำลังกายมีผลในการลดความเครียด ออกซิเดชันส่งผลให้ระดับอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในร่างกายลดลง [39] จึงเป็นอีกทางหนึ่งที่จะป้องกันการเกิดโรคได้ อย่างไรก็ตามสาเหตุทางพันธุกรรมเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่มีผลต่อการเกิดโรค ซึ่งยากต่อการหลีกเลี่ยง ดังนั้นการตรวจสุขภาพจึงเป็นทางหนึ่งที่สามารถเฝ้าระวังการเกิดโรคหลอดเลือดตีบแข็งได้

**เอกสารอ้างอิง**

1. Wong ND. Epidemiological studies of CHD and the evolution of preventive cardiology. *Nat Rev Cardiol* 2014;11(5):276-89.
2. Toda N, Okamura T. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* 2003;55(2):271-324.
3. Schuman EM, Madison DV. Nitric oxide and synaptic function. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:153-83.
4. Marletta MA. Nitric oxide synthase structure and mechanism. *J Biol Chem* 1993;268(17):12231-4.
5. Albrecht EW, Stegeman CA, Heeringa P, Henning RH, van Goor H. Protective role of endothelial nitric oxide synthase. *J Pathol* 2003;199(1):8-17.
6. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation* 2007;115(10):1285-95.
7. Cahill PA, Redmond EM. Vascular endothelium-Gatekeeper of vessel health. *Atherosclerosis* 2016;248:97-109.
8. Gkaliagkousi E, Ferro A. Nitric oxide signaling in the regulation of cardiovascular and platelet function. *Front Biosci* 2011;16:1873-97.
9. Ray PD, Huang BW, Tsuji Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012;24(5):981-90.
10. Wink DA, Miranda KM, Espey MG, Pluta RM, Hewett SJ, Colton C, et al. Mechanisms of the antioxidant effects of nitric oxide. *Antioxid Redox Signal* 2001;3(2):203-13.
11. Rubbo H, Batthyany C, Radi R. Nitric oxide-oxygen radicals interactions in atherosclerosis. *Biol Res* 2000;33(2):167-75.
12. Schwartz SM. Smooth muscle migration in atherosclerosis and restenosis. *J Clin Invest* 1997;100(11 Suppl):S87-9.
13. Lusis AJ. Atherosclerosis. *Nature* 2000;407(6801):233-41.
14. Kleinbongard P, Heusch G, Schulz R. TNFalpha in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure. *Pharmacol Ther* 2010;127(3):295-314.
15. Dewberry R, Holden H, Crossman D, Francis S. Interleukin-1 receptor antagonist expression in human endothelial cells and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(11):2394-400.
16. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22 Suppl 4:S1-14.
17. De Caterina R, Libby P, Peng HB, Thannickal VJ, Rajavashisth TB, Gimbrone MA, et al. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest* 1995;96(1):60-8.
18. Peng HB, Libby P, Liao JK. Induction and stabilization of I kappa B alpha by nitric oxide mediates inhibition of NF-kappa B. *J Biol Chem* 1995;270(23):14214-9.
19. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993;362(6423):801-9.
20. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420(6917):868-74.



21. Balligand JL. New mechanisms of LDL-cholesterol induced endothelial dysfunction; correction by statins. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2002;157(10-12):427-31.
22. Nascimento MM, Pecoits-Filho R, Lindholm B, Riella MC, Stenvinkel P. Inflammation, malnutrition and atherosclerosis in end-stage renal disease: a global perspective. *Blood Purif* 2002;20(5):454-8.
23. Liscum L, Munn NJ. Intracellular cholesterol transport. *Biochim Biophys Acta* 1999;1438(1):19-37.
24. Klingenberg R, Hansson GK. Treating inflammation in atherosclerotic cardiovascular disease: emerging therapies. *Eur Heart J* 2009;30(23):2838-44.
25. Tabas I. Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Annu Rev Nutr* 1999;19:123-39.
26. Powell JT. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. *Vasc Med* 1998;3(1):21-8.
27. Yoshizumi M, Abe J, Tsuchiya K, Berk BC, Tamaki T. Stress and vascular responses: atheroprotective effect of laminar fluid shear stress in endothelial cells: possible role of mitogen-activated protein kinases. *J Pharmacol Sci* 2003;91(3):172-6.
28. Faxon DP, Fuster V, Libby P, Beckman JA, Hiatt WR, Thompson RW, et al. Atherosclerotic vascular disease conference: writing group III: pathophysiology. *Circulation* 2004;109(21):2617-25.
29. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3):349-56.
30. Searles CD. Transcriptional and posttranscriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase expression. *Am J Physiol Cell Physiol* 2006;291(5):C803-16.
31. Barrett-Connor E. Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys lecture. *Circulation* 1997;95(1):252-64.
32. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997;95(7):1768-72.
33. de Groot PG, Willems C, Boers GH, Gonsalves MD, van Aken WG, van Mourik JA. Endothelial cell dysfunction in homocystinuria. *Eur J Clin Invest* 1983;13(5):405-10.
34. Gaydos CA, Summersgill JT, Sahney NN, Ramirez JA, Quinn TC. Replication of *Chlamydia pneumoniae in vitro* in human macrophages, endothelial cells and aortic artery smooth muscle cells. *Infect Immun* 1996;64(5):1614-20.
35. Melnick JL, Petrie BL, Dreesman GR, Burek J, McCollum CH, DeBaakey ME. Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. *Lancet* 1983;2(8351):644-7.



36. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1999;99(12):1555-9.
37. Nguyen TN, Zaidat OO, Gupta R, Nogueira RG, Tariq N, Kalia JS, et al. Balloon angioplasty for intracranial atherosclerotic disease: periprocedural risks and short-term outcomes in a multicenter study. *Stroke* 2011;42(1): 107-11.
38. Porter KE. Use of *in vitro* organ cultures of human saphenous vein as a model for intimal proliferation. *Methods Mol Biol* 2002;206: 199-214.
39. Roque FR, Briones AM, Garcia-Redondo AB, Galan M, Martinez-Revelles S, Avendano MS, et al. Aerobic exercise reduces oxidative stress and improves vascular changes of small mesenteric and coronary arteries in hypertension. *Br J Pharmacol* 2013;168(3):686-703.