

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of Related literatures)

โรคถุงลมโป่งพอง (COPD) ตามนิยามของ The National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) / World Health Organization (WHO) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) กล่าวว่าเป็นโรคที่มีการอุดกั้นของทางเดินหายใจ (airflow limitation) ซึ่งประเมินได้จากการตรวจสมรรถภาพปอด ($FEV_1/FVC < 70\%$) และภาวะการอุดกั้นของทางเดินหายใจนี้ไม่สามารถกลับเป็นปกติได้ด้วยการใช้ยาพ่นขยายหลอดลม ภาวะการอุดกั้นของหลอดลมนี้จะเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ การเกิดภาวะการอุดกั้นของหลอดลมเป็นผลมาจากการตอบสนองอย่างผิดปกติของปอดต่อก๊าซและฝุ่นละอองทำให้มีการอักเสบเกิดขึ้นอย่างผิดปกติ [2]

GOLD guideline [6] ได้แบ่งความรุนแรงของโรค COPD โดยอาศัยการตรวจสมรรถภาพปอดได้เป็น 4 กลุ่ม คือ

กลุ่มรุนแรงน้อย (mild COPD, stage 1) : $FEV_1 \geq 80\%$ predicted

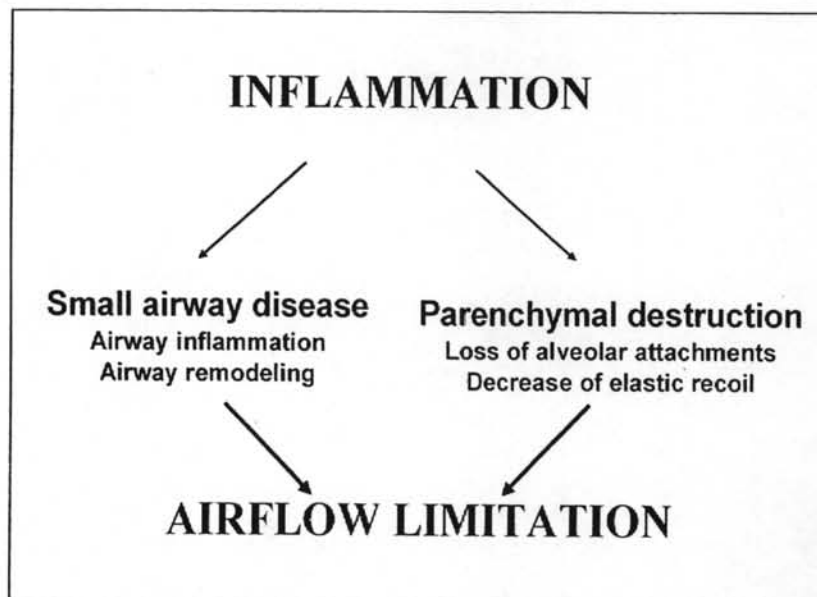
กลุ่มรุนแรงปานกลาง (moderate COPD, stage 2) : $FEV_1 < 80\%, \geq 50\%$ predicted

กลุ่มรุนแรงมาก (severe COPD, stage 3) : $FEV_1 < 50\%, \geq 30\%$ predicted

กลุ่มรุนแรงมากที่สุด (very severe COPD, stage 4) : $FEV_1 < 30\%$ predicted

ภาวะการอุดกั้นของหลอดลมในผู้ป่วย COPD นี้เกิดจากการอุดกั้นของหลอดลมขนาดเล็ก (obstructive bronchiolitis) และการทำลายของเนื้อปอด (emphysema) ซึ่งความผิดปกติของ 2 ตำแหน่งนี้เกิดในผู้ป่วยแต่ละรายไม่เท่ากัน ดังแสดงในรูปที่ 1

รูปที่ 1 แสดงกลไกการเกิดภาวะการอุดกั้นของหลอดลมในโรค COPD



ภาวะการอักเสบเรื้อรังที่เกิดในโรค COPD นี้ ทำให้หลอดลมขนาดเล็กมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและตีบแคบลง รวมทั้งทำให้เกิดการทำลายเนื้อปอดโดยทำให้มีการสูญเสียการยึดติดของถุงลมกับหลอดลมขนาดเล็กเป็นผลทำให้ความยืดหยุ่นของปอดเสียไปและเกิดหลอดลมขนาดเล็กตีบแคบเวลาหายใจออก

พบว่าโรค COPD มีความผิดปกติที่สำคัญคือ มีการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของระบบการหายใจ มีการทำงานของ mucociliary เสียไป และที่สำคัญคือ มีการอักเสบของหลอดลมจากเซลล์อักเสบซึ่งส่วนใหญ่เป็น CD8 lymphocyte และ PMN ทำให้เกิดการทำลายผนังถุงลมและมีพังผืดเกิดขึ้นในหลอดลมขนาดเล็กอันเป็นเหตุให้เกิดการอุดกั้นของหลอดลม นอกจากจะเกิดการอักเสบของหลอดลมและปอดแล้ว ปัจจุบันยังพบว่าผู้ป่วย COPD ยังมีการอักเสบของระบบอื่นๆในร่างกาย โดยมีสาเหตุสำคัญมาจากการอักเสบของหลอดลมและเนื้อปอด โดยพบว่าระบบกล้ามเนื้อ กระดูกหรือหัวใจ ล้วนได้รับผลกระทบ พบว่าความชุกของภาวะกระดูกพรุนจะเพิ่มสูงขึ้นเรื่อยๆตามความรุนแรงของโรค และโรค COPD ยังเป็นปัจจัยสำคัญที่สัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคหัวใจขาดเลือดด้วย นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วย COPD มีการเพิ่มขึ้นของระดับ CRP และ cytokine ต่างๆ ในกระแสเลือดซึ่งสัมพันธ์กับอัตราเสียชีวิตโดยรวม อัตราเสียชีวิตจากโรกระบบหัวใจและหลอดเลือดและการเสื่อมลงของสมรรถภาพปอดอีกด้วย

กลไกการเกิดโรค COPD และขบวนการอักเสบที่เกิดภายในปอดและภายนอกปอด รวมถึงผลของโรค COPD ที่มีต่อระบบอื่นๆของร่างกายได้มีการศึกษาอย่างกว้างขวาง และมีหลักฐาน

ต่างๆสนับสนุนมากมาย ในปัจจุบันอาจกล่าวได้ว่า COPD เป็น systemic disease โรคหนึ่ง ในงานวิจัยนี้ได้ทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบของโรค COPD ทั้งภายในและภายนอกปอด รวมถึงผลกระทบต่อระบบต่างๆในโรค COPD ดังนี้

กลไกการเกิดการอักเสบในปอดในโรค COPD (Local Inflammation in COPD)

โรค COPD เป็นโรคที่มีลักษณะพิเศษคือ มีการอักเสบเรื้อรังภายในปอด ซึ่งการอักเสบในปอดนี้เริ่มต้นจากมีสิ่งกระตุ้นการอักเสบอันได้แก่ การสูบบุหรี่เป็นสาเหตุหลัก สิ่งกระตุ้นอื่นๆที่พบว่าเป็นสาเหตุกระตุ้นให้เกิดโรค COPD เช่น ภาวะมลพิษจากสิ่งแวดล้อมและการประกอบอาชีพ เมื่อมีสิ่งกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ ผู้ป่วย COPD จะมีการอักเสบเกิดขึ้นในปอดอย่างต่อเนื่องและเรื้อรังแม้ว่าไม่มีสิ่งกระตุ้นนั้นแล้วก็ตาม [7] ปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค COPD มีทั้งปัจจัยจากตัวผู้ป่วยเองและปัจจัยจากสิ่งแวดล้อม ดังแสดงในตารางที่ 1

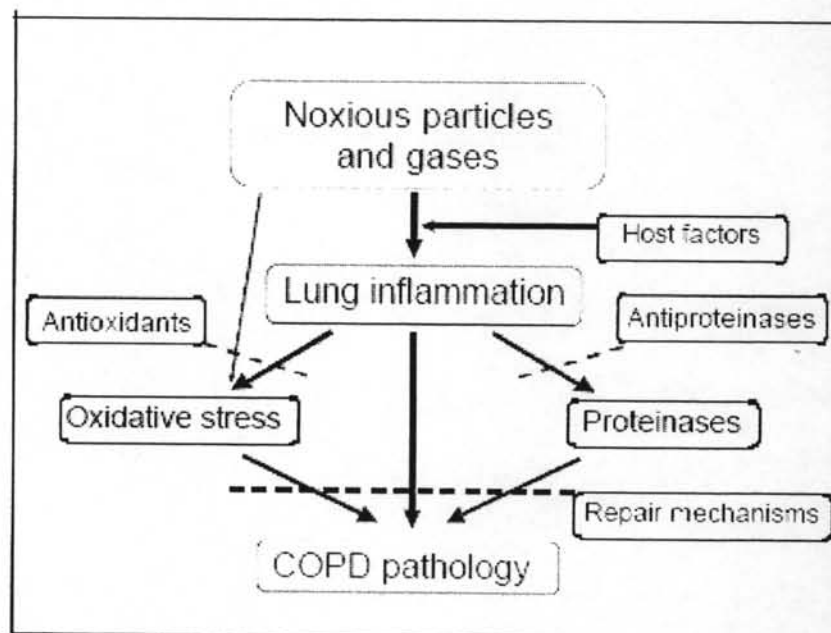
ตารางที่ 1 แสดงปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรค COPD

| | |
|--------------|---|
| Host Factors | <ul style="list-style-type: none"> • Genes (e.g., alpha-1 antitrypsin deficiency) • Airway Hyperresponsiveness • Lung Growth |
| Exposures | <ul style="list-style-type: none"> • Tobacco Smoke • Occupational Dusts and Chemicals • Indoor and Outdoor Air Pollution • Infections • Socioeconomic Status |

การกระตุ้นให้เกิดขบวนการอักเสบในปอดจนกลายเป็นโรค COPD เริ่มจากมีสิ่งกระตุ้นอันได้แก่ การสูบบุหรี่ คาร์บอนและความร้อนจากควันบุหรี่ทำให้เกิดการทำลายเนื้อปอดโดยตรงและควันบุหรี่ยังมีผลกระตุ้น macrophage และ PMN และกระตุ้นให้เกิดกระบวนการซ่อมแซม [8-10]

ควันบุหรี่ทำให้เกิดการทำลายของเนื้อปอด ตามมาด้วยการซ่อมแซมตามปกติ แต่ถ้าการซ่อมแซมไม่เป็นไปตามปกติและมีการอักเสบเกิดขึ้นอย่างเรื้อรังก็จะทำให้เกิดโรค COPD ในที่สุด จากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วย COPD มีการตอบสนองของการอักเสบอย่างผิดปกติต่อควันบุหรี่ คือ มีภาวะไม่สมดุลระหว่าง oxidant-antioxidant system และมีภาวะไม่สมดุลระหว่างการทำงานของเอนไซม์ proteases และเอนไซม์ antiproteases ทำให้เกิดภาวะการอักเสบเรื้อรังขึ้น [11,12] ดังรูปที่ 2

รูปที่ 2 แสดงกลไกการเกิดโรค COPD



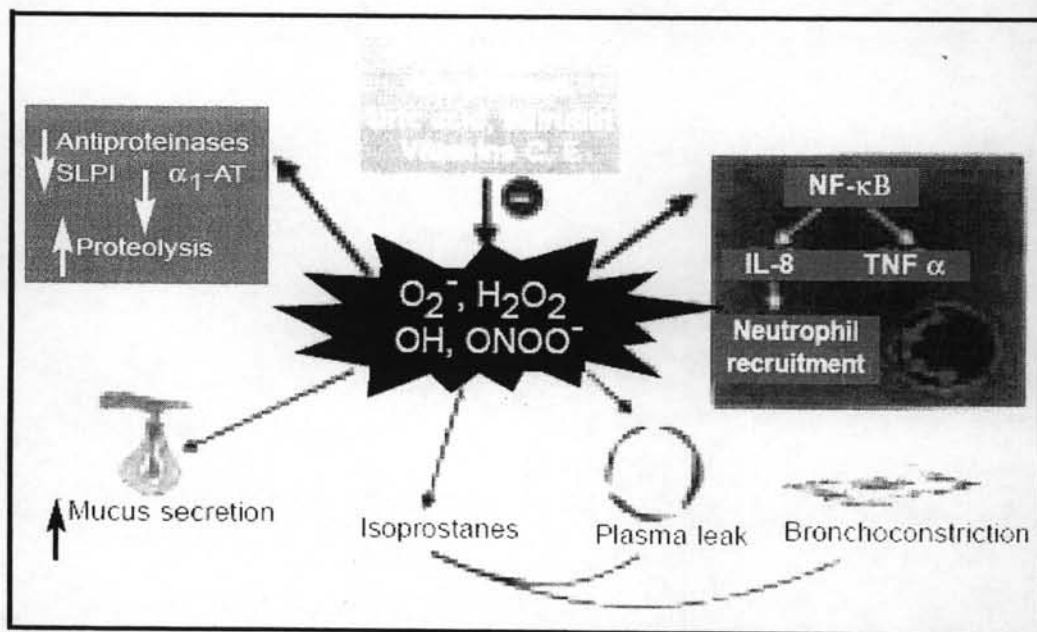
ภาวะ Oxidative Stress ที่เพิ่มขึ้นในโรค COPD

โรค COPD พบมีภาวะ oxidative stress ที่เพิ่มขึ้น โดยพบว่ามี biomarker ของ oxidative stress เช่น hydrogen peroxide , 8-isoprostane เพิ่มขึ้นในลมหายใจออก , เสมหะ และในกระแสเลือดของผู้ป่วย COPD [13] ภาวะ oxidative stress นี้ยังพบเพิ่มขึ้นเมื่อเกิด acute exacerbation ของโรค COPD

สาร oxidants เหล่านี้ถูกหลั่งมาจากเซลล์อักเสบที่ถูกกระตุ้น เช่น macrophage และ PMN โดยสิ่งกระตุ้นนี้มาจากควันบุหรี่และ inhale particulates ต่างๆที่ผู้ป่วยหายใจเข้าไป [14] นอกจากนี้ยังพบว่ามี การลดลงของสาร antioxidants ภายในร่างกายของผู้ป่วย COPD อีกด้วย

ภาวะ oxidative stress นี้ ก่อให้เกิดผลเสียมากมายในปอด ได้แก่ ทำให้เกิดการกระตุ้น inflammatory genes , ยับยั้งเอนไซม์ antiproteases , กระตุ้นการผลิต mucus secretion และ plasma exudates ภาวะ oxidative stress นี้ยังทำให้มีการลดลงของ histone deacetylase activity ในปอด ซึ่งมีผลทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory genes และทำให้มีการลดลงของ anti inflammatory action ของ inhale corticosteroid [15] ดังแสดงในรูปที่ 3

รูปที่ 3 แสดงผลกระทบของการเพิ่มขึ้นของภาวะ oxidative stress ในปอด



ภาวะความไม่สมดุลระหว่างเอนไซม์ Protease และ Antiprotease

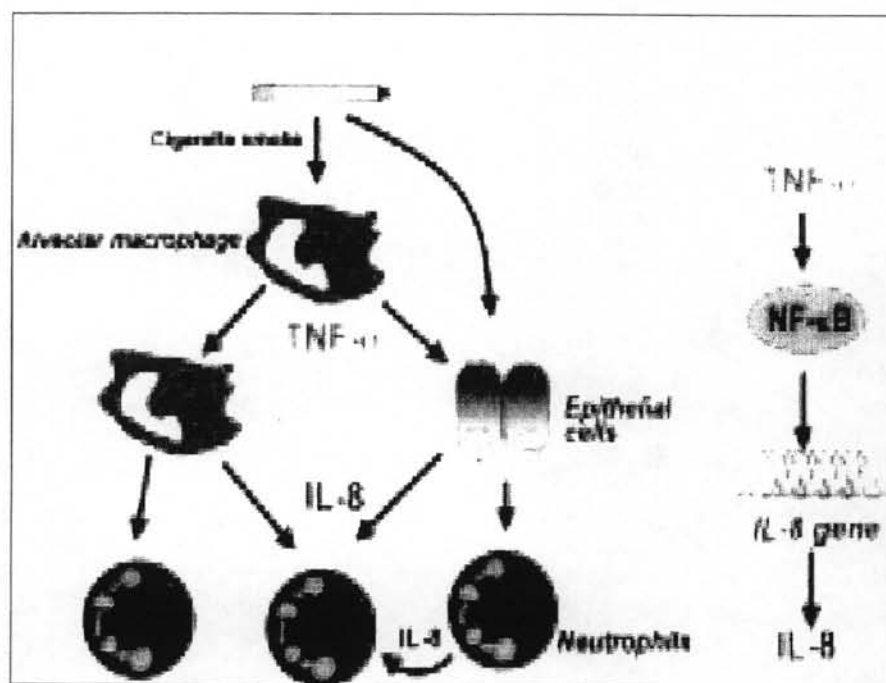
พบว่าในผู้ป่วย COPD มีการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ proteases หลายชนิด เช่น Serine proteases (Neutrophil elastase , Cathepsin G , Proteinase 3) , Cysteine proteinases (Cathepsins B , K , L , S) และ Matrix metalloproteinases (MMPs) ซึ่งถูกหลั่งมาจากเซลล์อักเสบและเซลล์ epithelium เอนไซม์ protease เหล่านี้ทำให้เกิดการทำลายของสาร elastin ในเนื้อปอด ทำให้เกิด emphysema ขึ้น นอกจากนี้ยังพบมีการลดลงของเอนไซม์ antiproteases เช่น alpha-1 antitrypsin , alpha-1 antichymotrypsin , Secretory leukoprotease inhibitor , Elafin , Cystatins และ Tissue inhibitors of MMP 1-4 อีกด้วย

การเพิ่มขึ้นของ Inflammatory cells และ Inflammatory mediators

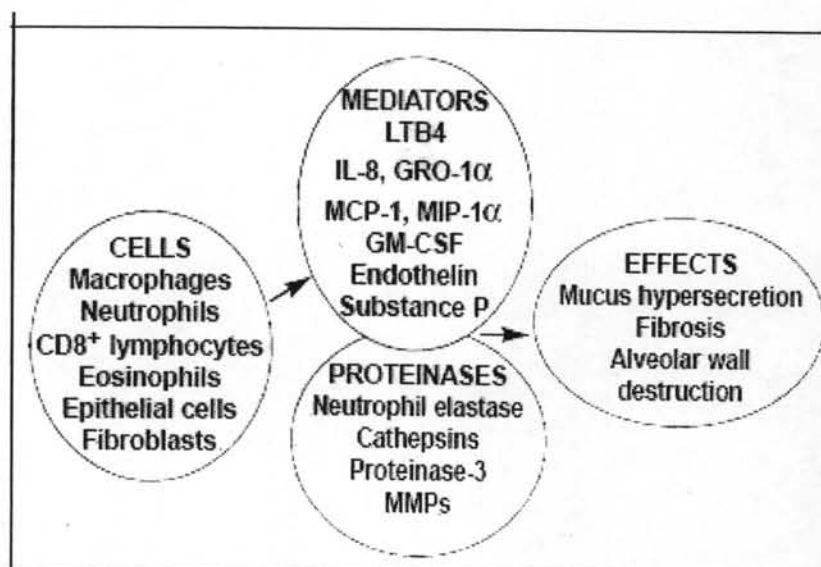
เซลล์อักเสบที่ถูกกระตุ้นเริ่มแรกจากควันบุหรี่คือ macrophage และเป็นเซลล์อักเสบสำคัญที่ทำให้เกิดการอักเสบเรื้อรังในปอดของผู้ป่วย COPD [10] macrophage มีการปล่อย chemotactic factors ไปกระตุ้น PMN และ PMN นี้ทำให้เกิดการทำลายของเนื้อปอดเพิ่มขึ้น [8,9] นอกจากนี้ยังพบมีการเพิ่มขึ้นของ CD8 lymphocyte ในหลอดลมและเนื้อปอดของผู้ป่วย COPD [16] และพบว่าจำนวน CD8 lymphocyte มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการอุดกั้นของหลอดลมในผู้ป่วย COPD [16-19] นอกจากนี้การอักเสบเรื้อรังในปอดของผู้ป่วย COPD ยังมีผลมาจาก proinflammatory mediators เช่น IL 8, TNF α ดังแสดงในรูปที่ 4 และรูปที่ 5

จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วย COPD มี proinflammatory mediator เหล่านี้ในเสมหะและน้ำล้างหลอดลมมากขึ้น [20,21] และพบ proinflammatory mediators ใน serum ของผู้ป่วย COPD มากกว่าคนปกติ ซึ่ง proinflammatory mediators เหล่านี้อาจทำให้เกิดผลต่อระบบอื่นๆของร่างกายนอกเหนือจากปอดในผู้ป่วย COPD ซึ่งจะได้อธิบายต่อไป

รูปที่ 4 แสดงการกระตุ้นเซลล์อักเสบและสาร cytokine จากการสูบบุหรี่



รูปที่ 5 แสดงชนิดของเซลล์อักเสบและสารอักเสบในโรค COPD



การอักเสบภายในปอดของโรค COPD เกิดขึ้นทั้งในหลอดลม เนื้อปอดและเส้นเลือดในปอด โดยแต่ละตำแหน่งพบว่ามีเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบแตกต่างกัน ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 แสดงตำแหน่งของการอักเสบและชนิดของเซลล์อักเสบในโรค COPD

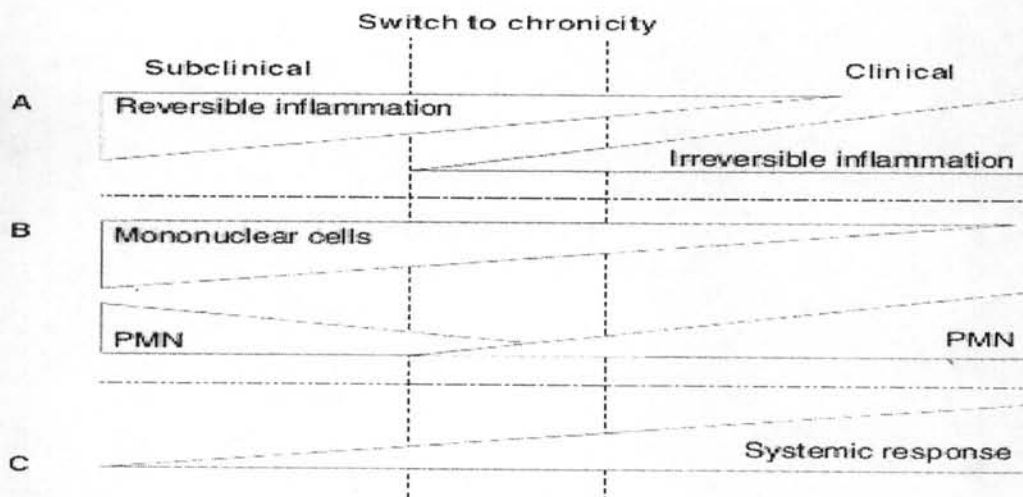
| | |
|--------------------|--|
| Large Airways | <ul style="list-style-type: none"> • Macrophages • T lymphocytes (especially CD8⁺) • Neutrophils (severe disease only) • Eosinophils (in some patients) |
| Small Airways | <ul style="list-style-type: none"> • Macrophages • T lymphocytes (especially CD8⁺) • Eosinophils (in some patients) |
| Parenchyma | <ul style="list-style-type: none"> • Macrophages • T lymphocytes (especially CD8⁺) • Neutrophils |
| Pulmonary Arteries | <ul style="list-style-type: none"> • T lymphocytes (especially CD8⁺) • Neutrophils |

นอกจากนี้ยังมีหลักฐานว่าการอักเสบที่เกิดขึ้นภายในปอดนี้ถูกปล่อยไปทาง systemic circulation ด้วย ทำให้เกิด systemic inflammation ตามมา [22-25] และอาจเป็นไปได้ว่ามีอิทธิพลของพันธุกรรมที่มีผลทำให้ผู้ป่วย COPD มีการอักเสบทั้งภายในและภายนอกปอด [23,24,26]

ภาวะ Persistent Chronic Inflammation ภายใต้อากาศ

พบว่าปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรค COPD คือ การสูบบุหรี่ แต่พบว่าคนที่สูบบุหรี่มีเพียง 15-20% เท่านั้นที่เกิดโรค COPD [27,28] ในคนที่สูบบุหรี่จะพบมีภาวะการอักเสบของหลอดลมและตามมาด้วยการซ่อมแซมซึ่งถือเป็น self limiting inflammation ส่วนในผู้ที่สูบบุหรี่แล้วเกิดเป็นโรค COPD นั้นพบว่าภาวะการอักเสบได้เปลี่ยนจากการอักเสบชั่วคราวไปเป็นการอักเสบแบบถาวรแม้ว่าจะหยุดสูบบุหรี่แล้วก็ตาม [7] ดังแสดงในรูปที่ 6

รูปที่ 6 [7] แสดงถึง disease progression ของโรค COPD



- A** แสดงถึง Subclinical stage ของ COPD ซึ่งอาจยาวนานถึง 20 ปี ภาวะการอักเสบจะเป็นแบบ reversible ซึ่งตรงกับ COPD stage 1 หลังจากนั้น โรคลุกลามมากขึ้นและการอักเสบจะเปลี่ยนเป็น irreversible จาก chronic inflammatory reaction ซึ่งระยะนี้อาการต่างๆของโรคจะปรากฏชัดเจน
- B** แสดงถึงในช่วงแรกของโรค กระบวนการอักเสบเกิดจาก mononuclear cells และ PMN ต่อมาเมื่อกระบวนการอักเสบเปลี่ยนเป็นเรื้อรัง เซลล์อักเสบหลักจะเป็น PMN
- C** แสดงถึงเมื่อโรค COPD มีการลุกลามของโรคเป็น chronic persistent inflammation ก็จะทำให้เกิด systemic effects ตามมา

Extrapulmonary Manifestations ในผู้ป่วย COPD

COPD เป็นโรคที่มีการอักเสบเรื้อรังในระบบทางเดินหายใจ ในระยะแรกกระบวนการอักเสบเริ่มต้นมาจากการสูบบุหรี่ ซึ่งการอักเสบนี้สามารถหายได้เอง แต่เมื่อเวลาผ่านไปภาวะการอักเสบได้เปลี่ยนเป็นการอักเสบถาวรแม้ว่าจะหยุดสูบบุหรี่แล้วก็ตาม [29]

พบว่าโรค COPD มีผลต่อระบบอื่นๆของร่างกายนอกเหนือจากคามผิดปกติในปอด กลไกและสาเหตุที่ความผิดปกติในปอดก่อให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะต่างๆในร่างกายยังไม่ทราบแน่ชัด แต่มีหลักฐานจากการศึกษาต่างๆทำให้เกิดสมมติฐานของกลไกที่ทำให้เกิด extrapulmonary manifestations ดังนี้ (รูปที่ 7)

1. มีการหลุดรอดของ reactive oxygen species และ stress-induced cytokines ต่างๆที่ไปปอดไปสู่ systemic circulation [30]

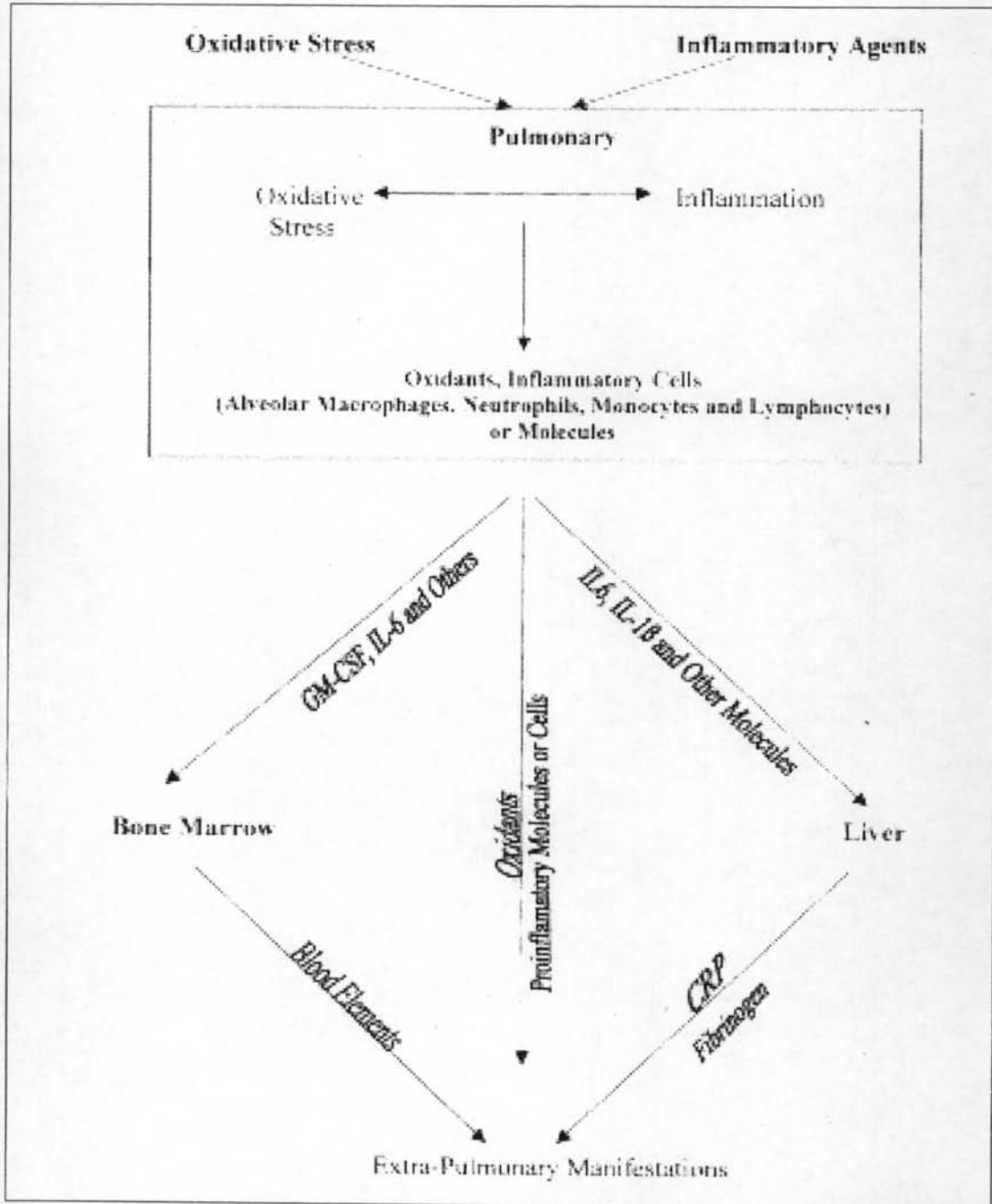
2. การอักเสบภายในปอดทำให้เกิดการกระตุ้นเม็ดเลือดขาว PMN และ monocyte ในกระแสเลือดและเซลล์สร้างเม็ดเลือดในไขกระดูกทำให้จำนวนเม็ดเลือดขาวในกระแสเลือดของผู้ป่วย COPD มีปริมาณเพิ่มขึ้น [31]

เม็ดเลือดขาวชนิด PMN นี้เป็นเซลล์สำคัญที่ทำให้เกิด systemic effect ในโรค COPD [7] การเพิ่มขึ้นของ cytokine ในกระแสเลือดในผู้ป่วย COPD ยังมีผลกระตุ้นเม็ดเลือดขาว PMN ให้อยู่ในภาวะ hyperreactive state

3. Proinflammatory mediators ที่หลั่งจากเซลล์อักเสบ ส่งผลต่ออวัยวะต่างๆ เช่น ไขกระดูกและตับ ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการอักเสบมากขึ้น โดยทำให้ผลิตเม็ดเลือดขาวและเกร็ดเลือดเพิ่มขึ้น มีการผลิต CRP และ fibrinogen เพิ่มขึ้น [4]

4. ภาวะ hypoxia ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cytokines ที่ผลิตจาก macrophage และพบว่าในผู้ป่วย COPD จะมีระดับ TNF α ในเลือดจะแปรผกผันกับระดับ PaO₂ [32] นอกจากนี้ภาวะ hypoxia ยังกระตุ้นให้เกิดการทำลายเนื้อปอด โดยพบว่ามี การเพิ่มขึ้นของ macrophage และ PMN ในปอด รวมทั้งมี inflammatory mediators เพิ่มขึ้นด้วย

รูปที่ 7 [33] แสดงถึงกลไกการอักเสบภายในปอดในโรค COPD ส่งผลให้เกิด extrapulmonary manifestations



ผลกระทบต่อระบบอื่นๆของร่างกายในผู้ป่วย COPD (Systemic Effects of COPD)

ปัจจุบันโรค COPD ถือได้ว่าเป็น systemic disease โรคหนึ่ง เนื่องจากพบว่าไม่เพียงแต่ระบบหายใจเท่านั้นที่มีความผิดปกติ แต่ยังมีผลทำให้เกิดความผิดปกติของระบบอื่นๆของร่างกาย [3,34] ดังแสดงในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 [3] แสดง Systemic effects ของโรค COPD

-
- Nutritional abnormalities and weight loss
 - Increased resting energy expenditure
 - Abnormal body composition
 - Abnormal amino acid metabolism
 - Skeletal muscle dysfunction
 - Loss of muscle mass
 - Abnormal structure/function
 - Other potential systemic effects
 - Cardiovascular effects
 - Nervous system effects
 - Skeletal effects
 - Bone marrow effects
-

สาเหตุของการเกิด systemic effects จากโรค COPD ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่เชื่อว่าน่าจะเกิดจากหลายๆปัจจัยร่วมกัน อันได้แก่ ภาวะ systemic inflammation จากโรค COPD, tissue hypoxia, oxidative stress และ sedentary lifestyle ดังแสดงในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 [3] แสดงสาเหตุของการเกิด systemic effects ในโรค COPD

-
- Related to COPD itself
 - Spillover of pulmonary inflammation/activation of inflammatory cells in the lungs
 - Tissue hypoxia (reoxygenation? pH? PaCO₂?)
 - Sedentarism/inactivity due to dyspnea on exertion
 - Related to the cause(s) of COPD
 - Smoking
 - Genetic characteristics of the host
 - Other, as yet unidentified
-

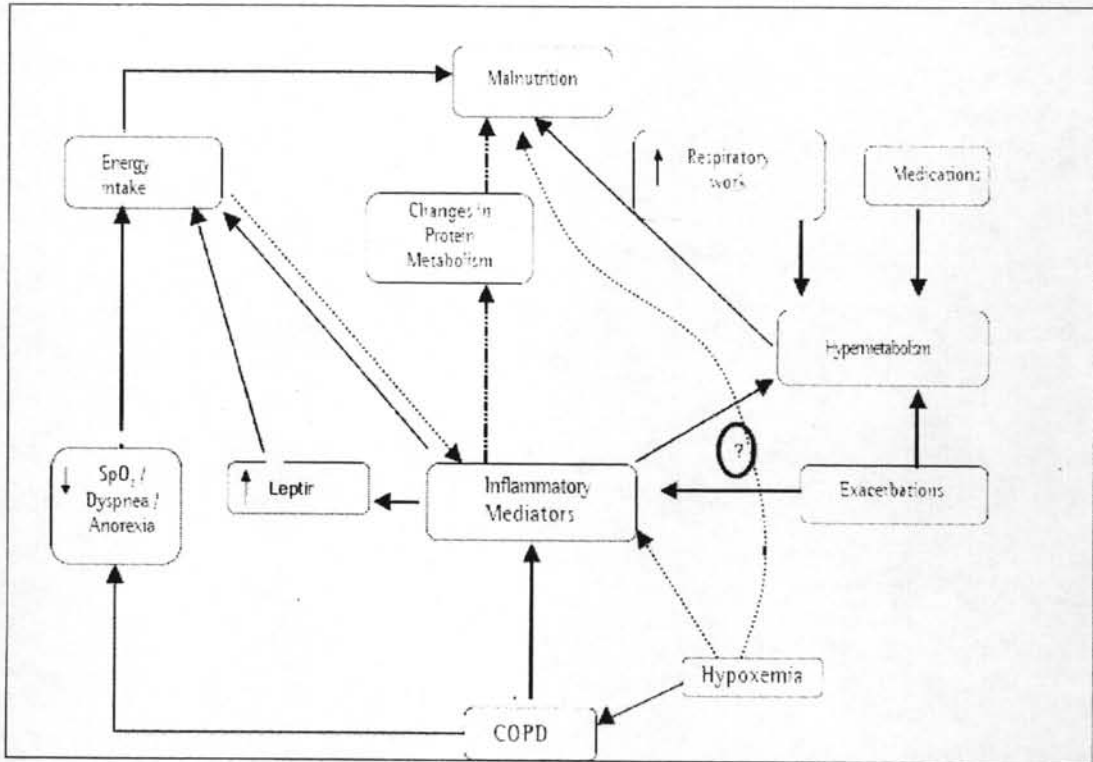
Systemic effects ของโรค COPD

1. ภาวะทุพโภชนาการและน้ำหนักลด (Nutritional Abnormalities and Weight Loss)

การเกิดน้ำหนักลดพบ 10-15% ในผู้ป่วย COPD ที่อยู่ใน stage 1 และ stage 2 และพบได้ถึง 50% ในผู้ป่วย COPD stage 3 [35] พบว่า BMI ดำมีความสัมพันธ์กับอัตราการตายที่เพิ่มขึ้นในโรค COPD [36,37] สาเหตุของการเกิดน้ำหนักลดและภาวะทุพโภชนาการในผู้ป่วย COPD เชื่อว่าเกิดจากหลายๆสาเหตุ ผู้ป่วย COPD มักรับประทานอาหารได้น้อยลงจากความเจ็บป่วย แต่มีการใช้พลังงานในการเผาผลาญมาก ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดน้ำหนักลดในผู้ป่วย COPD [38] นอกจากนี้การเพิ่มขึ้นของ proinflammatory cytokines พบว่ามีความสัมพันธ์กับการเกิดน้ำหนักลด [39] โดยทำให้เกิดภาวะ hypermetabolism และ TNF α และ IL 1β ทำให้เกิดการเบื่ออาหารมากขึ้น และพบมีการเปลี่ยนแปลงของ leptin metabolism ซึ่งมีผลทำให้การควบคุมการรับประทานอาหารเปลี่ยนแปลงไป

การสูญเสียมวลกล้ามเนื้อลายเป็นอีกปัจจัยหนึ่งที่ทำให้น้ำหนักลด [40] ผู้ป่วย COPD มีการเพิ่มขึ้นของ basal metabolic rate ซึ่งส่งเสริมให้เกิดน้ำหนักลด [40] สาเหตุของ basal metabolic rate ที่เพิ่มขึ้นนี้เป็นผลจากผู้ป่วย COPD มีการเพิ่มขึ้นของพลังงานที่ใช้ในการหายใจ [40] รวมถึงภาวะ systemic inflammation [41] และภาวะ tissue hypoxia [42] ล้วนมีผลเพิ่ม basal metabolic rate เช่นกัน ดังแสดงในรูปที่ 8

รูปที่ 8 [43] แสดงกลไกการเกิดภาวะน้ำหนักลดในผู้ป่วย COPD

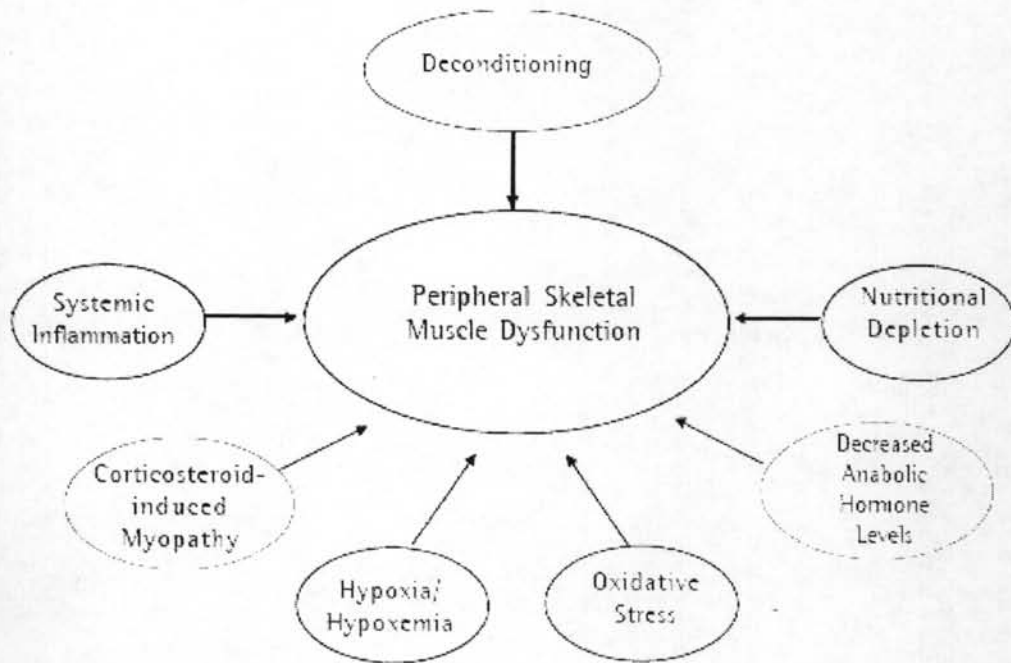


2. ภาวะกล้ามเนื้อลายทำงานผิดปกติ (Skeletal Muscle Dysfunction)

ในผู้ป่วย COPD พบว่ากล้ามเนื้อลายมีการเปลี่ยนแปลงทั้งทางด้าน โครงสร้างและการทำงาน โดยพบว่าการฝ่อลีบรวมถึงการทำงานของกล้ามเนื้อลายผิดปกติไป [44]

สาเหตุที่ทำให้กล้ามเนื้อลายมีความผิดปกติมีหลายสาเหตุ พบว่าภาวะ deconditioning จากการที่ผู้ป่วย COPD มีอาการเหนื่อยง่ายกว่าคนปกติทำให้ผู้ป่วย COPD มักหลีกเลี่ยงการทำกิจกรรมต่างๆ ทำให้มีการใช้กล้ามเนื้อลดลง เกิดภาวะกล้ามเนื้อฝ่อลีบจากการไม่ได้ใช้งาน นอกจากนี้ภาวะทุพโภชนาการ, ภาวะ hypoxia, การเกิด oxidative stress ที่เพิ่มขึ้น รวมถึงภาวะ systemic inflammation ของโรค COPD ส่งผลให้เกิดความผิดปกติของกล้ามเนื้อเช่นกัน ดังแสดงในรูปที่ 9

รูปที่ 9 [43] แสดงสาเหตุของการทำงานผิดปกติของกล้ามเนื้อลาย



3. ภาวะกล้ามเนื้อลายฝ่อลีบ (Skeletal Muscle Atrophy)

ภาวะกล้ามเนื้อฝ่อลีบมีผลเริ่มต้นมาจากภาวะ chronic inflammation โดยกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดการสูญเสียของ muscle mass คือ TNF α ที่หลั่งจาก macrophage และ PMN [45] โดยพบว่า TNF α กระตุ้นให้เกิดการสูญเสียของโปรตีนในกล้ามเนื้อลายได้โดยตรง และยังกระตุ้นให้เกิด apoptosis ของเซลล์กล้ามเนื้อ [46,47]

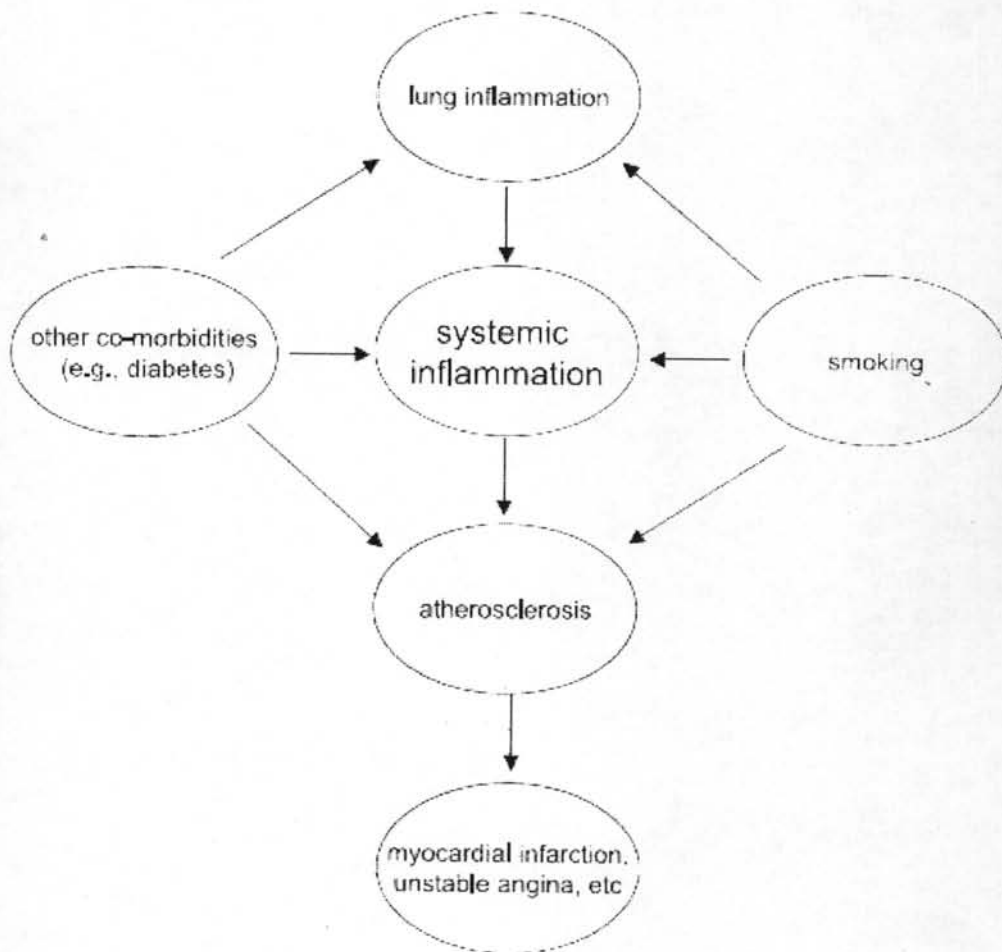
4. ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด (Cardiovascular Effects)

พบว่ามีอุบัติการณ์ของโรคหัวใจและหลอดเลือดเพิ่มขึ้น 2-3 เท่าในผู้ป่วย COPD [4] มีการศึกษาพบว่า endothelial function ในผู้ป่วย COPD มีความผิดปกติทั้งภายในและภายนอกปอด [48,49]

มีการศึกษาพบว่าผู้ที่มีการลดลงของ FEV1% ต่ำกว่าปกติ จะเพิ่มความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือด [50] และมีการศึกษาที่พบว่ามีความสัมพันธ์ระหว่างภาวะการอุดกั้นหลอดลม ภาวะการอักเสบกับการเพิ่มขึ้นของโรคหัวใจ ผู้ป่วยที่มีภาวะการอุดกั้นของหลอดลมที่มีระดับ CRP ในเลือดสูง เพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจ 2 เท่า [4]

สาเหตุของการเพิ่มขึ้นของโรคหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย COPD นอกจากการสูบบุหรี่แล้ว เชื่อว่าน่าจะมีปัจจัยอื่นๆที่เกี่ยวข้องอีก ภาวะ systemic inflammation ใน COPD น่าจะเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญ [4] ดังแสดงในรูปที่ 10

รูปที่ 10 [51] แสดงถึงสมมติฐานของกลไกการเกิดโรกระบบหัวใจและหลอดเลือดในผู้ป่วย COPD



5. ผลต่อระบบอื่นๆของร่างกาย (Other Systemic effect)

ในผู้ป่วย COPD พบหลักฐานว่ามีความผิดปกติของระบบประสาท โดยมีการเปลี่ยนแปลงของ energy metabolism ในสมอง [52] และพบภาวะซึมเศร้าได้มากขึ้นในผู้ป่วย COPD [53] รวมถึงพบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของระบบประสาทอัตโนมัติอีกด้วย [54]

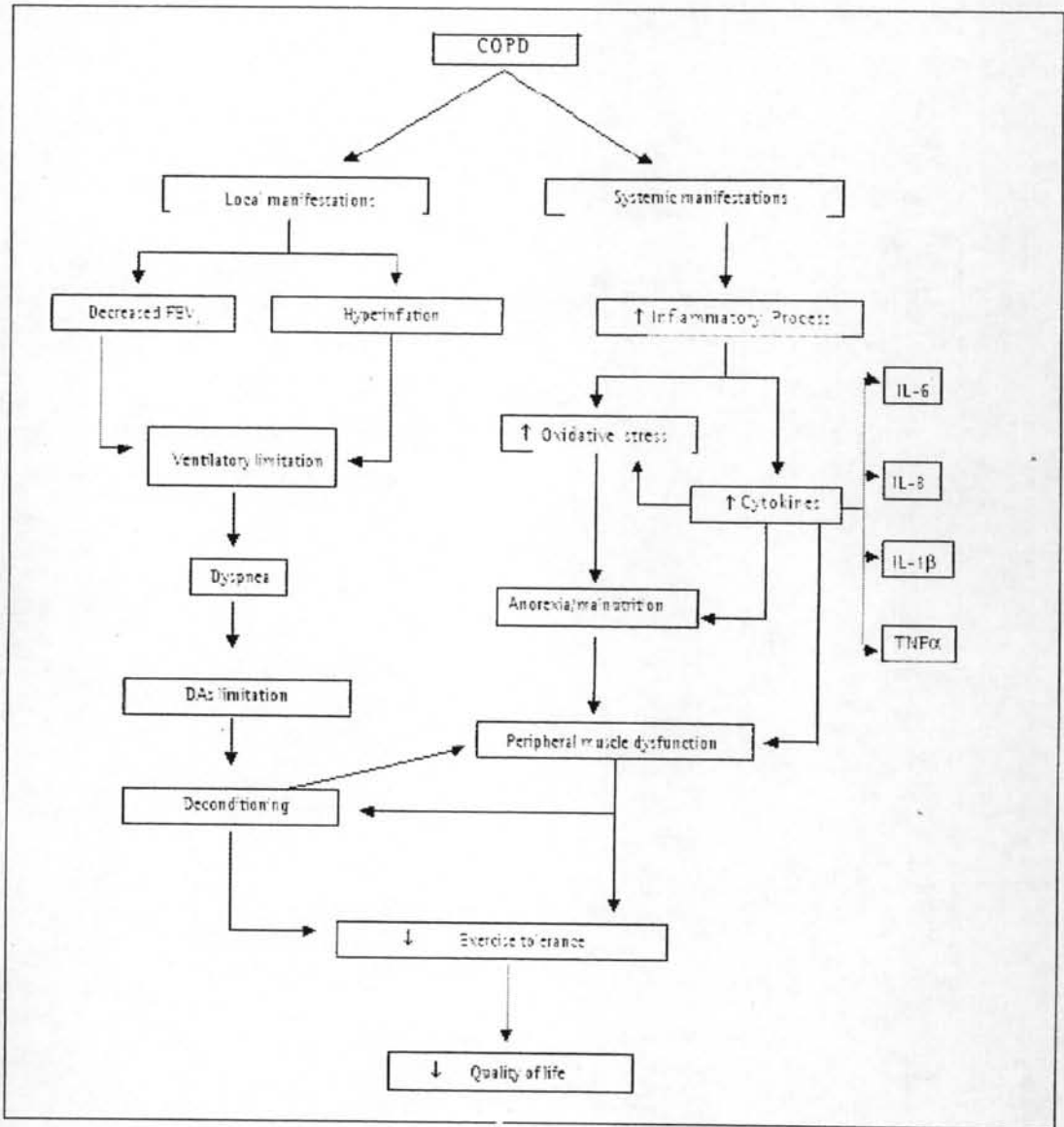
ภาวะโลหิตจางพบได้เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย COPD รวมถึงภาวะกระดูกบางที่พบเพิ่มขึ้นในผู้ป่วย COPD เช่นกัน [55,56] โดยเป็นผลมาจาก proinflammatory cytokines ที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของ bone metabolism

ผลกระทบต่อระบบต่างๆของร่างกายจากโรค COPD ทำให้เกิดผลเสียตามมาหลายด้าน น้ำหนักตัวที่ลดลงและการทำงานของกล้ามเนื้อลายที่ผิดปกติไปทำให้ผู้ป่วยมีความสามารถในการออกแรงลดลงซึ่งมีผลต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย น้ำหนักตัวที่ลดลงเป็นตัวพยากรณ์โรคที่สำคัญใน COPD [36,37] มีการศึกษาพบว่าผู้ป่วย COPD ที่มีน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นจะมีการพยากรณ์โรคที่ดีขึ้น แม้ว่าสมรรถภาพปอดจะไม่มีเปลี่ยนแปลง [37]

ในปัจจุบันจึงมีการประเมินความรุนแรงของโรค COPD โดยพิจารณาถึงปัจจัยอื่นๆ นอกเหนือจากสมรรถภาพปอดมาพิจารณาร่วมด้วยเพื่อจะได้ประเมินความรุนแรงของโรคได้อย่างถูกต้องมากขึ้น โดยมีการศึกษาพบว่าดัชนีที่ใช้ประเมินความรุนแรงของโรคได้ดี คือ BODE Index (Body mass index, degree of Obstruction of airway, functional Dyspnea, and Exercise capacity) BODE Index นี้พบว่าสามารถทำนายความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากทุกสาเหตุและความเสี่ยงของการเสียชีวิตจากสาเหตุทางระบบหายใจได้ดีกว่า FEV1% [57]

โดยสรุปจึงอาจกล่าวได้ว่า COPD เป็นโรคที่มีทั้ง local และ systemic manifestation ดังแสดงในรูปที่ 11

รูปที่ 11 [43] แสดงกลไกการเกิด Local และ Systemic manifestation ในผู้ป่วย COPD



ภาวะ Systemic Inflammation ในโรค COPD

การเกิด systemic inflammation ในโรค COPD เชื่อว่ามีสาเหตุเริ่มต้นมาจากการสูบบุหรี่ ซึ่งก่อให้เกิดการทำลายของปอดและขบวนการอักเสบตามมา [58] ซึ่งแม้หยุดสูบบุหรี่แล้วขบวนการอักเสบก็ยังดำเนินต่อไป

มีหลักฐานว่า systemic inflammation มีความสัมพันธ์กับ airway inflammation [4,59] จากการศึกษาของ Hurst และคณะ พบว่าในผู้ป่วย COPD การเกิด airway inflammation มีความสัมพันธ์กับ systemic inflammation โดยพบว่ามีความสัมพันธ์กันของระดับ sputum IL 8 กับระดับ IL 6 ในเลือด [60]

ภาวะ systemic inflammation ในโรค COPD นี้ตรวจพบจากการที่มีระดับ CRP, fibrinogen, interleukin (โดยเฉพาะ IL 6), TNF α และเม็ดเลือดขาวสูง ซึ่งสารต่างๆที่กล่าวมานี้เป็นตัวบ่งชี้ถึงภาวะ inflammation [61] ในผู้ป่วย moderate ถึง severe COPD ที่อยู่ในภาวะสงบ พบว่ามีสารที่บ่งชี้ถึงภาวะการอักเสบเหล่านี้สูงขึ้น [34]

จาก systemic review โดย Gan และคณะ [34] พบว่าผู้ป่วย stable COPD จะมีภาวะ systemic inflammation โดยมีหลักฐานจากการพบระดับ CRP, fibrinogen และ TNF α ในเลือดสูงขึ้น พบว่าระดับ CRP ในผู้ป่วย COPD โดยเฉลี่ยสูงกว่าคนปกติ 1.86 mg/l นอกจากนี้พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ CRP เพียง 1.3 mg/l มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มโอกาสเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดถึง 2 เท่า [62] ในส่วนของระดับ fibrinogen พบว่าผู้ป่วย COPD มีระดับ fibrinogen สูงกว่าคนปกติ 0.37 g/l พบว่าการเพิ่มขึ้นของระดับ fibrinogen 1 g/l มีความสัมพันธ์กับการเพิ่มขึ้นของอัตราการตายจากโรคหลอดเลือดหัวใจ 2.7 เท่า , เพิ่มอัตราการตายจาก COPD 3.7 เท่า และเพิ่มอัตราการตายจากทุกสาเหตุ 2.2 เท่า [34]

Markers ของ Systemic inflammation ใน COPD

ปัจจุบันมีการศึกษามากมายที่พบว่าโรค COPD มีการเพิ่มขึ้นของ inflammatory mediators ต่างๆ ในเลือด ซึ่งได้แก่ cytokines ต่างๆ และ acute phase reactant protein ต่างๆ

Cytokines

ในผู้ป่วย COPD พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของระดับ cytokines ต่างๆ ในเลือดมากกว่าคนปกติ โดยพบว่าระดับ IL 6 และ TNF α รวมทั้ง soluble receptors สำหรับ cytokines ต่างๆ เหล่านี้สูงขึ้น [63,64] และพบว่าระดับของ cytokines เหล่านี้สัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะการอุดกั้นของหลอดลม [32] นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ IL 8 ในเลือดสูงขึ้น [64,65]

Acute phase reactant proteins

1. Fibrinogen

เป็น acute phase reactant และเป็น clotting factor ชนิดหนึ่ง ถูกสร้างโดย hepatocytes และถูกปล่อยออกมาในกระแสเลือดเมื่อถูกกระตุ้นจาก IL 6 ซึ่งผลิตโดย macrophage และ airway epithelium พบมีการเพิ่มขึ้นของระดับ fibrinogen ในผู้ป่วย stable COPD [66,67]

จากการศึกษาของ Dahl และคณะ [68] พบว่าระดับ fibrinogen มีความสัมพันธ์ในทิศทางตรงข้ามกับ FEV1% โดยผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ fibrinogen สูงจะมี FEV1% ที่ต่ำกว่าและผู้ป่วยที่มีระดับ fibrinogen สูงจะมีการลดลงของ FEV1%/year มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ fibrinogen ต่ำ

2. CRP

เป็น acute phase reactant protein ถูกสร้างโดยตับและ adipocytes โดยระดับ CRP จะสูงเมื่อมี inflammation เกิดขึ้นในร่างกาย เมื่อเกิด inflammation ขึ้นในร่างกาย macrophage, endothelial cells และ T cells รวมทั้ง adipocytes จะมีการหลั่ง IL 6 และ IL 1β ซึ่งไปกระตุ้นให้ตับสร้าง CRP ออกมา นอกจากนี้ยังพบว่า CRP ถูกสร้างโดย monocyte, lymphocyte และในปอดที่มีการอักเสบ ซึ่ง CRP นี้มีส่วนสำคัญใน innate immunity ของร่างกายเพื่อต่อต้านการติดเชื้อและการอักเสบที่เกิดขึ้น โดยช่วยในการจับของ complement กับ foreign cell และ damage cell และช่วยในขบวนการ phagocytosis ของ macrophage ดังนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า CRP เป็น marker ของ systemic inflammation

ภาวะที่ทำให้มีระดับ CRP ในเลือดสูงได้แก่ ภาวะการติดเชื้อ, ภาวะการอักเสบต่างๆ, หลังการผ่าตัด 2-6 ชั่วโมง, มะเร็ง, โรคเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน, โรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด

ระดับ CRP ในคนปกติที่ไม่มีภาวะการติดเชื้อหรือภาวะการอักเสบจะมีค่าน้อยกว่า 5 mg/l ซึ่งมีที่มาจากค่า CRP ที่ 95 เปอร์เซ็นไทล์ของคนปกติ นอกจากนี้ยังพบว่าระดับ CRP ในคนปกติ

ช่วยทำนายโอกาสเกิด heart attack, stroke และ peripheral vascular disease ได้ โดยการวัดระดับ CRP ที่เรียกว่า high sensitivity CRP test (hs-CRP) ซึ่งสามารถวัดระดับ CRP ในเลือดปริมาณไม่มาก ได้ (range 0.1-10 mg/l) ในขณะที่การตรวจระดับ CRP ทั่วไปสามารถวัดระดับ CRP ได้ในช่วง 10-1000 mg/l

พบว่าคนปกติที่มีระดับ CRP สูงเกิน 3 mg/l มีโอกาสเสี่ยงในการเกิด heart attack, stroke และ peripheral vascular disease เพิ่มขึ้น 2 เท่า โดยอาจอธิบายได้จากผู้ที่มี atherosclerosis จะมีการทำลายของหลอดเลือดและเกิดภาวะการอักเสบขึ้น ซึ่งกระตุ้นให้ผลิต CRP เพิ่มขึ้น หลอดเลือดที่มีการอักเสบนี้มีผนังที่ไม่แข็งแรงและเกิดการปริแตกของไขมันที่เกาะผนังเส้นเลือดได้ง่ายทำให้เกิด หลอดเลือดอุดตันเฉียบพลันตามมาได้

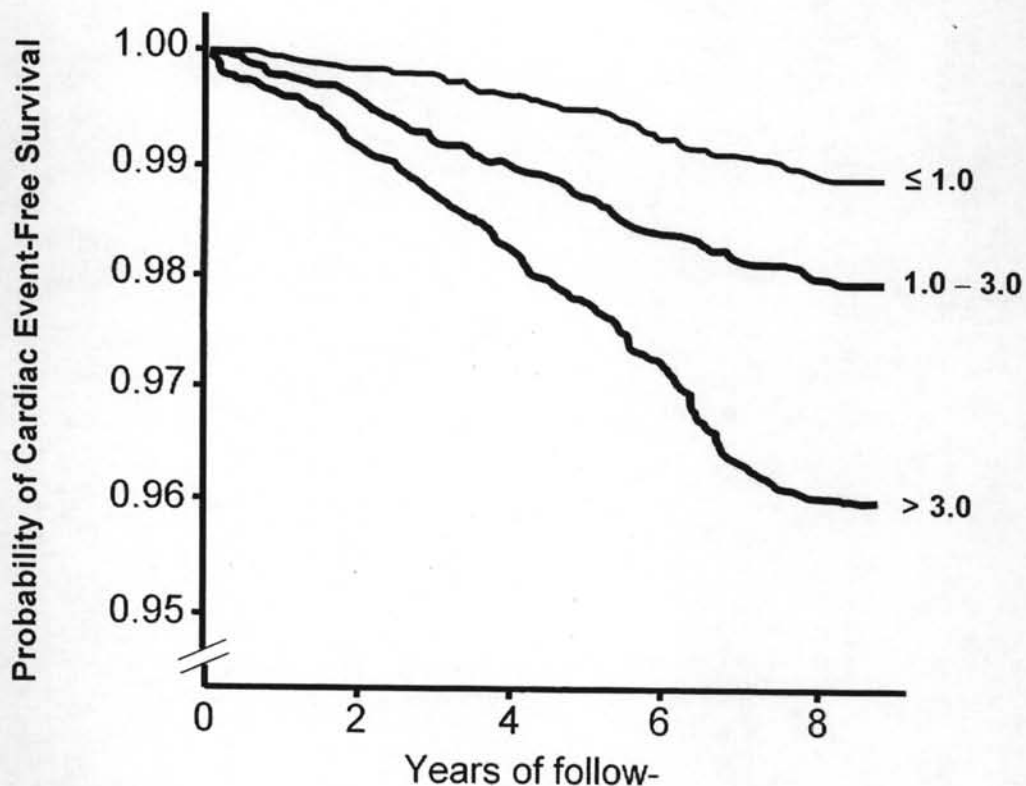
พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับความเสี่ยงของการเกิด Cardiovascular risk ดังนี้ (ดังแสดงในกราฟที่ 1)

< 1 mg/l : Low risk for cardiovascular disease

1.0-2.9 mg/l : Intermediate risk for cardiovascular disease

> 3 mg/l : High risk for cardiovascular disease

กราฟที่ 1 แสดง Probability ของ Cardiac event-free survival ของแต่ละ range ของระดับ CRP



จากการศึกษาหลายๆการศึกษาพบว่าผู้ป่วย COPD ที่อยู่ในภาวะสงบ มีระดับ CRP ในเลือดสูงขึ้นกว่าคนปกติ ดังเช่นจาก Systematic review และ Meta analysis ของ Gan และคณะ [34] พบว่าผู้ป่วย COPD มีระดับ CRP ในเลือดสูงกว่าคนปกติโดยเฉลี่ย 1.86 mg/l

ในการศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าผู้ป่วย COPD ที่หยุดสูบบุหรี่แล้วมีระดับ CRP สูงกว่าคนปกติ ผู้ป่วย COPD ในการศึกษาส่วนใหญ่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรง (ค่าเฉลี่ย FEV1% = 53±21%) โดยค่าเฉลี่ย CRP ในผู้ป่วย COPD เท่ากับ 4.1 mg/l และในคนปกติเท่ากับ 1.8 mg/l และระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับระดับ PaO2 และ 6 minute walk distance โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ (r) เท่ากับ -0.4 และ -0.3 ตามลำดับ

ข้อมูลจาก The Third National Health and Nutrition Examination Survey 3 [70] พบว่าผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลาง (FEV1 \geq 50-80%) มี CRP > 3 mg/l 41% และมีระดับ CRP > 10 mg/l 6% ในขณะที่ผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงของโรคระดับรุนแรง (FEV1 < 50%) มี CRP > 3 mg/l 52% และมีระดับ CRP > 10 mg/l 23%

ในการศึกษาของ Yende และคณะ [71] ทำการศึกษาในผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงของโรคระดับน้อย 35% , รุนแรงปานกลาง 38% และรุนแรงมาก 27% พบว่าผู้ป่วย COPD มีระดับ CRP ในเลือดเฉลี่ย 3.5 mg/l ซึ่งสูงกว่ากลุ่มควบคุม ซึ่งมีระดับ CRP เฉลี่ย 2.5 mg/l อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ไม่พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับ FEV1%

ในการศึกษาของ Broekhuizen และคณะ [72] ได้ทำการศึกษาในผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงมากที่สุด พบว่าระดับ CRP ในเลือดมีค่า median = 3.47 mg/l (range 0.36-75.60 mg/l) และ 25% ของผู้ป่วย มี CRP สูงกว่า 10 mg/l ผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคระดับรุนแรงและรุนแรงมาก มีระดับ CRP สูงกว่าผู้ป่วยที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า median ของระดับ CRP ของผู้ป่วยที่มีความรุนแรงระดับปานกลาง = 1.92 mg/l , ระดับรุนแรง = 4.43 mg/l และระดับรุนแรงมาก = 4.90 mg/l) ในการศึกษาที่ใช้ค่า cut off point เพื่อแยกระดับ CRP ปกติและ CRP สูงเท่ากับ 4.21 mg/l โดยคิดจาก เปอร์เซนต์ไทล์ที่ 95 ของประชากรปกติที่อายุและเพศเดียวกันในการศึกษานี้ พบว่าผู้ป่วยที่มีค่า CRP สูง มี FEV1% น้อยกว่าผู้ป่วยที่มีค่า CRP ปกติอย่างมีนัยสำคัญ และระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับ FEV1% เล็กน้อย (r = -0.22 , p = 0.026) ผู้ป่วยที่มีระดับ CRP สูงจะมีระดับ IL 6 สูงกว่ากลุ่มที่มีระดับ CRP ปกติและระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับระดับ IL 6 ค่อนข้างมาก (r = 0.59 , p < 0.001) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี CRP สูงจะมีความสามารถในการออกกำลังกายน้อยกว่าผู้ป่วยที่มี CRP ปกติ

ในการศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] ทำการศึกษาระดับ CRP ในผู้ป่วย COPD ที่มี ความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก (mean FEV1% = 37%) พบว่าผู้ป่วย COPD มี CRP สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า mean CRP ในผู้ป่วย COPD , กลุ่มควบคุมที่สูบบุหรี่และไม่สูบบุหรี่เท่ากับ 5.03 mg/l , 2.02 mg/l และ 2.24 mg/l ตามลำดับ) พบว่าตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของโรค COPD ที่มีผลในการทำนายค่า CRP ได้แก่ 6 minute walk distance , อายุและ BMI โดยพบว่าค่า CRP สูงขึ้นเมื่อ BMI สูงขึ้น , 6 minute walk distance ลดลงและอายุที่ลดลง ผู้ป่วย COPD ที่ใช้ inhale corticosteroid พบว่ามีค่า CRP ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ inhale corticosteroid อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ค่า mean CRP ในผู้ป่วย COPD ที่ใช้ inhale corticosteroid และไม่ได้ใช้ inhale corticosteroid = 3.7 mg/l และ 6.3 mg/l ตามลำดับ) ในการศึกษาที่ไม่พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพของปอด (FEV1% , DLCO%)

สาเหตุของการเพิ่มขึ้นของ CRP ในผู้ป่วย COPD ที่อยู่ในภาวะสงบ อธิบายได้จากหลายๆ กลไก ดังเช่น ในการศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าในผู้ป่วย COPD ปอดตรวจพบมีเชื้อ Chlamydia และ Mycoplasma ซึ่งอาจส่งผลต่อระดับ CRP การอักเสบภายในปอดและการทำลาย เนื้อปอดในโรค COPD ซึ่งเกิดขึ้นอยู่ตลอดเวลากระตุ้นให้มีการสร้าง CRP นอกจากนี้ภาวะ hypoxia ในผู้ป่วย COPD อาจมีผลต่อระดับ CRP โดยภาวะ hypoxia กระตุ้นให้เกิด oxidative stress และการอักเสบ [69] และพบว่าพันธุกรรมอาจมีผลต่อระดับ CRP ในผู้ป่วย COPD โดยมีการศึกษา พบว่าระดับ CRP ในเลือดมีความสัมพันธ์กับ CRP genotypes และระดับ CRP ในเลือดมีผลมาจาก อิทธิพลของพันธุกรรมประมาณ 40-50% [74-77]

ผลของการสูบบุหรี่กับระดับ CRP

ในแต่ละการศึกษา ผลสรุปยังมีความแตกต่างกันดังนี้

การศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าผู้ป่วย COPD ที่ยังสูบบุหรี่อยู่มีระดับ CRP สูงกว่าผู้ป่วย COPD ที่หยุดสูบบุหรี่แล้ว และผู้ป่วย COPD ที่หยุดสูบบุหรี่แล้วพบว่ามีระดับ CRP สูงกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่สูบบุหรี่ ซึ่งแสดงถึงว่าในผู้ป่วย COPD ที่ยังคงสูบบุหรี่มีการอักเสบที่มากกว่าผู้ป่วย COPD ที่หยุดสูบบุหรี่แล้ว ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Gan WQ และคณะ [34] โดยพบว่าผู้ป่วย COPD ที่ยังสูบบุหรี่อยู่มีระดับ CRP สูงกว่าผู้ป่วย COPD ที่หยุดสูบบุหรี่แล้วเช่นกัน

การศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] ได้ผลที่แตกต่างจาก 2 การศึกษาแรก โดยพบว่า ระดับ CRP ในกลุ่มควบคุมที่สูบบุหรี่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมที่ไม่สูบบุหรี่และระดับ CRP ในผู้ป่วย COPD ที่ยังสูบบุหรี่ไม่แตกต่างจากผู้ป่วย COPD ที่หยุดสูบบุหรี่แล้ว ซึ่งสาเหตุที่ไม่พบความ

แตกต่างนี้อาจเป็นจากการศึกษานี้เก็บจำนวนผู้ป่วยไม่พอที่จะพบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม หรืออาจเป็นจากการสูบบุหรี่ไม่ได้กระตุ้นให้เกิดการอักเสบและในผู้ป่วย COPD การอักเสบยังคงดำเนินต่อไปแม้ว่าจะหยุดสูบบุหรี่แล้วก็ตาม การศึกษานี้ทำให้เกิดสมมติฐานขึ้นมาว่าระดับ CRP ที่สูงขึ้นเฉพาะผู้ป่วยบางรายอาจแสดงถึง phenotype ที่แตกต่างกันในผู้ป่วยแต่ละรายแม้ว่าจะมีการกระตุ้นการอักเสบที่เหมือนกัน โดยผู้ป่วยบางรายที่มี phenotype เป็น CRP responder เมื่อได้รับการกระตุ้นให้เกิดขบวนการอักเสบ เช่นการสูบบุหรี่ทำให้เกิดการอักเสบขึ้นในปอดและเกิดโรค COPD ในที่สุด ในขณะที่คนสูบบุหรี่บางคนไม่เกิดโรค COPD จึงเชื่อว่าพันธุกรรมน่าจะมีส่วนในการกำหนดขบวนการอักเสบที่เกิดขึ้น

ผลของการใช้ Inhale corticosteroid ในผู้ป่วย COPD กับระดับ CRP

การศึกษาของ Sin DD และคณะ [78] พบว่าระดับ CRP ลดลงในผู้ป่วยที่ใช้ inhale corticosteroid ในการศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] พบว่าผู้ป่วย COPD ที่ใช้ inhale corticosteroid มีระดับ CRP ต่ำกว่าผู้ป่วยที่ไม่ได้ใช้ inhale corticosteroid เช่นกัน แต่ในการศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าระดับ CRP ไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ป่วย COPD ที่ใช้และไม่ได้ใช้ inhale corticosteroid ซึ่งสาเหตุที่มีความแตกต่างของผลที่ได้ในแต่ละการศึกษานั้นอาจสืบเนื่องมาจากการศึกษาต่างๆเหล่านี้ไม่ได้ทำขึ้นเพื่อศึกษาว่า inhale corticosteroid ช่วยลดระดับ CRP หรือไม่ และผลที่ได้จากการศึกษาเหล่านี้เป็นเพียง observational data การสรุปผลว่าการใช้ inhale corticosteroid สามารถลดระดับ CRP ได้หรือไม่ยังต้องการการศึกษาที่เป็น randomised trial ต่อไป

ผลของยาต่างๆต่อระดับ CRP

จากการศึกษาพบว่าการออกกำลังกายทำให้ระดับ CRP ลดลงได้ [79] และพบว่ายาลดไขมันกลุ่ม statin ทำให้ระดับ CRP ลดลงได้เช่นเดียวกัน [80]

ผลการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับตัวแปรที่ทำนายความรุนแรงของโรค COPD

1. ความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับสมรรถภาพปอด

ผลการศึกษาที่ผ่านมา พบว่าไม่ตรงกันในบางการศึกษา ในการศึกษาจาก The Third National Health and Nutrition Examination Survey [81] ซึ่งทำการศึกษาในประชากรสูงอายุ พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับ FEV1% โดยเมื่อ FEV1% ลดลงระดับ CRP จะสูงขึ้น การศึกษาจาก Caerphilly Prospective Heart Disease Study [82] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วยชายที่เป็นโรคหลอดเลือดหัวใจตีบ พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับ FEV1% เช่นกัน

การศึกษาจาก The Third National Health and Nutrition Examination [70] ซึ่งศึกษาในผู้ป่วย COPD พบว่าระดับ CRP สูงขึ้นเมื่อโรค COPD รุนแรงขึ้น

การศึกษาของ Sin DD และคณะ [4] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย COPD พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคเช่นเดียวกัน

ในขณะที่การศึกษาของ Denteger และคณะ [83] พบว่าระดับ CRP ไม่มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของสมรรถภาพปอด

การศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] พบว่าระดับ CRP ไม่มีความสัมพันธ์กับสมรรถภาพปอด (FEV1% , DLCO%) ซึ่งอาจเกิดจากในการศึกษานี้ศึกษาเฉพาะในผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงของโรคระดับปานกลางถึงรุนแรงมาก ซึ่งทำให้สมรรถภาพปอดที่นำมาเปรียบเทียบอยู่ในช่วงแคบทำให้ไม่สามารถตรวจพบว่ามีความสัมพันธ์กับระดับ CRP ได้

การศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับสมรรถภาพปอดไม่มากนัก โดยค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ของระดับ CRP กับ FVC% = -0.24 , FEV1% = -0.2 , IC/TLC = -0.18 (p < 0.05)

กล่าวโดยสรุป จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าระดับ CRP สูงขึ้น เมื่อสมรรถภาพปอดลดลง แต่เมื่อดูระดับความสัมพันธ์ระหว่างค่า CRP กับสมรรถภาพปอด พบว่ามีความสัมพันธ์กัน ไม่มาก ซึ่งบ่งชี้ว่าระดับ CRP ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย COPD น่าจะมีปัจจัยอื่นนอกเหนือจากการลดลงของสมรรถภาพปอดเข้ามาเกี่ยวข้องด้วย

2. ความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับ exercise capacity

จากการศึกษาหลายๆการศึกษาให้ผลสอดคล้องกัน โดยพบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับ exercise capacity ดังเช่นในการศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับ 6 minute walk distance อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ = -0.3 ($p = 0.001$)

การศึกษาของ Broekhuizen และคณะ [72] พบว่าผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ CRP สูงกว่าปกติ ($CRP \geq 4.21$ mg/l) จะมี 6 minute walk distance น้อยกว่าผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ CRP ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมี exercise capacity ที่ประเมินจากการทำ cardiopulmonary exercise น้อยกว่าผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ CRP ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในการศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] ก็พบว่า 6 minute walk distance มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับระดับ CRP และมีผลต่อระดับ CRP อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเช่นกัน

3. ความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับ Body Mass Index (BMI)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CRP กับ BMI ยังมีการศึกษาอยู่น้อย และผลการศึกษาไม่เป็นไปในทางเดียวกัน ดังเช่นในการศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าระดับ CRP และ BMI ไม่มีความสัมพันธ์กัน ในขณะที่การศึกษาของ Pinto-Plata และคณะ [73] พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์กับ BMI ในทิศทางเดียวกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในการศึกษาของ Schol และคณะ [65] พบว่าผู้ป่วย COPD ที่มี resting energy expenditure สูง และมี free fat mass index ต่ำ จะมีระดับ CRP สูง ซึ่งความขัดแย้งของผลการศึกษาดังกล่าวนี้ยังต้องการการศึกษาใหม่ๆเพิ่มเติมเพื่อตอบปัญหานี้

4. ความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับ PaO₂

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างระดับ CRP กับ PaO₂ ยังมีอยู่น้อย ในการศึกษาของ Broekhuizen และคณะ [72] พบว่าผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ CRP สูง (> 4.21 mg/l) มีระดับ PaO₂ ต่ำกว่าผู้ป่วย COPD ที่มีระดับ CRP ปกติ (≤ 4.21 mg/l) แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

ในขณะที่การศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าระดับ CRP มีความสัมพันธ์ในทางตรงข้ามกับระดับ PaO₂ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีค่าสัมประสิทธิ์สหสัมพันธ์ = -0.4

($p < 0.001$) ซึ่งสนับสนุนว่าภาวะ hypoxemia น่าจะมีส่วนในการกระตุ้นให้เกิดภาวะ oxidative stress และ ภาวะ inflammation ในผู้ป่วย COPD

5. ความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับ Dyspnea scale

การศึกษาของ Rachel Garrod และคณะ [84] พบว่าผู้ป่วย COPD จะมีระดับ CRP สูงขึ้นเมื่อมีระดับความเหนื่อยมากขึ้น (ประเมินจาก Modified Medical Research Council Dyspnea Scale)

6. ความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับ BODE index

BODE index (Body mass index , Obstruction of airway , Dyspnea scale , Exercise capacity) เป็นดัชนีที่ใช้ในการทำนายความรุนแรงของโรค COPD โดยนำตัวแปรที่ใช้ในการทำนายความรุนแรงของโรคหลายๆอย่างมาประเมินร่วมกัน ซึ่งได้แก่ BMI , degree of obstruction of airway (FEV1%) , dyspnea scale และ exercise capacity (6 minute walk distance) ซึ่งทำให้สามารถทำนายความรุนแรงของโรค COPD ได้ดียิ่งขึ้น

การศึกษาความสัมพันธ์ของระดับ CRP กับ BODE index ยังมีอยู่น้อย ในการศึกษาของ De Torres และคณะ [69] พบว่าระดับ CRP ไม่มีความสัมพันธ์กับ BODE index ($r = 0.17$, $p = 0.05$)

ระดับ CRP กับ Prognosis ในผู้ป่วย COPD

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า systemic inflammation ในผู้ป่วย COPD มีความสัมพันธ์กับการลดลงของสมรรถภาพปอด , การลดลงของกำลังกล้ามเนื้อ และการลดลงของ 6 minute walk distance [69,71] ดังนั้นระดับ CRP น่าจะใช้เป็นตัวแปรหนึ่งที่บอก prognosis ในผู้ป่วย COPD ได้

ในการศึกษาของ Dahl M และคณะ [85] พบว่าระดับ CRP ใช้ทำนายโอกาสการนอนโรงพยาบาลและการตายจากโรค COPD ได้ โดยพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CRP > 3 mg/l มีโอกาสนอนโรงพยาบาลและเสียชีวิตจากโรค COPD มากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CRP ≤ 3 mg/l 1.4 เท่า (95% CI 1.0-2.0) และ 2.2 เท่า (95% CI 1.2-3.9) ตามลำดับ และพบว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CRP > 3 mg/l มีโอกาสเสียชีวิตจากทุกสาเหตุมากกว่าผู้ป่วยที่มีระดับ CRP ≤ 3 mg/l 1.4 เท่า เมื่อปรับปัจจัยที่จะมีผลต่อการเสียชีวิตให้เท่ากัน ผู้ป่วย COPD ที่ต้องนอนโรงพยาบาลด้วยโรค COPD , เสียชีวิตจากโรค

COPD และเสียชีวิตจากทุกสาเหตุ มีระดับ CRP สูงกว่าผู้ป่วย COPD ทั่วไป 1.2 mg/l , 4.1 mg/l และ 1.9 mg/l ตามลำดับ ($p < 0.01$) และพบว่ามี absolute 10 year-risk สำหรับการนอนโรงพยาบาลด้วยโรค COPD และเสียชีวิตจากโรค COPD สูงที่สุดในผู้ป่วยที่มี CRP > 3 mg/l , อายุ > 70 ปี , สูบบุหรี่ > 15 g/d และ FEV1% < 50% โดยมีค่า = 54% และ 57% ตามลำดับ

ในการศึกษาของ SFP Man และคณะ [86] ซึ่งทำการศึกษาในผู้ป่วย COPD ที่มีความรุนแรงน้อยถึงปานกลาง พบว่าระดับ CRP ที่สูงขึ้นจะมีโอกาสเสียชีวิตจากโรคหลอดเลือดหัวใจ , โรคหลอดเลือดสมองและโรคมะเร็งมากขึ้น แต่ไม่พบว่ามีโอกาสเสียชีวิตจากโรกระบบทางเดินหายใจมากขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาอื่นๆก่อนหน้านี้ที่พบว่าระดับ CRP ในผู้ป่วยโรคอื่นๆ เช่น โรคเบาหวานหรือโรคไต สามารถทำนายโอกาสเสียชีวิตจากโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ [87,88]