

## บทความพิเศษ

### การติดเชื้อ/การอักเสบและกลไกการห้ามเลือด

### (Infection/Inflammation and Hemostatic System)

#### รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล

ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

#### บทนำ

การติดเชื้อและการอักเสบเป็นสาเหตุสำคัญอย่างหนึ่งที่กระตุ้นให้เกิดภาวะ disseminated intravascular coagulation (DIC)<sup>1-5</sup> โดยกลไกสำคัญที่ทำให้เกิดภาวะ DIC คือ การกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดอย่างมากผิดปกติในหลอดเลือดขนาดเล็ก จนทำให้เกิดการจับปัจจัยการแข็งตัวของเลือดเพิ่มขึ้น ซึ่งปรากฏการณ์ดังกล่าวเป็นผลจากไซโตไคน์ชนิดต่างๆ ซึ่งมีปริมาณเพิ่มขึ้นในร่างกายในระหว่างที่ร่างกายเกิดการติดเชื้อหรือการอักเสบ โดยไซโตไคน์หลายชนิดมีผลต่อกลไกการห้ามเลือดในหลายขั้นตอนตั้งแต่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดซึ่งถือเป็นขั้นแรกของกลไกการห้ามเลือด ไปจนถึงระบบการละลายลิ่มเลือดซึ่งเป็นขั้นสุดท้ายของกลไกการห้ามเลือด

การศึกษาต่างๆ ในปัจจุบันพบหลักฐานสนับสนุนว่ากลไกการห้ามเลือดและระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย มีความสัมพันธ์กันแบบซับซ้อน กลไกการห้ามเลือดจะทำให้ภาวะเลือดออกหยุดลง ช่วยให้การติดเชื้อและการอักเสบเกิดขึ้นในบริเวณที่จำกัดและช่วยฟื้นฟูเนื้อเยื่อที่ได้รับบาดเจ็บ การศึกษาในสิ่งมีชีวิตโบราณ เช่น แมงดาทะเล พบว่ากลไกการห้ามเลือดและระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดมีความสัมพันธ์กัน และในสิ่งมีชีวิตที่มีวิวัฒนาการที่สูงขึ้น ความสัมพันธ์ดังกล่าวจะซับซ้อนมากยิ่งขึ้น<sup>6-8</sup> การศึกษาความสัมพันธ์ดังกล่าวจึงเป็นสิ่งจำเป็น เนื่องจากความรู้ที่ได้ ทำให้เกิดความเข้าใจในกลไกการเกิดโรคและภาวะแทรกซ้อนของการติดเชื้อและการอักเสบ รวมถึงการหาแนวทางการรักษาใหม่ๆ ต่อไปในอนาคต ในบทความนี้จะกล่าวถึงส่วนต่างๆ ในกลไกการห้ามเลือดที่มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อและการอักเสบ (รูปที่ 1) โดยจะแยกกล่าวถึงเป็นส่วนๆ ได้แก่<sup>6-8</sup>

1. เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด
2. เกล็ดเลือด

3. ไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิล
4. ระบบการแข็งตัวของเลือด
5. ระบบต้านการแข็งตัวของเลือด
6. ระบบการละลายลิ่มเลือด
7. เม็ดเลือดขาว

#### 1. เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด<sup>9-12</sup>

เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดถือเป็นส่วนแรกของกลไกการห้ามเลือดซึ่งประกอบด้วยระบบการแข็งตัวของเลือด ระบบต้านการแข็งตัวของเลือดและระบบละลายลิ่มเลือด โดยบนผิวของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเป็นที่อยู่ขององค์ประกอบหลายชนิดของกลไกการห้ามเลือด ได้แก่ tissue factor (TF), von Willebrand factor (vWF), thrombin receptor (protease activated receptor-1, PAR1), glycosaminoglycans (heparan sulphate) ซึ่งทำหน้าที่เหมือน antithrombin ในกระแสเลือด, endothelial protein C receptor (EPCR), thrombomodulin (TM), tissue-type และ urokinase-type plasminogen activators (tPA และ uPA) และ plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)<sup>9-12</sup> และเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดยังสามารถสร้างไนตริกออกไซด์โดยปฏิกิริยาของเอนไซม์ nitric oxide synthase บนผิวหลอดเลือด ซึ่งทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด ส่วนสารกลุ่ม prostanoids ที่สร้างจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดคือ prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) ก็ทำให้หลอดเลือดคลายตัวเช่นกัน ส่วน thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) จากเกล็ดเลือดจะทำให้หลอดเลือดหดตัว นอกจากนี้เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดยังสร้างโมเลกุลที่ใช้ในการยึดเกาะ (adhesive molecules) ของเซลล์ต่างๆ กับผนังหลอดเลือด เช่น P-selectin (CD62P) และ E-selectin เป็นต้น<sup>9-12</sup> องค์ประกอบที่กล่าวมาข้างต้นมีความครอบคลุมในทุกขั้นตอนของกลไกการห้ามเลือด ไซโตไคน์หลายชนิดและภาวะบางอย่างที่เกิดขึ้นสามารถทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบเหล่านี้บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ดังแสดงในตารางที่ 1

ได้รับต้นฉบับ 2 กุมภาพันธ์ 2559 รับลงตีพิมพ์ 29 มีนาคม 2559

ต้องการสำเนาต้นฉบับติดต่อ ผศ.นพ.รุ่งโรจน์ เนตรศิรินิลกุล ภาควิชากุมารเวชศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 110 ถ.อินทวิโรตต.ศรีภูมิ อ.เมืองเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ 50200 Email: rmater4107@gmail.com



**ตารางที่ 1** ปัจจัยที่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบบนเซลล์เยื่อหลอดเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงข้อ 9-12)

| ปัจจัย                                         | การเปลี่ยนแปลงขององค์ประกอบบนเซลล์เยื่อหลอดเลือด   |
|------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| TNF- $\alpha$                                  | TM ลดลง, TF และ PAI-1 เพิ่มขึ้น                    |
| IL-1                                           | TM ลดลง                                            |
| ความเค้นเฉือน (shear stress)                   | TM, tPA, TF และ NO synthase เพิ่มขึ้น              |
| ภาวะพร่องออกซิเจน (hypoxia)                    | tPA ลดลง, PAI-1 เพิ่มขึ้น                          |
| LPS                                            | vWF เพิ่มขึ้น                                      |
| <i>Escherichia coli</i> sepsis                 | TF ใน marginal zone ของ splenic follicle เพิ่มขึ้น |
| ภาวะช็อก (shock) ที่เกิดจากการบาดเจ็บ (trauma) | P-selectin ของหลอดเลือดดำขนาดเล็กในปอดเพิ่มขึ้น    |
| การไหลของเลือด (blood flow)                    | NO synthase เฉพาะในหลอดเลือดแดงเออร์ตาเพิ่มขึ้น    |

IL-1, Interleukin-1; LPS, lipopolysaccharide; NO, nitric oxide; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; TF, tissue factor; TM, thrombomodulin; tPA, tissue-type plasminogen activator; TNF, tumor necrosis factor; vWF, von Willebrand factor

โดยสรุปคือ การติดเชื้อและการอักเสบได้ทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อหลอดเลือด อย่างไรก็ดี แม้ว่าองค์ประกอบหลายชนิดบนเซลล์เยื่อหลอดเลือดจะเหมือนกัน แต่ความสำคัญขององค์ประกอบต่างๆ บนเซลล์เยื่อหลอดเลือดของอวัยวะในแต่ละส่วนของร่างกายนั้นมีความแตกต่างกัน<sup>9,12</sup> เช่น thrombomodulin มีความสำคัญต่อสมดุลของระบบการแข็งตัวของเลือดของเซลล์เยื่อหลอดเลือดของหัวใจ ปอด และตับมีความใกล้เคียงกัน ขณะที่บนเซลล์เยื่อหลอดเลือดของบางอวัยวะ เช่น สมองและไตนั้น ไม่พบความสำคัญของทั้ง thrombomodulin และ plasminogen activator ต่อสมดุลของระบบการแข็งตัวของเลือดของเซลล์เยื่อหลอดเลือดในอวัยวะดังกล่าว เป็นต้น<sup>9</sup> และลักษณะของยีนที่เกี่ยวข้องกับองค์ประกอบต่างๆ บนเซลล์เยื่อหลอดเลือดที่แตกต่างกันร่วมกับปัจจัยในสิ่งแวดล้อม จะทำให้องค์ประกอบต่างๆ บนเซลล์เยื่อหลอดเลือดมีความแตกต่างกัน<sup>9,12</sup>

## 2. เกล็ดเลือด<sup>6</sup>

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำมีความไวต่อการวินิจฉัยภาวะ DIC มากถึงร้อยละ 98<sup>13</sup> ซึ่งภาวะเกล็ดเลือดต่ำนั้นมีความสัมพันธ์กับอัตราการเสียชีวิตที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่อยู่ในหอผู้ป่วยวิกฤต<sup>14-15</sup> นอกเหนือไปจากบทบาทในกลไกการห้ามเลือดระดับปฐมภูมิแล้ว เกล็ดเลือดยังมีบทบาทสำคัญในกระบวนการติดเชื้อและการอักเสบ เมื่อเกิดการติดเชื้อหรือการอักเสบจะทำให้เกิดการทำงานที่ผิดปกติของเซลล์เยื่อหลอดเลือดและเกิดการหลั่ง TXA2 และ vWF ที่มากขึ้น ร่วมกับการหลั่งไฮโดรโคโรนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบต่างๆ และ

platelet activation factor (PAF) ที่สร้างมาจากเซลล์เยื่อหลอดเลือดจะทำหน้าที่ในการกระตุ้นเกล็ดเลือด นอกจากนี้ thrombin ที่เกิดจากระยะ initiation ของระบบการแข็งตัวของเลือด<sup>16</sup> และ lipopolysaccharide หรือ endotoxin ที่หลั่งมาจากเชื้อก่อโรคสามารถกระตุ้นเกล็ดเลือดได้เช่นกัน เมื่อเกล็ดเลือดถูกกระตุ้นเกล็ดเลือดจะเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและสร้างไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิล และเตรียมพร้อมเข้าสู่ระยะ amplification และ propagation ของระบบการแข็งตัวของเลือด เพื่อสร้าง thrombin ปริมาณมากตามกลไกการห้ามเลือด<sup>16</sup> นอกจากนั้นเกล็ดเลือดจะหลั่งไฮโดรโคโรนและสารสื่อกลางต่างๆ หลังจากถูกกระตุ้น ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการติดเชื้อและการอักเสบ

เกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นแล้ว ทำหน้าที่เป็นสะพานในการเชื่อมเม็ดเลือดขาวกับเซลล์เยื่อหลอดเลือด ทำให้เม็ดเลือดขาวเข้าสู่ตำแหน่งที่มีการติดเชื้อหรือการอักเสบได้ดีขึ้น โดยอาศัย P-selectin และ E-selectin ที่อยู่บนผิวเกล็ดเลือด โดย P-selectin จับกับ P-selectin glycoprotein ligand-1 (PSGL-1) บนผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือดยังทำงานร่วมกับนิวโทรฟิลในการสร้าง neutrophil extracellular trap (NET) ซึ่งเป็นสารที่ช่วยให้นิวโทรฟิลสามารถกำจัดเชื้อโรคด้วยการกลืนกิน (phagocytosis) ได้ดียิ่งขึ้น<sup>20</sup> นอกจากนี้บนผิวเกล็ดเลือดยังมี toll-like receptor (TLR) ซึ่งทำหน้าที่ในการจับกับซูปเปอร์แอนติเจนของแบคทีเรีย ส่วนบนผิวเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นแล้วจะพบ CD40 ligand (CD40L) ที่จับกับ CD40 บนเซลล์เยื่อหลอดเลือดซึ่งสามารถกระตุ้นทั้งไฮโดรโคโรนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ เช่น interleukin (IL)-1, IL-6 และ IL-8 ได้<sup>11</sup> และเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นยังสามารถสร้างโมเลกุลที่ใช้ในการยึดเกาะของเม็ดเลือดขาวได้

เหมือนกับเซลล์เยื่อหลอดเลือด เช่น intercellular adhesion molecule (ICAM)-1, vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 และ E-selectin เป็นต้น ซึ่งช่วยให้เม็ดเลือดขาวออกฤทธิ์ได้ดียิ่งขึ้น นอกจากนี้เกล็ดเลือดยังมีบทบาทสัมพันธ์กับระบบคอมพลีเมนต์ โดยบนผิวเกล็ดเลือดมี C1q receptor ซึ่งจับกับแบคทีเรียที่มีคอมพลีเมนต์จับอยู่ และยับยั้ง C1q inhibitor ในแอลฟาเกรนูลของเกล็ดเลือดซึ่งยังสามารถยับยั้ง C1 ได้ และ P-selectin คือเป็น receptor ของ C3b ซึ่งเป็นคอมพลีเมนต์ที่มีคุณสมบัติเป็น opsonin ทำให้เกิด opsonization หรือการนำแอนติเจนมาอยู่บนผิวเซลล์ และนำไปสู่เซลล์ซึ่งทำหน้าที่ในการจับกินเชื้อโรคมาทำงานในบริเวณที่มีการติดเชื้อได้อย่างมีประสิทธิภาพมากขึ้น<sup>21</sup>

จะเห็นได้ว่าองค์ประกอบและหน้าที่ของเกล็ดเลือดมีความคล้ายคลึงกันกับเซลล์เยื่อหลอดเลือดมาก และเซลล์เหล่านี้ต้องทำงานสัมพันธ์กันเป็นอย่างดีทั้งในกลไกการห้ามเลือดและการติดเชื้อ/การอักเสบ จนอาจกล่าวได้ว่าเกล็ดเลือดมีลักษณะเหมือนเซลล์เยื่อหลอดเลือดที่เคลื่อนที่ได้<sup>11</sup>

### 3. ไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิล<sup>22-24</sup>

ไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลคือ อนุภาคน้ำขนาดเล็กประมาณเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.1-2 ไมโครเมตร<sup>23,24</sup> ซึ่งถูกสร้างมาจากผนังเซลล์ที่ประกอบด้วยฟอสโฟลิพิด โดยเฉพาะ phosphatidylserine ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลัก ไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลเกิดจากเซลล์เยื่อหลอดเลือด เม็ดเลือดขาว เกล็ดเลือด รวมไปถึงเซลล์เม็ดเลือดแดง และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่ถูกกระตุ้นหรือกำลังตาย (apoptosis) ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงบทบาทของไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลกันอย่างกว้างขวางเพื่อใช้ในการอธิบายพยาธิสรีรวิทยาของการเกิดโรคต่างๆ เช่น ภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด กลุ่มโรคภูมิคุ้มกันตนเองและความดันโลหิตสูง เป็นต้น<sup>22,24</sup> เนื่องจากไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลเป็นตัวพาไซโตไคน์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบให้ไปออกฤทธิ์ยังเซลล์เป้าหมายและพบในปริมาณน้อยมากในคนที่มีความแข็งแรง จึงเชื่อได้ว่าไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลมีส่วนสำคัญในกระบวนการอักเสบในร่างกาย นอกจากนี้ ไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลยังมีความสัมพันธ์เป็นตัวกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด เนื่องจากส่วนประกอบของไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลเป็น phosphatidylserine ซึ่งเป็นประจุลบ โดยปกติอยู่เฉพาะด้านในของเยื่อหุ้มเซลล์เท่านั้น เมื่อมีการเผยส่วนดังกล่าวออกมาจึงทำให้เกิดการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือดตามมา<sup>23,24</sup>

### 4. ระบบการแข็งตัวของเลือด<sup>6-8</sup>

#### - Tissue factor (TF)<sup>6-8</sup>

Tissue factor เป็นสารที่หลั่งมาจากเซลล์เยื่อหลอดเลือดที่บริเวณที่มีการบาดเจ็บของหลอดเลือด ในภาวะปกติไม่พบ TF ในกระแสเลือด<sup>8</sup> TF ทำหน้าที่เป็นแฟคเตอร์ร่วมของ factor VII โดยจับกันเป็นสารเชิงซ้อน tissue factor-factor VII complex หรือ extrinsic tenase complex<sup>16</sup> แล้วทำการกระตุ้น factor X ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของระบบการแข็งตัวของเลือด นอกจากเซลล์เยื่อหลอดเลือดแล้ว ยังพบ TF ได้บนเซลล์เม็ดเลือดขาวโมโนไซต์อีกด้วย<sup>6-8,11</sup> ดังนั้น จึงพบ TF ในเลือดได้มากขึ้นเมื่อเกิดการติดเชื้อหรือการอักเสบ

#### - Thrombin<sup>6-8</sup>

Thrombin ทำหน้าที่หลักในการเปลี่ยน fibrinogen เป็น fibrin ในระบบการแข็งตัวของเลือด นอกจากนี้ thrombin ยังมีบทบาทสำคัญในการติดเชื้อและการอักเสบ เนื่องจาก thrombin นั้นสามารถกระตุ้นทั้งเซลล์เยื่อหลอดเลือด เกล็ดเลือด และเม็ดเลือดขาวผ่านทาง PAR ซึ่งเป็น thrombin receptor<sup>8</sup> ทำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและโมโคพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิล และ thrombin ยังมีส่วนสำคัญในการกระตุ้นโปรตีนในกลไกการห้ามเลือดชนิดอื่นๆ ได้แก่ factor XIII, thrombomodulin, protein C และ thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI)

#### - Fibrinogen และ Fibrin

Fibrin เป็นผลผลิตสุดท้ายของระบบการแข็งตัวของเลือดที่เปลี่ยนมาจาก fibrinogen นอกเหนือจากบทบาทในระบบการแข็งตัวของเลือดแล้ว fibrinogen ยังมีบทบาทต่อการแสดงของ CD40 บนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือด โดย fibrinogen เชื่อมระหว่าง glycoprotein IIb/IIIa บนเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นและ  $\alpha v \beta 3$  integrin บนเซลล์เยื่อหลอดเลือดทำให้เกิดการกระตุ้นการแสดงของ CD40 บนผิวเซลล์เยื่อหลอดเลือดซึ่งจะจับกับ CD40L บนเกล็ดเลือดที่ถูกกระตุ้นอีกครั้งทำให้เกิดการหลั่งไซโตไคน์และไมโครพาร์ติเคิลหรือไมโครเวสซิเคิลที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและกลไกการห้ามเลือด<sup>11,26</sup> นอกจากนี้ fibrinogen-related protein ยังมีส่วนช่วยในการหายของบาดแผลอีกด้วย<sup>27</sup>

#### - Contact system<sup>6,28</sup>

ประกอบด้วยโปรตีนชนิด serine proteases ทั้งหมด 3 ชนิด ได้แก่ factor XI, factor XII และ prekallikrein (PK) และแฟคเตอร์ร่วมคือ high molecular weight kininogen (HMWK) ซึ่งไม่ใช่เอนไซม์ นอกเหนือไปจากบทบาทของ contact system ที่เป็นจุดเริ่มต้นของ intrinsic pathway ของระบบการแข็งตัว

ของเลือดแล้ว contact system ยังมีความสัมพันธ์อย่างยิ่งกับการอักเสบเฉพาะที่ โดยผ่านกลไกการกระตุ้นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่สำคัญ คือ bradykinin จึงเรียกระบบนี้อีกอย่างว่า kallikrein-kinin system ซึ่งระบบดังกล่าวมีความสำคัญต่อการเกิดกลุ่มโรคภูมิคุ้มกันตนเองหลายชนิด เช่น rheumatoid arthritis และ inflammatory bowel diseases เป็นต้น โดย bradykinin เป็นเปปไทด์ที่ประกอบด้วยกรดอะมิโน 9 ตัว ออกฤทธิ์ผ่านทางตัวรับ 2 ชนิด คือ bradykinin 1 receptor (B1R) และ bradykinin 2 receptor (B2R) บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและเม็ดเลือดขาว แล้วทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือดและกระตุ้นไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบอื่นๆ เช่น IL-1 $\beta$  และ IL-6 เป็นต้น ในเซลล์เยื่อบุผิวข้อ และเซลล์เยื่อบุลำไส้<sup>28</sup>

นอกจากนี้ เชื้อก่อโรคมัยสามารถบุกรุกเข้าสู่ร่างกายโดยอาศัยทางสารประกอบฟอสเฟตที่มีความยาวมากกว่า 300 ยูนิทหรือโพลีฟอสเฟตที่มีอยู่ในแบคทีเรียหลายชนิด เช่น *Escherichia coli* หรือ *Haemophilus influenzae* เป็นต้น โดยเชื้อก่อโรคจะจับกับ factor XII แล้วกระตุ้น contact system แล้วทำให้เกิดการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่มีการบาดเจ็บ เกิดความรู้สึกเจ็บปวด และการรั่วของสารน้ำจากหลอดเลือด จึงเกิดอาการของการอักเสบขึ้น

## 5. ระบบต้านการแข็งตัวของเลือด

### - **Thrombomodulin, Protein C และ Protein S**<sup>6,29,30</sup>

Thrombomodulin เป็นโปรตีนที่อยู่บนผิวเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ทำงานร่วมกับ thrombin ในการกระตุ้น endothelial protein C receptor (EPCR) บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดเพื่อกระตุ้นให้ protein C เปลี่ยนเป็น activated protein C (APC) แล้วออกฤทธิ์ร่วมกับ protein S ทำหน้าที่ในการยับยั้ง factor V และ factor VIII จึงยับยั้งการเกิดลิ่มเลือด นอกจากนี้ APC ยังสามารถจับกับโมโนไซต์และแมคโครฟาจ เพื่อยับยั้งการแลกเปลี่ยนภายในนิวเคลียสของ nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B) ซึ่งลดการสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและโมเลกุลที่ใช้ในการยึดเกาะ ส่วน free protein S มีปริมาณลดลงในขณะที่มีการติดเชื้อหรือการอักเสบ เพื่อลดความสามารถในการทำงานของ APC โดยร้อยละ 60 ของ protein S จับกับคอมพลีเมนต์ชนิด C4b-binding protein (C4BP) ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมการทำงานของคอมพลีเมนต์<sup>31</sup> ดังนั้นผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อหรือการอักเสบจึงมีอาการเหมือนผู้ที่ขาด free protein S จากการที่ protein S ถูกนำไปใช้

กลุ่ม Recombinant Human Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) ได้รายงานผลของการให้ APC ในผู้ป่วย sepsis<sup>32</sup> พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ APC มีอัตราการตายน้อยกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับ APC เกิดภาวะเลือดออกมากกว่ากลุ่มควบคุม และกลุ่ม PROWESS ได้รายงานผลการศึกษาในเวลาต่อมาว่า<sup>33</sup> APC ช่วยลดการทำงานผิดปกติของอวัยวะต่างๆ และลดอัตราการตายในผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC ที่เกิดตามหลังการติดเชื้อ โดยเชื่อว่า APC มีผลเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ อย่างไรก็ดีในปี พ.ศ. 2555 British Committee for Standard in Haematology (BCSH) ได้ถอนคำแนะนำของการใช้ APC ในผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC เนื่องจากพบผู้ป่วยเด็กที่ได้รับ APC แล้วมีเลือดออกในกะโหลกศีรษะได้ถึงร้อยละ 1.5 และมีเลือดออกรุนแรงสูงถึงร้อยละ 6.5<sup>34</sup> สำหรับการใช้ recombinant human soluble thrombomodulin (rhTM) ในผู้ป่วย DIC นั้น พบว่าได้ผลดี<sup>35-39</sup> อย่างไรก็ตามในการศึกษาแบบ metanalysis<sup>40</sup> พบว่าอัตราการเสียชีวิตที่ลดลงในผู้ป่วย DIC ที่ได้รับ rhTM ในการศึกษา randomized control trials ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

### - **Antithrombin**<sup>6-8</sup>

นอกเหนือจากบทบาทของ antithrombin ในการต้านการแข็งตัวของเลือดโดยทำหน้าที่ยับยั้ง thrombin และ factor X แล้ว ในส่วนของการติดเชื้อและการอักเสบ antithrombin จะจับกับเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดแล้วสร้าง prostacyclin ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งเกล็ดเลือด หยุดยั้งการเกาะของนิวโทรฟิลกับผนังหลอดเลือด และลดการสร้างไซโตไคน์หลายชนิดที่ผลิตมาจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด

รายงานผลการศึกษาของการให้ antithrombin ในผู้ป่วยที่มีภาวะติดเชื้อในกระแสเลือด พบว่าอัตราการตายไม่ได้ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>41</sup> อย่างไรก็ตามการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบพบว่า การให้ antithrombin ในผู้ป่วยที่มีภาวะ DIC พบว่าสามารถลดอัตราการตายลงได้<sup>42</sup>

### - **Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)**<sup>6,9</sup>

TFPI ทำการยับยั้งระบบการแข็งตัวของเลือดด้วยการจับกับ tissue factor-factor VII complex ทำให้ thrombin ลดลง ซึ่งการยับยั้งการสร้าง thrombin ที่เกิดจากการติดเชื้อและการอักเสบ ทำให้เกิดการลดลงของ PAR-1 ซึ่งเป็น thrombin receptor โดยเฉพาะในบริเวณหลอดเลือดสมองขนาดเล็ก และหลอดเลือดแดง temporal และยังทำให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดแดง internal thoracic และการหดตัวของหลอดเลือดดำ saphenous อีกด้วย<sup>9</sup>

## 6. ระบบการละลายลิ่มเลือด<sup>6,43,44</sup>

ระบบการละลายลิ่มเลือดเป็นขั้นตอนสุดท้ายของกลไกการห้ามเลือด เพื่อให้เลือดสามารถกลับมาไหลเวียนในหลอดเลือดที่มีลิ่มเลือดได้อีกครั้ง โดยเริ่มต้นที่ plasminogen ถูกเปลี่ยนเป็น plasmin โดย tPA และ uPA แล้ว plasmin ที่เกิดขึ้นไปละลาย cross-linked fibrin เกิดเป็น fibrin degradation products (FDPs) อย่างไรก็ดี ระบบการละลายลิ่มเลือดมีกลไกที่ยังไม่ทำให้ระบบดังกล่าวทำงานมากเกินไป โดย PAI ทำหน้าที่ในการยับยั้งการทำงานของ tPA และ uPA ส่วนของ plasmin ที่เกิดขึ้นถูกยับยั้งโดย  $\alpha_2$ -antiplasmin

ในส่วนของการติดเชื่อและการอักเสบพบว่า แบคทีเรียสามารถสร้าง plasminogen activators และ plasminogen receptors และยังสามารถสร้าง plasminogen เพื่อช่วยในการบุกรุกของเชื้อเข้าในร่างกายได้อีกด้วย<sup>7</sup> ปัจจุบันยังพบหลักฐานว่า plasmin ที่สร้างจากลิ่มลิ่มมีความสัมพันธ์กับการเกิดการอักเสบของปอดและการสร้างเนื้อปอดขึ้นมาใหม่

## 7. เม็ดเลือดขาว<sup>6-8,11</sup>

### - ระบบโมโนไซต์/แมคโครฟาจ

ระบบโมโนไซต์/แมคโครฟาจเป็นอีกหนึ่งระบบที่สำคัญต่อความสัมพันธ์ระหว่างการติดเชื่อและการอักเสบกับกลไกการห้ามเลือด โดยระบบโมโนไซต์/แมคโครฟาจเป็นเซลล์ที่ช่วยให้เกล็ดเลือดเกาะกับบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บ และยังช่วยในการหมุนของเม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่เกิดการบาดเจ็บ นอกจากนี้โมโนไซต์ยังเป็นหนึ่งในเซลล์ที่สร้างโมโคโรพาร์ติเคิลหรือโมโคโรเวสซิเคิลและ TF เช่นเดียวกับเซลล์เยื่อหลอดเลือด ซึ่งกลไกดังกล่าวเป็นจุดเริ่มต้นของการกระตุ้นระบบการแข็งตัวของเลือด

ในส่วนของการติดเชื่อและการอักเสบ ระบบโมโนไซต์/แมคโครฟาจเป็นตัวกลางที่จัดการกับ lipopolysaccharide และสารสื่อกลางอื่นๆ ที่สร้างมาจากเชื้อก่อโรค โดยระบบโมโนไซต์/แมคโครฟาจสร้างไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบที่สำคัญ ได้แก่ tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$ , IL-1 และ IL-6 ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการอักเสบเพื่อซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่ถูกทำลายจากการติดเชื่อ นอกจากนี้ระบบโมโนไซต์/แมคโครฟาจยังกำจัดเชื้อโรคด้วยการกลืนกินอีกด้วย

### - นิวโทรฟิล

นิวโทรฟิลมีบทบาทเกี่ยวข้องกับกลไกการห้ามเลือดโดยทำงานร่วมกับเกล็ดเลือดในการสร้าง NET เพื่อใช้ในการจับแบคทีเรียที่เคลื่อนไปมา โดย NET เป็นร่างแหที่เกิดขึ้นจากดีเอ็นเอและฮิสโตนของนิวโทรฟิล และยังประกอบด้วยโปรตีนที่ใช้ในการสลาย

โปรตีน และทำลายแบคทีเรีย ซึ่งนิวโทรฟิลถูกกระตุ้นให้สร้าง NET โดย IL-8 และกระตุ้นผ่านทาง toll-like receptor (TLR) 4 หรือ human  $\beta$ -defensin 1 (hBD-1) บนผิวเกล็ดเลือด นอกจากนี้ยังมีหลักฐานพบว่า NET สัมพันธ์กับการเกิดลิ่มเลือดในหนูทดลอง ผ่านทางการกระตุ้น glycoprotein Ib $\alpha$  ของเกล็ดเลือด แต่ความสัมพันธ์ของ NET กับระบบการแข็งตัวของเลือดในคนยังไม่เป็นที่แน่ชัด<sup>21,45</sup>

นอกจากนี้นิวโทรฟิลยังตอบสนองต่อการติดเชื่อด้วยการหลั่งไซโตไคน์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบและสามารถกำจัดเชื้อโรคด้วยการกลืนกินและสร้างออกซิเจนที่มีอนุมูลอิสระ ซึ่งถูกกระตุ้นผ่านทาง P-selectin และ adenosin diphosphate (ADP) receptor P2Y12 ของเกล็ดเลือดได้อีกด้วย<sup>45</sup>

## สรุป

ความก้าวหน้าของการศึกษาในระดับชีวโมเลกุลในปัจจุบันทำให้เกิดความเข้าใจถึงบทบาทของกลไกการห้ามเลือดที่มีต่อการติดเชื่อและการอักเสบ โดยองค์ประกอบต่างๆ ในกลไกการห้ามเลือด โดยเฉพาะโมโคโรพาร์ติเคิลหรือโมโคโรเวสซิเคิลและไซโตไคน์ต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบถือเป็นหัวใจสำคัญของความสัมพันธ์ของทั้งสองระบบ ความรู้ดังกล่าวได้นำไปสู่การศึกษาเกี่ยวกับการใช้ยาในมนุษย์เพื่อลดอัตราตายจากการติดเชื่อและการอักเสบ ได้แก่ APC, antithrombin และ rhTM อย่างไรก็ตามการศึกษา randomized control trial เพื่อยืนยันถึงประโยชน์ที่ได้จากการใช้ยาดังกล่าวยังมีไม่มาก รวมถึงผลข้างเคียงในระยะยาวที่อาจเกิดขึ้นยังไม่ประจักษ์แน่ชัด จึงยังต้องติดตามต่อไปในอนาคต

## เอกสารอ้างอิง

1. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.
2. Taylor FB, Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost* 2001;86:1327-30.
3. Levi M, Feinstein DI, Colman RW, Marder VJ. Consumptive thrombohemorrhagic disorders. In: Marder VJ, Aird WC, Bennett JS, Schulman S, White GC II, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principle and clinical practice*. 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2013:1178-95.
4. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999;341:586-92.

5. Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and management of disseminated intravascular coagulation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013;2013:286-91.
6. Sharathkumar AA, Goldenberg NA, Chan AC. Epidemiology, etiology, and pathophysiology of infection-associated venous thromboembolism in children. In: Goldenberg NA, Manco-Johnson MJ, editors. *Pediatric thrombotic disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2015:88-106.
7. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochem Med (Zagreb)* 2012;22:49-62.
8. Verhamme P, Hoylaerts MF. Hemostasis and inflammation: two of a kind? *Thromb J* 2009;7:15.
9. Rosenberg RD, Aird WC. Vascular-bed--specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Engl J Med* 1999;340:1555-64.
10. Vallet B, Wiel E. Endothelial cell dysfunction and coagulation. *Crit Care Med* 2001;29:S36-41.
11. Warkentin TE, Aird WC, Rand JH. Platelet-endothelial interactions: sepsis, HIT, and antiphospholipid syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2003:497-519.
12. Aird WC. Vascular bed-specific hemostasis: role of endothelium in sepsis pathogenesis. *Crit Care Med* 2001;29:S28-34.
13. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. Br J Haematol* 2009;145:24-33.
14. Williamson DR, Lesur O, Tétrault JP, Nault V, Pilon D. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes. *Can J Anaesth* 2013;60:641-51.
15. Chang CJ, Tam HP, Ko WJ, Tsai PR. Predicting hospital mortality in adult patients with prolonged stay (> 14 days) in surgical intensive care unit. *Minerva Anesthesiol* 2013;79:843-52.
16. Hoffman M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16:17-20.
17. Jenne CN, Kubes P. Platelets in inflammation and infection. *Platelets* 2015;26:286-92.
18. de Stoppelaar SF, van 't Veer C, van der Poll T. The role of platelets in sepsis. *Thromb Haemost* 2014;112:666-77.
19. Jenne CN, Urrutia R, Kubes P. Platelets: bridging hemostasis, inflammation, and immunity. *Int J Lab Hematol* 2013;35:254-61.
20. Andrews RK, Arthur JF, Gardiner EE. Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection. *Thromb Haemost* 2014;112:659-65.
21. Hamzeh-Cognasse H, Damien P, Chabert A, Pozzetto B, Cognasse F, Garraud O. Platelets and infections - complex interactions with bacteria. *Front Immunol* 2015;6:82.
22. Helbing T, Olivier C, Bode C, Moser M, Diehl P. Role of microparticles in endothelial dysfunction and arterial hypertension. *World J Cardiol* 2014;6:1135-9.
23. Karpman D, Ståhl AL, Arvidsson I, Johansson K, Loos S, Tati R, et al. Complement interactions with blood cells, endothelial cells and microvesicles in thrombotic and inflammatory conditions. *Adv Exp Med Biol* 2015;865:19-42.
24. Reid VL, Webster NR. Role of microparticles in sepsis. *Br J Anaesth* 2012;109:503-13.
25. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediators Inflamm* 2015;2015: 437695.
26. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H. Platelets in hemostasis and thrombosis: Novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. *J Biomed Res* 2015;29. doi: 10.7555/JBR.29.20150121. [Epub ahead of print]
27. Zuliani-Alvarez L, Midwood KS. Fibrinogen-Related Proteins in Tissue Repair: How a Unique Domain with a Common Structure Controls Diverse Aspects of Wound Healing. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4:273-85.
28. Wu Y. Contact pathway of coagulation and inflammation. *Thromb J* 2015;13:17.
29. van de Wouwer M, Collen D, Conway EM. Thrombomodulin-protein C-EPCR system: integrated to regulate coagulation and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1374-83.
30. Esmon CT. The protein C pathway. *Chest* 2003;124:26S-32S.
31. Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. *Am J Hematol* 2011;86:418-21.
32. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
33. Vincent JL, Angus DC, Artigas A, Kalil A, Basson BR, Jamal HH, et al. Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Effects of drotrecogin alfa (activated) on organ dysfunction in the PROWESS trial. *Crit Care Med* 2003;31:834-40.
34. Thachil J, Toh CH, Levi M, Watson HG. The withdrawal of Activated Protein C from the use in patients with severe sepsis and DIC [Amendment to the BCSH guideline on disseminated intravascular coagulation]. *Br J Haematol* 2012;157:493-4.
35. Ogawa E, Yagasaki H, Kato M, Shichino H, Chin M, Mugishima H. Successful treatment of disseminated intravascular coagulation in a child with acute myelogenous leukaemia using recombinant thrombomodulin. *Br J Haematol* 2010;149:911-2.
36. Hashimoto D, Chikamoto A, Miyazaki N, Ohara C, Kuramoto M, Horino K, et al. Recombinant soluble thrombomodulin for post-operative disseminated intravascular coagulation. *J Surg Res* 2015;197:405-11.

37. Yoshimura J, Yamakawa K, Ogura H, Umemura Y, Takahashi H, Morikawa M, et al. Benefit profile of recombinant human soluble thrombomodulin in sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a multicenter propensity score analysis. *Crit Care* 2015;19:78.
38. Ito T, Nagahara A, Osada T, Kato J, Ueyama H, Saito H, et al. Efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with sepsis and disseminated intravascular coagulation in the gastroenterology field. *Biomed Rep* 2015;3:457-60.
39. Yoshihara M, Uno K, Tano S, Mayama M, Ukai M, Kondo S, et al. The efficacy of recombinant human soluble thrombomodulin for obstetric disseminated intravascular coagulation: a retrospective study. *Crit Care* 2015;19:369.
40. Yamakawa K, Aihara M, Ogura H, Yuhara H, Hamasaki T, Shimazu T. Recombinant human soluble thrombomodulin in severe sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2015;13:508-19.
41. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. KyberSept Trial Study Group. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
42. Wiedermann CJ, Kaneider NC. A systematic review of antithrombin concentrate use in patients with disseminated intravascular coagulation of severe sepsis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17: 521-6.
43. Schuliga M, Westall G, Xia Y, Stewart AG. The plasminogen activation system: new targets in lung inflammation and remodeling. *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:386-93.
44. Kohler HP, Grant PJ. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;342:1792-801.
45. Rossaint J, Zarbock A. Platelets in leucocyte recruitment and function. *Cardiovasc Res* 2015;107:386-95.