
MicroRNAs in Acute Kidney Injury

Thanawat Phulkerd, Nattachai Srisawat

*Division of Nephrology, Department of medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand*

Abstract

Acute kidney injury (AKI) is a common and significant problem. The pathophysiology of AKI involves hemodynamic change, cellular immune response, inflammation and obstruction of tubular cell. Following an episode of AKI, it results in the dedifferentiation, proliferation and redifferentiation of renal tubular epithelial cells. The diagnosis of AKI is traditionally based on levels in serum creatinine that in later years efforts in developing new biomarkers of AKI to detect injury prior to elevated levels in serum creatinine. The new biomarkers include NGAL and KIM-1. However, these biomarkers still lack precision in explaining the cause of AKI. Accordingly, cellular biology was initiated and then discovered an association between microRNAs and acute kidney injury at proximal tubule of mice. MicroRNAs are small non-coding RNA molecule, but it has an influence in controlling protein synthesis in translation process of cell and has led to the different gene expression. The majority of miRNAs are found in the cytoplasm of cell but they can also be found outside the cell, for example, blood and other body fluids (urine and breast milk). As microRNAs outside the cell are in a remarkably stable form and have distinct expression profile among different fluids, the microRNAs in blood and urine become a potential biomarker for the diagnosis of AKI. This promising tool can be used to predict AKI before serum creatinine rising. In the future, new interventions should be developed for inhibiting or activating microRNAs in the cell so that they can reduce severity of AKI and reduce risk for developing progressive chronic kidney disease.

Keywords: miRNA; microRNA; acute kidney injury

Corresponding authors: Nattachai Srisawat
Email: nattachai.sr@chula.ac.th



All material is licensed under terms of
the Creative Commons Attribution 4.0
International (CC-BY-NC-ND 4.0)
license unless otherwise stated.

ไมโครอาร์เอ็นเอในภาวะไตวายเฉียบพลัน

ธนวรรธ พูลเกิด, ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

สาขาวิชาโรคไต ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

ภาวะไตวายเฉียบพลันเป็นปัญหาที่พบบ่อยซึ่งมีกลไกการเกิดประกอบด้วย การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต การตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน การอักเสบและอุดตันของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไต หลังจากนั้นจะมีการฟื้นตัวของไตโดยเริ่มจากเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตส่วนต้นเกิดภาวะสูญเสียการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชั่วคราว ต่อมาเกิดการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็วและการเปลี่ยนสภาพกลับของเซลล์เยื่อหุ้มท่อไตให้เหมือนเดิม โดยทั่วไปการวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลันจะใช้ค่าครีเอตินินในเลือดเป็นเกณฑ์ ต่อมาเริ่มมีการค้นพบตัวชี้วัดทางชีวภาพเพื่อตรวจพบการอักเสบของไตก่อนค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเช่น เอ็นกาเว(NGAL) คิมวัน (KIM-1) เป็นต้น แต่เนื่องจากภาวะไตวายเฉียบพลันมีหลายสาเหตุซึ่งการใช้ตัวชี้วัดทางชีวภาพไม่สามารถอธิบายได้หมด จึงเริ่มมีการศึกษาในระดับเซลล์และพบความสัมพันธ์ระหว่างไมโครอาร์เอ็นเอกับภาวะไตวายเฉียบพลันครั้งแรกที่บริเวณท่อไตส่วนต้นของหนูทดลอง โดยไมโครอาร์เอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอขนาดเล็กที่ไม่ได้ถูกถอดรหัสเป็นโปรตีนแต่มีผลต่อการควบคุมการสร้างโปรตีนที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงในเซลล์และนำไปสู่การแสดงออกของยีนที่แตกต่างกัน หลังจากนั้นได้พบไมโครอาร์เอ็นเอหลายชนิดเพิ่มขึ้นซึ่งนำไปสู่การค้นหามนุษย์ ไมโครอาร์เอ็นเอส่วนมากพบในไซโตพลาสซึมของเซลล์แต่สามารถพบนอกเซลล์ได้เช่น เลือด หรือของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายได้แก่ ปัสสาวะ น้ำนม เป็นต้น ซึ่งไมโครอาร์เอ็นเอนอกเซลล์มีลักษณะที่เสถียรและมีการแสดงออกที่แตกต่างกัน ปัจจุบันจึงได้มีการนำเลือดและปัสสาวะมาใช้ตรวจหาไมโครอาร์เอ็นเอ ซึ่งประโยชน์จากการพบความสัมพันธ์ของชนิดไมโครอาร์เอ็นเอในภาวะไตวายเฉียบพลันสามารถช่วยในการวินิจฉัยการอักเสบของไตก่อนที่ค่าครีเอตินินจะเพิ่มขึ้นและในอนาคตถ้าสามารถยับยั้งหรือกระตุ้นไมโครอาร์เอ็นเอที่เกี่ยวข้องโดยตรงสามารถนำไปสู่การลดอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันหรือลดความรุนแรงของไตวายเฉียบพลันที่จะกลายเป็นโรคไตวายเรื้อรังได้

คำสำคัญ: ไมโครอาร์เอ็นเอ; ไตวายเฉียบพลัน; ไตบาดเจ็บ; ไตเสื่อม

บทนำ

ไตวายเฉียบพลัน เป็นภาวะที่พบบ่อยและเป็นปัญหาที่สำคัญ โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤต จากรายงานพบประมาณ 20% - 50% ของผู้ป่วยระยะวิกฤตทั่วโลก และมีการศึกษาระบาดวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลันของกลุ่มผู้ป่วยระยะวิกฤตในประเทศไทยโดยการศึกษาชิ้น¹ พบการเกิดไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 52.9% โดยแบ่งเป็นระยะที่หนึ่ง 7.5% ระยะที่สอง 16.5% และระยะที่สาม 28.9% ไตวายเฉียบพลัน คือภาวะที่เกิดจากการ

สูญเสียความสามารถของไตอย่างเฉียบพลันในการขจัดของเสีย เช่น ยูเรีย รวมทั้งการสูญเสียความสามารถในการควบคุมสารน้ำและเกลือแร่ โดยเกณฑ์การวินิจฉัยภาวะไตวายเฉียบพลัน² จากการเปลี่ยนแปลงของค่าครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตรใน 48 ชั่วโมง หรือเพิ่มขึ้นมากกว่าหรือเท่ากับ 1.5 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม หรือมีปัสสาวะออกน้อยกว่า 0.5 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/ชั่วโมงในเวลา 6 ชั่วโมง โดยภาวะนี้ได้แบ่งระยะความรุนแรงเป็น 3 ระดับดังตารางที่ 1

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: ณัฐชัย ศรีสวัสดิ์

อีเมล: nattachai.sr@chula.ac.th



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

ตารางที่ 1 ระยะความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลัน (Staging severity of AKI)

ระยะไตวาย	ระดับครีเอตินินในเลือด (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)	ปริมาณปัสสาวะ (มิลลิลิตร)
1	1.5-1.9 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม หรือเพิ่มขึ้น ≥ 0.3 มก./ดล.	< 0.5 มล./กก./ชม. ใน 6-12 ชม.
2	2.0-2.9 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม	< 0.5 มล./กก./ชม. มากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชม.
3	3.0 เท่าจากค่าครีเอตินินเดิม หรือระดับครีเอตินินในเลือด ≥ 4 มก./ดล. หรือผู้ป่วยที่เริ่มล้างไต	< 0.3 มล./กก./ชม. มากกว่าหรือเท่ากับ 24 ชม. หรือ ปัสสาวะไม่ออก (anuria) มากกว่าหรือเท่ากับ 12 ชม.

กลไกพยาธิสรีรวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลัน

มีกลไกหลักที่เกี่ยวข้องดังต่อไปนี้³

1. การเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต (hemodynamic change) ที่ส่งผลต่อการไหลเวียนเลือดของไต⁴

- 1.1 Tubuloglomerular feedback และการเพิ่มขึ้นของอะดีโนซีน (Adenosine): ภาวะ Tubuloglomerular feedback ถูกกระตุ้นจากการที่มีความผิดปกติในการดูดซึมของโซเดียมที่บริเวณท่อไตส่วนต้น ส่วนการเพิ่มขึ้นของอะดีโนซีนทำให้หลอดเลือดที่ไตหดตัวซึ่งส่งผลต่อการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต
- 1.2 การทำงานเพิ่มขึ้นของระบบประสาทซิมพาเทติกและการหลังเพิ่มขึ้นของแองจิโอเทนซิน 2 (angiotensin II)
- 1.3 มีการหลังเพิ่มขึ้นของเอนโดทีลิน (endothelin) โปรสตาแกลนดิน (Prostaglandin) และสารชักนำการกระตุ้นเกล็ดเลือด (Platelet activated factor)
- 1.4 มีการบวมและตายของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ร่วมกับอาจมีการเพิ่มขึ้นของความดันนอกเส้นเลือดและส่งผลต่อการไหลเวียนของหลอดเลือดฝอยเพอริทิวบูลาร์ (peritubular capillaries)

2. การตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน (the cellular immune response)

- 2.1 มีการเคลื่อนย้ายของเซลล์เม็ดเลือดขาวซึ่งเม็ดเลือดขาวที่มีการตอบสนองก่อนคือนิวโทรฟิล โดยจะมารวมกันบริเวณ interstitium ของไตและมีการหลั่งสารกระตุ้น

ทำให้เกิดการอักเสบและชักนำเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดอื่นให้มาบริเวณดังกล่าว หลังจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวที่เคลื่อนย้ายในลำดับถัดมาคือ โมโนไซต์และแมโครฟาจ (macrophages) โดยเฉพาะ $Ly6C^{hi}$ subset โดยหน้าที่ของแมโครฟาจนั้นจะช่วยในการกระตุ้นการทำงานของนิวโทรฟิลและกำจัดเซลล์เยื่อหุ้มไตที่ตายซึ่ง $Ly6C^{hi}$ M1 inflammatory subset เป็นแมโครฟาจที่อยู่ในเนื้อเยื่อไตที่อักเสบ เมื่อมีการหายไปของ $Ly6C^{hi}$ subset และ M1 กลายเป็น M2 ที่เวลาผ่านไปมากกว่า 5 วันโดยที่แมโครฟาจของ $Ly6C^{lo}$ M2 subtype เชื่อว่าสัมพันธ์กับการฟื้นตัวของไตในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน หลังจากนั้นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิดลิมโฟไซต์จะมาในลำดับถัดไปทั้งเป็นตัวช่วยในการกำจัดเซลล์ที่ตายและควบคุมในกลไกการอักเสบ

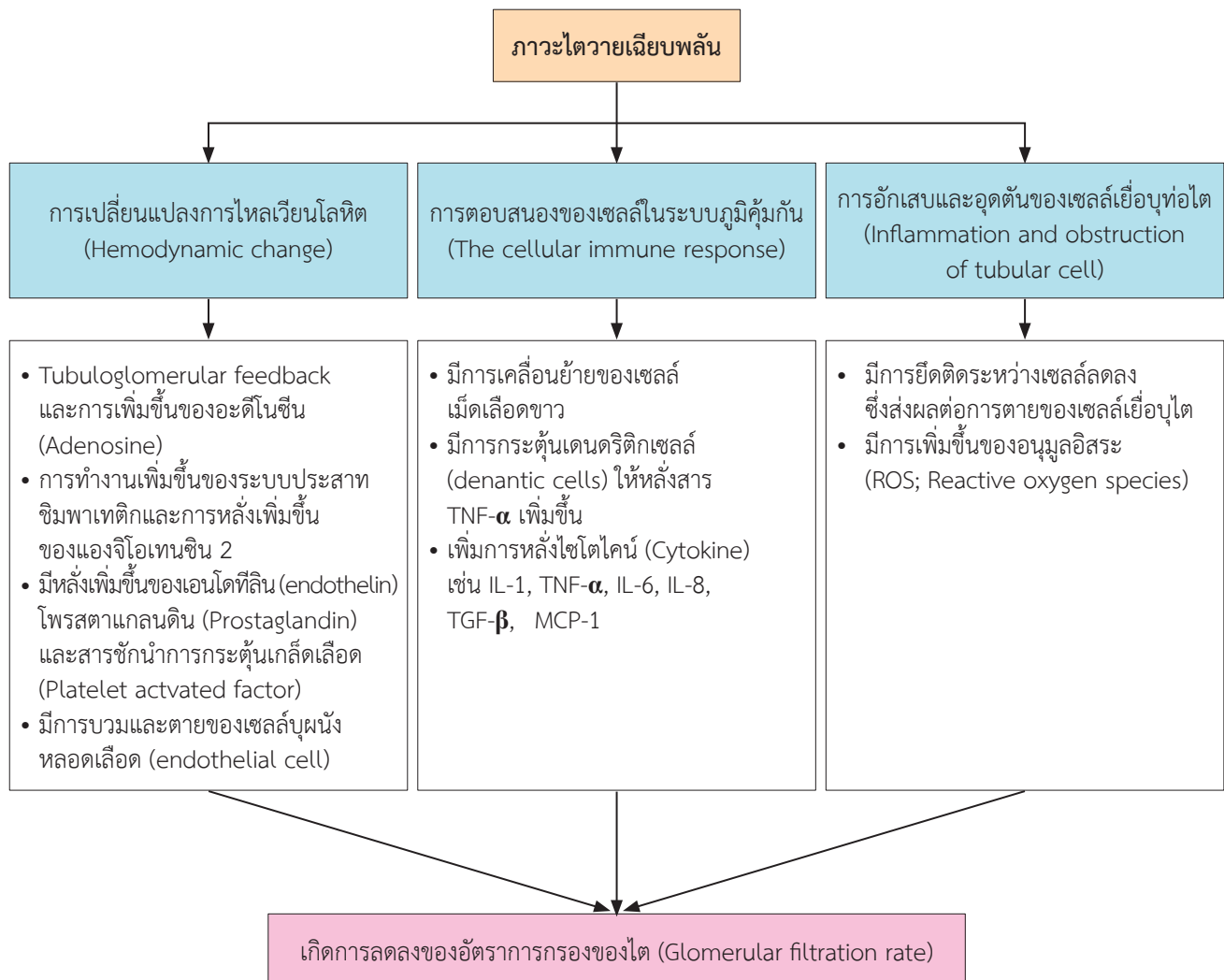
2.2 มีการกระตุ้นเดนดริติกเซลล์ (dendritic cells) ให้หลั่งสาร $TNF-\alpha$ เพิ่มขึ้น

2.3 เพิ่มการหลั่งไซโตไคน์ (Cytokine) เช่น $IL-1$, $TNF-\alpha$, $IL-6$, $IL-8$, $TGF-\beta$, $MCP-1$

3. การอักเสบและอุดตันของเซลล์เยื่อหุ้มไต (inflammation and obstruction of tubular cell)

3.1 มีการยึดติดระหว่างเซลล์ลดลง ซึ่งส่งผลต่อการตายของเซลล์เยื่อหุ้มไต

3.2 มีการเพิ่มขึ้นของอนุมูลอิสระ (ROS; Reactive oxygen species) ส่งผลให้เซลล์เยื่อหุ้มไตอักเสบมากยิ่งขึ้น

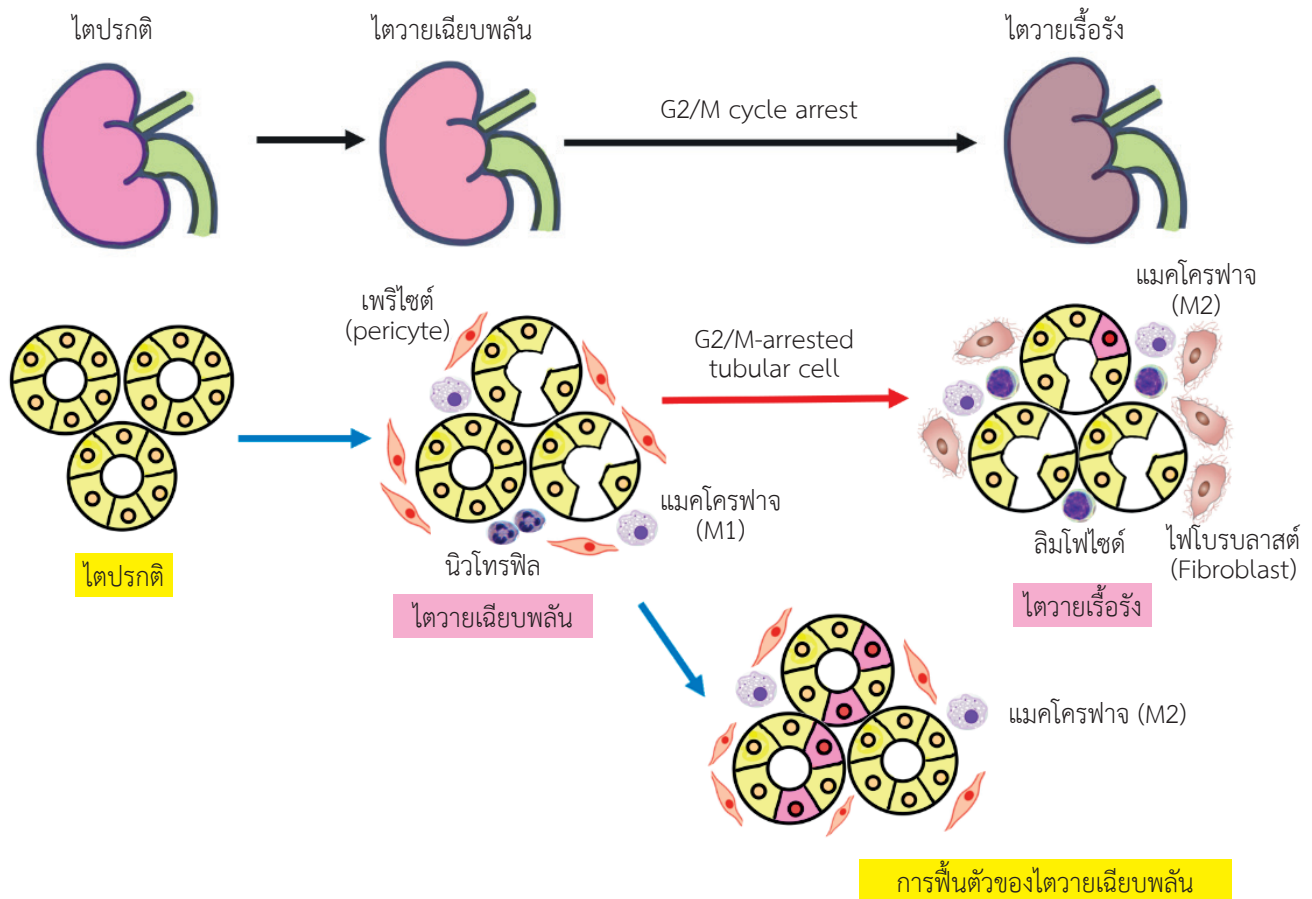


รูปที่ 1 กลไกพยาธิสรีรวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลัน

กลไกพยาธิสรีรวิทยาการฟื้นตัวของไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน

พยาธิสรีรวิทยาของภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นประกอบไปด้วยบทบาทของการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนโลหิต การตอบสนองของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบของเซลล์เยื่อบุท่อไต โดยการรอดของเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นเป็นบทบาทเด่นในขบวนการฟื้นตัวของไต ดังนั้น^{3,4} อันดับแรกเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นจะเกิดภาวะสูญเสียการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงของเซลล์ชั่วคราว (dedifferentiation) ซึ่งหมายถึงการเปลี่ยนแปลงขั้วของเซลล์ (apical basal polarity) และการหายไปของไทท์จังก์ชัน (tight junction) มีการลดลงของสารที่หลั่งมาจากเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cell markers) และเพิ่มขึ้นของสารที่หลั่งมาจากเซลล์มีเซนไคมอล (mesenchymal cell หรือ fibroblast markers)

หลังจากนั้นมีการเพิ่มจำนวนอย่างรวดเร็ว (proliferation) และการเปลี่ยนสภาพกลับของเซลล์เยื่อบุท่อไตให้เหมือนเดิม (redifferentiation) รวมทั้งมีการลดลงของสารบ่งชี้จากเซลล์มีเซนไคมอล และมีการเพิ่มขึ้นของสารบ่งชี้จากเซลล์เยื่อบุผิว ซึ่งนำไปสู่การกลับมาทำหน้าที่ของเซลล์เยื่อบุท่อไตส่วนต้นตามปกติ สารที่มีผลต่อการเจริญของเซลล์ เช่น hepatocyte growth factor (HGF), epidermal growth factor, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), bone morphogenic protein-7 และ transforming growth factor- β ซึ่งสารเหล่านี้จะช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่เยื่อบุท่อไต แต่ถ้ามีการอักเสบของท่อไตอย่างต่อเนื่องหรือรุนแรงมากขึ้น ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของสารที่หลั่งมาจากเซลล์มีเซนไคมอลและส่งผลต่อการเกิดภาวะพังผืดที่มากขึ้น ซึ่งทำให้มีผลกระทบต่อการฟื้นตัวของไตและนำไปสู่ภาวะไตวายเรื้อรังได้



รูปที่ 2 กลไกพยาธิสรีรวิทยาการฟื้นตัวของไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน

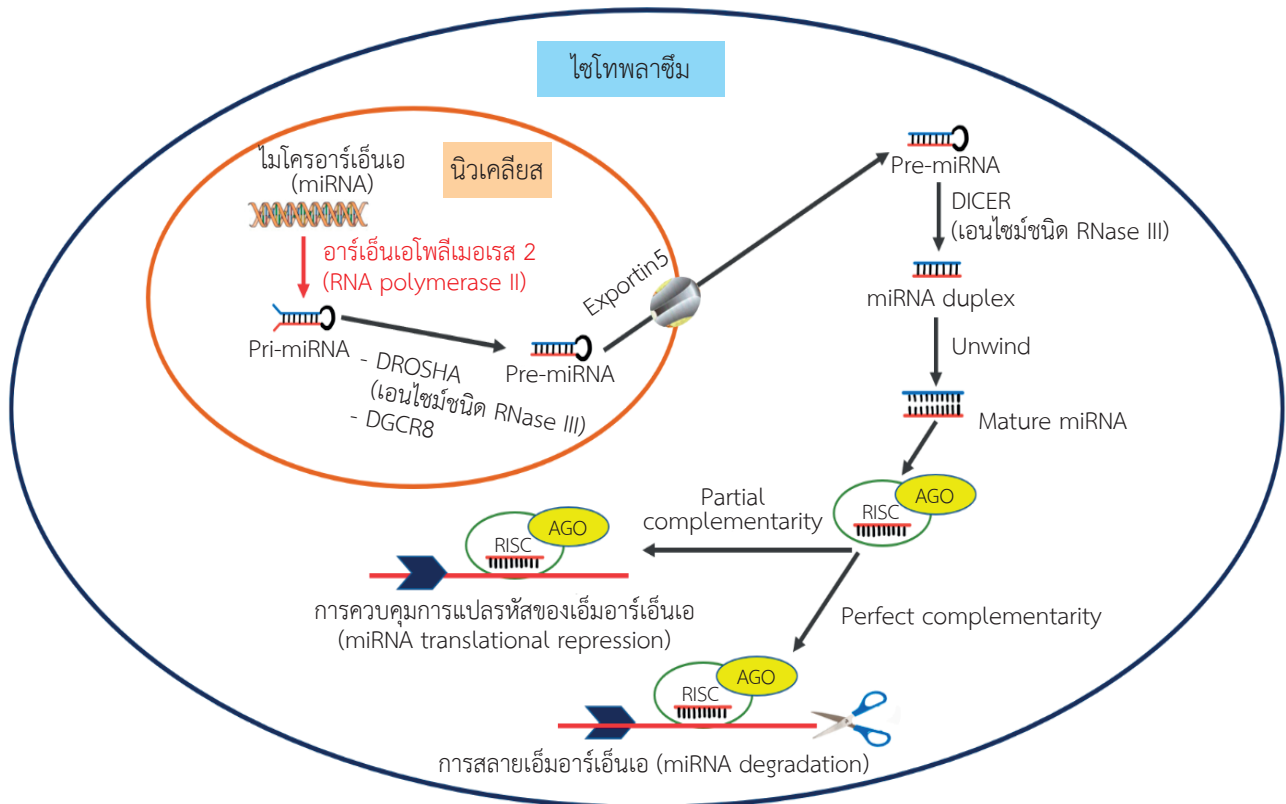
ไมโครอาร์เอ็นเอ (MicroRNA: miRNA or miR)

ไมโครอาร์เอ็นเอเป็นอาร์เอ็นเอขนาดเล็ก 20-25 นิวคลีโอไทด์ ที่ไม่ได้ถูกถอดรหัสเป็นโปรตีน แต่มีผลต่อการแสดงออกของยีน โดยพบมากกว่า 2,000 ตัวในมนุษย์ ซึ่งค้นพบครั้งแรกเมื่อปี 1993 โดย Ambros's group ใน *Caenorhabditis elegans* จากการค้นพบครั้งนั้นได้มีการศึกษาเรื่อยมามากกว่า 20 ปีพบว่า บทบาทของไมโครอาร์เอ็นเอมีความสำคัญหลังจากการถอดรหัสพันธุกรรม (transcription) โดยการควบคุมการทำหน้าที่ของเซลล์ เช่น การเพิ่มจำนวนของเซลล์ (proliferation) การเพิ่มการเปลี่ยนแปลงไปเป็นเซลล์ที่มีคุณสมบัติเฉพาะ (differentiation) และการตายของเซลล์อย่างเป็นระบบ (apoptosis)

ไบโอเจเนซิส (biogenesis) และหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอ

เมื่อยีนไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่ในนิวเคลียสได้ถอดรหัสพันธุกรรม โดยใช้อาร์เอ็นเอโพลีเมอเรส 2 (RNA polymerase II) เป็น Pri-miRNA (primary-miRNA) ซึ่งมีความยาวประมาณ 1,000 นิวคลีโอไทด์ ต่อมาจะถูกเอนไซม์ DROSHA ที่เป็นเอนไซม์ชนิด

RNase III และ DGCR8 (cofactor DiGeorge syndrome critical region gene 8) ตัดสายไมโครอาร์เอ็นเอจาก Pri-miRNA เป็น Pre-miRNA (precursor-miRNA ซึ่งมีความยาวประมาณ 70 นิวคลีโอไทด์) หลังจากนั้นจะเคลื่อนย้ายจากในนิวเคลียสออกสู่ไซโตพลาสซึมผ่าน Exportin5 และถูกเอนไซม์ ชื่อ DICER ที่เป็นเอนไซม์ RNase III เปลี่ยนเป็น miRNA duplex และถูกแยกเป็นสายเดี่ยว (single-stranded miRNAs ซึ่งเรียกเป็น Mature miRNA) หลังจากนั้นจะไปรวมกับกลุ่มโปรตีน RISC (RNA-induced silencing complex) โดยมีเอนไซม์ที่อยู่ในกลุ่มโปรตีนนั้นชื่อ AGO (Argonaute) ซึ่งไมโครอาร์เอ็นเอจะมีหน้าที่ควบคุมการแปลรหัสของเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA translational repression) ในการสร้างโปรตีนชนิดต่าง ๆ หรือจับกับเอ็มอาร์เอ็นเอและกระตุ้นให้เกิดการสลายของเอ็มอาร์เอ็นเอ (mRNA degradation) ดังรูปที่ 3 ไมโครอาร์เอ็นเอแต่ละชนิดสามารถควบคุมการแปลรหัสของเอ็มอาร์เอ็นเอในการสร้างโปรตีนได้หลายตัวและเอ็มอาร์เอ็นเอหนึ่งชนิดก็สามารถถูกควบคุมด้วยไมโครอาร์เอ็นเอได้หลายตัวเช่นกัน⁵



รูปที่ 3 ขั้นตอนการเกิดและหน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอในเซลล์

Pri-miRNA (primary-miRNA ประมาณ 1,000 นิวคลีโอไทด์), Pre-miRNA (precursor-miRNA ประมาณ 70 นิวคลีโอไทด์); Mature miRNA (ประมาณ 20-25 นิวคลีโอไทด์); DGCR8 (cofactor DiGeorge syndrome critical region gene 8); RISC (RNA-induced silencing complex), AGO (Argonaute) family

ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในสัตว์ทดลองที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

การศึกษาไมโครอาร์เอ็นเอที่มีผลกระทบต่อพยาธิกำเนิด (pathogenesis) ของภาวะไตวายเฉียบพลันได้ถูกตีพิมพ์เป็นครั้งแรกเมื่อปี 2010 โดย Wei Q et al.^{6,7} ได้มีการทดลองในหนูโดยการนำท่อไตส่วนต้นที่ขาดเอนไซม์ไดเซอร์ (Dicer) แล้วทำให้หนูอยู่ในภาวะไตขาดเลือด หลังจากนั้นวัดการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอซึ่งพบว่า บทบาทของเอนไซม์ไดเซอร์ (Dicer) สัมพันธ์กับการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอในภาวะไตขาดเลือด จึงเป็นที่มาของการศึกษาต่อเนื่องเกี่ยวกับเอนไซม์นี้ในโมเดลของสัตว์ทดลองที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันได้พบความหลากหลายของชนิดไมโครอาร์เอ็นเอและการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นหรือลดลงของไมโครอาร์เอ็นเอทั้งในภาวะที่เหมือนกันหรือแตกต่างกัน ตัวอย่างไมโครอาร์เอ็นเอที่น่าสนใจในโมเดลของสัตว์ทดลองคือ ไมโครอาร์เอ็นเอ 21 (miR-21) เป็นชนิดไมโครอาร์เอ็นเอที่ถูกนำมาวิเคราะห์ในภาวะไตวายเฉียบพลันบ่อยที่สุดซึ่งพบได้แพร่หลายในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม โดยพบในหลายอวัยวะเช่น ปอด ไตและหัวใจ

ไมโครอาร์เอ็นเอชนิดนี้จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีภาวะไตวายเฉียบพลันโดยมีบทบาทต่อการตายของเซลล์และการเกิดพังผืดที่ไต (fibrosis) จากการศึกษาในหนูทดลองพบว่าการยับยั้งการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอ 21 นำไปสู่การลดลงของ Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) และ monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) ซึ่งสองตัวนี้มีบทบาทในกระบวนการอักเสบที่ไต ดังนั้นไมโครอาร์เอ็นเอ 21 จึงเป็นตัวสำคัญในการเกิดเป็นพังผืดที่ไต ไมโครอาร์เอ็นเอ 24 (miR-24) เป็นส่วนหนึ่งในกลุ่มไมโครอาร์เอ็นเอ 23/24/27 ซึ่งมีความสำคัญที่เกี่ยวกับทางสรีรวิทยา (physiology) ของหัวใจ ไมโครอาร์เอ็นเอชนิดนี้พบมากในไตของหนูที่เกิดภาวะไตขาดเลือด เซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ไต (renal endothelial cells) และเซลล์บุผิวท่อไต (tubular epithelial cells) ซึ่งมีบทบาทสำคัญคือกระตุ้นการตายของเซลล์ ไมโครอาร์เอ็นเอ 126 (miR-126) พบมากในเซลล์บุผนังหลอดเลือดที่ไตและสัมพันธ์กับการกระตุ้นการเกิดเส้นเลือดใหม่ (neovascularization) ส่งผลให้ไมโครอาร์เอ็นเอ 126 เป็นตัวที่สำคัญในกระบวนการฟื้นตัวของไตจากภาวะไตวายเฉียบพลัน

ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในมนุษย์ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน

ในมนุษย์จะพบไมโครอาร์เอ็นเอที่หลากหลาย โดยเฉพาะในกรณีกลุ่มโรคไตที่พบไมโครอาร์เอ็นเอที่แตกต่างกันขึ้นอยู่กับโรคนั้น ๆ เช่น โรคไตจากภาวะเบาหวาน สัมพันธ์กับ miR-377, miR-192, miR-25 เป็นต้น โรคมะเร็งไตชนิด renal cell carcinoma⁵ สัมพันธ์กับ miR-199a, miR-205, miR-584 และ miR-1285 และกรณีของมนุษย์ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลันได้มีหลายการศึกษาที่พบความสัมพันธ์ของไมโครอาร์เอ็นเอกับภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยจะมีการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอที่เพิ่มขึ้นหรือลดลง ดังต่อไปนี้ การศึกษาของ Lorenzen et al.⁸ ได้ทำการแยกไมโครอาร์เอ็นเอออกจากเลือดของผู้ป่วยที่อยู่ในไอซียูและมีไตวายเฉียบพลัน 77 คนเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 48 คน โดยแบ่งเป็นผู้ป่วยที่อยู่ในไอซียูเนื่องจากหัวใจขาดเลือดแต่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 18 คน และคนสุขภาพดี 30 คน พบว่าในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันจะมีระดับของไมโครอาร์เอ็นเอ 16 และไมโครอาร์เอ็นเอ 320 ในเลือดลดลง แต่พบระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 210 ในเลือดเพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของไมโครอาร์เอ็นเอ 210 มีความสัมพันธ์ในการทำนายอัตราการเสียชีวิตใน 28 วันได้ การศึกษาของ Lan et al.⁹ ได้นำผู้ป่วยที่อยู่ในไอซียูที่มีไตวายเฉียบพลันมา 16 คนโดยจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลันคือระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 1.5 เท่าจากของเดิมตาม RIFLE-Acute Kidney Injury Network criteria เทียบกับผู้ป่วยในไอซียูที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 10 คนและคนสุขภาพดี 14 คน พบว่า ผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันมีระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 494 ในปัสสาวะสูงขึ้นเป็น 60 เท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน โดยจากสัตว์ทดลองพบไมโครอาร์เอ็นเอ 494 สัมพันธ์กับการยับยั้ง ATF3 (activating transcription factor 3) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นการสร้างโปรตีนในภาวะไตวายเฉียบพลันจากการขาดเลือด ดังนั้นเมื่อมีการเพิ่มขึ้นของระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 494 ส่งผลต่อ ATF3 ลดลงและนำไปสู่กระบวนการอักเสบของไตมากยิ่งขึ้น การศึกษาของ Du et al.¹⁰ ได้กล่าวถึงผู้ป่วยที่ถูกส่งมาเพื่อผ่าตัดหัวใจจำนวน 120 คนโดยพบไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดหัวใจ 80 คน ซึ่งแบ่งเป็น 2 กลุ่มย่อยคือผู้ป่วยที่หลังผ่าตัดระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นและลดลงกลับสู่ระดับเดิมจำนวน 41 คน และผู้ป่วยที่หลังผ่าตัดระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มสูงขึ้นเรื่อย ๆ จำนวน 39 คน ซึ่งจำกัดความของภาวะไตวายเฉียบพลันในการศึกษานี้คือผู้ป่วยที่มีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้น 50 เปอร์เซ็นต์จากของเดิมหรือเพิ่มขึ้น 0.3 มิลลิกรัม/เดซิลิตรใน 48 ชั่วโมง ซึ่งจากการศึกษาเป็นผู้ป่วยไตวายระยะที่ 1 และ 2 เทียบกับกลุ่มที่ไม่มีไตวายเฉียบพลันทั้งก่อนและหลังผ่าตัดหัวใจ 40 คน พบว่าระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 21 เพิ่มขึ้นทั้งในเลือดและปัสสาวะ โดยสัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลันที่เพิ่มมากขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีภาวะ

ไตวายเฉียบพลันและระดับของไมโครอาร์เอ็นเอที่เพิ่มขึ้นนี้สามารถใช้ทำนายความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดหัวใจได้ การศึกษาของ Ramachandran K et al.¹¹ ได้แบ่ง 2 ขั้นตอนคือขั้นตอนการกระยะค้นพบ (discovery phase) โดยนำผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลัน 6 คนเทียบกับคนสุขภาพดี 6 คนเพื่อค้นหาไมโครอาร์เอ็นเอในปัสสาวะซึ่งเลือกมา 7 ตัวหลังจากนั้นต่อไปเป็นขั้นตอนระยะทดสอบ (validation) โดยนำปัสสาวะผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 98 คนแบ่งเป็นผู้ป่วยในไอซียู 71 คนและผู้ป่วยปลูกถ่ายอวัยวะที่ไต 27 คนเทียบกับบุคคลที่ไม่มีไตวายเฉียบพลันทั้งหมด 97 คนแบ่งเป็นคนสุขภาพดี 74 คนและผู้ป่วยไอซียูที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน 23 คน พบว่าไมโครอาร์เอ็นเอในปัสสาวะที่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง 2 กลุ่มคือไมโครอาร์เอ็นเอ 21, 200c, 423 และ 4640 การศึกษาของ Aguado-Fraile et al.¹² ได้ศึกษาระดับไมโครอาร์เอ็นเอในเลือดของผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายเฉียบพลันพบว่า มีระดับสูงขึ้นของไมโครอาร์เอ็นเอ 10 ตัวคือ miR-10a-5p, miR-26b-5p, miR-27a-3p, miR-29a-3p, miR-93-3p, miR-101-3p, miR-126-3p, miR-127-3p, miR-146a-5p และ miR-210-3p นอกจากนี้ยังพบว่าไมโครอาร์เอ็นเอมีการเพิ่มขึ้นก่อนที่ระดับครีเอตินินในเลือดจะเพิ่มขึ้นหลังจากผ่าตัดทำให้สามารถช่วยในการทำนายภาวะการเกิดไตวายเฉียบพลันหลังผ่าตัดได้ การศึกษาของ Gutierrez-Escolano A. et al.¹³ ได้นำผู้ป่วยทั้งหมด 1,248 คนที่ได้รับการผ่าตัดหัวใจและแบ่งสองกลุ่มคือ ไตวายเฉียบพลันจากสารที่บ่งชี้และไม่มีไตวายเฉียบพลันพบว่าการเพิ่มขึ้นของไมโครอาร์เอ็นเอในเลือดเป็นสองเท่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่มีไตวายเฉียบพลัน โดยไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์มีเพียง 3 ตัวคือ miR-30a, miR-30c และ miR-30e จากการศึกษาข้างบนบอกว่าไมโครอาร์เอ็นเอทั้งสามตัวนี้สามารถช่วยในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันจากสารที่บ่งชี้ได้ การศึกษาของ Saikuma J et al.¹⁴ ได้นำปัสสาวะของผู้ป่วยที่มีไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือดหรือผู้ป่วยในไอซียูที่ไตวายเฉียบพลันและสัมพันธ์กับการติดเชื้อ ซึ่งจำกัดความของไตวายเฉียบพลันในการศึกษานี้คือ มีระดับครีเอตินินในเลือดเพิ่มขึ้นเป็นสองเท่าของค่าเดิม และการศึกษานี้ได้พบว่า มีระดับไมโครอาร์เอ็นเอ 21 และไมโครอาร์เอ็นเอ 155 เพิ่มสูงขึ้นเมื่อเทียบกับคนทั่วไปที่ไม่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน ทำให้เชื่อว่าสามารถนำมาช่วยในการทำนายการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันที่มาจากไตขาดเลือดและไตวายเฉียบพลันที่สัมพันธ์กับการติดเชื้อได้

ไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่ในนอกเซลล์ (Circulating microRNA)

ไมโครอาร์เอ็นเอส่วนมากพบในไซโตพลาสซึมของเซลล์ แต่ก็สามารถพบนอกเซลล์ได้ซึ่งจะพบในช่องเหลวในร่างกายคือเลือด

หรือของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายเช่น ปัสสาวะ น้ำนม เป็นต้น อย่างไรก็ตามไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่นอกเซลล์ (circulating microRNA) มีลักษณะที่เสถียร ไม่สลายง่าย ซึ่งแตกต่างกับเอ็มอาร์เอ็นเอ (messenger RNA: mRNA) ที่จะไม่เสถียรเมื่อถูกหลั่งออกมาจากนอกเซลล์เพราะมีเอนไซม์ไรโบนิวคลีเอส (ribonucleases) ที่อยู่ทั้งในเลือดและของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายซึ่งสามารถย่อยเอ็มอาร์เอ็นเอได้ ไมโครอาร์เอ็นเอในไซโตพลาสซึมบางส่วนจะจับกับโปรตีนอาร์โกนาอท์ (argonaute) ซึ่งอยู่ในกลุ่มโปรตีน RISC (RNA-induced silencing complex) และถูกนำออกจากเซลล์เป็นลักษณะแบบถุงน้ำซึ่งมีขนาดแตกต่างกันเช่น ถุงน้ำขนาดเล็ก (microvesicles) มีขนาดตั้งแต่ 50 ถึง 1,000 นาโนเมตร และถุงน้ำเอ็กโซโซม (exosomes) มีขนาดตั้งแต่ 30 ถึง 100 นาโนเมตร ปัจจุบันจากการศึกษามีการสนใจถุงน้ำเอ็กโซโซมมากขึ้นเนื่องจากประกอบด้วย เอ็มอาร์เอ็นเอ ไมโครอาร์เอ็นเอ ดีเอ็นเอ โปรตีน และสารชีวโมเลกุลต่างๆ ซึ่งจะถูกห่อหุ้มด้วยเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) โดยถุงน้ำเอ็กโซโซมจะถูกหลั่ง

มาจากเซลล์ต้นกำเนิดไขกระดูก เซลล์ต้นกำเนิดของไต เซลล์บุผนังหลอดเลือด และเซลล์เดนไดรติก (dendritic cell) เป็นต้น ดังนั้นจึงเป็นที่มาของหลายการศึกษาที่จะแยกสารไมโครอาร์เอ็นเอออกจากเอ็กโซโซมที่ถูกหลั่งออกมาจากนอกเซลล์ การแยกสารไมโครอาร์เอ็นเอในเลือดโดยใช้ชุดตรวจมีหลายแบบเช่น miRNeasy Serum/Plasma Advanced Kit (Qiagen), Total RNA isolation kit (Norgen) และ TRIzol Reagent เป็นต้น ส่วนในกรณีที่ต้องการแยกสารไมโครอาร์เอ็นเอจากปัสสาวะซึ่งมาจากไตหรือทางเดินปัสสาวะก็มีชุดตรวจหลายแบบเช่น Urine microRNA Purification Kit (Norgen Biotek) เป็นต้น อย่างไรก็ตามในเลือดและของเหลวที่หลั่งออกมาจากร่างกายจะมีชนิดและปริมาณไมโครอาร์เอ็นเอที่แตกต่างกันทั้งในสภาวะปกติและผิดปกติเช่น ภาวะไตวายเฉียบพลัน เป็นต้น นอกจากนี้มีบางการศึกษากล่าวถึงปริมาณไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในเลือดพบว่าปริมาณลดลงในผู้ป่วยไตวายเรื้อรังแบบรุนแรงเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่มีการทำหน้าที่ของไตลดลงเล็กน้อย¹⁵

ตารางที่ 2 ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบในมนุษย์ที่มีภาวะไตวายเฉียบพลัน²⁰

ไมโครอาร์เอ็นเอ	การเกิดไตวายเฉียบพลัน	ตัวอย่างตรวจไมโครอาร์เอ็นเอ	การแสดงผลไมโครอาร์เอ็นเอ	แหล่งอ้างอิง
hsa-miR-10a	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและ ผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
	• FSGS, ไตขาดเลือด	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(16)
hsa-miR-16	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-21	• ไตวายเฉียบพลัน	ชิ้นเนื้อไต	เพิ่มขึ้น	(17)
	• ไตวายเฉียบพลันในผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	ปัสสาวะ, เลือด	เพิ่มขึ้น	(10, 18)
	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วย หลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(11)
	• ไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือดหรือ สัมพันธ์กับการติดเชื้อในผู้ป่วยไอซียู	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(14)
hsa-miR-24	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
	• ผู้ป่วยปลูกถ่ายไตที่ใช้ไตที่มีการขาดเลือดเป็นเวลานาน	ชิ้นเนื้อไต	เพิ่มขึ้น	(19)
hsa-miR-26b	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-27-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-29a	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-30a-5p	• ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี	เลือด	เพิ่มขึ้น	(13)

ไมโครอาร์เอ็นเอ	การเกิดไตวายเฉียบพลัน	ตัวอย่างตรวจไมโครอาร์เอ็นเอ	การแสดงออกไมโครอาร์เอ็นเอ	แหล่งอ้างอิง
hsa-miR-30c	• ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี	เลือด	เพิ่มขึ้น	(13)
hsa-miR-30d*	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-30e	• ไตวายเฉียบพลันจากสารทึบรังสี	เลือด	เพิ่มขึ้น	(13)
hsa-miR-92b*	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-93-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-101-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-126-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-127-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-146a-5p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยที่ผ่าตัดหัวใจ	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-155	• ไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือดหรือ สัมพันธ์กับการติดเชื้อในผู้ป่วยไอซียู	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(14)
hsa-miR-200c	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(11)
hsa-miR-210	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-210-3p	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(12)
hsa-miR-320	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-423	• ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(11)
hsa-miR-494	ไตวายเฉียบพลันจากไตขาดเลือด	ปัสสาวะ	เพิ่มขึ้น	(9)
hsa-miR-617	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-620	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-638	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-663b	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	เพิ่มขึ้น	(8)
hsa-miR-1244	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-miR-4640	ไตวายเฉียบพลันในไอซียูและผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายอวัยวะ	ปัสสาวะ	ลดลง	(11)
hsa-let-7b	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)
hsa-let-7f	ไตวายเฉียบพลันในไอซียู	เลือด	ลดลง	(8)

FSGS: Focal Segmental Glomerulosclerosis, hsa-miR (microRNA in Homo sapiens): ไมโครอาร์เอ็นเอในมนุษย์

ตารางที่ 3 หน้าที่ของไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลัน²⁰

ไมโครอาร์เอ็นเอที่ช่วยป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลัน	ไมโครอาร์เอ็นเอที่สนับสนุนการดำเนินโรคไตวายเฉียบพลันและเพิ่มการเกิดไตวายเรื้อรัง	กลุ่มไมโครอาร์เอ็นเอที่ถูกปล่อยปริมาณมากในภาวะไตวายเฉียบพลัน (ยังไม่ทราบกลไกแน่ชัด)
1. กลุ่มด้านการอักเสบ (Anti-inflammation) • miR-10a, miR-21 miR-26a, miR-126 miR-146a, miR-199a miR-296	1. กระบวนการส่งเสริมการอักเสบ (Pro-Inflammatory) • miR-214, miR-494	• miR-30c, miR-30d • miR-200 family
2. ยับยั้งการตายของเซลล์ (Anti-apoptosis) • miR-10a, miR-21 miR-122, miR-126 miR-199a, miR-296	2. กระตุ้นการตายของเซลล์ (Pro-apoptosis) • miR-24, miR-192 miR-494, miR-687	
3. ยับยั้งการเกิดพังผืด (Anti-fibrosis) • miR-29a, miR-200b miR-200c	3. กระตุ้นการเกิดพังผืด (Pro-fibrosis) • miR21 (ถูกกระตุ้นเป็นเวลานาน ทำให้ปริมาณเพิ่มขึ้น), miR-192, miR-214	
4. กระตุ้นการเกิดเส้นเลือดใหม่ (Pro-angiogenesis) • miR-126, miR-210 miR-296		
5. กระตุ้นการเจริญของเซลล์ เยื่อท่อไต (Enhancing tubular proliferation) • miR-126, miR-296		

มุมมองอนาคตของการใช้ไมโครอาร์เอ็นเอในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลัน (Future perspective of miRNA in acute kidney injury)

จากหลายการศึกษาที่ค้นพบชนิดของไมโครอาร์เอ็นเอในผู้ป่วยไตวายเฉียบพลันหลายตัวนำไปสู่การวางแผนเพื่อช่วยลดอัตราการเกิดไตวายเฉียบพลันหรือลดความรุนแรงของไตวายที่จะกลายเป็นโรคไตวายเรื้อรังรวมทั้งการเกิดภาวะแทรกซ้อนตามมาได้ซึ่งจะเป็นในรูปแบบที่ยับยั้งหรือกระตุ้นไมโครอาร์เอ็นเอโดยตรง จากรูปที่ 4 แสดงถึงการเกิดไตวายเฉียบพลันระยะต่าง ๆ และการนำไมโครอาร์เอ็นเอมาใช้ในขั้นตอนต่าง ๆ ของการเกิดไตวายเฉียบพลันโดยแบ่งเป็น 4 ระยะดังนี้²¹

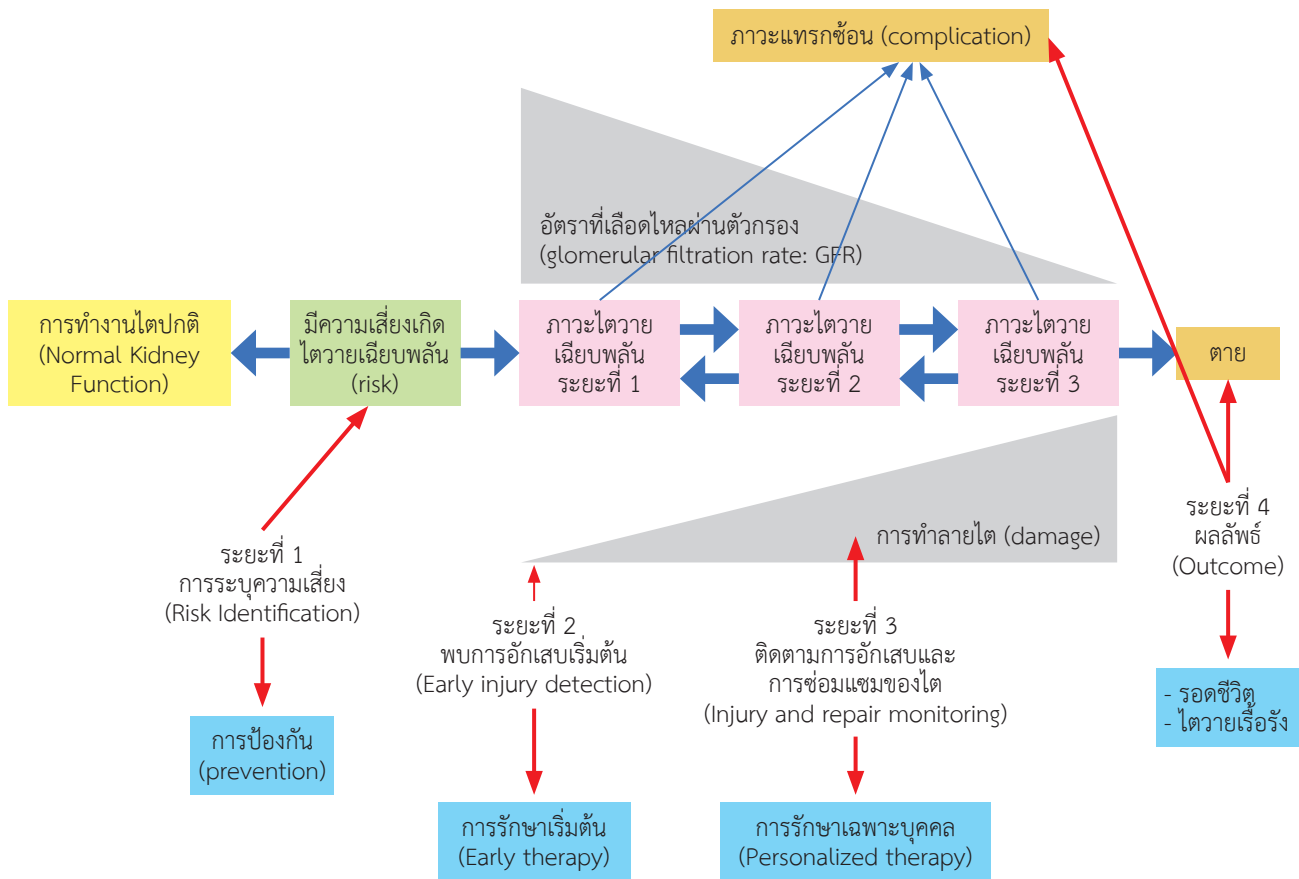
ระยะที่ 1 การระบุความเสี่ยง (risk Identification) ถ้าสามารถยับยั้งหรือทราบว่ามีโอกาสสูงในการเกิดภาวะไตวายเฉียบพลันโดยได้ทำการป้องกันมากขึ้นย่อมส่งผลต่อการลดอัตราการเกิดไตวายได้

ระยะที่ 2 พบการอักเสบเริ่มต้น (early injury detection)

ในกรณีนี้ถ้าสามารถยับยั้งไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะการอักเสบของไตวาย หรือกระตุ้นให้ไมโครอาร์เอ็นเอเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่สัมพันธ์กับการป้องกันการเกิดไตวายเฉียบพลัน ย่อมส่งผลต่อการลดการดำเนินโรคของภาวะไตวายเฉียบพลันหรือช่วยในการฟื้นตัวของไตได้

ระยะที่ 3 ติดตามการอักเสบและการซ่อมแซมของไต (injury and repair monitoring) ในระยะนี้ถ้าสามารถยับยั้งไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับการอักเสบหรือสามารถกระตุ้นไมโครอาร์เอ็นเอที่ป้องกันการเกิดไตวายย่อมส่งผลต่อการลดการดำเนินโรคของภาวะไตวายเฉียบพลันได้ แต่อย่างไรก็ตามประโยชน์ที่ได้จากระยะนี้อาจน้อยกว่าระยะที่ 2 ที่พบตั้งแต่เริ่มแรก

ระยะที่ 4 ผลลัพธ์ (outcome) ระยะนี้เป็นการใช้ไมโครอาร์เอ็นเอที่พบเพื่อทำนายการฟื้นตัวของไต การล้างไตหรือการเกิดไตวายเรื้อรังได้ และส่งผลต่อการทำนายอัตราการรอดชีวิตจากภาวะไตวายเฉียบพลันได้



รูปที่ 4 การใช้ประโยชน์ของไมโครอาร์เอ็นเอที่อยู่นอกเซลล์ (Circulating microRNA) เพื่อเป็นตัวชี้วัดทาง ชีวภาพ (biomarker) ในภาวะไตวายเฉียบพลัน

สรุป

การค้นพบไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลันนั้นมีหลายชนิดซึ่งสามารถตรวจพบได้ทั้งในชั้นเนื้อที่ไต ปัสสาวะและเลือด โดยการค้นพบของไมโครอาร์เอ็นเอในสิ่งส่งตรวจแต่ละอย่างนั้นอาจจะแตกต่างหรือเหมือนกันได้ และการค้นพบเหล่านี้สามารถนำมาใช้ประโยชน์ในการป้องกันหรือลดความรุนแรงของภาวะไตวายเฉียบพลันได้ อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลการศึกษาของไมโครอาร์เอ็นเอที่สัมพันธ์กับภาวะไตวายเฉียบพลันส่วนมากศึกษาในผู้ป่วยที่มีภาวะไตขาดเลือด ซึ่งในความเป็นจริงการเกิดไตวายเฉียบพลันมีหลายสาเหตุ เช่น สัมพันธ์กับการติดเชื้อ ยา หรือสารทึบรังสี เป็นต้น ทำให้การนำไปใช้นั้นอาจมีข้อจำกัดได้ นอกจากนี้ยังสามารถมีตัวกวนที่ไม่ได้เกี่ยวข้องกับภาวะไตวายเฉียบพลันได้เช่น ผู้ป่วยโรคเมเร็ง ผู้ป่วยหัวใจวาย เป็นต้น เพราะในภาวะเหล่านั้นสามารถมีการเพิ่มขึ้นหรือลดลงของไมโครอาร์เอ็นเอที่อาจจะเหมือนกับตัวที่พบในภาวะไตวายเฉียบพลันและส่งผลกระทบต่อแปลผลระดับของไมโครอาร์เอ็นเอได้ นอกจากนี้แล้วมุมมองในอนาคตคือการหาความสัมพันธ์ระหว่างโปรตีนต่าง ๆ กับไมโครอาร์เอ็นเอที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดไตวาย

เฉียบพลันและการฟื้นตัวของไต โดยจะนำไปสู่การสร้างตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ที่เหมาะสมและมีประสิทธิภาพมากขึ้นในอนาคตได้

เอกสารอ้างอิง

1. Srisawat N, Kulvichit W, Mahamitra N, Hurst C, Praditpornsilpa K, Lumlertgul N, et al. The epidemiology and characteristics of acute kidney injury in the Southeast Asia intensive care unit: a prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant*. 2019.
2. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2012;120(4):c179-84.
3. Ferenbach DA, Bonventre JV. Mechanisms of maladaptive repair after AKI leading to accelerated kidney ageing and CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(5):264-76.
4. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012;2(2):1303-53.
5. Schena FP, Serino G, Sallustio F. MicroRNAs in kidney diseases: new promising biomarkers for diagnosis and monitoring.

- Nephrol Dial Transplant. 2014;29(4):755-63.
6. Brandenburger T, Salgado Somoza A, Devaux Y, Lorenzen JM. Noncoding RNAs in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2018; 94(5):870-81.
 7. Wei Q, Bhatt K, He HZ, Mi QS, Haase VH, Dong Z. Targeted deletion of Dicer from proximal tubules protects against renal ischemia-reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21(5):756-61.
 8. Lorenzen JM, Kielstein JT, Hafer C, Gupta SK, Kumpers P, Faulhaber-Walter R, et al. Circulating miR-210 predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1540-6.
 9. Lan YF, Chen HH, Lai PF, Cheng CF, Huang YT, Lee YC, et al. MicroRNA-494 reduces ATF3 expression and promotes AKI. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(12):2012-23.
 10. Du J, Cao X, Zou L, Chen Y, Guo J, Chen Z, et al. MicroRNA-21 and risk of severe acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *PLoS One.* 2013;8(5):e63390.
 11. Ramachandran K, Saikumar J, Bijol V, Koyner JL, Qian J, Betensky RA, et al. Human miRNome profiling identifies microRNAs differentially present in the urine after kidney injury. *Clin Chem.* 2013;59(12):1742-52.
 12. Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodriguez M, Martin-Gomez L, Lietor A, et al. A Pilot Study Identifying a Set of microRNAs As Precise Diagnostic Biomarkers of Acute Kidney Injury. *PLoS One.* 2015;10(6):e0127175.
 13. Gutierrez-Escolano A, Santacruz-Vazquez E, Gomez-Perez F. Dysregulated microRNAs involved in contrast-induced acute kidney injury in rat and human. *Ren Fail.* 2015;37(9):1498-506.
 14. Saikumar J, Hoffmann D, Kim TM, Gonzalez VR, Zhang Q, Goering PL, et al. Expression, circulation, and excretion profile of microRNA-21, -155, and -18a following acute kidney injury. *Toxicol Sci.* 2012;129(2):256-67.
 15. Neal CS, Michael MZ, Pimlott LK, Yong TY, Li JY, Gleadle JM. Circulating microRNA expression is reduced in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(11):3794-802.
 16. Wang N, Zhou Y, Jiang L, Li D, Yang J, Zhang CY, et al. Urinary microRNA-10a and microRNA-30d serve as novel, sensitive and specific biomarkers for kidney injury. *PLoS One.* 2012;7(12):e51140.
 17. Denby L, Ramdas V, Lu R, Conway BR, Grant JS, Dickinson B, et al. MicroRNA-214 antagonism protects against renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):65-80.
 18. Gaede L, Liebetrau C, Blumenstein J, Troidl C, Dorr O, Kim WK, et al. Plasma microRNA-21 for the early prediction of acute kidney injury in patients undergoing major cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(5):760-6.
 19. Lorenzen JM, Kaucsar T, Schauerte C, Schmitt R, Rong S, Hubner A, et al. MicroRNA-24 antagonism prevents renal ischemia reperfusion injury. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(12):2717-29.
 20. Fan PC, Chen CC, Chen YC, Chang YS, Chu PH. MicroRNAs in acute kidney injury. *Hum Genomics.* 2016;10(1):29.
 21. Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodriguez M, Liano F, Garcia-Bermejo ML. MicroRNAs in the kidney: novel biomarkers of acute kidney injury. *Nefrologia.* 2013;33(6):826-34.