นิพนธ์ต้นฉบับ
(Original article)

บทบาทของไซโตไคน์จากแมสต์เซลล์
ที่มีผลต่อพยาธิกำเนิดของไข้เลือดออกเดงกี่

สันต์ สุวรรณมณี[1] นัฏฐเนศวร์ ลับเลิศลบ[2]

[1]นักศึกษาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชาอายุรศาสตร์เขตร้อน คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

[2]ภาควิชาจุลชีววิทยาและอิมมิวโนโลยี คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

บทคัดย่อ

ปัจจุบันโรคไข้เลือดออกเป็นปัญหาที่สำคัญทั้งในประเทศไทยและทั่วโลก เนื่องจากยังไม่มีการรักษาและวัคซีนที่เฉพาะเจาะจง ดังนั้น การศึกษาวิจัยและพัฒนาการรักษาและพยาธิกำเนิดของโรค จึงเป็นการศึกษาในห้องทดลองเพื่อนำมาสนับสนุนการป้องกันและรักษาต่อไปสำหรับการวิจัยนี้มีจุดประสงค์เพื่อศึกษาบทบาทและความสัมพันธ์ของชนิดและปริมาณของไซโตไคน์ที่หลั่งจากแมสต์เซลล์ภายหลังกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ กับการส่งผลต่อพยาธิสภาพที่เซลล์ผนังหลอดเลือด โดยการศึกษานี้จะตรวจวิเคราะห์หาไซโตไคน์ที่หลั่งจากแมสต์เซลล์ (HMC-1) เปรียบเทียบกับโมโนไซต์ชนิด THP-1 ภายหลังกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ไทป์ 2 (DENV-2-16681) ด้วยวิธี High throughput magnetic bead-based Bio-Plex® assay รวมถึงผลกระทบที่มีต่อเซลล์เยื่อบุผนังเส้นเลือด (HUVEC) จากไซโตไคน์ที่ได้จากเซลล์ THP-1 และ HMC-1 ผลการศึกษาพบว่า มีการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ในกลุ่มของ Th1 และ Th2 คือ interleukin (IL)-5, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)-α, macrophage inflammatory protein (MIP)-1 และ granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) ทั้งนี้พบว่าไซโตไคน์มีความจำเพาะในเซลล์ที่ต่างกัน คือมี TNF-α สูงจากเซลล์ THP-1 และมี IL-5 สูงจากเซลล์ HMC-1 ภายหลังถูกกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ เมื่อพิจารณาดูความสัมพันธ์กับเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด พบว่ากลุ่มที่ถูกกระตุ้นด้วย supernatant จากเซลล์ HMC-1 จะส่งผลต่อการแสดงออกของ adhesion molecule ชนิด ICAM-1 และ VCAM-1 เด่นชัดกว่าจาก THP-1 จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าไซโตไคน์ที่มี IL-5 ปริมาณสูงที่พบได้ในแมสต์เซลล์ นั้นน่าจะมีผลต่อการยึดเกาะของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ดังนั้น การศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออก จึงน่าจะพิจารณาบทบาทของแมสต์เซลล์ร่วมกับเซลล์กลุ่มอื่นๆ ที่เคยตรวจพบความสัมพันธ์มาก่อน ซึ่งผลการศึกษานี้อาจนำไปสู่การวิจัยต่อยอดสำหรับพยาธิกำเนิดต้นแบบของโรคไข้เลือดออก เพื่อหากลไกการเกิดความรุนแรงของโรคและพัฒนาการรักษาต่อไป

คำสำคัญ: ไซโตไคน์ แมสต์เซลล์ เยื่อบุผนังหลอดเลือด พยาธิกำเนิด ไข้เลือดออกเดงกี่

ผู้นิพนธ์หลัก:
นัฏฐเนศวร์ ลับเลิศลบ
คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล
420/6 ถนนราชวิถี เขตราชเทวี กรุงเทพฯ 10400
อีเมล์: natthanej.lup@mahidol.ac.th

Role of cytokines secreted from mast cells on dengue hemorrhagic fever pathogenesis

San Suwanmanee[1], Natthanej Luplertlop[2]

[1]*Department of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University*

[2]*Department of Microbiology and Immunology, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University*

Abstract

Dengue infection is currently a major human health problem across the globe, especially in Thailand. The lack of an effective treatment or vaccine makes research into the pathogenesis and the development of promising important treatments. This study aimed to investigate the quantity and type of cytokines that are secreted from mast cells after dengue infection related to the pathogenesis of human vascular endothelial cells (HUVEC). The study analyzed the quantity of cytokine secretion from human mast cells (HMC-1) compared with monocytic cells (THP-1), after infection with type 2-dengue virus (DENV-2-16681) by high throughput magnetic bead-based Bio-Plex® assay. The effect of cytokine stimulation from HMC-1 and THP-1 on the HUVEC was determined. The results showed significantly increased levels of cytokines, which were similar to those secreted from Th1 and Th2 including interleukin (IL)-5, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)-α, macrophage inflammatory protein (MIP)-1, and granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) ($p<0.01$). However, the study found that there was specificity between cytokine secretions and particular cell types. It was found that TNF-α secretion was higher in THP-1 cells, while IL-5 was found at higher levels in HMC-1 cells after dengue infection. The stimulation of dengue-infected HMC-1 cells on vascular endothelial cells showed a higher secretion of ICAM-1 and VCAM-1 in THP-1 cells. This study concluded that increased secretion of IL-5 from mast cells has an effect on vascular endothelial cells, which is an important step to explain the pathogenesis of dengue. This work may elucidate the role of mast cells in dengue pathogenesis to determine disease severity and development of novel treatments.

Keywords: cytokine, mast cell, endothelial cell, pathogenesis, dengue hemorrhagic fever

Corresponding author:
Natthanej Luplertlop
Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University.
420/6 Ratchawithi Road, Ratchathewi, Bangkok 10400
E-mail: natthanej.lup@mahidol.ac.th

บทนำ

ไข้เลือดออกเป็นโรคที่มีสาเหตุจากเชื้อไวรัสเดงกี่ (dengue virus: DENV) ซึ่งเป็นไวรัสชนิด RNA สายเดี่ยว (single positive-stranded RNA) อยู่ใน family: *Flaviviridae* และจัดอยู่ใน genus: *Flavivirus* โดยมียุงสายพันธุ์ *Aedes aegypti* และ *Aedes albopictus* เป็นพาหะนำโรค โดยโรคไข้เลือดออกเกิดขึ้นในพื้นที่เขตร้อนและเขตร้อนชื้น ซึ่งมีประเทศที่ได้รับผลกระทบกว่า 120 ประเทศทั่วโลก มีประชากรติดเชื้อไวรัสเดงกี่ประมาณ 50 ล้านคนต่อปี และมากไปกว่านั้นร้อยละ 55 ของประชากรทั่วโลกเสี่ยงต่อการติดเชื้อโรคไข้เลือดออก ทั้งนี้โรคไข้เลือดออกยังเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลกเนื่องจากยังไม่มีการรักษาที่เฉพาะเจาะจงต่อโรค[1-3] วัคซีนป้องกันโรคไข้เลือดออกได้รับการพัฒนาแล้วสามารถป้องกันไวรัสไข้เลือดออกได้ 4 สายพันธุ์ โดยกระตุ้นภูมิคุ้มกันได้ 56.5% และลดความรุนแรงของโรคได้ 86.5% ซึ่งในประเทศไทยอยู่ในระหว่างขอขึ้นทะเบียนต่อสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา แต่อย่างไรก็ตาม โรคนี้มีความสำคัญในกรณีที่มีการติดเชื้อซ้ำแต่ต่างซีโรไทป์กันจะก่อให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงตามมา

ในปัจจุบันโรคไข้เลือดออกสามารถวินิจฉัยโดยการดูจากอาการทางคลินิกและยืนยันการวินิจฉัยโดยการส่งตรวจเลือดทางห้องปฏิบัติการโดยวิธีต่างๆ เช่น การเพาะเลี้ยงเซลล์ ELISA และ PCR[4,5] ซึ่งองค์การอนามัยโลกแนะนำการแบ่งระดับความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกได้เป็น 2 ระยะ คือ ไข้เลือดออกระยะมีสัญญาณเตือนและไม่มีสัญญาณเตือน และไข้เลือดออกระยะรุนแรง โดยความรุนแรงของโรคไข้เลือดออกนั้นจะมีการรั่วไหลของเลือดออกจากหลอดเลือด[1,8] เมื่อมีการรั่วไหลของเลือดออกจากหลอดเลือดจะนำไปสู่อาการช็อกจากการเสียเลือด (hypovolumic shock) และเป็นสาเหตุหลักนำไปสู่การเสียชีวิตในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกถึงร้อยละ 26[5] ซึ่งพยาธิกำเนิดของการเกิดความรุนแรงในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไข้เลือดออกเกิดจากเมื่อเชื้อไวรัสเดงกี่เข้าสู่ร่างกายจะเกิดการกระตุ้นเซลล์ภูมิคุ้มกันในร่างกาย เช่น T cells, dendritic cell, monocytes จากนั้นเซลล์ภูมิคุ้มกันต่างๆ จะหลั่ง cytokines ออกมา ซึ่งการหลั่ง cytokines ออกมาทำให้มีผลต่อ adhesion molecule ส่งผลต่อการเรียงตัวของผนังหลอดเลือดและเกิดการรั่วไหลของเลือดออกจากผนังหลอดเลือดนำไปสู่อาการช็อกจากการเสียเลือดในที่สุด[3,6,9] นอกจากนั้นยังมีการศึกษาพบ cytokine ที่หลั่งออกมาจาก T cell และมีผลทำให้เกิดการรั่วไหลของเลือดออกจากหลอดเลือดซึ่งมีความสัมพันธ์กับแมสต์เซลล์ ได้แก่ interleukin (IL)-5, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), interferon (IFN)-γ และ tumor necrosis factor (TNF)-α[3-4,7] ซึ่งในขณะนี้ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับความสัมพันธ์ของแมสเซลล์กับพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออก ดังนั้น การวิจัยในครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาบทบาทและความสัมพันธ์ของชนิด และปริมาณของไซโตไคน์ที่หลั่งจากแมสต์เซลล์ภายหลังกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ กับการส่งผลต่อพยาธิสภาพที่เซลล์ผนังหลอดเลือด เพื่อเป็นต้นแบบในการวิจัยต่อยอดสำหรับการศึกษาพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออก เพื่อหากลไกการเกิดความรุนแรงในผู้ป่วยโรคไข้เลือดออกและยับยั้งความรุนแรงที่เกิดขึ้น พร้อมทั้งพัฒนาการรักษาและวัคซีนเพื่อแก้ไขปัญหาโรคไข้เลือดออกต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาชนิดของไซโตไคน์ที่หลั่งจากแมสต์เซลล์หลังจากการกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่
2. เพื่อเปรียบเทียบปริมาณของไซโตไคน์ที่ได้จากแมสต์เซลล์ภายหลังการกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่
3. เพื่อศึกษาผลของสารที่ได้จากแมสต์เซลล์ภายหลังการกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่กับการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและการยึดเกาะกันของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด

วิธีการศึกษา

ตัวอย่างเชื้อและเซลล์

เชื้อไวรัสเดงกี่ชนิดที่ 2 strain 16681, human mast cell (HMC)-1, human monocytic cell (THP-1) cell และ human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) ได้รับความเอื้อเฟื้อจาก ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นพ.นัฏฐเนศวร์ ลับเลิศลบ จากห้องปฏิบัติการ ภาควิชาจุลชีววิทยาและอิมมิวโนโลยี คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดล

การเพิ่มจำนวนเชื้อไวรัสในเซลล์ HMC-1 และ THP-1

ไวรัสเดงกี่ชนิดที่ 2 strain 16681 นำมาเพิ่มจำนวนในเซลล์ HMC-1 และ THP-1 โดยวิธีการเพาะเลี้ยงเซลล์ (cell culture inoculation)[10] จากนั้นติดตามผลการเพิ่มจำนวนของไวรัสในแต่ละเซลล์และนำมาเปรียบเทียบคุณสมบัติในการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเชื้อไวรัส (viral growth kinetic)

39-46 □□□□□□□□□□□□□□□□□.indd 41 12/17/57 BE 9:29 AM

การตรวจหาปริมาณไซโตไคน์และการเปลี่ยนแปลงภายในและการยึดเกาะของเซลล์ผนังหลอดเลือด

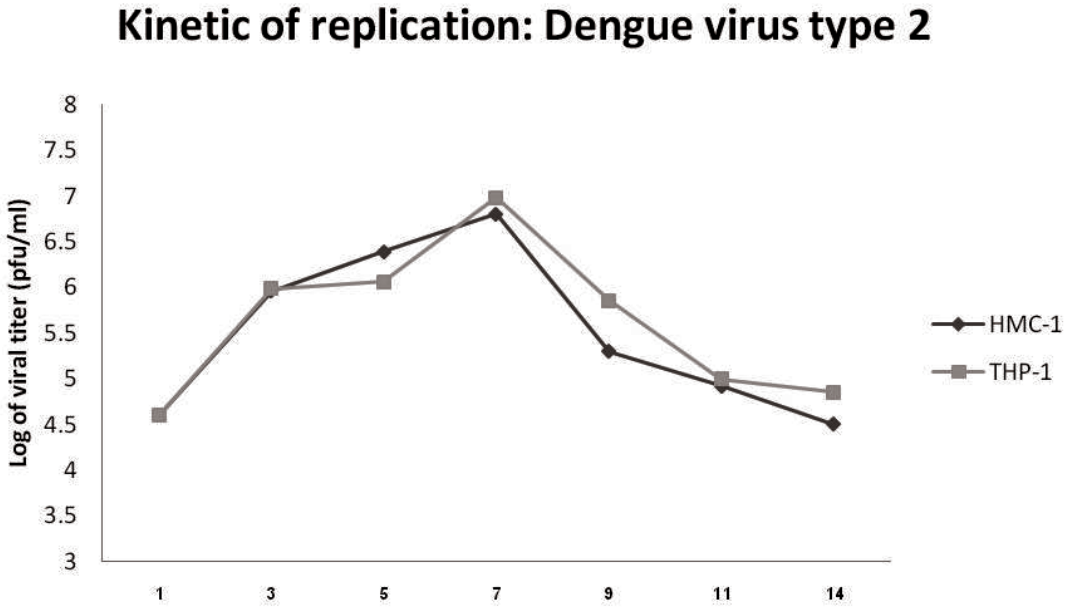
ศึกษาการแสดงออกของปริมาณไซโตไคน์ด้วยวิธี high throughput magnetic bead-based Bio-Plex assay[4] โดยการนำเชื้อไวรัสเดงกี่ชนิดที่ 2 strain 16681 มาเพาะเลี้ยงในเซลล์ HMC-1 และ THP-1 หลังจากนั้นใช้ Th1 และ Th2 Bioplex cytokine kit (Bio-Rad, Hercules, CA) เพื่อทำ multiplex biometric immunoassay โดยบรรจุสาร fluorescent microspheres ที่ conjugated โดยโมโนโคลนอลแอนติบอดี ที่จำเพาะกับ Th1 กับ Th2 cytokines ได้แก่ TNF-α, IL-5, IL-8, MIP-1, GM-CSF โดยการบ่มด้วย antibody-coupled beads และนำมาล้าง จากนั้นนำมาบ่มอีกครั้งด้วย biotinylated secondary antibody สุดท้ายนำมาบ่มด้วย streptavidin-phycoerythrin และวิเคราะห์ข้อมูลโดยใช้ Bioplex Manager Software เพื่อดูการแสดงออกของปริมาณไซโตไคน์ หลังจากนั้น นำเซลล์ผนังหลอดเลือด (HUVEC) มาทดสอบกับ supernatant ที่ได้จากทั้ง 2 เซลล์ (HMC-1, THP-1) ภายหลังการถูกกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์ผนังหลอดเลือด (ICAM-1) และการเปลี่ยนแปลงการเรียงตัวกันของเซลล์ผนังหลอดเลือด (VCAM-1) โดยศึกษาการเปลี่ยนแปลงภายในและการยึดเกาะของเซลล์ผนังหลอดเลือดด้วยวิธี ELISA[11-12]

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ใช้สถิติ independent t-test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของคุณสมบัติในการกระตุ้นการเพิ่มปริมาณของไวรัสของเซลล์ HMC-1 และเซลล์ THP-1 และใช้เปรียบเทียบความแตกต่างของปริมาณของไซโตไคน์ที่หลั่งมาจากเซลล์ HMC-1 และเซลล์ THP-1

ผลการศึกษา

จากการเปรียบเทียบคุณสมบัติของการกระตุ้นการเพิ่มปริมาณเชื้อไวรัสเดงกี่ของเซลล์ HMC-1 และ THP-1 โดยการเพาะเลี้ยงแสดงให้เห็นว่าทั้งเซลล์ HMC-1 และเซลล์ THP-1 มีคุณสมบัติในการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนไวรัสไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) ดังแสดงในรูปที่ 1 และจากการศึกษาการแสดงออกของปริมาณไซโตไคน์ด้วยวิธี high throughput magnetic bead-based Bio-Plex assay พบว่ามีการแสดงออกของ TNF-α จาก เซลล์ THP-1 อย่างเด่นชัด และมีการแสดงออกของ IL-5 อย่างเด่นชัดจากเซลล์ HMC-1 สำหรับการแสดงออกของ IL-8, MIP-1 และ GM-CSF ระหว่างเซลล์ HMC-1 และ THP-1 พบว่ามีความแตกต่างกันเล็กน้อยดังแสดงในรูปที่ 2

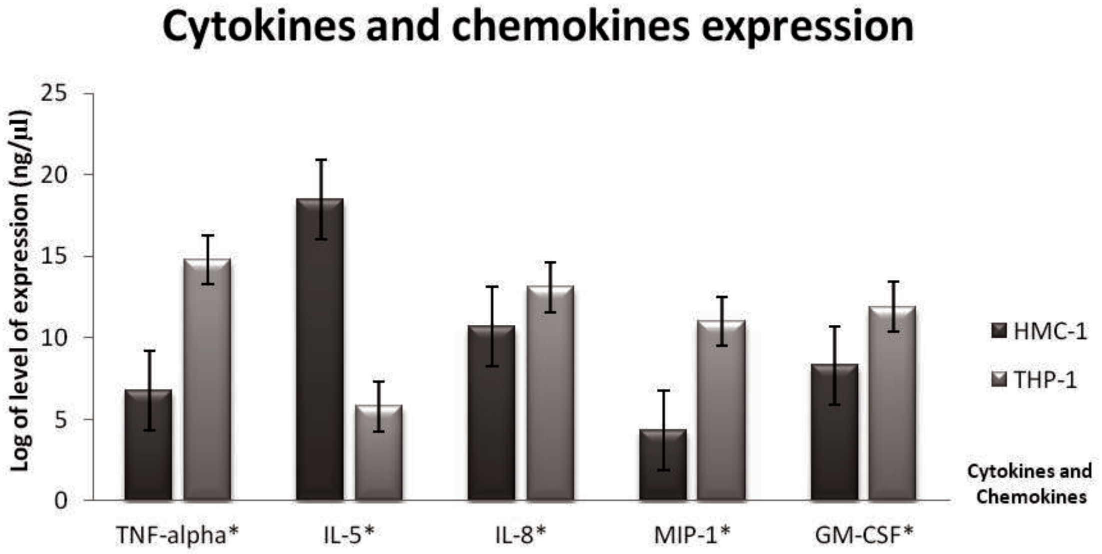


Virus: Wild type DV-16681

Cells: HMC-1 and THP-1

รูปที่ 1 แสดงการเพิ่มจำนวนเชื้อไวรัสเดงกี่ระหว่างเซลล์ HMC-1 และเซลล์ THP-1

39-46 .indd 42 12/17/57 BE 9:29 AM

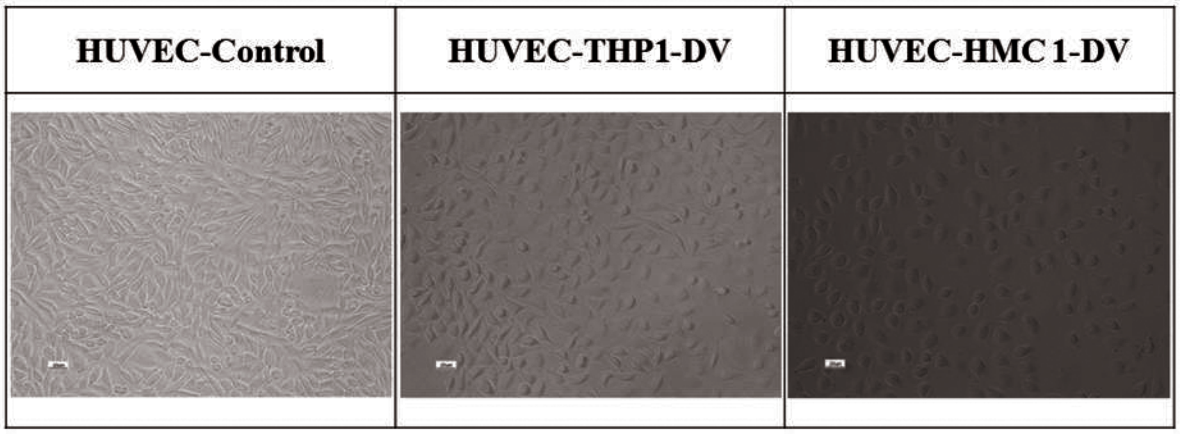


*ปริมาณแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p<0.01$

Cells: HMC-1 and THP-1

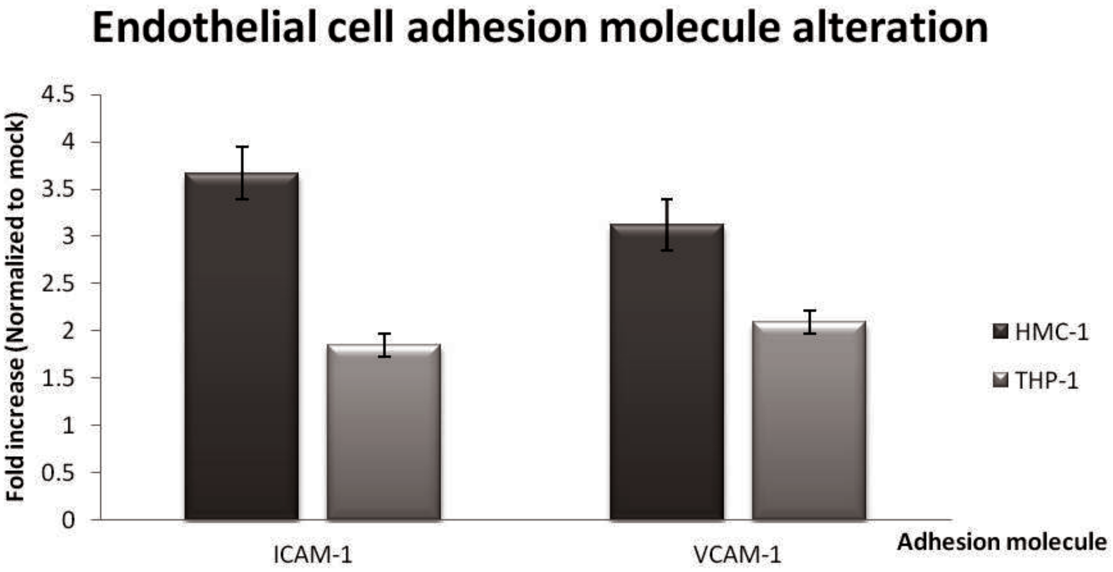
รูปที่ 2 ปริมาณไซโตไคน์และคีโมไคน์จากเซลล์ HMC-1 และ THP-1 เมื่อติดเชื้อไวรัสเดงกี่

เมื่อทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและลักษณะการเกาะตัวของ เซลล์ผนังหลอดเลือด (HUVEC) ที่มี supernatant จากเซลล์ MHC-1 และ THP-1 ที่ถูกกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่พบว่ารูปร่างและลักษณะการเกาะตัวของเซลล์ผนังหลอดเลือดมีการเปลี่ยนแปลง โดยในกลุ่มที่ถูกกระตุ้นโดย supernatant จากเซลล์ HMC-1 จะมีการเปลี่ยนแปลงเด่นชัดกว่าจากเซลล์ THP-1 ดังแสดงในรูปที่ 3 และเมื่อนำมาศึกษาดู adhesion molecule (ICAM-1 และ VCAM-1) พบว่ามีการเปลี่ยนแปลงระดับการแสดงออกของ adhesion molecule ใน HMC-1 เด่นชัดกว่า THP-1 ดังแสดงในรูปที่ 4



รูปที่ 3 แสดงเซลล์ HUVEC ปกติ (ซ้าย) การเปลี่ยนแปลงทั้งภายในและการยึดเกาะของเซลล์ HUVEC ที่มี supernatant จากเซลล์ THP-1 ภายหลังการกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ (ตรงกลาง) และการเปลี่ยนแปลงทั้งภายในและการยึดเกาะกันของเซลล์ HUVEC ที่มี supernatant จากเซลล์ HMC-1 ภายหลังการกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ (ขวา)

39-46 □□□□□□□□□□□□□□□□□.indd 43 12/17/57 BE 9:29 AM



Virus: Wild type DV-16681+Immune cell supernatant

Cells: HUVEC

รูปที่ 4 แสดงการเปลี่ยนแปลงทั้งภายในและการเปลี่ยนแปลงการยึดเกาะของเซลล์ผนังหลอดเลือด

อภิปรายผล

งานวิจัยนี้เป็นการศึกษาบทบาทและความสัมพันธ์ของชนิดและปริมาณของไซโตไคน์ที่หลั่งจากแมสต์เซลล์ภายหลังกระตุ้นด้วยไวรัสเดงกี่ กับการส่งผลต่อพยาธิสภาพที่เซลล์ผนังหลอดเลือด ซึ่งการศึกษานี้ได้ทำการเปรียบเทียบคุณสมบัติของการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนเชื้อไวรัสของแมสต์เซลล์ (HMC-1) และเซลล์โมโนไซต์ (THP-1)[13-14] พบว่าคุณสมบัติการกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสใกล้เคียงกันระหว่างเซลล์ THP-1 และแมสต์เซลล์ (HMC-1) โดยไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.01$) เมื่อนำมาเปรียบเทียบ เพื่อตรวจวิเคราะห์บทบาทของแมสต์เซลล์ในการหลั่งไซโตไคน์ ผลการศึกษาพบว่ามีการหลั่งของไซโตไคน์ TNF-α, IL-5, IL-8, MIP-1 และ GM-CSF จากแมสต์เซลล์ (HMC-1) และจากเซลล์โมโนไซต์ (THP-1) เมื่อเปรียบเทียบการกระตุ้นการหลั่งไซโตไคน์พบว่ามีการแสดงออกอย่างเด่นชัดของ TNF-α จากเซลล์โมโนไซต์ (THP-1) ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Hobera และคณะ[15] สำหรับแมสต์เซลล์ (HMC-1) พบการแสดงออกอย่างเด่นชัดของ IL-5 สำหรับการศึกษาที่นำ supernatant จากแมสต์เซลล์ (HMC-1) และเซลล์โมโนไซต์ (THP-1) มากระตุ้นในเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดเพื่อตรวจวิเคราะห์การเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์และการยึดเกาะกันของเซลล์ พบว่า supernatant จากแมสต์เซลล์ (HMC-1) มีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์และการยึดเกาะกันของเซลล์ผนังหลอดเลือดมากกว่า supernatant จากเซลล์โมโนไซต์ (THP-1) ดังแสดงในรูปที่ 3 และรูปที่ 4 จากผลการทดลองสามารถสรุปได้ว่า IL-5 จากแมสต์เซลล์น่าจะมีบทบาทสำคัญในการเปลี่ยนแปลงภายในและการยึดเกาะกันของเซลล์ผนังหลอดเลือด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Meager[16] ได้ทำการศึกษาการควบคุมการยึดเกาะกันระหว่างเซลล์ (adhesion molecule) พบว่าการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์จะมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการเรียงตัวหรือการยึดเกาะกันของเซลล์บุผนังหลอดเลือด และการศึกษาของ Maneekan และคณะ[4] พบการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์ เช่น IL-5, GM-CSF, IFN-γ และ TNF-α จาก Th1 และ Th2 cells หลังการติดเชื้อไวรัสเดงกี่ และจากการศึกษาของ Lai[6] และ Malavige[7] พบว่าการเพิ่มขึ้นของไซโตไคน์หลังการติดเชื้อไวรัสเดงกี่เป็นสาเหตุของการเกิดความรุนแรงในโรคไข้เลือด-ออก คือมีการเปลี่ยนแปลงการเรียงตัวและการยึดเกาะของเซลล์ผนังหลอดเลือดส่งผลให้มีการรั่วของพลาสม่าออกจากหลอดเลือด และส่งผลต่อความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก

จากผลการทดลองที่ได้ สามารถนำไปเป็นแนวทางในการศึกษาความสัมพันธ์ของแมสต์เซลล์ต่อพยาธิกำเนิดของโรคไข้เลือดออกต่อไป นำไปสู่การพัฒนาพื้นฐานความรู้ของกลไกการเกิดโรคของโรคไข้เลือดออก การเกิดความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก และการพัฒนายารักษาโรคไข้เลือดออกในอนาคตต่อไป

39-46 □□□□□□□□□□□□□□□□□□.indd 44 12/17/57 BE 9:29 AM

สรุปผลการศึกษา

IL-5 จากแมสต์เซลล์น่าจะมีบทบาทสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงการยึดเกาะของผนังหลอดเลือดและอาจมีผลต่อพยาธิกำเนิดการเกิดความรุนแรงของโรคไข้เลือดออก

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์นัฏฐเนศวร์ ลับเลิศลบ อาจารย์ที่ปรึกษาในการทำวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณภาควิชาจุลชีววิทยาและอิมมิวโนโลยี คณะเวชศาสตร์เขตร้อน มหาวิทยาลัยมหิดลที่อำนวยความสะดวกเกี่ยวกับสถานที่ ห้องปฏิบัติการทางไวรัสวิทยาและอุปกรณ์ต่างๆ ในการทำการวิจัยครั้งนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Zhang H, Li W, Wang J, et al. NS1-based tests with diagnostic utility for confirming dengue infection: a meta-analysis. International Journal of Infectious Diseases 2014; 26:57-66.
2. Harrington LC, Fleisher A, Ruiz-Moren D, et al. Heterogeneous feeding patterns of the dengue vector, Aedes aegypti, on individual human hosts in rural thailand. PLoS Negl Trop Dis 2014; doi:10.1371/journal.pntd.0003048.
3. Rathakrishnan A, Wang SM, Hu Y, et al. Cytokine expression profile of dengue patients at different phases of Illness. PLoS ONE 2012; doi:10.1371/journal.pone.0052215.
4. Maneekan P, Leaungwutiwong P, Misse D, et al. T helper (Th) 1 and Th2 cytokine expression profile in dengue and malaria infection using magnetic bead-based Bio-Plex assay. Southeast Asian J Trop MedPublic Health 2013; 44:31-36.
5. Mazaba-Liwewe ML, Siziya S, Monze M, et al. First sero-prevalence of dengue fever specific immunoglobulin G antibodies in western and north-western provinces of Zambia: a population based cross sectional study. Virology Journal 2014; doi:10.1186/1743-422X-11-135.
6. Lei HY, Yeh TM, Liu HS, et al. Immunopathogenesis of dengue virus infection. J Biomed Sci 2001; 8:377-388.
7. Malavige GN, Fernando N, Ogg G. Pathogenesis of dengue viral infections. Sri Lankan Journal of Infectious Diseases 2011; doi: http://dx.doi.org/10.4038/sljid.v1i1.2987.
8. World Health Organization. Dengue guidelinee for diagnosis, treatment, prevention and control. France: World Health Organization; 2009.
9. Yohan B, Kendarsari RI, Mutia K, et al. Growth characteristics and cytokine induction profiles of four dengue virus serotypes in various cell lines. Acta Virol 2014; 58:20-7.
10. Xie X, Wang QY, Xu HY, et al. Inhibition of dengue virus by targeting viral NS4B protein. J Virol 2011; doi:10.1128/JVI.05468-11.
11. Nakabe N, Kokura S, Shimozawa M, et al. Hyperthermia attenuates TNF-alpha-induced up regulation of endothelial cell adhesion molecules in human arterial endothelial cells. Int J Hyperthermia 2007; 23:217-24.
12. Castex-Rizzi N, Charveron M, Merial-Kieny C. Inhibition of TNF-alpha induced-adhesion molecules by Avène thermal spring water in human endothelial cells. J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; doi: 10.1111/j.1468-3083.2010.03893.x.
13. Sun P, Bauza K, Pal S, et al. Infection and activation of human peripheral blood monocytes by dengue viruses through the mechanism of antibody-dependent enhancement. Virology 2011; doi:10.1016/j.virol.2011.08.026.

39-46 □□□□□□□□□□□□□□□□□.indd 45
12/17/57 BE 9:29 AM

14. Chareonsirisuthigul T, Kalayanarooj S, Ubol S. Dengue virus (DENV) antibody-dependent enhancement of infection upregulates the production of anti-inflammatory cytokines, but suppresses anti-DENV free radical and pro-inflammatory cytokine production, in THP-1 cells. J Gen Virol 2007; 88:365-75.
15. Hobera D, Shen L, Benyoucefa S, et al. Enhanced TNFα production by monocytic-like cells exposed to dengue virus antigens. Immunology Letters 1996; 53:115-20.
16. Meager A. Cytokine regulation of cellular adhesion molecule expression in inflammation. Cytokine Growth Factor Rev 1999;10:27-39.

39-46 □□□□□□□□□□□□□□□□.indd 46 12/17/57 BE 9:29 AM