



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการเรื่อง “การศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่และการตรวจวิเคราะห์ ณ จุดดูแลผู้ป่วย สำหรับการวินิจฉัยโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง”

New Diagnostic Biomarkers and Point-of-Care Testing for
Chronic Liver Disease

โดยศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์ และคณะ

สิงหาคม 2565

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการเรื่อง “การศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่และการตรวจ
วิเคราะห์ ณ จุดดูแลผู้ป่วย สำหรับการวินิจฉัยโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง”

New Diagnostic Biomarkers and Point-of-Care Testing for
Chronic Liver Disease

หัวหน้าโครงการ

ศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว. ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

กิตติกรรมประกาศ

โครงการวิจัยเรื่อง "การศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่และการตรวจวิเคราะห์ ณ จุดดูแลผู้ป่วย สำหรับการวินิจฉัยโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง" ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจากสำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (สกสว.) ตามสัญญาเลขที่ RTA6280004 ระยะเวลาดำเนินการ 3 ปี ตั้งแต่วันที่ 2 กันยายน 2562 ถึงวันที่ 1 กันยายน 2565 ผู้รับทุนขอขอบพระคุณสำนักงานคณะกรรมการส่งเสริมวิทยาศาสตร์ วิจัยและนวัตกรรม (สกสว.) ที่ให้การสนับสนุนจนทำให้โครงการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงเป็นอย่างดี ผู้รับทุนขอขอบคุณผู้ร่วมวิจัยที่มีส่วนสำคัญอย่างยิ่งในความสำเร็จของโครงการ ได้แก่ ศ. นพ. ยง ภู่วรวรรณ รศ. นพ. พงศ์รัตน์ ศิริจินดากุล ผศ. พญ. ณิชชา ปิ่นเจริญ และ อ. ดร. ณัฐธยาน์ ช่วยเพ็ญ (คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) พญ. อัญชลี อวิหิงสานนท์ (ศูนย์วิจัยโรคเอดส์ สภากาชาดไทย) ศ. ดร. อรวรรณ ชัยลาภกุล และ ดร. ปญญพร ทิงาม (คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย) อ. ดร. ภาณุพันธ์ ลิ้มปชาพร (คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร) รศ. ดร. อินทวัฒน์ หนูแก้ว (University of Arkansas for Medical Sciences ประเทศสหรัฐอเมริกา) และ Prof. Yasuhito Tanaka, M.D., PhD. (Kumamoto University, ประเทศญี่ปุ่น) รวมทั้งสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (THASL) และภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในฐานะสถาบันต้นสังกัดที่ให้การสนับสนุนโดยอำนวยความสะดวกในโครงการเป็นอย่างดี

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	1
สารบัญ	2
บทคัดย่อไทยและอังกฤษ	3
บทสรุปผู้บริหาร (Executive Summary)	6
เนื้อหางานวิจัย	
1. ที่มาและความสำคัญ/หลักการและเหตุผล	7
2. ทบทวนเอกสารเชิงสังเคราะห์	9
3. เอกสารอ้างอิง	20
4. วัตถุประสงค์	28
5. ระเบียบวิธีวิจัย	29
6. ผลการศึกษาและการอภิปรายผล	33
ผลผลิตจากโครงการวิจัย	58
ภาคผนวก	
1. บทความสำหรับเผยแพร่	76
2. Reprints	

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: RTA6280004

ชื่อโครงการ: การศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่และการตรวจวิเคราะห์ ณ จุดดูแลผู้ป่วย สำหรับการวินิจฉัยโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง

ชื่อนักวิจัยและสถาบัน: ศาสตราจารย์นายแพทย์พิสิฐ ตั้งกิจวานิชย์

ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: pisit.t@chula.ac.th, pisittkvn@yahoo.com

ระยะเวลาโครงการ: 2 กันยายน 2562 - 1 กันยายน 2565

โครงการวิจัย:

โรคตับอักเสบแบบเรื้อรังจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบและโรคไขมันพอกตับ สามารถนำไปสู่การเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับได้ในที่สุด การป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบ สามารถทำได้โดยการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในปัจจุบันการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสามารถทำให้หายขาดได้ประมาณร้อยละ 95 ด้วยยากลุ่ม direct-acting antivirals (DAAs) ในขณะที่การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่ยังไม่หายขาด แต่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำ อย่างไรก็ตามกลไกการดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อนของโรคตับเป็นขบวนการซับซ้อนจากหลายปัจจัย เช่นจากเชื้อไวรัสเองหรือการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมถึงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมต่างๆ

โครงการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่เพื่อเป็นข้อมูลที่จะช่วยให้แพทย์วางแผนการรักษาเฉพาะบุคคลในการทำนายผลการรักษาและการตอบสนองด้วยยาต้านไวรัส ผลการศึกษาพบว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่หลายอย่างของไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ HBcrAg และ HBV RNA และตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ของไวรัสตับอักเสบบี เช่น HCVcAg นอกจากนี้ความหลากหลายทางพันธุกรรมบนยีนต่างๆ รวมทั้งตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของพังผืดตับ ได้แก่ M2BPGi จะสามารถช่วยในการทำนายความเสี่ยงของการเกิดโรคตับที่รุนแรงและติดตามผลการตอบสนองต่อการรักษาได้เป็นอย่างดี

การใช้เทคโนโลยีเพื่อตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing, POCT) โดยใช้ biosensors เป็นนวัตกรรมที่มีประโยชน์มากในทางคลินิกเพราะสามารถตรวจได้อย่างรวดเร็ว แม่นยำและราคาไม่แพง ในโครงการวิจัยนี้ได้มีการนำ biosensors มาพัฒนาเป็นชุดทดสอบแบบเร็วด้วยเทคนิคทางเคมีไฟฟ้าหลายรูปแบบเพื่อตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของไวรัสตับอักเสบบีเช่น HBsAg และ HBV DNA รวมทั้งตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ HCVcAg และ HCV RNA การพัฒนาเป็นชุดทดสอบดังกล่าว จะช่วยให้แพทย์และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ณ จุดบริการ ซึ่งเหมาะกับการตรวจในกลุ่มเสี่ยงโดยหน่วยแพทย์ในพื้นที่ห่างไกลหรือสถานพยาบาลที่ขาดแคลนอุปกรณ์ทางการแพทย์

มะเร็งตับเป็นมะเร็งที่พบบ่อยมากในประเทศไทยและทั่วโลก เนื่องจากยังไม่มีตัวบ่งชี้มะเร็งที่มีความไวและความจำเพาะเพียงพอ ทำให้ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการวินิจฉัยและการรักษาที่ล่าช้า ดังนั้นการศึกษาตัวบ่งชี้มะเร็งชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพ จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งสำหรับการวินิจฉัยมะเร็งในระยะเริ่มต้นและช่วยบ่งชี้การกลับมาเป็นซ้ำได้ ซึ่งจะทำให้ผู้ป่วยมีอัตราการอยู่รอดชีวิตที่ดีขึ้น โครงการวิจัยนี้ได้ใช้เทคนิค liquid biopsy ที่เทคโนโลยีที่มีประสิทธิภาพสูงสำหรับตรวจ miRNAs, lncRNAs, cfDNA และความผิดปกติของยีนต่างๆ เพื่อการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในระยะแรก รวมทั้งการพยากรณ์ความรุนแรงของโรค การตรวจตัวบ่งชี้มะเร็งชนิดใหม่เหล่านี้จะมีประโยชน์สำหรับการพัฒนาเป็นแผนการรักษาเฉพาะรายบุคคลได้ในอนาคต

ในปัจจุบันพบว่าจุลินทรีย์ในลำไส้มีความเกี่ยวข้องโดยตรงกับโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง โดยผ่านทาง gut microbiome-liver axis และอาจมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดโรคมะเร็งตับ จากการศึกษาในอุจจาระของกลุ่มผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังและผู้ป่วยไขมันพอกตับพบว่า มีความหลากหลายของแบคทีเรียน้อยกว่าและแตกต่างจากกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี แต่หลังจากการรักษาพบว่ามีความสมดุลของแบคทีเรียที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มระดับการแสดงออกของจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อลำไส้และลดการแสดงออกของจุลินทรีย์ที่ก่อโรคได้ด้วย การศึกษาเหล่านี้แสดงให้เห็นถึงผลของการรักษาที่มีต่อการฟื้นฟูความไม่สมดุลของแบคทีเรีย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจมีส่วนช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกี่ยวข้องกับโรคตับที่ได้

ABSTRACT

Project Code: RTA6280004

Project Title: New Diagnostic Biomarkers and Point-of-Care Testing for Chronic Liver Disease

Investigator: Professor Pisit Tangkijvanich, M.D.

E-mail Address: pisit.t@chula.ac.th, pisittkvn@yahoo.com

Project Period: 2 September 2019-1 September 2022

Project Description:

Chronic liver disease (CLD) resulting from chronic viral hepatitis and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) can lead to the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC). Prevention of chronic viral hepatitis-related complications can be achieved by antiviral therapy. With the introduction of direct-acting antivirals (DAAs), treatment of chronic hepatitis C virus (HCV) infection has been very successful, as the cure rate approaches 95%. Unlike HCV, there is no reliable cure for individual chronically infected with hepatitis B virus (HBV). Moreover, the molecular mechanisms responsible for the persistence of infection and long-term clinical outcome of viral hepatitis are not fully known but seem to be multifactorial.

One of the objectives of this project was to identify new biomarkers that predict treatment outcome and help to personalize decision-making for the management of chronic viral hepatitis. To this end, we have revealed new HBV biomarkers such as HBcrAg and HBV RNA, and new HCV biomarkers including HCVcAg, as well as host genetic factors and fibrotic biomarkers such as M2BPGi, that could allow for risk stratification, monitoring of disease progression and accurate predicting therapeutic outcome.

Recent advances in the development of biosensors for point-of-care (POC) application have gained increasing attention as a promising tool for the diagnosis of viral biomarkers. The benefits of biosensors including their rapid analysis, relatively low cost, and applicability in clinical use. In this project, we have identified several electrochemical platforms for the rapid detection of HBV biomarkers such as HBsAg and HBV DNA, as well as HCV biomarkers including HCVcAg and HCV RNA. The development of biosensor-POC device could be a promising innovative approach to address viral hepatitis screening at the population level.

Currently, HCC represents one of the most common and aggressive cancer in Thailand and worldwide. Despite recent progress in the management of HCC, the overall survival of patients is far from satisfactory due to an advanced stage at presentation and high rates of recurrence after treatment. Using liquid biopsy-based technique, we have identified several new biomarkers for HCC, including circulating miRNAs, lncRNAs, cfDNA and molecular genetic markers for early diagnosis and predicting prognosis of HCC. These novel biomarkers might potentially be used to design personalized medicine approaches for patients with HCC.

There is growing evidence that gut microbiome plays an important role in the pathogenesis of chronic liver disease through the crosstalk of the microbiome-gut-liver axis. It has been shown that the alteration of gut diversity and composition can lead to bacterial and their metabolites to translocate to the liver, involving in immune activation and inflammation. In this project, we have revealed that gut dysbiosis are observed in patients with chronic HCV infection and patients with NAFLD. Following successful therapy, the improvement of microbial dysbiosis has been observed with reciprocal alterations of increased beneficial bacteria and reduced pathogenic bacteria. The favorable changes in gut microbiota profiles might contribute toward the reduction of CLD-related complications.

Keywords: Viral hepatitis, liver cancer, biomarkers, treatment, point-of-care testing

บทสรุปผู้บริหาร (Executive Summary)

ในปัจจุบันโรคตับอักเสบแบบเรื้อรังซึ่งนำสู่การเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับ เป็นปัญหาทางการแพทย์และสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศไทย โดยมีปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญคือการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี รวมทั้งโรคไขมันพอกตับซึ่งพบได้บ่อยมากขึ้นเรื่อยๆเนื่องจากสัมพันธ์กับโรคอ้วนและโรคเบาหวาน องค์การอนามัยโลกได้ตั้งเป้าหมายในปี พ.ศ. 2573 ให้มีการรณรงค์ให้มีจำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีลดลงร้อยละ 90 และอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีลดลงร้อยละ 65 (เมื่อเทียบกับปี พ.ศ. 2558) ถึงแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าในการรักษาโรคตับอักเสบแบบเรื้อรังและมะเร็งตับด้วยวิธีที่ทันสมัย แต่อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับนั้นยังคงค่อนข้างต่ำ เนื่องจากมักตรวจพบโรคในระยะที่มีความรุนแรงมาก ทำให้มีการลุกลามของโรคและมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำสูง ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อพัฒนาองค์ความรู้ที่ทันสมัยโดยเฉพาะการศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ชนิดใหม่ที่จะเป็นประโยชน์ในการทำนายความรุนแรงและการประเมินความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับ การทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส และที่สำคัญคือการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีประสิทธิภาพสูงในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในระยะเริ่มแรกได้อย่างจำเพาะเจาะจงและแม่นยำ นอกจากนี้มีการใช้เทคโนโลยีเพื่อตรวจการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing, POCT) ซึ่งมีประโยชน์มากในทางคลินิกเพราะสามารถตรวจได้อย่างรวดเร็วและแม่นยำ

โครงการวิจัยนี้ประกอบด้วยคณะผู้วิจัยที่มีประสบการณ์ทางด้านวิชาการในหลายสาขา จากหลายสถาบันของประเทศและต่างประเทศ รวมทั้งมีความร่วมมือกับภาคเอกชน โครงการวิจัยนี้มีผลผลิตที่เป็นองค์ความรู้ ได้แก่ การค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่สำหรับการดูแลรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี การวินิจฉัยและพยากรณ์โรคตับแข็งและมะเร็งตับ ความสำคัญของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง ส่วนผลผลิตที่เป็นนวัตกรรมได้แก่ การตรวจวินิจฉัย ณ จุดดูแลผู้ป่วย ด้วยไบโอเซนเซอร์ (biosensor) สำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี ผลงานเชิงประจักษ์ทางวิชาการที่ได้รับคือการตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติในระดับ Q1 จำนวน 32 เรื่อง (จากผลงานวิจัยทั้งหมด 40 เรื่อง) รวมทั้งการสร้างฐานข้อมูลของผู้ป่วยโรคตับในประชากรไทย ส่วนประโยชน์ในทางสังคมได้แก่ การพัฒนาบุคลากรผู้เชี่ยวชาญที่มีประสิทธิภาพในการวิจัย การประยุกต์ใช้ข้อมูลเชิงคลินิก การเผยแพร่ความรู้สู่ประชาชนโดยทั่วไปให้ตระหนักถึงการดูแลรักษาและป้องกันโรค นอกจากนี้ในเชิงนโยบายของประเทศ ข้อมูลจากโครงการวิจัยนี้จะเป็นประโยชน์ด้านระบาดวิทยาทางอณูชีววิทยาและทางคลินิกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีในประชากรไทย ซึ่งอาจนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานสำหรับการกำหนดนโยบายในการรณรงค์และลดการติดเชื้อไวรัสต่อไป นอกจากนี้โครงการวิจัยจะมีส่วนร่วมในการผลักดันให้เกิดแนวทางเลือกใหม่สำหรับการรักษาแบบแม่นยำและจำเพาะต่อบุคคล ลดค่าใช้จ่ายที่เป็นภาระในการรักษาโรคมะเร็งตับที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขของประเทศ ช่วยยกระดับขีดความสามารถด้านการวิจัยเชิงลึกสำหรับการพัฒนาต่อยอดการวิจัยและนวัตกรรมในประเทศ เพื่อเตรียมความพร้อมและตอบสนองต่อโจทย์วิจัยที่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างต่อเนื่องในอนาคต

เนื้อหางานวิจัย

1. ที่มาและความสำคัญ/หลักการและเหตุผล

โรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง (Chronic liver diseases, CLD) รวมทั้งตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ (liver cancer) เป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขในประเทศไทยและทั่วโลก ปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการเกิดโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง ได้แก่ การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (hepatitis B virus, HBV) ไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus, HCV) โรคตับจากแอลกอฮอล์ (alcohol liver disease, ALD) และโรคไขมันพอกตับ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ปัจจุบันทั่วโลกมีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีประมาณ 250 ล้านคน และติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีประมาณ 130-170 ล้านคน สถานการณ์โรคไวรัสตับอักเสบจากการสำรวจข้อมูลทางระบาดวิทยาในภูมิภาคต่างๆของประเทศไทยเมื่อเร็วๆนี้พบว่า มีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีประมาณร้อยละ 2-4 และ 1-2 ตามลำดับ ดังนั้นการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะส่งผลกระทบต่อสุขภาพของประชากร รวมทั้งผลกระทบทางอ้อมในเชิงเศรษฐกิจและสังคมของประเทศไทยและทั่วโลก จากความสำคัญดังกล่าวองค์การอนามัยโลก (WHO) ได้ตั้งเป้าหมายในปี พ.ศ. 2573 โดยมีการรณรงค์ให้จำนวนผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีลดลงร้อยละ 90 และอัตราการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีจะต้องลดลงร้อยละ 65 (เทียบกับปี พ.ศ. 2558)

การป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆของโรคตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี สามารถทำได้โดยการให้ยาต้านไวรัส (antiviral therapy) ซึ่งในปัจจุบันมียาที่รักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบหายขาด (curative therapy) ได้ ในขณะที่การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่ยังไม่หายขาด แต่สามารถควบคุมปริมาณไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำ (suppressive therapy) กลไกการดำเนินโรคและภาวะแทรกซ้อนของโรคตับที่เกิดขึ้นเป็นขบวนการซับซ้อนจากหลายปัจจัยร่วมกัน เช่นเกิดจากปฏิสัมพันธ์ระหว่างเชื้อไวรัสและการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย (virus and host immune interaction) รวมถึงปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมต่างๆ (environmental factors) ดังนั้นการศึกษาความสัมพันธ์ของปัจจัยต่างๆ จะเป็นประโยชน์ในการทำนายความรุนแรงและความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนของโรคตับ รวมทั้งทำนายการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในปัจจุบันมีการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ๆ (new biomarkers) เช่น hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) และ hepatitis B virus RNA (HBV RNA สำหรับไวรัสตับอักเสบบีและ hepatitis C virus core antigen (HCVcAg) สำหรับไวรัสตับอักเสบซีในการประเมินความเสี่ยง (risk stratification) ของโรคตับในระยะยาว การติดตามการดำเนินของโรค (monitoring of disease progression) และการทำนายผลการรักษา (predicting therapeutic outcome) อย่างไรก็ตามยังมีข้อมูลการศึกษาการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ๆเหล่านี้ค่อนข้างจำกัดในปัจจุบัน

การตรวจคัดกรองเบื้องต้น (screening test) ในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี อาศัยการตรวจพบโปรตีนที่เปลือกหุ้มของไวรัส (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) ในเลือด ด้วยชุดทดสอบแบบเร็ว (Rapid test) โดยใช้หลักการของ immune-chromatographic assay (ICA) หรือการตรวจในห้องปฏิบัติการทั่วไปโดยใช้วิธี enzyme-linked immune-absorbent assay (ELISA) ส่วนการตรวจคัดกรอง

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี อาศัยการตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัส (anti-HCV antibodies หรือ anti-HCV) ด้วยวิธี ELISA แล้วจึงตรวจยืนยัน (confirmatory tests) อีกครั้งด้วยการตรวจ HCV RNA ซึ่งเป็นการตรวจทางอณูชีววิทยาที่มีราคาแพง ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การตรวจ HCV core protein (HCVcAg) ของไวรัสสามารถใช้ทดแทนการตรวจ HCV RNA ได้ ซึ่งมีข้อดีคือขั้นตอนการตรวจค่อนข้างง่าย ใช้เวลาสั้นและราคาไม่แพง อย่างไรก็ตามวิธีเหล่านี้ไม่สามารถตรวจวัด ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing, POCT) ได้ ดังนั้นเพื่อตอบโจทย์ของการบริการให้ทันทั่วถึงที่สามารถ ตรวจและแปลผล ณ จุดบริการนั้น คณะผู้วิจัยจึงพัฒนาชุดทดสอบที่ทำงานร่วมกับสมาร์ทโฟน (smartphone-based POCT) โดยสามารถส่งข้อมูลผลการตรวจแบบ qualitative และ quantitative ไปยังระบบเครือข่ายออนไลน์หรือคลาวด์ได้ วิธีการตรวจคัดกรองเบื้องต้นด้วยแพลตฟอร์มการตรวจแบบใหม่นี้ จะช่วยให้แพทย์และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบได้ทันที ณ จุดบริการนั้นและยังสามารถเก็บข้อมูลจำนวนมากของผู้ติดเชื้อได้ด้วย ซึ่งอาจจะเป็นประโยชน์ในการสร้างระบบฐานข้อมูลขนาดใหญ่ (big data) ของไวรัสตับอักเสบในระดับประเทศ

มะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma (HCC) เป็นมะเร็งตับที่พบได้บ่อยมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้รวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากประเทศเหล่านี้มีอัตราการติดเชื้อของไวรัสตับอักเสบแบบเรื้อรังชนิดบีและซีค่อนข้างสูง นอกจากนี้ยังพบว่าโรคไขมันพอกตับ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) ซึ่งสัมพันธ์กับโรคเบาหวานและโรคทางระบบเมแทบอลิซึม (metabolic syndrome) เป็นสาเหตุของมะเร็งตับที่เพิ่มมากขึ้นเรื่อยๆ ในปัจจุบัน ถึงแม้ว่าจะมีความก้าวหน้าในการรักษาโรคมะเร็งตับด้วยวิธีที่ทันสมัย แต่อัตราการรอดชีวิต (overall survival rate) ของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับนั้นยังค่อนข้างต่ำ เนื่องจากมักตรวจพบโรคในระยะที่มีความรุนแรงมาก (advanced stages at diagnosis) ทำให้มีการลุกลามของโรคและมีอัตราการกลับมาเป็นซ้ำ (recurrent rate) ดังนั้นจึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งที่จะต้องมียุทธศาสตร์ใหม่ที่มีความแม่นยำกว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในปัจจุบันเพื่อการตรวจวินิจฉัยโรคให้ได้ตั้งแต่ในระยะแรก รวมทั้งสามารถพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้เป็นอย่างดีด้วย ในปัจจุบันความก้าวหน้าของเทคนิคทางอณูชีววิทยาเกี่ยวกับการดำเนินโรคและพยาธิกำเนิดของมะเร็งตับ ทำให้สามารถตรวจหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีประสิทธิภาพมากขึ้นโดยการตรวจที่เรียกว่า liquid biopsy ซึ่งเป็น non-invasive biomarkers เพื่อหาความผิดปกติในเลือดด้วยเทคโนโลยี high throughput sequencing อาจทำให้ช่วยลดระยะเวลาในการวินิจฉัยโรค ทำให้สามารถวินิจฉัยการเกิดมะเร็งตับระยะเริ่มต้น ช่วยค้นหาความผิดปกติในกลุ่มประชากรที่มีความเสี่ยงในการเกิดโรค และช่วยในการพยากรณ์การเกิดโรครวมถึงการตอบสนองต่อการรักษา อีกทั้งยังสามารถนำมาพัฒนาเป็นแผนการรักษาเฉพาะรายบุคคล (personalized therapeutic strategies)

การเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiota) เป็นปัจจัยหนึ่งที่ส่งผลต่อการดำเนินโรคตับอักเสบและมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคตับแข็งรวมทั้งอาจเกี่ยวข้องกับโรคมะเร็งตับ โดยเฉพาะความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ในลำไส้กับโรคไขมันพอกตับและโรคตับจากแอลกอฮอล์ ปัจจุบันสามารถทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ได้โดยใช้เทคนิคการหาลำดับเบสจากดีเอ็นเอของจุลินทรีย์ (16S rRNA) โดยเครื่อง next generation sequencing (NGS) ซึ่งสามารถหาลำดับเบสและระบุชนิดของจุลินทรีย์ได้จำนวนมาก การศึกษาที่ผ่านมาพบความแตกต่างอย่างชัดเจนของจุลินทรีย์ในผู้ป่วยตับแข็งเมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่มี

สุขภาพดี เช่นพบว่าความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลงในผู้ป่วยที่มีตับอักเสบเรื้อรังตามความรุนแรงของโรค นอกจากนี้ยังพบแบคทีเรียชนิดก่อโรคเช่น Bacteroides และ Streptococcus salivarius สูงขึ้นอีกด้วย ดังนั้นการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut dysbiosis) และการพบแบคทีเรียชนิดก่อโรคที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับอักเสบแบบเรื้อรังจึงอาจช่วยทำนายความรุนแรงของโรคได้ อย่างไรก็ตามในปัจจุบันข้อมูลการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี รวมทั้งโรคระยะเรื้อรังยังมีค่อนข้างจำกัด ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมีจุดประสงค์ในการตรวจหา gut microbiome profiles ในคนไทย เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลอ้างอิงในคนปกติและใช้เปรียบเทียบกับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีแบบเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆ ซึ่งอาจใช้เป็นข้อมูลในการพัฒนาการรักษาโรคตับรูปแบบใหม่ๆในอนาคต

2. ทบทวนเอกสารเชิงสังเคราะห์

ไวรัสตับอักเสบบี

ไวรัสตับอักเสบบีเป็นไวรัสชนิดดีเอ็นเอที่อยู่ใน Family *Hepadnaviridae* และ genus *orthohepadnavirus* มีสารพันธุกรรมเป็นดีเอ็นเอแบบสายคู่วงกลมที่ไม่สมบูรณ์ (partially double-stranded DNA) ซึ่งมีสายลบ (L หรือ minus strand) ที่มีความยาวเต็มตลอดยีนโมโนขนาดประมาณ 3200 นิวคลีโอไทด์และสายบวก (S หรือ plus strand) ที่มีขนาดไม่แน่นอนโดยมีความยาวประมาณร้อยละ 20-80 ของสายลบ สายทั้งสองเชื่อมต่อกันทางปลาย 5' un-translated region (UTR) ของสายดีเอ็นเอในตำแหน่ง direct repeat (DR) ที่เรียกว่า DR1 และ DR2 ซึ่งมีขนาดประมาณ 11-12 นิวคลีโอไทด์และอยู่ห่างกันประมาณ 225 นิวคลีโอไทด์ สายลบประกอบด้วย 4 open reading frames (ORFs) ซึ่งทำหน้าที่เป็นรหัสพันธุกรรมในการสร้างโปรตีนต่างๆของไวรัสได้แก่ S-ORF ทำหน้าที่สร้างโปรตีนที่เปลือก (surface protein) หรือ hepatitis B s antigen (HBsAg) ส่วน C-ORF ทำหน้าที่สร้าง hepatitis B c antigen (HBcAg) หรือ core protein และ hepatitis B e antigen (HBeAg) ส่วน P-ORF ทำหน้าที่สร้างเอนไซม์ DNA polymerase/reverse transcriptase และส่วน X-ORF ทำหน้าที่สร้าง hepatitis B x antigen (HBxAg) (1)

ไวรัสตับอักเสบบีมีกลไกการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสที่มีลักษณะพิเศษ เมื่อเชื้อไวรัสเข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์แล้วจะมีการสร้างสายดีเอ็นเอที่สมบูรณ์เรียกว่า covalently closely circular DNA (cccDNA) ขึ้นก่อน ซึ่งทำหน้าที่เป็นต้นแบบ (template) ในการสร้าง mRNA ต่างๆของไวรัสรวมทั้งอาร์เอ็นเอที่เป็นตัวกลาง (RNA intermediate) ที่เรียกว่า pre-genomic RNA (pgRNA) ซึ่งนำไปสร้างดีเอ็นเอสายลบจากอาร์เอ็นเอนี้โดยอาศัยกลไก reverse transcription เมื่อได้ดีเอ็นเอสายลบที่สมบูรณ์แล้วจะมีการสร้างดีเอ็นเอสายบวกต่อไป เนื่องจากกลไก reverse transcription นี้ไม่มีการตรวจสอบความผิดพลาด (proof-reading mechanism) ของลำดับเบสในระหว่างการสร้างสารพันธุกรรมขึ้นมาใหม่ ดังนั้นไวรัสตับอักเสบบีจึงมีอัตราการกลายพันธุ์ตามธรรมชาติ (rate of spontaneous mutations) สูงกว่าไวรัสชนิดดีเอ็นเออื่นๆ การกลายพันธุ์ระดับยีนที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติที่พบได้บ่อยและมีความสำคัญทางคลินิกได้แก่ precore และ basic core promoter (BCP) mutations ซึ่งเกี่ยวข้องกับการสร้าง HBeAg การกลายพันธุ์ของ pre-S gene โดยเฉพาะ

pre-S deletion การกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการได้รับวัคซีนได้แก่ ‘a’ determinant mutations และการกลายพันธุ์ที่เกี่ยวข้องกับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้แก่ polymerase gene mutations (2)

ไวรัสตับอักเสบบีมี 10 สายพันธุ์ (genotypes A ถึง J) การจัดแบ่งสายพันธุ์นี้ใช้กฎเกณฑ์เมื่อมีความแตกต่างของลำดับนิวคลีโอไทด์ทั้งยีนของเชื้อไวรัสตั้งแต่ร้อยละ 8 ขึ้นไป การกระจายของแต่ละสายพันธุ์แตกต่างกันไปตามภูมิภาคต่างๆของโลก เช่น genotype A พบมากในทวีปยุโรปตอนเหนือ ทวีปอเมริกาเหนือและแอฟริกาใต้ genotype B และ C พบมากในทวีปเอเชียโดยเฉพาะภูมิภาคเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ส่วน genotype D พบบริเวณประเทศทางแถบเมดิเตอร์เรเนียน ยุโรปตะวันออกและอินเดีย เมื่อเร็ว ๆ นี้มีรายงานการค้นพบ 2 สายพันธุ์ใหม่ของไวรัสตับอักเสบบีโดย genotype I พบในประเทศเวียดนามและลาว ส่วน genotype J พบในประเทศญี่ปุ่น การศึกษาทางระบาดวิทยาในประเทศไทยพบว่าร้อยละ 70-80 และ 20 มีการติดเชื้อไวรัส genotype C และ B ตามลำดับ (3) โดยทั่วไปผู้ที่ติดเชื้อไวรัส genotype C มักมีการดำเนินของโรคตับอักเสบนานกว่าผู้ที่ติดเชื้อไวรัส genotype B (1, 2)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีส่วนใหญ่เกิดขึ้นในช่วงแรกของอายุ โดยเฉพาะการติดต่อจากการดาสู่ทารกในระหว่างการคลอด (vertical หรือ perinatal transmission) นอกจากนี้สามารถติดต่อทางเพศสัมพันธ์หรือการติดต่อทางเลือด (horizontal transmission) เช่นการใช้เข็มฉีดยาที่มีเชื้อไวรัสปนเปื้อนร่วมกันในวัยรุ่นหรือผู้ใหญ่ เมื่อมีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง (ตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไป) จะสามารถนำไปสู่การเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับ ซึ่งการดำเนินโรค (natural history) ในแต่ละคนมีความแตกต่างกัน เช่น บางคนมีโรคตับอักเสบบีรุนแรงและหายขาดจากการติดเชื้อได้เอง ในทางตรงกันข้ามมีผู้ป่วยอีกจำนวนมากมีโรคตับอักเสบนานและพัฒนาจนเป็นโรคมะเร็งตับในที่สุด ความแตกต่างดังกล่าวขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างเช่น ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับเชื้อไวรัส (viral factors) เช่นปริมาณของไวรัสในเลือด (viral load) ความแตกต่างของสายพันธุ์และการกลายพันธุ์ระดับยีน ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย (host factors) เช่น อายุ เพศ การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย (host immune response) และปัจจัยอื่นๆ (other factors) เช่นการได้รับสารอะฟลาทอกซิน (aflatoxin) การดื่มสุราเรื้อรัง การสูบบุหรี่ การติดเชื้อไวรัสชนิดอื่นร่วมด้วยโดยเฉพาะไวรัสเอชไอวี ไวรัสตับอักเสบบีและดี

การรักษาไวรัสตับอักเสบบีให้หายขาด (functional cure) ซึ่งหมายถึง HBsAg clearance หรือ seroconversion ด้วยยาต้านไวรัส (antiviral therapy) ที่มีอยู่ในปัจจุบันยังได้ผลค่อนข้างต่ำมาก เนื่องจากเชื้อไวรัสมีความสามารถอยู่ในเซลล์ตับได้เป็นเวลานานและยังไม่สามารถกำจัด cccDNA ให้หมดไปจากเซลล์ตับ ดังนั้นการรักษาจึงเป็นการควบคุมเชื้อไวรัสให้อยู่ในระดับต่ำที่สุด (suppressive therapy) เพื่อลดการอักเสบของตับและป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่างๆ (4) ยาต้านไวรัสที่ใช้ในปัจจุบันแบ่งเป็น 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ได้แก่ (5)

1) Nucleos(t)ide analogues (NA) ได้แก่ lamivudine, adefovir, telbivudine, entecavir และ tenofovir ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (antiviral effect) ข้อดีของยาเหล่านี้คือเป็นยารับประทาน มีผลข้างเคียงน้อย ใช้กับผู้ป่วยกลุ่มต่างๆได้อย่างกว้างขวางเช่น ผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยตับแข็งระยะรุนแรง ใช้ในการป้องกันการกำเริบของตับอักเสบบี (reactivation of hepatitis) สำหรับผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกัน

(immunosuppressive drugs) หรือผู้ที่ได้รับยาเคมีบำบัด (chemotherapy) ข้อจำกัดของยา คือมีการดื้อยา บางชนิด รวมทั้งต้องใช้ยาติดต่อกันเป็นเวลานานหลายปีและหยุดยาได้ยาก

2) Pegylated interferon (PEG-IFN) ออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัสโดยตรงและ กระตุ้นการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกาย (immune modulatory effect) ข้อดีของยาในกลุ่มนี้คือมี ระยะเวลาของการรักษาแน่นอน (48 สัปดาห์) ไม่มีการดื้อยา มีโอกาสการเป็นซ้ำหลังการหยุดยา (relapse) น้อยกว่าและมีผลต่อเนื่องหลังจากหยุดการรักษา (off-treatment response) เช่นมี HBeAg/HBsAg seroconversion มากกว่ายาในกลุ่ม NA ส่วนข้อจำกัดของยาในกลุ่มนี้คือต้องบริหารยาโดยการฉีดเข้าใต้ ผิวหนังและมีผลข้างเคียงต่างๆเช่น ไข้ อ่อนเพลีย ปวดศีรษะ เบื่ออาหาร น้ำหนักลด ผมร่วง กัดการทำงานของ ไชกระดูก การทำงานของต่อมไทรอยด์ผิดปกติ รวมทั้งมีการเปลี่ยนแปลงทางอารมณ์และจิตใจเช่น กังวลและ ซึมเศร้า เป็นต้น

การตรวจปริมาณเชื้อไวรัสในเลือด (serum HBV DNA หรือ viral load) ด้วยวิธี real-time PCR assays และการตรวจปริมาณ HBsAg ในเลือด (HBsAg quantification) เป็นการตรวจมาตรฐานทางคลินิกที่ มีความสำคัญต่อการวินิจฉัยโรคและการรักษาผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง อย่างไรก็ตาม conventional viral biomarkers เหล่านี้ยังไม่เพียงพอสำหรับการประเมินความเสี่ยง (Risk Stratification) ของโรคตับในระยะยาว การติดตามการดำเนินของโรค (monitoring of disease progression) และการ ทำนายผลการรักษา (predicting therapeutic outcome) ดังนั้นในปัจจุบันจึงเริ่มมีการค้นหาตัวบ่งชี้ทาง ชีวภาพชนิดใหม่ๆ (new biomarkers) เช่น hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) และ hepatitis B virus RNA (HBV RNA) (6) อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังมีข้อมูลการศึกษาการใช้ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ๆ เหล่านี้ค่อนข้างจำกัด

HBcrAg เป็นโปรตีนที่สร้างจากส่วนของ HBeAg, HBcAg และส่วนของโปรตีน p22cr ประกอบด้วย กรดอะมิโนจำนวน 149 กรดอะมิโน สามารถตรวจวัดในเลือดได้โดยวิธี chemiluminescence enzyme immunoassay (CLIEA) ด้วยเครื่องตรวจวัดอัตโนมัติ (Lumipulse G, บริษัท Fujirebio) (7) ผลการศึกษา พบว่าระดับของ HBcrAg ในเลือดมีความสัมพันธ์กับระดับของ cccDNA ในเซลล์ตับซึ่งเป็นต้นแบบของการ สร้าง mRNAs และโปรตีนต่างๆของไวรัส แสดงว่า HBcrAg เป็น surrogate marker ที่ดีของ cccDNA ในขณะที่ HBcrAg มีความสัมพันธ์กับระดับ HBsAg ในเลือดค่อนข้างน้อย (8) การศึกษา HBcrAg kinetics ในผู้ป่วย ไวรัสตับอักเสบบีที่ได้รับการรักษาด้วย PEG-IFN พบว่าระดับของ HBcrAg ในระหว่างการรักษาส่งผลให้ ทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี (9) นอกจากนี้ยังพบว่าปริมาณ HBcrAg ในเลือดมากกว่า 3 log U/mL เป็นปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับอีกด้วย (10) โดยสรุปจากการรวบรวมหลายการศึกษาพบว่า HBcrAg เป็น biomarker ที่ใช้ทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษา บ่งชี้ระยะของการติดเชื้อ และทำนาย ความเสี่ยงของการเกิดโรคมะเร็งตับได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการใช้ HBcrAg ในทางคลินิก ส่วนใหญ่เป็นข้อมูล จากงานวิจัยต่างๆ (6)

HBV RNA เป็น mRNAs ที่ตรวจพบในเซลล์ตับที่สำคัญได้แก่ pre-genomic RNA (pgRNA) ซึ่งเป็น mRNAs ในการสร้างอนุภาคที่สมบูรณ์ของเชื้อไวรัส (11) ในปัจจุบันสามารถตรวจวัดระดับ HBV RNA ได้ใน

เลือด (serum HBV RNA level) ได้ด้วย โดยเป็นการพัฒนาเทคนิคการตรวจวัดได้ในแต่ละห้องปฏิบัติการยังไม่ได้ใช้อย่างกว้างขวางในทางคลินิก รวมทั้งชุดตรวจของบริษัท Abbott รุ่น m2000 RNA ที่ใช้ในงานวิจัยเท่านั้น สามารถตรวจวัดระดับของ HBV RNA โดยมีค่า lower limit of detection ที่ 45 U/L (1U ของ HBV RNA= 1U ของ HBV DNA) ซึ่งมีความไวในการตรวจสูงกว่าการตรวจด้วย real-time PCR เนื่องจาก pgRNA ถูกสร้างจาก cccDNA โดยตรงดังนั้นการตรวจ HBV RNA ในเลือดจึงบ่งบอกถึงการระดับของ cccDNA ในเซลล์ได้ (11) นอกจากนี้ยังพบว่าระดับของ HBV RNA ในเลือดมีความสัมพันธ์กับ HBV DNA ในผู้ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส งานวิจัยส่วนใหญ่ในปัจจุบันเป็นการนำเอาการตรวจ HBV DNA เพื่อทำนายผลการรักษาและการกำเริบของไวรัสหลังหยุดยาต้านไวรัสโดยเฉพาะยาในกลุ่ม NA ส่วนข้อมูลในยาในกลุ่ม PEG-IFN ยังมีค่อนข้างน้อย นอกจากนี้ระดับของ HBV RNA ยังขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างของไวรัส เช่น สายพันธุ์และการกลายพันธุ์ของไวรัสในส่วน basal core promoter เป็นต้น (12)

เนื่องจากการตรวจวัดระดับ cccDNA ต้องอาศัยการเจาะตับ (liver biopsy) จึงไม่สามารถทำได้ง่าย ดังนั้นหากสามารถใช้ ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ๆของไวรัสเช่นการวัดระดับ HBcrAg และ HBV RNA ในเลือด ร่วมกับ conventional viral biomarkers (HBV DNA และ HBsAg levels) จะเป็นประโยชน์อย่างมากในการประเมินความเสี่ยงของโรคตับในแต่ละคน ใช้ในการติดตามผลการรักษาและวางแผนการรักษา รวมทั้งทำนายการตอบสนองต่อยาหรือทำนายการหายขาดได้ในอนาคต

ไวรัสตับอักเสบซี

ไวรัสตับอักเสบซี (Hepatitis C virus, HCV) อยู่ใน Family *Flaviviridae* และ genus *Hepacivirus* เป็นไวรัสชนิดอาร์เอ็นเอสายเดี่ยวแบบสายบวกที่มี envelope อนุภาคของไวรัสมีขนาดประมาณ 30-60 นาโนเมตร ส่วนยีนของไวรัสตับอักเสบซีมีขนาดประมาณ 9,400 นิวคลีโอไทด์ (13) โดยแบ่งเป็น 2 ส่วนคือ

1. ส่วนที่ไม่ใช่เป็นรหัสในการสร้างโปรตีน (untranslated region; UTR) อยู่ที่ปลายทั้งสองข้างของยีน ส่วน 5' UTR มีขนาด 341 นิวคลีโอไทด์ เนื่องจากส่วนนี้เป็นตำแหน่งที่มีรหัสพันธุกรรมเหมือนกันมากที่สุด (most conserved region) ของไวรัสสายพันธุ์ต่างๆจึงนิยมใช้เป็น primer สำหรับการตรวจด้วยวิธี RT-PCR ส่วน 3' UTR มีขนาด 267 นิวคลีโอไทด์

2. ส่วนที่ทำหน้าที่ในการสร้างโปรตีน (coding region หรือ open reading frame; ORF) มีขนาดประมาณ 9,000 นิวคลีโอไทด์ หรือประมาณร้อยละ 95 ของยีนทั้งหมด ส่วนนี้เป็นรหัสในการสร้างโปรตีนขนาดใหญ่ที่ประกอบด้วย 2 กลุ่มย่อยคือ structural และ non-structural proteins ส่วน structural protein อยู่ในส่วนเริ่มต้นของ ORF ประกอบด้วย 3 ส่วนคือ nucleocapsid หรือ core ซึ่งเป็นส่วนที่มีความแปรปรวนของพันธุกรรมค่อนข้างน้อยและส่วน envelope ชนิด E1 และ E2 ที่ประกอบเป็นโครงสร้างของอนุภาคไวรัสและเป็นส่วนที่มีความแปรปรวนของพันธุกรรมมากที่สุด (variable region) โดยเฉพาะบริเวณปลายด้าน 5' ของ E2 ที่เรียกว่า hypervariable region-1 (HVR1) และ hypervariable region-2 (HVR2) ซึ่งมีความยาวประมาณ 75-90 และ 21 นิวคลีโอไทด์ตามลำดับ ส่วน non-structural protein (NS) ประกอบด้วยโปรตีน 6 ชนิดคือ NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A และ NS5B โปรตีนเหล่านี้ทำหน้าที่เป็น

เอนไซม์ต่างๆหรือควบคุมการทำงานของโปรตีนอื่นๆเช่น NS2 ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ protease, NS3 เป็นเอนไซม์ที่มีหน้าที่หลายอย่าง (multi-functional enzyme) เช่น protease และ helicase ส่วน NS4A ทำหน้าที่เป็น cofactor ของ NS3 ส่วน NS4B ยังไม่ทราบหน้าที่ชัดเจน ส่วน NS5A เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนของไวรัส ส่วน NS5B ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ RNA-dependent RNA-polymerase (RdRp)

ไวรัสตับอักเสบบีแบ่งเป็น 7 สายพันธุ์ (genotype 1 ถึง 7) และแบ่งเป็นสายพันธุ์ย่อย (sub-genotypes เช่น 1a, 1b, 2a, 2b เป็นต้น) มากกว่า 50 สายพันธุ์ย่อย (14) การแบ่งสายพันธุ์ดังกล่าวใช้หลักเกณฑ์เมื่อมีความแตกต่างของลำดับนิวคลีโอไทด์ทั้งยีนตั้งแต่ 30% ขึ้นไป ส่วนสายพันธุ์ย่อยใช้หลักเกณฑ์เมื่อมีความแตกต่างมากกว่า 15% ขึ้นไปแต่ไม่ถึง 30% สายพันธุ์ 1b เป็นสายพันธุ์ที่พบมากที่สุดทั่วโลก สายพันธุ์ 2a และ 2b พบได้ทั่วไปโดยเฉพาะในประเทศญี่ปุ่นและอิตาลี สายพันธุ์ 3 พบในประเทศอินเดียและประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ สายพันธุ์ 4 พบมากที่สุดทวีปแอฟริกาและประเทศทางตะวันออกเฉียงกลาง สายพันธุ์ 5 พบที่แอฟริกาใต้ ส่วนสายพันธุ์ 6 พบได้เฉพาะประเทศในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ในประเทศไทยสายพันธุ์ที่พบได้บ่อยที่สุดได้แก่สายพันธุ์ 3, 1 และ 6 ตามลำดับ (15) การศึกษาสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบีนอกจากจะมีประโยชน์ทางระบาดวิทยาแล้ว ยังมีประโยชน์ในทางคลินิกเนื่องจากการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัสของแต่ละสายพันธุ์อาจไม่เหมือนกัน (14)

ไวรัสตับอักเสบบีติดต่อทางเลือดเป็นหลัก ดังนั้นผู้ป่วยส่วนใหญ่จึงมักมีประวัติเคยได้รับเลือดและผลิตภัณฑ์ของเลือดก่อนปี พ.ศ. 2534 ซึ่งเป็นปีที่เริ่มมีการตรวจกรองหาเชื้อไวรัส นอกจากนี้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบียังพบได้บ่อยในผู้ที่ใช้ยาเสพติดชนิดฉีด (injection drug users) และกลุ่มชายรักชาย (men who have sex with men, MSM) ซึ่งเป็นการติดต่อที่สำคัญในปัจจุบัน ไวรัสตับอักเสบบีมีระยะฟักตัวของเชื้อไวรัสประมาณ 2-25 สัปดาห์ (เฉลี่ย 7-8 สัปดาห์) อย่างไรก็ตามผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการหรืออาการแสดงใดๆ (asymptomatic cases) ในระหว่างการติดเชื้อแบบเฉียบพลันหรือระยะการติดเชื้อแบบเรื้อรัง ข้อมูลที่ผ่านมาพบว่าประมาณร้อยละ 7-18 ของผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรังจะมีการดำเนินโรคต่อไปเป็นตับแข็งภายในเวลา 20 ปีหลังการติดเชื้อ และเมื่อเป็นตับแข็งแล้วจะมีอัตราการเกิดโรคมะเร็งตับประมาณร้อยละ 1-4 ต่อปี (14) อย่างไรก็ตามการดำเนินโรคในแต่ละคนมีความแตกต่างกันขึ้นกับปัจจัยต่างๆที่ทำให้การดำเนินโรคมีความรุนแรงมากขึ้นได้แก่ผู้ป่วยที่มีอายุมาก เพศชาย มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสเอชไอวีร่วมด้วย มีประวัติดื่มแอลกอฮอล์เรื้อรังหรือมีภาวะไขมันพอกตับร่วมด้วย

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีจุดประสงค์เพื่อขจัดเชื้อไวรัสให้หมดไป (eradication of viral infection) จากการศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าผู้ที่ตอบสนองต่อการรักษาจะลดความเสี่ยงต่อการเป็นตับแข็งและมะเร็งตับ (16) ในทางคลินิกสามารถวัดการตอบสนองต่อการรักษาโดยการตรวจ HCV RNA ด้วยวิธีที่มีความไวสูง (sensitive) เช่น real-time PCR หลังหยุดการรักษาแล้ว 12 สัปดาห์ ถ้าผลการตรวจเป็น negative (undetectable HCV RNA) เรียกว่าได้ sustained virological response (SVR) ซึ่งจากการศึกษาที่มีการติดตามผู้ป่วยเป็นเวลานานประมาณ 20 ปีพบว่าผู้ป่วยที่มี SVR แล้วมีโอกาสน้อยมาก (ร้อยละ 1.7) ที่จะกลับมาตรวจพบ HCV RNA ในเลือดได้อีก (16) ดังนั้น SVR จึงใกล้เคียงกับการหายขาดจากการติดเชื้อ (cure) ยาที่เป็นมาตรฐานของการรักษาในอดีตคือ pegylated interferon (PEG-IFN) ร่วมกับ ribavirin (RBV)

ส่วนในปัจจุบันเป็นการใช้ยาต้านไวรัสกลุ่มใหม่ที่เรียกว่า direct-acting antiviral agents (DAAs) ซึ่งออกฤทธิ์โดยตรงในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนไวรัส (viral replication) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ต่างกัน เช่น NS3/4A protease inhibitors, NS5A inhibitors และ NS5B inhibitors เป็นต้น ยา DAAs เหล่านี้มี synergistic effects ต่อกันและเมื่อใช้ร่วมกันจะมีประสิทธิภาพสูงในการรักษาโดยส่วนใหญ่จะได้ SVR สูงกว่าร้อยละ 90 โดยมีผลข้างเคียงน้อยมากและระยะในการรักษาสั้นประมาณ 8-12 สัปดาห์ นอกจากนี้สามารถรักษาได้ครอบคลุมทุกๆสายพันธุ์ของไวรัสและสามารถใช้รักษาผู้ป่วยกลุ่มที่รักษาให้หายขาดได้ยาก (difficult-to-cure patients) ด้วยยา PEG-IFN/RBV (17)

การตรวจคัดกรอง (screening test) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซี ได้แก่การตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัส (total anti-HCV antibodies หรือ anti-HCV) ด้วยวิธี enzyme immunoassays (EIA) โดยชุดการตรวจ EIA ที่ใช้อยู่ในปัจจุบันเป็นรุ่นที่ 3 (third-generation EIA) ซึ่งมีใช้ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 โดยมีการพัฒนาให้มีประสิทธิภาพสูงมากขึ้นกว่าชุดการตรวจที่มีอยู่เดิม เนื่องจากเป็นการตรวจหาแอนติบอดีที่เจาะจงต่อโปรตีนในส่วนต่างๆของเชื้อไวรัสได้แก่ core, NS3, NS4 และ NS5 โดยมีความไวและความจำเพาะของการตรวจมากกว่าร้อยละ 99 ซึ่งการตรวจ anti-HCV นี้ให้ผลบวกหลังจากได้รับเชื้อแล้วประมาณ 8-10 สัปดาห์ขึ้นไป ถ้าการตรวจ anti-HCV ให้ผลบวกแสดงว่าเคยมีการติดเชื้อไวรัสมาก่อน แต่ไม่สามารถแยกได้ว่ายังมีเชื้อไวรัสในร่างกาย (active infection) หรือหายขาดแล้ว (resolved infection) ดังนั้นจึงควรทำการตรวจยืนยันด้วยวิธีอื่น (confirmatory tests) ต่อไปเช่นการตรวจ HCV RNA โดยวิธี RT-PCR ซึ่งเป็นวิธีที่มีความไวสูงและสามารถบ่งชี้ว่ายังมีเชื้อไวรัสในร่างกายหรือไม่ นอกจากนี้ HCV RNA ยังมีประโยชน์ในการวินิจฉัยการติดเชื้อแบบเฉียบพลันในระยะแรกที่ยังตรวจไม่พบแอนติบอดีโดยสามารถตรวจพบ HCV RNA ในเลือดได้ภายใน 1-2 สัปดาห์หลังการได้รับเชื้อไวรัสและก่อนการตรวจพบ anti-HCV เฉลี่ยประมาณ 60 วัน(18)

เนื่องจากการตรวจคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีมีความยุ่งยากหลายขั้นตอน เช่นต้องตรวจด้วย anti-HCV แล้วจึงตรวจยืนยันต่อด้วย HCV RNA นอกจากนี้การตรวจวัด HCV RNA แม้ว่าจะมีความจำเพาะและความไวสูง แต่ด้วยราคาที่ค่อนข้างแพงจึงอาจไม่เหมาะในการนำมาใช้อย่างแพร่หลายโดยเฉพาะในประเทศที่กำลังพัฒนาหรือมีทรัพยากรจำกัด (resource-limited settings) ดังนั้นจึงมีการพัฒนาวิธีการตรวจ HCV core antigen (HCVcAg) ซึ่งมีความไวสูง และสามารถตรวจได้ด้วยเครื่องมือที่ใช้กันอย่างกว้างขวางโดยเทคนิค chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) การศึกษาแบบ meta-analysis พบว่าระดับของ HCVcAg มีความสัมพันธ์เป็นอย่างดีกับระดับของ HCV RNA (19) ดังนั้น HCVcAg จึงเป็นการตรวจทางเลือกที่ทดแทนการตรวจ HCV RNA เนื่องจากตรวจได้ง่าย รวดเร็วและทำซ้ำได้ (reproducible) (20) อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังมีข้อมูลการศึกษาที่จำกัดเกี่ยวกับการตรวจ HCVcAg เพื่อทดแทนการตรวจ HCV RNA ตามมาตรฐานในการติดตามผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัสโดยเฉพาะกลุ่ม DAAs นอกจากนี้การพัฒนาชุดตรวจ HCVcAg ที่สามารถตรวจวัดได้รวดเร็วและทำได้ ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care) เป็นสิ่งสำคัญมาก เพราะจะช่วยให้มีการตรวจคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะในประเทศที่มีความชุกของไวรัสสูง

ชุดทดสอบ ณ จุดดูแลผู้ป่วยร่วมกับสมาร์ตโฟนในการตรวจคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบ

ผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีส่วนใหญ่มาพบแพทย์ในระยะของโรคที่ค่อนข้างรุนแรงแล้ว เนื่องจากมักไม่แสดงอาการในระยะแรกๆ แต่สามารถแพร่เชื้อให้แก่ผู้อื่นได้ หากมีเชื้อไวรัสอยู่ในร่างกายนานตั้งแต่ 6 เดือนขึ้นไปจะทำให้เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ถ้าผู้ป่วยไม่ได้รับการรักษาจะพัฒนาไปเป็นตับแข็งและมะเร็งตับในที่สุด เพราะฉะนั้นการตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีและซีได้ตั้งแต่เนิ่นๆ จะช่วยให้แพทย์วินิจฉัยและทำการรักษาได้ทันเวลาที่ สอดคล้องกับการทดสอบ ณ จุดดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing, POCT) ตลอดจนช่วยลดอัตราการเสียชีวิตด้วยโรคตับแข็งและมะเร็งตับได้ (21)

การตรวจคัดกรองหาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำได้โดยการตรวจโปรตีนที่เปลือกหุ้มของไวรัส (Hepatitis B surface antigen, HBsAg) ในเลือด ซึ่งสามารถตรวจได้หลายวิธืแบบการตรวจเชิงคุณภาพ (qualitative assay) เช่นการตรวจด้วยชุดทดสอบแบบเร็ว (Rapid test) หรือชุดทดสอบในห้องปฏิบัติการ มาตรฐานที่ใช้หลักการ enzyme-linked immune-absorbent assay (ELISA) (22) การตรวจด้วยชุดทดสอบแบบเร็วใช้หลักการของ immune-chromatographic assay (ICA) สามารถตรวจวัดและอ่านผลได้ภายใน 10-20 นาที ใช้งานง่าย ขั้นตอนไม่ซับซ้อน และมีการใช้อย่างแพร่หลายทั่วไป แต่มีข้อเสียคือไม่สามารถอ่านผลได้หากมีปริมาณไวรัสตับอักเสบบีต่ำ นอกจากนี้ยังสามารถพบ false negative ได้บ่อย รวมถึงชุดทดสอบแต่ละบริษัทมักให้ผลไม่สอดคล้องกัน ดังนั้นการตรวจด้วยวิธีนี้จึงจำเป็นต้องมีการยืนยันผลด้วยการตรวจ ELISA อีกครั้ง นอกจากนี้ในปัจจุบันมีการพัฒนาการตรวจ HBsAg ที่มีความแม่นยำมากขึ้น ด้วย chemiluminescent microparticle immunoassay (CMIA) เช่นเครื่อง ARCHITECT optical system ซึ่งสามารถตรวจเชิงปริมาณ (quantitative assay) โดยมีหน่วยเป็น International Unit (IU) ที่สามารถวัดจำนวนเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระดับต่ำๆ ได้ (high sensitivity) ถึงแม้ว่าการตรวจด้วย ELISA หรือ CMIA ซึ่งเป็นวิธีมาตรฐานที่ให้ผลน่าเชื่อถือ และสามารถตรวจคัดกรองตัวอย่างได้จำนวนมาก แต่ข้อจำกัดคือขั้นตอนการเก็บตัวอย่างเลือดค่อนข้างยุ่งยาก และจำเป็นต้องใช้เครื่องมือในการอ่านและแปลผล รวมถึงต้องใช้บุคลากรที่เชี่ยวชาญเฉพาะทาง

การพัฒนาวิธีการตรวจไวรัสตับอักเสบบีด้วยชุดทดสอบแบบเร็วด้วยเทคนิคทางเคมีไฟฟ้า (electrochemistry assay) เป็นเทคนิคที่ได้รับความสนใจสำหรับการวิเคราะห์หาปริมาณสารบ่งชี้ทางชีวภาพ เนื่องจากมีข้อดีหลายด้านเช่นใช้สารตัวอย่างในปริมาณน้อย มีความไวและความจำเพาะสูง ใช้งานง่าย วิเคราะห์ผลได้รวดเร็วและชีวไฟฟ้ามีขนาดเล็กจึงสามารถนำมาประยุกต์ใช้ร่วมกับอุปกรณ์ตรวจวัดขนาดเล็กได้ที่สามารถพกพาได้ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มความไวและประสิทธิภาพในการตรวจวัดได้โดยการอาศัยการดัดแปรชีวไฟฟ้าด้วยวัสดุขนาดนาโนเช่น อนุภาคโลหะขนาดนาโนกราฟีน และคาร์บอนนาโนทิวบ์ เป็นต้น งานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่า การตรวจวัด HBsAg ด้วยเทคนิคทางเคมีไฟฟ้านั้นเพิ่มประสิทธิภาพในการตรวจวัด และสามารถลดค่าขีดจำกัด (LOD) ในการตรวจวัดได้ Shourian และคณะ (23) ใช้อนุภาคทองขนาดนาโนที่ถูกรีดด้วย biotin และ luminal และ streptavidin ซึ่งถูกดัดแปรด้วย secondary antibody ร่วมกับการตรวจวัดทางเคมีไฟฟ้า ซึ่งให้ค่า LOD อยู่ที่ 0.358 pg/mL Nourani และคณะ (24) ประยุกต์ใช้ anti-HBs ที่รีดด้วย streptavidin magnetic nanoparticles เพื่อจับกับ HBsAg และ secondary antibody ที่ติดฉลาก

ด้วย horseradish peroxidase (HRP) ซึ่งเป็นเอนไซม์ทำหน้าที่ในการเปลี่ยน aminophenol ให้สามารถตรวจวัดได้ด้วยเทคนิคทางเคมีไฟฟ้า งานวิจัยนี้จึงสามารถตรวจหาปริมาณ HBsAg ได้ โดยให้ค่า LOD อยู่ที่ 0.9 pg/mL นอกจากนี้งานวิจัยล่าสุดพบว่า Alizadeh และคณะ (25) ได้ออกแบบเซ็นเซอร์สำหรับตรวจวัด HBsAg โดยอาศัยการทำงานร่วมกันของ anti-HBs ที่เคลือบอยู่บน magnetic nanoparticles และอนุภาคทองขนาดนาโนที่ติดฉลากด้วยเอนไซม์ peroxidase ซึ่งทำหน้าที่เป็นตัวที่ทำให้เกิดสัญญาณทางเคมีไฟฟ้าที่สามารถตรวจวัดได้ และพบว่าหลักการนี้ให้ค่า LOD ในการตรวจวัดได้ต่ำถึง 0.19 pg/mL

การตรวจคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในปัจจุบันอาศัยการตรวจหาแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเชื้อไวรัส (anti-HCV) ด้วยวิธี ELISA แล้วจึงตรวจยืนยัน (confirmatory tests) อีกครั้งด้วยการตรวจ HCV RNA ซึ่งเป็นการตรวจทางอนุชีววิทยาที่มีราคาแพง ข้อมูลในปัจจุบันพบว่า การตรวจ HCV core protein (HCVcAg) ของไวรัสสามารถใช้ทดแทนการตรวจ HCV RNA ได้แม้ว่าจะมีความไวต่ำลงแต่มีความจำเพาะสูงมาก (26) ดังนั้นวิธีการตรวจคัดกรองเบื้องต้นด้วยแพลตฟอร์มการตรวจแบบใหม่นี้ จะช่วยให้แพทย์และเจ้าหน้าที่สาธารณสุขสามารถวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีหรือซีได้อย่างทันที ณ จุดบริการนั้น ซึ่งเหมาะกับการตรวจในกลุ่มเสี่ยงโดยหน่วยแพทย์ในพื้นที่ห่างไกลหรือสถานพยาบาลที่ขาดแคลนอุปกรณ์ทางการแพทย์ นอกจากนี้ยังสามารถเก็บข้อมูลจำนวนมากของผู้ติดเชื้อได้ด้วย ซึ่งจะเป็นประโยชน์ในการสร้างระบบฐานข้อมูลขนาดใหญ่ (big data) ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระดับประเทศ รวมทั้งมีส่วนสำคัญในการช่วยหน่วยงานของราชการที่เกี่ยวข้อง เช่น กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ในการป้องกัน ควบคุมและแก้ไขปัญหาโรคไวรัสตับอักเสบบีในประเทศไทยต่อไป

มะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma (HCC)

มะเร็งตับชนิด HCC เป็นมะเร็งที่พบบ่อยในประเทศไทยและทั่วโลก โดยทั่วโลกพบว่ามีผู้ป่วยมากกว่า 500,000 คนต่อปี ส่วนในประเทศไทยเป็นหนึ่งในมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด ในแต่ละปีจะมีอัตราการเกิดมะเร็งตับในเพศชายมากถึง 38.6 ต่อ 100,000 คน และ 17.2 ต่อ 100,000 คนในเพศหญิงตามลำดับ สาเหตุการเกิดของโรคมะเร็งตับมีปัจจัยหลายอย่างได้แก่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีแบบเรื้อรัง โดยเฉพาะไวรัสตับอักเสบบีพบมากในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้และประเทศไทย (27) สาเหตุอื่นๆที่สำคัญได้แก่การได้รับสารพิษจากอะฟลาทอกซิน โรคตับจากแอลกอฮอล์ (alcohol liver disease, ALD) และโรคไขมันพอกตับ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) เป็นที่น่าสนใจว่าสาเหตุการเกิดมะเร็งตับเพิ่มมากขึ้นในผู้ป่วยที่เป็นโรคเบาหวานและโรคอ้วนซึ่งเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับภาวะไขมันพอกตับ มะเร็งตับเป็นสาเหตุลำดับต้นๆของการเสียชีวิตที่เพิ่มมากขึ้นทั่วโลก เนื่องจากในปัจจุบันยังไม่มีตัวบ่งชี้มะเร็ง (tumor biomarkers) ที่มีความไว (sensitivity) ความจำเพาะ (specificity) และความแม่นยำ (accuracy) เพียงพอ ส่งผลทำให้ผู้ป่วยได้รับการวินิจฉัยและการรักษาล่าช้า ดังนั้นการตรวจหาตัวบ่งชี้มะเร็งที่มีประสิทธิภาพจึงมีความจำเป็นในการวินิจฉัยมะเร็งตับระยะเริ่มต้น ช่วยให้แพทย์ใช้ในการวางแผนการรักษา ลดค่าใช้จ่าย เพิ่มอัตราการอยู่รอดชีวิต และช่วยบ่งชี้การกลับมาเป็นซ้ำ (recurrence) ได้ (28)

การวินิจฉัยมะเร็งระดับโดยการตรวจทางพยาธิสภาพของชิ้นเนื้อระดับโดยการเจาะชิ้นเนื้อ (fine needle aspiration biopsy) เป็น invasive test ที่อาจมีผลข้างเคียงเช่นเลือดออกบริเวณที่เจาะชิ้นเนื้อและทำให้เกิดความเจ็บปวด รวมถึงมีข้อจำกัดเนื่องจากไม่สามารถทำซ้ำได้ นอกจากนี้มะเร็งระดับในบางรายมีความแตกต่าง (heterogeneity) ของชิ้นเนื้อระดับในแต่ละตำแหน่ง (29-31) ดังนั้นการตรวจหาตัวบ่งชี้มะเร็งใหม่ (novel tumor markers) ที่เป็น non-invasive test หรือที่เรียกว่า liquid biopsy (32, 33) ซึ่งเป็นการตรวจหาลักษณะทางพันธุกรรม (genetic alteration) ในเลือด ซึ่งเกิดจากการที่ก้อนมะเร็งเกิดกระบวนการ apoptosis และ necrosis ทำให้มีชิ้นส่วนของเซลล์มะเร็ง (circulation tumor cells (CTCs) ดีเอ็นเอ (circulating tumor DNA or ctDNA) อาร์เอ็นเอ (cell free RNA or cfRNA) โปรตีน หรือ vesicle (exosomes) หลุดลอยจากก้อนมะเร็งเข้าสู่กระแสเลือด (34, 35) ด้วยความก้าวหน้าของเทคโนโลยี Next generation sequencing (NGS) ทำให้เราสามารถตรวจหาความผิดปกติของสารพันธุกรรมดังกล่าวในเลือดได้ (36) และด้วยเทคโนโลยีที่มีประสิทธิภาพทำให้ได้ข้อมูลความผิดปกติของยีนได้อย่างมหาศาล (high throughput sequencing) มากเพียงพอและน่าเชื่อถือ รวมถึงมีความไวและความจำเพาะสูงอีกด้วย นอกจากนี้ยังสามารถตรวจหาความผิดปกติเฉพาะยีนที่สนใจด้วยเทคโนโลยี targeted deep sequencing และ droplet digital PCR (ddPCR) พร้อมทั้งสามารถวิเคราะห์หาความผิดปกติของยีนเหล่านั้น แม้ยีนนั้นจะเกิดการกลายพันธุ์น้อยมากก็ตาม (rare mutation) (37)

ผลการศึกษา ctDNA ในผู้ป่วยด้วยโรคมะเร็งหลายชนิดรวมทั้งมะเร็งตับพบมีระดับของ ctDNA ในเลือดสูง เมื่อเปรียบเทียบกับคนสุขภาพดี และยังตรวจพบความผิดปกติของยีนใน ctDNA ในเลือดเป็นยีนชนิดเดียวกันกับยีนที่ตรวจพบในชิ้นเนื้อ นอกจากนี้การศึกษาในกลุ่มประชากรขนาดใหญ่ในผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิดที่ใช้เทคโนโลยี ddPCR และ NGS เพื่อตรวจหาการกลายพันธุ์ พบว่ามีการกลายพันธุ์ของยีนใน ctDNA มากถึงร้อยละ 75 ของผู้ป่วย advanced-stage ของมะเร็งตับอ่อน (pancreatic cancer) มะเร็งปากมดลูก (ovarian cancer) มะเร็งกระเพาะปัสสาวะ (bladder cancer) มะเร็งกระเพาะและหลอดอาหาร (gastroesophageal cancer) มะเร็งเต้านม (breast cancer) มะเร็งลำไส้ (colorectal cancer) มะเร็งหัวและคอ (head and neck cancers) มะเร็งผิวหนัง (melanoma) และมะเร็งตับ [10] รวมทั้งยังพบการกลายพันธุ์ร้อยละ 50 ในผู้ป่วยมะเร็งระยะเริ่มต้น (early stage) (38) นอกจากนี้ยังพบว่า ctDNA มีจำนวนเพิ่มขึ้นตามระยะและความรุนแรงของโรคอีกด้วย ดังนั้น ctDNA จึงมีความเหมาะสมในการเป็น biomarkers สำหรับทำนายความรุนแรงของโรคมะเร็งได้ บางการศึกษาจึงเลือกใช้ ctDNA ร่วมกับ conventional biomarkers เพื่อเพิ่มความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคมะเร็งเช่น การใช้ ctDNA ร่วมกับ carcinoembryonic antigen (CEA) ในผู้มะเร็งลำไส้ หรือการใช้ ctDNA ร่วมกับ prostate-specific antigen (PSA) ในมะเร็งต่อมลูกหมาก (39) หรือใช้ร่วมกับการเปลี่ยนแปลงของ microsatellite ในมะเร็งปอด (40)

ผลการศึกษา liquid biopsy ในผู้ป่วยมะเร็งตับ พบว่า CTCs และ ctDNA มีความสัมพันธ์กับการลุกลามของมะเร็งและลดอัตราการอยู่รอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับเช่นกัน (41) นอกจากนี้ยังสามารถใช้ในการบอกความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับได้ในอนาคต เช่นการตรวจพบ methylation ใน ctDNA บนยีน p15 และ p16 ทั้งจากในเลือดและในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งตับ แต่ไม่สามารถตรวจพบได้ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบ

ผู้ป่วยตับแข็ง และผู้ที่มีสุขภาพดี (42) นอกจากนี้การเกิด methylation บนยีน PPAR γ ยังมีความสัมพันธ์กับระดับของพังผืดที่เพิ่มขึ้นอีกด้วย (43) ยิ่งไปกว่านั้นการตรวจพบ genetic variation ตำแหน่ง rs894151 และ rs12438080 ใน ctDNA ยังสามารถใช้ทำนายการกลับมาเป็นซ้ำหลังจากการได้รับการปลูกถ่ายตับอีกด้วย (44) เมื่อเร็วๆ นี้พบว่าการตรวจพบ cfDNA ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมีความไวร้อยละ 85 และความจำเพาะร้อยละ 93 ที่สามารถใช้ cfDNA ในการแยกคนที่เป็นมะเร็งตับออกจากผู้ที่ไม่เป็นมะเร็งตับได้ (45) จากนั้นทำการตรวจหา cfDNA ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีผล ultrasound และค่า AFP ปกติ พบว่ามี 24 คนจาก 331 คนที่ตรวจพบความผิดปกติของยีนใน cfDNA ได้แก่ TP53, CTNNB1, AXIN1 และ TERT promoter ในเลือดสูงขึ้น จากนั้นติดตามคนกลุ่มนี้ไปอีก 6-8 เดือน พบว่ามี 4 คนจาก 24 คนนี้ถูกตรวจพบว่าเป็นมะเร็งตับระยะแรก (<3 cm) ในขณะที่ 307 คนไม่สามารถตรวจพบความผิดปกติใน cfDNA และวินิจฉัยว่าไม่พบมะเร็งตับ จากนั้นทำการตรวจ cfDNA ร่วมกับ AFP และ DCP ซึ่งสามารถใช้วินิจฉัยมะเร็งตับระยะแรกได้อย่างรวดเร็วและมีความจำเพาะโดยมีค่า sensitivity 100% specificity 94% และ positive predictive value 17% (45) ดังนั้นการใช้ cfDNA ร่วมกับ conventional markers เช่น AFP และ DCP จึงสามารถใช้ในการวินิจฉัยมะเร็งตับระยะแรกได้อย่างมีประสิทธิภาพ

นอกจากนี้ยังพบข้อมูลที่น่าสนใจที่ใช้ liquid biopsy ในการช่วยทำนายการตอบสนองต่อยาได้อีกด้วย เช่น การเกิด methylation ของยีน MGMT promoter ในผู้ป่วย glioblastoma และ colorectal cancer ระยะลุกลาม มีผลให้ผู้ป่วยมีการตอบสนองต่อยา alkylating agents dacarbazine และ temozolomide ได้ดี (46) หรือการเกิด EGFR mutation บริเวณ ECD ส่งผลให้การรักษาด้วยยา anti-EGFR แบบธรรมดาไม่ได้ผล เมื่อเปลี่ยนยาเป็น MM 151 (EGFR-ICI) ซึ่งไม่ได้จำเพาะเจาะจงกับบริเวณที่เกิด ECD mutation กลับทำให้ผู้ป่วย non-small-cell lung cancer มีขนาดของก้อนเนื้อลดลง (47) เพราะฉะนั้นการศึกษาความผิดปกติใน ctDNA จึงสามารถช่วยให้แพทย์ใช้ในการตัดสินใจ หรือเลือกยาและวิธีการรักษาเฉพาะบุคคลได้อีกด้วย

ดังนั้นเพื่อประยุกต์ใช้และทดแทนการตรวจชิ้นเนื้อ การตรวจ liquid biopsy ซึ่งเป็น non-invasive biomarkers เพื่อหาความผิดปกติในเลือดด้วยเทคโนโลยี high throughput sequencing อาจทำให้ช่วยลดระยะเวลาในการวินิจฉัยโรค ทำให้สามารถวินิจฉัยการเกิดมะเร็งตับระยะเริ่มต้น สามารถตรวจติดตามการดำเนินโรคและหาความผิดปกติได้ทุกระยะและตรวจซ้ำได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสามารถตรวจหาความผิดปกติที่มีลักษณะจำเพาะแตกต่างกันไปในแต่ละบุคคล เพื่อให้ข้อมูลที่เป็นประโยชน์แก่แพทย์เพื่อใช้ในการตัดสินใจ และวางแผนการรักษาแตกต่างกันในแต่ละบุคคลเพื่อให้ได้ผลการรักษาที่ดีที่สุด (personalized medicine) จนนำไปสู่การรักษาแบบจำเพาะเจาะจง โดยมีเป้าหมายที่ความผิดปกติของยีนนั้นๆ โดยตรง (targeted therapy) สามารถทำนายผลการตอบสนองต่อการรักษา การกลับมาเป็นมะเร็งซ้ำและอัตราการรอดชีวิตได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามการศึกษา liquid biopsy ยังคงต้องศึกษาเพิ่มมากขึ้นโดยเฉพาะผู้ป่วยโรคตับในประเทศไทย เพื่อให้ได้ biomarkers ที่มีประสิทธิภาพในการวินิจฉัยและทำนายผลรักษาต่อไปในอนาคต

จุลินทรีย์ในลำไส้กับโรคตับอักเสบแบบเรื้อรัง

รายงานการศึกษาพบว่า การสูญเสียการทำงานที่ปกติของผนังลำไส้ (intestinal epithelium) ทำให้ tight junctions ทำงานลดลงและไม่มีประสิทธิภาพ ผลที่ตามมาคือผนังลำไส้เกิดรอยรั่วสูญเสียการซึมผ่านสารมากขึ้น (gut permeability) ส่งผลให้การหลั่งกรด (gastric acid) ลดลง ทำให้จุลินทรีย์สามารถผ่านเข้ามาทางเยื่อผนังลำไส้ได้มากขึ้น ดังนั้นจุลินทรีย์จากลำไส้จึงสามารถเคลื่อนที่ (bacterial translocation) ผ่านเข้าสู่ตับได้ทาง portal vein (48) ในปัจจุบันมีการศึกษาประชากรจุลินทรีย์ทั้งหมดที่พบมากในระบบทางเดินอาหารหรือที่เรียกว่า gut microbiota สามารถทำได้โดยใช้เทคนิคการหาลำดับเบสจากดีเอ็นเอซึ่งเป็นตัวแทนของกลุ่มจุลินทรีย์คือ 16s rRNA โดยใช้เครื่อง next generation sequencing (NGS) ซึ่งสามารถหาลำดับเบสและระบุชนิดของจุลินทรีย์ได้จำนวนมาก ลักษณะการแสดงออกของจุลินทรีย์จะมีความแตกต่างกันในแต่ละบุคคล โดยเฉพาะอย่างยิ่งในคนที่เป็โรคต่างๆ ดังนั้นจึงมีการศึกษาหาความสัมพันธ์ของ gut microbiota กับโรคตับอักเสบ โดยเชื่อว่าการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์นี้เป็นหนึ่งในปัจจัยสำคัญที่ทำให้การดำเนินโรคตับมีความรุนแรงมากขึ้นและอาจพัฒนาต่อไปเป็นมะเร็งตับได้ในที่สุด (49)

การศึกษาแสดงความสัมพันธ์ของจุลินทรีย์ในลำไส้กับกลไกการเกิดโรคไขมันพอกตับและโรคตับจากแอลกอฮอล์ เช่นในหนูทดลองที่เป็นไขมันพอกตับพบว่ามีจุลินทรีย์กลุ่ม clostridium สูงขึ้นซึ่งสัมพันธ์กับระดับของ lipopolysaccharide (LPS) ในเลือดและสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรค (50) เช่นเดียวกับการศึกษาในเด็กที่เป็นโรคอ้วนและไขมันพอกตับเปรียบเทียบกับเด็กสุขภาพดี พบว่าเด็กที่เป็นโรคมียุลินทรีย์ชนิดก่อโรคเช่น Bacteroidetes, Proteobacteria, Enterobacteriaceae และ Escherichia coli (*E.coli*) สูงขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า *E.coli* ซึ่งเป็นแบคทีเรียที่ผลิตแอลกอฮอล์ในลำไส้เป็นสารตั้งต้นในกระบวนการสร้าง reactive oxygen species (ROS) เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ตับได้ในที่สุด (51)

การศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งที่มีภาวะแทรกซ้อนความดันในหลอดเลือดดำสูง (portal hypertension) ทำให้ผนังลำไส้สูญเสียการซึมผ่าน การหลั่งกรดในกระเพาะอาหารลดลงและมีจำนวนแบคทีเรียเข้าสู่ตับเพิ่มมากขึ้น เป็นผลทำให้โรคตับแข็งรุนแรงมากขึ้น (49) นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยตับแข็งมีจุลินทรีย์กลุ่ม Bacteroidetes และ Lachnospiraceae ซึ่งเป็นจุลินทรีย์ชนิดก่อประโยชน์ลดลง ในขณะที่จุลินทรีย์ชนิดก่อโรคลกลุ่ม Proteobacteria, Enterobacteriaceae และ Veillonellaceae เพิ่มขึ้น และที่สำคัญการแสดงออกของ Enterobacteriaceae มีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของการเกิดตับแข็ง นอกจากนี้การศึกษาในผู้ป่วยตับแข็งที่เกิดจากการดื่มแอลกอฮอล์ (alcoholic cirrhosis) พบว่ามีจุลินทรีย์ก่อโรคในกลุ่ม Enterobacteriaceae สูงร่วมกับพบสารพิษจากแบคทีเรียในกระแสเลือด (endotoxemia) อีกด้วย เช่นเดียวกันกับข้อมูลในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับพบว่ามี Escherichia coli สูงกว่าผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งตับ นอกจากนี้การศึกษาสารพันธุกรรมทั้งหมดของจุลินทรีย์หรือ metagenomic ในผู้ป่วยมะเร็งตับพบจุลินทรีย์ที่มีการแสดงออกโดดเด่นแตกต่างจากคนสุขภาพดีจำนวน 23 ชนิด โดยสามารถใช้ชนิดที่ชื่อว่า Oribacterium และ Fusobacterium เป็นตัวบ่งชี้การเกิดมะเร็งตับได้ (52)

ข้อมูลการศึกษา gut microbiota ในผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังจำนวน 104 คน ผู้ป่วยตับแข็งจำนวน 40 คน และมะเร็งตับจำนวน 24 คน เปรียบเทียบกับผู้ที่มีสุขภาพดีจำนวน 23 คน พบว่าเมื่อเก็บอุจจาระตรวจสกัดดีเอ็นเอ (16S rRNA) ซึ่งเป็นตัวแทนของกลุ่มจุลินทรีย์ในลำไส้ จากนั้นวิเคราะห์ความ

แตกต่างของจุลินทรีย์ดังกล่าวพบว่าความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ลดลงในผู้ป่วยที่มีตับอักเสบแบบเรื้อรังและลดมากขึ้นตามความรุนแรงของโรค โดยเฉพาะในตับแข็งและมะเร็งตับ นอกจากนี้ยังพบแบคทีเรียชนิดก่อโรคเช่น *Bacteroides* และ *Streptococcus salivarius* รวมทั้งแบคทีเรียกลุ่ม *viridans streptococci* ที่ใช้เอนไซม์ urease ทำให้ผู้ป่วยอยู่ในภาวะแอมโมเนียคั่งในเลือด (hyperammonemia) อีกด้วย คณะผู้วิจัยสรุปว่าการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut dysbiosis) และการพบแบคทีเรียชนิดก่อโรคที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคตับ ช่วยทำนายความรุนแรงของโรคได้ (53) นอกจากนี้การศึกษาไมโครไบโอมดำนันั้นอาจจะมีประโยชน์ต่อการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคตับอักเสบในอนาคต

การปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้ให้ทำงานเป็นระบบมากขึ้น อาจช่วยทำให้ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบทางเดินอาหารและระบบการทำงานต่างๆของร่างกายทำงานได้ดีขึ้น ดังนั้นเมื่อเรารู้จักนี้จึงมีการศึกษาใช้โปรไบโอติก (probiotics) เพื่อปรับสมดุลดังกล่าว เช่นการศึกษาในหนูทดลองโดยให้โปรไบโอติกสูตร Prohep ผลการศึกษาพบว่า Prohep ทำให้จุลินทรีย์ที่อยู่ในกลุ่มช่วยลดการอักเสบ เช่น *Prevotella* และ *Oscilibacter* เพิ่มมากขึ้น และที่สำคัญคือโปรไบโอติกมีประสิทธิภาพในการลดการเจริญของก้อนมะเร็งตับ รวมทั้งลดขนาดและน้ำหนักของก้อนมะเร็งตับลงได้ร้อยละ 40 เมื่อเปรียบเทียบกับหนูที่ได้รับยาหลอก (54) ข้อมูลดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่าการปรับสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้จะช่วยทำให้โรคตับดีขึ้นได้ นอกจากนี้อาจใช้จุลินทรีย์บางชนิดในการใช้เป็นตัวบ่งชี้การดำเนินโรค ทำนายผลการรักษา และการพัฒนาเป็นมะเร็งตับได้ในอนาคต การศึกษาวิจัยนี้จึงมีจุดประสงค์ในการตรวจหา gut microbiome profiles ในคนไทย เพื่อเป็นแหล่งข้อมูลอ้างอิงและใช้เปรียบเทียบกับข้อมูลในผู้ป่วยโรคตับอักเสบแบบเรื้อรังต่างๆ รวมทั้งตับแข็งและมะเร็งตับ เพื่อเป็นข้อมูลเบื้องต้นสำหรับเป็นแนวทางการรักษาโรคตับอักเสบและพัฒนาสายพันธุ์ใหม่ในอนาคต

3. เอกสารอ้างอิง

1. Valaydon ZS, Locarnini SA. The virological aspects of hepatitis B. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(3):257-64.
2. Glebe D, Bremer CM. The molecular virology of hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* 2013;33(2):103-12.
3. Tangkijvanich P, Mahachai V, Komolmit P, Fongsarun J, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Hepatitis B virus genotypes and hepatocellular carcinoma in Thailand. *World J Gastroenterol.* 2005;11(15):2238-43.
4. Schinazi RF, Ehteshami M, Bassit L, Asselah T. Towards HBV curative therapies. *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:102-14.
5. Vlachogiannakos J, Papatheodoridis GV. Hepatitis B: Who and when to treat? *Liver Int.* 2018;38 Suppl 1:71-8.
6. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Gastroenterology.* 2019;156(2):355-68 e3.

7. Park Y, Hong DJ, Shin S, Cho Y, Kim HS. Performance evaluation of new automated hepatitis B viral markers in the clinical laboratory: two quantitative hepatitis B surface antigen assays and an HBV core-related antigen assay. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(5):770-7.
8. Wong DK, Seto WK, Cheung KS, Chong CK, Huang FY, Fung J, et al. Hepatitis B virus core-related antigen as a surrogate marker for covalently closed circular DNA. *Liver Int*. 2017;37(7):995-1001.
9. Chuaypen N, Posuwan N, Chittmittraprap S, Hirankarn N, Treeprasertsuk S, Tanaka Y, et al. Predictive role of serum HBsAg and HBcrAg kinetics in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B receiving pegylated interferon-based therapy. *Clin Microbiol Infect*. 2018;24(3):306 e7- e13.
10. Kumada T, Toyoda H, Tada T, Kiriyaama S, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Effect of nucleos(t)ide analogue therapy on hepatocarcinogenesis in chronic hepatitis B patients: a propensity score analysis. *J Hepatol*. 2013;58(3):427-33.
11. Wang J, Shen T, Huang X, Kumar GR, Chen X, Zeng Z, et al. Serum hepatitis B virus RNA is encapsidated pregenome RNA that may be associated with persistence of viral infection and rebound. *J Hepatol*. 2016;65(4):700-10.
12. Liu S, Zhou B, Valdes JD, Sun J, Guo H. Serum Hepatitis B Virus RNA: A New Potential Biomarker for Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*. 2019;69(4):1816-27.
13. Bartenschlager R, Lohmann V, Penin F. The molecular and structural basis of advanced antiviral therapy for hepatitis C virus infection. *Nat Rev Microbiol*. 2013;11(7):482-96.
14. Thrift AP, El-Serag HB, Kanwal F. Global epidemiology and burden of HCV infection and HCV-related disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(2):122-32.
15. Wasitthanasem R, Vongpunsawad S, Siripon N, Suya C, Chulothok P, Chaiear K, et al. Genotypic distribution of hepatitis C virus in Thailand and Southeast Asia. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126764.
16. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.
17. Vermehren J, Park JS, Jacobson IM, Zeuzem S. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2018;69(5):1178-87.
18. Kamili S, Drobeniuc J, Araujo AC, Hayden TM. Laboratory diagnostics for hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2012;55 Suppl 1:S43-8.

19. Freiman JM, Tran TM, Schumacher SG, White LF, Ongarello S, Cohn J, et al. Hepatitis C Core Antigen Testing for Diagnosis of Hepatitis C Virus Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2016;165(5):345-55.
20. Wasitthankasem R, Vichaiwattana P, Auphimai C, Siripon N, Klinfueng S, Tangkijvanich P, et al. HCV core antigen is an alternative marker to HCV RNA for evaluating active HCV infection: implications for improved diagnostic option in an era of affordable DAAs. *PeerJ.* 2017;5:e4008.
21. Johannessen A. Where we are with point-of-care testing. *J Viral Hepat.* 2015;22(4):362-5.
22. Easterbrook PJ, Roberts T, Sands A, Peeling R. Diagnosis of viral hepatitis. *Curr Opin HIV AIDS.* 2017;12(3):302-14.
23. Shourian M, Ghourchian H, Boutorabi M. Ultra-sensitive immunosensor for detection of hepatitis B surface antigen using multi-functionalized gold nanoparticles. *Anal Chim Acta.* 2015;895:1-11.
24. Nourani S, Ghourchian H, Boutorabi SM. Magnetic nanoparticle-based immunosensor for electrochemical detection of hepatitis B surface antigen. *Anal Biochem.* 2013;441(1):1-7.
25. Alizadeh N, Hallaj R, Salimi A. A highly sensitive electrochemical immunosensor for hepatitis B virus surface antigen detection based on Hemin/G-quadruplex horseradish peroxidase-mimicking DNAzyme-signal amplification. *Biosens Bioelectron.* 2017;94:184-92.
26. Thong VD, Akkarathamrongsin S, Avihingsanon A, Theamboonlers A, Poovorawan Y, Tangkijvanich P. The correlation between hepatitis C core antigen and hepatitis C virus RNA levels with respect to human immunodeficiency virus status, hepatitis C virus genotype and interferon-lambda-4 polymorphism. *Intervirology.* 2015;58(2):73-9.
27. Tangkijvanich P, Hirsch P, Theamboonlers A, Nuchprayoon I, Poovorawan Y. Association of hepatitis viruses with hepatocellular carcinoma in Thailand. *J Gastroenterol.* 1999;34(2):227-33.
28. Della Corte C, Triolo M, Iavarone M, Sangiovanni A. Early diagnosis of liver cancer: an appraisal of international recommendations and future perspectives. *Liver Int.* 2016;36(2):166-76.
29. Friemel J, Rechsteiner M, Frick L, Bohm F, Struckmann K, Egger M, et al. Intratumor heterogeneity in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(8):1951-61.
30. Navin N, Krasnitz A, Rodgers L, Cook K, Meth J, Kendall J, et al. Inferring tumor progression from genomic heterogeneity. *Genome Res.* 2010;20(1):68-80.

31. Rockstroh JK. Influence of viral hepatitis on HIV infection. *J Hepatol.* 2006;44(1 Suppl):S25-7.
32. Mann J, Reeves HL, Feldstein AE. Liquid biopsy for liver diseases. *Gut.* 2018;67(12):2204-12.
33. Zhang C, Guan Y, Sun Y, Ai D, Guo Q. Tumor heterogeneity and circulating tumor cells. *Cancer Lett.* 2016;374(2):216-23.
34. Alix-Panabieres C, Schwarzenbach H, Pantel K. Circulating tumor cells and circulating tumor DNA. *Annu Rev Med.* 2012;63:199-215.
35. Zhang W, Xia W, Lv Z, Ni C, Xin Y, Yang L. Liquid Biopsy for Cancer: Circulating Tumor Cells, Circulating Free DNA or Exosomes? *Cell Physiol Biochem.* 2017;41(2):755-68.
36. Mabert K, Cojoc M, Peitzsch C, Kurth I, Souchelnytskyi S, Dubrovskaya A. Cancer biomarker discovery: current status and future perspectives. *Int J Radiat Biol.* 2014;90(8):659-77.
37. Zhang BO, Xu CW, Shao Y, Wang HT, Wu YF, Song YY, et al. Comparison of droplet digital PCR and conventional quantitative PCR for measuring EGFR gene mutation. *Exp Ther Med.* 2015;9(4):1383-8.
38. Bettgowda C, Sausen M, Leary RJ, Kinde I, Wang Y, Agrawal N, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014;6(224):224ra24.
39. Wroclawski ML, Serpa-Neto A, Fonseca FL, Castro-Neves-Neto O, Pompeo AS, Machado MT, et al. Cell-free plasma DNA as biochemical biomarker for the diagnosis and follow-up of prostate cancer patients. *Tumour Biol.* 2013;34(5):2921-7.
40. Sozzi G, Conte D, Mariani L, Lo Vullo S, Roz L, Lombardo C, et al. Analysis of circulating tumor DNA in plasma at diagnosis and during follow-up of lung cancer patients. *Cancer Res.* 2001;61(12):4675-8.
41. Ren N, Qin LX, Tu H, Liu YK, Zhang BH, Tang ZY. The prognostic value of circulating plasma DNA level and its allelic imbalance on chromosome 8p in patients with hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2006;132(6):399-407.
42. Wong IH, Lo YM, Yeo W, Lau WY, Johnson PJ. Frequent p15 promoter methylation in tumor and peripheral blood from hepatocellular carcinoma patients. *Clin Cancer Res.* 2000;6(9):3516-21.
43. Hardy T, Zeybel M, Day CP, Dipper C, Masson S, McPherson S, et al. Plasma DNA methylation: a potential biomarker for stratification of liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease. *Gut.* 2017;66(7):1321-8.

44. Hu J, Wang Z, Fan J, Dai Z, He YF, Qiu SJ, et al. Genetic variations in plasma circulating DNA of HBV-related hepatocellular carcinoma patients predict recurrence after liver transplantation. *PLoS One*. 2011;6(10):e26003.
45. Qu C, Wang Y, Wang P, Chen K, Wang M, Zeng H, et al. Detection of early-stage hepatocellular carcinoma in asymptomatic HBsAg-seropositive individuals by liquid biopsy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(13):6308-12.
46. Barault L, Amatu A, Bleeker FE, Moutinho C, Falcomata C, Fiano V, et al. Digital PCR quantification of MGMT methylation refines prediction of clinical benefit from alkylating agents in glioblastoma and metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(9):1994-9.
47. Watanabe M, Kawaguchi T, Isa S, Ando M, Tamiya A, Kubo A, et al. Ultra-Sensitive Detection of the Pretreatment EGFR T790M Mutation in Non-Small Cell Lung Cancer Patients with an EGFR-Activating Mutation Using Droplet Digital PCR. *Clin Cancer Res*. 2015;21(15):3552-60.
48. Giannelli V, Di Gregorio V, Iebba V, Giusto M, Schippa S, Merli M, et al. Microbiota and the gut-liver axis: bacterial translocation, inflammation and infection in cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16795-810.
49. Goel A, Gupta M, Aggarwal R. Gut microbiota and liver disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(6):1139-48.
50. Xie G, Wang X, Liu P, Wei R, Chen W, Rajani C, et al. Distinctly altered gut microbiota in the progression of liver disease. *Oncotarget*. 2016;7(15):19355-66.
51. Zhu L, Baker SS, Gill C, Liu W, Alkhouri R, Baker RD, et al. Characterization of gut microbiomes in nonalcoholic steatohepatitis (NASH) patients: a connection between endogenous alcohol and NASH. *Hepatology*. 2013;57(2):601-9.
52. Lu H, Ren Z, Li A, Zhang H, Jiang J, Xu S, et al. Deep sequencing reveals microbiota dysbiosis of tongue coat in patients with liver carcinoma. *Sci Rep*. 2016;6:33142.
53. Inoue T, Nakayama J, Moriya K, Kawaratani H, Momoda R, Ito K, et al. Gut Dysbiosis Associated With Hepatitis C Virus Infection. *Clin Infect Dis*. 2018;67(6):869-77.
54. Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamaki J, Panagiotou G, et al. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(9):E1306-15.
55. Limothai U, Chuaypen N, Poovorawan K, Chotiyaputta W, Tanwandee T, Poovorawan Y, et al. Reverse transcriptase droplet digital PCR vs reverse transcriptase quantitative real-time PCR for serum HBV RNA quantification. *J Med Virol*. 2020.

56. Charatcharoenwitthaya P, Wongpaitoon V, Komolmit P, Sukeepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Piratvisuth T, et al. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study. *BMC Gastroenterol.* 2020;20(1):47.
57. Pratedrat P, Chuaypen N, Nimsamer P, Payungporn S, Pinjaroen N, Sirichindakul B, et al. Diagnostic and prognostic roles of circulating miRNA-223-3p in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232211.
58. Khlaiphuengsin A, Chuaypen N, Sodsai P, Buranapraditkun S, Boonpiyathad T, Hirankarn N, et al. Decreased of BAFF-R expression and B cells maturation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2020;26(20):2645-56.
59. Han WM, Colby DJ, Khlaiphuengsin A, Apornpong T, Kerr SJ, Ubolyam S, et al. Large transmission cluster of acute hepatitis C identified among HIV-positive men who have sex with men in Bangkok, Thailand. *Liver Int.* 2020;40(9):2104-9.
60. Kaewdech A, Tangkijvanich P, Sripongpan P, Witeerungrot T, Jandee S, Tanaka Y, et al. Hepatitis B surface antigen, core-related antigen and HBV RNA: Predicting clinical relapse after NA therapy discontinuation. *Liver Int.* 2020;40(12):2961-71.
61. Chavalit T, Nimsamer P, Sirivassanametha K, Anuntakarun S, Saengchoowong S, Tangkijvanich P, et al. Hepatitis B Virus-Encoded MicroRNA (HBV-miR-3) Regulates Host Gene PPM1A Related to Hepatocellular Carcinoma. *Microna.* 2020;9(3):232-9.
62. Chayanupatkul M, Chittmittraprap S, Pratedrat P, Chuaypen N, Avihingsanon A, Tangkijvanich P. Efficacy of elbasvir/grazoprevir therapy in HCV genotype-1 with or without HIV infection: role of HCV core antigen monitoring and improvement of liver stiffness and steatosis. *Antivir Ther.* 2020;25(6):305-14.
63. Khlaiphuengsin A, Chuaypen N, Sodsai P, Reantragoon R, Han WM, Avihingsanon A, et al. Successful direct-acting antiviral therapy improves circulating mucosal-associated invariant T cells in patients with chronic HCV infection. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244112.
64. Srisomwat C, Yakoh A, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Vilaivan T, Chailapakul O. Amplification-free DNA Sensor for the One-Step Detection of the Hepatitis B Virus Using an Automated Paper-Based Lateral Flow Electrochemical Device. *Anal Chem.* 2021;93(5):2879-87.
65. Limothai U, Dinhuzen J, Payongsri T, Tachaboon S, Tangkijvanich P, Chuaypen N, et al. Circulating microtranscriptome profiles reveal distinct expression of microRNAs in severe leptospirosis. *PLoS Negl Trop Dis.* 2020;14(11):e0008809.

66. Chuaypen N, Chittmittrapap S, Avihingsanon A, Siripongsakun S, Wongpiyabovorn J, Tanpowpong N, et al. Liver fibrosis improvement assessed by magnetic resonance elastography and Mac-2-binding protein glycosylation isomer in patients with hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals. *Hepatol Res.* 2021;51(5):528-37.
67. Chuaypen N, Jinato T, Avihingsanon A, Chirapongsathorn S, Cheevadhanarak S, Nookaew I, et al. Improvement of Gut Diversity and Composition After Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Virus-Infected Patients With or Without Human Immunodeficiency Virus Coinfection. *J Infect Dis.* 2021;224(8):1410-21.
68. Jaroenlapnopparat A, Chayanupatkul M, Tangkijvanich P. Novel viral markers and the prediction of off-treatment relapse in chronic hepatitis B patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(9):2349-62.
69. Palakhachane S, Ketkaew Y, Chuaypen N, Sirirak J, Boonsombat J, Ruchirawat S, et al. Synthesis of sorafenib analogues incorporating a 1,2,3-triazole ring and cytotoxicity towards hepatocellular carcinoma cell lines. *Bioorg Chem.* 2021;112:104831.
70. Kunadirek P, Chuaypen N, Jenjaroenpun P, Wongsurawat T, Pinjaroen N, Sirichindakul P, et al. Cell-Free DNA Analysis by Whole-Exome Sequencing for Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study in Thailand. *Cancers (Basel).* 2021;13(9).
71. Kunadirek P, Ariyachet C, Sriphoosanaphan S, Pinjaroen N, Sirichindakul P, Nookaew I, et al. Identification of BHLHE40 expression in peripheral blood mononuclear cells as a novel biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):11201.
72. Teengam P, Nisab N, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Vilaivan T, Chailapakul O. Fluorescent paper-based DNA sensor using pyrrolidinyI peptide nucleic acids for hepatitis C virus detection. *Biosens Bioelectron.* 2021;189:113381.
73. Patarat R, Riku S, Kunadirek P, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Mutirangura A, et al. The expression of FLNA and CLU in PBMCs as a novel screening marker for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2021;11(1):14838.
74. Matsui T, Hamada-Tsutsumi S, Naito Y, Nojima M, Iio E, Tamori A, et al. Identification of microRNA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in nonviral hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res.* 2022;52(1):93-104.
75. Han WM, Ueaphongsukkit T, Chattranukulchai P, Siwamogsatham S, Chaiteerakij R, Sophonphan J, et al. Incident Liver Cirrhosis, Associated Factors, and Cardiovascular Disease Risks Among People Living With HIV: A Longitudinal Study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;86(4):463-72.

76. Boonkaew S, Yakoh A, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Rengpipat S, Siangproh W, et al. An automated fast-flow/delayed paper-based platform for the simultaneous electrochemical detection of hepatitis B virus and hepatitis C virus core antigen. *Biosens Bioelectron.* 2021;193:113543.
77. Puthdee N, Sriswasdi S, Pisitkun T, Ratanasirintrawoot S, Israsena N, Tangkijvanich P. The LIN28B/TGF-beta/TGFBI feedback loop promotes cell migration and tumour initiation potential in cholangiocarcinoma. *Cancer Gene Ther.* 2022;29(5):445-55.
78. Chuaypen N, Limothai U, Kunadirek P, Kaewsapsak P, Kueanjinda P, Srisawat N, et al. Identification and validation of circulating miRNAs as potential new biomarkers for severe liver disease in patients with leptospirosis. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257805.
79. Srisomwat C, Yakoh A, Avihingsanon A, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Vilaivan T, et al. An alternative label-free DNA sensor based on the alternating-current electroluminescent device for simultaneous detection of human immunodeficiency virus and hepatitis C co-infection. *Biosens Bioelectron.* 2022;196:113719.
80. Supanan R, Han WM, Harnpariphan W, Ueaphongsukkit T, Ubolyam S, Sophonphan J, et al. Brief Report: HCV Universal Test-and-Treat With Direct Acting Antivirals for Prisoners With or Without HIV: A Prison Health Care Workers-Led Model for HCV Microelimination in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2021;88(5):465-9.
81. Nimmanterdwong Z, Boonviriya S, Tangkijvanich P. Human-Centered Design of Mobile Health Apps for Older Adults: Systematic Review and Narrative Synthesis. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2022;10(1):e29512.
82. Chuaypen N, Khlaiphuengsin A, Prasoppokakorn T, Susantitaphong P, Prasithsirikul W, Avihingsanon A, et al. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus within hemodialysis units in Thailand: role of HCV core antigen in the assessment of viremia. *BMC Infect Dis.* 2022;22(1):79.
83. Hayashi S, Isogawa M, Kawashima K, Ito K, Chuaypen N, Morine Y, et al. Droplet digital PCR assay provides intrahepatic HBV cccDNA quantification tool for clinical application. *Sci Rep.* 2022;12(1):2133.
84. Dilokthornsakul P, Sawangjit R, Tangkijvanich P, Chayanupatkul M, Tanwandee T, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Economic Evaluation of Oral Nucleos(t)ide Analogues for Patients with Chronic Hepatitis B in Thailand. *Appl Health Econ Health Policy.* 2022;20(4):587-96.
85. Harnpariphan W, Han WM, Supanun R, Ubolyam S, Sophonphan J, Ueaphongsukkit T, et al. High Proportion of Blood-Borne and Sexually Transmitted Infections Among People

Deprived of Liberty in a Central Male Prison in Thailand: A Cross-Sectional Study 2018-2019. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2022;38(5):370-7.

86. Ashouri S, Khor SS, Hitomi Y, Sawai H, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-Wide Association Study for Chronic Hepatitis B Infection in the Thai Population. *Front Genet*. 2022;13:887121.

87. Chuaypen N, Sriphoosanaphan S, Vorasittha A, Pinjaroen N, Chaiyarit S, Thongboonkerd V, et al. Targeted Proteins Reveal Cathepsin D as a Novel Biomarker in Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Cirrhosis and Other Liver Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2022;23(6):2017-25.

88. Chuaypen N, Siripongsakun S, Hiranrat P, Tanpowpong N, Avihingsanon A, Tangkijvanich P. Improvement of liver fibrosis, but not steatosis, after HCV eradication as assessment by MR-based imaging: Role of metabolic derangement and host genetic variants. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269641.

89. Jinato T, Chayanupatkul M, Dissayabutra T, Chutaputti A, Tangkijvanich P, Chuaypen N. Litchi-Derived Polyphenol Alleviates Liver Steatosis and Gut Dysbiosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2022;14(14).

90. Kunadirek P, Pinjaroen N, Nookaew I, Tangkijvanich P, Chuaypen N. Transcriptomic Analyses Reveal Long Non-Coding RNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Novel Biomarker for Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2022;23(14).

91. Oekchuae S, Sirirak J, Charoensuksai P, Wongprayoon P, Chuaypen N, Boonsombat J, et al. The Design and Synthesis of a New Series of 1,2,3-Triazole-Cored Structures Tethering Aryl Urea and Their Highly Selective Cytotoxicity toward HepG2. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022;15(5).

4. วัตถุประสงค์

แบ่งเป็น 4 วัตถุประสงค์ตามโครงการย่อยทั้ง 4 โครงการ

1. เพื่อศึกษาประโยชน์ทางคลินิกของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ของไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ HBcrAg, HBV RNA และ HCVCaAg ในการทำนายการดำเนินโรค ประเมินความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ และการตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (Assess clinical roles of new viral biomarkers including HBcrAg, HBV RNA, HCVCaAg in predicting disease progression, cancer risk stratification and response to antiviral therapy)

2. เพื่อพัฒนาชุดทดสอบ ณ จุดดูแลผู้ป่วย ที่ทำงานร่วมกับสมาร์ทโฟนในการตรวจคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี (Develop smartphone-based point-of-care testing (POCT) for screening of hepatitis B and C infection)
3. เพื่อศึกษาหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ในการวินิจฉัยมะเร็งตับระยะเริ่มต้นด้วยเทคโนโลยีที่ทันสมัย (high throughput sequencing (Identify new biomarkers for diagnosis of early hepatocellular carcinoma by high throughput sequencing techniques)
4. เพื่อศึกษาองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้สำหรับเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ของโรคตับแข็งและมะเร็งตับระยะเริ่มต้น (Identify gut microbiome as a tool towards targeted new biomarkers for cirrhosis and early hepatocellular carcinoma)

5. ระเบียบวิธีวิจัย

คำถามการวิจัย (Research Question)

1. ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ของไวรัสตับอักเสบบี สามารถใช้ประเมินการดำเนินโรค ทำนายผลการรักษา และพยากรณ์ความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับในผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรังได้หรือไม่
2. การพัฒนาชุดทดสอบ ณ จุดดูแลผู้ป่วย ที่ทำงานร่วมกับสมาร์ทโฟน สามารถใช้ในการตรวจคัดกรองการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีได้อย่างมีประสิทธิภาพและใช้ในพื้นที่ห่างไกลได้หรือไม่
3. การตรวจตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ด้วยเทคโนโลยี high throughput sequencing สามารถวินิจฉัยมะเร็งตับในระยะเริ่มต้นได้หรือไม่
4. การศึกษาองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้ สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ของโรคตับแข็งและมะเร็งตับระยะเริ่มต้นได้หรือไม่

การออกแบบการทดลอง (Study design)

โครงการวิจัยดังกล่าวจะใช้การวิจัยโดยการวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical Studies) ซึ่งเป็นการวิจัยที่มีกลุ่มควบคุม (control) และกลุ่มเปรียบเทียบหรือกลุ่มผู้ป่วย (case) โดยจำแนกออกเป็น 2 แบบ ดังนี้

1. Cohort study ติดตามไปข้างหน้าเพื่อดูว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่สามารถใช้ประเมินผลต่อการรักษา และความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหรือไม่ (ใช้ในคำถามการวิจัยข้อ 1)
2. Cross-sectional Study แบบ diagnostic research เพื่อพิจารณาว่าชุดทดสอบมีความแม่นยำที่จะช่วยในการวินิจฉัยโรคหรือไม่ (ใช้ในคำถามการวิจัยข้อ 2)
3. Case-control study การวิจัยเชิงวิเคราะห์เพื่อหาปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรค (ใช้ในคำถามการวิจัยข้อ 3 และ 4)

ขนาดตัวอย่าง (Sample size)

การวิจัยเชิงวิเคราะห์ (Analytical Study) ใช้สูตรในการคำนวณตัวอย่างดังต่อไปนี้

$$\frac{n}{gr} = \frac{2(Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 p(1-p)}{\Delta^2}$$

ความน่าจะเป็นของความผิดพลาดในการทดสอบสมมติฐานโดยทั่วไปนิยมกำหนด

$$Z_{\alpha/2} = Z_{0.025} = 1.96 \text{ หรือ } Z_{\alpha} = Z_{0.05} = 1.65$$

$$Z_{\beta} = Z_{0.1} = 1.28 \text{ (Power of Test = 90\%)}$$

ความแปรปรวนของตัวแปรผล $p(1-p)$ โดยที่ $P = \frac{P_1 + P_2}{2}$ (p_1 คือ สัดส่วนของตัวแปรในกลุ่มที่ 1 และ p_2 คือ สัดส่วนของตัวแปรในกลุ่มที่ 2)

ค่าความต่างของผล (Effect size: Δ) = $p_1 - p_2$

- ตัวอย่างการศึกษาแบบ cohort study (ใช้ในคำถามการวิจัยข้อ 1) ซึ่งศึกษาความสัมพันธ์ของ HBV RNA ในระยะต่างๆของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังกับการเกิดมะเร็งตับ จากรายงานที่ผ่านมา ตรวจพบระดับของ HBV RNA ในเลือดร้อยละ 26 และ 46 ในกลุ่มที่ไม่เป็นมะเร็งและเป็นมะเร็งตับตามลำดับ

ข้อมูลที่นำมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$1. Z_{\alpha/2} = Z_{0.025} = 1.96$$

$$2. Z_{\beta} = Z_{0.1} = 1.28$$

$$3. \text{ ความแปรปรวนของตัวแปรผล } p(1-p) \text{ โดยที่ } P = \frac{0.26 + 0.46}{2} = 0.36$$

$$4. \text{ ค่าความต่างของผล (Effect size: } \Delta) = p_1 - p_2 = 0.26 - 0.46 = (-0.20) \text{ แทนค่าในสูตร}$$

$$\frac{n}{gr} = \frac{2(1.96 + 1.28)^2 0.36(1 - 0.36)}{(-0.20)^2}$$

$$N/gr = 120.9 \text{ คน หรือประมาณ 121 คน}$$

ดังนั้นการศึกษาวิจัยดังกล่าวจะต้องใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละ 121 คน ซึ่งการศึกษาแบบ cohort study ที่จะหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในการประเมินและทำนายความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับ จะแบ่งกลุ่มตัวอย่างออกเป็น 4 กลุ่มคือ กลุ่มควบคุม (ผู้ที่มีสุขภาพดี) กลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี กลุ่มผู้ป่วยตับแข็ง และกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับ ดังนั้นรวมกลุ่มตัวอย่างทั้ง 4 กลุ่มมีจำนวนประมาณ 500 คน

- ตัวอย่างเช่น Case-control study (ใช้ในคำถามการวิจัยข้อ 3 และ 4) ที่ศึกษาหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพด้วยเทคนิค high throughput sequencing เปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งตับและไม่เป็นมะเร็งตับ จากรายงานที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอัตราการเกิดมะเร็งตับร้อยละ 20 และผู้ป่วยที่ไม่ได้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอัตราการเกิดมะเร็งตับร้อยละ 1

ข้อมูลที่นำมาใช้ในการคำนวณขนาดตัวอย่าง

$$1. Z_{\alpha/2} = Z_{0.025} = 1.96$$

$$2. Z_{\beta} = Z_{0.1} = 1.28$$

3. ความแปรปรวนของตัวแปรผล $p(1-p)$ โดยที่ $P = \frac{0.20+0.01}{2} = 0.105$

4. ค่าความต่างของผล (Effect size: Δ) = $p_1 - p_2 = 0.20 - 0.01 = 0.19$

แทนค่าในสูตร

$$\frac{n}{gr} = \frac{2(1.96 + 1.28)^2 0.105(1 - 0.105)}{0.19^2}$$

$$N/gr = 108.28 \text{ คน หรือประมาณ } 110 \text{ คน}$$

ดังนั้นการศึกษาวิจัยดังกล่าวจะต้องใช้ขนาดตัวอย่างกลุ่มละอย่างน้อย 110 คน (รวมกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่มจำนวน 220 คน)

ส่วนการศึกษา Cross-sectional Study แบบ diagnostic research เพื่อพิจารณาว่าชุดทดสอบมีความแม่นยำที่จะช่วยในการวินิจฉัยโรคหรือไม่ (คำถามการวิจัยข้อ 2) เนื่องจากการศึกษานี้ไม่มีรายงานมาก่อน คณะผู้วิจัยจึงกำหนดตัวอย่างออกเป็น 2 กลุ่ม ประกอบด้วย testing set จำนวน 100 ตัวอย่าง และ validating set จำนวน 300-500 ตัวอย่าง

ประชากรที่ศึกษาและการเก็บสารตัวอย่างในการวิจัย

กลุ่มประชากรที่ศึกษาประกอบด้วยผู้ป่วยผู้ป่วยตับอักเสบแบบเรื้อรังจากสาเหตุต่างๆเช่น ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี แบบเรื้อรัง ผู้ป่วยไขมันพอกตับ ผู้ป่วยตัดโรคตับแข็งและผู้ป่วยมะเร็งตับ การศึกษาวิจัยในโครงการนี้ได้ขออนุมัติจากคณะกรรมการพิจารณาจริยธรรมการวิจัยในมนุษย์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยผู้ป่วยสมัครใจยินยอมเข้าร่วมโครงการการวินิจฉัยโรคอาศัยเกณฑ์มาตรฐานในทางคลินิก เช่น การวินิจฉัยมะเร็งตับประกอบการตรวจวินิจฉัยทางพยาธิวิทยา หรือภาพถ่ายทางรังสีวินิจฉัยตามเกณฑ์ของ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) guideline โดยพบก้อนที่มีลักษณะเป็น hyperattenuation ในช่วง arterial phase และลักษณะแบบ hypo-attenuation ในช่วง portal phase โดยผู้ป่วยได้เข้ารับการรักษามะเร็งตับด้วยวิธีต่างๆเช่นการผ่าตัด (surgical resection), radiofrequency ablation (RFA) หรือ trans-arterial chemoembolization (TACE) ณ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ สภากาชาดไทย

การเก็บตัวอย่างชิ้นเนื้อตับของผู้ป่วยมะเร็งตับ ที่ได้รับการรักษาด้วยวิธีการผ่าตัดโดยศัลยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญหรือการเจาะชิ้นเนื้อตับด้วยเข็มขนาดเล็ก (percutaneous ultrasound-guided liver biopsy) โดยแพทย์ผู้เชี่ยวชาญด้านรังสีรักษา รวมทั้งจะทำการเก็บตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยควบคู่ไปด้วย ตัวอย่างเลือดทำการเก็บโดยพยาบาลผู้เชี่ยวชาญจากเส้นเลือดดำบริเวณข้อพับแขนด้านใน การเก็บตัวอย่างอุจจาระทางผู้วิจัยจะให้ภาชนะสำหรับเก็บอุจจาระ (DNA/RNA Shield - Fecal Collection Tube) เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถเก็บมาเองจากที่พักอาศัยโดยให้เก็บปริมาณประมาณ 1 กรัมหรือ 1 ml ของอุจจาระลงในภาชนะดังกล่าว ซึ่งสามารถรักษา DNA ให้คงสภาพ (nucleic acid preservation) มีสารป้องกันการเจริญของจุลินทรีย์ (pathogen inactivation) และสามารถอยู่ที่อุณหภูมิห้องได้สูงสุด 7 วัน และการปฏิบัติทุกขั้นตอนจะให้ผู้ป่วย

คำนึงถึงเทคนิคปราศจากเชื้อโดยเป็นไปตามมาตรฐานสากลของการศึกษาจุลินทรีย์ในลำไส้ (International human microbiome standard, IHMS)

วิธีการวิจัยทางห้องปฏิบัติการ

การตรวจ viral hepatitis markers จากตัวอย่างเลือดที่เก็บไว้ที่อุณหภูมิ -700C ใช้ชุดตรวจมาตรฐาน เช่น qualitative HBsAg, HBeAg และ anti-HBe ตรวจด้วย ELISA kits (Abbott Laboratories, Chicago, IL) Serum HBV DNA levels ตรวจด้วย Abbott RealTime HBV assay (Abbott Laboratories, Chicago, IL) HBsAg quantification ตรวจด้วย Elecsys HBsAg II Quant reagent kits (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN) HBcrAg quantification ตรวจด้วย automated Lumipulse chemiluminescence enzyme immunoassay (CMIA) analyzer (Fujirebio Inc., Tokyo, Japan) HCV RNA quantification ตรวจด้วย real-time quantitative reverse transcription PCR (Abbott Laboratories, Chicago, IL) และ HCVcAg Quantification ตรวจด้วย automated CMIA (Abbott Diagnostics, Tokyo, Japan)

การตรวจ HBV RNA ใช้การสกัดแยกอาร์เอ็นเอของไวรัสตับอักเสบบีจากเซลล์ของผู้ป่วยปริมาณ 200 ไมโครลิตร ด้วยวิธี Guanidine-thiocyanate/Phenol/Chloroform จากนั้นจำกัด DNA ของไวรัสที่อาจจะมีอยู่ในตัวอย่าง โดยเอ็นไซม์ DNase I และนำ RNA ที่สกัดได้เข้าสู่กระบวนการ reverse transcription โดยใช้ specific primers กับไวรัสตับอักเสบบี เพื่อเปลี่ยน RNA ของไวรัส เป็น cDNA และ cDNA ที่เกิดขึ้นจะถูกนำไปวัดปริมาณโดยเทคนิค droplet digital PCR (ddPCR) ส่วนผสมของปฏิกิริยา ddPCR ประกอบด้วย น้ำยา ddPCR supermix, โพรบ (TaqMan probe) และไพรเมอร์ที่มีความจำเพาะกับไวรัสตับอักเสบบี ข้อมูลที่ได้จากปฏิกิริยา ddPCR จะถูกนำมาใช้ในการวิเคราะห์ปริมาณอาร์เอ็นเอของไวรัสในเซลล์ โดยใช้โปรแกรมทางคอมพิวเตอร์ QuantaSoft analysis software

การสกัด liquid biopsy ประกอบด้วย peripheral blood mononuclear cell (PBMC), DNA, RNA, cell-free DNA (cfDNA), และ cell-free RNA (cfRNA) นำตัวอย่างมาสกัด PBMC ด้วยเทคนิค Ficoll-Hypaque density gradient สกัด DNA, RNA, cfDNA และ cfRNA ด้วยชุดสกัดที่เหมาะสม (commercial kits) ส่วน RNA sequencing และ Targeted DNA sequencing ใช้เทคโนโลยี Next generation sequencing (NGS) เพื่อศึกษาการแสดงออกของยีนในระดับ genome และ transcriptome ใน liquid biopsy ด้วยเครื่อง Illumina HiSeq โดยนำ RNA หรือ DNA ที่ได้มาทำการ shearing ด้วยเครื่อง Covaris ทำขั้นตอน End repair, A-tailing และ adaptor ligation ด้วยชุด kit ที่เหมาะสม จากนั้นทำการ library amplification และ library QC จากนั้นส่งทำ sequencing ด้วยเครื่อง Illumina HiSeq จากนั้นวิเคราะห์ข้อมูลด้วยการใช้ฐานข้อมูล (In silico analysis) โดยการใช้ฐานข้อมูล The Cancer Genome Atlas (TCGA), และข้อมูล microarray โดยใช้ CU-DREAM ร่วมกับข้อมูลที่ได้จากการทำ RNA sequencing หรือ targeted sequencing (ที่ทำการเปรียบเทียบกับ reference human genome) เพื่อหา candidate gene แล้วยืนยันผลการทดลอง (validation test) โดย candidate genes ที่ได้จะนำมาทดสอบในเลือดของผู้ป่วย เพื่อยืนยัน

ข้อมูลว่ามีความสอดคล้องกับข้อมูลที่ได้จากการทำ sequencing และ in silico model หรือไม่ โดยใช้เครื่อง real-time PCR และ ddPCR

การสกัดดีเอ็นเอจากตัวอย่างอุจจาระของผู้ป่วย ใช้ชุดสกัด Quick-DNA Fecal/Soil Microbe Kits (Zymo Research) ซึ่งสามารถสกัดดีเอ็นเอให้ได้คุณภาพสูง จากนั้นวัดความเข้มข้นและคุณภาพของดีเอ็นเอด้วย Qubit™ fluorometer โดยการใช้ชุด Quant-iT dsDNA BR Assay kit [ng/ul] จากนั้นทำการตรวจ DNA QC analysis โดยตรวจสอบ DNA integrity และการปนเปื้อนของ RNA (RNA contamination) โดยใช้ gel electrophoresis จากนั้นทำการเพิ่มปริมาณ 16S rRNA ด้วย specific primers ที่จำเพาะ ส่วนการเตรียม library preparation ทำโดยนำ 16S rRNA ที่ได้มาทำการ shearing ด้วยเครื่อง Covaris ทำขั้นตอน End repair, A-tailing และ adaptor ligation ด้วยชุด kit ที่เหมาะสม จากนั้นทำการ library amplification และ library QC จากนั้นส่งทำ sequencing ด้วยเครื่อง Illumina HiSeq2000 หรือ HiSeq2500 ส่วนการวิเคราะห์ผลและการทำ visualization methods for metagenomic data ทำตามมาตรฐานสากลโดยใช้ IHMS standard operating procedures (SOPs)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลพื้นฐานได้แก่ เพศ อายุ รวมถึงข้อมูลทางคลินิก ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการต่างๆ ผลการตรวจทางรังสีวิทยา ระยะของมะเร็งตับ รวมถึงข้อมูลอื่นๆที่เกี่ยวข้องของผู้ป่วยแต่ละรายจะถูกบันทึกเพื่อใช้ร่วมวิเคราะห์ผลการรักษาที่ได้จากงานวิจัยนี้ และวิเคราะห์ผลที่ได้กับความสัมพันธ์ทางคลินิกด้วยโปรแกรมทางสถิติที่เหมาะสม

6. ผลการศึกษาและการอภิปรายผล

Reverse transcriptase droplet digital PCR vs reverse transcriptase quantitative real-time PCR for serum HBV RNA quantification (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร J Med Virol 2020)(55)

การตรวจด้วยวิธีทางชีวภาพของไวรัสตับอักเสบบีในซีรัมสามารถใช้ทดแทนการตรวจ covalently closed circular DNA (cccDNA) ในเซลล์ตับได้ การตรวจวัด HBV RNA เป็นวิธีใหม่ที่มีความท้าทายเป็นอย่างมาก การศึกษานี้มีการใช้เทคนิค reverse transcriptase droplet digital PCR (RT-ddPCR) ในการตรวจวัดเชิงปริมาณของ HBV RNA เปรียบเทียบกับกับเทคนิค reverse transcriptase quantitative real-time PCR (RT-qPCR) ในตัวอย่างซีรัมซึ่งมาจากผู้ป่วยที่ไม่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสในระยะต่างๆของการเกิดโรคตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ตัวอย่างซีรัมที่ถูกนำมาศึกษามีทั้งหมด 417 ตัวอย่าง ประกอบไปด้วยในระยะ HBeAg-positive จำนวน 136 ตัวอย่าง และ HBeAg-negative จำนวน 281 ตัวอย่าง การตรวจวัดระดับ HBV RNA ด้วยเทคนิค RT-ddPCR และ RT-qPCR แสดงให้เห็นถึงค่า linearity และความสัมพันธ์เชิงปริมาณในระดับที่สูง การศึกษาพบว่าปริมาณต่ำสุดที่ RT-ddPCR และ RT-qPCR สามารถตรวจวิเคราะห์ได้คือ 10^2 และ 10^3 copies/mL ตามลำดับ จากผลการศึกษาพบว่าเทคนิค RT-ddPCR สามารถตรวจวัดได้ดีกว่าเทคนิค RT-qPCR

ในเชิงของความสม่ำเสมอในการตรวจหาปริมาณ HBV RNA ในทุกๆความเข้มข้น การศึกษากลุ่มตัวอย่างที่เป็น HBeAg-positive พบว่าระดับของ HBV RNA ในซีรัมเมื่อตรวจวัดด้วยเทคนิค RT-ddPCR มีความสัมพันธ์ในระดับปานกลางกับ HBV DNA ($r=0.591$, $P<0.001$) และ HBsAg ($r=0.502$, $P<0.001$) ส่วนในกลุ่ม HBeAg-negative พบระดับของ HBV RNA ในซีรัมมีความสัมพันธ์ระดับปานกลางกับ HBV DNA ($r=0.603$, $P<0.001$) แต่มีความสัมพันธ์น้อยกับ HBsAg ($r=0.203$, $P=0.001$) จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่าเทคนิค RT-ddPCR เป็นเทคนิคที่มีความไวในการตรวจวัดปริมาณ HBV RNA ในตัวอย่างซีรัมโดยเฉพาะอย่างยิ่งในกลุ่ม HBeAg-negative ที่มีปริมาณของไวรัสที่ต่ำ ดังนั้นเทคนิค RT-ddPCR จึงเป็นวิธีการที่เหมาะสมที่สุดในการตรวจวัดปริมาณ HBV RNA ในทางคลินิก

Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร BMC Gastroenterology 2020)(56)

เป็นการศึกษาประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา sofosbuvir และ nonstructural protein 5A ในการรักษาผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจีโนไทป์ 1, 2, 3, 4 หรือ 6 วิธีการศึกษาได้นำข้อมูลของผู้ป่วยจำนวน 1,021 คน (506 คนติดเชื้อจีโนไทป์ 1, 16 คนติดเชื้อจีโนไทป์ 2, 314 คนติดเชื้อจีโนไทป์ 3, 13 คนติดเชื้อจีโนไทป์ 4, 166 คนติดเชื้อจีโนไทป์ 6) มีผู้ป่วยจำนวน 767 คนที่ได้รับยา daclatasvir/sofosbuvir เป็นเวลา 12-24 สัปดาห์ ผู้ป่วยจำนวน 197 คนที่ได้รับยา ledipasvir/sofosbuvir ผู้ป่วยจำนวน 57 คนที่ได้รับยา sofosbuvir/velpatasvir ใน 12 โรงพยาบาลทั่วประเทศไทยเพื่อประเมินการตอบสนองการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 หลังจากรักษา (sustained virological response, SVR12) ผู้ที่ได้รับยา daclatasvir/sofosbuvir มี SVR12=98.0% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 96.7–98.8%) ผู้ที่ได้รับ ledipasvir/sofosbuvir มี SVR12=97.9% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 94.8–99.2%) และผู้ที่ได้รับยา sofosbuvir/velpatasvir มี SVR12=96.5% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 88.1–99.0%) นอกจากนี้ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 1 มี SVR12=99.2% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 97.9–99.7%) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 2 มี SVR12=100% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 78.5–100%) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 3 มี SVR12=96.7% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 94.0 –98.2%) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 4 มี SVR12=90.9% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 62.3–98.4%) ผู้ป่วยที่ติดเชื้อจีโนไทป์ 6 มี SVR12=96.7% (ช่วงความเชื่อมั่น 95%, 92.5–98.6%) พบว่าผู้ป่วยที่มี advanced liver disease มีโอกาสรักษาไม่หายขาดมากกว่าและมีผู้ป่วย 4 รายที่หยุดการรักษาเนื่องจากมีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่ไม่เกี่ยวข้องกับโรคตับ จากการศึกษาพบว่าการใช้ยา daclatasvir/sofosbuvir, ledipasvir/sofosbuvir และ sofosbuvir/velpatasvir มีอัตราการหายขาดและมีความปลอดภัยใกล้เคียงกับผลการศึกษาจาก clinical trials

Diagnostic and prognostic roles of circulating miRNA-223-3p in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Plos One 2020)(57)

ระดับของไมโครอาร์เอ็นเอ (microRNA) ในเลือดที่ผิดปกติมีบทบาทสำคัญต่อโรคมะเร็งหลายชนิด รวมถึงโรคมะเร็งตับ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของไมโครอาร์เอ็นเอด้านการวินิจฉัย และพยากรณ์โรคสำหรับผู้ป่วยมะเร็งตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง โดยศึกษารูปแบบการแสดงออกของระดับไมโครอาร์เอ็นเอจำนวน 800 ยีนด้วยเทคนิค Nanostring nCounter เพื่อเปรียบเทียบระดับการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอในชิ้นเนื้อมะเร็งตับและชิ้นเนื้อข้างเคียงที่ปกติของคนเดียวกันเป็นจำนวน 4 ราย และตรวจสอบระดับการแสดงออกของไมโครอาร์เอ็นเอด้วยวิธี qRT-PCR ในตัวอย่างซีรัมของผู้ป่วยมะเร็งตับที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 70 ราย ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง จำนวน 70 ราย และผู้ที่มีสุขภาพปกติ (ไม่มีโรคเกี่ยวกับตับ ไม่มีภาวะติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ) จำนวน 50 ราย ผลการศึกษาพบว่า miR-223-3p, miR-199a-5p and miR-451a ในชิ้นเนื้อมะเร็งตับมีการแสดงออกต่ำกว่าชิ้นเนื้อข้างเคียงที่ปกติอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากการศึกษาในระดับไมโครอาร์เอ็นเอทั้ง 3 ชนิดในตัวอย่างซีรัมพบว่าระดับการแสดงออกของ miR-223-3p มีปริมาณต่ำในผู้ป่วยมะเร็งตับ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง และผู้ที่มีสุขภาพปกติ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยเมื่อวิเคราะห์ผลร่วมกับตัวบ่งชี้มะเร็งระดับชนิด Alpha fetoprotein (AFP) พบว่ามีความไวร้อยละ 85 สำหรับการค้นหาผู้ป่วยมะเร็งระยะแรก และมีความไวร้อยละ 100 สำหรับผู้ป่วยมะเร็งระยะกลางและระยะท้าย นอกจากนี้พบว่าระดับ miR-223-3p มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับขนาดของมะเร็งและระยะความรุนแรงของโรค ระดับ miR-223-3p สามารถใช้จำแนกอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยโรคมะเร็งได้ ดังนั้นการตรวจวัดไมโครอาร์เอ็นเอ miR-223-3p ในเลือดอาจเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ในการวินิจฉัยโรคมะเร็งตับในอนาคต

Decreased of BAFF-R expression and B cells maturation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร World J Gastroenterol 2020)(58)

มีหลักฐานแสดงให้เห็นถึงบทบาทของ B cells และ BAFF ในการพัฒนาการเกิดโรคมะเร็งตับ วัตถุประสงค์ของการทดลองนี้เพื่อที่จะศึกษาลักษณะเฉพาะของการแสดงออกของ BAFF-R และ B cell ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่เกี่ยวข้องกับไวรัสตับอักเสบบี โดยเจาะเลือดจากตัวอย่างผู้ป่วยจำนวน 41 รายที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (25 รายไม่ได้เป็นโรคมะเร็งตับและ 16 รายเป็นโรคมะเร็งตับ) และอาสาสมัครสุขภาพดีเป็นจำนวน 9 ราย เพื่อใช้ในการศึกษา BAFF receptors (BAFF-R) และ B cell โดยเทคนิค multicolor flow cytometry ผลจากการศึกษาพบว่าความถี่ของ BAFF-R ต่อการแสดงออกของ B cell ทั้งหมดลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ($3.39\% \pm 2.12\%$) เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ใช่โรคมะเร็งตับ ($5.37\% \pm 1.90\%$) และกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี ($6.23\% \pm 2.32\%$) แต่ไม่มีความแตกต่างกันใน transmembrane activator และ cyclophilin ligand interactor และ B cell antigen นอกจากนี้ยังพบว่าความถี่ของ CD27+IgD+ memory B cells, CD27+IgD- class-switched memory B cells และ plasmablasts ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับ (1.23 ± 1.17 vs 3.09 ± 1.55 , $P=0.001$, 0.60 ± 0.44 vs 1.69 ± 0.86 , $P<0.0001$ และ 0.16 ± 0.12 vs 0.37 ± 0.30 , $P=0.014$, ตามลำดับ) อย่างไรก็ตามสัดส่วนของ naïve และ transitional B cell ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างทั้งสามกลุ่ม นอกจากนี้การ

แสดงออกของ BAFF-R ที่ลดลงบน B cell มีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับขนาดเนื้องอกและระยะลุกลาม ผลจากการศึกษาแสดงให้เห็นว่าการแสดงออกของ BAFF-R ลดลงใน B cells ซึ่งเกี่ยวข้องกันกับ B cell maturation ในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ ดังนั้นการลดลงของ BAFF-R อาจจะมีบทบาทสำคัญในการเกิดโรคมะเร็งตับในผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

Large transmission cluster of acute hepatitis C identified among HIV-positive men who have sex with men in Bangkok, Thailand (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Liver International 2020)(59)

การระบาดของไวรัสตับอักเสบบีพบมากขึ้นอย่างรวดเร็วในผู้ชายที่มีการติดเชื้อเอชไอวีแบบเฉียบพลัน และแบบเรื้อรังจากการมีเพศสัมพันธ์แบบชายรักชาย (MSM) การศึกษาเชิงระบาดวิทยาโมเลกุลครั้งนี้ ประกอบด้วยการตรวจบริเวณ NS5B ของจีโนมไวรัสตับอักเสบบีและนำไปเพิ่มปริมาณโดยเทคนิค nested PCR และการจัดลำดับกรดอะมิโน Phylogenetic inference ใช้เพื่อวิเคราะห์หาความสัมพันธ์โดยใช้เทคนิค Maximum Likelihood โดยจะมีการจัดกลุ่มและความห่างทางพันธุกรรมที่ 85% และ 4.5% ในการศึกษาครั้งนี้มีชายรักชายจำนวน 48 ราย) ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (25 คนที่ติดเชื้อเอชไอวีแบบเฉียบพลัน และ 23 คนติดเชื้อเอชไอวีแบบเรื้อรัง พบว่ามีไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ 1a คิดเป็น 85% และสายพันธุ์ 3a หรือ 3b จำนวน 15% ผู้ป่วยมีประวัติการติดเชื้อซิฟิลิส 83.3% (40/48) และมีการใช้ crystal methamphetamine 36% (16/44) นอกจากนี้พบว่ามี 2 (4%) ที่ใช้ยาผิดร่วมกันกับ crystal methamphetamine การวิเคราะห์ phylogenetic clustering พบ 83% อยู่ใน 2 คลัสเตอร์กล่าวคือมีคลัสเตอร์ขนาดใหญ่ (75%) และคลัสเตอร์ขนาดเล็ก (8%) ซึ่งทั้งหมดเป็นสายพันธุ์ 1a โดยพบในกลุ่มชายรักชายที่ติดเชื้อเอชไอวีเฉียบพลัน (92%) มากกว่ากลุ่มที่ติดเชื้อเอชไอวีเรื้อรัง (74%) ดังนั้นการตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีควรทำอย่างสม่ำเสมอ สำหรับชายรักชายที่ตรวจรักษาในคลินิกและพิจารณาให้ยาต้านไวรัสตับอักเสบบี (direct acting antivirals) เพื่อป้องกันการการแพร่ระบาดของไวรัสตับอักเสบบี

Hepatitis B surface antigen, core-related antigen and HBV RNA: Predicting clinical relapse after NA therapy discontinuation (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Liver International 2020)(60)

การหยุดยา nucleos(t)ide analogue ให้ปลอดภัยเป็นสิ่งที่มีความท้าทายของโรคตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง งานวิจัยนี้ศึกษาถึงบทบาทสำคัญของการตรวจเชิงปริมาณของ hepatitis B surface antigen (HBsAg), hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) และ hepatitis B virus RNA (HBV RNA) เพื่อนำมาใช้ในการทำนายการกำเริบของโรคหลังหยุดการรักษาตามเกณฑ์ของ Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) โดย virological relapse (VR) หมายถึง HBV DNA > 2,000 IU/ml และ clinical relapse (CR) หมายถึง VR ร่วมกับระดับของ alanine aminotransferase ที่มากกว่าสองเท่าของปกติ ผลจากการศึกษาผู้ป่วยจำนวน 92 คน พบว่า HBcrAg และ HBV RNA สามารถนำมาใช้ในการทำนายการกำเริบของโรคหลังหยุดการรักษา ซึ่งยืนยันจากการวิเคราะห์แบบ Multivariate analysis ในกรณีที่ HBcrAg < 3.0 log₁₀ U/mL และ (HBV RNA < 2.0 log₁₀ copies/mL ไม่พบการกำเริบของโรคแบบ CR แต่ในกรณีที่ตรวจพบ

ระดับของ HBcrAg และ HBV RNA อย่างหนึ่งอย่างใดหรือทั้งสองอย่างมี CR เป็น 22.9% และ 62.5% ตามลำดับ การตรวจตรวจเชิงปริมาณของ HBsAg หลังจากการสิ้นสุดการรักษามีความสัมพันธ์กับ HBsAg clearance จากผลการศึกษาสรุปได้ว่าการตรวจวัดของทั้ง HBcrAg และ HBV RNA หลังจากการรักษาสิ้นสุดลง สามารถใช้เป็นตัวทำนายการกำเริบของโรคในทางคลินิกได้เป็นอย่างดี ซึ่งจะมีประโยชน์เพื่อพิจารณาหยุดยา nucleos(t)ide analogue ได้อย่างปลอดภัย

Hepatitis B Virus-Encoded MicroRNA (HBV-miR-3) Regulates Host Gene PPM1A Related to Hepatocellular Carcinoma (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร MicroRNA 2020)(61)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังสามารถพัฒนาไปสู่โรคมะเร็งตับได้ ไวรัสตับอักเสบบีเป็น DNA ไวรัสขนาดเล็กประกอบไปด้วย double-stranded DNA มีการรายงานว่า HBV-miR-3 สามารถควบคุมกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัสได้ อย่างไรก็ตามบทบาทของ HBV-miR-3 ยังไม่ชัดเจน ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้ต้องการศึกษา HBV-miR-3 ในยีนเป้าหมายที่เกี่ยวข้องกับในเซลล์ตับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังและการเกิดโรคมะเร็งตับ วิธีการในการศึกษาเริ่มจากการวิเคราะห์ read count ของ HBV-miR-3 จาก next-generation sequencing ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อแบบเรื้อรังที่รักษาด้วย Pegylated interferon alpha-2a (PEG-IFN- α -2a) โดยการหาตำแหน่งของ host target genes ที่จำเพาะต่อ HBV-miR-3 ด้วยวิธี miRDB โดยใช้เทคนิค qPCR และ 3' UTR dual luciferase assay การศึกษาพบว่า HBV-miR-3 ลดลงหลังการรักษาเมื่อเทียบกับก่อนการรักษาเฉพาะในรายที่ตอบสนองต่อยา PEG-IFN แต่ไม่มีความแตกต่างในกลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษา การศึกษา target regions ของ HBV-miR-3 ด้วย miRDB พบว่ามี 4 ตำแหน่งใน Protein phosphatase 1A (PPM1A) และ DIX domain containing 1 (DIXDC1) ที่มีความจำเพาะ โดยเฉพาะ HBV-miR-3 มี hybridization กับ PPM1A mRNA เมื่อดูการแสดงออกของ mRNA โดยใช้เทคนิค RT-qPCR ไม่มีความแตกต่างระหว่างเซลล์ HepG2 ที่ทำ transfection ด้วย pSilencer_scramble หรือ pSilencer_HBV-miR-3 อย่างไรก็ตามการทดสอบด้วย reporter assay พบว่า PPM1A mRNA ถูกยับยั้งโดย HBV-miR-3 และการแสดงออกของโปรตีน PPM1A ลดลงในเซลล์ที่มี over-expressed HBV-miR-3 นอกจากนี้ HBV-miR-3 สามารถกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่มี over-expressed HBV-miR-3 ได้ด้วย การศึกษานี้เป็นรายงานฉบับแรกที่แสดงให้เห็นว่า HBV encoded miRNA สามารถควบคุม host gene expression โดย HBV-miR-3 ยับยั้งกระบวนการแปลรหัสของ PPM1A ซึ่งการลดลงของ PPM1A กระตุ้นการเพิ่มจำนวนเซลล์ที่อาจนำไปสู่การเกิดโรคมะเร็งตับได้

Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Therapy in HCV Genotype-1 with or without HIV Infection: Role of HCV Core Antigen Monitoring and Improvement of Liver Stiffness and Steatosis

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Antiviral Therapy 2020)(62)

ยา elbasvir/grazoprevir (EBR/GZR) เป็น direct acting antivirals (DAAs) ที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาประสิทธิภาพของ EBR/GZR ในด้านการ

ตอบสนองการรักษาในสัปดาห์ที่ 12 และ 24 หลังจากการรักษา (sustained virological response, SVR12, SVR24) และการลดลงของพังผืดในตับ (liver fibrosis improvement) ของผู้ป่วยไทยที่มีการติดเชื้อไวรัสจีโนไทป์ 1 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประโยชน์ของ HCV core antigen (HCVcAg) เพื่อใช้ทดแทนการตรวจ HCV RNA สำหรับการประเมิน SVR การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 101 คน (65 คนที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีและ 36 คนมีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย) ที่รักษาด้วยยา EBR/GZR เป็นเวลา 12-16 สัปดาห์ โดยมีการตรวจวัด liver stiffness (LS) และ controlled attenuation parameter (CAP) โดยใช้เครื่อง transient elastography ก่อนและหลังการรักษา ร่วมกับการตรวจ HCVcAg ควบคู่กับ HCV RNA ผลจากการศึกษาพบว่า SVR12=98.0% และ SVR24=95.0% ตามลำดับ โดยได้ SVR24 ที่สูงมาก (90.0%-100%) ในผู้ป่วยกลุ่มย่อยต่างๆ ไม่แตกต่างกัน พบว่า LS ลดลงมากกว่า 30% ในผู้ป่วยที่มีตับแข็งเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ได้เป็นตับแข็ง (63.3% vs. 30.3%; $P=0.003$) นอกจากนี้ยังพบว่า การลดลงของพังผืดในตับไม่แตกต่างกันระหว่างผู้ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียวและผู้ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย นอกจากนี้ยังพบว่าการลดลงของ CAP ซึ่งบ่งบอกถึงภาวะไขมันพอกตับอย่างมีนัยสำคัญ การศึกษาในส่วนของการตรวจ HCVcAg พบว่า biomarker นี้มีความไว (100%) และความจำเพาะ (99.0–100%) สำหรับประเมิน SVR12 และ SVR24 ใกล้เคียงกับ HCV RNA ข้อสรุปจากการศึกษาพบว่า EBR/GZR มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาผู้ป่วยไทยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี จีโนไทป์ 1 และ HCVcAg สามารถใช้ทดแทนการตรวจ HCV RNA สำหรับการประเมิน SVR ได้เป็นอย่างดี

Successful direct-acting antiviral therapy improves circulating mucosal-associated invariant T cells in patients with chronic HCV infection (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Plos One 2020)(63)

Mucosal-associated invariant T (MAIT) cells มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคตับต่างๆ รวมถึงการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อตรวจสอบความถี่ ฟิโนไทป์ และการทำงานของ MAIT cells ตลอดจนการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เหล่านี้หลังจากให้ยาต้านไวรัสชนิด direct acting antivirals (DAAs) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีที่มีหรือไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย การศึกษานี้มีผู้ป่วยจำนวน 85 รายที่ได้รับการรักษาด้วย elbasvir/grazoprevir (51 คนติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอย่างเดียว และ 34 รายมีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย) และกลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 20 ราย โดย MAIT cells ในเลือดจะถูกนำมาวิเคราะห์ด้วย flow cytometry ในผู้ป่วยที่ยังไม่ได้รับการรักษาและสัปดาห์ที่ 24 หลังจากรักษา (sustained virological response, SVR24) พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีการตอบสนองต่อการรักษาที่ดีมาก โดยมีผล SVR24 เป็น 94.1% และ 97.1% ตามลำดับ นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มมีความถี่ของ MAIT cells ก่อนการรักษาต่ำกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มอาสาสมัคร (ค่ามัธยฐาน, 1.1% และ 1.1% เทียบกับ 2.4%, $P<0.001$) ความถี่ของ MAIT cells มีความสัมพันธ์แบบผกผันกับความรุนแรงของพังผืดในตับเมื่อตรวจวัดด้วยเครื่อง magnetic resonance elastography (MRE) นอกจากนี้หลังการรักษาด้วย elbasvir/grazoprevir พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ MAIT cells รวมทั้งการทำงานที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา

โดยเฉพาะกลุ่มที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีอย่างเดียว และยังพบว่า MAIT cells เพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนในผู้ป่วยที่มีพังผืดในตับที่รุนแรง (F2-F4) ก่อนการรักษา จากข้อมูลดังกล่าวสรุปได้ว่าความผิดปกติของ MAIT cells เกี่ยวข้องกับความรุนแรงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรัง ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย DAAs สามารถฟื้นฟูการทำงานของ MAIT cells ให้กลับมาได้บางส่วน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย

Amplification-free DNA Sensor for the One-Step Detection of the Hepatitis B Virus Using an Automated Paper-Based Lateral Flow Electrochemical Device

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Analytical Chemistry 2021)(64)

ในอดีตที่ผ่านมา การตรวจวัดกรดนิวคลีอิกด้วยวิธี electrochemical lateral flow assay (eLFA) มีการศึกษาน้อยมากเนื่องจากมีความซับซ้อนและยุ่งยากหลายขั้นตอนในการตรวจวิเคราะห์ ในการศึกษาครั้งนี้เป็นการพัฒนาการตรวจวัดปริมาณ HBV DNA ของไวรัสตับอักเสบบีโดยใช้ paper-based eLFA โดยใช้หลักการของ time-delayed microfluidic method ซึ่งในการศึกษาครั้งนี้ใช้ gold metallization ในการตรวจจับสัญญาณไฟฟ้าทางเคมีของ DNA เป้าหมาย นอกจากนี้มีการใช้ pyrrolidinyI peptide nucleic acid (acpcPNA) เป็น probe เนื่องจากมีความจำเพาะสูงและมีการรบกวนต่ำกว่า probe ชนิดอื่นๆ การศึกษาเมื่อมีการปรับสภาวะที่เหมาะสมแล้วพบว่ามีความไวในการตรวจวัด HBV DNA ที่ระดับต่ำสุดได้ตั้งแต่ 7.23 pM มีช่วงของการตรวจวัดที่กว้าง (10 pM ถึง 2 μ M) และใช้เวลาในการตรวจวัดเสร็จภายใน 7 นาทีหลังจากการใส่สารตัวอย่าง ดังนั้นเซ็นเซอร์ที่ออกแบบมานี้จะมีประโยชน์ในการตรวจหา HBV DNA จากตัวอย่างซีรัมของผู้ป่วยโดยไม่ต้องมีขั้นตอนของ amplification (เช่น PCR) ซึ่งจะทำให้ง่ายขึ้นต่อการตรวจวัด นอกจากนี้วิธีนี้ยังมีความถูกต้องแม่นยำเมื่อเทียบกับวิธี real-time PCR

NFC-enabling smartphone-based portable amperometric immunosensor for hepatitis B virus detection

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Sensors and Actuators: B. Chemical 2021)

การศึกษานี้เป็นการพัฒนาอุปกรณ์เซ็นเซอร์ทางเคมีไฟฟ้า (electrochemical sensor) แบบอิมมูโนเซนเซอร์ที่ไม่อาศัยสารติดฉลาก (simple label-free immunoassay) ที่เชื่อมต่อกับอุปกรณ์ตรวจวัดสัญญาณไฟฟ้าระยะใกล้ (Near Field Communication-Potentiostat) ที่ทำงานร่วมกับสมาร์ทโฟน ในการตรวจวัดไวรัสตับอักเสบบี (Hepatitis B Virus; HBV) โดยอาศัยหลักการดัดแปรชีวไฟฟ้าพิมพ์สกรีนกราฟีนด้วยอนุภาคทองระดับนาโน ตามด้วยการทำอิเล็กโทรพอลิเมอร์ไรซ์ โดยใช้เบต้าไซโคลเด็กซ์ (β -cyclodextrin; β -CD) เคลือบลงบนผิวหน้าชีวไฟฟ้าสำหรับตรึงแอนติบอดี จากนั้นใช้ชีวไฟฟ้าที่ใช้ $[\text{Fe}(\text{CN})_6]^{3-/4-}$ เป็นสารละลายรีดอกซ์ ที่เตรียมในการหาปริมาณแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบบี (HBsAg) เพื่อติดตามค่ากระแสไฟฟ้าที่เปลี่ยนแปลงไป โดยค่ากระแสไฟฟ้าที่ได้จะแปรผันตรงกับปริมาณแอนติเจน และใช้แอปพลิเคชันบนสมาร์ทโฟนในการแปลผลในรูปแบบเชิงปริมาณ (หน่วยเป็นไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ซึ่งต้นแบบชุดตรวจที่

พัฒนาขึ้นนี้ให้ผลการตรวจสอบคัดกรองเชิงเส้นตรงกับวิธีมาตรฐานที่ใช้ในปัจจุบันอยู่ในช่วง 10-200 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร และสามารถวิเคราะห์ปริมาณค่าต่ำสุดที่ 0.17 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ดังนั้น electrochemical immunosensor นี้จะสามารถใช้ตรวจวัดระดับของ HBsAg ได้ โดยไม่ต้องอาศัยเครื่องมือขนาดใหญ่ที่มีราคาแพง สามารถตรวจวัดได้ง่าย สะดวก ใช้เวลาสั้นและราคาไม่แพง

Circulating microtranscriptome profiles reveal distinct expression of microRNAs in severe leptospirosis (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร PLOS Neglected Tropical Diseases 2020)(65)

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่ใช้ในการทำนายความรุนแรงของโรคนั้นยังไม่มีใครได้ศึกษามาก่อนในโรค leptospirosis การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อหา microRNAs ในผู้ป่วย leptospirosis ชนิดที่มีอาการรุนแรง ซึ่งอาจนำมาใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ในการทำนายความรุนแรงของโรค ตัวอย่างเลือดของผู้ที่ได้รับการวินิจฉัยอย่างแน่ชัดว่าเป็นโรค leptospirosis ถูกแบ่งออกเป็นสองกลุ่มได้แก่ กลุ่มที่ไม่มีอาการรุนแรงและกลุ่มที่มีอาการรุนแรง ตามเกณฑ์ของ Specific Organ Sequential Organ Failure (SOFA) การวิเคราะห์แบบ microtranscriptome ใช้ NanoString miRNA Expression Assay โดยระดับการแสดงออกของ miRNAs ในตัวอย่างถูกตรวจสอบอีกครั้งโดยเทคนิค qRT-PCR การศึกษาพบว่า microtranscriptome profiles ของกลุ่มที่มีอาการรุนแรงแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่มีอาการรุนแรงอย่างมีนัยสำคัญ ในกลุ่มที่มีอาการรุนแรงพบว่า miR155-5p, miR362-3p, miR502-5p, miR601, miR1323, และ miR630 สูงขึ้นและนำมาศึกษาเพิ่มเติมต่อไปใน validated cohort 119 ราย พบว่าระดับของ miR155-5p และ miR630 สูงในกลุ่มที่มีความรุนแรงของโรค แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการรุนแรงของโรค เมื่อนำเอา miR155-5p หรือ miR630 มาศึกษาร่วมกับระดับของ bicarbonate พบว่ามีค่า AUC=0.79 (95%CI; 0.69–0.89, P<0.001) ซึ่งสามารถนำมาใช้บ่งชี้ถึงความรุนแรงของโรคได้ ข้อมูลดังกล่าวแสดงให้เห็นว่า microtranscriptome profiles ของผู้ป่วย leptospirosis ชนิดรุนแรงแตกต่างจากกลุ่มที่ไม่รุนแรง โดย miR155-5p และ miR630 อาจใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่สำหรับทำนายความรุนแรงของโรค

Liver fibrosis improvement assessed by magnetic resonance elastography and Mac-2-binding protein glycosylation isomer in patients with hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Hepatology Research 2021)(66)

การรักษาด้วยยาต้านไวรัส direct-acting antivirals (DAAs) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง มีผลทำให้พังผืดในตับ (liver fibrosis) ลดลง วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้เพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของ Mac-2-binding protein glycosylation isomer (M2BPGi) ในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่ได้รับยา elbasvir/grazoprevir โดยตรวจวัด M2BPGi ก่อนการรักษา ระหว่างที่รับการรักษาและหลังจากการรักษา โดยเปรียบเทียบกับ transient elastography (TE) และ aspartate aminotransferase/platelet (APRI) การศึกษานี้ใช้ magnetic resonance elastography (MRE) เป็นค่าอ้างอิง ผลการศึกษาในผู้ป่วยจำนวน 96 คน พบว่ามีอัตราการหายขาดที่ 24 สัปดาห์หลังการรักษา (sustained virological response, SVR24) 93.3%

และ 97.2% ตามลำดับ ก่อนการรักษาพบว่าค่า TE, M2BPGi และ APRI มีความสัมพันธ์กันกับ MRE ($r=0.788$, $r=0.703$ และ $r=0.564$, ตามลำดับ, $P<0.001$) สำหรับการประเมิน significant fibrosis พบว่า area under the receiver operator characteristics curves (ROC) ของ TE, M2BPGi และ APRI เป็น 0.88 (95%CI; 0.81–0.95, $P<0.001$), 0.86 (0.79–0.94, $P<0.001$) และ 0.74 (0.64–0.83, $P<0.001$) ตามลำดับ ส่วนการประเมินระดับแข็งมีค่า ROC เป็น 0.95 (0.90–1.00, $P<0.001$), 0.96 (0.92–1.00, $P<0.001$) และ 0.88 (0.79–0.97, $P<0.001$) ตามลำดับ หลังการรักษาพบว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของพังผืดลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับก่อนการรักษา ความสัมพันธ์ของ TE, M2BPGi และ APRI กับ MRE หลังสิ้นสุดการรักษาคือ 0.587 ($P<0.001$), 0.457 ($P<0.001$) และ 0.293 ($P=0.004$) ตามลำดับ การวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่ามี alanine aminotransferase และพังผืดที่รุนแรงเป็นปัจจัยที่สัมพันธ์กับการลดลงของ M2BPGi การศึกษานี้สรุปว่าการฉีดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำให้พังผืดของตับลดลง การตรวจวัด M2BPGi มีประสิทธิภาพที่ดีกว่า APRI และอาจเหมาะสำหรับการนำไปใช้ในกรณีที่ไม่สามารถตรวจด้วย TE หรือ MRE

Improvement of Gut Diversity and Composition After Direct-Acting Antivirals in Hepatitis C Virus-Infected Patients With or Without Human Immunodeficiency Virus Coinfection

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร The Journal of Infectious Diseases 2021)(67)

ผลของการรักษาด้วยยาต้านไวรัส direct-acting antivirals (DAAs) ต่อการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังยังมีรายงานค่อนข้างน้อย งานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วย 86 คนที่รักษาด้วยยา elbasvir-grazoprevir (62 คนที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวีและ 24 คนที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย) การศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยพบว่ามีความหลากหลายของแบคทีเรียที่รายน้อยกว่าและแตกต่างจากกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี ผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วยมีความหลากหลายของแบคทีเรีย (alpha diversity) ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยที่ไม่มีการติดเชื้อเอชไอวี แต่มีอัตราส่วน Firmicutes/Bacteroidetes ลดลง หลังจากรักษาพบว่ามีความสมดุลของแบคทีเรียที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนการรักษา ซึ่งผลการตอบสนองนี้พบได้ในทุกระยะของความรุนแรงของพังผืดในตับถ้าผู้ป่วยสามารถกำจัดไวรัสตับอักเสบบีได้ โดยเฉพาะผู้ที่มียังมีพังผืดน้อย จะมีความหลากหลายของแบคทีเรียดีกว่ามากผู้ที่มียังมีพังผืดรุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มระดับการแสดงออกของจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อลำไส้และลดการแสดงออกของจุลินทรีย์ที่ก่อโรคได้ด้วย อย่างไรก็ตาม การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวไม่พบในรายที่ไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาต้านไวรัส การศึกษานี้แสดงให้เห็นถึงผลระยะสั้นของยาต้านไวรัสต่อการฟื้นฟูความไม่สมดุลของแบคทีเรีย ซึ่งการเปลี่ยนแปลงดังกล่าวอาจมีส่วนช่วยลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนต่างๆที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้

Novel viral markers and the prediction of off-treatment relapse in chronic hepatitis B patients: A systematic review (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร J Gastroenterol Hepatol 2021)(68)

Hepatitis B core-related antigen (HBcrAg) และ hepatitis B virus RNA (HBV RNA) เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ที่ใช้ในการแสดงถึงค่า covalently closed circular DNA (cccDNA) ในตับและอาจมี

ประโยชน์ในการทำนายการกำเริบของโรคตับ (relapse) หลังหยุดยา nucleos(t)ide analogues (NAs) การศึกษานี้เป็นการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ (systematic review) จากการค้นหาข้อมูลใน Medline/Pubmed ของคำดังต่อไปนี้ HBcrAg, RNA, NAs, discontinuation, และ relapse การศึกษานี้เป็นการรวบรวมข้อมูลในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่เป็นผู้ใหญ่ซึ่งเคยใช้ยา NAs มานานกว่า 6 เดือน และมีข้อมูลของ HBcrAg และ/หรือ HBV RNA และ relapse rates หลังจากการหยุดการรักษา (end-of-treatment, EOT) ผลของการศึกษาจำนวน 16 รายงานพบว่ามี virological และ clinical relapse rates อยู่ระหว่าง 11-100% และ 11-73% ตามลำดับ การศึกษาส่วนใหญ่พบว่าระดับ undetectable HBcrAg สัมพันธ์กับ relapse rates ที่ต่ำ โดยมี AUROC=0.69–0.70 สำหรับการทำนาย virological relapse และ AUROC=0.61–0.77 สำหรับการทำนาย clinical relapse ส่วนระดับ undetectable HBV RNA สัมพันธ์กับ relapse rates ที่ต่ำเช่นเดียวกัน โดยมี AUROC=0.65–0.76 สำหรับการทำนาย virological relapse และ AUROC=0.66–0.73 สำหรับการทำนาย clinical relapse เมื่อใช้ HBcrAg ร่วมกันกับ HBV RNA สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการทำนาย clinical relapse ได้ดีขึ้น โดยมี AUROC=0.816–0.846 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่มี undetectable HBV RNA และ HBcrAg ทั้งสองค่าไม่มีการเกิด clinical relapse เลย ดังนั้นการตรวจ HBcrAg และ/หรือ HBV RNA มีประโยชน์ในการทำนายการกำเริบของโรคตับหลังหยุดยา ผู้ป่วยที่ตรวจทั้ง HBcrAg และ HBV RNA ให้ผลเป็นลบมีความเสี่ยงต่ำต่อการกำเริบของโรคและอาจพิจารณาให้สามารถหยุดการใช้ยา NAs ได้

Synthesis of sorafenib analogues incorporating a 1,2,3-triazole ring and cytotoxicity towards hepatocellular carcinoma cell lines (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Bioorganic Chemistry 2021)(69)

Sorafenib เป็นยา targeted therapy สำหรับรักษาโรคมะเร็งตับ hepatocellular carcinoma (HCC) การสังเคราะห์ sorafenib analogues สามารถทำได้โดยการแทนที่โครงสร้าง aryl urea moiety ของ sorafenib ด้วย 1,2,3-triazole ที่เชื่อมกับ phenoxy fragment ซึ่งการแทนที่นี้สามารถทำได้โดย Huisgen 1,3-dipolar cycloaddition และ nucleophilic aromatic substitution การศึกษา cytotoxicity ต่อ HCC cell lines (HepG2 และ Huh7) พบว่า p-tert-butylphenoxy analogue 2m สามารถยับยั้งเซลล์ Huh7 ที่มี IC₅₀ เท่ากับ 5.67±0.57 μ M ที่สำคัญก็คือ 2m มี cytotoxicity น้อยต่อเซลล์ human embryonal lung fibroblast (MRC-5) โดยมี IC₅₀>100 μ M แสดงว่าสารนี้มี selective cytotoxic activity ที่สูง (SI>17.6) ต่อเซลล์ Huh7 ซึ่งสูงกว่าที่พบใน sorafenib (SI=6.73) การศึกษาแบบ molecular docking แสดงให้เห็นว่า 2m มีการจับกับ B-RAF ใกล้กับตำแหน่งการจับของ sorafenib ในขณะเดียวกันก็มีปฏิกิริยากับ VEGFR2 ได้อย่างมีประสิทธิภาพที่ตำแหน่งเดียวกับของ sorafenib อย่างไรก็ตาม 2m สามารถยับยั้ง B-RAF ได้ในระดับปานกลางได้ ซึ่งแสดงว่าฤทธิ์ของ anti-Huh7 อาจไม่เกี่ยวข้องกับการยับยั้ง B-RAF เพียงอย่างเดียว ซึ่งการศึกษาใน wound healing และ BrdU cell proliferation assays ช่วยยืนยัน anti-cell migration และ anti-cell proliferative activities ต่อเซลล์ Huh7 ได้ ดังนั้น 2m ซึ่งมีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้งเซลล์มะเร็งและมี

ความปลอดภัยสูงจึงเป็น sorafenib analogue ที่มีศักยภาพสำหรับพัฒนาเป็นยารักษาโรคมะเร็งต่อไปในอนาคต

Cell-Free DNA Analysis by Whole-Exome Sequencing for Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study in Thailand (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Cancer 2021)(70)

การใช้ cell-free DNA (cfDNA) เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ในการตรวจสอบการกลายพันธุ์เฉพาะของมะเร็ง โดยศึกษาโปรไฟล์การกลายพันธุ์ของ cfDNA ในประชากรไทยของคนที่เป็นโรคมะเร็งตับ ซึ่งยังการศึกษาน้อย มีการใช้ whole-exome sequencing (WES) ของ cfDNA งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาโปรไฟล์ของการกลายพันธุ์ในประชากรไทยของคนที่เป็นโรคมะเร็งตับ การเปรียบเทียบโปรไฟล์ของ cfDNA ถูกนำมาวิเคราะห์โดย WES โดยแสดงให้เห็นถึงตัวแปรที่เหมือนกันใน cfDNA และ สารพันธุกรรมในเซลล์ที่ได้จากผู้ป่วยไทยที่เป็นโรคมะเร็งตับจำนวน 30 รายที่เข้ารับการรักษาโดยไม่ใช้วิธีการผ่าตัด ผู้ป่วยโรคมะเร็งตับพบระดับของ cfDNA สูงมากกว่ากลุ่มผู้ป่วยตับอักเสบเรื้อรัง ($P < 0.001$) การใช้ single nucleotide variations สามารถบ่งบอกถึงยีนของ cfDNA ประกอบไปด้วย ZNF814 (27%), HRNR (20%), ZNF492 (20%), ADAMTS12 (17%), FLG (17%), OBSCN (17%), TP53 (17%), และ TTN (17%) การกลายพันธุ์ที่เหมือนกันของยีนเหล่านี้นำมาจับคู่กับข้อมูลการกลายพันธุ์ของโรคมะเร็งตับที่ได้จาก the Cancer Genome Atlas (TCGA) และการศึกษาในโรคมะเร็งตับของคนไทยก่อนหน้านี้ การเกิดขึ้นร่วมกันของการกลายพันธุ์ของ HRNR และ TTN ใน cfDNA มีความสัมพันธ์กับการรอดชีวิตที่ต่ำในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ (อัตราส่วนอันตราย=1.60, $P=0.0196$) ดังนั้นโปรไฟล์การกลายพันธุ์ของ cfDNA ที่ค้นพบนี้มีความแม่นยำสำหรับผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ นอกจากนี้ยังพบว่า cfDNA สามารถเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ในการวินิจฉัยและการพยากรณ์โรคมะเร็งตับในประชากรไทยได้ด้วย นอกจากนี้ยังมีการใช้ pocket-sized sequencer ของ Oxford Nanopore Technology เพื่อตรวจหาความหลากหลายในเนื้อเยื่อมะเร็งตับ เพื่อนำไปใช้ประยุกต์การตรวจหาทางคลินิกสำหรับการตรวจหาโรคมะเร็งตับได้

Identification of BHLHE40 expression in peripheral blood mononuclear cells as a novel biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Sci Rep 2021)(71)

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ที่มีความแม่นยำสูงสำหรับโรคมะเร็งตับ โดยศึกษารูปแบบของระดับการแสดงออกในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) เริ่มจากการศึกษา PBMCs ของผู้ป่วยมะเร็งตับ 8 ราย และเซลล์มะเร็งที่เลี้ยงร่วมกับ PBMCs โดยใช้ RNA-Sequencing และนำไปเปรียบเทียบกับงานวิจัยก่อนหน้านี้ที่ใช้เทคนิค microarray ในผู้ป่วยมะเร็งตับเพื่อบ่งบอกระดับการแสดงออกของยีนที่แตกต่างกัน (differentially expressed genes, DEGs) การศึกษานี้พบว่ามียีน 24 DEGs ที่เกี่ยวข้องกับการทำให้เกิดมะเร็งใน PBMCs ประกอบไปด้วย 18 ยีนที่มีระดับการแสดงออกสูงขึ้นและ 6 ยีนที่ระดับการแสดงออกที่ต่ำลง จาก KEGG พบว่ายีนดังกล่าวเกี่ยวข้องกับ

การตอบสนองของภูมิคุ้มกัน ยีนที่ระดับการแสดงออกสูงเป็นจำนวน 5 ยีนได้แก่ BHLHE40, AREG, SOCS1, CCL5, และ DDIT4 ถูกนำมาตรวจสอบใน PBMCs ของผู้ป่วยมะเร็งตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี 100 ราย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง 100 รายและคนสุขภาพดี 100 ราย การวิเคราะห์แบบ ROC พบว่ายีน BHLHE40 และ DDIT4 มีศักยภาพในการใช้เป็นตัววินิจฉัยโรคได้ดีกว่า alpha-fetoprotein (AFP) เนื่องจากสามารถแยกผู้ป่วยมะเร็งจากกลุ่มควบคุมได้ดีกว่า นอกจากนี้พบว่ายีน BHLHE40 และ DDIT4 มีความไวสูงในการวินิจฉัยผู้ป่วยมะเร็งตับในระยะเริ่มต้นและกลุ่ม AFP-negative ยีน BHLHE40 สามารถพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับได้ด้วย การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่ายีน BHLHE40 ใน PBMC สามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคมะเร็งตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ดี

Fluorescent paper-based DNA sensor using pyrrolidinyI peptide nucleic acids for hepatitis C virus detection (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Biosensors and Bioelectronics 2021)(72)

การตรวจวัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีด้วยชุดตรวจเซนเซอร์ฐานกระดาษ (paper-based DNA sensor แบบใหม่) ซึ่งเป็นเซนเซอร์สำหรับการตรวจวัด DNA ด้วยเทคนิค fluorescence ติดกับปลายสายของโพรบ (D-prolyl-2-aminocyclopentanecarboxylic acid; acpcPNA) โดยพีเอ็นเอ acpcPNA จะถูกตรึงแบบโควาเลนต์บนกระดาษเซลลูโลสที่ออกซิไดซ์บางส่วน ผ่านทางปฏิกิริยาอัลคิลเลชันแบบรีดิกทีฟระหว่างหมู่เอมีนและหมู่อัลดีไฮด์ ซึ่งโพรบดังกล่าวจะจับกับ HCV complementary DNA (cDNA) ที่ได้จากตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย และเมื่อมีการจับกันแล้วจะเกิดปฏิกิริยาทำให้สาร fluorescence เรืองแสง ซึ่งจะถูกรวบรวมด้วยกล้องที่อยู่บนมือถือ การศึกษาในสภาวะที่เหมาะสม พบว่าการเปลี่ยนแปลงของสาร fluorescence แปรผันตรงกับปริมาณของเชื้อไวรัส โดยตรวจวัดได้ตั้งแต่ 5 ถึง 100 pmol โดยมีค่า $r=0.9956$ และมีปริมาณต่ำสุดที่ตรวจวัดได้ที่ 5 pmol การศึกษานี้พบว่าการใช้โพรบ acpcDNA สามารถออกแบบให้มีความจำเพาะกับเชื้อที่ต้องการตรวจวัด นอกจากนี้ยังสามารถตรวจวัดได้ง่าย ราคาถูก และสามารถนำไปประยุกต์ใช้ในการตรวจวัดเชื้อไวรัสอักเสบบี ณ จุดบริการผู้ป่วยแบบ point-of-care testing ได้ต่อไป

The expression of FLNA and CLU in PBMCs as a novel screening marker for hepatocellular carcinoma (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Sci Rep 2021) (73)

การใช้เซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) ในการตรวจหาโรคมะเร็งตับในระยะเริ่มแรก จะสามารถช่วยเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ การใช้ PBMCs ในการตรวจเป็นวิธีการที่มีราคาไม่แพงและความแม่นยำสูง วัตถุประสงค์ของการศึกษาคือการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพในการทำนายโรคมะเร็งตับ โดยดูจากการแสดงออกของยีนใน PBMCs ซึ่ง NCBI GEO ได้มีการรวบรวมข้อมูลการแสดงออกของยีนในผู้ป่วยโรคมะเร็งตับ และ PBMC ของอาสาสมัครสุขภาพดี จากฐานข้อมูลพบว่ามีการแสดงออกในกลุ่มเหล่านี้คือ GSE 49515 และ GSE 58208 ซึ่งทั้งสองมีการแสดงออกของยีนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชุดของข้อมูล พบยีนจำนวน 187 ยีน มียีนที่ถูกเลือกแบบสุ่มประกอบด้วย

FLNA, CAP1 และ CLU โดยดูจากค่า $P < 0.001$ จากนั้นทำการศึกษาใน PBMCs ของอาสาสมัครสุขภาพดี 76 ราย ผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งตับ 153 ราย ผู้ป่วยตับอักเสบแบบเรื้อรัง 20 ราย และผู้ป่วยไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ 20 ราย โดยใช้เทคนิค qRT-PCR ในการตรวจวัด cDNA จากตัวอย่างในเลือด พบว่าค่า Ct ของ FLNA, CLU, CAP1 ในกลุ่มมะเร็งตับ (28.47 ± 4.43 , 28.01 ± 3.75 , 29.64 ± 3.90) ต่ำกว่ากลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี (34.23 ± 3.54 , 32.90 ± 4.15 , 32.18 ± 5.02) ($P < 0.0001$) ซึ่งมีความแม่นยำ ความไวและความจำเพาะของยีนเหล่านี้ในการคัดกรองโรคมะเร็งตับ ดังนี้ FLNA (80.8%, 88.0%, 65.8%), CLU (63.4%, 93.3%, 31.3%) และ CAP1 (67.2%, 83.3%, 39.1%) เมื่อนำมาทดสอบรวมกันของสองยีนและสามยีน พบว่า FLNA และ CLU มีความแม่นยำ 86.2% ความไว 85% และความจำเพาะ 88.4% ซึ่งดีกว่า alpha-fetoprotein (AFP) ที่ใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของมะเร็งตับในปัจจุบัน ข้อสรุปจากการศึกษานี้พบว่าการใช้ FLNA และ CLU ร่วมกัน มีศักยภาพสูงสำหรับเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของโรคมะเร็งตับ ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับการแสดงออกของยีนอาจช่วยช่วยในการค้นหาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ที่มีศักยภาพในการวินิจฉัยโรคมะเร็งได้

Identification of microRNA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in nonviral hepatocellular carcinoma (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Hepatol Res 2022)(74)

การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า miR-183/96/182 และ miR-217/216a/216b มีระดับสูงอย่างมีนัยสำคัญในเนื้องอกของผู้ป่วยโรคมะเร็งตับที่ไม่ได้เกิดจากไวรัสตับอักเสบบีและซี (NBNC-HCC) งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาข้อมูลทางคลินิกและฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็งของ miRNAs ต่างๆ ในผู้ป่วย NBNC-HCC การศึกษาความสัมพันธ์ของโรคมะเร็งและระดับของ miR-183-5p, miR-96-5p, miR-182-5p, miR-217-5p, miR-216a-5p, และ miR-216b-5p ในผู้ป่วยจำนวน 111 ราย โดยศึกษาในตัวอย่างเนื้องอกและเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียงพบว่า microRNA-183-5p, miR-96-5p, miR-182-5p, miR-217-5p, และ miR-216b-5p ในบริเวณเนื้องอกสูงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียง ($p = 0.0005$, $p = 0.0030$, $p = 0.0002$, $p = 0.0011$, และ $p = 0.0288$, ตามลำดับ) การวิเคราะห์แบบ multivariate Cox regression พบว่า tumor/adjacent ratio ที่สูงของ miR-182-5p ($p = 0.007$) และ miR-217-5p ($p = 0.008$) สัมพันธ์กับ poor recurrence-free survival ในทางตรงกันข้าม tumor/adjacent ratio ที่ต่ำของ miR-96-5p ($p < 0.001$) poor recurrence-free survival นอกจากนี้ยังพบว่าการเพิ่มระดับของ miR-96-5p ในเนื้องอกอาจจะยับยั้งการกลับมาของโรคได้ และ transfection ของ miR-96-5p mimic ในเซลล์ HepG2 กระตุ้นการเกิด apoptosis ที่เกี่ยวข้องกับการลดลงของ Nucleophosmin 1 (NPM1) และโปรตีน phosphorylated AKT สิ่งนอกจากนี้ knockdown ยีน NPM1 และ AKT ทำให้เกิด apoptosis เช่นเดียวกัน นอกจากนี้ microRNA-96-5p ยังสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนและการลุกลามของเซลล์มะเร็ง โดยยับยั้งขบวนการ epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) ในเซลล์มะเร็งตับ ดังนั้น microRNA-96-5p เป็นตัวยับยั้งการเกิดมะเร็งในผู้ป่วย NBNC-HCC ที่ป้องกันการกลับมาเกิดโรคซ้ำได้

Incident Liver Cirrhosis, Associated Factors, and Cardiovascular Disease Risks Among People Living With HIV: A Longitudinal Study

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร J Acquir Immune Defic Syndr 2021)(75)

การศึกษาแบบ prospective cohort นี้เพื่อศึกษาอุบัติการณ์และปัจจัยที่เกี่ยวข้องของโรคตับแข็งและความเสี่ยงของโรคหัวใจในคนไทยที่มีการติดเชื้อเอชไอวี โดยมีการติดตามการเปลี่ยนแปลงพังผืดตับด้วยเครื่อง transient elastography ร่วมกับ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase และ platelet count ตั้งแต่ก่อนการรักษาเอชไอวี ตับแข็งวินิจฉัยโดยดูได้จากค่า APRI > 1.5 หรือ FIB-4 > 3.25 หรือ transient elastography > 12.5 kPa โดยยืนยันด้วยการตรวจวินิจฉัยทางรังสีวิทยาหรือการตรวจชิ้นเนื้อตับ และใช้ competing-risk regression ในการระบุปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเกิดตับแข็ง และมีการเปรียบเทียบความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ (atherosclerotic CVD, ASCVD) ระหว่างกลุ่มที่มีหรือไม่มีโรคตับแข็ง ในศึกษานี้มีผู้เข้าร่วมจำนวน 1,069 คน (33% เป็นผู้หญิง 9% ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและ 16% ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี) โดยมีอายุเฉลี่ย 32 ปี และมีค่า CD4 = 240 cells/mm³ ก่อนการเริ่มต้นให้ยา cART ในช่วงที่มีการติดตาม 8,232 person-years มีผู้ป่วยจำนวน 124 (12%) คนเกิดโรคตับแข็งที่ระยะเวลาเฉลี่ย 6.9 (2.4–13.7) ปี [อุบัติการณ์ 1.5 (ช่วงความเชื่อมั่น 95%: 1.3 ถึง 1.8) ต่อ 100 คนต่อปี] การวิเคราะห์แบบ multivariable พบว่าปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับโรคตับแข็งคือ การตรวจพบเชื้อเอชไอวีในเลือด การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซี โรคเบาหวาน ระดับ HDL < 40 มก./มล. และการได้รับยา d4T ความเสี่ยงของ ASCVD สูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มที่มีตับแข็งเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีตับแข็งร่วมด้วย (4.9%, ช่วงควอไทล์ 2.3–9.7 เทียบกับ 2.4% ช่วงควอไทล์ 1.3–4.9, $P < 0.001$) การศึกษานี้สรุปได้ว่าผู้ที่มีการติดเชื้อเอชไอวีที่มี metabolic syndrome มีแนวโน้มที่จะเป็นโรคตับแข็ง และมีความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจสูงขึ้นในผู้ที่เป็โรคตับแข็งแล้ว

An automated fast-flow/delayed paper-based platform for the simultaneous electrochemical detection of hepatitis B virus and hepatitis C virus core antigen

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Biosensors and Bioelectronics 2021) (76)

ในปัจจุบันอุปกรณ์ตรวจวิเคราะห์ของไหลจุลภาคฐานกระดาษ (paper-based analytical devices; ePADs) มีการพัฒนาใช้อย่างแพร่หลายสำหรับการตรวจวัดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพในทางคลินิก เนื่องจากใช้งานง่าย ต้นทุนต่ำ และสามารถพกพาได้ อย่างไรก็ตามประสิทธิภาพบางอย่างยังคงมีข้อจำกัด ดังนั้นการศึกษานี้จึงพัฒนาอุปกรณ์ ePADs ที่อาศัยหลักการไหล fast-flow/delayed บนฐานกระดาษเดียว ซึ่งสามารถตรวจวัดได้ทั้ง hepatitis B surface antigen (HBsAg) และ hepatitis C core antigen (HCVcAg) ได้ในเวลาเดียวกัน ซึ่งช่อง fast-flow จะใช้การล้างแอนติเจนที่ไม่จับกับแอนติบอดี ในขณะที่ช่อง delayed จะเก็บสารรีดอกซ์ไว้สำหรับการทำปฏิกิริยาทางเคมีไฟฟ้าต่อไป โดยพบว่าปริมาณต่ำสุดที่สามารถตรวจวัดได้สำหรับ HBsAg อยู่ที่ 18.2 pg mL⁻¹ และ HCVcAg ที่ 1.19 pg mL⁻¹ นอกจากนี้ยังทดสอบในซีรัมของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีและ

ไวรัสตับอักเสบบี และพบว่า ePAD มีประสิทธิภาพในการตรวจวัดเชื้อดังกล่าว ดังนั้น ePAD sensor ที่พัฒนาขึ้นนี้จึงอาจจะสามารถใช้ในการตรวจวัดเชื้อได้โดยง่าย พกพาสะดวก และสามารถนำไปพัฒนาต่อยอดในการตรวจวัดเชื้ออื่นๆได้หลายชนิดต่อไป

The LIN28B/TGF- β /TGFB1 feedback loop promotes cell migration and tumour initiation potential in cholangiocarcinoma (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Cancer Gene Therapy 2022) (77)

มะเร็งท่อน้ำดี (cholangiocarcinoma, CCA) เป็นโรคมะเร็งที่พบได้บ่อยในประเทศไทย ผู้ป่วยที่มีการพยากรณ์ของโรคไม่ดีส่วนใหญ่เกิดจากโรคมะเร็งที่ลุกลามและมีการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่า RNA-binding protein LIN28B ควบคุมการสร้าง microRNAs การรักษาสภาพของเซลล์ต้นกำเนิดและกลไกการเกิดเนื้องอก ซึ่งพบได้ในกลุ่มประชากรย่อยบางกลุ่มของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาบทบาทของ LIN28B over-expression ใน CCA cell lines (MMNK-1, HuCCT-1 และ KKKU-214) ซึ่งพบว่า LIN28B over-expression กระตุ้นคุณสมบัติของการเกิดมะเร็งได้แก่การเคลื่อนที่และการเพิ่มจำนวนของเซลล์ รวมทั้งกระตุ้น epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) เทคนิคโปรตีโอมิกส์ชี้ให้เห็นว่า TGF- β -induced protein (TGFB1) เป็นเป้าหมายที่สำคัญของ LIN28B รวมทั้งกระตุ้น TGF- β signalling pathway เช่น การแสดงออกของ TGF- β receptor type I (TGFBRI) และการหลั่งของ cytokine TGFB-I, II และ III และที่สำคัญคือ SB431542 ซึ่งเป็นโมเลกุลขนาดเล็กที่ยับยั้ง TGF- β สามารถลดการเคลื่อนที่ของเซลล์และ clonogenic potential ได้ อย่างไรก็ตาม TGFB1 over-expression เพียงอย่างเดียว ทำให้เกิดการเคลื่อนเคลื่อนที่ของเซลล์และการเปลี่ยนแปลง EMT แต่ไม่เกี่ยวข้องกับ spheroid formation ซึ่งบ่งชี้ว่า TGFB1 อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานของ LIN28B เพียงบางส่วน ข้อมูลเหล่านี้สอดคล้องกับแบบจำลองของ TGF- β และ LIN28B ที่ทำงานร่วมกันในระหว่างการพัฒนาการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ซึ่งอาจนำไปสู่โอกาสสำหรับการพัฒนารูปแบบการรักษาแบบใหม่ได้

Identification and validation of circulating miRNAs as potential new biomarkers for severe liver disease in patients with leptospirosis (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Plos One 2021)(78)

Leptospirosis เป็นโรคที่สามารถติดเชื้อมาจากสัตว์มาสู่คนได้ โดยมีอาการทางคลินิกตั้งแต่การเจ็บป่วยเพียงเล็กน้อยไปจนถึงเสียชีวิตได้ ในรายที่รุนแรงจะส่งผลทำให้อวัยวะหลายส่วนเกิดความเสียหายรวมถึงการทำงานของตับ การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อใช้ microRNAs เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพแบบใหม่ในการทำนายการอักเสบของตับอย่างรุนแรงในผู้ป่วยที่เป็นโรค leptospirosis ใน discovery set ทำการศึกษาในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วย 12 ราย ที่มีหรือไม่มีอาการดีซ่านเพื่อหา miRNA profiling ด้วยเทคนิค NanoString nCounter โดย miRNAs ที่ผ่านการคัดเลือกจะถูกนำมาทดสอบต่อไป (validate set) ด้วยเทคนิค qRT-PCR ในตัวอย่างเลือดของผู้ป่วยที่เป็นโรค leptospirosis ที่มีหรือไม่มีอาการดีซ่านจำนวน 81 และ 16 คนตามลำดับ การศึกษาใน discovery set พบว่ามีการแสดงออกของ 38 miRNAs ที่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่าง

สองกลุ่มตัวอย่าง โดย miR-601 และ miR-630 มีการแสดงออกสูงในกลุ่มผู้ป่วยที่มีอาการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ โดย KEGG pathway แสดงให้เห็นว่า miRNAs เหล่านี้เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกันและการอักเสบ ใน validate set พบว่าระดับของ miR-601 และ miR-630 สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มที่มีอาการดีขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่มีอาการดีขึ้น นอกจากนี้ miR-601 และ miR-630 สามารถทำนายการเกิดภาวะตับวายเฉียบพลันได้ดีโดยมีความไว 100% การวิเคราะห์แบบ regression แสดงให้เห็นว่า miR-601 และ miR-630 สามารถทำนายภาวะ multi-organ failure และมีอัตราการอยู่รอดต่ำ ข้อมูลเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าการแสดงออกของ miRNAs มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญในผู้ป่วย leptospirosis ที่มีหรือไม่มีอาการดีขึ้น โดย miR-601 และ miR-630 มีประสิทธิภาพในการทำนายภาวะตับวายเฉียบพลันและการรอดชีวิตของผู้ป่วย

An alternative label-free DNA sensor based on the alternating-current electroluminescent device for simultaneous detection of human immunodeficiency virus and hepatitis C co-infection (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Biosensors and Bioelectronics 2022) (79)

การติดเชื้อไวรัสเอชไอวีร่วมกับไวรัสตับอักเสบบีเป็นปัญหาที่สำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก และพบความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับเพิ่มสูงขึ้น ดังนั้นการตรวจวัดเชื้อเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี ณ จุดบริการดูแลผู้ป่วย (point-of-care testing, POCT) จึงเป็นสิ่งสำคัญและจำเป็นในการวินิจฉัยและติดตามโรค การศึกษานี้จึงพัฒนาชุดตรวจที่ใช้เทคนิคการเปล่งแสงจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้ากระแสสลับ (alternating-current electroluminescence; ACEL) ซึ่งเป็นเซนเซอร์ที่มีความไวต่อการตรวจวัด HIV/HCV cDNA โดยเมื่อ DNA target จับกับโพรบ pyrrolidynyl PNA จะเกิดการเพิ่มขึ้นของการนำโปรตอน และส่งผลทำให้เกิดการเปล่งแสงเพิ่มขึ้นตามมา ภายใต้การทดสอบในสภาวะที่เหมาะสม พบว่าการเปล่งแสงแปรผันตรงกับปริมาณเชื้อไวรัสตั้งแต่ 1 นาโนโมลาร์ (nM) ถึง 1 ไมโครโมลาร์ (μM) โดยปริมาณต่ำสุดที่ตรวจวัด (lower limit of detection; LOD) ของ HIV cDNA อยู่ที่ 1.86 พิโคโมลาร์ (pM) และของ HCV cDNA อยู่ที่ 1.96 pM ผลการทดสอบในตัวอย่างซีรัมของผู้ป่วยพบว่าชุดทดสอบนี้สามารถตรวจวัดเชื้อไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบีในเวลาเดียวกันได้ นอกจากนี้ยังพบว่ามี ความถูกต้องและสอดคล้องกับเทคนิคมาตรฐานด้วย real-time PCR ดังนั้นจึงสามารถสรุปได้ว่าชุดทดสอบดังกล่าวที่พัฒนาขึ้นนี้เป็นเซนเซอร์ที่มีความไวและความจำเพาะสูงในการตรวจวัดเชื้อไวรัสเอชไอวีและไวรัสตับอักเสบบี

HCV Universal Test-and-Treat With Direct Acting Antivirals for Prisoners With or Without HIV: A Prison Health Care Workers–Led Model for HCV Microelimination in Thailand

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร J Acquir Immune Defic Syndr 2021)(80)

งานวิจัยมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาอัตราการหายขาดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในผู้ต้องขังในเรือนจำ โดยใช้รูปแบบ universal test-and-treat ภายใต้การดูแลของเจ้าหน้าที่เรือนจำชายในประเทศไทย หลังการตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบบีในเรือนจำกลาง (คลองเปรม) ผู้ต้องขังที่ได้รับการวินิจฉัยว่าติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ได้รับการรักษาด้วย sofosbuvir/velpatasvir ซึ่งมีการประเมินผลการรักษาว่าหายขาด

(sustained virological response, SVR) หรือไม่หลังหยุดยาเป็นเวลา 12 สัปดาห์ ในจำนวนนี้มีผู้ต้องซัง 68 รายที่รักษาด้วย direct acting antivirals (DAAs) มีอายุเฉลี่ย 44 ปี (พิสัยควอไทล์, 41–53) และระยะเวลาเฉลี่ยที่อยู่ในเรือนจำคือ 25 ปี (พิสัยระหว่างควอไทล์, 19–33) มีผู้ร่วมติดเชื้อเอชไอวีร่วมด้วย 25% และมีผู้เข้าร่วมที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมด้วย 6% ผู้ต้องซังที่ได้รับการรักษาด้วย DAAs มีการติดเชื้อจีโนไทป์-1a จำนวน 20 (29%) ราย จีโนไทป์-1b จำนวน 3 (4%) ราย จีโนไทป์-3a จำนวน 22 (32%) ราย จีโนไทป์-3b จำนวน 3 (4%) ราย และ จีโนไทป์ GT-6 จำนวน 7(10%) ราย ผลการศึกษาพบว่า 97% และ 90% หายขาดจากการติดเชื้อ (per-protocol analysis และ intention-to-treat analysis ตามลำดับ) การศึกษานี้สรุปได้ว่าการรักษาไวรัสตับอักเสบบีโดยใช้ DAAs ในรูปแบบ universal test-and-treat สำหรับผู้ต้องซังภายใต้การดูแลของเจ้าหน้าที่เรือนจำชาย มีประสิทธิภาพและปลอดภัยสูง ซึ่งอาจเป็นรูปแบบที่นำไปประยุกต์ใช้ในเรือนจำอื่นๆทั่วประเทศไทยเพื่อกำจัดไวรัสตับอักเสบบีให้หมดไป

Human-Centered Design of Mobile Health Apps for Older Adults: Systematic Review and Narrative Synthesis (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร JMIR Mhealth Uhealth 2022)(81)

ในปัจจุบันมีจำนวนผู้ป่วยสูงอายุเพิ่มขึ้นเรื่อยๆ เป็นกลุ่มโรคที่ไม่ได้มีสาเหตุจากการติดเชื้อทั้งในด้านทางคลินิกและด้านเศรษฐกิจ จึงนำไปสู่การใช้ mobile health (mHealth) ที่ได้จัดทำขึ้นเพื่อแก้ไขปัญหาเหล่านี้ นักวิจัยได้ทำการออกแบบ human-centered design (HCD) เพื่อให้สามารถนำมาใช้ได้จริง การศึกษาบทความที่มีอยู่เกี่ยวกับการวิจัยในเบื้องต้นสามารถนำมาสู่การศึกษา HCD ในการสร้าง mHealth เพื่อแก้ไขปัญหาในผู้สูงอายุได้อย่างไร และมีการสรุปกระบวนการที่เกิดขึ้นทั้งหมดจากคำแนะนำของผู้สูงอายุ การศึกษาค้นคว้าจะมีการใช้ IEEE Xplore, Medline via Ovid, PubMed, และบทความของ HCD Scopus สำหรับการวิจัย mHealth ในผู้สูงอายุ มีสองบทความที่รวบรวมนำมาตีพิมพ์ มีการเขียนเป็นภาษาอังกฤษ, มีการรวบรวมผู้เข้าร่วมที่มีอายุเท่ากับหรือมากกว่า 60 ปี, เป็นงานวิจัยหลัก และมีการรายงานเกี่ยวกับแอป mHealth และการพัฒนา HCD ตั้งแต่ต้นจนจบ โดยผู้ทบทวนบทความทั้งสองท่านยังได้ประเมินคุณภาพของการศึกษาโดยใช้ Mixed Methods Appraisal Tool (MMAT) จากนั้นจึงทำการสังเคราะห์ narrative synthesis จนเสร็จสิ้น ผลจากการศึกษาพบว่ามีแปดเรื่องที่ผ่านเกณฑ์คุณสมบัติ มีการศึกษาแบบ mixed methods เป็นจำนวน 5 เรื่อง และการศึกษาแบบ case studies เป็นจำนวน 3 เรื่อง การศึกษาบางชิ้นเกี่ยวกับโครงการ mHealth เช่นเดียวกับกับแอป mHealth เป็นจำนวนทั้งหมด 5 แอป การศึกษาที่รวบรวมมานั้นพบว่ามีความแตกต่างกันใน HCD, กลุ่มเป้าหมาย และรายละเอียดของวิธีการ HCD กระบวนการ HCD มีการคิดค้นผ่าน narrative synthesis เป็นสี่ขั้นตอนของ International Standardization Organization (ISO) ตามมาตรฐาน 9241-210 โดย (1) ต้องทำความเข้าใจและชี้ให้เห็นถึงความจำเพาะของบทความ (2) ระบุความต้องการของผู้ใช้ (3) ออกแบบมาเพื่อให้ตรงตามข้อกำหนดเหล่านี้ และ (4) ประเมินการออกแบบเทียบกับข้อกำหนดที่มีอยู่ จากการค้นพบแสดงให้เห็นว่า HCD ถูกใช้ในการสร้าง mHealth โดยให้ผลลัพธ์ที่ดีในผู้สูงอายุ การทบทวนบทความที่กล่าวมา มีการสรุปขั้นตอนของ HCD และข้อเสนอแนะเพิ่มเติมตามบทความ อย่างไรก็ตาม ผลของการปฏิบัติตามหลักฐานที่พบนั้นยังคงมีข้อจำกัด เนื่องจากการศึกษาที่รวบรวมส่วนใหญ่ยังขาด

รายละเอียดที่เกี่ยวกับการสู่มั่วอย่างและไม่ได้มีการกำหนดเป้าหมาย รวมทั้งเป้าหมายเชิงปริมาณยังไม่ชัดเจน ทั้งหมดนี้สามารถนำไปสู่การสรุปผลผิดพลาดได้ ดังนั้นควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับการประยุกต์ใช้ HCD ที่เกี่ยวกับ mHealth ในผู้สูงอายุเพื่อได้รับการวิจัยที่ถูกต้อง

Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus within hemodialysis units in Thailand: role of HCV core antigen in the assessment of viremia

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร BMC Infectious Diseases 2022) (82)

ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังระยะสุดท้ายมีความเสี่ยงสูงที่จะติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยเฉพาะที่เกิดในระหว่างที่มีการฟอกไต (hemodialysis) งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความชุกและจีโนไทป์ของไวรัสตับอักเสบบี รวมทั้งประโยชน์การตรวจ HCV core antigen (HCVcAg) ในประเทศไทย การศึกษานี้เป็น cross-sectional study ที่ทำการศึกษาระหว่างมกราคมถึงมิถุนายน ปี ค.ศ. 2019 การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำการถูกตรวจ anti-HCV และตรวจยืนยันด้วย HCV RNA และ HCVcAg การวิเคราะห์จีโนไทป์ของไวรัสตับอักเสบบีทำโดยใช้ลำดับนิวคลีโอไทด์ที่บริเวณ NS5B การศึกษาใน 3,305 คนในศูนย์ฟอกไตจำนวน 15 แห่ง พบว่าโดยมีผู้ป่วย 140 (4.2%) คนที่มี anti-HCV ให้ผลบวก และเมื่อศึกษาผู้ป่วย 93 คน พบว่ามี HCV RNA จำนวน 59 (63.4%) คน การตรวจวัดแบบ HCVcAg มีความแม่นยำ (96.8%) ความไว (94.9%) และความจำเพาะ (100%) เมื่อเปรียบเทียบกับผลการตรวจด้วย HCV RNA นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีประวัติการฟอกไตเป็นระยะเวลานานกว่ากลุ่มที่ไม่มีการติดเชื้อไวรัส จีโนไทป์ที่พบได้แก่ 1a, 1b, 3a, 3b, 6f และ 6n การวิเคราะห์แบบ phylogenetic analysis มี 7 กลุ่มที่มี sequence homology โดยพบในผู้ป่วยทั้งหมด 17 คน ซึ่งบ่งชี้ว่าอาจมีการแพร่ของเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในระหว่างการฟอกไตจากศูนย์เดียวกัน โดยสรุปความชุกและจีโนไทป์ของไวรัสตับอักเสบบีที่พบในผู้ป่วยที่เป็นโรคไตวายเรื้อรังแตกต่างจากที่พบในประชากรทั่วไป การตรวจวัด HCVcAg อาจจะเป็นทางเลือกทดแทนการตรวจ HCV RNA การฉีดไวรัสตับอักเสบบีที่เกิดในระหว่างการฟอกไตให้หมดไป จำเป็นต้องมีเพิ่มมาตรการที่รัดกุมในการป้องกันการติดเชื้อและมีการเข้าถึงการใช้ยาต้านไวรัสให้มากขึ้น

Droplet digital PCR assay provides intrahepatic HBV cccDNA quantification tool for clinical application (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Sci Rep 2022)(83)

การคงอยู่ของ covalently closed circular DNA หรือ cccDNA ในตับของผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง เป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้การรักษาให้หายขาดนั้นเป็นไปได้ยาก นอกจากนี้การตรวจวัดระดับของ cccDNA ในตับในปัจจุบันยังไม่มีวิธีที่เป็นมาตรฐาน ดังนั้นการศึกษานี้จึงพัฒนาเทคนิคในการตรวจวัดปริมาณ cccDNA ด้วยเทคนิค droplet digital PCR หรือ ddPCR ซึ่งผลการศึกษาพบว่าเทคนิค ddPCR นี้สามารถตรวจวัดระดับของ cccDNA ได้อย่างจำเพาะเจาะจง มีความถูกต้อง โดยตรวจวัดปริมาณได้ตั้งแต่ 101 ถึง 105 copies/assay การศึกษานี้ยังพบว่า ddPCR เป็นเทคนิคที่มีความไว ความจำเพาะ และความแม่นยำมากกว่าเทคนิค real-time PCR นอกจากนี้ระดับของ cccDNA มีความสัมพันธ์กับระดับของ HBcrAg และ HBsAg ใน

ดับของหนูทดลองที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอีกด้วย จากนั้นตรวจวัดระดับของ cccDNA ในดับของหนูทดลองดังกล่าวที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส entecavir ผลการศึกษาพบว่าระดับของ cccDNA ในดับโดยรวมไม่เปลี่ยนแปลง ถึงแม้ว่าปริมาณของ cccDNA ต่อเซลล์ตับดูเหมือนจะลดลงก็ตาม การศึกษาในชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV-related HCC) จำนวน 6 ราย พบว่า ddPCR สามารถตรวจวัดปริมาณของ cccDNA ได้ทั้งในเนื้อเยื่อบริเวณ tumor และ non-tumor การศึกษาในชิ้นเนื้อดับของผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังที่มี HBeAg-negative ที่รักษาด้วยยาต้านไวรัส pegylated interferon alpha-2a เป็นระยะเวลา 48 สัปดาห์ จำนวน 13 ราย พบว่าปริมาณของ cccDNA มีปริมาณลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่มผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัส (virological response; VR) มากกว่ากลุ่มที่ไม่ตอบสนองต่อยาต้านไวรัส (non-VR) และที่น่าสนใจคือถึงแม้ผู้ป่วยจะตอบสนองต่อยาต้านไวรัสและมีการเกิด HBsAg clearance ร่วมด้วย ddPCR ยังสามารถตรวจวัดปริมาณของ cccDNA ในดับได้ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยกลุ่มนี้จะมีปริมาณ cccDNA ต่ำที่สุด ผลการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่า cccDNA ในดับมีความเสถียรในระหว่างที่เซลล์ตับแบ่งตัวและยังคงอยู่ในดับต่อไป ถึงแม้ว่าผู้ป่วยจะมี HBsAg clearance แล้วก็ตาม

Economic Evaluation of Oral Nucleos(t)ide Analogues for Patients with Chronic Hepatitis B in Thailand (ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Applied Health Economics and Health Policy 2022) (84)

Nucleos(t)ide analogues (NAs) เป็นยาที่สำคัญในการรักษาโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง การวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาความคุ้มค่าทางเศรษฐศาสตร์ของ NAs ในประเทศไทยโดยใช้ Markov model ยาที่ศึกษาประกอบด้วย tenofovir disoproxil fumarate (TDF), tenofovir alafenamide fumarate (TAF), entecavir (ETV) ร่วมกับ TDF หรือ TAF และ lamivudine (LAM) ร่วมกับ TDF หรือ TAF เปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคอง โดยใช้ข้อมูลจาก network meta-analysis ในการประเมินผลการรักษาของยาต่อ HBsAg clearance ในประชากรเอเชีย โดยการคำนวณอัตราส่วนต้นทุนประสิทธิผลที่เพิ่มขึ้น (ICERs) ต่อปีสุขภาวะ (QALYs) ผลการเปรียบเทียบกับการรักษาแบบประคับประคองพบว่า NAs ทุกชนิดสามารถเพิ่ม QALYs ของผู้ป่วยโดยได้ผลลัพธ์ตั้งแต่ 4.04 ถึง 4.25 การใช้ TAF, TDF, LAM/TAF และ LAM/TDF มีค่าใช้จ่ายตลอดทั้งชีวิตต่ำกว่าการรักษาแบบประคับประคอง ตั้งแต่ -\$US 1387 ถึง -814 ในขณะที่ ETV/TAF และ ETV/TDF มีค่าใช้จ่ายตลอดทั้งชีวิตสูงกว่าการรักษาแบบประคับประคอง ตั้งแต่ \$US 4965 ถึง 4971 การคำนวณ ICER ของ ETV/TDF ให้อัตราส่วนต้นทุนเป็น \$US 1230 ต่อ QALY และ ETV/TAF ให้อัตราส่วนต้นทุนเป็น \$US 1228 ต่อ QALY การวิเคราะห์แบบ incremental analysis แสดงให้เห็นว่า ICER ของ LAM/TAF เป็น \$US 1720/QALY เมื่อเปรียบเทียบกับ TAF ผลการสรุปจากการศึกษาพบว่า TAF, TDF, LAM/TAF และ LAM/TDF เป็นตัวเลือกที่ดี การใช้ยา ETV/TAF หรือ ETV/TDF พบว่ามีความคุ้มค่า ส่วนการใช้ยา LAM/TAF มีความคุ้มค่ามากที่สุดตามด้วยยา TAF

High Proportion of Blood-Borne and Sexually Transmitted Infections Among People Deprived of Liberty in a Central Male Prison in Thailand: A Cross-Sectional Study 2018–2019

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร AIDS Res Hum Retroviruses 2022) (85)

ข้อมูลของการติดเชื้อเอชไอวี (HIV) ไวรัสตับอักเสบบี (HBV) ไวรัสตับอักเสบซี (HCV) และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์เช่น ซิฟิลิส ยังมีการศึกษาไม่มากในภูมิภาคเอเชียแปซิฟิก จุดประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อหาความชุกและปัจจัยเสี่ยงที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเหล่านี้ในเรือนจำกลางชาย โดยเป็นการศึกษาแบบ cross-sectional study ในเรือนจำชายในกรุงเทพฯ จำนวน 1,028 ราย ตั้งแต่ปี ค.ศ. 2018-2019 ผลการศึกษาพบว่าประชากรกลุ่มนี้มีอายุเฉลี่ย 38 ปี (ค่าพิสัยระหว่างควอไทล์, 32–50) และพบว่ามีการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น 6.4% สัดส่วนของ HIV, HBV, anti-HCV, HCV RNA และซิฟิลิส คิดเป็น 2.9% (95% CI, 1.9–4.1), 6.4% (5–8.1), 5.9% (4.6–7.6), 4.2% (3–5.6), และ 4.8% (3.5–6.3) ตามลำดับ การติดเชื้อร่วมกันของ HIV/HBV, HIV/HCV, กับ HDV/HBV พบ 1 (0.1%), 7 (0.6%), และ 2 (3%) ตามลำดับ สัดส่วนของ HBV แตกต่างกันในกลุ่มของแต่ละช่วงอายุ คิดเป็น 3.7% ในคนที่มีอายุน้อยกว่า 30 ปี, 7% ในคนที่มีอายุ 31–40 ปี, 9.7% ในคนที่มีอายุ 41–50 ปี, และ 5.5% ในคนที่มีอายุ >50 ปี ปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้สูงอายุได้แก่อายุที่มากขึ้น มีการศึกษาค่อนข้างต่ำ การประวัติการจำคุกก่อนหน้านี้และการใช้ยาเสพติดชนิดฉีดเข้าเส้น จาก multivariable models พบว่าอายุที่มากขึ้นเกี่ยวข้องกันกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี และชายรักชายเกี่ยวข้องกับการติดเชื้อเอชไอวี นอกจากนี้เชื้อที่ติดต่อทางเลือดพบสัดส่วนที่สูงในเพศชายมากกว่าที่พบในประชากรทั่วไป ดังนั้นการฉีดวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี การตรวจคัดกรองไวรัสตับอักเสบซีเป็นประจำและการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ควรเร่งให้มีการดำเนินการอย่างทั่วถึงในเรือนจำต่างๆ

Genome-Wide Association Study for Chronic Hepatitis B Infection in the Thai Population

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Front Genet 2022) (86)

งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาความหลากหลายทางพันธุกรรม (host genetic variants) ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง ซึ่งเป็นการศึกษา genome-wide association ครั้งแรกในประชากรไทยจำนวน 318 รายและมีกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดี 309 ราย ข้อมูลจาก genome-wide association พบว่า *HLA class II (HLA-DPA1/DPB1, rs7770370, P=7.71×10⁻¹⁰, OR=0.49)* สัมพันธ์กับติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง การศึกษาพบว่า *HLA-DPA1*01:03* ($P_c=1.21\times10^{-6}$, OR=0.53), *HLA-DPB1*02:01* ($P_c=2.17\times10^{-3}$, OR=0.50) และ *HLA-DQB1*06:09* ($P_c=2.17\times10^{-2}$, OR=0.07) เป็น protective alleles และ *HLA-DPA1*02:02* ($P_c=6.32\times10^{-5}$, OR=1.63), *HLA-DPB1*05:01* ($P_c=1.13\times10^{-4}$, OR=1.72), *HLA-DPB1*13:01* ($P_c=4.68\times10^{-2}$, OR=1.60) และ *HLA-DQB1*03:03* ($P_c=1.11\times10^{-3}$, OR=1.84) เป็น alleles ที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง นอกจากนี้ยังพบว่าเกี่ยวข้องกับ *PLSCR1* (rs35766154), *PDLIM5* (rs62321986), *SGPL1* (rs144998273) และ *MGST1* (rs1828682) จากการศึกษา in silico/in vitro functional analysis พบว่า single-nucleotide polymorphisms ในตำแหน่ง *PLSCR1* rs1061307 เป็น primary functional variant การศึกษานี้สรุปว่ามี loci ชนิดใหม่หลายตำแหน่งที่เกี่ยวข้องกับ *HLA class II* มีความสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังในประชากรไทย

Targeted Proteins Reveal Cathepsin D as a Novel Biomarker in Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Cirrhosis and Other Liver Cancers

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Asian Pac J Cancer Prev 2022) (87)

มะเร็งตับเป็นปัญหาสำคัญทางสาธารณสุขทั่วโลก โดยเฉพาะอย่างยิ่งในแถบทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งเป็นที่ที่มีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมาก การศึกษานี้มีจุดประสงค์เพื่อวิเคราะห์การแสดงออกของโปรตีนในภาพรวม (proteomics profiles) จากเนื้อเยื่อตับบริเวณก้อนมะเร็ง (tumor tissues) และเนื้อเยื่อข้างเคียง (adjacent tissues) ของผู้ป่วยมะเร็งตับที่มีสาเหตุจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี (HBV-related HCC) ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี (intrahepatic cholangiocarcinoma; iCCA) และผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่แพร่กระจายมายังตับ (colorectal cancer with liver metastasis; CRLM) ด้วยเทคนิคแมสสเปกโตรเมตรี (mass spectrometry รุ่น LTQ-Orbitrap-XL) ผลการศึกษาจาก discovery set นี้ พบว่ามีการแสดงออกของกลุ่มโปรตีนเพิ่มขึ้นใน tumor tissues เมื่อเทียบกับ adjacent tissues อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (differentially expressed proteins; DEPs) โดยพบ 77 DEPs ในตัวอย่างของผู้ป่วย HCC, 77 DEPs ในตัวอย่างของผู้ป่วย iCCA และ 55 DEPs ในตัวอย่างของผู้ป่วย CRLM จากนั้นวิเคราะห์หาการแสดงออกของโปรตีนด้วยเทคนิค western blot ผลการศึกษาพบตัวแทนของโปรตีน (candidate proteins) 2 ชนิด คือ annexin A2 และ cathepsin D ที่มีการแสดงออกสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในชิ้นเนื้อ HCC จากนั้นนำ candidate proteins มาวิเคราะห์หาปริมาณต่อใน validation set ในตัวอย่าง serum ของกลุ่มอาสาสมัครสุขภาพดีจำนวน 30 คน กลุ่มผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีที่มีภาวะตับแข็งจำนวน 50 คน และกลุ่มผู้ป่วย HBV-related HCC จำนวน 80 คน ผลการศึกษาพบว่าระดับของ cathepsin D ใน serum ของกลุ่มผู้ป่วย HCC มีปริมาณสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ไม่ได้เป็นมะเร็งตับ (non-HCC) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของโปรตีน annexin A2 ระดับของ cathepsin D มีความสัมพันธ์กับขนาดของก้อนมะเร็งและระยะของมะเร็งตับอีกด้วย เมื่อวิเคราะห์การใช้ระดับของ cathepsin D ร่วมกับระดับของ alpha-fetoprotein (AFP) พบว่ามีความไวในการตรวจวัดมะเร็งตับระยะเริ่มต้นที่ 83% และระยะกลาง/ระยะลุกลามที่ร้อยละ 96 นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่ระดับของ cathepsin D (<305 ng/mL) จะมีอัตราการรอดชีวิตสูงกว่ากลุ่มผู้ป่วยที่มีระดับของ cathepsin D (≥ 305 ng/mL) การศึกษานี้จึงสามารถสรุปได้ว่าการศึกษา candidate protein หรือ cathepsin D ที่ได้จากข้อมูล proteomics profile เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใหม่ที่จะช่วยในการวินิจฉัยและทำนายการดำเนินโรคมะเร็งตับ อย่างไรก็ตามคงต้องมีการศึกษาต่อไปในกลุ่มประชากรที่ใหญ่ขึ้น

Improvement of liver fibrosis, but not steatosis, after HCV eradication as assessment by MR-based imaging: Role of metabolic derangement and host genetic variants

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Plos One 2022) (88)

เป็นที่ทราบกันโดยทั่วไปว่าส่วนใหญ่พังผืดในตับ (liver fibrosis) ลดลงหลังจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัส direct-acting antivirals (DAAs) ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรัง อย่างไรก็ตามผลต่อไขมัน

ในตับ (liver steatosis) ยังไม่ชัดเจน การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินการเปลี่ยนแปลงของพังผืดและไขมันในตับในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบบเรื้อรังหลังหายขาดจากการรักษา (sustained virological response, SVR) ด้วยยา elbasvir/grazoprevir จำนวน 83 คน โดยใช้ magnetic resonance elastography (MRE) และ proton density fat fraction (PDFF) ในการประเมินพังผืดและไขมันในตับตามลำดับ นอกจากนี้ มีการตรวจ genetic polymorphisms ด้วยวิธี allelic discrimination ของยีน *PNPLA3 rs738409*, *TM6SF2 rs58542926* และ *MBOAT7 rs641738* ผลการศึกษาพบว่าค่า MRE ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในการติดตามผลการรักษาในสัปดาห์ที่ 24 (FUw24) และสัปดาห์ที่ 72 (FUw72) เมื่อเทียบกับก่อนการรักษา พบว่าผู้ที่ระดับพังผืดรุนแรง (F2-F4) มีการลดลงของ MRE $\geq 30\%$ มากกว่าผู้ที่พังผืดน้อย (F0-F1) (30.2% เทียบกับ 3.3% , $P=0.004$) การวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่าการระดับพังผืดรุนแรง (F2-F4) สัมพันธ์กับการลดลงของ MRE ก่อนการรักษาพบว่ามีค่าความชุกของไขมันในตับ (PDFF $\geq 5.2\%$) 21.7% ของผู้ป่วยทั้งหมด ที่สัปดาห์ที่ 72 มี 17 (20.5%) รายที่มีค่า PDFF ลดลงในขณะที่ 23 (27.7%) รายมีค่า PDFF เพิ่มขึ้น การวิเคราะห์แบบ multivariate พบว่าโรคเบาหวาน *PNPLA3* CG+GG genotypes และน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์อย่างมีนัยสำคัญกับไขมันในตับที่เพิ่มขึ้นหลังการรักษา การศึกษานี้สรุปได้ว่าการหายขาดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีทำให้พังผืดในตับ อย่างไรก็ตามพบว่าไขมันในตับเพิ่มขึ้นในกลุ่มที่มีความผิดปกติของเมตาบอลิซึมและมี *PNPLA3* CG+GG genotypes ดังนั้นการจัดแบ่งผู้ป่วยโดยอาศัยข้อมูลทางคลินิกร่วมกับปัจจัยทางพันธุกรรม จะช่วยให้สามารถพยากรณ์การเกิดไขมันในตับได้ดีขึ้นในผู้ป่วยที่รักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจนหายขาด

Litchi-Derived Polyphenol Alleviates Liver Steatosis and Gut Dysbiosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Study

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Nutrients 2022)(89)

สารสกัดโพลีฟีนอลจากลิ้นจี่ หรือ โอลิโกโนล มีคุณสมบัติในการ ลดการอักเสบ ลดการสะสมของไขมัน และมีบทบาทช่วยในการเจริญเติบโตของแบคทีเรียที่มีประโยชน์ในลำไส้ งานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าการเสียสมดุลของจุลินทรีย์ในลำไส้มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไขมันพอกตับที่ไม่ได้เกิดจากแอลกอฮอล์ (NAFLD, Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) ดังนั้นในงานวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์ในการศึกษาผลของโอลิโกโนลต่อการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้และการลดความรุนแรงของ NAFLD งานวิจัยนี้ศึกษาในผู้ป่วย NAFLD ทั้งหมดจำนวน 38 รายที่มีค่าสภาวะไขมันพอกตับมากกว่าหรือเท่ากับระดับ 2 ($\geq$ grade 2 steatosis) โดยผู้ป่วยจะถูกตรวจด้วยเครื่อง MRI (proton density fat fraction: MRI-PDFF, $\geq 11\%$) จากนั้นแบ่งผู้ป่วยในรูปแบบการสุ่มที่มีการควบคุม ปกปิดข้อมูลสองทาง (randomized double-blinded, placebo-controlled study) เป็นกลุ่มที่ได้รับโอลิโกโนล และได้รับยาหลอก กลุ่มละ 19 รายเป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ จากนั้นตรวจหาลำดับสารพันธุกรรมของจุลินทรีย์ในลำไส้ด้วยวิธีการ 16srRNA และตรวจวัดความรุนแรงของไขมันพอกตับโดยใช้ MRI-PDFF ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มโอลิโกโนลมีค่าร้อยละของไขมันในตับลดลงอย่างมีนัยยะสำคัญเมื่อเทียบระหว่างก่อนได้รับยาและหลังจากครบ 24 สัปดาห์ แต่ไม่พบความแตกต่างนี้ในกลุ่มที่ได้รับยา

หลอก ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่สัปดาห์ที่ 24 พบว่าเพิ่มขึ้นในทั้งสองกลุ่มอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทั้งนี้ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่ม อย่างไรก็ตามกลุ่มที่ได้รับโพลิโนลมีระดับของจุลินทรีย์ที่มีคุณสมบัติในการสร้างไขมันสายสั้น (short-chain fatty acids) ซึ่งมีประโยชน์ต่อลำไส้เพิ่มสูงขึ้น ได้แก่ *Akkermansia*, *Lachnospira*, *Dialister* และ *Faecalibacterium* รวมถึงมีการลดลงของจุลินทรีย์ที่ก่อโรค ได้แก่ *Dorea*, *Romboutsia*, *Erysipelotrichaceae* UCG-003 และ *Agathobacter* อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก งานวิจัยนี้สรุปได้ว่าโพลิโนลสามารถลดไขมันพอกตับและเพิ่มระดับการแสดงออกของจุลินทรีย์ที่มีประโยชน์ต่อลำไส้ได้ ซึ่งอาจมีประโยชน์ในการนำไปรักษาโรคไขมันพอกตับได้

Transcriptomic Analyses Reveal Long Non-Coding RNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Novel Biomarker for Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Int J Mol Sci 2022)(90)

การค้นหามาร์กเกอร์ชีวภาพที่ใช้ในการวินิจฉัยและพยากรณ์โรคมะเร็งตับชนิดใหม่มีความสำคัญมาก ในงานวิจัยนี้เป็นการศึกษารูปแบบการแสดงออกของ RNA ชนิด long non-coding RNAs (lncRNAs) จากเซลล์เม็ดเลือดขาว (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs) ที่ได้จากผู้ป่วยมะเร็งระดับที่นำเลี้ยงรวมกับ PBMCs ของคนปกติแบบ co-culture model เพื่อศึกษา transcriptomic analysis การศึกษาพบว่ารูปแบบการแสดงออกของ lncRNAs ที่แตกต่างกัน (differentially expressed lncRNAs, DELncRNAs) มีความเกี่ยวข้องกับกับการเกิดมะเร็งตับ โดยพบว่า 3 DELncRNAs ที่มีการแสดงออกสูงขึ้นได้แก่ *MIR4435-2HG*, *SNHG9* และ *lnc-LCP2-1* มี 1 DELncRNAs ที่มีการแสดงออกลดลงคือ *lnc-POLD3-2* การวิเคราะห์เชิงหน้าที่ (functional analysis) แสดงให้เห็นว่า lncRNAs เหล่านี้เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดมะเร็งและการตอบสนองของภูมิคุ้มกัน หลังจากนั้นได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมในตัวอย่าง PBMCs ของกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งระดับที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบบี 100 ราย ผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและไม่ได้เป็นมะเร็งระดับ 100 ราย และคนสุขภาพดีอีก 100 ราย พบว่า *MIR4435-2HG* และ *lnc-POLD3-2* หรือร่วมกันสามารถเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพที่มีความไวในการแยกกลุ่มมะเร็งตับออกจากกลุ่มไม่ใช่มะเร็งระดับได้ดี (AUROC=0.78, 0.80, และ 0.87 ตามลำดับ) นอกจากนี้การแสดงออกของ *SNHG9* ยังสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการพยากรณ์อัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งตับได้ การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า lncRNAs ดังกล่าวสามารถใช้เป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่เพื่อใช้ในการวินิจฉัยและพยากรณ์มะเร็งระดับที่เกิดจากติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้

The Design and Synthesis of a New Series of 1,2,3-Triazole-Cored Structures Tethering Aryl Urea and Their Highly Selective Cytotoxicity toward HepG2

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Pharmaceuticals 2022)(91)

การรักษาโรคมะเร็งตับชนิด Hepatocellular carcinoma (HCC) โดยใช้ยารักษาแบบ targeted therapy เป็นทางเลือกที่สำคัญสำหรับผู้ป่วยในระยะลุกลาม (advanced stage) อย่างไรก็ตามการใช้ยายังมีข้อจำกัดเช่น คุณสมบัติของยา ประสิทธิภาพของยา ผลข้างเคียงของยาและการดื้อยา ดังนั้นการค้นหาค้นหาและ

สังเคราะห์ยาสำหรับยับยั้งมะเร็งระดับชนิดใหม่จึงยังมีความต้องการเป็นอย่างมาก ในการศึกษาทำการออกแบบและสังเคราะห์โครงสร้างใหม่ของ 1,2,3-triazole-cored ที่รวมกับ aryl urea เพื่อยับยั้งเซลล์ HepG2 โดยอนุพันธ์ 49 ชนิดได้ถูกเตรียมจากการเติมสาร nucleophilic และ copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) ซึ่งให้ผลที่ดีอย่างมีนัยสำคัญ อนุพันธ์ทั้งหมดที่มี triazole-cored มีความเป็นพิษต่อเซลล์ปกติและเซลล์ MRC-5 น้อยเมื่อเทียบกับยา sorafenib และ doxorubicin จากผลการศึกษาสารประกอบ 2m' และ 2e ให้ค่า selectivity indexes สูงสุด (SI=14.7 และ 12.2) ซึ่งสูงกว่า 4.4 และ 3.7 เท่าของ sorafenib (SI=3.3) และสูงกว่า 3.8 และ 3.2 เท่าของ doxorubicin (SI=3.83) นอกจากนี้ยังมีประสิทธิภาพที่ดีในการยับยั้งเซลล์ HepG2 เมื่อเทียบกับยา sorafenib การวิเคราะห์ cell-cycle และการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis ชี้ให้เห็นว่าสารประกอบ 2m' และ 2e มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับยา sorafenib นอกจากนี้ สารประกอบ 2m' และ 2e แสดงให้เห็นถึงความเหมือนของยาจากการวิเคราะห์โดยใช้ SwissADME ด้วยออกฤทธิ์ยับยั้งเซลล์ HepG2 ได้ดีขึ้นจากการประเมิน selectivity indexes ดังนั้นอนุพันธ์ triazole-cored 2m' และ 2e จึงน่าจะเป็นตัวเลือกที่เหมาะสมสำหรับพัฒนาเป็นยารักษามะเร็งต่อไป

Electrochemical immunoassay for detection of hepatitis C virus core antigen using electrode modified with Pt-decorated single-walled carbon nanotubes

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Mikrochim Acta 2022)

การศึกษาโดยใช้อนุภาคแพลตตินั่มระดับนาโน (platinum nanoparticles) บนท่อนาโนคาร์บอนแบบผนังชั้นเดียว (single-walled carbon nanotubes) หรือ PtSWCNTs ที่เตรียมด้วยวิธีการตกผลึกควบคู่กับการยิดเกาะ (Deposition precipitation; DP method) ซึ่งใช้เป็นสารตั้งต้นสำหรับการตรึงแอนติบอดีบนพื้นผิวอิเล็กโทรดซึ่งช่วยเพิ่มความไวทางเคมีไฟฟ้า ผลการศึกษาพบว่าการพัฒนา PtSWCNTs ร่วมกับชีวไฟฟ้าพิมพ์สกรีนแกรฟีนฐานกระดาษ ประสบความสำเร็จในการใช้ตรวจหาเชื้อไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus, HCV) โดยใช้เทคนิคดิฟเฟอเรนเชียลพัลส์โวลแทมเมทรี (differential pulse voltammetry ; DPV) โดยใช้ $[Fe(CN)_6]^{3-/4-}$ เป็นสารละลายรีดอกซ์ สำหรับการตรวจวัดระดับของแอนติเจนของไวรัสตับอักเสบซี (hepatitis C virus core antigen ; HCV-cAg) ซึ่งระดับของ DPV จะลดลงเมื่อระดับของความเข้มข้นของ HCV-cAg เพิ่มขึ้น ต่อมาศึกษาสภาวะการทดลองที่เหมาะสมในการตรวจวัด HCV-cAg พบว่า กระแสของไฟฟ้ามีการตอบสนองเชิงเส้นตรงกับ HCV-cAg ในช่วง 0.05 ถึง 1,000 pg mL⁻¹ (RSD < 5%) และมีปริมาณต่ำสุดของ HCV-cAg ที่สามารถตรวจวัดได้ที่ 0.015 pg mL⁻¹ (หรือ 0.71 fmol L⁻¹) ชุดตรวจที่พัฒนาขึ้นให้ผลลัพธ์สอดคล้องกับวิธีมาตรฐานในการตรวจวัด HCV-cAg ในซีรัม แบบ immunoassays (%relative error < 10%) ดังนั้นเซ็นเซอร์ดังกล่าวจึงมีประโยชน์ในการตรวจวัดระดับของ HCV-cAg ในซีรัมของผู้ป่วย ซึ่งเป็นวิธีที่ตรวจวัดได้ง่าย มีความไว ใช้แล้วทิ้ง และราคาไม่แพง นอกจากนี้เทคนิคอิมมูโนเซนเซอร์ไร้ฉลากแบบกระดาษนี้ ยังสามารถพัฒนาต่อยอดนำไปใช้งานได้หลากหลายสำหรับการวินิจฉัยทางคลินิกอื่นๆต่อไปในอนาคต

MicroRNA-223 Suppresses Human Hepatic Stellate Cell Activation Partly via Regulating the Actin Cytoskeleton and Alleviates Fibrosis in Organoid Models of Liver Injury

(ผลงานตีพิมพ์ในวารสาร Int J Mol Sci 2022)

MicroRNAs (miRNAs) เป็น non-coding RNAs ขนาดเล็กที่ควบคุมการแสดงออกของ mRNA ดังนั้นการเปลี่ยนแปลงของ miRNAs มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคต่างๆรวมทั้งโรคตับ การศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า neutrophil/myeloid-specific microRNA-223 (miR-223) มีความสำคัญต่อการเกิดพังผืดในตับ (fibrogenesis) ซึ่ง hepatic stellate cells (HSCs) เป็นเซลล์หลักที่มีความสำคัญต่อการเปลี่ยนแปลงดังกล่าว อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับบทบาทของ miR-223 ต่อการทำงานของ human HSCs ในขบวนการเกิดพังผืดในตับ จากการศึกษาพบว่า miR-223 สามารถยับยั้งการเกิดพังผืดในตับและการเพิ่มจำนวนของ human HSCs รวมทั้งกระตุ้น HSCs ให้กลับไปอยู่ในสภาวะ quiescence ซึ่งมีการสะสมของ retinol ภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น นอกจากนี้ miR-223 ยังลด cellular motility และ contraction ได้ด้วยกลไกดังกล่าวเกี่ยวข้องกับการที่ miR-223 สามารถลดการแสดงออกของ smooth muscle α -actin (α -SMA) ซึ่งเป็นตัวกระตุ้นของ fibrogenic signals ซึ่งเมื่อมีการกระตุ้นการแสดงออกของ α -SMA ใน miR-223-overexpressing HSCs พบว่า antifibrotic effects ของ miR-223 ลดลง นอกจากนี้เมื่อศึกษาใน co-cultured organoids ของ HSCs ร่วมกับ Huh7 hepatoma cells โดยกระตุ้นการอักเสบของเซลล์ด้วย acetaminophen หรือ palmitic acid พบว่า miR-223 สามารถลดการอักเสบของเซลล์ได้ จากการศึกษาสรุปว่า ectopic expression ของ miR-223 ใน HSCs ลดขบวนการเกิดพังผืดในตับและการอักเสบของเซลล์ตับใน human organoid models ซึ่งบ่งชี้ถึงศักยภาพของการนำ miR-223 ไปประยุกต์ใช้ในการรักษาโรคตับ โดยเฉพาะในด้านที่เป็น antifibrotic therapy

ผลผลิตจากโครงการวิจัย (Output)

ผลผลิต	ปีที่ 1	ปีที่ 2	ปีที่ 3	รวม
1. นิสิตที่สำเร็จการศึกษา	3	3	8	14
1.1 M.Sc.	-	2	2	4
1.2 Ph.D.	1	1	3	5
1.3 Post-Doc	2	-	3	5
2. ผลงานที่ได้รับการตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ	8	19	13	40
2.1 Q1	5	17	10	32
2.2 Q2	3	2	2	7
2.3 Q3	-	-	1	1
3. สิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร	-	1	1	2
4. การนำเสนอผลงานในงานประชุมระดับนานาชาติ	12	12	11	35
5. รางวัล	3	3	7	13
6. การได้รับเชิญเป็นวิทยากรในการบรรยายทางวิชาการ	5	19	24	48
7. การสร้างทีมนักวิจัยและเครือข่ายในประเทศ รวมทั้งต่างประเทศ (รายละเอียดแสดงไว้ตามข้อมูลข้างล่าง)				

ผลงานที่ได้รับการตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ

1. Limothai U, Chuaypen N, Poovorawan K, Chotiyaputta W, Tanwandee T, Poovorawan Y, Tangkijvanich P. Reverse transcriptase droplet digital PCR vs reverse transcriptase quantitative real-time PCR for serum HBV RNA quantification. J Med Virol 2020;92:3365-72 (**Q2, IF=2.327**) (Data based on Scimago and Journal Citation Reports, respectively)

2. Charatcharoenwitthaya P, Wongpaitoon V, Komolmit P, Sukeepaisarnjaroen W, Tangkijvanich P, Piratvisuth T, Sanpajit T, Sutthivana C, Bunchorntavakul C, Sobhonslidsuk A, Chonprasertsuk S, Siripipattanamongkol C, Sethasine S, Tanwandee T; THASL Collaborating Group for the Study of the Use of Direct-acting Antivirals for Chronic Hepatitis C. Real-world effectiveness and safety of sofosbuvir and nonstructural protein 5A inhibitors for chronic hepatitis C genotype 1, 2, 3, 4, or 6: a multicentre cohort study. BMC Gastroenterol. 2020 Mar 5;20(1):47 (**Q2, IF=3.067**)

3. Pratedrat P, Chuaypen N, Nimsamer P, Payungporn S, Pinjaroen N, Sirichindakul B, Tangkijvanich P. Diagnostic and prognostic roles of circulating miRNA-223-3p in hepatitis B

virus-related hepatocellular carcinoma. PLoS One 2020 Apr 24;15(4): e0232211. doi: 10.1371/journal.pone.0232211. eCollection 2020 **(Q1, IF=3.240)**

4. Khlaiphuengsin A, Chuaypen N, Sodsai P, Buranapraditkun S, Boonpiyathad T, Hirankarn N, Tangkijvanich P. Decreased of BAFF-R expression and B cells maturation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2020; 26: 2645-56 **(Q1, IF=5.742)**

5. Han WM, Colby DJ, Khlaiphuengsin A, Apornpong T, Kerr SJ, Ubolyam S, Kroon E, Phanuphak N, Vasan S, Matthews GV, Avihingsanon A, Ruxrungtham K, Phanuphak P, Tangkijvanich P. Large transmission cluster of acute hepatitis C identified among HIV-positive men who have sex with men in Bangkok, Thailand. Liver Int 2020; 40 :2104-9. **(Q1, IF=5.828)**

6. Kaewdech A, Tangkijvanich P, Sripongpun P, Witeerungrot T, Jandee S, Yasuhito T, Piratvisuth T. Hepatitis B Surface Antigen, Core-Related Antigen, and HBV RNA: Predicting Clinical Relapse after NA Therapy Discontinuation. Liver Int 2020; 40:2961-71. **(Q1, IF=5.828)**

7. Chavalit T, Nimsamer P, Khongnomnan K, Anuntakarun S, Saengchoowong S, Tangkijvanich P, Payungporn S. Hepatitis B Virus-Encoded MicroRNA (HBV-miR-3) Regulates Host Gene PPM1A Related to Hepatocellular Carcinoma. Microna 2020; 9: 232-9. **(Q1, IF=3.386)**

8. Chayanupatkul M, Chittmittraprap S, Pratedrat P, Chuaypen N, Avihingsanon A, Tangkijvanich P. Efficacy of elbasvir/grazoprevir therapy in HCV genotype-1 with or without HIV infection: role of HCV core antigen monitoring and improvement of liver stiffness and steatosis. Antiviral Therapy 2020; 25:305-14. **(Q2, IF=2.400)**

9. Khlaiphuengsin A, Chuaypen N, Sodsai P, Reantragoon R, Han WM, Avihingsanon A, Tangkijvanich P. Successful direct-acting antiviral therapy improves circulating mucosal-associated invariant T cells in patients with chronic HCV infection. PLoS One. 2020 Dec 31;15(12): e0244112. doi: 10.1371/journal.pone.0244112. **(Q1, IF=3.240)**

10. Srisomwat C, Yakoh A, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Vilaivan T, Chailapakul O. Amplification-free DNA Sensor for the One-Step Detection of the Hepatitis B Virus Using an Automated Paper-Based Lateral Flow Electrochemical Device. Anal Chem 2021 93:2879-87. **(Q1, IF=8.008)**

11. Teengam P, Siangproh W, Tontisirin S, Jiraseree-amornkun A, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Henry CS, Ngamrojanavanich N, Chailapakul O. NFC-enabling Smartphone-based Portable Amperometric Immunosensor for Hepatitis B Virus Detection. Sens Actuators B Chem 2021; 326, 128825. **(Q1, IF=7.335)**

12. Limothai U, Dinhuzen J, Payongsri T, Tachaboon S, Tangkijvanich P, Chuaypen N, Srisawat N. Circulating microtranscriptome profiles reveal distinct microRNAs expression in severe leptospirosis. *PLoS Pathog* 2020 Nov 11;14(11): e0008809. **(Q1, IF=7.464)**
13. Chuaypen N, Chittmittrapap S, Avihingsanon A, Siripongsakun S, Wongpiyabovorn J, Tanpowpong N, Tanaka Y, Tangkijvanich P. Liver fibrosis improvement assessed by magnetic resonance elastography and Mac-2-binding protein glycosylation isomer in patients with hepatitis C virus infection receiving direct-acting antivirals. *Hepatol Res* 2021;51: 528-37. **(Q2, IF=4.942)**
14. Chuaypen N, Jinato T, Avihingsanon A, Chirapongsathorn S, Cheevadhanarak S, Nookaew I, Tanaka Y, Tangkijvanich P. Improvement of Gut Diversity and Composition after Direct-Acting Antivirals in HCV-Infected Patients with or without HIV Coinfection. *J Infect Dis* 2021; 224:1410-21. **(Q1, IF=7.759)**
15. Jaroenlapnopparat A, Chayanupatkul M, Tangkijvanich P. Novel viral markers and the prediction of off-treatment relapse in chronic hepatitis B patients: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol* 2021; 36:2349-62. **(Q1, IF=4.369)**
16. Palakhachane S, Ketkaew Y, Chuaypen N, Sirirak J, Boonsombat J, Ruchirawat S, Tangkijvanich P, Suksamrarn A, Limpachayaporn P. Synthesis of sorafenib analogues incorporating a 1,2,3-triazole ring and cytotoxicity towards hepatocellular carcinoma cell lines. *Bioorg Chem* 2021 Mar 17;112: 104831. **(Q2, IF=5.307)**
17. Kunadirek P, Chuaypen N, Jenjaroenpun P, Wongsurawat T, Pinjaroen N, Sirichindakul P, Nookaew I, Tangkijvanich P. Cell-Free DNA Analysis by Whole-Exome Sequencing for Hepatocellular Carcinoma: A Pilot Study in Thailand. *Cancers (Basel)* 2021 May 6;13(9):2229. **(Q1, IF=6.575)**
18. Kunadirek P, Ariyachet C, Sriphoosanaphan S, Pinjaroen N, Sirichindakul P, Nookaew I, Chuaypen N, Tangkijvanich P. Identification of BHLHE40 expression in peripheral blood mononuclear cells as a novel biomarker for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2021 May 27;11(1):11201. **(Q1, IF=4.996)**
19. Teengam P, Nisab N, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Vilaivan T, Chailapakul O. Fluorescent paper-based DNA sensor using pyrrolidinyI peptide nucleic acids for hepatitis C virus detection. *Biosens Bioelectron* 2021 Oct 1; 189:113381. **(Q1, IF=12.545)**
20. Patarat R, Riku S, Kunadirek P, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Mutirangura A, Puttipanyalears C. The expression of FLNA and CLU in PBMCs as a novel screening marker for hepatocellular carcinoma. *Sci Rep* 2021 Jul 21;11(1):14838. **(Q1, IF=4.996)**

21. Matsui T, Hamada-Tsutsumi S, Naito Y, Nojima M, Iio E, Tamori A, Kubo S, Ide T, Kondo Y, Eguchi Y, Komori A, Morine Y, Shimada M, Utsunomiya T, Shirabe K, Kimura K, Hiasa Y, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Naiki-Ito A, Takahashi S, Ochiya T, Tanaka Y. Identification of microRNA-96-5p as a postoperative, prognostic microRNA predictor in nonviral hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2022; 52:93-104. **(Q2, IF=4.942)**
22. Min Han W, Ueaphongsukkit T, Chattranukulchai P, Siwamogsatham S, Chaiteerakij R, Sophonphan J, Gatechompol S, Ubolyam S, Phonphithak S, Ruxrungtham K, Tangkijvanich P, Avihingsanon Y, Kerr SJ, Avihingsanon A. Incident liver cirrhosis, associated factors and cardiovascular disease risks among people living with HIV: a longitudinal study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2021; 86:463-72. **(Q1, IF=3.586)**
23. Boonkaew S, Yakoh A, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Rengpipat S, Siangproh W, Chailapakul O. An automated fast-flow/delayed paper-based platform for the simultaneous electrochemical detection of hepatitis B virus and hepatitis C virus core antigen. *Biosens Bioelectron* 2021 Dec 1;193:113543. **(Q1, IF=12.545)**
24. Puthdee N, Sriswasdi S, Pisitkun T, Ratanasirintrawoot S, Israsena N, Tangkijvanich P. The LIN28B/TGF- β /TGFB1 feedback loop promotes cell migration and tumour initiation potential in cholangiocarcinoma. *Cancer Gene Ther* 2022; 29:445-55. **(Q1, IF=5.854)**
25. Chuaypen N, Limothai U, Kunadirek P, Kaewsapsak P, Kueanjinda P, Srisawat N, Tangkijvanich P. Identification and validation of circulating miRNAs as potential new biomarkers for severe liver disease in patients with leptospirosis. *PLoS One* 2021 Sep 27;16(9): e0257805. **(Q1, IF=3.752)**
26. Srisomwat C, Yakoh A, Avihingsanon A, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Vilaivan T, Chailapakul O. An alternative label-free DNA sensor based on the alternating-current electroluminescent device for simultaneous detection of human immunodeficiency virus and hepatitis C co-infection. *Biosens Bioelectron*. 2021 Oct 15; 196:113719. **(Q1, IF=12.545)**
27. Supanan R, Han WM, Harnpariphan W, Ueaphongsukkit T, Ubolyam S, Sophonphan J, Tangkijvanich P, Thanprasertsuk S, Avihingsanon A; HIV-NAT HCV Study Team. HCV Universal Test-and-Treat with Direct Acting Antivirals for Prisoners with or Without HIV: A Prison Health Care Workers-Led Model for HCV Microelimination in Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2021; 88:465-9. **(Q1, IF=3.586)**
28. Nimmanterdwong Z, Boonviriya S, Tangkijvanich P. Human-Centered Design of Mobile Health Apps for Older Adults: Systematic Review and Narrative Synthesis. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022 Jan 14;10(1); e29512. **(Q1, IF=4.967)**

29. Chuaypen N, Khlaiphuengsin A, Prasoppokakorn T, Susantitaphong P, Prasithsirikul W, Avihingsanon A, Tangkijvanich P, Praditpornsilpa K. Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus within hemodialysis units in Thailand: role of HCV core antigen in the assessment of viremia. *BMC Infect Dis.* 2022; 22(1):79. **(Q1, IF=3.670)**
30. Hayashi S, Isogawa M, Kawashima K, Ito K, Chuaypen N, Morine Y, Shimada M, Higashi-Kuwata N, Watanabe T, Tangkijvanich P, Mitsuya H, Tanaka Y. Droplet digital PCR assay provides intrahepatic HBV cccDNA quantification tool for clinical application. *Sci Rep.* 2022 Feb 8;12(1):2133. **(Q1, IF=4.996)**
31. Dilokthornsakul P, Sawangjit R, Tangkijvanich P, Chayanupatkul M, Tanwandee T, Sukeepaisarnjaroen W, Sriuttha P, Permsuwan U. Economic Evaluation of Oral Nucleos(t)ide Analogues for Patients with Chronic Hepatitis B in Thailand. *Appl Health Econ Health Policy.* 2022 Feb 10. **(Q1, IF=3.686)**
32. Harnpariphan W, Han WM, Supanan R, Ubolyam S, Sophonphan J, Ueaphongsukkit T, Gatechompol S, Tangkijvanich P, Thanprasertsuk S, Khwairakpam G, Ruxrungtham K, Phanuphak P, Matthews GV, Avihingsanon A. High proportion of blood-borne and sexually transmitted infections among people deprived of liberty in a central male prison in Thailand: a cross-sectional study 2018-2019. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2022; 38: 370-7. **(Q2, IF=1.723)**
33. Ashouri S, Khor SS, Hitomi Y, Sawai H, Nishida N, Sugiyama M, Kawai Y, Posuwan N, Tangkijvanich P, Komolmit P, Tsuiji M, Shotelersuk V, Poovorawan Y, Mizokami M, Tokunaga K. Genome-Wide Association Study for Chronic Hepatitis B Infection in the Thai Population. *Front Genet* 2022 Jun 13;13:887121. **(Q2, IF=4.772)**
34. Chuaypen N, Sriphoosanaphan S, Vorasittha A, Pinjaroen N, Chaiyarit S, Thongboonkerd V, Tangkijvanich P, Sirichindakul P. Targeted Proteins Reveal Cathepsin D as a Novel Biomarker in Differentiating Hepatocellular Carcinoma from Cirrhosis and Other Liver Cancers. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2022 Jun 1;23(6):2017-2025. **(Q3, IF=2.514)**
35. Chuaypen N, Siripongsakun S, Hiranrat P, Tanpowpong N, Avihingsanon A, Tangkijvanich P. Improvement of liver fibrosis, but not steatosis, after HCV eradication as assessment by MR-based imaging: Role of metabolic derangement and host genetic variants. *PLoS One.* 2022 Jun 13;17(6): e0269641. **(Q1, IF=3.752)**
36. Jinato T, Chayanupatkul M, Dissayabuttra T, Chutaputti A, Tangkijvanich P, Chuaypen N. Litchi-Derived Polyphenol Alleviates Liver Steatosis and Gut Dysbiosis in Patients

with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Double-Blinded, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2022 Jul 16;14(14):2921. (Q1, IF=6.706)

37. Kunadirek P, Pinjaroen N, Nookaew I, Tangkijvanich P, Chuaypen N. Transcriptomic Analyses Reveal Long Non-Coding RNA in Peripheral Blood Mononuclear Cells as a Novel Biomarker for Diagnosis and Prognosis of Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2022 17;23(14):7882-216. (Q1, IF=6.208)

38. Oekchuae S, Sirirak J, Charoensuksai P, Wongprayoon P, Chuaypen N, Boonsombat J, Ruchirawat S, Tangkijvanich P, Suksamrarn A, Limpachayaporn P. The Design and Synthesis of a New Series of 1,2,3-Triazole-Cored Structures Tethering Aryl Urea and Their Highly Selective Cytotoxicity toward HepG2. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Apr 20;15(5):504. (Q1, IF=5.215)

39. Pusomjit P, Teengam P, Chuaypen N, Tangkijvanich P, Thepsuparungsikul N, Chailapakul O. Electrochemical immunoassay for detection of hepatitis C virus core antigen using electrode modified with Pt-decorated single-walled carbon nanotubes. *Mikrochim Acta*. 2022 19;189(9):339. (Q1, IF=6.408)

40. Ariyachet C, Chuaypen N, Kaewsapsak P, Chantaravisoot N, Jindatip D, Potikanond S, Tangkijvanich P. MicroRNA-223 Suppresses Human Hepatic Stellate Cell Activation Partly via Regulating the Actin Cytoskeleton and Alleviates Fibrosis in Organoid Models of Liver Injury. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(16), 9379. (Q1, IF=6.208)

สิทธิบัตร/อนุสิทธิบัตร

1. สิทธิบัตร ชื่อผลงาน “ชุดทดสอบการตรวจมะเร็งตับจากเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยวิธีวิเคราะห์การแสดงออกของยีนโอแอลหนึ่งเบต้า (IL-1 β)” เลขที่อ้างอิง 01504

2. อนุสิทธิบัตร “ชุดอุปกรณ์ตรวจวัดโปรตีนเปลือกหุ้มไวรัสตับอักเสบบีทางเคมีไฟฟ้า ที่แปลผลผ่านการสื่อสารไร้สาย” เลขที่คำขอ 2103002635

3. อนุสิทธิบัตร “อุปกรณ์ฐานกระดาษอัตโนมัติแบบช่องไหลเร็วและช่องชะลอการไหลร่วมกับเทคนิคเคมีไฟฟ้าสำหรับการตรวจวัดโปรตีนที่บ่งบอกโรคไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบีซีโดยพร้อมกัน” (อยู่ในระหว่างดำเนินการ)

การนำเสนอผลงานในงานประชุมระดับนานาชาติ

1 บทความวิจัยเรื่อง “Decreased of BAFF-R expression related with decrease B cells maturation in patients with hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma” นำเสนอแบบ

poster presentation ในงานประชุม American Association for Study of Liver Diseases (AASLD2019) ระหว่างวันที่ 8-12 พฤศจิกายน 2562 เมืองบอสตัน ประเทศสหรัฐอเมริกา

2 บทความวิจัยเรื่อง “Serum M2BPGi reduction in patients with HCV mono-infection and HCV/HIV co-infection who received direct-acting anti-viral therapy” นำเสนอแบบ poster presentation ในงานประชุม American Association for Study of Liver Diseases (AASLD2019) ระหว่างวันที่ 8-12 พฤศจิกายน 2562 เมืองบอสตัน ประเทศสหรัฐอเมริกา

3 บทความวิจัยเรื่อง “The role of hepatitis C virus core antigen in the determination of treatment response after direct acting anti-viral agents” นำเสนอแบบ poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2020) ระหว่างวันที่ 4-8 มีนาคม 2563 เมืองบาห์ลี ประเทศอินโดนีเซีย

4 บทความวิจัยเรื่อง “Circulating transcriptome profiles reveal distinct gene expression in patients with leptospirosis-induced acute liver failure” นำเสนอแบบ poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2020) ระหว่างวันที่ 4-8 มีนาคม 2563 เมืองบาห์ลี ประเทศอินโดนีเซีย

5 บทความวิจัยเรื่อง “Comparison of the efficacy of entecavir tablet and solution in patients with chronic hepatitis B: A preliminary result” นำเสนอแบบ poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2020) ระหว่างวันที่ 4-8 มีนาคม 2563 เมืองบาห์ลี ประเทศอินโดนีเซีย

6 บทความวิจัยเรื่อง “High SVR rates of elbasvir/grazoprevir in Thai patients with HCV genotype 1 infection” นำเสนอแบบ poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2020) ระหว่างวันที่ 4-8 มีนาคม 2563 เมืองบาห์ลี ประเทศอินโดนีเซีย

7 บทความวิจัยเรื่อง “Serum M2BPGi level as a novel fibrosis marker in treatment-naïve patients with HCV mono-infection and HCV/HIV co-infection” นำเสนอแบบ poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2020) ระหว่างวันที่ 4-8 มีนาคม 2563 เมืองบาห์ลี ประเทศอินโดนีเซีย

8 บทความวิจัยเรื่อง “TLL1 rs17047200 decreases the risk of hepatocellular carcinoma in Thai patients with chronic hepatitis C virus infection” นำเสนอแบบ poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2020) ระหว่างวันที่ 4-8 มีนาคม 2563 เมืองบาห์ลี ประเทศอินโดนีเซีย

9 บทความวิจัยเรื่อง “Gut microbiota composition is difference between HCV mono-infection and HCV/HIV co-infection” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม The Digital International Liver Congress 2020 (Digital ILC 2020) ระหว่างวันที่ 27-29 สิงหาคม 2563

10 บทความวิจัยเรื่อง “Reverse transcriptase droplet digital PCR versus reverse transcriptase quantitative real-time PCR for serum HBV RNA quantification” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม The Digital International Liver Congress 2020 (Digital ILC 2020) ระหว่างวันที่ 27-29 สิงหาคม 2563

11 บทความวิจัยเรื่อง “Diagnostic and prognostic roles of circulating miRNA-223-3p in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม The Digital International Liver Congress 2020 (Digital ILC 2020) ระหว่างวันที่ 27-29 สิงหาคม 2563

12 บทความวิจัยเรื่อง “Dynamic changes of serum M2BPGi as a fibrosis marker of patients with HCV mono-infection and HCV/HIV co-infection receiving direct-acting anti-viral therapy” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม The Digital International Liver Congress 2020 (Digital ILC 2020) ระหว่างวันที่ 27-29 สิงหาคม 2563

13 บทความวิจัยเรื่อง “Improvement of Gut Diversity and Composition after Direct-Acting Antivirals in HCV-Infected Patients with or without HIV Coinfection” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564

14 บทความวิจัยเรื่อง “Molecular epidemiology and evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis C virus within hemodialysis units” นำเสนอแบบ poster presentation นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564

15 บทความวิจัยเรื่อง “Characterization of Serum HBV RNA Quantification in the Phases of Chronic Hepatitis B Infection” นำเสนอแบบ poster presentation นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564

16 บทความวิจัยเรื่อง “Efficacy of Elbasvir/Grazoprevir Therapy in HCV Genotype 1 with or without HIV Infection: Improvement of Liver Stiffness and Steatosis” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564

17 บทความวิจัยเรื่อง “Comparison of the efficacy and safety of entecavir tablet and solution in patients with chronic hepatitis B” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564

18 บทความวิจัยเรื่อง “Serum HBcrAg levels are correlated with intrahepatic replication activity in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564.

19 บทความวิจัยเรื่อง “Diagnostic performance of PIVKA-II and AFP in relation to underlying etiological factors of hepatocellular carcinoma” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564.

20 บทความวิจัยเรื่อง “Serum sulfatase-2 as a novel diagnostic and prognostic marker of HBV-related hepatocellular carcinoma” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564

21 บทความวิจัยเรื่อง “Characteristics of HCC patients with ‘HBsAg-negative and HBcrAg-positive’ profile undergoing TACE” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564.

22 บทความวิจัยเรื่อง “Circulating miR-122 levels at baseline predict overall survival of patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564.

23 บทความวิจัยเรื่อง “Single Nucleotide Polymorphisms of TRAIL Receptor 1 are Linked to the Risk of Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564.

24 บทความวิจัยเรื่อง “Proteomic Profiling of Liver Tissue Specimens identify Novel Phosphoproteins in Patients with Intrahepatic Cholangiocarcinoma” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 4-6 กุมภาพันธ์ 2564.

25 บทความวิจัยเรื่อง “Prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus within hemodialysis units in Thailand: Role of HCV core antigen in the assessment of viremia” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

26 บทความวิจัยเรื่อง “Longitudinal assessment of fibrosis and steatosis by MR-based imaging in HCV treated with DAAs: Role of PNPLA3 variants” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

27 บทความวิจัยเรื่อง “Predictive role of pretreatment circulating miR-221 in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

28 บทความวิจัยเรื่อง “Identification of intrahepatic microRNAs expression in non-B, non-C hepatocellular carcinoma” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

29 บทความวิจัยเรื่อง “Neck circumference as a screening tool for identifying NAFLD among Thai people” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

30 บทความวิจัยเรื่อง “Differential phosphoproteomics in liver tissues of various types of liver cancers” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

31 บทความวิจัยเรื่อง “Design, Synthesis, Molecular Modeling of a New Series of 1,2,3-Triazole-Cored Sorafenib Analogues and Their Highly Selective Cytotoxicity towards HepG2” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

32 บทความวิจัยเรื่อง “Diagnostic and Prognostic Roles of Serum Sulfatase-2 in HBV-related Hepatocellular Carcinoma” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

33 บทความวิจัยเรื่อง “Detection of basal core promoter mutation in patient with chronic hepatitis B virus infection using Droplet Digital PCR (ddPCR)” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

34 บทความวิจัยเรื่อง “Plasma extracellular vesicle-derived microRNAs for diagnosis of patients with nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma” นำเสนอแบบ e-

poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

35 บทความวิจัยเรื่อง “Alteration of gut microbiota and fecal short-chain fatty acids are associated with liver fibrosis in HIV and HIV/HCV co-infection” นำเสนอแบบ e-poster presentation ในงานประชุม Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2022) แบบออนไลน์ ระหว่างวันที่ 30 มีนาคม-3 เมษายน 2565

รางวัล

1 น.ส พรพิตรดา ประเทศรัตน์ นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัลประกวดผลงานวิจัย ป.โท-เอก ประจำปี 2563 ระดับดี วันที่ 20 สิงหาคม พ.ศ.2563

2 น.ส.ธัญญา จินาโต นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัลชมเชย การประกวดภายในงานประชุม THASL 2020 แบบ Oral presentation วันที่ 15-17 ตุลาคม พ.ศ.2563

3 น.ส.ธัญญา จินาโต นิสิตปริญญาเอก ได้รับประกาศนียบัตรบัณฑิต “ผู้ทำชื่อเสียง และเป็นความภาคภูมิใจของแพทย์จุฬาฯ ประจำปีการศึกษา 2563”

4 นายพัทธพล คุณาติเรก นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัลประกวดผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา ประจำปี พ.ศ. 2564 สำหรับนิสิตหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต และวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต ระดับดี วันที่ 25 สิงหาคม พ.ศ.2564

5 นายพัทธพล คุณาติเรก นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัลชมเชย การประกวดภายในงานประชุมสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย (THASL Virtual 2021) แบบ Oral presentation วันที่ 17 กันยายน พ.ศ.2564

6 อ.ดร.ณัฐธยาน์ ช่วยเพ็ญ ได้รับ Travel Grant งาน Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2022) SEOUL, Korea

7 น.ส.ธัญญา จินาโต นิสิตปริญญาเอก ได้รับ Travel Grant งาน Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL 2022) SEOUL, Korea

8 น.ส. บุษกร บุญแก้ว นิสิตปริญญาเอก ได้รับเลือก “APASL2022 Scientific Debrief Session” งาน APASL 2022 SEOUL, Korea

9 น.ส.บุษกร บุญแก้ว นิสิตปริญญาเอก ได้รับทุน Fulbright grant

10 น.ส. บุษกร บุญแก้ว นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัล รองชนะเลิศอันดับ 2 การประกวดงานวิจัยของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ปี พ.ศ. 2565

11 น.ส. บุษกร บุญแก้ว นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัล อันดับ 2 การประกวดงานวิจัยของสมาคมสามัคคี ในพระบรมราชูปถัมภ์ ปี พ.ศ. 2565

12 น.ส. บุษกร บุญแก้ว นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัล อันดับ 2 รางวัลประกวดผลงานวิจัยระดับบัณฑิตศึกษา ประจำปี พ.ศ. 2565 สำหรับนิสิตหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต และวิทยาศาสตรดุษฎีบัณฑิต

13 น.ส.ณัฏฐา จินาโต นิสิตปริญญาเอก ได้รับรางวัลอันดับ 3 ในการประกวดผลงานวิจัยรูปแบบ E-poster ในงาน MDCU Congress 2022

การได้รับเชิญเป็นวิทยากรในการบรรยายทางวิชาการ

1 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Hepatitis B Cure: การรักษาไวรัสตับอักเสบบีให้หายขาด” ให้แก่แพทย์และผู้สนใจ ในวันที่ 11 กันยายน 2562 ณ ห้องประชุมโรงพยาบาลกลาง โรงพยาบาลกลาง กรุงเทพฯ

2 วิทยากรบรรยายเรื่อง วิทยากรบรรยายเรื่อง “Serum M2BPGI: Diagnosis and Monitoring of Liver Fibrosis in HCV Patients Treated with DAAs” ในการประชุมวิชาการ “9th Sysmex Scientific Seminar” ให้แก่นักเทคนิคการแพทย์และผู้สนใจ ในวันที่ 27 กันยายน 2562 ณ Bangkok Marriott Marquis Queen’s Park Hotel กรุงเทพฯ

3 วิทยากรบรรยายแบบ Teleconference เรื่อง “How HBV DNA and HBsAg levels can be used to guide Hepatitis B Management” ในการบรรยายทางวิชาการ Roche Connect the Dots (e-learning practices sharing) ในวันที่ 20 พฤศจิกายน 2562 ณ ดิกแพทยพัฒน์ ชั้น 11 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Effective Management of Liver Disease with HCV Core Ag and PIVKA-II” ในการประชุมวิชาการประจำปี “Future Diagnostics in the Era of Precision Medicine” ของบริษัท National Healthcare Systems (N Health) และ Biomolecular Laboratory (BML) ให้แก่แพทย์ นักเทคนิคการแพทย์และผู้สนใจ ในวันที่ 28 พฤศจิกายน 2562 ณ โรงแรม Movenpick BDMS Wellness Resort กรุงเทพฯ

5 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Interesting Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Monitoring of HCC” ในการประชุม “The Hepatocellular Carcinoma Medical Advisory Board Meeting (Roche)” ให้แก่แพทย์และผู้สนใจ ในวันที่ 7 สิงหาคม 2563 ณ Renaissance Hotel กรุงเทพฯ

6 วิทยากรบรรยายเรื่อง “New Biomarkers in management of CHB” ในการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 15 “Recent Advances in Hepatology” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร ในวันที่ 15 ตุลาคม 2563 ณ โรงแรม ดุสิตธานี พัทยา จ.ชลบุรี

7 วิทยากรร่วมบรรยาย “Oral presentation” ในการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 15 “Recent Advances in Hepatology” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร ในวันที่ 16 ตุลาคม 2563 ณ โรงแรม ดุสิตธานี พัทยา จ.ชลบุรี

8 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Current and new therapy for chronic hepatitis B” ในการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 15 “Recent Advances in Hepatology” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร ในวันที่ 17 ตุลาคม 2563 ณ โรงแรม ดุสิตธานี พัทยา จ.ชลบุรี

9 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Management of common liver diseases (HBV) in disruptive era” ในการประชุมวิชาการประจำปี “The 36th Annual Meeting of the Royal College of Physicians of

Thailand "Internal Medicine in Disruptive World" ให้แก่แพทย์ ในวันที่ 30 ตุลาคม 2563 ณ โรงแรม PEACH, Royal Cliff Hotels Group พัทยา จ.ชลบุรี

10 วิทยากรบรรยายเรื่อง "Unmet need for chronic hepatitis B in the era of highly effective NUC therapy" ในการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 60 ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร ในวันที่ 12 ธันวาคม 2563 ณ โรงแรมอโนมา แกรนด์ กรุงเทพฯ

11 วิทยากรบรรยายเรื่อง "Year-in-review in hepatology 2020" ในการประชุมวิชาการประจำปี สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 60 ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหาร ในวันที่ 12 ธันวาคม 2563 ณ โรงแรมอโนมา แกรนด์ กรุงเทพฯ

12 วิทยากรบรรยายเรื่อง "ไวรัสตับอักเสบ ซี" ในการประชุมติดตามความก้าวหน้าการดำเนินงาน รักษาวัณโรคแฝงในผู้ต้องขังที่ติดเชื้อเอชไอวี ให้แก่แพทย์ ผู้แทนกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ เจ้าหน้าที่ที่เกี่ยวข้อง ในวันที่ 1 ธันวาคม 2563 ณ ห้องประชุมใหญ่ ชั้น 3 ทัดพลสถานโรงพยาบาลราชทัณฑ์ กรุงเทพฯ

13 วิทยากรบรรยายเรื่อง "แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบ ซี" ในการประชุมเชิงปฏิบัติการเพื่อถ่ายทอดแนวทางการดำเนินงานป้องกันและควบคุมโรคไวรัสตับอักเสบและพัฒนาศักยภาพ แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ในการกำจัดโรคไวรัสตับอักเสบ ซี ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ในวันที่ 16 ธันวาคม 2563 ณ ห้องประชุมโรงแรมรามารักษ์เดย์ส กรุงเทพมหานคร

14 วิทยากรร่วมอภิปรายเรื่อง "การตรวจคัดกรองและรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี ในระบบ หลักประกันสุขภาพแห่งชาติ" ถ่ายทอดสดผ่านสื่อออนไลน์ Facebook Live ของสำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ในวันที่ 20 มกราคม 2564 ณ ลานอเนกประสงค์ ชั้น ๒ สำนักงานหลักประกันสุขภาพแห่งชาติ ศูนย์ราชการเฉลิมพระเกียรติฯ กรุงเทพฯ

15 วิทยากรบรรยายเรื่อง "Emerging HBV markers to design when to discontinue NUC therapy" ในงานประชุมนานาชาติ Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 5 กุมภาพันธ์ 2564

16 วิทยากรร่วมบรรยายเรื่อง "Highlight in Basic Sciences" ในงานประชุมนานาชาติ Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 6 กุมภาพันธ์ 2564

17 วิทยากรร่วมบรรยายเรื่อง "Young Investigator Awards (YIA)" ในงานประชุมนานาชาติ Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL2021) แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 6 กุมภาพันธ์ 2564

18 วิทยากรบรรยายเรื่อง "แนวทางการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซีเรื้อรัง" ในการประชุมวิชาการแบบออนไลน์ เรื่อง "แนวทางการรักษา นโยบาย และสิทธิประโยชน์ ทางการจัดบริการรักษารักษาไวรัสตับอักเสบซี สำหรับคนไทย" ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ รวม 4 ภาคของประเทศไทย ในวันที่ 9,10,16 และ 19 กุมภาพันธ์ 2564

19 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Microbiome Research and Therapeutics” ในการประชุม Live research forum: Talent of tomorrow แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ณ ห้องประชุมศูนย์เทคโนโลยีการศึกษาแพทยศาสตร์ ชั้น 5 ตึกอานันท์มิตล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ ในวันที่ 29 เมษายน 2564

20 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Hepatitis C: from diagnosis to cure” ในการประชุม Abbott Molecular Diagnostics แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ณ ห้องประชุมภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ ในวันที่ 30 เมษายน 2564

21 วิทยากรบรรยายเรื่อง “แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี ของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทย” ในประชุมแผนยุทธศาสตร์เรื่องไวรัสตับอักเสบบีและซี แบบออนไลน์ ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ให้แก่เจ้าหน้าที่ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ในวันที่ 24 มิถุนายน 2564

22 วิทยากรร่วมบรรยายเรื่อง “Chronic Hepatitis B in special populations” ในการประชุมวิชาการกลางปี สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 61 “KEY & CORE in GASTROENTEROLOGY” แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 15 กรกฎาคม 2564

23 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Hepatitis C Virus Elimination: Key success factors; Perspectives from THASL President: how to execute” ในการประชุมวิชาการกลางปี สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 61 “KEY & CORE in GASTROENTEROLOGY” แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 16 กรกฎาคม 2564

24 วิทยากรบรรยายเรื่อง “แนวทางการดูแลรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี ในประเทศไทย” ในการประชุมปรึกษาหารือผู้เชี่ยวชาญจัดทำแนวทางการดูแลรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบี และ ซี ประเทศไทยแบบออนไลน์ ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ให้แก่เจ้าหน้าที่ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ในวันที่ 20 กรกฎาคม 2564

25 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Telemedicine to improve service in Covid-19 era” ในการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 57 MDCU congress 2021 “Revolutions in Global Health” แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ในวันที่ 10 กันยายน 2564 ณ ตึกภูมิสิริ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

26 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Reflection on HCV program in Thailand” ในการประชุม Webinar เรื่อง “Elimination of Hepatitis C: Building on Thailand’s Hepatitis Program Successes” ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ในวันที่ 15 กันยายน 2564

27 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Emerging HBV markers: Focusing on HBcrAg” ในงานประชุมวิชาการ “Faculty Lecture 2021” ของหน่วยโรคทางเดินอาหาร ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในวันที่ 1 ตุลาคม 2564

28 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Kinetics of M2BPGi in patients with HCV infection treated with DAAs” ในการประชุมนานาชาติแบบออนไลน์ “The Sysmex Expert Information Forum (EIF) on Viral Hepatitis” ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ในวันที่ 10 พฤศจิกายน 2564

29 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Clinical approach for cryptogenic cirrhosis” ในการประชุมแบบออนไลน์ “New normal in GI and Hepatology” ครั้งที่ 15 ของสถาบันโรกระบบทางเดินอาหารและตับ นันทนา เกรียงไกร โชติวัฒนะพันธุ์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 18 พฤศจิกายน 2564

30 วิทยากรร่วมบรรยายเรื่อง “Elimination of viral hepatitis” ในการประชุมนานาชาติแบบออนไลน์ “Tropical Medicine in the NOW Normal” Joint International Tropical Medicine Meeting (JITMM Virtual 2021) ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ในวันที่ 15 ธันวาคม 2564

31 วิทยากรร่วมบรรยายเรื่อง “Refreshing in non-selective Beta blockers in cirrhosis with ascites and Revival of Interferon in Chronic hepatitis B treatment” ในการประชุมวิชาการปลายปีแบบออนไลน์ ของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย “Reconnect-Refresh-Reconsider” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 17 ธันวาคม 2564

32 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Chronic Hepatitis C Elimination in Thailand” ในการประชุมวิชาการปลายปีแบบออนไลน์ ของสมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย “Reconnect-Refresh-Reconsider” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 18 ธันวาคม 2564

33 วิทยากรบรรยายเรื่อง “แนวทางการดูแลรักษาผู้ป่วยโรคไวรัสตับอักเสบบี ซี” ในการประชุมเชิงปฏิบัติการพัฒนาศักยภาพบุคลากรในการดำเนินงานโรคไวรัสตับอักเสบบีและซี แบบออนไลน์ ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข ให้แก่เจ้าหน้าที่ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ในวันที่ 9 กุมภาพันธ์ 2565

34 วิทยากรบรรยายเรื่อง “แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบี และ ซี” ในการประชุมอบรมวิชาการแนวทางการดูแลรักษาผู้ติดเชื้อเอชไอวี วัณโรคระยะแฝง ไวรัสตับอักเสบบี/ซี และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ ให้แก่เจ้าหน้าที่ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ในวันที่ 24 กุมภาพันธ์ 2565 ณ โรงแรมอวานี เอเทรียม กรุงเทพฯ

35 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Liver virtual tumor board from King Chula Memorial Hospital” ในการประชุม Roche-HCC Education Links แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหาร แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคมะเร็งและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 26 กุมภาพันธ์ 2565

36 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Towards hepatitis B elimination in Thailand” ในการประชุม DCH-Aurica Webinar in HBV treatment แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 10 มีนาคม 2565

37 วิทยากรบรรยายเรื่อง “การรักษาไวรัสตับอักเสบบี-แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบีสำหรับอายุแพทย์ที่ไม่ใช่แพทย์เฉพาะทางและการบันทึกข้อมูลด้วยระบบ HCV Registry Program” ในการประชุม

ชี้แจงแนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ต้องขัง ให้แก่เจ้าหน้าที่ของกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์และผู้มีส่วนเกี่ยวข้อง ในวันที่ 22 มีนาคม 2565 ณ ห้องประชุมกองโรคเอดส์และโรคติดต่อทางเพศสัมพันธ์ อาคาร 3 ชั้น 3 กรมควบคุมโรค กระทรวงสาธารณสุข

38 วิทยากรบรรยายเรื่อง “The Diagnostic and Prognostic Roles of Serum M2BPGi in Patients with Hepatocellular Carcinoma” ในการประชุมนานาชาติ Sysmex: Regional Viral Hepatitis Webinar 2 แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์และผู้สนใจ ในวันที่ 28 มีนาคม 2565

39 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Management of Hepatitis B: Role of Next Generation HBsAg Assay” ในการประชุม Abbott Webinar: Advancing in Hepatitis B Diagnosis with Next Generation HBsAg Assay แบบออนไลน์ ให้แก่แพทย์ เทคนิคการแพทย์และผู้สนใจ ในวันที่ 29 มีนาคม 2565

40 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Chronic hepatitis C: the road to elimination-Thailand perspective” ในการประชุมวิชาการประจำปี ครั้งที่ 38 ของราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย “Changing trends in internal medicine practices after the crisis” ให้แก่อายุรแพทย์ ในวันที่ 21 เมษายน 2565 ณ โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จังหวัดชลบุรี

41 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Viral hepatitis and liver cancer in Thailand” ในการประชุมกรมการสาธารณสุข วุฒิสภา แบบออนไลน์ ในวันที่ 25 พฤษภาคม 2565

42 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Keynote lecture: Novel method for HCC surveillance” ในการประชุมวิชาการ ครั้งที่ 16 สถาบันโรกระบบทางเดินอาหารและตับ นันทนา-เกรียงไกร โชติวัฒน์พะพันธุ์ “Refresh and renew in GI and Hepatology” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 9 มิถุนายน 2565 ณ โรงแรม ภูเก็ตแกรนด์ รีสอร์ท แอนด์ สปา จ.ภูเก็ต

43 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Curing and Closing the Gap to Achieve HCV Elimination” ” ในการประชุมวิชาการ ครั้งที่ 16 สถาบันโรกระบบทางเดินอาหารและตับ นันทนา-เกรียงไกร โชติวัฒน์พะพันธุ์ “Refresh and renew in GI and Hepatology” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 9 มิถุนายน 2565 ณ โรงแรม ภูเก็ตแกรนด์ รีสอร์ท แอนด์ สปา จ.ภูเก็ต

44 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Dean’s Award for Outstanding Research-driven Department” ในงานมอบรางวัล MDCU Research Awards 2022 คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

45 วิทยากรร่วมบรรยายเรื่อง “THASL Topics of HBV, HCV and HCC” ในการประชุมวิชาการกลางปี สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 62 “Balancing Guidelines, clinical expertise and patients preference” ให้แก่แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรกระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 15 กรกฎาคม 2564 ณ ห้องประชุม Napalai BC โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ.ชลบุรี

46 วิทยากรร่วมบรรยายเรื่อง “Beneficial effect of vitamin E and vitamin D in gastrointestinal and liver disease” ในการประชุมวิชาการกลางปี สมาคมแพทย์ระบบทางเดินอาหารแห่งประเทศไทย ครั้งที่ 62 “Balancing Guidelines, clinical expertise and patients preference” ให้แก่

แพทย์ผู้เชี่ยวชาญโรคระบบทางเดินอาหารและแพทย์ทั่วไป ในวันที่ 15 กรกฎาคม 2564 ณ ห้องประชุม Napalai BC โรงแรมดุสิตธานี พัทยา จ.ชลบุรี

47 วิทยากรบรรยายเรื่อง “Update Treatment Guideline of Viral Hepatitis” ในการประชุมวันตับอักเสบโรค “ภารกิจพิชิตโรคตับ รพ. พระปกเกล้า จันทบุรี” ให้แก่แพทย์และบุคลากรทางการแพทย์ ในวันที่ 27 กรกฎาคม 2564 ณ ห้องประชุมอาคารศูนย์ความเป็นเลิศด้านมะเร็ง รพ. พระปกเกล้า จันทบุรี

48 วิทยากรบรรยายเรื่อง “ไวรัสตับอักเสบ รู้เท่าทัน ป้องกันมะเร็งตับ” ในการประชุมวันตับอักเสบโรค “ภารกิจพิชิตโรคตับ รพ. พระปกเกล้า จันทบุรี” ให้แก่ประชาชนทั่วไป ในวันที่ 27 กรกฎาคม 2564 ณ ห้องประชุมอาคารศูนย์ความเป็นเลิศด้านมะเร็ง รพ. พระปกเกล้า จันทบุรี

การสร้างทีมวิจัยและเครือข่ายในประเทศ

1 การสร้างระบบการลงทะเบียนและติดตามผลแบบดิจิทัลเพื่อการกำจัดไวรัสตับอักเสบซีทั่วประเทศ (Digital registration and monitoring for nationwide HCV eradication) จุดประสงค์เพื่อพัฒนาระบบลงทะเบียนและติดตามผลการรักษาไวรัสตับอักเสบซีแบบเรื้อรังโดยระบบดิจิทัลที่มีประสิทธิภาพและเข้าถึงง่ายทั่วประเทศไทย พัฒนาระบบแพทย์ทางไกล (telemedicine) สำหรับการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบซี โดยเชื่อมโยงระหว่างแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเฉพาะทางด้านโรคตับของสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยกับแพทย์ทั่วไป และบุคลากรทางการแพทย์ รวมทั้งพัฒนาระบบฐานข้อมูล (Database) ขนาดใหญ่เพื่อเป็นประโยชน์สำหรับการศึกษาในเชิงระบาดวิทยา และเป็นแนวทางสำหรับการไปใช้ในเชิงนโยบายเพื่อป้องกัน และควบคุมไวรัสตับอักเสบของประเทศ โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากบริษัท Viatrix Co., Ltd จำนวน 1,000,000 บาท

2 การสร้างเครือข่ายและความร่วมมือด้านงานวิจัยและสร้างฐานข้อมูลโรคมะเร็งตับในระดับประเทศ ผ่านสมาคมโรคตับแห่งประเทศไทยและสมาคมรังสีรักษาและมะเร็งวิทยาแห่งประเทศไทย การศึกษาและร่วมมือกันในลักษณะกลุ่มวิจัยจากหลายๆสถาบันทั่วประเทศ (multicenter collaboration) ในลักษณะนี้ทำให้เพิ่มโอกาสในการรวบรวมและสร้างฐานข้อมูลขนาดใหญ่แบบ Big Data ของประเทศ ซึ่งจะช่วยให้เกิดงานวิจัยที่มีผลกระทบสูงในทางวิชาการ ที่จะนำไปสู่ความเข้าใจเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค การวินิจฉัยที่ถูกต้อง และการพยากรณ์โรคอย่างแม่นยำของโรคตับอักเสบ ตับแข็งและมะเร็งตับ รวมทั้งมีส่วนช่วยในการป้องกันและรักษาโรคตับให้มีประสิทธิภาพมากขึ้น โครงการนี้ได้รับทุนสนับสนุนจาก บริษัท Roche Thailand จำนวน 1,000,000 บาท

3. มีความร่วมมือกับศูนย์วิจัยและพัฒนาายาจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย (Chulalongkorn Drug Discovery and Drug Development Research Center) ในการพัฒนาชนิดใหม่ที่เพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาโรคไวรัสตับอักเสบบีให้หายขาด โดยร่วมกับภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ และคณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

4 โครงการพัฒนาชุดทดสอบ ณ จุดดูแลผู้ป่วย (Point-of-Care Testing, POCT) ร่วมกับสมาร์ตโฟน ในการตรวจคัดกรองเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โดยมีความร่วมมือกับ ศ.ดร.อรรณณ ชัยลภากุล ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และบริษัทซิลิคอน คราฟท์ เทคโนโลยี จำกัด ขณะนี้ได้รับการอนุมัติการ

รับทุนวิจัยงบประมาณ พ.ศ.2564 จากหน่วยบริหารและจัดการทุนด้านการเพิ่มความสามารถในการแข่งขันของประเทศ (บพข.) ภายใต้การกำกับของสำนักงานนโยบายการอุดมศึกษา จำนวน 25,274,036 บาท

5 มีความร่วมมือด้านการศึกษาจุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiota) ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคตับแข็งและมะเร็งตับ ร่วมกับ รศ.ดร.สุภาภรณ์ ชิวะธนรักษ์ ผู้ช่วยอธิการบดีฝ่ายส่งเสริมวิจัย มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี และอาจารย์ ดร. ศวรรณี สุธีรวัชรพงศ์ สถาบันพัฒนาและฝึกอบรมโรงงานต้นแบบมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี

การสร้างเครือข่ายต่างประเทศ

1 มีความร่วมมือของเครือข่ายวิทยานานาชาติร่วมกับสถาบันวิจัยในประเทศญี่ปุ่น (Prof. Yasuhito Tanaka, M.D., PhD. Department of Clinical Sciences, Kumamoto University Hospital, Kumamoto) ในการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องกับไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบซีทางด้าน molecular virology และ host genetics

2 มีความร่วมมือด้านงานวิจัยทาง gut microbiota ร่วมกับ Biology (Microbiome Analysis Center), George Mason University, Science & Technology, University Boulevard, Virginia ประเทศสหรัฐอเมริกา (Dr. Patrick M. Gillevet, PhD.) ซึ่งจะมีนิสิตในระดับปริญญาเอกจำนวน 1 คน ได้ฝึกอบรมและทำวิทยานิพนธ์ในการศึกษาวิจัยเชิงลึกเกี่ยวกับการศึกษาจุลินทรีย์ในลำไส้ที่สัมพันธ์กับกลไกการเกิดโรคตับและมะเร็งตับ

3 มีความร่วมมือด้านงานวิจัยเรื่อง “miR-223-enriched extracellular vesicles from lipotoxic hepatocytes promote adipose tissue impairment in nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)” ร่วมกับ Department of Molecular and Comparative Pathobiology, John Hopkins Medical School of Medicine, Baltimore ประเทศสหรัฐอเมริกา (Dr. Kenneth W. Witwer, PhD) ซึ่งจะมีนิสิตในระดับปริญญาเอกจำนวน 1 คน ได้ฝึกอบรมและทำวิทยานิพนธ์ในการศึกษาวิจัยเชิงลึกเกี่ยวกับกลไกการเกิดโรคไขมันพอกตับ (NAFLD) และมะเร็งตับ

บทความสำหรับการเผยแพร่

ไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบีซีเป็นสาเหตุสำคัญของเกิดโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง ซึ่งอาจมีการดำเนินของโรคต่อไปเป็นตับแข็งและมะเร็งตับตามลำดับ ในปัจจุบันประชากรทั่วโลกมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบีซีมากกว่า 250 และ 130-170 ล้านคนตามลำดับ ในประเทศไทยมีความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและไวรัสตับอักเสบบีซีประมาณร้อยละ 2-4 และ 1-2 ตามลำดับ ภาวะแทรกซ้อนของโรคตับที่เกิดจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง เป็นปัญหาที่สำคัญอย่างยิ่งทางสาธารณสุขของประเทศเพราะก่อให้เกิดความสูญเสียทางด้านเศรษฐกิจและสังคมเป็นอย่างมาก ดังนั้นองค์ความรู้พื้นฐานต่างๆ ของไวรัสตับอักเสบบีและซี รวมทั้งโรคมะเร็งตับจึงมีความสำคัญต่อความเข้าใจธรรมชาติของโรคอย่างถูกต้อง ซึ่งจะนำไปสู่การวินิจฉัย การรักษาและการป้องกันโรคที่มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้น

การศึกษาวินิจฉัยของโครงการเรื่อง "การศึกษาตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่และการตรวจวิเคราะห์ ณ จุดดูแลผู้ป่วย สำหรับการวินิจฉัยโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง" ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ตามสัญญาเลขที่ RTA6280004 เป็นระยะเวลาดำเนินการ 3 ปี ตั้งแต่ 2 กันยายน 2562 ถึงวันที่ 1 กันยายน 2565 นี้ แสดงให้เห็นว่าตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่สามารถทำนายผลการรักษาด้วยยาต้านไวรัส ในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีแบบเรื้อรังได้อย่างมีประสิทธิภาพ การศึกษาทางอณูชีววิทยาที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งตับโดยอาศัยเทคโนโลยีสมัยใหม่ ทำให้ทราบกลไกของการเกิดโรคและค้นพบตัวบ่งชี้ทางชีวภาพชนิดใหม่ที่จะช่วยในการตรวจวินิจฉัยโรคได้ตั้งแต่ในระยะแรก รวมทั้งยังสามารถพยากรณ์ความรุนแรงของโรคได้เป็นอย่างดีด้วย การศึกษาองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้ของผู้ป่วยโรคตับอักเสบบีเรื้อรัง จะช่วยทำให้เกิดความรู้ความเข้าใจบทบาทของจุลินทรีย์ในร่างกายต่อกระบวนการเกิดโรคต่างๆ ในมนุษย์ได้มากขึ้น นอกจากนี้การพัฒนากระบวนการตรวจวินิจฉัย ณ จุดดูแลผู้ป่วย ด้วยเทคโนโลยีไบโอเซนเซอร์จะช่วยให้เข้าถึงการตรวจและการรักษาโรคตับอักเสบบีเรื้อรังได้อย่างทั่วถึงและรวดเร็วยิ่งขึ้น

ผลของการศึกษาวินิจฉัยจากโครงการนี้ นอกจากจะเป็นประโยชน์สำหรับประชากรไทยโดยใช้เป็นข้อมูลสำคัญในด้านระบาดวิทยาทางอณูชีววิทยาและทางคลินิก โดยมีความร่วมมือในลักษณะเครือข่ายวิจัยร่วมกับสถาบันต่างๆ ในระดับชาติในสร้างฐานข้อมูลโรคไวรัสตับอักเสบบีและมะเร็งตับแล้ว ยังก่อให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ๆ ที่เกี่ยวกับกลไกการเกิดโรค การวินิจฉัยโรคในระยะเริ่มแรก การพยากรณ์ความรุนแรงของโรคและผลการรักษาผู้ป่วยตับอักเสบบีเรื้อรัง รวมทั้งจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคมะเร็งตับในอนาคต