

บทที่ 1

บทนำ

1. ความสำคัญและที่มาของการวิจัย

โรคหัวใจล้มเหลว (Heart failure) เป็นโรคที่มีอันตรายร้ายแรงถึงชีวิต อัตราการเสียชีวิตจากโรคหัวใจล้มเหลวอยู่ใน 5 อันดับแรกของสาเหตุการเสียชีวิตในปี พ.ศ.2545 ของประเทศไทย โรคหัวใจล้มเหลวแบ่งออกเป็น 2 ประเภทได้แก่ โรคหัวใจล้มเหลวชนิดซิสโตลิก (systolic heart failure) ซึ่งจะพบได้ประมาณ 60% และสามารถรักษาโดยยาต่าง ๆ เช่น β -blockers (Senior, 2001) อีกประเภทหนึ่งได้แก่โรคหัวใจล้มเหลวชนิดไดแอสโตลิก (diastolic heart failure) ซึ่งจะพบได้ประมาณ 40 % (Senni and Redfield, 2001; Schmidt *et al.*, 2004) โรคหัวใจล้มเหลวประเภทนี้ยังไม่มีวิธีการรักษา เกิดจากการคลายตัวของหัวใจช้ากว่าปกติ ทำให้โลหิตไหลกลับเข้ามาในหัวใจได้น้อยลง มีผลทำให้การสูบฉีดโลหิตลดลง (Lorell, 1991; Mandinov *et al.*, 2000; Zile and Brutsaert, 2002a) ซึ่งมีสาเหตุมาจากกล้ามเนื้อหัวใจไม่สามารถคลายตัวได้อย่างปกติ (Aggarwal *et al.*, 2001; Zile and Brutsaert, 2002b)

ในเวลาที่หัวใจคลายตัวนั้น แคลเซียมไอออนจะถูกดึงกลับเข้าไปในซาโคพลาสมิกเรติคูลัม (sarcoplasmic reticulum) โดยใช้พลังงาน (ATP-dependent calcium pumps) จากการศึกษาในเนื้อเยื่อ หัวใจของผู้ป่วยที่เสียชีวิตด้วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดไดแอสโตลิกและผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ (cardiomyopathy) พบว่าการดึงแคลเซียมไอออนกลับเข้ามาเก็บในซาโคพลาสมิกเรติคูลัมนั้นใช้เวลานานกว่าปกติ (Morgan, 1991) งานวิจัยในขณะนี้ส่วนใหญ่จึงมุ่งศึกษาการเพิ่มอัตราการดึงแคลเซียมออกมาจากไมโอไฟบริลกลับเข้ามาเก็บในซาโคพลาสมิกเรติคูลัม พบว่า ในเซลล์กล้ามเนื้อลายนั้น มีโปรตีนหลายชนิดที่ทำหน้าที่จับกับแคลเซียม และมีส่วนเกี่ยวข้องกับกระบวนการหดและคลายตัวของกล้ามเนื้อ ได้แก่ โปรตีนแคลซีควีสตริน (calsequestrin) ซึ่งทำหน้าที่จับกับแคลเซียม พบในซาโคพลาสมิกเรติคูลัม (Yano and Zarain-Herzberg, 1994) S 100 ทำหน้า

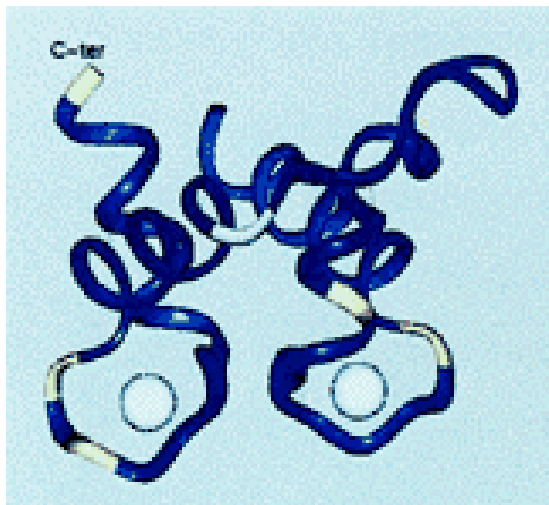
ที่กระตุ้นการทำงานของไรยาโนดีนรีเซพเตอร์ (ryanodine receptor) ทำให้มีการหลั่งแคลเซียมออกมาจากซาโคพลาสติคเริคูลัม (Zimmer, 1996) ซอร์ซิน (sorcin) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งแคลเซียมออกมาจากซาโคพลาสติคเริคูลัม (Meyers, 1996) พาร์วัลบูมิน (parvalbumin) ซึ่งเป็นโปรตีนที่มีคุณสมบัติในการจับกับแคลเซียม (Ca^{2+} binding protein) ได้ดี พบปริมาณมากในกล้ามเนื้อลายชนิดที่หดและคลายตัวเร็ว (fast-twitch muscle fiber) โดยที่พาร์วัลบูมินจะทำหน้าที่ในการดึงแคลเซียมไอออนออกจากโทรโปนินซี (Troponin C) และส่งแคลเซียมกลับเข้าสู่ซาโคพลาสติคเริคูลัมซึ่งจะมีผลทำให้กล้ามเนื้อคลายตัว ดังนั้นการคลายตัวของกล้ามเนื้อจึงขึ้นอยู่กับอัตราการจับของแคลเซียมไอออนกับพาร์วัลบูมิน ซึ่งเป็นกระบวนการที่ไม่ต้องใช้พลังงาน (Berchtold *et al.*, 2000) จึงนำไปสู่ความสนใจที่จะศึกษาโปรตีนพาร์วัลบูมิน เนื่องจากเป็นโปรตีนที่น่าจะมีบทบาทในการช่วยเพิ่มอัตราการดึงแคลเซียมออกมาจากไมโอไฟบริล กลับเข้ามาเก็บในซาโคพลาสติคเริคูลัม จากการศึกษาในอดีตโดย Celio และ Heizmann (1982) รายงานว่าไม่พบพาร์วัลบูมินในกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เป็นที่เชื่อว่าไม่มีพาร์วัลบูมินในหัวใจ จึงได้มีแนวคิดในการใช้พาร์วัลบูมินของกล้ามเนื้อลาย ถ่ายทอดยีนเข้าไปในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Michele *et al.*, 2004) เพื่อใช้ในการรักษาผู้ป่วยด้วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดไดแอสโตลิก อย่างไรก็ตามการรักษาโดยวิธีการดังกล่าวยังไม่ประสบความสำเร็จ เนื่องจากวิธีการดังกล่าวจะไปมีผลไปกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ดังนั้นจึงยังไม่มีแนวทางในการรักษาโรคหัวใจชนิดดังกล่าว และจากการศึกษาเมื่อไม่นานมานี้โดย Vongvatcharanon และ Vongvatcharanon (2003) พบว่ามีพาร์วัลบูมินในกล้ามเนื้อหัวใจ การค้นพบครั้งนี้นำไปสู่แนวคิดใหม่ในการที่จะอธิบายการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และการเปลี่ยนแปลงปริมาณของพาร์วัลบูมินอาจมีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ จากการศึกษาในกล้ามเนื้อลายพบว่าปัจจัยทางด้านอายุมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณของพาร์วัลบูมิน (Cai *et al.*, 2001) ส่วนปัจจัยทางด้านอายุต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณของพาร์วัลบูมินภายในหัวใจนั้น ยังไม่มีการศึกษา ซึ่งข้อมูลดังกล่าวอาจจะสามารถนำไปอธิบายการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจในแต่ละวัย รวมถึงอธิบายการเกิดพยาธิสภาพของหัวใจในแต่ละวัยซึ่งอาจนำไปสู่การวินิจฉัยและรักษาโรคหัวใจในอนาคต

2. การตรวจเอกสาร

2.1 โครงสร้างและการทำงานของพาร์วัลบูมิน

โครงสร้างของพาร์วัลบูมิน

พาร์วัลบูมินเป็นโปรตีนที่จับกับแคลเซียม (Ca^{2+} binding protein) และแมกนีเซียม (Mg^{2+}) แต่มีคุณสมบัติจับกับแคลเซียมได้ดีกว่าแมกนีเซียม (Kretsinger, 1980) โดยมีน้ำหนักโมเลกุล 11 kDa และถูกค้นพบมาประมาณ 50 ปี (Henrotte, 1952) โดยมีสูตรโครงสร้างจัดอยู่ในกลุ่มอีเอฟแฮนด์ (EF-hand) ประกอบด้วยหมู่ 2 คาร์บอกซิลกรุปเชื่อมต่อกันขดเป็นวงกันหอย (helix loop helix) (รูปที่ 1) โดยมีการเรียงตัวของกรดอะมิโน ที่สามารถจับได้กับแคลเซียมเป็นสองรูปแบบคือแบบแอลฟา (α type) และ แบบเบต้า (β type) (Moncrief *et al.*, 1990 ; Nakayama *et al.*, 1992) ประกอบด้วยสาย โพลีเพปไทด์เรียงตัวขดเป็น 6 วง (helical segment) ถูกระบุตำแหน่งเป็น A-F (AB, CD และ EF) และประกอบด้วยตำแหน่ง EF-hand 3 จุด ซึ่งเป็นบริเวณจับกับโลหะได้ดี แต่ละจุดมีการเรียงตัว α helices สายคู่ โดยมีแคลเซียมไอออนอยู่ตรงกลาง และในบริเวณ CD และ EF จะมีการเรียงตัวเป็น α helices สายคู่ของกรดอะมิโน 12 กรดอะมิโนในทิศเดียวกัน ส่วน A และ B helices จะเรียงตัวในทิศตรงกันข้ามและเป็นบริเวณไม่สามารถจับกับโลหะได้ โมเลกุลของแคลเซียมประกอบด้วย ligand 7 ตัว เรียงเป็น 5 เหลี่ยมพีระมิด 2 วง (Strynadka and James, 1989 ; McPhalen *et al.*, 1991) แคลเซียมที่จับกับบริเวณ CD, EF และโครงสร้างแบบเบต้า มีบทบาทสำคัญในการจัดเรียงตัวของโปรตีน (Shaw *et al.*, 1990) และบ่งบอกถึงหน้าที่คุณสมบัติของโปรตีนจากบริเวณจับกับแคลเซียม (Pauls *et al.*, 1994)

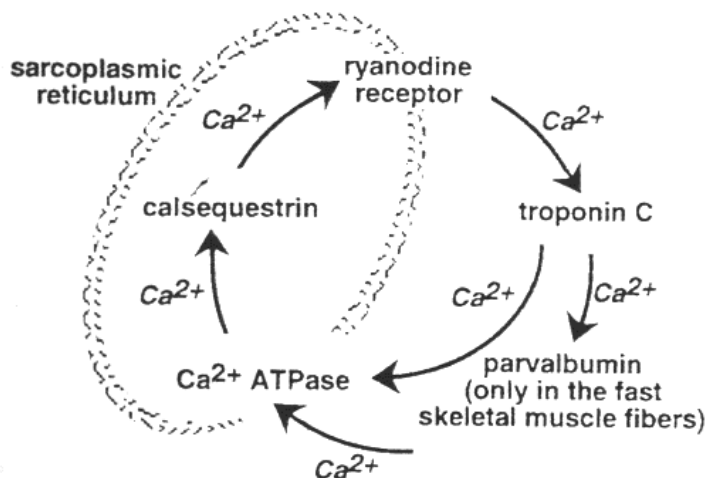


รูปที่ 1 โครงสร้างของพาร์วัลบูมิน แสดงลักษณะ โครงร่างขดเป็นวงกันหอย (helix loop helix)

(Berchtold *et al.* , 2000)

พาร์วัลบูมินสามารถพบการแสดงออกในใยกล้ามเนื้อลายชนิดที่หดและคลาย

ตัวได้อย่างรวดเร็วของสัตว์มีกระดูกสันหลัง เป็นปัจจัยที่สำคัญในการเพิ่มอัตราการคลายตัวของกล้ามเนื้อลายชนิดที่หดตัวได้อย่างรวดเร็ว โดยทำหน้าที่ในการขนส่งแคลเซียมจากไมโอไฟบริล (myofibril) กลับเข้าสู่ไซโทพลาสมิกรีติคูลัม (Gerday and Gillis, 1976; Gillis *et al.*, 1982; Haiech *et al.*, 1979; Pechere *et al.*, 1977) (รูปที่ 2) และยังสามารถพบได้ในเซลล์ประสาททำหน้าที่เป็นตัวกระตุ้นการทำงานของสารสื่อประสาท (Berchtold, *et al.* , 1983) นอกจากนี้ยังสามารถพบได้ในกระดูกและฟัน โดยทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นในการกระบวนการสะสมแคลเซียม ส่วนในอัณฑะ (testis) ทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นในกระบวนการสร้างฮอร์โมนเพศชาย (Berchtold *et al.* , 1983)

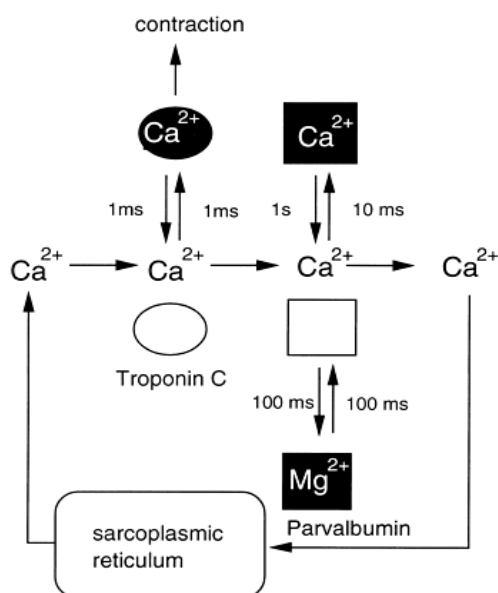


รูปที่ 2 วงจรการขนส่งแคลเซียมในกล้ามเนื้อลายจากซาโคพลาสมิกเรติคูลัมไปยังโทรโปนินซี หลังจากนั้นแคลเซียมจึงจะถูกส่งกลับเข้าสู่ซาโคพลาสมิกเรติคูลัมอีกครั้ง (Berchtold *et al.*, 2000)

กลไกการทำงานของพาร์วัลบูมิน ในกล้ามเนื้อลาย (รูปที่ 3)

ในระยะพักความเข้มข้นของแคลเซียมภายในไซโตพลาสซึมของกล้ามเนื้อลายจะอยู่ระหว่าง 10-100 nM ในขณะที่ ความเข้มข้นของแมกนีเซียมจะเท่ากับ 1 mM ในระยะนี้ พาร์วัลบูมิน จะจับกับแมกนีเซียม ในภาวะที่กล้ามเนื้อถูกกระตุ้น ซาโคพลาสมิกเรติคูลัมจะปล่อยแคลเซียมออกมา ทำให้แคลเซียมมีปริมาณเพิ่มขึ้นเป็น 100 nM ซึ่งมีผลทำให้บริเวณจับ (binding site) ของพาร์วัลบูมิน ปลดออกจากแมกนีเซียมและจับกับแคลเซียม แต่เนื่องจากการปล่อยแมกนีเซียมใช้เวลานาน (100 ms) ดังนั้นจึงมีผลทำให้แคลเซียมที่หลังจากซาโคพลาสมิกเรติคูลัมไปจับกับโทรโปนินซี ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อ และหลังจากพาร์วัลบูมินปล่อยแมกนีเซียมออก พาร์วัลบูมินก็จะจับกับแคลเซียมแทนโดยการดึงแคลเซียมออกจากโทรโปนินซี มีผลทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ ดังนั้นปริมาณของพาร์วัลบูมินจึงมีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อด้วยเช่นกัน หลังจากนั้น แคลเซียมจะถูกส่งกลับเข้าสู่ซาโคพลาสมิกเรติคูลัมอีกครั้ง ซึ่งเป็นกระบวนการที่ต้องอาศัยพลังงาน

(ATP) ในการขนส่ง (Brandt *et al.*, 1999; Brandt *et al.*, 1992; Berchtold *et al.*, 2000; Potter *et al.*, 1981)



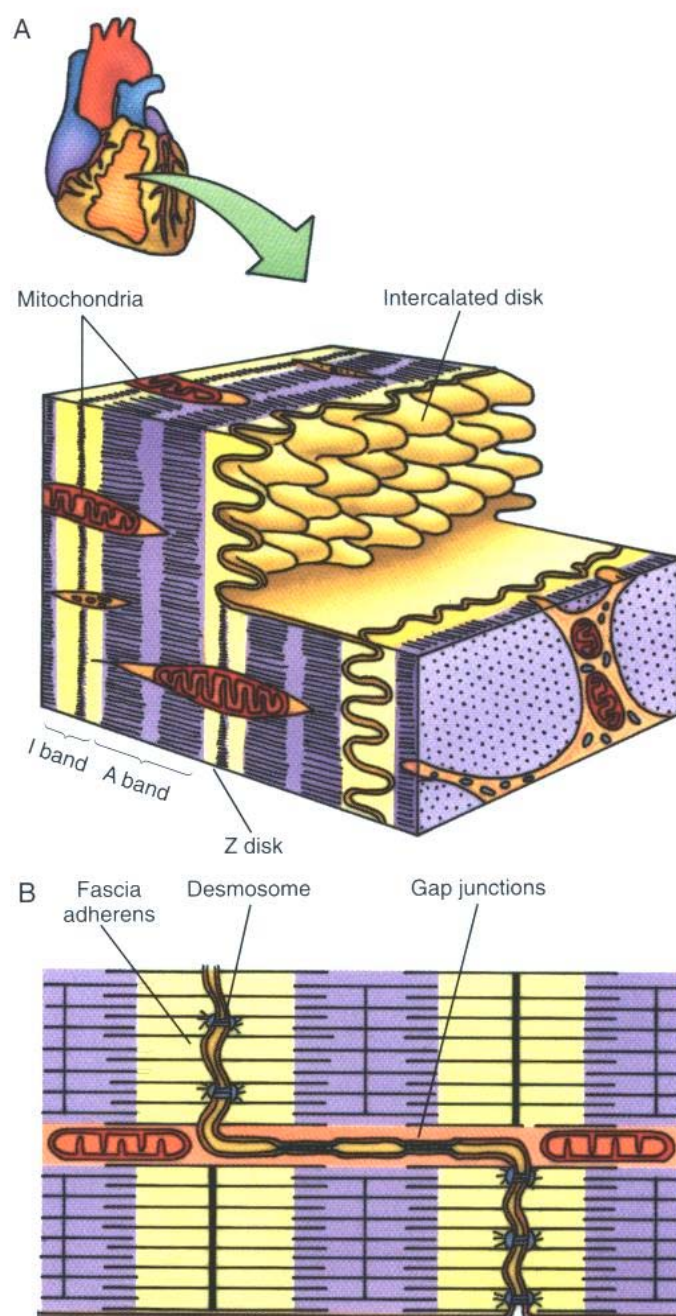
รูปที่ 3 จลนศาสตร์ของพาร์วัลบูมินในการปล่อยการจับแมกนีเซียมและการจับกับแคลเซียม (Potter *et al.*, 1981)

2.2 โครงสร้างและการทำงานของหัวใจ

ลักษณะโครงสร้างของกล้ามเนื้อหัวใจ

กล้ามเนื้อหัวใจพบได้ที่ผนังห้องบนและล่าง โดยเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจจะมีลายตัดขวางและมีรูปร่างคล้ายทรงกระบอกเหมือนกับเซลล์กล้ามเนื้อลาย แต่เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจมีการแตกแขนง มีนิวเคลียส 1 หรือ 2 นิวเคลียส เป็นรูปไข่อยู่กลางเซลล์ องค์กรประกอบภายในไซโตพลาสซึมของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจประกอบด้วยทึคฟิลาเมนต์ (thick filament) และทินฟิลาเมนต์ (thin filament) คล้ายกับที่พบในเซลล์กล้ามเนื้อลาย โดยการเรียงตัวของฟิลาเมนต์ทำให้มีแถบทีบจางสลับกันไป ทึคฟิลาเมนต์มีไมโอซิน (myosin) ประกอบด้วย 2 เฮวีเชน (heavy chains) และไลต์เชน (light chains) 2 คู่ เฮวีเชนเกิดจากสายโพลีเพปไทด์ (polypeptide chains) ที่มีลักษณะเป็นแท่ง 2 เส้นพันกันเป็นเกลียวในลักษณะเป็นแอลฟาฮีลิก (α -helix) ประกอบด้วยส่วนหางที่มีลักษณะเป็นแท่งและ

ส่วนหัวมีลักษณะกลมจะจับกับอดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate) ทำหน้าที่ในการเกิดค รือชบริจ (cross-bridges) ระหว่างทิกและทินฟิลาเมนต์ ภายในทินฟิลาเมนต์มีแอคทิน (actin) ซึ่ง ประกอบด้วยเม็ดจีแอคทิน (G-actin) เรียงตัวเป็นสายเอฟแอคทิน (F-actin) และบริเวณจีแอคทิน จะ มีบริเวณแอคทีฟ (active) ซึ่งเป็นที่สำหรับให้หัวของไมโอซินมาเกาะ เอฟแอคทิน 2 สายจะพันกัน เป็นเกลียวคล้ายลูกบิด 2 สายพันกันแต่ละช่วงของเกลียวจะมีร่องตื้น ๆ เป็นที่อยู่ของโทรโปไมโอซิน (tropomyosin) ซึ่งเป็นสายของโปรตีนที่มีลักษณะเหมือนดินสอ ในระยะพักโทรโปไมโอซินจะอยู่ บริเวณแอคทีฟบนจีโปรตีน นอกจากนี้บนเอฟแอคทินยังมีส่วนที่เรียกว่าโทรโปนิน (tropinin) ซึ่ง ประกอบด้วยหน่วยย่อย 3 หน่วยคือโทรโปนินที (troponin T) ทำหน้าที่จับกับโทรโปไมโอซิน, โทรโปนินซี (troponin C) ทำหน้าที่ในการจับกับแคลเซียมและโทรโปนินไอ (troponin I) ทำหน้าที่ ขยับยั้งปฏิกิริยาระหว่าง แอคทินและไมโอซิน เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจแต่ละเซลล์จะต่อกันตรงปลายแต่ ละด้านของเซลล์ เรียกว่าอินเตอร์คาลเทคตดิส (intercalated disks) (รูปที่ 4 A และ B) ทำให้เกิดแรง ยึดเหนี่ยวกันแน่นระหว่างใยกล้ามเนื้อ ซึ่งจะประกอบด้วย 2 ส่วน คือส่วนขวาง (transverse portion) จะพบรอยต่อ (junctional complex) 2 ชนิดได้แก่รอยต่อมาคูลาร์แอคเฮียเรน (macular adherens) และรอยต่อฟาสเซียแอคเฮียเรน (fascia adherens) และส่วนข้าง (lateral portion) จะพบรอยต่อแก็ป (gap junction) จำนวนมาก ทำให้ไอออนสามารถแพร่ผ่านจากเซลล์หนึ่งไปยังอีกเซลล์หนึ่งได้อย่าง อิสระ การถ่ายทอดสัญญาณเป็นไปอย่างรวดเร็ว ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจทั้งหมดหดตัวได้พร้อม กัน และในไซโทพลาสซึมยังประกอบด้วยไมโทคอนเดรีย (mitochondria) จำนวนมาก ที่ทิวบูล (T-tubule) มีขนาดใหญ่ยื่นเข้ามาตรงบริเวณอินเตอร์คาลเทคตดิส ซึ่งตรงกับซีไลน์ (Z-line) (ในกล้ามเนื้อลาย ที่ทิวบูลอยู่ตรงกับส่วนที่เป็นรอยต่อระหว่างแถบทึบและแถบสว่าง) แต่มีจำนวน น้อยกว่าในกล้ามเนื้อลาย ส่วนซาโคพลาสมิกรีติคูลัมเป็นเพียงท่อยาว ๆ คล้ายกับที่ทิวบูล จึงไม่ พบไตรแอด (triad) ในกล้ามเนื้อหัวใจ แต่จะพบไดแอด (diad) ซึ่งเป็นบริเวณที่ซาโคพลาสมิกรีติคูลัมสัมผัสกับที่ทิวบูล (Gartner and Hiatt, 2001)



รูปที่ 4 A แสดงโครงสร้างภายในกล้ามเนื้อหัวใจและ B แสดงโครงสร้างรอยต่อระหว่างเซลล์ (Gartner and Hiatt, 2001)

ชนิดของเนื้อเยื่อหัวใจ

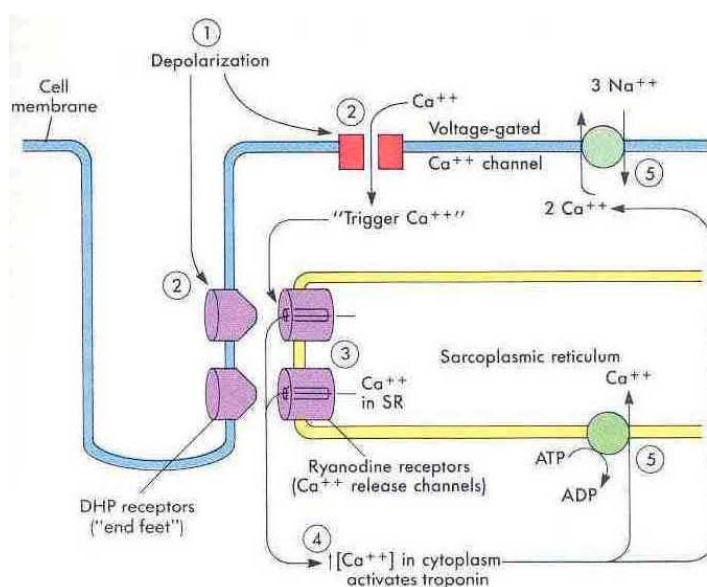
หัวใจประกอบด้วยเนื้อเยื่อ 3 ชนิด ได้แก่เซลล์ คอนแทกไทล(contractile cell), เซลล์เพซเมกเกอร์ (pacemaker cell) และเซลล์คอนดัคตติ้ง (conducting cell) โดยเซลล์คอนแทกไทล เป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับการหดและคลายตัวของหัวใจ พบที่เอเทรียม (atrium) และเวนทริเคิล (ventricle) ส่วนเซลล์เพซเมกเกอร์ เป็นเซลล์ที่มีการพัฒนาไปเป็นเซลล์ที่สร้างแอ็คชั่นโพเทนเชียล (action potential) ได้เอง และถ่ายทอดแอ็คชั่นโพเทนเชียลได้ เซลล์จะมีลักษณะกลมแต่มีลายจางกว่าเซลล์คอนแทกไทลพบได้ที่ไซโนเอเทรียลโนด (sinoatrial node, SA node) และจะมีเส้นประสาทเวกัส (vagus nerve) มาเลี้ยง ส่วนอาทริโอเวนทริคิวลาโนด (atrioventricular node, AV node) จะมีทั้งเส้นประสาทเวกัสและเส้นประสาทซิมพาธิก (sympathetic nerve) มาเลี้ยง ไซโนเอเทรียลโนดและ อาทริโอเวนทริคิวลาโนดเป็นแหล่งสร้างแอ็คชั่นโพเทนเชียลไปควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ และเซลล์ชนิดสุดท้ายคือเซลล์คอนดัคตติ้ง เป็นเซลล์ที่มีการพัฒนาไปมีลักษณะคล้ายเซลล์ประสาท ทำหน้าที่นำสัญญาณไฟฟ้าไปสู่หัวใจส่วนต่าง ๆ ประกอบด้วยบันเดิลออฟฮิส (bundle of His) และแตกแขนงไปเป็นเส้นใยเพอคินเจ (Purkinje fiber) แทรกไปตามกล้ามเนื้อหัวใจ (Gartner and Hiatt, 2001)

กลไกการหดคลายตัวของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ

Excitation-contraction coupling (E-C coupling) คือขบวนการเกิดดิโพลาไรซ์เซชัน (depolarization) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ นำไปสู่การหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อ โดยเริ่มตั้งแต่เกิดการกระจายของแอ็คชั่นโพเทนเชียลไปตามซาโคเลมมา (sarcolemma) จากเซลล์หนึ่งไปยังเซลล์ถัดไปทางรอยต่อแก็บที่อินเตอร์คาลเทคตีส ในขณะที่เดียวกัน การเกิดดิโพลาไรซ์เซชันจะกระจายเข้าสู่ด้านในของเซลล์กล้ามเนื้อโดยผ่านทางทีทบูล โดยกระตุ้นให้เกิดการเพิ่มปริมาณของแคลเซียมภายใน ไซโตพลาสซึม มีผลทำให้กล้ามเนื้อหัวใจมีการหดตัวและคลายตัวตามมา (อิลิสตา, 2545; Tortora and Grabowski, 2000)

การกระจายสัญญาณไฟฟ้าจากซาโคเลมมาผ่านเข้ามาภายในเซลล์ต้องอาศัยที่ทิวบูล เช่นเดียวกับกล้ามเนื้อลาย โดยที่ที่ทิวบูลจะเป็นตัวนำสัญญาณไฟฟ้าจากซาโคเลมมาเข้าสู่ด้านในของ เซลล์แล้วทำให้เกิดโพลาริไต์เซชั่นของซาโคพลาสติคเรติคูลัม ซึ่งเป็นแหล่งเก็บแคลเซียม ภายใน เซลล์ มีผลทำให้ซาโคพลาสติคเรติคูลัมหลังแคลเซียมเข้าสู่ไซโตพลาสซึม ในขณะที่พักแคลเซียมจะ ถูกเก็บรักษาในระดับต่ำ ประมาณ 10^{-8} - 10^{-7} โมลาร์ แต่ในขณะที่กล้ามเนื้อหดตัว ระดับ แคลเซียมภายใน เซลล์อาจสูงถึง 10^{-5} โมลาร์ มีกลไกหลายชนิดที่ช่วยรักษาระดับแคลเซียมภายในเซลล์ให้ต่ำใน ระหว่างที่ยังไม่มีการหดตัว ได้แก่ กลไกการแลกเปลี่ยนระหว่างโซเดียมและแคลเซียม (Na^+ - Ca^{2+} exchange mechanism) ซึ่งอาศัยความแตกต่างระหว่างประจุ (electrochemical gradient) ของ โซเดียมเป็นพลังงานในการนำแคลเซียมหนึ่งโมเลกุลออกจากเซลล์ แลกกับการเข้าสู่เซลล์ของ โซเดียมสองโมเลกุล และแคลเซียมเอทีพีเอส (Ca^{2+} ATPase) ซึ่งอยู่ที่เมมเบรนของซาโคพลาส ติก-เรติคูลัม ถ้ากลไกเหล่านี้ไม่ทำงาน เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจก็จะมีแคลเซียมสะสมภายใน เซลล์จำนวนมาก ซึ่งมีผลทำให้เกิดการหดตัวค้าง ในที่สุดเซลล์ก็จะตาย กลไกการหดตัวของไมโอไฟบริล เกิดจากการเพิ่มปริมาณของแคลเซียมจาก 10^{-7} โมลาร์ เป็น 10^{-5} โมลาร์ สำหรับกล้ามเนื้อหัวใจ การ เพิ่มปริมาณ แคลเซียมเกิดขึ้นได้ 2 ทาง คือแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ผ่านทางแคลเซียมแชนเนลที่ซาโค เลมมาและที่บริเวณ ที่ทิวบูลขณะเกิดแอ็คชั่นโพเทนเชียลในระยะพลาทอ (plateau) อีกแหล่งหนึ่งของ แคลเซียมที่ทำให้กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวมาจากซาโคพลาสติคเรติคูลัม โดยการกระตุ้นจากแคลเซียม จากภายนอกเซลล์ที่เข้าสู่เซลล์ในขณะที่เกิดแอ็คชั่นโพเทนเชียล ทำให้เกิดการหลั่งแคลเซียมจากซา โคพลาสติคเรติคูลัม ซึ่งแคลเซียมที่เข้าสู่ไซโตพลาสซึมนี้จะจับกับโทรโปนินซีเกิดเป็นแคลเซียม โทรโปนินคอมเพล็กซ์ (Ca^{2+} -troponin complex) นี้จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของโทรโป- ไมโอซิน โดยทำให้บริเวณแอคทีฟ (active site) บนแอคติน (actin) เปิดออก เกิดการครอสบริจระหว่างแอค ตินและไมโอซินฟิลาเมนต์ ทำให้เกิดการหดตัวสั้นเข้าของไมโอไฟบริล ซึ่งจะตรงกับระยะหดตัว เมื่อสิ้นสุดระยะพลาทอของแอ็คชั่นโพเทนเชียลแล้ว แคลเซียมแชนเนลที่ซาโคเลมมาและที่ทิวบูลจะปิด ลง และซาโคพลาสติคเรติคูลัมก็จะไม่ถูกกระตุ้นให้หลั่งแคลเซียมอีกต่อไป พร้อม ๆ กันนี้ แคลเซียมก็จะ ถูกดูดซึมกลับเข้าสู่ซาโคพลาสติคเรติคูลัม โดยแคลเซียมปั๊ม (Ca^{2+} pump) แคลเซียมในไซโตพลาส

ซึ่งส่วนหนึ่งจะถูกดึงออกนอกเซลล์ทางซาโคเลมมาผ่านแคลเซียมปั๊มและโซเดียมแคลเซียมเอกเชนเจอร์ ($\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ exchanger) เมื่อจำนวนแคลเซียมในไซโทพลาสซึมลดลงสู่ระดับปกติกล้ามเนื้อหัวใจก็จะคลายตัวกลับเข้าสู่ระยะพัก (รูปที่ 5) (อลิสตา, 2545 ; Rhoades and tanner, 2003)



รูปที่ 5 แสดงการไหลเวียนของแคลเซียม เข้าออกภายในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ (Moffett *et al.*, 1993)

คุณสมบัติทางกลศาสตร์ของกล้ามเนื้อหัวใจ

รอบการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

หนึ่งรอบการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจจะมีความสัมพันธ์กับการเต้นของหัวใจ 1 ครั้ง ในแต่ละรอบของการหดตัว เอเทรียมและเวนตริเคิลจะมีการเปลี่ยนแปลงการหดและคลายตัว ส่งผลให้เกิดแรงดันโลหิตจากที่มีแรงดันสูงไปยังบริเวณที่มีแรงดันต่ำ และการหดตัวของแต่ละห้องของหัวใจเป็นการเพิ่มความดันโลหิตให้สูงขึ้น ในขณะที่เอเทรียมหดตัวเวนตริเคิลจะคลายตัว และในขณะที่เวนตริเคิลหดตัวเอเทรียมจะคลายตัว ขณะที่หัวใจหดตัวจะเรียกว่าซิสโตลี (systole) และหัวใจคลายตัวจะเรียกว่าไดแอสโตลี (diastole) รอบการหดตัวของหัวใจจะประกอบด้วยซิสโตลี

และ ไคแอสโตลีของเอเตรียม และซิสโตลีและไคแอสโตลีของเวนทริเคิล (Tortora and Grabowski, 2000)

ระยะการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ

1. การคลายตัวแบบไอโซเมตริก (Isovolumetric relaxation) เป็นระยะที่เกิดดิโพลาไรซ์-เซชันของเวนทริเคิลเริ่มคลายตัวในขณะที่คลายตัวความดันภายในลดลง โลหิตจะเริ่มไหลจาก พัลโมนารีท렁ก์ (pulmonary trunk) และหลอดเลือด aorta กลับเข้าสู่เวนทริเคิล การไหลกลับของ โลหิตจะทำให้เซมิลูนาวาล์ว (semilunar valves) และอาทริโอเวนทริคูลาวาล์ว (AV valves) ปิด ในขณะที่ความดันภายในเวนทริเคิลจะไม่เปลี่ยนแปลงจึงเรียกระยะนี้ว่าการคลายตัวแบบ ไอโซเมตริก ในขณะที่เวนทริเคิลยังคงคลายตัวทำให้ความดันลดลงอย่างรวดเร็ว และเมื่อความดัน ภายในเวนทริเคิลต่ำกว่าเอเตรียม อาทริโอเวนทริคูลาวาล์วจะเปิดอีกครั้ง โลหิตจะไหลเข้าสู่เวนทริเคิลอีกครั้ง (Tortora and Grabowski, 2000)

2. การไหลของโลหิตกลับเข้าสู่เวนทริเคิล ส่วนใหญ่จะเกิดหลังจากที่อาทริโอ-เวนทริคูลาวาล์วเปิด โลหิตที่ไหลเข้ามาสะสมในเอเตรียม จะเกิดขึ้นขณะเวนทริเคิลหดตัว แล้วจึงจะสูบฉีดไปยังเวนทริเคิล เชื่อว่าในช่วงแรกของการไหลสู่เวนทริเคิลจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว ในขณะที่เวนทริเคิลคลายตัวอยู่ในช่วงกลางจะเรียกว่าไคแอสตาซิส (diastasis) จะมีปริมาณโลหิตเพียงเล็กน้อยเท่านั้นที่ไหลเข้าในระยะนี้ และในระยะการคลายตัวแบบไอโซเมตริก การไหลของโลหิตเข้าสู่เวนทริเคิลจะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว และในระยะไคแอสตาซิส หัวใจทั้ง 4 ห้องจะคลายตัวทั้งหมด จึงเรียกระยะนี้ว่าระยะหัวใจคลายตัว ในขณะที่ไซโนเอเตรียลโนคเกิดดิโพลาไรซ์เซชัน ส่งผลให้เอเตรียมเกิดดิโพลาไรซ์เซชันและเกิดการหดตัวของเอเตรียมตามมา ในขณะที่ เอเตรียมเริ่มหดตัวจะอยู่ในระยะสุดท้ายของการคลายตัวของเวนทริเคิล จะเรียกปริมาณโลหิตใน ระยะนี้ว่า ปริมาณโลหิตในระยะสุดท้ายของการคลายตัว (end diastole volume) ตลอดระยะเวลาที่โลหิตไหลเข้าสู่เวนทริเคิล อาทริโอเวนทริคูลาวาล์วเปิดและเซมิลูนาวาล์วปิด (Tortora and Grabowski, 2000)

3. ระยะเวทริกเคิลหดตัว เป็นระยะที่เตรียมเกิดการคลายตัวและเวทริกเคิลหดตัว จะเกิดขึ้นในระยะสุดท้ายของเตรียมหดตัว แอคชั่นโพเทนเชียลจากไซโนเอเทรียลโนดถูกส่งไปยังอหริโอเวทริกคิวลาโนดในเวทริกเคิลและเกิดดิโพลาไรด์ขึ้น หลังจากนั้นเวทริกเคิลจะเริ่มหดตัว และสูบฉีดโลหิตผ่านไปยังอหริโอเวทริกคิวลาล้วนและวาล์วทั้ง 4 จึงจะปิดอีกครั้ง จะเรียกกระบวนนี้ว่า การหดตัวแบบไอโซเมตริก (isovolumetric contraction) เนื่องจากวาล์วทั้งสี่ปิด ทำให้ปริมาตร ภายในเวทริกเคิลยังคงเท่าเดิม (isovolumic) ในขณะที่เวทริกเคิลยังคงหดตัว ความดันภายในหัวใจสูงขึ้น จนกระทั่งความดันในเวทริกเคิลซ้ายสูงกว่าความดันในหลอดเลือดเอออร์ต้าและความดันในเวทริกเคิลขวาต่ำกว่าความดันในพาลโมนารีทั้ง 2 ทำให้เซมิลูนาวาล์วเปิด ทำให้เริ่มการสูบฉีดโลหิตจากหัวใจอีกครั้ง เรียกกระบวนนี้ว่าเวทริกเคิลอิจเจชัน (ventricle ejection) และเมื่อเวทริกเคิลเริ่มคลายตัว ความดันภายในเวทริกเคิลลดลง เซมิลูนาวาล์วปิด จะเริ่มเข้าสู่ระยะคลายตัว แต่หัวใจบีบตัวเร็วกว่าการคลายตัวทำให้ระยะเวลาในการคลายตัวสั้นระยะเวลาในการหดตัว (Tortora and Grabowski, 2000)

การควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ

ปริมาณการสูบฉีดโลหิตในหนึ่งนาที (cardiac output) ขึ้นอยู่กับอัตราการเต้นของหัวใจและปริมาณการสูบฉีดโลหิตในแต่ละครั้ง (stroke volume) อัตราการเต้นของหัวใจที่เปลี่ยนแปลงจะส่งผลต่อปริมาณการสูบฉีดโลหิตในหนึ่งนาทีและความดันโลหิต ไซโนเอเทรียล-โนดจะทำหน้าที่กระตุ้นให้หัวใจบีบตัว อัตราการบีบตัวประมาณ 90-100 ครั้งต่อนาที และปริมาณการไหลเวียนโลหิตจะขึ้นอยู่กับสถานการณ์ที่แตกต่างกัน ในขณะที่ออกกำลังกาย ปริมาณการสูบฉีดโลหิตในหนึ่งนาทีจะสูงขึ้นเพื่อให้กล้ามเนื้อได้รับออกซิเจนและสารอาหารอย่างเพียงพอ ปริมาณการสูบฉีดโลหิตในแต่ละครั้งจะลดลงเมื่อกลิ้ามเนื้อหัวใจถูกทำลายหรือสูญเสียโลหิตทำให้ระบบไหลเวียนลดลง ร่างกายต้องคงสมดุลของปริมาณการสูบฉีดโลหิตโดยการเพิ่มแรงและอัตราการเต้นของหัวใจ การควบคุมการอัตราการเต้นของหัวใจ มีระบบที่สำคัญคือ ระบบประสาทอัตโนมัติ และระบบฮอร์โมนที่หลั่งจากอะดรีนอลเม็ดัลลา (adrenal medulla) อีพิเนฟริน (epinephrine) และ นอร์อิพิเนฟริน (norepinephrine) (Tortora and Grabowski, 2000)

ระบบประสาทอัตโนมัติที่ควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ

ศูนย์กลางควบคุมการทำงานของหัวใจและหลอดเลือดจะอยู่ในบริเวณก้านสมองส่วนเมดัลลาออบลองกาต้า (medulla oblongata) ทำหน้าที่ส่งกระแสประสาทออกไปกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของระบบประสาทซิมพาธิติก (sympathetic) และพาราซิมพาธิติก (parasympathetic) (Tortora and Grabowski, 2000)

ระบบประสาทซิมพาธิติกมีจุดเริ่มต้นที่เมดัลลาออบลองกาต้าและให้เส้นประสาทยาวลงไปบริเวณประสาทไขสันหลังส่วนอก และมีเส้นประสาทไปยังไซโนเอเทรียล-โนด, อารีโอเวนตริคิวลาโนดและกล้ามเนื้อหัวใจ เมื่อเส้นประสาทถูกกระตุ้นจะไปมีผลกับไซโน-เอเทรียลโนดและอารีโอเวนตริคิวลาโนด ทำให้เกิดดิโพลาไรซ์เซชันได้เร็วขึ้น และทำให้ออร์อิฟิ-เนฟรินหลั่งออกมาและไปจับกับบีต้าวันรีเซพเตอร์ (beta-1 receptor) บนกล้ามเนื้อหัวใจ ส่งผลเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ การส่งกระแสประสาทจะเกิดขึ้นทั้งในเอเทรียลและเวนตริเคิลและนอร์อิฟิ-เนฟรินยังช่วยให้แคลเซียมไหลผ่านทางแคลเซียมแชนเนลเข้าสู่ภายในเซลล์ ส่งผลช่วยเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจในระยะซิสโตลี การเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจที่ไม่สูงมาก ปริมาณการสูบน้ำคโลหิตในแต่ละครั้งจะยังไม่เปลี่ยนแปลงเนื่องจากมีเพิ่มการหดตัว จากการลัดพรีโหลด (preload) ระบบซิมพาธิติกจะกระตุ้นอัตราการเต้นของหัวใจประมาณ 200 ครั้งต่อนาที (Tortora and Grabowski, 2000)

ระบบประสาทพาราซิมพาธิติกจะอยู่รอบ ๆ หัวใจโดยมากับเส้นประสาทเวกัส และให้เส้นประสาทไปยังไซโนเอเทรียลโนดและอารีโอเวนตริคิวลาโนดรวมถึงกล้ามเนื้อหัวใจส่วน เอเทรียม ทำหน้าที่หลั่งอะเซทิลโคลีน (acetylcholine) ซึ่งมีผลลดอัตราการเต้นของหัวใจโดยการเกิดไฮเปอร์โพลาไรซ์เซชัน (hyperpolarization) และลดอัตราการเกิดดิโพลาไรซ์เซชัน มีเส้นประสาทเวกัสเพียงเล็กน้อยเท่านั้นที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อเวนตริเคิล ส่งผลต่อการหดตัวของเวนตริเคิลเพียงเล็กน้อยหรือไม่มีผลต่อการหดตัวเลย (Tortora and Grabowski, 2000)

ระบบประสาทซิมพาธิคและพาราซิมพาธิค จะทำงานอย่างต่อเนื่องสลับกัน ในขณะที่พักระบบพาราซิมพาธิคจะทำงานเด่น หัวใจจะเต้นประมาณ 75 ครั้งต่อนาที ในขณะที่ถูกกระตุ้น ระบบประสาทซิมพาธิคจะทำงานเด่นขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจสูงขึ้น ประมาณ 90-100 ครั้งต่อนาที (Tortora and Grabowski, 2000)

ปัจจัยที่มีผลต่ออัตราการหดตัวของหัวใจ

สารเคมีในการควบคุมอัตราการเต้นของหัวใจ

สารเคมีจะมีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจ เช่น ในขณะที่เกิดภาวะออกซิเจนต่ำ (hypoxia) หรือภาวะ pH ต่ำ (acidosis) ภาวะ pH สูง (alkalosis) ภาวะดังกล่าวจะกีดการทำงานของหัวใจ สารเคมีหลัก 2 ชนิดที่มีผลต่อหัวใจ ได้แก่

1. ฮอร์โมนอิพิเนฟรินและนอร์อิพิเนฟริน (จากอะดรีนอลมีดัลลา) มีผลต่อการในการสูบฉีดโลหิตไปเลี้ยงร่างกาย โดยฮอร์โมนจะไปมีผลเส้นใยกล้ามเนื้อหัวใจเช่นเดียวกับการกระตุ้นเส้นประสาทที่มาเลี้ยงหัวใจและทำให้เกิดการหลั่งนอร์อิพิเนฟรินไปมีผลกระตุ้นอัตราการเต้นและความแรงในการหดตัวของหัวใจ การออกกำลังกาย ความเครียด การตื่นตัว เป็นสาเหตุทำให้อะดรีนอลมีดัลลาลั่งฮอร์โมนอีกหลายชนิด และยังมีฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์ที่ส่งผลต่อความแรงในการหดตัวและเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ การเกิดภาวะฮอร์โมนจากต่อมธัยรอยด์เกิน (hyperthyroidism) ส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นเร็ว (tachycardia) ได้ (Tortora and Grabowski, 2000)

2. ความแตกต่างของไอออนภายในเซลล์และภายนอกเซลล์ ส่งผลต่อการสร้างแอ็คชั่นโพเทนเชียลของเส้นประสาทและกล้ามเนื้อ ไอออนที่ไม่สมดุลทำให้ลดประสิทธิภาพในการสูบฉีดโลหิตไปเลี้ยงร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งความสัมพันธ์ของความเข้มข้นระหว่างโพแทสเซียม (K^+), แคลเซียมและโซเดียมมีผลต่อการทำงานของหัวใจอย่างมาก การเพิ่มขึ้นของโพแทสเซียมหรือโซเดียมภายในโลหิตจะส่งผลให้ลดอัตราการเต้นและการหดตัวของหัวใจ และระดับโซเดียมที่มากเกินไปจะยับยั้งการไหลเข้าของ แคลเซียมในขณะที่เกิดแอ็คชั่นโพเทนเชียลของหัวใจ ทำให้ลดแรงในการหดตัวของหัวใจ ในขณะที่โพแทสเซียมมากเกินไปจะยับยั้งการเกิดแอ็คชั่น

โพเทนเชียลและการเพิ่มขึ้นของแคลเซียมภายนอกเซลล์ ส่งผลต่อความเร็วและความแรงในการหดตัวของหัวใจ (Tortora and Grabowski, 2000)

ปัจจัยอื่นๆ ที่ส่งผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจ

อายุ เพศ ความแข็งแรง และอุณหภูมิของร่างกาย มีผลต่อการเต้นของหัวใจในขณะพัก ในเด็กทารก อัตราการเต้นของหัวใจในขณะพักประมาณ 120 ครั้งต่อนาที และลดลงเมื่อพ้นวัยเด็ก บางครั้งในผู้สูงอายุ การเต้นของหัวใจก็เร็วกว่า อย่างไรก็ตามโดยปกติแล้วในวัยผู้ใหญ่ในขณะพัก เพศหญิงจะมีอัตราการเต้นของหัวใจที่สูงกว่าเพศชาย แม้ว่าจะควบคุมการออกกำลังกายเพื่อที่จะลดอัตราการเต้นของหัวใจทั้งเพศหญิงและเพศชาย ในคนที่มีการออกกำลังกายอย่างเหมาะสมสามารถลดอัตราการเต้นของหัวใจได้ ดังนั้นในขณะพักอัตราการเต้นของหัวใจอาจต่ำกว่า 60 ครั้งต่อนาที และการเพิ่มอุณหภูมิของร่างกาย ในขณะมีไข้หรือในขณะออกกำลังกายอย่างหนัก เป็นสาเหตุทำให้ ไซโนเอเทรียลโนดปล่อยกระแสประสาทได้เร็วขึ้น ส่งผลทำให้เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ ในขณะที่อุณหภูมิของร่างกายลดลงส่งผลทำให้ลดแรงและอัตราการเต้นของหัวใจด้วยเช่นกัน ในขณะที่ผ่าตัดในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจ การลดอัตราการเต้นของหัวใจโดยทำให้อุณหภูมิของร่างกายต่ำลง (hypothermia) ส่งผลทำให้เมตาบอลิซึม (metabolism) ต่ำลง เนื้อเยื่อลดความต้องการออกซิเจน (Tortora and Grabowski, 2000)

งานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

จากการศึกษาของ Celio และ Heizmann เมื่อปี ค.ศ. 1982 ซึ่งเป็นการทดลองโดยใช้เทคนิคอิมมูโนฮิสโตเคมีสทรี (immunohistochemistry) อย่างเดียวและเลือกใช้แอนติบอดีตัวที่หนึ่ง (primary antibody) ที่เจือจางความเข้มข้น (dilution) 1:5,000 ไปจนถึง 1:30,000 และรายงานว่าไม่พบพาร์วัลบูมินในกล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้เป็นที่เชื่อกันว่าไม่มีพาร์วัลบูมินภายในกล้ามเนื้อหัวใจ แต่พบพาร์วัลบูมินมากในกล้ามเนื้อลายชนิดหดตัวเร็ว (fast-twitch) และภายในเซลล์ประสาทเท่านั้น (Celio and Heizmann, 1981) และความบกพร่องของการสร้าง พาร์วัลบูมินมีผลทำให้การ

คลายตัวของกล้ามเนื้อช้ากว่าปกติ และมีผลทำให้การหดตัวครั้งต่อไปช้าเช่นกัน ซึ่งพบได้จากการศึกษาในหนูที่มีการน็อกเอาต์ (knockout) ยีนพาร์วัลบูมิน (Chen *et al.*, 2001; Schwaller *et al.*, 1999) เนื่องจากคุณสมบัติในการทำหน้าที่เป็นปัจจัยในการคลายตัว (relaxing factor) ของพาร์วัลบูมิน และจากการศึกษาในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลว พบว่ามีการคลายตัวช้า เนื่องจากมีความบกพร่องในการดึงแคลเซียมไอออนกลับเข้าสู่ซาโคพลาสมิกเรติคูลัม (Hasenfuss *et al.*, 1999; O'Rourke *et al.*, 1999) จึงนำไปสู่การศึกษาแนวทางในการใช้พาร์วัลบูมินในการรักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดไดเอสโตลิก โดยการใช้เทคนิคการถ่ายถอดยีน (gene transfer) พาร์วัลบูมิน ของกล้ามเนื้อลายชนิดหดตัวเร็ว (fast-twitch) ของหนูถ่ายถอดเข้าไปในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจของหนูพบว่าสามารถกระตุ้นให้เซลล์กล้ามเนื้อหัวใจสร้างพาร์วัลบูมินได้ในปริมาณสูงในระดับเดียวกันกับเซลล์กล้ามเนื้อลายชนิดหดตัวเร็ว (Szatkowski *et al.*, 2000) นอกจากนี้ยังศึกษาการถ่ายถอดยีนพาร์วัลบูมินในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ที่นำมาจากหัวใจของผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิด- ไดเอสโตลิก พบว่าสามารถที่จะกระตุ้นอัตราการคลายตัว (relaxing rate) ของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจเพิ่มขึ้น (Wahr *et al.*, 1999) และจากการโอเวอร์เอ็กเพรสชัน (overexpression) ของพาร์วัลบูมินสามารถที่จะทำให้การทำงานของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจระยะไดเอสโตลิกดีขึ้นในหนูที่มีอายุมาก (Schmidt *et al.*, 2004) ดังนั้นพาร์วัลบูมิน จึงเป็นโปรตีนที่มีความเกี่ยวข้องและได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในการที่จะใช้รักษาผู้ป่วยโรคหัวใจล้มเหลวชนิดไดเอสโตลิก จากการศึกษาของ Vongvatcharanon และ Vongvatcharanon (2003) โดยใช้เทคนิคเดียวกันแต่ใช้แอนติบอดี ที่มีความเจือจางน้อยกว่า (ความเข้มข้น 1:2,000) พบพาร์วัลบูมินในหัวใจหนู และมีข้อเสนอแนะว่าพาร์วัลบูมิน ในกล้ามเนื้อหัวใจน่าจะเป็นปัจจัยที่ช่วยในการคลายตัว (relaxing factor) เช่นเดียวกับในกล้ามเนื้อลาย และจากการศึกษาในกล้ามเนื้อลาย พบว่าปัจจัยทางด้านอายุมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณพาร์วัลบูมิน โดยในกล้ามเนื้อลายชนิดหดตัวเร็วของหนูแร็ท ไม่พบพาร์วัลบูมินในหนูแรกเกิด แต่ตรวจพบเมื่อหนูอายุ 4 วัน หลังคลอด หลังจากนั้น 2 วัน พบปฏิกิริยาอิมมูโนของพาร์วัลบูมิน เหมือนกับที่พบในหนูโตเต็มวัย (Olive and Ferrer, 1994) นอกจากนี้ในกล้ามเนื้อลายชนิดหดตัวช้า (slow-twitch) นั้น ไม่พบการแสดงออกของพาร์วัลบูมินในหนูแรกเกิดเช่นกัน แต่ตรวจพบได้เมื่อหนูอายุ 4 วันหลังคลอด หลัง

จากนั้นอีก 2 วัน จึงจะพบลักษณะเหมือนกับที่พบในตัวเต็มวัย (Olive and Ferrer, 1994) สำหรับปัจจัยที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของพาร์วัลบูมินในหัวใจนั้นยังไม่มีการศึกษา โดยเฉพาะทางด้านอายุ การเพิ่มขึ้นหรือลดลงของพาร์วัลบูมินน่าจะมีผลต่อการคลายตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งจะส่งผลโดยตรงต่อประสิทธิภาพการทำงานของหัวใจด้วยเช่นกัน

วัตถุประสงค์

1. เพื่อยืนยันการแสดงออกของพาร์วัลบูมินในกล้ามเนื้อหัวใจโดยใช้เทคนิคอิมมูโนฮิสโต-เคมีสทรีร่วมกับเวสเทอร์นบลอตติง
2. เพื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของอายุกับการแสดงออกของพาร์วัลบูมิน