



กลไกภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในโรคไตเรื้อรัง

นุชจิรา พงศ์นิมิตประเสริฐ

สาขาชีวการแพทย์และสารสนเทศศาสตร์ทางสุขภาพ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ นครปฐม

ติดต่อผู้พิมพ์: pongnimit_n@su.ac.th

บทคัดย่อ

โรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease, CKD) เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญซึ่งเกิดจากการทำลายของไตและท่อไต CKD มีลักษณะเฉพาะคือมีอัตราการกรองที่ลดลงและเกิดภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (proteinuria) ตามมา งานวิจัยในช่วงที่ผ่านมาชี้ให้เห็นว่า ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดพยาธิสภาพของโรคไตเรื้อรัง โดยในกระบวนการพัฒนาไปเป็นโรคไตเรื้อรังนั้นพบมีการสร้างอนุมูลอิสระทั้งชนิด reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) ที่มากเกินไปจนเกินความสามารถของระบบต้านอนุมูลอิสระของร่างกายที่จะสามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้หมด ทำให้เกิดการทำลายโมเลกุลเป้าหมาย เช่น DNA โปรตีน และไขมัน ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่า ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันนั้นสัมพันธ์กับการเกิด CKD และมีส่วนทำให้โรคไตแย่ลงผ่านกลไกหลายประการ ได้แก่ (1) การทำงานผิดปกติของไมโทคอนเดรียที่ทำให้เกิดการผลิต ROS เพิ่มขึ้น (2) การกระตุ้นของการทำงานของเอนไซม์ NADPH-Oxidase (NOX) isoforms ซึ่งเป็นแหล่งสำคัญของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในไต (3) การแยกตัวของเอนไซม์ eNOS ซึ่งเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดความเครียดจากออกซิเดชันและความเสียหายต่อไต (4) เอนไซม์ Myeloperoxidase (MPO) ซึ่งมีบทบาทในการพัฒนาและการแย่ลงของโรคไต (5) การทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase (XO) ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย CKD (6) การมีระดับเอนไซม์ superoxide dismutase-1 ที่สูงขึ้นในผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด และ (7) การมีปัจจัยส่งเสริมการอักเสบใน CKD ที่ไปเพิ่มภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและรบกวนสมดุลเรดอกซ์ ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและการอักเสบนี้นำไปสู่การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ การแย่ลงของโรค และความรุนแรงของ CKD ในปัจจุบันมีการนำยาและสารต้านอนุมูลอิสระมาใช้เพื่อรับมือกับภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและเพื่อบรรเทาอาการทางคลินิก โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อชะลอการแย่ลงของโรคและลดผลกระทบทางคลินิกที่เกิดจาก CKD

คำสำคัญ: ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน, อนุมูลอิสระ, โรคไตเรื้อรัง

รับต้นฉบับ: 26 เมษายน 2567; แก้ไข: 2 สิงหาคม 2567; ตอปรับตีพิมพ์: 22 สิงหาคม 2567

OXIDATIVE STRESS MECHANISMS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE

Nushjira Pongnimitprasert

Department of Biomedicine and Health Informatics, Faculty of Pharmacy, Silpakorn University, Sanamchandra Palace
Campus, Nakhon Pathom

Corresponding author: pongnimit_n@su.ac.th

ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) is a significant health concern resulting from damage to the kidneys and ureters. CKD is characterized by a decreased glomerular filtration rate and proteinuria. Recent studies suggest that oxidative stress plays a crucial role in the pathophysiology of CKD. During CKD progression, an imbalance in free radical production leads to excessive reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), overwhelming the body's antioxidant defenses. This imbalance causes oxidative stress, damaging target molecules such as DNA, proteins, and lipids, ultimately leading to cell death. Evidence indicates that CKD is associated with oxidative stress, contributing to disease progression through several mechanisms: (1) mitochondrial dysfunction resulting in increased ROS production, (2) activation of NADPH-Oxidase (NOX) isoforms, a significant source of oxidative stress in the kidneys, (3) disassembly of eNOS, a key contributor to oxidative stress and kidney damage, (4) myeloperoxidase (MPO) involvement in the development and progression of kidney disease, (5) increased xanthine oxidase (XO) activity in CKD patients, (6) elevated superoxide dismutase-1 levels in dialysis patients, and (7) presence of inflammatory factors, which enhance oxidative stress and disrupt redox balance, further increasing inflammation. This oxidative stress and inflammation lead to tissue injury, disease progression, and the severity of CKD. To combat oxidative stress and mitigate clinical symptoms, drugs and antioxidants are employed, aiming to delay CKD progression and reduce its clinical impact.

Keywords: oxidative stress, free radicals, chronic kidney disease

Received: 26 April 2024; Revised: 2 August 2024; Accepted: 22 August 2024

บทนำ

ภาวะไตวาย (renal failure) เป็นปัญหาสุขภาพที่สำคัญซึ่งเพิ่มขึ้นไปทั่วโลก โรคไตเรื้อรัง (Chronic kidney disease, CKD) เกิดจากการทำลายของไตและท่อไต โดยโรคไตเรื้อรังมีลักษณะเฉพาะคือ มีอัตราการกรองที่ไตลดลงและเกิดภาวะปัสสาวะมีโปรตีน (proteinuria) ตามมา และนำไปสู่การเจ็บป่วยและการเสียชีวิต¹ โรคไตเรื้อรังส่งผลกระทบต่อประชากรโลก 11-13% ส่วนใหญ่จะพบในคนสูงอายุ² และเป็นปัญหาสุขภาพที่กำลังเพิ่มสูงขึ้นในประเทศไทย³ มีหลักฐานแสดงให้เห็นว่าอนุมูลอิสระจะถูกสร้างขึ้นในระหว่างการพัฒนาของโรคไตเรื้อรัง ซึ่งสามารถซ้ำเติมการบาดเจ็บและยังมีบทบาทในการทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรงในอวัยวะต่าง ๆ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด (cardiovascular diseases) และภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (neurological complications)⁴

ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน (oxidative stress) นั้นเกิดจากการเสียสมดุลระหว่าง oxidants และสารต้านอนุมูลอิสระ โดยมีปัจจัยที่หลากหลายเข้ามาเกี่ยวข้องและสัมพันธ์กับการสูญเสียการทำงานของไต⁵ สารประกอบที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน เช่น reactive oxygen species (ROS) และ reactive nitrogen species (RNS) ในเซลล์ถูกสร้างขึ้นจากโมเลกุลของออกซิเจนในการเผาผลาญแบบใช้ออกซิเจน⁶ ROS และ RNS ยังสามารถจำแนกได้เป็นอนุมูลอิสระ (radicals; free radicals) และ non-free radicals โดยที่อนุมูลอิสระจะเป็นโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนโดดเดี่ยวหนึ่งอิเล็กตรอนหรือ มากกว่า จึงมีความว่องไวในการเข้าทำปฏิกิริยา โดยรับอิเล็กตรอนจากสารอื่น ๆ ใกล้เคียงส่งผลให้ตนเองเสถียรขึ้น แต่ทำให้สารอื่นที่สูญเสียหรือรับอิเล็กตรอนจะ กลายเป็นอนุมูลอิสระตัวใหม่และจะเข้าทำปฏิกิริยากับสารอื่นต่อไปเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ โมเลกุลชีวภาพส่วนใหญ่จะเป็น non-free radicals ซึ่งจะมีอิเล็กตรอนเป็นคู่ โดยทั่วไปอนุมูลอิสระจะมีปฏิกิริยามากกว่าและมีความเสถียรน้อยกว่า non-free

radicals⁷⁻⁸ อนุมูลอิสระ ได้แก่ hydroxyl radical ($\text{OH}^\cdot$) superoxide radical anion ($\text{O}_2^\cdot$) peroxy ($\text{RO}_2^\cdot$) alkoxy ($\text{RO}^\cdot$) nitric oxide ($\text{NO}^\cdot$) ส่วนตัวอย่างของ non-free radicals ได้แก่ hydrogen peroxide (H_2O_2) nitrogen dioxide (NO_2)⁶

ภาวะเสียสมดุลของอนุมูลอิสระเกิดจากการสร้างทั้ง ROS และ RNS ที่มากเกินไปจนเกินความสามารถของสารหรือเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ จึงไม่สามารถกำจัดอนุมูลอิสระที่มีเป็นจำนวนมากได้ ทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและส่งผลให้เกิดการความเสียหายต่อเซลล์ตามมา⁷ ROS และ RNS เป็นสาเหตุให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่ทำให้เกิดพยาธิสภาพขึ้น⁹ แหล่งของ ROS และ RNS เกิดได้จากทั้งภายในและภายนอกเซลล์ แหล่งของ ROS และ RNS ภายในเซลล์พบได้ในไมโทคอนเดรีย ในไมโทคอนเดรีย อิเล็กตรอนที่หลุดออกจากห่วงโซ่การขนส่งอิเล็กตรอน (electron transport chain) ในระหว่างการหายใจระดับเซลล์ที่อาศัยออกซิเจนสามารถรวมกับออกซิเจนได้เป็น O_2 แล้วเปลี่ยนเป็น H_2O_2 โดยอาศัยเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD) นอกจากนี้ยังมีเอนไซม์ที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน ได้แก่ nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NADPH-QXidase: NOX) xanthine oxidase (XO) lipoygenase (LOX) cyclooxygenase (COX) myeloperoxidase (MPO) nitric oxide synthase (NOS) สำหรับแหล่งของ ROS และ RNS ที่เกิดจากภายนอก ได้แก่ มลพิษทางอากาศและน้ำ บุหรี่ แอลกอฮอล์ โลหะหนัก (เช่น ปรอท ตะกั่ว แคดเมียม) ยา (เช่น cyclosporine tacrolimus gentamycin bleomycin) ตัวทำลายเซลล์ในโรงงานอุตสาหกรรม การทำอาหาร (เช่น คั่ว น้ำมันที่ใช้แล้ว) และรังสี ซึ่งร่างกายจะทำการเปลี่ยนแปลงให้กลายเป็นอนุมูลอิสระ^{7-8,10-11}

ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันเป็นสาเหตุทำให้เกิดความเสียหายต่อโมเลกุลเป้าหมาย เช่น DNA โปรตีน และไขมัน โดยที่ DNA ถือเป็นเป้าหมายต้น ๆ ที่ทำให้เกิด

ความเสียหาย ผลของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่กระทบต่อเป้าหมายดังกล่าว มีดังนี้¹¹

- ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อ DNA (deoxyribonucleic acid): โดยเกิดกับทั้งหมู่น้ำตาล (sugar) ฟอสเฟต (phosphate) หรือ purine base และ pyrimidine base ในทางกลับกัน DNA ที่เสียหายจากออกซิเดชัน (oxidative DNA damage) อาจเกิดทางอ้อมจากการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+} ภายในเซลล์ ผลดังกล่าวทำให้โครงสร้าง DNA เกิดการเปลี่ยนแปลง¹¹

- ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อไขมัน: แม้ว่าการเกิดออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation: LP) จะส่งผลกระทบต่อเซลล์มากมาย แต่ตำแหน่งหลักที่เกิดความเสียหายคือการเกิด peroxidation ของกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (polyunsaturated fatty acids: PUFA) และโคเลสเตอรอลของเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการไหลและความสามารถในการซึมผ่านของเยื่อหุ้มเซลล์¹¹

- ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่ทำให้เกิดความเสียหายต่อโปรตีน: โดยทำให้เกิดการยับยั้งและการสลายตัวของโปรตีนที่จำเป็น โดยเฉพาะโปรตีนที่มีกรดอะมิโนซึ่งประกอบด้วยซัลเฟอร์ (เช่น methionine และ cysteine)¹¹

ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันเป็นสาเหตุการเกิดพยาธิสภาพหลายชนิด ได้แก่ ความผิดปกติทางระบบประสาท (neurological disorders) โรคหลอดเลือดหัวใจ (cardiovascular diseases: CVDs) เบาหวาน การอักเสบ มะเร็ง และหอบหืด รวมถึงเกี่ยวข้องกับความผิดปกติของไต (kidney dysfunction)¹²⁻¹³ โดยภาวะดังกล่าวจะไปเปลี่ยนแปลงชีวโมเลกุล (biomolecules) ซึ่งได้แก่ ไขมัน โปรตีน และกรดนิวคลีอิก และนำไปสู่การตายของเซลล์¹⁴⁻¹⁵ มีหลักฐานจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าโรคไตเรื้อรังสัมพันธ์กับการสร้างออกซิเดนต์ที่เพิ่มขึ้นและการลดลงของสารต้านอนุมูลอิสระ¹⁶ และสัมพันธ์กับการแย่งของโรคไต เช่น มี

การประเมิณภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่เพิ่มขึ้นจากการมีระดับ oxidized low-density lipoproteins ที่สูงขึ้นหรือระดับของวิตามินอีที่ลดลงสอดคล้องกับการพบ carotid plaques และ intima media thickness ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง¹⁷ หรือการศึกษาในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเปรียบเทียบกับอาสาสมัครสุขภาพดีพบว่าการแย่งของโรคไตเรื้อรังสัมพันธ์ระดับของ malondialdehyde (MDA) ที่เพิ่มขึ้นซึ่ง MDA เป็น marker ของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ในขณะที่ความเข้มข้นของสารต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ superoxide dismutase (SOD) glutathione peroxidase (GPx) มีค่าลดลง นอกจากนี้ภาวะแทรกซ้อนของโรคไตเรื้อรัง เช่น การอักเสบและโรคหัวใจและหลอดเลือดซึ่งเป็นสาเหตุส่วนใหญ่ในการตายของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะสัมพันธ์กับภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่มีระดับเพิ่มขึ้น¹⁸⁻¹⁹

โรคไตเรื้อรัง

โรคไตแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ การบาดเจ็บที่ไตเฉียบพลัน (acute kidney injury: AKI) หรือ โรคไตวายเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรัง การบาดเจ็บที่ไตเฉียบพลันจะมีการดำเนินไปของโรคเร็วโดยมีการสูญเสียหน้าที่ของไตภายใน 7 วันและพบการสะสมของ nitrogen-containing compounds และครีเอตินีนในซีรัมของผู้ป่วย การบาดเจ็บที่ไตเฉียบพลันเป็นกลุ่มอาการที่พบการเพิ่มขึ้นของ serum creatinine และพบการลดลงของ urine output คือ การปัสสาวะออกน้อย (oliguria หรือ anuria) โดยสาเหตุส่วนใหญ่เกิดจากการติดเชื้อเฉียบพลัน ภาวะการติดเชื้อในกระแสเลือด มาลาเรีย การบาดเจ็บที่รุนแรง (severe trauma) ภาวะขาดน้ำ (hypovolemia) อายุมาก ได้รับยาที่มีพิษต่อไต การผ่าตัดใหญ่ (การผ่าตัดหัวใจ)²⁰

โรคไตเรื้อรังจะใช้เวลานานในการดำเนินไปของโรค คือมีการลดลงของหน้าที่ไตแบบค่อยเป็นค่อยไป มีค่าการกรองของไต (glomerular filtration rate: GFR) น้อยกว่า 60 mL/min/1.73 m² เป็นเวลามากกว่า 3 เดือน อาจมีหรือไม่มีความเสียหายของไต มีความผิดปกติใน

ส่วนประกอบของเลือดหรือปัสสาวะที่บ่งบอกว่ามีความเสียหายของไต ได้แก่ พบโปรตีนอัลบูมินในปัสสาวะ (albuminuria) มีความผิดปกติของสมดุลเกลือแร่ อาการทางคลินิกของโรคไตเรื้อรังที่เข้าสู่ระยะไตวายพบมีอาการในหลายระบบ ได้แก่ อาการทางผิวหนัง (ช้ำ คัน) ระบบหัวใจและหลอดเลือด (ความดันโลหิตสูง เยื่อหุ้มหัวใจอักเสบ หัวใจล้มเหลว) ระบบทางเดินหายใจ (pulmonary congestion อาการบวมหน้า) ระบบย่อยอาหาร (กระเพาะและลำไส้อักเสบ โรคแผลในกระเพาะอาหาร) ระบบประสาท (ภาวะการรู้คิดและอารมณ์บกพร่อง การนอนผิดปกติ โรคประสาทอักเสบ) ความผิดปกติของต่อมไร้ท่อ (ภาวะเจริญพันธุ์ผิดปกติ secondary hyperparathyroidism ภาวะพอสฟอรัสในเลือดสูง) โรคกระดูกพรุน ความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน ระบบของร่างกายโดยทั่วไป (อุณหภูมิร่างกายต่ำลง เสียสมดุลของเกลือแร่)^{1,4,13-14,21}

ปัจจัยที่เป็นสาเหตุของโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ โรคไตความดันโลหิตสูง (hypertensive nephropathy) โรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) โรคไตอักเสบเรื้อรัง (chronic glomerulonephritis) tubulointerstitial nephritis polycystic kidney disease โรคไตขาดเลือด (ischemic nephropathy) โรคไตอุดกั้น (obstructive uropathy) สาเหตุที่พบได้ยาก ได้แก่ sarcoidosis หรือ amyloidosis พบว่าความชุกของผู้ป่วยที่มีทั้งการบาดเจ็บที่ไตเฉียบพลันและโรคไตเรื้อรังมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น^{1,4,13-14,21} โรคไตเรื้อรังเป็นภาวะที่ส่งผลเสียร้ายแรงซึ่งอาจกลายเป็นโรคไตวายระยะสุดท้าย (end stage renal disease (ESRD) และทำให้จำเป็นต้องฟอกเลือด (การฟอกเลือดด้วยเครื่องไตเทียม หรือการล้างไตทางช่องท้อง) หรือต้องปลูกถ่ายไต (kidney transplantation) ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังมีแนวโน้มที่จะได้รับความทุกข์ทรมานจากภาวะแทรกซ้อนมากมาย เช่น ความดันโลหิตสูง โรคหัวใจและหลอดเลือด ภาวะโลหิตจาง ภาวะร่างกายเป็นกรดจากกระบวนการเผาผลาญ (metabolic acidosis) การตอบสนองทางภูมิคุ้มกันเปลี่ยนแปลง ภาวะเสียสมดุลของเกลือแร่และกระดูก และ

ภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท ความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดและการติดเชื้อจะเพิ่มความเสี่ยงในการเจ็บป่วยและการเสียชีวิต ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันพบได้ในระยะต้น ๆ ของโรคไตเรื้อรังและจะเพิ่มสูงขึ้นพร้อมกับการแย่งลงของโรคไตในขั้นไตวายระยะสุดท้ายไปจนถึงในผู้ป่วยที่ต้องฟอกไตโดยเฉพาะผู้ป่วยที่ต้องเข้ารับการล้างไตทางช่องท้อง^{3,22}

กลไกภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในโรคไตเรื้อรัง

เป็นที่ทราบกันว่าภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันสัมพันธ์กับการเกิดโรคมามากมาย เช่น โรคความดันโลหิตสูง ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) ความผิดปกติทางระบบประสาท (neurological disorders) รวมทั้งโรคไตเรื้อรัง¹⁶ ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่พบในโรคไตเรื้อรังและโรคไตวายระยะสุดท้ายเป็นปัจจัยเสี่ยงที่เป็นสาเหตุในการเสียชีวิต และยังเป็นปัจจัยสำคัญในการวินิจฉัยโรคหรือการพยากรณ์โรค ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันมีบทบาทสำคัญในการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังผ่านทางการทำให้เกิดความเสียหายของไตทำให้เกิดภาวะไตขาดเลือด (renal ischemia) โดยอ้อมผ่านการเกิดการอักเสบ ความดันโลหิตสูง และความผิดปกติของเยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial dysfunction) ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันจึงเป็นเป้าหมายในการป้องกันและรักษาโรคไตเรื้อรัง

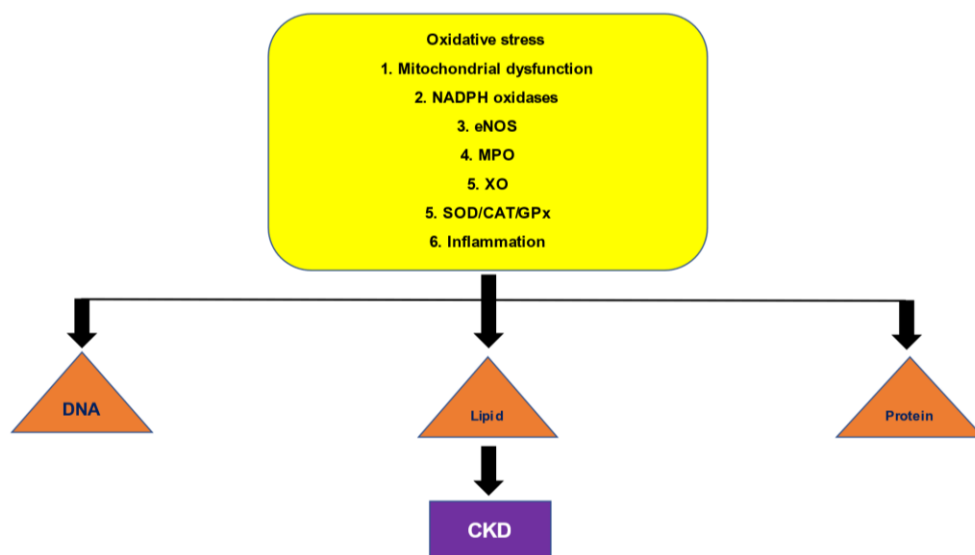
แหล่งที่มาของการเพิ่มภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ได้แก่ การคั่งของของเสียในร่างกาย (uremic toxin) ภาวะเหล็กเกิน (iron overload) angiotensin 2 ไซโตไคน์ที่เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokines) และการลดลงของสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants)¹⁶ พบว่าหน้าที่ของไมโทคอนเดรียที่เสียไปและการเพิ่มขึ้นของ ROS ในไมโทคอนเดรียเป็นสาเหตุหนึ่งในการเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในโรคไตเรื้อรัง จากการศึกษาเปรียบเทียบในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการรักษาแบบอนุรักษ์ (conservative treatment) และผู้ป่วยที่ทำการ

พอกไต พบว่าระบบการหายใจในไมโทคอนเดรีย (mitochondrial respiratory system) มีความผิดปกติในโรคไตเรื้อรัง ทำให้ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันเพิ่มขึ้น โดยพบ gene expression ของโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบใน oxidative phosphorylation system เพิ่มขึ้น

ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันแบบเรื้อรังและการบาดเจ็บจากสารออกซิเด้นท์อาจเพิ่มการแสดงออกของยีนในกระบวนการ mitochondrial biogenesis ในผู้ป่วยเบาหวานที่เป็นโรคไต และไมโทคอนเดรียจะสร้าง ROS มากเกินไปจนนำไปสู่ความเสียหายของเซลล์และการแย่งของโรคไต นอกจากนี้ กระบวนการอักเสบจัดว่ามีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนาของโรคไตเรื้อรังและสัมพันธ์กับภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในโรคไตเรื้อรังด้วย^{4,23-24} ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจพบมีภาวะการอักเสบแบบเรื้อรัง โดยพบการกระตุ้น polymorphonuclears (PMNs) และ monocytes ซึ่งเซลล์เหล่านี้จะทำให้มีการปลดปล่อย NADPH oxidase และ myeloperoxidase (MPO) เพิ่มขึ้นและนำไปสู่การเกิด ROS ที่เพิ่มขึ้น⁸ โดยเกิดได้ทั้งในส่วนเนื้อไตชั้นนอก (renal cortex) และเนื้อไต

ชั้นใน (renal medulla) ซึ่งจะมีผลต่าง ๆ ตามมาตั้งแต่การเปลี่ยนแปลงการไหลของเลือดที่ไต เกิดการคั่งของโซเดียมและของเหลวไปจนถึงเกิดการอักเสบและการเกิด fibrosis และปัสสาวะมีโปรตีน¹⁸ กลไกของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในโรคไตเรื้อรังที่พอสรุปได้ มีดังนี้ (รูปที่ 1)

1. ความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial dysfunction): ในสภาวะร่างกายปกติ ไมโทคอนเดรียจะสร้าง ROS ได้น้อย แต่ถ้าเมื่อใดร่างกายอยู่ในภาวะที่เกิดโรคก็จะสร้าง ROS ในระดับที่เพิ่มขึ้น⁵ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะพบรายงานการเพิ่มของ ROS ในไมโทคอนเดรียและเกิดความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย โดยเฉพาะผู้ป่วยโรคไตเนื่องจากเบาหวาน ความผิดปกติของไมโทคอนเดรียจะนำไปสู่การผลิต ATP ลดลง เกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งการทำงานและโครงสร้างของเซลล์ ทำให้สูญเสียการทำงานของไตจากความผิดปกติทั้งทางสัณฐานวิทยาและการทำงาน (morphological and functional disturbance) ของไมโทคอนเดรียที่ไต สำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้เกิดจากเบาหวาน อาจพบความผิดปกติของ regulatory MiRNAs เช่น MiR21 รวมทั้งการทำงานของ complex IV^{18,21}



รูปที่ 1 กลไกของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในโรคไตเรื้อรังทำให้เกิดสารที่ทำให้เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันมากกว่าสารต้านอนุมูลอิสระ ส่งผลต่อ DNA ไขมันและโปรตีนของไต⁶

จากการทบทวนวรรณกรรม ความเสียหายของไมโทคอนเดรียมีความสำคัญในการพัฒนาไปเป็นและการแย่งของโรคไตจากความดันโลหิตสูง (hypertensive nephropathy)⁵ สำหรับสาเหตุและปัจจัยเสี่ยงของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย ได้แก่ มลพิษทางอากาศ โลหะหนัก ยาฆ่าเชื้อรา (fungicides) สารกำจัดวัชพืช (herbicides) ยาฆ่าแมลง (insecticides) plasticizer compounds มลพิษอินทรีย์ (organic pollutants) nanoparticles สิ่งปนเปื้อนในอาหาร การดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์เป็นประจำ อาหารไขมันสูง ความอ้วน ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม (metabolic syndrome) และการสูบบุหรี่²¹

2. NADPH oxidases (NOXs): NOX1, NOX2, NOX4 และ NOX5 ที่พบได้ในไต เช่น เซลล์บุผนังหลอดเลือดของไต (glomerular endothelial cells) tubulointerstitial cells และเซลล์ไต (glomerular cells: mesangial cells และเซลล์บุผนังหลอดเลือดของไต) จากการทบทวนวรรณกรรม ภาวะของโรคทางเมตาบอลิกที่ทำให้เกิดการกระตุ้น NOX isoforms ต่าง ๆ เป็นแหล่งสำคัญในการเกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในไต เช่น ภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ภาวะไขมันในเลือดสูง (hyperlipidemia) ภาวะสารโฮโมซิสเทอีนในเลือดสูง (hyperhomocysteinemia) ภาวะกรดยูริกในเลือดสูง (hyperuricemia) และความอ้วน โดยเพิ่มทั้งการแสดงออกของยีนและการทำงานของ NOXs ในการทำให้เกิดบาดเจ็บของไต ROS ที่เกิดจาก NOXs ยังมีบทบาทที่สำคัญในการทำให้เกิด renal fibrosis โดยเฉพาะในโรคไตเรื้อรัง เช่น ในโรคไตเนื่องจากเบาหวาน นอกจากนี้ NOX1 จะไปกระตุ้นเอนไซม์ protein kinase C (PKC) และการเกิด phosphorylation ของ p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) ในกระบวนการผลิต pro-fibrotic mediators และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงหลอดเลือดภายนอกที่เกิดจากแรงเฉือน (shear-induced outwards vascular remodeling) ซึ่งเป็นสาเหตุในการพัฒนาไปเป็น

โรคไตเนื่องจากเบาหวาน ส่วน NOX2 ที่จับกับเยื่อหุ้มเซลล์หรือเยื่อหุ้มฟาโกไลโซโซมนั้นมีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดอักเสบและ NOX2 จะมีการทำงานมากขึ้นในผู้ป่วยโรคไตวายเรื้อรัง ในการศึกษาของ Yu และคณะ พบว่า NOX5 เป็น isoform ที่พบเด่นที่บริเวณ renal proximal tubules⁵ การทดลองในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่าการทำงานของ NOX4 ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะเพิ่มสูงขึ้นจากการมี uremic toxin indoxyl sulfate (IS) จึงทำให้เกิด ROS เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ angiotensin II ยังเป็นตัวการสำคัญในการทำให้เกิดทั้งความดันโลหิตสูงและการแย่งของโรคไตจากการสร้าง ROS โดยเอนไซม์ NOX¹⁸

3. eNOS: ในโรคไต พบว่าการแยกตัว (uncoupling) ของ eNOS ถือเป็นตัวการสำคัญในการทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันทำให้เกิดความเสียหายต่อไตตามมา พบว่า asymmetric dimethylarginine (ADMA) และสารพิษอื่น ๆ ในเลือดทำให้เกิดการแยกตัวของ eNOS ADMA จัดเป็นเป็นของเสียที่เกิดการคั่งในเลือดเนื่องจากพบมีระดับที่สูงขึ้นในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ADMA ที่มากขึ้นนั้นเกิดจากทั้งการสะสมและการเพิ่มการสร้างเพราะมีความผิดปกติในสมดุลของ protein arginine N-methyltransferase (PRMT type1) และ demethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH)¹⁸

4. Myeloperoxidase (MPO): เป็นเอนไซม์ในกลุ่ม peroxidases ที่มี heme อยู่ ถูกสร้างขึ้นในระหว่าง myeloid differentiation เก็บสะสมไว้เป็นจำนวนมากใน azurophilic granules ของเม็ดเลือดขาว (leukocytes) ในภาวะปกติ MPO จะเร่งการสร้าง hypochlorous acid โดยอาศัยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ และเป็นที่ทราบดีว่า MPO นั้นมีบทบาทในกระบวนการเกิด atherosclerosis เช่นทำให้เกิด lipid peroxidation และ MPO ก็มีบทบาทสำคัญในการทำให้เกิดโรคไตและทำให้อาการแย่งจากการทบทวนวรรณกรรม พบความเชื่อมโยงระหว่าง MPO กับความผิดปกติของไต¹⁸ จากการศึกษาของ Simon Correa และคณะ พบว่าแม้ว่าระดับ MPO ที่เพิ่มขึ้นจะ

เพิ่มความเสี่ยงในการทำให้โรคไตแย่ลง แต่ยังไม่อาจสรุปได้ว่ามีนัยสำคัญทางคลินิก²⁵

5. Xanthine oxidase (XO): XO เป็นเอนไซม์ที่ผลิตขึ้นในตับในรูปของ xanthine dehydrogenase และถูกหลั่งออกมาในเลือด ทำหน้าที่ในการสร้างกรดยูริก XO ถูกจัดว่าเป็น pro-oxidant enzyme ที่ไปส่งเสริมให้เกิดการสร้าง ROS เป็นที่น่าสังเกตว่าภาวะกรดยูริกในเลือดสูงจะเชื่อมโยงกับโรคหัวใจและหลอดเลือดและการตายในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังผ่านทางภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและความผิดปกติของเยื่อผนังหลอดเลือด¹⁸ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังอาจพบการทำงานของ XO ที่เพิ่มขึ้น การศึกษาของ Kohagura และคณะ ในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงและมีภาวะกรดยูริกในเลือดสูงที่รักษาด้วย XO inhibitors พบว่า XO inhibitors สามารถช่วยป้องกันการทำงานของไตในผู้ป่วยความดันโลหิตสูงได้ไม่มากนัก^{18,26}

6. Superoxide dismutase (SOD) catalase (CAT) glutathione peroxidase (GPx) และ GSH antioxidant system: SOD เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการกำจัดพิษของอนุมูลอิสระภายในเซลล์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังจะพบความบกพร่องในการทำงานของ SOD ในเซลล์ไต พบ manganese (Mn)-SOD (SOD-2) ได้ในไมโทคอนเดรีย ส่วน copper/zinc-SOD (SOD-1 และ SOD-3) พบใน cytosol และ extracellular space โดยพบการทำงานของ SOD-1 มากถึง 80% ในไต จากการทบทวนวรรณกรรม ระดับของ SOD-1 จะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่ต้องฟอกเลือด ซึ่งเกิดจาก renal excretion ที่ลดลงร่วมกับการทำงานที่บกพร่องของไต นอกจากนี้ในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 1 พบว่า SOD-2 polymorphisms สัมพันธ์กับการทำงานของไตที่ค่อย ๆ ลดลง แสดงให้เห็นว่าภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในไมโทคอนเดรียในการนำไปสู่โรคไตเนื่องจากเบาหวาน สำหรับ GPx ซึ่งประกอบด้วย GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 และ GPx5 พบว่า GPx1 มีบทบาทในการป้องกันการบาดเจ็บบางประเภทที่เกิดจากภาวะเครียดจากออกซิเดชันในไตของโรคไตเรื้อรังที่มีสาเหตุจาก

เบาหวาน มีรายงานว่าระบบต้านอนุมูลอิสระของ GSH จัดเป็นกลไกแรกที่จะถูกรบกวนในภาวะไตวายเรื้อรัง ซึ่งอาจมีส่วนเกี่ยวข้องจากการขาด Se (selenium)^{5,18}

7. การอักเสบเรื้อรังในโรคไตเรื้อรัง: การมี proinflammatory factors ในโรคไตเรื้อรังจะนำไปสู่การเพิ่มขึ้นของภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ในขณะเดียวกันการรบกวนสมดุลของ redox ก็จะไปทำให้เพิ่มการอักเสบ ดังนั้นการเพิ่ม proinflammatory cytokine เช่น interleukin 6 (IL-6) จะไปเพิ่มการแสดงออก (expression) ของ NOX4 ในทางกลับกันการเพิ่มการแสดงออกของ NOX4 จะกระตุ้นการสร้าง IL-6⁵

ยาและสารต้านอนุมูลอิสระต่อภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันในโรคไตเรื้อรัง

มีการนำยาและสารต้านอนุมูลอิสระมาใช้เพื่อจัดการกับภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและอาการทางคลินิกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง โดยมีเป้าหมายหลักอยู่ 2 ข้อ คือ 1. เพื่อชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรัง 2. เพื่อลดอาการทางคลินิก การรักษาด้วยยาและสารต้านอนุมูลอิสระ มีดังนี้

1. XO inhibitors (XOi): XOi ใช้ในการรักษาภาวะกรดยูริกในเลือดสูงในโรคไตเรื้อรัง โดยยา XOi ชนิดแรกคือ allopurinol จะมีผลปกป้องไตได้ในระดับปานกลาง โดยการลดการเกิด ROS และการอักเสบ จึงช่วยทำให้การทำงานของเยื่อผนังหลอดเลือดดีขึ้น ส่วนยาในรุ่นที่สอง (febuxostat topiroxistat) นั้นยังอยู่ในขั้นการทดลองในมนุษย์⁶

2. NOX inhibitors: NOXs เป็นแหล่งสำคัญในการสร้าง ROS ในไต ดังนั้นการใช้ NOX inhibitors จึงน่าจะเป็นการรักษาที่มีศักยภาพในโรคไตเรื้อรัง จากการศึกษาพบว่า setanaxib จะยับยั้ง NOX1 และ NOX4 มีผลป้องกันความเสียหายที่ไตจากการลดการเปลี่ยนโครงสร้างของไต ลดการสูญเสีย podocytes ลดการสะสมของ extracellular matrix และลดภาวะปัสสาวะมีแอลบูมินในหนูถีบจักรที่เป็นโรคไตจากเบาหวาน^{6,27-28}

3. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2): Nrf2 เป็น transcription factor ที่ควบคุมการแสดงออกของยีนของสารต้านอนุมูลอิสระ การเพิ่ม Nrf2 activity ในท่อไตจะลดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและป้องกันการแย่งของโรคไต Bardoxolone methyl (BARD) เป็นยาที่มีฤทธิ์แรงในการเหนี่ยวนำการทำงานของ Nrf2 และพบว่าสามารถเพิ่ม GFR ได้⁶

4. N-acetylcysteine (NAC): จากการศึกษาของ Ivanovski และคณะ พบว่า การรักษาด้วย NAC ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ glutathione จะไปลดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันจำพวก nitrosative และลดการเกิด atheromatous plaque ในหนูทดลองที่เป็นภาวะหลอดเลือดแดงแข็งอันเนื่องมาจากโรคไตเรื้อรัง²⁹⁻³⁰

5. วิตามินอีและวิตามินซี: วิตามินอีสามารถปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์จากการเกิด lipid peroxidation ส่วนวิตามินซีสามารถกำจัด ROS โดยที่เป้าหมายในการให้วิตามินอีเพื่อเพิ่มระดับของ α -tocopherol ใน plasma membranes เนื่องจากผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังนั้นมักมีระดับของ α -tocopherol ในซีรัมลดลง²⁹

บทสรุป

ROS จากกระบวนการต่าง ๆ ในการดำเนินชีวิตทำให้เกิดโรคต่าง ๆ มากมายรวมทั้งโรคไตเรื้อรัง หากมีการเสียสมดุลอันเนื่องจากการสร้างอนุมูลอิสระที่มากเกินไปความสามารถของสารต้านอนุมูลอิสระจะกำจัดได้ทำให้เกิดภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชัน ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันถือเป็นปัจจัยสำคัญในการทำให้เกิดพยาธิสภาพในโรคไตเรื้อรัง โดยที่ภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันนั้นจะทำให้เกิดความเสียหายต่อเนื้อเยื่อไต ผ่านทางการเกิดความผิดปกติของไมโทคอนเดรีย NOXs eNOS MPO XO SOD และการอักเสบเรื้อรังจนนำไปสู่การบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ การแย่งของโรคไตและความรุนแรงของโรคไตเรื้อรัง ปัจจุบัน มีการนำยาและสารต้านอนุมูลอิสระเพื่อมาใช้เพื่อจัดการกับภาวะเครียดที่เกิดจากออกซิเดชันและ

อาการทางคลินิกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังเพื่อชะลอการดำเนินไปของโรคไตเรื้อรังและลดอาการทางคลินิก

เอกสารอ้างอิง

1. Piko N, Bevc S, Hojs R, Ekart R. The role of oxidative stress in kidney injury. *Antioxidants* (Basel). 2023;12(9):1772.
2. Vida C, Oliva C, Yuste C, Ceprian N, Caro PJ, Valera G, et al. Oxidative stress in patients with advanced CKD and renal replacement therapy: The key role of peripheral blood leukocytes. *Antioxidants*. 2021;10(7):1155.
3. Rapa SF, Iorio BRD, Campiglia P, Heidland A., Marzocco S. Inflammation and oxidative stress in chronic kidney disease- Potential therapeutic role of minerals, vitamins and plant-derived metabolites. *Int J Mol Sci*. 2020;21(1):263.
4. Gyuraszova M, Gurecka R, Babickova J, Tothova L. Oxidative stress in the pathophysiology of kidney disease: Implications for noninvasive monitoring and identification of biomarkers. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;5478708.
5. Podkowinska A, Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress- and inflammatory-mediated cardiovascular disease. *Antioxidants*. 2020;9(8):752.
6. Verma S, Singh P, Khurana S, Ganguly NK, Kukreti R, Saso L. Implications of oxidative stress in chronic kidney disease: A review on current concepts and therapies. *Kidney Res Clin Pract*. 2021;40(2):183-93.
7. Pongnimitprasert N. The role of ROS in atherosclerosis and antioxidant. *Thai Bull Pharm Sci*. 2023;18(2):69-79. (in Thai)
8. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757-72.
9. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: Molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7273.
10. Casciaro M, Salvo ED, Pace E, Ventura-Spagnolo E, Navarra M, Gangemi S. Chlorinative stress in age-related disease: A literature review. *Immun aging*. 2017;14(21):1045.
11. Adly AAM. Oxidative stress and disease: An updated review. *Res J Immunol*. 2010;3(2):129-45.
12. Matei D, Buculei I, Luca C, Corciova C-P, Andritoi D, Fuior R, et al. Impact of non-pharmacological interventions on the

- mechanisms of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):9097.
13. Meziri F, Brahimi FZ, Dorbane C. Modulation of oxidative stress in chronic kidney disease patients with different physiopathological conditions. *J Complement Med Res.* 2022;13(2):29-33.
 14. Gyuraszova M, Kovalcikova AG, Renczes E, Kmet'ova K, Celec P, Babickova J, et al. Oxidative stress in animal models of acute and chronic renal failure. *Dis Markers.* 2019;8690805.
 15. Thana M, Kadariswantiningsih IN, Empitu MA. Association of high blood pressure with elevated oxidative stress, inflammatory marker and albuminuria in chronic kidney disease patients. *J Med.* 2019;20(1):12-8.
 16. Kuchta A, Pacanis A, Kortas-Stempak B, Cwiklinska A, Zietkiewicz M, Renke M, et al. Estimation of oxidative stress markers in chronic kidney disease. *Kidney Blood Press Res.* 2011;34(1):12-9.
 17. Stenvinkel P, Carrero JJ, Axelsson J, Lindholm B, Heimbürger O, Massy Z. Emerging biomarkers for evaluating cardiovascular risk in the chronic kidney disease patient: How do new pieces fit into the uremic puzzle? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):505-21.
 18. Daenen K, Andries A, Mekahli D, Schepdael AV, Jouret F, Bammens B. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2019;34(6):975-91.
 19. Tirichen H, Yaigoub H, Xu W, Wu C, Li R, Li Y. Mitochondrial Reactive Oxygen Species and Their Contribution in Chronic Kidney Disease Progression Through Oxidative Stress. *Front Physiol.* 2021;12:627837.
 20. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders H-J. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):52.
 21. Dobrek T. Oxidative stress mechanisms as potential therapeutic targets in chronic kidney disease. *Med Stud/Studia Medyczne.* 2022;38(20):163-70.
 22. Tanakitjaru P, Boonnak S, Pchaiwong W. Chronic kidney disease: CKD. 1st ed. [internet]. 2023 [cite 2023 Aug 2]. Available from: <https://www.nephrothai.org/wp-content/uploads/2022/11/%E0%B9%82%E0%B8%A3%E0%B8%84%E0%B9%84%E0%B8%95%E0%B9%80%E0%B8%A3%E0%B8%B7%E0%B9%89%E0%B8%AD%E0%B8%A3%E0%B8%B1%E0%B8%87.pdf> (in Thai)
 23. Granata S, Zaza G, Simone S, Villani G, Latorre D, Pontrelli P, et al. Mitochondrial dysregulation and oxidative stress in patients with chronic kidney disease. *BMC Genomics.* 2009;10(1):388.
 24. Galvan DL, Green NH, Danesh FR. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2017;92(5):1051-7.
 25. Correa S, Korina Pena-Esparragoza J, Scovner KM, Waikar SS, Mc Causland FR. Myeloperoxidase and the risk of CKD progression, cardiovascular disease, and death in the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):32-41.
 26. Kohagura K, Tana T, Higa A, Yamazato M, Ishida A, Nagahama K. Effects of xanthine oxidase inhibitors on renal function and blood pressure in hypertensive patients with hyperuricemia. *Hypertens Res.* 2016;39(8):593-7.
 27. Jha JC, Gray SP, Barit D, Jun O, Assam El-O, Tamehachi N, et al. Genetic targeting or pharmacologic inhibition of NADPH oxidase nox4 provides renoprotection in long-term diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1237-54.
 28. Gorin Y, Cavaglieri RC, Khazim K, Lee D-Y, Bruno F, Thakur S, et al. Targeting NADPH oxidase with a novel dual Nox1/Nox4 inhibitor attenuates renal pathology in type 1 diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(11):F1276-87.
 29. Ling XC, Kuo K-L. Oxidative stress in chronic kidney disease. *Ren Replace Ther.* 2018;4(53):1952.
 30. Ivanovski O, Szumilak D, Nguyen-Khoa T, Ruellan N, Phan O, Lacour B, et al. The antioxidant N-acetylcysteine prevents accelerated atherosclerosis in uremic apolipoprotein E knockout mice. *Kidney Int.* 2005;67(6):2288-94.