

ฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปีของน้ำดีจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและผู้ป่วยนิ่วในถุงน้ำดี

เพชรกรร หานพานิชย์^{1*}, จิตรพรณณ์ วงศ์วิวัฒน์ไชย¹, อนุชา อาฮูจา¹, พิศาล ไม้เรียง², ปณัสดา อวิกุณประเสริฐ³, สุชาติ โกทันธ์⁴, เอมอร ไม้เรียง¹

¹ภาควิหารังสีวิทยา, ²ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์, ³ภาควิชาฟิสิกส์ คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จ.ขอนแก่น 40002

⁴ภาควิหารังสีเทคนิค คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จ.เชียงใหม่ 50200

Fourier Transform Infrared (FTIR) Spectroscopy of Bile from Cholangiocarcinoma's Patients and Gall Stone's Patients

Petchrakorn Hanpanich^{1*}, Jitraporn Wongwiwachai¹, Aucha Ahooja¹, Pisaln Mairiang², Panatsada Awikunprasert³, Suchart Kothan⁴, Eimorn Mairiang¹

¹Department of Radiology, ²Department of Medicine, Faculty of Medicine, ³Department of Physics, Faculty of Science, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

⁴Department of Radiologic Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Chiang Mai University, Chiangmai 50200, Thailand

หลักการและวัตถุประสงค์: มะเร็งท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อเมือกของท่อน้ำดีที่อยู่ในและนอกตับ จัดเป็นโรคมะเร็งที่มีความรุนแรงสูง มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี การวินิจฉัยมะเร็งในระยะเริ่มแรกมีความสำคัญต่อการมีชีวิตรอดที่ยาวนานของผู้ป่วย วัตถุประสงค์การศึกษานี้ เพื่อหาและวิเคราะห์น้ำดีด้วยเทคนิค ฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี ในการแยกสารบ่งชี้ชีวภาพของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีและไม่มีมะเร็งท่อน้ำดี

วิธีการศึกษา: โครงการวิจัยที่ผ่านการรับรองจริยธรรมในมนุษย์ (HE581251) ศึกษา น้ำดีจากอาสาสมัครด้วยฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี อาสาสมัคร เป็นผู้ป่วยแบ่งออก 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่ 1 ผู้ป่วยเป็นมะเร็งท่อน้ำดี 30 ราย กลุ่มที่ 2 ผู้ป่วยที่ไม่มีมะเร็งท่อน้ำดี แต่วินิจฉัยว่ามีนิ่วในถุงน้ำดี 30 ราย

ผลการศึกษา: สเปกตรัม ช่วงองค์ประกอบของไขมัน คอลเลสเตอรอล ฟอสโฟลิพิด และ ครีเอทีน ผู้ป่วยเป็นนิ่วและผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมีความแตกต่างกัน ส่วนสเปกตรัม ช่วงองค์ประกอบของบิลิรูบิน ผู้ป่วยเป็นนิ่วและผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีไม่มีความแตกต่างกัน

Background and Objective: Cholangiocarcinoma (CCA) is a cancer of the biliary duct system that commonly invades surrounding liver tissue and extrahepatic bile ducts. It tends to have a poor prognosis at an early stage, high morbidity. Early diagnosis of malignant tumors is very important to prolong the survival of patients. The aim of this study was therefore to determine and analysis of bile spectral profiles obtained by FTIR spectroscopy may differentiate biomarker from patients with CCA and without bile duct malignant strictures.

Methods: This study was approved by the Human Ethics Committee (HE581251). Using FTIR spectroscopy study volunteers bile. The volunteers was performed in two groups of patients. The first group consisted of 30 patients with malignant biliary strictures. The second group consisted of 30 patients without malignant biliary strictures, but diagnostic with gallstone.

Results: The difference spectrum of lipid absorbance bands such as cholesterol, phospholipids, and creatine were higher in the malignant bile sample group than in the gall stone. The spectrum of bilirubin was no difference in the malignant bile sample and in the gall stone.

สรุป: งานนี้แสดงให้เห็นความสามารถของเทคนิคฟูเรียร์ทรานซฟอร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปีที่เป็นเครื่องมือในการวินิจฉัยที่แสดงความแตกต่างของสารชีวภาพจากน้ำดีในผู้ป่วยที่เป็นและไม่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี

Conclusions: This work demonstrated the potential of using FTIR spectroscopy as a diagnostic tool for differentiate biomarker from patients bile with CCA and without bile duct malignant strictures.

Keywords: Fourier transform infrared spectroscopy, Bile, Cholangiocarcinoma, Gall stone

ศรีนครินทร์เวชสาร 2561; 33(1): 15-20. • Srinagarind Med J 2018; 33(1): 15-20.

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดี เป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์เยื่อเมือกของท่อน้ำดีที่อยู่ในและนอกตับ จัดเป็นมะเร็งที่ธรรมชาติของโรคมีความรุนแรงสูง มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี ผู้ป่วยมักจะมาพบแพทย์เมื่อเข้าสู่ระยะที่ลุกลามแล้ว นิ่วในถุงน้ำดี เกิดจากภาวะไม่สมดุลของสารประกอบในน้ำดี เมื่อมีนิ่วเกิดขึ้นแล้วอาจมีอาการตั้งแต่ ท้องอืด อาหารไม่ย่อย บางครั้งนิ่วไปอุดท่อน้ำดี จะทำให้มีอาการปวด ผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีพบว่านิ่วร่วมด้วย โรคเหล่านี้พบได้ในประเทศไทย ประเทศเพื่อนบ้านใกล้เคียง และในประเทศต่างๆ ทั่วโลก¹⁻⁴ การรักษามะเร็งท่อน้ำดี ทำได้โดยการผ่าตัด เคมีบำบัด การฉายรังสี รวมถึง การใส่สายระบายน้ำดีผ่านทางผิวหนัง เป็นต้น⁵⁻⁸ ถ้าหากสามารถตรวจพบอาการในระยะเริ่มแรกได้ ก็จะเพิ่มโอกาสในการรักษาและรอดชีวิตได้^{9,10}

ในปัจจุบันเพื่อช่วยในการวินิจฉัยและรักษาโรค ได้มีการตรวจทางห้องปฏิบัติการด้วยวิธีการทางอิมมูโนวิทยา ตรวจหาสารบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) ต่างๆ ในกระแสเลือด เช่น carcinoembryonic antigen (CEA) หรือ cancer antigen (CA) 19-9 หรือ Interleukin-6 (IL-6) หรือ mucin-5AC แต่วิธีการเหล่านี้ ก็ยังไม่มีมีความจำเพาะต่อโรคมะเร็ง¹¹⁻¹⁷

น้ำดี ประกอบด้วย กรดน้ำดี คอเลสเตอรอล ฟอสโฟลิพิด กรดน้ำดี คือ อนุพันธ์ของโคเลสเตอรอลที่ร่างกายสังเคราะห์ขึ้นที่ตับ น้ำดีถูกลำเลียงผ่านออกมาทางท่อน้ำดีตับ (bile duct)¹⁸ น้ำดีที่พักไว้ในถุงน้ำดีเข้าสู่ทางเดินอาหารเพื่อย่อยสลายอาหาร ใช้ในกระบวนการดูดซึมไขมันและวิตามินที่ละลายในไขมัน^{19,20} น้ำดีมีบทบาทในการสื่อสารสัญญาณเซลล์ หากเกิดการอุดตันของท่อน้ำดี มีการคั่งของน้ำดี น้ำดีมีการอักเสบ หรือการเป็นมะเร็งท่อน้ำดี องค์ประกอบของน้ำดีจะมีการเปลี่ยนแปลง²¹

เทคนิคฟูเรียร์ทรานซฟอร์อินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Fourier Transform Infrared Spectroscopy; FTIR) เป็นเทคนิคที่ใช้ในการวิเคราะห์สารประกอบชีวเคมีที่แสดงออกมาในลักษณะของสเปกตรัมที่แตกต่างกัน โดยอาศัยการเกิด

อันตรกิริยา (interaction) ระหว่างวัตถุกับคลื่นแม่เหล็กไฟฟ้า ในย่านอินฟราเรด เมื่อปลดปล่อยคลื่นแม่เหล็กไปกระทบกับวัตถุ จะทำให้เกิดการดูดกลืน หักเห ทะลุผ่านในนิวเคลียส เหล่านี้มีสมบัติทางเคมีที่ต่างกัน เนื่องจากเป็นเครื่องมือที่มีประสิทธิภาพในการวิเคราะห์ วัตถุประสงค์การเปลี่ยนแปลงต่อองค์ประกอบโมเลกุล การใช้ตัวอย่างเพียงเล็กน้อยในการตรวจและมีกลไกการทำงานที่ง่ายอีกด้วย^{22,23} ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะศึกษาผลจากการวิเคราะห์น้ำดีด้วยเทคนิค FTIR เพื่อวิเคราะห์และศึกษาสเปกตรัมของน้ำดีและหาสารบ่งชี้ชีวภาพของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดีและไม่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี เพื่อเป็นแนวทางในการวินิจฉัยโรคและรักษาโรคต่อไป

วิธีการศึกษา

การเก็บตัวอย่างน้ำดีจากอาสาสมัคร

การศึกษานี้ใช้น้ำดีจากอาสาสมัคร ณ โรงพยาบาลศรีนครินทร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น รายละเอียด 1-2 มิลลิลิตร จำนวน 60 ราย จากการโครงการวิจัยที่ผ่านการรับรองจริยธรรมในมนุษย์ (HE581251) อาสาสมัคร แบ่งออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มที่ 1 จำนวน 30 ราย ได้รับการบริจาดน้ำดีจากอาสาสมัครที่ป่วยเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ที่ผ่านการตรวจว่าเป็นมะเร็งท่อน้ำดี ด้วยการตรวจชิ้นเนื้อ หรือ ตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องสร้างภาพทางการแพทย์ ได้แก่ เครื่องสร้างภาพเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) เครื่องสร้างภาพเอ็มอาร์ (magnetic resonance image) และเข้ารับการตรวจด้วยการใส่สายระบายน้ำดีผ่านทางผิวหนัง (percutaneous transhepatic biliary drainage; PTBD) กลุ่มที่ 2 จำนวน 30 ราย ได้รับการบริจาดน้ำดีจากอาสาสมัครที่ไม่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี แต่เป็นนิ่วในถุงน้ำดี ที่ผ่านการตรวจรังสีวินิจฉัยด้วยการส่องกล้อง (retrograde cholangiopancreatography; ERCP) โดยจะเก็บน้ำดีจากอาสาสมัคร ก่อนที่จะมีการฉีดสารเปรียบต่าง (contrast media) เข้าสู่ท่อน้ำดี และจะนำน้ำดีของอาสาสมัครใส่หลอดทดลอง ปิดพาราฟินนำ

ไปแช่แข็งที่อุณหภูมิ -80 องศาเซลเซียส และ ก่อนการศึกษา จะนำน้ำดีออกมาจากตู้แช่ รอจนน้ำดีละลายที่อุณหภูมิห้อง

การวิเคราะห์น้ำดีด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี

ทุกครั้งก่อนหยดตัวอย่างน้ำดีลงบนหัววัด (Diamond ATR crystal detector) ของเครื่องวิเคราะห์ฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี (Agilent technologies รุ่น 4,500a FTIR) จะทำความสะอาดหัววัด โดยใช้กระดาษแห้งเช็ดคราบสกปรก จากนั้นจะเช็ดซ้ำด้วยน้ำสะอาด และเมทานอล แล้วปล่อยให้หัววัดแห้ง น้ำดีจากอาสาสมัครแต่ละคน จะนำมาวิเคราะห์ จำนวน 3 ครั้ง แต่แต่ละครั้งใช้น้ำดี ประมาณ 3 ไมโครลิตร โดยหยดน้ำดีลงบนหัววัด น้ำดีที่ทำการศึกษามี 2 แบบ คือ (1) แบบตัวอย่างเปียก (wet sample) (2) แบบตัวอย่างแห้ง (dry sample) โดยศึกษาจากตัวอย่างน้ำดีแบบเปียกก่อน แล้วบันทึกข้อมูลเข้าสู่คอมพิวเตอร์ เมื่อเก็บข้อมูลเรียบร้อยแล้ว ใช้เครื่องเป่าลม เป่าให้ลมผ่านเหนือตัวอย่างน้ำดีเปียก เป็นเวลา 7 นาที จะได้น้ำดีแห้ง จากนั้นบันทึกข้อมูล (รูปที่ 1 และ 2)

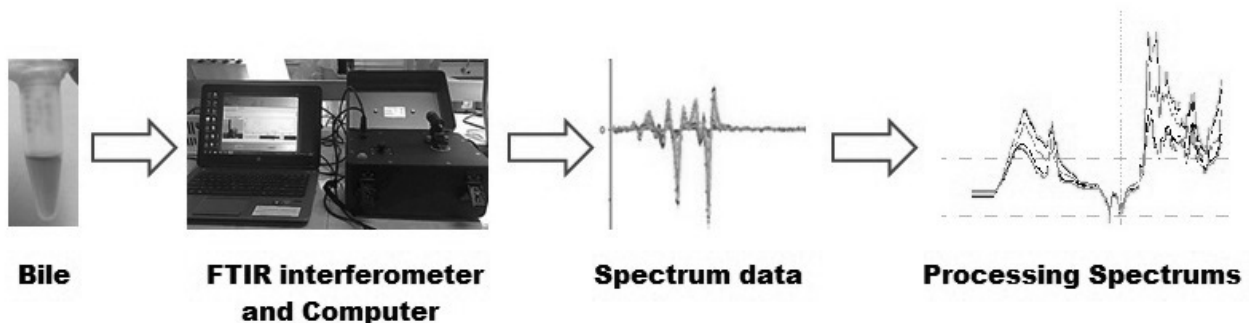
การวิเคราะห์ข้อมูล

ข้อมูลที่บันทึกไว้ทั้งหมด จะนำมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรม The Unscrambler[®] X (version 10.3, CAMO, Oslo, Norway) เพื่อหาสารบ่งชี้ชีวภาพที่มีในน้ำดีของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม เมื่อได้ข้อมูลมาแล้ว จะทำการแปลงข้อมูลสเปกตรัมด้วยอนุพันธ์อันดับที่สอง (second derivative transform) เพื่อทำให้สามารถแยกพีคที่มีการซ้อนทับกันออกจากกัน จากนั้นจะทำการบีบอัดสเปกตรัมทั้งหมดใน

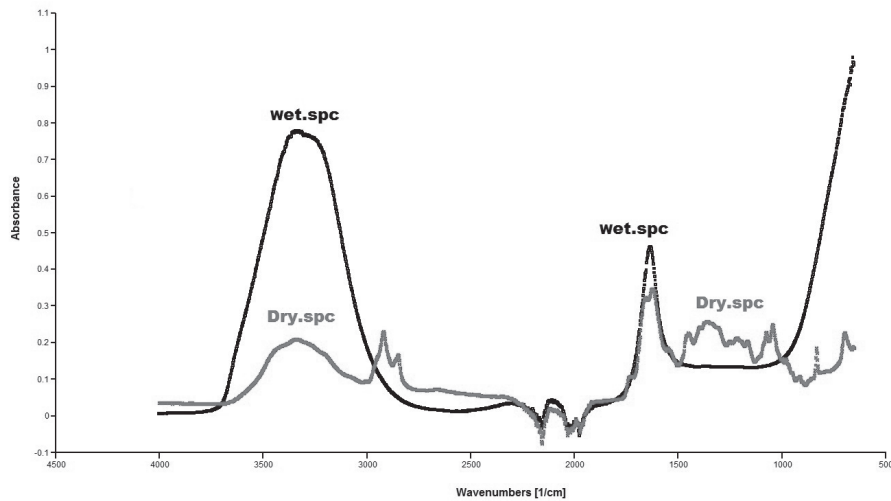
แต่ละกลุ่ม ด้วยเทคนิคการปรับแก้การกระจ่างแบบผลคูณ (multiplicative scatter correction transform; MSC/EMSC) เพื่อให้ได้สเปกตรัมเฉลี่ย และใช้โปรแกรม Wilcoxon Signed Ranks Test เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างสารบ่งชี้ชีวภาพที่มีในน้ำดีของอาสาสมัครทั้ง 2 กลุ่ม

ผลการศึกษา

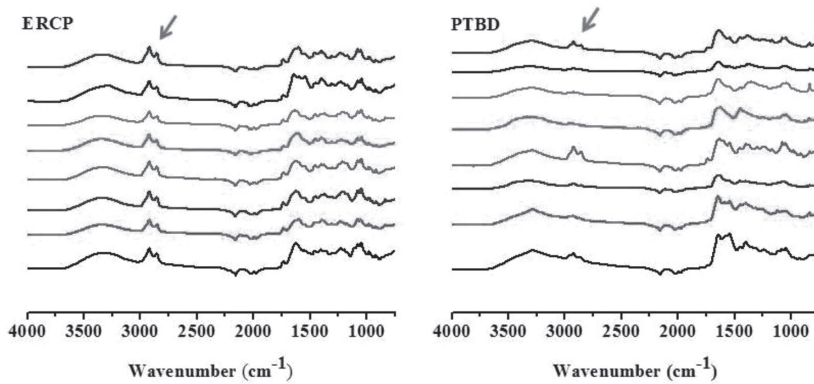
การวิเคราะห์สเปกตรัมของน้ำดีของอาสาสมัครที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีและเป็นนิ่วในถุงน้ำดี ด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี ผลการศึกษานี้ โดยแสดงสเปกตรัม ตั้งแต่ 4,000 -800 cm^{-1} พบว่า สเปกตรัมของน้ำดีตัวอย่างแบบเปียก และ ตัวอย่างแบบแห้ง สเปกตรัมมีความแตกต่างกัน ในสเปกตรัมของน้ำดีแบบเปียก น้ำดีที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบจะพบพีค (peak) ของน้ำ ในปริมาณสูงจนทำให้บังบังพีคของสารที่เป็นส่วนประกอบของน้ำดีอื่นๆ ส่วนสเปกตรัมของน้ำดีแบบแห้ง ใช้ลมร้อนไล่น้ำที่อยู่ในน้ำดีออกไป ทำให้พบพีคของสารอื่นๆ ที่เป็นส่วนประกอบของน้ำดีปรากฏชัดเจนขึ้น สำหรับสเปกตรัม ระหว่าง 3,700-3,200 cm^{-1} เป็นช่วงองค์ประกอบของโปรตีน (protein) และ สเปกตรัม ระหว่าง 3,000-2,800 cm^{-1} เป็นช่วงองค์ประกอบของไขมัน (lipid) คอลเลสเตอรอล (Cholesterol) ฟอสโฟลิพิด (phospholipids) และ ครีเอทีน (creatine)²⁴⁻²⁶ พบว่า สเปกตรัม 3,000-2,800 cm^{-1} ผู้ป่วยเป็นนิ่วและผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีมีความแตกต่างกันอย่างชัดเจน ($p < 0.000$) ส่วนสเปกตรัม ระหว่าง 1,700-1,500 cm^{-1} เป็นช่วงองค์ประกอบของบิลิรูบิน (Bilirubin)^{27,28} ผู้ป่วยเป็นนิ่วและผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีไม่มีความแตกต่างกัน ($p = 1.000$) (ตารางที่ 1) โดย $p < 0.05^*$ แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ



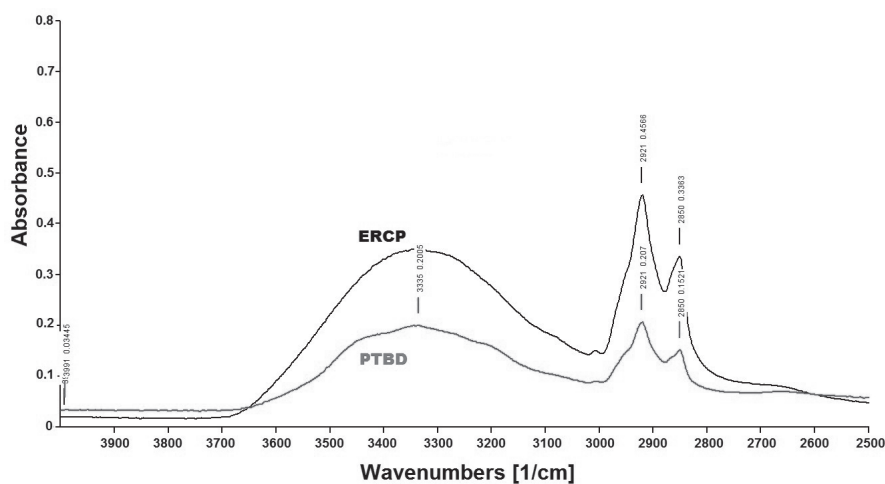
รูปที่ 1 แสดงลำดับการนำน้ำดีของอาสาสมัครมาผ่านขั้นตอนการดำเนินการด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี และปรับแต่งสเปกตรัม ก่อนนำข้อมูลไปวิเคราะห์



รูปที่ 2 ตัวอย่างสเปกตรัม ช่วงตั้งแต่ 4,000 -800 cm^{-1} สเปกตรัมของน้ำดีตัวอย่างแบบเปียก (□) และ ตัวอย่างแบบแห้ง (X)



รูปที่ 3 บางส่วนของสเปกตรัม ระหว่าง 4,000-800 cm^{-1} ของน้ำดีกลุ่มอาสาสมัคร ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ผ่านการตรวจจาก PTBD และ ผู้ป่วยเป็นนิ่ว ผ่านการตรวจจาก ERCP ครึ่ง ช่วงองค์ประกอบของคอเลสเตอรอล ฟอสโฟลิพิด และ ครีเอทีน



รูปที่ 4 เปรียบเทียบสเปกตรัมเฉลี่ย ระหว่าง 3,700-3,200 cm^{-1} เป็นช่วงองค์ประกอบของโปรตีน (protein) และ สเปกตรัม ระหว่าง 3,000-2,800 cm^{-1} เป็นช่วงองค์ประกอบของ คอเลสเตอรอล (Cholesterol) ฟอสโฟลิพิด (phospholipids) และครีเอทีน (creatin) ของน้ำดีอาสาสมัคร ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ผ่านการตรวจจาก PTBD และ ผู้ป่วยเป็นนิ่ว ผ่านการตรวจจาก ERCP

ตารางที่ 1 เปรียบเทียบพื้นที่เฉลี่ยสเปกตรัม ของน้ำดีอาสาศมัคร ผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ผ่านการตรวจจาก PTBD และ ผู้ป่วยเป็นนิ่ว ผ่านการตรวจจาก ERCP ที่เป็นช่วงองค์ประกอบของ คอลเลสเตรอล ฟอสโฟลิพิด และ ครีเอทีน และ บิลิรูบิน

| กลุ่มตัวอย่าง | พื้นที่เฉลี่ยสเปกตรัม (Mean ± SD) | |
|---------------|--|--|
| | คอลเลสเตรอล ฟอสโฟลิพิด และ ครีเอทีน 3,000-2,800 ซม. ⁻¹ | บิลิรูบิน 1,700-1,500 ซม. ⁻¹ |
| PTBD | 13.29 ± 7.14 | 14.57 ± 7.43 |
| ERCP | 29.36 ± 4.82 | 15.43 ± 7.29 |
| p-value | 0.000* | 1.000 |

(p<0.05*) แสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

วิจารณ์

จากการศึกษาโดยใช้เทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี แสดงสเปกตรัมของน้ำดีจากผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีและผู้ป่วยนิ่วในท่อน้ำดีมีความแตกต่างกัน โดยเฉพาะในส่วนสเปกตรัมที่เป็นส่วนของคอลเลสเตรอลที่เป็นองค์ประกอบของน้ำดีและไขมัน ซึ่งไขมันเป็นหนึ่งในองค์ประกอบที่จำเป็นในการควบคุมการทำงานของเซลล์และสภาวะสมดุล และดับมีบทบาทสำคัญในการเผาผลาญไขมันในหลายขั้นตอนของการสังเคราะห์ไขมันและการขนส่ง ดังนั้นในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งท่อน้ำดีที่มีความผิดปกติในท่อน้ำดีและตับ ตับอยู่ในภาวะที่บวมพร่อง จึงทำให้การสังเคราะห์คอลเลสเตรอลลดลง²⁹ การศึกษานี้สอดคล้องกับ Nagana และคณะ ทำการศึกษาในน้ำดีผู้ป่วยมะเร็งตับด้วยเทคนิคนิวเคลียร์แมกเนติกเรโซแนนซ์สเปกโทรสโกปี (nuclear magnetic resonance spectroscopy) พบว่า มีการลดลงของคอลเลสเตรอลและฟอสโฟลิพิด³⁰ มะเร็งท่อน้ำดี เป็นโรคที่มีความรุนแรงสูง มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดี จากการศึกษาสามารถใช้เทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี แสดงให้เห็นว่า สารบ่งชี้ชีวภาพ คือ ปริมาณของคอลเลสเตรอล ของผู้ป่วยที่เป็นโรคมะเร็งท่อน้ำดี มีการลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยที่ไม่เป็นมะเร็งท่อน้ำดี ที่สามารถแสดงจากสเปกตรัมช่วง 3,000-2,800 ซม.⁻¹ การตรวจสอบสารชีวภาพที่มีน้ำเป็นส่วนประกอบจะพบพีค (peak) ของน้ำ ในสเปกตรัมจะบดบังพีคของสารที่เป็นส่วนประกอบอื่นๆ ในการศึกษาได้ใช้ลมร้อนไล่ไอน้ำที่อยู่ในน้ำออกไป ทำให้พบพีคของสารอื่นๆ ที่เป็นส่วนประกอบของน้ำดีปรากฏชัดเจนขึ้น

สรุป

เทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี เป็นเทคนิคใช้ระยะเวลาในการตรวจสอบสารบ่งชี้ชีวภาพที่สั้น ได้ผลการตรวจที่รวดเร็ว เป็นทางเลือกหนึ่งที่สามารถนำมาใช้ประกอบการวินิจฉัยโรคต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

งานศึกษาครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนการวิจัยจาก คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น (เลขที่โครงการ IN58315) คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณอาสาศมัครที่มอบน้ำดีเพื่อนำมาใช้ศึกษา และ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่ให้ความอนุเคราะห์ให้เครื่องมือในการตรวจวิเคราะห์ด้วยเทคนิคฟูเรียร์ทรานส์ฟอร์มอินฟราเรดสเปกโทรสโกปี รวมถึงเครื่องมืออุปกรณ์ประกอบอื่นๆ การศึกษา ครั้งนี้

Reference

1. Olhes MJ, Erlich R. A review and update on cholangiocarcinoma. *Oncology*. 2004; 66: 167-79.
2. Khuntikeo N, Chamadol N, Yongvanit P, Loilome W, Namwat N, Sithithaworn P, et al. Cohort profile: Cholangiocarcinoma screening and care program (CASCAP). *BMC Cancer* 2015; 15: 2-8.
3. Byrling J, Andersson B, Andersson R, Marko-Varga G. Cholangiocarcinoma - Current classification and challenges towards personalised medicine. *Scand J Gastroenterol* 2016; 51: 641-3.
4. Bertuccio P, Bosetti C, Levi F, Decarli A, Negri E, La V. A comparison of trends in mortality from primary liver cancer and intrahepatic cholangiocarcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2013; 24: 1667-74.
5. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira SP, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: An Update *Gut* 2012; 61: 1657-69.
6. Lubezky N, Facciuto M, Harimoto N, Schwartz ME, Florman SS. Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma in the USA. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2015; 22: 124-30.
7. Xu C, Huang XE, Wang S-X, Lv PH, Sun L, Wang FA. Comparison of infection between internal-external and external percutaneous transhepatic biliary drainage in treating patients with malignant obstructive jaundice. *Asian*

- Pac J Cancer Prev 2015; 16: 2543-6.
8. Razumilava N, Gores GJ. Classification, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2013; 11: 13-21. el.
 9. Silsirivanit A, Sawanyawisuth K, Riggins GJ, Wongkham C. Cancer biomarker discovery for cholangiocarcinoma: The high-throughput approaches. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci 2014; 21: 388-96.
 10. Yusoff AR, Razak MMA, Yoong BK, Vijeyasingam R, Siti ZM. Survival analysis of cholangiocarcinoma: A 10-year experience in Malaysia. World J Gastroenterol 2012; 18: 458-65.
 11. Matsumoto K, Fujii H, Michalopoulos G, Fung JJ, Demetris AJ. Human biliary epithelial cells secrete and respond to cytokines and hepatocyte growth factors in vitro: Interleukin-6, hepatocyte growth factor and epidermal growth factor promote DNA synthesis in vitro. Hepatology 1994; 20: 376-82.
 12. Srivastava S, Roy R, Kumar S, Gupta HO, Singh D, Kushwaha JK, et al. Cholesterol and its esters as serum biomarkers in malignant obstructive jaundice: A single step 1H NMR metabolomic approach. Metabolomics 2013; 9: 1181-91.
 13. Grunnet M, Mau-Sorensen M. Serum tumor markers in bile duct cancer-a review. Biomarkers. 2014; 19: 437-43.
 14. Miwa M, You G, Tanaka H, Taniguchi S, Fujii T, Kamemura K, et al. Analysis of new biomarkers for cholangiocarcinoma. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci 2014; 21: 397-8.
 15. Xu Y, Cui J, Puett D. Cancer bioinformatics. 2014: 1 (Cancer Bioinformatics).
 16. Liang B, Zhong L, He Q, Wang S, Pan Z, Wang T, et al. Diagnostic accuracy of serum CA19-9 in patients with cholangiocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. Med Sci Monit 2015; 21: 3555-63.
 17. Yao D, Kunam VK, Li X. A review of the clinical diagnosis and therapy of cholangiocarcinoma. J Int Med Res 2014; 42: 3-16.
 18. Chiang JYL. Bile acid regulation of gene expression: Roles of nuclear hormone receptors. Endocr Rev. 2002; 23: 443-63.
 19. Chiang JYL. Bile acid metabolism and signaling. Compr Physiol 2013; 3: 1191-212.
 20. Qi Y, Jiang C, Cheng J, Krausz KW, Li T, Ferrell JM, et al. Bile acid signaling in lipid metabolism: Metabolomic and lipidomic analysis of lipid and bile acid markers linked to anti-obesity and anti-diabetes in mice. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Biol Lipids 2015; 1851: 19-29.
 21. Geier A, Wagner M, Dietrich CG, Trauner M. Principles of hepatic organic anion transporter regulation during cholestasis, inflammation and liver regeneration. Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res 2007; 1773: 283-308.
 22. Lewis PD. Commentary on "profiling serologic biomarkers in cirrhotic patients via high-throughput Fourier transform infrared spectroscopy: Toward a new diagnostic tool of hepatocellular carcinoma." Transl Res 2013; 162: 275-8.
 23. Zhang X, Thiéfin G, Gobinet C, Untereiner V, Taleb I, Bernard-Chabert B, et al. Profiling serologic biomarkers in cirrhotic patients via high-throughput Fourier transform infrared spectroscopy: Toward a new diagnostic tool of hepatocellular carcinoma. Transl Res 2013; 162: 279-86.
 24. Untereiner V, Dhruvananda S, Garnotel R, Gobinet C, Ramaholimihaso F, Ehrhard F, et al. Bile analysis using high-throughput FTIR spectroscopy for the diagnosis of malignant biliary strictures: A pilot study in 57 patients. J Biophotonics 2014; 7: 241-53.
 25. Siqueira LFS, Lima KMG. A decade (2004 - 2014) of FTIR prostate cancer spectroscopy studies: An overview of recent advancements. TrAC - Trends Anal Chem 2016; 82: 208-21.
 26. Huleihel M, Salman A, Erukhimovitch V, Ramesh J, Hammody Z, Mordechai S. Novel spectral method for the study of viral carcinogenesis in vitro. J Biochem Biophys Methods 2002; 50: 111-21.
 27. Kleiner O, Ramesh J, Huleihel M, Cohen B, Kantarovich K, Levi C, et al. A comparative study of gallstones from children and adults using FTIR spectroscopy and fluorescence microscopy. BMC Gastroenterol 2002; 2: 3.
 28. Channa NA, Khand FD, Khand TU, Leghari MH, Memon AN. Analysis of human gallstones by Fourier Transform Infrared (FTIR). Pak J Med Sci 2007; 23: 546-50.
 29. Ghadir MR, Riahin AA, Havaspour A, Nooranipour M, Habibinejad AA. The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. Hepat Mon 2010; 10: 285-8.
 30. Nagana G, Shanaiah N, Cooper A, Maluccio M, Raftery D. Visualization of bile homeostasis using 1H- NMR spectroscopy as a route for assessing liver cancer. Lipids 2009; 44: 27-35.