บทความปริทัศน์

ชีววิทยาของภาวะเซลล์เสื่อมวัยในโรคปริทันต์อักเสบ

The Biology of Cellular Senescence in Periodontitis

สุราษฎร์ อินทร์กลับ[1] **และ กันตภณ รัตนพฤกษ์สกุล**[1]

Surat Inklub[1] **and Kantapon Rattanaprukskul**[1]

[1]ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร ประเทศไทย

[1]Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

article in press

บทคัดย่อ

ภาวะเซลล์เสื่อมวัย เป็นกลไกทางชีวภาพของร่างกายที่ตอบสนองต่อความเสียหายของเซลล์ หรือ ดีเอ็นเอ ส่งผลให้เซลล์หยุดการแบ่งตัวอย่างถาวร เซลล์เสื่อมวัยสามารถหลั่งสารชีวโมเลกุลหลายชนิดที่มีฤทธิ์ก่อการอักเสบ ซึ่งเรียกรวมว่า “กลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย” (senescence-associated secretory phenotype; SASP) และมีบทบาทสำคัญต่อการเกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ แม้ภาวะนี้จะถูกมองว่าเป็นกลไกป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มต้น แต่การสะสมของเซลล์เสื่อมวัยตามอายุมีส่วนทำให้เกิดความผิดปกติของเนื้อเยื่ออย่างเรื้อรัง และถือเป็นหนึ่งในลักษณะสำคัญของกระบวนการเสื่อมวัย ปัจจุบันมีหลักฐานเพิ่มขึ้นที่สนับสนุนการพบภาวะเซลล์เสื่อมวัยในผู้สูงอายุ และในโรคที่สัมพันธ์กับอายุหลายชนิด นอกจากนี้ยังพบเซลล์เสื่อมวัยในผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบที่มีอายุน้อย ซึ่งสะท้อนบทบาทสำคัญของภาวะนี้ในพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบ บทความปริทัศน์ฉบับนี้รวบรวมองค์ความรู้ปัจจุบันเกี่ยวกับบทบาทของภาวะเซลล์เสื่อมวัยในพยาธิสภาพของโรคปริทันต์อักเสบ โดยเน้นกลไกระดับโมเลกุล ตัวบ่งชี้ภาวะเซลล์เสื่อมวัย และแนวทางการรักษาใหม่ ได้แก่ ยาเป้าหมายเซลล์เสื่อมวัย และสารที่ควบคุมกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย เพื่อสนับสนุนการประเมินความเสี่ยงและการวางแผนการรักษาเฉพาะบุคคลในอนาคต

คำสำคัญ: การรักษาแบบกำจัดเซลล์เสื่อมวัย, การเสื่อมวัยทางชีวภาพ, ฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย, เซลล์เสื่อมวัย, โรคปริทันต์อักเสบ

Abstract

Cellular senescence is a biological phenomenon in which cells undergo irreversible growth arrest in response to cellular stress or DNA damage. Senescent cells secrete a diverse array of bioactive molecules, collectively termed the senescence-associated secretory phenotype (SASP), which act as a reservoir of pro-inflammatory mediators and are key drivers of tissue pathology. Although initially considered a tumor-suppressive mechanism, the progressive accumulation of senescent cells with age contributes to chronic tissue dysfunction and is recognized as a hallmark of aging. Increasing evidence supports the presence of cellular senescence in the elderly population and in various age-related diseases. Notably, senescent cells have also been identified in younger individuals with periodontitis, underscoring their role in the pathogenesis of periodontal disease. This review provides current knowledge on the involvement of cellular senescence in periodontal pathology, emphasizing key molecular mechanisms, senescence-associated biomarkers, and emerging therapeutic strategies—including senotherapeutic agents and SASP-modulating compounds—to facilitate risk stratification and personalized treatment approaches in future clinical applications.

Keywords: senotherapeutics, biological aging, SASP, cellular senescence, periodontitis

Received date: Jan 7, 2026 **Revised date:** Mar 7, 2026 **Accepted date:** Mar 15, 2026

Doi:

ติดต่อเกี่ยวกับบทความ:
กันตภณ รัตนพฤกษ์สกุล ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย 34 ถนนอังรีดูนังต์ แขวงวังใหม่ เขตปทุมวัน กรุงเทพมหานคร 10330 ประเทศไทย โทร: 02-218-8850 อีเมล: Kantapon.r@chula.ac.th
Correspondence to:
Kantapon Rattanaprukskul, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Chulalongkorn University, 34 Henri-Dunant Road, Wangmai, Patumwan, Bangkok, 10330, Thailand. Tel: 02-218-8850 Email: Kantapon.r@chula.ac.th

บทนำ

โรคปริทันต์อักเสบเป็นภาวะอักเสบเรื้อรังของเนื้อเยื่อปริทันต์ อาทิ เหงือก ลุกลามไปจนมีการทำลายของกระดูกเบ้าฟัน ซึ่งมีสาเหตุเริ่มต้นจากการสะสมของจุลชีพในคราบจุลินทรีย์ กระตุ้นให้ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกายตอบสนองต่อการติดเชื้อ หากการตอบสนองเกินจุดสมดุล อาจนำไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อปริทันต์มากกว่าการปกป้อง[1] ในปัจจุบันมีการศึกษามากขึ้นว่า โรคปริทันต์อักเสบมิได้เป็นเพียงผลจากการติดเชื้อจุลชีพในคราบจุลินทรีย์เท่านั้น แต่ยังเกี่ยวข้องกับกลไกภายในระดับเซลล์ของร่างกาย โดยเฉพาะภาวะเซลล์เสื่อมวัย (cellular senescence) ซึ่งเป็นภาวะที่เซลล์หยุดแบ่งตัวอย่างถาวรเพื่อตอบสนองต่อความเสียหายของเซลล์ ดีเอ็นเอ หรือ รับความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน แม้เซลล์เสื่อมวัยเข้าสู่ภาวะที่เซลล์หยุดแบ่งตัวอย่างถาวร แต่เซลล์เหล่านี้ยังคงมีการทำงานทางเมแทบอลิซึม และสามารถหลั่งสารชีวโมเลกุลออกมาโดยเฉพาะกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย (senescence-associated secretory phenotype หรือ SASP) ซึ่งกระตุ้นการอักเสบเรื้อรัง รบกวนสมดุลการทำงานของเนื้อเยื่อ ส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพของเนื้อเยื่อ[2, 3] มีการศึกษาพบว่ารอยโรคปริทันต์มีการสะสมของเซลล์เสื่อมวัย และการแสดงออกของตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarkers) เช่น โปรตีน p16 เอนไซม์เอสเอ-เบตา-กาแลกโตซิเดส (SA-β-galactosidase) และสารภูมิคุ้มกันกลุ่มไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย สะท้อนความเกี่ยวข้องระหว่างภาวะเซลล์เสื่อมวัยกับกระบวนการเสื่อมถอยของเนื้อเยื่อในโรคปริทันต์อักเสบ โดยเฉพาะในกลุ่มที่มีปัจจัยเสี่ยงเรื้อรัง เช่น การสูบบุหรี่ หรือ โรคเบาหวาน[2, 3] บทความปริทัศน์ฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอองค์ความรู้เกี่ยวกับบทบาทของภาวะเซลล์เสื่อมวัยในโรคปริทันต์อักเสบ ตั้งแต่กลไกระดับโมเลกุล ผลกระทบของกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย การประเมินตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ ตลอดจนแนวทางการรักษาใหม่ เช่น ยากลุ่มกำจัดเซลล์เสื่อมวัย (senolytics) ยากลุ่มควบคุมการหลั่งสารจากเซลล์เสื่อมวัย (senomorphics) และแนวคิดการวินิจฉัยภาวะเสื่อมวัย (gerodiagnostics) เพื่อวางรากฐานสู่การดูแลรักษาแบบจำเพาะบุคคลในอนาคต

ภาวะเซลล์เสื่อมวัย (Cellular Senescence)

ภาวะเซลล์เสื่อมวัย คือ กระบวนการทางชีววิทยาที่เซลล์หยุดการแบ่งตัวอย่างถาวรเพื่อตอบสนองต่อปัจจัยกระตุ้นต่าง ๆ เช่น การบาดเจ็บของเซลล์ (cellular injury) ความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA damage) การสั้นลง และการทำงานที่ผิดปกติของเทโลเมียร์ (telomere shortening and dysfunction) ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidative stress) และการกระตุ้นด้วยยีนก่อมะเร็ง (oncogene) และการเปลี่ยนแปลงของการควบคุมยีนในระดับอีพีเจเนติก (epigenetic regulation) โดยเซลล์ในภาวะเสื่อมวัยยังคงมีชีวิต และเมแทบอลิซึม แต่ไม่สามารถกลับเข้าสู่วัฏจักรเซลล์ (cell cycle) ได้อีก ทั้งนี้เซลล์เสื่อมวัยจะหลั่งสารโมเลกุลกลุ่มที่มีฤทธิ์กระตุ้นการอักเสบ และส่งผลต่อสภาพแวดล้อมของเนื้อเยื่อโดยรอบ เรียกรวมว่า กลุ่มฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย มีบทบาทสำคัญต่อสภาวะแวดล้อมของเนื้อเยื่อ และการเกิดพยาธิสภาพ[4-6]

แนวคิดนี้ถูกนำเสนอเป็นครั้งแรกโดย Hayflick และ Moorhead ในปี ค.ศ. 1961 จากการศึกษาโดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ไฟโบรบลาสต์ของมนุษย์ชนิดดิพลอยด์ (diploid human fibroblasts) มีขีดจำกัดในการแบ่งตัว ก่อนเข้าสู่ภาวะหยุดแบ่งตัวอย่างถาวร ปรากฏการณ์นี้เรียกว่า ขีดจำกัดของเฮย์ฟลิก (Hayflick limit) ซึ่งถือเป็นหลักฐานแรกของการเสื่อมวัยทางชีวภาพที่เกิดจากกระบวนการภายในเซลล์ โดยไม่จำเป็นต้องมีการกลายพันธุ์ของยีน หรือ การติดเชื้อจากภายนอก ภาวะนี้แบ่งได้เป็น 3 ระยะ ได้แก่ ระยะที่ 1 (ระยะเริ่มต้น) ซึ่งเป็นช่วงปรับตัวหลังการเพาะเลี้ยงที่เซลล์ยังมีอัตราการแบ่งตัวต่ำ ระยะที่ 2 (ระยะเพิ่มจำนวน) เซลล์มีการแบ่งตัวอย่างรวดเร็ว และสม่ำเสมอ และระยะที่ 3 (ระยะเสื่อมวัย) เซลล์แสดงลักษณะเสื่อมวัย เช่น การลดลงของการแบ่งตัว การสะสมของเศษซากเซลล์ (cellular debris) และการเปลี่ยนรูปร่างทางสัณฐานวิทยา แม้ว่าเซลล์ในระยะที่ 3 จะยังมีชีวิต และยังคงสร้างพลังงาน แต่ไม่สามารถกลับมาแบ่งตัวได้อีก จึงถือว่าอยู่ในภาวะการหยุดการเจริญเติบโตแบบถาวร (irreversible growth arrest) ซึ่งแตกต่างจากภาวะการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส (apoptosis) หรือ เนโครซิส (necrosis) โดยการค้นพบนี้วางรากฐานสำคัญต่อความเข้าใจเรื่องภาวะเซลล์เสื่อมวัย โรคเรื้อรังที่เกี่ยวข้องกับอายุ และกลไกป้องกันมะเร็งในระดับเซลล์ในเวลาต่อมา[7]

ภาวะเซลล์เสื่อมวัย เกิดได้จากหลายปัจจัยทั้งสิ่งกระตุ้นภายนอก และความผิดปกติภายในเซลล์ โดยมีลักษณะร่วมคือการหยุดแบ่งตัวอย่างถาวร ซึ่งควบคุมผ่านวิถีสัญญาณ p53/p21 และ/หรือ p16 ที่มีบทบาทในการหยุดเซลล์ที่ระยะ G1 ของวัฏจักรเซลล์

article in press

article in press

ประเภทแรก คือ ภาวะเซลล์เสื่อมวัยจากการแบ่งตัวซ้ำ (replicative senescence) ซึ่งเกิดขึ้นตามธรรมชาติจากการที่เทโลเมียร์ (telomere) หดสั้นลงทุกครั้งที่เซลล์แบ่งตัว จนถึงระดับวิกฤตจะกระตุ้นการตอบสนองต่อความเสียหายของดีเอ็นเอ (DNA damage response; DDR) ผ่านวิถีสัญญาณ p53/p21 โดย p21 ทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ไซคลิน-ดีเพนเดนต์ไคเนส 2 (CDK2) ส่งผลให้เซลล์หยุดที่ระยะ G1 อย่างถาวร ทั้งนี้ ในบางเซลล์อาจพบการแสดงออกของ p16 เพิ่มขึ้นในระยะท้ายของกระบวนการ ซึ่งช่วยเสริมเสถียรภาพของภาวะเสื่อมวัยผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซคลินดีเพนเดนต์ไคเนส 4/6 (CDK4/6) ทำให้โปรตีนรีทิโนบลาสโตมา (retinoblastoma protein; Rb) คงอยู่ในรูปแบบที่เติมหมู่ฟอสเฟตน้อยเกิน (hypophosphorylated) ประเภทที่สอง คือ ภาวะเซลล์เสื่อมวัยที่เกิดจากยีนก่อมะเร็ง (oncogene-induced senescence; OIS) เช่น การกระตุ้นด้วยยีน RAS หรือ BRAF ซึ่งนำไปสู่ภาวะเครียดจากการจำลองดีเอ็นเอ (replication stress) และกระตุ้นให้เกิดการตอบสนองต่อความเสียหายของดีเอ็นเอ โดยไม่ต้องอาศัยการสั้นลงของเทโลเมียร์ กลไกนี้มักเกี่ยวข้องกับวิถีสัญญาณ p53/p21 ร่วมกับ p16 ในการยับยั้งการแบ่งเซลล์ เพื่อป้องกันการเปลี่ยนแปลงไปสู่เซลล์มะเร็งในระยะเริ่มต้น ประเภทที่สาม คือ ภาวะเซลล์เสื่อมก่อนวัยจากความเครียด (stress-induced premature senescence; SIPS) ซึ่งเกิดจากสิ่งกระตุ้นภายนอก เช่น ความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน (oxidative stress) รังสีไอออไนซ์ การอักเสบเรื้อรัง หรือ การติดเชื้อ โดยไม่ต้องมีการสั้นของเทโลเมียร์ กลไกนี้สัมพันธ์กับการแสดงออกของโปรตีน p16 ซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ไซคลินดีเพนเดนต์ไคเนส 4/6 และคงสภาพโปรตีนรีทิโนบลาสโตมาคงอยู่ในรูปแบบที่เติมหมู่ฟอสเฟตน้อยเกิน ทำให้เซลล์หยุดที่ระยะ G1 อย่างถาวร[4] นอกจากนี้ยังมีกลไกอื่นที่เกิดในบริบทเฉพาะ เช่น ภาวะเซลล์เสื่อมวัยจากการรักษา (therapy-induced senescence) ที่เกิดจากเคมีบำบัด หรือ รังสี ภาวะเซลล์เสื่อมวัยในช่วงพัฒนาการ (developmental senescence) ซึ่งควบคุมโดยโปรตีน p21 และทรานส์ฟอร์มมิงโกรว์ธแฟกเตอร์-เบตา (transforming growth factor-beta; TGF-β) และภาวะเซลล์เสื่อมวัยจากการเปลี่ยนแปลงทางอีพีเจเนติก (epigenetically-induced senescence) ซึ่งมีการแสดงออกของโปรตีน p16 อย่างต่อเนื่องโดยไม่เกี่ยวข้องกับความเสียหายของดีเอ็นเอ กลไกเหล่านี้สะท้อนถึงความหลากหลายของภาวะเซลล์เสื่อมวัย และแสดงให้เห็นถึงบทบาทที่ซับซ้อนของแต่ละวิถีสัญญาณในกระบวนการเสื่อมของเนื้อเยื่อ และการดำเนินโรคต่าง ๆ[8,9]

แม้ว่าภาวะเซลล์เสื่อมวัยจากการแบ่งตัวซ้ำ ยีนก่อมะเร็ง หรือ ความเครียดจะมีต้นเหตุ และวิถีสัญญาณที่แตกต่างกัน แต่ล้วนส่งผลให้เซลล์หยุดแบ่งตัวอย่างถาวร ซึ่งเป็นจุดเริ่มต้นของพยาธิกำเนิดของโรคเรื้อรังหลายชนิด เช่น โรคปริทันต์อักเสบ[5] เซลล์เสื่อมวัยมีลักษณะเด่น คือ การหลั่งสารชีวโมเลกุลจำนวนมาก หรือที่เรียกว่ากลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย (senescence-associated secretory phenotype; SASP) ซึ่งประกอบด้วยไซโตไคน์กระตุ้นการอักเสบ อินเตอร์ลิวคิน-1เบตา (interleukin-1β; IL-1β), อินเตอร์ลิวคิน-6 (interleukin-6; IL-6) และทูเมอร์เนโครซิสแฟกเตอร์-แอลฟา (tumor necrosis factor-α; TNF-α) รวมถึงเคโมไคน์ เช่น อินเตอร์ลิวคิน-8 (interleukin-8; IL-8) และเอนไซม์ย่อยสลายเนื้อเยื่ออย่างเมทริกซ์เมทัลโลโปรทีเนส (matrix metalloproteinases; MMPs) สารเหล่านี้มีบทบาทส่งเสริมการอักเสบเรื้อรัง และการทำลายองค์ประกอบของแมทริกซ์นอกเซลล์ และโปรตีนโครงสร้างในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน[10] ในด้านเมแทบอลิซึม เซลล์เสื่อมวัยไม่ได้อยู่ในภาวะไม่ทำงาน แต่มีการปรับการเผาผลาญเพื่อรองรับการสร้าง และการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย โดยพบการใช้กลูโคส และไกลโคไลซิสเพิ่มขึ้นร่วมกับการกระตุ้นวิถีสัญญาณ mTOR และการสังเคราะห์โปรตีน ซึ่งสะท้อนภาวะเมแทบอลิซึมสูงในระยะต้นของภาวะเสื่อมวัย[11] ความผิดปกติของไมโตคอนเดรีย และการสร้างอนุมูลออกซิเจนชนิดไวต่อปฏิกิริยา (reactive oxygen species; ROS) ที่เพิ่มขึ้นสามารถกระตุ้นวิถีสัญญาณ NF-κB และการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัยต่อเนื่อง ก่อให้เกิดวงจรการอักเสบเรื้อรังที่สัมพันธ์กับ ภาวะอักเสบจากความเสื่อมวัย (inflammaging) และแนวคิดอิมมูโนเมแทบอลิซึม (immunometabolism) ขณะที่เมื่อภาวะเสื่อมวัยดำเนินไปเป็นเวลานาน ประสิทธิภาพของไมโตคอนเดรียและการผลิตพลังงานจะลดลง ส่งผลให้ความสามารถในการซ่อมแซมเนื้อเยื่อลดลง และเกิดความเสื่อมของเนื้อเยื่อในระยะท้าย[12-14]

กลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย มีบทบาทในการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมของเนื้อเยื่อโดยรอบ และรบกวนกระบวนการฟื้นฟู โดยเฉพาะเมื่อมีการหลั่งอย่างต่อเนื่องในเซลล์เสื่อมวัย ซึ่งสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ใกล้เคียงเข้าสู่ภาวะเสื่อมวัยด้วย (paracrine senescence) ก่อให้เกิดวงจรของการอักเสบเรื้อรังและการเสื่อมของเนื้อเยื่ออย่างต่อเนื่อง[2,15] ในโรคปริทันต์อักเสบพบการสะสมของเซลล์เสื่อมวัยในบริเวณรอยโรค ซึ่งหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์จากเซลล์เสื่อมวัยในระดับสูง ส่งผลต่อการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด การทำลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน และการสลายกระดูกเบ้าฟัน ผ่านการเพิ่มการแสดงออกของตัวกระตุ้นตัวรับนิวเคลียร์แฟกเตอร์แคปปา-บีไลแกนด์ (receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand; RANKL) และส่งเสริมกระบวนการสร้างเซลล์สลายกระดูก ส่งผลให้เกิดการทำลายกระดูกเบ้าฟัน และมีส่วนต่อการลุกลามของโรคปริทันต์อักเสบ[2,4,6,10] นอกจากนี้ กลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัยยังสามารถเข้าสู่กระแสเลือด ก่อให้เกิดภาวะอักเสบเรื้อรังในระดับต่ำ หรือ ภาวะอักเสบจากความเสื่อมวัย ซึ่งสัมพันธ์กับโรคเรื้อรังหลายชนิด เช่น เบาหวาน หลอดเลือดแข็ง

และมะเร็ง[1,9,10,14] โดยมีผลลดประสิทธิภาพของระบบภูมิคุ้มกันผ่านการรบกวนสมดุลการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันหลายชนิด เช่น มาโครฟาจ (macrophage) ลิมโฟไซต์ชนิดที (T-lymphocytes) เซลล์เอ็นเค (natural killer cells; NK cells) และเดนไดรติกเซลล์ (dendritic cells) ตลอดจนส่งเสริมการหลั่งไซโตไคน์อักเสบเรื้อรัง[16,17]

ภาวะเซลล์เสื่อมวัยในโรคปริทันต์อักเสบ (Cellular Senescence in Periodontitis)

ภาวะเซลล์เสื่อมวัย (cellular senescence) มีบทบาทสำคัญต่อพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบ โดยเฉพาะในผู้สูงอายุ ซึ่งมักมีการตอบสนองต่อการอักเสบรุนแรง และควบคุมได้ยาก แม้มีระดับจุลชีพในช่องปากใกล้เคียงกับบุคคลทั่วไป ภาวะอักเสบจากความเสื่อมวัย ส่งผลให้เนื้อเยื่อปริทันต์มีความไวต่อการอักเสบเพิ่มขึ้น ความสามารถในการซ่อมแซมลดลง และเกิดการสูญเสียสมดุลของเนื้อเยื่อ[14] สะท้อนถึงความเชื่อมโยงระหว่างความเสื่อมวัยทางชีวภาพกับพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบ โดยเฉพาะในผู้ที่มีภาวะอักเสบเรื้อรัง หรือ โรคทางระบบร่วมด้วย[1,16] เซลล์ที่เข้าสู่ภาวะเสื่อมวัยจะหยุดการแบ่งตัวอย่างถาวร แต่ยังคงมีการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย ส่งผลให้เกิดวงจรการอักเสบเรื้อรัง การทำลายเนื้อเยื่อ และการสูญเสียกระดูกปริทันต์อย่างต่อเนื่อง รวมทั้งสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ข้างเคียงเข้าสู่ภาวะเสื่อมวัยเพิ่มขึ้น ซึ่งสอดคล้องกับแนวคิด “ALTER” ที่อธิบายผลกระทบของเซลล์เสื่อมวัยต่อเนื้อเยื่อ ได้แก่ A: Accumulate (การสะสมของเซลล์เสื่อมวัยในเนื้อเยื่อ) L: Limit regeneration (การจำกัดการซ่อมแซมเนื้อเยื่อ) T: Transmit senescence (การชักนำให้เซลล์ใกล้เคียงเข้าสู่ภาวะเสื่อมวัย) E: Exacerbate inflammation (การรุนแรงขึ้นของการอักเสบ) และ R: Remodel tissue (การเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของเนื้อเยื่ออย่างถาวร) รวมทั้งแนวคิด “two-source inflammation” ที่ระบุว่าการอักเสบในโรคปริทันต์เกิดจากทั้งการกระตุ้นโดยจุลชีพในคราบชีวภาพ (bacteria-triggered inflammation) และการอักเสบจากเซลล์เสื่อมวัย (senescence-associated inflammation) ที่เสริมฤทธิ์กัน ทำให้การอักเสบดำรงอยู่อย่างต่อเนื่องแม้ควบคุมปัจจัยเชื้อก่อโรคได้แล้ว[6] โดยเชื้อก่อโรคปริทันต์หลัก เช่น *Porphyromonas gingivalis, Tannerella forsythia, Treponema denticola* และ *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* สามารถกระตุ้นการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันของโฮสต์อย่างรุนแรงและยืดเยื้อ ส่งผลให้เกิดความเสียหายของเนื้อเยื่อ กระดูกปริทันต์อย่างต่อเนื่อง[18] ขณะเดียวกัน ปัจจัยเสี่ยงของโรคปริทันต์ เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย การอักเสบเรื้อรัง การสูบบุหรี่ และโรคเบาหวาน สามารถเร่งให้เกิดภาวะเซลล์เสื่อมวัยก่อนเวลา ผ่านกลไกความเครียดออกซิเดชัน และการตอบสนองต่อความเสียหายของดีเอ็นเอ โดยเฉพาะเชื้อ *Porphyromonas gingivalis* ซึ่งหลั่งเอนไซม์โปรตีเอสกลุ่มจินจิเปนส์ (gingipains) และ ไลโปโพลีแซ็กคาไรด์ (lipopolysaccharide; LPS) ที่กระตุ้นตัวรับ TLR2/TLR4 ส่งผลให้เกิดการสร้างอนุมูลออกซิเจนชนิดไวต่อปฏิกิริยา การกระตุ้นวิถีสัญญาณ NF-ΚB และการอักเสบระดับเซลล์อย่างต่อเนื่อง[18, 19] รวมถึงความเสียหายของดีเอ็นเอ และความผิดปกติของไมโตคอนเดรีย กลไกดังกล่าวนำไปสู่การแสดงออกของโปรตีน p16 และ p21 การหยุดวงจรเซลล์ และการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัยอย่างต่อเนื่อง ซึ่งสะท้อนภาวะเซลล์เสื่อมวัยก่อนเวลา (accelerated cellular senescence) ในเนื้อเยื่อปริทันต์ นอกจากนี้ virulence factors ของเชื้อยังสามารถรบกวนกระบวนการออโตฟาจี (autophagy) และสมดุลการทำงานของไมโตคอนเดรีย ส่งผลให้เกิดการสะสมของเซลล์เสื่อมวัยในรอยโรคปริทันต์[10,20,21]

การประเมินภาวะเซลล์เสื่อมวัยในเนื้อเยื่อปริทันต์อาศัยตัวบ่งชี้ทางชีวภาพหลายชนิด เนื่องจากเซลล์เสื่อมวัยมีความหลากหลาย (cellular heterogeneity) ทั้งในด้านชนิดของเซลล์ กลไกการเหนี่ยวนำ และบริบทของจุลสภาพแวดล้อมในเนื้อเยื่อ[22] ส่งผลให้มีความแตกต่างกันทั้งในระดับการแสดงออกของยีน (transcriptional profile) การเผาผลาญพลังงาน (metabolic state) และรูปแบบการหลั่งสาร (secretory phenotype)[8,23] ดังนั้น ปัจจุบันยังไม่มีตัวบ่งชี้ใดที่มีความจำเพาะ ต่อภาวะเซลล์เสื่อมวัยในทุกบริบททางชีวภาพ[8,22-24] โปรตีน p16 และ p21 ซึ่งเกี่ยวข้องกับการหยุดวงจรเซลล์ เป็นตัวบ่งชี้ที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย อย่างไรก็ตาม โปรตีนทั้งสองชนิดสามารถพบได้ในสภาวะอื่น เช่น การอักเสบเรื้อรัง ภาวะหยุดการแบ่งตัวจากความเครียด (stress-induced growth arrest) หรือในเซลล์มะเร็งบางชนิด จึงไม่ถือเป็นตัวบ่งชี้ที่จำเพาะต่อเซลล์เสื่อมวัยเพียงอย่างเดียว[8,22-24] ในทำนองเดียวกัน เอนไซม์เอสเอ-เบตา-กาแลกโตซิเดส แม้เป็นตัวบ่งชี้เชิงหน้าที่ที่ใช้บ่อย แต่สามารถตรวจพบได้ในเซลล์ที่มีการเพิ่มจำนวนของไลโซโซม หรืออยู่ในบริบทของความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ขณะที่การสะสมของลิโพฟัสซินสะท้อนภาวะเสื่อมของเซลล์ แต่ไม่จำเพาะต่อกระบวนการเสื่อมวัย[8,24] นอกจากนี้ กลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย แม้มีบทบาทสำคัญในพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบ แต่สารหลายชนิดในกลุ่มนี้เป็นไซโตไคน์อักเสบที่พบได้ทั่วไปในกระบวนการอักเสบเรื้อรัง หรือ มะเร็ง จึงมีความจำเพาะต่ำเช่นเดียวกัน[3,8,10] ด้วยเหตุนี้ ปัจจุบันยังไม่มี ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพใดที่ถือเป็นมาตรฐานอ้างอิงสูงสุด หรือ มีความจำเพาะต่อภาวะเซลล์เสื่อมวัยเพียงลำพัง การประเมินในทางคลินิก และการวิจัยจึงควรอาศัยการใช้ตัวบ่งชี้หลายชนิดร่วมกันในรูปแบบชุดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ (biomarker panel) หรือ ดัชนีรวมภาวะเซลล์เสื่อมวัย (composite senescence index) เพื่อเพิ่มความแม่นยำ และความน่าเชื่อถือในการระบุภาวะเซลล์เสื่อมวัย[23,25]

โดยการศึกษาเชิงคลินิก ที่เก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อเหงือกจากผู้ป่วยที่เป็น และไม่เป็นโรคปริทันต์อักเสบในแต่ละกลุ่มอายุพบว่า

ระดับโปรตีน p16 ลิโพฟัสซิน และเอนไซม์เอสเอ-เบตา-กาแลกโตซิเดส สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในเนื้อเยื่อเหงือกของผู้ป่วยโรคปริทันต์อักเสบ ทั้งในกลุ่มอายุน้อย และผู้สูงอายุ แสดงให้เห็นว่า แม้ในคนอายุน้อย ที่มีสภาวะอักเสบเรื้อรังก็สามารถเหนี่ยวนำการเกิดภาวะเซลล์เสื่อมวัยได้ โดยเฉพาะในไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) และมาโครฟาจในบริเวณรอยโรคซึ่งมีบทบาทในการกระตุ้น และคงสภาพการอักเสบผ่านการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัยอย่างต่อเนื่อง[3] ภายในรอยโรคของโรคปริทันต์อักเสบ ยังพบว่าเซลล์ที่เข้าสู่ภาวะเสื่อมวัยหลัก ได้แก่ ไฟโบรบลาสต์ มาโครฟาจ เซลล์เอ็นยึดปริทันต์ และออสทีโอบลาสต์ ซึ่งการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์จากเซลล์เสื่อมวัยอย่างต่อเนื่อง นำไปสู่วงจรการอักเสบเรื้อรัง การทำลายเนื้อเยื่อ และรบกวนการซ่อมแซม และฟื้นฟูของเนื้อเยื่อปริทันต์ตามปกติ ซึ่งผลกระทบไม่ได้จำกัดอยู่เฉพาะบริเวณรอยโรคในช่องปากเท่านั้น แต่ยังสามารถแพร่เข้าสู่ระบบไหลเวียนโลหิต (systemic circulation) ก่อให้เกิดภาวะอักเสบเรื้อรังระดับต่ำ หรือภาวะอักเสบจากความเสื่อมวัย ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของโรคเรื้อรังหลายชนิด รวมถึงโรคปริทันต์อักเสบด้วยเช่นกัน[3]

การรักษาภาวะเซลล์เสื่อมวัย (Senotherapeutics)

จากความเข้าใจที่เพิ่มขึ้นเกี่ยวกับบทบาทของภาวะเซลล์เสื่อมวัย และการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์จากเซลล์เสื่อมวัย ซึ่งกระตุ้นการอักเสบเรื้อรัง และทำลายเนื้อเยื่อปริทันต์ แนวทางการรักษาจึงเริ่มมุ่งไปที่การควบคุม หรือ กำจัดเซลล์เสื่อมวัย รวมถึงลดผลกระทบของสารกลุ่มนี้ต่อเนื้อเยื่อโดยรอบ โดยแนวทางเหล่านี้สามารถจำแนกได้เป็น 3 กลุ่มหลัก ได้แก่ แนวทางทางเภสัชกรรม การแทรกแซงด้านพฤติกรรม และแนวทางประยุกต์ทางคลินิกในบริบทของโรคปริทันต์อักเสบ[15] ในด้านเภสัชกรรม ได้มีการพัฒนา “ยาเป้าหมายเซลล์เสื่อมวัย” หรือ senotherapeutics ซึ่งแบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์เป็น 2 กลุ่ม คือ ยากำจัดเซลล์เสื่อมวัย (senolytics) และยาควบคุมการหลั่งของสารจากเซลล์เสื่อมวัย (senomorphics) ทั้งสองกลุ่มมุ่งลดผลกระทบของเซลล์เสื่อมวัย และกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบ และการทำลายเนื้อเยื่อในโรคเรื้อรังหลายชนิด รวมถึงโรคปริทันต์อักเสบเช่นกัน

ยากำจัดเซลล์เสื่อมวัย คือ กลุ่มยาที่ออกฤทธิ์กำจัดเซลล์ที่เข้าสู่ภาวะเสื่อมวัยโดยตรง โดยไม่กระทบต่อเซลล์ปกติ โดยยับยั้งวิถีสัญญาณต้านการตายของเซลล์เสื่อมวัย (senescent cell anti-apoptotic pathways; SCAPs) เช่น BCL-2, PI3K/AKT และ HSP90 ส่งผลให้เซลล์เสื่อมวัยเข้าสู่กระบวนการตายของเซลล์แบบ programmed cell death (apoptosis) ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้ เช่น ดาซาทินิบ (dasatinib) และเควอร์ซิทิน (quercetin) โดยในการศึกษาในสัตว์ทดลองมักให้ดาซาทินิบขนาดประมาณ 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ร่วมกับเควอร์ซิทิน 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางปากแบบเป็นช่วง (intermittent dosing) เช่น สัปดาห์ละ 1–2 ครั้ง ขณะที่การศึกษาทางคลินิกในมนุษย์บางรายงานใช้ดาซาทินิบ 100 มิลลิกรัม ร่วมกับเควอร์ซิทิน 1,000 มิลลิกรัม ต่อวัน เป็นเวลา 2–3 วันต่อสัปดาห์ในช่วงสั้น ๆ การให้ยาในลักษณะเป็นช่วงช่วยลดผลข้างเคียงจากการใช้ระยะยาว และยังคงประสิทธิภาพในการกำจัดเซลล์เสื่อมวัย การใช้ ดาซาทินิบและเควอร์ซิทิน สามารถลดจำนวนเซลล์เสื่อมวัย ลดระดับกลุ่มสารฟีโนไทป์จากเซลล์เสื่อมวัย และชะลอการเสื่อมของเนื้อเยื่อได้ในสัตว์ทดลอง รวมถึงแสดงศักยภาพทางคลินิกในโรคเรื้อรังบางชนิด เช่น โรคข้อเสื่อม[26] อย่างไรก็ตาม ประเด็นด้านความปลอดภัยของยากลุ่มกำจัดเซลล์เสื่อมวัยควรได้รับการพิจารณาอย่างรอบคอบ โดยเฉพาะในบริบทของโรคปริทันต์อักเสบ ซึ่งมีปัจจัยเสี่ยงร่วมกับมะเร็งช่องปาก เช่น การสูบบุหรี่ การอักเสบเรื้อรัง และความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกัน[27] แม้ว่ายากลุ่มนี้จะเกี่ยวข้องกับวิถีสัญญาณต้านการตายของเซลล์ แต่กลไกของยากำจัดเซลล์เสื่อมวัยมิใช่การยับยั้ง apoptosis หากเป็นการยับยั้ง วิถีสัญญาณต้านการตายของเซลล์เสื่อมวัย ซึ่งเป็นกลไกจำเพาะที่เซลล์เสื่อมวัยใช้เพื่อหลีกเลี่ยงการตายของเซลล์ ส่งผลให้เกิดการกำจัดเซลล์เสื่อมวัยอย่างเลือกจำเพาะ (selective clearance) มากกว่าการส่งเสริมการอยู่รอดของเซลล์ผิดปกติ[28] นอกจากนี้ เซลล์เสื่อมวัยเองสามารถส่งเสริมสภาพแวดล้อมที่เอื้อต่อการเกิดมะเร็งผ่านการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์จากเซลล์เสื่อมวัย ดังนั้น การกำจัดเซลล์เสื่อมวัยอาจมีศักยภาพในการลดภาวะอักเสบเรื้อรัง และจุลสภาพแวดล้อมที่ส่งเสริมมะเร็งได้ในเชิงทฤษฎี จนถึงปัจจุบัน ยังไม่มีรายงานทางคลินิกที่แสดงความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ดาซาทินิบ ร่วมกับเควอร์ซิทิน กับการเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งช่องปาก อย่างไรก็ตาม มีรายงานว่ายาดาซาทินิบอาจก่อให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ทางระบบบางประการเมื่อใช้ต่อเนื่องเป็นเวลานานในบางบริบท[29] ขณะที่การศึกษาในแบบจำลองสัตว์ที่ใช้สูตรยาดาซาทินิบ ร่วมกับเควอร์ซิทิน แบบให้ยาเป็นระยะ (intermittent administration) ไม่พบความผิดปกติทางพยาธิสภาพที่เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมภายหลังการให้ยา และการติดตามผลในระยะเวลาหนึ่ง[30] ทั้งนี้ หลักฐานด้านความปลอดภัยของการใช้ยากลุ่มนี้ในมนุษย์ยังมีจำกัด และจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมทั้งในด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยในระยะยาว โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งหรือโรคระบบอื่น ๆ ก่อนที่จะสามารถนำมาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกได้อย่างแพร่หลาย

ในขณะที่ ยาควบคุมการหลั่งสารจากเซลล์เสื่อมวัย (senomorphics) ไม่ได้กำจัดเซลล์เสื่อมวัยโดยตรง แต่ทำหน้าที่ยับยั้งหรือ ควบคุมการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัยผ่านการยับยั้งวิถีสัญญาณ mTOR, NF-ΚB หรือ JAK–STAT ตัวอย่าง เช่น ราพามัยซิน (rapamycin) ซึ่งในสัตว์ทดลองมักให้ขนาดประมาณ 1–4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางปาก หรือ การฉีด เมทฟอร์มิน (metformin) มักให้ขนาด 200–300 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน

article in press

ในสัตว์ทดลอง และยากลุ่มยับยั้ง JAK ซึ่งให้ตามขนาดมาตรฐานที่ใช้ในโรคอักเสบเรื้อรัง ยากลุ่มนี้ถือว่าปลอดภัยต่อเนื้อเยื่อที่มีโครงสร้างซับซ้อน เช่น บริเวณรอยโรคปริทันต์ และเหมาะต่อการใช้ระยะยาวมากกว่า การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้แบบจำลองการผูกไหมรอบฟันกรามเพื่อกระตุ้นโรคปริทันต์อักเสบ พบว่าการให้เควอร์ซิทินทางปากสามารถลดการอักเสบและการทำลายเนื้อเยื่อปริทันต์ได้[31] ขณะที่การให้ราพามัยซิน หรือ การให้ดาซาทินิบร่วมกับเควอร์ซิทิน สามารถลดจำนวนเซลล์เสื่อมวัย ระดับกลุ่มสารฟีโนไทป์จากเซลล์เสื่อมวัย และการสูญเสียกระดูกเบ้าฟันในหนูที่มีภาวะสูงวัยได้[32, 33] แม้ว่าแนวทางการรักษาด้วยยาทั้งสองกลุ่มยังอยู่ในระยะศึกษาสำหรับการประยุกต์ใช้โดยตรงในโรคปริทันต์อักเสบ แต่แนวคิดการใช้เป็นการรักษาเสริม (adjunctive therapy) ร่วมกับการรักษาปริทันต์บำบัด เช่น การขูดหินน้ำลายร่วมกับการเกลารากฟัน หรือ การทำศัลยกรรมปริทันต์ อาจเป็นทางเลือกใหม่ที่เหมาะสมสำหรับผู้ป่วยกลุ่มเสี่ยงเรื้อรัง เช่น ผู้สูงอายุ หรือ ผู้ที่มีระดับตัวบ่งชี้ภาวะเซลล์เสื่อมวัยสูง ซึ่งมักตอบสนองต่อการรักษาแบบเดิมได้น้อยกว่ากลุ่มอื่น[26] ในบริบทของโรคปริทันต์อักเสบ การพัฒนาระบบนำส่งยาเฉพาะที่ (local drug delivery systems) สำหรับสารกลุ่มยาเป้าหมายเซลล์เสื่อมวัย กำลังได้รับความสนใจอย่างมาก เนื่องจากสามารถเพิ่มความเข้มข้นของยาในบริเวณรอยโรค ลดผลข้างเคียงทางระบบ และควบคุมจลนศาสตร์การปลดปล่อยยาได้อย่างแม่นยำ เทคโนโลยีที่ได้รับการศึกษาครอบคลุมระบบนำส่งระดับนาโน (nanoparticle-based systems) เช่น พอลิเมอร์นาโนพาร์ติเคิล ลิพิดนาโนพาร์ติเคิล และอนุภาคชีววัสดุ ซึ่งสามารถห่อหุ้มยา ป้องกันการสลายตัวก่อนเวลา และปลดปล่อยยาอย่างค่อยเป็นค่อยไปภายในร่องลึกปริทันต์[34] เทคโนโลยีเหล่านี้ยังรวมถึงเมทริกซ์ไฮโดรเจลชนิดฉีดได้ (injectable hydrogels) และวัสดุปลดปล่อยยาต่อเนื่อง (sustained-release systems) เช่น แผ่นฟิล์มพอลิเมอร์ เส้นใยนาโน และโครงร่างคอลลาเจน ซึ่งสามารถคงระดับยาในบริเวณรอยโรคได้นานหลายวันถึงหลายสัปดาห์[35] หลักฐานจากการศึกษาทดลองก่อนคลินิกที่รายงานในวรรณกรรมยังชี้ให้เห็นว่าระบบนำส่งยาเฉพาะที่ดังกล่าวสามารถลดการแสดงออกของไซโตไคน์อักเสบ ลดการสูญเสียกระดูกเบ้าฟัน และส่งเสริมการซ่อมแซมเนื้อเยื่อได้อย่างมีนัยสำคัญ[36] แม้ว่าการประยุกต์ใช้ระบบเหล่านี้กับยาเป้าหมายเซลล์เสื่อมวัยโดยตรง เช่น ยากลุ่มกำจัดเซลล์เสื่อมวัย หรือ ยาควบคุมการหลั่งสารจากเซลล์เสื่อมวัย ยังอยู่ในระยะเริ่มต้น แต่แนวคิดการนำส่งยาแบบมุ่งเป้า (targeted delivery) เพื่อควบคุมการสะสมของเซลล์เสื่อมวัย และลดการหลั่งกลุ่มสารฟีโนไทป์จากเซลล์เสื่อมวัย มีศักยภาพในการยกระดับการรักษาปริทันต์แบบผสมผสาน เพิ่มความจำเพาะของการรักษา และลดผลกระทบทางระบบในระยะยาว อันเป็นรากฐานสำคัญของการพัฒนาแนวคิด senescence-targeted periodontal therapeutics ในอนาคต[37] นอกจากการรักษาด้วยยา การแทรกแซงทางพฤติกรรมเป็นอีกแนวทางที่ช่วยชะลอ หรือ ควบคุมภาวะเซลล์เสื่อมวัย โดยเฉพาะในผู้ที่ยังไม่แสดงอาการของโรค การออกกำลังกายสม่ำเสมอ การจำกัดพลังงาน (caloric restriction) และการจำกัดช่วงเวลารับประทานอาหาร (intermittent fasting) สามารถลดภาวะเครียดออกซิเดชัน ลดระดับอินซูลินไลค์โกรทแฟกเตอร์-1 (insulin-like growth factor-1; IGF-1) ยับยั้งวิถีสัญญาณ mTOR และกระตุ้นกระบวนการออโตฟาจี ส่งผลลดการสะสมเซลล์เสื่อมวัย และการหลั่งสารกระตุ้นการอักเสบ งานวิจัยในสัตว์ทดลองสนับสนุนแนวทางนี้ แม้ยังไม่มีข้อมูลตรงในโรคปริทันต์อักเสบ[37]

การวินิจฉัย การประเมินความเสี่ยง และการติดตามภาวะเซลล์เสื่อมวัย (Gerodiagnostics and Risk Assessment)

แนวโน้มในอนาคตของการจัดการโรคปริทันต์อักเสบอาจรวมถึงการใช้ตัวบ่งชี้ภาวะเซลล์เสื่อมวัยร่วมกับข้อมูลทางคลินิก เพื่อจำแนกผู้ป่วยที่เหมาะสมกับการรักษาเสริม เช่น การใช้ยาเป้าหมายเซลล์เสื่อมวัยในรูปแบบเฉพาะที่ ได้แก่ เจล หรือการฉีดเฉพาะจุดในบริเวณรอยโรค ซึ่งอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการควบคุมโรค และลดความเสี่ยงของการลุกลามในระยะยาว[25] ความก้าวหน้าในชีวเวชศาสตร์ได้นำเสนอแนวคิด “เจอโรไดแอกนอสติกส์” (gerodiagnostics) ซึ่งมุ่งประเมินความเสื่อมวัยทางชีวภาพของร่างกายโดยอาศัยชุดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ ที่สะท้อนระดับของภาวะเซลล์เสื่อมวัย มากกว่าอายุปฏิทิน ตัวบ่งชี้เหล่านี้สามารถตรวจวัดได้ทั้งในเนื้อเยื่อปริทันต์ ของเหลวในร่องเหงือก น้ำลาย หรือ เลือด และนำไปสู่การพัฒนาดัชนีรวมภาวะเซลล์เสื่อมวัยเพื่อใช้ในการคัดกรอง ติดตาม และกำหนดแนวทางการรักษาเฉพาะบุคคล (personalized periodontics) โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่มีภาวะอักเสบทางระบบ หรือความเสื่อมแฝง[25] ในด้านการติดตาม และประเมินผลการรักษา การใช้ตัวบ่งชี้เพียงชนิดเดียว (single biomarker) เช่น p16 หรือ เอนไซม์เอสเอ-เบตา-กาแลกโตซิเดส แม้มีความสะดวก และต้นทุนต่ำ แต่มีข้อจำกัดด้านความจำเพาะ และความไว เนื่องจากตัวบ่งชี้เหล่านี้สามารถพบได้ในสภาวะอื่น เช่น การอักเสบเรื้อรัง หรือ ความเครียดของเซลล์ ส่งผลให้ความแม่นยำในการจำแนกระดับความเสื่อมวัย หรือ การติดตามผลการรักษาอาจไม่เพียงพอ[23] ในทางตรงกันข้าม การใช้ตัวบ่งชี้หลายชนิดร่วมกันในรูปแบบชุดตัวบ่งชี้ทางชีวภาพ หรือ ดัชนีรวมภาวะเซลล์เสื่อมวัย มีแนวโน้มเพิ่มความแม่นยำในการประเมินภาวะเสื่อมวัย และความเสี่ยงของโรค เนื่องจากสามารถสะท้อนมิติที่หลากหลายของกระบวนการเสื่อมวัย ทั้งด้านการหยุดวงจรเซลล์ การเปลี่ยนแปลงเมตาบอลิซึม และการหลั่งสารก่อการอักเสบ การประเมินแบบหลายตัวจึงมีศักยภาพสูงกว่าในการใช้ติดตามการตอบสนองต่อการรักษา และทำนายความเสี่ยงของการลุกลามของโรค อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันยังไม่มีเกณฑ์มาตรฐานสำหรับการกำหนดชุดตัวบ่งชี้ที่เหมาะสม การกำหนดค่าตัดแบ่ง

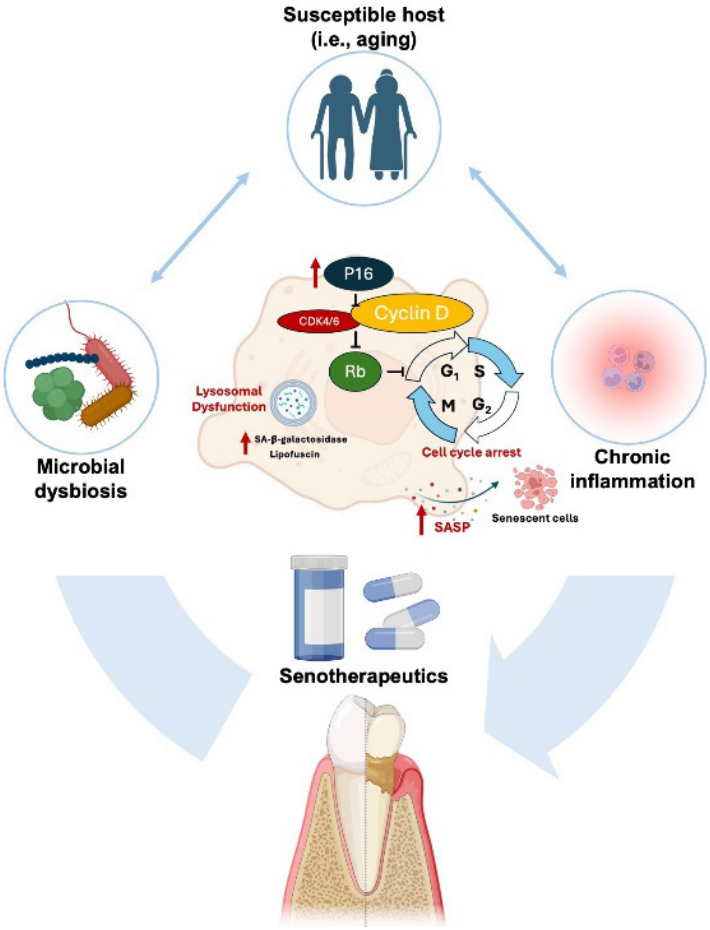
article in press

(cut-off values) หรือ การตรวจสอบความถูกต้องในประชากรกลุ่มต่าง ๆ อีกทั้งยังขาดหลักฐานทางคลินิกเกี่ยวกับความไว ความจำเพาะ และความสามารถในการทำนายผลลัพธ์ทางคลินิก จำเป็นต้องมีการศึกษาระยะยาวเพื่อพัฒนาแบบจำลองที่ผ่านการตรวจสอบความถูกต้อง และประเมินความคุ้มค่าในการนำไปใช้จริงในคลินิก[25]

บทสรุป

ภาวะเซลล์เสื่อมวัยเป็นกลไกสำคัญที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบเรื้อรัง การทำลายเนื้อเยื่อ และการส่งต่อความเสื่อมสู่เซลล์ข้างเคียง ซึ่งมีบทบาทชัดเจนในพยาธิกำเนิดของโรคปริทันต์อักเสบ โดยไม่ได้จำกัดเฉพาะในผู้สูงอายุ แต่สามารถเกิดก่อนวัยจากปัจจัยเสี่ยง เช่น การติดเชื้อแบคทีเรีย การสูบบุหรี่ และโรคเบาหวาน หลักฐานเชิงคลินิกสนับสนุนการสะสมของเซลล์เสื่อมวัยในเนื้อเยื่อปริทันต์อักเสบ โดยตรวจพบการแสดงออกของตัวบ่งชี้สำคัญ เช่น โปรตีน p16 เอนไซม์เอสเอ-เบตา-กาแลกโตซิเดส และไซโตไคน์กลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลั่งจากเซลล์เสื่อมวัย ซึ่งสะท้อนการมีส่วนร่วมของภาวะเซลล์เสื่อมวัยในการลุกลามของโรค แนวทางรักษาใหม่จึงมุ่งควบคุม หรือ ลดผลกระทบจากเซลล์เสื่อมวัย ทั้งด้วยยากลุ่มเฉพาะทาง การแทรกแซงด้านพฤติกรรม และการประเมินตัวบ่งชี้ชีวภาพเพื่อติดตามโรค หรือ วางแผนการรักษาแบบเฉพาะบุคคล โดยเฉพาะในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อการรักษาแบบมาตรฐานได้ไม่ดี อย่างไรก็ตาม ยังจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อยืนยันประสิทธิภาพ และความปลอดภัยของแนวทางเหล่านี้ในทางคลินิก รวมถึงการประยุกต์ใช้ยาเฉพาะที่ร่วมกับการรักษาปริทันต์มาตรฐานเพื่อยกระดับประสิทธิผลในการควบคุมโรคในระยะยาว

การสูงอายุเพิ่มความไวต่อโรคของร่างกาย ประกอบกับภาวะเสียสมดุลของจุลชีพ และการอักเสบเรื้อรังมากขึ้น ภายในเนื้อเยื่อปริทันต์ส่งผลให้ระดับการแสดงออกของ p16 ที่เพิ่มขึ้นจะยับยั้งการทำงานของ CDK4/6–Cyclin D ส่งผลให้เกิดการหยุดวงจรเซลล์แบบพึ่งพาโปรตีน Rb เซลล์ที่อยู่ในภาวะเสื่อมวัยมักพบความผิดปกติของไลโซโซม ซึ่งแสดงให้เห็นโดยเอนไซม์เอสเอ-เบตา-กาแลกโตซิเดสที่เพิ่มขึ้น และการสะสมของลิโพฟัสซิน รวมถึงการหลั่งปัจจัยอักเสบในกลุ่มสารฟีโนไทป์ที่หลังจากเซลล์เสื่อมวัย การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ส่งผลให้เกิดความเสียสมดุลของเนื้อเยื่อ บั่นทอนการทำงานของเซลล์ และลดศักยภาพการซ่อมแซม ส่งผลต่อการเกิด และความรุนแรงที่เพิ่มขึ้นของโรคปริทันต์ กลยุทธ์ด้านเซโนเทอราพี (senotherapeutics) ที่มุ่งกำจัด หรือ ปรับสภาพเซลล์เสื่อมสภาพอาจเป็นแนวทางการรักษาที่มีศักยภาพในการตัดวงจรพยาธิกำเนิด และฟื้นฟูสุขภาพปริทันต์ได้



รูปที่ 1 *รูปภาพเชิงแนวคิดที่แสดงบทบาทของภาวการณ์เสื่อมวัยของเซลล์ในโรคปริทันต์*
Figure 1 *Conceptual illustration of the role of cellular senescence in periodontitis*

article in press

กิตติกรรมประกาศ

ผู้เขียนขอขอบคุณ ภาควิชาปริทันตวิทยา คณะทันตแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้การสนับสนุนทางวิชาการและทรัพยากรที่จำเป็นในการดำเนินการทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ ทั้งนี้ บทความนี้มิได้ใช้ทุนสนับสนุนจากแหล่งทุนใดเป็นพิเศษ และไม่ได้รับอิทธิพลจากองค์กรภายนอกในการวิเคราะห์ หรือ เขียนบทความ

ผลประโยชน์ทับซ้อน

ผู้เขียนขอรับรองว่า ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อน ที่อาจมีอิทธิพลต่อการวิเคราะห์ หรือ การนำเสนอเนื้อหาในบทความฉบับนี้

เอกสารอ้างอิง

1. Baima G, Romandini M, Citterio F, Romano F, Aimetti M. Periodontitis and Accelerated Biological Aging: A Geroscience Approach. ***J Dent Res*** 2022;101(2):125-32.

2. Aquino-Martinez R, Khosla S, Farr JN, Monroe DG. Periodontal Disease and Senescent Cells: New Players for an Old Oral Health Problem? ***Int J Mol Sci*** 2020;21(20):7441.

3. Rattanaprukskul K, Xia XJ, Jiang M, Albuquerque-Souza E, Bandyopadhyay D, Sahingur SE. Molecular Signatures of Senescence in Periodontitis: Clinical Insights. ***J Dent Res*** 2024;103(8):800-8.

4. Kumari R, Jat P. Mechanisms of Cellular Senescence: Cell Cycle Arrest and Senescence Associated Secretory Phenotype. ***Front Cell Dev Biol*** 2021;9:645593.

5. Chinta SJ, Lieu CA, Demaria M, Laberge RM, Campisi J, Andersen JK. Environmental stress, ageing and glial cell senescence: a novel mechanistic link to Parkinson's disease? ***J Intern Med*** 2013;273(5):429-36.

6. Aquino-Martinez R. The Emerging Role of Accelerated Cellular Senescence in Periodontitis. ***J Dent Res*** 2023;102(8):854-62.

7. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. ***Exp Cell Res*** 1961;25:585-621.

8. Hernandez-Segura A, Nehme J, Demaria M. Hallmarks of Cellular Senescence. ***Trends Cell Biol*** 2018;28(6):436-53.

9. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. ***Nat Rev Mol Cell Biol*** 2007;8(9):729-40.

10. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J. The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. ***Annu Rev Pathol*** 2010;5:99-118.

11. Li GH, Li YH, Yu Q, Zhou QQ, Zhang RF, Weng CJ, *et al.* Unraveling the metabolic heterogeneity and commonality in senescent cells using systems modeling. ***Life Med*** 2025;4(2):lnaf003.

12. Miwa S, Kashyap S, Chini E, von Zglinicki T. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. ***J Clin Invest*** 2022;132(13):e185447.

13. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. ***Cell*** 2013;153(6):1194-217.

14. Clark D, Radaic A, Kapila Y. Cellular Mechanisms of Inflammaging and Periodontal Disease. ***Front Dent Med*** 2022;3.

15. Chaib S, Tchkonia T, Kirkland JL. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic. ***Nat Med*** 2022;28(8):1556-68.

16. Birch J, Gil J. Senescence and the SASP: many therapeutic avenues. ***Genes Dev*** 2020;34(23-24):1565-76.

17. Fulop T, Larbi A, Dupuis G, Le Page A, Frost EH, Cohen AA, *et al.* Immunosenescence and Inflamm-Aging As Two Sides of the Same Coin: Friends or Foes? ***Front Immunol*** 2017;8:1960.

18. Hajishengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. ***Mol Oral Microbiol*** 2012;27(6):409-19.

19. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. ***Trends Immunol*** 2014;35(1):3-11.

20. Kang C, Elledge SJ. How autophagy both activates and inhibits cellular senescence. ***Autophagy*** 2016;12(5):898-9.

21. Bullon P, Newman HN, Battino M. Obesity, diabetes mellitus, atherosclerosis and chronic periodontitis: a shared pathology via oxidative stress and mitochondrial dysfunction? ***Periodontol 2000*** 2014;64(1):139-53.

22. Gil J. The challenge of identifying senescent cells. ***Nat Cell Biol*** 2023;25(11):1554-6.

23. Gorgoulis V, Adams PD, Alimonti A, Bennett DC, Bischof O, Bishop C, *et al.* Cellular Senescence: Defining a Path Forward. ***Cell*** 2019;179(4):813-27.

24. Ogrodnik M, Carlos Acosta J, Adams PD, d'Adda di Fagagna F, Baker DJ, Bishop CL, *et al.* Guidelines for minimal information on cellular senescence experimentation *in vivo*. ***Cell*** 2024;187(16):4150-75.

25. Moqri M, Herzog C, Poganik JR, Justice J, Belsky DW, Higgins-Chen A, *et al.* Biomarkers of aging for the identification and evaluation of longevity interventions. ***Cell*** 2023;186(18):3758-75.

26. Kirkland JL, Tchkonia T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The Clinical Potential of Senolytic Drugs. ***J Am Geriatr Soc*** 2017;65(10):2297-301.

27. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. ***Nature*** 2008;454(7203):436-44.

28. Zhu Y, Tchkonia T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, *et al.* The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. ***Aging Cell*** 2015;14(4):644-58.

29. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, *et al.* Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. ***EBioMedicine*** 2019;40:554-63.

30. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, *et al.* Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. ***Nat Med*** 2018;24(8):1246-56.

31. Mooney EC, Holden SE, Xia XJ, Li Y, Jiang M, Banson CN, *et al.* Quercetin Preserves Oral Cavity Health by Mitigating Inflammation and Microbial Dysbiosis. ***Front Immunol*** 2021;12:774273.

32. An JY, Kerns KA, Ouellette A, Robinson L, Morris HD, Kaczorowski C, *et al.* Rapamycin rejuvenates oral health in aging mice. ***Elife*** 2020;9:e54318.
33. Rattanaprukskul K, Xia XJ, Hysa M, Jiang M, Hung M, Suslavich SF, et al. Dasatinib and Quercetin Limit Gingival Senescence, Inflammation, and Bone Loss. ***J Dent Res*** 2025;104(4):419-27.
34. Wang D, Li Q, Xiao C, Wang H, Dong S. Nanoparticles in Periodontitis Therapy: A Review of the Current Situation. ***Int J Nanomedicine*** 2024;19:6857-93.
35. H RR, Dhamecha D, Jagwani S, Rao M, Jadhav K, Shaikh S, et al. Local drug delivery systems in the management of periodontitis: A scientific review. ***J Control Release*** 2019;307:393-409.
36. Liu L, Wu D, Tu H, Cao M, Li M, Peng L, *et al.* Applications of Hydrogels in Drug Delivery for Oral and Maxillofacial Diseases. ***Gels*** 2023;9(2):146.
37. Kirkland JL, Tchkonia T. Senolytic drugs: from discovery to translation. ***Journal of Internal Medicine*** 2020;288(5):518-36.

article in press