

## บทที่ 1

### บทนำ

#### 1. ความสำคัญและความเป็นมาของปัญหา

โรคระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด (Cardiovascular diseases) เป็นปัญหาสุขภาพที่มีความสำคัญอันดับต้น ๆ ทั้งในระดับโลกและในระดับประเทศ กล่าวคือ องค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) รายงานว่า โรคหัวใจขาดเลือด (Ischemic heart disease) และ โรคหลอดเลือดสมอง (Cerebrovascular disease/Stroke) เป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของประชากรโลกทั้งในประเทศหญิงและเพศชาย โดยเฉพาะในประเทศที่มีรายได้อยู่ในระดับสูง (High-income countries) และประเทศที่มีรายได้อยู่ในระดับปานกลาง (Middle-income countries) องค์การอนามัยโลกยังได้รายงานว่า การเสียชีวิตของประชากรโลกที่มีสาเหตุมาจากโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดจะมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นจาก 17.1 ล้านคน ในปี ค.ศ. 2004 เป็น 23.4 ล้านคนในปี ค.ศ. 2030 (WHO Report, 2004) ในประเทศไทยมีผู้ป่วยเสียชีวิตด้วยโรคหัวใจร่วมหลอดเลือดสูงถึง 40,000 คนต่อปี หรือคิดเป็นชั่วโมงละ 5 คน (กระทรวงสาธารณสุข, 2550)

เนื่องจากโรคระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดเป็นโรคเรื้อรัง (Chronic disease) ที่พบในวัยกลางคนไปจนถึงผู้สูงอายุ หากเกิดขึ้นแล้วผู้ป่วยต้องได้รับยาและการรักษาตลอดชีวิต เป็นโรคที่ส่งผลต่อคุณภาพชีวิตในระยะยาว และ ก่อให้เกิดภาระต่อสังคมทั้งด้านการรักษาพยาบาล และการดูแลผู้ป่วย โดยปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญของการนำไปสู่โรคระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดได้แก่ ภาวะการมีไขมันในเลือดสูง (Hypercholesterolemia) อันเป็นที่ทราบแน่ชัดและมีหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ยืนยันว่าในภาวะนี้มีการเพิ่มขึ้นของไขมันชนิด Low density lipoprotein (LDL) ซึ่งมีผลทำลายหลอดเลือดโดยเฉพาะเซลล์ Endothelium ทำให้เกิดภาวะ Endothelial dysfunction ที่นำไปสู่การเกิดโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด เช่น โรคหลอดเลือดแดงแข็ง (Atherosclerosis) ซึ่งเป็นภาวะที่หลอดเลือดแดงถูกทำลายจนเกิดการหนาตัว แข็งตัว สูญเสียความยืดหยุ่น และ อุดตันทำให้อัตราการไหลของเลือดลดลง ความดันในหลอดเลือดสูงขึ้น และเกิดการแตกของหลอดเลือดได้ง่ายทำให้อวัยวะสำคัญ เช่น สมอง และ หัวใจขาดเลือดไปเลี้ยงจนถึงแก่ชีวิตได้ในที่สุด

อย่างไรก็ดีโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด เป็นโรคที่สามารถป้องกันได้ โดยการลดปัจจัยเสี่ยง เช่น การป้องกันภาวะการมีไขมันในเลือดสูง ซึ่งสามารถทำได้โดยปรับเปลี่ยนพฤติกรรม เช่น การออกกำลังกายและเปลี่ยนพฤติกรรมการบริโภคอาหารโดยเลือกรับประทานอาหารที่มีไขมันต่ำ หรือมีรายงานสนับสนุนทางวิทยาศาสตร์ว่าสามารถลดไขมันในเลือดได้ ซึ่งเมื่อพิจารณาเชื่อมโยงกับทรัพยากรธรรมชาติต่าง ๆ มากมายของประเทศไทยที่อุดมไปด้วยพืชผักนานาชนิด รวมทั้งสมุนไพรจะเห็นได้ว่าเรามีศักยภาพสูงในการส่งเสริมให้มีการบริโภคสมุนไพรที่สามารถลดไขมันในเลือดได้ เช่น พริกไทย และ ดีปลี เป็นสมุนไพรไทยที่มีการใช้กันอย่างแพร่หลายในชีวิตประจำวันโดยใช้เป็นทั้งเครื่องเทศเพื่อปรุงรสอาหาร และใช้เป็นส่วนประกอบของพิกัดยาไทย สารที่เป็นองค์ประกอบที่สำคัญของพริกไทยและดีปลี คือ ไพเพอรีน (Piperine) ซึ่งมีรายงานว่า มีฤทธิ์ลดไขมันในเลือด ลดภาวะ Oxidative stress ลดการอักเสบ และมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวซึ่งเป็นหลักฐานสนับสนุนเบื้องต้นว่า Piperine มีศักยภาพในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจร่วมหลอดเลือด แต่การศึกษาดังกล่าวยังมีค่อนข้างน้อยและยังขาดการศึกษาหลักการออกฤทธิ์ของ Piperine ในเชิงลึก งานวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งวิจัยศึกษาหลักการออกฤทธิ์ของ Piperine

รวมทั้งอนุพันธ์ของ Piperine (Piperine derivatives) ในการลดปัจจัยเสี่ยงของเกิดโรกระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด โดยจะศึกษาในประเด็นต่าง ๆ ดังนี้ คือ ทดสอบฤทธิ์ของ Piperine รวมทั้ง Piperine derivatives ที่จะทำการสังเคราะห์ขึ้น ในการยับยั้งการเกิด Lipid peroxidation ของ LDL และผลในการยับยั้งการ Uptake ของ Oxidized LDL เข้าสู่ Macrophage cells ซึ่งผู้วิจัยคาดว่า จะสามารถค้นพบศักยภาพของสารกลุ่มนี้ และอาจมีอนุพันธ์บางชนิดที่จะสามารถพัฒนาไปเป็นยาหรือสารอาหารเสริมสุขภาพ และเพื่อประเมินความสามารถของ Piperine ในการลดความเสี่ยงและป้องกันการเกิดโรกระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดให้ชัดเจนขึ้น ทีมผู้วิจัยวางแผนศึกษาผลของ Piperine ที่มีต่อระดับไขมัน และการทำงานของหลอดเลือด ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีภาวะไขมันในเลือดสูง ซึ่งจะทำให้ได้ข้อมูลยืนยันเชิงวิทยาศาสตร์ที่ชัดเจนขึ้นว่า Piperine สามารถป้องกันการถูกทำลายของหลอดเลือดได้ และทีมผู้วิจัยยังมีความสนใจที่จะศึกษาในเชิงลึกเพื่อดูว่า Piperine มีผลเปลี่ยนแปลงโปรตีนใด ๆ ในตับหรือไม่โดยเฉพาะโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับเมทาบอลิซึมของไขมัน ดังนั้นระดับของสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้อยู่ในภาวะไขมันในเลือดสูงและได้รับ Piperine จะถูกนำไปศึกษาผลกระทบที่มีต่อแผนภูมิโปรตีนเพื่อนำผลที่ได้ไปเชื่อมโยงการเปลี่ยนแปลงระดับเซลล์กับฤทธิ์ของ Piperine ในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดอันจะนำไปสู่การสนับสนุนการบริโภคสมุนไพรไทยในกลุ่มเครื่องเทศ เช่น พริกไทย ดีปลี เพื่อส่งเสริมสุขภาพและป้องกันโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดต่อไป

## 2. วัตถุประสงค์และขอบเขตการวิจัย

เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของสารไพเพอรีนและอนุพันธ์ในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรกระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดโดยมีเป้าหมายเชิงยุทธศาสตร์คือ

- สร้างองค์ความรู้เพื่อผลิตผลงานตีพิมพ์ในระดับนานาชาติเพื่อมีส่วนสนับสนุนการเป็นมหาวิทยาลัยแห่งการวิจัยของ ม. นเรศวร
- พัฒนาคุณภาพคน และนำสังคมไทยสู่สังคมแห่งภูมิปัญญาและการเรียนรู้ ได้แก่ การแลกเปลี่ยนเรียนรู้ระหว่างนักวิจัยที่มีประสบการณ์ และการสร้างนักวิจัยรุ่นใหม่ รวมทั้งการผลิตนิตยสารระดับบัณฑิตศึกษาที่มีคุณภาพระดับนานาชาติ
- เผยแพร่องค์ความรู้ที่ได้เพื่อนำไปสู่การสนับสนุนการบริโภคสมุนไพรไทยในกลุ่มเครื่องเทศ เช่น พริกไทย ดีปลี และต่อยอดการพัฒนา Piperine derivatives เพื่อเป็นยาหรืออาหารเสริมสุขภาพ

โครงการนี้ประกอบด้วยโครงการย่อย 3 โครงการโดยมีขอบเขตและสมมติฐานการวิจัยดังนี้

มีการรายงานว่ Piperine มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ผู้วิจัยจึงตั้งสมมติฐานว่า Piperine และ Piperine derivatives ที่สังเคราะห์ขึ้น จะสามารถยับยั้งการเกิด Lipid peroxidation ของ LDL ได้ รวมทั้งยับยั้งการ Uptake ของ Oxidized LDL เข้าเซลล์ Macrophage ได้ และคาดว่า Piperine derivatives ที่สังเคราะห์ขึ้นบางชนิดอาจจะมีฤทธิ์ดีกว่า Piperine ซึ่งถ้าสมมติฐานของโครงการวิจัยนี้เป็นไปตามที่ตั้งไว้ จะสามารถศึกษาต่อยอดในระดับลึกถึงกลไกในการ uptake ของ oxidized LDL เช่น ศึกษาถึงบทบาทของ Receptor ที่ทำหน้าที่ในการ Uptake และรูปแบบการทดลองนี้ยังอาจใช้เป็น Model ซึ่งสามารถใช้ในการวิจัยเบื้องต้นเพื่อคัดเลือกราย (Screening test) ไม่ว่าจะป็นสารสกัดจากธรรมชาติหรือสารสังเคราะห์ ที่คาดว่าจะมีฤทธิ์ในการลดความเสี่ยงของการเกิดโรคหลอดเลือดแดงแข็งต่อไป

นอกจากประเด็นดังกล่าวข้างต้นแล้วยังมีรายงานที่แสดงว่า Piperine มีฤทธิ์ลดไขมันในเลือด และมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดของหนูปกติคลายตัว ดังนั้นผู้วิจัยจึงตั้งสมมติฐานเพิ่มเติมว่าเมื่อให้ Piperine

แก่หนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีภาวะไขมันในเลือดสูง จะมีผลทำให้ไขมันในเลือดลดต่ำลงและส่งผลให้หลอดเลือดแดงมีการคลายตัวโดยตอบสนองต่อ Acetylcholine ซึ่งเป็นสารมาตรฐานที่ใช้ทดสอบการทำงานของ Endothelium ได้ในระดับที่เหมือนหรือใกล้เคียงกับหนูปกติ นอกจากนี้เมื่อศึกษาในเชิงลึกโดยนำเซลล์ตับจากสัตว์ทดลองดังกล่าวไปศึกษาต่อยอดเพื่อดูการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน คาดว่าน่าจะพบการเปลี่ยนแปลงของโปรตีนที่มีความสัมพันธ์กับเมทาบอลิซึมของไขมัน และ/หรือโปรตีนที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการทำงานของระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด ทำให้ได้มาซึ่งข้อมูลสนับสนุนเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของ Piperine ในเชิงลึกเพิ่มมากขึ้น ซึ่งหากผลเป็นดังสมมติฐานดังกล่าวก็จะเป็นหลักฐานเชิงวิทยาศาสตร์ที่ยืนยันได้ชัดเจนว่า Piperine สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด อันจะนำไปสู่การป้องกันการเกิดโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือดได้ และจะเป็นการช่วยสนับสนุนการบริโภคสมุนไพรไทยกลุ่มเครื่องเทศที่มี Piperine เป็นองค์ประกอบ เพื่อส่งเสริมสุขภาพและป้องกันการเกิดโรคต่อไป รวมทั้งเป็นข้อมูลนำไปสู่การพัฒนา Piperine derivative ที่มีประสิทธิภาพมากขึ้น (ดู Diagram ประกอบ)

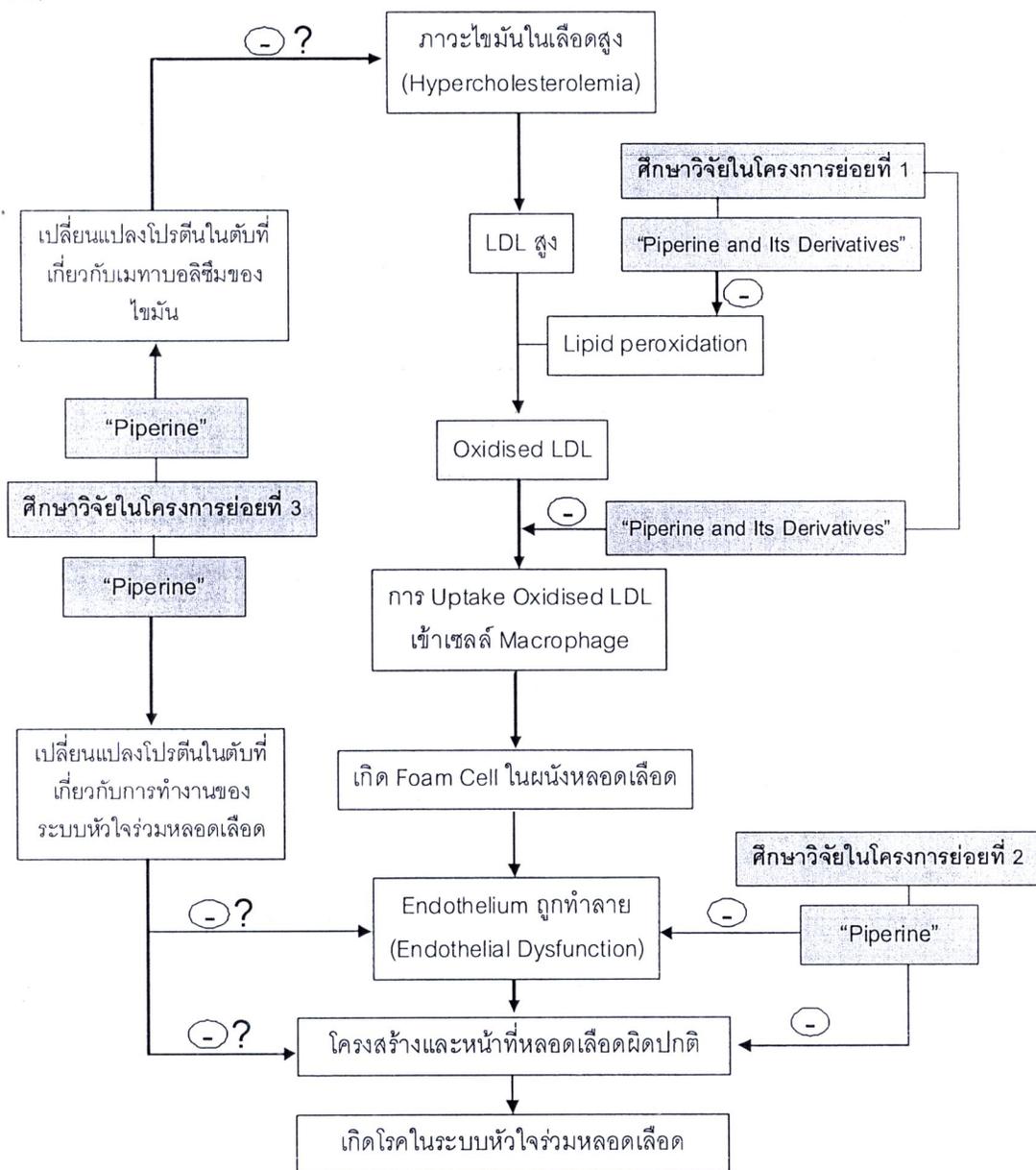


Diagram แสดงกรอบแนวคิดของแผนงานวิจัยการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ Piperine ในการลดปัจจัยเสี่ยงของการเกิดโรคในระบบหัวใจร่วมหลอดเลือด