

บทที่ 2

วรรณกรรมและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

2.1 การอักเสบ

กระบวนการอักเสบเป็นปฏิกิริยาของเซลล์เนื้อเยื่อ (tissue) ของร่างกายที่ตอบสนองต่อสิ่งรบกวน ซึ่งมีผลกระทบต่อการทำงานของอวัยวะในร่างกาย การเกิดปฏิกิริยาจะมีมากหรือน้อยจะเกิดขึ้นเร็วหรือช้า ขึ้นอยู่กับชนิดและความรุนแรงของสิ่งที่มารบกวน และความต้านทานรวมทั้งความทนต่อภาวะผิดปกติของแต่ละบุคคลด้วย เนื่องจากกระบวนการอักเสบเป็นกระบวนการที่ซับซ้อน ซึ่งเป็นผลจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันปกติของร่างกาย จะเกิดขึ้นเมื่อเนื้อเยื่อถูกกระทบกระทั่งจนมีบาดแผลหรือบาดเจ็บโดยกระบวนการนี้จะอาศัยทั้ง humoral และ cellular immunity เพื่อไปทำลายสิ่งแปลกปลอมหรือสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ และช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อที่เสียหายให้กลับสู่สภาพเดิม อาการของการอักเสบส่วนใหญ่เกิดขึ้นจากการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี และจากความพยายามของร่างกายที่จะปรับสภาพให้คืนสู่สภาพเดิม ซึ่งผลที่ได้อาจทำให้หายจากการอักเสบหรือการอักเสบนั้นทวีความรุนแรงมากขึ้น (พิมพรรณ เกิดอุดม, 2520) ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่หลอดเลือดเล็กๆ ส่งผลให้สารภายในหลอดเลือดรั่วสู่ช่องว่างระหว่างเซลล์ ดังนั้น เม็ดเลือดขาวจึงเคลื่อนเข้าสู่บริเวณอักเสบมีผลให้ไลโซโซมแตกออกและปลดปล่อยเอนไซม์หลายชนิดออกมาเพื่อทำลายสิ่งแปลกปลอมและเซลล์ใกล้เคียง อาการที่ปรากฏคือ ปวด บวม แดง และร้อน สาเหตุของอาการดังกล่าวเกิดเนื่องมาจาก inflammatory mediator และ proinflammatory cytokine เช่น nitric oxide (NO) และ prostaglandin E₂ (PGE₂) ที่ถูกปลดปล่อยออกมากระตุ้นบริเวณปลายประสาททำให้รู้สึกปวด มีการเพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของผนังหลอดเลือดทำให้เกิดอาการบวม และเกิดการเปลี่ยนแปลงการไหลเวียนของเลือดในหลอดเลือดฝอยทำให้บริเวณที่เกิดการอักเสบมีลักษณะแดงและร้อน (Zeilhofer et al., 2007)

โดยทั่วไปการอักเสบแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ การอักเสบเฉียบพลัน (acute inflammation) และการอักเสบเรื้อรัง (chronic inflammation)

1. การอักเสบเฉียบพลัน (acute inflammation)

การอักเสบเฉียบพลัน เกิดในเวลาสั้น ๆ เพียงไม่กี่นาทีไปจนกระทั่งหนึ่งถึงสองวัน ลักษณะสำคัญคือมีของเหลวประกอบด้วยโปรตีนจากพลาสมาและเม็ดเลือดขาวเข้ามายังบริเวณที่อักเสบ เรียกว่า exudation เม็ดเลือดขาวในการอักเสบเฉียบพลันส่วนมากเป็น neutrophil เมื่อเกิดการอักเสบ อาการปวด บวม แดง ร้อน และเสียหายที่การทำงานของอวัยวะนั้นจะปรากฏให้เห็น อาการเหล่านี้เกิดจากการเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือด การเพิ่ม permeability ของหลอดเลือดและการมีเม็ดเลือดขาวเข้ามายังบริเวณอักเสบ ปฏิกิริยาทั้งสามนี้อาจมีบางส่วนเกิดขึ้นพร้อมกันหรือมีการใช้สารตัวกลางร่วมกัน

2. การอักเสบเรื้อรัง (chronic Inflammation)

การอักเสบเรื้อรัง คือการอักเสบเรื้อรังที่มีระยะเวลาเป็นเวลานาน ทั้งนี้เนื่องจากสาเหตุที่ทำให้เกิดการอักเสบยังคงมีอยู่ และไม่ได้ถูกกำจัดออกไปให้หมด อาจเกิดตามมาจากการอักเสบแบบเฉียบพลัน หรือเป็นการตอบสนองของร่างกายต่อจุลชีพหรือสิ่งแปลกปลอมอย่างค่อยเป็นค่อยไปไม่รุนแรง โดยไม่จำเป็นต้องมีการอักเสบเฉียบพลันนำมาก่อนก็ได้ บางกรณีอาจแยกแยะระหว่างการอักเสบเฉียบพลันกับเรื้อรังได้ไม่ชัดเจน โดยทั่วไปถือเอาระยะเวลาของการอักเสบเป็นหลักกล่าวคือ ถ้าการอักเสบเกิดนานหลายสัปดาห์ หรือเป็นเดือนจะถือเป็นการอักเสบแบบเรื้อรัง การแยกที่ดีที่สุดคือดูจากปฏิกิริยาและเซลล์ที่ตอบสนองการอักเสบ และคงต้องพิจารณาถึงปัจจัยอื่นที่จะทำให้การอักเสบหายช้าด้วย เช่น สภาพร่างกายของผู้ป่วย ระบบภูมิคุ้มกัน ความรุนแรง และสาเหตุของการอักเสบ เป็นต้น

2.2 สารสื่อกลางในการอักเสบ (Inflammatory mediator) (จินตนา จุลทัศน์, 2550)

สารสื่อกลาง หรือ mediator ในการอักเสบมีแหล่งที่มาจาก plasma โดยอยู่ในรูปของสารตั้งต้น (precursor) หรือหลั่งออกมาโดยเซลล์บางชนิด สารสื่อกลางเหล่านี้จะไปจับกับ receptor ซึ่งมีความจำเพาะต่อกันบนเซลล์ต่าง ๆ ที่มีบทบาทในการอักเสบ ซึ่งจะถูกระตุ้นให้มีปฏิกิริยาเกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบได้แตกต่างกันไปตามชนิดของสารสื่อกลาง และชนิดของเซลล์ที่เป็นเป้าหมาย (target cell) สารสื่อกลางส่วนใหญ่มีอายุสั้น มีระยะเวลาการออกฤทธิ์ไม่นาน สารสื่อกลางบางชนิดกระตุ้นให้เซลล์สร้าง secondary mediator ต่อไปอีกเป็นการขยายผลปฏิกิริยาการอักเสบ

สารสื่อกลางกลุ่มที่สำคัญได้แก่

2.2.1 Vasoactive amine

สารที่สำคัญในกลุ่มนี้ ได้แก่ histamine และ serotonin สำหรับ histamine จัดเป็นสารสื่อกลางที่สำคัญในการเพิ่ม permeability ของหลอดเลือดในระยะแรกโดยไปจับกับ H_1 receptor บนเซลล์บุผนังหลอดเลือด ทำให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดหดตัวและมีช่องว่างระหว่างเซลล์เพิ่มขึ้น และยังทำให้หลอดเลือดแดงขนาดเล็กขยายตัว เซลล์สำคัญในการสร้าง histamine ได้แก่ mast cell ซึ่งพบได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อเกี่ยวพันที่อยู่บริเวณรอบหลอดเลือด basophil และเกร็ดเลือด (platelet) ปัจจัยที่กระตุ้นการหลั่ง histamine ได้แก่ ความร้อน ความเย็น การบาดเจ็บ ปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกันที่มีการกระตุ้น mast cell, anaphylatoxin ที่สร้างจาก complement system, histamine-releasing protein ที่สร้างจากเม็ดเลือดขาว, neuropeptide และ cytokine

2.2.2 สารสื่อกลางที่สร้างขึ้นจากสารประกอบใน plasma

สารสื่อกลางในกลุ่มนี้ประกอบด้วยระบบสารสื่อกลางที่สำคัญ 3 ระบบ ได้แก่ ระบบ kinin ระบบ complement และระบบการแข็งตัวของเลือด ทำงานสัมพันธ์กันในการบวนการอักเสบ โดย kinin มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดมากที่สุด ขณะที่ complement มีผลต่อทั้งหลอดเลือดและเป็นสาร chemotactic

2.2.3 Arachidonic acid (AA) metabolites

กลุ่มสารที่สำคัญในสารสื่อกลางกลุ่มนี้ ได้แก่ prostaglandins และ leukotrienes หรือเรียกรวมกันว่า eicosanoids arachidonic acid เป็นกรดไขมันชนิด polyunsaturated ตามปกติจะพบอยู่ในรูป esterified ภายใน phospholipid ของ cell membrane ของเซลล์ต่าง ๆ โดยเฉพาะเซลล์เม็ดเลือดขาว เมื่อเกิดภัยอันตรายต่อเนื้อเยื่อหรือจากการอักเสบ จะเกิดการกระตุ้นเอนไซม์ phospholipase โดย C5a ทำให้เกิดการย่อย phospholipid ของเยื่อหุ้มเซลล์และปลดปล่อยกรดไขมันนี้ออกมาจากนั้นจะมีการเปลี่ยนแปลงของ arachidonic acid จนเกิดเป็นกลุ่มสารสื่อกลาง มีจำนวนมาก ที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการอักเสบเกือบทุกขั้นตอน สารสื่อกลางที่สำคัญ ได้แก่

- prostaglandin E₂ (PGE₂) มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและเพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือด มีบทบาทในการก่ออาการปวด และไข้
- thromboxane A₂ มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวและกระตุ้นการจับกลุ่มของเกร็ดเลือด
- leukotriene C₄ leukotriene D₄ และ leukotriene E₄ มีฤทธิ์เพิ่มการซึมผ่านของหลอดเลือดและทำให้หลอดเลือดหดตัว
- leukotriene B₄ เป็น chemotactic factor ที่สำคัญมาก และมีฤทธิ์ทำให้เกิดการเกาะติดของเม็ดเลือดขาว

2.2.4 Platelet-activating factor

สร้างขึ้นจากสารจำพวก phospholipid โดย basophil และเม็ดเลือดขาวชนิดอื่น ๆ มีฤทธิ์กระตุ้น platelet aggregation และ degranulation ทั้งยังมีฤทธิ์เกี่ยวกับการอักเสบอื่นอีกมากมาย

2.2.5 Nitric oxide (NO)

เป็นอนุพันธ์อิสระรูปก๊าซที่สามารถละลายได้ทั้งในน้ำและไขมัน, NO มีคุณสมบัติเป็นสารสื่อกลางในกระบวนการอักเสบ โดยต่างจากสารเคมีสื่อกลางชนิดอื่นตรงที่มีโครงสร้างโมเลกุลง่ายไม่ซับซ้อน (N=O) ไม่มีการเก็บสะสมแต่จะสร้างขึ้นเมื่อได้รับภัยอันตรายและใช้วิธี diffusion ไปออกฤทธิ์ที่เซลล์เป้าหมาย เซลล์ที่สามารถสร้าง NO ได้แก่ เซลล์บุผนังหลอดเลือด, macrophage และ neuron บางกลุ่มในสมอง NO ถูกสังเคราะห์มาจากการดอะมิโน L-arginine, ออกซิเจน และ NADPH โดยมีเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) เปลี่ยนให้ เป็น L-citrulline และ NO เอนไซม์ NOS มี 2 รูปแบบที่สำคัญคือ constitutive NOS (cNOS) และ inducible NOS (iNOS)

cNOS พบในเซลล์บุผนังหลอดเลือดและเซลล์ประสาท การทำงานของ cNOS ต้องอาศัยแคลเซียมและจะผลิต NO ออกมาในปริมาณน้อย ส่วน iNOS นั้นพบใน macrophage และเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือด ทำงานได้โดยไม่ต้องมีแคลเซียม และจะผลิต NO ออกมาในปริมาณมาก อนุพันธ์ NO ที่ได้จะไปจับกับส่วนของ heme protein ในเอนไซม์ guanylyl cyclase และกระตุ้นให้เอนไซม์นี้ทำงาน ผลสุดท้ายจะได้ปริมาณ cyclic guanosine monophosphate (cGMP) เพิ่มขึ้น ซึ่งจะไปทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวเกิดหลอดเลือดขยายตัวตามมา นอกจากนี้ NO ยังไปลดการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด การเกาะติดกับผนังหลอดเลือด และ NO ที่ถูกสร้างจาก macrophage ยังมีฤทธิ์ทำลายเซลล์เป้าหมาย เช่น เซลล์มะเร็งและจุลชีพได้โดยตรง

2.2.6 Oxygen free radicals

ได้แก่ superoxide, hydrogen peroxide, hydrogen ion เกิดเมื่อ neutrophil หรือ macrophage จับกับสาร chemotactic หรือขณะจับกินสิ่งแปลกปลอม อนุพันธ์เหล่านี้มีผลให้เซลล์บุผนังหลอดเลือดถูกทำลาย ทำให้ permeability ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น หยุดการทำงานของ antiprotease เช่น α -1-antitrypsin ทำให้ protease ทำงานมาก มีการทำลายเนื้อเยื่อ elastin หรือคอลลาเจนเพิ่มขึ้น ทำอันตรายต่อเซลล์มะเร็ง เม็ดเลือดแดง และเนื้อเยื่อโดยตรง ร่างกายมีกลไกป้องกันอนุพันธ์เหล่านี้ไว้ในซีรัม เนื้อเยื่อ หรือเซลล์ โดยอยู่ในรูปของ ceruloplasmin, transferrin, superoxide dismutase, catalase และ glutathione peroxidase ดังนั้นผลของอนุพันธ์อิสระของออกซิเจนในการอักเสบ จะขึ้นอยู่กับสมดุลระหว่างการสร้างและการทำลายอนุพันธ์เหล่านี้โดยสารในเซลล์หรือเนื้อเยื่อดังกล่าวข้างต้น

ตารางที่ 2-1 สรุปการเปลี่ยนแปลงและชนิดที่สำคัญของสารสื่อกลางการอักเสบ (inflammatory mediators) ที่เป็นสาเหตุตลอดจนแหล่งสร้างสารสื่อกลางที่สำคัญ (จินตนา จุลทัศน์, 2550)

การเปลี่ยนแปลง	ชนิดของ mediators	แหล่งที่มาของ mediators
การขยายตัวของหลอดเลือด	- Prostaglandin - NO	- เม็ดเลือดขาวทุกชนิด, Endothelium - Macrophage, Endothelium
การเพิ่มการซึมผ่านของผนังหลอดเลือด	- Vasoactive amine - C3a, C5a - Bradykinin - Leukotriene C ₄ , D ₄ , E ₄ - PAF	- Mast cell, Platelet - Plasma - Plasma - เม็ดเลือดขาวทุกชนิด, Endothelium - เม็ดเลือดขาวทุกชนิด, Endothelium
Chemotaxis และ leukocyte activation	- C5a - Leukotriene B ₄ - Bacterial products - Cytokine (IL-8)	- Plasma - เม็ดเลือดขาวทุกชนิด, Endothelium - แบคทีเรีย - Macrophage, Endothelium
อาการไข้	- IL-1, TNF- α , IL-6 - Prostaglandin	- Macrophage, Activated lymphocyte - เม็ดเลือดขาวทุกชนิด, Endothelium
อาการเจ็บปวด	- Prostaglandin - Bradykinin	- เม็ดเลือดขาวทุกชนิด, Endothelium - Plasma
การทำลายเนื้อเยื่อ	- Lysosomal enzymes - Oxygen metabolites - NO	- Neutrophil, Macrophage - Neutrophil, Macrophage - Macrophage, Endothelium

2.3 บทบาทของสาร NO, PGE₂ และ TNF- α ต่อการอักเสบ

Nitric oxide (NO) เป็นสารที่ถูกสร้างขึ้นมากในกระบวนการอักเสบ โดยมีผลให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด เพิ่มความสามารถในการซึมผ่านของผนังหลอดเลือด ทำให้เกิดอาการบวมในบริเวณอักเสบ (Abramson et al., 2001) โดย NO จะทำปฏิกิริยากับสาร superoxide anion เกิดเป็นสาร peroxynitrite ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระที่มีความว่องไวต่อปฏิกิริยาสูงมากสามารถทำปฏิกิริยากับเยื่อหุ้มเซลล์ทำให้เกิดการบาดเจ็บของเซลล์บริเวณที่มีการอักเสบ การสังเคราะห์ NO จำเป็นต้องอาศัยการทำงานของเอนไซม์ nitric oxide synthase (NOS) ปัจจุบันพบว่า NOS ที่พบในร่างกายมี 3 รูป (isozyme) ได้แก่ neuronal NOS (nNOS), endothelial NOS (eNOS) และ inducible NOS (iNOS) ซึ่ง nNOS และ eNOS เป็นเอนไซม์ที่พบได้โดยทั่วไปในสภาวะปกติ (constitutive enzyme) ในทางตรงกันข้าม iNOS เป็นเอนไซม์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้สร้างขึ้นในปริมาณมาก เมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ ซึ่ง iNOS จะถูกเหนี่ยวนำให้การทำงานได้โดยสารเคมีบางชนิดเช่น lipopolysaccharide (LPS), interferon- γ และ proinflammatory cytokines (MacMicking et al., 1997)

Prostaglandin (PGs) จัดเป็นสารจำพวก eicosanoids ที่ได้จากการเปลี่ยนแปลงของ arachidonic acid (AA) ซึ่งเป็นองค์ประกอบหนึ่งที่สำคัญของ phospholipids ในเยื่อหุ้มเซลล์ เมื่อมีสิ่งกระตุ้นจากภายนอกเข้ามาจะทำให้ AA หลั่งออกมาก แล้วมีเอนไซม์ cyclooxygenase (COX) เข้ามาเปลี่ยนแปลงสารนี้ จึงเกิดอาการอักเสบ ในกระบวนการสร้างสาร PGs นั้นจำเป็นต้องอาศัยเอนไซม์ cyclooxygenase ในการเปลี่ยนแปลงเพื่อให้ได้ PGs ในรูปแบบต่างๆ ได้แก่ prostaglandin G₂ (PGG₂), prostaglandin H₂ (PGH₂), prostaglandin I₂ (PGI₂), prostaglandin E₂ (PGE₂) และ thromboxane A₂ (TXA₂) ซึ่งสาร PGE₂ จัดว่าเป็น inflammatory mediator ที่มีความสำคัญในกระบวนการอักเสบ ในปัจจุบันพบว่า COX เป็น isozymes ที่มี 2 รูป ซึ่งถูกควบคุมด้วยยีนที่แตกต่างกัน ได้แก่ cyclooxygenase-1 (COX-1) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) (Claria, 2003) เอนไซม์ COX-1 เป็น constitutive enzyme ทำหน้าที่ควบคุมการสร้าง PGs ซึ่งมีบทบาทในการทำงานของระบบต่างๆในร่างกาย เช่น ทางเดินอาหาร ไต และเกร็ดเลือด จึงมักพบ COX-1 ได้ทั่วไปในร่างกาย การยับยั้งการทำงานของ COX-1 โดยยาระงับปวดและ nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) ทำให้เกิดผลไม่พึงประสงค์ของยา เช่น แผลในทางเดินอาหาร ภาวะเลือดออกในทางเดินอาหาร ส่วนเอนไซม์ COX-2 จะถูกสร้างขึ้นเฉพาะเมื่อเกิดกระบวนการอักเสบ สามารถตรวจพบการสร้างเอนไซม์ชนิดนี้ได้ใน macrophages, endothelial cells และ fibroblast เป็นต้น ปัจจุบันได้มีการพัฒนายาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ COX-2 (selective COX-2 inhibitors) ซึ่งมีผลยับยั้งการอักเสบแบบจำเพาะเจาะจง โดยมีผลอันไม่พึงประสงค์น้อยกว่ายาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ COX แบบไม่จำเพาะเจาะจง

รายงานการวิจัยหลายชิ้นได้แสดงถึงการเหนี่ยวนำการทำงานของ iNOS และ COX-2 (Kujubu et al., 1991; Lowenstein et al., 1993) ในกระบวนการอักเสบ โดยพบว่า NO และ PGE₂ จะถูกสร้างขึ้นในปริมาณสูงมากในเซลล์เพาะเลี้ยงมาโครฟาจที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการอักเสบ

จากสาร LPS ซึ่งกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นมีผลให้การทำงานของเอนไซม์ iNOS และ COX-2 เพิ่มขึ้น ตามลำดับ จากการศึกษาในระดับโมเลกุลพบว่า การควบคุมการทำงานของยีน iNOS และ COX-2 ถูกควบคุมผ่านกระบวนการถอดรหัส (transcription) โดยอาศัยการทำงานของ nuclear factor-KB (NF-KB) (Baeuerle et al., 1991) ข้อมูลการศึกษาโครงสร้างของยีน iNOS และ COX-2 ในบริเวณ 5'-flanking region ของยีนดังกล่าว พบว่ามี cis-acting NF-KB element (Kujubu et al., 1991; Lowenstein et al., 1993) การกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ inhibitor KB kinase (IKK) ผ่านกระบวนการ phosphorylation ของโปรตีน inhibitor KB (IKB) ส่งผลให้เกิดการสลายตัวของโปรตีน IKB จึงทำให้โปรตีน NF-KB หลุดออกมา แล้วจึงเกิดการเคลื่อนที่ (translocation) ของโปรตีน NF-KB เข้าสู่นิวเคลียสของเซลล์และเข้าจับบริเวณ cis-acting NF-KB element บนยีน iNOS และ COX-2 ทำให้ยีนเหล่านี้สามารถทำงานได้และส่งผลให้เกิดกระบวนการอักเสบตามมา (Griscavage et al., 1996)

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) ถูกผลิตโดยเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันหลายชนิดเช่น โมโนไซต์ (monocyte) และแมคโครฟาจ (macrophage) ที่ถูกกระตุ้นโดยสิ่งแปลกปลอมหรือระบบภูมิคุ้มกัน ลิมโฟไซต์ (lymphocyte) ทั้งชนิดบี และที รวมทั้งไฟโบรบลาสต์ TNF- α จัดเป็นสารช่วยโตโคไนด์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (proinflammatory cytokine) มีฤทธิ์กระตุ้นการผลิตช่วยโตโคไนด์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบชนิดอื่นๆ และสารตัวกลางสำหรับกระบวนการอักเสบ (inflammatory mediators) หลายชนิด เช่น interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) และ granulocyte monocyte colony stimulating factor (GM-CSF) นอกจากนั้น TNF- α ยังกระตุ้นให้ไฟโบรบลาสต์สร้างโมเลกุลสำหรับยึดติด (adhesion molecule) ออกมาที่ผิว ซึ่งตัวโมเลกุลยึดติดเหล่านี้จะจับกับลิแกนด์ (ligand) บนผิวของลิมโฟไซต์ ทำให้มีลิมโฟไซต์เคลื่อนที่เข้าสู่บริเวณที่มีการอักเสบมากขึ้น (Shanahan and Clair, 2002)

2.4 ยาต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory drugs)

ยาต้านการอักเสบในปัจจุบันแบ่งตามโครงสร้างทางเคมีได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ คือ

2.4.1 ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (Nonsteroidal anti-inflammatory

drugs; NSAIDs)

ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบได้โดยกลไกหลักจากการยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandins ซึ่งเป็นสารสื่อการอักเสบ (inflammatory mediators) ที่สำคัญชนิดหนึ่งในการก่อให้เกิดความเจ็บปวด การบวม อาการไข้ ร่วมกับสารสื่อการอักเสบชนิดอื่นๆ ได้แก่ kinin, histamine, lymphokines, neuropeptide, leukotrienes และ platelet activating factor (PAF) เป็นต้น ยาในกลุ่มนี้จะยับยั้งการเปลี่ยน arachidonic acid ไปเป็น cyclic endoperoxide (PGG₂ และ PGH₂) โดยการยับยั้งฤทธิ์ของเอนไซม์ cyclooxygenase เป็นผลให้การสร้าง prostaglandins ทุกชนิดน้อยลง เช่น PGE₂, prostacyclin, thromboxane A₂ และในส่วนของ

เอนไซม์ lipoxxygenase ที่ทำให้มีการสร้าง leukotrienes ซึ่งเป็นสารสื่อการอักเสบที่สำคัญอีกชนิดหนึ่ง พบว่าขนาดของยา NSAIDs ที่ใช้ในการรักษานั้นส่วนใหญ่จะไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ lipoxxygenase ได้ แสดงให้เห็นว่าการที่ยากลุ่มนี้ทำให้อาการปวด บวม บรรเทาลงน่าจะเป็นผลมาจากการยับยั้งการสร้างสารสื่อการอักเสบจากเอนไซม์ cyclooxygenase เท่านั้น ซึ่งยาแต่ละตัวมีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้ง COX-1 และ COX-2 แตกต่างกัน ตัวอย่างเช่น celecoxib และ rofecoxib มีความจำเพาะต่อ COX-2 สูง aspirin, indomethacin, piroxicam และ sulindac จะยับยั้ง COX-1 ได้ดีกว่า COX-2 ส่วน ibuprofen และ meclofenamate จะยับยั้ง COX-1 ได้พอๆ กับ COX-2 ได้มีการรักษาด้วย NSAIDs ที่มีฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อ COX-2 แต่มีผลข้างเคียงต่อทางเดินอาหารลดลง (ณัฐฐิยา พงศ์ผาสุก, 2546)

2.4.2 ยาด้านการอักเสบในกลุ่มของสเตียรอยด์ (Steroidal anti-inflammatory drugs)

สเตียรอยด์เป็นฮอร์โมนชนิดหนึ่งที่มีความสำคัญต่อร่างกาย และนำมาใช้เป็นยาด้านอักเสบและแก้แพ้ โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง phospholipase A₂ ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สร้างมาจาก phospholipids ของเยื่อหุ้มเซลล์และเอนไซม์ phospholipase A₂ สามารถกระตุ้นการหลั่ง arachidonic acid และถูกเปลี่ยนแปลงโดยเอนไซม์ COX-2 ให้ได้เป็นสาร PGE₂ ซึ่งเป็น inflammatory mediator ที่สำคัญตัวหนึ่ง นอกจากนี้ยาในกลุ่มสเตียรอยด์ยังออกฤทธิ์ยับยั้ง migration inhibitory factor ของ macrophages ลดการซึมผ่านของหลอดเลือดและยับยั้งการหลั่งสาร kinin และ prostaglandins ใช้รักษาโรคได้อย่างกว้างขวางซึ่งยาในกลุ่มนี้มีประโยชน์ช่วยบรรเทาอาการของโรคเท่านั้นโดยไม่ได้รักษาที่สาเหตุ การใช้ในโรค เช่น rheumatoid arthritis, osteoarthritis, nephrotic syndrome และ collagen diseases เช่น systemic lupus erythematosus, polyarteritis nodosa และ allergic diseases เช่น serum sickness, contact dermatitis, ลมพิษ, แพ้ยา, angioneurotic edema และ anaphylactic reaction, โรคหอบหืดในกรณี status asthmaticus และเรื้อรังที่มีอาการรุนแรงเท่านั้น, โรคผิวหนัง เช่น eczema, psoriasis, atopic dermatitis และ pruritis, โรคมะเร็งบางชนิด เช่น acute lymphocytic leukemia, lymphoma, breast cancer, โรคตา เช่น allergic ocular diseases ต่างๆ และโรคอื่นๆ เช่น sarcoidosis, thrombocytopenia, idiopathic thrombocytopenia, hemolytic anemia และการผ่าตัด organ transplantation เพื่อป้องกันการปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่ายเข้าไป ยากลุ่มสเตียรอยด์สามารถระงับการอักเสบทั้งในระยะเริ่มต้นและระยะสุดท้ายคือ ยับยั้งได้ทั้งอาการ ปวด บวม แดง ร้อน รักษาข้อเข่าเสื่อม และกระบวนการซ่อมแซมและสมานตัวของแผลในระยะของการอักเสบชนิดเรื้อรัง โดยกลไกการออกฤทธิ์มีหลายกลไกด้วยกัน เป็นที่ทราบแน่ชัดแล้วว่า สเตียรอยด์ยับยั้งการสร้างสารสื่อหลายชนิดที่มีบทบาทสำคัญในกระบวนการอักเสบจากเซลล์ต่างๆ เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์เยื่อบุหลอดเลือดและ fibroblast (จิรเดช มโนสร้อยและคณะ, 2546)

Prednisolone เป็นยามาตรฐานในกลุ่มสเตียรอยด์ที่ใช้ในการวิจัยครั้งนี้ ซึ่งสังเคราะห์มาจากadrenal corticosteroid โดยเป็นสารที่สร้างจากธรรมชาติ (adrenal glands) มีคุณสมบัติด้าน

การอักเสบได้อย่างดีและเป็นยาที่มีข้อบ่งชี้อย่างกว้างขวางในสภาวะการอักเสบ เช่น อากาแฟ, การอักเสบบริเวณจมูกและตา, หลอดลมอักเสบ, ผื่นคันที่ผิวหนัง, rheumatic fever, colitis, chronic active hepatitis rheumatoid arthritis, systemic lupus, acute gouty arthritis, psoriatic arthritis, ulcerative colitis และ Crohn's disease เป็นต้น โดยสรุปจะใช้รักษาอาการอักเสบ (ประกอบด้วย อาการ 4 อย่าง คือ ปวด บวม แดง ร้อน) และ ก่ออาการแพ้ต่างๆให้มีอาการลดลง

ผลข้างเคียงจากการใช้ยากลุ่มสเตียรอยด์ที่พบบ่อย

พิษในระยะสั้น อาจทำให้แผลในกระเพาะอาหารกำเริบ น้ำตาลในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง ลดภูมิคุ้มกันของร่างกายทำให้ติดเชื้อ (เช่น วัณโรค ปอดอักเสบ) ได้ง่าย หน้าบวม มีหนองขึ้น เป็นสิว

พิษในระยะยาว การใช้ยาเป็นเวลานาน หรือ รับประทานยาในขนาดสูง นอกจากจะมีพิษในระยะสั้นแล้วยังอาจทำให้เกิด cushing syndromes เช่น มีการสะสมของไขมันบริเวณหน้าและลำตัว หลังมีลักษณะเป็นหนอก (buffalo hump) กระดูกผุ กระดูกหักง่าย แผลหายช้า มีไข้เรื้อรังขึ้นตาม ผิวหนัง เกือบในร่างกายนี้อาจเสียสมดุล หน้าบวมเหมือนพระจันทร์ (moon face) ลำตัวบวมทำให้เห็นว่าหน้าและตัวอ้วนกลมผิดปกติแต่แขนขาลีบ โรคจิตประสาท ตาเป็นต้อกระจกหรือต้อหิน ระดับน้ำตาลในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง กระดูกพรุน ทำให้สูญเสียสารโปแตสเซียมในเลือดและระคายเคืองกระเพาะอาหาร พิษที่รุนแรงที่สุดคือ ทำให้ต่อมหมวกไตฝ่อ เมื่อเกิดภาวะเครียดของร่างกาย อาจทำให้ช็อคถึงตายได้ เรียกภาวะนี้ว่า “ภาวะวิกฤตจากต่อมหมวกไตฝ่อ”

2.5 วิธีทดสอบฤทธิ์ด้านการอักเสบและฤทธิ์ลดปวดทางเภสัชวิทยา

2.5.1 การศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบแบบเฉียบพลัน

2.5.1.1 วิธี Rat hind paw edema model (ปณต ตั้งสุจริต และคณะ, 2549)

เป็นการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบที่อุ้งเท้าหนูโดยการฉีดสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบที่อุ้งเท้า หนู โดยการฉีดสารที่ก่อให้เกิดการอักเสบ เช่น yeast, carrageenan, bradykinin, histamine หรือ serotonin แล้วเปรียบเทียบขนาดของเท้าหนูในเวลาต่างๆ ในการทดลองนี้ใช้ carrageenan เป็นตัวกระตุ้นการอักเสบ โดยแบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่มๆ ละ 6 ตัว แล้ว pretreat ด้วยสารที่จะทดสอบ กลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับสาร vehicle และ ยามาตรฐาน ตามลำดับ กลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบ หลังจากนั้น 1 ชั่วโมงจึงกระตุ้นให้หนูเกิดการบวมโดยการฉีด 1% carrageenan ปริมาณ 0.1 ml เข้าที่อุ้งเท้า (subplantar injection) แล้วเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยขนาดของเท้าหนูที่บวมขึ้น ที่เวลา 1, 2 และ 3 ชั่วโมง ระหว่างกลุ่มที่ได้รับสารทดสอบกับกลุ่มควบคุม

2.5.1.2 วิธี Croton oil induced ear edema in mice (Gomig et al., 2008)

อาการบวมในหนูถีบจักรถูกเหนี่ยวนำขึ้นด้วยสาร croton oil (0.1 mg/ear) โดยการทา croton oil ที่บริเวณใบหูด้านในของหนู โดยแบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่มๆ ละ 6 ตัว แล้ว pretreat ด้วยสารที่จะทดสอบ กลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับสาร vehicle และ ยามาตรฐาน ตามลำดับทาที่บริเวณใบหู ด้านนอก กลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบ ในปริมาณต่างๆกันที่หูด้านนอก หลังจากนั้น 6 ชั่วโมง



ทำการวัดความหนาของใบหูหนูที่เพิ่มขึ้นโดยใช้ digital vernia caliper จากนั้นเปรียบเทียบความหนาของหูที่เพิ่มขึ้นระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดสอบ

2.5.1.3 วิธี Histamine, 5-HT and PGE₁-induced acute Inflammation in rats (Kale et al., 2007)

เป็นการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบขึ้นที่อุ้งเท้า โดยแบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่มๆ ละ 6 ตัว แล้ว pretreat ด้วยสารที่จะทดสอบก่อน 30 นาที กลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับสาร vehicle และ ยามาตรฐาน ตามลำดับ กลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบ อาการอักเสบเหนียวนาโดยฉีดสารสื่อกลางการอักเสบ เช่น histamine, 5-HT and PGE₁ ปริมาณ 0.1 มิลลิลิตร เข้าทางขาหลังด้านขวา และวัดขนาดเท้า หนูหลังฉีดสารสื่อทันทีโดยเริ่มจากนาทีที่ 0 ถึง 30 โดยใช้ plethysmometer วัดเปอร์เซ็นต์การอักเสบโดยดูจากปริมาตรเท้าหนูที่บวมขึ้นและเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดสอบ

2.5.1.4 วิธีอื่นๆ

มีวิธีอื่นๆ ที่ใช้ศึกษาการอักเสบแบบเฉียบพลัน ได้แก่ TPA-induced mouse ear oedema (Sanchez-Mateo et al., 2006) Xylene-induced ear oedema in mice, Acetic acid-induced vascular permeability in mice, Carrageenan-induced pleurisy in rats (Wu et al., 2006)

2.5.2 การศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบแบบเรื้อรัง

2.5.2.1 วิธี Formaldehyde induced arthritis (ณัฐธิดา พงศ์ผาสุก, 2546 อ้างถึงใน Saxena et al., 1984)

แบ่งหนูทดลองออกเป็น 5 กลุ่มๆ ละ 6 ตัวกลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับสาร vehicle และ ยามาตรฐาน ตามลำดับ กลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบ ฉีด 0.1 ml ของสารละลาย 2% formaldehyde เข้าใต้พังผืดยึดกล้ามเนื้อ (subaponeurotic) ที่เท้าขวาของหนู ในวันแรกและวันที่ 3 หนูจะได้รับยาทุกวันเป็นเวลา 10 วัน โดยมีการวัดขนาดของเท้าทุกวันด้วย plethysmometer จากการศึกษา formaldehyde ทำให้เท้าหนูบวมมากในวันที่ 1 และ 4 หลังฉีด จากนั้นการบวมจะลดลงในช่วงเวลา 10 วัน และเปรียบเทียบปริมาตรเท้าหนูที่บวมขึ้นระหว่างกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดสอบ

2.5.2.2 วิธี Cotton pellet implantation in rats (Panthong et al., 2007)

เป็นการทดสอบฤทธิ์ด้านการอักเสบโดยแบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว 1 และ 2 จะได้รับสาร vehicle และ ยามาตรฐาน ตามลำดับ กลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบ เตรียมก้อนสำลีที่ผ่านการ sterile แล้วจำนวน 1 ก้อนน้ำหนัก 20 ± 1 มิลลิกรัม ขนาด 0.5 cm จากนั้นสลับหนูด้วยการฉีด pentobarbital sodium จำนวน 50 mg/kg (intraperitoneal) และผ่าตัดเพื่อเอาก้อนสำลีใส่เข้าไปใต้ผิวหนังของหนู (subcutaneous) โดยใช้ sterile technique หลังจากนั้นป้อนสารที่จะทดสอบความเข้มข้นต่างๆ กันและยา prednisolone ขนาด 5 mg/kg สำหรับกลุ่ม positive control ส่วนหนูกลุ่ม negative control ได้รับเฉพาะน้ำกลั่นโดยให้ทุกวันเป็นเวลา 7 วัน จากนั้นผ่าตัดเอาก้อนสำลีออกมาแล้วทำให้แห้งที่อุณหภูมิ 60°C เป็นเวลา 18 ชั่วโมงเพื่อที่จะดูน้ำหนักแห้ง การที่



น้ำหนักของก้อนสำลีเพิ่มขึ้นจะเป็นตัววัดถึงการอักเสบแบบเรื้อรังและใช้ในการคำนวณต่อไป
เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของน้ำหนักก้อนสำลีของหนูกลุ่มควบคุมและกลุ่มทดสอบ

2.5.2.3 วิธีอื่น ๆ ในการศึกษาการอักเสบแบบเรื้อรัง

วิธีอื่น ๆ ที่นิยมใช้ศึกษา คือ Adjuvant-induced arthritis (Yin et al., 2003) Turpentine oil-induce granuloma in rats (Kale et al., 2007)

2.5.3 การศึกษาฤทธิ์ลดปวด

2.5.3.1 วิธี Writhing test (Panthong et al., 2007)

เป็นการทดสอบฤทธิ์ระงับปวดที่สัมพันธ์กับการอักเสบ (inflammation analgesia) โดยจะทำการสังเกตอาการที่หนูมีการบิดตัว เอาท้องถูแนบไปกับพื้น และเหยียดขาหลังออก เรียกว่า writhing response โดยแบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่มๆ ละ 6 ตัว แล้ว pretreat ด้วยสารที่จะทดสอบ 1 และ 2 จะได้รับสาร vehicle และ ยามาตรฐาน ตามลำดับ กลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบกัน หลังจากนั้น 1 ชั่วโมงเหนี่ยวนำให้หนูเกิด writhing response โดยการฉีด 0.75 % acetic acid (10 ml/kg) เข้าที่ช่องท้องหนู (intraperitoneal) แล้วบันทึกจำนวนของ writhing response ที่เกิดขึ้นภายในช่วงเวลาเวลา 15 นาที โดยจะเริ่มจากนาทีที่ 5 หลังจากฉีด acetic acid และเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของจำนวน writhing response และนำค่ามาเปรียบเทียบหาค่า % inhibition ของหนูที่ได้รับสารสกัดเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยามาตรฐาน

2.5.3.2 วิธี Formalin test (Panthong et al., 2007)

เป็นการทดสอบฤทธิ์ระงับปวดที่สัมพันธ์กับการอักเสบ (inflammatory analgesia) โดยแบ่งหนูเพศผู้ (male mice) น้ำหนักระหว่าง 30-40 กรัม แบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว กลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับสาร vehicle และ ยามาตรฐาน ตามลำดับ กลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบ ทำการสังเกตพฤติกรรมของหนูหลังฉีด formalin เข้าที่ฝ่าเท้า ซึ่งจะแบ่งออกเป็น 2 phases คือ early phase (neurogenic phase) และ late phase (inflammatory phase) โดยทำการทดลองดังนี้

1. ป้อนสารที่จะทดสอบความเข้มข้นต่างๆ กัน
2. หลังจากนั้น 1 ชั่วโมงทำการฉีด formalin เข้าใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ปริมาณ 20 μ l (1% formalin in NSS) เข้าทางขาหลังด้านขวา
3. นับจำนวนครั้งในการเลียเท้าของหนูระหว่างเวลาที่ 0-5 นาที (สำหรับ early phase) และระหว่างเวลาที่ 20-30 นาที (สำหรับ late phase)
4. เปรียบเทียบค่าเฉลี่ยจำนวนครั้งในการเลียเท้าของกลุ่มที่ได้รับสารที่จะทดสอบเทียบกับกลุ่มควบคุม (negative control) และกลุ่มที่ได้รับยามาตรฐาน

2.5.3.3 วิธี Tail flick test (ปณต ตั้งสุจิตและคณะ, 2549)

เป็นการทดสอบฤทธิ์ระงับปวด โดยใช้ความร้อนเป็นตัวกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด การทำการทดลองโดยวิธีเอาหางหนูจุ่มลงในน้ำอุณหภูมิ 50°C และจับเวลาที่หนูถอนความร้อนโดยไม่สะบัดหางหนี แบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่มๆ ละ 6 ตัว แล้ว pretreat ด้วยสารที่จะทดสอบที่ความเข้มข้นต่างๆ กัน กลุ่มที่ 1 และ 2 จะได้รับ normal saline และ morphine (10 mg/kg, ฉีดเข้าช่องท้อง) ตามลำดับ ในกลุ่มที่ 3-5 จะได้รับสารทดสอบโดยการฉีดเข้าทางช่องท้องหนู (intraperitoneal) ในขนาดต่างๆ กัน โดยหนูทั้งหมดจะได้รับการบันทึก response time ก่อนให้ยา และหลังให้ยาแล้ว 10, 30, 60 และ 90 นาที หลังจากนั้นเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยของเวลาที่หนูถอนความร้อนโดยไม่สะบัดหางหนีในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดเทียบกับกลุ่มควบคุมและกลุ่มที่ได้รับยามาตรฐาน

2.5.3.4 วิธีอื่นๆ

นอกจากนี้ยังมีวิธีการศึกษาฤทธิ์ลดปวดอีกหลายวิธี เช่น Tail formalin test (Delporte et al., 2007) Hot-plate test (Yin et al., 2003; Witaicenis et al., 2007)

2.6 ข้อมูลทั่วไปเกี่ยวกับสมุนไพรรางจืด



ก. ใบ



ข. ลำต้นและใบ



ค. ดอก

ภาพที่ 2 -1 แสดงส่วนประกอบของต้นรางจืด ใบ (ก), ลำต้นและใบ (ข) และดอก (ค)

ชื่อวิทยาศาสตร์

Thunbergia laurifolia Linn.

ชื่อวงศ์

Acanthaceae

ชื่อท้องถิ่น

กำลังช้างเผือก, ยาเขียว, เครือเถาเขียว, ขอบชะนาง (ไทย), ดุเหว่า (ปัตตานี), คาย (ยะลา), ปังกะละ, ย้าแย้ (อุตรดิตถ์), หนามแน่ (พายัพ), ขอบชะนาง, รวงจืด (ภาคกลาง), รวงเย็น (ยะลา) จอลอดิเออ, ชั่งกะ, ปังกะละ, พอหน่อเตอ (กะเหรี่ยง-แม่ฮ่องสอน), ทิดพุด (นครศรีธรรมราช), น้ำนอง (สระบุรี), แอดแอ (เพชรบูรณ์)

ลักษณะทั่วไป

ต้น

เป็นพรรณไม้เถาชนิดหนึ่ง หรือเป็นไม้ล้มลุก (herb) ต้นตั้งตรง สูง 79-91 เซนติเมตร เส้นผ่านศูนย์กลาง 8.64-11.62 มิลลิเมตร ลำต้นสีเขียวอมน้ำตาล มีขนปกคลุมปานกลาง ที่มักพบอยู่ตามชายป่าดงดิบ ชอบอาศัยพันเกาะเกี่ยวกับต้นไม้ใหญ่ มีเถาที่แข็งแรงมาก ลักษณะของเถานั้นจะกลม เป็นข้อปล้อง มีสีเขียว

ใบ

เป็นไม้ใบเดี่ยว ออกตรงข้ามกันเป็นคู่ ๆ และขนาดของใบนั้น จะไล่กันขึ้นไป ตั้งแต่ขนาดใหญ่ คือ ตรงโคนกันไปหาขนาดเล็กคือ ปลายก้าน ใบเป็นสีเขียวเข้ม ผิวเกลี้ยง ลักษณะของใบเป็นรูปหัวใจ ตรงโคนใบจะเว้า ปลายใบจะเป็นติ่งแหลม ใบจะมีความกว้างยาวประมาณ 2 นิ้วและยาวประมาณ 4-5 นิ้ว การเรียงตัวของใบแบบมี 3 ใบย่อยและมีก้านใบ (pinnately-trifoliate) ใบรูปหอก (lanceolate) ใบบนมีความยาว 3.04-4.0 เซนติเมตร กว้าง 1.22-3.34 เซนติเมตร ใบข้างยาว 2.07-3.13 เซนติเมตร กว้าง 0.75-1.05 เซนติเมตร เข้ม หน้าใบไม่มีขน มีขนที่หลังใบ ปานกลาง ขอบใบหยักเป็นฟันเลื่อยห่าง (serrate) ก้านใบยาว 2.15-3.63 เซนติเมตร มีขนปกคลุมปานกลาง

ดอก

ช่อดอกแบบช่อกระจุก (raceme) ยาว 17.7-25.5 เซนติเมตร กลุ่มดอก (head) ยาว 8.49-17.65 เซนติเมตร ดอกเดี่ยวมี 23-55 ดอกต่อช่อ ดอกรูปดอกถั่วมีขนาดเล็ก ออกเป็นช่ออยู่ตามง่ามใบ ช่อ ๆ หนึ่งจะมีดอกอยู่ 3-4 ดอก ห้อยย้อยลงมา ลักษณะของดอกเป็นกรวย หลอดกรวยยาวประมาณ 1 ซม. ตรงปลายดอกก็จะแยกเป็นแฉกอยู่ 5 แฉก หรือ 5 กลีบ ดอกจะเป็นสีม่วงอ่อน ๆ หรือสีคราม ดอกที่ยังอ่อน จะมีกาบห่อหุ้มอยู่ ดอกบานเต็มที่ประมาณ 3 นิ้ว ภายในหลอดดอกนั้นเป็นสีขาวมีเกสรตัวผู้อยู่ประมาณ 4 อัน จะผลิดอกในเดือนพฤศจิกายน ถึงเดือนมกราคม

ผล

พอดอกนั้นร่วงโรยไป ก็จะติดเป็นผล ซึ่งมีลักษณะเป็นฝักตรงปลายฝักจะแหลม คล้ายกับปากนก ส่วนโคนใบนั้นกลม ยาวประมาณ 1-1.5 นิ้ว เมื่อผลแก่ก็จะแตกออกเป็น 2 ซีก

ถิ่นที่อยู่ พบได้ทั่วไปทั้งป่าดงดิบชื้นจนถึงป่าเบญจพรรณ ป่าละเมาะหรือทุ่งหญ้า ทั่วทุกภาคของประเทศไทย ต่างประเทศพบทั่วไปในเขตเอเชียตะวันออกเฉียงใต้

ส่วนที่ใช้ ทั้งต้น รากและเถา ใช้เป็นยา

สรรพคุณ

- ทั้งต้น** จะมีรสเย็นใช้ถอนพิษยาเบื่อเมา หรือใช้ปรุงเป็นยาเขียว ถอนพิษไข้
- ใบสด** ใช้คั้นน้ำ แก้ไข้ ถอนพิษต่าง ๆ ในร่างกาย เช่น อาการแพ้อาหาร เป็นต้น การทดลองเพื่อใช้แก้พิษ ที่เกิดจากยาฆ่าแมลงโพลิดอลในสัตว์ ได้ผลดีพอควร สรุปได้ว่า อาจใช้น้ำคั้นใบสด ให้ผู้ป่วยที่กินยาฆ่าแมลง ดื่มเป็นการปฐมพยาบาล ก่อนนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาลได้ แต่จะไม่ให้ผลในการกินเพื่อป้องกัน ก่อนสัมผัสยาฆ่าแมลง
- รากและเถา** ใช้กินเป็นยารักษาอาการร้อนในกระหายน้ำ รักษาพิษร้อน
- ใบและราก** ใช้ปรุงเป็นยาถอนพิษไข้ เป็นยาพอกบาดแผล น้ำร้อนลวก ไฟไหม้ ทำลายพิษยาฆ่าแมลง พิษจากสตรีกินให้เป็นกลาง พิษจากดื่มเหล้ามากเกินไป หรือยาเบื่อชนิดต่าง ๆ เข้าสู่ร่างกาย (มูลนิธิการแพทย์แผนไทยพัฒนา, 2548)

สารประกอบทางเคมี

ตารางที่ 2-2 สารเคมีที่พบในส่วนใบและดอกรางจืด

ส่วนของพืช	สารที่พบ	กลุ่มของสาร
ใบ, ดอก	Apigennin	flavonoid
ใบ, ดอก	Apigenin-7-o-Beta-D-glucopyranoside	flavonoid
ใบ, ดอก	Delphinidin-3,5-di-o-Beta-D-glucopyranoside	flavonoid

(Purnima and Gupta, 1978; Kanchanapoom et al., 2002)

ภูมิปัญญาพื้นบ้าน

- ใช้รักษาอาการแพ้ ท้องร่วงและผื่นคัน เนื่องจากเป็นพิษจากอาหารบางชนิด (เห็ดพิษ, กลอย, ผักหวาน, ว่านทอด) หรือพิษจากสัตว์
- ส่วนที่ใช้** : ใบและเถาสด
- ขนาดและวิธีใช้** : 4-5 ใบ โขลกตำผสมน้ำหรือน้ำข้าวขาว แล้วคั้นเอาน้ำดื่ม หรือจะใช้รางจืดแห้ง 300 กรัม ต่อน้ำ 1 ลิตร และให้ดื่มน้ำรางจืด 200 มิลลิลิตร ทุก 2 ชั่วโมงหรือใช้ใบสดสับใส่น้ำให้ท่วม ต้มให้เดือด 10 นาที ดื่มน้ำบ่อยๆ จะช่วยถอนพิษ
- ใช้แก้พิษที่เกิดจากยาฆ่าแมลงโพลิดอล
- ส่วนที่ใช้** : น้ำคั้นใบสดให้ผู้ป่วยดื่มเป็นการปฐมพยาบาลก่อนนำผู้ป่วยส่งโรงพยาบาลได้ แต่จะไม่ให้ผลในการกินเพื่อป้องกันก่อนสัมผัสยาฆ่าแมลง

- 3. ใช้ปรุงเป็นยาเขียว ถอนพิษไข้และพิษอื่นๆ
- 4. ใช้เป็นยาแก้ร้อนใน กระหายน้ำ
- 5. ใช้ดื่มในรูปชาขงรางจืดเพื่อขับปัสสาวะ

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา (ภาคภูมิ พาณิชยุปกานันท์, 2544)

ตารางที่ 2-3 ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของต้นรางจืด

ส่วนที่ใช้	สารละลาย	ฤทธิ์/การนำไปใช้
Dried leaf	Petolium ether	antibacterial activity - <i>Aerobacter aerogenes</i>
Dried root+stem	ไม่ระบุ	Used for fever Used for antitoxicity
Fresh leaf	H ₂ O	Antagonize the effect of Folidol [®] (SC injection)
Dried entire plant	ไม่ระบุ	Used for cancer
Dried root	hot H ₂ O	Used as an antinflammatory agent
Dried leaf	hot H ₂ O	Antidote against poisons ex. Strychnine, Arsenic, Insecticides, ect.
Dried leaf	ไม่ระบุ	Neuromuscular blocking activity
Fresh leaf	H ₂ O	Used to bath a child with fits

ในวงการแพทย์แผนไทยเชื่อว่ารางจืดมีสรรพคุณเป็นยาถอนพิษ แก่พิษเบื่อเมาหรือใช้ปรุงเป็นยาเขียวถอนพิษไข้ แก่ร้อนในกระหายน้ำและเข้ายารักษาโรคอีกเสบและปอดบวม (ชะลอ, 2539; นันทวัน และอรนุช, 2539) ปัจจุบันสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา กระทรวงสาธารณสุข อนุญาตให้ใช้ใบรางจืดเป็นสมุนไพรที่ชุมชนสามารถผลิตเพื่อเศรษฐกิจชุมชน เพื่อแก้ไข้ แก่ร้อนใน

การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีในรางจืดพบว่ามีสารสำคัญหลายชนิด ได้แก่ เอพิจินิน (apigenin) โคสโมซิน (cosmosin) และ delphinidin-3,5-di-O-β-D-glucose (นันทวัน และอรนุช, 2539; ภูมิพิชญ์, 2539) จากการศึกษาสารเคมีในรางจืดของ Kanchanapoom *et al.* (2002) พบว่า ส่วนลำต้นและใบประกอบด้วย two iridoid glucosides, 8-*epi*-grandifloric and 3'-O-β-glucopyranosyl-stibericoside apigenin (4, 5, 7- trihydroxyflavone) และพบสารอีก 7 ชนิดคือ benzyl β-glucopyranoside, benzyl β-2'-O-β-glucopyranosyl, glucopyranoside, grandifloric acid, E-2-hexenyly β-glucopyeanosdie, hexanol β-glucopyranoside, 6-C-glucopyranosylapigenin และ 6, 8-di-C-glucopyranosyl ส่วนในดอกและใบพบสารออกฤทธิ์พวก

phenolic compound รวมไปถึงสาร delphinidin 3:5-di-O- β -d-glucopyranoside, apigenin, apigenin-7-O- β -d-glucopyranoside และ chlorogenic acid (Purnima and Gupta, 1978; Thongsaard and Marsden, 2002)

Apigenin เป็นสารจำพวก flavonoid ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandin (PGs) และ proinflammatory cytokine ใน cell culture models (Smolinski and Pestka, 2003) นอกจากนี้ สารฟลาโวนอยด์อื่นๆ เช่น apigenin, quercetin และ galangin ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ ยีน iNOS และ COX-2 ในเซลล์เพาะเลี้ยงมาโครฟาจ (J774A.1) (Raso et al., 2000) จากการศึกษาของ Liang et al. (1999) พบว่า apigenin มีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนและ mRNA ของ iNOS และ COX-2 ได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง IKB kinase ซึ่ง apigenin และสาร flavonoid อื่นๆ มีความสำคัญในการป้องกันการเกิดโรคเมะเร็งและการอักเสบ นอกจากนี้ apigenin ยังมีฤทธิ์ยับยั้ง inflammatory mediators เช่น nitric oxide และ prostaglandin E₂ ที่สร้างจาก inducible nitric oxide synthase (iNOS) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) โดยการกระตุ้นด้วย LPS ได้อย่างมีนัยสำคัญ (Hougee et al., 2005) และ apigenin ยังมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (สุริย์ ศุภลักษณ์นารี, 2542) และจากการศึกษาของ Smolinski และ Pestka (2003) พบว่าสาร apigenin มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบในหนู B6C3F1 mice เพศเมีย

รายงานการศึกษาปัจจุบันพบว่ารางจืดมีสรรพคุณทางยามากมาย เช่น ด้านแบคทีเรีย ด้านไวรัสเฮอร์ปีส์ ซิมเพลกซ์ ลดความดันโลหิต และลดพิษจากยาฆ่าแมลง (Tejasen and Thongthapp, 1992) จากการศึกษาของสกุลรัตน์ อุษณาวรรษ์ และคณะ (2543) รายงานว่าสารสกัดจากใบรางจืดสามารถช่วยลดพิษพาราควอตในหนูขาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จากผลการวิจัยของ Chanawirat (2000) และ Pramyothin et al., (2005) พบว่าสารสกัดจากใบรางจืดสามารถช่วยป้องกันการทำลายตับจากการเหนี่ยวนำด้วยเอทานอลในหนูขาวและหนูถีบจักรได้

พาดิ เตชะเสน และชัชวดี ทาบทอง (2523) พบว่าเมื่อให้หนูกินสารสกัดรางจืดสามารถลดอัตราการตายของหนูจากการได้รับสารฟอสฟอไรด์ ซึ่งเป็นยาฆ่าแมลงกลุ่ม organophosphate ได้ดีกว่าการฉีดสารสกัดจากใบรางจืดสด, ใบแห้ง, รากและเปลือกแห้งสามารถลดพิษจากยาฆ่าแมลง, แอลกอฮอล์, อาเซนิคและ strychnine ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจากรากแห้งมีฤทธิ์ต้านอักเสบและลดไข้ (Thongsaard and Marsden., 2002)

จากการศึกษาของ Chan และ Lim (2005) พบว่าสารสกัดใบรางจืดที่ทำให้แห้งด้วยเครื่อง microwave มีปริมาณ total phenolic content (TPC) และมีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Srida et al., 2002) มากกว่าสมุนไพรที่มีขายตามท้องตลาด รายงานการวิจัยของ Khunkitti et al. (2003) พบว่าสารสกัดจากใบรางจืดอย่างหยาบ (crude extract) สามารถยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย (antibacterial) ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ส่วนฤทธิ์ต้านอักเสบของรางจืดนั้นได้มีการรายงานการวิจัยหลายชิ้นดังนี้ Charumanee et al. (2001) พบว่าสารสกัดรางจืดด้วย ethanol และ hexane สามารถลดอาการอักเสบของอุ้งเท้าและใบหูของหนูทดลองได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยสารสกัดความเข้มข้น 30% สามารถลดอาการอักเสบได้

เทียบเท่า 1% diclofenac จากการศึกษาของมณฑิเยร เปลี และคณะ (2544) พบว่าในการทดสอบฤทธิ์ด้านการอักเสบโดยใช้ rat ear edema model สารสกัดรางจืดด้วย ethanol ความเข้มข้น 50% สามารถลดอาการบวมแดงที่ใบหูของหนูทดลองได้อย่างมีนัยสำคัญ แต่น้อยกว่า 0.1% triamcinolone จากการศึกษาโดยวิธี carageenan induced rat paw edema พบว่าสารสกัดรางจืด (1 กรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวหนู) มีฤทธิ์ป้องกันการบวมของอุ้งเท้าหนูได้อย่างมีนัยสำคัญ โดยลดการบวมได้มากกว่าร้อยละ 50 นอกจากนี้ การทดสอบความเป็นพิษของสารสกัดจากรางจืด พบว่าสารสกัดรางจืดหยาบไม่มีพิษต่อสัตว์ทดลองจากการทดสอบความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรัง

วิรวรรณ วิสิฐพงศ์พันธ์ (2545) ศึกษาความเป็นพิษของรางจืดในหนูขาว เมื่อบริโภคขนาดสูงและขนาดเท่ากับการดื่มชาในคนทุกวันต่อเนื่องกัน โดยใช้หนูขาวสายพันธุ์ Sprague-Dawley เป็นสัตว์ทดลอง และศึกษาฤทธิ์การก่อกลายพันธุ์ของรางจืด โดยใช้แบคทีเรีย *S. typhimurium* สายพันธุ์ TA98 และ TA100 ผลการทดลองพบว่า น้ำสารสกัดขนาดสูง 10 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ไม่มีผลเปลี่ยนแปลงพฤติกรรมโดยทั่วไปของหนูขาวและไม่ทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะภายใน และเมื่อทดสอบให้น้ำสารสกัดใบรางจืดขนาด 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ต่อเนื่องกันเป็นเวลา 28 วัน พบว่า ไม่มีหนูขาวตัวใดเสียชีวิตในระหว่างการทดสอบ ไม่พบความผิดปกติของอวัยวะภายในเมื่อสังเกตด้วยตาเปล่า และไม่พบพยาธิสภาพของเนื้อเยื่ออวัยวะภายในของหนูขาวทุกกลุ่ม นอกจากนี้พบว่า ระดับ malondialdehyde ซึ่งเป็นผลผลิตของการเกิด lipid peroxidation ในซีรัมของหนูขาวเพศผู้ลดลงอย่างชัดเจน ($p < 0.001$) และรางจืดความเข้มข้น 2.5, 5, 10 และ 20 มิลลิกรัมต่อ 1 มิลลิลิตรไม่ก่อให้เกิดการกลายพันธุ์ของแบคทีเรีย จากผลการทดลองสรุปได้ว่า รางจืดไม่เป็นพิษต่อหนูขาวเมื่อได้รับในขนาดสูงได้ครั้งเดียวและไม่ทำให้เกิดพฤติกรรมของหนูขาวเปลี่ยนไป และสารสกัดใบรางจืดไม่ก่อให้เกิดอนุมูลอิสระ รวมทั้งไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของยีนแบคทีเรีย

ณัฐธิดา พงศ์ผาสุก (2546) ศึกษาเปรียบเทียบฤทธิ์ด้านการอักเสบของสารสกัดสมุนไพร 5 ชนิดที่มีฤทธิ์ลดการบวมได้แก่ สารสกัดจากพญายอ, กรรณิการ, หนุ้าเหว้หมู, มังคุดและรางจืด ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดรางจืดมีเปอร์เซ็นต์ยับยั้งการบวมได้ดีที่สุดประมาณ 70% รองลงมาคือ สารสกัดมังคุด 45% การศึกษาฤทธิ์ด้านการอักเสบของสารสกัดรางจืดกับมังคุด พบว่า รางจืดมีฤทธิ์ด้านการอักเสบสูงกว่ามังคุด ประมาณ 2 เท่า (ED_{50} รางจืดเท่ากับ 2.51 กรัม/กิโลกรัม ED_{50} มังคุดเท่ากับ 5.51 กรัม/กิโลกรัม) เมื่อศึกษาความเป็นพิษแบบเฉียบพลันและเรื้อรังพบว่ารางจืดไม่มีผลทำให้หนูตาย แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของสมุนไพรรางจืด