

บทที่ 2

วรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง

ในปัจจุบันผลิตภัณฑ์ที่ได้จากธรรมชาติเป็นแหล่งสำคัญที่ใช้ผลิต chemotherapeutic agents ที่มีประสิทธิภาพสูง ยารักษาโรคมะเร็งที่ผ่านการคัดกรองจากสถาบัน Food and Drug Administration (FDA) ประเทศสหรัฐอเมริกา ตั้งแต่ปี 1960 นั้นเป็นผลิตภัณฑ์ที่มาจากธรรมชาติมากกว่า 50% ในทางการแพทย์แผนไทยมีสมุนไพรหลายชนิด ที่เป็นมรดกอันล้ำค่าของภูมิปัญญาชาวบ้านนำมาใช้รักษาโรคมะเร็งอย่างแพร่หลายเป็นระยะเวลานาน โดยนำมาต้มกับน้ำ หรือนำมาคองด้วยแอลกอฮอล์ อย่างไรก็ตามหลักฐานดังกล่าวเป็นการถ่ายทอดจากบรรพบุรุษ ซึ่งยังไม่มีหลักฐานทางเภสัชวิทยาเกี่ยวกับฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยเฉพาะจากส่วนรากของลำบิดคงและท้าวแสนปม ที่มีถิ่นกำเนิดในประเทศไทย ซึ่งปริมาณสารสำคัญนั้นขึ้นกับปัจจัยหลายอย่างเช่น สายพันธุ์ ดินที่ปลูก ระยะเวลาในการปลูก ฤดูที่เก็บเกี่ยว ดังนั้นจึงควรมีการวิจัยเพื่อพัฒนาวิธีการแยกและสกัดสารสำคัญ เพื่อนำมาเป็นสารมาตรฐานในการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อไป

สรรพคุณทางการแพทย์แผนโบราณ

พืชในสกุล *Diospyros* ได้ถูกนำมาใช้ในการแพทย์แผนโบราณทั่วโลก เช่น อายุรเวชและยูนาเนียนของประเทศอินเดีย (Ayurveda and Yunani), การแพทย์พื้นบ้านของทวีปอฟริกา (African folklore) และ การแพทย์พื้นบ้านของประเทศจีน (Chinese folklore) สิ่งที่เป็นที่น่าสนใจอย่างยิ่งคือเกือบทุกส่วนของพืชชนิดนี้สามารถนำมาใช้เป็นยาได้ เช่น ใบเหมาะสำหรับแก้โรคปวดหลัง (backache) ส่วนผล ใช้เป็นยาแก้ท้องอืด (carminative agent) แก้ปวดท้อง (astringent) ส่วนเมล็ดใช้เป็นยานอนหลับ (sedative agent) ส่วนเปลือกมีรสขมใช้แก้ปวดท้องเช่นกัน การแพทย์แผนโบราณประเทศอินเดียมีพืชในสกุล *Diospyros* ถูกใช้อย่างแพร่หลายถึง 12 ชนิด การแพทย์แผนโบราณอายุรเวชนำน้ำคั้นจากส่วนเปลือกและใบของ *D. peregrina* มารักษาแผลที่เกิดจากงูกัด ส่วนดอกที่ตากแห้งของ *D. melanoxylon* ถูกนำมาใช้ใน การแพทย์แผนโบราณประเทศอินเดีย (Yunani) โดยใช้เป็นยาขับปัสสาวะ เป็นยาต้านการอักเสบของม้าม ในประเทศไทย *D. mollis* และ *D. rhodocalyx* ถูกใช้เป็นยาขับปัสสาวะ ยาแก้ท้องเสีย ยาฆ่าพยาธิ ในทวีปอฟริกาใต้ *D. hirsute* ใช้รักษาโรคหนองใน และ *D. lucida* ใช้แก้ปวดท้องประจำเดือน (Mallavadhani *et al.*, 1998)

สารเคมีสำคัญของพืชในสกุล Diospyros

เกือบทุกส่วนของพืชในสกุล *Diospyros* ได้มีการตรวจสอบโครงสร้างทางเคมี และพบสารสำคัญในส่วนต่างๆดังแสดงในตาราง 1 พบว่า triterpenoids และ naphthoquinones กระจายเกือบทุกส่วนของพืชชนิดนี้ สารในกลุ่ม terpenoids พบว่า 90% ของพืชใน *Diospyros* species เป็นชนิด triterpenes: pentacyclic core ได้แก่ lupine, ursane, oleanane, taraxerane, friedelane ซึ่งสารเหล่านี้มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง (anti-cancer), ต้านโรคเอดส์ (anti-HIV) และต้านการอักเสบ (anti-inflammation) (Mallavadhani *et al.*, 1998)

สารสกัดชั้นคลอโรฟอร์มของส่วนเปลือกไม้ของต้นจันทน์ (*Diospyros decandra*) สามารถแยกสารบริสุทธิ์ชนิดใหม่ในกลุ่มสารประกอบไตรเทอร์ปีนได้ 5 ชนิด ซึ่งเป็นสาร 24-nor-, 24-nor-2,3-seco-, และ 3,24-dinor-2,4-seco-ursane triterpenes รวมทั้ง betulinic acid นอกจากนี้สารบริสุทธิ์ที่สกัดได้จาก methanol extract ส่วนกิ่งของ *D. discolor* ได้แก่ lanostane-type triterpenes, triterpenes, betulinaldehyde, betulinic acid, methyl ester และ ursaldehyde (Chen *et al.*, 2007)

ตาราง 1 สารเคมีสำคัญในส่วนต่างๆของพืชในสกุล *Diospyros*

Class of compounds	Part of the species
Carotenoids	Fruit
Tannins	Fruit, leaf
Sugars	Fruit, seed, root
Hydrocarbons	Fruit, seed, leaf
Lipids	Fruit, seed, bark
Aromatics	Fruit, root, bark
Flavonoids: coumarins	Fruit, leaf, root, sapwood
Terpenoids	Fruit, leaf, calyx, seed, root, bark, heartwood, ebony
Steroids	Leaf, root, bark, heartwood
Naphthoquinones	Fruit, leaf, root, bark, heartwood

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

การศึกษาสารสกัดจาก พืชวงศ์ *Diospyros* ทั้งใน *in vivo* และ *in vivo* เริ่มตั้งแต่ปี 1952 จนถึงปัจจุบัน เป็นข้อมูลที่แสดงถึงศักยภาพของพืชชนิดนี้ ในการพัฒนาเป็นยารักษาโรคในอนาคต ตัวอย่างเช่น สารในกลุ่ม flavonol glycosides ที่สกัดได้จาก *D. cathayensis* และ *D. rhombifolia* มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) ในหลอดทดลอง (Furusawa *et al.*, 2005) สารสกัดด้วยน้ำจากส่วนเปลือกลำต้นของ *D. fischeri* ไม่สามารถยับยั้งการชัก (convulsion) ที่เหนี่ยวนำด้วยสาร picrotoxin ในหนู mice อย่างไรก็ตามสารที่สกัดด้วย 80% ethanol ขนาด 100-3,200 mg/kg

สามารถยับยั้งการชักแบบ dose-dependent manner และมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งที่ GABA_A-receptor ซึ่งพืชชนิดนี้มีถิ่นกำเนิดในทวีปอฟริกา ประเทศ Tanzania และสอดคล้องกับการแพทย์แผนโบราณที่รับประทานสมุนไพรชนิดนี้ในการรักษาโรคลมชักมาเป็นเวลานาน (Moshi *et al.*, 2007) สารสกัดหยาบด้วย methanol จากส่วนเปลือกลำต้นของ *D. sanza-minika* มีสารประกอบสำคัญคือ norbergenin มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเชื้อมาลาเรีย (antimalarial activity) ชนิด Plasmodium falciparum KI ในระดับหลอดทดลอง (Tangmouo *et al.*, 2010) ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดจากพืชในสกุล Diospyros แสดงในตาราง 2 (Mallavadhani *et al.*, 1998)

ตาราง 2 แสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดจากพืชในสกุล Diospyros

Species	Part	Extract	Pharmacological activity
<i>D. chloroxylon</i>	PER	50% EtOH	Antiviral
<i>D. cordifolia</i>	NS	Alcohol	Anti-inflammation, anti-pyretic, analgesia, depressant
<i>D. embryopteris</i>	Leaves	80% EtOH	Abolition of libido in male rats
<i>D. exsculpta</i>	PER Seeds	50% EtOH	Showed activity on cardiovascular system, CNS depressant and anti-bacterial activities
<i>D. insignis</i>	PER	50% EtOH	Antifertility
<i>D. kaki</i>	Fruit Leaves Leaves	- Tannin MeOH	Strong detoxifying activity, anti-bacterial activities Increases life span and decreases brain haemorrhage and infarction in stroke prone spontaneously hypertensive rats Scavenging action towards active oxygen free radicals Inhibited lipid peroxidation Hypotensive activity against urethane anaesthetized rats
<i>D. leucomelas</i>	Leaves	CH ₂ Cl ₂ & MeOH	Anti-inflammatory activity in the carrageenan & serotonin paw edema tests and TPA and EPP ear edema tests
<i>D. melanoxylon</i>	Seed	-	Antibacterial
<i>D. mespiliformis</i>	Seed	-	Antibacterial
<i>D. montana</i>	Leaves Bark Bark	Pet. Ether, CC ₄ , C ₆ H ₆ 90% EtOH Alcohol	Antibacterial Inhibited the growth of Ehrlich ascites carcinoma in mice, anti-inflammatory and anti-pyretic activities CNS depressant activity
<i>D. morrisiana</i>	Stem	Hexane	Cytotoxicity against <i>in vitro</i> tissue culture cells of human KB and A1438 lung carcinoma, HCT-8 colon tumor and murine P-377 and L-1210 lymphocytic leukaemia
<i>D. peregrina</i>	Fruit NS PER	Ether Alcohol 50% EtOH	Antibacterial Anti-amoebic, anti-viral, hypoglycaemic activities Diuretic activity Anti-stress, prevent gastric ulcer, hepatotoxicity
<i>D. virginiana</i>	Fruit	-	Cholesterol lowering activity
<i>D. zombensis</i>	Root bark	Petrol & CHCl ₃	Cytotoxicity against human colon carcinoma cells
<i>D. sanza-minika</i>	Bark	MeOH	Antimalarial activity
<i>D. fischeri</i> Gurke	Bark	80% EtOH	Anticonvulsion activity
<i>D. cathayensis</i> <i>D. rhombifolia</i>	Leaves	MeOH	Antioxidant activity
<i>D. Seychellarum</i>	Leaves	70% EtOH	Cytotoxicity against Jurkat T lymphocytes

ฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง

จากการศึกษาที่ผ่านมาได้มีการสกัดสารสำคัญจากพืชวงศ์ Diospyros พบว่ามีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้หลากหลาย โดยเฉพาะฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งมีดังนี้ ในปี 1989 Yan และคณะได้แยก isodiospyrin, -amylin และ olean-12-en-3-on จาก *Diospyros morrisiana* พบว่า isodiospyrin มีฤทธิ์ต้านการเจริญของเซลล์มะเร็งหลายชนิดเช่น มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HCT-8), มะเร็งเม็ดเลือดขาว (P-388) โดยมีค่า ED₅₀ เท่ากับ 4.9 และ 0.59 mg/ml ตามลำดับ (Yan *et al.*, 1989) ต่อมา Kuo และคณะ (1997) ได้แยก isodiospyrin, 8'-hydroxyisodiospyrin, friedelin, epifriedelinol, Lupiol, luponone, betulin และ lup-20(29)-en-3B, 30-diol จากส่วนสกัด hexane ของ *Diospyros ferra* พบว่าสารบริสุทธิ์เหล่านี้ต้านเซลล์มะเร็งในระดับหลอดทดลองได้ 4 cell lines โดยที่ isodiospyrin และ 8'-hydroxyisodiospyrin ต้านเซลล์มะเร็งตับ (Heb-3B), มะเร็งช่องปาก (KB), มะเร็งลำไส้ใหญ่ (COLO-205) และมะเร็งปากมดลูก (Hela) โดยมีค่า ED₅₀ ของ isodiospyrin เท่ากับ 0.17, 1.72, 0.16 และ 0.21 mg/ml ตามลำดับ และค่า ED₅₀ ของ 8'-hydroxyisodiospyrin เท่ากับ 1.31, 1.75, 1.96 และ 1.79 mg/ml ตามลำดับ (Kuo *et al.*, 1997)

Ademiyi และคณะ (2003) ได้แยก Diospyrone ซึ่งเป็น naphthoquinone จากเปลือกกรากของ *Diospyros mespiliformis* และ *Diospyros tricolor* ซึ่ง Diosquinone มีฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งได้ 10 cell lines โดยเซลล์มะเร็งสมอง (U 373) มีค่า ED₅₀ เท่ากับ 4.5 mg/ml กลไกการออกฤทธิ์ที่ได้เสนอแนะในการทดลองนี้คือการยับยั้งฮอร์โมน LNCaP (Ademiyi *et al.*, 2003) ในปี 2004 Gu และคณะได้ศึกษาองค์ประกอบของเปลือก *Diospyros maritime* พบว่ามีสารประกอบชนิด naphthoquinone 4 ชนิดคือ plumbagin, maritnone, chitranone และ zeylanone ในขณะที่เดียวกันพบว่ามีสารประกอบชนิด coumarin อีก 3 ชนิด โดย naphthaquinone ทั้งหมดออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งและต้านจุลินชีพได้ (Gu *et al.*, 2004) ต่อมาในปี 2006 Ganapaty และคณะได้แยกอนุพันธ์ของแนฟทาควิน 6 ตัวจากกรากของ *Diospyros assimillis* ซึ่งอนุพันธ์เหล่านี้มีฤทธิ์ต้านโปรโตซัวและต้านเซลล์มะเร็ง (Ganapaty *et al.*, 2006) สารสกัดด้วย 70% EtOH จากส่วนใบของ *Diospyros Seychellarum* มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของ Jurkat T lymphocytes โดยจำนวนเซลล์ที่ตายเพิ่มตามขนาดความเข้มข้น (dose-dependent response) มีกลไกการตายแบบ apoptosis คือ สูญเสียความต่างศักย์ในไมโทคอนเดรีย และมี chromatin condensation (Buenz *et al.*, 2007) อย่างไรก็ตามสารเมตาโบไลต์ ในพืชวงศ์ Diospyros นั้นขึ้นกับสภาพภูมิประเทศและสิ่งแวดล้อมด้วย (Gu *et al.*, 2004)

จากที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของพืชวงศ์ Diospyros ที่จะพัฒนาเป็นยาต้านมะเร็ง แต่ยังคงขาดหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สนับสนุน โดยเฉพาะต่อมะเร็งในมนุษย์ในระดับหลอดทดลอง และกลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุล