

การทบทวนวรรณกรรม

สารอนุมูลอิสระ(Free radicals)

สารอนุมูลอิสระ(Free radicals) มีบทบาทสำคัญต่อระบบสรีรวิทยาของเซลล์ในร่างกาย เนื่องจากเซลล์ในสิ่งมีชีวิตมีการใช้ออกซิเจนเป็นพลังงานซึ่งมีผลต่อการก่อให้เกิดการสร้างสารอนุมูลอิสระ สารอนุมูลอิสระส่วนใหญ่จะมีความไม่เสถียร ส่งผลให้เกิดความไวในการทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลภายในเซลล์ เช่น เอนไซม์(enzyme), ไขมันซึ่งเป็นองค์ประกอบในเยื่อหุ้มเซลล์(cell membrane), ไมโทคอนเดรีย(mitochondria) และ deoxyribonucleic acid(DNA) ทำให้เกิดความเสียหายต่อชีวโมเลกุลเหล่านี้(oxidative stress)¹⁹ จึงเป็นสาเหตุของพยาธิสภาพของโรคต่างๆตามมาเช่น หลอดเลือดแข็งตัว(atherosclerosis), ความจำเสื่อม(alzheimer), ความชรา(aging) และ มะเร็ง(cancer)²⁰⁻²² เป็นต้น

Oxidative stress

Oxidative stress ก่อให้เกิดกระบวนการต่างๆ ตามมาซึ่งมีผลต่อการทำลายเซลล์ กระบวนการหนึ่งที่นิยมทดสอบเพื่อใช้เป็นตัวชี้วัด (indicator)การเกิดการทำลายเซลล์ คือ lipid peroxidation ซึ่งเป็นกระบวนการเกิดออกซิเดชันที่ไขมัน โดยเกิดจาก polyunsaturated fatty acid(PUFAs)ถูกสารอนุมูลอิสระที่สำคัญคือ hydroxyl radical(OH)มาทำปฏิกิริยา เกิดการออกซิไดซ์ของ fatty acid ได้เป็น lipid peroxides ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นพิษและทำลายเซลล์โดยมีรายงานการวิจัยพบว่ากระบวนการนี้ก่อให้เกิดการพัฒนาต่อการเป็นโรคหลอดเลือดแข็งตัว²³

สาเหตุของการเกิด oxidative stress เกิดจากการสูญเสียความสมดุลของสาร oxidant ซึ่งมีปริมาณมากกว่าปกติ จนสาร antioxidant ไม่สามารถที่จะยับยั้งได้ หรือเกิดจากสาร oxidant มีปริมาณปกติแต่สาร antioxidant มีการทำหน้าที่ผิดปกติ สาร antioxidant มี 2 ชนิด คือ สารที่ไม่ใช่เอนไซม์(non-enzymatic) และ เอนไซม์(enzymatic) สารที่ไม่ใช่เอนไซม์ได้แก่ vitamin C, vitamin- E, Butylated hydroxytoluene(BHT) และ Butylated hydroxyanisole(BHA) เป็นต้น ส่วนที่เป็นเอนไซม์ เช่น superoxide dismutase(SOD)และ catalase²⁴ ในปัจจุบันจึงมีความสนใจในการศึกษาค้นคว้าในการหาสารที่มีคุณสมบัติในการเป็น antioxidant จากการสกัดจากพืชหรือจากการสังเคราะห์ขึ้น เพื่อนำมาพัฒนาต่อในการใช้เป็นยารักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการออกซิเดชันดังที่กล่าวไป

Alzheimer's disease

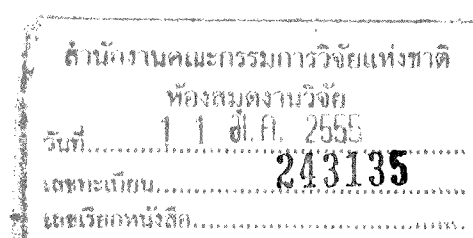
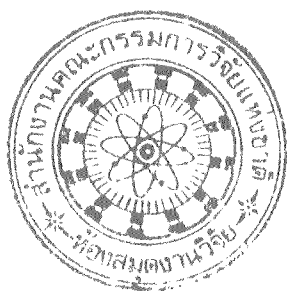
โรคอัลไซเมอร์เป็นความผิดปกติ ของเซลล์ประสาทที่มีอายุ มาก มีลักษณะเด่น คือ เซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลางถูกทำลาย จุดประสานประสาท (synapse) จะสูญหายไป และเกิดการสะสมของ β -amyloidในสมอง²⁵ สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ (1) oxidative stress (2) ภาวะขาดวิตามินบี 12 และโฟเลต (folate) (3) การเกิด advanced glycation end-products ในสมอง (4) โกลสเตอรอลในเลือดสูงทำให้มี β -amyloid สะสมในสมอง และ (5) การทำงานของเอนไซม์

butyrylcholinesterase ที่เพิ่มขึ้น²⁶ การวินิจฉัยโรคนอกจากจะสังเกตอาการภายนอกแล้วยังมีการตรวจวิเคราะห์หาสารต่าง ๆ ดังนี้คือ (1) การเพิ่มขึ้นของ isoprostanes จาก lipid peroxidation (2) การสะสมของ extracellular amyloid- β peptide ในเซลล์ประสาท (3) การสะสมของ hyperphosphorylated tau protein (microtubule assembly protein) (4) การลดลงของ acetylcholine (ACh) ในสมอง (5) การเพิ่มขึ้นของ nitric oxide synthase (iNOS) ใน microglia และ astrocytes ที่อยู่รอบ β -amyloid plaques (6) การเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ peroxynitrite ในเซลล์ประสาท และ (7) การทำงานเพิ่มขึ้นของ catalase, superoxide dismutase และ glutathione reductase ใน hippocampus และ amygdale (บริเวณหนึ่งในสมองที่มักถูกทำลายในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์) สิ่งเหล่านี้จะช่วยบ่งบอกถึงพยาธิสภาพของสมองที่ถูกทำลายมากขึ้นในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์²⁷⁻²⁸ Lipid peroxidation เป็นกลไกที่ไขมันถูกดัดไฮโดรเจนออกจาก methylene carbon ที่อยู่บน side chain ของโมเลกุลแล้วเกิดเป็นพันธะคู่ จำนวนพันธะคู่ในโมเลกุลยิ่งมากขึ้นเท่าใดการดัดไฮโดรเจนออกจากโมเลกุลจะยิ่งง่ายมากขึ้นเท่านั้น ไขมันที่ไม่อิ่มตัวจะไวต่อการเกิด peroxidation ซึ่งการเกิด lipid และ phospholipid peroxidation จะมีความสัมพันธ์กับพยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology) ของโรคอัลไซเมอร์ โรคมะเร็ง และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง²⁹

ส่องฟ้าแดง

ต้นส่องฟ้าแดงมีชื่อเรียกทางวิทยาศาสตร์ว่า “*Clausena harmandiana* Pierre.” อยู่ในวงศ์ Rutaceae เป็นพืชสมุนไพรไทยซึ่งสามารถพบในพื้นที่ป่าที่เป็นป่าโปร่ง ป่าเบญจพรรณ ดินทรายถึงดินร่วนทราย เช่น ป่าบ้านปลาอิด ตำบลนาแก อำเภอกำแพงแสน จังหวัดนครพนม ป่าดงมะไฟ บ้านน้ำเกี๋ยน ตำบลทุ่งแร่ อำเภอมือง จังหวัดยโสธร ป่าหนองขำย่าง บ้านโคกเพชร ตำบลคอนสำราญ ป่าดงเค็ง ตำบลหนองขามาร อำเภอมือง และป่าพลวง ป่าเต็ง ป่าร้าง ตำบลหัวถนน อำเภอนางรอง จังหวัดบุรีรัมย์ ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของต้นส่องฟ้าแดง คือเป็นไม้พุ่มขนาดเล็กอายุหลายปี มีความสูงประมาณ 4.9-7.7 mm. ลำต้นสีเขียวอมน้ำตาลเข้ม ไม่มีขน ใบประกอบแบบขนนกปลายคี่ (odd-pinnately) เรียงสลับ ใบย่อยมี 3-7 ใบ รูปร่างใบแบบขอบขนานแกมรูปไข่ (ovate-oblong) ปลายใบแหลม (acute) ขอบใบด้านล่างโค้งเว้าเล็กน้อย ใบยาวประมาณ 6.81-11.05 cm. กว้างประมาณ 2.82-5.32 cm. ใบมีสีเขียวเข้ม ผิวใบมัน (lustrous) มีจุดน้ำมันกระจายและจุดโปร่งแสง (punctate) สามารถส่องทะลุได้ ขอบใบมีรอยหยักแบบฟันเลื่อยห่าง (serrate) และมีขนสั้นๆ ตรงรอยหยัก เส้นใบเรียงตัวแบบร่างแห ช่วงมีดอกกระหว่างเดือนมีนาคม-พฤศจิกายน ช่อดอกแบบแยกแขนง (panicle) เกิดที่ปลายยอด ดอกเดี่ยวสีเหลืองอมเขียวอ่อนๆ อับเรณูสีเหลือง ช่อดอกยาวประมาณ 7.97-13.53 cm. ผลเป็นรูปกลมรี ผลอ่อนสีเขียว ผลแก่เป็นสีชมพูอมขาว ลักษณะผลแก่ค่อนข้างฉ่ำน้ำและมีเมล็ดเดี่ยว ด้านการเป็นยาพื้นบ้าน จะใช้รากต้มน้ำดื่ม แก้ไข้ปวดศีรษะ แก้ผดผื่นแดง ผสมกับรากหนามजूชังและเหง้าว่านน้ำปริมาณเท่ากัน ต้มน้ำดื่ม แก้หลอดลมอักเสบ หรือผสมกับรากพังคี่ ต้มน้ำดื่ม แก้จุกเสียด หรือผสมกับรากนํ้านมราชสีห์ รากทับทิมและเปลือกไก่ ป่า ผ่นกับน้ำกินและทาตัวแก้ไข้ทำมะลา (อาการไข้หมดสติและตายโดย ไม่ทราบสาเหตุ)

มีรายงานการสกัดสารอัลคาลอยด์(alkaloids)ได้จากเปลือกกรากของต้นสอ่งฟ้าแดง ซึ่งสามารถจัดกลุ่มได้เป็น 2 ประเภท คือ coumarin และ carbazole alkaloid สารในกลุ่มของ coumarin alkaloids ที่พบมีทั้งหมด 5 สารคือ nordentatin, dentatin, osthol, clausarin และ xanthoxyletin ส่วนสารในกลุ่ม carbazole alkaloid พบเพียงสารเดียวคือ heptaphylline หลังจากนั้นมีการค้นพบสารใหม่ในกลุ่ม carbazole alkaloids 2 สาร คือ 2-hydroxy-3-formyl-7-methoxycarbazole และ 7-Methoxyheptaphylline รายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของต้นสอ่งฟ้าแดงมีน้อยมาก สารสกัดจากรากคือ heptaphylline, dentatin และ clausarin มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อมาลาเรีย (*Plasmodium falciparum*)⁴ ทว่ามีการพบฤทธิ์ของสารกลุ่ม coumarins ชนิดเดียวกันซึ่งสกัดได้จากต้นไม้ชนิดอื่น เช่น dentatin และ nordentatin (ต้น *Clausena excavate*) มีฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ก่อโรค⁵ clausarin และ xanthoxyletin (จาก *Citrus limoni*) มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อราที่เกิดร่วมกับมดในกิ่งไม้⁶ osthol เป็นสารอีกชนิดหนึ่งมีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา เช่น มีคุณสมบัติช่วยในการจดจำ โดยมีผลไปเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase⁷ แสดงคุณสมบัติการเป็นสารยับยั้งการขยายเซลล์หลอดเลือดของกล้ามเนื้อเรียบ⁸ osthol อาจป้องกันการเกิด atherosclerosis หยุดยั้งการสะสมไขมันในตับ⁹ และอาจป้องกันการเกิด Fas-mediated hepatitis¹⁰ osthol อาจมีฤทธิ์เทียบได้กับฮอร์โมน 17 β -estradiol ในการยับยั้งการสูญเสียมวลกระดูกเนื่องจากการผ่าตัดรังไข่แต่มี pathway ที่แตกต่างกัน¹¹



แผนงานที่ 2 ฤทธิ์ด้านออกซิเดชันและฤทธิ์ฟื้นฟูประสิทธิภาพการเรียนรู้และความจำในสัตว์ทดลองของ
สารประกอบทางเคมีจากรากสอ่งฟ้าแดง