

ชื่อเรื่อง	การศึกษาสารต้านอนุมูลอิสระฟอสโฟไดเอสเทอร์เลสไฟฟจากพืชสมุนไพรไทย
ผู้วิจัย	ประภาพรรณ เต็มกิจถาวร
ประธานที่ปรึกษา	รศ. ดร. กรรณก อิงคนินันท์sociate
กรรมการที่ปรึกษา	รศ. ดร. จารุภา วิโยชน์ ดร. คณิต สุวรรณบริรักษ์
ประเภทสารนิพนธ์	วิทยานิพนธ์ วท.ด. สาขาเภสัชศาสตร์, มหาวิทยาลัยนเรศวร, 2555
คำสำคัญ	Phosphodiesterase 5, <i>Kaempferia parviflora</i> , <i>Eulophia macrobulbon</i> , phenanthrenes

บทคัดย่อ

ในการแพทย์พื้นบ้านของไทยมีพืชสมุนไพรจำนวนมากได้ถูกนำมาใช้เพื่อเพิ่มสมรรถภาพทางเพศ ซึ่งสมุนไพรเหล่านี้จะเป็นแหล่งของสารออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอร์เลสไฟฟ (phosphodiesterase5: PDE 5) ที่มีความเกี่ยวข้องและถูกนำมาใช้ในใช้ในการแพทย์เพื่อรักษาภาวะเสื่อมสมรรถภาพทางเพศชาย และจากการศึกษาที่ผ่านมาคณะผู้วิจัยพบว่าพืชบางชนิดที่ใช้เพิ่มสมรรถภาพทางเพศ ชายในการแพทย์แผนไทยสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอร์เลส (mixture PDEs) สำหรับการศึกษาครั้งนี้ผู้วิจัยมีความมุ่งหวังในการหารสารออกฤทธิ์ที่มีความเฉพาะต่อ PDE5 ของสมุนไพรดังกล่าว นอกจากนี้สารสังเคราะห์ที่มีสารต้นแบบจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติได้ถูกนำมาศึกษาฤทธิ์ต้าน PDE5 ด้วยเช่นกัน

จากการทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง PDE5ในหลอดทดลองเบื้องต้น พบว่าสารสกัดเอทานอลของแก่นฝาง (*Caesalpinia sappan* L.) เหง้ากระชายดำ (*Kaempferia parviflora* Wall. ex Baker) ใบกระถินณรงค์ (*Acacia auriculaeformis* A. Cunn.) ใบทรงบาดาล (*Senna surattensis* (Burm.f.) Irwin & Barneby) เหง้าขมิ้น (*Curcuma longa* L.) เหง้าขมิ้นอ้อย (*Curcuma zedoaria* (Berg) Roscoe) เหง้าห้ารอยนาง (*Curcuma petiolata* Roxb.) เหง้าว่านนางคำ (*Curcuma* sp.) และ pseudo-bulb ของว่านอึ้ง (*Eulophia macrobulbon* (Parish & Rchb. f.) Hook.f.) สามารถยับยั้งเอนไซม์ PDE5ได้ นอกจากนี้สารกลุ่ม 7-methoxyflavones จำนวน 8 สาร ที่สามารถแยกได้จากจากเหง้ากระชายดำได้ถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์

ดังกล่าวอีกด้วยโดยพบว่า สาร 5,7dimethoxyflavone ออกฤทธิ์ยับยั้งได้สูงสุด ซึ่งการศึกษาความสัมพันธ์ของโครงสร้างของสารกลุ่มดังกล่าวต่อการออกฤทธิ์ยับยั้ง PDE5 พบว่า กลุ่ม methoxy ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ของ 7-methoxyflavones มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ยับยั้ง PDE5

นอกจากนี้คณะผู้วิจัยสามารถแยกสาร phenanthrene ทั้งหมด 4 สารได้จากกล้วยไม้ว่านอึ้ง (*E. macrobulbon*) โดย 1 ใน 4 สารเป็นสารใหม่ที่ยังไม่เคยถูกค้นพบมาก่อน (9,10-dihydro-4-(4'-hydroxybenzyl)-2,5-dimethoxyphenanthrene-1,7-diol) ที่สามารถออกฤทธิ์ยับยั้ง PDE5 ปานกลาง โดยแสดงค่าการยับยั้งความสามารถในการทำงานของเอนไซม์ PDE5 ที่ 50% (IC_{50}) เท่ากับ $62.26 \pm 3.32 \mu M$ ในขณะที่สาร 1-(4'-hydroxybenzyl)-4,8-dimethoxyphenanthrene-2,7-diol ซึ่งเป็นสารที่เคยมีการค้นพบแล้วในพืชชนิดอื่นที่อยู่ในสกุลเดียวกันกับว่านอึ้ง (*Eulophia* spp.) แสดงค่าการยับยั้ง PDE5 ได้สูงสุด ($IC_{50} = 1.67 \pm 0.54 \mu M$)

เนื่อง PDE5 มีการกระจายตัวได้มากทั้งในเนื้อเยื่ออวัยวะของคชาติ (corpus cavernosum) และ หลอดเลือดในปอด ดังนั้นคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาผลต่อการคลายตัวของหลอดเลือดแดงในปอดหนูของสารสกัดว่านอึ้งอีกด้วย โดยพบว่าสารสกัดว่านอึ้งสามารถทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวได้อย่างชัดเจน ซึ่งจากผลการทดลองนี้น่าจะเป็นประโยชน์ในการนำเอาสมุนไพรชนิดนี้ไปใช้ในการรักษาภาวะความดันหลอดเลือดแดงในปอดสูง แต่อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปว่าสารใดในว่านอึ้งที่มีความต่อการคลายตัวของหลอดเลือดแดงปอด

นอกจากนี้ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติแล้ว สารสังเคราะห์กลุ่ม dihydroisoquinoline (DHIQ) และ tetrahydroisoquinoline (THIQ) ได้ถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ยับยั้ง PDEs และ PDE5 ผลการศึกษาพบว่าสารกลุ่ม DHIQ สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ทั้งสองชนิดได้สูงกว่าสารกลุ่ม THIQ ทั้งนี้ผลดังกล่าวอาจมีปัจจัยมาได้จากหลายเหตุผล เช่น คุณสมบัติในการเป็นด่างอ่อนของ DHIQ ซึ่งจะทำให้ความหนาแน่นของอิเล็กตรอนรอบไนโตรเจนอะตอมมากกว่าสารกลุ่ม THIQ หรือ ความ rigid ของโครงสร้างของ DHIQ นอกจากนี้คณะผู้วิจัยได้สังเกตพบว่าหมู่แทนที่ที่ตำแหน่งคาร์บอนตำแหน่งที่ 1 ของโครงสร้าง DHIQ มีความสำคัญในการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวอีกด้วย

กล่าวโดยสรุปได้ว่าการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการแสดงให้เห็นถึงศักยภาพของผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่อาจจะสามารถนำมาใช้เป็นแหล่งในการพัฒนาสารยับยั้งเอนไซม์ PDE5 คณะผู้วิจัยได้ค้นพบว่าสารกลุ่ม flavones phenanthrenes และ DHIQ อาจจะนำไปเป็นสารต้นแบบในการพัฒนาสารยับยั้งเอนไซม์ดังกล่าวต่อไป