

บทคัดย่อ

ปัจจุบันการใช้วัสดุเหลือใช้จากอุตสาหกรรมข้าวโพดยังไม่เต็มศักยภาพแม้ว่าวัสดุเหลือใช้จากหลายส่วนของข้าวโพดที่ได้จากอุตสาหกรรมข้าวโพดหลายส่วนจะมีศักยภาพในการนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์แต่การใช้ประโยชน์ด้านนี้ยังมีจำกัดและไม่มีรายงานวิทยาศาสตร์สนับสนุนการใช้ ดังนั้นเพื่อให้สามารถนำวัสดุเหลือใช้จากข้าวโพดมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์โดยเฉพาะใช้ป้องกันและลดปัญหาจากโรคเรื้อรังซึ่งเป็นปัญหาที่สำคัญของโลกรวมทั้งของประเทศไทย ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมุ่งที่จะ 1) สำรวจศักยภาพสารสกัดข้าวโพดส่วนต่างๆ ของข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 และข้าวโพดสีม่วงแพนซี 111 ในการป้องกันโรคเรื้อรัง 2) ทดสอบพิษเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรังของสารสกัดข้าวโพด 3) ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา สารสกัดเศษวัสดุของข้าวโพดในการสร้างเสริมสุขภาพในสัตว์ทดลอง

ข้อมูลจากการสำรวจศักยภาพของข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 และข้าวโพดสีม่วงแพนซี 111 ในการป้องกันโรคเรื้อรัง พบว่าสารสกัดน้ำของต้นข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ เอนไซม์ อเซทิลโคลีนเอสเตอเรส (acetylcholinesterase; AChE) ดีที่สุด สารสกัดน้ำของซังข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 มีฤทธิ์ยับยั้งอนุมูลอิสระ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ angiotensin converting enzyme (ACE) และ phosphodiesterase V (PDE-V) ดีที่สุด สารสกัด 95% แอลกอฮอล์ของไหมและซังข้าวโพดสีม่วงมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldose reductase ดีที่สุดนอกจากนั้นการศึกษาในหลอดทดลองพบว่า สารสกัดน้ำของรากข้าวโพดสีม่วงแพนซี 111 มีศักยภาพในการยับยั้งการเกิดนิวตริที่ดีที่สุด เพื่อให้ทราบถึงขนาดสูงสุดที่สามารถบริโภคได้ในแต่ละครั้งของสารสกัดวัสดุเหลือใช้ที่คัดเลือกคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษาพิษเฉียบพลันของสารสกัด สารสกัดน้ำของต้น ข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 , สารสกัดน้ำของซัง ข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 และ สารสกัด แอลกอฮอล์ 95% ของซังข้าวโพดสีม่วง พบว่าการป้อนสารสกัดที่กล่าวข้างต้นให้หนูแรทพันธุ์วิสตาร์ในขนาด 5000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวไม่ทำให้เกิดการตายของสัตว์ทดลอง เนื่องจากความจำกัดของงบประมาณผู้วิจัยจึงทำการศึกษาพิษกึ่งเรื้อรังของสารสกัดน้ำของซัง ข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 เพียงชนิดเดียวพบว่า ขนาด NOEL ของสารสกัดน้ำของซังข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 ในหนูแรททั้งเพศผู้และเมียมากกว่า 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว

จากข้อมูลเบื้องต้นเหล่านี้สารสกัดน้ำของ ต้นข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 จึงถูกนำมาศึกษา ฤทธิ์ด้านภาวะ Mild cognitive impairment และ Alzheimer's disease ระยะแรก ในขณะที่สารสกัดน้ำของ ซัง ข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 ถูกนำมาใช้ในการศึกษาฤทธิ์ด้านภาวะโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) และ ฤทธิ์ด้านภาวะ Myocardial infarction และสารสกัดแอลกอฮอล์ 95% ของไหมข้าวโพดม่วงแพนซี 111 ถูกนำมาใช้ในการศึกษาฤทธิ์ป้องกัน cataract

เพื่อศึกษาฤทธิ์ในการเพิ่มการเรียนรู้และความจำในหนูแรทได้ทำการป้อนสารสกัด น้ำต้นข้าวโพดหวานอินทรีย์ 2 ขนาด 2, 10 และ 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนัก ให้หนูเพศผู้ พันธุ์วิสตาร์ พบว่าสารสกัดทุกขนาดสามารถเพิ่มการเรียนรู้และความจำแบบเกี่ยวข้องกับทิศทางได้และสารสกัดขนาด 10 และ 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวสามารถเพิ่มความจำที่ไม่เกี่ยวข้องกับทิศทาง นอกจากนั้นผู้วิจัยยังได้ป้อนสารสกัดน้ำของต้นข้าวโพดพันธุ์อินทรีย์ 2 ทุกขนาดที่กล่าวข้างต้นให้หนูที่เหนียวให้เกิดความจำบกพร่องด้วย scopolamine และ AF64A และได้รับสารสกัดทั้ง 3 ขนาดมีความจำโดยเฉพาะความจำที่เกี่ยวข้องกับทิศทางดีขึ้นมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ AChE ในฮิปปोकัมปัส และพบว่าหนูที่เหนียวทำให้เกิดความจำ

บกพร่องด้วย AF64A และได้รับสารสกัดขนาด 2 และ 10 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม น้ำหนักตัวมีความหนาแน่นของเซลล์ประสาทและเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสซึ่งเป็นบริเวณที่เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำเพิ่มขึ้น สภาวะความเครียดออกซิเดชันในสมองส่วนฮิปโปแคมปัสเองดีขึ้น ดังนั้นข้อมูลจากการศึกษาครั้งนี้จึงแสดงให้เห็นว่าสารสกัดน้ำของต้นข้าวโพดอินทรีย์2 มีศักยภาพในการเพิ่มการเรียนรู้และความจำได้ทั้งในภาวะปกติและในภาวะความจำบกพร่อง จากข้อมูลนี้ผู้วิจัยจึงได้พัฒนาตำรับอาหารสุขภาพเพื่อเพิ่มความจำที่มีองค์ประกอบของสารสกัดน้ำของต้นข้าวโพดอินทรีย์2 และสารสกัดของผักชีลาวและกรูเซมา (PM52) ขึ้น พบว่าตำรับที่พัฒนาขึ้นสามารถ ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE และ monoamine oxidase (MAO) ได้ดีมากขึ้น

จากการศึกษา ศักยภาพของสารสกัดน้ำของ ชังข้าวโพดหวานอินทรีย์2 ในการป้องกัน ภาวะโรคหลอดเลือดสมอง (stroke) โดยนำหนูแรท สายพันธุ์วิสตาห์ เพศผู้ ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิด การอุดตันหลอดเลือด middle cerebral artery ด้านขวา ผลการทดลองพบว่า หนูที่ได้รับสารสกัดน้ำของชังข้าวโพดอินทรีย์2ขนาด 100, 200 และ 400 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม น้ำหนักมีระดับ malondialdehyde (MDA) ลดลงและมีการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxides (GSH-Px) เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่า มีปริมาตรสมองส่วนที่ขาดเลือดลดลง ผลทำให้การรับรู้ความรู้สึกและ neurological score ดีขึ้น จากข้อมูลนี้จึงแสดงว่าสารสกัดน้ำของชังข้าวโพดอินทรีย์2 มีศักยภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองกลไกการออกฤทธิ์ส่วนหนึ่งผ่านการลดสภาวะความเครียดออกซิเดชันในสมอง สืบเนื่องจากหลักการทำงานของสมุนไพรวัดได้ พัฒนาตำรับอาหารสุขภาพป้องกันโรคหลอดเลือดสมองที่มีสารสกัดน้ำของชังข้าวโพดอินทรีย์2 และสารสกัดผักชีลาวเป็นองค์ประกอบ พบว่าตำรับอาหารสุขภาพที่พัฒนาขึ้นมานั้นมีศักยภาพในการต้านอนุมูลอิสระดีกว่าสารสกัดน้ำของชังข้าวโพดอินทรีย์2 อย่างเดียวหรือสารสกัดผักชีลาวอย่างเดียว ดังนั้นตำรับอาหารเสริมสุขภาพที่พัฒนาขึ้นจึงน่าจะมีศักยภาพในการป้องกันโรคหลอดเลือดสมองได้

ในการศึกษาฤทธิ์สารสกัด น้ำของชังข้าวโพดหวานอินทรีย์2 ในการป้องกัน ภาวะหัวใจขาดเลือด ด้วยการป้อนสารสกัดน้ำของ ชังข้าวโพดหวานอินทรีย์2 ขนาด 100, 200 และ 400 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม น้ำหนักให้หนูแรทสายพันธุ์วิสตาห์ เพศผู้ เป็นเวลา 28 วันแล้วนำมาเหนี่ยวนำภาวะหัวใจขาดเลือดด้วย isoproterenol พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดน้ำของ ชังข้าวโพดหวานอินทรีย์2 ทุกขนาดลดสภาวะความเครียดออกซิเดชันและลดการทำลายของเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ ทำให้ระดับ lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) และ troponin-T ใน serum ลดลง จะเห็นว่าสารสกัดน้ำของชังข้าวโพดหวานอินทรีย์2 มีศักยภาพในการป้องกันโรคหัวใจขาดเลือด เพื่อเพิ่มสมรรถนะในการป้องกันการภาวะหัวใจขาดเลือดผู้วิจัยได้พัฒนาตำรับอาหารเสริมสุขภาพที่มีสารสกัดน้ำของชังข้าวโพดอินทรีย์2 และสารสกัดข้าวกล้องเป็นองค์ประกอบ พบว่าตำรับที่พัฒนาขึ้นมานั้นมีศักยภาพในการต้านอนุมูลอิสระและลดการการหดตัวของหลอดเลือด ดังนั้นน่าจะมีศักยภาพในการนำมาใช้ป้องกันภาวะโรคหัวใจขาดเลือดได้

เพื่อการศึกษาฤทธิ์สารสกัดแอลกอฮอล์ 95% ของชังข้าวโพดสีม่วงแพนซี 111 ในการป้องกันต่อกระจกนั้นผู้วิจัยได้ป้อนสารสกัด ขนาด 2, 10, 50 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม น้ำหนักให้หนูถีบจักร สายพันธุ์ ICR ที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเบาหวานด้วย streptozotocin ผลการทดลองพบว่าสารสกัดแอลกอฮอล์ 95% ของชังข้าวโพดสีม่วงมีแนวโน้มลดความรุนแรงของเลนส์ตาในหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดภาวะเบาหวานแต่ไม่มีผลแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ ในการประเมินกลไกการออกฤทธิ์เมื่อสิ้นสุดการทดลองพบว่าสารสกัด

แอลกอฮอล์ 95% ของซิงข้าวโพดสีม่วงแฟนซี 111 ลดระดับ MDA เพิ่มการทำงานของ GSH-Px. และยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ aldose reductase ในเลนส์ตาของหนู สืบเนื่องจากศักยภาพของสารสกัดแอลกอฮอล์ 95% ของซิงข้าวโพดสีม่วงแฟนซี 111 ในการป้องกันต่อผลกระทบจากเบาหวาน และ หลักการทำงานเสริมฤทธิ์กันของสมุนไพรผู้วิจัยจึงได้พัฒนาตำรับอาหารเสริมสุขภาพป้องกันต่อผลกระทบที่มีสารสกัดแอลกอฮอล์ 95% ของซิงข้าวโพดสีม่วงแฟนซี 111 และสารสกัดผลหม่อนเป็นองค์ประกอบเป็นองค์ประกอบขึ้น พบว่าตำรับที่พัฒนาขึ้นมามีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ aldose reductase ซึ่งเป็นปัจจัยที่สำคัญในการก่อโรคต่อผลกระทบที่เหนี่ยวนำโดยเบาหวานได้ดี ดังนั้นตำรับที่พัฒนาขึ้นมาจึงน่าจะมีศักยภาพในการป้องกันภาวะต่อผลกระทบที่เหนี่ยวนำจากเบาหวานได้

นอกจากนี้ผู้วิจัยได้ทำการทดสอบฤทธิ์ของแผ่นปิดผิวหนังเส้นใย โพลีเมอร์ระดับนาโนผสมสารสกัดซิงข้าวโพดสีม่วงในการเร่งการฟื้นคืนสภาพจากภาวะบาดเจ็บของไขสันหลัง ในแบบจำลองการบาดเจ็บของไขสันหลังระดับ T10 ด้วย aneurysm clip ในหนูแรทเพศผู้ พันธุ์ Wistar ผลการทดลองพบว่าหนูที่มีการบาดเจ็บของไขสันหลังและได้รับการดูแลภาวะไขสันหลังบาดเจ็บด้วยแผ่นปิดผิวหนังเส้นใย โพลีเมอร์ระดับนาโนผสมสารสกัดซิงข้าวโพดสีม่วงขนาด 5% และ 10% มี BBB score และ gross motor score ดีขึ้น นอกจากนี้ยังหนูที่มีการบาดเจ็บของไขสันหลังและได้รับการดูแลภาวะไขสันหลังบาดเจ็บด้วยแผ่นปิดผิวหนังเส้นใยโพลีเมอร์ระดับนาโนผสมสารสกัดซิงข้าวโพดสีม่วงทั้ง 2 ขนาด มีการฟื้นคืนสภาพการรับรู้ความรู้สึกเร็วเรื่องอุณหภูมิดีขึ้น ลดการตายของเซลล์ประสาทในไขสันหลัง และทำให้ระดับ MDA ในไขสันหลังลดลงและเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ CAT มากกว่านั้นยังลดการทำงานของ COX-2 และ GABA-T ลดลงแต่เพิ่มการทำงานของ NGF อย่างไรก็ตามไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ NOS

ถึงแม้ผลการทดสอบเบื้องต้นใน in vitro study ของตำรับอาหารเสริมสุขภาพที่สร้างขึ้นมาจะแสดงศักยภาพในการนำไปใช้ป้องกันโรคเรื้อรังดังกล่าวข้างต้นและพบว่าแผ่นปิดผิวหนังเส้นใยโพลีเมอร์ระดับนาโนผสมสารสกัดซิงข้าวโพดสีม่วงมีศักยภาพในการเร่งการฟื้นคืนสภาพของไขสันหลังหลังจากได้รับบาดเจ็บ อย่างไรก็ตามก็ตมยังต้องศึกษายืนยันในแบบจำลองในระดับปรีคลินิกอีกครั้งก่อนนำไปศึกษาในคน

Abstract

Currently, the utilization of waste from corn industry has not yet achieved the full potential. Although wastes of various parts of corn which obtained from corn industry have high potential to apply for medical purposes, the utilization of corn waste in this aspect is still limited and lack of scientific evidence to support the utilization. In order to increase the utilization of corn wastes for medical purposes especially for preventing and decreasing chronic diseases, the important health problems worldwide including in Thailand, we aimed to 1) screen the potential to protect against chronic diseases of the extract of various parts of *Z.mays* (var. Insee2) and *Z.mays* (purple color var. Fancy 111) 2) to determine acute and subchronic toxicity of *Z.mays* extract 3) to determine the pharmacological effects of corn waste extracts on health promotion in animal.

Data obtained from the screening for the potential to protect against chronic diseases of *Z.mays* (var. Insee 2) and *Z.mays* (purple color var. fancy 111) showed that the water extract of stem of *Z.mays* (var. Insee 2) showed the most potent suppression activity of acetylcholinesterase (AChE). The water extract of cob of *Z.mays* (var. Insee 2) exhibited the most potent antioxidant activity and the suppression effects of angiotensin converting enzyme (ACE) and phosphodiesterase V (PDE-V). It was found that ethanolic extracts of silk and cob of *Z.mays* (purple color, var. Fancy111) showed the most potent aldose reductase suppression effect. To provide the understanding concerning the maximum bearing dose of the selected corn waste extracts, we had determined the acute toxicities of the water extracts of stem and cob of *Z.mays* (var. Insee2) and ethanolic extract of *Z.mays* (purple color var. Fancy 111). It was found that the administration of all extracts mentioned earlier up to 5000 mg.kg⁻¹ BW to Wistar rats produced no death. Due to the limitation of supported budget, we only determined the subchronic toxicity of water extract of *Z.mays* cob (var. Insee2). The results showed that NOAEL dose in both male and female rats was 500 mg.kg⁻¹ BW

In addition, in vitro study also showed that water extract of corn root (purple color var. Fancy 111) showed the highest anti-lithiatic potential. Based on the pilot information mentioned earlier, the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) stem was selected for studying the neuroprotective effect against mild cognitive impairment (MCI) and early phase of Alzheimer's disease whereas the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) cob was selected for studying the protective effect against stroke and myocardial infarction and ethanol extract of *Z.mays* (purple color var. Fancy 111) silk was selected for studying the protective effect against cataract.

To determine the memory enhancing effect in rats, the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) at doses of 2, 10 and 50 mg.kg⁻¹ BW were administered to male Wistar rats. The results showed that all doses of extract could enhance spatial memory but only the extract at doses of 10 and 50 mg kg⁻¹ BW could enhance non-spatial memory. In addition, we also administered the extracts at all doses mentioned earlier to memory deficit rats induced by scopolamine and by AF64A. It was found that all doses of extract could improve spatial memory in memory deficit rats induced by both methods and suppressed acetylcholinesterase activity (AChE) in hippocampus. In addition, memory deficit rats induced by AF64A and received the extract at doses of 2 and 10 mg.kg⁻¹ BW showed the increase of neurons density and cholinergic neurons density in hippocampus, an area playing an important role on learning and memory. The oxidative stress in hippocampus also improved. Therefore, the present study, demonstrated that the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) stem exhibited the memory enhancing effect both in normal and in memory deficit conditions. Based on this information, we developed the memory enhancing food supplement which contained the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) stem and the combined extract of *Anethumgraveolens* and *Cissempeleospariera* (PM52). It was found that the developed recipe could increase the suppression effects on AChE and monoamine oxidase (MAO) activities.

According to the study about the neuroprotective effect against stroke of water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) cob, male Wistar rats. The results showed that cerebral ischemic rats induced by right middle cerebral artery occlusion which received the extract at doses of 100, 200 and 400 mg.kg⁻¹ BW used in this study showed the decreased malondialdehyde (MDA) level together with the elevation of superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxides (GSH-Px) in the brain. In addition, the decreased brain infarcted volume and the improved sensation and neurological scores were also observed. These data suggested that the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) has the potential to protect against stroke. The possible underlying mechanism might occur partly via the decreased oxidative stress status. Based on the synergistic effect of herbs, we developed anti-stroke food supplement recipe which contained the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) and *Anethum graveolens* extract. It was found that the developed recipe exhibited antioxidant effect better than the effect of water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) or *Anethum graveolens* extract alone. Therefore, the developed food supplement recipe should have the potential to protect against stroke.

According to the study about the protective effect against myocardial ischemia of water extract of *Z.mays* (var. Insee 2), male Wistar were orally given the extract at doses of 100, 200 and 400 mg.kg⁻¹ BW for 28 days and induced myocardial ischemia with isoproterenol. The results demonstrated that the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2)

all dosage decreased oxidative stress status which in turn decreased the destruction of myocardium resulting in the decreased the serum levels of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK) and troponin-T. Therefore, the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) exhibited the potential to protect against myocardium ischemia. To enhance the capacity to protect against myocardium ischemia, we developed the recipe of anti-myocardium ischemia food supplement which contained the water extract of *Z.mays* (var. Insee 2) and *Oryza sativa* (purple color). The developed recipe exhibited the potential to scavenge free radicals and to decrease vasoconstriction so it should have the potential to protect against myocardium ischemia.

To study the effect of ethanolic extract of *Z.mays* (purple color var. Fancy 111), we administered the extract at doses of 2, 10 and 50 mg.kg⁻¹ BW to STZ-diabetic mice. The results revealed that the extract at dosage range used in this study showed trend to decrease lens opacity but no significant difference was observed. The evaluation of underlying mechanism at the end of study showed that the ethanolic extract of *Z.mays* (purple color var. Fancy 111) decreased MDA level but enhanced GSH-Px activity together with the decreased aldose reductase activity in mice lens. Due to anti-cataract effect of the ethanolic extract of *Z.mays* (purple color var. Fancy 111) and the synergistic effect of herbs, we developed the recipe of anti-diabetic cataract food supplement which contained the ethanolic extract of *Z.mays* (purple color var. Fancy 111) and *Morus alba* fruit extract. It was found that the developed recipe showed the suppression effect on aldose reductase, an important factor for cataractogenesis in diabetic condition. Therefore, the developed recipe should have anti-cataractogenesis in diabetic condition.

We also determined the facilitatory effect of polymer based nanofiber transdermal patch loaded with purple corn cob extract on the recovery of spinal cord injury in animal model of traumatic spinal cord injury induced injury at spinal cord level of T10 by aneurysm clip. The results showed that rats with spinal cord injury which received polymer based nanofiber transdermal patch loaded with purple corn cob extract at concentrations of 5% and 10% improved BBB score and gross motor score. In addition, the improved thermal sensation and increased density of survival neuron, catalase (CAT) activity but decreased malondialdehyde (MDA) level. Moreover the spinal cord injury rats which received polymer based nanofiber transdermal patch loaded with purple corn cob extract at concentrations of 5% and 10% showed the reduction of COX-2 and GABA-T activities but increased NGF level. However, no change of NOS was observed.

Although the primary results from in vitro study of the developed food supplement recipe show the potential to protect against chronic diseases mentioned

earlier and polymer based nanofiber transdermal patch loaded with purple corn cob extract has the potential to facilitate spinal cord recovery after injury. However the preclinical studies in animal model to confirm the effective are still required before moving forward to clinical trial study.