

บทนำ (Introduction)

ความสำคัญ และที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ดังเป็นที่ทราบกันว่าในขณะนี้ สาเหตุการตายของคนในประเทศไทยที่สูงที่สุด คือ สาเหตุจากโรคมะเร็งและที่สำคัญคือมากกว่า 7 ล้านคนต่อปีเมื่อเทียบกับประชากรของโลกที่เสียชีวิตจากโรคมะเร็ง (1) มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบได้ เป็นอันดับต้นๆ ในสตรีทั่วโลก โดยเฉพาะในประเทศไทย กำลังพัฒนา ซึ่งรวมประเทศไทยด้วย จากสถิติของสถาบันมะเร็งแห่งชาติ (2) มะเร็งปากมดลูกจัดเป็นมะเร็งอันดับหนึ่งที่พบได้ในผู้หญิงไทย ซึ่งนับว่าเป็นโรคที่ก่อปัญหาทางสาธารณสุขและส่งผลกระทบต่อทางเศรษฐกิจที่สำคัญของประเทศ จากรายงานการศึกษาถึงสาเหตุของมะเร็งปากมดลูกจำนวนมากทั่วโลก (3-6) มีข้อมูลที่ได้รับการพิสูจน์ทางวิทยาศาสตร์อย่างชัดเจนว่าสาเหตุสำคัญของการเกิดมะเร็งปากมดลูก 90-99.7% เกิดจากการติดเชื้อ Human papilloma virus (HPV) ซึ่งจัดเป็นเชื้อไวรัสที่สามารถติดต่อทางเพศสัมพันธ์ (Sexual transmitted disease) HPV เป็นไวรัสใน Family *Papillomaviridae*

ในปัจจุบันถึงแม้จะมีการพัฒนาวัคซีนสำหรับป้องกัน HPV ก็ตาม แต่เมื่อผู้ป่วยเป็นมะเร็งไม่ว่าชนิดใดมักจะขาดต่อการรักษา รวมทั้งการใช้เคมีบำบัดยังก่อให้เกิดผลข้างเคียงที่อาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ และ ที่สำคัญคือ มีไข้ผู้ป่วยมะเร็งทุกคนจะสามารถรับการรักษาที่เหมาะสมที่สุดได้ เนื่องจากสถานะทางเศรษฐกิจ ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะพัฒนาภูมิปัญญาไทย ในการนำสมุนไพรไทยที่มีรายงานว่ามีความสมบัติน่าจะช่วยในการรักษาโรคมะเร็งได้ โดยในอนาคตสมุนไพรเหล่านี้จะสามารถนำมาใช้เป็นแพทย์ทางเลือกให้กับผู้ป่วยโรคมะเร็งได้

จากรายงานการวิจัยที่ได้รับการตีพิมพ์ในระดับนานาชาติ (8-9) คณะผู้วิจัยพบว่าสารสมุนไพรที่มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ จะมีกลไกที่สำคัญเกี่ยวข้องคือ กลไกการยับยั้งเอ็นไซม์ที่สำคัญคือ cyclooxygenase-2 (COX-2) ซึ่งมักจะมีผลต่อการยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ของมะเร็งได้ด้วย เพราะพบว่า COX-2 เป็น ตัวควบคุมร่วมกับ vascular endothelial growth factor (VEGF)

ถึงแม้จะมีงานวิจัยไม่มากนักเกี่ยวกับผลของเหงือกปลาหมอดอกขาว แต่มีการศึกษาทางเภสัชวิทยา และจากการใช้เป็นยารักษาโรคในตำรายาโบราณ พบว่าเหงือกปลาหมอดอกขาว ซึ่งมีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ : *Acanthus ebracteatus* Vahl และชื่อวงศ์ Acanthaceae มีสรรพคุณใช้เป็นยารักษาโรคมานานแล้วในอดีต จากรายงานการวิจัย (ภัทรกร มานะสมบูรณ์ (วิทยานิพนธ์หลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรบัณฑิต จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย)) พบว่าแต่ละส่วนของพืชชนิดนี้มีสรรพคุณต่างๆ เช่น anti-inflammation, antiviral, anti-cancer, etc. นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าสารที่มีอยู่ในเหงือกปลาหมอ

ดอกขาว เช่น Martynoside เป็นสารที่มีคุณสมบัติคล้ายสารจำพวก Dihydro-benzofuran ซึ่งมีรายงานว่าสามารถยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ได้ รวมทั้งมีสารจำพวก Polysaccharides ซึ่งเป็นสารกลุ่มที่มีรายงานไว้โดยการวิจัยของ Hokputsa, S., et al.(2004) ว่าในเหงือกปลาหมอดอกขาวมี สารพวก polysaccharides ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาสามารถยับยั้งการสร้าง TGF- β and MMP-9 ซึ่งเป็นสารที่เป็นองค์ประกอบสำคัญในการเกิดภาวะอักเสบเรื้อรัง และในการสร้างหลอดเลือดใหม่ของมะเร็ง ดังที่ทราบกันว่า ยาเคมีบำบัดหลายชนิดให้ผลคือยับยั้ง MMP-9 เช่นกัน

นอกจากนั้นในปัจจุบันพบว่ามีรายงานวิจัยจำนวนมากที่สนใจศึกษาการใช้สารจำพวก polysaccharides เพื่อยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์มะเร็งรวมทั้งเพื่อยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ พบว่า polysaccharides ที่สกัดได้จากสาหร่ายจะสามารถยับยั้ง human microvascular endothelial cells (HMEC-1) proliferation ด้วยเช่นกัน (19-22)

คณะผู้วิจัย พบว่าสมุนไพรไทย เช่น ขมิ้นชัน ซึ่งมีสารออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ curcuminoids ซึ่งคณะผู้วิจัย พบว่า curcuminoids (Sigma Co. 95%) ในขนาด 3000มก./กก.น.น.ตัว สามารถยับยั้ง vascular endothelial growth factor (VEGF) and cyclooxygenase-2 (COX-2) (8-9) จากรายงานการวิจัยพบว่าทั้ง VEGF และ COX-2 เป็นองค์ประกอบที่สำคัญสำหรับการสร้างหลอดเลือดใหม่ในมะเร็ง นอกจากนี้จากรายงานวิจัยกลุ่มอื่นได้รายงานสอดคล้องกันว่า ทั้ง VEGF และ COX-2 มีบทบาทที่สำคัญต่อการเกิดหลอดเลือดใหม่ อาทิเช่นใน uterine cervical cancers อีกทั้งการให้ COX-2 inhibitor อาจเป็นผลดีต่อการป้องกันการ regrowth or recurrence ได้อีกด้วย (10-17)

แต่อย่างไรก็ตามแม้ว่าเหงือกปลาหมอจะมีสารหลายชนิดที่มีสรรพคุณที่ดูเหมือนว่าจะเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ได้ แต่ก็ยังไม่มีรายงานวิจัยที่ชัดเจน โดยเฉพาะในโมเดลของสัตว์ทดลอง รวมทั้งผลของเหงือกปลาหมอต่อ angiogenic biomarkers ที่มีบทบาทสำคัญต่อการเกิดหลอดเลือดใหม่คือ VEGF และ COX-2 นั้นยังไม่ปรากฏสำหรับโมเดลของมะเร็งเช่นกัน

ดังนั้นคณะผู้วิจัยจึงสนใจที่จะศึกษาผลและกลไกการออกฤทธิ์ของเหงือกปลาหมอดอกขาวต่อการเจริญของเซลล์มะเร็งและต่อการเกิดหลอดเลือดใหม่ในโมเดลสัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกเซลล์มะเร็งปากมดลูก ซึ่งเป็นมะเร็งที่เชื่อว่ากว่า 90% เกิดจากไวรัส ดังกล่าวแล้วข้างต้น โดยคณะผู้วิจัยมี **สมมติฐานคือ** สารออกฤทธิ์ในเหงือกปลาหมอดอกขาวจะสามารถลดจำนวนของเซลล์มะเร็งได้โดยอาจมีกลไกผ่านการยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ และ/หรือเหงือกปลาหมอดอกขาวอาจจะมีผลโดยตรงคือ anti-proliferation เพราะเซลล์มะเร็งเป็น hyper-proliferation

วัตถุประสงค์ของโครงการวิจัย

1. ศึกษาผลของเหงือกปลาหมอดอกขาว ต่อเซลล์มะเร็งปากมดลูก
2. ศึกษาผลและกลไกของเหงือกปลาหมอดอกขาว ต่อการเกิดหลอดเลือดใหม่ใน โมเดล สัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกเซลล์มะเร็งปากมดลูก

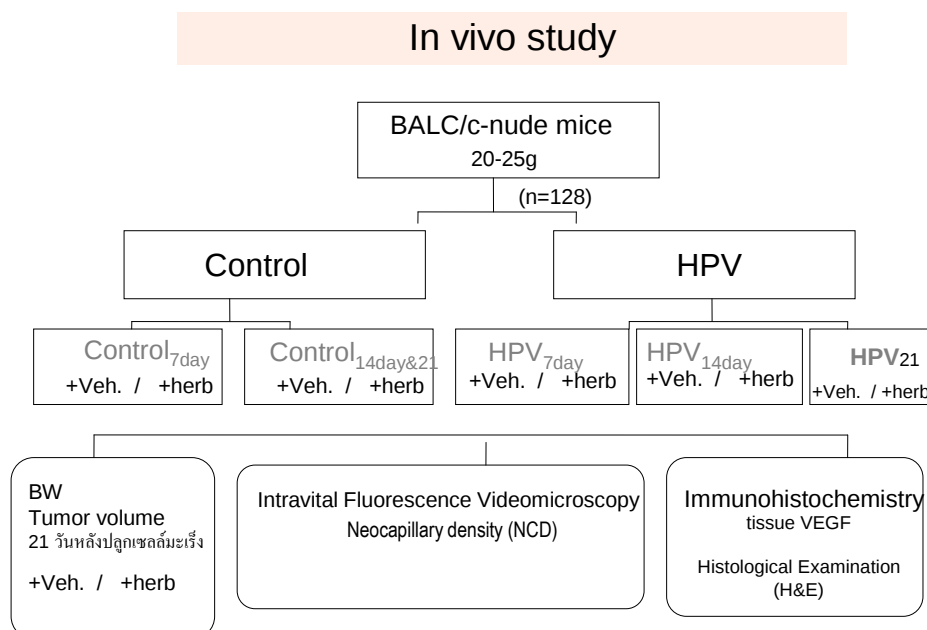
ขอบเขตของโครงการวิจัย

เพื่อที่จะพิสูจน์สมมติฐานของการวิจัยดังกล่าว ในการศึกษาครั้งนี้จะทำการวิจัยทั้งในหลอดทดลอง (*In vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*In vivo*) โดย

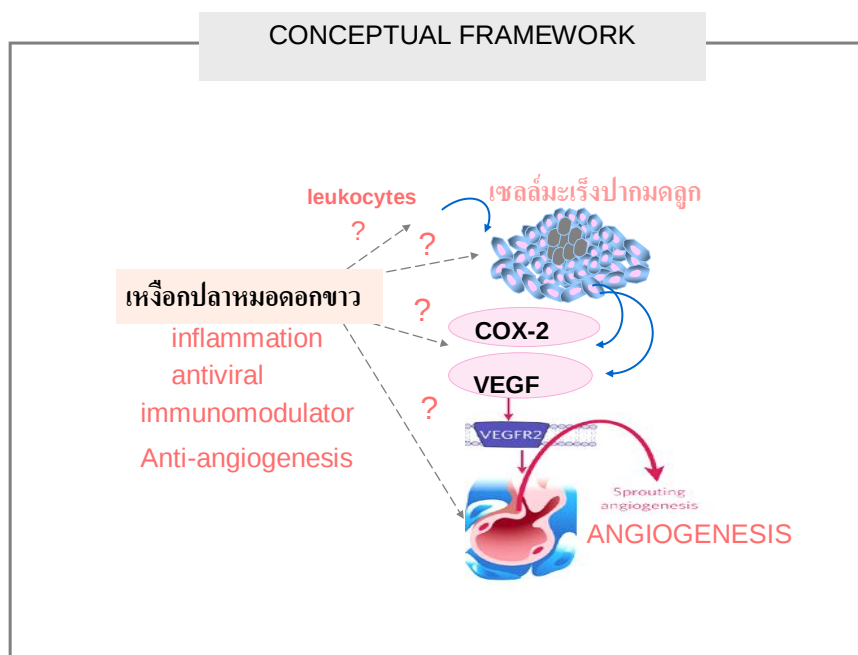
In vitro เพื่อทดสอบฤทธิ์โดยตรงของสารละลายสกัดหยาบเหงือกปลาหมอดอกขาว ว่าจะสามารถมีฤทธิ์ เป็น anti-proliferation ของเซลล์มะเร็งปากมดลูกหรือไม่ โดยใช้เทคนิค MTT assay และ ตรวจดูโปรตีน p53 ในเซลล์มะเร็งปากมดลูกโดยวิธี Immunocytochemical study

In vivo โดยใช้โมเดลสัตว์ทดลอง ที่ทำการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งปากมดลูก บนผิวหนังโดยการฉีด เซลล์มะเร็งปากมดลูกเข้าสู่ชั้นผิวหนังบริเวณหลัง (Intradermal injection) เพื่อทดสอบฤทธิ์ของ สารละลายสกัดหยาบเหงือกปลาหมอดอกขาว ว่าจะสามารถยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ (tumor angiogenesis) ในบริเวณที่ทำการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งปากมดลูกหรือไม่ รวมทั้งสิ่งสำคัญของงานวิจัย คือ หากกลไกการออกฤทธิ์ของเหงือกปลาหมอดอกขาวในระดับ molecular biomarkers ด้วย

เพื่อมุ่งหวังให้เป็นองค์ความรู้ใหม่ทางวิทยาศาสตร์ที่จะสามารถนำไปสู่การการพัฒนารักษา สมุนไพรเพื่อการรักษาผู้ป่วยมะเร็งต่อไปในอนาคต



ทฤษฎี สมมติฐานหรือกรอบแนวคิด ของโครงการวิจัย (Conceptual Framework)



Hypothesis : การออกฤทธิ์ของเหงือกปลาหมอดอกขาว อาจไปยับยั้งที่เซลล์มะเร็งโดยตรง หรืออาจไปยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ โดยผ่านการยับยั้ง การสร้าง Biomarkers (Vascular endothelial growth factor=VEGF and Cyclooxygenase-2 enzyme = COX-2) ซึ่งสำคัญต่อ กระบวนการเกิด tumor angiogenesis (ref. 8-9) ดังนั้นจึงยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ ทำให้ เซลล์มะเร็งขาดเลือดไปเลี้ยงและตายในที่สุด

การทบทวนวรรณกรรม/สารสนเทศ (information) ที่เกี่ยวข้อง

ดังเป็นที่ทราบกันดีว่ามะเร็งเป็นโรคที่มีอัตราการเพิ่มจำนวนของผู้ป่วยที่เพิ่มขึ้นทุกปี โดยในปี ค.ศ. 2050 อาจมีจำนวนผู้ป่วยใหม่เพิ่มขึ้นถึง 25 ล้านคนต่อปี(1) ในปัจจุบันต้องยอมรับว่าการรักษา โรคมะเร็งนั้นนอกจากจะขึ้นอยู่กับการวินิจฉัยของแพทย์แล้ว ยังมีปัจจัยอื่นร่วมด้วยคือ สถานะทาง เศรษฐกิจ และสภาพร่างกายของผู้ป่วย ทั้งนี้เพราะยาเคมีบำบัด หรือการฉายแสงรังสี ยังก่อให้เกิดอาการข้างเคียงที่เป็นอันตราย และอาจถึงชีวิต หรือปัญหาจากโรคแทรกซ้อนเพราะยาเคมีบำบัดไปทำลายเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยด้วย และที่สำคัญคือผู้ป่วยบางรายอาจไม่มีโอกาสได้เข้าสู่กระบวนการ การรักษาเลย เนื่องจากปัญหาทางเศรษฐฐานะสถานะของผู้ป่วย ทำให้ไม่สามารถรองรับค่าใช้จ่ายที่จะเกิดขึ้นจากกระบวนการรักษาได้

ดังนั้นจึงมีองค์กรทั้งทางภาครัฐและเอกชน ที่มีความสนใจและสนับสนุนให้เกิดการพัฒนาองค์ความรู้ทางสมุนไพร เพื่อที่จะสามารถนำมาพัฒนาให้เกิด แนวทางการรักษาและเป็นอีกทางเลือกให้แก่ผู้ป่วย จากนั้นโยบัยดังกล่าว องค์กรเภสัชกรรมของประเทศไทย จึงเกิดมีงานวิจัยจำนวนมากที่ค้นคว้าวิจัยเพื่อตรวจหาว่าสมุนไพรชนิดใดที่มีคุณสมบัติด้านมะเร็งได้ จากการวิจัยดังกล่าวพบว่า **สมุนไพรไทยหลายชนิด** ทั้งในรูปสารเดี่ยว หรือในรูปตำหรับยา ที่มีเอกสารอ้างอิงมาแต่อดีตนั้นเมื่อนำมาทดสอบตรวจหาองค์ประกอบด้วยวิธีทางเภสัชวิทยาแล้วพบว่าน่าจะมีคุณสมบัติที่สามารถให้ผลในการรักษา หรือทำลายเซลล์มะเร็งได้ แต่อย่างไรก็ตามในการพัฒนาสมุนไพรเหล่านี้จำเป็นต้องมีงานวิจัยทางสรีรวิทยาที่จะสนับสนุนหรือพิสูจน์ฯ โดยเฉพาะในโมเดลของสัตว์ทดลองที่มีการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิดเดียวกับที่พบในคน เพื่อให้มีการศึกษาวิจัยที่ให้ทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์และสามารถนำไปอธิบายให้เหตุผลทางวิทยาศาสตร์แก่ผู้ใช้ได้

งานวิจัยที่ผ่านมาคณะผู้วิจัยได้ทำการศึกษามาแล้วว่า สมุนไพรไทยเช่น ขมิ้นชัน (CURCUMIN) (8-9) มีคุณสมบัติที่สามารถยับยั้งการโตของเซลล์มะเร็งได้ โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญ คือการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (Anti-angiogenesis)

Tumor angiogenesis เป็นกระบวนการที่มีความสำคัญในการอยู่รอดของเซลล์มะเร็งทุกชนิด ทั้งนี้เพราะเซลล์ทุกเซลล์ต้องอาศัยออกซิเจนและสารอาหารจากเลือด ดังนั้นการสร้างหลอดเลือดใหม่จึงมีบทบาทที่สำคัญคือทั้ง cell survival and metastasis

คณะผู้วิจัยพบว่าการเกิดหลอดเลือดใหม่จำเป็นต้องอาศัยกระบวนการที่สำคัญๆคือ

- ◆ Inflammation เกิดในระยะแรก ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ pro-inflammatory cytokines to initiate tumor angiogenesis

- ◆ Hypoxia induced tumor angiogenesis เกิดในระยะแรกหลังจากที่ tumor มีการแบ่งเซลล์เพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็ว เซลล์ที่อยู่ห่างจาก existing host vessels เกิดภาวะ “Hypoxia” กระตุ้นให้เกิดการสร้าง Hypoxia inducible factor (HIF-1 α) และกระตุ้นการสร้าง Vascular endothelial growth factor (VEGF) โดยผ่านทาง AP-1 - SP-1 - NF-kB pathway (Pouyssegur *et al.*, 2006). เมื่อ tumor induced VEGF จับกับตัวรับบน endothelia cells, VEGFR-1 and VEGFR-2, MMP-9 endothelia cells proliferation, migration

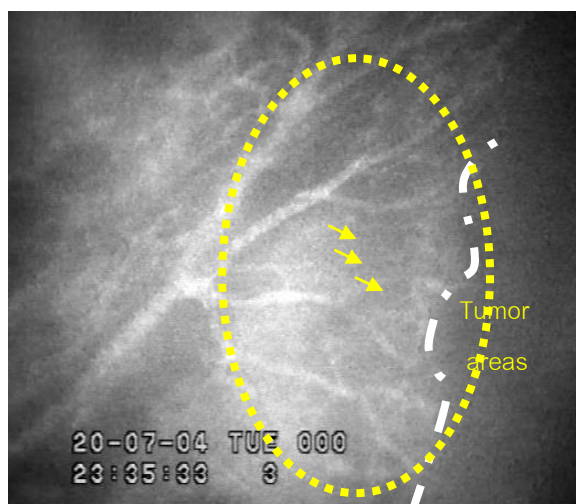
- ◆ Angiogenic switch เกิดในระยะที่ 2 ตามมาหลัง 6 -7 วันที่มีการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง ทำให้เกิด endothelial sprouting

ดังรูป แสดงการเกิด endothelial sprouting ในการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งชนิด HEPG-2 (Patumraj *et al. Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.33, 2005 :137-144).



◆ Neovascular networking ในระยะ 14 วันหลังการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งจะพบ Neocapillar เพิ่มขึ้นจำนวนมาก

ตั้งรูป แสดงการเกิด neocapillaries เกิดใหม่ไปยังบริเวณที่มีเซลล์มะเร็งชนิด HEPG-2 (Patumraj et al. Clinical Hemorheology and Microcirculation vol.33, 2005 :137-144).



◆ Tumor cell proliferate ในระยะ 21 วันหลังการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง จะเกิด tumor mass

ตั้งรูป แสดงการเกิดเป็นก้อนหลังการปลูกเซลล์มะเร็งปากมดลูก (จากรายงานการวิจัยของคณะผู้วิจัย)



Acanthus ebracteatus Vahl (เหงือกปลาหมอดอกขาว)

จากรายงานการวิจัยพบว่าเหงือกปลาหมอดอกขาว ซึ่งมีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ : Acanthus ebracteatus Vahl และชื่อวงศ์ Acanthaceae มีสรรพคุณที่ใช้กันมาแต่ในอดีต คือ

- ราก ขับเสมหะ แก้อัมพาต เป็นยาอายุวัฒนะ แก้หืด แก้ไอ
- รากและต้น แก้พิษไข้หวัดให้ผื่นคัน แก้โรคผิวหนัง แก้ฝีหรือแผลเรื้อรัง แก้พิษฝีดาษ เป็นยาอายุวัฒนะ
- ต้น เป็นยาอายุวัฒนะ แก้ปวดศีรษะ แก้โรคผิวหนัง เป็นยาตัดรากฝี แก้ฝี ถอนพิษ แก้พิษฝีดาษ รักษาแผลเรื้อรัง แก้ประดง แก้ลมพิษ
- เปลือกต้น แก้โรคผิวหนังผื่นคัน แก้พิษฝี แก้พิษเลือด

ใบ	แก้ปวด รักษาปอดบวม รักษาแผลอักเสบ รักษาโรคไขข้ออักเสบ ขับน้ำเหลืองเสีย ขับเสมหะ แก้ไข้ ขับหนาวสั่น รักษาโรคผิวหนัง แก้คัน บำรุงประสาท รักษากลาก เกลื้อน
ผล	ขับโลหิตระดู แก้ฝีตามขา งอนพิษดี
เมล็ด	ขับน้ำเหลืองเสีย
ทั้งห้า	แก้พิษฝี แก้พิษกาฬ แก้ไข้หัว แก้โรคผิวหนังผื่นคัน แก้ประดง แก้ธาตุไม่ปกติ แก้มะเร็ง แก้โรคลม แก้เสียงแหบแห้ง ทำให้เจริญอาหาร ทำให้เลือดลมเดิน สะดวก เป็นยาอายุวัฒนะ

นอกจากนั้น ยังมีรายงานว่าสารที่มีอยู่ในเหงือกปลาหมอดอกขาว เช่น Martynoside มีคุณสมบัติคล้ายสารจำพวก Dihydrobenzofuran ซึ่งมีรายงานว่าสามารถยับยั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ได้ Polysaccharides จากงานวิจัยของ Hokputsa et al. (2004) พบว่าในเหงือกปลาหมอดอกขาวมี สารพวก polysaccharides ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาช่วยยับยั้งการสร้าง TGF- β and MMP-9 ได้

มีรายงานจำนวนมากที่สนใจศึกษาการใช้สาร polysaccharides ในการยับยั้งการเคลื่อนที่ของ เซลล์มะเร็ง รวมทั้งการเกิดหลอดเลือดใหม่ เช่น polysaccharides ที่สกัดได้จากสาหร่ายจะสามารถยับยั้ง human microvascular endothelial cells (HMEC-1) proliferation (19-22)

จากรายงานการวิจัยพบว่าเหงือกปลาหมอดอกขาว มี สารเคมี ที่สำคัญคือ alkaloid, benzoxalinone , proteins, and polysaccharides ที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาช่วยยับยั้งการสร้าง leukotriene B4 ยับยั้งเอนไซม์ aniline hydroxylase ด้านการก่อกลายพันธุ์ รวมทั้งมีสารที่มีฤทธิ์ด้านการก่อมะเร็ง ซึ่งสามารถสรุปตามชนิดของสารที่เป็น bioactive compounds คือ

bioactive compounds	activity
Martynoside	Anti-oxidant, anti-proliferation
Leucosceptoside	PKC α -inhibitor, Anti-oxidant, anti-proliferation, abtibacterial
Isoacteoside	Anti-oxidant, anti-proliferation, Anti-inflammation, antineoplastic, antiviral, antihypertension, immunomodulator, cytotoxic, hepatoprotective, immunosuppressive, PKC α -inhibitor
Aceteoside	Anti-oxidant, anti-proliferation, Anti-inflammation, antibacterial, antiviral, antihypertension, immunomodulator, cytotoxic, hepatoprotective, immunosuppressive
2,4-dihydroxy-1,4 -benzoxazin-3-one DIBOA	Insecticide, antigermination, mutagenicity, prostate cell growth inhibitor, auxin inhibitor

จาก รายงานการวิจัยพบว่าเหงือกปลาหมอดอกขาว มีฤทธิ์ในการยับยั้งการอักเสบ ยับยั้งมะเร็งได้ รวมทั้งที่สำคัญคือสามารถยับยั้ง ไวรัสได้ นอกจากนั้นยังมีรายงานด้วยว่าสารเคมี ที่มีโครงสร้างคล้าย Martynoside คือ SYNTHETIC DIHYDROBENZOFURAN LIGNANS มีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้าง หลอดเลือดใหม่ในการทดลองแบบ in vitro (7)

รายงานวิจัยในปัจจุบันจำนวนมากที่สนใจ ใช้สารจำพวก proteo-polysaccharides ซึ่งเป็นสารที่ พบในเห็ดหลายชนิดที่อ้างอิงไว้ว่ามีสรรพคุณในการต้านมะเร็งได้ โดยงานวิจัยดังกล่าวรายงานว่า proteo-polysaccharides สามารถยับยั้งการ proliferation of the tumor cells in vitro อาทิเช่น polysaccharides ที่ได้จาก *Lycium barbarum* and *Phellinus linteus* และจาก โสม จากเกสรของ oilseed crop เป็นต้น

วิธีดำเนินการวิจัยและผลการทดลอง

1. การเตรียมสารสกัดหยาบจากต้นเหงือกปลาหมอดอกขาว

นำส่วนใบและลำต้นแห้งบดของต้นเหงือกปลาหมอดอกขาว มาต้มในน้ำกลั่นในอัตราส่วน 1 กิโลกรัมต่อน้ำ 20 ลิตร จำนวน 3 ครั้ง รวบรวมและกรองสารละลายที่ได้ นำสารสกัดที่ได้ทำให้แห้งด้วย วิธี spray dry ขนาดของสารสกัดที่ใช้ทดสอบฤทธิ์ คือ 300 mg/KgBW และ 3,000 mg/KgBW

2. การเพาะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อ

เซลล์ CaSki เป็นเซลล์มะเร็งปากมดลูกของคนที่มีสารพันธุกรรมของไวรัส เบบีโลมาทัยปี 16 สอดแทรกอยู่ นำมาเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ MEM โดยมี fetal bovine serum 10 % และ antibiotics ใช้สำหรับเป็นเซลล์ทำการทดสอบในการวิจัยนี้ ทำการเพาะเลี้ยงเพิ่มจำนวน เพื่อไว้ใช้ในการทดสอบผลของเหงือกปลาหมอดอกขาวแบบ in vitro และเพื่อเตรียมสำหรับการฉีดเข้า หนูทดลอง (in vivo)

3. การปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งในสัตว์ทดลอง

ในการดำเนินการวิจัยใช้เซลล์มะเร็งปากมดลูกจากคนคือ CaSki cells ปลูกถ่ายลงใน หนูผู้ด้อยโดยการฉีดเซลล์ขนาด 5×10^6 cell/ml เข้าในชั้นผิวหนัง (กลุ่มละ n=8 ตัว) (8-9) ส่วนกลุ่มที่เป็นกลุ่มควบคุม จะได้รับเฉพาะอาหารเลี้ยงเซลล์ 2 สัปดาห์หลังจากที่หนูได้รับการปลูกถ่ายเซลล์ CaSki จะพบว่าจะมีก้อนเนื้ออกบริเวณที่มีการปลูกถ่ายเซลล์ในทุกกลุ่ม ทำการพิสูจน์ว่าก้อนเนื้อ ดังกล่าวเป็นมะเร็งที่เกิดจากเซลล์ CaSki โดยใช้เทคนิค PCR, in situ hybridization และ การทำ HPV genotyping (7-10)

ผลการทดลองในรูปที่ 3.1A-B แสดงว่า การปลูกเซลล์มะเร็งปากมดลูกจากคนคือ CaSki cells เข้าไปภายใต้ผิวหนังที่หลัง (Dorsal skin) ของ หนูถีบไ้มซ์ ในขนาด 5×10^6 cell/ml ในวันที่ 7 และ 21 วัน หลังการปลูกเซลล์

A) 7 วันหลังการปลูกเซลล์



B) 21 วันหลังการปลูกเซลล์



รูปที่ 3.1A-B Photography of experimental mice after injected with CaSki cells (1×10^7 cells/200 μ l) into subcutaneously at dorsum skin (A), inflammatory signs (B) and tumor bud were seen, and enlarged continuously at 21 days after CaSki cells inoculation.

ผลการทดลองในตารางที่ 3.1 แสดงว่า การปลูกเซลล์มะเร็งปากมดลูกจากคนคือ CaSki cells เข้าไปภายใต้ผิวหนังที่หลัง (Dorsal skin) ของ หนูถีบไ้มซ์ ในขนาด 5×10^6 cell/ml ไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว เนื่องจากที่เวลา 21 และ 35 วันหลังการปลูกเซลล์ ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ระหว่างหนูแต่ละกลุ่ม ($P < 0.05$)

Table 3.1. Values of mean body weight (g) for each group at different time point with and without treatment of *A. ebracteatus* Vahl. crude extract.

Groups	Body weight (g)			% BW change
	At day 1 st	At day 21 th	At day 35 th	
Con-Veh (n=8)	21.31±0.31 (n=8)	22.90±0.77 (n=4)	23.64±0.57 (n=4)	0.34±0.14
Con-300AE (n=10)	21.21±0.32 (n=10)	20.60±0.58 [*] (n=5)	22.46±0.67 (n=5)	0.12±0.62
Con-3,000AE (n=8)	21.44±0.38 (n=8)	21.41±0.40 (n=4)	23.60±0.52 (n=4)	0.23±0.16
HPV-Veh (n=9)	21.11±0.26 (n=9)	23.57±0.32 (n=5)	24.33±0.88 (n=4)	0.38±0.21
HPV-300AE (n=7)	20.86±0.34 (n=7)	22.08±0.62 (n=3)	23.88±0.28 (n=4)	0.40±0.15
HPV-3,000AE (n=9)	22.11±0.48 (n=9)	22.30±0.15 (n=5)	24.26±0.60 (n=4)	0.30±0.16

Notes: Data expressed as mean ± SEM, * significantly difference from HPV-veh group ($P<0.05$)

4. การทดสอบผลของเหงือกปลาหมอดอกขาว ต่อเซลล์มะเร็งปากมดลูก (*in vitro study*)

4.1 ผลการศึกษาฤทธิ์ anti-proliferation ของเหงือกปลาหมอดอกขาว โดยใช้วิธี MTT assay

การทดสอบผลของเหงือกปลาหมอดอกขาว ต่อเซลล์มะเร็งปากมดลูกโดยตรง โดยการเพาะเลี้ยงเซลล์ CaSki จำนวน 10^4 cells/well ใน 96-well plates แล้วทำการใส่สารสกัดเหงือกปลาหมอในความเข้มข้นระหว่าง 10^{-1} – 10^{-4} mg/ml เป็นระยะเวลา 24, 48 และ 72 ชม จากนั้นทำการวัด % cell viability โดยวิธี MTT assay

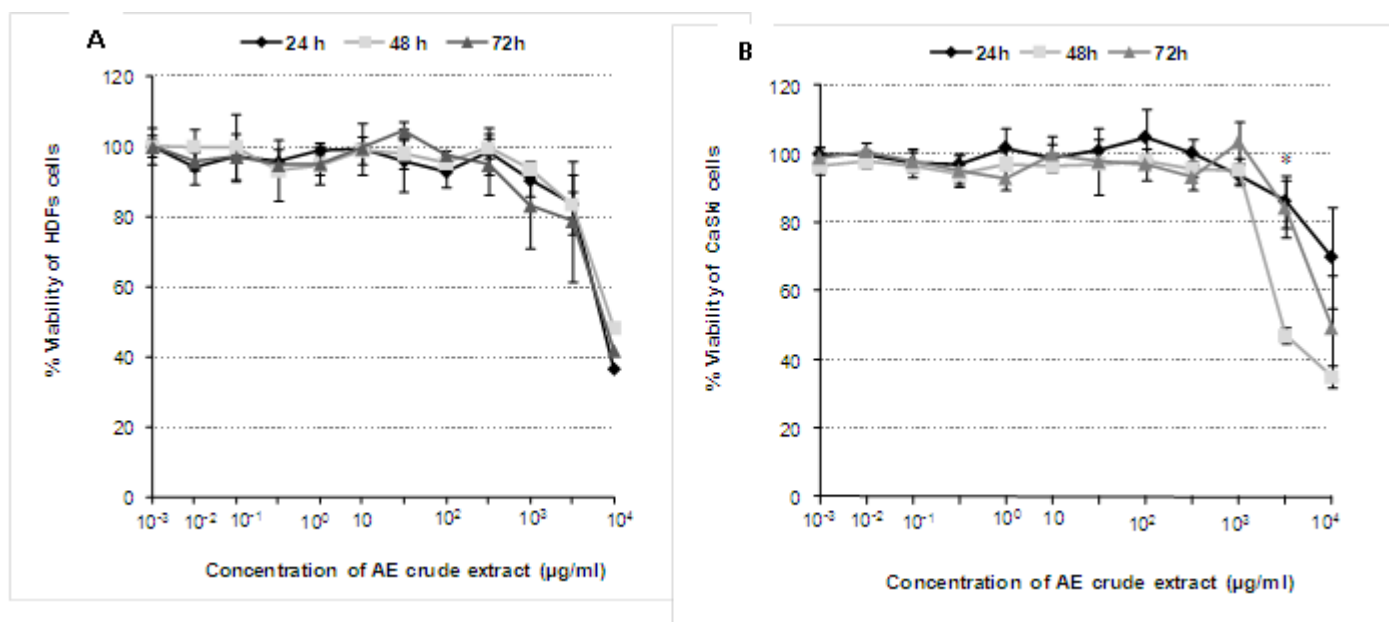


Figure 4.1.1 A-B. The percent cell viability of HDFs (A), and CaSki (B) when treated with *A. ebracteatus* Vahl. at different concentrations (10^{-3} - 10^4 µg/mL with total volume 100 µL/well) after 24, 48, and 72 hour incubations.

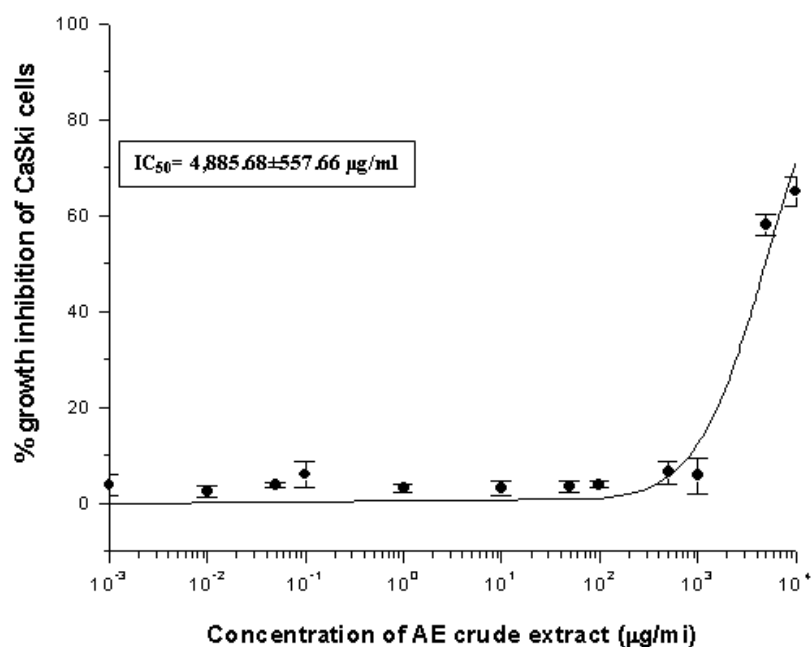


Figure 4.1.2 The dose response curve and IC₅₀ value of *A. ebracteatus* Vahl. crude extract (48 hours of incubation time) on CaSki cells were obtained by blotting the percent inhibition versus concentration. Data expressed as means ± SEM of three independent experiments carried out in triplicate. The IC₅₀ value was required to increased cell growth inhibition from 0% to 50%.

Table 4.1.1 Short-term *in vitro* cytotoxicity of *A. ebracteatus* Vahl. crude extract

<i>A. ebracteatus</i> Vahl. crude extract concentration (µg/ml)	Percentage of cell death (%)	
	CaSki cells	HDFs cells
0.1	5.21±1.18	4.87±0.48
1	5.41±1.40	4.58±0.63
10	5.63±0.34	4.87±0.42
100	4.46±0.47	4.85±0.22
1,000	5.01±1.96	5.15±0.35
5,000	4.62±0.72	5.44±0.38
10,000	4.37±0.57	4.58±0.38
Control (MEM)	5.13±0.92	4.50±0.28

Note : Data express as mean±SEM

จากผลของ %Viability of Caski cells โดย MTT Assay จึงนำมาคำนวณหา IC₅₀ ได้ดังตารางที่ 4.1.2 ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า AE มีฤทธิ์ anti-proliferation ของ CaSki ได้ที่

IC₅₀ = 4,984.90 ± 498.72* (µg/ml)

Table 4.1.2 The half maximal inhibitory concentration (IC₅₀ µg/ml) of *A. ebracteatus* Vahl. crude extract in three cancer cell lines (CaSki) and one normal cell type (HDFs) after incubation with AE for 48 hours.

Cell types	No. of Experiment	IC ₅₀ (µg/ml)	Mean of IC ₅₀ (µg/ml)
CaSki	1	4,290.11 ± 333.06	4,984.90 ± 498.72*
	2	4,712.45 ± 852.03	
	3	5,952.04 ± 595.81	
HeLa	1	7,009.56 ± 434.40	6,072.50 ± 573.29 ^{ns}
	2	5,031.74 ± 33.90	
	3	6,176.10 ± 421.22	

Notes Data are expressed as the mean ± SEM, n=3 (n = Number of independent experiments, which were performed in triplicate). The IC₅₀ values were determined at 48 hr using the non-linear regression equation (fitting Logistic-sigmoidal model) and Microcal Origin version 5.0 software program. * Significantly different compared with HDFs (*P*<0.01), as determined by the student t-test statistical testing (SPSS Version 16). Ns: non-significant difference when compared with HDFs.

4.2 การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน p53 ในเซลล์มะเร็งปากมดลูก โดยวิธี Immunocytochemical study เพาะเลี้ยงเซลล์ CaSki จำนวน 5×10^4 cells /chamber ใน sterile slide chamber จากนั้นใส่สารสกัดเนื้อเยื่อปลาหมอนในขนาดและระยะเวลาที่สามารถยับยั้งการเจริญของเซลล์ที่ได้จากการทดสอบด้วย MTT assay และทำการศึกษาการเปลี่ยนแปลงของโปรตีน p53 โดยใช้แอนติบอดีต่อ p53 และศึกษาภายใต้กล้องจุลทรรศน์

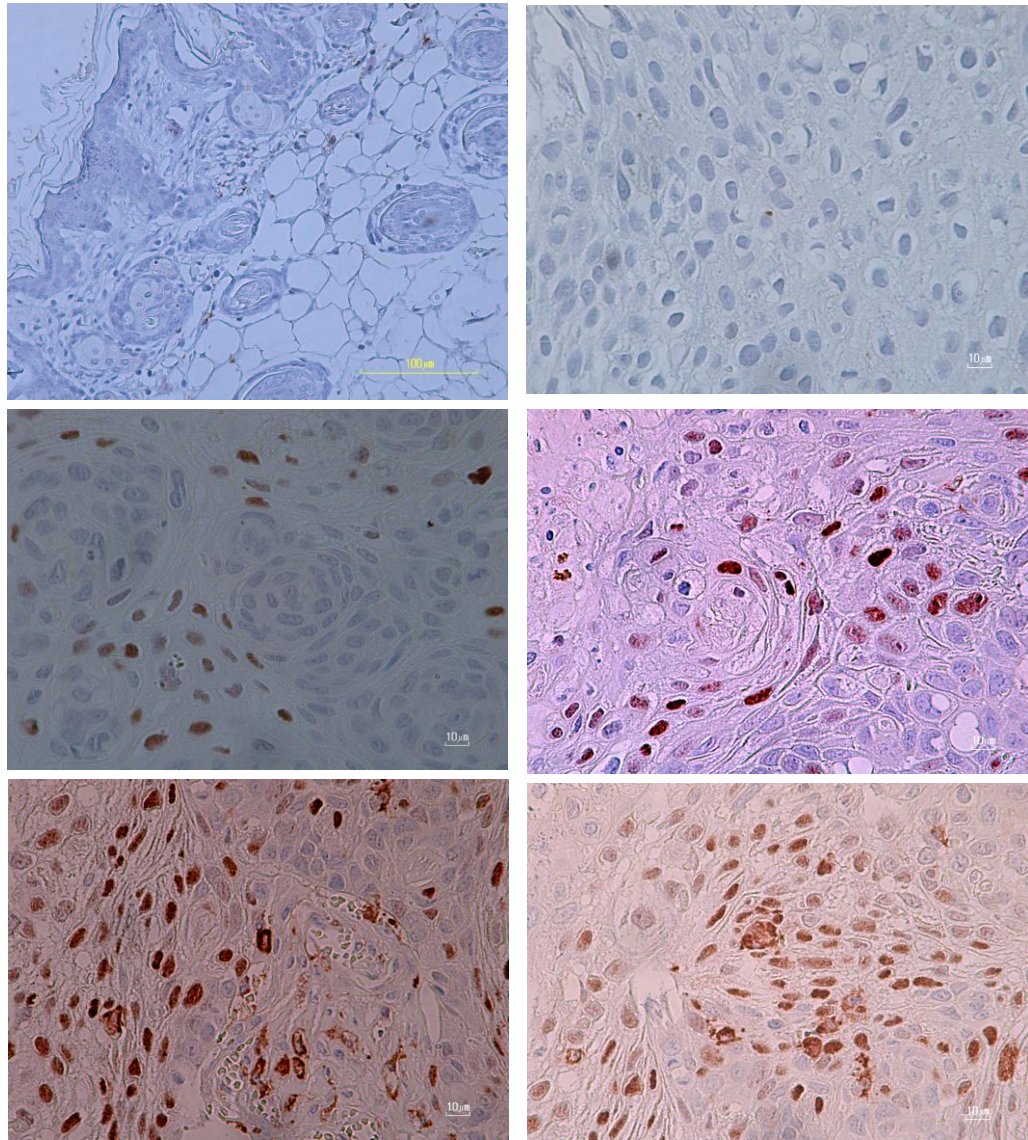


Figure 4.2.1 Histology of nuclear staining of P53 in tumor cells of tumor tissue from CaSki cells-implanted nude mice with and without AE treatment.

Table 4.2.1 Proportion of number of P53-positive tumor cells per total tumor cells (%) of tumor tissue from CaSki cells-implanted nude mice with and without AE treatment.

Groups	Number of P53-positive cells (%) /	
	Days after treatment	
	At day 14 th	At day 28 th
HPV-Veh (n=9)	1.75 ± 0.23	2.96 ± 2.96
HPV-300AE (n=7)	16.27 ± 2.43[†]	13.51 ± 4.46[‡]
HPV-3,000AE (n=9)	32.66 ± 4.18^{†,*}	35.48 ± 0.35^{‡,#}

Notes: Data expressed as mean ± SEM,

[†] significantly difference from HPV-Veh at day 14th group ($P < 0.001$),

[‡] significantly difference from HPV-Veh at day 28th group ($P < 0.001$),

^{*} significantly difference from HPV-300AE at day 14th groups ($P < 0.001$),

[#] significantly difference from HPV-300AE at day 28th groups ($P < 0.001$).

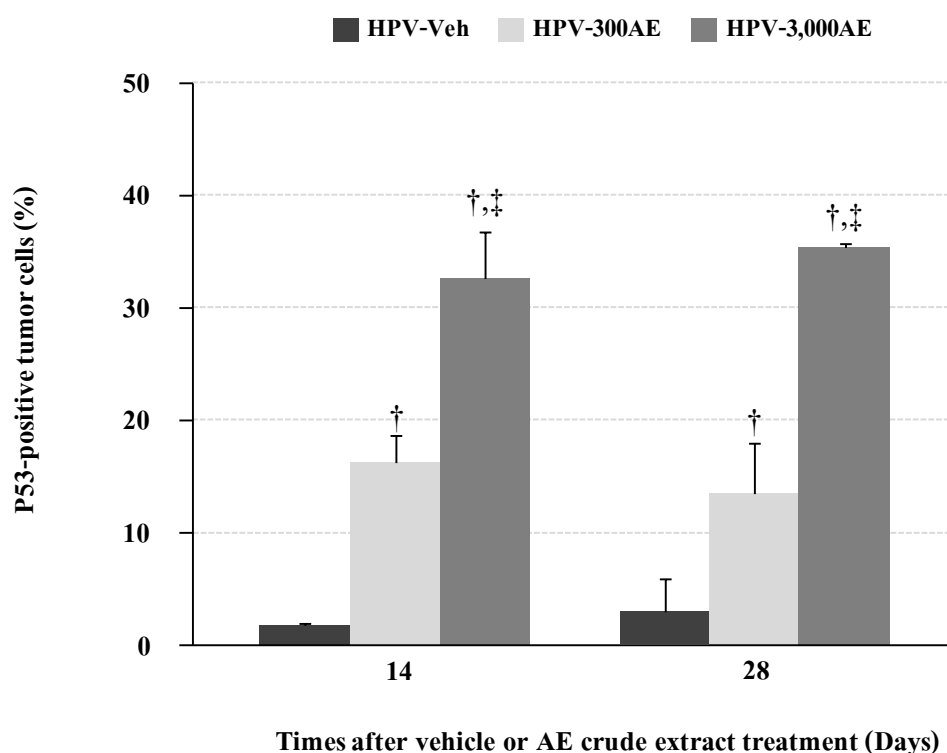


Figure 4.2.2 The proportion of number of P53-positive tumor cells per total tumor cells of tumor tissue from CaSki cells-implanted nude mice at 14 days and 28 days after vehicle (distilled water), AE (300 and 3,000 mg/kg BW) treatment in HPV groups.

Notes: Data expressed as mean $\pm$ SEM,

† significantly difference from HPV-Veh groups ($P < 0.001$).

‡ significantly difference from HPV-300AE groups ($P < 0.001$).

5. การศึกษาเพื่อยืนยันการเจริญของเซลล์มะเร็ง

5.1. การตรวจวัดขนาดของการขยายเพิ่มจำนวนของเซลล์ในบริเวณที่ทำการปลูก และ

สังเกตลักษณะการพัฒนาก่อนเนื้องอกที่ขึ้นขึ้น ในวันที่ 21 หลังการปลูกเซลล์

โดยใช้ คีจิทอลอโต้เวอร์เนีย วัดเส้นผ่าศูนย์กลางที่สั้นที่สุดและจากด้านที่ยาวที่สุด แล้วนำมาคำนวณหาค่ารัศมีเป็น r_1 และ r_2 ตามลำดับ เพื่อนำไปหาปริมาตรของก้อนมะเร็งจาก

$$\text{สมการ} \quad V = 4/3 \pi [r_1]^2 \times r_2 \quad \text{-----}[1]$$

Table 4.5.1 Tumor volume of tumor nodule excised from each HPV- group.

Groups	Tumor Volume (mm ³)/	
	days after treatment	
	At day 14	At day 28
HPV-Veh (n=9)	103.79 ± 11.69 (n=4)	235.98 ± 7.57 [†] (n=5)
HPV-300AE (n=7)	94.89 ± 9.50 (n=3)	245.36 ± 36.26 [‡] (n=4)
HPV-3,000AE (n=9)	62.37 ± 16.56 (n=5)	155.77 ± 7.55 ^{€,*,#} (n=4)

Notes: Data expressed as mean ± SEM,

[†] significantly difference from HPV-Veh group at day 14th of treatment ($P < 0.001$),

[‡] significantly difference from HPV-300AE group at day 14th of treatment ($P < 0.001$),

[€] significantly difference from HPV-3,000AE group at day 14th of treatment ($P < 0.001$),

^{*} significantly difference from HPV-Veh group at day 28th of treatment ($P < 0.001$),

[#] significantly difference from HPV-300AE group at day 28th of treatment ($P < 0.001$).

5.2. การตรวจทางพยาธิวิทยา เมื่อเสร็จการทดลองจะทำการเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อบริเวณก้อนมะเร็ง เพื่อไปตรวจยืนยันการเป็นมะเร็งและอ่านผลโดย Pathologist

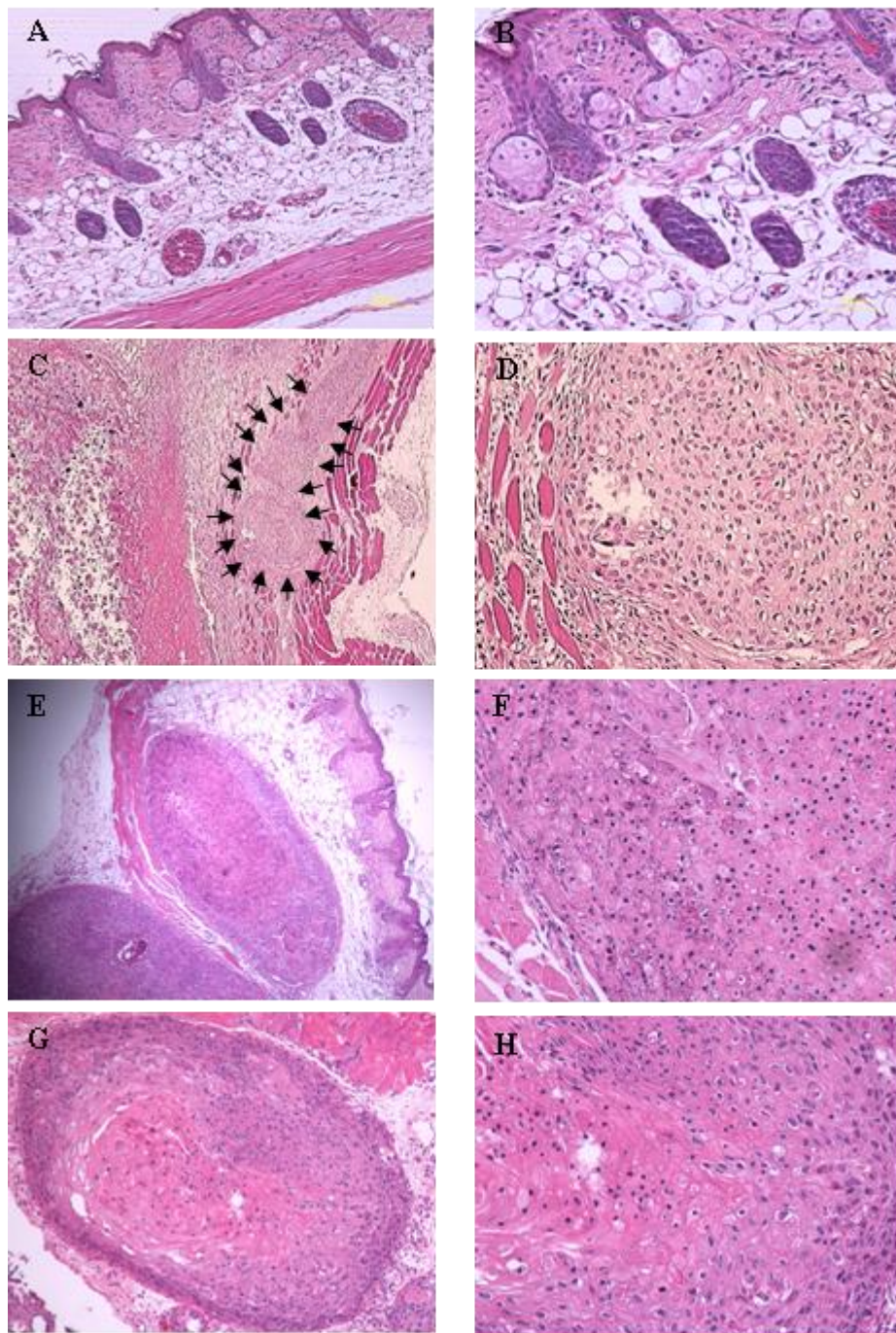
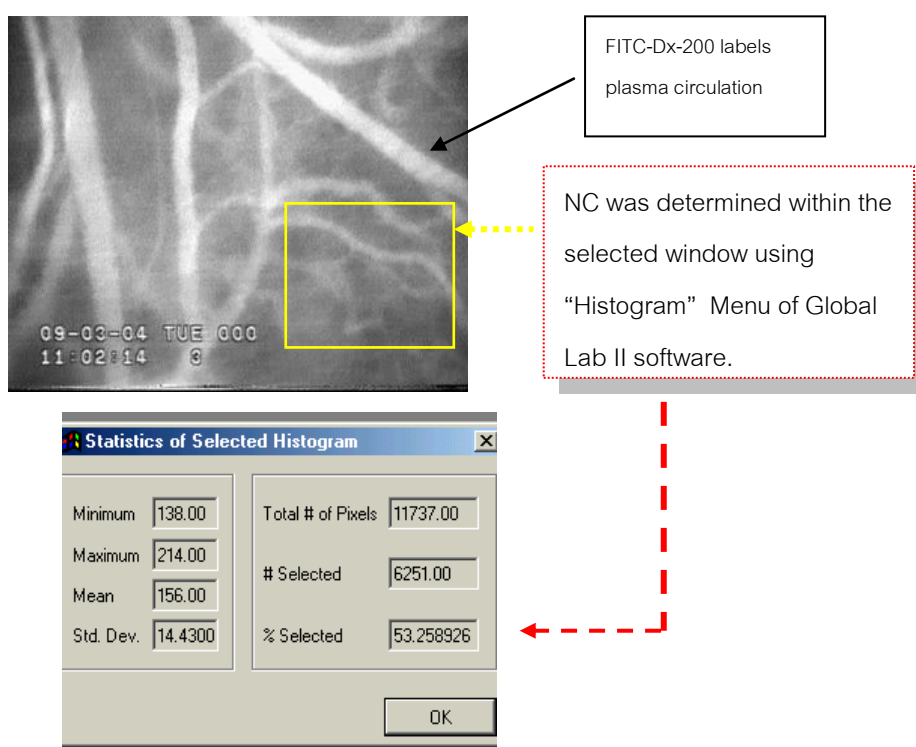


Figure 5.2.1 Histological finding of normal skin from control mice (A) and subcutaneous tumor nodules taken from CaSki cells-implanted nude mice showed marked deposit malignant tumor in deep part of skin after inoculation for 7 days (C), 21 days (E), and 35 days (G). Morphological study of epithelium cells of normal skin (B) and squamous cells carcinoma (D, F, H).

6. การวิเคราะห์หาความหนาแน่นของหลอดเลือดในบริเวณที่ปลูกเซลล์มะเร็ง (Neocapillary Density)

ณ วันที่ทำการทดลองในห้องปฏิบัติการ Microcirculation RU ความหนาแน่นของหลอดเลือดในบริเวณที่ปลูกเซลล์มะเร็ง (Neocapillary Density =NC) จะคำนวณโดย Software Image Analysis(ref. 8-9) หลอดเลือดในบริเวณที่ปลูกเซลล์มะเร็งจะสามารถมองเห็นได้โดยใช้สาร Florescein Isothiocyanate labeled Dextran (FITC-Dx-200, MW.=200,000) และจะถูกบันทึกเก็บภาพโดย Real time video camera (Hamamatsu) ตลอดการทดลอง จากภาพที่อัดวิดีโอจะนำมาวิเคราะห์ภายหลัง เพื่อหาความหนาแน่นของหลอดเลือดในบริเวณที่ปลูกเซลล์มะเร็ง (Neocapillary Density =NC) โดยจะสามารถแสดงเป็นร้อยละต่อพื้นที่ที่ทำการศึกษาเท่าๆกัน โดยใช้ Software Digital Image Analysis ของ Datatranslation Global Lab II (USA) (ref. 8-9)



$$\text{Neocapillary density (NCD) (\%)} = \frac{\Sigma \text{ number of pixels within the capillaries} \times 100}{\text{Total number of pixels within the selected area}}$$

ผลการทดลองแสดงในภาพที่ 6.1 และความหนาแน่นของหลอดเลือดในบริเวณที่ปลูกเซลล์มะเร็ง ที่วันที่ 14 และ 28 หลังการให้ AE โดยหลอดเลือดใหม่ที่เกิดขึ้นจะมีลักษณะ dialation, turtosity, and hyperpermeability

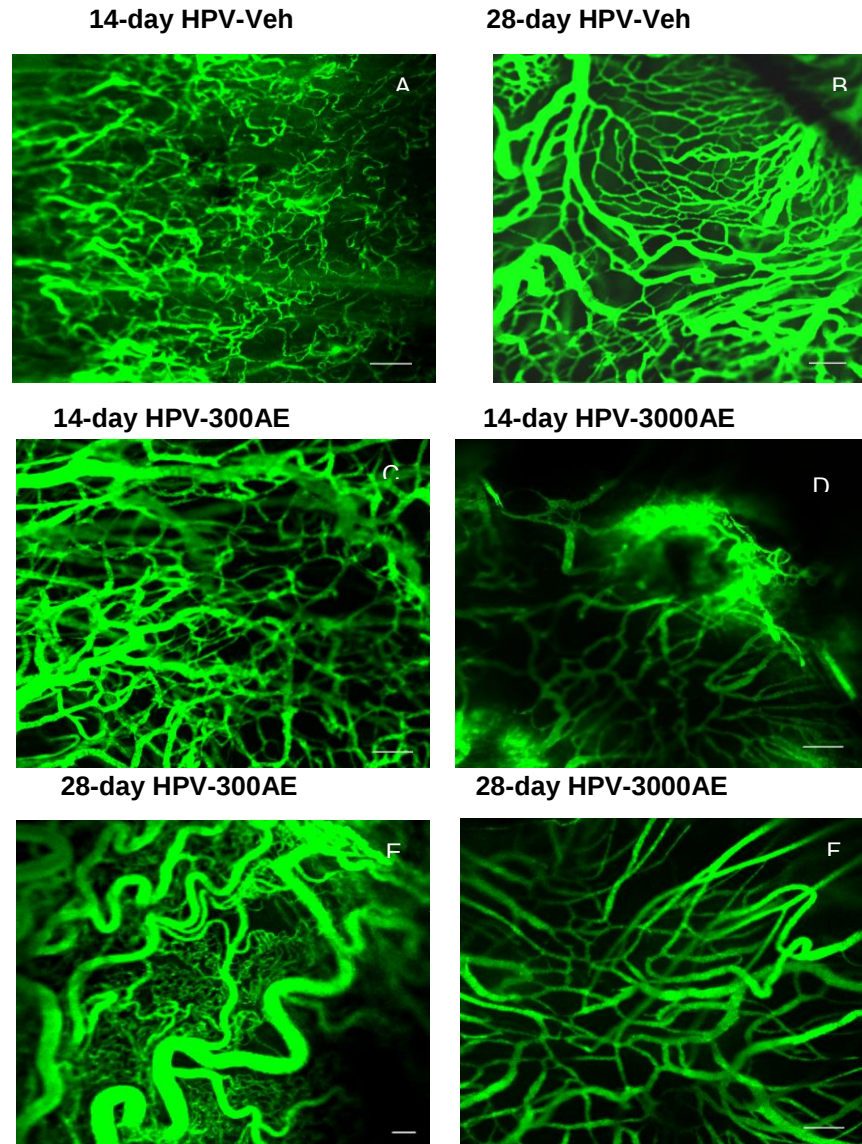


Figure 6.1 A-F. Confocal laser microscopic images of the tumor microvascular network taken on day 14 in the HPV-Veh group (A), day 28 in the HPV-Veh group (B), day 14 in the HPV-300AE (300 mg/kg BW) group (C), day 14 in the HPV-3000AE (3,000 mg/kg BW) group (D) day 28 in the HPV-300AE group (E) and day 28 in the HPV-3000AE group (F). The microvascular network was visualized using FITC-dextran fluorescence (MW 200,000), with AE (*Acanthus ebracteatus* Vahl. crude extract), low magnification $\times 10$, Bar = 50 μm .

ในกราฟรูปที่ 6.2. แสดงผลการวิเคราะห์ปริมาณหลอดเลือดใหม่ด้วยวิธี Image Analysis พบว่าการลดลงของหลอดเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในกลุ่ม ที่ได้รับ AE ที่ความเข้มข้นสูงคือ 3000 mg/kg BW

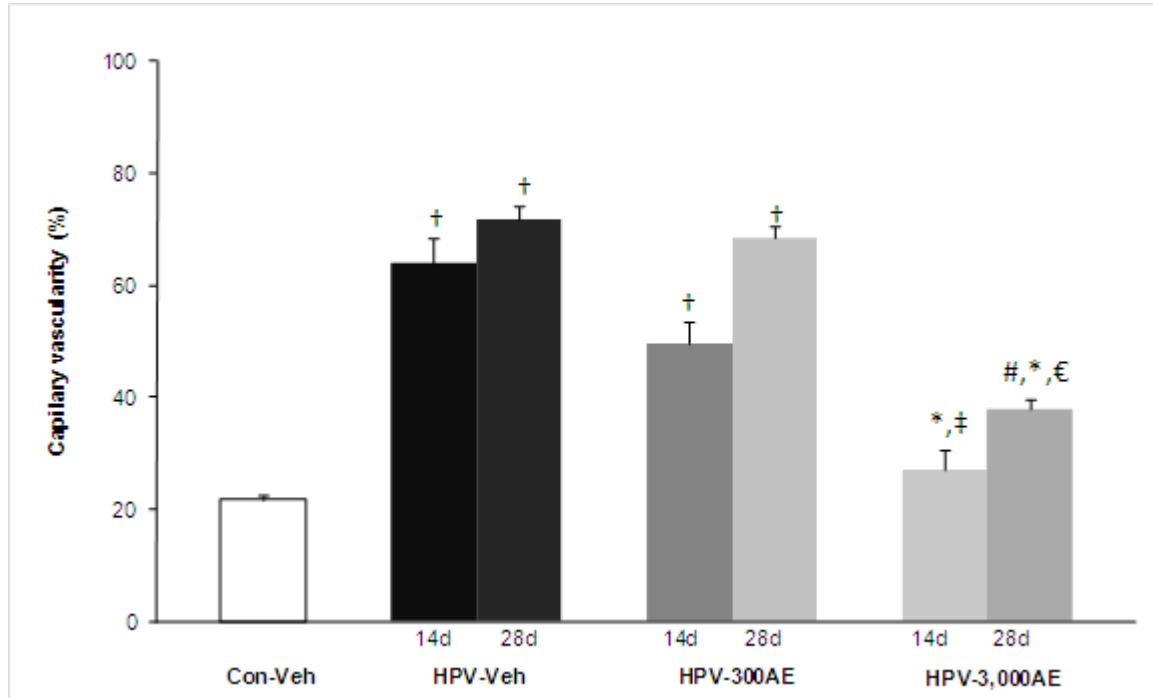


Figure 6.2. The percentages of capillary vascularity (mean $\pm$ SE) on day 14 and day 28 after vehicle (distilled water) or AE (300 and 3,000 mg/kg BW) treatments, shown for control and HPV groups.

Notes: † Significantly different from control group ($P < 0.001$)

Significantly different from control group ($P < 0.005$)

* Significantly different from HPV-Veh group ($P < 0.001$)

‡ Significantly different from HPV-300AE group ($P < 0.001$)

€ Significantly different from HPV-300AE group ($P < 0.01$).

7. การตรวจหา VEGF

หลังจาก เสร็จการทดลอง Intravital fluorescent videomicroscopy จึงทำการเก็บตัวอย่างเนื้อเยื่อ ในบริเวณที่ปลูกเซลล์มะเร็ง เพื่อนำไปตรวจหา VEGF โดยวิธี immunohistochemistry (8-9)

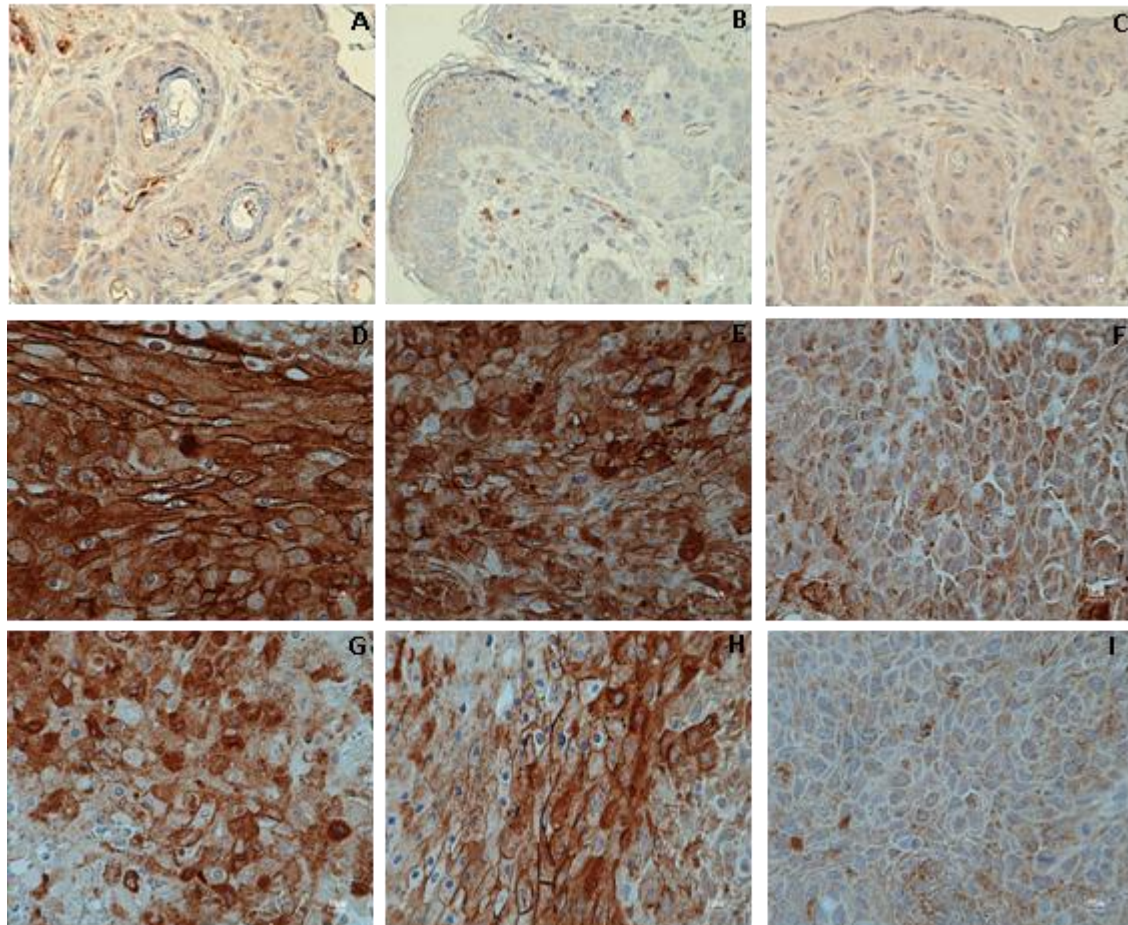


Figure 7.1 The expression of VEGF from CON-Veh (A), CON-300AE (B), CON-3,000AE (C), 14-day HPV-Veh (D), 14-day HPV-300AE (E), 14-day HPV-3,000AE (F), 28-day HPV-Veh (G), 28-day HPV-300AE (H), and 28-day HPV-3,000AE (I) (magnification $\times 40$).

Table 7.1 Area of VEGF expression in tumor tissue (%) from CaSki cells-implanted nude mice with and without AE treatment.

Groups	Area of tumor tissue VEGF expression (%)	
	Days after treatment	
	At day 14 th	At day 28 th
Con-Veh (n=8)	32.89 ± 2.06 (n=4)	33.17 ± 1.12 (n=4)
Con-300AE (n=10)	29.64 ± 2.22 (n=5)	37.26 ± 1.49 (n=5)
Con-3,000AE (n=8)	40.40 ± 3.47 (n=4)	35.17 ± 3.05 (n=4)
HPV-Veh (n=9)	80.96 ± 2.16 (n=5) [†]	80.56 ± 1.09 (n=4) [†]
HPV-300AE (n=7)	77.33 ± 3.87 (n=3) ^{†, #, ns}	77.99 ± 2.30 (n=4) ^{†, #}
HPV-3,000AE (n=9)	54.64 ± 3.59 (n=5) ^{†, *, €, ‡, ns}	45.63 ± 3.47 (n=4) ^{€, ‡}

Notes: Data expressed as mean ± SEM,

[†] significantly difference from Con-Veh groups ($P<0.001$).

[#] significantly difference from Con-300AE groups ($P<0.001$).

^{*} significantly difference from Con-3,000AE groups ($P<0.001$).

[€] significantly difference from HPV-Veh groups ($P<0.001$).

[‡] significantly difference from HPV-300AE groups ($P<0.001$).

^{ns} no significant difference compared to 28 days treatment groups

ผลการทดลองในรูปที่ 7.1 และตารางที่ 7.1 แสดงว่า AE สามารถยับยั้ง VEGF Expression ได้ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อให้ในปริมาณที่สูงคือ 3000 mg/kg BW

บทสรุปและข้อเสนอแนะ

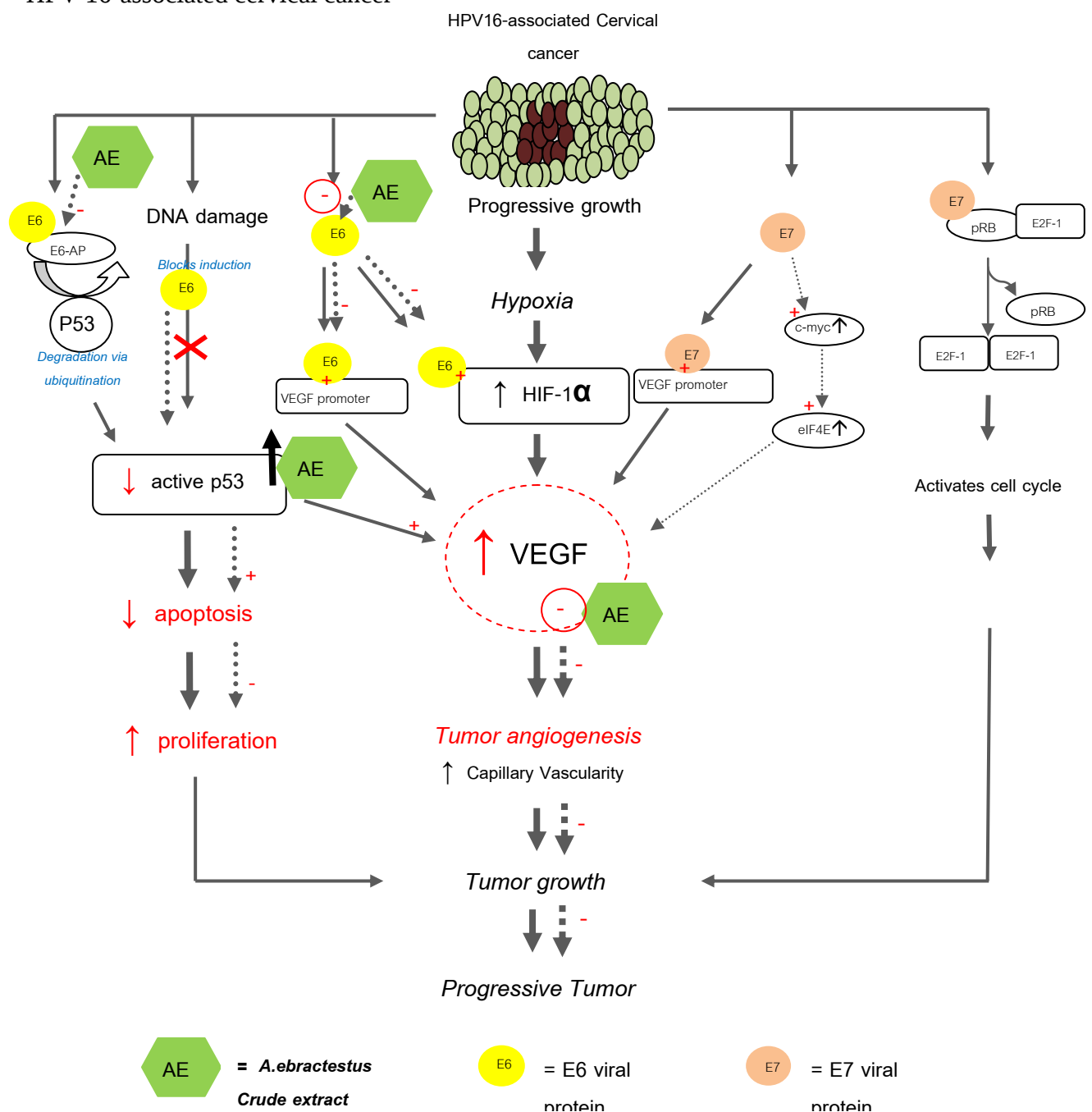
The significant exploring could be summarized as follows;

1. Under *in vitro* MTT assay observation, AE (48 hr) had an anti-proliferative effect on CaSki cells, the only one cancer cell that was significantly different from normal cells, HDFs.
2. CaSki, a human cervical cancer-derived cell lines with integrated HPV-16 DNA (1×10^7 cells/200 μ l/each mouse), could induce cervical cancer bearing mice model by directly injection into subcutaneous layer at middle dorsum skin. Thus, HPV16-associated cervical cancer mice model could be established, and also exhibited the malignant tumor feature of squamous cell carcinomas (SCCs).
3. The expression of p53 was detected very low in tumor tissue from CaSki cells-induced cervical cancer mice, suggested that this model is HPV16-associated cervical carcinoma with wild-type p53.
4. Tumor angiogenesis was observed after CaSki cells inoculation, indicating the Caski cells-induced angiogenesis, and also correlated with tumor growth. Therefore, the HPV16-associated cervical carcinoma mice provided the tumor angiogenesis mice model.
5. The up-regulation of VEGF was found in Caski cells-implanted mice model, and also exhibited the correlation with the tumor angiogenesis and p53 protein expression.
6. *A.ebracteatus* Vahl. aqueous crude extract was exhibited the anti-angiogenic and anti-tumor activity of on HPV16-associated cervical carcinoma was dose-dependent manner, but not depend on the duration of treatment.
7. The inhibitory effect of *A. ebracteatus* Vahl. aqueous crude extract on anti-angiogenesis should be related to its possible mechanism of anti-VEGF expression.
8. *A.ebracteatus* Vahl. aqueous crude extract exhibited the down-regulation of tumor VEGF expression in HPV16-associated cervical carcinoma might be related to the accumulation of tumor active p53 protein.

Conclusion

In summary, our studies demonstrated that the *A. ebracteatus* Vahl. crude extract could inhibit tumor growth and tumor angiogenesis in a mouse model of HPV-16-derived cervical cancer. In particular, the anti-angiogenic activity of AE was significantly correlated to its ability to inhibit VEGF expression, providing a potential mechanism to explain the anti-tumor effects of AE. [32]

Figure 8 Proposed possible mechanism for *A. ebracteatus* Vahl. aqueous crude extract on HPV 16-associated cervical cancer



เอกสารอ้างอิง ของโครงการวิจัย

1. R. T. Greenlee, T. Murray, S. Bolden and P. A. Wingo. Cancer statistics, 2000, CA: *A Cancer Journal for Clinicians*, Vol 50, Issue 1 7-33, Copyright © 2000 by American Cancer Society
2. National Cancer Institute. Annual report1997. Department of Medical Service, Ministry of Public Health, Bangkok, Thailand.
3. Cates,W., and the American Social Health Association Panel 1999. Estimates of the incidence and prevalence of sexually transmitted diseases in the United states. *Sex.Transm.Dis.*26: s2-s7.
4. Parkin D.M., Pisani P. and Ferlay J. 1999. Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J cancer* 80: 827-841.
5. Pisani P., Parkin D.M., Bray F and Ferlay J. 1999. Estimates of the worldwide morality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer* 83: 18-29.
6. Burd E.M. 2003. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbio Review* 16: 1-17.
7. S. Apers, D. Paper, J. Bürgermeister, S. Van Dyck, G. Lemièrre, A. Vlietinck, L. Pieters www.biologie.uni-erlangen.de/.../Effects.html.
8. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, and Patumraj S. Antiangiogenic activity of curcumin in Hepatocellular carcinoma cells implanted nude mice. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.33, 2005 :127-136
9. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, Niimi H, and Patumraj S. Effects of curcumin on tumor antiangiogenesis and biomarkers : COX-2 and VEGF *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 :109-116.
10. Ferrara, N., Carver Moore, K., Chen, H., Dowd, M., Lu, L., O'Shea, K. S., Powell Braxton, L., Hillan, K. J. and Moore, M. W (1996). Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature* 380, 439-442
11. Sharma, R.A., Manson, M.M., Gescher, A., and Steward, W.P. (2001). Colorectal cancer chemoprevention: biochemical targets and clinical development of promising agents. *Eur.J.Cancer.*, 37, 12-2.
12. Kelloff, G.J., Hawk. E.T., Karp, J.E., Crowell, J.A., Boone, C.W., Steele, V.E., Lubet, R.A., and Sigman, C.C. (1997). Progress in clinical chemoprevention. *Semin.Oncol.*, 24, 241-252.
13. Folkman J. (1996). Fighting cancer by attacking its blood supply. *Sci. Am.*, 275: 150-154.
14. Hanahan, D. and Folkman, J. (1996). Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 86, 353-364.
15. Jones, M.K., Wang, H., Peskar, B.M., Levin, E., Itani, R.M., Sarfeh, I.J., and Tarnawski, A.S. (1999). Inhibition of angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs: insight into mechanisms and implications for cancer growth and ulcer healing. *Nat.Med.*, 5, 1418-1423.
16. Anna Kanerva¹, Mari Raki¹, Gerd J. Bauerschmitz², Koichi Takayama³, Masato Yamamoto³, Renee A. Desmond⁴, David T. Curiel³ and Akseli Hemminki¹ Regulation of Cyclooxygenase-2 and Vascular Endothelial Growth Factor Promoter Based Conditionally Replicating Adenoviruses for Treatment of Cervical Cancer. *Molecular Therapy* (2004) 9, S367-S367; doi: 10.1016/j.ymthe.2004.06.903
17. Jiro Fujimoto, Hiroshi Toyoki, Eriko Sato, Hideki Sakaguchi, Israt Jahan, Syed Mahfuzul Alam and Teruhiko Tamaya. Expression of cyclooxygenase-2 related to angiogenesis in uterine cervical cancers. *J.of Biomedical Science*. Volume 13, Number 6 / November, 2006:825-832.

18. Lehr, H., Leunig, M., Menger, M.D., Nolte, D., and Messmer, K. (1993). Dorsal skinfold chamber technique for intravital microscope in nude mice. *Am.J.Pathol.*, 143, 1055-1062.
19. Hokputsa, S., Harding, S. E., Inngjerdigen, K., Jumel, K., Michaelsen, T. E., Heinze, Koschella, A., & Paulsen, B. S. (2004). Bioactive polysaccharides from the stems of the Thai medicinal plant *Acanthus ebracteatus*: their chemical and physical features. *Carbohydrate Research*, 339(4), 753-762.
20. D. Yin, Z. Ge, W. Yang, C. Liu, Y. Yuan. Inhibition of tumor metastasis in vivo by combination of paclitaxel and hyaluronic acid. *Cancer Letters*, Volume 243, Issue 1, Pages 71-79
21. Jian Li, Qingwang Li, Tao Feng, Tao Zhang, Kun Li , Rui Zhao, Zengsheng Han, Dawei Gao. Antitumor activity of crude polysaccharides isolated from *Solanum nigrum* Linne on U14 cervical carcinoma bearing mice. *Phytotherapy Research*. Volume 21, Issue 9 , Pages 832 – 840
22. Chao Zhang, Fan Yang, Xiong-Wen Zhang, Shun-Chun Wang, Mei-Hong Li, Li-Ping Lin and Jian Ding *Grateloupia longifolia* polysaccharide inhibits angiogenesis by downregulating tissue factor expression in HMEC-1 endothelial cells. *British Journal of Pharmacology* (2006) 148, 741–751. doi:10.1038/ sj. bjp. 0706741; published online 22 May 2006.
23. J.C. Lee, K.Y. Lee, Y.O. Son, K.C. Choi, J. Kim, T.T. Truong and Y.S. Jang, Plant-originated glycoprotein, G-120, inhibits the growth of MCF-7 cells and induces their apoptosis, *Food and Chemical Toxicology* 43 (2005), pp. 961–968.
24. G. Li, D.H. Kim, T.D. Kim, B.J. Park, H.D. Park and J.T. Park, Protein-bound polysaccharide from *Phellinus linteus* induces G2/M phase arrest and apoptosis in SW480 human colon cancer cells, *Cancer Letters* 216 (2004), pp. 175–181.
25. C.X. Zhang and K.X. Huang, Mechanism of apoptosis induced by a polysaccharide, from the loach *Misgurnus anguillicaudatus* (MAP) in human hepatocellular carcinoma cells, *Toxicology and Applied Pharmacology* 210 (2006), pp. 236–245.
26. Chen-Xiao Zhang and Kai-Xun Huang Mechanism of apoptosis induced by a polysaccharide, from the loach *Misgurnus anguillicaudatus* (MAP) in human hepatocellular carcinoma cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, Volume 210, Issue 3, 1 February 2006, Pages 236-245
27. A Vecchiarelli, C Retini, D Pietrella, C Monari, C Tascini, T Beccari, and T R Kozel. Downregulation by cryptococcal polysaccharide of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta secretion from human monocytes. *Infect Immun*. 1995 August; 63(8): 2919–2923.
28. Wei Cao, Xiao-Qiang Li, Li Liu, Tie-Hong Yang, Chen Li, Hui-Ting Fan, Min Jia, Zheng-Guang Lu and Qi-Bing Mei. Structure of an anti-tumor polysaccharide from *Angelica sinensis* (Oliv.) Diels. *Carbohydrate Polymers* . Volume 66, Issue 2, 27 October 2006, Pages 149-159.
29. Xiaoping Yang, Dayong Guo, Jinming Zhang, and Moucheng Wu. Preliminary Report : Characterization and anti-tumor activity of pollen polysaccharide *International Immunopharmacology* Volume 7, Issue 3, March 2007, Pages 401-408.
30. Daroonwan Chakraphan, Patarin Sridulyakul, Bundit Thipakorn, Srichitra Bunnag, Virginia Huxley, Suthiluk Patumraj Leukocyte-endothelial cell interaction is attenuated by low-intensity exercise training and vitamin C supplementation in diabetic rats. *Asian Biomed Journal*. 2007;1: 67-75.

31. Amporn Jariyapongskul, Tippawan Rungjaroen , Ngamjit Kasetsuwan , Suthiluk Patumraj, Junji Seki, Hideyukii Niimi. Long-term effects of oral vitamin C supplementation on the endothelial dysfunction in the iris microvessels of diabetic rats. *Microvasc Res.* 2007 Mar 23; 174: 677-47.
32. Taksanee Mahasiripanth, Sanya Hokputsa, Somchai Niruthisard, Parvapan Bhattarakosol, Suthiluk Patumraj. Effects of *Acanthus ebracteatus* Vahl. on Tumor Angiogenesis and on Tumor Growth in Nude Mice Implanted with Cervical Cancer. *Cancer Management and Research*, 2012. (*in press*).

ประโยชน์ที่ได้รับ

เมื่อเสร็จสิ้นงานวิจัยจะทำให้ได้ผลงานวิจัยที่ส่งผลโดยตรงคือ

1. รายงานฉบับสมบูรณ์ 1 เล่ม
2. ผลงานตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ 1 เรื่อง
3. จะดำเนินการจดสิทธิบัตรอย่างน้อยภายในประเทศ

การถ่ายทอดเทคโนโลยีหรือผลการวิจัยสู่กลุ่มเป้าหมาย

การนำผลงานไปตีพิมพ์ในวารสารระดับนานาชาติ 2 ครั้ง

1. ในการประชุม The 7th Asian Congress for Microcirculation (7th ACM) สถานที่จัด Ramada Plaza, Tai-an, Chiana. ระยะเวลา 17-19 October 2008 ชื่อผลงานทางวิชาการที่นำเสนอเรื่อง Human Papillomavirus Induces Tumor Angiogenesis in Nude-mice Dorsal Skin-fold. Mahasiripanth T., Bhattarakosol P., Niruthisard S., Patumraj S. โดย นิสิต คือ นส. ทักษณี มหาศิริพันธุ์ ได้รับ *Travel Award*
2. ในการประชุม 9th World Congress for Microcirculation, Maison de la Chimie - Paris, France, 26 – 28 September 2010 นำเสนอโดย น.ส.ทักษณี มหาศิริพันธุ์ ชื่อผลงานทางวิชาการที่นำเสนอเรื่อง Anti-proliferative effect of *Acanthus Ebracteatus* Vahl on different types of cancer cells.

ส่วน ค : ประวัติคณะผู้วิจัย

1. ชื่อ-นามสกุล (ภาษาไทย) นางสุทธิลักษณ์ ปทุมราช
(ภาษาอังกฤษ) Mrs. Suthiluk Patumraj
2. เลขหมายบัตรประจำตัวประชาชน 3102002589589
3. ตำแหน่งปัจจุบัน (วิชาการ) รองศาสตราจารย์
ตำแหน่งปัจจุบัน (บริหาร) ผู้ช่วยคณบดีฝ่ายบัณฑิตศึกษา
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
4. หน่วยงานที่อยู่ที่สามารถติดต่อได้สะดวก พร้อมหมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพมหานคร 10330
โทรศัพท์ (02) 252-7584 (02) 256-4267 โทรสาร. (02) 252-7854
E-mail Address medspr@hotmail.com, suthilukp@yahoo.com

5. ประวัติการศึกษา

- | | |
|--|-------------------|
| ปริญญาตรี สาขาชีวเคมี | ปีที่จบ พ.ศ. 2524 |
| จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย | |
| ปริญญาโท สาขา Biomedical Engineering | ปีที่จบ พ.ศ. 2528 |
| New Jersey Institute of Technology, USA | |
| ปริญญาเอก สาขาสรีรวิทยา | ปีที่จบ พ.ศ. 2533 |
| University of Medicine and Dentistry of New Jersey, USA. | |

6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ

- Microcirculation and Endothelial cell function
- Computer-assisted image analysis

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศ โดยระบุสถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัย หรือผู้ร่วมวิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย

7.1 หัวหน้าหน่วยปฏิบัติการวิจัย (Research Unit) แห่งจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย : ชื่อ หน่วย

ปฏิบัติการวิจัยหลอดเลือดจุลภาค (Microcirculation Research Unit)

- Executive Members of Asian Union for Microcirculation (AUM)
- Secretary General Of Physiological Society of Thailand

- Secretary General Of Thai Society for Microcirculation

Awards

- American Heart Fellowship, New Jersey, USA. 1987-1989.
- Young Investigator Award. The First Asian Congress for Microcirculation, 1993. Osaka, Japan.

7.2. หัวหน้าโครงการวิจัย

7.2.1. การพัฒนาเคอคูมินแพทเพื่อใช้ในการยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็งระดับที่ปลูกบนผิวหนังของหนูชนิดไมส์ ทุนงบประมาณแผ่นดิน 2550 (ต.ค.49 - ก.ย.50)

7.2.2. In vivo study of neovascularization in biodegradable collagen scaffolds implanted mice ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ (ส.ค. 50 - ก.ค.51)

7.3. งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว ชื่อผลงาน ปีที่ตีพิมพ์ การตีพิมพ์เผยแพร่ และ แหล่งทุน

ชื่อโครงการวิจัย	คณะผู้วิจัย	แหล่งทุน	ปีที่เริ่ม	ปีที่เสร็จ	ดัชนีวัดความสำเร็จ
7.3.1. การพัฒนาเคอคูมินแพทเพื่อใช้ในการยับยั้งการเติบโตของ เซลล์มะเร็งระดับที่ ปลูกบนผิวหนังของหนูชนิดไมส์	รศ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช อ. โครดา กนกพานนท์	ทุน วช 2550	ต.ค.49	ก.ย.50	● นำเสนอการประชุมระดับชาติ 1 ครั้ง - NCBME ● กำลังจัดทำรายงานฉบับสมบูรณ์
7.3.2. Curcumin is effective as the anti-inflammatory, anti-infection in Helicobacter pyroli infected rats, and anti-cancer in Hepatoma- cell implanted BALB/c-nude mice model	รศ. พญ. ดวงพร ทองงาม ผศ.พญ. นฤมล วิเศษโสภาส ผศ.พญ. ดร.อรอนงค์ กุลพัฒน์ รศ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช	ทุน เพิ่มขีด ความสามารถด้าน การวิจัยของ อาจารย์รุ่งกลาง สกว.	ก.ค. 49	เม.ย.51	● ตีพิมพ์ระดับนานาชาติ 5 เรื่อง (publication number 41-45) ● นำเสนอการประชุมระดับนานาชาติ 3 ครั้ง
7.3.3. ผลของเจนิสตินต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดที่กระดูในหนูที่ถูกตัดรังไข่ทั้งสองข้าง	รศ.นพ. ประสงค์ ศิริวิริยะกุล รศ. ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช นส. อัจฉริยา ชนาวิรัตน์	ทุน วช 2550-51 และ ทุนรัชดาภิเษก สมโภช คณะ แพทยศาสตร์ จุฬาฯ	ต.ค. 49	ก.ย.51	● ตีพิมพ์ระดับนานาชาติ 3 เรื่อง (publication number 47, 52,56) ● นำเสนอการประชุมระดับนานาชาติ 3 ครั้ง ● นำเสนอการประชุมระดับชาติ 2 ครั้ง

7.3.4 Studies on the effects of Ya-hom and herbal medicine on regional cerebral blood flow การศึกษาผลของยาหอมและสารสกัดสมุนไพรต่ออัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง	ผศ. ดร.อัมพร จาริยะพงศ์สกุล รศ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช	ทุนสภากิจยา	ต.ค.47	ก.ย.49	- ตีพิมพ์ระดับนานาชาติ 1 เรื่อง (publication number 48) - นำเสนอการประชุมระดับนานาชาติ 2 ครั้ง (ภาคผนวก)
---	--	-------------	--------	--------	---

7.4. งานวิจัยที่กำลังทำ ชื่อผลงาน ปีที่ตีพิมพ์ การตีพิมพ์เผยแพร่ และ แหล่งทุน

ชื่อโครงการวิจัย	คณะผู้วิจัย	แหล่งทุน	ปีที่เริ่ม	ปีที่เสร็จ	ดัชนีวัดความสำเร็จ
7.4.1. Implantation of Human Papillomavirus Infected Cervical Cancer Cells into Animal Model	รศ.ดร. ภาวพันธ์ ภัทรโกศล รศ.ดร. สุทธิลักษณ์ ปทุมราช รศ.นพ. สมชัย นิรุตติศาสตร์ ผศ.นพ.ดร. ปกรณ์ หังสสุต นาย มณฑล เลิศวรปรีชา	ทุนรัชดาภิเษก สมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ	ก.ค. 49	เม.ย.51	- ตีพิมพ์ระดับนานาชาติ 3 เรื่อง - นำเสนอการประชุมระดับนานาชาติ 2 ครั้ง (ลุ่มมากกว่า 50%)
7.4.2. In vivo study of neovascularization in biodegradable collagen scaffolds implanted mice	รศ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช Dr.Hideyuki Niimi อ.นพ.ถนอม บรรณประเสริฐ	ทุนรัชดาภิเษก สมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาฯ	ก.ย. 50	สค.51	นำเสนอการประชุมระดับนานาชาติ 1 ครั้ง (ลุ่ม 30%)

ประกอบ 7.3 Publications

- Ritter AB, **Patumraj S**, Duran WN. Interstitial diffusion of macromolecules. Proc. 7th Annual Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Science 2: 117
- Patumraj S**, Ritter A.B., and Duran W.N. A Study of Coronary Macromolecular Transport In Diabetic Rats. *Progress In Microcirculation Research* 1993, Chapter 13: 403-406.
- Patumraj S**. สรีรวิทยาและสมุนไพรไทย *Chula Med J*. 1995;39(4) : 237-241.
- Patumraj S**. Roles of Garlic In Medicine *Chula Med J*. 1995;39(4) : 243-248.
- Udayachalerm W, Jariyapongsakul A, Suwangool P, **Patumraj S**. Effects of ACE Inhibitor on Diabetic Cardiovascular Complications : Cardiac and vascular hypertrophy. *Chula Med J*. 1995; April 39(4) : 249-250.
- Patumraj S**, Jetapai U, and Udayachalerm W. Prevention of Diabetic Cardiovascular Complications by Garlic Extract. *Micocirculatory Approach To Asian Traditional Medicine : Strategy for the Scientific Evaluation* 1996, Chapter 12 : 107-116.
- Patumraj S.**, Tewit S., Kasantikul V., and Udayachalerm W. Effects of Garlic Extract on Plasma Insulin, Lipid Profiles and Coronary Vascular Changes In STZ-rat. *Proc. The Sixth World Congress for Microcirculation*. Monduzzi Editores S.p.A. 1996 : 989-994.
- Jariyapongsakul A, Niimi H, and **Patumraj S**. Cerebral Microvascular Response to Hemorrhagic Hypotension in Spontaneously Diabetic Rats : an intravital fluorescence

- microscopic analysis. *Proc. The Sixth World Congress for Microcirculation.* Monduzzi Editores S.p.A. 1996 : 977-982.
9. Jariyapongskul , Niimi H, Kasantiikul V, Maneesri S, **Patumraj S.** Morphological changes of cerebral microvasculature in streptozotocin-induced diabetic rats : In vivo fluorescence and electron microscopic studies. In : Bunnag S.C., Srikiatkachorn A., Patumraj S. (eds). *Proc. The Third Asian Congress for Microcirculation.* Monduzzi Editores S.p.A-Bologna (Italy). 1997: 239-245.
 10. Amatyakul S, **Patumraj S**, Niimi H. The effect of topical adrenomedullin application on striated muscle microcirculation : a pilot study. In : Bunnag S.C., Srikiatkachorn A., Patumraj S. (eds). *Proc. The Third Asian Congress for Microcirculation.* Monduzzi Editores S.p.A-Bologna (Italy), 1997:229-231.
 11. Kasantikul V, Jariyapongskul A, **Patumraj S.** Computer-assisted image analysis of microvasculature in benign and malignant gliomas. In : Bunnag S.C., Srikiatkachorn A., Patumraj S. (eds). *Proc. The Third Asian Congress for Microcirculation.* Monduzzi Editores S.p.A. Bologna (Italy), 1997: 61-66.
 12. **Patumraj S.**, Tewit S., Kasantikul V., Sermputkeekul P. The Study of Garlic Extract on Diabetic Coronary Vascular Complications. *Microcirculation Annual* 1997; 13: 31-34.
 13. **Patumraj S.** Microcirculation : Endothelial Cell As A Transport Barrier. *Endothelium.* 1997 : 269-284.
 14. Kasantikul V., Maneesri S., Latikavibul W., **Patumraj S.** Ultrastructural Alterations of Blood Vessel in Hypertension and Diabetic Patients. *Endothelium.* 1997 : 269-284.
 15. Anuntasethakul T, Srikiatkachorn , Maneesri S, **Patumraj S**, Kasantikul V. Ultrastructural changes in endothelial cells of cerebral microvessels after exposure to nitric oxide donor. *Neuropathology* 1999; 19: 259-266.
 16. Somboonwong J, Thanamitramanee S, Jariyapongskul A, **Patumraj S.** Therapeutic effects of Aloe vera on Cutaneous Microcirculation and Wound Healing in Second Degree Burn Model in Rats. *J Med Assoc Thai* 2000;83:417-425.
 17. **Patumraj S**, Tewit S, Amatyakul S, Maneesri S, Jariyapongskul A, Kasantikul V, Shepro D. Comparative Effects of Garlic and Aspirin on Diabetic Cardiovascular Complication. *Drug Delivery* 2000; 7:1-6.
 18. Futrakul N, Panichakul T, Chaisuriya P, Sirisinha S, Futrakul P, **Patumraj S.** Endothelial Cell Cytotoxicity Induced by Nephrotic Serum. The Second Congress of the Federation of Immunological Societies of Asia-Oceania _ Editors , Sirisinha S. , Chaiyaroj S. , Tapchaisri, P. Jan. 2000. Monduzzi Edi. S.p.A.
 19. Futrakul N, Panichakul T, Chaisuriya P, Sirissinha S, **Patumraj S**, Futrakul P. Endothelial cell cytotoxicity and renal hypoperfusion in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephron* 2000;86: 241-2.
 20. Futrakul N, Bulthep P, **Patumraj S**, Futrakul P. Glomerular endothelial dysfunction and altered cytokines in severe nephrosis, *Nephron.* 2000;86:199.
 21. Wattanachon U., Covavisaruch N., **Patumraj S.** A measuring tool for vascular wall thickness : an image analysis approach. *Proc. The 4th National Computer Science and Engineering.* Nov. 16-17,2000.
 22. Amatyakul S., **Patumraj S.**, Niimi H. Effects of adrenomedullin on the cardiac performance and coronary flow in an isolated perfused rat heart model. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 23 (2000):269-275.
 23. Srikiatkachorn A, Anuntasethakul T., Maneesri S., Phansuwan-Pujito P., **Patumraj S**, and Kasantikul V. Hyposerotonin-induced nitric oxide supersensitivity in the cerebral microcirculation. *Headache* 2000 Apr; 40(4): 267-275.
 24. Udayachalerm W., Vechakarn O., **Patumraj S.** Effects of ACE-I on Diabetic Cardiovascular complications : Anti-Hypertensive and Non-Anthihypertensive Doses. *J Med Assoc Thai* 2001;84 (Suppl 1): S306-S313.
 25. Chakraphan D., Thipakorn B., and **Patumraj S.** Changes of mesenteric microcirculation in chronic diabetic rats: A pilot study using invital fluorescence microscopy. *Proc. 7th World Congress for Microcirculation.* Aug. 19-22, 2001.
 26. Srikiatkachorn A, Anuntasethakul T., Phansuwan-Pujito P., **Patumraj S.**, and Kasantikul V.

- Effect of serotonin depletion on nitric oxide induced cerebrovascular nociceptive response. *Neuroreport* 2001 Apr; 12(50): 967-971.
27. Jariyapongskul A, **Patumraj S**, Yamaguchi S, Niimi H. The effect of long-term supplementation of vitamin C on leukocyte adhesion to the cerebral endothelium in STZ-induced diabetic rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* (2002) 27(1): 67-76.
 28. Futrakul N, Tosukhowong P, Valyapongichit Y, Tipprukmas N, Futrakul P, **Patumraj S**. Oxidative stress and hemodynamic maladjustment in chronic renal disease : A therapeutic implication. *Ren Fail* 2002 Jul ; 24(4) : 433-45
 29. Futrakul N, Boongen M, Tosukhowong P, **Patumraj S**, Futrakul P. Treatment with vasodilators and crude extract of *Ganoderma lucidum* suppresses proteinuria in nephrosis with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron*. 2002 ; 92(3) : 719-20
 30. Futrakul N, Tohsukhowong P, **Patumraj S**, Siriviriyakul P, Tipprukmas N, Futrakul P. Treatments of hemodynamic maladjustment and oxidative stress prevent renal disease progression in chronically severe glomerulonephritides. *Ren Fail*. 2003 Sep;25(5):839-44
 31. Khemapech S., Monsiri K, **Patumraj S**, and Siriviriyakul P. Genistein replacement therapy for vasodilation disorder in bilateral ovariectomized rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, IOS Press. 2003; 29: 271-278.
 32. Futrakul N, Boongen M, **Patumraj S**, Siriviriyakul P, Tosukhowong P, Futrakul P. Treatment of glomerular endothelial dysfunction steroid-resistant nephrosis with *Ganoderma lucidum*, vitamins C, E, and vasodilators. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, IOS Press. 2003; 29: 205-210.
 33. Sridulyakul P, Chakraphan D, Bhattarakosol P, **Patumraj S**. Endothelial nitric oxide synthase expression in systemic and pulmonary circulation of streptozotocin induced diabetic rats : comparison using image analysis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, IOS Press. 2003; 29: 423-428.
 34. Futrakul N, Siriviriyakul P, Panichakul T, Butthep P, **Patumraj S**, Tosukhowong P, Futrakul P. Glomerular endothelial cytotoxicity and dysfunction in nephrosis with focal segmental glomerulosclerosis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, IOS Press. 2003; 29: 469-477.
 35. Futrakul P, Siriviriyakul P, Kulaputana O, **Patumraj S**, Bunnag S.C., Futrakul N. A hemodynamically mediated mechanism of renal disease progression in severe glomerulonephritides or nephrosis. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, IOS Press. 2003; 29: 183-188.
 36. Duansak D, Somboonwong J., and **Patumraj S**. Effects of *Aloe vera* on leukocyte adhesion and TNF-alpha and IL-6 levels in burn wounded rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, IOS Press. 2003; 29: 239-246.
 37. Amatyakul S, Chakraphan D, Chotpaibulpan S, and **Patumraj S**. The effect of long-term supplementation of vitamin C on pulpal blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* , IOS Press. 2003; 29: 313-320.
 38. Jariyapongskul A, **Patumraj S**, Niimi H. Cerebral endothelial dysfunction in diabetes: intravital microscopical analysis using streptozotocin-induced diabetic rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*, IOS Press. 2003; 29: 331-335.
 39. Molsiri K, **Patumraj S**, Siriviriyakul P. Preventive mechanism of genistein on coronary endothelial dysfunction in ovariectomized rats : An isolated arrested heart model. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.31 (2), 2004
 40. Chakraphan D, Sridulyakul P, Thipakorn B, Bunnag S.C, Huxley VA. **Patumraj S** : Attenuation of Endothelial Dysfunction by Exercise Training in STZ-Induced Diabetic Rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.32, 2005 :217-226
 41. **Patumraj S**, Yoysungnoen P, Kachonrattanadet P., and Wirachwong P. Tumor Neocapillary Density in hepatocellular carcinoma cells Implanted Nude Mice Model. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.33, 2005 :137-144
 42. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, and **Patumraj S**. Antiangiogenic activity of curcumin in Hepatocellular carcinoma cells implanted nude mice. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.33, 2005 :127-136

43. Eamlamnam K, **Patumraj S**, Visedopas N, and Thong-Ngam D. Effects of Aloe vera and sucralfate on gastric microcirculatory changes, cytokine levels and gastric ulcer healing in rats. *World J Gastroenterology* ISSN1007-9327 vol 12, 2006 : 2035-2040
44. Prabjone R, Thong-Ngam D, Wisedopas N, Chatsuwan T, and **Patumraj S**. Anti-inflammatory effects of *Aloe vera* on leukocyte-endothelium interaction in the gastric microcirculation of *Helicobacter pylori*-infected rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.33, 2006 :9:56
45. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, Niimi H, and **Patumraj S**. Effects of curcumin on tumor antiangiogenesis and biomarkers : COX-2 and VEGF *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 :109-116.
46. Niimi H, **Patumraj S**, and J.-Y.Han. Asian traditional medicine (ATM) : Recent progress based on scientific evidences. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 85 - 88.
47. Siriviriyakul P, Khemapech S., Monsiri K, and **Patumraj S**. The vascular effect of genistien : What is its mechanism, nitric oxide or PGL₂ ?. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 97 – 101.
48. Jariyapongskul A , **Patumraj S** and Niimi H. Effects of Yahom on the regional cerebral blood flow in rat using fluorescence videomicroscopy. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 139 – 144.
49. Futrakul N, Butthep P, **Patumraj S** , Siriviriyakul P and Futrakul P. Microvascular disease and endothelial dysfunction in chronic kidney disease : Therapeutic implication. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 265 – 271.
50. Jariyapongskul A , Rungjaroen T, Kasetsuwan N, **Patumraj S** and Niimi H. Chronic changes of the iris microvasculature of streptozotocin – induced diabetic rats using fluorescence videomicroscopy. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 283 - 293.
51. Amatyakul S, Chakraphan D, Chotpaibulpan S, and **Patumraj S**. Role of exercise training on pulpal blood flow in diabetic rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 295 - 301.
52. Chanawirat A, Khemapech S, **Patumraj S** and Siriviriyakul P. Genistien replacement therapy on endothelial dysfunction and bone loss in bilateral ovariectomized rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 309 - 314.
53. Sridulyakul P, Chakraphan D and **Patumraj S**. Vitamin C supplementation could reverse diabetes-induced endothelial cell dysfunction in mesenteric microcirculation in STZ-rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* vol.34, number 1,2, 2006 : 315 - 321.
54. Daroonwan Chakraphan, Patarin Sridulyakul, Bundit Thipakorn, Srichitra Bunnag, Virginia H. Huxley, **Suthiluk Patumraj** Leukocyte-endothelial cell interaction is attenuated by low-intensity exercise training and vitamin C supplementation in diabetic rats. *Asian Biomed Journal*. 2007;1: 67-75.
55. Amporn Jariyapongskul , Tippawan Rungjaroen , Ngamjit Kasetsuwan , **Suthiluk Patumraj**, Junji Seki , Hideyukii Niimi. Long-term effects of oral vitamin C supplementation on the endothelial dysfunction in the iris microvessels of diabetic rats. *Microvasc Res*. 2007 Mar 23; 174: 677-47.
56. Premtip Thaveeratitham, Plengpanich W., Naen-Udom W., **Patumraj S.**, Khovidhunkit W. Effects of human apolipoprotein A-I on endotoxin-induced leukocyte adhesion on endothelial cells *in vivo* and on the growth of *Escherichia coli in vitro* *J. Endotoxin Research*. Volume 13, Number 1 / 2007: 54-58.
57. Premtip Thaveeratitham, Weerapan Khovidhunkit, Suthiluk **Patumraj**. High-density lipoproteins (HDL) inhibit endotoxin-induced leukocyte adhesion on endothelial cells in rats: Effect of the acute-phase HDL *Clinical Hemorheology and Microcirculation* Volume 36, Number 1 / 2007: 1 – 12.
58. Daroonwan Chakraphan, Patarin Sridulyakul, Bundit Thipakorn, Srichitra Bunnag, Virginia H. Huxley, **Suthiluk Patumraj** Leukocyte-endothelial cell interaction is attenuated by low-

- intensity exercise training and vitamin C supplementation in diabetic rats. *Asian Biomed Journal*. 2007;1: 67-75.
59. Atchareeya Kasiyaphat^a, Prasong Siriviriyakul^b, and **Suthiluk Patumraj**. Preventive effects of genistein on leukocyte adhesion in femur venules and on bone-loss induced in ovariectomized female rats. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. (in press)

ส่วน ก : ประวัติผู้ร่วมวิจัย

1. ชื่อ (ภาษาไทย) นางสาว กวพันธ์ ภัทรโกศล
2. เลขหมายประจำตัวประชาชน 3 1009 03215 20 2
3. ตำแหน่งปัจจุบัน รองศาสตราจารย์ระดับ 9
4. หน่วยงานที่อยู่ติดต่อได้พร้อมโทรศัพท์และโทรสาร
ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กทม. 10330
โทรศัพท์ 0-2252-8181 ต่อ 3628 โทรสาร 0-2252-5952
Email: Parvapan@chula.ac.th

5. ประวัติการศึกษา

- พ.ศ. 2524 ปริญญาตรีวิทยาศาสตร์บัณฑิต (เทคนิคการแพทย์) เกียรตินิยมอันดับสอง
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย กรุงเทพฯ
- พ.ศ. 2527 วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (จุลชีววิทยา)
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ
- พ.ศ. 2533 ปรัชญาดุษฎีบัณฑิต (จุลชีววิทยา)
คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล กรุงเทพฯ

การฝึกอบรม ดูงาน ปฏิบัติการวิจัย

- พ.ศ. 2537 ประกาศนียบัตรอบรม International Training Course of Basic Procedure in Medical Virology ที่ School of Medicine Nagoya University ประเทศญี่ปุ่น จัดโดย International Cell Research Organization (an Affiliated organization of UNESCO) in collaboration with Nagoya University
- พ.ศ. 2538 ดูงานและปฏิบัติการวิจัย เรื่อง Signal transduction by oncogene that encode tyrosine kinase ที่ Department of Molecular Pathogenesis, School of Medicine Nagoya University ประเทศญี่ปุ่น ได้รับทุนสนับสนุนจาก Scientific Co-operation NRCT-JSPS Program
- พ.ศ. 2540 ดูงานและปฏิบัติการวิจัย เรื่อง Tyrosine kinase protein prepared from Baculovirus expression system ที่ Department of Molecular Pathogenesis, School of Medicine Nagoya University ประเทศญี่ปุ่น ได้รับทุนสนับสนุนจาก Scientific Co-operation NRCT-JSPS Program
6. สาขาวิชาการที่มีความชำนาญพิเศษ (แตกต่างจากวุฒิการศึกษา) ระบุสาขาวิชาการ
สาขาวิชาไวรัสวิทยา

7. ประสบการณ์ที่เกี่ยวข้องกับการบริหารงานวิจัยทั้งภายในและภายนอกประเทศโดยระบุ
สถานภาพในการทำการวิจัยว่าเป็นผู้อำนวยการแผนงานวิจัย หัวหน้าโครงการวิจัยหรือผู้ร่วม
วิจัยในแต่ละข้อเสนอการวิจัย เป็นต้น

7.1. ผู้อำนวยการแผนงานวิจัย : ชื่อแผนงานวิจัย ไม่มี

7.2. หัวหน้าโครงการวิจัย : ชื่อโครงการวิจัย

พ.ศ. 2535 Detection of human papillomavirus types in invasive cervical carcinoma
by means of polymerase chain reaction and hybridization

ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2538 Detection and typing of human papillomavirus in cervical intraepithelial
neoplasia (CIN) gr I-III compared to normal cervical tissue

ทุนโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2541 Seroprevalence of anti-human herpesvirus-6 IgG antibody in children

ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2542 Immunosuppression of T-lymphocytes induced by herpes simplex virus
(HSV) ทุนมูลนิธิกระจกอาชาสี ประเทศญี่ปุ่น

พ.ศ. 2543 โครงการพัฒนาการตรวจจุลชีพที่เจริญยากหรือซ้ำด้วยวิธีทางชีวโมเลกุล
การตรวจวิเคราะห์โรคติดเชื้อไซโตเมกาโลไวรัส เงินทุนเสริมรากฐานการ
วิจัย การพัฒนางานวิจัยเพื่อเป็นงานประจำ คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2544 Screening for acyclovir-resistant herpes simplex virus (ACV^r HSV)

ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2545 Molecular epidemiology of herpes simplex virus by restriction fragment
length polymorphism (RFLP)

ทุนโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2547 การจำแนกไทป์ของไซโตเมกาโลไวรัสจากยีนไกลโคโปรตีนบีในตัวอย่าง
ส่งตรวจที่โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ด้วยวิธี PCR-RFLP

ทุนโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2547-8 Comparison of Herpes Simplex Virus (HSV) Replication and HveA

Expression in T-lymphocytes from Healthy Individuals and HIV Infected
Patients ทุนมูลนิธิกระจกอาชาสี ประเทศญี่ปุ่น

พ.ศ. 2548-9 อัตราการติดต่อเชื้อไซโตเมกัลโลไวรัสและไวรัสเฮอร์ปีส์ซิมเพล็กซ์จาก
มารดาสู่บุตรในหญิงตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีเปรียบเทียบกับหญิง
ตั้งครรภ์ที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ทูنجบประมาณแผ่นดิน

พ.ศ. 2550-2551 การพัฒนาโมเดลสัตว์ทดลองเพื่อศึกษาการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูก
ด้วยวิธีภูมิคุ้มกันบำบัด ทูنجบประมาณแผ่นดิน

พ.ศ. 2550 การศึกษาความแตกต่างของยีน L1 ในเชื้อแปปิโลมาไวรัส ที่ต่างสาย
พันธุ์ และภายในสายพันธุ์เดียวกัน ทูنجราชดาภิเชกสมโภช คณะ
แพทยศาสตร์

พ.ศ. 2550 ความแตกต่างของยีน Glycoprotein G ในเชื้อ Respiratory syncytial
virus ที่แยกได้จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทูنجราชดาภิเชก
สมโภช คณะแพทยศาสตร์

7.3. งานวิจัยที่ทำเสร็จแล้ว : ชื่อผลงานวิจัย ปีที่พิมพ์ การเผยแพร่ และแหล่งทุน (อาจ มากกว่า 1 เรื่อง)

1. Yoosook C, Rimdusit P, Chantratita W, Leechanachai P, **Bhattarakosol P**.
Evaluation of biotin-streptavidin enzyme-linked immunosorbent assay for
detection of genital herpes simplex virus infection. *Asian Pacific Journal of
Allergy and Immunology* 1989; 5; 143-8.
2. **Bhattarakosol P**, Yoosook C, Cross A. Intratypic variation of herpes simplex virus
type 2 isolates detected by monoclonal antibodies against viral glycoproteins. *Arch
Virol* 1990; 115; 89-100.
3. **Bhattarakosol P**, Yoosook C, Matangkasombat P. Intratypic variations in
neutralizable epitopes among herpes simplex virus type 2 isolates. *Microbiol
Immunol* 1991; 35(7); 525-3.
4. Werasakaumpai V, **Bhattarakosol P**, Punnarugsa V. Study on rotavirus group A
electropherotypes by polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). *Cu Med J* 1992;
36(10); 781-787.
ทุนสนับสนุนจากโครงการสร้างเสริมประสิทธิภาพการวิจัยนิต
ระดับปริญญาตรี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
5. **Bhattarakosol P**, Sakunkan Y, Pakdewongse S. Detection of anti-HSV IgM and IgG
antibody in herpes patients. *Bull Cu Med Tech* 1993; 5(20); 1095-1103. (Thai)
ทุนสนับสนุนจากโครงการสร้างเสริมประสิทธิภาพการวิจัยนิตระดับปริญญาตรี
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

6. **Bhattarakosol P**, Viboonchaichap K, Mungmee V, Punnarugsa V. Evaluation of locally developed ELISA for determining anti-CMV IgG antibody by comparison with two commercial ELISA kits. *Chula Med J* 1994; 38; 91-5. **ทุนสนับสนุนจากโครงการสร้างเสริมประสบการณ์การวิจัยนิตระดับปริญญาตรี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
7. Yoosook C, **Bhattarakosol P**, Wilairat P, Sriurairatna S. Encapsidation defectiveness of herpes simplex virus type 2 during replication at acid pH condition. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 1994; 12; 59-64.
8. **Bhattarakosol P**, Punnarugsa V, Weeragovit L, Mungmee V. Use of dried blood on whatman paper for detecting of anti-HSV IgG by ELISA. *J Med Tech Assoc Thailand* 1995; 23; 169-174. (Thai) **ทุนสนับสนุนจากโครงการสร้างเสริมประสบการณ์การวิจัยนิตระดับปริญญาตรี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
9. Pittayathikhun K, Korkij W, Punnarugsa V, **Bhattarakosol P**. Viral isolation in different stages of recurrent herpes labialis by shell vial centrifugation cell culture. *Chula Med J* 1995; 39; 593-9.
10. Wirachsilp P, **Bhattarakosol P**, Mungmee V, Punnarugsa V. Comparative study on the results of rotavirus detection by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polyacrylamide gel electrophoresis (PAGE). *Chula Med J* 1995; 39; 823-831. **ทุนสนับสนุนจากโครงการสร้างเสริมประสบการณ์การวิจัยนิตระดับปริญญาตรี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
11. Poonnaniti A, **Bhattarakosol P**. Improvement of PCR detection of HPV-DNA using Enhanced Chemiluminescence system and dot hybridization. *J Med Asso Thai* 1996; 79(Suppl 1); s96-s103. **ทุนโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
12. **Bhattarakosol P**, Poonnaniti A, Niruthisard S. Detection and typing of human papillomavirus in cervical cancer in Thai women. *J Med Asso Thai* 1996; 79 (Suppl 1); s56-s64. **ทุนโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
13. Charoenwongse P, Kangwanshiratada O, Chatsuwat T, Boonnam R, Tumwasorn S, **Bhattarakosol P**. The studies of HLA class II (HLA-DR) system by PCR-SSO typing and the relationship with serological method. *J Med Asso Thai* 1996; 79 (Suppl 1); s22-s32.

14. **Bhattarakosol P**, Chantarabul S, Pittayathikhun K, Mungmee V, Punnarugsa V. Seroepidemiological study of anti-VZV IgG in undergraduate students. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 1996; 14; 129-131. ทุนสนับสนุนจาก
โครงการสร้างเสริมประสิทธิภาพการวิจัยนิตระดับปริญญาตรี จุฬาลงกรณ์
มหาวิทยาลัย
15. Mungmee V, **Bhattarakosol P**, Punnarugsa V, Bhattarakosol P. Comparative study of SPHIT, Indirect ELISA and Capture ELISA methods in determining specific anti-rubella IgM antibody. *Bull Cu Med Tech* 1997; 10; 1635-42. (Thai)
16. Lertworapreecha M, **Bhattarakosol P**, Niruthisard S. Detection and typing of human papillomavirus in cervical intraepithelial neoplasia grade III in Thai women. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29; 507-11. ทุนโครงการชีว
โมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
17. Pancharoen C, **Bhattarakosol P**, Thisyakorn U. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1998; 29; 269-72.
18. **Bhattarakosol P**, Sithidajporn M, Bhattarakosol P. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in Thai adults detecting by ELISA. *Chula Med J* 1998; 42; 935-43. ทุนสนับสนุนจากโครงการสร้างเสริมประสิทธิภาพการวิจัยนิตระดับ
ปริญญาตรี จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
19. Pancharoen C, Chansongsakul T, **Bhattarakosol P**. Causes of fever in children with first febrile seizures: How common are human herpesvirus-6 and dengue virus infections?. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31; 521-3.
20. Limpai boon T, Pooart J, **Bhattarakosol P**, Niruthisard S, Chantratita W, Lulitanond V. p53 status and human papillomavirus infection in Thai women with cervical carcinoma. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31; 66-71.
21. Pancharoen C, **Bhattarakosol P**, Thisyakorn U. Infectious mononucleosis and seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in Children. *Thai J Pediatrics* 2000; 39; 115-9.
22. **Bhattarakosol P**, Punnarugsa V, Mungmee V. Evaluation of an in-house ELISA for detecting herpes simplex virus antigen in comparison to conventional cell culture, shell vial cell culture and a commercial ELISA kit. *Chula Med J* 2001; 45; 11-9.

23. Mungmee V, Thammaborvorn R, Semboonlor L, Punnarugsa V, **Bhattarakosol P**. Situation of viral infectious diseases in King Chulalongkorn Memorial Hospital during 1993-1997. *Chula Med J* 2001; 45; 3-9.
24. **Bhattarakosol P**, Pancharoen C, Mekmullica J, Bhattarakosol P. Seroprevalence of anti-human herpesvirus-6 IgG antibody in children of Bangkok, Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32(1); 143-7. **ทูลรัชดาภิเษก สมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
25. Pancharoen C, **Bhattarakosol P**, Thisyakorn U. Seroprevalence of Epstein-Barr virus infection in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2001; 84(6); 850-4.
26. Kowitdamrong E, Thammaborvorn R, Semboonlor L, Mungmee V, **Bhattarakosol P**. Detection of Dengue HI and IgM antibody : Is it diagnostically useful ? When and how ? *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (Suppl 1); s148-53.
27. Vilaichone R, Mahachai V, Eiam-Ong S, Kullavanijaya P, Wisedopas N, **Bhattarakosol P**. Necrotizing ileitis caused by cytomegalovirus in patient with systemic lupus erythematosus: case report. *J Med Assoc Thai* 2001; 84 (Suppl 1); s469-73.
28. Pancharoen C, Mekmullica J, Chinratanapisit S, **Bhattarakosol P**, Thisyakorn U. Seroprevalence of Epstein-Barr virus antibody among children in various age groups in Bangkok, Thailand. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2001; 19; 135-7.
29. **Bhattarakosol P**, Chirathaworn C, Chimma P. Replication of herpes simplex virus in T lymphocytes. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(Suppl 1); s399-406. **ทูลมุณีนิธิ กระจกอชาชี ประเทศญี่ปุ่น**
30. **Bhattarakosol P**, Lertworapreecha M, Kitkumthorn N, Triratana chai S, Niruthisard S. Survey of human papillomavirus infection in cervical intraepithelial neoplasia in Thai women. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(Suppl 1); s360-5. **ทูลโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**
31. **Bhattarakosol P**, Wiwanitkit V, Boonchalermvichian C, Nuchprayoon I. Human herpes virus 6 antibodies in beta-thalassemia/hemoglobin E pediatric patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2002;33 Suppl 3:149-51.

32. Noppornpanth S, Haagmans BL, **Bhattarakosol P**, Ratanakorn P, Niesters HGM, Osterhaus ADME, Poovorawan Y. Molecular epidemiology of gibbon hepatitis B virus transmission. *J Gen Virol* 2003; 84; 147-55.
33. Tulvatana W, **Bhattarakosol P**, Sansopha L, Sipivarak W, Kowitdamrong E, Paisuntornsug T, Karnsawai S. Risk factors for conjunctival squamous cell neoplasia: a matched case-control study. *Br J Ophthalmol.* 2003 Apr;87(4):396-8.
34. Khongphatthanayothin A, Suesaowalak M, Muangmingsook S, **Bhattarakosol P**, Pancharoen C. Hemodynamic profiles of patients with dengue hemorrhagic fever during toxic stage: an echocardiographic study. *Intensive Care Med.* 2003 Apr;29(4):570-4.
35. Sakulwira K, Vanapongtipagorn P, Theamboonlers A, **Bhattarakosol P**, Wananukul S, Poovorawan Y. Deatection and differentiation of human herpesviruses 1-5 by consensus primer PCR and RFLP. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2003; 21:55-61.
36. Likitnukul S, **Bhattarakosol P**, Poovorawan Y. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in children born to HIV-1 infected women. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2003 Jun;21(2):127-30.
37. Sridulyakul P, Chakraphan D, **Bhattarakosol P**, Patumraj S. Endothelial nitric oxide synthase expression in systemic and pulmonary circulation of streptozotocin induced diabetic rats: comparison using image analysis. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2003;29(3-4):423-8.
38. **Bhattarakosol P**, Pancharoen C, Kowitdamrong E, Thammaborvorn R, Mungmee V. Prevalence of parvovirus B19 infection in Thai young adults. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003; 34:585-8.
39. **Bhattarakosol P**, Pancharoen C, Mungmee V, Thammaborvorn R, Semboonlor L. Seroprevalence of anti-RSV IgG in Thai children aged 6 months to 5 years. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2003; 21:269-71.
40. Pancharoen C, Likitnukul S, Chongsrisawat V, Vivatvekin B, **Bhattarakosol P**, Suwangool P, Thisayakorn U. Rectal prolapse associated with cytomegalovirus pseudomembranous colitis in a child infected by human immunodeficiency virus. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003; 34(3): 583-4.

41. Chimm P, Chirathaworn C, **Bhattarakosol P**. Increased susceptibility of HSV-1 growth in PHA activated T-lymphocyte caused by upregulating of HveA mRNA expression. *Intervirology* 2004; 47: 14-8. ทุนทบวงมหาวิทยาลัยเพื่อสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์ในระดับบัณฑิตศึกษา
42. Sakulwira K, Theamboonlers A, Oraveerakul K, Chaiyabutr N, **Bhattarakosol P**, Poovorawan Y. Orangutan herpesvirus. *J Med Primatol* 2004;33:1-5.
43. Hansasuta P, Incomserb P, Buranapraditkul S, **Bhattarakosol P**. Establishment of cytotoxic T lymphocytes specific for autologous Epstein-Barr virus in HIV-infected patients: The feasibility study of EBV-specific immunotherapy for patients with EBV-associated lymphoma. *J Med Assoc Thai* 2004; 87 (Suppl 2) :S146-51.
44. Pongpanich A, **Bhattarakosol P**, Chirathaworn C. Induction of apoptosis by herpes simplex virus in Jurkat cells is partly through caspase-3, -8, and -9 activation. *J Med Assoc Thai* 2004; 87 (Suppl 2):S140-5.
45. Tuksinvaracharn R, Tanayapong P, Pongrattanaman S, Hansasuta P, **Bhattarakosol P**, Siriyasatien P. Prevalence of dengue virus in Aedes mosquitoes during dry season by semi-nested reverse transcriptase-polymerase chain reaction (semi-nestedRT-PCR). *J Med Assoc Thai*. 2004 Sep;87 Suppl 2:S129-33.
46. Visaprom S, Chindamporn A, Chantratita A, **Bhattarakosol P**. Intratypic variations among Thai herpes simplex virus (HSV) isolates determined by restriction fragment length polymorphism (RFLP). Submitted to *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2005; 36(4): 910-6. ทุนโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
47. Yoysungnoen P, Wirachwong P, **Bhattarakosol P**, Niimi H, Patumraj S. Antiangiogenic activity of curcumin in hepatocellular carcinoma cells implanted nude mice. *Clinical Hemorheology Micro*, 2005; 33(2):127-35.
48. **Bhattarakosol P**, Visaprom S, Sangdara A, Mungmee V. Increase of Genital HSV-1 And Mixed HSV-1 and HSV-2 Infection in Bangkok, Thailand. *J Med Assoc Thai*, 2005;S300-4. ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
49. Incomserb P, **Bhattarakosol P**, Kulwichit W, Chatratita W, Hansasuta P. Establishment of real-time polymerase chain reaction-based assay for quantitation

- of Epstein-Barr virus DNA in healthy donors and in patients with EBV associated lymphoma. *J Med Assoc Thai*, 2005;S280-6.
50. Kovitdamrong E, Pancharoen C, Thammaborvorn R, **Bhattarakosol P**. The prevalence of varicella-zoster virus infection in normal healthy individuals aged above 6 months. *J Med Assoc Thai*, 2005;S7-11.
 51. Boonyod D, Poovorawan Y, **Bhattarakosol P**, Chirathaworn C. Lip32, an outer membrane protein of *Leptospira*, as an antigen in dipstick assay for diagnosis of leptospirosis. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2005; 23:133-141.
 52. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, Niimi H, Patumraj S. Antiangiogenic activity of curcumin in hepatocellular carcinoma cells implanted nude mice. *Clinical Hemorheology Micro*, 2005;33(2):127-35.
 53. Yoysungnoen P, Wirachwong P, **Bhattarakosol P**, Niimi H, Patumraj S. Effects of curcumin on tumor angiogenesis and biomarkers, COX-2 and VEGF, in hepatocellular carcinoma cell-implanted nude mice. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2006;34(1-2):109-15.
 54. Chutinimitkul S, **Bhattarakosol P**, Srisuratanon S, Eiamudomkan A, Kongsomboon K, Damrongwatanapokin S, Chaisingh A, Suwannakarn K, Chieochansin T, Theamboonlers A, Poovorawan Y. H5N1 influenza A virus and infected human plasma. *Emerg Infect Dis*. 2006 Jun;12(6):1041-3.
 55. Chantaraarphonkun S, **Bhattarakosol P**. Intra and Intergenotypic Variations among Human Cytomegalovirus (HCMV) gB Genotypes in Clinical Samples. *Intervirology*. 2007;50:78-84. ทุนทบวงมหาวิทยาลัยเพื่อสนับสนุนการทำวิทยานิพนธ์นิตยระดับบัณฑิตศึกษา
 56. Thammabovorn T, Mungmee V, Thammachotruja L, Kowitdamrong E, **Bhattarakosol P**. Prevalence of viral infections in clinical specimens at Virology Laboratory Unit during the year 1998 to 2004. *Chula Med J* 2007; 51: 229-39.
 57. **Bhattarakosol P**, chantaraarphonkun S. Prevalence of human cytomegalovirus (HCMV) gB genotypes in Thai patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2007; 38: 835-40. ทุนโครงการชีวโมเลกุล คณะแพทยศาสตร์

ผลงานวิจัยหมายเลข 1-3,7 เป็นงานวิจัยที่ทำวิทยานิพนธ์ขณะเรียนปริญญาโทและเอก โดยมี ศ.ดร.ชโลบล อยู่สุข เป็นอาจารย์ที่ปรึกษา

ผลงานวิจัยหมายเลข 4-6, 8,10,14,18 เป็นผลงานจากโครงการสร้างเสริมประสบการณ์การวิจัยนิตระดับปริญญาตรี โดยเป็นอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการ

ผลงานวิจัยหมายเลข 11,16,41,46,55 งานวิทยานิพนธ์ของนิสิตปริญญาโท โดยเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา

ผลงานวิจัยหมายเลข 12,22-24,26,29,30,38,39,48,56,57 เป็นหัวหน้าโครงการวิจัย

ผลงานวิจัยหมายเลข 13,15,17,19-21,25,27,28,31,33,34,36,40,45,50,54 เป็นผู้วิจัยร่วม

ผลงานวิจัยหมายเลข 32,35,47,52,53 เป็นงานวิทยานิพนธ์ของนิสิตปริญญาเอกโดยเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา
ร่วม

ผลงานวิจัยหมายเลข 9, 37, 42-44,49,51 เป็นงานวิทยานิพนธ์ของนิสิตปริญญาโท โดยเป็นอาจารย์ที่ปรึกษา
ร่วม

7.4. งานวิจัยที่กำลังทำ : ชื่อข้อเสนอการวิจัย แหล่งทุน และสถานภาพในการทำวิจัยว่าได้ ทำการวิจัยคล่องแล้วประมาณร้อยละเท่าใด

1. การพัฒนาโมเดลสัตว์ทดลองเพื่อศึกษาการรักษาโรคมะเร็งปากมดลูกด้วยวิธีภูมิคุ้มกัน
บำบัด ทุนงบประมาณแผ่นดิน พ.ศ. 2550, 2551 สถานภาพการวิจัย ทำแล้ว
ประมาณร้อยละ 30
2. การศึกษาความแตกต่างของยีน L1 ในเชื้อแปปิโดมาไวรัส ที่ต่างสายพันธุ์
และภายในสายพันธุ์เดียวกัน ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์
พ.ศ. 2550 สถานภาพการวิจัย ทำแล้วประมาณร้อยละ 40
3. ความแตกต่างของยีน Glycoprotein G ในเชื้อ Respiratory syncytial virus ที่แยกได้
จากผู้ป่วยในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ ทุนรัชดาภิเษกสมโภช คณะแพทยศาสตร์
พ.ศ. 2550 สถานภาพการวิจัย ทำแล้วประมาณร้อยละ 30

Hokputsa, S., Gerddit, W., Pongsamart, S., Inngjerdingen, K., Heinze, T., Koschella, A., Harding, S. E., & Paulsen, B. S.(2004). Water-soluble polysaccharides with pharmaceutical importance from the rinds of durian (*Durio zibethinus*): isolation, fractionation, characterisation and bioactivity. *Carbohydrate Polymers*, **54**, 471-481. (หัวหน้าโครงการวิจัย)

Nergard C.S., Matsumoto T., Inngjerdingen M., Inngjerdingen K., Hokputsa S., Harding S.E., Michaelsen T.E., Diallo D., Kiyohara H., Paulsen B.S., Yamada H. (2005). Structural and immunological studies of a pectin and a pectic arabinogalactan from *Vernonia kotschyana* Sch Bip. ex Walp. (Asteraceae). *Carbohydrate Research* ,**340**(1), 115-130. (ผู้ร่วมโครงการวิจัย)

Inngjerdingen K.T., Debes S.C., Inngjerdingen M., Hokputsa S., Harding S.E., Rolstad B., Michaelsen T.E., Diallo D., Paulsen B.S. (2005). Bioactive pectic polysaccharides from *Glinus oppositifolius* (L.) Aug. DC., a Malian medicinal plant, isolation and partial characterization. *Journal of Ethnopharmacology*, **101**(1-3), 204-214. (ผู้ร่วมโครงการวิจัย)

การวิเคราะห์หาปริมาณสารให้ความเผ็ด (capsaicinoids) ในพริกพันธุ์ต่าง ๆ โดยเทคนิค HPLC (หัวหน้าโครงการวิจัย)

ภาคผนวก

Manuscript: Effects of Acanthus ebracteatus Vahl on Tumor Angiogenesis and on Tumor Growth in Cervical Cancer Implanted Nude Mice
Journal: Cancer Management and Research
Status: 6as - Proofreading
Sub ID: 33596
Submit Date: 04/May/2012