

บทที่ 1 บทนำ

ปัจจุบันโรคหัวใจและหลอดเลือดเป็นสาเหตุหนึ่งของความเจ็บป่วยและการเสียชีวิตที่สำคัญของคนไทย โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคนี้ ได้แก่ อายุ เพศ ประวัติในครอบครัว ความดันโลหิต ระดับไขมันในเลือด ระดับน้ำตาลในเลือด พฤติกรรมการรับประทานอาหาร การออกกำลังกาย การสูบบุหรี่ และภาวะน้ำหนักเกิน อย่างไรก็ตามบางปัจจัยเสี่ยงนี้มีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพที่เซลล์เยื่อหลอดเลือดและส่งผลให้เซลล์เยื่อหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) ดังนั้นการดูแลและป้องกันโรคโดยลดปัจจัยเสี่ยงต่างๆ เหล่านี้จึงมีความสำคัญต่อผู้ป่วย

ในภาวะปกติเซลล์เยื่อหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญในรักษาสสมดุลของหลอดเลือด (vascular homeostasis) โดยควบคุมแรงตึงตัวของหลอดเลือด (vascular tone) การทำงานของเกล็ดเลือด การยึดเกาะของเซลล์เม็ดเลือดขาวและการเกิดภาวะหลอดเลือดมีลิ่มเลือด (thrombosis) หากเซลล์เยื่อหลอดเลือดทำงานผิดปกติอันเกิดจากการถูกทำลายด้วยสารอนุมูลอิสระหรือปัจจัยอื่นๆ จะมีผลทำให้เกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือด โดยเฉพาะอย่างยิ่งภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (atherosclerosis) โรคหลอดเลือดสมอง (stroke) หัวใจขาดเลือด (myocardial infarction) และหัวใจวาย เป็นต้น (1) อย่างไรก็ตามปัจจุบันพบว่ามีการใช้ยาและสารต่างๆ ที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระเพื่อป้องกันการเกิดภาวะดังกล่าว อีกทั้งยังเป็นการส่งเสริมให้เซลล์เยื่อหลอดเลือดทำงานตามปกติและลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด ตัวอย่างเช่น ยากลุ่ม statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers, insulin sensitizers, L-arginine, folic acid, ascorbic acid (วิตามินซี) α -tocopherol (วิตามินอี) glutathione และ N-acetylcysteine (2)

Reactive Oxygen Species (ROS) เป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดความผิดปกติต่างๆ ในระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง โรคหลอดเลือดสมอง ภาวะหัวใจขาดเลือด ความดันโลหิตสูงและภาวะหัวใจวาย ROS ที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดนั้นจัดเป็นโมเลกุลที่สำคัญในการส่งสัญญาณระหว่างเซลล์ในวิถีทางที่เป็นอันตราย โดยทั้งเซลล์เยื่อหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในหลอดเลือดนั้นล้วนเป็นแหล่งกำเนิดและที่แสดงผลของ ROS ในเวลาเดียวกัน สำหรับวิถีการเกิดและการกำจัด ROS ในหลอดเลือด

เลือดจะมีเอนไซม์จำนวนมากทำหน้าที่ควบคุมสมดุลของ ROS โดยเอนไซม์ที่เหนี่ยวนำให้มีการเติม อิเล็กตรอนให้กับออกซิเจนแล้วเกิดเป็น $O_2^{\cdot-}$ ประกอบด้วย NADH/NADPH oxidase, xanthine oxidase, lipoxygenase, cyclooxygenase, cytochrome P450 monooxygenase และเอนไซม์ของกระบวนการ เติมหมู่ฟอสเฟตที่มีออกซิเจนร่วมด้วยในไมโทคอนเดรีย ในขณะที่เอนไซม์ SOD จะทำหน้าที่เปลี่ยน $O_2^{\cdot-}$ เป็น H_2O_2 ซึ่งเป็นสารที่ค่อนข้างเสถียรมากกว่าสารอนุมูลอิสระอื่นๆ และถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดยเอนไซม์ catalase และ glutathione peroxidase นอกจากนี้ H_2O_2 ยังสามารถเปลี่ยนเป็น $\cdot OH$ ได้โดยเอนไซม์ myeloperoxidase หรือโดยปฏิกิริยาที่ต้องการธาตุโลหะหนัก (Fenton reaction) ทั้งนี้เชื่อว่า $\cdot OH$ มีผล กระตุ้นให้เกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็งได้ สำหรับ $NO^{\cdot}$ แม้มีข้อมูลที่ชี้ให้เห็นว่า $NO^{\cdot}$ ที่ถูกสร้างขึ้นจาก เอนไซม์ endothelial nitric oxide synthase (eNOS) นั้นค่อนข้างมีประโยชน์ในการช่วยปกป้องหลอดเลือด แต่อย่างไรก็ตาม $NO^{\cdot}$ ยังสามารถเกิดปฏิกิริยากับ $O_2^{\cdot-}$ ได้เป็นเมแทบอลิท์ที่อันตราย คือ $ONOO^{\cdot-}$ ซึ่งมีส่วน เกี่ยวข้องในการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (3, 4)

มะขามป้อมเป็นสมุนไพรในวงศ์ Euphorbiaceae มีชื่อวิทยาศาสตร์คือ *Phyllanthus emblica* Linn. และชื่อพ้องเป็น *Embllica officinalis* Gaertn. ส่วนที่นำมาใช้มีทั้งราก เปลือกต้น ใบ ปมที่ก้าน และผล โดยสารสำคัญที่พบได้แก่ วิตามินซี สารกลุ่มแทนนิน สารกลุ่มฟลาโวนอยด์และสารกลุ่มอื่นๆ จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่า มะขามป้อมมีฤทธิ์ด้านจุลชีพ ด้านการแพ้ กระตุ้นระบบ ภูมิคุ้มกัน แก้ปวด ลดไข้ แก้ไอ ลดระดับคอเลสเตอรอล รวมทั้งมีฤทธิ์เป็นตัวต้านออกซิเดชัน (antioxidant) (5-7) อย่างไรก็ตามจากการรวบรวมข้อมูลการศึกษาฤทธิ์ด้านอนุมูลอิสระดังกล่าวพบว่า มีการศึกษาทั้งในหลอดทดลอง (in vitro) และในสัตว์ทดลอง (in vivo) เช่น ผลในการยับยั้งการรุดหน้า ของภาวะหลอดเลือดแดงแข็งในเซลล์เยื่อหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดที่ถูก เหนี่ยวนำด้วย oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) โดยสังเกตจากความสามารถของเซลล์เยื่อ หลอดเลือดในการยึดจับกับ monocytes และความสามารถในการเพิ่มจำนวนของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ (8) ผลป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากยา indomethacin (9) แอสไพริน เอทานอลและความเย็น (10) ซึ่งเป็นผลจากกลไกด้านกระบวนการออกซิเดชันในหนูขาว การปกป้องตับจากแอลกอฮอล์ (11, 12) โดยสังเกตพบค่า AST (aspartate transaminase), ALT (alanine transaminase) และ IL-1 β ในซีรัมลดลง ซึ่งค่าดังกล่าวเป็นค่าที่บ่งชี้ถึงการทำลายเซลล์ตับและการอักเสบอันสัมพันธ์กับการเกิด reactive oxygen species (ROS) อีกทั้งยังสามารถปกป้องตับจาก hexachlorocyclohexane (13) ในหนูขาวได้เช่นกัน นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นถึงความสามารถของสารสกัดมะขามป้อมในการป้องกันภาวะไขมันใน

เลือดสูงและโรคไตที่เกิดจากความแก่ชราในหนูขาว (14, 15) บรรเทาภาวะ oxidative stress ที่เกิดขึ้นในหนูขาวจากการถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวานด้วย streptozotocin (16) ทั้งยังมีผลในการป้องกันและรักษาภาวะปลายประสาทเสื่อมจากเบาหวาน (diabetes neuropathy) (17) รวมถึงชะลอการเกิดต่อกระจกในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคเบาหวาน (18) ซึ่งผลดังกล่าวสังเกตได้จากการเปลี่ยนแปลงของกระบวนการ lipid peroxidation และเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง ทั้งนี้ยังพบรายงานผลในการปกป้องอันตรายจากการฉายแสง (19) และป้องกันการก่อมะเร็งผิวหนังในหนูถีบจักรจากการถูกเหนี่ยวนำด้วย 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) (20) สำหรับผลการศึกษาในระยะยาวพบว่าเมื่อหนูขาวที่มีภาวะหัวใจขาดเลือดและมีเลือดมาเลี้ยงกลับคืน (ischemic-reperfusion) ได้รับมะขามป้อมติดต่อกันเป็นเวลา 30 วัน สามารถป้องกันการเกิด oxidative stress ได้ (21) นอกจากนี้ยังพบรายงานในผู้ป่วยที่มีภาวะของเสียคั่งในเลือด (uremia) หลังจากได้รับสารสกัดมะขามป้อมเป็นอาหารเสริมนาน 4 เดือน พบว่ามีดัชนีชี้วัด oxidative ในพลาสมาลดลงและมีความสามารถในการเป็นต้านออกซิเดชัน (antioxidant power) ในพลาสมาเพิ่มขึ้น โดยไม่มีผลต่อการทำงานของตับและไต รวมถึงตัวชี้วัดโรคเบาหวานและการเกิดภาวะหลอดเลือดแดงแข็ง (22) อย่างไรก็ตามก็ดียังไม่มีการศึกษาถึงฤทธิ์ดังกล่าวรวมถึงกลไกที่คาดว่าจะเกี่ยวข้องในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดโดยตรง

ภาวะ oxidative stress เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดความผิดปกติที่เซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ซึ่งจะส่งผลให้เกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้ ดังนั้นการให้สมุนไพรที่มีคุณสมบัติด้านอนุมูลอิสระจึงเป็นประโยชน์ในการป้องกันความผิดปกติดังกล่าว และจากรายงานการวิจัยต่างๆ ที่ผ่านมามีการแสดงให้เห็นถึงผลของสารสกัดสมุนไพรจำนวนมากที่สามารถช่วยปกป้องเซลล์นี้ได้ ประกอบกับมีการศึกษาถึงฤทธิ์ในด้านอนุมูลอิสระของสารสกัดมะขามป้อมจำนวนมากทั้งในและนอกหลอดทดลองยกเว้นในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ดังนั้นการวิจัยนี้จึงจัดทำขึ้นเพื่อศึกษาความสามารถในการเป็นต้านออกซิเดชัน และผลของน้ำคั้นมะขามป้อมที่มีต่อเพิ่มจำนวนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด การสลายแผล และการงอกของหลอดเลือด เพื่อให้ทราบถึงกลไกที่คาดว่าจะเกิดขึ้นในเซลล์ดังกล่าวได้ ข้อมูลต่างๆ เหล่านี้จะเป็นหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่มีประโยชน์ในการสนับสนุนให้ประชาชนให้สมุนไพรสร้างเสริมสุขภาพต่อไป

2.1 วัตถุประสงค์

โครงการนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์เพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดของน้ำคั้นจากมะขามป้อม (*Phyllanthus emblica* L.) โดยศึกษากลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในระดับโมเลกุล เพื่อสร้างหลักฐานทางวิทยาศาสตร์สำหรับการนำไปใช้ต่อยอดในการทำเป็นผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพต่อไป โดย ศึกษาผลของน้ำคั้นมะขามป้อมต่อ

- 1) ศึกษาการเก็บน้ำคั้นมะขามป้อมในรูปแบบ freeze-dried กับ การเปลี่ยนแปลงของฤทธิ์ total antioxidant power ในระยะเวลา 2 ปี และวัดปริมาณวิตามินซี และ total polyphenols เพื่อใช้เป็นแนวทางในการกำหนดมาตรฐานสมุนไพร
- 2) การสมานเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดที่ถูกทำลาย เพื่อดูแนวโน้มในการสมานแผลที่เกิดจากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดถูกทำลาย (endothelial damage)
- 3) การสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis)