

191082

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



191082



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ

ผลของสารสกัดหน้าดอกข้าว

ที่มีต่อปริมาณของ dopamine receptors และ

NMDA receptors ในสมองของหนูขาวเล็ก

(Effects of *Vernonia cinerea* Less. extracts

on levels of dopamine and NMDA

glutamate receptors in mouse brains)

โดย ดร.ธนศักดิ์ เทียมทอง และคณะ

มิถุนายน 2555

สัญญาเลขที่ R2553B040

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการการวิจัยแห่งชาติ



โครงการ ผลของสารสกัดหญ้าดอกขาวที่มีต่อปริมาณของ dopamine receptors และ NMDA receptors ใน สมองของหนูขาวเล็ก



โดย

ดร.ธนศักดิ์ เทียกทอง¹

ผศ.ดร.สกลวรรณ ประพฤติบัติ¹

¹ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

สนับสนุนโดยงบประมาณแผ่นดิน มหาวิทยาลัยนเรศวร

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณผู้บริหาร คณาจารย์ เจ้าหน้าที่ และผู้ช่วยวิจัยทุกท่าน ทั้งจากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร และจากสถาบันวิจัยทางวิทยาศาสตร์สุขภาพ มหาวิทยาลัยนเรศวร ที่มีส่วนช่วยให้โครงการวิจัยนี้ดำเนินไปอย่างราบรื่นและสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี

โครงการวิจัยนี้ได้รับทุนอุดหนุนการวิจัยจากงบประมาณแผ่นดินของมหาวิทยาลัยนเรศวร ประจำปีงบประมาณ พุทธศักราช 2553 จึงขอขอบคุณไว้ ณ ที่นี้ด้วย

บทคัดย่อ

191082

หญ้าดอกขาวเป็นพืชสมุนไพรที่นำมาใช้รักษาอาการผิดปกติต่างๆ รวมทั้งการลดอาการอยากสูบบุหรี่ ซึ่งกลไกในการลดอาการอยากสูบบุหรี่ยังไม่ทราบแน่ชัด และเนื่องจากการศึกษาที่ผ่านมามีการรายงานถึงบทบาทของ dopamine 2 (D2) receptor และ NMDA receptor ในการติดนิโคติน งานวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของสารสกัดหญ้าดอกขาวที่มีต่อระดับของ D2 receptor และ NMDA receptor ในสมองหนูขาวเล็ก เปรียบเทียบระหว่างหนูขาวเล็กกลุ่มควบคุม หนูขาวเล็กที่มีภาวะเลียนแบบการขาดนิโคติน และหนูขาวเล็กที่ได้รับสารสกัดหญ้าดอกขาวในขนาดต่างๆหลังจากเกิดภาวะเลียนแบบการขาดนิโคติน ผลการศึกษาโดยวิธี immunoblotting แสดงให้เห็นว่าแม้ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างหนูขาวเล็กแต่ละกลุ่ม แต่มีแนวโน้มของการเพิ่มขึ้นของระดับ D2 receptor และการลดลงของระดับ NMDA receptor ในหนูขาวเล็กที่ได้รับสารสกัดหญ้าดอกขาวเมื่อเปรียบเทียบกับหนูขาวเล็กกลุ่มควบคุมและหนูขาวเล็กที่มีภาวะเลียนแบบการขาดนิโคติน อย่างไรก็ตาม เมื่อพิจารณาการเปลี่ยนแปลงของระดับ NMDA receptor ในสมองที่เกี่ยวข้องกับการติดนิโคติน ได้แก่ hippocampus, nucleus accumbens และ ventral tegmental area โดยวิธี autoradiography พบว่าระดับ NMDA receptor ในสมองส่วนดังกล่าวไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับระหว่างหนูแต่ละกลุ่ม จึงอาจเป็นไปได้ว่าแนวโน้มที่ลดลงของระดับ NMDA receptor ในสมองหนูขาวเล็กหลังจากได้รับสารสกัดหญ้าดอกขาว เกิดขึ้นในสมองส่วนอื่นที่เกี่ยวข้องกับการติดนิโคตินนอกเหนือไปจากสมองส่วน hippocampus, nucleus accumbens และ ventral tegmental area

คำสำคัญ : หญ้าดอกขาว D2 receptor NMDA receptor หนูขาวเล็ก การติดนิโคติน

Abstract

191082

Vernonia cineria Less. is a Thai traditional plant which is used for treatment many diseases including smoking cessation. Although efficacy in treatment of nicotine dependence is acceptable, mechanism of action of *Vernonia cineria* in this aspect is still unclear. Several studies have been reported role of dopamine 2 (D2) and NMDA receptors in nicotine dependence. Therefore, this research aimed to study the effects of *Vernonia cinerea* Less. extract (VE) on D2 and NMDA receptors in mouse brains. The mice in this study comprised of groups of control, nicotine withdrawal and *Vernonia cineria* extract treatment. Result from the immunoblotting assay revealed no significant differences in D2 and NMDA receptors in mouse brain compared with VE-treated and non VE-treated mice. However, trends of increase in brain D2 receptor and of decrease in brain NMDA receptor were found in VE-treated mice. In autoradiography assay, no significant alterations of NMDA receptor were observed in hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area of VE-treated mice compared with non VE-treated mice. The results suggest that the trend of decrease in NMDA receptor in mouse brains after treating with VE involves with other brain regions apart from hippocampus, nucleus accumbens, and ventral tegmental area.

Keywords : *Vernonia cineria*, D2 receptor NMDA receptor, mouse, nicotine dependence

Executive Summary

ความสำคัญและที่มาของปัญหาที่ทำการวิจัย

ปัญหาการติดบุหรี่ถือเป็นปัญหาที่สำคัญปัญหาหนึ่งที่ประเทศไทยกำลังเผชิญอยู่ ดังจะเห็นได้จากการรณรงค์ให้เห็นถึงผลเสียที่เกิดขึ้นจากการสูบบุหรี่และผลดีจากการเลิกสูบบุหรี่ตามสื่อต่างๆ ทั้งนี้เนื่องจากการติดบุหรี่ทำให้เกิดผลกระทบในหลายด้าน ไม่ว่าจะเป็นปัญหาด้านครอบครัว เศรษฐกิจ วัฒนธรรม และสังคม รวมทั้งผลกระทบด้านสุขภาพ โดยการติดบุหรี่ยังมีความพันซ์โดยตรงและเป็นสาเหตุสำคัญต่อการเกิดโรคที่เกี่ยวข้องกับระบบทางเดินหายใจ โรคระบบหัวใจและหลอดเลือด และมะเร็งที่อวัยวะต่างๆในทางเดินหายใจ หากมีการสูบบุหรี่อย่างต่อเนื่องจากการติดบุหรี่ยังจะทำให้เกิดการสะสมของสารพิษต่างๆจากควันบุหรี่ปริมาณมากขึ้นเรื่อยๆ เป็นเหตุให้เกิดอาการของโรคที่รุนแรงและเสียชีวิตในที่สุด

ในปี 2547 พบว่าจำนวนผู้ป่วยด้วยโรคร้ายแรงต่างๆที่มีสาเหตุมาจากการสูบบุหรี่มีจำนวน 4.9 ล้านคนทั่วโลก จากผลการสำรวจพฤติกรรมกรรมการสูบบุหรี่ในประเทศไทย พ.ศ. 2547 ของสำนักงานสถิติแห่งชาติ พบว่าประชากรไทยตั้งแต่อายุ 15 ปีขึ้นไปสูบบุหรี่มีจำนวน 11.3 ล้านคน และในจำนวนนั้นมีผู้สูบบุหรี่ประจำจำนวนถึง 9.6 ล้านคน โดยในเพศชายมีอัตราการสูบบุหรี่มากกว่าเพศหญิงประมาณ 18 เท่า ในกลุ่มคนที่สูบบุหรี่เป็นประจำและสูบบุหรี่เป็นเวลานานจะมีความเสี่ยงต่อการเสียชีวิตจากโรคที่มีสาเหตุมาจากบุหรี่มากกว่าคนที่ไม่สูบบุหรี่ถึง 3 เท่า เมื่อพิจารณาค่าใช้จ่ายทางด้านสุขภาพของโรคที่เกิดจากการสูบบุหรี่ในประเทศไทยพบว่ามีการใช้จ่ายสูงมากและส่วนใหญ่เป็นค่าใช้จ่ายในส่วนของรัฐบาลต้องรับผิดชอบ อาทิ ค่าใช้จ่ายของผู้ป่วยโรคถุงลมโป่งพองที่เกิดจากการสูบบุหรี่ทั้งหมดในปี พ.ศ. 2546 ประมาณ 18,000 ล้านบาท เป็น ค่าใช้จ่ายของรัฐบาลประมาณ 10,000 ล้านบาท และค่าใช้จ่ายส่วนตัวของผู้ป่วยประมาณ 8,000 ล้านบาท โรคมะเร็งปอดมีค่าใช้จ่ายทางด้านสุขภาพทั้งหมดประมาณ 8,000 ล้านบาท เช่นเดียวกับโรคหัวใจในเลือดอุดตัน ค่าใช้จ่ายเท่ากับ 19,000 ล้านบาท แนวทางการลดค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพของประเทศจากโรคที่เกิดจากการสูบบุหรี่ทำได้โดยทำให้มีจำนวนผู้สูบบุหรี่น้อยลง

การรักษาการติดบุหรี่ทำให้อัตราการเกิดโรคต่างๆที่เกิดขึ้นจากการสูบบุหรี่ลดลงและเป็นการฟื้นฟูสภาพกายและสภาพจิตของผู้ที่ติดบุหรี่ให้ดีขึ้น แนวทางการรักษาการติดบุหรี่ในปัจจุบัน ได้แก่ การให้คำแนะนำในการปรับเปลี่ยนความคิดและพฤติกรรมโดยการให้คำปรึกษา (counseling) เพื่อให้เลิกสูบบุหรี่และการใช้ยาในการรักษาเพื่อลดอาการลงแดงหรืออาการถอนยา (withdrawal syndromes) จากการขาดนิโคติน ซึ่งมียาหลายชนิดถูกนำมาใช้เพื่อรักษาการติดบุหรี่ รวมทั้ง การให้นิโคตินทดแทน (nicotine replacement therapy) และ bupropion แต่การรักษาด้วยวิธีใดวิธีหนึ่งเพียงวิธีเดียว มักจะไม่ให้ประสิทธิภาพในการรักษาที่น่าพอใจ การรักษาที่นิยมจึงเป็นการรักษาทั้ง 2 วิธีพร้อมๆกัน อย่างไรก็ตามการรักษาการติดบุหรี่ยังคงมีค่าใช้จ่ายสูงและเสียค่าใช้จ่ายค่อนข้างมาก อีกทั้งการใช้ยาในการรักษาทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มาก การใช้การรักษาวิธีอื่นๆที่สามารถให้ประสิทธิภาพที่ดีและทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์น้อยที่สุด รวมทั้งสามารถลดค่าใช้จ่ายลงได้ จึงน่าจะเป็นแนวทางที่ดีในการเลือกใช้เพื่อรักษาการติดบุหรี่

การใช้สมุนไพรในการรักษาโรคต่างๆในประเทศไทยเป็นภูมิปัญญาพื้นบ้านที่สืบทอดกันมาเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากสมุนไพรเป็นสิ่งที่หาได้ง่ายในท้องถิ่น การใช้สมุนไพรในการรักษาการติดบุหรี่ยังเป็นทางเลือกที่น่าสนใจอีกทางเลือกหนึ่ง และเป็นการนำทรัพยากรที่มีอยู่ตามธรรมชาติมาใช้ให้เกิดประโยชน์อย่างคุ้มค่า สมุนไพรหลายชนิดถูกนำมาศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการรักษาการติดบุหรี่ ซึ่งการศึกษาดังกล่าวยังไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่าการออกฤทธิ์ในการรักษาการติดบุหรี่ยังของสมุนไพรเหล่านั้นเกิดขึ้นได้อย่างไร แต่พบว่าสามารถลดการติดบุหรี่ยหรือนิโคตินซึ่งเป็นสารสำคัญที่อยู่ในบุหรี่โดยเฉพาะในสัตว์ทดลอง

หย้าดอกขาวเป็นสมุนไพรพื้นบ้านอีกชนิดหนึ่งที่มีการนำมาใช้ในการลดการติดยาในผู้ที่สูบบุหรี่ได้ดี โดยมีการใช้ในรูปแบบของชาชง แม้ว่าหย้าดอกขาวจะให้ประสิทธิภาพในการรักษาการติดยา แต่กลไกที่หย้าดอกขาวไปออกฤทธิ์ในการรักษานั้นยังไม่มีการศึกษาที่แน่ชัด

จากการศึกษาเบื้องต้นโดยคณะผู้วิจัยในการศึกษาผลของสารสกัดหย้าดอกขาวที่มีต่อ nicotinic และ muscarinic receptor พบว่าสารสกัดหย้าดอกขาวอาจมีฤทธิ์ลดอาการขาดนิโคตินในสัตว์ทดลองผ่านการจับกับ α_7 nicotinic receptor และ M5 muscarinic receptor ในสมองของสัตว์ทดลอง อย่างไรก็ตามผลดังกล่าวยังไม่สามารถบอกได้อย่างชัดเจนว่ามีเพียง 2 receptor เท่านั้นที่อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ลดการขาดนิโคตินในสัตว์ทดลอง เนื่องจากการศึกษาเป็นจำนวนมากพบว่า การติดยาหรือนิโคตินยังมีส่วนเกี่ยวข้องกับการทำงานและการเปลี่ยนแปลงของทั้ง dopamine receptor และ NMDA receptor ในสมองร่วมด้วย ดังนั้นการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดหย้าดอกขาวที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณของ dopamine receptor และ NMDA receptor ในสมอง อาจจะช่วยให้เกิดความเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดหย้าดอกขาวในการรักษาการติดยาในระดับโมเลกุล และนำไปสู่การพัฒนาเพื่อใช้ในการรักษาการติดยาที่มีประสิทธิภาพดี

งานวิจัยนี้ต้องการศึกษาถึงผลของสารสกัดของหย้าดอกขาวที่มีต่อการเปลี่ยนแปลงปริมาณของ dopamine receptor และ NMDA glutamate receptor ในสมองของสัตว์ทดลองที่ทำให้เกิดภาวะติดนิโคติน เพื่อใช้เป็นแนวทางประยุกต์ในการอธิบายถึงกลไกและประสิทธิภาพของหย้าดอกขาวในการรักษาการติดยาในคนต่อไป

วัตถุประสงค์หลักของแผนงานวิจัย

1. เพื่อศึกษาผลของสารสกัดหย้าดอกขาวที่มีต่อปริมาณ dopamine receptor ในสมองสัตว์ทดลองทั้งในภาวะที่ติดและไม่ติดนิโคติน
2. เพื่อศึกษาผลของสารสกัดหย้าดอกขาวที่มีต่อปริมาณ NMDA receptor ในสมองสัตว์ทดลองทั้งในภาวะที่ติดและไม่ติดนิโคติน
3. เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นไปได้ของหย้าดอกขาวในการรักษาการติดยา

ทฤษฎี กรอบแนวคิด และแนวทางในการดำเนินการของแผนงานวิจัย

การติดยาเป็นปัญหาเรื้อรังที่ส่งผลกระทบต่อประเทศไทยในหลายๆด้าน รวมทั้งด้านสุขภาพซึ่งส่งผลอย่างมากต่อทั้งคุณภาพชีวิต และการพัฒนาประเทศ การรณรงค์ส่งเสริมการลดการติดยาที่เกิดขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นการทำให้คุณภาพชีวิตของผู้สูบบุหรี่ดีขึ้น อีกทั้งทำให้ประชาชนทั่วไปตระหนักถึงโทษและพิษภัยของการสูบบุหรี่ นอกจากการรณรงค์ลดการติดยาแล้ววิธีที่ใช้ในการลดการติดยายังมีการปรับเปลี่ยนความคิดและพฤติกรรมในการสูบบุหรี่และการใช้ยาในการรักษาการติดยา ซึ่งออกฤทธิ์เลียนแบบนิโคตินในการกระตุ้น nicotinic receptors การใช้ยาในผู้ที่ติดยาพบว่าประสิทธิภาพในการรักษาไม่ดันทัก สาเหตุอาจเนื่องมาจากการติดยาเกิดผ่านหลากหลายกลไกซึ่งการออกฤทธิ์ของยาไม่สามารถครอบคลุมได้ทั้งหมด และแม้ว่าจะมีการพยายามค้นหากลไกใหม่ๆที่เกี่ยวข้องกับการติดยารวมทั้งศึกษาประสิทธิภาพในการรักษาการติดยาของยาที่ออกฤทธิ์ผ่านกลไกเหล่านั้น แต่การศึกษาดังกล่าวยังไม่สามารถหาข้อสรุปได้อย่างแน่ชัด นอกจากนี้การใช้ยามักทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ได้มากและทำให้เสียค่าใช้จ่ายในการรักษาค่อนข้างสูง ดังนั้นการใช้สมุนไพรในการรักษาการติดยาจึงเป็นทางเลือกอีกทางหนึ่งที่น่าสนใจเนื่องจากเป็นทรัพยากรที่มีอยู่มากมายในประเทศไทยและเป็นการสนับสนุนภูมิปัญญาไทยที่มีอยู่แต่โบราณให้เกิดประโยชน์ที่คุ้มค่า

หญ่าดอกขาวเป็นสมุนไพรที่ใช้กันมานานในประเทศไทยในการรักษาโรคต่างๆ รวมทั้งมีสรรพคุณในการช่วยลดความอยากบุหรี่ จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาพบว่าสารสกัดจากหญ่าดอกขาวสามารถลดอาการปวดและอักเสบในในสัตว์ทดลองได้ ซึ่งอาจจะส่งผลในการลดการสูบบุหรี่ในผู้ที่สูบบุหรี่เพื่อลดอาการเจ็บปวดจากการเป็นโรคบางชนิด ส่วนการศึกษาทางคลินิกซึ่งมีอยู่จำนวนไม่มากนักในประเทศไทยพบว่าการรักษาการติดยูหรีด้วยหญ่าดอกขาวในรูปแบบชาขงสามารถลดปริมาณการสูบบุหรีและความอยากสูบบุหรีได้ดี แต่อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาการติดยูหรียังไม่เป็นที่แน่ชัดและยังไม่มีรายงานการศึกษาในปัจจุบัน ด้วยเหตุที่การติดยูหรีเกี่ยวข้องกับการทำงานของสมองส่วน limbic system ซึ่งพบว่ามีการทำงานร่วมกันทั้ง dopamine receptor และ NMDA receptor รวมทั้งยาที่รักษาอาการติดยูหรีในปัจจุบัน ได้แก่ bupropion ออกฤทธิ์เพิ่มปริมาณ dopamine ทำให้กระตุ้น dopamine receptor ในสมองได้มากขึ้น ดังนั้นการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของหญ่าดอกขาวที่มีต่อการทำงานและปริมาณของ dopamine receptor และ NMDA receptor ในสมองของสัตว์ทดลอง จึงน่าจะทำให้สามารถอธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ในการรักษาการติดยูหรีในคนได้ในระดับหนึ่ง

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ผลของสารสกัดหญ่าดอกขาวที่มีต่อระดับของ dopamine receptor และ NMDA receptor ในสมองสัตว์ทดลองที่ได้รับนิโคตินเป็นระยะเวลาสั้น
2. กลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นไปได้ของหญ่าดอกขาวในการรักษาการติดยูหรีในสัตว์ทดลองและสามารถประยุกต์ใช้ในการอธิบายผลของยาในการรักษาการติดยูหรีในคน
3. ส่งเสริมนโยบายในการเลิกบุหรี่และการส่งเสริมสุขภาพกายและสุขภาพจิตของประเทศ
4. การเผยแพร่ผลงานวิจัยต่อประชาชน หน่วยงานทางด้านวิทยาศาสตร์การแพทย์และสาธารณสุข
5. การนำสมุนไพรพื้นบ้านซึ่งเป็นทรัพยากรที่มีอยู่ตามธรรมชาติและภูมิปัญญาไทยที่มีอยู่มาใช้ให้เกิดประโยชน์ต่อประชาชนและช่วยลดค่าใช้จ่ายทางยาและค่าใช้จ่ายด้านสุขภาพโดยรวมของประเทศ