

เอกสารอ้างอิง

1. Hasler CM, Kundrat S, Wool D. Functional foods and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2(6):467-75.
2. Rudkowska I, Jones PJ. Functional foods for the prevention and treatment of cardiovascular diseases: cholesterol and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007;5(3):477-90.
3. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Sirtori E, Arnoldi A. Functional foods for dyslipidaemia and cardiovascular risk prevention. *Nutr Res Rev* 2009;22(2):244-61.
4. Silalahi J. Anticancer and health protective properties of citrus fruit components. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002;11(1):79-84.
5. Ghosh D, Scheepens A. Vascular action of polyphenols. *Mol Nutr Food Res* 2009;53(3):322-31.
6. Ruel G, Couillard C. Evidences of the cardioprotective potential of fruits: the case of cranberries. *Mol Nutr Food Res* 2007;51(6):692-701.
7. Oben J, Enonchong E, Kothari S, Chambliss W, Garrison R, Dolnick D. Phellodendron and Citrus extracts benefit cardiovascular health in osteoarthritis patients: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Nutr J* 2008;7:16.
8. Benavente-Garcia O, Castillo J, Alcaraz M, Vicente V, Del Rio JA, Ortuno A. Beneficial action of Citrus flavonoids on multiple cancer-related biological pathways. *Curr Cancer Drug Targets* 2007;7(8):795-809.
9. Roza JM, Xian-Liu Z, Guthrie N. Effect of citrus flavonoids and tocotrienols on serum cholesterol levels in hypercholesterolemic subjects. *Altern Ther Health Med* 2007;13(6):44-8.
10. Sun J, Chu YF, Wu X, Liu RH. Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem* 2002;50(25):7449-54.
11. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF, et al. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113 Suppl 9B:71S-88S.

12. Waikedre J, Dugay A, Barrachina I, Herrenknecht C, Cabalion P, Fournet A. Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oils from New Caledonian *Citrus macroptera* and *Citrus hystrix*. *Chem Biodivers*;7(4):871-7.
13. Singh P, Shukla R, Prakash B, Kumar A, Singh S, Mishra PK, et al. Chemical profile, antifungal, antiaflatoxicogenic and antioxidant activity of *Citrus maxima* Burm. and *Citrus sinensis* (L.) Osbeck essential oils and their cyclic monoterpene, DL-limonene. *Food Chem Toxicol*.
14. Hamdan D, El-Readi MZ, Nibret E, Sporer F, Farrag N, El-Shazly A, et al. Chemical composition of the essential oils of two *Citrus* species and their biological activities. *Pharmazie*;65(2):141-7.
15. Sharma N, Tripathi A. Effects of *Citrus sinensis* (L.) Osbeck epicarp essential oil on growth and morphogenesis of *Aspergillus niger* (L.) Van Tieghem. *Microbiol Res* 2008;163(3):337-44.
16. Fernandez SP, Wasowski C, Loscalzo LM, Granger RE, Johnston GA, Paladini AC, et al. Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *Eur J Pharmacol* 2006;539(3):168-76.
17. Chiou GC, Xu XR. Effects of some natural flavonoids on retinal function recovery after ischemic insult in the rat. *J Ocul Pharmacol Ther* 2004;20(2):107-13.
18. Kim JY, Jung KJ, Choi JS, Chung HY. Modulation of the age-related nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) pathway by hesperetin. *Aging Cell* 2006;5(5):401-11.
19. Luo G, Guan X, Zhou L. Apoptotic effect of citrus fruit extract nobiletin on lung cancer cell line A549 in vitro and in vivo. *Cancer Biol Ther* 2008;7(6):966-73.
20. Choi SY, Ko HC, Ko SY, Hwang JH, Park JG, Kang SH, et al. Correlation between flavonoid content and the NO production inhibitory activity of peel extracts from various citrus fruits. *Biol Pharm Bull* 2007;30(4):772-8.
21. Miliauskas G. V, P.R. and van Beek, T. A. . Screening of radical scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extracts. *Food Chem* 2004;85:231-7.
22. Langley-Evans SC. Antioxidant potential of green and black tea determined using the ferric reducing power (FRAP) assay. *Int J Food Sci Nutr* 2000;51(3):181-8.

23. Lam HW, Lin HC, Lao SC, Gao JL, Hong SJ, Leong CW, et al. The angiogenic effects of *Angelica sinensis* extract on HUVEC in vitro and zebrafish in vivo. *J Cell Biochem* 2008;103(1):195-211.
24. Wattanapitayakul SK, Suwatronnakorn M, Chularojmontri L, Herunsalee A, Niumsakul S, Charuchongkolwongse S, et al. *Kaempferia parviflora* ethanolic extract promoted nitric oxide production in human umbilical vein endothelial cells. *J Ethnopharmacol* 2007;110(3):559-62.
25. Jendrach M, Mai S, Pohl S, Voth M, Bereiter-Hahn J. Short- and long-term alterations of mitochondrial morphology, dynamics and mtDNA after transient oxidative stress. *Mitochondrion* 2008;8(4):293-304.
26. Wang SB, Cheng YN, Cui SX, Zhong JL, Ward SG, Sun LR, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin stimulates human vascular endothelial cell growth and migration. *Clin Exp Metastasis* 2009;26(5):469-77.
27. Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2⁻($\Delta\Delta C(T)$) Method. *Methods* 2001;25(4):402-8.
28. Benavente-Garcia O, Castillo J. Update on uses and properties of citrus flavonoids: new findings in anticancer, cardiovascular, and anti-inflammatory activity. *J Agric Food Chem* 2008;56(15):6185-205.
29. Lowe G, Woodward M, Rumley A, Morrison C, Tunstall-Pedoe H, Stephen K. Total tooth loss and prevalent cardiovascular disease in men and women: possible roles of citrus fruit consumption, vitamin C, and inflammatory and thrombotic variables. *J Clin Epidemiol* 2003;56(7):694-700.
30. Gil-Izquierdo A, Gil MI, Ferreres F. Effect of processing techniques at industrial scale on orange juice antioxidant and beneficial health compounds. *J Agric Food Chem* 2002;50(18):5107-14.
31. Fiore A, La Fauci L, Cervellati R, Guerra MC, Speroni E, Costa S, et al. Antioxidant activity of pasteurized and sterilized commercial red orange juices. *Mol Nutr Food Res* 2005;49(12):1129-35.
32. Pellegrini N, Serafini M, Colombi B, Del Rio D, Salvatore S, Bianchi M, et al. Total antioxidant capacity of plant foods, beverages and oils consumed in Italy assessed by three different in vitro assays. *J Nutr* 2003;133(9):2812-9.

33. Javanmardi J, Khalighi A, Kashi A, Bais HP, Vivanco JM. Chemical characterization of basil (*Ocimum basilicum* L.) found in local accessions and used in traditional medicines in Iran. *J Agric Food Chem* 2002;50(21):5878-83.
34. Gunduc N, El SN. Assessing Antioxidant Activities of Phenolic Compounds of Common Turkish Food and Drinks on In Vitro Low-Density Lipoprotein Oxidation. *J Food Sci* 2003;68(8):2591-5.
35. Sestili P, Martinelli C, Ricci D, Fraternale D, Bucchini A, Giamperi L, et al. Cytoprotective effect of preparations from various parts of *Punica granatum* L. fruits in oxidatively injured mammalian cells in comparison with their antioxidant capacity in cell free systems. *Pharmacol Res* 2007;56(1):18-26.
36. Kamata K, Kobayashi T, Matsumoto T, Kanie N, Oda S, Kaneda A, et al. Effects of chronic administration of fruit extract (*Citrus unshiu* Marc) on endothelial dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biol Pharm Bull* 2005;28(2):267-70.
37. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Da Ros R, Szabo C, Ceriello A. Primary role of superoxide anion generation in the cascade of events leading to endothelial dysfunction and damage in high glucose treated HUVEC. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17(4):257-67.
38. Andreadou I, Iliodromitis EK, Farmakis D, Kremastinos DT. To prevent, protect and save the ischemic heart: antioxidants revisited. *Expert Opin Ther Targets* 2009;13(8):945-56.
39. Zhao J, He Q, Cheng Y, Zhao B, Zhang Y, Zhang S, et al. A benzoxazine derivative induces vascular endothelial cell apoptosis in the presence of fibroblast growth factor-2 by elevating NADPH oxidase activity and reactive oxygen species levels. *Toxicol In Vitro* 2009;23(6):1039-46.
40. Eleuteri E, Magno F, Gnemmi I, Carbone M, Colombo M, La Rocca G, et al. Role of oxidative and nitrosative stress biomarkers in chronic heart failure. *Front Biosci* 2009;14:2230-7.
41. Hancock JT. The role of redox in signal transduction. *Methods Mol Biol* 2008;476:1-9.
42. Kuwabara M, Asanuma T, Niwa K, Inanami O. Regulation of cell survival and death signals induced by oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43(2):51-7.



43. Ulrich-Merzenich G, Zeitler H, Vetter H, Kraft K. Synergy research: vitamins and secondary plant components in the maintenance of the redox-homeostasis and in cell signaling. *Phytomedicine* 2009;16(1):2-16.
44. Ushio-Fukai M. VEGF signaling through NADPH oxidase-derived ROS. *Antioxid Redox Signal* 2007;9(6):731-9.
45. Dong F, Zhang X, Wold LE, Ren Q, Zhang Z, Ren J. Endothelin-1 enhances oxidative stress, cell proliferation and reduces apoptosis in human umbilical vein endothelial cells: role of ETB receptor, NADPH oxidase and caveolin-1. *Br J Pharmacol* 2005;145(3):323-33.
46. Cohen MV, Downey JM. Myocardial preconditioning promises to be a novel approach to the treatment of ischemic heart disease. *Annu Rev Med* 1996;47:21-9.
47. Das DK, Maulik N. Preconditioning potentiates redox signaling and converts death signal into survival signal. *Arch Biochem Biophys* 2003;420(2):305-11.
48. Santos SC, Miguel C, Domingues I, Calado A, Zhu Z, Wu Y, et al. VEGF and VEGFR-2 (KDR) internalization is required for endothelial recovery during wound healing. *Exp Cell Res* 2007;313(8):1561-74.
49. Hoppenreijds VP, Pels E, Vrensen GF, Treffers WF. Effects of platelet-derived growth factor on endothelial wound healing of human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35(1):150-61.
50. Petroll WM, Jester JV, Barry-Lane PA, Cavanagh HD. Effects of basic FGF and TGF beta 1 on F-actin and ZO-1 organization during cat endothelial wound healing. *Cornea* 1996;15(5):525-32.
51. Albuquerque ML, Waters CM, Savla U, Schnaper HW, Flozak AS. Shear stress enhances human endothelial cell wound closure in vitro. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(1):H293-302.
52. Abumiya T, Sasaguri T, Taba Y, Miwa Y, Miyagi M. Shear stress induces expression of vascular endothelial growth factor receptor Flk-1/KDR through the CT-rich Sp1 binding site. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22(6):907-13.
53. Shizukuda Y, Tang S, Yokota R, Ware JA. Vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell migration and proliferation depend on a nitric oxide-mediated decrease in protein kinase Cdelta activity. *Circ Res* 1999;85(3):247-56.

54. Yukami T, Hasegawa M, Matsushita Y, Fujita T, Matsushita T, Horikawa M, et al. Endothelial selectins regulate skin wound healing in cooperation with L-selectin and ICAM-1. *J Leukoc Biol* 2007;82(3):519-31.
55. Liu HT, Li WM, Xu G, Li XY, Bai XF, Wei P, et al. Chitosan oligosaccharides attenuate hydrogen peroxide-induced stress injury in human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacol Res* 2009;59(3):167-75.

ภาคผนวก

ตารางเปรียบเทียบวัตถุประสงค์ กิจกรรมที่วางแผนไว้ และกิจกรรมที่ดำเนินการมา และ
ผลที่ได้รับตลอดโครงการ

วัตถุประสงค์	กิจกรรมที่วางแผนไว้	กิจกรรมที่ดำเนินการ และ ผลที่ได้รับ
1. ศึกษาฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและปริมาณ total polyphenols ในตัวอย่าง และ ศึกษาฤทธิ์ของน้ำคั้นส้มโอต่อการหลั่งไนตริกออกไซด์จากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด	เตรียมตัวอย่างให้อยู่ในรูป freeze-dried ทดสอบความสามารถในการต้านอนุมูลอิสระ (total antioxidant capacity) และ หาปริมาณ total polyphenols ในตัวอย่าง และ ศึกษาฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งไนตริกออกไซด์ในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดที่ความเข้มข้นต่างๆ	- ได้ผงน้ำคั้นส้มโอพันธุ์ขาวแตงกวา (CM1) และพืชที่พิมพ์ผสมยาม (CM2) เท่ากับ 8.9% w/w และ 10.1% w/w ตามลำดับ - ได้ค่า FRAP value เท่ากับ 53.43±4.27 และ 64.44±4.55 μmole FeSO₄/g powder สำหรับ CM1 และ CM2 ตามลำดับ - ได้ค่า total phenolic compounds เท่ากับ 6.26 และ 6.91 GAE/g powder สำหรับ CM1 และ CM2 ตามลำดับ - ทดสอบฤทธิ์กระตุ้นไนตริกออกไซด์ด้วย Griess reaction ผลที่ได้คือน้ำคั้นส้มโอไม่มีฤทธิ์เปลี่ยนแปลงระดับไนตริกออกไซด์อย่างมีนัยสำคัญ
2. ศึกษาฤทธิ์ต่อการเพิ่มระดับ mRNA ของ eNOS ในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด และฤทธิ์ปกป้องเซลล์จากภาวะ oxidative stress	ศึกษาระดับ mRNA ของ eNOS ที่เปลี่ยนแปลงไป หลังได้รับน้ำคั้นส้มโอ ด้วยวิธี RT-PCR และแนวโน้มของการปกป้องเซลล์จากภาวะ oxidative stress	- วัดการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนด้วยวิธี RT-PCR ผลที่ได้คือน้ำคั้นส้มโอไม่มีฤทธิ์เปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีน eNOS อย่างมีนัยสำคัญ - ฤทธิ์ลดภาวะ oxidative stress ทดสอบในเซลล์ที่ได้รับการเหนี่ยวนำด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ พบว่า น้ำคั้นส้มโอลดระดับ oxidative stress ได้ แต่ไม่เพิ่มอัตราการอยู่รอดของเซลล์จากพิษของไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์
3. ศึกษาฤทธิ์ต่อการซ่อมแซมเซลล์และแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด	ศึกษาการซ่อมแซมเซลล์เมื่อถูกทำลายด้วยวิธี wound scratch assay และผลต่อการแบ่งตัวของเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด	- ศึกษาฤทธิ์กระตุ้นการสมานแผลที่เกิดขึ้นในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือดด้วยโมเดล scratch wound assay ผลที่ได้คือ ผงน้ำคั้นส้มโอเพิ่มความเข้มข้น 1000 μg/mL ทั้งสองสายพันธุ์สามารถเร่งการสมานแผลได้อย่างมีนัยสำคัญที่เวลา 48 ชั่วโมง



