บทที่ 2

การทบทวนวรรณกรรม

2.1 สมุนไพรกับมะเร็ง

การใช้สมุนไพรในการรักษาโรคมีมานานในหลายประเทศ รวมทั้งในประเทศไทย (Sanseera *et al.* 2012) สมุนไพรหลายชนิดได้รับการศึกษาวิจัยและพบว่าสามารถใช้ยับยั้งการเจริญเติบโตหรือกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งได้ เช่น กระทือ ขมิ้นชัน จันทน์เทศ เจตมูลเพลิงขาว เจตมูลเพลิงแดง ดีปลี พญาไร้ใบ ประยงค์ ฟ้าทะลายโจร

สมุนไพรในวงศ์ Zingiberaceae เช่น กระทือ (*Zingiber zerumber* (L.) Sm.) สามารถนำมาสกัดน้ำมันหอมระเหยจากส่วนของรากเหง้าซึ่งมีการศึกษาและวิเคราะห์แล้วว่ามีสารประกอบประเภท flavonoids และสาร zerumbone ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบของลำไส้ ช่วยต้าน oxidative stress และต้านการเกิดมะเร็ง (Bhuiyan *et al.* 2009) โดยมีงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ของกระทือว่าสามารถกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งตับได้โดยการทดลองนั้นวัดจากการที่เซลล์มะเร็งตับที่ถูกทดสอบด้วยสาร zerumbone มีระดับของโปรตีน Bax ซึ่งเป็นโปรตีนที่จะเพิ่มขึ้นเมื่อเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (pro-apoptotic protein) เพิ่มขึ้นและโปรตีน Bcl-2 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ต่อต้านการเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (anti-apoptotic protein) ลดลง (Sharifah *et al.* 2007; Nadzri *et al.* 2013)

ขมิ้นชัน (*Curcuma Longa* L.) ซึ่งเป็นสมุนไพรในวงศ์เดียวกับกระทือ มีการศึกษาพบว่าส่วนเหง้าของขมิ้นชันมีสารประกอบ phenolic ที่ชื่อว่า curcumin ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสโดยการกระตุ้นการทำงานของ caspase-3 ของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวเฉียบพลันชนิดโปรไมอิลอยด์ได้ (acute promyelocytic leukemia) (Tan *et al.* 2006) caspase 3 ที่อยู่ในสภาพพร้อมทำงานจะไปกระตุ้นกระบวนการอื่นที่ส่งผลเหนี่ยวนำให้เกิดการขดตัวของโครมาติน (chromatin condensation) การหักของดีเอ็นเอ (DNA fragmentation) และนำไปสู่การตายแบบอะพอพโทซิส (Alan *et al.* 1999)

จันทน์เทศ (*Myristica fragrans* Houtt.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Myristicaceae สารสกัดจากเมล็ดของจันทน์เทศมีฤทธิ์ระงับอาการปวด ต้านการอักเสบ ลดระดับไขมันในเลือดและต้าน

เซลล์มะเร็ง ทั้งนี้มีงานวิจัยเกี่ยวกับสาร myristicin ซึ่งเป็นสารองค์ประกอบในจันทน์เทศมีความเป็นพิษและสามารถกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งต่อมหมวกไตในเด็ก (human neuroblastoma SK-N-SH cell) โดย myristicin จะไปกระตุ้นการทำงานของ caspase 3 ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส (Lee *et al*. 2005) นอกจากนี้สารสกัดเมทานอลของจันทน์เทศสามารถกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสในเซลล์เชื้อสายมะเร็งเม็ดเลือดขาวในมนุษย์ (human leukemia cell line) ได้โดยการกระตุ้นกระบวนการ deacelylase activity ของโปรตีน SIRT1 (Silent information regulator two ortholog 1) ซึ่งจะมีผลต่อการเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของ mRNA ของ SIRT1 ลดลง และทำให้กระบวนการเมทาบอลิซึมของเซลล์มะเร็งลดลง (Chirathaworn *et al*. 2007)

เจตมูลเพลิงขาว (*Plumbago zeylanica* L.) และเจตมูลเพลิงแดง (*Plumbago indica* L.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Plumbaginaceae สารสกัดจากทั้งเจตมูลเพลิงขาวและเจตมูลเพลิงแดงมีสาร plumbagin ที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียและต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น ลดการทำงานของ NF-KB (Nuclear factor-Kappa B) ในเซลล์เชื้อสายมะเร็งปอดในมนุษย์ (human non-small cell lung cancer cell lines) ซึ่งเป็นหนึ่งในกระบวนการเกี่ยวกับระบบภูมิคุ้มกันและส่งผลทำให้การพัฒนาของเซลล์มะเร็งลดลง (Xu *et al.* 2013) และกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งตับอ่อนมนุษย์โดยไปกระตุ้นการทำงานของ caspase-3 (human pancreatic cancer cells) (Chen *et al*. 2009)

ดีปลี (*Piper retrofractum* Vahl) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Piperaceae ผลของดีปลีมีส่วนประกอบสำคัญคือ piperine alkaloids ซึ่งมีฤทธิ์ต้านเซลล์เชื้อสายมะเร็งเต้านม (breast cancer cell line) พบว่าทั้งสารสกัดหยาบ dichloromethane และ methanol ของดีปลีมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านมโดยสามารถทำลายเซลล์มะเร็งเต้านมด้วยการกระตุ้นการหักของ DNA (DNA fragmentation) (Sriwiriyajan *et al.* 2014)

พญาไร้ใบ (*Euphorbia tirucalli* L.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Euphorbiaceae มีสารประกอบ euphol ที่สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารมนุษย์ (human gastric cancer cell) อย่างจำเพาะเจาะจง (high selectively) โดยพบว่าสารประกอบ euphol มีผลทำให้ระดับโปรตีน Bax เพิ่มขึ้นและระดับโปรตีน Bcl-2 ลดลง มีผลลดการทำงานของไมโทคอนเดรียของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ caspase-3 ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของกระบวนการอะพอพโทซิสในเซลล์มะเร็งได้โดยที่ส่งผลต่อเซลล์ปกติน้อยกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (Lin *et al.* 2012)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ประยงค์ (*Aglaia odorata* Lour.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Meliaceae ในส่วนกิ่งก้านและใบของประยงค์มีสาร odorine และ odorinol ที่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของสารก่อมะเร็ง (carcinogen) บางชนิดได้ เมื่อใช้สารก่อมะเร็งกระตุ้นมะเร็งผิวหนังในหนูทดลองพบว่าสาร odorine และ odorinol ไปช่วยยับยั้งการสร้างก้อนเนื้องอก (papilloma) ไม่ให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตต่อไปได้ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นด้วยสารก่อมะเร็งแล้วได้รับการทดสอบด้วยสารดังกล่าวและหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นด้วยสารก่อมะเร็งแล้วไม่ได้รับการทดสอบด้วยสารดังกล่าว แต่ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน (Akira *et al.* 2002)

ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata* (Burn.f.) Wall. Ex Nees) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Acanthaceae ใบของฟ้าทะลายโจรมีสารประกอบ glucosides ได้แก่ andrographolide, deoxyandrographolide และ neoandrographolide ทั้งนี้เมื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสารประกอบทั้ง 3 ชนิดพบว่ามีสาร andrographolide เพียงชนิดเดียวที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ ต้านไวรัส ต้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HT-29 colon cancer) และกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยจะไปกระตุ้นการสร้างเซลล์เม็ดเลือดขาว (peripheral blood lymphocytes) ในระดับต่ำที่ไม่ก่อผลเสียต่อร่างกาย (Kumar *et al.* 2004) สาร andrographolide ยังมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งผิวหนังในคน (human epidermoid carcinoma) และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (lymphocytic leukemia) อีกด้วย (Siripong *et al.* 1992)

นอกจากนี้ยังมีพืชสมุนไพรอีกหลายชนิดที่ถูกระบุทางตำราสมุนไพรไทยถึงสรรพคุณรักษาโรคมะเร็ง แต่ยังไม่มีรายงานวิจัยที่ชัดเจนออกมารองรับข้อมูลดังกล่าว เช่น ขันทองพยาบาท (*Suregada multiflorum* (A.Juss.) Baill), ชิงชี่ (*Capparis micracantha* DC.) ไทรย้อยใบแหลม (*Ficus benjamina* L.) ซึ่งยังต้องรอผลการศึกษาค้นคว้าเพื่อยืนยันผลทางวิทยาศาสตร์ต่อไป

2.2 สารสกัดสมุนไพรที่นำมาทดสอบในงานวิจัย

สารสกัดสมุนไพรที่นำมาทดสอบในงานวิจัยนี้ เป็นสารสกัดสมุนไพรไทยที่สามารถหาได้ในประเทศไทย มีงานวิจัยที่เกี่ยวกับการนำมาใช้ในการรักษาบางอย่างแต่ยังไม่มีรายงานที่เกี่ยวข้องกับผลของสารสกัดสมุนไพรต่อเซลล์มะเร็งกระดูกอ่อน ข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ประโยชน์ของสมุนไพรแต่ละชนิดส่วนหนึ่งนำมาจากงานวิจัยก่อนหน้านี้ ส่วนหนึ่งนำมาจากหนังสือ 20 ปีสวนสมุนไพรสมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี (ไชยยง รุจจนเวท. 1985) และส่วนหนึ่งนำมาจากหนังสือการใช้สมุนไพร รายงานการรวบรวมข้อมูลเบื้องต้นสำหรับงานวิจัยของโครงการพัฒนาเทคนิคการทำยาสมุนไพร เล่มที่ 1 (สำลี ใจดี และคณะ. 1982) และเล่มที่ 2 (สำลี ใจดี และคณะ. 1981)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ก้องแกบเครือ (*Ventilago denticulate* Willd) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Rhamnaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.1 งานวิจัยศึกษาฤทธิ์ยับยั้ง spontaneous motility ทำให้เกิดอัมพาตในไส้เดือน สามารถใช้เป็นยาถ่ายพยาธิได้ (Mehta *et al.* 2012) สรรพคุณของก้องแกบเครือคือ ส่วนใบสามารถนำมาลนไฟแล้วนำไปต้มดื่มแทนใบชาเพื่อช่วยให้เจริญอาหาร ส่วนของใบและเปลือกต้นใช้เป็นส่วนประกอบร่วมกับสมุนไพรอื่น ๆ เช่น ใบหมี่เหม็น ส้มป่อย มะนาวหรือมะกรูด และน้ำขี้เถ้า ใช้เป็นน้ำยาสระผมช่วยลดปัญหาหนังศีรษะแห้งและช่วยลดปริมาณรังแค ส่วนเถาของก้องแกบเครือสามารถนำมาใช้เป็นยาขับปัสสาวะและช่วยลดอาการปวดกล้ามเนื้อ

ภาพที่ 2.1 แสดงภาพสมุนไพรก้องแกบเครือ (*Ventilago denticulate* Willd)
(ภาพจาก Angiosperm Flora of India, IBIS-Flora Beta Version:
http://flora.indianbiodiversity.org/flora/angiosperm/rosales/rhamnaceae/ventilago/ventilago-denticulata)

ดีหมี (*Cleidion javanicum* Blume) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Euphorbiaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.2 ถูกใช้ในรูปน้ำมันสกัดจากใบ พบว่ามีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียกลุ่ม Staphylococcus aureus และ Pseudomonas aeruginosa และมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งบางชนิด (Sanseera *et al.* 2012) สรรพคุณของดีหมีคือ สามารถนำส่วนรากมาต้มและใช้เป็นยาบำรุงร่างกาย ช่วยให้เจริญอาหาร

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ภาพที่ 2.2 แสดงภาพสมุนไพรดีหมี (*Cleidion javanicum* Blume)

(ภาพจาก Indian institute of Science : http://florakarnataka.ces.iisc.ac.in/hjcb2/index.php)

โด่ไม่รู้ล้ม (*Elephantopus scaber* L) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Asteraceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.3 มีการนำมาศึกษาในงานวิจัยเกี่ยวกับการหายของแผลพบว่าสารสกัดจากใบของสมุนไพรโด่ไม่รู้ล้มช่วยเพิ่มการเกิด granulation tissue การแบ่งเซลล์บริเวณแผลและการสังเคราะห์คอลลาเจน ทำให้การหายของแผลเร็วขึ้น (Singh *et al*. 2005) ข้อมูลด้านสรรพคุณกล่าวไว้ว่า โด่ไม่รู้ล้มทั้งต้นมีสรรพคุณเป็นยาขับปัสสาวะ นำมาใช้เป็นยาลดไข้ แก้ไอ ลดอาการท้องเสียและใช้เป็นยาถ่ายพยาธิ สามารถนำต้นมาตากแห้งแล้วหั่นเป็นฝอยผสมกับเปลือกลำต้นนางพญาเสือโคร่ง ลำต้นฮ่อสะพานควาย ม้ากระทืบโรง จะค่าน ตานเหลือง มะดันขอ หัวยาข้าวเย็น แก่นฝาง ไม้มะดูกและข้าวหลามดงนำไปต้มน้ำดื่มใช้ลดปวดเมื่อย หรือใช้ดองเหล้าดื่มเป็นยาบำรุงกำลัง ส่วนรากนำมาต้มน้ำดื่มเป็นยารักษานิ่วลดปวดกล้ามเนื้อ หรือใช้เป็นส่วนประกอบร่วมกับสมุนไพรอื่น ๆ เช่น ม้ากระทืบโรง หงอนไก่แจ้และหงอกไก่อู นำมาต้มน้ำใช้ดื่มแทนน้ำชาช่วยเพิ่มเม็ดเลือดแดงสำหรับผู้ป่วยเอดส์ ส่วนใบใช้ร่วมกับสมุนไพรเหงือกปลาหมอใช้ต้มน้ำดื่มเป็นยาบำรุงกำลัง แก้อาการปวดบริเวณหลังและเอว

ภาพที่ 2.3 แสดงภาพสมุนไพรโด่ไม่รู้ล้ม (*Elephantopus scaber* L)

(ภาพจาก Greentropicals: *https://greentropicals.wordpress.com/2012/09/11/tutup-bumi-elephantopus-scaber/*)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ติ้วเหลือง (*Cratoxylum formosum* (Jack) Dyer) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Hypericaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.4 ประกอบด้วยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรียและเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Boonsri *et al.* 2006) ข้อมูลจากโครงการเผยแพร่ข้อมูลทรัพยากรชีวภาพและภูมิปัญญาท้องถิ่นบนที่ราบสูงรายงานว่า ติ้วเหลืองมีสรรพคุณทางสมุนไพรคือ สามารถนำส่วนรากไปผสมกับหัวแห้วหมูและรากปลาไหลเผือก นำไปต้มน้ำดื่มใช้เป็นยาขับปัสสาวะ ลดอาการปัสสาวะขัด

ภาพที่ 2.4 แสดงภาพสมุนไพรติ้วเหลือง (*Cratoxylum formosum* (Jack) Dyer)
(ภาพจาก สำนักวิชาวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี :
http://science.sut.ac.th/gradbio/florat/pt34a.html)

ตีนฮุ้งดอย (*Paris polyphylla* var. Chinensis) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Melanthiaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.5 มีคุณสมบัติยับยั้งเซลล์มะเร็งรังไข่ของคนโดยส่งเสริมการเกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบอะพอพโทซิส โดยการเพิ่มปริมาณโปรตีน Bax และ cytochrome c กระตุ้นการทำงานของ caspase-3 และ casepase-9 ซึ่งเป็นส่วนที่สำคัญในกระบวนการอะพอพโทซิส และลดการกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีน Bcl-2 (Xiao *et al.* 2009) ข้อมูลสรรพคุณจากโครงการเผยแพร่ข้อมูลทรัพยากรชีวภาพและภูมิปัญญาท้องถิ่นบนที่ราบสูงกล่าวไว้ว่า ส่วนหัวใต้ดินสามารถนำไปใช้เป็นยาบำรุงโลหิต ลดปวด นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยเกี่ยวกับสาร steroidal saponin ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์หลักในตีนฮุ้งดอย (*Paris polyphylla* Smith var. *chinensis* (Franch.)) ว่ามีฤทธิ์ในการเหนี่ยวนำการหักของ DNA ในเซลล์มะเร็ง lewis lung carcinoma cell line ซึ่งจะส่งผลต่อการกระตุ้นการเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (Li *et al.* 2013) รวมถึงการรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ยับยั้งเซลล์เชื้อสายมะเร็งในมนุษย์ (human cancer cell line) ของสารสกัดตีนฮุ้งดอยที่สกัดด้วยน้ำ และ ethanol โดยที่ให้ค่า IC_{50} ที่ต่ำอยู่ในช่วง 10 ถึง 30 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร แต่กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่ชัดเจน (Mimakia *et al.* 2000; Sun *et al.* 2007)

ภาพที่ 2.5 แสดงภาพสมุนไพรตีนฮุ้งดอย (*Paris polyphylla* var. Chinensis)
(ภาพจาก ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษาศาสตร์:
http://www.qsbg.org/Database/plantdb/mdp/index.asp)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

เปล้าเลือด (*Stephania venosa* (Blume) Spreng.) เป็นสมุนไพรวงศ์ Menispermaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.6 ส่วนใบของเปล้าเลือดนำมาอบไอน้ำใช้ในการรักษาโรคผิวหนัง ลดอาการคัน ลดตุ่มและผื่นของผิวหนัง ส่วนเปลือกและใบสามารถนำมาต้มน้ำดื่มใช้ลดไข้ได้ และสามารถนำเปลือกและใบมาตำเพื่อใช้ทาแผลสด ช่วยลดการอักเสบได้

ภาพที่ 2.6 แสดงภาพสมุนไพรเปล้าเลือด (*Stephania venosa* (Blume) Spreng.)
(ภาพจาก ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษาศาสตร์:
http://www.qsbg.org/Database/plantdb/mdp/index.asp)

ฝาง (*Caesalpinia sappan* L.) เป็นสมุนไพรวงศ์ Caesalpiniaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.7 มีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Hu *et al.* 2008) แก่นไม้ของฝางมีสรรพคุณช่วยส่งเสริมระบบไหลเวียนโลหิตให้ไหลเวียนดี ขับเสมหะ สามารถนำมาต้มร่วมกับรากมะเดื่อหิน หญ้าถอดปล้อง ใบสับปะรดและแก่นต้นคูนใช้เป็นยารักษานิ่ว สามารถนำแก่นไม้ตากแห้งมาผสมกับเปลือกและลำต้นของนางพญาเสือโคร่ง ลำต้นฮ่อสะพานควาย ม้ากระทืบโรง ตานเหลือง มะดันขอ ข้าวหลามดง หัวยาข้าวเย็น ไม้มะดูก และโด่ไม่รู้ล้มเพื่อนำไปต้มน้ำดื่มเป็นยาบำรุงกำลัง ลดอาการปวดเมื่อย เป็นยาบำรุงโลหิต ส่วนกิ่งตัดเป็นท่อน ๆ แล้วตากแห้งก่อนจะนำไปต้มน้ำดื่มเป็นยาแก้อาการปวดบริเวณหลังหรือเอว เมล็ดแก่นำไปตากแห้งแล้วจึงต้มน้ำเพื่อดื่มรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ส่วนเนื้อไม้และแก่นฝางมีรสขื่นขมหวานฝาด ใช้ลดอาการปวดท้อง ลดอาการท้องร่วง เป็นยาบำรุงโลหิตสตรี ช่วยขับประจำเดือน ขับหนอง ลดอาการโลหิตออกทางทวารหนักและเบา รักษาน้ำกัดเท้า ขับเสมหะและลดอาการเลือดกำเดาไหล

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ภาพที่ 2.7 แสดงภาพสมุนไพรฝาง (*Caesalpinia sappan* L.)

(ภาพจาก Global Biodiversity Information Facility: *http://www.gbif.org/species/2958870*)

เพกา (*Oroxylum indicum* (L.) Kurz) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Bignoniaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.8 มีองค์ประกอบเป็นสาร phenolic และ flavonoid ซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ช่วยลดการอักเสบและยับยั้งการเจริญเติบโต (anti-proliferative activity) ของเซลล์มะเร็งเต้านม (Lambertini *et al.* 2004) โดยการไปลด ERalpha (estrogen receptor alpha) ซึ่งเป็นสารสัญลักษณ์ตัวหนึ่งที่ใช้บ่งบอกความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเต้านม (Ali and Coombes 2000) ฝักของเพกามีสรรพคุณเป็นยาแก้ไอ ช่วยขับเสมหะ ใช้เป็นยาระบาย ชาวจีนเรียกเพกาว่า 'โซยเตียจั้ว' ใช้ดื่มแก้กระหายน้ำและคลายร้อน เปลือกต้นนำไปเผาไฟก่อนที่จะนำไปฝนใส่น้ำแล้วดื่มน้ำใช้เป็นยาลดไข้ ส่วนรากของเพกามีสรรพคุณเป็นยาบำรุงร่างกาย ลดอาการท้องร่วง

ภาพที่ 2.8 แสดงภาพสมุนไพรเพกา (*Oroxylum indicum* (L.) Kurz)

(ภาพจาก Medthai:

https://medthai.com/%E0%B9%80%E0%B8%9E%E0%B8%81%E0%B8%B2/)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

มะเดื่อปล้อง (*Ficus thailandica* C.C. Berg & S. Gardner) เป็นสมุนไพรวงศ์ Moraceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.9 พันธุ์ *Ficus thailandica* C.C. Berg & S. Gardner เป็นพันธุ์ที่ถูกรายงานการค้นพบใหม่ในประเทศไทยเมื่อปี ค.ศ. 2007 โดย Cornelis C. Berg และ Simon Gardner ค้นพบครั้งแรกในเขตรักษาพันธุ์สัตว์ป่าคลองยัน อำเภอท่าฉาง จังหวัดสุราษฎ์ธานี (Cornelis and Simon 2007) ถึงแม้จะยังไม่มีรายงานเกี่ยวกับผลของสารสกัดมะเดื่อปล้องในแง่การรักษาโรค แต่พืชสมุนไพรในกลุ่มเดียวกันหลายชนิดที่มีรายงานผลการนำมาใช้ เช่น *Ficus vasta* ที่ออกฤทธิ์ต่อต้านเชื้อแบคทีเรียและเชื้อราบางชนิดที่เป็นเชื้อราก่อโรคในมนุษย์ (Mohamed *et al.* 2007) *Ficus pseudopalma* มีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตและเหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์มะเร็งตับ (hepatocarcinoma) โดยไปออกฤทธิ์ที่การทำลายดีเอ็นเอ (Santiago and Mayor. 2015) และยังมีผลต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งต่อมลูกหมากในคนอีกด้วย (De Las Llagas *et al.* 2014)

ภาพที่ 2.9 แสดงภาพสมุนไพรมะเดื่อปล้อง (*Ficus thailandica* C.C. Berg & S. Gardner) (ภาพจาก สำนักความหลากหลายทางชีวภาพ สำนักงานนโยบายและแผนทรัพยากรธรรมชาติและสิ่งแวดล้อม *http://chm-thai.onep.go.th/RedData/plants/detail.aspx?plants_CurrentPage=123*)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ไม้แดง (*Xylia xylocarpa* Taub) จัดอยู่ในวงศ์ Mimosaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.10 มีสาร tannin เป็นส่วนประกอบซึ่งมีคุณสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Tunsaringkarn *et al.* 2012) นอกจากนี้ยังมีคุณสมบัติในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ α-glucosidase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ย่อยคาร์โบไฮเดรทโมเลกุลใหญ่อย่างเช่น polysaccharide และ oligosaccharide ให้กลายเป็นคาร์โบไฮเดรทโมเลกุลเล็ก คุณสมบัติดังกล่าวจะช่วยเรื่องการลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ (Tunsaringkarn *et al.* 2008)

ภาพที่ 2.10 แสดงภาพสมุนไพรไม้แดง (*Xylia xylocarpa* Taub)

(ภาพจาก Wikipedia, the free encyclopedia: *https://en.wikipedia.org/wiki/Xylia_xylocarpa*)

รางจืด (*Thunbergia laurifolia* Lindl) เป็นสมุนไพรวงศ์ Acanthaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.11 มีฤทธิ์ในการลดความเป็นพิษของสารแคดเมี่ยมในหนูทดลอง และช่วยปกป้องการทำลายเซลล์ตับของสารพิษ (Ruangyuttikarn *et al.* 2013) รางจืดมีสรรพคุณ แก้กระหายน้ำ ลดไข้ ส่วนต้นมีสรรพคุณขับปัสสาวะ บรรเทาโรคหนองใน ใช้รักษาริดสีดวงทวาร โรคผิวหนังที่ทำให้เกิดผื่นและมีอาการคันตามตัว ส่วนเครือนำมาต้มน้ำดื่มบรรเทาโรคเบาหวานหรือใช้ลดความเป็นพิษ เช่น พิษจากยาฆ่าแมลงหรือสารเคมี ใบมีสรรพคุณรักษามะเร็ง รักษาแผลจากน้ำร้อนลวก รักษาโรคผิวหนังและผื่น ใช้เป็นยาถ่ายพยาธิ ส่วนเถามีสรรพคุณทำให้เจริญอาหาร รักษาโรคตับ แก้กระหายน้ำ ลดความเป็นพิษ ลดไข้ นำเถามาตากแห้งแล้วใช้ฝนใส่บาดแผลร่วมกับพญายอช่วยให้แผลหายเร็วขึ้น ส่วนใบและลำต้นนำมาขยี้ใส่แผลลดการอักเสบจากพิษของแมลง ส่วนรากใช้ลดการอักเสบ ลดปวดบวม รากเถาและใบใช้รักษาอาการประจำเดือนมาไม่ปกติ ลดปวด ลดไข้

ภาพที่ 2.11 แสดงภาพสมุนไพรรางจืด (*Thunbergia laurifolia* Lindl)

(ภาพจาก ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษาศาสตร์:

http://www.qsbg.org/Database/plantdb/mdp/index.asp)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

รางจืดแดง (*Thunbergia coccinea* Wall.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Acanthaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.12 ดอกรางจืดแดงสามารถนำมาตำรวมกับผลใช้เป็นยาทาเพื่อลดการอักเสบในบริเวณที่ถูกงูกัด ช่วยในการดูดซับพิษ นำน้ำที่อยู่ภายในใบและเครือมาล้างตาเพื่อลดอาการเคืองตา ตาแดง ส่วนเครือนำมาต้มน้ำดื่มเมื่อได้รับพิษจากสัตว์มีพิษ เช่น งู ตะขาบ แมงป่องและแมงมุมพิษ ชาวเขาเผ่าปะหล่องไทยใหญ่และพม่านิยมนำเถาอ่อนและใบมาต้มน้ำอาบเป็นยาลดไข้ ส่วนยาพื้นบ้านล้านนาใช้รากรางจืดแดงผสมสมุนไพรอื่น เช่น รากพญาดง นำไปต้มน้ำดื่มลดอาการปวดท้องน้อยของผู้ป่วยกามโรค ใช้ส่วนเถา ราก และใบเป็นยาลดของพิษยาฆ่าแมลงและยาฆ่าหญ้า

ภาพที่ 2.12 แสดงภาพสมุนไพรรางจืดแดง (*Thunbergia coccinea* Wall.)
(ภาพจาก ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษาศาสตร์:
http://www.qsbg.org/Database/plantdb/mdp/index.asp)

ละหุ่งแดง (*Ricinus communis* L.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Euphorbiaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.13 ส่วนราก ต้นและใบมีสรรพคุณลดภาวะกลั้นปัสสาวะไม่ได้ (Urinary incontinence) ลดอาการท้องอืด ช่วยเรื่องระบบไหลเวียนโลหิต ภายในผลแก่ของละหุ่งแดงมีน้ำยางที่สามารถนำไปใช้แทนน้ำมันตะเกียงได้ ส่วนยอดอ่อนและผลอ่อนสามารถนำไปต้มน้ำดื่มใช้เป็นยาถ่ายพยาธิ รากสามารถนำไปตำเป็นยาทาเหงือกช่วยลดอาการปวดฟันหรือนำมาต้มน้ำดื่มเป็นยาระบาย ใบสดมีฤทธิ์ฆ่าแมลงบางชนิดได้ รักษาอาการปวดท้อง นำใบละหุ่งแดงไปเผาไฟแล้วนำมาตำสามารถใช้ทาเพื่อลดการอักเสบ ลดปวดบวมบริเวณข้อและลดอาการปวดศีรษะ เมล็ดมีส่วนประกอบของโปรตีนที่ชื่อว่า ricin (ไชยยง 1985) ซึ่งจะมีพิษมาก เปรียบเทียบโดยน้ำหนักแล้วมีความเป็นพิษมากกว่าไซยาไนด์ถึง 1,000 เท่า (Hirotaka *et al.* 2008) การได้รับสารนี้ในขนาดเพียง 5-10 ไมโครกรัมต่อน้ำหนัก 1 กิโลกรัมก็สามารถทำให้เสียชีวิตได้ (Sally *et al.* 2003) อาการที่พบหลังได้รับสารพิษคือ คลื่นไส้อาเจียน ปวดท้อง ท้องเสีย ชักและเสียชีวิต ปัจจุบันยังไม่มียาที่สามารถต้านพิษของเมล็ดละหุ่งแดงได้อย่างแท้จริง การแก้พิษจึงทำได้เพียงการล้างท้องและรักษาตามอาการ เมื่อจะนำเมล็ดมาใช้ทางยาให้ทุบเอาเปลือก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ออก แยกจุดงอกออกจากเมล็ด นำไปต้มกับน้ำนมครั้งหนึ่งก่อน แล้วจึงต้มกับน้ำเพื่อทำลายพิษ หลังจากทำลายพิษแล้วสามารถนำมาใช้ลดปวดตามข้อ ลดอาการปวดหลัง ใช้เป็นยาถ่ายพยาธิ สามารถนำมาตำและใช้เป็นยาทาเพื่อลดการอักเสบของแผล

ภาพที่ 2.13 แสดงภาพสมุนไพรละหุ่งแดง (*Ricinus communis* L.)
(ภาพจาก ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษาศาสตร์:
http://www.qsbg.org/Database/plantdb/mdp/index.asp)

สีฟันคนทา (*Harrisonia perforate* (Blanco) Merr.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Simaroubaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.14 มีส่วนประกอบของสาร haperforin B1 (สารสกัดกลุ่ม limonoid) ซึ่งในกระบวนการสังเคราะห์สาร haperforin B1 จะมี intermediate product คือ E-5-iodomethylene-6,6-dimethyl-5,6-dihydropyran-2-one (IDDP) ซึ่งมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งสูงกว่า haperforin B1 จึงมีงานวิจัยเกี่ยวกับคุณสมบัติของสารสกัดสีฟันคนทาว่าสามารถทำลายเซลล์มะเร็งได้โดยการไปขัดขวางการทำงานในระยะ G2/M phase ของกระบวนการสร้างเซลล์ (cell cycle) ซึ่งเป็นการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสของเซลล์ (Bignon *et al.* 2009)

ภาพที่ 2.14 แสดงภาพสมุนไพรสีฟันคนทา (*Harrisonia perforate* (Blanco) Merr.)
(ภาพจาก ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษาศาสตร์:
http://www.qsbg.org/Database/plantdb/mdp/index.asp)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

เห็ดถั่งเช่า (*Cordyceps militaris*) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Ophiocordycipitaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.15 มีงานวิจัยที่ทดสอบคุณสมบัติของสารสกัดจากเห็ดถั่งเช่า (ชื่อการค้าว่า Cordy Max Cs-4) พบว่าช่วยเพิ่มการตอบสนองต่อฮอร์โมนอินซูลินและการขนส่งน้ำตาลกลูโคสได้เล็กน้อยในหนูแรท (Thomas *et al.* 2002) การยับยั้งการอักเสบและยับยั้งอาการปวด (Won *et al.* 2005) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ในการเกิดมะเร็ง (anti-angiogenic activity) ซึ่งการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่จะทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถเจริญเติบโตได้ (Yoo *et al.* 2004) จึงมีการคาดการว่าเห็ดถั่งเช่าจะสามารถใช้ในการรักษาโรคมะเร็งได้ในอนาคต

ภาพที่ 2.15 แสดงภาพสมุนไพรเห็ดถั่งเช่า (*Cordyceps militaris*)
(ภาพจาก Fungi of Great Britain and Ireland:
http://fungi.myspecies.info/all-fungi/cordyceps-militaris)

อ้อยขม (*Saccharum officinarum* Linn.) เป็นสมุนไพรในวงศ์ Poaceae มีลักษณะดังภาพที่ 2.16 มีการทดลองในหนูแรทขาว พบว่าสารประกอบในอ้อยขมมีคุณสมบัติเป็นทั้ง estrogen agonist และ antagonist มีส่วนช่วยเสริมฮอร์โมนเพศ ลดการตั้งท้องลง แต่พบว่าไม่ได้มีผลต่อระบบเม็ดเลือดแดงและเม็ดเลือดขาว (Balamurugan *et al.* 2009) ส่วนลำต้นของอ้อยขมมีสรรพคุณใช้เป็นยาขับปัสสาวะ โดยใช้ลำต้นสด 70-90 กรัม หรือลำต้นแห้ง 30-40 กรัม หั่นเป็นชิ้น นำไปต้มน้ำแบ่งดื่มวันละ 2 ครั้งก่อนอาหาร ใช้บำรุงไต ใช้รักษาโรคหนองในและนิ่ว

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ภาพที่ 2.16 แสดงภาพสมุนไพรอ้อยขม (*Saccharum officinarum* Linn.)
(ภาพจาก ฐานข้อมูลพรรณไม้ องค์การสวนพฤกษาศาสตร์:
http://www.qsbg.org/Database/plantdb/mdp/index.asp)

2.3 มะเร็งกระดูกอ่อน (chondrosarcoma)

เนื้องอกของกระดูกสามารถแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ เนื้องอกปฐมภูมิ (primary bone tumors) หมายถึง เนื้องอกที่มีต้นกำเนิดมาจากกระดูก ในตำแหน่งของกระดูกที่มีพยาธิสภาพนั้น โดยไม่ได้มีต้นกำเนิดของเนื้องอกมาจากอวัยวะอื่นของร่างกาย และเนื้องอกกระดูกทุติยภูมิ (secondary bone tumors) หมายถึง เนื้องอกที่มีต้นกำเนิดมาจากอวัยวะอื่นของร่างกายโดยไม่ได้มีต้นกำเนิดที่กระดูกชิ้นที่มีรอยโรค เช่น การแพร่กระจายของมะเร็งเต้านม มะเร็งปอด หรือมะเร็งต่อมลูกหมากมายังกระดูก เป็นต้น นอกจากนี้เนื้องอกยังสามารถแบ่งตามความรุนแรงได้เป็น 2 ชนิด คือ เนื้องอกชนิดไม่ร้าย (benign tumor) และ เนื้องอกชนิดร้ายหรือมะเร็ง (malignant tumor) (Fletcher *et al.* 2002)

การเกิดมะเร็งที่กระดูกและข้อนั้นมีอุบัติการณ์การเกิด 0.2% ของมะเร็งทั้งหมด (American Cancer Society, 2015) มะเร็งกระดูกอ่อน (chondrosarcoma) เป็นมะเร็งกระดูกปฐมภูมิ (primary malignant bone tumor) ที่พบได้เป็นอันดับสองรองจากมะเร็งกระดูกแข็ง (osteosarcoma) พบได้ประมาณร้อยละ 30 ของมะเร็งกระดูกทั้งหมด มีแนวโน้มการเกิดมากขึ้นเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้น และร้อยละ 50 พบที่ตำแหน่งกระดูกยาว (long bone) กระดูกส่วนอื่นที่พบได้คือ กระดูกเชิงกราน (pelvis) กระดูกซี่โครง (ribs) และกระดูกกลางหน้าอก (sternum) ตามลำดับ เป็นที่น่าสังเกตว่าหากพบรอยโรคที่มีลักษณะของกระดูกอ่อนที่ตำแหน่งกระดูกกลางหน้าอก (sternum) จะมีโอกาสเป็น chondrosarcoma มากกว่ารอยโรคลักษณะเดียวกันที่ตำแหน่งอื่น (Damron *et al.* 2007) ต้นตอของมะเร็งมาจากเซลล์กระดูกอ่อนและมะเร็งที่เกิดก็จะยังคงเป็นลักษณะของกระดูกอ่อน ตำแหน่งการเกิดของเนื้องอกชนิดนี้อาจเกิด central chondrosarcoma (ผนังกระดูกด้านในที่มีโพรงไขกระดูกอยู่) หรือเกิด peripheral chondrosarcoma (ผนังด้านนอกของกระดูก) การเกิด central chondrosarcoma โดยมาก

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

จะไม่มีแสดงอาการ พบบ่อยที่กระดูกต้นขา กระดูกหน้าแข้งและกระดูกต้นแขน ส่วน peripheral chondrosarcoma มักเกิดกับกระดูกแบน เช่น กระดูกตะโพก (inominate bone) กระดูกกระเบนเหน็บ (sacrum) และกระดูกสะบัก (scapula) การพยากรณ์โรคมะเร็งกระดูกอ่อนมักจะแย่ลงหากมะเร็งมีการแพร่กระจายไปยังจุดอื่น (metastasis) ซึ่งส่วนมากการตรวจพบมะเร็งกระดูกอ่อนมักจะพบในระยะหลังจากที่แพร่กระจายแล้ว นอกจากนี้มะเร็งกระดูกอ่อนมีข้อจำกัดและมักไม่ตอบสนองต่อการรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดหรือการรักษาด้วยการฉายรังสี การรักษาส่วนใหญ่จึงเป็นการผ่าตัดเอาบริเวณที่เป็นมะเร็งออก (Sjoerd *et al.* 2015)

2.4 การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสและเนโครซิส

การตายของเซลล์ (cell death) คือการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ที่ไม่สามารถกลับคืนสู่สภาพปกติได้และเกิดการตายของเซลล์ มี 2 แบบคือ อะพอพโทซิส (apoptosis) และเนโครซิส (necrosis) (Elmore 2007) การเปรียบเทียบการตายของเซลล์ทั้ง 2 แบบจะสรุปไว้ดังตารางที่ 2.1

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

ตารางที่ 2.1 เปรียบเทียบการตายแบบอะพอพโทซิสและเนโครซิส

(อ้างอิงจาก Kroemer *et al.* 1998)

การตายแบบอะพอพโทซิส	การตายแบบเนโครซิส
ความแตกต่างทางสัณฐานวิทยา	
- เซลล์มีการหดตัวแต่ไม่สูญเสียคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์ - เริ่มต้นด้วยการหดตัวของไซโทพลาซึม - โครมาตินบริเวณเยื่อหุ้มนิวเครียสจะมีการเกาะกลุ่มกันและนิวเครียสมีการอัดตัวกัน - สิ้นสุดกระบวนการเยื่อหุ้มเซลล์จะมีการสร้างตัวเป็นถุง ในรูปของ apoptotic bodies	- สูญเสียคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์ - เริ่มต้นด้วยการบวมของไซโทพลาซึมและไมโทคอนเดรีย - ไม่มีการสร้างตัวเป็นถุง (vesicle formation) - สิ้นสุดกระบวนการด้วยการสลายของเซลล์อย่างสมบูรณ์
ความแตกต่างทางชีววิทยา	
- เป็นกระบวนการที่ใช้พลังงาน ATP - มีการหลั่งสารต่าง ๆ จากไมโทคอนเดรียเข้าสู่ไซโทพลาซึม เช่น cytochrome C	- ไม่ใช้พลังงาน - มีการสูญเสียสมดุลไอออน
ความแตกต่างทางสรีรวิทยา	
- ส่งผลต่อการตายของเซลล์นั้นเพียงเซลล์เดียว - ถูกเหนี่ยวนำโดยการกระตุ้นทางสรีรวิทยา เช่น การขาดโกรทแฟคเตอร์ และการกระตุ้นทางพยาธิสภาพ เช่น การติดเชื้อไวรัส เป็นต้น - ถูกเก็บกินโดยเซลล์ที่อยู่ติดกัน หรือเซลล์แมโครฟาจ และส่วนมากจะไม่มีการตอบสนองด้วยการอักเสบ	- ส่งผลกระทบต่อเซลล์โดยรอบด้วย - ถูกเหนี่ยวนำโดยการเกิดพยาธิสภาพ เช่น การขาดออกซิเจน การขาดเลือด สารพิษ เป็นต้น - ถูกเก็บกินโดยเซลล์แมโครฟาจ และมีการตอบสนองด้วยการอักเสบ

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

การตายแบบอะพอพโทซิส เป็นกระบวนการที่เซลล์ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์ เรียกว่า แผนการตายของเซลล์ (programmed cell death) ซึ่งสามารถเกิดได้ในภาวะปกติของร่างกาย เป็นระบบที่มีไว้เพื่อการควบคุมสมดุลระหว่างการแบ่งตัวของเซลล์และการตายของเซลล์ (cell homeostasis) ซึ่งจำเป็นสำหรับการพัฒนาของสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์ (Korbling et al. 2003) นอกจากนี้ การตายแบบอะพอพโทซิสสามารถถูกกระตุ้นจากปัจจัยภายนอกเซลล์ได้จากหลายสาเหตุ เช่น การกลายพันธุ์ โรคมะเร็ง การติดเชื้อไวรัส โรคทางระบบภูมิคุ้มกัน (Nash et al. 1999) การตายแบบอะพอพโทซิสจะเกิดขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นผ่าน 2 กระบวนการ คือ กระบวนการเชื่อมโยงของสัญญาณภายในเซลล์ (cascade of cell signaling) และกระบวนการที่ต้องอาศัย caspase เป็นตัวกลาง (caspase-mediated events) ภายใต้การควบคุมของโปรตีนที่ทำให้เกิดการตาย (proapoptotic protein) และโปรตีนที่ยับยั้งการเกิดการตาย (antiapoptotic protein) โดยโปรตีนทั้งสองชนิดนี้จะถูกเหนี่ยวนำโดยวิธีการหลัก 2 วิธี (Nash et al. 1999) คือ

1. การเหนี่ยวนำภายนอกโดยอาศัย death receptor (death receptor induced extrinsic pathway) แทนด้วยตัวอักษร a ในภาพที่ 2.20 เป็นการเหนี่ยวนำโดย death receptors (DRs) ซึ่งจะประกอบด้วย ลิแกนด์ (ligands) และตัวรับลิแกนด์ (ligand receptor) เช่น tumor necrotic factor receptor (TNFR), Fas receptor (FasR) และ TRAILR1 เป็นต้น เมื่อมีการจับกันระหว่างลิแกนด์กับตัวรับที่จำเพาะกระตุ้นที่ DRs จะเกิดโครงสร้างโปรตีนที่เรียกว่า death inducing signaling complex (DISC) ที่ประกอบด้วย adaptor protein และ initiator caspse ซึ่งโครงสร้างนี้จะกระตุ้นให้ procaspase 8 และ procaspase 10 อยู่ในรูปที่สามารถทำงานได้คือ caspase 8 และ caspase 10 ที่เป็น initiator caspase มีหน้าที่ไปกระตุ้นให้ effector caspase เช่น caspase 3, caspase 6 และ caspase 7 ซึ่งจะทำให้มีการย่อยสลายโปรตีนโครงสร้างต่าง ๆ เช่น actin, lamin และ fodrin ทำให้เซลล์เกิดการแยกตัว นิวเครียสหดตัวและนำไปสู่การตายแบบอะพอพโทซิส (Nash *et al.* 1999) Caspase หรือ Cysteine-aspartic acid protenase เป็นเอนไซม์กลุ่ม Cysteine protease ที่เกี่ยวข้องกับการส่งสัญญาณ (signal transduction pathway) เมื่อภายในเซลล์มีการสลายโปรตีน (proteolysis) เกิดขึ้น จะทำให้เกิดการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส caspase สามารถแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ initiator caspase ซึ่งประกอบด้วย caspase-8, caspase-9, caspase-10 และ effector caspase ซึ่งประกอบด้วย caspase-1, caspase-2, caspase-3, caspase-4, caspase-6, casepase-7, caspase-12 และ caspase-13 ทั้งนี้ caspase-3 และ caspase-7 สามารถตรวจพบได้ในระยะกลางของการเกิดการตายอะพอพโทซิส (mid apoptosis) ซึ่งเซลล์อาจยังไม่สูญเสียสภาพทั้งหมด (Korbling *et al.*2003)

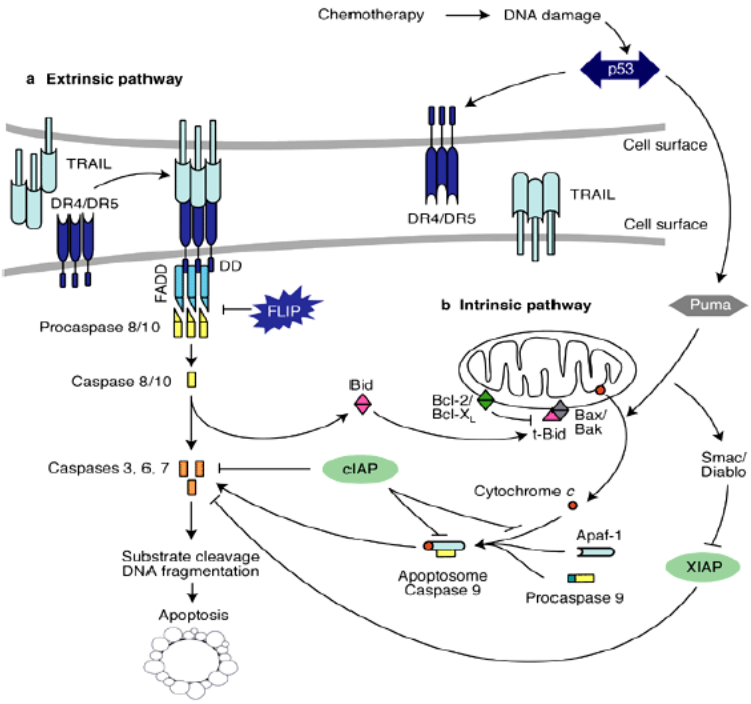
2. การเหนี่ยวนำภายในที่มีไมโตคอนเดรียเป็นตัวกลาง (mitochondria-mediated intrinsic pathway) แทนด้วยตัวอักษร b ในภาพที่ 2.20 เป็นกระบวนการที่มีไมโทคอนเดรียและอะพอพโทโซม

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved

เป็นตัวกลาง ไมโทคอนเดรียทำหน้าที่สำรองพลังงานของเซลล์ ภายในจะมี ion channel ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสำรองพลังงาน ในภาวะปกติเซลล์จะมีระบบ Mitochondria Outer membrane permeabilization (MOMP) ภายใต้การควบคุมของโปรตีน Bcl-2 family ซึ่งจะทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของ ion channel ในไมโทคอนเดรีย เมื่อมีการกระตุ้นจากสิ่งเร้าต่าง ๆ โดยเฉพาะในภาวะ oxidative stress ทำให้เสียสมดุลของแคลเซียมไอออน รบกวนสมดุลทำให้ mitochondria permeability transition pore (PTP) ซึ่งเป็น ion channel เปิด การรั่วของสารทำให้ไมโทคอนเดรียบวม และเยื่อหุ้มภายนอกของไมโทคอนเดรีย (outer membrane) เกิดรอยรั่วทำให้โปรตีน apoptogenic factors เช่น cytochrome C, apoptosis-inducing factor (AIF), endonuclease G (EndoG) และ second mitochondria-derived activator of caspase/ direct IAP binding protein with a low iso-electric point (Smac/DIABLO) หลั่งออกจากไมโทคอนเดรียสู่ไซโทซอล โดยโปรตีน AIF และ EndoG จะส่งผ่านเข้าไปยังนิวเครียสก่อให้เกิดการอัดตัวกันของโครมาตินและการหักของ DNA ส่วนโปรตีน Smac/DIABLO มีหน้าที่ในการยับยั้ง X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAPs) ซึ่ง XIAPs จะมีหน้าที่ไปยับยั้งการทำงานของ effector caspase เมื่อ cytochrome C เข้าสู่ไซโทซอลจะไปจับ apoptosis protein-activating factor 1 (Apaf-1) เกิดการไฮโดรไลซิสของ dATP/ATP เป็น dADP/ADP ส่งผลให้เกิดการรวมตัวกันของ cytochrome C, Apaf-1 และ procaspase 9 เป็นโครงสร้างที่เรียกว่า อะพอพโทโซม (apoptosome) ทำให้ procaspase 9 เปลี่ยนแปลงตัวเองให้อยู่ในรูปพร้อมทำงานคือ caspase 9 แล้วไปกระตุ้น effector caspase ให้ทำงานต่อไป (Nash *et al.* 1999)

ซึ่งการเหนี่ยวนำทั้งสองวิธีนี้มีความสัมพันธ์และเกี่ยวข้องกัน ความสัมพันธ์ของกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิสจะแสดงในภาพที่ 2.17 โดยทั้งสองวิธีดังกล่าวท้ายที่สุดแล้วจะไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ effector caspase ที่จะทำให้เซลล์มีการเปลี่ยนแปลงคือมีการหดตัวของเซลล์ (โดยไม่สูญเสียคุณสมบัติของเยื่อหุ้มเซลล์) มีการหดตัวของไซโทพลาซึมของเซลล์ โครมาตินบริเวณเยื่อหุ้มนิวเครียสจะเกาะกลุ่มกันและมีการอัดตัวกันของนิวเครียส มีการหักของ DNA ในตอนท้ายของการตายแบบอะพอพโทซิสเยื่อหุ้มเซลล์จะสร้างตัวเป็นลักษณะคล้ายถุงเรียกว่า apoptotic bodies ซึ่งจะถูกเซลล์แมโครฟาจ (macrophage) หรือเซลล์ข้างเคียงเก็บกินและย่อยสลายในที่สุด

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved



ภาพที่ 2.17 แสดงกระบวนการตายแบบอะพอพโทซิส (ภาพจาก ปกป้องและคณะ, 2007)

ในส่วนการตายแบบเนโครซิสเป็นการตอบสนองต่อสิ่งเร้าจากภายนอก เช่น การบาดเจ็บ ภาวะขาดเลือด การได้รับสารพิษ (Majno *et al.* 1960) เซลล์ที่ถูกกระตุ้นจะมีการตอบสนองทางพยาธิสภาพโดยเกิดการบวม การเปลี่ยนแปลงของเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) และองค์ประกอบ (organelles) อื่นภายในเซลล์ทำให้มีการรั่วของเอนไซม์ (lysosomal enzyme) จากไลโซโซมไปยังไซโทพลาซึม ย่อยสลายโปรตีนและองค์ประกอบอื่นภายในเซลล์ นิวเคลียสแตก การรั่วของเยื่อหุ้มเซลล์ส่งผลให้เนื้อเยื่อข้างเคียงถูกย่อยสลายเสียหายไปด้วย และทำให้เกิดการอักเสบตามมา (Kenneth and Hajime 2008)

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Copyright© by Chiang Mai University
All rights reserved