บทที่ 1

บทนำ

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

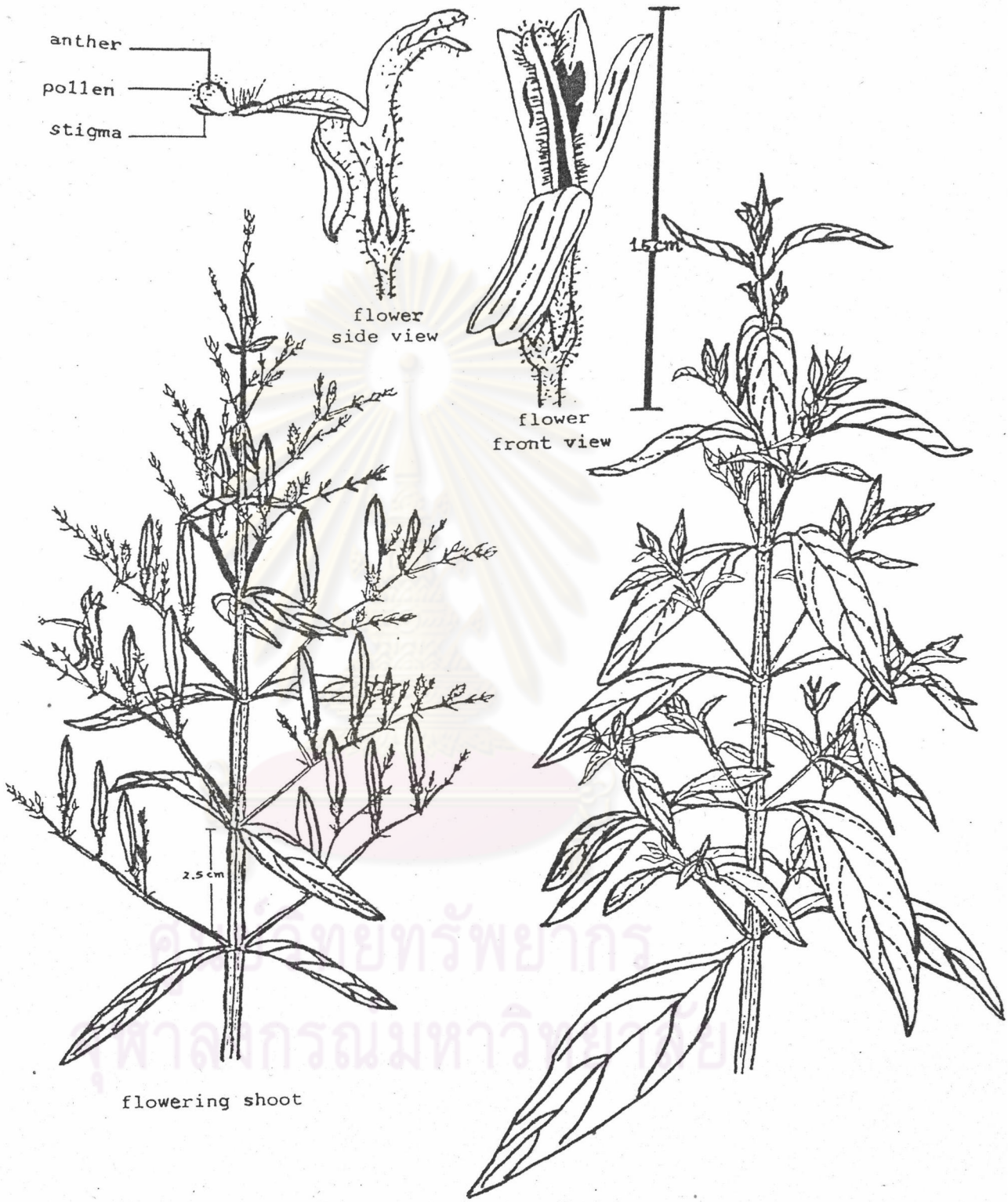
สมุนไพรฟ้าทะลายโจร

ฟ้าทะลายโจร มีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Andrographis paniculata* (Burm.) Wall ex Nees. อยู่ในวงศ์ Acanthaceae มีชื่อเรียกพื้นเมืองอื่น ๆ ว่า ฟ้าทะลาย, หญ้ากันงู (สงขลา), น้ำลายพังพอน (กรุงเทพฯ) จีนเรียก ชวน-ชินเหลียน ชวงชิมน้อย ตีปังฮี เจ็กเกี๊ยงซี่ โช่วเช่า ซี้บังกี่ มีชื่อเรียกภาษาอังกฤษ เช่น The Creat, Creyat Root, Holviva, Kariyat, Green Chiretta, Kreat เป็นต้น (พเยาว์ เหมือนวงษ์ญาติ, 2532)

ฟ้าทะลายโจร เป็นพืชที่เจริญในประเทศแถบเอเชีย ที่เป็นเขตร้อน ลักษณะเป็นไม้ล้มลุก สูงประมาณ 40-70 เซนติเมตร ลำต้นตรง ส่วนปลายกิ่งเป็นสี่เหลี่ยม กิ่งใบสีเขียวแก่ แตกกิ่งก้านออกด้านข้าง ใบออกตรงข้ามกันเป็นคู่ ๆ ก้านใบสั้นมาก หรือไม่มีก้านใบ แผ่นใบรูปยาวรี ปลายเรียวแหลม โคนแหลม ขอบใบเรียบ หรือมีรอยหยักเล็กน้อย มีขนาดกว้าง 1-3 เซนติเมตร ผิวใบเป็นมันเกลี้ยงทั้งสองด้าน ดอกจะออกเป็นช่อที่ยอด และตามง่ามใบ ช่อดอกยาว 2.5-10 เซนติเมตร กลีบรองดอกมีสีเขียว ยาวประมาณ 3 มิลลิเมตร ส่วนโคนเชื่อมต่อกัน ปลายแยกเป็นกลีบแหลม ๆ 5 กลีบ มีขนกลีบดอกสีขาวถึงสีม่วงอ่อน โคนเชื่อมติดกันเป็นหลอด ปลายแยกเป็น 2 กลีบใหญ่ ๆ กลีบบนใหญ่กว่ากลีบล่าง มี 3 หยัก และมีจุดสีม่วงแดง ปลายกลีบล่าง มี 2 หยัก เกสรตัวผู้สองอันติดกับกลีบดอก ก้านเกสรมีขน อับเรณูสีม่วงดำ รังไข่ 1 อัน ท่อเกสรตัวเมีย เรียวยาว ผลเป็นฝัก มีขนาดกว้าง 3-5 มิลลิเมตร

ยาวประมาณ 1.5 เซนติเมตร มีร่องลึกตามยาว ฝักแก่จะแตกเป็น 2 ซีก ภายในมีหลายเมล็ด เมล็ดรูปค่อนข้างจะสี่เหลี่ยม แข็ง สีเหลือง ถึงน้ำตาลเข้ม ค่อนข้างโปร่งแสง (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529 ; พเยาว์ เหมือนวงษ์ชาติ 2529 ; โครงการสมุนไพร เพื่อการพึ่งตนเอง, 2532) ดังรูปที่ 1

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 1 ลักษณะทางพฤษศาสตร์ของฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata*)
(ลัดดาวัลย์ บุญรัตนกรกิจ, 2535)

ฟ้าทะลายโจร เป็นพืชที่ขึ้นตามป่าดงดิบ ป่าสน ป่าเต็งรัง ตามริมถนน และปลูกได้ทั่วไปตามบ้าน ขยายพันธุ์ได้โดยการเพาะเมล็ด ปลูกได้ทุกฤดูกาล ส่วนของฟ้าทะลายโจรที่นำมาใช้จะเป็นต้นสด และ แห้ง (โครงการสมุนไพร เพื่อการพึ่งตนเอง 2532)

ฟ้าทะลายโจร เป็นสมุนไพรที่ใช้กันแพร่หลาย และใช้กันเป็นเวลานาน ในประเทศจีน อินเดีย และชวา โดยเฉพาะประเทศจีน ได้มีการทดลองค้นคว้าอย่างต่อเนื่อง และได้มีการสกัด นำมาทำเป็นยาแผนปัจจุบัน หลายรูปแบบ เช่น ยาเม็ด ยาฉีด ตัวอย่างยาเม็ดของจีน มีชื่อว่า Kang Yan tablet, Chuanxillian tablet, Chuanxillian antipholagistic pill ส่วนยาฉีด มีชื่อว่า Yamdepieng, Chuanxillian ruangas injection (พเยาว์ เหมือนวงษ์ญาติ, 2529) สำหรับประเทศไทยรูปแบบของยาจะเป็น ยาลูกกลอน capsule ใส่ผงใบฟ้าทะลายโจร ขนาด 250 มิลลิกรัม และยาเม็ดฟ้าทะลายโจร ขนาด 250 มิลลิกรัม โดยโรงงานเภสัชกรรมทหาร กรมการอุตสาหกรรมทหาร กระทรวงกลาโหม

ในทางคลินิก จีนได้ใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษา โรคไข้หวัดใหญ่ การติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนต้น bacillary dysentary และ Ieptospirosis ซึ่งให้ผลการรักษาค่อนข้างดี นอกจากนี้การแพทย์จีนยังได้จัดยาสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ไว้ในยาตำราหลวง สำหรับสรรพคุณในตำรับยาไทย มีหลายประการ เช่น ใช้ทั้งต้น ขับเสมหะ หลังผ่าตัดทอนซิลอักเสบ ใบใช้แก้ไข้ แก้บิด แก้ท้องเสีย ใช้เป็นยาบำรุง แก้ฝี แก้แผลบวมอักเสบ แก้งูสวัด และแก้เริม เป็นต้น (โครงการสมุนไพร เพื่อการพึ่งตนเอง, 2532) และยังเป็นสมุนไพรชนิดหนึ่งที่อยู่ในโครงการสาธารณสุขมูลฐาน ซึ่งเน้นให้ชาวบ้านดูแลสุขภาพด้วยตัวเอง มีข้อดี คือสามารถใช้รักษาได้ผลดี โดยใช้เพียงชนิดเดียวเท่านั้น (ลัดดาวัลย์ บุญรัตนกรกิจ, 2535)

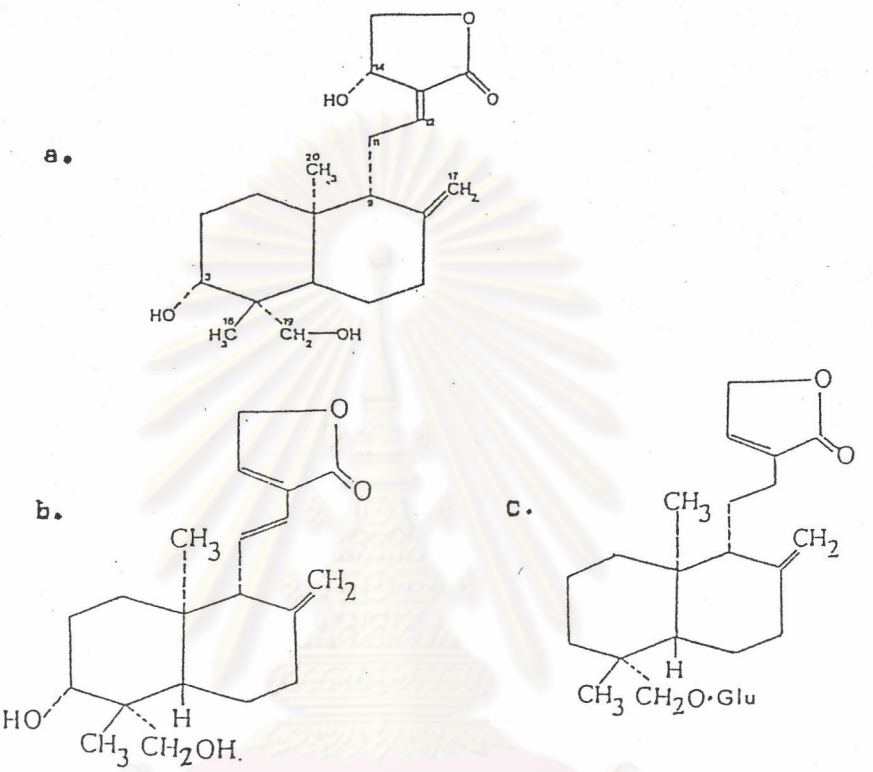
หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาทางเคมี

สารประกอบทางเคมีของฟ้าทะลายโจร มีหลายประเภท ที่สำคัญได้แก่ สารประเภทไดเทอร์ปีนอยด์แลคโตน (diterpenoid lactone) เช่น แอนโดรกราโฟไลด์ (andrographolide) นีโอแอนโดรกราโฟไลด์ (neoandrographolide), ดีออกซี-แอนโดรกราโฟไลด์ (deoxyandrographolide), 14-ดีออกซี-11-ออกโซ-แอนโดรกราโฟไลด์(14-deoxy-11-oxoandrographolide), 14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์(14-deoxy-11, 12-didehydroandrographolide) เป็นต้น โดยสารแอนโดรกราโฟไลด์ เป็นสารประกอบแลคโตนตัวแรก ที่ถูกค้นพบโดย Boorsma ในปี ค.ศ.1896 และถูกนำมาศึกษามากกว่าสารประกอบตัวอื่น

สารแอนโดรกราโฟไลด์ จะพบมากในส่วนของใบ (สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน) และ ปริมาณสารประกอบแลคโตนที่พบในใบสำหรับประเทศไทย พบว่า ขึ้นอยู่กับ ระยะเวลาที่เก็บเกี่ยว และสถานที่ปลูก คือ ปริมาณสารประกอบ แลคโตน โดยเฉพาะสารแอนโดรกราโฟไลด์ ถ้าเก็บในช่วงก่อนออกดอก(เดือนกันยายน-ตุลาคม) จะมีปริมาณถึง 2-5% (มหาวิทยาลัยมหิดล คณะเภสัชศาสตร์ ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร, 2530) และ ปริมาณสารประกอบแลคโตนที่พบในฟ้าทะลายโจร ที่ปลูกในจังหวัดประจวบคีรีขันธ์มีมากกว่าฟ้าทะลายโจรที่ปลูกในจังหวัดนครปฐม (นาถฤดี สิทธิสมวงศ์, 2532)

ในประเทศไทย รองศาสตราจารย์ ชัยโย ชัยชาญทิพยุทธ ภาควิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สามารถสกัดแยกสารประกอบในกลุ่ม แลคโตนได้แล้ว 3 ชนิด คือแอนโดรกราโฟไลด์, 14-ดีออกซี-11, 12-ไดดีไฮโดร-แอนโดรกราโฟไลด์ และ นีโอแอนโดรกราโฟไลด์ ดังแสดงสูตรโครงสร้าง รูปที่ 2



รูปที่ 2 สูตรโครงสร้างของสารประกอบ แลคโตน ที่สำคัญของฟ้าทะลายโจร (Tang and Eisenbrand , 1992)

a. andrographolide

b. 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide

c. neoandrographolide

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารแอนโดรกราโฟไลด์ เป็นสารประกอบประเภทแลคโตน ผลึกเป็นรูปเหลี่ยมยาว ไม่สี มีรสขมเล็กน้อย มีน้ำหนักโมเลกุล 350.44 มีจุดหลอมเหลว 228-230°C สามารถละลายได้ดีใน เมธานอล (methanol), เอธานอล (ethanol) อะซีโตน (acetone) เป็นต้น ละลายได้เล็กน้อยในน้ำ และ คลอโรฟอร์ม (chloroform) ไม่ละลายในอีเธอร์ (ether) (สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานสาธารณสุขมูลฐาน, ม.ป.ป.)

สาร 14-ดีออกซี-11, 12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ หรือ ดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ (dehydroandrographolide) เป็นสารพวกอะกลัยโคน (aglycone) ที่มีปริมาณสูง ในสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในประเทศไทยมากกว่าที่พบในประเทศอื่น สูตรโครงสร้างมี trans-disubstituted double bond (Balmain and Connolly, 1973) ละลายน้ำได้น้อย ละลายได้ดีใน อะซีโตน เมธานอล เอธานอล คลอโรฟอร์ม และอีเธอร์ น้ำหนักโมเลกุล 322.24 (สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, ม.ป.ป.)

สารนีโอแอนโดรกราโฟไลด์ เป็นสารพวกไดเทอร์ปีน กลูโคไซด์ (Tang and Eisenbrand, 1992) พบในปริมาณค่อนข้างน้อย คือ ประมาณ 0.2% ขึ้นไป (สำลี ใจดี และคณะ, 2522) ละลายน้ำได้ดีเมื่ออยู่ในรูปของ กลัยโคไซด์ (glycoside) แต่ถ้าอยู่ในรูปของไดเทอร์ปีนอยด์ แลคโตน จะละลายได้ดีใน เมธานอล, เอธานอล, อะซีโตน, ไพริดีน ละลายได้เล็กน้อยใน chloroform และน้ำ ไม่ละลายในอีเธอร์ และ petrolium ether น้ำหนักโมเลกุล 480 (สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข, สำนักงานสาธารณสุขมูลฐาน, ม.ป.ป.)

นอกจากสารประกอบประเภทแลคโตนแล้ว ในฟ้าทะลายโจรยังมีสารประกอบฟลาโวน (flavone) ซึ่งพบได้ในพืชสกุล (genus) Andrographis ได้แก่

andrographin, panicolin, mono-o-methylwightin และ 5-hydroxy-3, 7, 8, 2'-tetramethoxyflavone (Gupta et al, 1983) โดยที่สารประเภทฟลาโวนนี้ จะพบในรากเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้อาจพบสารอื่น ๆ ในฟ้าทะลายโจรได้ เช่น andrographan, andrographon และ andrographosterin เป็นต้น

ในการศึกษาวิจัยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และผลการรักษาทางคลินิกมักให้ความสำคัญกับสารประเภท แลคโตน มากกว่า ฟลาโวน ซึ่งยังมีรายงานการทดลองด้านเภสัชวิทยาและการรักษาทางคลินิกน้อยมาก

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและทางคลินิก

การศึกษาทางด้านเภสัชจลนศาสตร์ (pharmacokinetics) ของแอนโดรกราโฟไลด์ นีโอแอนโดรกราโฟไลด์ และดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ โดยใช้เครื่องแยกสารระบบโครมาโตกราฟ ชนิดแรงดันสูง (HPLC) ทำการศึกษาทั้ง in situ และ in vivo พบว่า สารดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ สามารถดูดซึมได้เร็วที่สุด และนีโอแอนโดรกราโฟไลด์ ดูดซึมได้ช้าที่สุด เมื่อให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ ขนาด 16 mg/kg ทางปาก ในหนูขาว พบว่า อัตราการดูดซึมของสารเท่ากับ 0.0078 นาที$^{-1}$ ให้ความเข้มข้นของยาสูงสุดเท่ากับ 1.76 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร ที่เวลา 2.04 ชั่วโมง มีเวลากึ่งชีพของยา (t 1/2) ที่ 1.34 ชั่วโมง (ธีรวุธ ปิ่นทอง และคณะ, 2534) และ kinetic model เป็นแบบ open two compartment model (Tang and Eisenbrand, 1992)

การศึกษาทางด้านพิษวิทยาของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร และสารสกัดต่าง ๆ เช่น การทดสอบพิษเฉียบพลันของสารสกัดด้วย 50% เอธานอลของฟ้าทะลายโจร พบว่าไม่ปรากฏอาการพิษใด ๆ ในหนูถีบจักร เมื่อให้ทางปาก ขนาด 15 กรัมต่อกิโลกรัม

และขนาดของสารสกัดด้วย 50% เอธานอลของฟ้าทะลายโจรที่ทำให้หนูถีบจักรตายร้อยละ 50 (LD_{50}) พบว่า ขนาดที่ให้ทางปาก และใต้ผิวหนัง มากกว่า 15 กรัมต่อกิโลกรัม และทางช่องท้อง 14.98 กรัมต่อกิโลกรัม (นาถฤดี สิทธิสมวงศ์ และคณะ, 2532)

การทดสอบพิษกึ่งเรื้อรัง ของผงฟ้าทะลายโจร ในหนูขาวทั้งสองเพศ ระยะเวลา 6 เดือน โดยให้สัตว์ทดลองได้รับ ผงฟ้าทะลายโจรในรูปของยาแขวนตะกอนทางปาก ในขนาด 0.12, 1.2 และ 2.4 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน ซึ่งเทียบเท่ากับ 1, 10, และ 20 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาในคน ผลปรากฏว่า หนูขาวทั้งเพศผู้ และเพศเมีย ทุกกลุ่ม มีการเจริญเติบโตปกติ ไม่มีความผิดปกติของการตรวจสอบทางโลหิตวิทยา และชีวเคมี รวมทั้งการตรวจสอบอวัยวะภายในต่างๆ จากลักษณะภายนอกและทดสอบทางจุลพยาธิวิทยา (นาถฤดี สิทธิสมวงศ์ และคณะ, 2532) และไม่พบความผิดปกติใด ๆ เมื่อฉีดสารสกัดจากใบฟ้าทะลายโจร เข้าใต้ผิวหนังกระต่ายในขนาด 10.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม (โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, 2532)

เมื่อให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ ขนาด 20 กรัมต่อกิโลกรัม ทางปาก 1 ครั้ง ในหนูถีบจักร พบว่าหนูไม่ตาย และเมื่อให้ในหนูขาว วันละ 1 กรัมต่อกิโลกรัม ติดต่อกัน 7 วัน พบว่าไม่มีความผิดปกติใด ๆ (มหาวิทยาลัยมหิดล, คณะเภสัชศาสตร์, ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร, 2530)

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ฟ้าทะลายโจร มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หลายประการ เช่น ฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยพบว่าสารสกัดด้วยน้ำจากราก มีฤทธิ์ต่อเชื้อ *Staphylococus aureus* ที่ทำให้เกิดหนอง สารสกัดจากใบด้วยเอธานอล 95% สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Staphylococus aureus* ที่ทำให้เกิดหนองและ

Escherichia coli ในลำไส้ได้เช่นเดียวกับ สารสกัดด้วยน้ำ ในการยับยั้ง E. coli แต่ให้ผลไม่แน่นอนต่อ S. aureus (โครงการสมุนไพร เพื่อการพึ่งตนเอง, 2532) สารสกัดด้วยเอธานอล 85% มีฤทธิ์ในการยับยั้งเชื้อที่เป็นสาเหตุของโรคอุจจาระร่วง ได้แก่ เชื้อ *Escherichia coli*, *Salmonella krefeld*, *Salmonella typhi*, *Vibrio Cholerae* 01 และบิดไม่มีตัว ที่เกิดจากเชื้อ *Shigella dysenteriae* โดยมีค่า MIC = 25 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร ซึ่งมีปริมาณสารแอนโดรกราโฟไลด์ 8.30 มิลลิกรัม (ธิดารัตน์ ปลื้มใจ, 2534)

ฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ พบว่าสารสกัดด้วยเอธานอล 95% จากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจร สามารถทำให้พยาธิไส้เดือน *Ascaris lumbricoides* เป็นอัมพาตได้ภายใน 18 ชั่วโมง และตายภายใน 24 ชั่วโมง ส่วนสารสกัดด้วยน้ำจากใบฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ต่อพยาธิ *Depetalonema reconditum* ได้ผลในหลอดทดลอง 100% ภายในเวลา 40 นาที และ ในสุนัข ได้ผล 85% (โครงการสมุนไพร เพื่อการพึ่งตนเอง, 2532)

ฤทธิ์ในการลดไข้ พบว่า สารแอนโดรกราโฟไลด์ สามารถลดไข้จากการติดเชื้อ Diplococcus pneumonia และ haemolytic Streptococcus B ในกระต่ายได้ โดยมีฤทธิ์แรงกว่า neoandrographolide (มหาวิทยาลัยมหิดล, คณะเภสัชศาสตร์, ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร, 2530) สารสกัดด้วย 85% เอธานอล เมื่อให้ทางปากขนาด 2.5 กรัมต่อกิโลกรัม สามารถลดไข้ในกระต่าย ที่ได้รับไทฟอยด์วัคซีนได้ (กมล สวัสดีมงคล และคณะ, 2534)

สารสกัดด้วยน้ำและสารสกัดด้วย 50% หรือ 85% เอธานอลของฟ้าทะลายโจร (ส่วนที่อยู่เหนือดิน) ในขนาด 200 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร สามารถลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อลำไส้ ส่วนปลายของหนูตะเภา ที่ถูกกระตุ้นให้หดตัวด้วย acetylcholine barium chloride, histamine และ serotonin ได้ (กมล สวัสดีมงคล

และคณะ, 2534) ส่วนสารแอนโดรกราโฟไลด์ และ 14-ดีออกซี-11, 12-ไดดีไฮโดร-แอนโดรกราโฟไลด์ มีผลลดการบีบตัวของลำไส้ที่เกิดขึ้นเอง หรือที่กระตุ้นด้วย acetylcholine, histamine, barium chloride และ calcium chloride ใน potossium depolarizing solution รวมทั้งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (ประสาน ธรรมอุปกรณ์ และคณะ, 2532) จากฤทธิ์ในการระงับเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดโรคท้องเสีย ร่วมกับฤทธิ์ต้านการหดรัดเกร็งของลำไส้ จึงช่วยสนับสนุนการใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาโรคท้องเสีย อุจจาระร่วง อย่างได้ผลดีทางคลินิก

ฟ้าทะลายโจร ยังมีฤทธิ์ต่าง ๆ อีกมากมาย เช่นฤทธิ์ในการลดการอักเสบจากสาร carragenan ในหนูขาว โดยให้ส่วนสกัดด้วย 85% เอธานอล ทางปาก สามารถลดอาการบวมของอุ้งเท้าหนูได้ และเมื่อให้ยาทางช่องท้อง พบว่าส่วนสกัดด้วยน้ำ (0.5-2.5 กรัมต่อกิโลกรัม) 50% เอธานอล (0.06-0.25 กรัมต่อกิโลกรัม) และ 85% เอธานอล (1-2 กรัมต่อกิโลกรัม) สามารถลดอาการบวมของอุ้งเท้าหนูได้ (กมล สวัสดีมงคล และคณะ, 2534) จากฤทธิ์ในการลดการอักเสบและฤทธิ์ในการระงับเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดหนอง จึงสนับสนุนการใช้ฟ้าทะลายโจรในการรักษาอาการบวมอักเสบ เป็นฝีหนองได้ผลดีทางคลินิก ฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตและลดอัตราการเต้นของหัวใจในสุนัข เมื่อสารสกัดด้วยน้ำ ขนาด 0.63 กรัมต่อกิโลกรัม ทางเส้นเลือดดำ (กมล สวัสดีมงคล และคณะ, 2534) ฤทธิ์ในการรักษาแผลในกระเพาะอาหารซึ่งมีฤทธิ์น้อยกว่า cimetidine (ประสาน ธรรมอุปกรณ์, อุมา กิตติยานี และศศิมา พรสุวัฒนา, 2532) ฤทธิ์ในการทำให้หนูถีบจักร เป็นหมันจากรากฟ้าทะลายโจร (โครงการสมุนไพร เพื่อการพึ่งตนเอง, 2532) และยังพบว่าสาร 14-ดีออกซี-11, 12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ มีฤทธิ์ยับยั้งการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิ ซึ่งไม่เฉพาะเจาะจงต่อ receptor โดยอาจเกิดจากสารนี้ไปรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านผนังเซลล์ (ศรีสุดา ไชยมงคล, 2535) เป็นต้น

นอกจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และทางคลินิกที่ได้กล่าวแล้ว ยังมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น่าสนใจของฟ้าทะลายโจร และสารแอนโดรกราโฟไลด์ คือ ฤทธิ์ในการ

ป้องกันสารพิษหรือยาต่าง ๆ ต่อตับ เช่น ฤทธิ์ในการเป็นตัวชักนำ (inducer) หรือตัวยับยั้ง (inhibitor) เอ็นไซม์ที่ใช้ในการเมตาบอไลส์ยาในตับ โดยพบว่า ฟ้าทะลายโจร (ส่วนสกัดด้วยน้ำ) สามารถลดระยะเวลาในการนอนหลับ ซึ่งเกิดจากยา hexobarbital ได้ โดยสามารถเพิ่มการไหลของน้ำดี และเพิ่มน้ำหนักตับได้ (Chaudhuri, 1978) สารแอนโดรกราโฟไลด์ และสารสกัดด้วยน้ำ สามารถลดการเกิด hepatic microsomal lipid peroxidation ที่เกิดจากสารพิษต่อตับ คือ คาร์บอนเตตระคลอไรด์ (CCl_4) โดยที่สารสกัดด้วยน้ำ มีฤทธิ์แรงกว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์ (Choudhury and Poddar, 1984) และสารสกัดด้วยน้ำ ยังมีฤทธิ์แรงกว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์ในการยับยั้ง hepatic microsomal drug metobolizing enzymes เช่น anilinehydroxylase, N-demethylase และ O-demethylase ในการศึกษา in vitro พบว่า สามารถยับยั้งได้เฉพาะเอ็นไซม์ anilinehydroxylase (choudhury, Haque and Poddar, 1987) สำหรับฤทธิ์ในการป้องกันสารพิษต่อตับ พบว่า สารสกัดด้วยน้ำ ขนาด 0.5 กรัมต่อกิโลกรัมต่อวัน เป็นเวลา 15 วัน ก่อนหรือหลังจากให้เอธานอล สามารถป้องกันหรือยับยั้งการเพิ่มของระดับ serum transaminases enzymes (SGOT และ SGPT) ที่เกิดจากพิษของเอธานอลได้ (Choudhury and Poddar, 1983)

สารแอนโดรกราโฟไลด์ และ สารสกัดด้วยน้ำของฟ้าทะลายโจรยังมีฤทธิ์ในการป้องกันสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ (CCl_4) ต่อตับ โดยการให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และสารสกัดด้วยน้ำขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ก่อนให้ CCl_4 เป็นเวลา 4 ชั่วโมง แต่การให้สารแอนโดรกราโฟไลด์และสารสกัดด้วยน้ำ ขนาดดังกล่าว ทุกวัน ๆ ละ 1 ครั้ง เป็นเวลา 15 วัน ไม่สามารถป้องกันพิษจาก CCl_4 ต่อตับได้ โดยมี serum transaminases เป็นพารามิเตอร์ในการบ่งชี้พิษต่อตับ สามารถอธิบายได้ว่า จากการที่สารแอนโดรกราโฟไลด์ และสารสกัดด้วยน้ำ สามารถป้องกันพิษจาก CCl_4 ได้อาจเป็นฤทธิ์ในการยับยั้งเอ็นไซม์ในระบบ microsomal mixed function oxidase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลง CCl_4 ให้เป็นอนุมูลอิสระที่เป็นพิษต่อเซลล์ตับ คือ trichloromethyl เมื่ออนุมูลอิสระเกิดขึ้นน้อยก็จะไปลดกระบวนการ lipid peroxidation ของเซลล์ตับได้ ดังนั้นจึงพบว่า การให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ และสารสกัดด้วยน้ำ

พร้อมกับการให้ CCl_4 จึงไม่สามารถป้องกันพิษต่อตับได้ แต่ถ้าให้ก่อนการให้สารพิษ 4 ชั่วโมง จึงสามารถป้องกันพิษต่อตับได้ และเมื่อให้ติดต่อกันเป็นเวลา 15 วัน อาจเป็นไปได้ว่า มีการชักนำเอ็นไซม์ในระบบ microsomal mixed function oxidase แทนที่การยับยั้งเอ็นไซม์ จึงทำให้ฤทธิ์ในการป้องกันตับจากสารพิษ CCl_4 สูญเสียไป (Choudhury and Poddar, 1984)

ต่อมาพบว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์ มีฤทธิ์ในการป้องกันตับจากสารพิษต่างๆ เพิ่มขึ้น ทั้งในส่วนของการศึกษาเพื่อยืนยัน คือ ฤทธิ์ในการป้องกันพิษจากสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ต่อตับพบว่า ขนาดของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ที่ใช้คือ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางช่องท้อง โดยมีพารามิเตอร์ทางชีวเคมี และผลทางจุลพยาธิวิทยาเป็นตัวบ่งชี้คุณสมบัติในการป้องกันพิษต่อตับ และค่า LD_{50} ในหนูถีบจักร กรณีที่ให้สารนี้ทางช่องท้องคือ 11.46 กรัมต่อกิโลกรัม (Handa and Sharma, 1990) และยังมีการศึกษาเพิ่มเติม คือ ฤทธิ์ในการป้องกันพิษจากสารกาแลกโตซามีน และพาราเซตะมอลต่อตับ พบว่าขนาดของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ที่ใช้สำหรับป้องกันพิษจากกาแลกโตซามีนเท่ากับ 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางช่องท้อง หรือ 800 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางปาก ที่เวลา 48, 24 และ 2 ชั่วโมง ก่อนการให้สารพิษ และสำหรับป้องกันพิษจากพาราเซตะมอล เท่ากับ 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ทางช่องท้อง ที่เวลา 1, 4 และ 7 ชั่วโมง หลังจากให้สารพิษแล้ว (Handa and Sharma, 1990) ได้มีการศึกษาเพื่อยืนยันกลไกออกฤทธิ์ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ในการป้องกันพิษจากสารพิษต่างๆ ต่อตับ เช่นการศึกษาฤทธิ์ในการกระตุ้นการผลิตน้ำดี (choleretic effect) ในตับของสารแอนโดรกราโฟไลด์ โดยมีพาราเซตะมอล เป็นสารพิษต่อตับ พบว่า สารแอนโดรกราโฟไลด์ ขนาด 1.5-12 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม มีฤทธิ์ในการกระตุ้นการผลิตน้ำดี ตั้งแต่ 4.8-73% ขึ้นอยู่กับขนาดที่ให้ โดยการเพิ่มการไหลของน้ำดี (bile flow) เพิ่มการสร้างเกลือน้ำดี (bile salt) และกรดน้ำดี (bile acid) ในหนูขาว และหนูตะเภา ดังนั้นจึงน่าจะมีการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในการป้องกันตับต่อสารพิษอื่น ๆ ต่อไป

แอลกอฮอล์ (Alcohol)

มนุษย์รู้จักแอลกอฮอล์มาตั้งแต่ สมัยดึกดำบรรพ์ ผู้ที่ให้ชื่อแก่ของเหลวชนิดนี้เป็นคนแรก คือ นักเคมี เล่นแร่ แปรธาตุ ชาวอาหรับผู้หนึ่ง ชื่อ "Jabir ibn Hayyan" ในสมัยราวคริสตศักราช 800 เขาเรียกของเหลวที่อยู่ในไวน์องุ่น เมื่อดื่มแล้วทำให้คนมีอาการมึนเมาเลอะเลือนว่า "alkuhl" หรือ "alghul" ซึ่งหมายถึง ภูติผีปีศาจ หรือวิญญาณที่ชั่วร้าย ต่อมาคำดังกล่าวก็กลายมาเป็น แอลกอฮอล์ (alcohol) ในภาษาอังกฤษ (ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531)

แอลกอฮอล์ เป็นสารอินทรีย์ชนิดอะลิฟาติก (aliphatic) ที่มีหมู่ไฮดรอกซี (-OH) มีสูตรเคมีทั่วไป คือ R-OH (เมื่อหมู่อัลคิล R- = C_nH_{2n+1}) ในที่นี้จะมุ่งกล่าวถึงแอลกอฮอล์ที่อยู่ ในเครื่องดื่ม คือ เอทธิลแอลกอฮอล์หรือเอธานอล ซึ่งมีสูตรทางเคมี คือ C_2H_5OH

ในเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ ที่มีจำหน่ายอยู่ตามท้องตลาด จะมีความเข้มข้นของเอธานอลแตกต่างกัน ดังนี้ (ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531)

ชนิดของเครื่องดื่ม	% ของเอธานอลโดยปริมาตร
- เบียร์ (Beer)	3.5-6
- เหล้าขิง (Gingerale)	6-8
- ไวน์ (Wine)	10-23
- สุรา (แม่โขง หงส์ทอง และอื่น ๆ)	15-20
- บรั่นดี	40-55
- วิสกี้ (Whisky)	40-55

เอธานอล มีโมเลกุลขนาดเล็ก มีคุณสมบัติเป็นกลาง ละลายน้ำได้ดี จึงถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็ว โดยกระบวนการแพร่ (passive diffusion) ตลอดทางเดินอาหาร (Goldfein et al., 1978 ; Agarwal and goedde, 1989; Dewey, 1991) โดยการดูดซึมจากกระเพาะอาหาร จะเกิดขึ้นทันที แต่อัตราเร็วของการดูดซึม จะช้ากว่าการดูดซึมจากบริเวณลำไส้เล็กส่วนอื่น ในภาวะอดอาหาร เอธานอลประมาณ 20% ของที่บริโภคเข้าไปจะถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหาร โดยเอธานอลส่วนที่เหลือจะถูกดูดซึม จากลำไส้เล็กส่วนต้นอย่างรวดเร็วทันที และการดูดซึมบริเวณนี้เกิดขึ้นเกือบสมบูรณ์ ทั้งนี้เนื่องมาจาก surface area ของลำไส้เล็กส่วนต้นมีมาก ดังนั้นตัวกำหนดอัตราเร็วของการดูดซึมเอธานอลที่สำคัญ คือ เวลาที่ใช้ในการขจัดอาหารออกจากกระเพาะอาหาร (gastric emptying time) ซึ่งจะขึ้นอยู่กับปริมาณของอาหารและชนิดของอาหาร สำหรับปัจจัยอื่น ๆ ที่มีผลต่อการดูดซึมของเอธานอล ได้แก่ ความเข้มข้นของเอธานอล ถ้าสูงมาก ๆ ทำให้เกิดการระคายเคือง และการเกร็งตัวของหูรูดของกระเพาะอาหาร ความเข้มข้นของเอธานอลในเลือด ถ้าเท่ากับความเข้มข้นของเอธานอลในทางเดินอาหาร การดูดซึมของเอธานอลก็จะหยุดชะงักลง ชนิดของเครื่องดื่มที่มีเอธานอลผสมอยู่ โดยพบว่า เอธานอลในเหล้ากลั่น จะถูกดูดซึมได้เร็วกว่า เอธานอลในเบียร์ หรือไวน์ อัตราเร็วของการบริโภคเอธานอล หรือแม้แต่อุณหภูมิในร่างกาย ก็จะมีผลกระทบต่อการดูดซึมของเอธานอลได้ นอกจากนี้อัตราการดูดซึมของเอธานอล ยังมีความผันแปรระหว่างบุคคลมาก โดยส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็นสำคัญ (Agarwal and Geodde, 1989; Dewey , 1991)

การกระจายตัว (distribution)

ค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายตัวของเอธานอล ระหว่างน้ำและไขมัน มีค่าประมาณ 30:1 ดังนั้นเอธานอลจึงสามารถกระจายไปได้ทั่วร่างกาย และการที่จะกระจายไปยังอวัยวะใดมากน้อย เป็นสัดส่วนโดยตรงกับ ปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงอวัยวะนั้น ๆ (Dewey, 1991) จะเห็นว่าความเข้มข้นของเอธานอลในส่วนของระบบประสาทส่วนกลาง ที่เป็นบริเวณที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมากจะถึงสมดุลกับความเข้มข้นของเอธานอล ในเลือดได้อย่างรวดเร็ว ตรงข้ามกับบริเวณเนื้อเยื่อไขมันหรือ

019124

กล้ามเนื้อลาย ในขณะพักจะมีเลือดไปเลี้ยงน้อย นอกจากนี้เอธานอลยังสามารถผ่านเข้าออกเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ เช่นที่สมอง โดยกระบวนการ passive diffusion และเอธานอล มีค่า volume of distribution เท่ากับ 0.7 ลิตรต่อกิโลกรัม (Lee and Becker, 1989)

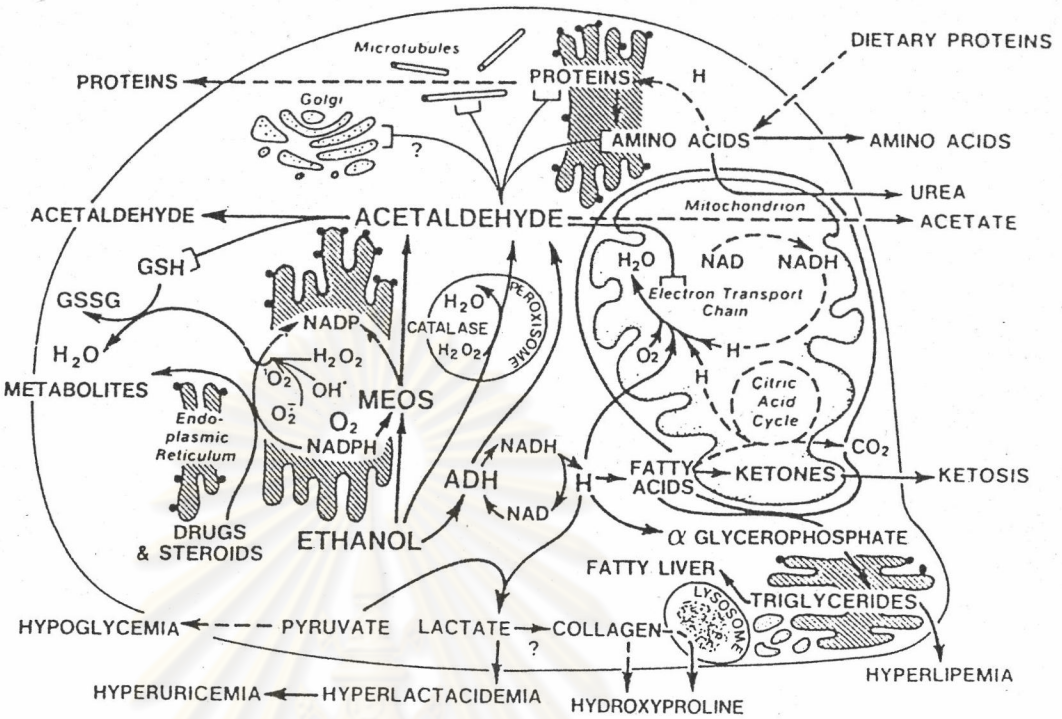
การขจัดเอธานอล (ethanol elemination)

เมตาบอลิสม (metabolism)

เอธานอลมากกว่าร้อยละ 90 ของปริมาณที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จะถูกออกซิไดซ์ไปเป็นคาร์บอนไดออกไซด์และน้ำ ในตับ (Ritchie, 1985 ; Leeber, 1985; Lee and Becker, 1989; Dewey, 1991) เมตาบอลิสมของเอธานอลที่ระดับความเข้มข้นของเอธานอลในเลือดต่ำ ๆ มีลักษณะเป็นจลนศาสตร์แบบเส้นตรง (zero-order kinetic) ถ้าความเข้มข้นของเอธานอลในเลือดสูง มีลักษณะเป็นจลนศาสตร์แบบที่ไม่เป็นเส้นตรง (non-linear kinetic) (Bowman and Ronel, 1980) ปริมาณของแอลกอฮอล์ ที่ถูกออกซิไดส์ต่อเวลาเป็นสัดส่วนกับน้ำหนักตัว และน้ำหนักของตับ (Ritchie, 1985) เอธานอลถูกเมตาบอไลส์ได้ในอัตราเฉลี่ย 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม เช่น ผู้ชายที่มีน้ำหนักตัว โดยเฉลี่ย 70 กิโลกรัม จะมีอัตราเมตาบอลิสม ประมาณ 7 กรัมต่อชั่วโมง (Bowman and Ranel, 1980; Lee and Becker, 1989)

กระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลที่เกิดขึ้นในตับ มีขั้นตอนหลัก 3 ขั้นตอน คือ (แสดงดังรูปที่ 3) (Bowman and Ranel, 1980; Leiber, 1985)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



Oxidation of ethanol in the hepatocyte and link of the 2 products (acetaldehyde and H) to disturbances in intermediary metabolism, including abnormalities of lipid, carbohydrate, and protein metabolism. NAD = nicotinamide adenine dinucleotide; NADH = reduced NAD; NADP = nicotinamide adenine dinucleotide phosphate; NADPH = reduced NADP; MEOS = microsomal ethanol oxidizing system; and ADH = alcohol dehydrogenase. The broken line indicates pathways that are depressed by ethanol. The symbol]- denotes interference or binding.

รูปที่ 3 กระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอล และผลต่อตับ

(Lieber, 1985)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ในกระบวนเมตาบอลิสมของเอธานอลนั้น เอธานอลจะต้องผ่านการออกซิเดชันในขั้นแรกไปเป็นอะซีตัลดีไฮด์ (acetaldehyde) ขั้นต่อไปก็จะถูกเปลี่ยนแปลงเป็นอะซีเตต (acetate) ปลดปล่อยออกมาในระบบไหลเวียนเลือด โดยอะซีเตตบางส่วนจะถูกออกซิไดส์ต่อไปภายในตับ ได้เป็น คาร์บอนไดออกไซด์ น้ำ และพลังงาน ATP โดยผ่านวัฏจักรเครบส์ (Kreb's cycle) อะซีเตตบางส่วน อาจถูกเปลี่ยนรูปไปเป็น metabolic intermediate อื่น ๆ เช่น กรดไขมัน หรือ คีโตน เป็นต้น กระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอล อาจเกิดผ่านวิธีทางอื่นได้ เช่น โดยกระบวนการ conjugation หรือ condensation แต่ไม่ค่อยสำคัญนัก

กระบวนการออกซิเดชันของเอธานอล ไปเป็นอะซีตัลดีไฮด์นั้น มีเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องหลายระบบด้วยกัน ได้แก่ alcohol dehydrogenase (ADH), catalase และ microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) เอ็นไซม์บางระบบจะมีบทบาทเฉพาะในการทดลอง หรือในหลอดทดลอง ในขณะที่บางระบบจะมีบทบาทที่ชัดเจนทั้งในตัวสัตว์ทดลองและในหลอดทดลอง ในบรรดาเอ็นไซม์ ทั้ง 3 ระบบที่กล่าวมา เอ็นไซม์ alcohol dehydrogenase นับว่าเป็นเอ็นไซม์หลัก ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลในร่างกาย โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อความเข้มข้นของเอธานอลในเลือดมีค่าน้อยกว่า 20 มิลลิโมล่าร์ 2 ใน 3 ของกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอล จะเกิดโดยเอ็นไซม์ระบบนี้ (Li, 1977)

เอ็นไซม์ alcohol dehydrogenase หรือ ADH เป็นเอ็นไซม์ที่อยู่ในส่วนของเหลวภายในเซลล์ตับ (liver cytosol) จะเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอลดังนี้

$$CH_3CH_2OH + NAD^+ \xrightleftharpoons{ADH} CH_3CHO + NADH + H^+$$

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เอ็นไซม์ ADH เป็นเอ็นไซม์ที่พบได้ทั้งในสัตว์ พืช และจุลชีพ (Li, 1977; Pirola, 1977; Bosron, 1980) โดยเอ็นไซม์ ADH จากตับของคน ม้า และหนูจะมีลักษณะเป็น dimeric molecules มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 80,000 มีอะตอมของสังกะสีจับอยู่อย่างแน่นหนา ซึ่งจำเป็นต่อการมีสมรรถภาพของเอ็นไซม์นี้ เอ็นไซม์ ADH จากตับของม้าและคน จะมีรูปแบบโมเลกุลหลายอย่าง มีลักษณะเป็น isozymes ซึ่งจะมีคุณสมบัติทางจลนศาสตร์แตกต่างกันไป โดยเป็นผลจากความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็นสำคัญ ซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่ก่อให้เกิดความแตกต่างระหว่างบุคคล ในอัตราการขจัดเอธานอล หรือผลทางเภสัชวิทยาภายหลังได้รับเอธานอล (Li, 1977; Leiber, 1985; Agarwal and Goedde, 1989)

เอ็นไซม์ ADH มีความจำเพาะต่อสับเสตรท (substrate) อย่างกว้างขวาง ได้แก่ primary and secondary aliphatic alcohols, diols, cyclic และ aromatic alcohols ตลอดจน aldehyde ของสารเหล่านี้ ส่วนสับเสตรทของเอ็นไซม์ ADH ที่มีอยู่ในร่างกาย นอกจาก ethanol ได้แก่ retinol, farnesol และ branched chain unsaturated alcohol เป็นต้น (Pirola, 1977)

เอ็นไซม์ ADH มีจลนศาสตร์แบบ zero-order โดยแม้ว่าจะมีเอธานอลในปริมาณมาก ก็ไม่สามารถเพิ่มอัตราเร็วของปฏิกิริยาได้ (Li, 1977) pH optimum สำหรับกระบวนการออกซิเดชันด้วยเอ็นไซม์นี้มีค่าเท่ากับ 10.8 แต่ถ้าวิเคราะห์สมรรถภาพของเอ็นไซม์นี้ ในส่วนของเหลวภายในเซลล์ ที่ได้หลังจากกระบวนการปั่นแยกหรือการเตรียมให้บริสุทธิ์บางส่วนแล้ว pH optimum อาจต่ำลงเป็น 8.5 ได้ (Bosron and Li, 1980) เอ็นไซม์ ADH ยังถูกยับยั้งได้ด้วยสารบางชนิด เช่น pyrazole, 4-alkylpyrazole, fatty acid amides, aromatic acid amides, n-butyramides, n-butyraldoxime เป็นต้น ในขณะที่ถูกเพิ่มสมรรถภาพได้ด้วยยาบางตัว เช่น propylthiouracil เป็นต้น (Hillbom and Pikkarainen, 1970)

ระหว่างปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอล ซึ่งถูกเร่งโดยเอ็นไซม์ ADH นั้น จะทำให้ความเข้มข้นของ NADH เพิ่มขึ้น ซึ่ง reduce equivalence ของ NADH ที่ถูกสร้างขึ้นมานี้ จะถูกขนส่งเข้าสู่ไมโตคอนเดรีย (mitochondria) โดย "Shuttles mechanism" และถูกออกซิไดส์ต่อไป ในลูกโซ่หายใจ (respiratory chain) ได้ NAD กลับมาใช้ในกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอล ซึ่งกระบวนการออกซิเดชันของ NADH ที่เกิดขึ้น นับว่ามีความสำคัญต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอล โดยเอ็นไซม์ ADH และการเพิ่มสัดส่วนของ NADH กับ NAD อันเป็นผลจาก ปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอล โดยเอ็นไซม์ ADH นี้ยังมีผลกระทบต่อกระบวนการเมตาบอลิสมปกติหลายระบบในร่างกาย ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้น ได้แก่

1. การเกิดภาวะ hypoglycemia อันสืบเนื่องมาจาก การยับยั้งการสร้างกลูโคสของตับจากสารเริ่มต้นต่าง ๆ มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพของเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องในขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการสร้างกลูโคสของตับ ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดต่ำลง ทำให้เกิดภาวะ hypoglycemia ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่ง ที่อาจเป็นสาเหตุการตายอย่างเฉียบพลัน ในกรณีเกิดพิษจากเอธานอลได้ (Pirola, 1977; Leiber, 1985)

2. การเกิดภาวะ hyperlipidemia และ fatty liver โดยตับจะมีการสังเคราะห์ไขมันและไตรกลีเซอร์ไรด์เพิ่มขึ้น ตลอดจนลดการสลายกรดไขมันที่ได้รับจากอาหาร ทำให้เกิดภาวะไขมันในเลือดสูง และมีการสะสมไขมัน (Pirola, 1977)

นอกจากนี้ยังอาจพบความผิดปกติอื่นๆ เช่นภาวะ hyperlactacidemia hyperurimia และ ketoacidosis (Pirola, 1977; Lieber, 1985)

เนื่องจากส่วนหนึ่งของการออกซิเดชันของเอธานอล โดยตับ ในตัวสัตว์ทดลองนั้นไม่ไวต่อตัวยับยั้งของเอ็นไซม์ ADH จึงได้มีผู้เสนอวิถีทางอื่นที่เกี่ยวข้อง กับกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอล ซึ่งนับตั้งแต่ปี ค.ศ.1945 เป็นต้นมา ก็ได้ทราบ

ว่าเอ็นไซม์ catalase ที่อยู่ในเปอร์ออกซิโซม (peroxisome) สามารถออกซิไดส์เอธานอลได้ (Agarwal and Goedde, 1989)

ในกรณีที่มี H_2O_2 ปริมาณมาก catalase สามารถเร่งการสลาย H_2O_2 ในปฏิกิริยา :

$$2H_2O_2 \longrightarrow 2H_2O + O_2$$

ในกรณีที่มีตัวให้ไฮโดรเจนที่เหมาะสม เช่น เอธานอล และ มี H_2O_2 ในปริมาณที่จำกัด ปฏิกิริยา peroxidation จะเกิดขึ้นดังนี้ :

$$CH_3CH_2OH + H_2O_2 \longrightarrow CH_3CHO + 2H_2O$$

อัตราเร็วของกระบวนการ peroxidation ของเอธานอล นี้ขึ้นอยู่กับอัตราเร็วของการผลิต H_2O_2 ซึ่งสัมพันธ์กับความเข้มข้นของเอ็นไซม์ catalase และความเข้มข้นของเอธานอล

แม้ว่าเอ็นไซม์นี้สามารถออกซิไดส์เอธานอลได้ในหลอดทดลอง แต่ไม่มีบทบาทที่เด่นชัด ในกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอล ในตัวสัตว์ทดลอง (Agarwal and Goedde, 1989)

ปี ค.ศ. 1965 Orme-Johnston และ Ziegler ได้พบว่า ส่วนของไมโครโซมของเซลล์ตับ สามารถออกซิไดส์เอธานอล ให้เป็นอะซีตัลดีไฮด์ได้ เมื่อมี NADPH และ O_2 ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้ : (Li, 1977)

$$CH_3CH_2OH + NADPH + H^+ + O_2 \longrightarrow CH_3CHO + NADP^+ + 2H_2O$$

ต่อมาจึงพบว่าปฏิกิริยาดังกล่าว ถูกเร่งโดยเอ็นไซม์ microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) ซึ่งสมรรถภาพของเอ็นไซม์ MEOS นี้พบได้

เฉพาะในส่วนของไมโครโซม ประกอบด้วย NADPH-cytochrome C-reductase, phospholipid และ cytochrome p-450 ถ้าไม่มี cytochrome p-450 หรือมีแล้ว ถูกทำลายหรือยับยั้ง ก็จะทำให้ MEOS สูญเสียสมรรถภาพได้ (Pirola, 1977; Lieber, 1985)

ความแตกต่างของ MEOS กับ ADH จะพิจารณาได้จาก : (Pirola, 1977; Lieber, 1985)

1. pH optimum : สำหรับ MEOS คือ pH 7.0-7.4 ในขณะที่ pH optimum ของ เอ็นไซม์ ADH จะมากกว่า 9

2. ตำแหน่งที่อยู่ภายในเซลล์ : MEOS จะอยู่ในส่วนของไมโครโซม ในขณะที่เอ็นไซม์ ADH จะอยู่ในส่วนของเหลวภายในเซลล์

3. ความต้องการ co-factor : MEOS ต้องการ NADPH ขณะที่เอ็นไซม์ ADH ต้องการ NAD ในการทำปฏิกิริยา

4. ค่า Km สำหรับเอธานอล : สำหรับ MEOS มีค่า 7-10 mM และสำหรับเอ็นไซม์ ADH มีค่าต่ำกว่า 2 mM

5. หลังจากให้เอธานอลเพิ่มขึ้น MEOS สามารถมีสมรรถสภาพเพิ่มขึ้นได้ แต่เอ็นไซม์ ADH ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพ

ความแตกต่างระหว่าง MEOS กับ catalase พิจารณาได้จาก :(Pirola, 1977)

1. ตำแหน่งที่อยู่ภายในเซลล์ : MEOS อยู่ในส่วนของไมโครโซม ในขณะที่ catalase จะอยู่ในส่วนของ peroxisome

2. ความไวต่อสาร cyanide : สาร cyanide ที่ความเข้มข้น 10^{-4}M เกือบจะยับยั้งสมรรถภาพของ catalase โดยสมบูรณ์ ในขณะที่ลดสมรรถภาพของ MEOS ไปเพียง 17%

3. ผลของสาร 3-amino-1, 2, 4-triazole (AT) : AT เกือบจะยับยั้งสมรรถภาพของ catalase โดยสมบูรณ์ ในขณะที่ลดสมรรถภาพของ MEOS ไปเพียง 25-49%

4. ผลของสาร pyrazole : เมื่อให้สาร pyrazole ในขนาด 4.4 mM ต่อน้ำหนักตัวสัตว์ทดลอง 1 กิโลกรัม พบว่าสามารถลดสมรรถภาพของ MEOS ลงได้เพียง 14% ในขณะที่ลดสมรรถภาพของเอ็นไซม์ catalase ลงได้ถึง 90%

5. หลังจากมีการให้เอธานอลเพิ่มขึ้น MEOS สามารถมีสมรรถภาพเพิ่มขึ้นได้ในขณะที่สมรรถภาพของเอ็นไซม์ catalase ไม่เปลี่ยนแปลง

ความสามารถของเอ็นไซม์ MEOS ที่สามารถปรับให้มีสมรรถภาพเพิ่มขึ้นส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดการทนยา (tolerance) ในคนที่ติดเอธานอล โดยจะต้องได้รับเอธานอล ในขนาดสูงขึ้นหรือต้องมีระดับเอธานอลในเลือดที่สูงขึ้น จึงก่อให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาเท่าเดิม (Goldfein et al, 1978; ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531) แต่ทั้งนี้จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่น ประกอบด้วย เช่น ความสามารถในการปรับตัวของระบบประสาทส่วนกลางต่อผลของเอธานอล ตลอดจนการปรับทางพฤติกรรมของผู้บริโภคเอธานอลที่เรียนรู้ ที่จะควบคุมพฤติกรรมของตนเอง จากผลของเอธานอล (Woolf, 1983)

หลังจากเอธานอลผ่านการ oxidation โดยเอ็นไซม์ ADH, MEOS และ catalase จากเอธานอลเป็นอะซีตัลดีไฮด์ ซึ่งเป็น toxic metabolite ต่อตับ ในสภาวะปกติในร่างกาย 90% ของอะซีตัลดีไฮด์ที่ถูกผลิตขึ้น จะถูกเมตาบอไลส์ที่ตับโดยเอ็นไซม์ aldehyde dehydrogenase (ALDH) (Pirola, 1977; Leiber, 1985) ซึ่งเอ็นไซม์นี้ ไม่มีความจำเพาะต่อสับเสตรท โดยจะเร่งปฏิกิริยาต่อไปนี้ :

$$\text{Aldehyde} + NAD^{+} + H_2O \longrightarrow \text{Carboxylic acid} + NADH + H^{+}$$

ALDH มีลักษณะเป็น isozymes โดยที่ในคนจะมี ALDH อย่างน้อย 2 ชนิด คือ ALDH isozyme ที่มีค่า Km ต่ำ ซึ่งปรากฏอยู่ในส่วนของไมโตคอนเดรีย และ isozyme ที่มีค่า Km สูง จะอยู่ในส่วนของเหลวภายในเซลล์ (Nilius, 1985) เอ็นไซม์ ALDH ในหนูขาว ก็จะมีลักษณะทำนองเดียวกันนี้ (Li, 1977)

เนื่องจาก ปกติในระหว่างกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลนั้น จะพบอะซีตัลดีไฮด์ในความเข้มข้นต่ำ ดังนั้นสมรรถภาพของเอ็นไซม์ ALDH ซึ่งมีค่า Km ต่ำนี้น่าจะมีปัจจัยสำคัญที่จะกำหนด อัตราเร็วของการออกซิไดส์อะซีตัลดีไฮด์ ซึ่งการศึกษาโดยใช้ตัวยับยั้งต่าง ๆ ก็ได้ผลสอดคล้องกับความคิดดังกล่าว และยังทำให้ทราบว่าความสามารถของตับ ในการออกซิไดส์อะซีตัลดีไฮด์ โดยปกติแล้วจะไม่มากกว่าความสามารถในการออกซิไดส์เอธานอล

เมื่อพิจารณาขั้นตอนต่าง ๆ ในวิถีทางเมตาบอลิสมของเอธานอล แล้วจะเห็นได้ว่ามีขั้นตอนสำคัญ 3 ขั้นตอน ที่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงอัตราเมตาบอลิสมของเอธานอลได้ คือ

1. ปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ ADH
2. ปฏิกิริยาของเอ็นไซม์ ALDH
3. ปฏิกิริยาออกซิเดชันของ NADH ในไมโตคอนเดรีย

ตามทฤษฎีแล้ว ทั้ง 3 ขั้นตอน สามารถกำหนดอัตราเร็วของกระบวนการเมตาบิลิสมของเอธานอลได้ อย่างไรก็ตาม ภายใต้สภาวะหนึ่ง ๆ ขั้นตอนหนึ่งอาจจะเด่นกว่าขั้นตอนอื่น ๆ ในการกำหนดอัตราเร็วของปฏิกิริยารวมดังกล่าวได้

ภายใต้สภาวะปกติ กระบวนการออกซิเดชันของเอธานอล โดยเอ็นไซม์ ADH ดูจะเป็นขั้นตอนที่กำหนดอัตราเร็วของกระบวนการเมตาบอลิสม (rate limitting step) ของเอธานอลที่เด่นกว่าขั้นตอนอื่น แต่เป็นที่ทราบกันแล้วว่าสมดุลของปฏิกิริยาที่

ถูกเร่งโดยเอ็นไซม์ ADH นั้น ไม่เหมาะสมสำหรับการออกซิไดส์ของเอธานอล ดังนั้น การที่ปฏิกิริยาจะดำเนินต่อไปได้ อะซีตัลดีไฮด์ที่เกิดขึ้นจะต้องถูกขจัดออกไปอย่างมีประสิทธิภาพ และจะต้องมีการออกซิเดชันของ NADH กลับมาเป็น NAD อย่างรวดเร็ว ซึ่งตามปกติเกิดในไมโตคอนเดรีย โดยผ่านกระบวนการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูกโซ่หายใจ (respiratory chain) นอกจากนี้กระบวนการออกซิเดทีฟ ฟอสฟอร์เลชั่น (oxidative phosphorylation) จะทำให้อัตราการออกซิไดส์ของเอธานอลเพิ่มขึ้นด้วย ส่วนเอ็นไซม์ ALDH ในไมโตคอนเดรีย ที่มีค่า K_m ต่ำ ซึ่งคอยควบคุมความเข้มข้นของอะซีตัลดีไฮด์ในตับ ก็อาจเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดอัตราการขจัดของเอธานอลได้เช่นเดียวกัน แม้ว่าอัตราการออกซิไดส์อะซีตัลดีไฮด์ในตับนั้น จะไม่ค่อยไวต่อการเปลี่ยนแปลงในอัตราส่วนระหว่าง NAD^+ กับ NADH ก็ตาม (Li, 1977; Lieber, 1985)

การกำจัดออกจากร่างกาย (excretion)

ประมาณร้อยละ 2-10 ของเอธานอล ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย จะถูกขับออกจากร่างกายในรูปเดิมโดยทางไต และปอด เป็นส่วนใหญ่และส่วนน้อยขับออกทางเหงื่อ น้ำลายและอื่น ๆ (Ritchie, 1985; Leiber, 1985; ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531)

ผลกระทบของเอธานอลทางชีวเคมี และทางสรีรวิทยา (ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531; Lee and Becker, 1989)

เอธานอล มีฤทธิ์กระทบต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกายหลายระบบ เช่น

- ระบบทางเดินอาหาร : กระเพาะอาหารอักเสบแบบเฉียบพลัน (acute gastritis), แผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer), ตับอ่อนอักเสบ (acute pancreatitis) เป็นต้น

- ระบบหัวใจและหลอดเลือด : ความดันโลหิตสูงขึ้น อัตราการเต้นของหัวใจเร็วขึ้น กล้ามเนื้อหัวใจทำงานผิดปกติ เนื่องจากการสะสมไขมันในเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ และการขาดแคลนสารสำคัญ

- ระบบไต : ขับปัสสาวะมากขึ้น จากฤทธิ์ของเอธานอล ที่ไปยับยั้งการหลั่งฮอร์โมนแอนตีไดยูเรติค (antidiuretic, ADH) จากต่อมพิทูอิตารี่ส่วนหลัง

- ระบบภูมิคุ้มกัน : ทำให้ร่างกายอ่อนแอ ติดเชื้อโรคง่ายขึ้น เนื่องจากสมรรถภาพในการทำงานของเม็ดเลือดขาวลดน้อยลง

- ระบบประสาท : จากการเปลี่ยนแปลงสารสื่อประสาท (neurotransmiters) เช่น catecholamine และ serotonin ในสมอง ทำให้สูญเสียการควบคุม การประสานงานร่วมกันระหว่างกล้ามเนื้อ ทำให้เสียอิริยาบทต่างๆ, พูดไม่ชัด,มีอารมณ์รุนแรง,ความนึกคิดสับสนเลอะเลือน เป็นต้น จากการที่เซลล์ประสาทถูกทำลาย โดยเฉพาะในผู้ป่วย โรคพิษสุราเรื้อรัง ที่มีการขาด วิตามินบี หนึ่งร่วมด้วย ทำให้มีอาการของความจำเสื่อม สับสน ทำอะไรไม่ถูก เพราะขาดการประสานงานกันระหว่างประสาทกับกล้ามเนื้อ กลุ่มอาการเหล่านี้ เรียกว่า กลุ่มอาการเวียร์นิค (Wernic's syndrome) และกลุ่มอาการคอร์ซากอฟฟ์ (Korsakoff's syndrome) จากฤทธิ์ของเอธานอลที่กดระบบประสาทส่วนกลางนี้ จึงเป็นสาเหตุสำคัญประการหนึ่งที่ทำให้ผู้ดื่มสุรา ประสบอุบัติเหตุทางจราจรบ่อยมาก โดยระดับของการกดระบบประสาทส่วนกลางขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของเอธานอลในเลือด

สำหรับผลต่อตับ ซึ่งเป็นอวัยวะสำคัญที่ทำหน้าที่เมตาบอไลส์เอธานอล ซึ่งนำไปใช้ในงานวิจัยนี้จะกล่าวในรายละเอียดต่อไป ในส่วนของ alcoholic liver disease

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Alcoholic liver disease

ตับเป็นอวัยวะที่สำคัญ และมีขนาดใหญ่ที่สุดในร่างกาย มีรูปร่างไม่แน่นอน และจำนวนกลีบของตับ ในคนพบว่ามี 2 กลีบ คือ กลีบซ้ายและกลีบขวา แต่ในหนูขาว พบว่ามีจำนวนกลีบของตับ 6-7 กลีบ ได้แก่กลีบซ้าย (ขนาดใหญ่ที่สุด) กลีบขวามี 2 กลีบติดกัน กลีบกลางมี 2-3 กลีบ และกลีบรอบหลอดอาหาร (คล้ายรูปไต) มีขนาดเล็กที่สุดเรียกว่า "caudate lobe" (G Wells, 1964) แต่ลักษณะการทำงาน และหน้าที่ของเซลล์ตับคล้ายคลึงกัน

การไหลเวียนของเลือดในตับ มีเลือดเข้าสู่ตับ 2 ทางใหญ่ๆ คือ (Jenkins and Billing, 1985)

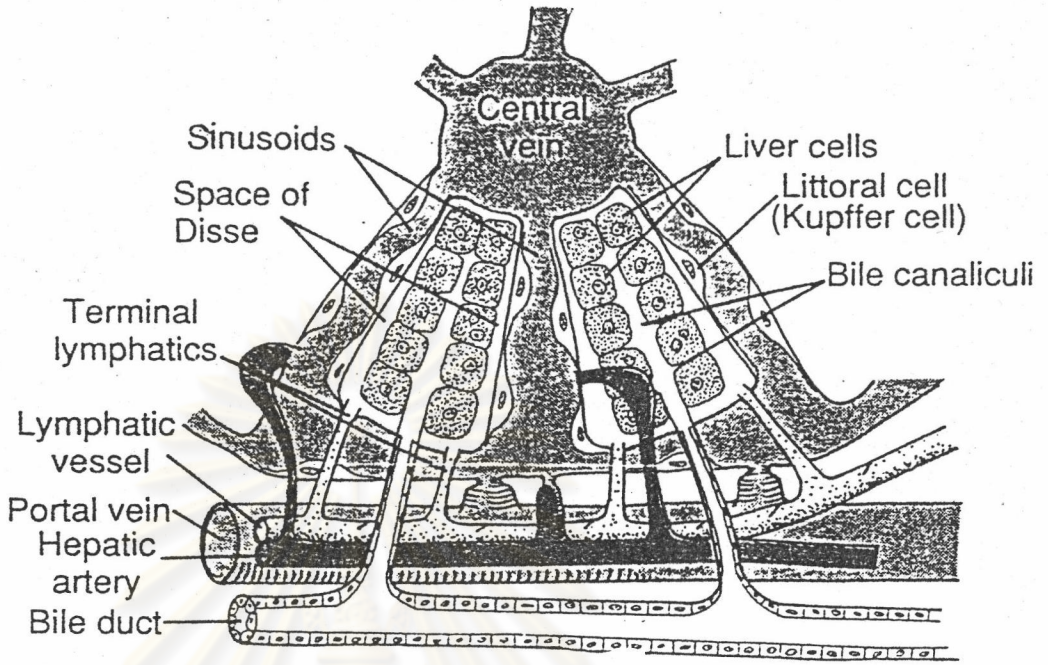
1. จาก hepatic artery นำเลือดมาเลี้ยง connective tissue ต่าง ๆ และผนังของถุงน้ำดี

2. จาก portal vein นำเลือดมาจากลำไส้มาผ่านตับ

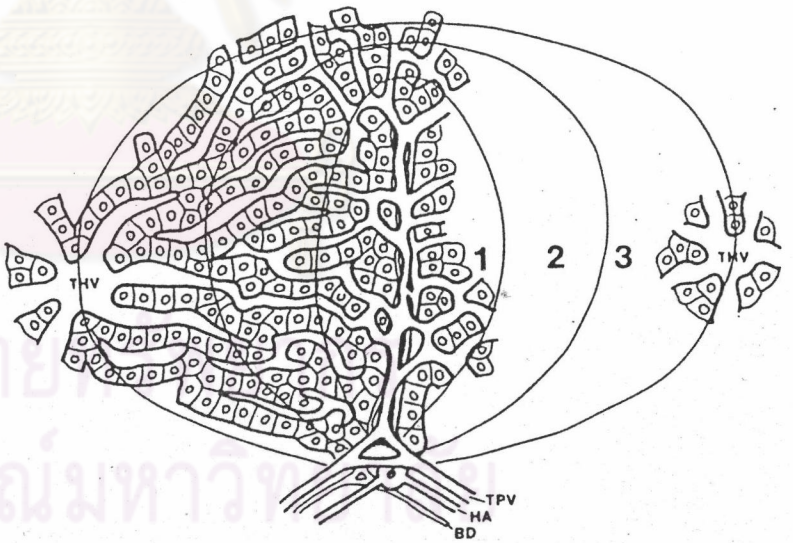
เลือดออกจากตับทาง hepatic vein เข้าสู่ inferior vena cava เข้าสู่หัวใจห้องบนขวาต่อไป

การไหลเวียนเลือดของ liver acinus (parenchymal cells เรียงกันเป็นรัศมีรอบ ๆ terminal ของ portal vein หรือที่เรียกว่า central vein) ประกอบด้วย hepatic arteriole , portal vein เล็ก ๆ ซึ่งเป็นแขนงแยกมาจาก portal vein ใหญ่ และ hepatic vein นอกจากนี้ยังมีท่อน้ำดี ท่อน้ำเหลือง และ nerve รวมอยู่ด้วย โดย line อยู่ใน sinusoid ไปยัง central vein (Jenkins and Billing, 1985 ; Guyton, 1991) ดังรูปที่ 4 (ก)

รูป (ก)



รูป (ข)



Hepatic acinus. Zones 1, 2, and 3, respectively, represent areas supplied with blood of first, second, and third quality with regard to oxygen and nutrient contents (THV = terminal hepatic venule; TPV = terminal portal venule; HA = hepatic arteriole; BD = bile duct.) (Redrawn from Rappaport.[1])

รูปที่ 4 liver acinus circulation และการแบ่งโซนของ liver acinus

(ก) liver acinus circulation (Guyton, 1991)

(ข) การแบ่งโซนของ liver acinus (Jenkins and Billing, 1985)

การแบ่ง zone ของ liver acinus นำไปใช้เป็นประโยชน์ในการแบ่ง criteria ในการตรวจดูพยาธิสภาพต่าง ๆ ของเซลล์ตับว่าเกิดขึ้นที่บริเวณใด มากน้อยเพียงใด ด้วยการทำการทดสอบทาง histopathology คือ [รูปที่ 4 (ข)]

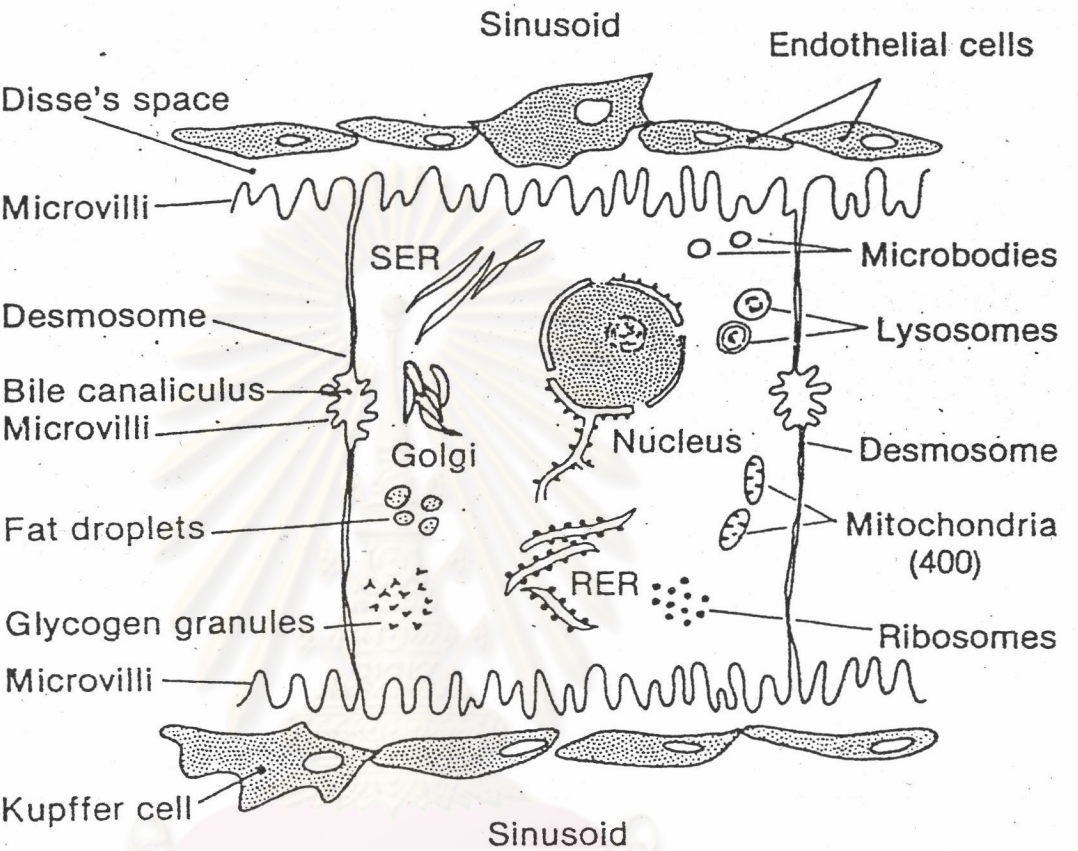
1. Zone 1 เรียกว่า "periportal area" เป็นบริเวณที่อยู่โดยรอบ portal vein

2. Zone 2 เรียกว่า "midzone" เป็นบริเวณที่อยู่ระหว่าง periportal area กับ centrilobular area หรือ zone 3

3. Zone 3 เรียกว่า "centrilobular area" ซึ่งเป็นบริเวณที่อยู่โดยรอบของ central vein

เซลล์ตับ (hepatocytes หรือ parenchymal cells) มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 10 μm ภายในเซลล์ประกอบด้วย nucleus, nucleolus, smooth and rough endoplasmic reticulum (SER and RER), golgi complex, mitochondria ประมาณ 400 อันต่อเซลล์ และมี granules สำหรับสะสมสารต่าง ๆ รวมทั้ง lysosomes แสดงได้ดังรูปที่ 5 (Goldberg and Gornall, 1980)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 5 ส่วนประกอบต่าง ๆ ในเซลล์ตับ

(Goldberg and Gornall, 1980)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หน้าที่สำคัญโดยพื้นฐานของตับมี 3 ประการคือ (Jenkin and Billing, 1985)

1. เป็นแหล่งสะสมของสารต่าง ๆ (storage) และกรองผ่านเลือดจากลำไส้เล็ก (infiltration)

2. สร้างและหลั่งน้ำดี เข้าสู่ระบบทางเดินอาหาร (secretion of bile into the gastrointestinal tract)

3. ประสานงานและควบคุมระบบการเผาผลาญ หรือเปลี่ยนแปลงสารต่างๆ ของร่างกาย (coordination and regulation of many of the metabolic systems of the body) เช่น

3.1 amino acid and protein metabolism

3.2 fat metabolism

3.3 carbohydrate metabolism

3.4 drug metabolism

เป็นต้น

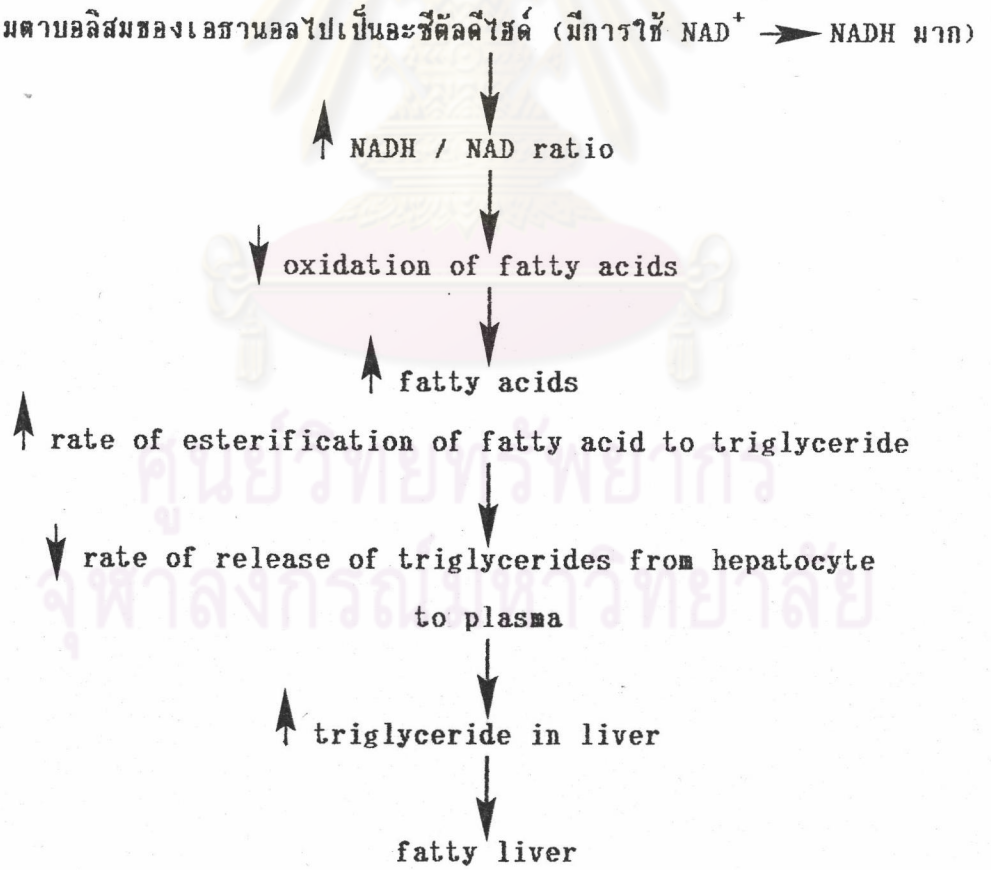
พิษของเอธานอลต่อตับ

พิษของเอธานอลต่อตับ มีมากกว่าอวัยวะอื่น ๆ เพราะตับเป็นอวัยวะหลักในกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอล ผลกระทบที่เกิดขึ้น ได้แก่ การคั่งของไขมันในตับ (fatty liver), ตับอักเสบเนื่องจากพิษสุรา (alcoholic hepatitis), ตับแข็ง (cirrhosis) และมะเร็งตับ (hepatoma) (ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531) ในงานวิจัยนี้ จะขอกล่าวถึงเฉพาะ fatty liver และ alcoholic hepatitis

Fatty liver

กลไกการเกิดการคั่งของไขมันในตับ เกิดจากการเพิ่มการสังเคราะห์กรดไขมัน (fatty acid) และไตรกลีเซอไรด์ (triglyceride) การสังเคราะห์

ดังกล่าว เป็นผลต่อเนื่องจากการเพิ่มอัตราส่วนของ NADH/NAD ซึ่งเป็นผลกระทบมาจากเมตาบอลิสมของเอธานอล NADH ที่เกิดขึ้นมากมาย ในซัยโตปลาสม จะถ่ายทอดอะตอมของไฮโดรเจน ซึ่งมีพลังงานอิเลคตรอนสูงให้แก่ สารไดไฮดรอกซีอะซิโตนฟอสเฟต (dihydroxyacetone phosphate) กลายเป็นอัลฟา-กลีเซอโรฟอสเฟต (alpha-glycerophosphate) ซึ่งสามารถผ่านเยื่อหุ้มของไมโตคอนเดรียเข้าไปได้โดยตรง เพื่อนำอะตอมไฮโดรเจนที่มีพลังงานสูง เข้าสู่กระบวนการออกซิเดทีฟฟอสฟอรีเลชั่น การเพิ่มของสารอัลฟากลีเซอโรฟอสเฟต ยังทำให้มีปฏิกิริยาการสังเคราะห์ไตรกลีเซอไรด์ร่วมด้วย เพราะในขณะเดียวกัน NADPH ก็กระตุ้นการสังเคราะห์กรดไขมันที่มีโซ่ยาว ให้มีจำนวนมากขึ้น กรดไขมันในรูปของเอซีลโคเอ (acyl CoA) ทำปฏิกิริยาได้โดยตรงกับอัลฟากลีเซอโรฟอสเฟต กลายเป็นไดเอซีล-กลีเซอโรฟอสเฟต,ไดเอซีลกลีเซอรอลและไตรกลีเซอไรด์ ตามลำดับ ดังนี้ (Galambos, 1985)



เมื่อมีไขมันกระจายอยู่ในเซลล์ตับมากขึ้น ทำให้ตับไม่สามารถทำงานตามหน้าที่ปกติได้ เพราะเซลล์ตับอาจตายได้จาก การถูกไขมันเบียดแทรก นอกจากนี้การไม่สมดุลย์ระหว่าง NADH กับ NAD ยังมีผลทำให้เอ็นไซม์อีกหลายชนิด โดยเฉพาะไอโซซิตริกดีไฮโดรจีเนส (isocitric dehydrogenase) อัลฟาคีโตกลูตาเรต-ดีไฮโดรจีเนส (alpha-ketoglutarate dehydrogenase) และมาเลต-ดีไฮโดรจีเนส (malate dehydrogenase) ในวัฏจักรเครบส์ (Kreb's cycle) ลด activity ลง ทำให้วัฏจักรเครบส์ต้องช้า หรือชะงักลง เซลล์จะขาดพลังงาน ATP ซึ่งมีความจำเป็นต่อการคงอยู่ของเซลล์ เมื่อขาดพลังงาน เซลล์ก็ตายได้ (ไมตรี สุทธิจิตต์, 2531)

Alcoholic hepatitis (Galambos, 1985)

เป็นภาวะการอักเสบของเซลล์ตับ หลังจากมีการ degeneration และ necrosis ของเซลล์ตับแล้ว โดยจะมีการสร้างพังผืด (fibrosis) บาง ๆ ขึ้นในบริเวณนั้น มีเม็ดเลือดขาวมาล้อมรอบเซลล์ที่ตาย เพื่อขจัดเซลล์ที่ตายออกไป ถ้าภาวะดังกล่าวไม่ถูกแก้ไข พังผืดจะเกิดมากขึ้นจนทั่วตับ และเซลล์ตับจะถูกทำลายมากขึ้น จนไม่สามารถกลับมาเป็นปกติได้ ซึ่งจะกลายเป็น liver cirrhosis และ hepatoma ต่อไป

การบาดเจ็บของเซลล์ตับ (liver injury) นอกจากจะเกิดจากอัตราส่วนของ NADH/NAD มากขึ้นแล้ว ยังสามารถเกิดจาก toxic metabolite ที่สำคัญของเอธานอลคืออะซีตัลดีไฮด์ โดยจะไปจับกับ phospholipids, amino acid residues และ sulhydryl groups นอกจากนี้ยังไปทำปฏิกิริยากับ serotonin, dopamine และ noradrenaline ที่สำคัญที่สุดคือไป bind กับ plasma membrane ของเซลล์ตับโดยการ depolymerizing protein ทำให้ membrane permeability เสียไป สมดุลย์น้ำและเกลือแร่ภายในเซลล์เสียไป เซลล์ตับจะ

บวมน้ำ แตก และตายในที่สุด สำหรับพิษของอะซีตัลดีไฮด์ ต่อตับที่กล่าวมาสามารถสรุปได้ดังนี้ (Sherlock, 1989)

1. Increases lipid peroxidation
2. Binds plasma membranes
3. Interferes mitochondria electron-transport chain
4. Inhibits nuclear repair
5. Interferes with microtubule function
6. Forms adducts with proteins
7. Activates complement
8. Stimulates superoxide formation by neutrophils
9. Increases collagen synthesis

สำหรับพิษของเอธานอลต่อ organelles ต่าง ๆ ภายในเซลล์ตับพบว่า organelles ที่สำคัญที่ถูกพิษของเอธานอลทำลายได้ คือ mitochondria และ endoplasmic reticulum ทั้ง SER และ RER (Zimmerman, 1978)

พารามิเตอร์ที่ใช้ในการบ่งชี้พิษของเอธานอลต่อตับ (Sherlock, 1989; Sherwin, 1989)

พารามิเตอร์ทางชีวเคมี (biochemical tests)

พารามิเตอร์ที่ไวที่สุด ในการบ่งชี้พิษของเอธานอลต่อเซลล์ตับคือ serum transaminases (SGOT และ SGPT) หรือ gamma-glutamyl transpeptidase เรียกว่าเป็น "early detection" นอกจากนี้ยังมี serum alkaline phosphatase ซึ่งมักจะเพิ่มขึ้น เมื่อมีภาวะ severe cholestasis และ alcoholic hepatitis ส่วน serum bilirubin สำหรับกรณีที่มีการทำลายของ

ตับมากแล้ว และยังมี hepatic triglyceride ในกรณีที่เป็นสัตว์ทดลองและมี fatty liver (Dixon, 1982)

พารามิเตอร์ ที่นิยมใช้ในทางคลินิกอย่างกว้างขวาง ในการบ่งชี้พยาธิสภาพของเซลล์ตับที่เกิดจากเอธานอลคือ serum transaminases ซึ่งประกอบด้วย aspartate transaminase (SGOT) กับ alanine transaminase (SGPT) โดยที่ค่าระดับของเอ็นไซม์ทั้งสองจะสูงขึ้น โดยเฉพาะ SGOT จะสูงขึ้น เมื่อมีการทำลายของไมโตคอนเดรียและ smooth muscle และมักจะสูงกว่าระดับ SGPT ซึ่งพบเฉพาะมีการทำลายของเซลล์ตับเท่านั้น ดังนั้น SGPT จึงมี hepatospecific มากกว่า SGOT ในภาวะปกติอัตราส่วนของ SGOT : SGPT จะมากกว่า 1 แต่เมื่อมีการทำลายของเซลล์ตับ เช่น acute alcoholic hepatitis จะมีการเพิ่มของระดับเอ็นไซม์ทั้งสอง อัตราส่วนดังกล่าวจะน้อยกว่า 1 (Goldberg and Gornall, 1980)

พารามิเตอร์ทางเซลล์วิทยา (cytology) (กรณีที่เป็นสัตว์ทดลองสามารถทำได้ทั้ง biopsy และ autopsy)

เป็นพารามิเตอร์ที่บ่งบอกถึงลักษณะของเซลล์ และส่วนประกอบต่าง ๆ ของเซลล์ว่ามีพยาธิสภาพเกิดขึ้นอย่างไรบ้าง เป็นส่วนที่สามารถนำไปยืนยันผลการทดสอบทางชีวเคมีได้เป็นอย่างดี แบ่งเป็น 2 กรณี คือ

1. การทดสอบทาง histopathology ทำให้สามารถมองเห็นลักษณะของเซลล์ตับ ได้อย่างคร่าว ๆ ว่ามีการถูกทำลายของเซลล์ หรือมีการหายไปของส่วนประกอบภายในเซลล์ เช่น นิวเคลียส (nucleus) หายไป หรือมีการเกิด vacuolation สำหรับกรณีของพิษจากเอธานอล ก็จะสามารถมองเห็นเป็น fat vacuoles ได้ แต่ถ้าจะมีการยืนยันให้ชัดเจนว่าเป็น fat แน่ ๆ ต้องอาศัยเทคนิค

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การย้อมพิเศษในขั้นต่อไป เช่น ย้อมด้วย oil red o หรือ sudan III หรือ sudan IV เป็นต้น นอกจากนี้ยังสามารถมองเห็นการเรียงตัวของเซลล์ว่าเป็นไปตามปกติ หรือมีการแทรกเบียดของเซลล์ หรือมีเซลล์เม็ดเลือดขาวมาล้อมรอบเซลล์ที่ตายแล้ว เป็นต้น

สำหรับพิษจากเอธานอลต่อตับ จะเห็นเป็นลักษณะของการเกิด degeneration, regeneration และ necrosis ของเซลล์ตับ, การเปลี่ยนแปลงของนิวเคลียส เช่น karyolysis, pyknosis, karyorrkexis การเปลี่ยนแปลงของไซโตปลาสม (cytoplasm) เช่น hydropic degeneration หรือ cloudy swelling, fatty degeneration และ hyaline degeneration (Scheuer, 1980)

2. การทำ electron microscope ชนิดส่องผ่าน (trasmission) ทำให้สามารถมองเห็นพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นได้อย่างละเอียด ถึงระดับ organelles ภายในเซลล์ว่ามี organelles ใดบ้าง ถูกทำลายไป หรือมีขนาดเปลี่ยนแปลงไป รวมทั้งลักษณะของ plasma membrane ของเซลล์

สำหรับพิษของเอธานอลต่อตับ จะเห็นการเปลี่ยนแปลงของ mitochondria ซึ่งจะมีการบวมของ mitochondria ที่เรียกว่า giant mitochondria หรือ membrane ของ mitochondria ถูกทำลายไป (rupture), endoplasmic reticulum ทั้ง SER และ RER จะ dilate กว้างออกหรือแตกหัก (fragmentation หรือ destruction) (Tanikawa, 1979)

จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา ที่เกี่ยวกับการป้องกันตับ จากสารพิษต่าง ๆ ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ (andrographolide) และสารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร (kalmegh extract) พบว่า สารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพร

ฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ป้องกันตับจากเอธานอล (Choudhury and Poddar, 1983) สารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ (Choudhury and poddar, 1984) ส่วนสารแอนโดรกราโฟไลด์ ขนาด 100 - 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม เมื่อให้ทางช่องท้องของหนูขาว มีฤทธิ์ในการป้องกันตับ จากสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์, กาแลกโตซามีน และพาราเซตะมอล (Handa and Sharma,1990) จากการศึกษาดังกล่าว จะเห็นว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์มีฤทธิ์ป้องกันตับ จากสารพิษต่าง ๆ ได้ โดยไม่มีกลไกที่จำเพาะเจาะจง ขึ้นอยู่กับ ขนาด และระยะเวลาที่เหมาะสม ในการให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ และกระบวนการเมตาบอลิสม ของสารพิษนั้นๆ ในตับ ดังนั้นในส่วนของการศึกษา ฤทธิ์ในการป้องกันตับของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ต่อพิษของเอธานอล จึงน่าจะได้มีการศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติม ซึ่งยังไม่มีผู้ทำการศึกษามาก่อน โดยเฉพาะขนาดและระยะเวลาที่เหมาะสม ในการให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ ที่สามารถมีฤทธิ์ป้องกันตับได้อย่างมีประสิทธิภาพจากพิษของเอธานอล

จากการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม พบว่า สามารถป้องกันพิษ ของเอธานอลต่อตับได้ (Choudhury and Poddar, 1983) จึงได้มีการศึกษา ฤทธิ์ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ขนาด 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม และผงใบฟ้าทะลายโจร ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ต่อเอ็นไซม์ที่ใช้ในการเปลี่ยนแปลงเอธานอลในตับ พบว่าไม่มีผลต่อสมรรภาพของเอ็นไซม์แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส และ เอ็นไซม์ไมโครโซมอลเอธานอลออกซิไดซิง (ศิรประภา ทับทิม, 2534) จึงเป็นที่น่าสนใจว่า สารแอนโดรกราโฟไลด์ขนาด 100-400 มิลิกรัม และสารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรขนาดมาก หรือน้อยกว่า 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม จะมีผลต่อสมรรถภาพของเอ็นไซม์แอลกอฮอล์-ดีไฮโดรจีเนส อย่างไร

ในงานวิจัยนี้ จึงมุ่งที่จะศึกษาวิจัย ขนาด และระยะเวลา ที่เหมาะสมของการให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ รวมทั้งขนาดที่เหมาะสมของ สารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ในการที่จะมีฤทธิ์ป้องกันพิษจาก เอธานอล ต่อตับได้อย่าง

มีประสิทธิภาพ โดยใช้ serum transaminases (SGOT และ SGPT), hepatic triglyceride, การทดสอบทาง histopathology และ transmission electron microscope เป็นพารามิเตอร์ที่สำคัญในการบ่งชี้พิษของเอธานอลต่อตับในหนูขาว พร้อมกับศึกษาฤทธิ์ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ และสารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร(ในขนาดที่มีฤทธิ์ป้องกันพิษจากเอธานอลต่อตับได้) ต่อสมรรถภาพของเอ็นไซม์แอลกอฮอล์ดีไฮโดรจีเนส

ดังนั้นการศึกษาฤทธิ์ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ และสารสกัดด้วยน้ำของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรต่อพิษของเอธานอลในตับของหนูขาว จึงนับว่าเป็นเรื่องที่ควรแก่การศึกษา และน่าจะเป็นประโยชน์ทั้งทางเภสัชวิทยา และทางคลินิก รวมทั้งน่าจะเป็นแนวทางในการพัฒนาสมุนไพรและสารสกัดของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ในการเป็นสารป้องกันสารพิษต่อตับ (hepatoprotective agents) ต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย