หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

"สมุนไพร" นับเป็นทรัพยากรภายในประเทศที่มีการใช้กันมานานในหมู่แพทย์และเภสัชกรแผนโบราณในการรักษาโรค ทั้งยังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับยาแผนปัจจุบันไม่ว่าจะเป็นการนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการสกัดสารสำคัญที่ใช้ในยาแผนปัจจุบันหรือเป็นวัตถุดิบในการสกัดสารตั้งต้นในการผลิตยาแผนปัจจุบันในลักษณะกึ่งสังเคราะห์ ในประเทศไทยเรามีสมุนไพรอยู่มากมายหลายชนิดทั้งที่ขึ้นตามธรรมชาติและได้จากการเพาะปลูก ซึ่งสามารถนำมาพัฒนาใช้ในด้านต่าง ๆ ได้ ไม่ว่าจะเป็นการพัฒนาเพื่อเป็นวัตถุดิบของอุตสาหกรรมยาหรือพัฒนาเพื่อนำมาใช้ในสาธารณสุขมูลฐานซึ่งจะเป็นวิธีหนึ่งที่จะช่วยส่งเสริมการกระจายบริการสาธารณสุขของรัฐไปในชนบท

การพัฒนาสมุนไพรชนิดใดก็ตามมาใช้ในด้านต่าง ๆ ควรจะได้มีการศึกษาข้อมูลเกี่ยวกับสมุนไพรนั้น ๆ อย่างละเอียด มีการวิจัย ทดลอง เพื่อหาหลักฐานทางวิทยาศาสตร์มาสนับสนุน ไม่ว่าจะเป็นเรื่องของฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา หรือพิษของสมุนไพรทั้งระยะสั้นและระยะยาวตลอดจนส่วนประกอบทางเคมีของสมุนไพรนั้น ๆ ซึ่งจะนำไปสู่การพัฒนาสมุนไพรที่เกิดประโยชน์อย่างแท้จริง มีประสิทธิภาพ และปลอดภัย

ในบรรดาสมุนไพรที่มีการศึกษาวิจัย สมุนไพรฟ้าทะลายโจรนับเป็นสมุนไพรตัวหนึ่งที่มีผู้ศึกษาวิจัยกันมากในด้านต่าง ๆ และมีการนำมาใช้ทางคลินิกในการรักษาโรคหลายชนิด จัดเป็นสมุนไพรตัวหนึ่งที่ค่อนข้างปลอดภัยในการนำมาใช้ เนื่องจากได้มีการทดสอบพิษทั้งชนิดเฉียบพลันและกึ่งเรื้อรังของสมุนไพรตัวนี้ในหนูถีบจักรและหนูขาวแล้ว ไม่พบความเป็นพิษหรืออาการข้างเคียงใด ๆ แม้ว่าจะให้สมุนไพรนี้ในขนาด 10 หรือ 20 เท่าของขนาดที่ใช้รักษาในคนก็ตาม (นาฏฤดี และคณะ, 2532) จนถึงปัจจุบันนี้ได้มีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในด้านต่าง ๆ ออกมามากมาย รายงานการวิจัยทางเภสัชวิทยาแง่มุมหนึ่งที่น่าสนใจ คือการที่พบว่าสมุนไพรนี้สามารถป้องกันพิษของแอลกอฮอล์ต่อตับได้ในระดับหนึ่ง (Choudhury and Poddar, 1984) ทั้งนี้เนื่องจากในปัจจุบันประชาชนนิยมบริโภคเครื่องดื่มประเภทแอลกอฮอล์มากขึ้นทุกวัน และเครื่องดื่มประเภทนี้ดูจะกลายเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปในสังคม มีการบริโภคและจำหน่ายกันอย่างแพร่หลาย ทำให้มีอุบัติการของการเกิดโรคที่เรียก "Alcoholism" สูงขึ้นเรื่อย ๆ ก่อให้เกิดปัญหาทั้งทางด้านการแพทย์ สังคม และเศรษฐกิจ

ของประเทศ โดยรัฐบาลไม่สามารถออกมาตรการควบคุมการบริโภคเครื่องดื่มแอลกอฮอล์ของประชาชนได้ ดังนั้นการที่พบว่าสมุนไพรฟ้าทะลายโจรสามารถป้องกันพิษของแอลกอฮอล์ต่อตับได้ จึงอาจเป็นแนวทางในการพัฒนาสมุนไพรนี้มาใช้ในจุดมุ่งหมายดังกล่าว แต่ดังที่ได้กล่าวไว้แล้วข้างต้นว่าการจะนำสมุนไพรหนึ่ง ๆ มาใช้ในจุดมุ่งหมายใด ๆ ก็ตาม ควรจะมีข้อมูลหรือหลักฐานทางวิทยาศาสตร์ที่ชัดเจน และมากพอมาสนับสนุนการใช้นั้น ๆ การทราบข้อมูลเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ของยาไม่ว่าจะเป็นยาชนิดใดก็ตาม จะทำให้เราสามารถนำยาชนิดนั้น ๆ มาใช้ด้วยความมั่นใจมีประสิทธิภาพและปลอดภัยมากขึ้น ในกรณีของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรนี้ก็เช่นเดียวกัน ในปัจจุบันเรายังไม่ทราบถึงกลไกที่สมุนไพรนี้สามารถป้องกันพิษของแอลกอฮอล์ต่อตับได้ แต่กลไกหนึ่งที่อาจเป็นไปได้ก็คือการที่สมุนไพรนี้ไปมีผลต่อระบบเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอไลส์แอลกอฮอล์ทำนองเดียวกับกลไกในการที่สมุนไพรนี้สามารถป้องกันพิษของสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ที่มีต่อตับได้ (Choudhury and Poddar, 1984)

ในการวิจัยครั้งนี้จึงมีจุดมุ่งหมายที่จะพิสูจน์สมมติฐานดังกล่าวโดยการศึกษาผลของใบฟ้าทะลายโจรและสารประกอบที่สำคัญตัวหนึ่งของสมุนไพรนี้คือ Andrographolide ต่อกระบวนการเมตาบอลิสมของแอลกอฮอล์ในสัตว์ทดลอง

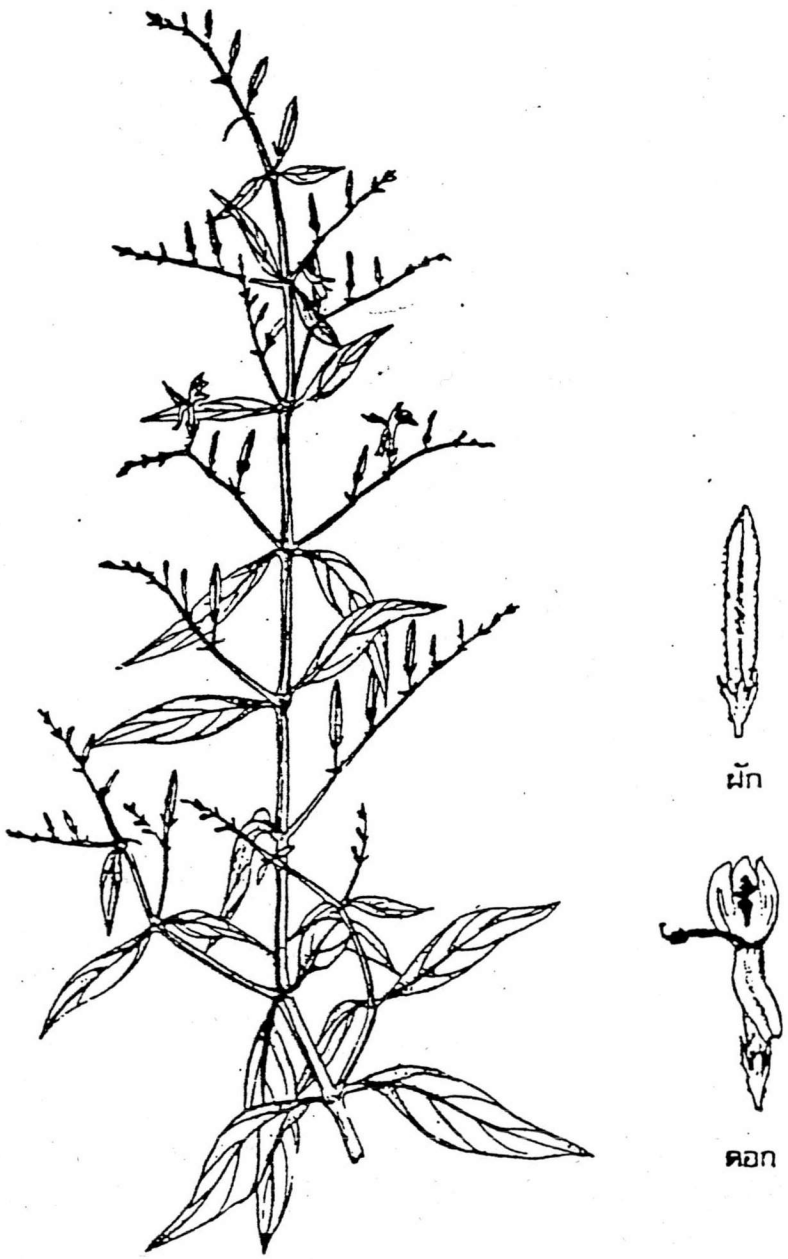
ดังนั้นในส่วนต่อไป จะขอกล่าวถึงรายละเอียดเกี่ยวกับสมุนไพรฟ้าทะลายโจร และเรื่องราวเกี่ยวกับแอลกอฮอล์ในบางแง่มุมอันจะเป็นประโยชน์ในการวินิจฉัยและวิเคราะห์ข้อมูลต่าง ๆ ต่อไป

ฟ้าทะลายโจร

Andrographis paniculata (Burm) Wall. ex Nees. หรือฟ้าทะลายโจร เป็นพืชในวงศ์ Acanthaceae มีชื่อเรียกอื่น ๆ เช่น น้ำลายพังพอน ฟ้าทะลาย หญ้ากันงู (สงขลา) ดีปังฮี ชางชิมน้อย เจ็กเกี้ยงยี่ โข่วเช่า ชี้บังกี่ (จีน) มีชื่อเรียกภาษาอังกฤษเช่น Kalmegh, The Creat, Creyat Root, Halviva, Kariyat, Green Chiretta, Kreat เป็นต้น (พเยาว์ เหมือนวงศ์ญาติ, 2529; โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, ศูนย์ข้อมูลสมุนไพร คณะเภสัชศาสตร์มหิดล, กรมป่าไม้, 2532)

ฟ้าทะลายโจรเป็นพืชเจริญในประเทศแถบเอเชียที่เป็นเขตร้อน ลักษณะเป็นไม้ล้มลุกสูงประมาณ 40-70 เซนติเมตร ลำต้นตรงส่วนปลายกิ่งเป็นสี่เหลี่ยม กิ่งใบสีเขียวแก่ แตกกิ่งก้านออกด้านข้าง ใบจะออกตรงข้ามกันเป็นคู่ ๆ ก้านใบสั้นมากหรือไม่มีก้านใบ แผ่นใบรูปยาวรีปลายเรียวแหลม โคนแหลม ขอบใบเรียบหรือมีรอยหยักน้อย ๆ มีขนาดกว้าง 1-3 เซนติเมตร ยาว 2.5-3 เซนติเมตร ผิวใบจะมัน, เกลี้ยงทั้งสองด้าน ดอกจะออกเป็นช่อที่ยอดและตามง่ามใบ ช่อดอกยาว 2.5-10 เซนติเมตร ดอกมักจะออกด้านเดียวและทะยอยบานจากโคนช่อไปสู่ปลายช่อ ก้านดอกยาว 0-6 มิลลิเมตร กลีบรองกลีบดอกสีเขียว ยาวประมาณ 3 มิลลิเมตร ส่วนโคนเชื่อมติดกัน ปลายแยกเป็นกลีบแหลม ๆ 5 กลีบ มีขน กลีบดอกสีขาว โคนเชื่อมติดกันเป็นหลอด ปลายแยกเป็นสองกลีบใหญ่ ๆ กลีบบนใหญ่กว่ากลีบล่าง มี 3 หยัก และมีจุดสีม่วงแดง ปลายกลีบล่างมีสองหยัก เกสรตัวผู้สองอันติดกับกลีบดอก ก้านเกสรมีขน อับเรณูสีม่วงดำ รังไข่มีหนึ่งอัน ท่อเกสรตัวเมียจะเรียวยาว ผลเป็นฝักมีขนาดกว้าง 3-5 มิลลิเมตร ยาวประมาณ 1.5 เซนติเมตร มีร่องลึกตามยาว ฝักแก่จะแตกออกเป็นสองซีก ภายในมีหลายเมล็ด เมล็ดรูปร่างค่อนข้างจะเป็นสี่เหลี่ยม แข็ง สีเหลืองถึงสีน้ำตาลเข้มค่อนข้างโปร่งแสง (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529; พเยาว์ เหมือนวงศ์ญาติ, 2529; โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, 2532)

ฟ้าทะลายโจรเป็นพืชที่ขึ้นตามป่าดงดิบ ป่าสน ป่าเต็งรัง ตามริมถนนและมีปลูกทั่วไปตามบ้าน สามารถขยายพันธุ์ได้โดยการเพาะเมล็ด ปลูกได้ทุกฤดูกาล (โครงการสมุนไพรเพื่อการพึ่งตนเอง, 2532) ส่วนของฟ้าทะลายโจรที่นำมาใช้จะเป็นทั้งต้นสดและแห้ง ฟ้าทะลายโจรเป็นสมุนไพรที่ใช้แพร่หลายในภาคพื้นเอเชีย เป็นยาที่ประชาชนจีนใช้กันมานานมาก ซึ่งในประเทศจีนได้สกัดออกมาใช้ทำเป็นยาแผนปัจจุบันหลายรูปแบบ เช่น ยาเม็ด, ยาฉีด ตัวอย่างยาเม็ดของจีนมีชื่อว่า Kang Yan Tablets, Chuanxilian Tablets, Chuanxilian Antiphologistic Pill ยาฉีดมีชื่อว่า Yamdepieng, Chuanxilian Ruangas Injection (พเยาว์ เหมือนวงศ์ญาติ, 2529) ในทางคลินิกใช้รักษาไข้หวัดใหญ่, การติด



รูปที่ 1 ลักษณะของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร

Andrographis paniculata (Burm) Wall. ex Nees.

เชื้อของทางเดินหายใจส่วนต้น, bacillary dysentary และ leptospirosis ซึ่งมีผลการรักษาค่อนข้างดี

ฟ้าทะลายโจรมีสรรพคุณในตำรับยาไทยหลายประการ เช่น ใช้ทั้งต้นชับเสมหะภายหลังผ่าตัดทอนซิลอักเสบ ใบใช้แก้ไข้ แก้บิด แก้ท้องเสีย เป็นยาบำรุง แก้ฝี แก้แผลบามอักเสบ แก้งูสวัด และแก้เริม เป็นต้น

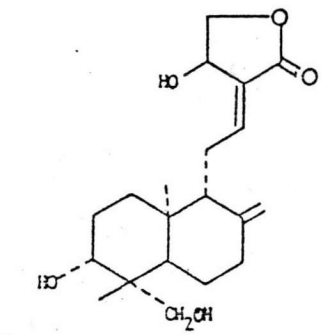
สารประกอบของฟ้าทะลายโจรมีหลายประเภทด้วยกัน ที่สำคัญได้แก่สารประเภท Lactone เช่น Andrographolide, Neo-andrographolide, Deoxyandrographolide, 14-Deoxy-11-Oxoandrographolide และ 14-Deoxy-11, 12-didehydroandrographolide เป็นต้น โดย Andrographolide จะเป็นสารประกอบ Lactone ตัวแรกที่ถูกค้นพบโดย Boorsma ในปี ค.ศ. 1896 และถูกนำมาศึกษามากกว่าสารประกอบตัวอื่น สาร Andrographolide นี้จะพบมากในส่วนของใบ (สำนักงานคณะกรรมการสาธารณสุขมูลฐาน, 2529) นอกจากสารประกอบประเภท Lactone แล้ว ในฟ้าทะลายโจรยังมีสารประกอบ Flavone ซึ่งพบได้ในพืชสกุล (genus) Andrographis ที่พบในฟ้าทะลายโจรได้แก่ Andrographin, Panicolin, Mono-o-methylwightin, 5-hydroxy-7,8-dimethoxyflavone (Mahubul, Overton and Rycroft, 1979) และ 5-hydroxy-3,7,8,-2'-tetramethoxyflavone (Gupta, Taneja, Dhar and Atal, 1983) เป็นต้นโดยที่สารประเภท Flavone นี้จะพบในรากเป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้อาจพบสารอื่น ๆ ในฟ้าทะลายโจรได้เช่น Andrographan, Andrographon, Andrographosterin เป็นต้น

ในการศึกษาและวิจัยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและผลการรักษาทางคลีนิกมักให้ความสำคัญกับสารประเภท Lactone ในฟ้าทะลายโจรคือ Andrographolide, Neo-andrographolide, และ deoxyandrographolide ส่วนสารประเภท Flavone ในฟ้าทะลายโจรยังมีรายงานการทดลองด้านเภสัชวิทยาและการรักษาทางคลีนิกน้อยมาก

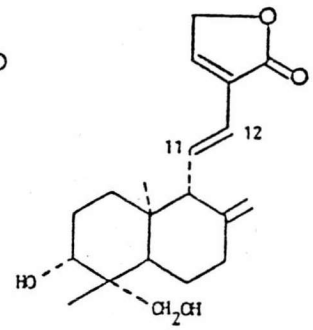
<u>การทดลองและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของฟ้าทะลายโจร</u>

ฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายประการ เช่น ฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย โดยพบว่า สารสกัดด้วยน้ำจากรากของฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ต่อเชื้อ <u>Staphylococcus aureus</u> ที่ทำให้เกิดหนอง (Ray and Majumdar, 1976) และสารสกัดจากใบด้วยแอลกอฮอล์ 95% นอกจากจะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย <u>Staphylococcus aureus</u> ที่ทำให้

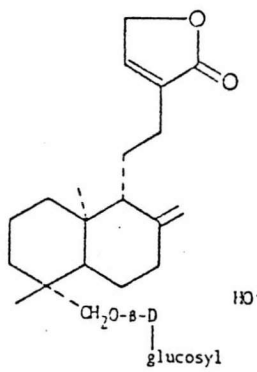
หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



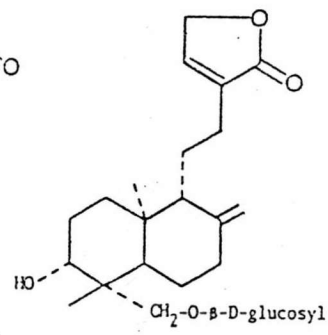
(I) Andrographolide



(II) 11,12-didehydro-14-deoxyandrographolide



(III) Neoandrographolide



(IV) Deoxyandrographolide-19β-
-D-glucoside

รูปที่ 2 โครงสร้างทางเคมีของสารประกอบ lactone ที่สำคัญของฟ้าทะลายโจร

เกิดหนองแล้วยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย Escherichia coli ในลำไส้ได้ด้วย (George and Pandalai, 1949) ส่วนสารสกัดด้วยเมธานอล 50% จากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจรสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของแบคทีเรีย Proteus vulgaris ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคแทรกซ้อนหลายอย่างได้ ซึ่งผลของฟ้าทะลายโจรในการต้านเชื้อแบคทีเรียนี้ใช้สนับสนุนถึงการนำฟ้าทะลายโจรไปใช้ทางคลีนิกในการรักษาฝีได้ ทั้งนี้เนื่องจากฟ้าทะลายโจรสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อแบคทีเรียอันเป็นสาเหตุของเชื้อหนองได้นั่นเอง

ฟ้าทะลายโจรยังมีฤทธิ์ในการฆ่าพยาธิ โดยที่สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ 95% จากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจรสามารถทำให้พยาธิไส้เดือน Ascaris lumbricoides เป็นอัมพาตได้ภายใน 18 ชั่วโมง และตายภายใน 24 ชั่วโมง (Raj, 1975) ส่วนสารสกัดด้วยน้ำจากใบของฟ้าทะลายโจรจะมีฤทธิ์ต่อพยาธิ Depetalonema reconditum ทั้งในหลอดทดลองและในสุนัขโดยใช้ใบ 20 กรัมต้มกับน้ำ 60 มิลลิลิตร พบว่าในการทดลองในหลอดทดลองจะได้ผลถึง 100% ภายในเวลา 40 นาที และในสุนัขได้ผลถึง 85% (Dutta and Sukul, 1982)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของฟ้าทะลายโจรที่มีผู้ศึกษาอีกประการหนึ่งก็คือฤทธิ์ในการลดความดันเลือด โดยที่สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ 95% จากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจร เมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำของสุนัขสามารถลดความดันเลือดได้ถึง 50 มิลลิเมตรของปรอท และเมื่อให้สารผ่านเข้าสู่หัวใจกบ (perfusion) ในปริมาณตัวละ 40 มิลลิกรัมจะสามารถกดการทำงานของหัวใจกบได้ (Nazimudeens et al., 1978) สารสกัดด้วยอีเธอร์จากใบของฟ้าทะลายโจรเมื่อฉีดเข้าหลอดเลือดดำของหนูขาวจะสามารถลดความดันเลือดได้เช่นเดียวกัน (Garcia et al., 1980) นอกจากนี้ยังได้มีผู้นำเอาสารสกัดด้วยแอลกอฮอล์จากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจรมาทดลองกับหนูถีบจักรซึ่งได้รับพิษของงูเห่า 30 นาทีก่อนให้ยา โดยให้สารสกัดดังกล่าวแก่หนูถีบจักรตัวละ 50-100 มิลลิกรัม พบว่าสามารถยืดเวลาที่ทำให้หนูตายเนื่องจากพิษของงูเห่าออกไปอีก ซึ่งกลไกในการออกฤทธิ์ไม่ผ่าน nicotinic receptor (Nazimudeens et al., 1978)

ฟ้าทะลายโจรยังมีฤทธิ์ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อได้ ทั้งนี้จากการศึกษาโดยใช้สารสกัดจากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจรด้วยแอลกอฮอล์ 95% ในขนาด 2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตรจะสามารถกระตุ้นกล้ามเนื้อลำไส้ของหนูตะเภาที่ตัดแยกออกจากร่างกายได้ (Nazimudeens et al., 1978) ส่วนการใช้สาร Andrographolide หรือ 14-Deoxy-11,12 didehydroandrographolide กับลำไส้กระต่าย, หนูขาวและหนูตะเภาที่แยกออกจากตัวสัตว์ทดลอง จะมีผลลดการบีบตัวของลำไส้ที่เกิดขึ้นเองหรือที่กระตุ้นด้วยอะซีติลโคลีน, ฮีสตามีน,

แบเรียมคลอไรด์ และแคลเซียมคลอไรด์ ใน Potassium-depolarizing รวมทั้งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (ประสาน ธรรมอุปกรณ์ และคณะ, 2532)

ฟ้าทะลายโจรยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้ทั้งนี้พบว่าสารสกัดด้วยน้ำจากทั้งต้นของฟ้าทะลายโจร สามารถลดการอักเสบซึ่งชักนำให้เกิดด้วย carrageenin ในหนูขาวได้ โดยจะมีกลไกต่างไปจากยาในกลุ่มต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDS) (Tajuddin and Tarig, 1987) นอกจากนี้ฟ้าทะลายโจรยังสามารถใช้ป้องกันและรักษาแผลกระเพาะอาหารได้โดยที่ฟ้าทะลายโจรสามารถยับยั้งการเกิดแผลในกระเพาะอาหารอันเกิดจาก stress ในหนูถีบจักรและจากการให้แอสไพรินเข้าทางหลอดอาหารในหนูขาว อีกทั้งสามารถรักษาแผลกระเพาะอาหารที่เกิดจากการฉีดกรดอะซีติคเข้มข้น 30% เข้าผนังกระเพาะอาหารหนูขาวได้ (ประสาน ธรรมอุปกรณ์, อุมา กิติยานี, ศิริมา พรสุวัฒนา, 2532)

สารประกอบประเภท Lactone ของฟ้าทะลายโจรได้แก่ Andrographolide และ Neo-andrographolide ยังมีฤทธิ์ต้านอาการท้องร่วงที่เกิดจากเชื้อ Escherichia coli ได้ในสัตว์ทดลองโดยมีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งของเหลวในลำไส้ด้วยกลไกที่ยังไม่ทราบแน่ชัด (Gupta, Choudhury and Yadava, 1990) นอกจากนี้สารสกัดของฟ้าทะลายโจรและสาร Andrographolide ยังสามารถกระตุ้นการย่อยและการดูดซึมของลำไส้อันเป็นผลจากการกระตุ้นเอ็นไซม์ที่จับอยู่กับเยื่อเมือกของลำไส้บางตัว (Choudhury and Poddar, 1985)

นอกจากฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่าง ๆ ของฟ้าทะลายโจรและสารประกอบสำคัญคือ Andrographolide ที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นนี้ ฟ้าทะลายโจรและสาร Andrographolide ยังมีผลต่อระบบเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอไลส์ยา (Drug metabolizing enzyme) บางตัว ซึ่งผลดังกล่าวนับว่ามีความสำคัญเพราะจะเกี่ยวข้องกับการออกฤทธิ์ของยา ตลอดจนการเกิดพิษจากยา ทั้งนี้จากการทดลองพบว่าฟ้าทะลายโจรและสาร Andrographolide มีคุณสมบัติเป็นตัวชักนำหรือตัวยับยั้งเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอไลส์ยาได้ โดยฟ้าทะลายโจรและและ Andrographolide สามารถลดระยะเวลาในการนอนหลับซึ่งเกิดจากการให้ยา hexobarbital สามารถเพิ่มการไหลของน้ำดีและเพิ่มน้ำหนักตับได้ (Choudhury, 1978) ซึ่งการวัดระยะเวลาในการนอนหลับที่เกิดจากการให้ยา hexobarbital นี้นับเป็นแบบทดสอบมาตรฐานหนึ่งที่อาจใช้บ่งชี้ความสามารถในการเป็นตัวชักนำเอ็นไซม์ (Enzyme Inducer) หรือตัวยับยั้งเอ็นไซม์ (Enzyme Inhibitor) ของยาต่าง ๆ ได้ การเพิ่มการไหลของน้ำดีอาจเนื่องมาจากการเพิ่มในขนาดของตับ เมื่อเปรียบเทียบกับยา phenobarbital ซึ่งเป็นยาที่รู้จักกันดีว่ามีความสามารถชักนำเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอไลส์ยา พบว่าสารสกัดจากฟ้าทะลายโจร และสาร Andrographolide มีความแรงน้อยกว่ายา phenobarbital

ในขนาดยาที่ใช้ในการทดลองนี้สารสกัดฟ้าทะลายโจรและสาร Andrographolide ยังมีผลต่อกระบวนการ lipid peroxidation ของเซลตับอีกด้วย ทั้งนี้จากการศึกษาในตัวสัตว์ทดลองและในหลอดทดลองเมื่อให้ฟ้าทะลายโจรในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนูขาว 1 กิโลกรัม หรือสาร Andrographolide ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนูขาว 1 กิโลกรัม ครั้งเดียวเป็นเวลา 4 ชั่วโมงก่อนให้สารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ซึ่งเป็นสารพิษต่อตับ (หรือการ incubate ไมโครโซมจากเซลตับหนูกับสารสกัดจากฟ้าทะลายโจรหรือสาร Andrographolide ที่อุณหภูมิ 37°C เป็นเวลา 15 นาทีก่อนเติมสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ลงไป ในกรณีของการทดลองในหลอดทดลอง) จะสามารถยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation ของเซลตับอันเกิดจากสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ซึ่งจะทำให้เกิดการตายของเนื้อเยื่อได้ ทั้งนี้อาจด้วยกลไกที่ฟ้าทะลายโจรหรือสาร Andrographolide ไปมีผลยับยั้งเอ็นไซม์ในระบบ Mixed function oxidase ซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ให้ได้อนุมูลอิสระที่เป็นพิษคือ trichloromethyl ซึ่งการเปลี่ยนแปลงให้ได้อนุมูลอิสระที่เป็นพิษนี้จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็วภายหลังให้สารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ ดังนั้นจึงพบว่าถ้าให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือสาร Andrographolide พร้อม ๆ กับสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์จะไม่สามารถยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation ของเซลตับได้ ส่วนการให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรหรือสาร Andrographolide อย่างต่อเนื่องทุกวันเป็นเวลา 15 วัน ก่อนให้สารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ครั้งเดียวนั้นจะให้ผลแตกต่างไปคือไม่สามารถยับยั้งกระบวนการ lipid peroxidation ได้ อาจเนื่องมาจากแทนที่จะไปยับยั้งเอ็นไซม์กลับไปชักนำเอ็นไซม์ Mixed function oxidase แทน ในกรณีเช่นนี้แสดงว่าผลเฉียบพลันและผลของการให้ฟ้าทะลายโจรอย่างต่อเนื่องในระยะยาวต่อกระบวนการ lipid peroxidation ซึ่งเกิดโดยสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์นั้นแตกต่างกัน (Choudhury and Poddar, 1984)

เมื่อตรวจวัดสมรรถภาพของเอ็นไซม์ Transaminases ในซีรัมและในตับของหนูขาวจะให้ผลการทดลองที่สอดคล้องกันและช่วยสนับสนุนถึงความสามารถของฟ้าทะลายโจรและสาร Andrographolide ในการป้องกันพิษของสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ต่อตับ (Choudhury and Poddar, 1984) ซึ่งการตรวจวัดสมรรถภาพของเอ็นไซม์ Transaminases โดยเฉพาะอย่างยิ่งเอ็นไซม์ Glutamate Oxaloacetate Transaminase (GOT) และ Glutamate Pyruvate Transaminase (GPT) ในซีรัมและตับจะช่วยบ่งชี้สภาพของตับ ตลอดจนช่วยในการประเมินความเป็นพิษต่อตับของสารได้ (Kaldor, ed., 1983) ในสภาพที่เยื่อเซลตับ (hepatocellular membrane) ถูกทำลายเช่นจากการได้รับสารพิษคาร์บอนเตตระคลอไรด์ เอ็นไซม์ Transaminases ดังกล่าวจะถูกปลดปล่อยออกมาจากเซลตับ ทำให้มีสมรรถภาพของเอ็นไซม์ดังกล่าวในเซลตับลดลง แต่สมรรถภาพในซีรัมจะเพิ่มขึ้น การให้สารสกัดฟ้าทะลายโจรในขนาด 500 มิลลิกรัม

ต่อน้ำหนักตัวหนูขาว 1 กิโลกรัมหรือสาร Andrographolide ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนูขาว 1 กิโลกรัมครั้งเดียวเป็นเวลา 4 ชั่วโมงก่อนให้สารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ สามารถป้องกันผลของสารนี้ต่อตับได้โดยทำให้ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพของเอ็นไซม์ GOT และ GPT ในซีรัมและในตับ แต่การให้ยาอย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 15 วันก่อนให้สารคาร์บอนเตตระคลอไรด์จะไม่สามารถป้องกันผลของสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ต่อตับได้

นอกจากความสามารถในการป้องกันพิษของสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ต่อตับแล้ว ฟ้าทะลายโจรยังสามารถป้องกันพิษของเอธานอลต่อตับได้เมื่อทำการตรวจวัดสมรรถภาพของเอ็นไซม์ GOT และ GPT ในซีรัมและในตับ (Choudhury and Poddar, 1984) ซึ่งกลไกในการป้องกันพิษของเอธานอลต่อตับนั้นยังไม่เป็นที่ทราบกันในปัจจุบัน แต่กลไกหนึ่งที่อาจเป็นไปได้ก็คือการที่ฟ้าทะลายโจรไปมีผลต่อระบบเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เมตาบอไลส์เอธานอล ซึ่งจะเป็นกลไกทำนองเดียวกับกลไกในการป้องกันพิษของสารคาร์บอนเตตระคลอไรด์ต่อตับ ในการวิจัยครั้งนี้จึงมุ่งที่จะศึกษาว่าฟ้าทะลายโจรและสารประกอบคือ Andrographolide จะมีผลต่อกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลหรือไม่และอย่างไร

แอลกอฮอล์

เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ได้มีผู้บริโภคกันมานานนับเป็นศตวรรษ โดยที่เครื่องดื่มแอลกอฮอล์ในสมัยก่อนจะได้จากการหมักและมีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ต่ำ ได้แก่ เบียร์ (Beer) และ ไวน์ (Wine) เป็นต้น ต่อมาเมื่อมีการนำเทคนิคการกลั่นมาใช้ จึงทำให้สามารถผลิตเครื่องดื่มที่มีส่วนผสมของแอลกอฮอล์ในปริมาณสูงขึ้น เช่น การผลิตรัม (Rum) และ วิสกี้ (Whisky) ประกอบกับความนิยมบริโภคแอลกอฮอล์ที่เพิ่มขึ้นเรื่อย ๆ ทำให้เกิดปัญหาตามมาหลายด้านที่สำคัญคือปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพ ทั้งนี้เนื่องจากแอลกอฮอล์มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่ไม่พึงประสงค์ต่อระบบต่าง ๆ ในร่างกายหลายระบบด้วยกัน เช่น มีฤทธิ์กดระบบประสาทส่วนกลาง ซึ่งผลดังกล่าวจะคล้ายคลึงกับผลของยาสงบประสาทหรือยานอนหลับตัวอื่น ๆ ซึ่งจะกดระบบประสาทส่วนกลางโดยทั่ว ๆ ไป โดยขึ้นกับขนาดที่ใช้ (Ritchie, 1980) ในกรณีของแอลกอฮอล์นั้นจะทำให้การส่งสัญญาณประสาทผิดปกติไปด้วย (Creaven et al., 1971) แอลกอฮอล์ยังมีผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด การบริโภคในระยะเวลานานจะทำให้กล้ามเนื้อหัวใจถูกทำลาย ระบบเมตาบอลิสมของเซลกล้ามเนื้อหัวใจผิดปกติ ทำให้เกิดอาการของโรคกล้ามเนื้อหัวใจ เช่น มีอาการหัวใจโตผิดธรรมดา หรือเกิดอาการโรค Congestive heart failure ได้ (Ritchie, 1980) การบริโภคแอลกอฮอล์ยังมีผลต่อระบบทางเดินอาหารโดยจะทำลายเยื่อบุผนังกระเพาะอาหาร หลอดอาหารและลำไส้ทำให้เกิดการอักเสบขึ้น (Ritchie, 1980; Woolf, 1983) นอกจากนี้ในคนที่ติดแอลกอฮอล์จะมีโอกาสเกิดโรคตับอ่อนอักเสบได้มากกว่าคนปกติ ซึ่งอาจเป็นอันตรายถึงชีวิตได้ (Woolf, 1983)

ผลเสียของแอลกอฮอล์ประการหนึ่งซึ่งจะละเลยไม่กล่าวเสียมิได้ก็คือพิษต่อตับ เพราะเป็นอุบัติการที่พบได้บ่อยมากในคนที่ติดแอลกอฮอล์ และเป็นอันตรายอย่างยิ่งทั้งนี้เนื่องจากตับเป็นอวัยวะที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิสมของสารต่าง ๆ ในร่างกายไม่ว่าจะเป็นสารอาหาร เช่น คาร์โบไฮเดรต, ไขมัน, กรดอะมิโน และ โปรตีน ตลอดจนยาและสารแปลกปลอมอื่น ๆ เป็นแหล่งที่จะมีการกำจัดสารพิษ หรือมีการสะสมสารอาหารและวิตะมินบางอย่างไว้ใช้คราวจำเป็น ดังนั้นความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับตับ ย่อมส่งผลให้กระบวนการหลายๆ อย่างในร่างกายผิดปกติไปด้วย การบริโภคแอลกอฮอล์จะทำให้เกิดโรคของตับที่สำคัญ 3 ชนิด ได้แก่ โรคไขมันสะสมในตับ (fatty liver), ตับอักเสบจากแอลกอฮอล์ (alcoholic hepatitis) และ โรคตับแข็ง (cirrhosis) ในบรรดาโรคตับทั้งสามชนิดที่กล่าวมานี้ โรคตับแข็งนับว่าเป็นโรคตับที่ร้ายแรงที่สุด ซึ่งเมื่อใดที่ scar tissue ของโรคตับแข็งเกิดขึ้นแล้ว เซลตับจะไม่สามารถทำหน้าที่ได้เหมือนเดิมอีก นอกจากนี้ยังอาจมีภาวะแทรกซ้อนที่เป็น

อันตรายถึงชีวิตเกิดร่วมกับโรคตับแข็งได้อีกด้วย (Goldfien et al., 1978; Woolf, 1983)

การบริโภคแอลกอฮอล์ยังมีผลเสียต่อระบบอื่น ๆ ได้ไม่ว่าจะเป็นระบบต่อมไร้ท่อ (Ritchie, 1980) ระบบเลือด (Goldfien, et al., 1978; Woolf, 1983; Nilius, 1985) หรือแม้แต่ระบบสืบพันธุ์ (Lieber, 1989) นอกจากนี้มารดาที่บริโภคแอลกอฮอล์เป็นประจำยังทำให้ทารกที่คลอดออกมาเกิดภาวะ fetal alcohol syndrome ได้ ซึ่งมีความผิดปกติเกิดขึ้นหลายประการ เช่นความผิดปกติในระบบประสาทส่วนกลาง การเจริญเติบโตช้า และมีลักษณะผิดปกติทางกายภาพอื่น ๆ ซึ่งการเกิดทารกวิรูปดังกล่าวนี้เป็นผลโดยตรงของแอลกอฮอล์ที่ไปยับยั้งรูปแบบการเจริญตามปกติของเนื้อเยื่อทารก (Creaven et al., 1971; Goldfien et al., 1978; Ritchie, 1980)

ประเภทของแอลกอฮอล์ที่ใช้บริโภคได้ คือ เอทิล แอลกอฮอล์ (ethyl alcohol) หรือเอธานอล (ethanol) ส่วนเมทิล แอลกอฮอล์ (methyl alcohol) หรือเมธานอล (methanol) จะเป็นพิษมากถ้าบริโภคเข้าไป ดังนั้นในเนื้อความที่จะกล่าวต่อ ๆ ไป จะขอใช้คำว่า "เอธานอล" แทนคำว่า "แอลกอฮอล์"

เอธานอลนอกจากจะได้รับเข้าสู่ร่างกายจากภายนอกโดยผ่านการบริโภคแล้ว ยังจัดเป็นสารประกอบปกติที่พบในร่างกาย ซึ่งถูกสังเคราะห์ขึ้นมาโดยจุลชีพในทางเดินอาหาร แล้วถูกดูดซึมเข้าไปในร่างกาย ดังที่พบว่าในคนที่แม้จะไม่ได้ดื่มสุราเลยก็ตาม ก็ยังสามารถตรวจพบเอธานอลได้ในเลือด (Li, 1977)

คุณสมบัติทางจลนศาสตร์ของเอธานอล

การดูดซึม (Absorption)

เอธานอลมีโมเลกุลขนาดเล็ก มีคุณสมบัติเป็นกลาง ละลายน้ำได้ดี จึงถูกดูดซึมได้อย่างรวดเร็วโดยกระบวนการแพร่ (Simple diffusion) ตลอดทางเดินอาหาร (Agarwal and Goedde, 1989; Goldfien et al., 1978) โดยการดูดซึมจากกระเพาะอาหารจะเกิดขึ้นทันทีแต่อัตราเร็วของการดูดซึมจะช้ากว่าการดูดซึมจากบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้น ในภาวะอดอาหารประมาณ 20% ของเอธานอลที่บริโภคเข้าไปจะถูกดูดซึมจากกระเพาะอาหารโดยเอธานอลส่วนที่เหลือจะถูกดูดซึมจากลำไส้เล็กส่วนต้นอย่างรวดเร็วทันทีที่ผ่านกระเพาะอาหารลงมา และการดูดซึมบริเวณนี้เกิดขึ้นเกือบสมบูรณ์ เหลือเอธานอลเพียง

ส่วนน้อยที่จะถูกดูดซึมที่ลำไส้เล็กส่วนอื่น (Li, 1977; Goldfien et al., 1978; Woolf, 1983; Agarwal and Goedde, 1989) ดังนั้นตัวกำหนดอัตราเร็วของการดูดซึมเอธานอลที่สำคัญประการหนึ่งก็คือ เวลาที่ใช้ในการขจัดอาหารออกจากกระเพาะ (gastric emptying time) นั่นเอง ซึ่งจะอยู่ภายใต้อิทธิพลของปัจจัยต่าง ๆ หลายประการ เช่น อาหาร การที่มีอาหารในกระเพาะจะยืดเวลาในการขจัดอาหารออกจากกระเพาะออกไป และเนื่องจากอาหารไปปกคลุมพื้นผิวของเยื่อบุผนังกระเพาะอาหารจึงทำให้การแพร่ของเอธานอลผ่านบริเวณนี้ลดลงด้วย อาหารที่มีโปรตีน ไขมัน หรือคาร์โบไฮเดรตในปริมาณสูง ๆ จะยับยั้งการดูดซึมเอธานอลได้ เอธานอลที่มีความเข้มข้นสูง ๆ ยังทำให้เกิดการระคายเคืองแก่กระเพาะอาหารและเกิดการเกร็งตัวของหูรูดของกระเพาะอาหารที่ต่อกับลำไส้เล็กส่วนต้น ทำให้เอธานอลผ่านมายังบริเวณลำไส้เล็กส่วนต้นได้ช้าลง การดูดซึมของเอธานอลจึงช้าลงด้วย

ปัจจัยอื่นที่มีผลกระทบต่อการดูดซึมของเอธานอล ได้แก่ เลือดที่มาเลี้ยงยังบริเวณที่มีการดูดซึมหรือชนิดของเครื่องดื่มที่มีเอธานอลผสมอยู่ เช่น เอธานอลในเหล้ากลั่นจะถูกดูดซึมได้เร็วกว่าเอธานอลในเบียร์หรือไวน์ นอกจากนี้อัตราเร็วของการบริโภคเอธานอล หรือแม้แต่อุณหภูมิในร่างกายก็จะมีผลกระทบต่อการดูดซึมเอธานอลได้ทั้งสิ้น

อัตราการดูดซึมเอธานอลจะมีความผันแปรระหว่างบุคคลมากซึ่งส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็นสำคัญ (Agarwal and Geodde, 1989)

การกระจาย (Distribution)

ค่าสัมประสิทธิ์ของการกระจายตัวของเอธานอลระหว่างน้ำและไขมันมีค่าประมาณ 30 : 1 ดังนั้นเอธานอลจึงกระจายไปได้ทั่วร่างกาย ซึ่งจะมากน้อยในบริเวณต่าง ๆ ขึ้นกับปริมาณน้ำในเนื้อเยื่อบริเวณนั้น ๆ อัตราเร็วในการผ่านเข้าสู่เนื้อเยื่อบริเวณต่าง ๆ จึงขึ้นโดยตรงกับปริมาณเลือดที่มาเลี้ยงเนื้อเยื่อในบริเวณนั้น ๆ โดยที่ความเข้มข้นของเอธานอลในส่วนของระบบประสาทส่วนกลางซึ่งเป็นบริเวณที่มีเส้นเลือดมาเลี้ยงมาก จะถึงสมดุลกับความเข้มข้นในเส้นเลือดแดงอย่างรวดเร็ว ในขณะที่ความเข้มข้นของเอธานอลในบริเวณเนื้อเยื่อไขมันหรือกล้ามเนื้อลายในขณะพักซึ่งเป็นบริเวณที่มีเส้นเลือดไปเลี้ยงน้อย จะเพิ่มขึ้นอย่างช้า ๆ เอธานอลสามารถผ่านเข้าหรือออกจากเนื้อเยื่อต่าง ๆ ได้ เช่นที่สมอง เป็นต้น โดยกระบวนการ passive diffusion ซึ่งทิศทางของการแพร่จะเข้าหรือออกจากเซลขึ้นอยู่กับความแตกต่างของความเข้มข้นของเอธานอลระหว่างเยื่อกั้น ดังนั้น เมื่อเอธานอลค่อย ๆ ผ่านเข้าสู่กล้ามเนื้อลายซึ่งมีมวลสารมาก ระดับของเอธานอลในเลือดจะต่ำลง ทำให้เกิดความแตกต่างของความเข้มข้นของเอธานอลระหว่างในเส้นเลือดแดงภายในสมองและเนื้อเยื่อสมองมากขึ้น

เอธานอลจึงแพร่ออกมาจากสมอง (Creaven, Mclsaac and Roach, 1971; Agarwal and Goedde, 1989)

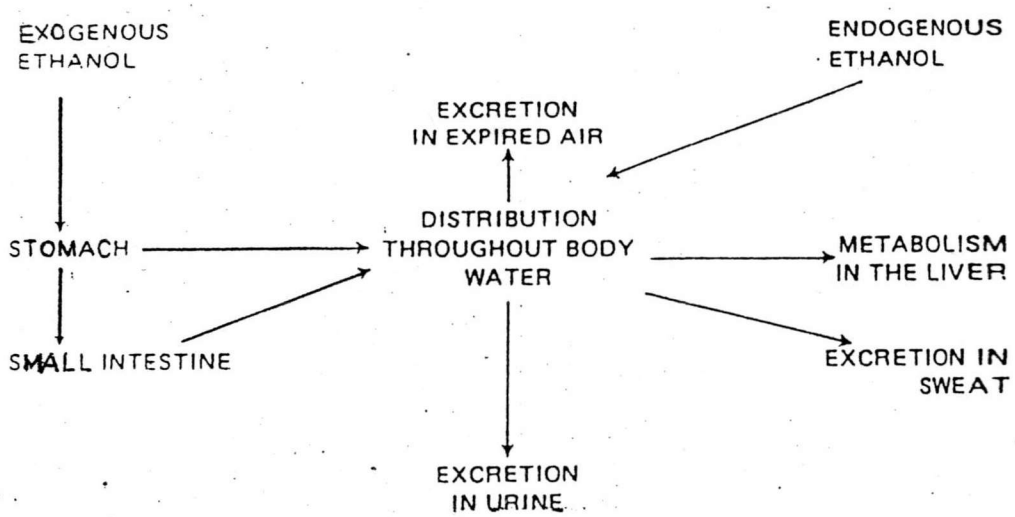
การขจัดเอธานอล (Ethanol elimination)

ส่วนใหญ่จะเกิดโดยกระบวนการเมตาบอลิสม มีส่วนน้อยที่ถูกขับถ่ายออกมาทางลมหายใจ และทางปัสสาวะในรูปที่ไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งการขับถ่ายผ่านทางไตและปอดนี้จะมีความสำคัญน้อยเมื่อความเข้มข้นของเอธานอลในเลือดต่ำ แต่จะมีความสำคัญมากขึ้นเมื่อความเข้มข้นของเอธานอลในเลือดสูงขึ้นหรือเมื่ออุณหภูมิภายในร่างกายเพิ่มขึ้น อัตราการเมตาบอลิสมของเอธานอลในแต่ละบุคคลจะแตกต่างกันไปหรือแม้แต่ในคน ๆ เดียวกันก็อาจผันแปรได้ในแต่ละวันหรือในแต่ละช่วงที่มีการทดสอบ ทั้งนี้ส่วนหนึ่งจะเกี่ยวข้องกับความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็นสำคัญ (Li, 1977; Agarwal and Geodde, 1989)

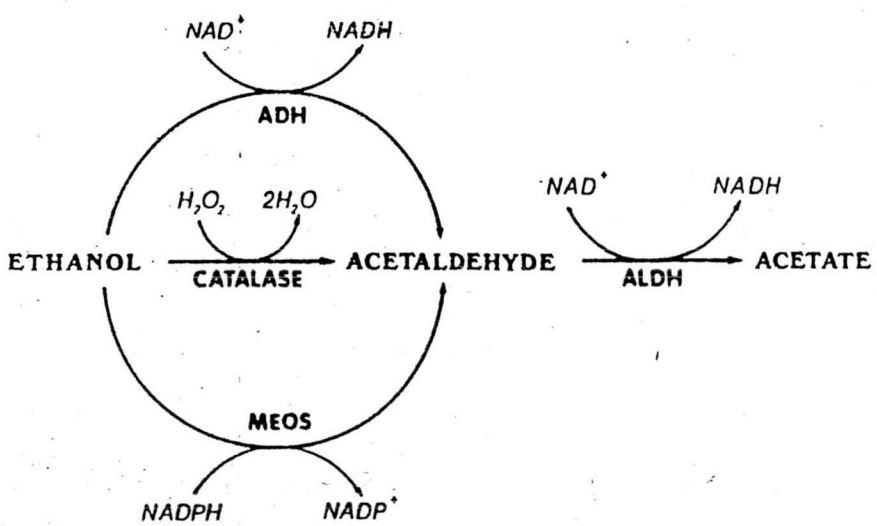
อวัยวะหลักที่สำคัญในกระบวนการเมตาลิสมของเอธานอลในคนและสัตว์ทดลองหลายๆ สปีชีส์ ได้แก่ ตับ โดยที่ในคนนั้นกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลโดยตับคิดเป็น 75% ของการขจัดเอธานอลออกจากร่างกายทั้งหมด ซึ่งอัตราการขจัดเอธานอลโดยตับนี้คิดเป็นค่าเฉลี่ยประมาณ 1.6 มิลลิโมล (เอธานอล)/นาที

ในกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลนั้น เอธานอลจะต้องผ่านการออกซิเดชันในขั้นแรกไปเป็นอะซีตัลดีไฮด์ (acetaldehyde) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนแปลงต่อไปเป็นอะซีเตต (acetate) ปลดปล่อยออกมาในระบบไหลเวียนเลือด โดยอะซีเตตบางส่วนจะถูกออกซิไดส์ต่อไปภายในตับได้เป็นคาร์บอนไดออกไซด์ และน้ำโดยผ่านวัฏจักรเครปส์ (Kreb's cycle) อะซีเตตบางส่วนอาจถูกเปลี่ยนรูปไปเป็น metabolic intermediate อื่น ๆ เช่น กรดไขมัน หรือคีโตน เป็นต้น กระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลอาจเกิดผ่านวิถีทางอื่นได้ เช่น โดยกระบวนการ Conjugation หรือ Condensation แต่ไม่ค่อยมีความสำคัญนัก

ในกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลไปเป็นอะซีตัลดีไฮด์นั้นมีเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องหลายระบบด้วยกัน ได้แก่ Alcohol dehydrogenase, Catalase และ Microsomal ethanol oxidizing system เอ็นไซม์บางระบบจะมีบทบาทเฉพาะในการทดลองในหลอดทดลองเท่านั้น ในขณะที่บางระบบจะมีบทบาทที่ชัดเจนทั้งในตัวสัตว์ทดลองและในหลอดทดลอง ในบรรดาเอ็นไซม์ทั้งสามระบบที่กล่าวมานี้ เอ็นไซม์ Alcohol dehydrogenase นับว่าเป็นเอ็นไซม์หลักซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลในร่างกาย โดยเฉพาะอย่าง



รูปที่ 3 การดูดซึม การขับถ่าย และเมตาบอลิสมของเอธานอล



รูปที่ 4 วิถีทางเมตาบอลิสมของเอธานอล

018161

ยิ่งเมื่อความเข้มข้นของเอธานอลในเลือดมีค่าน้อยกว่า 20 มิลลิโมล่าร์ สองในสามของกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลจะเกิดโดยเอ็นไซม์ระบบนี้ (Li, 1977)

เอ็นไซม์ Alcohol dehydrogenase หรือ ADH เป็นเอ็นไซม์ที่ปรากฏอยู่ในส่วนของเหลวภายในเซลตับ (liver cytosol) จะเร่งปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอลดังต่อไปนี้

$$CH_3CH_2OH + NAD^+ \rightleftharpoons CH_3CHO + NADH + H^+$$

ADH เป็นเอ็นไซม์ที่พบได้ทั้งในสัตว์ พืช และจุลชีพ (Li, 1977; Bosron, 1980) โดย ADH จากตับของคน, ม้า และหนู จะมีลักษณะเป็น dimeric molecules มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 80,000 มีอะตอมของสังกะสีจับอยู่อย่างแน่นหนา ซึ่งจำเป็นต่อการมีสมรรถภาพของเอ็นไซม์นี้ ADH จากตับของม้าและคนจะมีรูปแบบโมเลกุลหลายอย่าง มีลักษณะเป็น isozymes ซึ่งจะมีคุณสมบัติทางจลนศาสตร์แตกต่างกันไป โดยเป็นผลจากความแตกต่างทางพันธุกรรมเป็นสำคัญซึ่งเป็นส่วนหนึ่งที่ก่อให้เกิดความแตกต่างระหว่างบุคคลในอัตราการขจัดเอธานอล หรือผลทางเภสัชวิทยาภายหลังได้รับเอธานอล (Li, 1977; Agarwal and Goedde, 1989)

ADH จะมีความจำเพาะต่อสับเสตรท (substrate) อย่างกว้างขวาง สับเสตรทดังกล่าวได้แก่ Primary และ Secondary aliphatic alcohols, diols, cyclic และ aromatic alcohols, ฟ-hydroxylated fatty acid และ 2-enoic alcohol ตลอดจน aldehyde ของสารเหล่านี้ ส่วนสับเสตรทของ ADH ที่มีอยู่ในร่างกายนอกจากเอธานอล ได้แก่ retinol, farnesol และ branched chain unsaturated alcohol เป็นต้น

ADH จะมีจลนศาสตร์แบบ Zero-order โดยแม้ว่าจะมีเอธานอลในปริมาณมาก ก็ไม่สามารถเพิ่มอัตราเร็วของปฏิกิริยาได้ (Li, 1977) pH optimum สำหรับกระบวนการออกซิเดชันโดยเอ็นไซม์นี้มีค่า 10.8 แต่ถ้าวิเคราะห์สมรรถภาพของเอ็นไซม์นี้ในส่วนของเหลวภายในเซลที่ได้ภายหลังขบวนการปั่นแยกหรือการเตรียมให้บริสุทธิ์บางส่วนแล้ว pH optimum อาจต่ำลงเป็น 8.5 ได้ (Bosron and Li, 1980) เอ็นไซม์ ADH ยังถูกยับยั้งได้ด้วยสารบางตัว เช่น pyrazole, 4-alkylpyrazole, fatty acid amides, aromatic acid amides, n-butyramide, n-butyraldoxime เป็นต้น ในขณะที่ถูก

เพิ่มสมรรถภาพได้ด้วยยาบางตัว เช่น propylthiouracil เป็นต้น (Hillbom and Pikkarainen, 1970)

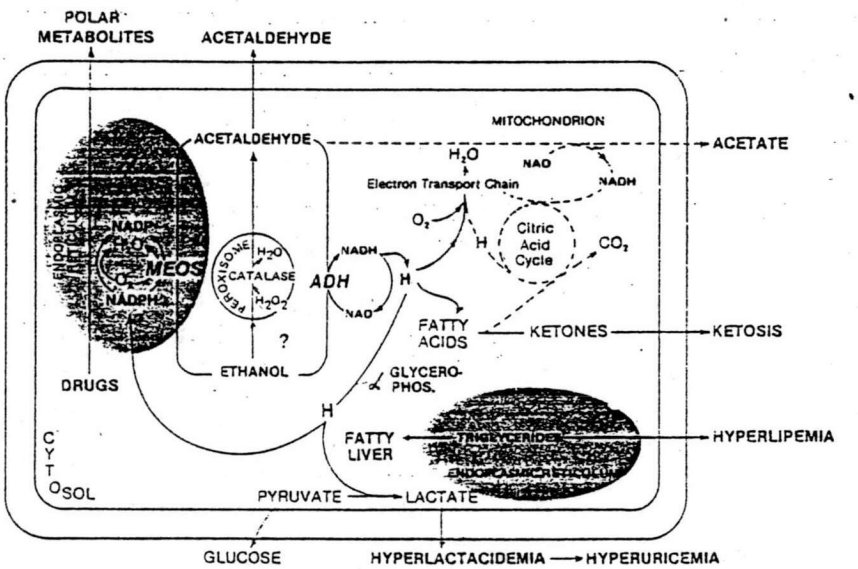
ระหว่างปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอลซึ่งถูกเร่งโดย ADH นั้น จะทำให้ความเข้มข้นของ NADH เพิ่มขึ้น ซึ่ง reducing equivalence ของ NADH ที่ถูกสร้างขึ้นมานี้จะถูกขนส่งเข้าสู่ไมโตคอนเดรียโดย "Shuttles" และถูกออกซิไดส์ต่อไปในลูกโซ่การหายใจ (respiratory chain) ได้ NAD กลับมาใช้ในกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลซึ่งกระบวนการออกซิเดชันของ NADH ที่เกิดขึ้นนี้นับว่า มีความสำคัญต่อปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอลโดยเอ็นไซม์ ADH (Plapp, 1975) การเพิ่มในสัดส่วนของ NADH กับ NAD อันเป็นผลจากปฏิกิริยาออกซิเดชันของเอธานอลโดย ADH นี้ยังมีผลกระทบต่อกระบวนการเมตาลิสมปกติหลายระบบในร่างกาย ทำให้เกิดความผิดปกติขึ้น เช่น

1. การเกิดภาวะ Hypoglycemia อันสืบเนื่องมาจากการยับยั้งการสร้างกลูโคสของตับจากสารเริ่มต้นต่าง ๆ มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพของเอ็นไซม์ที่เกี่ยวข้องในขั้นตอนต่าง ๆ ของกระบวนการสร้างกลูโคสของตับ ทำให้ระดับกลูโคสในเลือดลดต่ำลงเกิดภาวะ Hypoglycemia ซึ่งเป็นภาวะแทรกซ้อนหนึ่งที่อาจเป็นสาเหตุของการตายอย่างฉับพลันในกรณีเกิดพิษจากเอธานอลก็ได้ (Woolf, 1983)

2. การเกิดภาวะ Hyperlipemia และ Fatty liver โดยตับจะมีการสังเคราะห์ไขมันและไตรกลีเซอไรด์เพิ่มขึ้น ตลอดจนลดการสลายกรดไขมันที่ได้รับจากอาหาร ทำให้เกิดภาวะมีไขมันสูงในเลือดและมีการสะสมไขมันในตับ (Plapp, 1975; Woolf, 1983)

นอกจากนี้อาจพบความผิดปกติอื่น ๆ เช่น การเกิดภาวะ Hyperuricemia (Brunt 1983; Woolf, 1983; Lieber, 1989) และ Ketoacidosis (Woolf, 1983; Lieber, 1989) เป็นต้น

เนื่องจากส่วนหนึ่งของการออกซิเดชันของเอธานอลโดยตับในตัวสัตว์ทดลองนั้นไม่ไวต่อตัวยับยั้งของ ADH จึงได้มีผู้เสนอวิถีทางอื่นที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลขึ้นมา ซึ่งนับตั้งแต่ปี ค.ศ. 1945 เป็นต้นมาก็ได้ทราบว่าเอ็นไซม์ Catalase ที่ปรากฏอยู่ในส่วนเปอร์ออกซิโซม (peroxisome) สามารถออกซิไดส์เอธานอลได้ (Agarwal and Goedde, 1989)



Metabolic effects of alcohol on the liver. *Metabolism of alcohol in the hepatocyte and schematic representation of its link to fatty liver, hyperlipemia, hyperuricemia, hyperlactacidemia, ketosis, and hypoglycemia.* **ADH** = *alcohol dehydrogenase;* **MEOS** = *microsomal ethanol-oxidizing system;* **NAD** = *nicotinamide adenine dinucleotide;* **NADH** = *nicotinamide adenine dinucleotide, reduced form;* **NADP** = *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate;* **NADPH** = *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, reduced form. Pathways decreased by alcohol are represented by dashed lines.*

รูปที่ 5 ผลของกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลที่มีต่อตับ

ในกรณีที่มี H_2O_2 ในปริมาณมาก catalase สามารถเร่งการสลาย H_2O_2 ในปฏิกิริยา :-

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

ในกรณีที่มีตัวให้ไฮโดรเจนที่เหมาะสม เช่น เอธานอล และมี H_2O_2 ในปริมาณที่จำกัดปฏิกิริยา peroxidation จะเกิดขึ้นดังนี้ :-

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

อัตราเร็วของกระบวนการ peroxidation ของเอธานอลนี้ขึ้นกับอัตราเร็วของการผลิต H_2O_2 ซึ่งสัมพันธ์กับความเข้มข้นของเอ็นไซม์ Catalase และความเข้มข้นของเอธานอล เมื่ออัตราส่วนของอัตราเร็วในการผลิต H_2O_2 กับความเข้มข้นของ Catalase heme มีค่าต่ำกว่า 60 ปฏิกิริยา peroxidation จะเด่นขึ้นมา แต่ถ้าอัตราส่วนดังกล่าวมีค่าเกิน 200 H_2O_2 ส่วนใหญ่จะถูกสลายไปในกระบวนการ catalatic

แม้ว่าเอ็นไซม์นี้สามารถออกซิไดส์เอธานอลได้ในหลอดทดลอง แต่จะไม่ค่อยมีบทบาทเด่นชัดในกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลในตัวสัตว์ทดลอง (Agarwal and Goedde, 1989) จึงได้มีการศึกษาถึงวิถีทางอื่นที่เป็นไปได้ จนที่สุดในปี 1965 Orme-Johnston และ Ziegler ได้พบว่าส่วนไมโครโซมของเซลตับสามารถออกซิไดส์เอธานอลให้เป็นอะซีตัลดีไฮด์ได้เมื่อมี NADPH และ O_2 ดังปฏิกิริยาต่อไปนี้ :- (Li, 1977)

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

ในการศึกษาต่อ ๆ มา พบว่าปฏิกิริยาดังกล่าวถูกเร่งโดยเอ็นไซม์ Microsomal ethanol oxidizing system (MEOS) ซึ่งสมรรถภาพของเอ็นไซม์ MEOS นี้ จะพบเฉพาะในส่วนของไมโครโซมที่ประกอบด้วย NADPH-cytochrome C-reductase, phospholipid และ cytochrome P-450 ซึ่งถ้ามีเฉพาะ NADPH-cytochrome C-reductase และ phospholipid โดยไม่มี cytochrome P-450 ก็จะไม่พบสมรรถภาพของเอ็นไซม์นี้ หรือการใช้คาร์บอนมอนอกไซด์ซึ่งเป็นตัวยับยั้ง cytochrome P-450 ตลอดจนการทำลาย cytochrome P-450 ก็จะทำให้เอ็นไซม์ MEOS สูญเสียสมรรถภาพได้เช่นเดียวกัน (Hasumura, et al., 1976) ปัจจุบันได้มีการค้นพบ cytochrome P-450 ที่มีความจำเพาะต่อเอธานอลและถูกชักนำให้มีสมรรถภาพเพิ่มขึ้นได้ด้วยเอธานอล อย่างไรก็ตาม

cytochrome P-450 isoenzyme อื่น ๆ ของไมโครโซมก็อาจมีความเกี่ยวข้องในกระบวนการออกซิเดชันของเอชานอลได้ ดังนั้นคำว่า "Microsomal ethanol oxidizing system" หรือ MEOS นี้ จึงใช้เมื่อเราจะกล่าวถึงความสามารถโดยรวมของไมโครโซมที่จะออกซิไดส์เอชานอลมากกว่าที่จะกล่าวถึงส่วนของสมรรถภาพเอ็นไซม์ที่ถูกเร่งโดย cytochrome P-450 ที่จำเพาะต่อเอชานอล (Lieber, 1989)

นอกจากจะสามารถแสดงสมรรถภาพของเอ็นไซม์ MEOS ให้เห็นได้ในการทดลองในหลอดทดลองแล้ว ยังมีข้อมูลที่สนับสนุนบทบาทของ MEOS ในสัตว์ทดลองด้วย เช่น เมื่อใช้สารยับยั้งเอ็นไซม์ ADH แล้วกระบวนการเมตาบอลิสมของเอชานอลมิได้ถูกยับยั้งโดยสมบูรณ์ และการที่อัตราเร็วของกระบวนการเมตาบอลิสมของเอชานอลสามารถเพิ่มขึ้นได้เมื่อมีความเข้มข้นของเอชานอลสูง ๆ ยิ่งกว่านั้นใน deer mice ที่มีความบกพร่องทางพันธุกรรมคือเป็น ADH-negative แต่มีสมรรถภาพของเอ็นไซม์ MEOS สูง ก็สามารถเมตาบอไลส์เอชานอลได้อย่างมีนัยสำคัญ (Agarwal and Goedde, 1989)

ความแตกต่างของ MEOS กับ ADH จะพิจารณาได้จาก :- (Lieber, Rubin and DeCarli, 1971; Hasumura et al., 1976)

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

2. ตำแหน่งที่อยู่ภายในเซล : MEOS จะอยู่ในส่วนไมโครโซมในขณะที่ ADH จะอยู่ในส่วนของเหลวภายในเซล

3. ความต้องการ Co-factor : MEOS ต้องการ NADPH ในปฏิกิริยาในขณะที่ ADH ต้องการ NAD

4. ค่า Km สำหรับเอชานอล : สำหรับ MEOS มีค่า 7-10 mM และสำหรับ ADH มีค่าต่ำกว่า 2 mM

5. ภายหลังที่มีการให้เอชานอล MEOS สามารถปรับตัวให้มีสมรรถภาพเพิ่มขึ้นได้ในขณะที่ภายใต้สภาวะเดียวกันนี้ ADH ไม่มีการเปลี่ยนแปลงสมรรถภาพ

แต่เดิมมีผู้เข้าใจกันว่าสมรรถภาพของ MEOS ที่พบในหลอดทดลองนั้น แท้จริงแล้วมาจากเอ็นไซม์ Catalase ที่ปนเปื้อนมาระหว่างการเตรียมไมโครโซม แต่เมื่อศึกษาต่อมาพบว่าไม่เป็นเช่นนั้น ทั้งนี้เมื่อเปรียบเทียบ MEOS กับ Catalase จะเห็นว่ามีความแตกต่างในคุณสมบัติหลายประการคือ (Lieber, Rubin and DeCarli, 1971; Hasumura et al. 1976)

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1. ตำแหน่งที่อยู่ภายในเซล : MEOS อยู่ในส่วนของไมโครโซมในขณะที่ Catalase จะอยู่ในส่วนของ Microbodies ที่ถูกแยกออกมากับส่วนไมโตคอนเดรีย ถึงแม้ว่า organelle อื่น ๆ รวมทั้งไมโครโซมจะมี Catalase ปริมาณเล็กน้อยอยู่ก็ตาม

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

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

4. ผลของสาร pyrazole : เมื่อให้สาร pyrazole ในขนาด 4.4 mmole ต่อน้ำหนักตัวสัตว์ทดลอง 1 kg พบว่าจะลดสมรรถภาพของ MEOS ลงได้เพียง 14% ในขณะที่ลดสมรรถภาพของเอ็นไซม์ Catalase ลงได้ถึง 90%

5. ภายหลังมีการให้เอธานอล MEOS สามารถปรับตัวให้มีสมรรถภาพเพิ่มขึ้นได้ในขณะที่สมรรถภาพของเอ็นไซม์ Catalase ไม่เปลี่ยนแปลง

จากการที่ค้นพบ cytochrome P-450 ซึ่งมีความจำเพาะต่อเอธานอลและถูกชักนำให้มีสมรรถภาพเพิ่มขึ้นได้ด้วยเอธานอล และ cytochrome P-450 นี้นับเป็นส่วนประกอบสำคัญอันหนึ่งของเอ็นไซม์ MEOS จึงเป็นเหตุผลหนึ่งที่ว่าทำไมการได้รับเอธานอลในระยะยาวแล้วจึงเกิดการชักนำในสมรรถภาพของเอ็นไซม์ MEOS ได้ซึ่งคาดว่าเป็นกลไกสำคัญอันหนึ่งที่ทำให้มีการเพิ่มอัตราการเมตาบอไลส์เอธานอลในคนที่ได้รับเอธานอลเป็นระยะเวลานาน (Lieber, 1989) จากการศึกษาทาง morphology พบว่าการได้รับเอธานอลเป็นระยะเวลานานทำให้มีการเพิ่มจำนวนของ smooth endoplasmic reticulum ของเซลตับ (Lieber, Rubin and Decarli, 1971; Li, 1977) ซึ่งโดยทั่วไปแล้วยาซึ่งชักนำให้มีการขยายขนาดหรือเพิ่มจำนวนของ smooth endoplasmic reticulum มักจะทำให้มีการเพิ่มปริมาณโปรตีนของไมโครโซมและสมรรถภาพของเอ็นไซม์ในส่วนไมโครโซมที่ทำหน้าที่เมตาบอไลส์ยาจะเพิ่มขึ้นด้วย ในการทดลองพบว่าการให้เอธานอลแก่หนูขาวต่อเนื่องเป็นระยะเวลานานส่งผลให้มีการเพิ่มในสมรรถภาพของเอ็นไซม์หลายชนิดของไมโครโซมที่ทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงยา ซึ่งรวมถึงเอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่ hydroxylate aniline (ซึ่งเป็นสับเสตรทที่ใช้กันอย่างกว้างขวางในการศึกษาเกี่ยวกับเมตาบอลิสมของยา), pentobarbital และสารก่อมะเร็ง benzpyrene นอกจากนี้เอ็นไซม์ที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับกระบวนการรีดักชัน เช่น เอ็นไซม์ Nitroreductase ก็ถูกเพิ่มสมรรถภาพขึ้นด้วย (Lieber, Rubin and DeCarli, 1971)

ความสามารถของเอ็นไซม์ MEOS ที่จะปรับตัวให้มีสมรรถภาพเพิ่มขึ้นนั้น ส่วนหนึ่งเกี่ยวข้องกับการเกิดการทนยา (tolerance) ในคนที่ติดเอธานอลโดยจะต้องได้รับเอธานอลในขนาดที่สูงขึ้นหรือต้องมีระดับเอธานอลในเลือดที่สูงขึ้น จึงจะก่อให้เกิดผลทางเภสัชวิทยาเท่าเดิม (Goldfien et al., 1978) แต่ทั้งนี้จำเป็นต้องพิจารณาปัจจัยอื่นประกอบด้วยเช่น ความสามารถในการปรับตัวของระบบประสาทส่วนกลางต่อผลของเอธานอล ตลอดจนการปรับทางพฤติกรรมของผู้บริโภคเอธานอลที่เรียนรู้ที่จะควบคุมพฤติกรรมของตนเองจากผลของเอธานอล (Woolf, 1983)

สิ่งสำคัญที่เป็นผลจากการเพิ่มสมรรถภาพของเอ็นไซม์ MEOS ไม่ว่าจะมีสาเหตุจากเอธานอลหรือปัจจัยอื่นก็คือ พิษต่อตับ (hepatotoxicity) อันสืบเนื่องมาจากการที่มีการผลิตอะซีตัลดีไฮด์เพิ่มขึ้น ซึ่งอะซีตัลดีไฮด์นี้เองที่เป็นสาเหตุของอาการรุนแรงหลายอย่างอันเป็นผลจากการบริโภคเอธานอลนอกเหนือไปจากพิษโดยตรงของเอธานอลเองแล้ว (Nilius, 1985; Lieber, 1989) และยังพบว่าอะซีตัลดีไฮด์นี้มีพิษมากกว่าเอธานอลด้วย (Nilius, 1985) ซึ่งในสภาวะปกติในร่างกายนั้น 90% ของอะซีตัลดีไฮด์ที่ถูกผลิตขึ้นจะถูกเมตาบอไลส์ที่ตับโดยเอ็นไซม์ Aldehyde dehydrogenase (ALDH) (Li, 1977) ซึ่งเอ็นไซม์นี้จะไม่มีความจำเพาะต่อสับเสตรทโดยจะเร่งปฏิกิริยาต่อไปนี้ :-

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

ALDH มีลักษณะเป็น isozymes โดยที่ในคนนั้นจะมี ALDH อย่างน้อยสองชนิดคือ ALDH isozyme ที่มีค่า K_m ต่ำซึ่งปรากฏอยู่ในส่วนไมโตคอนเดรีย และ isozyme ที่มีค่า K_m สูง ซึ่งปรากฏอยู่ในส่วนของเหลวภายในเซล (Nilius, 1985) เอ็นไซม์ ALDH ในหนูขาวก็จะมีลักษณะทำนองเดียวกันนี้ (Li, 1977)

เนื่องจากปกติในระหว่างกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลนั้น จะพบอะซีตัลดีไฮด์ในความเข้มข้นต่ำ ดังนั้นสมรรถภาพของเอ็นไซม์ ALDH ซึ่งมีค่า K_m ต่ำนี้น่าจะเป็นปัจจัยสำคัญที่จะกำหนดอัตราเร็วของการออกซิไดส์อะซีตัลดีไฮด์ ซึ่งการศึกษาโดยใช้ตัวยับยั้งต่าง ๆ ก็ได้ผลที่สนับสนุนความคิดดังกล่าวนี้ และยังทำให้ทราบว่าความสามารถของตับในการออกซิไดส์อะซีตัลดีไฮด์โดยปกติแล้วจะไม่มากไปกว่าความสามารถในการออกซิไดส์เอธานอล

เมื่อพิจารณาขั้นตอนต่าง ๆ ในวิถีทางเมตาบอลิสมของเอธานอลแล้วจะเห็นได้ว่ามีขั้นตอนสำคัญสามขั้นตอนที่อาจมีผลเปลี่ยนแปลงอัตราเมตาบอลิสมของเอธานอลได้ คือ

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

ตามทฤษฎีแล้ว ทั้งสามขั้นตอนสามารถกำหนดอัตราเร็วของกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลได้ แม้ว่าจะเพียงบางส่วนก็ตาม อย่างไรก็ตาม ภายใต้สภาวะหนึ่ง ๆ ขั้นตอนหนึ่งก็อาจจะเด่นกว่าขั้นตอนอื่นในการกำหนดอัตราเร็วของปฏิกิริยารวมดังกล่าวได้

ภายใต้สภาวะปกตินั้นกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลโดย ADH ดูจะเป็นขั้นตอนกำหนดอัตราเร็วของกระบวนการเมตาบอลิสมของเอธานอลที่เด่นกว่าขั้นตอนอื่น แต่ก็เป็นที่ทราบกันแล้วว่าสมดุลของปฏิกิริยาที่ถูกเร่งโดย ADH นั้นไม่เหมาะสมสำหรับการออกซิไดส์เอธานอล ดังนั้นการที่ปฏิกิริยาจะดำเนินต่อไปได้ อะซีตัลดีไฮด์ที่เกิดขึ้นจะต้องถูกขจัดออกไปอย่างมีประสิทธิภาพ และจะต้องมีการออกซิเดชันของ NADH กลับมาเป็น NAD อย่างรวดเร็ว ซึ่งตามปกติจะเกิดในไมโตคอนเดรียโดยผ่านกระบวนการส่งถ่ายอิเลคตรอนในลูกโซ่การหายใจ (respiratory chain) ดังนั้นกระบวนการออกซิเดชันของ NADH ก็สามารถจัดเป็นขั้นตอนหลักที่กำหนดอัตราเร็วของกระบวนการออกซิเดชันของเอธานอลในตับได้ ซึ่งก็พบว่าเมื่ออัตราการออกซิไดส์ NADH เพิ่มขึ้นโดยสาร เช่น ฟรุคโตส, ไพรูเวต, กลีเซอรัลดีไฮด์ หรือโดยสารที่เป็น uncoupling สำหรับกระบวนการออกซิเดทีฟ ฟอสฟอริเลชัน (oxidative phosphorylation) จะทำให้อัตราการออกซิไดส์เอธานอลเพิ่มขึ้นด้วย

เอ็นไซม์ ALDH ในไมโตคอนเดรียที่มีค่า K_m ต่ำซึ่งคอยควบคุมความเข้มข้นของอะซีตัลดีไฮด์ในตับ ก็อาจเป็นปัจจัยสำคัญในการกำหนดอัตราการขจัดเอธานอลได้เช่นเดียวกัน แม้ว่าอัตราการออกซิไดส์อะซีตัลดีไฮด์ในตับนั้นจะไม่ค่อยไวต่อการเปลี่ยนแปลงในอัตราส่วนระหว่าง NAD^+ กับ NADH ก็ตาม (Li, 1977)