

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในการป้องกันและรักษามะเร็งท่อน้ำดี

จริยา หาญวจนวงศ์^{1,2,3,4*}, วันชนะ สืบไว^{3,5}, ธิดารัตน์ บุญมาศ^{3,6}, กุลธิดา เวทีวุฒาจารย์^{3,7}

¹ภาควิชาจุลชีววิทยา, ²ศูนย์ความเป็นเลิศด้านนวัตกรรมทางเคมี, ³ศูนย์วิจัยพยาธิใบไม้ตับและมะเร็งท่อน้ำดี, ⁴กลุ่มวิจัยด้านเคมีจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ, ⁵ภาควิชานิติเวชศาสตร์, ⁶ภาควิชาปรสิตวิทยา, ⁷ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น จังหวัดขอนแก่น 40002

Natural Products for Prevention and Treatment of Cholangiocarcinoma

Chariya Hahnvajjanawong^{1,2,3,4*}, Wunchana Seubwai^{3,5}, Thidarut Boonmars^{3,6}, Kulthida Vaeteewoottacharn^{3,7}

¹Department of Microbiology, ²Center of Excellent for Innovation in Chemistry, ³Liver fluke and Cholangiocarcinoma Research Center, ⁴Natural Products Chemistry Research Unit, ⁵Department of Forensic Medicine, ⁶Department of Parasitology, ⁷Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งที่มีอุบัติการณ์สูงสุดในภาคตะวันออกเฉียงเหนือของประเทศไทย ปัจจุบันยังไม่มีการรักษา มะเร็งชนิดนี้ยังมีประสิทธิภาพ ดังนั้นจึงมีความพยายามที่จะค้นหาสารหรือยาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ในแง่ การป้องกันหรือรักษามะเร็ง เนื่องจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ มีสารสำคัญในการออกฤทธิ์หลายชนิด บางชนิดสามารถ ออกฤทธิ์ได้กว้างและมีรายงานว่ามีความสามารถในการป้องกัน และรักษาโรคมะเร็ง เช่น phenolic compound alkaloid และวิตามิน เป็นต้น ในบทความนี้จะกล่าวถึงสารสำคัญกลุ่ม ต่างๆ ที่เคยมีรายงานการศึกษาในมะเร็งท่อน้ำดี โดยส่วนใหญ่ จะอยู่ในขั้นการทดสอบในหลอดทดลองหรือปรีคลินิกเท่านั้น

Cholangiocarcinoma (CCA) is a malignant tumor which has highest incidence in Northeast of Thailand. At the present, there is no effective treatment available. Thus, searching for novel and effective natural products used for prevention or treatment of cancer is necessary. Since natural products contain several important compounds, some compounds have wide range activity and have potential for cancer prevention and treatment such as phenolic compounds, alkaloids and vitamins etc. This review will discuss about natural compounds which have been investigated *in vitro* or preclinical studies in CCA.

ศรีนครินทร์เวชสาร 2555; 27 ฉบับพิเศษ (มะเร็งท่อน้ำดี): 371-80 • Srinagarind Med J 2012; 27 suppl (Cholangiocarcinoma): 371-80

บทนำ

มะเร็งท่อน้ำดีเป็นมะเร็งของเซลล์เยื่อบุผนังของท่อน้ำดี เดินทางใน ประเทศไทย โดยเฉพาะภาคตะวันออกเฉียงเหนือ พบว่า มีอุบัติการณ์ของมะเร็งท่อน้ำดีสูงที่สุดในโลก โดยพบอุบัติการณ์ถึง 96 รายในเพศชาย และ 38 รายในหญิงต่อประชากร 100,000 ราย และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นทั่วโลก¹ ส่วนใหญ่แล้ว มะเร็งท่อน้ำดีในระยะเริ่มแรกมักไม่แสดงอาการที่จำเพาะ ประกอบกับในปัจจุบันยังไม่มีวิธีการที่ใช้ในการวินิจฉัย ในระยะเริ่มแรก ผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่เข้ารับการรักษามักมีการดำเนินโรคอยู่ในระยะสุดท้าย ซึ่งมะเร็งได้ลุกลามเกินกว่าที่จะทำการรักษาได้ ในกรณีที่รักษาโดยการผ่าตัดก็มักพบการกลับเป็นซ้ำในอัตราสูง นอกจากนี้ยังพบว่าผู้ป่วยที่

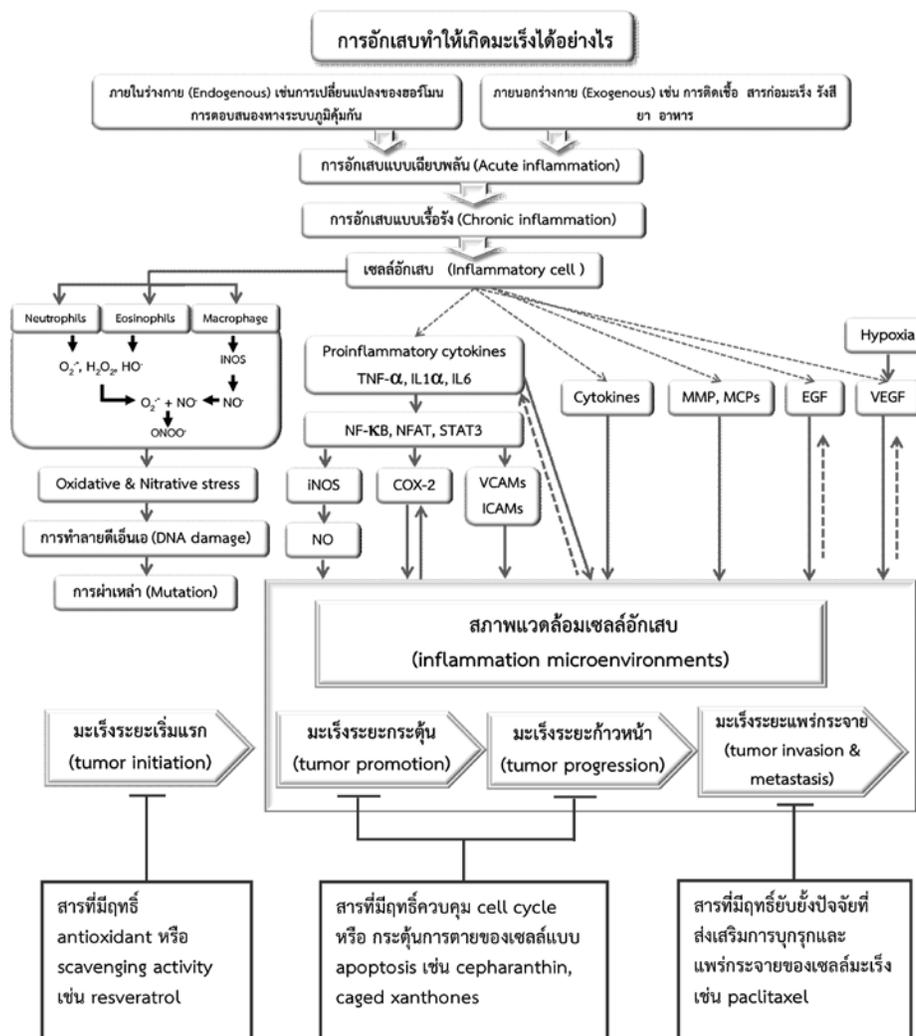
รับการผ่าตัดจนไม่พบเนื้อร้ายจะมีอัตราการรอดชีวิตประมาณ 3 ปี รวบรวมอยู่ระหว่าง 40-60% ในขณะที่ผู้ป่วยที่ไม่สามารถผ่าตัดให้หมดไม่ว่าจะเป็นมะเร็งระยะใด ๆ รวมทั้งผู้ป่วยมะเร็งในระยะลุกลาม มีอัตราการรอดถึง 5 ปี แทบเป็นศูนย์ (ร้อยละ 0-10) ไม่ว่าจะรักษาด้วยวิธีใดก็ตาม ทำให้มะเร็งชนิดนี้มีการพยากรณ์โรคที่ไม่ดีและมีอัตราการตายสูง³ ปัจจุบันยังไม่มีการรักษา มะเร็งชนิดนี้ที่มีประสิทธิภาพ เนื่องจากผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยส่วนใหญ่จะมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งแล้ว ทำให้การรักษาโดยการผ่าตัดและการฉายรังสีมักไม่ได้ผล การรักษาระยะนี้ต้องให้ยาต้านมะเร็งซึ่งยังคงมีข้อจำกัด เช่น ปัญหาต่อยาและผลข้างเคียงของยาที่เกิดขึ้นกับผู้ป่วย ดังนั้น ความพยายามที่จะค้นหาสารหรือยาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ

*Corresponding Author: hchari@kku.ac.th

(natural product) มาใช้ในแง่การป้องกันมะเร็งในระยะแรก (ระยะที่ I, II ซึ่งเป็นระยะที่รักษาหายได้) หรือใช้ในการรักษา โดยที่มีอาการพิษต่ำจึงมีความจำเป็น

ปัจจุบันเชื่อว่า การพัฒนาของโรคมะเร็งเกิดจากการอักเสบจากหลายสาเหตุ โดยมีกระบวนการการขับเคลื่อนโดยเซลล์อักเสบต่างๆ, cytokine, chemokine และเอนไซม์ ถ้ามีการกระตุ้นการอักเสบอย่างต่อเนื่องจะส่งผลให้เกิดการทำลายเนื้อเยื่อและ DNA แล้วทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของสภาวะแวดล้อมในบริเวณที่มีการอักเสบ (inflammatory microenvironment) อย่างต่อเนื่อง นำไปสู่การกลายพันธุ์ของ DNA และเป็นมะเร็งในที่สุด (รูปที่ 1) แม้ว่าการตอบสนองของโฮสต์จะดูเหมือนเป็นการยับยั้งการบาดเจ็บที่เกิดขึ้น แต่ในทางตรงกันข้ามก็อาจทำให้มีการพัฒนาโรคมะเร็งผ่านกลไกต่างๆ โดยไม่มีเหตุผลที่สำคัญในกระบวนการอักเสบ เช่น pro-inflammatory cytokine, anti-inflammatory cytokine, chemokine, inducible nitric oxide synthase (iNOS),

cyclooxygenase-2 (COX-2), และ hypoxia-inducible factor-1 α (HIF-1 α), matrix metalloproteinase (MMP), methyl-accepting chemotaxis protein (MCP), epidermal growth factor (EGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) และ intracellular adhesion molecule (ICAM) โดยมีหน้าที่ในการตอบสนองต่อการอักเสบ นอกจากนี้ การเกิดมะเร็งยังประกอบด้วยหลายขั้นตอน ได้แก่ initiation, promotion, progression, invasion และ metastasis การก่อมะเร็งเป็นภาวะที่เกิดจากความผิดปกติในระดับโมเลกุลที่ทำให้การควบคุมการเจริญเติบโต การแบ่งเซลล์ การแพร่กระจายของเซลล์ และการตายของเซลล์ผิดปกติไป จนอยู่นอกเหนือการควบคุมของเซลล์ข้างเคียงจนกลายเป็นมะเร็งในที่สุด⁴ จากกลไกการเกิดมะเร็งที่เป็น multifactorial และ multistep process ทำให้การรักษามีได้หลายวิธีตั้งแต่การป้องกันไปจนถึงการรักษา



รูปที่ 1 การพัฒนาของมะเร็งที่เกิดจากการอักเสบ

การกระตุ้นจากภายในหรือภายนอกทำให้เกิดการอักเสบในชั้นตอนเริ่มต้นของการอักเสบจะพบเม็ดเลือดขาวเคลื่อนที่ไปยังบริเวณอักเสบ เกิดสารอนุมูลอิสระเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอม และทำลายเนื้อเยื่อใกล้เคียง ในกระบวนการอักเสบจะมีการหลั่ง proinflammatory cytokine เช่น interleukin 1 (IL1), interleukin 6 (IL6), tumor necrosis factor alpha (TNF- α) และ chemokine มีการซ่อมแซมเนื้อเยื่อโดย matrix metalloproteinase (MMP), methyl-accepting chemotaxis protein (MCP) ถ้ามีการกระตุ้นการอักเสบตลอดเวลาจะไปสู่การทำลายเนื้อเยื่อและ DNA อย่างต่อเนื่องจนนำไปสู่การกลายพันธุ์ (tumor initiation) มีการแสดงออกของ epidermal growth factor (EGF) เพิ่มขึ้น มีการสร้างหลอดเลือดใหม่โดย vascular endothelial growth factor (VEGF) เมื่อมีการกระตุ้น inflammatory microenvironment อย่างต่อเนื่อง จะทำให้มีการเพิ่มจำนวนเซลล์อย่างต่อเนื่อง (tumor progression) และมีการแพร่กระจายไปยังเนื้อเยื่ออื่นๆ (tumor invasion และ metastasis) รวมทั้งแสดงกลไกการออกฤทธิ์ของสารในการยับยั้งมะเร็งระยะเริ่มแรก ระยะกระตุ้น ระยะก้าวหน้า และระยะแพร่กระจาย

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในการป้องกันและรักษามะเร็ง

พืชและสิ่งมีชีวิตหลายชนิดเป็นแหล่งของยารักษาโรคที่สำคัญของมนุษย์มาเป็นเวลายาวนาน ปัจจุบันนี้พืชสมุนไพรกำลังได้รับความสนใจในการนำมาศึกษาเพื่อทำเป็นยารักษาโรคต่างๆ รวมทั้งโรคมะเร็ง นอกจากนี้ยังมีการรายงานข้อมูลยืนยันถึงความพยายามที่จะค้นหาสารหรือยาจากผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เพื่อใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง โดยพบว่าสารหลายตัวอยู่ในระหว่างการศึกษาระดับคลินิก และหลายตัวถูกผลิตเป็นยาแผนปัจจุบันและใช้เป็นยารักษามะเร็งอย่างแพร่หลายในปัจจุบัน เช่น vinblastin, vincristine, doxorubicin, citarabine และ paclitaxel เป็นต้น เนื่องจากในผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมีสารสำคัญในการออกฤทธิ์หลายชนิดบางชนิดสามารถออกฤทธิ์ได้กว้าง และมีรายงานว่ามีความปลอดภัยหรือรักษาโรคมะเร็ง เช่น phenolic compound, alkaloid, carotenoid, และวิตามิน เป็นต้น ดังนั้นในบทความนี้จะกล่าวถึงสารสำคัญกลุ่มต่างๆ ที่เคยมีรายงานการศึกษาในมะเร็งท่อน้ำดี ดังนี้

1. Phenolic compound

Phenolic compound คือ สารที่มีสูตรโครงสร้างเป็นวงแหวนที่มีหมู่ -OH ตั้งแต่ 1 กลุ่มขึ้นไป จากโครงสร้างของสารทำให้แบ่ง phenolic compound ออกเป็นกลุ่มย่อยๆ หลายกลุ่ม ดังนี้

1.1 Stilbene

สารในกลุ่มนี้ได้แก่ resveratrol ซึ่งอยู่ในกลุ่ม polyphenol มีชื่อทางเคมี คือ 3-4-5'-hydroxystilbene พบในพืชตระกูลถั่ว องุ่น ต้นหม่อน ต้นบลูเบอร์รี่ ตรีฟลอร์ครั้งแรกในรากของพืชชื่อ *Polygonum cuspidatum* (Itadori tea) ซึ่งเป็นสมุนไพรของประเทศจีนและญี่ปุ่น มีคุณสมบัติเป็น anti-inflammatory agent ต่อมาพบว่า trans-resveratrol พบมากในเปลือกและเมล็ดขององุ่น (grapevine, *Vitis* spp.) สารในกลุ่มนี้ช่วยลดอุบัติการณ์การเกิด cardiovascular disease ในกลุ่มผู้ป่วยโรคหัวใจแดง จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า resveratrol มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ช่วยควบคุม metabolism ของไขมัน มีฤทธิ์ต้านการกลายพันธุ์ มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็ง และมีฤทธิ์เป็น chemopreventive agent ในมะเร็งหลายชนิด⁶ ได้แก่ มะเร็งตับ มะเร็งปอด และมะเร็งหลอดอาหาร เป็นต้น resveratrol ยังมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง โดยพบว่า resveratrol มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งหลายชนิด⁷ ได้แก่ เซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง มะเร็งเต้านม มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งตับอ่อน มะเร็งกระเพาะอาหาร มะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งตับ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า resveratrol สามารถชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis ในมะเร็งหลายชนิด⁸ ได้แก่ มะเร็งเต้านมและมะเร็งตับอ่อน จากการศึกษาโดย จริยา หาญวงวงศ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2554⁹ พบว่า resveratrol สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 และ KKU-M156 โดยการชักนำให้เกิดการหยุดวัฏจักรของเซลล์ KKU-100 ที่ระยะ G0/G1 โดยการไปลดการแสดงออกของโปรตีน cyclin D1, cyclin E, cyclin-dependent kinase (Cdk) 2 และ Cdk4 ในขณะที่ไปเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน p53, Cdk inhibitor (CDKI), p21 และ p27 ส่วนในเซลล์ KKU-M156 resveratrol ไปชักนำให้เกิดการหยุดวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะ S และ G2 phase โดยไปเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน cyclin E, Cdk2, p53 และ p27 ในขณะที่ไปลดการแสดงออกของโปรตีน cyclin B1 และ Cdk1 และยังพบว่า resveratrol ชักนำให้เซลล์มะเร็งทั้งสองชนิดนี้ตายแบบ apoptosis โดยไปเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน Bax และ apoptosis-inducing factor (AIF) ในขณะที่ไปลดการแสดงออกของโปรตีน Bcl-2 และ survivin ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ caspase-9 และ caspase-3 เกิด DNA fragmentation และเซลล์ตายแบบ apoptosis จากการศึกษาที่สรุปได้ว่า resveratrol ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีโดยการหยุดวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะต่างกัน เซลล์ต่างชนิดกัน และยังชักนำให้เซลล์มะเร็งตายแบบ apoptosis ผ่านทาง mitochondrial-dependent

apoptosis pathway ทั้งแบบอาศัยเอนไซม์ caspase และ ไม่อาศัยเอนไซม์ caspase

จากการศึกษาโดย Frampton G และคณะในปี พ.ศ. 2554¹⁰ เมื่อทำการศึกษาในหลอดทดลองโดยใช้เซลล์มะเร็ง ท่อน้ำดี Mz-ChA-1 พบว่า resveratrol ไปเสริมฤทธิ์ยา 5-fluorouracil (5-FU) ยา gemcitabine และยา mitomycin C ในการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์และการเพิ่มการตาย ของเซลล์แบบ apoptosis เมื่อทำการศึกษาในสัตว์ทดลอง โดยใช้เซลล์ Mz-ChA-1 พบว่าในหนูกลุ่มที่ให้ resveratrol ร่วมกับ 5-FU จะทำให้ขนาดของก้อนมะเร็งเล็กลง และ พบเซลล์ที่ตายแบบ apoptosis ในก้อนมะเร็งเพิ่มขึ้น เมื่อ เทียบกับหนูกลุ่มที่ได้รับ 5-FU อย่างเดียว ในขณะที่เดียวกัน resveratrol ยังมีผลในการลดการแสดงออกของยีนและ โปรตีน p450 1b1 (Cyp1b1) ในเซลล์ Mz-ChA-1 และ ในก้อนมะเร็งของสัตว์ทดลอง เมื่อทำการทดลองโดยใช้เซลล์ Mz-Cyp 1b1 ซึ่งเป็นเซลล์ที่ถูกเอาเอนไซม์ Cyp 1b1 ออกไป พบว่าเซลล์นี้มีความไวต่อยาต้านมะเร็งสูงกว่าเซลล์ที่ไม่ได้ เอาเอนไซม์นี้ออก (mock-transfected cell) ทั้งในหลอดทดลอง และสัตว์ทดลอง จากการศึกษาที่นี้ แสดงให้เห็นว่า resveratrol อาจถูกนำมาใช้เป็น adjunct therapy ในการที่จะไปเสริมฤทธิ์ ยาต้านมะเร็งในอนาคต

1.2 Caged xanthenes

สารกลุ่มนี้พบได้ในพืชชนิด *Garcinia* sp. เช่น ต้นรงทอง เป็นพืชในวงศ์ Guttiferae มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Garcinia hanburyi* Hook. f. ได้มีการนำมาใช้เป็นยาถ่าย ยารักษาแผลติดเชื้อ รักษาโรคผิวหนังอักเสบเรื้อรัง ริดสีดวงทวาร และแผลกดทับ จากการศึกษาสารเคมีพบว่า ยาง ผล และลำต้น มีสาร caged xanthone หลายชนิด ได้แก่ desoxymorellin, isomorellin, isomorellinol, morellic acid, gambogic acid, desoxygambogin, hanburin, forbesone และ dihydroisomorellin¹¹ มีรายงานการทดลอง พบว่าสารสกัดจากรงทองมีฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์ลดไข้ และ ฤทธิ์แก้ปวด และยังพบว่าสาร caged xanthone หลายชนิด มีฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง รวมทั้งฤทธิ์ anti-tumor¹¹ จากการศึกษาโดย จริยา หาญจนวนวงศ์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2553¹² พบว่าสาร caged xanthone 4 ชนิดที่แยกได้จาก ต้นรงทอง ได้แก่ สาร isomorellin, isomorellinol, gambogic acid และ forbesone มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 และ KKU-M156 โดยที่มีฤทธิ์ต่อเซลล์ เม็ดเลือดขาวของคน (peripheral blood mononuclear cell) ในระดับต่ำ และยังพบว่า caged xanthone ทั้ง 4 ชนิดชักนำ ให้เซลล์ตายแบบ apoptosis โดยไปเพิ่มการแสดงออกของ

โปรตีน Bax และ AIF ในขณะที่ไปลดการแสดงออกของ โปรตีน Bcl-2 และ survivin ส่งผลให้เกิดการกระตุ้นเอนไซม์ caspase-9 และ caspase-3 เกิด DNA fragmentation และ เซลล์ตายแบบ apoptosis ผลจากการศึกษานี้แสดงให้เห็น ว่า caged xanthone ทั้ง 4 ชนิด ชักนำให้เซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ตายแบบ apoptosis ผ่านทาง mitochondrial-dependent pathway ทั้งแบบอาศัยและไม่อาศัยเอนไซม์ caspase

1.3 Terpene

Terpene หรือ terpenoid เป็นสารที่ประกอบด้วย หน่วยย่อย isoprenoid เป็นกลุ่มของสารที่พบมากที่สุด ในธรรมชาติ โดยพบมากกว่า 40,000 ชนิด ส่วนใหญ่พบในพืช แต่บางชนิดพบได้ในแบคทีเรียและเชื้อรา โดยพบอยู่ในรูป ของสารอนุพันธ์ของเมแทบอลิต์ สาร terpenoid แบ่งกลุ่ม ตามหน่วยย่อยของ isoprenoid ที่พบในโครงสร้าง เช่น monoterpene, diterpene และ triterpene เป็นต้น ฤทธิ์ ของ terpenoid โดยเฉพาะฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโต ของเซลล์มะเร็ง มีการศึกษาอย่างแพร่หลายในมะเร็งหลาย ชนิด เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งปอด มะเร็งตับ และมะเร็งตับ อ่อน การศึกษาในมะเร็งท่อน้ำดี มีรายงานในปี พ.ศ. 2541 โดยทัศนีย์ เต็งชัยศรี และคณะ¹³ พบว่าสารสกัด triptolide (diterpene) จากพืช *Tripterygium wilfordii* มีฤทธิ์ยับยั้ง การเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยกระตุ้น กระบวนการตายแบบ apoptosis ในเซลล์ที่ติดต่อกับ tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)¹⁴ และเมื่อให้ร่วมกับ TRAIL¹⁵ หรือ tumor necrotic factor- α ¹⁶ พบว่าจะเสริมฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตได้ Jong-Hyun Kim และคณะได้รายงานในปี พ.ศ. 2548¹⁷ ว่า สาร parthenolide (sesquiterpene lactone) ที่พบในพืช *Tanacetum parthenium* สามารถกระตุ้นให้เกิดการตาย แบบ apoptosis ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยทำให้เกิดการ เปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าที่เยื่อหุ้มไมโทคอนเดรีย รายงาน เพิ่มเติมโดย Bo-Ra Yun และคณะในปี พ.ศ. 2553¹⁸ พบว่า parthenolide มีผลทำให้โปรตีน Nrf2 เคลื่อนที่เข้านิวเคลียส เพิ่มขึ้นและกระตุ้นการแสดงออกของเอนไซม์ heme oxygenase-1 ซึ่งจะส่งผลให้เกิดการตายแบบ apoptosis เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ อุไรวรรณ สงสัย และคณะ ในปี พ.ศ. 2553¹⁹ ได้ทำการศึกษาโดยใช้ zerumbone (crystalline sesquiterpene) ที่แยกได้จากเหง้าของพืช *Zingiber zerumbet* Smith มาใช้เป็นสารตั้งต้นในการเปลี่ยนแปลง โครงสร้างทางเคมี ได้สารอนุพันธ์ทั้งสิ้น 17 ชนิด เมื่อนำไป ทดสอบพบว่าอนุพันธ์ที่ 5, 10, 14 และ 20 แสดงฤทธิ์ยับยั้ง การเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีในระดับที่แตกต่างกัน

เมื่อศึกษาโดยวิธี molecular docking โดยมีเป้าหมายที่โปรตีนกลุ่มเอนไซม์และตัวรับหลายชนิด เช่น cyclin dependent kinase 2 (CDK2), CDK5, epidermal growth factor receptor (EGFR) และ Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) พบว่า สารอนุพันธ์ที่ 5 จะมีอันตรกิริยากับ EGFR ที่ดีกว่าโมเลกุลอื่นที่ทดสอบ จากผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า อนุพันธ์ที่ 5 น่าจะมีบทบาทในการนำมาใช้ในการรักษาโรคมะเร็งในอนาคต และการศึกษาโดย ซูลิดา เหมตะศิลป์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2554²⁰ พบว่าสารสกัดจากเชื้อรา *Phomopsis archeri* ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม pentacyclic และ tetracyclic aromatic sesquiterpene เช่น phomoarcherin A, phomoarcherin B, phomoarcherin C และ Kampanol A มีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี

1.4 Macrolactone

จากการศึกษาโดย มงคล บัวใหญ่รักษา และคณะ ในปี พ.ศ. 2554²¹ ได้ทำการแยกสารอนุพันธ์ของ lasiodiplodin หลายชนิดจากเชื้อรา *Syncephalastrum racemosum* จากการทดสอบฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี พบว่าสาร (5S)-5-hydroxy-de-O methylasiodiplodin มีฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKKU-M139, KKKU-M156 และ KKKU-M213 โดยให้ค่า IC₅₀ เท่ากับ 18.10, 14.30 และ 19.04 ไมโครกรัม/มล. ตามลำดับ

1.5 Lactone

สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ mollicellin ซึ่งจัดอยู่ในกลุ่ม depsidone จากการศึกษโดย ปริมาลา ขำคมเขตต์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2552²² ได้ทำการแยกสารในกลุ่ม depsidone จากเชื้อรา *Chaetomium brasiliense* เมื่อนำมาทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพพบว่าสาร mollicellin บางชนิดมีฤทธิ์ต้านเชื้อมาลาเรีย (*Plasmodium falciparum*) และ สาร mollicellin K มีฤทธิ์ต้านเชื้อวัณโรค (*Mycobacterium tuberculosis*) และฤทธิ์ต้านเชื้อรา (*Candida albican*) เมื่อทำการทดสอบฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี พบว่าสาร mollicellin B, C, E, F, K, M และ N มีฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีทั้ง 5 ชนิด KKKU-100, KKKU-M139, KKKU-M156, KKKU-M213, และ KKKU-M214 โดยให้ค่า IC₅₀ อยู่ในช่วง 2.5 ถึง 15.7 ไมโครกรัม/มล.

1.6 Tannin

แทนนิน (tannin) เป็นสารในกลุ่ม polyphenolic compound ให้ความฝาดในพืช พบได้ในพืชหลายชนิด เช่น องุ่นโดยเฉพาะอย่างยิ่งในเมล็ดและเปลือก ใบชา ใบมันสำปะหลัง มะยม กาแฟ ข้าวโพด ข้าวฟ่าง ถั่วเปลือกเงาะ เปลือกมังคุด กัลฉวย ผลมะยม เป็นต้น แทนนิน

มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านออกซิเดชั่น (anti-oxidation), ฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ (radical scavenging properties), และฤทธิ์ต้านมะเร็ง จากการศึกษาของ Marienfeld และคณะในปี พ.ศ. 2546²³ พบว่าแทนนินขนาด 50-100 ไมโครกรัม/มล. สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีชนิด Mz-ChA-1 ได้ เมื่อเทียบกับ polyphenolic compound อื่นๆ เช่น catechin, quercetin, epicatechin, epigallocatechin-3-gallate ที่ไม่สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนได้ โดยพบว่าแทนนินทำให้เซลล์ที่นำมาทดสอบมีการเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน p27^{KIP1} ในขณะที่ไปลดการแสดงออกของโปรตีน p21^{WAF/CIP1} การศึกษาในสัตว์ทดลองที่ทำการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็ง (xenograft) แล้วให้ดื่มน้ำที่มีสารแทนนินในปริมาณ 0.05 เปอร์เซ็นต์ ติดต่อกันเป็นเวลานาน 7 สัปดาห์ พบว่าขนาดของก้อนมะเร็งท่อน้ำดีในสัตว์ทดลองที่ได้รับแทนนินมีขนาดเล็กลง 2.5 เท่า เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้รับสารดังกล่าว และไม่พบพิษจากแทนนินในสัตว์ทดลอง ในปี พ.ศ. 2550 Naus และคณะ²⁴ พบว่านอกจากการให้แทนนินจะไปช่วยลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีแล้ว ยังมีฤทธิ์เสริมประสิทธิภาพยาเคมีบำบัด เช่น mitomycin C และ 5-fluorouracil แล้วช่วยลดพิษจากยาดังกล่าวด้วย

2. Alkaloid

Alkaloid เป็นสารที่พบได้มากในพืชหลายๆ ชนิด โดยทั่วไป alkaloid มักจะเป็นสารไม่มีสี มีคุณสมบัติเป็นด่าง และมี nitrogen เป็นส่วนประกอบของ cyclic part สารกลุ่มนี้ถูกนำมาใช้ในทางการแพทย์อย่างแพร่หลาย เช่น สารต้านอนุมูลอิสระ และสารต้านการอักเสบ เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิด รวมถึงมะเร็งท่อน้ำดีทั้งในการทดลองระดับห้องปฏิบัติการ และระดับ clinical trial ดังนี้

2.1 Epipodophyllotoxin เป็นกลุ่มยาเคมีบำบัดที่จัดอยู่ในกลุ่ม alkaloid ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ topoisomerase II ส่งผลให้เซลล์ไม่สามารถสร้าง DNA สายใหม่ได้ และกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ จากการศึกษาของ Ekstrom และคณะ ในปี พ.ศ. 2541²⁵ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีโดยการใช้ etoposide ซึ่งเป็นสารที่อยู่ในกลุ่ม epipodophyllotoxin พบว่าผู้ป่วยมีการตอบสนองแบบ partial response ร้อยละ 6 และมีค่าเฉลี่ยอัตรารอดชีพ 4.5 เดือน

2.2 Taxane เป็น microtubule-stabilizing agent ที่ขัดขวางกระบวนการ spindle microtubule dynamic ส่งผลให้เกิดการยับยั้งกระบวนการแบ่งเซลล์ และกระตุ้น

การตายของเซลล์แบบ apoptosis²⁶ อย่างไรก็ตาม กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งมะเร็งของสารประเภท taxane ก็ยังไม่ทราบเป็นที่แน่ชัด สารกลุ่มนี้ถูกใช้เป็นยาเคมีบำบัด ที่ใช้รักษาผู้ป่วยโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งรังไข่ มะเร็งปอด และมะเร็งเต้านม เป็นต้น โดยทำให้ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีอัตราการรอดชีพ (overall survival rate) และ disease-free survival time เพิ่มขึ้น ซึ่งในปัจจุบันมีการใช้ taxane ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี ทั้งการใช้เป็นยาเดี่ยวและใช้ร่วมกับยาอื่น การทดลองในระดับห้องปฏิบัติการพบว่า paclitaxel สามารถเสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งของการรักษาด้วย photodynamic²⁷ การศึกษาโดย Furumoto และคณะในปี พ.ศ. 2555²⁸ พบว่าการใช้ paclitaxel รักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้ นอกจากนี้ยังพบว่า paclitaxel สามารถควบคุมการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้อีกด้วย จากการศึกษาโดย Sakurai ในปี พ.ศ. 2553²⁹ ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีที่กลับมาเป็นซ้ำโดยใช้ paclitaxel ร่วมกับ gemcitabine พบว่าสามารถลดระดับ CA19-9 ในซีรัม และยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่น ๆ ได้ถึง 6 เดือน

2.3 Cepharanthin (CEP) เป็น biscochlorine alkaloid ที่สกัดจากรากของต้น *Stephania cepharantha* Hayata เป็นสารสกัดที่ใช้อย่างแพร่หลายในประเทศญี่ปุ่น เพื่อรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ โดยไม่มีผลข้างเคียงใดๆ กับผู้ใช้ นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งช่องปาก มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งตับ และมะเร็งท่อน้ำดี จากการศึกษาของ วันชนะ สืบไว และคณะ ในปี พ.ศ. 2553³⁰ พบว่า CEP สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตและชักนำให้เกิดการตายแบบ apoptosis ของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ทั้งในระดับเซลล์เพาะเลี้ยง สัตว์ทดลอง และชิ้นเนื้อของผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดี โดยไม่พบผลข้างเคียงใดๆ ในสัตว์ทดลอง โดยที่ CEP ไปยับยั้งการทำงานของ NF-κB และกระตุ้นการตายแบบ apoptosis ผ่านเอนไซม์ caspase

3. Carotenoid

Carotenoid เป็นรงควัตถุที่พบในคลอโรพลาสต์ (chloroplast) และโครโมพลาสต์ (chromoplast) ของผลไม้ ดอกไม้ และใบของพืช นอกจากนี้ยังพบ carotenoids ได้ในสัตว์ จุลชีพที่สังเคราะห์แสงได้ ในพืช carotenoids จะดูดกลืนพลังงานแสง เพื่อส่งต่อไปให้คลอโรฟิลล์ในกระบวนการสังเคราะห์แสง และเป็นตัวรับรังสีอัลตราไวโอเล็ต จึงปกป้องพืชจากปฏิกิริยาออกซิเดชันอันเนื่องมาจากแสง (photo oxidation) และยังป้องกันการทำลายเซลล์จากอนุมูลอิสระ โครงสร้างโมเลกุลของ carotenoids ประกอบด้วยหน่วย

ไอโซพรีน (isoprene unit) จำนวน 8 หน่วย ที่เกิดพันธะโควาเลนต์กัน และทำให้เกิดคอนจูเกชันของพันธะคู่เป็นสายยาว (extensive conjugated double bond) ซึ่งระบบคอนจูเกชันนี้เองที่ทำให้ carotenoid เป็นสารที่มีสีและมีคุณสมบัติในการต้านออกซิเดชัน สารกลุ่ม carotenoid ที่มีความสำคัญในมนุษย์ ได้แก่ เบตาแคโรทีน (β-carotene) และไลโคปีน (lycopene) จากการศึกษาของ Drozda R และคณะ ในปี พ.ศ. 2550³¹ พบการลดลงของระดับ β-carotene ในผู้ป่วยมะเร็งท่อน้ำดีเมื่อเทียบกับกลุ่มอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี

4. วิตามิน

วิตามิน เป็นสารอินทรีย์ที่ร่างกายจำเป็นต้องได้รับ เพื่อการเจริญเติบโตและการดำรงชีวิต วิตามินแบ่งเป็น 2 ชนิด ได้แก่ วิตามินที่ละลายในน้ำและวิตามินที่ละลายในไขมัน โดยทั่วไปร่างกายจำเป็นต้องได้รับวิตามินในปริมาณเล็กน้อย แต่ในสภาวะที่เกิดพยาธิสภาพในร่างกาย เชื่อว่าร่างกายจะต้องการวิตามินบางชนิดเพิ่มสูงขึ้น ซึ่งบทบาทของวิตามินในการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งหลายชนิดยังอยู่ในระหว่างการศึกษา ในมะเร็งท่อน้ำดีมีรายงานที่เกี่ยวข้องกับบทบาทของวิตามิน โดยเฉพาะกลุ่มที่ละลายในไขมันต่อการยับยั้งการเกิดมะเร็งและการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง ดังนี้

4.1 วิตามินอี ทำหน้าที่เป็นสารแอนติออกซิแดนท์ โดยช่วยป้องกันการเกิดอนุมูลอิสระ การศึกษาโดย วิทยธรรมวิทย์ และคณะ ในปี พ.ศ. 2544³² พบว่าการให้วิตามินอี แก่หนูแฮมสเตอร์ ซึ่งจำลองการเกิดมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีที่กระตุ้นโดยการให้สารก่อมะเร็ง sodium nitrite และ aminopyrine พบว่ากลุ่มที่ได้รับวิตามินอีร่วมกับสารก่อมะเร็ง มีอุบัติการณ์เกิดมะเร็งตับและมะเร็งท่อน้ำดีน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับสารก่อมะเร็งเพียงอย่างเดียว

4.2 วิตามินดี เป็นวิตามินที่ร่างกายสามารถสังเคราะห์ได้เพียงพอต่อความต้องการของร่างกายโดยจะสังเคราะห์ที่ผิวหนังเป็นวิตามินดี 3 และเปลี่ยนรูปที่ไตเป็นรูปที่ทำงานได้ คือ 1,25-dihydroxy vitamin D3 วิตามินดี จะทำหน้าที่โดยจับกับตัวรับวิตามินดี (vitamin D receptor; VDR) และทำหน้าที่กระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการควบคุมสมดุลแคลเซียมในร่างกาย การเจริญเติบโตและการเปลี่ยนสภาพของเซลล์ (differentiation) การศึกษาโดยวันชนะ สืบไว และคณะ ในปี พ.ศ. 2550³³ พบว่าในเนื้อเยื่อมะเร็งท่อน้ำดีมีการแสดงออกของ VDR เพิ่มขึ้น โดยเฉพาะมะเร็งท่อน้ำดีชนิดที่มีการพยากรณ์ของโรคดี เช่น ชนิด papillary หรือชนิด well/moderately

differentiated adenocarcinoma นอกจากนี้ยังพบว่าการแสดงออกของ VDR ในเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี ทำให้การตอบสนองต่อการรักษาโดยใช้ calcitriol และอนุพันธ์ของวิตามินดีชนิด 22-oxa-1,25-dihydroxy vitamin D3 ดีขึ้น จากการศึกษาในห้องปฏิบัติการ พบว่าวิตามินดีมีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยการชักนำให้เกิดการหยุดวัฏจักรของเซลล์ที่ระยะ G0/G1 โดยการไปลดการแสดงออกของโปรตีน cyclin D1 ในขณะที่ไปเพิ่มการแสดงออกของโปรตีน p21 และสามารถกระตุ้นการตายแบบ apoptosis ได้³⁴

4.3 วิตามินเค เป็นวิตามินที่สังเคราะห์ได้โดยแบคทีเรียที่อาศัยอยู่ในลำไส้ใหญ่ ทำหน้าที่สำคัญในการเกิด post-translational modification ของโปรตีนที่ทำให้เลือดแข็งตัว ทำให้โปรตีนดังกล่าวทำหน้าที่ได้ วิตามินเคที่พบในธรรมชาติมี 2 รูปแบบได้แก่ วิตามินเค 1 (VK1) และวิตามินเค 2 (VK2) โดย VK2 เป็นรูปแบบที่พบในสัตว์ รายงานโดย Masanobu Enomoto ในปี พ.ศ. 2550³⁵ พบว่าการให้ VK2 (MK4) จะสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี โดยหยุดวัฏจักรของเซลล์ กระตุ้นการตายแบบ apoptosis และ autophagy

5. สารอื่นๆ

5.1 สารสกัดหยาบจากต้นโคคลาน

โคคลาน (*Mallotus repandus*, Euphorbiaceae) เป็นพืชที่พบได้ทั่วไปในเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ซึ่งมีสารสำคัญหลายชนิดที่พบมากคือ triterpenoid จากการศึกษาโดย พิศมัย เหล่าภัทรเกษม และคณะ ในปี พ.ศ. 2553³⁶ ทำการศึกษาถึงศักยภาพของสารสกัดด้วยแอลกอฮอล์จากส่วนเปลือกต้นโคคลาน พบว่า สารสกัดโคคลานสามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์หลอดเลือดและเซลล์มะเร็งท่อน้ำดี KKU-100 และ KKU-M139 ได้ตามขนาดที่เพิ่มขึ้น ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่า สารที่ได้จากการสกัดโคคลานด้วยแอลกอฮอล์น่าจะออกฤทธิ์ต้านการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งได้

5.2 สารสกัดหยาบจากต้นรางจืด

รางจืด (*Thunbergia laurifolia* Linn.) เป็นพืชสมุนไพรประเภทไม้เถาเลื้อย มีสารสำคัญที่มีคุณสมบัติในการกำจัดหรือขับสารพิษ และยังมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลายอย่าง เช่น ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ จากการศึกษาของ อรสา วงศ์ชาติ และคณะ ในปี พ.ศ. 2555³⁷ พบว่าการให้สารสกัดหยาบจากใบรางจืดขนาด 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยการป้อนเป็นเวลา 1 เดือน ในสัตว์ทดลองที่ติดเชื้อพยาธิใบไม้ตับหรือที่ได้รับสารก่อมะเร็งไนโตรโซไดเมทิลเอมีน (N-Nitrosodimethylamine) สามารถลดการทำลายเซลล์ตับและลดการอักเสบได้ จากผลการทดลองแสดงให้เห็นถึง

ประสิทธิภาพของรางจืดในการที่จะนำมาใช้สำหรับป้องกันการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีได้อีก

5.3 สารผสมไซไซโคโต๊ะ (Sho-saiko-to)

สารผสมไซไซโคโต๊ะประกอบด้วยสมุนไพร 7 ชนิด ได้แก่ รากหญ้าเจ้าชู้ (bupleurum root), หัวป็นเขี้ยว (pinellia tuber), รากศิวเทลลาเรีย (scutellaria root), โสม (ginseng), สารสกัดชะเอมเทศ (licorice root), ขิง (ginger), ผลพุทรา (jujube) มีสรรพคุณในการบำรุงตับ มีการใช้อย่างแพร่หลายในประเทศจีนและญี่ปุ่นกว่าร้อยปีมาแล้ว จากการศึกษาของ Shimizu และคณะ ในปี พ.ศ. 2542³⁸ พบว่า ไซไซโคโต๊ะกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งชนิด KIM-1 นอกจากนี้ในปี พ.ศ. 2545 Kusunose และคณะ³⁹ พบว่าไซไซโคโต๊ะยังลดการอักเสบและการเกิดพังผืดในเนื้อตับ (liver fibrosis) ที่ถูกชักนำโดยสารก่อมะเร็งไนโตรซามีน ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งท่อน้ำดี

5.4 สารผสมโฮชูเอคโคโต๊ะ (Hochu-ekki-to) (TJ-41)

สารผสมโฮชูเอคโคโต๊ะประกอบด้วยสมุนไพร 10 ชนิด ได้แก่ หวงฉี (*Astragal radix*), ไม้จู้ (*atractyloclis lanceae rhizoma*), เหวินเซินหรือโสมคน (*Ginseng radix*), ตั้งกุก (*Angelicase radix*), ไฉหู (*Bupleuri radix*), ตัวโจก (*Zizyphi fructus*), เปลือกส้มแมนดาริน (*Aurantii nobilis pericarpium*), กั้นเฉ่า (*Glycyrrhizae radix*), เซ็งหมา (*Cimicifugae rhizoma*), ขิง (*Zingiberis rhizoma* (2.0%) สารผสมแต่ละชนิดนิยมใช้ผสมเป็นยาบำรุงร่างกายในประเทศจีนและญี่ปุ่นเช่นกัน ในปี พ.ศ. 2552 Tsuneoka และคณะ⁴⁰ พบว่าโฮชูเอคโคโต๊ะขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม โดยการป้อนเป็นเวลา 18 สัปดาห์ในสัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็งท่อน้ำดีด้วยการผ่าตัดทางเดินน้ำดีและได้รับสารก่อมะเร็งไนโตรโซบิสเอมีน (N-nitrosobis (2-oxopropyl) amine) สามารถป้องกันการเกิดมะเร็งท่อน้ำดีได้

สรุป

จากที่กล่าวมาข้างต้น จะเห็นได้ว่ามีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ได้จากพืชหรือสิ่งมีชีวิตหลายชนิดมีบทบาทสำคัญในการป้องกันหรือรักษามะเร็งท่อน้ำดี ผ่านหลายๆ กระบวนการ (ตารางที่ 1) ได้แก่ ต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ และต้านมะเร็ง โดยควบคุมวัฏจักรเซลล์ ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis ดังนั้น การนำผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้ในการป้องกัน, รักษา หรือใช้ร่วมกับยาเคมีบำบัด เพื่อเสริมฤทธิ์ของยา หรือลดพิษของยา จึงเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษามะเร็งท่อน้ำดีในอนาคต

ตารางที่ 1 ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีบทบาทสำคัญในการป้องกันหรือรักษามะเร็งท่อน้ำดี

ผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ	กลไกการออกฤทธิ์	การศึกษาอยู่ในระดับ
1. Phenolic compounds		
1.1 Resveratrol	1.1 ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์ต้านออกซิเดชั่น ฤทธิ์ต้านการกลายพันธุ์ ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง ฤทธิ์หยุดวัฏจักรของเซลล์ ฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis และเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัด	1.1 ศึกษาในสัตว์ทดลอง
1.2 Caged xanthenes	1.2 ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์หยุดวัฏจักรของเซลล์ และฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis	1.2 ศึกษาในหลอดทดลอง
1.3 Terpene: triptolide, parthenolide และ zerumbone	1.3 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง และฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis	1.3 ศึกษาในหลอดทดลอง
1.4 Macrolactone: lasiodiplodin	1.4 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง	1.4 ศึกษาในหลอดทดลอง
1.5 Lactone: mollicellins	1.5 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง	1.5 ศึกษาในหลอดทดลอง
1.6 Tannin	1.6 ฤทธิ์ต้านออกซิเดชั่น ฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง และเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัด	1.6 ศึกษาในสัตว์ทดลอง
2. Alkaloids		
2.1 Epipodophyllotoxins: etoposide	2.1 ฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ topoisomerase II และฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis	2.1 ใช้รักษาผู้ป่วย
2.2 Taxanes: paclitaxel	2.2 ฤทธิ์ขัดขวางกระบวนการ spindle microtubule dynamics ส่งผลให้เกิดการยับยั้งกระบวนการแบ่งเซลล์ ฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis เสริมฤทธิ์ต้านมะเร็งของการรักษาด้วย photodynamic และฤทธิ์ยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง	2.2 ใช้รักษาผู้ป่วย
2.3 Cepharanthin	2.3 ฤทธิ์ต้านอักเสบ ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง ฤทธิ์หยุดวัฏจักรของเซลล์ และฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis	2.3 ศึกษาในสัตว์ทดลอง
3. Carotenoids		
4. วิตามิน		
4.1 วิตามินอี	4.1 ฤทธิ์ต้านออกซิเดชั่น ฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็ง	4.1 ศึกษาในสัตว์ทดลอง
4.2 วิตามินดี	4.2 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง ฤทธิ์หยุดวัฏจักรของเซลล์ และฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis	4.2 ศึกษาในสัตว์ทดลอง
4.3 วิตามินเค	4.3 ฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็ง ฤทธิ์หยุดวัฏจักรของเซลล์ และฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis	4.3 ศึกษาในหลอดทดลอง
5. สารอื่นๆ		
5.1 สารสกัดหยาบจากต้นโคคลานท่อน้ำดี	5.1 ฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์หลอดเลือดและเซลล์มะเร็ง	5.1 ศึกษาในหลอดทดลอง
5.2 สารสกัดหยาบจากต้นรางจืด	5.2 ฤทธิ์ต้านอักเสบ และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ	5.2 ศึกษาในสัตว์ทดลอง
5.3 สารผสมไซโคโคไต้ะ	5.3 ฤทธิ์ต้านอักเสบ และฤทธิ์ชักนำให้เซลล์ตาย	5.3 ศึกษาในสัตว์ทดลอง
5.4 สารผสมไฮซูเอคโคไต้ะ	5.4 ฤทธิ์ป้องกันการเกิดมะเร็ง	5.4 ศึกษาในสัตว์ทดลอง

เอกสารอ้างอิง

- Lazaridis KN, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Gastroenterol* 2005; 128:1655-67.
- Jarnagin WR, Fong Y, DeMatteo RP, Gonen M, Burke EC, Bodniewicz BJ, et al. Staging, resectability, and outcome in 225 patients with hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2001; 234:507-17.
- ทองอวบ อุดตริวิเชียร. Cholangiocarcinoma. ใน: ณรงค์ ไร่ทิพย์, อรุณ เผ่าสวัสดิ์, ชุมศักดิ์ พงษ์พานิช, ทองดี ชัยพานิช, บรรณานิการ. ศัลยศาสตร์วิวัฒน์ 7. กรุงเทพฯ: กรุงเทพมหานคร 2532; 540-92.
- Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. *Curr Opin Genet Dev* 2008; 18:3-10.
- Ahmad A, Farhan AS, Singh S, Hadi SM. DNA breakage by resveratrol and Cu(II): reaction mechanism and bacteriophage inactivation. *Cancer Lett* 2000; 154:29-37.
- Yu L, Sun ZJ, Wu SL, Pan CE. Effect of resveratrol on cell cycle proteins in murine transplantable liver cancer. *World J Gastroenterol* 2003; 9:2341-3.
- Joe AK, Liu H, Suzui M, Vural ME, Xiao D, Weinstein IB. Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 2002; 8:893-903.
- Kim YA, Choi BT, Lee YT, Park DI, Rhee SH, Park KY, et al. Resveratrol inhibits cell proliferation and induces apoptosis of human breast carcinoma MCF-7 cells. *Oncol Rep* 2004; 11:441-6.
- Hahnvajjanawong C, Ketnimit S, Boonyanugomol W, Pattanapanyasat K, Chamgramol Y, Sripa B, et al. Inhibition of cell cycle progression and apoptotic activity of resveratrol in human intrahepatic cholangiocarcinoma cell lines. *Asian Biomed* 2011; 5:775-85.
- Frampton GA, Lazcano EA, Li H, Mohamad A, DeMorrow S. Resveratrol enhances the sensitivity of cholangiocarcinoma to chemotherapeutic agents. *Lab Invest* 2010; 90:1325-38.
- Han QB, Wang YL, Yang L, Tso TF, Qiao CF, Song JZ, et al. Cytotoxic polyprenylated xanthenes from the resin of *Garcinia hanburyi*. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2006; 54:265-7.
- Hahnvajjanawong C, Boonyanugomol W, Nasomyon T, Loilome W, Namwat N, Anantachoke N, et al. Apoptotic activity of caged xanthenes from *Garcinia hanburyi* in cholangiocarcinoma cell lines. *World J Gastroenterol* 2010; 16:2235-43.
- Tengchaisri T, Chawengkirttikul R, Rachaphaew N, Reutrakul V, Sangsuwan R, Sirisinha S. Antitumor activity of triptolide against cholangiocarcinoma growth in vitro and in hamsters. *Cancer Lett* 1998; 133:169-75.
- Panichakul T, Intachote P, Wongkajorsilp A, Sripa B, Sirisinha S. Triptolide sensitizes resistant cholangiocarcinoma cells to TRAIL-induced apoptosis. *Anticancer Res* 2006; 26:259-65.
- Clawson KA, Borja-Cacho D, Antonoff MB, Saluja AK, Vickers SM. Triptolide and TRAIL combination enhances apoptosis in cholangiocarcinoma. *J Surg Res* 2010; 163:244-9.
- Panichakul T, Wanun T, Reutrakul V, Sirisinha S. Synergistic cytotoxicity and apoptosis induced in human cholangiocarcinoma cell lines by a combined treatment with tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) and triptolide. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2002; 20:167-73.
- Kim JH, Liu L, Lee SO, Kim YT, You KR, Kim DG. Susceptibility of cholangiocarcinoma cells to parthenolide-induced apoptosis. *Cancer Res* 2005; 65:6312-20.
- Yun BR, Lee MJ, Kim JH, Kim IH, Yu GR, Kim DG. Enhancement of parthenolide-induced apoptosis by a PKC-alpha inhibition through heme oxygenase-1 blockage in cholangiocarcinoma cells. *Exp Mol Med* 2010; 42:787-97.
- Songsiang U, Pitchuanom S, Boonyarat C, Hahnvajjanawong C, Yenjai C. Cytotoxicity against cholangiocarcinoma cell lines of zerumbone derivatives. *Eur J Med Chem* 2010; 45:3794-802.
- Hemtasin C, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Hahnvajjanawong C, Soyong K, Prappai S, et al. Cytotoxic pentacyclic and tetracyclic aromatic sesquiterpenes from *Phomopsis archeri*. *J Nat Prod* 2011; 74:609-13.
- Buayairaksa M, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Moosophon P, Hahnvajjanawong C, Soyong K. Cytotoxic lasiodiplodin derivatives from the fungus *Syncephalastrum racemosum*. *Arch Pharm Res* 2011; 34:2037-41.
- Khumkomkhet P, Kanokmedhakul S, Kanokmedhakul K, Hahnvajjanawong C, Soyong K. Antimalarial and cytotoxic depsidones from the fungus *Chaetomium brasiliense*. *J Nat Prod* 2009; 72:1487-91.
- Marienfild C, Tadlock L, Yamagiwa Y, Patel T. Inhibition of cholangiocarcinoma growth by tannic acid. *Hepatology* 2003; 37:1097-104.
- Naus PJ, Henson R, Bleeker G, Wehbe H, Meng F, Patel T. Tannic acid synergizes the cytotoxicity of chemotherapeutic drugs in human cholangiocarcinoma by modulating drug efflux pathways. *J Hepatol* 2007; 46:222-9.

25. Ekstrom K, Hoffman K, Linne T, Eriksson B, Glimelius B. Single-dose etoposide in advanced pancreatic and biliary cancer, a phase II study. *Oncol Rep* 1998; 5:931-4.
26. Huizing MT, Misser VH, Pieters RC, ten Bokkel Huinink WW, Veenhof CH, Vermorken JB, et al. Taxanes: a new class of antitumor agents. *Cancer Invest* 1995; 13:381-404.
27. Park S, Hong SP, Oh TY, Bang S, Chung JB, Song SY. Paclitaxel augments cytotoxic effect of photodynamic therapy using verteporfin in gastric and bile duct cancer cells. *Photochem Photobiol Sci* 2008; 7:769-74.
28. Furumoto K, Nagashima D, Okuno M, Kojima H, Fuji H, Mori T, et al. [Improved QOL in a case of remnant gastric cancer with common bile duct obstruction treated with weekly paclitaxel therapy and cholecystojejunostomy]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39:123-6.
29. Sakurai N, Okada T, Iizawa H. [A case of recurrent cholangiocarcinoma responding to weekly paclitaxel]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2010; 37:1333-5.
30. Seubwai W, Vaeteewoottacharn K, Hiyoshi M, Suzu S, Puapairoj A, Wongkham C, et al. Cepharanthine exerts antitumor activity on cholangiocarcinoma by inhibiting NF-kappaB. *Cancer Sci* 2010; 101:1590-5.
31. Drozda R, Grzegorzczak K, Rutkowski M, Smigielski J, Kolomecki K. [The estimation of antioxidative vitamins concentrations in blood plasma of patients with neoplasms of gallbladder and biliary tract]. *Pol Merkur Lekarski* 2007; 22:391-4.
32. Thamavit W, Pratoomtone P, Kongtim S, Shirai T, Ito N. Inhibition by Vitamin E of Cholangiocarcinoma Induction due to Combined Nitrite and Aminopyrine. *Asian Pac J Cancer Prev* 2001; 2:69-70.
33. Seubwai W, Wongkham C, Puapairoj A, Khuntikeo N, Wongkham S. Overexpression of vitamin D receptor indicates a good prognosis for cholangiocarcinoma: implications for therapeutics. *Cancer* 2007; 109:2497-505.
34. Seubwai W, Wongkham C, Puapairoj A, Okada S, Wongkham S. 22-oxa-1,25-dihydroxyvitamin D3 efficiently inhibits tumor growth in inoculated mice and primary histoculture of cholangiocarcinoma. *Cancer* 2010; 116:5535-43.
35. Enomoto M, Tsuchida A, Miyazawa K, Yokoyama T, Kawakita H, Tokita H, et al. Vitamin K2-induced cell growth inhibition via autophagy formation in cholangiocellular carcinoma cell lines. *Int J Mol Med* 2007; 20:801-8.
36. Laupattarakasem P, Sripan B, Hahnvajjanawong C. Effect of *Mallotus repandus* on vascular endothelial and cholangiocarcinoma cells migration. *Srinagarind Med J* 2010; 25:201-7.
37. Wonkchalee O, Boonmars T, Aromdee C, Laummaunwai P, Khunkitti W, Vaeteewoottacharn K, et al. Anti-inflammatory, antioxidant and hepatoprotective effects of *Thunbergia laurifolia* Linn. on experimental opisthorchiasis. *Parasitol Res* 2012; 111:353-9.
38. Shimizu I, Ma YR, Mizobuchi Y, Liu F, Miura T, Nakai Y, et al. Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats. *Hepatology* 1999; 29:149-60.
39. Kusunose M, Qiu B, Cui T, Hamada A, Yoshioka S, Ono M, et al. Effect of Sho-saiko-to extract on hepatic inflammation and fibrosis in dimethylnitrosamine induced liver injury rats. *Biol Pharm Bull* 2002; 25:1417-21.
40. Tsuneoka N, Tajima Y, Kitasato A, Fukuda K, Kitajima T, Adachi T, et al. Chemopreventative effect of hochu-ekki-to (TJ-41) on chemically induced biliary carcinogenesis in hamsters. *J Surg Res* 2009; 151:22-7.

