



วารสาร ไทยไกชชอนนิเพนส์

ปีที่ 2 ฉบับเดือนกุมภาพันธ์ 2548 (หน้า 29-46)

บทความขึ้นสู่วิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์



การรักษาโรคอัลไซเมอร์

(Treatment of Alzheimer's disease)

ภญ.ผศ.ดร.ชุตินา ลิ้มมัทวาทิ

ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อ.เมือง จ.นครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-0502-02

จำนวน 2.5 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2548

วันที่หมดอายุ 2 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2550

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านได้ทราบถึงสาเหตุและความสำคัญของโรคอัลไซเมอร์
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงสรรพคุณและกลไกการออกฤทธิ์ของยา วิตามิน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่ใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์
3. เพื่อให้ผู้อ่านเห็นแนวทางในการนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติไปประยุกต์ใช้เป็นยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์

บทคัดย่อ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นความผิดปกติของระบบประสาทอันเนื่องมาจากสมองถูกทำลายด้วยสาเหตุหลายประการ เช่น มีการสะสมของ β -amyloid มีการลดลงของ acetylcholine (ACh) และการเกิด lipid peroxidation ในสมอง เป็นต้น การรักษาสามารถทำได้โดยการชะลอความก้าวหน้าของโรคและการเสริมสร้างความจำด้วยการใช้ยา วิตามิน ฮอร์โมน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ (natural products) ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป เช่น เป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) เป็นสารยับยั้งเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE), β -secretase, butyrylcholinesterase (BChE) และ caspase-3 เป็นต้น ในที่นี้จะกล่าวถึงยา วิตามิน และฮอร์โมน ที่นำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ และจะกล่าวเน้นที่การค้นพบสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สามารถนำมารักษาโรคอัลไซเมอร์ เช่น huperzine A จากมอส (*Huperzia serrata*) EGb 761 จากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) hydroxystilbene resveratrol จากเปลือกของผลองุ่นดำ *Dipsacus saponin* C จากรากพืช (*Dipsacus asper* Wall) และ (-)-galanthamine จากดอกของพืช (*Galanthus nivalis*) เป็นต้น

คำสำคัญ

โรคอัลไซเมอร์ สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ฮอร์โมน วิตามิน

Alzheimer's disease natural products hormone vitamin

บทนำ

ในปัจจุบันพบว่าผู้สูงอายุมักป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease)¹⁻³ โดยเฉพาะประชากรเชื้อสายอเมริกัน-อัฟริกันจะมีอัตราเสี่ยงต่อโรคนี้สูงกว่าเชื้อชาติอื่น^{4,5} โรคอัลไซเมอร์เป็นความผิดปกติของเซลล์ประสาทที่มีอายุมาก มีลักษณะเด่น คือ เซลล์ประสาทในระบบประสาทส่วนกลางถูกทำลาย จุดประสานประสาท (synapse) จะสูญหายไป และเกิดการสะสมของ β -amyloid ในสมอง⁶ สาเหตุที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ (1) oxidative stress (2) ภาวะขาดวิตามินบี 12 และโฟเลต (folate) (3) การเกิด advanced glycation end-products ในสมอง (4) โคเลสเตอรอลในเลือดสูงทำให้มี β -amyloid สะสมในสมอง และ (5) การทำงานของเอนไซม์ butyrylcholinesterase ที่เพิ่มขึ้น⁷ การวินิจฉัยโรคนอกจากจะสังเกตอาการภายนอกแล้วยังมีการตรวจวิเคราะห์หาสารต่าง ๆ ดังนี้คือ (1) การเพิ่มขึ้นของ isoprostanes จาก lipid peroxidation (2) การสะสมของ extracellular amyloid- β peptide ในเซลล์ประสาท (3) การสะสมของ hyperphosphorylated tau protein (microtubule assembly protein) (4) การลดลงของ acetylcholine (ACh) ในสมอง (5) การเพิ่มขึ้นของ nitric oxide synthase (iNOS) ใน microglia และ astrocytes ที่อยู่รอบ β -amyloid plaques (6) การเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ peroxynitrite ในเซลล์ประสาท และ (7) การทำงานเพิ่มขึ้นของ catalase, superoxide dismutase และ glutathione reductase ใน hippocampus และ amygdala (บริเวณหนึ่งในสมองที่มักถูกทำลายในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์) สิ่งเหล่านี้จะช่วยบ่งบอกถึงพยาธิสภาพของสมองที่ถูกทำลายมากขึ้นในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์^{8,9}

Lipid peroxidation เป็นกลไกที่ไขมันถูกดัดไฮโดรเจนออกจาก methylene carbon ที่อยู่บน side chain ของโมเลกุลแล้วเกิดเป็นพันธะคู่ จำนวนพันธะคู่ในโมเลกุลยิ่งมากขึ้นเท่าใดการดัดไฮโดรเจนออกจากโมเลกุลจะยิ่งง่ายมากขึ้นเท่านั้น ไขมันที่ไม่มีอิ่มตัวจะไวต่อการเกิด peroxidation ซึ่งการเกิด lipid และ phospholipid peroxidation จะมีความสัมพันธ์กับพยาธิสรีรวิทยา (patho-physiology) ของโรคอัลไซเมอร์ โรคมะเร็ง และโรคหลอดเลือดแดงแข็ง¹⁰ isoprostane จัดเป็นสารกลุ่มใหม่จำพวกไขมันและมีไอโซเมอร์ที่เกิดจากขบวนการ free radical catalyzed peroxidation ของ polyunsaturated fatty acid¹¹ โดยที่ F_2 -isoprostane เป็น ไอโซเมอร์ที่มากจากการเปลี่ยนแปลงของ prostaglandin $F_{2\alpha}$ ใน arachidonic acid pathway ของร่างกายมนุษย์ ซึ่งมีผลต่อการอักเสบ¹² และ oxidative stress ปัจจุบันเสี่ยงที่มีผลต่อการเพิ่มระดับของ F_2 -isoprostane ในปัสสาวะและพลาสมา ได้แก่ เบาหวาน (diabetes mellitus) ภาวะโคเลสเตอรอลในเลือดสูง (hypercholesterolemia) การสูบบุหรี่เรื้อรัง รวมถึงเด็กและสตรีที่สูดดมควันบุหรี่¹³⁻¹⁵ ระดับของ isoprostane ที่เพิ่มสูงขึ้นจะมีความสัมพันธ์กับระดับของ homocysteine และ thromboxane¹⁶ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงอย่างหนึ่งที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ และโรคหลอดเลือดและหัวใจ¹⁷ อย่างไรก็ตามจากการทดลองพบว่าผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีระดับของ isoprostane เพิ่มขึ้นในน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง พลาสมา และปัสสาวะ¹⁸ ซึ่งวิตามินอีสามารถลดระดับของ isoprostane ลงได้ ดังนั้น F_2 -isoprostane จึงเป็นสารชีวภาพที่สามารถบอกถึงแนวโน้มในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ นอกจากผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมี free radical oxidation ของ unsaturated phospholipid ในพลาสมาเพิ่มขึ้นแล้ว ยังพบว่ามีออกซิเดชันของ glutathione เพิ่มขึ้นด้วย แสดงว่ามีการเกิด oxidative stress ใน peripheral cell ซึ่งการเกิดออกซิเดชันของ glutathione จะมีความสัมพันธ์กับความจำของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์¹⁹

ผู้ป่วยอัลไซเมอร์จะมีการสะสม β -amyloid peptides แล้วกลายเป็น β -amyloid plaque จึงทำให้สมองเสื่อมลง²⁰ การสะสมของ β -amyloid จะทำให้ความเข้มข้นของเหล็กและทองแดงในเนื้อเยื่อสมองลดลง นอกจากนี้ยังมีผลเพิ่มการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียมจึงทำให้เกิด oxidative stress²¹ และมีการทำลายเซลล์ประสาทโดย reactive oxygen species (เช่น superoxide, hydroxyl radicals, hydrogen peroxide และ nitric oxide) ดังนั้นจึงต้องรักษาด้วยสารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) เช่น วิตามินอี (α -tocopherol) วิตามินซี (ascorbic acid) และแคโรทีน (carotenes) ที่พบได้ในอาหารทั่วไป²²⁻³⁴ ได้มีการทดลองโดยใช้ fluorescence spectroscopy และ electron microscopy ตรวจวิเคราะห์ผลของวิตามินเอ วิตามินบี 2 วิตามินบี 6 วิตามินซี วิตามินอี และ β -carotene ในการทำลายหรือยับยั้งการสร้าง

β -amyloid fibril ในหลอดเลือด³⁵⁻³⁷ จากการทดลองสรุปได้ว่าวิตามินเอ และ β -carotene สามารถยับยั้งการสร้าง β -amyloid fibril ได้ นอกจากนี้วิตามินอียังช่วยลดการเกิด lipid peroxidation และ oxidative stress ที่เกิดจากการชักนำของ β -amyloid และช่วยระงับการส่งสัญญาณประสาทที่เกี่ยวข้องกับอาการอักเสบ (inflammation) โดยพบว่า การได้รับวิตามินอีวันละ 2,000 IU จะช่วยเพิ่มความจำให้แก่ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ได้^{38,39} วิตามินซีจะขัดขวางการสร้าง nitrosamines โดยทำให้เกิดรีดักชัน (reduction) ที่ไนไตรท์ (nitrites) และอาจส่งผลต่อการสังเคราะห์ catecholamine ในขณะที่แคโรทีนมีผลต่อ lipid peroxidation^{40,41} จากที่กล่าวมาจึงสรุปได้ว่าการรับประทานสารต้านอนุมูลอิสระจะช่วยลดอุบัติการณ์ของโรคอัลไซเมอร์ นอกจากนี้ยังช่วยลดโอกาสแตกของเส้นเลือดในสมองรวมทั้งการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดอีกด้วย^{42,43} การรับประทานวิตามินซีและวิตามินอีติดต่อกันเป็นระยะเวลานานจะช่วยเพิ่มความจำ⁴⁴ และลดอัตราเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในผู้สูงอายุ⁴⁵ การรับประทานเบต้าแคโรทีน (β -carotene) หรือฟลาโวนอยด์ (flavonoids) ซึ่งเป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่พบในไวน์จะช่วยให้ผู้ที่สูบบุหรี่มีอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ลดลง และการรับประทานวิตามินอีที่มีอยู่ในอาหารหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจะช่วยลดภาวะหลงลืมในผู้สูงอายุ⁴⁶⁻⁴⁸

จากการทดลองในหนูที่ขาดโฟเลต วิตามินอี หรือเหล็ก (จัดเป็นสารจำพวก pro-oxidant) เป็นระยะเวลา 1 เดือน พบว่าหนูเกิดภาวะสมองเสื่อม⁴⁹ โดยทั่วไปการขาดโฟเลต วิตามินบี 12 และวิตามินบี 6 จะทำให้ homocysteine ที่เป็นพิษต่อสมองมีความเข้มข้นสูงขึ้น ซึ่งโฟเลตและวิตามินเหล่านี้จำเป็นต่อการเปลี่ยน homocysteine ไปเป็น methionine และ cysteine⁵⁰ ดังนั้นการรับประทานโฟเลตและวิตามินเหล่านี้ในปริมาณสูงจึงจะช่วยชะลอความเสื่อมของสมอง การเลือกรับประทาน non-hydrogenated unsaturated fat และ n-3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) จากปลา และการรับประทาน hydrogenated และ saturated fat ในปริมาณต่ำ จะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นการบริโภคอาหารในชีวิตประจำวันจึงมีอิทธิพลต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์⁵¹ การรับประทาน hydrogenated และ saturated fat มีความสัมพันธ์กับการใช้อินซูลินในการลดน้ำตาลในเลือดไม่ได้ผล⁵² ซึ่งการมีระดับอินซูลินในเลือดสูงจะชักนำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ได้⁵³ ดังนั้นจึงแนะนำให้รับประทาน saturated และ trans fatty acid ในปริมาณต่ำ และรับประทาน monounsaturated, polyunsaturated และไขมันจากปลาในปริมาณสูงเพื่อลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์

แอลกอฮอล์จะทำลายสมองของหนูทดลองเพราะทำให้เกิด oxidative stress⁵⁴ และการทำงานของไมโทคอนเดรีย (mitochondria) ผิดปกติไป⁵⁵ แต่อย่างไรก็ตามการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสมจะช่วยลดการเสื่อมของสมองและลดโอกาสแตกของเส้นเลือดในสมอง⁵⁶ โดยแอลกอฮอล์มีผลเพิ่มความเข้มข้นของ high-density lipoprotein (HDL) ลดการเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด และเพิ่มการทำงานของ endothelial cell จึงช่วยลดโอกาสของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดรวมทั้งโรคอัลไซเมอร์ จากการทดลองเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์ วันละ 3 ครั้ง ครั้งละ 1 แก้ว เป็นประจำทุกวัน กับกลุ่มที่ไม่ดื่มแอลกอฮอล์ พบว่ากลุ่มที่ดื่มแอลกอฮอล์มีอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์และโรคสมองเสื่อมลดลง⁵⁷ นอกจากนี้ยังพบว่าไวน์ซึ่งประกอบด้วยสารต้านอนุมูลอิสระจำพวกฟลาโวนอยด์ (ไม่พบในเบียร์และสุรา) สามารถลดอัตราการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าสารอาหารหลายชนิดมีประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตามหากอาการของโรครุนแรงมากควรต้องรักษาด้วยวิธีการอื่น

การรักษาโรคอัลไซเมอร์มีหลายวิธี ดังนี้ (1) การให้วัคซีนเสริมสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย เพื่อป้องกันการสะสมของ β -amyloid ในสมอง⁵⁸⁻⁶¹ (2) การใช้ secretase inhibitors เพื่อกระตุ้นการสร้าง β -amyloid-cleaving-enzyme ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สามารถทำลาย β -amyloid ได้⁶² และ (3) การใช้ยาต้านอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (NSAIDs) เช่น aspirin, ibuprofen และ naproxen เพื่อรักษาอาการอักเสบของสมอง⁶³ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ และฮอร์โมนเพื่อรักษาและป้องกันโรคอัลไซเมอร์⁶⁴⁻⁷³

สารต้านอนุมูลอิสระที่นำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์สามารถแบ่งออกได้ตามกลไกการออกฤทธิ์⁵⁸ ดังนี้ (1) ยับยั้งการเกิด free radical (2) กำจัด free radical ด้วยกลไกทางเคมี (3) ทำลายพิษที่เกิดจาก reactive oxygen species ด้วยเอนไซม์ และ (4) ชักนำให้เซลล์เกิดกลไกป้องกันตนเองโดยกระตุ้นให้เกิด gene transcription นอกจากนี้ยังสามารถ

แบ่งสารต้านออกซิเดชันตามโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์ได้ดังนี้ (1) direct antioxidant เป็นสารประกอบที่รบกวนการเกิด free radical โดยเข้าทำปฏิกิริยากับ reactive oxygen species สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ aryl amine และ indole, carotene, lycopene, retinol และ polyene, tocopherol, flavonoid และ polyphenol เป็นต้น (2) indirect antioxidant เป็นสารประกอบที่ป้องกันการเกิด free radical สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ aminooxidase inhibitor, calcium antagonist, dopamine receptor agonist, glutamate receptor antagonist, ion chelator และ nitric oxide synthase inhibitor (3) metabolic antioxidant สารในกลุ่มนี้จะช่วยลดการทำลายเซลล์ และ (4) สารที่ช่วยปรับระดับของ free radical สารในกลุ่มนี้ ได้แก่ ubiquinone และ idebenone, N-acetyl-cysteine, glutathione, 2-oxo-thiazolidine-4-carboxylate, N-butyl- α -phenylnitron, carnitine, creatine และ lipoic acid (thioctic acid) จากที่กล่าวมาพบว่าวิตามินอีถูกจัดอยู่ในกลุ่ม direct antioxidant ที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นสารประกอบที่ชอบไขมันและมีหมู่ฟีนอลอยู่ในโครงสร้าง มีกลไกการออกฤทธิ์โดยหมู่ไฮดรอกซิลของวิตามินอีจะให้โปรตอนแก่ reactive hydroxyl radical เพื่อให้ free radical ชนิดนี้อิ่มตัวและทำให้อิเล็กตรอนขาดคู่ (unpaired electron) ไม่มีพิษต่อเซลล์ ดังนั้นวิตามินอีจึงป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันบน side chain ที่เป็นคาร์โบไฮเดรตไม่อิ่มตัวซึ่งอยู่ในเยื่อหุ้มเซลล์ และขัดขวางการเกิด chain reaction ของ lipid oxidation⁵⁸

ในปัจจุบันยังได้มีการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยเอสโตรเจน (estrogen หรือ estradiol) ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหญิงที่จัดเป็นสเตียรอยด์ชนิดหนึ่งที่มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับวิตามินอี โดยที่โมเลกุลของสารทั้งสองจะมี phenolic radical scavenging moiety และ lipophilic cholesteral moiety ที่เหมือนกัน ดังนั้นเอสโตรเจนจึงมีฤทธิ์เป็นสารต้านออกซิเดชันเช่นเดียวกับวิตามินอี โดยเอสโตรเจนจะใช้ phenolic A ring ไปยับยั้งการเกิด lipid peroxidation ในเซลล์ประสาท⁶⁴⁻⁶⁶ จากการทดลองใช้เอสโตรเจนในสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์พบว่า ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น^{67,68} มีการเตรียมเอสโตรเจนในหลายรูปแบบเพื่อนำมาใช้เป็นยา ถึงแม้ว่าในปัจจุบันจะมีเอสโตรเจนในรูปแบบต่าง ๆ จำหน่ายอยู่ในท้องตลาดเป็นจำนวนมากก็ตาม แต่ชนิดที่นิยมใช้มากที่สุดจะเป็นเอสโตรเจนที่ได้จากธรรมชาติโดยพบว่า conjugated equine estrogens ซึ่งมีชื่อการค้าว่า Premarin[®] เป็นสารประกอบเชิงซ้อนจากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ต้านการเสื่อมของสมองซึ่งเป็นสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์และโรคพาร์กินสัน (Parkinson disease) ยาชนิดนี้ประกอบด้วยเอสโตรเจนอย่างต่ำ 10 ชนิด ที่อยู่ในรูปของ sulfate ester ซึ่งมี ring B ที่อิ่มตัวและไม่อิ่มตัว equine estrogen สามารถยับยั้งการเสื่อมของสมองได้เพราะมีฤทธิ์ต้าน ออกซิเดชันที่ดีมาก⁶⁹ นอกจากนี้ยังช่วยป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้โดยมีฤทธิ์ต้าน กลูตาเมต (glutamate) ซึ่งจัดเป็นสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ในสมองของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม⁷⁰ กรดอะมิโนกลูตาเมตที่ความเข้มข้นสูงจะมีผลต่อความผิดปกติของระบบประสาทในมนุษย์ เช่น หลอดเลือดสมองแตก (stroke) ภาวะเลือดมีน้ำตาลมาก (hyperglycemia) การบาดเจ็บ (trauma) โรคลมชัก (epilepsy) และภาวะสมองเสื่อมเรื้อรัง (chronic neurodegenerative state) โดยกลูตาเมตจะชักนำให้เซลล์ตายโดยการทำให้สายของ DNA แตกออก และจากการทดลองพบว่า Δ^8 -estrogens มีฤทธิ์ยับยั้งการแตกออกของ DNA ได้ดีที่สุด⁷¹

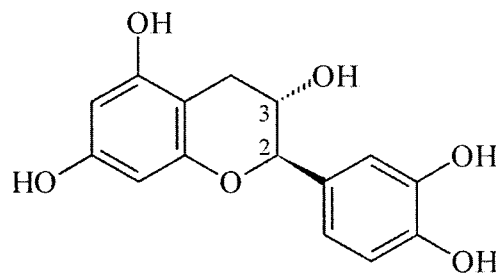
จวบจนปัจจุบันก็ยังไม่ทราบสาเหตุที่แท้จริงของโรคอัลไซเมอร์ แต่พอสรุปได้ว่ามีปัจจัยหลายอย่างที่ทำให้เกิดโรค เช่น พันธุกรรม การสะสมของ β -amyloid การอักเสบของสมอง การเกิด oxidative stress และภาวะขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นต้น จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่าการรักษาโรคอัลไซเมอร์จะประกอบด้วย 2 วิธี คือ (1) การเพิ่มความจำและรื้อฟื้นความจำ และ (2) การชะลอการดำเนินไปของโรคด้วยยาและสารต่าง ๆ องค์การอาหารและยายอมรับให้ใช้ยาในกลุ่ม cholinesterase inhibitors สำหรับรักษาโรคอัลไซเมอร์ ในอนาคตคาดว่าจะนำกรดโฟลิก (folic acid) ยาต้าน

อีกเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติอีกหลายชนิดมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ ได้มีการทดลองนำวิตามินอี วิตามินซี วิตามินบี 12 โฟเลต สังกะสี ทองแดง แมงกานีส กรดอะมิโนอาร์จินีน (arginine) และโปรตีนในนม (whey protein ที่ประกอบด้วย cysteine เป็นส่วนใหญ่) มาใช้รักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เพื่อป้องกันน้ำหนักตัวลดและชะลอการสูญเสียความจำ จากการทดลองพบว่าสารเหล่านี้ช่วยลดโคเลสเตอรอลในเลือดได้ซึ่งมีความสัมพันธ์กับความก้าวหน้าของโรคอัลไซเมอร์⁷² นอกจากนี้ยังได้มีการนำสารสกัดจากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*)⁷³ และ idebenone (coenzyme Q10 analogue)⁷⁴ มาใช้รักษาอีกด้วย

จากการทดลองรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยยาและสารต่าง ๆ เพื่อเพิ่มความจำให้แก่ผู้ป่วย โดยการนำ phosphatidylserine (PS), phosphatidylcholine (PC), citicoline, piracetam, vinpocetine, acetyl-L-carnitine (ALC) และสารต้านออกซิเดชัน (เช่น วิตามินอี) มาใช้รักษาผู้ป่วยเพื่อช่วยเพิ่มความจำ⁷⁵ พบว่า PS จะมีผลต่อความแก่ของเซลล์ประสาทและความจำในสัตว์ โดยจะช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการส่งกระแสประสาทในสมอง PC และ citicoline จะช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการส่งผ่านของกระแสประสาทที่มีความสำคัญต่อความจำ อย่างไรก็ตาม PC ไม่ได้รับการยืนยันว่าสามารถฟื้นฟูความจำในผู้ป่วยได้ แต่สามารถเพิ่มความจำในผู้สูงอายุปกติได้ สำหรับ citicoline ซึ่งมีความสำคัญต่อการป้องกันเซลล์ประสาทจากสารพิษที่ทำให้เกิดออกซิเดชันในเซลล์ประสาทและมีโครงสร้างทางเคมีคล้าย choline ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของ ACh จะช่วยเพิ่ม ACh ในสมองได้นั้นไม่สามารถเพิ่มความจำในผู้สูงอายุปกติได้ piracetam จัดเป็น nootropic drug ที่นิยมใช้เพิ่มความจำ มีจำหน่ายทั่วไปในชื่อการค้า Nootropil® และ Pirroxil® สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ประสาทในสัตว์ทดลองได้บ้าง โดยกระตุ้นการสร้างหรือการหลั่ง ACh แต่ยังไม่มียืนยันที่ชัดเจน vinpocetine สามารถเพิ่มการไหลเวียนของโลหิตและเมแทบอลิซึมในสมอง จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า vinpocetine จัดเป็นอัลคาลอยด์จำพวก vinca alkaloid ที่ได้มาจาก vincamine (สารสกัดจาก periwinkle plant) เคยถูกนำมาใช้รักษาผู้ป่วยที่สูญเสียการไหลเวียนโลหิตในสมองที่เกิดจากสมองขาดออกซิเจน ในปัจจุบันนำมาใช้ในรูปแบบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อเพิ่มความจำ สามารถลดการสูญเสียเซลล์ประสาทที่เกิดจากการไหลเวียนโลหิตในสมองลดลง จากการศึกษาในผู้สูงอายุที่มีปัญหาเรื่องความจำที่เกิดจากการไหลเวียนโลหิตในสมองลดลงหรือโรคสมองเสื่อม พบว่า vinpocetine สามารถเพิ่มความจำได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก (placebo) สำหรับ ALC จัดเป็นกรดอะมิโนที่นำมาใช้ในรูปแบบของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อบำรุงสมอง สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ ช่วยเพิ่มการสังเคราะห์และการหลั่ง ACh มีความเกี่ยวข้องกับการสร้างพลังงานของเซลล์โดยเฉพาะเซลล์ประสาท และช่วยกำจัดกรดไขมันที่เป็นพิษออกจากเซลล์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า ALC สามารถเพิ่มจำนวนรีเซปเตอร์บนเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท จากการทดลองในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ ยังไม่พบรายงานที่ ALC สามารถเพิ่มความจำในผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก วิตามินอีเป็นสารต้านออกซิเดชันที่สามารถชะลอความจำเสื่อมในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ได้ แต่ยังไม่พบรายงานที่แสดงให้เห็นว่าความจำดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ แต่อย่างไรก็ตามมักมีการนำวิตามินอีมาใช้ร่วมกับยาหรือสารอื่นเพื่อเพิ่มความจำ

จากที่กล่าวมาข้างต้นว่าผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีการสะสม β -amyloid ใน amygdala, hippocampus และ neocortex ของสมอง ซึ่ง β -amyloid เป็นเปปไทด์ที่ถูกสังเคราะห์โดยเอนไซม์ β -secretase ต่อมาได้ค้นพบว่า catechins ที่มีอยู่ในชาเขียว (green tea) มีฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ได้ดีมาก⁷⁶ จากความรู้ดังกล่าวจึงได้มีการค้นหาสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์เป็น β -secretase inhibitor ในพืชสมุนไพร 260 สายพันธุ์ จากการแยกสกัดสารให้บริสุทธิ์

ควบคู่ไปกับการทดสอบฤทธิ์ต้าน β -secretase ทำให้ค้นพบสารประกอบหลายชนิดที่มีฤทธิ์เป็น β -secretase inhibitor เช่น (-)-epigallocatechin gallate, (-)-epicatechin gallate และ (-)-gallocatechin gallate มีฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ที่ IC_{50} เท่ากับ 1.6×10^{-6} , 4.5×10^{-6} และ 1.8×10^{-6} โมลาร์ ตามลำดับ ความรู้เหล่านี้ได้นำไปสู่การสังเคราะห์ catechin อีกหลายชนิด เช่น (-)-catechin gallate, (-)-gallocatechin และ (-)-epigallocatechin ซึ่งแสดงฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ที่ IC_{50} เท่ากับ 6.0×10^{-6} , 2.5×10^{-6} และ 2.4×10^{-6} โมลาร์ ตามลำดับ⁷⁶ อย่างไรก็ตาม (+)-catechin, (-)-catechin, (+)-epicatechin และ (-)-epicatechin ต่างแสดงฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ได้ต่ำมาก จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและการออกฤทธิ์พบว่า pyrogallol moiety บน C-2 และ/หรือ C-3 ของ catechin skeleton มีความสำคัญมากในการออกฤทธิ์ยับยั้ง β -secretase ในขณะที่ stereochemistry ของ C-2 และ C-3 ไม่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์⁷⁶ จากการทดลองพบว่า catechin ออกฤทธิ์เป็น non-competitive β -secretase inhibitor แนวทางในการพัฒนา β -secretase inhibitor คือ โมเลกุลของสารยับยั้ง (inhibitor) จะต้องผ่าน blood-brain barrier และเยื่อหุ้มเซลล์ในสมองได้ดี มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ และมีความชอบไขมันค่อนข้างมาก ดังนั้นจึงต้องมีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีของสารยับยั้งเหล่านี้ต่อไปเพื่อใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์

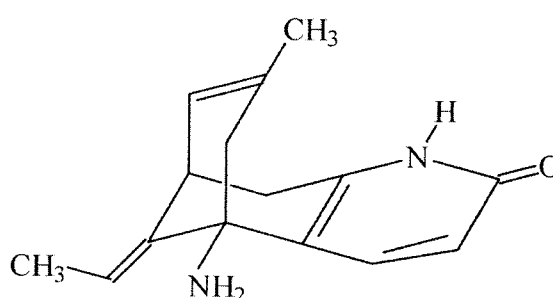


รูปที่ 1 : โครงสร้างทางเคมีของ (+)-catechin⁷⁶

จากการศึกษาทางด้านประสาทวิทยาและชีวโมเลกุลพบว่าการทำงานที่เพิ่มขึ้นของเอนไซม์ butyrylcholinesterase (BChE) จะมีผลเพิ่มความเสี่ยงและ/หรืออาการของโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นจึงได้สังเคราะห์ N^1, N^2 -bisnorcymserine จากสารตั้งต้น physostigmine ให้มีฤทธิ์เป็น BChE inhibitor ที่แรงและมีความจำเพาะเจาะจงในการยับยั้งเอนไซม์ BChE อย่างผันกลับได้⁷⁷ แต่อย่างไรก็ตามขั้นตอนในการสังเคราะห์ค่อนข้างยุ่งยาก เนื่องจากมี enantiomer เกิดขึ้นหลายชนิดในระหว่างกระบวนการสังเคราะห์ ดังนั้นจึงต้องเลือก enantiomer ที่มีฤทธิ์มาใช้เป็นยาเท่านั้น นอกจากการรักษาโรคอัลไซเมอร์ด้วยวิตามินและยาที่ได้จากการสังเคราะห์แล้วยังมีการนำสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากพืชและสิ่งมีชีวิตในทะเลมาทดลองใช้อีกด้วย โดยอาจใช้ในรูปแบบของยาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารดังจะกล่าวต่อไป

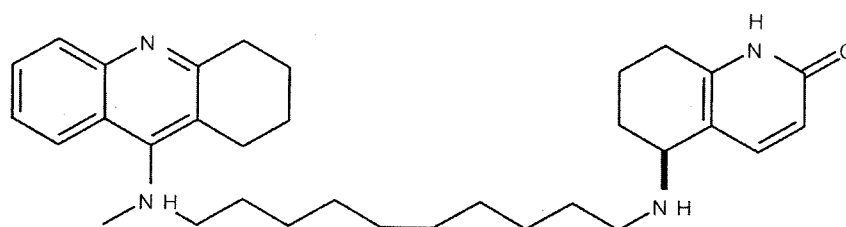
Huperzine A เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีโครงสร้างทางเคมีเป็นอัลคาลอยด์จำพวก unsaturated sesquiterpene alkaloid⁷⁸ ที่แยกได้จากมอส *Huperzia serrata* มีชื่อเรียกในภาษาจีนว่า Qian Ceng Ta หรือ Jin Bu Huan (แปลว่ามีค่ามากกว่าทอง) ในยาจีนแผนโบราณจะใช้มอสชนิดนี้รักษาอาการไข้ อาการอักเสบ การไหลเวียนโลหิตที่ผิดปกติ และโรคจิตเภท (schizophrenia)^{79,80} อัลคาลอยด์ชนิดนี้มีฤทธิ์ยับยั้ง acetylcholinesterase (AChE) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ทำลาย ACh ในสมองด้วยกระบวนการไฮโดรไลซิส จึงทำให้ปริมาณ ACh ใน neuronal synaptic cleft ของสมองเพิ่มขึ้น ส่งผลให้การส่งกระแสประสาทในสมองดีขึ้น^{81,82} โดย huperzine A จะจับกับ tyr 337 ใน choline site ของ AChE ด้วยพันธะไฮโดรเจน ซึ่งการจับที่จำเพาะเจาะจงเช่นนี้จะพบได้ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเท่านั้น⁸³ นอกจากนี้ huperzine A ยังสามารถผ่าน blood-brain barrier ของสมองได้ดีกว่า physostigmine, galanthamine, donepezil และ tacrine⁸⁴ ซึ่งจัดเป็น AChE inhibitors จำพวกหนึ่ง huperzine ประกอบด้วย enantiomer 2 ชนิด คือ (-)-huperzine A

และ (+)-huperzine A สามารถพบ (-)-huperzine A ได้ในธรรมชาติและมีฤทธิ์ดีกว่า (+)-huperzine A⁸⁵ จากการทดลองพบว่า huperzine A ช่วยเพิ่มความจำให้แก่สัตว์ทดลองหลายชนิดและสามารถชะลออาการความจำเสื่อมในลิงสูงอายุได้^{86,87} ต่อมาได้มีการนำ huperzine A มาทดสอบทางคลินิกในระยะที่ 4 กับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์พบว่าสามารถเพิ่มความจำและคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ใช้ยาหลอก อาการข้างเคียงจาก peripheral cholinergic effect ของ huperzine A มีน้อยมาก เช่น เวียนศีรษะ คลื่นไส้ อาการไม่สบายที่กระเพาะและลำไส้ ปวดศีรษะ และหัวใจเต้นช้าลง⁸⁸⁻⁹⁰ แต่อย่างไรก็ตาม huperzine A ก็มีพิษต่อตับ (hepatotoxicity) ในประเทศสหรัฐอเมริกาและบางประเทศในยุโรปยังไม่รับรองให้ใช้ huperzine A เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์ แต่อนุญาตให้ใช้เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารสำหรับผู้ป่วยที่สูญเสียความจำและสมองเสื่อมเท่านั้น⁹¹ จากผลการทดลองดังกล่าวจึงทำให้ชาวตะวันตกหันมาสนใจ huperzine A และอนุพันธ์ของ huperzine A ในการนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์



รูปที่ 2 : โครงสร้างทางเคมีของ huperzine A⁷⁸

ในปัจจุบันได้มีการสังเคราะห์ยาใหม่ให้มีโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับ huperzine A มากขึ้น และพบว่า tacrine-huperzine A hybrid ที่เกิดจากการรวมกัน (fusion) ระหว่าง (-)-huperzine A กับ tacrine นั้นสามารถจับกับ AChE ได้ดีกว่า tacrine⁹² ในบรรดา hybrid ทั้งหมดที่สังเคราะห์ขึ้นมา พบว่า huperzine X ซึ่งเป็นการรวมกันระหว่าง carbobicyclic substructure ของ huperzine A กับ 4-amino-quinoline substructure ของ tacrine สามารถจับกับ AChE ได้ดีที่สุด โดยจับกับเอนไซม์ AChE ได้ดีกว่า huperzine A ถึง 180 เท่า และดีกว่า tacrine ถึง 1,200 เท่า นอกจากนี้ยังได้เตรียม huperzine A ในรูปของ prodrug ที่เรียกว่า ZT-1 ซึ่งจะถูกไฮโดรไลซิสในร่างกายได้เป็นสารออกฤทธิ์ huperzine A⁹³



รูปที่ 3 : โครงสร้างทางเคมีของ tacrine-huperzine A hybrid⁹²

นอกจาก huperzine A จะยับยั้ง AChE ได้แล้ว ยังมีฤทธิ์อย่างอื่นอีก เช่น (1) ลดความเป็นพิษของแก๊สพิษและสารฆ่าแมลงจำพวก organophosphate ที่มีพิษต่อระบบประสาท (2) ป้องกันพิษของกลูตาเมตที่มีผลทำลายเซลล์ประสาท เนื่องจากกลูตาเมตจะกระตุ้น N-methyl-D-aspartate receptor และเพิ่มการเข้าสู่เซลล์ประสาทของ

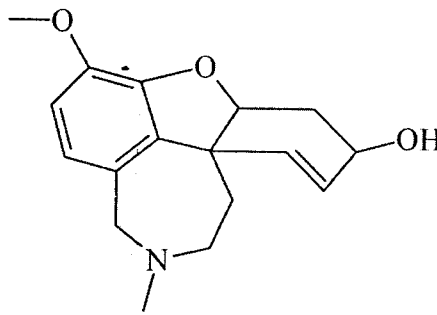
แคลเซียมไอออน ซึ่งระดับแคลเซียมที่สูงมากนี้จะทำให้เซลล์ประสาทตายได้^{94,95} (3) ป้องกัน oxidative stress ซึ่งเกิดจาก free radical ทำลายการทำงานของเซลล์ และ (4) ป้องกันการทำลายสมองอันเนื่องมาจาก hypoxic-ischemic injury

EGb 761 เป็นสารสกัดจากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำลายเซลล์ประสาทที่เกิดจาก hydroxyl radical, staurosporine และ β -myloid peptide ได้มีการศึกษาผลของ EGb 761 ที่มีต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทหลังจากที่ได้รับ staurosporine (มีฤทธิ์ยับยั้ง protein kinase จึงทำให้เซลล์ประสาทตาย) โดยพบว่า EGb 761 ที่ความเข้มข้น 200 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร สามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตและลดการรวมกันของนิวเคลียสของเซลล์ประสาทหลังจากได้รับ staurosporine ที่ความเข้มข้น 200 นาโนโมลาร์⁹⁶ กลไกการออกฤทธิ์ของ EGb 761 ได้แก่ (1) เพิ่มอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ประสาทโดยการยับยั้ง caspase-3 (2) ยับยั้งการสร้าง superoxide และ (3) ป้องกันการสร้าง β -amyloid fibril ในเซลล์ประสาท⁹⁷ โดยการยับยั้ง hydroxyl radical ที่เป็นต้นเหตุทำให้เซลล์ตาย

ในปัจจุบันได้มีการนำสารต้านออกซิเดชัน hydroxystilbene resveratrol ซึ่งเป็นสารจำพวก phytoalexin ที่สกัดได้จากเปลือกของผลองุ่นดำเต็มลงในผลิตภัณฑ์เพื่อสุขภาพ⁹⁸ โดยมีวัตถุประสงค์เพื่อป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์ สารชนิดนี้สามารถลดการเกิด reactive oxygen species ได้ จึงช่วยป้องกันเยื่อหุ้มเซลล์จากการถูกทำลายโดยกระบวนการออกซิเดชัน และป้องกันการแตกของ DNA ต่อมาได้มีการนำมารักษาโรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน ภาวะหลอดเลือดมีลิ้มเลือด ภาวะหลอดเลือดแข็งตัว และยับยั้งการเจริญเติบโตของเนื้องอก การรับประทานไวน์แดงที่มี resveratrol จะมีความสัมพันธ์กับอุบัติการณ์ที่ลดลงของโรคหลอดเลือดแข็งตัว⁹⁹ และโรคอัลไซเมอร์^{100,101} จากที่กล่าวมาสรุปได้ว่า resveratrol เป็นสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่สามารถป้องกันการทำลายของเซลล์ประสาทได้

จากการศึกษาทางด้านระบาดวิทยาพบว่า การได้รับอะลูมิเนียม (Al) เป็นระยะเวลานานจะทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ เนื่องจากเอนไซม์หลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการส่งกระแสประสาทในสมอง เช่น choline acetyl transferase (ChAT), AChE, monoamine oxidase (MAO) และ glutamate α -decarboxylase (GAD) ทำงานผิดปกติไป จึงทำให้เกิดอาการอักเสบที่เซลล์สมอง มีการสะสมของ β -amyloid ในสมอง และลดกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสารสื่อประสาทจากการทดลองโดยใช้สารสกัดจากรากพืชสมุนไพร *Dipsacus asper* Wall เป็นเวลาติดต่อกันนานกว่า 5 เดือน พบว่าสามารถเพิ่มความจำของหนูทดลองที่ได้รับอะลูมิเนียมเป็นระยะเวลานานได้ โดยออกฤทธิ์ต้านการสะสม β -amyloid ในบริเวณ hippocampus ของสมอง¹⁰² ในอดีตชาวจีนใช้พืชสมุนไพรชนิดนี้รักษาอาการอักเสบ ปวดหลัง ปวดเข่า ข้ออักเสบรูมาตอยด์ แท้งคุกคาม และกระดูกแตก สารสำคัญในพืชชนิดนี้ คือ *Dipsacus saponin* C มีฤทธิ์แก้ปวดต้านอักเสบ และเพิ่มกระบวนการชีวสังเคราะห์ของสารสื่อประสาทให้กลับคืนสู่สภาพปกติ

นอกจาก huperzine A และ physostigmine (เป็นอัลคาลอยด์จากธรรมชาติที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง AChE) แล้วยังพบ (-)-galanthamine ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ในดอกของพืช *Galanthus nivalis* และยังพบได้ในพืชตระกูล Amaryllidaceae มีฤทธิ์เป็น competitive AChE inhibitor¹⁰³ ในอดีตใช้สารสกัดหยาบจากพืชชนิดนี้รักษาอาการปวดประสาทที่ใบหน้า และอาการอัมพาตที่หลงเหลืออยู่ในผู้ป่วยโรคโปลิโอ¹⁰⁴ ต่อมาได้นำ (-)-galanthamine มาใช้รักษาโรคจิตเภท โรคสมองเสื่อม และโรคอัลไซเมอร์ โดยเตรียมให้อยู่ในรูปของ hydrobromide salt ที่มีชื่อการค้าว่า Reminy[®] หรือ Nivalin[®] อย่างไรก็ตามเนื่องจาก (-)-galanthamine ที่แยกได้จากพืชนั้นจะประกอบด้วย (+)-galanthamine จึงต้องทำการแยกเฉพาะ (-)-galanthamine ที่มีฤทธิ์ดีกว่าออกมา^{105,106} เทคนิคที่ใช้แยก enantiomer ให้บริสุทธิ์ในที่นี้คือ capillary electrophoresis¹⁰⁴ นอกจากนี้ยังพบว่าสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่แยกได้จากขมิ้น (*Curcuma longa*) มีฤทธิ์ลดการสะสมของ β -amyloid ในสมอง¹⁰⁷ จึงสามารถนำมาพัฒนาเพื่อใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้

รูปที่ 4 : โครงสร้างทางเคมีของ (-)-galanthamine (GAL)¹⁰³

จากที่กล่าวมาพบว่าวิตามินและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติหลายชนิดมีสรรพคุณป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ได้อย่างไรก็ตามเพื่อให้ผลในการรักษาที่ดีที่สุดจึงได้พัฒนาโดยการนำวิตามินอี วิตามินซี และสารสกัดจากใบแปะก๊วย ที่จัดเป็นสารต้านออกซิเดชัน มาใช้ร่วมกันเพื่อเสริมสร้างความจำ โดยพบว่าการใช้สารต้านออกซิเดชันร่วมกันหลายชนิดจะสามารถลดการทำลาย DNA และลดการตายของเซลล์ประสาทได้ดี ซึ่งการใช้สารต้านออกซิเดชันร่วมกันระหว่างกลุ่มที่ละลายได้ดีในน้ำ (เช่น วิตามินซี) และกลุ่มที่ละลายได้ดีในไขมัน (เช่น วิตามินอี) จะมีฤทธิ์เสริมกันในการป้องกันการเกิดออกซิเดชันในสมอง และป้องกัน DNA ถูกทำลาย จึงทำให้สัตว์ทดลองมีอายุยืนยาวขึ้น¹⁰⁸ นอกจากนี้ยังมีการใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารสกัดจากรากโสม (ginseng) หรือการใช้เอสโตรเจนร่วมกับฮอร์โมนชนิดอื่นเพื่อรักษาสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์

นอกจากพืชจะเป็นแหล่งของสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติที่มีฤทธิ์รักษาโรคอัลไซเมอร์แล้ว ยังพบว่ามีสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติจากทะเลที่มีฤทธิ์เช่นเดียวกันนี้ด้วย โดยทั่วไปเอนไซม์ protein kinase ซึ่งมีอยู่มากกว่า 2,000 ชนิด จะทำหน้าที่ควบคุมการทำงานของเซลล์ ซึ่งจากการศึกษาในเบื้องต้นพบว่าสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ protein kinase บางชนิดสามารถนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้ hymenialdisine จัดเป็น kinase inhibitor ชนิดใหม่ที่แยกได้จากฟองน้ำในทะเลชนิดหนึ่ง¹⁰⁹ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cyclin-dependent kinase, glycogen synthase kinase-3 β และ casein kinase 1 โดยใช้พันธะไฮโดรเจนจับกับเอนไซม์ที่บริเวณ Glu81 และ Leu83 กลไกการออกฤทธิ์ของ hymenialdisine เกิดจากการยับยั้ง cyclin-dependent kinase 5/p35 และ glycogen synthase kinase-3 β โดยขัดขวางขบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต นอกจากนี้ยังทำให้เกิด down-regulation ของ Pak1 kinase ในเซลล์ประสาท และขัดขวางการเติมหมู่ฟอสเฟตของ microtubule-binding protein tau ในปัจจุบันกำลังพยายามพัฒนา hymenialdisine ให้เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์

บทสรุป

วัตถุประสงค์ของการรักษาโรคอัลไซเมอร์ คือ การชะลอความก้าวหน้าของโรคและการรักษาโรคด้วยยา วิตามิน และสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ เพื่อฟื้นฟูความจำ สำหรับสตรีวัยหมดระดูที่ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ควรทำการรักษาด้วยฮอร์โมนเอสโตรเจน เพราะนอกจากจะชะลอความก้าวหน้าของโรคได้แล้วยังช่วยป้องกันอาการที่เกิดจากการขาดเอสโตรเจนได้ด้วยโดยเฉพาะภาวะกระดูกพรุน สารต้านออกซิเดชันที่นิยมใช้ป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ วิตามินอี และวิตามินซี นอกจากนี้ในปัจจุบันยังพบว่าการดื่มแอลกอฮอล์ในปริมาณที่เหมาะสมจะช่วยลดอัตราความเสี่ยงต่อโรคอัลไซเมอร์ได้ อย่างไรก็ตามหากการใช้วิตามิน สารอาหาร และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ไม่สามารถชะลอการดำเนินไปของโรคได้ จำเป็นต้องใช้ยารักษาโรคอัลไซเมอร์ซึ่งมีจำหน่ายอยู่หลายชนิด เช่น tacrine (Cognex[®]), SDZ ENA-713 (Exelon[®]), metrifonate และ E2020 (Aricept[®]) เป็นต้น จากที่กล่าวมาพอสรุปได้ว่าการป้องกันโรคอัลไซเมอร์

สามารถทำได้ไม่ยากด้วยการปรับเปลี่ยนนิสัยการบริโภคอาหารในชีวิตประจำวัน โดยเลือกรับประทานอาหารที่มีสารต้านออกซิเดชัน อย่างไรก็ตามหากการได้รับสารต้านออกซิเดชันจากอาหารไม่เพียงพอก็สามารถรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหารในปริมาณที่เหมาะสมทดแทนได้ แต่ถ้าอาการของโรครุนแรงมากขึ้นจึงจำเป็นต้องใช้ยาซึ่งมีอยู่หลายชนิดและมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แตกต่างกันไป ในปัจจุบันได้มีการนำสารต้านออกซิเดชันหลายชนิดมาใช้ร่วมกันเพื่อเสริมฤทธิ์ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์ เช่น การใช้สารสกัดจากใบแปะก๊วยร่วมกับสารสกัดจากรากโสม เป็นต้น การพัฒนาและสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์จะต้องคำนึงถึงความสามารถในการซึมผ่านของสารเข้าสู่สมอง โดยที่สารนั้นควรมีขนาดโมเลกุลเล็กและละลายได้ในไขมัน เป็นต้น ซึ่งยังคงต้องมีการค้นคว้าและพัฒนาต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Evans DA, Funkenstein HH, Albert MS, et al. Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons: higher than previously reported. JAMA, 1989; 262: 2551-6.
2. Helbert LE, Beckett LA, Scherr PA, et al. Annual projected to the years 2000 through 2050. Alzheimer Dis Assoc Discord, 2001; 15: 169-73.
3. Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, et al. Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease: the impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study. Neurology, 1997; 49: 1498-504.
4. Gasparini L, Netzer WJ, Greengard P, et al. Does insulin dysfunction play a role in Alzheimer's disease?. Trends Pharmacol Sci, 2002; 23: 288-93.
5. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. Am J Epidemiol, 2001; 154: 635-41.
6. Khachaturian ZS, Diagnosis of Alzheimer's disease. Arch of Neurol, 1985; 42: 1097-105.
7. Ayasolla K, Khan M, Singh AK, et al. Inflammatory mediator and β -amyloid (25-35)-induced ceramide generation and iNOS expression are inhibited by vitamin E. Free Radical Biol Med, 2004; 37: 325-38.
8. Whalley LJ, Staff RT, Murray AD, et al. Plasma vitamin C, cholesterol and homocysteine are associated with grey matter volume determined by MRI in non-demented old people. Neurosci Lett, 2003; 341: 173-6.
9. Halliwell B, Chirico S, Lipid peroxidation: its mechanism, measurement and significance. Am J Clin Nutr, 1993; 57: 715S-25S.
10. Pratico D, Rokach J, Lawson J, et al. F_2 -isoprostanes as indices of lipid peroxidation in inflammatory diseases. Chem and Phys of Lipids, 2004; 128: 165-71.
11. Tselepis AD, and Chapman MJ, Inflammation, bioactive lipids and atherosclerosis: potential roles of a lipoprotein associated phospholipase A_2 platelet activating factor acetylhydrolase. Atherosclerosis, 2002; 3: S57-S68.
12. Morrow JD, Frei B, Longmire AW, et al. Increase in circulating products of lipid peroxidation (F_2 -isoprostanes) in smokers. N Engl J Med, 1995; 332: 1198-203.
13. Reilly M, Delanty N, Lawson JA, et al. Modulation of oxidant stress *in vivo* in chronic cigarette smokers. Circulation, 1996; 94: 19-25.
14. Chene F, Oguogho A, Luoatelli G, et al. Increase of isoprostane, 8-epi-PGF (2 α) after restarting smoking. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2001; 64: 307-10.

15. Davi G, Di Minno G, Coppola A, Oxidative stress and platelet activation in homozygous homocystinuria. *Circulation*, 2001; 104: 1124-8.
16. Kluijtmans LA, Young IS, Boreham CA, et al. Whitehead, genetic and nutritional factors contributing to hyperhomocysteinemia in young adults. *Blood*, 2003; 101: 2483-8.
17. Pratico D, Uryu K, Leight S, et al. Increased lipid peroxidation precedes amyloid plaque formation in an animal model of Alzheimer amyloidosis. *J Neurosci*, 2001; 21: 4183-7.
18. Vina J, Lloret A, Orti R, et al. Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stress. *Mol Asp of Med*, 2004; 25: 117-23.
19. Selkoe DJ, Alzheimer's disease: genes, protein, and therapy. *Physiol Rev*, 2001; 81: 741-76.
20. Bourdel-Marchasson I, Delmas-Beauvieux MC, Peuchant E, et al. Antioxidant defence and oxidative stress markers in erythrocytes and plasma from normally nourished elderly Alzheimer patients. *Age Ageing*, 2001; 30: 235-41.
21. Ho R, Ortiz D, Shea T, Amyloid-beta promotes calcium influx and neurodegeneration via stimulation of voltage-sensitive calcium channels rather than NMDA channels in cultured neurons. *J Alz Dis*, 2001; 3: 479-83.
22. Foy CJ, Passmore AP, Vahidassr MD, et al. Plasma chain-breaking antioxidants in Alzheimer's disease, vascular dementia and Parkinson's disease. *QJM*, 1999; 92: 39-45.
23. Jeandel C, Nicolas MB, Dobois F, et al. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology*, 1989; 35: 275-82.
24. Jimenez-Jimenez FJ, de Bustos F, Molina JA, et al. Cerebrospinal fluid levels of alpha-tocopherol (vitamin E) in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*, 1997; 104: 703-10.
25. Jimenez-Jimenez FJ, Molina JA, de Bustos F, et al. Serum levels of beta-carotene, alpha-carotene and vitamin A in patients with Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*, 1999; 6: 495-7.
26. Riviere S, Birlouez-Aragon L, Nourhashemi F, et al. Low plasma vitamin C in Alzheimer patient despite an adequate diet. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998; 13: 749-54.
27. Schipping S, Kontush A, Arlt S, et al. Increased lipoprotein oxidation in Alzheimer's disease. *Free Radical Bio Med*, 2000; 28: 351-60.
28. Sinclair AJ, Bayer AJ, Johnston J, et al. Altered plasma antioxidant status in status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998; 13: 840-5.
29. Zaman Z, Roche S, Fielden P, et al. Plasma concentrations of vitamins A and E and carotenoids in Alzheimer's disease. *Age Ageing*, 1992; 21: 91-4.
30. Engelhart MJ, Ruitenberg A, Swieten JC, et al. Dietary antioxidants and the risk of dementia. The Rotterdam study. *Neurobiol Aging*, 2000; 21: 203S.
31. Moris MC, Beckett LA, Scherr PA, et al. Vitamin E and vitamin C supplement use and risk of incident Alzheimer's disease. *Assoc Disord*, 1998; 12: 121-6.
32. Morris MC, Evans DA, Bienas JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol*, 2002; 59: 1125-32.

33. Paleologos M, Cumming RG, Lazarus R, Cohort study of vitamin C intake and cognitive impairment. *Am J Epidemiol*, 1998; 148: 45-50.
34. Sano M, Thomas RG, Klauber MR, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1216-22.
35. Pereira C, Santos MS, Oliveira C, Involvement of oxidative stress on the impairment of energy metabolism induced by beta peptides on PC12 cells: protection by antioxidants. *Neurobiol Dis*, 1999; 6: 209-19.
36. Yallampalli S, Micci MA, Taglialatela G, Ascorbic acid prevents beta-amyloid-induced intracellular calcium increase and cell death in PC12 cells. *Neurosci Lett*, 1998; 251: 105-8.
37. Ono K, Yoshiike Y, Takashima A, et al. Vitamin A exhibits potent anti-amyloidogenic and fibrildestabilizing effects in vitro. *Experiment Neurol*, 2004; 189: 380-92.
38. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1216-22.
39. Yatin SM, Aksenov M, Butterfield DA, The antioxidant vitamin E modulates amyloid β peptide-induced creatine kinase activity inhibition and increased protein oxidation: implications for the free radical hypothesis of Alzheimer's disease. *Neurochem Res*, 1999; 243: 427-35.
40. Butterfield DA, Castegna A, Drake J, Vitamin E and neurodegenerative disorders associated with oxidative stress. *Nutr Neurosci*, 2002; 5: 229-39.
41. Pitchumoni SS, Doraiswamy PM, Current status of antioxidant therapy for Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc*, 1998; 46: 1566-72.
42. Honig LS, Tang MX, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2003; 60: 1707-12.
43. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*, 2003; 348: 1215-22.
44. Grodstein F, Chen J, Willett WC, High-dose antioxidant supplements and cognitive function in community-dwelling elderly women. *Am J Clin Nutr*, 2003; 77: 975-84.
45. Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, et al. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol*, 2004; 61: 82-8.
46. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol*, 2002; 59: 1125-32.
47. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al. Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of dementia. *JAMA*, 2002; 287: 3230-7.
48. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2003; 60: 203-8.
49. Shea TB, Rogers E, Folate quenches oxidative damage in brains of apolipoprotein E-deficient mice: augmentation by vitamin E. *Mol Brain Res*, 2002; 108: 1-6.

50. Leboeuf R, Homocysteine and Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc*, 2003; 103: 304-7.
51. Hu FB, Willett WC, Optimal diets for prevention of coronary heart disease. *JAMA*, 2002; 288: 2569-78.
52. Bray GA, Lovejoy JC, Smith SR, et al. The influence of different fats and fatty acids on obesity, insulin resistance and inflammation. *J Nutr*, 2002; 132: 2488-91.
53. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer's disease. *Neurology* (in press).
54. Agar E, Demir S, Amanvermez R, et al., The effects of ethanol consumption on the lipid peroxidation and glutathione levels in the right and left brains of rats. *Int J Neurosci*, 2003; 113: 1643-52.
55. Jaatinen P, Riikonen J, Riihioja P, et al. Interaction of aging and intermittent ethanol exposure on brain cytochrome c oxidase activity levels. *Alcohol*, 2003; 29: 91-100.
56. Sacco RL, Elkind M, Boden-Albala B, et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA*, 1999; 281: 53-60.
57. Luchsinger J, Mayeux R, Dietary factors and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurol*, 2004; 3: 579-87.
58. Behl C, Moosmann B, Antioxidant neuroprotection in Alzheimer's disease as preventive and therapeutic approach. *Free radical Biol Med*, 2002; 33: 182-91.
59. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999; 400: 173-7.
60. Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000; 408: 979-82.
61. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, et al. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000; 408: 982-5.
62. Skovronsky DM, Lee VY, Beta-secretase revealed: starting gate for race to novel therapies for Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 2000; 21: 161-3.
63. Breitner JCS, The role of antiinflammatory drugs in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *Annu Rev Med*, 1996; 47: 401-11.
64. McGeer EG, McGeer PL, Brain inflammation in Alzheimer disease and the therapeutic implications. *Curr Pharm Des*, 1999; 5: 821-36.
65. Moosmann B, Behl C, The antioxidant neuroprotective effects of estrogens and phenolic compounds are independent from their estrogenic properties. *Proc Natl Acad Sci*, 1999; 96: 8867-72.
66. Nakano M, Sugioka K, Naito I, et al. Novel and potent antioxidants on membrane phospholipid peroxidation: 2-hydroxy estradiol. *Biochem Biophys Res Commun*, 1987; 142: 919-24.
67. Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M, Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation. *FEBS Lett*, 1987; 210: 37-9.
68. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Estrogen replacement therapy in older women. *Arch Neurol*, 1994; 51: 896-900.
69. Bhavnani BR, Estrogens and menopause: pharmacology of conjugated equine estrogens and their potential role in the prevention of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's disease. *J Steroid Biochem and Mol Biol*, 2003; 85: 473-82.

70. Lipton SA, Rosenberg PA, Excitatory amino acid as a final common pathway for neurological disorders. *New Engl J Med*, 1994; 330: 613-22.
71. Zhang YM, Lu XF, Blinkley J, et al. Neuroprotective effects of equine estrogens against glutamate-induced cell death are expressed by modulation of regulatory factors involved in apoptosis, in: *Proceedings of The Endocrine Society 84th Annual Meeting*, San Francisco, CA, June 19-24, 2002, no. 316, p.565.
72. Planas M, Conde M, Audivert S, et al. Micronutrient supplementation in mild Alzheimer disease patients. *Clin Nutr*, 2004; 23: 265-72.
73. Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. For the north American EGb study group. A placebo-controlled, double-blind, randomised trial of an extract of *Ginkgo biloba* for dementia. *JAMA*, 1997; 278: 1327-32.
74. Gutzmann H, Hadler D, Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicenter study. *J Neural Transmission*, 1998; 54 (suppl): 301-10.
75. McDaniel M, Maier SF, Einstein GO, "Brain-specific" nutrients: a memory cure?. *Nutrition*, 2003; 19: 957-75.
76. Joen S, Bae K, Seong Y, et al. Green tea catechins as a BACE1 (β -secretase) inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett*, 2003; 13: 3905-8.
77. Zhu X, Greig N, Holloway HW, et al. A practical conversion of natural physostigmine into the potent butyrylcholinesterase inhibitor N^1, N^8 -bisnorcymserine. *Tetrahedron Lett*, 2000; 41: 4861-4.
78. Lui JS, Zhu YL, Yu CM, et al. The structure of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. *Can J Chem*, 1986; 64: 837-9.
79. Lu WH, Shou J, Tang XC, Improving effect of huperzine A on discrimination performance in aged rats and adult rats with experimental cognitive impairment. *Acta Pharmacol Sin*, 1988; 9: 11-5.
80. Lui JS, Zhu YL, Yu CM, et al. The structure of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. *Can J Chem*, 1986; 64: 837-9.
81. Zangara A, The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003; 75: 675-86.
82. Xiao XQ, Wang R., Tang XC, Huperzine A and tacrine attenuate beta-amyloid peptide-induced oxidative injury. *J Neurosci Res*, 2000; 61: 564-9.
83. Saxena A, Quan N, Kovach IM, et al. Identification of amino acid residues involved in the binding of huperzine A to cholinesterase. *Protein Sci*, 1994; 3: 1770-8.
84. Wang H, Tang XC, Anticholinesterase effects of huperzine A, E2020, and tacrine in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 1998; 19: 27-30.
85. Hanin I, Tang XC, Kindel GL, Kozikowski AP, Natural and synthetic hyperzine A: effect on cholinergic function in vitro and in vivo. *Ann N Y Acad Sci*, 1993; 695: 304-6.

86. Ye JW, Cai JX, Wang LM, et al. Improving effects of huperzine A on spatial working memory in aged monkeys and young adult monkeys with experimental cognitive impairment. *J Pharmacol Exp Ther*, 1999; 288: 814-9.
87. Ye JW, Shang YZ, Wang ZM, et al. Huperzine A ameliorates the impaired memory of aged rat in the Morris water maze performance. *Acta Pharmacol Sin*, 2000; 21: 65-9.
88. Mazurek A, An open label trial of huperzine A in the treatment of Alzheimer's disease. *Altern Ther*, 1999; 5: 97-8.
89. Xu SS, Cai ZY, Qu ZW, et al. Efficacy of tablet huperzine A on memory, cognition and behavior in Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*, 1995; 16: 391-5.
90. Xu SS, Cai ZY, Qu ZW, et al. Huperzine A in capsules and tablets for treating patients with Alzheimer's disease. *Acta Pharmacol Sin*, 1999; 20: 486-90.
91. Skolnick AA, Old Chinese herbal medicine used for fever yields possible new Alzheimer's disease therapy. *JAMA*, 1997; 277: 776.
92. Carlier PR., Du DM, Han YF, et al. Potent, easily synthesized huperzine A-tacrine hybrid acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, 1999; 9: 2335-8.
93. Camps P, El Achab R, Morral J, et al. New tacrine-huperzine A hybrids (huprines): highly potent tight-binding acetylcholinesterase inhibitors of interest for the treatment of Alzheimer's disease. *J Med Chem*, 2000; 43: 4657-66.
94. Zangara A, The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem and Behavior*, 2003; 75: 675-86.
95. Ved HS, Koenig ML, Dave JR, et al. Huperzine A, a potential therapeutic agent for dementia, reduces neuronal cell death caused by glutamate. *Neuroreport*, 1997; 8: 963-8.
96. Massieu L, Moran J, Christen Y, Effects of *Ginkgo biloba* (EGb 761) on staurosporine-induced neuronal death and caspase activity in cortical cultured neurons. *Brain Res*, 2004; 1002: 76-85.
97. Bastianetto S, Ramassamy S, Dore Y, et al. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric-oxide-induced toxicity: involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. *J Neurochem*, 2000; 74: 2268-77.
98. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM, Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone?. *Clin Biochem*, 1997; 302: 91-113.
99. Renaud SK, De Lorgnel M, Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992; 339: 1523-6.
100. Orgogozo JM, Dartigues JF, Lafont S, et al., Wine consumption and dementia in the elderly: a protective community study in the Bordeaux area. *Revue Neurologique*, 1997; 153: 185-92.
101. Russo A, Palumbo M, Aliano C, et al. Red wine micronutrients as protective agents in Alzheimer-like induced insult. *Life Sciences*, 2003; 72: 2369-79.

102. Zhang A, Qian Y, Hu H, et al. The herbal medicine *Dipsacus asper Wall* extract reduces the cognitive deficits and overexpression of β -amyloid protein induced by aluminium expose. Life Sciences, 2003; 73: 2443-54.
103. Greenblatt HM, Kryger G, Lewis Y, et al. Structure of acetylcholinesterase complexed with (-)-galanthamine at 2.3 Å resolution. FEBS Letters, 1999; 463: 321-6.
104. Rizzi A, Schuh R, Bruckner A, et al. Enantiomeric resolution of galanthamine and related drugs used in anti-Alzheimer therapy by means of capillary zone electrophoresis employing derivatized cyclodextrin selectors. J Chromatogr B: Biomed Sci and Appl, 1999; 730: 167-75.
105. Tang X, Kindel GH, Kozikowski AP, et al. Comparison of the effects of natural and synthetic huperzine-A on rat brain cholinergic function in vitro and in vivo. J Ethnopharmacol, 1994; 44: 147-55.
106. McKinney M, Miller JH, Yamada F, et al. Potencies and stereoselectivities of enantiomers of huperzine A for inhibition of rat cortical acetylcholinesterase. Eur J Pharmacol, 1991; 203: 303-5.
107. Chaffey N, Stokes T, In brief, short communication, Trends in plant science, 2002; 7: 527-9.
108. Veurink G, Liu D, Taddei K, et al. Reduction of inclusion body pathology in ApoE-deficient mice fed a combination of antioxidants, Free Radical Biology and Medicine. 2003; 34: 1070-7.
109. Meijer L, Thunnissen A, White AW, Inhibition of cyclin-dependent kinases, GSK-3 β and CK1 by hymenialdisine, a marine sponge constituent. Chem & Biol, 2000; 7: 51-63.

คำถาม

1. ข้อใดคือสาเหตุของโรคอัลไซเมอร์
 1. acetylcholine ในสมองลดลง .
 2. acetylcholinesterase ในสมองลดลง
 3. protein kinase ในร่างกายถูกทำลาย
 4. butyrylcholinesterase ในสมองทำงานลดลง
 5. ไม่มีข้อใดถูก
2. ข้อใดกล่าวถูกต้องเกี่ยวกับการพัฒนา huperzine A ให้เป็นยารักษาโรคอัลไซเมอร์
 1. ZT-1 เป็น prodrug ของ huperzine A
 2. tacrine-huperzine A hybrid จะจับกับ AChE ได้ดีกว่าตัวยาเดี่ยว
 3. tacrine-huperzine A hybrid มีฤทธิ์ในการรักษาอัลไซเมอร์ได้ดีกว่าตัวยาเดี่ยว
 4. ข้อ 2 และ 3
 5. ถูกทุกข้อ
3. ข้อใดคือประโยชน์ของ huperzine A
 1. ป้องกันอาการพิษจากการได้รับแก๊สพิษที่มีผลต่อระบบประสาท
 2. ป้องกันพิษของกลูตาเมตที่มีผลทำลายเซลล์ประสาท
 3. ป้องกัน oxidative stress ที่ส่งผลทำลายเซลล์ประสาท
 4. ป้องกันสมองถูกทำลายจาก hypoxic ischemic injury
 5. ถูกทุกข้อ
4. ระดับของ F₂-isoprostanes ที่เพิ่มขึ้นมีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคใด
 1. เบาหวาน
 2. มะเร็ง
 3. โคเลสเตอรอลในเลือดสูง
 4. อัลไซเมอร์
 5. ถูกทุกข้อ
5. catechins ที่แยกได้จากชาเขียว มีกลไกการออกฤทธิ์อย่างไรในการรักษาโรคอัลไซเมอร์
 1. BChE inhibitor
 2. AChE inhibitor
 3. β -secretase inhibitor
 4. cyclin-dependent kinase inhibitor
 5. casein kinase 1 inhibitor
6. ข้อใดเป็นกลไกการออกฤทธิ์ของ equine estrogens ในการรักษาโรคอัลไซเมอร์
 1. BChE inhibitor
 2. ป้องกันพิษของกลูตาเมตที่มีผลทำลายเซลล์ประสาท
 3. ป้องกัน oxidative stress ที่ส่งผลทำลายเซลล์ประสาท
 4. ข้อ 1 และ 2
 5. ถูกทุกข้อ

7. ไม่สามารถใช้ (-)-galanthamine รักษาโรคใด

1. สมองเสื่อม
2. จิตเภท
3. เบาหวาน
4. ปวดเส้นประสาทที่ใบหน้า
5. โปลิโอ

8. ข้อใดกล่าวผิดเกี่ยวกับสารสกัดจากผิวของผลองุ่นดำ

1. ลดการเกิด reactive oxygen species
2. ช่วยเพิ่มระดับ acetylcholine ในสมอง
3. ช่วยป้องกันเยื่อหุ้มเซลล์จากการถูกทำลายด้วยกระบวนการออกซิเดชัน
4. ช่วยป้องกันการแตกของ DNA
5. ใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ โรคพาร์กินสัน และภาวะหลอดเลือดมีลิ้มเลือด

9. สารในข้อใดไม่สามารถนำมาใช้รักษาโรคอัลไซเมอร์ได้

1. quercetin
2. resveratrol
3. catechin
4. vitamin A
5. vitamin E

10. ข้อใดคือกลไกการออกฤทธิ์รักษาโรคอัลไซเมอร์ของสารสกัดจากพืช *Curcuma longa*

1. ลดการทำลาย insoluble beta amyloid protein ในเซลล์ประสาท
2. เพิ่มระดับ BChE ในสมอง
3. ลดการสะสมของ insoluble beta amyloid protein ในเซลล์ประสาท
4. ข้อ 1 และ 2
5. ถูกทุกข้อ