

ศักยภาพเคมีป้องกันมะเร็งของผลมะขามป้อม

สิริญญา ทายะ^{1,*} นิชกานต์ หวังชัย² รวิวรรณ วงศ์ภูมิชัย^{1,3}

¹ หน่วยวิจัยอาหารเพื่อสุขภาพ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

² โรงเรียนสาธิต มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

³ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

บทคัดย่อ

มะขามป้อมเป็นพืชที่อุดมไปด้วยสารพฤกษเคมีสำคัญกลุ่มต่างๆ มากมาย ได้แก่ แทนนิน ฟลาโวนอยด์ อัลคาลอยด์ ไตรเทอร์พีน ซาโปนิน สเตอรอล ฟีนิลโพรพานอยด์ และฟีนอล เป็นต้น มีรายงานพบว่าสารกลุ่มดังกล่าวมีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะต่างๆ ทั้งระยะเริ่มต้น ระยะส่งเสริม และระยะพัฒนา โดยกลไกป้องกันมะเร็งของสารสำคัญในมะขามป้อมนั้นแตกต่างกันในแต่ละระยะของกระบวนการเกิดมะเร็ง ในระยะเริ่มต้นของการเกิดมะเร็งนั้นมีกลไกการป้องกันมะเร็งผ่านการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมระยะที่หนึ่งและ/หรือสอง ส่วนในระยะส่งเสริมของกระบวนการเกิดมะเร็งนั้นเกี่ยวข้องกับการยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์และ/หรือการกระตุ้นการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส และในระยะสุดท้ายของกระบวนการเกิดมะเร็งคือระยะพัฒนานั้น การป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะนี้เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กลุ่มเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอสเพื่อป้องกันการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะเป้าหมายใหม่ บทความฉบับนี้กล่าวถึงกลไกการป้องกันมะเร็งในระยะต่างๆ ของสารสำคัญในมะขามป้อม ซึ่งคาดว่ามะขามป้อมจะเป็นหนึ่งในผลไม้ป้องกันมะเร็งที่ใช้ในการป้องกันมะเร็งต่อไปในอนาคต

คำสำคัญ: เคมีป้องกันมะเร็ง มะขามป้อม สารพฤกษเคมี เอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมระยะที่หนึ่งและสอง การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ การตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส

รับบทความ: 19 มกราคม 2564 แก้ไข: 10 มีนาคม 2564 ตอรับ: 27 มีนาคม 2564

* ผู้รับผิดชอบบทความ

สิริญญา ทายะ

หน่วยวิจัยอาหารเพื่อสุขภาพ สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ จังหวัดเชียงใหม่ 50200

อีเมล: sirinya.t@cmu.ac.th

Cancer Chemopreventive Potential of Indian Gooseberry (*Phyllanthus emblica*)**Sirinya Taya^{1,*} Nichakan Whangchai² Rawiwan Wongpoomchai^{1,3}**¹ Functional Food Research Unit, Science and Technology Research Institute, Chiang Mai University² The Demonstration School of Chiang Mai University, Chiang Mai University³ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Chiang Mai University**Abstract**

Indian gooseberry (*Phyllanthus emblica*) is enriched with different phytochemicals, such as tannins, flavonoids, alkaloids, triterpenes saponins, sterol, phenylpropanoids and phenol. These phytochemicals show cancer chemopreventive effects at various stages of carcinogenesis, including initiation, promotion, and progression via diverse mechanisms. During the initiation stage, the phytochemicals in Indian gooseberry can modulate Phase I and / or Phase II xenobiotic metabolizing enzyme activities. Furthermore, their active ingredients influence either cell proliferation or induction of cell apoptosis when initiated cells are transformed into benign tumors. The cancer chemopreventive agents in Indian gooseberry also inhibit matrix metalloproteinase (MMP) enzyme activities to prevent cancer cells spreading to other target organs. This article discusses cancer chemopreventive mechanisms of phytochemical compounds contained in Indian gooseberry at various stages of carcinogenesis. It is expected that Indian gooseberry will be one of the chemopreventive fruits used for further cancer prevention approaches.

Keywords: Cancer chemoprevention, Indian gooseberry, Phytochemicals, Phase I and Phase II xenobiotic metabolizing enzymes, cell proliferation, cell apoptosis

Received: 19 January 2021, *Revised:* 10 March 2021, *Accepted:* 27 March 2021

*** Corresponding author**

Sirinya Taya

Functional Food Research Unit, Science and Technology Research Institute, Chiang Mai University,
Chiang Mai Thailand 50200

E-mail: sirinya.t@cmu.ac.th

บทนำ

พืชสกุลขามป้อม (*Phyllanthus*) ได้แก่ มะขามป้อม (*P. emblica* หรือ *Emblica officinalis*) ลูกใต้ใบ (*P. urinaria*) และมะยม (*P. acidus*) เป็นพืชกลุ่มที่ถูกนำมาใช้ประโยชน์ทางยามากมาย ตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบัน โดยเฉพาะอย่างยิ่ง มะขามป้อม ซึ่งเป็นพืชที่มีถิ่นกำเนิดในประเทศอินเดีย สามารถเจริญเติบโตได้ดีในเขตร้อน และกึ่งร้อน¹ ผลของมะขามป้อมอุดมไปด้วยสารอาหารที่มีคุณค่าทางโภชนาการมากมาย เช่น โปรตีนร้อยละ 0.5 ไขมันร้อยละ 0.1 ใยอาหารร้อยละ 3.4 และคาร์โบไฮเดรตร้อยละ 14.1 นอกจากนี้ยังประกอบไปด้วยแร่ธาตุ และวิตามินต่างๆ เช่น แคลเซียม ฟอสฟอรัส เหล็ก กรดนิโคตินิก และวิตามินซี เป็นต้น² มะขามป้อมมีสรรพคุณในการรักษา และป้องกันโรคต่างๆ มากมาย เช่น การต้านมะเร็ง การป้องกันโรคเบาหวาน การป้องกันภาวะโลหิตจาง การบำรุงตับ และการเสริมภูมิคุ้มกัน เป็นต้น³

ประเทศในแถบเอเชียมีการนำมะขามป้อมมาใช้ในทางการแพทย์อย่างแพร่หลาย และมีบันทึกการใช้ประโยชน์ของมะขามป้อมในด้านอายุรเวทมาตั้งแต่ยุคประวัติศาสตร์ ซึ่งในแต่ละประเทศมีการเรียกชื่อมะขามป้อมแตกต่างกันไป เช่น ในประเทศอินเดียเรียกมะขามป้อมว่า อะมะลา (*Amla*) หรืออินเดียยูกสเบอร์รี่ (*Indian gooseberry*) ถูกใช้เป็นยาบำรุงสำหรับผู้ที่เป็นโรคตับ^{1,4,5} ในตำราแพทย์จีนเรียกมะขามป้อมใช้ชื่อ ยูกันจื่อ (*Yuganji*) และถูกใช้ในการลดความร้อนในลำคอเพื่อบรรเทาอาการเจ็บคอ และให้ความชุ่มชื้นกับปอดเพื่อลดอาการไอเนื่องจากผลมะขามป้อมมีรสชาติหวานปนฝาด ในตำรับยาของ

ทิเบตมีการใช้มะขามป้อมรักษาโรคในกระแสเลือด โรคในถุงน้ำดี และใช้เป็นส่วนประกอบในยารักษาโรคความดันโลหิตสูง และโรคปัสสาวะขัด¹ ส่วนในประเทศไทยมีการใช้มะขามป้อมในการรักษาโรกระบบทางเดินอาหาร นอกจากนี้มะขามป้อมยังเป็นหนึ่งในสามสมุนไพรในตำรับยาไทย โดยนำไปผสมกับสมุนไพรอีกสองชนิด ได้แก่ สมอไทย (*Terminalia chebula*) และสมอพิเภก (*T. belerica*) ซึ่งรู้จักกันในชื่อ “ตรีผลา” ใช้ในการบำรุงร่างกาย ชะลอวัย และใช้เป็นยาอายุวัฒนะ ในอินเดียมีการใช้ตรีผลาในการรักษาโรคกระเพาะอาหาร และในประเทศจีนใช้สำหรับการรักษาโรคระบาด และบรรเทาความเมื่อยล้า เป็นต้น⁶

ปัจจุบันสถานการณ์การอุบัติของโรคต่างๆ ยังเกิดขึ้นอย่างต่อเนื่อง โดยเฉพาะโรคมะเร็งซึ่งถูกจัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของประเทศต่างๆ ทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย จากสถิติการเสียชีวิตของประชากรไทยพบว่า โรคมะเร็งเป็นสาเหตุการเสียชีวิตอันดับต้นๆ ของประชากรไทย⁷ ซึ่งสาเหตุของการเกิดโรคมะเร็งส่วนใหญ่เกิดจากการดำรงชีวิตประจำวัน และปัจจัยจากสิ่งแวดล้อมภายนอกเป็นหลัก ในปัจจุบันการวินิจฉัย และการรักษาโรคมะเร็งนั้นยังมีประสิทธิภาพไม่เพียงพอ แม้ว่าจะมีวิธีการรักษาโรคมะเร็งหลากหลายวิธี เช่น การผ่าตัด การฉายรังสี หรือการให้ยาเคมีบำบัด แต่วิธีการรักษาดังกล่าวมีค่ารักษาพยาบาลที่สูง อีกทั้งการรักษาบางประเภทยังส่งผลข้างเคียงต่อคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ดังนั้นการป้องกันมะเร็งจากการหลีกเลี่ยงปัจจัยเสี่ยงของการเกิดมะเร็งต่างๆ หรือเลือกบริโภคอาหารที่มีสารต้านมะเร็ง

นั้น จัดเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการช่วยลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งลงได้ ด้วยเหตุนี้ในปัจจุบันจึงมีการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันมะเร็งโดยใช้สารออกฤทธิ์จากธรรมชาติ และมีการรายงานเกี่ยวกับการค้นพบสารออกฤทธิ์ที่มีศักยภาพในการป้องกันมะเร็งจากแหล่งธรรมชาติมากมาย ซึ่งบทความฉบับนี้จะกล่าวถึงศักยภาพของมะขามป้อมในการป้องกันมะเร็งในระยะต่างๆ

1. กระบวนการเกิดมะเร็ง

สารพิษในสิ่งแวดล้อมที่พบในอากาศ ดิน และน้ำรวมถึงอาหารที่บริโภคประจำวันล้วนมีโอกาสนำไปเป็นสารที่มีฤทธิ์ก่อมะเร็ง โดยกระบวนการเกิดมะเร็งซึ่งถูกเหนี่ยวนำด้วยสารเคมีนั้นมีหลายขั้นตอน⁹ ขั้นตอนการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ปกติไปเป็นเซลล์ที่ผิดปกติได้ โดยในระยะแรกหรือเรียกว่าระยะเริ่มต้น (Initiation) เซลล์ปกติเกิดการเปลี่ยนแปลงของยีนซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้อาจเกิดจากการทำลายดีเอ็นเอ (DNA damage) หรือการกลายพันธุ์ของยีน (Gene mutation) เมื่อดีเอ็นเอที่ถูกทำลายไม่สามารถถูกซ่อมแซมให้กลับคืนสู่ปกติได้ด้วยเอนไซม์ในกระบวนการซ่อมแซมดีเอ็นเอ (DNA repair) แล้วนั้นส่งผลให้ยีนไม่สามารถผันกลับสู่ปกติ (Irreversible) ได้จึงทำให้เกิดเซลล์ที่ผิดปกติ (Initiated cell) ขึ้น โดยระยะนี้จะเกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว เซลล์ที่ผิดปกตินี้จะเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มของจำนวนเซลล์ (Proliferation) มากกว่าเกิดการเปลี่ยนแปลงไปทำหน้าที่อื่น (Differentiation)

ต่อมาในระยะส่งเสริม (Promotion) เป็นระยะที่เซลล์ผิดปกติ (Initiated cell) มีการแบ่งตัวเพิ่มมากขึ้น ระยะนี้จะเกิดได้เร็วเมื่อมีตัวส่งเสริม (Promoter) โดยตัวส่งเสริมนี้ไม่ได้ก่อให้เกิดความเสียหายต่อยีนโดยตรงแต่จะไปมีผลต่อการแสดงออกของยีน ทำให้เกิดการแบ่งตัวของเซลล์เพิ่มขึ้น ลดการเกิดการตายแบบอะพอพโทซิส (Apoptosis) ส่งผลให้เกิดความไม่สมดุลระหว่างการเพิ่มและการตายของเซลล์นำไปสู่การพัฒนาไปเป็นก้อนมะเร็งได้ สำหรับระยะสุดท้ายของกระบวนการเกิดมะเร็ง หรือระยะพัฒนา (Progression) เป็นระยะที่ยีนเกิดความไม่เสถียร มีการเปลี่ยนแปลงการแสดงออกในระดับยีน เกิดการเปลี่ยนแปลงในระดับของเนื้อเยื่อ ความผิดปกติที่เกิดขึ้นนี้ไม่สามารถผันกลับได้ และเซลล์มีการเจริญอย่างรวดเร็ว นอกจากนี้ยังมีการสร้างหลอดเลือดใหม่ (Angiogenesis) เพื่อเป็นการเพิ่มอาหาร และออกซิเจนแก่เซลล์ อีกทั้งยังมีการปล่อยเอนไซม์กลุ่มโปรติเอสเพื่อสลายเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถรุกรานไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียง (Invasion) แล้วสามารถแทรกตัวเข้ามายังเส้นเลือดฝอย (Extravasation) หรือไปยังอวัยวะใหม่ได้ (Intravasation) (รูปที่ 1)

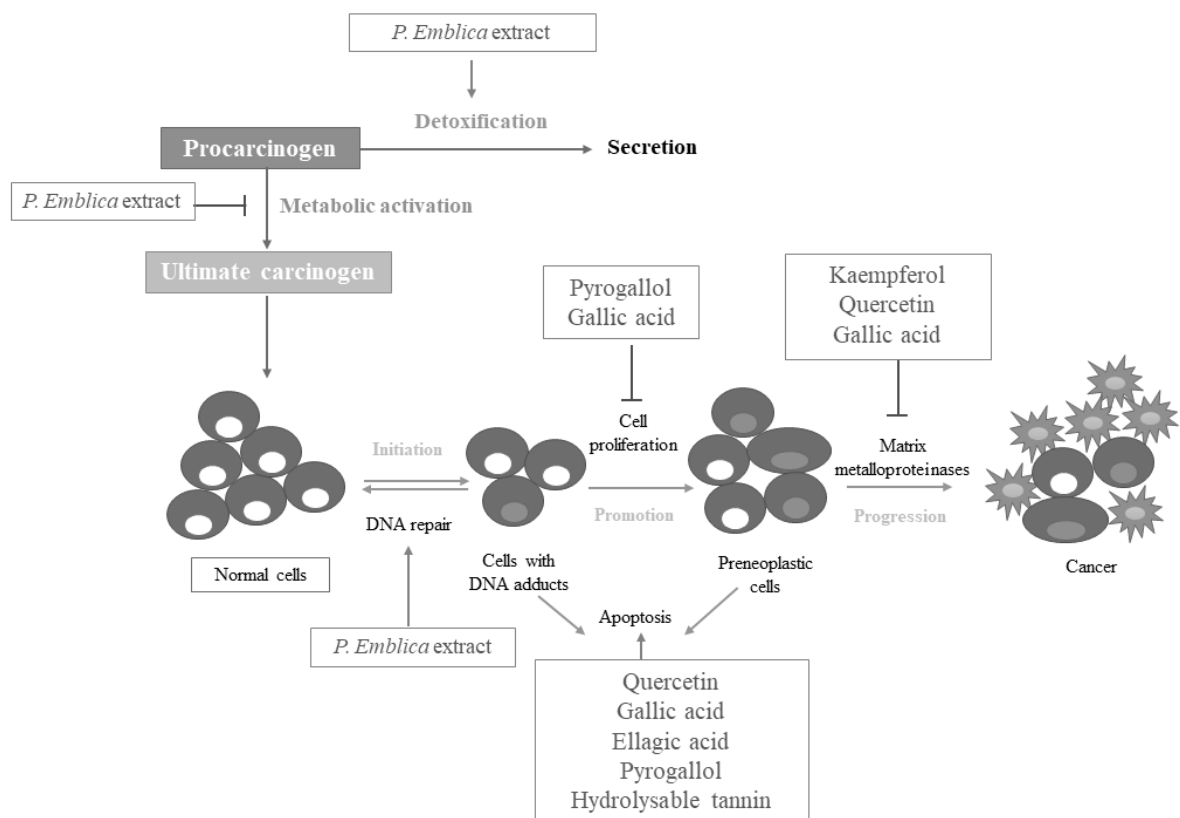
2. เคมิป้องกันมะเร็ง

ปัจจุบันสารเคมีจากธรรมชาติ หรือผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ (Natural products) ได้รับความสนใจเป็นอย่างมากในแง่การป้องกัน และรักษาโรคต่างๆ มากมาย โดยเฉพาะโรคมะเร็ง เนื่องจากมีชีวประสิทธิผล (bioavailability) สูง อีกทั้งยังมีฤทธิ์ทางชีวภาพต่างๆ มากมายเช่น ฤทธิ์

ด้านการอักเสบ (Anti-inflammatory activity)ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant activity) และฤทธิ์ส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory effect) เป็นต้น โดยสารเคมีจากธรรมชาติ หรือผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่มีฤทธิ์ดังกล่าวมีหลากหลายกลุ่มด้วยกัน ยกตัวอย่างเช่น

สารประกอบฟีนอลิก (Phenolic compounds) อัลคาลอยด์ (Alkaloids) เทอร์ปีนอยด์ (Terpenoids) และแคโรทีนอยด์ (Carotenoid) เป็นต้น

สารเคมีป้องกันมะเร็ง แบ่งได้เป็น 2 กลุ่มตามกลไกการออกฤทธิ์ ดังนี้^{8, 10}



รูปที่ 1. กลไกการเกิดมะเร็งจากการเหนี่ยวนำด้วยสารเคมี (ดัดแปลงจาก Oliveira *et al.*, 2007)⁹ และกลไกการป้องกันมะเร็งระยะต่างๆ ของมะขามป้อม โดยในระยะเริ่มต้นของการเกิดมะเร็งนั้นสารสกัดมะขามป้อมสามารถยับยั้งกระบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารก่อมะเร็งไม่ให้อยู่ในรูปที่มีความว่องไว อีกทั้งยังสามารถกระตุ้นการกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกายได้ นอกจากนี้ยังสามารถยับยั้งการทำลายสารพันธุกรรมได้ ในส่วนของกระบวนการเกิดมะเร็งในระยะส่งเสริม สารสำคัญที่พบในมะขามป้อม เช่น ไพโรแกลลอล กรดแกลลิก เควอซีทิน กรดอัลลาจิก และไฮโครไลเซเบิลแทนนิน สามารถยับยั้ง หรือกระตุ้นการตายแบบอะพอพโทซิสได้ และในระยะสุดท้ายของกระบวนการเกิดมะเร็ง สารสำคัญที่พบในมะขามป้อม เช่น เคมเฟอรอล เควอซีทิน และกรดแกลลิก สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส (Matrix metalloproteinases; MMPs) ส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถรุกรานไปยังเนื้อเยื่อข้างเคียงได้

2.1 สารเคมีป้องกันมะเร็งกลุ่มที่ยับยั้งการเกิด มะเร็ง (Blocking agents)

กลไกการป้องกันมะเร็งของสารในกลุ่มนี้ส่งผลยับยั้งกระบวนการก่อมะเร็งในระยะเริ่มต้น โดยป้องกันไม่ให้สารก่อมะเร็งเข้าถึง หรือทำปฏิกิริยากับสารชีวโมเลกุลเป้าหมายภายในเซลล์ โดยเฉพาะดีเอ็นเอ ซึ่งสารสำคัญที่พบในธรรมชาติหรือผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่มีกลไกการยับยั้งการเกิดมะเร็งระยะเริ่มต้น มีหลากหลายกลุ่ม เช่น สารกลุ่มฟีนอล (Phenols) อินโดล (Indoles) คูมาริน (Coumarin) ฟลาโวน (Flavone) และไดเทอร์ปีน (Diterpenes)¹⁰ เป็นต้น

2.2 สารเคมีป้องกันมะเร็งกลุ่มที่กดการเกิด มะเร็ง (Suppressing agents)

กลไกการป้องกันมะเร็งของสารในกลุ่มนี้ทำหน้าที่ยับยั้งกระบวนการก่อมะเร็งในระยะส่งเสริม และระยะพัฒนา โดยป้องกันไม่ให้เซลล์ที่มีความผิดปกติพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็ง หรือไม่ให้เกิดการแพร่กระจาย และรุกรานของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะเป้าหมายใหม่ ตัวอย่างของสารสำคัญที่พบในธรรมชาติหรือผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติที่มีกลไกยับยั้งกระบวนการก่อมะเร็งระยะส่งเสริม และระยะพัฒนา ได้แก่ สเตอรอล (Sterols) ฟีนอล (Phenol) แคโรทีนอยด์ (Carotenoids) ไซยาเนต (Cyanate) และไอโซไธโอไซยาเนต (Isothiocyanates)¹⁰ เป็นต้น

3. สารพฤษเคมีในมะขามป้อม

มะขามป้อมมีชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Phyllanthus emblica* L. หรือ *Embllica officinalis* Gaertn. จัดอยู่ในตระกูล Phyllanthaceae หรือ

Euphorbiaceae ซึ่งมีชื่อเรียกแตกต่างกันตามแหล่งที่พบ ผลของมะขามป้อมอุดมไปด้วยสารสำคัญต่างๆ มากมาย เช่น โปรตีน คาร์โบไฮเดรต ไฟเบอร์ และแร่ธาตุ อีกทั้งยังมีการรายงานว่ามีมะขามป้อมเป็นแหล่งที่อุดมไปด้วยวิตามินซี ซึ่งมีปริมาณสูงกว่าน้ำส้มถึง 20 เท่า⁴ มะขามป้อมถูกนำมาใช้ในการรักษาโรคต่างๆ มากมาย เช่น โรคเบาหวาน โรคหัวใจ รวมถึงโรคมะเร็ง^{3,11} ซึ่งจากการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของมะขามป้อมพบว่า มะขามป้อมมีฤทธิ์ทางชีวภาพหลากหลาย เช่น ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ฤทธิ์ด้านการอักเสบ ฤทธิ์ด้านการเกิดแผล ฤทธิ์ปกป้องตับ ฤทธิ์ด้านแบคทีเรีย ฤทธิ์ลดไข้ ฤทธิ์ด้านไวรัส รวมถึงฤทธิ์ในการต้านมะเร็ง¹ มะขามป้อมจัดเป็นพืชสมุนไพรที่ใช้ทางการแพทย์พื้นบ้านอายุรเวทของอินเดีย ส่วนต่างๆ ของมะขามป้อม เช่น ใบ เมล็ด เปลือกลำต้น และรากถูกนำมาใช้เป็นยาพื้นบ้านเพื่อรักษาโรคต่างๆ แต่ส่วนที่มีความสำคัญมากที่สุด ได้แก่ ผลมะขามป้อม จากการศึกษามีการรายงานเกี่ยวกับสารสำคัญหลากหลายกลุ่มที่ถูกลบในส่วนต่างๆ ของมะขามป้อม ดังแสดงในตารางที่ 1

สารออกฤทธิ์สำคัญที่พบในมะขามป้อมสามารถแบ่งออกเป็นกลุ่มต่างๆ ตามโครงสร้างของสารดังนี้ (ตารางที่ 2)

3.1 แทนนิน (Tannins)

แทนนินเป็นสารในกลุ่มโพลีฟีนอลที่ละลายน้ำ และให้รสฝาด มีขนาดโมเลกุลประมาณ 500-3,000 ดาลตัน ซึ่งหากอยู่รวมกับน้ำตาล อัลคาลอยด์ และโปรตีนจะทำให้ขนาดโมเลกุลของแทนนินเพิ่มมากขึ้นจนถึง 20,000 ดาลตัน โดยส่วนใหญ่สารกลุ่มแทนนินมักพบในส่วน

ต่างๆ ของพืชชั้นสูง เช่น เปลือก เนื้อไม้ ใบ ผล และราก เป็นต้น สารกลุ่มแทนนินแบ่งตามโครงสร้างได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ ไฮโดรไลเซเบิลแทนนิน (Hydrolyzable tannins) และคอนเดนซ์แทนนิน (Condensed tannins) ซึ่งพืชแต่ละชนิดจะสร้างสารกลุ่มแทนนินได้แตกต่างกัน โดยพบว่ามะขามป้อมจะพบสารในกลุ่มไฮโดรไลเซ-

เบิลแทนนิน เช่น กรดชิบูลินิก (Chebulinic acid)⁵ กรดชิบูลาจิก (Chebulagic acid)⁵ กรดแกลลิก (Gallic acid)^{5, 12, 13} กรดอัลลาจิก (Ellagic acid)⁵ เอมบลิคานิน เอ (Emblicanin A)¹⁴ เอมบลิคานิน บี (Emblicanin B)¹⁴ เพดังกูลาจิน (Pedunculagin)¹⁵ และพุนิกลูโคนิน (Punigluconin)¹⁵ เป็นต้น

ตารางที่ 1. สารสำคัญชนิดต่างๆ ที่พบในแต่ละส่วนของมะขามป้อม

ส่วนของมะขามป้อม	สารสำคัญ
ใบ	- Luteolin-4'-O neohesperidoside, 1,2,3,4,6-penta-Ogalloylglucose และ Trihydroxysitosterol ¹⁴ - ฟลาโวนอยด์ เช่น kaempferol-3-O-α-L-(6"-methyl)-rhamnopyranoside และ kaempferol-3-O-α-L-(6"-ethyl)-rhamnopyranoside ¹⁷ - กรดอัลลาจิก (Ellagic acid) กรดชิบูลินิก (Chebulinic acid) กรดชิบูลาจิก (Chebulagic acid) เคมเฟอรอล (Kaempferol) ฟิลแลนทีน (Phyllantine) และฟิลแลนทีดีน (Phyllantidine) ¹¹
เมล็ด	- กรดไขมัน เช่น Linolenic acid Linoleic acid Oleic acid Stearic acid Palmitic acid และ Myristic acid ¹⁴
ราก	- ฟลาโวนอยด์ เช่น kaempferol-3-O-α-L-(6"-methyl)-rhamnopyranoside และ kaempferol-3-O-α-L-(6"-ethyl)-rhamnopyranoside ¹⁷ - กรดอัลลาจิก (Ellagic acid) กรดชิบูลินิก (Chebulinic acid) กรดชิบูลาจิก (Chebulagic acid) และ กรดแกลลิก (Gallic acid) ¹¹
ผล	- แทนนิน (Tannin) เช่น กรดแกลลิก (Gallic acid) เอมบลิคานิน เอ และ บี (Emblicanin A and B) พุนิกลูโคนิน (Punigluconin) และเพดังกูลาจิน (Pedunculagin) ¹⁴ - กรดอัลลาจิก (Ellagic acid) ฟิลแลนทีน (Phyllantine) ฟิลแลนทีดีน (Phyllantidine) กรดชิบูลินิก (Chebulinic acid) กรดชิบูลาจิก (Chebulagic acid) และ เคมเฟอรอล (Kaempferol) ¹¹ - วิตามินซี (Vitamin C) ¹⁴

3.2 ฟลาโวนอยด์ (Flavonoids)

ฟลาโวนอยด์เป็นสารในกลุ่มโพลีฟีนอล ซึ่งจัดเป็นสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ (Secondary metabolite) ที่พบในพืช และผลไม้ สารกลุ่มฟลาโวนอยด์แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพมากมาย เช่น ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ และฤทธิ์ต้านมะเร็ง เป็นต้น ซึ่งสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ที่พบมากในมะขามป้อมได้แก่ เควอซิทิน (Quercetin)^{5, 16} และมีการรายงานถึงสารฟลาโวนอยด์ตัวใหม่ 2 ชนิดที่พบในราก และใบของมะขามป้อม ได้แก่ kaempferol-3-O-alpha-L-(6"-methyl)-rhamnopyranoside และ kaempferol-3-O-alpha-L-(6"-ethyl)-rhamnopyranoside¹⁷

3.3 อัลคาลอยด์ (Alkaloids)

อัลคาลอยด์เป็นสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ (Secondary metabolite) ที่พืชสร้างขึ้น จัดเป็นสารประกอบอินทรีย์ที่มีไนโตรเจนเป็นองค์ประกอบ และมีฤทธิ์เป็นด่าง ซึ่งสารกลุ่มอัลคาลอยด์ที่มีการรายงานในมะขามป้อม ได้แก่ ฟิลแลนทิน (Phyllantin) และฟิลแลนทีดิน (Phyllantidine)³

3.4 ไตรเทอร์พีน ซาโปนิน (Triterpene saponins)

ไตรเทอร์พีน ซาโปนิน เป็นไตรเทอร์พีน ที่จัดอยู่ในกลุ่มของสารประกอบซาโปนิน มีการรายงานเกี่ยวกับสารไตรเทอร์พีนอยด์ที่พบในรากของมะขามป้อม 2 ชนิด คือ Secofriedelanophyllemblisine และ Ursophyllemblisine¹⁸

3.5 สเตอรอล (Sterols)

สเตอรอลเป็นสารประกอบลิพิดกลุ่มหนึ่ง ซึ่งพบได้ทั้งในพืชและสัตว์ โดยสเตอรอลในสัตว์คือ คอเลสเตอรอล (Cholesterol) ส่วนที่พบใน

พืชคือ ฟิตอสเตอรอล (Phytosterols) มีรายงานเกี่ยวกับสารในกลุ่มสเตอรอลซึ่งพบในมะขามป้อมหลายตัว ได้แก่ $5\alpha, 6\beta$ -dihydroxysitosterol, 7-ketositosterol, 7α -acetoxysitosterol, daucosterol, stigmast-4-ene- $3\beta, 6\alpha$ -diol และ β -sitosterol เป็นต้น^{1, 19}

3.6 ฟีนิลโพรพานอยด์ (Phenylpropanoids)

ฟีนิลโพรพานอยด์ เป็นสารประกอบเมแทบอไลต์ทุติยภูมิ (Secondary metabolite) ที่พืชสร้างขึ้น โดยแบ่งออกเป็นสารประกอบประเภทลิกนิน (Lignins) และคูมาริน (Coumarin) สารประกอบลิกนินที่พบในมะขามป้อม ได้แก่ isolariciresinol, 4-ketopinoresinol, liriorensinol A, medioresinol และ syringaresinol ส่วนสารประกอบคูมารินที่พบได้แก่ 4,9,9'-trihydroxy-3, 4'-dimethoxy-8-O-3'-neolignan, cinnamic acid, coniferyl aldehyde และ methyl caffeate¹

3.7 ฟีนอล (Phenols)

ฟีนอลเป็นสารประกอบที่พบในพืชหลายชนิด มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็นวงแหวนที่มีอนุพันธ์ของวงแหวนเบนซีน และมีหมู่ไฮดรอกซิลอย่างน้อยหนึ่งหมู่ต่ออยู่ในมะขามป้อมพบสารประกอบฟีนอลหลายชนิดและมีรายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาได้แก่ 1-O-(6''-O- β -D-apiofuranosyl)- β -D-glucopyranoside มีฤทธิ์ต้านโรคเบาหวานและต้านเนื้องอก ellagic acid และ mucic acid 1,4-lactone 3-O-gallate มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ ethyl gallate และ methyl gallate มีฤทธิ์ในการรักษาอาการไอ gallic acid มีฤทธิ์ในการรักษาแผลเปื่อย นอกจากนี้ยังมีรายงาน

สารประกอบ L-malic acid 2-O-gallate, mucic acid 2-O-gallate และpyrogallol มีฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็ง¹

เอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่หนึ่งแล้ว กลายเป็นสารตัวกลางที่มีความว่องไวในการก่อให้เกิดความเสียหายต่อสารชีวโมเลกุลภายในเซลล์ เช่น ดีเอ็นเอ ก็อาจส่งผลทำให้เกิดการกลายพันธุ์ของสารพันธุกรรมภายในเซลล์ จนก่อให้เกิดจุดเริ่มต้นของกระบวนการเกิดมะเร็งได้ ดังนั้น หากสารสัคคิมะฆามป้อมสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่หนึ่งได้ ก็อาจส่งผลทำให้เกิดสารตัวกลางที่มีความว่องไวสูงในระดับต่ำ ส่งผลทำให้สารพันธุกรรมถูกทำลาย หรือเกิดการกลายพันธุ์ลดลง นอกจากนี้ยังมีการรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ด้านการกลายพันธุ์ (Antimutagenicity) ในแบคทีเรีย โดยพบว่าสารสัคคิมะฆามป้อมสามารถยับยั้งทั้งสารก่อกลายพันธุ์แบบโดยตรง (Direct-acting mutagen) เช่น N-methyl-N-nitro-N-nitroso guanidine (MNNG) และ 4-nitro-O-phenyldiamine (4-NPDA) ²² และโดยอ้อม (Indirect mutagen) เช่น Aflatoxin B1 (AFB1) และ Benzo(a)pyrene (B(a)P) ²⁴ อีกทั้งยังมีการวิจัยซึ่งรายงานเกี่ยวกับฤทธิ์ของสารสัคคิมะฆามป้อมในการยับยั้งการจับติดแน่นของสารก่อมะเร็งชนิด AFB1 และ B(a)P กับดีเอ็นเอ (DNA adduct) ²² และสารสัคคิมะฆามป้อมที่สกัดด้วยน้ำที่ความเข้มข้น 250 และ 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวหนูทดลองยังสามารถยับยั้งการแตกหักของโครโมโซม (Chromosome aberration) ซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดย B(a)P และ Cyclophosphamide (CP) ²⁵ ได้ นอกจากนี้สารสัคคิมะฆามป้อมยังสามารถยับยั้งการแตกหักของโครโมโซม (Clastogenicity) ในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำโดยเกลือโลหะ (Metal salts) เช่น ซีเซียมคลอไรด์ (Caesium chloride) นิกเกิลคลอไรด์

(Nickel chloride) ลีดไนเตรท (Lead nitrate) และอะลูมิเนียมซัลเฟต (Aluminium sulphate) ²⁶⁻²⁹ นอกจากนี้กลไกการป้องกันมะเร็งในระยะเริ่มต้นของกระบวนการเกิดมะเร็งที่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่หนึ่งแล้ว การปรับเปลี่ยนการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่สอง (Phase 2 xenobiotic metabolizing enzymes) นั้นก็มีความสำคัญต่อการป้องกันมะเร็งในระยะเริ่มต้นด้วยเช่นกัน โดยเอนไซม์สำคัญในกลุ่มเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่สองนั้น ได้แก่ Glutathione S-transferase (GST) ซึ่งทำหน้าที่เกี่ยวกับการกำจัดพิษ และการขับสารก่อมะเร็งออกจากร่างกายด้วยการนำสารก่อมะเร็งเชื่อมกับสารกลูตาไธโอนแล้วขับออกจากร่างกาย เอนไซม์ GST นิยมใช้เป็นตัวบ่งชี้ในการประเมินประสิทธิภาพการต้านมะเร็งของสารทดสอบ ซึ่งจากงานวิจัยก่อนหน้านี้พบว่าสารสัคคิมะฆามป้อมที่สกัดด้วยเอทานอลที่ความเข้มข้น 100, 250 และ 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวหนูทดลองสามารถยับยั้งความเสียหายของยีนซึ่งถูกเหนี่ยวนำโดยสารก่อมะเร็งชนิด 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) และ N-nitrosodiethylamine ในหนูทดลองได้โดยส่งผลทำให้เอนไซม์ GST ทำงานเพิ่มขึ้น ซึ่งจากการทำงานของเอนไซม์ดังกล่าวอาจเป็นการช่วยกำจัดสารก่อมะเร็งออกจากร่างกายก่อนที่จะเกิดการพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งต่อไป ³⁰ ดังแสดงในรูปที่ 1 ซึ่งสารสำคัญที่พบในสารสัคคิมะฆามป้อมที่มีฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มต้นนั้น ได้แก่ กรดแกลลิก (Gallic acid) โดยมีผลยับยั้ง

การทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่ 1 และเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่ 2³¹ รวมทั้งสามารถป้องกันการเกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอที่เกิดจากอนุมูลอิสระได้อีกด้วย^{32,33} ส่วนกรดอัลลาจิกมีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่ 1 และเหนี่ยวนำการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่ 2³⁴ เป็นต้น

4.2 กลไกการยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะส่งเสริม

กระบวนการสำคัญที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเกิดมะเร็งในระยะส่งเสริม ได้แก่ กระบวนการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งและกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส ซึ่งหากกระบวนการดังกล่าวเกิดขึ้นอย่างไม่สมดุลกันอาจส่งผลทำให้เซลล์ที่มีความผิดปกติของยีนเกิดการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนกลายเป็นกลุ่มของเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีน และสามารถพัฒนาเป็นเซลล์มะเร็ง รวมถึงแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่นได้ ซึ่งกระบวนการป้องกันมะเร็งในระยะส่งเสริม นั้นเกี่ยวข้องกับ 2 กระบวนการหลักๆ คือ การยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีน และการกระตุ้นการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส ซึ่งการควบคุมการดำเนินไปของวัฏจักรของเซลล์ (Cell cycle) จัดว่าเป็นกลไกสำคัญในการป้องกันการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีน จากการศึกษางานวิจัยก่อนหน้านี้ พบว่า สารสกัดมะขามป้อมสามารถยับยั้งการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งหลายชนิดได้ โดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่ควบคุมวัฏจักรของเซลล์ เช่น

Cdc25 phosphatase ซึ่งเอนไซม์ชนิดนี้ทำหน้าที่ควบคุมการกระตุ้นของ P34 cdc2/cyclin B ซึ่งเป็นสำหรับเซลล์ในการเปลี่ยนจากระยะ G2 ไปเป็นระยะ M ในวัฏจักรของเซลล์ และเป็นเป้าหมายสำคัญของสารที่มีฤทธิ์ด้านการแบ่งตัวของเซลล์³⁵ ซึ่งในสารสกัดมะขามป้อมนั้นพบสารสำคัญหลายชนิดที่มีผลในการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง เช่น ไพโรแกลลอล (Pyrogallol) นั้นสามารถยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งปอดจากระยะ G2 ไปเป็นระยะ M (G2/M cell cycle arrest) ได้ โดยไปมีผลกับโปรตีน Cyclin B1, Cdc25c และเพิ่มการเติมฟอสเฟตให้กับ Cdc2 (Phosphorylated Cdc2)³⁶ นอกจากนี้กรดแกลลิก (Gallic acid) ยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการชะลอวัฏจักรเซลล์ (Cell cycle arrest) โดยการลด CDKs และ cyclins ลง³⁷ ซึ่งจากที่ได้กล่าวไปข้างต้นว่า ฤทธิ์ป้องกันมะเร็งของสารสกัดมะขามป้อมในกระบวนการเกิดมะเร็งระยะส่งเสริม นั้นส่วนหนึ่งมาจากฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง แต่อย่างไรก็ตามกลไกการป้องกันมะเร็งในระยะส่งเสริม นั้นยังมีอีก 1 กลไกสำคัญ ได้แก่ กระบวนการที่ทำให้เซลล์มะเร็งเข้าสู่กระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส ซึ่งเป็นกระบวนการกำจัดเซลล์ที่มีความผิดปกติของยีน เช่น preneoplastic cells หรือ neoplastic cells จากการศึกษาค้นคว้าพบว่า มะขามป้อม 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัวหนูทดลอง สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งตับในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำโดยสารก่อมะเร็ง เอ็น-ไนโตรโซไดเอทิลามีน (N-nitrosodiethylamine) โดยเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิสผ่านการควบคุมการ

แสดงออกของ Bax/Bcl-2 และ Beclin-1³⁸ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดมะขามป้อมส่วนน้ำ³⁹ และสารสำคัญที่พบในมะขามป้อม เช่น ไฮโดรไลซ์แทนนิน (Hydrolyzable tannins)⁴⁰ เควอซีทิน (Quercetin)⁴¹ กรดแกลลิก (Gallic acid)⁴² กรดอัลลาจิก (Ellagic acid)⁴³ และไพโรแกลลอล (Pyrogallol)³⁶ นั้น มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง อีกทั้งยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายแบบอะพอพโทซิสได้ในเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น เซลล์มะเร็งปอด (Lung carcinoma cell line) เซลล์มะเร็งเยื่อหุ้มช่องปาก (Oral squamous cell carcinoma cell line) และเซลล์มะเร็งของต่อมน้ำลาย (Salivary gland tumor cell lines) เป็นต้น ซึ่งจากผลการศึกษาข้างต้นสามารถกล่าวได้ว่าสารสำคัญหลายชนิดที่พบในมะขามป้อมสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะส่งเสริมได้โดยยับยั้งกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์และเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส

4.3 กลไกการยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะพัฒนา

กระบวนการเกิดมะเร็งในระยะพัฒนานั้นเกี่ยวข้องกับกระบวนการสำคัญต่างๆ ดังนี้ คือ การสูญเสียความสามารถในการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์ไปทำหน้าที่เฉพาะ (Loss of differentiation) ความสามารถในการรักษาสัญญาณเกี่ยวกับการเจริญเติบโตได้อย่างต่อเนื่อง (Self-sufficiency in growth signals) ความสามารถในการแบ่งตัวได้อย่างไม่จำกัด (Limitless replicative potential) การกระตุ้นให้เกิดการรุกรานเซลล์ข้างเคียง และการแพร่กระจายไปยังอวัยวะอื่น (Activating invasion and metastasis)

ซึ่งในกระบวนการป้องกันมะเร็งในระยะพัฒนานั้นขั้นตอนสำคัญที่มีความสำคัญกระบวนการหนึ่งคือ การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (Metastasis) เป็นกระบวนการที่เซลล์เนื้องอก (Neoplastic cells) แพร่จากแหล่งต้นกำเนิดไปยังอวัยวะอื่นที่อยู่ไกล กระบวนการแพร่กระจายและการรุกรานของเซลล์มะเร็งประกอบด้วยขั้นตอนที่ซับซ้อนต่อเนื่องกัน ซึ่งในกระบวนการดังกล่าว เซลล์มะเร็งจะหลั่งเอนไซม์กลุ่มหนึ่งที่มีความสำคัญในการควบคุมองค์ประกอบของเมทริกซ์ภายในเซลล์ ได้แก่ เอนไซม์เมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส (Matrix metalloproteinases; MMPs) โดยเอนไซม์กลุ่มนี้จะทำหน้าที่ในการย่อยโปรตีนในเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน เพื่อให้เซลล์มะเร็งสามารถรุกรานเข้าสู่หลอดเลือดไปยังเนื้อเยื่ออื่นได้ ด้วยเหตุนี้จึงทำให้เอนไซม์กลุ่มดังกล่าวถูกจัดเป็นเป้าหมายหนึ่งในการป้องกันมะเร็งในระยะพัฒนา ซึ่งจากการศึกษางานวิจัยก่อนหน้านี้ พบว่าสารสกัดมะขามป้อม³⁹ และสารสำคัญที่พบในมะขามป้อม เช่น เคมเฟอรอล (Kaempferol)⁴⁴ กรดแกลลิก (Gallic acid)⁴⁵ เควอซีทิน (Quercetin)⁴⁶ มีศักยภาพในการป้องกันการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งหลายชนิด เช่น เซลล์มะเร็งเต้านม เซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก และเซลล์มะเร็งลำไส้ เป็นต้น โดยผ่านการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กลุ่มเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส เช่น Stromelysin 1 (MMP-3) และ Gelatinases A และ B (MMP-2 and MMP-9) เป็นต้น ซึ่งจากผลการศึกษาข้างต้นสามารถกล่าวได้ว่าสารสำคัญหลายชนิดที่พบในมะขามป้อมสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะพัฒนาได้ในระดับเซลล์เพาะเลี้ยงโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์

กลุ่มเมทริกซ์เมเทโลโปรตีนเนสซึ่งส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถแพร่กระจายไปยังอวัยวะเป้าหมายอื่นได้

5. ความปลอดภัยและเภสัชจลนศาสตร์ของสารสกัดจากมะขามป้อมและสารสำคัญ

มะขามป้อมเป็นพืชสมุนไพรที่ถูกนำมาใช้ทางการแพทย์แผนไทยเพื่อรักษาโรคต่างๆ มากมาย ซึ่งการใช้สมุนไพรในการรักษาโรคนั้นมักเป็นการนำไปใช้โดยอาศัยประสบการณ์ที่ถ่ายทอดจากคนรุ่นเก่ารุ่นสู่รุ่น แต่ในปัจจุบันการใช้สมุนไพรในทางคลินิกนั้นจำเป็นต้องได้รับการพิสูจน์สรรพคุณ และความปลอดภัยของสมุนไพรนั้นๆ ก่อน⁴⁷ จากการค้นคว้าข้อมูลการศึกษาความปลอดภัยของมะขามป้อมนั้นพบว่า มีการรายงานเกี่ยวกับความปลอดภัยของสารสกัดมะขามป้อมที่สกัดด้วยน้ำ โดยการศึกษาความเป็นพิษแบบเฉียบพลันและเรื้อรังในหนู ซึ่งสารสกัดมะขามป้อมที่สกัดด้วยน้ำมีค่า LD₅₀ มากกว่า 5,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว และผลจากการศึกษาความเป็นพิษแบบเรื้อรังของสารสกัดมะขามป้อมพบว่าสารสกัดมะขามป้อมสารสกัดมะขามป้อมมีผลในการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัวสุดท้ายและอวัยวะภายในเล็กน้อย นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดมะขามป้อมมีผลในการเปลี่ยนแปลงค่าโลหิตวิทยา (Hematological analysis) และค่าเคมีคลินิก (Clinical blood chemistry) เล็กน้อยแต่ค่าดังกล่าวยังอยู่ในระดับปกติ อีกทั้งไม่มีผลต่อความผิดปกติทางพยาธิวิทยาของอวัยวะภายใน ดังนั้นจึงแสดงให้เห็นว่า สารสกัดมะขามป้อมที่สกัดด้วยน้ำตาม

วิธีการใช้แบบดั้งเดิมไม่แสดงความเป็นพิษแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง⁴⁸

งานวิจัยในปัจจุบันที่ศึกษาเกี่ยวกับสมุนไพรนั้น นอกจากจะเป็นการวิเคราะห์ชนิดและปริมาณรวมถึงฤทธิ์ทางชีวภาพของสารออกฤทธิ์สำคัญที่อยู่ในพืชสมุนไพรแล้ว การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารสำคัญที่พบในสมุนไพรก็มีความสำคัญและมีความจำเป็นเพื่อบอกถึงสถานะการเปลี่ยนแปลง และการคงอยู่ของสารนั้นๆ ในร่างกาย เพื่อทำนายประสิทธิภาพและความเป็นพิษ อีกทั้งยังใช้ในการคำนวณขนาดของสมุนไพรเพื่อใช้ในทางคลินิก⁴⁹ มีการรายงานสารสำคัญที่พบในมะขามป้อมมากมายโดยเฉพาะสารในกลุ่มฟีนอลิก เช่น กรดแกลลิก ซึ่งจากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของกรดแกลลิกในสารสกัดมะขามป้อมพบว่า เมื่อทำการให้สารสกัดมะขามป้อมแก่กระต่ายสามารถตรวจพบระดับของกรดแกลลิกจากสารสกัดในเลือดสูงสุด (C_{max}) อยู่ที่ปริมาณ 4.6 $\mu\text{g/ml}$ และค่าครึ่งชีวิตของกรดแกลลิกในสารสกัดอยู่ที่ประมาณ 6 ชั่วโมง⁴⁹

สรุป

สารพฤกษเคมีสำคัญที่พบในมะขามป้อม เช่น เควอซิทิน กรดอัลลาจิก ไพโรแกลลอล และกรดแกลลิกนั้นอาจจะสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะต่างๆ ได้ ซึ่งพบว่า สารสำคัญบางชนิดสามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในระยะเริ่มต้นโดยยับยั้งการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่หนึ่ง และ/หรือเพิ่มการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารแปลกปลอมในระยะที่สอง รวมถึงการกำจัดอนุมูลอิสระที่เกิด

ตารางที่ 2. สารสำคัญและฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในมะขามป้อมโดยแยกตามกลุ่มของสาร ¹

สารสำคัญ ในมะขามป้อม		
1. Terpenoids		
Triterpenoids		
3,20-Dioxo-dinorfriedelane	Lupeol	
Sesquiterpenes		
4'-Hydroxyphyllaemblicin B	Phyllaemblic acid	Phyllaemblic acid B
Phyllaemblic acid C	Phyllaemblicin A	Phyllaemblicin B (Antiviral and antitumor)
Phyllaemblicin C (Antitumor and antiviral)	Phyllaemblicin D	Phyllaemblicin E
Phyllaemblicin F	Phyllaemblicin G1	Phyllaemblicin G2
Phyllaemblicin G3	Phyllaemblicin G4	Phyllaemblicin G5
Phyllaemblicin G6 (Antiviral)	Phyllaemblicin G7	Phyllaemblicin G8
2. Phenylpropanoids		
Lignins		
Isolariciresinol	4-Ketopinoresinol	Lirioresinol A
Medioresinol	Syringaresinol	
Coumarins		
4,9,9'-Trihydroxy-3,4'-dimethoxy-8-O-3'-neolignan		Cinnamic acid (Antioxidant)
Coniferyl aldehyde		Methyl caffeate

ตารางที่ 2. สารสำคัญและฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในมะขามป้อมโดยแยกตามกลุ่มของสาร (ต่อ)¹

สารสำคัญ ในมะขามป้อม

3. Tannins

1,2,4,6-Tetra-O-galloyl- β -D-glucose (Antiviral)	Carpinusnin	Chebulagic acid (Antioxidant and antitumor)	Chebulanin (Antioxidant)
Corilagin (Antioxidant and antitumor)	Furosin (Antioxidant)	Geraniin (Antioxidant and antitumor)	Isostrictinin
Isocorilagin (Antioxidant and antitumor)	Isomallotusin (Antioxidant)	Mallotusin (Antioxidant)	Mallotin
Neochebulagic acid	Phyllanemblinin A	Phyllanemblinin B	Phyllanemblinin C
Phyllanemblinin D	Phyllanemblinin E	Phyllanemblinin F	Phyllanthunin
Punicafolin	Putranjivain A	Putranjivain B	Tercatin
Epicatechin-(4 β $\rightarrow$ 8)-epigallocatechin	Phyllemtannin (Antitumor)	Prodelphinidin B1	Prodelphinidin B2
Prodelphinidin B-2,3'-O-gallate			

4. Flavonoids

Isoquercitrin	Quercetin (Antioxidant)
Kaempferol-3-O- α -L-(6''-ethyl)-rhamnopyranoside	Kaempferol-3-O- α -L-(6''-methyl)-rhamnopyranoside
Kaempferol-3-O- β -D-glucopyranoside (Antioxidant)	Quercetin-3-O- β -D-glucopyranoside (Antioxidant)
Apigenin-7-O-(6''-butyryl- β -glucopyranoside)	(S)-Eriodictyol-7-O-(6''-O-(E)- β -coumaroyl)- β -D-glucopyranoside
(S)-Eriodictyol-7-O-(6''-O-galloyl)- β -D-glucopyranoside	(-)-Epiafzelechin
(-)-Epigallocatechin	(+)-Gallocatechin
Kaempferol (Antioxidant)	(-)-Epicatechin
Avicularin	

ตารางที่ 2. สารสำคัญและฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในมะขามป้อมโดยแยกตามกลุ่มของสาร (ต่อ)¹

สารสำคัญ ในมะขามป้อม	
5. Sterols	
5 α ,6 β -Dihydroxysitosterol	6'-(Stigmast-5-en-3-O- β -D-glucopyranosidyl) hexadecanoate
5 α ,6 β ,7 α -Trihydroxysitosterol	β -Sitosterol
7-Ketositosterol	7 α -Hydroxysitosterol
6'-(Stigmast-5-en-7-one-3-O- β -D-glucopyranosidyl) hexadecanoate	
7 α -Acetoxysitosterol	7 β -Ethoxysitosterol
Daucosterol	Stigmast-4-en-3-one
Stigmast-4-ene-3 β ,6 α -diol	β -Daucosterol (Antioxidant)
Stigmast-4-en-3,6-dione	Stigmast-4-en-6 β -ol-3-one
6. Alkaloids	
(2S)-1-[2-(furan-2-yl)-2-oxoethyl]-5-oxopyrrolidine-2-carboxylate	
5-Hydroxy-isoquinoline	
7. Phenols	
(-)-Epigallocatechin 3-O-gallate	1-O-Galloyl- β -D-glucose
1-O-(6''-O- β -D-apiofuranosyl)- β -D-glucopyranoside	Methyl-4-hydroxybenzoate
2-(2-Methylbutyryl)phloroglucinol	2,6-Dimethoxy-4-(2-hydroxyethyl)phenol 1-O- β -D-glucopyranoside
2-Carboxymethylphenol 1-O- β -D-glucopyranoside	3,4,8,9,10-Pentahydroxy-dibenzo[b,d] pyran-6-one

ตารางที่ 2. สารสำคัญและฤทธิ์ทางชีวภาพที่พบในมะขามป้อมโดยแยกตามกลุ่มของสาร (ต่อ)¹

สารสำคัญ ในมะขามป้อม

7. Phenols (ต่อ)

3-Ethylgallic acid	4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyde
4-O-Methylellagic acid-3'- α -rhamnoside	Chebolic acid
Ellagic acid	Ethyl gallate
Flavogallonic acid bislactone	Gallic acid
Gallic acid 3-O-(6'-O-galloyl)- β -D-glucoside	Methyl gallate
Gallic acid 3-O- β -D-glucoside	L-Malic acid 2-O-gallate
Mucic acid 1,4-lactone 2-O-gallate	Mucic acid 1,4-lactone 3,5-di-O-gallate
Mucic acid 1,4-lactone 3-O-gallate	Mucic acid 1,4-lactone 5-O-gallate
Mucic acid 1,4-lactone 6-methyl ester 2-O-gallate	Mucic acid 1,4-lactone 6-methyl ester 5-O-gallate
Mucic acid 1-methyl ester 2-O-gallate	Mucic acid 2-O-gallate
Mucic acid 3-O-gallate	Mucic acid 6-methyl ester 2-O-gallate
Mucic acid di-methyl ester 2-O-gallate	Pyrogallol
Syringaldehyde	Vanillic acid

จากกระบวนการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างของสารก่อนเริ่ม ซึ่งส่งผลทำให้มีปริมาณอนุมูลอิสระหรือสารตัวกลางที่มีความว่องไวสูงลดลง ส่งผลให้เกิดการกลายพันธุ์ของยีนในเซลล์ปกติลดลง นอกจากนี้ยังพบว่า สารสำคัญในมะขามป้อมสามารถป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะส่งเสริมได้โดยส่งผลยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์ที่มีความผิดปกติในระดับยีน และ/หรือเหนี่ยวนำการตายของเซลล์แบบอะพอพโทซิส ซึ่งส่งผลทำให้การเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิดปกติที่จะพัฒนาไปเป็นกลุ่มก้อนของเซลล์ที่มีความผิดปกติในระดับยีนลดลง ส่วนการป้องกันการเกิดมะเร็งในระยะพัฒนาของสารสำคัญในมะขามป้อมนั้นส่วนใหญ่เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานหรือการแสดงออกของเอนไซม์กลุ่มเมทริกซ์เมทัลโลโปรตีนเอส ซึ่งอาจส่งผลทำให้เซลล์มะเร็งไม่สามารถที่จะแพร่กระจายไปยังอวัยวะเป้าหมายใหม่ได้ จากบทความฉบับนี้ทำให้ทราบถึงกลไกการป้องกันมะเร็งในระยะต่างๆ ของมะขามป้อม และสารสำคัญที่พบในมะขามป้อม อีกทั้งสารสกัดมะขามป้อมนั้นยังมีความปลอดภัยเมื่อทดสอบความเป็นพิษในสัตว์ทดลอง ซึ่งจากข้อมูลงานวิจัยดังกล่าวข้างต้น มะขามป้อมเป็นสมุนไพรชนิดหนึ่งที่ได้รับ การส่งเสริมและผลักดันให้กลายเป็นพืชเศรษฐกิจของประเทศไทยและถูกนำไปใช้พัฒนาเป็นอาหารสุขภาพในเชิงพาณิชย์ต่อไป แต่ข้อจำกัดของการนำเอามะขามป้อมไปใช้ประโยชน์ในทาง การแพทย์คือรูปแบบมาตรฐานของสารออกฤทธิ์ที่พบในมะขามป้อมซึ่งทางผู้เขียนมีความคิดเห็น ว่าควรมีการจัดทำรูปแบบมาตรฐานของ สารสำคัญที่พบในมะขามป้อมต่อไป

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้เขียนขอขอบพระคุณคณะผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านที่กรุณาให้คำแนะนำในการจัดทำบทความปริทัศน์ในครั้งนี้

ผลประโยชน์ทับซ้อน

คณะผู้วิจัยขอยืนยันว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใดๆ

เอกสารอ้างอิง

1. Mao X, Wu LF, Guo HL, *et al.* The Genus *Phyllanthus*: An Ethnopharmacological, Phytochemical, and Pharmacological Review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016; 2016: 7584952.
2. Hasan R, Islam N, Islam R. Phytochemistry, pharmacological activities and traditional uses of *Embllica officinalis*: A review. *Int curr pharm j* 2016; 5(2): 14-21.
3. Khan KH. Roles of *Embllica officinalis* in Medicine - A Review. *Bot Res Int* 2009; 2(4).
4. Singh E, Sharma S, Pareek A, *et al.* Phytochemistry, traditional uses and cancer chemopreventive activity of Amla (*Phyllanthus emblica*): The Sustainer. *JAPS* 2012; 2: 176-83.
5. Baliga MS, Dsouza JJ. Amla (*Embllica officinalis* Gaertn), a wonder berry in the treatment and prevention of cancer. *Eur J Cancer Prev* 2011; 20(3): 225-39.
6. Peterson CT, Denniston K, Chopra D. Therapeutic Uses of Triphala in Ayurvedic Medicine. *J Altern Complement Med* 2017; 23(8): 607-14.

7. กองยุทธศาสตร์และแผนงาน สำนักงานปลัดกระทรวงสาธารณสุข. สถิติสาธารณสุข พ.ศ.2562, 2562: 39-40.
8. Morse MA, Stoner GD. Cancer chemoprevention: principles and prospects. *Carcinogenesis* 1993; 14(9): 1737-46.
9. Oliveira PA, Colaco A, Chaves R, *et al.* Chemical carcinogenesis. *An Acad Bras Cienc* 2007; 79(4): 593-616.
10. Wattenberg LW. Chemoprevention of cancer. *Cancer Res* 1985; 45(1): 1-8.
11. Kumar A, Singh A, Singh B. Assessment of therapeutic potential of *Phyllanthus emblica* (Amla): A natural Godsend. *IJCSB* 2014; 3: 4-14.
12. Vazirian M, Khanavi M, Amanzadeh Y, *et al.* Quantification of gallic acid in fruits of three medicinal plants. *Iran J Pharm Res* 2011; 10(2): 233-6.
13. Yang B, Liu P. Composition and biological activities of hydrolyzable tannins of fruits of *Phyllanthus emblica*. *J Agric Food Chem* 2014; 62(3): 529-41.
14. Yadav SS, Singh MK, Singh PK, *et al.* Traditional knowledge to clinical trials: A review on therapeutic actions of *Emblica officinalis*. *Biomed Pharmacother* 2017; 93: 1292-302.
15. Bhattacharya A, Chatterjee A, Ghosal S, *et al.* Antioxidant activity of active tannoid principles of *Emblica officinalis* (amla). *Indian J Exp Biol* 1999; 37(7): 676-80.
16. Liu X, Cui C, Zhao M, *et al.* Identification of phenolics in the fruit of emblica (*Phyllanthus emblica* L.) and their antioxidant activities. *Food Chem* 2008; 109(4): 909-15.
17. Habib ur R, Yasin KA, Choudhary MA, *et al.* Studies on the chemical constituents of *Phyllanthus emblica*. *Nat Prod Res* 2007; 21(9): 775-81.
18. Nguyen TA, Duong TH, Le Pogam P, *et al.* Two new triterpenoids from the roots of *Phyllanthus emblica*. *Fitoterapia* 2018; 130: 140-4.
19. Rogowska A, Szakiel A. The role of sterols in plant response to abiotic stress. *Phytochem Rev* 2020; 19(6): 1525-38.
20. Hazra B, Sarkar R, Biswas S, *et al.* Comparative study of the antioxidant and reactive oxygen species scavenging properties in the extracts of the fruits of *Terminalia chebula*, *Terminalia belerica* and *Emblica officinalis*. *BMC Complement Altern Med* 2010; 10: 20.
21. Majeed M, Bhat B, Jadhav AN, *et al.* Ascorbic Acid and Tannins from *Emblica officinalis* Gaertn. Fruits-A Revisit. *J Agric Food Chem* 2009; 57(1): 220-5.
22. Josh JK, Kuttan R, Bhattacharya RK. Effect of *Emblica officinalis* extract on hepatocarcinogenesis and carcinogen metabolism. *J Clin Biochem Nutr* 1998; 25: 31-9.
23. Josh JK, Kuttan G, George J, *et al.* Antimutagenic and anticarcinogenic activity of *Emblica officinalis* Gaertn. *J Clin Biochem Nutr* 1997; 22: 171-6.
24. Sharma N, Trikha P, Athar M, *et al.* *In vitro* inhibition of carcinogen-induced mutagenicity by *Cassia occidentalis* and *Emblica officinalis*. *Drug Chem Toxicol* 2000; 23(3): 477-84.
25. Sharma N, Trikha P, Athar M, *et al.* Inhibitory effect of *Emblica officinalis* on the *in vivo* clastogenicity of benzo[a]pyrene and cyclophosphamide in mice. *Hum Exp Toxicol* 2000; 19(6): 377-84.

26. Ghosh A, Sharma A, Talukder G. Relative protection given by extract of *Phyllanthus emblica* fruit and an equivalent amount of vitamin C against a known clastogen--caesium chloride. *Food Chem Toxicol* 1992; 30(10): 865-9.
27. Dhir H, Roy AK, Sharma A, *et al.* Modification of clastogenicity of lead and aluminium in mouse bone marrow cells by dietary ingestion of *Phyllanthus emblica* fruit extract. *Mutat Res* 1990; 241(3): 305-12.
28. Dhir H, Agarwal K, Sharma A, *et al.* Modifying role of *Phyllanthus emblica* and ascorbic acid against nickel clastogenicity in mice. *Cancer Lett* 1991; 59(1): 9-18.
29. Roy AK, Dhir H, Sharma A. Modification of metal-induced micronuclei formation in mouse bone marrow erythrocytes by *Phyllanthus* fruit extract and ascorbic acid. *Toxicol Lett* 1992; 62(1): 9-17.
30. Banu SM, Selvendiran K, Singh JP, *et al.* Protective effect of *Embllica officinalis* ethanolic extract against 7,12-dimethylbenz(a) anthracene (DMBA) induced genotoxicity in Swiss albino mice. *Hum Exp Toxicol* 2004; 23(11): 527-31.
31. Giftson Senapathy J, Jayanthi S, Viswanathan P, *et al.* Effect of gallic acid on xenobiotic metabolizing enzymes in 1,2-dimethyl hydrazine induced colon carcinogenesis in Wistar rats--a chemopreventive approach. *Food Chem Toxicol* 2011; 49(4): 887-92.
32. Ferk F, Chakraborty A, Jager W, *et al.* Potent protection of gallic acid against DNA oxidation: results of human and animal experiments. *Mutat Res* 2011; 715(1-2): 61-71.
33. Shruthi S, Bhasker SK. Genoprotective effects of gallic acid against cisplatin induced genotoxicity in bone marrow cells of mice. *Toxicol Res (Camb)* 2018; 7(5): 951-58.
34. Ahn D, Putt D, Kresty L, *et al.* The effects of dietary ellagic acid on rat hepatic and esophageal mucosal cytochromes P450 and phase II enzymes. *Carcinogenesis* 1996; 17(4): 821-8.
35. Jose JK, Kuttan G, Kuttan R. Antitumour activity of *Embllica officinalis*. *J Ethnopharmacol* 2001; 75(2-3): 65-9.
36. Yang CJ, Wang CS, Hung JY, *et al.* Pyrogallol induces G2-M arrest in human lung cancer cells and inhibits tumor growth in an animal model. *Lung Cancer* 2009; 66(2): 162-8.
37. Ou TT, Wang CJ, Lee YS, *et al.* Gallic acid induces G2/M phase cell cycle arrest via regulating 14-3-3beta release from Cdc25C and Chk2 activation in human bladder transitional carcinoma cells. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54(12): 1781-90.
38. Chen KH, Lin BR, Chien CT, *et al.* *Embllica officinalis* Gaertn. Attenuates N-Nitrosodiethylamine-induced apoptosis, autophagy, and inflammation in rat livers. *J Med Food* 2011; 14(7-8): 746-55.
39. Ngamkitidechakul C, Jaijoy K, Hansakul P, *et al.* Antitumour effects of *Phyllanthus emblica* L.: induction of cancer cell apoptosis and inhibition of *in vivo* tumour promotion and *in vitro* invasion of human cancer cells. *Phytother Res* 2010; 24(9): 1405-13.
40. Sakagami H, Jiang Y, Kusama K, *et al.* Cytotoxic activity of hydrolyzable tannins against human oral tumor cell lines--a possible mechanism. *Phytomedicine* 2000; 7(1): 39-47.
41. Son YO, Lee KY, Kook SH, *et al.* Selective effects of quercetin on the cell growth and antioxidant defense system in normal versus transformed mouse hepatic cell lines. *Eur J Pharmacol* 2004; 502(3): 195-204.

42. Isuzugawa K, Ogihara Y, Inoue M. Different generation of inhibitors against gallic acid-induced apoptosis produces different sensitivity to gallic acid. *Biol Pharm Bull* 2001; 24(3): 249-53.
43. Seeram NP, Adams LS, Henning SM, *et al.* *In vitro* antiproliferative, apoptotic and antioxidant activities of punicalagin, ellagic acid and a total pomegranate tannin extract are enhanced in combination with other polyphenols as found in pomegranate juice. *J Nutr Biochem* 2005; 16(6): 360-7.
44. Phromnoi K, Yodkeeree S, Anuchapreeda S, *et al.* Inhibition of MMP-3 activity and invasion of the MDA-MB-231 human invasive breast carcinoma cell line by bioflavonoids. *Acta Pharmacol Sin* 2009; 30(8): 1169-76.
45. Ho HH, Chang CS, Ho WC, *et al.* Anti-metastasis effects of gallic acid on gastric cancer cells involves inhibition of NF-kappaB activity and downregulation of PI3K/AKT/small GTPase signals. *Food Chem Toxicol* 2010; 48(8-9): 2508-16.
46. Vijayababu MR, Arunkumar A, Kanagaraj P, *et al.* Quercetin downregulates matrix metalloproteinases 2 and 9 proteins expression in prostate cancer cells (PC-3). *Mol Cell Biochem* 2006; 287(1-2): 109-16.
47. ว. ธ. การวิจัยสมุนไพรทางคลินิก. เวชบัณฑิตยสาร 2556; 6(1).
48. Jaijoy K, Soonthornchareonnon N, Lertprasertsuke N, *et al.* Acute and chronic oral toxicity of standardized water extract from the fruit of *Phyllanthus emblica* Linn. . *Int J Appl Res Nat Prod* 2010; 3(1): 48-58.
49. Sangeetha S, Malay KS, Kavitha R, *et al.* Formulation and pharmacokinetic determination of gallic acid in *emblica officinalis*. *Int J App Pharm* 2017; 9(5)