

แอนโดรกราโฟไลด์ สารออกฤทธิ์สำคัญจากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ทางเลือกสำหรับการรักษาโรคมะเร็ง

กนกเนตร สุขเสน*, นิตยา บุญหมื่น*, รุ่งนภา แซ่เอ็ง†, ปาริณกุล ตั้งสุขฤทัย‡, โนเอล พาบาลาน‡,
ภณทิลา ธาราเบญจศีล‡§

* ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล แขวงทุ่งพญาไท เขตราชเทวี กรุงเทพมหานคร 10400

† ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา ตำบลแสนสุข อำเภอเมือง จังหวัดชลบุรี 20131

‡ วิทยาลัยแพทยศาสตร์นานาชาติจุฬาภรณ์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ตำบลคลองหนึ่ง อำเภอคลองหลวง จังหวัดปทุมธานี 12120

§ ผู้รับผิดชอบบทความ: pacezen@yahoo.com

บทคัดย่อ

บทนำและวัตถุประสงค์: มนุษย์รู้จักการใช้สมุนไพรฟ้าทะลายโจรเพื่อมาทำเป็นยามายาวนาน สารออกฤทธิ์สำคัญจากพืชสมุนไพรฟ้าทะลายโจร “แอนโดรกราโฟไลด์” เป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีววิทยาหลากหลาย อาทิเช่น ลดอนุมูลอิสระ ลดกระบวนการอักเสบ ช่วยปรับระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย ยับยั้งและทำลายการเจริญเติบโตของจุลินทรีย์ และมีความเป็นพิษต่อเซลล์ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีบทความปริทัศน์ในอดีตที่ได้รวบรวมข้อมูลถึงผลของสารแอนโดรกราโฟไลด์รวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ต่อการรักษาโรคมะเร็ง ดังนั้น บทความปริทัศน์ฉบับนี้จึงมีวัตถุประสงค์รวบรวมข้อมูลทางวิทยาศาสตร์เพื่อแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อบทบาทการรักษาโรคมะเร็ง

วิธีการศึกษา: จากการวิเคราะห์ฐานข้อมูลวิทยาศาสตร์ตั้งต้น 1,455 บทความวิจัยจาก PubMed, Science-Direct, Springer, ACS, NIH, GOOGLE, MEDLINE, SCOPUS, ATLANTICS และ WEB OF SCIENCE ด้วยบทความวิจัยทั้งระดับพรีคลินิกและระดับคลินิกผ่านการคัดกรองข้อมูลตามเกณฑ์ที่กำหนด พบว่ามีจำนวน 52 บทความวิจัยที่ตรงตามเกณฑ์โดยได้อธิบายถึงกลไกทางชีววิทยาในแง่เป็นสารสำคัญเพื่อการรักษาโรคมะเร็งและได้นำมาสรุปในบทความปริทัศน์นี้

ผลการศึกษา: ข้อมูลวิจัยที่นำมาวิเคราะห์ส่วนใหญ่เป็นผลจากศึกษาในหลอดทดลองของเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ รวมถึงในสิ่งมีชีวิต ได้แก่ สัตว์ทดลอง บทปริทัศน์นี้ได้อธิบายกลไกสำคัญของสารแอนโดรกราโฟไลด์ในการเป็นสารทำลายและควบคุมเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ ประกอบด้วย ภาวะเครียดออกซิเดชันเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง การหยุดวงจรชีวิตของเซลล์มะเร็ง ผลต่อการลดการอักเสบและลดการตอบสนองต่อภูมิคุ้มกัน การทำลายตัวเองของเซลล์มะเร็ง การตายของเซลล์มะเร็งจากการบาดเจ็บหรือปัจจัยภายนอก รวมถึงการกลืนกินตัวเองของเซลล์มะเร็ง การยับยั้งการยึดเกาะ การเพิ่มจำนวน การเคลื่อนที่ การแพร่กระจายและการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังอวัยวะอื่นหรือบริเวณใกล้เคียง รวมถึงการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่บริเวณเซลล์มะเร็ง

อภิปรายผล: บทปริทัศน์นี้มุ่งทบทวนสารออกฤทธิ์สำคัญจากพืชสมุนไพรฟ้าทะลายโจรที่มีการศึกษามากที่สุด คือ แอนโดรกราโฟไลด์ การศึกษาสารสำคัญสามารถควบคุมปริมาณและความเข้มข้นได้อย่างแม่นยำ ซึ่งพบว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์สามารถยับยั้งเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ แต่มีข้อจำกัดคือไม่มีการควบคุมจากระบบ

ต่าง ๆ เหมือนในร่างกายมนุษย์ เช่น ระบบประสาทและฮอร์โมน ยังเป็นการศึกษาจากหลอดทดลองในระดับเซลล์ และสัตว์ทดลองเป็นหลัก จำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

ข้อสรุป: จากองค์ความรู้ทั้งหมดแสดงให้เห็นถึงสารแอนโดรกราโฟไลด์จากฟ้าทะลายโจรสามารถเป็นทางเลือกและเพื่อเป็นโอกาสสำหรับการพัฒนาและต่อยอดองค์ความรู้เพื่อเป็นยาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยมะเร็งได้ในอนาคต

คำสำคัญ: ฟ้าทะลายโจร, แอนโดรกราโฟไลด์, มะเร็ง

Andrographolide, Bioactive Compounds of *Andrographis paniculata* as Alternative Therapeutic for Cancer

Kanokneth Suksen^{*}, Nittaya Boonmuen^{*}, Rungnapha Saeeng[†], Parunkul Tungsukruthai[‡], Noel Pabalan[‡], Phuntila Tharabenjasin^{‡,§}

^{*}Department of Physiology, Faculty of Science, Mahidol University, Thung Phaya Thai, Ratchathewi, Bangkok 10400, Thailand

[†]Department of Chemistry and Center for Innovation in Chemistry, Faculty of Science, Burapha University, Saensuk Sub-District, Muang District, Chonburi 20131, Thailand

[‡]Chulabhorn International College of Medicine, Thammasat University, Khlong Nueng Sub-District, Khlong Luang District, Pathum Thani 12120, Thailand

[§]Corresponding author: pacezen@yahoo.com

Abstract

Introduction and Objective: Herbs have served as medicine throughout human history. *Andrographis paniculata* with bioactive constituents, diterpene lactone andrographolide (AG), has been shown to have several important biological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, antiseptic, antimicrobial, and cytotoxic effects. However, there was no previous review focusing on their promising agent in cancer treatment including underpinning mechanism. The present review highlights the scientifically pharmacological potential of AG as anti-cancer activity.

Methods: A number of databases (PubMed, Science-Direct, Springer, ACS, NIH, GOOGLE MEDLINE, SCOPUS, ATLANTICS and WEB OF SCIENCE) were used to search for the cytotoxic and anticancer effects of AG in pre-clinical and clinical studies. Among systematic screening of 1,455 literature articles, 52 were proposed underlying mechanism of anticancer effect, which were included in this review.

Results: Cultured cell lines are attributable to the most part of database followed by *in vivo* models using rodents. We describe possible underlying mechanism of AG as a natural anticancer agent on almost all types of cell lines involving oxidative stress-induced cell death, cell cycle arrest, anti-inflammatory and immune system mediated effects, apoptosis, necrosis, autophagy, inhibition of cell adhesion, proliferation, migration, metastasis and invasion, and anti-angiogenic effects.

Discussion: Our current work sheds some light on the most importance of bioactive constituents, AG, from *Andrographis paniculata* on anticancer and antitumor activity. By using the main bioactive component, the concentrations or dose of AG was precisely controlled. Regarding the studied limitation, most of the findings cited in this review are mainly based on *in vitro* and animal studies. More experiments are required to systematically elucidate the physiological significance of AG in human under neuroendocrine regulation.

Conclusion and Recommendation: Based on our review, AG represents a potential option and could be used as promising candidate for the complementary and alternative medicines for the treatment of cancer in the future.

Key words: *Andrographis paniculata*, andrographolide, cancer

บทนำและวัตถุประสงค์

โรคมะเร็ง (cancer) จัดเป็นสาเหตุสำคัญของการเสียชีวิตและการมีอายุยืนยาวของประชากรทั่วโลก รวมถึงประเทศไทย ในยุคศตวรรษที่ 21 ปีคริสต์ศักราช 2015 รายงานจากองค์การอนามัยโลก (World Health Organization: WHO) พบว่าโรคมะเร็งจัดเป็นสาเหตุอันดับแรกและอันดับที่สอง สำหรับอัตราการเสียชีวิตของประชากรทั่วโลกที่มีอายุก่อน 70 ปี และ ก่อนวัยอันควร ตามลำดับ จากข้อมูลทั้งหมด 91 ประเทศ^[1] โดยเฉพาะในภาวะการณปัจจุบัน ท่ามกลางความเจริญเติบโตทางเศรษฐกิจและสังคม อุตสาหกรรม และอัตราการเสียชีวิตยังคงเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง สำหรับประเทศไทย รายงานสถิติจากกระทรวงสาธารณสุขตั้งแต่ปี 2554-2557 พบว่ากลุ่มโรคมะเร็งมีอัตราการตายโดยเฉลี่ย 60,000 คนต่อปี ต่อประชากรทั้งหมด 100,000 คน และมีแนวโน้มที่สูงขึ้นทุกปี^[2]

องค์ความรู้และการเข้าใจถึงกลไกอันซับซ้อนระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับการลุกลาม การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง รวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาที่ใช้รักษาและวิธีการรักษาแบบทั่วไปและแบบเจาะจงกับเซลล์มะเร็งจึงเป็นสิ่งสำคัญในการยับยั้งหรือควบคุมการแพร่กระจายของเซลล์ดังกล่าว แม้ว่าในสองทศวรรษที่ผ่านมา ได้มีการค้นคว้ายาแผนปัจจุบันและหาวิธีการรักษาด้วยยาเคมีที่หลากหลายในการควบคุมการกระจายตัวของเซลล์มะเร็ง แต่หาผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัดและอัตราการตายยังคงสูงอยู่อย่างต่อเนื่อง^[3] ดังนั้น การแพทย์ทางเลือกหรือการแพทย์ดั้งเดิม (traditional medicine) ด้วยสมุนไพรประจำถิ่นแต่ละประเทศจึงเข้ามามีบทบาทสำคัญมากขึ้น อันเนื่องมาจากการเข้าถึงได้ง่าย ราคาถูก และสามารถใช้ในกลุ่มผู้ป่วยที่คำนึงถึงผลเสีย

จากการใช้ยาที่สังเคราะห์ทางเคมี อาทิเช่น ผลของการทำลายตับและไต^[4]

ในบริบทของพืชสมุนไพรไทยและโรคมะเร็ง ฟ้าทะลายโจร หรือชื่อทางวิทยาศาสตร์ *Andrographis paniculata* (Burm. F.) Wall ex Nees ได้เป็นที่สนใจและถูกนำมาศึกษาในทางเภสัชวิทยาถึงการออกฤทธิ์ของสารสกัดสำคัญจากใบฟ้าทะลายโจรและอนุพันธ์อื่น ๆ ในการยับยั้งการแพร่กระจายเซลล์มะเร็งโดยนักวิทยาศาสตร์ทั่วโลก^[5]

ฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata*) เป็นพืชล้มลุกฤดูเดียว ในตระกูล Acanthaceae อยู่ในวงศ์เหงือกปลาหมอ มีถิ่นกำเนิดในอินเดียและศรีลังกา ต้นมีความสูงประมาณ 30-70 เซนติเมตร ลำต้นเป็นสี่เหลี่ยมมุมป้าน ใบเป็นใบเดี่ยวรูปร่างรียาว ยาวสี่เหลี่ยมเข็มเป็นมัน ปลายแหลม กว้างประมาณ 1 เซนติเมตร ดอกช่อออกที่ปลายกิ่งและซอกใบ มีดอกย่อยขนาดเล็กสีขาว ด้านในสีม่วง โคนกลีบติดกัน กลีบดอกด้านบนมี 3 หยัก ด้านล่างมี 2 หยัก ผลเป็นฝัก เมื่อผลแก่จะมีสีน้ำตาล ภายในมีเมล็ดสีน้ำตาลอ่อนจำนวนมาก ฟ้าทะลายโจรยังเป็นพืชสมุนไพรพื้นบ้านที่พบในประเทศแถบเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ เช่น จีน อินเดีย ญี่ปุ่น มาเลเซีย และประเทศไทย^[6] การวิจัยถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารสกัดสำคัญจากฟ้าทะลายโจรโดยนักวิทยาศาสตร์ทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองและการวิจัยในมนุษย์ทางคลินิกพบว่า สารสกัดจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย อาทิ ฤทธิ์ลดไข้ ฤทธิ์ลดปวด ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน รักษาภูมิแพ้ รักษาภาวะความดันโลหิตสูง ลดระดับน้ำตาลในเลือด ลดภาวะหลอดเลือดอุดตัน และที่สำคัญคือใช้ในการรักษาโรคมะเร็ง^[7]

สารสกัดจากฟ้าทะลายโจรประกอบด้วยส่วนประกอบหลัก 3 กลุ่ม คือ diterpenoids flavonoids และ polyphenols อย่างไรก็ตามสารสกัดออกฤทธิ์สำคัญของพืชชนิดนี้ได้มาจากส่วนที่อยู่เหนือดินได้แก่ ลำต้นและใบของฟ้าทะลายโจรที่สำคัญคือ “แอนโดรกราโฟไลด์” (andrographolide; AG) ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม diterpenoids และจัดเป็นสารสำคัญที่ทำให้พืชชนิดนี้มีรสขม^[8-9]

AG คือสารออกฤทธิ์สำคัญในกลุ่ม diterpene lactones ที่ถูกค้นพบครั้งแรกในปีคริสต์ศักราช 1951 โดยมีในปริมาณไม่น้อยกว่า 1% โดยน้ำหนักแห้ง เมื่อละลายน้ำจะให้ความหนาแน่นของสารละลาย 1.2317 g/cm^3 สูตรโครงสร้างทางเคมีคือ $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5$ และสารสกัดอื่นในกลุ่มเดียวกันได้แก่ deoxyandrographolide, neoandrographolide และ 14-deoxy-11,12 didehydroandrographolide AG สามารถเก็บได้ในรูปสารละลายด้วยเมทานอล (methanol) ที่ความเข้มข้น 1 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร โดยผ่านการกรองด้วยแผ่นกรองละเอียดหรือแผ่นเมมเบรนขนาด 0.45 มิลลิเมตรที่อุณหภูมิ 4°C ^[10-11]

รายงานการศึกษาจากอดีตจนถึงปัจจุบันถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ AG พบว่า สามารถลดสารอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบ ลดการติดเชื้อ ลดปริมาณไขมันในเลือด มีผลดีต่อระบบหัวใจ ตับ และระบบประสาท อีกทั้งยังช่วยในการชะลอความเสื่อมของระบบประสาท โรคข้อเสื่อม โรคพาร์กินสัน มีบทบาทในการลดภาวะอักเสบของลำไส้ ภาวะปวดอักเสบ การติดเชื้อทางเดินหายใจ ภาวะท้องร่วง ลดไข้ ช่วยบรรเทาโรคมือเท้าปาก นอกจากนี้ยังพบว่าสารสังเคราะห์ที่มี AG เป็นอนุพันธ์ หรือ สูตรตำรับยาที่มี AG เป็นส่วนประกอบ

ให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน^[7,11-13]

เมื่อก้าวถึงกลไกสำคัญของ AG ที่มีผลต่อเซลล์มะเร็งจากรายงานศึกษาในอดีต พบว่า AG สามารถยับยั้งกระบวนการส่งทอดสัญญาณภายในเซลล์ (signaling pathway) อาทิเช่น Nuclear factor kappa B (NF- κ B) ซึ่งเป็น transcription factor ที่สำคัญในการควบคุมกลไกการอักเสบและเป็นส่วนหนึ่งในกระบวนการเกิดมะเร็งรวมถึงสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ Phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) ซึ่งอยู่ใน signaling pathway ดังกล่าวด้วย นอกจากนี้ AG สามารถยับยั้งการถ่ายทอดสัญญาณเข้าสู่เซลล์โดยผ่าน JNK-signal transducers สามารถยับยั้งโปรตีนควบคุมการแบ่งตัวในวัฏจักรเซลล์ (cell cycle) เช่น cyclins เอนไซม์



Figure 1 *Andrographis paniculata*.

cyclin-dependent kinases (CDKs) เอนไซม์ metalloproteinases growth factors และ heat shock proteins (hsp-90) สามารถกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีน cellular tumor antigen p53 และ p21 ซึ่งมีหน้าที่เป็น tumor suppressor ที่มีความสำคัญในการยับยั้งการเกิดเซลล์มะเร็งของสิ่งมีชีวิตหลายเซลล์ ทำให้สามารถควบคุมการแบ่งตัว การอยู่รอด การแพร่กระจาย และการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ซึ่งเป็นกลไกสำคัญในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง^[14-15] นับว่า AG เป็นสารพฤกษเคมี (phytochemicals) ที่มีการศึกษาถึงผลความเป็นพิษต่อเซลล์ในหลอดทดลองมากที่สุดจากอดีตจนถึงปัจจุบัน

บนพื้นฐานของงานวิจัยข้างต้นที่กล่าวมา การศึกษาหรือบทความปริทัศน์นี้มีวัตถุประสงค์เพื่อสรุปองค์ความรู้ทางวิทยาศาสตร์ถึงผลของ AG รวมถึงสารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG ต่อการยับยั้งและการรักษาโรคมะเร็ง โดยได้สรุปกลไกการออกฤทธิ์และความเป็นพิษต่อเซลล์จากการศึกษาที่ผ่านมาทั้งหมด

วิธีการสืบค้นข้อมูล

การศึกษานี้เป็นงานวิจัยเพื่อรวบรวมองค์ความรู้ทางเอกสาร (documentary research) จากการทบทวนวรรณกรรม (literature review) เกี่ยวกับผลทางเภสัชวิทยาของสารออกฤทธิ์สำคัญ AG จากพืชพาลายโจรและสารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG ต่อเซลล์มะเร็งทั้งจากบทความวิจัยและบทความวิชาการ ด้วยการสืบค้นจากฐานข้อมูลและเอกสารอ้างอิงทางวิทยาศาสตร์ที่เกี่ยวข้องทั้งหมด ได้แก่ PubMed,

Science-Direct, Springer, ACS, NIH, GOOGLE, MEDLINE, SCOPUS, ATLANTICS และ WEB OF SCIENCE ตั้งแต่ ปีคริสต์ศักราช 1951 ถึง วันที่ 31 ธันวาคม คริสต์ศักราช 2022 ด้วยคำสำคัญ ได้แก่ Andrographolide และ Andrographolide คู่กับคำสำคัญดังนี้ cancer และ malignant tumor บทความอ้างอิงทั้งหมดที่นำมาทบทวนวรรณกรรมมาจากภาษาอังกฤษทั้งหมด

เกณฑ์การคัดเข้าบทความประกอบด้วย (1) การศึกษาจากหลอดทดลอง (*in vitro*) นอกหลอดทดลอง ด้วยชิ้นส่วนของสิ่งมีชีวิต (*ex vivo*) และสิ่งมีชีวิต (*in vivo*) ทั้งในสัตว์ทดลอง เซลล์ มนุษย์ (ทางคลินิก) และ (2) การศึกษาที่มีการอธิบายกลไกทางเภสัชวิทยาของ AG กับเซลล์มะเร็งอย่างชัดเจน เกณฑ์การคัดออกประกอบด้วย (1) บทความตีพิมพ์ที่มีข้อมูลซ้ำกัน (2) บทความที่หัวข้อบทความและบทคัดย่อไม่ตรงกับคำสำคัญที่ระบุไว้ข้างต้น (3) บทความที่มีข้อมูลไม่เพียงพอที่สามารถนำมาสรุปกลไกการออกฤทธิ์ได้และ (4) ข้อมูลหรืองานวิจัยอื่นที่ไม่เกี่ยวข้องกับการศึกษาครั้งนี้

บทความที่นำมาศึกษาจะถูกระบุรายละเอียดในเรื่องข้อมูลการใช้ AG กับเซลล์มะเร็ง รวมถึงสารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG ความเข้มข้นของสารที่ใช้ทดสอบ ชนิดเซลล์มะเร็งที่นำมาศึกษา ผลการทดลองที่ได้รับ บทอภิปรายอันเกี่ยวเนื่องกับกลไกที่เกี่ยวข้องและบทสรุปของงานวิจัยแต่ละบทความ

แผนผังสรุปการคัดเลือกบทความวิจัยเพื่อนำมาสรุปองค์ความรู้ในบทปริทัศน์นี้ (Figure 2)

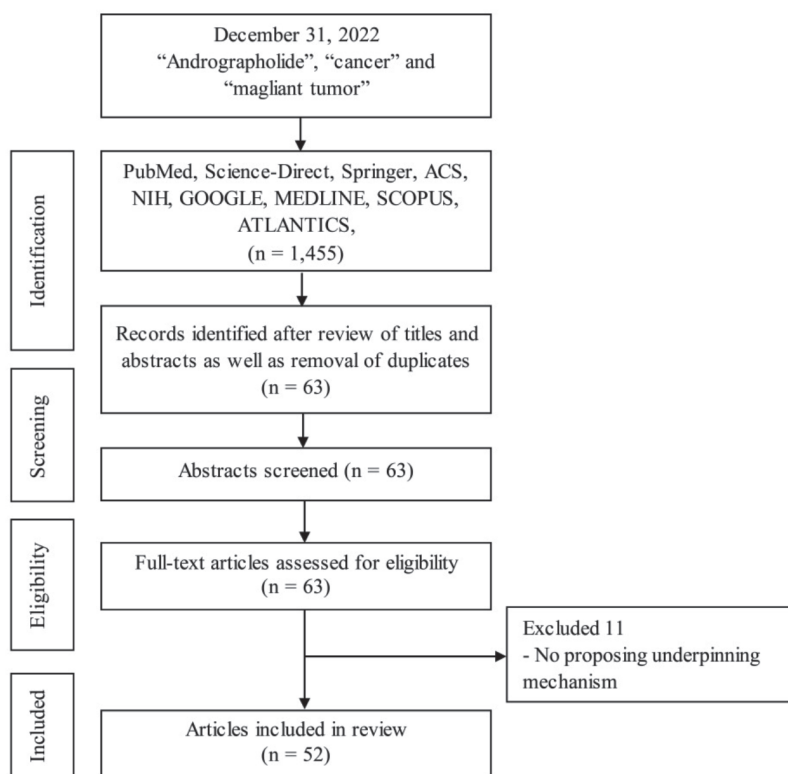


Figure 2 Literature search flow diagram for inclusion and exclusion of articles in this review

เนื้อหาที่ทบทวน

AG คือสารออกฤทธิ์สำคัญในกลุ่ม diterpenoids จากพืชฟ้าทะลายโจร จัดเป็นสารสำคัญที่มีการศึกษาอย่างกว้างขวางถึงบทบาทในการยับยั้งการเจริญเติบโตและความเป็นพิษกับเซลล์มะเร็งหลายชนิด จากการทบทวนวรรณกรรมทั้งหมด 1,455 บทความ จำนวน 52 บทความ ได้อธิบายถึงกลไกการออกฤทธิ์ของ AG รวมถึงสารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG ต่อเซลล์มะเร็ง มะเร็งที่ได้รับการสนใจและมีการศึกษาจำนวนมาก ได้แก่ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเต้านม มะเร็งทางประสาทวิทยาและในช่องคอ จากวรรณกรรมทั้งหมดสามารถสรุปกลไกสำคัญในการรักษามะเร็งของ AG รวมถึงอนุพันธ์ไว้ได้โดยหลัก 5 กลไก (Figure 3)

1. ภาวะเครียดออกซิเดชันเหนี่ยวนำให้เกิด

การตายของเซลล์ (oxidative stress-induced cell death)

สาร AG มีผลก่อให้เกิดอนุมูลอิสระเพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งแบบทำลายตัวเอง (apoptosis) หลายชนิด อาทิ เช่น เซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองชนิด diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) ชนิด mantle cell lymphoma (MCL) และ ชนิด follicular lymphoma (FL) (HF-1)^[16] อีกทั้ง andrographolide-19-oic acid derivatives สารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG ส่งผลความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ ชนิด HCT-116 และ มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7^[16] รายงานวิจัยยังพบผลความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเต้านม MDA-MB-231

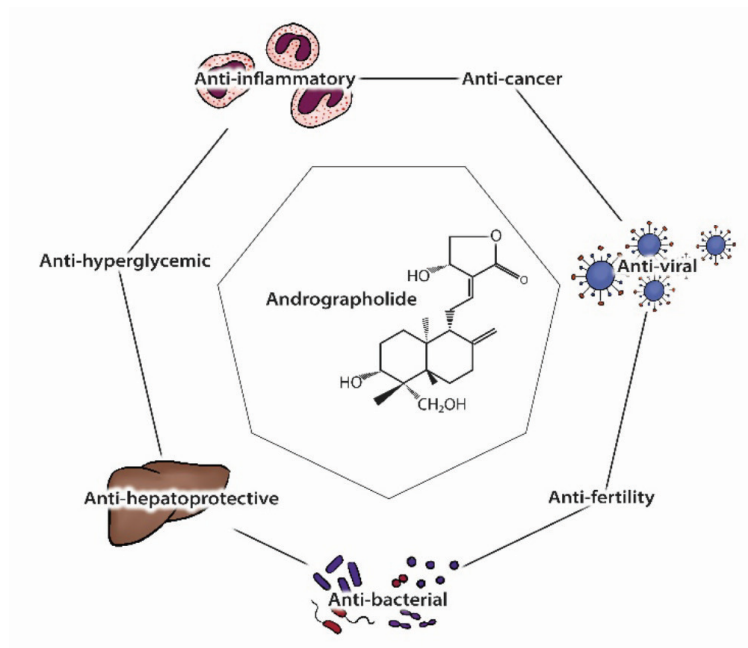


Figure 3 Major biological effects of andrographolides

และ MCF-10A ของ AG เกิดจากการเพิ่มการสร้างสารอนุมูลอิสระต่อเซลล์ การเพิ่มจำนวนโปรตีน Bax และ Apaf-1 ร่วมกับการลดจำนวนโปรตีน Bcl-2 และ Bcl-xL^[17]

การเพิ่มอนุมูลอิสระและก่อให้เกิดการตายของเซลล์ยังได้ถูกศึกษาในเซลล์มะเร็งท่อไตชนิด HK-2 โดยสารสังเคราะห์ andrographolide sodium bisulfate โดยผ่านการกระตุ้นการถ่ายทอดสัญญาณของเซลล์โดยผ่านเอนไซม์ Jun N-terminal kinases^[18] และสารดังกล่าวที่ความเข้มข้น 0-250 มิลลิโมลาร์ต่อลิตร สามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนเซลล์มะเร็งด้วยการลดการทำงานของเอนไซม์ superoxide dismutase ที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสารอนุมูลอิสระ ประกอบกับการเพิ่มขึ้นของจำนวน malondialdehyde ซึ่งเป็นสารประกอบอินทรีย์ที่ได้จากปฏิกิริยา lipid peroxidation ซึ่งมีความสัมพันธ์กับภาวะเครียดออกซิเดชันในระดับเซลล์^[18]

2. การหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ (cell cycle arrest)

รายงานวิจัยในปีคริสต์ศักราช 2003 พบผลของ AG สามารถหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ระหว่างระยะ G0 ถึง G1 ในเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดชนิด K562 cells^[19] รวมถึงศึกษาผลยับยั้งการแบ่งเซลล์มะเร็งผิวหนังชนิด B16 ในสิ่งมีชีวิต นอกจากนี้ ยังพบว่า AG สามารถทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด HL-60 ตายแบบการทำลายตัวเอง (apoptosis) โดยมีความสัมพันธ์กับการหายไปของไมโทคอนเดรียไซโตโครมชนิด C ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มขึ้นและลดลงของระดับโปรตีน Bax และ Bcl-2 ตามลำดับ^[20]

พบว่าสารสังเคราะห์ SRJ09 ที่มีอนุพันธ์ของ AG เป็นส่วนประกอบ เช่น 3,19-(2-bromobenzylidene) andrographolide และ 3,19-(3-chloro-4 fluorobenzylidene) andrographolide มีผลทั้งเป็นพิษและ

หยุดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 และมะเร็งลำไส้ใหญ่ HCT 116 ได้มากกว่าสาร AG เพียงอย่างเดียว และยังพบฤทธิ์การหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ระหว่างระยะ G1 ถึง S รวมถึงการเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบการทำลายตัวเอง (apoptosis) ของเซลล์ดังกล่าว^[21]

ผลของ AG ที่ความเข้มข้น 0-50 มิลลิโมลาร์ ต่อเซลล์มะเร็งตับชนิด Hep3B และ HepG2 สามารถยับยั้งวงจรชีวิตของเซลล์ระหว่างระยะ G0 ถึง G1 และ G2 ถึง M รวมถึงสามารถลดการแสดงออกของโปรตีน Cdc-2 Cyclin D1 และ Cyclin B ซึ่งเป็นโปรตีนควบคุมให้มีการแบ่งตัวของเซลล์^[22] อีกทั้งยังพบว่า AG ที่ความเข้มข้น 10-30 มิลลิโมลาร์ ส่งผลต่อการตายของเซลล์แบบ apoptosis ของเซลล์ข้ออักเสบรูมาตอยด์ของมนุษย์ชนิด rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes (RAFLSs) ซึ่งเซลล์ดังกล่าวเป็นเซลล์ตั้งต้นในการพัฒนาเป็นเซลล์มะเร็ง

โดยผ่านการยับยั้งวงจรชีวิตของเซลล์ระหว่างระยะ G0 ถึง G1 ด้วยการลดลงของโปรตีน p21 และ p27 การลดลงของอัตราส่วนระหว่างโปรตีน Bcl-2 และ Bax และการลดลงของระดับโปรตีน CDK-4^[23] บทบาทของ AG ต่อการหยุดวงจรชีวิตของเซลล์ระหว่างระยะ G2 ถึง M ในเซลล์มะเร็งสมองกลัยโอบลาสโตมาชนิด U251 และ U87^[24] เซลล์มะเร็งเต้านม^[25-26] และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวลิวคีเมีย K562^[27] และเป็นที่น่าสนใจสำหรับการใช้ AG ในปริมาณ 5.10-328.0 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยาเคมีบำบัด paclitaxel ปริมาณ 0.48-60.75 นาโนโมลาร์ ในเซลล์มะเร็งปอด A549 AG สามารถเพิ่มการสะสมของสารอนุมูลอิสระยังส่งผลให้เกิดการยับยั้งวงจรเซลล์ระหว่างระยะ G2 ถึง M ได้อีกด้วย^[28]

กลไกของ AG ต่อการหยุดวัฏจักรชีวิตเซลล์แบบสังเขป (Figure 4)

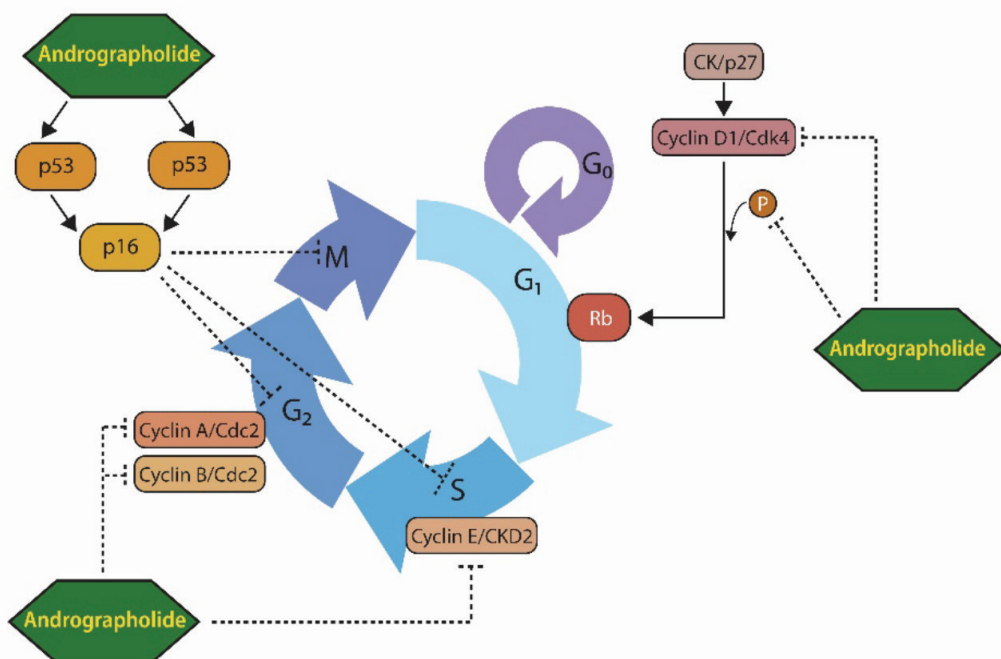


Figure 4 Effects of andrographolide on mammalian cell cycle.

3. ผลการลดการอักเสบและผลต่อภูมิคุ้มกัน (anti-inflammatory and immune system mediated effects)

การทดลองในหนูสายพันธุ์ BALB/c AG สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งด้วยการเพิ่มการหลั่งไซโตไคน์ชนิดอินเตอร์ลิวคิน 12 (IL-12) และ อินเตอร์เฟอรอนแกมมา (IFN- γ) จากการเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด T lymphocyte และ NK (natural killer) เซลล์จากระบบภูมิคุ้มกัน^[29] การศึกษาในเซลล์มะเร็งผิวหนัง B16-F10 พบว่าผล AG สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์ดังกล่าวโดยสามารถลดปริมาณไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการอักเสบเช่น IL-1 β IL-6 และ tumor necrosis factor (TNF- γ)^[30] นอกจากนี้ AG ยังสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากพร้อมกับการลดลงของปริมาณ IL-6 อีกด้วย^[31]

คริสต์ศักราช 2014 Gao และคณะได้แสดงผลการทดลองจากหลอดทดลองและในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะลำไส้ใหญ่อักเสบและพัฒนาไปเป็นเซลล์มะเร็งในระยะสุดท้ายนั้น พบว่า AG มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่โดยสามารถลดกระบวนการอักเสบผ่านการยับยั้งการทำงานของ NLRP3 inflammasome อันเป็นส่วนประกอบหนึ่งของระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด และสามารถลดการทำงานของ NLRP3 inflammasome ที่หลังจากเซลล์แมคโครฟาจ Gao ได้อธิบายกลไกดังกล่าวไว้ว่า AG สามารถทำให้ไมโทคอนเดรียในเซลล์แมคโครฟาจสามารถถูกย่อยสลายได้ด้วยตัวเอง (autophagy) ภาวะดังกล่าวส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าของผนังเซลล์ไมโทคอนเดรียและทำให้

การทำงานของ NLRP3 inflammasome ลดลง^[32] นอกจากนี้ผลของ AG ยังถูกนำมาเปรียบเทียบเมื่อให้ AG ร่วมกับสาร bleomycin ซึ่งเป็นสารเคมีที่ใช้ยับยั้งเซลล์มะเร็ง จากการทดลองด้วยการเหนี่ยวนำให้หนูทดลองมีเซลล์มะเร็งต้นชนิด H22 พบว่าประสิทธิภาพของการให้ AG ร่วมกับ bleomycin สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งพร้อมกับการลดลงของระดับ IL-1 β TNF- α และ IL-6^[33] นอกจากนี้ ในเซลล์มะเร็งปอดชนิด NSCLC ผลของ AG ยังสามารถเพิ่มการหลั่ง IFN- γ จากการเพิ่มขึ้นของจำนวนเซลล์ NK ในระบบภูมิคุ้มกันอีกด้วย^[34]

สารสังเคราะห์ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide ที่มี AG เป็นอนุพันธ์ นั้นสามารถลดปริมาณไซโตไคน์ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการอักเสบและสามารถลดระดับ TNF- α ในเซลล์มะเร็งของต่อมหมวกไตชั้นในชนิด PC-12 ได้อีกด้วย^[35]

4. การทำลายตัวเองของเซลล์ (apoptosis) การตายของเซลล์จากการบาดเจ็บหรือปัจจัยภายนอก (necrosis) และการกลืนกินตัวเองของเซลล์ (autophagy)

AG มีผลทำให้เซลล์ตายแบบ apoptosis โดยผ่านกลไกทางชีวเคมีภายในเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ในการย่อยสลายโปรตีนต่าง ๆ (caspase cascade) อาทิเช่น caspase 3 และ 8 ซึ่งเป็นเอนไซม์ตั้งต้นในกระบวนการ apoptosis ในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (PC-3 cell)^[36] การเพิ่มขึ้นของ caspase 8 ในเซลล์มะเร็งของมนุษย์ ได้แก่ เซลล์มะเร็งตับ HepG2^[37] เซลล์มะเร็งปากมดลูก HeLa^[37] เซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MDA-MB-231^[37] เซลล์มะเร็งท่อไตส่วนต้น^[38] และเซลล์มะเร็งที่เส้นเสียง (vocal fold leukoplakia)^[39] ในเซลล์มะเร็งเต้านม TD-47 ยังพบว่า AG ที่ความเข้มข้น 0.35-1.70 มิลลิโมลาร์มีผลเพิ่ม

การแสดงออกของยีนในกลุ่มที่ส่งเสริมการตายของเซลล์คือ Bax และ caspase-3 และลดการแสดงของยีนที่ยับยั้งการตายของเซลล์ คือ Bcl-2^[40]

คริสต์ศักราช 2009 กลุ่มนักวิจัยจากประเทศจีนศึกษาผลร่วมกันระหว่าง AG และ ยาเคมีบำบัด 5-fluorouracil ต่อการเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งตับในหนูทดลอง พบว่า AG สามารถเสริมฤทธิ์ยาเคมีบำบัดในการลดจำนวนของเซลล์มะเร็ง โดยผ่านการเพิ่มขึ้นของระดับ caspase 3 และ 9^[41] ผลต่อเซลล์มะเร็งรังไข่ชนิด A2780 ให้ผลไปในทิศทางเดียวกัน คือ AG สามารถเสริมผลของยาเคมีบำบัด cisplatin ในการทำลายเซลล์มะเร็ง^[42]

รายงานที่เกี่ยวข้องกับเซลล์มะเร็งเม็ดสีผิวหนัง B16/F10 AG สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดยยับยั้งกระบวนการอยู่รอดของเซลล์ โดยผ่านการลดการแสดงออกของยีน Bcl-2 และเพิ่มการแสดงออกของ caspase 3 ซึ่งเป็นเอนไซม์เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์แบบ apoptosis^[43] อย่างไรก็ดีตาม กระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis ด้วย AG สามารถเกิดขึ้นได้โดยไม่ผ่านกลไกการทำงานของ caspase อาทิเช่น เซลล์มะเร็งตับชนิด HepG2^[44] และเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว K562^[45] การตอบสนองของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิดที่ทำให้เกิดการสลายกระดูกต่อสาร AG พบว่าสามารถตอบสนองได้ดีที่ความเข้มข้น 20 และ 40 มิลลิโมลาร์ โดย AG เพิ่มการสร้างสารอนุมูลอิสระ เหนี่ยวนำให้เกิดการเสื่อมสภาพของไมโทคอนเดรีย (mitochondrial dysfunction) และสามารถยับยั้งกลไกระดับเซลล์ผ่าน RAK Ligand ซึ่งเป็นโปรตีนที่ควบคุมในกระบวนการสลายกระดูก^[46] สารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG หลายชนิดยังสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis ได้ อาทิเช่น ในเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด U397 โดยผ่านกลไก

ภายในเซลล์แบบ PI3K/AKT/mTOR^[47] เมื่อกล่าวถึงการตายของเซลล์แบบ necrosis ผลของ AG ได้ถูกนำมาศึกษาในเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลืองของมนุษย์ (lymphoblastoid cell) และพบว่าได้ผลดีโดยทำให้จำนวนเซลล์มะเร็งลดลงเช่นเดียวกัน^[48]

สารสังเคราะห์ที่มี AG เป็นอนุพันธ์ เช่น andro-14-a-O-succinate หรือ AG-4 ที่ความเข้มข้น 0-100 ไมโครโมลาร์ สารดังกล่าวสามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์มะเร็งสามารถกลืนกินและทำลายเซลล์ตัวเองได้ (autophagy) สามารถพบได้ในการศึกษาของเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด U397^[49] และเซลล์มะเร็งในช่องปาก โดยผ่านกลไกภายในเซลล์แบบ PI3K/AKT/mTOR พบว่าสารดังกล่าวสามารถกระตุ้นการแสดงออกของโปรตีน p53 และ c-JNK1/2 ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในการยับยั้งการเกิดเซลล์มะเร็ง^[50] และเป็นที่น่าสนใจจากรายงานวิจัยในประเทศไทย ปีคริสต์ศักราช 2013 ได้ศึกษาผลของสาร RSP050 ซึ่งเป็นสารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG ต่อเซลล์มะเร็งท่อน้ำดีชนิด KKU-M213 พบว่าสารดังกล่าวสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์มะเร็งโดยการเพิ่มกระบวนการตายของเซลล์แบบ apoptosis^[51]

5. การยับยั้งการยึดเกาะ การเพิ่มจำนวน การเคลื่อนที่ การแพร่กระจาย การลุกลามของเซลล์มะเร็ง (inhibition of cell adhesion, proliferation, migration, metastasis, and invasion)

การแพร่กระจายหรือการลุกลามของเซลล์มะเร็งถือเป็นระยะสำคัญที่แสดงให้เห็นถึงการดำเนินของโรคที่แย่งลง โดยเซลล์มะเร็งได้แพร่กระจายจากบริเวณต้นกำเนิดไปยังบริเวณอื่นของร่างกายและสร้างเซลล์มะเร็งขึ้นมาใหม่ การแพร่กระจายเกี่ยวข้องกับกระบวนการสำคัญและโปรตีนที่เกี่ยวข้องในเซลล์หลายชนิดซึ่งยากต่อการควบคุม

การศึกษาในเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร เซลล์มะเร็งปอด และเซลล์มะเร็งเต้านม พบว่า AG มีผลยับยั้งการยึดเกาะของเซลล์มะเร็งที่บริเวณอื่นอย่างมีนัยสำคัญ โดยสามารถลดการแสดงออกและการทำงานของเอนไซม์ MMP-7 (Matrix metalloproteinase-7) และ MMP9 ซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการเพิ่มจำนวน การเคลื่อนที่ การแพร่กระจาย และการลุกลามของเซลล์มะเร็งไปยังตำแหน่งอื่น โดยผ่านการยับยั้งสัญญาณภายในเซลล์คือ PI3K/AKT/AP-1 การศึกษาในเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่พบผลของ AG ที่ความเข้มข้น 0.3-3 ไมโครโมลาร์ สามารถลดการทำงานของ MMP2 ทำให้สามารถป้องกันการยึดเกาะของเซลล์มะเร็งที่บริเวณอื่นที่ไม่ใช่แหล่งต้นกำเนิดอย่างมีนัยสำคัญเช่นกัน^[52-55]

สารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG ได้แก่ 15-benzylidene substitution derivatives of andrographolide ยังสามารถลดการเคลื่อนที่และการลุกลามของเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหาร (SGC-7901) เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากระยะเริ่มแพร่กระจาย (PC-3) เซลล์มะเร็งถุงลมปอด (A549) เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (HT-29) และเซลล์มะเร็งหลอดอาหาร (EC 109) ได้อย่างมีนัยสำคัญโดยผ่านการลดการแสดงออกของเอนไซม์ MMP จำนวนหลายชนิด^[56]

6. การยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ (anti-angiogenesis effects)

การสร้างหลอดเลือดใหม่เป็นกลไกสำคัญในการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งและได้กลายเป็นเป้าหมายที่น่าสนใจในการรักษาโรคมะเร็งด้วยยา การศึกษาในหนูทดลองสัตว์ชนิด C57BL/6 ที่มีเซลล์มะเร็งผิวหนังชนิด B16-F10 พบว่า AG สามารถลดจำนวนการสร้างหลอดเลือดฝอยใหม่และยังสามารถยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ของเซลล์มะเร็งต้นกำเนิดได้

โดยผ่านการควบคุมการสร้างโปรตีนที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นหรือการยับยั้งในกระบวนการดังกล่าวเช่น nitric oxide (NO) vascular endothelial growth factor (VEGF) IL-2 และ tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1) เป็นต้น^[57] การศึกษาในเซลล์มะเร็งปอด NSCLC A549 ยังคงพบผลไปในทิศทางเดียวกันคือ AG สามารถลดการสร้างโปรตีน VEGF โดยผ่านการถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์^[58] การทดลองฉีด AG ผ่านทางหน้าท้องของหนูทดลองที่ความเข้มข้น 5, 20 และ 100 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว สามารถลดการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมได้โดยยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่^[59] ผลของสารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของ AG เช่น andrographolide analogue A5 ยังถูกนำมาศึกษาในเซลล์หลอดเลือดดำของสายสะดือ (HUVEC cells) พบว่าสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของหลอดเลือดใหม่ได้เช่นกัน^[60]

บทวิจารณ์

การทบทวนวรรณกรรมนี้จัดเป็นฉบับแรกที่ได้สรุปถึงผลทางเภสัชวิทยาของสารออกฤทธิ์สำคัญแอนโดรกราโฟไลด์ (AG) จากพืชฟ้าทะลายโจรต่อบทบาทการรักษาเซลล์มะเร็ง โดยเนื้อหาในการทบทวนมุ่งเน้นสรุปผลการศึกษาที่ได้จากการทดลองระดับเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ เป็นส่วนใหญ่รวมถึงในสัตว์ทดลอง จัดได้ว่าบทปริทัศน์นี้เป็นการศึกษาวิจัยระดับพรีคลินิก แม้ว่าสารสำคัญออกฤทธิ์ในพืชชนิดนี้จะมีหลายชนิด พบว่า AG เป็นสารที่ถูกนำมาศึกษามากที่สุด ผลทางเภสัชวิทยาของ AG มักถูกมุ่งเน้นในเรื่องผลการต้านอนุมูลอิสระ ลดการอักเสบและติดเชื้อจากการทบทวนวรรณกรรมในอดีต นอกจาก AG ที่ได้สกัดจากพืชฟ้าทะลายโจรเพื่อนำมาศึกษา การทดลอง

ส่วนใหญ่ในปัจจุบันยังได้สังเคราะห์สารประกอบต่าง ๆ ทางเคมีโดยมี AG เป็นอนุพันธ์เพื่อมาศึกษาในเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ อีกด้วยและยังคงได้รับความสนใจมากขึ้นในปัจจุบัน

ผลทางเภสัชวิทยาของพืชสมุนไพรสามารถศึกษาได้จากสารสกัดหยาบ (crude extract) และสารสำคัญที่อยู่ในพืชชนิดนั้น (active ingredient) และบทปริทัศน์นี้ได้เน้นผลของ active ingredient เป็นสำคัญ การใช้ active ingredient มาศึกษาทำให้สามารถควบคุมปริมาณและความเข้มข้นได้อย่างแม่นยำ รวมถึงได้แสดงให้เห็นอย่างประจักษ์ถึงฤทธิ์ของสารดังกล่าวต่อเซลล์มะเร็งหรือระบบสรีรวิทยาของสิ่งมีชีวิตที่เกิดขึ้นอย่างแท้จริง นอกจากนี้ ยังสามารถศึกษาผลทางเภสัชจลนศาสตร์ได้อย่างถูกต้องและเป็นระบบ การศึกษาด้วย active ingredient ทำให้สามารถทราบความเข้มข้นที่น้อยที่สุดที่มีผลดีและความเข้มข้นมากที่สุดที่ส่งผลเสียต่อเซลล์ได้อย่างชัดเจน บทปริทัศน์นี้จึงได้คัดเลือกเฉพาะงานวิจัยที่ใช้ active ingredient จากพืชหลายใจรเท่านั้น อย่างไรก็ตาม เมื่อกล่าวถึงสรีรวิทยาของเซลล์สัตว์และมนุษย์ซึ่งมีความละเอียดและซับซ้อน สมุนไพรบางชนิด อาทิ เช่น ไพล สมุนไพรดังกล่าวจะส่งผลดีต่อเซลล์ปอดในเรื่องการรักษาโรคหืดและภูมิแพ้ ถ้าให้สมุนไพรในการศึกษาในรูป crude extract เท่านั้น แม้เราจะทราบ active ingredient ทั้งหมดจากไพล แต่การออกฤทธิ์ที่ดีที่สุดอาจต้องอาศัยการทำงานร่วมกันของ active ingredient ที่เป็นส่วนประกอบมากกว่าหนึ่งชนิด เป็นต้น

แม้บทปริทัศน์นี้ได้สรุปและชี้ให้เห็นถึง AG ต่อการทดลองของจำนวนหรือยับยั้งการเติบโตของเซลล์มะเร็ง แต่เป็นการศึกษานอกร่างกายของมนุษย์ซึ่งปราศจากการควบคุมจากระบบประสาท ระบบ

ฮอร์โมน ระบบภูมิคุ้มกัน ระบบไหลเวียนโลหิต และระบบขับถ่ายปัสสาวะ ซึ่งระบบดังกล่าวมีความสำคัญต่อการรักษาสสมดุลของเซลล์ในสิ่งมีชีวิตอย่างแท้จริง ดังนั้น ผลการทดลองที่มีประสิทธิภาพในระดับเซลล์หรือแม้แต่ในสัตว์ทดลองที่มีสรีรวิทยาต่างจากมนุษย์ก็ยังไม่เพียงพอและสามารถยืนยันได้ว่าผลดังกล่าวจะเห็นผลไปในทิศทางเดียวกันในมนุษย์ ซึ่งเป็นข้อจำกัดของบทปริทัศน์นี้ ดังนั้นองค์ความรู้ที่ได้จากบทปริทัศน์นี้จึงสามารถใช้เป็นแนวทางในการต่อยอดวางแผน และออกแบบการทดลอง รวมถึงประยุกต์ได้ในระดับคลินิกของผู้ป่วยมะเร็งได้ในอนาคต แม้ว่าผลของ AG ต่อการฆ่าเซลล์มะเร็งจะเริ่มมีการศึกษาในระดับคลินิกหรือผู้ป่วยมะเร็งมากขึ้นแต่ยังมีข้อจำกัดและยังมีข้อมูลไม่มากเพียงพอที่จะสรุปในด้านความเสี่ยงที่อาจเกิดขึ้นในระดับความเป็นพิษต่อยีนหรือการกลายพันธุ์ของยีนที่เกี่ยวข้องซึ่งยังคงต้องมีการศึกษาต่อไป

อนึ่ง เมื่อกล่าวถึงกลไกออกฤทธิ์สำคัญของ AG รวมถึงอนุพันธ์ พบว่าสามารถมีผลต่อเซลล์มะเร็งได้มากกว่า 1 กลไก ซึ่งอาจเป็นข้อดีสำหรับการควบคุมจำนวนเซลล์มะเร็งได้อย่างมีประสิทธิภาพ

ปัจจุบัน ประเทศไทยได้พยายามศึกษา ค้นคว้าทดลอง หรือสังเคราะห์สารเคมีโดยมีอนุพันธ์ของ AG เป็นส่วนประกอบ แต่ยังคงจำกัดอยู่ในระดับเซลล์มะเร็งในหลอดทดลอง^[61-65] การทดลองในมนุษย์ยังคงดำเนินไปอย่างต่อเนื่องในปัจจุบัน เพื่อให้ AG ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์สำคัญของพืชหลายใจรเป็นสารที่มีคุณค่าต่อวงการแพทย์และสาธารณสุขและอาจเป็นส่วนหนึ่งที่ใช้ในการรักษาแบบผสมผสานกับยาแผนปัจจุบันสำหรับผู้ป่วยมะเร็งในอนาคตที่อาจได้รับภาวะแทรกซ้อนหรือผลกระทบจากการใช้ยาเคมีบำบัด

บทสรุป

การทบทวนวรรณกรรมนี้สรุปให้เห็นถึงผลของสารออกฤทธิ์สำคัญ “แอนโดรกราโฟไลด์” จากพืชสมุนไพรฟ้าทะลายโจรต่อเซลล์มะเร็งชนิดต่างๆ รวมถึงอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ที่สำคัญโดยอ้างอิงผลการทดลองจากระดับหลอดทดลองเป็นหลัก มะเร็งเป็นโรคที่มีความละเอียด ซับซ้อนและเกี่ยวข้องกับกลไกระดับเซลล์หลายชนิด ด้วยบริบทดังกล่าว ผลของ AG ต่อการควบคุมเซลล์มะเร็งจึงมีหลายปัจจัยที่ต้องคำนึงถึงเพื่อให้การนำ “แอนโดรกราโฟไลด์” และสารสังเคราะห์ที่มีอนุพันธ์ของแอนโดรกราโฟไลด์ มาใช้ได้อย่างมีประสิทธิภาพ เหมาะสมกับพยาธิสภาพของเซลล์มะเร็งและให้มีความปลอดภัยสูงสุด

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBO-CAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
2. National Cancer Institute. Department of Medical Service. Ministry of Public Health [Internet]. 2013-2017. [cited 2023 Jan 12]; Available from: https://www.nci.go.th/th/cancer_record/cancer_rec1.html (in Thai)
3. Klein CA. Cancer progression and the invisible phase of metastatic colonization. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(11):681-94.
4. Mora DC, Kristoffersen AE, Overvæg G, Jong MC, Mentink M, Liu J, Stub T. Safety of Complementary and Alternative Medicine (CAM) treatment among children and young adults who suffer from adverse effects of conventional cancer treatment: A systematic review. *Integr Cancer Ther*. 2022;21:1-22.
5. Mishra SK, Tripathi S, Shukla A, Oh SH, Kim HM. Andrographolide and analogues in cancer prevention. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2015;7(2):255-66.
6. Hossain MS, Urbi Z, Sule A, Rahman KMH. *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Wall. ex Nees: A review of ethnobotany, phytochemistry, and pharmacology.

ScientificWorldJournal. 2014;274905.

7. Vetvicka V, Vannucci L. Biological properties of andrographolide, an active ingredient of *Andrographis paniculata*: a narrative review. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1186.
8. Dai Y, Chen SR, Chai L, Zhao J, Wang Y, Wang Y. Overview of pharmacological activities of *Andrographis paniculata* and its major compound andrographolide. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(sup1):S17-29.
9. Chao WW, Lin BF. Isolation and identification of bioactive compounds in *Andrographis paniculata* (Chuanxinlian). *Chin Med*. 2010;5:17.
10. Chakravarti RN, Chakravarti D. Andrographolide, the active constituent of *Andrographis paniculata* Nees; a preliminary communication. *Ind Med Gaz*. 1951;86(3):96-7.
11. Mishra SK, Sangwan NS, Sangwan RS. *Andrographis paniculata* (Kalmegh): A review. *Phcog Rev*. 2007;1:283-98.
12. Islam MT, Ali ES, Uddin SJ, Islam MA, Shaw S, Khan IN, Saravi SSS, Ahmad S, Rehman S, Gupta VK, Găman M, Găman AM, Yele S, Das AK, Castro E Sousa JM, Moura Dantas SMM, Rolim SML, Carvalho Melo-Cavalcante AA, Mubarak MS, Yarla NS, Shilpi JA, Mishra SK, Atanasov AG, Kamal MA. Andrographolide, a diterpene lactone from *Andrographis paniculata* and its therapeutic promises in cancer. *Cancer Lett*. 2018;420:129-45.
13. Islam MT. Andrographolide, an up-coming multi-edged plant-derived sword in cancers!. *Asian J Ethnopharmacol Med Foods*. 2016;5:1-3.
14. Lim JCW, Chan TK, Ng DS, Sagineedu SR, Stanslas J, Wong WSF. Andrographolide and its analogues: versatile bioactive molecules for combating inflammation and cancer. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2021;39(3):300-10.
15. Mishra SK, Tripathi S, Shukla A, Oh SH, Kim HM. Andrographolide and analogues in cancer prevention. *Frontiers in Biosci. (Elite edition)*. 2015;7:255-66.
16. Yang S, Evens AM, Prachand S, Singh AT, Bhalla S, David K, Gordon LI. Mitochondrial-mediated apoptosis in lymphoma cells by the diterpenoid lactone andrographolide, the active component of *Andrographis paniculata*. *Clin Canc Res*. 2010;16(19):4755-68.
17. Banerjee B, Chattopadhyay S, Choudhuri T, Bera R, Kumar S, Chakraborty B, Mukherjee SK. Cytotoxicity and cell cycle arrest induced by andrographolide lead to programmed cell death of MDA-MB-231 breast cancer

- cell line. J Biomed Sci. 2016;23:40.
18. Lu H, Zhang XY, Wang YQ, Zheng XL, Yin Z, Xing WM, Zhang Q. Andrographolide sodium bisulfate-induced apoptosis and autophagy in human proximal tubular endothelial cells is a ROS-mediated pathway. Environ Toxicol Pharmacol. 2014;37(2):718-28.
 19. Rajagopal S, Kumar RA, Deevi DS, Satyanarayana C, Rajagopalan R. Andrographolide, a potential cancer therapeutic agent isolated from *Andrographis paniculata*. J Exp Therapeut Oncol. 2003;3(3):147-58.
 20. Cheung HY, Cheung SH, Li J, Cheung CS, Lai WP, Fong WF, Leung FM. Andrographolide isolated from *Andrographis paniculata* induces cell cycle arrest and mitochondrial-mediated apoptosis in human leukemic HL-60 cells. Planta Med. 2005;71(12):1106-11.
 21. Wong CC, Lim SH, Sagineedu SR, Lajis NH, Stanslas J. SRJ09, a promising anticancer drug lead: elucidation of mechanisms of antiproliferative and apoptogenic effects and assessment of *in vivo* antitumor efficacy. Pharmacol Res. 2016;107:66-78.
 22. Shen, Liu TY, Xu C, Ji LL, Wang ZT. Andrographolide inhibits hepatoma cells growth and affects the expression of cell cycle related proteins. Yao Xue Xue Bao. 2009;44(9):973-9.
 23. Yan J, Chen Y, He C, Yang ZZ, Lu C, Chen XS. Andrographolide induces cell cycle arrest and apoptosis in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. Cell Biol Toxicol. 2012;28(1):47-56.
 24. Roy P, Das S, Mondal A, Chatterji U, Mukherjee A. Nanoparticle engineering enhances anticancer efficacy of andrographolide in MCF-7 cells and mice bearing EAC. Curr Pharm Biotechnol. 2012;13(15):2669-81.
 25. Kumar S, Patil HS, Sharma P, Kumar D, Dasari S, Purnik VG, Thulasiram HV, Kundu GC. Andrographolide inhibits osteopontin expression and breast tumor growth through down regulation of PI3 kinase/Akt signaling pathway. Curr Mol Med. 2012;12(8):952-66.
 26. Zhang QQ, Zhou DL, Ding Y, Liu HY, Lei Y, Fang HY, Gu QL, He XD, Qi CL, Yang Y, Lan T, Li JC, Gong P, Wu XY, Yang X, Li WD, Wang LJ. Andrographolide inhibits melanoma tumor growth by inactivating the TLR4/ NF-kappaB signaling pathway. Melanoma Res. 2014;24(6):545-55.
 27. Zhu YY, Yu G, Zhang Y, Xu Z, Wang YQ, Yan GR, He QY. A novel andrographolide derivative AL-1 exerts its cytotoxicity on K562 cells through a ROS-dependent mechanism. Proteomics. 2013;13(1):169-78.
 28. Yuan H, Sun B, Gao F, Lan M. Synergistic anticancer effects of andrographolide and paclitaxel against A549 NSCLC cells. Pharm Biol. 2016;54(11):2629-35.
 29. Sheeja K, Guruvayoorappan C, Kuttan G. Antiangiogenic activity of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. Int Immunopharmacol. 2007;7(2):211-21.
 30. Sheeja K, Kuttan G. Activation of cytotoxic T lymphocyte responses and attenuation of tumor growth *in vivo* by *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2007;29(1):81-93.
 31. Chun JY, Tummala R, Nadiminty N, Lou W, Liu C, Yang J, Evans CP, Zhou Q, Gao AC. Andrographolide, an herbal medicine, inhibits interleukin-6 expression and suppresses prostate cancer cell growth. Genes Cancer. 2010;1(8):868-76.
 32. Guo W, Sun Y, Liu W, Wu X, Guo L, Cai P, Wu X, Wu X, Shen Y, Shu Y, Gu Y, Xu Q. Small molecule-driven mitophagy mediated NLRP3 inflammasome inhibition is responsible for the prevention of colitis-associated cancer. Autophagy. 2014;10(6):972-85.
 33. Guo H, Zhang Z, Su Z, Sun C, Zhang X, Zhao X, Lai X, Su Z, Li Y, Zhan JY. Enhanced anti-tumor activity and reduced toxicity by combination andrographolide and bleomycin in ascitic tumor-bearing mice. Eur J Pharmacol. 2016;776:52-63.
 34. Gong C, Ni Z, Yao C, Zhu X, Ni L, Wang L, Zhu S. A high-throughput assay for screening of natural products that enhanced tumoricidal activity of NK cells. Biol Proced Online. 2015;17:12.
 35. Tzeng YM, Lee YC, Cheng WT, Shih HN, Wang HC, Rao YK, Lee MJ. Effects of andrographolide and 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide on cultured primary astrocytes and PC12 cells. Life Sci. 2012;90(7-8):257-66.
 36. Kim TG, Hwi KK, Hung CS. Morphological and biochemical changes of andrographolide-induced cell death in human prostatic adenocarcinoma PC-3 cells. In Vivo. 2005;19(3):551-7.
 37. Zhou J, Zhang S, Ong CN, Shen HM. Critical role of pro-apoptotic Bcl-2 family members in andrographolide-induced apoptosis in human cancer cells. Biochem Pharmacol. 2006;72:132-44.
 38. Lu H, Zhang XY, Wang YQ, Zheng XL, Yin Z, Xing WM, Zhang Q. Andrographolide sodium bisulfate-induced apoptosis and autophagy in human proximal tubular

- endothelial cells is a ROS-mediated pathway. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2014;37(2):718-28.
39. Xu J, Xue T, Bao Y, Wang DH, Ma BL, Yin CY, Yang GH, Ren G, Lan LJ, Wang JQ, Zhang XL, Zhao YQ. Positive therapy of andrographolide in vocal fold leukoplakia. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(2):77-84.
40. Sukardiman H, Sisindari AW, Zaini NC. Apoptosis inducing effect of andrographolide on TD-47 human breast cancer cell line. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2007;4(3):345-51.
41. Yang L, Wu D, Luo K, Wu S, Wu P. Andrographolide enhances 5-fluorouracil-induced apoptosis via caspase-8-dependent mitochondrial pathway involving p53 participation in hepatocellular carcinoma (SMMC-7721) cells. *Cancer Lett*. 2009;276(2):180-8.
42. Yunus NM, Mutalip SS, Jauri MH, Yu JQ, Huq F. Anti-proliferative and pro-apoptotic effects from sequenced combinations of andrographolide and cisplatin on ovarian cancer cell lines. *Anticancer Res*. 2013;33(10):4365-71.
43. Pratheeshkumar P, Sheeja K, Kuttan G. Andrographolide induces apoptosis in B16F-10 melanoma cells by inhibiting NF-kappaB-mediated bcl-2 activation and modulating p53-induced caspase-3 gene expression. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2012;34(1):143-51.
44. Li J, Cheung HY, Zhang Z, Chan GK, Fong WF. Andrographolide induces cell cycle arrest at G2/M phase and cell death in HepG2 cells via alteration of reactive oxygen species. *Eur J Pharmacol*. 2007;568(1-3):31-44.
45. Yang EJ, Song KS. Andrographolide, a major component of *Andrographis paniculata* leaves, has the neuroprotective effects on glutamate-induced HT22 cell death. *J Funct Foods*. 2014;9:162-72.
46. Zhai Z, Qu X, Yan W, Li H, Liu G, Liu X, Tang T, Qin A, Dai K. Andrographolide prevents human breast cancer-induced osteoclastic bone loss via attenuated RANKL signaling. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;144(1):33-45.
47. Kumar D, Das B, Sen R, Kundu P, Manna A, Sarkar A, Chowdhury C, Chatterjee M, Das P. Andrographolide analogue induces apoptosis and autophagy mediated cell death in U937 cells by inhibition of PI3K/akt/mTOR pathway. *PLoS One*. 2015;10(10):e0139657.
48. Sharifuddin Y, Parry EM, Parry JM. The genotoxicity and cytotoxicity assessments of andrographolide *in vitro*. *Food Chem Toxicol*. 2012;50(5):1393-8.
49. Kumar D, Das B, Sen R, Kundu P, Manna A, Sarkar A, Chowdhury C, Chatterjee M, Das P. Andrographolide analogue induces apoptosis and autophagy mediated cell death in U937 cells by inhibition of PI3K/akt/mTOR pathway. *PLoS One*. 2015;10:e0139657.
50. Hsieh MJ, Lin CW, Chiou HL, Yang SF, Chen MK. Dehydroandrographolide, an iNOS inhibitor, extracted from *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Nees, induces autophagy in human oral cancer cells. *Oncotarget*. 2015;6(31):30831-49.
51. Bhummapan N. Induction of cholangiocarcinoma cells apoptosis by an andrographolide analog. *Scientific Research and Essays*. 2013;8(1):26-31.
52. Lin HC, Su SL, Lu CY, Lin AH, Lin WC, Liu CS, Yang YC, Wang HM, Lii CK, Chen HW. Andrographolide inhibits hypoxia-induced HIF-1alpha-driven endothelin 1 secretion by activating Nrf2/HO-1 and promoting the expression of prolyl hydroxylases 2/3 in human endothelial cells. *Environ Toxicol*. 2017;32(3):918-30.
53. Jiang CG, Li JB, Liu FR, Wu T, Yu M, Xu HM. Andrographolide inhibits the adhesion of gastric cancer cells to endothelial cells by blocking E-selectin expression. *Anticancer Res*. 2007;27(4B):2439-47.
54. Chao CY, Lii CK, Hsu YT, Lu CY, Liu KL, Li CC, Chen HW. Induction of heme oxygenase-1 and inhibition of TPA-induced matrix metalloproteinase-9 expression by andrographolide in MCF-7 human breast cancer cells. *Carcinogenesis*. 2013;34(8):1843-51.
55. Luo W, Liu Y, Zhang J, Luo X, Lin C, Guo J. Andrographolide inhibits the activation of NF-kappaB and MMP-9 activity in H3255 lung cancer cells. *Exp Ther Med*. 2013;6(3):743-6.
56. Wu ZW, Xu HW, Dai GF, Liu MJ, Zhu LP, Wu J, Wang YN, Wu FJ, Zhao D, Gao MF, Nie SS, Han W, Song JH, Liu HM. Improved inhibitory activities against tumor-cell migration and invasion by 15-benzylidene substitution derivatives of andrographolide. *Bioorg Med Chem Lett*. 2013;23(23):6421-6.
57. Sheeja K, Guruvayoorappan C, Kuttan G. Antiangiogenic activity of *Andrographis paniculata* extract and andrographolide. *Int Immunopharm*. 2007;7:211-21.
58. Lin HH, Tsai CW, Chou FP, Wang CJ, Hsuan SW, Wang CK, Chen JH. Andrographolide down-regulates hypoxia-inducible factor-1alpha in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2011;250(3):336-45.
59. Li J, Zhang C, Jiang H, Cheng J. Andrographolide

- inhibits hypoxia-inducible factor-1 through phosphatidylinositol 3-kinase/AKT pathway and suppresses breast cancer growth. *Onco Targets Ther.* 2015;8:427-35.
60. Gong C, Xu C, Ji L, Wang Z. A novel semi-synthetic andrographolide analogue A5 inhibits tumor angiogenesis via blocking the VEGFR2-p38/ ERK1/2 signal pathway. *Biosci Trends.* 2013;7(5):230-6.
61. Kasemsuk S, Sirion U, Suksen K, Piyachaturawat P, Suksamrarn A, Saeeng R. 12-Amino-andrographolide analogues: synthesis and cytotoxic activity. *Arch Pharm Res.* 2013;36(12):1454-64.
62. Nateewattana J, Saeeng R, Kasemsook S, Suksen K, Dutta S, Jariyawat S, Chairoungdua A, Suksamrarn A, Piyachaturawat P. Inhibition of topoisomerase II α activity and induction of apoptosis in mammalian cells by semi-synthetic andrographolide analogues. *Invest New Drugs.* 2013;31(2):320-32.
63. Sombut S, Bunthawong R, Sirion U, Kasemsuk T, Piyachaturawat P, Suksen K, Suksamrarn A, Saeeng R. Synthesis of 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide analogues as potential cytotoxic agents for cholangiocarcinoma. *Bioorg Med Chem Lett.* 2017;27(23):5139-43.
64. Arsakhant P, Sirion U, Chairoungdua A, Suksen K, Piyachaturawat P, Suksamrarn A, Saeeng R. Design and synthesis of C-12 dithiocarbamate andrographolide analogues as an anticancer agent. *Bioorg Med Chem Lett.* 2020;30(14):127263.
65. Bunthawong R, Sirion U, Chairoungdua A, Suksen K, Piyachaturawat P, Suksamrarn A, Saeeng R. Synthesis and cytotoxic activity of new 7-acetoxy-12-amino-14-deoxy andrographolide analogues. *Bioorg Med Chem Lett.* 2021;33:127741.