



วารสาร ไทยกายชีวเคมี

ปีที่ 6 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2554

บทความพื้นฐานวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



ประโยชน์ทางการแพทย์ของกลูตาไทโอน และสารที่กระตุ้นการสร้างกลูตาไทโอน

ภญ.รศ. ดร.ชุติมา ลิ้มมัทวาภิรัตน์¹ และ ภญ.รศ. ดร.สนทยา ลิ้มมัทวาภิรัตน์²

ภาควิชาเภสัชเคมี¹ และภาควิชาเทคโนโลยีเภสัชกรรม²

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

วิทยาเขตพระราชวังสนามจันทร์ อำเภอเมือง จังหวัดนครปฐม 73000

รหัส 1-000-SPU-000-1104-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง: 29 เมษายน พ.ศ. 2554

วันที่หมดอายุ: 29 เมษายน พ.ศ. 2556

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงโครงสร้างทางเคมีและหน้าที่ของกลูตาไทโอน
2. เพื่อให้ผู้อ่านทราบถึงการนำกลูตาไทโอนไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์
3. เพื่อให้ผู้อ่านสามารถนำความรู้ที่ได้ไปใช้ให้เป็นประโยชน์ต่อสุขภาพในทางที่ถูกต้อง

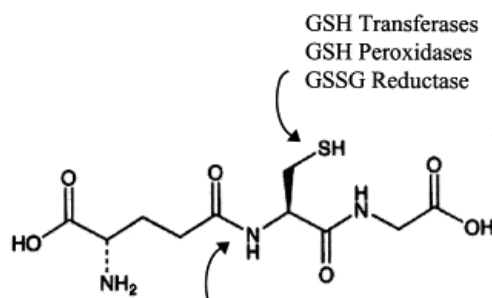
บทคัดย่อ

ในปัจจุบันการรักษาโรคเรื้อรังมักทำได้ยากจึงได้มีแนวทางการรักษาเสริมด้วยสารที่มีฤทธิ์ปรับสมดุลในร่างกาย เช่น กลูตาไทโอน (glutathione) กลูตาไทโอนเป็นสารที่พบได้ทั่วไปในผักและเนื้อสัตว์ โรคบางชนิดเกิดจากเซลล์ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ (free radical) ทั้งนี้กลูตาไทโอนเป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidant) ที่มีฤทธิ์กำจัดอนุมูลอิสระ ดังนั้นการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกายจึงอาจช่วยบรรเทาอาการของโรคต่าง ๆ ได้ อย่างไรก็ตามกลูตาไทโอนเข้าสู่เซลล์ได้น้อยมาก จึงได้มีการพัฒนาโครงสร้างทางเคมีเพื่อเพิ่มการนำส่งกลูตาไทโอนเข้าสู่เซลล์ ซึ่งหลายการทดลองให้ผลเป็นที่น่าพอใจและมีแนวโน้มที่จะนำกลูตาไทโอนไปใช้ป้องกันและรักษาโรคได้หลายชนิด เช่น โรคสมองเสื่อม โรคจิตเภท โรคเอดส์ โรคพาร์คินสัน และกลุ่มอาการหายใจล้มเหลว เป็นต้น อย่างไรก็ตามในปัจจุบันได้มีการนำกลูตาไทโอนไปใช้ในทางที่ไม่เหมาะสมซึ่งอาจก่อให้เกิดอันตรายถึงแก่ชีวิต ดังนั้นจึงควรใช้กลูตาไทโอนภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ

คำสำคัญ กลูตาไทโอน สารต้านอนุมูลอิสระ อนุมูลอิสระ เอนไซม์
Glutathione antioxidant free radical enzyme

บทนำ

กลูตาไทโอน (glutathione) มีโครงสร้างเป็น tripeptide (L- γ -glutamyl-L-cysteinyl-glycine) (รูปที่ 1) สังเคราะห์จากการดอะมิโน glycine, L-cysteine และ L-glutamic acid ซึ่งเริ่มจากการสร้าง glutamyl linkage ระหว่าง L-glutamic acid กับ L-cysteine โดยการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ γ -glutamyl-cysteine synthase ปฏิกิริยานี้เป็น rate-limiting step ของการสังเคราะห์ ซึ่งเอนไซม์นี้จะถูกยับยั้งโดยระดับของกลูตาไทโอนและ cysteine ที่เพิ่มขึ้น ปฏิกิริยาถัดมาเป็นการเชื่อมหรือคอนจูเกตระหว่าง glutamylcysteine กับ glycine โดยการเร่งปฏิกิริยาของเอนไซม์ glutathione synthase¹ ซึ่ง cysteine จะมีหมู่ thiol หรือ α -sulphydryl (-SH) ที่ไวต่อการเกิดปฏิกิริยา กลูตาไทโอนมีน้ำหนักโมเลกุลเพียง 307 จึงจัดเป็น thiol compound ที่มีขนาดเล็ก^{2,3} พบกลูตาไทโอนได้ทั้งในพืชและสัตว์ในรูปของ monomeric glutathione (reduced glutathione) และ dimeric glutathione (oxidized glutathione หรือ glutathione disulfide หรือ diglutathione) กลูตาไทโอนส่วนใหญ่สังเคราะห์ขึ้นในเซลล์ตับแล้วผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ออกมาสู่กระแสโลหิตเพื่อไปยังอวัยวะต่าง ๆ³ การสลายตัวของกลูตาไทโอนเกิดจากการทำงานของเอนไซม์ γ -glutamyl transpeptidase และเอนไซม์ cysteinyl-glycine dipeptidase โครงสร้างที่แสดงฤทธิ์ชีวภาพ คือ หมู่ thiol ที่อยู่บริเวณศูนย์กลางของโมเลกุล (รูปที่ 1) มีความสำคัญต่อการเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ที่ถูกกระตุ้นโดยเอนไซม์ glutathione peroxidase (GSH peroxidase) และ glutathione disulfide reductase (GSSG reductase) ทำให้เกิดสารในกลุ่ม disulfide, thioether และ thiolester ในขณะที่การเกิดสารในกลุ่ม thioether จะถูกกระตุ้นโดยเอนไซม์ GSH transferase³



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของกลูตาไทโอน³

กลูตาไทโอนมีความเกี่ยวข้องกับการแปรสัญญาณ การแสดงออกของยีน กระบวนการตายของเซลล์ การเพิ่มจำนวนเซลล์ และการทำงานของเอนไซม์³ เช่น phosphorylase creatine kinase carbonic anhydrase และ glutathione transferase กลูตาไทโอนเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ที่ร่างกายสร้างขึ้นได้เอง ช่วยปกป้องเซลล์จากการทำลายโดยสารแปลกปลอมของระบบสิ่งมีชีวิต (xenobiotics) ได้แก่ อนุมูลอิสระ (free radical) และ hydroperoxides (เช่น hydrogen peroxide ที่เกิดจากเมแทบอลิซึมของไขมันและโปรตีนภายในร่างกาย) กลูตาไทโอนจับกับสารพิษที่ชอบอิเล็กตรอน (electrophile) โดยมีเอนไซม์ glutathione S-transferase เป็นตัวเร่งปฏิกิริยา เกิดเป็น glutathione S-conjugates (เช่น การกำจัดสารพิษ nitric oxide ในรูปของ S-nitrosoglutathione) ซึ่งเป็นการกำจัดสารพิษแบบ Phase II detoxification โดยเปลี่ยนสารพิษที่ไม่ละลายน้ำหรือละลายน้ำได้น้อย เช่น โลหะหนัก ยาฆ่าแมลง หรือยาบางชนิด ให้กลายเป็นสารที่ละลายน้ำดีขึ้นแล้วกำจัดออกทางน้ำดีหรือปัสสาวะโดยผ่าน mercapturate pathway ในรูปของ mercapturic acids²⁻⁴ มีรายงานว่ากลูตาไทโอนช่วยปกป้องเซลล์จากการได้รับสารบางชนิด เช่น แอลกอฮอล์ สารพิษจากสูบบุหรี่ และพาราเซตามอล (paracetamol) เกินขนาด ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพการกำจัดอนุมูลอิสระของวิตามินซีและอี เสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันและกำจัดสารพิษโดยกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการกำจัดสิ่งแปลกปลอม เช่น แบคทีเรีย และไวรัส โดยเฉพาะไวรัสเอดส์ ช่วยควบคุมการสร้าง prostaglandins จึงลดอาการอักเสบได้ และช่วยรักษาสมดุลของเซลล์ (cellular homeostasis) การสังเคราะห์และการทำลายกลูตาไทโอนจะเกิดขึ้นใน γ -glutamyl cycle ซึ่งจะพบความผิดปกติของวัฏจักรนี้ในผู้ป่วยที่เป็นโรคระบบประสาทส่วนกลาง กลูตาไทโอนไม่เพียงปกป้องเยื่อหุ้มเซลล์จากการทำลายของอนุมูลอิสระเท่านั้น แต่ยังช่วยให้ sulphydryl group ของโปรตีนหลายชนิดคงตัวอยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์เพื่อให้ร่างกายทำงานเป็นปกติ การทำลายเซลล์แบบไม่ผันกลับเกิดจากเซลล์ไม่สามารถรักษาระดับของกลูตาไทโอนให้เป็นปกติ² ดังนั้นการรักษาสมดุลของกลูตาไทโอน (GSH homeostasis) จึงทำให้มีสุขภาพดีและปราศจากโรคต่าง ๆ⁵

กลูตาไทโอนในเซลล์ที่มีการใช้ออกซิเจนเป็นตัวบ่งชี้ที่มีความไวสูงมากที่บอกถึงการทำหน้าที่ของเซลล์และการอุดรของเนื้อเยื่อในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม ระดับของกลูตาไทโอนในเซลล์และอวัยวะต่าง ๆ ของมนุษย์ เช่น ม้าม ไต กระเจตนา เม็ดเลือดแดง และเม็ดเลือดขาว มีค่าประมาณ 0.1-10 มิลลิโมลาร์ พบความเข้มข้นสูงสุดในตับ (สูงถึง 10 มิลลิโมลาร์) แต่ความเข้มข้นของกลูตาไทโอนในพลาสมาและปัสสาวะจะมีค่าต่ำกว่า 0.1 มิลลิโมลาร์² ภายในเซลล์จะพบกลูตาไทโอนทั้งหมด (total glutathione) ในรูปอิสระและในรูปที่จับกับโปรตีน กลูตาไทโอนอิสระอยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์ (reduced form) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนให้อยู่ในรูปออกซิไดซ์ (oxidized form) ในขณะที่เซลล์ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ ทั้งนี้กลูตาไทโอนจะถูกเปลี่ยนกลับไปอยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์โดยการทำงานของเอนไซม์ glutathione reductase อย่างไรก็ตามการเกิดปฏิกิริยารีดอกซ์ (redox reaction) เช่นนี้จะขึ้นอยู่กับอัตราส่วนระหว่างจำนวนของกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์กับรูปที่ถูกออกซิไดซ์ (GSH/GSSG) ในเซลล์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมจะมีกลูตาไทโอน

ในรูปที่ถูกรีดิวซ์มากกว่ารูปที่ถูกออกซิไดซ์ เซลล์ที่อยู่ในระยะพักจะมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG สูงกว่า 100 ในขณะที่เซลล์ที่ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระจะมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG ลดลง² ยิ่งไปกว่านั้นกลูตาไทโอนยังจับกับโปรตีนแล้วกลายเป็น glutathionylated proteins มีการค้นพบว่า glutathionylation เป็นกระบวนการสำคัญภายในเซลล์ที่ทำให้เกิด glutathionylhemoglobin ที่บ่งชี้ถึงการทำลายเซลล์โดยอนุมูลอิสระในระบบเลือดของมนุษย์ ในภาวะที่ร่างกายมีระดับของกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์ลดลงและรูปที่ถูกออกซิไดซ์เพิ่มขึ้น (GSH/GSSG ลดลง) มีความสัมพันธ์กับโรคที่เกิดจากความบกพร่องของภูมิคุ้มกัน เช่น โรคปอด (idiopathic pulmonary fibrosis) โรคเอดส์ และกลุ่มอาการหายใจล้มเหลว⁵ รวมถึงโรคเบาหวาน โรคตับอักเสบจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี โรคตับแข็งจากการดื่มสุรา โรคมะเร็ง โรคสมองเสื่อม โรคพาร์กินสัน โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคโลหิตจาง โรคกล้ามเนื้อ เสี่ยงการประสานงานจากสมองน้อยและไขสันหลัง โรคปลายประสาทอักเสบ โรคหอบ โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง และความผิดปกติของกล้ามเนื้อหัวใจ เป็นต้น² หนูทดลองที่ถูกชักนำให้กินอาหารมากกว่าปกติมีระดับของกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์ในตับลดลงถึง 45 เปอร์เซ็นต์ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูในกลุ่มควบคุม เซลล์ตับของหนูในกลุ่มควบคุมมีอัตราการสังเคราะห์กลูตาไทโอนสูงกว่าเซลล์ตับของหนูที่กินอาหารมากกว่าปกติอย่างมีนัยสำคัญ ซึ่งการกินกลูตาไทโอนจะช่วยป้องกันการลดลงของระดับกลูตาไทโอนในเซลล์ตับของหนูที่กินอาหารมากกว่าปกติ⁶

สมองอุดมไปด้วยกรดไขมันที่ไม่อิ่มตัว นอกจากนี้เอนไซม์ superoxide dismutase, catalase และ glutathione peroxidase ที่ใช้ป้องกันการทำลายจากอนุมูลอิสระในสมองยังทำงานได้ต่ำกว่าในตับและไต จึงทำให้สมองเกิด lipid peroxidation ได้ง่าย มีรายงานว่าผู้ป่วยโรคพาร์กินสันมีระดับกลูตาไทโอนใน substantia nigra ของสมองลดลง และบ่งชี้ถึงภาวะลุกลามของโรคที่เซลล์สมองถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระ² ในปี ค.ศ. 1954 ได้มีการเสนอว่าอนุมูลอิสระเป็นสาเหตุของความแก่ (ageing) เนื้อเยื่อที่แก่จะมีการสูญเสียกลูตาไทโอนภายในเซลล์ และเมื่ออายุมากขึ้นระดับกลูตาไทโอนในเลือดจะลดลง ทั้งนี้การลดลงของกลูตาไทโอนจะเพิ่มขึ้นอยู่กับเพศ ได้มีการนำกลูตาไทโอนมาใช้รักษาโรคชราเพื่อเสริมสร้างเซลล์ประสาทให้สามารถต่อต้านกระบวนการตายของเซลล์จากการชักนำของโดปามีน (dopamine-induced apoptosis)² กลูตาไทโอนช่วยเสริมสร้างระบบภูมิคุ้มกันโดยกระตุ้นการทำงานของลิมโฟไซต์ที่กลูตาไทโอนที่ลดลงจะยับยั้งการทำลายเซลล์ที่มีแอนติเจนแปลกปลอมที่ผิวเซลล์ของ CD8+ T lymphocyte (cytotoxic lymphocyte) ในขณะที่ CD4+ T-lymphocyte (helper T-cell) ซึ่งเป็นลิมโฟไซต์ที่ควบคุมและประสานงานให้ B cell สร้างแอนติบอดี และการเปลี่ยนของ T cell ไปเป็น CD8+ T lymphocyte จะถูกกระตุ้นมากขึ้น คาดว่าหมู่ thiol ในกลูตาไทโอนมีอิทธิพลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน² อย่างไรก็ตามกลไกเหล่านี้ยังคงต้องมีการศึกษาต่อไปในระดับชีวโมเลกุล เนื้อเยื่อของเนื้องอกที่ปอดมีระดับของเอนไซม์ glutathione reductase total glutathione peroxidase และ glutathione S-transferase สูงกว่าเนื้อเยื่อปกติของปอดอย่างมีนัยสำคัญ และมีระดับกลูตาไทโอนที่อยู่ในรูปถูกรีดิวซ์ต่ำกว่าเนื้อเยื่อปกติของปอด ทั้งนี้ไม่พบ

ความแตกต่างดังกล่าวอย่างมีนัยสำคัญระหว่างเนื้อเยื่อของมะเร็งปอดและเนื้อเยื่อของเนื้องอกชนิดร้ายแรง ต่อมาได้มีการนำกลูตาไทโอนมาใช้ในการรักษาเนื้องอกที่ดื้อยาและการฉายรังสี^{7,8} ดังนั้นการให้กลูตาไทโอนเข้าสู่ร่างกายจึงเป็นแนวทางในการรักษาโรคทั้งหลายดังกล่าวข้างต้น

ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของกลูตาไทโอน

สารที่มีหมู่ thiol ได้แก่ monothiols (glutathione และอนุพันธ์ของมัน cysteine และ N-acetylcysteine) และ dithiols (α -lipoic acid) หรือสารต้านออกซิเดชันที่ไม่มีหมู่ thiol เช่น copper chelator (bathocuproine sulfate) วิตามินซี และฟลาโวนอยด์ (quercetin) สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในเซลล์มะเร็งตับและเซลล์มะเร็งปากมดลูกที่มี cysteine ได้ โดยพบว่า α -lipoic acid และ quercetin มีฤทธิ์ดีที่สุด กลูตาไทโอนสามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้เพราะเป็นทั้งสารที่ชอบนิวเคลียส (nucleophile) และสารที่ให้อิเล็กตรอน (reductant) จึงทำปฏิกิริยาโดยตรงกับสารที่ชอบอิเล็กตรอนหรือสารรับอิเล็กตรอน (oxidant) ทั้งนี้ N-acetylcysteine ที่ความเข้มข้นสูงจะลดการสังเคราะห์กลูตาไทโอน เนื่องจากเกิด autooxidation ส่งผลให้มีอนุมูลอิสระมากขึ้น จากการศึกษาทางคลินิกพบว่า N-acetylcysteine และ α -lipoic acid สามารถกระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนได้ดีที่สุด¹ dihydrolipoate (lipoic acid ที่อยู่ในรูปที่ถูกรีดิวซ์) มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันดีกว่า α -lipoic acid และหากนำมาใช้ร่วมกันจะเสริมฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน bathocuproine sulfate จะจับหรือคีเลตกับไอออนของทองแดงจึงช่วยลดการทำลายเซลล์โดยอนุมูลอิสระ อย่างไรก็ตาม bathocuproine sulfate จะเพิ่มปริมาณของกลูตาไทโอนในเซลล์มะเร็งตับ ได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น quercetin เป็นสารจำพวก polyphenols ที่ทำปฏิกิริยาโดยตรงกับอนุมูลอิสระแล้วกลายเป็นสารที่มีความไวต่อปฏิกิริยาลดลง จึงช่วยปกป้องเซลล์จากอนุมูลอิสระได้ดี นอกจากนี้ยังสามารถกระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนโดยมีผลต่อการแสดงออกของยีนที่ควบคุมเอนไซม์ γ -glutamyl-cysteine synthase¹ วิตามินซีไม่มีผลเพิ่มการสังเคราะห์กลูตาไทโอน เนื่องจากเข้าสู่เซลล์ไม่ได้ (มีเซลล์เพียงไม่กี่ชนิดเท่านั้นที่สามารถนำวิตามินซีเข้าสู่เซลล์ได้โดยตรง) ในขณะที่เซลล์ส่วนใหญ่จะสามารถขนส่ง dehydroascorbic acid เข้าสู่เซลล์ได้ดีกว่าและจะสะสมวิตามินซีในรูปนี้ภายในเซลล์ได้ดีกว่าด้วย เซลล์ทั่วไปสามารถสร้าง ascorbate ได้จาก dehydroascorbic acid โดยใช้กลูตาไทโอนเป็นสารให้อิเล็กตรอน ดังนั้นหากมี ascorbate ในปริมาณที่เพียงพอภายในเซลล์จะทำให้เซลล์สามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้ดี ซึ่งวิตามินซีจะออกฤทธิ์ต้านออกซิเดชันได้ดีในเซลล์ที่ต้องใช้ออกซิเจนในการเจริญเติบโต อย่างไรก็ตามกลูตาไทโอนจะเกิด glutathionylation โดยสร้างพันธะ disulfide กับ cysteine ในโปรตีนและกรดนิวคลีอิก จึงส่งผลเสียต่อการทำหน้าที่ของโปรตีนและกรดนิวคลีอิก นอกจากนี้กลูตาไทโอนและเมแทบอลิทของมันยังมีส่วนร่วมใน metal ion-mediated reaction ซึ่งเป็นปฏิกิริยาที่ทำให้เกิดอนุมูลอิสระเพิ่มขึ้นและส่งผลให้เกิดกระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis) อย่างไรก็ตามในสภาวะที่กลูตาไทโอนทำให้เกิดอนุมูลอิสระ (oxidative

process) อย่างอ่อน ๆ กลับช่วยกระตุ้นให้เกิดการต่อต้านกระบวนการตายของเซลล์และกระตุ้นการเพิ่มจำนวนของเซลล์ได้¹

การลดความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดด้วย N-Acetylcysteine

ทารกเพศชายอายุ 46 วัน ที่ป่วยด้วยโรคมะเร็งเม็ดเลือดขาวเกิดมีอาการปลาซประสาธอีกเสบจากการได้รับยาเคมีบำบัด vincristine ส่งผลให้เป็นอัมพาตและต้องใช้ท่อช่วยหายใจสามารถบรรเทาอาการดังกล่าวด้วย levocarnitine, N-acetylcysteine และ pyridoxine ทั้งนี้จะกลับมามีอาการปลาซประสาธอีกเสบอีกครั้งใน 4 เดือน ถัดมา⁹ จากหลายรายงานการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized, controlled clinical trial พบว่าสารต้านออกซิเดชัน เช่น วิตามินเอ วิตามินอี ซีลีเนียม melatonin N-acetylcysteine L-carnitine Co-Q10 และ ellagic acid สามารถลดความเป็นพิษจากการใช้ยาเคมีบำบัดได้ โดยเฉพาะ N-acetylcysteine สามารถลดอาการปลาซประสาธอีกเสบจากการใช้ยาเคมีบำบัดได้ดีกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ¹⁰

การรักษาโรคสมองเสื่อมและโรคจิตเภทด้วย N-Acetylcysteine

ในกระบวนการเมแทบอลิซึมจะเกิดอนุมูลอิสระที่เป็นอันตรายต่อเซลล์ โดยเฉพาะเซลล์สมองที่มีการใช้ออกซิเจนสูงก็จะมีอนุมูลอิสระเกิดขึ้นมากด้วย ดีเอ็นเอในไมโทคอนเดรียของสมองจะไวต่อการถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระที่เพิ่มขึ้น จึงเป็นสาเหตุของการทำลายเซลล์ประสาทภายในสมอง¹¹ นอกจากนี้ในเซลล์สมองที่ถูกทำลายยังมีระดับกลูตาไทโอนลดลงอีกด้วยโรคจิตเภทเป็นโรคเรื้อรังที่มีระดับกลูตาไทโอนในสมองลดลง มีรายงานว่าหนูที่กิน N-acetylcysteine ขนาด 1 กรัม วันละ 2 ครั้ง จะมีระดับกลูตาไทโอนในสมองเพิ่มขึ้น จากรายงานการศึกษาทางคลินิกแบบ randomized multicenter double-blind placebo-controlled study พบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาโรคจิตเภทร่วมกับ N-acetylcysteine จะมีระดับกลูตาไทโอนสูงขึ้น เพราะ N-acetylcysteine เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กลูตาไทโอนที่มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันจึงช่วยลดการทำลายเซลล์สมองจากอนุมูลอิสระได้¹² ดังนั้นการรักษาเสริม (adjunctive treatment) ด้วยการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในสมองจึงช่วยให้อาการของผู้ป่วยโรคจิตเภทดีขึ้น

การรักษา 5-Oxoprolinuria ด้วย Ascorbate และ N-Acetylcysteine

5-Oxoprolinuria (pyroglutamic aciduria) เป็นโรคที่ถ่ายทอดทางกรรมพันธุ์ มีผลทำให้เมแทบอลิซึมของกรดอะมิโนผิดปกติ มีภาวะขาดเอนไซม์ γ -glutamyl-cysteine synthase และมี 5-oxoproline สะสมอยู่ในโลหิตและน้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลัง จากรายงานการศึกษาในสตรีที่มีอายุ 45 ปี ที่ป่วยด้วยโรค 5-oxoprolinuria มีการทำลายเม็ดเลือดแดงและมีระดับกลูตาไทโอนลดลงอย่างมาก เพราะขาดเอนไซม์ γ -glutamyl-cysteine synthase สามารถรักษาได้ด้วย ascorbate หรือ N-acetylcysteine ทั้งนี้การให้ ascorbate ในขนาดสูง (0.7 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน) หรือ N-acetylcysteine (6 มิลลิโมล/กิโลกรัม/วัน) เป็นเวลานาน 1-2 สัปดาห์ ไม่ทำให้เกิด

อาการข้างเคียงที่รุนแรง ascorbate สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในลิพโซมได้ถึง 4 เท่า และพลาสมาถึง 8 เท่า ในขณะที่ N-acetylcysteine สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในลิพโซมได้ถึง 3.5 เท่า และพลาสมาถึง 6 เท่า หลังจากหยุดการรักษาพบว่าระดับกลูตาไทโอนในลิพโซมที่เพิ่มและพลาสมาจะลดลงอย่างรวดเร็ว¹³ การรักษาด้วย ascorbate เป็นเวลานานถึง 1 ปี จะสามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในลิพโซม (4 เท่า) และพลาสมา (2-5 เท่า) ในทำนองเดียวกันค่าปริมาตรของเม็ดเลือดแดงต่อปริมาตรของเลือดทั้งหมด (hematocrit) จะเพิ่มขึ้นจาก 25.4 เปอร์เซ็นต์ ไปเป็น 32.6 เปอร์เซ็นต์ และจำนวนเม็ดเลือดแดงที่ยังอ่อนอยู่ (reticulocyte count) จะลดลงจาก 11 เปอร์เซ็นต์ ไปเป็น 4 เปอร์เซ็นต์ สรุปได้ว่าสามารถใช้ ascorbate และ N-acetylcysteine รักษาผู้ป่วย 5-oxoprolinuria โดยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนให้กลับมาเป็นปกติ¹³

การรักษากลุ่มอาการหายใจล้มเหลวด้วย N-Acetylcysteine

จากรายงานการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยกลุ่มอาการหายใจล้มเหลวอย่างรุนแรงและผู้ป่วยโรคปอดที่ติดเชื้อของเซลล์ถูกทำลายจากอนุมูลอิสระ เกิด lipid peroxidation และออกซิเดชันของโปรตีน มีการปลดปล่อยเอนไซม์ protease มีการเปลี่ยนแปลงของ transcription factor เช่น activator protein-1 และ nuclear factor (NF-kappa B) จึงส่งผลให้มีการแสดงออกของ proinflammatory gene เพิ่มขึ้น เมื่อผู้ป่วยได้รับ N-acetylcysteine ทางหลอดเลือดดำซึ่งจะแตกตัวให้ cysteine ที่เป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์กลูตาไทโอน จะมีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ glutathione S-transferase และมีระดับกลูตาไทโอนสูงขึ้น ส่งผลให้อาการของโรคดีขึ้นและอัตราการตายลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ dextrose เข้มข้น 5 เปอร์เซ็นต์ อย่างไรก็ตามควรต้องมีการศึกษาต่อไปในประชากรกลุ่มใหญ่ขึ้น¹⁴

การรักษาโรคพาร์คินสันด้วยกลูตาไทโอนและ N-Acetylcysteine

ได้มีการนำกลูตาไทโอนมาทดลองใช้กับผู้ป่วยโรคพาร์คินสันโดยฉีดกลูตาไทโอนขนาด 600 มิลลิกรัม เข้าสู่หลอดเลือดดำ วันละ 2 ครั้ง เป็นเวลานาน 30 วัน พบว่าผู้ป่วยมีอาการดีขึ้น 42 เปอร์เซ็นต์ (การเคลื่อนไหวและการพูดดีขึ้น อาการสั่นและหดหู่ลดลง) คาดว่ากลูตาไทโอนส่งเสริมให้การทำงานของสมองและการส่งสัญญาณประสาทดีขึ้น ทั้งนี้กลูตาไทโอนจะเข้าสู่เซลล์ประสาทในสมองได้ยากและจะถูกเมแทบอลิซึมโดยเอนไซม์ glutathione S-transferase ให้กลายเป็น γ -glutamyl-amino acid หรือ glutamate และ cysteinylglycine ซึ่ง cysteinylglycine จะสามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่เซลล์สมอง (astrocyte) ได้ จากนั้นเซลล์สมองจะสังเคราะห์กลูตาไทโอนจาก dipeptide ชนิดนี้ นอกจากนี้ยังมีการรักษาโรคพาร์คินสันด้วยการฉีดกลูตาไทโอนร่วมกับ N-acetylcysteine เข้าสู่หลอดเลือดดำ เพราะ N-acetylcysteine จะแตกตัวให้ cysteine ที่สามารถผ่าน blood brain barrier เข้าสู่เซลล์สมอง และเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์กลูตาไทโอนในสมอง¹⁵

การรักษาโรคเอดส์ด้วย N-Acetylcysteine และ α -Lipoate

N-Acetylcysteine เป็นยาละลายเสมหะที่ใช้กันมานานจึงค่อนข้างปลอดภัยต่อมนุษย์ เมื่อสารชนิดนี้เข้าสู่เนื้อเยื่อจะเกิดปฏิกิริยา deacetylation เพื่อตัดหมู่ acetyl ออกไปกลายเป็น cysteine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กลูตาไทโอน อย่างไรก็ตามสารชนิดนี้มีค่าอัตราชีว-ประโยชน์ (oral bioavailability) ต่ำประมาณ 10 เปอร์เซ็นต์ จึงควรให้ยาทางหลอดเลือดดำ¹⁶ α -lipoate (thioctic acid) เป็นสารอาหารที่กระตุ้นการเจริญเติบโตของลูกไก่และหนูทดลอง พบได้ในผักและเนื้อสัตว์ต่าง ๆ ซึ่งอยู่ในรูปของ lipoyllysine เมื่อให้ α -lipoate (pro-glutathione agent) ร่วมกับ N-acetylcysteine สามารถเพิ่มการสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในและแสดงฤทธิ์ต้านเอดส์โดยยับยั้งการแสดงออกของยีน NF-kappa B และกีดการทำงานของเอนไซม์ HIV type 1 reverse transcriptase ส่งผลให้จำนวนไวรัสเอดส์ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ¹⁶

การลดความเป็นพิษของยาด้วยกลูตาไทโอนและวิตามินซี

ในทางคลินิกกลูตาไทโอนสามารถป้องกันการเกิดพิษต่อไต (nephrotoxicity) ของยาเคมีบำบัด cisplatin ซึ่งจัดเป็นยาที่มีพิษต่อเซลล์ (cytotoxic drug) ได้ นอกจากนี้กลูตาไทโอนยังไม่มีผลกระทบต่อฤทธิ์ต้านเนื้องอก (antitumor activity) ของ cisplatin อีกด้วย¹⁷ กลูตาไทโอนช่วยลดความเป็นพิษต่อหู (ototoxicity) ของยาปฏิชีวนะ gentamicin โดยพบว่าหลังจากการฉีด gentamicin เข้าใต้ผิวหนัง (10 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน) ของหนูทดลองที่ได้รับโปรตีนจากอาหารในปริมาณปกติ เป็นเวลานาน 15 วัน จะทำให้หนูสูญเสียการได้ยิน แสดงว่าโปรตีนหรือกรดอะมิโนที่มีซัลเฟอร์ไม่สามารถช่วยป้องกันความเป็นพิษต่อหูที่เกิดจาก gentamicin ได้ สำหรับหนูที่ได้รับโปรตีนต่ำจะมีระดับของกลูตาไทโอนใน cochlear sensory epithelium ของหูชั้นในลดลง ซึ่งระดับของกลูตาไทโอนจะกลับมาเป็นปกติและลดการสูญเสียการได้ยินจากพิษของ gentamicin เมื่อได้รับ glutathione monoethyl ester (1.2 กรัม/กิโลกรัม/วัน) ร่วมกับวิตามินซี (100 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน)¹⁸

การกำจัดโลหะหนักด้วยกลูตาไทโอนหรือ N-Acetylcysteine

มีรายงานว่าการเพาะเลี้ยง Chinese hamster V79 cell ด้วย L-buthionine-SR-sulfoximine ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ γ -glutamyl-cysteine synthetase อย่างจำเพาะเจาะจง จะทำให้ระดับกลูตาไทโอนในเซลล์ลดลงประมาณ 95 เปอร์เซ็นต์ โดยไม่มีผลต่ออัตราการเจริญเติบโตของเซลล์ โปรตีนของเซลล์ และโครงสร้างของโครโมโซม ในขณะที่เซลล์ที่ได้รับแคดเมียมในรูปของ $CdCl_2$ จะมีระดับของกลูตาไทโอนในเซลล์ลดลง เพราะแคดเมียมมีความเป็นพิษต่อเซลล์ ทั้งนี้ความเป็นพิษต่อเซลล์ของแคดเมียมจะเพิ่มขึ้นเมื่อเซลล์ได้รับ L-buthionine-SR-sulfoximine เป็นเวลานานขึ้นก่อนได้รับแคดเมียม แสดงว่ากลูตาไทโอน

สามารถปกป้องเซลล์จากความเป็นพิษของโลหะหนักแคดเมียมได้¹⁹ และมีรายงานว่า N-acetylcystein สามารถลดความเป็นพิษต่อไตของปรอทในรูปของ $HgCl_2$ ได้²⁰

การทดแทนหรือการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกาย

ถึงแม้ว่ากลูตาไทโอนจะถูกดูดซึมผ่านเยื่อบุกระเพาะอาหารหรือลำไส้ได้บ้างก็ตาม แต่การรับประทานกลูตาไทโอนโดยตรงไม่สามารถทดแทนกลูตาไทโอนภายในเซลล์ได้ ทั้งนี้มีรายงานการศึกษาแบบ controlled trial พบว่าการรับประทานกลูตาไทโอนจะไม่มีประโยชน์ต่อร่างกายอย่างมีนัยสำคัญ แต่การรับประทานในปริมาณสูงอาจมีประโยชน์ต่อผู้ป่วยที่ขาดกลูตาไทโอน² การทดแทนกลูตาไทโอนสามารถทำได้โดยการรับประทานสารที่ช่วยเพิ่มการสังเคราะห์กลูตาไทโอน เช่น วิตามินบี6 วิตามินซี α -lipoic acid glutamine methionine whey protein ซีลีเนียม (Se) หรืออาหารที่มีกลูตาไทโอนสูง (ผักขม มะเขือเทศ หน่อไม้ฝรั่ง อะโวคาโด วอลนัท และเนื้อสัตว์) cysteine เป็นสารตั้งต้นของวิถีชีวสังเคราะห์กลูตาไทโอนในเซลล์ แต่การรับประทาน cysteine ไม่สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกายได้ เพราะ cysteine ถูกออกซิไดซ์ได้ง่าย นอกจากนี้ยังมีรายงานความเป็นพิษในหนูทดลองด้วย²¹ การรับประทาน N-acetylcystein จะเพิ่มระดับ cysteine ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของการสังเคราะห์กลูตาไทโอน ส่งผลให้ระดับกลูตาไทโอนในร่างกายสูงขึ้น สำหรับ thiazolidine-4-carboxylate และ 2-methyl thiazolidine-4-carboxylate จัดเป็น cysteine prodrug ที่ปราศจากหมู่ thiol อิสระ และสามารถแตกตัวให้ cysteine ได้ อย่างไรก็ตาม thiazolidine-4-carboxylate มีความเป็นพิษ และ 2-methyl thiazolidine-4-carboxylate จะให้ acetaldehyde ที่ไม่ต้องการออกมาด้วย ต่อมาพบว่า L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate เข้าสู่เนื้อเยื่อส่วนใหญ่ได้ดีและจะถูกเปลี่ยนไปเป็น cysteine โดยเอนไซม์ 5-oxoprolinase ภายในเซลล์ โดยเฉพาะในเลนส์ตาและเม็ดเลือดแดงจะมีการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้สูง ดังนั้นการให้ L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate จึงช่วยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในเนื้อเยื่อส่วนใหญ่ ในปัจจุบันยังไม่พบรายงานความเป็นพิษต่อมนุษย์และหนูทดลอง L-2-oxothiazolidine-4-carboxylate มีฤทธิ์ต้านพิษจากพาราเซตามอลได้ดีกว่า N-acetylcystein นอกจากนี้ยังช่วยส่งเสริมการเจริญเติบโตของหนูทดลองและเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในอวัยวะต่าง ๆ ของหนูทดลองที่ได้รับอาหารที่ปราศจากกรดอะมิโนที่มีซัลเฟอร์²¹

จากรายงานการศึกษาต่อมาพบว่า glutathione esters สามารถผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ง่าย เพราะมีความชอบไขมัน (lipophilic) มากกว่ากลูตาไทโอน และจะถูกไฮโดรไลซ์ภายในเซลล์ให้กลายเป็นกลูตาไทโอนได้^{16,22} การบริหาร glutathione monoester โดยการฉีดเข้าผนังหน้าท้องหรือการรับประทานจะไม่ทำให้เกิดพิษร้ายแรงต่อร่างกาย และสามารถเข้าสู่อวัยวะสำคัญ เช่น ตับ ไต ม้าม หัวใจ กล้ามเนื้อ และปอด นอกจากนี้ยังเข้าสู่สมองและเลนส์ตาของเด็กได้ อย่างไรก็ตาม glutathione monoester จะเข้าสู่สมองของผู้ใหญ่ได้เพียงเล็กน้อย ทั้งนี้สามารถเข้าสู่น้ำเลี้ยงสมองและไขสันหลังได้ จากรายงานเกี่ยวกับการเข้าสู่เซลล์ของกลูตาไทโอนพบว่า glutathione monoester สามารถเข้าสู่เม็ดเลือดแดง เม็ดเลือดขาว ไฟโบรบลาสต์ (fibroblast)

และเซลล์มะเร็งรังไข่ได้ glutathione monoester สามารถปกป้องเซลล์จากความเป็นพิษของพารเซตามอล โลหะหนัก (แคดเมียมและปรอท) cyclophosphamide และ monocrotalide ใช้รักษาความเป็นพิษจากการใช้ยาเคมีบำบัด cisplatin ได้ ในสัตว์ทดลองที่เป็นมะเร็งที่กำเนิดจากเซลล์เนื้อเยื่อเกี่ยวพันของอวัยวะที่เป็นกล้ามเนื้อ กระดูก และอวัยวะอื่น ๆ (fibrosarcoma) เมื่อได้รับ glutathione monoester ก่อนได้รับยาเคมีบำบัด จะปกป้องเซลล์ปกติจากความเป็นพิษของยาเคมีบำบัดได้ และยังช่วยปกป้องเซลล์ปกติได้บ้างหลังจากที่ได้รับรังสีรักษา จึงคาดว่า glutathione monoester มีส่วนร่วมในกระบวนการซ่อมแซมเซลล์²¹ ต่อมาพบว่า glutathione diester จะถูกขนส่งไปยังเซลล์ได้เร็วกว่า glutathione monoester และจะถูกเปลี่ยนไปเป็น glutathione monoester ได้โดยเอนไซม์ diester α -esterase ในพลาสมาของหนูทดลอง¹⁶ อย่างไรก็ตามไม่พบเอนไซม์ชนิดนี้ในมนุษย์ จากการศึกษาในสัตว์ทดลองพบว่า glutathione diester มีประสิทธิภาพในการเพิ่มระดับกลูตาไทโอนได้ดีกว่าและมีพิษต่ำกว่า glutathione monoester²¹ มีรายงานว่าสามารถทดแทนกลูตาไทโอนที่ลดลงด้วย glutathione monoester และ glutathione diester และให้ร่วมกับ N-acetylcysteine หรือ α -mercaptopyropionylglycine ได้ นอกจากนี้ยังสามารถลดการสลายตัวของกลูตาไทโอนโดยยับยั้งเอนไซม์ γ -glutamyl transpeptidase โดยการใช้ acivicin³

การพัฒนาการนำส่งกลูตาไทโอนไปยังเซลล์เป้าหมาย เช่น การหยดหรือพ่นเข้าสู่หลอดลมจะช่วยให้กลูตาไทโอนเข้าสู่ปอดและระบบไหลเวียนโลหิตได้ดีและรวดเร็วยิ่งขึ้น การเตรียมกลูตาไทโอนในรูปของไลโปโซม (liposome) ก็เป็นระบบการนำส่งยาที่มีประสิทธิภาพดี²³ เมื่อหนูทดลองกินหรือฉีด glutathione ethyl ester (L- γ -glutamyl-L-cysteinylglycyl ethyl ester) เข้าใต้ผิวหนัง พบว่าเอสเทอร์ชนิดนี้จะผ่านเข้าสู่เซลล์ของตับ ไต ม้าม ตับอ่อน และหัวใจ แล้วถูกเปลี่ยนไปเป็นกลูตาไทโอนภายในเซลล์ ทำให้ระดับกลูตาไทโอนภายในเซลล์สูงขึ้น คาดว่าจะสามารถนำเอสเทอร์ชนิดนี้มาใช้เป็นสารป้องกันรังสี (radioprotecting agent) เพื่อป้องกันและรักษาความเป็นพิษจากสารพิษต่าง ๆ ป้องกันการกลายพันธุ์และโรคมะเร็ง²⁴ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่าไมโทคอนเดรียในเซลล์สมองของหนูทดลองที่ถูกทำลายจะมีระดับกลูตาไทโอนลดลงและทำให้เกิดภาวะสมองขาดเลือดได้ ซึ่งการฉีด glutathione ethyl ester เข้าสู่ cerebral cortex ของหนูทดลองจะเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในเซลล์สมองจึงช่วยป้องกันการทำลายเซลล์สมองได้²⁵

ข้อควรระวังในการใช้กลูตาไทโอน

ในปัจจุบันสามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนได้ด้วย glutathione esters N-acetylcysteine α -lipoate glutamine และ methionine เป็นต้น หลายงานวิจัยที่สนับสนุนให้ใช้กลูตาไทโอนเป็นเพียงการรักษาเสริมเท่านั้น มีการนำกลูตาไทโอนมาใช้ในรูปของยาพ่นและยาฉีดเข้าหลอดเลือดหรือกล้ามเนื้อ อันตรายจากการฉีดกลูตาไทโอนอาจเกิดขึ้นได้ยากเพราะชีวสังเคราะห์ของกลูตาไทโอนถูกควบคุมโดยระบบเอนไซม์ ซึ่งจะหยุดสร้างกลูตาไทโอนเมื่อมี

ระดับกลูตาไทโอนในร่างกายสูงพอเพียง ทั้งนี้จะพิจารณาชนิดกลูตาไทโอนในบางกรณี เช่น การรักษาโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเพราะมีเส้นเลือดอุดตัน หรือเพิ่มการไหลเวียนโลหิตในระหว่างการผ่าตัดทำทางเบี่ยงหลอดเลือดหัวใจ เพราะกลูตาไทโอนสามารถกระตุ้นการสร้าง nitric oxide ที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้²⁶ อย่างไรก็ตามอาจทำให้ความดันโลหิตต่ำลงและส่งผลกระทบต่อหัวใจ นอกจากนี้กลูตาไทโอนยังทำให้เกิดเลือดไม่จับตัวกันส่งผลให้เลือดหยุดช้า²⁷ ดังนั้นจึงควรฉีดกลูตาไทโอนภายใต้การดูแลของแพทย์ที่มีความชำนาญเท่านั้น ยังไม่มีรายงานที่ชัดเจนเกี่ยวกับความเป็นพิษของกลูตาไทโอนจึงไม่แนะนำให้ใช้ในเด็ก สตรีมีครรภ์ และสตรีให้นมบุตร ยาบางชนิดทำให้ระดับของกลูตาไทโอนลดลง เช่น ยารักษาโรคจิตเภท haloperidol ชักนำให้กลูตาไทโอนในสมองและตับลดลง²⁸ ยารักษาโรคอัลไซเมอร์ cerebrolysin และยาแก้ปวด morphine ทำให้หนูทดลองที่มีภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำมีกลูตาไทโอนในสมองลดลง²⁹ จากที่กล่าวมาจะเห็นได้ว่าควรใช้กลูตาไทโอนในการรักษาโรคต่าง ๆ ภายใต้การดูแลของแพทย์ผู้เชี่ยวชาญเท่านั้น เพราะการใช้กลูตาไทโอนที่ผิดวิธีหรือนำไปใช้อย่างไม่ถูกต้องอาจทำให้เกิดอันตรายต่อร่างกายได้

สรุป

กลูตาไทโอนเป็นสารต้านออกซิเดชันที่ใช้ในการรักษาเสริมสำหรับโรคต่าง ๆ เช่น โรคมะเร็ง โรคหลอดเลือดและหัวใจ โรคจิตเภท โรคเอดส์ โรคพาร์คินสัน โรคสมองเสื่อม และการได้รับสารพิษหรือเชื้อโรคต่าง ๆ เป็นต้น เนื่องจากกลูตาไทโอนเข้าสู่เซลล์ได้น้อยมากจึงนำสารบางชนิดที่สามารถเพิ่มระดับกลูตาไทโอนในเซลล์ได้มาใช้โดยเฉพาะ N-acetylcysteine ซึ่งเป็นยาที่ค่อนข้างปลอดภัยและสามารถแตกตัวให้ cysteine เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในเซลล์ อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้กลูตาไทโอนหรือสารอื่น ๆ ที่มีฤทธิ์เพิ่มระดับกลูตาไทโอนในร่างกายโดยไม่จำเป็นเพราะอาจทำให้เกิดอันตรายได้

เอกสารอ้างอิง

1. Malin Hultberg, Björn Hultberg, The effect of different antioxidants on glutathione turnover in human cell lines and their interaction with hydrogen peroxide. *Chemico-Biological Interactions* 2006; 163(3): 192-198.
2. Anna Pastore, Giorgio Federici, Enrico Bertini, Fiorella Piemonte, Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta* 2003; 333(1): 19-39.
3. Helmut Sies, Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; 27(9-10): 916-921.
4. Andrew M. Gulick, William E. Fahl, Mammalian glutathione S-transferase: Regulation of an enzyme system to achieve chemotherapeutic efficacy. *Pharmacology & Therapeutics* 1995; 66(2): 237-257.
5. Alexander C. White, Victor J. Thannickal, Barry L. Fanburg, Glutathione deficiency in human disease. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1994; 5(5): 218-226.
6. Juan Sastre, Federico V. Pallardó, Juan Llopis, et al. Glutathione depletion by hyperphagia-induced obesity. *Life Sciences* 1989; 45(2): 183-187.
7. N. Saydam, A. Kirb, Ö. Demir, et al. Determination of glutathione, glutathione reductase, glutathione peroxidase and glutathione S-transferase levels in human lung cancer tissues. *Cancer Letters* 1997; 119(1): 13-19.
8. Alton Meister, Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; Applications in research and therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 1991; 51(2): 155-194.
9. Baker SK, Lipson DM. Vincristine-induced peripheral neuropathy in a neonate with congenital acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Pediatric Hematology Oncology* 2010; 32(3):114-117.
10. Block KI, Koch AC, Mead MN, Tothy PK, Newman RA, Gyllenhaal C., Impact of antioxidant supplementation on chemotherapeutic toxicity: a systematic review of the evidence from randomized controlled trials. *International Journal of Cancer* 2008; 123(6): 1227-1239.
11. Ke Cui, Xiaoling Luo, Keyi Xu, M. R. Ven Murthy, Role of oxidative stress in neurodegeneration: recent developments in assay methods for oxidative stress and nutraceutical antioxidants. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2004; 28(5): 771-799.

12. Michael Berk, David Copolov, Olivia Dean, et al. N-Acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia—A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry* 2008; 64(5): 361-368.
13. Ajey Jain, Neil R.M. Buist, Nancy G. Kennaway, et al. Effect of ascorbate or N-acetylcysteine treatment in a patient with hereditary glutathione synthetase deficiency. *The Journal of Pediatrics* 1994; 124(2): 229-233.
14. Mandana Moradi, Mojtaba Mojtahedzadeh, Ali Mandegari, et al. The role of glutathione-S-transferase polymorphisms on clinical outcome of ALI/ARDS patient treated with N-acetylcysteine. *Respiratory Medicine* 2009; 103(3): 434-441.
15. Glutathione and Parkinson's disease: Is this the elephant in the room?
Biomedicine & Pharmacotherapy, Volume 62, Issue 4, April-May 2008, Pages 236-249
Gail D. Zeevalk, Roozbeh Razmpour, Laura P. Bernard
16. Chandan K. Sen, Nutritional biochemistry of cellular glutathione. *The Journal of Nutritional Biochemistry* 1997; 8(12): 660-672.
17. Franco Zunino, Graziella Pratesi, Antonella Micheloni, et al. Protective effect of reduced glutathione against cisplatin-induced renal and systemic toxicity and its influence on the therapeutic activity of the antitumor drug. *Chemico-Biological Interaction* 1989; 70(1-2): 89-101.
18. Jürgen Lautermann, John McLaren, Jochen Schacht, Glutathione protection against gentamicin ototoxicity depends on nutritional status. *Hearing Research* 1995; 86(1-2): 15-24.
19. Takafumi Ochi, Fuminori Otsuka, Kazuko Takahashi, Motoyasu Ohsawa, Glutathione and metallothioneins as cellular defense against cadmium toxicity in cultured Chinese hamster cells. *Chemico-Biological Interactions* 1988; 65(1): 1-14.
20. Guillermina Girardi, María Mónica Elias, Effect of different renal glutathione levels on renal mercury disposition and excretion in the rat. *Toxicology* 1993; 81(1): 57-67.
21. Anderson ME. Modulation of glutathione, In: Packer L, Cadenas E. (ed) *Handbook of synthetic antioxidants*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1997: 321-333.
22. Alton Meister, Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; Applications in research and therapy. *Pharmacology & Therapeutics* 1991; 51(2): 155-194.
23. Malle Jurima-Romet, Raymond F. Barber, Joanne Demeester, Pang N. Shek, Distribution studies of liposome-encapsulated glutathione administered to the lung. *International Journal of Pharmaceutics* 1990; 63(3): 227-235.

24. Mary E. Anderson, Fiona Powrie, Rajinder N. Puri, Alton Meister, Glutathione monoethyl ester: Preparation, uptake by tissues, and conversion to glutathione. Archives of Biochemistry and Biophysics 1985; 239(2): 538-548.
25. Michelle F. Anderson, Michael Nilsson, Neil R. Sims, Glutathione monoethylester prevents mitochondrial glutathione depletion during focal cerebral ischemia. Neurochemistry International 2004; 44(3): 153-159.
26. Neil Hogg, Ravinder J. Singh, B. Kalyanaraman, The role of glutathione in the transport and catabolism of nitric oxide. FEBS Letters 1996; 382(3): 223-228.
27. George Thomas, Victor A. Skrinska, Fred V. Lucas, The influence of glutathione and other thiols on human platelet aggregation. Thrombosis Research 1986; 44(6): 859-866.
28. Mariapia Vairetti, Fausto Feletti, Angelo Battaglia, et al. Haloperidol-induced changes in glutathione and energy metabolism: effect of nicergoline. European Journal of Pharmacology 1999; 367(1): 67-72.
29. David Calderón Guzmán, Norma Osnaya Brizuela, Raquel García Álvarez, et al. Cerebrolysin and morphine decrease glutathione and 5-hydroxyindole acetic acid levels in fasted rat brain. Biomedicine & Pharmacotherapy 2009; 63(7): 517-521.

คำถาม

1. ข้อใดคือกรดอะมิโนที่เป็นส่วนประกอบในโครงสร้างของกลูตาไทโอน
 1. Arginine lysine และ glutamic acid
 2. Arginine cysteine และ glutamic acid
 3. Glycine cysteine และ glutamic acid
 4. Glycine lysine และ glutamic acid
 5. Glycine lysine และ arginine

2. เอนไซม์ชนิดใดทำหน้าที่เร่งปฏิกิริยาการกำจัดสารพิษที่ขอบิเลคตรอนโดยกลูตาไทโอน
 1. γ -Glutamyl-cysteine synthase
 2. γ -Glutamyl transpeptidase
 3. Glutathione synthase
 4. Glutathione S-transferase
 5. Cysteinyl-glycine dipeptidase

3. หมู่ฟังก์ชันใดในกลูตาไทโอนที่สำคัญต่อการออกฤทธิ์
 1. Sulphydryl group
 2. Thiol group
 3. Sulphonyl group
 4. Amide group
 5. ข้อ 1 และ 2

4. อวัยวะใดของมนุษย์ที่มีระดับกลูตาไทโอนสูง
 1. ไต
 2. ตับ
 3. เลนส์ตา
 4. ผิวหนัง
 5. ถูน้ำดี

5. ข้อใดถูกต้องเกี่ยวกับกลูตาไทโอน
 1. เซลล์ที่ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG ลดลง
 2. เซลล์มะเร็งมีอัตราส่วนของ GSH/GSSG เพิ่มขึ้น
 3. โรคพาร์คินสันมีระดับกลูตาไทโอนในสมองเพิ่มขึ้น
 4. เซลล์ปกติมีระดับกลูตาไทโอนในรูปที่ถูกรีดิวซ์ต่ำกว่าเซลล์มะเร็ง

5. N-Acetylcysteine ช่วยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนภายในเซลล์

6. สารใดไม่มีฤทธิ์กระตุ้นการสังเคราะห์กลูตาไทโอนภายในเซลล์มะเร็ง

1. α -Lipoic acid
2. N-Acetylcysteine
3. Quercetin
4. Bathocuproine sulfate
5. Alanine

7. สารใดช่วยลดอาการปลายประสาทอักเสบจากการใช้ยาเคมีบำบัด

1. Pyridoxine
2. Levocarnitine
3. N-acetylcysteine
4. α -Tocopherol
5. ถูกทุกข้อ

8. ไม่ควรใช้สารใดช่วยเพิ่มระดับกลูตาไทโอนเพราะมีความเป็นพิษสูง

1. Flavonoids
2. Thiazolidine-4-carboxylate
3. Glutathione ethyl ester
4. Glutathione diesters
5. α -Lipoate

9. ข้อใดมีผลทำให้ระดับกลูตาไทโอนในเซลล์เพิ่มขึ้น

1. การยับยั้งเอนไซม์ γ -glutamyl-cysteine synthetase
2. การกระตุ้นเอนไซม์ glutathione synthase⁹
3. L-Buthionine-SR-sulfoximine
4. แคดเมียมในรูปของ CdCl_2
- 5.ปรอทในรูปของ HgCl_2

10. ข้อใดไม่ใช่ผลข้างเคียงที่เกิดจากการใช้กูทาทาโทนอน

1. หลอดเลือดขยายตัว
2. ความดันโลหิตต่ำ
3. เลือดหยุดชั่ว
4. เกิดเลือดทำงานผิดปกติ
5. หัวใจเต้นผิดจังหวะ