



วารสาร ไทยไกลยชยนิพนธ์

ปีที่ 7 เดือนมกราคม – ธันวาคม 2555

บทความพิเศษวิชาการ สำหรับการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์ (on-line)



## ฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสม Anti-inflammatory of Ginseng

เภสัชกรหญิง รองศาสตราจารย์ ดร.เพ็ญพรรณ เวชวิทย์ราชลัษ  
ภาควิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยศิลปากร

รหัส 1-000-SPU-000-1211-01

จำนวนหน่วยกิต 2.0 หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

วันที่รับรอง : 5 พฤศจิกายน 2555

วันที่หมดอายุ: 5 พฤศจิกายน 2557

### วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

1. เพื่อให้ทราบถึงสารที่สัมพันธ์กับการออกฤทธิ์ต้านการอักเสบในโสม
2. เพื่อให้ทราบถึงกลไกต้านการอักเสบของโสม

### บทคัดย่อ

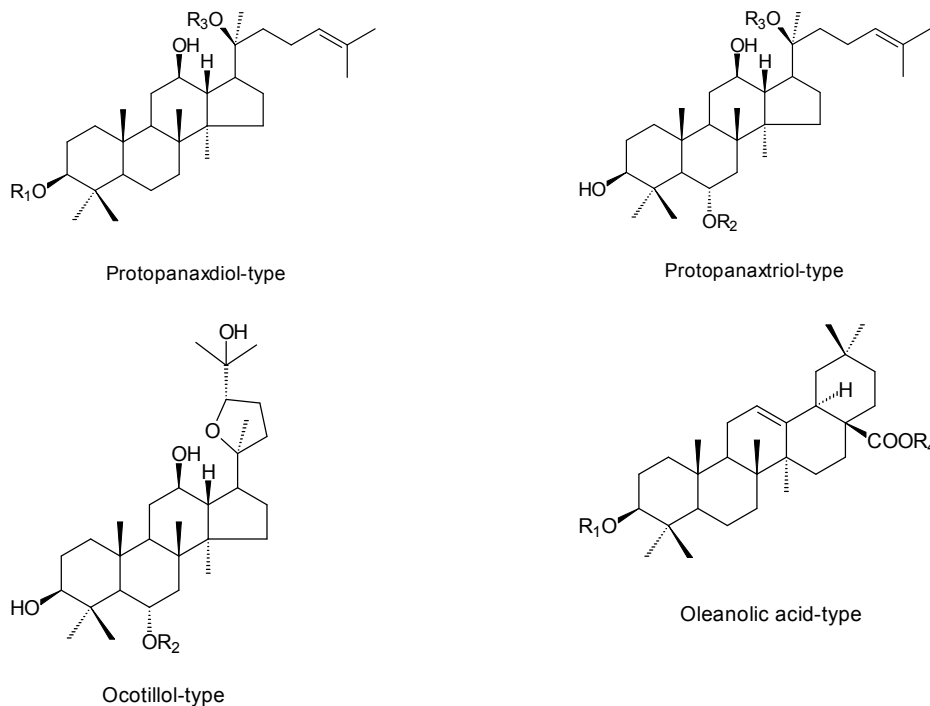
โสมเป็นสมุนไพรที่ถูกนำมาใช้ป้องกันและรักษาโรคมายาวนาน โสมมีข้อบ่งใช้ในการรักษาที่หลากหลาย จากการศึกษพบว่าโสมสามารถควบคุมการอักเสบ โดยสารออกฤทธิ์เป็นสาร saponin กลุ่ม protopanaxdiol และ protopanaxtriol ซึ่งมีกลไกการออกฤทธิ์ในการยับยั้งการอักเสบที่เนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวมาแต่กำเนิดต่อการสังเคราะห์ proinflammatory cytokines, ยับยั้งระบบ complement ชนิด classic pathway, ยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์ nitric oxide synthase, cyclooxygenase และ indoleamine 2,3-dioxygenase และต้านการอักเสบจากอนุมูลอิสระได้ โสมจึงมีแนวโน้มที่ดีที่จะนำมาใช้ในการป้องกันและรักษาโรคอันเกี่ยวเนื่องกับการอักเสบ

คำสำคัญ ginseng, anti-inflammatory, ginsenoside, iNOS, COX

### บทนำ

โสมเกาหลี (*Panax ginseng*) เป็นพืชหลายปี (perennial plant) อยู่ในวงศ์ Araliaceae รากถูกนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรที่มีคุณค่าของชาวเอเชียตะวันออกโดยเฉพาะชาวจีนและชาว

เกาหลีมานานกว่า 2,000 ปี ดังปรากฏในตำรายาจีนเล่มแรกที่มีชื่อ Shen Nong Ben Cao Jing คำว่า Panax นั้นตั้งโดยนักพฤกษศาสตร์ชาวรัสเซีย Carl Anton Meyer ในปี ค.ศ. 1834 มาจากคำภาษากรีกว่า pan ที่แปลว่าทั้งหมด กับ axos ที่แปลว่า รักษา สำหรับ ginseng มาจากภาษาจีน คือ rensheng ที่แปลว่า คน<sup>1</sup> เนื่องจากรากโสมเกาหลีมีลักษณะคล้ายคน นอกจากโสมเกาหลีแล้วยังมี *P. quinquefolius* ที่พบทางตอนใต้ของแคนาดาและสหรัฐอเมริกา *P. japonicas* ปลูกที่ญี่ปุ่น *P. notoginseng* ปลูกที่จีน *P. pseudoginseng* ปลูกที่เนปาลและทางตะวันออกของหิมาลายา และ *P. vietnamensis* ปลูกที่เวียดนาม สารในโสมถูกแบ่งออกเป็นกลุ่มตามโครงสร้าง ได้แก่ protopanaxdiol (PPD), protopanaxtriol (PPT), oleanane, ocotillol และ modified skeleton (PPD และ PPT มีโครงสร้างหลักเป็น dammarane type) ดังแสดงในรูปที่ 1 สาร saponin กลุ่ม ginsenoside ที่เป็นสารออกฤทธิ์กลุ่มสำคัญจะเป็นสมาชิกอยู่ในทั้ง PPD (เช่น ginsenoside Ra1 (G-Ra1), G-Ra2, G-Ra3, G-Rb1, G-Rb2, G-Rb3, G-Rc, G-Rd, G-Rg3, G-Rh2 G-Rs1 เป็นต้น) และ PPT (เช่น G-Re, G-Rf, G-Rg1, G-Rg2, G-Rh1 เป็นต้น)<sup>2</sup>



รูปที่ 1 แสดงโครงสร้างหลักของสารที่พบในโสม

Saponin ของโสมแตกต่างจาก saponin ชนิดอื่นๆตรงที่เป็น triterpenoid dammarane saponin ที่พบเฉพาะในพืชสกุล *Panax* เท่านั้น saponin ของโสมมีพิษต่ำ มีฤทธิ์ทำให้เม็ดเลือดแดงแตก (hemolysis) น้อย และมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาแตกต่างจาก saponin ของพืชชนิดอื่น โครงสร้างหลักของ ginsenoside เป็น steroid ที่ประกอบด้วย 17 คาร์บอนอะตอมจัดเรียงตัว

เป็นวง 4 วง และความแตกต่างของชนิด ตำแหน่ง จำนวนของโมเลกุลของน้ำตาลที่มาสสร้างพันธะ glycosidic ที่ C-3 และ C-6 อาจมีผลให้แต่ละตัวมีฤทธิ์แตกต่างกัน ชนิดและปริมาณของ ginsenoside แต่ละชนิดจะแตกต่างกันไปในโสมแต่ละชนิดกล่าวคือขึ้นกับสปีชีส์ อายุ ส่วนของพืช ช่วงเวลาที่เก็บเกี่ยว กรรมวิธีการผลิต การสกัด<sup>3,4</sup> รากโสมจะถูกเก็บเกี่ยวเมื่ออายุ 3-6 ปี เมื่อนำไปทำให้แห้งจะได้โสมขาว หากนำรากโสมไปอบไอน้ำจะได้โสมแดง ซึ่งโสมที่ผ่านกรรมวิธีที่ต่างกันจะให้สารองค์ประกอบของ saponin ที่แตกต่างกัน โดยมีรายงานว่าฤทธิ์ของโสมจะดีขึ้นเมื่อนำรากโสมไปผ่านขบวนการให้ความร้อน ซึ่งมีผลให้ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเปลี่ยนแปลงเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงของโครงสร้างของ ginsenoside ให้มีขั้วลดลง<sup>5,6</sup> โดยสารที่เป็นเอกลักษณ์ของโสมที่ผ่านการอบไอน้ำที่ 100°C หรือโสมแดง คือ G-Rg3, G-Rg5, G-Rg6, G-Rh2, G-Rh3, G-Rh4, G-Rs3 และ G-F4<sup>6,7</sup> ginsenosides บางชนิดมีในปริมาณน้อยในโสม แต่ก็เชื่อว่ามีผลต่อฤทธิ์ของโสมที่มีกลไกการออกฤทธิ์ที่หลากหลาย โดยสันนิษฐานว่า ginsenosides แต่ละชนิดต่างก็มีผลต่อเนื้อเยื่อของร่างกายมนุษย์<sup>8</sup>

โสมเป็นสมุนไพรที่มีประวัติการใช้มาอย่างยาวนาน มีข้อบ่งใช้หลากหลายและจัดว่ามีความปลอดภัย โสมถูกนำมาใช้รักษาความผิดปกติของร่างกาย เช่น การอักเสบ โรคหัวใจและหลอดเลือด มะเร็ง และเพิ่มความแข็งแรงให้กับร่างกาย เป็นต้น<sup>9</sup> ซึ่งในปัจจุบันพบว่าโรคหลายชนิด เช่น โรคซึมเศร้า<sup>10</sup> มะเร็ง ข้ออักเสบรูมาตอยด์ ฯลฯ มีความสัมพันธ์กับกระบวนการอักเสบที่เกิดขึ้นในร่างกาย ดังนั้นการเรียนรู้เกี่ยวกับฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสมจะช่วยให้เราเข้าใจและสามารถนำโสมมาใช้ประโยชน์ในการป้องกันและรักษาโรคอันเนื่องมาจากการอักเสบได้

### กลไกการอักเสบ

ตามปกติการอักเสบของร่างกายมนุษย์เกิดจากการตอบสนองของร่างกายต่อการบาดเจ็บ (trauma), จากการที่เนื้อเยื่อได้รับความเสียหายแล้วเกิดการกระตุ้นเส้นประสาท nociceptor และจากการติดเชื้อ (infection)<sup>11, 12</sup> ซึ่งการอักเสบแบบเฉียบพลันจะมีการอักเสบเกิดขึ้นต่อเนื่องเป็นระยะเวลาหลายวันถึงหลายอาทิตย์ และมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน ส่วนการอักเสบแบบเรื้อรังเป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นยาวนานกว่า 4 สัปดาห์ มีผลทำให้เนื้อเยื่อเสียหาย เช่น เกิดการเสื่อมของเส้นประสาท หรือสามารถทำให้เกิดโรคทางระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ การอักเสบที่เนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกันเกิดขึ้นจากระบบภูมิคุ้มกันที่ติดตัวแต่กำเนิด (innate immunity) ร่วมกับสารที่หลั่งจากเซลล์และสารจากพลาสมา เช่น cytokines, prostaglandins, leukotrienes, platelet activating factor (PAF), bradykinin, histamine, interferons (IFN) และ complement system ซึ่งขบวนการอักเสบชนิดนี้เกิดจากการต่อต้านการติดเชื้อไวรัสหรือแบคทีเรียของร่างกาย กล่าวคือเมื่อ macrophages, neutrophils และ dendritic cell กลืนกินไวรัสหรือแบคทีเรียแล้ว จะมีการปล่อยโปรตีนของไวรัสหรือผนังเซลล์ของแบคทีเรียบางส่วนออกมา ซึ่งโปรตีนเหล่านี้สามารถเหนี่ยวนำและกระตุ้นเซลล์ใน

ระบบภูมิคุ้มกันให้ตอบสนองทำให้เกิดการอักเสบ ด้วยการหลั่งสารสื่อกลางทางเคมี (chemical mediators) เช่น histamine, nitric oxide (NO), prostaglandins E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) และ leukotrienes ออกมา<sup>13</sup> สารสื่อกลางทางเคมีเหล่านี้จะมีผลให้ leukocytes เคลื่อนตัวออกจากหลอดเลือดไปรวมตัวบริเวณเนื้อเยื่อที่อักเสบ เช่นเดียวกันหากร่างกายได้รับบาดเจ็บหรืออักเสบ ความเป็นกรดที่เพิ่มขึ้นของเซลล์ที่บาดเจ็บร่วมกับสาร bradykinin ที่ไหลเวียนในกระแสเลือด และรวมกับ macrophages และ dendritic cell สามารถกระตุ้นให้ leukocyte เคลื่อนตัวไปยังบริเวณที่บาดเจ็บ ณ ตำแหน่งที่ติดเชื้อมีบาดเจ็บ leukocytes จะหลั่งสารกลุ่ม proinflammatory cytokines เช่น tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), IFN และ colony stimulating factors (CSFs) และ chemokines เช่น macrophage inflammatory protein 1 $\alpha$ , interleukin-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein-1<sup>14</sup> และผลิตภัณฑ์อนุมูลอิสระ (reactive oxygen species, ROS) ขึ้น การหลั่งของ cytokines เมื่อเกิดการบาดเจ็บหรือติดเชื้อจะทำให้หลอดเลือดบริเวณนั้นขยายตัว เลือดจึงไหลเวียนมามากขึ้นทำให้เกิดอาการร้อนและแดง ในขณะที่เดียวกันก็ทำให้ระยะห่างระหว่าง endothelial cell ขยายตัว ซึ่งรั่วโปรตีนและของเหลวจึงรั่วออกจากหลอดเลือด ทำให้บริเวณที่อักเสบเกิดการบวม อีกทั้งมีผลกระตุ้น complement system, fibrinolytic system, clotting system และ kinin system

จากการศึกษาพบว่าสารสื่อกลางทางเคมีที่สัมพันธ์กับการอักเสบ เช่น TNF- $\alpha$ , NO และ PGE<sub>2</sub> รวมถึงเอนไซม์ที่สังเคราะห์ NO และ PGE<sub>2</sub> ได้แก่ nitric oxide synthase (NOS) และ cyclooxygenase (COX) ตามลำดับ มีบทบาทอย่างมากในการควบคุมการอักเสบอันเนื่องมาจากระบบภูมิคุ้มกัน<sup>15</sup> ดังจะเห็นได้จาก TNF- $\alpha$  ที่หลั่งมากเกินไปจาก macrophage และ T cell มีผลทำลายเนื้อเยื่อ และสามารถเร่งการผลิตสารกระตุ้นการอักเสบอื่นๆที่จะนำไปสู่การอักเสบเรื้อรัง ดังจะเห็นได้จากผู้ป่วยที่มีภาวะพิษเหตุติดเชื้อ (sepsis) จะมีระดับ TNF- $\alpha$  ในเลือดและในเนื้อเยื่อที่สูง<sup>16</sup> ส่วน NO ชนิดที่จะก่อให้เกิดผลเสียต่อร่างกายจะมาจากการสังเคราะห์ในขณะที่ร่างกายเป็นโรคด้วยเอนไซม์ inducible nitric oxide synthase (iNOS) เนื่องจาก iNOS เป็น proinflammatory enzyme ที่ถูกสังเคราะห์เพิ่มขึ้นในเซลล์ของเนื้อเยื่อที่กำลังอักเสบโดยการกระตุ้นของ IFN- $\gamma$  และ lipopolysaccharide (LPS, เป็นองค์ประกอบของผนังเซลล์แบคทีเรีย)<sup>17</sup> ในขณะที่ PGE<sub>2</sub> เป็นสารสื่อกลางการอักเสบที่สังเคราะห์มาจาก arachidonic acid ด้วยเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2)<sup>18</sup> เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องอีกชนิดคือ cAMP phosphodiesterase (cAMP PDE) ซึ่งมีบทบาทในการเปลี่ยน cAMP (3'-5'-cyclic adenosine monophosphate) ให้เป็น AMP (adenosine-5'-monophosphate) จึงสำคัญต่อการลดลงของปริมาณ cAMP ในเซลล์ ทำให้ cAMP ลดความสามารถในการกระตุ้น protein kinase A (PKA) ซึ่งมีผลทำให้การกระตุ้นการสังเคราะห์ DNA, mRNA ของ iNOS และ COX-2 ลดลง

สำหรับ ROS ที่เกิดขึ้นสามารถเพิ่มขึ้นที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบหลายชนิด<sup>19</sup> ผ่านทางกลไกการกระตุ้น nuclear factor-kappaB (NF-KB) ซึ่งเป็น transcription factor ของยีนที่เกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันและการอักเสบ อย่างไรก็ตามในสภาวะที่ร่างกายเกิด oxidative stress ร่างกายจะมีกลไกป้องกันตนเองผ่านทาง Nrf-2/ARE pathway<sup>20</sup> กล่าวคือ อนุมูลอิสระสามารถทำปฏิกิริยากับ Nrf2-Keap1 ใน cytoplasm ทำให้ nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 (Nrf2) แยกตัวออกมา จากนั้นเข้าจับกับ basic leucine zipper partner (bZip) เป็น dimer ภายในนิวเคลียส ซึ่ง Nrf2-bZip จะเข้าจับที่ antioxidant responsive element (ARE) ที่บริเวณ promoter ของยีน แล้วกระตุ้นให้เกิดการสังเคราะห์ยีนของเอนไซม์ใน Phase II metabolism เช่น glutathione S-transferase (GST), และเอนไซม์ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ เช่น heme oxygenase 1 (HO-1) เพิ่มขึ้น

กระบวนการอักเสบยังสัมพันธ์กับความสมดุลในการทำงานของ T helper cell type 1 (Th1 cell) และ Th2 cell โดย Th1 cell จะหลั่ง cytokines เช่น IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ในขณะที่ Th2 cell จะหลั่งสารที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ เช่น IL-4, IL-10, IL-13 เป็นต้น<sup>21</sup> Th1 cell จะหลั่งสารที่ทำให้อักเสบลดลงเมื่อ Th2 cell หลั่งสารดังกล่าวออกมาต้าน ดังนั้นการตอบสนองของ Th1 cell และ Th2 cell ที่สมดุลกันจะทำให้สภาวะการอักเสบหายเป็นปกติ แต่ถ้าเกิดความไม่สมดุลก็จะเกิดการอักเสบแบบเรื้อรัง<sup>22</sup>

### การศึกษากลไกต้านการอักเสบของโสม

ในการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสม นักวิจัยนิยมศึกษาด้วยโมเดลกระตุ้นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน เช่น macrophages, microglial cell เป็นต้น ด้วย LPS โดย LPS จะกระตุ้น macrophage ผ่านทาง toll-like receptor-4 (TLR-4) ซึ่งจะเกิดการสร้าง signaling complex ของ protein kinase หลายชนิด เช่น c-Src, Janus kinase (JAK-2) ซึ่ง complex ที่เกิดขึ้นสามารถกระตุ้นเอนไซม์ mitogen activated protein kinase (MAPKs, ประกอบไปด้วย extracellular signal-regulated kinase (ERK), c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) และ p38)<sup>23</sup> โดย MAPKs เป็นตัวควบคุม transcription factor ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบคือ NF-KB (คือ transcription factor ประกอบด้วย IKB $\alpha$ , p65 และ p50) และ activator protein-1 (AP-1, คือ transcription factor ประกอบด้วย Jun และ Fos) ซึ่ง p65, p50, Jun และ Fos จะร่วมกันในการถอดรหัสยีนที่จะสังเคราะห์ mRNA ของ iNOS และ COX-2 ต่อไป นอกจากนี้การสังเคราะห์ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  และ IFN- $\gamma$  ยังถูกเหนี่ยวนำได้ด้วย phosphorylation ที่ p38 ของ MAPK และที่ JNK และ translocation ของ NF-KB<sup>24, 25</sup>

### ฤทธิ์ของโสมต่อ iNOS และ COX

การศึกษาใน microglial cells และเซลล์ประสาทที่ถูกกระตุ้นด้วย LPS

การต้านการอักเสบของ G-Rg3 และ G-Rh2 ต่อ murine BV-2 microglial cells พบว่า G-Rg3 จะมีฤทธิ์ที่ต่ำกว่า G-Rh2 โดยสันนิษฐานว่าฤทธิ์ของ G-Rg3 เกิดเมื่อมันถูกเมแทบอลิซึมไปเป็น G-Rh2 ที่ลำไส้ G-Rh2 สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ NO โดยสัมพันธ์กับการลดลงของโปรตีนและ mRNA ของ iNOS และสามารถยับยั้งการแสดงออกของ COX-2, TNF- $\alpha$  และ IL-1 $\beta$  และสามารถกระตุ้นการแสดงออกของ IL-10 โดยกลไกของ G-Rh2 จะเกิดผ่านการยับยั้ง AP-1 และ PKA pathway<sup>26</sup> ผลของ G-Rd, G-Rb2, G-Rg1 และ G-Re ต่อ N9 microglial cells พบว่า ginsenoside ทั้ง 4 ชนิดสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ TNF- $\alpha$  ได้ และ G-Rg1 และ G-Re สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ NO ด้วย โดย ginsenoside ไปยับยั้งกระบวนการ phosphorylation ของ JNK, c-Jun และ ERK และยับยั้ง NF-KB<sup>27</sup> สารสกัดรากโสมแดงด้วยน้ำ (ประกอบด้วย G-Rb1 (16.3%), G-Rf (7.4%), G-Rg3 (4.6%) และ G-Rh2 (0.1%) เป็นสารหลัก) และ สาร saponin รวมของโสมสามารถยับยั้งการกระตุ้น microglial cell ด้วย LPS ได้ โดยยับยั้งการแสดงออกของ iNOS, matrix metalloproteinase 9 (MMP-9, เป็นเอนไซม์ที่สัมพันธ์กับการอักเสบชนิดหนึ่ง) และ proinflammatory cytokines และยังสามารถยับยั้งการทำงานของ NF-KB และ MAPKs โดยมี G-Rh2, G-Rh3 และ compound K (คือ [20-O- $\beta$ -(D-glucopyranosyl)-20(S)-protopanaxadiol], สารที่ได้จากการเมแทบอลิซึม protopanaxadiol ginsenoside โดยแบคทีเรียในลำไส้ด้วยการตัดพันธะน้ำตาลออก<sup>28</sup>) เป็นสารออกฤทธิ์ยับยั้งการเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของ iNOS และ cytokines<sup>29</sup> ฤทธิ์ของ G-Rd ต่อการปกป้อง dopaminergic neurons พบว่า G-Rd ช่วยปกป้องเซลล์ประสาทโดยลดความเป็นพิษของ LPS ต่อเซลล์ได้บางส่วน ด้วยการลดการสังเคราะห์ NO และ PGE<sub>2</sub> ลงโดยการยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ iNOS และ COX-2<sup>30</sup> จากผลการศึกษาที่ได้กล่าวมาอาจกล่าวได้ว่าโสมสามารถป้องกันเซลล์ประสาทจากการอักเสบได้

### การศึกษาใน macrophage ที่ถูกกระตุ้นด้วย LPS

G-Rh1 และ G-Rh2 มีฤทธิ์ยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ NO ในขณะที่ G-Rb1, G-Rc และ G-Re ไม่มีฤทธิ์<sup>31</sup> สำหรับ 20(S)-protopanaxatriol ซึ่งเป็นสารที่ได้จากการเมแทบอลิซึม ginsenosides ด้วยแบคทีเรียในลำไส้ สามารถยับยั้งการเหนี่ยวนำให้มีการแสดงออกของเอนไซม์ iNOS และ COX-2 โดยอาจเกิดผ่านการป้องกันการกระตุ้น NF-KB ด้วยการยับยั้ง phosphorylation ที่ I-KB $\alpha$ , ยับยั้งการกระตุ้น p65/p50 และออกฤทธิ์ต่อ IKB kinase<sup>32</sup> ฤทธิ์ของ G-Rh1 และ Compound K ต่อการกระตุ้น macrophages ด้วย LPS พบว่า G-Rh1 ไม่ยับยั้งการสังเคราะห์ NO และการทำงานของ COX-1 และ COX-2 และมีผลน้อยต่อการยับยั้งการกระตุ้น NF-KB ส่วน compound K สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ NO และ PGE<sub>2</sub> โดยลดการแสดงออกของโปรตีน iNOS และ COX-2 ด้วยการยับยั้งการกระตุ้น NF-KB แต่ไม่มีผลยับยั้งการทำงานของ COX-1 และ COX-2<sup>33</sup> สารสกัดโสมอเมริกัน (ประกอบด้วย 10% G-Rg1,

G-Re, G-Rb1, G-Rc, G-Rb2 และ G-Rd; 2% ginsenoside F11, G-Ro และ ไอโซเมอร์ของ G-Rd; malonyl ginsenoside ปริมาณเล็กน้อย) สามารถยับยั้งการกระตุ้นการแสดงออกของ โปรตีน iNOS แต่ไม่มีผลต่อโปรตีน COX-2 โดยการยับยั้งการกระตุ้น signal transducer and activator of transcription (STAT)<sup>34</sup>

### การศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยงอื่น

สารสกัดโสมที่สกัดต่างกันสองวิธีคือ ตากในร่มให้แห้งกับอบไอน้ำถูกนำมาทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบต่อ hepatocarcinoma HepG2 cell พบว่าสารสกัดโสมตากในที่รมมีฤทธิ์ยับยั้ง TNF- $\alpha$  ต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดการลอคทรหัสดีเอ็นเอของ NF-KB ยับยั้ง COX-2 ที่ขึ้นกับ NF-KB และยับยั้งการแสดงออกของยีน iNOS ได้แรงกว่าสารสกัดโสมอบไอน้ำ โดยฤทธิ์ดังกล่าวมาจาก G-Rd และ G-Km ที่เป็นองค์ประกอบในสารสกัดโสมตากในที่รม<sup>35</sup> ส่วนสารสกัดน้ำจากรากโสมอเมริกันที่ผ่านขบวนการไลโอไฟไลต์มีฤทธิ์ยับยั้งการแสดงออกของ COX-2 ที่เกิดจากการเหนี่ยวนำเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MDA MB 231 ด้วยสาร phorbol 12,13-dibutyrate (สารมีฤทธิ์กระตุ้น protein kinase C ที่สามารถเหนี่ยวนำการแสดงออกของ COX-2) พร้อมกับลดการกระตุ้น p65 ของ NF-KB<sup>36</sup>

### การศึกษากับเอนไซม์

จากการศึกษาผลของ ginsenoside ที่ได้จากโสมที่ผ่านขบวนการให้ความร้อน พบว่า 20(S)G-Rg3 และสารผสม G-Rg5:G-Rk1 (1:1) มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-2 อย่างเฉพาะเจาะจง โดยไม่มีผลต่อ COX-1 และ ginsenosides กลุ่ม protopanaxtriol มีฤทธิ์ยับยั้ง COX-1 และ COX-2 ปานกลางในขณะที่กลุ่ม protopanaxdiol มีฤทธิ์ต่ำ<sup>37</sup>

### การศึกษาในสัตว์ทดลอง

โสมสามารถยับยั้งผลของการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบที่หูหนู mice ด้วย oxazolone ได้ และเมื่อศึกษาเชิงลึกถึงฤทธิ์ของ G-Rb1 ซึ่งเป็นสารหลักในโสม และ compound K พบว่าเฉพาะ compound K ที่สามารถยับยั้งการบวมของหูได้และสามารถลดระดับของ mRNA ของ COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ IFN- $\gamma$  แต่เพิ่มปริมาณ IL-4 จึงอาจกล่าวได้ว่า compound K มีผลควบคุมการผลิต COX-2 ใน macrophage และการควบคุมระดับของ IFN- $\gamma$  และ IL-4 ใน Th cell<sup>38</sup> ผลของสารสกัดในส่วนบิวทานอลของรากโสมแดงที่ประกอบด้วยสารหลัก ได้แก่ ginsenosides G-Rb1 (16.3%), G-Rf (7.4%), G-Rg3 (4.6%), และ G-Rh2 (0.1%) หรือที่เรียกว่า Korean red ginseng saponin fraction (KRGs), ผลของสาร G-Rg3, G-Rf, G-Rh2 ต่อหนู mice ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะภูมิไวเกินที่ผิวหนังด้วยการฉีด anti-DNP IgE และ

DNP-human serum albumin และศึกษาการต้านการอักเสบผิวหนังจากการสัมผัสหรือฝุ่นแพ้ผิวหนังด้วยการฉีดและตามด้วยการทา oxazolone ที่หูหนูเพื่อกระตุ้นให้เกิดอาการบวม พบว่า KRGS และ ginsenoside ทั้งสามสามารถยับยั้งภูมิคุ้มกันไวเกินของผิวหนังได้ โดย G-Rh2 มีฤทธิ์ดีที่สุดเมื่อบริหารด้วยการฉีดเข้าช่องท้อง ทั้ง RRGS และ ginsenoside ทั้งสามสามารถยับยั้งการบวมของหูหนูได้ และ ginsenoside ทั้งสามสามารถยับยั้งการแสดงออกของ mRNA ของ COX-2, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  และ INF- $\gamma$  ในหูที่บวมได้ สำหรับการยับยั้งการแสดงออกของโปรตีนของ iNOS และ COX-2 และยับยั้งการกระตุ้น NF-KB นั้นพบว่า KRGS มีฤทธิ์เล็กน้อย ในขณะที่ ginsenoside ทั้งสามมีฤทธิ์ที่ดี โดย G-Rh2 แสดงฤทธิ์ดังกล่าวได้ดีที่สุด<sup>39</sup> ส่วนผลของ 20(S)-G-Rg3 ต่อการเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบของเนื้อเยื่อของหนูด้วย LPS พบว่าระดับซีรัม nitrite/nitrate, glutamic oxaloacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase และ creatinine ลดลง และระดับ thiobarbituric acid ของซีรัม, ตับ และไตลดลง และลดการแสดงออกของ HO-1 และ COX-2 ที่ไต และมีแนวโน้มที่จะลดการแสดงออกของโปรตีน NF-KB และ iNOS ที่ไตด้วย<sup>40</sup>

#### ฤทธิ์ของโสมต่อ TNF- $\alpha$ และ cAMP PDE

สารในกลุ่ม PPD คือ G-Rb1 และ G-Rb2 มีฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง TNF- $\alpha$  จากการกระตุ้น macrophages ด้วย LPS ในขณะที่สารในกลุ่ม PPT คือ G-Re และ G-Rg1 ไม่มีฤทธิ์ สาร saponin ผสมในกลุ่ม PPD มีฤทธิ์ยับยั้ง IL-1 $\beta$  และ monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1, มีหน้าที่นำ monocyte ไปยังบริเวณที่อักเสบ) ในระดับกระบวนการลอกรหัสของยีน สาร G-Rb1 และ G-Rb2 สามารถยับยั้ง cAMP PDE ได้โดย G-Rb1 ยับยั้งเอนไซม์ PDE type V โดยไม่เสริมฤทธิ์กับ PDE type V inhibitor แสดงให้เห็นว่า PDE type V เป็นเป้าหมายของการออกฤทธิ์ของ ginsenoside และหากใช้ G-Rb1 และ G-Rb2 ร่วมกับ protein kinase C inhibitor (staurosporine, sphingosine), protein tyrosine kinase inhibitor (herbimycin, genistein) หรือยาในกลุ่มสเตียรอยด์ เช่น prednisolone, methyl-prednisolone จะพบว่าฤทธิ์ในการยับยั้ง TNF- $\alpha$  เพิ่มขึ้น (additive effect)<sup>41</sup> นอกจากนี้ G-Rb1 ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง TNF- $\alpha$  ของเซลล์ peripheral blood mononuclear cells (PBMC), chondrocytes และ fibroblast-like synoviocytes (FLS) ที่ถูกกระตุ้นด้วย INF- $\gamma$ , LPS และ IL-1 และสามารถบรรเทาอาการทางคลินิกของการเหนี่ยวนำให้เกิดข้ออักเสบในหนู mice ด้วยคอลลาเจน โดย G-Rb1 ช่วยลดการแทรกซึมของเซลล์ที่ก่อให้เกิดการอักเสบและลดการทำลายกระดูกอ่อนของข้อหูทดลองร่วมกับลดการแสดงออกของ TNF- $\alpha$  โปรตีน<sup>42</sup> ส่วนผงรากโสมเกาหลีที่ผสมในอาหารมีผลเพิ่มระดับ IL-10 ในหนูสุขภาพดีเมื่อให้รับประทานไป 20 วัน แต่ระดับ TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ , หลังจาก Th 2 cell มีฤทธิ์กดภูมิคุ้มกัน<sup>43</sup>) และ TNF- $\alpha$  ไม่เปลี่ยนแปลง และเมื่อศึกษาถึง 40 วันพบว่าไม่มีระดับของสารใดแตกต่างจากกลุ่มควบคุม จึงอาจกล่าวได้ว่าโสมมีฤทธิ์



ควบคุมการอักเสบ<sup>44</sup> สำหรับ ginsan (acidic polysaccharide ที่สกัดได้จากโสมเกาหลี) มีฤทธิ์เพิ่มการกลืนกินสิ่งแปลกปลอมของ macrophages ของหนูที่ถูกทำให้ติดเชื้อ *Staphylococcus aureus* และสามารถยับยั้งการสังเคราะห์ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-18 และ IFN- $\gamma$  ในระยะที่หนูเริ่มติดเชื้อได้ ซึ่งหนูที่ได้รับ ginsan นั้น polymorphonucleus จะมีปริมาณ NF-KB และปฏิกิริยา phosphorylation ของ JNK1/2 และ p38 MAPK ลดลงก่อนได้รับเชื้อ *S. aureus* เสียอีก<sup>45</sup> จึงอาจกล่าวได้ว่า ginsan มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ

#### ฤทธิ์ของโสมต่อ complement system

สารสกัด saponin รวมจากโสมแดง และ ginsenoside แต่ละชนิดที่เป็นองค์ประกอบในสารสกัด saponin รวม (ได้แก่ G-Ro, G-Rb1, G-Rc, G-Rd, G-Re, G-Rf, G-Rg1) มีฤทธิ์ต้านระบบ complement system ชนิด cascade mechanism ของ classical pathway แต่ไม่แสดงฤทธิ์ต่อชนิด alternative pathway หากพิจารณาโครงสร้างทางเคมีของโสมจะพบว่าโครงสร้างชนิด oleanene จะมีฤทธิ์ยับยั้งที่แรงกว่า dammarane เนื่องจาก G-Ro มีฤทธิ์แรงที่สุด และเมื่อนำมาสังเคราะห์เป็นอนุพันธ์คือ 6'-O-methyl-G-Ro จะแสดงฤทธิ์ต้านระบบ complement system ได้แรงขึ้น<sup>46</sup>

#### ฤทธิ์ของโสมต่อ ROS

สารสกัดโสมสามารถยับยั้งการทำลายกรดไขมันจากปฏิกิริยา lipid peroxidation และยับยั้ง ROS โดยการกวาดจับ hydroxyl radical<sup>47</sup> มีรายงานว่า G-Rd มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเนื่องจากช่วยเพิ่มปริมาณ glutathione (GSH) และ  $\gamma$ -glutamylcysteine ligase ในเซลล์เพาะเลี้ยงตับหนู และยังเพิ่มปริมาณของ p65 ในนิวเคลียสแต่ไม่มีผลเพิ่ม NF-KB<sup>48</sup>

#### ฤทธิ์ของโสมต่อเอนไซม์ indoleamine 2,3-dioxygenase

การอักเสบนอกจากจะมีผลต่ออาการบวม แดง ร้อน และปวดแล้วยังพบว่าการอักเสบมีความสัมพันธ์กับโรคซึมเศร้าในระดับคลินิก<sup>49</sup> โดยมีหลักฐานว่าการหลั่ง cytokine เช่น IFN- $\gamma$  และ TNF- $\alpha$ <sup>10</sup> อันเนื่องมาจากการอักเสบของร่างกายนอกสมองนั้นสามารถกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ indoleamine 2,3-dioxygenase ที่จะเปลี่ยน tryptophan ไปเป็น kynurenine ซึ่งสามารถถูกขนส่งเข้าสู่สมองและเกิดการเมแทบอลิซึมต่อไปเป็น quinolinic acid ที่เป็นพิษต่อระบบประสาท นอกจากนี้ระดับ tryptophan ที่ลดลงจะมีผลต่อระดับ serotonin ในระบบประสาท ซึ่งอาจนำไปสู่การเกิดโรคซึมเศร้า<sup>50</sup> ปกติสาร ginsenoside ผ่าน blood brain barrier ได้น้อยและความเข้มข้นไม่เพียงพอต่อฤทธิ์ต้านการอักเสบในสมอง แต่กลับแสดงฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาทได้ เนื่องจาก ginseng total saponin (GTS) ซึ่งประกอบด้วย G-Rb1 19.1%, G-Rb2 และ G-Rb3 13.8%, G-Rc 12.3%, G-Rd 9.7%, G-Re 11.8%, G-Rf 3.5%, G-Rg1 7.1% และ G-Rh1 0.7% สามารถยับยั้งการสังเคราะห์ proinflammatory cytokine ที่ถูกกระตุ้นโดย

LPS ทั้งในสมองและนอกสมอง ดังนั้นฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ประสาทและบรรเทาอาการซึมเศร้าของ GTS ในหนูที่ได้รับ LPS อาจจะมาจากรูขี้ผึ้งการอักเสบของ GTS ภายนอกสมอง<sup>51</sup>

## สรุป

ฤทธิ์ต้านการอักเสบของโสมมาจากการยับยั้งการสังเคราะห์เอนไซม์และการทำงานของเอนไซม์ที่สัมพันธ์กับการอักเสบ เช่น iNOS, COX การยับยั้งการสังเคราะห์ proinflammatory cytokine การยับยั้งระบบภูมิคุ้มกันที่กระตุ้นให้เกิดการอักเสบ การต่อต้าน ROS และการกระตุ้นร่างกายให้หลั่ง cytokine หรือสังเคราะห์เอนไซม์ที่ต้านการอักเสบ อาจกล่าวได้ว่าโสมเป็นสมุนไพรที่มีแนวโน้มที่ดีในการนำมาใช้รักษาโรคที่สัมพันธ์กับการอักเสบ เช่น โรคที่มีการเสื่อมลงของเซลล์ประสาท โรคมะเร็ง โรคซึมเศร้า เป็นต้น ซึ่งการเรียนรู้เกี่ยวกับกลไกทางเภสัชวิทยาของฤทธิ์การต้านการอักเสบนี้ จะช่วยให้เข้าใจถึงการป้องกันและรักษาโรคต่างๆที่เกิดจากการอักเสบได้

## เอกสารอ้างอิง

1. Choi KT. Botanical characteristics, pharmacological effects and medicinal components of Korean Panax ginseng C A Meyer. *Acta Pharmacologica Sinica* 2008; 29(9): 1109–18.
2. Qi LW, Wang CZ, Yuan CS. Ginsenosides from American ginseng: Chemical and pharmacological diversity. *Phytochemistry* 2011; 72: 689–99.
3. Jia L, Zhao Y. Current evaluation of the millennium phytomedicine--ginseng (I): Etymology, pharmacognosy, phytochemistry, market and regulations. *Current Medicinal Chemistry* 2009; 16: 2475-84.
4. Phillipson JD, Anderson LA. Ginseng-quality safety and efficacy? *Pharmaceutical Journal* 1984; 232: 161–5.
5. Park IH, Kim NY, Han SB, et al. Three new dammarane glycosides from heat processed ginseng. *Archives of Pharmacal Research* 2002; 25: 428–32.
6. Kim WY, Kim JM, Han SB, et al. Steaming of ginseng at high temperature enhances biological activity. *Journal of Natural Products* 2000; 63: 1702–4.
7. Kim SI, Park JH, Ryu JH, et al. Ginsenoside Rg5, a genuine dammarane glycoside from Korean red ginseng. *Archives of Pharmacal Research* 1996; 19: 551–3.

8. Murphy LL, Lee TJ. Ginseng, sex behavior and nitric oxide. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2002; 962: 372–377.
9. O'Hara M, Kiefer D, Farrell K, et al. Review of 12 commonly used medicinal herbs. *Archives of Family Medicine* 1998; 7: 523-36.
10. Popov A, Abdullah Z, Wickenhauser C, et al. Indoleamine 2,3-dioxygenase-expressing dendritic cells form suppurative granulomas following *Listeria monocytogenes* infection. *Journal of Clinical Investigation* 2006; 116(12): 3160-70.
11. Zedler S, Faist E. The impact of endogenous triggers on trauma-associated inflammation. *Current Opinion in Critical Care* 2006;12: 595-601.
12. Mariathasan S, Monack DM. Inflammasome adaptors and sensors: intracellular regulators of infection and inflammation. *Annual Review of Immunology* 2007; 7: 31-40.
13. Radi ZA, Kehrl ME, Jr., Ackermann MR. Cell adhesion molecules, leukocyte trafficking, and strategies to reduce leukocyte infiltration. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 2001; 15: 516-29.
14. Rittner HL, Machelska H, Stein C. Leukocytes in the regulation of pain and analgesia. *Journal of Leukocyte Biology* 2005; 78(6):1215-22.
15. Martel-Pelletier J, Pelletier JP, Fahmi H. Cyclooxygenase-2 and prostaglandins in articular tissues. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2003; 33: 155-67.
16. Glauser MP. The inflammatory cytokines. New developments in the pathophysiology and treatment of septic shock. *Drugs* 1996; 52(2): 9-17.
17. Korhonen R, Lahti A, Kankaanranta H, et al. Nitric oxide production and signaling in Inflammation. *Current Drug Targets - Inflammation & Allergy* 2005; 4: 471-479
18. Murakami A, Ohigashi H. Targeting NOX, INOS and COX-2 in inflammatory cells: chemoprevention using food phytochemicals. *International Journal of Cancer* 2007; 121: 2357-63.
19. Conner E.M., Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition* 1996: 12: 274–7.
20. Nguyen T, Nioi P, Pickett CB. The Nrf2-antioxidant response element signaling pathway and its activation by oxidative stress. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(20): 13291-95.
21. Romagnani S. Th1/Th2 cells. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999; 5(4): 285-94.
22. Maddox L, Schwartz DA. The pathophysiology of asthma. *Annual Review of Medicine* 2002; 53: 477-98.

23. Fujihara M, Muroi M, Tanamoto K, et al. Molecular mechanisms of macrophage activation and deactivation by lipopolysaccharide: roles of the receptor complex. *Pharmacology & Therapeutics* 2003; 100: 171-94.
24. O'Neill LA. Therapeutic targeting of Toll-like receptors for inflammatory and infectious diseases. *Current Opinion in Pharmacology* 2003; 3: 396-403.
25. Bachar O, Adner M, Uddman R, et al. Toll-like receptor stimulation induces airway hyper-responsiveness to bradykinin, an effect mediated by JNK and NF-kappa B signaling pathways. *European Journal of Immunology* 2004; 34: 1196-207.
26. Bae EA, Kim EJ, Park JS, et al. Ginsenosides Rg3 and Rh2 inhibit the activation of AP-1 and protein kinase A pathway in lipopolysaccharide/interferon-gammastimulated BV-2 microglial cells. *Planta Medica* 2006; 72: 627-33.
27. Wu CF, Bi XL, Yang JY, et al. Differential effects of ginsenosides on NO and TNFalpha production by LPS-activated N9 microglia. *International Journal of Immunopharmacology* 2007; 7: 313-320.
28. Hasegawa H, Sung JH, Matsumiya S, et al. Main ginseng saponin metabolites formed by intestinal bacteria. *Planta Medica* 1996; 62(5): 453-7.
29. Park JS, Park EM, Kim DH, et al. Anti-inflammatory mechanism of ginseng saponins in activated microglia. *Journal of Neuroimmunology* 2009; 209: 40-9.
30. Lin WM, Zhang YM, Moldzio R, et al. Ginsenoside Rd attenuates neuroinflammation of dopaminergic cells in culture. *Journal of Neural Transmission. Supplementum* 2007; 32: 105-112.
31. Park YC, Lee CH, Kang HS, et al. Ginsenoside-Rh1 and Rh2 inhibit the induction of nitric oxide synthesis in murine peritoneal macrophages. *Biochemistry and Molecular Biology International* 1996; 40: 751-757.
32. Oh GS, Pae HO, Choi BM, et al. 20(S)-Protopanaxatriol, one of ginsenoside metabolites, inhibits inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expressions through inactivation of nuclear factor-kB in RAW 264.7 macrophages stimulated with lipopolysaccharide. *Cancer Letters* 2004; 205: 23-9.
33. Park EK, Shin YW, Lee HU, et al. Inhibitory effect of ginsenoside Rb1 and compound K on NO and prostaglandin E2 biosyntheses of RAW264.7 cells induced by lipopolysaccharide. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2005; 28: 652-6.

34. Ichikawaa T, Li J, Nagarkatti P, et al. American ginseng preferentially suppresses STAT/iNOS signaling in activated macrophages. *Journal of Ethnopharmacology* 2009; 125: 145–50.
35. Song SB, Tung NH, Quang TH, et al. Inhibition of TNF- $\alpha$ -mediated NF-KB transcriptional activity in HepG2 Cells by dammarane-type saponins from *Panax ginseng* Leaves. *Journal of Ginseng Research* 2012; 36(2): 146-52.
36. Peralta EA, Murphy LL, Minnis J, et al. American ginseng inhibits Induced COX-2 and NFKB activation in breast cancer cells. *Journal of Surgical Research* 2009; 157; 261-7.
37. Yoo HH, Park JH. Cyclooxygenase inhibitory activity of ginsenosides from heat-processed ginseng. *Food Chemistry* 2012;133: 998–1000.
38. Shin YW, Bae EA, Kim SS, et al. Effect of ginsenoside Rb1 and compound K in chronic oxazolone-induced mouse dermatitis. *International Immunopharmacology* 2005; 5: 1183-91.
39. Bae EA, Han MJ, Shin YW, et al. Inhibitory effects of Korean red ginseng and its genuine constituents ginsenosides Rg3, Rf, and Rh2 in mouse passive cutaneous anaphylaxis reaction and contact dermatitis models. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 2006; 29: 1862-7.
40. Kang KS, Kim HY, Yamabe N, et al. Preventive neffect of 20(S)-ginsenoside Rg3 against lipopolysac-charide-induced hepatic and renal injury in rats. *Free Radical Research* 2007; 41: 1181-8.
41. Cho JY, Yoo ES, Baik KU, et al. In vitro inhibitory effect of protopanaxadiol ginsenosides on tumor necrosis factor (TNF)-alpha production and its modulation by known TNF-alpha antagonists. *Planta Medica* 2001; 67: 213-8.
42. Kim HA, Kim S, Chang SH, et al. Anti-arthritic effect of ginsenoside Rb1 on collagen induced arthritis in mice. *International Immunopharmacology* 2007; 7: 1286-91.
43. Massague J. The transforming growth factor- $\beta$  family. *Annual Review of Cell Biology* 1990; 6: 597-641.
44. Uluisik D, Keskin E. The effects of ginseng and echinacea on some Plasma cytokine levels in rats. *Kafkas Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi* 2012; 18 (1): 65-8.

45. Ahn JY, Song JY, Yun YS, et al. Protection of *Staphylococcus aureus* -infected septic mice by suppression of early acute inflammation and enhanced antimicrobial activity by ginsan. FEMS Immunology and Medical Microbiology 2006; 46:187-97.
46. Kim DS, Oh SR, Lee IM, et al. Anticomplementary activity of Ginseng saponins and their degradation products. Phytochemistry 1998; 47: 397-9.
47. Zhang D, Yasuda T, Yu Y, et al. Ginseng extract scavenges hydroxyl radical and protects unsaturated fatty acids from decomposition caused by iron-mediated lipid peroxidation. Free Radical Biology and Medicine 1996; 20: 145-50.
48. Kim ND, Pokharel YR, Kang KW. Ginsenoside Rd enhances glutathione levels in H4IIE cells via NF-kappaB-dependent gamma-glutamylcysteine ligase induction. Pharmazie 2007; 62(12): 933-6.
49. Loftis JM, Huckans M, Morasco BJ. Neuroimmune mechanisms of cytokine-induced depression: current theories and novel treatment strategies. Neurobiology of Disease 2010; 37(3): 519-33.
50. Muller N, Schwarz MJ. The immune-mediated alteration of serotonin and glutamate: towards an integrated view of depression. Molecular Psychiatry 2007; 12(11): 988-1000.
51. Kang A, Hao H, Zheng X, et al. Peripheral anti-inflammatory effects explain the ginsenosides paradox between poor brain distribution and anti-depression efficacy. Journal of Neuroinflammation 2011; 8: 100.

#### คำถาม

1. โรคใดต่อไปนี่ที่สาเหตุของการเกิดโรคไม่ได้มาจากการอักเสบ (inflammation) ในร่างกาย

- 1) โรคมะเร็ง
- 2) โรคติดเชื้อ
- 3) โรคซึมเศร้า
- 4) โรครูมาตอยด์
- 5) โรคหัวใจและหลอดเลือด

2. สารใดต่อไปนี่ของโสมที่มีการศึกษาพบว่าสามารถต้านการอักเสบได้

- 1) ginsenoside
- 2) pseudoginsenoside
- 3) quinquenoside

4) quinquefoloside

5) majonoside

3. สารที่ออกฤทธิ์ต้านการอักเสบในโสมจัดเป็นสารในพฤษเคมีกลุ่มใด

1) flavonoid

2) polyphenol

3) alkaloid

4) saponin

5) anthraquinone

4. ข้อใดคือกลไกในการต้านการอักเสบของโสมที่ทราบแล้วจากการศึกษาวิจัย

1) ยับยั้ง LPS ไม่ให้จับที่ receptor ของ macrophage

2) ยับยั้ง macrophage ไม่ให้ไปรวมตัวกัน ณ.บริเวณที่อักเสบ

3) ยับยั้งการสังเคราะห์ ROS

4) ยับยั้งการสังเคราะห์ TNF- $\alpha$

5) ถูกทุกข้อ

5. ข้อใดคือผลที่จะเกิดขึ้นจากการยับยั้ง NF-KB ของโสม

1) การสังเคราะห์ iNOS ลดลง

2) การสังเคราะห์ ROS ลดลง

3) การสังเคราะห์ glutathione เพิ่มขึ้น

4) กระตุ้น phagocytosis เพิ่มขึ้น

5) เพิ่มการทำลาย LPS

6. ข้อใดคือสารที่เกี่ยวข้องกับอักเสบที่โสมสามารถกระตุ้นให้ร่างกายผลิตเพิ่มขึ้น

1) IFN- $\gamma$

2) IL-10

3) PGE<sub>2</sub>

4) NO

5) ถูกทุกข้อ

7. ข้อใดคือ กลไกของสาร G-Rd ในการต้านอนุมูลอิสระ

1) เข้าจับกับอนุมูลอิสระโดยตรง

- 2) เพิ่มปริมาณ HO-1
  - 3) เพิ่มปริมาณ glutathione
  - 4) ยับยั้ง COX-2
  - 5) ยับยั้ง NO
- 
8. ข้อใดคือระบบ complement system ที่สารในโสมแสดงฤทธิ์ยับยั้งได้
    - 1) innate pathway
    - 2) lectin pathway
    - 3) immunal pathway
    - 4) alternative pathway
    - 5) classical pathway
- 
9. ข้อใดคือสารที่เป็น metabolite ของสารเคมีในโสมที่ยังคงมีฤทธิ์ต้านการอักเสบได้
    - 1) compound K
    - 2) G-Rb2
    - 3) G-Rc
    - 4) G-F1
    - 5) G-Km
- 
10. ข้อใดคือสารกลุ่ม polysaccharide ของโสมที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ
    - 1) panaxoside
    - 2) ginsengnoside
    - 3) ginsan
    - 4) notoginsenoside
    - 5) quinuenoside