นูโทรปิกส์และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากธรรมชาติสำหรับการเรียนรู้และความจำ
Nootropics and natural food supplement for learning and memory

ปรัชญา แก้วแก่น

ห้องปฏิบัติการสัตว์ทดลองวิทยาการปัญญาระบบประสาท วิทยาลัยวิทยาการวิจัยและวิทยาการปัญญา มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี 20131

หน่วยวิจัยวิทยาการปัญญาและนวัตกรรม วิทยาลัยวิทยาการวิจัยและวิทยาการปัญญา มหาวิทยาลัยบูรพา ชลบุรี 20131

Pratchaya Kaewkaen

Animal Cognitive Neuroscience Lab (ACoN), College of Research Methodology and Cognitive Science, Burapha University, Chonburi 20131

Cognitive Science and Innovation Research Unit (CSIRU), College of Research Methodology and Cognitive Science, Burapha University, Chonburi 20131

Received: 8 August 2018/ Revised: 22 November 2018/ Accepted: 7 December 2018

บทคัดย่อ

นูโทรปิกส์และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากธรรมชาติหลายชนิด มีกลไกการออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทและการทำงานในเซลล์ประสาท ทำให้ประสิทธิภาพกับการเรียนรู้และความจำดีขึ้น ปัจจุบันมีการผลิตนูโทรปิกส์เป็นผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่ช่วยส่งเสริมกระบวนการทำงานของสมอง จึงต้องมีการวิจัยเพื่อพิสูจน์กลไกที่เป็นไปได้ของสารสกัดจากธรรมชาติชนิดต่าง ๆ ที่ได้จากสารพฤกษเคมีตามหลักฐานเชิงประจักษ์ทางวิทยาศาสตร์ อาทิ ใช้เป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารสื่อประสาท การกระตุ้นที่ตัวรับการยับยั้ง การดูดกลับของสารสื่อประสาท กลไกที่เกี่ยวข้องกับการไหลเวียนของเลือดในสมองโดยการขยายหลอดเลือด ทำให้ลดความหนืดของเลือดลง หรือเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ การบริโภคนูโทรปิกส์และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากธรรมชาติในผู้ที่มีปัญหาเกี่ยวกับสมองอันอาจเกิดจากสภาวะหลอดเลือดตีบตัน การเสื่อมสลายของเซลล์ประสาท ไม่ว่าจะเกิดจากการได้รับสารพิษ การกระทบกระเทือนจากอุบัติเหตุ หรือการเสื่อมสลายตามวัย ต้องคำนึงถึงขนาดการใช้ที่เหมาะสมในการออกฤทธิ์ เพื่อความปลอดภัยในการบริโภคนูโทรปิกส์และผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากธรรมชาติ

คำสำคัญ: นูโทรปิกส์ ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร สารสกัดจากธรรมชาติ การเรียนรู้และความจำ

Corresponding author: pkkinformation@gmail.com

Abstract

Nootropics and food supplements are produced from natural product. There are many mechanisms are action on the nervous system and functioning in neuron that improve the efficiency of learning and memory. Presently, the production of nootropics is a dietary supplement to enhance the cognitive function of the brain. The research must require to prove the possible mechanisms of various natural extracts derived from the phytochemicals. According to update scientific evidence, the possible mechanisms of nootropics such as used as a precursor in the synthesis of neurotransmitters, stimulation of receptors to inhibit the release of neurotransmitters mechanisms related to blood flow in the brain by expanding blood vessels, reducing blood viscosity and there is an antioxidant. Consumption of nootropics and natural food supplements in patient with ischemic stroke, whether caused by exposure to toxins impact from accidents or aging. The optimum dose must consider for safety in consumption of nootropics and natural food supplements.

Keywords: Nootropics, Food supplement, Natural extract, Learning and memory

บทนำ

ระบบประสาทเกี่ยวข้องกับระบบต่าง ๆ ภายในร่างกาย ดังนั้นจึงต้องมีการดูแลและรักษาเพื่อให้ระบบประสาททำงานได้เป็นปกติและเต็มประสิทธิภาพอยู่เสมอ สมองเป็นอวัยวะที่มีการใช้พลังงานมากเมื่อเทียบกับอวัยวะอื่น ๆ ถึงแม้ว่าสมองจะมีน้ำหนักเพียงร้อยละ 5 ของร่างกาย แต่สมองใช้เลือดถึงร้อยละ 15 ของปริมาณทั้งหมด [1] สมองมีเซลล์ประสาทเป็นหน่วยการทำงานย่อย (functional unit) ของระบบประสาทซึ่งต้องทำงานอยู่ตลอดเวลา ทำให้มีโอกาสเกิดการบาดเจ็บหรือการเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทได้ จากการศึกษาทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์พบว่า การเสื่อมสลายของเซลล์ประสาทมีลักษณะทางพยาธิสภาพซึ่งแบ่งออกได้เป็น 2 กลุ่ม ได้แก่ การเสื่อมสลายอย่างรวดเร็ว (necrosis) และการเสื่อมสลายอย่างช้า ๆ (apoptosis) [2] การเสื่อมสภาพทางชีวภาพเกิดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันที่เพิ่มขึ้น และกลไกการป้องกันสารอนุมูลอิสระลดลง สารออกซิแดนท์ที่เกิดจากการเผาผลาญอาหารให้โปรตีน ไขมัน และนิวคลีโอไทด์ ซึ่งทำให้เกิดการเสื่อมสภาพของระบบประสาท และเกิดความบกพร่องทางสติปัญญาในลำดับต่อมา เช่น ภาวะสมองเสื่อม (dementia) ชนิดอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) และโรคพาร์กินสัน (Parkinson's disease) [3]

ปัจจุบันมีการใช้ยากลุ่มนูโทรปิกส์ (nootropics drugs) กันอย่างแพร่หลาย ดังนั้นยาในกลุ่มนี้จึงเป็นยาที่มีฤทธิ์ในการเพิ่มการทำงานของสมองทั้งในด้านการเรียนรู้ ความจำ สติปัญญา แรงจูงใจ และความใส่ใจ หรืออาจเรียกได้ว่าเป็นยาบำรุงสมอง [4] ทั้งนี้ปัจจุบันมีการใช้ยาในกลุ่มนี้เพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการดูแลรักษาสุขภาพเน้นไปที่การป้องกันการเกิดโรค ทำให้ประชาชนหรือผู้ป่วยแสวงหายาหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร รวมทั้งสมุนไพรที่ช่วยในการบำรุง ป้องกัน หรือรักษาภาวะต่าง ๆ ที่อาจจะเกิดขึ้นได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งโรคที่เกิดจากอายุที่เพิ่มมากขึ้น เช่น ภาวะสมองเสื่อม เป็นต้น นูโทรปิกส์ เช่น ไพราซีแทม (piracetam) แอทิราซีแทม (etiracetam) ออกซิราซีแทม (oxiracetam) และแอนิราซีแทม (aniracetam) ยาเหล่านี้ช่วยเพิ่มการไหลเวียนของเลือดในสมอง โดยยับยั้งการรวมตัวของเกล็ดเลือดที่อาจก่อตัวขึ้น และทำให้หลอดเลือดอุดกั้น จึงทำให้การไหลเวียนของเลือดในสมองทำได้ไม่ดีพอ จากกลไกดังกล่าวจึงสามารถใช้ช่วยบำบัดอาการความจำเสื่อม อารมณ์ซึมเศร้า และวิตกกังวล ผลข้างเคียงของการใช้ยาในกลุ่มนี้ เช่น รู้สึกวิตกกังวลมากขึ้น

นอนไม่หลับ ปวดศีรษะ ดังนั้นก่อนการใช้ยาจึงควรปรึกษาแพทย์และเภสัชกรเพื่อป้องกันผลข้างเคียงที่อาจเกิดขึ้นได้

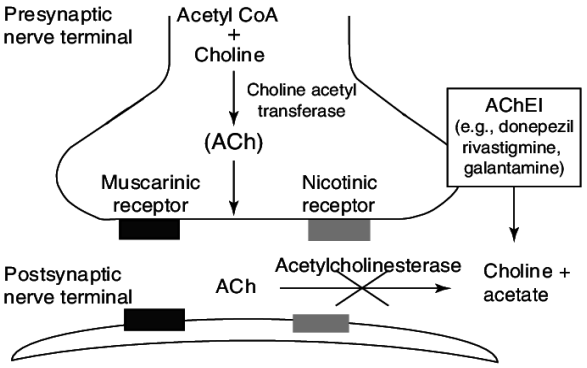
นอกจากยากลุ่มนูโทรปิกส์แล้ว ผู้บริโภคยังมีความสนใจในการบริโภคผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เกี่ยวข้องกับการบำรุงสมองดังจะพบผลิตภัณฑ์เสริมอาหารเพื่อใช้ในการดูแลสุขภาพจำนวนมาก ทั้งนี้ตามประกาศกระทรวงสาธารณสุข (ฉบับที่ 293) พ.ศ. 2548 ผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร หมายถึง ผลิตภัณฑ์ที่ใช้รับประทานโดยตรงนอกเหนือจากการรับประทานอาหารหลักตามปกติเพื่อเสริมสารบางอย่าง มักอยู่ในรูปลักษณะเป็นเม็ด แคปซูล ผง เกล็ด ของเหลว หรือลักษณะอื่น และมีจุดมุ่งหมายสำหรับบุคคลทั่วไปที่มีสุขภาพปกติ มิใช่สำหรับผู้ป่วย และไม่ควรให้เด็กและสตรีมีครรภ์รับประทานสารอาหารหรือสารอื่นในที่นี้ หมายถึง วิตามิน กรดอะมิโน กรดไขมัน แร่ธาตุ และผลิตผลจากพืชหรือสัตว์ สารเข้มข้น สารสังเคราะห์เลียนแบบ หรือส่วนผสมอย่างใดอย่างหนึ่งหรือหลายอย่างของสาร หรือสารหรือสิ่งอื่นที่สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาพิจารณากำหนด ทั้งนี้ขอบเขตของนิยามของผลิตภัณฑ์เสริมอาหารของแต่ละประเทศมีความแตกต่างกัน ตามแต่นโยบายการควบคุมกำกับดูแลของประเทศนั้น ๆ เช่น ประเทศสหรัฐอเมริกา ใช้คำว่า “dietary supplements” ประเทศแคนาดา ใช้คำว่า “natural health products” ประเทศออสเตรเลีย ใช้คำว่า “complementary medicines” ประเทศในสหภาพยุโรปและองค์การอนามัยโลก ใช้คำว่า “food supplements” ซึ่งหมายถึง วิตามิน แร่ธาตุ และเกลือแร่เท่านั้น [5]

สำหรับผู้บริโภคนั้นปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการเลือกผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร คือ ความจำเป็นในการบริโภค ข้อมูลรายงานการวิจัย ข้อมูลความปลอดภัยและการเกิดพิษ รูปแบบและขนาดรับประทาน ราคา ตลอดจนการเลือกใช้ผลิตภัณฑ์ทดแทน ดังนั้นข้อมูลรายงานการวิจัยจึงเป็นเรื่องสำคัญที่ใช้ในการพิจารณาเลือกรับประทานผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร การวิจัยผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่เป็นที่สนใจกันทั่วไปในปัจจุบัน มีเพียงไม่กี่ชนิดที่มีผู้ศึกษาค้นคว้า และยอมรับถึงผลที่มีต่อการทำงานของระบบประสาท ส่วนใหญ่กลไกการออกฤทธิ์ของสารสำคัญในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร มีความเกี่ยวข้องกับกลไกการทำงานระบบประสาทที่สำคัญ อาทิ การออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการทำงานของสารส่งผ่านประสาทหลาย ๆ ชนิด ที่มีความสำคัญต่อการทำงานของระบบประสาท เช่น อะซิติลโคลีน (acetylcholine) นอร์อะดรีนาลีน (noradrenaline) เซอโรโทนิน (serotonin) กาบ้า (GABA) กลูตาเมท (glutamate) และพวกเปปไทด์ (peptides) เป็นต้น เสริมหรือเร่งกระบวนการเมแทบอลิซึมที่มีความสำคัญต่อเซลล์ประสาท หรือเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปสู่สมอง มีผลต่อเยื่อหุ้มเซลล์ของเซลล์ประสาท มีคุณสมบัติเป็นสารต้านออกซิเดชัน (antioxidants) ทำให้ลดการเกิดอนุมูลอิสระและสารไวปฏิกิริยาต่าง ๆ ซึ่งปัจจุบันเชื่อว่าการเสื่อมสลายของเซลล์รวมทั้งเซลล์ประสาทน่าจะเกิดจากสาเหตุสำคัญประการหนึ่งก็คือ ผลจากอนุมูลอิสระ ดังนั้นเพื่อให้การทำงานของสมองซึ่งเป็นส่วนหนึ่งของระบบประสาทกลาง (Central Nervous System: CNS) มีการทำงานได้อย่างสมดุล (homeostasis) จึงจำเป็นต้องมีวิธีการที่เหมาะสม เพื่อปรับสภาพของเซลล์ประสาทให้มีการเชื่อมต่อและเกิดการถ่ายทอดสัญญาณประสาทผ่านกลไกการออกฤทธิ์ในรูปแบบต่าง ๆ

กลไกการออกฤทธิ์ของนูโทรปิกส์และผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร

1. การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอร์เรส

โรคความจำเสื่อมชนิดอัลไซเมอร์เกิดจากเซลล์ประสาทชนิดโคลิเนอร์จิก (cholinergic neurons) เกี่ยวข้องกับการเรียนรู้และความจำบางส่วนตายไป [6] ผู้ป่วยมีลักษณะความจำเสื่อม แนวทางการรักษาด้วยยาวิธีหนึ่ง คือ การเพิ่มระดับอะซิติลโคลีนในสมอง ซึ่งยาที่ใช้เป็นยากลุ่มต้านอะซิติลโคลีนเอสเตอเรส สารที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรส จะมีผลทำให้อะซิติลโคลีนในสมองไม่ถูกทำลายไป (ภาพที่ 1) ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรส และสามารถซึมผ่านเข้าสู่สมองได้ดี ได้แก่ donepezil, rivastigmine และ galanthamine และอาจมีผลดีในด้านอื่น ๆ อาทิ ลดการเกิดสารตั้งต้นที่ใช้ในการสร้างอะไมลอยด์ (amyloid precursor protein) ป้องกันผลจากอนุมูลอิสระ และการตายของเซลล์ประสาท [7]



ภาพที่ 1 กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอร์เรส (acetylcholinesterase inhibitors) บริเวณจุดประสานประสาท (synapse) ซึ่งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอร์เรสจะทำลายอะซิติลโคลีน (acetylcholine) ด้วยปฏิกิริยาไฮโดรไลซิส (hydrolysis) ดังนั้นกลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอร์เรส จะทำให้ลดการทำลายสารสื่อประสาทอะซิติลโคลีนในเซลล์ประสาทสมองลง [8]

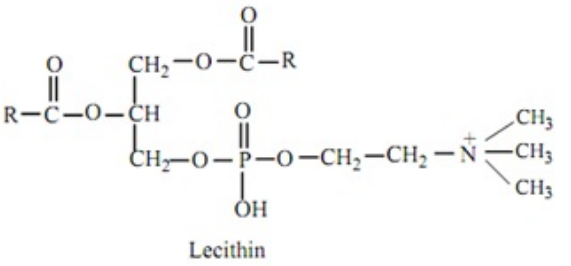
ข้อมูลการศึกษาทางคลินิกด้านประสิทธิภาพและความปลอดภัยของยา donepezil ในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ Rogers และ Friedhoff [9] ได้ทำการศึกษาแบบ multicenter, double-blind และ parallel-group โดยผู้ป่วยจะได้รับการสุ่มให้ได้รับยา donepezil รับประทานวันละครั้งในขนาด 1, 3 หรือ 5 มิลลิกรัม หรือยาหลอก การศึกษาจะแบ่งเป็น 12-week double-blind phase และตามด้วย 2-week single-blind placebo washout มีผู้ป่วยเข้าร่วมการศึกษา จำนวน 161 ราย มีอายุระหว่าง 55- 85 ปี ในขั้นตอนสุดท้ายมีผู้ป่วย จำนวน 141 ราย ที่เข้าร่วมจนสิ้นสุดการรักษา ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยยา donepezil มีการเพิ่มขึ้นของ Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale score (ADAS-cog) และ MMSF scores โดยในผู้ป่วยที่ได้รับยา donepezil ในขนาด 5 มิลลิกรัมต่อวัน มีการเพิ่มขึ้นของ ADS-cog มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในเลือดของ donepezil และการยับยั้งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอร์เรสอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยมีการยับยั้งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอร์เรสสูงถึงร้อยละ 76-84 เมื่อระดับยาในพลาสมาของ donepezil มากกว่า 50 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร มีความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา donepezil ในพลาสมากับ ADAS-cog ($p = 0.014$), MMSWE ($p = 0.023$) และคะแนนคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ($p = 0.037$) เช่นเดียวกันกับความสัมพันธ์ระหว่างการยับยั้งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเตอเรสและการเปลี่ยนแปลง ADAS-cog ($p = 0.008$) จากงานวิจัยนี้จึงเป็นหลักฐานที่ดีของประสิทธิภาพของยา donepezil

เนื่องจากต้นทุนด้านราคาของยา donepezil มีราคาสูง การเสาะแสวงหาการวิจัยที่เป็นวิธีการรักษาภาวะความจำด้วยสารธรรมชาติจึงมีความจำเป็น โดยเฉพาะอย่างยิ่งประเทศไทยเป็นประเทศที่อุดมด้วยความหลากหลายทางชีวภาพ มีการวิจัยเพื่อหาสารธรรมชาติจากคณะนักวิจัยไทยด้วยการศึกษาคุณสมบัติของสารสกัดจากสมุนไพรไทยทั้งหมด 34 ชนิด [10] สกัดด้วยเมทานอล พบว่าสมุนไพรไทยที่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเทอเรส ได้แก่ สารสกัดจากกระชายดำ (*Kaempferia parviflora*) ดอกบัวสัตตบงกช (*Nelumbo nucifera*) รากระย่อม (*Rauvolfia serpentina*) และบัวบก (*Centella asiatica*) มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์อะซิติลโคลีนเอสเทอเรสได้มากกว่าร้อยละ 70 สำหรับสารสกัดจากสมอไทย (*Terminalia chebula*) สมุลแว้ง (*Cinnamomum bejolghota*) สีเสียดเทศ (*Uncaria gambir*) และมะขามป้อม (*Phyllanthus emblica*) มีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระสูงที่สุด สารสกัดที่มีปริมาณสารประกอบฟีนอลิกและฟลาโวนอยด์ทั้งหมดสูงที่สุด

คือ สารสกัดจากสีเสียดเทศและสมุลแว้ง นอกจากนี้มีสารพิเพอรีน (piperine) ซึ่งเป็นสาร อัลคาลอยด์ที่สกัดจากพริกไทยดำ จากการทดลองดังกล่าวคณะผู้วิจัยได้ทดลองในหนูที่เซลล์ประสาทในส่วนของการรับรู้ตายหรือความจำเสื่อมเปรียบเทียบกับหนูปกติ ด้วยการหยดสารพิเพอรีนทางรูจมูก จากนั้นศึกษาพฤติกรรมการจดจำของหนูที่ได้รับสารและไม่ได้รับด้วยการทดสอบความสามารถในการจดจำจุดหมายในอ่างน้ำ โดยให้หนูว่ายน้ำจากจุดเริ่มต้นไปยังจุดที่กำหนดให้ ปรากฏว่าผลการทดสอบหนูที่มีความจำเสื่อมกลับหายเป็นปกติเมื่อได้รับสารพิเพอรีนหยอดจมูก [11]

2. การเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารสื่อประสาทอะซิติลโคลีน

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารบางชนิดประกอบด้วยสารเลซิติน (lecithin) ซึ่งส่วนประกอบเป็นไขมันประเภทหนึ่งมีส่วนผสมระหว่างกรดไขมันที่ไม่อิ่มตัวกับฟอสเฟตและเบสไนโตรเจน (ภาพที่ 2) ไขมันประเภทนี้ คือ ฟอสโฟลิปิด (phospholipid) ซึ่งมีหลายชนิด เช่น ฟอสฟาทิดิลโคลีน (phosphatidylcholine; PC) พอสฟาทิดิลเอททาโนลามิน (phosphatidyl ethanolamine; PE) และฟอสฟาทิดิลอินโนซิทอล (phosphatidyl inositol; PI) เป็นต้น เลซิตินมีผลต่อการทำงานของเซลล์ทุกชนิดในร่างกาย จากรายงานการวิจัยปัจจุบันพบว่า เลซิตินเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มสมอง กล้ามเนื้อ และเซลล์ประสาท โดยสารสำคัญที่พบในเลซิติน คือ ฟอสฟาทิดิลโคลีน ซึ่งจะให้โคลีนซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์สารสื่อประสาท เลซิตินมีคุณสมบัติเป็นอิมัลชัน (emulsion) ที่ทำให้น้ำกับน้ำมันเข้ากันได้ ทำให้มีการนำมาใช้ในการควบคุมโคเลสเตอรอลในเลือดกันอย่างแพร่หลาย ช่วยป้องกันและสลายโคเลสเตอรอลหรือไขมันที่อุดตันในหลอดเลือด จึงนิยมในกันมากในผู้ที่มีปัญหาไขมันอุดตันในหลอดเลือด แหล่งเลซิตินพบมากทั้งในพืชและสัตว์ สำหรับในสัตว์พบมากในไข่แดง ซึ่งมีประมาณร้อยละ 6-8 สำหรับในพืชพบในเมล็ดข้าวที่กำลังงอก (wheat germ) และในธัญพืช โดยพบว่า ในถั่วเหลืองมีสูงที่สุดประมาณร้อยละ 1.1-3.2 ขณะที่ในข้าวโพดมีร้อยละ 1.0-2.4 ดังนั้นแต่เดิมการผลิตเลซิตินเพื่อบริโภคจะผลิตจากไข่แดงเนื่องจากปริมาณสูง แต่พบว่ามีปัญหาที่สำคัญ คือ มีต้นทุนการผลิตสูง ภายหลังพบว่าเลซิตินเป็นผลพลอยได้จากอุตสาหกรรมน้ำมันถั่วเหลือง จึงทำให้มีต้นทุนลดลง นอกจากนี้เลซิตินที่ได้จากถั่วเหลืองมีคุณภาพดีกว่าจากไข่แดง [12]



ภาพที่ 2 สูตรโครงสร้างของเลซิติน (lecithin)

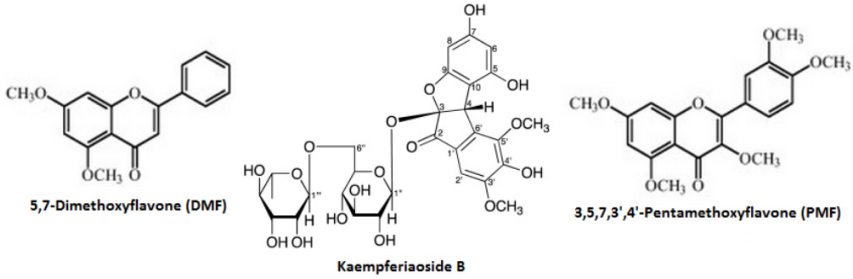
ผลิตภัณฑ์เสริมสารโคลีนเมื่อบริโภคไปแล้วผลที่คาดหวังมากที่สุด คือ การเพิ่มโคลีนให้สมองนำไปใช้ในการสังเคราะห์สารสื่อประสาทอะซิติลโคลีนที่มีความสำคัญต่อความจำดังที่ได้กล่าวมาแล้ว นอกจากนี้โคลีนยังเป็นสารที่เกี่ยวข้องในกระบวนการเมแทบอลิซึมของร่างกายและการขนส่งลิปิด เป็นส่วนประกอบในสารสำคัญ ๆ หลายอย่าง และยังมีส่วนในการทำงานของเซลล์อีกหลายชนิด [13] ข้อมูลจากสัตว์ทดลองแสดงให้เห็นว่าเลซิตินมีผลเร่งกระบวนการเกิดความจำ อย่างไรก็ตามรายงานการศึกษาที่ให้ผลคัดค้านก็มีเช่นกัน เช่น การศึกษาในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะเริ่มแรก พบว่า เลซิตินในขนาดสูง ๆ ไม่มีผลในทางการรักษา [14] นอกจากนี้การให้เลซิตินในขนาดสูงติดต่อกันเป็นเวลานานยังอาจก่อให้เกิดผลเสียได้ โดยจะพบว่าผู้ป่วยมีอาการซึมเศร้าและมีผลกระทบสารสื่อประสาทหลายระบบ เกิดผลเสีย

เกี่ยวกับทางเดินอาหาร มีเหงื่อและน้ำลายออกมาก และเบื่ออาหาร เป็นต้น [15] ดังนั้นเลซิตินจึงเป็นองค์ประกอบหนึ่งในการสร้างโมเลกุลที่มีบทบาทสำคัญต่อร่างกาย เช่น เอนไซม์ ฮอร์โมน สารเคมี ระบบภูมิคุ้มกันบางชนิด และการแข็งตัวของเลือด เป็นต้น

3. การเพิ่มการไหลเวียนของเลือดที่สมองโดยการขยายหลอดเลือด

นูโทรปิกส์ที่เกี่ยวข้องกับกลไกนี้ คือ ไพราซีแทม (piracetam) เป็นอนุพันธ์ของสารสื่อประสาทชนิดกาบ้า (Gamma-aminobutyric acid: GABA) มีผลทางสรีรวิทยาที่หลากหลายซึ่งอาจส่งผลให้เกิดการไหลเวียนของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ [16] โดยมีการปรับระดับการส่งสัญญาณประสาท (modulates neurotransmission) ในช่วงของระบบส่งสัญญาณ รวมถึงโคลิเนอร์จิก (cholinergic) [17] และกลูตาเมท (glutamatergic) มีคุณสมบัติปกป้องเซลล์ประสาท (neuroprotection) และยากันชัก (anticonvulsant) และช่วยเพิ่มความยืดหยุ่นของเซลล์ประสาท (neuroplasticity) ในหลอดเลือด สามารถลดการยึดเกาะ เม็ดเลือดแดงกับผนังหลอดเลือดดำเอนโดทีเลียม (endothelium) ขัดขวางการเกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasospasm) และช่วยในการไหลเวียนเลือดระดับเนื้อเยื่อ โดยมีความเกี่ยวข้องกับการเพิ่มประสิทธิภาพของไมโตคอนเดรียในเซลล์ประสาท [16]

จากหลักการขยายหลอดเลือดเพื่อเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมอง จึงได้มีการศึกษาสมบัติของสารสกัดจากสมุนไพรไทยในการเพิ่มการไหลเวียนเลือด ได้แก่ กระชายดำ (ภาพที่ 3) ซึ่งอยู่ในวงศ์ Zingiberaceae มีการนำเหง้าของกระชายดำมาบริโภคกันอย่างแพร่หลาย โดยใช้เป็นยาบำรุงร่างกาย สารออกฤทธิ์ของกระชายดำประกอบด้วยสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ [18] โดยสารสำคัญหลักที่พบในปริมาณสูง ได้แก่ 3,5,7,3′,4′ pentamethoxyflavone (PMF), 5,7,4′-trimethoxyflavone (TMF) และ 5,7-dimethoxyflavone (DMF) มีรายงานฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัด และฤทธิ์ต้านการอักเสบของแผลในกระเพาะอาหาร ซึ่งพบว่า กลไกการต้านการอักเสบเพิ่มการเรียนรู้และความจำในหนูภาวะเครียด [19] และเพิ่มความต้องการทางเพศของหนูเพศผู้ นอกจากนั้นการให้สารสกัดทางปากเป็นเวลา 6 เดือน ไม่พบอาการเป็นพิษในสัตว์ทดลอง

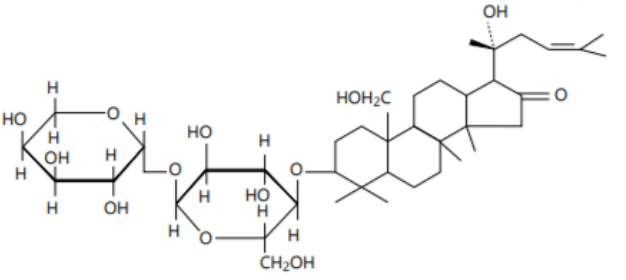


ภาพที่ 3 กระชายดำและสารสำคัญหลักที่พบ คือ 3,5,7,3′,4′ Pentamethoxyflavone (PMF), 5,7,4′-Trimethoxyflavone (TMF) และ 5,7-dimethoxyflavone (DMF)

4. กลไกการออกฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

เซลล์ประสาทในภาวะปกติจำเป็นต้องใช้ออกซิเจนเพื่อเกิดกระบวนการออกซิเดชัน (oxidation) ผลจากกระบวนการดังกล่าวทำให้เกิดอนุมูลอิสสระและสารที่ไวปฏิกิริยาจำนวนมาก อนุมูลอิสระ คือ อะตอมหรือโมเลกุลที่มีอิเล็กตรอนเดี่ยวทำให้มีความไวในการเกิดปฏิกิริยาเคมี ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดความผิดปกติภายในร่างกายของสิ่งมีชีวิต และเกิดมลพิษต่อสิ่งแวดล้อมตามธรรมชาติ สิ่งมีชีวิตโดยทั่วไปจะมีกลไกหลายอย่างที่ช่วยในการกำจัดอนุมูลอิสระและสารที่ไวปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น อาทิ วิตามินซี วิตามินอี เอนไซม์บางชนิด รวมทั้งสารอื่น ๆ อีกมากมาย ถ้ากลไกในการกำจัดทำงานได้ไม่เพียงพอที่จะต้านอนุมูลและสารที่เกิดขึ้น ร่างกายก็จะเกิดภาวะเค้นจากออกซิเดชัน ซึ่งส่งผลกระตุ้นให้เกิดการทำลายของดีเอ็นเอ โปรตีน และไขมัน จนเกิดการเสื่อมสลายของเซลล์ในที่สุด การวัดระดับมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde; MDA) หากภายในเซลล์เกิดความไม่สมดุลของปริมาณอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระ จะเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ภาวะดังกล่าวจะทำให้เกิดอนุมูลอิสระส่งผลให้เกิด peroxidative damage กับสารชีวโมเลกุลต่าง ๆ ในร่างกาย โดยเฉพาะโมเลกุลของไขมันไม่อิ่มตัว (polyunsaturated fatty acid; PUFA) เกิดกระบวนการลิปิดเพอรอกซิเดชัน (lipid peroxidation) ของฟอสโฟลิปิดซึ่งเป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ลิปิดเปอรอกไซด์ (lipid peroxides) เป็นผลิตภัณฑ์ปฐมภูมิ (primary product) ซึ่งมีความไม่ คงตัว และสามารถเปลี่ยนแปลงกลายเป็นผลิตภัณฑ์ทุติยภูมิ (secondary products) ได้หลายชนิด เช่น hydroxy-fatty acids และ MDA การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวทำให้เซลล์เกิดการบาดเจ็บส่งผลตามมาได้

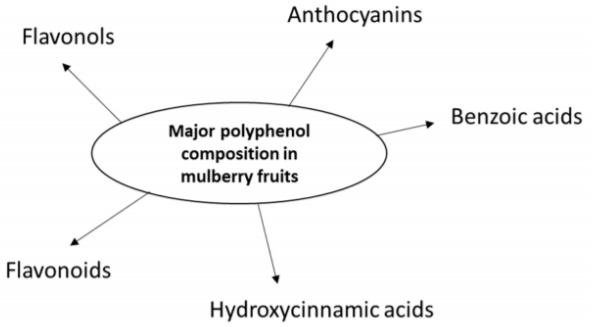
สารต้านอนุมูลอิสระอื่น ๆ ในพืชที่มีการศึกษา เช่น พรมมิ (*Bacopa monnieri*) ได้มีคณะนักวิจัยพัฒนาสมุนไพรพรมมิเพื่อใช้เป็นสมุนไพรบำรุงความจำ โดยพัฒนาวิธีการสกัดและการควบคุมคุณภาพของสารสกัดพรมมิ โดยตรวจวัดสารกลุ่มซาโปนิน (saponins) พบว่า สารสกัดมีมาตรฐานและมีความคงตัวที่ดี (ภาพที่ 4) การศึกษาทางเภสัชวิทยาพบว่า สารสกัดพรมมิมีผลต่อการเรียนรู้และการป้องกันเซลล์ประสาทของสัตว์ทดลอง เมื่อให้สารสกัดพรมมิขนาด 20, 40 และ 80 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวของหนูเป็นเวลา 14 วัน หนูมีการเรียนรู้และความจำดีขึ้น นอกจากนี้สารสกัดพรมมิยังป้องกันการสูญเสียความจำในสัตว์ทดลองที่ถูกชักนำให้เกิดภาวะความจำเสื่อมด้วยวิธีการต่าง ๆ จากการศึกษากลไกของพรมมิต่อการเรียนรู้และความจำ สามารถสรุปได้ว่าสารสกัดพรมมิมีกลไกในการต้านออกซิเดชัน ปกป้องเซลล์ประสาทและเพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาท จากการทดสอบพิษแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง ไม่พบว่าสารสกัดพรมมิมีพิษต่อสัตว์ทดลอง [20-22]



ภาพที่ 4 ต้นพรมมิและสูตรโครงสร้างของแบโคไซด์ (bacoside) ซึ่งเป็นสารออกฤทธิ์ที่สำคัญในพรมมิ

นอกจากนี้ฤทธิ์ในปกป้องระบบประสาทด้านการต้านอนุมูลอิสระมีการศึกษาในลูกหม่อน (*Morus alba*) โดยตรวจสอบฤทธิ์ปกป้องสมอง และกลไกการออกฤทธิ์ของทั้งผงผลหม่อนอบแห้งและสารสกัดน้ำและแอลกอฮอล์ (50:50) ของผลหม่อน โดยจะป้อนผงผลหม่อนอบแห้งหรือสารสกัดน้ำและแอลกอฮอล์ขนาด วันละ 2, 10 และ 50 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว ให้หนูแรทเพศผู้พันธุ์วิสตาร์ เป็นเวลา 7 วันก่อน และ 21 วันหลังการทำให้หลอดเลือดมิดเดิ้ลซีรี

บรัลอาร์เทอรีด้านขวาเกิดการอุดตันอย่างถาวร จากนั้นทำการประเมินคะแนนระบบประสาท (neurological score) ปริมาตรสมองที่ขาดเลือด (brain infarction volume) การฟื้นสภาพการรับความรู้สึก (sensory response) การเรียนรู้และความจำ กลไกการออกฤทธิ์ของสารที่ถูกทดสอบจะถูกประเมินผ่านการเปลี่ยนแปลงความหนาแน่นของเซลล์ประสาท การเปลี่ยนแปลงการทำงานของระบบประสาทโคลิเนอร์จิค (cholinergic system) การเปลี่ยนแปลงดัชนีความเครียดออกซิเดชัน และการเปลี่ยนแปลงอะพอพโตซิส ผลการศึกษาพบว่า ทั้งผงผลหม่อนอบแห้งและสารสกัดผลหม่อนจะลดปริมาตรสมองที่ขาดเลือด นอกจากนั้นผลหม่อนยังมีฤทธิ์เพิ่มการเรียนรู้ทั้งในภาวะปกติและในภาวะความจำบกพร่องที่เหนี่ยวนำโดยสมองขาดเลือดที่จะส่งผลต่อความจำเสื่อมจากหลอดเลือด (vascular dementia) ผลระบบประสาทด้านการต้านอนุมูลอิสระมีการศึกษาในลูกหม่อนนั้นเป็นผลจากการเปลี่ยนแปลงดัชนีความเครียดออกซิเดชันและการเปลี่ยนแปลงวิถีการเกิดอะพอพโตซิสโดยเฉพาะ Caspase-3 และ Bcl-2 [23]



ภาพที่ 5 องค์ประกอบหลักของสารออกฤทธิ์ในลูกหม่อน (major polyphenol composition in mulberry fruits) [24]

สารออกฤทธิ์ในผลหม่อน (ภาพที่ 5) คือ แอนโทไซยานิน (anthocyanin) เป็นเม็ดสีที่ละลายน้ำได้ เป็นสารให้สีตามธรรมชาติที่จัดอยู่ในกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoid) สีของแอนโทไซยานินจะเปลี่ยนไปตามสภาวะความเป็นกรด-ด่าง เป็นสารที่ให้สีตั้งแต่สีน้ำเงินเข้มและอาจไม่มีสีเลยในสภาวะด่าง (ค่าพีเอชมากกว่า 7) จะเปลี่ยนเป็นสีม่วงเมื่ออยู่ในสภาวะที่เป็นกลาง (ค่าพีเอชเท่ากับ 7) และจะเปลี่ยนเป็นสีแดงถึงแดงเข้มในสภาวะเป็นกรด (ค่าพีเอชน้อยกว่า 7) สารในกลุ่มแอนโทไซยานินมีหลายชนิด แต่มีอยู่ 6 ชนิด ที่พบบ่อย ได้แก่ เพลาโกนิดิน (pelargonidin) ไซยานิดิน (cyanidin) เดลฟินิดิน (delphinidin) พีโอนิดิน (peonidin) เพทูนิดิน (petunidin) และมาลวิดิน (malvidin) สารดังกล่าวมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ทำหน้าที่ป้องกันการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันในปฏิกิริยาลูกโซ่ในขั้นเริ่มต้น (innitiation) และในขั้นลุกลาม (propagation) จึงสามารถยับยั้งหรือป้องกันอนุมูลอิสระที่ทำอันตรายแก่เซลล์ได้ (radical scavenging antioxidants) [25, 26] ดังนั้นผลหม่อนเป็นแหล่งของสารประกอบทางเคมีในธรรมชาติหลายชนิด อาทิ อัลคาลอยด์ ฟลาโวนอยด์ และสติลบีนอยด์ จากรายงานทางวิทยาศาสตร์เกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของผลหม่อน พบว่ามีฤทธิ์ในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ต้านการอักเสบ ต้านอนุมูล อิสระ ลดระดับไขมัน และลดระดับน้ำตาลในเลือด เป็นต้น ซึ่งเป็นที่น่าสนใจว่าผลหม่อนมีมัลเบอร์โรไซด์เอเป็นสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพหลัก ที่มีรายงานฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการต้านไวรัส ต้านอนุมูลอิสระ ต้านเอนไซม์ไทโรซิเนส (tyrosinase) และต้านการอักเสบ เนื่องจากคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาที่ดีของหม่อน แสดงให้เห็นถึงศักยภาพที่จะนำมาศึกษาและพัฒนาเป็นยาทางเลือกหรือผลิตภัณฑ์เสริมสุขภาพต่อไป

บทสรุป

ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารจากธรรมชาติกับผลต่อการเรียนรู้และความจำเป็นเรื่องที่ท้าทายกับการวิจัยในปัจจุบัน เนื่องจากปริมาณสารที่เหมาะสมจะต้องผ่านตัวกั้นหลอด

เลือดฝอยในสมอง (Blood Brain Barrier: BBB) เพื่อให้สามารถกระตุ้นกลไกการตอบสนองของสมองได้อย่างมีประสิทธิภาพ กลไกในการออกฤทธิ์ไม่ว่าจะเป็นการออกฤทธิ์ผ่านสารสื่อประสาทจากการทำหน้าที่สารตั้งต้น (precursor) ในการสังเคราะห์สารสื่อประสาท การกระตุ้นที่ตัวรับ (receptor) การยับยั้งการดูดกลับ (reuptake) กลไกที่เกี่ยวข้องกับการไหลเวียนของเลือดที่สมองโดยการขยายหลอดเลือดทำให้ความหนืดของเลือดลดลง หรือกลไกในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) นักวิจัยจะต้องอธิบายถึงกลไกที่จำเพาะเจาะจงเพื่อให้มีประสิทธิภาพของการออกฤทธิ์ของสารเหล่านั้นสูงสุด และเกิดความปลอดภัยต่อผู้บริโภค ไม่ส่งผลต่อสุขภาพอนามัยอันเป็นผลจากความเป็นพิษ (toxicity) ของผลิตภัณฑ์อาหารเสริมจากธรรมชาติในระยะยาว นอกจากนี้จะต้องศึกษาความเป็นพิษทั้งแบบเฉียบพลันและแบบเรื้อรัง เพื่อความปลอดภัยของผู้บริโภค

เอกสารอ้างอิง

1. Xing CY, Tarumi T, Meijers RL, Turner M, Repshas J, Xiong L, et al. Arterial pressure, heart rate and cerebral hemodynamics across the adult life span. Hypertension 2017;69:712-20.
2. Yakovlev AG, Faden AI. Mechanisms of neural cell death: implications for development of neuroprotective treatment strategies. NeuroRx 2004;1(1):5-16.
3. Schmidt H, Freudenberger P, Seiler S, Schmidt R. Genetics of subcortical vascular dementia. Exp Gerontol 2012;47(11):873-77.
4. Jellen LC, Aliper A, Buzdin A, Zhavoronkov A. Screening and personalizing nootropic drugs and cognitive modulator regimens in silico. Front Syst Neurosci 2015;9:4-9.
5. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary supplements: regulatory challenges and research resources. Nutrients 2018;10(1):41-8.
6. Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. Exp Pharmacol 2012;4:163-72.
7. Sun X, Jin L, Ling P. Review of drugs for Alzheimer's disease. Drug Discov Thera 2012;6:285-90.
8. ResearchGate. Use of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's Disease. [Internet]. 2017 [cited 2018 July 17]. Available from: https://www.researchgate.net/Acetylcholinesterase-inhibitors-mechanisms-of-action-Acetylcholinesterase-inhibitors_fig1_233623210
9. Rogers SL, Friedhoff LT. The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease: results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Dementia 1996;7(6):293-303.
10. Nanasombat S, Thonglong J, Jitlakha J. Formulation and characterization of novel functional beverages with antioxidant and anti-acetylcholinesterase activities. J Funct Foods 2015;5(1):1-16.
11. Chonpathompikunlert P, Wattanathorn J, Muchimapura S. Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. Food Chem Toxicol2010;48:798-802.
12. Moré MI, Freitas U, Rutenberg D. Positive effects of soy lecithin-derived phosphatidylserine plus phosphatidic acid on memory, cognition, daily functioning and mood in elderly patients with

Alzheimer's disease and dementia. Adv Ther 2014;31:1247-62.

13. Küllenberg D, Taylor LA, Schneider M, Massing U. Health effects of dietary phospholipids. Lipids Health Dis 2012;11:3.
14. Higgins JP, Flicker L. Lecithin for dementia and cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2003;3:CD001015.
15. Kulisevsky J, Pascual-Sedano B. Parkinson disease and cognition. Neurologia. 1999;(supplement):72-81.
16. Stockburger C, Miano D, Pallas T, Friedland K, Müller WE. Enhanced neuroplasticity by the metabolic enhancer piracetam associated with improved mitochondrial dynamics and altered permeability transition pore function. Neural Plas 2016;8075903:1-14.
17. Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Rea R, Amenta F, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. J Exp Pharmacol 2012;4:163-72.
18. Sutthanut K, Sripanidkulchai B, Yenjai C, Jay M. Simaltaneous identification and quantitation of 11 flavonoid constituents in *Kaempferia parviflora* by gas chromatography. J Chromatogr A 2007;1143:227-33.
19. Wattanathron J, Pangpookiew P, Sripanidkulchai K, Muchimapura S, Sripanidkulchai B. Evaluation of the anxiolytic and antidepressant effect of alcoholic extract of *Kaempferia parviflora* in aged rats. AM J Agr Bio Sci 2007;2(2):94-8.
20. Uabundit N, Wattanathorn J, Mucimapura S, Ingkaninan K. Cognitive enhancement and neuroprotective effects of *Bacopa monnieri* in Alzheimer's disease model. J Ethnopharmacol 2010; 127:26-31.
21. Peth-Nui T, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tong-Un T, Piyavhatkul N, Rangseekajee P, et al. Effects of 12-Week *Bacopa monnieri* consumption on attention, cognitive processing, working memory and functions of both cholinergic and monoaminergic systems in healthy elderly volunteers. Evid Based Complement Alternat Med 2012;60642423.
22. Sireeratawong S, Jaijoy K, Khonsung P, Lertprasertsuk N, Ingkaninan K. Acute and chronic toxicities of *Bacopa monnieri* extract in sprague-dawley rats. BMC Complementary Altern Med 2016;16:249.
23. Kaewkaen P, Tong-un T, Wattanathorn J, Muchimapura S, Kaewrueng W, Wongcharoenwanakit S. Mulberry fruit extract protects against memory impairment and hippocampal damage in animal model of vascular dementia. Evid Based Complement Alternat Med 2012;263520.
24. Zhang H, Ma ZF, Luo X, Li X. Effect of mulberry fruit (*Morus alba* L.) consumption on health outcomes: a mini-review. Antioxidants 2018;7:69.
25. Yan F, Chen Y, Azat R, Zheng X. Mulberry anthocyanin extract ameliorates oxidative damage in HepG2 cells and prolongs the lifespan of *Caenorhabditis elegans* through MAPK and Nrf2 pathways. Oxid Med Cell Longev 2017;7956158:1-12.
26. Shih PH, Chan YC, Liao JW, Wang MF, Yen GC. Antioxidant and cognitive promotion effects of anthocyanin-rich mulberry (*Morus atropurpurea* L.) on senescence-accelerated mice and prevention of Alzheimer's disease. J Nutr Biochem 2010;21(7):598-605.