ฤทธิ์ต้านการอักเสบของฟ้าทะลายโจรในหนูถีบจักร

นางสาว นันทนา รัตนโสทร
นาย พลช พลชาติ

โครงการพิเศษนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตร
ปริญญาเภสัชศาสตร์บัณฑิต
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
พ.ศ. 2549

ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF *ANDROGRAPHIS PANICULATA* WALL. EX NEES IN MICE

MISS NUNTANA RATTANASOTHORN

MISTER PALOT POLACHART

A SPECIAL PROJECT SUBMITTED IN PARTIAL FULFILMENT

OF THE REQUIREMENT FOR

THE BACHELOR DEGREE OF SCIENCE IN PHARMACY

FACULTY OF PHARMACY

MAHIDOL UNIVERSITY

2006

โครงการพิเศษ
เรื่อง ฤทธิ์ต้านการอักเสบของฟ้าทะลายโจรในหนูถีบจักร

.....
(นางสาวนันทนา รัตนโสทร)

.....
(นายพลช พลชาติ)

.....
(รศ.ดร. สุจิตรา ทองประดิษฐ์โชติ)
อาจารย์ที่ปรึกษา

.....
(รศ. ยุวดี วงษ์กระจ่าง)
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

บทคัดย่อ
ฤทธิ์ต้านการอักเสบของฟ้าทะลายโจรในหนูถีบจักร

นันทนา รัตนโสทร , พลช พลชาติ
อาจารย์ที่ปรึกษา : สุจิตรา ทองประดิษฐ์โชติ, ยุวดี วงษ์กระจ่าง
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล
คำสำคัญ : ฟ้าทะลายโจร, ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

ฟ้าทะลายโจร มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* Wall. Ex Nees เป็นพืชในวงศ์ Acanthaceae ที่มีการใช้กันมานานในกลุ่มประเทศเอเชียตะวันออกเฉียงใต้สำหรับรักษาอาการจากไข้หวัดและโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบน มีรายงานการศึกษาพบว่าสารสกัดด้วยเอทานอลจากฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ อย่างไรก็ตาม ผงใบฟ้าทะลายโจรที่มีจำหน่ายในท้องตลาดเป็นยาแผนโบราณ และอ้างว่ามีสรรพคุณบรรเทาอาการเจ็บคอ โดยยังไม่มีข้อพิสูจน์ในทางวิทยาศาสตร์

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อพิสูจน์ฤทธิ์ต้านการอักเสบของผงใบฟ้าทะลายโจรที่ขายในท้องตลาด โดยเลือกใช้ โมเดลที่เหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบแบบเฉียบพลันในช่องท้องของหนูถีบจักร 2 โมเดล คือ กรดอะซิติกเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือด และ คาราจีแนนเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือดของผงใบฟ้าทะลายโจรทำโดยการฉีด 0.6% acetic acid (10 มล./กก.) เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือด จากนั้นวัดความเข้มข้นของสี Evans blue ที่สะสมในช่องท้อง ส่วนฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว ทำโดยการฉีด 0.75% carrageenan (0.3 มล.) และนับปริมาณของเม็ดเลือดขาวในของเหลวที่ได้จากการล้างช่องท้อง และนำผลการทดลองที่ได้เปรียบเทียบกับยาต้านการอักเสบมาตรฐาน คือ อินโดเมทาซิน (10 มก./กก.)

โดยผลการทดลองทั้ง 2 โมเดล พบว่าฟ้าทะลายโจรในขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. แสดงฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบแปรตามขนาดที่ใช้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P<0.001$) และในขนาดสูงสุด 800 มก./กก. มีฤทธิ์ใกล้เคียงกับสารมาตรฐานสำหรับลดการอักเสบ คือ อินโดเมทาซิน 10 มก./กก.

ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า ผงใบฟ้าทะลายโจรที่จำหน่ายในท้องตลาดมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ สามารถใช้บรรเทาอาการเจ็บคอจากจากไข้หวัดและโรคติดเชื้อทางเดินหายใจส่วนบนได้

Abstract

Anti-Inflammatory Activity of *Andrographis paniculata* Wall. Ex Nees in Mice

Nuntana Rattanasothorn, Palot Polachart

Project advisors : Suchitra Thongpraditchote, Yuwadee Wongkrajang

Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University

Keywords : *Andrographis paniculata*, Anti-inflammatory activity

Andrographis paniculata Wall. Ex Nees (Thai name : Fa-Tha-Lai-Jone) is a plant indigenous to South-east Asia. It has been used for treatment of common cold and upper respiratory tract (URI) infection. Ethanolic extract of *A. paniculata* has been demonstrated to possess anti-inflammatory activity. However, powder prepared from dried leaves of *A. paniculata* available in the market are claimed to relieve sore throat without any scientific evidences.

In this study, we tested whether the commercial product of *A. paniculata* (in the form of powder) possess anti-inflammatory activity by investigating the effect of powder against peritoneal inflammation in mice using two selected models, i.e. acetic acid-induced vascular permeability and carrageenan-induced leukocyte migration. The effect on acetic acid-induced vascular permeability was assessed by measuring the peritoneal accumulation of Evans blue dye after intraperitoneal injection of 0.6% acetic acid (10 ml/kg). Carrageenan-induced leukocyte migration was determined by measuring the total leukocyte counts in peritoneal lavage following intraperitoneal injection of 0.75% carrageenan (0.3 ml). The results were then compared with those obtained from a reference anti-inflammatory drug i.e. indomethacin (10 mg/kg).

Oral administration of the powder (200, 400 and 800 mg/kg) prior to induction of inflammation clearly suppressed acetic acid-induced dye leakage in the peritoneal cavity in a dose dependent manner. Carrageenan-induced leukocyte migration was also significantly suppressed by the powder ($P<0.001$). In both tests, the highest dose 800 mg/kg exhibited a comparable activity as indomethacin.

The results clearly reveal an anti-inflammatory activity of the commercial product of *A. paniculata* which is beneficial to patients with common cold and URI who are also suffered from sore throat.

กิตติกรรมประกาศ

โครงการพิเศษนี้สำเร็จลุล่วงตามความมุ่งหมายได้ด้วยดี โดยได้รับความช่วยเหลือจากอาจารย์ที่ปรึกษาโครงการพิเศษ คือ รศ.ดร.สุจิตรา ทองประดิษฐ์โชติ และ รศ.ยุวดี วงษ์กระจ่าง ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ซึ่งได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำในการค้นคว้าข้อมูล การทำการทดลอง และรวบรวมข้อมูลตลอดจนการเรียบเรียงข้อมูลในการทำรายงาน และคุณวันทณี หาญช่าง ช่วยควบคุมเทคนิคการทำการทดลองให้ถูกต้องแม่นยำ นอกจากนี้ยังได้รับความช่วยเหลือจาก คุณรัตนา นาคสง่า เจ้าหน้าที่ภาควิชาสรีรวิทยา และ คุณมานะ ทาบโลหะ เจ้าหน้าที่ดูแลสัตว์ทดลอง ที่กรุณาให้คำแนะนำในการใช้เครื่องมือและอำนวยความสะดวกต่างๆ ในระหว่างการทำการทดลอง ทำให้การวิจัยสำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยดี ผู้วิจัยจึงขอขอบพระคุณทุกท่านมา ณ ที่นี้ด้วย

นันทนา รัตนโสทร

พลช พลชาติ

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อ	ก
Abstract	ข
กิตติกรรมประกาศ	ค
สารบัญ	ง
สารบัญตาราง	จ
สารบัญรูป	ฉ
สัญลักษณ์และคำย่อ	ช
บทนำ	1
ทบทวนวรรณกรรม	2
วัสดุอุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย	13
ผลการวิจัย	17
วิจารณ์ผลการวิจัย	22
ข้อสรุปและข้อเสนอแนะ	24
เอกสารอ้างอิง	25
ภาคผนวก	30

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	ผลการเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200,400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว	18
2	เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200,400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูขาว	19
3	ผลการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200,400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว	20
4	เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200,400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว	21

สารบัญรูป

รูปที่		หน้า
1	ผลการเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200,400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูขาว	18
2	เปอร์เซ็นต์การยับยั้ง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200,400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูขาว	19
3	ผลการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200,400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว	20
4	เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200,400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว	21

สัญลักษณ์ และ คำย่อ

ก.	=	กรัม
มก.	=	มิลลิกรัม
กก.	=	กิโลกรัม
ซม.	=	เซนติเมตร
มล.	=	มิลลิลิตร
mg	=	มิลลิกรัม
kg	=	กิโลกรัม
ml	=	มิลลิลิตร
nm	=	นาโนเมตร
S.E.M.	=	Standard error of mean
n	=	Number

บทนำ

ฟ้าทะลายโจรเป็นพืชที่มีการใช้มานานทั้งในประเทศจีน อินเดีย และไทย เนื่องด้วยฤทธิ์ทางการรักษาที่หลากหลายเช่นลดไข้, แก้เจ็บคอ และแก้ท้องเสีย และมีประสิทธิผลที่ดี ด้วยเหตุดังกล่าวจึงมีการบรรจุฟ้าทะลายโจรเข้าสู่บัญชียาหลักแห่งชาติในงานสาธารณสุขมูลฐานตั่งแต่ ปี พ.ศ. 2542 [1] เพื่อส่งเสริมให้เกิดการใช้สมุนไพรชนิดนี้ในการดูแลตนเองของประชาชนและลดการพึ่งพายาจากต่างประเทศ ส่งผลให้เกิดการวิจัยและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยในการทำวิจัยที่ผ่านมาสามารถแสดงให้เห็นได้ว่าฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการลดการบีบเกร็งตัวของทางเดินอาหาร[2-3] ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย[4-7] ฤทธิ์ลดไข้และต้านการอักเสบ[8-11]

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดจากฟ้าทะลายโจรที่ผ่านมาในหลอดทดลองพบว่า ฟ้าทะลายโจรออกฤทธิ์ขัดขวางการแบ่งตัวของ T cell และยับยั้งการปลดปล่อย Cytokine[13] โดยพบว่า andrographolide สามารถยับยั้งการผลิต IFN-γ และ IL-2 ซึ่งเป็นผลมาจากการลดกระบวนการ phosphorylation ของ extracellular-signal-regulated protein kinase (ERK1/2) [14] นอกจากนี้ยังพบว่าฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการยับยั้งการกินและฆ่าเชื้อของเม็ดเลือดขาว(neutrophil) [15]

การศึกษาในหนูขาวพบว่าสารสกัดจากผงใบฟ้าทะลายโจรขนาด 500 มก./กก. มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว และยับยั้งการเกิด Granuloma โดยศึกษาจากการให้สารสกัดเป็นเวลา 1 วัน ก่อนทำการฝังสำลีเข้าบริเวณหน้าท้องของหนูขาว ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง จากนั้นนับเซลล์เม็ดเลือดขาวในสำลีโดย “Bright-Line” Counting Chamber, Improved Neubauer Ruling พบว่าสามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม [10]

อย่างไรก็ตามจากผลการทำวิจัยต่างๆ ที่กล่าวมา เป็นการศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดจากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร ซึ่งปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์สมุนไพรฟ้าทะลายโจรในรูปแบบของยาแผนโบราณ (แคปซูล) จำหน่ายในท้องตลาด โดยระบุว่ามีสรรพคุณบรรเทาอาการเจ็บคอ ซึ่งยังไม่มีรายงานแสดงฤทธิ์จากผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ดังนั้นจึงน่าสนใจที่จะศึกษาฤทธิ์ในการต้านอักเสบของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในรูปแบบของยาแผนโบราณ (แคปซูล) ที่มีจำหน่ายในปัจจุบัน

ทบทวนวรรณกรรม

ฟ้าทะลายโจร

ชื่อวิทยาศาสตร์ : *Andrographis paniculata* (Burm.f.) Wall. ex Nees

ชื่ออื่น : เมฆทะลาย ซีปังกี หญ้ากันงู น้ำลายพังพอน

วงศ์ : Acanthaceae

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์[16] : ฟ้าทะลายโจร เป็นไม้ล้มลุกสูง 30-60 ซม. ทั้งต้นมีรสขม ลำต้นเป็นสี่เหลี่ยม แตกกิ่งออกเป็นพุ่มเล็ก ใบเดี่ยวเรียงตรงข้ามสีเขียวเข้มเป็นมัน ดอกออกเป็นช่อใหญ่ที่ปลายกิ่ง และซอกใบ ดอกย่อยขนาดเล็ก กลีบดอกสีขาว ผลเป็นฝักสีเขียวอมน้ำตาล เมื่อผลแก่จะแตกดีดเมล็ดออกมา

ฟ้าทะลายโจรเป็นพืชที่ชาวอินเดียและจีนใช้เป็นยามาแต่โบราณ นิยมใช้ทั้งต้นสดและแห้งในการรักษา โดยใช้เป็นยาแก้เจ็บคอ แก้ท้องเสีย แก้ไข้ หรือเป็นยาขมเจริญอาหาร

ในปี พ.ศ. 2542 ได้มีการบรรจุฟ้าทะลายโจรเข้าในบัญชียาหลักแห่งชาติ จึงส่งผลให้เกิดการวิจัยและพัฒนาอย่างต่อเนื่อง โดยในการทำวิจัยที่ผ่านมาสามารถแสดงให้เห็นได้ว่าฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการลดการบีบเกร็งตัวของทางเดินอาหาร[2-3] ฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย[4-7] ฤทธิ์ลดไข้และต้านการอักเสบ[8-11] โดยสารสำคัญที่พบในฟ้าทะลายโจรเป็นสารจำพวก diterpine lactones ได้แก่ andrographolide, neoandrographolide, 14-deoxyandrographolide และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide[12] ซึ่งเป็นสารที่พบได้ในทุกส่วนเหนือดิน โดยพบมากที่สุดในดอก(5.9%) รองลงมาคือใบ (3.7%) และลำต้น (1%)

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สำคัญ

1. ฤทธิ์ลดการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

สารสกัดจากใบด้วย 50% และ 85% ethanol มีฤทธิ์ลดการบีบตัวของลำไส้ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยสารชนิดต่างๆ[2,17] และพบว่าสารสกัด 70% ethanol จากทั้งต้น ขนาด 0.2 และ 0.4 mg/ml ลดการหดตัวของ vas deferens ของหนูขาวที่ถูกกระตุ้นด้วย NaCl โดยออกฤทธิ์ไปยับยั้ง calcium channels ทำให้ปริมาณ Ca^{++} เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ vas deferens ลดลง [18] เช่นเดียวกับสารสกัดฟ้าทะลายโจรขนาด 0.2, 0.4 และ 0.8 mg/ml มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อมดลูกของหนูขาวได้[19]

2. ฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคท้องเสีย

พบว่าสารสกัดจากใบและลำต้นด้วยปิโตรเลียมอีเทอร์[20],สารสกัด methanol:water (1:1) [21] ,สารสกัด 95%, 85%, 80%, 70% ethanol [22-25] และสารสกัดน้ำ[26-27] มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียที่ก่อให้เกิดโรคท้องเสีย ได้แก่ *Escherichia coli*[22-25,27] , *Salmonella typhosa*[20] , *S. krefed , S. typhi, Shigella dysenteriae*[6] , *Proteus vulgaris*[21] , *Vibrio cholerae*[22-25] และ *Staphylococcus aureus* [22-23]

3. ฤทธิ์ลดการอักเสบ

สารสกัดด้วย ethanol[10,17,30] สารสกัดด้วยน้ำ[10,17] และ chloroform[30] มีฤทธิ์ลดการอักเสบที่ถูกเหนี่ยวนำให้อักเสบด้วย carrageenan[10,17,30] และลดการอักเสบแบบเรื้อรัง[10] สารสกัดน้ำและสารสกัด ethanol ขนาด 500 mg/kg ออกฤทธิ์ใกล้เคียงกับยา prednisolone ขนาด 5 mg/kg, indomethacin ขนาด 5 mg/kg และ ibuprofen ขนาด 10 mg/kg [10] สารสำคัญในการออกฤทธิ์ลดการอักเสบ คือ andrographolide , neoandrographolide , deoxyandrographolide และ deoxydidehydroandrographolide โดย andrographolide และ neoandrographolide จะไปออกฤทธิ์ยับยั้ง cytokine หรือสารที่เกี่ยวข้องในกระบวนการอักเสบ ได้แก่ α-tumor necrosis factor , platelet activating factor , nitric oxide และ cyclooxygenase-2 เป็นต้น

จากการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของฟ้าทะลายโจรที่ผ่านมาในหลอดทดลองพบว่า ฟ้าทะลายโจรออกฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของ T cell และยับยั้งการหลั่ง Cytokine ซึ่งเป็นผลมาจากการยับยั้ง dendritic cell [13] และยังพบว่า andrographolide สามารถยับยั้งการผลิต IFN-γ และ IL-2 โดยเป็นผลมาจากการลดกระบวนการ phosphorylation ของ extracellular-signal-regulated protein kinase (ERK1/2) [14] นอกจากนี้จากการทดลองในหลอดทดลอง เมื่อนำน้ำสกัดสมุนไพรมาผสมรวมกับเชื้อ *S.aureus* และ Neutrophils พบว่าฟ้าทะลายโจรมีฤทธิ์ในการยับยั้งการกินและฆ่าเชื้อของเม็ดเลือดขาว(neutrophil) [15]

การศึกษาในหนูขาวพบว่าสารสกัดจากผงใบฟ้าทะลายโจรขนาด 500 มก./กก. มีฤทธิ์ในการต้านการอักเสบ ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว และยับยั้งการเกิด Granuloma โดยศึกษาจากการให้สารสกัดเป็นเวลา 1 วัน ก่อนทำการฝังสำลีเข้าบริเวณหน้าท้องของหนูขาว ทิ้งไว้ 24 ชั่วโมง จากนั้นนับเซลล์เม็ดเลือดขาวในสำลีโดย “Bright-Line” Counting Chamber, Improved Neubauer Ruling พบว่าสามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม [10]

4. ฤทธิ์ลดไข้

สารสกัด 85%[17] และ 95% ethanol[9] มีฤทธิ์ลดไข้ในสัตว์ทดลองที่ถูกทำให้เป็นไข้ด้วย *S.typhi* [17]และยีสต์ขนาด 300 mg/kg[9] สารที่ออกฤทธิ์คือ andrographolide[31] แต่สารสกัดน้ำและสารสกัด 50% ethanol ไม่มีฤทธิ์ลดไข้ในสัตว์ทดลองดังกล่าว [17]

5. การทดลองทางคลินิกใช้รักษาอาการไอและเจ็บคอ

โดยการทดลองเปรียบเทียบผลของฟ้าทะลายโจรขนาด 3 g/day และ 6 g/day กับ พาราเซตามอล พบว่ากลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจร 6 g/day และพาราเซตามอล สามารถลดอาการไข้และเจ็บคอมากกว่ากลุ่มที่ได้ฟ้าทะลายโจรขนาด 3 g/day อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในวันที่ 3 หลังการรักษา แต่ผลการรักษาไม่แตกต่างกันในวันที่ 7 ของการประเมินผล [32]

6. การทดลองทางคลินิกฤทธิ์ป้องกันและบรรเทาอาการหวัด

ฟ้าทะลายโจรให้ผลในการป้องกันหวัดและบรรเทาอาการหวัด การศึกษาในนักเรียนช่วงฤดูหนาว ให้กินยาเม็ดฟ้าทะลายโจรแห้ง ขนาด 200 mg/day ในเดือนแรกของการทดลองยังไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่กินยาและกลุ่มควบคุม หลังจาก 3 เดือนของการทดลอง อุบัติการณ์การเป็นหวัดลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม อัตราการเป็นหวัดในกลุ่มที่ได้รับฟ้าทะลายโจรเท่ากับ 20% ในขณะที่กลุ่มควบคุมมีอัตราการเป็นหวัดเท่ากับ 62% ผลในการป้องกันของยา (the attributable protective effect) เท่ากับ 33% [33]

การทดลองทางคลินิกเพื่อพิสูจน์ประสิทธิผลของสารสกัดฟ้าทะลายโจรในการรักษาอาการเนื่องจากหวัด (common cold) พบว่าสารสกัดจากใบฟ้าทะลายโจรขนาด 1,200 mg/day (เทียบเท่า andrographolide 48 มิลลิกรัม) สามารถใช้รักษาอาการเนื่องจากหวัดได้ โดยในวันที่ 4 ของการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับฟ้าทะลายโจรมีความรุนแรงของโรค อาการอ่อนเพลีย อาการหนาวสั่นเจ็บคอ และปวดเมื่อยกล้ามเนื้อลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก และยังลดจำนวนวันที่ติดเชื้อหวัดลงอีกด้วย [34]

การทดลองทางคลินิกแบบ Randomized double-blind placebo-controlled study เพื่อศึกษาประสิทธิผลของสารสกัดฟ้าทะลายโจรมาตรฐาน SHA-10 ในการบรรเทาอาการเนื่องจากหวัด (common cold) ในผู้ป่วย 158 คน โดยใช้ Visual analogue scale measurements (VAS) พบว่า SHA-10 ขนาด 1,200 mg/day (มี andrographolide และ deoxyandrographolide อย่างน้อย 60 mg/day) สามารถใช้รักษาอาการเนื่องจากหวัดได้ภายในวันที่ 2 ของการให้ยา กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารสกัดฟ้าทะลายโจร มีอาการอ่อนเพลีย นอนไม่หลับ เจ็บคอ และน้ำมูกไหลลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก[35]

การอักเสบ[36-43]

การอักเสบเป็นปฏิกิริยาที่ซับซ้อนของสิ่งมีชีวิตเพื่อที่จะป้องกันการทำลาย[44] หรือควบคุมอันตรายต่างๆไม่ให้ลุกลามออกไปยังบริเวณอื่นของร่างกาย โดยร่างกายมีการเพิ่มจำนวนเซลล์และผลิตผลของเซลล์ที่เกี่ยวข้องในกระบวนการอักเสบขึ้นมาต่อต้านตัวกระตุ้นที่ทำให้เกิดอาการอักเสบ ทั้งยังช่วยซ่อมแซมเนื้อเยื่อส่วนที่ถูกทำลาย[45-46] โดยผลของการอักเสบจะทำให้บริเวณนั้นเกิดอาการ (Symptoms) 4 ประการ คือ ปวด (pain), บวม (swelling), แดง (redness) และร้อน (heat) [45-46]

สิ่งที่มากระตุ้นให้เกิดการอักเสบ มีอยู่หลายสาเหตุด้วยกันคือ

1. Mechanical stimulus เช่น การกระแทก (Trauma)
2. Chemical stimulus ได้แก่ สารเคมีต่างๆ ยา หรือพวก Toxin
3. Infectious stimulus ได้แก่ เชื้อโรค หรือจุลชีพต่างๆ เช่น แบคทีเรีย ไวรัส รา

โดยเราสามารถแบ่งการอักเสบออกเป็น 2 ชนิด คือ

1. การอักเสบชนิดเฉียบพลัน (acute inflammation)
2. การอักเสบชนิดเรื้อรัง (chronic inflammation)

การอักเสบชนิดเฉียบพลัน (acute inflammation) [10]

เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นทันทีและรวดเร็วโดยใช้ระยะเวลาสั้น และกินเวลาไม่นาน ทั้งนี้ขึ้นกับสาเหตุชักนำ โดยพยาธิสภาพทั่วไปประกอบด้วย การขยายขนาดของหลอดเลือดเล็ก พร้อมกับการคั่งของเม็ดเลือดแดง ทำให้เกิดการบวมทั่วไปของเนื้อเยื่อบริเวณอักเสบ โดยเซลล์อักเสบที่พบร่วมเป็นเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด polymorphonuclear (PMN) เป็นส่วนใหญ่ นอกจากนี้อาจพบการตายของเซลล์เนื้อเยื่อบริเวณอักเสบร่วมด้วย ซึ่งขึ้นกับชนิดและระยะเวลาของสาเหตุชักนำ

การอักเสบชนิดเรื้อรัง (chronic inflammation) [10]

เป็นการอักเสบที่เกิดขึ้นช้า กินระยะเวลานาน ขึ้นกับชนิดของสาเหตุชักนำและระยะเวลาของการอักเสบ อาจพบพยาธิสภาพร่วมในการซ่อมแซม เช่น เกิดการพอกของเยื่อพังผืด (fibrosis) และสารหินปูน (calcification) หรือบางรายพบการสร้างเซลล์เนื้อเยื่อใหม่ขึ้นทดแทนที่ตายไป เป็นต้น หรือเกิดจากการอักเสบชนิดเฉียบพลันและต่อมากลายเป็นชนิดเรื้อรัง เนื่องจากสาเหตุชักนำยังไม่ถูกกำจัดออกไป โดยมักพบเซลล์อักเสบเม็ดเลือดขาวชนิด mononuclear cells เช่น lymphocytes, plasma cells หรือ macrophages เป็นต้น

โดยในที่นี่จะขอกล่าวถึงเฉพาะการอักเสบแบบเฉียบพลัน

กลไกลการอักเสบแบบเฉียบพลัน

1. **เกิดการเปลี่ยนแปลงในหลอดเลือด** [46-47]

เกิดในหน่วยที่เล็กที่สุดของหลอดเลือด คือ เส้นเลือดฝอย (capillary) ซึ่งมีโครงสร้างลักษณะสานกันเป็นร่างแห โดยที่บริเวณส่วนต้นเป็นหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก เรียกว่า arteriole และส่วนปลายของร่างแหเป็นหลอดเลือดดำขนาดเล็ก เรียกว่า venule

ในระยะแรกของการอักเสบ เนื้อเยื่อบริเวณอักเสบตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงทันที โดยหลอดเลือดขนาดเล็ก (arterioles) จะหดตัวและตีบลง (vasoconstriction) ภายในระยะเวลาสั้นๆ ไม่กี่ วินาที จากนั้นจะขยายออก (vasodilatation) และปล่อยให้เลือดไหลเข้ามาในร่างแหของหลอดเลือดฝอย

ในขณะเดียวกันความดันเลือดในเส้นเลือดฝอยเพิ่มมากขึ้น เนื่องจากการหดตัวของ endothelial cells ที่บุผนังหลอดเลือด เป็นผลให้ของเหลวในเส้นเลือดฝอยและ plasma protein ต่างๆ ไหลผ่านผนังหลอดเลือดออกสู่ภายนอก (interstitial tissue) เกิดการสะสมของเหลวในเนื้อเยื่อบริเวณดังกล่าว (increase vascular permeability)

สาเหตุที่ทำให้ของเหลวรั่วไหลออกจากหลอดเลือดเข้าสู่ภายนอกได้ มีดังนี้

1. การหดตัวของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial contraction) จากผลของสารเคมี histamine, bradykinin และ leukotriene ฯลฯ ทำให้เกิดช่องว่างในหลอดเลือดดำ (venule) และขยายกว้างขึ้น ของเหลวรั่วไหลออกได้สะดวกขึ้น ทั้งนี้เนื่องจากหลอดเลือดดำมี receptors ที่จับสารเคมีเหล่านี้เป็นจำนวนมาก ซึ่งปกติไม่พบในเส้นเลือดฝอยและหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (arterioles)

2. ช่องว่างระหว่างเซลล์บุผนังหลอดเลือดหดตัว (junctional retraction) เกิดจากการกระตุ้นของสารพวก cytokines เช่น interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF) และ interferon-gamma (IFN-γ) เป็นต้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในโครงสร้างของเซลล์ที่บุผนังหลอดเลือด โดยเฉพาะพวก cytoskeleton และ junctional complex เป็นผลให้เซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cells) หดตัวแยกออกจากกัน เกิดช่องว่างระหว่างเซลล์มากขึ้น ส่งผลให้ของเหลวรั่วไหลออกจากหลอดเลือดได้สะดวกขึ้น

3. เกิดการทำลายเซลล์ผนังหลอดเลือดโดยตรง (direct injury) เซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) ตายหรือหลุดร่อน จากผลการทำลายเยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium) โดยตรง เช่น จากการถูกไฟเผา หรือน้ำร้อนลวกอย่างรุนแรง หรือถูกทำลายจากสารพิษของจุลชีพต่างๆ เป็นต้น ทำให้ของเหลวไหลออกจากหลอดเลือดเข้าสู่บริเวณใกล้เคียงอย่างรวดเร็ว และกินเวลานานเป็นชั่วโมง หรือจนกว่าเส้นเลือดที่ถูกทำลายได้รับการซ่อมแซม หรือเกิดก้อนเลือดแข็งจับติดผนังหลอดเลือด (thrombosis)

4. เกิดการรั่วไหลขณะเม็ดเลือดขาวไชทะลุผ่านผนังหลอดเลือด (leukocyte-dependent leakage) ในระยะแรกของการอักเสบ ขณะเม็ดเลือดขาวไชทะลุผ่านผนังหลอดเลือด อาจปล่อยสารเคมีที่เกิดจากขบวนการสันดาปของออกซิเจน (toxic oxygen species) หรือ เอ็นไซม์ เข้าทำลายเซลล์ผนังหลอดเลือด ทำให้ของเหลวไหลออกสู่ภายนอก

5. เกิดจากการสร้างเซลล์บุผนังหลอดเลือดใหม่ (regenerating endothelium) ในขณะเกิดการซ่อมแซมในร่างกาย จะมีการสร้างเส้นเลือดฝอยใหม่ (angiogenesis) เซลล์บุผนังหลอดเลือดที่เกิดขึ้นใหม่ยังไม่แข็งแรง ทำให้เกิดช่องว่างระหว่างเซลล์ได้ง่าย ของเหลวในหลอดเลือดที่เกิดใหม่เหล่านี้ จึงไหลออกสู่ภายนอกได้สะดวก ทำให้เกิดการบวมขึ้น

2. เกิดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เม็ดเลือดขาว [45-46]

เม็ดเลือดขาวมีการเคลื่อนที่ออกจากผนังหลอดเลือด (extravasation) ตามขั้นตอนดังนี้

2.1 เม็ดเลือดขาวเกาะติดผนังหลอดเลือด และเคลื่อนย้ายไปยังบริเวณที่มีการอักเสบ (Adhesion and transmigration) โดยจะเกิดเฉพาะผนังของหลอดเลือดดำขนาดเล็ก (venule) เท่านั้น ทั้งนี้อาศัยการเกาะจับของ receptors ที่เรียกว่า adhesive molecules (อนุภาคเกาะจับ) ซึ่งพบอยู่บนผนังเซลล์ของเม็ดเลือดขาวและของเซลล์บุผนังหลอดเลือด (endothelial cell) เปรียบเสมือนการจับกันของ ลูกกุญแจกับแม่กุญแจ โดยอาศัยสารเคมีบางอย่างเป็นตัวช่วยสร้าง receptors เหล่านี้ เช่น สารเคมีชักนำ (chemoattractants) และสาร cytokines บางชนิด

(เช่น IL-1) อนุภาคเกาะจับเหล่านี้ ได้แก่ สารในตระกูล selectins (เช่น ELAM-1 บนเซลล์ผนังหลอดเลือด และ LAM-1 บนพื้นผิวเซลล์เม็ดเลือดขาว เป็นต้น), immunoglobulins (เช่น ICAM-1 และ VCAM-1 บนผนังหลอดเลือด) และ integrins (เช่น beta2 integrins LFA-1, MAC-1, และ beta1 integrin VLA-4)

2.2 เกิดการชักนำด้วยสารเคมีและการกระตุ้นเม็ดเลือดขาว (chemotaxis and leukocyte activation) เม็ดเลือดขาวที่ออกสู่ภายนอกหลอดเลือด จะถูกชักนำด้วยสารเคมีเพื่อเข้าหาบริเวณอักเสบ เรียกขบวนการนี้ว่า chemotaxis สารเคมีชักนำจากภายนอกที่พบบ่อยได้แก่ ผลิตผลจากเชื้อแบคทีเรียซึ่งเป็นสาร polypeptides หรือ สารจำพวกไขมัน (lipid substances) เป็นต้น นอกจากนี้ยังมีสารเคมีชักนำจากภายในร่างกาย เช่น สารที่เกิดจากระบบ complement โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารประกอบเชิงซ้อนจากอนุภาค 3 ชนิด (trimolecular complex) ของ complement C5, C6 และ C7 รวมถึงผลิตผลที่เกิดจาก C3 และ C5 ได้แก่ C3a และ C5a รวมทั้งสารพวก cytokines และสารเมตาบอไลท์ที่ได้จาก arachidonic acid ซึ่งเป็น phospholipids ในเยื่อหุ้มเซลล์ (cell membrane) ได้แก่ leukotriene B_4 เป็นต้น

การสร้างสาร second messengers ภายในเซลล์เกิดจาก สารเคมีชักนำ (chemoattractants) จับกับตัวรับ (receptors) บนผนังเซลล์เม็ดเลือดขาว ทำให้เกิดการกระตุ้นต่อเอนไซม์ phospholipase C (โดยอาศัยสาร G-protein) ก่อให้เกิดปฏิกิริยา hydrolysis ต่อสารเคมี phosphotidylinositol-4,5-biphosphate (PIP_2) ไปเป็นสาร inositol-1,4,5-triphosphate (IP_3) และ diacylglycerol (DAG) พร้อมกับการหลั่งแคลเซียมอิออน (Ca^{++}) จากแหล่งสะสมภายในเซลล์และภายนอกเซลล์ ทำให้เกิดการเหนี่ยวนำให้ actin และ myosin ทำงาน จึงเกิดการเคลื่อนไหวของเซลล์ โดยไซโตพลาสซึมถูกผลักดันไปข้างหน้า พร้อมกับยื่นแขนที่มีเยื่อหุ้มเซลล์ออกไปด้านหน้า เรียกว่า pseudopod และดึงเอาส่วนอื่นๆ ที่เหลือของเซลล์ตามติดไป เซลล์จึงเกิดการเคลื่อนที่ไปด้านหน้า

3. **การกินสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis)**[44] ลำดับเหตุการณ์ดังนี้

3.1 การแยกแยะและเข้าประชิด (recognition and attachment) โดยทั่วไปสิ่งแปลกปลอมที่ทำให้เกิดการอักเสบจะถูกเม็ดเลือดขาวหรือ macrophages จับกินต้องอาศัยสารเคมีชนิดหนึ่งก่อน เรียกสารนั้นว่า ออบโซนิน (opsonins) โดยสารนี้จะไปเกาะจับกับ receptors บนผนังเม็ดเลือดขาวอีกต่อหนึ่ง มิเช่นนั้นเม็ดเลือดขาวจะจับกินสิ่งแปลกปลอมไม่ได้ เนื่องจากพื้นผิวของทั้งสองมีประจุไฟฟ้าเหมือนกัน จึงเกิดแรงผลักดันให้ออกห่างจากกัน สาร

opsonins ที่สำคัญได้แก่ Fc fragment ของ immunoglobulin G (IgG) และ C3b (หรือเรียกว่า opsonin fragment ของ C3) ซึ่งสามารถถูกกระตุ้นให้สร้างขึ้นได้จาก immune (Ag-Ab complex) หรือสารเคมี หรือผลิตผลจากจุลชีพ แต่ในบางกรณีมีข้อยกเว้นไม่ต้องอาศัย opsonin โดยเม็ดเลือดขาวจะตรวจจับหาสาร lipopolysaccharides บนผนังเซลล์จุลชีพได้เอง แล้วจึงเข้าเขมือบจุลชีพต่อไป

3.2 การเข้าเขมือบ (engulfment) ภายหลังจาก opsonins จับกับ receptors บนผนังเซลล์เม็ดเลือดขาวแล้ว เกิดการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือดขาวผ่านทาง receptors โดยอาศัยสารบางอย่างร่วมในการกระตุ้นเม็ดเลือดขาว ได้แก่ สารที่ปกติพบอยู่ระหว่างเซลล์ (extracellular matrix) เช่น fibronectin และ laminin หรือ สารจำพวก cytokines บางชนิด จนในที่สุดเกิดปฏิกิริยาต่างๆ ขึ้นที่เยื่อหุ้มเซลล์ สุดท้ายได้ second messengers และ free calcium เป็นปฏิกิริยาต่อเนื่องจนเกิดการเคลื่อนที่ของเซลล์ดังได้กล่าวมาข้างต้น แขน pseudopods ยื่นออกไปล้อมรอบสิ่งแปลกปลอมและรวบเข้ามาในเซลล์ เกิดเป็นถุงน้ำกลมหุ้มด้วยเยื่อบางของเยื่อหุ้มเซลล์ (phagosome) ภายในบรรจุสิ่งแปลกปลอมที่กินเข้ามา ต่อจากนั้น lysosome ที่มีอยู่ในไซโตพลาสซึม ตรงเข้าประชิด phagosome จากนั้น membrane ทั้ง 2 จะรวมกันเกิดเป็น phagolysosome และเม็ด (granules) ที่บรรจุอยู่ใน lysosome ซึ่งมี enzyme ย่อยสิ่งแปลกปลอมจะแตกออกปล่อยสารเคมีช่วยย่อยเข้าสู่ phagolysosome

3.3 เข้าทำลายและย่อย (killing and degradation) ภายหลังจาก phagocytosis สารเคมีในเม็ด lysosome จะทำการย่อยสิ่งแปลกปลอมใน phagolysosome การย่อยนี้เกิดการเผาผลาญโดยอาศัยออกซิเจน เกิดการสันดาปสารจำพวกแป้ง (glycogenolysis) โดยผ่านกระบวนการ hexose-monophosphate shunt และในที่สุดได้สารก่อปฏิกิริยาจากออกซิเจนหลายชนิด (reactive oxygen metabolites)

สารชักนำการอักเสบ (inflammatory chemical mediators) แบ่งเป็น 2 ส่วนใหญ่

1. **สารชักนำการอักเสบที่ได้มาจากเซลล์** [47-48]

1.1 Histamine พบได้ทั่วไปในเนื้อเยื่อ พบมากใน mast cells ซึ่งอยู่ตามเนื้อเยื่อรอบๆ หลอดเลือด นอกจากนี้ยังพบใน basophils และ platelets สาร histamine ทำให้เกิดการขยายหลอดเลือดแดงขนาดเล็ก (arterioles) และเพิ่ม vascular permeability ของหลอดเลือดดำขนาดเล็ก (venule) ทำให้เกิดการหดตัวของผนังหลอดเลือดดำ (venule) และขยายช่องว่างระหว่างเซลล์บุผนังหลอดเลือด (interendothelial cell junction)

1.2 Serotonin (5-Hydroxytryptamine) เช่นเดียวกับ สาร histamine พบได้ใน platelets และ enterochromaffin cells.

1.3 Lysosomal compounds เป็นสารเคมีที่พบในเม็ด lysosomes ของเม็ดเลือดขาวและเซลล์ monocytes โดยเมื่อปล่อยออกมานอกเซลล์มีผลชักนำให้เกิดการอักเสบได้ สารเคมีใน lysosome มีหลายชนิด ที่สำคัญรวมเรียกว่า proteases (เช่น elastase, collagenase, proteinase เป็นต้น) สารต่างๆ เหล่านี้ทำลายเนื้อเยื่อในร่างกาย ในขณะเดียวกันร่างกายก็ได้สร้างสารต่อต้านสารเคมีเหล่านี้ เรียกว่า antiproteases ที่สำคัญ ได้แก่ สาร alpha1-antitrypsin ซึ่งปกติจะคอยต้านตัวทำลาย คือ elastase

2. สารชักนำการอักเสบที่สร้างขึ้นใหม่ [49-50]

2.1 Prostaglandins อยู่ในกลุ่ม eicosanoids ได้จากการย่อย arachidonic acid (AA) ด้วยเอนไซม์ cyclooxygenase โดย prostaglandins จะถูกย่อยต่อไปได้สารต่างๆกันตามแต่ชนิดของเอนไซม์ เช่น ถูกย่อยด้วยเอนไซม์บนเกร็ดเลือด (platelets) ได้ thromboxane (TXA_2) ช่วยให้เกร็ดเลือดจับติดกัน (platelet aggregation promoter) และทำให้เส้นเลือดหดตัว หรือถูกย่อยด้วยเอนไซม์บนเซลล์บุผนังหลอดเลือด ได้เป็น prostacyclin (PGI_2) ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและห้ามการจับกันของเกร็ดเลือด (platelet aggregation inhibitor) นอกจากนี้มีสาร prostaglandins ชนิดอื่นๆอีก เช่น PGD_2 PGE_2 และ PGF_2 สารเหล่านี้มีส่วนร่วมทำให้เกิดการอักเสบ เช่น ทำให้หลอดเลือดขยายตัวและส่งเสริมการบวม เป็นต้น

2.2 Leukotrienes อยู่ในกลุ่ม eicosanoids ได้จากการย่อย arachidonic acid (AA) ด้วยเอนไซม์ lipoxygenase สาร leukotrienes มีหลายชนิด เช่น LTA_4 LTB_4 ทำให้เม็ดเลือดขาวจับติดกัน ส่วน LTC_4 LTD_4 และ LTE_4 ทำให้หลอดเลือดหดตัวและเพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือด รวมทั้งทำให้หลอดลมบีบรัด (bronchospasm)

2.3 Platelet activating factor (PAF) เป็นสารชักนำการอักเสบ มีแหล่งกำเนิดมาจากสาร phospholipid ในเยื่อหุ้มเซลล์ มีคุณสมบัติทำเกิด platelet aggregation และเร่งการปลดปล่อยเกร็ดเลือดเข้าสู่กระแสเลือด (platelet release) นอกจากนี้ยังทำให้หลอดเลือดและหลอดลมหดตัว (vasoconstriction and bronchoconstriction) ในกรณีที่พบปริมาณเล็กน้อยในเลือดกลับช่วยให้หลอดเลือดขยายตัว และเพิ่มคุณสมบัติการซึมผ่านของผนังหลอดเลือดดำขนาดเล็ก (increased venular permeability) ในขณะเดียวกันสาร PAF ยังช่วยการเกาะติดผนังหลอดเลือดของเม็ดเลือดขาว และช่วยเร่งการสร้างสาร eicosanoids ในเซลล์อีกด้วย

2.4 Cytokines เป็นสารพวก polypeptides สร้างในเซลล์หลายชนิด โดยเฉพาะอย่างยิ่งในเซลล์ lymphocyte และ macrophage สาร cytokines ที่สำคัญได้แก่ interleukin-1 (IL-1), tumor necrosis factor (TNF) และ interleukin-8 (IL-8) และมีบทบาทสำคัญในการเกิดการอักเสบ โดยเฉพาะในเซลล์บุผนังหลอดเลือด จะช่วยสร้าง adhesion molecules เพื่อให้เซลล์เม็ดเลือดขาวเกาะติดกับผนังหลอดเลือด และช่วยสร้าง cytokines และ growth factors ตัวอื่นๆ อีกทั้งยังช่วยการสร้างสาร eicosanoids และ NO (nitric oxide) นอกจากนี้ยังเป็นตัวช่วยเร่งปฏิกิริยาของเซลล์อื่นๆ เช่น เซลล์เม็ดเลือดขาว เซลล์ fibroblasts และทำให้เกิดอาการทางคลินิกอื่นๆ เมื่อเกิดการอักเสบ เช่น ไข้ เป็นต้น

2.5 Nitric oxide (NO) เป็นก๊าซอนุภาคอิสระที่ละลายในน้ำ (soluble free radical gas) ปกติผลิตจากเซลล์บุผนังหลอดเลือดจากเซลล์กินสิ่งแปลกปลอม และเซลล์ประสาทในสมอง ทำให้เกิดการขยายหลอดเลือด (vasodilation) เนื่องจากก๊าซไนตริกออกไซด์ (NO) ไปเร่งปฏิกิริยาทำให้เกิดการเพิ่มปริมาณของ cGMP (cyclic guanosine monophosphate) เป็นผลให้เซลล์กล้ามเนื้อในหลอดเลือดผ่อนคลาย และเกิดการขยายหลอดเลือด นอกจากนั้นยังทำให้เกร็ดเลือดจับกันเป็นก้อน และติดแน่นกับผนังหลอดเลือด และยังทำปฏิกิริยากับ superoxide ได้สาร oxidant ที่สำคัญคือ nitrogen dioxide กับสาร hydroxyl radical ดังนี้

$$NO + O_2 \text{ ------> } NO_2 + OH^-$$

โดยในภาวะช็อค (shock) หลอดเลือดในร่างกายจะขยายตัว เนื่องจาก NO ที่ผลิตจากเซลล์กินสิ่งแปลกปลอม (macrophage)

2.6 Oxygen-derived free radicals (อนุภาคอิสสระจากออกซิเจน) กลุ่มอนุภาคอิสสระเหล่านี้ ถูกปลดปล่อยออกจากเซลล์เม็ดเลือดขาว สารเหล่านี้เกิดจากปฏิกิริยาต่อเนื่อง oxidation ของสาร NADPH ได้สาร superoxide ซึ่งจะทำปฏิกิริยาต่อไปเป็น H_2O_2, OH^- และสารพิษอื่นๆ ที่เกิดจากการทำปฏิกิริยา กับ nitric oxide (NO) ในร่างกายมีสารช่วยต้านอนุภาคอิสระเหล่านี้ เรียกว่า antioxidant ซึ่งเป็นกลไกคอยปกป้องร่างกาย

3. **สารชักนำการอักเสบที่มีอยู่ในพลาสมา** [47-48]

3.1 พวกที่ได้จากกระบวนการปฏิกิริยาภูมิต้านทาน ในส่วน complement activation ได้แก่ C3a, C5a และ C5b-9

3.2 Kinin system ได้แก่ bradykinin ช่วยเพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือด ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อที่ผนังหลอดเลือดหดตัว เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด และมีส่วนร่วมทำให้เกิดการปวด (pain)

3.3 Coagulation system สารที่ได้จากระบบการแข็งตัวของเลือด มีคุณสมบัติและบทบาทสำคัญในการชักนำให้เกิดการอักเสบ ในขั้นตอนสุดท้ายของระบบสาร thrombin เปลี่ยนสาร fibrinogen ไปเป็น fibrin ทำให้ได้ สาร fibrinopeptides หลายชนิด ซึ่งมีคุณสมบัติเพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือด และชักนำเม็ดเลือดขาว นอกจากนี้สาร thrombin เองยังมีคุณสมบัติกระตุ้นการสร้างอนุภาคเกาะติด (adhesion molecules) และเร่งการสร้างเยื่อเกี่ยวพัน (fibroblast proliferation)

3.4 Fibrinolysis system สำหรับระบบทำลายการแข็งตัวของเลือด จะละลายก้อน fibrin ที่เกิดจากระบบการแข็งตัวของเลือด ได้สารที่แตกกระจายออกมาหลายชนิด ที่เรียกว่า fibrin degradation products ซึ่งมีคุณสมบัติ เพิ่มการซึมผ่านผนังหลอดเลือด สารสำคัญ ของระบบนี้ ได้แก่ plasmin ซึ่งเป็นผลิตผลจาก plasminogen โดยอาศัยเอนไซม์ที่เรียกรวมว่า plasminogen activator พบได้ในผนังหลอดเลือดเม็ดเลือดขาว และเนื้อเยื่ออื่นๆ สาร plasmin เป็นตัวการสำคัญที่ละลายก้อน fibrin เพื่อทำลายการแข็งตัวของเลือด

วัสดุอุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย

วัสดุ

1. **สมุนไพร**

   ฟ้าทะลายโจร (แคปซูล) ที่ขายในท้องตลาด 1 ตัวอย่าง ผลิตจากบริษัทแห่งหนึ่ง

2. **อุปกรณ์และเครื่องมือ**

   - เครื่องชั่งน้ำหนักผงยา (Sartorius)
   - เครื่องชั่งน้ำหนักหนูทดลอง (Triple beam balance, Model 700, USA)
   - กล้องจุลทรรศน์
   - Neubauer Counting Chamber (BLAU BRAND®, Germany)
   - Micropipette (GILSON®, France)
   - Spectrophotometer (Pharmacia LKB, Novospec II)
   - Sonorex (BANDELIN®, Germany)
   - กระบอกฉีดยาอินซูลิน 1 ml. (NIPRO® U-100)
   - Hypodermic needle 24Gx1" (NIPRO®)
   - Hypodermic needle 22Gx1.5" (TERUMO®)
   - Vortex Mixture (Scientific industries, INC, USA)
   - เครื่องปั่นแยกของเหลว (Universal 16A, Hettich)
   - ถุงมือยางตรวจโรค (GPO, Thailand)
   - กระดาษ Kim-wipes (Kimberly-Clark® corp, Germany)

   และอุปกรณ์อื่นๆ เช่น เครื่องแก้วขนาดต่างๆ, Syringe และ แผ่นสไลด์ เป็นต้น

3. **สารเคมี**

   - Carrageenan (Sigma Chemical Co., USA)
   - Acetic acid (Sigma Chemical Co., USA)
   - 0.9% NSS injection U.S.P. (Otsuka Co., Thailand)
   - Indomethacin (Sigma Chemical Co., USA)
   - Heparin (Leo Pharmaceutical, Denmark)
   - Evans Blue (Sigma Chemical Co., USA)
   - Phosphate buffered free Ca^{2+},Mg^{2+}(Sigma Chemical Co., USA)

4. **สัตว์ทดลอง**

หนูถีบจักรเพศผู้ น้ำหนัก 35-40 กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ มหาวิทยาลัยมหิดล ศาลายา จ.นครปฐม การทดลองนี้ได้ผ่านการอนุมัติจาก คณะกรรมการกำกับและดูแลการใช้สัตว์ทดลอง คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล ให้ดำเนินการวิจัยได้

วิธีการวิจัย

การทดลองของโครงการพิเศษนี้แบ่งออกเป็น 2 ส่วน ได้แก่ การศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือด (vascular permeability) และ การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte migration)

1. การศึกษาฤทธิ์ในการยับยั้งการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือด (vascular permeability)

โดยการใช้ผงใบฟ้าทะลายโจรที่มีจำหน่ายในท้องตลาด นำมาทดลองในหนูถีบจักร ดัดแปลงตามวิธีของ Whittle BA.[52] และ Sing *et al*.[53] โดยแบ่งหนูถีบจักรออกเป็น 6 กลุ่มๆละ 5-6 ตัวดังนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มหนูปกติ (Normal control) (ป้อน vehicle : น้ำเปล่า) ฉีด 0.9%NSS

กลุ่มที่ 2-6 ฉีด 0.6% acetic acid โดยแบ่งเป็น

กลุ่มที่ 2 กลุ่มควบคุม (Inflammatory control) (ป้อน vehicle : น้ำเปล่า)

กลุ่มที่ 3-5 กลุ่มทดลอง (ป้อนฟ้าทะลายโจรขนาด 200,400 และ 800 มก./กก.)

กลุ่มที่ 6 กลุ่มได้รับสารมาตรฐาน (ป้อน Indomethacin 10 มก./กก.)

<u>ขั้นตอนการทดลอง</u>

1. ป้อนสารต่างๆ ให้หนูแต่ละกลุ่มตามที่กำหนด ทิ้งไว้นาน 30 นาที
2. สลบหนูด้วยอีเทอร์ จากนั้นฉีด Evans blue solution (25 มก./กก.) เข้าทางหลอดเลือดดำของหนูถีบจักร ทิ้งไว้ 15 นาที
3. ฉีดสารละลาย 0.6% acetic acid in 0.9%NSS (10 มล./กก.) เข้าทางช่องท้องของหนู ทิ้งไว้ 30 นาที ในกลุ่มที่ 2-6 และฉีด 0.9%NSS ในกลุ่มที่ 1
4. ดมสลบด้วยอีเทอร์จนตาย จากนั้น lavage ช่องท้องของหนูถีบจักรด้วย 0.9%NSS ที่ผสม heparin 5 ยูนิต/มล. ปริมาณ 10 มล.
5. นำของเหลวที่ได้ไปวัดปริมาณการดูดกลืนแสงด้วย spectrophotometer ที่ความยาวคลื่นแสง 610 nm
6. เปรียบเทียบผลการทดลองของกลุ่มต่างๆ

2. การศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte migration)

โดยการใช้ฟ้าทะลายโจร (แคปซูล) ที่มีจำหน่ายในท้องตลาด นำมาทดลองในหนูถีบจักร ตามวิธีของ Gupta *et al.*[51] โดยแบ่งหนูถีบจักรออกเป็น 5 กลุ่มๆ ละ 5-6 ตัวดังนี้

กลุ่มที่ 1 กลุ่มควบคุม (ป้อน vehicle : น้ำเปล่า)

กลุ่มที่ 2-4 กลุ่มทดลองป้อนฟ้าทะลายโจรขนาดต่างๆ (200,400 และ 800 มก./กก.)

กลุ่มที่ 5 กลุ่มได้รับสารมาตรฐาน (ป้อน Indomethacin 10 มก./กก.)

<u>ขั้นตอนการทดลอง</u>

1. ป้อนสารต่างๆ ให้หนูแต่ละกลุ่มตามที่กำหนด ทิ้งไว้นาน 30 นาที
2. ฉีดสารละลาย 0.75% carrageenan ปริมาณ 0.3 มล. ทางช่องท้องของหนูทิ้งไว้ 4 ชั่วโมง
3. ดมสลบด้วยอีเทอร์จนตาย จากนั้น lavage ช่องท้องของหนูด้วย phosphate buffer saline ปราศจาก Ca^{2+} และ Mg^{2+} ปริมาณ 5 มล.
4. นำของเหลวที่ได้ไปส่องกล้องจุลทรรศน์ เพื่อนับจำนวนเซลล์เม็ดเลือดขาว โดยใช้ Neubauer counting chamber
5. เปรียบเทียบผลการทดลองของกลุ่มต่างๆ

ผลการวิจัย

1. ผลของฟ้าทะลายโจรในการยับยั้งการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือด

การฉีด acetic acid เข้าในช่องท้องของหนูจะทำให้เกิดการอักเสบอย่างเฉียบพลัน ส่งผลให้เพิ่ม vascular permeability เกิดการรั่วออกมาของสารในหลอดเลือด จากผลการทดลอง แสดงให้เห็นว่าผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจรในปริมาณ 200, 400 และ 800 มก./กก.สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) โดยมีความแรงแปรตามขนาดของฟ้าทะลายโจรที่ให้ คิดเป็นเปอร์เซ็นต์การยับยั้งได้ 63.05, 79.68 และ 91.65 % ตามลำดับ โดยฤทธิ์ของ indomethacin ขนาด 10 มก./กก. สามารถยับยั้งได้ 92.73 % (ตารางที่ 1, 2 และรูปที่ 1, 2)

2. ผลของฟ้าทะลายโจรในการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวในหนูถีบจักร

การฉีด carrageenan เข้าในช่องท้องของหนูจะทำให้เกิดการอักเสบอย่างเฉียบพลันก่อให้เกิดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวออกนอกหลอดเลือด จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจรในปริมาณ 200, 400 และ 800 มก./กก. สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p<0.001$) โดยมีความแรงแปรตามขนาดของฟ้าทะลายโจรที่ให้ คิดเป็นเปอร์เซ็นต์การยับยั้งได้ 28.83, 48.06 และ 59.52 % ตามลำดับ โดยฤทธิ์ของ indomethacin ขนาด 10 มก./กก. สามารถยับยั้งได้ 64.23 % (ตารางที่ 3, 4 และรูปที่ 3, 4)

ตารางที่ 1 ผลการเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว (n=5-6)

Experimental Group	Dose (mg/kg)	Dye Extravasation (µg/mouse) (Mean ± S.E.M.)
Normal Control	-	0.74 ± 0.11
Inflammatory Control	-	12.45 ± 1.05 ###
Andrographis paniculata	200	4.60 ± 0.24***
	400	2.53 ± 0.22***
	800	1.04 ± 0.07***
Indomethacin	10	0.90 ± 0.19***

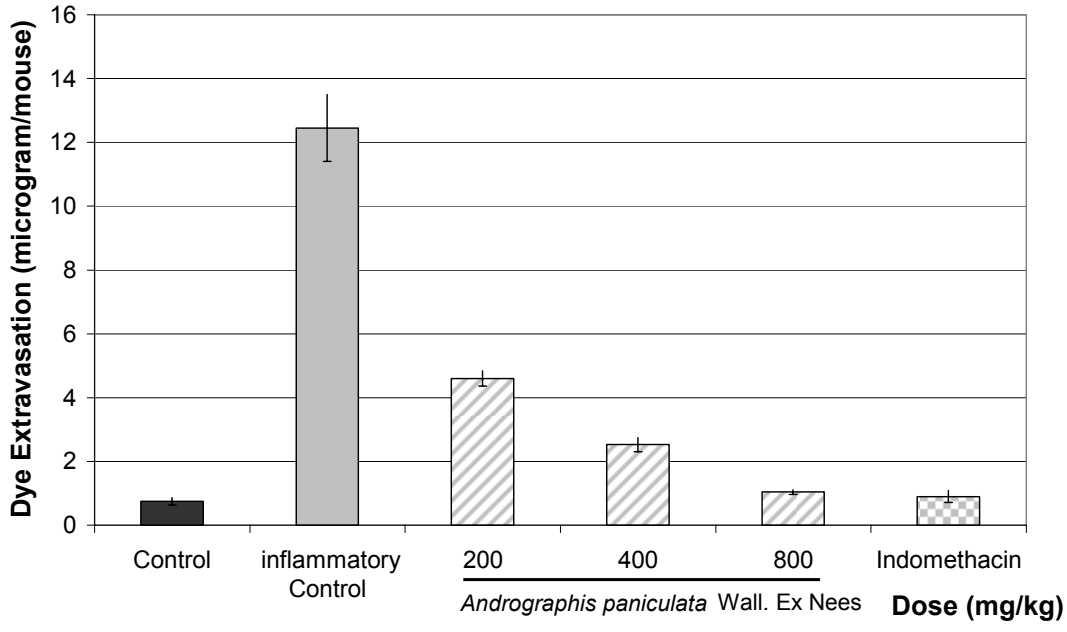
NS

p<0.001 compared with normal control group

*** P<0.001 compared with inflammatory control group

NS = Non-significant difference

รูปที่ 1 ผลการเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูขาว (n=5-6)



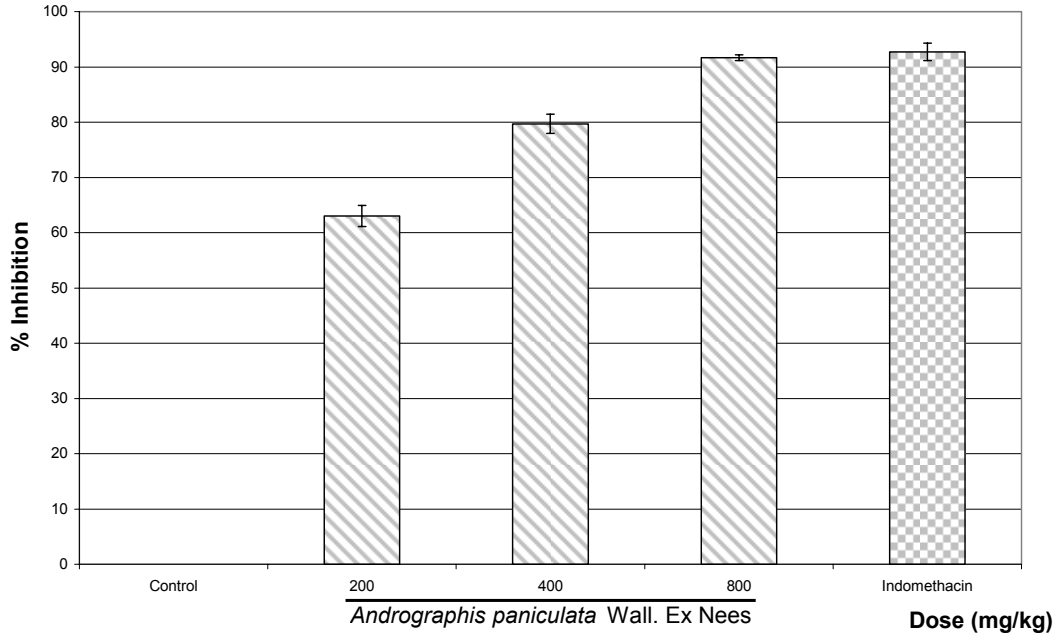
ตารางที่ 2 เปอร์เซ็นต์การเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูขาว (n=5-6)

Experimental group	Dose (mg/kg)	% inhibition (Mean)
Control	-	-
Andrographis paniculata	200	63.05
	400	79.68
	800	91.65
Indomethacin	10	92.73

NS

NS = Non-significant difference

รูปที่ 2 เปอร์เซ็นต์การยับยั้ง vascular permeability ของฟ้าทะลายโจรขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก.และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูขาว (n=5-6)



ตารางที่ 3 ผลการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว (n=5-6)

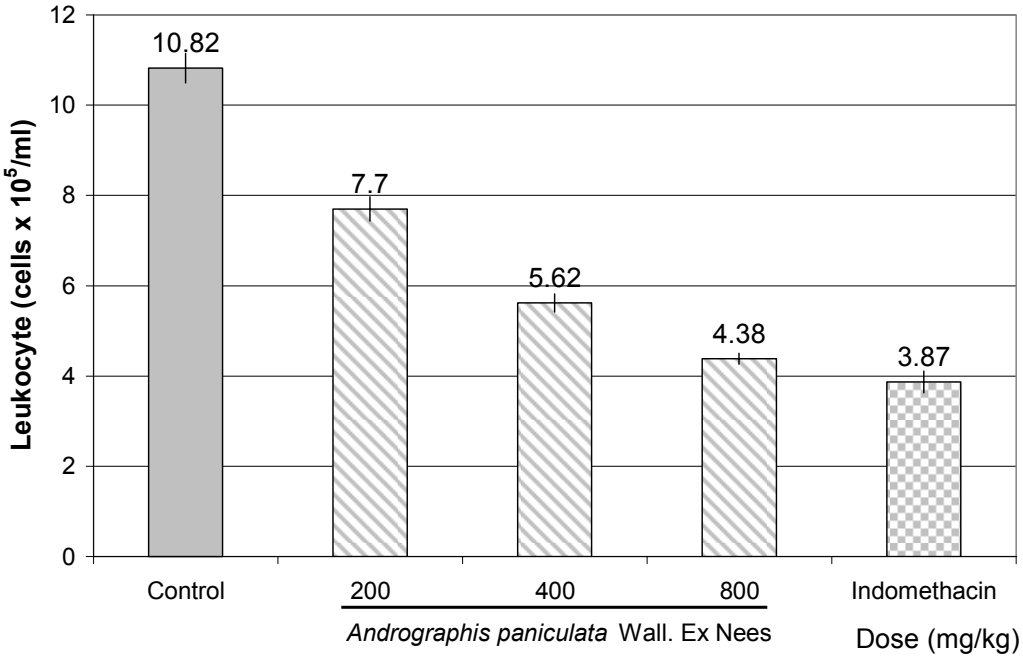
Experimental group	Dose (mg/kg)	leukocyte (cellsx10^5/ml) (Mean ± S.E.M.)
Control	-	10.82 ± 0.33
Andrographis paniculata	200	7.70 ± 0.27 ***
	400	5.62 ± 0.20***
	800	4.38 ± 0.12***
Indomethacin	10	3.87 ± 0.24***

NS

*** p<0.001 compared with control group

NS = Non-significant difference

รูปที่ 3 ผลการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว (n=5-6)



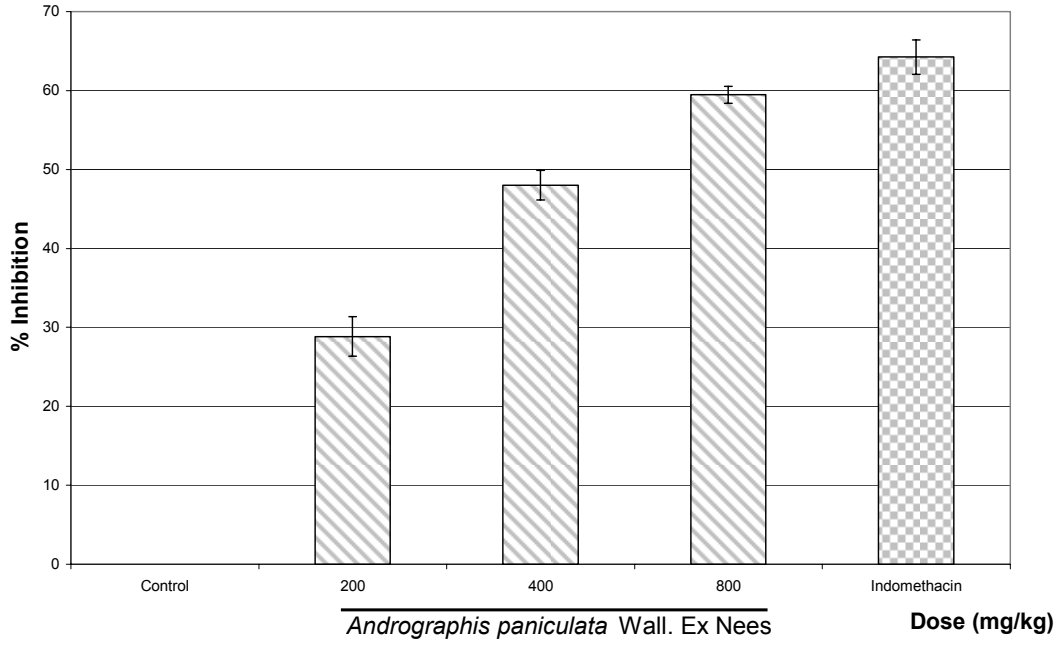
ตารางที่ 4 เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว (n=5-6)

Experimental group	Dose (mg/kg)	% inhibition (Mean)
Control	-	-
Andrographis paniculata	200	28.83
	400	48.06
	800	59.52
Indomethacin	10	64.23

NS

NS = Non-significant difference

รูปที่ 4 เปอร์เซ็นต์การยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูขาว (n=5-6)



วิจารณ์ผลการทดลอง

การอักเสบเฉียบพลันเป็นปฏิกิริยาป้องกันตนเองของร่างกายต่อการบาดเจ็บของเนื้อเยื่อ ซึ่งประกอบด้วยการตอบสนอง 2 ประการคือ ปฏิกิริยาของหลอดเลือด (vascular response) และปฏิกิริยาของเซลล์ (cell response) ซึ่งมีอาการแสดงที่สำคัญคือ การเปลี่ยนแปลง vascular permeability และ การเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว โดยมีสารเคมีที่เกี่ยวข้องหลายชนิด เช่น prostaglandin, arachidonic metabolite, nitric oxide และ cytokine เป็นต้น

ที่ผ่านมาได้มีการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นฤทธิ์การต้านการอักเสบอย่างเฉียบพลันของสารสกัดฟ้าทะลายโจรในหนูขาว โดยใช้คาราจีแนนเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบในช่องท้อง แต่ยังไม่มีการศึกษาในผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจรในรูปแบบของยาแผนโบราณที่จำหน่ายในท้องตลาดว่ามีฤทธิ์ต้านการอักเสบอย่างเฉียบพลันเช่นเดียวกับการใช้สารสกัดโดยตรงหรือไม่ ดังนั้นจึงได้ทำการทดลองครั้งนี้ เพื่อศึกษาฤทธิ์การต้านการอักเสบอย่างเฉียบพลันของผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจรในสัตว์ทดลอง โดยเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบในช่องท้องของหนูถีบจักร ได้แก่ กรดอะซิติกเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนที่ของของเหลวออกนอกหลอดเลือด (Acetic acid-induced vascular permeability) และ คาราจีแนนเหนี่ยวนำให้เกิดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว (Carrageenan-induced leukocyte migration)

Vascular permeability เป็นกระบวนการเริ่มแรกของการเกิดการอักเสบอย่างเฉียบพลัน โดยจะเกิดการหลั่งสารสื่อที่ชักนำให้เกิดการอักเสบ (inflammatory mediator) ทำให้มีการเพิ่ม vascular permeability เกิดการรั่วไหลของของเหลวในหลอดเลือดออกมา ซึ่งสามารถวัดปริมาณได้โดยการวัดปริมาณสีที่รั่วไหลออกมาจากหลอดเลือดเข้าสู่ช่องท้อง สารสื่อที่สำคัญในกระบวนการนี้คือ histamine และ serotonin ในการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจร (200 และ 400 มก./กก.) มีความสามารถในการยับยั้งการรั่วไหลของของเหลวในหลอดเลือดได้ 63.05 และ 79.68 % ตามลำดับ โดยมีความแรงแปรตามขนาดที่ให้ และเมื่อเพิ่มปริมาณผงฟ้าทะลายโจรเป็น 800 มก./กก. พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการรั่วไหลของของเหลวในหลอดเลือดได้ 91.65 % ซึ่งใกล้เคียงกับ indomethacin ซึ่งเป็นยาต้านการอักเสบมาตรฐาน ที่ยับยั้งได้ 92.73 % สันนิษฐานได้ว่าฤทธิ์ของผงฟ้าทะลายโจรในการยับยั้งการอักเสบอย่างเฉียบพลันน่าจะเกิดจากการยับยั้งการหลั่งสารสื่อการอักเสบจำพวก histamine และ serotonin ในตอนเริ่มแรกของการอักเสบ

การเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวออกจากหลอดเลือด เป็นกระบวนการตอบสนองของร่างกายในการเกิดการอักเสบที่เฉียบพลันที่สำคัญประการหนึ่ง ซึ่งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวมี

กระบวนการต่างๆ ได้แก่ การเกิด margination, migration, chemotaxis และ phagocytosis โดยมีการศึกษาซึ่งแสดงให้เห็นว่าการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวดังกล่าว เกี่ยวข้องกับสารชักนำการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาว (chemotaxis mediator) หลายชนิดเช่น C5a , LTB_4 และ PAF ซึ่ง carrageenan ส่งผลในการกระตุ้นการทำงานของ C5a ซึ่งเป็นสารชักนำการเคลื่อนที่ที่มีความสามารถสูงในการทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวจำพวก polymorphonucleus leukocyte (neutrophil) แต่การศึกษานี้ไม่ได้วัดผลของผงใบฟ้าทะลายโจรต่อการทำงานของ C5a อย่างไรก็ตามผลการทดลอง พบว่า ผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจร (200 และ 400 มก./กก.) สามารถยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวได้ 28.83 และ 48.06 % ตามลำดับโดยมีความแรงแปรตามขนาดที่ให้ และเมื่อเพิ่มปริมาณผงฟ้าทะลายโจรเป็น 800 มก./กก. พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวได้ 59.52 % ซึ่งไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติจากฤทธิ์ของ indomethacin ที่ยับยั้งได้ 64.23 % โดยกลไกลดการอักเสบของ indomethacin คือ ไปยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase ในกระบวนการเมแทบบอลิซึมของ arachidonic acid ดังนั้นผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจร อาจมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับ indomethacin ซึ่งต้องพิสูจน์ต่อไปเพื่อทราบถึงกลไกการออกฤทธิ์ที่ชัดเจน

สรุปและข้อเสนอแนะ

จากการศึกษาแสดงให้เห็นว่า ผงใบแห้งของฟ้าทะลายโจรที่จำหน่ายในท้องตลาด มีฤทธิ์ต้านการอักเสบเฉียบพลันได้เช่นเดียวกับสารต้านอักเสบมาตรฐาน โดยที่ขนาด 800 มก./กก. มีฤทธิ์ในการลดการอักเสบได้ดีใกล้เคียงกับ indomethacin ขนาด 10 มก./กก. ในอดีตมีการศึกษาโดยใช้สารสกัดจากฟ้าทะลายโจรในการรักษาอาการไอและเจ็บคอ พบว่าสามารถลดอาการเจ็บคอได้ แต่ไม่ได้มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อ จากการทดลองนี้จึงช่วยสนับสนุนว่า ฤทธิ์ในการลดอาการเจ็บคอของฟ้าทะลายโจร น่าจะมาจากฤทธิ์ในการต้านการอักเสบมากกว่าฤทธิ์การฆ่าเชื้อ อย่างไรก็ตามควรมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหากลไกในการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของฟ้าทะลายโจรต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการแห่งชาติด้านยา. บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2542 (บัญชียาจากสมุนไพร). กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์ชุมนุมสหกรณ์การเกษตรแห่งประเทศไทย, 2543.
2. กัลยา อนุลักขณาปกรณ์ และ อุไรวรรณ เพิ่มพิพัฒน์. ฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรในการลดการบีบตัวของลำไส้เล็กและป้องกันการเกิดท้องเสียในสัตว์ทดลอง.วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ 2540; 39(1): 23-33.
3. วนิดา แสงอลังการ และคณะ. ผลของ Andrographolide, Neoandrographolide และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อกระเพาะอาหารหนูขาวนอกร่างกาย. ไทยเภสัชสาร 2533; 15(1): 5-16.
4. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล และ สุรภี พฤกษชาติวุฒิ. การศึกษาฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร. สารศิริราช 2533; 42(8): 431-4.
5. Leelarasamee A, Trakulsomboon S, Sittissomwong N. Undetectable anti-bacterial activity of *Andrographis paniculata* (Burm.) Wall. Ex Nees. J Med Assoc Thai 1990; 73(6): 299-304.
6. ธิดารัตน์ ปลื้มใจ. ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ของฟ้าทะลายโจร. วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. 2535; 34(4): 9-15.
7. จริยา สินเดิมสุข. ฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรียของสารสกัดบริสุทธิ์จากสมุนไพรฟ้าทะลายโจรต่อเชื้อโรคท้องร่วงที่พบมากในประเทศไทย. วารสารกรมการแพทย์ 2536; 18(8): 394-400.
8. กองวิจัยและพัฒนาสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. คู่มือสมุนไพรเพื่อการสาธารณสุขมูลฐาน. Text and Journal Corporation 2533: 38-39.
9. Vedavathy S, Rao KN. Antipyretic activity of six indigenous medicinal plants of Tirumala Hills. Andhra Pradesh. India. J Ethnopharmacol 1991; 33: 193-6.
10. เสาวภา ลิมป์พาณิชกุล. การศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของสมุนไพรฟ้าทะลายโจรในหนูขาว [วิทยานิพนธ์วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา]. กรุงเทพฯ: บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย; 2532.
11. Batkhuu J, Hatton K, Takano F, et al. Suppression of NO production in activated macrophages in vitro and ex vivo by neoandrographolide isolated from *Andrographis paniculata*. Biol Pharm Bull 2002; 25(9): 1169-74.

12. สถาบันวิจัยสมุนไพร กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์. มาตรฐานสมุนไพรไทยเล่ม 1 ฟ้าทะลายโจร *Andrographis paniculata* (Burm.) Wall. Ex Nees. กรุงเทพฯ: โรงพิมพ์องค์การสงเคราะห์ทหารผ่านศึก. 2542: 33-52.

13. Iruretagoyena MI, Tobar JA, González PA. *et al*. Andrographolide interferes with T cell activation and reduces experimental autoimmune encephalomyelitis in the mouse. The J Pharmacol Exp Ther 2005; 312: 366-72.

14. Burgos RA, Sequel K, Perez M. *et al*. Andrographolide inhibits IFN-γ and IL-2 cytokine production and protects against cell apoptosis. Planta Med 2005; 71: 429-34.

15. แสงเดือน มูลสม. The effect of medical herbs to bacterial phagocytosis and killing function of neutrophils [โครงการพิเศษ ปริญญาวิทยาศาสตร์บัณฑิต] เชียงใหม่: คณะเทคนิคการแพทย์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่; 1997.

16. พร้อมจิต ศรลัมม์, วงศ์สถิตย์ ฉั่วกุล, สมภพ ประธานธุรารักษ์.สารานุกรม สมุนไพรเล่ม 1: สมุนไพรสวนสิริรุกขชาติ. กรุงเทพมหานคร: อมรินทร์พริ้นติ้งกรุ๊ฟ, 2543.

17. Sawasdimongkol K, Permpipat U, Kiatyingungsulee N, *et al*. Pharmacological study of *Andrographis paniculata* Nee. Symposium on *Andrographis paniculata*, National Institite of Health, Bangkok, Thailand, 1990.

18. George M, Pandalai KM, Burgos RA, Imilan M, Sanchez NS, Hancke JL. Investigations on plant *Andrographis paniculata* (Nees) selectively blocks voltage-operated calcium chennels in rat vas deferens. J Ethnopharmacol 2000; 71: 115-21.

19. Burgos RA, Aguila MJ, Santiesteban ET, Sanchez NS, Hancke JL. *Andrographis paniculata* (Nees) induces relaxation of uterus by blocking voltage operated calcium channels and inhibits Ca^{2+} influx. Phytother Res 2001; 15(3): 235-9.

20. Bhatnagar SS, Santapau H, Desa JDH, *et al*. Biological activity of Indian medicinal plants. Part I. Antibacterial, antitubercular and antifungal action. Ind J Med Res 1961; 49(5): 799-809.

21. Nakanishi K, Sasaki SI, Kiang AK, *et al*. Phytochemical survey of Malaysian plants. Preliminary chemical and pharmacological screening. Chem Pharm Bull 1965; 13(7): 882-90.

22. Aromdee C, Khunkitti W, Chitropas P, Boonsang I. Autography evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of Acanthaceae family. Thai J Pharm Sci 2003; 27(suppl): 61.

23. George M, Pandalai KM. Investigation on plant antibiotics. Part IV. Furthur search for antibiotic substances in Indian medicinal plants. Indian J Med Res 1949; 37: 169-81.

24. Pleumjai T, Sithisomwongse, N. Antimicrobial activity of *Andrographis paniculata* Nees. Symposium on Andrographis paniculata, National Institute of Health, Nonthaburi, Thailand, 22 Oct 1990.

25. George M, Pandalai KM. Investigations on plant antibiotics Part IV. Further search for antibiotic substance in Indian medicinal plants. Indian J Med Res 1949; 56: 81-4.

26. Leangbunlertchai T, Leungsakul S. Antibacterial activities of *Andrographis paniculata* extracts. Srinakharinwirot Univ Sci J (Warasan Witthayasat Mo-So-Wo) 1988; 4(2): 128-35.

27. Kanbutra P, Porntrakulpipat S, Borisutpeth P, Sarachoo K, Jivaganon J, Aromdee C, Wongkham S. Antibacterial activity of Thai medicinal plants on Escherichia coli (F18+). The 2nd International Conference on Medicinal Mushroom and the International Conference on Biodiversity and Bioactive Compounds, Pattaya, Thailand, 17-19 July 2003: 479-81.

28. วิษณุ ธรรมลิขิตกุล สุรภี พฤกษชาติวุฒิ. การศึกษาฤทธิ์ต้านแบคทีเรียของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร. สารศิริราช 2533; 42(8): 431-4.

29. จริยา สินเดิมสุข. ฤทธิ์ในการต้านแบคทีเรียของสารสกัดบริสุทธิ์จากสมุนไพรฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata*) ต่อเชื้อโรคท้องร่วงที่พบมากในเมืองไทย. วารสารกรมการแพทย์ 2536; 18(8); 394-9.

30. Chantasutra V, Limpapanichkul S. Acute anti-inflammatory activity of *Andrographis paniculata* Nees in rats. The eight Conference, Faculty of Pharmacy, Chulalongkorn University, 1989.

31. Madav S, Tripathi HC, Tandan MSK. Analgesic, antipyretic and antiulcerogenic effects of andrographolide. Indian J Pharm Sci 1995; 57(3): 121-5.

32. Thamlikitkul V, Dechatiwongs T, Chaipong S, *et al*. Efficacy of *Andrographis paniculata* Nees. for Pharyngotonsilities in adults. J Med Assoc Thai 1991; 74(10): 537-542.

33. Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Wikman GK. Prevention of common colds with *Andrographis paniculata* dried extract. a pilot double blind trial. Phytomedicine 1997; 4(2): 101-4.

34. Hancke J, Burgos R, Caceres D, Wikman GK. A double-blind study with a new monodrug Kan Jang: decrease of symptoms and improvement in the recovery from common colds. Phytother Res 1995; 9: 559-62.

35. Caceres DD, Hancke JL, Burgos RA, Sandberg F, Wikman GK. Use of visual analogue scale measurements (VAS) to assess the effectiveness of standardized *Andrographis paniculata* extract SHA-10 in reducing the symptoms of common cold. A randomized double blind-placebo study. Phytomedicine 1999; 6(4): 217-23.

36. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Inflammation and Repair. In: Cotran RS, *et al*. (Eds.): Robbins Pathologic Basis of Disease. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1994, 51-92.

37. Madri JA. Inflammation and Healing. In: Kissane JM. (ed.): Anderson's Pathology 9th ed. St. Louis: C.V. Mosby, 1990, 67-110.

38. Underwood JCE. Inflammation. In: Underwood JCE (ed.) : General and Systemic Pathology. Churchill Livingstone 177-200.

39. Welch WJ. How cells respond to stress. Scientific American. 1993 May; 268 (5): 34-41.

40. Snyder SH, Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. Scientific American. 1992 May, 266 (5): 28-35.

41. Lichtenstein LM. Allergy and the immune system. Scientific American. 1993 Sep, 269 (3): 116-24.

42. Janeway CA Jr. How the immune system recognizes invaders. Scientific American. 1993 Sep, 269 (3): 72-79.

43. Paul WE. Infectious disease and the immune system. Scientific American. 1993 Sep, 269 (3): 90-97 พยาธิวิทยาการอักเสบ 20/11/97 19:48 หน้า 19.

44. Bullock BA, Henze RL. Pathophysiology. 1st ed. New York: Lippincott Williams and wilkins, 1999: 25-46.

45. Parish WE. Inflammation. 5th ed. Oxford: Perganon, 1992.

46. Fantone JC, Ward PA. Inflammation. In: Emaneul R, John LF, eds. Essential pathology. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1988: 36-64.

47. Stephenson TJ. Inflammation. In: Underwood JCE, ed. General an systematic pathological. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 201-14.

48. Lewis GP. Mediators of inflammation. Dorchester: Henry ling Ltd, 1986.

49. Williams KI, Higgs GA. Eicosanoid and inflammation, J Phatho 1988; 156: 101-10.

50. Ian A, Annette T, Derek AW. Induction of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. Adv Pharm 1996; 35: 27-68.

51. Gupta M, Kanti MU, Sivakumai T, et.al. Evaluation of anti-inflammatory activity of chloroform extract of *Bryonia laciniosa* in experimental animal model. Biol Pharm Bull 2003; 26: 1342-4.

52. Sing B, Bani S, Gupta DK, Chandan AK. Anti-inflammatory activity of 'TAF' an active fraction from the plant *Barleria prionitis* Linn. J Ethnopharmacol 2003; 85: 187-93.

53. Winter CA, Risley EA, Nuss GW. Carrageenan-induced edema in hind paw of the rats as an assay for anti-inflammatory drug. Proc Soc Exptl Biol Med, 1964: 111:544-7.

ภาคผนวก

Raw Data

ตารางที่ 1 ผลการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของผงใบฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูถีบจักร (n=5-6)

Experimental Group	n	Number of Leukocyte ($x10^5$cells/ml)
Control	1	9.97
	2	11.20
	3	10.30
	4	10.05
	5	11.90
	6	11.5
Mean ± S.E.M.		10.82 ± 0.82
ผงใบฟ้าทะลายโจร 200 มก./กก.	1	8.60
	2	8.02
	3	7.12
	4	7.40
	5	7.35
Mean ± S.E.M.		7.70 ± 0.60
ผงใบฟ้าทะลายโจร 400 มก./กก.	1	6.35
	2	5.25
	3	5.22
	4	5.70
	5	5.60
Mean ± S.E.M.		5.62 ± 0.46

ตารางที่ 1 (ต่อ) ผลการยับยั้งการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวของผงใบฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก. ในหนูถีบจักร (n=5-6)

Experimental Group	n	Number of Leukocyte ($x10^5$cells/ml)
ผงใบฟ้าทะลายโจร 800 มก./กก.	1	4.42
	2	4.02
	3	4.30
	4	4.42
	5	4.75
Mean ± S.E.M.		4.38 ±0.26
Indomethacin 10 มก./กก.	1	3.68
	2	3.32
	3	3.75
	4	3.50
	5	4.95
	6	4.00
Mean ± S.E.M.		3.56 ± 0.58

ตารางที่ 2 ผลการเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของผงใบฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูถีบจักร (n=5-6)

Experimental Group	n	Dye Extravasation (μgram/mouse)
Normal Control	1	0.32
	2	0.72
	3	0.83
	4	0.93
	5	0.91
Mean ± S.E.M.		0.74 ± 0.24
Control	1	12.37
	2	15.42
	3	10.66
	4	11.36
Mean ± S.E.M.		12.45 ± 2.10
ผงใบฟ้าทะลายโจร 200 มก./กก.	1	4.92
	2	5.18
	3	4.82
	4	3.57
	5	4.30
	6	4.82
Mean ± S.E.M.		4.60 ± 0.58

ตารางที่ 2 (ต่อ) ผลการเปลี่ยนแปลง vascular permeability ของผงใบฟ้าทะลายโจรที่ขนาด 200, 400 และ 800 มก./กก. และ indomethacin 10 มก./กก.ในหนูถีบจักร (n=5-6)

Experimental Group	n	Dye Extravasation (µgram/mouse)
ผงใบฟ้าทะลายโจร 400 มก./กก.	1	3.09
	2	2.98
	3	2.86
	4	2.38
	5	2.11
	6	1.75
Mean ± S.E.M.		2.53 ± 0.53
ผงใบฟ้าทะลายโจร 800 มก./กก.	1	0.95
	2	1.25
	3	1.07
	4	0.97
	5	0.90
Mean ± S.E.M.		1.04 ± 0.15
Indomethacin 10 มก./กก.	1	0.62
	2	1.66
	3	1.27
	4	0.39
	5	0.62
	6	0.86
Mean ± S.E.M.		0.90 ± 0.19