

สารพฤกษเคมีกับบทบาทในการชะลอวัย

บัณฑิต พรหมรักษา¹, จุริรัตน์ ดาดวง^{2,3}, เตือนจิต คำพิทักษ์¹, วิระพงษ์ คันธะมาลา⁴,
ประณิธิ ทงสประภาส⁵, พัชรี บุญศิริ^{1*}

¹ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

²สาขาเคมีคลินิก คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์

⁴ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

⁵ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

ปัจจุบันจำนวนผู้สูงอายุในหลายประเทศรวมทั้งประเทศไทยเพิ่มสูงขึ้นทุกปี ความชราภาพมีสาเหตุหลักจากอนุมูลอิสระไปทำลายเซลล์ และยังเป็นสาเหตุของโรคต่าง ๆ เช่น โรคอ้วน มะเร็ง เบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคทางภูมิคุ้มกัน เป็นต้น สาเหตุอื่นที่มีผลต่อความชราภาพ ได้แก่ การกินอาหาร มลภาวะจากสิ่งแวดล้อม เป็นต้น ผักและผลไม้มีสารพฤกษเคมี (phytochemicals) หลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ มีการศึกษาจำนวนมากรายงานว่าสารพฤกษเคมีมีบทบาทในการชะลอการตายของเซลล์ และทำให้เซลล์เกิดกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ (autophagy) ทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ดังนั้นองค์ความรู้จากการวิจัยเกี่ยวกับสารพฤกษเคมีจึงมีประโยชน์ในการนำมาใช้ทางการแพทย์เพื่อเป็นสารช่วยชะลอวัย (anti-aging)

คำสำคัญ: ความชราภาพ, ชะลอวัย, สารพฤกษเคมี

Corresponding author: พัชรี บุญศิริ

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น



บทนำ

ปัจจุบันประเทศไทยมีสัดส่วนของประชากรผู้สูงอายุ ต่อสัดส่วนประชากรรวมเพิ่มสูงขึ้นทุกปี โดยในปี พ.ศ. 2557 มีจำนวนประชากรผู้สูงอายุ 9,928,000 คน หรือคิดเป็น ร้อยละ 15.3 จากจำนวนประชากรทั้งประเทศ ซึ่งเพิ่มขึ้นจากปี พ.ศ. 2549 กว่าร้อยละ 4.8 และมีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้น จากการสำรวจอายุคาดเฉลี่ย (life expectancy) ซึ่งเป็นระยะเวลาเฉลี่ยที่ร่างกายมนุษย์จะดำรงอยู่ได้⁽¹⁾ ของคนไทยโดย สถาบันวิจัยประชากรและสังคม มหาวิทยาลัยมหิดล ในปี พ.ศ. 2549 พบว่าเพศชายมีอายุคาดเฉลี่ย 68.2 ปี และเพศ หญิงมีอายุคาดเฉลี่ย 75.1 ปี⁽²⁾ ส่วนในปี พ.ศ. 2557 นั้นคนไทยมีอายุคาดเฉลี่ยเพิ่มสูงขึ้นทั้งในเพศชายและหญิง คือ 71.3 และ 78.2 ปี ตามลำดับ ทั้งนี้เนื่องมาจากความก้าวหน้าทาง การแพทย์ สังคมไทยในยุคปัจจุบันจึงเป็นสังคมผู้สูงอายุ การดูแลสุขภาพเพื่อชะลอความเสื่อมและชราภาพ (aging) จะทำให้ผู้สูงอายุมีคุณภาพชีวิตที่ดี⁽³⁾ บทความนี้จะกล่าวถึง สาเหตุที่ทำให้เกิดความชราภาพในระดับเซลล์ และบทบาท ของสารพฤกษเคมี (phytochemicals) ในการชะลอวัย

1. ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องกับความชราภาพ

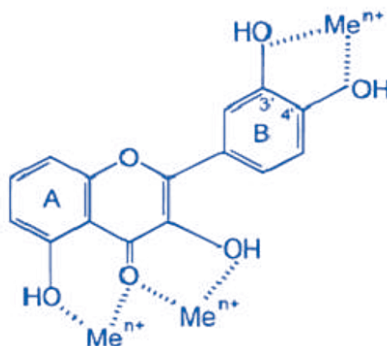
ความชราภาพของมนุษย์นั้นสามารถเกิดขึ้นได้กับทุก ระบบในร่างกาย สังเกตได้จากการเปลี่ยนแปลงทางสรีรวิทยา อวัยวะมนุษย์ที่เสื่อมได้เร็วที่สุดคือเลนส์ตา^(4,5) ความชราภาพ เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน ได้แก่ สภาพแวดล้อม พันธุกรรม และปัจจัยอื่นๆ ที่นอกเหนือจากพันธุกรรม เมื่อมีอายุมากขึ้น มักพบความเสื่อมของร่างกาย เช่น การเต้นของหัวใจผิดปกติ ความดันเลือดสูง การอุดตันของเส้นเลือด ภูมิคุ้มกันลดต่ำลง ทำให้เกิดการติดเชื้อได้ง่าย การทำงานของต่อมไร้ท่อจะลดลง ในผู้หญิงวัยทอง การทำงานของสมองผิดปกติ เป็นต้น⁽⁶⁾

นักวิทยาศาสตร์หลายท่านเสนอทฤษฎีเพื่ออธิบายถึงการ เกิดความชราภาพ ในปี ค.ศ. 1961 Hayflick และ Moorhead ได้เพาะเลี้ยงเซลล์มนุษย์และตรวจวัดการอยู่รอดของเซลล์ พบว่าเซลล์ดังกล่าวจะค่อยๆ ลดการแบ่งตัว และเมื่อถึงระยะ เวลาหนึ่งก็เข้าสู่ภาวะไม่สามารถที่จะแบ่งตัวได้อีก (cellular senescence) จำนวนรอบที่เซลล์แบ่งตัวไม่ได้เรียกว่า Hayflick limit^(7,8) จึงมีทฤษฎีที่กล่าวว่าความชราภาพเกิดจาก กระบวนการกำจัดตัวเองของเซลล์ เมื่อมีความผิดปกติ ของการเพิ่มจำนวน DNA ในกระบวนการแบ่งเซลล์ (error

catastrophe)⁽⁹⁾ และความผิดปกติอันเกิดจากกระบวนการ ซ่อมแซมสารพันธุกรรมภายในเซลล์ เซลล์จะถูกทำลายโดย กระบวนการแพอพโทซิส (apoptosis) และมีโอกาสเสี่ยงสูง ที่จะเป็นโรคมะเร็ง⁽¹⁰⁾ แต่ทฤษฎีความชราภาพที่ได้รับการ ยอมรับมากถูกนำเสนอโดย Dr. Denham Harman ในปี ค.ศ. 1956 ซึ่งกล่าวว่าอนุมูลอิสระ (free radicals) เป็นสาเหตุหลัก ที่ทำให้ร่างกายสิ่งมีชีวิตเกิดความชราภาพได้^(11,12) อนุมูลอิสระ เกิดจากเมแทบอลิซึมในร่างกาย⁽¹³⁾ ทำให้อวัยวะต่างๆ เสื่อม สภาพเร็วขึ้น⁽¹⁴⁾ การศึกษาของ Jumpertz และคณะ ในปี ค.ศ. 2011 พบว่าสารต้านอนุมูลอิสระมีความสำคัญอย่างมากต่อ กลไกของความชราและโรคที่เกี่ยวข้องอันเกิดจากการไม่สมดุล ระหว่างอนุมูลอิสระและสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งจะได้กล่าว ถึงรายละเอียดดังนี้

1.1 อนุมูลอิสระ

อนุมูลอิสระ คือ อะตอม โมเลกุลหรือไอออนซึ่งมี อิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยว อาจมีประจุเป็นบวก ลบหรือเป็นศูนย์ ก็ได้ ซึ่งอิเล็กตรอนคู่โดดเดี่ยวดังกล่าวทำให้อนุมูลอิสระ ว่องไวต่อปฏิกิริยาสูง สามารถทำปฏิกิริยากับโมเลกุลอื่นแล้ว ก่อให้เกิดอนุมูลอิสระเป็นปฏิกิริยาลูกโซ่ (chain reaction) และทำให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) อนุมูลอิสระจะทำลายสารชีวโมเลกุล เช่น โปรตีน กรดนิว- คลิสิก และไขมัน ให้เสียสภาพและไม่สามารถทำหน้าที่ได้ ตามปกติ ตัวอย่างของอนุมูลอิสระของออกซิเจน (reactive oxygen species) ที่สำคัญ เช่น hydroxyl radical (OH), superoxide anion (O_2^-) และ hydroperoxyl radical (HOO) เป็นต้น อนุมูลอิสระพบทั้งที่เกิดขึ้นในร่างกายและ ได้รับจากสิ่งแวดล้อม อนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในร่างกายมาจาก กระบวนการขนส่งอิเล็กตรอน (electron transport) ในไมโทคอนเดรีย cytochrome P-450 และเซลล์ฟาโกไซท์ เป็นต้น ส่วนอนุมูลอิสระที่ได้รับจากภายนอกร่างกาย เช่น จากเชื้อ หนองพยาธิ แบคทีเรียและไวรัส รังสีอัลตราไวโอเล็ต และ มลพิษจากสิ่งแวดล้อม⁽¹⁵⁾ เป็นต้น อนุมูลอิสระเหล่านี้ส่งผล ต่อการทำงานของเซลล์ปกติ หากเซลล์ถูกทำลายมากขึ้น อาจก่อให้เกิดความชราภาพ เกิดการตายของเซลล์ และเกิด โรคที่เกี่ยวข้องกับความชราภาพ เช่น โรคผิวหนัง⁽¹⁶⁾ โรคมะเร็ง⁽¹⁷⁾ โรคเบาหวาน โรคหัวใจและหลอดเลือด และโรคทาง ภูมิคุ้มกัน⁽¹⁸⁾



ภาพที่ 1 ลักษณะของการจับอนุมูลอิสระของฟลาโวนอยด์

1.2 สารต้านอนุมูลอิสระ

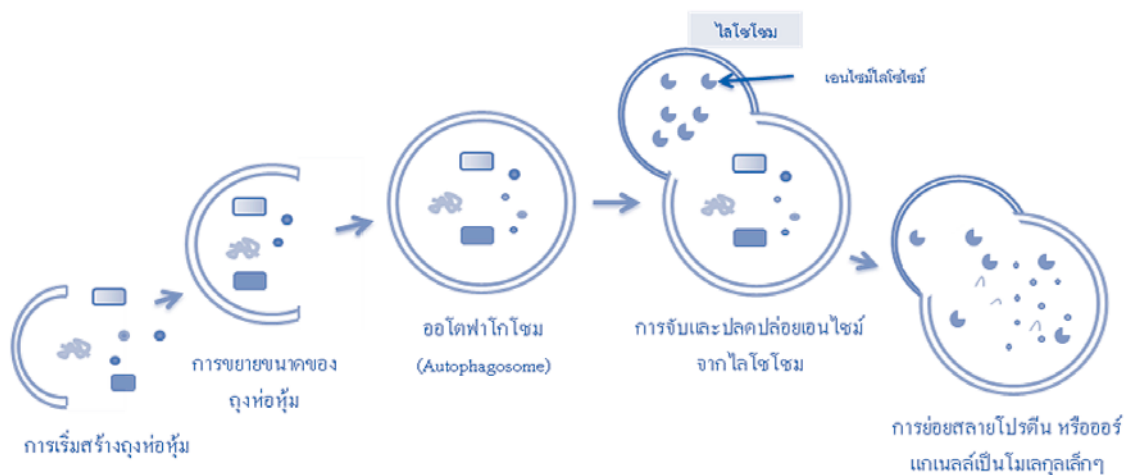
สารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidants) คือ สารที่ยับยั้งปฏิกิริยาออกซิเดชันอันเกิดจากอนุมูลอิสระ สารต้านอนุมูลอิสระจะเข้าสู่อปฏิกิริยาที่ถูกสร้างขึ้นจากอนุมูลอิสระได้⁽¹⁹⁾ ปกติแล้วร่างกายจะมีระบบเอนไซม์ที่ช่วยกำจัดอนุมูลอิสระ เช่น catalase, superoxide dismutase (SOD) และ peroxidases อย่างไรก็ตามเนื่องจากปัจจุบันมีมลภาวะที่เพิ่มขึ้นจากสภาพแวดล้อมรอบตัว จึงจำเป็นต้องได้รับสารต้านอนุมูลอิสระเพิ่มเติมจากอาหาร ซึ่งสารพฤกษเคมีในผักและผลไม้เป็นแหล่งของสารต้านอนุมูลอิสระที่ดี สารต้านอนุมูลอิสระมีกลไกในการกำจัดอนุมูลอิสระแตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับโครงสร้างทางเคมี ตัวอย่างเช่น **เบต้าแคโรทีน (beta carotene)** และ **ไลโคปีน (lycopene)** ที่พบในผักสีเหลืองและส้ม มีโครงสร้างทางเคมีเป็นพันธะคู่สลับเดี่ยว (conjugated double bond) จำนวนมาก สารทั้งสองมีคุณสมบัติละลายได้ดีในไขมัน ดังนั้นจึงสามารถหยุดปฏิกิริยาออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ โดยให้อะตอมไฮโดรเจนกับอนุมูลอิสระลิพิดเปอร์-ออกซี (LOO) และอนุมูลอัลคอกซิล (ROO) จากนั้นเบต้าแคโรทีนก็จะถูกเปลี่ยนเป็นสารที่ไม่อันตรายต่อเซลล์และขับออกจากร่างกาย **ฟลาโวนอยด์ (flavonoids)** เป็นสารพฤกษเคมีอีกกลุ่มหนึ่งที่พบได้ในผักและผลไม้หลายชนิด ทำหน้าที่เป็นตัวจับอนุมูลอิสระ (chelating agents) ในการหยุดปฏิกิริยาที่ถูกใช้โดยหมู่ไฮดรอกซิล (-OH) ในการจับไอออนที่เป็นสาเหตุของการเกิดอนุมูลอิสระ เช่น ferrous ion โดยสร้างพันธะโค

เวเลนต์ แบบโคออร์ดิเนต (coordinate covalent bond) กับไอออน ดังกล่าว (ภาพที่ 1) และเป็นที่ทราบกันมานานว่าการกินอาหาร ที่มีสารเหล่านี้มีผลต่อสุขภาพ เช่น การศึกษาของ Kohn ในปี ค.ศ. 1971 แสดงให้เห็นว่าหนูทดลองที่กินอาหารที่มีสารต้านอนุมูลอิสระจะมีช่วงอายุที่ยาวนานขึ้น⁽²⁰⁾

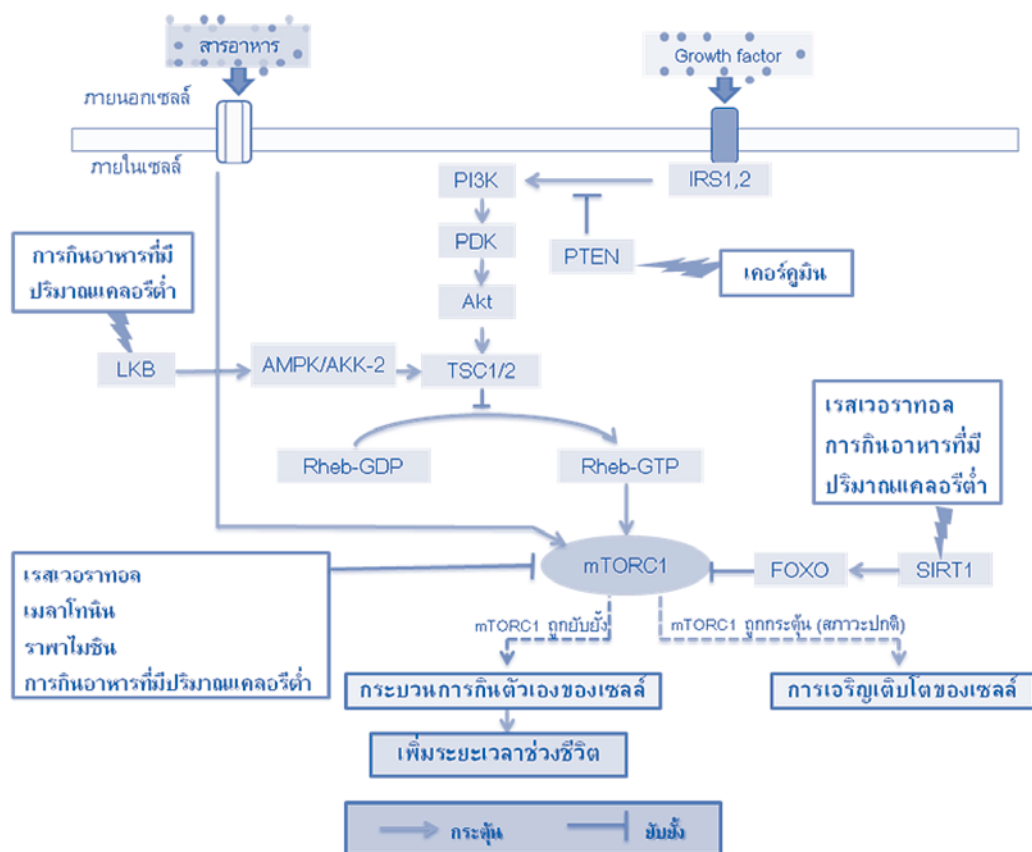
สารพฤกษเคมีไม่เพียงแต่จะช่วยต้านอนุมูลอิสระ แต่ยังสามารช่วยป้องกันโรคอื่นๆ ที่มักพบเมื่ออายุมากขึ้น เช่น โรคอ้วน⁽²¹⁾ เบาหวาน⁽²²⁾ มะเร็ง⁽²³⁾ ต้อกระจก⁽²⁴⁾ โรคหัวใจและหลอดเลือด⁽²⁵⁾ เป็นต้น จึงควรบริโภคผักและผลไม้ที่มีสารอาหารและแร่ธาตุต่างๆ ที่มีสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งการบริโภคอาหารหลากหลายชนิดและครบถ้วนจะช่วยเพิ่มสมดุลระหว่างอนุมูลอิสระ และสารต้านอนุมูลอิสระในร่างกาย

2. การควบคุมกระบวนการชราภาพระดับเซลล์

เมื่อเกิดภาวะเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) ร่างกายจะปรับตัวเพื่อให้อยู่รอด โดยเซลล์ที่มีอายุจะถูกนำเข้าสู่กระบวนการกินตัวเองของเซลล์ (autophagy) (ภาพที่ 2) เริ่มจากการสร้างถุงมาห่อหุ้ม (autophagosome) โปรตีนและออร์แกเนลล์ของเซลล์ จากนั้นเอนไซม์ในไลโซโซมจะช่วยในการย่อย หากมีความผิดปกติของการกินตัวเองของเซลล์จะส่งผลให้เกิดพยาธิสภาพและพัฒนาต่อจนเป็นโรคต่างๆ ได้ เช่น โรคหัวใจและหลอดเลือด โรคมะเร็ง และโรคปอด รวมทั้งมีผลต่อความยืนยาวช่วงชีวิต (life span) ของเซลล์⁽²⁶⁾



ภาพที่ 2 กระบวนการกินตัวเองของเซลล์



ภาพที่ 3 วิธีในการควบคุมกระบวนการกินตัวเองของเซลล์

สารอาหารมีบทบาทต่อกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ กระบวนการนี้ถูกควบคุมผ่านทาง mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) (ภาพที่ 3) หากยับยั้ง nutrient-sensing signaling pathways ได้แก่ phos-

phatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt protein kinase pathway และ LKB1-mediated phosphorylation การเผาผลาญอาหารจะลดลงและส่งเสริมให้เกิดกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ นอกจากนี้การกินอาหารที่มีปริมาณแคลอรีต่ำ

(caloric restriction) ได้แก่ ผักและผลไม้ และลดปริมาณอาหารที่มีแคลอรีสูง จะมีผลต่อโปรตีน SIRT1 ให้สามารถควบคุม FOX proteins (FOXO) ไปชะลอการเติบโตของเซลล์ รวมทั้งส่งเสริมให้เกิดกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ อย่างไรก็ตามการกินอาหารต้องคำนึงว่าได้รับปริมาณสารอาหารจำเป็นอย่างเพียงพอโดยไม่เกิดภาวะทุพโภชนาการ

กระบวนการอักเสบช่วยกระตุ้นให้เซลล์มีกระบวนการตอบสนองต่อสภาวะดังกล่าว ซึ่งยีนที่ควบคุมกระบวนการอักเสบ (NF- κ B) สามารถกระตุ้นเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) และ induced nitric oxide synthase (iNOS) ทำให้เซลล์สร้าง inflammatory mediator ได้แก่ prostaglandin E₂ (PGE₂) และ nitric oxide (NO) เป็นสาเหตุให้เซลล์เกิดความเสียหาย เกิดการอักเสบเรื้อรัง เกิดกระบวนการชราภาพ และเซลล์ตายได้

เมลาโทนิน (melatonin) และราฟาไมซิน (rapamycin) เป็นอาหารเสริมในสหรัฐอเมริกา^(2,27,28) ที่ได้รับการยอมรับจากวงการแพทย์ ใช้เป็นสารต้านอนุมูลอิสระที่สามารถยับยั้งการทำงานของ mTORC1 ได้ (ภาพที่ 3) ทำให้เกิดกระบวนการควบคุมการเจริญเติบโตของเซลล์ และเกิดกระบวนการกินตัวเอง อีกทั้งยังสามารถช่วยรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติในการนอนหลับ แต่ในประเทศไทยนั้นสำนักงานคณะกรรมการอาหารและยาได้จัดประเภทเมลาโทนินเป็นยาชนิดหนึ่ง จึงถูกควบคุมการนำเข้าอย่างเข้มงวด และไม่สามารถจดทะเบียนเป็นอาหารเสริมได้ในประเทศไทย ส่วนราฟาไมซินมีผลข้างเคียง เช่น เพิ่มระดับคอเลสเตอรอลในเลือด และโลหิตจาง เป็นต้น⁽²⁹⁾ ดังนั้นการกินอาหารจากธรรมชาติที่ประกอบด้วยสารพฤกษเคมี จึงมีบทบาทเพิ่มมากขึ้นในการแพทย์ทางเลือกเพื่อใช้ในการชะลอวัย ซึ่งสารพฤกษเคมีหลายชนิดนั้นได้รับการยอมรับอย่างกว้างขวางถึงฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ และป้องกันโรคที่เกี่ยวข้องกับความชราภาพ

3. สารพฤกษเคมีและบทบาทในการชะลอวัย

ผักและผลไม้มีสารอาหารและแร่ธาตุต่างๆ ที่มีสมบัติเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ 30 เช่น วิตามินซี วิตามินอี วิตามินเอ ซิลิเนียม สังกะสี รวมทั้งมีสารพฤกษเคมีที่เกิดจากกระบวนการเมแทบอลิซึมในเซลล์พืช นักวิทยาศาสตร์พบ

สารพฤกษเคมีมากกว่า 10,000 ชนิด ตัวอย่างเช่น สารกลุ่มแคโรทีนอยด์ ได้แก่ เบต้าแคโรทีน ลูทีน (lutein) และไลโคปีน สารกลุ่มฟีนอลิก ได้แก่ กรดแกลลิก (gallic acid) แอนโทไซยานิน (anthocyanin) เรสเวอราทรอล (resveratrol) เป็นต้น บทบาทของสารพฤกษเคมีที่โดดเด่นและเป็นประโยชน์ต่อพืชคือทำหน้าที่ป้องกันเชื้อก่อโรคในพืช⁽³¹⁾ นอกจากนั้นสารพฤกษเคมียังมีฤทธิ์ทางชีวภาพต่อมนุษย์อีกหลายประการ เช่น ฤทธิ์ต้านจุลชีพ ฤทธิ์ต้านมะเร็ง จึงถูกนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ทางด้านสุขภาพ ตัวอย่างของสารพฤกษเคมีที่มีการศึกษาว่ามีฤทธิ์ช่วยชะลอวัย เช่น

3.1 เรสเวอราทรอล เป็นสารพฤกษเคมีกลุ่ม stilbenes ที่พบได้ในองุ่น ถั่วลิสง และมีอยู่ในส่วนใบและผิว (pericarp) ของผลไม้กลุ่มเบอร์รี่ เรสเวอราทรอลนอกจากจะช่วยกระตุ้นระบบเอนไซม์ที่ต้านอนุมูลอิสระ ยังสามารถทำหน้าที่เป็นสารต้านอนุมูลอิสระภายในเซลล์หัวใจ⁽¹²⁾ จึงช่วยลดอนุมูลอิสระของออกซิเจน และไนตริกออกไซด์ ชะลอการเสื่อมสภาพของ fibrotic collagen ในเซลล์หัวใจ เพิ่มอายุในการทำงานของหัวใจหนูทดลอง⁽³²⁾ ช่วยลดปริมาณ 4-hydroxynonenal และ nitrotyrosine ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของภาวะเครียดออกซิเดชัน⁽³³⁾

เรสเวอราทรอลสามารถกระตุ้นโปรตีน SIRT1 ในวัฏจักรของเซลล์ (ภาพที่ 3), กระบวนการเอพโทโทซิส และการกินตัวเองของเซลล์ เป็นต้น ทำให้เซลล์เกิดภาวะเหมือนการกินอาหารที่มีปริมาณแคลอรีต่ำ ซึ่งจะชะลอความเสื่อมของเซลล์ และลดการตายของเซลล์จากกระบวนการเอพโทโทซิส โดยการเกิดกระบวนการกำจัดหมู่อะเซทิล (deacetylation) จากโปรตีน FOXO1⁽³⁴⁾ ดังนั้นการดื่มไวน์แดงซึ่งผลิตจากองุ่นในระดับที่เหมาะสมเป็นประจำจึงช่วยลดการเกิดโรคหัวใจ และยังส่งเสริมให้เกิดการชะลอวัยอีกด้วย⁽³⁵⁾

3.2 เคอร์คูมิน (curcumin) เป็นสารสีเหลืองที่พบได้ในขมิ้น มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระโดยการเพิ่มบทบาทการทำงานของเอนไซม์ SOD ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการต้านอนุมูลอิสระ และการอักเสบ^(36,37) งานวิจัยจำนวนมากรายงานว่าเคอร์คูมินสามารถยับยั้ง mTOR signaling ซึ่งสัญญาณดังกล่าวนี้จะควบคุม PI-3K-PTEN pathway (ภาพที่ 3) ซึ่งทำให้เกิดการหยุดและการแบ่งตัวของเซลล์⁽³⁸⁾ และกระตุ้นโปรตีน extracellular-signal-regulated kinases (ERK) ซึ่ง



ทำให้เซลล์เกิดกระบวนการกินตัวเอง นอกจากนี้เคอร์คูมินยังสามารถยับยั้ง advanced glycation end products (AGEs) อันเกิดจากระดับน้ำตาลในเลือดสูง โดยการยับยั้งการแสดงออก receptor site ของ AGEs ทำให้ลดระดับน้ำตาลในเลือดได้อีกด้วย⁽³⁹⁾

3.3 จินิสติน (genistein) เป็นสารกลุ่ม isoflavone พบได้ในถั่วเหลือง น้ำมันรำข้าว เป็นต้น มีบทบาทสำคัญในการปรับฮอร์โมน โดยเฉพาะผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน ซึ่งขาดฮอร์โมน estrogen จะทำให้ผิวหนังเสื่อมสภาพเร็วขึ้นจากการศึกษาของ Polito และคณะ ปี ค.ศ. 2012 เมื่อให้ genistein aglycone กับหนูทดลองที่ถูกตัดมดลูก (ovariectomy) เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ให้สารดังกล่าว พบว่า สามารถเพิ่มความหนาของคอลลาเจนและเพิ่มความยืดหยุ่นของผิวได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁰⁾ ดังนั้น genistein aglycone จึงมีบทบาทสำคัญในการช่วยรักษาผิวและปรับฮอร์โมนในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือน

3.4 แคโรทีนอยด์ (carotenoids) เป็นสารกลุ่มใหญ่กว่า 400 ชนิด เป็นเม็ดสีเหลือง และส้ม ที่มีลักษณะโครงสร้างเป็นพันธะคู่สายยาว สารที่มีการกำจัดอนุมูลอิสระสูงที่สุดในกลุ่มนี้ได้แก่ ไลโคปีนซึ่งสามารถกำจัดอนุมูลอิสระได้สูงกว่าเบต้าแคโรทีนและวิตามินอี⁽⁴¹⁾ ซึ่งลักษณะโครงสร้างดังกล่าวทำให้ไลโคปีนเป็นสารในกลุ่มแคโรทีนอยด์ที่มีบทบาทสำคัญในการต้านอนุมูลอิสระและช่วยป้องกันความเสียหายของ DNA ที่เกิดจากภาวะเครียดออกซิเดชัน⁽⁴²⁾ จากการตรวจวัดปริมาณของแคโรทีนอยด์ในซีรัมของสัตว์กลุ่มไพรเมต รวมถึงมนุษย์ มีความสัมพันธ์กับระยะเวลาแห่งช่วงชีวิต แสดงให้เห็นว่าแคโรทีนอยด์ซึ่งมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระสูงน่าจะจะมีบทบาทสำคัญในการชะลอวัยในสัตว์กลุ่มนี้ด้วย⁽⁴³⁾ มีอีกการศึกษาที่เติมไลโคปีนเข้าไปในอาหารของแมลงหวี่ พบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาแห่งช่วงชีวิตของแมลงหวี่ได้อย่างมีนัยสำคัญ⁽⁴⁴⁾

3.5 พอลิฟีนอลจากชาเขียว (green tea polyphenols) มีสารพฤษเคมีสำคัญ เช่น epicatechin, epigallocatechin, epicatechin-3-gallate และ epigallocatechin-3-gallate (EGCG) จากการทดสอบสารสกัดจากหลายๆ ส่วนของชา (*Camellia sinensis*) พบว่าสามารถลดอาการอักเสบและเซลล์มะเร็งได้ เช่น ดอกชาสามารถลดอาการบวมที่

ถูกกระตุ้นจากการฉีดสาร carrageenan ในอุ้งเท้าหนูทดลองได้⁽⁴⁵⁾ แม้ว่าจะสามารถยับยั้งได้น้อยกว่า dexamethasone acetate ซึ่งเป็นยาที่ใช้ยับยั้งอาการอักเสบและมะเร็งก็ตาม ส่วนไบซามิบบาทสำคัญในการยับยั้งการแสดงออกของเอนไซม์ metalloproteinases (MMP) เช่น MMP-2, MMP-9 และ MMP-12 ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่มีความเกี่ยวข้องในการกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็ง และเอนไซม์ leucocyte elastase ที่ทำให้เกิดการลุกลามแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง⁽⁴⁵⁾ สารสกัดจากรากชาป้องกันผิวหนังจากแสงอัลตราไวโอเล็ตและลดการอักเสบจากการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase^(36,46) นอกจากนี้ยังพบว่าสารพอลิฟีนอลจากชาเขียวมีคุณสมบัติเพิ่มจำนวนของเซลล์ผิวหนัง (epidermal keratinocytes)⁽⁴⁷⁾ ทำให้สารสกัดจากชาเขียวมีคุณสมบัติที่เหมาะสมจะพัฒนาไปเพื่อใช้การรักษาบาดแผลต่อไป

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาความสามารถของสารสกัดจากผักและผลไม้อื่นๆ เช่น แอปเปิ้ล⁽⁴⁸⁾ และกะเพรา⁽⁴⁹⁾ ซึ่งพบว่าสามารถเพิ่มระยะเวลาแห่งช่วงชีวิตของเซลล์ทั้งในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) ได้ ซึ่งควรมีการศึกษาถึงกลไกและหน้าที่บทบาทในการชะลอวัยของสารสกัดดังกล่าวต่อไป

สรุป

ความชราภาพเกิดจากสาเหตุหลักคืออนุมูลอิสระที่ทำลายเซลล์ และสาเหตุอื่น เช่น อาหาร สิ่งแวดล้อม การกินผักและผลไม้ในปริมาณที่เหมาะสมทำให้ร่างกายได้รับสารพฤษเคมีหลากหลาย เช่น เรสเวอราทรอล เคอร์คูมิน จินิสติน และแคโรทีนอยด์ เป็นต้น ซึ่งสามารถต้านหรือกำจัดอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นในร่างกายได้ ช่วยควบคุมกลไกในระดับเซลล์เพื่อให้เซลล์ชะลอความชรา และส่งเสริมให้เกิดกระบวนการกินตัวเองของเซลล์ในสภาวะเครียดออกซิเดชัน นอกจากนี้สารพฤษเคมียังสามารถป้องกันหรือบรรเทาโรคที่เกี่ยวข้องกับอายุ เช่น โรคเบาหวาน มะเร็ง และโรคหัวใจ หลอดเลือดอีกด้วย ปัจจุบันมีการศึกษาเกี่ยวกับกลไกและหน้าที่ของสารพฤษเคมีที่มีบทบาทในการชะลอวัย เพื่อประโยชน์ในการนำไปใช้ทางการแพทย์ ซึ่งจะช่วยพัฒนาคุณภาพชีวิตของผู้สูงอายุได้

เอกสารอ้างอิง

1. Tosato M, Zamboni V, Ferrini A, Cesari M. The aging process and potential interventions to extend life expectancy. *Clin Interv Aging* 2007;2:401-12.
2. Giacomoni PU. Ageing, science and the cosmetics industry. The micro-inflammatory model serves as a basis for developing effective anti-ageing products for the skin. *EMBO Rep* 2005;6:45-8.
3. Population of Thailand [database on the Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 6] Available from: URL:<http://www.ipsr.mahidol.ac.th/ipsr/PublicationGazette.aspx>.
4. Salvi SM, Akhtar S, Currie Z. Ageing changes in the eye. *Postgrad Med J* 2006;82:581-7.
5. Wigham CG, Hodson SA. Physiological changes in the cornea of the ageing eye. *Eye (Lond)* 1987;1:190-6.
6. Boss GR, Seegmiller JE. Age-related physiological changes and their clinical significance. *West J Med* 1981;135:434-40.
7. Kohn RR. Aging and cell division. *Science* 1975;188:203-4.
8. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res* 1961;25:585-621.
9. Le O. The maintenance of the accuracy of protein synthesis and its relevance to ageing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1963;49:517-21.
10. Kavathia N, Jain A, Walston J, Beamer BA, Fedarko NS. Serum markers of apoptosis decrease with age and cancer stage. *Aging (Albany NY)* 2009;1:652-63.
11. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298-300.
12. Cao Z, Li Y. Potent induction of cellular antioxidants and phase 2 enzymes by resveratrol in cardiomyocytes: protection against oxidative and electrophilic injury. *Eur J Pharmacol* 2004;489:39-48.
13. Jumpertz R, Hanson RL, Sievers ML, Bennett PH, Nelson RG, Krakoff J. Higher energy expenditure in humans predicts natural mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:972-6.
14. Michael R, Bron AJ. The ageing lens and cataract: a model of normal and pathological ageing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2011;366:1278-92.
15. Bouayed J, Rammal H, Soulimani R. Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways. *Oxid Med Cell Longev* 2009;2:63-7.
16. Bickers DR, Athar M. Oxidative stress in the pathogenesis of skin disease. *J Invest Dermatol* 2006;126:2565-75.
17. Thyagarajan A, Jiang J, Hopf A, Adamec J, Sliva D. Inhibition of oxidative stress-induced invasiveness of cancer cells by *Ganoderma lucidum* is mediated through the suppression of interleukin-8 secretion. *Int J Mol Med* 2006;18:657-64.
18. Khansari N, Shakiba Y, Mahmoudi M. Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov* 2009;3:73-80.
19. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*. 2007;2:219-36.
20. Kohn RR. Effect of antioxidants on life-span of C57BL mice. *J Gerontol* 1971;26:378-80.
21. Gonzalez-Castejon M, Rodriguez-Casado A. Dietary phytochemicals and their potential effects on obesity: a review. *Pharmacol Res* 2011;64:438-55.
22. Dembinska-Kiec A, Mykkanen O, Kiec-Wilk B, Mykkanen H. Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *Br J Nutr* 2008;99:109-17.



23. Palasap A, Limpai boon T, Boonsiri P, Thapphasaraphong S, Daduang S, Suwannalert P, et al. Cytotoxic effects of phytochemicals from *Caesalpinia mimosoides* Lamk on cervical carcinoma cell lines through an apoptotic pathway. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:449-54.
24. Rhone M, Basu A. Phytochemicals and age-related eye diseases. *Nutr Rev* 2008;66:465-72.
25. Vasanthi HR, ShriShriMal N, Das DK. Phytochemicals from plants to combat cardiovascular disease. *Curr Med Chem*. 2012;19:2242-51.
26. Choi AM, Ryter SW, Levine B. Autophagy in human health and disease. *N Engl J Med* 2013;368:651-62.
27. Tresguerres IF, Tamimi F, Eimar H, Barralet J, Prieto S, Torres J, et al. Melatonin dietary supplement as an anti-aging therapy for age-related bone loss. *Rejuvenation Res* 2014;17:341-6.
28. Olshansky SJ, Hayflick L, Carnes BA. Position statement on human aging. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. 2002;57:292-7.
29. Stipp D. A new path to longevity. *Sci Am* 2012;306:32-9.
30. Rockenfeller P, Madeo F. Ageing and eating. *Biochim Biophys Acta* 2010;1803:499-506.
31. Mahlo SM, McGaw LJ, Eloff JN. Antifungal activity of leaf extracts from South African trees against plant pathogens. *Crop Prot* 2010;29:1529-33.
32. Ghosh S, Liu B, Zhou Z. Resveratrol activates SIRT1 in a Lamin A-dependent manner. *Cell Cycle* 2013;12:872-6.
33. Sin TK, Yu AP, Yung BY, Yip SP, Chan LW, Wong CS, et al. Modulating effect of SIRT1 activation induced by resveratrol on Foxo1-associated apoptotic signalling in senescent heart. *J Physiol* 2014;592:2535-48.
34. Frescas D, Valenti L, Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenetic genes. *J Biol Chem* 2005;280:20589-95.
35. Vidavalur R, Otani H, Singal PK, Maulik N. Significance of wine and resveratrol in cardiovascular disease: French paradox revisited. *Exp Clin Cardio* 2006;11:217-25.
36. Chattopadhyay P, Besra SE, Gomes A, Das M, Sur P, Mitra S, et al. Anti-inflammatory activity of tea (*Camellia sinensis*) root extract. *Life Sci* 2004;74:1839-49.
37. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Phytochemicals suppress nuclear factor-kappaB signaling: impact on health span and the aging process. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2012;15:23-8.
38. Lima CF, Pereira-Wilson C, Rattan SIS. Curcumin induces heme oxygenase-1 in normal human skin fibroblasts through redox signaling: Relevance for anti-aging intervention. *Mol Nutr Food Res* 2011;55:430-42.
39. Hietakangas V, Cohen SM. Regulation of tissue growth through nutrient sensing. *Annu Rev Genet* 2009;43:389-410.
40. Polito F, Marini H, Bitto A, Irrera N, Vaccaro M, Adamo EB, et al. Genistein aglycone, a soy-derived isoflavone, improves skin changes induced by ovariectomy in rats. *Br J Pharmacol* 2012;165:994-1005.
41. Di Mascio P, Kaiser S, Sies H. Lycopene as the most efficient biological carotenoid singlet oxygen quencher. *Arch Biochem Biophys* 1989;274:532-8.
42. Porrini M, Riso P. Lymphocyte lycopene concentration and DNA protection from oxidative damage is increased in women after a short period of tomato consumption. *J Nutr* 2000;130:189-92.
43. Cutler RG. Antioxidants and aging. *Am J Clin Nutr* 1991;53:373-9.

44. Gilbert SF. Developmental Biology. 6th edition. Sunderland (MA): Sinauer Associates; 2000. Aging: The biology of senescence. [cited 2014 Jul 6] Available from: URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10041/>
45. Chen BT, Li WX, He RR, Li YF, Tsoi B, Zhai YJ, et al. Anti-inflammatory effects of a polyphenols-rich extract from tea (*Camellia sinensis*) flowers in acute and chronic mice models. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012: 537923.
46. OyetakinWhite P, Tribout H, Baron E. Protective mechanisms of green tea polyphenols in skin. *Oxid Med Cell Longev* 2012;2012:560682.
47. Hsu S, Bollag WB, Lewis J, Huang Q, Singh B, Sharawy M, et al. Green tea polyphenols induce differentiation and proliferation in epidermal keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;306:29-34.
48. Palermo V, Mattivi F, Silvestri R, La Regina G, Falcone C, Mazzoni C. Apple can act as anti-aging on yeast cells. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2012;2012:491759.
49. Pandey R, Gupta S, Shukla V, Tandon S, Shukla V. Antiaging, antistress and ROS scavenging activity of crude extract of *Ocimum sanctum* (L.) in *Caenorhabditis elegans* (Maupas, 1900). *Indian J Exp Biol* 2013; 51:515-21.



Phytochemicals and Their Roles in Anti-aging

Promraksa B¹, Daduang J^{2,3}, Khampitak T¹, Kantamala W⁴, Hongsprabhas P⁵, Boonsiri P^{1*}

¹Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

²Department of Clinical Chemistry, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University.

³Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University

⁴Department of Biochemistry, Faculty of Science, Khon Kaen University.

⁵Department of Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University.

Abstract

There is an increasing the number of elderly in Thailand and all over the world. Free radicals are the major cause of aging because they can destroy cells. This leads to pathology of human including obesity, cancer, diabetes mellitus, cardiovascular and immune diseases. The other causes of aging are foods and pollution. Fruits and vegetables contain phytochemicals which have antioxidant activity. Many studies reported that phytochemicals play role in slow down the process of cell death and promoting autophagy both in vitro and in vivo. Therefore, research-based knowledge about phytochemicals has benefit in medicine as anti-aging agents.

Keywords : aging, anti-aging, phytochemicals

Corresponding author: Boonsiri P.

Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

Phone 043-348386, 089-251-5162 E-mail patcha__b@kku.ac.th