สารอินโดลอัลคาลอยด์และฤทธิ์ทางชีวภาพของต้นพญาสัตบรรณ

Indole Alkaloids and Biological Activities of *Alstonia scholaris*

ประไพรัตน์ สีพลไกร

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหาสารคาม อ.กันทรวิชัย จ.มหาสารคาม 44150

E-mail: prapairat.s@msu.ac.th

บทคัดย่อ

ต้น *Alstonia scholaris* ที่รู้จักดีในชื่อท้องถิ่นคือ “พญาสัตบรรณ” “สัตบรรณ” หรือ “ตีนเป็ด” พบเห็นได้ทั่วไปในประเทศเขตร้อนชื้นของทวีปแอฟริกาและเอเชีย ต้นไม้ชนิดนี้เป็นต้นไม้ที่มีรูปใบสวยงามให้ร่มเงาใหญ่จึงกลายมาเป็นที่นิยมนำมาปลูกประดับและตกแต่งสวนในแถบเขตร้อน ได้มีการศึกษาองค์ประกอบทางเคมีของต้น *A. scholaris* อย่างต่อเนื่องและผลจากการศึกษาพบว่า มีสารบริสุทธิ์จำนวนมากที่แยกได้จากต้นไม้ชนิดนี้ สารส่วนใหญ่เป็นสารอินโดลและควิโนลีนอัลคาลอยด์ที่มีชีวสังเคราะห์มาจากปฏิกิริยาควบแน่นของทริปโตเฟนกับเซโคโลแกนิน นอกจากนี้ต้น *A. scholaris* ยังเป็นพืชสมุนไพรที่สำคัญในการรักษาแบบพื้นบ้านในประเทศตะวันออก สารสกัดโดยเฉพาะที่ได้จากส่วนเปลือก รากและใบของต้น *A. scholaris* นำมาใช้ในการบำบัดอาการของโรคต่างๆ บทความนี้กล่าวถึงสารอัลคาลอยด์ สารอินโดลอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากต้น *A. scholaris* ชีวสังเคราะห์ของทริปโตเฟนซึ่งเป็นสารต้นตอของอินโดล อัลคาลอยด์ ฤทธิ์ทางชีวภาพ ฤทธิ์ต้านมะเร็งและฤทธิ์ต้านเนื้องอกของต้น *A. scholaris*

คำสำคัญ: *Alstonia scholaris* พญาสัตบรรณ ตีนเป็ด อัลคาลอยด์ อินโดลอัลคาลอยด์ ฤทธิ์ทางชีวภาพ

Abstract

Alstonia scholaris, commonly known in local name as “Paya sattaban”, “Sattaban” or “Teen ped”, is widely distributed in the tropical countries of Africa and Asia. It is a beautiful foliage tree with a large canopy, and because of this, it has become a popular ornamental tree in the landscapes and garden in the warm temperate regions. The phytochemical constituents of *A. scholaris* have been investigated extensively and many pure compounds have been isolated. Most of the compounds identified as indole and quinoline alkaloids which biosynthesized by condensation of tryptophan with secologanin. It is an important medicinal plant in the various folk and traditional medicines in oriental countries. The extracts, mostly prepared from the bark, leaves and roots, of *A. scholaris* are used to treat a variety of diseases. In this article, alkaloids, indole alkaloids isolated from *A. scholaris*, biosynthesis of tryptophan which is a precursor of indole alkaloids, biological activities, anticancer and antitumor activities of *A. scholaris* are summarized.

Keywords: *Alstonia scholaris*, Paya sattaban, Teen ped, alkaloid, indole alkaloid, biological activity

1. บทนำ

ต้นพญาสัตบรรณ หรือที่รู้จักกันในชื่อต้นสัตบรรณ หัส-บัน จะบัน ตีนเป็ด ตีนเป็ดต้น มีชื่อทางวิทยาศาสตร์คือ *Alstonia scholaris* จัดอยู่ในวงศ์ Apocynaceae ซึ่งเป็นพืชท้องถิ่นดั้งเดิมของประเทศในทวีปเอเชียตะวันออกเฉียงใต้ ในประเทศไทยพบต้นพญาสัตบรรณได้ในทุกภาคของประเทศ โดยเฉพาะป่าดิบชื้นทางภาคใต้และภาคตะวันออก ในป่าเบญจพรรณของภาคเหนือและภาคตะวันออกเฉียงเหนือ *ต้น:* มีลักษณะเป็นไม้ยืนต้นขนาดใหญ่ สูง 35-40 เมตร *เปลือก:* ค่อนข้างหนาแต่เปราะ สีเทาหรือเทาอมเหลืองหรือสีน้ำตาลถึงน้ำตาลแดง เปลือกชั้นในสีน้ำตาล มีน้ำยางสีขาว *ใบ:* เป็นใบเดี่ยวเรียงเป็นวงรอบกิ่ง วงละ 5-8 ใบ แผ่นใบรูปรีแกมรูปขอบขนานถึงรูปหอกแกมรูปขอบขนาน หรือรูปมนแกมรูปบรรทัด ปลายใบมักเป็นติ่งเล็กน้อย โคนใบสอบเข้าหากัน ขอบใบเรียบ ผิวใบเกลี้ยงทั้งสองด้าน ด้านบนมีสีเขียวเข้ม ด้านล่างมี

สีขาวนวล เส้นขนานใบทำมุมฉากกับเส้นกลางใบและขอบใบ *ดอก:* มีขนาดเล็กสีขาวอมเขียว ออกดอกเป็นช่อตามปลายกิ่ง ปากท่อของกลีบดอกมีขนยาวปุกปุย ดอกมีกลิ่นแรง ช่วงค่ำจะส่งกลิ่นแรงกว่าเวลาอื่นๆ ปกติจะออกดอกในช่วงเดือนตุลาคมถึงเดือนธันวาคม *ผล:* เป็นฝักคู่หรือเดี่ยวมีหลายคู่ในแต่ละช่อ ฝักมีลักษณะกลมเรียวยาวประมาณ 20-30 เซนติเมตร เมื่อแก่ฝักนี้จะแตกออก *เมล็ด:* มีขนเป็นกระจุกที่ปลายสองข้างของเมล็ด ทำให้ปลิวตามลมไปได้ไกล ช่วยในการขยายพันธุ์ภายในเปลือก ก้าน ก้านดอกและใบของต้นพญาสัตบรรณมียางสีขาวปริมาณสูง เมื่อถูกกรีดหรือหักจะมีน้ำยางไหลออกมา [1] (**รูปที่ 1**)

รูปที่ 1 ลำต้น ใบและ ดอกของต้นพญาสัตบรรณ

ปัจจุบันในประเทศไทย จะพบต้นไม้ชนิดนี้ปลูกเพื่อประดับตกแต่งตามสถานที่ต่างๆ เพราะเป็นไม้ท้องถิ่นที่มีรูปทรงสวยงามคล้ายฉัตร มีใบและดอกสวยงาม ดอกมีกลิ่นหอมแรงและต้นไม้ชนิดนี้ปลูกได้ง่าย โตเร็ว และขึ้นได้ในดินทุกชนิด ต้นพญาสัตบรรณเป็นไม้มงคลเพราะคำว่า "สัตบรรณ" หรือ "ฉัตรบรรณ" คือเครื่องสูงที่ใช้ในขบวนแห่เป็นเกียรติยศและ "พญา" หมายถึงผู้เป็นใหญ่ที่ควรยกย่อง นอกจากนี้ชื่อ "สัตบรรณ" ยังมีความไพเราะคล้ายชื่อ "สัตตบรรณ" ซึ่งเป็นบัวสายดอกสีชมพูขาวซึ่งคนไทยถือว่าดอกบัวเป็นพืชมงคล ต้นพญาสัตบรรณจึงเป็นไม้ยอดนิยมของคนไทยอีกชนิดหนึ่ง เว้นเสียแต่ดอกที่มีกลิ่นแรงวิงเวียนศีรษะได้ นอกจากเป็นไม้ประดับแล้วต้นพญาสัตบรรณยังมีสรรพคุณทางยาอีกด้วย บางประเทศในเอเชียใต้และเอเชียตะวันออกเฉียงใต้มีการใช้เปลือกต้นพญาสัตบรรณรักษาอาการโรคบิด ลำไส้ติดเชื้อ และมาลาเรีย [2] ส่วนใบใช้ในการรักษาโรคระบบทางเดินหายใจเรื้อรังในการรักษาพื้นบ้านแบบโบราณในประเทศจีน [3] สารสกัดจากใบยังได้รับการพัฒนาไปสู่ยาสมุนไพรในประเทศจีนที่มีใช้ทั้งในคลีนิก โรงพยาบาล และวางขายในร้านขายยาทั่วไป [4] นอกจากนี้ต้นพญาสัตบรรณยังเป็นแหล่งของสารอัลคาลอยด์ที่สำคัญ โดยเฉพาะกลุ่มอินโดลอัลคาลอยด์ (indole alkaloids) ที่มีชีวสังเคราะห์มาจากทริปโตเฟน (tryptophan) บทความนี้จะกล่าวถึงอินโดลอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากต้น *A. scholaris* ชีวสังเคราะห์ของทริปโตเฟนซึ่งเป็นสารตั้นตอของอินโดลอัลคาลอยด์ ฤทธิ์ทางชีวภาพ ฤทธิ์ต้านมะเร็งและธิ์ต้านเนื้องอก

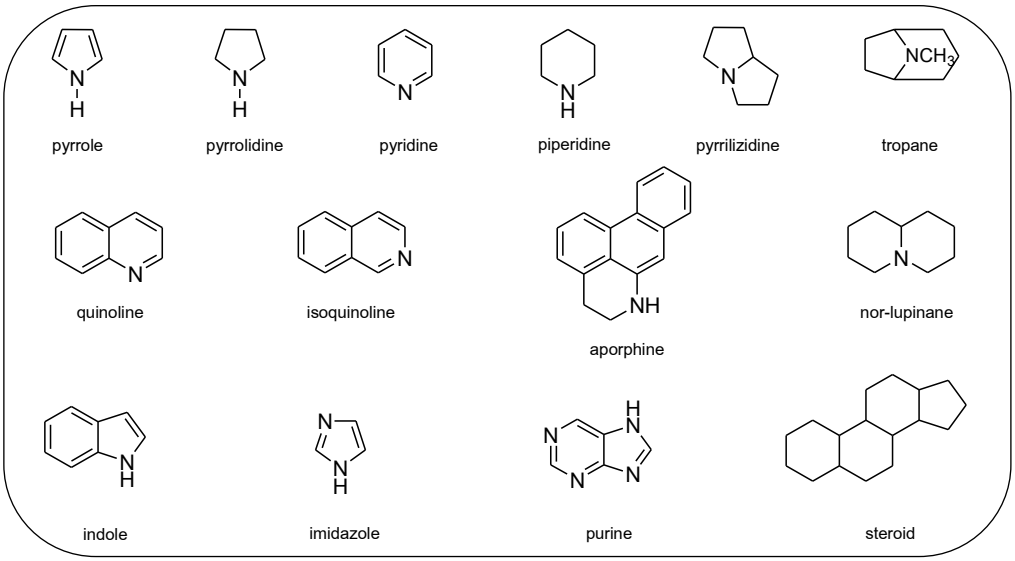
2. อัลคาลอยด์

อัลคาลอยด์ (alkaloids) เป็นกลุ่มสารอินทรีย์ที่มีธาตุไนโตรเจน (nitrogen; N) อยู่ภายในโมเลกุล โดยอาจมีไนโตรเจนอยู่หนึ่งอะตอมหรือมากกว่าหนึ่งก็ได้ในรูปของเอมีน (amine) เอมีนออกไซด์ (amine oxide) หรืออาจพบอยู่ในรูปของเอไมด์ (amide) และอิไมด์ (imide) อีกด้วย ไนโตรเจนในอัลคาลอยด์ได้มาจากกรดอะมิโน ซึ่งเป็นสารตั้งต้นในชีวสังเคราะห์ของอัลคาลอยด์ชนิดต่างๆ โดยทั่วไปอัลคาลอยด์จะมีคุณสมบัติเป็นเบสเนื่องจากมีไนโตรเจน แต่ทั้งนี้จะมีความเป็นเบสมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับจำนวนของไนโตรเจนภายในโมเลกุล อัลคาลอยด์มักมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาอย่างเด่นชัด ในธรรมชาติจะพบอัลคาลอยด์มากในพืชชั้นสูง พบน้อยในพืชชั้นต่ำ สัตว์ และจุลินทรีย์ ในพืชชั้นสูงนั้นสามารถพบอัลคาลอยด์ได้ในส่วนต่างๆ ของพืชเช่น ใบ ดอก ผล เมล็ด รากและเปลือก เป็นต้น ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับพืชแต่ละชนิด [5]

การแบ่งกลุ่มของอัลคาลอยด์ทำได้หลายวิธี แต่วิธีที่นิยมคือแบ่งตามโครงสร้างทางเคมี ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ๆ คือ *1) อัลคาลอยด์ที่มีไนโตรเจนอยู่นอกวง (non-heterocyclic alkaloids)* และ *2) อัลคาลอยด์ที่มีไนโตรเจนเป็นส่วนของวง (heterocyclic alkaloids)* ซึ่งแบ่งเป็นกลุ่มย่อยๆ ตามโครงสร้างหลักได้เป็นกลุ่มไพโรล (pyrrole) ไพโรลิดีน

(pyrrolidine) ไพริดีน (pyridine) พิเพอริดีน (piperidine) ไพโรโลซิดีน (pyrrolozidine) โทรเพน(tropane) ควิโนลีน (quinoline) ไอโซควิโนลีน (isoquinoline) อะพรอฟีน (aporphine) นอร์ลูพิเนน (nor-lupinane) อินโดล (indole) อิมิดาโซล (imidazole) พิวรีน (purine) และสเตอรอยด์ (steroid) [5] โครงสร้างของอัลคาลอยด์กลุ่มต่างๆ ดังแสดงใน **รูปที่ 2**

หน้าที่ของอัลคาลอยด์ในพืชยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่มีการสันนิษฐานว่าอัลคาลอยด์อาจทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสมไนโตรเจนเพื่อสร้างโปรตีน ช่วยควบคุมการเจริญเติบโตหรือการงอกของเมล็ดพืชบางชนิด ช่วยป้องกันพืชจากแมลงต่างๆ ทั้งนี้เนื่องจากอัลคาลอยด์ส่วนใหญ่มักมีรสขมและมีพิษ หรืออัลคาลอยด์อาจเป็นสารที่ได้จากการทำลายพิษที่เกิดขึ้นในกระบวนการเมตาโบลิซึมของพืช อย่างไรก็ตามมีรายงานว่ามีพืชจำนวนมากกว่า 80% ที่ไม่สร้างและไม่สะสมอัลคาลอยด์ ซึ่งชี้ให้เห็นว่าสารอัลคาลอยด์อาจเป็นสารที่ไม่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตของพืชโดยทั่วไป [5]



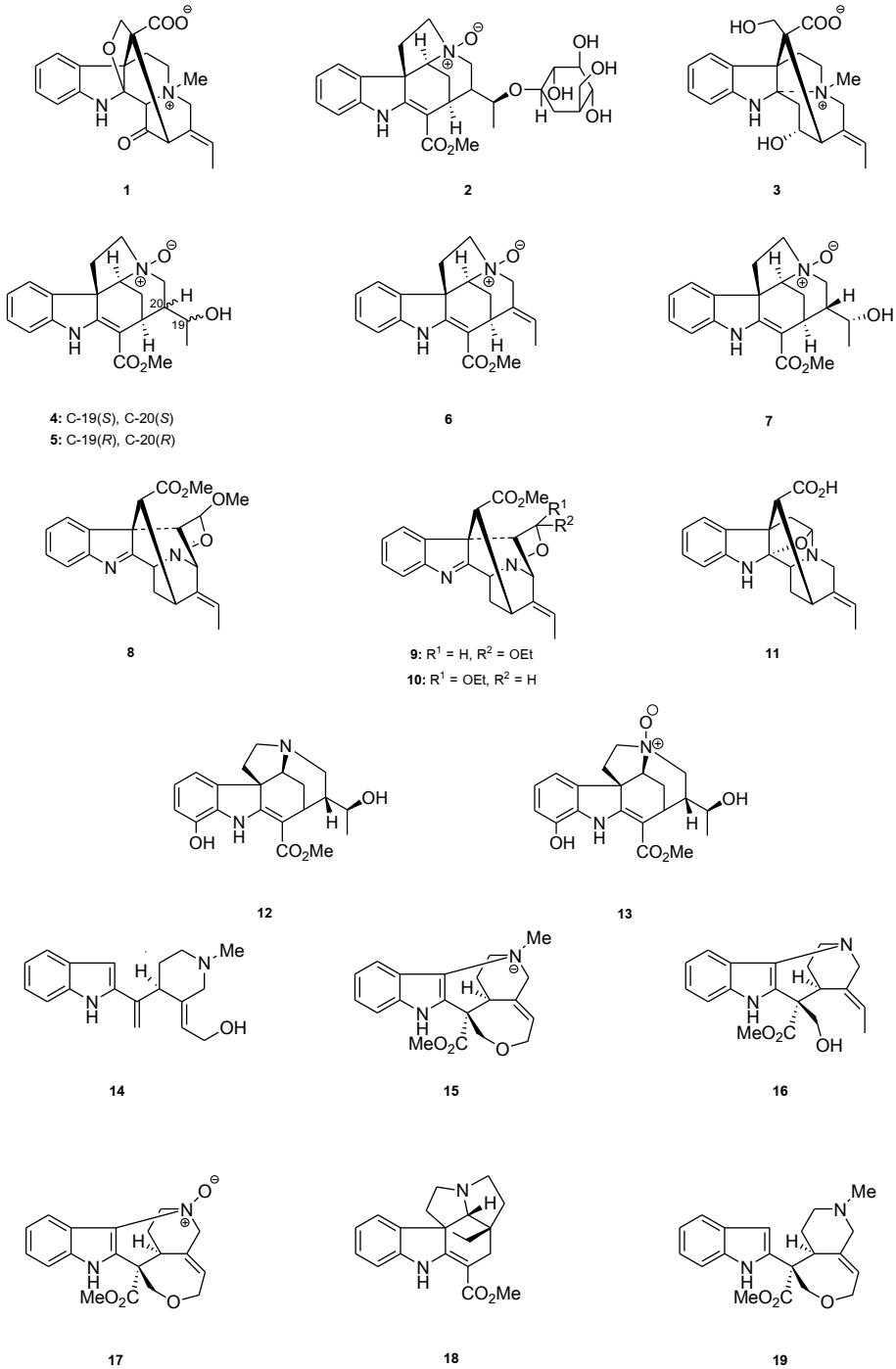
รูปที่ 2 โครงสร้างหลักของอัลคาลอยด์กลุ่มต่างๆ ที่มีไนโตรเจนเป็นส่วนของวง [5]

3. สารอินโดลอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากต้นพญาสัตบรรณ

จากการศึกษาองค์ประกอบเคมีจากพืชในสกุล Alstonia พบว่ามีสารทุติยภูมิ (secondary metabolite) เกือบ 400 ตัวที่แยกและระบุโครงสร้างทางเคมีได้ สารส่วนใหญ่ที่แยกได้เป็นกลุ่มอินโดลอัลคาลอยด์และควิโนลีนอัลคาลอยด์ ในต้นพญาสัตบรรณ (*A. scholaris*) พบว่า สารทุติยภูมิโดยส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่มอินโดลอัลคาลอยด์ รายงานที่เกี่ยวกับสารอินโดลอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากต้นพญาสัตบรรณมีดังนี้

ในปี ค.ศ. 2004 Salim และคณะได้ทำการแยกสารทุติยภูมิจากเปลือกของต้นพญาสัตบรรณ ที่เก็บจากประเทศอินโดนีเซีย คณะผู้วิจัยได้รายงานการแยกสารอินโดลอัลคาลอยด์ 7 ตัว คือสาร akuammiginone (**1**) echitamidine-*N*-oxide 19-*O*-β-D-glucopyranoside (**2**) กรด echitaminic (**3**) echitamidine *N*-oxide (**4**) *N*-demethyl-alstogustine *N*-oxide (**5**) akuammicine (**6**) และ *N*-demethylalstogustine (**7**) ทั้งนี้สาร **1** และ **2** เป็นสารใหม่ ในขณะที่สาร **3-5** และ **7** เป็นสารที่มีรายงานการค้นพบแล้วแต่แยกได้จากต้นพญาสัตบรรณเป็นครั้งแรก [2] โครงสร้างของสาร **1-7** ดังแสดงใน**รูปที่ 3**

ในปี ค.ศ. 1997 Kam และคณะได้แยกสารทุติยภูมิจากใบของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บจากประเทศมาเลเซีย คณะผู้วิจัยได้รายงานการแยกสารอินโดลอัลคาลอยด์ 6 ตัว คือ สาร nareline methyl ether (**8**) nareline ethyl ether (**9**) 5-*epi*-nareline ethyl ether (**10**) picrinine (**11**) scholaricine (**12**) และ scholarine-*N*(4)-oxide (**13**) [6] โดยสาร **9 10** และ **13** เป็นสารใหม่ที่เพิ่งค้นพบ โครงสร้างของสาร **8-13** ดังแสดงใน**รูปที่ 3**

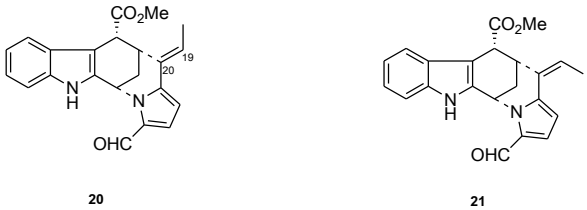


รูปที่ 3 โครงสร้างของสาร **1-19** [2], [4], [6]

ในปี ค.ศ. 2005 Macabeo และคณะได้แยกสารทุติยภูมิจากใบของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บจากประเทศฟิลิปปินส์ คณะผู้วิจัยได้ทำการแยกสารใหม่ ในกลุ่ม*เซโคอูเล*-อินอัลคาลอยด์ (*seco*-uleine alkaloids) 2 ตัว คือ สาร manilamine (หรือสาร 18-hydeoxy-19,20-dehydro-7,21-*seco*-uleine) (**14**) และ N^4-methyl abgustilobine B (**15**) และ

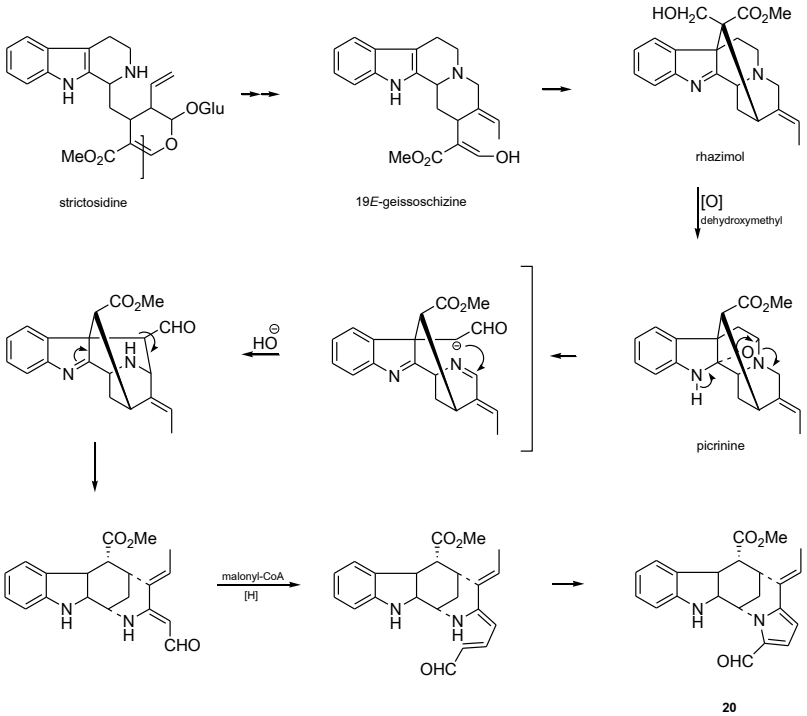
สารอินโดลอัลคาลอยด์ที่มีการรายงานการค้นพบแล้วแล้วอีก 4 ตัว คือสาร 19,20-(*E*)-vallesamine (**16**) angustilobine B N^4-oxide (**17**) 20(*S*)-tubotaiwine (**18**) และสาร 6,7-*seco*-angustilobine B (**19**) [4] โครงสร้างของสาร **14-19** ดังแสดงใน**รูปที่ 3**

ในปี ค.ศ. 2007 Cai และคณะได้ทำการแยกสารทุติยภูมิจากใบของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บจากยูนาน ประเทศจีน ผลการศึกษาพบว่าสามารถแยกสารกลุ่มโมโนเทอร์พีนอยด์อินโดลอัลคาลอยด์ (monoterpenoid indole alkaloids) ที่มีโครงสร้างใหม่ได้ 2 ตัว คือสาร (19,20) *E*-alstoscholarine (**20**) และ (19,20) *Z*-alstoscholarine (**21**) [7] โดยสารทั้งสองตัวนี้เป็นจัดเป็นสารจิโอเมตริคัลไอโซเมอร์ (geometrical isomer) กัน โครงสร้างของสาร **20-21** ดังแสดงใน**รูปที่ 4**



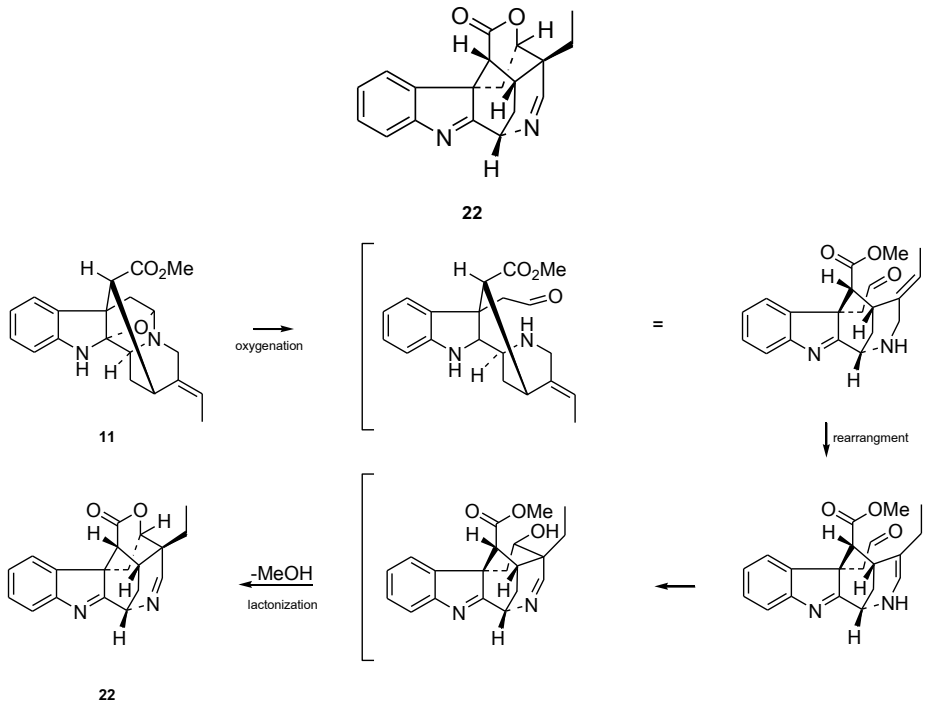
รูปที่ 4 โครงสร้างของสาร **20** และ **21** [7]

นอกจากนี้ Cai และคณะ [7] ยังได้นำเสนอการเกิดชีวสังเคราะห์ที่เป็นไปได้ของสาร **20** และ **21** จากสาร strictosidine โดยเชื่อว่าสาร **20** และ **21** เป็นสารโมโนเทอร์พีนอยด์อินโดลอัลคาลอยด์ที่เกิดจากการจัดเรียงตัวใหม่โดยมีการเพิ่มคาร์บอน 2 อะ- ตอมเข้าไปในโครงสร้างหลัก ความแตกต่างระหว่างสาร **20** และ **21** คือคอนฟิกูเรชันของพันธะคู่ที่ตำแหน่ง C-19/C-20 จากการแยกสารไอโซเมอร์ทั้งสองฟิกูเรชันนี้อาจอธิบายได้ว่าในขั้นตอนการเกิด ปฏิกิริยาการขจัดในชีวสังเคราะห์ของสาร geissoschizine นั้นทำให้เกิดเป็นพันธะทั้งคู่ที่มีจีโอเมตริคัลไอโซเมอร์ (geometrical isomer) ทั้งแบบ *E* และ *Z* (**รูปที่ 5**)



รูปที่ 5 ชีวสังเคราะห์ของสาร **20** (และ **21**) จากสาร strictosidine [7]

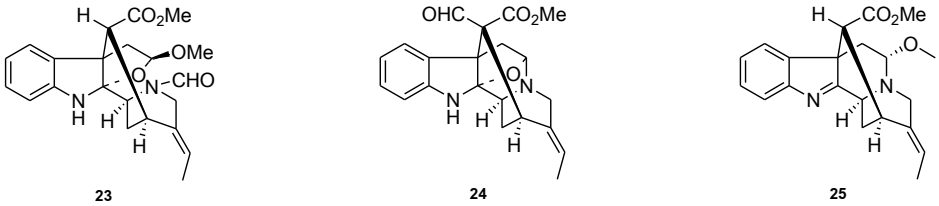
ต่อมาในปี ค.ศ. 2008 Cai และคณะได้รายงานการค้นพบสารอินโดลอัลคาลอยด์ตัวใหม่คือสาร scholarisine A (**22**) จากใบของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บมาจากยูนนาน ประเทศจีน [8] และได้นำเสนอชีวสังเคราะห์ของสาร **22** ว่าเกิดจากสาร picrinine (**11**) โดยผ่านกระบวนการแตกวงของออกซิเจน (oxygenation) การจัดเรียงตัวใหม่ (rearrangement) ตามด้วยการปิดวงเพื่อเกิดเป็นแลคโตน (lactonization) (**รูปที่ 6**)



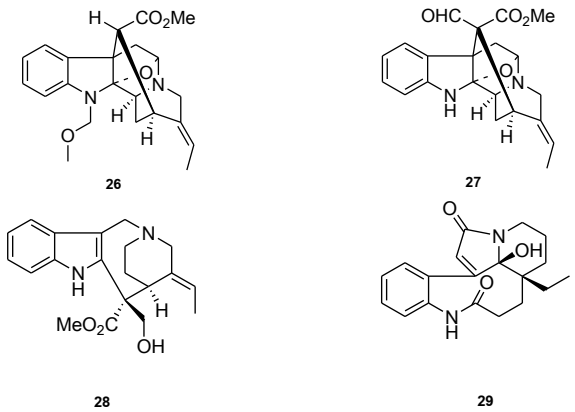
รูปที่ 6 ชีวสังเคราะห์ของสาร **22** จาก picrinine (**11**) [8]

ในปี ค.ศ. 2008 Hai และคณะได้แยกสารทุติยภูมิจากใบของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บจากยูนนาน ประเทศจีน ผลการศึกษาพบว่าสามารถแยกสารคือ 5-methoxyaspido-phylline (**23**) picralinal (**24**) 5-methoxystrictamine (**25**) และ picrinine (**11**) [9] โครงสร้างของสาร **23-25** ดังแสดงใน**รูปที่ 7**

ในปี ค.ศ. 2009 Wang และคณะได้แยกสารทุติยภูมิจากใบของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บมาจากยูนนาน ประเทศจีน และได้รายงานการค้นพบสารใหม่ คือ ไตรเทอร์พี-นอยด์ (triterpenoids) 2 ตัว และอินโดลอัลคาลอยด์ 1 ตัว คือสาร N^1-methoxymethyl picrinine (**26**) และสารอินโดลอัลคาลอยด์ที่มีการรายงานแล้วอีก 6 ตัว คือสาร picrinine (**11**) 5α-methoxystrictamine (**27**) 19,20-(*E*)-vallesamine (**28**) leuconolam (**29**) และ scholaricine (**12**) [10] โครงสร้างของสาร **26-29** ดังแสดงใน**รูปที่ 8**

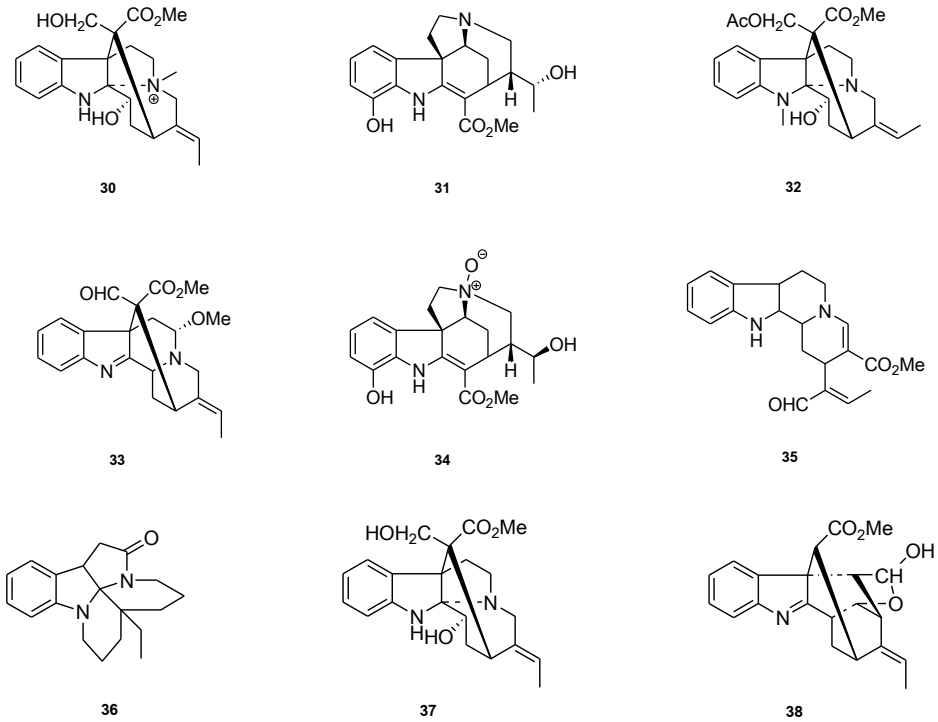


รูปที่ 7 โครงสร้างของสาร **23-25** [9]

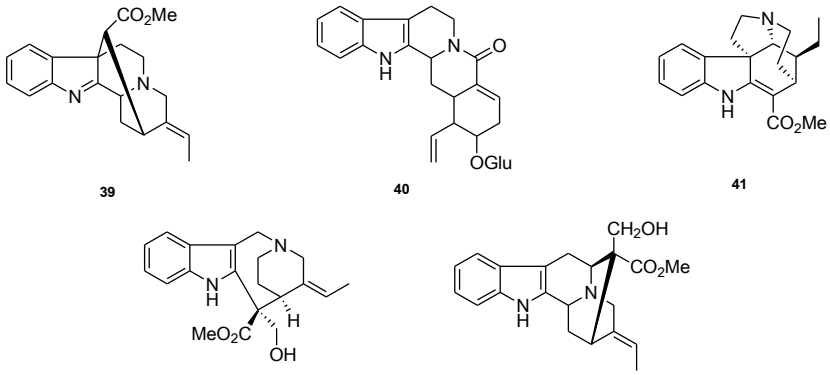


รูปที่ 8 โครงสร้างของสาร **26-29** [10]

ในปี ค.ศ. 2010 Shang และคณะได้แยกสารทุติยภูมิจากใบของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บมาจากยูนนาน ประเทศจีน เพื่อนำมาทดสอบฤทธิ์ต้านการอักเสบและบรรเทาปวดในสัตว์ทดลอง ผลการศึกษาพบว่าสามารถทำการแยกสารในกลุ่มอินโดลอัลคาลอยด์ได้ 16 ตัว คือสาร echitamine (**30**) 19-epi-scholaricine (**31**) 3-epi-dihydrocorymine-17-acetate (**32**) 16-formyl-5α-methoxystrictamine (**33**) 12-hydroxy-echitamidine N^b-oxide (**34**) vallesiachotamine (**35**) leuctonoxine (**36**) *N*(4)-demethylechitamine (**37**) nareline (**38**) strictaubomine (**39**) strictosamine (**40**) tubotaiwine (**41**) vallesamine (**42**) akuammidine (**43**) picralinal (**23**) และ picrinine (**11**) [11] โครงสร้างของสาร **30-43** ดังแสดงใน**รูปที่ 9**



รูปที่ 9 โครงสร้างของสาร **30-43** [11]



รูปที่ 9 (ต่อ) โครงสร้างของสาร **30-43** [11]

4. ชีวสังเคราะห์ของทริปโตเฟน

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้นจะเห็นได้ว่าอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากต้นพญาสัตบรรณ โดยส่วนใหญ่เป็นอัลคาลอยด์กลุ่มอินโดลอัลคาลอยด์ที่มีกรดอะมิโนทริปโตเฟน (tryptophan) เป็นสารต้นตอในกระบวนการชีวสังเคราะห์ ในการสังเคราะห์ทริปโตเฟนนั้นมีกรดชิคิมิค (shikimic acid) เป็นสารตั้งต้นสำคัญเพื่อเปลี่ยนไปเป็นกรดอะมิโนอะโรมาติค (aromatic amino acid) เส้นทางชีวสังเคราะห์แบบนี้เรียกว่าเส้นทางชิคิเมต (shikimate pathway) จากกรดอะมิโนทริปโตเฟนที่เกิดขึ้นจะทำปฏิกิริยากับสารเซโคโลแกนิน (secologanin) เพื่อนำไปสู่การสังเคราะห์เป็นสารอินโดลอัลคาลอยด์ต่อไป [12] (**รูปที่ 10**)

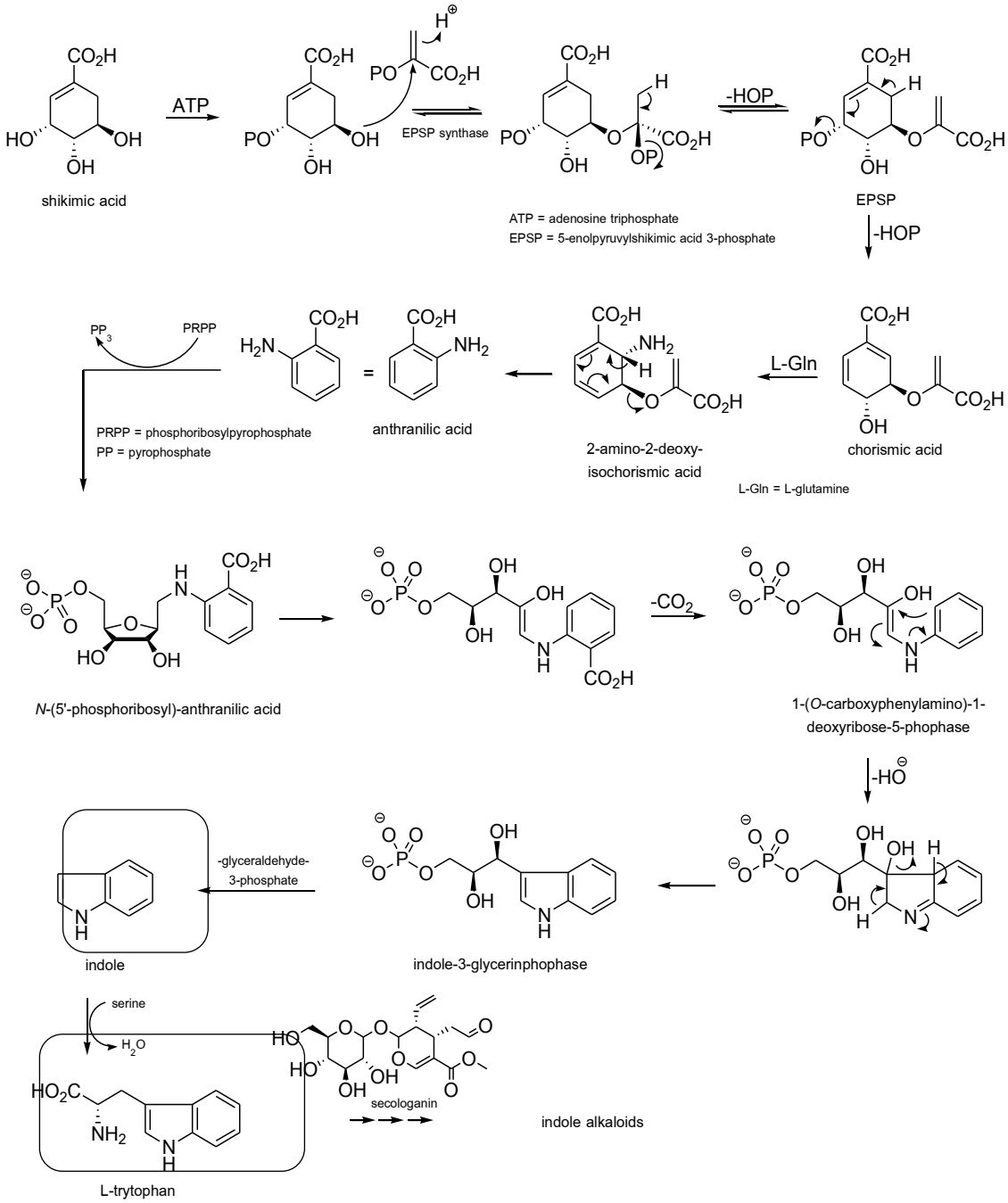
5. ฤทธิ์ทางชีวภาพของต้นพญาสัตบรรณ

ในประเทศอินเดียมีการนำส่วนต่างๆ ของต้นพญาสัตบรรณมาใช้เป็นพืชสมุนไพรในการรักษาโรคเรียกว่า Ayurvedic medicine เช่น การเตรียมเป็นยาสมุนไพรในการรักษาโรคมาลาเรียในชื่อ Ayush-64 ซึ่งมีขายตามท้องตลาด [13] นำมาใช้ในการรักษาพื้นบ้านโดยการนำส่วนของยางสีขาวและใบมารักษาบาดแผล แผลเปื่อย และอาการปวดข้อ รวมถึงนำยางและใบของต้นพญาสัตบรรณมาบดผสมกับน้ำมันหยอดรักษาอาการปวดหู [14]

ปี ค.ศ. 2011 Arulmozhi และคณะ [15] ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านข้ออักเสบ และบทบาทต้านออกซิเดชันของสารสกัดเอทานอลจากใบของต้นพญาสัตบรรณในสัตว์ทดลอง ผลการศึกษาพบว่า สารสกัดเอทานอลดังกล่าวสามารถลดอาการข้ออักเสบได้ ซึ่งดูได้จากดัชนีข้ออักเสบ (arthritis index) น้ำหนักตัวและการซึมทะลุของเม็ดโลหิตขาว (leukocyte infiltration) ทั้งนี้ยังลดดัชนีการบาดเจ็บของกระเพาะอาหาร ลดการหลั่งน้ำย่อยในกระเพาะอาหาร และยังลดปริมาณระดับการเกิดเปอร์ออกซิเดชันของไขมัน (lipid peroxidation) และ myeloperoxide ในเนื้อเยื่อข้อต่อ ในขณะที่ระดับของกลูตาไธโอน (glutathione) ระดับของเอ็นไซม์ต้านออกซิเดชัน คือ กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) และเอ็นไซม์ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (superoxide dismutase) เพิ่มสูงขึ้น

ปี ค.ศ. 2010 Arulmozhi และคณะ [16] ได้ทำการศึกษาผลของสารสกัดเอทานอลจากใบของต้นพญาสัตบรรณ ในหนูทดลองที่เป็นเบาหวาน ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดเอทานอลจากใบของต้นพญาสัตบรรณสามารถลดระดับกลูโคสในเลือด ไกลโคซิเลสฮีโมโกลบิน (glycosylated hemoglobin) และการเกิดเปอร์ออกซิเดชันของไขมัน และมีผลให้น้ำหนักตัวของหนูทดลองเพิ่มขึ้น เพิ่มไกลโคเจนที่ตับและกล้ามเนื้อและเพิ่มสภาวะของสารต้านออกซิเดชัน

นอกจากนี้ ในปี ค.ศ. 2007 Jong-Anurakkun และคณะ [17] ศึกษาสารยับยั้งเอ็นไซม์*แอลฟา*-กลูโคซิเดส (α-glucidase) ที่เป็นสาเหตุที่ทำให้เกิดโรคเบาหวาน จากพืชสมุนไพรไทยพบว่าสารสกัด 50% เมทาอนอลจากใบของต้นพญาสัตบรรณมีฤทธิ์ยับยั้งเอ็นไซม์*แอลฟา*-กลูโคซิเดสสูงสุดเมื่อเทียบกับสมุนไพรที่นำมาศึกษาทั้งหมด



รูปที่ 10 ชีวสังเคราะห์ของทริปโตเฟนซึ่งเป็นสารตั้งต้นในการสังเคราะห์อินโดลอัลคาลอยด์ [12]

ในปี ค.ศ. 2010 Shang และคณะ [18] ได้ศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบในสภาวะหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสัตว์ทดลอง (*in vivo*) และฤทธิ์ต้านการตอบสนองต่อความเจ็บปวดในสัตว์ทดลองจากส่วนแยกย่อยอัลคาลอยด์ (alkaloid fractions) จากใบของต้นพญาสัตบรรณ ผลการศึกษาพบว่าส่วนแยกย่อยที่ประกอบด้วย อัลคาลอยด์หลักสามตัว คือ สาร picrinine (**11**) สาร scholaricine (**12**) และสาร vallesamine (**16**) อาจมีส่วนลดการอักเสบและลดการตอบสนองต่อความเจ็บปวดในสัตว์ทดลอง ในสภาวะหลอดทดลองพบว่าอัลคาลอยด์ทั้งสามตัวหลักแสดงฤทธิ์การยับยั้งต่อตัวกลางในการเกิดการอักเสบ (COX-1, COX-2 และ 5-LOX) ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับผลการทดลองในสัตว์ทดลอง

ในปี ค.ศ. 2010 Shang และคณะ [19] ได้ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาคือ ฤทธิ์ต้านการไอ ฤทธิ์ต้านอาการหอบหืด และฤทธิ์ลดน้ำมูกของสารสกัดเอทานอลจากใบของต้นพญาสัตบรรณ ผลจากการศึกษาพบว่า ส่วนแยกย่อยอัลคาลอยด์คือ picrinine (**11**) ที่แยกได้จากสารสกัดเอทานอลมีผลทำให้อาการไอลดน้อยลง ลดอาการหอบหืดและลดน้ำมูกในสัตว์ทดลอง

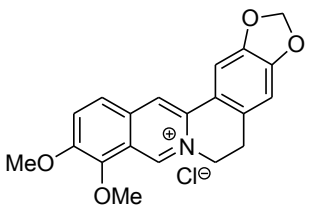
ในปี ค.ศ. 2004 Baliga และคณะ [20] ได้ศึกษาความเป็นพิษของสารสกัดเมทานอลของต้นพญาสัตบรรณในหนูทดลอง ผลการศึกษาพบว่า ความเป็นพิษของสารสกัดหยาบขึ้นอยู่กับส่วนของต้นพญาสัตบรรณที่เก็บในแต่ละฤดู เมื่อนำส่วนของพืชมาสกัดพบว่าสารสกัดหยาบจากต้นพญาสัตบรรณที่เก็บในช่วงฤดูร้อนจะมีความเป็นพิษสูงสุด รองลงมาคือต้นพญาสัตบรรณที่เก็บในช่วงฤดูหนาว ส่วนที่เป็นพิษน้อยที่สุดคือสารสกัดจากเปลือกที่เก็บในช่วงฤดูมรสุม ความเป็นพิษนี้ยังแตกต่างกันขึ้นกับประเภทของหนูที่นำมาทำการทดลอง ซึ่งพบว่า ในหนู mice ความเข้มข้นของสารสกัดหยาบที่ 2000 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว ไม่แสดงความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลอง ในขณะที่ในหนู rat ความเข้มข้นของสารสกัดหยาบในช่วง 120-240 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว แสดงความเป็นพิษต่อสัตว์ทดลอง

6. ฤทธิ์ต้านมะเร็งและเนื้องอกของต้นพญาสัตบรรณ

ความสนใจในการศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งและฤทธิ์ต้านเนื้องอกของต้นพญาสัตบรรณมีมาอย่างต่อเนื่อง ในปี ค.ศ. 1991 Kamarajan และคณะ [21] ได้ศึกษาฤทธิ์ของสาร echitamine chloride ซึ่งเป็นอินโดลอัลคาลอยด์ที่แยกได้จากต้นพญาสัตบรรณ ต่อการเกิดเนื้องอกชนิด fibrosarcoma โดยฉีดสารละลายของ echitamine chloride ในน้ำเกลือ (10 มิลลิกรัม/ กิโลกรัมน้ำหนักตัว) เป็นเวลา 20 วัน ให้หนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเนื้องอกชนิดดังกล่าว ผลการศึกษาพบว่า echitamine chloride มีผลยับยั้งการเติบโตของเนื้องอก โดยปรับเปลี่ยนการทำงานของพลาสมาและเอ็นไซม์*ทราน*-อะมิเนส (*trans*-aminases) และ *แกรมมา*-กลูตามิล ทรานเปปทิเดส (γ-glutamyl transpepidase) ในตับและปฏิกิริยาเปอร์ออกซิเดชันของกรดไขมัน ให้อยู่ในระดับที่เป็นปกติ อีกทั้งปริมาณกลูตาไธโอนในตับลดต่ำลง และการทำงานของเอ็นไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase) เอ็นไซม์ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทส (superoxide dismutase) และเอ็นไซม์คะตะเลสยังปรับเข้าสู่ระดับปกติ

ปี ค.ศ. 1998 Saraswathi และคณะ [22] ได้รายงานผลของ echitamine chloride ที่แยกได้จากเปลือกของต้นพญาสัตบรรณต่อพลังงานเมตาบอลิซึมของเซลล์ sarcoma-180 (S-180) ซึ่งเป็นเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดเนื้อร้าย ผลการศึกษาพบว่า echitamine chloride มีผลต่อการหายใจของเซลล์และไม- โตรคอนเดรีย ทำให้พลังงานของกลุ่มเซลล์และไมโตรคอนเดรียลดต่ำลง ซึ่งส่งผลทำให้ความอยู่รอดของเซลล์ S-180 ลดน้อยลงตามไปด้วย

ปี ค.ศ. 2003 Jagetia และคณะ [23] ได้ศึกษาผลของสารสกัดหยาบจากต้นพญาสัตบรรณร่วมกับสาร berberine hydrochloride ซึ่งเป็นสารยับยั้งเอ็นไซม์โทโพไอโซเมอเรส (topoisomerase) ในหนูทดลองที่มีเซลล์เนื้อร้าย ผลการศึกษาพบว่าการให้สารสกัดจำนวน 180 มิลลิกรัม/ กิโลกรัมน้ำหนักตัว ร่วมกับ berberine hydrochloride (**รูปที่ 11**) 8 มิลลิกรัม/ กิโลกรัมน้ำหนักตัว ให้ผลดีที่สุด การให้สารสกัดจำนวน 180 มิลลิกรัม/ กิโลกรัมน้ำหนักตัว ร่วมกับ berberine hydrochloride 6 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว จะให้ผลดีก็ต่อเมื่ออยู่ในระยะเริ่มแรกของการเป็นเนื้อร้ายเท่านั้น



berberine chloride

รูปที่ 11 โครงสร้างของสาร berberine hydrochloride

ปี ค.ศ. 2006 Jagetia และคณะ [24] ได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของส่วนแยกย่อยอัลคาลอยด์ของต้นพญาสัตบรรณต่อเซลล์มะเร็งทั้งในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง ผลการศึกษาพบว่า ในสภาวะหลอดทดลอง ค่า IC_{50} ของส่วนแยกย่อยอัลคาลอยด์ต่อเซลล์มะเร็ง Hela, HePG2, HL60, KB และ MCF-7 มีค่าเท่ากับ 5.53, 25, 11.16, 10 และ 29.76 ไมโครกรัม/มิลลิกรัม ตามลำดับ ส่วนในสัตว์ทดลองพบว่า ที่ปริมาณสาร 210 มิลลิกรัม/กิโลกรัมน้ำหนักตัว มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งสูงสุด

ปี ค.ศ. 2009 Jahan และคณะ [25] ได้ศึกษาคุณสมบัติการเป็นสารป้องกันและฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของสารสกัดหยาบจากเปลือกของต้นพญาสัตบรรณต่อสารที่ทำให้เกิดโรคมะเร็งผิวหนังในระยะที่สองในหนูทดลอง ผลการศึกษาพบว่า สามารถเพิ่มรีดิวซ์กลูตาไธโอน (reduced glutathione; รูปแบบของกลูต้าไธโอนที่พบในร่างกาย) เอ็นไซม์ซุปเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเทสและเอ็นไซม์คะละเลส แต่ลดปฏิกิริยาเปอร์-ออกซิเดชันของกรดไขมัน ดังนั้นจึงสรุปได้ว่า สารสกัดหยาบจากเปลือกของต้นพญาสัตบรรณมีศักยภาพในการเป็นสารป้องกันการเกิดโรคมะเร็งผิวหนังในหนูทดลอง

ดังนั้นจะเห็นว่าต้นพญาสัตบรรณที่พบอยู่ทั่วไปนอกจากจะให้ความสวยงามร่มรื่นแล้ว ยังเป็นแหล่งสำคัญของสารอินโดลอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจอีกด้วยในประเทศไทย การใช้ประโยชน์จากไม้ชนิดนี้โดยส่วนใหญ่จะนำเนื้อไม้มาทำเป็นเครื่องใช้ต่างๆ เช่น โต๊ะ เก้าอี้ หีบใส่ของ เป็นต้น ลักษณะเนื้อไม้ที่เบายังเหมาะที่จะนำมาทำเป็นลูกทุ่นอวน หีบใส่ใบชา และของเล่นสำหรับเด็ก โดยเฉพาะในอุตสาหกรรมผลิตดินสอภายในประเทศ เนื่องจากคุณลักษณะของเนื้อไม้ต้นพญาสัตบรรณที่มีเสี้ยนตรงเนื้อค่อนข้างละเอียดและเบา เหมาะสำหรับนำมาทำเป็นดินสอ ช่วยลดการนำเข้าดินสอจากต่างประเทศ ส่วนการใช้ต้นพญาสัตบรรณเพื่อรักษาและบำบัดอาการของโรคต่างๆ ยังพบน้อยมาก รวมถึงการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพของทั้งสารสกัดและสารอินโดลอัลคาลอยด์ของต้นพญาสัตตบรรณในประเทศไทยยังไม่เป็นที่แพร่หลาย รายงานวิจัยส่วนใหญ่เป็นกลุ่มนักวิจัยในภูมิภาคเอเชียประเทศเพื่อนบ้าน ดังนั้นจากข้อมูลเบื้องต้นที่รวบรวมมานี้จึงเป็นประโยชน์สำหรับผู้ที่สนใจศึกษาด้านสารผลิต-ภัณฑ์ธรรมชาติในกลุ่มอินโดลอัลคาลอยด์และฤทธิ์ทางชีวภาพจากพืชท้องถิ่นเพื่อเป็นการต่อยอดองค์ความรู้ สร้างองค์ความรู้ใหม่ และเป็นการนำทรัพยากรท้องถิ่นในประเทศมาใช้ให้เกิดประโยชน์สูงสุดต่อไป

บรรณานุกรม

[1] กมลทิพย์ มานิตย์. 2010. **ต้นตีนเป็ด.** http://www.bedo.or.th/lcdb/biodiversity/view.aspx?id=9710. 18 กรกฎาคม.

[2] Salim, A.A., Garson, M.J. and Craik, D.J. 2004. “New indole alkaloids from the bark of *Alstonia scholaris*.” **Journal of Natural Products** 67:1591-1594.

[3] Complied group of Yunnan Traditional Chinese Medicine. 1977. **Yunnan Traditional Chinese Medicine Plant**. Kunming: Yunnan People’s Press.

[4] Macabeo, A.P.G., Krohn, K., Gehle, D., Read, R.W., Brophy, J.J., Cordell, G.A., Franzblau, S.G. and Aguinaldo, A.M. 2005. “Indole alkaloids from the leaves of Philippine *Alstonia scholaris*.” **Phytochemisty** 66:1158-1162.

[5] อ้อมบุญ ล้วนรัตน์, วันดี กฤษณพันธุ์ และนันทวัน บุณยประภัศร. 2544. **ยาและผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ**. ภาควิชาเภสัชวินิจฉัย คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัย มหิดล: กรุงเทพมหานคร

[6] Kam, T.S., Nyeoh, K.T., Sim, K.M., and Yoganathan, K. 1997. “Alkaloids from *Alstonia scholaris*.” **Phytochemistry** 45:1303-1305.

[7] Cai, X.H., Du, Z.Z., and Luo, X.D. 2007. “Unigue monoterpenoid indole alkaloids from *Alstonia scholaris*.” **Organic Letters** 9:1817-1820.

[8] Cai, X.H., Tan, Q.G., Liu, Y.P., Feng, T., Du, Z.Z., Li, W.Q and Luo, X.D. 2008. “A cage-monoterpen idole alkaloids from *Alstonia scholaris*.” **Organic Letters** 10:577-580.

[9] Cai, X.H., Liu, Y.P., Feng, T. and Luo, X.D. 2008. “Picrinine-typs alkaloids from the leaves of *Alstonia scholaris*.” **Chinese Journal of Natural Medicines** 6:20-22.

[10] Wang, F., Ren, F.C. and Liu, J.K. 2009. “Alstonic acids A and B, unusual 2,3-secofernane triterpenoids from *Alstonia scholaris*.” **Phytochemistry** 70:650-654.

[11] Shang, J.H., Cai, X.H., Feng, T., Zhao, Y.L., Wang, J.K., Zhang, L.Y., Yan, M. and Luo, X.D. 2010. "Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: Anti-inflammatory and analgestic effect." **Journal of Ethnopharmacology** 129:174-181.

[12] Dewick, P.M. 1997. **Medicinal Natural Products: A synthetic approach**. England: John Wiley & Sons.

[13] Versh, P., Ghosh, B., Anroop, B. and Ramanijit, M. 2003. "Antimicrobial activity of *Alstonia scholaris* leaf extracts." **Indian Drugs** 40:412-413.

[14] Nadkarni, A.K. 1976. **Nadkarni's Indian Materia Medica**. Bombay.

[15] Arulmozhi, S., Mazumder, P.M., Sathiyanarayanan, L. and Ashok, R. 2011. "Anti-arthritic and antioxidant activity of leaves of *Alstonia scholaris* Linn. R.Br." **European Journal of Integrative Medicine** 3:83-90.

[16] Arulmozhi, S., Mazumder, P.M., Lohidasan, S and Thakurdesai, P. 2010. "Antidiabetic and antihyperlipidermic activity of leaves of *Alstonia scholaris* Linn. R.Br." **European Journal of Integrative Medicine** 2:23-32.

[17] Jong-Anurakkun, N., Bhandari, M.R. and Kawabata, J. 2007. "α-Glucosidase inhibitors from devil tree (*Alstonia scholaris*)." **Food Chemistry** 103:1319-1323.

[18] Shang, J.H., Cai, X.H., Zhao, Y.L., Feng, T. and Luo, X.D. 2010. "Pharmacological evaluation of *Alstonia scholaris*: Anti-inflammatory and analgesic effects." **Journal of Ethnopharmacology** 129:174-181.

[19] Shang, J.H., Cai, X.H., Zhao, Y.L., Feng, T. and Luo, X.D. 2010. "Pharmacological evaluation of Alstonia scholaris: Anti-tussive, anti-asthmatic and expectorant activities." **Journal of Ethnopharmacology** 129:293-298.

[20] Baliga, M.S., Jagetia, G.C., Ulloor, J.N., Baliga, M.P., Venkatesh, P., Reddy, R., Rao, K.V.N.M., Baliga, B.S., Devi, S., Raju, S.K., Veeresh, V., Teddy, T.K. and Bairy, K.L. 2004. "The evaluation of the acute toxicity and long term safety of hydroalcoholic extract of Sapthaparna (*Alstonia scholaris*) in mice and rats." **Toxicology Letters** 151:317-326.

[21] Kamarajan, P., Sekar, N., Mathuram, V. and Govindasamy, S. 1991. "Antitumor effect of echitamine chloride on methychylcholonthrene induced fibrosarcoma in rats." **Biochemistry International** 25:491-498.

[22] Saraswathi, V., Ramamoorthy, N., Subramaniam, S., Mathuram, V., Gunasekaran, P. and Govindasamy, S. 1998. "Inhibition of glycolysis and respiration of sarcoma-180 cells by echitamine chloride." **Chemotherap**y 44:198-205.

[23] Jagetia, G.C. and Baliga, M.S. 2004. "Effect of *Alstonia scholaris* in enhancing the anticancer activity of berberine in the Ehrlich ascites carcinoma-bearing mice." **Journal of Medicinal Food** 7:235-244.

[24] Jagetia G.C. and Baliga, M.S. 2006. "Evaluation of anticancer activity of the alkaloid fraction of *Alstonia scholaris* (Sapthaparna) in vitro and in vivo." **Phytotherapy Research** 20:103-106.

[25] Jahan, S., Chaudhary, R. and Goyal, P.K. 2009. "Anticancer activity of an Indian medicinal plant, *Alstonia scholaris*, on skin carcinogenesis in mice." **Integrative Cancer Therapies** 8:273-27.