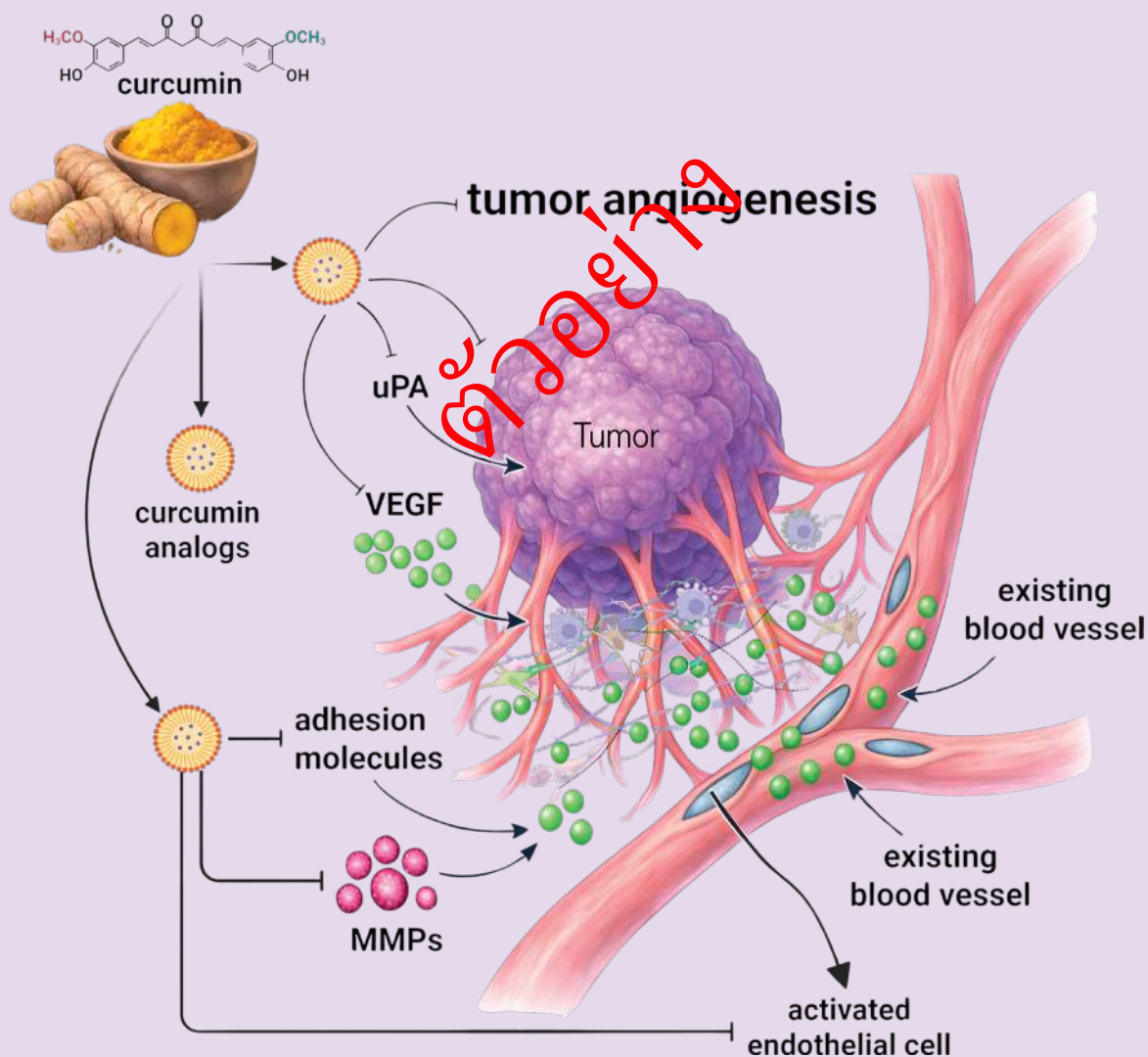




สำนักพิมพ์มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

พยาธิสรีรวิทยาการสร้างหลอดเลือดใหม่ ในก้อนมะเร็งและบทบาทของ

เคอร์คูมินกับอนุพันธ์ของเคอร์คูมิน ในการรักษาโรคมะเร็ง



ดร.พรพรหม ย่อยสูงเนิน

สารบัญ

สารบัญรูป	(9)
สารบัญตาราง	(13)
คำนำ	(14)

บทที่ 1 หลักการพื้นฐานของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค

และหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด 1

โครงสร้างของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค	2
ประสาทที่ควบคุมการทำงานของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค	7
เซลล์บุโพรงหลอดเลือด	10
การควบคุมอัตราการไหลของเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค	14
- การควบคุมระยะสั้น	14
- การควบคุมระยะยาว	18
หน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	18
- บทบาทหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในการควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือด	20
- บทบาทหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดต่อการเป็นแนวกั้นในการควบคุมการขนส่งของเหลวระหว่างหลอดเลือดและเนื้อเยื่อ	25
- บทบาทหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดที่เกี่ยวข้องกับการตอบสนองต่อการอักเสบ	32
- บทบาทหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในการควบคุมกระบวนการแข็งตัวของเลือดและการสลายลิ่มเลือด	36
- บทบาทหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่	42
การทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดที่ผิดปกติจากปกติ	44
พยาธิสรีรวิทยาของภาวะการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดที่ผิดปกติจากปกติ	46
การทำงานของ endothelial glycocalyx ผิดไปจากปกติ	51
ข้อสรุปและแนวคิดสำคัญ	53
เอกสารอ้างอิง	54

unit 2	ปัจจัยกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่และโมเลกุลส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้อง	
	ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	61
	แฟกเตอร์การเติบโต	62
	- ระบบสัญญาณ VEGF/vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR)	62
	- ระบบสัญญาณ fibroblast growth factor (FGF)/fibroblast growth factor receptor (FGFR)	73
	- ระบบสัญญาณ PDGF/Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)	76
	- ระบบสัญญาณ hepatocyte growth factor (HGF)/HGF receptor (Met)	81
	- ระบบสัญญาณ epidermal growth factor (EGF)/epidermal growth factor receptor (EGFR)	83
	โมเลกุลที่มีบทบาทในการสร้างหลอดเลือด การเจริญเป็นหลอดเลือดอย่างสมบูรณ์ การทำให้เซลล์และเนื้อเยื่อมีรูปแบบและโครงสร้างที่เฉพาะเจาะจง และมีบทบาทในการกำหนดทิศทางการเคลื่อนที่ของเซลล์	86
	- ระบบสัญญาณของ angiotensin (Angpt)/ angiotensin receptors (Tie)	86
	เอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2)	90
	ระบบแมทริกซ์ เมทัลโลโปรตีนเอส (matrix metalloproteinases system, MMP)	96
	ระบบกระตุ้นพลาสมิโนเจน/พลาสมิน (plasminogen activator, PA)/plasmin system	101
	โมเลกุลยึดเกาะ (adhesion molecule)	103
	แฟกเตอร์ถอดรหัส (transcription factor)	108
	ข้อสรุปและแนวคิดสำคัญ	115
	เอกสารอ้างอิง	117
unit 3	พยาธิสรีรวิทยาของกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	135
	รูปแบบต่างๆ ของการสร้างหลอดเลือดขึ้นใหม่	135
	กระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	140
	จุดเริ่มต้นและขั้นตอนของกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	142

- การกระตุ้นเซลล์บุโพรงหลอดเลือด และการหลั่งเอ็นไทม์ย่อยโปรตีน	142
- การย่อยสลายเยื่อรองรับฐานรอบหลอดเลือด และสารองค์ประกอบนอกเซลล์	146
- การเพิ่มจำนวนและการเคลื่อนที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	149
- การเปลี่ยนสภาพของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด การสร้างเป็นท่อหลอดเลือด และการเจริญเป็นหลอดเลือดอย่างสมบูรณ์	160
ลักษณะเฉพาะของหลอดเลือดในก้อนมะเร็ง	168
การจัดระเบียบหลอดเลือด (vascular normalization)	176
การต่อต้านด้านการสร้างหลอดเลือดใหม่	180
การสร้างหลอดเลือดใหม่ในภาวะผิดปกติทางพยาธิวิทยาอื่นๆ	182
ข้อสรุปและแนวคิดสำคัญ	189
เอกสารอ้างอิง	192

unที่ 4**การวัดการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด****และระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค****209**

ตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	210
- โมเลกุลยึดเกาะ	210
- Von Willebrand factor (vWF)	219
- ระบบสัญญาณ VEGF/VEGFR-2	220
- angiotensin-converting enzyme (ACE, CD143)	225
- nitric oxide (NO) และ endothelial NO synthase (eNOS)	228
- angiopoietin (Angpt)/Tie	233
การวัดการทำงานของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคและเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	247
- การวัดการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในมนุษย์	248
- การวัดการทำงานของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคในมนุษย์	252
- การวัดการทำงานของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค และเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในสัตว์ทดลอง	257
โมเดลการศึกษาการสร้างหลอดเลือดใหม่	262
ข้อสรุปและแนวคิดสำคัญ	269
เอกสารอ้างอิง	272

บทที่ 5	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและศักยภาพทางการรักษาของเคอร์คูมิน	287
	และอนุพันธ์ของเคอร์คูมิน	
	ขมิ้นชัน: โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินและอนุพันธ์ของเคอร์คูมิน	288
	เภสัชจลนศาสตร์ของเคอร์คูมิน	290
	ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของเคอร์คูมินและอนุพันธ์ของเคอร์คูมิน	294
	- ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ	296
	- ฤทธิ์ต้านการอักเสบ	298
	- ฤทธิ์ต้านเบาหวาน	300
	- ฤทธิ์ต้านโรคอ้วน	307
	- ฤทธิ์ต้านมะเร็งและด้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง ของเคอร์คูมิน	313
	ฤทธิ์ต้านมะเร็งและด้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง ของอนุพันธ์ของเคอร์คูมินและสารคล้ายเคอร์คูมิน	329
	ศักยภาพของเคอร์คูมินต่อการรักษาโรคมะเร็งในมนุษย์	342
	ความเป็นพิษและผลข้างเคียงของเคอร์คูมิน	345
	ข้อสรุปและแนวคิดสำคัญ	348
	เอกสารอ้างอิง	351
	ดัชนี (Index)	372

สารบัญรูป

รูปที่ 1-1	โครงสร้างของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค	3
รูปที่ 1-2	รูปแบบโครงสร้างการจัดเรียงตัวของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดของหลอดเลือดฝอย	5
รูปที่ 1-3	แนวกั้นเลือด-สมองของหลอดเลือดฝอยในสมอง	6
รูปที่ 1-4	แนวกั้นเลือด-จอตาของหลอดเลือดฝอยที่ตา	7
รูปที่ 1-5	การควบคุมการทำงานของหลอดเลือดโดยระบบประสาท	9
รูปที่ 1-6	โครงสร้างของเซลล์องค์ประกอบของหลอดเลือดขนาดเล็ก	11
รูปที่ 1-7	โครงสร้างของผนังหลอดเลือดฝอย	12
รูปที่ 1-8	กลไกปัจจัยทางกลต่อการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด	16
รูปที่ 1-9	กลไกของความเค้นเฉือนต่อการหลั่งไนตริกออกไซด์จากเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	17
รูปที่ 1-10	สรุปบทบาทหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	19
รูปที่ 1-11	สรุปกลไก endothelium-mediated vasodilation	21
รูปที่ 1-12	สรุปกลไก endothelium-mediated vasoconstriction	24
รูปที่ 1-13	แรงดันและทิศทางของแรงดันที่มีผลต่อการเคลื่อนที่ของสารน้ำผ่านผนังหลอดเลือดฝอย	28
รูปที่ 1-14	ช่องทางหลักของการไหลของเหลว สารโมเลกุลเล็กผ่านผนังหลอดเลือดฝอย	29
รูปที่ 1-15	โมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับความสมบูรณ์แข็งแรงของโครงสร้างหลอดเลือด (vascular integrity)	31
รูปที่ 1-16	กระบวนการการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวออกนอกหลอดเลือดผ่านผนังหลอดเลือด	35
รูปที่ 1-17	บทบาทและกลไกของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในการยับยั้งการทำงานของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือด	39
รูปที่ 1-18	บทบาทของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดและกลไกกระตุ้นการทำงานของเกล็ดเลือดและการแข็งตัวของเลือดขณะหลอดเลือดได้รับบาดเจ็บ	41
รูปที่ 1-19	สรุปขั้นตอนของกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในภาวะปกติ	43
รูปที่ 1-20	สาเหตุและผลของการเกิดภาวะการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดที่ผิดปกติ	45
รูปที่ 1-21	เปรียบเทียบการเกิด eNOS coupling กับ eNOS uncoupling	47
รูปที่ 1-22	การเกิด eNOS uncoupling จากการขาด BH ₄ cofactor	48
รูปที่ 1-23	การเกิด eNOS uncoupling จากการลดลงของ L-arginine/ADMA ratio	50

รูปที่ 2-1	โครงสร้างองค์ประกอบหลัก (domain) ของ VEGFR (A) บทบาทและโครงสร้าง ของ VEGF receptors (VEGFRs) ทั้ง 3 ชนิด (B)	65
รูปที่ 2-2	บทบาทของ VEGF-B ต่อการสร้างหลอดเลือดใหม่โดยอ้อม	66
รูปที่ 2-3	สรุปกลไกหลักของ VEGF ต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่	68
รูปที่ 2-4	บทบาทของ VEGF ในสภาวะแวดล้อมจุลภาคในก้อนมะเร็ง	72
รูปที่ 2-5	บทบาทของ FGF ต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่	74
รูปที่ 2-6	สรุปเส้นทางการส่งสัญญาณหลักของ PDGF/PDGFR ต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง	80
รูปที่ 2-7	สรุปเส้นทางการส่งสัญญาณหลักของ HGF/c-Met ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	82
รูปที่ 2-8	สรุปเส้นทางการส่งสัญญาณหลักของ EGF/EGFR ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่และการสื่อสารข้ามเส้นทางการส่งสัญญาณระหว่าง EGFR และ VEGFR	85
รูปที่ 2-9	เส้นทางการส่งสัญญาณของ Angpt/Tie ต่อการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในภาวะปกติ	88
รูปที่ 2-10	เส้นทางการส่งสัญญาณของ Angpt/Tie ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในโรคมะเร็ง	89
รูปที่ 2-11	บทบาทของเอนไซม์ COX-2 ต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	91
รูปที่ 2-12	ผลผลิตจากการทำงานของเอนไซม์ COX-2 ต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ ผ่านกลไกป้อนกลับเชิงบวก (positive-feedback loop)	93
รูปที่ 2-13	สรุปฤทธิ์ของ COX-2 ต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่	96
รูปที่ 2-14	โครงสร้างพื้นฐานของโดเมน matrix metalloproteinases	99
รูปที่ 2-15	สรุปการทำงานของ urokinase-plasminogen activator และ matrix metalloproteinases system ในการย่อยสลายสารองค์ประกอบนอกเซลล์	102
รูปที่ 2-16	เส้นทางการส่งสัญญาณที่ควบคุมโดย integrin $\alpha\beta$ และ VEGFR-2	105
รูปที่ 2-17	โมเดลโครงสร้างของ VE-cadherin และการเปลี่ยนแปลงเมื่อได้รับการกระตุ้นด้วย VEGF-A	107
รูปที่ 2-18	การถ่ายทอดสัญญาณของ HIF-1 α ในสภาวะปกติและขาดออกซิเจน	109
รูปที่ 2-19	วิธีการส่งสัญญาณของ NF- κ B	112
รูปที่ 3-1	รูปแบบต่างๆ ของการสร้างหลอดเลือดขึ้นใหม่	139
รูปที่ 3-2	ปัจจัยกระตุ้นการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	145

รูปที่ 3-3	เส้นทางการส่งสัญญาณหลักที่เกี่ยวข้องกับการสร้างสารที่ย่อยสลาย สารองค์ประกอบภายนอกเซลล์	148
รูปที่ 3-4	เส้นทางการส่งสัญญาณหลักที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัวของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	153
รูปที่ 3-5	เส้นทางการส่งสัญญาณหลักที่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนที่ ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	157
รูปที่ 3-6	เส้นทางการส่งสัญญาณหลักที่เกี่ยวข้องกับการอยู่รอด ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	159
รูปที่ 3-7	ปัจจัยกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่และเส้นทางการส่งสัญญาณหลัก ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	167
รูปที่ 3-8	เปรียบเทียบลักษณะหลอดเลือดปกติกับหลอดเลือดในก้อนมะเร็ง	171
รูปที่ 3-9	วงจรอุปาทานในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	175
รูปที่ 3-10	การจัดระเบียบหลอดเลือดต่อการเปลี่ยนแปลงในก้อนมะเร็งและ ปัจจัยการสร้างหลอดเลือดใหม่	179
รูปที่ 3-11	การสร้างหลอดเลือดใหม่ในเนื้อเยื่อไขมันในโมเดลหนูอ้วน จากการกินอาหารที่มีไขมันสูง	183
รูปที่ 3-12	สรุปกลไกกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในภาวะเบาหวานขึ้นจอตา	185
รูปที่ 4-1	การแสดงออกของ CD91 ในชั้นเนื้อชั้นใต้ผิวหนังด้านหลังแนวกลางลำตัวของ สัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งโดยการปลูกถ่ายด้วยเซลล์มะเร็งปากมดลูก	211
รูปที่ 4-2	บทบาทของ VCAM-1 และ ICAM-1 ในโรคหลอดเลือดที่มีการอักเสบ และการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง	214
รูปที่ 4-3	การแสดงออกของ VEGF ในชั้นเนื้อชั้นใต้ผิวหนังด้านหลังแนวกลางลำตัวของ สัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งโดยการปลูกถ่ายด้วยเซลล์มะเร็งปากมดลูก	221
รูปที่ 4-4	บทบาทของ angiotensin-converting enzyme (ACE, CD143) และ ACE2 ในระบบ renin-angiotensin system	226
รูปที่ 4-5	ระดับของไนตริกออกไซด์ในภาวะปกติและพยาธิสภาพ	230
รูปที่ 4-6	แผนภาพสรุปหลักการประเมินการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด	249
รูปที่ 4-7	ขั้นตอนของเทคนิค ultrasound flow-mediated dilation	251
รูปที่ 4-8	วิธีการวางตำแหน่งของ probe และโครงสร้างของเทคนิค LDF ในการวัดอัตราการไหลเวียนเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคบนผิวหนัง	254
รูปที่ 4-9	ภาพจำลองการจัดระบบ intravital fluorescent microscopy	258

รูปที่ 4-10 ภาพบันทึกวิถีทัศน์หลอดเลือดจุลภาคด้วย intravital fluorescent microscopy	259
รูปที่ 4-11 ภาพบันทึกหลอดเลือดจุลภาคด้วย laser confocal microscopy	261
รูปที่ 5-1 ลักษณะลำต้นและใบของขมิ้นชัน (A) เหง้าของขมิ้นชัน (B) และเคอร์คูมินอยด์ (C)	288
รูปที่ 5-2 โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินอยด์ (A) และโครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมิน (B)	289
รูปที่ 5-3 เส้นทางเมแทบอลิซึมของเคอร์คูมิน การดูดซึม การเผาผลาญ การหมุนเวียน และการขับออกของเคอร์คูมิน	292
รูปที่ 5-4 โครงสร้างทางเคมีของเคอร์คูมินเปรียบเทียบกับบริติชเมแทบอลิต์ของเคอร์คูมิน	293
รูปที่ 5-5 สรุปรูปร่างทางเภสัชวิทยาของเคอร์คูมิน	295
รูปที่ 5-6 สรุปรูปร่างการต้านอนุมูลอิสระของเคอร์คูมิน	297
รูปที่ 5-7 สรุปรูปร่างกลไกหลักฤทธิ์ต้านการอักเสบของเคอร์คูมิน	299
รูปที่ 5-8 ฤทธิ์ของเคอร์คูมินในการต้านเบาหวาน	304
รูปที่ 5-9 ผลของ THC ต่อการเปลี่ยนแปลงน้ำไขมัน ปริมาณการบริโภคอาหาร รวมถึงน้ำหนักของไขมัน ในหนูที่ป่วยโรคอ้วนจากการกินอาหารที่มีไขมันสูง	309
รูปที่ 5-10 ผลของ THC ต่อการเปลี่ยนแปลงทางเนื้อเยื่อวิทยาในเนื้อเยื่อไขมัน	310
รูปที่ 5-11 สรุปรูปร่างผลของ THC ต่อการสร้างหลอดเลือดใหม่ในเนื้อเยื่อไขมันในหนูที่เป็นโรคอ้วนจากการกินอาหารที่มีไขมันสูง	311
รูปที่ 5-12 สรุปรูปร่างกลไกของเคอร์คูมินในการกระตุ้นการตายของเซลล์มะเร็งแบบ apoptosis	319
รูปที่ 5-13 ภาพจากกล้องจุลทรรศน์คอนโฟคอลแสดงโครงสร้างหลอดเลือดจุลภาค	324
รูปที่ 5-14 การแสดงออกของ CD31 และความหนาแน่นของหลอดเลือด	325
รูปที่ 5-15 สรุปรูปร่างผลของเคอร์คูมินต่อการสร้างหลอดเลือดใหม่ และการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง	327
รูปที่ 5-16 เป้าหมายระดับโมเลกุลหลักในการยับยั้งการเจริญและการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง รวมถึงการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็งทั้งทางตรงและทางอ้อมของเคอร์คูมิน	328

สารบัญตาราง

ตารางที่ 1-1	ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค	4
ตารางที่ 1-2	สรุปตัวรับที่อยู่บนหลอดเลือด และผลต่อความตึงตัวของหลอดเลือด	10
ตารางที่ 1-3	สรุปสารในกลุ่ม endothelium-derived relaxing factor และ endothelium-derived contracting factor	25
ตารางที่ 1-4	สรุปสารที่มีฤทธิ์ในการเพิ่ม หรือลด vascular permeability	32
ตารางที่ 2-1	เอนไซม์ MMP ชนิด secreted MMP และสับสเตรท	97
ตารางที่ 2-2	เอนไซม์ MMP ชนิด membrane-type MMP และสับสเตรท	98
ตารางที่ 3-1	ปัจจัยกระตุ้นและยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่	144
ตารางที่ 3-2	สรุปบทบาทของ Ephrin/EphR ในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ ในก้อนมะเร็ง	161
ตารางที่ 3-3	สรุปปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องในขั้นตอนการเปลี่ยนสภาพของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด การสร้างท่อหลอดเลือด และการเจริญเป็นหลอดเลือดอย่างสมบูรณ์	165
ตารางที่ 3-4	ตัวอย่างโมเลกุลและสารต่างๆ ที่มีการแสดงออกเพิ่มขึ้นที่เซลล์บุโพรงหลอดเลือดในก้อนมะเร็ง	170
ตารางที่ 3-5	เปรียบเทียบคุณสมบัติของหลอดเลือดจุลภาคปกติกับหลอดเลือดจุลภาคในก้อนมะเร็ง	174
ตารางที่ 3-6	ผลการศึกษาทางคลินิกสำหรับการรักษาด้วยยาต้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ในโรคมะเร็ง	177
ตารางที่ 4-1	ตัวบ่งชี้ระดับโมเลกุลของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดและหน้าที่	237
ตารางที่ 4-2	สรุปเทคนิคการวัดการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด และระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคในมนุษย์	256
ตารางที่ 4-3	วิธีการและเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาการสร้างหลอดเลือดใหม่แบบ <i>in vitro</i>	262
ตารางที่ 4-4	วิธีการและเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาการสร้างหลอดเลือดใหม่แบบ <i>in vivo</i>	266
ตารางที่ 4-5	วิธีการและเทคนิคที่ใช้ในการศึกษาการสร้างหลอดเลือดใหม่แบบ <i>ex vivo</i>	268
ตารางที่ 5-1	โมเลกุลเป้าหมายในการออกฤทธิ์ของอนุพันธ์ของเคอร์คูมิน	334
ตารางที่ 5-2	สารคล้ายเคอร์คูมินสูตรต่างๆ ที่พัฒนาจากเคอร์คูมินอยด์และอนุพันธ์ ผลการศึกษาและการประยุกต์ใช้งานที่เป็นไปได้ในด้านชีวภาพต่างๆ	335
ตารางที่ 5-3	ตัวอย่างการทดลองทางคลินิกที่เสร็จสมบูรณ์ของเคอร์คูมิน ในการรักษาโรคมะเร็ง	342

คำนำ

กระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) เป็นหนึ่งในลักษณะสำคัญของโรคมะเร็ง (The hallmarks of cancer) กระบวนการนี้เกี่ยวข้องกับการสร้างหลอดเลือดขึ้นใหม่จากหลอดเลือดที่มีอยู่เดิม เพื่อให้ก้อนมะเร็งได้รับออกซิเจนและสารอาหารที่จำเป็นต่อการเจริญเติบโตและการแพร่กระจาย ในภาวะปกติการสร้างหลอดเลือดใหม่จะถูกควบคุมอย่างเข้มงวดและเกิดขึ้นเฉพาะในกระบวนการที่จำเป็น เช่น การรักษาบาดแผลหรือการเจริญเติบโตของร่างกาย อย่างไรก็ตาม เซลล์มะเร็งสามารถกระตุ้นกระบวนการนี้โดยการเพิ่มการผลิตปัจจัยกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ และลดการผลิตปัจจัยยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ ผลที่ได้คือการสร้างเครือข่ายหลอดเลือดที่ผิดปกติ ซึ่งช่วยให้เซลล์มะเร็งสามารถเจริญเติบโตและแพร่กระจายได้มากขึ้น ความเข้าใจในบทบาทของการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็งได้นำไปสู่การพัฒนากลยุทธ์การรักษาที่มุ่งเป้าไปที่การยับยั้งกระบวนการนี้ โดยการใช้ยาต้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ (anti-angiogenic drug) พึงนึกถึงการทำความเข้าใจกลไกระดับโมเลกุลของกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง อาจนำไปสู่การระบุเป้าหมายในการรักษาโรคมะเร็งอย่างมีประสิทธิภาพต่อไปได้

เคอร์คูมิน (curcumin) เป็นสารออกฤทธิ์สำคัญที่สกัดจากเหง้าของขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ ด้านการอักเสบ รวมถึงศักยภาพในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง อย่างไรก็ตาม เคอร์คูมินมีข้อจำกัดในด้านความสามารถในการดูดซึมและความคงตัวในร่างกายต่ำ ทำให้การนำไปใช้ในทางคลินิกมีความท้าทาย เพื่อแก้ไขปัญหา นักวิจัยได้พัฒนาสังเคราะห์อนุพันธ์ของเคอร์คูมิน (curcumin metabolite) รวมถึงสารคล้ายเคอร์คูมิน (curcumin analog) ซึ่งลดข้อจำกัดของเคอร์คูมิน ให้มีความสามารถในการดูดซึมและความคงตัวที่ดีขึ้น แต่ยังคงประสิทธิภาพทางชีวภาพเทียบเท่าหรือสูงกว่าเคอร์คูมินดั้งเดิม

หนังสือเล่มนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อให้ข้อมูลเชิงลึกเกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง และบทบาทของเคอร์คูมิน อนุพันธ์และสารคล้ายเคอร์คูมินในการยับยั้งกระบวนการนี้ โดยรวบรวมข้อมูลส่วนใหญ่จากบทความวิจัยทั้งระดับชาติและนานาชาติที่ทันสมัย บทความปริทัศน์ และการวิเคราะห์เชิงวิพากษ์ รวมถึงผลงานวิจัยของผู้เขียนเอง เรียบเรียงเป็นหนังสือ เรื่อง “พยาธิสรีรวิทยาการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง และบทบาทของเคอร์คูมินกับอนุพันธ์ของเคอร์คูมินในการรักษาโรคมะเร็ง” โดยเนื้อหาประกอบด้วย 5 บท ดังนี้ 1) หลักการพื้นฐานของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคและหน้าที่ของ

เซลล์บุโพรงหลอดเลือด 2) ปัจจัยกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่และโมเลกุลส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องในกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง 3) พยาธิสรีรวิทยาของกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง 4) การวัดการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดและระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค และ 5) ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาและศักยภาพทางการรักษาของเคอร์คูมิน และอนุพันธ์ของเคอร์คูมิน นอกจากนี้ผู้เขียนยังได้มีการสอดแทรกองค์ความรู้เกี่ยวกับงานวิจัยทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ ด้านการสร้างหลอดเลือดใหม่ที่ทันสมัย พร้อมทั้งสรุปและแนวคิดสำคัญท้ายบททุกบท

การใช้คำศัพท์ในหนังสือเล่มนี้เป็นไปตามพจนานุกรมฉบับราชบัณฑิตยสถาน พ.ศ. 2554 และศัพท์บัญญัติออนไลน์ สืบค้นจากระบบศัพท์บัญญัติ สำนักงานราชบัณฑิตยสภา แต่ยังมีคำศัพท์บางคำที่ผู้เขียนใช้เป็นภาษาอังกฤษ เพื่อจะได้สื่อความหมายได้อย่างถูกต้อง สั้น กระชับ

ขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์ ที่ให้ทุนสนับสนุน และขอขอบคุณผู้ทรงคุณวุฒิทุกท่านสำหรับการเสนอแนะแก้ไข เพื่อการปรับปรุงหนังสือเล่มนี้ให้มีความสมบูรณ์ยิ่งขึ้น ผู้เขียนหวังเป็นอย่างยิ่งว่าหนังสือเล่มนี้จะเป็นประโยชน์ต่อนักศึกษาด้านวิทยาศาสตร์สุขภาพทั้งระดับปริญญาตรีและบัณฑิตศึกษา บุคลากรทางการแพทย์ ตลอดจนผู้สนใจด้านสรีรวิทยาของไหลเวียนเลือดจุลภาคและโรคมะเร็ง และสามารถนำองค์ความรู้ไปประยุกต์ใช้ในการเรียนการสอน การปฏิบัติทางคลินิก และการวิจัย เพื่อพัฒนาแนวทางการป้องกันและการรักษาโรคที่เกี่ยวข้องกับความผิดปกติของการสร้างหลอดเลือดใหม่ รวมทั้งการประยุกต์ใช้สมุนไพรไทยในการรักษาโรคมะเร็งให้มีประสิทธิภาพยิ่งขึ้นในอนาคต

รองศาสตราจารย์ ดร.พรพรหม ย่อยสูงเนิน

สาขาสรีรวิทยา สถาบันวิทยาศาสตร์พรีคลินิก

คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์

หลักการพื้นฐานของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค และหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (Microcirculation and Endothelial Cell Function: Basic Concept)

ระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค เป็นทางเชื่อมระหว่างหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ เป็นบริเวณสำคัญที่มีการแลกเปลี่ยนสารอาหาร แก๊ส ของเสียต่างๆ จากกระบวนการเมแทบอลิซึมของเซลล์ระหว่างเลือดกับเนื้อเยื่อ ระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคประกอบด้วยหลอดเลือดที่มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางน้อยกว่า 100 ไมครอน (micrometer, μm) (1) ซึ่งประกอบด้วยส่วนต่างๆ เรียงตัวติดต่อกัน เริ่มตั้งแต่ส่วนที่ต่อจากอาร์เทอริโอล (arteriole) เมทาอาร์เทอริโอล (metarteriole หรือ terminal arteriole) หูรุดก่อนหลอดเลือดฝอย (precapillary sphincter) หลอดเลือดฝอย (capillary) หลอดเลือดดำที่ต่อจากหลอดเลือดฝอย (postcapillary venule) และหลอดเลือดดำเล็ก (venule) ระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคยังประกอบด้วยหลอดน้ำเหลืองฝอยและท่อรวมน้ำเหลือง (lymphatic capillary and collecting duct) ด้วย นอกจากนี้หน้าที่ของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคจะเป็นบริเวณที่มีการแลกเปลี่ยนของเหลว แก๊ส รวมถึงสารอาหารต่างๆ แล้วยังทำหน้าที่ในการควบคุมภาวะธำรงดุล (homeostasis) ของระบบไหลเวียนเลือดด้วย เช่น หลั่งสารที่มีผลต่อความตึงตัวของหลอดเลือด (vascular tone) ควบคุมกระบวนการแข็งตัวของเลือด (coagulation) และการส่งสัญญาณในการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกัน (immune signaling) (2-4) โดยปกติหน้าที่ต่างๆ เหล่านี้ ถูกควบคุมโดยการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (endothelial cell, EC) ที่เรียงตัวชั้นเดียวบนเยื่อรองรับฐานรอบหลอดเลือด (basement membrane, BM หรือ basal lamina) ดังนั้นหากมีความผิดปกติในการทำหน้าที่ของเซลล์บุโพรงหลอดเลือด (endothelial dysfunction) จะทำให้เกิดความผิดปกติของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค ซึ่งส่งผลให้เกิดความผิดปกติหลายประการ ได้แก่ สภาพให้ซึมผ่านได้ (permeability) ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น โรคไตจากเบาหวาน (diabetic nephropathy) ความผิดปกติในการไหลของเลือด ภาวะหลอดเลือดแดงแข็งชนิดมีคราบไขมัน (atherosclerosis) และกลุ่มอาการเมแทบอลิก

(metabolic syndrome) การแพร่กระจายของเซลล์มะเร็ง (metastasis) ผ่านกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง (tumor angiogenesis) เป็นต้น ซึ่งในบทนี้จะเน้นถึงแนวคิดพื้นฐาน (basic concept) ของระบบไหลเวียนเลือดจุลภาคต่อหน้าที่สำคัญของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดในภาวะปกติ และเมื่อการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดผิดปกติไปจากปกติ (endothelial dysfunction)

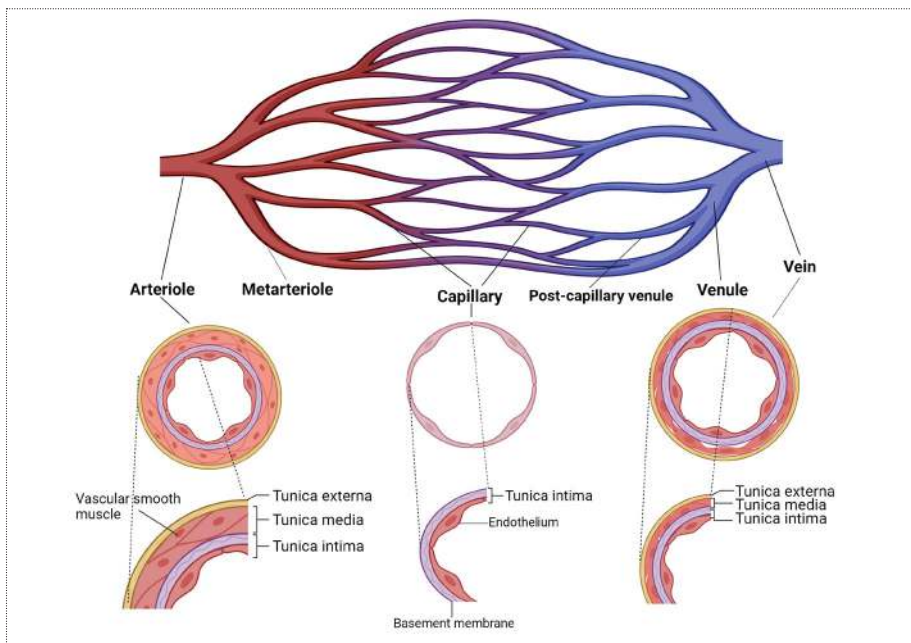
โครงสร้างของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค (structure of the microcirculatory system)

หลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค ประกอบด้วย อาร์เทอริโอล เมทาอาร์เทอริโอล หลอดก่อนหลอดเลือดฝอย หลอดเลือดฝอย หลอดเลือดดำที่ต่อจากหลอดเลือดฝอย และหลอดเลือดดำเล็ก (รูปที่ 1-1) อาร์เทอริโอล (arteriole) มีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 10-100 ไมครอน ผนังหลอดเลือดมี 3 ชั้น ชั้นในสุด (tunica intima) ประกอบด้วย EC ที่เรียงตัวเป็นแถวเดียว ยึดติดกันด้วยเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน ชั้นถัดไป (tunica media) ประกอบด้วยเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ หลอดเลือด (vascular smooth muscle cell, VSMC) ซึ่งมีอยู่เป็นจำนวนมาก และจะมีเส้นประสาทเลี้ยงอยู่บริเวณด้านนอกสุดของชั้นกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด ชั้นนอกสุด (tunica externa หรือ adventitial layer) ประกอบด้วยเส้นใยคอลลาเจน เส้นใยอีลาสติกซึ่งมีความยืดหยุ่น และเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน หน้าที่สำคัญของโครงสร้างของหลอดเลือดและทำให้หลอดเลือดมีความยืดหยุ่น อาร์เทอริโอลมีบทบาทสำคัญต่อการไหลเวียนเลือดจุลภาค เนื่องจากควบคุมอัตราการไหลของเลือดเข้าสู่หลอดเลือดฝอย ซึ่งขึ้นอยู่กับระดับการหดตัวของอาร์เทอริโอล เมทาอาร์เทอริโอล (metarteriole) เป็นแขนงของอาร์เทอริโอลที่เล็กลงไป มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 10-20 ไมครอน ในผนังหลอดเลือดยังมี VSMC เรียงตัวเป็นวงโดยรอบเช่นเดียวกับผนังของอาร์เทอริโอลแต่บางส่วนอาจไม่ติดต่อกันตลอด หรือมีกล้ามเนื้อเรียบอยู่เป็นระยะๆ ทำให้สามารถแลกเปลี่ยนสารในบริเวณนั้นๆ ได้ ระหว่างเมทาอาร์เทอริโอลกับหลอดเลือดฝอยจะมีหลอดก่อนหลอดเลือดฝอย เรียกว่า precapillary sphincter ประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบเรียงตัวเป็นวงรอบหลอดเลือด โดยปกติอัตราการไหลของเลือดผ่านหลอดเลือดฝอย (capillary blood flow) ขึ้นอยู่กับระดับการหดตัวหรือคลายตัวของอาร์เทอริโอล หลอดก่อนหลอดเลือดฝอย ซึ่งถูกควบคุมโดยระบบประสาทซิมพาเทติกและสารเคมีต่างๆ ที่ผลิตจากเนื้อเยื่อบริเวณนั้น (vasoactive metabolites)

หลอดเลือดฝอย (capillary) ประกอบด้วย EC เพียงชั้นเดียว มีขนาดเส้นผ่านศูนย์กลาง 5-8 ไมครอน เนื่องจากหลอดเลือดฝอยมีผนังหลอดเลือดที่บางเพียงชั้นเดียว และเป็นบริเวณที่มีพื้นที่ผิวหน้าตัดรวมสูงสุดและความเร็วในการไหลของเลือดในหลอดเลือดฝอยต่ำที่สุด (ตารางที่ 1-1) จึงทำให้หลอดเลือดฝอยเป็นบริเวณหลักที่มีการแลกเปลี่ยนสารต่างๆ ระหว่างเลือดกับเนื้อเยื่อ ผนังของหลอดเลือดฝอยไม่มี VSMC ดังนั้นหลอดเลือดฝอยจึงไม่สามารถบีบตัวหรือคลายตัวได้ อย่างไรก็ตามผนังของหลอดเลือดฝอยประกอบด้วยเส้นใยแอกทิน (actin) และไมโอซิน (myosin) ซึ่งทำให้หลอดเลือดฝอยสามารถเปลี่ยนรูปร่างได้จากการกระตุ้นด้วยสารเคมี (chemical stimuli) ต่างๆ ส่งผลให้ EC สามารถเปลี่ยนรูปร่างสั้นลงได้ และมีช่องว่างระหว่าง EC เพิ่มขึ้น ทำให้สภาพให้ซึมผ่านได้ของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (hyperpermeability)

หลอดเลือดดำที่ต่อจากหลอดเลือดฝอย (postcapillary venule) มีเส้นผ่านศูนย์กลาง 8-30 ไมครอน ลักษณะเด่นของหลอดเลือดนี้คือ เริ่มมีเซลล์เพอริไซท์ (pericyte) และไฟโบรบลาสต์ (fibroblast) เพิ่มขึ้น postcapillary venule มีหน้าที่และโครงสร้างที่แตกต่างจากหลอดเลือดฝอยอย่างมาก มีผลงานวิจัยที่แสดงถึงการเกิดการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาว (leukocyte sticking หรือ leukocyte adhesion) ที่บริเวณ postcapillary venule และการตอบสนองต่อการอักเสบ (inflammatory response) ของหลอดเลือด (5-7) ทำให้เพิ่ม permeability ของ EC ที่ postcapillary venule เป็นส่วนใหญ่

หลอดเลือดดำเล็ก (venule) มีเส้นผ่านศูนย์กลางใหญ่ขึ้น คือ 10-50 ไมครอน ผนังหลอดเลือดมี pericyte และ fibroblast ชัดเจน และเริ่มมี VSMC



รูปที่ 1-1 โครงสร้างของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค

(สร้างด้วย BioRender.com; Agreement number: KK26KDQH76)

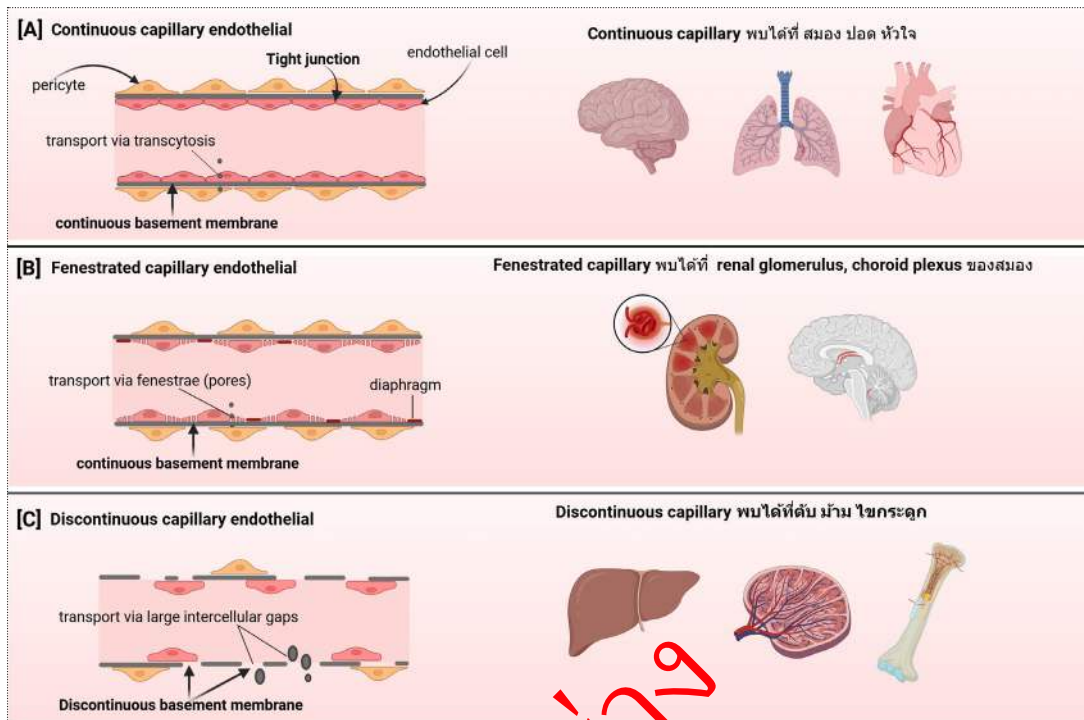
ค่าพารามิเตอร์ของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค เช่น เส้นผ่านศูนย์กลางภายใน ความหนาของผนังหลอดเลือด ความยาว และความเร็วในการไหลของเลือด ดังสรุปในตารางที่ 1-1

ตารางที่ 1-1 ค่าพารามิเตอร์ต่างๆ ของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค

	arteriole	capillary	venule	artery	vein
เส้นผ่านศูนย์กลางภายในเฉลี่ย (mean internal diameter)	50 μm	6 μm	40 μm	4-5 μm	10 nm
ความหนาของผนังหลอดเลือดเฉลี่ย (mean wall thickness)	20 μm	1 μm	2 μm	300-400 μm	150 μm
ความยาวเฉลี่ย (mean length)	150 μm	60 μm	15 μm	10 μm	30 cm
ความเร็วเฉลี่ยในการไหลของเลือด (mean flow velocity)	500 $\mu\text{m/s}$	10-20 $\mu\text{m/s}$	200 $\mu\text{m/s}$	10-15 cm/s	<15 cm/s
พื้นที่ผิวหน้าตัดรวม (total cross-sectional area)	400 cm^2	4500 cm^2	4000 cm^2	20 cm^2	40 cm^2

ลักษณะโครงสร้างการจัดเรียงตัวของ EC ในหลอดเลือดมีหลายแบบ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะพบได้ในอวัยวะและเนื้อเยื่อ เช่น กล้ามเนื้อลาย หัวใจ สมอง ไต ตับ ลำไส้ กระดูก ตา เป็นต้น โดยทั่วไปแบ่งได้เป็น 3 แบบ (รูปที่ 1-2) ดังนี้

1) **หลอดเลือดฝอยผนังต่อเนื่อง (continuous capillary)** เป็นหลอดเลือดฝอยชนิดที่ผนังของหลอดเลือดไม่มีช่องว่างเนื่องจาก EC จะเรียงตัวเสมอดัดกันอย่างต่อเนื่อง พบได้ที่กล้ามเนื้อลาย หัวใจ สมอง ปอด ไต ตา เป็นต้น ที่สมองและตา EC เรียงตัวยึดติดกันแน่น มีรอยต่อของเซลล์ที่เรียกว่า **“tight junction”** ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการควบคุม permeability ต่อสารโมเลกุลเล็กๆ เช่น น้ำ แก๊ส ให้ซึมผ่านรอยต่อนี้ได้ ส่วนสารโมเลกุลใหญ่ เช่น คอเลสเตอรอล หรืออนุภาคที่มีประจุไฟฟ้า เช่น โปรตอน (proton) ไม่สามารถผ่านรอยต่อชนิดต่อเนื่องนี้ได้ ที่สมองลักษณะหลอดเลือดฝอยที่รอยต่อเป็น tight junction แบบเฉพาะเรียกว่า **แนวกั้นเลือด-สมอง (blood-brain barrier, BBB)** (รูปที่ 1-3) ส่วนที่ตาเรียกว่า **แนวกั้นเลือด-จอตา (blood-retinal barrier, BRB)** (รูปที่ 1-4) ในภาวะความผิดปกติบางอย่าง เช่น การอักเสบ เบาหวาน การติดเชื้อ จะทำให้เกิดการเติมฟอสเฟตที่โปรตีนบริเวณ tight junction ส่งผลให้มีการสลายของ BBB และ BRB ทำให้สารโมเลกุลใหญ่ในเลือด สามารถซึมผ่าน tight junction ของหลอดเลือดได้ (8, 9)



รูปที่ 1-2 รูปแบบโครงสร้างการจัดเรียงตัวของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดของหลอดเลือดฝอย
(สร้างด้วย BioRender.com; Agreement number BE295VZ03; ดัดแปลงจาก (8))

หมายเหตุ A) continuous capillary พบได้ที่ สมอง ปอด และหัวใจ โมเลกุลของสารผ่าน continuous endothelium ได้ด้วยวิธี transcytosis B) fenestrated capillary พบได้ที่ โกลเมอรูลัสของไต และ choroid plexus ของสมอง สารโมเลกุลเล็กแพร่ผ่านได้บริเวณช่องระหว่าง EC C) discontinuous capillary พบได้ที่ ตับ ม้าม และไขกระดูก สารโมเลกุลใหญ่ผ่านได้ง่าย เนื่องจากช่องระหว่าง EC และ basement membrane เรียงเป็นแนวไม่ต่อเนื่อง

2) หลอดเลือดฝอยผนังมีรู (fenestrated capillary) เป็นหลอดเลือดฝอยที่ EC เรียงตัวติดกันบน basement membrane ที่ต่อเนื่องเช่นเดียวกับหลอดเลือดฝอยชนิดต่อเนื่อง อย่างไรก็ตามผนังของ EC จะมีรูขนาดเล็ก (fenestrae) ซึ่งอาจมีหรือไม่มี แผ่นบาง (diaphragm) ปิดอยู่ ส่งผลให้ น้ำ สารละลาย และสารโมเลกุลขนาดเล็ก สามารถเคลื่อนที่ผ่านผนังหลอดเลือดได้สะดวกมากขึ้น โดยอาศัยการผ่านทางรูดังกล่าว

หลอดเลือดฝอยชนิดนี้พบได้ในอวัยวะที่ต้องมีการแลกเปลี่ยนสารอย่างรวดเร็ว เช่น ไต เครือข่ายของหลอดเลือดในโพรงสมอง (choroid plexus) และต่อมไร้ท่อ

3) หลอดเลือดฝอยผนังไม่ต่อเนื่อง (discontinuous capillary) เป็นหลอดเลือดฝอยที่ EC เรียงตัวไม่ต่อเนื่อง มีช่องเปิดหรือรูขนาดใหญ่ระหว่างเซลล์ และการเชื่อมต่อ basement membrane ไม่ต่อเนื่องหรือจัดเรียงตัวไม่สมบูรณ์ ส่งผลให้ผนังหลอดเลือดมีความสามารถในการซึมผ่านสูงมาก



พยาธิสรีรวิทยาการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็งและบทบาทของ เคอร์คูมินกับอนุพันธ์ของเคอร์คูมินในการรักษาโรคมะเร็ง

กระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) เป็นกลไกสำคัญของโรคมะเร็งที่ทำให้ก้อนมะเร็งได้รับออกซิเจนและสารอาหาร ส่งผลให้เซลล์มะเร็งเจริญเติบโตและแพร่กระจายได้มากขึ้น ความเข้าใจกลไกระดับโมเลกุลของกระบวนการนี้จึงมีบทบาทสำคัญต่อการพัฒนากลยุทธ์การรักษา โดยเฉพาะการใชยาด้านการสร้างหลอดเลือดใหม่

เคอร์คูมิน (curcumin) สารสำคัญจากขมิ้นชัน (*Curcuma longa* L.) มีศักยภาพในการยับยั้งการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง อย่างไรก็ตาม ข้อจำกัดด้านการดูดซึมและความคงตัวของเคอร์คูมินได้นำไปสู่การพัฒนาอนุพันธ์และสารคล้ายเคอร์คูมิน เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและศักยภาพในการประยุกต์ใช้ทางการแพทย์

หนังสือเล่มนี้นำเสนอความรู้เกี่ยวกับพยาธิสรีรวิทยาของการสร้างหลอดเลือดใหม่ในก้อนมะเร็ง กลไกระดับโมเลกุลที่เกี่ยวข้อง วิธีการประเมินการทำงานของเซลล์บุโพรงหลอดเลือดและระบบไหลเวียนเลือดจุลภาค ตลอดจนบทบาทของเคอร์คูมินและอนุพันธ์ รวมถึงสารคล้ายเคอร์คูมินในการยับยั้งกระบวนการดังกล่าว เพื่อเป็นแหล่งความรู้สำหรับนักศึกษา นักวิจัย และผู้สนใจด้านชีวการแพทย์และโรคมะเร็ง

ISBN 978-616-602-263-6



9 786166 022636

ราคา 430 บาท

หมวดแพทย์ศาสตร์