ฮิวเปอร์ซีน-เอ กับโรคพาร์กินสัน และโรคอัลไซเมอร์

จำนวนหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง

3 หน่วยกิต

ผู้เขียนบทความ

ชื่อ ดร.เพชรรัตน์ บุญร่วมแก้ว

สังกัด สำนักวิชาเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยวลัยลักษณ์

บทคัดย่อ

ฮิวเปอร์ซีน-เอ (Huperzine A) เป็นสารในกลุ่ม unsaturated sesquiterpene alkaloid ที่ถูกสกัดมาจากต้นคลับมอส (club moss) ชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *Lycopodium serratum* หรือ *Huperzia serrata* (Thunb. Ex Murray) Trev. ถูกนำมาใช้ทางการแพทย์พื้นบ้านของจีนมาอย่างยาวนาน ในการรักษาโรค และอาการต่าง ๆ เช่น โรคจิตเภท อาการอักเสบ อาการบวม อาการปวดและการสูญเสียความจำ เป็นต้น มีข้อมูลงานวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์ของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ เช่น ต้านอนุมูลอิสระ ต้านอักเสบ ต้านความจำเสื่อม และปกป้องเซลล์ประสาท เป็นต้น ทำให้สารฮิวเปอร์ซีน-เอ มีประโยชน์ทางยาที่น่าสนใจ มีศักยภาพในการพัฒนาเป็นยาจากการแพทย์แผนโบราณสู่การแพทย์แผนปัจจุบันได้ อย่างไรก็ตามการใช้ผลิตภัณฑ์เสริมอาหารของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ ควรใช้ภายใต้คำแนะนำของบุคลากรทางการแพทย์ บทความนี้มีตัวอย่างรายงานการศึกษาวิจัยในสัตว์ทดลองเป็นส่วนใหญ่ ในขณะที่งานวิจัยด้านคลินิก และการศึกษาเกี่ยวกับความปลอดภัยของสารฮิวเปอร์ซีน-เอยังมีจำนวนน้อย จึงเหมาะกับการเป็นข้อมูลเบื้องต้นในการวิจัยเกี่ยวกับการใช้สารสกัดฮิวเปอร์ซีน-เอต่อไปในอนาคต

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม เมื่อได้อ่านจบบทความนี้แล้วผู้อ่านสามารถที่จะอธิบายและทราบสิ่งต่าง ๆ ดังต่อไปนี้ได้

1. อธิบายได้ถึงข้อมูลทั่วไปของต้นคลับมอส และคุณสมบัติของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ
2. ทราบถึงคำจำกัดความ อาการของโรคพาร์กินสัน และกลไกทางพยาธิสรีรวิทยา
3. ทราบถึงฤทธิ์ทางประสาทเภสัชวิทยาของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ ที่เกี่ยวกับการต้านอนุมูลอิสระ ต้านอักเสบ ต้านความจำเสื่อม และปกป้องเซลล์ประสาท และกลไกที่เกี่ยวข้อง
4. อธิบายได้ถึงผลของการทดสอบความเป็นพิษของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ
5. ทราบถึงการทดสอบทางคลินิกของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ

คำสำคัญ ต้นคลับมอส, ฮิวเปอร์ซีน-เอ, ฤทธิ์ทางประสาทเภสัชวิทยา, โรคอัลไซเมอร์, โรคพาร์กินสัน

ต้นคลับมอส (club moss) และสารฮิวเปอร์ซีน-เอ

ต้นคลับมอส ชื่อวิทยาศาสตร์ คือ *L. serratum* หรือ *H. serrata* (Thunb. Ex Murray) Trev. ชื่อทั่วไปได้แก่ Qian ceng ta, Jin bu huan, ground pine, devil's claw หรือ devil ash อยู่ในสกุล *Huperziaceae* [1] พบได้มากในเอเชียตะวันออก เอเชียใต้ เอเชียตะวันออกเฉียงใต้ หมู่เกาะแปซิฟิกและ อเมริกากลาง หรือพบกระจัดกระจายไปทั่วโลก [2] และถูกนำมาใช้ทางการแพทย์พื้นบ้านของจีนมาอย่างยาวนาน ในการรักษาโรคต่าง ๆ เช่น โรคจิตเภท รักษาอาการอักเสบ อาการบวม อาการปวด และการสูญเสียความจำ เป็นต้น [3-5] ต้นคลับมอสมีองค์ประกอบทางเคมีของสารกลุ่ม alkaloid serratidine และ triterpenoids ได้แก่ oxolycoclavinol, oxoserratenetriol, tohogeninol, และ tohogenol เป็นต้น

ฮิวเปอร์ซีน-เอ (Huperzine A หรือ Hupa) (รูปที่ 1) เป็นสารในกลุ่ม unsaturated sesquiterpene alkaloids ชื่อทางเคมี คือ [5R-(5a,9b,11E)]-5-amino-11-ethlidene-5,6,9,10-tetrahydro-7-methyl-5,9-methanocyclo octa [b] pyridin-2(1H)-one กลุ่มรหัสหรือตัวเลขของสารเคมีที่จดทะเบียนกับ Chemical Abstracts Service of the American Chemical Society สำหรับบ่งชี้ชนิดของสารเคมีซึ่งเป็นสากลของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ คือ 120786-18-7 สูตรโมเลกุล คือ $C_{15}H_{18}N_2O$ และมวลโมเลกุลเท่ากับ 242.32 และมีความคงตัวเมื่ออยู่ที่อุณหภูมิห้อง 25 องศาเซลเซียส ซึ่งสารฮิวเปอร์ซีน-เอมีคุณสมบัติในการละลายในเมทานอล และเอทานอลได้ดี แต่ละลายในน้ำได้ไม่ดี แสดงถึงภาวะไม่มีขั้วของสาร [6] สามารถผ่านแนวกั้นระหว่างเลือดกับสมอง (blood brain barrier; BBB) ซึ่งมีองค์ประกอบของ phospholipid bilayers [7-8] สารฮิวเปอร์ซีน-เอ ถูกสกัดได้เป็นครั้งแรกมาจากต้นคลับมอส และต่อมาพบว่ายังพบสารฮิวเปอร์ซีน-เอจากต้นสร้อยนางกรอง (*Phlegmariurus carinatus*) ได้อีกด้วย ซึ่งสารฮิวเปอร์ซีน-เอมีโครงสร้างทางเคมีคล้ายกับสารสกัดจากใบแปะก๊วย (*Ginkgo biloba*) ทั้งนี้สารฮิวเปอร์ซีน-เอมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) อยู่ในกระแสเลือดได้นาน 5 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับยา tacrine และ donepezil จึงออกฤทธิ์ได้นานกว่า และมีดัชนีความปลอดภัยในการใช้ยา (therapeutic index) กว้างกว่า จึงมีความปลอดภัยสูงในการใช้ในคนและสัตว์ทดลอง [9] ทั้งนี้สารฮิวเปอร์ซีน-เอมีฤทธิ์ทางประสาทเภสัชวิทยา คือ ต้านอนุมูลอิสระ [10-11] ต้านอักเสบของระบบประสาท [12] ต้านความจำเสื่อม [13] ปกป้องเซลล์ประสาทในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ [14] และลดการตายของเซลล์ประสาทโดพาร์มิเนอร์จิก (dopaminergic neurons) แบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสารพิษเอ็มพีทีพี (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) [15]

โรคพาร์กินสัน และกลไกทางพยาธิสรีรวิทยาที่เกี่ยวข้อง

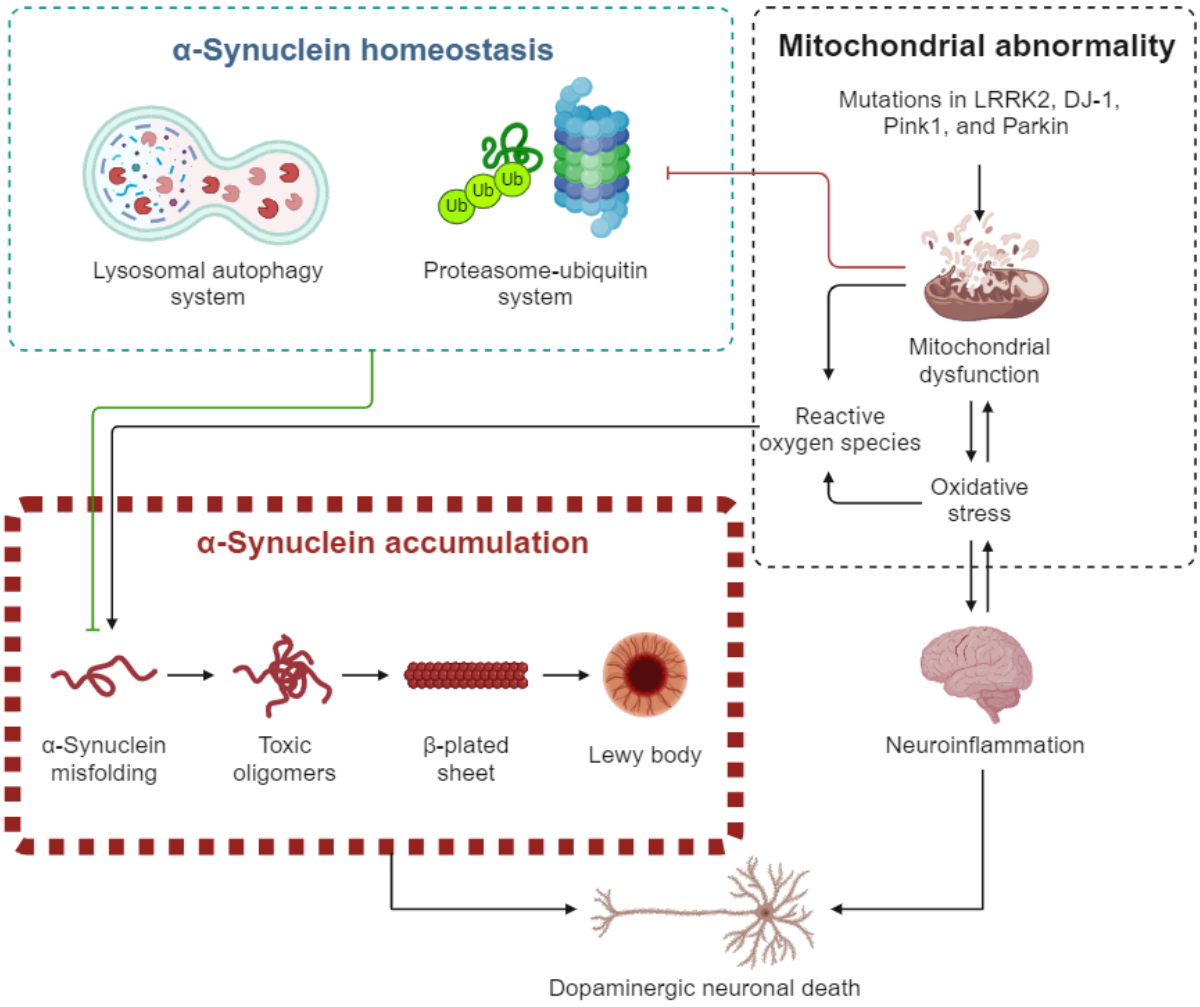
ประเทศไทยมีแนวโน้มของจำนวนและสัดส่วนของประชากรผู้สูงอายุเพิ่มขึ้นอย่างรวดเร็วและต่อเนื่อง จากข้อมูลของสำนักงานสถิติแห่งชาติกระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร [16] พบว่าในปี พ.ศ. 2564 ประเทศไทยมีจำนวนผู้สูงอายุ (60 ปีขึ้นไป) ถึง 13.36 ล้านคน คิดเป็นอัตราส่วนของประชากรผู้สูงอายุ 19.6 คนต่อประชากรไทย 100 คน อาจกล่าวได้ว่าประเทศไทยก้าวเข้าสู่สังคมสูงวัยตั้งแต่ปี 2565 และในปี พ.ศ. 2573 จะมีสัดส่วนประชากรสูงวัยเพิ่มขึ้นอยู่ที่ร้อยละ 26.9 ของประชากรทั้งประเทศ ส่งผลกระทบต่อสภาวะทางเศรษฐกิจและสังคมโดยรวมของประเทศ ทำให้ต้องมีการจัดการดูแลในระยะยาวให้ประชากรผู้สูงอายุมีคุณภาพชีวิตที่ดี โดยเฉพาะการบริการทางการแพทย์ที่จำเป็นในระยะยาวต่อไป เนื่องจากในวัยสูงอายุประสิทธิภาพการทำงานของร่างกายและ

อวัยวะต่าง ๆ จะเริ่มถดถอยลงนำไปสู่การเกิดโรคของความเสื่อมในระบบต่าง ๆ โดยเฉพาะการเสื่อมสลายหรือการตายของเซลล์ประสาท โรคพาร์กินสันเป็นโรคหนึ่งในกลุ่มของภาวะความเสื่อมของระบบประสาทที่พบได้บ่อยเป็นอันดับสองในผู้สูงอายุ ในประเทศไทยพบว่า มีความชุกของผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน 0.24% ดังนั้นโดยเฉลี่ยมีผู้ป่วยโรคพาร์กินสันในประเทศไทยประมาณ 170,000 คน และมีแนวโน้มของจำนวนผู้ป่วยโรคพาร์กินสันเพิ่มมากขึ้นทุกปี [17] โดยโรคนี้จะทำให้เกิดอาการผิดปกติด้านการเคลื่อนไหวอย่างช้า ๆ ค่อยเป็นค่อยไป และเมื่อมีระยะการดำเนินโรคนานระยะหนึ่งจะพบปัญหาบกพร่องด้านการรับรู้ จิตใจ การเรียนรู้ และจดจำตามมาได้ [18-19] ในภาวะดังกล่าวจะพบว่าความบกพร่องในด้านต่าง ๆ นั้นเป็นประเด็นปัญหาที่สำคัญและมักเกิดจากการตายของเซลล์ประสาทในสมอง ดังนั้นหากสามารถป้องกันการตายของเซลล์ประสาทในภาวะดังกล่าวได้ จะช่วยลดปัญหาที่เกี่ยวข้องกับโรคดังกล่าวได้อย่างมาก ทั้งในด้านสุขภาพ สังคม และค่าใช้จ่ายที่ต้องเสียไปในการจัดการกับปัญหานี้ อีกทั้งยังอาจสร้างรายได้จากอุตสาหกรรมผลิตภัณฑ์ยาจากธรรมชาติหรืออาหารเสริมที่ใช้ในการชะลอการเสื่อมของเซลล์สมองในภาวะดังกล่าวเป็นอย่างดี ทั้งนี้เนื่องจากมีการศึกษาพบว่ามูลค่าตลาดด้านผลิตภัณฑ์ดังกล่าวมีมูลค่ามหาศาล และประเทศไทยมีโอกาสที่จะสร้างส่วนแบ่งด้านการตลาดจากผลิตภัณฑ์ดังกล่าวได้

กลไกที่สำคัญในการเสื่อมของเซลล์ประสาทในโรคพาร์กินสัน (รูปที่ 1) เกี่ยวข้องกับการที่ไมโตคอนเดรียทำงานผิดปกติทำให้มีการเพิ่มปริมาณของอนุมูลอิสระขึ้น ส่งผลให้เกิดการรวมตัวอย่างผิดปกติของโปรตีนทำให้เกิดสารตกค้างที่เป็นพิษต่อเซลล์ สามารถพบได้จากการตรวจทางพยาธิวิทยาเรียกว่า ลิววี่ บอร์ดี้ส์ (Lewy bodies) ซึ่งภายในมีองค์ประกอบของโปรตีนแอลฟ่า-ไซนูคลิน (α-synuclein) และซินฟีลิน (synphilin) ในสมองส่วนซับสแตนเทียไนกราพาร์คอมแพกทา (substantia nigra pars compacta, SNpc) ที่ก้านสมองส่วนกลาง (midbrain) ที่ทำหน้าที่ผลิตสารสื่อประสาทชนิดโดพามีน (dopamine; DA) และสารพิษที่ตกค้างดังกล่าวยังสามารถกระตุ้นกระบวนการอักเสบ [20-21] โดยผ่านกลไกของ tumor necrosis factor-alpha (TNF-α) [22] และกระบวนการตายของเซลล์ประสาทตัวอื่น ๆ เพิ่มมากขึ้นอีกด้วย ส่งผลให้เกิดการตายของ dopaminergic neurons ขยายจำนวนขึ้น ทำให้มีการลดลงของปริมาณสารสื่อประสาทโดพามีนตามมาได้ [23-24] รวมทั้งการลดลงของการทำงานของเอนไซม์ tyrosine hydroxylase (TH) ซึ่งเกิดจากการตายของ dopaminergic neurons โดย TH เป็นเอนไซม์ที่สำคัญในการสร้างสารสื่อประสาทโดพามีน ก็ยิ่งส่งผลให้ลดปริมาณสารสื่อประสาทโดพามีน [25] จึงเป็นที่มาในการใช้สารพิษเอ็มพีทีพี ในการเหนี่ยวนำโมเดลสัตว์ทดลองอย่างหนูถีบจักรสายพันธุ์ C57BL/6 ให้เกิดอาการเลียนแบบโรคพาร์กินสัน ผ่านกลไกการเกิดสารอนุมูลอิสระ และการอักเสบของระบบประสาท [26] ดังนั้นจึงมีการนำสารต่าง ๆ ที่มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ หรือต้านกระบวนการอักเสบที่สามารถชะลอการเสื่อม และการตายของเซลล์ประสาท มาใช้ในการบรรเทาอาการดังกล่าวได้ สารเหล่านี้ได้แก่ วิตามินซี, แคโรทีนอยด์, ฟลาโวนอยด์และ โพลีฟีนอล เป็นต้น [27-30]

ยาตัวเลือกลำดับแรก ๆ ที่ใช้ในการรักษาโรคพาร์กินสันและมีประสิทธิภาพมากที่สุดในการบรรเทาอาการของโรคคือ levodopa แต่ทั้งนี้พบรายงานของผลข้างเคียงหรือข้อจำกัดจากการใช้ยาดังกล่าวหลายด้าน ได้แก่ อาการทางระบบประสาทอัตโนมัติที่ผิดปกติไป (autonomic dysfunction) อาการอาเจียน (nausea) และอาการความดันโลหิตต่ำขณะเปลี่ยนท่าทาง (orthostatic hypotension) อาการยุกยิก (dyskinesia) การเห็นภาพหลอน (hallucinations) อาการบวม (edema หรือ swelling) ของเนื้อเยื่อสมอง ง่วงซึม สับสน และซึมเศร้า (depression)

[31-32] ดังนั้นเหล่านักวิจัยจึงพยายามพัฒนา และใช้สารสกัดจากธรรมชาติเพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงของยา และลดต้นทุนการผลิตยาในการรักษาโรคพาร์กินสัน



รูปที่ 1. กลไกการเกิดโรคพาร์กินสันที่เกี่ยวข้องกับไมโตคอนเดรียทำงานผิดปกติทำให้มีการเพิ่มปริมาณของอนุมูลอิสระขึ้น ส่งผลให้เกิดการรวมตัวอย่างผิดปกติของโปรตีนที่ทำให้เกิดสารตกค้างที่เป็นพิษต่อเซลล์ เรียกว่า ลิววี่ บอร์ดี้ส์ (Lewy bodies) ตามกรอบเส้นประสีแดง [Created in BioRender.com/f77x315]

ฤทธิ์ทางประสาทเภสัชวิทยาของฮิวเปอร์ซีน-เอ

1. ฤทธิ์ต้านความจำเสื่อม

สารฮิวเปอร์ซีน-เอสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอซิติลโคลีนเอสเทอเรส (acetylcholinesterase, AChE) ได้ดี จึงออกฤทธิ์คล้ายกับยาในกลุ่มยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE (cholinesterase inhibitors) เช่น donepezil, rivastigmine และ galantamine เป็นต้น จึงทำให้เพิ่มระดับของสารสื่อสัญญาณประสาทแอซิติลโคลีน (acetylcholine, ACh) ซึ่งพบว่าในผู้ป่วยพาร์กินสันมีความไม่สมดุลระหว่างระดับของสารสื่อสัญญาณประสาทACh

และโดพามีน (dopamine, DA) [33] ทำให้ลดการเกิดอาการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการเคลื่อนไหวในโรคพาร์กินสันได้ (non-motor symptoms) นอกจากนี้การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE ส่งผลให้เกิดการปกป้อง และลดการตายของเซลล์ประสาทโดพามิเนอร์จิก (dopaminergic neurons) แบบอะพอพโทซิส (apoptosis) ในหนูถีบจักรที่ถูกตัดแต่งทางพันธุกรรมทำให้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE เปรียบเทียบกับหนูในกลุ่มที่ไม่กลายพันธุ์ (wild type) หลังจากถูกเหนี่ยวนำด้วยสารพิษเอ็มพีทีพี ดังนั้นจึงมีความเป็นไปได้ที่เอนไซม์ AChE เกี่ยวข้องกับกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทแบบ apoptosis [15]

2. ฤทธิ์ปกป้องระบบประสาท

สารฮิวเปอร์ซีน-เอมีบทบาทในกระบวนการที่ไม่เกี่ยวข้องกับการสร้างก้อนโปรตีนอะมัลลอยด์ (non-amyloidogenic pathway) โดยควบคุมกระบวนการของการตัดโปรตีนสารตั้งต้นของอะมัยลอยด์ (amyloid precursor protein, APP) ด้วยเอนไซม์แอลฟ่าซีเครเตส (α-secretase) จึงทำให้เกิดโปรตีนสารตั้งต้นของอะมัยลอยด์ชนิดแอลฟ่า (α-APP) ที่ละลายน้ำได้ เปปไทด์พีสาม (P3) และเปปไทด์ซีแปดสิบสาม (C83) จึงทำให้ไม่เกิดการสร้างของก้อนโปรตีนอะมัยลอยด์ (amyloid plaque) ในทางตรงกันข้ามของกระบวนการที่เกี่ยวข้องกับการสร้างก้อนอะมัลลอยด์ (amyloidogenic pathway) พบว่าสารฮิวเปอร์ซีน-เอทำให้การทำงานของเอนไซม์เบต้าซีเครเตสหนึ่ง (beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, BACE1) ลดลง ทำให้เกิดโปรตีนสารตั้งต้นของอะมัยลอยด์ชนิดเบต้า (β-APP) ที่ละลายน้ำได้ และเปปไทด์ซีเก้าสิบเก้า (C99) ซึ่งหากถูกตัดด้วยเอนไซม์แล้วจะทำให้เกิดเปปไทด์อะมัยลอยด์เบต้า (peptide amyloid beta) แล้วเกิดการสะสมเป็นก้อนโปรตีนอะมัลลอยด์ (amyloid plaque) ในโรคอัลไซเมอร์ และไปขัดขวางการติดต่อสื่อสารกันของเซลล์ประสาท ทำให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทแบบ apoptosis [14]

3. ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ

การให้สารฮิวเปอร์ซีน-เอร่วมกับยา tacrine ก่อนการเหนี่ยวนำให้เกิด (amyloid beta, Aβ) ซึ่งทั้งคู่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเอนไซม์ AChE ในเซลล์ประสาทเพาะเลี้ยงชนิด rat PC12 และ cortical neurons ของโมเดลโรคอัลไซเมอร์ ทำให้มีการลดระดับของ Aβ ในเซลล์ประสาท และมีจำนวนเซลล์ประสาทรอดชีวิตมากขึ้น มีการเพิ่มขึ้นของการทำงานของเอนไซม์กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (glutathione peroxidase, GPx) และเอนไซม์คะตาเลส (catalase, CAT) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ต้านอนุมูลอิสระ ในขณะที่มีการลดลงของมาลอนไดอัลดีไฮด์ (malondialdehyde, MDA) ซึ่งเป็นผลิตภัณฑ์ที่เกิดจากสารอนุมูลอิสระทำลายไขมันของเยื่อหุ้มเซลล์ (lipid peroxidation) [34] การทดลองในหนูแรทที่มีภาวะที่ตับขาดเลือดแล้วมีเลือดกลับมาเลี้ยงอีก (hepatic ischemia reperfusion injury) ซึ่งเกิดขึ้นได้ในระหว่างการผ่าตัดเปลี่ยนตับ โดยให้สารฮิวเปอร์ซีน-เอก่อนการเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะขาดเลือดมาเลี้ยงที่ตับ พบว่าสารฮิวเปอร์ซีน-เอทำให้เกิดการเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (superoxide dismutase, SOD), CAT และระดับกลูตาไทโอน (glutathione, GSH) ของเซลล์ตับซึ่งทำหน้าที่ต่อต้านอนุมูลอิสระ ในขณะที่ลดระดับของ MDA [35] การทดลองในหนูถีบจักรที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะสมองเสื่อมจากสารสโคโปลามีน (scopolamine) ซึ่งจะเข้าไปแข่งขัน และยับยั้งการทำงานของตัวรับชนิดมัสคารินิค (muscarinic receptors) ทำให้ ACh มาจับไม่ได้ จึงเกิดภาวะสมองเสื่อม โดยสารฮิวเปอร์ซีน-เอ ป้องกันการตายของเซลล์ประสาทได้ โดยกลไกลดการสร้างของสารอนุมูลอิสระ และlipid peroxidation ในสมองของหนูทดลอง [10] มีงานวิจัยพบว่า การให้สารแอสตาแซนทีน

(astaxanthin, AXT) ร่วมกับสารฮิวเปอร์ซีน-เอในเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด PC12 สามารถลดการสร้างของสารอนุมูลอิสระและ lipid peroxidation หลังจากได้รับสารเติร์ต-บิวทิล ไฮโดรเปอร์ออกไซด์(tert-butyl hydroperoxide, TBHP) ซึ่งเป็นสารอนุมูลอิสระ [11]

4. ฤทธิ์ต้านอักเสบของระบบประสาท

ในโมเดลหนูถีบจักรที่มีภาวะการบาดเจ็บต่อสมอง (traumatic brain injury) หลังจากได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอ ทำให้ระดับของ TNF-α และ interleukin-1β (IL-1β) ในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส (hippocampus) ลดลง ซึ่ง TNF-α และ IL-1β ที่ถูกหลั่งมาจากเซลล์ไมโครเกลียที่ถูกกระตุ้น (activated microglia) เป็นสารที่มีบทบาทสำคัญในการเกิดการอักเสบของระบบประสาท [12] นอกจากนี้สารฮิวเปอร์ซีน-เอทำให้ลดลงของการสร้างไนไตรท์ (nitrite) และลดการแสดงออกของ NLR Family Pyrin Domain Containing 3 (NLRP3) ของเซลล์ไมโครเกลีย (microglial cells) ซึ่งสารทั้งสองชนิดมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นให้เกิดการอักเสบของระบบประสาทในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยกรดไคนิค (kainic acid) ให้เกิดโรคลมชักชนิด temporal lobe epilepsy (TLE) [36]

ความเป็นพิษของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ

อาการไม่พึงประสงค์หลังจากได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอ เกิดขึ้นในระดับความรุนแรงที่น้อยและพบได้จากการได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอในปริมาณที่สูงเท่านั้น ซึ่งปริมาณของสารฮิวเปอร์ซีน-เอที่ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงอยู่ที่ต่ำกว่า 0.3-0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวหนูแรท 0.1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวของลิง และ 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวมนุษย์ [37]

เนื่องจากสารฮิวเปอร์ซีน-เอมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE ได้ดีจากการกระตุ้นเซลล์ประสาทชนิดโคลิเนอร์จิค (cholinergic neurons) ของสมอง อาจทำให้เกิดความเป็นพิษเมื่อได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอที่ขนาดมากกว่า 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว [38] แต่ยังมีความรุนแรงน้อยกว่าผลข้างเคียงจากการใช้ยา tacrine หรือ donepezil ในหนูแรท [39] สารฮิวเปอร์ซีน-เอแบบสังเคราะห์ทำให้เกิดความเป็นพิษได้น้อยเพราะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE ได้น้อยกว่า [38]

อาการข้างเคียงของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ คือ อาการกล้ามเนื้อกระตุก (fasciculation) ในหนูตะเภาหลังจากได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอที่ขนาด 0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว แต่หลังจาก 2-3 ชั่วโมงอาการนี้ก็หายไป และถ้าใช้ขนาดมากกว่า 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว อาการนี้จะหายไปหลังจากได้รับสาร 4 ชั่วโมง [37] แต่อย่างไรก็ตามมีงานวิจัยในสัตว์ทดลองหลายประเภท ทั้งในหนูถีบจักร หนูแรท กระต่ายและสุนัข พบว่าสารฮิวเปอร์ซีน-เอมีผลข้างเคียงต่อการเกิด fasciculation ในระดับความรุนแรงเล็กน้อยจนถึงการไม่พบผลข้างเคียงจากการได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอ [40] ทั้งนี้สารฮิวเปอร์ซีน-เอมีค่า LD_{50} เท่ากับ 4.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว (ผ่านทางช่องปาก), 3.0 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว (ผ่านทางชั้นใต้ผิวหนัง), 1.8 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว (ผ่านทางช่องท้อง) และ 0.63 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว (ผ่านทางหลอดเลือดดำ) ในหนูถีบจักร [41-43, 1] ในขณะที่ค่า LD_{50} ในหนูแรท เท่ากับ 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว [38] นอกจากนี้ยังพบว่า ค่า LD_{50} ของสารฮิวเปอร์ซีน-เอเท่ากับ 2–4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวในหนูแรทเพศเมีย และมีค่ามากกว่า 4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวใน

หนูแรทเพศผู้หลังจากได้รับสารครั้งเดียวผ่านทางช่องปาก (single oral dose) [44-45] ถึงแม้สารนี้จะให้ผลดีในการรักษาก็ตาม ผู้ใช้ก็ควรระมัดระวังในการใช้สารเกินขนาด

การทดสอบความเป็นพิษกึ่งเฉียบพลัน (subacute toxicity) ของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ พบว่า ผลการศึกษาทางพยาธิวิทยาของอวัยวะต่าง ๆ เช่น ตับ ไต หัวใจ ปอด หรือสมอง ของสัตว์ทดลอง ไม่พบความเป็นพิษหลังจากได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอเป็นระยะเวลาต่อเนื่อง 180 วัน ของหนูแรทที่ได้รับสารขนาด 1.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมผ่านทางช่องปาก และในสุนัขที่ได้รับสารขนาด 0.6 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมผ่านการฉีดเข้าทางกล้ามเนื้อ [41-43, 1] นอกจากนี้ยังพบว่า ทั้งสารฮิวเปอร์ซีน-เอ และยา tacrine มีผลให้เพิ่มระดับของเอนไซม์ serum aspartate aminotransferase และ alanine aminotransferase ของตับในหนูแรท แต่พบพยาธิสภาพของตับในหนูแรทกลุ่มที่ได้รับยา tacrine เท่านั้น จึงอาจบ่งชี้ถึงการได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอไม่ได้เกี่ยวข้องโดยตรงในการทำให้เกิดความเป็นพิษของตับ [46] ในทางตรงกันข้ามพบว่า สารฮิวเปอร์ซีน-เอขนาด 5-625 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวหนูตะเภา ส่งผลให้เพิ่มระดับของการต้านสารอนุมูลอิสระ เพิ่มการทำงานของเอนไซม์กลูตาไธโอน รีดักเตส (glutathione reductase) และลดการสร้างสารอนุมูลอิสระในสมองหลาย ๆ ส่วน รวมทั้งสมองส่วนซีรีเบลลัม และอวัยวะอื่น ๆ เช่น ตับ ไต และม้าม เป็นต้น [47]

การได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอแบบกึ่งเฉียบพลันไม่ได้ส่งผลให้เกิดผลรบกวนความจำเกี่ยวกับพื้นที่ (spatial memory) ในหนูตะเภา [37] รวมทั้งไม่ส่งผลต่อระบบหายใจในหนูถีบจักร ถึงแม้จะได้รับสารสารฮิวเปอร์ซีน-เอในขนาดที่สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE ได้ 40% และขนาดที่ทำให้เกิดการเสียชีวิต [48] จากที่ได้กล่าวไปข้างต้น สารฮิวเปอร์ซีน-เอสามารถกระตุ้น cholinergic neurons ของสมองได้ ดังนั้นอาจมีผลต่อการกระตุ้น cholinergic neurons ในระบบทางเดินอาหารได้ด้วย มีงานวิจัยพบว่า การได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอครั้งเดียวทำให้ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ AChE ที่กระเพาะอาหาร และลำไส้เล็กส่วน duodenum และส่งผลให้เพิ่มการเคลื่อนไหวของระบบทางเดินอาหาร (gastrointestinal motility) ในทางตรงกันข้ามไม่พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของเอนไซม์ AChE และ gastrointestinal motility หลังจากได้รับสารหลายขนาดในหนูถีบจักร ดังนั้นผลข้างเคียงของสารฮิวเปอร์ซีน-เอต่อระบบทางเดินอาหารพบได้แค่ในหนูถีบจักร นอกจากนี้การให้สารฮิวเปอร์ซีน-เอหลายขนาดแก่ผู้ป่วยทำให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบทางเดินอาหารเล็กน้อย [49]

ในผู้ป่วยที่ได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เออาจเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้น cholinergic neurons ซึ่งอาจเกิดในระดับเล็กน้อย เช่น วิงเวียนศรีษะ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย รู้สึกไม่สบายในท้อง กระสับกระส่าย ปวดหัว และหัวใจเต้นช้าลง เป็นต้น [39, 42, 45, 49, 50] จากการศึกษาทางคลินิกพบว่าการได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอส่งผลให้เกิดภาวะหัวใจเต้นช้าลง (bradycardia) แต่ทั้งนี้จำนวนผู้ป่วยที่ทำการศึกษายังมีเป็นจำนวนน้อย และยังมีความจำเป็นต้องศึกษาเพิ่มเติมเรื่องการใช้สารฮิวเปอร์ซีน-เอในผู้ป่วยโรคหัวใจ [39]

การทดสอบทางคลินิกของสารฮิวเปอร์ซีน-เอ

การทดสอบฤทธิ์ของสารฮิวเปอร์ซีน-เอทางคลินิกในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ในประเทศจีนที่อยู่ในระดับความรุนแรงน้อยและปานกลาง จำนวน 202 คน จาก 15 ศูนย์ในประเทศจีน โดยผู้ป่วยที่เข้าร่วมการทดลองได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอที่ความเข้มข้น 400 ไมโครกรัมต่อวัน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก (placebo) เป็นเวลา 12

สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยที่ได้รับสารฮิวเปอร์ซีน-เอมีผลช่วยในการจดจำได้ดีขึ้น เพิ่มความสามารถในการทำกิจวัตรประจำวัน และอารมณ์ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ดีขึ้น [51] จากการที่สารฮิวเปอร์ซีน-เอสามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ acetylcholinesterase (AChE) ได้ดี นอกจากนี้สารฮิวเปอร์ซีน-เอยังมีบทบาทในการปรับปรุงความสามารถในการเรียนรู้และจดจำ รวมถึงการทำกิจวัตรประจำวันในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีระดับความรุนแรงเล็กน้อยและความจำเสื่อมได้ [13]

บทสรุป

สารฮิวเปอร์ซีน-เอมีความปลอดภัยสูงในการใช้ในคนและสัตว์ทดลอง เนื่องมาจากค่าครึ่งชีวิตอยู่ในกระแสเลือดได้นาน 5 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับยา tacrine และ donepezil จึงออกฤทธิ์ได้นานกว่า มีช่วงการรักษาที่กว้างกว่า และมีฤทธิ์ทางประสาทเภสัชวิทยา ได้แก่ ปกป้องระบบประสาทของโรคอัลไซเมอร์ ลดการตายของเซลล์ประสาท dopaminergic แบบ apoptosis ในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสารพิษเอ็มพีทีพีหรือกรดไคนิค ต้านอนุมูลอิสระ ต้านอักเสบของระบบประสาทของภาวะการบาดเจ็บต่อสมองและโรคลมชัก และต้านความจำเสื่อม ซึ่งส่วนใหญ่เป็นการทดสอบในเซลล์เพาะเลี้ยง และสัตว์ทดลอง ส่วนการทดสอบทางคลินิกของสารฮิวเปอร์ซีน-เอในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีระดับความรุนแรงน้อยและปานกลางในประเทศจีนเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าสารฮิวเปอร์ซีน-เอช่วยในการจดจำได้ดีขึ้น การปรับเปลี่ยนพฤติกรรมและการทำกิจวัตรประจำวัน และอารมณ์ของผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตามยังไม่มีงานวิจัยทางคลินิกของสารฮิวเปอร์ซีน-เอในผู้ป่วยโรคพาร์กินสัน แต่มีความเป็นไปได้ของสารฮิวเปอร์ซีน-เออาจจะเป็นสารทางเลือกจากสมุนไพรที่ช่วยบรรเทาโรคพาร์กินสันได้ เนื่องจากคุณสมบัติของสาร และฤทธิ์ทางประสาทเภสัชวิทยาที่เกี่ยวข้องกับกลไกการเกิดพยาธิสภาพของโรคพาร์กินสัน

เอกสารอ้างอิง

1. Ma, X., Tan, C., Zhu, D., Gang, D. R., & Xiao, P. (2007). Huperzine A from Huperzia species-An ethnopharmacolgical review. *Journal of ethnopharmacology*, *113*(1), 15-34.
2. Huang, J., & He, C. (2010). Population structure and genetic diversity of *Huperzia serrata* (Huperziaceae) based on amplified fragment length polymorphism (AFLP) markers. *Biochemical Systematics and Ecology*, *38*(6), 1137-1147.
3. Wu, T. Y., Chen, C. P., & Jinn, T. R. (2011). Traditional Chinese medicines and Alzheimer's disease. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, *50*(2), 131-135.
4. Murphy, R. A., & Sarpong, R. (2014). Heathcock‐Inspired Strategies for the Synthesis of Fawcettimine‐Type Lycopodium Alkaloids. *Chemistry–A European Journal*, *20*(1), 42-56.
5. Howes, M. J. R., Fang, R., & Houghton, P. J. (2017). Effect of Chinese herbal medicine on Alzheimer's disease. *International review of neurobiology*, *135*, 29-56.

6. Li, F., Hu, R., Wang, B., Gui, Y., Cheng, G., Gao, S., ... & Tang, J. (2017). Self-microemulsifying drug delivery system for improving the bioavailability of huperzine A by lymphatic uptake. *Acta pharmaceutica sinica B*, *7*(3), 353-360.
7. Kong, Y. R., Tay, K. C., Su, Y. X., Wong, C. K., Tan, W. N., & Khaw, K. Y. (2021). Potential of naturally derived alkaloids as multi-targeted therapeutic agents for neurodegenerative diseases. *Molecules*, *26*(3), 728.
8. Nett, R. S., Dho, Y., Low, Y. Y., & Sattely, E. S. (2021). A metabolic regulon reveals early and late acting enzymes in neuroactive Lycopodium alkaloid biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *118*(24), e2102949118.
9. De La Garza, R., Verrico, C. D., Newton, T. F., Mahoney, J. J., & Thompson-Lake, D. G. (2016). Safety and preliminary efficacy of the acetylcholinesterase inhibitor huperzine a as a treatment for cocaine use disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *19*(3), 1-9.
10. Ohba, T., Nakamura, S., Shimazawa, M., Hayashi, Y., Kono, H., & Hara, H. (2020). Protective effects of Huperzia serrata and its components against oxidative damage and cognitive dysfunction. *PharmaNutrition*, *13*, 1-36
11. Yang, X., Wei, H. M., Hu, G. Y., Zhao, J., Long, L. N., Li, C. J., ... & Nie, H. (2020). Combining antioxidant astaxantin and cholinesterase inhibitor huperzine A boosts neuroprotection. *Molecular Medicine Reports*, *21*(3), 1043-1050.
12. Mei, Z., Zheng, P., Tan, X., Wang, Y., & Situ, B. (2017). Huperzine A alleviates neuroinflammation, oxidative stress and improves cognitive function after repetitive traumatic brain injury. *Metabolic Brain Disease*, *32*(6), 1861-1869.
13. Ghassab‐Abdollahi, N., Mobasseri, K., Dehghani Ahmadabad, A., Nadrian, H., & Mirghafourvand, M. (2021). The effects of Huperzine A on dementia and mild cognitive impairment: An overview of systematic reviews. *Phytotherapy Research*, *35*(9), 4971-4987.
14. Friedli, M. J., & Inestrosa, N. C. (2021). Huperzine A and Its Neuroprotective Molecular Signaling in Alzheimer's Disease. *Molecules*, *26*(21), 1-15.
15. Zhang, X., Lu, L., Liu, S., Ye, W., Wu, J., & Zhang, X. (2013). Acetylcholinesterase deficiency decreases apoptosis in dopaminergic neurons in the neurotoxin model of Parkinson's disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, *45*(2), 265-272.
16. สำนักงานสถิติแห่งชาติ กระทรวงเทคโนโลยีสารสนเทศและการสื่อสาร การสำรวจประชาการสูงอายุในประเทศไทยปี 2564 (28 มิถุนายน 2565) http://www.nso.go.th/sites/2014/DocLib13/ด้านสังคม/สาขาประชากร/ประชากรสูงอายุ/2564/full_report_64.pdf เข้าล่าสุดเมื่อวันที่ 27 สิงหาคม 2567

17. Bhidayasiri, R., Wannachai, N., Limpabandhu, S., Choeytim, S., Suchonwanich, Y., Tananyakul, S., ... & Asawavichienjinda, T. (2011). A national registry to determine the distribution and prevalence of Parkinson's disease in Thailand: implications of urbanization and pesticides as risk factors for Parkinson's disease. *Neuroepidemiology*, *37*(3-4), 222-230.
18. Kurita, A., Koshikawa, H., Akiba, T., Seki, K., Ishikawa, H., & Suzuki, M. (2020). Visual hallucinations and impaired conscious visual perception in Parkinson disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, *33*(6), 377-385.
19. Aarsland, D., Batzu, L., Halliday, G. M., Geurtsen, G. J., Ballard, C., Ray Chaudhuri, K., & Weintraub, D. (2021). Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature Reviews Disease Primers*, *7*(1), 1-21.
20. Kouli, A., Camacho, M., Allinson, K., & Williams-Gray, C. H. (2020). Neuroinflammation and protein pathology in Parkinson's disease dementia. *Acta neuropathologica communications*, *8*(1), 1-19.
21. Cardinale, A., Calabrese, V., de Iure, A., & Picconi, B. (2021). Alpha-synuclein as a prominent actor in the inflammatory synaptopathy of parkinson's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, *22*(12), 6517.
22. Tansey, M. G., Wallings, R. L., Houser, M. C., Herrick, M. K., Keating, C. E., & Joers, V. (2022). Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*, *22*, 657-673.
23. Ganjam, G. K., Bolte, K., Matschke, L. A., Neitemeier, S., Dolga, A. M., Höllerhage, M., ... & Culmsee, C. (2019). Mitochondrial damage by α-synuclein causes cell death in human dopaminergic neurons. *Cell death & disease*, *10*(11), 1-16.
24. Yoo, H. S., Lee, S., Chung, S. J., Lee, Y. H., Lee, P. H., Sohn, Y. H., ... & Ye, B. S. (2020). Dopaminergic depletion, β-amyloid burden, and cognition in Lewy body disease. *Annals of Neurology*, *87*(5), 739-750.
25. Rausch, W. D., Wang, F., & Radad, K. (2022). From the tyrosine hydroxylase hypothesis of Parkinson's disease to modern strategies: a short historical overview. *Journal of Neural Transmission*, *129*, 487-495.
26. Mustapha, M., & Taib, C. N. M. (2021). MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: A promising direction for therapeutic strategies. *Bosnian journal of basic medical sciences*, *21*(4), 422.
27. Ma, J., Gao, S. S., Yang, H. J., Wang, M., Cheng, B. F., Feng, Z. W., & Wang, L. (2018). Neuroprotective effects of proanthocyanidins, natural flavonoids derived from plants, on rotenone-induced

oxidative stress and apoptotic cell death in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Frontiers in neuroscience*, *12*, 1-10.

28. Jamali, B., Entezari, M., Babaei, N., Hashemi, M., & Heidari, M. (2020). β-carotene Has the neuro-protective Effects in Parkinson's Disease by Regulating Mitochondrial Apoptotic Pathway Genes. *Journal of Human Genetics and Genomics*, *4*(2), 1-10.
29. De Nuccio, F., Cianciulli, A., Porro, C., Kashyrina, M., Ruggiero, M., Calvello, R., ... & Panaro, M. A. (2021). Inflammatory Response Modulation by Vitamin C in an MPTP Mouse Model of Parkinson's Disease. *Biology*, *10*(11), 1-19.
30. Taştan, P., Armagan, G., Dağcı, T., & Kıvçak, B. (2022). Evaluation of cell protection by *Psephellus pyrrhoblepharus* (Boiss.) Wagenitz extracts in MPP^+-induced dopaminergic cell damage. *Drug and Chemical Toxicology*, *45*(1), 70-76.
31. Patel, A. B., & Jimenez-Shahed, J. (2018). Profile of inhaled levodopa and its potential in the treatment of Parkinson's disease: evidence to date. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *14*, 2955-2964.
32. Bogetofte, H., Alamyar, A., Blaabjerg, M., & Meyer, M. (2020). Levodopa therapy for Parkinson's disease: history, current status and perspectives. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, *19*(8), 572-583.
33. Sanchez-Catasus, C. A., Bohnen, N. I., D'Cruz, N., & Müller, M. L. (2022). Striatal Acetylcholine–Dopamine Imbalance in Parkinson Disease: In Vivo Neuroimaging Study with Dual-Tracer PET and Dopaminergic PET–Informed Correlational Tractography. *Journal of Nuclear Medicine*, *63*(3), 438-445.
34. Xiao, X.Q., Wang, R., and Tang, X.C. (2000). Huperzine a and tacrine attenuate beta-amyloid peptide-induced oxidative injury. *The Journal of Neuroscience Research*, *61*(5), 564-569.
35. Xu, Z., and Wang, Y. (2014). Huperzine a attenuates hepatic ischemia reperfusion injury via anti-oxidative and anti-apoptotic pathways. Molecular Medicine Reports, *10*(2), 701-706.
36. Mohseni-Moghaddam, P., Sadr, S. S., Roghani, M., Arabzadeh, S., Khamse, S., Zamani, E., ... & Moradi, F. (2019). Huperzine A ameliorates cognitive dysfunction and neuroinflammation in kainic acid-induced epileptic rats by antioxidant activity and NLRP 3/caspase-1 pathway inhibition. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology, *46*(4), 360-372.
37. Filliat, P., Foquin, A., & Lallement, G. (2002). Effects of chronic administration of huperzine A on memory in guinea pigs. *Drug and chemical toxicology*, *25*(1), 9-24.
38. Wang, Y., Wei, Y., Oguntayo, S., Jensen, N., Doctor, B. P., & Nambiar, M. P. (2011). [+]-Huperzine A protects against soman toxicity in guinea pigs. Neurochemical research, *36,* 2381-2390.

39. Pepping, J. (2000). Huperzine A. *American journal of health-system pharmacy*, *57*(6), 530-534.
40. Zhang, H. Y., Yan, H., & Tang, X. C. (2004). Huperzine A enhances the level of secretory amyloid precursor protein and protein kinase C-α in intracerebroventricular β-amyloid-(1–40) infused rats and human embryonic kidney 293 Swedish mutant cells. *Neuroscience letters*, 360(1-2), 21-24.
41. Tang, X. C., & Han, Y. F. (1999). Pharmacological profile of huperzine A, a novel acetylcholinesterase inhibitor from Chinese herb. *CNS Drug Reviews*, *5*(3), 281-300.
42. Zangara, A. (2003). The psychopharmacology of huperzine A: an alkaloid with cognitive enhancing and neuroprotective properties of interest in the treatment of Alzheimer's disease. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *75*(3), 675-686.
43. Wang, R., Yan, H., & TANG, X. C. (2006). Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine 1. *Acta Pharmacologica Sinica*, *27*(1), 1-26.
44. Little, J. T., Walsh, S., & Aisen, P. S. (2008). An update on huperzine A as a treatment for Alzheimer's disease. *Expert opinion on investigational drugs*, *17*(2), 209-215.
45. Ha, G. T., Wong, R. K., & Zhang, Y. (2011). Huperzine a as potential treatment of Alzheimer's disease: an assessment on chemistry, pharmacology, and clinical studies. *Chemistry & biodiversity*, *8*(7), 1189-1204.
46. Ma, X. C., Xin, J., Wang, H. X., Zhang, T., & Tu, Z. H. (2003). Acute effects of huperzine A and tacrine on rat liver. *Acta Pharmacologica Sinica*, *24*(3), 247-250.
47. Pohanka, M., Zemek, F., Bandouchova, H., & Pikula, J. (2012). Toxicological scoring of Alzheimer's disease drug huperzine in a guinea pig model. *Toxicology Mechanisms and Methods*, *22*(3), 231-235.
48. Boudinot, E., Taysse, L., Daulon, S., Chatonnet, A., Champagnat, J., & Foutz, A. S. (2005). Effects of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase inhibition on breathing in mice adapted or not to reduced acetylcholinesterase. *Pharmacology biochemistry and behavior*, *80*(1), 53-61.
49. Zhang, L., Song, Y., Lu, C., Zhang, J., Yuan, J., Wang, T., & Fu, F. (2013). The effects of huperzine A on gastrointestinal acetylcholinesterase activity and motility after single and multiple dosing in mice. *Experimental and Therapeutic Medicine*, *5*(3), 793-796.
50. Xu, S. S., Gao, Z. X., Weng, Z., Du, Z. M., Xu, W. A., Yang, J. S., ... & Chai, X. S. (1995). Efficacy of tablet huperzine-A on memory, cognition, and behavior in Alzheimer's disease. *Zhongguo yao li xue bao= Acta Pharmacologica Sinica*, *16*(5), 391-395.

51. Zhang, Z., Wang, X., Chen, Q., Shu, L., Wang, J., & Shan, G. (2002). Clinical efficacy and safety of huperzine Alpha in treatment of mild to moderate Alzheimer disease, a placebo-controlled, double-blind, randomized trial. *Zhonghua yi xue za zhi*, *82*(14), 941-944.

การเปิดเผยสถานภาพของผู้เขียนที่เกี่ยวข้องกับบทความ

ผู้เขียนขอแจ้งว่าไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนใด ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเขียนและการตีพิมพ์บทความนี้

การอนุญาตให้เผยแพร่บทความทางวิชาการที่ได้รับหน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่องฯ บน website ของสถาบันหลัก

☑ อนุญาต ☐ ไม่อนุญาต

ให้ผู้เขียนบทความทางวิชาการเป็นผู้รับผิดชอบต่อข้อความทั้งหมดที่ปรากฏในบทความ