

เภสัชจลนศาสตร์ของฟลาโวนอยด์ (Pharmacokinetics of Flavonoids)

ฉันทนา อารมณดี

คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทนำ

ปัจจุบันพบว่าฟลาโวนอยด์มีสรรพคุณหลายด้าน เช่น ฤทธิ์ต้านมะเร็ง โรคหัวใจและระบบไหลเวียนของโลหิต ป้องกันการเกิดโรคเบาหวาน และโรคสมองเสื่อมทั้งความจำและการเคลื่อนไหว⁽¹⁾ จากการสำรวจผู้ที่เป็นเบาหวานในยุโรป 10,449 คน เป็นเวลา 9 ปี พบว่า การรับประทานผักและผลไม้ สามารถลดอัตราเสี่ยงจากการตายของผู้ป่วยเบาหวานจากทุกสาเหตุและจากโรคหัวใจได้⁽²⁾ นอกจากนี้จากการค้นหาข้อมูลใน database SciFinder® โดยใช้ key words: biological activity, flavonoid, in vitro, cell line, year (2000-2012) พบงานตีพิมพ์ฤทธิ์ทางชีววิทยาของฟลาโวนอยด์แบบนอกร่างกาย (*in vitro*) กว่า 6,000 เรื่อง ฤทธิ์ต่างๆ เหล่านี้ จะสามารถนำมาใช้บ่งบอกสรรพคุณของฟลาโวนอยด์ได้หรือไม่ ท่านเคยสงสัยหรือไม่ว่าฟลาโวนอยด์มีการดูดซึมอย่างไร และมีปัจจัยอื่นๆ ที่เกี่ยวข้องหรือไม่ ในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา พบว่ามีหลายบทความที่ได้รวบรวมข้อมูลเหล่านี้ ออกมาเป็นระยะๆ⁽³⁻⁸⁾ แต่ส่วนใหญ่เป็นฟลาโวนอยด์จากสารสกัด หรือเป็นฟลาโวนอยด์เพียงไม่กี่ชนิด ทำให้ยังไม่สามารถนำมาใช้เป็นระบบและหลักการทั่วไปสำหรับฟลาโวนอยด์ได้

การออกฤทธิ์ของสารต่อร่างกายว่ามีประสิทธิผลเพียงใด จะต้องทราบถึงจลนศาสตร์ของสารนั้นในร่างกายด้วย ได้แก่ การดูดซึม (absorption) การกระจายตัว (distribution) กระบวนการสร้างและสลายหรือเมแทบอลิซึม (metabolism) และการขับออกจากร่างกาย (excretion)

ซึ่งเราเรียกย่อๆ ว่า ADME ตัวชี้วัดที่เรียกว่าพารามิเตอร์ (parameters) ที่บอก ADME ได้แก่ ช่วงเวลาดังแต่ให้จนถึงเวลาที่ตรวจพบในกระแสเลือด (lag time) ความเข้มข้นสูงสุดในกระแสเลือด (C_{max}) ช่วงเวลาที่สารมีความเข้มข้นสูงสุดหลังให้ (T_{max}) ปริมาณสารทั้งหมดที่ตรวจวัดได้ ตั้งแต่เริ่มต้นจนจบการทดสอบ (AUC) ช่วงเวลาครึ่งชีวิตของสารในร่างกาย ($t_{1/2}$) ตั้งแต่เริ่มให้จนระดับสารลดลงเหลือเพียงครึ่งเดียว ซึ่งเป็นหลักการของการที่จะนำสารมาใช้เป็นยา ที่เรียกว่า “เภสัชจลนศาสตร์”

ในปัจจุบันได้มีการแยกฟลาโวนอยด์ออกจากพืชได้มากกว่า 9,000 ชนิด⁽⁹⁾ ฟลาโวนอยด์ในธรรมชาติ จะอยู่ในรูปของไกลโคไซด์ การรับประทานพืชผักและผลไม้ ถือเป็น การรับประทานฟลาโวนอยด์จากธรรมชาติ แต่ปัจจุบันได้มีการนำสารสกัด ทยายมาจำหน่ายในรูปผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร (food supplement) และมีการโฆษณาในอินเทอร์เน็ต ในสหรัฐอเมริกา มีการแนะนำผู้บริโภคให้ระวังการใช้ผลิตภัณฑ์เหล่านี้⁽¹⁰⁾ ขณะนี้ก็ยังเป็นที่ถกเถียงกันถึงประโยชน์ที่แท้จริงของฟลาโวนอยด์สกัด การใช้สารสกัดที่มีองค์ประกอบของฟลาโวนอยด์ในปริมาณที่สูงจะมีผลกระทบต่อผู้บริโภคหรือไม่ และมีผลต่อขบวนการเมแทบอลิซึมและการขับออกจากร่างกายหรือไม่ จากรายงานที่ปรากฏพบว่า สารสกัดชี้เหล็กมีพิษต่อตับ⁽¹¹⁾ ซึ่งจากบทเรียนของชี้เหล็กทำให้ต้องมีความระมัดระวังในการใช้สารสกัดจากธรรมชาติมากขึ้น ส่วนสารสกัดหรือฟลาโวนอยด์ที่แยกออกเป็นสารเดี่ยวนั้น สิ่งที่ต้องระวังคือ ปริมาณที่ได้รับจะสูงกว่าที่ได้จากธรรมชาติมาก

และการที่สูตรโครงสร้างของฟลาโวนอยด์มี กลุ่ม OH หลายตำแหน่ง และสามารถจับกับโลหะ (chelate) ที่มีบทบาทในการทำงานของร่างกาย เช่น จับกับเหล็ก ทองแดง หรือแมงกานีส ทำให้โลหะไม่ถูกดูดซึม โดยเฉพาะอย่างยิ่งกับฟลาโวนอยด์ที่มีกลุ่ม 3-OH และ 4-carbonyl หรือ 5-OH และ 4-carbonyl (ตัวอย่างของสารที่มีกลุ่มเหล่านี้ดูได้จากรูปที่ 1) ส่วนสารสกัดจากชา epigallocatechin gallate (EGCG) และ epicatechin gallate นั้น จะยับยั้งการดูดซึม folic acid ของเซลล์ Caco-2 และเคอร์ซีติน (quercetin) หยุดตัวนำส่งวิตามินซีเข้าเซลล์ ฟลาโวนอยด์ยังมีผลต่อการทำงานของต่อมไทรอยด์ นอกจากนี้ผู้ป่วยที่รับประทานยาจะต้องเพิ่มการระวังการรับประทานฟลาโวนอยด์อย่างยิ่ง เพราะอาจมีปฏิกิริยาทั้งในการที่เสริม/ขัดขวางการออกฤทธิ์ของยา^(12,13) นอกจากนี้การใช้ฟลาโวนอยด์ในการเสริมอาหารแล้ว ในต่างประเทศยังมีการใช้ในรูปของอาหารทางการแพทย์ (medical food) ซึ่งจะใช้ได้ต่อเมื่อแพทย์สั่ง เช่น flavocoxid ซึ่งประกอบด้วย baicalin และ catechins (Limbrel) ใช้กับผู้ป่วยโรคข้อเสื่อม (osteoarthritis) ซึ่งปัจจุบันพบว่ามีพิษต่อดับ แต่เมื่อหยุดยาความเป็นพิษก็หมดไป⁽¹⁴⁾

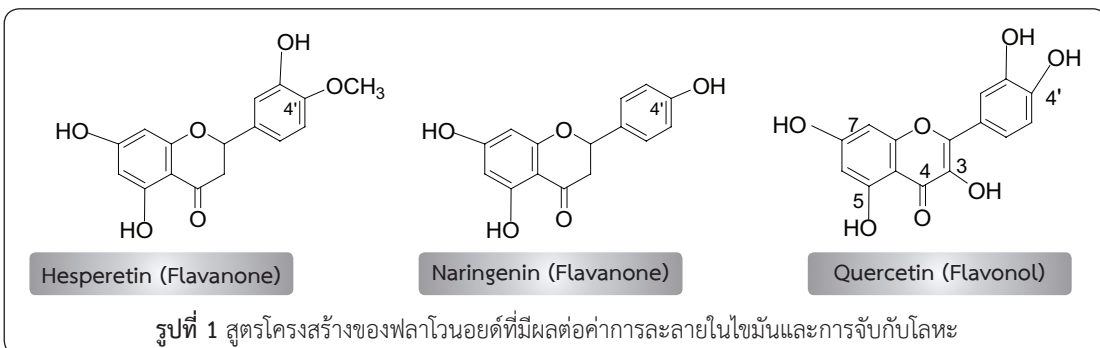
การรับประทานพืชและผักผลไม้เป็นการดำรงชีวิตประจำวันที่ดีที่สุดของคนปกติ เพราะนอกจากจะได้ฟลาโวนอยด์แล้ว ยังได้เส้นใยโปรตีน คาร์โบไฮเดรต วิตามิน แร่ธาตุ และน้ำ เป็นต้น และยังทำให้อิมมูร์รอยและสดชื่น ในการทำ meta-analysis ของการเกิดสภาวะสมองขาดเลือดเฉียบพลัน ในคน >250,000 คน พบว่าความเสี่ยงสัมพัทธ์ระหว่างผู้ที่รับประทานผัก ผลไม้วันละ 3-5 ครั้ง/วัน กับผู้ที่รับประทานน้อยกว่า 3 ครั้ง/วัน เท่ากับ 0.89 (95% CI=0.83-0.97) ในขณะที่เมื่อเทียบกับผู้ที่รับประทานมากกว่า 5 ครั้ง/วัน ค่าความเสี่ยงสัมพัทธ์อยู่ที่ 0.74 (0.69-0.79)⁽¹⁵⁾ ฟลาโวนอยด์

อยู่ในเซลล์ของผัก ผลไม้ ดังนั้นเมื่อผ่านการเคี้ยว เข้าสู่กระเพาะอาหาร ลำไส้ ถูกดูดซึม เข้าตับ เข้าสู่กระแสโลหิต เพื่อที่จะถูกนำไปสู่อวัยวะเป้าหมาย จะต้องนำองค์ความรู้ทางด้านเภสัชจลนศาสตร์มาประกอบอย่างใดก็ตาม การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์โดยเฉพาะในมนุษย์มีค่าใช้จ่ายและความรับผิดชอบที่สูงมาก ดังนั้นปัจจุบันจึงได้มีการศึกษาการดูดซึมและเมแทบอลิซึมของฟลาโวนอยด์แบบนอกร่างกาย โดยใช้เซลล์ไลน์ที่ได้จากเนื้อเยื่อส่วนต่างๆ ของสิ่งมีชีวิตมาเพาะเลี้ยงหรือแยกอวัยวะต่างๆ ของสัตว์ทดลองมาทดสอบก่อน เพื่อศึกษากลไกการดูดซึมของอวัยวะที่สนใจและกระบวนการเปลี่ยนแปลงก่อนแล้วจึงศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ ปัจจุบันการศึกษาฤทธิ์ทางชีววิทยา ก็นิยมนำเนื้อเยื่อของอวัยวะที่ต้องสัมผัสกับฟลาโวนอยด์หรือเนื้อเยื่อส่วนที่เป็นโรค มาทดสอบฤทธิ์ และหากกลไกในการออกฤทธิ์ด้วย

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของฟลาโวนอยด์

ในธรรมชาติฟลาโวนอยด์อยู่ในรูปของไกลโคไซด์ คือ อไกลโคนจับกับน้ำตาล ซึ่งน้ำตาลอาจจับกับอไกลโคนตรงคาร์บอนที่โครงสร้างหลักเรียกว่า “C-glycoside” หรือจับกับออกซิเจนที่เป็นกลุ่มอะตอมของ OH ทำให้จุดเชื่อมต่อก็คือ ออกซิเจนจึงเรียกว่า “O-glycoside” การจับของน้ำตาลกับฟลาโวนอยด์จะเป็นแบบ α -linkage (น้ำตาลในแปงจับกันแบบ β -linkage)

คุณสมบัติทางเคมีกายภาพของอไกลโคนและไกลโคไซด์มีผลต่อการดูดซึมของฟลาโวนอยด์ เช่น quercetin 3'-glucoside ถูกดูดซึมได้ในลำไส้เล็กตั้งแต่ duodenum เป็นต้นไป แต่ quercetin 3'-galactoside กลับไม่สามารถดูดซึมได้ที่บริเวณเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องจาก glucoside ถูกไฮโดรไลซ์ได้เป็นอไกลโคน แล้วถูกดูดซึม แต่ galactoside ไม่ถูกไฮโดรไลซ์⁽¹⁶⁾



ค่า partition (logP) ของอโกลโคน ระหว่าง octanol /buffer pH 7.4⁽¹⁷⁾ ถ้ามีค่าสูง มีโอกาสดูดซึมได้ดีกว่า ตัวอย่างของความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างและค่า logP ของสารในกลุ่มย่อย flavanone ที่ heterocyclic ไม่มี double bond คือ naringenin มี OH ที่ตำแหน่ง 4', 5, 7 ในขณะที่ hesperetin มี OH ที่ตำแหน่ง 3', 5, 7 และ methoxy ที่ 4' (รูปที่ 1) สามารถดูดซึมโดยการแพร่เข้าทาง transcellular ของ blood brain barrier (BBB)⁽⁵⁾ เชื่อว่าเกิดจากคุณสมบัติการละลายในไขมัน (logP ~ 2.60 และ 2.9 ตามลำดับ)^(5,17) สูงกว่าฟลาโวนอยด์ตัวอื่นๆ เช่น เควอร์ซีติน (กลุ่มย่อย flavonol) ที่ใน heterocyclic มี double bond และมี OH ที่ตำแหน่ง 3, 5, 7, 3', 4' และมีค่าการละลายในไขมันต่ำกว่า (logP ~ 1.82)⁽¹⁷⁾ ปัจจุบันมีโปรแกรมคำนวณค่า logP หลายโปรแกรม เช่น ALOGPS 2.1 logP and logW, Pharma Algorithms LogP, LogS, pKa เป็นต้น

การดูดซึมฟลาโวนอยด์ในทางเดินอาหาร

เมื่ออาหารเข้าสู่ร่างกายโดยการรับประทานสารต่างๆ จะถูกเปลี่ยนแปลงไปในระบบทางเดินอาหารตามลำดับ ช่วงเวลาที่สารอยู่ในส่วนต่างๆ ของเดินทางอาหาร จะมีผลต่อการดูดซึม และเมแทบอลิซึม ในกระเพาะอาหารมีเอนไซม์ที่มีค่า pH 1.5-3.5 ด้วยฤทธิ์ของกรดเกลือที่เข้มข้นประมาณ 0.1M อาหารจะอยู่ในกระเพาะประมาณ 2.5-3 ชั่วโมง จากนั้น 50% ของอาหารในกระเพาะ (50% gastric emptying) จะถูกส่งเข้าสู่ลำไส้เล็ก ส่วนที่เหลือจะใช้เวลาอีกประมาณ 4-5 ชั่วโมง ในลำไส้เล็กนั้นมี pH ~ 8 และ 50% ของอาหาร ก็จะถูกส่งออกสู่ลำไส้ใหญ่ภายใน 2.5-3 ชั่วโมงเช่นกัน ในลำไส้ใหญ่มี pH ประมาณ 5.6-6.9 อาหารทั้งหมดจะถูกกำจัดออกจากร่างกายในเวลา 30-40 ชั่วโมง⁽¹⁸⁾ อย่างไรก็ตามเป็นที่ทราบกันดีว่าฟลาโวนอยด์ส่วนใหญ่ถูกดูดซึมได้น้อยมาก

การดูดซึมจะต้องผ่านกระบวนการละลาย การดูดซึมมี 3 วิธีคือ 1) การซึมผ่านเข้าเซลล์ (transcellular diffusion) โดยอาศัยคุณสมบัติการละลายที่เหมือนกับผนังเยื่อหุ้มเซลล์ที่เป็นไขมัน 2) การดูดซึมผ่านเข้าระหว่างเซลล์ (paracellular diffusion) ของสารที่เป็น hydrophilic และ 3) การดูดซึมแบบมีตัวนำส่งที่เรียกว่า active transport โดยมีตัวนำส่ง (transporters) อยู่ที่ apical membrane ของเซลล์ผนังด้านในของอวัยวะ เช่น organic anion/cation transporters ซึ่งทั้งหมดนี้ขึ้นอยู่กับคุณสมบัติของฟลาโวนอยด์ว่าจะจับ

กับ transporter ได้หรือไม่ นอกจากจะมีการนำส่งสารเข้าเซลล์แล้ว ที่ผนังเหล่านี้ก็จะมีตัวนำส่งออก (efflux transporters) ซึ่งไม่ยอมให้สารผ่านเข้าเซลล์แต่นำสารออกจากเซลล์ เช่น P-glycoprotein (P-gp), multidrug-resistance-associated protein (MRP), breast cancer resistance protein (BCRP) ซึ่งมีส่วนทำให้ฟลาโวนอยด์ถูกดูดซึมได้น้อย^(4,13) การที่ฟลาโวนอยด์ทำปฏิกิริยากับตัวนำส่งเหล่านี้ มีผลต่อการดูดซึมของสารอื่นๆ ด้วย เช่น หากมีการรับประทานยาที่ทำปฏิกิริยากับตัวนำส่งตัวเดียวกันกับฟลาโวนอยด์ เมื่อตัวนำส่งถูกจับด้วยฟลาโวนอยด์ ยาจะอยู่ร่างกายได้มากกว่าที่ควรจะเป็น และมีความเข้มข้นสูงเกินระดับที่ใช้ในการรักษา และหากเป็นยาที่ช่วงการรักษและการเป็นพิษอยู่ใกล้กัน (narrow therapeutic range) ก็จะทำให้เกิดพิษได้⁽¹³⁾

ปกติฟลาโวนอยด์จะอยู่ที่น้ำในเซลล์ของผลไม้หรือบางชนิดอาจเชื่อมต่อกับผนังเซลล์ ดังนั้นการเคี้ยวก็จะช่วยให้ฟลาโวนอยด์หลุดออกมาได้ง่ายขึ้น ในช่องปากฟลาโวนอยด์จะถูกไฮโดรไลซิสได้เป็นอโกลโคนซึ่งถูกดูดซึมได้ง่ายกว่าที่เป็นไกลโคไซด์ จากการทดลองพบว่า เมื่ออุ่นน้ำลายกับ quercetin 4'-glucoside หรือ genistein 7-glucoside จะได้ เควอร์ซีติน และเจนิสเทอินอย่างรวดเร็ว แต่ถ้าเป็นน้ำตาลอื่นที่ไม่ใช่กลูโคส เช่น rutin (quercetin 3-rhamnoglucoside) หรือ quercitrin (quercetin 3-rhamnoside) หรือ naringin (naringenin 7-rhamnoglucoside) น้ำลายไม่สามารถไฮโดรไลซิสได้จากรายงานของ Walle⁽¹⁹⁾ พบว่าฟลาโวนอยด์กลูโคไซด์ถูกไฮโดรไลซิสโดยแบคทีเรียในปากที่สามารถผลิตเบต้ากลูโคซิเดสเอนไซม์ (β -glucosidase) และโดยน้ำในเซลล์ (cytosol) ของเศษเนื้อเยื่อซึ่งเป็นเซลล์บุช่องปาก ซึ่งทำให้ทั้งเควอร์ซีตินและเจนิสเทอินเป็นอิสระจากน้ำตาล เมื่อถูกดูดซึมก็สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งในช่องปากได้ แต่อย่างไรก็ตามพบว่า ความสามารถในการไฮโดรไลซิสของน้ำลายต่อฟลาโวนอยด์ทั้งสองยังมีความแตกต่างในแต่ละคน และการบ้วนปากด้วยยาฆ่าเชื้อโรคก็ทำให้การไฮโดรไลซิสลดลงไปด้วย

ส่วนฟลาโวนอยด์ในกระเพาะอาหารนั้น ในสภาวะร่างกายปกติกระเพาะจะมีความเป็นกรด เชื่อว่าฟลาโวนอยด์ไกลโคไซด์บางชนิดจะถูกไฮโดรไลซิสได้ในกระเพาะเป็นอโกลโคน ในการศึกษาการดูดซึมของ luteolin-7-glucoside และ apigenin-7-glucoside ในดอกเก๊กฮวย *Chrysanthemum*

morifolium พบว่าพลาโวนอยด์ทั้งสองถูกไฮโดรไลซ์ทั้งในกระเพาะอาหารและลำไส้เล็กตอนต้นถึง 30% และพบว่ามี การดูดซึมอย่างชัดเจนและรวดเร็ว⁽²⁰⁾ ในขณะที่ครึ่งหนึ่งของอาหารในกระเพาะเคลื่อนที่เข้าสู่ลำไส้เล็ก (50% stomach emptying) ในลำไส้เล็กความเป็นกรดจะลดลง โดย pH จะสูงขึ้นเกินความเป็นกลางเพียงเล็กน้อย ปกติสารฟีนอลิกจะแตกตัวเป็นประจุ ได้ไฮโดรเจนไอออน และฟีนอลไฮดรอกไซด์ แต่อย่างไรก็ตามค่า K_a ของสารฟีนอลิกต่ำมาก ($>10^{-10}$) ดังนั้นพลาโวนอยด์ส่วนใหญ่ ที่อยู่ในรูปของอไกลโคโคนจะถูกดูดซึมได้ ส่วนพลาโวนอยด์ไกลโคไซด์ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงก็จะถูกส่งออกไปสู่ลำไส้ใหญ่ จากรายงานการวิจัยพบว่า พลาโวนอยด์ในลำไส้เล็กถูกดูดซึมได้ 2 ลักษณะใหญ่ๆ คือ 1) พลาโวนอยด์ไกลโคไซด์ ถูกดูดซึมโดยตรง 2) ถูกไฮโดรไลซ์โดยแบคทีเรียหรือเอนไซม์ได้อไกลโคโคนแล้วจึงถูกดูดซึม

เดิมเคยมีความเชื่อกันว่าพลาโวนอยด์ถูกดูดซึมในรูปของอไกลโคโคนเท่านั้น โดยถูกดูดซึมในลำไส้ใหญ่หลังจากถูกเอนไซม์เบต้ากลูโคซิเดส ที่ผลิตจากแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่ ดึงน้ำตาลออก แต่ต่อมาพบว่า พลาโวนอยด์ที่มีน้ำตาลเป็นกลูโคส เช่น quercetin-4'-glucoside และ quercetin-3,4'-bis-glucoside ซึ่งเป็น hydrophilic glycoside ในหัวหอม⁽³⁾ สามารถดูดซึมได้โดยตรง โดยอาศัย Na^+ -dependent glucose transporter (SGLT1) แต่ก็ยังเป็นที่ยกเถียงกันว่าไกลโคไซด์ จะถูกดูดซึมได้จริงหรือไม่⁽⁴⁾ นอกจากนี้การดูดซึมก็อาจถูกหยุดได้แบบ efflux transport โดย MDR-2 หรือ MDR-1^(3,4,12,13) สำหรับพลาโวนอยด์ที่ถูกไฮโดรไลซ์โดยแบคทีเรียหรือเอนไซม์ได้อไกลโคโคนแล้วจึงถูกดูดซึมนั้น อาจถูกไฮโดรไลซ์โดยเอนไซม์ lactase phloridzin hydrolase (LPH) ซึ่งเป็นเบต้ากลูโคซิเดส ที่อยู่บริเวณ brush border membrane ของลำไส้เล็ก ได้เป็นอไกลโคโคนแล้วจึงถูกดูดซึม แต่อย่างไรก็ดี LPH ก็ไฮโดรไลซ์สารได้แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับชนิดของน้ำตาลและอไกลโคโคน^(3,4) ส่วนแบคทีเรียในลำไส้เล็กสามารถไฮโดรไลซ์ได้ทั้ง O-glycosides และ C-glycosides^(3,4) จึงทำให้มันถูกดูดซึมได้

พลาโวนอยด์ที่หลงเหลือจากการดูดซึมของลำไส้เล็ก และพลาโวนอยด์ที่ผ่านการดูดซึมไปในตอนต้นของทางเดินอาหารและถูกขับออกทางตับหลังถูกเมตาบอลิซึม บางส่วนจะถูกส่งเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ซึ่งมีแบคทีเรียที่สามารถสร้างเอนไซม์เบต้ากลูโคซิเดส ดังนั้นไกลโคไซด์ที่ยังไม่ถูกไฮโดรไลซ์จะถูกไฮโดรไลซ์ที่นี่ แล้วอไกลโคโคนก็จะถูกดูดซึม อย่างไรก็ตาม

พลาโวนอยด์ที่ถูกดูดซึมได้ในลำไส้เล็กจะมีระดับในเลือดสูงกว่าไกลโคไซด์ที่ถูกดูดซึมในลำไส้ใหญ่ หลังจากถูกดูดซึมอไกลโคโคนจะถูกเชื่อมโยงหรือคอนจูเกต (conjugate) ด้วยกรดกลูคูโรนิก (glucuronic acid) หรือ ซัลเฟต (sulfate) หรือ กลุ่มเมธิล (methyl-) ซึ่งสารเหล่านี้จะมีประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ก็ได้ ในการวัดระดับสารในเลือดหรือปัสสาวะจะไม่พบอไกลโคโคนอิสระ ยกเว้น catechin แต่ความเข้มข้นที่พบในพลาสมาจะไม่สูงไปกว่า 1mM นอกจากนี้อไกลโคโคนยังอาจถูกทำลายโดยแบคทีเรียได้เป็นกรดฟีนอลิกชนิดต่างๆ (phenolic acids) และถูกดูดซึมได้ เพราะมีการตรวจพบกรดฟีนอลิกเหล่านี้ในกระแสรูทิต⁽⁶⁾

ได้มีการศึกษาการสลายตัวของพลาโวนอยด์อไกลโคโคน 15 ชนิด ของกลุ่ม flavanone, flavonol, flavones และ isoflavone โดยแอนแอโรบิกแบคทีเรียในอุจจาระพบว่า สารที่สลายตัวได้รวดเร็วคือ สารที่มีกลุ่ม OH substitution ที่ตำแหน่ง 5, 7 และ 4' ในขณะที่สารที่ไม่มี OH ที่ตำแหน่งที่ 5 จะสลายตัวได้ช้ากว่า⁽²¹⁾ แบคทีเรียยังสามารถเปลี่ยนพลาโวนอยด์ให้เป็นกรดฟีนอลิกชนิดต่างๆ เช่น phenylpropionic acid, phenylacetic acid และ benzoic acid สำหรับสารจากการสลายตัวของเคอร์ซีตินนั้น ได้แก่ 3,4-dihydroxyphenylacetic acid, 3-methoxy-4 hydroxyvanillic acid และ 3-hydroxyphenyl acetic acid นอกจากนี้ยังพบว่าหลังจากที่ให้เคอร์ซีตินอไกลโคโคนทางหลอดเลือดดำ และโดยการให้ทางปาก เคอร์ซีตินสามารถสลายตัวได้เป็นคาร์บอนไดออกไซด์ได้หมด แล้วถูกขับออกทางลมหายใจ⁽⁶⁾

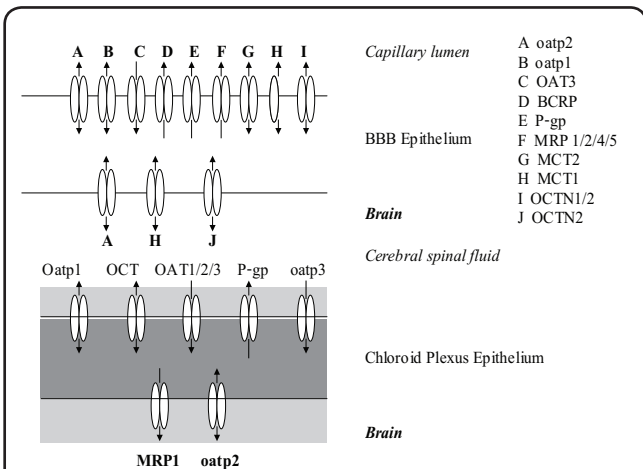
การดูดซึมพลาโวนอยด์เข้าสู่สมอง

สมองมี oxidative metabolism สูงกว่าเนื้อเยื่ออื่นๆ เมื่อมีการสะสม oxidative damage ที่เกิดกับโปรตีน ไขมัน หรือนิวคลีโอไทด์จะทำให้เกิด oxidative stress และการอักเสบ และยังเป็นสาเหตุของโรคพาร์คินสัน โรคอัลไซเมอร์ ทำให้มีความพยายามที่จะหาสารต้านออกซิเดชันในการป้องกันโรคสมองเสื่อม มีรายงานการวิจัยเกี่ยวกับฤทธิ์เรื่องนี้อย่างมาก⁽⁵⁾ เช่น ได้มีการทดลองว่าหนูแก่ที่ได้รับวิตามิน อี และซี สปีแนช และ บลูเบอร์รี่หรือสตรอเบอร์รี่ จะมีความจำดีกว่าหนูที่ไม่ได้กิน นอกจากนี้ประสาทที่ควบคุมการทำงานของอวัยวะภายนอกก็ทำงานได้ดีขึ้นเมื่อได้รับสารสกัดจากผักและผลไม้เหล่านี้

พลาโวนอยด์เป็นสารมีขั้วค่อนข้างสูงด้วยมีกลุ่มไฮดรอกซีหลายกลุ่ม ในขณะที่เนื้อเยื่อสมองเป็นเนื้อเยื่อที่มี

ไขมันสูงและยังมีผนังกั้นระหว่างสมองกับเลือดที่เรียกว่า Blood Brain Barrier (BBB) ผนังของ BBB เป็น endothelium มีทางให้สารซึมผ่านได้หลายทาง ได้แก่ paracellular pathway ที่ยอมให้สารที่ละลายน้ำได้บางชนิดซึมผ่านได้ ส่วนสารที่ละลายได้ในไขมันจะซึมผ่านแบบ transcellular diffusion ส่วนพวกเพปไทด์จะมีตัวนำส่งเฉพาะ นอกจากนี้จะมี efflux transporters เช่น P-gp, MRP หรือ organic cationic transporter ฯลฯ ซึ่งจะเรียงตัวในชั้นต่างๆ ของสมอง⁽⁵⁾ (รูปที่ 2)

ฟลาโวนอยด์บางชนิดสามารถซึมผ่านเข้าสมองได้ เช่น ในการให้ naringenin 20 มก./กก. หรือ hesperetin 50 มก./กก. โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำของหนู พบฟลาโวนอยด์ทั้งสองชนิด และ glucuronides ของฟลาโวนอยด์ทั้งสองใน cerebral cortex⁽⁵⁾ และเมื่อมีการทดสอบโดยใช้เซลล์ไลน์ ECV 304/C6 ซึ่งเป็นโมเดลของการดูดซึมเข้าสมอง ก็ได้ผลเช่นเดียวกัน เชื่อว่าการซึมผ่านของ naringenin และ hesperetin เป็นแบบ transcellular เพราะสัมพันธ์กับค่า logP ของสารทั้งสองที่สูงกว่าฟลาโวนอยด์ตัวอื่นๆ ส่วนการให้ชาแก่หนูไม่ซ้ทางปากสามารถตรวจพบ epicatechin gallate ในสมอง หรือการให้สารบริสุทธิ์ epicatechin 100 มก./กก. ทางปาก (oral) ก็พบ epicatechin, epicatechin glucuronides และ 3'-O-methyl epicatechin glucuronide ในสมองเช่นเดียวกัน

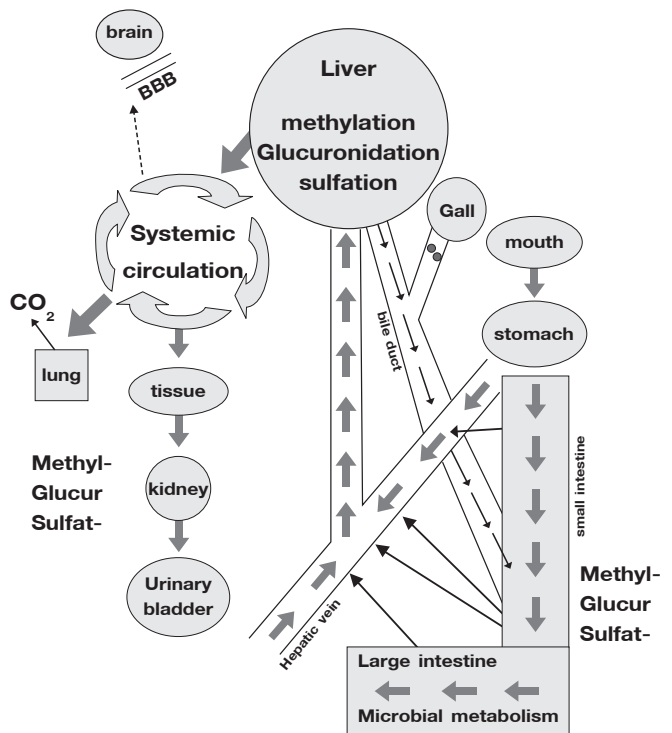


รูปที่ 2 แสดง Efflux transporters ชนิดต่างๆ ใน BBB และ blood-cerebrospinal fluid barrier (BCSFB), P-gp (P-glycoprotein; MRP= multidrug resistance-associated protein; BCRP= breast cancer resistance protein; MCT= monocarboxylic acid transporter; OAT=organic anion transporter; oatp, organic anion-transporting polypeptide; OCT= organic cation transporter; OCTN= organic cation transporter novel⁽⁵⁾ โปรดสังเกตุทิศทางของลูกศร

นอกจากนี้ยังพบว่าสารกลุ่มแอนโธไซยานิน เช่น cyanidine-3-rutinoside และ pelargonidine-3'-glucoside ผ่าน BBB ได้ โดยเชื่อว่าเป็นการผ่านแบบ paracellular diffusion แต่จากการที่มีน้ำหนักโมเลกุลใหญ่กว่า sucrose มาก จึงเชื่อว่าน่าจะมีการเข้าแบบ transcellular อยู่ด้วย⁽⁵⁾ อนึ่งการที่แอนโธไซยานินซึ่งเป็นประจุบวกและกลูคูโรนายด์ซึ่งเป็นประจุลบ ถูกพบได้ในสมองนั้น organic cation/anion transporter อาจมีส่วนร่วมด้วยซึ่งจะต้องพิสูจน์กันต่อไป

เมแทบอลิซึมของฟลาโวนอยด์

ตับเป็นอวัยวะที่ทำหน้าที่เมแทบอลิซึมที่สำคัญที่สุดของร่างกาย สารต่างๆ เมื่อให้โดยการรับประทานจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิต และส่งเข้าสู่ตับที่เรียกว่า “first pass metabolism” ฟลาโวนอยด์จะถูกคอนจูเกตด้วยกรดกลูคูโรนิกในตับเป็นส่วนใหญ่ ส่วนน้อยในลำไส้เล็กและไต นอกจากนี้ฟลาโวนอยด์ยังถูกเมทธิเลทและซัลเฟตได้ ซึ่งเมแทบอลิท์เหล่านี้จะส่งไปส่วนต่างๆ ของร่างกายสำหรับวิถีของฟลาโวนอยด์เมื่อรับประทานนั้น แสดงในรูปที่ 3



รูปที่ 3 แผนผังแสดงการดูดซึมของฟลาโวนอยด์ในร่างกาย (ดัดแปลงจาก 7)

การขับออกจากร่างกาย

บางส่วนของฟลาโวนอยด์ที่ไม่ถูกดูดซึมจะถูกขับออกทางอุจจาระหรือทำลายโดย normal flora ได้เป็นสารฟีโนลิก ซึ่งจะถูกขับออกหรือดูดซึมเข้าร่างกายอีกก็ได้ และถูกขับอีกที่

ทางปัสสาวะ ส่วนที่ถูกคองจุกเกตในส่วนต่างๆ ของร่างกาย จะถูกขับออกทางปัสสาวะหรือบางส่วนถูกส่งกลับเข้าลำไส้ ก็จะถูกขับออกทางอุจจาระเช่นกัน ปกติปริมาณฟลาโวนอยด์ที่ถูกขับออกทางปัสสาวะมีน้อย เช่น เควอร์ซีติน พบประมาณ 2.5% แอนโธไซยานิน พบ 0.01-3% ของปริมาณที่ให้ทางปาก แสดงให้เห็นถึงปริมาณที่ถูกดูดซึมต่ำ ยกเว้นพวก isoflavonoids ที่พบในถั่วจะพบในปัสสาวะ 5-50%^(7,21)

ตัวชี้วัดทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟลาโวนอยด์บางชนิด

ปัจจุบันมีการตีพิมพ์ข้อมูลทางเภสัชจลนศาสตร์ของฟลาโวนอยด์จำนวนมาก เช่น ในการศึกษาจลนศาสตร์ของการดื่มน้ำแครนเบอร์รี่ที่เข้มข้นเป็นสองเท่าของที่จำหน่ายในท้องตลาด (54%) ปริมาณ 480 มล ซึ่งมีโิตตอลโพลีฟีนอลอยู่ 875 มก และแอนโธไซยานิน 94.47 มก พบว่า ค่าตัวชี้วัดบางตัวที่ได้ มีความแตกต่างกันในแต่ละคน ระดับแอนโธไซยานินสูงสุดที่ตรวจพบในกระแสโลหิตคือ 0.56-4.64 nM ภายใน 1-3 ชั่วโมง ส่วนในปัสสาวะมีการขับออก 0.79-0.90% ของปริมาณที่ได้รับ⁽²²⁾ ซึ่งก็ไม่แตกต่างจากแอนโธไซยานินจากอาหารอื่นๆ คือดูดซึมได้น้อยและถูกกำจัดออกอย่างรวดเร็ว⁽²¹⁾ และไม่แตกต่างจากที่เคยมีการประมวลผลจากการทำจลนศาสตร์ของการรับประทานสารสกัดจากพืชต่างๆ ว่าค่า C_{max} ของแอนโธไซยานินคือ 1.4-592 nM ในเวลา 0.5-4 ชั่วโมง หลังให้ในขนาด 68-1,300 มก⁽⁷⁾ ส่วนไกลโคไซด์ที่ไม่มีการเปลี่ยนแปลงถูกขับออกทางปัสสาวะ 0.03-4% ของปริมาณที่ให้ทางปาก เวลาที่พบในปัสสาวะสูงสุดจะอยู่ที่ 1-4 ชั่วโมง ค่าครึ่งชีวิต อยู่ระหว่าง 1.5-3 ชั่วโมง ในขณะที่ค่าครึ่งชีวิตของเควอร์ซีตินจะอยู่ที่ 11-28 ชั่วโมง

เมแทบอลิซึมของฟลาโวนอยด์ส่วนใหญ่จะเป็นแบบ 2-compartment⁽³⁾ คือ compartment ที่ 1 ประกอบไปด้วยส่วนที่เกี่ยวข้องกับเนื้อเยื่อต่างๆ ได้แก่ ลำไส้เล็ก ตับ และไต ส่วน compartment 2 เป็นส่วนที่เกี่ยวข้องกับลำไส้ใหญ่ ซึ่งเป็นฟลาโวนอยด์ที่หลงเหลือจากการดูดซึมของลำไส้เล็ก และฟลาโวนอยด์ที่ผ่านการถูกดูดซึมไปในตอนต้นของทางเดินอาหารและเข้าสู่ตับ แล้วบางส่วนก็ถูกส่งเข้าสู่ลำไส้ใหญ่ในเวลาต่อมา

บทสรุป

ปัจจุบันมีการใช้สารสกัดหรือฟลาโวนอยด์เดี่ยวหรืออไกลโคโคนกันอย่างแพร่หลายในผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร จำเป็นหรือไม่ที่ผู้บริโภคจะต้องรับประทานเสริม การรับประทาน

พืช ผัก ผลไม้ปกติ ซึ่งมีฟลาโวนอยด์และองค์ประกอบอื่นๆ อีกมากที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกาย โดยฟลาโวนอยด์ที่พบในพืช ผัก ผลไม้นั้นอยู่ในรูปของไกลโคไซด์ที่มีน้ำตาลเกาะอยู่ ซึ่งการดูดซึมเข้าสู่ร่างกายนั้นขึ้นอยู่กับสูตรโครงสร้างของฟลาโวนอยด์ รวมทั้งชนิดของน้ำตาลที่เกาะ เมื่อร่างกายดูดซึมฟลาโวนอยด์เข้าสู่ร่างกาย ฟลาโวนอยด์จะถูกเมแทบอลิซ์ โดยการคองจุกเกตเป็นกลูคูโรนอยด์เป็นส่วนใหญ่ ซึ่งอาจถูกดูดซึมเข้าไปใหม่และอาจมีฤทธิ์ทางชีวภาพได้ สำหรับฟลาโวนอยด์ที่ไม่ถูกดูดซึมอาจถูกเปลี่ยนไปเป็นกรดฟีนอลิกชนิดต่างๆ ในลำไส้ใหญ่ และอาจถูกดูดซึมกลับสู่ร่างกายหรือขับออกทางอุจจาระต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Denny A, Buttriss J. Synthesis No 4: Plant Foods and Health: Focus on Plant Bioactives. [internet]. 2013 [cited 2012 March 11]. Available from: <http://www.Eurofir.net> CT- 2005-513944
2. Nöthlings U, Matthias B, Schulze, Weikert C. et al. Intake of vegetables, legumes, and fruit, and Risk for all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in a European diabetic population J. Nutr. 2008;138(4):775-781.
3. Hollman, PCH. Absorption, bioavailability, and metabolism of flavonoids. Pharm Biol. 2004;42(suppl): 74-83.
4. Walle, T. Absorption and metabolism of flavonoids. Free Rad Biol & Med. 2004;36(7): 829-837.
5. Youdim KA, Shukitt-Hale B, Joseph JA. Flavonoids and the brain: Interaction at blood-brain barrier and their physiological effects on the central nervous system. Free Rad Biol & Med. 2004; 37(11):1683-1693.
6. Manach C, Donovan JL, Pharmacokinetics and metabolism of dietary flavonoids in humans. Free Rad Res. 2004;38(8):771-785.
7. Kay CD. Aspects of anthocyanin absorption, metabolism and pharmacokinetics in humans Nutr Res Rev. 2006;19(1):137-146.
8. He SM, Li CG, Liu JP, Chan E. Duan W, Zhou SF. Disposition pathways and pharmacokinetics of herbal medicines in humans. Curr Med Chem. 2010;17(33):4072-4113.

9. Miranda CL, Maier CS, Stevens JF. Flavonoids.eLS. John Wiley & Sons, Ltd;. [cited 2013 March 22] Available from:<http://onlinelibrary.wiley.com>.
10. McBroom P. Beware of plant supplements called flavonoids; they could make you sick, warn UC Berkeley public health experts. Campus News.www.berkeley.edu/ 2000: Sect. Press Release.
11. สมบัติ ตริประเสริฐสุข, มงคล หงษ์ศิรินิรชรอม อนุชิต จุฑะพุทธิ. ภาวะตับอักเสบจากสมุนไพร "ซีเหล็ก" บทเรียนเพื่อการพัฒนาสมุนไพรไทย. *คลินิกนานาสาระ* 2000;186(16):385-90.
12. Egert S, Rimbach G. Which Sources of Flavonoids: Complex diets or dietary supplements?. *Adv. Nutr.* 2011;2: 8–14.
13. Alvarez AI, Real R, Perez M, Mendoza G, Prieto JG, Merino G. Modulation of the activity of ABC transporters (P-glycoprotein, MRP2, BCRP) by flavonoids and drug response. *J Pharm Sci.* 2010;99(2):598-617.
14. Chalasani N, Vuppalanchi R, Navarro V, Fontana R, Bonkovsky H, Barnhart H, Kleiner DE, Hoofnagle JH. Liver injury due to Flavocoxid (Limbrel), A medical food for osteoarthritis. *Annals of Internal Medicine* 2012;156(12):857-860.
15. He FJ, Nowson CA, MacGregor GA. Fruit and vegetable consumption and stroke: meta-analysis of cohort studies. *Lancet.* 2006; 367(9507):320–326.
16. Chang Q, Zuo Z, Chow MSS, Ho WKK. Difference in absorption of the two structurally similar flavonoid glycosides, hyperoside and isoquercitrin, in rats. *Eur J Pharm Biopharm.* 2005; 59(3):549–555.
17. Rothwell JA, Day JA, Morgan MRA. Experimental determination of octanol-water partition coefficients of quercetin and related flavonoids. *J. Agric. Food Chem.* 2005;53(11):4355-4360.
18. Fallingborg J. Intraluminal pH of the human gastrointestinal tract. *Dan Med Bull.* 1999; 46(3):183-96.
19. Walle T, Browning AM, Steed LL, Reed SG, Walle KU. Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *J. Nutr.* 2005;135:48–52.
20. Lu XY, Sun DL, Chen ZJ, Chen T, Li LP. Xu ZH, Jiang HD, Zeng S. Relative contribution of small and large intestine to deglycosylation and absorption of flavonoids from *Chrysanthemum morifolium* extract. *J. Agric. Food Chem.* 2010;58(19):10661–10667.
21. Simons AL, Renouf M, Murphy PA, Hendrich S. Greater apparent absorption of flavonoids is associated with lesser human fecal flavonoid disappearance rates. *J Agric Food Chem.* 2010;58:141–147.
22. Milbury PE, Vita JA, Blumberg JB. Anthocyanins are bioavailable in humans following an acute dose of cranberry juice. *J Nutr.* 2010;140(6):1099–1104.

