



การทบทวนวรรณกรรมเรื่องสารประกอบอะราปิโนไซด์แลนจากรำข้าว  
ในการเสริมภูมิคุ้มกันช่วยรักษาโรคมะเร็ง  
และเสริมภูมิคุ้มกันในบุคคลทั่วไป

พิชานัน จิงพัฒนาพงษ์

สารนิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต  
สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
มหาวิทยาลัยธุรกิจบัณฑิต  
ปีการศึกษา 2566

A REVIEW ON RICE BRAN ARABINOXYLAN COMPOUND :  
COMPLEMENTARY CANCER THERAPY AND BEYOND

PICHANUN JUNGPATTANAPONG

A Thematic Paper Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Department of Anti-Aging and Regenerative Medicine,  
College of Integrative Medicine  
Dhurakij Pundit University  
Academic Year 2023





### ใบรับรองสารนิพนธ์

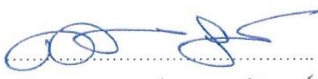
วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยบูรพา  
ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

หัวข้อสารนิพนธ์      สารประกอบสกัดจากรำข้าวในการเสริมภูมิช่วยรักษาโรคเมะเร็งและเสริมภูมิคุ้มกันในนกกกทั่วไป  
เสนอโดย              พิชานัน ใจพัฒนาพงษ์  
สาขาวิชา              วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
กลุ่มวิชา              เวชศาสตร์ชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ  
อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์    ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย  
ได้พิจารณาเห็นชอบโดยคณะกรรมการสอบสารนิพนธ์แล้ว

 ประธานกรรมการ  
(รองศาสตราจารย์ ดร. เกษกรหญิงมยุรี คันทิสิระ)

 กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

 กรรมการและอาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์ (ร่วม)  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปณิธิ สุวรรณอมรเลิศ)

 กรรมการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นายแพทย์พันศักดิ์ สุกระฤกษ์)

วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ รับรองแล้ว

 คณบดีวิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ  
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์พัฒนา เต็งอำนวย)

วันที่ 12 เดือน มิ.ย. พ.ศ. 2567

หัวข้อสารนิพนธ์	การทบทวนวรรณกรรมเรื่องสารประกอบอะราปิโนไซด์จากรำข้าว ในการเสริมภูมิคุ้มกันช่วยรักษาโรคมะเร็งและเสริมภูมิคุ้มกันในบุคคลทั่วไป
ชื่อผู้เขียน	พิชานัน จิ่งพัฒนาพงษ์
อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.นายแพทย์ พัฒนา เต็งอำนวย
อาจารย์ที่ปรึกษาสารนิพนธ์ร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ปณิธิ สุวรรณอมรเลิศ
หลักสูตร	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (วิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ)
ปีการศึกษา	2566

### บทคัดย่อ

**บทนำ:** สารประกอบอะราปิโนไซด์จากรำข้าว (RBAC) ได้มาจากรำข้าวที่ละลายไขมันแล้วไฮโดรไลซ์ด้วยเอนไซม์จากเห็ด ปัจจุบันเป็นสารเสริมอาหารเพื่อสุขภาพและโภชนเภสัชด้วยคุณสมบัติเสริมภูมิคุ้มกัน งานวิจัยบางชิ้นได้แสดงให้เห็นว่าอนุพันธ์อะราปิโนไซด์จากรำข้าว นี้เป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันที่มีศักยภาพซึ่งมีฤทธิ์ด้านการอักเสบ สารต้านอนุมูลอิสระ การวิจัยเกี่ยวกับ RBAC ปัจจุบันมุ่งเน้นไปที่การดำเนินการกระตุ้นภูมิคุ้มกันเพื่อประยุกต์ใช้เป็นการบำบัดเสริมสำหรับโรคมะเร็ง อย่างไรก็ตามการประยุกต์ใช้ทางคลินิกของRBAC สามารถขยายออกไปได้มากกว่าการรักษาโรคมะเร็ง งานสารนิพนธ์นี้เป็นการทบทวนประโยชน์ของ RBAC สำหรับโรคมะเร็งและคุณสมบัติสถานะสุขภาพอื่นๆ เช่นการป้องกันการเกิดโรคไม่ติดต่อเรื้อรังอื่นๆเช่นเบาหวาน โรคอ้วน และการส่งเสริมสุขภาพลำไส้ ตามวรรณกรรมที่มีอยู่ในปัจจุบัน ตลอดจนทบทวนการได้มาซึ่งสารอะราปิโนไซด์จากรำข้าว (RBAC) องค์ประกอบ วิธีการผลิต กลไกในการเสริมภูมิคุ้มกัน ตลอดจนความปลอดภัย เพื่อสามารถต่อยอดการนำไปใช้ได้ในอนาคต

**วิธีการศึกษา:** สืบค้นจากฐานข้อมูลสารสนเทศที่น่าเชื่อถือและมีมาตรฐานด้านกระบวนการศึกษาวิจัย อาทิ PubMed, Google Scholar และ Science Direct รวมทั้งสิ้น 35 การศึกษา โดยการศึกษาทบทวนในครั้งนี้ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนแต่อย่างใด

**ผลการศึกษา:** การทบทวนงานวิจัย RCT ในมนุษย์ของ RBAC แสดงให้เห็นว่ามีประโยชน์ในการร่วมรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งเพื่อลดผลข้างเคียงจากเคมีบำบัดและรังสีรักษา รวมไปถึงสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็งได้ นอกจากนี้ยังพบหลักฐานการนำมาใช้ในด้านอื่นๆในการป้องกันโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง NCDs สามารถปรับระดับกลูโคสในเลือด ส่งผลเชิงบวกต่อการป้องกันเบาหวาน และโรคทางเมตาบอลิกอื่นๆเช่น โรคไขมันพอกตับที่ไม่มีแอลกอฮอล์ หรือ Metabolic associated fatty liver disease

ยิ่งไปกว่านั้น RBAC ยังมีคุณสมบัติเป็นพรีไบโอติกชั้นดี เพิ่ม SCFA ที่ช่วยส่งเสริมสุขภาพลำไส้ ช่วยบรรเทาอาการลำไส้แปรปรวนได้ และด้วยคุณสมบัติส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกันจึงสามารถช่วยป้องกันโรคไข้หวัดได้ และเสริมภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ ลดอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่หรือ Influenza-like Illness(ILI) หลังจากได้รับวัคซีน รวมไปถึงช่วยบรรเทาอาการในกลุ่มอาการเหนื่อยล้าเรื้อรังได้ โดยขนาดที่แนะนำที่บริโภคให้เกิดประโยชน์และไม่พบผลข้างเคียงคือ 1-10 g ต่อวัน

**สรุปและอภิปรายผล:** สารประกอบอะราบิโนไซแลนมีคุณสมบัติเป็นสารที่ช่วยเสริมภูมิคุ้มกันหรือ Immunomodulatory effect ช่วยทำให้ภูมิคุ้มกันโดยกำเนิดNK cell, Dendritic cell, Macrophage ทำงานดีขึ้นช่วยประสานงานกับภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะเพิ่มการทำงานของ CD8+Tcell ช่วยลดตัดทอนกระบวนการการหลบหนีการถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกันของมะเร็ง(Immune evasion in cancer)ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีการทำลาย และ เจริญลุกลามในที่สุด คุณสมบัติเด่นอีกประการของสารอะราบิโนไซแลนคือการเป็นพรีไบโอติกส่งผลดีต่อสุขภาพลำไส้ นอกจากนี้สารประกอบอะราบิโนไซแลนยังสามารถปรับปรุงพารามิเตอร์สุขภาพด้านเมตาบอลิกให้ดีขึ้น อาทิ สามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดขณะอดอาหาร และระดับน้ำตาลในเลือดหลังมื้ออาหาร รวมไปถึงปรับปรุงความไวของอินซูลินได้ จึงอาจจะกล่าวได้ว่าสามารถใช้ในการป้องกันเบาหวานได้อย่างไรก็ตามยังคงต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมในมนุษย์เพื่อสรุปถึงประโยชน์ทางเมตาบอลิก

**คำสำคัญ:** RBAC, สารประกอบอะราบิโนไซแลนจากรำข้าว, MGN-3, อะราบิโนไซแลน



Thematic Paper Title	A REVIEW ON RICE BRAN ARABINOXYLAN COMPOUND : COMPLEMENTARY CANCER THERAPY AND BEYOND
Author	Pichanun Jungpattanapong
Thematic Paper Advisor	Assistant Professor Patana Teng-amnuay M.D., Ph.D.
Co-Thematic Paper Advisor	Assistant Professor Panitee Suwanamornlert, Ph.D.
Program	Master of science (Anti-Aging and Regenerative Medicine)
Academic Year	2023

## ABSTRACT

**Background:** Rice bran arabinoxylan compound (RBAC) is obtained from rice bran that has been defatted and hydrolyzed with mushroom enzymes. Recently it is a healthy supplement and nutraceutical with the immune promoting properties. Some of research showed that arabinoxylan derivatives from rice bran works as an immune stimulant that has anti-inflammatory and antioxidants effects. Almost of researches on RBAC is currently focused on immunostimulating actions for application as adjuvant therapy for cancer. However, the clinical application of RBAC It can be extended beyond cancer treatment. The aim of This independent study is summarizing the benefits of RBAC for cancer and other health conditions, such as preventing other chronic non-communicable diseases such as diabetes (DM), obesity, and promoting intestinal health. This literature review demonstrates the derivation of arabinoxylan from rice bran (RBAC), its composition, production methods, and mechanisms for enhancing immunity as well as the safety in order to be continue using for the further research in the future.

**Method:** Searching from reliable information databases and study processing standards i.e. PubMed, Google Scholar, and Science Direct and a total of 35 studies as above does not have any conflict of interest.

**Results:** From the review of the randomized controlled trials in humans, RBAC shows that there is benefit in complementary cancer therapy in cancer patients to reduce side effects of chemotherapy and radiotherapy, including increasing the quality of life in cancer patients. There is also evidence of their use in other areas to prevent chronic non-communicable diseases. NCDs can adjust blood glucose levels. Positively affects the prevention of diabetes. and other metabolic diseases such as Non-alcoholic fatty liver disease or Metabolic associated

fatty liver disease. Additionally, RBAC also has excellent prebiotic properties, adding SCFA that helps promote intestinal health that helps to relieve symptoms of irritable bowel syndrome and promotes immune system. Because of its immunomodulator properties, RBAC shows the evidence of protection in common cold and also promotes immune system in elders. Moreover, RBAC can reduce the flu-like syndromes or Influenza-like Illness (ILI) after Influenza vaccination ,including help to relieve symptoms in chronic fatigue syndrome. The recommended dosage for beneficial use and no side effects is 1-10 g per day without any side effect.

**Conclusion and discussion:** The Arabinoxylan Compound has immunomodulatory effects which enhance innate immunity such as NK cell, Dendritic cell, Macrophage helping to coordinate with specific immunity, increasing the potential of CD8+Tcell. The Arabinoxylan Compound can reduce mechanism of immune evasion in cancer or the process of escaping destruction from the immune system in cancer , which allows cancer cells to escape destruction and eventually grow and spread. This property may prevent the cancer metastasis. Another outstanding feature of arabinoxylan is that it is a probiotic, beneficial to intestinal health. In addition, the compound Arabinoxylan can also improve metabolic health parameters, such as reducing fasting blood sugar levels ,blood sugar levels after meals and also improving insulin sensitivity. Therefore, it can be said that RBAC can be used to prevent diabetes typell. However, further research in humans is still needed to conclude the other metabolic benefits.

**Keywords:** RBAC, Rice Bran Arabinoxylan Compound, MGN-3, Arabinoxylan Compound



---

## กิตติกรรมประกาศ

สารนิพนธ์นี้เป็นผลงานที่ผู้วิจัยได้ทุ่มเทเวลาและความตั้งใจ จนกระทั่งสำเร็จลุล่วงได้ด้วยดี โดยได้รับความอนุเคราะห์และคำแนะนำจากบุคคลหลายท่าน บุคคลที่เป็นเสมือนแรงบันดาลใจให้เลือกหัวข้อเรื่องนี้มา ทบทวนคือ มารดาผู้ล่วงลับจากโรคมะเร็งรังไข่ ด้วยสติปัญญา กำลังกายและกำลังใจที่ได้จากความกรุณาของ ณาจารย์ สาขาวิชาวิทยาการชะลอวัยและฟื้นฟูสุขภาพ วิทยาลัยการแพทย์บูรณาการ มหาวิทยาลัยธุรกิจ บัณฑิตย์ทุกท่านโดยเฉพาะผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. นายแพทย์พัฒนา เตงอำนวย และคณะอาจารย์ที่ปรึกษา สารนิพนธ์ ที่ได้เสียสละเวลาอันมีค่าให้คำปรึกษา และชี้แนะแนวทางในการปรับปรุงแก้ไขในจุดบกพร่องต่าง ๆ ของงานสารนิพนธ์นี้จนเสร็จสมบูรณ์

ขอโน้มระลึกถึงคุณของพระราชบิดา สมเด็จพระมหิตลาธิเบศร พระบรมราชชนก และต้นสังกัดต่างๆ ของข้าพเจ้าที่ได้ประสิทธิ์ประสาทวิชาความรู้ ถ่ายทอดประสบการณ์ และมุมมองแง่คิดต่าง ๆ ทั้งด้านวิชาการ แพทย์และด้านสังคม ขอขอบพระคุณสมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทยที่สนับสนุนส่งเสริมแพทย์สาขา Lifestyle medicine ขอขอบพระคุณโรงพยาบาลเทพารินทร์ที่ประสาทความรู้ด้าน Metabolic Disease และขอขอบพระคุณต้นสังกัดปัจจุบันโรงพยาบาลไท1 ที่ส่งเสริมสนับสนุนเวชศาสตร์ป้องกัน และเวชศาสตร์ชะลอวัย พลักดันให้มีการศึกษาต่อเนื่อง

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา มารดา และครอบครัว ที่ได้ส่งเสริมและสนับสนุนให้การ เรียนรู้ ให้คำแนะนำและเป็นกำลังใจทำให้งานสารนิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงด้วยดีผู้วิจัยตั้งปณิธานไว้ว่าจะนำความรู้ที่ ได้ทบทวนในครั้งนี้นำไปประยุกต์ใช้ ให้เกิดประโยชน์กับผู้ป่วยและใช้ในเชิงป้องกันโรคแก่บุคคลทั่วไปให้เกิด ประโยชน์สูงสุดต่อส่วนรวมต่อไปในอนาคต

พิชานัน จิ่งพัฒนาพงษ์



สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญ.....	ณ
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญภาพ.....	ฎ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา.....	1
1.2 คำถามงานวิจัย.....	2
1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	2
1.4 ขอบเขตของการวิจัย.....	3
1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ.....	3
1.6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย.....	4
2. แนวคิด และทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง.....	5
2.1 สารประกอบอะราปิโนไซด์แลนจากรำข้าว.....	5
2.2 ระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ .....	8
2.3 ภาวะภูมิคุ้มกันเสื่อมถอยเมื่อชรา.....	9
2.4 แนวคิดของภูมิคุ้มกันหลักหนึ่ในผู้ป่วยมะเร็ง .....	10
3. ระเบียบวิธีวิจัย.....	15
3.1 แหล่งข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา.....	15
3.2 วิธีการเก็บรวบรวมและเกณฑ์ในการคัดเลือกข้อมูล.....	15
3.3 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	16
4. ผลการศึกษา.....	18
4.1 โครงสร้างของสารอะราปิโนไซด์แลน.....	18
4.2 การสกัดอะราปิโนไซด์แลนจากรำข้าว.....	21
4.3 ประโยชน์ของสารสกัดอะราปิโนไซด์แลนต่อระบบภูมิคุ้มกัน.....	25
4.4 การนำไปใช้ทางคลินิกของสารสกัดอะราปิโนไซด์แลน.....	33
4.5 ข้อจำกัด/ผลข้างเคียง.....	66

สารบัญ (ต่อ)

บทที่	หน้า
5. สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ.....	68
5.1 สรุปผลการวิจัย.....	68
5.2 อภิปรายผลการวิจัย.....	72
5.3 ข้อเสนอแนะ.....	74
รายการอ้างอิง.....	76
ประวัติผู้เขียน.....	105

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
4.1 สรุปลักษณะโครงสร้างหลักของ AX ทั้งหมดและ AX ที่สามารถสกัดน้ำได้ (WEAX) ..... ที่พบในเมล็ดธัญพืชต่างๆ	20
4.2 ฤทธิ์ต่อการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory Action).....	26
4.3 เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้สูงอายุ.....	30
4.4 เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันจำเพาะที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้สูงอายุ.....	31
4.5 None Randomized Clinical Study การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง.....	34
4.6 Randomized Clinical Study การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง.....	36
4.7 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการป้องกัน..... การเกิดโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs การทดลองในสัตว์ทดลอง	47
4.8 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการป้องกัน..... การเกิดโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs การทดลองในมนุษย์	48
4.9 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการป้องกัน..... การเกิดโรค Metabolic syndrome การทดลองในมนุษย์	52
4.10 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการทำหน้าที่..... เป็น Prebiotic การทดลองในมนุษย์	56
5.1 สรุปสาร Arabinoxylan ส่งผลส่งเสริมเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน.....	69
5.2 สรุปประโยชน์ของอะราบินโนไซด์แลนต่อสุขภาพในบุคคลทั่วไป ในการป้องกัน..... โรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs	70

## สารบัญภาพ

ภาพที่	หน้า
2.1 ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ(Adaptive immunity).....	9
2.2 ลักษณะของเซลล์มะเร็ง(Hallmark of cancer).....	11
2.3 กลไกการต่อต้านมะเร็งของภูมิคุ้มกัน (Cancer immunoediting).....	12
2.4 บทบาทของNK cell และ วัฏจักรมะเร็ง (NK cell and Cancer cycle).....	13
2.5 กลไกการทำงานของNK cell ในมะเร็ง(The NK cell function mechanism in cancer) .....	13
3.1 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล.....	17
4.1 สายโซ่กิ่งของน้ำตาลไซโลสบนโครงสร้างอะราบีโนไซแลน.....	19
4.2 โครงสร้างของสารอะราบีโนไซแลน.....	19
4.3 Schematic illustration of a water treatment approach.....	26
4.4 The flow-chart of the general extraction process for AXs from cereal bran .....	27
4.5 องค์ประกอบของเมล็ดข้าว.....	24
4.6 กระบวนการผลิตสาร Arabinoxylan.....	25
4.7 กลไกการเสริมภูมิของสาร Arabinoxylan .....	38
4.8 การเสริมNK cell activity ของ Arabinoxylan.....	39
4.9 การเพิ่ม granular content ใน NK และ CD8+ T cells เมื่อได้รับ Arabinoxylan .....	40
4.10 แสดงคุณสมบัติความไม่แสดง Hyporesponsiveness ของสาร Arabinoxylan.....	41
4.11 แนวทางคัดกรองโรคเบาหวาน.....	46

## บทที่ 1 บทนำ

### 1.1 ความเป็นมาและความสำคัญของปัญหา

ความหวังที่จะมีอายุขัยอย่างยืนยาวอย่างปราศจากโรคร้าย ยังคงเป็นความพยายามของมนุษย์ในทุกยุคทุกสมัย จากข้อมูลล่าสุดในปี 2019 ขององค์การอนามัยโลก (WHO) พบว่าอายุขัย(Life expectancy) โดยเฉลี่ยของประชากรโลกปัจจุบันทั้งเพศหญิงและชายอยู่ที่ 73.4 ปีเพิ่มขึ้นจากปี 2000 ที่อายุขัยเฉลี่ยของประชากรเท่ากับ 66.8 ปี<sup>1</sup> เป็นที่น่าสนใจว่า แม้ว่าอายุขัยเฉลี่ย จะเพิ่มขึ้นในช่วง 10 ปีที่ผ่านมา แต่จำนวนความชุกของโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง เช่นกลุ่มโรค NCDs (Noncommunicable diseases) เช่นโรคมะเร็งเพิ่มสูงขึ้นอย่างต่อเนื่อง รวมไปถึงยังเป็นอันดับต้นๆใน 5 ของสาเหตุการตายตลอด 10 ปีที่ผ่านมา

จากข้อมูลทั่วโลกที่เก็บรวบรวมโดยองค์การอนามัยโลกหรือ WHO ระบุว่าในปี 2020 มีผู้ป่วยวินิจฉัยใหม่ด้วยโรคมะเร็ง ประมาณ 18 ล้านคนทั่วโลก และมีผู้เสียชีวิตจากโรคมะเร็งมากถึง 10 ล้านคน<sup>2</sup> จากข้อมูลของสถาบันมะเร็งแห่งชาติในปี 2561 ประเทศไทยพบผู้ป่วยที่ได้รับการวินิจฉัยใหม่ด้วยโรคมะเร็งจำนวนทั้งสิ้น 190,636 คน ผู้ป่วยมะเร็งรายใหม่ 381 คนต่อวันเสียชีวิตด้วยโรคมะเร็ง 124,866 คน ต่อปี โดยมะเร็งที่พบบ่อยที่สุด 5 อันดับแรกในประเทศไทยคือ มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก มะเร็งตับและท่อน้ำดี มะเร็งเต้านม มะเร็งปอดและมะเร็งปากมดลูก<sup>3</sup>

เป็นที่น่าสนใจว่าแม้ว่าวิวัฒนาการของการแพทย์ และเภสัชกรรมจะพัฒนาอย่างต่อเนื่องแต่ก็ไม่สามารถลดอุบัติการณ์การเกิดโรคมะเร็งในมนุษย์ได้อย่างดีเท่าที่ควร การรักษาโรคมะเร็งยังคงยังเป็นสิ่งที่ท้าทายสำหรับแพทย์ เพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วย ยืดอายุอย่างมีคุณภาพ ลดผลข้างเคียงจากการใช้ยาเคมีบำบัด และการฉายแสง มีหลักฐานข้อมูลงานวิจัยมากมายในมนุษย์ ที่นำสารประกอบอะราบินโนไซด์จากรำข้าว (Rice bran arabinoxylan compound) หรือ สาร MGN-3 มาใช้เพื่อลดผลข้างเคียงจากการฉายแสง<sup>4</sup> และการให้ยาเคมีบำบัด<sup>5-6</sup> สามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตในผู้ป่วยมะเร็งบางชนิดเช่นในมะเร็งเต้านม<sup>(7)</sup> มะเร็งปากมดลูก<sup>(8)</sup> มะเร็งตับ<sup>9</sup> มะเร็งกระดูก Multiple Myeloma<sup>10</sup> เป็นต้นนอกจากนี้งานวิจัยในหลอดทดลอง (*in vitro*) และในสัตว์ (*in vivo*) ยังพบว่าสารประกอบสกัดจากรำข้าว สามารถเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Anti-oxidant) และมีฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-Inflammatory)<sup>11</sup> องค์ความรู้ใหม่ของการร่วมรักษามะเร็งยังคงมีอย่างต่อเนื่องมีการใช้สารจากธรรมชาติที่ช่วยเพิ่มส่งเสริมภูมิคุ้มกันให้กำจัดเซลล์มะเร็งหรือที่เรียกว่า Immunotherapy พบว่าสาร Rice bran arabinoxylan compound จัดเป็น Biological response modifiers ชนิดหนึ่งที่ได้ผลดี<sup>12</sup>

จากหลักฐานเชิงประจักษ์ข้างต้นเป็นที่น่าสังเกตว่าข้อมูลการศึกษาส่วนใหญ่เป็นการศึกษาที่มุ่งเน้นในการใช้สาร Rice bran arabinoxylan compound ร่วมกับการรักษาผู้ป่วยมะเร็งในแง่ของการรักษา ร่วมกับการรักษามาตรฐาน (Complementary Therapy) เพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัด (Chemotherapy) หรือการฉายแสง (Radiation) มีงานศึกษาที่รวบรวมองค์ความรู้ที่เกี่ยวกับการป้องกันเชิงปฐมภูมิในแง่ของกลไกการป้องกันโรคมะเร็งและเสริมภูมิคุ้มกันทั่วไปก่อนการเกิดโรคค่อนข้างน้อย ยิ่งไปกว่านั้นข้อมูลการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวข้องในประเทศไทยเกี่ยวกับสารประกอบอะราบิโนไซแลนจากน้ำมันรำข้าว (RBAC) มีจำนวนจำกัดทั้งที่ประเทศไทยสามารถผลิตน้ำมันรำข้าวเองได้<sup>13</sup>

ผู้วิจัยจึงสนใจ ศึกษาด้วยวิธีทบทวนวรรณกรรมเรื่องนี้ด้วยการสืบค้นจากแหล่งอ้างอิงข้อมูล การศึกษาของต่างประเทศเป็นหลัก โดยรวบรวมองค์ความรู้และหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีอยู่ ณ ปัจจุบันจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ของห้องสมุดออนไลน์ทั่วประเทศ อาทิ ห้องสมุดออนไลน์คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยและมหาวิทยาลัยบูรพา โดยงานวิจัยที่สืบค้นมาจากฐานข้อมูลทางการแพทย์ที่เชื่อถือได้เช่น PubMed, SCOPUS, Google Scholar และข้อมูลเพิ่มเติมจาก Google เพื่อวิเคราะห์และสังเคราะห์งานวิจัยที่ฉบับนี้ เพื่อเป็นประโยชน์ในการสร้างองค์ความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับประโยชน์ของสาร Rice bran arabinoxylan compound ทั้งในเชิงการใช้ทางคลินิก และ การใช้เพื่อป้องกันโรคเสริมภูมิคุ้มกัน ตลอดจนจะนำความรู้ความเข้าใจที่รวบรวมได้ต่อยอดเพื่อเป็นผลิตภัณฑ์โภชนเภสัช (Nutraceutical) ในอนาคต

## 1.2 คำถามงานวิจัย

สารประกอบอะราบิโนไซแลนจากรำข้าว (Rice bran arabinoxylan compound) มีบทบาทในการส่งเสริมสุขภาพ (Health Promotion) และเสริมภูมิคุ้มกัน อย่างไร

## 1.3 วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1.3.1 ศึกษาข้อมูลและวิเคราะห์ผลการศึกษาเรื่องสาร Rice bran arabinoxylan compound ในแง่มุมมองขององค์ประกอบ วิธีการผลิต กลไกในการเสริมภูมิคุ้มกัน ตลอดจนความปลอดภัย

1.3.2 ศึกษาข้อมูลและวิเคราะห์ผลการศึกษาเรื่องสาร Rice bran arabinoxylan compound ในแง่มุมมองของการใช้งานทางคลินิก ในผู้ป่วยมะเร็ง และกลไกการหลีกหนีภูมิคุ้มกันของเซลล์มะเร็ง

1.3.3 นำเสนอแนวทางที่เหมาะสมและชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของสาร Rice bran arabinoxylan compound ต่อการส่งเสริมสุขภาพเชิงปฐมภูมิ (Health Promotion)

#### 1.4 ขอบเขตของการวิจัย

งานสารนิพนธ์นี้เป็นการศึกษาทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับเรื่องสาร Rice bran arabinoxylan compound ต่อการเสริมภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยมะเร็งและบุคคลทั่วไป โดยศึกษาจำเพาะ 3 ประเด็นหลัก ได้แก่

1.4.1 บทบาททางคลินิกในปัจจุบันของสาร Rice brand arabinoxylan compound และ บทบาทของการเสริมภูมิคุ้มกันในบุคคลทั่วไป

1.4.2 กลไกภูมิคุ้มกันร่างกาย ภูมิคุ้มกันเสื่อมถอยเมื่อเข้าสู่วัยชรา ภูมิคุ้มกันหลักหนีในโรคมะเร็ง

1.4.3 กลไกของสาร Rice bran arabinoxylan compound ในการเป็นImmune enhancer และ Immunomodulator

ทั้งนี้ ข้อมูลการศึกษาที่นำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมให้ครบถ้วน ตามวัตถุประสงค์และขอบเขตของการวิจัยนี้ เป็นข้อมูลการศึกษาประเภททุติยภูมิ (Secondary data) ประกอบด้วย บทความวิชาการ บทความวิจัย วารสารทางวิชาการ และหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีระเบียบการศึกษาวิจัยตามมาตรฐานและได้รับการยอมรับให้เผยแพร่ผ่านสื่อสารสนเทศจากหน่วยงานหรือสถาบันที่น่าเชื่อถือ เช่นฐานข้อมูลห้องสมุดมหาวิทยาลัยบูรพาบัณฑิตและห้องสมุดคณะแพทยศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยสืบค้นจากฐานข้อมูลของ PubMed จำนวน 34 การศึกษา และScience Direct จำนวน 1 รวมจำนวนทั้งสิ้น 35 การศึกษา

##### คำสำคัญที่ใช้สืบค้นข้อมูล

ประกอบด้วย Arabinoxylan compound (หรือ Rice bran arabinoxylan compound หรือ MGN-3),Cancer(หรือCancer treatment หรือ Cancer immunotherapy), Immunomodulator

#### 1.5 ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1.5.1 เพื่อเกิดความเข้าใจเกี่ยวกับแหล่งที่มาและกระบวนการผลิต ตลอดจนผลข้างเคียงและข้อควรระวังของสาร RBAC เพื่อสามารถพิจารณาใช้ในทางคลินิกอย่างถูกต้องตามหลักฐานเชิงประจักษ์

1.5.2 เพื่อเกิดความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับกลไกเสริมภูมิคุ้มกันของสาร RBAC เพื่อใช้เป็นแนวทางในการให้คำแนะนำวิธีดูแลสุขภาพกับบุคคลทั่วไปในการป้องกันแบบปฐมภูมิ เช่นกลุ่มโรค NCDs

1.5.3 เพื่อเกิดความรู้ความเข้าใจที่ถูกต้องเกี่ยวกับกลไกเสริมภูมิคุ้มกันของสาร RBAC ในผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อใช้เป็นแนวทางในการให้คำแนะนำผู้ป่วยเพื่อเพิ่มคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

1.5.4 เพื่อให้ผู้บริโภคเกิดความมั่นใจในประโยชน์ของสารที่ RBAC จากหลักฐานเชิงประจักษ์ ตลอดจนสามารถพัฒนาต่อยอดผลิตภัณฑ์จากสารRBAC ต่อไปในอนาคต

## 1.6 นิยามศัพท์เฉพาะที่ใช้ในการวิจัย

1.6.1 สารประกอบอะราบินโนไซแลนจากรำข้าว (Rice brand arabinoxylan compound) หรือ RBAC หรือ สารMGN-3 คือสารประกอบที่สกัดได้จากรำข้าว ได้สารประกอบ Hemicellulose และ นำมาผ่านกระบวนการย่อยด้วยเอนไซม์ (Enzyme) ที่ได้จากเห็ด Shitake หรือ Suehirotake เพื่อให้ละลายน้ำได้มากขึ้น ได้เป็นสารออกฤทธิ์

1.6.2 สารพฤกษเคมี (Phytochemical)

1.6.3 โรคมะเร็ง (Cancer)

1.6.4 โรคติดต่อไม่เรื้อรัง (Non-communicable diseases) เช่น โรคเบาหวาน โรคอ้วน โรคหัวใจ และโรคมะเร็ง)

1.6.5 สารเสริมภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator)

1.6.6 การบำบัดด้วยภูมิคุ้มกัน (Immunotherapy) คือ การรักษาโรคโดยอาศัยหลักการ ทำงานของภูมิคุ้มกัน ส่งเสริมกำจัดสิ่งแปลกปลอมในร่างกายเช่นเชื้อโรค หรือมะเร็งออกจากร่างกายได้อย่างมีประสิทธิภาพ

1.6.7 ภาวะภูมิคุ้มกันเสื่อมถอย (Immunosenescence) คือ การเสื่อม และถดถอยของระบบภูมิคุ้มกัน ซึ่งมีผลต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ทำให้ไม่สามารถกำจัดเชื้อโรค หรือภูมิคุ้มกันในเซลล์ที่แก่ชรา



## บทที่ 2

### แนวคิด และทฤษฎีที่เกี่ยวข้อง

#### 2.1 สารประกอบอะราบินโนไซแลนจากรำข้าว (Rice Bran Arabinoxylan Compound )

สารประกอบอะราบินโนไซแลนจากรำข้าว(Rice Bran Arabinoxylan Compound ) หรือ RBAC คือ สารประกอบสกัดจากรำข้าว เพื่อให้ได้สารประกอบ Hemicellulose และนำมาผ่านกระบวนการย่อยด้วย เอนไซม์ที่ได้จากเห็ดชิตาเกะ หรือเห็ดโระตะตาเกะ เพื่อให้ละลายน้ำได้มากขึ้น เป็นสารออกฤทธิ์<sup>14</sup>

Arabinoxylan สามารถสกัดมาจากธัญพืชด้วยหลากหลายวิธี อาทิ สกัดด้วยน้ำ สกัดด้วยกลไกสกัดด้วย เคมี่ รวมไปถึงสกัดจากเอนไซม์ จนได้สารที่ออกฤทธิ์ การศึกษาเกี่ยวกับสาร Arabinoxylan ทางการวิจัยทาง พรีคลินิกและทางคลินิกเกี่ยวกับการใช้ในโรคมะเร็งประเภทต่างๆครั้งแรกในปี 1992 การศึกษาในสัตว์และ มนุษย์ แสดงให้เห็นว่า Arabinoxylan เป็นตัวปรับการตอบสนองทางชีวภาพ (Biological Response Modifier) ที่มีศักยภาพ เพิ่มประสิทธิภาพ cytotoxic reactivity ของเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งเช่น NK และ T-cell CD8+ โดยการเพิ่มความละเอียดของเซลล์ (cell granularity), กระตุ้นการผลิตของ อินเตอร์เฟอรอน, IL-2 และ IL-12 และทำหน้าที่เป็นสารเสริมเดนไดรติก(Dendritic cell ) ตามธรรมชาติให้ทำงานดีขึ้น เสมือนเป็นการใช้ใน กลยุทธ์วัคซีนที่ใช้ DC ต่อการติดเชื้อและมะเร็ง สามารถเสริมภูมิคุ้มกันบำบัดและ พบว่ามีความปลอดภัย ไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตรายถึงชีวิต

งานศึกษาทดลอง Preclinical study ทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง สาร Arabinoxylan มีผล เกี่ยวกับการต้านมะเร็งโดย การอยู่รอดที่ลดลงของเซลล์มะเร็งของมนุษย์และหนูที่การเพาะเลี้ยง ขึ้นกับขนาด ของสารและระยะเวลาการเพาะเลี้ยง มะเร็งที่ตอบสนองได้แก่เซลล์มะเร็งเต้านม (BCC) MCF-7 และ ZR-75-1, มะเร็งชนิดแพร่กระจายในหนู BCC 4T1<sup>15-17</sup> และ มะเร็ง multiple myeloma cell line U266 ในมนุษย์<sup>18</sup> การศึกษาแสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติเป็น Immunomodulating Anticancer Effect และ Synergistic Anticancer Effect

##### 2.1.1 Immunomodulating Anticancer Effect

สาร Arabinoxylan ยังแสดงให้เห็นว่ามีผลกระตุ้นให้มะเร็งถดถอยในสัตว์หลายชนิดที่มีเนื้องอก เช่นในหนู เพื่อกสิวิสที่เพาะเชื้อด้วยเซลล์มะเร็ง Ehrlich การให้เสริม Arabinoxylan (25 มก./กก. น้ำหนักตัว) เป็นเวลา 25 วัน ส่งผลให้ปริมาตรของเนื้องอกและเนื้องอกถดถอยอย่างเห็นได้ชัด<sup>19</sup> นอกจากนี้งานทดลองในหนูวิสตาร์ที่ถูกทำให้เกิด มะเร็งกระเพาะอาหารโดยสารก่อมะเร็ง Methylnitrosoguanidine (MNG) การเสริม Arabinoxylan (40 มก./กก. น้ำหนักตัว) เป็นเวลา 8 เดือน ส่งผลให้เปอร์เซ็นต์มะเร็งในสัตว์ลดลงอย่างมาก ในหนูที่เป็น neuroblastoma ที่มีการ เจริญเติบโตของนิวโรบลาสตหลังจากที่ได้รับ MGN-3พบการยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งอย่างมีนัยสำคัญมาโดยการ กระตุ้น NK cell ในหนู<sup>20</sup>

### 2.1.2 Synergistic Anticancer Effect

Arabinoxylan ทำงานร่วมกันกับสารต้านมะเร็งตามธรรมชาติ เช่น *Saccharomyces cerevisiae* (ยีสต์ของขนมปัง) และเคอร์คูมิน รวมถึงยาเคมีบำบัด (daunorubicin และ paclitaxel) ในลักษณะ dose-dependent Ghoneum และ Gollapudi<sup>16,21</sup> ยืนยันความสามารถของ Arabinoxylan เพื่อเร่งกระบวนการทำลายเซลล์ของ *S. cerevisiae* ในมะเร็งเต้านมและเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็งเต้านมที่เกิดจากยีสต์นม (BCCs) เซลล์ BCCs (MCF-7, ZR-75, HCC70) ที่มี *S.cerevisiae* ที่ถูกฆ่าด้วยความร้อนและ Arabinoxylan มีการตายของเซลล์เพิ่มขึ้น 2 เท่าในเมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ที่ไม่ได้ Arabinoxylan โดยขึ้นอยู่กับเวลาการรักษาด้วย Arabinoxylan โดยไม่มีผลในเซลล์เต้านมที่ไม่ใช่เนื้องอก การเพาะเลี้ยงเซลล์ Multiple Myeloma (MM) ของมนุษย์ U266 ที่มี Arabinoxylan (50 หรือ 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร) และเคอร์คูมิน (2.5-10 ไมโครโมลาร์) เป็นเวลา 3 วัน Ghoneum และ Gollapudi<sup>18</sup> พบว่าเซลล์ U266 ถูกยับยั้งแบบเสริมฤทธิ์กันของ Arabinoxylan และเคอร์คูมิน โดยการใช้ Arabinoxylan 100 ไมโครกรัม/มิลลิลิตร ร่วมกับเคอร์คูมิน 10 ไมโครโมลาร์ ทำให้จำนวนเซลล์ U266 ลดลง 87% และลดลง 2.6 เท่าในเปอร์เซ็นต์ของเซลล์ Apoptotic U266

### 2.1.3 Preventive Effect Against Carcinogenic Agents

อัตราการเกิด dysplasia และมะเร็งกระเพาะอาหารลดลงอย่างมีนัยสำคัญในหนูวิสตาร์เพศผู้ที่ได้รับสารก่อมะเร็งเมทิลไนโตรโซกวานิดีน (MNNG) รักษาด้วย Arabinoxylan เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ที่ไม่ได้รักษาด้วย Arabinoxylan ผลการป้องกันของ Arabinoxylan ที่สังเกตพบรวมถึงการยับยั้ง Tumor marker Ki-67, การควบคุมเซลล์มะเร็งกระเพาะอาหารแบบ Apoptosis ผ่านทางวิถีทาง Mitochondrial-dependent และการป้องกันการเกิดมะเร็งผ่านทาง การต่อต้านการลดลงของระดับลิโปไซต์<sup>22</sup>

### 2.1.4 Inhibition of Cancer Growth

การทดลองที่แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติการยับยั้งการเจริญเติบโตของมะเร็งหนูเผือกสวิสเพศเมียที่มีเนื้องอกมะเร็ง Ehrlich carcinoma (SEC) รักษาด้วยการฉีด Arabinoxylan เข้าช่องท้องเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เนื้องอกในหนูกลุ่มที่ได้รับ Arabinoxylan เติบโตช้ากว่าในหนูกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญ โดยเนื้องอกปริมาตร (63.27%) และน้ำหนักเนื้องอก (45.2%) โดยไม่พบผลข้างเคียงอันไม่พึงประสงค์จากการรักษา กลไกการต้านมะเร็งของ Arabinoxylan แสดงให้เห็นว่าเป็นการกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยการควบคุมเนื้องอกเนื้อร้ายโดยเพิ่ม TNF- $\alpha$  และ IFN- $\gamma$  และการลดลงของ IL-10 และมีระดับเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระที่สูงขึ้น เช่น ซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส, คาตาเลส และกลูตาไธโอน-เอส-ทรานสเฟอเรส ในเลือดและตับของสัตว์ที่ได้รับ Arabinoxylan<sup>23-24</sup>

### 2.1.5 Synergistic Effects With Chemotherapeutic Agents

หนูฝือกสวิสที่ฉีดวัคซีนเซลล์มะเร็ง Ehrlich เข้าน้ำในช่องท้อง ได้รับการรักษาด้วยยา paclitaxel เท่านั้น หรือ Arabinoxylan เท่านั้น หรือ Arabinoxylan ร่วมกับ paclitaxel พบว่าปริมาณของเนื้องอกและการเจริญเติบโตอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่ม Arabinoxylan ร่วมกับกับยา Paclitaxel (88% น้อยกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม) เมื่อเปรียบเทียบกับยา Paclitaxel เท่านั้น กลุ่ม (77%) และกลุ่ม Arabinoxylan เท่านั้น (59%)<sup>25</sup> นอกจากนี้ยังมีข้อมูลที่แสดงให้เห็นว่า Arabinoxylan สามารถป้องกันผลข้างเคียงจากเคมีบำบัดได้เช่นกัน ผลกระทบของสารเคมีบำบัด Sprague-Dawley ทำการทดลองใน หนูฝือกที่ป่วยเป็นมะเร็งและได้รับยา cisplatin or doxorubicin เมื่อได้รับ Arabinoxylan เสริม พบว่าหนูมีสุขภาพที่ดีขึ้น น้ำหนักและมีอุบัติการณ์ของอาการท้องเสียและแผลพยาธิสภาพของลำไส้ลดลงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 35 ในทำนองเดียวกัน Arabinoxylan ให้ทางปากหรือทางช่องท้องไปยังหนูตัวเมีย สายพันธุ์ BALB/c แสดงให้เห็นว่า Arabinoxylan ป้องกันน้ำหนักลดอย่างรุนแรง เมื่อฉีดของ cisplatin<sup>26</sup>

ในแง่ของการรักษาร่วมกับโรคมะเร็งในมนุษย์ มีหลักฐานทางการแพทย์ที่ใช้สารประกอบ RBAC เพื่อใช้ร่วมกับการรักษามะเร็งแบบแผนปัจจุบันบางชนิด (Complementary Therapy) เพื่อเพิ่มและเสริมภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมไปถึงลดผลข้างเคียงจากการทำเคมีบำบัด (Chemotherapy) และการฉายแสง (Radiation Therapy)<sup>14</sup> อาทิ ในงานวิจัยในสัตว์ทดลอง พบว่าสาร RBAC สามารถเสริมประสิทธิภาพการทำงานและลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัด paclitaxel ในเนื้อเยื่อเซลล์มะเร็งเต้านม<sup>(15)</sup> และในมะเร็งชนิด Ehrlich ascites carcinoma<sup>27</sup> โดยพบที่สามารถทำให้เกิดการทำลายสารพันธุกรรมของเซลล์มะเร็ง ลดอัตราการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์และเพิ่มการตายของเซลล์มะเร็ง นอกจากนี้ยังมีงานวิจัยยังพบว่าสาร RBAC ยังสามารถป้องกันการถูกทำลายและช่วยการฟื้นคืนของเซลล์ไขกระดูกและเซลล์ในระบบเลือดและภูมิคุ้มกัน (Hematopoietic tissue) จากรังสีรักษา<sup>28</sup>

นอกจากการรักษาร่วมในมะเร็งแล้ว ยังมีงานวิจัยเกี่ยวกับสาร RBAC ที่พบว่าสามารถเป็นสารเสริมภูมิคุ้มกัน (Immunomodulator) ในการติดเชื้อไวรัสบางชนิดเช่น COVID-19<sup>29</sup>, กตการแพร่กระจายของเชื้อ Virus Hepatitis C<sup>30</sup> รวมไปถึงมีงานวิจัยในมนุษย์ที่พบว่าสาร RBAC นี้สามารถลดอาการไข้ ครั่นเนื้อตัว (Influenza-like Illness) จากการติดเชื้อไวรัสไข้หวัดใหญ่ในผู้สูงอายุโดยสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของ NK cell ได้<sup>(31)</sup>

## 2.2 ระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์ (Human immune system)

ระบบภูมิคุ้มกัน (Immune system) คือระบบที่ประกอบขึ้นจากโครงสร้างและกระบวนการทางชีวภาพหลายอย่างประกอบกัน มีหน้าที่คอยปกป้องร่างกายของสิ่งมีชีวิตจากสิ่งแปลกปลอม โดยเฉพาะจุลชีพก่อโรค เช่น แบคทีเรีย ไวรัส ปรสิต รา พยาธิ รวมถึงสิ่งแปลกปลอมอื่น ๆ เช่น เซลล์ที่กำลังเจริญเติบโตไปเป็นมะเร็ง อวัยวะของผู้อื่นที่ปลูกถ่ายเข้ามาในร่างกาย การได้รับเลือดผิดหมู่ สารก่อภูมิแพ้ เป็นต้น ระบบภูมิคุ้มกันของมนุษย์สามารถแบ่งออกได้เป็นสองระบบ ได้แก่

2.2.1 ระบบภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (Innate Immunity) คือภูมิคุ้มกันชนิดไม่มีความจำเพาะ (Non-Specific) กับเชื้อโรคชนิดใดชนิดหนึ่ง และไม่มีความจำ (No Immunological Memory) แต่สามารถตอบสนองได้รวดเร็ว จำแนกได้เป็นสองกลุ่มคือ การป้องกันด่านแรก การป้องกันทางกายภาพ และทางเคมี เช่น ผิวหนังและเยื่อเมือกต่างๆ การป้องกันด่านที่สอง ได้แก่ การป้องกันที่ต้องอาศัยปฏิกิริยาทางเคมีระดับเซลล์ เช่น ปฏิกิริยาการอักเสบ กระบวนการ phagocytosis ที่ต้องอาศัยเม็ดเลือดขาวบางชนิดเช่น Neutrophils, Macrophage, NK cell รวมไปถึงกลุ่มของ Complement protein, Reactive Oxygen, Hydrolytic enzyme เพื่อสร้างสารไซโตไคน์ (Cytokine) ก่อให้เกิดการอักเสบ ทำลายสิ่งแปลกปลอม (Antigen) ที่เป็นอันตรายต่อร่างกายในที่สุด<sup>32</sup>

2.2.2 ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Adaptive immunity)<sup>33-34</sup> คือภูมิคุ้มกันที่เกิดขึ้นภายหลัง หากเชื้อโรคสามารถผ่านด่านแรกเข้าสู่ได้เยื่อหรือผิวหนังที่มีบาดแผล ได้แล้ว เซลล์ต่าง ๆ ของระบบภูมิคุ้มกันจะพยายามกำจัดเชื้อโรค เหล่านี้ให้ออกไปพ้นจากร่างกาย โดยเซลล์สำคัญในระบบภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะได้แก่ B Lymphocyte และ T Lymphocyte การตอบสนองของภูมิคุ้มกันแบบ จำเพาะแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท

(1) Humoral immune response คือการสร้างสารก่อภูมิคุ้มกันจัดการกับ Antigen นอกเซลล์ที่เรียกว่า Antibody ซึ่งเป็น Immunoglobulin มีทั้งหมด 5 กลุ่ม คือ IgG, IgA, IgM, IgD, IgE หลั่งออกมาจาก Plasma cell หรือ B Lymphocyte และบางส่วนกลายเป็น Memory B cell เพื่อใช้เป็นภูมิคุ้มกันสำเร็จในร่างกายเมื่อเจอกับสิ่งแปลกปลอม (Antigen) ลักษณะเดียวกันในอนาคต

(2) Cell-mediated immune response เป็นการตอบสนองภูมิคุ้มกันโดยอาศัยเซลล์ T Lymphocyte ได้แก่ T Helper cell และ Cytotoxic T cell โดยอาศัยการทำงานร่วมกันกับ Antigen presenting cell เช่น Dendritic cell, Macrophage ดักจับ Antigen เพื่อนำเสนอต่อ T Helper cell เพื่อหลั่งไซโตไคน์ (Cytokine) กระตุ้นเม็ดเลือดขาว ชนิดต่างๆ เพื่อให้จับกินเชื้อโรคได้ดีขึ้น T Helper cell บางส่วนจะไปกระตุ้น Memory B cell เพื่อให้หลั่ง Antibody ให้ดีขึ้น นอกจากนั้นยังสามารถกระตุ้น Cytotoxic T cell ให้ทำงานร่วมกับ NK cell อย่างมีประสิทธิภาพเพื่อกำจัดสิ่งแปลกปลอมภายในเซลล์ (ภาพที่ 2.1)

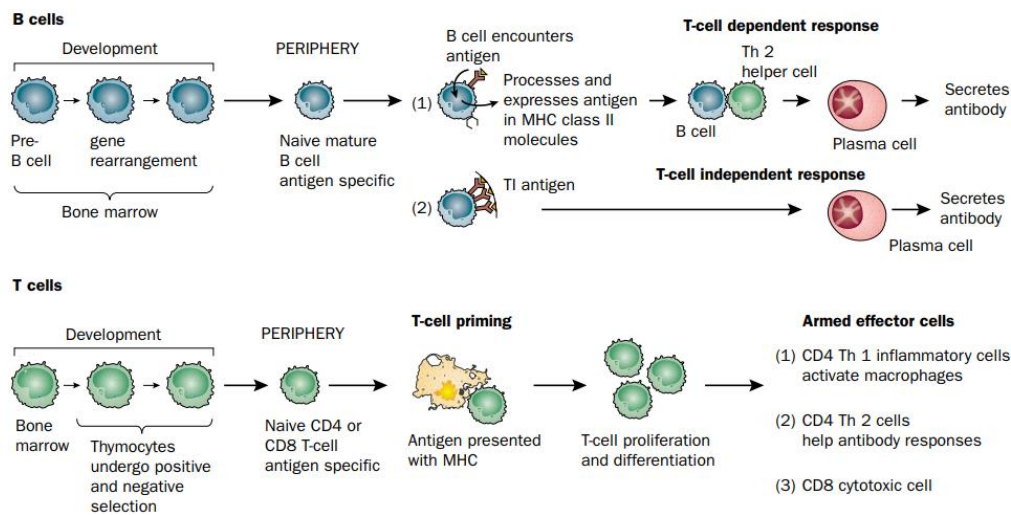


Figure 2: The role of T and B lymphocytes in specific immunity

## ภาพที่ 2.1 ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Adaptive immunity)<sup>32</sup>

### 2.3 ภาวะภูมิคุ้มกันเสื่อมถอยเมื่อชรา(Immunosenescence)<sup>35</sup>

ระบบภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนไปและเสื่อมถอยลงเมื่อเข้าสู่วัยชรา ทฤษฎีที่เกี่ยวข้องที่ทำให้เกิดปรากฏการณ์ดังกล่าวคือ ทฤษฎีของ Hayflick limit<sup>36</sup> ที่เชื่อว่าเซลล์สามารถแบ่งตัวได้อย่างจำกัดจำนวนครั้ง เซลล์ของภูมิคุ้มกันก็เช่นกัน มีการกำหนดการตายของเซลล์(Apoptosis)และการเสียไปของคุณสมบัติของเซลล์ ตัวอย่างหนึ่งที่เห็นได้ชัดเจนคือ Thymic involution<sup>37</sup>

ต่อมไทมัส (thymus) จัดเป็น primary lymphoid organ ที่ทำหน้าที่หลายประการในระบบกระบวนการภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะเจาะจง อาทิ การเจริญเติบโตของ Naïve T cells เป็น T helper cell และ Cytotoxic T cell รวมไปถึงกระบวนการ Central tolerance และ กระบวนการ Clonal deletion เมื่อแก่ชรา กระบวนการเหล่านี้จะมีการเสื่อมถอยลง ต่อมไทมัสจะมีขนาดเล็กลงและมีหน้าที่ของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันต่างๆลดลงเช่น จำนวนของ T cell CD3+,CD8+,CD28+ ลดลง,สัดส่วนของMemory T cell ต่อ Naïve T cells เพิ่มขึ้น ,Th17เพิ่มขึ้น, สมดุลของTh1 และTh2เสียไป CD4+/CD8+ สูงขึ้น ,Regulatory T cell เพิ่มขึ้น การผลิตไทโมซิน(Thymosin) ลดน้อยลง ทำให้ติดเชื้อได้ง่ายและกำจัดเชื้อโรคออกจากร่างกายได้ยากขึ้น นอกจากนี้ ยังพบความเสื่อมถอยของ Humeral immunity หรือ B cell ที่ทำหน้าที่ในการผลิต Antibody ต่อต้านจุลชีพ เนื่องจาก Hematopoietic stem cell ผลิต B cell ได้ลดน้อยลง รวมไปถึงพบว่ามี memory B cell ประสิทธิภาพน้อยลง เนื่องจากเกิดจากการสูญเสียกระบวนการเกิด Apoptosis เกิดการสะสมของ Memory B cell ทำให้ตอบสนองต่อเชื้อจุลชีพใหม่ได้น้อยลง<sup>38</sup>

นอกจากภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะเจาะจงที่เสื่อมถอยลงยังพบว่าในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดเปลี่ยนแปลงเสื่อมถอยลงจากความชรา(Aging)<sup>39</sup> เช่นกัน อาทิ ความสามารถในการจับกินสิ่งแปลกปลอมของ Neutrophil ลดลง<sup>40</sup> การแสดงออกของ TLR และ MHC class II ลดลง<sup>41</sup> ความสามารถของ Dendritic cell ในการนำเสนอสิ่งแปลกปลอมให้แก่ T cell ลดลง<sup>42</sup> จำนวน และความสามารถในการทำงานของ NK cell ลดน้อยลง มีการแสดงออกของ IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$ , HLA-DR ลดลง<sup>43</sup> รวมไปถึงพบว่ามี Pro-inflammatory cytokine เพิ่มขึ้น การสร้าง IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 และ TNF- $\alpha$  เพิ่มขึ้น<sup>44</sup> ทำให้มีภาวะการอักเสบเล็กน้อยอย่างต่อเนื่องเรียกว่า “Inflam-aging” เพิ่มความเสี่ยงในการเป็นมะเร็งเพิ่มมากขึ้น<sup>45</sup>

ภูมิคุ้มกันเมื่อเสื่อมถอยในวัยชราที่เกิดขึ้นทั้งระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิดและภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะเจาะจงที่กล่าวมาข้างต้น ภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนแปลง ทำให้เกิดการสร้าง Autoantibody เพิ่มมากขึ้นในวัยชราทำให้มีโอกาสในการเกิดโรคทาง Autoimmune disease อีกด้วย<sup>46</sup>

## 2.4 แนวคิดของภูมิคุ้มกันหลักหนี่ในผู้ป่วยมะเร็ง (Hallmark of cancer immune evasion)

### 2.4.1 กลไกของการเกิดมะเร็งและลักษณะของเซลล์มะเร็ง (Hallmark of cancer)

โรคมะเร็งคือเซลล์ที่เติบโตผิดปกติ เนื่องจากการเปลี่ยนแปลงทางพันธุกรรมที่ได้รับสืบทอดหรือเปลี่ยนแปลงภายหลังจากหน่วยพันธุกรรมที่ถูกทำโดยสิ่งแวดล้อมเช่นการติดเชื้อไวรัสหรือพฤติกรรมการใช้ชีวิต<sup>47</sup>

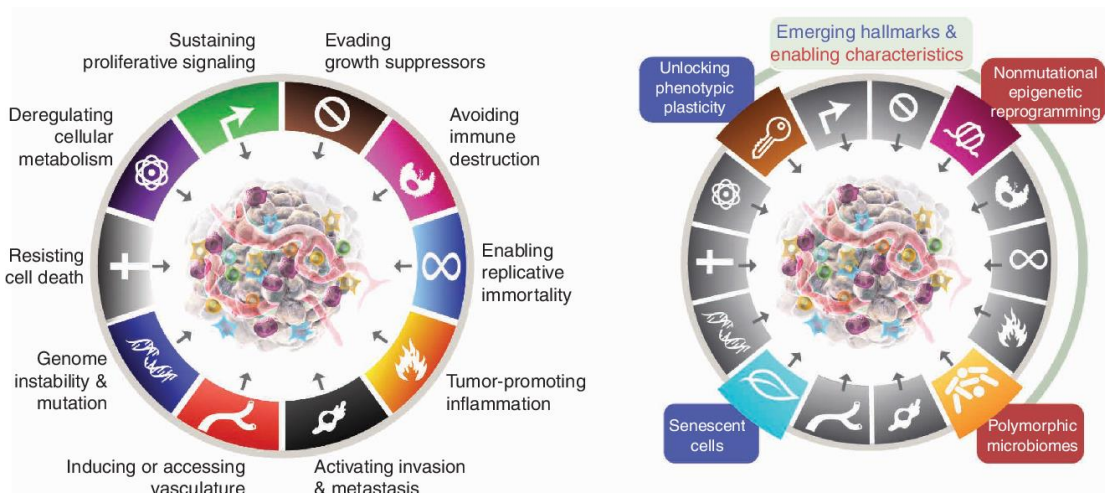
โรคมะเร็งเป็นโรคที่มีความรุนแรงและเป็นสาเหตุการเสียชีวิตที่สำคัญทั่วโลก<sup>48</sup> พบว่าอัตราการเกิดมะเร็งพบมากในวัยผู้สูงอายุ และปัจจุบันมีแนวโน้มอัตราการเกิดมะเร็งชนิดต่างๆ ในคนที่มีอายุน้อยลง อาจเป็นเพราะโอกาสในการสัมผัสสารก่อมะเร็งต่างๆ (carcinogens) มีมากขึ้น มีบริโภคอาหารที่มีการปรับแต่งทางพันธุกรรม การรวมไปถึงการที่มนุษย์มีอายุขัยเฉลี่ยในปัจจุบันเพิ่มขึ้น ทำให้มีการสะสมการกลายพันธุ์ทางพันธุกรรม (acquired genetic mutation) ในระยะเวลาอันยาวนานมากพอจนทำให้เซลล์ปกติกลายเป็นเซลล์มะเร็ง<sup>49</sup>

โดยปกติแล้วเซลล์จะมีกลไกในการควบคุมการแบ่งเซลล์และการเจริญเติบโตของเซลล์ให้อยู่ในสภาวะสมดุล ทั้งควบคุมปริมาณของเซลล์ (proliferation) การพัฒนาให้มีความจำเพาะของเซลล์ (differentiation) ตลอดจน มีการตรวจสอบและกระบวนการเมื่อการเข้าสู่วัยชราหรือการเข้าสู่ความตายของเซลล์ (senescence and apoptosis) ซึ่งทั้งสามกระบวนการจะมีการควบคุมให้มีสัดส่วนของเซลล์ในแต่ละกระบวนการให้เหมาะสม แต่หากมีปัจจัยใดก็ตามทำให้กระบวนการทั้งสามมีความผิดปกติไปจะทำให้เซลล์นั้นกลายเป็นมะเร็ง<sup>50</sup>

สรุบริเวรียของมะเร็งผ่านทศนะมิติมุมมองในศตวรรษที่ 21 (Hallmark of cancer)<sup>51</sup> ได้อธิบายถึงลักษณะของเซลล์มะเร็งไว้มีดังต่อไปนี้

- (1) มีความไม่มั่นคงและการกลายพันธุ์ด้านจีโนม (Genome instability and mutation)
- (2) สามารถแบ่งเซลล์ได้อย่างไม่จำกัด (Enabling replicative immortality)
- (3) สามารถหลบหนีกลไกการควบคุมการเจริญเติบโต (Evading growth suppressor)
- (4) สามารถต่อต้านการตายของเซลล์ (Resisting cell apoptosis)
- (5) สามารถรักษาสัญญาณการเจริญเติบโตได้อย่างต่อเนื่อง (Sustaining proliferative signaling)

- (6) สามารถก่อให้เกิดการอักเสบ(Tumor-promoting inflammation)
- (7) สามารถหลบหนีการถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกัน(Evading immune destruction)
- (8) สามารถกระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่(Inducing Angiogenesis)
- (9) สามารถกำหนดโปรแกรมใหม่ในกระบวนการเมแทบอลิซึมของพลังงาน(Reprogramming energy metabolism)
- (10) สามารถรุกรานอวัยวะข้างเคียงและอวัยวะอื่นได้(Activating invasion and Metastasis)
- (11) สามารถหลีกเลี่ยงกระบวนการ cellular differentiation และปรับเปลี่ยนฟีโนไทป์ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งยังคงแบ่งตัวและเจริญเติบโตได้ต่อไป (unlocking phenotypic plasticity)
- (12) มีคุณสมบัติ cellular senescence ซึ่งสนับสนุนพัฒนาการของเซลล์มะเร็ง (senescent cells)
- (13) มีการเปลี่ยนแปลงของการแสดงออกของยีนที่เกิดจากกระบวนการอื่น ๆ นอกเหนือจากการเปลี่ยนแปลงลำดับดีเอ็นเอ ซึ่งเป็นประโยชน์ต่อการคัดเลือกเซลล์ที่มีฟีโนไทป์เหมาะสม สำหรับการเพิ่มจำนวนได้อย่างไม่มีที่สิ้นสุด (non-mutational epigenetic reprogramming)
- (14) มีจุลชีพที่สนับสนุนพัฒนาการและความก้าวหน้าของเซลล์มะเร็ง (microbiome)



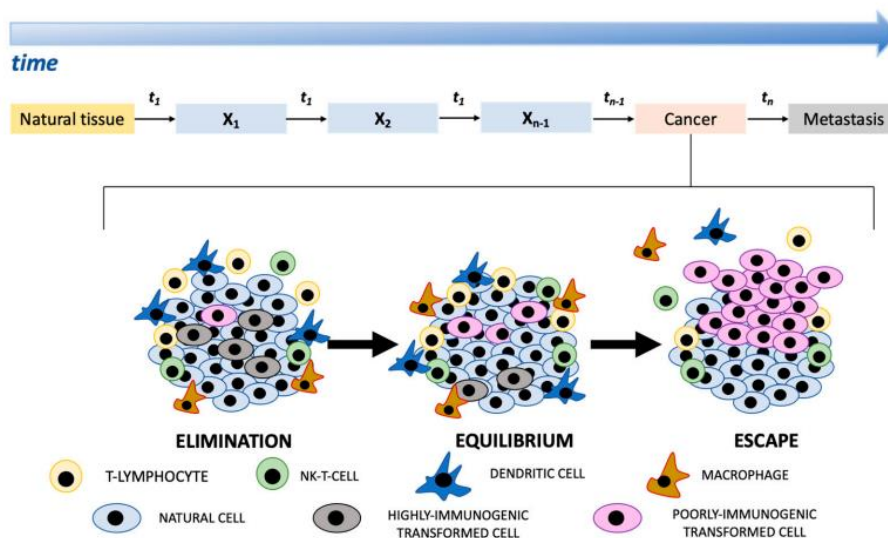
ภาพที่ 2.2 ลักษณะของเซลล์มะเร็ง (Hallmark of cancer) <sup>51</sup>

2.4.2 การหลบหนีจากการถูกทำลายด้วยระบบภูมิคุ้มกันของมะเร็ง(Immune evasion in cancer)

เมื่อเซลล์มีความไม่มั่นคงและมีแนวโน้มที่จะการกลายพันธุ์ด้านจีโนม(Genome instability and mutation) ร่างกายจะมีกลไกการป้องกันและกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกัน(Cancer immunosulleilance)<sup>52</sup> เซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีบทบาทสำคัญได้แก่ T cell Lymphocyte , NK cell ,Dendritic cell และMacrophage ทำให้อยู่ในสภาวะสมดุลกำจัดเซลล์มะเร็งได้หรือควบคุมไม่ให้มะเร็งนั้นแพร่กระจาย (cancer immunoediting)<sup>53</sup>

กล่าวคือ ระบบภูมิคุ้มกันต่อเซลล์มะเร็งสามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะกล่าวคือ ระยะ elimination ซึ่งเป็น ระยะที่ระบบภูมิคุ้มกัน ทั้งภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด (innate immunity) และภูมิคุ้มกันจำเพาะ (adaptive immunity) จะทำหน้าที่ตรวจจับและทำลายเซลล์มะเร็งที่กำลังก่อตัวขึ้น ก่อนที่จะพัฒนากลายเป็น มะเร็ง ในระยะ elimination นี้การทำลายนั้นเกิดขึ้นอย่างสมบูรณ์

อย่างไรก็ตาม ในบางกรณี เซลล์มะเร็งไม่ถูกทำลายอย่างสมบูรณ์ แต่ระบบภูมิคุ้มกันสามารถรักษา สภาวะสมดุล ทำให้ เซลล์มะเร็งที่ยังมีชีวิตอยู่ไม่สามารถเจริญเติบโตจนกลายเป็นก้อนมะเร็งได้เรียกว่าระยะ equilibrium ในระยะสุดท้าย เซลล์มะเร็งมีการปรับตัว กดการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน หรือมี การเสื่อมถอยของระบบภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีการทำลาย และ เจริญลุกลามขึ้นเป็น มะเร็งในที่สุด เรียกระยะนี้ว่าระยะ escape (ภาพที่2.3)

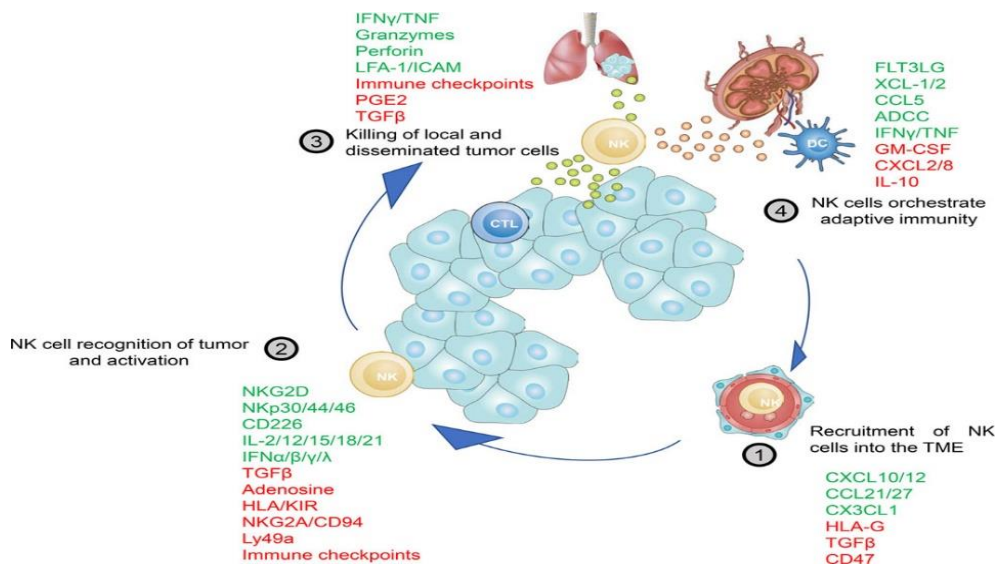


ภาพที่ 2.3 กลไกการต่อต้านมะเร็งของภูมิคุ้มกัน(Cancer immunoediting) <sup>53</sup>

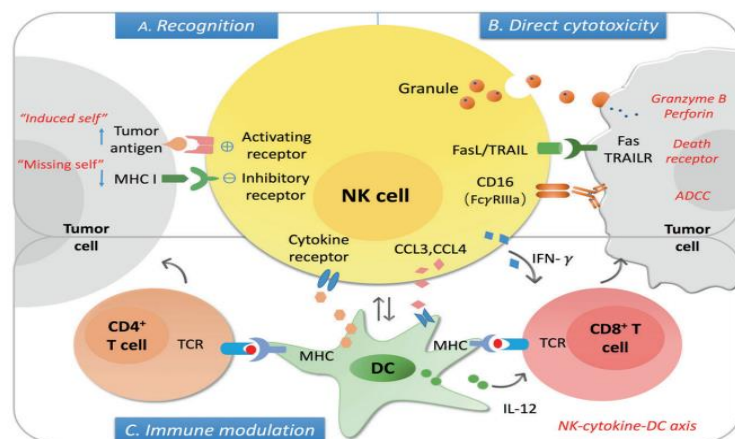


NK cell จัดเป็นเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดที่มีต้นกำเนิดมาจากLymphoblast เช่นเดียวกับ T Lymphocyte<sup>45</sup> เมื่อตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบ CD3<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>บนผิวเซลล์<sup>54</sup>

NK cellทำหน้าที่เป็นเซลล์ด่านแรกของการป้องกันและกำจัดมะเร็งในระยะเริ่มต้น<sup>55</sup> และรักษาสสมดุลใน เซลล์มะเร็ง(Tumor microenvironment)<sup>56</sup>ไม่ให้เกิดการลุกลาม โดยเมื่อNK cell ตรวจจับสิ่งแปลกปลอมหรือ เซลล์มะเร็งได้จะสามารถหลั่งสารต่างๆที่ทำลายเซลล์ เช่น Granzyme, Perforin,IFN $\gamma$ /TNF และCytokine เช่นIL-2และIL-15 เพื่อทำลายให้แตกสลายได้ และทำงานร่วมกับ Antigen presenting cell, Dendritic cell หรือ Macrophage เพื่อนำเสนอเซลล์แปลกปลอมที่ถูกทำลาย ต่อระบบภูมิคุ้มกันจำเพาะ CD4<sup>+</sup> T-cell และ CD8<sup>+</sup> T-cell เพื่อร่วมกันทำลายเซลล์มะเร็ง<sup>57</sup> (ภาพที่ 2.4 และ ภาพที่ 2.5)



ภาพที่ 2.4 บทบาทของ NK cell และวัฏจักรมะเร็ง(NK cell and cancer cycle)<sup>57</sup>



ภาพที่2.5 กลไกการทำงานของNK cell ในมะเร็ง(The NK cell function mechanism in cancer)<sup>55</sup>

เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีการรับรู้และการทำงานของเซลล์ภูมิคุ้มกันได้กลไกอย่างหนึ่งคือ การเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะไม่ตอบสนองต่อแอนติเจน (induction of tolerance) กล่าวคือ เซลล์มะเร็ง นั้นมี การแสดงออกของแอนติเจนจำนวนมากที่ ไม่แตกต่างจากเซลล์เนื้อเยื่อมาจากเซลล์มะเร็งนั้นการกลายพันธุ์มาจากเซลล์ปกติในร่างกาย ส่งผลให้เซลล์ภูมิคุ้มกันไม่ตอบสนองต่อแอนติเจนเหล่านั้น<sup>58</sup> นอกจากนี้ เซลล์มะเร็งและเซลล์แวดล้อมในก้อนมะเร็ง (tumor microenvironment) ยังมีการพัฒนากลไก ความต้านทานอื่นหลายอย่างในการหลบหนีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ได้แก่

- (1) การหลั่งสารไซโตไคน์(cytokines) หลากหลายชนิดที่มีฤทธิ์กดการทำงานของ effector T cell เช่น interleukin (IL)-4<sup>59</sup>, IL-10<sup>60</sup> IL-13 และ transforming growth factor beta1(TGF-  $\beta$ 1)<sup>61</sup>
- (2) มีการลดการแสดงออกของแอนติเจน และ โปรตีน human leukocyte antigen (HLA) ซึ่งใช้ในการนำเสนอแอนติเจนให้กับ T cell เพื่อหลบหนีการตรวจจับของ T cell<sup>62</sup>
- (3) การเพิ่มจำนวนของเซลล์ควบคุมภูมิคุ้มกัน ได้แก่ regulatory T cell (Tregs) และ myeloid derived suppressive cell ซึ่งส่งสัญญาณกดการทำงานของ T cell<sup>63-64</sup>
- (4) เซลล์มะเร็งมีการแสดงออกของโปรตีนซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการแบ่งตัว (proliferation) ของ T cell และเหนี่ยวนำให้T cell เกิดการตายแบบ apoptosis ได้แก่ IDO และ FAS ligand เป็นต้น<sup>(65)</sup>
- (5) มีการแสดงออกของโปรตีนบนผิวของ เซลล์มะเร็งได้แก่ PD-L1 และ PD-L2 ซึ่งจับกับตัวรับ PD-1 บน T cell จะทำให้เกิดการส่งสัญญาณยับยั้งการทำงานของ T-cell<sup>66</sup>

## บทที่ 3 ระเบียบวิธีวิจัย

### 3.1 แหล่งข้อมูลที่ใช้ในการศึกษา

งานสารนิพนธ์นี้เป็นการศึกษาเรื่องสารประกอบอะราบินโไซแลนจากรำข้าวในการเสริมภูมิคุ้มกันช่วยรักษาโรคมะเร็งและเสริมภูมิคุ้มกันในบุคคลทั่วไป โดยแหล่งข้อมูลในการสืบค้นและทบทวนวรรณกรรมนี้ได้มาจากการใช้ข้อมูลการศึกษาแบบทุติยภูมิ (Secondary data) ประกอบด้วย บทความวิชาการ บทความวิจัย วารสารทางวิชาการ และหลักฐานเชิงประจักษ์ที่มีระเบียบการศึกษาตามมาตรฐาน และได้รับการยอมรับให้เผยแพร่ผ่านช่องทางสื่อสารสนเทศจากหน่วยงานหรือสถาบันที่น่าเชื่อถือ การเลือกข้อมูลมาทบทวนผู้เขียนจะเลือกอ้างอิงจากข้อมูลการศึกษาของต่างประเทศเป็นหลักเนื่องจากข้อมูลในประเทศไทยยังมีน้อย

การสืบค้นเริ่มจากฐานข้อมูลสารสนเทศทางชีววิทยาการแพทย์ภายใต้ฐานข้อมูลของ PubMed และสืบค้นเพิ่มเติมจากบรรณานุกรมของข้อมูลการศึกษานั้น ๆ รวมถึงเนื้อหาอื่นจากฐานข้อมูล Google Scholar, Science Direct และ Google เพื่อนำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการทบทวนวรรณกรรมฉบับนี้ เพื่อให้ได้ความครบถ้วนตามวัตถุประสงค์และขอบเขตของการศึกษาที่ตั้งไว้ จำนวนแหล่งข้อมูลที่นำมาอ้างอิงทั้งสิ้น 35 การศึกษา ประกอบด้วยข้อมูลจาก PubMed จำนวน 34การศึกษา จาก Science Direct จำนวน 1 การศึกษา โดยการศึกษาทบทวนในครั้งนี้ไม่มีผลประโยชน์ทับซ้อนแต่อย่างใด

### 3.2 วิธีการเก็บรวบรวมและเกณฑ์ในการคัดเลือกข้อมูล

ในการเก็บรวบรวมข้อมูลเพื่อการทบทวนวรรณกรรมนี้ใช้วิธีการสืบค้นข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องจากฐานข้อมูลสารสนเทศ โดยคำสำคัญ (Keywords) ที่ใช้สืบค้นข้อมูล ประกอบด้วยคำว่า “RBAC” (หรือ “Rice Bran Arabinoxylan Compound” หรือ “MGN-3” หรือ “Arabinoxylan Compound”) และ “cancer” (หรือ “Health) ซึ่งข้อมูลที่ได้ในเบื้องต้นมีการคัดกรองเฉพาะที่มีความเกี่ยวข้อง โดยพิจารณาจากชื่อเรื่องและบทคัดย่อ เพื่อประกอบโครงร่างงานสารนิพนธ์ให้สอดคล้องกับขอบเขตเนื้อหาตามวัตถุประสงค์ที่วางไว้ แล้วทำการคัดกรองจากเนื้อหาที่มีความเกี่ยวข้อง และสืบค้นเพิ่มเติมจากบรรณานุกรมของข้อมูลการศึกษานั้น ๆ รวมถึงเนื้อหาอื่นจากฐานข้อมูล PubMed, Google Scholar, Science Direct และ Google เพื่อนำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการนำเสนอข้อมูลงานทบทวนวรรณกรรมนี้

#### 3.2.1 เกณฑ์คัดเลือกข้อมูลการศึกษาเพื่อใช้อ้างอิง (Inclusion criteria)

- (1) เลือกทบทวนข้อมูลจากฐานข้อมูลสารสนเทศที่น่าเชื่อถือและมีมาตรฐานสากล
- (2) เลือกการศึกษาที่มีกระบวนการเป็นระบบ มีความถูกต้องชัดเจนตามมาตรฐานระเบียบวิธีวิจัย
- (3) คัดกรองเฉพาะข้อมูลการศึกษาที่เกี่ยวข้องกับวัตถุประสงค์และสอดคล้องกับขอบเขตเนื้อหา

สารนิพนธ์

(3.1) สาร Rice bran arabinoxylan compound ในด้านองค์ประกอบ วิธีการผลิต กลไก การในการเสริมภูมิคุ้มกัน ตลอดจนความปลอดภัย

(3.2) ศึกษาข้อมูลและวิเคราะห์ผลการศึกษาเรื่องสาร Rice bran arabinoxylan compound ในแง่มุมของการนำไปใช้งานในทางคลินิก ในผู้ป่วยมะเร็ง และกลไกการหลีกเลี่ยงภูมิคุ้มกันของ เซลล์มะเร็ง

(3.3) นำเสนอแนวทางที่เหมาะสมและชี้ให้เห็นถึงประโยชน์ของสาร Rice bran arabinoxylan compound ต่อการส่งเสริมสุขภาพเชิงปฐมภูมิ(Health Promotion)

(4) คัดกรองข้อมูลการศึกษาเฉพาะกลุ่มการศึกษา 3 กลุ่มหลัก ได้แก่

(4.1) กลุ่มการทดลองในหลอดทดลอง(*in Vitro*)

(4.2) กลุ่มสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่นลิง และหนู เป็นต้น

(4.3) มนุษย์

(5) เลืองานศึกษาที่อยู่ในช่วงปี คศ.1994-ปัจจุบัน(10ปีย้อนหลัง)

3.2.2 เกณฑ์คัดข้อมูลการศึกษาออกจากการใช้อ้างอิง (Exclusion criteria)

ข้อมูลหรือการศึกษาที่ไม่เปิดการเข้าถึงแบบสาธารณะ ไม่สามารถสืบค้นแหล่งอ้างอิงที่ใช้ประกอบการ การศึกษาได้

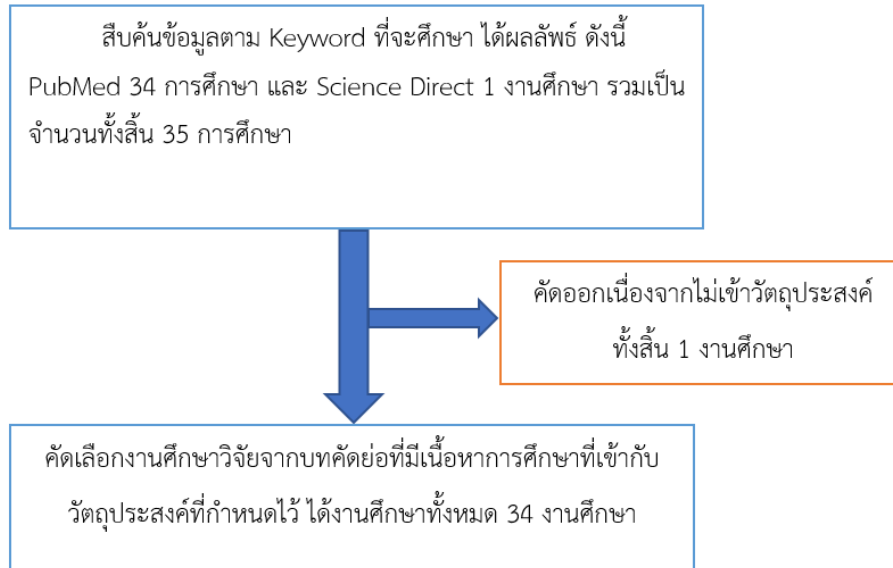
### 3.3 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล

การเก็บรวบรวมข้อมูลประกอบการนำเสนองานทบทวนวรรณกรรม มีขั้นตอนดังนี้

3.3.1 สืบค้น ตรวจสอบ และเก็บรวบรวมการศึกษาที่สอดคล้องกับขอบเขตเนื้อหาตามวัตถุประสงค์ที่ วางไว้ จากฐานข้อมูลสารสนเทศที่มีมาตรฐานรับรองของ PubMed 34 การศึกษา และ Science Direct 1 รวมเป็นจำนวนทั้งสิ้น 35 การศึกษา

3.3.2 คัดกรองชื่อเรื่อง บทคัดย่อ และคัดกรองจากสาระเนื้อหา คงเหลือจำนวน 34 การศึกษา ที่ นำมาใช้ประกอบและอ้างอิงในการนำเสนอข้อมูลงานทบทวนวรรณกรรมนี้ ส่วนใหญ่เป็น Randomized controlled trial

จากนั้นนำข้อมูลการศึกษาที่ได้มาทำการประมวลผล วิเคราะห์ และสังเคราะห์เนื้อหารายละเอียด ภายใต้ขอบเขตของงานวิจัยที่ศึกษานี้ โดยพิจารณาถึงหลักการ แนวคิด องค์ความรู้ ขอบเขตเนื้อหา ความน่าเชื่อถือของระเบียบวิธีวิจัย รวมถึงผลการศึกษาของข้อมูลการศึกษานั้น ๆ เป็นสำคัญ



ภาพที่ 3.1 ขั้นตอนการเก็บรวบรวมข้อมูล

## บทที่ 4 ผลการศึกษา

การทบทวนวรรณกรรมเรื่องผลของสารประกอบสกัดจากรำข้าวในการเสริมภูมิคุ้มกันช่วยรักษาโรคมะเร็งและเสริมภูมิคุ้มกันในบุคคลทั่วไป มุ่งเน้นการสืบค้นและรวบรวมข้อมูลผลการศึกษาในประเด็นที่เกี่ยวข้องกับ กลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดอะราบิโนไซแลนจากรำข้าว และการนำไปใช้ทางคลินิกในกลุ่มโรคติดต่อไม่เรื้อรังและการเสริมภูมิคุ้มกันโดยมีขอบเขตเนื้อหาดังต่อไปนี้

### 4.1 โครงสร้างของสารอะราบิโนไซแลน(Arabinoxylan Structure)

### 4.2 การสกัดอะราบิโนไซแลนจากรำข้าว

### 4.3 ประโยชน์ของสารสกัดอะราบิโนไซแลนต่อระบบภูมิคุ้มกัน

#### 4.3.1 กลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดอะราบิโนไซแลนจากรำข้าว

(1) ฤทธิ์ต่อการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน

(2) ฤทธิ์ต่อการต้านการอักเสบ

(3) ฤทธิ์ต่อการต้านอนุมูลอิสระ

(4) ฤทธิ์ต่อจุลชีพในลำไส้

#### 4.3.2 ประโยชน์ของสารสกัดอะราบิโนไซแลนต่อระบบภูมิคุ้มกันเมื่อชรา

### 4.4 การนำไปใช้ทางคลินิกของสารสกัดอะราบิโนไซแลน

#### 4.4.1 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง

#### 4.4.2 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดต่อไม่เรื้อรัง โรคอ้วน โรคเบาหวานและโรคทางเมตาบอลิก

#### 4.4.4 การนำไปใช้ทางคลินิกในการส่งเสริมสุขภาพลำไส้

#### 4.4.5 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดต่อไม่เรื้อรังอื่นๆ

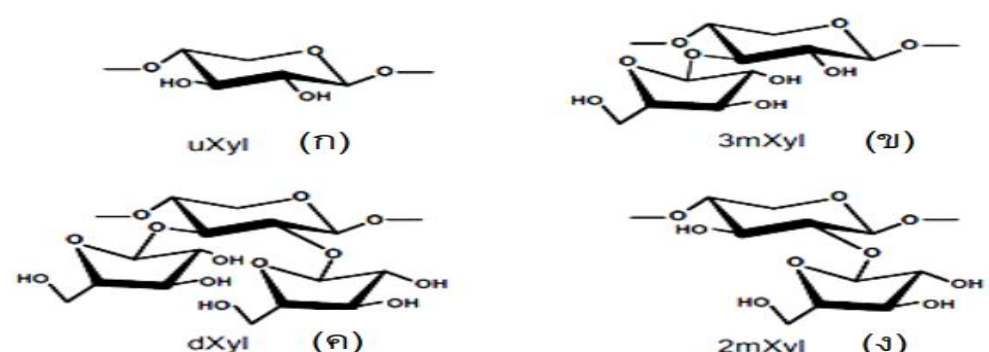
#### 4.4.6 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดเชื้ออื่นๆ

### 4.5 ข้อจำกัด/ผลข้างเคียง

### 4.1 โครงสร้างของสารอะราบิโนไซแลน(Arabinoxylan Structure)

Arabinoxylan (AX) เป็นโพลีแซ็กคาไรด์ที่มีอยู่ในส่วนของรำธัญพืชต่างๆ เช่น ข้าวสาลี ข้าวโพด ข้าวไรย์ ข้าวบาร์เลย์ ข้าว และข้าวโอ๊ต<sup>67</sup> ประกอบด้วย แกนหลักเชิงเส้นเป็นน้ำตาลไซโลสที่เชื่อมโยงกันด้วยพันธะ  $\beta$ 1-4 และมีหน่วยอะราบิโนสเชื่อมโยงกับหน่วยไซโลสบางส่วน นอกจากนี้หน่วยไซโลสยังสามารถเชื่อมกับกรดเมทิล-กลูคูโรนิก(methyl-glucuronic acids) ได้ด้วย และหน่วยน้ำตาลอะราบิโนส arabinose ที่ต่อกับแกนหลัก สามารถจับตัวกับ ferulate residues ได้<sup>68</sup> ลักษณะโครงสร้างของ AX ต่างๆ นั้นซับซ้อนและมีแหล่งที่มาที่แตกต่างกัน น้ำหนักโมเลกุลมีตั้งแต่ 30-100 Arabinoxylan มีความสามารถในการละลายน้ำได้ kDa ซึ่งขึ้นอยู่กับขึ้นอยู่กับปัจจัยต่างๆ เช่น ระดับเฉลี่ยของการเกิดพอลิเมอร์ไรเซชัน (DPav) ระดับการแตก

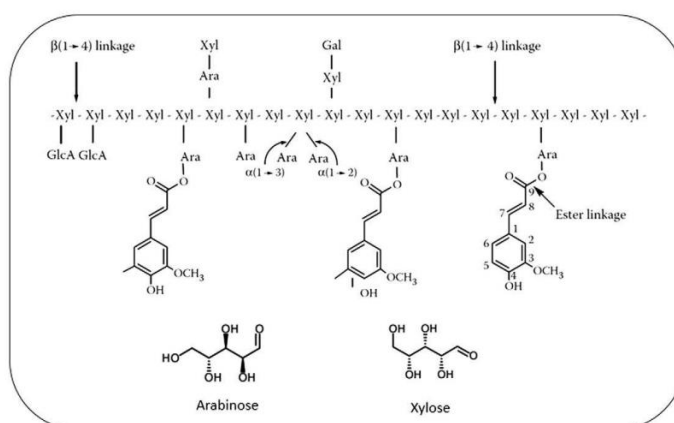
แขนง และองค์ประกอบโมโนเมอร์<sup>69-70</sup> ความสามารถในการเชื่อมโยงกับโพลีเมอร์อื่น ๆ ที่พบในเนื้อเยื่อพืช (เช่นเฮมิเซลลูโลส)<sup>71</sup> โพลีเมอร์ของน้ำตาลไซโลสที่มีการเชื่อมต่อกับน้ำตาลอะราบินอไซด์แตกต่างกัน 4 แบบ ดังภาพที่ 1



ภาพที่ 4.1 สายโซ่กิ่งของน้ำตาลไซโลสบนโครงสร้างอะราบินอไซด์: การไม่มีสายโซ่กิ่ง (uXyl)<sup>72</sup>

- (ก) การเชื่อมต่อกับอะราบินอไซด์หนึ่งตำแหน่งที่ O-3 (3mXyl)
- (ข) การเชื่อมต่อกับอะราบินอไซด์สองตำแหน่งที่ตำแหน่ง O-2 และ O-3 (dXyl)
- (ค) และการเชื่อมต่อกับอะราบินอไซด์หนึ่งตำแหน่งที่ O-2 (2mXyl) (ง)

นอกจากนี้โครงสร้างอะราบินอไซด์อาจมีสารประกอบฟีนอลิก (Phenolic compounds) คือ กรดเฟอร์ูลิก (Ferulic acid) มาเชื่อมต่อกับตำแหน่ง O-5 ของน้ำตาลอะราบินอไซด์ที่เป็นโซ่กิ่ง และมีน้ำตาลดี-กลูโคส ดี-กาแล็กโทส กรดกลูโคโรนิก และหมู่อะซิทิล (Acetyl group) เชื่อมต่อกับตำแหน่ง O-2 และ/หรือ O-3 ของน้ำตาลไซโลสที่เป็นสายโซ่ตรง (ภาพที่ 4.2)



ภาพที่ 4.2 โครงสร้างของสารอะราบินอไซด์<sup>73</sup>

**ตาราง 4.1** สรุปลักษณะโครงสร้างหลักของ AX ทั้งหมดและ AX ที่สามารถสกัดน้ำได้ (WEAX) ที่พบในเมล็ดธัญพืชต่างๆ

Xylan backbone substitutions between each AX differs. Similar chemical structures are apparent amongst them.

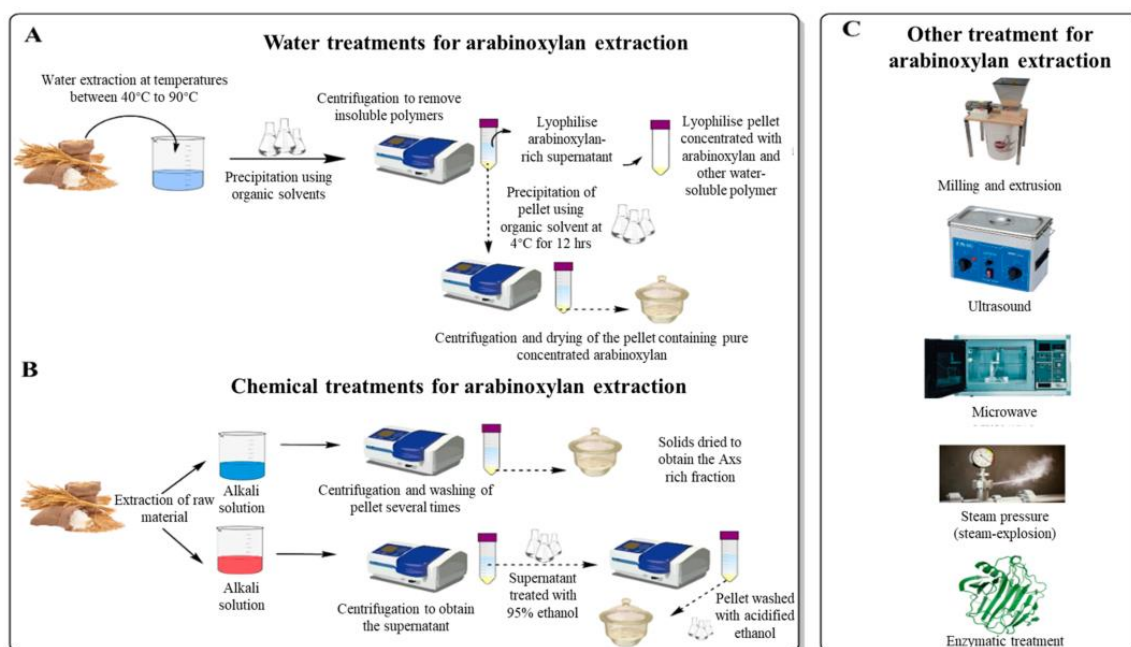
\* The minor changes in these structural characteristics result in different interactive behaviours with other macromolecules



แหล่งที่มาของ Arabinoxylan	Tissue Type	Total AXs (%)	WEAXs (%)	Main AX Structure
Wheat.	Endosperm <sup>74</sup> Bran <sup>74</sup>	1.52–1.75 11.0–16.4	0.42–0.68 0.54–0.95	Xyloses are most commonly mono-substituted. Side chains linked by $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 2) and/or $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 3) bonds along the xylan backbone. Side chains formed mainly by single arabinose units but can contain other short sugar sidechains <sup>73,75–77</sup>
Barley	Endosperm <sup>78</sup> Bran <sup>82</sup>	1.2–1.3 10.26	0.42–0.47 -	Similar structure to wheat AXs. Side chains of xylose units in the 2 and/or 3 carbon of the xyloses, which form the backbones of these AXs. Consists of more arabinose side chains than wheat AXs. <sup>(79–82)</sup>
Corn	Cob <sup>83</sup> Bran <sup>87</sup>	26.24 26.0	- 0.71	Highly branched structures with a xylose backbone. Side chains of arabinose residues on primary and secondary hydroxyl groups. Glucuronic acid, galactose, and xylose residues can also be present. <sup>84–86</sup>
Rice	Endosperm <sup>88</sup> Bran <sup>88</sup>	1.83 6.82	0.05 0.11	Characteristic sugar linkages and non-reducing end xylose and galactose. (1 $\rightarrow$ 2)-, (1 $\rightarrow$ 3)- or (1 $\rightarrow$ 5)-linked arabinose residues also present. <sup>89–90</sup>
Rye	Endosperm <sup>91</sup> Bran <sup>92</sup>	3.56–4.25 12.6	2.1	Main chain of 4-linked $\beta$ -D-xylopyranosyl residues. A terminal $\alpha$ -L-arabinofuranosyl residue substitutes (on average) every second unit at position 3 and a small portion of the xylose units at position 2 and 3. <sup>(93–95)</sup>
Oat	Endosperm <sup>96</sup> Bran <sup>96</sup>	1.2 5.2	0.2 0.7	(1–4)-linked $\beta$ -D-xylopyranosyl residues making up the main chain, with terminal L-arabinofuranosyl residues substituting at O-3, but also at both O-2 and O-3. <sup>(96–97)</sup>

## 4.2 การสกัดอะราบินโนไซแลนจากรำข้าว

การสกัด Arabinoxylan (AX) จากธัญพืชสามารถทำได้โดยใช้เทคนิคต่างๆ เช่น สารเคมี เอนไซม์ หรือ กระบวนการทางกายภาพ<sup>98</sup> ส่วนต่างๆของธัญพืชอันเป็นแหล่งที่มาส่วนใหญ่ได้มาจาก คือรำธัญพืช (Cereal bran) ซึ่งเป็นส่วนที่มีความเข้มข้นของ Arabinoxylan มากที่สุด (ระหว่าง 10 ถึง 25% ของรำทั้งหมด)<sup>80, 99-102</sup> การสกัด AX สามารถทำได้โดยการสกัดด้วยน้ำ (water treatments) การสกัดด้วยกลไก (mechanical treatments), การสกัดด้วยสารเคมี (chemical treatments), การสกัดด้วยเอนไซม์ (enzymatic treatments) หรือโดยการสกัดด้วยวิธีผสมผสานเทคนิคเหล่านี้<sup>(73,103-106)</sup>



ภาพที่ 4.3 Schematic illustration of a water treatment approach (A) to extract AXs from cereal grains.(B) demonstrates a different approach using acidic or basic chemical solutions to extract AXs. Other treatments (C), including mechanical (milling and extrusion, steam-pressure, ultra-sound, microwave) and enzymatic treatments, are also included.

#### 4.2.1 การสกัดอะราบินโนไซแลนด้วยน้ำ (Water Extraction of Arabinoxylans)

การสกัดน้ำของ AXs เป็นวิธีสกัดที่ง่ายและช่วยรักษาโครงสร้างดั้งเดิมของ AX ไว้มากที่สุด ความสามารถในการละลายน้ำของ AX ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลายประการ เช่น ชนิดของเมล็ดพืช ระดับการงอก และธรรมชาติของโพลีเมอร์ที่ก่อตัวเป็นเมล็ดพืช<sup>107-108</sup>

ขั้นตอนการสกัดเกี่ยวข้องกับการละลาย AX โดยการวางเมล็ดที่สีแล้วลงในน้ำที่อุณหภูมิตั้งแต่ 45 ถึง 90 °C ในเวลาที่กำหนด<sup>107,109-111</sup> จากนั้นสารละลายนี้จะถูกตกตะกอนโดยใช้ตัวทำละลายอินทรีย์ ทำการยับยั้งเอนไซม์ภายนอกของธัญพืชโดยการบำบัดด้วยสารละลายเอทานอลที่เป็นน้ำ (80% โดยปริมาตร/ปริมาตร)<sup>(109)</sup> หลังจากการสกัดข้างต้น โพลีเมอร์ที่ไม่ละลายน้ำจะถูกกำจัดออกโดยการหมุนเหวี่ยง ได้เป็นส่วนเหนือตะกอนที่มี AX มากสามารถเป็นได้ ไลโอฟิลิซโดยตรงเพื่อให้ได้สารที่อุดมไปด้วย AXs<sup>(110)</sup> และโพลีเมอร์ที่ละลายน้ำได้อื่นๆ AX ในส่วนลอยเหนือตะกอนสามารถตกตะกอนด้วยเอทานอล 95% หรือสารอินทรีย์อื่นๆ ตัวทำละลายที่อุณหภูมิประมาณ 4 °C ในเวลาที่กำหนด (โดยทั่วไปคือ 12 ชั่วโมง) ตามด้วยการปั่นแยก และขั้นตอนการอบแห้ง<sup>113-114</sup> ตัวอย่าง Ax ที่ถูกไลโอฟิลิซสามารถถูกบำบัดเพื่อกำจัดโปรตีนที่ถูกทำให้เสียสภาพออกโดยการกรองด้วยซีลัดหรือสารประกอบที่เทียบเท่ากัน<sup>113-116</sup>

#### 4.2.2 การสกัดอะราบินโนไซแลนด้วยกลไก (Mechanical Extraction of Arabinoxylans)

การสกัดด้วยกลไกช่วยเพิ่มผลผลิตการสกัดโดยทำให้ AX เพิ่มมากขึ้นเข้าถึง การสกัดอะราบินโนไซแลนด้วยกลไกเช่น การอัดขึ้นรูป<sup>115-120</sup> อัลตราซาวนด์<sup>121-123</sup> ไมโครเวฟ<sup>122-124</sup> หรือแรงดันไอน้ำ<sup>(117)</sup> อย่างไรก็ตาม การบำบัดด้วยกลไกดังกล่าวอาจส่งผลต่อโครงสร้างของ AX ได้ทำให้ลดระดับของ AX อย่างมีนัยสำคัญ<sup>121</sup> การประยุกต์ใช้อัลตราซาวนด์เทคโนโลยีเป็นอีกหนึ่งแนวทางที่ประสบความสำเร็จในการสกัด AX เทคโนโลยีนี้สามารถลดเวลาการสกัดและได้ผลผลิตตาม เป้าหมาย<sup>119,121</sup> อีกเทคโนโลยีหนึ่งที่มีการศึกษาคือเทคโนโลยีไมโครเวฟ แต่ยังไม่ได้รับความนิยมอย่างแพร่หลาย เดวิส และคณะ<sup>125</sup> ได้ทำการศึกษาและรายงานว่ารายงานว่าการสกัดโพลีแซ็กคาไรด์ด้วยไมโครเวฟอาจส่งผลต่อการกระจาย Mw ของคาร์โบไฮเดรตที่สกัดได้และปริมาณโพลีแซ็กคาไรด์ต่างๆ ยังมีงานวิจัยเกี่ยวกับผลกระทบของไมโครเวฟไม่เพียงพอ จำเป็นต้องมีการวิจัยเพิ่มเติมเพื่อให้เข้าใจถึงผลกระทบของการสกัดด้วยไมโครเวฟต่อ AX ได้ดียิ่งขึ้น อย่างไรก็ตามเป็น การสกัดโดยใช้ไมโครเวฟช่วยสามารถช่วยลดเวลาในการสกัด และเพิ่มประสิทธิภาพ<sup>122-124</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับวิธีการให้ความร้อนแบบทั่วไป

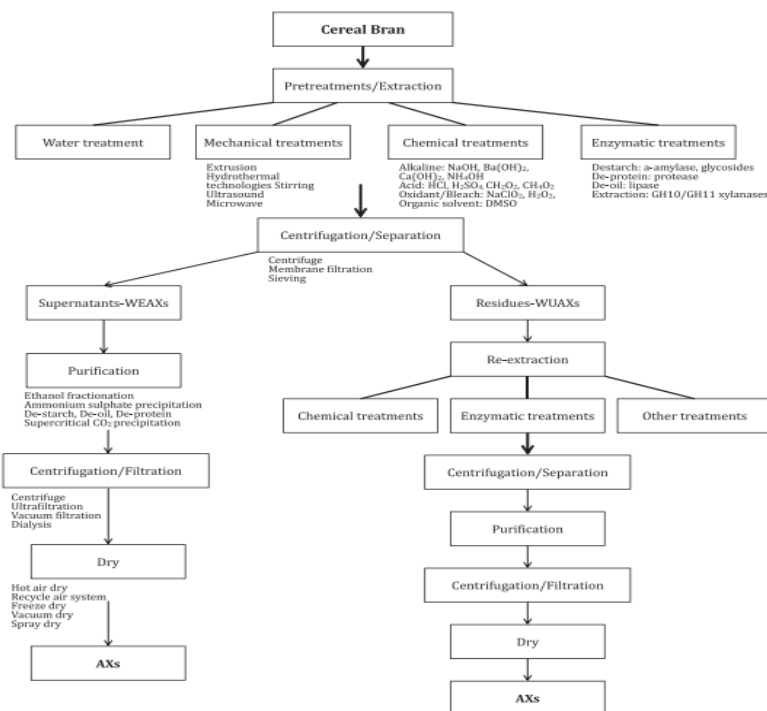
การใช้แรงดันไอน้ำเป็นอีกวิธีที่ดีเพื่อรักษาเสถียรภาพต่อแป้งหรือรำข้าวส่งผลเพิ่มความสามารถในการสกัดของ AX รำข้าวให้ดีขึ้น ความสามารถในการสกัดเส้นใยที่ละลายน้ำได้มีมากขึ้น เปอร์เซ็นต์เส้นใยอาหารที่ละลายน้ำได้เพิ่มขึ้นจาก 4.57 เป็น 9.10% ตัวอย่างเช่นการทดสอบสกัดของ Kong และ คณะ<sup>126</sup> พบว่าความสามารถในการเพิ่มเปอร์เซ็นต์ของ AX ที่ละลายน้ำ(จาก 0.75 ถึง 2.06%) หลังการบำบัดด้วยแรงดันไอน้ำ ในทำนองเดียวกันซุ่ยและคณะ<sup>127</sup> รายงานว่าแรงดันไอน้ำสามารถเปลี่ยนใยอาหารที่ไม่ละลายน้ำบางส่วนให้กลายเป็นละลายน้ำได้มากขึ้น

#### 4.2.3 การสกัดอะราบินโนไซแลนด้วยวิธีทางเคมี( Chemical Extraction of Arabinoxylans)

การสกัดอะราบินโนไซแลนด้วยวิธีทางเคมีสามารถทำได้โดยใช้สารละลายอัลคาไลหรือกรดและ Zhang และคณะ<sup>104</sup> ได้ทำการทดสอบขั้นตอนการสกัดด้วยสารเคมีของ AX ประกอบด้วยการนำวัตถุดิบจุ่มลงในสารละลายเคมีและสกัดเป็นชุดระยะเวลาโดยใช้เงื่อนไขเฉพาะ หลังจากการสกัดแล้ว จะต้องแยกสารตกค้างที่เป็นของแข็งซึ่งทำได้โดยการหมุนเหวี่ยง<sup>128-129</sup> เมื่อทำการสกัดโดยใช้ตัวทำละลายอัลคาไล (โซเดียมไฮดรอกไซด์ (NaOH)) ให้ล้างเมล็ดหลายครั้งเพื่อเอาสารประกอบที่ไม่พึงประสงค์ออก จากนั้นของแข็งจะถูกทำให้แห้งเพื่อให้ได้ส่วนที่สมบูรณ์ของ AX เมื่อใช้ตัวทำละลายที่เป็นกรด เม็ดจะถูกทิ้ง และส่วนเหนือตะกอนจะได้รับการบำบัดด้วยปริมาณเอทานอล 95% ถึงสามเท่าเพื่อให้เกิดการตกตะกอนเม็ดของเฮมิเซลลูโลส แล้วแยกด้วยการหมุนเหวี่ยง แล้วล้างด้วยเอทานอลที่มีความเป็นกรด 70% ก่อนนำไปอบแห้งเพื่อให้ได้เศษส่วนของ AX [79]ตัวทำละลายอัลคาไลสามารถทำลายพันธะโควาเลนต์และไฮโดรเจนได้ เพื่อให้ผนังเซลล์คลายตัว ซึ่งส่งผลให้มีการปล่อยโพลีแซ็กคาไรด์ออกมาจากผนังเซลล์นั่นเอง<sup>130-131</sup> ตัวทำละลายอัลคาไลน์ยังสามารถเปลี่ยนประจุของกรดยูโรนิกที่ตกค้างให้อยู่ในรูปลบส่งผลให้มีแรงผลักรั้วกัน ได้ AX ออกมามากขึ้น<sup>132</sup>

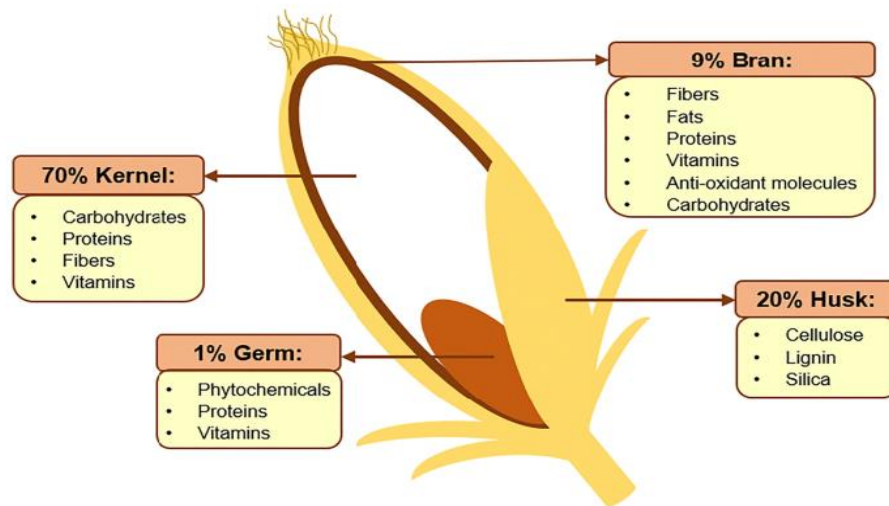
#### 4.2.4 การสกัดอะราบินโนไซแลนด้วยเอนไซม์(Enzymatic Extraction of Arabinoxylans)

การสกัดด้วยเอนไซม์ของ AXs ด้วยการใช้อินโดซิลาเนสและเซลลูเลส(endoxylanases and cellulases) มีประสิทธิภาพเทียบเท่ากับวิธีทางเคมีโดยมีประโยชน์ต่อสิ่งแวดล้อมมากกว่าและการเสื่อมสภาพของ AX สามารถควบคุมได้ดีขึ้น การบำบัดมีอิทธิพลต่อผลผลิตMw และอัตราส่วน A/X ของ AX ที่แยกออกมา ผลกระทบของเอนไซม์ ความเข้มข้นของเอนไซม์ และแหล่งที่มาของเอนไซม์ส่งผลต่อการสกัด ผลผลิตปริมาณของ AX การใช้ร่วมกันของendoxylanases และ cellulases ให้ผลผลิตการสกัด AXs ที่สูงขึ้น<sup>133-134</sup>มากขึ้น



ภาพที่ 4.4 The flow-chart of the general extraction process for AXs from cereal bran<sup>135</sup>

ข้าว (*Oryza sativa L.*)<sup>136</sup> เป็นพืชล้มลุกตระกูลเดียวกับหญ้าที่มีเมล็ดสามารถนำมาบริโภคได้ เยื่อหุ้มเมล็ด หรือ รำข้าว เป็นส่วนที่มีเส้นใยอาหารสูงและมีเกลือแร่ จมูกข้าวเป็นส่วนที่มีชีวิต อุดมไปด้วย วิตามินไขมันโปรตีน เกลือแร่ต่าง ๆ และเป็นส่วนของข้าวที่จะเจริญเป็นต้นข้าวต่อไป เนื้อข้าวเกิดจากการนำเม็ดไปขัดสีทำให้ส่วนของเมล็ดรำและจมูกข้าวหลุดออกจนเหลือส่วนที่เป็นแป้งให้แต่พลังงานเท่านั้น จากกระบวนการกะเทาะข้าวเปลือกและขัดขาวเพื่อให้ได้ข้าวสาร 5% ทำให้ได้รำละเอียดและรำหยาบประมาณ 7.3% และ 2.9% ตามลำดับแม้รำข้าวสามารถนำมาใช้เป็นวัตถุดิบในการผลิตน้ำมันรำข้าวซึ่งมีสารต้านอนุมูลอิสระสูงได้ แต่ยังมีรำข้าวอีกเป็นจำนวนมากที่ไม่ถูกนำมาใช้ประโยชน์ในอุตสาหกรรมน้ำมันรำข้าว และถูกขายเพื่อใช้เป็นเพียงอาหารสัตว์เท่านั้น ทั้งที่องค์ประกอบในรำข้าว นอกเหนือจากไขมัน (Crude fat) 18-22% และโปรตีน 12-16% แล้ว รำข้าวยังมีปริมาณใย-อาหารสูงถึง 21%



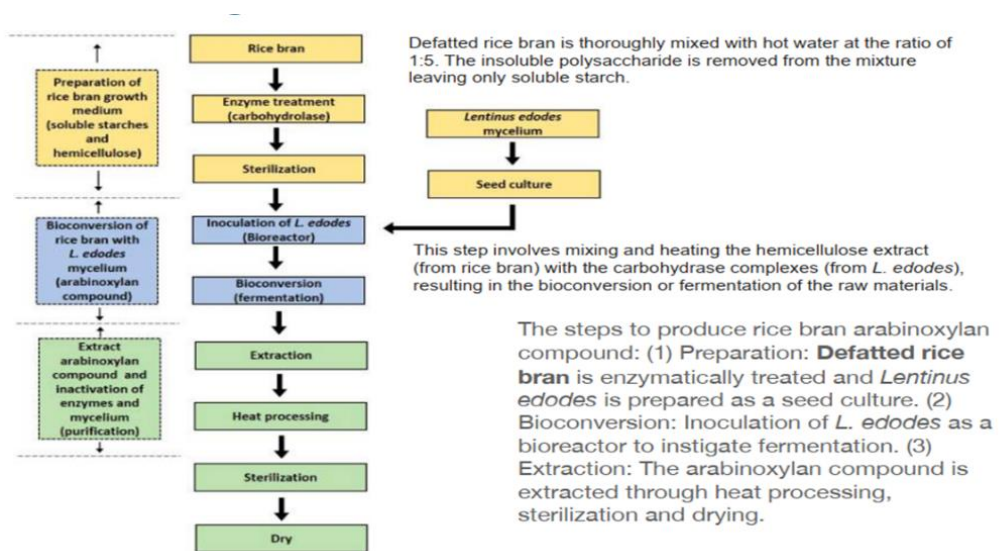
ภาพที่ 4.5 องค์ประกอบของเมล็ดข้าว

อะราบิโนไซแลนเป็นใยอาหารที่พบอยู่ในรำข้าวนั้น มีองค์ประกอบส่วนใหญ่เป็นเฮมิเซลลูโลส ในรำข้าวที่พบมากถึง(37%) ส่วนที่เหลือเป็นเซลลูโลส (27%) และลิกนิน (5%) แต่เนื่องจากอะราบิโนไซแลนเป็นโครงสร้างที่ถูกจับยึดไว้ในผนังเซลล์กับโครงสร้างของเซลลูโลส โปรตีน ลิกนิน และกรดฟีนอลิกต่าง ๆ ด้วยพันธะไฮโดรเจน พันธะเชื่อมข้าม และพันธะโควาเลนต์ จึงทำให้อะราบิโนไซแลนที่ละลายน้ำได้มีปริมาณน้อย จึงต้องนำมาผ่านกระบวนการสกัดคัดแยกและทำให้มีคุณสมบัติละลายน้ำได้มากขึ้น การสกัดอะราบิโนไซแลนเพื่อนำมาใช้ประโยชน์สามารถสกัดได้หลายวิธีที่กล่าวไปข้างต้น ซึ่งวิธีการสกัดที่แตกต่างกันส่งผลต่อปริมาณอะราบิโนไซแลนที่สกัดได้ ลักษณะพิเศษเฉพาะของโมเลกุล และสมบัติด้านต่าง ๆ ของอะราบิโนไซแลน<sup>135</sup> กระบวนการได้มาซึ่งสารอะราบิโนไซแลนจากธัญชาติ ทำให้จัดแบ่งอะราบิโนไซแลนได้เป็นสองชนิดคือ

(1) อะราบินโนไซแลนที่สกัดได้ด้วยน้ำที่อุณหภูมิต่ำกว่า 40 องศาเซลเซียส (Water-Extractable Arabinoxylan, WE-AX) เป็นอะราบินโนไซแลนที่จับบริเวณ ผิวของผนังเซลล์พืชอย่างหลวม ๆ

(2) อะราบินโนไซแลนที่ไม่สามารถสกัดได้ด้วยน้ำ แต่สามารถละลายได้ในสารละลายต่าง (Water-Unextractable Arabinoxylan, WU-AX)<sup>137</sup> เป็นอะราบินโนไซแลนที่จับอยู่กับโปรตีน ปีตา-กลูแคน ลิกนิน และเซลลูโลสที่ผนังเซลล์พืชด้วยพันธะโควาเลนต์ (Covalent bond) และนอนโควาเลนต์ (Non-covalent bond)

การได้มาซึ่งสารที่ออกฤทธิ์ของอะราบินโนไซแลนที่นำมาใช้ เป็นการนำเอาส่วนของอะราบินโนไซแลนที่สกัดได้ด้วยน้ำมาผ่านกระบวนการ Bioconversion หรือ Fermentation ด้วย Enzyme จากเห็ดที่ชื่อ *Lentinus edodes*. แล้วนำมาผ่านความร้อนและ Sterilization จนแห้งออกมาในรูปแบบผง



ภาพที่ 4.6 กระบวนการผลิตสาร Arabinoxylan<sup>14</sup>

### 4.3 ประโยชน์ของสารสกัดอะราบิโนไซด์แลนต่อระบบภูมิคุ้มกัน

4.3.1 กลไกการออกฤทธิ์ของสารสกัดอะราบิโนไซด์แลนจากรำข้าวและ ผลการศึกษาในมนุษย์สารสกัดอะราบิโนไซด์แลนระบบภูมิคุ้มกันของคนทั่วไป

สารสกัดจากรำข้าวอะราบิโนไซด์แลนถูกรู้จักและนำมาใช้กับมนุษย์ในแง่ภูมิคุ้มกันของการส่งเสริมสุขภาพตั้งแต่ปี 1992 ในประเทศญี่ปุ่นต่อมาจึงมีงานศึกษาต่อยอดต่าง ๆ มากมาย ปัจจุบันสามารถสรุปเกี่ยวกับกลไกของสารอะราบิโนไซด์แลนเพื่อส่งเสริมสุขภาพที่ดีของคนทั่วไปดังต่อไปนี้

(1) ฤทธิ์ต่อการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory Action)

ตาราง 4.2 ฤทธิ์ต่อการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน(Immunomodulatory Action)

ระดับภูมิคุ้มกัน	ชนิดของเซลล์	ผลของการส่งเสริม
Innate Immunity	NK cell	-เพิ่มการทำงานของเซลล์ของเซลล์นักฆ่าตามธรรมชาติ (NK) ด้วยการหลั่ง granularity มากขึ้น <sup>138-145</sup>
	Macrophage, Monocyte, Neutrophils	- เพิ่ม the phagocytic cellular functions of macrophages, neutrophils, and monocytes. - ช่วย Macrophage เพิ่มการผลิต cytokines (tumor necrosis factor-alpha [TNF- $\alpha$ ] และ interleukin [IL]-6) เพื่อทำงานร่วมกับ B-cell - นิวโทรฟิลและโมโนไซต์ที่รักษาด้วย RBAC ยังแสดงให้เห็นถึงฤทธิ์ต้านแบคทีเรียที่เพิ่มขึ้น โดยมีลักษณะเฉพาะคือการระเบิดออกซิเดชัน (oxidative burst) และการผลิตไซโตไคน์ที่เพิ่มขึ้นเมื่อมีแบคทีเรีย <sup>146-150</sup>
Adaptive Immunity	Dendritic cell T cell B cell	- พบการเพิ่มขึ้นของ DC ที่ยังไม่เจริญเต็มที่ที่ได้มาจาก Monocyte ในหลอดเลือดส่วนปลาย พบการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของเครื่องหมายการเจริญเติบโตเป็น Mature Dendritic cell หลังการบำบัดด้วย RBAC - ผลของการรับ RBAC ทำให้เกิด maturation and activation ของ DC เพิ่มมากขึ้น ในการทดลอง RCT ในผู้ป่วย multiple myeloma patients 48 ราย

		-การตอบสนองของ T lymphocyte ด้วยการเพิ่มจำนวน T และ B lymphocytes ที่เพิ่มขึ้น -การยับยั้งผลกดภูมิคุ้มกันของ T reg lymphocyte <sup>138-139,144,151-153</sup>
--	--	---

(2) ฤทธิ์ต้านการอักเสบ (Anti-Inflammatory effect)

มีงานวิจัยต่างๆทั้งในหลอดทดลอง สัตว์ทดลองและในมนุษย์ที่แสดงให้เห็นว่า RBAC ส่งผลต่อการผลิตไซโตไคน์ทั้งการอักเสบ (tumor necrosis factor [TNF]-a, interferon [INF]-g , IL-1b, IL-2, IL-6, IL-7 และ IL-12) และไซโตไคน์ต่อต้านการอักเสบ (IL-1RA และ IL-10) นอกจากนั้นยังมีงานที่สนับสนุนผลต่อการลดไบโอมาร์กเกอร์สำหรับการอักเสบอย่างเป็นระบบ การศึกษาขนาดเล็ก (n = 10) ที่รวม RBAC และเคอร์คูมิน รายงานผลที่เป็นไปได้ในการลดอัตราการตกตะกอนของเม็ดเลือดแดงที่เพิ่มขึ้นใน 44% ของผู้เข้าร่วมที่เป็นมะเร็งต่อม้าน้ำเหลืองบีเซลล์ในระยะเริ่มแรก<sup>154</sup>

ในการศึกษาอื่นๆที่เกี่ยวข้องกับผู้ป่วย IBS แบบผสม พบว่ามีการเสริม RBAC สีสัปดาห์มีฤทธิ์ต้านการอักเสบโดยการลดค่า อัตราส่วน CRP และนิวโทรฟิลเป็นลิโฟไซด์ <sup>155</sup> ในงานทดลองที่ทำในผู้ป่วยโรคไขข้ออักเสบเรื้อรังจำนวน 8 รายเมื่อใช้สเตียรอยด์การได้รับ RBAC เป็นอาหารเสริมเป็นเวลา 6 ถึง 12 เดือน สามคนพบว่าตอบสนองต่อ RBAC โดยแสดงการลดลงของปัจจัยไขข้ออักเสบและโปรตีน C-reactive(CRP) หลังการรักษา งานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับระบบประสาทก็เช่นกันมีงานที่แสดงให้เห็นว่า RBAC มีผลป้องกันการอักเสบของระบบประสาทในแบบจำลองในหนูที่เป็นโรคอัลไซเมอร์โดยการลด IL-6 และโมเลกุลการยึดเกาะระหว่างเซลล์-1 ในเนื้อเยื่อสมอง

(3) ฤทธิ์ต่อการต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidative effect)

มีหลักฐานพบว่าRBAC สามารถเพิ่มการทำงานของระบบป้องกันสารต้านอนุมูลอิสระได้ จากการทดลองในหนูพบว่า RBACมีประสิทธิภาพเพิ่มการทำงานของเอนไซม์กำจัดสารต้านอนุมูลอิสระภายนอกซึ่งรวมถึงซูเปอร์ออกไซด์ดิสมิวเตส (SOD) กลูตาไธโอนเปอร์ออกซิเดส (GPx) catalase (CAT) และ glutathione-S-transferase (GST) ในเลือด ตับ และเนื้อเยื่อของหนู<sup>156</sup> ในทำนองเดียวกัน พบการการแสดงออกที่เพิ่มขึ้นของกรดไรโบนิวคลีอิก (mRNA) ของ GPx, SOD1 และ CAT ในตับได้รับการควบคุม ซึ่งแสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติในการป้องกันของ RBAC ต่อความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชัน ในหนูที่ทำให้เกิดโรค Alzheimer's disease โดย intracerebroventricular injection of streptozotocin หลังจากให้ RBAC เป็นเวลา 21 วันหนูที่การปรับปรุงตัวบ่งชี้ทางชีวภาพของความเครียดออกซิเดชันด้วย การเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของระดับ malondialdehyde และกลูตาไธโอน ใน hippocampus(P < 0.0001) ทางคณะได้ทำการศึกษาความเครียดออกซิเดชันเพิ่มเติมผ่านการแสดงออกของปัจจัยนิวเคลียร์ Nrf2 และองค์ประกอบการตอบสนองต่อสารต้านอนุมูลอิสระ (ARE) แสดงให้เห็นว่าเพิ่มระดับ Nrf2 และ ARE ใน hippocampusอย่างมีนัยสำคัญ (p <0.0001) นอกจากนี้ยังมีงานทดลองในหนูที่สนับสนุนว่าRBAC สามารถเพิ่มการทำงานของระบบป้องกันสารต้านอนุมูลอิสระได้เป็นที่ทราบกันว่าการสัมผัสกับรังสีไอออไนซ์กระตุ้นให้เกิดความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันที่



สามารถทำลายโมเลกุลขนาดใหญ่ของเซลล์ที่นำไปสู่ความตายของเนื้อเยื่อเม็ดเลือด<sup>(158)</sup> ผลการป้องกันความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันจากรังสีแกมมา<sup>157</sup> หนูที่ได้รับรังสีแกมมาจะมีอาการซึมเศร้าอย่างมีนัยสำคัญในและทำให้จำนวนเม็ดเลือดไขกระดูกมีเซลล์ต่ำกว่าปกติ น้ำหนักมีมวลลดลงอย่างเห็นได้ชัด ในทางตรงกันข้าม การบำบัดล่วงหน้าด้วย RBAC ส่งผลให้เกิดการป้องกันต่อความเสียหายที่เกิดจากการฉายรังสี<sup>158</sup>

มีงานศึกษาในมนุษย์โดย Tan and Flores<sup>159</sup> ทำการทดลอง double-blind, placebo RCT กับผู้ป่วยมะเร็งศีรษะและคอ (n = 65) เข้ารับการฉายรังสี ว่า RBAC มีความสามารถในการเพิ่มสารต้านอนุมูลอิสระป้องกันต่อต้านผลกระทบร้ายแรงและความเป็นพิษของการฉายรังสีได้

#### (4) ฤทธิ์ของสารสกัดอะราบีโนไซแลนจากรำข้าวต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ (Prebiotics effect)

จุลินทรีย์ในลำไส้ (gut microbiota) มีผลกระทบต่อกระบวนการทำงานของอวัยวะต่างๆ ในร่างกายของมนุษย์โดยมีผลต่อการควบคุมสมดุลของการใช้พลังงานในร่างกาย(energy homeostasis) ภูมิคุ้มกัน การย่อยอาหาร การสังเคราะห์วิตามิน และการยับยั้งการแบ่งตัวของจุลินทรีย์ก่อโรค นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า ความหลากหลายทางชีวภาพของจุลินทรีย์ที่มีมากเกี่ยวข้องกับความสมบูรณ์แข็งแรงของจุลินทรีย์ในลำไส้ในทางตรงข้าม การสูญเสียความหลากหลายทางชีวภาพมีความสัมพันธ์กับการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรค<sup>160</sup>

ซึ่งปัจจุบันเป็นที่ทราบดีว่าพรีไบโอติกเป็นสารอาหารที่มีประโยชน์ต่อจุลินทรีย์ในลำไส้ การประชุมสมาคมนานาชาติทางวิทยาศาสตร์สำหรับโพรไบโอติกและพรีไบโอติก (ISAPP) ครั้งที่ 6 ปี 2018 ได้ให้นิยามของ “พรีไบโอติก” ว่าเป็นส่วนผสมอาหารที่ถูกคัดเลือกในการหมักโดยจุลินทรีย์เฉพาะที่อาศัยอยู่ภายในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์และมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบและ/ หรือกิจกรรมของจุลินทรีย์ดังกล่าว ซึ่งส่งผลดีต่อสุขภาพ<sup>161</sup> ทั้งนี้สารประกอบที่จัดเป็นพรีไบโอติก มีเกณฑ์ในการพิจารณาดังนี้คือ<sup>162</sup>

- (1) ต้านทานต่อการย่อยด้วยกรด และเอนไซม์ในระบบทางเดินอาหารของมนุษย์
- (2) สามารถเป็นซับสเตรต(substrate) ในการหมักของจุลินทรีย์เฉพาะที่เป็นประโยชน์ในลำไส้
- (3) ส่งเสริมการเจริญเติบโตและเพิ่มจำนวนของแบคทีเรียที่เป็นประโยชน์และลดจำนวนจุลินทรีย์ที่ไม่ต้องการลง
- (4) สามารถคงสภาพการทำหน้าที่ได้หลังผ่านกระบวนการแปรรูปเช่นด้วยความร้อน สารเคมี หรือกระบวนการทางกายภาพ

อะราบีโนไซแลน จัดเป็นกลุ่มใหม่ของพรีไบโอติกที่มีคุณสมบัติที่ดีแตกต่างจากพรีไบโอติกชนิดอื่นคือพรีไบโอติกส่วนใหญ่จะถูกย่อยหรือหมักอย่างรวดเร็วในลำไส้ใหญ่ส่วนต้นซึ่งถือเป็นปัจจัยจำกัด แต่อะราบีโนไซแลนจะค่อยๆ ถูกย่อยตลอดช่วงของลำไส้ใหญ่ โดยกระบวนการหมักอะราบีโนไซแลนจะเกิดขึ้นมากที่สุดที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลาย<sup>167</sup> สำหรับจุลินทรีย์เฉพาะที่ทำหน้าที่ในกระบวนการหมักในลำไส้หรือโพรไบโอติกในร่างกาย

กายมนุษย์ที่สำคัญคือแบคทีเรียกลุ่ม *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* และในกรณีของอะราบีโนไซด์แลนแบคทีเรียกลุ่ม *Bacteroidetes* จะทำหน้าที่สำคัญในการผลิตเอนไซม์ไกลโคไซด์ไฮโดรเลส (glycoside hydrolase) ในการย่อยอะราบีโนไซด์แลนได้เป็นอะราบีโนไซด์โอลิโกแซคคาไรด์ (arabinoxyloligosaccharides) ซึ่งจะถูกเปลี่ยนเป็นสารเมทาโบไลต์ที่สำคัญคือ กรดไขมันสายสั้นที่มีคาร์บอนเป็นองค์ประกอบน้อยกว่า 6 อะตอม ได้แก่ แอซีเทต (C2) บิวทิเลต (C3) และโพรพิโอเนต (C6)<sup>164</sup> กรดไขมันสายสั้นทั้ง 3 ชนิดนี้เป็นกรดไขมันที่มีอยู่มากในร่างกาย และเป็นกลุ่มของสารประกอบประจุลบที่มีจำนวนมากประมาณร้อยละ 90 – 95 ของกรดไขมันสายสั้นที่มีอยู่ในลำไส้ใหญ่ส่วนกลาง<sup>165</sup> ทั้งโพรไบโอติกและกรดไขมันสายสั้นมีผลทางชีวภาพที่มีประโยชน์ต่อสุขภาพของมนุษย์ดังนี้

(1) ยับยั้งจุลินทรีย์ก่อโรคในระบบทางเดินอาหาร โดยกลไกการต่อต้านจุลินทรีย์ก่อโรคมายังมาจากการที่โพรไบโอติกสามารถแข่งขันกับจุลินทรีย์ก่อโรคในการใช้สารอาหารและในการเกาะติดกับตัวรับ receptors บนเยื่อผิวผนังลำไส้และ/หรือความสามารถของโพรไบโอติกในการผลิตสารต้านจุลินทรีย์ (antimicrobial peptides) นอกจากนี้กลไกการต่อต้านจุลินทรีย์ก่อโรคมายังมาจากการที่กรดไขมันสายสั้นที่ถูกผลิตขึ้นช่วยลดค่า pH ในลำไส้ซึ่งเสริมการยับยั้งจุลินทรีย์ก่อโรค<sup>166</sup>

(2) การเสริมสร้างหน้าที่ปกป้องตนเองของลำไส้ (intestinal barrier function) และลดการอักเสบ ซึ่งงานวิจัยในปัจจุบันมุ่งเน้นที่บทบาทของกรดไขมันสายสั้นโดยเฉพาะบิวทิเลต เนื่องจากบิวทิเลตจะถูกใช้เป็นแหล่งพลังงานสำหรับเซลล์เยื่อผิวผนังลำไส้และช่วยเพิ่มการผลิตมิวซิน (mucin) ซึ่งเป็นสารที่ช่วยป้องกันการทำลายเยื่อผิวผนังลำไส้<sup>167</sup> นอกจากนี้บิวทิเลตยังมีส่วนช่วยป้องกันการอักเสบของลำไส้โดยมีบทบาทต่อการผลิตสารที่ควบคุมการตอบสนองให้เกิดการอักเสบไซโตไคน์ (anti-inflammatory cytokines)<sup>168</sup> และการทดลองในสัตว์ทดลองพบว่า บิวทิเลตมีส่วนช่วยให้ผลหลังการผ่าตัดดีขึ้น<sup>169</sup> ในด้านการป้องกันการเกิดมะเร็งของลำไส้ใหญ่ บิวทิเลตมีประโยชน์ต่อสุขภาพของลำไส้ โดยมีบทบาทควบคุมกระบวนการที่สำคัญของเซลล์เยื่อผิวผนังลำไส้คือ การควบคุมการเจริญเติบโต (proliferation) การพัฒนาให้มีความจำเพาะของเซลล์ (differentiation) และการเข้าสู่สภาวะการตายของเซลล์ (apoptosis) ให้มีสัดส่วนของเซลล์ในแต่ละกระบวนการอย่างเหมาะสม<sup>170</sup> ทั้งนี้การทดลองหมักในหลอดทดลอง (*in vitro* fermentation) พบว่าสารสกัดอะราบีโนไซด์แลนจากรำข้าวจะให้บิวทิเลตมากกว่าสารสกัดอะราบีโนไซด์แลนจากรำข้าวโพด<sup>171</sup>

การทดลองในหนูที่เลี้ยงด้วยอาหารไขมันสูง ซึ่งให้เห็นว่าการเสริมสารสกัดอะราบีโนไซด์แลนจากรำข้าวจะช่วยป้องกันโรคอ้วนผ่านกลไกในการปรับสมดุลของจุลินทรีย์และการสร้างกรดไขมันในลำไส้ใหญ่<sup>172</sup> นอกจากนี้การศึกษาการเปลี่ยนแปลงของจุลินทรีย์ในลำไส้ของมนุษย์ที่มีสุขภาพดีระหว่างการเสริมสารสกัดอะราบีโนไซด์แลนที่ถูกดัดแปลงโครงสร้าง (BioBran/ MGN-3/ Ribraxx) โดยใช้อาสาสมัคร 10 คน รับประทานอาหารที่เสริมด้วยอะราบีโนไซด์แลนที่ถูกดัดแปลงโครงสร้างปริมาณ 1 กรัม เป็นเวลา 6 สัปดาห์ เว้นช่วง 3 สัปดาห์ (washout period) และตามด้วย 3 กรัม เป็นเวลาอีก 6 สัปดาห์ โดยตรวจหาความหลากหลายของแบคทีเรียในอุจจาระ 2 ประเภทคือ ตรวจความหลากหลายของประชากรแบคทีเรียว่ามีมากน้อยเพียงใด ( $\alpha$ -diversity) และตรวจความหลากหลายของจำนวนประชากรแบคทีเรียแตกต่างจากตัวอย่างอื่นมากน้อยเพียงใด ( $\beta$ -

diversity) ผลการทดลองแสดงให้เห็นว่าผู้ทดสอบ 4 คน ตอบสนองต่อการเสริมสารสกัดอะราบิโนไซด์แลนที่ถูกดัดแปลงโครงสร้าง ในขณะที่อีก 2 คน มีแนวโน้มว่าจะตอบสนอง ดังนั้นจึงสรุปว่าจุลชีพในลำไส้ของมนุษย์มีความเฉพาะสำหรับแต่ละบุคคลและการเสริมสารสกัดอะราบิโนไซด์แลนที่ถูกดัดแปลงในอาหารมีผลต่อการปรับสมดุลของจุลชีพในลำไส้ซึ่งขึ้นอยู่กับรูปแบบการดำเนินชีวิตและอาหารที่รับประทานของแต่ละบุคคล<sup>173</sup>

#### 4.3.2 ประโยชน์ของสารสกัดอะราบิโนไซด์แลนต่อระบบภูมิคุ้มกันเมื่อชรา

เมื่อเข้าสู่วัยชรา ระบบภูมิคุ้มกันที่เปลี่ยนไปและเสื่อมถอยลงกล่าวคือการเปลี่ยนแปลงภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุ ส่งผลให้ผู้สูงอายุง่ายต่อการติดเชื้อ รวมไปถึงมีอาการแสดงที่รุนแรงมากกว่าและยาวนานกว่าในผู้ใหญ่ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันชนิดต่างๆจะมีการเปลี่ยนแปลงไป ดังตาราง 4.3 และ 4.4

#### ตารางที่ 4.3 เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิดที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้สูงอายุ

เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันแต่กำเนิด	คุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลง
NK cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- จำนวนของ CD56bright CD16+/- ลดลง</li> <li>- การสร้างและการแสดงออกของ IFN-<math>\gamma</math>, IFN-<math>\alpha</math>, HLA-DR ลดลง แสดงถึงประสิทธิภาพการทำงานที่แย่ง</li> <li>- การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนของเซลล์ลดลง</li> <li>- การสร้างและการแสดงออกของ IL-1, IL-4, IL-6, IL-8 และ TNF-<math>\alpha</math> เพิ่มขึ้นแต่พบว่าการตอบสนองต่อ Cytokine ลดน้อยลงในผู้สูงอายุ<sup>44,174-180</sup></li> </ul>
NKT cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- จำนวนในกระแสเลือดลดลงจำนวนใน lymphoid organ สูงขึ้น</li> <li>- การสร้าง IFN-<math>\gamma</math> ลดลง</li> <li>- การสร้าง IL-4 และ IL-10 สูงขึ้น<sup>181-182</sup></li> </ul>
Dendritic cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การแสดงออกของ CD80 และ CD86 ลดลง</li> <li>- ความสามารถในการเสนอสิ่งแปลกปลอมให้กับ T cell ลดลง</li> <li>- plasmacytoid DC สร้าง cytokine ชนิด type I interferon ลดลง<sup>45,188</sup></li> </ul>
Neutrophil	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ความสามารถในการจับกินสิ่งแปลกปลอม (phagocytosis) และการผลิตสารอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species) เพื่อการกำจัดและทำลายสิ่งแปลกปลอมลดลง</li> <li>- ความสามารถในการไปบริเวณที่มีสิ่งแปลกปลอม (chemotaxis) ลดลง<sup>40,184</sup></li> </ul>
Macrophage	<ul style="list-style-type: none"> <li>- การแสดงออกของ TLR และ MHC class II ลดลง</li> <li>TLR1 ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการ cytokine interleukin-6 (IL-6), tumor necrotic factor-alpha (TNF-<math>\alpha</math>) ซึ่งเป็น cytokine ที่มีความสำคัญในการทำลายสิ่งแปลกปลอม<sup>185-186</sup></li> </ul>

ตารางที่ 4.4 เซลล์ระบบภูมิคุ้มกันจำเพาะที่เปลี่ยนแปลงไปในผู้สูงอายุ

เซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันจำเพาะ	คุณสมบัติที่เปลี่ยนแปลง
T cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ประสิทธิภาพการทำงานของ Thymus ลดลง<sup>44, 187-192</sup></li> <li>- สัดส่วนของ memory cell ต่อ naïve cell (CD45RO/CD45RA) เพิ่มขึ้น<sup>193-197</sup></li> <li>- จำนวนของ CD28null เพิ่มขึ้น คือ CD28ไม่ทำงานทำให้การทำงานทำลายสิ่งแปลกปลอมของ CD4+ และ CD8+ T cell ลดน้อยลง</li> <li>- ความสามารถในการแบ่งตัวเพิ่มจำนวนลดลง เนื่องจากการสร้าง IL-2 receptor และ IL-2 ลดลง</li> <li>- การเสียสมดุลระหว่าง Th1 และ Th2 - Th17 มีจำนวนเพิ่มขึ้น</li> <li>- จำนวนของ regulatory T cell เพิ่มขึ้น</li> </ul>
B cell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- naïve B cell มีจำนวนลดลง CD19+CD5+ ซึ่งเป็น B cell ที่ผลิตแอนติบอดีที่มีความสามารถในการจับสิ่งแปลกปลอมได้ดี - memory B cell เพิ่มขึ้น ทำให้ความหลากหลายของแอนติบอดีที่ใช้ในการทำลายสิ่งแปลกปลอมลดลง</li> <li>- มีการผลิตแอนติบอดีที่มีความจำเพาะกับเซลล์ตัวเองเพิ่มขึ้น<sup>198-200</sup></li> </ul>

การเสื่อมถอยของระบบภูมิคุ้มกันในผู้สูงอายุทำให้ผู้สูงอายุมีการติดเชื้อง่ายและยาวนานกว่าวัยผู้ใหญ่ เช่น การเกิด กลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ หรือ Influenza-like Illness (ILI) เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นได้เนื่องจากการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ อุบัติการณ์พบเพิ่มขึ้นมากในผู้สูงอายุเนื่องจากภูมิคุ้มกันเสื่อมถอย (Immunosenescence)<sup>201-202</sup> ตามเกณฑ์ของ WHO ได้ให้คำจำกัดความของ ILI<sup>203</sup> ว่าเป็นกลุ่มอาการติดเชื้อทางเดินหายใจเฉียบพลันที่มีไข้สูง  $\geq 38$  C ร่วมกับมีอาการไอ เจ็บคอ ที่ยังไม่ได้รับการวินิจฉัยยืนยันทาง Virology อาการเหล่านี้มักจะเกิดตามหลังจากการติดเชื้อทางเดินหายใจชนิดใด เช่น Influenza, Coronavirus Adenovirus อาการเหล่านี้จะคงอยู่ไม่เกิด 10 วัน งานวิจัย Double blind, Randomize controlled trial ในมนุษย์ที่ทำในผู้สูงอายุไม่มีโรคประจำตัว ที่มีอายุมากกว่า 55 ปี จำนวน 80 คน ในประเทศ Egypt เพื่อทดสอบประสิทธิภาพของสาร Arabinoside compound ที่สกัดจากรำข้าว ในการเพิ่มภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด NK cell และลดอาการของ Influenza-like Illness (ILI) พบว่าการให้ Arabinoside compound จำนวน 500 mg แก่กลุ่มทดลองเป็นเวลา 3 เดือน สามารถลดความรุนแรงกลุ่มอาการ ILI ได้อย่างมีนัยสำคัญ สามารถลดอุบัติการณ์เกิด Incidence rate และ ความเสี่ยง risk ในการติดเชื้อจนนำไปสู่ ILI ได้ 25.5% และ 55% เมื่อเทียบกับยาหลอก 5% และ 18% ตามลำดับ นอกจากนี้ยังสามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเม็ดเลือดของชนิด NK cell ได้ เมื่อเทียบกับกลุ่มผู้สูงอายุที่ได้ยาหลอกโดยไม่พบผลข้างเคียงใดๆ (งานศึกษา Pilot study ของ Ahmed F. Elsaid R) อย่างไรก็ตามกลับไม่พบว่าจำนวนของ NKT cell หรือ Natural Killer T cell เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>31</sup>

งานศึกษาเพิ่มเติมที่ทดลองในคนไข้สูงอายุไม่มีโรคประจำตัวตั้งแต่ 50-79 ปีจำนวน 239 คนเพื่อดูการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่และการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจ การทดลองแบ่งคนไข้เป็นแบบสุ่มทั้งหมดหกกลุ่ม เปรียบเทียบประสิทธิภาพของ Non digestible polysaccharide ต่างๆ ได้แก่ yeast  $\beta$ -glucan, Shiitake  $\beta$ -glucan, Oat  $\beta$ -glucan, Arabinoxylan, Bacterial exopolysaccharide และกลุ่ม control พบว่ากลุ่มที่ได้รับ Arabinoxylan 10 g สามารถเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของ vaccine ได้โดยไม่พบผลข้างเคียงเมื่อติดตามไปเป็นเวลา 5 สัปดาห์ อย่างมีนัยสำคัญการเพิ่มขึ้นของ Serological response จากการวัด HI assay ที่เพิ่มขึ้น ต่อ influenza สายพันธุ์ A H1N1 strain ของกลุ่มที่ได้รับ Arabinoxylan มีมากถึง 48.7% เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ ยาหลอก 25.6% และกลุ่ม Non digestible polysaccharide ตัวอื่น อย่างไรก็ตามการเพิ่มขึ้นของ HI assay ต่อ H3N1 และ Influenza สายพันธุ์ B ยังไม่พบการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ งานศึกษายังพบว่าอุบัติการณ์ในการเกิด common cold น้อยเมื่อเทียบกับกลุ่มทดลองอื่นๆตลอดระยะเวลาของการติดตาม 5 สัปดาห์<sup>204</sup>

นอกจากนี้ยังมีงานศึกษาสนับสนุนอื่นๆที่พบว่า Arabinoxylan ส่งผลดีต่อระบบภูมิคุ้มกันที่เสื่อมถอยลงเช่น การทดลองในหลอดทดลองที่ดูการแสดงออกมากขึ้นของ co-stimulatory and maturation markers บน Dendritic cell เช่น CD83, CD86 พบว่ามีการแสดงออกที่เพิ่มมากขึ้น รวมไปถึงการสร้าง pro-inflammatory และ immuno-regulatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p40 and low levels of IL-12p70 and IL-2) เพิ่มมากขึ้น การทำหน้าที่ในการนำเสนอต่อ T cell ดีขึ้นโดยพบ CD4<sup>+</sup>T cell proliferation มากขึ้น และวัด cytokines, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17 เพิ่มจำนวนมากขึ้นอีกด้วย<sup>151</sup>

นอกจากนี้ยังพบว่า งานศึกษาของ M. Ghoneum และคณะที่กล่าวถึง ผลของ Arabinoxylan ที่สามารถเพิ่ม phagocytic activity ของ Macrophage ได้กล่าวคือพบเปอร์เซ็นต์การยึดเกาะของ macrophages เพื่อการเก็บกิน phagocytosis มากขึ้นและการสร้าง cytokines เช่น TNF- $\alpha$  and IL-6 เพิ่มมากขึ้นเช่นกัน รวมไปถึงพบการเพิ่มของการสร้าง nitric oxide (NO) เพื่อกำจัดเชื้อแปลกปลอมอีกด้วย<sup>148</sup>

ในทางคลินิกมีงานศึกษาถึงประโยชน์ของสารสกัดอะราบินโนไซแลนที่นำมาใช้เพิ่ม ส่งเสริมคุณภาพชีวิตของผู้สูงอายุ Elsaid AF และคณะได้ทำการศึกษาวิจัยในอาสาสมัครที่อายุมากกว่า 65 ปี สุขภาพดีจำนวน 60 คน เป็นผู้ชาย 40 คน และผู้หญิง 20 คน ได้รับการคัดเลือกสุ่มเป็นสองกลุ่ม ได้รับยาหลอกหรือ สารสกัดอะราบินโนไซแลน (250 มก./วัน เป็นเวลา 3 เดือน) ผู้เข้าร่วมไม่ได้รับวิตามินหรือยาใดๆ ในระหว่างการศึกษาและมีการติดตามสุขภาพอย่างใกล้ชิด HRQOL (health-related quality of life) ผลพบว่าแม้ว่า HRQOL ที่วัดโดยรวมจะไม่มี ความแตกต่างที่มีนัยสำคัญทางสถิติในคะแนนพื้นฐานระหว่างสองกลุ่ม แต่กลุ่มที่ได้ การเสริมด้วยสารสกัดอะราบินโนไซแลน เพิ่มระดับคะแนนของส่วนองค์ประกอบทางร่างกายและจิตใจ (physical and mental component summary scores) และมี role-physical, bodily pain, vitality, social functioning subdomain scores ที่ดีขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก อย่างมีนัยสำคัญ<sup>206</sup>

#### 4.4 การนำไปใช้ทางคลินิกของสารสกัดอะราบิโนไซแลน

##### 4.4.1 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง

การรักษา มะเร็งแบบแผนปัจจุบัน(Conventional cancer treatment) เช่นการผ่าตัด เคมีบำบัด และการฉายรังสี อาจไม่เพียงพอที่กำจัดเซลล์มะเร็งให้หมดสิ้นไปและไม่สามารถป้องกันการเกิดซ้ำของเซลล์มะเร็งได้ การให้เคมีบำบัดและการฉายแสงเข้มข้นนำไปสู่ระบบภูมิคุ้มกันที่เสื่อมถอยลงทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่แย่ลง ติดเชื้อแทรกซ้อนได้ง่ายในบางกรณี การนำสาร Arabinoxylanมาใช้ร่วมรักษาสามารถต้านทานและลดความเป็นพิษของการรักษาแบบปัจจุบันโดยทำหน้าที่เสมือนเป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกัน

โดยธรรมชาติที่ได้จากพืช สามารถฟื้นฟูเซลล์ปกติและปรับลดการเกิดใหม่ของเนื้องอกได้ โดยปรับระบบภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ ทำงานของเซลล์นักฆ่าตามธรรมชาติ NK cell ตลอดจนสามารถกระตุ้นการทำงานของ T cell, B cell และ Macrophage ต่อสู้กับโรคมะเร็งได้ ถึงเป็นการเสริมการรักษาแบบ Conventional cancer treatment

ในทางปัจจุบันทางการแพทย์เป็นที่ทราบดีว่าเมื่อเซลล์มีความไม่มั่นคงและมีแนวโน้มที่จะการกลายพันธุ์ด้านจีโนม(Genome instability and mutation) ร่างกายจะมีกลไกการป้องกันและกำจัดโดยระบบภูมิคุ้มกัน(Cancer immunosurveillance)<sup>52</sup> เซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีบทบาทสำคัญได้แก่ T cell Lymphocyte , NK cell ,Dendritic cell และMacrophage ทำให้อยู่ในสภาวะสมดุลกำจัดเซลล์มะเร็งได้หรือควบคุมไม่ให้มะเร็งนั้นแพร่กระจาย (cancer immunoediting)<sup>205</sup> แต่เมื่อระบบภูมิคุ้มกันไม่สามารถรักษาสภาวะสมดุลได้ หรือเกิดการหลบหนีการถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกันของมะเร็ง(Immune evasion in cancer)ทำให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีการทำลาย และ เจริญลุกลามในที่สุด มีงานศึกษาทางคลินิกทั้ง None Randomized Clinical Study และ Randomized Clinical Study ที่มีการวิจัยนำสาร Arabinoxylanมาใช้กับมนุษย์เพื่อเป็นการรักษาร่วมในผู้ป่วยมะเร็งเพื่อเสริมภูมิคุ้มกัน ลดผลข้างเคียงจากยาเคมีบำบัดและฉายแสง ตลอดจนเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้ป่วยมะเร็ง

ตาราง 4.5 None Randomized Clinical Study การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง

ชื่อเรื่องและผู้แต่ง	จำนวนคน	ชนิดของมะเร็ง	ขนาดและระยะเวลาการศึกษา	การรักษาแผนปัจจุบันและการรักษาอื่นๆ	ผลการรักษา
NK Immunorestitution and cancer patients by BioBran/MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran Ghoneum M et al. <sup>138</sup>	32	Prostate, breast, multiple myeloma, leukemia	Arabinoxylan 3 g/day กินเป็นเวลา 2 สัปดาห์ Follow-up ไปเป็นเวลา 4 ปี	เกือบทุกคนได้รับการรักษาแบบconventional treatment ก่อนเข้าในการวิจัย	พบการเพิ่มขึ้นของNK cells activity (10x); NK cellgranularity and binding capacity; T and B cellsproliferation.
Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments . Tsunekawa et al. <sup>207</sup>	16	Various malignancies	Arabinoxylan 3 g/day กินเป็นเวลา 6 เดือน	Surgery, irradiation therapy, and/or chemotherapy treatment ก่อนเข้าในการวิจัย	พบผลที่ดีขึ้นของ leukocyte count and subsets, พบการเพิ่มขึ้นของ NK cell activity after treatment ไม่พบผลข้างเคียงใดๆ
Modulation of the anticancer immunity by natural agents: inhibition of T regulatory lymphocyte generation by arabinoxylan in patients with locally limited or metastatic solid tumors Lissoni et al <sup>152</sup>	22	Various malignancies	Arabinoxylan 2 g/day กินในเดือนแรก และ 1 g/day กินในเดือนที่ 2 รวมเป็นเวลา 2 เดือน	ใช้ใน supportive care for pain, vomit,nausea, and neoplastic cachexia	ตรวจTotal lymphocytes, T lymphocytes (CD3+, CD4+, CD8+), T helper(Th), T regulatory (Treg), NK cellsพบว่าเพิ่มขึ้นของจำนวน Th cells ลดจำนวน Treg cell Th/Treg mean ratiosignificantly เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ
Addition of rice bran arabinoxylan to curcumin therapy may be of benefit to patients with early-stage B-cell lymphoid malignancies (monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, or stage 0/1 chronic lymphocytic leukemia) Golombick T et al <sup>208</sup>	20	Early B-cell lymphoid malignancies (monoclonal gammopathy of undetermined significance [MGUS], smoldering multiple myeloma [SMM], chronic lymphocytic leukemia [CLL])	Arabinoxylan 2 g/day กินเป็นเวลา 6 เดือน	ได้รับcurcumin 6 g/day อยู่เดิม	เพิ่มขึ้นของ neutrophil count in 80% ESR ลดลง 40% ในผู้ป่วย MGUS/SMM



ตาราง 4.5 (ต่อ)

ชื่อเรื่อง และผู้แต่ง	จำนวน คน	ชนิดของมะเร็ง	ขนาดและระยะเวลา การศึกษา	การรักษาแผนปัจจุบันและ การรักษาอื่นๆ	ผลการรักษา
A. Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoside plant extracts. Hajto T et al. <sup>209</sup>	35	Various malignancies (mostly stage II-IV)	Arabinoside 12 and 45 mg/ kg twice a week	มีการรักษาแบบ Conventional therapyและ 0.5-1.0 ng/kg mistletoe lectin ให้ twice a week	Improvement of physical activity and decrease of side effects during conventional oncotherapy Quality of life เช่น pain, anxiety, physical activity, appetite, sleep, digestion, side effect, self-perceived ดี ขึ้น

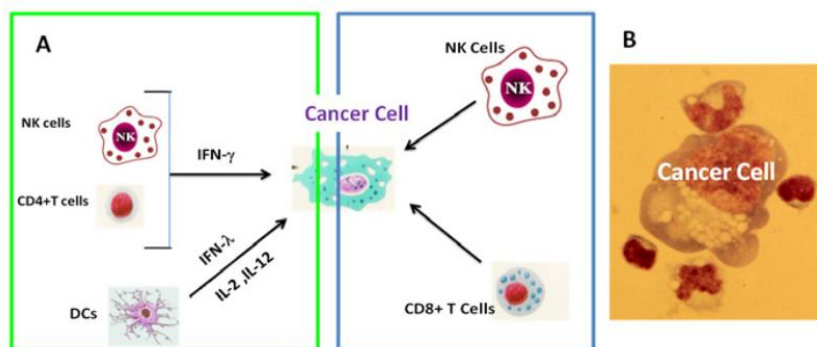
ตาราง 4.6 แสดง Randomized Clinical Studyการนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยมะเร็ง

ชื่อเรื่อง และผู้แต่ง	จำนวนคน	ชนิดของมะเร็ง	ขนาดและ ระยะเวลาการศึกษา	การรักษาแผนปัจจุบันและการรักษาอื่นๆ	ผลการรักษา
Life prolongation and QOL improvement effect of modified arabinoxylan from rice bran (BioBran/MGN-3) for progressive cancer Takahara K et al <sup>210</sup>	205 (MGN-3: 96, Control: 109)	Various malignancies	Arabinoxylan 3 g/day กินเป็นเวลา 18 เดือน	Complementary and alternative therapy and anticancer drugs	กลุ่มที่ได้ Arabinoxylan group มี survival rate สูงกว่า และมีความอยากอาหาร appetite ที่มากกว่า control group
Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a threeyear randomized clinical trial. Bang MH, Van Riep T, Thinh NT et al. <sup>211</sup>	68 (MGN-3: 38, Control: 30)	Hepatocellular carcinoma (stages I and II)	Arabinoxylan 3 g/day กินเป็นเวลา 12 เดือน ติดตาม 3 ปี	During treatment Transarterial oily chemoembolization (TOCE) or TOCE and percutaneous ethanol injection treatment (PEIT)	ดู Overall response to reatment, $\alpha$ -fetoprotein (AFP) levels, tumor volume, recurrence และ survival Arabinoxylan group แสดงให้เห็นถึง recurrence ที่ต่ำกว่าอัตราการรอดชีวิต survival มากกว่าหลังปีที่ 2 ในการทดลอง และ ระดับ AFP ลดลงต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับ control
MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. <i>Cancer Immunol Immunother.</i> Cholujoja et al. <sup>10</sup>	48 (MGN-3: 32, Placebo: 16)	Multiple myeloma	Arabinoxylan 2 g/day กินใน 3 เดือน	Alternating courses of chemotherapy: alkylating agents, anthracyclines, and glucocorticoids	ตรวจดู Immunophenotypic analysis; NK cells activity; and cytokine profiles พบการเพิ่มขึ้น NK activity, myeloid DCs level, and augmented concentrations of Th cell type 1-related cytokines in MGN-3 group เมื่อเทียบกับ placebo group

ตาราง 4.6 (ต่อ)

ชื่อเรื่อง และผู้แต่ง	จำนวนคน	ชนิดของ มะเร็ง	ขนาดและ ระยะเวลา การศึกษา	การรักษาแผนปัจจุบันและ การรักษาอื่น ๆ	ผลการรักษา
“Biobran MGN-3”; effect of reducing side effects of chemotherapy in breast cancer patients. Masood Al et al <sup>213</sup>	50 (MGN-3: 25, Control: 25)	Breast cancer	Arabinosyloxylan 3 g/day กิน 1 wk ก่อนและหลัง ให้Chemotherapyใน แต่ละcycle เป็นเวลา 6 เดือน	6 cycles of chemotherapy	Chemotherapy induced side effects (tiredness, anorexia, vomiting, and hair loss) กลุ่มที่ได้ Arabinosyloxylan สามารถลด tiredness เพิ่ม appetite ลดอาการอาเจียน และลดผมร่วงในผู้ป่วย กลุ่มทดลอง อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม
A randomized, doubleblind pilot trial of hydrolyzed rice bran versus placebo for radioprotective effect on acute gastroenteritis secondary to chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, et al. <sup>8</sup>	20 (MGN-3: 10, Placebo: 10)	Cervical cancer	Arabinosyloxylan 3 g/day กินใน 3 สัปดาห์	Radiation therapy Radiation therapy: combination of external- beam radiation therapy and brachytherapy Chemotherapy: cisplatin and 5-fluorouracil	ดู Gastrointestinal side effects of chemoradiotherapy (diarrhea, nausea, vomiting, loss of appetite, safety); WBC count; NK cell activity Arabinosyloxylan group แสดงให้เห็นว่าสามารถลด diarrhea การลดลงของ WBC count หลังการให้ยาเคมีบำบัดลดลง adverse events ลดลงแต่พบว่าไม่มีนัยสำคัญอาจเป็นเพราะ statistical powerไม่เพียงพอ
Controlled pilot study for cancer patients suffering from chronic fatigue syndrome due to chemotherapy treated with BioBran (MGN-3-Arabinosyloxylan) and targeted radiofrequency heat therapy. Petrovics et al <sup>213</sup>	50 (MGN-3: 25, Control: 25)	Different malignancies with chronic fatigue syndrome	Arabinosyloxylan 3 g/day กินใน 6 เดือน ติดตามไป 24 สัปดาห์	-Oncothermia for Arabinosyloxylan group only - Chemo- or radiotherapy as routine care	วัดQuality of life score (EORTC QLQ-C3), pain score (visual analogue scale [VAS]), body pH level, blood abnormalities, ECG, blood test, fatigue scale (Chalder Fatigue Questionnaire [CFQ]) พบว่ากลุ่มที่ได้ Arabinosyloxylan มีการ เปลี่ยนแปลง body pH มีความเป็นกรดลดลง Average of CFQ score ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เมื่อ เทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่พบการเปลี่ยนแปลง

เมื่อพิจารณาจากหลักฐานเชิงประจักษ์ทั้ง Preclinical และ Clinical study พบว่ากลไกของสาร Arabinoxylan ที่มีผลต้านมะเร็งได้โดย ทำหน้าที่เสมือน เป็น Immune modulation หรือ Biological response modifier (BRM) ในการกระตุ้นและปรับภูมิคุ้มกันทำให้เซลล์มะเร็งนั้นตายลง (รูปที่ 4A และ B) ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันนั้นโจมตีเซลล์มะเร็งปฏิกิริยาของเซลล์ภูมิคุ้มกันที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็ง เช่น เซลล์ NK และ T cell CD8+ และการปรับการผลิตไซโตไคน์เช่น อินเตอร์เฟอรอน-แกมมา (IFN- $\gamma$ ), -แกมมา (IFN- $\gamma$ ), IL-2 และ IL-12



ภาพ 4.7 กลไกการเสริมภูมิคุ้มกันของสาร Arabinoxylan

Arabinoxylan enhances the activity of different immune cells to attack cancer cells.

(A) Schematic of Arabinoxylan enhancement of cytotoxic reactivity of immune cells with anti-cancer effect and production of different cytokines.

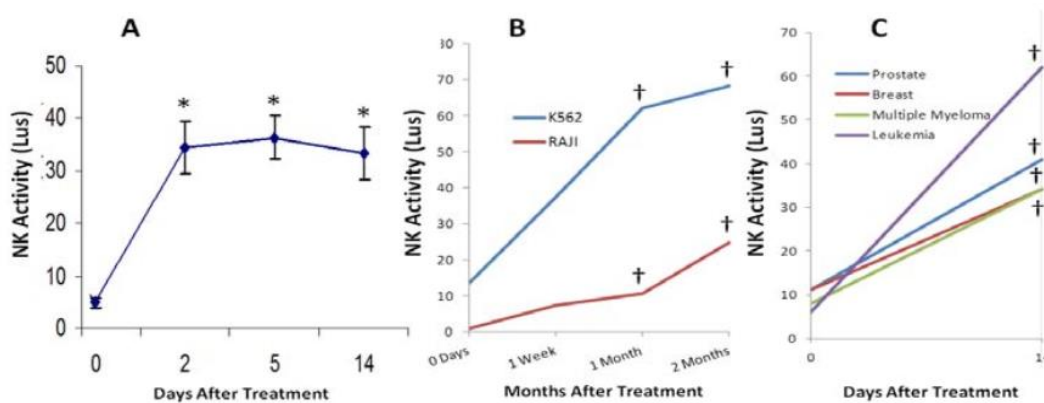
(B) Arabinoxylan enhances the binding of different immune cells to cancer cells. Notice the blebbing of this cancer cell membrane and the presence of vacuoles (Giemsa stain)

#### (1) Natural Killer (NK) cells

NK cell มีบทบาทสำคัญในการต่อต้านเซลล์มะเร็งและการกำจัดเชื้อไวรัสโดยคุณสมบัติ Cytotoxicity<sup>214-216</sup> เซลล์ NK ในขั้นต้นเกาะติดกับเซลล์มะเร็งแล้วปล่อยแกรนูลออกมาซึ่งทำให้เซลล์เป้าหมายตายในที่สุด การศึกษาหลายชิ้นแสดงให้เห็น Arabinoxylan นั้นเป็น BRM ที่มีศักยภาพซึ่งช่วยเพิ่มการทำงานของเซลล์ NK ในหลอดทดลอง ตัวอย่างเช่น ลิมโฟไซต์ม้ามของหนูเมาส์ C57BL/6 ที่เลี้ยงร่วมกับ Arabinoxylan ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นของ NK Activity ( $p < 0.01$ ) ได้<sup>217</sup> นอกจากนี้ Arabinoxylan ที่เพาะเลี้ยง ร่วมกับ Peripheral Blood Lymphocyte ของบุคคลที่มีสุขภาพดีพบว่า NK cell มีคุณสมบัติเป็นพิษต่อเซลล์แปลกปลอมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ<sup>139-140</sup>

นอกจากนี้ การศึกษาเพิ่มเติมในมนุษย์แสดงให้เห็นว่าการกิน Arabinoxylan ทำให้เกิดการเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของเซลล์ NK ในลักษณะขึ้นอยู่กับขนาดยา Arabinoxylan ที่ 15, 30 และ 45 มก./กก./วัน เพิ่ม NK Activity อย่างมีนัยสำคัญ (รูปที่ 5B)<sup>139</sup>

การบำบัดด้วย Arabinoxylan ยังส่งผลให้เซลล์ NK เพิ่มขึ้นอย่างเห็นได้ชัดในผู้ป่วยโรคมะเร็งใน 2 สัปดาห์ (รูปที่ 5C)<sup>138</sup> การศึกษาอื่นในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งไขกระดูกหลายราย 48 ราย แสดงให้เห็นกิจกรรมของ NK ที่เพิ่มขึ้นหลังการรักษาด้วย Arabinoxylan ที่ 1 และ 2 เดือน เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มพื้นฐานและกลุ่มยาหลอก<sup>242</sup> นอกจากนี้ Hajto และคณะ พบว่าในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีมีการการเพิ่มขึ้นของระดับการหมุนเวียนของเซลล์ NK ภายใน 24 ชั่วโมงหลังการรักษาด้วย Arabinoxylan (15 มก./กก./วัน) ในผสมผสานกับสารสกัดจากพืชมิสเซลโท<sup>218</sup> ในทางกลับกัน, การศึกษา ก่อนหน้า ของ Hajto และคณะ เกี่ยวกับการรักษาด้วย Arabinoxylan ไม่ได้พบเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของจำนวนเซลล์ NK หรือเซลล์ NK (CD56+, CD16+)<sup>139</sup>



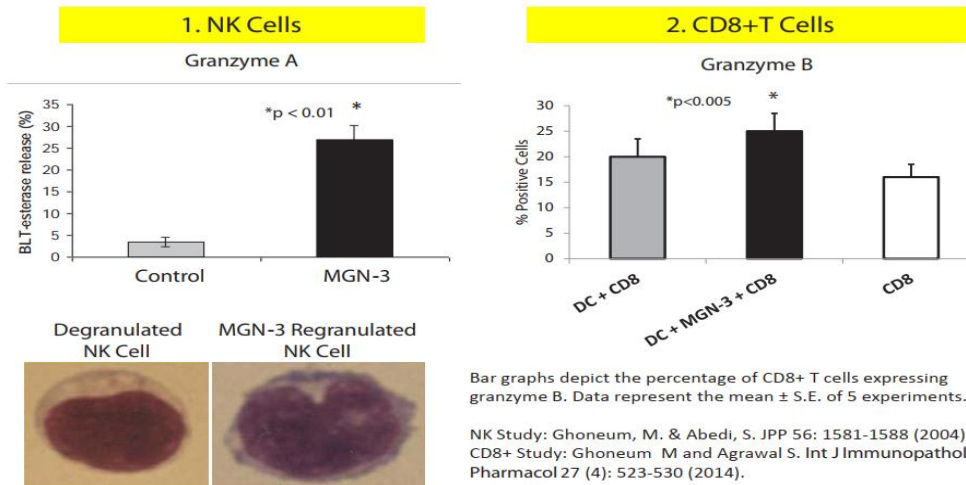
ภาพ 4.8 การเสริม NK cell activity ของ Arabinoxylan ABC Figure 5A-C: MGN-3 enhances NK cell activity *in vivo*.

(A) Aged mice

(B) human immune compromised individuals and

(C) patients with different malignancies. Significance at \* $p < 0.01$ , † $p < 0.001$ .

เซลล์ NK และทีเซลล์ CD8+ จดจำและฆ่าเซลล์ที่ติดเชื้อไวรัสหรือเซลล์ที่ถูกเปลี่ยนรูปร่างวิธีทางเอกไซโตซิส (granular exocytosis) ที่คือทำงานผ่านการส่งเม็ดพิษต่อเซลล์ไปยังเป้าหมาย ทำให้เซลล์ตายอย่างรวดเร็ว<sup>219</sup> ผู้ป่วยโรคมะเร็งมีลักษณะ NK Activity ต่ำ ส่งผลให้ลดลงหรือไม่มีเม็ดที่มีเพอร์ฟอรินและแกรนไซม์<sup>220-222</sup> การศึกษา MGN-3 หลายชิ้นแสดงให้เห็นว่าการรักษาทำให้เกิดเพิ่มปริมาณเม็ด (perforin และ Granzyme-B) ของ NK เซลล์ นอกจากนี้ การบำบัดด้วย Arabinoxylan ส่งผลให้เกิดเพิ่มความสามารถในการจับตัวของเซลล์ NK กับเซลล์มะเร็งอีกด้วย



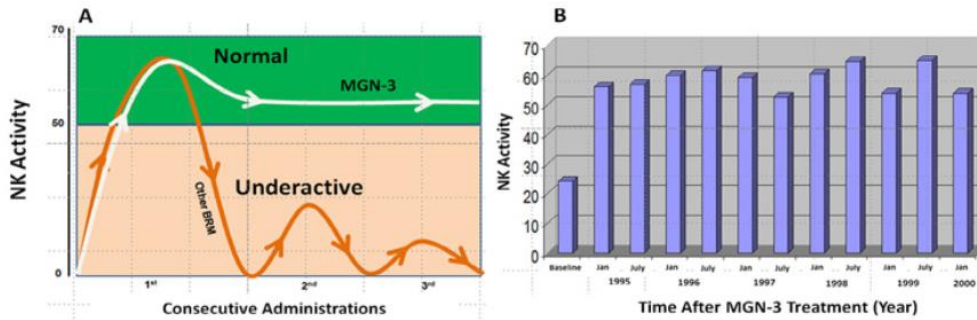
ภาพ 4.9 การเพิ่ม granular content ใน NK และ CD8+ T cells

เมื่อได้รับ Arabinoxylan MGN-3 increases the granular content of NK and CD8+ T cells, which subsequently enhances their cytotoxic reactivity.

Arabinoxylan เป็น BRM ที่มีเอกลักษณ์เฉพาะตัวเนื่องจากไม่ได้แสดงความไม่ตอบสนองเมื่อระยะเวลาผ่านไป หรือ Hyporesponsiveness ซึ่งการตอบสนองต่ำของ NK Activity เมื่อเวลาผ่านไปที่เกิดขึ้นถือเป็นปัญหาร้ายแรงในระยะยาวสำหรับแพทย์และผู้ป่วยมะเร็ง ซึ่งเกิดกับการรักษาและการบำบัดด้วยภูมิคุ้มกันรวมถึง BRM หลายชนิด

มีการศึกษาหลายเรื่อง แสดงให้เห็นว่าการบริหาร BRM เพียงแค่ครั้งเดียวสามารถเพิ่ม NK activity ได้อย่างมีนัยสำคัญ

อย่างไรก็ตามงานศึกษาพบว่าทำให้ BRM เดิมซ้ำๆส่งผลให้เกิดภาวะ Hyporesponsiveness ในการทำงานของ NK เซลล์ในที่สุด<sup>223-226</sup> งานวิจัยที่พบว่า Arabinoxylan ไม่เกิดการตอบสนองต่อ BRM ลดลงอย่างต่อเนื่องเมื่อเวลาผ่านไปหรือภาวะ Hyporesponsiveness คือการศึกษาในผู้ป่วยมะเร็งเป็นเวลา 5 ปี การให้ Arabinoxylan ช่วยเพิ่มประสิทธิภาพของกิจกรรม NK ซึ่งยังคงอยู่ในระดับสูง ระดับในช่วงระยะเวลาห้าปี (รูปที่ 8A และ B)<sup>138,227</sup> แสดงถึงลักษณะเฉพาะของ Arabinoxylan ที่เหนือกว่า BRM ชนิดอื่นๆ



ภาพ 4.10 แสดงคุณสมบัติความไม่แสดง Hyporesponsiveness ของสาร Arabinosyloxan

Effect of long-term treatment of MGN-3 on human NK cell activity.

- (A) Schematic representation of NK cell activity in MGN-3 treatment for a longer period of time as compared with other BRMs.
- (B) Eight patients with breast cancer were treated with MGN-3 at a concentration of 45 mg/kg/day for 5 years. Activity was examined at effector: target ratio 100:1. NK activity was examined bi-annually and was measured by standard <sup>51</sup>Cr-release assay using K562 as targets. Notice the maintenance of NK activity at high levels post-treatment with MGN-3 as compared with the baseline value.

## (2) Dendritic Cells (DCs)

Arabinosyloxan ยังมีความสามารถในการกระตุ้นการทำงานของโมโนไซต์ของมนุษย์อีกด้วย Dendritic Cells<sup>152-154, 228</sup> ถือเป็น Antigen-Presenting Cells (APCs) ที่มีอิทธิพลมากที่สุดของระบบภูมิคุ้มกัน และเป็นหนึ่งในเซลล์หลักที่เกี่ยวข้องกับการสร้างการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันต่อต้านเนื้องอกและมะเร็ง DC ที่เจริญเต็มที่ที่สามารถเชื่อมต่อเพื่อนำเสนอแอนติเจนต่อ naïve T cell ได้อย่างมีประสิทธิภาพ<sup>229-230</sup> งานวิจัยพบว่า Arabinosyloxan ควบคุมการแสดงออกของโมเลกุลกระตุ้นร่วม CD80 และ CD86 ซึ่งจะแสดงบน DC ที่เจริญเต็มที่ เหล่านี้ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้น การผลิตไซโตไคน์ที่ส่งเสริมการอักเสบและควบคุมภูมิคุ้มกันรวมถึง IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p40 และเห็นการลดระดับต่ำลงของ IL-12p70 และ IL-2<sup>154</sup> และประเภท III IFN (-IFN แลมบ์ดา, IL29)[29] กลไกที่เป็นรากฐานของผลกระตุ้นของ Arabinosyloxan บน DC ยังไม่สามารถสรุปเข้าใจอย่างสมบูรณ์ อาจเป็นไปได้ว่า Arabinosyloxan กระตุ้นเส้นทางการส่งสัญญาณที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นเซลล์และไซโตไคน์การผลิตโดยการจับกับตัวรับผิวเซลล์ (TLR และ/หรือ C type Lectin)หรือไปยังตัวรับภายในเซลล์ (NLRP3 inflammasome)<sup>152-154, 228</sup>

### (3) CD8+ CD4+ T cell

มีงานวิจัยหลายชิ้นที่ระบุบทบาทที่สำคัญของการตอบสนองของ T cell DEC-205 และ CD8+ ต่อมะเร็งและไวรัส<sup>o</sup> Arabinoxylan ช่วยเพิ่มการสร้างเซลล์ CD8+ T การควบคุมการแสดงออกของ DEC-205 บน Dendritic Cells การกระตุ้น DCs ผ่าน Dendritic Cells ทำให้เกิดคุณสมบัติ Cytolytic CD8+ T cell ที่สูงขึ้น<sup>255</sup> งานศึกษาพบว่า DCs ที่ถูกกระตุ้นด้วย Arabinoxylan เหนี่ยวนำให้เกิดระดับของ granzyme B-positive CD8+ T cells ที่สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้ยังพบว่า Arabinoxylan กระตุ้นการเพิ่มจำนวน CD4+ T cell ที่เหนี่ยวนำด้วย DC และการผลิตไซโตไคน์ที่มากขึ้น IFN- $\gamma$ , IL-10 และ IL-17<sup>154</sup> ดังนั้น Arabinoxylan จึงสามารถทำหน้าที่เป็นสารเสริมตามธรรมชาติสำหรับการกระตุ้น DC และอาจนำมาใช้ได้เป็นเสมือน วัคซีนที่ Dendritic Cells เพื่อต่อต้านการติดเชื้อและมะเร็ง

### (4) T and B lymphocyte proliferation

ผลของ Arabinoxylan ต่อการเพิ่มจำนวนและการແจกแจง(Proliferation)ของลิมโฟไซต์ T และ B ในสิ่งมีชีวิตที่มีสุขภาพดี ผู้เข้ารับการทดลองได้รับ Arabinoxylan ทางปาก (15 มก./กก./วัน) เป็นเวลา 2 เดือน และ เซลล์โมโนนิวเคลียร์ (MNC) ก่อนและหลังการรักษาด้วย Arabinoxylan เพาะเลี้ยงโดยมีหรือไม่มี Phytohaemagglutinin(PHA), Concanavalin A (Con A), and Poke Weed Mitogen (PWM) การรักษาด้วย Arabinoxylan ช่วยเพิ่ม Proliferation ของ MNC เมื่อเลี้ยงร่วมกับ PHA, Con A และ PWM (137% - 146%)<sup>231</sup> ในทำนองเดียวกัน การเพิ่มขึ้นในการเพิ่มจำนวนเซลล์ T และ B เพื่อตอบสนองต่อ PHA, Con A และ PWM ยังพบในผู้ป่วยมะเร็งต่างๆ 5 รายที่หลังรับประทาน Arabinoxylan (3 กรัม/วัน) เป็นเวลา 1 เดือน( $p < 0.001$ )<sup>232</sup>

### (5) T regulatory lymphocyte (T reg)

T reg cell หรือ CD4+CD25+ คือเซลล์เม็ดเลือดขาวมีบทบาทสำคัญในการยับยั้งกระบวนการต่อต้านเนื้องอกมะเร็ง โดยต่อต้านการตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันที่เป็นพิษต่อเซลล์ (Cytotoxic immune response)<sup>233</sup> รวมถึงกดฤทธิ์การทำงานของเซลล์ NK<sup>234</sup> ดังนั้นความสามารถในการทำงานของ T reg ที่มากขึ้นอาจส่งผลกระทบต่อโรคนี้ออกมามากขึ้นเช่นกัน

Lissoni, และคณะ<sup>235</sup> ได้แสดงผลของ Arabinoxylan ต่อจำนวนสัมบูรณ์ของ T reg และ อัตราส่วนกับจำนวน CD4+ T cell ทั้งหมดในผู้ป่วยที่เป็นก้อนเนื้องอก 22 ราย, 16 ราย ในจำนวนนี้มีเนื้องอกแข็งระยะลุกลามที่ไม่สามารถรักษาได้ การบำบัดด้วย Arabinoxylan เป็นเวลา 2 เดือนส่งผลให้จำนวนเซลล์ CD4+ T cell เพิ่มขึ้น และจำนวนเซลล์ T reg ลดลง พบการเพิ่มขึ้นของอัตราส่วนค่าเฉลี่ย CD4+ T cell / T reg อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p<0.025)



#### (6) Macrophages

ยังมีงานศึกษาว่า Arabinoxylan สามารถกระตุ้นการทำงานของมาโครฟาจในหนู<sup>(263)</sup> และการเพิ่มกิจกรรม phagocytic ของ phagocytes ของมนุษย์ (นิวโทรฟิลและโมโนไซต์) พบว่าสามารถเพิ่มการเก็บกิน (phagocytosis) ของ Escherichia coli (E. coli) และกระตุ้นให้เกิดการระเบิดของออกซิเดชัน (Oxidative burst) รวมถึงการเพิ่มการเหนี่ยวนำไซโตไคน์ที่มีนัยสำคัญ ได้แก่ TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 และ IL-10<sup>247</sup> สิ่งนี้ชี้ให้เห็นว่า Arabinoxylan เป็นสารที่สามารถปรับการทำงานของเซลล์ฟาโกไซติกและอาจเป็นประโยชน์สำหรับผู้ป่วยที่มีภาวะภูมิคุ้มกันบกพร่องเช่นในผู้ป่วยมะเร็ง

#### (7) Interferons (IFN)

เป็นที่ทราบดีว่า IFN- $\gamma$  และ IFN- $\gamma$  นั้นมีฤทธิ์ต้านมะเร็ง<sup>238-241</sup> งานทดลองในหนูที่เป็นมะเร็ง Erlich การรักษาด้วย MGN-3<sup>242</sup> แสดงให้เห็นระดับที่เพิ่มขึ้นของการผลิต IFN- $\gamma$  ( $p < 0.01$ ) งานศึกษาในมนุษย์ก็เช่นกัน มีงานวิจัยที่แสดงว่า Arabinoxylan สามารถเพิ่มการผลิต IFN- $\gamma$  ได้<sup>139-140</sup> และกระตุ้นการผลิต IFN- $\gamma$  ของเซลล์ CD4+T cell ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย DC<sup>154</sup> ยิ่งไปกว่านั้น Arabinoxylan ยังชักนำให้เกิดการผลิต IFN- $\gamma$  โดย DC ของมนุษย์ (รูปที่ 4)<sup>228</sup> ในทำนองเดียวกันพบระดับ IFN- $\gamma$  ที่เพิ่มขึ้นในผู้ป่วย myeloma หลายรายในช่วง 2 เดือนหลังการรักษาด้วย Arabinoxylan<sup>243</sup>

#### (8) Interleukins

ไซโตไคน์ IL-2 และ IL-12 เป็นตัวแทนของไซโตไคน์ต้านมะเร็งหลักในมนุษย์ Arabinoxylan แสดงให้เห็นถึงคุณสมบัติการกระตุ้น DC ในหลอดทดลองและ ส่งผลให้การผลิต IL-2 เพิ่มขึ้น<sup>154</sup> นอกจากนี้ Arabinoxylan ยังแสดงให้เห็นว่าสามารถเพิ่มการผลิต IL-12 ในผู้ป่วยมะเร็งไขกระดูกหลายราย 30 ราย ผู้ป่วยได้แสดงให้เห็นถึงการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญของ IL-12 ที่หนึ่งเดือนหลังการกิน Arabinoxylan ที่ 2 เดือน ( $p \leq 0.001$ )

#### 4.4.2 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดต่อไม่เรื้อรัง โรคอ้วน โรคเบาหวาน และโรคทางเมตาบอลิก

โรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs (Non-communicable diseases) เป็นสาเหตุการตายอันดับหนึ่งของคนไทย โดยมีคนไทยป่วยเป็นโรค NCDs ถึง 14 ล้านคน เสียชีวิตปีละกว่า 300,000 คน และคาดว่าจะมีแนวโน้มที่จะเพิ่มมากขึ้นในทุกๆ ปี สาเหตุหลักเกิดจากพฤติกรรมเสี่ยงที่ไม่เหมาะสมเช่นการกินอาหารที่มากเกินไป การขาดการออกกำลังกาย นำไปสู่กลุ่มโรคต่างๆเช่น Metabolic syndrome โรคอ้วน (Obesity) โรคเบาหวาน (Diabeties) โรคไขมันคั่งในตับ (Metabolic associated fatty liver disease) เป็นต้น สาร RBAC เป็นสารที่ถูกนำมาศึกษาใช้ในคนไข้กลุ่มโรคไม่ติดต่อเรื้อรังดังต่อไปนี้

#### (1) Metabolic syndrome and Obesity

ภาวะเมตาบอลิกซินโดรม คือ ภาวะที่เกิดจากระบบการเผาผลาญของร่างกายทำงานผิดปกติไป ทำให้เกิดภาวะอ้วนลงพุง น้ำหนักตัวเกิน น้ำตาลในเลือดสูง ความดันโลหิตสูง และไขมันในเลือดสูง ซึ่งภาวะต่างๆ เหล่านี้ เมื่อนานเข้าก็จะส่งผลให้เกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด โรคหลอดเลือด

สมอ่งที่ทำให้เป็นอัมพฤกษ์ อัมพาต ตามมาได้ เกณฑ์การประเมินว่าผู้ป่วยมีภาวะเมตาบอลิกซินโดรม จะต้องพิจารณาถึงความผิดปกติ ว่าต้องมีอย่างน้อย 3 ใน 5 ข้อ ดังต่อไปนี้

- (1.1) ความยาวรอบเอว ชาย  $\geq 36$  นิ้ว หรือ 90 เซนติเมตร และหญิง  $\geq 32$  นิ้ว หรือ 80 เซนติเมตร
- (1.2) ระดับน้ำตาลหลังอดอาหาร  $\geq 100$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร หรือ ได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคเบาหวาน
- (1.3) ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด (TG)  $\geq 150$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร
- (1.4) ระดับ HDL คอเลสเตอรอล  $< 40$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศชาย และ  $< 50$  มิลลิกรัมต่อเดซิลิตรในเพศหญิง
- (1.5) ระดับความดันโลหิต  $\geq 130/85$  มิลลิเมตรปรอท หรือได้รับการรักษาภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะเมตาบอลิกซินโดรมมีสาเหตุหลักมาจากพฤติกรรมเสี่ยงที่ส่งผลเสียต่อสุขภาพ เช่นการบริโภคอาหารที่มีพลังงานสูงจนเกิดความจำเป็น รับประทานอาหารหวาน และขาดการออกกำลังกาย เป็นสาเหตุหลักที่นำไปสู่โรคอ้วน Obesity

Obesity หรือโรคอ้วน องค์การอนามัยโลกได้มีการแบ่งเกณฑ์ค่าระดับดัชนีมวลกาย (BMI) เพื่อใช้เป็นแบบคัดกรองภาวะน้ำหนักเกินและโรคอ้วน โดยค่าดัชนีมวลกาย มากกว่าหรือเท่ากับ 25 กก./ตร.เมตรแสดงว่า เริ่มมีภาวะน้ำหนักเกิน และค่าดัชนีมวลกายที่ 30 กก./ตร.เมตร หมายถึง อ้วน สำหรับประชากรในเอเชีย มีข้อเสนอจุดตัดในการแบ่งกลุ่ม โดยที่ค่าดัชนีมวลกาย ที่ 23 กก./ตร.เมตร หมายถึง ภาวะน้ำหนักเกิน และค่าดัชนีมวลกายที่ 25 กก./ตร.เมตร คืออ้วน

Arabinoxylan (AX) ที่ผ่านกระบวนการได้ซึ่งเป็นเส้นใยชนิดที่ละลายน้ำได้ซึ่งสกัดรำข้าว สามารถลดการตอบสนอง Postprandial ในคนภาวะน้ำตาลในเลือดปกติ<sup>244</sup> และการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ดีขึ้นในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2<sup>245</sup> ยิ่งไปกว่านั้นยังการศึกษาล่าสุดยังแสดงให้เห็นว่าการกิน Arabinoxylan ทำให้มีการเพิ่มขึ้นอีกด้วยความเข้มข้นของฮอร์โมน orexigenic ghrelin ในพลาสมา<sup>(246)</sup> นอกจากนี้การบริโภคใยอาหารยังทำให้การดูดซึมสารอาหารหลักช้าลงและควบคุมอินซูลินได้เพิ่มความรู้สึกอิ่มได้มากขึ้น มีผลต่อการควบคุมอาหาร Leptin, Adiponectin ที่ถูกหลั่งออกมาโดยเนื้อเยื่อไขมันและมีบทบาทสำคัญในสภาวะสมดุลของพลังงาน การเผาผลาญกลูโคสและไขมัน เลปตินทำหน้าที่เป็นสัญญาณ Anorexigenic ผ่านทางไฮโปทาลามัส เลปตินจะเพิ่มขึ้นในภาวะอ้วนและภาวะดื้อต่ออินซูลิน ซึ่งอาจสะท้อนถึงการดื้อต่อเลปติน นอกจากนี้ระดับ Adiponectin จะลดลงในคนอ้วนและคนที่ดื้อต่ออินซูลิน และนำไปสู่การเป็นโรคเบาหวานประเภท 2 ระดับอะดิโพเนคติน(Adiponectin) ที่สูงจะสัมพันธ์กับการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดที่ดีขึ้น ส่งเสริมให้ระดับไขมันให้ดีขึ้นและลดการอักเสบในสตรีที่เป็นโรคเบาหวาน<sup>247</sup> ในส่วนของ Resistin มีความสัมพันธ์กับการอักเสบและอาจเป็นตัวทำนายภาวะหลอดเลือดแข็งตัวได้มนุษย์<sup>248</sup> การศึกษาบางชิ้นยังกล่าวถึงระดับ Resistin Level ที่สูงขึ้นด้วยพบในผู้ป่วยโรคเบาหวานอีกด้วย<sup>249</sup>

## (2) Diabetes

เบาหวาน (Diabetes) เป็นโรคในกลุ่มของโรคไม่ติดต่อเรื้อรังหรือNCDs ที่มี Prevalence ที่เพิ่มขึ้น ทุกปี การเกิดโรคแทรกซ้อนจากเบาหวานนำไปสู่สาเหตุของการเสียชีวิตและภาวะทุพพลภาพ เช่น การเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง และหลอดเลือดดำส่วนปลายตีตันทำให้ต้องตัดขา การป้องกันการเกิดโรคเบาหวานจึงมีความสำคัญ โรคเบาหวานมีหลายชนิด ทั้งปัจจัยทางพันธุกรรมและการใช้ชีวิตแบบเนืองนิ่ง หรือ Sedentary Lifestyle ส่วนใหญ่แล้วสาเหตุของเบาหวานเกิดจาก ความผิดปกติของการทำงานของฮอโมนที่ชื่อว่า อินซูลิน (Insulin) ซึ่งโดยปกติแล้วร่างกายของคนเราจำเป็นต้องมีอินซูลิน เพื่อนำน้ำตาลในกระแสเลือดไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ ของร่างกาย โดยเฉพาะสมองและกล้ามเนื้อ

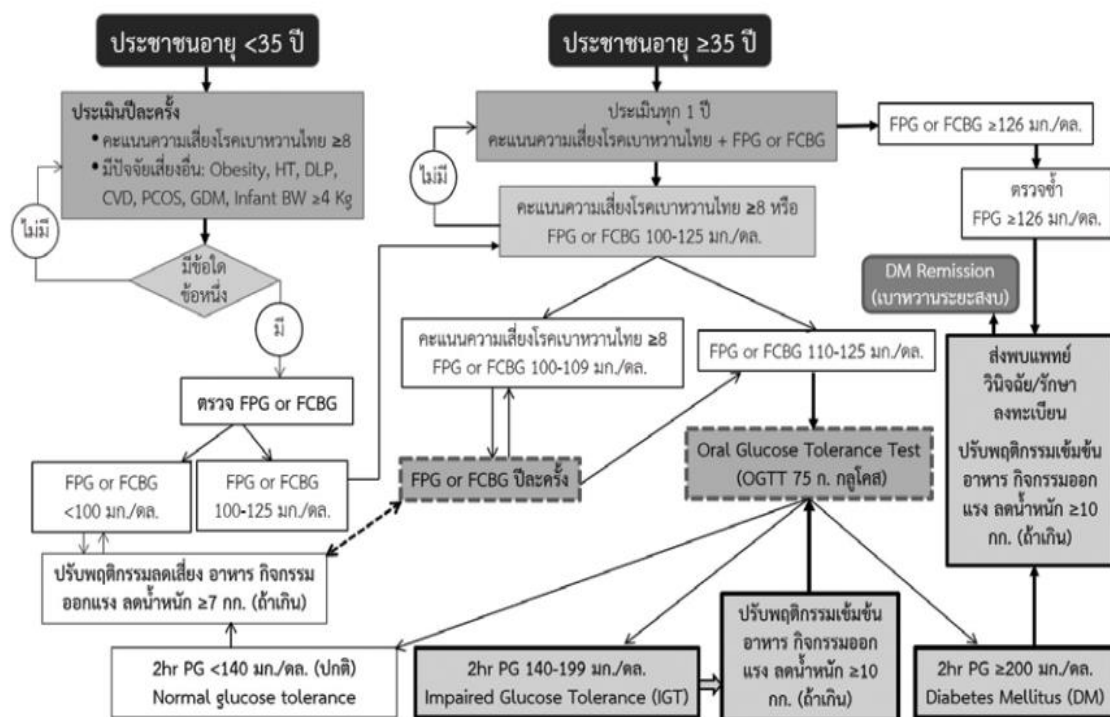
ในภาวะที่อินซูลินมีความผิดปกติ ไม่ว่าจะเป็นการลดลงของปริมาณอินซูลินในร่างกาย หรือการที่อวัยวะต่าง ๆ ของร่างกายตอบสนองต่ออินซูลินลดลง (หรือที่เรียกว่า ภาวะดื้ออินซูลิน) จะทำให้ร่างกายไม่สามารถนำน้ำตาลที่อยู่ในกระแสเลือดไปใช้ได้อย่างเต็มประสิทธิภาพ ทำให้มีปริมาณน้ำตาลคงเหลือในกระแสเลือดมากกว่าปกติ เมื่อเรารับประทานอาหาร ปริมาณของกลูโคสจากอาหารที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ กระแสเลือด จะแสดงออกมาเป็นค่าระดับน้ำตาลในเลือด หลังอาหาร (postprandial blood glucose) โดยเฉพาะ

การบริโภคอาหารที่มีค่าดัชนีน้ำตาลสูง ก็จะทำให้เกิด การแสดงค่าระดับน้ำตาลในกระแสเลือดสูงตามไปด้วย สำหรับกลไกการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดนั้น ในคน สุขภาพปกติทั่วไปร่างกายจะเกิดการหลั่งฮอโมน อินซูลิน (insulin) สูงขึ้นและลดการหลั่งฮอโมนกลูคากอน (glucagon) ลงหลังจากมื้ออาหาร ทั้งนี้ เพื่อลดการสร้าง กลูโคสจากตับและเพิ่มการเก็บสะสมกลูโคสจากอาหาร เข้าสู่เนื้อเยื่อ

ทำให้ระดับน้ำตาลในกระแสเลือดที่มี ปริมาณสูงขึ้นจากอาหารลดลงจนเข้าสู่ช่วงปกติภายใน เวลา 2 ชั่วโมง ซึ่งในคนปกติควรมีระดับน้ำตาลในเลือด สูงสุดหลังรับประทานอาหารเช้าไม่เกิน 140 มิลลิกรัม/ เดซิลิตร (มก./ดช.)

ส่วนในผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2 หรือ ผู้ที่กำลังอยู่ในระยะก่อนเป็นเบาหวาน (prediabetes) นั้น ร่างกายจะเกิดความผิดปกติในการหลั่งอินซูลิน ทำให้ไม่สามารถควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดได้ส่งผลให้ เกิดความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในกระแสเลือดและ ก่อให้เกิดภาวะน้ำตาลในเลือดสูง (hyperglycemia) ความแปรปรวนของระดับน้ำตาลในเลือดและ การมีกลูโคสในเลือดที่สูงนั้น นำไปสู่การสร้างสารอนุมูลอิสระในร่างกายโดยเฉพาะซูเปอร์ออกไซด์แอนไอออน ซึ่งเกิดผ่านกระบวนการลูกโซ่ของการขนส่ง อิเล็กตรอน (electron transport chain) ในส่วนไมโทคอนเดรียของเซลล์<sup>250</sup> โดยจากการศึกษาพบว่าระดับ ของกลูโคสที่สูงในเลือดสามารถนำไปสู่การเกิดกระบวนการ ออกซิเดชันของลิพิดบนเยื่อหุ้มเซลล์ โปรตีน ไกลโป โปรตีน และ ดีเอ็นเอ รวมถึงเหนี่ยวนำให้เกิดการอักเสบ ขึ้นภายในร่างกาย นอกจากนี้ การศึกษาในมนุษย์ยัง พบว่าภาวะดังกล่าวนำไปสู่การเพิ่มความดันโลหิต การ แข็งตัวของเกล็ดเลือด และลดการทำงานของเซลล์เยื่อ ผนัง หลอดเลือด จึงเป็นการเพิ่มความเสี่ยงในการเกิด ภาวะแทรกซ้อนของหัวใจและหลอดเลือดได้โดยเฉพาะ ในกลุ่มผู้ป่วยเบาหวานชนิดที่ 2

การวินิจฉัยเบาหวานตามแนวทางเวชปฏิบัติสำหรับโรคเบาหวาน โดยราชวิทยาลัยอายุรแพทย์แห่งประเทศไทย 2566 มีดังต่อไปนี้ 1. น้ำตาลหลังอดอาหารข้ามคืน (มากกว่า 8 ชั่วโมง) มากกว่า หรือ เท่ากับ 126 มิลลิกรัม/เดซิลิตร หรือ 2. น้ำตาล 2 ชั่วโมง หลังทดสอบความทนของกลูโคส (oral glucose tolerance test) มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก/ดล หรือ 3. น้ำตาลเวลาใดเวลาหนึ่ง มากกว่าหรือเท่ากับ 200 มก/ดล ร่วมกับมีอาการของเบาหวาน เช่น ปัสสาวะบ่อย กระหายน้ำบ่อย ตามัว อ่อนเพลีย นน.ลด หรือ 4. น้ำตาลสะสม (HbA1c) มากกว่าหรือเท่ากับ 6.5 % ปัจจุบันเราทราบว่าเบาหวานหากค้นพบและรักษาตั้งแต่เริ่มแรกหรือในช่วง Prediabetes ตัวโรคจะสงบลงและหายได้ Diabetes Remission ปัจจุบันอุบัติการณ์เบาหวานชนิดที่2 เพิ่มขึ้น ตามคำแนะนำการคัดกรองเบาหวานจึงเข้มงวดมากขึ้นดังนี้



แผนภูมิที่ 1. แนวทางการคัดกรองโรคเบาหวานในประเทศไทย ผู้ใหญ่อายุ 15 ปีขึ้นไป (CVD = cardiovascular diseases; HT = hypertension; DLP = triglyceride ≥250 มก./ดล. และ/หรือ HDL-cholesterol <35 มก./ดล.; PCOS = polycystic ovarian syndrome; GDM = gestational diabetes mellitus; BW = body weight; FPG = fasting plasma glucose; FCBG = fasting capillary blood glucose; 2hr PG = 2 hour postprandial glucose)

ภาพที่ 4.11 แนวทางการคัดกรองโรคเบาหวานในประเทศไทย ผู้ใหญ่อายุ 15 ปีขึ้นไป

มีรายงานวิจัยที่ทดลองทั้งในสัตว์ทดลองและในมนุษย์ที่พบว่า Arabinoxylan สามารถช่วยป้องกันการเกิดโรคเบาหวานได้ ผลลัพธ์จากการย่อยสลายของสารอะราบิโนไซแลนด้วยเอนไซม์ไซลาเนส ในลำไส้เป็นอะราบิโนออกซีแลน โอลิโกแซ็กคาไรด์ Arabinoxylan oligosaccharide จัดเป็นพรีไบโอติกคือชนิดหนึ่งซึ่งช่วยให้สุขภาพลำไส้ทำงานดีขึ้น ช่วยสร้าง Short chain fatty acid และลดการดูดซึมกลูโคสเข้ากระแสเลือด<sup>251</sup>

ตารางสรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการป้องกันการเกิดโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs (Non-communicable diseases) ในกลุ่ม Metabolic Syndrome, Obesity และ Diabetes

ตาราง 4.7 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการป้องกันการเกิดโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs การทดลองในสัตว์ทดลอง

<p>Ohara et al. และคณะทำการทดลองในหนูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานโดย streptozotocin-induced diabetic</p>	<p>ในการศึกษา ให้หนูที่เป็นโรคเบาหวานได้รับ RBAC 0.5 กรัม/กิโลกรัม ผ่านทางท่อกระเพาะอาหารเป็นเวลาสองเดือน เปรียบเทียบกับหนูเบาหวานที่ได้รับการควบคุมโซเดียมอัลจินต 0.5%<sup>2</sup> [80]</p> <p>หนูที่ได้รับ RBAC แสดงให้เห็นว่ามีความต้องการปริมาณน้ำลดน้อยลงอาการปัสสาวะบ่อยลดลง ยิ่งไปกว่านั้นหนูที่เลี้ยงด้วย RBAC มีไตรกลีเซอไรด์ คอเลสเตอรอลรวม โปรตีนทั้งหมด และสังกะสีลดลงอย่างมีนัยสำคัญ (<math>p &lt; 0.05</math>)</p> <p>อย่างไรก็ตามน้ำหนักมวลกายระดับน้ำตาลในเลือดและอินซูลินไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างสองกลุ่ม [85]</p>
<p>การศึกษาต่อเนื่องของ Ohara et al. และคณะทำการทดลองในหนูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานโดย streptozotocin-induced diabetic</p>	<p>หนูที่ถูกเลี้ยงด้วยอาหารทดลองที่มีเซลลูโลสเพียง 1.7% หรือเซลลูโลส 1.7% และ 1% RBAC เป็นเวลา 60 วัน หนูที่เป็นเบาหวานที่เลี้ยงด้วย RBAC เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม มีระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ (<math>p &lt; 0.05</math>) ที่ 30 นาที<sup>252</sup></p> <p>ระดับคอเลสเตอรอลรวม (<math>p &lt; 0.05</math>) ในหนูเบาหวานที่เลี้ยงด้วย RBAC ต่ำกว่ากลุ่มควบคุมอาหาร [86].</p>

ตาราง 4.8 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการป้องกันการเกิดโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs การทดลองในมนุษย์

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	จุดประสงค์การทดลอง	รูปแบบการทดลอง	ผลที่ได้
Arabinoxylan fiber, a byproduct of wheat flour processing, reduces the postprandial glucose response in normoglycemic subjects <sup>1,2</sup> Zhong X Lu <sup>253</sup>	เพื่อตรวจสอบว่า AX สามารถช่วยการตอบสนองของกลูโคสและการหลังอินซูลินภายหลังการรับประทานอาหารในคนที่มีสุขภาพดี	อาสาสมัครที่มีสุขภาพดีจำนวน 14 คน รับประทานอาหารเช้า 3 มื้อ(3วัน) ได้แก่อาหารเป็นขนมปังที่มีเส้นใยที่อุดมด้วย AX 0, 6 และ 12 กรัมตามลำดับ สุ่มมื้ออาหารตามลำดับทุกเช้า เจาะเลือดเพื่อดู Postprandial glucose (30,60,90,120 min) และ Insulin level (30,60,90,120 min) เปรียบเทียบอาหารเป็นขนมปังควบคุมที่มี AX 0 g	เมื่อควบคุมที่มีเส้นใย AX 0 กรัม ความเข้มข้นของ Postprandial glucose จะสูงที่สุดที่ 30 นาที หลังจากนั้นจะลดลงเมื่อเทียบกับ อาหารที่มีเส้นใยอุดมด้วย AX 6 และ 12 กรัมจะมี Postprandial glucose ต่ำกว่าอย่างมีนัยสำคัญ ( $6.3 \pm 1.3$ เทียบกับ $7.2 \pm 1.0$ มิลลิโมล/ลิตร, $P < 0.01$ ; $5.9 \pm 0.9$ เทียบกับ $7.2 \pm 1.0$ มิลลิโมล/ลิตร, $P < 0.001$ ตามลำดับ)  พื้นที่ใต้กราฟที่แสดงการเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคส (IAUC) ได้ 20.2% (95% CI: 5.8%, 34.7%; $P < 0.01$ ) และ 41.4%(25.9%, 56.8%; $P < 0.001$ ) ซึ่งต่ำกว่าในมื้ออาหารที่มี AX 6 และ 12 g เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในขณะที่ IAUC สำหรับอินซูลินอยู่ที่ 17.0% (2.0%, 32.1%; $P < 0.05$ ) และ 32.7% (18.8%, 46.6%; $P < 0.001$ ) ต่ำกว่าตามลำดับ
Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with Type II diabetes ZX Lu <sup>1</sup> , KZ Walker <sup>2*</sup> , JG Muir <sup>3</sup> and K O’Dea <sup>4</sup> <sup>254</sup>	เพื่อตรวจสอบว่าการเสริมอาหารด้วยเส้นใยที่อุดมด้วยอาราบินอกซ์แลน (AX) จากข้าวสาลีจะช่วยการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ป่วยโรคเบาหวานประเภท II หรือไม่	การทดลองเป็นการทดลองแบบสุ่ม RCT crossover ในผู้ป่วยเบาหวานประเภท II สูงอายุที่มีน้ำหนักเกินร่วมด้วย ติดตามผลสองช่วง ในระยะเวลา 5 สัปดาห์ โดยกลุ่มทดลองได้ AX 14-17g ในรูปแบบ AX-ขนมปังและมัฟฟิน (โฮลวีต 50%, แป้งขาว 36%, เส้นใย AX 14%) (AXอาหาร) กลุ่มควบคุมได้เอาอาหารตามปกติและมีขนมปังและมัฟฟิน (50% ทั้งหมด ข้าวสาลี, แป้งขาว 50%) ผู้ทดลองเขียนไดอารี่อาหาร 7 วันเสร็จแล้ว ที่สัปดาห์ที่ 0 และ 5 มีการเก็บเลือดเพื่อพิจารณา Fasting and postprandial glucose อินซูลิน ฟรุกโตซามีน และไขมันในเลือด วัดความดันโลหิต น้ำหนักตัว และไขมันในร่างกายด้วย อูจจาระ 24 ชั่วโมง มีการชั่งน้ำหนักและวิเคราะห์หาโพสตีแซ็กคาไรด์ในอูจจาระ	-การบริโภคอาหาร AX ช่วยเพิ่มปริมาณอูจจาระได้ 61.5 (0.2–122.8) กรัม/วัน( $P \frac{1}{4} 0.05$ ) บนพื้นฐานน้ำหนักเปียก -ลด Fasting plasma glucose อย่างมีนัยสำคัญและ Postprandial glucose 2 ชั่วโมง อินซูลิน 2 ชั่วโมง และฟรุกโตซามีนในซีรัมได้ ( $P \frac{1}{4} 0.002, 0.000, 0.015$ และ $0.02$ ตามลำดับ) -ไขมันในเลือด น้ำหนักตัว มวลไขมัน และความดันโลหิต ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง สรุป: การเสริมไฟเบอร์ที่อุดมด้วย AX 15 กรัม/วัน สามารถปรับปรุงการควบคุมระดับน้ำตาลในเลือดในผู้ที่เป็โรคเบาหวานประเภท II ได้อย่างมีนัยสำคัญ

ตาราง 4.8 (ต่อ)

เรื่องและผู้ ทำการศึกษา	จุดประสงค์การทดลอง	รูปแบบการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Effects of wheat bran extract rich in arabinoxylan oligosaccharides and resistant starch on overnight glucose tolerance and markers of gut fermentation in healthy young adults Elin V<sup>255</sup></p>	<p>ศึกษาประโยชน์ทางเมตาบอลิซึมที่อาจเกิดขึ้นของสารสกัดรำข้าวสาลีที่อุดมด้วย AXOS (WBE) เพียงอย่างเดียว เทียบกับResistance starch ในผู้ที่มีสุขภาพดี</p>	<p>การทดลองแบบExperimental study ในคนสุขภาพดี จำนวน 19คน อายุ20-35 ปีไม่มีโรคประจำตัว ได้รับผลิตภัณฑ์อ้างอิงขนมปังแบ่งสาลีขาวอ้างอิง (WWB)และทดสอบ WWB เสริมด้วย (2) AXOS และ RS (WWB + AXOS + RS), (3) เนื้อหาที่เพิ่มขึ้นของ AXOS (WWB + hiAXOS)หรือ (4) อาร์เอส (WWB + hiRS)ในช่วงเย็น และทั้งหมดได้รับอาหารเช้าที่ได้มาตรฐานในเวลาต่อมา มีการสุ่มตัวอย่างเลือดเพื่อตรวจดูกลูโคสเป็นเวลา 3 ชั่วโมง, อินซูลิน, nonesterified fatty acids, เปปไทด์คล้ายกลูคากอน (GLP)-1 และ GLP-2 ไขมันหัวใจไฮโดรเจน (H2) และสั้นกรดไขมันสายโซ่ (SCFA)ที่ถูกวัดเป็นเครื่องหมายของการหมักในลำไส้ และความอยากอาหาร</p> <p>* (1) WWB มี AX 0 g (2) WWB+AXOS+RS มี AX 8.9 g (3) WWB+hiAXOS มี AX 18.4g (4) WWB+hsRS มี AX 0 g</p>	<p>-AXOS ทำให้การตอบสนองของกลูโคส 3 ชม. ลดลงและเป็นแบบdose dependent -ดัชนีความไวของอินซูลินหลังอาหารเช้าดีขึ้นในตอนเช้า หลังจากได้ WWB + hiAXOS ในมือเย็น -เพิ่มขึ้นของ H2 ในลมหายใจ และ ความเข้มข้น SCFA เพิ่มขึ้นในตอนเช้าในกลุ่มที่ได้มือที่มี AXOS หลังอาหารเช้า บทรูป การศึกษาครั้งนี้บ่งชี้ว่า AXOS มีศักยภาพในการเพิ่มความทนทานต่อกลูโคสตลอดช่วงกลางวันและสามารถเพิ่มความไวของอินซูลินและการหมักของลำไส้เพิ่มขึ้น</p>

ตาราง 4.8 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	จุดประสงค์การทดลอง	รูปแบบการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Effects of concentrated arabinoxylan and b-glucan compared with refined wheat and whole grain rye on glucose and appetite in subjects with the metabolic syndrome: a randomized study ML Hartvigsen<sup>257</sup></p>	<p>เปรียบเทียบผลของเส้นใยอาหารและธัญพืชไม่ขัดสีต่อการตอบสนองของกลูโคส และฮอร์โมนความอยากอาหารในคนที่มีภาวะเมทาบออลิกซินโดรม (MetS)</p>	<p>RCT, Crossover ทำในอาสาสมัคร 15 คนที่มี MetS ทำการให้ ขนมปังให้คาร์โบไฮเดรตที่ย่อยได้ 50 กรัม: 1ขนมปังโฮลวีตที่มีอาราบิโนซิลแลนเข้มข้น (AX 7.1g) หรือ2ปีกลูแคน (BG 4.2g), 3ขนมปังไรย์พร้อมเมล็ดพืช (RK) และ 4ขนมปังโฮลวีต (WB) เป็นตัวควบคุม เก็บตัวอย่างเลือดเป็นเวลา 270 นาทีเพื่อตรวจวัดกลูโคส อินซูลิน และGlucagon like peptide, glucose-dependent insulintropic peptide (GIP) และเกรลิน คะแนนความอยากอาหารที่ไม่จำกัดอาหาร270 นาทีหลังมื้ออาหารทดสอบ</p>	<p>AX ช่วยลดเพียงค่าสูงสุดของกลูโคส (glucose peak value) (P&lt;0.001) WB, BG และ RK กระตุ้นให้เกิดการตอบสนองระดับน้ำตาลในเลือดเริ่มต้นที่ต่ำกว่า AX(P&lt;0.001) ในขณะที่ RK ลดอินซูลินมากที่สุด (P&lt;0.001) และการตอบสนองของ GIP (Po0.001) เมื่อเทียบกับขนมปังชนิดอื่นๆ BG ลดการตอบสนองของอินซูลินมากกว่า AX (P&lt;0.001) AX, BG และ RK เพิ่มความรู้สึกอิ่ม (P&lt;0.001) มากกว่า WB แต่ไม่แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญ สรุป: BG และ RK มีผลดีต่อการตอบสนองของกลูโคส ในขณะที่ AX มีผลเฉพาะกับ Postprandial glucose</p>



#### 4.4.3 การนำไปใช้ทางคลินิกในการส่งเสริมสุขภาพลำไส้และMetabolic syndrome

จุลินทรีย์ในลำไส้ หรือ Gut microbiota มีบทบาทสำคัญต่อร่างกาย โดยช่วยในการย่อยและดูดซึม สารอาหาร ช่วยสร้างวิตามิน ช่วยกระตุ้นการสร้างภูมิคุ้มกันของร่างกาย และช่วยปกป้องร่างกายจาก การบุกรุกโดยเชื้อโรคนอก ชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ที่เปลี่ยนแปลงไปยังมีความสัมพันธ์กับการเกิด โรคอ้วนและ ภาวะดื้ออินซูลิน โดยทำให้ร่างกายได้พลังงานจากการย่อยอาหารมากขึ้นและนำพลังงาน ส่วนเกินไปเก็บสะสม ในรูปไขมันในร่างกายเพิ่มขึ้น ทำให้เกิดโรคกลุ่มMetabolic syndrome ต่างๆเช่นโรคอ้วน โรคเบาหวาน และ โรคไขมันในเลือดสูงตามมา ไขมันที่มากขึ้นจะเข้าไปสะสมในตับก่อนให้เกิดโรคMetabolic-associated fatty live disease (MAFLD) หรือ non-alcoholic fatty liver disease(NAFLD)

มีศึกษาเปรียบเทียบชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ Ley และคณะ<sup>259</sup> เป็นกลุ่มแรกที่ได้สรุปว่าจุลินทรีย์ใน ลำไส้มีผลต่อภาวะอ้วน โดยได้ทำการทดลองในหนูอ้วน (ob/ob mice) กับหนูผอม มีการวิเคราะห์ยีน 16S rRNA ที่ได้จากจุลินทรีย์ในลำไส้ ด้วยวิธี Polymerase Chain Reaction (PCR) จากการศึกษา พบว่า ob/ob mice มี ปริมาณแบคทีเรียกลุ่ม Bacteroidetes ลดลง 50% แต่แบคทีเรียกลุ่ม Firmicutes มีปริมาณ เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับหนูผอม ต่อมา Ley และคณะ<sup>260-265</sup> ได้ศึกษาชนิดของจุลินทรีย์ในลำไส้ ที่พบในคน อ้วนเทียบกับคนผอม พบว่า คนอ้วน มีปริมาณแบคทีเรียกลุ่ม Bacteroidetes น้อยกว่า และมีแบคทีเรียกลุ่ม Firmicutes มากกว่าคนผอมในกลุ่มควบคุม ต่อมาเมื่อคนอ้วนถูก จำกัดอาหาร ให้ได้รับเฉพาะอาหารที่จำกัด ปริมาณคาร์โบไฮเดรต หรือไขมันเป็นเวลา 52 สัปดาห์พบว่าปริมาณแบคทีเรียกลุ่ม Bacteroidetes เพิ่มขึ้น ขณะที่แบคทีเรียกลุ่ม Firmicutes ลดลง โดยมีสัดส่วนของ Bacteroidetes ต่อ Firmicutes ใกล้เคียงกับ สัดส่วนที่พบในคน ผอม ผลการศึกษาในคนดังกล่าวก็ยังคงเป็นที่ถกเถียงกันเนื่องจากหลายการศึกษา ใน คน<sup>264</sup> เนื่องจากไม่พบว่าปริมาณ Bacteroidetes และ Firmicutes แตกต่างกันระหว่างคนอ้วนและคนผอม อย่างไรก็ตามการมีสมดุลจุลินทรีย์ในลำไส้ที่ดีเป็นปัจจัยหนึ่งในการป้องกันการเกิด การรั่วของผนัง ลำไส้ (gut leakiness) และเกิดภาวะ metabolic endotoxemia ตามมาได้

สาร Arabinoxylan เป็น เป็นเฮเทอโรโพลีแซ็กคาไรด์ที่ประกอบด้วยแกนหลักไซโลสและมีการเติมหมู่ อาราบิโนสและกรดเพอรูสิก เป็นDietary fiber และ Prebiotic ชั้นดีที่สามารถเป็นอาหารสำหรับ Bacteria ชนิดดีในลำไส้หรือ Probiotic ช่วยเพิ่มการผลิต SCFA และบิวเทรต<sup>264-265</sup> ปรับสัดส่วนของProbiotics สาย พันธุ์ Bacteroides, Prevotella, Roseburia และ Bifidobacterium เพิ่มการผลิต SCFAs และบิวเทรต สามารถป้องกันโรคอ้วนที่เกิดจากอาหารและเพิ่มความไวของอินซูลิน เส้นใยเหล่านี้ส่งผลต่อการผลิตไมโคร ไบโอมและ SCFA ในผู้ที่เป็โรคก่อนเบาหวาน ผู้ที่มี Metabolic syndrome มีงานศึกษาในคนที่แสดงถึง ประโยชน์ของ Arabinoxylan ดังตาราง

ตาราง 4.9 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการป้องกันการเกิดโรค Metabolic syndrome การทดลองในมนุษย์

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	จุดประสงค์การทดลอง	รูปแบบการทดลอง	ผลที่ได้
Effects of Arabinoxylan and Resistant Starch on Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Subjects with Metabolic Syndrome: A Randomised Crossover Study Stine Hald <sup>266</sup>	เพื่อเปรียบเทียบระหว่างอาหารคาร์โบไฮเดรตเพื่อสุขภาพ (HCD) N=9 คือ  อาหารที่อุดมด้วย AX 16g และ RS(DF 64g.) เมื่อเทียบกับแบบอาหาร ตะวันตกที่มีไฟเบอร์ต่ำ N=10 (WSD) (DF 17.6g) ว่าความเข้มข้นของไมโครไบโอมและ SCFA ในอุจจาระแตกต่างกันอย่างไร	RCT, open-label crossover ทำในอาสาสมัคร 22 คน อายุระหว่าง 39 ถึง 75 ปีที่มีลักษณะของ Metabolic syndrome เป็น เวลา 4 สัปดาห์ 2 ครั้ง  คัดออกผู้ที่ป็นโรคเบาหวานหรือโรคระบบทางเดินอาหาร หรือโรคตับ ต่  หลอดเลือดหัวใจ หรือโรคทางเมตาบอลิซึมที่ไม่สามารถควบคุมได้ การใช้แอลกอฮอล์ในทางที่ผิด  การใช้ยาต้านการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ทุกวัน การตั้งครรภ์และให้นมบุตรออกจากการศึกษา	อาหารที่อุดมด้วยอาราบินอกซ์แลนและแป้งที่ต้านทานสามารถเพิ่มความหลากหลายของชุมชนแบคทีเรีย  ทั้งระหว่างและภายในผู้ถูกทดสอบ สัดส่วนของ Bifidobacterium เพิ่มขึ้นในการใช้อะราบินอกซ์แลนและแป้ง Resistance ( P <0.001) ในขณะที่สัดส่วนของแบคทีเรียจำพวกบางชนิดที่เกี่ยวข้องกับชุมชนลำไส้ทำให้เกิด dysbiosis ลดลง นอกจากนี้กรดไขมันสายสั้นโดยรวมทั้งหมด ( P <0.01), อะซิเตด ( P <0.01) และความเข้มข้นของบิวเทรต ( P <0.01) สูงกว่าในอาหารที่อุดมด้วยอะราบินอกซ์แลนและแป้งที่ต้านทานต่อยาเมื่อเทียบกับผลจากการรับประทานอาหารแบบตะวันตก เมื่อสิ้นสุดการทดลอง  ความเข้มข้นของไอโซบิวทีเรต ( P = 0.05) และไอโซวาเลอเรต ( P = 0.03) ลดลงในกลุ่มที่ได้รับอะราบินอกซ์แลนและแป้งต้านทาน บ่งชี้ว่าการหมักโปรตีนลดลง  โดยสรุป ปริมาณอะราบินอกซ์แลนและแป้งที่ต้านทานต่อการเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของไมโครไบโอมและกรดไขมันสายสั้น โดยส่งผลต่อสุขภาพของลำไส้และกลุ่ม Metabolic syndrome

ตาราง 4.9 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	จุดประสงค์การทดลอง	รูปแบบการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Arabinoxylan oligosaccharides and polyunsaturated fatty acid effects on gut microbiota and metabolic markers in overweight individuals with signs of metabolic syndrome: A randomized cross-over trial Louise Kjølbæk <sup>267</sup></p>	<p>มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง การบริโภคอาหารที่สนใจ ได้แก่ สารสกัดจากรำข้าวสาลี ซึ่งอุดมไปด้วยอาราบิโนออกซีแลน โอลิโกแซ็กคาไรด์ (AXOS) (10.4 กรัม/วัน) N=28 และกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (PUFA) (3.6 กรัม/วัน) N=27 ว่าผลกระทบที่เกิดจากอาหารต่อGut microbiota และMetabolic marker ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินร่วมกับMetabolic syndromes แตกต่างกันอย่างไร</p>	<p>การทดลองแบบสุ่มRCT Crossover ในผู้อาสาสมัครน้ำหนักเกินและมีภาวะ Metabolic syndromes จำนวน 53 คน แบ่งเป็นสองกลุ่ม กลุ่มทดลองได้ (AXOS) (10.4 กรัม/วัน) N=28 และกลุ่มควบคุมกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (PUFA) (3.6 กรัม/วัน) N=27 ทดสอบ Parameter ต่างๆเช่นบันทึกการบริโภคอาหาร ตัวอย่างอุจจาระและเลือด รวมถึงข้อมูลสัดส่วนร่างกาย ประเมินอาการทางเดินอาหาร วิเคราะห์องค์ประกอบของจุลินทรีย์โดยตรวจ ยีน 16S ribosomal RNA V3eV4เป็นเวลา 12 สัปดาห์</p>	<p>การบริโภค AXOS ทำให้เกิดการเพิ่มจำนวนและความหลากหลายของ bifidogenic microbiota ในลำไส้ (p &lt;0.01) และเพิ่มสายพันธุ์แบคทีเรียที่ผลิต butyrate อย่างมีนัยสำคัญ (P &lt; 0.05) การวิเคราะห์ความหลากหลายเบต้าระบุว่าโครงสร้างของจุลินทรีย์ในลำไส้เปลี่ยนไปเป็น แต่ไม่มีปรากฏการเปลี่ยนแปลงใน Metabolic profile ใดๆ</p> <p>สรุป: การบริโภค AXOS มีผลทำให้เกิด bifidogenic และยังเพิ่มButyrate ในลำไส้ และไม่โครโบโอด้าในลำไส้ด้วยแม้ว่าใยอาหารชนิดนี้ไม่ได้ปรับพารามิเตอร์การเผาผลาญไขมันหรือกลูโคสที่เกี่ยวข้องกับกลุ่มอาการเมตาบอลิกก็ตาม การบริโภค PUFA เป็นเวลาสี่สัปดาห์ไม่ก่อให้เกิดผลกระทบใดๆ ที่ชัดเจนต่อลำไส้ องค์ประกอบของจุลินทรีย์หรือMetabolic profile ใดๆเลย</p>

ตาราง 4.9 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	จุดประสงค์การทดลอง	รูปแบบการทดลอง	ผลที่ได้
Microbial enterotypes beyond genus level: <i>Bacteroides</i> species as a predictive biomarker for weight change upon controlled intervention with arabinoxylan oligosaccharides in overweight subjects <sup>267</sup>	เพื่อตรวจสอบอิทธิพลของแอนเทอโรไทป์ (อัตราส่วน Prevotella-to-Bacteroides [P/B] ในการควบคุมน้ำหนักของผู้เข้าร่วมสัปดาห์รับสารอะราบินโนออกซีแลน โอลิโกแซ็กคาไรด์ (AXOS) และกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน(PUFA) เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ว่าด้วยอัตราส่วน P/B ที่สูงกว่า (Prevotella มีมากขึ้น ปริมาณมากกว่าแบคทีเรียยีสต์) จะทำให้ร่างกายสามารถควบคุมน้ำหนักดีขึ้นด้วยอาหารเสริม AXOS (10.4 กรัม/วัน) เมื่อเปรียบเทียบกับอาหารที่อุดมด้วย PUFA(3.6 กรัม/วัน) ที่เป็นอาหารควบคุม	ในการทดลอง RCT crossover เป็นเวลา 4 สัปดาห์ ในอาสาสมัครที่มีน้ำหนักเกิน 29 คน สุ่มเลือกบริโภคราบีโนออกซีแลน-โอลิโกแซ็กคาไรด์ (AXOS) (10.4 กรัม/วัน) จากข้าวสาลี 15 คน  กรดไขมันรำหรือกรดไขมันไม่อิ่มตัวเชิงซ้อน (PUFA) (3.6 กรัม/วัน) 14 คน	ในกลุ่มที่ใช้ AXOS (n = 15) ที่ P/B สูงแสดงให้ว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว [-0.14 กก. (95% CI: -0.67; 0.38, p = .59)] ในขณะที่กลุ่ม P/B ต่ำมีน้ำหนักเพิ่มขึ้น 0.65 กก. (95% CI: 0.16; 1.14, p = .009) พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้ P/B สูงและต่ำเป็น -0.79 กิโลกรัม (95% CI: -1.51; -0.08, P = .030)  งานศึกษานี้ยังสรุปไม่ได้แน่ชัด

ตาราง 4.9 (ต่อ)

<p>Reinforcement of intestinal epithelial barrier by arabinoxylans in overweight and obese subjects: A randomized controlled trial Arabinoxylans in gut barrier<sup>268-269</sup></p>	<p>จุดมุ่งหมายหลักของการศึกษาคือ การตรวจสอบผลของ AX ที่ส่งผลต่อการซึมผ่านของลำไส้(Intestinal permeability) จุดมุ่งหมายรอง ได้แก่ ผลของ AX ต่อการถอดรหัสยีนและการแสดงออกของโปรตีนของTight junction องค์ประกอบและกิจกรรมของจุลินทรีย์ในลำไส้ การตอบสนองของระบบภูมิคุ้มกันและ Metabolic marker ในผู้ที่มีน้ำหนักเกินและเป็นโรคอ้วน</p>	<p>ในการทดลองแบบสุ่ม RCT double-blind มีกลุ่มควบคุม อาสาสมัครที่มีน้ำหนักเกิน 47 ราย สุ่มแบ่งเป็นสามกลุ่ม กลุ่มที่ได้รับ AX 7.5 กรัม/วัน (n ¼ 16) หรือ AX 15 กรัม/วัน (n ¼ 17) หรือยาหลอก 15 กรัม/วัน (n ¼ 14) เป็นเวลา 6 สัปดาห์ ตรวจสอบความสามารถในการซึมผ่านของลำไส้โดยใช้การทดสอบ Multi-sugar test มีการวิเคราะห์การถอดรหัสยีนและการแสดงออกของเยื่อเมือกของโปรตีน TJ ,เก็บตัวอย่างอุจจาระเพื่อประเมินองค์ประกอบและ กิจกรรมของจุลินทรีย์ นอกจากนี้ มีการตรวจสอบการผลิตไซโตไคน์จาก เลือด และวัด Metabolic profile</p>	<p>ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในการซึมผ่านของทางเดินอาหาร และการแสดงออกของโปรตีน TJ หลังการเสริม AX เป็นเวลา 6 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับยาหลอก อย่างไรก็ตาม ในกลุ่ม AX 7.5 กรัม พบการถอดรหัสยีนของออกคลูตินเกิดขึ้น ในกลุ่มที่ได้ AX 15 กรัม พบการถอดความของ claudin-3 และ claudin-4 นอกจากนี้ ในกลุ่มที่ได้รับ AX 15 กรัม ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในอุจจาระลดลงหลังผ่านไป 6 สัปดาห์ ค่า pH ของอุจจาระลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และมีการเพิ่มความเข้มข้นของ SCFAs ในอุจจาระทั้ง อะซิเตด, โพรพิโอเนตและ butyrate เมื่อเทียบกับยาหลอก นอกจากนี้ การผลิต TNF<math>\alpha</math> ที่ลดลงในเลือด หลังการรักษา 15 กรัม AX ไม่พบ Metabolic profile ใดๆ เปลี่ยนแปลงสรุป: การบริโภค AX เป็นประจำส่งผลให้ Fermental profile มีประโยชน์มากขึ้นในกรณีของคนที่มีน้ำหนักเกินและคนอ้วน</p>
---	---	---	--

มีงานศึกษาอื่นๆในแง่ของประโยชน์ของ สาร Arabinoxylan ที่ทำหน้าที่เป็น Prebiotic ซึ่งมักจะเป็นโอลิโกแซ็กคาไรด์ที่ไม่สามารถย่อยได้ ซึ่งผ่านการหมักแบคทีเรียในลำไส้มี Endoxylanases ซึ่งเปลี่ยน Arabinoxylan ที่มีอยู่ตามธรรมชาติเป็น อะราบิโนซิแลน-โอลิโกแซ็กคาไรด์ (AXOS) ซึ่งมีคุณสมบัติที่พรีไบโอติกพบว่านำไปสู่การเปลี่ยนแปลงที่เป็นประโยชน์ในจุลินทรีย์ในหลอดทดลอง และในการศึกษาในมนุษย์ที่ไม่มีโรคประจำตัวใดๆ ทั้งในระยะสั้นและระยะยาว

ตาราง 4.10 สรุปงานวิจัย Experimental study ที่นำ Arabinoxylan ไปใช้ในการทำหน้าที่เป็น Prebiotic การทดลองในมนุษย์

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	วิธีการทดลอง	ผลที่ได้
<p>A randomised, double-blind, placebo controlled cross-over study to determine the gastrointestinal effects of consumption of arabinoxylan-oligosaccharides enriched bread in healthy volunteers Gemma E Walton<sup>270</sup></p>	<p>การศึกษาการแทรกแซงของมนุษย์ที่มีการควบคุมด้วยยาหลอกปกปิดสองทางได้ทดลองกับอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีจำนวน 40 คน</p> <p>เพื่อประเมินผลกระทบของการบริโภคขนมปังด้วย AXOS ที่ผลิตในแหล่งกำเนิด (ที่มี AXOS 2.2 กรัม) เปรียบเทียบกับขนมปังควบคุมประเมินความเข้มข้นของกรดไขมันในอุจจาระและ กลุ่มจุลินทรีย์ในลำไส้ ตลอดจน ระดับสารคัดหลั่งอิมมูโนโกลบูลินเอ (sIgA) ในน้ำลาย</p>	<p>ผลลัพธ์: การบริโภคขนมปังที่เสริมสมรรถนะด้วย AXOS ส่งผลให้บิวทีเรตในอุจจาระเพิ่มขึ้น และแนวโน้มในการลดไอโซวาเลเรตและกรดไขมันที่เกี่ยวข้องกับการหมักโปรตีน</p> <p>ระดับอุจจาระของบิฟิโดแบคทีเรียเพิ่มขึ้นตามขนมปังควบคุมเริ่มแรกและยังคงยกระดับตลอดการศึกษา</p> <p>ระดับแลคโตบาซิลลัสเพิ่มขึ้นตามทั้งยาหลอกและขนมปัง AXOS</p> <p>ไม่พบการเปลี่ยนแปลงในระดับ IgA ของสารคัดหลั่งในน้ำลายในระหว่างการศึกษา นอกจากนี้ยังไม่มีผลเสียต่อ</p> <p>มีรายงานอาการทางเดินอาหารระหว่างรับประทานขนมปัง AXOS</p>

ตาราง 4.10 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	วิธีการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Effects of Wheat Bran Extract Containing Arabinoxylan Oligosaccharides on Gastrointestinal Parameters in Healthy Preadolescent Children<sup>271</sup></p>	<p>การทดลองครอสโอเวอร์แบบควบคุมด้วยยาหลอกแบบสุ่มอำพรางสองฝ่ายนี้</p> <p>ประเมินผลของการบริโภค WBE ที่ 0 (กลุ่มควบคุม) หรือ AXOS 5.0 กรัม/วัน เป็นเวลา 3 สัปดาห์ในเด็กที่มีสุขภาพแข็งแรง 29 คน (8-12 ปี) ศึกษาผลที่เปลี่ยนแปลงของระดับจุลินทรีย์ในอุจจาระ กรดไขมันสายสั้น กรดไขมันสายโซ่กิ่ง แอมโมเนีย ความชื้น และ pH อุจจาระ</p> <p>เมื่อสิ้นสุดการรักษา</p>	<p>ผลลัพธ์: ระดับไบโอดีแบคทีเรียในอุจจาระปกติมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นหลังจากรับประทาน AXOS 5 กรัม/วัน การบริโภค WBE (P = 0.069) ในขณะที่ไบโอดีแบคทีเรียแสดงเป็นเปอร์เซ็นต์ของจุลินทรีย์ในอุจจาระทั้งหมดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ปริมาณ WBE 5 กรัม/วัน (P = 0.002) นอกจากนี้ ปริมาณ WBE 5 กรัม/วัน ส่งผลให้ปริมาณอุจจาระของกรดไอโซบิวทีริกลดลงอย่างมีนัยสำคัญและกรดไอโซวาเลอริก (P &lt; 0.01) Marker ของการหมักโปรตีน ปริมาณการบริโภค WBE</p> <p>ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงความรุนแรงของอาการทางเดินอาหารทั้ง 3 แบบ สำรวจ(ท้องอืด ปวดท้อง/เป็นตะคริว และอยากอาเจียน) (P &gt; 0.1)สรุป: WBE สามารถทนต่อยาได้ดีในขนาดที่สูงถึง 5 กรัม/วัน ในภาวะสุขภาพดีเด็กก่อนวัยรุ่น นอกจากนี้การบริโภค 5 กรัม/วันยังมีประโยชน์อีกด้วยผลต่อพารามิเตอร์ของลำไส้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งการเพิ่มขึ้นของระดับไบโอดีแบคทีเรียในอุจจาระเมื่อเทียบกับจุลินทรีย์ในอุจจาระทั้งหมด และการลดลงของการหมักโปรตีนในลำไส้</p>

ตาราง 4.10 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	วิธีการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Chronic consumption of a blend of inulin and rabinoxylan reduces energy intake in an ad libitum meal but does not influence perceptions of appetite and satiety: a randomised control-controlled crossover trial <sup>271-272</sup></p>	<p>Double-blind แบบสุ่ม</p> <p>การทดลองให้อาหารแบบครอสโอเวอร์ในผู้ชายที่มีสุขภาพดี (n = 20) ทดสอบว่าการให้ 8 กรัมต่อวัน I + AX เป็นเวลา 21 วันหรือการให้มอลโตเด็คซ์ทรินเป็นกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบวัดผลลัพธ์หลักคือการรับรู้ถึงความอึดและความอยากอาหาร ผลลัพธ์รองคือการบริโภคพลังงานในมื้ออาหาร ความเข้มข้นของ SCFA ในอุจจาระ และองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในอุจจาระ</p>	<p>การรับรู้ความอึดและความอยากอาหารไม่ได้รับผลกระทบจากการให้ I + AX และไม่มีผลต่อปริมาณพลังงานในมื้ออาหาร, แต่พบเพิ่มความเข้มข้นของ SCFA ในอุจจาระ และจำนวนเซลล์ของบิฟิโดแบคทีเรียเพิ่มขึ้น แลคโตบาซิลลัส และจุลินทรีย์จำพวกอื่นที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพเพิ่มขึ้นเช่นกัน</p>
<p>Wheat bran extract alters colonic fermentation and microbial composition, but does not affect fecal water toxicity: a randomized controlled trial in healthy subjects <sup>273</sup></p>	<p>การประเมินผลกระทบของ WBE ต่อMarker ของความเสี่ยง Colorectal cancer ในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี และเพื่อเชื่อมโยงผลกระทบเหล่านี้กับ Intestinal fermentationในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีทั้งหมด 20 คนในการทดลองแบบปกปิดสองทาง ครอสโอเวอร์ แบบสุ่ม และมีกลุ่มควบคุม ซึ่งอาสาสมัครWBE(AXOS) ที่รับประทานเข้าไป (10 กรัม/วัน) หรือยาหลอก (มอลโตเด็คซ์ทริน 10 กรัม/วัน) เป็นเวลา 3 สัปดาห์</p>	<p>การบริโภค WBE กระตุ้นให้เกิดการUrine 15N ไปเป็นFecal 15N มากขึ้น ซึ่งบ่งชี้ถึงการกระตุ้นกิจกรรมและ/หรือการเจริญเติบโต ของแบคทีเรียในลำไส้ใหญ่การวิเคราะห์ทางจุลินทรีย์เผยให้เห็นการกระตุ้นแบบเลือกสรรของ Bifidobacterium adolescentis นอกจากนี้ WBE เปลี่ยนแปลงรูปแบบการหมักในลำไส้และลดการหมักโปรตีนในลำไส้ได้อย่างมีนัยสำคัญความเป็นพิษต่อเซลล์และความเป็นพิษต่อพันธุกรรมของอุจจาระในน้ำไม่ได้รับการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ไม่เกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนแปลงMarker ของColorectal cancer</p>

ตาราง 4.10 (ต่อ)



เรื่องและผู้ทำการศึกษา	วิธีการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Effects of a wheat bran extract containing arabinoxylan oligosaccharides on gastrointestinal health parameters in healthy adult human volunteers: a double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over trial<sup>274</sup></p>	<p>การทดลองการแทรกแซงของมนุษย์แบบข้ามกลุ่มที่ควบคุมด้วยยาหลอก ทดสอบความทนทานและผลกระทบต่อโปรตีนในลำไส้และการหมักคาร์โบไฮเดรต</p> <p>อาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีจำนวน 63 คน บริโภค WBE (AX) 3, 10 และ 0 กรัม/วัน เป็นเวลา 3 สัปดาห์โดยสุ่ม</p> <p>ตามลำดับ โดยมีการชะล้าง 2 สัปดาห์ระหว่างแต่ละช่วงการรักษา เก็บตัวอย่างเลือดจากการอดอาหารเมื่อสิ้นสุดช่วงรันอินและเมื่อสิ้นสุดระยะเวลาการรักษาแต่ละครั้งเพื่อวิเคราะห์พารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยาและเคมีคลินิก นอกจากนี้ยังได้รวบรวมวิชาต่างๆ เก็บตัวอย่างอุจจาระเพื่อวิเคราะห์จุลินทรีย์, SCFA และ pH ใช้ตัวอย่างปัสสาวะที่รวบรวมไว้นานกว่า 48 ชั่วโมงเพื่อวิเคราะห์ p-cresol และฟินอล ผู้เข้าร่วมการทดสอบตอบแบบสอบถามโดยให้คะแนนความถี่ของการเกิดโรคและความรุนแรงของโรกระบบทางเดินอาหาร</p>	<p>การถ่ายภาพ p-cresol ในปัสสาวะลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังการบริโภค WBE ที่ 10 กรัม/วัน ระดับไบโอดีแบคทีเรียในอุจจาระเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ</p> <p>หลังจากรับประทาน WBE 10 กรัมต่อวัน นอกจากนี้ การบริโภค WBE ที่ 10 กรัม/วัน เพิ่มความเข้มข้นของ SCFA ในอุจจาระและลดลง</p> <p>pH ของอุจจาระ ซึ่งบ่งชี้ว่าการหมัก WBE ในลำไส้เพิ่มขึ้นเป็นสารที่ต้องการ ที่ 10 กรัม/วัน WBE ทำให้เกิดอาการท้องอืดเพิ่มขึ้นเล็กน้อย</p> <p>สรุป WBE สามารถทนได้ดีในขนาดสูงถึง 10 กรัม/วัน ในอาสาสมัครผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดี การบริโภค WBE/d 10 กรัม ให้ผลประโยชน์ต่อสุขภาพของลำไส้</p>

ตาราง 4.10 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	วิธีการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Effect of wheat bran derived prebiotic supplementation on gastrointestinal transit, gut microbiota, and metabolic health: a randomized controlled trial in healthy adults with a slow gut transit<sup>275</sup></p>	<p>ศึกษาว่าการบริโภค AXOS ในระยะยาวส่งผลต่อการทำงานของระบบทางเดินอาหาร (GI) อย่างไรโดยทดสอบ</p> <p>จุลินทรีย์ในลำไส้และสุขภาพการเผาผลาญ ในการสุ่ม RCT ตัวอย่าง ควบคุมด้วย ยาหลอก ปกปิดทั้งสองด้าน ในผู้ใหญ่ 48 คนที่มีระดับน้ำตาลในเลือดปกติ และระยะเวลาการขนส่งทั้งลำไส้ (WGTT) &gt;35 ชั่วโมง ดู GI function และ Metabolic health</p> <p>โดยได้รับ AXOS หรือยาหลอก 15 กรัม/วัน(มอลโตเด็กซ์ตริน) เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ผลลัพธ์หลักคือ WGTT และผลลัพธ์รองรวมอยู่ด้วย</p> <p>พารามิเตอร์ของอุจจาระ, การซึมผ่านของลำไส้, กรดไขมันสายสั้น (SCFA), องค์ประกอบของจุลินทรีย์,</p> <p>ค่าใช้จ่ายด้านพลังงาน การออกซิเดชันของสารตั้งต้น กลูโคส อินซูลิน ไขมัน ฮอโมนในลำไส้ และไขมัน</p> <p>ฟังก์ชันเนื้อเยื่อ (AT)</p>	<p>WGTT ไม่เปลี่ยนแปลง แต่ความสม่ำเสมอของอุจจาระลดลง หลังจาก AXOS 12 สัปดาห์ ของการบริโภค AXOS</p> <p>เปลี่ยนแปลงจุลินทรีย์อย่างมีนัยสำคัญโดยการเพิ่ม Bifidobacterium และลดความหลากหลายอัลฟาของจุลินทรีย์ ด้วยความแม่นยำในการจำแนกประเภทที่ดีของจุลินทรีย์โดยรวม</p> <p>ฮอโมนอินเครติน GLP-1 ลดลงหลัง AXOS เมื่อเทียบกับยา หลอก</p> <p>Energy expenditure, plasma metabolites, พารามิเตอร์ AT, SCFA และความสามารถในการซึมผ่านของลำไส้ไม่เปลี่ยนแปลง</p> <p>โดยสรุป การบริโภคสารสกัดจากรำข้าวสาลีจะเพิ่มไบโอดีแบคทีเรียในอุจจาระ โดยไม่มีผลกระทบต่อสุขภาพการเผาผลาญ พลังงานในมนุษย์ที่มีสุขภาพดี โดยเน้นว่าการขนส่งทาง GI และการเปลี่ยนแปลงนั้นสัมพันธ์กับจุลินทรีย์ในลำไส้ที่เป็นอิสระจาก Bifidobacterium</p>

ตาราง 4.10 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	วิธีการทดลอง	ผลที่ได้
<p>Tolerance of arabinoxylan-oligosaccharides and their prebiotic activity in healthy subjects: a randomised, placebo-controlled cross-over study<sup>276</sup></p>	<p>การศึกษาแบบข้ามกลุ่ม การสุ่ม มีการควบคุมด้วยยาหลอก อาสาสมัครที่มีสุขภาพดีทั้งหมด 20 คน บริโภค AXOS หรือยาหลอก 10 กรัมต่อวันเป็นเวลา 3 สัปดาห์ โดยมีช่วงพักยา 4 สัปดาห์</p> <p>ในระหว่างนั้นก่อนและหลังช่วงการบริโภคแต่ละครั้ง จะมีการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อวัดพารามิเตอร์ทางโลหิตวิทยาและชีวเคมี และตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับอาการทางเดินอาหาร นอกจากนี้ เก็บปัสสาวะ 48 ชั่วโมงเพื่อวิเคราะห์ p-cresol และฟินอล GC-MS และอุจจาระถูกรวบรวมนานกว่า 72 ชั่วโมงเพื่อการวิเคราะห์ไมโครไบโอต้าโดยใช้ PCR แบบเรียลไทม์</p>	<p>ความทนทานและผลกระทบจากพรีไบโอติกหลังการบริโภคทางปากโดยอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีของอะราบินออกซีแลน-โอลิโกแซ็กคาไรด์ (AXOS) พบว่าการเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ยังคงอยู่ในช่วงปกติ ไขมันในเลือดยังคงอยู่ไม่เปลี่ยนแปลง AXOS ไม่มีผลกระทบที่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อช่วงของอาการทางเดินอาหาร ยกเว้นอาการท้องอืดเพิ่มขึ้นเล็กน้อย ปัสสาวะ</p> <p>การขับถ่ายของ p-cresol ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้การหมักโปรตีน ลดลงอย่างมีนัยสำคัญหลังจากรับประทาน AXOS เป็นเวลา 2 สัปดาห์</p> <p>ระดับของไบโพิดแบคทีเรียเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังจากรับประทาน AXOS เป็นเวลา 2 และ 3 สัปดาห์ และหลังจากรับประทานยาหลอกเป็นเวลา 3 สัปดาห์ อย่างไรก็ตาม ผลกระทบของ AXOS ต่อไบโพิดแบคทีเรียมานั้นเด่นชัดมากกว่าผลของยาหลอก</p> <p>โดยสรุป AXOS เป็นพรีไบโอติกที่ยอมรับได้ดีที่ขนาดยา 10 กรัม/วัน ปริมาณของ AXOS เพิ่มอุจจาระ bifidobacteria และลดการขับถ่าย p-cresol ในปัสสาวะ</p>

ตาราง 4.10 (ต่อ)

เรื่องและผู้ทำการศึกษา	วิธีการทดลอง	ผลที่ได้
<p>The effect of arabinoxyloligosaccharides on gastric sensory-motor function and nutrient tolerance in man<sup>277</sup></p>	<p>เพื่อตรวจสอบว่าการเปลี่ยนแปลงระยะสั้นในการหมักลำไส้ใหญ่โดย AXOS ส่งผลต่อการทำงานของระบบรับรู้ความรู้สึกในกระเพาะอาหารและความทนทานต่อสารอาหาร/ความอึดในมนุษย์อย่างไร</p> <p>ศึกษาแบบครอสโอเวอร์แบบสุ่มแบบปกปิดครั้งเดียว โดยมีอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี 13 ราย โดยใช้เวลาทดสอบ 48 ชั่วโมง 2 ช่วงหลังจาก AXOS หรือ มอลโตเด็คซ์ทริน (ยาหลอก) โดยมีการชะล้างอย่างน้อย 1 สัปดาห์</p> <p>ในวันที่ 1 การประเมินบาโรสแตตในกระเพาะอาหารของความไวของกระเพาะอาหารต่อการขยายตัว การปฏิบัติตามข้อกำหนดของกระเพาะอาหาร และการเข้าพักของกระเพาะอาหารต่ออาหารทดสอบของเหลว ในวันที่ 2 การทดสอบความทนทานต่อสารอาหารของเครื่องดื่ม ประเมินเวลาขนส่งของ Oro-cecal และการหมักโคโลนิกร่วมกัน</p> <p>ด้วยยูไรต์ 13C-แลคโตส, การทดสอบลมหายใจ H2</p>	<p>การบริหาร AXOS แบบเฉียบพลันไม่ส่งผลกระทบต่อความไวของกระเพาะอาหารต่อการขยายตัวของ barostat ในกระเพาะอาหารหรือระยะเวลาที่พักของกระเพาะอาหาร</p> <p>การหมักลำไส้ใหญ่ที่เกิดจาก AXOS ไม่ส่งผลกระทบต่อสารอาหาร ความอดทน</p> <p>แต่พบว่าอาจมีผลเกี่ยวข้องกับระดับอาการท้องอืดที่สูงขึ้นในมนุษย์</p>

#### 4.4.5 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดต่อไม่เรื้อรังอื่นๆ

##### (1) โรคไขมันพอกตับ(NAFLD) หรือ Metabolic associated fatty liver disease

การเสริม RBAC ยังเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคไขมันพอกตับที่ไม่มีแอลกอฮอล์<sup>278</sup> อีกด้วยในกลุ่ม RCT ที่ได้รับยาหลอกแบบปกปิดสองทางเป็นเวลา 90 วัน ผู้ป่วย NAFLD จำนวน 23 รายได้รับการสุ่มกำหนดให้บริโภค RBAC หรือยาหลอก 1 กรัม/วัน ตัวชี้วัดทางชีวภาพในซีรัมได้รับการประเมินที่การตรวจวัดพื้นฐาน 45 และ 90 วัน ค่าตัวอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ( $p = 0.03$ ) ในกลุ่ม RBAC เมื่อเทียบกับยาหลอก พบการเพิ่มขึ้นของอีโอซิโนฟิล ( $p = 0.02$ ), มอนโนไซต์ ( $p < 0.001$ ) และ IL-18 ( $p = 0.03$ ) ใน กลุ่ม RBAC เปรียบเทียบกับยาหลอกในการติดตามผล 90 วัน ซึ่งบ่งบอกถึงผลกระทบทางภูมิคุ้มกันของ RBAC พบการลดลงทั้งในนิวโทรฟิลและ อัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ในกลุ่ม RBAC เปรียบเทียบกับยาหลอกก็ถูกสังเกตเช่นกัน

แม้ว่าจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ก็อาจมีความเกี่ยวข้องทางคลินิก ไม่มีเหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ที่เกิดจาก RBAC มีรายงานในการศึกษานี้ โดยรวมแล้วหลักฐานที่เป็นประโยชน์ ผลกระทบของ RBAC ในการจัดการ NAFLD มีแนวโน้มที่ดีขึ้น

##### (3) โรค Irritable Bowel Syndrome

ในการศึกษานำร่องโดย Kamiya และคณะ<sup>155</sup> ผู้ป่วย 40 รายที่มีอาการท้องเสียเด่นหรือ IBS แบบผสมได้รับการสุ่มให้รับประทานอาหารเสริม RBAC 1 กรัมหรือยาหลอกแบบผงวันละสองครั้งเป็นเวลาสี่สัปดาห์ มีการประเมินอาการ ที่ช่วงพื้นฐานและรายสัปดาห์โดยใช้ five-point Likert scale และมาตรการผลลัพธ์อื่นๆ รวมถึง โดยใช้การประเมิน รายงานด้วยตนเองแบบสอบถามก่อนและหลังการเสริม ในแง่ของ Quality of life อาการของระบบทางเดินอาหารและความวิตกกังวลได้รับ การทดสอบที่การตรวจวัดพื้นฐานและสัปดาห์ที่สี่ ผลการวิจัยพบว่า การเสริม RBAC มีประสิทธิผลในผู้ป่วย 63.2% เทียบกับเพียง 30% ในกลุ่มยาหลอก ( $p < 0.05$ ) เมื่อสิ้นสุดการศึกษา

การศึกษา ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มในซีรัมนิวโทรฟิล ( $p = 0.0184$ ) และ รายงานเม็ดเลือดขาว ( $p = 0.0384$ ) ด้วย อัตราส่วนนิวโทรฟิลต่อลิมโฟไซต์ที่ต่ำกว่าในกลุ่ม RBAC รายงานการดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญในอาการกรดไหลย้อน ( $p = 0.013$ ), ท้องร่วง ( $p < 0.001$ ) และท้องผูก ( $p < 0.024$ ) เทียบกับการตรวจวัดพื้นฐาน ไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในยาหลอก

##### (4) โรคไตเรื้อรัง Chronic Kidney Disease

ยังไม่พบประโยชน์ในแง่ของการชะลอไตเสื่อมของสารประกอบสกัดอะราบิโนไซด์ จากการค้นคว้ามีการศึกษาแบบสุ่ม ควบคุมด้วยยาหลอก ปกปิดทั้งสองด้านของ Ruben Poesen และคณะ<sup>279</sup> ในผู้ป่วย 39 รายที่มี eGFR ระหว่าง 15 และ 45 มล./นาที/1.73 ตร.ม. ผู้

ป่วยได้รับการสุ่มให้ได้รับการรักษาตามลำดับด้วยพรีไบโอติก arabinosyl oligosaccharides (AXOS) (10 กรัม วันละสองครั้ง) และมอลโตเด็กซ์ทรินเป็นเวลา 4 สัปดาห์ หรือในทางกลับกัน โดยมีช่วงพักยา 4 สัปดาห์ระหว่างช่วงการแทรกแซงทั้งสองช่วง ระดับเซรัมและการขับถ่ายของ p-cresyl sulfate, p-

cresyl glucuronide, indoxyl sulfate, trimethylamine N-ออกไซด์ และ phenylacetylglutamine ในปัสสาวะเป็นเวลา 24 ชั่วโมงในแต่ละช่วงเวลาโดยใช้ของเหลว โครมาโตกราฟี—แมสสเปกโตรมิเตอร์แบบตีคู่ นอกจากนี้ยังประเมินภาวะดื้อต่ออินซูลินอีกด้วยโดยการประเมินแบบจำลองสถานะสมดุล (HOMA-IR)

ผลการศึกษาพบว่าไม่มีผลกระทบที่มีนัยสำคัญของ AXOS ต่อเซรัม p-cresyl sulfate (P 0.42), p-cresyl glucuronide (P 0.59), indoxyl sulfate (P 0.70) Phenylacetylglutamine (P 0.41) แม้ว่าผลลดลงอย่างมีนัยสำคัญต่อเซรัม trimethylamine N-ออกไซด์ (P 0.04) ไม่มีผลของ AXOS ต่อการขับถ่ายของ p-cresyl sulfate ในปัสสาวะเป็นเวลา 24 ชั่วโมง (P 0.31), p-cresyl กลูคูโรไซด์ (P 0.23), อินดอกซิลซัลเฟต (P 0.87) และฟีนิลอะเซทิลกลูตามีน (P 0.43) หรือบน การขับถ่ายของ trimethylamine N-ออกไซด์ ในปัสสาวะ 24 ชั่วโมง (P 0.97)

นอกจากนี้ เราสังเกตว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญใน HOMA-IR (P 0.93) โดยสรุปเราไม่สามารถแสดงให้เห็นถึงอิทธิพลของพรีไบโอติก AXOS กับตัวละลายการกักเก็บยูเรียที่ได้มาจากไมโครไบโอต้าและการดื้อต่ออินซูลินใน ผู้ป่วยโรค CKD ยังไม่ได้รับการพอกไต

#### 4.4.6 การนำไปใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดเชื้ออื่นๆ

##### (1) Common cold

แม้ว่าโรคหวัดเป็นโรคติดเชื้อทางเดินหายใจทั่วไปที่สามารถหายได้เองแต่การติดเชื้อเล็กน้อยนี้อาจนำไปสู่โรคปอดติดเชื้อร้ายแรงได้ในผู้สูงอายุ มีงานศึกษาที่ทำในผู้สูงอายุ 70-95ปี จำนวน 50 คน เพื่อศึกษาประโยชน์ของการรับประทานสารประกอบสกัดอะราบิโนไซแลนดีในการป้องกันการเกิดโรคหวัด ผลจากการทำการทดลอง double-blind, cross-over RCT พบว่าพิสูจน์ว่าการรับประทานRBAC สามารถป้องกันการติดเชื้อและลดอาการของโรคหวัดได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม เมื่อรับประทานRBAC เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จากการวิเคราะห์ข้อมูลแม้ว่าผลค่ากลางของจำนวนวันในการแสดงอาการหวัดเช่นเจ็บคอง่ายจะลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ก็พบว่ากลุ่มที่ได้รับRBAC มีอาการอยู่ประมาณ 1.2วัน ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับหรือกลุ่มควบคุมที่มีอาการอยู่ 2.6 วัน<sup>280</sup>

##### (2) HIV infection

HIV เป็นเชื้อไวรัสที่ก่อให้เกิดโรคมุมคุ้มกันบกพร่อง รวมทั้งโรคเอดส์ (AIDS) คือระยะท้ายของการติดเชื้อ HIV ที่มีภูมิคุ้มกันต่ำและมีโรคแทรกซ้อนได้ เชื้อ HIV จะเข้าไปทำลายเม็ดเลือดขาวชนิดหนึ่งที่เรียกว่า CD4 (ซีดีโฟร์) ส่งผลให้ภูมิคุ้มกันโรคของร่างกายลดต่ำลง ทำให้มีโอกาสเกิดการติดเชื้อโรคฉวยโอกาสต่าง ๆ เช่น วัณโรค ปอดบวม เยื่อหุ้มสมองอักเสบ เป็นต้น รวมทั้งมะเร็งบางชนิดได้มากกว่าคนปกติ ปัจจุบันผู้ป่วยติดเชื้อ HIV ต้องกินยาต้านไวรัสไปตลอดชีวิต การนำสาร RBAC มาใช้เริ่มมีการศึกษาคุณสมบัติของสารที่เป็น anti-HIV activity โดย Ghoneum<sup>281</sup> เป็นการศึกษาในหลอดทดลอง โดยการนำเอาเลือดของคนสุขภาพดีมีทดสอบด้วยการเพาะ HIV-1 SF strains ใส่ลงไป ในหลอดทดลอง กลุ่มทดลองคือมีการใส่สาร RBAC กลุ่มควบคุมคือไม่มีการใส่สารใดๆและทำการทดสอบค่ากลางของการสร้าง HIV-1 p24 antigen ผลพบว่ากลุ่มทดลองที่ได้สาร RBAC ขนาด 12.5, 25, 50, and 100 µg/mL สามารถลดการสร้างของ HIV-1 p24 antigen ได้ 18.3%, 42.8%, 59% and 75% ตามลำดับ

การศึกษาในมนุษย์ ในการทดลองแบบสุ่มที่มีกลุ่มควบคุมแบบปกปิดสองทาง โดย Lewis และคณะ<sup>282</sup> ที่ทดสอบผลของสาร RBAC ต่อการทำงานของระบบภูมิคุ้มกัน ดับ และโตของผู้ติดเชื้อ HIV การทดลองมีการสุ่มเลือกผู้เข้าร่วม HIV+ 47 คน ที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัส (ART) ให้กิน RBAC 3 กรัม/วัน (n = 22) หรือยาหลอก (n = 25) เสริมเป็นเวลา 6 เดือน

ผู้เข้าร่วมได้รับการประเมิน ระบบภูมิคุ้มกันแยกเซลล์เตอร์ (CD)4+ T cell และ CD8+T Cell เอนไซม์ดับ และการทำงานของไตในเดือนที่3และ6 เพื่อเปรียบเทียบกับพื้นฐานเดิมของผู้ป่วยที่นำมาศึกษาและผลที่ได้พบว่าค่าดับ และไตของทั้งสองกลุ่มยังคงอยู่ในเกณฑ์ปกติตลอดการศึกษาโดยไม่มี ความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่ม อย่างไรก็ตามพบตามการเปลี่ยนแปลงเป็นเปอร์เซ็นต์ ความแตกต่างในเซลล์ CD8+ ระหว่างกลุ่ม (F[1,32] = 4.8, p = 0.04) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติโดยกลุ่มยาหลอกแสดง CD8+ ที่เพิ่มขึ้น นอกจากนี้กลุ่ม RBAC มีการแสดงการเพิ่มขึ้นในอัตราส่วน CD4+/CD8+ (+8.6%) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่ามีการลดลงของสัดส่วน CD4+/CD8+ ลดลง (-12.2%) อย่างมีนัยสำคัญทางคลินิก

แม้ว่าการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกจะไม่มากแต่การเพิ่ม จำนวนทีเซลล์ CD8+(F[1, 31] = 3.2, p = 0.085)ที่เพิ่มขึ้นภายใต้ ART ได้รับการยอมรับว่าเป็นตัวบ่งชี้การเตือนล่วงหน้าสำหรับความล้มเหลวในการรักษาในอนาคต [76] เนื่องจากการกระตุ้น CD8+ มากเกินไป ดังนั้นจึงสรุปว่า RBAC สามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้ในผู้ป่วย HIV+ <sup>282</sup>

นอกจากการศึกษาข้างต้นยังมีการดำเนินการ RCT แบบปกปิดสองทางสำหรับผู้ป่วย HIV+ ที่ใช้ RBAC โดย Cadden และคณะ<sup>283</sup> การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อตรวจสอบผลด้านการอักเสบของ RBAC ในการติดเชื้อเอชไอวีที่ได้ยาต้านไวรัสเพื่อใช้ป้องกันโรคแทรกซ้อน ในผู้ป่วยโรคเอดส์ การวิเคราะห์ตัวชี้วัดทางชีวภาพจากผู้เข้าร่วม 24 คน (RBAC = 12, ยาหลอก = 12) ประกอบด้วย hsCRP, CD14, sCD163, lipoprotein binding protein และ IL-6 ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติระหว่าง RBAC และกลุ่มยาหลอกหลังผ่านไป 12 สัปดาห์ ของการเสริม ดังนั้นการประยุกต์ใช้ RBAC ทางคลินิกกับประชากร HIV+ ประโยชน์ในการให้RBAC ในผู้ป่วยHIV จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

### (3) Chronic HCV

มีงานศึกษาวิจัยทดลองในหนู<sup>284</sup> พบว่าสาร RBAC ที่ให้ก่อนการทำการศึกษา การชักนำให้เกิดภาวะตับอักเสบด้วยการฉีดสาร D-galactosamine ในหนูกลุ่มทดลองที่ได้รับRBAC สามารถลดการเกิดตับอักเสบและมีค่าของ serum transaminase levels ลดน้อยลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสาร RBAC อย่างมีนัยสำคัญ นอกจากนี้การทดลองยังพบว่า สารRBACที่มีขนาดเล็ก(60.4 kDa)จะสามารถลดค่า serum transaminase levelsได้ดีกว่าโมเลกุลของRBAC ที่มีขนาดใหญ่(>2000 kDa)

สำหรับงานวิจัยในมนุษย์ที่เป็น non-inferiority clinical trial ทดสอบในคนไข้ที่เป็น Hepatitis C <sup>285</sup> โดยการ randomizedคนไข้ออกเป็นสองกลุ่ม กลุ่มทดลองได้รับ RBAC (n = 16, 1 g/day) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ standard treatment (pegylated interferon plus ribavirin, n = 21) ติดตามไป 3 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้ RBAC มีจำนวนviral load ลดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่ามีระดับของ IFN- $\gamma$ ที่เพิ่มมากขึ้นอย่าง

มีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่า Standard treatment ยังได้ผลการรักษาที่เหนือกว่าไม่ว่าการลดลงของระดับAST ALT และ Viral load หากแต่เมื่อเทียบราคาของการรักษาแล้ว กลุ่มที่ได้รับRBAC จะได้ค่าใช้จ่ายที่น้อยกว่าและไม่พบผลข้างเคียงของการรักษาเช่น ไข้ น้ำหนักลด และอ่อนเพลีย เป็นต้น

#### (4) Chronic fatigue syndrome

กลุ่มอาการอ่อนล้าเรื้อรัง (Chronic fatigue syndrome: CFS) เป็นหนึ่งกลุ่มอาการทั้งกายและจิตใจ ที่เกิดได้จากปัจจัยต่างๆที่หาสาเหตุได้ไม่แน่ชัด อาจเกิดจากการติดเชื้อ ระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ ฮอร์โมนในร่างกายขาดความสมดุล หรือปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพจิต ทำให้มีอาการเหนื่อยล้า อ่อนเพลีย หดเรี่ยวแรง รู้สึกไม่สบายตัว ในทางการแพทย์ปัจจุบันใช้Chalder fatigue scale Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale. J Psychosom Res 1993; 37:147–53ในการช่วยวินิจฉัยกลุ่มอาการ สำหรับการรักษานั้น การแพทย์แผนปัจจุบันใช้การทำCognitive behavioral Therapy หรือ การออกกำลังกายพบว่าทำให้อาการของ CFS ดีขึ้น และผลงานวิจัยต่างๆพบว่าผู้ป่วยที่chronic fatigue syndrome พบว่ามีNK cell activityที่ต่ำกว่าคนสุขภาพดี<sup>286</sup> การรับประทาน RBAC จะช่วยเพิ่มNK cell activities ได้ รวมไปถึงมีส่วนช่วยให้อาการเหนื่อยล้าต่างๆดีขึ้น

งานวิจัยของ McDermott et al.<sup>287</sup> ที่ทำในผู้ป่วย Chronic fatigue syndrome 71 คนโดยให้กิน RBAC supplement (n = 37) ครั้งละ 2 g 3 เวลา โดยมี Active RBAC 1(3 g/day) และPlacebo (n = 34) เพื่อทดสอบประสิทธิภาพใน8สัปดาห์ ในการลดอาการอ่อนล้าเรื้อรัง โดยวัดจาก Chalder physical fatigue scoreและ self-reported fatigue, self-assessment พบว่าอาการอ่อนเพลียดีขึ้นและสามารถเพิ่มคุณภาพชีวิตได้ ลดการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้าได้ แม้ผลการวิเคราะห์จะไม่ได้แสดงนัยยะสำคัญก็ตาม

#### 4.5 ข้อจำกัด/ผลข้างเคียง

Arabinoxylan ได้รับการพิสูจน์แล้วว่าเป็นสารที่ปลอดภัยและไม่เป็นพิษปรากฏดังต่อไปนี้

4.5.1 LD50 (ปริมาณที่ทำให้ถึงตาย, 50%) ของ Arabinoxylan มากกว่า 36 กรัม/กก.

4.5.2 การทดสอบ Ames test สำหรับการกลายพันธุ์เป็นลบ

4.5.3 งานศึกษาและการทดสอบทั้งหมด ความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรัง (การศึกษาด้านอาหาร 28 วันในสุนัข ปีเกิ้ล) การศึกษาแอนติเจนของหนูตะเภา และพิษต่อพันธุกรรม แสดงให้เห็นว่า MGN-3 ไม่เป็นพิษ<sup>288-289</sup>

มีงานวิจัยที่แสดงถึงผลข้างเคียงเพียงเล็กน้อย เช่นอาการท้องอืดในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดีหากบริโภคเกิด 10 g/วัน Tolerance of arabinoxylan-oligosaccharides and their prebiotic activity in healthy subjects: a randomised, placebo-controlled cross-over study แต่ไม่ส่งผลกระทบต่ออย่างมีนัยสำคัญต่อความไวของกระเพาะอาหารต่อการขยายตัวของ barostat ในกระเพาะอาหารหรือระยะเวลาที่พักของกระเพาะอาหาร<sup>290</sup>



นอกจากนี้, MGN-3 ได้รับการตรวจสอบความเป็นพิษในมนุษย์โดยใช้เคมีในเลือด การวิเคราะห์ Panel 20 ซึ่งรวมถึงเอนไซม์ตับ (SGOT และ SGPT) หลังการรักษาครบ 1 เดือน ไม่พบความผิดปกติใดๆ สำหรับพารามิเตอร์เหล่านี้ เมื่อเปรียบเทียบกับค่าพื้นฐาน<sup>139</sup> การศึกษาที่สนับสนุนคือการแสดงให้เห็นถึง ศักยภาพของ Arabinoxylan ในการลดพิษจากสารเคมีผลต่อผู้ป่วยมะเร็งและมะเร็งรวมทั้งการป้องกันการลด น้ำหนักอย่างรุนแรงที่เกิดจากซิสพลาตินในหนู<sup>29</sup> หรือซิสพลาตินและอะเดรียมัยซินในหนู<sup>291</sup> นอกจากนี้การให้ Arabinoxylan ยังส่งผลดีต่อ QOL ในกลุ่มมะเร็งผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วยเคมีบำบัด แสดงให้เห็นถึงความ ออยากอาหารที่ดีขึ้นอย่างเห็นได้ชัดและค่า QOL อื่นๆดีขึ้น<sup>26,292</sup>

## บทที่ 5

### สรุป อภิปรายผล และข้อเสนอแนะ

#### 5.1 สรุปผลการวิจัย

อะราบิโนไซแลน เป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่พบในธัญพืช เช่น ข้าวไรย์ ข้าวสาลี และข้าวฟ่าง ซึ่งไม่จัดอยู่ในกลุ่มของเซลลูโลส โครงสร้างของ อะราบิโนไซแลนจากรำข้าวเป็นพอลิแซ็กคาไรด์ที่ประกอบด้วยสายโซ่ตรงของน้ำตาลไซโลส (แบบฟูราโนส) ซึ่งจับกันด้วยพันธะบีตาที่ตำแหน่ง 1,4-และมีน้ำตาลอะราบิโนส (แบบฟูราโนส) มาเชื่อมต่อกันด้วยพันธะแอลฟาที่ตำแหน่ง O-2 และ/หรือ O-3 การสกัด Arabinoxylan จากธัญพืชสามารถทำได้โดยใช้เทคนิคต่างๆเช่นสารเคมี เอนไซม์ หรือกระบวนการทางกายภาพ แต่ละวิธีได้สาร Active Arabinoxylan ปริมาณที่แตกต่างกัน และมีน้ำหนักโมเลกุลที่แตกต่างกัน คือ 30-100 KDa จากผลการทดสอบในระดับห้องปฏิบัติการ (In vitro) พอลิแซ็กคาไรด์น้ำหนักโมเลกุลต่ำที่สกัดจากข้าวมีฤทธิ์ในการเป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidant) และต้านการอักเสบ (Anti-inflammatory) มีผลดีต่อระบบภูมิคุ้มกันมีฤทธิ์ต่อการปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน (Immunomodulatory Action) โดยเพิ่มปริมาณเซลล์เม็ดเลือดขาวชนิด Natural killer cell แมคโครฟาจ (Macrophage) ฟาโกไซโทซิส (Phagocytosis) เซลล์เดนดริติก (Dendritic cell) เซลล์บี (B cell) และเซลล์ที (T cell) รวมไปถึงมีคุณสมบัติเป็นโปรไบโอติกส่งผลดีต่อจุลินทรีย์ในลำไส้

Arabinoxylan นั้นมีความปลอดภัยสูง มีค่า LD50 (ปริมาณที่ทำให้ถึงตาย, 50%) ของ Arabinoxylan มากกว่า 36 กรัม/กก. ไม่พบอันตรายจาก Arabinoxylan ที่ร้ายแรงถึงชีวิต พบเพียงผลข้างเคียงเล็กน้อยเช่นท้องอืด หากได้มากกว่า 10 g ต่อวันในบางคนที่มีความผิดปกติ ข้อมูลการศึกษาต่างๆทั้งในหลอดทดลองและในมนุษย์ ให้ผลสอดคล้องกันว่า Arabinoxylan ส่งผลดีต่อระบบภูมิคุ้มกันที่เสื่อมถอยลง มีการพบการแสดงออกมากขึ้นของ co-stimulatory and maturation markers บน Dendritic cell เช่น CD83, CD86 การสร้าง pro-inflammatory และ immuno-regulatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , IL-12p40 and low levels of IL-12p70 and IL-2) ที่เพิ่มมากขึ้น การนำเสนอต่อ T cell ดีขึ้นโดยพบ CD4<sup>+</sup>T cell proliferation มากขึ้น และวัด cytokines, IFN- $\gamma$ , IL-10, IL-17 เพิ่มจำนวนมากขึ้น ในผู้สูงอายุพบว่า Arabinoxylan เพิ่มภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด NK cell เพิ่มการตอบสนองต่อวัคซีนป้องกันไข้หวัดใหญ่และลดการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจและลดอาการของ Influenza-like Illness (ILI) ได้ ตลอดจนสามารถส่งเสริมเพิ่มคุณภาพชีวิตของผู้สูงอายุได้ดีขึ้น HRQOL (health-related quality of life) ทั้งองค์ประกอบทางร่างกายและจิตใจ (physical and mental component summary scores)

ปัจจุบันมีการนำไปใช้ทางคลินิกของสารสกัดอะราบิโนไซแลนในผู้ป่วยมะเร็ง เพื่อช่วยลดตัดทอนกระบวนการหลบหนีการถูกทำลายจากระบบภูมิคุ้มกันของมะเร็ง (Immune evasion in cancer) ซึ่งทำให้เซลล์มะเร็งสามารถหลบหนีการทำลาย และเจริญลุกลามในที่สุด การนำสาร Arabinoxylan มาใช้ร่วมรักษา มะเร็งแบบแผนปัจจุบัน (Conventional cancer treatment) เช่น การผ่าตัด เคมีบำบัด และการฉายรังสี

สามารถต้านทานและลดความเป็นพิษของการรักษาแผนปัจจุบันได้ สารArabinoxylanทำหน้าที่เสมือนเป็นสารกระตุ้นภูมิคุ้มกันโดยธรรมชาติที่ได้จากพืช สามารถฟื้นฟูเซลล์ปกติและปรับลดการเกิดใหม่ของเนื้องอกได้ ปรับระบบภูมิคุ้มกันตามธรรมชาติ เพิ่มการทำงานของเซลล์นักฆ่าตามธรรมชาติ NK cell ตลอดจนสามารถกระตุ้นการทำงานของ T cell, B cell และ Macrophage ต่อสู้กับโรคมะเร็งได้ เสริมการรักษาแบบ Conventional cancer treatment ป้องกันการเกิดซ้ำของเซลล์มะเร็งได้ ทำให้ผู้ป่วยมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้น

สารArabinoxylan ส่งผลส่งเสริมเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันดังตารางแสดง

ตาราง 5.1 สรุปสารArabinoxylan ส่งผลส่งเสริมเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน

ชนิดของเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกัน	ผลที่ได้
Natural Killer (NK) cells	-NK Activity มีคุณสมบัติเป็นพิษต่อเซลล์แปลกปลอมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ -เพิ่มขึ้น NK cell count -เพิ่ม granular exocytosis เพิ่ม perforin และ Granzyme-B -ไม่ได้แสดงความไม่ตอบสนองเมื่อระยะเวลาผ่านไป หรือ Hyporesponsiveness ของ NK cell
Dendritic Cells (DCs)	-Enhance mature dendritic cell -ทำให้เกิดการเพิ่มขึ้นการผลิตไซโตไคน์ที่ส่งเสริมการอักเสบจากDC ได้แก่ IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ -กระตุ้นเซลล์และไซโตไคน์การผลิตโดยการจับกับตัวรับผิวเซลล์ (TLR และ/หรือ C type Lectin) หรือไปยังตัวรับภายในเซลล์ (NLRP3 inflammasome)
CD8+ CD4+ T cell และ B cell	-เพิ่ม granular content of CD8+ T cells, ส่งผลให้เพิ่มคุณสมบัติ cytotoxic reactivity -ระดับของ granzyme B-positive CD8+ T cells ที่สูงขึ้น -กระตุ้นการเพิ่มจำนวน CD4+T cell มากขึ้น ทำให้การผลิตไซโตไคน์ IFN- $\gamma$ , IL-10 และ IL-17มากขึ้น - T and B lymphocyte proliferation มากขึ้น
Macrophages	-เพิ่มกิจกรรม phagocytic ของ phagocytes ของมนุษย์ (นิวโทรฟิลและโมโนไซต์) -กระตุ้นให้เกิดการระเบิดของออกซิเดชัน(Oxidative burst) -เพิ่มการเหนี่ยวนำไซโตไคน์ที่สร้างจาก Macrophages ที่มีนัยสำคัญได้แก่ TNF- $\alpha$ ,IL-6, IL-8 และ IL-10
Interferons (IFN) และ Interleukins อื่นๆ	เพิ่มขึ้นของการผลิต IFN- $\gamma$ การผลิต IL-2 เพิ่มขึ้น

ประโยชน์ของอะราบิโนไซแลนต่อสุขภาพในบุคคลทั่วไป นอกจากจะส่งเสริมระบบภูมิคุ้มกัน (Immunomodatory effect) เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ(Antioxidant) ต้านการเกิดออกซิเดชัน มีฤทธิ์ผลของพรีไบโอติก (Prebiotics effect) การเพิ่มการผลิตดูดซึมของวิตามินและSCFA แล้วยังสามารถป้องกันการเกิดโรคในกลุ่มของโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs (Non-communicable diseases) เช่น Metabolic syndrome โรคอ้วน(Obesity) โรคเบาหวาน(Diabetes) โรคไขมันคั่งในตับ(Metabolic associated fatty liver disease) ดังตารางแสดง

ตาราง 5.2 สรุปประโยชน์ของอะราบิโนไซแลนต่อสุขภาพในบุคคลทั่วไป ในการป้องกันโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs

ป้องกันโรคติดต่อไม่เรื้อรัง NCDs	ปริมาณ Arabinoxylan/วัน	สรุปผลที่ได้
เบาหวาน (Diabetes)	AX 6 และ 12 กรัม AX 14-17g  AX 8.9-18.4 g  AX 7.1 g	- มี Postprandial glucose ต่ำกว่า AX 0 - พื้นที่ใต้กราฟที่แสดงการเพิ่มขึ้นของระดับกลูโคส (IAUC) ได้ต่ำกว่า ลด Fasting plasma glucose อย่างมีนัยสำคัญและ Postprandial glucose 2 ชั่วโมง อินซูลิน 2 ชั่วโมง และฟรุกโตซามีนในซีรัมได้ - AXOS ทำให้การตอบสนองของกลูโคส 3 ชม. ลดลงและเป็นแบบ dose dependent - ศักยภาพในการเพิ่มความทนทานต่อกลูโคสตลอดช่วงกลางวันและสามารถเพิ่มความไวของอินซูลินได้ จากการได้ AX 18.4 g ในมือเย็น ทำให้ดัชนีความไวของอินซูลินหลังอาหารเช้าขึ้นในตอนเช้า - AX ช่วยลดเพียงค่าสูงสุดของกลูโคส (glucose peak value)
Metabolic syndrome และ โรคอ้วน (Obesity)	AX 15 g   AX 16 g  AX 10.4 g AX 8 g  AX 15 g	- ไขมันในเลือด น้ำหนักตัว มวลไขมัน และความดันโลหิต ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง - Fasting glucose , ไตรกลีเซอไรด์ และอะโพลีโพรตีน A-1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในระหว่างการบริโภคะราบิโนออกซีแลน - ไม่พบว่ามีสารอะราบิโนไซแลนมีผลกระทบต่ออินซูลิน, อะดีโปเนคติน, เลปตินและresistin เช่นเดียว กับอะโพลีโพรตีนบีและกรด ไขมันที่ไม่ได้รับเอสเตอร์ - ไม่มีผลกระทบต่อภาวะไขมันในเลือดสูงหลังอาหาร Postprandial lipaemia -ใน ผู้ที่ได้รับ statin อยู่เดิม ผู้ที่ได้ AX 16 g สามารถลดคอเลสเตอรอลรวมได้ ดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ AX 16 g - ไม่มีการเปลี่ยนแปลงน้ำหนักตัว - ไม่มีผลต่อ การรับรู้ความอิ่มและความอยากอาหาร และไม่มีผลต่อปริมาณพลังงานในมื้ออาหาร

		- ฮอโมนอินเครติน GLP-1 ลดลง และไม่มีผลกระทบต่อภาวะผลาญพลังงานในมนุษย์ที่มีสุขภาพดี
--	--	--

ตาราง 5.2 (ต่อ)

ป้องกันโรคติดต่อ ไม่เรื้อรัง NCDs	ปริมาณ Arabinoxylan/ วัน	สรุปผลที่ได้
โรคในระบบ ทางเดินอาหารและ ลำไส้	AX 15 g	-การบริโภคอาหาร AX ช่วยเพิ่มปริมาณอุจจาระได้ -เพิ่มขึ้นของ H2ในลมหายใจ และความเข้มข้นSCFA เพิ่มขึ้นในตอนเช้าในกลุ่มที่ได้มี AXOS
	AX 8.9-18.4 g	-เพิ่มความหลากหลายของชุมชนแบคทีเรียทั้งระหว่างและภายในผู้ถูกทดสอบ สัดส่วนของ Bifidobacterium -ทำให้เกิด dysbiosis ลดลง
	AX 5g, 16g	-ความเข้มข้นของไอโซบิวทีเรต และไอโซวาเลอเรต ลดลง -ไม่พบการเปลี่ยนแปลงที่มีนัยสำคัญในการซึมผ่านของทางเดินอาหารและการแสดงออกของโปรตีน TJ
	AX 7.5 -15 g	-ความหลากหลายของจุลินทรีย์ในอุจจาระ-ค่า pH ของอุจจาระลดลงอย่างมีนัยสำคัญ และมีการเพิ่มความเข้มข้นของ SCFAs ในอุจจาระทั้ง อะซิเตต, โพรพิโอเนตและ butyrate พบเพิ่มความเข้มข้นของ SCFA ในอุจจาระ และจำนวนเซลล์ของบิฟิโดแบคทีเรียเพิ่มขึ้น แลคโตบาซิลลัส และจุลินทรีย์จำพวกอื่นที่เกี่ยวข้องกับสุขภาพเพิ่มขึ้นเช่นกัน
	AX 8 g	-ระดับบิฟิโดแบคทีเรียในอุจจาระเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ pH ของอุจจาระ ซึ่งบ่งชี้ว่าการหมัก ในลำไส้เพิ่มขึ้น
	AX 10 g AX 15 g	เพิ่ม Bifidobacterium และลดความหลากหลายอัลฟาของจุลินทรีย์ พารามิเตอร์ AT, SCFA และความสามารถในการซึมผ่านของลำไส้ไม่เปลี่ยนแปลง

นอกจากนี้ยังพบว่าสารอะราบินโนไซด์ยังสามารถนำไปประยุกต์ใช้ทางคลินิกในผู้ป่วยโรคติดเชื้ออื่นๆได้เช่นในโรคหวัด(Common cold) พบว่าพิสูจน์ว่าการรับประทานRBAC สามารถป้องกันการติดเชื้อและลดอาการของโรคหวัดได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมในกลุ่มคนสูงอายุ แม้ว่าผลค่าเฉลี่ยของ

จำนวนวันในการแสดงอาการหวัดเช่นเจ็บคอ น้ำมูกจะลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญ แต่ก็พบว่ากลุ่มที่ได้รับRBAC มีอาการอยู่ประมาณ 1.2 วัน ซึ่งน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับหรือกลุ่มควบคุมที่มีอาการอยู่ 2.6 วัน

นอกจากนี้สารอะราบินโนไซแลนยังสามารถนำมาใช้ร่วมรักษาในโรคการติดเชื้อที่ทำให้ภูมิคุ้มกันของมนุษย์ต่ำไปมาก เช่น HIV infection และ Chronic HCV พบว่า สาร RBAC สามารถลดการสร้างของ HIV-1 p24 antigen ได้ แบบDose dependent และมีงานศึกษาในผู้ป่วยHIV ที่ได้รับยาต้านพบว่า การรับประทาน RBAC 3 กรัมต่อวัน พบการเพิ่มขึ้นในอัตราส่วน CD4+/CD8+ ตลอดจนสามารถป้องกันภาวะแทรกซ้อนที่เกิดจากการรักษาด้วยยาต้านไวรัสได้ในผู้ป่วย HIV+ โดยค่าพารามิเตอร์อื่นๆเช่นค่าตับและค่าไตยังคงปกติ ในคนไข้ที่เป็น Chronic HCV ก็เช่นกันมีงานวิจัยที่พบว่าสารอะราบินโนไซแลน อาจเป็นการรักษาทางเลือกได้ในกรณีผู้ป่วยปฏิเสธหรือไม่สามารถรับการรักษามาตรฐานได้เนื่องจากพบว่ากลุ่มที่ได้ RBAC มีจำนวนviral load ลดน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญ และพบว่ามีระดับของ IFN- $\gamma$ ที่เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อย่างไรก็ตามพบว่า Standard treatment ยังได้ผลการรักษาที่เหนือกว่าไม่ว่าการลดลงของระดับAST ALT และ Viral load

นอกเหนือจากที่กล่าวมาทั้งหมดแล้วในแง่ของบุคคลทั่วไปที่มีอาการอ่อนเพลียเรื้อรังหรือ กลุ่มอาการอ่อนล้าเรื้อรัง (Chronic fatigue syndrome: CFS) ที่เกิดได้จากปัจจัยต่างๆที่หาสาเหตุได้ไม่แน่ชัด อาจเกิดจากการติดเชื้อ ระบบภูมิคุ้มกันผิดปกติ ฮอร์โมนในร่างกายขาดความสมดุล หรือปัญหาเกี่ยวกับสุขภาพจิต ทำให้มีอาการเหนื่อยล้า อ่อนเพลีย หมดเรื้อรัง รู้สึกไม่สบายตัว การรับประทาน RBAC มีส่วนช่วยให้อาการเหนื่อยล้าต่างๆดีขึ้น เพิ่มคุณภาพชีวิตได้ ลดการวิตกกังวลและอาการซึมเศร้าได้ และช่วยเพิ่มNK cell activities ได้ แม้ว่าบางผลการวิเคราะห์จะไม่ได้แสดงนัยยะสำคัญก็ตาม

## 5.2 อภิปรายผลการวิจัย

จากข้อมูลการศึกษาทั้งหมดที่ได้ทำการรวบรวมมาใช้อ้างอิง เมื่อนำมาวิเคราะห์และสังเคราะห์ด้วยองค์ความรู้ตามหลักเวชศาสตร์ป้องกันและเวชศาสตร์ชะลอวัย เป็นที่ประจักษ์แล้วว่าสาร Arabinoxylan compound ต่อการส่งเสริมสุขภาพเชิงปฐมภูมิ (Health Promotion) ในกลุ่มโรค NCDs

5.2.1 ส่งเสริมภูมิคุ้มกันในร่างกาย ช่วยปรับปรุงการเสื่อมถอยของระบบภูมิคุ้มกัน (Immunosenescence) ทั้งภูมิคุ้มกันโดยกำเนิด(Innate Immunity) และ ภูมิคุ้มกันแบบจำเพาะ (Adaptive immunity) เพิ่ม NK cell count และ NK cell activity ช่วยให้Dendritic cell นำเสนอเชื้อโรคหรือสิ่งแปลกปลอมให้แก่ T cell และ B cell ได้ดียิ่งขึ้น เพิ่ม Cytotoxicity ของ CD8+T cell เพิ่มการหลั่ง Cytokine ช่วยทำลายเชื้อโรค มีใช้ในคนไข้สูงอายุ เพื่อลดอาการของระบบทางเดินหายใจเมื่อติดเชื้อหวัด(Common cold) และ ลดกลุ่มอาการคล้ายไข้หวัดใหญ่ หรือInfluenza-like Illness(ILI) หลังการได้รับวัคซีนไข้หวัดใหญ่ เป็นกลุ่มอาการที่เกิดขึ้นได้เนื่องจากการติดเชื้อระบบทางเดินหายใจกันในผู้สูงอายุ ที่ทำให้ผู้สูงอายุมีการติดเชื้อง่ายและยาวนานกว่าวัยผู้ใหญ่ ปริมาณโดสขั้นต่ำคือ Arabinoxylan compound จำนวน 500 mg โดยไม่พบผลข้างเคียงใดๆ และด้วยคุณสมบัตินี้เองจึงทำให้สาร Arabinoxylan สามารถป้องกันการเกิดมะเร็ง และช่วยเป็น Adjuvanted

therapy ใช้ร่วมกับการรักษามะเร็งแบบแผนปัจจุบันบางชนิด (Complementary Therapy) เพื่อเพิ่มและเสริมภูมิคุ้มกันของร่างกาย รวมไปถึงลดผลข้างเคียงจากการทำเคมีบำบัด (Chemotherapy) และการฉายแสง (Radiation Therapy สามารถเสริมประสิทธิภาพการทำงานและลดผลข้างเคียงของยาเคมีบำบัดได้

### 5.2.2 ส่งเสริม ปรับปรุงในด้าน Metabolic Health

#### (1) สาร Arabinoxylanกับการลดระดับน้ำตาลในเลือด

งานการทบทวนวรรณกรรมในครั้งนีพบว่าปริมาณสาร Arabinoxylan ตั้งแต่ 6-15 กรัมต่อวัน สามารถลด Fasting plasma glucose ลดค่าสูงสุดของกลูโคส (glucose peak value) และลด Postprandial glucose ได้ นอกจากนี้ยังพบว่าเพิ่มศักยภาพความทนทานต่อกลูโคสตลอดช่วงกลางวันและสามารถเพิ่มความไวของอินซูลินได้ทำให้ดัชนีความไวของอินซูลินหลังอาหารดีขึ้นในตอนเช้า ลด Postprandial Insulin 2 ชั่วโมง และสามารถลดฟรุคโตซามีนในซีรัมได้

มีงานศึกษาว่าการลดลงของระดับกลูโคส 3 ชม. ลดลงและเป็นแบบ dose dependent นั้นอาจเป็นเพราะว่า ความหนืดที่สูงขึ้นของสาร Arabinoxylan ที่ จัดเป็น Fiber ชนิดหนึ่ง ทำให้กระบวนการ gastric emptying time ช้าลง และลดอัตราการย่อยแป้ง (และการผลิตโมโนและไดแซ็กคาไรด์ที่เกี่ยวข้อง) และด้วยเหตุนี้จึงทำให้การดูดซึมกลูโคสช้าลง อัตราการย่อยที่ช้าลงอาจเป็นผลมาจากการกีดขวางของ 'ชั้นหนา' บนผนังกระเพาะอาหาร ทำให้ช่วยลดการเข้าถึงเอนไซม์ย่อยอาหาร ชัดขวางการสัมผัสกับพื้นผิวดูดซับในระบบทางเดินอาหาร<sup>295</sup> ผลของ Arabinoxylan ต่อการป้องกันโรคเบาหวานชนิดที่สองช่วยเร่งการตอบสนองของอินซูลินตั้งแต่เนิ่นๆ Arabinoxylan พบว่ามีประโยชน์ในการลดระดับน้ำตาลดังกล่าวข้างต้น แม้ว่ากลไกยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างถ่องแท้ถึงความจำเป็นในการศึกษาเพิ่มเติมต่อไปในอนาคต

#### (2) สาร Arabinoxylanกับการควบคุมน้ำหนักตัวและ Metabolic syndrome

จากการทบทวนวรรณกรรมในครั้งนียังไม่พบว่าสาร Arabinoxylan มีผลช่วย ควบคุม น้ำหนักตัวและ Metabolic syndrome แต่อย่างใด พบเพียงช่วยให้ระดับน้ำตาลดีขึ้นดังที่กล่าวไปข้างต้น ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของน้ำหนักตัว มวลไขมัน และความดันโลหิต รวมถึงพารามิเตอร์อื่นๆ ในเลือด เช่น ไตรกลีเซอไรด์ Postprandial lipaemia ยังคงไม่เปลี่ยนแปลง ตลอดจนไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ Hormone ที่เกี่ยวข้องกับ การควบคุม น้ำหนัก เช่น , อะดิโปเนคติน, เลปติน และ resistin มีงานศึกษาบางงานที่รายงานว่า ฮอร์โมนอินครติน GLP-1 ลดลง และไม่มีผลกระทบต่อ การเผาผลาญพลังงานในมนุษย์ที่มีสุขภาพดี อย่างไรก็ตามสาร Arabinoxylan ก็ยังจัดเป็น Fiber โมเลกุลเล็กที่ละลายน้ำได้ก็อาจต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับสาร Arabinoxylan ว่ามีผลดีต่อ Postprandial satiety เช่นเดียวกับการบริโภค  $\beta$ -glucan หรือไม่นั้นเป็นสิ่งที่น่าสนใจ<sup>(140-141)</sup>

#### (3) สาร Arabinoxylanกับ Cardiovascular Health

ยังไม่มีงานศึกษาใดที่ศึกษาโดยตรงว่าสาร Arabinoxylan มีผลดีต่อโรคหัวใจ พบเพียงงานวิจัยบางชิ้นที่รายงานผลว่า-Fasting glucose ,ไตรกลีเซอไรด์ และอะโพลิโปโปรตีน A-1 ลดลงอย่างมีนัยสำคัญในระหว่าง

การบริโภคะราบินโนออกซีแลน และในผู้ที่ได้รับ statin อยู่เดิม ผู้ที่ได้ AX 16 g สามารถลดคอเลสเตอรอลรวมได้ดีกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่ได้ AX 16 g อาจจะสามารถอนุมานได้ว่า การได้รับ Arabinoxylan สามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจได้จากการป้องกันและรักษาคุณภาพของหลอดเลือด อย่างไรก็ตามต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมอีกเพื่อที่จะสรุปประโยชน์ของสารนี้อย่างเด่นชัดเกี่ยวกับการป้องกันโรคหัวใจ

#### (4) สาร Arabinoxylan กับ Gastrointestinal Health

Arabinoxylan จัดเป็น Fiber ที่มีเมเลกุลเล็กและละลายน้ำได้ การบริโภคใยอาหารส่งผลดีต่อสุขภาพของระบบทางเดินอาหาร ส่งเสริมสภาพแวดล้อมของจุลินทรีย์ในลำไส้ ทำหน้าที่เป็นพรีไบโอติก โดยพรีไบโอติกนี้เองทนทานต่อความเป็นกรดในกระเพาะอาหารและการไฮโดรไลซิสโดยเอนไซม์สามารถนำไปหมักในลำไส้ เป็นอาหารชั้นดีของจุลินทรีย์ในลำไส้ ช่วยในการรักษาความหลากหลายของจุลินทรีย์ในลำไส้<sup>(143)</sup> ทำให้การเปลี่ยนแปลงองค์ประกอบของจุลินทรีย์ในลำไส้ไปในทางที่ดีขึ้น

การบริโภคเส้นใยอาหารมีบทบาทสำคัญในการรักษาไมโครไบโอมของ ลำไส้ให้แข็งแรงลดความเสี่ยงของโรค NCDs รวมถึง IBD และมะเร็งลำไส้ใหญ่ เพิ่มความหลากหลายของจุลินทรีย์ไมโครไบโอมในลำไส้ ลักษณะที่หลากหลายนี้ทำให้สามารถผลิตเอนไซม์ยับยั้งชนิด ส่งผลให้เกิดการก่อตัวของสารเมตาบอไลต์จากเส้นใยอาหาร

การเปลี่ยนแปลงใน GIT รวมถึง SCFA ที่เชื่อว่าช่วยจัดการ NCDs ได้จากการทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้นี้พบว่า การบริโภค Arabinoxylan 5-18 กรัมต่อวัน ส่งผลดีต่อลำไส้ ช่วยเพิ่มปริมาณอุจจาระได้ เพิ่มความหลากหลายของชุมชนแบคทีเรีย เพิ่ม Bifidobacterium และลดความหลากหลายอัลฟาของจุลินทรีย์ ทำให้เกิด dysbiosis ลดลง ตลอดจนมีการเพิ่มความเข้มข้นของ SCFAs ในอุจจาระทั้ง อะซิเตต, โพรพิโอเนตและ butyrate ในผู้ป่วยที่พบไขมันเกาะตับ Metabolic associated fatty liver disease พบว่าการบริโภค Arabinoxylan เพียงวันละ 1 g เป็นเวลาเพียง 3 เดือน ส่งผลดีต่อตัวโรค ค่าตับอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้นสามารถกล่าวได้ว่าสาร Arabinoxylan ส่งผลดีต่อ Gastrointestinal Health ป้องกันความเสี่ยงของโรคไม่ติดต่อเรื้อรังในระบบทางเดินอาหารได้

### 5.3 ข้อเสนอแนะ

จากองค์ความรู้ที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมในครั้งนี้นี้ พบว่ากระบวนการได้มาซึ่งสาร Arabinoxylan สามารถผลิตได้จากข้าวในประเทศไทย งานวิจัยของคณะอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์ ที่ศึกษาการผลิตอะราบินโนไซโล-โอลิโกแซ็กคาไรด์จากรำข้าวสายพันธุ์ไทยที่มีปริมาณ อะราบินโนไซแลนสูงโดยการใช้เอนไซม์<sup>(324)</sup> แสดงให้เห็นว่าในประเทศไทยเองนั้นสามารถสกัด Arabinoxylan ได้อย่างมีคุณภาพ ได้ปริมาณสาร Arabinoxylan ที่มีขนาดสูง

นอกจากนี้การผลิตสาร Arabinoxylan ยังได้จากกระบวนการอื่นๆอีกเช่น ของภาควิชาสาขาวิชาเทคโนโลยีอาหาร สำนักวิชาเทคโนโลยีการเกษตร และเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารีที่ทำทำการ



สกัด Arabinoxylan ด้วยเอนไซม์เอนโดไซลาเนส (Endoxylanase) จาก *Bacillus subtilis*<sup>294</sup> แต่จากการ ทบทวนยังไม่พบการวิจัยที่ใช้สาร Arabinoxylan มาใช้เพื่อป้องกันโรคและเสริมภูมิคุ้มกันในคนไทย หากผลิต เองได้ก็อาจจะทำให้คนไทยสามารถนำมาใช้ได้อย่างแพร่หลายในราคาที่เข้าถึงได้และมีงานวิจัยของคนไทย รองรับ ประเด็นนี้เป็นสิ่งที่ผู้เขียนอยากจะต่อยอดการทำวิจัยในบุคคลทั่วไปเพื่อเป็นประโยชน์ต่อส่วนรวมใน อนาคต

Arabinoxylan นั้นมีประโยชน์ต่อสุขภาพป้องกันโรคNCDs ได้ และมีความปลอดภัยสูง แต่ Arabinoxylan นั้นก็จัดเป็นเส้นใยอาหาร หากบริโภคเกิด 10 กรัมต่อวันมีรายงานพบว่าทำให้เกิดอาการ ท้องอืดได้ในบางคน ยิ่งไปกว่านั้น การบริโภคใยอาหารที่มากเกินไปก็อาจส่งผลเสียต่อการดูดซึมสารอาหารรอง เช่น วิตามินและ แร่ธาตุ<sup>295</sup> ผลการวิจัยพบว่าใยอาหารชนิดต่างๆ (เฮมิเซลลูโลส ลิกนินและเพคติน) ช่วยลด การดูดซึมของเบต้าแคโรทีนในคนได้ แม้ว่าข้างต้นที่นำมารวบรวม จะชี้ให้เห็นว่า Arabinoxylan นั้นมี ประโยชน์ต่อสุขภาพป้องกันโรคNCDs ได้แต่งานวิจัยในมนุษย์ที่จะสรุปชัดเจนยังคงมีไม่มากนักคงต้องศึกษา ต่อไปในอนาคต เหนือสิ่งอื่นใดการป้องกันโรค NCDs และมีสุขภาวะที่ดี สมบูรณ์สูงสุดเพื่อให้มีอายุที่ยืนยาว ต้องเริ่มจากการมี Lifestyle ที่ดีถูกต้องเหมาะสมสำหรับในแต่ละบุคคล เช่นการรับประทานอาหารที่ดีมี คุณภาพ เน้นผัก ผลไม้หลากสี ในทุกวัน กินอย่างพอดีพอประมาณ การออกกำลังกายอย่างสม่ำเสมอ การนอนอย่างมีคุณภาพ การมีความสัมพันธ์ต่อคนรอบข้างที่ดี ส่งเสริมสุขภาวะทางจิตใจ มีอารมณ์ที่ดี เลี่ยง มลภาวะและสารพิษสิ่งเสพติดต่างๆ จัดเป็นสิ่งสำคัญที่สุดในการป้องกันโรคไม่ติดต่อเรื้อรัง NCDs และทำให้มี ชีวิตยืนยาวที่ดีที่สุด สำหรับทุกคนในปัจจุบัน

รายการอ้างอิง

### รายการอ้างอิง

1. World health organization. GHE: Life expectancy and healthy life expectancy. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-life-expectancy-and-healthy-life-expectancy> [Accessed 23 March 2023].
2. World health organization. Cancer. [Internet]. [Accessed 23 March 2023]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. สมยศ ตีระศมี. แผนการป้องกันและควบคุมโรคมะเร็งแห่งชาติ National Cancer Control Program (พ.ศ. 2561 - 2565). นนทบุรี: กระทรวงสาธารณสุข; 2561.
4. Mamdooh ghoneum. Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) provides protection against whole-body  $\gamma$ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. J Radiat Res. 2013;May;54(3): 419-429.
5. Mamdooh ghoneum. Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/biobran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. Anticancer Res. 2014;Jan34(1): 81-87.
6. Nariman k badr el-din. Enhancing the Apoptotic Effect of a Low Dose of Paclitaxel on Tumor Cells in Mice by Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/Biobran). Nutrition and cancer. 2016; Aug-Sep;68(6): 1010-1020.
7. Masood AI, Sheikh R, Anwer RA. "Biobran MGN-3"; effect of reducing side effects of chemotherapy in breast cancer patients. Prof Med J. 2013;20:13-16.
8. Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, et al. A randomized, double blind pilot trial of hydrolyzed rice bran versus placebo for radioprotective effect on acute gastroenteritis secondary to chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. Evid Based Complement Alternat Med. 2015;2015:947390.
9. Bang MH, Van Riep T, Thinh NT, et al. Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three year randomized clinical trial. Anticancer Res. 2010;30: 5145-5151.
10. Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, et al. MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. Cancer Immunol Immunother. 2013;62:437-445.
11. Mamdooh h ghoneum . Protective Effect of Biobran/MGN-3 against Sporadic Alzheimer's Disease Mouse Model: Possible Role of Oxidative Stress and Apoptotic Pathways. Oxidative medicine and cellular longevity. 2021; Jan 26 (1) .

12. Kuroki M, Miyamoto S, Morisaki T, et al. Biological response modifiers used in cancer biotherapy. *Anticancer Res.* 2012;32:2229-2233.

**รายการอ้างอิง (ต่อ)**

13. ปฎิวิทย์ ลอยพิมาย. การสกัดรำข้าวด้วยน้ำมันพืชบริโภคได้เพิ่มปริมาณสารออกฤทธิ์ชีวภาพและฤทธิ์การต้านอนุมูลอิสระของสารสกัดน้ำมัน. *วารสารวิทยาศาสตร์บูรพา.* 2563; 25(3): 983-997.
14. Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Nut D, Pak SC. Evidence-Based Review of BioBran/MGN-3 Arabinoxylan Compound as a Complementary Therapy for Conventional Cancer Treatment. *Integr Cancer Ther.* 2018 Jun;17(2):165-178.
15. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Ali DA, El-Dein MA. Modified arabinoxylan from rice bran, MGN-3/biobran, sensitizes metastatic breast cancer cells to paclitaxel in vitro. *Anticancer Res.* 2014 Jan;34(1):81-7.
16. Ghoneum M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells *in vitro*. *Anticancer Res.* 2005; 25: 859-870.
17. Gollapudi S, Ghoneum M. MGN-3/Biobran, modified arabinoxylan from rice bran, sensitizes human breast cancer cells to chemotherapeutic agent,daunorubicin. *Cancer Detect Prev.* 2008; 32: 1-6.
- 18.Ghoneum M, Gollapudi S. Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 *in vitro*. *Neoplasma.* 2011; 58: 118-123.
19. Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M. *In vivo* tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/Biobran on Ehrlich carcinomabearing mice. *Nutr Cancer.* 2008; 60: 235-244.
20. Pérez-Martínez A, Valentín J, Fernández L, Hernández-Jiménez E, López-Collazo E, Zerbes P, Schwörer E, Nuñez F, Martín IG, Sallis H, Díaz MÁ, Handgretinger R, Pfeiffer MM. Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) enhances natural killer cell-mediated cytotoxicity against neuroblastoma in vitro and in vivo. *Cytotherapy.* 2015 May;17(5):601-12.
21. Ghoneum M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) enhances yeast-induced apoptosis in human breast cancer cells in vitro. *Anticancer Res.*2005;25:859-870.

22. Ghoneum M, Gollapudi S. Synergistic apoptotic effect of arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) and curcumin (turmeric) on human multiple myeloma cell line U266 in vitro. *Neoplasma*. 2011;58:118-123.

**รายการอ้างอิง (ต่อ)**

22. Badr El-Din NK, Fattah SMA, Pan D, Tolentino L, Ghoneum M. Chemopreventive activity of MGN-3/Biobran against chemical induction of glandular stomach carcinogenesis in rats and its apoptotic effect in gastric cancer cells. *Integr Cancer Ther*. 2016;15:NP26-NP34.
23. Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M. In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/Biobran on ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer*.2008;60:235-244.
24. Noaman E, Badr El-Din NK, Bibars MA, Mossallam AAA,Ghoneum M. Antioxidant potential by arabinoxylan rice bran,MGN-3/biobran, represents a mechanism for its oncostatic effect against murine solid Ehrlich carcinoma. *Cancer Lett*. 2008;268:348-359.
25. Jacoby HI, Wnorowski G, Sakata K, Maeda H. The effect of MGN-3 on cisplatin and doxorubicin induced toxicity in the rat. *J Nutraceut Funct Med Foods*. 2001;3:3-11.
26. Endo Y, Kanbayashi H. Modified rice bran beneficial for weight loss of mice as a major and acute adverse effect of cisplatin. *Pharmacol Toxicol*. 2003;92:300-303.
27. Badr El-Din NK, Ali DA, Alaa El-Dein M, Ghoneum M. Enhancing the Apoptotic Effect of a Low Dose of Paclitaxel on Tumor Cells in Mice by Arabinoxylan Rice Bran (MGN-3/Biobran). *Nutr Cancer*. 2016 Aug-Sep;68(6):1010-20.
28. Ghoneum M, Badr El-Din NK, Abdel Fattah SM, Tolentino L. Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) provides protection against whole-body  $\gamma$ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J Radiat Res*. 2013 May;54(3):419-29.
29. Sen IK, Chakraborty I, Mandal AK, Bhanja SK, Patra S, Maity P. A review on antiviral and immunomodulatory polysaccharides from Indian medicinal plants, which may be beneficial to COVID-19 infected patients. *Int J Biol Macromol*. 2021 Jun 30;181:462-470.
30. Salama H, Medhat E, Shaheen M, Zekri AN, Darwish T, Ghoneum M. Arabinoxylan rice bran (Biobran) suppresses the viremia level in patients with chronic HCV infection: A randomized trial. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016 Dec;29(4):647-653.
31. Elsaid AF, Agrawal S, Agrawal A, Ghoneum M. Dietary Supplementation with Biobran/MGN-3 Increases Innate Resistance and Reduces the Incidence of Influenza-like

- Illnesses in Elderly Subjects: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Trial. *Nutrients*. 2021 Nov 19;13(11):4133.
32. J parkin. An overview of the immune system. *Lancet*. 2001 ;Jun 2;357(9270): 1777-89.

### รายการอ้างอิง (ต่อ)

33. Vinay kumar. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. (10th ed.). US Stage: ELSEVIER; 2020.
34. Joseph loscalzo. Harrison's Principles of Internal Medicine. (21th ed.). UStage: McGrawHill; 2021.
35. Graham pawelec. Age and immunity: What is “immunosenescence”? *Experimental Gerontology*. 2018;October(105): 4-9.
36. Zoe gill. The Hayflick Limit and Age-Related Adaptive Immune Deficiency. *Gerontology* . 2018;2(64): 135-139.
37. Zhanfeng liang. Age-related thymic involution: Mechanisms and functional impact. *Aging cell*. 2022;21(August 8): 13671.
38. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging cell* 2009;8:18-25.
39. Anna iello. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention. *Frontiers in Immunology*. 2019;10(September) : .
40. Butcher SK, Chahal H, Nayak L, Sinclair A, Henriquez NV, Sapey E, et al. Senescence in innate immune responses: reduced neutrophil phagocytic capacity and CD16 expression in elderly humans. *J Leukoc Biol* 2001;70:881-6
41. Van Duin D, Mohanty S, Thomas V, Ginter S, Montgomery RR, Fikrig E, et al. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol* 2007;178:970-5
42. Agrawal A, Tay J, Ton S, Agrawal S, Gupta S. Increased reactivity of dendritic cells from aged subjects to self-antigen, the human DNA. *J Immunol* 2009;182:1138-45.
43. Le Garff-Tavernier M, Beziat V, Decocq J, Siguret V, Gandjbakhch F, Pautas E, et al. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging cell* 2010;9:527-35.
44. Rink L, Cakman I, Kirchner H. Altered cytokine production in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1998;102:199-209.
45. Joseph c sun. NK cell development, homeostasis and function: parallels with CD8+ T cells. *Nat Rev Immunol*. Oct2011; 11(10): 645–657.

46. Donna ray. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical Immunology*. 2018;196 (-): 59-63.
47. NIH. NCI Dictionary of Cancer Terms. <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>. Accessed August 7, 2018.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

48. Rebecca l siegel. Cancer Statistics, 2021. *A Cancer Journal for Clinicians*. JANUARY/FEBRUARY 2021;71(1): 7-33.
49. Ashkenazi R, Gentry SN, Jackson TL. Pathways to Tumorigenesis—Modeling Mutation Acquisition in Stem Cells and Their Progeny. *Neoplasia* 2008;10(11): 1170–82.
50. Hausman, Daniel M. "What Is Cancer?" *Perspectives in Biology and Medicine* 62, no. 4 (2019): 778-784.
51. Douglas hanahan. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov* . 2022; Jan12(1): 34-36.
52. Gavin p dunn . The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. *Immunity*. August 2004; 21(2): 137-148.
53. Borroni, E.M.; Grizzi, F. Cancer Immunoediting and beyond in 2021. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22,13275.
54. Wolf, N.K., Kissiov, D.U. & Raulet, D.H. Roles of natural killer cells in immunity to cancer, and applications to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 23, 90–105 (2023). <https://doi-org.cuml1.md.chula.ac.th/10.1038/s41577-022-00732-1>
55. Feixue wang. The role of natural killer cell in gastrointestinal cancer: killer or helper. *Oncogene*. 2021;40(4): 717–730.
56. Jennifer l ersek, phd. Cancer and the Immune System: History and Theory. [Online]. Available from: <https://www.healio.com/hematology-oncology/learn-immuno-oncology/cancer-and-the-immune-system-history-and-theory/overview-key-objectives> [Accessed 19 April 2023].
57. Bald, T., Krummel, M.F., Smyth, M.J. *et al*. The NK cell–cancer cycle: advances and new challenges in NK cell–based immunotherapies. *Nat Immunol* 21, 835–847 (2020).
58. Lu B, Finn OJ. T-cell death and cancer immune tolerance. *Cell Death Differ*. 2007;15(1):70-9.
59. Rawal S, Park HJ, Chu F, Zhang M, Nattamai D, Kannan SC, et al. Role of IL-4 in inducing immunosuppressive tumor microenvironment in follicular lymphoma. *Blood*. 2011;118(21):771.
60. Sato T, Terai M, Tamura Y, Alexeev V, Mastrangelo MJ, Selvan SR. Interleukin 10 in the tumor microenvironment: a target for anticancer immunotherapy. *Immunol Res*. 2011;51(2-3):170-82.

61. Alshaker HA, Matalka KZ. IFN- $\gamma$ , IL-17 and TGF- $\beta$  involvement in shaping the tumor microenvironment: The significance of modulating such cytokines in treating malignant solid tumors. *Cancer Cell Int.* 2011;11(1):33.

**รายการอ้างอิง (ต่อ)**

62. Rabinovich GA, Gabrilovich D, Sotomayor EM. Immunosuppressive strategies that are mediated by tumor cells. *Annu Rev Immunol.* 2007;25:267-96.
63. Monu NR, Frey AB. Myeloid-derived suppressor cells and anti-tumor T cells: a complex relationship. *Immunol Invest.* 2012;41(0):595-613.
64. Fujimura T, Kambayashi Y, Aiba S. Crosstalk between regulatory T cells (Tregs) and myeloid derived suppressor cells (MDSCs) during melanoma growth. *Oncoimmunology.* 2012;1(8):1433-4.
65. Igney FH, Krammer PH. Immune escape of tumors: apoptosis resistance and tumor counterattack. *J Leukoc Biol.* 2002;71(6):907-20.
66. Dotti G. Blocking PD-1 in cancer immunotherapy. *Blood.* 2009;114(8):1457-8.
67. He, H.-J.; Qiao, J.; Liu, Y.; Guo, Q.; Ou, X.; Wang, X. Isolation, Structural, Functional, and Bioactive Properties of Cereal Arabinoxylan—A Critical Review. *J. Agric. Food Chem.* 2021, 69, 15437–15457.
68. Lin, S.; Agger, J.W.; Wilkens, C.; Meyer, A.S. Feruloylated Arabinoxylan and Oligosaccharides: Chemistry, Nutritional Functions, and Options for Enzymatic Modification. *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2021, 12, 331–354.
69. Lazaridou, A.; Chornick, T.; Biliaderis, C.G.; Izydorczyk, M.S. Sequential solvent extraction and structural characterization of polysaccharides from the endosperm cell walls of barley grown in different environments. *Carbohydr. Polym.* 2008, 73, 621–639.
70. Mudgil, D.; Barak, S. Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013, 61, 1–6.
71. Ebringerová, A.; Heinze, T. Xylan and Xylan Derivatives—Biopolymers with Valuable Properties, 1. Naturally Occurring Xylans Structures, Isolation Procedures and Properties. *Macromol. Rapid Commun.* 2000, 21, 542–556.
72. Andersson, R. and P. Aman. 2008. Cereal arabinoxylan: Occurrence, structure and properties. In B. V. McCleary and L. Prosky (Eds.), *Advance dietary fibre technology.* 301-314
73. Izydorczyk, M.S.; Biliaderis, C. Cereal arabinoxylans: Advances in structure and physicochemical properties. *Carbohydr. Polym.* 1995, 28, 33–48.



74. Marcotuli, I.; Hsieh, Y.S.-Y.; Lahnstein, J.; Yap, K.; Burton, R.A.; Blanco, A.; Fincher, G.B.; Gadaleta, A. Structural Variation and Content of Arabinoxylans in Endosperm and Bran of Durum Wheat (*Triticum turgidum* L.). *J. Agric. Food Chem.* 2016, *64*, 2883–2892.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

75. Barron, C.; Bar-L'Helgouac'h, C.; Champ, M.; Saulnier, L. Arabinoxylan content and grain tissue distribution are good predictors of the dietary fibre content and their nutritional properties in wheat products. *Food Chem.* 2020, *328*, 127111.
76. Saulnier, L.; Sado, P.-E.; Branlard, G.; Charmet, G.; Guillon, F. Wheat arabinoxylans: Exploiting variation in amount and composition to develop enhanced varieties. *J. Cereal Sci.* 2007, *46*, 261–281.
77. Saulnier, L.; Guillon, F.; Chateigner-Boutin, A.-L. Cell wall deposition and metabolism in wheat grain. *J. Cereal Sci.* 2012, *56*, 91–108.
78. Comino, P.; Shelat, K.; Collins, H.; Lahnstein, J.; Gidley, M.J. Separation and Purification of Soluble Polymers and Cell Wall Fractions from Wheat, Rye and Hull less Barley Endosperm Flours for Structure-Nutrition Studies. *J. Agric. Food Chem.* 2013, *61*, 12111–12122
79. Li, L.-Y.; Wang, Y.-X.; Zhang, T.; Zhang, J.-F.; Pan, M.; Huang, X.-J.; Yin, J.-Y.; Nie, S.-P. Structural characteristics and rheological properties of alkali-extracted arabinoxylan from dehulled barley kernel. *Carbohydr. Polym.* 2020, *249*, 116813.
80. Izydorczyk, M.S.; Jacobs, M.; Dexter, J.E. Distribution and Structural Variation of Nonstarch Polysaccharides in Milling Fractions of Hull-less Barley with Variable Amylose Content. *Cereal Chem.* 2003, *80*, 645–653.
81. Lazaridou, A.; Chornick, T.; Biliaderis, C.G.; Izydorczyk, M.S. Composition and molecular structure of polysaccharides released from barley endosperm cell walls by sequential extraction with water, malt enzymes, and alkali. *J. Cereal Sci.* 2008, *48*, 304–318.
82. Zheng, X.; Li, L.; Wang, X. Molecular Characterization of Arabinoxylans from Hull-Less Barley Milling Fractions. *Molecules* 2011, *16*, 2743–2753.
83. Kundu, P.; Kumar, S.; Ahluwalia, V.; Kansal, S.K.; Elumalai, S. Extraction of arabinoxylan from corncob through modified alkaline method to improve xylooligosaccharides synthesis. *Bioresour. Technol. Rep.* 2018, *3*, 51–58.

84. Saulnier, L.; Marot, C.; Chanliaud, E.; Thibault, J.-F. Cell wall polysaccharide interactions in maize bran. *Carbohydr. Polym.* 1995, *26*, 279–287.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

85. Montgomery, R.; Smith, F. Structure of Corn Hull Hemicellulose. Part III. Identification of the Methylated Aldobiouronic Acid Obtained from Methyl Corn Hull Hemicellulose<sup>1,2</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* 1957, *79*, 695–697.

86. Whistler, R.L.; Corbett, W.M. Oligosaccharides from Partial Acid Hydrolysis of Corn Fiber Hemicellulose<sup>1,2</sup>. *J. Am. Chem. Soc.* 1955, *77*, 6328–6330.

87. Zhang, Z.; Smith, C.; Li, W.; Ashworth, J. Characterization of Nitric Oxide Modulatory Activities of Alkaline-Extracted and Enzymatic-Modified Arabinoxylans from Corn Bran in Cultured Human Monocytes. *J. Agric. Food Chem.* 2016, *64*, 8128–8137.

88. Hashimoto, S.; Shogren, M.D.; Bolte, L.C.; Pomeranz, Y. Cereal Pentosans: Their Estimation and Significance III Pentosans in Abraded Grains and Milling Products. *Cereal Chem.* 1987, *64*, 39–41.

89. Fadel, A.; Plunkett, A.; Li, W.; Ranneh, Y.; Gyamfi, V.E.T.; Salmon, Y.; Nyaranga, R.R.; Ashworth, J. Arabinoxylans from rice bran and wheat immunomodulatory potentials: A review article. *Nutr. Food Sci.* 2018, *48*, 97–110.

90. Shibuya, N.; Iwasaki, T. Structural features of rice bran hemicellulose. *Phytochemistry* 1985, *24*, 285–289.

91. Gill, S.K.; Rossi, M.; Bajka, B.; Whelan, K. Dietary fibre in gastrointestinal health and disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2021, *18*, 101–116.

92. Vinkx, J.A.; Delcour, J.A. Rye (*Secale cereale* L.) Arabinoxylans: A Critical Review. *J. Cereal Sci.* 1996, *24*, 1–14.

93. Aspinall, G.O.; Sturgeon, R.J. 900. Cereal gums. Part II. The constitution of an araboxyylan from rye flour. *J. Chem. Soc.* 1957, 4469–4471.

94. Åman, P.; Bengtsson, S. Periodate oxidation and degradation studies on the major water-soluble arabinoxylan in rye grain. *Carbohydr. Polym.* 1991, *15*, 405–414.

95. Nilsson, M.; Saulnier, L.; Andersson, R.; Åman, P. Water unextractable polysaccharides from three milling fractions of rye grain. *Carbohydr. Polym.* 1996, *30*, 229–237.
96. Westerlund, E.; Andersson, R.; Åman, P. Isolation and chemical characterization of water-soluble mixed-linked  $\beta$ -glucans and arabinoxylans in oat milling fractions. *Carbohydr. Polym.* 1993, *20*, 115–123.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

97. Tian, L.; Gruppen, H.; Schols, H.A. Characterization of (Glucurono)arabinoxylans from Oats Using Enzymatic Fingerprinting. *J. Agric. Food Chem.* 2015, *63*, 10822–10830.
98. Chen, H.; Chen, Z.; Fu, Y.; Liu, J.; Lin, S.; Zhang, Q.; Liu, Y.; Wu, D.; Lin, D.; Han, G.; et al. Structure, Antioxidant, and Hypoglycemic Activities of Arabinoxylans Extracted by Multiple Methods from Triticale. *Antioxidants* 2019, *8*, 584.
99. Zheng, X.; Li, L.; Wang, X. Molecular Characterization of Arabinoxylans from Hull-Less Barley Milling Fractions. *Molecules* 2011, *16*, 2743–2753.
100. Domez, E.; Gebruers, K.; Wiame, S.; Delcour, J.A.; Courtin, C.M. Insight into the Distribution of Arabinoxylans, Endoxylanases, and Endoxylanase Inhibitors in Industrial Wheat Roller Mill Streams. *J. Agric. Food Chem.* 2006, *54*, 8521–8529.
101. Hemery, Y.; Rouau, X.; Lullien-Pellerin, V.; Barron, C.; Abecassis, J. Dry processes to develop wheat fractions and products with enhanced nutritional quality. *J. Cereal Sci.* 2007, *46*, 327–347.
102. Kaur, A.; Yadav, M.P.; Singh, B.; Bhinder, S.; Simon, S.; Singh, N. Isolation and characterization of arabinoxylans from wheat bran and study of their contribution to wheat flour dough rheology. *Carbohydr. Polym.* 2019, *221*, 166–173.
103. Chen, H.; Chen, Z.; Fu, Y.; Liu, J.; Lin, S.; Zhang, Q.; Liu, Y.; Wu, D.; Lin, D.; Han, G.; et al. Structure, Antioxidant, and Hypoglycemic Activities of Arabinoxylans Extracted by Multiple Methods from Triticale. *Antioxidants* 2019, *8*, 584.
104. Zhang, Z.; Smith, C.; Li, W. Extraction and modification technology of arabinoxylans from cereal by-products: A critical review. *Food Res. Int.* 2014, *65*, 423–436.

105. Yadav, M.P.; Kale, M.S.; Hicks, K.B.; Hanah, K. Isolation, characterization and the functional properties of cellulosic arabinoxylan fiber isolated from agricultural processing by-products, agricultural residues and energy crops. *Food Hydrocoll.* 2017, *63*, 545–551.
106. Fadel, A.; Mahmoud, A.M.; Ashworth, J.J.; Li, W.; Ng, Y.L.; Plunkett, A. Health-related effects and improving extractability of cereal arabinoxylans. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, *109*, 819–831.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

107. Lazaridou, A.; Chornick, T.; Biliaderis, C.G.; Izydorczyk, M.S. Sequential solvent extraction and structural characterization of polysaccharides from the endosperm cell walls of barley grown in different environments. *Carbohydr. Polym.* 2008, *73*, 621–639.
108. Mudgil, D.; Barak, S. Composition, properties and health benefits of indigestible carbohydrate polymers as dietary fiber: A review. *Int. J. Biol. Macromol.* 2013, *61*, 1–6.
109. Gao, X.; Ying, R.; Huang, M. Effects of lamellar organization and arabinoxylan substitution rate on the properties of films simulating wheat grain aleurone cell wall. *Carbohydr. Polym.* 2021, *270*, 117819.
110. Izydorczyk, M.; Macri, L.; MacGregor, A. Structure and physicochemical properties of barley non-starch polysaccharides—I. Water-extractable  $\beta$ -glucans and arabinoxylans. *Carbohydr. Polym.* 1998, *35*, 249–258.
111. Shang, X.-L.; Liu, C.-Y.; Dong, H.-Y.; Peng, H.-H.; Zhu, Z.-Y. Extraction, purification, structural characterization, and antioxidant activity of polysaccharides from Wheat Bran. *J. Mol. Struct.* 2021, *1233*, 130096.
112. Paesani, C.; Degano, A.L.; Salvucci, E.; Zalosnik, M.I.; Fabi, J.P.; Sciarini, L.S.; Perez, G.T. Soluble arabinoxylans extracted from soft and hard wheat show a differential prebiotic effect in vitro and in vivo. *J. Cereal Sci.* 2020, *93*, 102956.

113. Wang, J.; Bai, J.; Fan, M.; Li, T.; Li, Y.; Qian, H.; Wang, L.; Zhang, H.; Qi, X.; Rao, Z. Cereal-derived arabinoxylans: Structural features and structure–activity correlations. *Trends Food Sci. Technol.* 2020, *96*, 157–165.
114. Malunga, L.N.; Izydorczyk, M.; Beta, T. Effect of water-extractable arabinoxylans from wheat aleurone and bran on lipid peroxidation and factors influencing their antioxidant capacity. *Bioact. Carbohydrates Diet. Fibre* 2017, *10*, 20–26.
115. Jacquemin, L.; Zeitoun, R.; Sablayrolles, C.; Pontalier, P.-Y.; Rigal, L. Evaluation of the technical and environmental performances of extraction and purification processes of arabinoxylans from wheat straw and bran. *Process Biochem.* 2012, *47*, 373–380.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

116. Jacquemin, L.; Mogni, A.; Zeitoun, R.; Guinot, C.; Sablayrolles, C.; Saulnier, L.; Pontalier, P.-Y. Comparison of different twin-screw extraction conditions for the production of arabinoxylans. *Carbohydr. Polym.* 2015, *116*, 86–94.
117. Demuth, T.; Betschart, J.; Nyström, L. Structural modifications to water-soluble wheat bran arabinoxylan through milling and extrusion. *Carbohydr. Polym.* 2020, *240*, 116328.
118. Andersson, A.A.; Andersson, R.; Jonsäll, A.; Andersson, J.; Fredriksson, H. Effect of Different Extrusion Parameters on Dietary Fiber in Wheat Bran and Rye Bran. *J. Food Sci.* 2017, *82*, 1344–1350.
119. Wang, J.; Sun, B.; Liu, Y.; Zhang, H. Optimisation of ultrasound-assisted enzymatic extraction of arabinoxylan from wheat bran. *Food Chem.* 2014, *150*, 482–488.
120. Reis, S.F.; Coelho, E.; Coimbra, M.A.; Abu-Ghannam, N. Improved efficiency of brewer's spent grain arabinoxylans by ultrasound-assisted extraction. *Ultrason. Sonochem.* 2015, *24*, 155–164.
121. Görgüç, A.; Bircan, C.; Yılmaz, F.M. Sesame bran as an unexploited by-product: Effect of enzyme and ultrasound-assisted extraction on the recovery of protein and antioxidant compounds. *Food Chem.* 2019, *283*, 637–645.
122. Roos, A.A.; Persson, T.; Krawczyk, H.; Zacchi, G.; Stålbrand, H. Extraction of water-soluble hemicelluloses from barley husks. *Bioresour. Technol.* 2009, *100*, 763–769.

123. Minjares-Fuentes, R.; Femenia, A.; Garau, M.; Candelas-Cadillo, M.; Simal, S.; Rosselló, C. Ultrasound-assisted extraction of hemicelluloses from grape pomace using response surface methodology. *Carbohydr. Polym.* 2016, *138*, 180–191.
124. Coelho, E.; Rocha, M.A.M.; Saraiva, J.A.; Coimbra, M.A. Microwave superheated water and dilute alkali extraction of brewers' spent grain arabinoxylans and arabinoxylo-oligosaccharides. *Carbohydr. Polym.* 2014, *99*, 415–422.
125. Davis, E.J.; Andreani, E.S.; Karboune, S. Production of Extracts Composed of Pectic Oligo/Polysaccharides and Polyphenolic Compounds from Cranberry Pomace by Microwave-Assisted Extraction Process. *Food Bioprocess Technol.* 2021, *14*, 634–649.

**รายการอ้างอิง (ต่อ)**

126. Kong, F.; Wang, L.; Chen, H.; Zhao, X. Improving storage property of wheat bran by steam explosion. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2021, *56*, 287–292.
127. Sui, W.; Xie, X.; Liu, R.; Wu, T.; Zhang, M. Effect of wheat bran modification by steam explosion on structural characteristics and rheological properties of wheat flour dough. *Food Hydrocoll.* 2018, *84*, 571–580.
128. Yadav, M.P.; Kale, M.S.; Hicks, K.B.; Hanah, K. Isolation, characterization and the functional properties of cellulosic arabinoxylan fiber isolated from agricultural processing by-products, agricultural residues and energy crops. *Food Hydrocoll.* 2017, *63*, 545–51.
129. Xu, F.; Liu, C.-F.; Geng, Z.; Sun, J.; Sun, R.; Hei, B.; Lin, L.; Wu, S.; Je, J. Characterisation of degraded organosolv hemicelluloses from wheat straw. *Polym. Degrad. Stab.* 2006, *91*, 1880–1886.
130. Fincher, G.B.; Stone, B.A. Cell walls and their components in cereal grain technology. *Adv. Cereal Sci. Technol.* 1986, *8*, 207–295.
131. Cyran, M.; Courtin, C.M.; Delcour, J.A. Heterogeneity in the Fine Structure of Alkali-Extractable Arabinoxylans Isolated from Two Rye Flours with High and Low Breadmaking Quality and Their Coexistence with Other Cell Wall Components. *J. Agric. Food Chem.* 2004, *52*, 2671–2680.

132. Greenfield, H.; Southgate, D.A.T. Review of Methods of Analysis. In *Food Composition Data: Production, Management, and Use*;FAO: Rome, Italy, 2003.
133. Ma, F.; Li, X.; Yin, J.; Ma, L.; Li, D. Optimisation of double-enzymatic extraction of arabinoxylan from fresh corn fibre. *J. Food Sci.Technol.* 2020, *57*, 4649–4659.
134. Escarnot, E.; Aguedo, M.; Paquot, M. Enzymatic hydrolysis of arabinoxylans from spelt bran and hull. *J. Cereal Sci.* 2012, *55*,243–253.
135. Zhang, Z., C. Smith. and W. Li. 2014. Extaction and modification technology of Arabinoxaylans from cereal by-products: A critical review. *Food Research International.* 4-14.
136. ผาณิต รุจิรพลสิฐ, วิชชุดา สังข์แก้ว, และเสาวนีย์เอี้ยวสกุลรัตน์. คุณค่าทางโภชนาการของ ข้าว 9 สายพันธุ์. *วารสารวิทยาศาสตร์เกษตร.* 2555. 43(2), 173-176.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

- 137 Collins HM, Burton RA, Topping DL, Liao M-L, Bacic A & Fincher GB. 2010. REVIEW: Variability in Fine Structures of Noncellulosic Cell Wall Polysaccharides from Cereal Grains: Potential Importance in Human Health and Nutrition. *Cereal Chemistry* 87(4):272-282.
138. Ghoneum, M.; Brown, J. NK Immunorestitution and cancer patients by BioBran/MGN-3, a modified arabynoxylan rice bran (Study of 32 patients followed for up to 4 years). In *Anti-Aging Medical Therapeutics Vol III*; Klatz, R.M., Goldman, R., Eds.; Health Quest Publications: Marina del Rey, CA, USA, 1999; Chapter 30, pp. 217–226.
139. Ghoneum, M. Enhancement of human natural killer cell activity by modified arabinoxylane from rice bran (MGN-3). *Int. J.Immunother.* 1998, *14*, 89–99.
140. Ghoneum, M.; Jewett, A. Production of tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma from human peripheral blood lymphocytes by MGN-3, a modified arabinoxylan from rice bran, and its synergy with interleukin-2 in vitro. *Cancer Detect. Prev.*2000, *24*, 314–324.
141. Ali, K.H.; Melillo, A.B.; Leonard, S.M.; Asthana, D.; Woolger, J.M.; Wolfson, A.H.; Mcdaniel, H.R.; Lewis, J.E. An open-label, randomized clinical trial to assess the immunomodulatory activity of a novel oligosaccharide compound in healthy adults. *Funct.Foods Health Dis.* 2012, *2*, 265–279.

142. Elsaid, A.F.; Shaheen, M.; Ghoneum, M. Biobran/MGN-3, an arabinoxylan rice bran, enhances NK cell activity in geriatric subjects: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Exp. Ther. Med.* 2018, *15*, 2313–2320.
143. Tsunekawa, H. Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, *14*, 295–302.
144. Cholujova, D.; Jakubikova, J.; Sulikova, M.; Chovancova, J.; Czako, B.; Martisova, M.; Mistrik, M.; Pastorek, M.; Gronesova, P.; Hunakova, L.; et al. The effect of MGN-3 arabinoxylan on natural killer and dendritic cells in multiple myeloma patients. *Haematologica* 2011, *96*, S117–S118.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

145. Cholujova, D.; Jakubikova, J.; Czako, B.; Martisova, M.; Hunakova, L.; Duraj, J.; Mistrik, M.; Sedlak, J. MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013, *62*, 437–445.
146. Yu, K.W.; Shin, K.S.; Choi, Y.M.; Suh, H.J. Macrophage stimulating activity of exo-biopolymer from submerged culture of *Lentinus edodes* with rice bran. *J. Microbiol. Biotechnol.* 2004, *14*, 658–664.
147. Kim, H.Y.; Han, J.T.; Hong, S.G.; Yang, S.B.; Hwang, S.J.; Shin, K.S.; Suh, H.J.; Park, M.H. Enhancement of immunological activity in exo-biopolymer from submerged culture of *Lentinus edodes* with rice bran. *Nat. Prod. Sci.* 2005, *11*, 183–187.
148. Ghoneum, M.; Matsuura, M. Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2004, *17*, 283–292.
149. Chae, S.; Shin, S.; Bae, M.; Park, M.; Song, M.; Hwang, S.; Yee, S. Effect of arabinoxylan and PSP on activation of immune cells. *J. Korean Soc. Food Sci. Nutr.* 2004, *33*, 278–286.
150. Ghoneum, M.; Matsuura, M.; Gollapudi, S. Modified arabinoxylan rice bran (Mgn-3/Biobran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells in vitro. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2008, *21*, 87–95.



151. Ghoneum, M.; Agrawal, S. Activation of human monocyte-derived dendritic cells in vitro by the biological response modifier arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran). *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2011, *24*, 941–948.
152. Cholujova, D.; Jakubikova, J.; Sedlak, J. BioBran-augmented maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Neoplasma* 2009, *56*, 89–95.
153. Lissoni, P.; Messina, G.; Brivio, F.; Fumagalli, L.; Rovelli, F.; Maruelli, L.; Miceli, M.; Marchiori, P.; Porro, G.; Held, M.; et al. Modulation of the anticancer immunity by natural agents: Inhibition of T regulatory lymphocyte generation by arabinoxylan in patients with locally limited or metastatic solid tumors. *Cancer Ther.* 2008, *6*, 1011–1016.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

154. Golombick, T.; Diamond, T.H.; Manoharan, A.; Ramakrishna, R. Addition of rice bran arabinoxylan to curcumin therapy may be of benefit to patients with early-stage B-cell lymphoid malignancies (monoclonal gammopathy of undetermined significance, smoldering multiple myeloma, or stage 0/1 chronic lymphocytic leukemia). *Integr. Cancer Ther.* 2016, *15*, 183–189.
155. Kamiya, T.; Shikano, M.; Tanaka, M.; Ozeki, K.; Ebi, M.; Katano, T.; Hamano, S.; Nishiwaki, H.; Tsukamoto, H.; Mizoshita, T.; et al. Therapeutic effects of biobran, modified arabinoxylan rice bran, in improving symptoms of diarrhea predominant or mixed type irritable bowel syndrome: A pilot, randomized controlled study. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2014, *2014*, 828137.
156. Noaman, E.; Badr El-Din, N.K.; Bibars, M.A.; Abou Mossallam, A.A.; Ghoneum, M. Antioxidant potential by arabinoxylan rice bran, MGN-3/biobran, represents a mechanism for its oncostatic effect against murine solid Ehrlich carcinoma. *Cancer Lett.* 2008, *268*, 348–359.
157. Ghoneum, M.; Badr El-Din, N.K.; Fattah, S.M.A.; Tolentino, L. Arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran) provides protection against whole-body  $\gamma$ -irradiation in mice via restoration of hematopoietic tissues. *J. Radiat. Res.* 2013, *54*, 419.
158. Shao, L.; Luo, Y.; Zhou, D. Hematopoietic stem cell injury induced by ionizing radiation. *Antioxid. Redox Signal.* 2014, *20*, 1447–1462.

159. Tan, D.F.S.; Flores, J.A.S. The immunomodulating effects of arabinoxylan rice bran (Lentin) on hematologic profile, nutritional status and quality of life among head and neck carcinoma patients undergoing radiation therapy: A double blind randomized control trial. *Radiol. J. Off. Publ. Philipp. Coll. Radiol.* 2020, *12*, 11–16.
160. Anjum, M., Laitila, A., Ouwehand, A.C. & Forssten, D. (2022). Current perspectives on Gastrointestinal models to assess probiotic-pathogen interactions. *Frontiers in Microbiology*, *13*: 831455.
161. Chen, Z., Li, S., Fu, Y., Li, C., Chen, D. & Chen, H. (2019). Arabinoxylan structural characteristics, interaction with gut microbiota and potential health functions. *Journal of Functional Foods*, *54*: 536-551.
162. Cione, E., Fazio, A., Curcio, R., Tucci, P., Lauria, G., Cappello, A.R. & Dolce, V. (2021). Resistant starches and non-communicable disease: A focus on Mediterranean diet. *Foods*, *10*: 2062.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

163. Davani-Davari, D., Negahdaripour, M., Karimzadeh, I., Seifan, M., Mohkam, M., Masoumi, S.J., Berenjian, A. & Ghasemi, Y. (2019). Prebiotics: Definition, types, sources, mechanisms, and clinical applications. *Foods*, *8*, 92.
164. Fu, X., Liu, Z., Zhu, C., Mou, H. & Kong, Q. (2019). Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate producing bacteria. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *59*.
165. Hajjar, R., Richard, C.S. & Santos, M.M. (2021). *American Journal of Physiology Gastrointestinal and Liver Physiology*, *6*.
166. Li, Z., Zhang, H., He, L., Hou, Y., Che, Y., Liu, T., Xiong, S., Zhang, X., Luo, S., Liu, C. & Chen, T. (2023). Influence of structural features and feruloylation on fermentability and ability to modulate gut microbiota of arabinoxylan in in vitro fermentation. *Frontiers in Microbiology*, *13*. 1113601. [://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1113601](https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1113601)
167. Luo, S., He, L., Zhang, H., Li, Z., Liu, C. & Chen, T. (2022). Arabinoxylan from rice bran protects mice against high-fat diet-induced obesity and metabolic inflammation by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids. *Food & Function*, *14*.
168. Mendis, M., Leclerc, E. & Simsek, S. (2016). Arabinoxylans, gut microbiota and immunity. *Carbohydrate Polymers*, *139*: 159-166. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.11.068>
169. Portincasa, P., Bonfrate, L., Vacca, M., De Angelis, M., Farella, L. Lanza, E., Khalil, M., Wang, D.Q.-H., Sperandio, M. & Di Ciaula, A. (2022). Gut microbiota and short chain fatty acids: Implications in

glucose homeostasis. *International Journal of Molecular Sciences*, 23, 1105.

<https://doi.org/10.3390/ijms23031105>

170. Rios-Covian, D., Ruas-Madiedo, P., Margolles, A., Gueimonde, M., Reyes-Gavilan, Clara G. & Salazar, N. (2016). Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Frontiers in Microbiology*, 7: 185.
171. Salvi, P.S. & Cowles, R.A. (2021). Butyrate and the intestinal epithelium: Modulation of proliferation and inflammation in homeostasis and disease. *Cells*, 10: 1775.
172. Schupfer, E., Pak, S.C., Wang, S., Micalos, P.S., Jeffries, T., Ooi, S.L., Golombick, T., Harris, G. & El-Omar, E. (2021). The effects and benefits of arabinoxylans on human gut microbiota  
A narrative review. *Food Bioscience*, 43, 101267.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

173. Schupfer, E., Ooi, S.L., Jeffries, T.C., Wang, S. & Micalos, P.S. (2023). Changes in the human gut microbiome during dietary supplementation with modified rice bran arabinoxylan compound. *Molecules*, 28, 5400. <https://doi.org/10.3390/molecules28145400>
174. Włodarczyk, M. & Szyklizewzyńska, K. (2021). Efficiency of resistant starch and dextrins as prebiotics: A review of the existing evidence and clinical trials. *Nutrients*, 13, 3808.
175. Chidrawar SM, Khan N, Chan YL, Nayak L, Moss PA. Ageing is associated with a decline in peripheral blood CD56bright NK cells. *Immunity & ageing* 2006;3:10.
176. Le Garff-Tavernier M, Beziat V, Decocq J, Siguret V, Gandjbakhch F, Pautas E, et al. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging cell* 2010;9:527-35.
177. Mariani E, Sgobbi S, Meneghetti A, Tadolini M, Tarozzi A, Sinoppi M, et al. Perforins in human cytolytic cells: the effect of age. *Mech Ageing Dev* 1996;92:195-209.
178. Almeida-Oliveira A, Smith-Carvalho M, Porto LC, Cardoso-Oliveira J, Ribeiro Ados S, Falcao RR, et al. Age-related changes in natural killer cell receptors from childhood through old age. *Hum Immunol* 2011;72:319-29.
179. Lutz CT, Moore MB, Bradley S, Shelton BJ, Lutgendorf SK. Reciprocal age related change in natural killer cell receptors for MHC class I. *Mech Ageing Dev* 2005;126:722-31.

180. Mariani E, Pulsatelli L, Neri S, Dolzani P, Meneghetti A, Silvestri T, et al. RANTES and MIP-1alpha production by T lymphocytes, monocytes and NK cells from nonagenarian subjects. *Exp Gerontol* 2002;37:219-26.
181. Dubey DP, Husain Z, Levitan E, Zurakowski D, Mirza N, Younes S, et al. The MHC influences NK and NKT cell functions associated with immune abnormalities and lifespan. *Mech Ageing Dev* 2000;113:117-34.
182. Peralbo E, Alonso C, Solana R. Invariant NKT and NKT-like lymphocytes: two different T cell subsets that are differentially affected by ageing. *Exp Gerontol* 2007;42:703-8.
183. Sridharan A, Esposito M, Kaushal K, Tay J, Osann K, Agrawal S, et al. Age-associated impaired plasmacytoid dendritic cell functions lead to decreased CD4 and CD8 T cell immunity. *Age (Dordr)* 2011;33:363-76
184. Simell B, Vuorela A, Ekstrom N, Palmu A, Reunanen A, Meri S, et al. Aging reduces the functionality of anti-pneumococcal antibodies and the killing of *Streptococcus pneumoniae* by neutrophil phagocytosis. *Vaccine* 2011;29:1929-34.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

185. van Duin D, Mohanty S, Thomas V, Ginter S, Montgomery RR, Fikrig E, et al. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol* 2007;178:970-5.
186. Villanueva JL, Solana R, Alonso MC, Pena J. Changes in the expression of HLA-class II antigens on peripheral blood monocytes from aged humans. *Dis Markers* 1990;8:85-91.
187. Larbi A, Fulop T, Pawelec G. Immune receptor signaling, aging and autoimmunity. *Adv Exp Med Biol* 2008;640:312-24.
188. Vallejo AN. CD28 extinction in human T cells: altered functions and the program of T-cell senescence. *Immunol Rev* 2005;205:158-69.
189. Czesnikiewicz-Guzik M, Lee WW, Cui D, Hiruma Y, Lamar DL, Yang ZZ, et al. T cell subset-specific susceptibility to aging. *Clin Immunol* 2008;127:107-18.
190. Cao JN, Gollapudi S, Sharman EH, Jia Z, Gupta S. Age-related alterations of gene expression patterns in human CD8+ T cells. *Aging cell* 2010;9:19-31.
191. Garg SK, Delaney C, Toubai T, Ghosh A, Reddy P, Banerjee R, et al. Aging is associated with increased regulatory T-cell function. *Aging cell* 2014;13:441-8.

192. Lages CS, Suffia I, Velilla PA, Huang B, Warshaw G, Hildeman DA, et al. Functional regulatory T cells accumulate in aged hosts and promote chronic infectious disease reactivation. *J Immunol* 2008;181:1835-48.
193. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, Dunnion D, Khan N, Chakraverty R, et al. The number of human peripheral blood CD4+ CD25high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol* 2005;140:540-6.
194. Lynch HE, Goldberg GL, Chidgey A, Van den Brink MR, Boyd R, Sempowski GD. Thymic involution and immune reconstitution. *Trends Immunol* 2009;30:366-73.
195. Aspinall R, Pitts D, Lapenna A, Mitchell W. Immunity in the elderly: the role of the thymus. *J Comp Pathol* 2010;142 Suppl 1:S111-5.
196. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging cell* 2009;8:18-25.
197. Frasca D, Landin AM, Lechner SC, Ryan JG, Schwartz R, Riley RL, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. *J Immunol* 2008;180:5283-90

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

198. Stephan RP, Sanders VM, Witte PL. Stage-specific alterations in murine B lymphopoiesis with age. *Int Immunol* 1996;8:509-18.
199. Huppert FA, Solomou W, O'Connor S, Morgan K, Sussams P, Brayne C. Aging and lymphocyte subpopulations: whole-blood analysis of immune markers in a large population sample of healthy elderly individuals. *Exp Gerontol* 1998;33:593-600.
200. Kline GH, Hayden TA, Klinman NR. B cell maintenance in aged mice reflects both increased B cell longevity and decreased B cell generation. *J Immunol* 1999;162:3342-9.
201. Pop-Vicas, A.; Gravenstein, S. Influenza in the elderly: A mini-review. *Gerontology* 2011, 57, 397–404.
202. Talbot, H.K. Influenza in older adults. *Infect. Dis. Clin. N. Am.* 2017, 31, 757–766.
203. K.A. Stellrecht, Chapter 11 - Molecular Testing for Respiratory Viruses, Editor(s): William B. Coleman, Gregory J. Tsongalis, Diagnostic Molecular Pathology, Academic Press, 2017, Pages 123-137
204. Laue C, Stevens Y, van Erp M, Papazova E, Soeth E, Pannenbeckers A, Stolte E, Böhm R, Gall SL, Falourd X, Ballance S, Knutsen SH, Pinheiro I, Possemiers S, Ryan PM, Ross RP, Stanton C, Wells JM, Werf SV, Mes JJ, Schrezenmeir J. Adjuvant Effect of Orally Applied Preparations Containing Non-

- Digestible Polysaccharides on Influenza Vaccination in Healthy Seniors: A Double-Blind, Randomised, Controlled Pilot Trial. *Nutrients*. 2021 Aug 2;13(8):2683.
205. Tang, Y.; Govers, C.; Wichers, H.; Mes, J.J. Macrophages treated with non-digestible polysaccharides reveal a transcriptionally unique phenotype. *J. Funct. Foods* **2017**, *36*, 280–289.
206. Elsaid AF, Fahmi RM, Shaheen M, Ghoneum M. The enhancing effects of Biobran/MGN-3, an arabinoxylan rice bran, on healthy old adults' health-related quality of life: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Qual Life Res*. 2020 Feb;29(2):357-367. doi: 10.1007/s11136-019-02286-7. Epub 2019 Sep 5.
207. Tsunekawa H. Effect of long-term administration of immunomodulatory food on cancer patients completing conventional treatments. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;14:295-302.
208. Itoh Y, Mizuno M, Ikeda M, et al. A randomized, double-blind pilot trial of hydrolyzed rice bran versus placebo for radioprotective effect on acute gastroenteritis secondary to chemoradiotherapy in patients with cervical cancer. *EvidBased Complement Alternat Med*. 2015;2015:947390.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

209. Hajto T, Horvath A. Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *Int J Neurorehabil*. 2016;3(2):2-4.
210. Takahara K, Sano K. Life prolongation and QOL improvement effect of modified arabinoxylan from rice bran (BioBran/MGN-3) for progressive cancer. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;14:267-271.
211. Bang MH, Van Riep T, Thin hNT, et al. Arabinoxylan rice bran (MGN-3) enhances the effects of interventional therapies for the treatment of hepatocellular carcinoma: a three-year randomized clinical trial. *Anti Cancer Res*. 2010;30:5145-5151.
212. Masood AI, Sheikh R, Anwer RA. "Biobran MGN-3"; effect to reduce side effects of chemotherapy in breast cancer patients. *Prof Med J*. 2013;20:13-16.
213. Petrovics G, Szigeti G, Hamvas S, Máté Á, Betlehem J, Hegyi G. Controlled pilot study for cancer patients suffering from chronic fatigue syndrome due to chemotherapy treated with BioBran (MGN-3-Arabinoxylan) and targeted radiofrequency heat therapy. *Eur J Integr Med*. 2016;8:29-35.
214. Herberman RB. Possible role of natural killer cells and other effector cells in immune

- surveillance against cancer. *J Invest Dermatol.* 1984; 83: 137-140.
215. Herberman RB. Possible role of NK cells in host resistance against tumors and diseases. *Clin Immunol Allergy.* 1983; 3: 479-494.
216. Moretta L, Bottino C, Pende D, Mingari MC, Biassoni R, Moretta A. Human natural killer cells: their origin, receptors and function. *Eur J Immunol.* 2002;32: 1205-1211.
217. Ghoneum M, Abedi S. Enhancement of natural killer cell activity of aged mice by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/Biobran). *J Pharm Pharmacol.* 2004 Dec;56(12):1581-8.
218. Hajto T, Baranyai L, Kirsch A, Kuzma M, Perjesi P. Can a synergistic activation of pattern recognition receptors by plant immunomodulators enhance the effect of oncologic therapy? Case report of a patient with uterus and ovary sarcoma. *Clin Case Rep Rev.* 2015; 1: 235-238
219. Cullen SP, Martin SJ. Mechanisms of granule-dependent killing. *Cell Death Differ.* 2008 Feb;15(2):251-62. doi: 10.1038/sj.cdd.4402244. Epub 2007 Nov 2. PMID: 17975553.
220. Cullen SP, Brunet M, Martin SJ. Granzymes in cancer and immunity. *Cell Death Differ.* 2010 Apr;17(4):616-23. doi: 10.1038/cdd.2009.206. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20075940.
221. Brennan AJ, Chia J, Trapani JA, Voskoboinik I. Perforin deficiency and susceptibility to cancer. *Cell Death Differ.* 2010 Apr;17(4):607-15. doi: 10.1038/cdd.2009.212. Epub 2010 Jan 15. PMID: 20075937.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

222. Ewen CL, Kane KP, Bleackley RC. A quarter century of granzymes. *Cell Death Differ.* 2012 Jan;19(1):28-35. doi: 10.1038/cdd.2011.153. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22052191; PMCID: PMC3252830.
223. Brahmi Z. Nature of natural killer cell hyporesponsiveness in the Chediak-Higashi syndrome. *Hum Immunol.* 1983 Jan;6(1):45-52. doi: 10.1016/0198-8859(83)90072-1. PMID: 6219972.
224. Talmadge JE, Herberman RB, Chirigos MA, Maluish AE, Schneider MA, Adams JS, Philips H, Thurman GB, Varesio L, Long C, et al. Hyporesponsiveness to augmentation of murine natural killer cell activity in different anatomical compartments by multiple injections of various immunomodulators including recombinant interferons and interleukin 2. *J Immunol.* 1985 Oct;135(4):2483-91. PMID: 2411797.
225. Saito T, Welker RD, Fukui H, Herberman RB, Chirigos MA. Development of hyporesponsiveness to augmentation of natural killer cell activity after multiple doses of maleic anhydride divinyl ether: association with decreased numbers of large granular lymphocytes. *Cell Immunol.* 1985 Feb;90(2) 577-589. doi:10.1016/0008-8749(85)90222-9. PMID: 3871375.

226. Saito T, Ruffman R, Welker RD, Herberman RB, Chirigos MA. Development of hyporesponsiveness of natural killer cells to augmentation of activity after multiple treatments with biological response modifiers. *Cancer Immunol Immunother.* 1985;19(2):130-5. doi: 10.1007/BF00199721. PMID: 3845849.
227. Ghoneum M. Immunostimulation and cancer prevention. 7th Int Congress on Anti-aging and Biomedical Technologies. December 11th-13th; Las Vegas, NV USA. 1999.
228. Ghoneum M, Agrawal S. MGN-3/Biobran enhances generation of cytotoxic CD8+ T cells via upregulation of DEC-205 expression on dendritic cells. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014; 27: 523-530.
229. Banchereau J, Steinman RM. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature.* 1998; 392: 245-252.
230. Sallusto F, Lanzavecchia A. The instructive role of dendritic cells on T-cell responses. *Arthritis Res.* 2002; 4: 127-132.
231. Ghoneum M. Anti-HIV activity *in vitro* of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem. Biophys Res Commun.* 1998; 243: 25-29

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

232. Ghoneum M, Brown J. NK immunorestitution of cancer patients by MGN-3, a modified arabinoxylan rice bran (study of 32 patients followed for upto 4 years). Watson RR, Preedy V, Zibadi S. In: *Wheat and rice in disease prevention and health. Anti-aging medical therapeutics.* Vol. III. Klatz R, Goldman R. 1999; 217-226
233. Dieckmann D, Plottner H, Berchtold S, Berger T, Schuler G. *Ex vivo* isolation and characterization of CD4+CD25+ T cells with regulatory properties from human blood. *J Exp Med.* 2001; 193: 1303-1310.
234. Smyth MJ, Teng MWL, Swann J, Kyparissoudis K, Godfrey DI, Hayakawa Y. CD4+CD25+ T regulatory cells suppress NK cell-mediated immunotherapy of cancer. *J Immunol.* 2006; 176: 1582-1587.
235. Lissoni P, Messina G, Brivio F, Fumagalli L, Vigore L, Rovelli F, et al. Modulation of the anticancer immunity by natural agents: inhibition of Tregulatory lymphocyte generation by arabinoxylan in patients with locally limited or metastatic solid tumors. *Cancer Therapy.* 2003; 6: 1011-1016.
236. Ghoneum M, Matsuura M. Augmentation of macrophage phagocytosis by modified arabinoxylan rice bran (MGN-3/biobran). *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2004; 17: 283-292.



237. Ghoneum M, Matsuura M, Gollapudi S. Modified arabinoxylan rice bran (MGN3/Biobran) enhances intracellular killing of microbes by human phagocytic cells *in vitro*. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2008; 21: 87-95.
238. Ni C, Wu P, Zhu X, Ye J, Zhang Z, Chen Z, et al. IFN- $\gamma$  selectively exerts proapoptotic effects on tumor-initiating label-retaining colon cancer cells. *Cancer Lett*. 2013; 336: 174-184.
239. Baron S, Tyring SK, Fleischmann WR, Coppenhaver DH, Niesel DW, Klimpel GR, et al. The interferons: Mechanisms of action and clinical applications. *JAMA*. 1991; 266: 1375–1383.
240. Borish LC, Steinke JW. Cytokines and chemokines. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111: 460–475.
241. Li Q, Kawamura K, Ma G, Iwata F, Numasaki M, Suzuki N, et al. Interferonlambda induces G1 phase arrest or apoptosis in oesophageal carcinoma cells and produces anti-tumour effects in combination with anti-cancer agents. *Eur J Cancer*. 2010; 46: 180- 190.
242. Badr El-Din NK, Noaman E, Ghoneum M. In vivo tumor inhibitory effects of nutritional rice bran supplement MGN-3/Biobran on Ehrlich carcinoma-bearing mice. *Nutr Cancer*. 2008;60(2):235-44. doi: 10.1080/01635580701627285. PMID: 18444156.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

243. Cholujova D, Jakubikova J, Czako B, Martisova M, Hunakova L, Duraj J, et al. MGN-3 arabinoxylan rice bran modulates innate immunity in multiple myeloma patients. *Cancer Immunol Immunother*. 2013; 62: 437-445
244. Lu ZX, Walker KZ, Muir JG, O’Dea K. Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with Type II diabetes. *Eur J Clin Nutr* 2004; 58: 621–628
245. Lu ZX, Walker KZ, Muir JG, Mascara T, O’Dea K. Arabinoxylan fibre, a byproduct of wheat flour processing, reduces the postprandial glucose response in normoglycemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1123–1128
246. Mohlig M, Koebnick C, Weickert MO, Lueder W, Otto B, Steiniger J, Twilfert M, Meuser F, Pfeiffer AF, Zunft HJ. Arabinoxylan-enriched meal increases serum ghrelin levels in healthy humans. *Horm Metab Res* 2005; 37: 303–308
247. Paniagua JA. Nutrition, insulin resistance and dysfunctional adipose tissue determine the different components of metabolic syndrome. *World J Diabetes*. 2016 Nov 15;7(19):483-514. doi: 10.4239/wjd.v7.i19.483. PMID: 27895819; PMCID: PMC5107710.

248. Reilly MP, Lehrke M, Wolfe ML, Rohatgi A, Lazar MA, Rader DJ. Resistin is an inflammatory marker of atherosclerosis in humans. *Circulation*. 2005 Feb 22;111(7):932-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000155620.10387.43. Epub 2005 Feb 14. PMID: 15710760.
249. Chen BH, Song Y, Ding EL, Roberts CK, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Gaziano JM, Liu S. Circulating levels of resistin and risk of type 2 diabetes in men and women: results from two prospective cohorts. *Diabetes Care*. 2009 Feb;32(2):329-34. doi: 10.2337/dc08-1625. Epub 2008 Oct 28. PMID: 18957529; PMCID: PMC2628703.
250. Wright, E.Jr. , Scism-Bacon, J.L. and Glass, L.C. (2006) . Oxidative stress in type 2 diabetes: the role of fasting and postprandial glycaemia. *International journal of clinical practice*. 60(3): 308- 314.
251. Grootaert C, Delcour JA, Courtin CM, Broekaert WF, Verstraete W, Van de Wiele T (2007) Microbial metabolism and prebiotic potency of arabinoxylan oligosaccharides in the human intestine. *Trends Food Sci Technol* 18(2):64–71
252. Ohara, I.; Tabuchi, R.; Onai, K.; Econ, M.H. Effects of modified rice bran on serum lipids and taste preference in streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutr. Res.* **2000**, *20*, 59–68.
281. Ohara, I.; Onai, K.; Maeda, H. Modified rice bran improves glucose tolerance in NIDDM adult rats given streptozotocin as neonates. *Stud. Aichi Gakusen Univ.* **2002**, *37*, 17–23.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

253. Lu ZX, Walker KZ, Muir JG, Mascara T, O'Dea K. Arabinoxylan fiber, a byproduct of wheat flour processing, reduces the postprandial glucose response in normoglycemic subjects. *Am J Clin Nutr*. 2000 May;71(5):1123-8. doi: 10.1093/ajcn/71.5.1123. PMID: 10799374.
254. Lu ZX, Walker KZ, Muir JG, O'Dea K. Arabinoxylan fibre improves metabolic control in people with Type II diabetes. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Apr;58(4):621-8. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601857. PMID: 15042130.
255. Garcia AL, Steiniger J, Reich SC, Weickert MO, Harsch I, Machowetz A, Mohlig M, Spranger J, Rudovich NN, Meuser F, Doerfer J, Katz N, Speth M, Zunft HJ, Pfeiffer AH, Koebnick C. Arabinoxylan fibre consumption improved glucose metabolism, but did not affect serum adipokines in subjects with impaired glucose tolerance. *Horm Metab Res*. 2006 Nov;38(11):761-6. doi: 10.1055/s-2006-955089. PMID: 17111305.
256. Hartvigsen ML, Gregersen S, Lærke HN, Holst JJ, Bach Knudsen KE, Hermansen K. Effects of concentrated arabinoxylan and  $\beta$ -glucan compared with refined wheat and whole grain rye on glucose and appetite in subjects with the metabolic syndrome: a randomized study. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Jan;68(1):84-90. doi: 10.1038/ejcn.2013.236. Epub 2013 Nov 20. PMID: 24253758.

257. Schioldan AG, Gregersen S, Hald S, Bjørnshave A, Bohl M, Hartmann B, Holst JJ, Stødkilde-Jørgensen H, Hermansen K. Effects of a diet rich in arabinoxylan and resistant starch compared with a diet rich in refined carbohydrates on postprandial metabolism and features of the metabolic syndrome. *Eur J Nutr.* 2018 Mar;57(2):795-807. doi: 10.1007/s00394-016-1369-8. Epub 2017 Jan 9. PMID: 28070639.
258. Ley RE, Backhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102(31):11070-5.
259. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022-3.
260. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A, et al. Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009;106(7):2365-70.
261. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, et al. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(11):1720-4.
262. Jumpertz R, Le DS, Turnbaugh PJ, Trinidad C, Bogardus C, Gordon JI, et al. Energy-balance studies reveal associations between gut microbes, caloric load, and nutrient absorption in humans. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(1):58-290.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

263. Schwiertz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, et al. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity (Silver Spring).* 2010;18(1):190-5.
264. McIntosh GH, Noakes M, Royle PJ, Foster PR. Whole-grain rye and wheat foods and markers of bowel health in overweight middle-aged men. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2003; 77(4):967-74.
265. Bach Knudsen KE, Serena A, Kjaer AK, Jørgensen H, Engberg R. Rye bread enhances the production and plasma concentration of butyrate but not the plasma concentrations of glucose and insulin in pigs. *The Journal of nutrition.* 2005; 135(7):1696-704. 135/7/1696 [pii]. PMID: 15987852
266. Hald S, Schioldan AG, Moore ME, Dige A, Lærke HN, Agnholt J, Bach Knudsen KE, Hermansen K, Marco ML, Gregersen S, Dahlerup JF. Effects of Arabinoxylan and Resistant Starch on Intestinal Microbiota and Short-Chain Fatty Acids in Subjects with Metabolic Syndrome: A Randomised Crossover Study. *PLoS One.* 2016 Jul 19;11(7):e0159223
267. Kjølbaek L, Benitez-Páez A, Gómez Del Pulgar EM, Brahe LK, Liebisch G, Matysik S, Rampelli S, Vermeiren J, Brigidi P, Larsen LH, Astrup A, Sanz Y. Arabinoxylan oligosaccharides and polyunsaturated fatty acid effects on gut microbiota and metabolic markers in overweight

- individuals with signs of metabolic syndrome: A randomized cross-over trial. Clin Nutr. 2020 Jan;39(1):67-79.
268. Christensen L, Sørensen CV, Wøhlk FU, Kjølbaek L, Astrup A, Sanz Y, Hjorth MF, Benítez-Páez A. Microbial enterotypes beyond genus level: *Bacteroides* species as a predictive biomarker for weight change upon controlled intervention with arabinoxylan oligosaccharides in overweight subjects. Gut Microbes. 2020 Nov 9;12(1):1847627.
269. Salden BN, Troost FJ, Wlms E, Truchado P, Vilchez-Vargas R, Pieper DH, Jáuregui R, Marzorati M, van de Wiele T, Possemiers S, Masclee AA. Reinforcement of intestinal epithelial barrier by arabinoxylans in overweight and obese subjects: A randomized controlled trial: Arabinoxylans in gut barrier. Clin Nutr. 2018 Apr;37(2):471-480. doi: 10.1016/j.clnu.2017.01.024. Epub 2017 Feb 3. PMID: 28214040.
270. Walton GE, Lu C, Trogh I, Arnaut F, Gibson GR. A randomised, double-blind, placebo controlled cross-over study to determine the gastrointestinal effects of consumption of arabinoxylan-oligosaccharides enriched bread in healthy volunteers. Nutr J. 2012 Jun 1;11:36.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

271. François IE, Lescroart O, Veraverbeke WS, Marzorati M, Possemiers S, Hamer H, Windey K, Welling GW, Delcour JA, Courtin CM, Verbeke K, Broekaert WF. Effects of wheat bran extract containing arabinoxylan oligosaccharides on gastrointestinal parameters in healthy preadolescent children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 May;58(5):647-53.
272. Collins SM, Gibson GR, Stainton GN, Bertocco A, Kennedy OB, Walton GE, Commane DM. Chronic consumption of a blend of inulin and arabinoxylan reduces energy intake in an ad libitum meal but does not influence perceptions of appetite and satiety: a randomised control-controlled crossover trial. Eur J Nutr. 2023 Aug;62(5):2205-2215.
273. Windey K, De Preter V, Huys G, Broekaert WF, Delcour JA, Louat T, Herman J, Verbeke K. Wheat bran extract alters colonic fermentation and microbial composition, but does not affect faecal water toxicity: a randomised controlled trial in healthy subjects. Br J Nutr. 2015 Jan 28;113(2):225-38. doi: 10.1017/S0007114514003523. Epub 2014 Dec 12. PMID: 25498469.
274. François IE, Lescroart O, Veraverbeke WS, Marzorati M, Possemiers S, Evenepoel P, Hamer H, Houben E, Windey K, Welling GW, Delcour JA, Courtin CM, Verbeke K, Broekaert WF. Effects of a wheat bran extract

- containing arabinoxylan oligosaccharides on gastrointestinal health parameters in healthy adult human volunteers: a double-blind, randomised, placebo-controlled, cross-over trial. *Br J Nutr.* 2012 Dec 28;108(12):2229-42. doi: 10.1017/S0007114512000372. Epub 2012 Feb 28. PMID: 22370444.
275. Müller M, Hermes GDA, Emanuel E C, Holst JJ, Zoetendal EG, Smidt H, Troost F, Schaap FG, Damink SO, Jocken JWE, Lenaerts K, Masclee AAM, Blaak EE. Effect of wheat bran derived prebiotic supplementation on gastrointestinal transit, gut microbiota, and metabolic health: a randomized controlled trial in healthy adults with a slow gut transit. *Gut Microbes.* 2020 Nov 9;12(1):1704141
276. Cloetens L, Broekaert WF, Delaedt Y, Ollevier F, Courtin CM, Delcour JA, Rutgeerts P, Verbeke K. Tolerance of arabinoxylan-oligosaccharides and their prebiotic activity in healthy subjects: a randomised, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr.* 2010 Mar;103(5):703-13. doi: 10.1017/S0007114509992248. Epub 2009 Dec 10. PMID: 20003568.
277. Scarpellini E, Deloosse E, Vos R, Francois IE, Delcour JA, Broekaert WF, Verbeke K, Tack J. The effect of arabinoxyloligosaccharides on gastric sensory-motor function and nutrient tolerance in man. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Aug;28(8):1194-203. doi: 10.1111/nmo.12819. Epub 2016 May 20.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

278. Lewis, J.E.; Atlas, S.E.; Higuera, O.L.; Fiallo, A.; Rasul, A.; Farooqi, A.; Kromo, O.; Lantigua, L.A.; Tiozzo, E.; Woolger, J.M.; et al. The effect of a hydrolyzed polysaccharide dietary supplement on biomarkers in adults with nonalcoholic fatty liver disease. *Evid.-Based Complement. Altern. Med.* 2018, 2018, 1751583.
279. Poesen R, Evenepoel P, de Loor H, Delcour JA, Courtin CM, Kuypers D, Augustijns P, Verbeke K, Meijers B. The Influence of Prebiotic Arabinoxylan Oligosaccharides on Microbiota Derived Uremic Retention Solutes in Patients with Chronic Kidney Disease: A Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2016 Apr 21;11(4):e0153893. doi: 10.1371/journal.pone.0153893. PMID: 27100399; PMCID: PMC4839737.
280. Maeda, H.; Ichihashi, K.; Fujii, T.; Omura, K.; Zhu, X.; Anazawa, M.; Tazawa, K. Oral administration of hydrolyzed rice bran prevents the common cold syndrome in the elderly based on its immunomodulatory action. *BioFactors* 2004, 21, 185–187.
281. Ghoneum, M. Anti-HIV activity in vitro of MGN-3, an activated arabinoxylane from rice bran. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998, 243, 25–29.

282. Lewis, J.E.; Atlas, S.E.; Abbas, M.H.; Rasul, A.; Farooqi, A.; Lantigua, L.A.; Michaud, F.; Goldberg, S.; Lages, L.C.; Higuera, O.L.; et al. The Novel Effects of a Hydrolyzed Polysaccharide Dietary Supplement on Immune, Hepatic, and Renal Function in Adults with HIV in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Control Trial. *J. Diet. Suppl.* **2020**, *17*, 429–441.
283. Cadden, J.; Loomis, K.; Kallia, R.; Louie, S.; Dubé, M. Anti-inflammatory effects of arabinoxylan rice bran supplementation in participants with treated, suppressed HIV infection and inadequate immune reconstitution: A randomized, doubleblind trial. *Antivir. Ther.* **2020**, *25*, A26.
284. Zheng, S.; Sanada, H.; Dohi, H.; Hirai, S.; Egashira, Y. Suppressive effect of modified arabinoxylan from rice bran (MGN-3) on D-galactosamine-induced IL-18 expression and hepatitis in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2012**, *76*, 942–946.
285. Salama, H.; Medhat, E.; Shaheen, M.; Zekri, A.R.N.; Darwish, T.; Ghoneum, M. Arabinoxylan rice bran (BioBran) suppresses the viremia level in patients with chronic HCV infection: A randomized trial. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* **2016**, *29*, 647–653.
286. Brenu EW, Hardcastle SL, Atkinson GM, van Driel ML, Kreijkamp-Kaspers S, Ashton KJ, Staines DR, Marshall-Gradisnik SM. Natural killer cells in patients with severe chronic fatigue syndrome. *Auto Immun Highlights*. 2013 Apr 16;4(3):69-80. doi: 10.1007/s13317-013-0051-x.

#### รายการอ้างอิง (ต่อ)

287. McDermott, C.; Richards, S.C.M.; Thomas, P.W.; Montgomery, J.; Lewith, G. A placebo-controlled, double-blind, randomized controlled trial of a natural killer cell stimulant (BioBran MGN-3) in chronic fatigue syndrome. *QJM Int. J. Med.* **2006**, *99*, 461–468.
288. Daiwa Pharmaceutical Co., Ltd. BioBran rice bran arabinoxylan compound.
289. Tazawa K. BioBran/MGN-3 (Rice Bran Arabinoxylan Derivative): Basic and clinical application to integrative medicine. Iyakushuppan Co. Publishers. 2006; 18-22.
290. Scarpellini E, Deloosse E, Vos R, Francois IE, Delcour JA, Broekaert WF, Verbeke K, Tack J. The effect of arabinoxyloligosaccharides on gastric sensory-motor function and nutrient tolerance in man. *Neurogastroenterol Motil.* 2016 Aug;28(8):1194-203. doi: 10.1111/nmo.12819. Epub 2016 May 20. PMID: 27206549.
291. Jacoby HI, Wnorowski G, Sakata K, Maeda H. The effect of MGN-3 on cisplatin and doxorubicin induced toxicity in the rat. *J Nutraceuticals, Functional & Medical Foods.* 2001; 3: 3-11.

292. Hajto T, Horvath A, Papp S. Improvement of quality of life in tumor patients after an immunomodulatory treatment with standardized mistletoe lectin and arabinoxylan plant extracts. *Int J Neurorehabilitation*. 2016; 3: 1-3.
293. พิณทิพย์ รัมภากาภรณ์. การผลิตอะราบิโนไซด์-ออลิโกแซ็กคาไรด์จากรำข้าวสาลีไทยที่มีปริมาณอะราบิโนไซด์สูงโดยใช้เอนไซม์[วิทยานิพนธ์].กรุงเทพฯ:ภาควิชาวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยีการอาหาร คณะอุตสาหกรรมเกษตร มหาวิทยาลัยเกษตรศาสตร์;2563.
294. สุนันทา ทองทา.อะราบิโนไซด์สกัดจากรำข้าว: คุณสมบัติต้านออกซิเดชัน [วิทยานิพนธ์].นครราชสีมา:ภาควิชาสาขาวิชาเทคโนโลยีอาหาร สำนักวิชาเทคโนโลยีการเกษตร และเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี; 2556
294. Li, Y.O.; Komarek, A.R. Dietary fibre basics: Health, nutrition, analysis, and applications. *Food Qual. Saf.* **2017**, *1*, 47–59.
295. Mälkki, Y.; Virtanen, E. Gastrointestinal Effects of Oat Bran and Oat Gum: A Review. *LWT Food Sci. Technol.* **2001**, *34*, 337–347.
296. Vitaglione, P.; Lumaga, R.B.; Stanzione, A.; Scalfi, L.; Fogliano, V.  $\beta$ -Glucan-enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite* **2009**, *53*,338–344.
297. Aoe, S.; Ikenaga, T.; Noguchi, H.; Kohashi, C.; Kakumoto, K.; Kohda, N. Effect of Cooked White Rice with High  $\beta$ -glucan Barley on Appetite and Energy Intake in Healthy Japanese Subjects: A Randomized Controlled Trial. *Plant Foods Hum. Nutr.* **2014**, *69*, 325–330.

## ประวัติผู้เขียน

ชื่อ - นามสกุล                      พิชานันท์ จิ่งพัฒนาพงษ์

### ประวัติการศึกษา

พ.ศ. 2566	Diploma of Thai Board Certificate of Preventive Lifestyle Medicine อนุมัติบัตรแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ เวชศาสตร์ป้องกัน สาขา เวชศาสตร์วิถีชีวิต แพทยสภา ประเทศไทย
พ.ศ. 2553-2559	Bachelor's degree Doctor of Medicine Chulalongkorn university
พ.ศ. 2551-2553	Triam Udom suksa school
พ.ศ. 2549-2551	Satriwithaya School

พ.ศ. 2538-2549 St. Francis Xavier Convent School

### ประสบการณ์ทำงาน

- พ.ศ. 2565-ปัจจุบัน แพทย์เวชศาสตร์ป้องกัน และ เวชศาสตร์ชะลอวัย  
ประจำศูนย์ชะลอวัย โรงพยาบาลพญาไท 1 และ พญาไท พหลโยธิน
- พ.ศ. 2559-2561 แพทย์ใช้ทุน ภาควิชาเวชศาสตร์ครอบครัว  
โรงพยาบาลสมเด็จพระบรมราชเทวี ณ ศรีราชา จังหวัด ชลบุรี
- พ.ศ. 2561-2565 แพทย์ประจำศูนย์ตรวจสุขภาพ และปรับพฤติกรรม  
โรงพยาบาล เทพธารินทร์ ศูนย์เบาหวาน ไทรอยด์ จังหวัดกรุงเทพฯ

### ประกาศนียบัตรและเกียรติบัตร

- พ.ศ. 2567 ประกาศนียบัตรแพทย์เฉพาะทางผู้ให้บริการด้านเวชศาสตร์จีโนม  
แพทย์สภา ประเทศไทย  
American Naturopathic Medical Certification Board, The center of  
integrative functional nutrition and wellness  
Diploma of Clinical Sexology มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์
- พ.ศ. 2566 American Board Anti-Aging and Regenerative Medicine(A4M)  
ประกาศนียบัตรนักบริหารระดับสูงด้านเวชศาสตร์วิถีชีวิต (นบส.วช) รุ่นที่6  
Mini Management in Lifestyle Medicine  
สมาคมเวชศาสตร์ป้องกันแห่งประเทศไทย กระทรวงสาธารณสุข
- พ.ศ.2565 ประกาศนียบัตรอบรมเวชศาสตร์แรงดันบรรยากาศสูงและแรงดันใต้น้ำ  
Hyperbaric Medicine, กรมการแพทย์ทหารเรือ  
ประกาศนียบัตรชั้นทะเบียนแพทย์ผู้ประกอบการใช้สารสกัดจากัญชาสำหรับ  
บุคลากรทางการแพทย์ กรมการแพทย์ กระทรวงสาธารณสุข
- พ.ศ. 2564 Case Based Learning in Geriatric Ambulatory Care  
Cognition, Neuropsychology and dementia, Mahidol University  
Intensive course-Basic knowledge in Sleep Medicine,  
Sleep Society of Thailand & Thai academy of Sleep Medicine
- พ.ศ. 2563 การอบรมพื้นฐานด้านอาชีวเวชศาสตร์ สำหรับแพทย์กรมการแพทย์



- กระทรวงสาธารณสุข รุ่นที่ 33  
การประเมินการสูญเสียสมรรถภาพทางกายและจิต สำนักงานประกันสังคม  
กระทรวงแรงงาน พ.ศ. 2563
- พ.ศ. 2562 Cosmetic dermatology and live demonstration workshop,  
Ramathibodi Hospital  
Training Course in Cosmetic Dermatology, Division of Dermatology,  
Mahidol University  
Annual meeting CBT Thailand, CBT Alliance of Thailand
- พ.ศ. 2561 เวชศาสตร์ครอบครัวสำหรับแพทย์ปฏิบัติงานในคลินิกหมอครอบครัว  
ความรู้ความเข้าใจด้านจริยธรรมการวิจัยในคนหลักสูตรพื้นฐาน  
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล มหาวิทยาลัยมหิดล