

วรัญญา จตุพรประเสริฐ. 2555. ผลของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อการเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำ
เอนไซม์ไซโตโครม พี 450 1 เอ 1. วิทยานิพนธ์ปริญญาปรัชญาดุษฎีบัณฑิต สาขาวิชา
วิจัยและพัฒนาเภสัชภัณฑ์ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น.
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: รองศาสตราจารย์ ดร. กนกวรรณ จารุกัจจร

บทคัดย่อ

แอนโดรกราโฟไลด์ คือสารออกฤทธิ์หลักในสมุนไพรมะเกลือ ซึ่งถูกนำไปใช้เป็นยา
รักษาโรคต่างๆ อย่างกว้างขวางเป็นระยะเวลานาน ไซโตโครม พี450 1 เอ 1 (CYP1A1) คือ
เอนไซม์หลักในตับซึ่งทำหน้าที่เปลี่ยนแปลงสารก่อมะเร็งให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ ในการศึกษา
ทำการศึกษาผลของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อการเสริมฤทธิ์การเหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A1 ทั้งใน
เซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิและในหนูไมซ์ ผลการศึกษาในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิพบการ
เหนี่ยวนำเอนไซม์ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์ภายหลังจากการได้รับแอนโดรกราโฟไลด์
ร่วมกับเบต้าเนฟโพรลาโวน ซึ่งเป็นสารเหนี่ยวนำ CYP1A1 ต้นแบบ จากการศึกษาด้วยไมโคร
แอเรย์พบเพิ่มเติมว่า นอกจากการเหนี่ยวนำ CYP1A1 แล้ว การได้รับแอนโดรกราโฟไลด์
ร่วมกับเบต้าเนฟโพรลาโวนยังส่งผลเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องในกระบวนการ
เมแทบอลิซึม/ออกซิเดชัน/รีดักชันอีกหลายยีน อีกทั้งการเติมสารเปลี่ยนแปลงระดับกลูตาไทโอน
ได้แก่ รีติวซัลกลูตาไทโอน อะซีติลซีสเทอีน หรือบิวไทโอนีนซัลฟอกซ์ซีไมน์ ในเซลล์ตับเพาะเลี้ยง
ปฐมภูมิ ยังส่งผลให้การเหนี่ยวนำแสดงออกของ CYP1A1 โดยแอนโดรกราโฟไลด์เปลี่ยนแปลง
ไป นอกจากนี้ การแสดงออกของ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์ในการศึกษาในหนูไมซ์ ยังให้ผลที่
สอดคล้องกับผลการศึกษาในเซลล์ตับเพาะเลี้ยงปฐมภูมิ แต่อย่างไรก็ตาม แอนโดรกราโฟไลด์
แสดงผลการเหนี่ยวนำ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์เฉพาะในหนูไมซ์เพศผู้เท่านั้น ไม่พบการ
แสดงผลดังกล่าวในหนูไมซ์เพศเมีย ยิ่งไปกว่านี้การตัดอวัยวะหนูเพศผู้ทำให้การเหนี่ยวนำแบบ
เสริมฤทธิ์ของ CYP1A1 โดยแอนโดรกราโฟไลด์หายไปและการได้รับฮอร์โมนเทสโทสเตอโรนทด
แทนสามารถทำให้การเหนี่ยวนำ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์กลับมาได้ทั้งในหนูไมซ์ที่ถูกตัดอวัยวะ
หรือหนูไมซ์ที่ถูกตัดรังไข่ จากข้อค้นพบนี้ทำให้ทราบว่าระดับกลูตาไทโอนและฮอร์โมนเพศชาย
เทสโทสเตอโรน มีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการควบคุมการแสดงออกของ CYP1A1 โดยแอน
โดรกราโฟไลด์ร่วมกับการได้รับสารเหนี่ยวนำ CYP1A1 ต้นแบบ กล่าวโดยสรุป การเกิดอันตร
กิริยาจากการบริโภคแอนโดรกราโฟไลด์หรือฟ้าทะลายโจรร่วมกับยาแผนปัจจุบัน เป็นสิ่งที่ควร
ตระหนักถึง เนื่องจากคุณสมบัติของแอนโดรกราโฟไลด์ในการเปลี่ยนแปลงการทำงานของยีน
จำนวนมากที่เกี่ยวข้องต่อกระบวนการเมแทบอลิซึม ยิ่งไปกว่านี้ ความเสี่ยงที่อาจเพิ่มกระบวนการ
ก่อมะเร็งอันเนื่องจากการเหนี่ยวนำการแสดงออกของเอนไซม์ CYP1A1 แบบเสริมฤทธิ์ นับเป็น
ข้อพึงระวังอีกประการหนึ่งในการบริโภคแอนโดรกราโฟไลด์หรือฟ้าทะลายโจรในระยะยาวอีกด้วย

Waranya Chatuphonprasert. 2012. **Effect of Andrographolide on Synergism of CYP1A1 Induction.** Doctor of Philosophy Thesis in Research and Development in Pharmaceuticals, Graduate School, Khon Kaen University.
Thesis Advisor: Associate Professor Dr. Kanokwan Jarukamjorn

ABSTRACT

Andrographolide is a major bioactive constituent in *Andrographis paniculata*, which has been employed as a folk remedy for centuries worldwide. Cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) is a major hepatic enzyme for metabolizing procarcinogen into active form. In this study, impacts of andrographolide on expression of CYP1A1 in mouse hepatocytes in primary cultures and *in vivo* in C57BL/6 mice were determined. *In vitro* study in primary mouse hepatocytes, the synergistic CYP1A1 induction was observed after the co-treatment of andrographolide and beta-naphthoflavone (β -NF), a typical CYP1A1 inducer. From microarray analysis, besides induction of CYP1A1 mRNA, the combination of andrographolide and β -NF modified a large number of metabolism/oxidation/reduction related-genes. Additional glutathione modulators namely reduce glutathione, N-acetyl cysteine, or L-buthionine-(S,R)-sulfoximine, greatly altered the effects of andrographolide on CYP1A1 expression. Moreover, the synergistic effect of andrographolide on CYP1A1 expression by was further observed *in vivo* in C57BL/6 mice. Andrographolide showed the synergism of β -NF induced CYP1A1 expression only in the males, but not in the females. Orchiectomy clearly diminished the synergistic effect of andrographolide and β -NF on CYP1A1 mRNA expression in the males, while testosterone supplement restored this synergism in both orchiectomized and ovariectomized mice. These findings revealed that level of glutathione and the male sex hormone, testosterone, played important roles in regulatory mechanism of CYP1A1 expression by andrographolide plus typical CYP1A1 inducers, at least in part. In conclusion, the herb-drug interaction with use of andrographolide or *A. paniculata* containing health supplement-products should be concerned according to the potential to modify the expression of several CYPs and other metabolizing enzyme related-genes. Particularly, risk of carcinogenesis from the synergism of CYP1A1 activation by andrographolide with typical CYP1A1 inducers should be noted as an alert precaution for long-term use of andrographolide.