

Project Code: TRG5680099

Project Title: Therapeutic Effects and Mechanisms of Andrographolide in Intrahepatic Cholestasis

Investigator: Assist. Prof. Jittima Weerachayaphorn
Department of Physiology
Faculty of Science, Mahidol University

E-mail Address: jittima.wee@mahidol.ac.th

Project Period: 25 September 2013 - 24 September 2015

Abstract:

Cholestasis is a cardinal manifestation of liver disease but effective therapeutic approaches are limited. Andrographolide is a natural diterpenoid lactone from an oriental medicinal plant *Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees (Acanthaceae) that has anti-tumorigenic effects and can protect against hepatocellular liver injury caused by carbon tetrachloride, acetaminophen, concanavalin-A, hexachlorocyclohexane, and ethanol. We investigated whether and how andrographolide could protect against cholestatic liver injury. Intrahepatic cholestasis was induced by intraperitoneal injection of alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT). Rats orally received andrographolide or a control solvent for a total period of 4 days. On day 2 of the treatment, rats were injected with ANIT. Serum biochemistry and liver histology were evaluated at 48 hours after ANIT injection. Hepatic transporter expression, markers of inflammation, hepatic stellate cells activation, and bile duct proliferation were examined. Andrographolide treatment attenuated ANIT-induced liver injury. It resulted in marked reductions in serum alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and gamma-glutamyltransferase plus bilirubin and bile acid levels. Andrographolide treatment also decreased the incidence and extent of inflammation, periductular fibrosis, and bile duct proliferation. Analysis of protein expression in livers from andrographolide-treated cholestatic rats revealed decreased expression of proliferating cell nuclear antigen, alpha-smooth muscle actin, and nuclear factor kappa-B (NF- κ B p50 and p65 subunits). In conclusion, andrographolide ameliorates liver injury in ANIT-induced cholestasis. This involves (i) decreasing bile duct proliferation, (ii) suppressing activation of hepatic stellate cells, and (iii) diminishing NF- κ B activation. These findings suggest that andrographolide could be a promising therapeutic option in the treatment of cholestatic liver disease.

Keywords: cholestasis, andrographolide, alpha-naphthylisothiocyanate, bile duct injury, NF- κ B signaling

รหัสโครงการ: TRG5680099

ชื่อโครงการ: ผลทางการรักษาและกลไกการออกฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรต่อภาวะท่อน้ำดีอุดตัน

ชื่อนักวิจัย: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. จิตติมา วีระชยาภรณ์

ภาควิชาสรีรวิทยา คณะวิทยาศาสตร์

มหาวิทยาลัยมหิดล

E-mail Address: jittima.wee@mahidol.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 25 กันยายน 2556 – 24 กันยายน 2558

บทคัดย่อ

ภาวะท่อน้ำดีอุดตันเป็นภาวะที่ตับไม่สามารถหลั่งน้ำดีได้ตามปกติ ทำให้มีการสะสมของกรดน้ำดีและก่อให้เกิดการบาดเจ็บในตับ แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มียาที่มีประสิทธิภาพที่ใช้ในการรักษาภาวะท่อน้ำดีอุดตัน ดังนั้นการศึกษาค้นคว้าเพื่อพัฒนาตัวยาชนิดใหม่จึงมีความจำเป็น จากการศึกษาก่อนหน้านี้มีรายงานว่าฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata* (Burm. f.) Nees) เป็นพืชสมุนไพรที่ใช้ในตำรับยาทางอายุรเวชของกลุ่มประเทศแถบเอเชียและมีสารออกฤทธิ์สำคัญทางยาคือสารแอนโดรกราโฟไลด์ ซึ่งมีผลทางยาในการต้านการอักเสบ และป้องกันการบาดเจ็บของตับจากสารพิษต่างๆ อาทิเช่น คาร์บอนเตตระคลอไรด์ อะเซตามิโนเฟน คอนคานาวัลลิน-เอ และแอลกอฮอล์ จึงเป็นที่สังเกตว่าแอนโดรกราโฟไลด์อาจจะเป็นยาอีกทางเลือกหนึ่งในการใช้รักษาภาวะท่อน้ำดีอุดตันในตับได้ แต่อย่างไรก็ตามปัจจุบันนี้ยังไม่มีรายงานผลทางการรักษาของสารแอนโดรกราโฟไลด์ต่อภาวะท่อน้ำดีอุดตันในตับ ดังนั้นโครงการวิจัยนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผลของสารแอนโดรกราโฟไลด์ต่อการป้องกันการบาดเจ็บของตับ และความสามารถในการลดภาวะท่อน้ำดีอุดตันภายในตับรวมถึงกลไกการออกฤทธิ์ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ ผลการศึกษาพบว่าการป้อนสารแอนโดรกราโฟไลด์แก่หนูแรทเป็นเวลาสี่วันติดต่อกัน และระหว่างในวันที่สองของการให้สารแอนโดรกราโฟไลด์ หนูแรทถูกเหนี่ยวนำให้เกิดภาวะท่อน้ำดีอุดตันภายในตับโดยการฉีดสาร alpha-naphthylisothiocyanate (ANIT) ทางหน้าท้อง พบว่าเมื่อให้สาร ANIT ไปแล้วเป็นเวลา 48 ชั่วโมง ระดับของเอนไซม์ตับ ระดับของกรดน้ำดีและบิลิรูบินเพิ่มสูงขึ้นในเลือด และมีความผิดปกติของพยาธิสภาพในตับ แต่ผู้วิจัยพบว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์สามารถลดระดับการเพิ่มขึ้นของเอนไซม์ตับ ลดระดับของกรดน้ำดีและบิลิรูบินในเลือด ลดการอักเสบของตับและท่อน้ำดี ลดการกระตุ้นการทำงานของ hepatic stellate cells และลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ท่อน้ำดีในหนูแรทที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยสาร ANIT นอกจากนี้ผู้วิจัยยังพบว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์สามารถลดการแสดงออกของโปรตีน proliferating cell nuclear antigen, cyclin D1, alpha-smooth muscle actin และ nuclear factor kappa-B (NF-κB) ส่วนกลไกในการออกฤทธิ์ของสารแอนโดรกราโฟไลด์ในการป้องกันการบาดเจ็บของตับจากภาวะท่อน้ำดีอุดตัน พบว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์ลดการเกิดการอักเสบในตับและท่อน้ำดี โดยผ่านกระบวนการซึ่งไปลดการแสดงออกของโปรตีน NF-κB ลดการเพิ่มจำนวนของเซลล์ท่อน้ำดี และยับยั้งการกระตุ้น hepatic stellate cells ซึ่งเป็นเซลล์ที่ก่อให้เกิดการสร้างพังพืดในท่อน้ำดี ดังนั้นจึงเป็นการช่วยทำให้ท่อน้ำดีไม่เกิดการอุดตัน รวมทั้งลดปัญหาการคั่งของกรดน้ำดีในตับ ผลการวิจัยสรุปได้ว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์สามารถป้องกันภาวะท่อน้ำดีอุดตันในตับ ผลการวิจัยนี้ชี้ให้เห็นว่าสารแอนโดรกราโฟไลด์น่าจะนำมาใช้ประโยชน์ทางยาและเป็นอีกทางเลือกหนึ่งในการรักษาภาวะท่อน้ำดีอุดตันในตับ

คำสำคัญ: ภาวะท่อน้ำดีอุดตัน ฟ้าทะลายโจร แอนโดรกราโฟไลด์ เซลล์ท่อน้ำดี การอักเสบในตับ