



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

การศึกษาอันตรกิริยาระหว่างยากับสารสำคัญจากหญ้าดอกขาวและขลุ้ที่สามารถยับยั้งเอนไซม์ Cytochrome P4502A6 ที่ย่อยสลายนิโคติน เอนไซม์ Monoamine Oxidase (MAO) ที่เกี่ยวข้องกับ การเสพติดบุหรี่และ Cytochrome P4502A13 ที่กระตุ้นสารก่อมะเร็ง NNK ในบุหรี่

Herb-drug interaction of the active constituents from *Vernonia cineria* and *Pluchea indica* that could potentially inhibit the nicotine metabolizing enzyme (Cytochrome P4502A6), the nicotine dependence enzyme (Monoamine Oxidase (MAO)) and the tobacco specific NNK-carcinogen activating enzyme (Cytochrome P4502A13)

โดย

ผศ.ดร.ทรงกลด สารภูษิต

ภาควิชาชีวเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

ผศ. ดร. เอกรัฐ ศรีสุข

ภาควิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยบูรพา

วันวิสาข์ เนตรเรืองแสง

กรมวิทยาศาสตร์การแพทย์ ชลบุรี

ได้รับทุนสนับสนุนจาก

กองทุนภูมิปัญญาการแพทย์แผนไทย

บทคัดย่อ

โรคเรื้อรังในระบบทางเดินหายใจ อันเนื่องมาจากการสูบบุหรี่เป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญทั่วโลก โดยหนึ่งในเป้าหมายในการช่วยลดการสูบบุหรี่ คือ การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้อง คือกลไกการการเสพติดบุหรี่ ได้แก่ เอนไซม์ไซโตโครม P450 2A6 (CYP2A6) ที่ตับซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายนิโคติน คงระดับนิโคตินในเลือด และเอนไซม์ MAO ที่สมองซึ่งทำหน้าที่ย่อยสลายสารสื่อประสาทโดปามีน เพื่อคงระดับโดปามีน นำไปสู่การลดจำนวนการสูบบุหรี่และกลไกการป้องกันการเกิดโรคมะเร็งปอด ได้แก่ เอนไซม์ CYP2A13 ที่ปอดที่ยับยั้งการกระตุ้นสารก่อมะเร็งกลุ่มไนโตรซามีน โดยใช้สารสำคัญจากสมุนไพรเพื่อลดการเกิดผลข้างเคียงจากการใช้ยาสังเคราะห์ทางเคมี อย่างไรก็ตามการจะนำสารสำคัญมาใช้จำเป็นต้องระวังการเกิดอันตกิริยาระหว่างสารสำคัญกับการย่อยสลายยารักษาโรค (Herb-Drug Interaction) การศึกษาครั้งนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์การยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 ที่ทำหน้าที่ในการย่อยสลายยารักษาโรคของสารสำคัญในกลุ่ม Hirsutinolide-type sesquiterpene lactones จากสมุนไพรหญ้าดอกขาวและในกลุ่ม Thiophene จากสมุนไพรขลุ่ย ที่รายงานว่าสามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ CYP2A6 CYP2A13 และ MAO ได้ดี โดยทำการแสดงออกและทำบริสุทธิ์เอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4 จากนั้นศึกษาฤทธิ์ยับยั้งในหลอดทดลอง โดยผลการศึกษาพบว่า สารสำคัญจากหญ้าดอกขาวและขลุ่ยออกฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 ได้ดีกว่าเอนไซม์ CYP2C9 และสารสำคัญยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ทั้งสองแบบผันกลับได้ด้วยกลไกแบบผสม (Mix-type inhibition) โดย 2-(penta-1,3-diyne-1-yl)-5-(4-acetoxy-3-hydroxybuta-1-yn-1-yl) thiophene ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2C9 ได้ดีที่สุด (IC_{50} เท่ากับ 46.21 ± 0.37 และ 33.28 ± 0.21 μM ตามลำดับ) และมีรองลงมาคือ 8 α -(2-methylacryloyloxy)-hirsutinolide-13-O-acetate (IC_{50} เท่ากับ 53.81 ± 0.36 และ 35.18 ± 0.42 μM ตามลำดับ) ซึ่งประสิทธิภาพการยับยั้งน้อยกว่าฤทธิ์ยับยั้งของเอนไซม์ CYP2A6 CYP2A13 แต่ใกล้เคียงกับเอนไซม์ MAO แสดงให้เห็นว่าสามารถนำสมุนไพรทั้งสองชนิดไปใช้ได้ โดยต้องระมัดระวังในผู้ใช้สมุนไพรที่รับประทานยารักษาโรคที่ถูกย่อยสลายโดยเอนไซม์ CYP2C9 และ CYP3A4

Abstract

Tobacco related chronic-respiratory diseases is one of important healthcare problems worldwide. One alternative smoking cessation therapy is to specifically inhibited related enzymatic processes, smoking addiction and lung cancer tumorigenesis. The smoking addiction process including inhibition of the liver-specific CYP2A6 to maintain the blood-nicotine level as well as brain-specific MAO to maintain dopamine level, resulting to lower number of cigarette smoke. The lung cancer tumorigenesis is the inhibition of lung-specific CYP2A13 in nitrosamine bioactivation. To minimized the side effects from chmically synthezied drug in smoking cessation, natural-derived plant constituents are becoming popular in healthcare market. However, cross inhibition of candidate plant constituents to drug metabolizing enzyme, Herb-Drug Interation (HDI), can leads to severe side effect and should be determine. This study aims to determine the inhibition effect of candiated constituents; Hirsutinolide-type sesquiterpene lactones from *Venonia cineria* and Tjiophene from *Pluchia indica*, against two important drug metabolizing enzymes (CYP2C9 and CYP3A4) The results showed that candicated plant constituents from *V. cineria* and *P. indica* could reversibly inhibited CYP3A4 more efficiently than CYP2C9 enzyme with Mix-type mode of inhibition. Among constituents, 2-(penta-1,3-diyn-1-yl)-5-(4-acetoxy-3-hydroxybuta-1-yn-1-yl) thiophene is the most potently inhibitor against CYP3A4 and CYP2C9 ($IC_{50} = 46.21 \pm 0.37$ and $33.28 \pm 0.21 \mu M$, respectively), followed by 8 α -(2-methylacryloyloxy)-hirsutinolide-13-O-acetate ($IC_{50} = 53.81 \pm 0.36$ and $35.18 \pm 0.42 \mu M$, respectively). However, the inhibition of these constituents against CYP2C9 and CYP3A4 was less effective compared to CYP2A6 and CYP2A13 enzymes. Therefore, *V. cineria* and *P. indica* can be used for alternative smoking cessation with more caution in pateints who administrative group of drugs that metabolizing by CYP2C9 and CYP3A4 enzymes.