



28 JAN 1991

STIMULATORY EFFECT OF CURCUMA XANTHORRHIZA (ROXB.)  
ON BILE SECRETION

RACHADA GANSAR

๒

อภินันทนาการ

๒๓

ศาสตราจารย์ ดร. ชัยวัฒน์ ชัยวัฒน์

A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT OF  
THE REQUIREMENTS FOR THE DEGREE OF  
MASTER OF SCIENCE  
(PHYSIOLOGY)

IN

FACULTY OF GRADUATE STUDIES

MAHIDOL UNIVERSITY

1990

16357

ชื่อวิทยานิพนธ์ ฤทธิ์ของว่านชัคมตลูกในการกระตุ้นการหลั่งน้ำดี

ผู้วิจัย รัชฎา แก่นสาร

ปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (สรีรวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์

ภาวิณี ปิยะจตุรวัฒน์ ปร.ค.

ธีระยุทธ กลิ่นสุคนธ์ Sc.D.

สมัยศึก โสภาสรรค์ Ph.D.

วันที่สำเร็จการศึกษา 12 มิถุนายน พ.ศ. 2533

บทคัดย่อ

ว่านชัคมตลูก (Curcuma xanthorrhiza Roxb.) เป็นพืชสมุนไพรที่นิยมมาใช้เป็นยากลางบ้านในกลุ่มประเทศอาเซียนและบางส่วนของประเทศไทย เพื่อรักษาอาการตกเลือดหลังคลอดและใช้เป็นยาบำรุงกำลัง กระนั้นในปัจจุบันก็ยังไม่มีการศึกษาถึงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างจริงจัง การวิจัยครั้งนี้จึงมีจุดประสงค์เพื่อศึกษาฤทธิ์ของว่านชัคมตลูกในการกระตุ้นการหลั่งน้ำดี ฤทธิ์ของว่านต้องค้ประกอบด้วยน้ำดีและกลไกการออกฤทธิ์ของยา โดยแบ่งการทดลองออกเป็น 5 ขั้นตอนโดยศึกษาในหนูเพศผู้ ในขั้นแรกจะทำการสกัดว่าน ซึ่งได้สารสกัด 4 อย่างได้แก่ส่วนที่สกัดได้ด้วยเฮกเซน เอทิลอซีเตด บิวทานอลและสารสกัดที่ละลายในน้ำ ขั้นที่สองคือการศึกษาถึงพิษของว่านในหนูถีบจักรเพศผู้ ขั้นที่สามคือศึกษาถึงศักยภาพของว่านในการกระตุ้นการหลั่งน้ำดี ขั้นที่สี่ ศึกษาฤทธิ์ของว่านสกัดในเอทิลอซีเตดขนาดต่างๆ ขั้นที่ 5 ศึกษาถึงฤทธิ์ของว่านเมื่อให้โดยวิธีต่างๆ

จากการทดลองพบว่าว่านสกัดในเอทิลอซีเตดมีพิษน้อยมาก มีค่า LD<sub>50</sub> เมื่อฉีดเข้าหน้าท้องหนูถีบจักรเท่ากับ 5.2 กรัม/กิโลกรัม และ 12 กรัม/กิโลกรัม เมื่อป้อนให้ทางปาก ในขณะที่ DMSO ที่ใช้เป็นตัวทำละลาย มีค่า LD<sub>50</sub> เมื่อฉีดเข้าหน้าท้องเท่ากับ 14 กรัม/กิโลกรัม เมื่อศึกษาถึงฤทธิ์ของสารสกัดทั้งสี่หลังจากฉีดเข้าลำไส้เล็กแล้วพบว่าบิวทานอลมีฤทธิ์ในการกระตุ้นการหลั่งน้ำดี (BFR) สูงสุด น้ำดีเพิ่มขึ้นจาก 100% เป็น 179.28±14.28% หลังให้ยาได้ 60 นาที ตามด้วยฤทธิ์ของเอทิลอซีเตด (171.53±4.33%) เฮกเซน (148.28±11.67%) และสารสกัดที่ละลายในน้ำ (120.43±5.43%) ตามลำดับ เมื่อศึกษาถึงความสัมพันธ์ของขนาดยาและฤทธิ์ที่เกิดขึ้น พบว่าฤทธิ์ของเอทิลอซีเตดในการกระตุ้นการหลั่งน้ำดี เปลี่ยนไปตามขนาดของยา โดยจะออกฤทธิ์สูงสุด เมื่อให้

ในปริมาณ 1 กรัม/กิโลกรัม เมื่อวิเคราะห์องค์ประกอบน้ำดีแล้วพบว่าทั้งบิวทานอลและ เอทิล  
 อซีเตตจะลดความเข้มข้นของเกลือน้ำดีได้อย่างเด่นชัด ( $p < 0.05$ ) แต่ปริมาณที่ขับออกมา  
 ทั้งหมดจะไม่เปลี่ยนแปลง ซึ่งฤทธิ์นี้คล้ายกับฤทธิ์ของว่านที่ถูกนำไปแยกสารออก เป็นกลุ่ม  
 ย่อย (แฟรคชัน) โดยคอลัมน์โครมาโตกราฟี ส่วน DMSO ซึ่งเป็นตัวทำละลาย มีแนวโน้ม  
 จะทำให้ความเข้มข้นของเกลือน้ำดีเพิ่มขึ้น แต่ไม่มีผลต่อปริมาณน้ำดีที่ขับออกมา เซก เซน  
 และสารสกัดที่ละลายน้ำ ลดความเข้มข้น เกลือน้ำดี เล็กน้อย ดังนั้นฤทธิ์ที่สำคัญที่กระตุ้นน้ำดี  
 จึงอยู่ที่บิวทานอลและ เอทิลอซีเตต เมื่อวิเคราะห์ถึงฤทธิ์ต่อองค์ประกอบอื่นๆของน้ำดี  
 พบว่าทั้งสารที่สกัดด้วย เอทิลอซีเตตและกลุ่มย่อยที่ได้หลังจากการแยกด้วยคอลัมน์โครมาโต  
 กราฟี จะเพิ่มความเข้มข้นของบิลิรูบินในทันที แต่จะไม่มีความสัมพันธ์กับการขับน้ำดีอย่าง  
 ไรก็ตาม ตัวทำละลาย DMSO เองก็มีฤทธิ์ในการเพิ่มบิลิรูบินและโคเลสเตอรอลแต่ไม่เพิ่ม  
 แคลเซียม ซึ่งจะมีผลในการบดบังฤทธิ์ของว่าน แต่เนื่องจากว่านทำให้น้ำดีที่ส่งออกมาได้  
 มากกว่าตัวทำละลายมาก จึงทำให้ปริมาณบิลิรูบินและโคเลสเตอรอลที่ขับออกมามากกว่า  
 เมื่อลดปริมาณของ DMSO ลงโดยใช้ CMC 0.1% แทน พบว่า Cx-EtOAc ขนาด 10%  
 (400 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) ไม่มีผลต่อเกลือน้ำดีเลยและว่านจะออกฤทธิ์ได้เต็มที่ในการทำ  
 ให้ทั้งความเข้มข้นและปริมาณของบิลิรูบิน โคเลสเตอรอล และแคลเซียมที่ขับออกมาเพิ่มขึ้น  
 อย่างเด่นชัด ( $P < 0.001$ ) ซึ่งจะแตกต่างจากฤทธิ์ของตัวทำละลาย จึงสันนิษฐานว่าฤทธิ์ดัง  
 กล่าวนี้น่าจะเป็นฤทธิ์อันแท้จริงของว่านชัคมคลุก

การศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของว่านเมื่อฉีดเข้าเส้นเลือดพบว่าบิวทานอลแฟรค  
 ชันขนาด 0.5% (20 มิลลิกรัม/กิโลกรัม) เพิ่ม BFR หลังฉีด 90 นาที ซึ่งตรงข้ามกับ  
 การให้ยาเข้าลำไส้เล็ก ยาออกฤทธิ์ได้สูงสุดที่ 60 นาที จึงสันนิษฐานว่าเมื่อให้ยาเข้า  
 ลำไส้เล็ก ยาสามารถจะออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งของฮอโมนจากเซลล์ในทางเดินอาหาร  
 ได้โดยตรง ทำให้ยาออกฤทธิ์ได้เร็วกว่าการฉีดเข้าเส้นเลือด หรืออาจจะเป็นไปได้ว่ากลไก  
 การออกฤทธิ์ของยา เมื่อให้ด้วยวิธีการที่ต่างกันจะต่างกันออกไป แต่ไม่ว่าจะให้โดยทางใด  
 ว่านชัคมคลุกมีฤทธิ์ยับยั้งการกระตุ้นการหลั่งน้ำดี กับบิลิรูบินและโคเลสเตอรอลในเลือด ยา  
 นี้ อาจจะมีประโยชน์ในการรักษาอาการตัวเหลืองและภาวะที่มีโคเลสเตอรอลในเลือดสูงได้



The EtOAc extract was found to have low toxic effect. The LD<sub>50</sub> value in Swiss albino male mice was estimated to be 5.2 g (i.p.) and 12 g/kg (i.g.) whereas the LD<sub>50</sub> of DMSO (the solvent) was 14 g/kg (i.p.). The investigation on the potency of the four extracts on bile secretion after the intraduodenal administration demonstrated that the BuOH extract was the most potent choleresis. It increased the bile flow rate (BFR) from the base line control of 100% to 179.28±14.28% at 60 min after the injection. Cx-EtOAc (171.53±4.33%), hexane (148.28±11.67%) and aqueous extracts (120.43±5.43%) had lower potency, respectively. After the administration of EtOAc extract at various concentrations, the choleresis was found to be a dose dependent effect. The maximal dose was 1 g/kg. In addition, the concentration of bile salt was found to be reduced during choleric period. On the analysis of the biliary constituents, both BuOH and EtOAc extracts markedly lowered the concentration of bile salt, but not the output. The partially purified fraction of EtOAc extract (10% (400 mg/kg) Cx-R-EA-44-5) also gave the similar pattern of response. On the contrary, DMSO tended to increase bile salt concentration but the overall output of bile salt was not significantly changed ( $P > 0.05$ ). Hexane and aqueous extracts slightly decreased the concentration of bile salt. Therefore, the active choleric constituent was likely to be concentrated in butanol and ethyl acetate extracts.

For other biliary constituents, both BuOH and EtOAc extracts (1 g/kg) as well as EtOAc fraction No.5 (400 mg/kg) immediately increased biliary bilirubin secretion after the injection and it did not correspond to DMSO action. This

indicated that the stimulating effects on BFR and bilirubin secretion were of independent process. Furthermore, the solvent (DMSO) was also found to increase cholesterol, but not calcium concentration, and to mask the effect of C.xanthorrhiza either as the extract or the fraction. Because of the much higher hypercholeresis of the drug than that of DMSO, the outputs of bilirubin, cholesterol and calcium were markedly elevated. To minimize the DMSO effect, EtOAc extract (400 mg/kg) was suspended in 0.1% methylcellulose. It did not affect the bile salt though it extremely increased the concentration and output of bilirubin, cholesterol together with calcium. Presumably this is the actual effect of C.xanthorrhiza on bile secretion.

To investigate the possible mechanism of the drug action, 0.1 ml of 0.5% butanol fraction (20 mg/kg) was intravenously injected, the bile and blood samples were simultaneously collected. In spite of the injection via femoral vein, the effect of C.xanthorrhiza was delayed. It is possible that the intraduodenal injection of the drug provides a direct contact of the drug to the intestinal mucosal cell to secrete gut hormone after a more immediate response was observed. Alternately, the action of the drug by different routes might be exerted through different pathways. However, whatever routes of administrations used, the BFR together with the output of bilirubin and cholesterol was elevated while plasma cholesterol was reduced. The drug thereby might be beneficial for treatment of hyperbilirubinemia and hypercholesteremia.