



**STUDY OF ACUTE AND SUBACUTE TOXICITY OF 2,4,6-
TRIHYDROXYACETOPHENONE AND ITS EFFECT
ON HEPATIC EXCRETORY FUNCTION**

CHATSUDA TUBTIM

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF MASTER OF SCIENCE (TOXICOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY**

2000

ISBN 974-664-788-1

COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY

TD
CDA
S...
48177

4036300 SCTX/M : MAJOR : TOXICOLOGY ; M.Sc. (TOXICOLOGY)

KEY WORDS : TOXICITY / 2,4,6-TRIHIDROXYACETOPHENONE /
HEPATIC EXCRETORY FUNCTION / CHOLESTATIC

CHATSUDA TUBTIM : STUDY OF ACUTE AND SUBACUTE
TOXICITY OF 2,4,6-TRIHIDROXYACETOPHENONE AND ITS EFFECT ON
HEPATIC EXCRETORY FUNCTION. THESIS ADVISORS: PRAYAD
KOMARATAT, Ph.D., PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D., CHAIVAT
TOSKULKAO, D.V.M., Ph.D. 167 p. ISBN 974-664-788-1.

Toxicity of phloracetophenone (2,4,6-trihydroxyacetophenone, THA), the aglycone part of phloracetophenone glucoside from *Curcuma comosa* (family Zingiberaceae), which has previously been reported to stimulate bile secretion and lower plasma lipids, was evaluated. Acute toxicity of a single dose of THA was studied in mice (weanlings and adults), hamsters, and rats of both sexes, by oral and intraperitoneal administration. LD₅₀ values were dependent on species, sex of animals and routes of administration, but was not age dependent. THA was practically classified as a non-toxic compound when it was given to rats by an oral route (i.g.). The LD₅₀ value in adult male and female rats was higher than 6 g/kg BW. Hamsters and mice appeared to be the more sensitive to THA than rats. LD₅₀ value via intraperitoneal (i.p.) route in adult males were 338 and 365 mg/kg BW, respectively. At lethal doses, the animals became excited, with ataxia and hypersensitivity to noise, followed by convulsions and death with respiratory paralysis. Subacute toxicity was studied in adult male mice, by giving a daily sublethal dose of THA (37-300 mg/kg BW, i.g.) for 30 consecutive days. A high dose of THA (150 mg/kg BW) induced marked changes of hepatocytes at periportal area including vacuolization of hepatocyte and nuclear degeneration. In severe cases, the affected area was expanded from the periportal area into the central area. Plasma concentrations of liver enzymes, alanine and aspartate aminotransferases and other biochemical parameters including bilirubin, BUN and hepatic triglyceride content were slightly increased. The content of liver glutathione varied but remained within the normal range. It is suggested that THA, particularly at high dose, partially induced subacute toxicities in mice and probably, those toxic effects can be attributed to THA itself, not its metabolite.

Furthermore, hepatic excretory function, after THA treatment, was evaluated by using the sulfobromophthalein (BSP) clearance method. Plasma disappearance and biliary excretion of an intravenous BSP injection were assessed in bile duct-cannulated controls and 17 α -ethinylestradiol (EE)-induced cholestatic rats. A single intraduodenal administration of THA at a dose of 50 or 100 mg/kg BW immediately increased bile flow rate, which peaked at 15 min. The acute increase of bile flow rate by THA enhanced hepatic clearance of BSP and decreased plasma alkaline phosphatase in EE-cholestatic rats to normal levels, but did not affect bilirubin. Prolonged treatment with THA for 5 days increased basal bile flow rate and BSP clearance in EE-cholestatic rats. These results suggest that THA at a biologically active dose had low toxicity and might be safe for further development as a therapeutic agent for a short treatment in some hepatic disorders.

4036300 SCTX/M : สาขาวิชา: พืชวิทยา; วท.ม. (พืชวิทยา)

ฉัตรสุตา ทับทิม: การศึกษาถึงพิษเฉียบพลันและกึ่งเฉียบพลันของสาร 2,4,6-ไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนนและผลต่อหน้าที่การขับทิ้งของตับ (STUDY OF ACUTE AND SUBACUTE TOXICITY OF 2,4,6-TRIHIDROXYACETOPHENONE AND ITS EFFECT ON HEPATIC EXCRETORY FUNCTION) คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: ประหยัด โกมารทัต, ปร.ค., ภาวิณี ปิยะจตุรวัฒน์, ปร.ค., ชัยวัฒน์ ต่อสกุลแก้ว, ปร.ค. , 167 หน้า ISBN 974-664-788-1

การวิจัยนี้เป็นการศึกษาถึงความเป็นพิษของสารฟลอะเซโตฟีโนนหรือ 2,4,6-ไตรไฮดรอกซีอะเซโตฟีโนน (2,4,6-trihydroxyacetophenone, THA) ซึ่งเป็นส่วนที่ไม่ใช่น้ำตาลของฟลอะเซโตฟีโนนกลูโคไซด์ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติในว่านชักมดลูก (พืชในตระกูล Zingiberaceae) เนื่องจากมีรายงานถึงประสิทธิภาพของสารนี้ว่ามีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งน้ำดี และส่งผลให้ระดับโคเลสเตอรอลในเลือดคลดต่ำลง ดังนั้นสาร THA จึงเป็นสารที่น่าสนใจและอาจจะพัฒนาไปเป็นยาลดไขมันในเลือดได้ต่อไป แต่เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงความเป็นพิษของสารนี้มาก่อน การวิจัยครั้งนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อจะศึกษาถึงความเป็นพิษของสารฟลอะเซโตฟีโนนทั้งในแง่ของพิษเฉียบพลัน พิษกึ่งเฉียบพลัน และผลต่อหน้าที่การขับทิ้งของตับ การศึกษาพิษเฉียบพลันของ THA ทำโดยการป้อน THA ให้ทางปากหรือฉีดเข้าทางช่องท้องในหนูถีบจักร หนูพุกขาว และหนูแฮมเตอร์ ทั้งในเพศผู้และเพศเมีย จากการทดลองพบว่า ค่า LD₅₀ (ขนาดของสารที่ทำให้สัตว์ทดลองตายไปครึ่งหนึ่ง) ซึ่งเป็นค่าที่ชี้บ่งขนาดความเป็นพิษของสารเคมี ขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ เพศของสัตว์ทดลอง และวิธีการให้สาร THA แต่ค่า LD₅₀ ของ THA นี้จะไม่ขึ้นอยู่กับอายุของสัตว์ทดลองที่ใช้ จากผลการทดลองสามารถจัดสาร THA ให้อยู่ในกลุ่มของสารที่ไม่มีพิษต่อหนูพุกขาว โดยเมื่อป้อนให้ทางปาก ค่า LD₅₀ มากกว่า 6 กรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัวของหนู หนูพุกขาวนับว่ามีความไวต่อการเกิดพิษจาก THA ต่ำสุด ในขณะที่หนูแฮมเตอร์และหนูถีบจักรมีความไวต่อการเกิดพิษจาก THA ได้มากกว่าหนูพุกขาว หลังจากที่สัตว์ทดลองได้รับ THA ในขนาดที่ทำให้ตายโดยการฉีดเข้าทางหน้าท้อง สัตว์ทดลองจะแสดงอาการตื่นตัว มีอาการเดินเซ ชัก และจะตายจากภาวะการหายใจล้มเหลว ได้ทำการศึกษาพิษกึ่งเฉียบพลันของ THA ในหนูถีบจักรตัวผู้ โดยป้อน THA (37-300 mg/kg BW) ให้ทางปากติดต่อกันเป็นเวลา 30 วัน พบว่า THA ขนาดสูง (150 mg/kg BW) สามารถเหนี่ยวนำให้เซลล์ตับเกิดการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน โดยในเซลล์ตับจะมี vacuole เกิดขึ้นจำนวนมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งเซลล์ตับบริเวณรอบนอก (periportal area) และการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ตับอาจจะขยายลุกลามไปสู่บริเวณส่วนกลาง (central area) ได้นอกจากนี้ยังพบว่าค่าต่างๆทางชีวเคมีของเลือด เช่น เอนไซม์จากตับและค่าอื่นๆมีการเปลี่ยนแปลงโดยเพิ่มขึ้นเล็กน้อย

นอกเหนือจากนี้ยังได้ศึกษาถึงผลของ THA ต่อหน้าที่การขับทิ้งของตับ โดยใช้วิธี BSP clearance โดยฉีด BSP เข้าทางเส้นเลือดและเปรียบเทียบกับผลที่ได้ระหว่างหนูพุกขาวกลุ่มปกติและกลุ่มที่เหนี่ยวนำให้เกิดการคั่งของน้ำดีด้วยสารเอทิลเอสตราไดออล (EE) เข้าทางได้ผิวหนังเป็นเวลา 5 วันติดต่อกัน พบว่า THA มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งของน้ำดีได้ทันทีหลังจากฉีดและออกฤทธิ์สูงสุดที่เวลา 15 นาทีหลังจากฉีด การหลั่งน้ำดีที่เพิ่มขึ้นจะเร่งให้มีการขับทิ้งของ BSP ได้เร็วขึ้นด้วย นอกจากนี้ THA ยังสามารถช่วยลดระดับของ alkaline phosphatase เอนไซม์ในหนูกลุ่มที่เหนี่ยวนำให้เกิดการคั่งของน้ำดี THA ไม่มีผลต่อการขับ bilirubin อย่างไรก็ตามจากการทดลองสามารถสรุปได้ว่า THA ในขนาดที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพและใช้ในระยะเวลาสั้นจะมีความปลอดภัย ซึ่งอาจจะนำไปสู่การพัฒนาเป็นยารักษาโรคตับบางโรคที่ใช้ระยะเวลาสั้นได้