

สารทุติยภูมิและฤทธิ์ทางชีวภาพของว่านชักมดลูกที่จำหน่ายในท้องตลาดของไทย Secondary Metabolites and Biological Activities of Wan Chak Mod Look Distributed in Thai Markets

ระวีวรรณ แก้วอมตวงศ์

กลุ่มวิชาเภสัชเคมีและเทคโนโลยีเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี จ. อุบลราชธานี 34190
E-mail: rawiwun@yahoo.com

บทคัดย่อ

ว่านชักมดลูกเป็นพืชสมุนไพรที่นิยมใช้ในตำรับยาบำรุงสตรี ในท้องตลาดไทยพบว่านชักมดลูกจำหน่ายอยู่ 4 ชนิด ได้แก่ *Curcuma comosa* Roxb., *C. elata* Roxb., *C. latifolia* Rosc. และ *C. xanthorrhiza* Roxb. ลักษณะสัณฐานวิทยาของพืชกลุ่มนี้จะคล้ายคลึงกัน กลุ่มสารทุติยภูมิในว่านชักมดลูกที่สำคัญ ได้แก่ สารกลุ่มไดแอริล-เฮปทานอยด์และกลุ่ม เซสควิเทอร์ปีน ฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเอสโตรเจน พบในว่านชักมดลูกชนิด *C. comosa* และ *C. xanthorrhiza* นอกจากนี้ยังพบรายงานการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจอื่นๆ และพิษวิทยาอีกด้วย

คำสำคัญ : ว่านชักมดลูก ไดแอริลเฮปทานอยด์ เซสควิเทอร์ปีน ฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจน ฤทธิ์ทางชีวภาพ

Abstract

Wan chak mod look is a popular herb used in women's tonic remedies. In Thailand, four species of *Wan chak mod look* have been distributed in the markets, *Curcuma comosa* Roxb., *C. elata* Roxb., *C. latifolia* Rosc., and *C. xanthorrhiza* Roxb. The morphological characters of these herbs look similar. Their important secondary metabolites are diarylheptanoids and sesquiterpenes. Estrogen-like activity were found in *C.comosa* and *C.xanthorrhiza* and interesting biological activities and toxicological studies reported.

Keywords: *Curcuma comosa*; *C. elata*; *C. latifolia*; *C. xanthorrhiza*; Diarylheptanoids; Sesquiterpenes; Estrogen-like activity; Biological activities

บทนำ

ว่านชักมดลูกเป็นพืชสกุลขมิ้น (*Curcuma* genus) วงศ์ขิง (Zingiberaceae) ในตำรายาไทยใช้แก้ ทวารหนักอักเสบ แก่ริดสีดวงทวาร แก้ประจำเดือนมา ไม่ปกติ แก้มดลูกอักเสบ และขับลม [1] ปัจจุบันมีการใช้อย่างแพร่หลายในลักษณะของยาบำรุงสำหรับสตรี เช่น ทำให้ประจำเดือนมาปกติ ช่วยให้มดลูกเข้าอู่เร็ว ในหญิงหลังคลอด ในประเทศไทยพบว่ามียาชื่อ ว่านชักมดลูกจำหน่ายในท้องตลาด ได้แก่ ว่านชักมดลูก ตัวเมีย (*Curcuma comosa*) ว่านชักมดลูกตัวผู้ 2 ชนิด (*C. elata* และ *C. latifolia*) และอีกชนิดเป็น

พืชของแถบอินโดนีเซียชื่อว่า Javanese turmeric (*C.xanthorrhiza*) ซึ่งในตำรายาพื้นบ้านของอินโดนีเซียและมาเลเซียใช้รักษาอาการหลายอย่าง เช่น อาการอักเสบต่างๆ ขับปัสสาวะ ขับประจำเดือน เป็นต้น [2]

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

1. ว่านชักมดลูก ว่านชักมดลูกตัวเมีย

ชื่อพฤกษศาสตร์ *C. comosa* Roxb.

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

พืชล้มลุก เหง้ารูปกลมไม่แตกแขนง เนื้อในของเหง้ามีสีเหลืองจางละเอียดไม่มีเส้นใย เส้นกลางใบ

สีแดง ผิวใบเกลี้ยงทั้ง 2 ด้าน มีต่อมขนาดเล็กสีน้ำตาล กระจายอยู่ทั่วไปทั้ง 2 ด้าน ช่อดอกออกจากโคนต้น ช่อดอกแบบเชิงลด ก้านช่อดอกสั้นขนาด 2-5 เซนติเมตร ปลายใบประดับรูปมน ใบประดับชนิด coma สีชมพูแกมขาว แบ่งเป็น 2 สายพันธุ์ย่อย โดยแยกความแตกต่างที่ขนาดช่อดอก สีดอก และจำนวนโครโมโซม สายพันธุ์ที่ช่อดอกกว้าง 5-8 เซนติเมตร ยาว 13-17 เซนติเมตร ดอกสีเหลืองอ่อน มีจำนวนโครโมโซม $2n = 42$ ส่วนสายพันธุ์ที่ช่อดอกกว้าง 8-12 เซนติเมตร ยาว 10-15 เซนติเมตร ดอกสีขาว มีจำนวนโครโมโซม $2n = 63$ [3], [4]

2. ว่านชั้กมตลุก ว่านชั้กมตลุกตัวผู้

ชื่อพฤกษศาสตร์ *C.elata* Roxb.

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

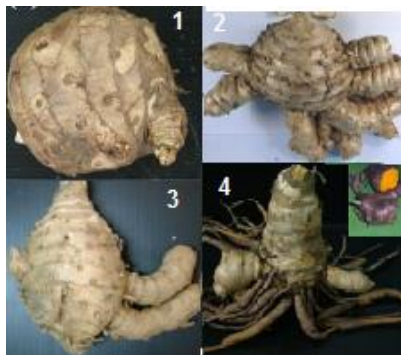
พืชล้มลุก เหง้ารูปกลมแตกแขนงออกด้านข้าง เนื้อในของเหง้ามีสีเหลืองจางมีเส้นใย เส้นกลางใบสีเขียว ผิวใบด้านล่างมีขน ช่อดอกออกจากโคนต้น ช่อดอกแบบเชิงลด ก้านช่อดอกยาวขนาด 8-15 เซนติเมตร ช่อดอกกว้าง 5-10 เซนติเมตร ยาว 10-15 เซนติเมตร ปลายใบประดับรูปแหลม ใบประดับแบบ coma สีชมพูแกมขาว กลีบเลี้ยงสีเหลืองอ่อน มีจำนวนโครโมโซม $2n = 63$ [3], [4]

3. ว่านชั้กมตลุก ว่านชั้กมตลุกตัวผู้

ชื่อพฤกษศาสตร์ *C. latifolia* Rosc.

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

พืชล้มลุก เหง้ารูปกลมแตกแขนงออกด้านข้าง เนื้อในของเหง้าสีเหลืองจางมีเส้นใย เส้นกลางใบสีแดง ผิวใบด้านล่างมีขน ช่อดอกออกจากโคนต้น ช่อดอกแบบเชิงลด ก้านช่อดอกยาวขนาด 8-15 เซนติเมตร ปลายใบประดับรูปแหลม ใบประดับแบบ coma สีชมพูแกมขาว ช่อดอกกว้าง 5-8 เซนติเมตร ยาว 10-15 เซนติเมตร กลีบเลี้ยงสีเหลืองอ่อน มีจำนวนโครโมโซม $2n = 63$ หรือ 84 [3], [4]



รูปที่ 1 เหง้าของว่านชั้กมตลุกชนิดต่าง ๆ

1=*C. comosa*, 2=*C. elata*, 3=*C. latifolia*, 4=*C. xanthorrhiza*
(ดัดแปลงจาก Sontornchinkaeng and Jenjittikul, 2010)

4. ว่านชั้กมตลุก Javanese turmeric

ชื่อพฤกษศาสตร์ *C.xanthorrhiza* Roxb.

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

พืชล้มลุก เหง้ารูปไข่แตกแขนงออกด้านข้าง เนื้อในของเหง้ามีสีเหลืองเข้มจนถึงส้มแดง เส้นกลางใบสีม่วง ผิวใบไม่มีขน ช่อดอกออกจากโคนต้น ช่อดอกแบบเชิงลด ก้านช่อดอกยาวขนาด 15-25 เซนติเมตร ช่อดอกกว้าง 8-10 เซนติเมตร ยาว 16-25 เซนติเมตร ปลายใบประดับรูปไข่ ใบประดับแบบ coma สีชมพูเข้ม กลีบเลี้ยงสีเหลืองอ่อน มีจำนวนโครโมโซม $2n = 63$ [2], [3]

สารทุติยภูมิในว่านชั้กมตลุก

ประกอบด้วยสารหลัก 2 กลุ่ม ได้แก่ กลุ่มไดแอริลเฮปทานอยด์ และสารกลุ่มเทอร์ปีน ดังต่อไปนี้

1. ว่านชั้กมตลุกชนิด *C. comosa*

1.1 สารกลุ่มไดแอริลเฮปทานอยด์

Jurgens และคณะ [6] ทำการแยกสารจากสารสกัดของเหง้าชั้นเฮกเซนพบสาร ได้แก่ 3-acetoxy-1,7-diphenyl-(6E)-6-heptene (1), 1,7-diphenyl-(6E)-6-hepten-3-one(2),(3S)-1,7-diphenyl-(6E)-6-hepten-3-ol(3) และ 1,7-diphenyl-(6E)-6-hepten-3-one-5-ol (4) [5] ส่วนอภิวัตถุ สุขสำราญและคณะ แยกได้สารชนิด (2),(3),1,7-diphenyl-(2E,4E,6E)-2,4,6-heptatriene(5),1,7-diphenyl-

(4E,6E)-4,6-heptadien-3-one (6) และ (3R)-1,7-diphenyl-(4E,6E)-4,6-heptadien-3-ol (7)

จากการศึกษาสารสกัดชั้นคลอโรฟอร์ม และเอธิลอะซีเตตแยกได้สารชนิด (3), (6), รูปร่างผสม (racemic mixture) ของ 1-(4-methoxyphenyl)-7-phenyl-(6E)-6-hepten-3-ol (8), (5R)-1,7-diphenyl-(6E)-6-hepten-3-one-5-ol (9), 1-(4-hydroxyphenyl)-7-phenyl-(6E)-6-hepten-3-one (10), 1-(4-hydroxyphenyl)-7-phenyl-(4E,6E)-4,6-heptadien-3-one (11) [6], [7]

สารสกัดชั้นเมทานอลของเหง้าพบสารชนิด (3), (6), (10), (11), 1 - (4 - hydroxyphenyl) - 7 - phenyl - (6E) - 6 - hepten - 3 - ol (12), 1 - (3, 4 - dihydroxyphenyl) - 7 - phenyl - (6E) - 6 - hepten - 3 - ol (13) [6], 1 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - 7 - (4 - hydroxyphenyl) - (6E) - 6 - hepten - 3 - ol (14), 3 - methoxy - 1 - (3 - hydroxyphenyl) - 7 - (3, 4 - dihydroxyphenyl) - (6E) - 6 - heptene (15), (3R,5R) - 1 - (3, 4 - dihydroxyphenyl) - 7 - phenyl - heptan - 3,5-diol (16) [8], 1 - (4 - hydroxyphenyl) - 7 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - (4E, 6E) - 4,6 - heptadien - 3 - one (17), 1,7 - bis - (4 - hydroxyphenyl) - (4E,6E) - 4,6 - heptadien - 3 - one (18), (3S) - 1 - (4 - hydroxy - 3 - methoxyphenyl) -7-(4 -hydroxyphenyl) -(6E) - 6 - hepten - 3 - ol (19), (3R) - 1,7 - bis - (4 - hydroxyphenyl) - (6E) - 6 - hepten - 3 - ol (20), 1,7 - bis - (4 - hydroxyphenyl) - (6E) - 6 - hepten - 3 - one (21), (3R,5S) - 1 - (4 - hydroxyphenyl) - 7 - (3,5 - dimethoxy - 4 - hydroxyphenyl) - heptan - 3,5 - diol (22), (3R,5S) - 1 - (4 - hydroxyl - 3 - methoxyphenyl) - 7 - (3,5 - dimethoxy - 4 - hydroxyphenyl) - heptan - 3,5-diol (23), (3R,5S) - 1 - (4 - hydroxyphenyl) -7 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - heptan - 3,5 - diol (24), (+) - hannokinol (25), (3R,5R)-3,5-diacetoxy - 1-(3,4 - dihydroxyphenyl) - 7 - (4 - hydroxyphenyl) - heptane (26), (3R,5R)-3-acetoxy - 1 - (4 - hydroxyphenyl) - 7 - (3,4 - dihydroxyphenyl) -

heptan - 5 - ol (27), (3R,5R) - 3 - acetoxy - 1 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - 7 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - heptan - 5 - ol (28), (3R,5R) - 1 - (3,4 - dihydroxyphenyl) - 7 - (4 - hydroxyphenyl) - heptan - 3,5 - diol (29), (5S) - 1,7 - bis - (4 - hydroxyphenyl) - heptan - 3 - one - 5 - ol (30), (5R) - 1 - (4 - hydroxyl - 3 - methoxyphenyl) - 7 - (4 - hydroxyphenyl) - heptan - 3 - one - 5 - ol (31) [9] ดังแสดงในรูปที่ 2

1.2 สารกลุ่มเทอร์ปีน

1.2.1 โมโนเทอร์ปีน

จากการแยกสารสกัดชั้นเมทานอลของเหง้าพบ สารกลุ่มโมโนเทอร์ปีน ได้แก่ comosoxide A (32), comosoxide B (33), comosoxide (34), 1 - hydroxyl - $\alpha, \alpha, 4$ - trimethyl - 3 - cyclohexene - 1 - methanol (35), 6 - hydroxyl - 3 - (1 - hydroxyl - 1 - methylethyl) - 6 - methyl - 2 - cyclohexen - 1 - one (36) และ (1S,2S,4R) - 2 - hydroxyl - 1,8 - cineole β - D - glucose (37) [10] ดังแสดงในรูปที่ 3

1.2.2 เซสควิเทอร์ปีน

Xu และคณะ [12] ทำการสกัดเหง้าด้วย เมทานอลจากนั้นแยกสารกลุ่มเซสควิเทอร์ปีน ได้แก่ (+)-comosol (38), (-)-comosol (39), comosone I (40), comosone II (41), comosone III (42) และ dimethoxycurcumenone (43) [11] ส่วน Qu และ คณะพบสาร ได้แก่ zederone (44), zederone epoxide (45), furanodienone (46), isofuranodienone (47), 1 (10) Z, 4Z-furanodiene-6-one (48), glechomanolide (49), dehydrocurdione (50), neocurdione (51), curdione (52), 7 α -hydroxycurdione (53), 7 β -hydroxycurdione (54), germacrone-1(10)-4-diepoxide (55), germacrone (56), 13-hydroxygermacrone (57), curzerenone (58), curcolonol (59), alismol (60), alismoxide (61), zedoarondiol (62), isozedoarondiol (63), procurcumenol (64), isoprocurcumenol (65), aerugidiol (66), zedoalactone B (67), curcumenone (68) และ curcumadione (69) ดังแสดงในรูปที่ 4

1.2.3 ไดเทอร์ปีน

สารกลุ่มไดเทอร์ปีนได้มาจากการสกัดและแยกสารชั้นเฮกเซนจากส่วนเหนือดิน โดยพบสารชนิด curcumin A-C (70-72), coronarin E (73), labda-8(17),11,13-trien-15(16)-olide (74), isocoronarin D (75) และ zerumin (76) [13] ดังแสดงในรูปที่ 5

1.3 สารกลุ่มฟีนอลิก

สารสกัดเหง้าชั้นเอธิลอะซีเตตและเมธานอล พบ สาร 4,6-dihydroxy-2-O-(β -D-glucopyranosyl) acetophenone (77) [6], [7] สารจากเหง้า ได้แก่ (+)-rhododendrol (78), 4-hydroxybenzaldehyde (79), 4-hydroxy-3-methoxy-benzaldehyde (80) และ 4-(4-hydroxyphenyl)-butan-2-one (81) [10] ดังแสดงในรูปที่ 6

2. ว่านชักมดลูกชนิด *C. elata*

2.1 สารกลุ่มเทอร์ปีน

2.1.1 โมโนเทอร์ปีน

จากการศึกษาส่วนต้นและใบแยกสารชนิด α -pinene (82) และ 1,8-cineol (83) [14] ดังแสดงในรูปที่ 3

2.1.2 เซสควิเทอร์ปีน

จากการศึกษาส่วนรากและเหง้าพบสารกลุ่มเซสควิเทอร์ปีน ได้แก่ humulene (84), ar-curcumene (85) และ β -bisabolene (86) [14] ส่วนการแยกสารจากสารสกัดชั้นเอธานอลของเหง้า พบ สาร ชนิด zederone (44), furanodienone (46), isofuranodienone (47), neocurdione (51), curdione (52), germacrone (56), 13-hydroxygermacrone (57), curzerenone (58), zedoarondiol (62) และ curcumenone (68) [15] ดังแสดงในรูปที่ 4

2.2 สารกลุ่มไดเอริลเฮปตานอยด์

จากการศึกษาสารสกัดชั้นเอธานอลของเหง้า แยกได้สารกลุ่มไดเอริลเฮปตานอยด์ ได้แก่ 3 - hydroxyl - 5 - platyphyllone (87), (3S) -1, 7 - bis - (4 - hydroxyphenyl) - (6E) - 6 - hepten - 3 - ol (88), centrobolol (89) และ (3S) - 1 - (3, 4 -

dihydroxyphenyl) - 7 - (4 - hydroxyphenyl) - (6E) - 6 - hepten - 3 - ol (90) [15] ดังแสดงในรูปที่ 2

3. ว่านชักมดลูกชนิด *C. latifolia*

สารสกัดชั้นเฮกเซนเป็นพิษต่อตับ ไตและม้าม [16]

4. ว่านชักมดลูกชนิด *C. xanthorrhiza*

4.1 สารกลุ่มไดเอริลเฮปตานอยด์

จากการศึกษาสารบริสุทธิ์ที่แยกได้จากสารสกัดชั้นเมธานอลจากเหง้า พบสารชนิด (3S,5S)-1,7-bis-(4 - hydroxyl - 3 - methoxyphenyl) - (6E) - 6 - heptan - 3, 5 - diol (91) curcumin (92) และ demethoxycurcumin (93) [17] ส่วนการแยกสารสกัดชั้นอะซีโตนของเหง้า นอกจาก curcumin (92), demethoxycurcumin (93) แล้ว ยัง พบ bisdemethoxycurcumin (94), 1 - hydroxyl - 1,7 - bis - (4 - hydroxyl - 3 - methoxyphenyl) - (6E) - 6 - hepten - 3, 5 - dione (95) และ 1 - (3, 5 - dimethoxy - 4 - hydroxyphenyl) - 7 - (4 - hydroxyl - 3 - methoxyphenyl) - (1E,6E) - 1,6 - heptadien - 3, 5 - dione (96) [18] Claeson และคณะแยกสารจากสารสกัดชั้นเมธานอลพบ (6), รูปผสมของ (3) และรูปผสมของ (7) [19] Yamada และคณะแยกได้ 3'-demethycyclocurcumin (97) [20] ดังแสดงในรูปที่ 2

4.2 สารกลุ่มไดเอริลเพนตานอยด์

นอกจากสารกลุ่มไดเอริลเฮปตานอยด์แล้ว ยังพบสารกลุ่มไดเอริลเพนตานอยด์จากเหง้า ได้แก่ 3, 3' - bis - (7,7' - dihydroxy - 6, 6' - dimethoxyphenyl) - penta - (3E,2E') - 3,2' - dien - 1 - one (98) และ 3,3'-bis-(7,7'-dihydroxy-6-methoxyphenyl)-penta-(3E,2E')-3,2'-dien-1-one (99) [21] ดังแสดงในรูปที่ 7

4.3 สารกลุ่มเทอร์ปีน

4.3.1 เซสควิเทอร์ปีน

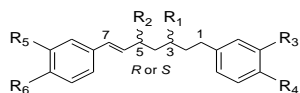
พบสาร germacrone (56), curzerenone (58), α -curcumene (100), β -curcumene (101), α -turmerone (102), β -turmerone (103), xanthorrhizol (104) และ β -sesquiphellandrene (105) [22] Park และคณะแยกสารกลุ่มนี้เพิ่มเติม

ได้แก่ 13 - hydroxyxanthorrhizol (106), 12, 13-epoxyxanthorrhizol (107), β -bisabolol (108), (7*R*,10*R*) - 10, 11 - dihydroxanthorrhizol - 3 - O - β - D - glucose (109) และ (-) - curcudihydroquinone 2, 5 - di O - β - D - glucose (110) [23], zedoardiol (111), 3,4-dihydroxybisabola-1,10-diene (112), zedoarol (113) และ 3,5,7(11),8-pentane-2-on-12,8-olide (114) [24] จากการแยกสารสกัดชันปีโตรเลียมอีเทอร์

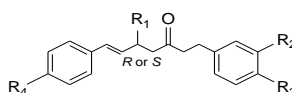
พบ zedoaraldehyde (115), gweicurculactone (116) และ 8 β -hydroxyisogermafurenolide (117) [25] ดังแสดงในรูปที่ 4

4.4 สารกลุ่มฟีนอลิก

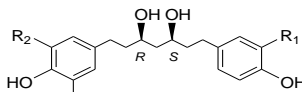
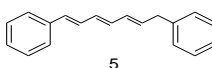
พบสาร dehydro-6-gingerdione (118) และ 3-hydroxy-6-methylacetophenone (119) [25] ดังแสดงในรูปที่ 6



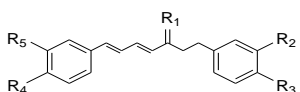
- 1 R₁ = OCOCH₃; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ = H
- 3 R₁ = 3*S*-OH; R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ = H
- 12 R₁, R₄ = OH; R₂, R₃, R₅, R₆ = H
- 13 R₁, R₃, R₄ = OH; R₂, R₅, R₆ = H
- 14 R₁, R₃, R₄, R₆ = OH; R₂, R₅ = H
- 15 R₁ = OCH₃; R₂, R₄ = H; R₃, R₅, R₆ = OH
- 16 R₁, R₂ = 3*R*-OH; R₃, R₄ = OH; R₅, R₆ = H
- 19 R₁ = 3*S*-OH; R₂, R₅ = H; R₃ = OCH₃; R₄, R₆ = OH
- 20 R₁ = 3*R*-OH; R₂, R₃, R₅ = H; R₄, R₆ = OH
- 88 R₁ = 3*S*-OH; R₂, R₃, R₅ = H; R₄, R₆ = OH
- 90 R₁ = 3*S*-OH; R₃, R₄, R₆ = OH; R₂, R₅ = H



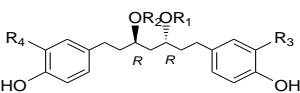
- 2 R₁, R₂, R₃, R₄ = H
- 4 R₁ = OH; R₂, R₃, R₄ = H
- 9 R₁ = 5*R*-OH; R₂, R₃, R₄ = H
- 10 R₁, R₂, R₄ = H; R₃ = OH
- 21 R₁, R₂ = H; R₃, R₄ = OH



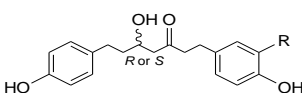
- 22 R₁ = H; R₂, R₃ = OCH₃
- 23 R₁, R₂, R₃ = OCH₃
- 24 R₁, R₂ = H; R₃ = OH



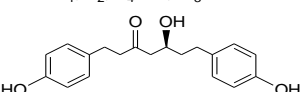
- 6 R₁ = O; R₂, R₃, R₄, R₅ = H
- 7 R₁ = 3*R*-OH; H; R₂, R₃, R₄, R₅ = H
- 8 R₁ = H, OH; R₂, R₄, R₅ = H; R₃ = OCH₃
- 11 R₁ = O; R₂, R₄, R₅ = H; R₃ = OH
- 17 R₁ = O; R₂, R₅ = H; R₃, R₄, R₅ = OH
- 18 R₁ = O; R₂, R₅ = H; R₃, R₄ = OH



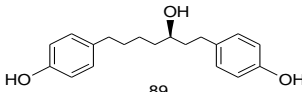
- 25 R₁, R₂, R₃, R₄ = H
- 26 R₁, R₂ = COCH₃; R₃ = OH; R₄ = H
- 27 R₁ = COCH₃; R₂ = H; R₃ = H; R₄ = OH
- 28 R₁ = COCH₃; R₂ = H; R₃, R₄ = OH
- 29 R₁, R₂, R₄ = H; R₃ = OH



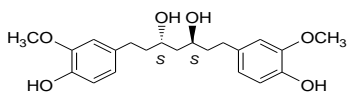
- 30 5*S*; R = H
- 31 5*R*; R = OCH₃



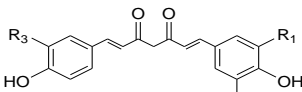
87



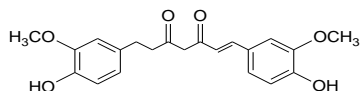
89



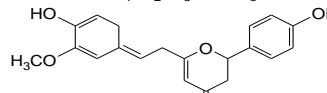
91



- 92 R₁, R₃ = OCH₃; R₂ = H
- 93 R₁, OCH₃; R₂, R₃ = H
- 94 R₁, R₂, R₃ = H
- 96 R₁, R₂, R₃ = OCH₃

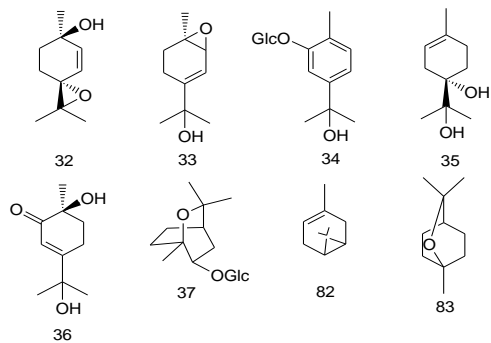


95

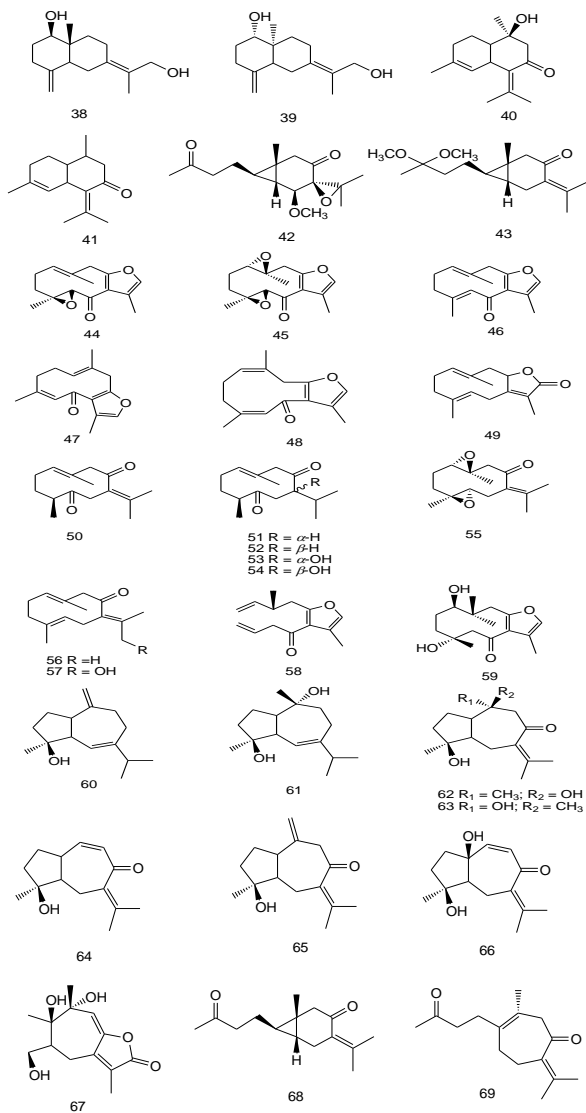


97

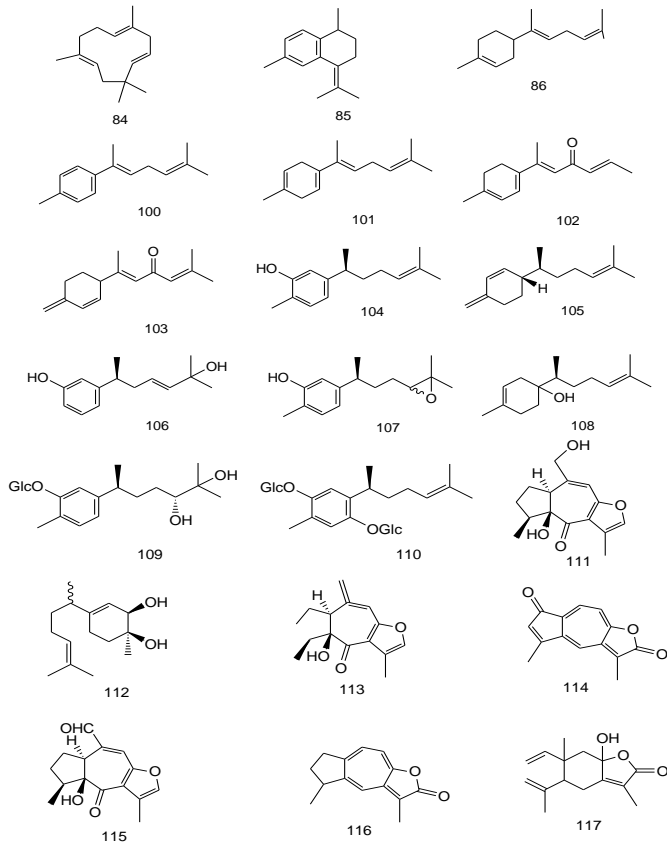
รูปที่ 2 สารกลุ่มไดแอริลเฮปตานอยด์



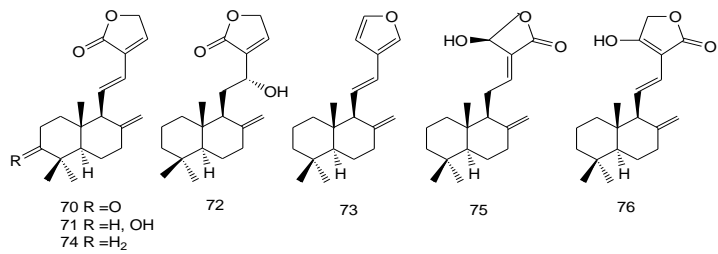
รูปที่ 3 สารกลุ่มโมนิเทอร์ปีน



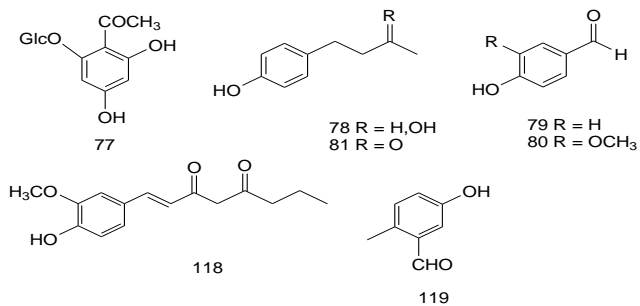
รูปที่ 4 สารกลุ่มเซสควิเทอร์ปีน



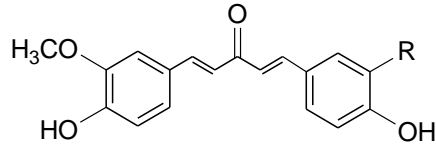
รูปที่ 4 สารกลุ่มเซสควิเทอร์ปีน (ต่อ)



รูปที่ 5 สารกลุ่มไดเทอร์ปีน



รูปที่ 6 สารกลุ่มฟีนอลิก



98 R = OCH₃
99 H

รูปที่ 7 สารกลุ่มไดแอริลเพนทานอยด์

ฤทธิ์ทางชีวภาพ พิษวิทยา และเภสัชจลนศาสตร์

1. ว่านชักมดลูกชนิด *C. comosa*

1.1 ฤทธิ์เหมือนฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen like activity)

ฮอร์โมนเอสโตรเจน เป็นฮอร์โมนกลุ่มสเตียรอยด์ที่สำคัญในเพศหญิง ได้แก่ estrone, estradiol และ estriol เอสโตรเจนถูกสังเคราะห์จากรังไข่แล้วหลั่งเข้าสู่กระแสเลือดและไปควบคุมอวัยวะเป้าหมาย เอสโตรเจนยังถูกสังเคราะห์ได้ในอวัยวะอื่น ๆ เช่น ต่อมหมวกไต รก เต้านม และสมอง โดยเฉพาะส่วนฮิปโปแคมปัส หน้าที่ของเอสโตรเจน ได้แก่ ควบคุมการเจริญเติบโตและการเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์ของเพศหญิง เช่น การมีประจำเดือน สะโพกผาย เต้านมขยาย เป็นต้น ป้องกันหลอดเลือดอุดตัน รักษาสมดุลกระดูก ด้านการอักเสบ ปกป้องและรักษาเซลล์ประสาท รวมถึงกระตุ้นกระบวนการสร้างความจำในสมอง [26], [27], [28] เอสโตรเจนออกฤทธิ์โดยจับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptors) 2 กลุ่ม ได้แก่ ตัวรับเอสโตรเจนในนิวเคลียส และตัวรับเอสโตรเจนบนเยื่อหุ้มเซลล์ มีกลไกการทำงาน 2 แบบ ได้แก่ กลไกแบบผ่านยีน (genomic action) เกิดเมื่อเอสโตรเจนจับกับตัวรับเอสโตรเจนในนิวเคลียสแล้วเคลื่อนที่เข้าสู่นิวเคลียส จากนั้นจับกับตำแหน่งเฉพาะบนสายดีเอ็นเอของยีนเป้าหมายแล้วกระตุ้นกระบวนการถอดรหัสเพื่อการสังเคราะห์ยีนและโปรตีนใหม่ ส่วนกลไกแบบไม่ผ่านยีน (nongenomic action) จะเกิดจากเอสโตรเจนจับกับตัวรับบนเยื่อหุ้มเซลล์ จากนั้นจะกระตุ้นการทำงานของ intracellular signaling pathway แล้วเกิดการดำเนินงานของเซลล์เป้าหมาย [29]

ไฟโตเอสโตรเจน (phytoestrogens) หมายถึง สารจากพืชที่ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน แต่มี

ระดับการออกฤทธิ์ที่ต่ำกว่าเอสโตรเจน ปัจจุบันมีการนำสารไฟโตเอสโตรเจนมาใช้เพื่อทดแทนเอสโตรเจนในหญิงวัยหมดประจำเดือน (menopause) ซึ่งจะมีอาการที่เกี่ยวข้องกับการหมดประจำเดือน ได้แก่ นอนไม่หลับ ร้อนวูบวาบ อารมณ์แปรปรวน กระดูกพรุน โรคหลอดเลือดหัวใจจากการสะสมของไขมันในหลอดเลือด โรคเกี่ยวกับระบบประสาท เช่น อัลไซเมอร์ และพาร์กินสัน เป็นต้น [30]

จากสรรพคุณเด่นในตำรายาไทยของว่านชักมดลูกที่ใช้รักษามดลูกอักเสบ แก่ประจำเดือนมาไม่ปกติซึ่งเป็นอาการที่เกี่ยวข้องกับฮอร์โมนเพศหญิง จึงมีผู้ทำการศึกษาพบว่าสารสกัดชั้นเฮกเซน ชั้นเอธิลอะซีเตต และชั้นเมธานอลของเหง้าออกฤทธิ์ต่อมดลูกในสัตว์ทดลองแต่สารสกัดชั้นที่ออกฤทธิ์ดีที่สุด ได้แก่ สารสกัดชั้นเฮกเซน [31] จากนั้นมีการศึกษาฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนเบื้องต้นของสารที่แยกได้จากเหง้า โดยเฉพาะกลุ่มไดแอริลเพนทานอยด์ในเซลล์เพาะเลี้ยงต่างๆ ได้แก่ การทดสอบหาฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนในเซลล์เพาะเลี้ยงมะเร็งปากมดลูก HeLa ซึ่งสังเกตจากการเพิ่มขึ้นของยีน anti-apoptotic Bcl-xL และ ER β พบว่าไดแอริลเพนทานอยด์ชนิด (2), (5), (10) และ (11) ทำให้ยีน anti-apoptotic Bcl-xL และ ER β เพิ่มขึ้นมากกว่าร้อยละ 60 แต่น้อยกว่าฮอร์โมน 17 β -estradiol ซึ่งทำให้ยีนทั้งสองเพิ่มขึ้นร้อยละ 100 [6] ส่วนการศึกษาฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนโดยใช้ยีสต์ที่ผ่านการถ่ายโอนรหัสพันธุกรรมเพื่อให้เกิดการแสดงออกของตัวรับฮอร์โมนเอสโตรเจน ER α , coactivator (TIF2) และ reporter gene (Lac Z) พบว่าสารไดแอริลเพนทานอยด์ 7 ชนิด ได้แก่ (2), (3), (7), (10), (11), (12) และ (13) มีฤทธิ์แต่ต่ำกว่า 17 β -estradiol มาก จึงทำการเพิ่มฤทธิ์โดยนำสารไปบ่มกับ

เอนไซม์จากตับหนูพบว่า สารทุกตัวมีฤทธิ์ที่ขึ้นยกเว้น สาร (13) การที่สารมีฤทธิ์เพิ่มขึ้นหลังจากบ่มด้วย เอนไซม์ในตับอาจเนื่องจากสารเหล่านี้ถูกเปลี่ยนให้เป็น active metabolites จากการศึกษาในยีนฤทธิ์ เหมือนเอสโตรเจนของสารไดเอริลเฮปตานอยด์ทั้ง 7 ชนิดโดยฉีดสารขนาด 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักเข้าช่องท้องหนูทดลองเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่เป็นเวลา 2 วันติดต่อกัน พบว่าสาร (2), (3) และ (7) เท่านั้นที่มีฤทธิ์ต่อมดลูกของสัตว์ทดลองโดยทำให้น้ำหนักมดลูกเพิ่มขึ้น ทำให้เซลล์บุผนังมดลูกและเซลล์ของช่องคลอดเปลี่ยนแปลงไปคล้ายกับการได้รับ เอสโตรเจน [32] จากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ เหมือนเอสโตรเจนของสาร (2), (3) และ (7) ในเซลล์มะเร็งเต้านมมนุษย์ MCF-7 พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของยีน TFF1, PGR, MYC และ cathepsin ซึ่งยีนเหล่านี้จะเพิ่มขึ้นเมื่อได้รับเอสโตรเจน ดังนั้นสารไดเอริลเฮปตานอยด์ทั้ง 3 ชนิดออกฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจน โดยผ่านตัวรับเอสโตรเจน เมื่อทำการศึกษากลไกและ ตำแหน่งการไปออกฤทธิ์ของสารในเซลล์มะเร็งตับของมนุษย์ HepG2 ที่มีการใส่ตัวรับเอสโตรเจนชนิดแอลฟา (hER α) หรือตัวรับเอสโตรเจนชนิดเบตา (hER β) พบว่าไดเอริลเฮปตานอยด์ (3) และ (7) มีฤทธิ์จำเพาะกับตัวรับเอสโตรเจนชนิดแอลฟา แต่สาร (2) ไม่จำเพาะกับตัวรับเอสโตรเจนใด ส่วนตำแหน่งบนตัวรับเอสโตรเจนที่มีความสำคัญต่อการออกฤทธิ์ของ ไดเอริลเฮปตานอยด์ทั้ง 3 ชนิด ได้แก่ ตำแหน่ง AF2 เมื่อนำสารทั้ง 3 ชนิดทดสอบในสัตว์ทดลองพบว่าสาร (7) ทำให้น้ำหนักมดลูกเพิ่มขึ้นอย่างชัดเจนเมื่อเปรียบเทียบกับสาร (2) และ (3) [33] ดังนั้นจากผล การศึกษาทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยงต่างๆ และสัตว์ทดลอง แสดงให้เห็นว่าสาร (7) เป็นสารออกฤทธิ์เหมือน เอสโตรเจนที่ดีที่สุด โดยเป็น estrogen agonist จับกับ ตัวรับเอสโตรเจนชนิดแอลฟา (ER α) แล้วออกฤทธิ์ ผ่าน estrogen-responsive element dependent signaling pathway และมีผลต่อมดลูกในระยะแรกและ ระยะท้ายเหมือนการออกฤทธิ์ของเอสโตรเจน [34]

จากผลการศึกษาฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนต่อการ ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวในแบบไม่ผ่านยีน (non-genomic effect) และแบบผ่านยีน (genomic effect)

ในหนูทดลอง พบว่า การออกฤทธิ์แบบไม่ผ่านยีนนั้น สารสกัดชั้นเฮกเซนและสาร (7) ทำให้หลอดเลือดแดง คลายตัวได้เหมือนกับเอสโตรเจนโดยทำงานผ่านตัวรับ เอสโตรเจนและผ่านวิถี nitric oxide-cGMP ส่วนแบบ ผ่านยีนพบว่าทั้งสารสกัดและสาร (7) สามารถป้องกันการสูญเสียความสามารถในการคลายตัวของหลอดเลือดแดงในหนูทดลองเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่ได้ ใกล้เคียงกับเอสโตรเจน โดยเพิ่มการแสดงออกของ โปรตีนตัวรับเอสโตรเจนชนิดแอลฟาและ endothelial nitric oxide synthase ที่กระตุ้นการคลายตัวของ หลอดเลือด และยังลดการหลังสารที่เกี่ยวข้องกับการ อักเสบในหลอดเลือดด้วย [35], [36], [37]

จากการศึกษาฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนในเรื่อง การป้องกันกระดูกพรุนของสารสกัดและสารออกฤทธิ์ จากเหง้า พบว่า สารสกัดชั้นเฮกเซนมีผลลดการ สูญเสียแคลเซียมและเพิ่มความหนาแน่นของมวล กระดูกในหนูทดลองเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่ เมื่อศึกษา ผลของสาร (7) พบว่าสารนี้สามารถเหนี่ยวนำการสร้าง และการเจริญของเซลล์กระดูกได้ทั้งในเซลล์เพาะเลี้ยง และสัตว์ทดลอง [38], [39], [40] นอกจากนั้นสารสกัด ชั้น เฮกเซนและสาร (7) มีผลช่วยเพิ่มการทำงานของ อินซูลินและลดปริมาณโคเลสเตอรอลรวมในหนูทดลอง เพศเมียที่ถูกตัดรังไข่อีกด้วย [41]

การศึกษาฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนในการปกป้อง เซลล์ประสาททำในเซลล์เพาะเลี้ยงสมองหนูที่ถูก กระตุ้นให้อักเสบด้วยไลโปโพลีแซคคาไรด์ พบว่าสาร สกัดเฮกเซนและสาร (7) ลดการสังเคราะห์สารที่ เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ nitric oxide (NO) และ interleukin-6 (IL-6) ในเซลล์เพาะเลี้ยงดังกล่าวได้ [42], [43] และผลการศึกษาประสิทธิภาพของสารสกัด เฮกเซนในการเพิ่มความจำของหนูทดลองเพศเมียที่ ถูกตัดรังไข่ พบว่าสารสกัดเฮกเซนที่มีสาร (7) เป็น องค์ประกอบ มีฤทธิ์เพิ่มความจำและออกฤทธิ์ที่ตัวรับ เอสโตรเจนชนิดแอลฟาในสมองส่วนฮิปโปแคมปัส [44], [45]

1.2 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

จากการศึกษาสารสกัดชั้นเฮกเซน ชั้น เอธานอล สาร (12) และสาร (13) ต่อผลยับยั้งการ อักเสบพบว่าทั้งสารสกัดและสารทั้ง 2 ชนิดมีผลลด

การหลั่ง tumor necrosis factor alpha (TNF α) และ interleukin 1 β ซึ่งเป็นสารก่อกระบวนการอักเสบ (pro-inflammatory cytokines) จากการกระตุ้นเซลล์เม็ดเลือด peripheral blood mononuclear cell และเซลล์เพาะเลี้ยง human pro-monocytic U 937 ให้อักเสบด้วยสาร phorbol-12-myristate-13-acetate [46] และยังพบอีกว่า สารสกัดชั้นเฮกเซนและสาร (7) แสดงฤทธิ์ป้องกันตับหนูทดลองจากการกระตุ้นให้อักเสบด้วย carbon tetrachloride [47]

1.3 ฤทธิ์ลดไขมันในเลือด

สาเหตุของโรคหลอดเลือดแดงแข็งตัวมาจากการมีไขมันสะสมในหลอดเลือด จากนั้นหลอดเลือดจะเกิดการอักเสบเรื้อรัง จนในที่สุดหลอดเลือดจะสูญเสียการทำงานที่ปกติไป จากการศึกษาผลของเหง้ากับการป้องกันหลอดเลือดแดงแข็งตัวในกระต่ายที่เลี้ยงด้วยอาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูงโดยทดลองให้ผงเหง้าแห้งบดขนาด 400 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักต่อวันเป็นเวลา 3 เดือน พบว่า ปริมาณโคเลสเตอรอลรวมและไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลงและเมื่อตรวจหาสารก่อกระบวนการอักเสบในหลอดเลือดแดง เช่น interleukin-1, monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), TNF α เป็นต้น พบว่ามีปริมาณลดลงเช่นกัน [48] จากการศึกษาผลของสารสกัดชั้นเอธิลอะซีเตตของเหง้าและอนุพันธ์ acetophenone (77) ในหนูทดลองที่เลี้ยงด้วยอาหารที่มีโคเลสเตอรอลสูง พบว่าหนูทดลองมีปริมาณโคเลสเตอรอลในพลาสมาลดลงโดยกลไกการออกฤทธิ์ลดโคเลสเตอรอลของสาร (77) เกิดจากการนำโคเลสเตอรอลเข้าสู่ตับเพื่อสร้างน้ำดีเพิ่มขึ้น [49], [50] นอกจากนี้ สาร (77) ยังมีคุณสมบัติเร่งการขับน้ำดี (choleric) อีกด้วย [7]

1.4 ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน

จากผลการศึกษาสารสกัดชั้นเอทานอลของเหง้า พบว่า มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน โดยใช้วิธี free reducing/antioxidant (FRAP) [51] การศึกษาเพื่อยืนยันฤทธิ์ต้านออกซิเดชันของสารสกัดชั้นเอทานอลและสารออกฤทธิ์ (13) โดยเหนี่ยวนำไตของหนูให้เกิดภาวะเครียดออกซิเดชันด้วย cisplatin ซึ่งเป็นยาต้านมะเร็งที่หากใช้ขนาดสูงมีผลทำลายตับและไต พบว่า สารสกัดและสาร (13) มีฤทธิ์ต้านออกซิเดชันโดยลด

การเกิดปฏิกิริยาไลปิดเปอร์ออกซิเดชันในไต อีกทั้งยังทำให้สารและเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการต้านออกซิเดชันของร่างกาย ได้แก่ glutathione, glutathione peroxidase ที่ลดลงจากภาวะเครียดออกซิเดชันกลับคืนสู่ระดับปกติ [52] การศึกษาฤทธิ์ต้านออกซิเดชันเพื่อใช้ป้องกันและรักษาโรคตาเสื่อมในวัยสูงอายุ (age-related macular degeneration) โดยศึกษาเปรียบเทียบระหว่างสาร (7) และสาร (13) พบว่าสาร (13) เป็นสารออกฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและเพิ่มเอนไซม์กำจัดสารจากการออกซิเดชันในเซลล์เพาะเลี้ยง human retina epithelial cell (ARPE-19) โดยกระตุ้นกลไกการต้านออกซิเดชันของเซลล์เอง (antioxidant defense mechanism) [53] นอกจากนี้ ไดเอริลเฮปตานอยด์เป็นสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ต้านออกซิเดชันแล้วยังพบว่าโปรตีนจากเหง้าพืชนั้นก็แสดงฤทธิ์ต้านออกซิเดชันเช่นกัน [54]

1.5 ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง

จากผลการศึกษาไดเอริลเฮปตานอยด์ 5 ชนิดที่แยกได้จากเหง้า พบว่าสารที่มีฤทธิ์ทำให้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด P-388 leukemia เกิดการตายแบบ apoptosis ได้แก่ สาร (13) [55]

1.6 ฤทธิ์ยับยั้งการสร้างเมลานิน

เมลานินเป็นเม็ดสีของผิว หากมีมากเกินไปจะทำให้ผิวคล้ำ จากผลการศึกษาฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนสซึ่งเป็นเอนไซม์สำคัญในกระบวนการสร้างเมลานิน พบว่า สารไดเอริลเฮปตานอยด์ (18) และ (20) มีฤทธิ์อ่อนในกระยับยั้งการทำงานของไทโรซิเนส [9]

1.7 ฤทธิ์เหนี่ยวนำการสร้างฮีโมโกลบินของทารก (fetal hemoglobin; HbF)

จากการศึกษาผลของสารกลุ่มแลปเตนไดเทอร์ปีน ที่แยกได้จากส่วนเหนือดินของ *C.comosa* ต่อการเหนี่ยวนำการสร้าง HbF ในเซลล์เพาะเลี้ยง erythroid K562 :: $\Delta^{\text{Gy-Ay}}$ EGFP reporter พบว่า สาร isocoronarin D (75) มีฤทธิ์เหนี่ยวนำการสร้าง HbF ในเซลล์เพาะเลี้ยงดังกล่าว สารที่สามารถเหนี่ยวนำการสร้าง HbF เป็นแนวทางหนึ่งของการรักษาธาลัสซี

เมียงซึ่งเป็นโรคโลหิตจางที่เกิดจากความผิดปกติทางพันธุกรรม [13]

1.8 ฤทธิ์ฆ่าหนอนตัวกลม

มีรายงานการศึกษาพบว่า สารสกัดชั้นเมธานอลและ ไดเอทิลเฮปทานอยด์ (1), (2) และ (3) มีฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนไหวของหนอนตัวกลมชนิด *Caenorhabditis elegans* [5]

1.9 การศึกษาความเป็นพิษและผลต่อเอนไซม์ในตับ

จากการศึกษาความเป็นพิษกึ่งเรื้อรังของสารสกัดเหง้าชั้นเอธานอลในหนูทดลอง โดยให้ขนาด 100, 200, 400 และ 800 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักต่อวันเป็นเวลา 3 เดือน พบว่า สารสกัดทุกขนาดไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของร่างกายและการกินอาหารแต่มีผลทำให้น้ำหนักกระเพาะอาหารหนูเพิ่มขึ้นและขนาดกระเพาะอาหารใหญ่ขึ้น เมื่อตรวจชิ้นเนื้อเยื่อกระเพาะอาหารพบว่าเซลล์เยื่อบุผิวกระเพาะอาหารจะหนาตัวและมีขนาดใหญ่ขึ้น ในกลุ่มหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัด 800 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักต่อวันและกลุ่มหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัด 400 และ 800 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักต่อวันมีระดับเอนไซม์ alkaline phosphatase เพิ่มขึ้นแต่ไม่พบความผิดปกติของชิ้นเนื้อเยื่อตับ ดังนั้นการใช้สารสกัดจากเหง้า *C.comosa* อาจก่อให้เกิดความผิดปกติของกระเพาะอาหารได้ [56]

เอนไซม์กลุ่มไซโตโครม P-450 (cytochrome P-450; CYP) ในตับ เป็นกลุ่มเอนไซม์สำคัญในการกำจัดสารแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกาย เช่น ยา สารเคมีต่าง ๆ นอกจากนั้นเอนไซม์กลุ่มนี้บางชนิด เช่น CYP1A1, CYP1A2, CYP2B6, CYP2E1 และ CYP3A4 สามารถเปลี่ยนสารแปลกปลอมที่เข้าสู่ร่างกายให้เป็นสารก่อมะเร็งได้ จากการศึกษาสารสกัดชั้นเฮกเซนและชั้นเอธานอลต่อการทำงานของเอนไซม์กลุ่มไซโตโครม 450 ในหนูทดลอง พบว่าหนูแต่ละกลุ่มที่ได้รับสารสกัดชั้นต่าง ๆ ขนาด 250 และ 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักต่อวันเป็นเวลา 1 เดือน มีปริมาณเอนไซม์กลุ่มไซโตโครม 450 โดยรวมเพิ่มขึ้น แต่สารสกัดทั้งสองชั้นในขนาด 250 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักต่อวันมีผลเพิ่มปริมาณ CYP1A1

มากกว่าสารสกัดขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักต่อวัน สารสกัดชั้นเฮกเซนมีผลทำให้ CYP2B1/B2 เพิ่มขึ้นมากกว่าสารสกัดชั้นเอธานอล ไอโซไซม์ CYP1A1 เป็นเอนไซม์ที่เมตาบอลิซึมยา เช่น warfarin และสารแปลกปลอมกลุ่ม polycyclic aromatic hydrocarbons ส่วน เอนไซม์อื่น ๆ ไม่มี CYP2B1/B2 แต่มีไอโซไซม์ใกล้เคียง ได้แก่ CYB2B6 ซึ่งมีผลต่อการเมตาบอลิซึมยาและสารแปลกปลอม เช่น cyclophosphamides, testosterone, 6-aminochrysene และ 3-methoxy-4-aminoazobenzene เป็นต้น ดังนั้นสารสกัดชั้นเฮกเซนและเมธานอลจึงมีผลต่อยาหรือสิ่งแปลกปลอมที่เมตาบอลิซึมโดยเอนไซม์เหล่านี้ [57] ปัจจุบันมีการใช้พืชสมุนไพร ร่วมกับการใช้ยาแผนปัจจุบัน จึงอาจจะทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างสมุนไพรกับยา (herb-drug interaction) ส่งผลให้พบอาการไม่พึงประสงค์ต่าง ๆ จากการศึกษาผลของสารสกัดชั้นเฮกเซนและเอธานอล (ขนาด 250 และ 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักต่อวัน) ต่อการเพิ่มของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการเมตาบอลิซึมของยาในตับของหนูทดลอง ได้แก่ UDP-glucuronosyl transferase (UDPGT), sulfotransferase (SULT), glutathione S-transferase (GST) และ NAD (P) H quinoneoxidoreductase (NQOR) พบว่าเฉพาะสารสกัดชั้นเฮกเซนเท่านั้นที่ทำให้ปริมาณ UDPGT และ NQOR เพิ่มขึ้น แต่สารสกัดทั้ง 2 ชั้น ไม่มีผลต่อเอนไซม์ SULT และ GST เนื่องจากเอนไซม์ UDPGT มีผลต่อการกำจัดยาและสารกลุ่มต่อไปนี้ออกจากร่างกาย ได้แก่ พาราเซตามอล มอร์ฟีน เอสโตรเจน แนนพธอล คูมาริน และฟลาโว-นอยด์ ดังนั้นการใช้สารสกัดชั้นเฮกเซนของ *C.comosa* ร่วมกับยาหรือสารเหล่านี้จะทำให้การใช้ยาหรือสารเหล่านี้ไม่ได้ผลหรือได้ผลลดลง [58]

1.10 การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาเภสัชจลนศาสตร์ของสารสกัดชั้นเฮกเซนโดยฉีดสารสกัดเฮกเซนขนาด 125 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักเข้าหลอดเลือดดำของหนูทดลอง และให้หนูทดลองกินสารสกัดชั้นเฮกเซนขนาด 125 และ 250 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักแล้วตรวจหาสารออกฤทธิ์ (2), (3) และ (7) ภายใน 24 ชั่วโมง ผลการ

ทดลองของกลุ่มที่ถูกฉีดสารสกัดเข้าหลอดเลือดดำ พบว่า มีค่าปริมาตรการกระจาย (volumes of distribution) ของสาร (2), (3) และ (7) เท่ากับ 1.06, 6.56 และ 8.57 ลิตรต่อกิโลกรัมตามลำดับและมีค่าการกำจัดออก (clearance value) เท่ากับ 0.28, 3.39 และ 5.56 ลิตรต่อกิโลกรัมต่อชั่วโมงตามลำดับ ในกลุ่มที่กินสารสกัดพบว่าสารออกฤทธิ์จะถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกายสูงสุดภายใน 2 ชั่วโมง กลุ่มที่กินสารสกัดขนาด 125 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักพบสาร (2), (3) และ (7) ความเข้มข้นสูงสุด (maximum concentration) เท่ากับ 0.85, 0.53 และ 0.17 มิลลิกรัมต่อลิตร ค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) เท่ากับร้อยละ 31.2, 31.56 และ 24.01 และมีค่าครึ่งชีวิต (terminal half life) เท่ากับ 10.86, 4.62 และ 6.3 ชั่วโมงตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่กินสารสกัดขนาด 250 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักพบสาร (2), (3) และ (7) ความเข้มข้นสูงสุดเท่ากับ 1.46, 0.61 และ 0.17 มิลลิกรัมต่อลิตร ค่าชีวประสิทธิผลเท่ากับร้อยละ 22.61, 17.73 และ 17.66 และมีค่าครึ่งชีวิตเท่ากับ 3.85, 2.10 และ 2.77 ชั่วโมงตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบค่าชีวประสิทธิผลและค่าครึ่งชีวิตของการกินสารสกัด 2 ขนาด พบว่าการกินสารสกัดขนาด 250 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักมีค่าชีวประสิทธิผลและค่าครึ่งชีวิตน้อยกว่าการกินสารสกัดขนาด 125 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักแสดงว่าร่างกายสามารถดูดซึมสารออกฤทธิ์จากสารสกัดเฮกเซนของเหง้า *C. comosa* ได้จำกัดและเมื่อรับสารออกฤทธิ์ทั้ง 3 ชนิดในปริมาณสูงจะเร่งการขับสารให้ออกจากร่างกายเร็วขึ้น เมื่อตรวจหาการกระจายของไดเออร์ลิเฮปตานอยด์ทั้ง 3 ชนิดในอวัยวะต่าง ๆ พบว่าทั้งการฉีดเข้าหลอดเลือดดำและการกินพบสารทั้ง 3 ชนิดในสมอง ตับ ไต รังไข่ และมดลูก แต่พบสาร (2) ปริมาณมากในรังไข่และมดลูก แสดงว่า สารนี้จะออกฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนจำเพาะกับอวัยวะสืบพันธุ์ตามด้วยสาร (3) และ (7) ตามลำดับ ส่วนสาร (3) และ (7) พบกระจายตัวมากในสมองส่วนกลางแสดงว่าสารทั้ง 2 ชนิดผ่านและไปออกฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนได้ในสมองส่วนกลาง [59]

2. ว่านชักมดลูกชนิด *C. elata*

2.1 ฤทธิ์ต้านมะเร็ง

จากการศึกษาความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งของสารที่ได้จากเหง้าของ *C. elata* พบว่า สารไดเออร์ลิเฮปตานอยด์ (3S)-1,7-bis-(4-hydroxyphenyl)-(6E)-6-hepten-3-ol (88) และ centrobolol (89) แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็ง KB ได้ดีที่สุดที่ IC_{50} 10.09 และ 4.76 μ M ตามลำดับ ส่วนสารเซสควิเทอร์-ปีน furanodienone (46) และ 13-hydroxygermacrone (57) รวมถึงไดเออร์ลิเฮปตานอยด์ 88, 89 และ 90 แสดงฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งปอดชนิด NCI-H187 ที่ IC_{50} 19.76, 11.10, 4.45, 9.55 และ 4.54 μ M ตามลำดับ [15]

2.2 การศึกษาความเป็นพิษและผลต่อเอนไซม์ในตับ

จากการศึกษาความเป็นพิษต่อตับของสารจากเหง้า พบว่า สารเซสควิเทอร์ปีน zederone (44) เป็นพิษต่อตับโดยเมื่อให้สารนี้ในหนูทดลองขนาด 200 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก มีผลทำให้การทำงานของสารและเอนไซม์ต้านออกซิเดชันของตับ เช่น glutathione, superoxide dismutase ลดลง และยังเพิ่มการสร้างสารก่อกระบวนการอักเสบ $TNF\alpha$ เมื่อศึกษาขนาด zederone (44) ที่ทำให้หนูทดลองตายร้อยละ 50 (LD_{50}) พบว่ามีค่าเท่ากับ 223 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก [60] นอกจากนั้น zederone (44) และ germacrone (56) มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์กลุ่มไซโตโครม 450 โดยเฉพาะไอโซไซม์ชนิด CYP2B6 และ CYP3A4 ในเซลล์เพาะเลี้ยง [61]

3. ว่านชักมดลูกชนิด *C. latifolia*

เมื่อป้อนสารสกัดในหนู พบ LD_{50} ที่ 1,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก และเป็นพิษต่อตับ ไตและม้าม [16]

4. ว่านชักมดลูกชนิด *C. xanthorrhiza*

4.1 ฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจน

จากการศึกษาผลของ xanthorrhizol (104) ซึ่งเป็นสารสำคัญที่แยกจากเหง้า *C. xanthorrhiza* ต่อฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนโดยใช้เซลล์เพาะเลี้ยงไคลิง COS-7 และเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 พบว่า สารนี้จับกับ

ตัวรับเอสโตรเจนและออกฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจนโดยใช้กลไกแบบผ่านยีน [62]

4.2 ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

ไดแอริลเฮปตานอยด์จากเหง้าชนิด (3), (6) และ (7) มีฤทธิ์ลดอาการอักเสบในหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นด้วยสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ โดยสารออกฤทธิ์ที่ดีที่สุดเป็นสาร (6) [19], [63] จากการศึกษาผลการลดการสร้าง nitric oxide ใน LPS-stimulated RAW 264.7 macrophage ของไดแอริลเฮปตานอยด์และไดแอริลเพนตานอยด์ พบว่า bisdemethoxycurcumin (94) และ 3, 3'-bis - (7, 7'- dihydroxy - 6, 6'- dimethoxy - phenyl) - penta - (3E, 2E) - 3, 2'- dien - 1 - one (98) มีฤทธิ์ที่ดีในการทดลองนี้ [21]

จากการศึกษาผลของ xanthorrhizol (104) ต่อฤทธิ์ต้านการอักเสบ พบว่า สารนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการอักเสบใน macrophage และในสมองหนูทดลอง โดยยับยั้งการทำงานของสารก่อกระบวนการอักเสบ เช่น TNF- α , IL-6 ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase-2 (COX-2) [64], [65], [66] รวมถึงยับยั้งการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับเอนไซม์ของการอักเสบ เช่น nitric oxide synthase, COX-2 และยับยั้งการกระตุ้นของยีน nuclear factor K-B ในหนูทดลองที่ถูกทำให้อักเสบด้วย 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate [67] นอกจากนี้สารนี้ยังมีผลต่อการทำงานของยีนที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้ล่าไส้อักเสบอีกด้วย [68]

4.3 ฤทธิ์ลดน้ำตาลและฤทธิ์ลดไขมันในเลือด

จากการศึกษาฤทธิ์ลดน้ำตาลและฤทธิ์ลดไขมันในเลือดของสารสกัดชั้นเอธานอลและสาร xanthorrhizol (104) ในหนูทดลองที่ถูกให้อ้วนด้วยอาหารไขมันสูง พบว่า ทั้งสารสกัดและสาร (104) มีฤทธิ์ลดปริมาณอินซูลิน น้ำตาล ไขมันอิสระ และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด รวมถึงลดไขมันที่สะสมในตับด้วย [66]

4.4 ฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน

จากการศึกษาของ Masuda และคณะ [69] พบว่า curcumin (92) และอนุพันธ์ (95) และ (96) มี

ฤทธิ์ยับยั้งการเกิดออกซิเดชันของกรดลิโนเลอิก [18] มีฤทธิ์ยับยั้งการเกิดไลโปเปอร์ออกซิเดชันในสมองหนู [65] ส่วนการศึกษาการยับยั้งการเกิดออกซิเดชันในไลโปโปรตีนความหนาแน่นต่ำ (LDL) ของมนุษย์ในหลอดทดลองยืนยันว่า curcumin (92), demethoxycurcumin (93), bisdemethoxycurcumin (94) และ xanthorrhizol (104) เป็นสารต้านออกซิเดชันของเหง้า *C. xanthorrhiza*

4.5 ฤทธิ์ปกป้องตับ ไต และกระเพาะอาหาร

จากการศึกษาฤทธิ์ปกป้องไตของ xanthorrhizol (104) พบว่า สาร (104) มีฤทธิ์ปกป้องไตจากการเหนี่ยวนำให้ไตเสียหายโดยใช้ cisplatin ในหนูทดลอง [70] จากการศึกษาฤทธิ์ปกป้องตับ พบว่าสารสกัดจากเหง้าและสาร (104) มีฤทธิ์ปกป้องตับจากการเหนี่ยวนำด้วยสารต่าง ๆ เช่น α -galactosamine, cisplatin และ carbon tetrachloride [71], [72], [73]

จากการศึกษาผลของสารสกัดเอธานอลจากใบต่อการปกป้องกระเพาะอาหารในหนูทดลอง พบว่าสารสกัดขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนัก สามารถป้องกันเยื่อบุกระเพาะอาหารได้ดีและลดขนาดของแผลที่เกิดจากการทำให้กระเพาะอาหารเป็นแผลด้วยแอลกอฮอล์ [74]

4.6 ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลชีพ

Xanthorrhizol (104) มีฤทธิ์ยับยั้งเชื้อที่เกี่ยวข้องกับการเกิดฟันผุ ได้แก่ *Streptococcus mutans*, *S. salivarius*, *S. sobrinus* และ *S. sanguis* เชื้อที่ทำให้เหงือกอักเสบ ได้แก่ *Actinomyces viscosus* และ *Porphyromonas gingivalis* และเชื้อก่อโรคในอาหาร ได้แก่ *Bacillus cereus*, *Costidium perfringens*, *Listeria monocytogenes* และ *Staphylococcus parahaemolyticus* [75], [76] ส่วนสารสกัดชั้นเอธิลอะซิเตตและเมธานอล และสาร (104) มีความสามารถยับยั้งการสร้าง biofilm ของ *S. mutans* [77], [78], [79] มีการทดลองพบว่าสารสกัด 70 % เอธานอลแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อ *S. aureus*, *S. mutans* และ *B. subtilis* [80] สาร (104) มีผลยับยั้งการเจริญของราหลายชนิด ได้แก่ *C. albicans* [81] รวมถึงสามารถยับยั้งการสร้าง biofilms

ของ *C.albicans*, *C.glabrata*, *C.guilliermondii* และ *C.parapsilosis* [82], [83] นอกจากนี้ยังพบ รายงานว่า สารนี้มีฤทธิ์ต่อ *Aspergillus niger*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizopus oryzae*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Malassezia furfur* และ *M. pachydermatis* อีกด้วย [84], [85]

4.7 ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง

Xanthorrhizol (104) มีผลยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ CT2 และ HT29 [86], [87], [88] ส่วนการศึกษาในหนูทดลองพบว่าสารนี้สามารถยับยั้งการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ CT26 ไปยังปอดได้ [89] จากการศึกษาผลการยับยั้งการแบ่งตัวของเซลล์มะเร็งตับของมนุษย์ HepG2 พบว่า สารนี้มีฤทธิ์กระตุ้นให้เซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบ apoptosis โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านโปรตีนกลุ่ม B-cell lymphoma 2 (Bcl-2) [90], [91] นอกจากนี้ยังพบว่าสารนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวและการเจริญของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 และ MDA-MB 231 [92], [93] รวมถึงกระตุ้นให้เซลล์มะเร็งช่องปากชนิด squamous ตายแบบ apoptosis ในหนูทดลอง [94]

4.8 ฤทธิ์แก้ไขและฤทธิ์ลดปวด

Yamazaki และคณะ [96] พบว่า สารสกัดชั้นเอธานอลจากเหง้ามีฤทธิ์ทำให้อุณหภูมิร่างกายของหนูถีบจักรลดลง [95] นอกจากนี้ยังพบว่าทำให้สารสกัดชั้นเอธานอลขนาด 200 และ 400 มิลลิกรัมต่อกิโกรัม น้ำหนักในหนูทดลองมีฤทธิ์แก้ปวด (สารสกัด 1 มิลลิกรัมมีสารออกฤทธิ์ xanthorrhizol (104) ประมาณ 0.12 มิลลิกรัม)

4.9 ฤทธิ์กระตุ้นภูมิคุ้มกัน

Kim และคณะ ทำการสกัดสารกลุ่มน้ำตาลเชิงซ้อนที่มีน้ำหนัก 33,000 Da จากเหง้าและทดสอบผลกระตุ้นภูมิคุ้มกันในเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่าสารกลุ่มน้ำตาลเชิงซ้อนมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของ macrophage [97]

4.10 ฤทธิ์ยับยั้งการทำลายผิวหนัง

จากการศึกษาเซลล์ผิวหนังที่แยกได้จากเหง้า พบว่า สาร (106) และ (110) มีฤทธิ์ยับยั้งการทำลายเซลล์เพาะเลี้ยง HaCa T keratinocyte จากการฉาย

แสง ultraviolet B โดยลดการแสดงออกของ messenger-RNA ที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์ matrix metallo proteinase 1 (MMP-1) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับยอยสลายโปรตีน [23]

4.11 ฤทธิ์ยับยั้งสมอเลื่อม

ปัจจุบันสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะเซติลโคลีนเอสเทอเรสใช้เป็นยารักษาอาการสมองเสื่อม เช่น galantamine ส่วนสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเอนไซม์ sirtuin 1 (SIRT 1) เป็นเป้าหมายใหม่ของการค้นหายารักษาสมองเสื่อม จากการศึกษาสารจากเหง้า *C.xanthorrhiza* พบว่าสาร (56), (57) และ (115) มีทั้งฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะเซติลโคลีนเอสเทอเรสและฤทธิ์เพิ่มการแสดงออกของ SIRT 1 ในเซลล์เพาะเลี้ยง HEK 293 สำหรับสาร (100) มีเฉพาะฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์อะเซติลโคลีนเอสเทอเรส แต่สาร (119) แสดงเฉพาะฤทธิ์เพิ่มการแสดงออกของ SIRT 1 [25]

4.12 ฤทธิ์ฆ่าปรสิตที่ก่อโรคในสุนัข

จากการศึกษาของ Yamada และคณะ [20] พบว่า สาร 3'-demethoxycyclocurcumin (99) มีฤทธิ์ปานกลางในฆ่าปรสิต *Babesia gibsoni* ที่ทำลายเม็ดเลือดแดงในสุนัข

4.13 ผลต่อเอนไซม์ในตับและ

ปฏิกิริยาระหว่างยา

การทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดชั้นเอธานอลจากเหง้าของ *C. xanthorrhiza* ต่อเอนไซม์กลุ่มไซโตโครม 450 ในหลอดทดลองพบว่า สารสกัดชั้นเอธานอลมีฤทธิ์ต่ำในการยับยั้งไอโซไซม์ชนิด CYP2C9, CYP2D6 และ CYP3A4 [98] ส่วนการศึกษาปฏิกิริยาระหว่างสมุนไพรยาม มีการทดลองให้ xanthorrhizol (104) ร่วมกับยารักษา มะเร็งเต้านม tamoxifen ในการรักษาหนูทดลองที่ถูกปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งเต้านม MCF-7 พบว่าก่อนมะเร็งมีขนาดใหญ่ขึ้นและมีตัวบ่งชี้การเจริญของมะเร็งเพิ่มขึ้น ดังนั้น ในการรักษา มะเร็งเต้านมด้วยยา tamoxifen จึงไม่ควรใช้ร่วมกับ xanthorrhizol (104) หรือสารสกัดเหง้า *C.xanthorrhiza* [99]

สรุป

กลุ่มสารทุติยภูมิที่สำคัญในวุ้นชกมดลูก *C.comosa*, *C.elata* และ *C.xanthorrhiza* ได้แก่ สารกลุ่มไดแอริลเฮปทานอยด์และกลุ่มเซสควิเทอร์ปีน วุ้นชกมดลูกที่ให้สารไฟโตเอสโตรเจน ได้แก่ *C.comosa* และ *C.xanthorrhiza* แต่ *C.elata* และ *C.latifolia* ไม่มีสารไฟโตเอสโตรเจนฤทธิ์ทางชีวภาพอื่น ๆ ที่พบ เช่น ฤทธิ์ต้านการอักเสบ ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็ง เป็นต้น สำหรับวุ้นชกมดลูก *C.comosa*, *C.elata* และ *C.xanthorrhiza* มีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ที่เมตาบอลิซึมยา การใช้ร่วมกับยาบางชนิด อาจทำให้เกิดปฏิกิริยาระหว่างสมุนไพรกับยาได้ ส่วน *C.latifolia* เป็นพืชต่อดับ ใต้ และม้าม ดังนั้นการใช้วุ้นชกมดลูกเพื่อให้ได้สารที่มีฤทธิ์เหมือนเอสโตรเจน และปลอดภัย จะต้องใช้วุ้นชกมดลูกให้ถูกชนิด ได้แก่ *C.comosa* และ *C.xanthorrhiza* นอกจากนั้นต้องเลือกใช้พืชสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์ที่มีการควบคุมคุณภาพ ใช้ในปริมาณจำกัดและไม่ควรใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน

เอกสารอ้างอิง

- [1] Pongboonrod, S. 1976. **Mai Thet Muang Thai**; Kasembanakit Press: Bangkok.
- [2] Skornickova, J. and Sabu, M. 2005. "The identity and distribution of *Curcuma zanthorrhiza* Roxb. (Zingiberaceae)". **Garden Bull. Singapore** 57, 19-21.
- [3] Soontornchinaksaeng, P. and Jenjittikul, T. 2010. "Chromosome number variation of phytoestrogen producing *Curcuma* (Zingiberaceae) from Thailand". **J. Nat. Med.** 64, 370-377.
- [4] Keeratinijakal, V. et al. 2010. "Identification and characterization of *Curcuma comosa* Roxb., phytoestrogens-producing plant, using AFLP markers and morphological characteristics". **J. Med. Plant. Res.** 4, 2651-2657.
- [5] Jurgens, T. M. et al. 1994. "Novel nematocidal agents from *Curcuma comosa*". **J. Nat. Prod.** 57, 230-235.
- [6] Suksamram, A et al. 2008. "Diarylheptanoids, new phytoestrogens from the rhizomes of *Curcuma comosa*: Isolation, chemical modification and estrogenic activity evaluation". **Bioorg. Med. Chem.** 16, 6891-6902.
- [7] Suksamram, A. et al. 1997. "A phloracetophenone glucoside with choleric activity from *Curcuma comosa*". **Phytochemistry** 45, 103-105.
- [8] Kaewamatawong, R. et al. 2009. "Diarylheptanoids from *Curcuma comosa*". **Phytochem. Lett.** 2, 19-21.
- [9] Matsumoto, T. et al. 2013. "Diarylheptanoids with inhibitory effects on melanogenesis from the rhizomes of *Curcuma comosa* in B16 melanoma cells". **Bioorg. Med. Chem.** 23, 5178-5181.
- [10] Nakamura, S. et al. 2008. "Structures of new monoterpenes from Thai herbal medicine *Curcuma comosa*". **Chem. Pharm. Bull.** 56, 1604-1606.
- [11] Xu, F. et al. 2008. "Structures of new sesquiterpenes from *Curcuma comosa*". **Chem. Pharm. Bull.** 56, 1710-1716.
- [12] Qu, Y. et al. 2009. "Sesquiterpenes from *Curcuma comosa*". **J. Nat. Med.** 63, 102-104.
- [13] Chokchaisiri, R. et al. 2010. "Labdane diterpenes from the aerial parts of *Curcuma comosa* enhance fetal hemoglobin production in an erythroid cell line". **J. Nat. Prod.** 73, 724-728.
- [14] Phanj, X. D. et al. 1998. "Study on essential oils from roots, rhizome, trunk and leaves

- of *Curcuma elata* Roxb. (Zingiberaceae) in Yen Bai Province". **Tap Chi Duoc Hoc.** 11, 12-14.
- [15] Chokchaisiri, R. et al. 2014. "Cytotoxic sesquiterpenoids and diarylheptanoids from the rhizomes of *Curcuma elata* Roxb". **Rec. Nat. Prod.** 8, 46-50.
- [16] Pimkaew, P. et al. 2008. "Evaluation on Toxicity of *Curcuma latifolia* Rosc". **Thai. J. Toxicol.** 23, 193-196.
- [17] Uehara, S. et al. 1987. "Diarylheptanoids from the rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza* and *Alpinia officinale*". **Chem. Pharm. Bull.** 35, 3298-3304.
- [18] Masuda, T. et al. 1992. "Antioxidative curcuminoids from rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza*". **Phytochemistry** 10, 3645-3647.
- [19] Claeson, P. et al. 1993. "Three non-phenolic diarylheptanoids with anti-inflammatory activity from *Curcuma xanthorrhiza*". **Planta Med.** 59, 451-454.
- [20] Yamada, K. et al. 2009. "Isolation of antibabesial compounds from *Brucea javanica*, *Curcuma xanthorrhiza*, and *Excoecaria cochinchinensis*". **Biosci. Biotech. Biochem.** 73, 776-780.
- [21] Park, J. H. et al. 2014. "Inhibition of NO production in LPS-stimulated RAW264.7 macrophage cells with curcuminoids and xanthorrhizol from the rhizome of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and quantitative analysis using HPLC". **J. Korean Soc. Appl. Biol Chem.** 57, 407-412.
- [22] Uehara, S. et al. 1992. "Terpenoids and curcuminoids of the rhizoma of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **Yakugaku Zasshi** 112, 817-823.
- [23] Park, J. H. et al. 2014. "New bisabolane sesquiterpenes from the rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. and their inhibitory effects on UVB-induced MMP-1 expression in human keratinocytes". **Helv. Chim. Acta** 97, 438-446.
- [24] Zhang, C. M. et al. 2014. "Two New Sesquiterpenoids from the Rhizomes of *Curcuma xanthorrhiza*". **Helv. Chim. Acta** 97, 1295-1230.
- [25] Zhang, C. M. et al. 2015. "Acetylcholinesterase inhibitors and compounds promoting SIRT1 expression from *Curcuma xanthorrhiza*". **Phytochem. Lett.** 12, 215-219.
- [26] Smith, E. P. 1994. "Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man". **New Engl. J. Med.** 331, 1056-1061.
- [27] Ciocca, D. R. and Roig L. M. 1995. "Estrogen receptors in human nontarget tissues: biological and clinical implications". **Endocrine. Rev.** 16, 35-62.
- [28] Gard, P. R. 1998. **Human Endocrinology;** Taylor and Francis: London.
- [29] Chamniansawat, S. 2013. "The role of hippocampal estrogen and gonadal estrogens on hippocampal neuronal functions". **Burapha Sci. J.** 18, 234-239.
- [30] Hay, J. et al. 2003. "Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life". **New Engl. J. Med.** 348, 1839-1954.

- [31] Piyachaturawat, P. et al. 1995. "Uterotrophic effect of *Curcuma comosa* in rats". **Pharm. Biol.** 33, 334-338.
- [32] Winuthayanon, W. et al. 2009. "Estrogenic activity of diarylheptanoids from *Curcuma comosa* Roxb. requires metabolic activation". **J. Agric Food Chem.** 2009, 57, 840-845.
- [33] Winuthayanon, W. et al. 2009. "Diarylheptanoid phytoestrogens isolated from the medicinal plant *Curcuma comosa*: biologic actions in vitro and in vivo indicate estrogen receptor dependent mechanisms". **Environ. Health Perspec.** 117, 1155-1161.
- [34] Winuthayanon, W. et al. 2013. "The natural estrogenic compound diarylheptanoid (D3): in vitro mechanisms of action and in vivo uterine responses via estrogen receptor α ". **Environ. Health Perspec.** 121, 433-439.
- [35] Intapad, S. et al. 2009. "Enhancement of vascular relaxation in rat aorta by phytoestrogens from *Curcuma comosa* Roxb". **Vascular Pharmacol.** 51, 284-290.
- [36] Intapad, S. et al. 2012. "Long-term effect of phytoestrogens from *Curcuma comosa* Roxb. on vascular relaxation in ovariectomized rats". **J. Agric Food Chem.** 60, 758-764.
- [37] Chaturapanich, G. et al. 2013. "Nitric oxide signalling is involved in diarylheptanoid-induced increases in femoral arterial blood flow in ovariectomized rats". **Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.** 40, 240-249.
- [38] Weerachayaphone, J. et al. 2011. "A protective effect of *Curcuma comosa* Roxb. on bone loss in estrogen deficient mice". **J. Ethnopharmacol.** 137, 956-962.
- [39] Bhukai, K. et al. 2012. "A phytoestrogen diarylheptanoid mediates estrogen receptor/akt/glycogen synthase kinase 3β protein-dependent activation of the wnt/ β -catenin signaling pathway". **J. Biol. Chem.** 287, 36168-36178.
- [40] Tantikanlayaporn, D. et al. 2013. "A diarylheptanoid phytoestrogen from *Curcuma comosa*, 1,7-diphenyl-4,6-heptadien-3-ol, accelerates human osteoblast proliferation and differentiation". **Phytomedicine** 20, 676-682.
- [41] Prasannarong, M. et al. 2012. "Improvements of insulin resistance in ovariectomized rats by a novel phytoestrogen from *Curcuma comosa* Roxb". **BMC Complement. Altern. Med.** <http://dx.doi.org>. doi: 10.1186/1472-6882-12-28. 11 พฤษภาคม.
- [42] Jantaranothai, N. et al. 2006. "Inhibitory effect of *Curcuma comosa* on NO production and cytokine expression in LPS-activated microglia". **Life Sci.** 78, 571-576.
- [43] Thampithak, A. et al. 2009. "Transcriptional regulation of iNOS and COX-2 by a novel compound from *Curcuma comosa* in lipopolysaccharide-induced microglial activation". **Neurosci. Lett.** 462, 171-175.
- [44] Su, J. et al. 2010. "*Curcuma comosa* improves learning and memory function on ovariectomized rats in a long-term Morris water maze test". **J. Ethnopharmacol.** 130, 70-75.

- [45] Su, J. et al. 2011. "Effect of *Curcuma comosa* and estradiol on the spatial memory and hippocampal estrogen receptor in the post-training ovariectomized rats". **J. Nat. Med.** 65, 57-62.
- [46] Sodsai, A. et al. 2007. "Suppression by *Curcuma comosa* Roxb. of pro-inflammatory cytokine secretion in phorbol-12-myristate-13-acetate stimulated human mononuclear cells". **Intern. Immunopharmacol.** 7, 524-531.
- [47] Weerachayaphone, J. et al. 2010. "Protection of centrilobular necrosis by *Curcuma comosa* Roxb. in carbon tetrachloride-induced mice liver injury". **J. Ethnopharmacol.** 129, 254-261.
- [48] Charoenwanthanang, P. et al. 2011. "Effects of *Curcuma comosa* on the expression of atherosclerosis-related cytokine genes in rabbits fed a high-cholesterol diet". **J. Ethnopharmacol.** 134, 608-613.
- [49] Piyachaturawat, P. et al. 1999. "Reduction of plasma cholesterol by *Curcuma comosa* extract in hypercholesterolaemic hamsters". **J. Ethnopharmacol.** 66, 199-204.
- [50] Piyachaturawat, P. et al. 2002. "Cholesterol lowering effects of a choleric phloracetophenone in hypercholesterolemic hamsters". **Eur. J. Pharmacol.** 439, 141-147.
- [51] Niumsukul, S. et al. 2007. "An Antioxidative and Cytotoxic Substance Extracted from *Curcuma comosa* Roxb". **J. Thai. Tradit. & Altern. Med.** 5, 24-29.
- [52] Jariyawat, S. et al. 2009. "Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity in mice by *Curcuma comosa* Roxb. ethanol extract". **J. Nat. Med.** 63, 430-436.
- [53] Jitsanong, T. et al. 2011. Diarylheptanoid 7-(3,4 dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-1-phenyl-(1E)-1-heptene from *Curcuma comosa* Roxb. protects retinal pigment epithelial cells against oxidative stress-induced cell death". **Toxicol. In Vitro** 25, 167-176.
- [54] Boonmee, A. et al. 2011. "An antioxidant protein in *Curcuma comosa* Roxb. Rhizomes". **Food Chem.** 124, 476-480.
- [55] Jariyawat, S. et al. 2011. "Induction of apoptosis in murine leukemia by diarylheptanoids from *Curcuma comosa* Roxb". **Cell Biol. Toxicol.** 27, 413-423.
- [56] Chivapat, S. et al. 2003. "Subchronic toxicity of wan chak motluk (*Curcuma comosa* Roxb.) extract". **Proceeding of the 3rd symposium on Family Zingiberaceae.** 172-189.
- [57] Kittichanun, C. et al. 2010. "Effects of *Curcuma comosa* extracts on hepatic cytochrome P450 activities in rats". **J. Health Res.** 24, 1-6.
- [58] Jiwapornkupt, N. et al. 2010. "Effects of *Curcuma comosa* extracts on phase II drug-metabolizing enzymes in rat livers". **J. Health Res.** 24, 113-116.
- [59] Su, J. et al. 2012. "Pharmacokinetics and organ distribution of diarylheptanoid phytoestrogens from *Curcuma comosa* in rats". **J. Nat. Med.** 66, 468-475.
- [60] Pimkaew, P. et al. 2013. "Zederone, a sesquiterpene from *Curcuma elata* Roxb, is hepatotoxic in mice". **Intern. J. Toxicol.** 32, 454-462.

- [61] Pimkaew, P. et al. 2013. "Interactions of sesquiterpenes zederone and germacrone with the human cytochrome P450 system". **Toxicol. In Vitro** 27, 2005-2012.
- [62] Yanti, A. et al. 2009. "Estrogenic activity of xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **Biol. Pharm. Bull.** 32, 1892-1897.
- [63] Claeson, P. et al. 1996. "Non-phenolic linear diarylheptanoids from *Curcuma xanthorrhiza*: a novel type of topical anti-inflammatory agents: structure-activity relationship". **Planta Med.** 62, 236-240.
- [64] Lee, S. K. et al. 2002. "Suppressive effect of natural sesquiterpenoids on inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) activity in mouse macrophage cells". **J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.** 21, 141-148.
- [65] Chung, W. Y. et al. 2007. "Xanthorrhizol inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced acute inflammation and two-stage mouse skin carcinogenesis by blocking the expression of ornithine decarboxylase, cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase through mitogen-activated protein kinases and/or the nuclear factor-kappa". **Carcinogenesis** 28, 1224-1231.
- [66] Kim, M. B. et al. 2014. **Antihyperglycemic and anti-inflammatory effects of standardized *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. extract and its active compound xanthorrhizol in high-fat diet-induced obese mice.** <http://dx.doi.org.10.1155/2014/205915>. 11 พฤษภาคม.
- [67] Lim, C. S. et al. 2005. "Antioxidant and antiinflammatory activities of xanthorrhizol in hippocampal neurons and primary cultured microglia". **J. Neurosci. Res.** 82, 831-838.
- [68] Cho, J. Y. et al. 2011. "Xanthorrhizol attenuates dextran sulfate sodium-induced colitis via the modulation of the expression of inflammatory genes in mice". **Life Sci.** 88, 864-870.
- [69] Jantan, I. et al. 2012. **Correlation between chemical composition of *Curcuma domestica* and *Curcuma xanthorrhiza* and their antioxidant effect on human low-density lipoprotein oxidation.** <http://dx.doi.org.10.1155/2012/438356>. 11 พฤษภาคม.
- [70] Kim, S. K. et al. 2005. "Xanthorrhizol has a potential to attenuate the high dose cisplatin-induced nephrotoxicity in mice". **Food Chem. Toxicol.** 43, 117-122.
- [71] Lin, S. et al. 1996. "Protective and therapeutic effect of the Indonesian medicinal herb *Curcuma xanthorrhiza* on β -D-galactosamine-induced liver damage". **Phyther. Res.** 10, 131-135.
- [72] Kim, S. K. et al. 2004. "Abrogation of cisplatin-induced hepatotoxicity in mice by xanthorrhizol is related to its effect on the regulation of gene transcription". **Toxicol. Applied Pharmacol.** 196, 346-355.
- [73] Devaraj, S. et al. 2014. **Investigation of antioxidant and hepatoprotective activity of standardized *Curcuma xanthorrhiza* rhizome in carbon tetrachloride-induced hepatic damaged rats.** <http://dx.doi.org.10.1155/2014/353128>. 11 พฤษภาคม.

- [74] Ab Rahim, N. et al. 2014. **Gastroprotective effect of ethanolic extract of *Curcuma xanthorrhiza* leaf against ethanol-induced gastric mucosal lesions in Sprague-Dawley rats.** <http://dx.doi.org/10.1155/2014/416409>. 11 พฤษภาคม.
- [75] Hwang, J. K. et al. 2000. "Antibacterial activity of xanthorrhizol from *Curcuma xanthorrhiza* against oral pathogens". **Fitoterapia** 71, 321-323.
- [76] Lee, L. Y. et al. 2008. "Antibacterial activity of xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. against foodborne pathogens". **J. Food Protect.** 71, 1926-1930.
- [77] Rukayadi, Y. and Hwang, J. K. 2006. "In vitro activity of xanthorrhizol against *Streptococcus mutans* biofilms". **Lett. Appl. Microbiol.** 42, 400-404.
- [78] Kim, J. E. et al. 2008. "Antibacterial characteristics of *Curcuma xanthorrhiza* extract on *Streptococcus mutans* biofilm". **J. Microbiol.** 46, 228-232.
- [79] Yanti, A. et al. 2009. "Anti-biofilm activity of xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* roxb. against bacterial biofilms formed by saliva and artificial multi-species oral strain". **Food Sci. Biotech.** 18, 556-560.
- [80] Mangunwadoyo, W. et al. 2012. "Antimicrobial and identification of active compounds of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **Intern. J. Basic Appl. Sci.** 12, 69-78.
- [81] Rukayadi, Y. et al. 2006. "In vitro anticandidal activity of xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **J Antimicrob. Chem.** 57, 1231-1234.
- [82] Rukayadi, Y. and Hwang, J. K. 2013. "In vitro activity of xanthorrhizol isolated from the rhizome of Javanese turmeric (*Curcuma xanthorrhiza* Roxb.) against *Candida albicans* biofilms". **Phytother. Res.** 27, 1061-1066.
- [83] Rukayadi, Y. et al. 2011. "In vitro activity of xanthorrhizol against *Candida glabrata*, *C. guilliermondii*, and *C. parapsilosis* biofilms". **Med. Mycol.** 49, 1-9.
- [84] Rukayadi, Y. and Hwang, J. K. 2007. "In Vitro antimycotic activity of xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. against opportunistic filamentous fungi". **Phytother. Res.** 21, 434-438.
- [85] Rukayadi, Y. and Hwang, J. K. 2007. "In vitro anti-Malassezia activity of xanthorrhizol isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **Lett. Appl. Microbiol.** 44, 126-130.
- [86] Itokawa, H. et al. 1985. "Studies on the antitumor bisabolane sesquiterpenoids isolated from *Curcuma xanthorrhiza*". **Chem. Pharm. Bull.** 33, 3488-3492.
- [87] Vimala, S et al. 1999. "Anti-tumour promoter activity in Malaysian ginger rhizobia used in traditional medicine". **Br. J. Cancer** 80, 110-116.
- [88] Kang, Y. J. et al. 2009. "Xanthorrhizol, a natural sesquiterpenoid, induces apoptosis and growth arrest in HCT116 human colon cancer cells". **J. Pharmacol. Sci.** 111, 276-284.

- [89] Choi, M. A. et al. 2005. "Xanthorrhizol, a natural sesquiterpenoid from *Curcuma xanthorrhiza*, has an anti-metastatic potential in experimental mouse lung metastasis model". **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 326, 210-217.
- [90] Tri, H. et al. 2007. "Regulation of p53-, Bcl-2- and caspase-dependent signaling pathway in xanthorrhizol-induced apoptosis of HepG2 hepatoma cells". **Anticancer Res.** 27, 965-971.
- [91] Tee, T. T. et al. 2012. "Xanthorrhizol induced DNA fragmentation in HepG2 cells involving Bcl-2 family proteins". **Biochem. Biophys. Res. Commun.** 420, 834-838.
- [92] Cheh, Y. H. et al. 2006. "Xanthorrhizol exhibits antiproliferative activity on MCF-7 breast cancer cells via apoptosis induction". **Anticancer Res.** 26, 4527-4534.
- [93] Cheh, Y. H. et al. 2008. "Antiproliferative property and apoptotic effect of xanthorrhizol on MDA-MB-231 breast cancer cells". **Anticancer Res.** 28, 3677-3689.
- [94] Kim, J. Y. et al. 2013. "Xanthorrhizol induces apoptosis through ROS-mediated MAPK activation in human oral squamous cell carcinoma cells and inhibits DMBA-induced oral carcinogenesis in hamsters". **Phytother. Res.** 27, 493-498.
- [95] Yamazaki, M. et al. 1988. "Studies on pharmacologically active principles from Indonesian crude drugs. II. Hypothermic principle from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **Chem. Pharm. Bull.** 36, 2075-2078.
- [96] Devaraj, S. et al. 2010. "Evaluation of the antinociceptive activity and acute oral toxicity of standardized ethanolic extract of the rhizome of *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **Molecules** 15, 2925-2934.
- [97] Kim, A. J. et al. 2007. "Immunostimulating activity of crude polysaccharide extract isolated from *Curcuma xanthorrhiza* Roxb". **Biosci. Biotech. Biochem.** 71, 1428-1438.
- [98] Hanapi, N. A. et al. 2010. "Evaluation of selected Malaysian medicinal plants on phase I drug metabolizing enzymes, CYP2C9, CYP2D6 and CYP3A4 activities in vitro". **Intern. J. Pharmacol.** 494-499.
- [99] Noomhorm, N. et al. 2014. "In vitro and in vivo effects of xanthorrhizol on human breast cancer MCF-7 cells treated with tamoxifen". **J. Pharmacol. Sci.** 125, 375-385.