ชื่อไทย **ฮอปส์ (Hops)**

ชื่ออื่นๆ -

ชื่อวิทยาศาสตร์ *Humulus lupulus* L. (1)

ชื่อพ้อง *Humulus cordifolius* Miq.

Humulus lupulus var. *cordifolius* (Miq.) Maxim. ex Franch. & Sav.

Humulus lupulus var. *lupulus*

Humulus vulgaris Gilib.

Lupulus amarus Gilib.

Lupulus communis Gaertn.

Lupulus humulus Mill.

ชื่อวงศ์ CANNABACEAE (1)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้ล้มลุกอายุหลายปี สามารถเจริญเติบโตได้อีกครั้งในช่วงฤดูใบไม้ผลิจากรากของตอที่อยู่ใต้ดิน ลำต้นทรงกระบอก มีลักษณะเป็นเถาเลื้อย ทรงกระบอก รอบลำต้นมีขนเล็กๆ ลักษณะเป็นขอเกี่ยว สามารถเลื้อยได้ไกล 6 - 9 ม. ใบเป็นใบเดี่ยว เรียงตรงข้าม สีเขียวเข้ม ก้านใบยาว ใบเป็นรูปหัวใจ เว้า 3-5 แฉก ขอบใบหยักเป็นฟันเลื่อย ดอกแยกเพศ อยู่คนละต้น ดอกเพศผู้มีลักษณะเป็นช่อกระจะ (racemes) ยาว 7.5-12.5 ซม. ดอกเพศเมียเป็นรูปโคนมีลักษณะเป็นช่อห้อยลงมา (cone-like catkin) เรียกว่า strobili ยาว 2.5-5 ซม. ซึ่งเกิดจากใบประดับบางๆ เรียงซ้อนกัน ผลเป็นผลแห้งเมล็ดล่อน (2)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของฮอปส์ต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

การศึกษาในหลอดทดลอง

ผลต่อ CYP1A1

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าสาร xanthohumol (XN) ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม prenylated chalcone ขนาดความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP1A1 ได้เกือบสมบูรณ์ โดยสามารถยับยั้งการทำงานของ 7-ethoxyresorufin *O*-deethylase (EROD) ได้เกือบ 100% และเป็นการยับยั้งแบบไม่แข่งขัน (non-competitive inhibitor) (3)

ผลต่อ CYP1A2

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่าสาร 8-prenylnaringenin (8-PN) และ isoxanthohumol (IX) ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม prenylated flavonoids ขนาดความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP1A2 ได้มากกว่า 90% โดยเป็นการยับยั้งแบบผสม (mixed-type inhibitor) (3) และการศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-prenylnaringenin (6-PN) 1.77% และ IX 1.07%)

ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP1A2 โดยใช้ probe substrate คือ phenacetin ขนาด 80 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 15 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง CYP1A2 ได้ 27% โดยมีค่าความเข้มข้นที่สามารถยับยั้งได้ครึ่งหนึ่ง (IC_{50}) เท่ากับ 9.4 มคก./มล. และ 8-PN มีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.1 ไมโครโมลาร์ ส่วนสารอื่นๆ ยับยั้ง CYP1A2 ได้ <10% (4)

ผลต่อ CYP3A4

การศึกษาในหลอดทดลองกับเซลล์ตับของมนุษย์ พบว่าสารสกัดเอทานอลของฮอปส์ เพิ่มระดับ mRNA ของ CYP3A4 ผ่านการกระตุ้นการทำงานของ pregnane X receptor (PXR) โดยประสิทธิภาพจะขึ้นกับขนาดที่ให้ (5) และการศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07%) ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP3A4 โดยใช้ probe substrate คือ midazolam ขนาด 2 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 5 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง CYP3A4 ได้ 19% ในขณะที่สาร 6-PN, 8-PN, IX, และ XN ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้ง CYP3A4 ได้ <10%, 31%, <10%, และ <10% ตามลำดับ (4)

ผลต่อ CYP1B1

การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า XN ขนาดความเข้มข้น 10 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ยับยั้ง CYP1B1 ได้อย่างสมบูรณ์ โดยเป็นการยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor) (3)

ผลต่อ CYP2B6

การศึกษาในหลอดทดลองกับเซลล์ตับของมนุษย์ พบว่าสารสกัดเอทานอลของฮอปส์ เพิ่มระดับ mRNA ของ CYP2B6 ผ่านการกระตุ้นการทำงานของ PXR (Teotico 2008) และการศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07%) ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP2B6 โดยใช้ probe substrate คือ bupropion ขนาด 20 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 15 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง CYP2B6 ได้ 36% ในขณะที่ 6-PN, 8-PN, IX, และ XN ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้ง CYP2B6 ได้ 36%, 35%, <10%, และ 44% ตามลำดับ (4)

ผลต่อ CYP2C8

การศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07%) ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP2C8 โดยใช้ probe substrate คือ amodiaquine ขนาด 2 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 15 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง

CYP2C8 ได้ 93% โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.8 มคก./มล. ในขณะที่ 6-PN, 8-PN, IX, และ XN ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้ง CYP2C8 ได้ 86%, 98%, 99%, และ 93% ตามลำดับ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.9, 0.6, 0.2, และ 1.1 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ (4)

ผลต่อ CYP2C9

การศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07%) ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP2C9 โดยใช้ probe substrate คือ tolbutamide ขนาด 100 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 12 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง CYP2C9 ได้ 88% โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.9 มคก./มล. ในขณะที่ 6-PN, 8-PN, IX, และ XN ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้ง CYP2C9 ได้ 64%, 93%, 82%, และ 70% ตามลำดับ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 5.9, 1.1, 2.1, และ 3.3 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ (4)

ผลต่อ CYP2C19

การศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07%) ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP2C19 โดยใช้ probe substrate คือ S-(+)-mephenytoin ขนาด 30 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 30 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง CYP2C19 ได้ 70% โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 3.3 มคก./มล. ในขณะที่ 6-PN, 8-PN, IX, และ XN ขนาด 10 ไมโครโมลาร์ สามารถยับยั้ง CYP2C19 ได้ 14%, 93%, 96%, และ 15% ตามลำดับ โดย 8-PN และ IX มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.4, และ 0.5 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ (4)

ผลต่อ CYP2D6

การศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07%) ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP2D6 โดยใช้ probe substrate คือ dextromethorphan ขนาด 3 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 12 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง CYP2D6 ได้ 20% ส่วนสารในกลุ่ม prenylated phenols ไม่มีผลต่อ CYP2D6 (4)

ผลต่อ CYP2E1

การศึกษาในหลอดทดลองในไมโครโซมของตับมนุษย์ (human liver microsome) โดยบ่มสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ (standardized hop extract) (ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07%) ขนาด 5 มคก./มล. หรือสารในกลุ่ม prenylated phenols (XN, 8-PN, 6-PN, และ IX) ขนาด 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ CYP2E1 โดยใช้ probe substrate คือ chlorzoxazone ขนาด 40 ไม

โครโมลาร์ เป็นเวลานาน 15 นาที พบว่าสารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ขนาด 5 มคก./มล. สามารถยับยั้ง CYP2E1 ได้ 14% ส่วนสารในกลุ่ม prenylated phenols ไม่มีผลต่อ CYP2E1 (4)

การศึกษาทางคลินิก

การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่อยู่ในวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน (peri- and postmenopausal women) อายุ 40-72 ปี จำนวน 16 คน เพื่อศึกษาผลของสารสกัดมาตรฐานฮอปส์ (standardized hop extract) ต่อการทำงานของเอนไซม์ cytochrome P450 ชนิด CYP2C9, CYP1A2, CYP2D6, และ CYP3A4/5 โดย probe substrate ที่ใช้คือ tolbutamide, caffeine, dextromethorphan, และ alprazolam ตามลำดับ โดยเริ่มต้นอาสาสมัครจะได้รับ tolbutamide 250 มก., caffeine 100 มก., dextromethorphan 30 มก., และ alprazolam 2 มก. หลังจากนั้น 8 วัน อาสาสมัครจะได้รับสารสกัดมาตรฐานฮอปส์วันละ 2 แคปซูล (ตัวยา 1 แคปซูลมีสารสกัด 59.5 มก. ประกอบด้วย 8-PN 0.25 มก., 6-PN 1.30 มก., IX 0.80 มก., และ XN 21.3 มก.) นาน 2 สัปดาห์ จากนั้นในวันที่ 22 อาสาสมัครจะได้รับ probe substrate อีกครั้ง ทำการวิเคราะห์ผลเลือดที่เวลา 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, 72, และ 96 ชม.พบว่าสารสกัดฮอปส์ไม่มีผลต่อ tolbutamide, caffeine, และ dextromethorphan แต่ทำให้ค่า area under the concentration-time curve (AUC) ของ alprazolam ลดลง 7.6% ซึ่งบ่งชี้ว่ามีการกระตุ้น CYP3A4/5 เล็กน้อย (6)

2. ผลของฮอปส์ต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ผลต่อ multidrug resistance-associated protein 1

การทดสอบในหลอดทดลองกับเซลล์เม็ดเลือดแดงของมนุษย์พบว่า 8-PN ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1) อย่างรุนแรง โดยทำให้การขับ BCECF (เป็น substrate ของ MRP1) ออกจากเซลล์ลดลง ซึ่งมีค่า IC_{50} เท่ากับ 5.76±1.80 ไมโครโมลาร์ (7)

ผลต่อ P-glycoprotein

การทดสอบกับเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (human colon adenocarcinoma cell lines) 2 ชนิดคือ ชนิดตอบสนองต่อยา doxorubicin (LoVo) และชนิดดื้อต่อยา doxorubicin (LoVo/Dx) พบว่า 8-PN เพิ่มการสะสม rhodamine 123 (substrate ของ P-glycoprotein) ภายในเซลล์ LoVo และ LoVo/Dx เช่นเดียวกับการทดสอบโดยการให้ 8-PN ขนาด 100 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา doxorubicin ขนาด 50 ไมโครโมลาร์ พบว่าสามารถเพิ่มการสะสมยาภายในเซลล์ LoVo และ LoVo/Dx ได้ และเพิ่มการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ใน LoVo ได้เล็กน้อย แต่ไม่สามารถเพิ่มฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ใน LoVo/Dx ได้ ในขณะที่การให้ยา doxorubicin ร่วมกับยา verapamil (P-glycoprotein inhibitor) ขนาด 20 ไมโครโมลาร์ สามารถเพิ่มการสะสมยาและเพิ่มฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ใน LoVo/Dx ได้ ซึ่งคาดว่า LoVo/Dx น่าจะมีกลไกอื่นๆ ในการปกป้องเซลล์จากยา doxorubicin นอกเหนือจากที่เกี่ยวข้องกับ P-glycoprotein และ 8-PN อาจมีกลไกการออกฤทธิ์ที่ต่างจากยา verapamil แม้จะออกฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein เหมือนกัน จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า 8-PN มีฤทธิ์ยับยั้ง P-glycoprotein แต่ไม่สามารถเพิ่มประสิทธิภาพในการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งของยา doxorubicin ได้ (7)

ผลต่อ breast cancer resistance protein

การศึกษาในหลอดทดลองด้วย mitoxantrone accumulation assay, vesicular transport assay, และ ATPase assay พบว่า XN, IX, 6-PN, 8-PN, และ 6,8-diprenylnarigenin (6,8-diPN) มีฤทธิ์ยับยั้ง breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) ซึ่งเป็น transporter ที่นำยาหรือสารพิษต่างๆ ออกจากเซลล์ และมีความเกี่ยวข้องกับการดื้อยาของเซลล์มะเร็งหลายชนิด โดยการศึกษาด้วย mitoxantrone accumulation assay ในเซลล์ human embryonic kidney 293 (HEK293) ชนิด Wild-type (HEK293/WT) และชนิดที่มีการแสดงออกที่มากกว่าปกติของโปรตีน ATP-binding cassette transporter G2 หรือ ABCG2-overexpressing (HEK293/ABCG2) พบว่า prenylflavonoids ทุกชนิด ขนาด 1 ไมโครโมลาร์ เพิ่มการสะสม mitoxantrone ภายในเซลล์ HEK293/ABCG2 1.4 - 1.6 เท่า โดย XN ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด แต่ทั้งหมดไม่มีผลกับ HEK293/WT การศึกษาด้วย vesicular transport assay ใน Sf9 membrane vesicles (Sf9/ABCG2) พบว่า prenylflavonoids ทุกชนิดสามารถยับยั้ง vesicular transport ของ ^{3}H-methotrexate ซึ่งเป็น substrate ของ ABCG2 ได้ โดยค่า IC_{50} ของ 8-PN, IX, XN, 6,8-diPN, และ 6-PN เท่ากับ 0.043 ± 0.002, 0.077 ± 0.020, 0.359 ± 0.053, 0.410 ± 0.124, และ 0.538 ± 0.059 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ ซึ่งจะเห็นว่า 8-PN ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด การศึกษาด้วย ATPase assay ใน Sf9/ABCG2 พบว่า XN, IX, และ 8-PN สามารถยับยั้งการทำงานของ ATPase โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 2.16–27.0 ไมโครโมลาร์ ซึ่งบ่งชี้ถึงการยับยั้งการ transport ยาออกจากเซลล์ โดย IX ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุด จากผลการศึกษาแสดงให้เห็นว่าสารสำคัญจากฮอปส์มีฤทธิ์ยับยั้ง ABCG2 ซึ่งการใช้ร่วมกับยาที่เป็น substrate ของ transporter ดังกล่าวอาจช่วยเพิ่มประสิทธิภาพและลดการดื้อยา ในทางกลับกันก็อาจเพิ่มความเป็นพิษหรืออาการข้างเคียงของยาได้ ดังนั้นจึงควรระมัดระวังการใช้ร่วมกัน (8)

3. ผลของฮอปส์ต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท

Cocaine

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอล (*tert*-butanol) ของฮอปส์ 3 สายพันธุ์คือ Magnum, Aroma, และ wild genotype ต่อการออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางของ cocaine ในหนูเม้าส์ โดยหนูจะได้รับสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% ขนาด 10 มล./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง 4 ครั้ง คือที่เวลา 24, 16, 4, และ 0.5 ชม. ก่อนได้รับ cocaine ขนาด 25 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง จากนั้นจึงประเมินผลที่เวลา 0, 10, 25, 35, 45, และ 55 นาที หลังจากได้รับยา พบว่า สารสกัดเอทานอลและสารสกัดบิวทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum และ wild genotype กดการออกฤทธิ์กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางของ cocaine โดยทำให้การเคลื่อนไหว (spontaneous motility) ของหนูลดลงเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับ cocaine เพียงอย่างเดียว โดยฮอปส์สายพันธุ์ Magnum ออกฤทธิ์ดีกว่าฮอปส์สายพันธุ์ wild genotype ในขณะที่ฮอปส์สายพันธุ์ Aroma ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ cocaine แสดงให้เห็นว่าฮอปส์สามารถเกิดอันตรกิริยากับ cocaine ได้ โดยยับยั้งการออกฤทธิ์

กระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางของ cocaine อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์จะขึ้นอยู่กับสายพันธุ์และชนิดของสารสกัดด้วย (9)

Pentobarbital

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอล (*tert*-butanol) ของฮอปส์ 3 สายพันธุ์คือ Magnum, Aroma, และ wild genotype ต่อการออกฤทธิ์ระงับประสาท-ยานอนหลับ (hypnotic action) ของ pentobarbital ในหนูเม้าส์ โดยหนูจะได้รับสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% ขนาด 10 มล./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง 4 ครั้ง คือที่เวลา 24, 16, 4, และ 0.5 ชม. ก่อนได้รับ pentobarbital ขนาด 40 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง จากนั้นจึงประเมินผล พบว่า สารสกัดทั้ง 2 ชนิดของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum และ Aroma มีแนวโน้มลดระยะเวลาในการออกฤทธิ์ (induction time) ของ pentobarbital โดยสารสกัดบิวทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum สามารถลดระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ pentobarbital ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ฮอปส์สายพันธุ์ wild genotype ไม่มีผลต่อระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ pentobarbital สารสกัดเอทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum และ Aroma มีผลลดระยะเวลาในการนอน (sleep time) ของหนูได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสารสกัดบิวทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ wild genotype ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน แต่ออกฤทธิ์น้อยกว่า แสดงให้เห็นว่าฮอปส์สามารถเกิดอันตรกิริยากับ pentobarbital ได้ โดยลดระยะเวลาในการออกฤทธิ์และทำให้การออกฤทธิ์เป็นยานอนหลับของ pentobarbital ลดลง อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์จะขึ้นอยู่กับสายพันธุ์และชนิดของสารสกัดด้วย (10)

Diazepam

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอล (*tert*-butanol) ของฮอปส์ 3 สายพันธุ์คือ Magnum, Aroma, และ wild genotype ต่อการออกฤทธิ์ระงับประสาท-คลายอาการวิตกกังวล (anxiolytic action) ของยา diazepam ในหนูเม้าส์ โดยหนูจะได้รับสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% ขนาด 10 มล./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง 4 ครั้ง คือที่เวลา 24, 16, 4, และ 0.5 ชม. ก่อนได้รับยา diazepam ขนาด 3 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง จากนั้นจึงประเมินผลด้วย rotating rod method พบว่า สารสกัดทั้ง 2 ชนิดของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum ยับยั้งการออกฤทธิ์ของยา diazepam อย่างสมบูรณ์ ซึ่งสารสกัดทั้ง 2 ชนิดของฮอปส์สายพันธุ์ Aroma ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน แต่ออกฤทธิ์น้อยกว่า ส่วนสารสกัดของฮอปส์สายพันธุ์ wild genotype ให้ผลไม่ชัดเจน ซึ่งคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของ GABA receptor แสดงให้เห็นว่าฮอปส์สามารถเกิดอันตรกิริยากับยา diazepam ได้ โดยยับยั้งการออกฤทธิ์ของยา diazepam อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์จะขึ้นอยู่กับสายพันธุ์และชนิดของสารสกัดด้วย (10)

Midazolam

การศึกษาอันตรกิริยาของ XN กับยา midazolam ซึ่งเป็นยาระงับประสาท-ยานอนหลับในกลุ่ม benzodiazepines (ออกฤทธิ์ระงับประสาทผ่านการกระตุ้น $GABA_A$ receptor) และยา flumazenil ซึ่งเป็นยาต้านพิษของ benzodiazepines (เป็น $GABA_A$ receptor antagonist) ในหนูแรท โดยหนูจะได้รับยา

midazolam ขนาด 1.5 มก./กก. ร่วมกับ XN 20 มก./กก. หรือได้รับยา flumazenil ขนาด 3 มก./กก. ร่วมกับ XN 20 มก./กก. หลังจากนั้น 30 นาที ทำการประเมินผลด้วย elevated plus maze (EPM) จากผลการทดลองพบว่า XN ทำให้การออกฤทธิ์ของยา midazolam ลดลง แต่ XN ไม่มีผลต่อ $GABA_A$ receptor และไม่มีผลกับยา flumazenil จึงมีความเป็นไปได้ที่ XN จะเกิดอันตรกิริยากับยา midazolam ผ่านตัวรับสารสื่อประสาท (neurotransmitter site) ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ $GABA_A$ receptor เนื่องจากไม่พบการออกฤทธิ์ของ XN ที่ receptor ดังกล่าว (11)

3.2 ผลต่อยาแก้ปวด

Acetaminophen (paracetamol)

การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอล (*tert*-butanol) ของฮอปส์ 3 สายพันธุ์คือ Magnum, Aroma, และ wild genotype ต่อการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของยา paracetamol ในหนูเม้าส์ โดยหนูจะได้รับสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% ขนาด 10 มล./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง 4 ครั้ง คือที่เวลา 24, 16, 4, และ 0.5 ชม. ก่อนได้รับยา paracetamol ขนาด 80 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง จากนั้นจึงประเมินผลที่เวลา 5, 10, 15, 25, 35, และ 45 นาที หลังจากได้รับยา พบว่า สารสกัดทั้ง 2 ชนิดของฮอปส์ทุกสายพันธุ์เพิ่มการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของยา paracetamol เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับยา paracetamol เพียงอย่างเดียว โดยในกลุ่มของสารสกัดเอทานอล ฮอปส์สายพันธุ์ Aroma ออกฤทธิ์มากที่สุด ส่วนในกลุ่มของสารสกัดบิวทานอล ฮอปส์สายพันธุ์ wild genotype ออกฤทธิ์มากที่สุด แสดงให้เห็นว่าฮอปส์สามารถเกิดอันตรกิริยากับยา paracetamol ได้ โดยเพิ่มการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของยา paracetamol อย่างไรก็ตาม การออกฤทธิ์จะขึ้นอยู่กับสายพันธุ์และชนิดของสารสกัดด้วย (9) การศึกษาอันตรกิริยาของสารสกัดเอทานอลของฮอปส์ 2 สายพันธุ์คือ Magnum และ Aroma ต่อการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของยา paracetamol ในหนูเม้าส์ โดยหนูจะได้รับสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% ขนาด 10 มล./กก./วัน โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง นาน 5 วัน และในวันที่ 5 หลังจากการได้รับสารสกัด 2 ชม. หนูจะได้รับยา paracetamol ขนาด 500 มก./กก. โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง และหลังจากนั้น 5 ชม. หนูจะถูกฆ่าและวิเคราะห์ผล พบว่า การให้ยา paracetamol ร่วมกับสารสกัดของฮอปส์ทั้ง 2 สายพันธุ์ ทำให้ lipid peroxidation (LPx) intensity, glutathione (GSH), และการทำงานของ catalase (CAT) ในตับหนูลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การให้ยา paracetamol ร่วมกับฮอปส์สายพันธุ์ Magnum ทำให้การทำงานของ glutathione peroxidase (GSH-Px) ลดลง ระดับของ aspartate aminotransferase (AST) เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ alanine aminotransferase (ALT) สูงกว่ากลุ่มควบคุม โดยฮอปส์สายพันธุ์ Aroma ก็ให้ผลดังกล่าวเช่นกัน แต่น้อยกว่าสายพันธุ์ Magnum จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สารสกัดเอทานอลจากฮอปส์ทำให้การออกฤทธิ์บรรเทาปวดของยา paracetamol ยาวนานขึ้น เนื่องจากทำให้กระบวนการเมแทบอลิซึม(metabolism) และกระบวนการกำจัดยาออกจากร่างกาย (elimination) ลดลง (12)

3.2 ผลต่อยาต้านแบคทีเรีย

Polymyxin B sulfate

การทดสอบในหลอดทดลองด้วยวิธี disc/well diffusion assay และ minimum inhibitory concentration test (MIC) พบว่าสาร lupulone และ XN จากฮอปส์ สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus subtilis, Bacillus megaterium*, และ *Streptococcus salivarius* ของยา polymyxin B sulfate ได้ (13)

Tobramycin

การทดสอบในหลอดทดลองด้วยวิธี disc/well diffusion assay และ MIC test พบว่าสาร lupulone และ XN จากฮอปส์ สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. saprophyticus*, *B. subtilis, B. megaterium*, และ *S. salivarius* ของยา tobramycin ได้ (13)

Ciprofloxacin

การทดสอบในหลอดทดลองด้วยวิธี disc/well diffusion assay และ MIC test พบว่าสาร lupulone และ XN จากฮอปส์ สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *S. saprophyticus*, *B. subtilis, B. megaterium*, และ *S. salivarius* ของยา ciprofloxacin ได้ (13)

Isoniazid

การศึกษาอันตรกิริยาของ XN กับยาต้านวัณโรค isoniazid โดยศึกษาผลต่อการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Mycobacterium tuberculosis* และผลต่อความเป็นพิษต่อตับของยา ในหนูเม้าส์ โดยเหนี่ยวนำให้เกิดการติดเชื้อด้วยการฉีดเชื้อ *M. tuberculosis* ชนิด H37Rv จำนวน 5 x 10^5 CFU/มล. เข้าทางช่องจมูกของหนู ขนาด 20 มล. หลังจากนั้น 7 วัน หนูจะได้รับ isoniazid ขนาด 10 มก./กก. ร่วมกับ XN ขนาด 10 มก./กก. โดยการกรอกเข้าทางกระเพาะอาหารวันละ 1 ครั้ง ติดต่อกันนาน 8 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มที่ได้รับ isoniazid ร่วมกับ XN มีจำนวนเชื้อแบคทีเรียในปอดและม้ามน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ isoniazid หรือ XN เพียงอย่างเดียว การศึกษาผลต่อความเป็นพิษต่อตับของยา isoniazid พบว่า กลุ่มที่ได้รับ isoniazid ร่วมกับ XN มีระดับ ALT, AST, alkaline phosphatase (ALP), bilirubin และ malondialdehyde (MDA) น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ isoniazid เพียงอย่างเดียว ในขณะที่การทำงานของ superoxide dismutase (SOD), GSH-Px และ ATPases เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ isoniazid เพียงอย่างเดียว ซึ่งบ่งชี้ว่า XN สามารถต้านความเป็นพิษต่อตับของ isoniazid ได้ และการทดสอบความเป็นพิษโดยป้อนหนูเม้าส์ด้วย XN ขนาด 10, 20, 40, และ 80 มก./กก./วัน เป็นเวลานาน 3 สัปดาห์ ไม่พบความเป็นพิษหรือความผิดปกติใดๆ การศึกษาเพิ่มเติมในหลอดทดลองพบว่า XN มีแนวโน้มเสริมการออกฤทธิ์ (additive effect) ของ isoniazid โดยมีค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม (fractional inhibitory concentration; FIC) เท่ากับ 0.83* จากผลการทดลองทั้งหมดแสดงให้เห็นว่า XN จากฮอปส์สามารถเสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *M. tuberculosis* รวมทั้งช่วยลดความเป็นพิษต่อตับของยา isoniazid ได้ ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการนำมาใช้ร่วมกัน (14)

*FIC≤0.5 คือ เสริมฤทธิ์กัน (synergistic), FIC>0.5-1.0 คือ มีแนวโน้มเสริมฤทธิ์กัน (additive), FIC>1.0–≤4.0 คือ ฤทธิ์ไม่แตกต่างจากการใช้ยาเพียงตัวเดียว (indifferent), FIC>4.0 คือ ฤทธิ์ต้านกัน (antagonistic)

3.2 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

Paclitaxel

การศึกษาอันตรกิริยาของ IX กับยาต้านมะเร็ง paclitaxel ในหนูเม้าส์ชนิด C57BL/6 ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นมะเร็งด้วยการฉีดเซลล์มะเร็งชนิด B16 melanoma ขนาด 2.5 x 10^5 เข้าบริเวณหลังของหนู โดยหนูจะได้รับ IX ขนาด 20 มก./กก. ติดต่อกัน 10 วัน ร่วมกับการได้รับยา paclitaxel ขนาด 3 มก./กก. ทุกๆ 2 วัน (ร่วม 5 ครั้ง) พบว่า หนูกลุ่มที่ได้รับ IX ร่วมกับยา paclitaxel มีขนาดของเนื้องอกเล็กกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสารทดสอบและกลุ่มที่ได้รับ IX หรือ ยา paclitaxel เพียงอย่างเดียว แสดงให้เห็นว่า IX อาจเพิ่มประสิทธิภาพในการต้านมะเร็งของยา paclitaxel ได้ (15)

Temozolomide

การศึกษาอันตรกิริยาของ XN กับยาต้านมะเร็งสมอง temozolomide ในเซลล์มะเร็ง glioblastoma multiforme (GBM) ชนิด U87-MG และ A172 โดยบ่มเซลล์ดังกล่าวร่วมกับยา temozolomide ขนาด 200 ไมโครโมลาร์ เป็นเวลานาน 48 ชม. และให้ XN ขนาด 50 ไมโครโมลาร์ ต่อเป็นเวลานาน 24 ชม. จากนั้นประเมินอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ด้วย MTT assay พบว่าการให้ยา temozolomide ร่วมกับ XN สามารถลดอัตราการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีประสิทธิผลดีกว่าการให้ยา temozolomide หรือ XN เพียงอย่างเดียว โดยคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของ replication factor C subunit 2 (ผู้ป่วยมะเร็งสมองและมะเร็งชนิดอื่นๆ ที่มีโปรตีนชนิดนี้อยู่ในระดับสูงจะมีอัตราการรอดชีวิตลดลง) ส่งผลให้อัตราการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งลดลงและเกิดกระบวนการตายของเซลล์แบบอะพอพโตซิส (apoptosis) เพิ่มขึ้น จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า XN จากฮอปส์สามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งสมองของยา temozolomide ได้ ซึ่งน่าจะเป็นประโยชน์ในการนำมาใช้ร่วมกันเพื่อเพิ่มประสิทธิภาพและลดอาการข้างเคียงที่เกิดจากยาได้ (16)

บทสรุป

ฮอปส์เป็นพืชที่นิยมนำมาใช้ในอุตสาหกรรมเบียร์ ส่วนที่ใช้คือดอกตัวเมีย สารสำคัญเป็นสารในกลุ่ม prenylated flavonoids และปัจจุบันในท้องตลาดมีผลิตภัณฑ์เสริมอาหารที่มีส่วนประกอบของฮอปส์ทั้งในรูปแบบของสารสกัดและสารสำคัญอยู่มากมาย ซึ่งอาจมีการนำมาใช้ร่วมกัน จากการศึกษาในหลอดทดลองจะเห็นว่าสารสกัดและสารสำคัญจากฮอปส์มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ cytochrome P450 หลายชนิด โดยเฉพาะชนิด CYP2C แต่การศึกษาทางคลินิกพบว่าสารสกัดฮอปส์อาจกระตุ้นการทำงานของ CYP3A4/5 ได้เล็กน้อย การศึกษาผลต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยาในหลอดทดลองพบว่า สารสำคัญจากฮอปส์ยับยั้งการทำงานของ transporter หลายชนิด เช่น MRP1, P-glycoprotein, และ BCRP/ABCG2 การศึกษาผลต่อยาแผนปัจจุบันพบว่า สารสกัดและสารสำคัญจากฮอปส์ยับยั้งการออกฤทธิ์ของยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท (cocaine, pentobarbital, diazepam, midazolam) เพิ่มการออกฤทธิ์ของยาแก้ปวด (paracetamol), ยาต้านแบคทีเรีย (polymyxin B sulfate, tobramycin, ciprofloxacin, isoniazid), และยาต้านมะเร็ง (paclitaxel, temozolomide) แต่ทั้งหมดยังเป็นเพียงการศึกษาในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจต้องการผลการศึกษาทางคลินิกเพิ่มเติม อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ฮอปส์ร่วมกับยาแผนปัจจุบัน เพราะอาจส่งผลต่อการออกฤทธิ์หรือการขับยาออกนอกร่างกายได้

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของฮอปส์ต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
1A1	XN 10 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP1A1 ได้เกือบ 100% โดยเป็นการยับยั้งแบบไม่แข่งขัน (non-competitive inhibitor)	(3)
1A2	8-PN และ IX 10 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP1A2 ได้ มากกว่า 90% โดยเป็นการยับยั้งแบบผสม (mixed-type inhibitor)	(3)
	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ phenacetin 80 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ยับยั้ง CYP1A2 ได้ 27% โดยมีค่า IC_{50} = 9.4 มคก./มล.	(4)
	8-PN 1 และ 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ phenacetin 80 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	IC_{50} เท่ากับ 1.1 ไมโครโมลาร์	(4)
	XN, 6-PN, IX 1 และ 10 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	ยับยั้ง CYP1A2 ได้ <10%	(4)
3A4	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	เพิ่ม mRNA ของ CYP3A4 ผ่านการกระตุ้นการทำงานของ PXR	(5)
	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ midazolam 2 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	5 นาที	ยับยั้ง CYP3A4 ได้ 19%	(4)
	6-PN, 8-PN, IX, XN 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ midazolam 2 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	5 นาที	6-PN, 8-PN, IX, และ XN ยับยั้ง CYP3A4 ได้ <10%, 31%, <10%, และ <10% ตามลำดับ	(4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของฮอปส์ต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
1B1	XN 10 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง	-	ยับยั้ง CYP1B1 ได้ 100% โดยเป็นการยับยั้งแบบแข่งขัน (competitive inhibitor)	(3)
2B6	สารสกัดเอทานอล	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของมนุษย์)	-	เพิ่ม mRNA ของ CYP2B6 ผ่านการกระตุ้นการทำงานของ PXR	(5)
	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ bupropion 20 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	ยับยั้ง CYP2B6 ได้ 36%	(4)
	6-PN, 8-PN, IX, XN 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ bupropion 20 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	6-PN, 8-PN, IX, และ XN ยับยั้ง CYP2B6 ได้ 36%, 35%, <10%, และ 44% ตามลำดับ	(4)
2C8	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ amodiaquine 2 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	ยับยั้ง CYP2C8 ได้ 93% โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.8 มคก./มล.	(4)
	6-PN, 8-PN, IX, XN 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ amodiaquine 2 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	6-PN, 8-PN, IX, และ XN ยับยั้ง CYP2C8 ได้ 86%, 98%, 99%, และ 93% ตามลำดับ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 1.9, 0.6, 0.2, และ 1.1 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ	(4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของฮอปส์ต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
2C9	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ tolbutamide 100 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	12 นาที	ยับยั้ง CYP2C9 ได้ 88% โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.9 มคก./มล.	(4)
	6-PN, 8-PN, IX, XN 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ tolbutamide 100 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	12 นาที	6-PN, 8-PN, IX, และ XN ยับยั้ง CYP2C9 ได้ 64%, 93%, 82%, และ 70% ตามลำดับ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 5.9, 1.1, 2.1, และ 3.3 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ	(4)
2C19	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ S-(+)-mephenytoin 30 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	30 นาที	ยับยั้ง CYP2C19 ได้ 70% โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 3.3 มคก./มล.	(4)
	6-PN, 8-PN, IX, XN 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ S-(+)-mephenytoin 30 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	30 นาที	6-PN, 8-PN, IX, และ XN ยับยั้ง CYP2C19 ได้ 14%, 93%, 96%, และ 15% ตามลำดับ โดย 8-PN และ IX มีค่า IC_{50} เท่ากับ 0.4, และ 0.5 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ	(4)
2D6	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ dextromethorphan 3 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	12 นาที	ยับยั้ง CYP2D6 ได้ 20%	(4)

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาในหลอดทดลองของฮอปส์ต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา (ต่อ)

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
2D6	6-PN, 8-PN, IX, XN 1, 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ dextromethorphan 3 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	12 นาที	6-PN, 8-PN, IX, และ XN ไม่มีผลต่อ CYP2D6	(4)
2E1	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ประกอบด้วย XN 33.84%, 8-PN 0.35%, 6-PN 1.77% และ IX 1.07% 5 มคก./มล. probe substrate คือ chlorzoxazone 40 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	ยับยั้ง CYP2E1 ได้ 14%	(4)
	6-PN, 8-PN, IX, XN 1, 10 ไมโครโมลาร์ probe substrate คือ chlorzoxazone 40 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (ไมโครโซมของตับมนุษย์)	15 นาที	6-PN, 8-PN, IX, และ XN ไม่มีผลต่อ CYP2E1	(4)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาทางคลินิกของฮอปส์ต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
1A2	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ 2 แคปซูล (1 แคปซูลประกอบด้วย 8-PN 0.25 มก., 6-PN 1.30 มก., IX 0.80 มก., และ XN 21.3 มก.) probe substrate คือ caffeine 100 มก.	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่อยู่ในวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน อายุ 40-72 ปี จำนวน 16 คน	22 วัน	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ไม่มีผลกับ CYP1A2	(6)
3A4/5	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ 2 แคปซูล (1 แคปซูลประกอบด้วย 8-PN 0.25 มก., 6-PN 1.30 มก., IX 0.80 มก., และ XN 21.3 มก.) probe substrate คือ alprazolam 2 มก.	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่อยู่ในวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน อายุ 40-72 ปี จำนวน 16 คน	22 วัน	ค่า AUC ของ alprazolam ลดลง 7.6% บ่งชี้ว่ามีการกระตุ้น CYP3A4/5 เล็กน้อย	(6)
2C9	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ 2 แคปซูล (1 แคปซูลประกอบด้วย 8-PN 0.25 มก., 6-PN 1.30 มก., IX 0.80 มก., และ XN 21.3 มก.) probe substrate คือ tolbutamide 250 มก.	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่อยู่ในวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน อายุ 40-72 ปี จำนวน 16 คน	22 วัน	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ไม่มีผลกับ CYP2C9	(6)
2D6	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ 2 แคปซูล (1 แคปซูลประกอบด้วย 8-PN 0.25 มก., 6-PN 1.30 มก., IX 0.80 มก., และ XN 21.3 มก.) probe substrate คือ dextromethorphan 30 มก.	การศึกษาทางคลินิกในอาสาสมัครเพศหญิงสุขภาพดีที่อยู่ในวัยก่อนและหลังหมดประจำเดือน อายุ 40-72 ปี จำนวน 16 คน	22 วัน	สารสกัดมาตรฐานของฮอปส์ไม่มีผลกับ CYP2D6	(6)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของฮอปส์ต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา	อ้างอิง
multidrug resistance-associated protein 1 (MRP1)	8-PN	หลอดทดลอง (เซลล์เม็ดเลือดแดงของมนุษย์)	-	ยับยั้งการทำงานของ MRP1 อย่างรุนแรง โดยทำให้การขับ BCECF ออกจากเซลล์ลดลง มีค่า IC_{50} เท่ากับ 5.76±1.80 ไมโครโมลาร์	(7)
P-glycoprotein (P-gp)	8-PN 100 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับยา doxorubicin 50 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิด LoVo และ LoVo/Dx)	-	เพิ่มการสะสมยาภายในเซลล์ LoVo และ LoVo/Dx ได้ และเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา doxorubicin ใน LoVo ได้เล็กน้อย แต่ไม่สามารถเพิ่มการออกฤทธิ์ของยา doxorubicin ใน LoVo/Dx ได้	(7)
breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2)	XN, IX, 6-PN, 8-PN, 6,8—diPN 1 ไมโครโมลาร์	หลอดทดลอง (mitoxantrone accumulation assay, vesicular transport assay, ATPase assay)	-	สารทุกชนิดมีฤทธิ์ยับยั้ง BCRP/ABCG2	(8)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของฮอปส์ต่อยาแผนปัจจุบัน

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
1. ผลต่อยาที่ออกฤทธิ์ต่อจิตประสาท - cocaine	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum, Aroma, และ wild genotype โดยเป็นสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% 10 มล./กก. ร่วมกับ cocaine 25 มก./กก.	-	สารสกัดเอทานอลและสารสกัดบิวทานอลของ Magnum และ wild genotype ยับยั้งการออกฤทธิ์ของโคเคน โดย Magnum ออกฤทธิ์ดีกว่า wild genotype ในขณะที่Aroma ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของโคเคน (9)
- pentobarbital	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum, Aroma, และ wild genotype โดยเป็นสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% 10 มล./กก. ร่วมกับ pentobarbital 40 มก./กก.	-	สารสกัดทั้ง 2 ชนิดของ Magnum และ Aroma มีแนวโน้มลดระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ pentobarbital โดยสารสกัดบิวทานอลของ Magnum สามารถลดระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ pentobarbital ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในขณะที่ wild genotype ไม่มีผลต่อระยะเวลาในการออกฤทธิ์ของ pentobarbital สารสกัดเอทานอลของ Magnum และ Aroma มีผลลดระยะเวลาในการนอนของหนูอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสารสกัดบิวทานอลของ wild genotype ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน แต่ออกฤทธิ์น้อยกว่า (10)
- diazepam	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum, Aroma, และ wild genotype โดยเป็นสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% 10 มล./กก. ร่วมกับ diazepam 3 มก./กก.	-	สารสกัดทั้ง 2 ชนิดของ Magnum ยับยั้งการออกฤทธิ์ของยา diazepam อย่างสมบูรณ์ สารสกัดทั้ง 2 ชนิดของ Aroma ก็ให้ผลเช่นเดียวกัน แต่ออกฤทธิ์น้อยกว่า ส่วน wild genotype ให้ผลไม่ชัดเจน คาดว่ากลไกการออกฤทธิ์น่าจะเกี่ยวข้องกับการทำงานของ GABA receptor (10)
- midazolam	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	XN 20 มก./กก. ร่วมกับ midazolam 1.5 มก./กก.	30 นาที	XN ทำให้การออกฤทธิ์ของยา midazolam ลดลง แต่ไม่มีผลต่อ $GABA_A$ receptor (11)
2. ผลต่อยาแก้ปวด - acetaminophen (paracetamol)	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัด 70% เอทานอล และ 70% บิวทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum, Aroma, และ wild genotype โดยเป็นสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% 10 มล./กก. ร่วมกับ paracetamol 80 มก./กก.	-	สารสกัดทั้ง 2 ชนิดของฮอปส์ทุกสายพันธุ์เพิ่มการออกฤทธิ์บรรเทาปวดของยา paracetamol โดยกลุ่มของสารสกัดเอทานอล Aroma ออกฤทธิ์มากที่สุด ส่วนในกลุ่มของสารสกัดบิวทานอล wild genotype ออกฤทธิ์มากที่สุด (9)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของฮอปส์ต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
2. ผลต่อยาแก้ปวด (ต่อ) - acetaminophen (paracetamol)	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	สารสกัดเอทานอลของฮอปส์สายพันธุ์ Magnum และ Aroma โดยเป็นสารสกัดในรูปแบบของสารละลายน้ำความเข้มข้น 0.5% 10 มล./กก. ร่วมกับ paracetamol 500 มก./กก.	5 วัน	การให้ยา paracetamol ร่วมกับสารสกัดของฮอปส์ทั้ง 2 สายพันธุ์ ทำให้ lipid peroxidation intensity, glutathione, และการทำงานของ catalase ในตับหนูลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ทำให้การทำงานของ glutathione peroxidase ลดลง ระดับของ aspartate aminotransferase เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และระดับ alanine aminotransferase สูงกว่ากลุ่มควบคุม (12)
3. ผลต่อยาต้านแบคทีเรีย - polymyxin B sulfate	หลอดทดลอง	lupulone และ XN	-	lupulone และ XN เสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus saprophyticus, Bacillus subtilis, Bacillus megaterium, และ Streptococcus salivarius* ของยา polymyxin B sulfate ได้ (13)
- tobramycin	หลอดทดลอง	lupulone และ XN	-	lupulone และ XN เสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus saprophyticus, Bacillus subtilis, Bacillus megaterium, และ Streptococcus salivarius* ของยา tobramycin ได้ (13)
- ciprofloxacin	หลอดทดลอง	lupulone และ XN	-	lupulone และ XN เสริมการออกฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus saprophyticus, Bacillus subtilis, Bacillus megaterium, และ Streptococcus salivarius* ของยา ciprofloxacin ได้ (13)
- isoniazid (INH)	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	XN 10 มก./กก. ร่วมกับ INH 10 มก./กก.	9 สัปดาห์	- กลุ่มที่ได้รับ INH ร่วมกับ XN มีจำนวนเชื้อแบคทีเรียในปอดและม้ามน้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ INH หรือ XN เพียงอย่างเดียว - กลุ่มที่ได้รับ INH ร่วมกับ XN มีระดับ alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, bilirubin และ malondialdehyde น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ INH เพียงอย่างเดียว ในขณะที่การทำงานของ superoxide dismutase, glutathione peroxidase และ ATPases เพิ่มขึ้น เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ INH เพียงอย่างเดียว (14)
	หลอดทดลอง	XN	-	XN มีแนวโน้มเสริมการออกฤทธิ์ (additive effect) ของ INH โดยมีค่าดัชนีชี้วัดประสิทธิภาพร่วม = 0.83 (14)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของฮอปส์ต่อยาแผนปัจจุบัน (ต่อ)

ยา	รูปแบบการศึกษา	ปริมาณ/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
2. ผลต่อยาต้านมะเร็ง - paclitaxel	สัตว์ทดลอง (หนูเม้าส์)	IX 20 มก./กก. ร่วมกับ paclitaxel 3 มก./กก.	10 วัน	กลุ่มที่ได้รับยา paclitaxel ร่วมกับ IX มีขนาดของเนื้องอกเล็กกว่ากลุ่มควบคุมที่ไม่ได้รับสารทดสอบและกลุ่มที่ได้รับ IX หรือ ยา paclitaxel เพียงอย่างเดียว (15)
- temozolomide (TMZ)	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็ง glioblastoma multiforme ชนิด U87-MG และ A172)	XN 50 ไมโครโมลาร์ ร่วมกับ TMZ 200 ไมโครโมลาร์	72 ชม.	การให้ยา TMZ ร่วมกับ XN ลดอัตราการรอดชีวิตของเซลล์มะเร็งทั้ง 2 ชนิด ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และมีประสิทธิผลดีกว่าการให้ยา TMZ หรือ XN เพียงอย่างเดียว โดยกลไกการออกฤทธิ์เกี่ยวข้องกับการยับยั้งการทำงานของ replication factor C subunit 2 (16)

เอกสารอ้างอิง

1. *Humulus lupulus* L. The plant list. [Internet]. 2012 [cited 2020 Sep 11]. Available from: http://www.theplantlist.org/tpl1.1/record/kew-2855039
2. Zanoli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus* L. J Ethnopharmacol. 2008;116:383–96.
3. Henderson MC, Miranda CL, Stevens JF, Deinzer ML, Buhler DR. In vitro inhibition of human P450 enzymes by prenylated flavonoids from hops, *Humulus lupulus*. Xenobiotica. 2000;30(3):235-51.
4. Yuan Y, Qiu X, Nikolić D, et al. Inhibition of human cytochrome P450 enzymes by hops (*Humulus lupulus*) and hop prenylphenols. Eur J Pharm Sci. 2014;53:55-61.
5. Teotico DG, Bischof JJ, Peng L, Kliewer SA, Redinbo MR. Structural basis of human pregnane X receptor activation by the hops constituent colupulone. Mol Pharmacol. 2008;74(6):1512-1520.
6. van Breemen RB, Chen L, Tonsing-Carter A, et al. Pharmacokinetic interactions of a hop dietary supplement with drug metabolism in perimenopausal and postmenopausal women. J Agric Food Chem. 2020;68(18):5212-5220.
7. Wesołowska O, Wiśniewski J, Sroda K, et al. 8-Prenylnaringenin is an inhibitor of multidrug resistance-associated transporters, P-glycoprotein and MRP1. Eur J Pharmacol. 2010;644(1-3):32-40.
8. Tan KW, Cooney J, Jensen D, et al. Hop-derived prenylflavonoids are substrates and inhibitors of the efflux transporter breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2). Mol

Nutr Food Res. 2014;58(11):2099-2110.

9. Horvat O, Raskovic A, Jakovljevic V, Sabo J, Berenji J. Interaction of alcoholic extracts of hops with cocaine and paracetamol in mice. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2007;32(1):39-44.
10. Raskovic, A., Horvat, O., Jakovljevic, V. et al. Interaction of alcoholic extracts of hops with pentobarbital and diazepam in mice. Eur J Drug Metabol Pharmacokinet. 2007;32(1):45–9.
11. Ceremuga TE, Johnson LA, Adams-Henderson JM, McCall S, Johnson D. Investigation of the anxiolytic effects of xanthohumol, a component of *Humulus lupulus* (hops), in the male Sprague-Dawley rat. AANA J. 2013;81(3):193-8.
12. Jakovljevic V, Popovic M, Raskovic A, et al. Effect of aroma and magnum hops extracts and paracetamol on antioxidant liver parameters in mice. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2009;34(1):37-41.
13. Natarajan P, Katta S, Andrei I, Babu Rao Ambati V, Leonida M, Haas GJ. Positive antibacterial co-action between hop (*Humulus lupulus*) constituents and selected antibiotics. Phytomedicine. 2008;15(3):194-201.
14. Lou H, Zhang F, Lu L, Ding Y, Hao X. Xanthohumol from *Humulus lupulus* L. potentiates the killing of *Mycobacterium tuberculosis* and mitigates liver toxicity by the combination of isoniazid in mouse tuberculosis models. RSC Adv. 2020;10(22):13223-31.
15. Krajnović T, Kaluđerović GN, Wessjohann LA, Mijatović S, Maksimović-Ivanić D. Versatile antitumor potential of isoxanthohumol: Enhancement of paclitaxel activity in vivo. Pharmacol Res. 2016;105:62-73.
16. Ho KH, Kuo TC, Lee YT, et al. Xanthohumol regulates miR-4749-5p-inhibited RFC2 signaling in enhancing temozolomide cytotoxicity to glioblastoma. Life Sci. 2020;254:117807.