

ชื่อพืช	บอระเพ็ด
ชื่ออื่นๆ	เครือเขาฮอ จุ่งจิง เจตมูลหนาม ตัวเจตมูลยาน เกาหัวด้วน ทางหนู
ชื่อวิทยาศาสตร์	<i>Tinospora crispa</i> (L.) Miers ex Hook.f. & Thomson
ชื่อพ้อง	<i>Menispermum crispum</i> L., <i>Tinospora gibbericaulis</i> Hand.-Mazz., <i>Tinospora mastersii</i> Diels, <i>Tinospora thorelii</i> Gagnep.
ชื่อวงศ์	MENISPERMACEAE

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์

ไม้เถา ลำต้นมีตุ่มปมทั่วไป ขึ้นเกาะเกี่ยวตามต้นไม้ มักมีรากอากาศคล้ายเชือกเส้นเล็กห้อยย้อยลงมาเป็นสาย ใบเป็นใบเดี่ยว รูปใบโพธิ์ หรือรูปหัวใจ ค่อนข้างกลม โคนใบหยักเว้าลึก ปลายใบหยักคอดเป็นติ่งสั้นๆ มีขนประปราย ขอบใบเรียบ ดอกเล็ก สีเหลืองอ่อน ออกรวมกันเป็นช่อตามปมของลำต้น ทั้งกลีบดอกและกลีบรองกลีบดอกมีอย่างละ 6 กลีบ ผลกลมรี มีเนื้อบางๆ หุ้มเมล็ด (1-3)

อันตรกิริยาต่อยาแผนปัจจุบัน

1. ผลของบอระเพ็ดต่อกระบวนการเมแทบอลิซึมของยา

1.1 ผลต่อเอนไซม์ cytochrome P450

สารสกัดเมทานอลจากลำต้น ความเข้มข้น 0.5 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 เมื่อทดสอบใน human liver microsomes (4) ส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากลำต้น ความเข้มข้น 1.65 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4 และ CYP2D6 เมื่อทดลองในหลอดทดลอง โดยมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 428 และ 488 มคก./มล. ตามลำดับ (5)

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยบอระเพ็ด (ไม่ระบุส่วนที่ใช้และตัวทำละลาย) ขนาด 250 และ 500 มก./กก. เป็นเวลา 30 วัน พบว่าที่ขนาด 500 มก./มล. มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP1A1 แต่มีผลกระตุ้นเอนไซม์ CYP2E1 และบอระเพ็ดทั้ง 2 ขนาด ไม่มีผลต่อเอนไซม์ CYP1A2, CYP2B1, CYP2B2 และ CYP3A (6)

1.2 ผลต่อเอนไซม์ aminopyrine N-demethylase

สารสกัดเมทานอลจากลำต้น ความเข้มข้น 0.001-1 มก./มล. มีฤทธิ์เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ aminopyrine N-demethylase เมื่อทดสอบในเซลล์ตับของหนู (7) การศึกษาในหนูแรทเพศเมียซึ่งแบ่งออกเป็น กลุ่มหนูโตเต็มวัยหรือหนูแก่ที่เป็นหนูปกติ และกลุ่มหนูโตเต็มวัยหรือหนูแก่ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานด้วย streptozotocin โดยป้อนสารสกัดคลอโรฟอร์มจากลำต้น ขนาด 10, 100 และ 500 มก./กก. เป็นเวลา 14 วัน พบว่าสารสกัดที่ขนาด 500 มก./กก. มีผลเพิ่มการทำงานของเอนไซม์ aminopyrine N-demethylase ในเซลล์ตับของหนูแก่ที่เป็นหนูปกติ (8)

2. ผลของบอระเพ็ดต่อโปรตีนที่ทำหน้าที่ขนส่งยา (drug transporters)

2.1 ผลต่อโปรตีน ABCB1 transporter

สาร tetrandrine ที่พบในบอระเพ็ด ความเข้มข้น 1 ไมโครโมลาร์ มีฤทธิ์ลดการแสดงออกของโปรตีน ABCB1 transporter เมื่อทดสอบในเซลล์มะเร็งลำไส้ชนิดที่ดื้อยา (SW620/Ad300) และเซลล์มะเร็งเยื่อบุผิวชนิดที่ดื้อยา (human epidermoid carcinoma; KB-C2) และที่ความเข้มข้น 10-40 ไมโครโมลาร์ ยังมีผลกระตุ้นเอนไซม์ ABCB1 ATPase ในเซลล์มะเร็ง KB-C2 (9)

3. ผลของบอระเพ็ดต่อยาแผนปัจจุบัน

3.1 ผลต่อยาต้านการแข็งตัวของเลือด

Warfarin

การศึกษาแบบย้อนกลับ (retrospective observational study) เพื่อศึกษาผลของสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหารต่อการแข็งตัวของเลือด โดยดูจากอัตราส่วนของเวลาที่เลือดเริ่มแข็งตัว (prothrombin time) ของผู้ป่วยต่อของค่าปกติ หรือค่า International normalized ratio (INR) ในผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin จำนวน 101 ราย พบว่ามีผู้ป่วย 30 ราย ที่มีการใช้ยา warfarin ร่วมกับสมุนไพรหรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร ในจำนวนนี้มีผู้ป่วย 1 ราย ซึ่งใช้สารสกัดบอระเพ็ด วันละ 5 มล. เป็นเวลา 1 เดือน ร่วมกับการใช้ยาแล้วมีระดับของ INR เพิ่มขึ้น (10)

3.2 ผลต่อยาต้านมะเร็ง

Doxorubicin

การศึกษาในเซลล์มะเร็งชนิดที่ดื้อยา ได้แก่ เซลล์มะเร็งลำไส้ (SW620/Ad300), เซลล์มะเร็งเยื่อบุผิว (KB-C2) และเซลล์ไตของตัวอ่อนมนุษย์ (HEK293) ที่ทรานส์เฟกต์ด้วย ABCB1 expression vector (HEK293/ABCB1) พบว่าสาร tetrandrine ที่พบในบอระเพ็ด ความเข้มข้น 1 และ 3 ไมโครโมลาร์ มีผลช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยารักษามะเร็ง doxorubicin ได้มากขึ้น โดยทำให้ค่า IC_{50} ของยาต่อเซลล์มะเร็งทั้ง 3 ชนิด ลดลง (9)

Vincristine

การศึกษาในเซลล์มะเร็งชนิดที่ดื้อยา ได้แก่ เซลล์มะเร็งลำไส้ (SW620/Ad300), เซลล์มะเร็งเยื่อบุผิว (KB-C2) และเซลล์ไตของตัวอ่อนมนุษย์ (HEK293) ที่ทรานส์เฟกต์ด้วย ABCB1 expression vector (HEK293/ABCB1) พบว่าสาร tetrandrine ที่พบในบอระเพ็ด ความเข้มข้น 1 และ 3 ไมโครโมลาร์ มีผลช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยารักษามะเร็ง vincristine ได้มากขึ้น โดยทำให้ค่า IC_{50} ของยาต่อเซลล์มะเร็งทั้ง 3 ชนิด ลดลง (9)

Paclitaxel

การศึกษาในเซลล์มะเร็งชนิดที่ดื้อยา ได้แก่ เซลล์มะเร็งลำไส้ (SW620/Ad300) และเซลล์มะเร็งเยื่อบุผิว (KB-C2) และเซลล์ไตของตัวอ่อนมนุษย์ (HEK293) ที่ทรานส์เฟกต์ด้วย ABCB1 expression vector (HEK293/ABCB1) พบว่าสาร tetrandrine ที่พบในบอระเพ็ด ความเข้มข้น 1 และ 3 ไมโครโมลาร์ มีผลช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยารักษามะเร็ง paclitaxel ได้มากขึ้น โดยทำให้ค่า IC_{50} ของยาต่อเซลล์ทั้ง 3 ชนิด ลดลง นอกจากนี้ยังพบว่าสาร tetrandrine มีผลลดการนำส่งยา paclitaxel ออกนอกเซลล์ และเพิ่มการสะสมของยาภายในเซลล์มะเร็ง KB-C2 (9)

บทสรุป

- ควรระมัดระวังในการใช้บอระเพ็ดร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่ต้องใช้เอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6, CYP1A1 และ CYP2E1 ในการเมแทบอลิซึมยา
- ควรระมัดระวังในการใช้บอระเพ็ดร่วมกับยาบางชนิดในกลุ่มยาต้านการแข็งตัวของเลือดและยาต้านมะเร็ง เนื่องจากพบว่ามีผลเสริมฤทธิ์ของยา

ตารางที่ 1 รายงานผลการศึกษาของบอระเพ็ดต่อเอนไซม์ CYP450 ชนิดต่างๆ

ชนิดของ CYP450	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
CYP3A4	สารสกัดเมทานอลจากลำต้น	หลอดทดลอง (human liver microsomes)	-	ยับยั้งเอนไซม์ (4)
	ส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากลำต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ ($IC_{50} = 428$ มคก./มล.) (5)
CYP2D6	ส่วนสกัดที่ละลายในเมทานอลจากลำต้น	หลอดทดลอง	-	ยับยั้งเอนไซม์ ($IC_{50} = 488$ มคก./มล.) (5)
CYP1A1	บอระเพ็ด (ไม่ระบุส่วนที่ใช้และตัวทำละลาย)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	30 วัน	ยับยั้งเอนไซม์ (6)
CYP2E1	บอระเพ็ด (ไม่ระบุส่วนที่ใช้และตัวทำละลาย)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	30 วัน	กระตุ้นเอนไซม์ (6)
CYP1A2	บอระเพ็ด (ไม่ระบุส่วนที่ใช้และตัวทำละลาย)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	30 วัน	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (6)
CYP2B1	บอระเพ็ด (ไม่ระบุส่วนที่ใช้และตัวทำละลาย)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	30 วัน	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (6)
CYP2B2	บอระเพ็ด (ไม่ระบุส่วนที่ใช้และตัวทำละลาย)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	30 วัน	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (6)
CYP3A	บอระเพ็ด (ไม่ระบุส่วนที่ใช้และตัวทำละลาย)	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	30 วัน	ไม่มีผลต่อเอนไซม์ (6)

ตารางที่ 2 รายงานผลการศึกษาของบอระเพ็ดต่อเอนไซม์/ตัวรับที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเผาผลาญของยา

ชนิด	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
aminopyrine N-demethylase	สารสกัดเมทานอลจากลำต้น	หลอดทดลอง (เซลล์ตับของหนูแรท)	-	เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ (7)
	สารสกัดคลอโรฟอร์มจากลำต้น	สัตว์ทดลอง (หนูแรท)	-	เพิ่มการทำงานของเอนไซม์ (8)

ตารางที่ 3 รายงานผลการศึกษาของบอระเพ็ดต่อการนำส่งยา

ชนิดของโปรตีน	สารสกัด/สารสำคัญ	รูปแบบการศึกษา	ระยะเวลาการศึกษา	ผลการศึกษา
ABCB1 transporter	สาร tetrandrine	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งชนิดที่ื้อยา: SW620/Ad300, KB-C2)	-	ลดการแสดงออกของโปรตีน ABCB1 transporter (9)
เอนไซม์ ABCB1 ATPase	สาร tetrandrine	หลอดทดลอง (เซลล์มะเร็งชนิดที่ื้อยา: KB-C2)	-	กระตุ้นเอนไซม์ (9)

ตารางที่ 4 รายงานผลการศึกษาของบอระเพ็ดต่อการออกฤทธิ์ของยาแผนปัจจุบัน

กลุ่มยา/ยา	รูปแบบการศึกษา	ขนาด/ความเข้มข้นของสมุนไพรและยา	ระยะเวลาในการศึกษา	ผลการศึกษา
ยาด้านการแข็งตัวของเลือด Warfarin	การศึกษาทางคลินิก (ผู้ป่วยที่ใช้ยา warfarin)	- สารสกัดบอระเพ็ด ขนาด 5 มล./วัน	1 เดือน	เสริมฤทธิ์ของยา โดยทำให้ระดับของ INR เพิ่มขึ้น (10)
ยาด้านมะเร็ง Doxorubicin	หลอดทดลอง (เซลล์ที่ดื้อยา: SW620/Ad300; KB-C2; HEK293/ABCB1)	- สาร tetrandrine ความเข้มข้น 1, 3 ไมโครโมลาร์	-	ช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยามากขึ้น (9)
Vincristine	หลอดทดลอง (เซลล์ที่ดื้อยา: SW620/Ad300; KB-C2; HEK293/ABCB1)	- สาร tetrandrine ความเข้มข้น 1, 3 ไมโครโมลาร์	-	ช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยามากขึ้น (9)
Paclitaxel	หลอดทดลอง (เซลล์ที่ดื้อยา: SW620/Ad300; KB-C2; HEK293/ABCB1)	- สาร tetrandrine ความเข้มข้น 1, 3 ไมโครโมลาร์	-	- ช่วยให้เซลล์มะเร็งที่ดื้อยากลับมามีความไวต่อยามากขึ้น (9) - ลดการนำส่งยาออกนอกเซลล์ และเพิ่มการสะสมของยาในเซลล์ (9)

เอกสารอ้างอิง

1. Smitinand T, Larsen K. Flora of Thailand. Vol. 5, Part 3. Bangkok: The Chutima Press, 1991:135pp.
2. นันทวัน บุญยะประภัสร์ และคณะ. ก้าวไปกับสมุนไพร เล่ม 2. กรุงเทพฯ: ธรรมการพิมพ์, 2529:207 หน้า.
3. รุ่งระวี เต็มศิริฤกษ์กุล พร้อมจิต ศรีลัมพ์ เสาวณี สุริยาภณานนท์ และคณะ. พืชสมุนไพร ลักษณะพรรณไม้. กรุงเทพฯ: ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ ม.มหิดล, 2539:175 หน้า.
4. Subehan, Usia T, Iwata H, Kadota S, Tezuka Y. Mechanism-based inhibition of CYP3A4 and CYP2D6 by Indonesian medicinal plants. J Ethnopharmacol. 2006;105:449-55.
5. Usia T, Iwata H, Hiratsuka A, Watabe T, Kadota S, Tezuka Y. CYP3A4 and CYP2D6 inhibitory activities of Indonesian medicinal plants. Phytomedicine. 2006;13:67-73.
6. Saiphet O, Niwattisaiwong N, Phivthong-ngam L, Chaichantipyuth C, Lawanprasert S. Subacute effects of *Tinospora crispera* stem extract on hepatic cytochrome P450 and clinical blood chemistry in rats. Thai J Pharm Sci. 2003;27(suppl.):11.

7. Tin TP, Lam CK, Hussin AH. Molecular mechanism of *Tinospora crispa* on herb-drug interaction in rat hepatocytes. *Malaysian J Sci.* 2005;24:229-332.
8. Chin JH, Tan PT, Hussin AH. Effect of *Orthosiphon stamineus* and *Tinospora crispa* on aminopyrine metabolism in rats. *Pharmacologyonline.* 2010;3:199-207.
9. Liao D, Zhang W, Gupta P, Lei ZN, Wang JQ, Cai CY, et al. Tetrandrine interaction with ABCB1 reverses multidrug resistance in cancer cells through competition with anti-cancer drugs followed by downregulation of ABCB1 expression. *Molecules.* 2019;24:4383; doi:10.3390/molecules24234383.
10. Temeesak N, Kheokasem N, Phatcharawongsagorn N, Nontakulwiwat P, Boonmuang P, Santimaleeworagun W, et al. The effects of herbs or dietary supplements on international normalized ratio in warfarin users: a retrospective study at Phramongkutklao hospital. *Thai Pharm Health Sci J.* 2015;10(4):139-46.