

มะเร็งปากมดลูกเป็นมะเร็งที่พบมากเป็นอันดับสองของมะเร็งในสตรีรองจากมะเร็งเต้านม ในปัจจุบัน ยาหลายชนิดที่ใช้รักษาโรคมะเร็งได้มาจากพืช เช่น Paclitaxel จาก *Taxus brevifolia* ใช้รักษามะเร็งเต้านม และ Vincristine จาก *Cantharanthus roseus* ใช้รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาว การค้นคว้าหาตัวยาใหม่ที่มีฤทธิ์ต้านมะเร็งจากพืชสมุนไพรที่ปรากฏในตำรับยาสมุนไพรจะมีโอกาสสูงที่จะได้ตัวยามีประสิทธิภาพในการรักษาโรคมะเร็งเนื่องจากตำรับยาดังกล่าวได้ถูกนำมาใช้รักษาโรคโดยคนสมัยก่อนและให้ผลการรักษาที่ดี จึงมีความเป็นไปได้ที่ตำรับยาจะมีฤทธิ์ในการรักษาโรคมะเร็งได้

ศูนย์วิจัยสุขภาพและความงาม มาโนะเซ จ. เชียงใหม่ และหน่วยวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อการแพทย์แผนไทย สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ โดย ศ.ดร. จีระเดช มโนสร้อย และคณะ ได้ริเริ่มจัดทำฐานข้อมูลตำรับยาสมุนไพรประเทศไทย “มโนสร้อย ๑-๓” (รูปที่ 1) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2536 โดยได้รวบรวมตำรับยาสมุนไพรของประเทศไทยทั้งหมดในภาคต่างๆ ได้แก่



ภาคเหนือ ภาคกลาง ภาคใต้ และภาคตะวันออกเฉียงเหนือ แล้วคัดเลือกเอกสารโดยพิจารณาจากจำนวนของตำรับยาที่อยู่ในเอกสาร ความสมบูรณ์ของเอกสาร ความถูกต้องของอักขระในการบันทึกเอกสารและความเก่าแก่ของเอกสาร จากนั้นคัดเลือกเอกสารมาทำการปริวรรต ซึ่งการปริวรรตในกรณีเป็นตำราจากเขตนานามืออยู่ 3 ขั้นตอนได้แก่ ขั้นที่ 0 เป็นการปริวรรตจากข้อความล้านนา อักษรล้านนา เป็นอักษรไทย ปริวรรตขั้นที่ 1 เป็นการแปลข้อความภาษาล้านนาเป็นภาษาไทยกลาง และขั้นที่ 2 แปลเป็นภาษาไทยเข้าใจง่าย แต่หากเป็นตำราที่เป็นภาษาไทยอยู่แล้วจะมีเพียงขั้นตอนที่ 1 และ 2 หลังจากนั้นจะนำข้อมูลทั้งหมดไปบันทึกในโปรแกรมฐานข้อมูลตำรับยาสมุนไพร ประเทศไทย ซึ่งปัจจุบันพัฒนาจนเป็น “มโนสร้อย ๓” โดยสามารถสืบค้นตำรับยา โรค/อาการ และสมุนไพร ตลอดจนจนสามารถพิมพ์รายงานการสืบค้น ปัจจุบันมีตำรายาสมุนไพรที่ปริวรรตและตรวจสอบความถูกต้อง และบันทึกในฐานข้อมูลฯ แล้วรวม 83,835 ตำรับ โดยมีตำรับยาสมุนไพรไทยรักษาโรคมะเร็งจำนวน 687 ตำรับ และเมื่อเสร็จสิ้นแล้วคาดว่าจะมีตำรับยาจำนวนทั้งสิ้นมากกว่า 200,000 ตำรับ การนำตำรับจากฐานข้อมูลนี้มาใช้ประโยชน์ในคนได้จะต้องผ่านการศึกษาด้านเภสัชวิทยา เนื่องจากจะทำให้ทราบเกี่ยวกับข้อมูลในเรื่องประสิทธิภาพและความปลอดภัยของตำรับยานั้น ก่อนที่จะนำไปใช้ในคนต่อไป โครงการวิจัยนี้ได้ทำการศึกษาผลทางพรีคลินิกของตำรับยา N040 ก่อนที่จะนำไปศึกษาทางคลินิกต่อไป

จากการคัดเลือกตำรับยาต้านมะเร็งโดยอาศัยคำสืบค้น (key words) ได้แก่ มะเร็ง และसान รวมถึงอาศัยเกณฑ์การให้คะแนนจากสมุนไพรที่มีความถี่สูง 15 อันดับแรก ซึ่งเป็นองค์ประกอบในตำรับมา 221 ตำรับ จากฐานข้อมูล แล้วนำมาศึกษาในห้องปฏิบัติการพบว่า ตำรับยาสมุนไพร N040 ที่ถูกคัดเลือกจากฐานข้อมูล “มโนสร้อย ๓” มีฤทธิ์ต้านมะเร็งสูงที่สุดในเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) สำหรับรายละเอียดของตำรับยาสมุนไพร N040 ได้แสดงไว้ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 รายละเอียดของตำรับยาสมุนไพร N040

ชื่อตำรับ	แหล่งที่มา	วิธีใช้ตามตำรายา	ตัวอย่างสมุนไพรที่ใช้
N040	เชียงใหม่ .006-093/87 156 08 052-052 /0103	นำสมุนไพร ดังกล่าวมาฝน รับประทาน	เถาผกข้าว หญ้าขัด ต้นเต่า ต้นเต่าใหญ่ ถั่วพู

### การเตรียมสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040

สามารถเตรียมสารสกัดจากตำรับสมุนไพร N040 โดยวิธีการที่ระบุในตำรับซึ่งเป็นการต้มกับน้ำ หลังจากนั้นนำมากรองและทำให้แห้งด้วยเครื่อง rotary evaporator และ freeze dryer โดยสารสกัดที่ได้มีลักษณะเป็นผงแห้ง สีน้ำตาลอ่อน (รูปที่ 2) และมี percentage yield เท่ากับ 10.70 % จากผลการทดสอบทางพฤกษเคมี (phytochemistry) พบว่า สารสกัดตำรับยานี้ให้ผลบวกกับสารสำคัญประเภท flavonoid, tannin และ alkaloid



รูปที่ 2 สารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040

### ผลการศึกษาฤทธิ์ต้านมะเร็งปากมดลูกของสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040

1. ผลการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) ในหลอดทดลองโดยวิธี Sulforhodamine B (SRB) assay (ตารางที่ 2)

ตารางที่ 2 IC<sub>50</sub> (µg/ml) ของสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040 จากการทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งปากมดลูก (HeLa) ในหลอดทดลองโดยวิธี SRB assay

ชื่อตำรับ	IC <sub>50</sub> (µg/ml)	จำนวนเท่าเมื่อเปรียบเทียบกับยาด้านมะเร็งมาตรฐาน			
		Doxorubicin	Vincristine	Cisplatin	5-FU
N040	0.11±0.03	24.91	0.18	31.09	10.64

2. ผลการทดสอบฤทธิ์กระตุ้นการตายแบบอะพอพโตซิส (apoptosis) ในเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) โดยวิธีการย้อมสีผสม acridine orange และ ethidium bromide (AO/EB staining) (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 Percentage apoptotic cells ของสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040 จากการทดสอบฤทธิ์กระตุ้นการตายแบบอะพอพโตซิส (apoptosis) ในเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) โดยวิธีการย้อมสีผสม AO/EB

ชื่อตำรับ	% apoptotic cells	จำนวนเท่าเมื่อเทียบกับยาด้านมะเร็งมาตรฐาน			
		Doxorubicin	Vincristine	Cisplatin	5-FU
N040	1.35±1.18	0.18	0.45	1.50	0.22

3. ผลการทดสอบฤทธิ์ต้านมะเร็งปากมดลูก (HeLa) ในสัตว์ทดลอง โดยวิธี HeLa xenograft nude mice model

สารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040 ในขนาดยาระดับต่างๆ สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญของเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) โดยมีขนาดกอนมะเร็งที่เล็กกว่าเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (รูปที่ 3) สำหรับค่า % inhibition of tumor weight ของหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดตำรับ N040 ในขนาดยาระดับต่ำ (ขนาดที่ใช้ในคน 8.90 mg/kg BW day orally), กลาง (44.50 mg/kg BW day orally) และ สูง (89.20 mg/kg BW day orally) มีค่าเท่ากับ 33.26, 57.23 และ 48.67 % ซึ่งคิดเป็น 0.38, 0.65 และ 0.55 เท่า ของยามาตรฐาน cisplatin (5 mg/kg BW week i.p.) ตามลำดับ (ตารางที่ 4) นอกจากนี้จากการตรวจลักษณะพยาธิสภาพ (histopathology) ของก้อนมะเร็งในหนูกลุ่มต่างๆ พบว่าเซลล์มะเร็งเกิดการตายแบบอะพอพโตซิส (apoptosis) ในหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040 ในขนาดยาระดับกลาง และสูง รวมถึงกลุ่มที่ได้รับ cisplatin โดยเซลล์เกิดการฝ่อ (cell shrinkage) และนิวเคลียสแตกเป็นท่อน (nuclear fragmentation) ดังรูปที่ 4



กลุ่มที่ได้รับ N040 ขนาดยาระดับต่ำ



กลุ่มที่ได้รับ N040 ขนาดยาระดับกลาง



กลุ่มที่ได้รับ N040 ขนาดยาระดับสูง



กลุ่มควบคุม



Nude mice

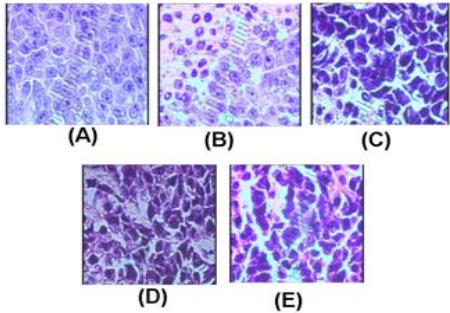


กลุ่มที่ได้รับ cisplatin

รูปที่ 3 ขนาดของก้อนมะเร็งของหนูกลุ่มต่างๆที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) เมื่อสิ้นสุดการทดสอบเป็นเวลา 14 วัน

**ตารางที่ 4** Percentages inhibition of tumor weight ของหนูกลุ่มต่างๆที่ ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) เมื่อสิ้นสุดการทดสอบเป็นเวลา 14 วัน

กลุ่มการทดลอง	น้ำหนักก้อนมะเร็ง (g)	% inhibition of tumor weight	จำนวนเท่าเมื่อเทียบกับ cisplatin
กลุ่มควบคุม	3.78±0.24	0.00	0.00
กลุ่มที่ได้รับ N040 ในขนาดยาระดับต่ำ	2.52±0.39	33.26	0.38
กลุ่มที่ได้รับ N040 ในขนาดยาระดับปานกลาง	1.62±0.24	57.23	0.65
กลุ่มที่ได้รับ N040 ในขนาดยาระดับสูง	1.94±0.28	48.67	0.55
กลุ่มที่ได้รับ Cisplatin	1.55±0.97	87.83	1.00

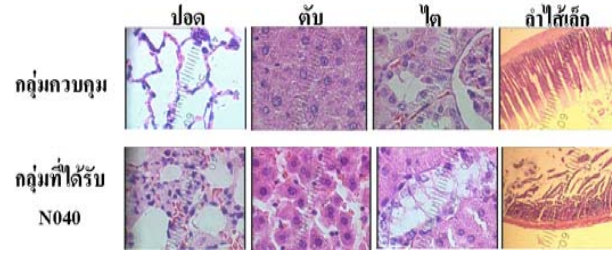


**รูปที่ 4** ลักษณะเนื้อเยื่อ (histopathology) ของก้อนมะเร็งในหนูกลุ่มต่างๆ ที่ได้รับการปลูกถ่ายเซลล์มะเร็งปากมดลูก (HeLa) (A-C) กลุ่มที่ได้รับตำรับยา N040 ในขนาดยาระดับต่ำ กลาง และสูง (D) กลุ่มควบคุม (sterile normal saline orally) และ (E) กลุ่มที่ได้รับ cisplatin (5 mg/kg BW week i.p.)

### ความปลอดภัยของ N040

นำสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040 ทดสอบความเป็นพิษแบบกึ่งเรื้อรัง (Subchronic toxicity) ในสัตว์ทดลองพบว่าหนูชาวกกลุ่มที่ได้รับสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040 ในขนาด 1,000 mg/kg BW day orally ทั้งเพศผู้และเพศเมียไม่มีอาการผิดปกติใดๆ และไม่มีตัวใดตัวหนึ่งตาย ภายหลังจากการป้อนสารที่ทดสอบทางปากเป็นเวลาต่อเนื่อง 90 วัน ผลการตรวจวิเคราะห์ทางโลหิตวิทยาและชีวเคมี (hematology & clinical biochemistry tests) ของหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040 พบว่าอยู่ในระดับปกติ ผลการตรวจวิเคราะห์ทางพยาธิสภาพ (histopathology) พบว่า อวัยวะต่างๆ ส่วนใหญ่ของหนูกลุ่มที่ได้รับสารสกัด

ตำรับยาสมุนไพร N040 ซึ่งได้แก่ สมอ ฝรั่ง มะม่วง กล้วย กล้วยสุก ลำไยเล็ก ลำไยใหญ่ และอวัยวะสืบพันธุ์ (อัณฑะ และรังไข่) ไม่มีความผิดปกติทางพยาธิสภาพ (รูปที่ 5)



**รูปที่ 5** พยาธิสภาพ (histopathology) ของปอด ตับ ไต ลำไส้เล็ก ในหนูทดลองภายหลังจากได้รับสารสกัดตำรับยาสมุนไพรรักษาโรคมะเร็ง ตำรับ N040 พบว่า ผนังถุงลม (alveolus wall) มีลักษณะหนาขึ้น ช่องว่างระหว่าง sinusoid ขยายมากขึ้น (sinusoidal dilation) เนื้อเยื่อของหน่วยไตส่วนปลาย (distal tubule) และ villi ในลำไส้เล็ก ถูกทำลาย

### สรุปผลการวิจัย

ตำรับยา N040 มีศักยภาพสูงในการพัฒนาเป็นยารักษาโรคมะเร็ง โดยสามารถเตรียมเป็นผลิตภัณฑ์สำหรับนำไปทดสอบทางคลินิกได้ เนื่องจากตำรับยาดังกล่าวได้ผ่านการทดสอบทางพรีคลินิกทั้งฤทธิ์ต้านมะเร็งปากมดลูก (cervical cancer) ทั้งในหลอดทดลองและสัตว์ทดลอง ตลอดจนการศึกษาความปลอดภัยในสัตว์ทดลองแล้ว ในขณะนี้ตำรับยา N040 ได้ถูกพัฒนาเป็นยาแคปซูล N040 เพื่อทดสอบประสิทธิภาพในการรักษาในผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและไม่ตอบสนองต่อยามาตรฐานซึ่งจะดำเนินการโดยกรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข (รูปที่ 6)



**รูปที่ 6** ลักษณะแคปซูลและแคปซูลสารสกัดตำรับยาสมุนไพร N040

### คำขอบคุณ

คณะผู้วิจัยขอขอบคุณกองทุนภูมิปัญญาแพทย์แผนไทย กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข ที่ได้ให้การสนับสนุนทุนสำหรับโครงการวิจัยนี้



การวิจัยทางพรีคลินิกของตำรับยาสมุนไพรไทยต้านมะเร็ง N040 เพื่อการทดสอบในผู้ป่วยโรคมะเร็งปากมดลูกระยะแพร่กระจายและไม่ตอบสนองต่อการรักษามาตรฐาน  
The pre-clinical research of anti-cancer Thai medicinal plant recipe N040 for the further investigation in advanced cervical cancer patients not responded to the standard treatment

ได้รับการสนับสนุนทุนจาก :

- กองทุนภูมิปัญญาแพทย์แผนไทย กรมพัฒนาการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก กระทรวงสาธารณสุข

หัวหน้าโครงการวิจัย :

ศาสตราจารย์ ดร. ภก. จิรเดช มโนสร้อย (Dr. rer. nat., B. Laws)

ผู้ร่วมโครงการวิจัย :

ศาสตราจารย์ ดร. ภญ. อรัญญา มโนสร้อย (Ph. D.)

ศาสตราจารย์ พญ. สุมิตรา ทองประเสริฐ (M.D.)

ศูนย์วิจัยสุขภาพและความงาม มาโนเซ่

179 หมู่ 10 ถนนเลียบบคลองชลประทาน ตำบลสุเทพ

อำเภอเมือง จังหวัดเชียงใหม่ 50200

โทร. 053-270182 Fax. 053-270041

Website: <http://www.manose.co/>

e-mail: [support@manose.co](mailto:support@manose.co)

หน่วยวิจัยและพัฒนาผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเพื่อการแพทย์แผนไทย

สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี

มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

โทร. 053-894806, 944338 Fax. 053-894169

e-mail : [jiradej.manosroi8@gmail.com](mailto:jiradej.manosroi8@gmail.com), [a.manosroi@gmail.com](mailto:a.manosroi@gmail.com)

