

บทที่ 2

บททวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้อง (Review of the related literature)

โรคกระดูกพรุน (osteoporosis) เป็นความผิดปกติที่ทำให้ความแข็งแรงของกระดูก (bone strength) ลดลง โดยที่ความแข็งแรงของกระดูกที่ลดลงนั้นจะต้องประกอบไปด้วย bone mineral density (BMD) ที่ลดลงหรือคุณภาพของกระดูก (bone quality) ที่ลดลง (Koh et al, 2001) มีการเสื่อมของจุลโครงสร้างของเนื้อเยื่อกระดูก (microarchitecture) ทำให้โอกาสกระดูกเปราะบางและหักง่ายเพิ่มมากขึ้น จนมีปัญหาต่างๆ มากมาย เกิดขึ้นได้แก่ การเสียชีวิต ทูพพลภาพ

โรคกระดูกพรุนภายหลังหมดประจำเดือน (postmenopausal osteoporosis) เป็นความผิดปกติที่พบได้บ่อยที่สุด สาเหตุที่สำคัญเกิดจากการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งส่งผลให้เกิดการสลายกระดูกเพิ่มขึ้นในอัตราที่มากกว่าการสร้างกระดูก (bone formation) ความไม่สมดุลที่เกิดขึ้นส่งผลให้ ค่า BMD ลดลงและเกิดภาวะกระดูกพรุนตามมา (จากรูปที่ 1 และ 2 แสดงให้เห็นถึงภาพเนื้อกระดูกปกติ และกระดูกที่มีภาวะกระดูกพรุน)



รูปที่ 1 ภาพเนื้อกระดูกปกติ (normal bone matrix)

(<http://www.connecticutcenterforhealth.com>)



รูปที่ 2 ภาพเนื้อกระดูกที่มีภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis bone matrix)

(<http://www.connecticutcenterforhealth.com>)

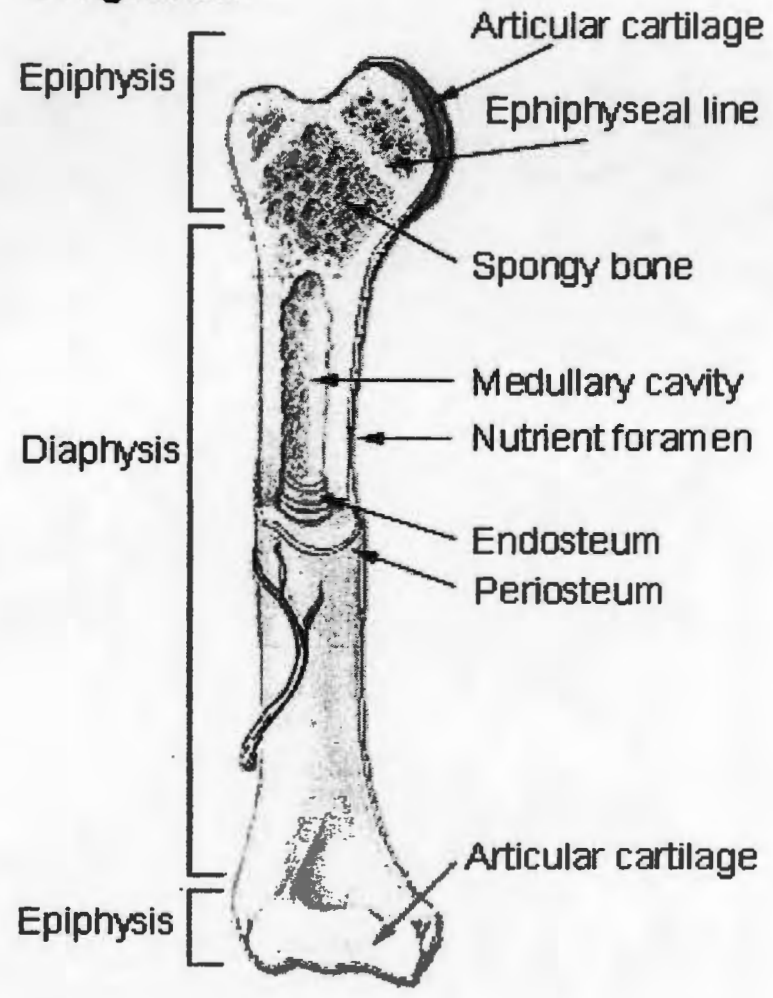
สรีรวิทยาของกระดูก กระดูกเป็นอวัยวะภายในร่างกาย มีลักษณะเป็นแท่ง (ดังรูปที่ 3) เป็นสิ่งมีชีวิตที่มีการเจริญเติบโต และมีการเปลี่ยนแปลงอยู่ตลอดเวลา กระดูกมีหน้าที่สำคัญอยู่ 3 ประการ คือ

1. เป็นโครงร่างของร่างกาย เป็นที่ยึดเกาะกล้ามเนื้อ ทำให้ร่างกายสามารถเคลื่อนไหวและเคลื่อนที่ได้
2. เป็นเกราะป้องกันอวัยวะภายใน ได้แก่ สมอง อวัยวะในช่องท้อง และช่องอก
3. เป็นแหล่งสะสมให้แร่ธาตุหลายอย่างในร่างกายที่สำคัญต่อกระบวนการเมตาบอลิซึม คือ แคลเซียม, โปแทสเซียม ซึ่งมีความเกี่ยวข้องกับกระบวนการ calcium homeostasis และเป็นที่อยู่ของไขกระดูก ซึ่งเป็นแหล่งผลิตเซลล์เม็ดเลือด

ส่วนประกอบของกระดูก

1. เซลล์ของกระดูก ทำหน้าที่สำคัญในการคงความแข็งแรงของกระดูกไว้ ได้แก่
 - 1.1 Osteoblastic cell lineage mesenchymal stromal stem cells ประกอบด้วย osteoblast, osteocyte และ bone lining cells โดยมี osteoblast เป็นเซลล์หลักที่ทำหน้าที่เกี่ยวข้องในการสร้างกระดูก (bone formation)
 - 1.2 Osteoclastic cell lineage มีสมาชิกสำคัญ คือ osteoclast เป็น multinucleated cells ขนาด 20 – 100 ไมครอน ทำหน้าที่เกี่ยวกับการสลายกระดูก (bone resorption) มีกำเนิดมาจาก homeopoetic stem cells ใน bone marrow พวกเดียวกับ monocytes และ macrophages
2. Extracellular matrix มี 2 ส่วน คือ
 - 2.1 Mineral หรือ inorganic phase 60 – 70 % ได้แก่ ผลึกของแคลเซียมฟอสเฟต และ ส่วนที่เป็นน้ำ 5 – 8 %
 - 2.2 Organic phase 22 – 35 % ได้แก่ collagen และ noncollagen protein

Long Bone



รูปที่ 3 ภาพแสดงส่วนประกอบของกระดูก Femur
(<http://upload.wikimedia.org>)

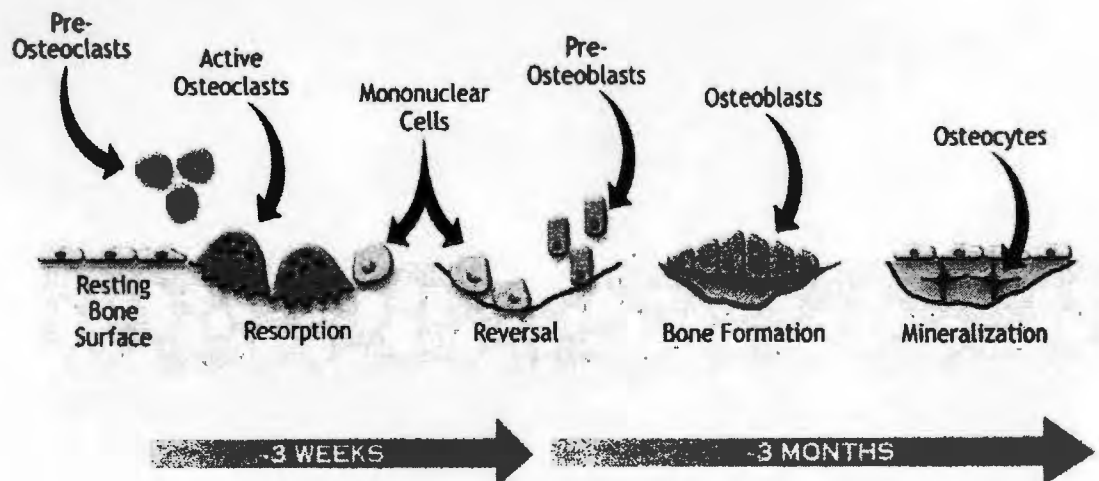
พัฒนาการของกระดูก แบ่งเป็น 3 ระยะ คือ

1. ช่วงที่กำลังเจริญเติบโต (Growth) เกิดในช่วงเด็กและวัยรุ่น เกิดตามแนวยาวของกระดูก ทำให้กระดูกยาวขึ้น และมีความหนาแน่นเพิ่มขึ้น ความยาวของกระดูกจะหยุดเมื่อมีการปิดของ epiphyseal plate แต่ความหนาแน่นจะยังคงเพิ่มขึ้นจนถึง peak bone mass ในอายุ ช่วง 20 – 30 ปี จึงหยุด

2. ช่วงที่มีการปรับเปลี่ยนรูปร่าง (Bone modeling) เป็นการปรับเปลี่ยนรูปร่างเพื่อตอบสนองต่อการทำหน้าที่ของกระดูกเหล่านั้น โดยกลไก bone resorption และ bone formation ด้วยกระบวนการนี้ทำให้กระดูกสามารถเปลี่ยนแปลงรูปทรงในระหว่างที่กระดูกมีการเจริญเติบโต กระบวนการนี้พบมากในเด็ก ด้วยกระบวนการนี้ไม่เพียงแต่จะทำให้เกิด โครงสร้างตามปกติในระหว่างการเจริญเติบโตเท่านั้น ยังเป็นการปรับเปลี่ยนโครงสร้างของกระดูกในผู้ใหญ่

3. ช่วงที่มีการผลัดเปลี่ยนเนื้อกระดูก (Bone remodeling) เป็นกระบวนการที่เกิดขึ้นตลอดชีวิต พบในกระดูกที่โตเต็มที่ มีการผลัดเปลี่ยนเนื้อกระดูกทดแทนกันตลอดเวลา เพื่อให้กระดูกมีสุขภาพดี และดำรงความแข็งแรงของกระดูกไว้ กระบวนการ bone resorption จะเกิดขึ้นก่อน ตามมาด้วยกระบวนการbone formation จะเกิดขึ้นในตำแหน่งนั้น ผลลัพธ์ คือ กระดูกใหม่ที่แข็งแรงทดแทนกระดูกเก่า ส่วน bone formation จะสามารถซ่อมส่วนของกระดูกที่ถูก resorption ดังนั้นกระดูกจะไม่มี การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง แต่กระดูกจะมีความแข็งแรงเพิ่มขึ้น

Bone Remodeling Cycle



รูปที่ 4 ภาพกระบวนการเกิด bone remodeling

(<http://www.umich.edu>)

Bone remodeling cycle เกิดขึ้นเป็น 4 ขั้นตอน ดังแสดงไว้ในรูปที่ 4 ดังนี้

1. Activation มีการกระตุ้นให้เกิด osteoclasts ขึ้นจาก bone marrow แล้วเคลื่อนที่มายังตำแหน่งที่จะเกิด bone remodeling ซึ่งเดิมอยู่ในระยะเงียบ มี bone lining cells ปกคลุมอยู่ bone lining cells จะแยกออกจากกันเปิดทางให้ osteoclast ลงไปทำการสลายกระดูก (resorption)

2. Resorption โดย osteoclasts เริ่มทำการย่อยสลายเนื้อกระดูกเก่าออกโดยเริ่มจากการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมให้อยู่ในภาวะกรด ซึ่งจะทำให้มีการสลายแร่ธาตุออกมาจากกระดูก หลังจากนั้นก็จะมีการสร้างและหลั่ง enzyme metalloproteinases และ collagenase ทำให้มีการสลายของ collagen ในเนื้อกระดูกให้กลายเป็น fragment เรียกว่า degradation product และขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะ กระบวนการสลายเนื้อกระดูกจะเริ่มจากผิวของกระดูกและลึกลงไปเกิดเป็นหลุมเล็ก ๆ ลึกลงไปเรื่อย ๆ ในกระดูก cancellous เมื่อการสลายกระดูก ลึกลงประมาณ 50 ไมโครเมตร ก็จะสิ้นสุดระยะนี้ ซึ่งจะใช้เวลาประมาณ 1 – 3 สัปดาห์ การทำงานของ osteoclast จะถูกกระตุ้นโดย local active cytokines เช่น interleukin (IL)-1, IL-6, และ tumor necrosis factor (TNF) และถูกยับยั้งโดย transforming growth factor (TGF)- β และ IL-4

3. Reversal เมื่อการย่อยสลายสิ้นสุด มีกลุ่ม mononuclear cells (proosteoblasts) แทรกตัวเข้ามาทำการเริ่มสร้างกระดูกขึ้นมาใหม่ ซึ่งจะเกิดระยะนี้ขึ้นมาได้ต้องสิ้นสุดระยะสลายเนื้อกระดูกอย่างสมบูรณ์ก่อน ระยะนี้ใช้เวลานานประมาณ 2 สัปดาห์

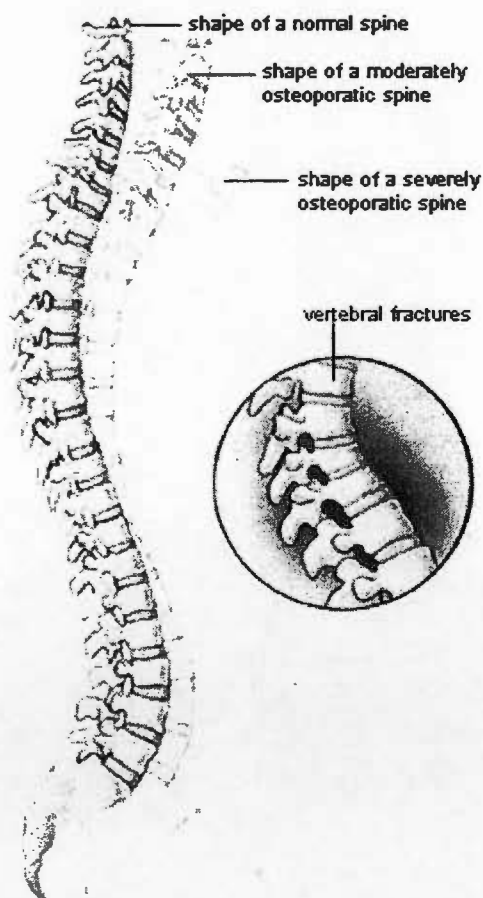
4. Formation ประกอบด้วย 2 ขั้นตอน คือ การสร้าง bone matrix และ mineralization ซึ่งเป็น mononuclear cell จะเริ่มมีการสร้าง collagen ซึ่งเป็นส่วนประกอบหลักของ bone matrix ได้แก่ Collagen type I โดยจะเรียงตัวกันเป็นชั้น ๆ เรียกว่า lamellae นอกจากนั้นก็มีการสร้างสาร phosphoproteins และ proteoglycans ซึ่งมีบทบาทสำคัญ ในช่วง mineralization

วงจร bone remodeling ใช้เวลานานประมาณ 4 เดือน และหลังจากนั้นอีก 3-6 เดือน กระบวนการสร้างกระดูกจึงจะแข็งแรงสมบูรณ์ ในภาวะปกติพบว่า osteoblast และ osteoclast จะทำงานสมดุลกัน ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับอิทธิพลของฮอร์โมนจากต่อม parathyroid ฮอร์โมน calcitonin และฮอร์โมน estrogen อย่างไรก็ตามเมื่อเกิดความไม่สมดุลระหว่างกระบวนการนี้ เช่น ถ้ามีการสลายเนื้อกระดูกมากกว่าการสร้าง จะทำให้มวลกระดูกลดน้อยลง เกิดภาวะกระดูกบางและกระดูกพรุนในที่สุด ซึ่งจะเพิ่มความเสี่ยงต่อกระดูกหักได้ เมื่อสตรีอย่างเข้าสู่วัยหมดประจำเดือน จะมีการขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน ทำให้มีการสลายเนื้อกระดูกเพิ่มขึ้น จึงเป็นปัจจัยสำคัญที่ทำให้เกิดปัญหาภาวะกระดูกพรุนตามมา

ภาวะกระดูกพรุน เป็นการเสื่อมของโครงสร้างกระดูกในระดับย่อย มีสัดส่วนของ mineral และ bone matrix ปกติ เพราะกระบวนการ mineralization ไม่ถูกรบกวน แต่เป็นความผิดปกติที่ทำให้ปริมาณมวลกระดูกทั้งหมดต่อปริมาตรเนื้อกระดูกลดลง ทำให้เสี่ยงต่อการเกิดกระดูกหัก และเป็นปัญหาต่อการดำรงชีวิตของผู้ป่วยที่เป็นโรคนี้นี้ จึงได้มีการศึกษาค้นหาวิธีวินิจฉัย การรักษา เพื่อให้ผู้ป่วยสามารถมีการดำรงชีวิตที่ดีขึ้น

อาการและอาการแสดงของภาวะกระดูกพรุน

พบว่ามีอาการปวดหลังแบบฉับพลัน หรือเป็น ๆ หาย ๆ เรื้อรัง เกิดร่วมกับกระดูกสันหลัง มีภาวะ compression fracture ซึ่งเมื่อมาพบแพทย์ในบางรายอาจมีกระดูกหักร่วมด้วย ตรวจพบมีส่วนสูงลดลง ลักษณะกระดูกสันหลังผิดปกติ เช่น หลังค่อมและมีการงุ้มของกระดูกสันหลังส่วนบน (ดังรูปที่ 5) หรือในบางรายก็มีภาวะกระดูกสะโพก หรือข้อมือหักทำให้มีอาการปวดมากตรงตำแหน่งนั้น และมีกระดูกแขน ขา ผิดรูปไปจากปกติ



รูปที่ 5 ภาพแสดงกระดูกสันหลังปกติและกระดูกสันหลังที่มีภาวะกระดูกพรุน

(<http://www.orthoinfo.org>)

วิธีการตรวจเพื่อวินิจฉัยโรคกระดูกพรุน

1. ถ่ายภาพรังสีเอกซเรย์ พบว่าร่างกายต้องสูญเสียเนื้อกระดูกไปถึงร้อยละ 30 – 40 จึงจะสามารถตรวจพบความผิดปกติด้วยวิธีนี้ จึงทำให้ปัจจุบัน ไม่ค่อยนิยมใช้ยกเว้นในกรณีที่สงสัยจะมีภาวะกระดูกหักร่วมด้วย

2. การวัดความหนาแน่นของกระดูก (bone mass density) โดยวิธี dual energy X – ray absorptionmetry (DEXA) หาก BMD ต่ำกว่า - 2.5 standard deviation (SD) ของปริมาณ BMD เฉลี่ยในคนปกติที่ช่วงอายุระหว่าง 25 – 35 ปี ($T \text{ score} \leq -0.25 \text{ SD}$) จะถือว่าเป็นโรคกระดูกพรุน

การตรวจค่าชีวเคมีของเลือดที่เกี่ยวข้องกับการสร้างกระดูกและการสลายกระดูก

ในปัจจุบันมีการใช้สารตัววัดเพื่อวัดกระบวนการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ ดังนี้

1. Alkaline Phosphatase (ALP) เป็นเอนไซม์ชนิดหนึ่งที่ใช้เป็นตัววัดปริมาณการสร้างเนื้อกระดูกใหม่ โดย ALP จะถูกหลั่งออกมาจากกระดูกเข้าสู่กระแสเลือดในระยะ formation การวัดเอนไซม์นี้ในกระแสเลือดจะเป็นดัชนีวัดการหมุนเวียนของกระดูก (bone turnover rate) ซึ่งสามารถใช้ได้ทางคลินิก

2. Type I Procollagen Propeptides ปริมาณที่พบในกระแสเลือด จะสัมพันธ์กับกระบวนการเปลี่ยนแปลง procollagen เป็น collagen ในกระบวนการ bone formation ซึ่ง type I collagen จะเป็นส่วนประกอบหลักของ bone matrix

3. Osteocalcin เป็นโปรตีน Gla ใน bone matrix ร้อยละ 50 ของ osteocalcin จะสะสมที่กระดูกในระยะ formation แต่ข้อเสียคือ มีการเปลี่ยนแปลงตลอดเวลา โดยระดับจะลดลงในช่วงเช้า เพิ่มขึ้นในช่วงบ่ายและสูงสุดในตอนกลางคืน

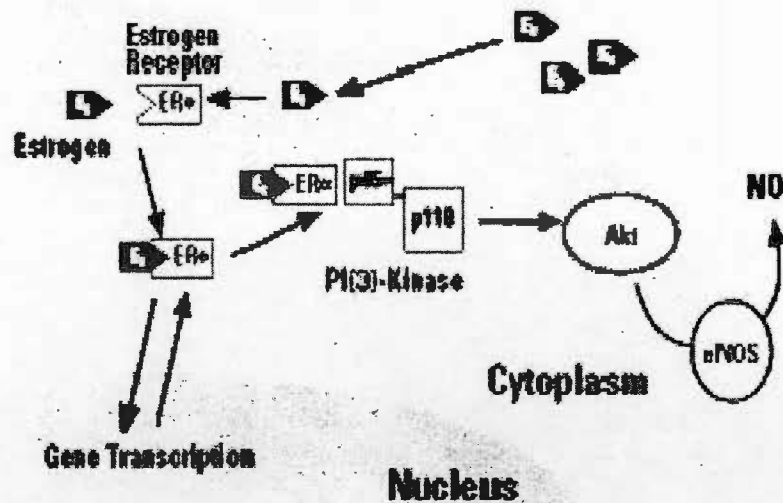
บทบาทของ NO กับอัตราการหมุนเวียนกระดูก

มีการศึกษามากมายที่มุ่งหวังจะอธิบายกลไกการปกป้องกระดูก และเอสโตรเจนที่เกี่ยวข้องกับการเกิดอนุมูลอิสระ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง Nitric Oxide(NO) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระชนิดหนึ่ง ที่มีค่าครึ่งชีวิตเพียง 15 วินาที การศึกษาที่ผ่านมาไม่นานนี้พบว่า NO มีบทบาทเกี่ยวกับกระบวนการต่างๆ ในร่างกายหลายระบบ เช่น ทางด้านระบบประสาท, การคลายตัวของหลอดเลือด, การเกาะกลุ่มกันของเกล็ดเลือด (Moncada, 1993) NO ถูกสร้างมาจาก enzyme Nitric Oxide Synthase (NOS) ซึ่งมี 3 isoform คือ neuronal Nitric Oxide Synthase (nNOS), epithelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) และ inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) มีการค้นพบไม่นานมานี้ว่าภายในร่างกายที่เนื้อเยื่อของกระดูกมี NOS ทั้ง 3 isoform (Fox . 1998) ดังนั้นจึงมีการศึกษาตามมาถึงบทบาทของ

NO กับการสร้างกระดูกและความเข้มข้นของ NO กับปัจจัยต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับสภาวะกระดูกพรุน

Wimalawansa และคณะ (1997) รายงานว่าในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับ estradiol แบบแปะที่ผิวหนังจะมีระดับ nitric oxide ในเลือดสูงขึ้น และมี BMD เพิ่มขึ้นด้วย การศึกษาทางคลินิกที่สอดคล้องกันของ Cicinelli และคณะ (1997) พบว่าในสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ได้รับ NO donor พบว่ามีค่า BMD ที่กระดูกสะโพกมากกว่าในกลุ่มสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ไม่ได้รับ NO ซึ่ง การศึกษาของ Fox และคณะ (1998) รายงานว่ามีการตรวจพบ nitric oxide synthase ซึ่งเป็นตัวสร้าง nitric oxide ทั้ง 3 ชนิดที่เซลล์กระดูก การศึกษาที่ผ่านมาไม่นานนี้ยังพบว่ามี ความสัมพันธ์ของเอสโตรเจนและระดับ nitric oxide ในกระแสเลือด โดยที่ถ้ามีระดับเอสโตรเจน ในร่างกายสูง ระดับ nitric oxide ในกระแสเลือดจะสูงตามด้วย (Hukkanen et al, 2003) อย่างไรก็ตาม ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดถึงกลไกดังกล่าว

Liao (2000) พบว่า ฮอร์โมนเอสโตรเจน สามารถกระตุ้นให้มีการหลั่ง NO ออกมามากขึ้น มีผลช่วยทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ดีมากขึ้นในสตรีที่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน จากรูปที่ 6 แสดงให้เห็นว่าเอสโตรเจนจะกระตุ้นให้มีการหลั่ง NO มากขึ้นโดยที่ estrogen จับกับ estrogen receptor ใน cytoplasm และจับกับ PI₃ kinase กระตุ้นให้ Akt มีฤทธิ์แล้วกระตุ้นให้มีการหลั่ง eNOS และสร้าง NO ออกมามากขึ้น



รูปที่ 6 ภาพแสดงกลไกของ estrogen ที่กระตุ้นให้มีการหลั่ง Nitric Oxide

(<http://focus.hms.harvard.edu>)

การศึกษาที่ผ่านไม่นานมานี้ของ Hao และคณะ (2005) ที่ศึกษาภายในร่างกาย (*in vivo*) ในหนูขาวที่ได้รับการผ่าตัดครึ่งไข่ออกทั้ง 2 ข้าง เปรียบเทียบค่า BMD, nitric oxide ในเลือด ปริมาณแคลเซียมในกระดูกในกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสตราไดออล เทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NO donor พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NO donor มีค่า BMD ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับเอสตราไดออล นอกจากนี้ยังมี ปริมาณ nitric oxide ในเลือด ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่ได้ตัดครึ่งไข่ออก

การป้องกันและรักษาภาวะกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดประจำเดือน

ยาที่ใช้รักษาโรคกระดูกพรุน มี 2 กลุ่ม คือ ยาเพิ่มการสร้างกระดูก (anabolic drugs) และ ยาด้านการสลายกระดูก (antiresorptive drugs) ได้แก่

- พาราไทรอยด์ฮอร์โมน (Parathyroid hormone : PTH) มีความสำคัญในการควบคุม สมดุลของปริมาณแคลเซียมในร่างกาย เมื่อร่างกายมีปริมาณแคลเซียมในหลอดเลือดลดลง ร่างกาย จะหลั่ง PTH ออกมาควบคุมการทำงานของไตและสลายกระดูกทำให้ปริมาณแคลเซียมในหลอดเลือดเพิ่มขึ้น โดยมีฤทธิ์ต่อการสลายกระดูก คือ เพิ่มจำนวนและกระตุ้นการทำงานของ osteoblast

- วิตามินเค 2 มีส่วนสำคัญในขบวนการเติมหมู่ γ -carboxyl ให้กับ inactive osteocalcin ที่สร้างจาก osteoblast เพื่อเปลี่ยนให้อยู่ในรูป active form จึงสามารถจับกับแคลเซียมฟอสเฟต ทำให้เกิดกระบวนการ mineralization

- ยากลุ่มบิสฟอสโฟเนต (Bisphosphonates) แบ่งเป็น 2 กลุ่ม คือ กลุ่มที่มีโครงสร้าง amino group เช่น alendronate, risedronate มีผลลดการทำงานและเพิ่มการ apoptosis ของ osteoclast และกลุ่มที่ไม่มีโครงสร้าง amino group เช่น clodronate, etidronate จะออกฤทธิ์จับกับ ATP มีผลรบกวนการทำงานของ osteoclast

- Strontium ranelate (Sr) เป็นสารที่พบได้ตามพื้นดินและแหล่งน้ำต่าง ๆ สำหรับใน ร่างกายมนุษย์สามารถพบได้ในเลือด ฟัน และกระดูก (Nielsen, 2004) โดยพบว่ามีส่วนประกอบ ทางเคมีคล้ายกับแคลเซียมและแมกนีเซียม Sr สามารถเพิ่มการสร้างกระดูกและลดการสลายกระดูก โดยสามารถเพิ่ม replication ของเซลล์ pre-osteoblast ทำให้เซลล์ osteoblast เพิ่มขึ้นซึ่งช่วยในการ สร้างกระดูก (Canalis et al, 1998) เพิ่มสมรรถนะของ alkaline phosphatase ซึ่งเป็น marker ที่สำคัญของกระบวนการ differentiation ของเซลล์ osteoblast

อุบัติการณ์การเกิดโรคกระดูกพรุนจะเพิ่มตามอายุ โดยเฉพาะอย่างยิ่งในสตรีวัยหมด ประจำเดือนจะมีความเสี่ยงต่อการเกิด โรคกระดูกพรุนมากที่สุด เนื่องจากการขาดฮอร์โมนเพศ ดังนั้นยาที่ใช้ในการป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนที่นิยมใช้มากที่สุดคือการ ใช้ฮอร์โมนทดแทน ในหญิงวัยหมดประจำเดือนที่ขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน

Estrogen receptor (ER)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนเป็นสเตียรอยด์ฮอร์โมนสร้างขึ้นที่รังไข่ โดยสังเคราะห์มาจากสารตั้งต้น คือ คอเลสเตอรอล เมื่อถูกสร้างขึ้นจะหลั่งออกทันที และส่งเข้าสู่กระแสเลือด เมื่อผ่านบริเวณที่เป็นจุดรับ (receptor site) ที่มีตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจน ซึ่งฮอร์โมนจะจับกับตัวรับแล้วมีการสร้างโปรตีนที่มีผลกับอวัยวะเหล่านั้น ตัวรับเอสโตรเจนเป็น nuclear receptor class I แบ่งเป็น 2 ชนิด คือ ตัวรับเอสโตรเจนชนิด α (ER- α) และตัวรับเอสโตรเจนชนิด β (ER- β) ซึ่งมีกรดอะมิโน (amino acid) คล้ายกันถึง 44% โดย ER- α พบมากที่มดลูก, รังไข่, ช่องคลอด, เต้านม, endothelial cell, สมองส่วนไฮโปทาลามัส ส่วน ER- β พบมากที่รังไข่, ค่อมลูกหมากและปอด ที่กระดูกจะพบตัวรับเอสโตรเจนได้ทั้ง 2 ชนิด (Komm et al., 1988) จากการศึกษาพบว่าตัวรับเอสโตรเจนชนิดเบต้าพบมากในเนื้อเยื่อกระดูก (Onoe et al, 1997) จากการศึกษาในหนูที่ไม่มีตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor knock-out mice) พบว่าหนูเหล่านี้มีความหนาแน่นของมวลกระดูกลดลงเมื่อเปรียบเทียบกับหนูปกติ (Korach, 1994)

ผลของฮอร์โมนเอสโตรเจนต่อกระดูก

เอสโตรเจนจะทำหน้าที่ยับยั้งการเกิดเมตาบอลิซึมของกระดูก (bone metabolism) โดยเอสโตรเจนจะมีผลยับยั้ง interleukin 6 (IL-6) โดย IL-6 จะเป็นตัวกระตุ้นให้เซลล์สลายกระดูกทำงานทำให้เกิดกระบวนการสลายกระดูก เอสโตรเจนจะแย่งจับ (antagonist) ที่ตัวรับของ IL-6 ส่งผลให้เซลล์สลายกระดูกทำงานลดลง (Poli et al., 1994) เอสโตรเจนเป็นตัวควบคุมการตายของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast apoptosis) ถ้าเกิดภาวะขาดเอสโตรเจน เซลล์สลายกระดูกจะมีอายุมากขึ้น และจะเกิดการสลายกระดูกมากกว่าปกติ เอสโตรเจนคอยควบคุมสมดุลของเซลล์สร้างกระดูกและเซลล์สลายกระดูก นอกจากนี้เอสโตรเจนยังสามารถเพิ่มการดูดซึมของแคลเซียมอีกด้วย จากงานวิจัยพบว่า การให้เอสโตรเจนขนาด 10 nM เปรียบเทียบกับ 1.25 (OH) $_2$ D $_3$ ซึ่งเป็น vitamin D ในรูปมีฤทธิ์ (active) โดยศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง (cell culture) ซึ่งเป็น human colon cell line นาน 48 ชั่วโมง พบว่าเอสโตรเจนสามารถเพิ่มการ uptake ของแคลเซียมได้ใกล้เคียงกับ vitamin D (Cotter et al., 2006)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนหรือฮอร์โมนทดแทน (Estrogen or hormone replacement ; HRT)

ฮอร์โมนเอสโตรเจนออกฤทธิ์จับกับตัวรับเอสโตรเจน (estrogen receptor ; ER) บริเวณกระดูก โดยตัวรับเอสโตรเจนชนิด α (ER- α) กระจายตัวมากอยู่ที่กระดูก cortical และตัวรับเอสโตรเจนชนิด β (ER- β) กระจายตัวมากอยู่ที่กระดูก cancellous โดยผลจากการจับกับ ER ทั้ง 2 ชนิดทำให้เกิดการกระตุ้นของ osteoblast ลดการทำงานของ interleukin (IL) ชนิด 6 และ 11 มีผลรบกวนการทำงานและเพิ่มการเกิด apoptosis และ osteoclast และควบคุมการสังเคราะห์และ

หลังฮอร์โมนชนิดอื่น เช่น calcitonin เป็นต้น ชนิดและขนาดที่ให้ คือ conjugated estrogen 0.625 – 1.25 มิลลิกรัมต่อวัน และ estradiol valerate 1 – 2 มิลลิกรัมต่อวัน การศึกษาทางคลินิกที่ผ่าน มาพบว่าเมื่อให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนอย่างต่อเนื่องนาน 36 เดือน จะมีความหนาแน่นของกระดูก สะโพกและกระดูกสันหลังเพิ่มขึ้น ร้อยละ 1.7 และ 3.5 ตามลำดับ แสดงว่าการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจนจะช่วยเพิ่มความหนาแน่นของกระดูกอย่างชัดเจน (PEPI trial writing group, 1996)

Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

SERMs เป็นกลุ่มยาสังเคราะห์ที่ไม่มีโครงสร้างสเตอรอยด์ของเอสโตรเจน แต่มีการ จัดเรียงตัว (conformation) เพื่อให้จับกับตัวรับเอสโตรเจนได้ อย่างไรก็ตาม โครงสร้างทางเคมีที่ แตกต่างกันไปของยาในกลุ่ม SERMs ทำให้มีการกระตุ้นการทำงานของโปรตีนแตกต่างกันไป มี ผลให้ยาในกลุ่ม SERMs มีฤทธิ์ทั้งกระตุ้น (agonist) และปิดกั้น (antagonist) ER- α และ ER- β ผล ที่ได้ของยาในกลุ่มนี้ในแต่ละอวัยวะจึงมีความแตกต่างกัน ยาในกลุ่มนี้แบ่งเป็นยาที่มีโครงสร้าง triphenylethylene เช่น tamoxifen และ raloxifen

Tamoxifen มีข้อบ่งใช้ในการรักษาโรคมะเร็งเต้านม เนื่องจากมีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับเอสโตรเจนที่เต้านม และมีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนแบบ partial ที่กระดูก กระบวนการเมตาบอลิซึมไขมันและเยื่อบุหลอดเลือด (endothelium) (Fisher et al., 1998)

Raloxifen มีฤทธิ์ปิดกั้นตัวรับเอสโตรเจนแบบแข่งขัน (competitive) บริเวณเต้านมและเยื่อบุหลอดเลือด และมีฤทธิ์กระตุ้นตัวรับเอสโตรเจนที่กระดูกและกระบวนการเมตาบอลิซึมของไขมัน จากการศึกษาประสิทธิผลของ raloxifen โดยทำการศึกษาแบบ randomized, double-blind, placebo-controlled trial ในผู้หญิงวัยหมดประจำเดือนที่มีค่า T score น้อยกว่าหรือเท่ากับ - 0.25 จำนวน 7,705 คน เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี พบว่า raloxifen ขนาด 60 และ 120 มิลลิกรัม/วัน ร่วมกับแคลเซียม 500 มิลลิกรัม/วัน และวิตามินดี 400-600 IU/วัน สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดกระดูกสันหลังหักได้ร้อยละ 30 และ 50 ตามลำดับ และสามารถเพิ่ม BMD ของกระดูกสันหลังได้ ร้อยละ 2.7 และ 2.6 ตามลำดับ ผลที่ได้แตกต่างจากยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$) (Ettinger et al, 1999)

อย่างไรก็ตามการใช้ฮอร์โมนทดแทนและยาในกลุ่ม SERMs ยังมีข้อจำกัดในการใช้ เนื่องจากความเสี่ยงในการเกิดโรคบางชนิด เช่น การอุดตันของโรคหลอดเลือดหัวใจ หลอดเลือดสมอง การอุดตันของหลอดเลือดดำ (venous thromboembolism) และมะเร็งเต้านมเพิ่มขึ้น โดยพบว่าผู้ป่วย 10,000 คน ได้รับฮอร์โมนทดแทนนาน 1 ปี จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคหลอดเลือดหัวใจ 7 คน หลอดเลือดสมอง 8 คน venous thromboembolism 8 คน และมะเร็งเต้านม 8 คน เมื่อเทียบกับยาหลอก ดังนั้นจึงไม่แนะนำให้การใช้ฮอร์โมนทดแทน เพื่อป้องกันและรักษาโรคกระดูกพรุนในหญิงวัยหมดประจำเดือนยกเว้นแต่จะมีอาการร้อนวูบวาบเนื่องจากขาดฮอร์โมนเอสโตรเจน

อย่างไรก็ตามไม่ควรใช้ฮอร์โมนทดแทนติดต่อกันเป็นเวลานาน จึงมีการศึกษาหาสารที่ออกฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจนในพืช หรือที่เรียกว่า Phytoestrogen เพื่อลดการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากการให้ฮอร์โมนทดแทน

Phytoestrogen กับการรักษาโรคกระดูกพรุน

Phytoestrogen เป็นสารอินทรีย์ซึ่งสร้างขึ้นโดยพืช แต่มีโครงสร้าง คุณสมบัติ และการออกฤทธิ์คล้ายคลึงเช่นเดียวกับ estradiol สารเหล่านี้พบได้ทั้งในส่วนเมล็ด ลำต้น ราก หรือดอก ซึ่ง Phytoestrogen ประกอบด้วยสารสำคัญ ได้แก่

- สารในกลุ่ม Isoflavones ซึ่งพบใน ถั่วเหลือง, flaxseed oil
- สารในกลุ่ม Lignans พบได้ใน clover (กานพลู)
- สารในกลุ่ม Coumestans พบได้ใน alfalfa sprouts

Isoflavones แสดงคุณสมบัติเป็นทั้งเอสโตรเจน (estrogenic) และต้านฤทธิ์เอสโตรเจน (antiestrogenic)(Alkestazzi, 2002)จากการศึกษาที่วิจัยเกี่ยวกับผลที่มีต่อกระดูกของ Isoflavones ในถั่วเหลือง พบว่าหญิงวัยหมดประจำเดือน อายุ 45 – 93 ปี จำนวน 67 – 478 คน ที่ได้รับถั่วเหลือง พบว่ามี bone mineral density (BMD) สูง ในกระดูกส่วน lumbar spine และ femoral neck

Genistein เป็นสารสำคัญชนิดหนึ่งของ isoflavones ที่พบมากในถั่วเหลือง พบว่า genistein มีผลเพิ่ม BMD หลังจากรับประทานติดต่อกันนาน 12 เดือนในหญิงวัยหมดประจำเดือน (Morabito et., al, 2003) คาดว่า genistein มีกลไกการออกฤทธิ์ดังนี้

1. ออกฤทธิ์คล้าย estrogen จับกับ estrogen receptor β (ER- β)
2. ออกฤทธิ์ยับยั้งการสร้างกระดูกใน osteoclast และยับยั้งการสร้าง osteoblast – like cell โดยผ่านทาง adenosine signaling pathway
3. เพิ่มการสร้าง nitric oxide ในกระดูก ซึ่งมีผลลดการสูญเสียกระดูก
4. กระตุ้นการสังเคราะห์โปรตีนใน osteoblast cell lines ผลดังกล่าวได้มีการพิสูจน์ในหลอดทดลอง

Daidzein ซึ่งเป็นสารสำคัญอีกชนิดในกลุ่ม isoflavone ที่พบในถั่วเหลือง มีฤทธิ์แบบเอสโตรเจนเพียง 1 ใน 4 ของ genistein โดยจับกับ ER- α และ ER- β 0.2 % และ 1% ตามลำดับ และไม่ยับยั้งเอนไซม์ protein tyrosine kinase และไม่มีฤทธิ์กีดการเจริญของเนื้องอกเต้านม (Lamartiniere et al. 2002)

การศึกษาผลปกป้องกระดูกของ Phytoestrogens

มีการศึกษาถึงฤทธิ์ปกป้องมวลกระดูกของ phytoestrogens ที่ได้จากพืชต่าง ๆ มากมาย การศึกษาของ Fanti และคณะ (1998) ถึงฤทธิ์ของฮอร์โมนที่พบในถั่วเหลือง คือ genistein โดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ในหนูขาวที่ได้รับการผ่าตัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง นาน 21 วัน เปรียบเทียบกับหนูที่ไม่ได้ตัดรังไข่ วัดค่า BMD ที่กระดูก tibia และตรวจค่าชีวเคมีของเลือด พบว่าหนูขาวที่ได้รับ genistein ขนาด 5 และ 25 ไมโครกรัม มีค่า BMD มากกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ genistein และมีค่าใกล้เคียงกับกลุ่มที่ไม่ได้ตัดรังไข่ คาดว่า genistein ซึ่งเป็น phytoestrogens ชนิดหนึ่ง มีความชอบในการจับกับ estrogen receptor (β) สูง ตัวรับเอสโตรเจนชนิดเบต่านี้นพบมากในเนื้อเยื่อกระดูก (Onoe et al, 1997) นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า genistein ยับยั้ง TNF α ซึ่งเป็น cytokine ที่มีผลยับยั้งการสร้างกระดูก (Bertolini et al, 1986) ดังนั้น genistein จึงมีผลปกป้องภาวะกระดูกพรุนในหนูขาวที่ถูกตัดรังไข่ออก

การศึกษาของ Sivarajan และคณะ (1994) พบว่าเมื่อให้สารสกัดจากต้น Hadjod ซึ่งเป็นสมุนไพรจากประเทศ Hindi ในหนูที่ได้รับการผ่าตัดเอารังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง เป็นเวลา 12 สัปดาห์ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับเอสตราไดออล จากนั้นทำการวัดค่า BMD ที่ กระดูก lumbar spine และกระดูก femur พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดจากพืชสมุนไพรดังกล่าว มีค่า BMD ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับเอสตราไดออลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ Shirwaiker และคณะ (2003) นำสารสกัดด้วยเอธานอลจากต้นเพชรสังฆาต (*Cissus quadrangularis*) ซึ่งพบมากในประเทศอินเดีย นำมาป้อนทางปากให้หนูที่ถูกตัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง เปรียบกับกลุ่มที่ได้รับ Raloxifen ซึ่งเป็น SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) พบว่าหนูที่ได้รับสารสกัดจาก *C. quadrangularis* ขนาด 500 และ 750 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว มีค่า alkaline phosphatase (biomarker ของการวัดการหมุนเวียนของกระดูกในร่างกายในระหว่างการสร้างกระดูก) ใกล้เคียงกับกลุ่มที่ได้รับ Raloxifen และสารสกัดจาก *C. quadrangularis* ขนาด 500 และ 750 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว มีผลปกป้องภาวะกระดูกพรุนในหนูขาวที่ถูกตัดรังไข่ออก และมีค่า BMD สูงกว่ากลุ่มที่ได้รับ Raloxifen คาดว่าสารสกัดดังกล่าว ที่ได้มีสารประกอบ phytoegenic steroid ที่อาจจะมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน สามารถจับกับ estrogen receptor ที่กระดูก และอาจจะมีผลกระตุ้น osteoblast activity ในกระดูก (Sowers et al. 1995)

การศึกษาที่ทำในสารสกัดจากส่วนลำต้นใต้ดิน Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) มีสารสำคัญ คือ triterpenes glycosides, phenolic substances และกลุ่ม classic phytoestrogen ได้แก่ isoflavones, coumestans, lignans และ flavonoids พบว่าประสิทธิภาพและออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนต่อเนื้อเยื่อกระดูก แต่ไม่มีผลกระตุ้นต่อเนื้อเยื่อเต้านมหรือเยื่อบุมดลูก (Hostanska et al. 2004) นอกจากนี้ยังมีฤทธิ์คล้าย selective estrogen receptor modulators (SERMs) อีกด้วย เนื่องจาก black cohosh ยังมีความสามารถเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis ในเซลล์เนื้อเยื่อเต้านม

(Hostanska et al, 2004) ผู้ทำการศึกษาคาดว่าสมุนไพรดังกล่าว มีกลไกของการปกป้องกระดูก คือ เป็น estrogenic osteoclasts ยับยั้ง osteoclast ผ่าน osteoblast derived inhibitory cytokines

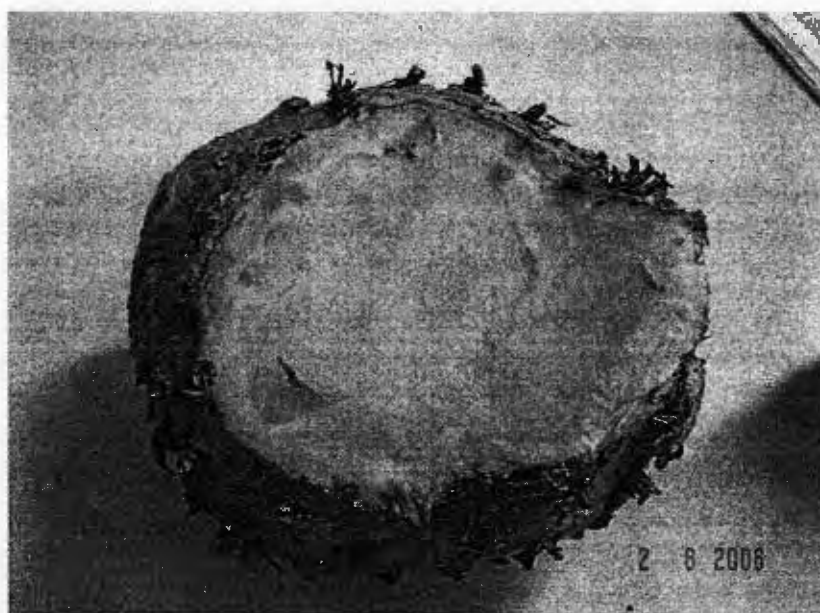
มีพืชสมุนไพรไทยหลายชนิดที่มี phytoestrogens เป็นส่วนประกอบและน่าจะมีผลต่อกระดูก ว่านชักมดลูกเป็นสมุนไพรตัวหนึ่งที่มีฮอร์โมนเอสโตรเจน และยังไม่เคยมีรายงานถึงฤทธิ์ที่มีต่อกระดูก

ว่านชักมดลูกมีชื่อวิทยาศาสตร์ *Curcuma comosa* Roxb. อยู่ในวงศ์ Zingiberaceae เป็นพืชล้มลุกจำพวกเหง้าใต้ดิน ต้นคล้ายขมิ้นชันใบเดี่ยวกว้าง ขาวและสูงกว่าขมิ้นมาก ก้านใบเป็นกาบสีเขียวอ่อนเหง้าโตเนื้อสีเหลืองอ่อน พบได้ทั่วไปในภาคกลางของประเทศไทย (เต็ม สมิตินันท์, 2523) และทางภาคเหนือ เช่น บริเวณดอยสุเทพ ดอยปุย และเชียงใหม่ สรรพคุณ เหง้ามีรสฝาดเผื่อน ชักมดลูกให้เข้าอู่ แก้มดลูกพิการ แก้ปวดมดลูก แก้ประจำเดือนมาไม่ปกติ แก้ธาตุพิการอาหารไม่ย่อย แก่ริดสีดวงทวาร แก้ไส้เลื่อน ประุงเป็นยารักษาโรคกระเพาะอาหาร ถ้าไส้ แก้มะเร็งและฝีภายในต่างๆ จากตำราไม้เทศเมืองไทยของหมอเส็งขยม พงษ์บุญรอด กล่าวว่า หัวกลมใหญ่ใช้ฝนสุรารับประทานแก้ปวดมดลูก ใช้ประุงเป็นยาต้มแก้มดลูกพิการปวดบวม ทำให้มดลูกรัดตัวเล็กน้อยเรียกว่า มดลูกเข้าอู่เหมาะสำหรับสตรีคลอดบุตรใหม่ ในสมัยก่อนตามความเชื่อของคนโบราณนิยมปลูกว่านชักมดลูกในวันอังคาร เมื่อนำมารับประทานจะนำเอาส่วนเหง้า หรือลำต้นใต้ดินมาผ่าเป็นแว่น ๆ ให้ได้ 7 ชิ้น ต้มน้ำสุกจนน้ำกลายเป็นสีแดง จึงนำมาดื่มรับประทาน 1 เหง้าจะดื่มรับประทานต่อได้อีก 3 วัน



รูปที่ 7 แสดงภาพผลของว่านชักมดลูก

ว่านชักมดลูกเนื้อภายในมีสีเหลืองเป็นส่วนที่นำมาใช้เป็นยาสมุนไพร มีใบรูปขอบขนานแกมรี ใบของว่านชักมดลูกมีขนาดใหญ่ยาวประมาณ 2-3 ฟุต ไม่มีขนมีสีเขียว ใบประดับมีสีชมพูอ่อน ดอกมีลักษณะเป็นช่อ ไม่รวมกลุ่มกัน ไม่มีก้านดอกย่อย ใบประดับมีสีชมพูอ่อน กลีบรองดอกมีสีแดงสด ยาว 2-3 นิ้ว ดอกเมื่อเจริญเต็มที่จะมีสีเหลืองอ่อน พบได้ทั่วไปในภาคกลางของประเทศไทย สูงประมาณ 1-2 เมตร ว่านชักมดลูกที่เป็นพันธุ์พื้นเมืองของประเทศไทย บางตำราจะเรียกว่า “ว่านชักมดลูกตัวเมีย” โดยมีถิ่นอาศัยสูงจากระดับน้ำทะเล 650-900 เมตร ส่วนว่านชักมดลูกอีกพันธุ์หนึ่งซึ่งนำเข้ามาจากต่างประเทศ เป็นพืชที่มีถิ่นกำเนิดในประเทศอินเดีย บางตำราเรียกว่า “ว่านชักมดลูกตัวผู้” มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Curcuma xanthorrhiza* Roxb. ลักษณะทางพฤกษศาสตร์จะคล้ายคลึงกัน แต่ *C. xanthorrhiza* จะมีลักษณะแตกต่างกันเพียงเล็กน้อยกับ *C. comosa*



รูปที่ 8 แสดงภาพเนื้อภายในของว่านชักมดลูก

สารประกอบทางเคมีที่พบในว่านชักมดลูก ประกอบด้วย

- สารประกอบกลุ่ม curcuminoids เช่น curcumin
- สารประกอบกลุ่ม diarylheptanoids เช่น 1,7-diphenyl-5-hydroxy-(1E)-1-heptene, 5-hydroxy-7-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-(1E)-1-heptene และ 7-(3,4-dihydroxyphenyl)-5-hydroxy-1-phenyl-(1E)-1-heptene (วนิดา, 2547)

- สารประกอบกลุ่ม acetophenones เช่น Phloracetophenone glycoside 4,6-dihydroxy-2-O-(β-D-glucopyranosyl) acetophenone (Suksamram et al, 1997)

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

ผลต่อระบบสืบพันธุ์

Piyachaturawat และคณะ (1995) ศึกษาโดยนำผลสดแห้งสกัดด้วย n-hexane, ethyl acetate, butanol และน้ำ มาทดสอบผลต่อการเจริญเติบโตของมดลูกเปรียบเทียบกับฮอร์โมนเอสตราไดออล ในหนูขาวเพศเมียที่ถูกตัดรังไข่ออกทั้ง 2 ข้าง พบว่าสารสกัดด้วย n-hexane มีประสิทธิภาพสูงสุดในการเพิ่มน้ำหนักมดลูก โดยออกฤทธิ์สูงสุดที่ขนาด 480 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม มีความแรงเทียบได้กับฮอร์โมนเอสตราไดออล ขนาด 5-10 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม นอกจากนี้ยังมีผลทำให้มีการสร้าง keratin เพิ่มในเยื่อช่องคลอด คล้ายกับฤทธิ์เอสตราไดออล ขนาด 20 ไมโครกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม และการตอบสนองของมดลูกต่อฮอร์โมนเอสตราไดออล มีค่าเพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับสารสกัด n-hexane

การศึกษาในสัตว์ทดลอง แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากवानชัมมดลูกมีฤทธิ์คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน Piyachaturawat และคณะ (1998a) สกัดผลสดแห้งด้วย n-hexane นำสารสกัดที่ได้ฉีดเข้าเยื่อช่องท้องหนูขาวเพศผู้ ในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ติดต่อกันนาน 7 วัน พบว่าสารสกัดวานชัมมดลูกมีผลลดน้ำหนักของ testis, ventral prostate, seminal vesicle ในขณะที่สารสกัดด้วย ethyl acetate ในขนาดเดียวกันไม่มีผลกับอวัยวะดังกล่าว ผลการตรวจพยาธิสภาพเนื้อเยื่อพบว่าการเสื่อมถอยของเซลล์สืบพันธุ์เพศชายที่จะกลายเป็น spermatocyte และเกิดการตายของเยื่อหุ้ม epididymis ซึ่งให้ผลเหมือนกับกลุ่มที่ได้รับฮอร์โมนเอสโตรเจน

นอกจากนี้การศึกษายานอกร่างกายของ อนุกุล (1994) ที่ทำการศึกษาโดยใช้สารสกัดด้วยเอธานอลจากวานชัมมดลูก มาทดสอบกับการหดตัวของกล้ามเนื้อมดลูกที่แยกจากกายหนูขาว พบว่าสารสกัดวานชัมมดลูกขนาด 5 และ 10 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรมีฤทธิ์ทำให้มดลูกคลายตัว ที่ถูกกระตุ้นด้วย oxytocin, potassium chloride, acetylcholine โดยลดได้ทั้งแรงและความถี่ ในการหดตัวตามขนาดของสารสกัด

ฤทธิ์ลดไขมัน

Suksamram และคณะ (1997) ได้สกัดวานชัมมดลูก (*C. comosa*) ด้วย ethyl acetate, ethanol, butanol, n-hexane นำสารสกัดที่ได้จากการสกัดด้วย ethyl acetate และ butanol แล้วแยกสารออกมาได้ คือ กลุ่ม diarylheptanoid คือ 1,7-diphenyl-5-hydroxy-(1E)-1-heptene และพบว่าสาร phloracetophenone glycoside คือ 4,6-dihydroxy-2-O-(β-D-glucopyranosyl) acetophenone ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งน้ำดีในหนูขาวได้

Piyachaturawat และคณะ (1998b) พบว่าสาร phloracetophenone ซึ่งสกัดได้จากว่านชักมดลูก (*C. comosa*) นั้นเป็นส่วนสำคัญที่ทำให้มีฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งน้ำดี และเมื่อให้สาร phloracetophenone สังเคราะห์ (2,4,6-trihydroxyacetophenone หรือ THA) ทางลำไส้เล็กของหนูขาวในขนาด 10-150 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว พบว่า THA สามารถเหนี่ยวนำให้อัตราการไหลของน้ำดีเพิ่มขึ้น

เมื่อ Piyachaturawat และคณะ (1999b) ได้ใช้เหง้าของว่านชักมดลูกที่สกัดด้วย ethyl acetate และ n-hexane ป้อนเข้าทางหลอดอาหารของหนูถีบจักรเพศเมียที่มีคอเลสเตอรอลสูง พบว่าสามารถลดระดับไขมันในเลือดได้ทั้ง ไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลชนิด LDL ในขนาด 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว เป็นเวลา 7 วัน ซึ่งฤทธิ์ในการลดไขมันของสารสกัดว่านชักมดลูกนั้นมีกลไกไปเร่งการเคลื่อนที่ของคอเลสเตอรอลจากเนื้อเยื่อต่างๆของร่างกาย ไปสู่ตับและไปเพิ่มการขับคอเลสเตอรอลและเกลือน้ำดีออกทางอุจจาระ

ฤทธิ์ฆ่าพยาธิตัวกลม

Jurgens และคณะ (1994) ได้ทำการศึกษาโดยใช้เหง้าว่านชักมดลูก (*C. comosa*) ที่สกัดด้วยเอธานอล มาแยกสารสำคัญได้เป็นสารเคมีกลุ่ม diphenylheptanoid และพบว่าสารกลุ่มดังกล่าวนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการเคลื่อนที่ของพยาธิตัวกลม *Caenorhabditise legans* ได้

ฤทธิ์ต่อเอนไซม์ไซโตโครมพี 450 ในตับ

วนิดา (2004) ได้ทำการศึกษาโดยใช้สารสกัดว่านชักมดลูกที่สกัดด้วยเอธานอล ป้อนเข้าทางหลอดอาหารเป็นเวลา 30 วัน พบว่าในขนาด 250 และ 500 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมน้ำหนักตัว มีผลเพิ่มสมรรถนะของ CYP2B1/2B2 ตามขนาดของสารสกัดที่ได้รับเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม