สมุนไพรที่มีฤทธิ์ปกป้องตับ

อรัญญา จุติวิบูลย์สุข ภ.บ. ปธ.ด. เภสัชเคมีและพฤกษเคมี*[1]

บทคัดย่อ

ตับเป็นอวัยวะสำคัญในร่างกายที่ทำหน้าที่เกี่ยวกับกระบวนการสร้าง สลาย และกำจัดสารต่าง ๆ ที่เข้าสู่ร่างกาย เมื่อเป็นโรคตับจะทำให้เกิดความผิดปกติขึ้นกับเซลล์ เนื้อเยื่อ โครงสร้าง หรือการทำงานของตับ โรคตับที่พบบ่อยในประเทศไทย ได้แก่ โรคไวรัสตับอักเสบบีและซี โรคตับจากแอลกอฮอล์ โรคไขมันในตับ และโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ สมุนไพรเป็นแหล่งของสารเคมีที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่หลากหลาย จึงเป็นตัวเลือกที่น่าสนใจในการศึกษาเพื่อค้นหาสารที่มีศักยภาพเพียงพอที่จะนำมาพัฒนาเป็นยารักษาโรคตับได้ เนื้อหาในบทความนี้กล่าวถึงสมุนไพรที่ได้รับการพัฒนาเป็นยาแผนปัจจุบันเพื่อใช้ในการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ได้แก่ Milk Thistle และสมุนไพรที่มีข้อมูลการศึกษาวิจัยถึงคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับ ตั้งแต่การศึกษาในระดับเซลล์ ในสัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ ชะเอมเทศ ฟ้าทะลายโจร และขมิ้นชัน ซึ่งสมุนไพรเหล่านี้มีแนวโน้มที่สามารถจะนำไปพัฒนาต่อเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคตับได้ในอนาคต

Abstract

Medicinal Plants with Hepatoprotective Activity

Aranya Jutiviboonsuk BSc, PhD[1]

Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Science, Huachiew Chalermprakiet University, Bangplee, Samut Prakarn, Thailand

[1] **Corresponding author, e-mail address: ongsri@yahoo.com**

Liver is a vital organ playing an important role in metabolism and excretion of xenobiotics from the body. Any abnormalities in liver cells, tissues, structure or function can cause various hepatic diseases. Common hepatic diseases frequently found in Thailand are chronic viral hepatitis B and C, alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), and hepatoma. Herbs which generally contain many pharmacological substances are interesting targets to search for any active substances to be used for a treatment of hepatic diseases. This article described one herbal medicine "Milk Thistle" which has been developed for a supportive treatment of hepatic diseases. Other medicinal plants which have been investigated in-vitro model, in-vivo model, and clinical studies for their hepatoprotective activity such as Licorice, Kariyat and Turmeric were also elaborated. These herbs have a potential to be developed in a treatment of hepatic diseases in the future.

Keywords: hepatoprotective herb, Kariyat, Licorice, Silymarin, Turmeric

* ภาควิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยหัวเฉียวเฉลิมพระเกียรติ อำเภอบางพลี จังหวัดสมุทรปราการ

[1] ผู้ติดต่อ, อีเมล์: ongsri@yahoo.com

บทนำ

ตับเป็นอวัยวะสำคัญอวัยวะหนึ่งในร่างกายที่มีขนาดใหญ่ที่สุด ในผู้ใหญ่ขนาดของตับจะมีน้ำหนักประมาณ 1,200–1,500 กรัม หรือประมาณ 1 ใน 50 ของน้ำหนักร่างกาย สำหรับในเด็กตับจะมีขนาดประมาณ 1/20 ของน้ำหนักร่างกาย ตับเป็นอวัยวะที่อยู่ในช่องท้องส่วนบนซีกขวาบริเวณใต้ชายโครง ใต้ปอดและกระบังลม มีลักษณะผิวเรียบสีแดง ประกอบด้วยเซลล์จำนวนมากซึ่งมีอายุเฉลี่ยประมาณ 5 เดือน ตับมีหน้าที่สำคัญซึ่งจำเป็นต่อการดำรงชีวิตหลายประการ ได้แก่ ผลิตน้ำดี ควบคุมเมแทบอลิซึมของคาร์โบไฮเดรต ไขมันและโปรตีน ผลิตสารที่เป็นปัจจัยการแข็งตัวของเลือด (coagulating factors) เปลี่ยนเฮโมโกลบิน (hemoglobin) ที่ได้จากการทำลายเม็ดเลือดแดงที่หมดอายุโดยม้ามเป็นบิลิรูบิน (bilirubin) ซึ่งเป็นรงควัตถุในน้ำดี (bile pigment) แปรสภาพสารพิษและยาให้อยู่ในรูปที่ร่างกายสามารถขับถ่ายออกได้ เปลี่ยนแอมโมเนียที่เกิดจากการสลายโปรตีนเป็นยูเรียเพื่อขับถ่ายออกทางปัสสาวะ และเก็บสะสมวิตามินและแร่ธาตุบางชนิด เช่น วิตามินบี 12 เหล็กและทองแดง เซลล์ตับเป็นเซลล์ที่มีความสามารถในการแบ่งตัวเป็นเซลล์ใหม่ได้ โดยเซลล์ที่แบ่งตัวได้จะต้องเป็นเซลล์ตับที่ปกติเท่านั้น ส่วนเซลล์ตับที่มีความผิดปกติจะถูกกำจัดทิ้งไป แม้ว่าเซลล์ตับจะมีความสามารถในการแบ่งตัวเป็นเซลล์ใหม่ได้ แต่เมื่อมีความผิดปกติเกิดขึ้นมาก และเป็นความผิดปกติที่ส่งผลกระทบต่อเซลล์เนื้อเยื่อและการทำงานของตับ ก็จะทำให้เป็นโรคตับได้ ซึ่งโรคตับที่พบบ่อยในประเทศไทย ได้แก่ โรคไวรัสตับอักเสบบี (chronic viral hepatitis B) และโรคไวรัสตับอักเสบซี (chronic viral hepatitis C) ซึ่งมีสาเหตุเกิดจากเชื้อไวรัสตับอักเสบชนิดบี (hepatitis B virus) และซี (hepatitis C virus) ตามลำดับ โรคตับจากแอลกอฮอล์ (alcoholic liver disease) โรคไขมันในตับ (non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) และโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ (hepatoma)[1]

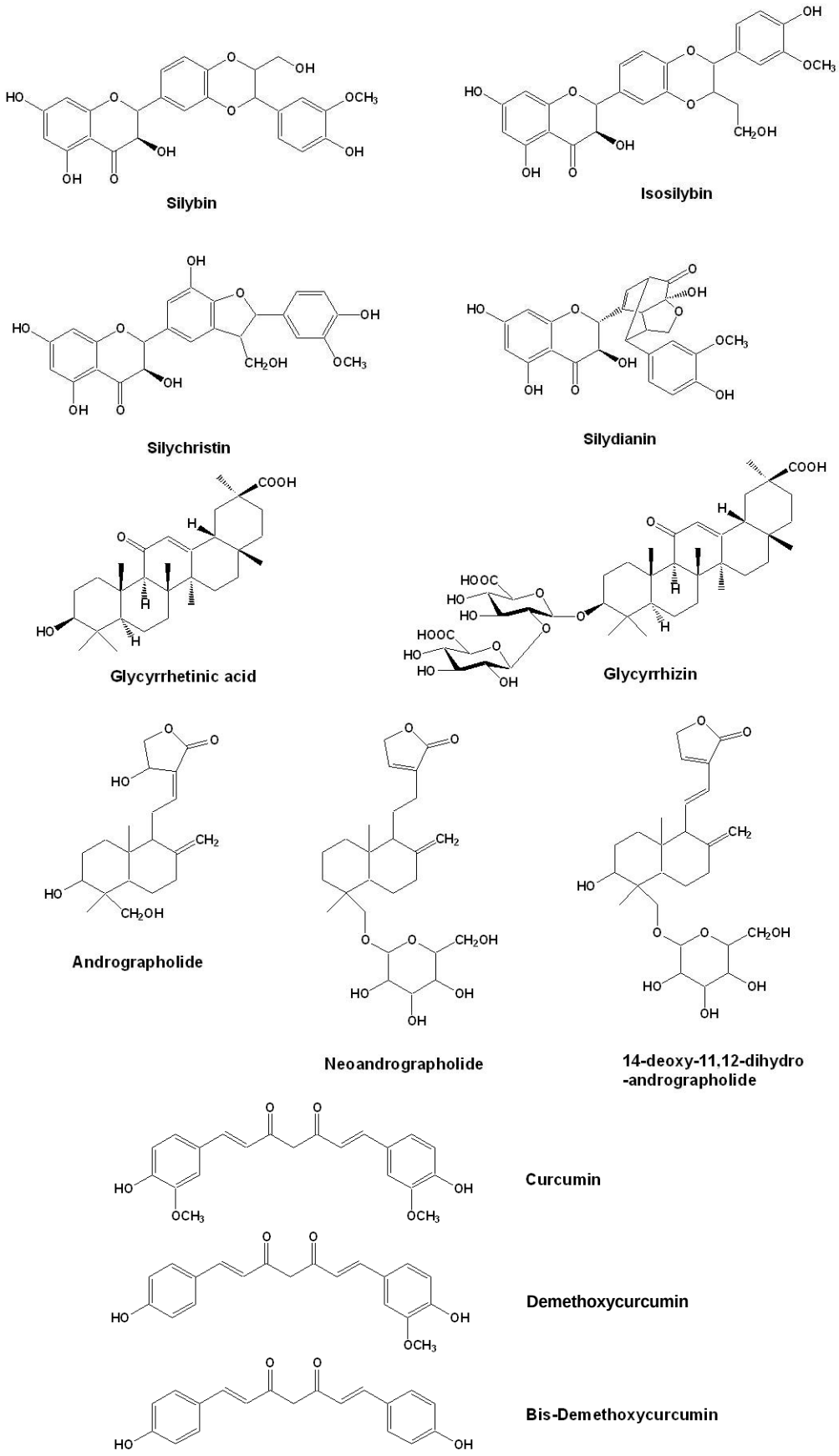
ในการรักษาโรคตับที่เกิดจากเชื้อไวรัสตับอักเสบบีและซีนั้น ปัจจุบันมียาที่ใช้รักษาอยู่ 2 กลุ่ม กลุ่มแรกเป็นยากระตุ้นภูมิต้านทานของร่างกาย (immunomodulators) ได้แก่ อินเตอร์เฟียรอน (conventional interferon) และเพ็คอินเตอร์เฟียรอน (peg-interferon ∝-2a, peg-interferon ∝-2b) ซึ่งการใช้ยาในกลุ่มนี้จะต้องอยู่ในการดูแลของแพทย์อย่างใกล้ชิด เนื่องจากเกิดภาวะแทรกซ้อนได้ง่าย กลุ่มที่สองเป็นยาต้านไวรัส (antiviral drugs) ซึ่งมีหลายชนิด ได้แก่ ลามิวูดีน (lamivudine) เอนทิคาเวีย (entecavir) เทลบิวูดีน (telbivudine) อเดโฟเวีย (adefovir) และเทโนโฟเวีย (tenofovir) กลุ่มยาต้านไวรัสนี้เมื่อใช้ไประยะหนึ่งจะมีโอกาสที่เชื้อจะเกิดการดื้อยาได้[2] สำหรับการรักษาโรคตับจากแอลกอฮอล์ โรคไขมันในตับ และโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ ปัจจุบันยังไม่มียาที่ใช้รักษาโดยตรง แต่เป็นการหยุดยั้งไม่ให้มีการทำลายเซลล์ตับเพิ่มขึ้น โดยการหยุดดื่มเครื่องดื่มที่มีแอลกอฮอล์ การออกกำลังกายเพื่อลดไขมันที่สะสมในตับ การทำลายเซลล์มะเร็งและการผ่าตัดเปลี่ยนตับ[1]

ปัจจุบันจึงมีการศึกษาวิจัยกันมากขึ้นเกี่ยวกับพืชสมุนไพรที่มีคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับ (hepatoprotective activity) โดยมีการศึกษาตั้งแต่ในระดับเซลล์ (*in-vitro* model) การศึกษาในสัตว์ทดลอง (*in-vivo* model) และการศึกษาทางคลินิก เพื่อหาสารที่มีศักยภาพเพียงพอที่จะนำมาพัฒนาเป็นยารักษาโรคตับต่อไป เนื้อหาในบทความนี้จะกล่าวถึงสมุนไพรที่มีหลักฐานการศึกษาวิจัยพบว่าเป็นสมุนไพรที่มีคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับและมีแนวโน้มที่สามารถจะนำไปพัฒนาต่อเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคตับได้ในอนาคต

สมุนไพรที่มีคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับ

สมุนไพรที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษาวิจัยเพื่อนำมาใช้ในการรักษาโรคตับเป็นสมุนไพรที่มีความสามารถในการปกป้องเซลล์ตับจากการถูกทำลายโดยยา สารเคมี หรือเชื้อไวรัส ซึ่งความสามารถของสมุนไพรในการปกป้องเซลล์ตับนี้อาจเกิดจากคุณสมบัติต่าง ๆ ของสมุนไพร เช่น คุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) ต้านการอักเสบ (anti-inflammatory) และคุณสมบัติกระตุ้นภูมิต้านทานของร่างกาย (immunomodulators) เป็นต้น สำหรับสมุนไพรที่มีรายงานว่ามีความสามารถในการปกป้องเซลล์ตับ ได้แก่

1. Milk Thistle หรือ St. Mary's Thistle มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Silybum marianum* L. Gaertn. เป็นพืชที่อยู่ในวงศ์ทานตะวัน (Asteraceae หรือ Compositae)[3] ส่วนเมล็ดของพืชชนิดนี้มีสารที่ชื่อว่า silymarin ซึ่งเป็นสารผสมประกอบด้วยสาร 4 ชนิด คือ silybin, isosilybin, silydianin และ silychristin (รูปที่ 1) โดยสาร silybin เป็นสารที่เป็นองค์ประกอบหลักและมีคุณสมบัติปกป้องเซลล์ตับที่แรงกว่าสารอีก 3 ชนิด จึงเป็นสารที่ใช้ในการกำหนดมาตรฐานเพื่อควบคุมคุณภาพของผลิตภัณฑ์ด้วย สำหรับรูปแบบของผลิตภัณฑ์ที่มีใช้กันในประเทศจะเป็นรูปแบบยาเม็ดและยาแคปซูล มี 2 ขนาดความแรง คือ ขนาด 70 และ 140 มก. (คำนวณปริมาณเทียบเป็นสาร silybin) โดย silymarin มีข้อบ่งใช้เป็นยาเพื่อใช้ในการรักษาเสริมจากการรักษาหลักในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับทั้งชนิดตับอักเสบเฉียบพลัน ตับอักเสบเรื้อรังตับแข็ง ที่มีสาเหตุมาจากเชื้อไวรัส แอลกอฮอล์ ไขมันในตับ



รูปที่ 1 โครงสร้างสารจากธรรมชาติที่มีคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับ

การฉายรังสี ยาและสารเคมีที่เป็นพิษต่อตับ[3,4] โดยกลไกการออกฤทธิ์ปกป้องเซลล์ตับของ silymarin ได้แก่ 1) คุณสมบัติการต้านอนุมูลอิสระ ซึ่งอนุมูลอิสระมีผลเหนี่ยวนำให้ไขมันที่เป็นองค์ประกอบของเซลล์เมมเบรน ดีเอ็นเอ และอาร์เอ็นเอ เกิดปฏิกิริยาออกซิเดชัน และส่งผลให้เกิดความเสียหายขึ้นกับเซลล์ ดังนั้นสารที่มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระอย่าง silymarin จึงช่วยปกป้องเซลล์ตับไม่ให้ถูกทำลายโดยอนุมูลอิสระได้ 2) คุณสมบัติกระตุ้นการสร้างโปรตีนของเซลล์ตับ โดย silymarin ไปออกฤทธิ์ที่เอนไซม์อาร์เอ็นเอโพลิเมอเรส (RNA polymerase) ส่งผลให้เซลล์ตับมีการสร้างโปรตีนและดีเอ็นเอขึ้นมาซ่อมแซมส่วนที่ถูกทำลายไปและช่วยฟื้นการทำงานของตับให้เป็นปกติ 3) คุณสมบัติต้านการอักเสบ โดย silymarin มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 5-lipoxygenase ในการเปลี่ยนกรดไขมัน arachidonic acid ไปเป็น leukotriene B_4 ซึ่งเป็นสารชักนำการอักเสบ และ 4) คุณสมบัติต้านการเกิดพังผืดที่ตับ (antifibrotic action) โดย silymarin สามารถยับยั้งไม่ให้เซลล์ตับที่ทำหน้าที่สร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (hepatic stellate cell) เปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์ที่ทำหน้าที่สร้างพังผืด (myofibroblast)[3,5]

การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่าเมื่อให้ silymarin โดยการรับประทานจะมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือดได้ร้อยละ 23-47 ตรวจพบระดับยาสูงสุดในกระแสเลือดที่เวลา 6-8 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา[6] และถูกขับออกทางน้ำดีในรูปเกลือซัลเฟตและกลูคูโรเนต[7]

สำหรับการศึกษาทางคลินิกในประเทศสาธารณรัฐฟินแลนด์[8] ในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับ ที่มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์ จำนวน 106 ราย ซึ่งมีระดับเอนไซม์ AST (aspartate aminotransferase) และ ALT (alanine aminotransferase) สูงกว่าค่าปกติ โดยทำการสุ่มเลือกเพื่อแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 2 กลุ่ม กลุ่มแรกจะได้รับยา silymarin กลุ่มที่สองจะได้รับยาหลอก และระหว่างทำการศึกษาทั้งสิ้น 4 สัปดาห์ ผู้ป่วยทั้งสองกลุ่มจะไม่ได้รับอนุญาตให้ดื่มแอลกอฮอล์เด็ดขาด หลังเสร็จสิ้นการศึกษาพบว่า มีผู้ป่วยที่ให้ความร่วมมือตลอดระยะเวลาการศึกษาจำนวน 97 ราย โดยเป็นกลุ่มที่ได้รับยา silymarin จำนวน 47 ราย และกลุ่มที่ได้รับยาหลอกจำนวน 50 ราย เมื่อตรวจวัดระดับเอนไซม์ AST และ ALT หลังให้ยาเปรียบเทียบกับก่อนให้ยาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่ม พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา silymarin มีระดับเอนไซม์ AST และ ALT ลดลงอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก แต่ระดับของบิลิรูบินที่ลดลงไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญระหว่างกลุ่มตัวอย่างทั้งสองกลุ่ม และพบว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยา silymarin ลักษณะเซลล์ตับมีการเปลี่ยนแปลงกลับเป็นปกติมากกว่าผู้ป่วยในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก ในการศึกษาทางคลินิกกับผู้ป่วยชาวยุโรป[9] ที่เป็นโรคตับแข็งจำนวน 170 ราย เป็นเวลา 41 เดือน โดยผู้ป่วยจำนวน 87 ราย (ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งที่มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์ 46 ราย และไม่ได้มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์ 41 ราย) จะได้รับยา silymarin ขนาด 420 มก. ต่อวัน แบ่งรับประทานวันละ 3 ครั้ง และผู้ป่วยจำนวน 83 ราย (ผู้ป่วยที่เป็นโรคตับแข็งที่มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์ 45 ราย และไม่ได้มีสาเหตุมาจากแอลกอฮอล์ 38 ราย) จะได้รับยาหลอก พบว่ากลุ่มที่ได้รับยา silymarin มีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี ร้อยละ 58 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการรอดชีวิตที่ 4 ปี เพียงร้อยละ 39 นอกจากนี้ยังมีการศึกษาประสิทธิภาพของ silymarin ในการปกป้องเซลล์ตับจากยา tacrine ซึ่งเป็นยาในกลุ่ม anticholinesterase ที่ใช้ในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์[10] โดยให้ silymarin ขนาด 420 มก. ต่อวัน ร่วมกับ tacrine ขนาด 40 มก. ต่อวัน เป็นเวลา 6 สัปดาห์ จากนั้นเพิ่มขนาดยาเป็น 80 มก. ต่อวัน เป็นเวลาอีก 6 สัปดาห์ พบว่า silymarin มีผลช่วยลดความถี่ของการเกิดอาการข้างเคียงในระบบทางเดินอาหารของ tacrine ลงได้ แต่ไม่ช่วยลดค่าเอนไซม์ ALT ดังนั้นการให้ silymarin ร่วมกับยา tacrine จึงช่วยให้ผู้ป่วยอัลไซเมอร์ทนต่อยาได้ดีขึ้น

จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจึงมีการนำ silymarin มาใช้เป็นยาเพื่อใช้ในการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับในขนาดยา 210 - 420 มก. ต่อวัน โดยอาจพบอาการข้างเคียง คือ ท้องเสีย ได้ในผู้ป่วยบางราย[6]

2. ชะเอมเทศ (Liquorice หรือ Licorice) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Glycyrrhiza glabra* L. เป็นพืชวงศ์ถั่วที่อยู่ในวงศ์ย่อย Papilionaceae[11] ส่วนรากของชะเอมเทศเป็นสมุนไพรที่ใช้เป็นยาแก้ไอขับเสมหะ ทำให้ชุ่มคอ โดยพบสาร glycyrrhizin เป็นองค์ประกอบสำคัญในรากชะเอมเทศ (รูปที่ 1) มีการศึกษาคุณสมบัติการปกป้องเซลล์ตับของสาร glycyrrhizin ในสัตว์ทดลอง พบว่า glycyrrhizin สามารถป้องกันตับไม่ให้เกิดการอักเสบจากการเหนี่ยวนำของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ (CCl_4) ไลโปโพลีแซคคาไรด์ (lipopolysaccharide) และกาแลคโตซามีน (D(+)galactosamine) ได้[12,13] โดย glycyrrhizin มีผลลดการสร้างอินเตอร์ลิวคิน-18 (interleukin-18) และลดการตอบสนองของเซลล์ตับต่ออินเตอร์ลิวคิน-18[14] การศึกษาทางเภสัชจลนศาสตร์พบว่า glycyrrhizin เมื่อให้ในขนาด 120 มก. โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบเรื้อรัง มีค่าครึ่งชีวิตและอัตราเร็วในการกำจัดยาออกจากร่างกายที่ 6.0 ชั่วโมง และ 7.9 มล./ชม./กก. ตามลำดับ ซึ่งคิดเป็น 2 เท่า และ 0.7 เท่าของค่าที่ได้จากการศึกษาในอาสาสมัครสุขภาพดี นอกจากนี้ยังพบว่าอัตราเร็วในการ

กำจัดยาออกจากร่างกายมีความสัมพันธ์กับค่าเอนไซม์ AST และ ALT โดยมีความสัมพันธ์แบบแปรผกผันกัน ดังนั้นความสามารถในการทำงานของตับจึงมีผลต่อเภสัชจลนศาสตร์ของ glycyrrhizin[15] ในการให้ glycyrrhizin โดยการรับประทานนั้นจะมีส่วนหนึ่งถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด และอีกส่วนหนึ่งจะถูกแบคทีเรียในลำไส้เล็กเปลี่ยนไปเป็น glycyrrhetinic acid (รูปที่ 1) ซึ่งเป็นเมแทบอไลต์ที่เป็นสาเหตุทำให้เกิดอาการข้างเคียงที่เรียกว่า pseudo-aldosteronism โดยทำให้เกิดการคั่งของเกลือโซเดียม (sodium retention) ภาวะเกลือโพแทสเซียมในเลือดต่ำ (hypokalemia) บวมน้ำ และความดันโลหิตสูง เนื่องจาก glycyrrhetinic acid ไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ 11-β-dehydrogenase ที่ไต และส่งผลให้ระดับของ cortisol ที่ไตเพิ่มขึ้นนั่นเอง อาการข้างเคียงเหล่านี้จะหายไปได้เองภายใน 1 สัปดาห์หลังการหยุดรับประทาน glycyrrhizin แต่สำหรับการให้ glycyrrhizin โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ พบว่าไม่มีผู้ป่วยรายใดที่มีอาการข้างเคียงดังกล่าว เนื่องจาก glycyrrhizin ที่ให้โดยการฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำจะถูกเอนไซม์ในตับเปลี่ยนเป็นเมแทบอไลต์ชนิดอื่นที่ไม่ใช่ glycyrrhetinic acid[15,16]

สำหรับการศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยจำนวน 17 รายที่เป็นตับอักเสบเรื้อรังและผลการตรวจเลือดให้ผลบวกกับ HBeAg โดยให้ glycyrrhizin ในการรักษาเป็นระยะเวลา 4 สัปดาห์ จากนั้นให้ interferon-alpha ต่ออีก 4 สัปดาห์ พบว่ามีผู้ป่วย 10 รายที่ผลการตรวจ HBeAg เป็นลบ และผู้ป่วย 3 รายที่ผลการตรวจ anti-HBe เป็นบวก[17] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาวิจัยย้อนหลังในผู้ป่วย 193 รายที่มีประวัติเป็นโรคไวรัสตับอักเสบซีเพื่อประเมินประสิทธิภาพของผลิตภัณฑ์สารสกัดมาตรฐานของ glycyrrhizin, cysteine และ glycine (Stronger Neominophagen C, SNMC) ในการป้องกันการเกิดมะเร็งตับ (hepatocellular carcinoma) ในระยะยาวในผู้ป่วยที่มีประวัติเป็นโรคไวรัสตับอักเสบซี ซึ่ง SNMC เป็นผลิตภัณฑ์ที่มีการใช้ในการรักษาผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซีในประเทศญี่ปุ่น เพื่อช่วยในการปรับค่าเอนไซม์ ALT ให้เป็นปกติ โดยผลการศึกษาพบว่าการให้ SNMC แก่ผู้ป่วยอย่างต่อเนื่องเป็นเวลานานเฉลี่ย 10.1 ปี (84 ราย) สามารถลดความเสี่ยงของการเกิดมะเร็งตับได้ถึง 2.5 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยกลุ่มที่ไม่ได้รับ SNMC (109 ราย)[18] และมีการศึกษาเพื่อประเมินว่าสาร glycyrrhizin ในผลิตภัณฑ์ SNMC (glycyrrhizin 2 มก./มล., cysteine 1 มก./มล. และ glycine 20 มก./มล. ละลายอยู่ในน้ำเกลือ) เป็นสารที่มีผลลดระดับเอนไซม์ ALT ในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบซี (54 ราย) โดยแบ่งผู้ป่วยออกเป็น 4 กลุ่ม แต่ละกลุ่มจะได้รับยาทางหลอดเลือดดำสัปดาห์ละ 3 ครั้ง เป็นเวลา 4 สัปดาห์ กลุ่มแรก (13 ราย) ได้รับยาหลอก (cysteine 1 มก./มล. และ glycine 20 มก./มล. ละลายอยู่ในน้ำเกลือ) กลุ่มที่สอง (13 ราย) ได้รับ SNMC ในขนาดยาคิดปริมาณเทียบเป็นสาร glycyrrhizin 80 มก. กลุ่มที่สาม (14 ราย) ได้รับ SNMC ในขนาดยาคิดปริมาณเทียบเป็นสาร glycyrrhizin 160 มก. และกลุ่มที่สี่ (14 ราย) ได้รับ SNMC ในขนาดยาคิดปริมาณเทียบเป็นสาร glycyrrhizin 240 มก. เมื่อเปรียบเทียบระดับเอนไซม์ ALT ก่อนและหลังการให้ยาในผู้ป่วยแต่ละกลุ่มพบว่า กลุ่มที่ได้รับ SNMC ทั้งสามกลุ่มมีการลดลงของระดับเอนไซม์ ALT มากกว่ากลุ่มที่ได้รับยาหลอกอย่างมีนัยสำคัญ (ลดลงร้อยละ 6, 23, 26 และ 29 ในผู้ป่วยกลุ่มที่ 1-4 ตามลำดับ) แต่ไม่พบความแตกต่างระหว่างกลุ่มที่ได้รับ SNMC ในขนาดยาที่ต่างกัน[16] จากข้อมูลดังกล่าวข้างต้นจะเห็นได้ว่ามีการศึกษาวิจัยที่สนับสนุนประสิทธิภาพในการปกป้องเซลล์ตับของ glycyrrhizin ซึ่งเป็นสารสำคัญที่พบอยู่ในรากชะเอมเทศ

3. ฟ้าทะลายโจร (Kariyat) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Andrographis paniculata* Nee. อยู่ในวงศ์ Acanthaceae เป็นพืชสมุนไพรที่จัดอยู่ในบัญชียาจากสมุนไพร ตามประกาศของคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 4) พ.ศ. 2554 โดยระบุข้อบ่งใช้เป็นยาบรรเทาอาการท้องเสียชนิดที่ไม่ได้เกิดจากการติดเชื้อ เช่น อุจจาระไม่เป็นมูกหรือมีเลือดปน มีขนาดรับประทานครั้งละ 500 มก. - 2 กรัม (ผงจากส่วนเหนือดินของฟ้าทะลายโจร) วันละ 4 ครั้ง หลังอาหารและก่อนนอน สำหรับคุณสมบัติการปกป้องเซลล์ตับของฟ้าทะลายโจรนั้นพบว่า สารสกัดด้วยน้ำของฟ้าทะลายโจรในขนาด 50, 100 และ 200 มก./กก. สามารถป้องกันเซลล์ตับของหนูทดลองที่ได้รับแอลกอฮอล์หรือคาร์บอนเตตราคลอไรด์ได้ โดยมีผลช่วยลดระดับ SGOT (serum glutamic oxaloacetic transaminase), SGPT (serum glutamic pyruvic transaminase), LDH (lactate dehydrogenase), ALP (alkaline phosphatase) และบิลิรูบินให้เป็นปกติ และป้องกันการตายของเซลล์ตับ (hepatocellular necrosis) ได้[19,20] เมื่อทำการเปรียบเทียบประสิทธิภาพกับ silymarin ขนาด 50 มก./กก. พบว่าสารสกัดน้ำของฟ้าทะลายโจรขนาด 200 มก./กก. สามารถป้องกันเซลล์ตับของหนูทดลองจากแอลกอฮอล์และคาร์บอนเตตราคลอไรด์ได้ใกล้เคียงกัน[20,21] นอกจากนี้สารสกัดด้วยแอลกอฮอล์ของฟ้าทะลายโจรยังสามารถป้องกันไม่ให้เซลล์ตับของหนูทดลองถูกทำลายจากการเหนี่ยวนำของยาพาราเซตามอลได้ โดยพบว่าสารสกัดขนาด 200 มก./กก. มีผลทำให้ค่าการทำงานของตับ (SGOT, SGPT, ALP และบิลิรูบิน) เป็นปกติ และทำให้สารต้านอนุมูลอิสระในเนื้อเยื่อตับ ได้แก่ GSH (reduced glutathione), GPx (glutathione peroxidase), และ

SOD (super oxide dismutase) มีระดับสูงขึ้นใกล้เคียงกับสภาวะปกติ จึงช่วยยับยั้งการเกิดออกซิเดชันของไขมันที่ตับซึ่งเป็นผลมาจากเมแทบอไลต์ของพาราเซตามอล (*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine; NAPQI) ได้[22] สารสำคัญในฟ้าทะลายโจรที่มีรายงานว่ามีคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับเป็นสารที่มีวงแลคโตนอยู่ในโครงสร้าง ได้แก่ andrographolide, neoandrographolide และ 14-deoxy-11,12-didehydroandrographolide[23] (รูปที่ 1) ปัจจุบันมีความพยายามที่จะพัฒนาสารเหล่านี้ให้อยู่ในรูปแบบที่เรียกว่า herbosome ซึ่งเป็นรูปแบบที่ทำให้ยาสมุนไพรมีเภสัชจลนศาสตร์และเภสัชพลศาสตร์ที่ดีขึ้น เพื่อให้การออกฤทธิ์ในการปกป้องเซลล์ตับเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพ[24]

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยที่เป็นโรคตับอักเสบจากเชื้อไวรัสจำนวน 20 ราย ผู้ป่วยได้รับฟ้าทะลายโจรในรูปของยาต้ม (decoction) ในขนาด 60 มล./วัน โดยแบ่งให้ 3 ครั้ง (คำนวณเป็นปริมาณฟ้าทะลายโจร 40 มก./วัน) เป็นเวลานาน 24 วัน พบว่าในวันที่ 5 ผู้ป่วยมีความอยากอาหารเพิ่มขึ้นและสามารถรับประทานอาหารได้เป็นปกติภายใน 24 วัน ผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) อุณหภูมิร่างกายลดลงเป็นปกติในวันที่ 7 ปัสสาวะมีสีเป็นปกติภายในสัปดาห์ที่ 3 และตาขาวมีสีเป็นปกติภายใน 24 วัน ในผู้ป่วย 18 ราย (ร้อยละ 90) พบว่าตับที่โตขึ้นมีขนาดลดลงภายใน 24 วัน เมื่อตรวจการทำงานของตับในวันที่ 24 ของการรักษา พบว่าผู้ป่วยทุกราย (ร้อยละ 100) มีค่าการทำงานของตับ (SGOT, SGPT, ALP และบิลิรูบิน) ลดลงจนเป็นปกติ[25]

4. ขมิ้นชัน (Turmeric) มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Curcuma longa* Linn. เป็นพืชที่อยู่วงศ์เดียวกับขิง (Zingiberaceae) เหง้าขมิ้นชันเป็นสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งที่จัดอยู่ในบัญชียาจากสมุนไพรตามประกาศของคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ (ฉบับที่ 4) พ.ศ. 2554 โดยระบุข้อบ่งใช้เป็นยาบรรเทาอาการแน่นจุกเสียด ท้องอืด ท้องเฟ้อ มีขนาดรับประทานครั้งละ 500 มิลลิกรัม - 1 กรัม (ผงเหง้าขมิ้นชัน) วันละ 4 ครั้งหลังอาหารและก่อนนอน และยังมีสรรพคุณในการรักษาโรคแผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer) ได้ โดยใช้ขนาดรักษาเดียวกัน องค์ประกอบทางเคมีในเหง้าขมิ้นชันเป็นกลุ่มสารที่มีชื่อว่า curcuminoids ที่สำคัญ ได้แก่ curcumin, demethoxycurcumin และ bis-demethoxycurcumin (รูปที่ 1) ซึ่งสารเหล่านี้เป็นสารที่มีสีเหลือง โดย curcumin จะเป็นองค์ประกอบหลักที่มีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาหลายประการ ได้แก่ ต้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ ต้านการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) ต้านเชื้อจุลินทรีย์ (antimicrobial) ลดระดับน้ำตาลในเลือด (hypoglycemia) และลดระดับคลอเลสเตอรอลในเลือด (hypocholesteremia) เป็นต้น[26]

สำหรับคุณสมบัติการปกป้องเซลล์ตับของขมิ้นชัน พบว่าสารสกัดน้ำของขมิ้นชันมีฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในหลอดทดลองได้ โดยสามารถยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเชื้อไวรัส (HBV replication) และไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ตับ[27] การศึกษาผลการปกป้องเซลล์ตับจากการถูกทำลายโดยคาร์บอนเตตราคลอไรด์ในหนูทดลอง พบว่าการป้อนสารสกัดน้ำของขมิ้นชันให้กับหนูทดลอง ในขนาด 50 มก./กก. เป็นเวลา 15 วัน สามารถลดระดับ SGOT, SGPT และบิลิรูบินที่เพิ่มขึ้นจากการเหนี่ยวนำของคาร์บอนเตตราคลอไรด์ให้อยู่ในระดับปกติได้[28] สำหรับผลการปกป้องเซลล์ตับจากการถูกทำลายโดยยาพาราเซตามอล พบว่าผงขมิ้นชันและสารสกัดแอลกอฮอล์ของขมิ้นชันสามารถลดความเป็นพิษต่อตับที่เกิดจากพาราเซตามอลลงได้ โดยลดการเกิดปฏิกิริยาเปอร์ออกซิเดชันของไขมันที่เป็นส่วนประกอบในเยื่อหุ้มเซลล์ตับ (hepatocyte membrane lipid peroxidation)[29,30] นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่าสาร curcumin ซึ่งเป็นองค์ประกอบหลักในขมิ้นชันสามารถลดการสะสมไขมันในตับที่เป็นผลมาจากแอลกอฮอล์ ปกป้องเซลล์ตับจากการถูกทำลายโดยคาร์บอนเตตราคลอไรด์ กาแลคโตซามีน (D-galactosamine) และไดเอธิลไนโตรซามีน (diethylnitrosamine) ได้[26] และสาร curcumin ยังสามารถป้องกันการเกิดพังผืดที่ตับ โดยยับยั้งการเพิ่มจำนวนของเซลล์ตับที่ทำหน้าที่สร้างเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (hepatic stellate cell proliferation) และเหนี่ยวนำให้เซลล์ตับที่มีลักษณะผิดปกติเข้าสู่กระบวนการตายของเซลล์ (apoptosis)[31]

การศึกษาทางคลินิกในผู้ป่วยวัณโรค (จำนวน 528 ราย) ที่ได้รับการรักษาด้วยสูตรยา isoniazid, rifampicin, pyrazinamide และ ethambutol เป็นเวลา 2 เดือน ตามด้วย isoniazid, rifampicin และ ethambutol อีก 4 เดือน พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสูตรยาสมุนไพร (สารสกัดขมิ้นชันและสารสกัดบอระเพ็ดอย่างละ 1 กรัม/วัน) ร่วมด้วยตลอดระยะเวลาการรักษา 4 เดือน มีจำนวนผู้ป่วย 2 รายจาก 316 รายที่เกิดความเป็นพิษต่อตับซึ่งเป็นอัตราส่วนที่น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับสมุนไพร (จำนวนผู้ป่วย 27 รายจาก 192 รายที่เกิดความเป็นพิษต่อตับ) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่พบอาการข้างเคียงและความเป็นพิษจากสมุนไพรตลอดระยะเวลาของการรักษา[32]

นอกจากสมุนไพรดังกล่าวข้างต้นแล้วยังมีสมุนไพรอีกหลายชนิดที่มีรายงานว่ามีคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับได้ (*in vitro* model) สมุนไพรเหล่านี้มีสารที่เป็นองค์ประกอบทางเคมีหลายชนิดที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่สามารถนำมาศึกษาและพัฒนาต่อเพื่อนำมาใช้ในการส่งเสริมสุขภาพ ป้องกันและรักษาโรคที่เกิดกับตับได้ (ตารางที่ 1)[5,33]

ตารางที่ 1 รายชื่อสมุนไพรที่มีคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับ

ชื่อทั่วไป	ชื่อวิทยาศาสตร์	ชื่อวงศ์	ส่วนที่นำมาใช้	สารออกฤทธิ์
กระเทียม	*Allium sativum*	Liliaceae	หัว	Allicins, allin
สะเดา	*Azadirachta indica*	Meliaceae	ทั้งต้น	Azadirachtin, margolone
ผักเบี้ยหิน	*Boerrhavia diffusa*	Nyctaginaceae	ทั้งต้น	Punarnavine
กะเม็ง	*Eclipta alba*	Asteraceae	ใบและดอก	Wedelolactone
บัตเตอร์นัท	*Juglane cinera*	Juglandaceae	เปลือกต้น	Juglone
ลูกใต้ใบ	*Phyllanthus amarus*	Euphorbiaceae	ทั้งต้น	Phyllanthin
มะขามป้อมดิน	*Phyllanthus niruri*	Euphorbiaceae	ทั้งต้น	Phyllanthin, niranthin
มะขามป้อม	*Phyllanthus emblica*	Euphorbiaceae	ผล	Sesquiterpene lactone
มะแว้งนก	*Solanum nigrum*	Solanaceae	ผล	Steroidal components
สมอพิเภก	*Terminalia belerica*	Combretaceae	ผล	3,4,5-trihydroxybenzoic acid
หูกวาง	*Terminalia catappa*	Combretaceae	ใบ	Corilagin
บอระเพ็ด	*Tinospora crispa*	Menispermaceae	ทั้งต้น	Tinosporin

สรุป

ปัจจุบันการรักษาโรคที่เกิดกับตับ เช่น โรคตับจากแอล-กอฮอล์ โรคไขมันในตับ และโรคมะเร็งตับปฐมภูมิ ยังไม่มียาที่ใช้รักษาโดยตรง แต่เป็นการหยุดยั้งไม่ให้มีการทำลายเซลล์ตับเพิ่มขึ้นเท่านั้น โดยการหยุดหรือป้องกันการได้รับสารที่เป็นพิษต่อตับ การปรับพฤติกรรมการบริโภค การออกกำลังกาย การทำลายเซลล์มะเร็งและการผ่าตัดเปลี่ยนตับ เป็นต้น สมุนไพรจึงเป็นตัวเลือกที่น่าสนใจในการศึกษาเพื่อพัฒนาเป็นยารักษาโรคตับได้ ตัวอย่างสมุนไพรที่ได้รับการพัฒนาเป็นยาแผนปัจจุบันเพื่อใช้ในการรักษาแบบประคับประคองในผู้ป่วยที่เป็นโรคเกี่ยวกับตับ ได้แก่ Milk Thistle นอกจากนี้ยังมีสมุนไพรที่มีข้อมูลการศึกษาวิจัยถึงคุณสมบัติในการปกป้องเซลล์ตับตั้งแต่การศึกษาในระดับเซลล์ ในสัตว์ทดลอง และการศึกษาทางคลินิก ได้แก่ ชะเอมเทศ ฟ้าทะลายโจร และขมิ้นชัน ซึ่งสมุนไพรเหล่านี้เป็นสมุนไพรที่มีแนวโน้มที่สามารถจะนำไปพัฒนาต่อเพื่อใช้เป็นยารักษาโรคตับได้ในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. Kullavanijaya P, Tangkijvanich P, Poovorawan Y. Current status of infection-related gastrointestinal and hepatobiliary diseases in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1999; 30: 96-105.
2. Komolmit P, Nivatvongs S, Sritangsirikul S. Knowing liver disease: knowing liver transplant. 2nd ed. Bangkok: Liver Transplant Center, King Chulalongkorn Menorial Hospital; 2007. p. 35-47. (In Thai)
3. Pradhan SC, Girish C. Hepatoprotective herbal drugs, silymarin from experimental pharmacology to clinical medicine. Indian J Med Res 2006; 124: 491-504.
4. Polyak SJ, Morishima C, Lohmann V, Pal S, Lee DY, Liu Y, et al. Identification of hepatoprotective flavonolignans from silymarin. Proc Natl Acad Sci 2010; 107: 5995-9.

5. Kashaw V, Nema AK, Agarwal A. Hepatoprotective prospective of herbal drugs and their vesicular carriers – a review. Int J Res Pharm Biomed Sci 2011; 2: 360-74.
6. Dixit N, Baboota S, Hohli K, Ahmad S, Ali J. Silymarin: a review of pharmacological aspects and bioavailability enhancement approaches. Indian J Pharmacol 2007; 39: 172-9.
7. Kren V, Ulrichová J, Kosina P, Stevenson D, Sedmera P, Prikrylová V, et al. Chemoenzymatic preparation of silybin β-glucuronides and their biological evaluation. Drug Metab Dispos 2000; 28: 1513-7.
8. Salmi HA, Sarna S. Effect of silymarin on chemical, functional and morphological alterations of the liver. A double-blind controlled study. Scand J Gastroenterol 1982; 17: 517-21.
9. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J Hepatol 1989; 9: 105-13.
10. Allain H, Schück S, Lebreton S, Strenge-Hesse A, Braun W, Gandon JM, et al. Aminotransferase levels ans silymarin in *de novo* tacrine-treated patients with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 181-5.
11. Stickel F, Schuppan D. Herbal medicine in the treatment of liver diseases. Dig Liver Dis 2007; 39: 293-304.
12. Kumar SV, Sanjeev T, Ajay S, Kurmar SP, Anil S. A review on hepatoprotective activity of medicinal plants. IJARPB 2012; 1: 31-8.
13. Malhotra S, Singh AP. Hepatoprotective natural products. Ethnobotanical leaflets 12. Available at : http://www.ethnoleaflets.com/leaflets/hepato.htm. Retrieved March 23, 2012.
14. Chaudhary GD, Kamboj P, Singh I, Kalia AN. Herbs as liver savers- A review. Indian J Nat Prod Resour 2010; 1: 397-408.
15. van Rossum TG, Vulto AG, de Man RA, Brouwer JT, Schalm SW. Review article: glycyrrhizin as a potential treatment for chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 1998; 12: 199-205.
16. van Rossum TGJ, Vulto AG, Hop WC, Brouwer JT, Niesters HG, Schalm SW. Intravenous glycyrrhizin for the treatment of chronic hepatitis C: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase I/II trial. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14: 1093-9.
17. Hayashi J, Kajiyama W, Noguchi A, Nakashima K, Hirata M, Hayashi S, et al. Glycyrrhizin withdrawal followed by human lymphoblastoid interferon in the treatment of chronic hepatitis B. Gastroenterol Jpn 1991; 26: 742-6.
18. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. Cancer 1997; 79: 1494-500.
19. Vetriselvan S, Subasini U, Rajamanickam CV, Thirumurugu S. Hepatoprotective activity of *Andrographis paniculata* in ethanol induced hepatotoxicity in albino wistar rats. Pharmacie Globale (IJCP) 2011; 2: 1-4.
20. Vetriselvan S, Rajamanickam V, Muthappan M, Gnanasekaran D, Chellappann DK. Hepatoprotective effects of aqueous extract of *Andrographis paniculata* against CCl_4 induced hepatotoxicity in albino wistar rats. Asian J Pharm Clin Res 2011; 4: 93-4.
21. Vetriselvan S, Rajamanickam V, Subasini PD, Arun G. Comparative evaluation of hepatoprotective activity of *Andrographis paniculata* and Silymarin in ethanol induced hepatotoxicity in albino wistar rats. Der Pharmacia Letter 2010; 2: 52-9.
22. Nagalekshmi R, Menon A, Chandrasekharan DK, Nair CK. Hepatoprotective activity of *Andrographis paniculata* and *Swertia Chirayita*. Food Chem Toxicol 2011; 49: 3367-73.
23. Jain DC, Gupta MM, Saxena S, Kumar S. LC analysis of hepatoprotective diterpenoids from *Andrographis paniculata*. J Pharm Biomed Anal 2000; 22: 705-9.

24. Maiti K, Mukherjee K, Murugan V, Saha BP, Mukherjee PK. Enhancing bioavailability and hepatoprotective activity of andrographolide from *Andrographis paniculata*, a well-known medicinal food, through its herbosome. J Sci Food Agric 2010; 90: 43-51.
25. Chturvedi GN, Tomar GS, Tiwari SK, Singh KP. Clinical studies on Kalmegh (*Andrographis paniculata* nees) in infective hepatitis. Anc Sci Life 1983; 2: 208-15.
26. Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK. Turmeric and curcumin: biological actions and medicinal applications. Curr Sci India 2004; 87: 44-53.
27. Kim HJ, Yoo HS, Kim JC, Park CS, Choi MS, Kim M, et al. Antiviral effect of *Curcuma longa* Linn extract against hepatitis B virus replication. J Ethnopharmacol 2009; 124: 189-96.
28. Sengupta M, Sharma GD, Chakraborty B. Hepatoprotective and immunomodulatory properties of aqueous extract of *Curcuma longa* in carbon tetra chloride intoxicated Swiss albino mice. Asian Pac J Trop Biomed 2011; 1: 193-9.
29. Paolinelli ST, Reen R, Moraes-Santos T. *Curcuma longa* ingestion protects *in vitro* hepatocyte membrane peroxidation. Braz J Pharm Sci 2006; 42: 429-35.
30. Kalantari H, Khorsandi LS, Taherimobarakeh M. The protective effect of the *Curcuma longa* extract on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. JJNPP 2007; 2: 7-12.
31. Luk JM, Wang X, Liu P, Wong KF, Chan KL, Tong Y, et al. Traditional Chinese herbal medicines for treatment of liver fibrosis and cancer: from laboratory discovery to clinical evaluation. Liver Int 2007; 27: 879-90.
32. Adhvaryu MR, Reddy NM, Vakharia BC. Prevention of hepatotoxicity due to antituberculosis treatment: a novel integrative approach. World J Gastroenterol 2008; 14: 4753-62.
33. Adewusi EA, Afolayan AJ. A review of natural products with hepatoprotective activity. J Med Plant Res 2010; 4: 1318-34.