ฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูขาวและกระต่าย

นางสาว ขวัญตา โอสถานุกูล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาสหสาขาสรีรวิทยา
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2529

ISBN 974-567-104-5

011892

CARDIOVASCULAR EFFECTS OF ANCISTROTECTORINE IN RATS AND RABBITS

MISS KWANTA OSATHANUKUL, 1959-

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science

Interdepartment of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1986

ISBN 974-567-104-5

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ของแอนชิสโตรเทคโตรีนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูขาวและกระต่าย
โดย	นางสาว ขวัญตา โอสถานุกูล
สหสาขา	สรีรวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สุดทรวง

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(ศาสตราจารย์ ดร. ฉาวร วัชราภัย)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ พญ. ทวินศรี วรวรรณ)

..... อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ นิจศิริ เรืองรังษี)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สุดทรวง)

..... กรรมการ

(รองศาสตราจารย์ ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูขาวและกระต่าย

ชื่อนิสิต นางสาว ขวัญตา โอสถานุกูล

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สุดทรวง

สหสาขา สรีรวิทยา

ปีการศึกษา 2529

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทคัดย่อ

แอนซิสโตรเทคโตรีนเป็นอัลคาลอยด์ในกลุ่มของ naphthalene-isoquinoline ชนิดใหม่ที่สกัดได้จากใบของต้นค้อนหมาแดง จากผลการศึกษาฤทธิ์ของสารนี้ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูขาวและกระต่ายที่สลบ และหัวใจห้องบนทั้งซ้ายและขวาของหนูขาวที่แยกออกมา พบว่าอัลคาลอยด์นี้มีฤทธิ์ลดความดันเลือดในหนูขาว (ปริมาณสารที่ใช้ 0.3, 0.6, 1.2 และ 2.4 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) และกระต่าย (ปริมาณสารที่ใช้ 0.5, 1 และ 2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ได้ตามขนาดของสารที่ให้ในขณะที่อัตราการเต้นของหัวใจลดลงเพียงเล็กน้อย (ลดลงสูงสุดเพียง 2.06 $\pm$ 1.9%) ฤทธิ์ในการลดความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจจะเห็นชัดเจนทันทีหลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรีน 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมในหนูขาว แอนซิสโตร-เทคโตรีน (9.5×10^{-6} และ 2.5×10^{-5} โมล) สามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่กระตุ้นด้วยฟีนิลเลฟรินใน cumulative dose ($2 \times 10^{-7} - 7 \times 10^{-6}$ โมล) แบบ non-competitive และแอนซิสโตรเทคโตรีน (1.9×10^{-5}, 3.8×10^{-5} และ 7.6×10^{-5} โมล) ยังสามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่ายที่กระตุ้นด้วยแคลเซียมคลอไรด์ใน cumulative dose ($6.3 \times 10^{-6} - 3.6 \times 10^{-4}$ โมล) ในสารละลายดีโปลาไรด์ ด้วยโปแตสเซียม (100 มิลลิโมล) ที่ปราศจากแคลเซียมได้ 2 ลักษณะ คือ ในสารปริมาณต่ำจะยับยั้งการหดเกร็งแบบ competitive และสารในปริมาณสูงจะยับยั้งการหดเกร็งแบบ non-competitive และเมื่อนำมาศึกษาฤทธิ์ของอัลคาลอยด์

นี้ต่อหัวใจห้องบนของหนูขาวที่แยกออกมา พบว่าแอนซิสโตรเทคโตรีน (4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมล) สามารถลดอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ (โดยลดอัตราการเต้นได้มากกว่าแรงบีบตัว) พร้อมทั้งพบการเต้นผิดจังหวะของหัวใจ ที่เกิดจากฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนในการลดการนำกระแสประสาทของกล้ามเนื้อหัวใจ ซึ่งสามารถแก้ไขได้ด้วยการให้แคลเซียมคลอไรด์ (0.6 มิลลิโมล) จากการทดลองที่ให้สาร (2 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) เพื่อดูผลต่อความดันเลือด และคลื่นไฟฟ้าหัวใจของกระต่ายที่สลบ พบว่าในขณะที่ความดันเลือดลดลงอย่างชัดเจน ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของคลื่นไฟฟ้าหัวใจ นอกจาก PR interval ที่ยาวขึ้นเล็กน้อย (ยาวขึ้นสูงสุดประมาณ $5.33 \pm 1.3\%$) ในช่วงเวลาสั้น ๆ ประมาณ 3 นาทีแล้วหายไป ดังนั้นอาจกล่าวได้ว่าการลดความดันเลือดของแอนซิสโตรเทคโตรีนอาจเกิดจากการขยายตัวของหลอดเลือดเป็นสำคัญ ร่วมกับการลดอัตราการเต้น และยับยั้งรีเฟลกซ์ที่ทำให้เกิดการเพิ่มของอัตราการเต้นของหัวใจ ในขณะที่มีผลในการลดแรงบีบตัวของหัวใจบ้าง ในการศึกษาฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีน (4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} และ 1.9×10^{-5} โมล) ร่วมกับโปรปรานอรัล (0.15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) ต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจหนูขาวที่แยกออกมา และในการทดลองที่ให้สารนี้ (2.4 ไมโครกรัมต่อกิโลกรัม) ร่วมกับโปรปรานอรัล (0.5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ต่อความดันเลือดในหนูขาวเช่นกัน ไม่พบการเสริมฤทธิ์กันของการให้สารทั้ง 2 ร่วมกัน

Thesis Title	Cardiovascular Effects of Ancistrotectorine in Rats and Rabbits
Name	Miss Kwanta Osathanukul
Thesis Advisor	Associate Profressor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph. D.
Thesis Co-Advisor	Associate Profressor Ratree Sudsuang, Ph. D.
Interdepartment	Physiology
Academic Year	1986

ABSTRACT

Ancistrotectorine, a new naphthalene-isoquinoline alkoloid, was isolated from the leaves of Thai native plant, *Ancistrocladus tectorius* (Lour.) Merr. The effects of alkoloid on cardiovascular system have been studied in anesthetized rats, rabbits and on isolated right & left rat atrias. Hypotensive effect was observed on anesthetized rats (dose : 0.3, 0.6, 1.2 and 2.4 mg/kg) and rabbits (dose : 0.5, 1 and 2 mg/kg) in dose-dependent manner, whereas there was slightly decreasing in heart rate (maximum decreased rate was 2.06 $\pm$ 1.9%). Intravenous administered of 10 mg/kg ancistrotectorine in anesthetized rats produced an initial short fall in blood pressure and heart rate. Ancistrotectorine (9.5×10^{-6} and 2.5×10^{-5} M) could relax the isolated rat thoracic aortic strips which were induced contraction by cumulative dose of L-phenylephrine (2×10^{-7} - 7×10^{-6} M) in non-competitive inhibition and ancistrotectorine (1.9×10^{-5}, 3.8×10^{-5} and 7.6×10^{-5} M) could relax the rabbit thoracic aortic strips which were

precontracted by cumulative dose of calciumchloride (6.3×10^{-6} - 3.6×10^{-4} M) in high potassium (100 mM) free calcium depolarizing solution in 2 characters, competitive inhibition at low dose and non-competitive inhibition at high dose. Further tests were also performed on isolated rat's atria to study the alkoloid's effect (4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} and 1.9×10^{-5} M) on cardiac performance. Negative chronotropic and negative inotropic responses had been demonstrated (this effect was more pronounced on inotropic than chronotropic). Arrhythmic responses, which were induced by negative dromotropic effect of ancistrotectorine, had been also demonstrated. Arrhythmia was improved by adding calcium chloride (0.6 mM). So as to determine the alkoloid's effects (2 mg/kg) on blood pressure and electrocardiography, it was experimented upon anesthetized rabbits. Hypotensive effect was observed whereas there was no effect on electrocardiogram except slightly prolongation of PR interval (maximum prolongation about 5.33 ± 1.3 %) about 3 minutes. These data were interpreted to suggest that hypotensive effect of ancistrotectorine mainly due to decreasing in systemic vascular resistance, negative inotropic effect, inhibiting cardiovascular reflex which increased the rate, and partly in a negative chronotropic effect. In addition to study the effect on cardiac performance in isolated rat atria of ancistrotectorine (4.7×10^{-6}, 9.5×10^{-6} and 1.9×10^{-5} M) with propranolol (0.15 µg/ml) and the effect of ancistrotectorine (2.4 mg/kg) with propranolol (0.5 mg/kg) on blood pressure, it was shown that propranolol did not potentiate the alkoloid's effect.

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์เป็นอย่างยิ่ง ที่ได้กรุณาให้คำแนะนำ และให้ความช่วยเหลือในทุก ๆ ด้าน ทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จได้ด้วยดี กราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์นิจศิริ เรืองรังษีที่ได้กรุณาสกัดสารแอนซิสโตร-เทคโตรีนสำหรับใช้ในงานวิจัย

กราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์แพทย์หญิงทวินศรี วรวรรณ ที่ได้กรุณาเป็นประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์, รองศาสตราจารย์ ดร. ราตรี สุดทรวง และรองศาสตราจารย์ ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร ที่ได้กรุณาเป็นกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และสภาวิจัยแห่งชาติที่ให้การสนับสนุนการวิจัยนี้ รวมทั้ง ภาควิชาเภสัชวิทยา และภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความช่วยเหลือและความสะดวกต่าง ๆ ในงานวิจัย

ท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณบิดา-มารดา ซึ่งให้การสนับสนุนและกำลังใจเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... จ

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ช

กิตติกรรมประกาศ ..... ฌ

รายการตารางประกอบ ..... ฏ

รายการภาพประกอบ ..... ฑ

คำย่อ ..... ต

บทที่

1. บทนำ 1

2. อุปกรณ์ และวิธีการ 7

1. สัตว์ทดลอง เครื่องมือ และสารทดลอง 7

1.1 สัตว์ทดลอง 7

1.2 เครื่องมือ 7

1.3 สารทดลอง 8

1.4 การให้สารทดลอง 8

2. วิธีการ 8

2.1 ศึกษาผลต่อความดันเลือดในหนูขาว 8

2.2 ศึกษาผลต่อความดันเลือดและคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกระต่าย (Electrocardiography, ECG.) 9

2.3 ศึกษาผลต่อแรงตึงของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่แยกออกมา 10

หน้า

2.4 ศึกษาผลต่อแรงตึงของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่แยกออกมา 12
2.5 ศึกษาผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนของหนูขาวที่แยกออกมา 12
2.6 ศึกษาผลต่อความสามารถในการนำกระแสประสาทของกล้ามเนื้อหัวใจในหนูขาว (Dromotropic effect) 12
2.7 ศึกษาผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจของแอนซิสโตรเทคโตรีนที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัล 14
3. การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ 14

3. ผลการวิจัย 15
1. ฤทธิ์ของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อความดันเลือด 15
1.1 ผลต่อความดันเลือดในหนูขาว 15
1.2 ผลต่อความดันเลือดในกระต่าย 24
2. ผลต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยสารเคมีชนิดต่าง ๆ 27
2.1 ผลต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงในหนูขาว 27
2.2 ผลต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงในกระต่าย 27
3. ผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนของหนูขาวที่แยกออกมา 30
3.1 ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวา 30
3.2 ผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย 33
3.3 ผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัล 33
3.4 ผลต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัล 37

หน้า

3.5 ผลต่อความสามารถในการนำกระแสประสาทของ
กล้ามเนื้อหัวใจในหนูขาว 37
4. ผลต่อการนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจในกระต่าย 39

4. อภิปรายและสรุปผลการทดลอง 42

เอกสารอ้างอิง 53

ประวัติ 60

รายการตารางประกอบ

หน้า

ตารางที่

1 แสดงส่วนประกอบของสารละลายเครบ (Kreb) 13

2 แสดงส่วนประกอบของสารละลายลอค (Lock) 13

รายการภาพประกอบ

หน้า

ภาพที่

1 ต้นไม้ "ค้อนหมาแดง" [*Ancistrocladus tectorius* (Lour.) Merr.] 2

2 สูตรทางเคมีของ Ancistrotectorine 4

3 รูป organ bath 11

4 แสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อความดันเลือดของหนูขาว เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม 16

5 แสดงผลต่อความดันเลือดของหนูขาวหลังจากฉีดแอนซิสโตรเทคโตรีนเข้าทางหลอดเลือดดำ 17

6 กราฟแสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคของหนูขาวตามขนาดของสารและเวลาที่ทำการทดลอง 18

7 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการลดความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจภายหลังจากการให้สาร 10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของหนูขาว ... 20

8 กราฟแสดงผลร้อยละของความแตกต่างของแอนซิสโตรเทคโตรีน (10 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม) ต่ออัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคของหนูขาว 21

9 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนที่ให้ร่วมกับโปรปรานอรัลต่อความดันเลือดของหนูขาว 22

ภาพที่ หน้า

10 กราฟแสดงผลร้อยละของความเปลี่ยนแปลงของอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคที่เกิดขึ้นหลังจากการให้แอนซิสโตรเทคโตรีนร่วมกับโปรปรานอรัล 23

11 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อความดันเลือดของกระต่าย 25

12 กราฟแสดงผลร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจ, ความดันซิสโตลิค และความดันไดแอสโตลิคของกระต่ายตามขนาดของสารและเวลาที่ทำการทดลอง 26

13 กราฟแสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการลดการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว ที่ถูกกระตุ้นด้วยฟีนิลเสฟรีนในลักษณะ cumulative dose 28

14 กราฟแสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่าย ที่กระตุ้นการหดเกร็งด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลายดีโปลาไรด์ด้วยโปแตสเซียม 29

15 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนในการลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาวที่แยกออกมา 31

16 กราฟแสดงผลร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว (ที่แยกออกมา) ที่เกิดขึ้นตามขนาดของสารและเวลาที่ทำการทดลอง 32

17 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรีนในการลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่แยกออกมา 34

18 กราฟแสดงผลร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว (ที่แยกออกมา) ที่เกิดขึ้นตามขนาดของสารและเวลาที่ทำการทดลอง 35

ภาพที่ หน้า

19 กราฟแสดงผลร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาของหนูขาว (ที่แยกออกมา) หลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรินร่วมกับโปรปรานอรัล 36

20 กราฟแสดงผลร้อยละของการเปลี่ยนแปลงในแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาว (ที่แยกออกมา) หลังจากให้แอนซิสโตรเทคโตรินร่วมกับโปรปรานอรัล 38

21 กราฟแสดงผลของแอนซิสโตรเทคโตรินต่อการลดการนำกระแสประสาทของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่แยกออกมา 40

22 ผลของแอนซิสโตรเทคโตรินต่อความดันเลือดและคลื่นไฟฟ้าหัวใจของกระต่าย 41

คำย่อ

Ancis	=	Ancistrotectorine
Ca^{2+}	=	calcium ion
i.u.	=	international unit
kg	=	kilogram
L-phen	=	L-phenylephrine
mg	=	milligram
mm Hg	=	millimetre mercury
mM	=	millimolar
M	=	Molar
% Max	=	per cent maximum
µg	=	microgram