

ผลของว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa* ROXB.) ต่อการทำงานและการเปลี่ยนแปลงทาง
พยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงใหญ่ในหนูขาวที่ถูกผ่าตัดครึ่งไข่ออก

นางสาว ฉัตรภรณ์ ชิมฉันท

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา (สหสาขาวิชา)

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2549

ISBN 974-14-2654-2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**EFFECTS OF *CURCUMA COMOSA* ROXB. ON FUNCTIONAL
AND PATHOLOGICAL CHANGES OF AORTA IN
OVARIECTOMIZED RATS**

Miss Chattraporn Simchun

**A Thesis Submitted in Partial Fullfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science Program in Pharmacology**

(Interdisciplinary Program)

Graduated School

Chulalongkorn University

Acedemic Year 2006

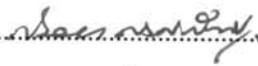
ISBN 974-14-2654-2

Copyright of Chulalongkorn University


490027

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa* ROXB.) ต่อการ
ทำงานและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดง
ใหญ่ในหนูขาวที่ถูกผ่าตัดครึ่งไข่ออก
โดย นางสาว ฉัตรภรณ์ ชิมฉันท์
สาขาวิชา เกษตรวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง สมลักษณ์ พวงชมพู

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็น
ส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

.....  คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ม.ร.ว. กัลยา ดิงศักดิ์ทิพย์)

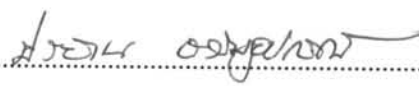
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

.....  ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรีย์ เจียรนงมงคล)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษา
(รองศาสตราจารย์ ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์)

.....  อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สัตวแพทย์หญิง สมลักษณ์ พวงชมพู)


.....  กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ โสภิต ธรรมอารี)


.....  กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ)

ฉัตรารณณ์ ชิมฉันทน์ : ผลของว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa* ROXB.) ต่อการทำงานและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงใหญ่ในหนูขาวที่ถูกผ่าตัดครึ่งไข่ออก (EFFECTS OF *CURCUMA COMOSA* ROXB. ON FUNCTIONAL AND PATHOLOGICAL CHANGES OF AORTA IN OVARIECTOMIZED RATS) อ. ที่ปรึกษา: รศ. ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. สพ. ญ. สมลักษณ์ พวงชมพู 121 หน้า. ISBN 974-14-2654-2.

ว่านชักมดลูก (*Curcuma comosa* Roxb.) เป็นสมุนไพรพื้นบ้านของประเทศไทยที่สามารถออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนและลดไขมันในเลือดได้ การศึกษานี้จึงมุ่งเน้นศึกษาผลของว่านชักมดลูกต่อการทำงานและการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดแดงใหญ่ในหนูขาวที่ถูกผ่าตัดครึ่งไข่ออก ทำการศึกษาในหนูขาวเพศเมียพันธุ์ Sprague-Dawley ที่แบ่งเป็น 6 กลุ่มโดยการสุ่ม กลุ่มแรกถึงกลุ่มที่ 5 จะถูกผ่าตัดครึ่งไข่ออก ส่วนกลุ่มที่ 6 จะถูกผ่าตัดหลอดเลือด หลังจากนั้น 3 สัปดาห์ เริ่มการทดลองให้ยาโดยที่หนูกลุ่มที่ 1 และกลุ่มที่ 6 เป็นกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำมันข้าวโพดทดแทนโดยฉีดเข้าบริเวณใต้ผิวหนัง ขนาด 1 มล./กก./วัน กลุ่มที่ 2 จะได้รับเอสตราไดโอด วาเลอเรต ฉีดเข้าใต้ผิวหนังในขนาด 300 มก.ก./กก./วัน กลุ่มที่ 3, 4 และ 5 จะได้รับสารสกัดว่านชักมดลูกขนาด 100, 250 และ 500 มก./กก./วัน ตามลำดับ หลังจากทำการทดลองเป็นเวลา 28 วัน ทำการเก็บตัวอย่างเลือดเพื่อนำไปวิเคราะห์หาระดับคอเลสเตอรอลทั้งหมด, ไตรกลีเซอไรด์และคอเลสเตอรอลชนิดดี ส่วนหลอดเลือดแดงใหญ่จะนำไปศึกษาการทำงานและพยาธิสภาพ จากผลการทดลองพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของค่าคอเลสเตอรอลทั้งหมดและคอเลสเตอรอลชนิดดีในกลุ่มที่ถูกผ่าตัดครึ่งไข่ออกแต่สารสกัดว่านชักมดลูกในขนาด 100 และ 250 มก. ทำให้ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือดลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลการทำงานของหลอดเลือดพบว่าไม่มีความแตกต่างในการหดตัวเมื่อทดสอบด้วย norepinephrine และการคลายตัวแบบไม่อาศัยการทำงานของเยื่อหลอดเลือด เมื่อทดสอบด้วย sodium nitroprusside แต่พบว่ากลุ่มที่ได้รับสารสกัดว่านชักมดลูกทั้ง 3 ขนาด และกลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนมีแนวโน้มว่าการคลายตัวของหลอดเลือดแบบอาศัยการทำงานของเยื่อหลอดเลือดเมื่อทดสอบด้วย acetylcholine นั้นดีขึ้นได้นอกจากนี้กลุ่มที่ได้รับสารสกัดว่านชักมดลูกและกลุ่มที่ได้รับเอสโตรเจนมีลักษณะทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ถูกตัดครึ่งไข่ออก และไม่พบกลุ่มก้อนไขมันและเซลล์เม็ดเลือดขาวแทรกตัวอยู่ในเซลล์ของหลอดเลือด ผลการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าว่านชักมดลูกมีผลดีต่อระบบหลอดเลือดในสัตว์ทดลองที่ขาดเอสโตรเจนเนื่องจากการผ่าตัดครึ่งไข่ออก โดยไปลดระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด และทำให้การทำงานและพยาธิสภาพภายในเซลล์ของหลอดเลือดดีขึ้น

สาขาวิชา.....เภสัชวิทยา.....ลายมือชื่อ.....ฉัตรารณณ์ ชิมฉันทน์.....

ปีการศึกษา.....2549.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....

4789071020 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD: *CURCUMA COMOSA* / ENDOTHELIUM / OVARIECTOMIZED RAT
 CHATTRAPORN SIMCHUN : EFFECTS OF *CURCUMA COMOSA* ROXB.
 ON FUNCTIONAL AND PATHOLOGICAL CHANGES OF AORTA IN
 OVARIECTOMIZED RATS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. SUPATRA
 SRICHAIRAT, Ph.D., THESIS COADVISOR : ASST. PROF. SOMLAK
 POUNGSHOMPOO, 121 pp. ISBN 974-14-2654-2.

Curcuma comosa Roxb. (Wan Chak Mod Luk) is an indigenous herb of Thailand. It has previously been identified as estrogenic-like and lowering-lipid effects. In this study, The effects of *C. comosa* on functional and pathological changes of thoracic aorta in ovariectomized rat were investigated. 60 Female Sprague-Dawley were randomly assigned to six groups. Group 1 to group 5 were bilaterally ovariectomy and group 6 was sham-operated. 3 weeks later, group 1 and group 6 were subcutaneously administered with corn oil as control (OVX+OIL and SHAM+OIL). Group 2 was subcutaneously administered with 300 µg/kg/day estradiol valerate (OVX+E2). The other 3 groups were orally administered with ethanolic extract of 100, 250 and 500 mg/kg/day *C. comosa* respectively. After 4 weeks, The blood samples were collected for analysis of serum lipid parameters. The isolated thoracic aorta was examined for vascular functional and pathological changes. No significant differences in serum cholesterol and HDL cholesterol in the OVX groups were found, whereas, serum triglycerides was significantly decreased in *C. comosa*-treated groups. There was no significant difference in the norepinephrine-induced vascular contraction in all experiment groups. The endothelium-dependent relaxation to acetylcholine (10^{-9} - 10^{-4} M) was impaired in the OVX+OIL group and restored in *C. comosa*-treated group and estrogen-treated group, whereas, endothelium-independent relaxation to sodium nitroprusside (10^{-9} - 10^{-4} M) was not significantly difference in *C. comosa*-treated group. Normal endothelial cells in *C. comosa*-treated group and estrogen-treated group were observed. In contrast, vessel from the OVX+OIL group showed impaired endothelium. Foam cells and monocytes were found in media layer. These results indicate that *C. comosa* had beneficial effect on cardiovascular system in ovariectomized rats through attenuating impaired function and vascular cells structure.

Field of study :Pharmacology..... Student's signature : *Chattraporn Simchun*

Academic year :2006..... Advisor's signature : *S. Srichai*

Co-advisor's signature : *Somlak Pungshompo*

กิตติกรรมประกาศ

ในการศึกษาวิจัยครั้งนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. สุพัตรา ศรีไชยรัตน์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ สพ. ญ. สมลักษณ์ พวงชมภู อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษา ข้อเสนอแนะ ตลอดจนข้อคิดเห็นต่างๆ ซึ่งเป็นประโยชน์ ในการวิจัยอย่างมากมาโดยตลอด

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. สุรีย์ เจียรณมงคล ที่ได้กรุณามาเป็นประธานกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์ รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปรณ์ และ รองศาสตราจารย์ โสภิต ธรรมอารี ที่ได้กรุณาเป็นกรรมการในการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ รศ. อัจฉรา ธวัชสิน และ น.สพ. ปิยะ ทานประเสริฐ ที่ได้กรุณาให้คำปรึกษาแนะนำในการวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติตลอดจนข้อคิดเห็นต่างๆ ซึ่งเป็นประโยชน์ในการเขียนวิทยานิพนธ์อย่างมาก

ขอขอบพระคุณ นางสาว มณีรัตน์ พัฒนชัย เจ้าหน้าที่วิทยาศาสตร์ประจำภาควิชาเภสัชวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ตลอดจนเจ้าหน้าที่ทุกท่านที่มีความเกี่ยวข้อง ที่ช่วยในการเก็บตัวอย่าง และดูแลสัตว์ทดลองตลอดระยะเวลาที่ผ่านมา

ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้

สุดท้ายนี้ผู้วิจัยใคร่ขอกราบขอบพระคุณบิดามารดา ครู-อาจารย์ ซึ่งให้การสนับสนุนและเป็นกำลังใจตลอดมา และขอขอบพระคุณทุกท่านที่ได้มีส่วนช่วยเหลือให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้สำเร็จได้

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฅ
สารบัญภาพ.....	ฉุ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	ฉุ
บทที่ 1 บทนำ.....	1
บทที่ 2 เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง.....	4
โรคหลอดเลือดและหัวใจ.....	4
กลไกการทำงานของหลอดเลือด.....	5
ความสัมพันธ์ระหว่างฮอร์โมนเอสโตรเจนกับโรคหลอดเลือดและหัวใจ.....	14
ไฟโตเอสโตรเจน.....	21
ความสัมพันธ์ระหว่างไฟโตเอสโตรเจนกับโรคหลอดเลือดและหัวใจ.....	23
ว่านชักมดลูก.....	24
สารประกอบทางเคมีของว่านชักมดลูก.....	25
ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของว่านชักมดลูก.....	28
พิษวิทยาของว่านชักมดลูก.....	32
บทที่ 3 วิธีดำเนินการวิจัย.....	34
อุปกรณ์และสารเคมี.....	34
วิธีดำเนินการทดลอง.....	36
การวิเคราะห์ทางสถิติ.....	41
บทที่ 4 ผลการทดลอง.....	42
1. ผลของน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้นของหนูขาวทั้ง 6 กลุ่ม.....	42
2. ผลการทดสอบระยะตกไข่ของหนูขาว โดยวิธี vaginal smear.....	43
3. ผลของสารสกัดว่านชักมดลูกด้วยเอธานอล ต่อการทำงานของหลอดเลือด.....	44
4. ผลของสารสกัดว่านชักมดลูกต่อการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือด.....	50
5. ผลการตรวจทางชีวเคมี.....	54

	หน้า
บทที่ 5 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง.....	56
รายการอ้างอิง.....	66
ภาคผนวก.....	80
ประวัติผู้เขียนวิทยานิพนธ์.....	121

สารบัญภาพ

ภาพประกอบ	หน้า
1. ส่วนประกอบของหลอดเลือดแดงใหญ่.....	5
2. กลไกการคลายตัวของหลอดเลือดแบบอาศัยเยื่อผนังหลอดเลือด.....	8
3. ควบคุมการคลายตัวของหลอดเลือด โดยกลไกเนื้อเยื่อเรียบผ่านทาง potassium channel.....	11
4. การจับกันระหว่าง myosin กับ actin.....	13
5. การควบคุมปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์โดยกลไกที่แตกต่างกัน.....	14
6. ผลของเอสโตรเจนต่อหลอดเลือดที่ไม่อาศัยการทำงานของยีน.....	19
7. ลักษณะต้นของวุ้นชักมดลูก.....	26
8. ลักษณะเหง้าใต้ดินของวุ้นชักมดลูก.....	26
9. รูปแสดงThoracic aorta ที่ถูกแยกจากกายของหนูขาวเพศเมีย.....	38
10. การแขวนหลอดเลือด Thoracic aorta เข้ากับเครื่องขยายสัญญาณและ organ bath.....	40
11. รูปแสดงเซลล์จาก vaginal smear ที่ย้อมสีด้วย H&E ของหนูกลุ่มที่ไม่ได้ถูกตัดรังไข่ และกลุ่มที่ถูกตัดรังไข่ เป็นระยะเวลา 3 สัปดาห์.....	43
12. กราฟแสดงค่าร้อยละการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ตอบสนองต่อ Norepinephrine.....	45
13. กราฟแสดงค่าร้อยละการคลายตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ตอบสนองต่อ acetylcholine.....	47
14. กราฟแสดงค่าร้อยละการคลายตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ตอบสนองต่อ sodium nitroprusside...	48
15. รูปแสดงพยาธิสภาพของหลอดเลือด thoracic aorta โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ กำลังขยาย 100 เท่า.....	52
16. รูปแสดงพยาธิสภาพของหลอดเลือด thoracic aorta โดยใช้กล้องจุลทรรศน์ กำลังขยาย 400 เท่า.....	53
16. กราฟแสดงค่าเฉลี่ยของปริมาณไขมันในซีรัมของหนูทั้ง 6 กลุ่ม.....	55

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1. ตารางแสดงชนิดของไฟโตเอสโตรเจนและแหล่งที่พบ.....	21
2. ตารางสรุปฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของไฟโตเอสโตรเจนที่มีการศึกษาทางพรีคลินิก.....	22
3. ตารางสรุปฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของไฟโตเอสโตรเจนที่มีการศึกษาทางคลินิก.....	23
4. ตารางแสดงโครงสร้างของสารประกอบที่พบในวุ้นขมิ้นดลูก.....	27
5. ตารางแสดงการให้คะแนนตามระดับพยาธิสภาพของหลอดเลือดที่เกิดขึ้น.....	41
5. ตารางแสดงค่าเฉลี่ยน้ำหนักตัวที่เพิ่มขึ้น(กรัม) ของหนูขาวทั้ง 6 กลุ่มเมื่อเสร็จสิ้นการศึกษา เป็นเวลา 7 สัปดาห์.....	42
6. ตารางแสดงค่าร้อยละการตอบสนองของหลอดเลือดต่อการหดตัวสูงสุดและค่า ED50 ของหนูขาวแต่ละกลุ่ม.....	44
7. ตารางแสดงค่าร้อยละการตอบสนองต่อ acetylcholine ในการทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้สูงสุด และค่า ED50 ของการทำงานหลอดเลือดแดงใหญ่ในหนูขาวแต่ละกลุ่ม.....	49
8. ตารางแสดงค่าร้อยละการตอบสนองต่อ sodium nitroprusside ในการทำให้หลอดเลือดคลายตัว ได้สูงสุดและค่า ED50 ของการทำงานหลอดเลือดแดงใหญ่ในหนูขาวแต่ละ.....	50
9. ตารางแสดงระดับการเกิดพยาธิสภาพของหลอดเลือดในหนูขาวแต่ละกลุ่ม.....	51
10. แสดงค่าทางชีวเคมีในซีรัมและค่า atherogenic index ของหนูทั้ง 6 กลุ่ม.....	54

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AC	adenyl cyclase
ADP	adenosine 5'-monophosphate
ATP	adenosine 5'-triphosphate
Ach	acetylcholine
Ang	angiotensin
Ca ²⁺	calcium ion
cAMP	cyclic adenosine 3'5'-monophosphate
cGMP	cyclic guanosine 3'5'-monophosphate
DAG	diacylglycerol
ECE	endothelin-converting enzyme
EDHF	endothelium-derived hyperpolarizing factor
EE	ethinylestradiol
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
ER	estrogen receptor
ER α	alpha-estrogen receptor
ER β	beta-estrogen receptor
ET	endothelin
IL	interleukin
IP ₃	inositol 1,4,5-triphosphate
iNOS	inducible nitric oxide synthase
K ⁺	potassium ion
LPS	lipopolysaccharide
MAP	mitogen-activated protein
MCP	monocyte adhesion protein
M	molar
Min	minute
MLC	myosin light chain
MLCK	myosin light chain kinase
mL	milliliter

mM	millimolar
mmol	millimole
Na ⁺	sodium ion
NO	nitric oxide
OVX	ovariectomized
PI3	phosphatidylinositol-3
PGI ₂	prostacyclin
PKC	phosphokinase C
THA	2, 4, 6-trihydroxyacetophenone
VSMC	vascular smooth muscle cell
μM	micromolar