5

ฤทธิ์ลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบของสารแอนซิสโตรเทคโตรีน

นางสาวสุวรรณ ภาสุภัทร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาเภสัชวิทยา
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
พ.ศ. 2528

ISBN 974-564-852-3

009199

I18085763

ANTISPASMODIC EFFECTS OF ANCISTROTECTORINE

Miss Suwan Pasupat

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

1985

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบของสารแอนซิสโตรเทคโตรีน
โดย	นางสาวสุวรรณ ภาสุภัทร
ภาควิชา	เภสัชวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จูฑะพงษ์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้นับวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญามหาบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(รองศาสตราจารย์ ดร. สุประดิษฐ์ บุนนาค)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. วิไลลักษม์ อิ่มอุดม)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จูฑะพงษ์)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ นิจศิริ เรืองรังษี)

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ฤทธิ์ลดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบของสารแอนซิสโตรเทคโตรีน

ชื่อนิสิต นางสาวสุวรรณ ภาสุภัทร

อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์

อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จูฑะพงษ์

ภาควิชา เภสัชวิทยา

ปีการศึกษา 2528

บทคัดย่อ

Ancistrotectorine เป็นอัลคาลอยด์ในกลุ่มของ naphthalene-isoquinoline ชนิดใหม่ที่สกัดได้จากใบของต้นไม้ยาไทย ชื่อ "ค้อนหมาแดง" [*Ancistrocladus tectorius* (Lour.) Merr.)] โดยรองศาสตราจารย์ นิจศิริ เรืองรังษี และคณะ ในภาควิชาเภสัชเวท คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย สารนี้เป็น 7, 3'-linked naphthalene-isoquinoline ชนิดที่ 2 ที่เคยพบในธรรมชาติ จากผลการทดลอง ancistrotectorine สามารถลดการหดเกร็งของลำไส้เล็กของกระต่ายและหนูตะเภาที่แยกออกจากสัตว์ทดลองทั้งที่เกิดขึ้นเองและที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย acetylcholine, histamine, 5-hydroxytryptamine, barium chloride, potassium chloride และ calcium chloride Ancistrotectorine สามารถลดการหดเกร็งของมดลูกหนูขาวและหนูตะเภาที่แยกออกจากสัตว์ทดลองทั้งที่เกิดขึ้นเองและที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย oxytocin และ 5-hydroxytryptamine นอกจากนี้ยังสามารถลดการหดเกร็งของลำไส้ในกระต่ายสลบที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย carbachol และสามารถลดการเคลื่อนที่ของผงถ่านในลำไส้ของหนูถีบจักร การลดการหดเกร็งกล้ามเนื้อเรียบของ ancistrotectorine ไม่มีความจำเพาะเจาะจงและมีลักษณะเป็น dose dependent จากผลการทดสอบฤทธิ์เบื้องต้นของสาร ancistrotectorine ดังกล่าว อาจสรุปได้ว่า ancistrotectorine ควรจะออกฤทธิ์โดยตรงต่อขบวนการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กและกล้ามเนื้อมดลูก

Thesis Title Antispasmodic effects of Ancistrotectorine

Name Miss Suwan Pasupat

Thesis Advisor Associate Professor Prasan-Dhumma-Upakorn, Ph.D.

Thesis Co-advisor Associate Professor Prakorn-Chuthapong, Ph.D.

Department Pharmacology

Academic Year 1985

ABSTRACT

Ancistrotectorine is a new member of the naphthalene-isoquinoline series of alkaloids isolated from the leaves of the Thai medicinal plant *Ancistrocladus tectorius* (Lour.) Merr. by Associate Professor Nijsiri Ruangrungsi and CO-worker at the Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University. Ancistrotectorine is the second member of the 7, 3'-linked naphthalene-isoquinoline alkaloid group to be isolated. Ancistrotectorine has antispasmodic activity on rabbits' isolated small intestine and guinea-pigs' isolated ileum. This compound reduces not only the spontaneous contraction but also the contraction induced by acetylcholine, histamine, 5-hydroxytryptamine, barium chloride, potassium chloride and calcium chloride. Ancistrotectorine reduces the spontaneous contraction and also the contraction induced by oxytocin and 5-hydroxytryptamine of rats' and guinea-pigs' uterus. Ancistrotectorine also reduces the contraction of small intestine induced by carbachol in anesthetized rabbits. Ancistrotectorine reduces the movement of charcoal in small intestine of the normal mice. These

results suggest that the antispasmodic effect of ancistrotectorine may involve direct action upon the process of smooth muscle contraction in the small intestine and uterus.

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในการให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ครั้งนี้ ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย และรองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษา ที่ได้ให้คำแนะนำและชี้แจงจนการวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี และขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นิจศิริ เรืองรังษี ที่ได้สกัดสาร Ancistrotectorine ให้แก่การวิจัยนี้

สุวรรณ ภาสุภัทร

สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย ..... จ

บทคัดย่อภาษาอังกฤษ ..... ฉ

กิตติกรรมประกาศ ..... ช

รายการตารางประกอบ ..... ฎ

รายการภาพประกอบ ..... ฒ

คำย่อ ..... ต

บทที่

1. บทนำ 1

2. อุปกรณ์ และวิธีทำการวิจัย 9

1. วัสดุ สัตว์ทดลอง และเครื่องมือ 9

1.1 สาร Ancistrotectorine 9

1.2 สารเคมี 9

1.3 สัตว์ทดลอง 9

1.4 เครื่องมือ 10

2. วิธีทำการวิจัย 10

2.1 การเตรียมสารละลาย ancistrotectorine 10

2.2 ศึกษาผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของลำไส้กระต่ายที่แยกออกจากสัตว์ทดลอง ทั้งในสภาพปกติและเมื่อใช้สารต่าง ๆ (acetylcholine, barium chloride, carbachol, histamine, potassium chloride และ calcium chloride) กระตุ้นให้ลำไส้หดเกร็ง 10

หน้า

2.3 ศึกษาฤทธิ์ของ ancistrotectorine ต่อการหดเกร็ง ของลำไส้หนูตะเภาที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยสารชนิด ต่าง ๆ (acetylcholine, histamine, 5-hydroxytryptamine และ barium chloride) 14

2.4 ศึกษาผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของมดลูกหนูขาวที่แยก จากสัตว์ทดลองทั้งในสภาพปกติและเมื่อใช้ oxytocin และ 5-hydroxytryptamine กระตุ้นให้มดลูกหดเกร็ง 16

2.5 ศึกษาผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของมดลูกหนูตะเภาที่ แยกจากสัตว์ทดลองทั้งในสภาพปกติและเมื่อใช้ oxytocin และ 5-hydroxytryptamine กระตุ้นให้มดลูกหดเกร็ง 19

2.6 ศึกษาผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของลำไส้ในกระต่าย ทั้งในสภาพปกติและเมื่อใช้ carbachol กระตุ้นให้ลำไส้ หดเกร็ง 20

2.7 ศึกษาผลต่อการบีบตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้ ในหนูถีบจักร 20

3. ผลการวิจัย 22

1. ผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของลำไส้กระต่ายที่แยกออกจาก สัตว์ทดลอง 22

1.1 ผลต่อ spontaneous contraction 22

1.2 ผลต่อการหดเกร็งของลำไส้กระต่ายที่เกิดจากการกระตุ้น ด้วยสารเคมีชนิดต่าง ๆ 24

1.2.1 ผลต่อแรงหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย barium chloride 24

1.2.2 ผลต่อแรงหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย carbachol 24

หน้า

1.2.3 ผลต่อแรงหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย acetylcholine 27
1.2.4 ผลต่อแรงหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย histamine 27
1.2.5 ผลต่อแรงหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย potassium chloride 28
1.2.6 ผลต่อแรงหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย calcium chloride 28
2. ผลการศึกษาฤทธิ์ antispasmodic ที่มีต่อลำไส้ของหนูตะเภาที่แยกออกจากสัตว์ทดลอง 28
2.1 ผลต่อการออกฤทธิ์ของ acetylcholine 28
2.2 ผลต่อการออกฤทธิ์ของ histamine 31
2.3 ผลต่อการออกฤทธิ์ของ 5-hydroxytryptamine 32
2.4 ผลต่อการออกฤทธิ์ของ barium chloride 32
3. ผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของมดลูกที่แยกออกจากสัตว์ทดลอง 37
3.1 ผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของมดลูกหนูขาว 37
3.1.1 ผลต่อ spontaneous contraction ของมดลูกที่ไม่ได้รับการ pretreated ด้วย estradiol 37
3.1.2 ผลต่อการหดเกร็งของมดลูกที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย oxytocin 39
3.1.3 ผลต่อการหดเกร็งของมดลูกที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย 5-hydroxytryptamine 39
3.2 ผลเบื้องต้นต่อการหดเกร็งของมดลูกหนูตะเภา 42
3.2.1 ผลต่อการหดเกร็งของมดลูกที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย oxytocin 42

หน้า

3.2.2 ผลต่อการหดเกร็งของมดลูกที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย 5-hydroxytryptamine 45

4. ผลเบื้องต้นของ Ancistrotectorine ต่อการบีบตัวของลำไส้ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นด้วย carbachol ในกระต่ายที่สลบ ... 45

5. ผลเบื้องต้นต่อการบีบตัวของกระเพาะอาหารและลำไส้ในหนูถีบจักร 47

4. อภิปรายและสรุปผลการทดลอง 49

เอกสารอ้างอิง 49

ภาคผนวก 65

ประวัติ 69

รายการตารางประกอบ

ตารางที่		หน้า
1	แสดงส่วนประกอบของสารละลาย Tyrode	11
2	แสดงส่วนประกอบของสารละลาย De Jalon	17
3	แสดงผลของ Ancistrotectorine ต่อการเคลื่อนที่ไปของผงถ่านในลำไส้เล็กของหนูถีบจักร	48

รายการภาพประกอบ

ภาพที่		หน้า
1	ต้นไม้ "ค้อนหมาแดง" [*Ancistrocladus tectorius* (Lour.) Merr.)]	2
2	สูตรทางเคมีของ Ancistrotectorine	4
3	สูตรทางเคมีของ Belladonna Alkaloid	6
4	สูตรทางเคมีของ Synthetic Quaternary และ Tertiary Ammonium compound	7
5	แสดงการเตรียมลำไส้เล็กของกระต่ายหรือ ileum ของหนูตะเภาที่แยกออกจากสัตว์ทดลอง	12
6	แสดงการเตรียมมดลูกของหนูขาวหรือหนูตะเภาที่แยกออกจากสัตว์ทดลอง	18
7	แสดงผลของ ancistrotectorine ต่อการหดเกร็งที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous contraction) ของลำไส้กระต่ายที่แยกออกมา	23
8	แสดงผลของ ancistrotectorine ต่อการหดเกร็งของลำไส้กระต่าย (ซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง) ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย barium chloride, carbachol, acetylcholine และ histamine	25
9	แสดงผลของ ancistrotectorine ต่อการหดเกร็งของลำไส้กระต่าย (ซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง) ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย barium chloride	26
10	แสดงผลของ ancistrotectorine ต่อการหดเกร็งของลำไส้กระต่าย (ซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง) ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย potassium chloride	29

ภาพที่		หน้า
11	แสดงผลของ ancistrotectorine ต่อการหดเกร็งของลำไส้กระต่าย (ซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง) ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย calcium chloride	30
12	ผลของ Ancistrotectorine ในปริมาณต่าง ๆ ต่อการออกฤทธิ์ของ acetylcholine ในลำไส้เล็กส่วน ileum ของหนูตะเภา	33
13	ผลของ Ancistrotectorine ในปริมาณต่าง ๆ ต่อการออกฤทธิ์ของ histamine ในลำไส้เล็ก ส่วน ileum ของหนูตะเภา	34
14	ผลของ Ancistrotectorine ในปริมาณต่าง ๆ ต่อการออกฤทธิ์ของ 5-hydroxytryptamine ในลำไส้เล็ก ส่วน ileum ของหนูตะเภา	35
15	ผลของ Ancistrotectorine ในปริมาณต่าง ๆ ต่อการออกฤทธิ์ของ barium chloride ในลำไส้เล็ก ส่วน ileum ของหนูตะเภา	36
16	แสดงผลของ Ancistrotectorine ต่อการบีบตัวที่เกิดขึ้นเอง (spontaneous contraction) ของมดลูกหนูขาวซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง	38
17	แสดงผลของ Ancistrotectorine ต่อการออกฤทธิ์ของ oxytocin ที่มดลูกหนูขาวซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง	40
18	แสดงผลของ Ancistrotectorine ต่อการออกฤทธิ์ของ 5-hydroxytryptamine ที่มดลูกหนูขาวซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง	41
19	แสดงผลของ Ancistrotectorine และ Absolute ethanol ต่อการออกฤทธิ์ของ oxytocin ที่มดลูกหนูตะเภาซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง	43

ภาพที่ หน้า

20 แสดงผลของ Ancistrotectorine และ Absolute ethanol ต่อการออกฤทธิ์ของ 5-hydroxytryptamine ที่มดลูกหนูตะเภา ซึ่งแยกออกจากสัตว์ทดลอง 44

21 แสดงผลของ Ancistrotectorine ต่อการหดเกร็งของลำไส้ที่ กระตุ้นด้วย carbachol ในกระต่ายที่สลบ 46

คำย่อ

กก.	=	กิโลกรัม
ซม.	=	เซนติเมตร
มก.	=	มิลลิกรัม
มคก.	=	ไมโครกรัม
มคม.	=	ไมโครโมล
มม.	=	มิลลิเมตร
มล.	=	มิลลิลิตร
A	=	Ancistrotectorine
AcCh	=	Acetylcholine
DMSO	=	Dimethylsulfoxide
i.u.	=	international unit
l	=	litre
mg	=	milligramme
ml	=	millilitre
mM	=	millimole
µM	=	micromole
w/v	=	weight by volume