

อภิปรายผลการวิจัย

ผลการทดลองศึกษาความเป็นพิษ เฝียบพลันของส่วนสกัดชนิดต่าง ๆ ของผักคราดหัวแหวน โดยการฉีดเข้าทางช่องท้องแก่หนูถีบจักร แสดงให้เห็นว่า ส่วนที่ถูกสกัดด้วยอีเธอร์ (ส่วนสกัด ข.) มีความเป็นพิษเฝียบพลันสูงที่สุด รองลงมาคือส่วนที่สกัดด้วย 70% แอลกอฮอล์ (ส่วนสกัด ก.) และส่วนที่ไม่ถูกสกัดด้วยอีเธอร์ (ส่วนสกัด ค.) มีความเป็นพิษเฝียบพลันต่ำที่สุด

อาการเบื้องต้นต่าง ๆ ที่สังเกตพบในสัตว์ทดลองในระหว่างการทดลองหาค่าความเป็นพิษเฝียบพลันที่เกิดจากส่วนสกัด ก. มีลักษณะคล้ายคลึงกับที่เกิดจากส่วนสกัด ข. อย่างมาก อาการต่าง ๆ ประกอบด้วยผลต่อการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางของส่วนสกัด คืออาการสั่นกระตุกของกล้ามเนื้อลาย มีการตอบสนองที่มากผิดปกติต่อสิ่งเร้าภายนอก มีอาการชักและหยุดหายใจ การหยุดหายใจของสัตว์ทดลองอาจเป็นผลเนื่องมาจากกล้ามเนื้อที่ควบคุมการหายใจถูกรบกวนด้วยส่วนสกัดในกลไกอย่างใดอย่างหนึ่ง จนไม่สามารถทำงานได้อย่างประสานกัน และเกิดสภาวะอัมพาตขึ้น ทั้งนี้เพราะการหยุดหายใจเกิดขึ้นในระยะที่สัตว์ทดลองมีอาการสั่นกระตุกของกล้ามเนื้ออย่างมาก และอาการชัก

หลังจากสัตว์ทดลองหยุดหายใจแล้ว หัวใจยังคงทำงานต่อไป แต่มีลักษณะของการเต้นที่ไม่เป็นจังหวะ และหัวใจขัด ซึ่งเป็นลักษณะเดียวกับที่เกิดขึ้นในการศึกษาผลของส่วนสกัดต่อหัวใจที่ตัดแยกจากตัวสัตว์ทดลอง ซึ่งอาจจะกล่าวได้ว่า ส่วนสกัดมีผลอย่างหนึ่งอย่างใดต่อการรบกวนการนำกระแสประสาทในหัวใจของสัตว์ทดลอง

เป็นที่ทราบกันมานานแล้วว่า ผักคราดหัวแหวนมีคุณสมบัติที่สำคัญในการเป็นยาฆ่าเฉพาะที่อย่างแรง สารสำคัญแสดงฤทธิ์คือ acid amide ชื่อ spilanthol<sup>(4,13)</sup> ซึ่งสามารถสกัดจากพืชโดยใช้แอลกอฮอล์ อีเธอร์หรือเพนเทน<sup>(1,17,19)</sup> ส่วนที่สกัดด้วย 50% แอลกอฮอล์ของพืชนี้แสดงผลเป็นยาฆ่าเฉพาะที่<sup>(15)</sup> ส่วนสกัด ก. และส่วนสกัด ข. ที่ใช้ในงานวิจัยนี้ทำให้เกิด

ความรู้สึกชาเมื่อนำมาทดลองแตะที่ปลายลิ้น ข้อมูลต่าง ๆ เหล่านี้ย่อมเป็นข้อบ่งชี้ว่า ส่วนสกัด ก. และส่วนสกัด ข. จะต้องมี spilanthol อยู่ในจำนวนหนึ่ง และแสดงคุณสมบัติเป็นยาชาเฉพาะที่ ถึงแม้จะยังมีได้ทำการทดลองเพื่อยืนยันผลในสัตว์ทดลองก็ตาม และอาจกล่าวได้ว่าอาการพิษต่าง ๆ ที่เกิดขึ้นจากส่วนสกัดทั้งสองที่สังเกตรพบในสัตว์ทดลองส่วนใหญ่อะไรหรืออย่างน้อยบางส่วน น่าจะเป็นผลเนื่องมาจากผลของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ ซึ่งให้เข้าสู่ร่างกายสัตว์ทดลองในปริมาณสูง ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตจนทำให้ความเข้มข้นในพลาสมาสูงพอที่จะทำให้เกิดพิษ ทั้งนี้เนื่องมาจากอาการต่าง ๆ ดังกล่าวข้างต้นมีลักษณะคล้ายคลึงกับอาการที่มีรายงานว่าเกิดขึ้นโดยทั่วไปเมื่อความเข้มข้นของสารที่มีคุณสมบัติเป็นยาชาเฉพาะที่ในพลาสมาสูงมากถึงระดับหนึ่ง ซึ่งจะแสดงผลของการกระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง โดยกลไกของการกด inhibitory neuron ของ cortex ทำให้ excitatory neuron แสดงผลเด่นชัด เกิดอาการสั่นกระตุกและอาการชัก (29,30)

นอกจากนั้นยังมีรายงานว่า สารในกลุ่มยาชาเฉพาะที่มีผลทำให้เกิดการหายใจเป็นอัมพาต และกดกลไกการนำกระแสประสาทในหัวใจ ทำให้การนำกระแสประสาทจากหัวใจห้องบนสู่ห้องล่างถูกกด (atrioventricular block) (29,30,31) ลักษณะต่าง ๆ เหล่านี้สอดคล้องกับผลของส่วนสกัดที่เกิดขึ้นในสัตว์ทดลองดังกล่าวแล้วข้างต้น และแสดงถึงความเป็นไปได้ที่ว่า อาการพิษในสัตว์ทดลองที่สังเกตรพบ น่าจะเกิดจากผลของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ที่มีอยู่ในส่วนสกัด

ส่วนสกัด ค. ไม่แสดงคุณสมบัติเช่นเดียวกับส่วนสกัด ก. และส่วนสกัด ข. ในสัตว์ทดลองรวมทั้งไม่ทำให้ชาเมื่อนำมาแตะที่ปลายลิ้น อีกทั้งแสดงความเป็นพิษเฉียบพลันต่ำที่สุด สิ่งเหล่านี้เป็นข้อบ่งชี้อีกประการหนึ่งที่สอดคล้องกับข้อเสนอนี้ว่า ผลของส่วนสกัด ก. และส่วนสกัด ข. ต่อความเป็นพิษเฉียบพลันในสัตว์ทดลองนั้น ส่วนใหญ่หรือบางส่วนน่าจะเป็นผลเนื่องมาจากผลของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตในปริมาณสูง

การศึกษาผลต่อการลดความเจ็บปวดในสัตว์ทดลองนั้นสามารถทำได้หลายวิธี จำแนกตามชนิดของสิ่งเร้าที่ใช้เป็นตัวกระตุ้นให้เกิดความเจ็บปวด ซึ่งได้แก่ การกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า

ความร้อน แรงกล และสารเคมี

สำหรับการทดลองศึกษาผลเบื้องต้นของส่วนสกัดชนิดต่าง ๆ ของผักคราดหัวแหวนในที่มีได้เลือกใช้วิธีการทดลองโดยอาศัยหลักการทำให้เกิดความเจ็บปวดแก่สัตว์ทดลองด้วยแรงกลและสารเคมี ทั้งนี้เนื่องจากการใช้ไฟฟ้าต้องอาศัยอุปกรณ์ที่ยุ่งยาก ส่วนการใช้ความร้อนเป็นวิธีที่มีความไวต่ำ ใช้ได้แต่เฉพาะกับสารที่มีคุณสมบัติลดความเจ็บปวดที่แรงและเสถียรเท่านั้น (32)

การทดสอบโดยใช้แรงกลเป็นวิธีที่ทำได้ง่ายและรวดเร็ว อุปกรณ์ทำได้ง่าย และมีความไวพอสมควร สามารถใช้กับสารที่มีฤทธิ์ลดความเจ็บปวดที่อ่อน ส่วนการทดสอบโดยอาศัยสารเคมีคือการใช้ acetylcholine นั้น นับเป็นวิธีทดสอบที่มีความไวมาก สามารถใช้กับสารที่มีคุณสมบัติลดความเจ็บปวดได้ทุกชนิดไม่ว่าสารนั้นจะมีฤทธิ์แรงหรืออ่อน การทดลองสามารถทำได้รวดเร็ว และไม่มี false negative (24, 32)

การทดสอบด้วยสารเคมีอีกวิธีหนึ่งที่ได้เลือกใช้คือ การใช้ bradykinin ก็นับเป็นวิธีที่มีความไว และเฉพาะเจาะจงที่สุดที่ใช้สำหรับสารที่มีคุณสมบัติลดความเจ็บปวดที่ไม่แรง และไม่เสถียร (25, 33)

ผลการทดลองศึกษาคุณสมบัติต่อการลดความเจ็บปวดของส่วนสกัดชนิดต่าง ๆ ของผักคราดหัวแหวน เมื่อให้โดยการฉีดเข้าทางช่องท้องจากตารางที่ 6 และ 11 แสดงให้เห็นว่า ส่วนที่สกัดด้วย 70% แอลกอฮอล์ (ส่วนสกัด ก.) แสดงผลยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อความเจ็บปวดที่ให้แก่สัตว์ทดลองโดยใช้ artery clip เมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ได้ในขนาดที่ค่อนข้างต่ำ ( $ED_{50} = 180$  มก./กก.) เมื่อเทียบกับค่าความเป็นพิษเฉียบพลัน ( $LD_{50} = 2.125$  กรัม/กก.) ให้ค่า median therapeutic index ที่ค่อนข้างสูง (11.83) คือมีค่าเป็น 1.75 เท่าของค่า median therapeutic index ของ pethidine hydrochloride แม้ว่าส่วนสกัดจะแสดงค่าความแรงที่เป็นเพียง 0.08 เท่าของ pethidine hydrochloride ก็ตาม

ส่วนสกัด ก. แสดงคุณสมบัติยับยั้งอาการปวดของลำตัวที่ทำให้เกิดขึ้นในหนูถีบจักรด้วย acetylcholine ได้ในขนาดที่ค่อนข้างต่ำ ( $ED_{50} = 160$  มก./กก.) เมื่อเทียบกับค่าความเป็น

พิษเฉียบพลันเช่นเดียวกับเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ให้ค่า median therapeutic index ที่ค่อนข้างสูง(13.3) คือเป็น 0.81 เท่าของ pethidine hydrochloride เมื่อทดสอบด้วยวิธีนี้ ส่วนลี้กัตแสดงค่าความแรงในเชิงเปรียบเทียบ pethidine hydrochloride ที่ต่ำกว่าเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ประมาณเท่าตัวคือให้ค่าความแรงที่เป็นเพียง 0.04 เท่าของ pethidine hydrochloride เมื่อทดสอบด้วยวิธีเดียวกัน

ส่วนที่ถูกลี้กัตด้วยอีเธอร์(ส่วนลี้กัต ข.) แสดงผลยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบของสัตว์ทดลอง เมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ได้เช่นเดียวกับส่วนลี้กัต ก. ด้วยความแรงที่สูงกว่า (ให้ค่า  $ED_{50}$  ที่ต่ำกว่า) แต่อย่างไรก็ตามผลดังกล่าวจะเกิดขึ้นก็ต่อเมื่อจะต้องใช้ส่วนลี้กัตในขนาดที่สูงมาก (75-100 มก./กก.) ซึ่งเป็นขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองมีอาการสิ้นและใกล้ขนาดที่ทำให้ตาย ดังนั้นถึงแม้ส่วนลี้กัต ข. ดูเหมือนจะแสดงค่าความแรงที่สูงกว่าส่วนลี้กัต ก. แต่ก็ให้ค่า median therapeutic index ที่ต่ำกว่าอย่างมาก

ส่วนลี้กัต ข. เมื่อทดสอบโดยอาศัยคุณสมบัติในการยับยั้งอาการปิดของลำตัวที่ทำให้เกิดขึ้นในหนูถีบจักรด้วย acetylcholine chloride แสดงผลที่แตกต่างจากเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip นั่นคือการยับยั้งอาการปิดของลำตัวเกิดขึ้นในขนาดของส่วนลี้กัตที่ค่อนข้างต่ำ ( $ED_{50} = 18.5$  มก./กก.) เมื่อเทียบกับค่าความเป็นพิษเฉียบพลัน ส่วนลี้กัตในขนาดแสดงผลดังกล่าว ไม่ทำให้สัตว์ทดลองมีอาการทางระบบประสาทร่วมด้วย ให้ค่า median therapeutic index ในเชิงเปรียบเทียบกับค่า median therapeutic index ของ pethidine hydrochloride เมื่อทดสอบด้วยวิธีเดียวกันที่สูงกว่าเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip คือมีค่าประมาณ 0.51 เท่าของ pethidine hydrochloride ขณะที่ในการทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ส่วนลี้กัตให้ค่า median therapeutic index ที่มีค่าเพียง 0.2-0.3 เท่าของ pethidine hydrochloride

เมื่อส่วนลี้กัต ข. แสดงผลที่แตกต่างกันในการทดลองทั้ง 2 วิธีดังกล่าวข้างต้น คือให้ผลที่ต่ำเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip แต่แสดงค่าความแรงที่ค่อนข้างสูงเมื่อทดสอบโดย

อาศัยคุณสมบัติในการยับยั้งอาการปวดของลำตัวที่กำเริบขึ้นด้วย acetylcholine การทดลองศึกษาผลต่อการลดความเจ็บปวดโดยอาศัยปฏิกิริยาโต้ตอบของหนูขาวต่อ bradykinin ซึ่งฉีดเข้าสู่ carotid artery จึงถูกนำมาใช้เพื่อทดสอบผลของส่วนสกัดข. ร่วมกับอีกวิธีหนึ่ง

ส่วนสกัด ข. แสดงผลคล้ายคลึงกับผลที่ได้จากการทดลองด้วยวิธี Haffner's tail clip คือจะแสดงคุณสมบัติยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อ bradykinin ต่อเมื่อจะต้องใช้ในขนาดที่สูงมากเพียงพอ (50-85 มก./กก.) ซึ่งเป็นขนาดที่ทำให้สัตว์ทดลองเกือบทั้งหมดที่ไม่แสดงปฏิกิริยาโต้ตอบ (10 ใน 11 ตัว) มีอาการทางระบบประสาทส่วนกลางคือสั่นอย่างรุนแรง และเป็นขนาดที่ใกล้ขนาดที่ทำให้ตายมาก (สัตว์ทดลองตายเมื่อได้รับส่วนสกัดในขนาด 90 มก./กก.)

ช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์ของส่วนสกัด ข. ในการทดลองนี้ค่อนข้างนาน (45 นาที-1 ชั่วโมง) เมื่อเทียบกับช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์ในการทดลองอีก 2 วิธีข้างต้น (ประมาณ 20 นาที) ความแตกต่างนี้อาจเนื่องมาจากความแตกต่างของวิธีการทดลอง ที่ใช้สิ่งกระตุ้นความเจ็บปวดคนละชนิดซึ่งอาจมีกลไกในการเหนี่ยวนำให้เกิดความเจ็บปวดที่แตกต่างกัน หรืออาจเป็นเพราะความแตกต่างในความไวต่อส่วนสกัดของสัตว์ต่างชนิดกัน ในกรณีนี้เป็นเพราะหนูขาวมีความไวต่อส่วนสกัดมากกว่าหนูถีบจักร ดังจะเห็นได้จากขนาดต่ำสุดของส่วนสกัด ข. ที่ทำให้หนูขาวตายคือ 90 มก./กก. ในขณะที่ของหนูถีบจักรคือ 125 มก./กก.

ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ผลการยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อความเจ็บปวดของส่วนสกัด ข. เมื่อทดสอบโดยอาศัยหลักการยับยั้งอาการปวดของลำตัวที่กำเริบขึ้นในหนูถีบจักร แสดงค่าความแรงที่แตกต่างไปจากเมื่อทดสอบด้วยวิธีการอื่นอีก 2 วิธีคือให้ค่าความแรงที่สูงกว่า ความเป็นไปได้สองประการ ซึ่งอาจใช้เป็นเหตุผลเพื่ออธิบายความแตกต่างที่เกิดขึ้นนี้คือประการแรกในการทดลองศึกษาผลต่อการลดความเจ็บปวดด้วยวิธีต่าง ๆ ได้ให้ส่วนสกัดแก่สัตว์ทดลองโดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง และตั้งกล่าวแล้วข้างต้นที่ว่า ส่วนสกัด ข. จะต้องมีการแสดงฤทธิ์ที่ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่อยู่ในจำนวนหนึ่ง ดังนั้นผลการยับยั้งอาการปวดของลำตัวที่เกิดขึ้น ส่วนหนึ่งอาจเนื่องมาจากผลของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่มีต่อปลายประสาทรับสัมผัสในการส่งกระแสความรู้สึกชนิดต่าง ๆ ภายในบริเวณช่องท้องโดยตรงอย่างไม่เฉพาะเจาะจง (non-specific) มีผลทำให้เกิดการเกิด (generation)

และการนำกระแสประสาทเหล่านั้น รวมทั้งกระแสประสาทของความเจ็บปวด ซึ่งโดยปกติควรจะเกิดขึ้นจากผลการกระตุ้นของ acetylcholine ต่อปลายประสาทที่รับผิดชอบต่อการนำกระแสความเจ็บปวดด้วย และประการที่สอง อาการปวดของลำตัวที่สังเกตพบในสัตว์ทดลองอาจเป็นผลเนื่องมาจากความเจ็บปวดที่เกิดจากการบีบตัวของกล้ามเนื้อลำไส้ อันเป็นผลของ acetylcholine ดังนั้นผลการยับยั้งอาการปวดของลำตัวที่สังเกตพบจึงอาจเป็นผลของสารที่มีฤทธิ์ต่อต้าน acetylcholine ที่อาจจะมีอยู่ในส่วนสกัด ข. ค่า  $ED_{50}$  ที่ได้จากการทดลองจึงมีค่าที่แท้จริงที่แสดงผลต่อการยับยั้งเฉพาะกลไกของความเจ็บปวดโดยตรงของส่วนสกัด ข.

จากตารางที่ 7 แสดงให้เห็นว่า เมื่อให้ส่วนสกัดโดยการฉีดเข้าใต้ผิวหนัง ส่วนสกัดจะแสดงค่าความแรงที่ต่ำกว่าเมื่อให้โดยการฉีดเข้าทางช่องท้องอย่างมาก และส่วนสกัดในขนาดแสดงผลทำให้สัตว์ทดลองเกิดอาการพิษ และใกล้เคียงกับขนาดที่ทำให้ตาย ซึ่งผลการทดลองนี้นับว่าสอดคล้องกับผลการทดลองที่ได้จากอีก 2 วิธีดังกล่าวข้างต้น ที่เป็นดังนี้อาจเป็นเพราะระดับการดูดซึมของส่วนสกัด ต่ำกว่าเมื่อให้โดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง หรืออาจเป็นเพราะสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ที่มีอยู่ในส่วนสกัด ไม่สามารถแสดงผลเฉพาะที่ต่อปลายประสาทในบริเวณช่องท้องได้เช่นเดียวกับเมื่อให้ส่วนสกัดโดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง ซึ่งเหตุผลประการหลังนี้นับเป็นข้อสนับสนุนอีกประการหนึ่งสำหรับข้อเสนอแนะข้างต้นด้วย

ส่วนสกัด ก. ก็แสดงคุณสมบัติเป็นยาชาเฉพาะที่เช่นเดียวกับส่วนสกัด ข. ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้น ดังนั้นผลของส่วนสกัด ก. ต่อการยับยั้งอาการปวดของลำตัวที่ทำให้เกิดขึ้นในหนูถีบจักรก็น่าจะถูกรบกวนด้วยผลเฉพาะที่ของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่เช่นเดียวกับที่เกิดขึ้นในส่วนสกัด ข. แต่จากตารางที่ 6 จะเห็นได้ว่า ส่วนสกัด ก. ให้ผลในทางตรงกันข้ามกับส่วนสกัด ข. คือส่วนสกัด ก. กลับแสดงค่าความแรงที่ต่ำกว่า เมื่อทดสอบโดยอาศัยคุณสมบัติในการยับยั้งอาการปวดของลำตัวที่ทำให้เกิดขึ้นด้วย acetylcholine (แสดงค่าความแรงเป็น 0.04 เท่าของ pethidine hydrochloride ในขณะที่เมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ส่วนสกัดแสดงค่าความแรงเป็น 0.08 เท่าของ pethidine hydrochloride เมื่อทดสอบด้วยวิธีเดียวกัน) แทนที่จะแสดงค่าความแรงที่สูงกว่าดังเช่นที่เกิดขึ้นกับส่วนสกัดของอีเธอร์ ปรากฏการณ์เช่นนี้อาจอธิบายได้ว่า ตัวกระตุ้นความเจ็บปวดในกรณีนี้มิได้เกิดจากผลของ acetylcholine เพียงอย่างเดียว หากแต่เป็นผลร่วมของ potassium ion ( $K^+$ ) ในตัวอย่างของส่วนสกัด ก. ที่ให้เข้า

### รู้อย่างท้วงสัตว์ทดลองด้วย

จากตารางที่ 3 แสดงให้เห็นว่า ส่วนสกัด ก. มี  $K^+$  อยู่ในปริมาณสูง คิดเป็นความเข้มข้น 1.048% หรือ  $1.048 \times 10^{-2}$  กรัม/มล. ในตัวอย่างที่ให้แก่สัตว์ทดลอง มีรายงานว่า  $K^+$  สามารถทำให้เกิดความเจ็บปวดได้เมื่อให้เข้าสู่ร่างกายโดยวิธีต่าง ๆ กัน เช่น ฉีดเข้าในผิวหนัง (intradermal) ทาบริเวณผิวหนังที่ถลอก ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดเข้าเส้นเลือดดำหรือเส้นเลือดแดง ทั้งนี้เพราะ  $K^+$  ในขนาดที่มีความเข้มข้นสูงพอจะมีผลกระตุ้นปลายประสาทที่รับผิดชอบต่อความเจ็บปวดได้เช่นเดียวกับ acetylcholine และในขณะที่ acetylcholine สามารถกระตุ้นได้เพียงปลายประสาท  $K^+$  สามารถกระตุ้นตัวเส้นประสาทได้ด้วย<sup>(34,35)</sup> การให้สารละลายของ potassium chloride ในความเข้มข้น 0.625-2.5% แก่หนูถีบจักรในขนาด 0.1 มล./กรัมของน้ำหนักตัวโดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง มีรายงานว่าทำให้หนูถีบจักรส่วนใหญ่เกิดอาการปิดของลำตัวขึ้นภายใน 10 นาที<sup>(24)</sup> และนอกจากนั้นยังพบว่า acetylcholine มีผลเสริมฤทธิ์ (additive effect) ต่อการทำให้เกิดความเจ็บปวดของ  $K^+$  อีกด้วย<sup>(34)</sup> สิ่งเหล่านี้ย่อมเป็นข้อบ่งชี้ที่แสดงว่า การที่ค่า  $ED_{50}$  ของส่วนสกัด ก. เมื่อทดสอบโดยอาศัยหลักการยับยั้งอาการปิดของลำตัวที่ก่อให้เกิดขึ้นด้วย acetylcholine ไม่ต่ำลงกว่าเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ดังเช่นที่เกิดขึ้นกับส่วนสกัดของอีเธอร์ หรืออาจจะสูงกว่าค่าความเป็นจริง ถึงแม้จะมีผลเฉพาะที่ของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ร่วมด้วยก็ตาม เป็นเพราะผลการกระตุ้นความเจ็บปวดที่มากผิดปกติที่เกิดขึ้นร่วมกันระหว่าง  $K^+$  และ acetylcholine

จากตารางที่ 3 จะเห็นว่า ส่วนสกัด ข. ก็มีปริมาณของ  $K^+$  อยู่ในจำนวนหนึ่งเช่นเดียวกับส่วนสกัด ก. แต่  $K^+$  จำนวนนี้อาจกล่าวได้ว่ามีผลรบกวนน้อยมากหรือไม่มีเลยต่อการทดลองศึกษาผลของส่วนสกัด ข. ในการลดความเจ็บปวดเมื่อทดสอบโดยอาศัยหลักการยับยั้งอาการปิดของลำตัวที่ก่อให้เกิดขึ้นด้วย acetylcholine เหมือนดังที่เกิดขึ้นในส่วนสกัด ก. ทั้งนี้เพราะ ส่วนสกัด ข. มี  $K^+$  อยู่ในความเข้มข้นต่ำ และถึงแม้จะยังไม่มียางานถึงค่าความเข้มข้นต่ำสุด (threshold) ของ  $K^+$  ที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดโดยการฉีดเข้าทางช่องท้องก็ตาม แต่ก็มีรายงานว่าพอจะอ้างอิงได้ว่าความเข้มข้นของ  $K^+$  ที่มีอยู่ในส่วนสกัด ข. ( $1.6 \times 10^{-5}$  กรัม/มล.) ต่ำกว่าความเข้มข้นต่ำ

ลุดของ  $K^+$  สำหรับการทำให้เกิดความเจ็บปวดที่ผิวหนังเมื่อให้  $K^+$  โดยการฉีดเข้าในผิวหนังอย่างน้อยก็มากกว่า 170 เท่า (34)

ในการทดลองศึกษาผลของส่วนสกัดชนิดต่าง ๆ และ pethidine hydrochloride ต่อความประสานกันในการทำงานของกล้ามเนื้อลายในหนูถีบจักรจากตารางที่ 12 พบว่า ส่วนที่ถูกลักด้วยอีเธอร์ (ส่วนสกัด ข.) ทำให้เกิดการทํางานที่ไม่ประสานกันของกล้ามเนื้อลายในขนาดที่ใกล้เคียงกับขนาดที่มีผลยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อความเจ็บปวดเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip ให้ค่า  $FD_{50}/ED_{50}$  ต่ำคือประมาณ 1-1.4 แตกต่างจากส่วนที่สกัดด้วย 70% แอลกอฮอล์ (ส่วนสกัด ก.) และ pethidine hydrochloride ซึ่งให้ผลทำให้กล้ามเนื้อลายทํางานไม่ประสานกันในขนาดที่สูงกว่าขนาดที่แสดงผลยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อ artery clip คือให้ค่า  $FD_{50}/ED_{50}$  เป็น 5.6 และ 4 ตามลำดับ

Collier (27) ได้ทําการทดลองศึกษาเปรียบเทียบผลในการลดความเจ็บปวดเมื่อทดสอบด้วยวิธี Haffner's tail clip กับผลต่อการทำงานที่ไม่ประสานกันของกล้ามเนื้อลายของสาร 2 กลุ่มคือกลุ่มที่เป็นยาแก้ปวดมี 10 ชนิด และที่ไม่ใช่ยาแก้ปวด 13 ชนิด พบว่าสารในกลุ่มที่เป็นยาแก้ปวดให้ค่า  $FD_{50}/ED_{50}$  ที่ค่อนข้างสูง มีค่าเฉลี่ย 2.92 และสารในกลุ่มที่ไม่ได้เป็นยาแก้ปวดให้ค่า  $FD_{50}/ED_{50}$  ที่ไม่ค่อยแตกต่างกันไปจาก 1.0 มีค่าเฉลี่ย 0.93 ซึ่งได้สรุปไว้ว่า สารที่ให้ค่า  $FD_{50}/ED_{50}$  เกิน 2 มีความเป็นไปได้มาก ว่าสามารถแสดงฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด

ในกรณีของส่วนสกัด ข. ซึ่งแสดงค่า  $FD_{50}/ED_{50}$  ต่ำ จึงอาจเป็นไปได้ว่า ส่วนสกัดมีผลทำให้การทำงานของระบบประสาทและกล้ามเนื้อเกิดความบกพร่องและไม่ประสานกัน สัตว์ทดลองไม่สามารถหมุนตัวมากัด artery clip ซึ่งหนีบไว้บริเวณโคนหางได้ ทั้ง ๆ ที่ความเจ็บปวดยังคงมีอยู่

ในการทดลองศึกษาผลต่อการระงับความเจ็บปวดโดยอาศัยหลักการยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อ bradykinin ที่ให้เข้าสู่ carotid artery ของหนูขาวนั้น ปฏิกิริยาโต้ตอบก็ต้องอาศัยการทำงานที่ประสานกันระหว่างระบบประสาทและกล้ามเนื้อเช่นเดียวกัน เพราะการโต้ตอบต้องอาศัยการปิดเหยี่ยวคอ และยกขาหน้าข้างขวาขึ้น ถึงแม้จะยังไม่มีผู้ใดทําการทดลองศึกษา



เปรียบเทียบถึงความสัมพันธ์ระหว่างความสามารถในการยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อ bradykinin กับคุณสมบัติในการทำให้เกิดการทำงานที่ไม่ประสานกันของกล้ามเนื้อลายก็ตาม แต่จากผลการทดลองในที่นี้ก็อาจสรุปได้ว่า ผลการยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อ bradykinin ของส่วนลัด ข. ส่วนหนึ่งหรือส่วนใหญ่เป็นผลมาจาก ส่วนลัดทำให้เกิดการทำงานที่ไม่ประสานกันของกล้ามเนื้อสัตว์ทดลอง ซึ่งเห็นได้จากผลการทดลองที่ว่า สัตว์ทดลองเกือบทุกตัวที่ไม่แสดงปฏิกิริยาโต้ตอบต่อ bradykinin (10 ใน 11 ตัว) มีอาการสั่นของกล้ามเนื้ออย่างมากเกิดขึ้นร่วมด้วย

จากข้อมูลทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้น ถึงผลต่อการระงับความเจ็บปวดของส่วนลัดชนิดต่าง ๆ ของฝักคราดหัวแหวน พอจะนำมาสรุปได้ว่า ถ้าหากส่วนลัด ข. สามารถมีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวด ก็กล่าวได้ว่าเป็นเพียงฤทธิ์ที่อ่อน เพราะถึงแม้จะแสดงค่าความแรงที่สูงกว่าที่ส่วนลัด ก. แต่ขนาดที่แสดงผลก็ทำให้เกิดอาการพิษในสัตว์ทดลอง และใกล้เคียงกับขนาดที่ทำให้ตาย ทั้งยังมีช่วงระยะการออกฤทธิ์ที่สั้นอีกด้วย

ยิ่งไปกว่านั้นผลต่อการยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อสิ่งกระตุ้นความเจ็บปวดที่เกิดขึ้น อาจไม่ใช่เครื่องชี้ถึงคุณสมบัติในการระงับความเจ็บปวดของส่วนลัด เนื่องจากส่วนลัดในขนาดแสดงฤทธิ์ยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบมีผลทำให้ระบบการทำงานของกล้ามเนื้อสัตว์ทดลอง เกิดความไม่ประสานกันอีกด้วย

ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วว่าส่วนลัด ข. ทำให้เกิดอาการพิษในสัตว์ทดลองที่มีลักษณะคล้ายกับที่มีรายงานว่าเกิดจากพิษของยาชาเฉพาะที่ซึ่งถูกดูดซึม เข้าสู่พลาสมาในปริมาณสูง ส่วนลัด ข. มี spilanthol อยู่ในจำนวนหนึ่งและแสดงคุณสมบัติของยาชาเฉพาะที่ ส่วนลัดทำให้เกิดอาการสั่นในสัตว์ทดลอง รวมทั้งทำให้ระบบการทำงานของกล้ามเนื้อเกิดความไม่ประสานกันในขนาดที่แสดงผลยับยั้งปฏิกิริยาโต้ตอบต่อสิ่งเร้าความเจ็บปวด นอกจากนี้ยังมีระยะเวลาแสดงฤทธิ์ใกล้เคียงกับช่วงระยะเวลาการออกฤทธิ์ในการเป็นยาชาเฉพาะที่ดังที่มีรายงานไว้<sup>(4)</sup> จากเหตุผลทั้งหมดข้างต้นจึงอาจจะกล่าวได้ว่า ถ้าหากส่วนลัด ข. จะมีคุณสมบัติในการลดความเจ็บปวดก็น่าจะเป็นเพียงผลอันดับรอง (secondary) ซึ่งเกิดจากผลของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ที่ถูกดูดซึม เข้าสู่กระแสโลหิต ทำให้มีความเข้มข้นในพลาสมาสูงพอที่ทำให้เกิดการยับยั้งการนำกระแสประสาทอย่าง

ไม่เฉพาะเจาะจง ไม่ว่าจะ เป็น กระแสประสาทของความเจ็บปวด หรือ เป็น ประแสประสาทที่นำความรู้สึกชนิดอื่นก็ตาม<sup>(29)</sup>

ส่วนลัทธิ ก. แสดงผลระดับความเจ็บปวดที่นำล้นใจกว่าส่วนลัทธิ ข. ถึงแม้จะต้องใช้ขนาดสูงกว่าแต่ก็ได้ให้ค่า median therapeutic index ที่ค่อนข้างสูง และไม่แสดงว่ามีผลต่อระบบการทำงานของกล้ามเนื้อในขนาดที่แสดงฤทธิ์

แต่อย่างไรก็ตาม ดังที่ได้กล่าวข้างต้นแล้วว่า ส่วนลัทธิ ก. ก็เช่นเดียวกับส่วนลัทธิ ข. ที่ มีปริมาณของ spilanthol อยู่จำนวนหนึ่ง และส่วนลัทธิแสดงคุณสมบัติเป็นยาชาเฉพาะที่ นอกจากนั้นช่วงระยะเวลาการแสดงฤทธิ์ที่ได้จากการทดลองศึกษาคุณสมบัติในการลดความเจ็บปวดของ ส่วนลัทธิยังใกล้เคียงกับช่วงเวลาแสดงฤทธิ์ในการเป็นยาชาเฉพาะที่ของพืชสมุนไพรชนิดนี้ดังที่มีรายงานกล่าวไว้ด้วย<sup>(4)</sup> ดังนั้นจึงอาจจะเป็นไปได้เช่นเดียวกับส่วนลัทธิ ข. ที่ว่าคุณสมบัติในการลดความเจ็บปวดของส่วนลัทธิ ก. ที่ตรวจพบในการทดลอง อาจเป็นผลของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตในปริมาณสูง และแสดงผลยับยั้งการส่งกระแสประสาทอย่างไม่เฉพาะเจาะจง เช่นเดียวกัน แต่การที่ส่วนลัทธิ ก. แสดงค่า median therapeutic index ที่ค่อนข้างสูง อาจเป็นเพราะสารบางอย่างในส่วนที่ไม่ถูกลักด้วยอีเธอร์ (ส่วนลัทธิ ค.) ซึ่งแสดงค่าความเป็นพิษเฉียบพลันต่ำที่สุด มีผลหรือผลร่วมในขบวนการที่ทำให้เกิดพิษ และแสดงผลยับยั้งด้วยกลไกอย่างใดอย่างหนึ่งที่ทำให้ส่วนลัทธิ ก. มีค่าความเป็นพิษในขนาดแสดงฤทธิ์ต่ำกว่าส่วนลัทธิ ข.

ส่วนลัทธิ ค. ไม่แสดงคุณสมบัติระดับความเจ็บปวดในทุก ๆ การทดลองและไม่แสดงคุณสมบัติในการเป็นยาชาเฉพาะที่ จึงเป็นข้อสนับสนุนอีกประการหนึ่งที่ว่า ผลการระดับความเจ็บปวดที่เกิดขึ้นจากส่วนลัทธิ ก. และ ข. อาจเป็นสิ่งที่เนื่องมาจากการยับยั้งการนำกระแสประสาทอย่างไม่เฉพาะเจาะจงของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการชาเฉพาะที่ที่มีอยู่ในส่วนลัทธิและข้อสนับสนุนอีกประการหนึ่งคือ ยาชาเฉพาะที่หลายชนิดก็แสดงผลยับยั้งปฏิกิริยาตอบสนองต่อสิ่งเร้าความเจ็บปวดในสัตว์ทดลองในการทดสอบบางวิธีได้ด้วยเช่นเดียวกัน<sup>(24, 27, 33)</sup> นอกจากนี้ ข้อเสนอแนะดังกล่าว ยังสอดคล้องกับสรรพคุณของพืชสมุนไพรชนิดนี้ที่มีการกล่าวไว้ในประวัติการใช้ คือการใช้ดอกพญา



บนหน้าผากเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะ<sup>(4)</sup> และใช้ใบทาบบริเวณศีรษะเพื่อบรรเทาอาการปวดศีรษะแบบไมเกรน<sup>(3)</sup> ซึ่งลักษณะการใช้ดังกล่าวก็เป็นการใช้ในการบรรเทาอาการปวดอย่างเฉพาะที่

แม้กระนั้นก็ตาม ข้อเสนอนี้จะอ้างถึงว่าข้างต้นก็ยังมีข้อสรุปที่แน่ชัด ในขณะที่ส่วนสกัด ข. และ ค. แสดงผลที่ไม่น่าสนใจในการระงับความเจ็บปวด ส่วนสกัด ก. อาจมีสารบางชนิดที่สามารถมีผลระงับความเจ็บปวดที่เฉพาะเจาะจงต่อกลไกของความเจ็บปวดก็เป็นได้ ซึ่งยังต้องการการศึกษาในขั้นต่อไปอีกมาก ทั้งนี้จะต้องกำสัดลาเหตุต่าง ๆ ที่มีผลรบกวนการทดลอง เช่นกำสัดลาที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการฆ่าเฉพาะที่ หรือ  $K^+$  ออกก่อน

แต่ถึงกระนั้นลู่วางในการพัฒนาส่วนสกัด ก. ของพืชสมุนไพรชนิดนี้ไปใช้ประโยชน์ในแง่ของการเป็นยาแก้ปวด (analgesic drug) คงมีความเป็นไปได้ยาก และไม่คุ้มค่าทางเศรษฐกิจ เพราะถึงแม้ส่วนสกัดจะแสดงผลเบื้องต้นในสัตว์ทดลองว่าอาจมีผลระงับความเจ็บปวดได้ แต่ก็ยังเป็นผลที่ไม่แรง แสดงเฉพาะเมื่อให้ส่วนสกัดโดยการฉีดเข้าทางช่องท้อง รวมทั้งมีระยะเวลาการออกฤทธิ์ที่สั้นมากอีกด้วย

ส่วนที่ถูกสกัดด้วยอีเธอร์ (ส่วนสกัด ข.) แสดงค่าความเป็นพิษเฉียบพลันสูงที่สุด จึงได้เลือกนำมาทำการทดลองศึกษาผลต่อเนื้อเยื่อบางชนิดที่ตัดแยกจากตัวสัตว์ทดลองอย่างเบื้องต้น

จากรูปที่ 20 และ 21 และตารางที่ 13 แสดงให้เห็นว่า ส่วนสกัด ข. ในขนาด 20 มก./มล. มีผลลดความแรงและอัตราเร็วของการบีบตัวของหัวใจห้องบนที่ตัดแยกจากตัวหนูขาว โดยผลต่อการลดความแรงเกิดขึ้นในทันที ส่วนผลต่ออัตราเร็วเกิดขึ้นภายหลังจากที่ส่วนสกัดมีผลลดความแรงของการบีบตัวไปแล้วระยะหนึ่ง

กลไกการออกฤทธิ์สำหรับผลที่เกิดขึ้นดังกล่าว เป็นการยากที่จะบอกได้แน่นอน เนื่องจากเป็นผลของการทดลองเพียงขั้นเบื้องต้นมาก แต่อย่างไรก็ตาม จากข้อมูลเท่าที่มีอยู่ ก็อาจอธิบายได้ว่า spilanthol ซึ่งมีฤทธิ์เป็นยาฆ่าเฉพาะที่อย่างแรงที่มีอยู่ในส่วนสกัด ข. น่าจะมีบทบาทเกี่ยวข้องต่อปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นนี้ไม่มากนักเลย ทั้งนี้เพราะ มีรายงานว่ายาฆ่าเฉพาะที่สามารถขัดขวางกระแสการไหลเข้าสู่เซลล์ของ calcium ion ( $Ca^{++}$ ) ที่ตำแหน่งของ

slow  $\text{Ca}^{++} - \text{Na}^+$  channel ในผนังเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ<sup>(36)</sup> กระแสการไหลเข้าของ  $\text{Ca}^{++}$  นี้มีความจำเป็นต่อการเริ่มต้นขบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ<sup>(37,38)</sup> การขัดขวาง กระแสดังกล่าวย่อมทำให้ขบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจถูกขัดขวางและส่งผลถึงการลดความ แรงในการบีบตัวด้วย

มีหลักฐานที่แสดงให้เห็นอย่างแน่ชัดว่า ความแรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจมีความสัมพันธ์กับระดับการจับของ  $\text{Ca}^{++}$  ที่  $\text{Ca}^{++}$  receptor บนเยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ แต่ด้วยกลไกอย่างใดนั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด<sup>(39)</sup> จากการศึกษาในเซลล์ประสาทพบว่ายาชาเฉพาะ ที่สามารถแข่งขันกับ  $\text{Ca}^{++}$  ในการจับกับ binding site ที่เยื่อหุ้มเซลล์<sup>(29)</sup> ดังนั้นในเซลล์ของ กล้ามเนื้อหัวใจ ยาชาเฉพาะที่ก็อาจมีผลขัดขวางการจับของ  $\text{Ca}^{++}$  ที่เยื่อหุ้มเซลล์กล้ามเนื้อหัวใจ อย่างแข่งขัน และส่งผลทำให้ความแรงในการบีบตัวลดลงก็เป็นได้ แต่ก็ยังเป็นเพียงข้อสันนิษฐานที่ไม่มี มีหลักฐานยืนยัน

มีรายงานว่า การลด pH มีผลลดกระแสการไหลเข้าของ  $\text{Ca}^{++}$  ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ใน ระหว่างการเกิด action potential ในกล้ามเนื้อหัวใจด้วยเช่นกัน และพบว่า  $\text{Ca}^{++}$  binding affinity ของเยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจถูกยับยั้งที่ pH 6.6 เมื่อเปรียบ เทียบกับที่ pH 7.4 มีข้อสันนิษฐานว่า  $\text{Ca}^{++}$  และ  $\text{H}^+$  จะต้องมีการแข่งขันกันในโครงสร้าง ต่าง ๆ ของเซลล์<sup>(40)</sup> แต่กล่าวได้ว่า pH ไม่ใช่สาเหตุที่ทำให้เกิดผลการลดความแรงในการบีบ ตัวซึ่งพบในการทดลองนี้ เนื่องจากส่วนล็กัด ข. ในขนาดก่อนผล ไม่ทำให้ pH ของสารละลาย Locke ภายนอกกล้ามเนื้อหัวใจเปลี่ยนแปลงไปจากเดิม (pH=7.5)

ถึงกระนั้นก็ตาม แม้จะมีการทดลองที่ยืนยันว่ายาชาเฉพาะที่ขัดขวางกระแสการไหลเข้าสู่เซลล์ของ  $\text{Ca}^{++}$  ที่ slow  $\text{Ca}^{++} - \text{Na}^+$  channel และอาจมีผลขัดขวางการจับของ  $\text{Ca}^{++}$  ที่เยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจ แต่กลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุล (molecular mechanism) ของยาชาเฉพาะที่ที่ส่งผลให้เกิดผลข้างต้นก็ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด<sup>(36,41-43)</sup>

มีหลักฐานแสดงว่ายาชาเฉพาะที่มีผลขัดขวาง fast  $\text{Na}^+$  channel ในเยื่อหุ้มเซลล์ของกล้ามเนื้อหัวใจได้เช่นเดียวกับ slow  $\text{Ca}^{++} - \text{Na}^+$  channel<sup>(36)</sup> ดังนั้นการลดความถี่ของ

การบีบตัวในหัวใจห้องบนของหนูขาวที่ตัดแยกจากตัวที่เกิดขึ้นเมื่อให้ส่วนสกัด ข. อาจเป็นผลเนื่องมาจากสารที่ทำให้เกิดการฆ่าเฉพาะที่ในตัวอย่างส่วนสกัดก็เป็นได้ แต่เหตุใดผลต่อการลดความถี่ซึ่งเกิดขึ้นทีหลังกว่าผลต่อการลดความแรงในการบีบตัวนั้นยังไม่สามารถบอกได้ว่าเนื่องมาจากกลไกใด

จากผลการทดลองพบว่า เมื่อส่วนสกัดแสดงผลลดความถี่ในการบีบตัว ความแรงจะกลับค่อย ๆ เพิ่มขึ้นอย่างสัมพันธ์กัน ทั้งนี้เนื่องจากความถี่ของการบีบตัวของหัวใจที่ตัดแยกจากตัวมีผลต่อความแรงในการบีบตัวและการไหลของ  $Ca^{++}$  ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมส่วนใหญ่ เช่น กระจ่าง หนูตะเภา แมว และสุนัข การเพิ่มความถี่ของการบีบตัวจะส่งผลเพิ่มความแรงในการบีบตัวด้วย ในขณะที่หัวใจของหนูขาวให้ผลในทางตรงกันข้าม นั่นคือ เมื่อความถี่ของการบีบตัวเปลี่ยนแปลงไปในทางใด ความแรงของการบีบตัวจะเปลี่ยนแปลงไปในทางตรงกันข้าม (negative force-frequency relationship) ความแตกต่างระหว่างหัวใจหนูขาวกับหัวใจของสัตว์ชนิดอื่นดังที่ได้กล่าวข้างต้นยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดแม้จะมีหลักฐานที่เสนอแนะว่า negative force-frequency relationship ที่เกิดขึ้นในหัวใจหนูขาว เป็นเพราะขบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อของหัวใจหนูขาว ขึ้นกับ  $Ca^{++}$  ที่เก็บไว้ภายในเซลล์มากกว่า  $Ca^{++}$  ภายนอกเซลล์ ในขณะที่หัวใจสัตว์ชนิดอื่นเช่นกระจ่าง การหดตัวขึ้นกับ  $Ca^{++}$  ภายนอกเซลล์ มากกว่า  $Ca^{++}$  ภายในเซลล์ก็ตาม<sup>(44)</sup>

อย่างไรก็ตามจากข้อมูลต่าง ๆ ที่ได้กล่าวมาข้างต้นที่ว่า ผลต่อการลดความแรงและความถี่ในการบีบตัวของหัวใจห้องบนที่ตัดแยกจากตัวหนูขาวของส่วนสกัด ข. ส่วนหนึ่งอาจเป็นเพราะฤทธิ์ในการเป็นยาฆ่าเฉพาะที่ของ spilanthal ซึ่งมีอยู่ในส่วนสกัด ข. ก็ยังมีข้อสรุปที่แน่ชัด เพราะการทดลองเป็นเพียงการทดลองเบื้องต้นซึ่งยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก และยังมีสารอีกหลายกลุ่มได้แก่ ion ต่าง ๆ เช่น  $Na^+$ (39)  $Mn^{++}$ (36)  $La^{3+}$ (37) หรือสารพวกที่เป็น calcium antagonist<sup>(44)</sup> ที่มีผลลดความแรงในการบีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจได้เช่นเดียวกัน จึงอาจกล่าวโดยสรุปได้แต่เพียงว่า ส่วนสกัด ข. มีผลลดความแรง รวมทั้งลดความถี่ของการบีบตัวของหัวใจห้องบนของหนูขาวที่ตัดแยกจากตัวสัตว์ทดลอง กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่สามารถบอกได้แน่ชัดลงไป แต่สารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการฆ่าเฉพาะที่ในส่วนสกัด ข. เป็นตัวหนึ่ง

น่าจะมึบพบาบทต่อผลที่เกิดขึ้นนี้ไม่มากก็น้อย ซึ่งยัง ต้องการการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

คล้ายคลึงกับผลที่เกิดขึ้นในกล้ามเนื้อหัวใจ ส่วนล็กัด ข. ในขนาด 10 มคก./มล. แสดงผลยับยั้งฤทธิ์ของ oxytocin (ขนาด  $4 \times 10^{-5}$  หน่วยมาตรฐานล็กัด/มล.) ในกล้ามเนื้อเรียบของมดลูกหนูขาวดังแสดงในรูปที่ 22 และตารางที่ 14 กลไกการออกฤทธิ์ของส่วนล็กัดไม่สามารถบอกได้อย่างแน่นอนลงไป เนื่องจากกรทดลองเป็นเพียงการทดลองเบื้องต้น แต่ก็อาจจะกล่าวได้ว่า สารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการซาเฉพาะที่ในส่วนล็กัดน่าจะมึบพบาบทร่วมด้วยไม่มากก็น้อย เช่นเดียวกัน ทั้งนี้เนื่องจากมีรายงานว่ายาสาเฉพาะที่หลายชนิดมีผลขัดขวางช่องทางของ  $Ca^{++}$  ในกล้ามเนื้อเรียบ<sup>(45)</sup> ซึ่งย่อมส่งผลต่อการลดความแรงในการหดตัวด้วยเช่นเดียวกัน

oxytocin มีผลเพิ่มความแรงในการหดตัวของมดลูกโดยมีผลเพิ่มความเข้ม (intensity) ของกระแสการไหลเข้าสู่เซลล์ของ  $Ca^{++}$ <sup>(46)</sup>  $Ca^{++}$  มีบทบาทสำคัญต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่แตกต่างจากกล้ามเนื้อหัวใจ การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบต้องอาศัย  $Ca^{++}$  เพื่อกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase ให้อยู่ในรูปที่ active ซึ่งจะสามารถทำให้เกิดขบวนการ phosphorylation ของ myosin myosin ที่อยู่ในรูป phosphorylate นี้จะสามารถทำปฏิกิริยากับ actin และทำให้เกิดการหดตัวขึ้น<sup>(47)</sup> จากการศึกษาในเซลล์ของ mammary myoepithelial ซึ่งเป็นเซลล์เป้าหมายอีกชนิดหนึ่งของ oxytocin<sup>(48)</sup> พบว่า oxytocin ในขนาด  $10^{-9}$  M สามารถเพิ่มระดับของการ phosphorylation ของ myosin ได้ถึง 3 เท่าภายใน 0.5 นาที และผลนี้จะไม่เกิดขึ้นถ้าเซลล์ถูก incubate ในตัวกลางที่ไม่มี  $Ca^{++}$ <sup>(49)</sup> ดังนั้นการไหลเข้าสู่เซลล์ของ  $Ca^{++}$  จากภายนอก เมื่อถูกกระตุ้นด้วย oxytocin ย่อมมีความจำเป็นในขบวนการหดตัว รวมทั้งส่งผลถึงความแรงในการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบมดลูกหนูขาว การขัดขวางช่องทางของ  $Ca^{++}$  ของสารที่มีฤทธิ์ทำให้เกิดการซาเฉพาะที่ในตัวอย่างล็กัดจึงมีผลทำให้ความแรงในการหดตัว ลดลง

อย่างไรก็ตาม ดังที่กล่าวแล้วว่า การทดลองนี้เป็นเพียงการทดลองเบื้องต้น กลไกที่แน่นอนและข้างต้นเป็นกลไกหนึ่งที่น่าจะเป็นไปได้ แต่ก็ไม่ใช่ข้อสรุปที่แน่นอน ซึ่งยังต้องการการศึกษาเพิ่มเติมอีกมาก.