

การศึกษาผลของสารสกัดจากสมุนไพรตาเล็งกุ่มต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของหนูขาว



นางสาว จันทนา เลอमानนท์

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญา วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

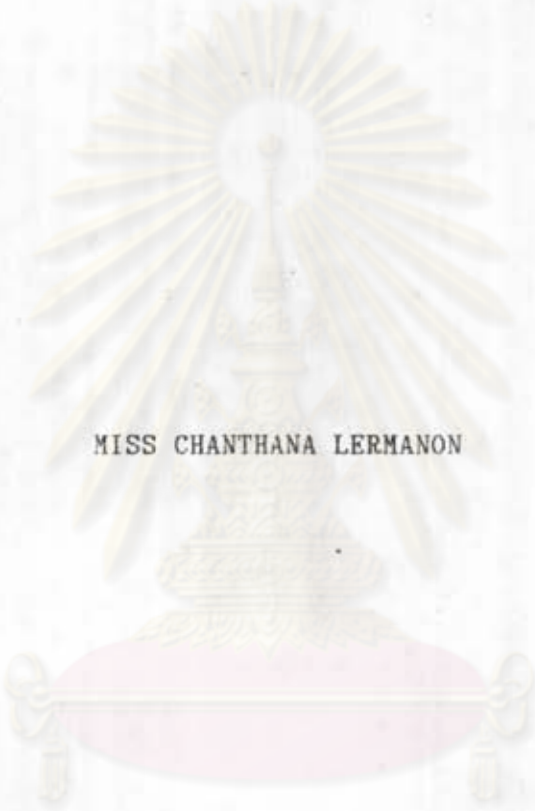
พ.ศ. 2534

ISBN 974-579-646-8

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018669

A STUDY OF CARDIOVASCULAR EFFECT OF DYSOXYLUM CYRTOBOTRYUM IN RATS



MISS CHANTHANA LERMANON

ศูนย์วิทยทรัพยากร

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science

Interdepartment of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

1991

ISBN 974-579-646-8

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การศึกษาผลของสารสกัดจากสมุนไพรคาเล็ทงค์ต่อระบบหัวใจ และ
 หลอดเลือดของหนูขาว
 วิชา นางสาวจินกนา เลอมนนท์
 ภาควิชา สหสาขาวิชาเภสัชวิทยา
 อาจารย์ที่ปรึกษา รศ. ดร. ประสาน ชรรณอุปการณ

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยรับเป็น ส่วนหนึ่ง
 ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

พร วิภาณี

คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย

(ศาสตราจารย์ ดร.ถาวร วัชรากิจ)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

ฉัตรณี อธิธิษณ์อรุณ

ประธานกรรมการ

(รองศาสตราจารย์ จันทน์ อธิษณ์นิสงศ์)

ประม อรรถพรณ

อาจารย์ที่ปรึกษา

(รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ชรรณอุปการณ)

ไพฑูริ์ ธีระวงษา

กรรมการ

(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ไพฑูริ์ ธีระวงษา)

เอกินทร์ สายฟ้า

กรรมการ

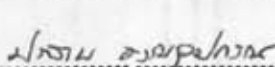
(รองศาสตราจารย์ ดร. เอกินทร์ สายฟ้า)

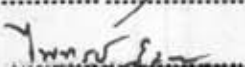
ฉันทนา เลอमानท์ : การศึกษาผลของการสกัดจากสมุนไพรดาเสื่อหู่ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดของหนูขาว (A STUDY OF CARDIOVASCULAR EFFECT OF DYSOXYLUM CYRTOBOTRYUM IN RATS) อ.ที่ปรึกษา : รศ. ดร ประสาน ชรรณอุปการณ , ผศ. ดร ไพฑูรย์ สังวรินทะ, 72 หน้า. ISBN 974-579-646-8

ศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอัลคาลอยด์ Rohitukine (R.) ที่สกัดได้จากพืชสมุนไพรดาเสื่อหู่ (Dysoxylum Cyrtobotryum) ต่อระบบหัวใจ และหลอดเลือดหนูขาวเพศผู้น้ำหนัก 250 - 300 กรัม ผิดสาร R. ขนาด 0.05 - 0.50 มิลลิกรัมต่อตัวเข้าหลอดเลือดดำมีผลลดความดันโลหิตของหนูขาวที่สลับได้ตามขนาดของสารที่ให้ โดย ความดันโลหิตขณะหัวใจคลายตัวลดลงมากกว่าความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว ไม่พบอาการเด่นผิดปกติภายหลังฉีดสาร ผลต่อหัวใจห้องบนขวา และซ้ายที่แยกจากหนูขาวพบว่า สาร R. แบบสะสมขนาด 8.2×10^{-6} , 3.3×10^{-5} และ 8.2×10^{-4} โมลาร์ ทำให้อัตราการเต้นของหัวใจลดลงตามปริมาณที่เพิ่มขึ้นแต่มีผลลดแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายเพียงเล็กน้อย และไม่พบอาการเด่นผิดปกติภายหลังได้รับสารให้สารขนาด 1.6×10^{-4} โมลาร์ ไม่มีผลแสดงการยับยั้งการนำคลื่นไฟฟ้าของหัวใจห้องบนซ้ายที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า ผลต่อหลอดเลือด aorta ที่แยกจากกายหนูขาว สาร R. ขนาด 1.6×10^{-4} โมลาร์ ลดการหดเกร็งของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วย phenylephrine ได้โดยมีลักษณะเป็น endothelium independent vasodilator ให้สารขนาด 8.2×10^{-5} , 1.6×10^{-4} หรือ 3.2×10^{-4} โมลาร์ แสดงผลการหดตัวสูงสุดของหลอดเลือดซึ่งกระตุ้นด้วย calcium chloride ในสภาวะ depolarized ด้วย high potassium solution ได้ตามลำดับ ซึ่งคล้ายกับผลของ verapamil 1×10^{-6} โมลาร์ ผลการทดลองอาจสรุปได้ว่า การลดความดันโลหิตในหนูขาวของสาร R. เป็นผลจากการคลายตัวของหลอดเลือดมากกว่าการลดการบีบตัวของหัวใจ

ภาควิชา ..สหสาขาวิชาเวชศาสตร์.....
สาขาวิชา ..
ปีการศึกษา ..2534.....

ลายมือชื่อนิสิต .. ..

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .. ..

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .. ..

CHANTHANA LERMANON : A STUDY OF CARDIOVASCULAR EFFECT OF
DYSOXYLUM CYRTOBOTRYUM IN RATS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF.
PRASAN DHUMMA-UPAKORN, Ph.D., ASST. PROF. PAITON SANVARINDA, Ph.D.,
72 PP. ISBN 974-579-646-8

The cardiovascular effects of alkaloid, Rohitukine (R.) extracted from medicinal plant, Dysoxylum cyrtobotryum have been studied in 250-300 gm male rats. Intravenous injection of 0.05-0.50 mg/rat showed dose-dependent reduction of diastolic blood pressure more than systolic pressure in anesthetized rats. No cardiac arrhythmia was found after administration. Effects of R. on isolated right and left rat atrium, the cumulative dose of 8.2×10^{-6} , 3.3×10^{-5} and 8.2×10^{-5} M respectively reduced right atrial rate significantly with slightly reduced left atrial force of contraction. No cardiac arrhythmia was found. Administration of 1.6×10^{-4} M showed no effect of conduction on the left atrial induced by electrical stimulation. Rohitukine 1.6×10^{-4} M reduced contraction of isolated rat aortic strip induced by phenylephrine and was endothelium independent vasodilator. Also this alkaloid produced dose dependent (8.2×10^{-5} , 1.6×10^{-4} or 3.2×10^{-4} M) reduction of maximum contraction induced by cumulative administration of calcium chloride in the high potassium depolarized solution, which is similar to verapamil. These results could be suggested that the reduction of arterial blood pressure induced by alkaloid R. could be mainly due to vasodilation with less effected from the reduction of heart contraction.

ภาควิชา.....Interdepartment of Pharmacology
สาขาวิชา.....
ปีการศึกษา 1991.....

ลายมือชื่อนิสิต.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....

กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ด้วยความช่วยเหลืออย่างดียิ่ง ของ
รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ชรรมอุปกรณ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วย
ศาสตราจารย์ ดร. ไพฑูรย์ สิววรินทร์ ที่ได้ให้คำแนะนำ และข้อคิดเห็นต่างๆ ตลอดจนมา และ
รองศาสตราจารย์ ดร. เอกรินทร์ สายฟ้า ที่กรุณาอบสารสกัดเพื่อใช้ในการศึกษาพร้อมทั้งให้
ความรู้เกี่ยวกับต้นไม้ นอกจากนี้ที่ทุนการวิจัยบางส่วนได้รับมาจากทุนอุดหนุนการวิจัยของบัณฑิต
วิทยาลัย จึงขอขอบคุณมา ณ. ที่นี้ด้วย

ท้ายนี้ ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณ บิดา-มารดา และขอขอบคุณเพื่อน ๆ ผู้สนับสนุน และ
ให้กำลังใจแก่ผู้วิจัยเสมอมาจนสำเร็จการศึกษา

จินทนา เลอমানนท์

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญตาราง.....	ช
สารบัญรูปภาพ.....	ฅ
คำอธิบายคำย่อ.....	ฉ
บทที่ 1. บทนำ.....	1
2. อุปกรณ์และวิธีการทดลอง.....	13
3. ผลการดำเนินการวิจัย.....	26
4. อภิปรายและสรุปผล.....	58
เอกสารอ้างอิง.....	67
ประวัติผู้เขียน.....	72

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
2.1 Physiologic salt solution.....	15
3.1 ผลของสารสกัดบริสุทธิ์จาก <u>D. cyrtobotryum</u> (R.) ต่อความดันโลหิตของหัวใจบีบตัว (เปอร์เซ็นต์) ของหนูขาวที่สลบหลังฉีดทางหลอดเลือดดำ.	28
3.2 ผลของสารสกัดบริสุทธิ์จาก <u>D. cyrtobotryum</u> (R.) ต่อความดันโลหิตของหัวใจคลายตัว (เปอร์เซ็นต์) ของหนูขาวที่สลบหลังฉีดเข้าทางหลอดเลือดดำ.....	28
3.3 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาที่แยกจากกายจากผลของสารสกัดจาก <u>D. cyrtobotryum</u> (R.).....	31
3.4 แสดงร้อยละของการเปลี่ยนแปลงแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากกาย จากผลของสารสกัดจาก <u>D. cyrtobotryum</u> (R.) เป็น cumulative dose เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม.....	34
3.5 แสดงผลของสารสกัดจาก <u>D. cyrtobotryum</u> (R.) ขนาด 1.6×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดง thoracic aorta ที่แยกจากกายซึ่งถูกกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine ขณะที่ endothelium เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม	40
3.6 แสดงผลของ R. 1.6×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของ thoracic aorta ที่แยกจากกายซึ่งถูกกระตุ้นด้วย phenylephrine ขณะที่ endothelium และไม่มี endothelium.....	43
3.7 แสดงผลของสารสกัดจาก <u>D. cyrtobotryum</u> (R.) 1.6×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือด thoracic aorta ที่แยกจากกายซึ่งถูกกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine ขณะที่ endothelium และไม่มี endothelium ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือด thoracic aorta ที่แยกจากกายที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine ก่อนและหลังการ block ด้วย Indomethacin 2×10^{-5} M ทั้งที่มี endothelium และไม่มี endothelium.....	47

- 3.8 แสดงผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.)
 8.2×10^{-5} , 1.6×10^{-4} และ 3.3×10^{-4} M และ Verapamil
 1×10^{-6} M (V) เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมเมื่อกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็ง
ด้วย calcium chloride 0.1, 1, 10 และ 20 mM.....54



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่ 1.1 แสดงลักษณะของกิ่งก้าน ใบและผลของต้นตาเสือทุ่ง.....3

1.2 สูตรโครงสร้างของ Rohitukine.....4

1.3 สูตรโครงสร้างของ Morphine และ Rohitukine.....5

1.4 เปรียบเทียบสูตรโครงสร้างของ Rohitukine กับ Benzopyran K⁺ channel openers.....12

2.1 organbath.....14

2.2 ลักษณะหนูที่ถูกทำให้สลบ, การ canulate femoral vein.....16

2.3 แสดงวิธีการตัดหลอดเลือด aorta.....17

3.1 ตัวอย่างการเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตของหนูขาวที่สลบ รูป ก. แสดง ผลภายหลังให้ normal saline (NSS) อีก 3 รูป (ข ค ง) แสดงผล ภายหลังฉีดสารสกัดบริสุทธิ์จาก D. cyrtobotryum (R.) ขนาด 0.05, 0.20, 0.50 มิลลิกรัม.....27

3.2 กราฟแสดงผลของสารสกัดบริสุทธิ์จาก D. cyrtobotryum (R.) ต่อ การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิตขณะหัวใจบีบตัว และความดันโลหิตขณะหัวใจ คลายตัวตามขนาดของ R. และเวลายับยั้ง..... 29

3.3 แสดงผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) ต่ออัตราการเต้นของ หัวใจห้องบนขวาที่แยกจากกายเป็น cumulative dose 8.2×10^{-6} , 3.3×10^{-5} , 8.2×10^{-5} M.....32

3.4 แสดงผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) ต่อแรงบีบตัวของ หัวใจห้องบนซ้ายที่แยกจากกายเป็น cumulative dose 8.2×10^{-6} , 3.3×10^{-5} , 8.2×10^{-5} M.....35

3.5 ผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) ต่อการนำกระแสไฟ ฟ้าของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายของหนูขาวที่แยกจากกาย ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย ความแรง และ duration คงที่ ก่อนเพิ่มความถี่ของการกระตุ้นกระทั่งเกิด หัวใจเต้นผิดจังหวะ.....36

- 3.6 แสดงการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงใหญ่ aorta ที่แยกจากกาย เมื่อถูกกระตุ้นด้วย alpha-1-adrenoceptor agonist คือ phenylephrine (PE) 10^{-6} M.....38
- 3.7 แสดงผลการคลายตัวของหลอดเลือดแดง aorta เมื่อให้สารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R) หลังกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine (PE) 10^{-6} M.....39
- 3.8 แสดงฤทธิ์ของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) 1.6×10^{-4} M ในการคลายตัวของหลอดเลือดแดง aorta ซึ่งถูกกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine (PE) 10^{-6} M.....41
- 3.9 แสดงผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) 1.6×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดง aorta ที่แยกจากกายซึ่งถูกกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine ขณะที่ endothelium เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม.....42
- 3.10 แสดงผลของ acetylcholine (Ach) ขนาด 10^{-6} และ 10^{-5} M ในการคลายตัวของหลอดเลือด ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย phenylephrine (PE) 10^{-6} M ก่อนขาด endothelium.....44
- 3.11 แสดงผลของการหดเกร็งของหลอดเลือดหลังขาด endothelium แล้ว ให้ acetylcholine (endothelium dependent vasodilator) เป็นตัวทดสอบว่าไม่มี endothelium จากนั้นทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) 1.6×10^{-4} M พบว่ายังคงสามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้ชัดเจน.....45
- 3.12 แสดงผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) 1.6×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือด thoracic aorta ที่แยกจากกาย ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine ขณะที่ endothelium และไม่มี endothelium.....46
- 3.13 แสดงผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) 1.6×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือด thoracic aorta ที่แยกจากกาย ที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการหดเกร็งด้วย phenylephrine ก่อนและหลังการ block ด้วย indomethacin 2×10^{-5} M ทั้งที่มี endothelium และไม่มี endothelium.....48

- 3.14 แสดงผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R) 1.6×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือด thoracic aorta ที่แยกจากกวาง ที่ถูกกระตุ้นด้วย phenylephrine (PE) 10^{-6} M ก่อน (1) และหลังการ block ด้วย indomethacin (I) 2×10^{-5} M ทั้งที่มี endothelium (+ENDO) (2) และไม่มี endothelium (-ENDO) (3).....49
- 3.15 แสดงลักษณะ cumulative dose response ของการหดเกร็งของหลอดเลือดแดง aorta เมื่อกระตุ้นด้วย calcium chloride ขนาด 0.1, 1.0, 10 และ 20 mM ตามลำดับ ก่อนให้สารสกัดบริสุทธิ์ R. เป็นกลุ่มควบคุม.....52
- 3.16 แสดงลักษณะ cumulative dose response ของการหดเกร็งของหลอดเลือดแดง aorta เมื่อกระตุ้นด้วย calcium chloride ขนาด 0.1, 1.0, 10 และ 20mM ตามลำดับ หลังให้ สารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) 1.6×10^{-4} M ซึ่งพบว่าสามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดได้.....53
- 3.17 ผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) ต่อ cumulative dose response curve ของ calcium ในสารละลาย high potassium depolarized solution ในหลอดเลือดแดงของหนูขาว เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม.....55
- 3.18 ผลของสารสกัดจาก D. cyrtobotryum (R.) 3.3×10^{-4} M ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดแดง aorta ซึ่งถูกกระตุ้นด้วย calcium chloride เป็น cumulative dose ใน high potassium depolarized solution เปรียบเทียบกับ Verapamil 1×10^{-6} M และกลุ่มควบคุม.....56

คำอธิบายคำย่อ

Ach	Acetylcholine
BP.	Blood pressure
CaCl ₂	Calcium chloride
ENDO	Endothelium
HR	Heart rate
I.	Indomethacin
NSS	Normal saline
PE.	Phenylephrine
R.	สารสกัดจาก <u>D. cyrtobotryum</u> หรือ Rohitukine
V.	Verapamil

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย