

ผลของอินโดล อัลคาลอยด์จากต้นแคโรลีเสียมต่อระบบประสาทโทปามีน และซีโรโตนินในหนู



นาง อิตติดา ชัยศุภมวงคผลลาภ

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

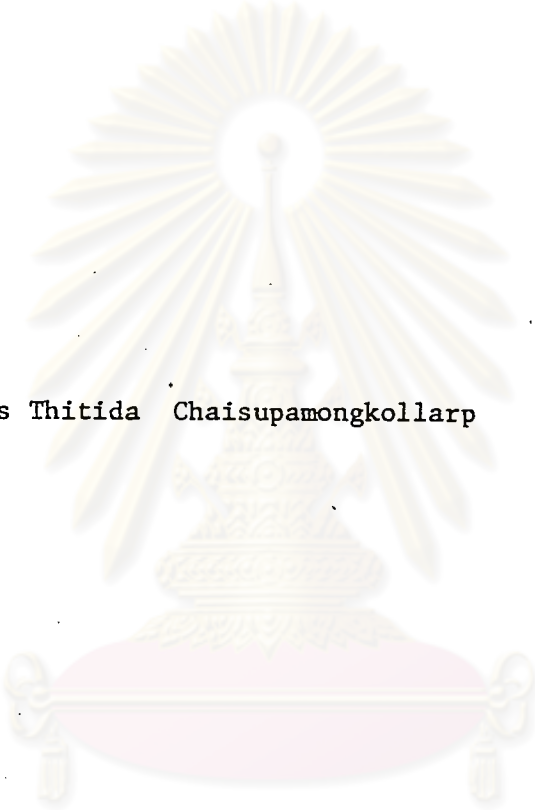
พ.ศ. ๒๕๒๗

ISBN 974-564-178-2

010846

I1583481b

EFFECTS OF INDOLE ALKALOIDS FROM UNCARIA SALACCENSIS ON  
DOPAMINERGIC AND SEROTONERGIC SYSTEMS IN THE RATS.



Mrs Thitida Chaisupamongkollarp

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science  
Inter-department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1984

ISBN 974-564-178-2



หัวข้อวิทยานิพนธ์      ผลของอินโดล อัลคาลอยด์จากต้น เครือสี เหลี่ยมต่อระบบประสาทโดปามีน  
และซีโรโตนินในหนู

ชื่อนิสิต                    นาง อธิดา ชัยศุภมวงคผลลาภ

อาจารย์ที่ปรึกษา        รองศาสตราจารย์ ดร. ภาวีช ทองโรจน์

สหสาขาวิชา            สรีรวิทยา

ปีการศึกษา              ๒๕๒๗



### บทคัดย่อ

Indole alkaloid ซึ่งสกัดจากพืชเครือสีเหลี่ยม (Uncaria salaccensis) ที่นำมาศึกษามี ๔ ตัวที่สำคัญ คือ 3-isoajmalicine ( $I_2$ ), 19-epi-3-isoajmalicine ( $I_1$ ), mitraphylline ( $O_2$ ) และ uncarine B. ( $O_1$ ) โดยได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของ alkaloids ทั้ง ๔ ตัวดังกล่าวนี้ต่อพฤติกรรมของหนูขาวซึ่งเป็นเครื่องบ่งชี้ถึงผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยเน้นเฉพาะผลต่อระบบโดปามีน และระบบซีโรโตนิน ในการศึกษาผลของ indole alkaloids ๔ ตัว ต่อพฤติกรรมอันเป็นผลจากระบบโดปามีนนั้น ผู้วิจัยได้ทดสอบสาร ทั้ง ๔ ตัว ภายหลังจากการทำให้เกิด postsynaptic supersensitivity ใน neostriatum ของหนูโดยการทำลาย dopaminergic afferent neurons ที่ substantia nigra (ประมาณ ๓ ถึง ๗ วัน ภายหลังจากการทำลาย dopaminergic neurons) การดูผลของอัลคาลอยด์ จากการยับยั้งพฤติกรรมการหมุนซึ่งทำให้เกิดโดยการให้ apomorphine ว่ามีเพียง alkaloid ตัวเดียวเท่านั้น คือ  $I_2$  ที่สามารถลดจำนวนการหมุนลงได้อย่างมีนัยสำคัญในช่วง ๓๐ นาทีแรก เมื่อเปรียบเทียบกับ haloperidol (ซึ่งเป็น dopamine antagonist) ก็พบว่า  $I_2$  มีผลออกฤทธิ์ยับยั้งพฤติกรรมการหมุนได้น้อยกว่ามาก ส่วน alkaloid ที่เหลืออีก ๓ ตัว คือ  $I_1$ ,  $O_1$ ,  $O_2$  นั้นไม่มีผลต่อพฤติกรรมการหมุน ในการศึกษาผลต่อระบบซีโรโตนิน ผู้วิจัยได้ทดสอบฤทธิ์การยับยั้งของ alkaloid ทั้ง ๔ ตัวต่อพฤติกรรมการสะบัดหัว อันเป็นผลเนื่องมาจากการที่หนูได้รับ 5-HT precursor คือ 5-hydroxytryptophan (5-HTP) ในขนาดสูง (200 mg/kg) ผลการศึกษาปรากฏว่า alkaloid ทั้ง ๔ ตัวสามารถลดจำนวนการสะบัดหัวลงได้อย่างมีนัยสำคัญ และเมื่อนำมาเปรียบเทียบกับ 5-HT antagonist ซึ่งได้แก่

cyproheptadine และ methysergide พบว่า  $I_1$ ,  $O_1$ ,  $I_2$  และ  $O_2$  มีความแรงในการออกฤทธิ์ (potency) น้อยกว่ายาทั้ง ๒ ตัว และในจำนวน alkaloid ทั้ง ๔ ตัวนี้ พบว่า  $I_1$  มีความแรงในการออกฤทธิ์มากกว่า alkaloid ตัวอื่นๆ ( $I_2$ ,  $O_1$ ,  $O_2$ ) ผลการศึกษาสรุปได้ว่า ทั้ง  $I_1$ ,  $I_2$ ,  $O_1$  และ  $O_2$  มีคุณสมบัติเป็น serotonin antagonist ในระบบการทำงานของซีโรโตนินในระบบประสาทส่วนกลาง ส่วน  $I_2$  มีผลต่อระบบของโดปามีนเพียงเล็กน้อย นอกนั้นไม่มีผลต่อระบบโดปามีน



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

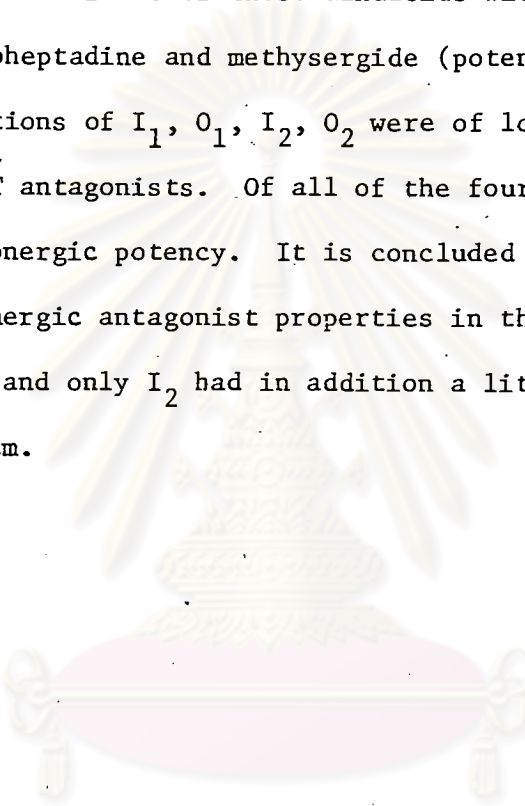
Thesis Title        Effects of indole alkaloids from Uncaria salaccensis  
                          on dopaminergic and serotonergic systems in The rats  
Name                 Mrs. Thitida Chaisupamongkollarp  
Thesis Advisor      Associate Professor Pavich Tongroch, Ph.D.  
Inter-department    Physiology  
Academic Year       1984



#### ABSTRACT

Four indole alkaloids characterized as 3-isoajmalicine ( $I_2$ ), 19-epi-3-isoajmalicin ( $I_1$ ), mitraphylline ( $O_2$ ) and uncarine B. ( $O_1$ ) were isolated from a thai native plant, Uncaria salaccensis. The four alkaloids were studied on conscious rats in order to determine their effects on behavioral model of brain serotonergic and dopaminergic activities. In study on central dopaminergic system, the four alkaloids were tested after phenomena consistent with postsynaptic supersensitivity had developed in the rat neostriatum following destruction of dopaminergic afferent neurons by unilateral intranigral injection of 6-hydroxydopamine. (about 3 to 7 days following destruction of dopaminergic afferent neurons). Administration of apomorphine led to pronounced turning behavior. 3-isoajmalicine ( $I_2$ ) significantly reduced number of turning during the first 30 minute period. This antidopaminergic activity of  $I_2$  was significantly less pronounced than that of a standard dopaminergic antagonist haloperidol. Other alkaloids ( $I_1$ ,  $O_1$ ,  $O_2$ ) had no effect on turning behavior. In study on central serotonergic (5-HT) system, the four alkaloids were tested for inhibitory effect on head shake response in rats after

systemic administration of high doses of 5-HT precursor, 5-hydroxytryptophan. (5-HTP) (200 mg/kg). The result indicated that all of the four alkaloids significantly reduced the number of head shaking. When we compared the effects of these alkaloids with that of two 5-HT antagonists, cyproheptadine and methysergide (potent blockers of the response), inhibitions of  $I_1$ ,  $O_1$ ,  $I_2$ ,  $O_2$  were of lower potency than those of both 5-HT antagonists. Of all of the four alkaloids,  $I_1$  had highest antiserotonergic potency. It is concluded that  $I_1$ ,  $I_2$ ,  $O_1$  and  $O_2$  had serotonergic antagonist properties in the central serotonergic activity and only  $I_2$  had in addition a little effect on dopaminergic system.



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ช

### กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณเป็นอย่างสูงสำหรับความกรุณาของอาจารย์ที่ปรึกษารองศาสตราจารย์ ดร. ภาวิช ทองโรจน์ หัวหน้าภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้คำแนะนำ ปรึกษา ให้ความรู้และให้ความช่วยเหลือแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ เป็นอย่างดีตั้งแต่ตลอดระยะเวลาการศึกษา วิจัย และการเขียนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านในภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความร่วมมือช่วยเหลือในขณะทำการวิจัย อันเป็นผลให้งานวิจัยสำเร็จได้ด้วยดี

ขอกราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ สุวดี ศรีเลมวดี หัวหน้าแผนกกุมารเวชศาสตร์ ภาควิชาพยาบาลศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ โรงพยาบาลรามาธิบดี และ อาจารย์ สุภารัตน์ ไวยชีตา หัวหน้าหน่วยบำบัดพิเศษเด็ก (I.C.U.) โรงพยาบาลรามาธิบดี ที่ได้ให้การสนับสนุนในการศึกษาครั้งนี้

และท้ายสุดนี้ ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ทุนอุดหนุนสำหรับวิทยานิพนธ์นี้

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ .....	ช
สารบัญตาราง .....	ฅ
สารบัญรูป .....	ญ
บทที่	
1. บทนำ .....	1
2. วัตถุประสงค์และวิธีการทำวิจัย .....	10
3. ผลการวิจัย .....	14
4. วิจารณ์และสรุปผลการทดลอง .....	36
เอกสารอ้างอิง .....	39
ประวัติผู้เขียน .....	45

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญตาราง

ตาราง

หน้า

1.	แสดงผลของ ยา/สาร ต่อจำนวนรอบการหมุน และร้อยละของ จำนวนรอบการหมุนในหนูแต่ละกลุ่ม .....	17
2.	แสดงผลของ ยา/สาร ในขนาดต่างๆ กัน ต่อจำนวนการสะบัดหัว และต่อร้อยละของการยับยั้งฤทธิ์ของซีโรโตนิน .....	20
3.	แสดงอัตราการลดจำนวนการสะบัดหัวของหนูเมื่อได้รับ $I_1$ ในขนาดต่างๆ กันกับ 5-HTP 200 mg/kg และการคำนวณหา $ED_{50}$ ของ $I_1$ .....	23
4.	แสดงอัตราการลดจำนวนการสะบัดหัวของหนูเมื่อได้รับ $I_2$ ในขนาดต่างๆ กันกับ 5-HTP 200 mg/kg และการคำนวณหา $ED_{50}$ ของ $I_2$ .....	26
5.	แสดงอัตราการลดจำนวนการสะบัดหัวของหนูเมื่อได้รับ $O_1$ ในขนาดต่างๆ กันกับ 5-HTP 200 mg/kg และการคำนวณหา $ED_{50}$ ของ $O_1$ .....	28
6.	แสดงอัตราการลดจำนวนการสะบัดหัวของหนูเมื่อได้รับ $O_2$ ในขนาดต่างๆ กันกับ 5-HTP 200 mg/kg และการคำนวณหา $ED_{50}$ ของ $O_2$ .....	30
7.	แสดงอัตราการลดจำนวนการสะบัดหัวของหนู เมื่อได้รับ cyproheptadine ในขนาดต่างๆ กันกับ 5-HTP 200 mg/ kg และการคำนวณหา $ED_{50}$ ของ cyproheptadine .....	32
8.	แสดงอัตราการลดจำนวนการสะบัดหัวของหนูเมื่อได้รับ methysergide ในขนาดต่างๆ กันกับ 5-HTP 200 mg/kg และการคำนวณหา $ED_{50}$ ของ methysergide .....	34

## สารบัญรูป

รูปที่

หน้า

1.A. แสดงลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ pentacyclic heteroyohimbine .....	3
1.B. แสดงลักษณะโครงสร้างทางเคมีของ pentacyclic oxindoles .....	3
2. แสดงการทดลองในระบบโดปามีน เมื่อทำลาย nigrostriatal dopamine system ด้านซ้าย ด้วย 6-OHDA แล้วให้ dopamine agonist ไปกระตุ้น .....	5
3. แสดงถึง turning behavior เป็นร้อยละของจำนวนรอบการหมุนของหนู ๓ กลุ่ม เปรียบเทียบผลของสาร indole alkaloids ทั้ง ๔ ตัว กับ haloperidol ในการยับยั้งฤทธิ์ของ apomorphine .....	18
4. แสดงผลเปรียบเทียบระหว่าง I <sub>2</sub> ขนาด 75, 100 mg/kg และ haloperidol 0.1 mg/kg ต่อการหมุนของหนูที่เกิดขึ้นจาก apomorphine 1 mg/kg ในหนูที่มีการทำลายของ nigrostriatal tract ซ้ำหนึ่ง โดยการเปรียบเทียบเป็น mean rotation ช่วง ๓๐ นาทีแรก และช่วง ๓๐ นาทีหลัง .....	19
5. แสดงผลของ I <sub>1</sub> ต่อการสะบัดหัวของหนู รูปซ้ายแสดงกราฟรูปแท่งบอกจำนวนการสะบัดหัวทั้งหมด (total number of head shakes) เป็นค่าเฉลี่ย (mean) เมื่อให้ I <sub>1</sub> ในขนาดต่างๆ กัน รูปขวาแสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนการสะบัดหัวในเวลาต่างๆ กัน (ช่วงละครึ่งชั่วโมง) โดยให้ I <sub>1</sub> ในขนาดต่างๆ กัน .....	22

6. แสดงผลของ  $I_2$  ต่อการสะบัดหัวของหนู รูปซ้ายแสดงกราฟ  
 รูปแท่งบอกจำนวนการสะบัดหัวทั้งหมด (total number  
 of head shakes) เป็นค่าเฉลี่ย (mean) เมื่อให้  $I_2$   
 ในขนาดต่างๆ กัน รูปขวาแสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนการ  
 สะบัดหัวในช่วงเวลาต่างๆ กัน (ช่วงละครึ่งชั่วโมง) โดย  
 ให้  $I_2$  ในขนาดต่างๆ กัน ..... 25
7. แสดงผลของ  $O_1$  ต่อการสะบัดหัวของหนู รูปซ้ายแสดงกราฟรูป  
 แท่งบอกจำนวนการสะบัดหัวทั้งหมด (total number of  
 head shakes) เป็นค่าเฉลี่ย (mean) เมื่อให้  $O_1$  ใน  
 ขนาดต่างๆ กัน รูปขวาแสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนการสะบัด  
 หัวในช่วงเวลาต่างๆ กัน (ช่วงละครึ่งชั่วโมง) โดยให้  $O_1$   
 ในขนาดต่างๆ กัน ..... 27
8. แสดงผลของ  $O_2$  ต่อการสะบัดหัวของหนู รูปซ้ายแสดงกราฟรูป  
 แท่งบอกจำนวนการสะบัดหัวทั้งหมด (total number of  
 head shakes) เป็นค่าเฉลี่ย (mean) เมื่อให้  $O_2$  ใน  
 ขนาดต่างๆ กัน รูปขวาแสดงค่าเฉลี่ยของจำนวนการสะบัด  
 หัวในช่วงเวลาต่างๆ กัน (ช่วงละครึ่งชั่วโมง) โดยให้  $O_2$   
 ในขนาดต่างๆ กัน ..... 29
9. แสดงผลของ cyproheptadine ต่อการสะบัดหัวของหนู ในรูป  
 ซ้ายแสดงกราฟรูปแท่งบอกจำนวนการสะบัดหัวทั้งหมด  
 (total number of head shakes) เป็นค่าเฉลี่ย  
 (mean) เมื่อให้ยา ในขนาดต่างๆ กัน รูปขวาแสดงค่า  
 เฉลี่ยของจำนวนการสะบัดหัวในช่วงเวลาต่างๆ กัน  
 (ช่วงละครึ่งชั่วโมง) โดยให้ยา ในขนาดต่างๆ กัน ..... 31

10. แสดงผลของ methysergide ต่อการสะบัดหัวของหนู รูปซ้าย  
แสดงกราฟรูปแท่งบอกจำนวนการสะบัดหัวทั้งหมด (total  
number of head shakes) เป็นค่าเฉลี่ย (mean)  
เมื่อให้ยา ในขนาดต่างๆ กัน รูปขวาแสดงค่าเฉลี่ยของ  
จำนวนการสะบัดหัวในช่วงเวลาต่างๆ กัน (ช่วงละครึ่ง  
ชั่วโมง) โดยให้ยา ในขนาดต่างๆ กัน ..... 31
11. แสดงความสัมพันธ์ระหว่างขนาดของ indole alkaloids  
ทั้ง ๔ ตัว ( $I_1$ ,  $I_2$ ,  $O_1$  และ  $O_2$ ) เปรียบเทียบกับ  
5-HT antagonist ๒ ตัว (cyproheptadine และ  
methysergide) กับอัตราการลดจำนวนการสะบัดหัว  
ของหนู ..... 35