



บทที่ 3

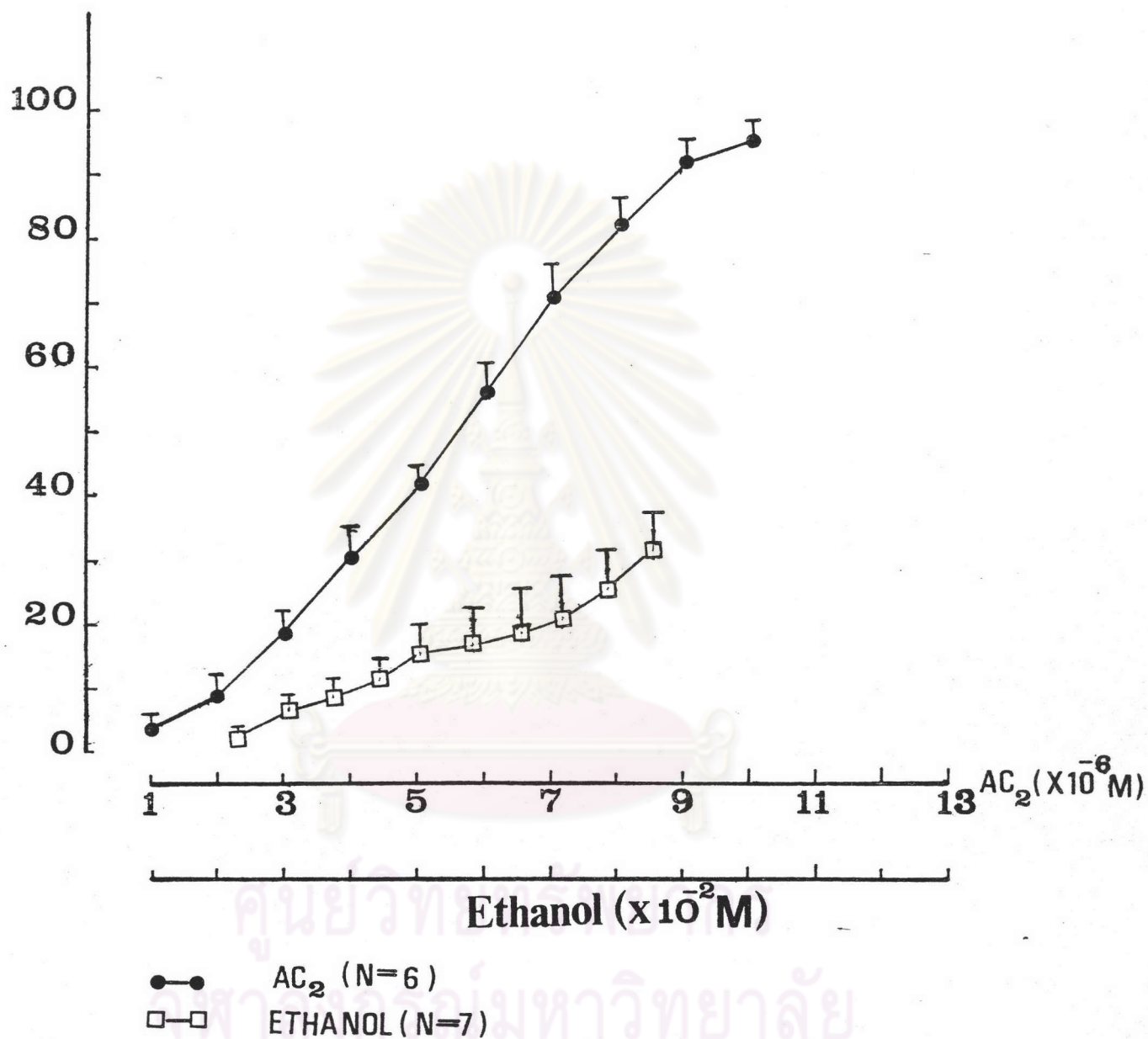
### ผลการทดลอง

1. ผลของ  $AC_2$  ต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นเองของลำไส้เล็กกระต่ายที่แยกออกมาจากร่างกาย ในการทดลองนี้เป็นการศึกษาเบื้องต้น เพื่อตรวจสอบคุณภาพของ  $AC_2$  ว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของลำไส้ได้จริง โดยเลือกใช้ลำไส้เล็กของกระต่าย (Rabbit jejunum) มาทดสอบ เนื่องจากเป็นส่วนที่มีการหดตัวเกิดขึ้นได้เอง การทดลองได้กระทำ 2 วิธีด้วยกัน คือ ให้สาร  $AC_2$  แบบสะสมและให้ครั้งเดียว รวมทั้งได้ศึกษาผลแอลกอฮอล์เปรียบเทียบกับตลอดทุกการทดลอง โดยทำการทดลองวิธีการเดียวกัน คือให้แอลกอฮอล์แบบสะสมและให้ครั้งเดียว เนื่องจากการวิจัยนี้ได้ใช้แอลกอฮอล์เป็นตัวทำละลาย จึงต้องศึกษาผลของแอลกอฮอล์เปรียบเทียบกับ

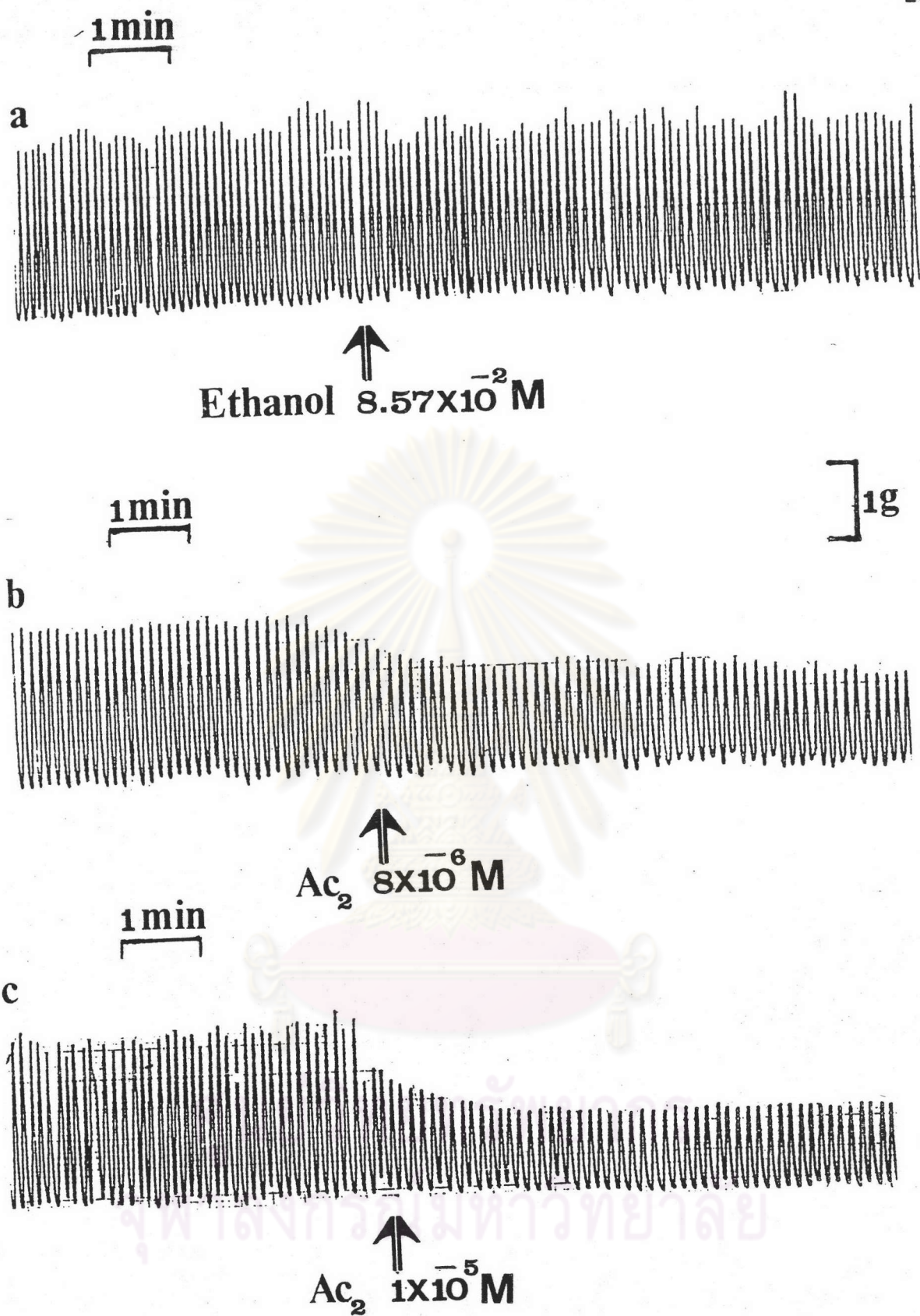
ผลการทดลองพบว่าเมื่อให้  $AC_2$  แบบสะสม โดยให้  $AC_2$  ความเข้มข้นระหว่าง  $1 \times 10^{-6}$  ถึง  $1 \times 10^{-5}$  M โดยให้สารแต่ละความเข้มข้นนาน 5 นาที ไม่ต้องล้างสารเก่าออกพบว่า  $AC_2$  สามารถลดการหดตัวที่เกิดขึ้นเองของลำไส้เล็กได้มากขึ้นตามขนาดความเข้มข้นของสารที่เพิ่มขึ้น (รูปที่ 7) ได้รวบรวมผลการทดลองแสดงเป็นกราฟที่ 6 แสดงผลการยับยั้งการหดตัวของลำไส้เทียบกับภาวะก่อนให้สาร  $AC_2$  พบว่า  $AC_2$  ความเข้มข้น  $1.0 \times 10^{-6}$  M จะลดแรงหดตัวได้  $3.71 \pm 2.12\%$  เมื่อให้สารทดลองขนาดความเข้มข้นเพิ่มมากขึ้นจนได้ความเข้มข้นสุดท้ายคือ  $1.0 \times 10^{-5}$  M พบว่า  $AC_2$  จะลดแรงหดตัวของลำไส้ได้ถึง  $95.24 \pm 2.20\%$

เนื่องจากได้ใช้แอลกอฮอล์เป็นตัวทำละลายจึงต้องศึกษาผลของแอลกอฮอล์เปรียบเทียบกับ โดยให้แอลกอฮอล์แบบสะสมเช่นเดียวกัน ปริมาตรของแอลกอฮอล์ที่ให้ในแต่ละขนาดเท่ากับปริมาตรที่ใช้ในการละลาย  $AC_2$  แต่ละความเข้มข้น ความเข้มข้นของแอลกอฮอล์ที่ให้อยู่ระหว่าง  $2.39 \times 10^{-2}$  M ถึง  $8.57 \times 10^{-2}$  M ได้รวบรวมผลการทดลองแสดงเป็นกราฟรูปที่ 6 พบว่าแอลกอฮอล์สามารถลดแรงหดตัวของลำไส้ได้เช่นเดียวกันแต่น้อยกว่าผลยับยั้งที่เกิดจาก  $AC_2$  โดยที่แอลกอฮอล์ความเข้มข้น  $2.39 \times 10^{-2}$  M ลดแรง

## % Inhibition



รูปที่ 6 กราฟแสดงผลของ 14-คีออกซี-11,12-ไดคีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลต์และเอทานอลต่อผลลดการหดเกร็งตัวที่เกิดขึ้นเองของลำไส้เล็กกระต่าย แต่ละจุดในกราฟหมายถึง  $\bar{x} \pm S.E.M.$



รูปที่ 7 บันทึกการทดลองแสดงถึงผลของ  $\text{Ac}_2$  และ เอทานอลต่อการหดตัวของลำไส้เล็กที่แยกจากตัวกระต่าย

หดตัวได้  $2.80 \pm 1.39\%$  เมื่อเพิ่มความเข้มข้นเพิ่มมากขึ้นจนได้ความเข้มข้นสุดท้ายคือ  $8.57 \times 10^{-2}$  M พบว่าแรงหดตัวของลำไส้ลดลง  $31.79 \pm 5.54\%$

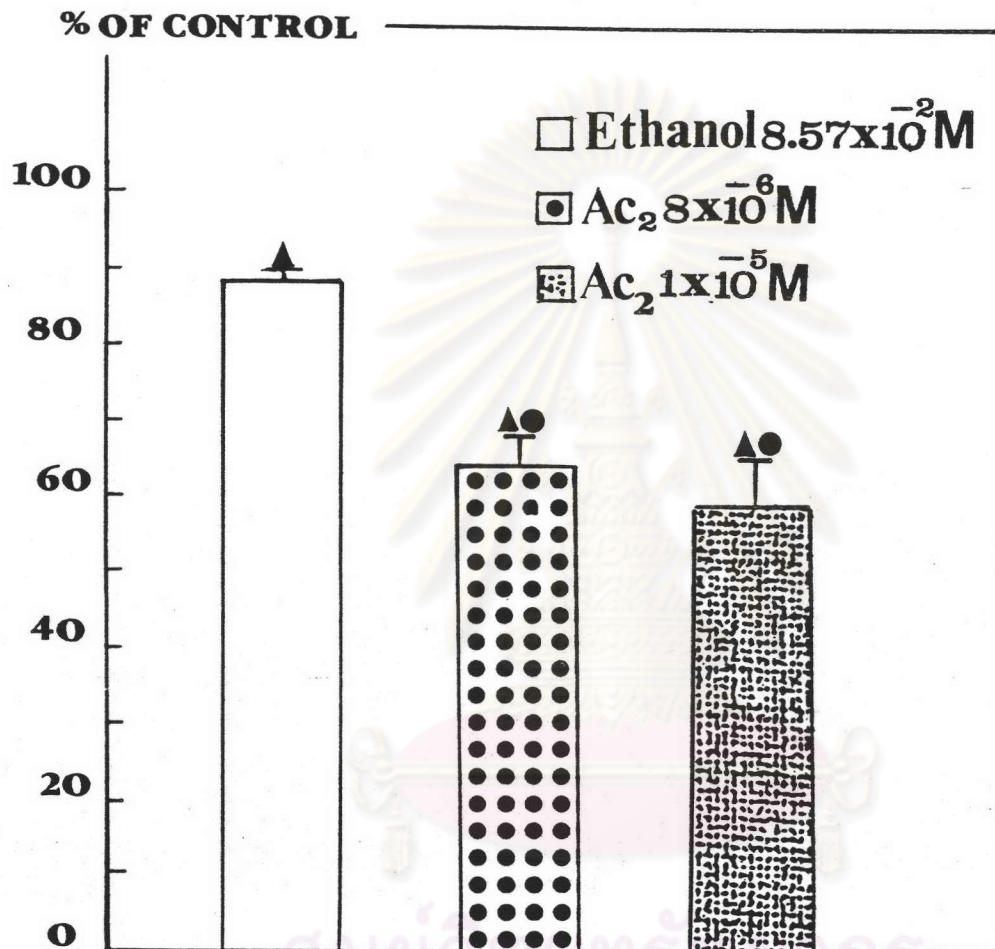
แอลลอกฮอรัลมีผลต่อความแรง (amplitude) ของการหดตัว แต่ไม่มีผลต่ออัตราการหดตัวของลำไส้เช่นเดียวกับ  $AC_2$  เมื่อทดสอบดูความแตกต่างระหว่างผลของ  $AC_2$  และผลของแอลลอกฮอรัลต่อแรงหดตัวของลำไส้ โดยใช้ unpaired-t-test ทดสอบค่าทางสถิติพบว่า 3 จุดแรกแตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p > 0.05$ ) สำหรับจุดที่เหลือ 7 จุด แตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ )

นอกจากนี้ยังได้ทดสอบผลของ  $AC_2$  ต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นเองของลำไส้กระต่าย โดยให้ครั้งเดียว การวิจัยนี้เลือกใช้  $AC_2$  2 ขนาด คือ ความเข้มข้น  $8 \times 10^{-6}$  M และ  $1 \times 10^{-5}$  M รวมทั้งได้เปรียบเทียบผลของแอลลอกฮอรัลด้วย โดยเลือกใช้ความเข้มข้นขนาด  $8.57 \times 10^{-2}$  M ผลการทดลองที่ได้แสดงในรูปที่ 7a พบว่าเมื่อให้แอลลอกฮอรัล  $8.57 \times 10^{-2}$  M แรงหดตัวของลำไส้มีการเปลี่ยนแปลงคือลดลงเพียงเล็กน้อย และคงที่อยู่ที่ระดับหนึ่ง สำหรับผลของ  $AC_2$  เมื่อให้ครั้งเดียวพบว่า แรงหดตัวของลำไส้จะลดลงได้มากขึ้นตามขนาดของ  $AC_2$  ที่เพิ่มขึ้น ดังแสดงในรูปที่ 7b, c โดยแสดงผลเป็นเปอร์เซ็นต์ของแรงหดตัวก่อนให้ยา พบว่าแอลลอกฮอรัลจะลดแรงหดตัวได้  $11.53 \pm 1.18\%$   $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  M ลดแรงหดตัวได้  $36.02 \pm 2.63$  และ  $41.65 \pm 4.58$  ตามลำดับ (รูปที่ 8) เมื่อทดสอบดูความแตกต่างระหว่างผลของ  $AC_2$  และแอลลอกฮอรัล โดยใช้ unpaired t-test ทดสอบค่าทางสถิติพบว่าผลของ  $AC_2$  ทั้งสองความเข้มข้นต่อแรงหดตัวของลำไส้ แตกต่างจากผลของแอลลอกฮอรัลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) สำหรับผลของแอลลอกฮอรัลพบว่ามีค่าแตกต่างจากภาวะควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เช่นเดียวกัน

## 2. ผลของ $AC_2$ ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูขาวที่แยกออกมาจากร่างกาย

การทดลองนี้เพื่อศึกษาผลของ  $AC_2$  ว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กหนูขาวที่เกิดจากการกระตุ้นให้หดตัวด้วยสารกระตุ้นต่าง ๆ โดยแบ่งเป็น

ก. ผลต่อ Cholinergic action โดยการกระตุ้นลำไส้ด้วยคาร์บาโคล (Carbachol)



รูปที่ 8 กราฟแท่งแสดงผลของ  $AC_2$  และเอทานอลต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นเองของลำไส้เล็กกระต่าย แต่ละจุดในกราฟ หมายถึง  $\bar{x} \pm S.E.M.$

$AC_2$   $8 \times 10^{-6} M$  (n=6),  $AC_2$   $1 \times 10^{-5} M$  (n=6), เอทานอล(n=6)

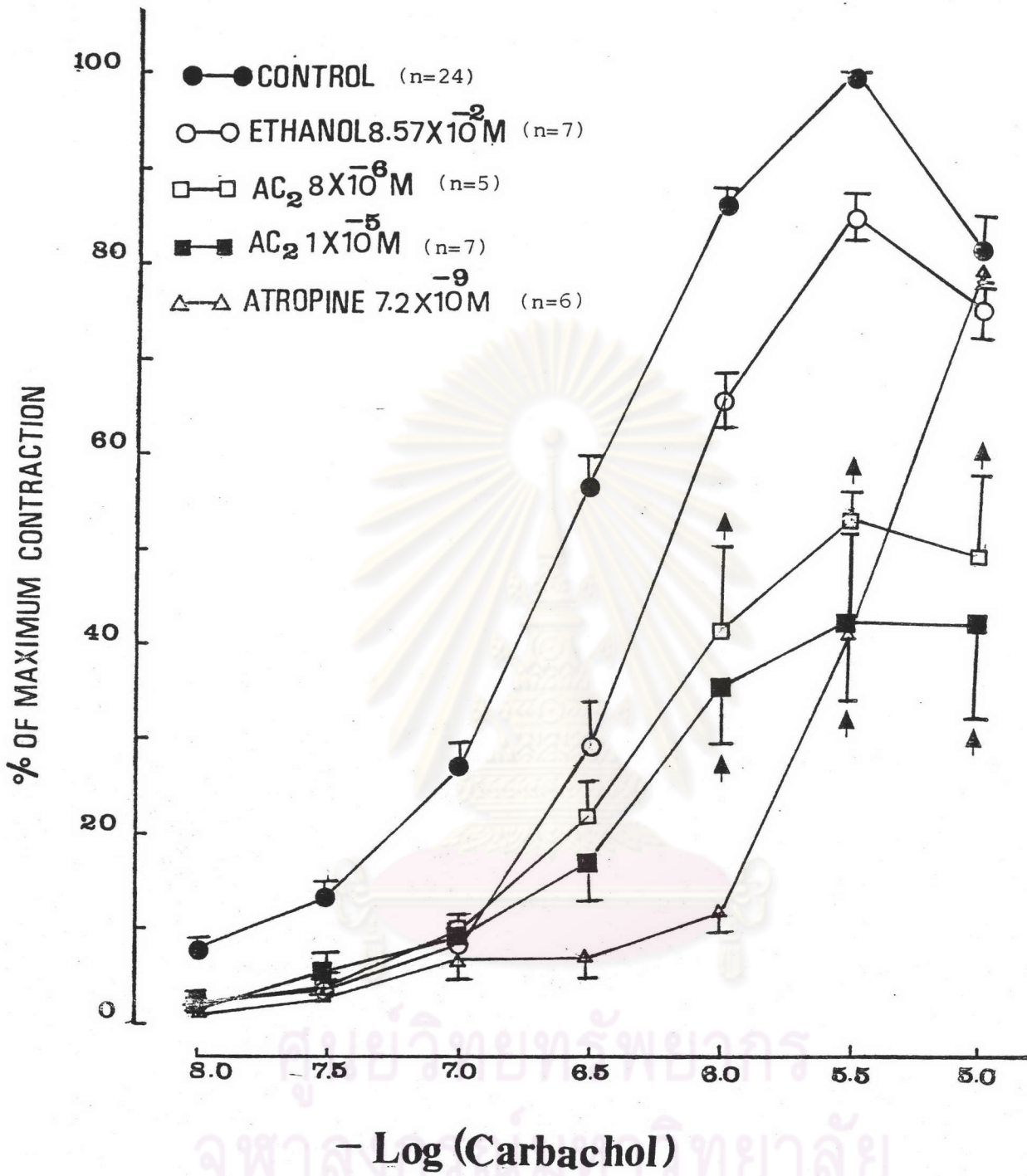
- ▲ แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )
- แสดงถึงความแตกต่างจากเอทานอลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ข. ผลต่อ non-cholinergic action โดยการกระตุ้นลำไส้ด้วย  
แบบเรียมคโลไรด์ (Barium choride)

### 2.1 ผลของ $AC_2$ ต่อการออกฤทธิ์ของคาร์บาคอล

การทดลองในขั้นนี้เพื่อศึกษาผลของ  $AC_2$  ต่อลำไส้เล็กหนูขาวที่ถูกกระตุ้นให้เกิด  
การหดตัวด้วยคาร์บาคอล รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบผลของ  $AC_2$  กับผลที่เกิด จากแอลกอฮอล์  
และอะโทรปีนด้วย

กล้ามเนื้อลำไส้เล็กหนูขาวจะถูกกระตุ้นให้หดตัวด้วยคาร์บาคอลในลักษณะการให้  
แบบสะสม ไม่ล้างสารเก่าออก (cumulative dose : Van Rossum, 1963) โดยให้  
คาร์บาคอล  $1 \times 10^{-8}$  ถึง  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ซึ่งจะทำให้ลำไส้มีการหดตัวสูงสุด พบว่าลำไส้  
หดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดของคาร์บาคอลที่ให้เพิ่มขึ้น และทำให้เกิดการหดตัวได้สูงสุดที่ความเข้มข้น  
เท่ากับ  $3 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (รูปที่ 9)  $AC_2$  สามารถลดแรงหดตัวที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสาร  
ที่ให้ โดย  $AC_2$  ขนาด  $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ สามารถลดการหดตัวสูงสุดของ  
ลำไส้ได้  $46.95 \pm 13.38\%$  และ  $57.66 \pm 10.31\%$  ตามลำดับ เมื่อศึกษาผลของ  
แอลกอฮอล์และอะโทรปีนเปรียบเทียบกับ พบว่า สามารถลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $15.22 \pm 5.14\%$   
สำหรับอะโทรปีนลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $59.07 \pm 6.83\%$  นำผลการทดลองที่ได้ทั้งหมดแสดง  
เป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งกระตุ้นการหดตัวของลำไส้เล็กหนูขาวด้วยคาร์บาคอล  
ในปริมาณเท่ากัน พบว่า  $AC_2$  ลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นทั้งหมดได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่าง  
มีนัยสำคัญทางสถิติทุก ๆ จุด ( $p > 0.05$ ) โดยที่แอลกอฮอล์และอะโทรปีนลดการหดตัวได้  
แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6 จุด ยกเว้นจุดสุดท้าย ซึ่งแตกต่างอย่าง  
ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) นอกจากนี้ยังได้ทดสอบดูความแตกต่างการลดแรงหดตัว  
ของลำไส้ระหว่าง  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ เปรียบเทียบกับแอลกอฮอล์พบว่า  $AC_2$   
 $8 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ลดแรงหดตัวลำไส้แตกต่างจากแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )  
ใน 2 จุดสุดท้าย สำหรับ  $AC_2$   $1 \times 10^{-5}$  M จะลดแรงหดตัวของลำไส้ได้แตกต่างจากแอลกอฮอล์  
อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติใน 3 จุดสุดท้าย เมื่อเปรียบเทียบผลการทดลองที่ได้ในรูปกราฟดังกล่าว  
(รูปที่ 9) แสดงให้เห็นว่า  $AC_2$  และแอลกอฮอล์มีผลยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กหนูขาวที่เกิด  
จากการกระตุ้นด้วยคาร์บาคอลแบบ non-competitive inhibition โดยที่พบว่าเคิร์ฟ  
(curve) มีลักษณะเคลื่อนไปทางขวา แต่ไม่ขนานกับกราฟของกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างไปจาก



รูปที่ 9 แสดงผลของ  $AC_2$  ต่อ cumulative log dose-response curve ของคาร์บาคอล (Carbachol) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กของหนูขาว แต่ละจุดในกราฟ แสดงถึง  $\bar{X} \pm S.E.M.$   
 $AC_2$  สามารถยับยั้งการหดเกร็งทั้งหมดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )  
 ↑ แสดงถึงมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 2 แสดงค่า  $pA_2$  และ  $pD'_2$  ของอะโทรปีน,  $AC_2$  และเอทานอล คำนวณจาก log dose-response curve ของคาร์บาคอล (carbachol) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กของหนูขาว แต่ละค่าแสดงถึง  $\bar{x} \pm S.E.M.$ ,  $n$  = จำนวนการทดลอง

สารยับยั้ง	ค่า log affinity ของสารยับยั้ง
non-competitive antagonist	
$AC_2$ $8 \times 10^{-6}$ M	$pD'_2 = 5.03 \pm 0.06$ (n=5)
$AC_2$ $1 \times 10^{-5}$ M	$pD'_2 = 5.09 \pm 0.21$ (n=7)
Ethanol $8.57 \times 10^{-2}$ M	$pD'_2 = 0.46 \pm 0.18$ (n=6)
competitive antagonist	
Atropine $7.2 \times 10^{-9}$ M	$pA_2 = 9.38 \pm 0.12$ (n=6)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



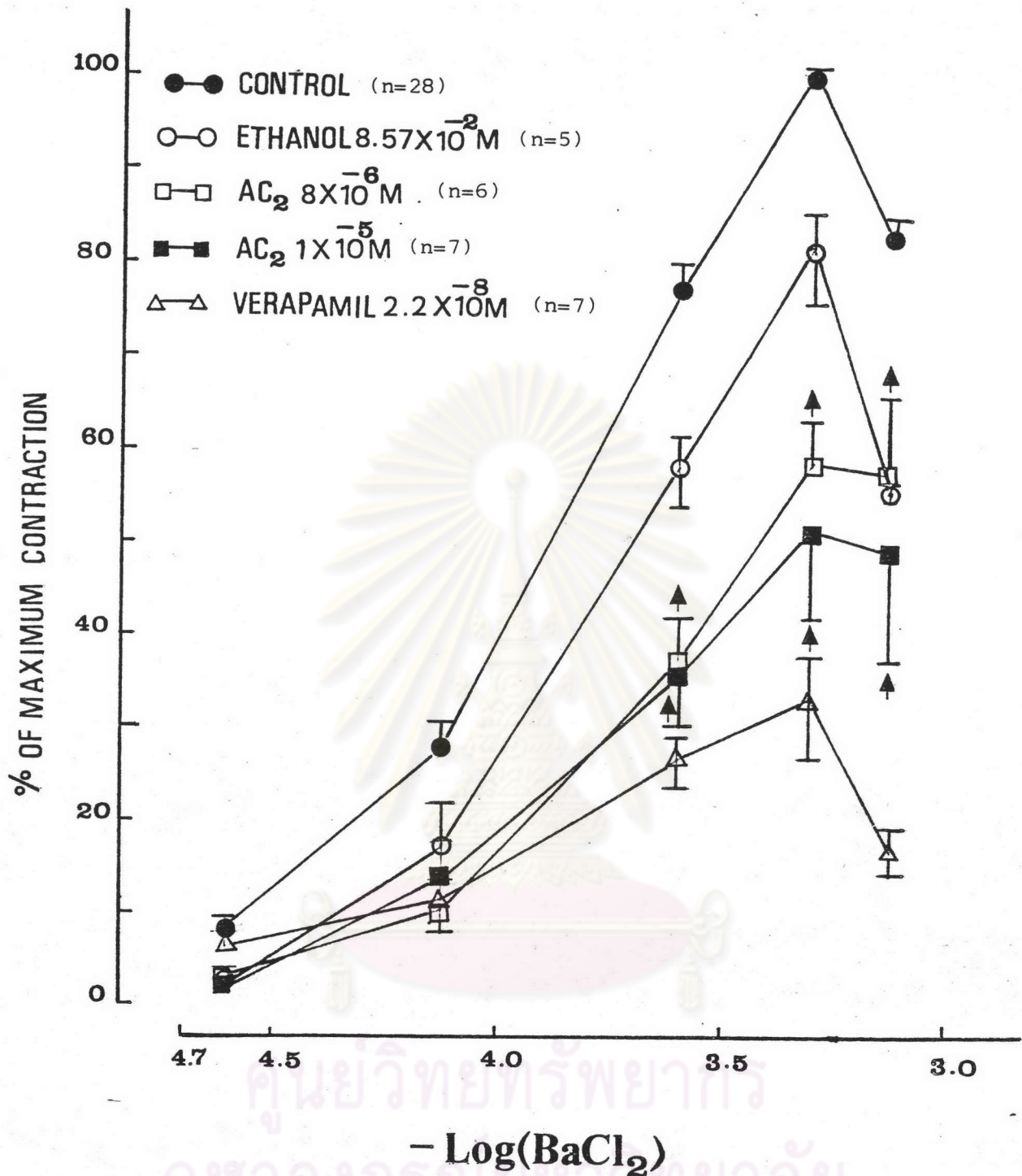
อะโทรปินที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของลำไส้ที่ถูกกระตุ้นด้วยคาร์บาโคลในลักษณะ competitive inhibition โดยแย่งที่จับรีเซปเตอร์เดียวกัน ทำให้เกรฟของอะโทรปินมีลักษณะเคลื่อนไปทางขวาและขนานกับกราฟของกลุ่มควบคุม

จากรูปกราฟดังกล่าวนำมาคำนวณความแรงของยา โดยแสดงในรูปของค่า  $PA_2$  สำหรับอะโทรปิน และ  $PD_2$  สำหรับแอลกอฮอล์และ  $AC_2$  (ตารางที่ 2) เมื่อทดสอบค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้งสองขนาดเปรียบเทียบกับแอลกอฮอล์พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) แต่  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้ง 2 ขนาด ไม่มีความแตกต่างกัน ( $p > 0.05$ )

## 2.2 ผลของ $AC_2$ ต่อการออกฤทธิ์ของแบเรียมคลอไรด์

การทดลองในขั้นนี้เพื่อศึกษาคุณสมบัติของ  $AC_2$  ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูขาว ในภาวะที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการหดตัวด้วยแบเรียมคลอไรด์ รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบผลของ  $AC_2$  กับผลที่เกิดจากแอลกอฮอล์ และ เวอรอปามิล

กระตุ้นกล้ามเนื้อลำไส้เล็กหนูขาวให้เกิดการหดตัวด้วยแบเรียมคลอไรด์ ( $BaCl_2$ ) ในลักษณะการให้แบบสะสม ไม่ต้องล้างสารเก่าออก (cumulative dose) โดยให้แบเรียมคลอไรด์  $2.5 \times 10^{-5} - 7.5 \times 10^{-4}$  โมลาร์ พบว่าลำไส้หดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดของแบเรียมคลอไรด์ที่ให้เพิ่มขึ้น และมีการหดตัวสูงสุดที่ความเข้มข้นเท่ากับ  $5 \times 10^{-4}$  โมลาร์ เมื่อคุณสมบัติของ  $AC_2$  พบว่า  $AC_2$  สามารถลดแรงหดตัวที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสารที่ให้ โดย  $AC_2$  ขนาดความเข้มข้น  $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ สามารถลดการหดตัวสูงสุดของลำไส้ได้  $41.77 \pm 4.16\%$  และ  $48.84 \pm 9.73\%$  ตามลำดับ เมื่อศึกษาคุณสมบัติของแอลกอฮอล์และเวอรอปามิลเปรียบเทียบ ปรากฏว่าแอลกอฮอล์สามารถลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $18.5 \pm 9.60\%$  สำหรับเวอรอปามิลลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $66.84 \pm 10.74\%$  นำผลการทดลองที่ได้ทั้งหมดแสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งกระตุ้นการหดตัวของลำไส้เล็กหนูขาวด้วยแบเรียมคลอไรด์ในปริมาณเท่ากัน พบว่า  $AC_2$  ลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นทั้งหมดได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุก ๆ จุด ( $p < 0.05$ ) โดยที่แอลกอฮอล์และเวอรอปามิลมีเพียง 1 จุด ที่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างไม่มีนัยสำคัญ ( $p > 0.05$ ) ส่วน 4 จุดที่เหลือมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ได้ทำการทดสอบความแตกต่างระหว่างการลดแรงหดตัวของลำไส้โดย  $AC_2$  ทั้งสองความเข้มข้นและแอลกอฮอล์พบว่า  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ทุก ๆ จุดไม่แตกต่างจากแอลกอฮอล์ ( $p > 0.05$ ) เมื่อ



รูปที่ 10 แสดงผลของ  $AC_2$  ต่อ cumulative log dose-response curve ของแบเรียมคลอไรด์ ( $BaCl_2$ ) ที่ระดับการหดเกร็งลำไส้เล็กของหนูขาว แต่ละจุดในกราฟแสดงค่า  $\bar{x} \pm S.E.M.$   $AC_2$  สามารถยับยั้งการหดเกร็งได้เกือบทั้งหมดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )  
 ▲ แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 3 แสดงค่า  $pd'_2$  ของ  $AC_2$  , เอทานอล และเวอราปามิล คำนวณจาก cumulative log dose-response curve ของแบเรียมคลอไรด์ ( $BaCl_2$ ) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กหนูขาว แต่ละค่าแสดงถึง  $\bar{x} \pm S.E.M.$  ,  
 $n$  = จำนวนการทดลอง

สารยับยั้ง	ค่า log affinity ของสารยับยั้ง
non-competitive antagonist	
$AC_2$ $8 \times 10^{-6}$ M	$pd'_2 = 4.82 \pm 0.08$ (n=6)
$AC_2$ $1 \times 10^{-5}$ M	$pd'_2 = 4.99 \pm 0.24$ (n=7)
Ethanol $8.57 \times 10^{-2}$ M	$pd'_2 = 0.82 \pm 0.17$ (n=5)
Verapamil $2.2 \times 10^{-8}$ M	$pd'_2 = 8.01 \pm 0.23$ (n=7)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

เปรียบเทียบผลการทดลองที่ได้ในรูปกราฟดังกล่าว (รูปที่ 10) แสดงให้เห็นว่า  $AC_2$ , แอลกอฮอล์และเวอร่าปามีผลยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กหนูขาวที่ถูกกระตุ้นด้วยแบบเรียมคลอไรด์เป็นแบบ non competitive inhibition โดยพบว่าเคิร์ฟ (curve) ของสารดังกล่าวมีลักษณะเคลื่อนไปทางขวา แต่ไม่ขนานกับกราฟของกลุ่มควบคุม

จากรูปกราฟดังกล่าวให้นำผลที่ได้มาคำนวณหาความแรงของยา โดยแสดงในรูปของค่า  $PD_2$  สำหรับ  $AC_2$ , แอลกอฮอล์ และเวอร่าปามีล (ตารางที่ 3) ค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ เท่ากับ  $4.82 \pm 0.08$  และ  $4.99 \pm 0.24$  ตามลำดับ

เมื่อทดสอบค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้ง 2 ขนาด เปรียบเทียบกับแอลกอฮอล์ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทุกค่า ( $p < 0.05$ ) แต่จะไม่มี ความแตกต่างระหว่างค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้งสองขนาด ( $p > 0.05$ )

### 3. ผลของ $AC_2$ ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่แยกออกมาจากร่างกาย

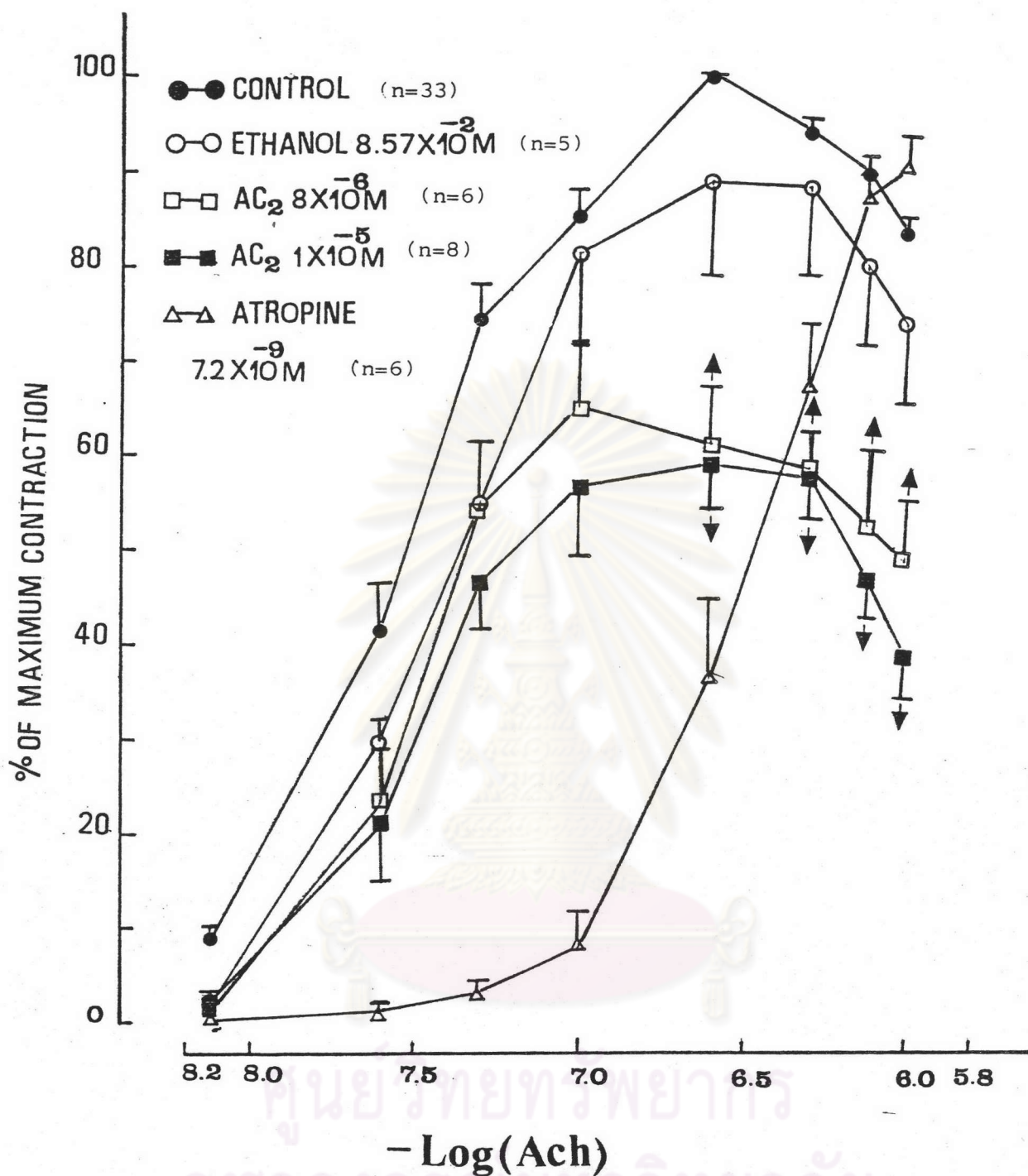
การทดลองนี้เพื่อศึกษาผลของ  $AC_2$  ว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่เกิดจากการกระตุ้นให้หดตัวด้วยสารกระตุ้นต่าง ๆ โดยแบ่งเป็น

ก. ผลต่อ cholinergic action โดยการกระตุ้นลำไส้เล็กหนูตะเภาด้วยอะเซทิลโคลีน (Acetylcholine) โดยตรง ด้วยการให้อะเซทิลโคลีนจากภายนอก ร่างกาย และโดยทางอ้อมด้วยการกระตุ้นลำไส้เล็กหนูตะเภาด้วยกระแสไฟฟ้า ทำให้มีการหลั่งอะเซทิลโคลีนออกมา ทำให้ลำไส้เกิดการหดตัว

ข. ผลต่อ non-cholinergic action เป็นการกระตุ้นให้ลำไส้หดตัวโดยไม่เกี่ยวข้องกับอะเซทิลโคลีน และโคลิเนอร์จิกรีเซปเตอร์ การศึกษาในขั้นนี้แยกได้เป็นการศึกษาผลของ  $AC_2$  ต่อการออกฤทธิ์ของเซโรโตนิน (5-HT) นอกจากนี้ยังได้ศึกษาผลของ  $AC_2$  ต่อการออกฤทธิ์ของสารกระตุ้นอื่น ๆ ได้แก่ แบบเรียมคลอไรด์ และแคลเซียมคลอไรด์ ซึ่งสารดังกล่าวเหล่านี้จะมีกลไกในการออกฤทธิ์แตกต่างกันออกไป

#### 3.1 ผลของ $AC_2$ ต่อการออกฤทธิ์ของอะเซทิลโคลีน

การทดลองในขั้นนี้เพื่อศึกษาผลของ  $AC_2$  ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาในภาวะที่ถูกกระตุ้นให้เกิดการหดตัวด้วยอะเซทิลโคลีน รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบผลของ  $AC_2$  กับผลที่เกิดจากแอลกอฮอล์และเวอร่าปามีลด้วย



รูปที่ 11 แสดงผลของ  $\text{AC}_2$  ต่อ cumulative log dose-response curve ของอะเซทิลโคลีน (Ach) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กหนูตะเภา แต่ละจุดในกราฟแสดงถึง  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$   $\text{AC}_2$  สามารถยับยั้งการหดเกร็งเกือบทั้งหมดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )  
 ▲ แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 4 แสดงค่า  $PA_2$  และ  $pD'_2$  ของอะโทรปีน,  $AC_2$  และเอทานอล คำนวณจาก cumulative log dose-response curve ของอะเซทิลโคลีน (Ach) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กของหนูตะเภา แต่ละค่าแสดงถึง  $\bar{x} \pm S.E.M.$ ,  $n =$  จำนวนการทดลอง

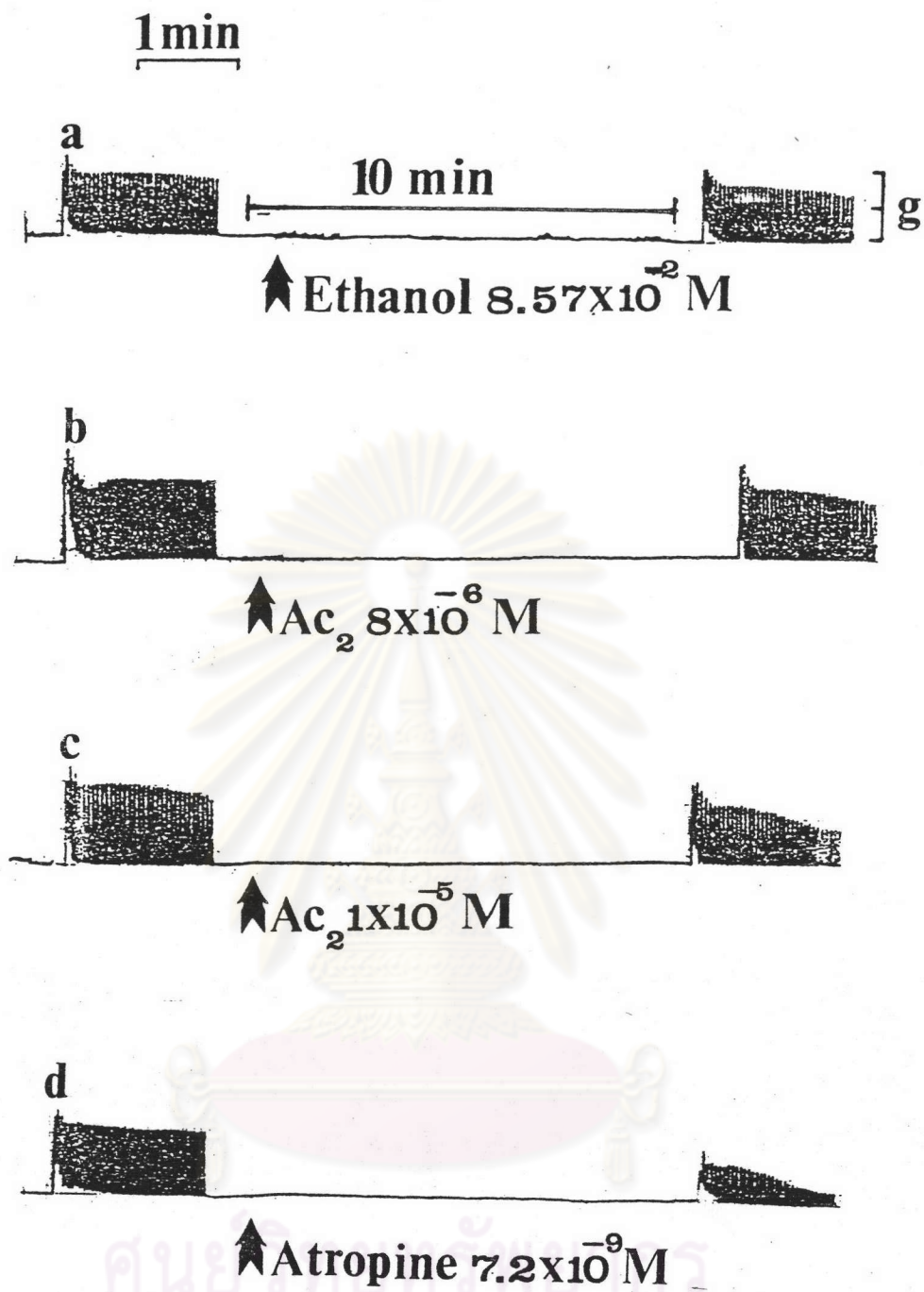
สารยับยั้ง	ค่า log affinity ของสารยับยั้ง
non competitive antagonist	
$AC_2$ $8 \times 10^{-6}$ M	$pD'_2 = 4.69 \pm 0.16$ (n=6)
$AC_2$ $1 \times 10^{-5}$ M	$pD'_2 = 4.73 \pm 0.11$ (n=8)
Ethanol $8.57 \times 10^{-2}$ M	$pD'_2 = 0.60 \pm 0.29$ (n=5)
Competitive antagonist	
Atropine $7.2 \times 10^{-9}$ M	$pA_2 = 9.15 \pm 0.10$ (n=6)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

กล้ามเนื้อลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภา จะถูกกระตุ้นให้หดตัวด้วยอะเซทิลโคลีน (ACh) โดยให้ขนาดความเข้มข้น  $7.5 \times 10^{-9}$  ถึง  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ในลักษณะการให้แบบสะสมไม่ล้างสารเก่าออก (cumulative dose) พบว่าลำไส้หดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดความเข้มข้นของอะเซทิลโคลีนที่มากขึ้น และจะมีการหดตัวสูงสุดที่ความเข้มข้นเท่ากับ  $2.5 \times 10^{-7}$  โมลาร์ เมื่อคูลผลของ  $AC_2$  พบว่า  $AC_2$  สามารถลดแรงหดตัวที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสารที่ให้ โดย  $AC_2$  ขนาดความเข้มข้น  $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ สามารถลดการหดตัวสูงสุดของลำไส้ได้  $39.15 \pm 6.19\%$  และ  $41.17 \pm 4.60\%$  ตามลำดับ เมื่อศึกษาคูลผลของแอลกอฮอล์และอะโทรปีนเปรียบเทียบปรากฏว่า แอลกอฮอล์สามารถลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $11.40 \pm 9.68\%$  สำหรับอะโทรปีนลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $63.41 \pm 9.08\%$  นำผลการทดลองที่ได้ทั้งหมดแสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบเทียบกับกลุ่มควบคุมซึ่งกระตุ้นการหดตัวของลำไส้เล็กส่วนปลายหนูตะเภาด้วยอะเซทิลโคลีนในปริมาณเท่ากัน พบว่า  $AC_2$  ลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ 6 จุดด้วยกัน ( $P < 0.05$ ) ยกเว้น 2 จุดแรกที่ไม่มีความแตกต่างไปจากกลุ่มควบคุม สำหรับแอลกอฮอล์นั้นพบว่ามีเพียง 1 จุดเท่านั้น ที่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) คือตำแหน่งที่ 5 และอะโทรปีนจุดแรกและสองจุดสุดท้ายไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ( $P > 0.05$ ).

เมื่อเปรียบเทียบผลการทดลองที่ได้ในรูปกราฟดังกล่าว (รูปที่ 11) แสดงให้เห็นว่า  $AC_2$  และแอลกอฮอล์มีผลยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยอะเซทิลโคลีนเป็นแบบ non-competitive inhibition คือ ไม่ได้แย่งที่จับที่รีเซปเตอร์เดียวกัน โดยพบว่าเคิร์ฟมีลักษณะเคลื่อนไปทางขวา แต่ไม่ได้ขนานกับกราฟของกลุ่มควบคุม ซึ่งลักษณะเคิร์ฟจะแตกต่างไปจากเคิร์ฟของอะโทรปีนที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กที่ถูกกระตุ้นด้วยอะเซทิลโคลีนในลักษณะ competitive inhibition โดยแย่งที่จับที่รีเซปเตอร์เดียวกัน ทำให้เคิร์ฟของอะโทรปีนมีลักษณะเคลื่อนไปทางขวา และขนานกับกราฟของกลุ่มควบคุม

จากรูปกราฟดังกล่าวนำมาคำนวณหาความแรงของยา โดยแสดงในรูปของค่า  $PA_2$  สำหรับอะโทรปีน และค่า  $PD_2$  สำหรับแอลกอฮอล์ และ  $AC_2$  (ตารางที่ 4) ค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ เท่ากับ  $4.68 \pm 0.10$  และ  $4.73 \pm 0.11$  ตามลำดับ เมื่อทดสอบค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้งสองขนาดความเข้มข้นเปรียบเทียบกับ



รูปที่ 12 บันทึกการทดลองแสดงถึงผลของ  $\text{AC}_2$ , เอทานอลและอะโทรปีนต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (coaxial stimulation)



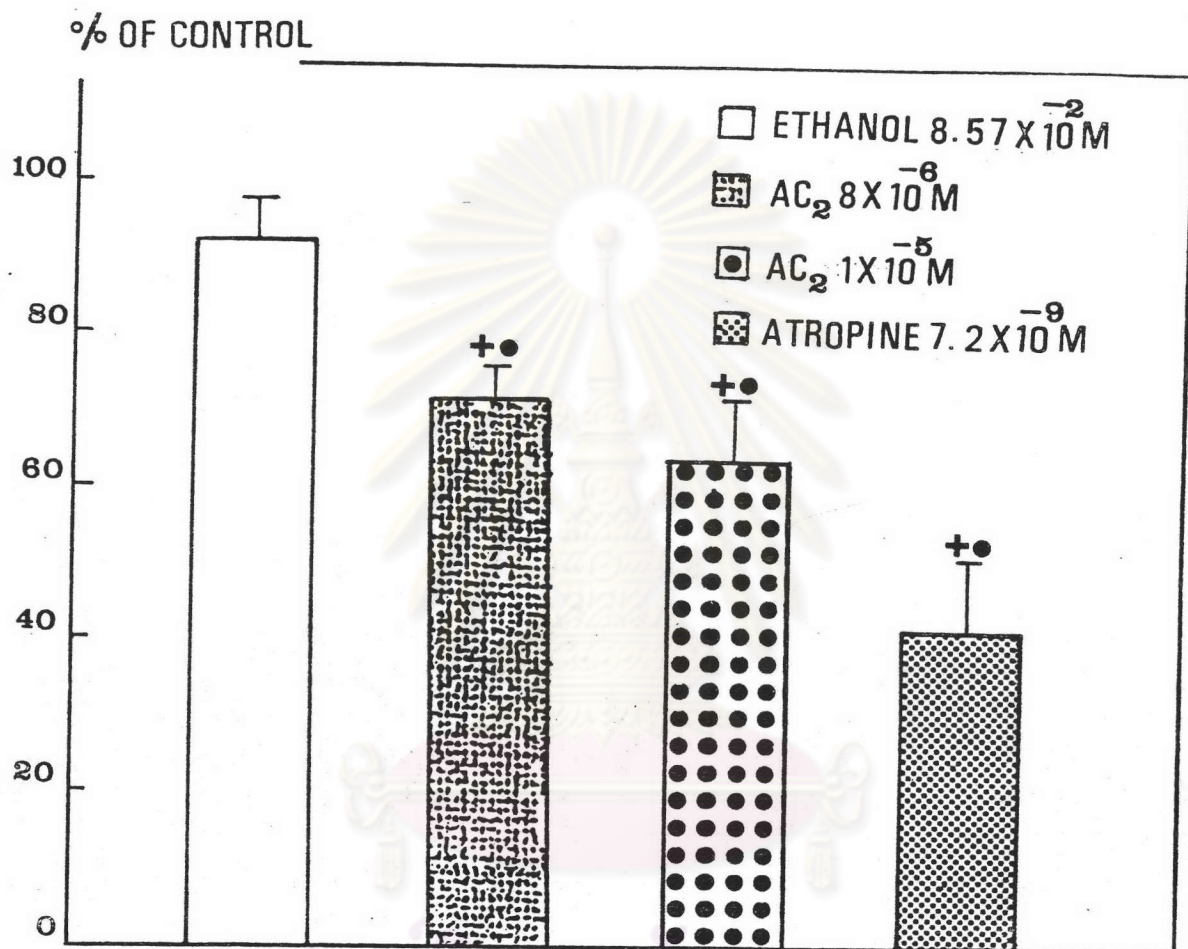
แอลกอฮอล์พบว่า มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แต่ไม่พบว่า มีความแตกต่างกันระหว่างค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ( $P > 0.05$ )

### 3.2 ผลของ $AC_2$ ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาในภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า

Paton WDM (1955) ได้ทำการทดลองกระตุ้นลำไส้เล็กหนูตะเภาด้วยไฟฟ้า โดยใช้อิเล็กโทรดขนาบกัน ด้านหนึ่งอยู่ใน lumen ของลำไส้ อีกด้านหนึ่งอยู่นอกลำไส้ เป็นแบบ coaxial stimulation พบว่าลำไส้มีการหดตัวเกิดขึ้นได้ ผลการหดตัวดังกล่าว ต่อมา Paton และคณะ สามารถทดสอบและยืนยันได้ว่าเป็นผลจากการกระตุ้นเส้นใยประสาทส่วนปลายแ่งเปลี่ยนให้มีการหลั่งอะเซทิลโคลีนเพิ่มขึ้น จึงทำให้ลำไส้เกิดการหดตัวขึ้นได้ (Paton & Aboo Zar, 1968)

ตัวอย่างผลการทดลอง (รูปที่ 12) แสดงให้เห็นถึงการกระตุ้นลำไส้เล็กหนูตะเภาด้วยกระแสไฟฟ้าทำให้มีการหดตัวเกิดขึ้น จากนั้นศึกษาผลของ  $AC_2$  ในภาวะที่ลำไส้ถูกกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้างดังกล่าว รวมทั้งเปรียบเทียบกับแอลกอฮอล์และอะโทรปีนด้วย ได้รวบรวมผลการทดลองแสดงในรูปที่ 13 ซึ่งแสดงผล เป็นเปอร์เซ็นต์ของแรงหดตัวก่อนให้ยา

การทดลองขั้นแรกเป็นกลุ่มควบคุมพบว่า เมื่อเว้นช่วงการกระตุ้นลำไส้ด้วยไฟฟ้าห่างกันนาน 10 นาที ไม่ทำให้ความแรงในการหดตัวของลำไส้ลดลง เป็นการยืนยันว่า ความแรงในการหดตัวที่เกิดจากการกระตุ้นครั้งที่ 2 ลดลง ต้องเป็นผลที่เกิดจากยาไม่ใช่ผลจากกล้ามเนื้ออ่อนแรงจากการกระตุ้น เมื่อศึกษาผลแอลกอฮอล์ (รูปที่ 12 a) พบว่า แอลกอฮอล์ทำให้ความแรงของการหดตัวลดลง  $7.89 \pm 3.89\%$  ซึ่งไม่แตกต่างจากผลก่อนให้แอลกอฮอล์ ( $P > 0.05$ ) สำหรับ  $AC_2$  นั้นพบว่าทำให้แรงหดตัวของลำไส้ลดลงได้มากขึ้นตามขนาดของยาที่ให้ (รูป 12b, c) โดยที่  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ สามารถ ลดแรงหดตัวของลำไส้ได้  $28.88 \pm 3.19\%$  และ  $37.00 \pm 5.61\%$  ตามลำดับ เมื่อทดสอบดูความแตกต่าง เปรียบเทียบกับภาวะควบคุมก่อนให้ยาพบว่ามีความแตกต่างจากผลก่อนให้ยาอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) และมีความแตกต่างจากผลของแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) อีกด้วย สำหรับอะโทรปีนความเข้มข้น  $7.2 \times 10^{-9}$  โมลาร์ นั้นสามารถลดแรงหดตัวของลำไส้ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าได้อย่างเด่นชัด โดยสามารถลดแรงหดตัวของลำไส้ได้มากถึง  $58.91 \pm 6.17\%$  (รูป 12a) ซึ่งแตกต่าง



รูปที่ 13 กราฟแท่งแสดงผลของ  $\text{AC}_2$ , เอทานอลและอะโทรปีนต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็ก หนูตะเภาภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้า (Coaxial stimulation)

$\text{AC}_2$   $8 \times 10^{-6} \text{ M}$  (n=6),  $\text{AC}_2$   $1 \times 10^{-5} \text{ M}$  (n=6), เอทานอล (n=6), อะโทรปีน (n=8)

+ แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

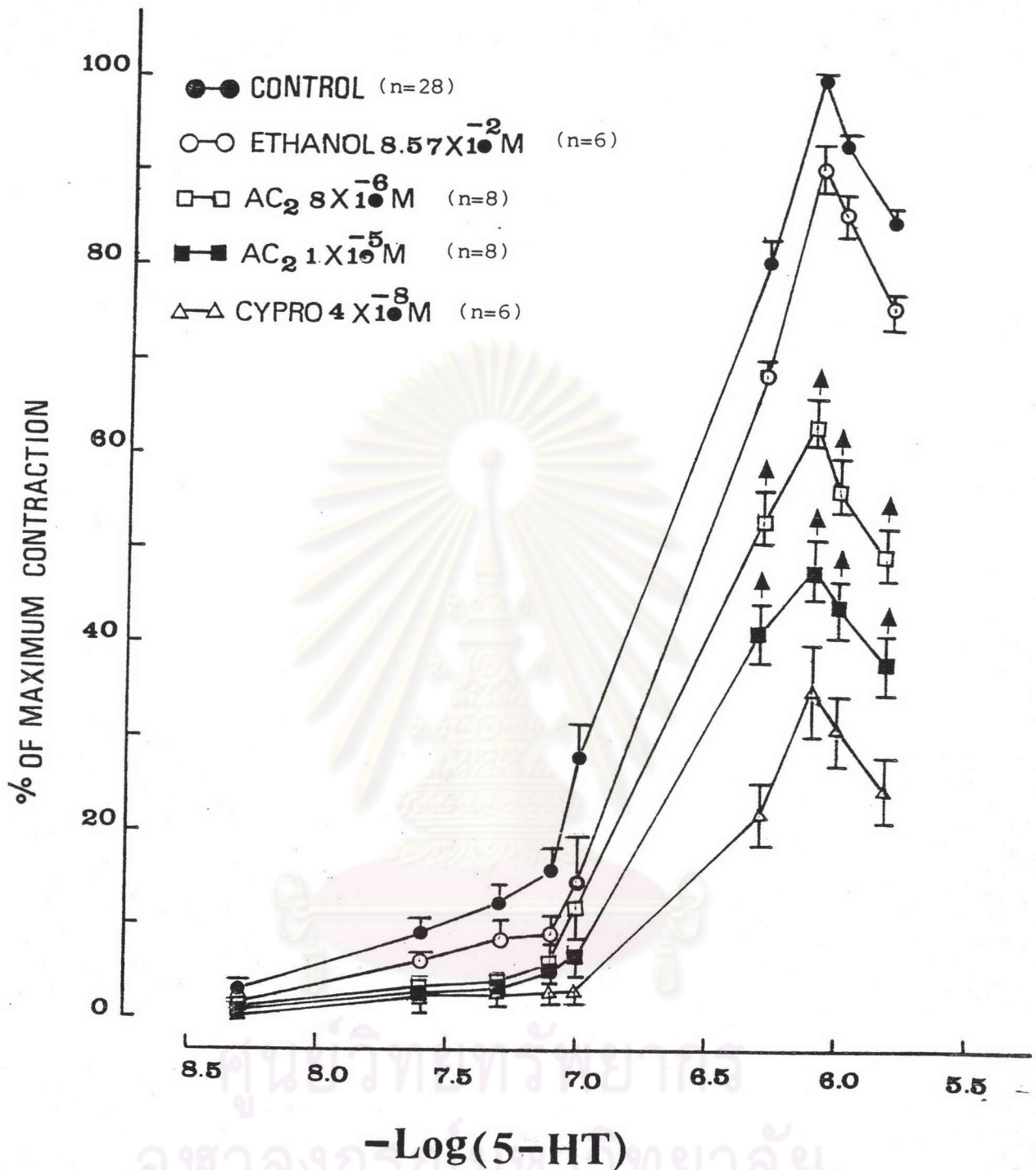
● แสดงถึงความแตกต่างจากเอทานอลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

จากผลก่อนให้ยา และผลของแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ผลของอะโทรปีนที่สามารถลดแรงหดตัวของลำไส้ได้มากอย่างเด่นชัดดังกล่าวเป็นการบ่งชี้ให้เห็นว่าการกระตุ้นลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาให้หดตัวด้วยกระแสไฟฟ้า โดยใช้วิธี coaxial stimulation นั้น เป็นผลจากการกระตุ้นปลายประสาทแกงเกลียนส่วนปลาย (postganglionic neuron) ให้มีการหลั่งสารสื่อประสาทอะเซทิลโคลีน แล้วมีผลกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กให้เกิดการหดตัว เมื่อให้อะโทรปีนซึ่งเป็นสารยับยั้งอะเซทิลโคลีนโดยตรง จึงให้ผลลดแรงหดตัวของลำไส้ได้อย่างเด่นชัด (รูป 12a)

### 3.3 ผลของ $AC_2$ ต่อการออกฤทธิ์ของเซโรโตนิน

การทดลองในขั้นนี้เพื่อศึกษาผลของ  $AC_2$  ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยเซโรโตนิน รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบผลของ  $AC_2$  กับผลของแอลกอฮอล์และไซโปรเฮปตาดีน (Cyproheptadine) ด้วย

กล้ามเนื้อลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาจะถูกกระตุ้นให้หดตัวด้วยเซโรโตนินในลักษณะการให้แบบสะสมไม่ล้างสารเก่าออก (cumulative dose) โดยให้เซโรโตนินขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-9}$  ถึง  $1.5 \times 10^{-6}$  โมลาร์ พบว่าลำไส้จะหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดความเข้มข้นของเซโรโตนินที่มากขึ้น และจะมีการหดตัวสูงสุดที่ความเข้มข้นเท่ากับ  $7.5 \times 10^{-7}$  โมลาร์ เมื่อผลของ  $AC_2$  พบว่า  $AC_2$  สามารถลดแรงหดตัวที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสารที่ให้ โดย  $AC_2$  ขนาดความเข้มข้น  $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ สามารถลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $9.08 \pm 4.79\%$  สำหรับไซโปรเฮปตาดีนลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $64.88 \pm 9.78\%$  นำผลการทดลองที่ได้ทั้งหมดแสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งกระตุ้นการหดตัวของลำไส้เล็กส่วนปลายหนูตะเภาด้วยเซโรโตนินในปริมาณเท่ากัน พบว่า  $AC_2$  ลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญแทบทุกจุด ( $P < 0.05$ ) ยกเว้นจุดที่ 1, 2 และ 5 ที่ไม่แตกต่างกัน สำหรับแอลกอฮอล์พบว่า 3 จุดสุดท้ายจะแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) และไซโปรเฮปตาดีนมีเพียง 2 จุดแรกเท่านั้น ที่ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ( $P > 0.05$ ) จุดอื่น ๆ จะแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญ ( $P < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบผลการทดลองที่ได้ในรูปกราฟ (รูปที่ 14) แสดงให้เห็นว่า  $AC_2$ , แอลกอฮอล์ และไซโปรเฮปตาดีน มีผลยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยเซโรโตนินเป็นแบบ



รูปที่ 14 แสดงผลของ  $AC_2$  ต่อ cumulative log dose-response curve ของ เซโรโตนิน (5-HT) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กหนูตะเภา แต่ละจุดในกราฟ แสดงถึง  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$   $AC_2$  สามารถยับยั้งการหดเกร็งเกือบทั้งหมดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

▲ แสดงถึงมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 5 แสดงค่า  $pD'_2$  ของ  $AC_2$  , เอทานอล และไซโปรเฮปตาดีน คำนวณจาก log dose-response curve ของเซโรโตนิน (5-HT) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กหนูตะเภา แต่ละค่าแสดงถึง  $\bar{x} \pm S.E.M.$  ,  
 $n$  = จำนวนการทดลอง

สารยับยั้ง	ค่า log affinity ของสารยับยั้ง
non competitive antagonist	
$AC_2$ $8 \times 10^{-6}$ M	$pD'_2 = 4.83 \pm 0.11$ (n=8)
$AC_2$ $1 \times 10^{-5}$ M	$pD'_2 = 5.04 \pm 0.12$ (n=8)
Ethanol $8.57 \times 10^{-2}$ M	$pD'_2 = 0.48 \pm 0.24$ (n=6)
Cyproheptadine $4 \times 10^{-8}$ M	$pD'_2 = 7.72 \pm 0.22$ (n=6)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

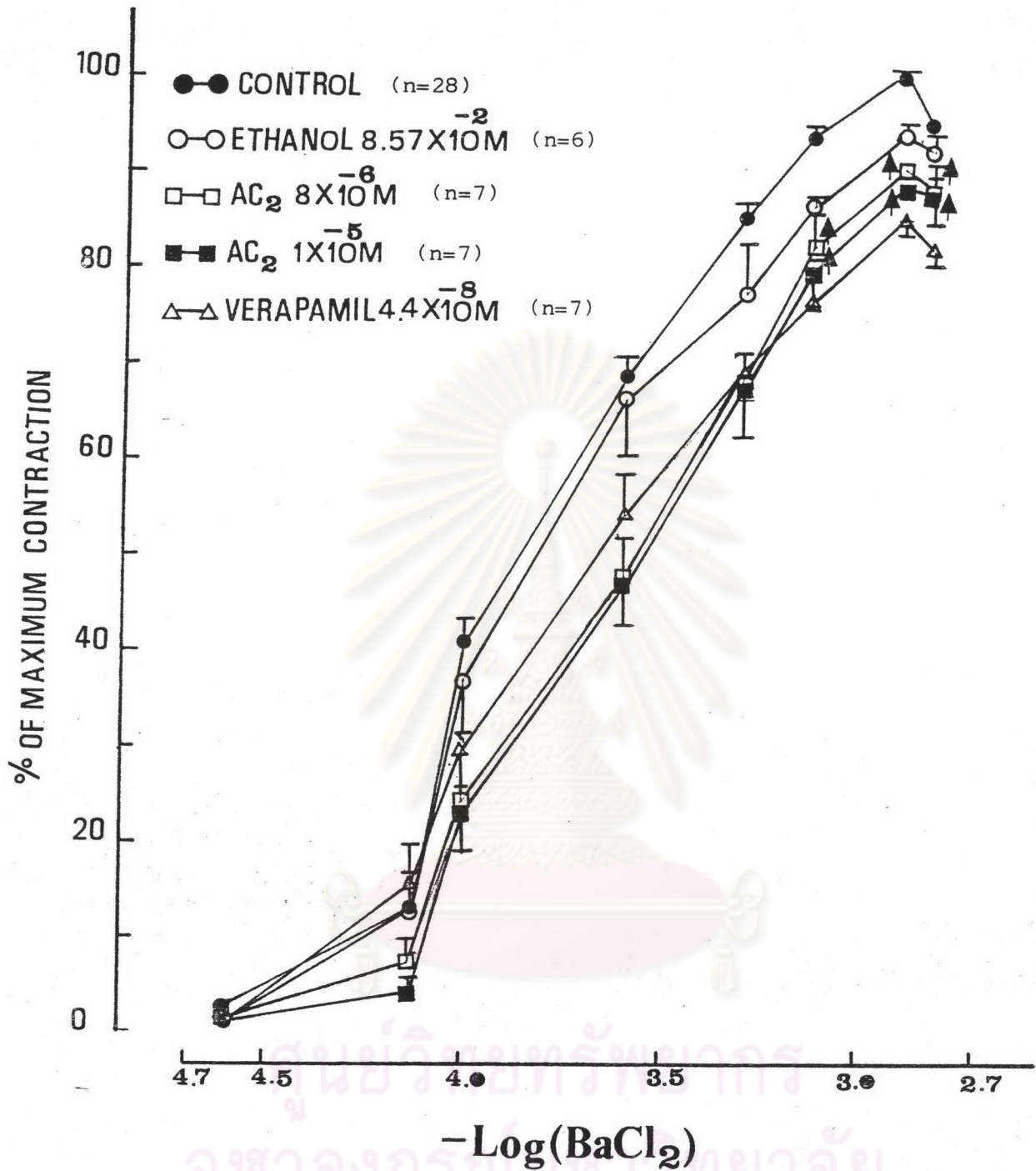
non-competitive inhibition คือไม่ได้แย่งจับที่รีเซพเตอร์เดียวกัน โดยที่เคิร์ฟของสารดังกล่าวมีลักษณะเคลื่อนไปทางขวา แต่ไม่ขนานกับกราฟของกลุ่มควบคุม

จากรูปกราฟดังกล่าวนำมาคำนวณหาความแรง (potency) ของยา โดยแสดงในรูปของค่า  $PD_2$  สำหรับ  $AC_2$ , แอลกอฮอล์ และไซโปรเฮปตาดีน (ตารางที่ 5) ค่า  $PD_2$   $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $AC_2$   $1 \times 10^{-5}$  M เท่ากับ  $4.83 \pm 0.11$  และ  $5.04 \pm 0.12$  ตามลำดับ เมื่อทดสอบค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้งสองความเข้มข้นเปรียบเทียบกับแอลกอฮอล์ พบว่ามีความแตกต่างจากแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างกันระหว่างค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ( $P > 0.05$ )

#### 3.4 ผลของ $AC_2$ ต่อการออกฤทธิ์ของแบเรียมคลอไรด์ ( $BaCl_2$ )

การทดลองในขั้นนี้เพื่อศึกษาผลของ  $AC_2$  ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภา ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยแบเรียมคลอไรด์ ( $BaCl_2$ ) รวมทั้งศึกษาเปรียบเทียบผลของ  $AC_2$  กับผลของแอลกอฮอล์และเวอร่าปามิลด้วย

กล้ามเนื้อลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาจะถูกกระตุ้นให้หดตัวด้วยแบเรียมคลอไรด์ ในลักษณะการให้แบบสะสม ไม่ต้องล้างสารเก่าออก (cumulative dose) โดยให้แบเรียมคลอไรด์ความเข้มข้น  $2.5 \times 10^{-5}$  ถึง  $1.5 \times 10^{-3}$  โมลาร์ พบว่าลำไส้หดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดความเข้มข้นของแบเรียมคลอไรด์ที่มากขึ้น และจะมีการหดตัวสูงสุดที่ความเข้มข้นเท่ากับ  $1.25 \times 10^{-3}$  โมลาร์ เมื่อผลของ  $AC_2$  พบว่า  $AC_2$  สามารถลดแรงหดตัวที่เกิดขึ้นได้ตามขนาดของสารที่ให้ โดย  $AC_2$  ขนาดความเข้มข้น  $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ สามารถลดการหดตัวสูงสุดของลำไส้ได้  $10.24 \pm 3.09\%$  และ  $11.68 \pm 4.57\%$  ตามลำดับ เมื่อศึกษาผลของแอลกอฮอล์และเวอร่าปามิลเปรียบเทียบกับปรากฏว่าแอลกอฮอล์สามารถลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $6.33 \pm 1.34\%$  สำหรับเวอร่าปามิลลดแรงหดตัวสูงสุดได้  $15.05 \pm 1.60\%$  นำผลการทดลองที่ได้ทั้งหมดแสดงเป็นกราฟเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ซึ่งกระตุ้นการหดตัวของลำไส้เล็กส่วนปลายหนูตะเภาด้วยแบเรียมคลอไรด์ในปริมาณเท่ากัน พบว่า  $AC_2$  ลดการหดเกร็งที่เกิดขึ้นได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แทบทุกจุด ยกเว้น 3 จุดแรกของ  $AC_2$   $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ซึ่งไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ( $P > 0.05$ ) สำหรับแอลกอฮอล์และเวอร่าปามิล พบว่ามีเพียงจุดเดียวเท่านั้น สำหรับแอลกอฮอล์ที่มีความแตกต่างจากกลุ่ม



รูปที่ 15 แสดงผลของ  $AC_2$  ต่อ cumulative log dose-response curve ของแบเรียม-คลอไรด์ ( $\text{BaCl}_2$ ) ที่กระตุ้นการหดเกร็งลำไส้เล็กหนูตะเภา แต่ละจุดในกราฟแสดงถึง  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$   $AC_2$  สามารถยับยั้งการหดตัวเกือบทั้งหมดได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

▲ แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 6 แสดงค่า  $pd'_2$  ของ  $AC_2$  , เอทานอล และเวอราปามิล คำนวณจาก cumulative log dose-response curve ของแบเรียมคลอไรด์ที่กระตุ้น การหดเกร็งลำไส้เล็กหนูตะเภา แต่ละค่าแสดงถึง  $\bar{x} \pm S.E.M.$  ,  
 $n$  = จำนวนการทดลอง

สารยับยั้ง	ค่า log affinity ของสารยับยั้ง
non competitive antagonist	
$AC_2$ $8 \times 10^{-6}$ M	$pd'_2 = 4.28 \pm 0.18$ (n=7)
$AC_2$ $1 \times 10^{-5}$ M	$pd'_2 = 4.24 \pm 0.19$ (n=7)
Ethanol $8.57 \times 10^{-2}$ M	$pd'_2 = -0.15 \pm 1.02$ (n=6)
Verapamil $4.4 \times 10^{-8}$ M	$pd'_2 = 6.56 \pm 0.03$ (n=7)

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



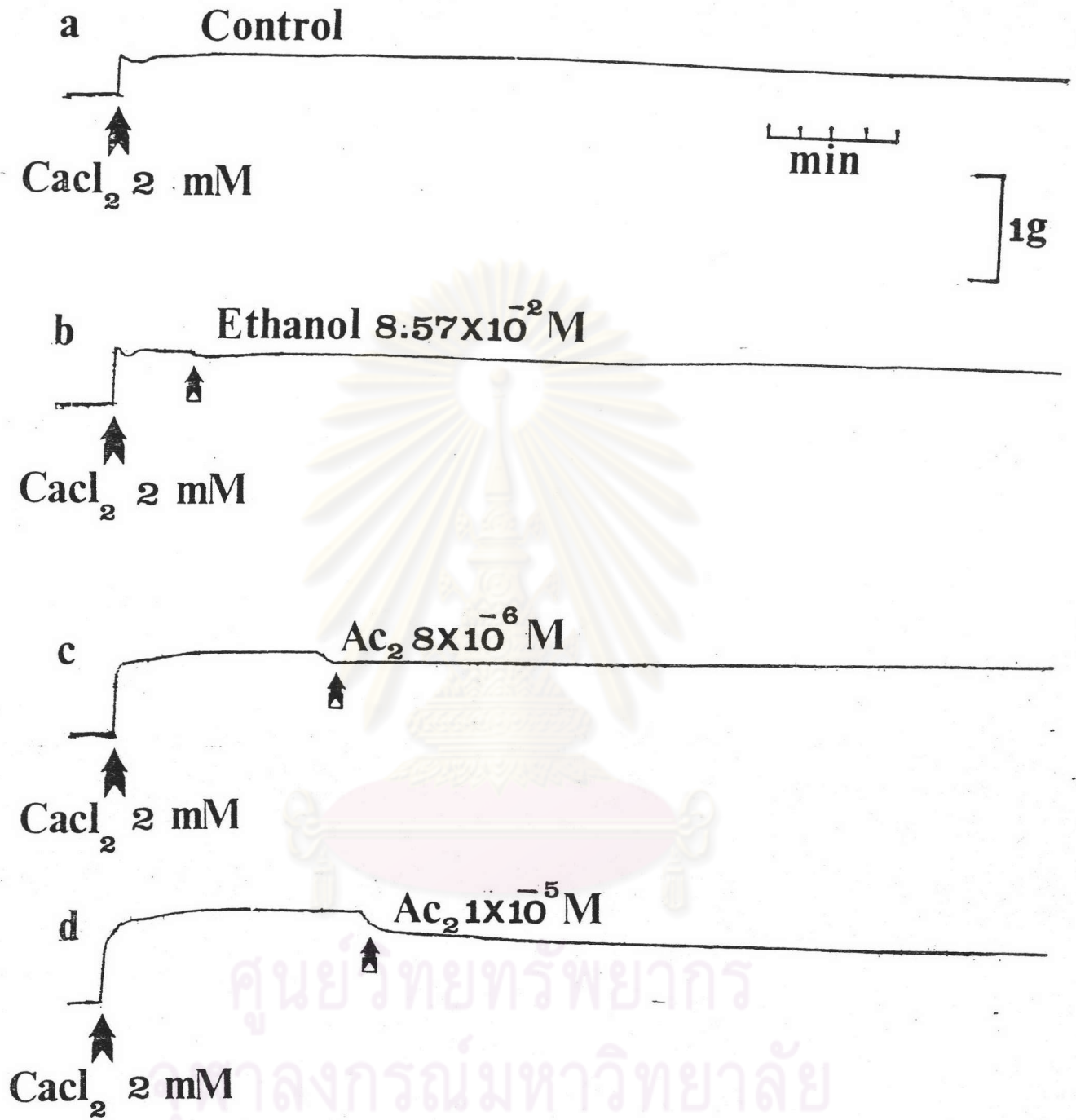
กลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติคือ ตำแหน่งที่ 6 เวอรพามีลมีเพียงจุดแรกเท่านั้นที่ไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม ( $P > 0.05$ ) 7 จุดที่เหลือแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

เมื่อเปรียบเทียบผลการทดลองที่ได้ในรูปกราฟดังกล่าว (รูปที่ 15) แสดงให้เห็นว่า  $AC_2$ , แอลกอฮอล์ และเวอรพามีล มีผลยับยั้งการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยแบเรียมคลอไรด์เป็นแบบ non-competitive inhibition คือไม่ได้แย่งจับที่รีเซปเตอร์เดียวกัน โดยพบว่าเคิร์ฟจะมีลักษณะเคลื่อนไปทางขวาแต่ไม่ได้ขนานกับกราฟของกลุ่มควบคุม ซึ่งแตกต่างไปจากลักษณะเคิร์ฟของ competitive inhibition

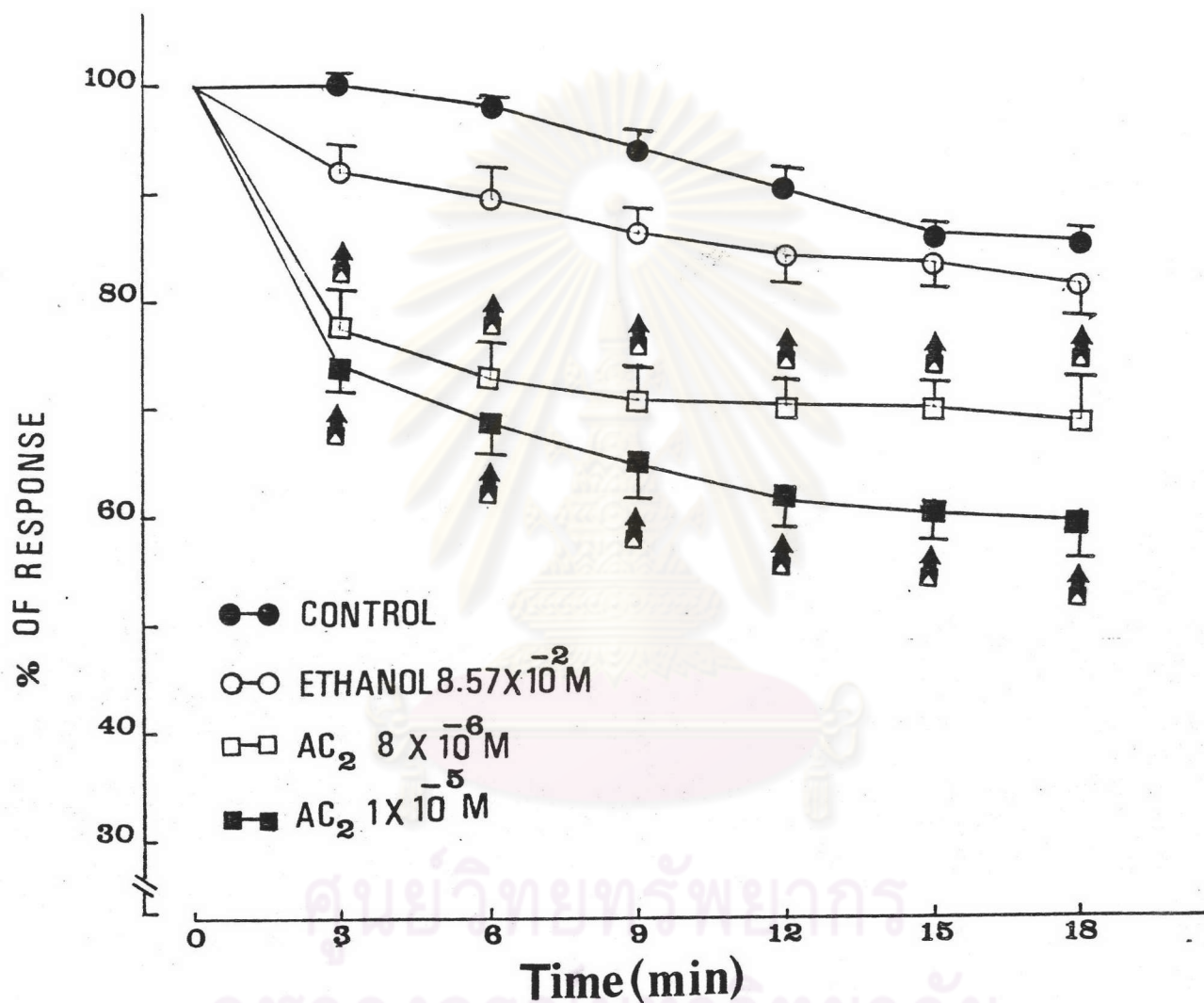
จากรูปกราฟดังกล่าวนำมาคำนวณหาความแรง (potency) ของยา โดยแสดงในรูปของค่า  $PD_2$  สำหรับ  $AC_2$ , แอลกอฮอล์ และ เวอรพามีล (ตารางที่ 6) ค่าของ  $AC_2$   $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ เท่ากับ  $4.28 \pm 0.18$  และ  $4.24 \pm 0.19$  ตามลำดับ เมื่อทดสอบค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้งสองความเข้มข้นเปรียบเทียบกับแอลกอฮอล์ และเวอรพามีล พบว่ามีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แต่ไม่มีความแตกต่างกันระหว่างค่า  $PD_2$  ของ  $AC_2$  ทั้งสองความเข้มข้น ( $P > 0.05$ )

3.5 ผลของ  $AC_2$  ต่อการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาในภาวะที่ถูกกระตุ้นด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลายทีโปลาไรด์ด้วยโปแตสเซียม

การศึกษาในขั้นนี้ได้กระตุ้นลำไส้เล็กหนูตะเภาให้มีการหดตัวด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลายไทโรดทีโปลาไรด์ด้วยโปแตสเซียม แล้วทดสอบผลของ  $AC_2$  และแอลกอฮอล์ต่อแรงหดเกร็งของลำไส้ ผลการทดลองพบว่าเมื่อให้แคลเซียมคลอไรด์ 2 มิลลิโมลาร์ ลำไส้จะหดตัวทันทีจนถึงการหดตัวสูงสุด ซึ่งแรงหดเกร็งจะคงอยู่ระดับนี้ตลอดไป (รูปที่ 16) จนประมาณนาทีที่ 12-18 แรงหดเกร็งจะลดลง การทดลองนี้ได้ทดสอบผลของ  $AC_2$  และแอลกอฮอล์เปรียบเทียบคู่ด้วย พบว่าเมื่อมีการหดตัวสูงสุดเกิดขึ้นแล้วให้แอลกอฮอล์ความเข้มข้น  $8.57 \times 10^{-2}$  โมลาร์ ลงไป ผลทำให้แรงหดเกร็งของลำไส้ลดลง ในช่วง 3-9 นาทีแรก ซึ่งมีผลแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แต่พบว่าไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมในช่วงนาทีที่ 12-18 ( $P > 0.05$ ) ได้ทำการทดสอบผลของ  $AC_2$  โดยวิธีการเดียวกัน พบว่า  $AC_2$  สามารถลดแรงหดเกร็งของลำไส้



รูปที่ 16 บันทึกการทดลองแสดงถึงผลของ AC<sub>2</sub> และ เอทานอลต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็ก  
หนูตะเภา ภาวะที่ถูกกระตุ้นการหดเกร็งด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลาย  
ดีโปลาไรด์ด้วยโปแตสเซียม



รูปที่ 17 กราฟแสดงผลของ AC<sub>2</sub> และเอทานอลต่อการลดแรงหดเกร็งของลำไส้เล็กหนูตะเภา  
 ภาวะซึ่งถูกกระตุ้นด้วยแคลเซียมคลอไรด์ในสารละลายดีโพลาร์ไรต์ด้วยโปแตสเซียม  
 แต่ละจุดในกราฟหมายถึง  $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$  AC<sub>2</sub>  $8 \times 10^{-6}$  M (n=6),  
 AC<sub>2</sub>  $1 \times 10^{-5}$  M (n=7), เอทานอล (n=7)  
 ▲ แสดงถึงมีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ที่เกิดจากแคลเซียมคลอไรด์ได้ตามความเข้มข้นของยาที่ให้ (รูปที่ 16) เมื่อให้  $AC_2$  แรงหดเกร็งจะลดลงอย่างรวดเร็วในตอนแรก หลังจากนั้นจะค่อย ๆ คงที่ในนาทีที่ 12-18  $AC_2$  ความเข้มข้น  $8 \times 10^{-6}$  และ  $1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ลดแรงหดเกร็งได้ในนาทีที่ 18 เท่ากับ  $31.39 \pm 4.02\%$  และ  $40.84 \pm 2.84\%$  ตามลำดับ (รูปที่ 17) เมื่อศึกษา คุผล การเปลี่ยนแปลงหลังให้  $AC_2$  ทั้งสองความเข้มข้น พบว่า  $AC_2$  สามารถลดแรงหดเกร็ง ของลำไส้ได้แตกต่างจากกลุ่มควบคุม และกลุ่มที่ได้รับแอลกอฮอล์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ตลอดทุกช่วงเวลาที่เกิดการเปลี่ยนแปลง ( $P < 0.05$ )



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย