

ฤทธิ์ของแอนติกราฟไฟไลต์ต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้



นางสาวเพชรรัตน์ พงษ์จรรยากุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโท สาขาวิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

ภาควิชาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2530

ISBN 974-567-537-7

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

012420

110294491

THE EFFECT OF ANDROGRAPHOLIDE ON INTESTINAL SMOOTH MUSCLE

Miss Petcharat Pongjanyakul

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Physiology

Graduated School

Chulalongkorn University

1987

หัวข้อวิทยานิพนธ์

ฤทธิ์ของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้

โดย

นางสาวเพชรรัตน์ พงษ์จรรยากุล

ภาควิชา

สรีรวิทยา

อาจารย์ที่ปรึกษา

รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปการณ

อาจารย์ที่ปรึกษารวม

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สำลี ใจดี



บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้มหาวิทยาลัยวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่ง
ของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาโทบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร. ถาวร วัชรรัมย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พงษ์ศักดิ์ วรรณล้วน)

..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปการณ)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สำลี ใจดี)

..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชัยโย ชัยชาตพิพยุทธ)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ของแอนโดรกราโฟไลด์ต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้
ชื่อนิสิต	นางสาวเพชรรัตน์ พงศ์รรมยากุล
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกณ์
อาจารย์ที่ปรึกษารวม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ สาลี ใจดี
ภาควิชา	สรีรวิทยา
ปีการศึกษา	2529



บทคัดย่อ

andrographolide เป็น diterpenoid lactone ที่สกัดได้จากใบของสมุนไพร พาทะลายโจร [*Andrographis paniculata* (Burm.) Wall. ex Nees] ได้ศึกษาฤทธิ์ของ andrographolide ต่อกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กกระต่าย และลำไส้เล็กหนูตะเภา ที่แยกจากสัตว์ทดลอง พบว่า andrographolide สามารถลด spontaneous contraction ของลำไส้เล็กกระต่ายได้อย่างเด่นชัด รวมทั้งสามารถลดแรงหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วย acetylcholine, histamine, barium chloride และ calcium chloride ใน potassium-depolarizing Tyrode's solution และที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยไฟฟ้าแบบ coaxial stimulation andrographolide ยังมีผลลด propulsive movement ของลำไส้เล็กและสามารถยับยั้ง spasmogenic action ของ carbachol ในหนูถีบจักร (*in vivo*) ผลการทดลองทั้งหมดสนับสนุนว่า andrographolide มี antispasmodic activity และฤทธิ์ยับยั้งของ andrographolide ไม่มีความเฉพาะต่อ receptor โดยแสดงลักษณะเป็นแบบ nonspecific antagonism andrographolide น่าจะออกฤทธิ์ยับยั้งกระบวนการภายหลังจากเกิด receptor activation แล้ว โดยอาจจะรบกวนกระบวนการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีที่จะนำไปสู่การหดตัวของกล้ามเนื้อ หรืออาจจะมีผลต่อกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อ เรียบโดยตรง นอกจากนี้ยังได้ทดสอบความเป็นพิษของ andrographolide ในหนูถีบจักรโดยการให้ยาทางปากด้วยขนาด 3 กรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม ไม่ปรากฏว่ามีหนูตาย

Thesis Title The Effect of Andrographolide on Intestinal
 Smooth Muscle

Name Miss Petcharat Pongjunyakul

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

Thesis Co-advisor Assistant Professor Sumlee Jaidee

Department Physiology

Academic Year 1986



ABSTRACT

Andrographolide is the diterpenoid lactone isolated from the leaves of the herbal medicine, *Andrographis paniculata* (Burm.) Wall. ex Nees. The purpose of this study was to determine the effect of andrographolide on intestinal smooth muscle preparation of the rabbit jejunum and the guinea pig ileum. Andrographolide markedly diminished the spontaneous contraction of the isolated rabbit jejunum. Moreover, this compound depressed the response of the isolated guinea pig ileum to acetylcholine, histamine, barium chloride, calcium chloride in potassium-depolarizing Tyrode's solution and to electrical coaxial stimulation. Andrographolide also suppressed the propulsive movement of the small intestine and showed antagonism to spasmogenic action of carbachol on the intact experiment carried out on mice. Results presented in this study demonstrate that andrographolide has possessed the antispasmodic activity and its inhibitory effect has not been mediated via specific receptor. In other words andrographolide showed nonspecific antagonism and was most likely

inhibiting a step subsequent to receptor activation. The suggestion would be made that andrographolide may interfere either the biochemical changes involving in muscle contraction or the contractile mechanism. Ultimately, no toxic effect of andrographolide was observed in mice after oral administration at 3 g/Kg.



กิตติกรรมประกาศ

การศึกษาวิจัยในครั้งนี้ได้รับความช่วยเหลืออย่างดียิ่งของ รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และผู้ช่วยศาสตราจารย์ สำลี ใจดี อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์รวม ทานทั้งสองได้ให้คำปรึกษา คำแนะนำ และแก้ไขข้อบกพร่องของการศึกษาวิจัยมาด้วยดีตลอด จึงขอกราบขอบพระคุณไว้ ณ โอกาสนี้ด้วย

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชัยโย ชัยชาอุทัยพิทยุทธ ที่กรุณาให้ความร่วมมือกับงานวิจัยครั้งนี้ โดยช่วยสกัดสาร andrographolide

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ พงษ์ศักดิ์ กรรณฉนวน ที่กรุณาให้คำแนะนำ และช่วยเหลือในด้านเครื่องมือในการทำวิจัยด้วยดีมาตลอด

ขอขอบพระคุณ คณาจารย์ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ และคณาจารย์ สหสาขาสรีรวิทยา จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้ความรู้ตลอดการศึกษาในระดับมหาบัณฑิต

สุดท้ายขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้



สารบัญ

หน้า

บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ช
สารบัญตาราง	ญ
สารบัญรูปภาพ	ฎ
คำอธิบายคำย่อ	ฉ
บทที่	
1. บทนำ	1
2. อุปกรณ์และวิธีดำเนินการวิจัย	9
สัตว์ทดลอง เคมีภัณฑ์และเครื่องมือ	9
วิธีดำเนินการวิจัย	11
การวิเคราะห์ข้อมูล	19
3. ผลการวิจัย	21
ผลของ andrographolide ต่อ spontaneous contraction ของลำไส้เล็กที่แยกจากตัวกระต่าย	21
ผลของ andrographolide ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภา ที่ถูกกระตุ้นด้วย acetylcholine	26
ผลของ andrographolide ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภา ที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้า	27

ผลของ andrographolide ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็ก หนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วย histamine	30
ผลของ andrographolide ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็ก หนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วย barium chloride	33
ผลของ andrographolide ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็ก หนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วย calcium chloride ใน potassium-depolarizing Tyrode's solution ...	36
ผลของ andrographolide ต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้ใน หนูถีบจักร (intact experiment)	39
การทดสอบหาขนาดที่ทำให้เกิดพิษของ andrographolide ในหนูถีบจักร	42
4. อภิปรายและสรุปผลการวิจัย	45
เอกสารอ้างอิง	57
ประวัติผู้เขียน	66

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงส่วนประกอบของ physiological solution	10
2	แสดง PD_2' values ของ andrographolide และของ absolute ethanol และ PA_2 value ของ atropine คำนวณจาก log dose-response curve ของ acetylcholine	29
3	แสดง PD_2' values ของ andrographolide และของ absolute ethanol และ PA_2 value ของ chlorpheniramine คำนวณจาก log dose-response curve ของ histamine	35
4	แสดง PD_2' values ของ andrographolide, absolute ethanol และ verapamil คำนวณจาก log dose-response curve ของ barium chloride	38
5	แสดงผลของ andrographolide ต่อการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็ก ในหนูถีบจักร (<i>in vivo</i>)	43
6	แสดงผลของ andrographolide ที่ทำให้เกิดพิษในหนูถีบจักรโดยวิธีการฉีดเข้าช่องท้อง	44

สารบัญรูปภาพ

รูปท	นา	
1	แสดงลักษณะต้นของสมุนไพรพลาญโจร	2
2	แสดงโครงสร้างโมเลกุลของ andrographolide	7
3	แสดงการจัดเครื่องมือสำหรับการทดลองที่หำกับลำไส้เล็กของกระต่ายหรือ ของหนูตะเภาที่แยกจากสัตว์ทดลอง	12
4	แสดงการจัดเครื่องมือสำหรับการทดลองที่ตองกระตุนลำไส้เล็กของ หนูตะเภาควยไฟฟ้า	15
5	แสดงขั้นตอนการโหยาในการทดลองเพื่อศึกษาผลของ andrographolide ตอการเคลื่อนไหวของลำไส้เล็กหนูถีบจักร (<i>in vivo</i>)	17
6	cumulative dose-response curve ของ andrographolide และ absolute ethanol ใตจากฤทธิ์บยงตอ spontaneous contraction ของลำไส้เล็กกระต่าย	23
7	ภาพตัวอย่างจากการทดลองแสดงผลของ andrographolide และ absolute ethanol ตอ spontaneous contraction ของลำไส้เล็ก กระต่าย	24
8	ผลของ andrographolide และ absolute ethanol ตอ spontaneous contraction ของลำไส้เล็กกระต่าย	25
9	cumulative log dose-response curve ที่ใตจากการกระตุนลำไส้ เล็กหนูตะเภาควย acetylcholine	28
10	ภาพตัวอย่างจากการทดลองแสดงผลของ andrographolide, absolute ethanol และ atropine ตอแรงหดตัวของลำไส้เล็ก หนูตะเภาที่ตอกระตุนควยไฟฟ้า	31

11	แสดงผลของ andrographolide, absolute ethanol และ atropine ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วยไฟฟ้า	32
12	cumulative log dose-response curve ที่ได้จากการกระตุ้นลำไส้เล็กหนูตะเภาด้วย histamine	34
13	cumulative log dose-response curve ที่ได้จากการกระตุ้นลำไส้เล็กหนูตะเภาด้วย barium chloride	37
14	ภาพตัวอย่างการทดลองแสดงผลของ andrographolide และ absolute ethanol ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วย calcium chloride ใน potassium-depolarizing Tyrode's solution	40
15	แสดงผลของ andrographolide และ absolute ethanol ต่อแรงหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่ถูกกระตุ้นด้วย calcium chloride ใน potassium-depolarizing Tyrode's solution	41

คำอธิบายคำย่อ



ซม.	เซนติเมตร
ชม.	ชั่วโมง
กก.	กิโลกรัม
มก.	มิลลิกรัม
มล.	มิลลิลิตร
มม.	มิลลิเมตร
A	andrographolide
LD ₅₀	ขนาดของยาที่ทำให้เกิดการตาย 50% ของจำนวนสัตว์ทดลองทั้งหมด
mg	milligram
Kg	kilogram
g	gram
°C	degree Celcius
M	molar
mM	millimolar
Hz	Hertz
V	volt
mSec	millisecond
DMSO	dimethylsulfoxide
SE	standard error
P	probability
ID ₅₀	ความเข้มข้นของยาที่ทำให้เกิด 50% inhibition
PA ₂	ค่าของ negative logarithm ของความเข้มข้นของ competitive antagonist ในหน่วยโมลาร์ ที่ทำให้ต้องเพิ่มความเข้มข้นของ agonist สองเท่าจึงจะได้การตอบสนองเท่าเดิม

PD_2	ค่าของ negative logarithm ของความเข้มข้นของ noncompetitive antagonist ในหน่วยโมลาร์ ซึ่งทำให้ maximum response ที่เกิดจาก agonist ลดลง 50%
ACh	acetylcholine
His	histamine
Chlorphen	chlorpheniramine
DTT	dithiothreitol
PIP_2	phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate