

ผลของ 14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ ต่อการหดเกร็งของ

กล้ามเนื้อท่อนสุจิที่แยกจากหนูขาว

นางสาวศรีสุดา ไชยมงคล



วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2535


ISBN 974-581-109-2

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

018682 119220429

EFFECTS OF 14-DEOXY-11,12-DIDEHYDROANDROGRAPHOLIDE

ON THE CONTRACTION OF ISOLATED RAT VAS DEFERENS



MISS SRISUDA CHAIMONGKOL

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

Department of Pharmacology

Graduated School

Chulalongkorn University

1992

ISBN 974-581-109-2

หัวข้อวิทยานิพนธ์ ผลของ 14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ ต่อ
 การหดเกร็งของกล้ามเนื้อที่แยกจากหนูขาว
 โดย นางสาวศรีสุตา ไชยมงคล
 ภาควิชา เภสัชวิทยา
 อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้เป็นส่วน
 หนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... *ประสาร ธรรมอุปกรณ์* คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
 (ศาสตราจารย์ ดร. ถาวร วัชรภักย์)

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

..... *ประทีป ทองสงวณ* ประธานกรรมการ
 (รองศาสตราจารย์อุษณา หงส์วาริวัฒน์)

..... *ประสาร ธรรมอุปกรณ์* กรรมการ
 (รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ์)

..... *ประกร จุฑาพงษ์* กรรมการ
 (รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จุฑาพงษ์)

..... *ชัย ชัยชาญพิทยกุล* กรรมการ
 (รองศาสตราจารย์ชัย โย ชัยชาญพิทยกุล)



ศรีสุตา ไชยมงคล : ผลของ 14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ ต่อ
การหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่อนอสุจิที่แยกจากหนูขาว (EFFECTS OF 14-DEOXY-11,
12-DIDEHYDROANDROGRAPHOLIDE ON THE CONTRACTION OF ISOLATED RAT
VAS DEFERENS) อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ, 71 หน้า.
ISBN 974-581-109-2

14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ เป็นสารสกัดบริสุทธิ์ในกลุ่ม lactone
ที่สกัดได้จากใบของสมุนไพรฟ้าทะลายโจร (*Andrographis paniculata* (Burm.) Wall.ex
Nees.) ได้ศึกษาฤทธิ์ของสารนี้เปรียบเทียบกับเวอร่าพามิล (verapamil) ต่อการหดเกร็งของ
กล้ามเนื้อท่อนอสุจิที่แยกมาจากหนูขาว พบว่า 14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์
($1 \times 10^{-5} \text{M} - 1 \times 10^{-4} \text{M}$) และ เวอร่าพามิล ($5 \times 10^{-7} \text{M} - 2 \times 10^{-6} \text{M}$) สามารถลดการ
หดเกร็งของท่อนอสุจิที่ถูกกระตุ้นด้วย KCl (100 mM), BaCl₂ (1 mM) และ NA ($3 \times 10^{-5} \text{M}$)
ในสารละลาย Krebs Henseleit รวมทั้งเมื่อกระตุ้นด้วย BaCl₂ (1 mM) ในสารละลายปราศจาก
แคลเซียม ที่มี EGTA 0.1 mM และยังมีฤทธิ์ยับยั้ง Cumulative dose-response ซึ่งกระตุ้นด้วย
CaCl₂ ใน potassium-depolarizing solution การยับยั้งเป็นแบบ competitive
antagonism แต่ 14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดรกราโฟไลด์ และ เวอร่าพามิลไม่มีผล
ลดการหดเกร็งที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย caffeine (50 mM) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นการหลั่งแคลเซียม
จากแหล่งสะสมภายในเซลล์ จากผลการทดลองทั้งหมดแสดงว่า 14-ดีออกซี-11,12-ไดดีไฮโดรแอนโดร-
กราโฟไลด์ มีฤทธิ์ยับยั้งการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่อนอสุจิ ซึ่งไม่เฉพาะเจาะจงต่อ receptor และ
ฤทธิ์ในการยับยั้งน่าจะเกิดจากการที่สารนี้ไปรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านผนังเซลล์ตามช่องทาง
ของแคลเซียม

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชาเภสัชวิทยา.....
สาขาวิชาเภสัชวิทยา.....
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิติต ดนพรดา ธรรมอุปกรณ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ประสาน ธรรมอุปกรณ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

C375351 : MAJOR PHARMACOLOGY

KEY WORD : 14-DEOXY-11,12-DIDEHYDROANDROGRAPHOLIDE/ISOLATED RAT VAS DEFERENS
SRISUDA CHAIMONGKOL : EFFECTS OF 14-DEOXY-11,12-DIDEHYDRO
ANDROGRAPHOLIDE ON THE CONTRACTION OF ISOLATED RAT VAS DEFERENS.
THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. PRASAN DHUMMA-UPAKORN, Ph.D. 71 pp.
ISBN 974-851-109-2

14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide is a member of lactone compounds isolated from leaves of a Thai medicinal plant, Andrographis paniculata (Burm.) Wall. ex Nees. The effects of this compound on the contractile response of isolated rat vas deferens were investigated and compared with verapamil. The results showed that both 14-Deoxy-11, 12-didehydroandrographolide ($1 \times 10^{-5} \text{ M} - 1 \times 10^{-4} \text{ M}$) and verapamil ($5 \times 10^{-7} \text{ M} - 2 \times 10^{-6} \text{ M}$) reduced contraction induced by KCl (100 mM), BaCl_2 (1 mM) and noradrenaline ($3 \times 10^{-5} \text{ M}$) in normal Krebs Henseleit solution in a dose-dependent manner and also decreased contraction induced by BaCl_2 (1 mM) in Ca^{2+} -free solution with 0.1 mM EGTA. Both compounds showed competitive antagonism to cumulative dose-response of CaCl_2 in the experiments carried out in potassium-depolarizing solution. However, these compounds cannot reduce the caffeine-induced contracture. The results indicate that 14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide possesses antispasmodic activity which is not mediated via specific receptor and its inhibitory effect is presumably due to interference with Ca^{2+} movement through membrane calcium channels.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เภสัชวิทยา
สาขาวิชา เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิติ อธิษฐาน วัฒนกุล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ปรasan ธงกุล
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา แนะนำ และให้ความช่วยเหลือจนทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์อุษณา หงส์วาริวัฒน์ หัวหน้าภาควิชาเภสัชวิทยา ที่ได้กรุณาอนุญาตให้ผู้วิจัยได้ใช้สถานที่ เครื่องมือ และอุปกรณ์ต่าง ๆ ของภาควิชาในการทำการศึกษาวิจัย อีกทั้งกรุณาเป็นประธานกรรมการสอบวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้ด้วย

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จุฑะพงษ์ ที่กรุณาให้คำแนะนำเพิ่มเติมในการทำวิจัย ทำให้งานวิจัยดำเนินไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ชัยโย ชัยชาญทิพย์ทร หัวหน้าภาควิชาเภสัชเวช ที่ได้กรุณาสัปดาห์ที่จำเป็นต้องใช้ในการวิจัยครั้งนี้

สุดท้ายนี้ ผู้วิจัยขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์ในครั้งนี้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
ศรีสุดา ไชยมงคล
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ	จ
กิตติกรรมประกาศ	ฉ
สารบัญ	ช
สารบัญตาราง	ฅ
สารบัญภาพ	ญ
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ	ฎ
บทที่	
1 บทนำ	1
2 การดำเนินการวิจัย	
สัตว์ทดลอง เครื่องมือ และสารเคมี	10
วิธีดำเนินการวิจัย.....	12
- การเตรียมกล้ามเนื้อท่อนอสุจิ	12
- ศึกษาผลของ AC ₂ ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ท่อนอสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วยสาร กระตุ้นต่าง ๆ ในสารละลาย Krebs Henseleit	15
- ศึกษาผลของ AC ₂ ต่อ cumulative dose-response curve เมื่อกระตุ้นด้วย CaCl ₂	16
- ศึกษาผลของ AC ₂ ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ท่อนอสุจิในสารละลายที่ปราศจากแคลเซียม	16
การวิเคราะห์ข้อมูล	17
3 ผลการทดลอง	
1 ผลของ AC ₂ และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ท่อนอสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl	20
2 ผลของ AC ₂ และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ท่อนอสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NA	25
3 ผลของ AC ₂ และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อ ท่อนอสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย BaCl ₂	30

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
4 ผลของ AC_2 และ verapamil ต่อ cumulative dose-response curve ของ $CaCl_2$	38
5 ผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่อน้ำใจที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ ในสารละลายที่ปราศจากแคลเซียม	41
6 ผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่อน้ำใจที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย caffeine ..	46
4 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง	49
เอกสารอ้างอิง	56
ภาคผนวก	64
ประวัติผู้เขียน	71



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตารางที่		หน้า
1	แสดงส่วนประกอบของ physiological solution	14
2	แสดงค่าความเข้มข้นของ AC_2 และ verapamil ในหน่วยโมลาร์ ที่ยับยั้งการหดเกร็งได้ 50% ของการหดเกร็งสูงสุด เมื่อกระตุ้นด้วย ตัวกระตุ้นต่าง ๆ (ID_{50})	37



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญรูปภาพ

รูปที่		หน้า
1	แสดงลักษณะของสมุนไพรรักษาละลายใจ	2
2	แสดงสูตรโครงสร้างของสารประกอบ lactone ที่สำคัญของฟ้า ละลายใจ	4
3	รูป organ bath แสดงการจัดเครื่องมือสำหรับการทดลอง	11
4	แสดงตำแหน่งของท่ออสุจิ (vas deferens) ของหนูขาวเพศผู้	13
5	ตัวอย่างการวัดการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิ	18
6	แสดงผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของท่ออสุจิที่แยก จากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย KCl 100 mM	22
7	กราฟแสดงผลของ AC_2 ต่อการหดเกร็งกล้ามเนื้อท่ออสุจิที่แยกจากหนู ขาวเมื่อกระตุ้นด้วย KCl 100 mM	23
8	แสดงผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่อ อสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NA 3×10^{-5} M	24
9	กราฟแสดงผลของ AC_2 ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิที่แยกจาก หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NA 3×10^{-5} M	27
10	กราฟแสดงผลของ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิที่ แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NA 3×10^{-5} M	28
11	แสดงผลของ AC_2 ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM	29
12	แสดงผลของ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิที่แยก จากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM	32
13	แสดงการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM	34
14	แสดงการหดเกร็งของกล้ามเนื้อท่ออสุจิที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM	35

สารบัญรูปภาพ (ต่อ)

รูปที่		หน้า
15	กราฟแสดงผลของ AC_2 , verapamil และ ethanol ต่อการหดเกร็งแบบ phasic ของกล้ามเนื้อเนื้อที่ออสจุจี้ที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM	36
16	กราฟแสดงผลของ AC_2 และ verapamil ต่อ cumulative dose-response curve ของ $CaCl_2$ ที่กระตุ้นการหดเกร็งของกล้ามเนื้อออสจุจี้ที่แยกจากหนูขาว	39
17	กราฟแสดงผลของ ethanol 3.4×10^{-2} M ต่อ cumulative dose-response curve ของ $CaCl_2$ ที่กระตุ้นการหดเกร็งของออสจุจี้ที่แยกจากหนูขาว	40
18	แสดงการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเนื้อที่ออสจุจี้ เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM ใน KHS และใน KHS ที่ปราศจากแคลเซียม	43
19	แสดงผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อออสจุจี้ที่แยกจากหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM ใน KHS ที่ปราศจากแคลเซียม	44
20	กราฟแสดงผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเนื้อที่ออสจุจี้ที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย $BaCl_2$ 1 mM ใน KHS ที่ปราศจากแคลเซียม	45
21	แสดงผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อออสจุจี้ที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย Caffeine 50 mM	47
22	กราฟแสดงผลของ AC_2 และ verapamil ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อเนื้อที่ออสจุจี้ที่แยกจากหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย Caffeine 50 mM	48

คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AC ₁	=	Andrographolide
AC ₂	=	14-Deoxy-11,12-didehydroandrographolide
AC ₃	=	Neoandrographolide
EGTA	=	Ethyleneglycol-bis (β-aminoethyl ether) N,N,N',N',-tetraacetic acid
ID ₅₀	=	The concentration which produced 50% inhibition of the control
g	=	gram
KHS	=	Krebs Henseleit Solution
M	=	molar
mM	=	millimolar
min	=	minute
NA	=	noradrenaline
p	=	probability
POC	=	Potential Operated Calcium channel
ROC	=	Receptor Operated Calcium channel
SEM	=	standard error of the mean
Ver	=	verapamil
pA ₂	=	negative logarithm of the molar concentration of the antagonist that produced 50% reduction of the maximal effects obtained with an agonist