หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 1

บทนำ

Dysoxylum cyrtobotryum Miq. เป็นต้นไม้ในวงศ์ Meliaceae ชาวบ้านเรียกว่า "ต้นตาเสือทุ่ง" ซึ่งนำมาใช้รักษาโรคริดสีดวงจมูกและอาการท้องร่วง เอกสารทางพฤกษศาสตร์เกี่ยวกับต้นไม้ในประเทศไทยไม่ได้กล่าวถึง Dysoxylum cyrtobotryum Miq. แต่ปรากฏต้นไม้ที่มีชื่อเรียกภาษาไทยพ้องกัน ตัวอย่างเช่น

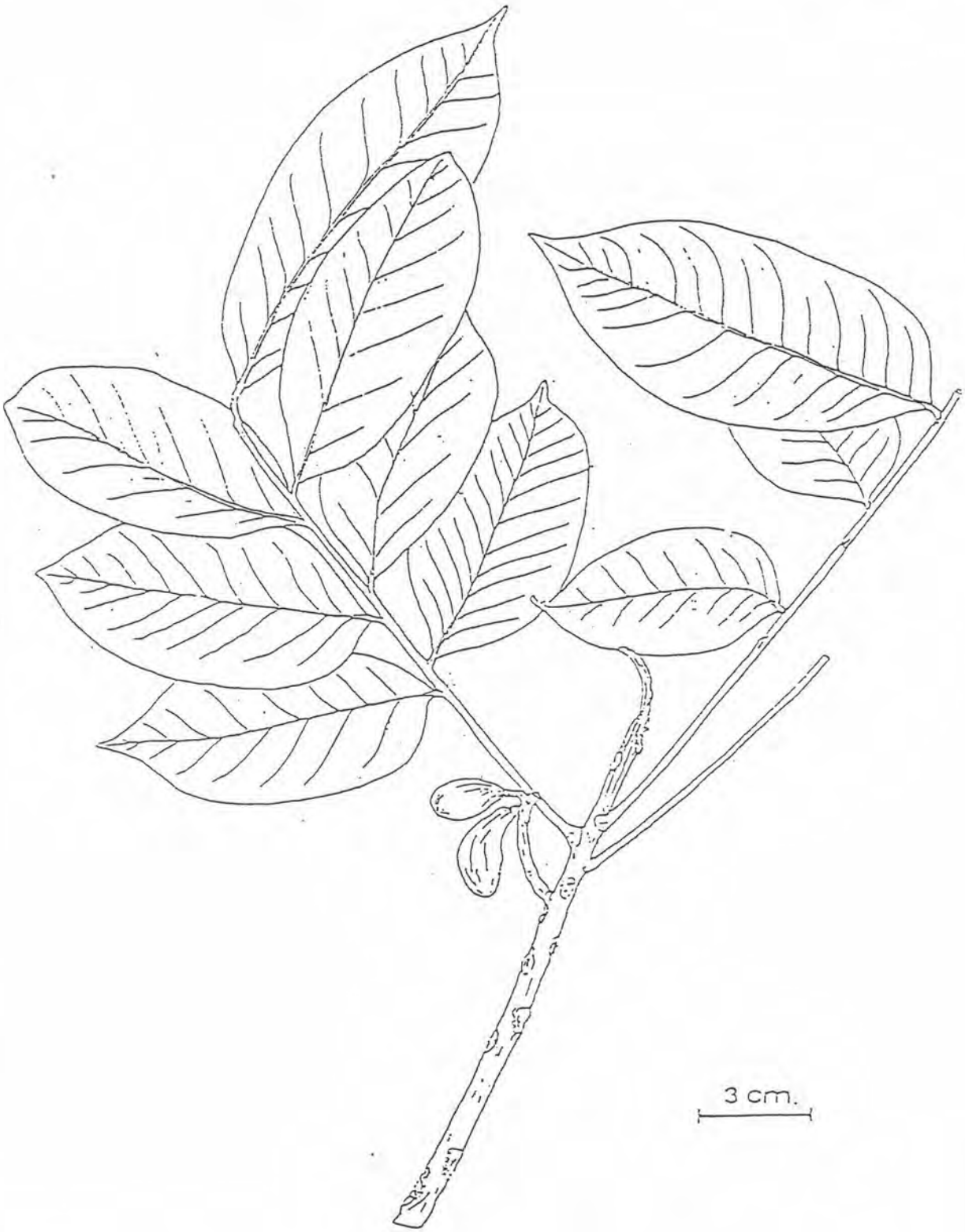
Dysoxylum acutangulum Miq. ชื่อเรียกภาษาไทย "ต้นตาเสือ" (เต็ม สมิตินันท์, 2523) ใช้เป็นยาสมุนไพรมีสรรพคุณดังนี้ เปลือกไม้ใช้ขับโลหิตและกล่อมเสมหะ , ผลแก้อาการปวดข้อและใบใช้ลดบวม

Aphanamixis polystachya HK. f.ชื่อพ้อง Amoora rohituka W. & A. มีชื่อเรียกว่า "ต้นตาเสือ" (เต็ม สมิตินันท์, 2523)

Heynea trijuga Roxb. ชื่อพ้อง Walsura trijuga Kerz. มีชื่อเรียกว่า ต้นตาเสือทุ่ง ซึ่งมีชื่ออื่นเช่น มะเฟืองป่า(เชียงใหม่) ทรงแก(ยะลา) กะดอนอง อาปี(ปัตตานี) มีสรรพคุณทางยาคือ เปลือกแห้งผสมก่ายานผงมวนด้วยใบกล้วยน้ำสูบรักษาโรคริดสีดวงจมูก ใบมีรสขมใช้ต้มรับประทานแก้อาการท้องร่วงและอาเจียน (เสงี่ยม พงษ์บุญรอด, 2493)

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของต้นตาเสือทุ่ง

ต้นตาเสือทุ่ง (D. cyrtobotryum Miq.) เป็นต้นไม้ขนาดกลางสูงประมาณ 27 เมตรแต่อาจสูงถึง 39 เมตร ลำต้นกว้างประมาณ 70 เซนติเมตร ลักษณะของต้นไม้มีรายละเอียดทางพฤกษศาสตร์ดังนี้



รูปภาพที่ 1 แสดงลักษณะของต้นตาเสือทุ่ง (Dysoxylum cyrtobotryum Miq.)

ส่วนโคนต้น (buttress) สูงประมาณ 60 เซนติเมตร

เปลือกไม้ (bark) มีสีเทาปนน้ำตาลจาง ๆ ,ผิวเรียบ ,เปราะหักง่าย เปลือกไม้ด้านใน (inner bark) มีสีน้ำตาลแกมเหลืองหรือสีเหลืองชีด กระพี้ (sapwood) มีสีเหลืองชีด แก่นไม้ด้านใน (heartwood) มีสีน้ำตาลอมแดง มีกลิ่นเปรี้ยว

ใบ ยาวประมาณ 60 เซนติเมตร ลักษณะใบเป็นใบประกอบรูปขนนก โดยที่ปลายยอดมีใบย่อยเป็นใบเดี่ยว (impairipinnate) ใบย่อย มีประมาณ 4-6 คู่วางสลับอยู่ด้านตรงข้ามเยื้องกันลักษณะใบแบบกึ่ง oval และ oblong ซึ่งไม่สมมาตร เส้นใบมีประมาณ 7-12 คู่เรียงสลับกัน

ช่อดอก ยาว 8-25 เซนติเมตร กลีบดอก 4 กลีบมีสีน้ำตาล

ผล ขนาด 4x5 เซนติเมตร มีสีแดงปนส้ม ,ยางมีสีขาว และพบเมล็ดมี 1-6 เมล็ดมีสีดำน้ำตาล เปลือกหุ้มเมล็ดมีสีส้ม ต้นไม้นี้มีรายละเอียดดังรูปที่ 1

<u>การศึกษาทางเคมี</u>

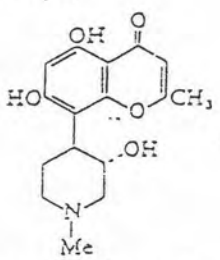
จากการศึกษาสารเคมีจากเปลือกและใบต้นตาเสือทุ่ง (<u>Dysoxylum cyrtobotryum</u> Miq.) ซึ่งสกัดแยกสารให้บริสุทธิ์และพิสูจน์เอกลักษณ์โดย รศ. ดร. เอกรินทร์ สายฟ้า ภาควิชาเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ได้ศึกษาสเปคตรัมของสารคาดว่าเป็นโครโมนอัลคาลอยด์ (cromone alkaloid) ชนิดเดียวกับที่แยกได้จาก <u>D. binectariferum</u> Hook f. Bedd. สูตรโครงสร้างทางเคมีแสดงดังรูปที่ 2 ต่อมามีรายงานว่าโครงสร้างสารที่พบเหมือนกับ Rohitukine (Naik et al,1988) แสดงดังรูปที่ 2 ซึ่งแยกจาก <u>Amoora rohituka</u> W.& A. (Harmond A.D.,Weiss U. และ Silverton J.V.,1979) ปัจจุบันสามารถสังเคราะห์ rohitukine ได้

<u>การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา</u>

หลักฐานการศึกษาฤทธิ์ของอัลคาลอยด์หลักจาก <u>D. binectariferum</u> Hook f. Bedd พบว่าสามารถบรรเทาปวดได้ดี และ สามารถปรับเปลี่ยนภูมิคุ้มกัน

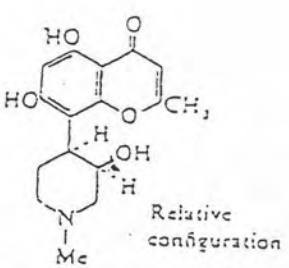
หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

5,7-Dihydroxy-8-(3-hydroxy-1-methyl-4-piperidinyl)-2-methyl-4*H*-1-benzopyran-4-one, 9CI
[97907-01-2]



$C_{16}H_{19}NO_5$ M 305.330
Alkaloid from *Dysoxylum binectariferum* (Meliaceae).
Ger. Pat., 3 329 186, (*1985*); *CA*, 103, 109923z

Rohitukine
[71294-60-5]



$C_{16}H_{19}NO_5$ M 305.330
Alkaloid from the leaves and stems of *Amoora rohituka* (Meliaceae). Mp 218-219°.
Harmon, A.D. *et al. Tetrahedron Lett.*, 1979, 721 (*isol, ir, ms, pmr, cmr, cryst struct*)

รูปภาพที่ 2 แสดงสูตรโครงสร้างของอัลคาลอยด์หลักที่แยกได้จาก Dysoxylum binectariferum Hook F. Bedd และ Amoora rohituka

(immunomodulating activity) ทั้งที่ศึกษาภายในและภายนอกร่างกาย

ผลลดการอักเสบที่เกิดจากการฉีดสาร carrageenin ทำให้อุ้งเท้าหนูขาว (rat) เกิดการบวม โดยการให้สาร rohitukine ทางปากและการฉีดลดอาการบวมที่เกิดจาก carrageenin ได้ (Lakdawala และคณะ ,1988)

ผลลดการอักเสบที่เกิดจากการทาน้ำมันสลอดที่ใบหูของหนูขาว เมื่อให้ rohitukine ทางผิวหนัง (Lakdawala และคณะ ,1988)

ผลลดการเกิด granuloma โดยใช้ก้อนสำลีสอดไว้ใต้แผ่นหลังหนูขาวนาน 7 วัน ปรากฏว่าการให้ rohitukine ทางปากไม่สามารถลดการเกิด granuloma (Lakdawala และคณะ ,1988)

ผลลดการอักเสบที่เกิดจากปฏิกิริยาระบบภูมิคุ้มกัน (immune complex reaction) โดยวิธี reverse passive arthus reaction ที่เกิดจากการฉีดซีรัมกระต่ายที่มี anti BSA (bovine serum albumin) ทางใต้ผิวหนังหนูขาวและฉีด BSA ทางหลอดเลือดดำโดยมีฤทธิ์เหมือนกับยากลุ่มสเตอรอยด์ซึ่งสามารถลดการอักเสบที่เกิดจากปฏิกิริยาทางภูมิคุ้มกัน เช่น complement fixation,การสะสมของ neutrophil และการเกิด phagocytosis ลดลง (Lakdawala และคณะ ,1988)

ผลลดการอักเสบของข้อที่เหนี่ยวนำโดย adjuvant โดยการฉีดเชื้อ Mycobaterium tuberculosis ทางใต้ผิวหนังบริเวณโคนหางหนู เมื่อให้สาร rohitukine ทางปากปรากฏว่าเกิดผล 2 ประการคือ ขนาดต่ำๆ 3,9 มก./กก./วัน จะเสริมฤทธิ์(potentiate) การเกิดโรค ขนาดสูงๆ 18 มก./กก./วัน มีฤทธิ์ยับยั้งปฏิกิริยาการอักเสบได้ดีเช่นเดียวกับ secondary antiarthriticเช่น levamisole และ D-pennicillamine (Lakdawala และคณะ ,1988)

ผลลดภาวะภูมิไวเกินแบบช้าที่เหนี่ยวนำโดย oxazolone (oxazolone induced delayed type of hypersensitivity)โดยการให้ rohitukine

ทางปากซึ่งการเกิดปฏิกิริยาดังกล่าวเป็นการตอบสนองทางระบบภูมิคุ้มกันที่ผ่านเซลล์ (cell-mediated immune response)โดย rohitukine มีผลเพิ่มหน้าที่ของ effector T-cell และลดหน้าที่ของ suppressor T-cell แสดงว่าสาร rohitukine มีฤทธิ์ antirheumatic activity (Lakdawala และคณะ ,1988)

ผลต่อภาวะช็อคแบบ microanaphylactic shock ที่กระตุ้นโดย alum egg albumin ในหนูตะเภา เป็นวิธีทดสอบบทบาทต่อการยับยั้งเอนไซม์ cyclo-oxygenase และ lipoxygenase ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการเมตาบอลิสมของ arachidonic acid พบว่า rohitukine ไม่มีบทบาทต่อเมตาบอลิสมของ arachidonic acid และไม่ก่อให้เกิดแผลเปื่อยในกระเพาะอาหารหนูขาวเหมือนยากลุ่ม NSAID's จึงคาดว่า rohitukine ไม่มีผลยับยั้งการสังเคราะห์ prostaglandin (Lakdawala และคณะ ,1988)

การหาความเป็นพิษเฉียบพลันในหนูถีบจักร (acute toxicity) พบว่าค่า LD_{50} ของ rohitukine ทางปากและทางช่องท้องมีค่า 150,195 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมตามลำดับ (Lakdawala และคณะ,1988)

การศึกษาฤทธิ์ของอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่ง (D. cyrtobotryum Miq.) ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย rohitukine มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาดังนี้

ผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อกระเพาะอาหารและลำไส้พบว่าอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งขนาด 4.9×10^{-5} - 4.9×10^{-4} โมลาร์ สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อกระเพาะอาหารหนูถีบจักรที่เกิดจากสารละลายแบเรียมคลอไรด์ และสารละลายแคลเซียมคลอไรด์ในภาวะ depolarization ด้วย high K^+ ผลลดการหดตัวของลำไส้กระต่ายที่เกิดขึ้นเอง และสามารถลดการหดตัวของลำไส้เล็กหนูตะเภาที่กระตุ้นด้วย Ach ,histamine และ 5-HT ในลักษณะไม่เฉพาะเจาะจงแบบ dose-dependent โดยกลไกคล้ายกับ papaverine แต่มีฤทธิ์ต่ำกว่า หรือกลไกเหมือนกับ calcium antagonist (สมชาย แสงอำนาจเดช,2534)

ผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด aorta และหัวใจของหนูขาว พบว่า อัลคาลอยด์ขนาด 0.05-0.5 มิลลิกรัมทางหลอดเลือดดำ สามารถลดความดันโลหิตของหนูขาวที่สลบได้ลักษณะ dose-dependent โดยลดความดันขณะหัวใจคลายตัวมากกว่าขณะหัวใจบีบตัว อัลคาลอยด์ขนาด $8.2x10^{-6}$-$8.2x10^{-4}$ โมลาร์ลดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนได้ลักษณะ dose-dependent แต่ไม่มีผลต่อการนำคลื่นไฟฟ้าหัวใจห้องบนซ้าย และอัลคาลอยด์ขนาด $1.6x10^{-4}$ โมลาร์ลดการหดตัวของหลอดเลือด aorta หนูขาวที่กระตุ้นด้วย phenylephrine แบบ endothelium independent vasodilator ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วยสารละลาย $CaCl_2$ ในภาวะกล้ามเนื้ออยู่ในสารละลาย potassium depolarizing ตามขนาดอัลคาลอยด์ที่เพิ่มขึ้นซึ่งคล้ายคลึงกับผลการคลายตัวที่เกิดจาก verapamil ซึ่งเป็น calcium antagonist (จันทนา เลอมานนท์,2534)

ผลของอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดลมที่แยกจากหนูขาวและหนูตะเภาพบว่าอัลคาลอยด์ขนาด $1.23x10^{-4}$, $3.68x10^{-4}$ โมลาร์ สามารถยับยั้ง cumulative dose response ที่กระตุ้นด้วย Ach,5-HT ,$CaCl_2$ในสารละลาย potassium depolarizing และ $BaCl_2$ ในหลอดลมหนูขาวและยับยั้งcumulative dose responseซึ่งกระตุ้นด้วย His และ TEAในหลอดลมหนูตะเภาโดยอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็น non-competitive antagonist กลไกการออกฤทธิ์ของอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งที่สามารถคลายกล้ามเนื้อหลอดลม โดยรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมอิออนผ่านผนังเซลล์ทาง voltage dependent Ca^{2+} channel ด้วยกลไกที่แตกต่างจาก verapamil เพราะ TEA สามารถยับยั้งผลการคลายตัวของอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่งเมื่อใช้ Ach,His เป็นสารกระตุ้นการหดตัวของหลอดลม แต่ TEA ไม่สามารถต้านฤทธิ์การคลายตัวของ verapamil เมื่อใช้ His เป็นสารกระตุ้นการหดตัวของหลอดลม (ณรงค์ จันทร์เลย,2536)

<u>แนวเหตุผลและสมมติฐานในการศึกษา</u>

การศึกษาโครงสร้างทางเคมีของสารสกัดอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่ง

(D. cyrtobotryum Miq.) ซึ่งมีโครงสร้างคล้าย rohitukine ที่สกัดจาก D. binectariferum Hook f. Bedd. พบว่าโครงสร้างหลักเป็น benzopyran nucleus ซึ่งคล้ายคลึงกับยาในกลุ่ม K^+ channel opener มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบได้ดี จากการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างโครงสร้างทางเคมีและคุณสมบัติการออกฤทธิ์ของสาร (Structure activity relationship) ปัจจุบันจำแนก K^+ channel opener ตามโครงสร้างทางเคมีได้ 7 กลุ่มดังนี้

1. Benzopyrans ตัวอย่างเช่น cromakalim ,BRL 38227 ทำให้กล้ามเนื้อหลอดเลือดและหลอดลมคลายตัวได้ดี , SR 46142 A สามารถเปิด K^+ channel ของเซลล์ประสาทในสมอง และ S 0121 ทำให้กล้ามเนื้อมดลูกคลายตัวได้ดี

2. Guanidine / thiourea derivatives ตัวอย่างเช่น pinacidil เป็นสารที่มี pyridylalkyl cyanoguanidine เป็นองค์ประกอบอยู่ในกลุ่ม guanidine มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัว

3. Pyridine derivatives ตัวอย่างเช่น nicorandil , KRN 2391 ทำให้ความดันโลหิตลดลงโดยกลไกการเปิด K^+ channel และ nitrovasodilator โดยมีผลจาก nitrate group ที่พบในโครงสร้างของสารทั้ง 2 ชนิด

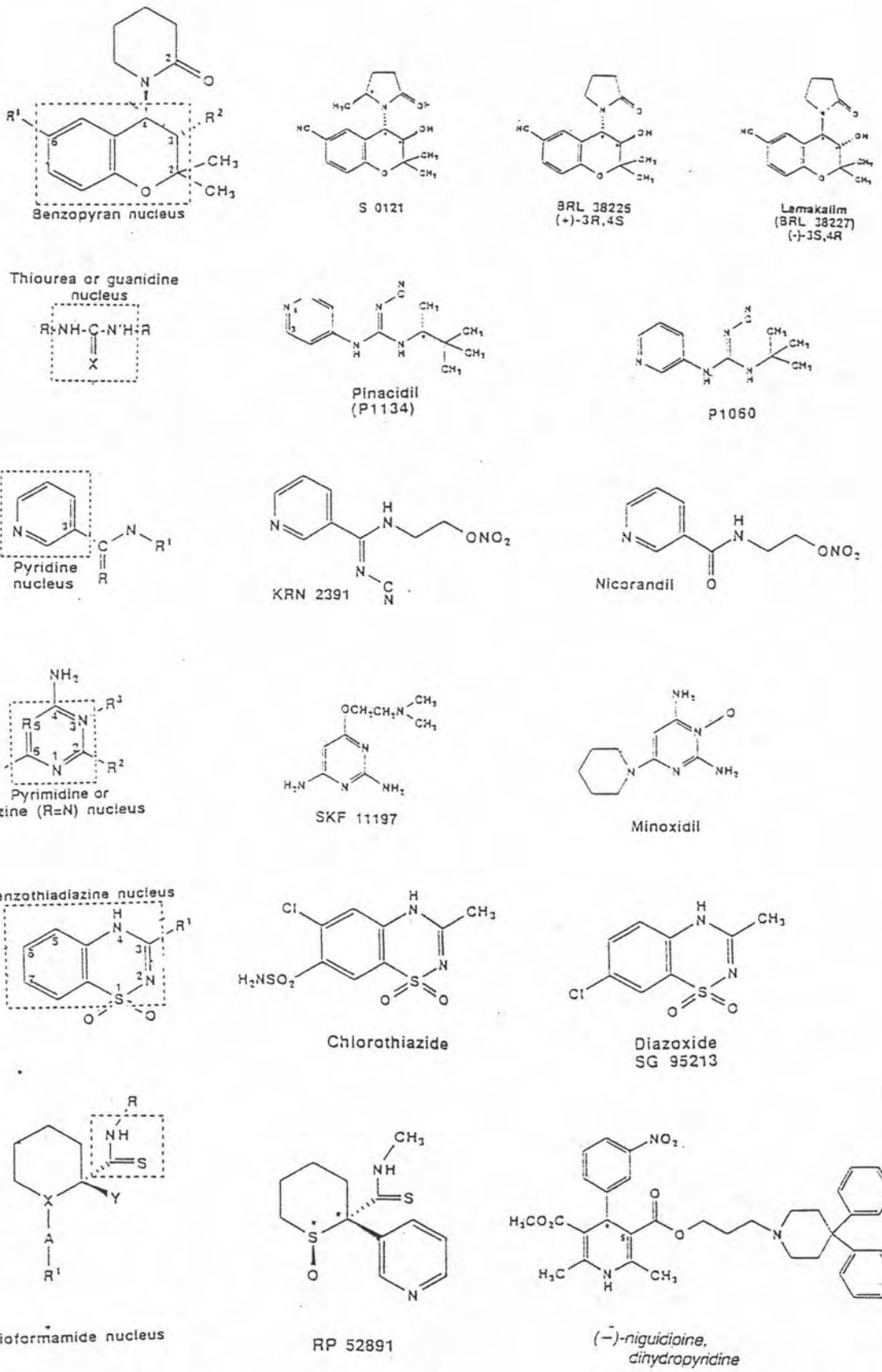
4. Pyrimidine K^+ channel openers ตัวอย่างเช่น minoxidil sulphate , SKF 11197 ทำให้ความดันโลหิตลดลง

5. Benzothiadiazines ตัวอย่างเช่น diazoxide (SG 95213) ทำให้หลอดเลือดคลายตัว,chlorothiazide มีผลคลายกล้ามเนื้อเรียบได้เล็กน้อย

6. Thioformamides ตัวอย่างเช่น RP 52891 , RP 49356 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวได้ดี

7. 1,4-dihydropyridines ตัวอย่างเช่น (+) niguldipine ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวได้ดีโดยการเปิด K^+ channel และสามารถยับยั้ง α-adrenergic receptor มีฤทธิ์เป็น α_1-blocker

สูตรโครงสร้างเคมีของ K^+ channel opener ทั้ง 7 กลุ่มแสดงดังรูป



รูปภาพที่ 3 แสดงโครงสร้างของสารที่มีคุณสมบัติเป็น K^+ channel opener

ที่ 3 (Edwards G.และ Weston A.H.,1990) โครงสร้างเคมีของอัลคาลอยด์หลักตาเสือทุ่งประกอบด้วย benzopyran nucleus ซึ่งอยู่ในกลุ่ม benzopyrans ที่มีฤทธิ์เปิด K^+ channel ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวได้ดี จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาต่อหัวใจและกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดหนูขาว พบว่าอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งลดการหดตัวของหลอดเลือดและลดความดันโลหิตขณะคลายตัวมากกว่าขณะบีบตัว (จันทนา เลอมานนท์,2534) ผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินอาหารที่กระเพาะอาหารและลำไส้ (สมชาย แสงอำนาจเดช,2534) ผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อหลอดลม (ณรงค์ จันทร์เลย,2536) จากผลที่ได้จึงสนใจศึกษาฤทธิ์ของอัลคาลอยด์หลักตาเสือทุ่ง ต่อระบบหลอดเลือดโดยเฉพาะหลอดเลือดหัวใจ เพราะโรคกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเกิดจากพยาธิสภาพผิดปกติที่หลอดเลือดหัวใจซึ่งปัจจุบันสารในกลุ่ม K^+ channel opener ได้ถูกนำมาใช้ประโยชน์ทางคลินิคโดยใช้รักษาโรคหัวใจขาดเลือดเช่น cromakalim ,pinacidil และ nicorandil เป็นต้น

โรคหัวใจขาดเลือดเป็นโรคที่อันตรายและเป็นสาเหตุทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตที่พบมากในกลุ่มโรคระบบไหลเวียนโลหิต อาการแสดงออกโดยมีอาการปวดแน่นหน้าอกบริเวณลิ้นปี่แล้วแผ่กระจายไปที่คอหรือด้านในแขนซ้ายไปยังมือ สาเหตุสำคัญเกิดจากปริมาณเลือดที่หัวใจต้องการมากกว่าปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจโดยมีผลมาจากหัวใจเต้นเร็วขึ้น ,กล้ามเนื้อหัวใจหดตัวแรงขึ้น,ความดันโลหิตค่าล่างของหัวใจห้องล่างซ้ายขณะคลายตัว (left ventricular end-diastolic pressure) เพิ่มขึ้น, ปริมาณเลือดที่กลับสู่หัวใจ (venous return) เพิ่มขึ้น , ความหนาของผนังหลอดเลือดเพิ่มขึ้น เป็นต้น โรคหัวใจขาดเลือดแบ่งออกเป็น 4 กลุ่มใหญ่ๆ คือ

1. stable angina (ICD 9-413.9) มีอาการปวดหน้าอกชั่วเวลาหนึ่งส่วนมากเกิดขณะออกกำลังกาย (angina of effort) เมื่อพักผ่อนอาการดังกล่าวจะหายไป

2. variant angina หรือ prinzmetal's angina (ICD 9-413.1) เกิดจากการหดเกร็งหลอดเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจเป็นสาเหตุสำคัญมีลักษณะเด่นคือพบ ST-elevation

3. unstable angina (ICD 9-411.1) มีอาการปวดหน้าอกเกิดขึ้นทั้งขณะออกกำลังและขณะพัก โดยมีอาการปวดหน้าอกรุนแรงขึ้นโดยเฉพาะขณะออกกำลังกาย

4. angina decubitus (ICD 9-413.0) อาการเจ็บหน้าอกจะเกิดภายหลังจากนอนตัวงอมาเป็นเวลานานหลายชั่วโมงโดยมีอาการแสดงออกคล้าย paroxysmal nocturnal dyspnea (Froelicher V.F. และ Atwood J.E. ,1986 ; Massie B.M.,1994 ; Murad F. ,1990)

การรักษาโรคหัวใจขาดเลือด ปัจจุบันมียาที่ใช้รักษา 3 กลุ่มใหญ่ๆคือ

1. Nitrate หรือ nitrite กลไกการออกฤทธิ์โดยเกิด NO ทำให้ปริมาณ cGMP เพิ่มขึ้นส่งผลต่อขบวนการต่างๆภายในเซลล์ และท้ายที่สุดทำให้ Myosin-LC-PO_4 ในสภาวะ active form เกิด dephosphorylation เป็น Myosin-LC สภาวะ inactive form ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น amyl nitrate, isosorbide dinitrate และ NTG เป็นต้น ใช้รักษา angina of effort, vasospastic angina และ unstable angina

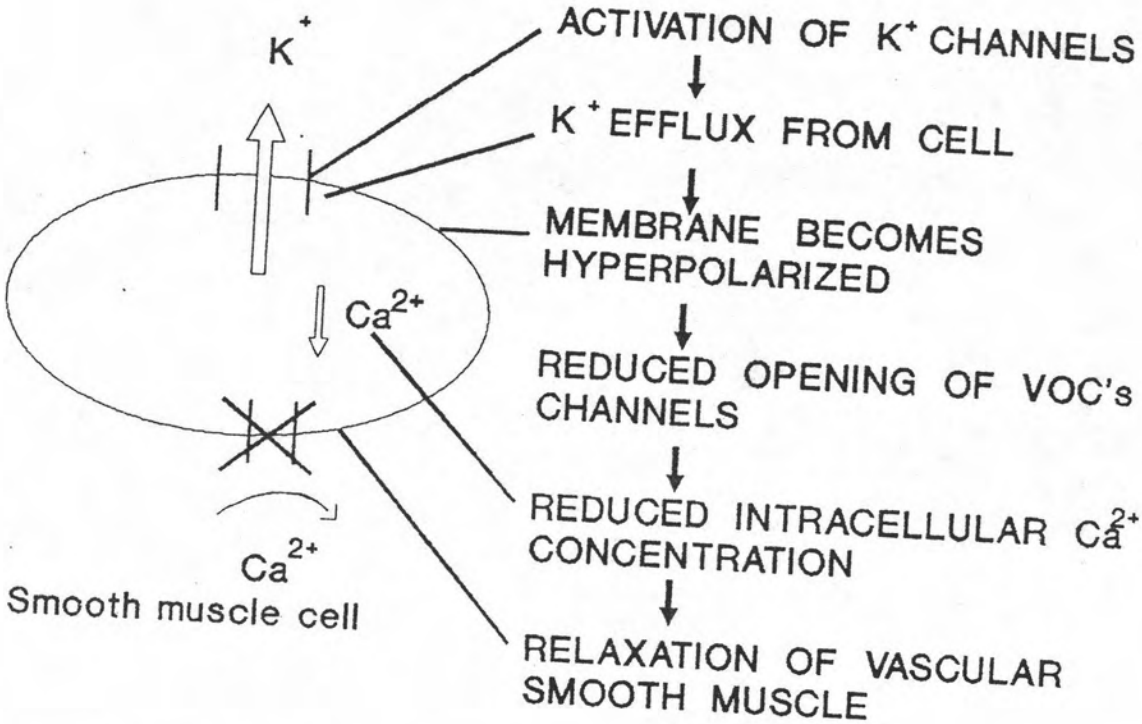
2. Ca^{2+} channel blocker กลไกการออกฤทธิ์โดยยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซียมอิออนจากภายนอกเข้าไปภายในเซลล์ทาง VOC's ทำให้ปริมาณแคลเซียมอิออนในเซลล์ลดลงส่งผลให้กล้ามเนื้อหดตัวลดลง ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น bepridil , diltiazem , nifedipine , nimodipine และ verapamil เป็นต้น ใช้รักษา stable angina และ variant angina

3. β-blocker กลไกการออกฤทธิ์โดยลด conductivity , contractility และทำให้ความต้องการออกซิเจนของกล้ามเนื้อหัวใจลดลง ตัวอย่างยาในกลุ่มนี้เช่น atenolol ,metoprolol ,propranolol และ nadolol เป็นต้น ใช้รักษาโรคหัวใจขาดเลือดชนิด angina of effort ได้ผลดี

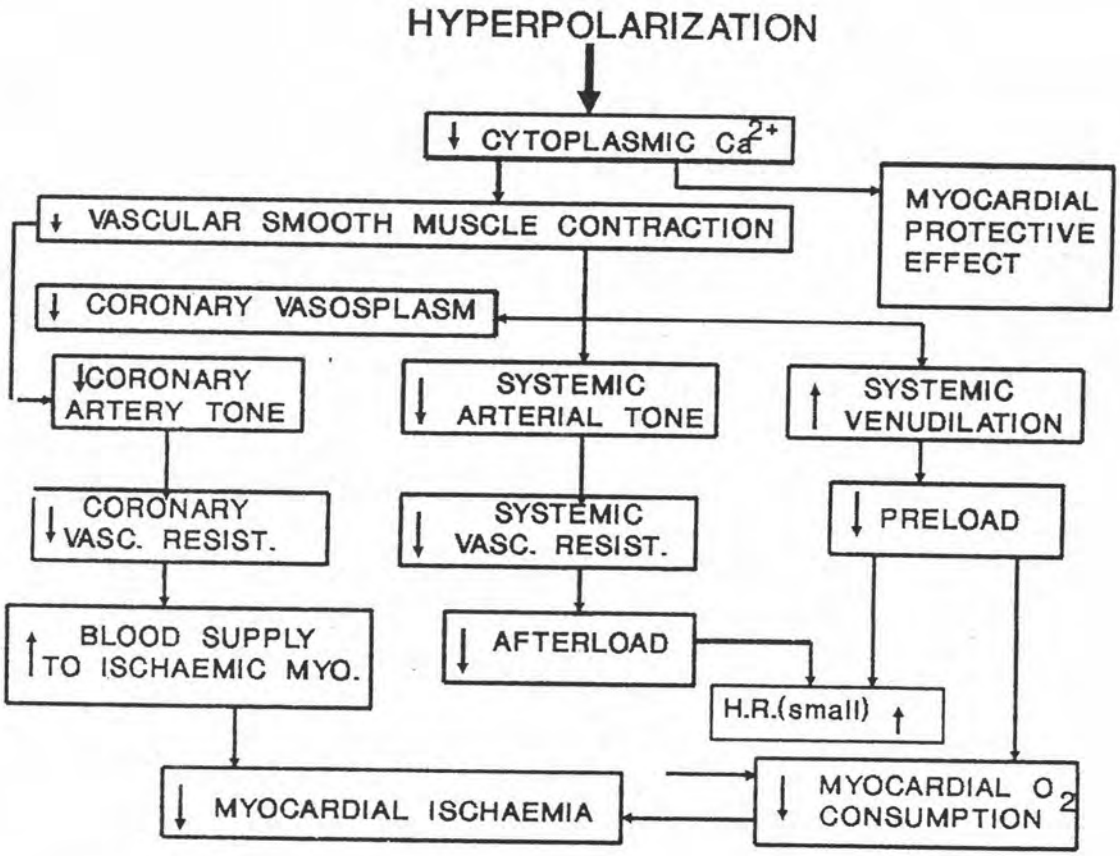
ปัจจุบันมีการค้นพบยากลุ่มใหม่ที่ใช้รักษาโรคหัวใจขาดเลือดคือ ยากลุ่ม K^+ channel opener ซึ่งมีคุณสมบัติเปิด K^+ channel ได้ดี บทบาทของ K^+

channel ที่พบปัจจุบันนี้สามารถจำแนกได้ 11 ชนิด การศึกษาคุณสมบัติของ K^+ channel ปัจจุบันใช้ K^+ channel inhibitor ซึ่งแบ่งได้ 2 ชนิดด้วยกัน คือ specific K^+ channel inhibitor เช่น apamin มีฤทธิ์เป็น Ca^{2+} activated K^+ channel inhibitor, glibenclamide มีฤทธิ์เป็น ATP -sensitive K^+ channel inhibitor และ non-specific K^+ channel inhibitor เช่น TEA ,Ba^{2+} และ aminopyridine เป็นต้นซึ่ง K^+ channel inhibitor ดังกล่าวมีประโยชน์ในการศึกษาหน้าที่และบทบาทของ K^+ channel ชนิดต่างๆ (Cook N.S.,1988) K^+ channel opener ที่นำมาใช้รักษาโรคหัวใจขาดเลือดมีกลไกการออกฤทธิ์ดังรูปที่ 4 โดยทำให้ K^+ channel ที่บริเวณ sarcolemma เปิดทำให้เกิด K^+ efflux จากภายในเซลล์เคลื่อนที่ออกนอกเซลล์มากขึ้นตาม concentration gradient ส่งผลให้ความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มเซลล์มีค่าเป็นลบมากขึ้นเกิดภาวะ hyperpolarization จากการเปิดของK^+ channel โดยเฉพาะ ATP-dependent K^+ channel ภาวะ hyperpolarization ทำให้ VOC's ปิดและอาจมีผลยับยั้งการเคลื่อนที่ของ Ca^{2+} ผ่านทาง ROC's ผลสุดท้ายทำให้ปริมาณ Ca^{2+}ภายในเซลล์ลดลงส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเกิดการคลายตัว และทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงที่ระบบไหลเวียนโลหิตดังรูปที่ 5

ดังนั้นการวิจัยครั้งนี้จึงสนใจศึกษาผลของอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่งที่หลอดเลือดหัวใจ (coronary artery) และหลอดเลือดไต (renal artery) เพราะผลของอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งที่มีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบ เนื่องจากโครงสร้างอัลคาลอยด์ที่ประกอบด้วย benzopyran nucleus ซึ่งคาดว่าน่าจะมีผลเปิด K^+ channel ปัจจุบันสารกลุ่ม K^+ channel opener นำมาใช้ประโยชน์รักษาโรคหัวใจขาดเลือด ไตเป็นอวัยวะที่มีเลือดมาเลี้ยงถึง 20% ของปริมาณเลือดทั้งหมดที่หัวใจสูบฉีดแต่ละครั้ง ซึ่งพยาธิสภาพที่เกิดขึ้นที่หัวใจมักจะส่งผลกระทบให้ไตเกิดพยาธิสภาพตามมา ดังนั้นจึงสนใจศึกษาผลของอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งที่หลอดเลือดแดงที่หัวใจและหลอดเลือดแดงที่ไต นอกจากนี้ผลการตอบสนองต่อสารสื่อประสาทต่างๆ และขบวนการเมตาบอลิสมที่เกิดขึ้นในมนุษย์และสุกรมีความคล้ายคลึงกัน (Ngai และคณะ,1989) และลักษณะทางกายวิภาคศาสตร์ของหัวใจสุกรที่คล้ายคลึงกับมนุษย์ ดังนั้นจึงเลือกใช้สุกรเป็นตัวแทนในการศึกษาและช่วย



รูปภาพที่ 4 แสดงกลไกการคลายกล้ามเนื้อเรียบของ K^+ channel opener



รูปภาพที่ 5 แสดงผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตของสารกลุ่ม K^+ channel opener

ขจัดปัญหาทางจริยธรรม ผลการศึกษาเอกสารอ้างอิงเกี่ยวกับการตอบสนองต่อสารสื่อประสาทชนิดต่างๆในสุกรเปรียบเทียบกับในมนุษย์เช่น Ach,Epi,His,5-HT phenylephrine และ dopamine ทำให้หลอดเลือดแดงหัวใจสุกรหดตัว (อรชร อิงคานุวัฒน์ ,2535 ;Ito Y. และคณะ ,1979 ; Nakazawa และคณะ,1982 ; Smith D. J. ,1950) เปรียบเทียบกับผลการตอบสนองของสารสื่อประสาททั้ง 6 ชนิดทำให้หลอดเลือดหัวใจมนุษย์หดตัวเช่นเดียวกัน (Conner H. E. และคณะ , 1989 ;Conti A. และคณะ ,1990 ; Ginsburg R. และคณะ ,1984 ;Toda N.,1983) แต่ผลของ NE ทำให้หลอดเลือดหัวใจสุกรคลายตัวขณะที่ผลของ NE ต่อหลอดเลือดหัวใจของมนุษย์ ทำให้หลอดเลือดทั้งหดตัวและคลายตัว (Bayer B.L. และคณะ ,1974 ; Drew G.M.และคณะ, 1972 ;Johansson B.,1973 ;Ginsburg R.และคณะ ,1984) ผลของสารสื่อประสาทต่อหลอดเลือดแดงหัวใจของสุกรเปรียบเทียบกับมนุษย์แสดงดังตารางที่ 1 และผลการตอบสนองต่อสารสื่อประสาทต่างๆที่หลอดเลือดไตของสุกร (อรชร อิงคานุวัฒน์ , 2535; Ferguson D.R. และคณะ , 1985) ปรากฏผลดังตารางที่ 2

การวิจัยนี้สนใจศึกษาผลของอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่งต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงหัวใจและหลอดเลือดแดงไตของสุกร เนื่องจากเหตุผลดังนี้

1. อัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่ง มีสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็น benzopyran nucleus ซึ่งสามารถเปิด K^+ channel ทำให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการคลายตัว ปัจจุบันสารในกลุ่ม K^+ channel opener ถูกนำมาใช้รักษาโรคหัวใจขาดเลือด ดังนั้นจึงศึกษาผลของอัลคาลอยด์หลักจากตาเสือทุ่งต่อหลอดเลือดแดงที่หัวใจและไตซึ่งเป็นอวัยวะที่เกิดความผิดปกติเมื่อเกิดพยาธิสภาพผิดปกติที่หัวใจ

2. การวิจัยเลือกศึกษาผลของอัลคาลอยด์ต่อ กล้ามเนื้อหลอดเลือดแดงหัวใจและที่ไตของสุกรเนื่องจากผลการตอบสนองต่อสารต่างๆ และกระบวนการเมตาบอลิสมและลักษณะทางสรีระของสุกรที่คล้ายคลึงกับมนุษย์

ตารางที่ 1 แสดงการเปรียบเทียบผลการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่หัวใจของสุกรและมนุษย์ที่มีต่อสารสื่อประสาทและสารต้านฤทธิ์ต่างๆจำแนกตามชนิดของตัวรับ

ชนิดตัวรับ receptor	สารสื่อประสาท agonist	สารต้านฤทธิ์ antagonist	ผลการตอบสนองต่อกล้ามเนื้อหลอดเลือดหัวใจ สุกร	มนุษย์
1.muscarinic receptor	Ach		หดตัว	หดตัว
		Atropine	คลายตัว	คลายตัว
2.β-receptor	NE		คลายตัว	หดตัว / คลายตัว
	Isoproterenol		คลายตัว	-
		Practolol	ยับยั้งการคลายตัว	ยับยั้งการคลายตัว
		Propranolol	ยับยั้งการคลายตัว	ยับยั้งการคลายตัว
3.α-receptor	Epi.		หดตัว / คลายตัว	หดตัว
	Phenylephrine		หดตัว	-
		Phentolamine	คลายตัว	คลายตัว
4.H_1-receptor	His		หดตัว	หดตัว
		CPM	-	คลายตัว
5.5-HT_2 receptor	5-HT		หดตัว	หดตัว
		Ketaserine	คลายตัว	คลายตัว
6.D_1-receptor	Dopamine		หดตัว	หดตัว
		Droperidol	คลายตัว	-

ตารางที่ 2 แสดงผลการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่ไตของสุกรที่มีต่อสารสื่อประสาทและสารต้านฤทธิ์ต่างๆจำแนกตามชนิดของตัวรับ

ชนิดตัวรับ receptor	สารสื่อประสาท agonist	สารต้านฤทธิ์ antagonist	ผลการตอบสนองต่อหลอดเลือดแดงที่ไตสุกร
1. muscarinic receptor	Ach		คลายตัว
		Atropine	ทำให้การคลายตัวลดลง
2. adrenergic receptor	NE		หดตัว
		Prazosin	คลายตัว
		Propranolol	ยับยั้งการคลายตัว/คลายตัวเล็กน้อย
3. 5-HT_2 receptor	5-HT		หดตัว
		Ketaserine	คลายตัว
4. H_1-receptor	His		หดตัว

วัตถุประสงค์การวิจัย

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ อัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่ง (Dysoxylum cyrtobotryum Miq.) ต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อหลอดเลือดไตและหัวใจของสุกร

2. เพื่อหาตำแหน่งการออกฤทธิ์ (site of action) ของอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่ง (Dysoxylum cyrtobotryum Miq.) ที่มีผลต่อการหดเกร็งของกล้ามเนื้อหลอดเลือดที่ไตและหัวใจของสุกร

ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับ

1. ทำให้ทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของอัลคาลอยด์หลักจากต้นตาเสือทุ่ง (D. cyrtobotryum Miq.) ซึ่งมีโครงสร้างเหมือน rohitukine ต่อการหดเกร็งของหลอดเลือดไตและหัวใจที่แยกจากสุกร

2. เป็นแนวทางการศึกษา และพิจารณานำสารที่สกัดจากต้นตาเสือทุ่ง (D. cyrtobotryum Miq.) มาใช้ในการรักษาโรคเกี่ยวกับระบบหลอดเลือด และเป็นข้อมูลเบื้องต้นประกอบการพิจารณา การพัฒนาสมุนไพรไทยเพื่อนำมาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ต่อไป