

ฤทธิ์ของบาราคอล. สารสกัดจากใบอ่อนของต้นขี้เหล็กต่อระบบประสาทส่วนกลาง

นางสาว นิกุล จันทรโยธา



ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2531

ISBN 974-569-394-4

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

014208

117/118/116

Actions of Barakol, a Compound Extracted from Young Leaves
of Cassia siamea on the Central Nervous System



Miss Pikul Jantarayota

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1988

ISBN 974-569-394-4

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ของบาราคอล, สารสกัดจากใบอ่อนของต้นขี้เหล็กต่อระบบประสาทส่วนกลาง
ชื่อนิสิต	นางสาว นิกุล จันทโรยธา
ภาควิชา	สรีรวิทยา
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ภาวิธ ทองโรจน์
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม	ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชัยโย ชัยชาญพิทยุทธ

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้บัณฑิตวิทยาลัยฉบับนี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย
(ศาสตราจารย์ ดร.ถาวร วัชรากัย)

คณะกรรมการการสอบวิทยานิพนธ์

..... ประธานกรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นงษ์ศักดิ์ วรรณล้วน)
..... กรรมการ
(รองศาสตราจารย์ ดร.ภาวิธ ทองโรจน์)
..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชัยโย ชัยชาญพิทยุทธ)
..... กรรมการ
(ผู้ช่วยศาสตราจารย์ วิทยา จันทสูตร)

ศูนย์วิทยานิพนธ์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



พิกุล จันทรโยธา :ฤทธิ์ของบาราคอล สารสกัดจากใบอ่อนของต้นชี่เหล็กต่อระบบประสาทส่วนกลาง (Actions of Barakol, a Compound Extracted from Young Leaves of Cassia siamea on the Central Nervous System.) : อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. ภาวิณี ทองโรจน์, 83 หน้า

ในการวิจัยนี้ได้นำเอา (3a,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-1,4-dioxaphenalene) ซึ่งเป็นสารสกัดจากใบอ่อนและดอกของต้นชี่เหล็ก มาศึกษาฤทธิ์ของเภสัชวิทยาเบื้องต้น โดยศึกษาพิษวิทยา, ผลในการสงบระงับ, ปฏิกริยาต่อต้านกับยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลาง (picrotoxin, bicucullin, strychnine), ผลในการระงับความเจ็บปวด และผลต่อระบบ serotonergic และ dopaminergic system

barakol มี effective dose ที่ต่ำ และ toxic dose ที่สูง โดยมี CD_{50} และ LD_{50} เท่ากับ 296.17 (265.25-331.56) mg/Kg และ 324.09 (320.36-347.39) mg/Kg ตามลำดับ และสามารถลด locomotor activity ในหนูถีบจักรในขนาดที่ต่ำ โดย barakol ขนาด 10, 25, 50, 75, 100 mg/Kg สามารถลด activity ได้ 38.28%, 65.23%, 66.29%, 71.78% และ 78.94% ตามลำดับ barakol ในขนาดสูง 100, 125, 150, 175, 200 mg/Kg มีฤทธิ์ในการระงับความเจ็บปวดโดยสามารถเพิ่ม nociceptive threshold ได้ 26.03%, 47.07%, 76.07%, 86.97% และ 91.71% ตามลำดับ แต่ barakol ไม่สามารถต้านฤทธิ์ที่เกิดจากยากระตุ้นระบบประสาทส่วนกลางคือไม่สามารถลด CD_{50} และ LD_{50} ของ picrotoxin, bicucullin และ strychnine ได้ นอกจากนี้การศึกษาเชิงพฤติกรรมยังพบว่า barakol สามารถ suppress serotonergic system activity คือ ลดจำนวนการสับคิ้วของหนูขาวที่เกิดจากการฉีด 5-Hydroxytryptopan (200 ng/Kg) ในขนาด 25, 50, 75, 100 mg/Kg ได้ 6%, 59.6%, 76.36%, 92.91% ตามลำดับ และไปกระตุ้น dopaminergic system activity จากการเพิ่มจำนวนการหมุนของหนูขาวที่ฉีด apomorphine ขนาด 1 ng/Kg หลังการทำ 6-OH-DA ที่ substantia nigra แล้ว โดย barakol ขนาด 75, 100, 125, 150 mg/Kg ทำให้จำนวนการหมุนของหนูเพิ่มขึ้น 5.25%, 49.80%, 68.47% และ 83.69% ตามลำดับ

มีผลงานวิจัยหลายฉบับกล่าวถึงผลของ dopaminergic system ในการควบคุม locomotion, ลดความเจ็บปวด และมี inhibitory influence ต่อระบบ serotonergic system ดังนั้นเป็นไปได้มากกว่าผลต่างๆ ที่เกิดขึ้นทั้งหมดเหล่านี้จะกระทำผ่านที่ระบบ dopaminergic system และ barakol อาจจะเป็น dopamine agonist ตัวหนึ่ง ที่จะนำมาใช้เป็นยาที่มี effective dose ที่ต่ำ และมี toxic dose ที่สูง ซึ่งอาจทำให้เกิดผลแทรกซ้อนต่างๆ น้อยมาก

ภาควิชา ศัลยกรรมรักษา
สาขาวิชา ศัลยกรรมรักษา
ปีการศึกษา 2530

ลายมือชื่อนิสิต ศัลยกรรมรักษา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ศัลยกรรมรักษา

Pikul Jantarayota : Actions of Barakol, a Compound
Extracted from Young Leaves of Cassia siamea on the
Central Nervous System. Thesis Advisor : Associate
Professor Pavich Tongroch, Ph.D., 82 p.p.

Barakol (3a,4-Dihydroxy-2,5-dimethyl-1,4-dioxaphenalene),
were extracted from Cassia siamea Lamk., was tested for
toxicology, sedative action, interaction with CNS stimulating
drugs (picrotoxin, bicucullin, strychnine), and effect on
nociceptive response, effect on serotonergic and dopaminergic
system.

The results showed that barakol has wide margin of safety
with low effective dose and high toxic dose. Mean convulsant
dose (CD50) and mean lethal dose (LD50) have been estimated to be
296.71 (265.25-331.89) mg/kg and 324.09 (302.36-347.39) mg/kg
respectively. Barakol 10, 25, 50, 75, 100 mg/kg suppressed
locomotor activity by 38.28%, 65.23%, 71.78%, 78.94%
respectively, while hot-plate test showed analgesic effects at
higher doses 100, 125, 150, 175, 200 mg/kg increasing nociceptive
threshold by 26.03%, 47.07%, 76.07%, 86.97% and 91.71%
respectively. Study with CNS stimulants failed to show any
antagonistic actions. Moreover, behavioral study suggested that
barakol at 25, 50, 75, 100 mg/kg suppressed serotonergic
activity by decreasing head shake behavior produced by injection
of 5 - hydroxytryptophan (200 mg/kg) by 6%, 59.6%, 76.36%,
92.91% respectively. At dose 75, 100, 125, 250 mg/kg
dopaminergic activity was augmented as suggested by increased
turning behavior in apomorphine treated rat following unilateral
6-OH-DA lesion in substantia nigra, the increase being 5,25%,
49.80%, 68.47% and 83.69% respectively.

Several literatures related with these results suggested
that these effects may be mediated through dopaminergic system,
since evidence suggested that dopaminergic system increased
nociceptive threshold, decreased locomotor activity and
inhibition of serotonergic transmission.

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา ๘๖๖๖๖๖ ๒
สาขาวิชา ๘๖๖๖๖๖
ปีการศึกษา ๒๕๓๐

ลายมือชื่อผู้สมัคร ๘๖๖๖๖๖
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ๘๖๖๖๖๖

กิตติกรรมประกาศ

ผู้วิจัยขอกราบขอบพระคุณสำหรับความกรุณาอย่างสูงสุด ของอาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. ภาวีช ทองโรจน์ อาจารย์ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ได้ให้คำแนะนำ ปรึกษา ให้ความรู้ และให้ความช่วยเหลือแก้ไขข้อบกพร่องต่างๆ เป็นอย่างดียิ่งตลอดระยะเวลาการศึกษา วิจัย และการเขียนวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอกราบขอบพระคุณผู้ช่วยศาสตราจารย์ ชัยโย ชัยชาญพิทยกุล อาจารย์ที่ปรึกษาร่วมที่ได้ให้ความช่วยเหลือในการสกัดสารเคมี ให้คำแนะนำ ปรึกษา ให้ความช่วยเหลือแก้ไขในการเขียนวิทยานิพนธ์

ขอกราบขอบพระคุณอาจารย์ประจำภาควิชาสรีรวิทยา, เภสัชวิทยา ตลอดจนอาจารย์ประจำภาควิชาสหสาขาวิชาทุกท่าน ที่ได้ให้ความรู้ และคำแนะนำ ตลอดเวลาที่ทำการศึกษา

ขอขอบพระคุณเจ้าหน้าที่ทุกท่านในภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ ที่ได้ให้ความช่วยเหลือขณะทำการวิจัย

สุดท้ายนี้ขอขอบคุณ กองทุนศึกษาพระมหิตลตราทิเบตที่ได้ให้ทุนอุดหนุนวิทยานิพนธ์นี้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	ฉ
กิตติกรรมประกาศ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ญ
สารบัญรูป.....	ฐ
คำย่อ.....	ณ
บทที่	
1. บทนำ.....	1
2. อุปกรณ์และวิธีการวิจัย.....	13
3. ผลการวิจัย.....	21
4. วิจารณ์ผลการทดลองและสรุป.....	59
เอกสารอ้างอิงภาษาไทย.....	66
เอกสารอ้างอิงภาษาอังกฤษ.....	67
ประวัติผู้เขียน.....	82

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สารบัญตาราง

ตาราง	หน้า
1. แสดงค่าของ convulsant ratio และ CD_{50} ของหนู mice ที่ได้รับ barakol ขนาดต่างๆกัน.....	22
2. แสดงค่าของ mortality ratio และ LD_{50} ของหนู mice ที่ได้รับ barakol ขนาดต่างๆกัน.....	22
3. ตารางแสดง convulsant ratio และ CD_{50} ของ picrotoxin.....	25
4. ตารางแสดงค่า convulsant ratio และ CD_{50} ของ picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg.....	25
5. ตารางแสดงค่า convulsant ratio และ CD_{50} ของ picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg.....	26
6. ตารางแสดงค่า convulsant ratio และ CD_{50} ของ picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg.....	26
7. ภาพแสดง mortality ratio และ LD_{50} ของ picrotoxin.....	27
8. ภาพแสดง mortality ratio และ LD_{50} ของ picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg.....	27
9. ภาพแสดง mortality ratio และ LD_{50} ของ picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg.....	28
10. ภาพแสดง mortality ratio และ LD_{50} ของ picrotoxin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg.....	28
11. ตารางแสดง convulsant ratio และ CD_{50} ของ bicucullin.....	29
12. ตารางแสดง convulsant ratio และ CD_{50} ของ bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg.....	29
13. ตารางแสดง convulsant ratio และ CD_{50} ของ bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg.....	30
14. ตารางแสดง convulsant ratio และ CD_{50} ของ bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg.....	30

15.	ตารางแสดง motality ratio และ LD ₅₀ ของ bicucullin.....	31
16.	ตารางแสดง motality ratio และ LD ₅₀ ของ bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg.....	31
17.	ตารางแสดง motality ratio และ LD ₅₀ ของ bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg.....	32
18.	ตารางแสดง motality ratio และ LD ₅₀ ของ bicucullin ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg.....	32
19.	ตารางแสดง convulsant ratio และ CD ₅₀ ของ strychnine.....	33
20.	ตารางแสดง convulsant ratio และ CD ₅₀ ของ strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg.....	33
21.	ตารางแสดง convulsant ratio และ CD ₅₀ ของ strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg...	34
22.	ตารางแสดง convulsant ratio และ CD ₅₀ ของ strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg....	34
23.	ตารางแสดง mortality ratio และ LD ₅₀ ของ strychnine.....	35
24.	ตารางแสดง mortality ratio และ LD ₅₀ ของ strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 5 mg/Kg.....	35
25.	ตารางแสดง mortality ratio และ LD ₅₀ ของ strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 10 mg/Kg.....	36
26.	ตารางแสดง mortality ratio และ LD ₅₀ ของ strychnine ที่ pretreat ด้วย barakol 20 mg/Kg.....	36

สารบัญรูป

รูปที่

หน้า

1. CASSIA SIAMEA LAMK
a.pods , b.seeds , c.flowers , d.stamens , e.pollens
under microscope..... 2
2. Barakol (3a,4-Dihydro-3a,8-dihydroxy-2,5-dimethyl
-1,4-dioxaphenalene)..... 4
3. Direction of dopamine induced contralateral
(away from the lesion) rotation..... 11
4. Direction of amphetamine induced ipsilateral
(to the side of the lesion) rotation..... 11
5. Standard diagram sections of the rat brain
showing location of the substantia nigra from
Pellagrino and Cushman atlas of the rat brain..... 20
6. ภาพแสดง Dose response curves ของ convulsant
และ mortality ratio ของ barakol..... 23
7. ภาพแสดง Dose response curve ของ picrotoxin
โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การชักของสัตว์ทดลองหลังฉีด
picrotoxin กลุ่มควบคุม (●.....) เปรียบเทียบกับการ
pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----),
10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★——)..... 37
8. ภาพแสดง Dose response curve ของ picrotoxin
โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การตายของสัตว์ทดลองหลังฉีด
picrotoxin กลุ่มควบคุม (●.....) เปรียบเทียบกับการ
pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----),
10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★——)..... 38

9. ภาพแสดง Dose response curve ของ bicucullin โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การชักของสัตว์ทดลองหลังฉีด picrotoxin กลุ่มควบคุม (●....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----), 10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★——)..... 39
10. ภาพแสดง Dose response curve ของ bicucullin โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การตายของสัตว์ทดลองหลังฉีด picrotoxin กลุ่มควบคุม (●....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----), 10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★——)..... 40
11. ภาพแสดง Dose response curve ของ strychnine โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การชักของสัตว์ทดลองหลังฉีด strychnine กลุ่มควบคุม (●....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----), 10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★——)..... 41
12. ภาพแสดง Dose response curve ของ strychnine โดยวัดจากจำนวนเปอร์เซ็นต์การตายของสัตว์ทดลองหลังฉีด strychnine กลุ่มควบคุม (●....) เปรียบเทียบกับการ pretreatment ด้วย barakol ในขนาด 5 mg/Kg (○----), 10 mg/Kg (□——), 20 mg/Kg (★——)..... 42
13. ภาพแสดง locomotor counts (mean ± S.E.M.) ของหนู 10 ตัว ในเวลา 8 ชั่วโมง โดยใช้ locomotor activity monitor..... 44
14. ภาพแสดง locomotor counts (mean ± S.E.M.) หลังการให้ barakol 100 mg/Kg ในกลุ่มหนูที่มี activity ต่างๆกันในเวลา 120 นาที เวลา 8 ชั่วโมง โดยใช้ locomotor activity monitor..... 45
15. ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลด locomotor activity หลังการให้ barakol 100 mg/Kg ในกลุ่มหนูที่มี activity ต่างๆกัน..... 46

16.	ภาพแสดง locomotor counts (mean \pm S.E.M.) หลังการให้ isotonic saline (กลุ่มควบคุม) และ การให้ barakol ในขนาดต่างๆกัน ในเวลา 120 นาที.....	47
17.	ภาพ dose-response curve แสดงเปอร์เซ็นต์การลด activity ของหนูแต่ละกลุ่มที่ ได้ barakol ในขนาดต่างๆ กัน.....	48
18.	ภาพแสดงผลของ barakol ขนาดต่างๆ ต่อ hot plate test (mean \pm S.E.M.).....	50
19.	ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การเพิ่ม nociceptive threshold หลังจากให้ barakol ในขนาดต่างๆกัน.....	51
20.	ภาพแสดงผลของ barakol ในขนาดต่างๆต่อจำนวนการสับัดหัว (mean \pm S.E.M.) ที่เกิดจากการให้ 5-HTP ก่อน (กลุ่มควบคุม) และหลัง pretreat ด้วย barakol ขนาดต่างๆกัน.....	53
21.	ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การลดจำนวนการสับัดหัว (mean \pm S.E.M.) ที่เกิดจากการให้ 5-HT ก่อน (กลุ่มควบคุม) และหลัง pretreat ด้วย barakol ขนาดต่างๆกัน.....	54
22.	ภาพแสดงการหมุนของหนูขาว contralateral rotation หลังจากการทำ lesion ที่ substantia nigra ด้านซ้าย.....	55
23.	ภาพแสดงจำนวนการหมุนของหนูที่ทำ 6-OH-DA lesion บริเวณ SN ด้านซ้ายที่เกิดจากการให้ apomorphine ก่อนและหลังการให้ barakol ในขนาดต่างๆกัน.....	57
24.	ภาพแสดงเปอร์เซ็นต์การเพิ่มจำนวนการหมุนของหนูที่ pretreat ด้วย barakol ขนาดต่างๆกันก่อนการให้ apomorphine....	58

คำย่อ

CNS	=	central nervous system
DA	=	dopamine
C-P	=	caudate-putamen
CD ₅₀	=	convulsant dose - 50
GABA	=	gamma aminobutyric acid
5 - HT	=	5 - Hydroxytryptamine, serotonin
5 - HTP	=	5 - Hydroxytryptophan
i.p.	=	intraperitoneal
LD ₅₀	=	lethal dose - 50
LH	=	lateral habenula
6 - OHDA	=	6 - hydroxydopamine
RNd	=	dorsal raphe nucleus
S.E.M.	=	standard error of the mean
SN	=	substantia nigra
VTA	=	ventral tegmental area

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย