

บทคัดย่อ

248117

การศึกษานี้ใช้หนูแรทในการ ศึกษาผลและกลไกที่เกี่ยวข้องในการแสดงฤทธิ์ลดความดันโลหิตของสารสกัดหยาบและสารบริสุทธิ์ที่แยกได้จากเหง้ากระชายดำ ทำการทดลองโดยสกัดเหง้ากระชายดำสดด้วย ethanol และตามด้วย dichloromethane นำส่วนที่ละลายใน dichloromethane ไปทำให้แห้งได้เป็น dichloromethane extract (KPD) ส่วนหนึ่งนำไปใช้ในการศึกษาผลและกลไกในการแสดงฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด อีกส่วนหนึ่งนำไปแยกสารออกฤทธิ์ด้วยวิธี column chromatography โดยใช้ silica gel 100 เป็นตัวยึดยุกับที่ และชะออกด้วยส่วนผสมของ CH_2Cl_2 : MeOH ในสัดส่วนต่าง ๆ กัน แล้วเลือก fraction ที่มีผลลดความดันโลหิตมาแยกต่ออีกครั้งด้วยวิธีการเดิมโดยใช้ silica gel 60 เป็นตัวยึดยุกับที่ แล้วเลือก fraction ที่มีผลลดความดันโลหิตมาแยกให้บริสุทธิ์โดยใช้ silica gel RP₁₈ เป็นตัวยึดยุกับที่ และชะออกด้วยส่วนผสมของ MeOH: H_2O ในสัดส่วนต่าง ๆ กัน สามารถแยกสารบริสุทธิ์ได้ 3 ชนิดคือ 5,7-dimethoxyflavone (DM, chrysin dimethyl ether), 5,7,4'-trimethylflavone (TM, apigenin trimethyl ether) และ 3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone (PM) PM เป็นสารประกอบหลักของ KPD จึงนำมาใช้ในการศึกษาฤทธิ์และกลไกในการแสดงฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด

KPD มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตและลดอัตราการเต้นของหัวใจในหนูแรทสลบ สำหรับหัวใจที่ตัดแยกออกมาศึกษานอกตัว KPD มีผลทำให้เพิ่มความแรงในการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้ายที่ถูกกระตุ้นด้วยกระแสไฟฟ้า แต่มีผลทำให้ลดอัตราการเต้นได้เองของหัวใจห้องบนขวา การเพิ่มความแรงในการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ และการลดอัตราการเต้นได้เองของหัวใจไม่สามารถยับยั้งได้ด้วย propranolol หรือ atropine สำหรับผลการลดความดันโลหิตน่าจะเป็นผลของสาร KPD ออกฤทธิ์โดยตรงที่ผนังหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดคลายตัว และออกฤทธิ์ทางอ้อมโดยกระตุ้น endothelium ซึ่งเป็นเยื่อหลอดเลือดให้หลั่ง nitric oxide ออกมาเสริมการคลายตัวของผนังหลอดเลือด สำหรับฤทธิ์โดยตรงที่ผนังหลอดเลือด KPD ออกฤทธิ์ยับยั้งการหลั่ง Ca^{2+} จาก sarcoplasmic reticulum และยับยั้งการนำเข้าของ Ca^{2+} จากภายนอกเซลล์ส่งผลให้หลอดเลือดคลายตัว KPD ไม่มีฤทธิ์เป็น soluble guanylate cyclase stimulator, ATP sensitive K^+ channel opener, Ca^{2+} sensitive K^+ channel blocker, Rho-kinase inhibitor หรือ store-operated Ca^{2+} channel blocker

PM มีฤทธิ์ลดความดันโลหิตและลดอัตราการเต้นของหัวใจในหนูแรทสลบในทำนองเดียวกับ KPD มีผลทำให้เพิ่มความแรงในการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนซ้าย และมีผลทำให้เพิ่มอัตราการเต้นได้เองของกล้ามเนื้อหัวใจห้องบนขวา เฉพาะผลการเพิ่มความแรงในการหดตัวสามารถยับยั้งได้ด้วย propranolol PM มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยออกฤทธิ์โดยตรงที่ผนัง

248117

หลอดเลือด และมีฤทธิ์ทางอ้อมกระตุ้น endothelium ให้หลั่ง nitric oxide มาเสริมการคลายตัวของ
ผนังหลอดเลือด สำหรับการแสดงฤทธิ์ที่ผนังหลอดเลือดของ PM มีกลไกเหมือนกับของ KPD ข้อมูล
ที่ได้จากการศึกษาในครั้งนี้สามารถยืนยันข้อมูลทางยาของเหง้ากระชายดำในการลดความดันโลหิตได้

Abstract

248117

This study used rats to investigate the effects and mechanisms involved in the hypotensive activity of a dichloromethane extract from *Kaempferia parviflora* (KPD) and compounds purified from it. Fresh rhizomes of the *Kaempferia parviflora* were extracted with ethanol followed by dichloromethane. The dichloromethane soluble part was collected and evaporated to obtain a dichloromethane extract (KPD). Hypotensive substances were isolated from KPD by using a column of silica gel 100 as a stationary phase, and elution with different concentrations of a mixture of CH_2Cl_2 : MeOH. The active fractions were re-chromatographed using a similar procedure with silica gel 60. Finally, the active sub-fractions obtained were subjected to column chromatography using silica gel RP₁₈ as a stationary phase and elution with different concentrations of a mixture of MeOH: H₂O. Three pure active substances were isolated: 5,7-dimethoxyflavone (DM), 5,7,4'-trimethylflavone (TM) and 3,5,7,3',4'-pentamethoxyflavone (PM). PM, the major constituent of the KPD, was further studied to determine the mechanisms involved in its hypotensive activity in rats.

KPD caused a decrease in blood pressure and heart rate in anesthetized rats. On isolated atria, KPD caused an increase in the force of contraction of the electrical stimulated left atrium but caused a decrease in the rate of spontaneous beating of the right atrium. The positive inotropic effect and negative chronotropic could not be blocked by propranolol or atropine. The hypotensive activity of the KPD most likely acted directly at the vascular smooth muscle wall to cause relaxation as well as indirectly by stimulating the release of nitric oxide from the vascular endothelial cells. KPD may act as Ca^{2+} mobilizing inhibitor of the sarcoplasmic reticulum and by inhibition of Ca^{2+} influx from the extracellular fluid. KPD does not act as a soluble guanylate cyclase inhibitor, ATP sensitive K^+ channel opener, Ca^{2+} sensitive K^+ channel blocker, Rho-kinase inhibitor or as a store-operated Ca^{2+} channel blocker.

PM caused a decrease in blood pressure and heart rate in a similar way to that of the KPD. PM caused an increase in the force of contraction in the left atrium with an increase in the rate of the spontaneous beating of the right atrium. The positive inotropy, but not the positive chronotropic effect was inhibited by propranolol. PM caused a relaxation of the isolated thoracic aorta in a similar way to that of the KPD: a direct effect at the vascular wall and stimulated the release of the nitric oxide from the vascular endothelium. The mechanism responsible for the vascular wall

relaxation is similar to that of the KPD. Knowledge obtained from these studies support the therapeutic claims made for the hypotensive activity of the *Kaempferia parviflora* rhizomes.