

ห้องสมุดงานวิจัย สำนักงานคณะกรรมการวิจัยแห่งชาติ



250186



รายงานโครงการวิจัยฉบับสมบูรณ์

โครงการ ผลของสารสกัดเทียนดำ (*Nigella sativa*) ต่อ
พยาธิสรีรวิทยาของไตในหนูที่ถูกชักนำให้เป็น
เบาหวานด้วยสารสเตรบโตโซโตซิน

โดย

นางมาเรียม อยู่สุขสวัสดิ์
นาง ศุภางค์ มณีศรี เลอกรองด์
ศาสตราจารย์ ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร

โครงการเสร็จสมบูรณ์เมื่อ กุมภาพันธ์ 2554



600256449

สัญญาเลขที่ MRG 5180183

**โครงการ ผลของสารสกัดเทียนดำ (*Nigella sativa*) ต่อ
พยาธิสรีรวิทยาของไตในหนูที่ถูกชักนำให้เป็น
เบาหวานด้วยสารสเตรบิโตโซโตซิน**



หัวหน้าโครงการวิจัยผู้รับทุน: นางมาเรียม อยู่สุขสวัสดิ์
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ผู้วิจัยร่วม: ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ศุภางค์ มณีศรี เลอกรองด์
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

นักวิจัยที่ปรึกษา : ศาสตราจารย์ ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

(ความเห็นในรายงานนี้เป็นของผู้วิจัย สกว.ไม่จำเป็นต้องเห็นด้วยเสมอไป)

สารบัญ

	หน้า
กิตติกรรมประกาศ	ก
บทสรุปผู้บริหาร	ข-ค
บทคัดย่อภาษาไทย	ง
ABSTRACT	จ
บทนำ	1
วิธีการทดลอง	2-5
• Experimental design	2
• การศึกษาการทำงานของไตและระบบไหลเวียนเลือดภายในไต (renal hemodynamics)	2-5
• การเก็บตัวอย่าง	2-3
• การวิเคราะห์ทางเคมี	3
• การคำนวณ	4-5
• การศึกษาทางพยาธิวิทยา	5
การวิเคราะห์ทางสถิติ	5
ผลการทดลอง	
• ผลต่อระดับกลูโคสในเลือด และการเจริญเติบโต	6
• ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด	7-8
• ผลต่อระบบไหลเวียนเลือดภายในไตและการทำงานของไต	7, 9-10
• ผลต่อพยาธิสภาพของไต	11-12
บทวิจารณ์	13-15
สรุปผลการวิจัย	15
เอกสารอ้างอิง	15-18
Output จากโครงการวิจัยที่ได้รับทุนจาก สกว.	19
ภาคผนวก	20

ต้นฉบับเรื่อง "The restoration of changes in renal hemodynamics and functions during black cummin (*Nigella sativa*) administration in streptozotocin-induced diabetic rats"

กิตติกรรมประกาศ

การวิจัยครั้งนี้ได้รับทุนสนับสนุนจากสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) โดยความร่วมมือของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย คณะผู้วิจัยขอขอบคุณสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย ที่จัดสรรงบประมาณเพื่อสนับสนุนโครงการวิจัยครั้งนี้ และขอขอบคุณคณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่เห็นความสำคัญของพิษสมุนไพรและให้การสนับสนุนงานวิจัยด้านนี้มาโดยตลอด

งานวิจัยนี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยความเรียบร้อย เนื่องด้วยได้รับการสนับสนุนและความสะดวกจากทุกหน่วยที่เกี่ยวข้อง คณะผู้วิจัยขอขอบคุณภาควิชาสรีรวิทยา ภาควิชาพยาธิวิทยา ศูนย์สัตว์ทดลอง และศูนย์วิจัย Chula MRC คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ที่ให้ความอนุเคราะห์เครื่องมือและสถานที่ทำการทดลองเพื่อการวิจัยครั้งนี้

ผลที่ได้รับจากการศึกษาครั้งนี้ทำให้เกิดองค์ความรู้ใหม่ด้านสมุนไพร ซึ่งจะเป็นประโยชน์นำไปสู่การวิจัยเชิงลึก คณะผู้วิจัยหวังเป็นอย่างยิ่งว่า ความรู้และข้อมูลทางวิชาการที่ได้จากการวิจัยนี้สามารถนำไปพัฒนาเพื่อการประยุกต์ใช้สมุนไพรเทียบคำให้เกิดประโยชน์ทางการแพทย์ได้ต่อไป

มาเรียม อยู่สุขสวัสดิ์

ศุภางค์ มณีศรี เลอกรองด์

ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร

กุมภาพันธ์ 2554

บทสรุปผู้บริหาร

เทียมน้ำ เป็นสมุนไพรชนิดหนึ่ง เป็นที่รู้จักและใช้กันมาแต่โบราณ โดยใช้เป็นยารักษาและป้องกันโรค มีหลักฐานการใช้สมุนไพรชนิดนี้ทั้งในกรีก โรม เปอร์เซีย อินเดีย และจีน คุณสมบัติทางการป้องกันและรักษาโรคได้รับการกล่าวถึง และพบว่ามีที่ใช้กันทั่วโลก เทียมน้ำยังเป็นองค์ประกอบสำคัญของตำรับยาแผนตะวันออก เช่น อายุรเวทของอินเดีย โดยเฉพาะตำรับยาไทย เทียมน้ำได้รับการรับรองให้เป็นพืชสมุนไพรโดย WHO ปัจจุบันเทียมน้ำเป็นที่รู้จักและบริโภคกันอย่างแพร่หลายมากขึ้นทั้งในยุโรปและอเมริกา รายงานการวิจัย พบว่าเทียมน้ำมีสรรพคุณหลายด้าน ที่เกี่ยวข้องกับโรคไต ได้แก่ ฤทธิ์ในการขับปัสสาวะ นอกจากนั้นยังมีการศึกษาถึงสรรพคุณต่างๆ ของเทียมน้ำ ที่อาจเป็นประโยชน์ต่อผู้ป่วยโรคเบาหวาน เช่น เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ และสามารถลดระดับน้ำตาลในเลือดได้ แต่การศึกษาวิจัยและความรู้เกี่ยวกับผลของเทียมน้ำต่อไตในโรคเบาหวาน (diabetic nephropathy) นั้นน้อยมาก ดังนั้นการวิจัยนี้จึงเพื่อศึกษาผลของเทียมน้ำต่อการทำงานของไต ตลอดจนผลต่อพยาธิสภาพของไตในหนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตโรบโดโซโตซิน โดยดำเนินการทดลองดังนี้ แบ่งหนูทดลองเป็น 4 กลุ่ม คือ หนูกลุ่มควบคุมที่ไม่ให้สารสกัดเทียมน้ำ (CON), หนูกลุ่มควบคุมที่ให้สารสกัดเทียมน้ำ (CON-BC), หนูกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานที่ไม่ให้สารสกัดเทียมน้ำ (STZ) และหนูกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานที่ให้สารสกัดเทียมน้ำ (STZ-BC) ทำการป้อนสารสกัดเทียมน้ำแก่หนูทดลองกลุ่ม CON-BC และ STZ-BC ทุกวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เมื่อครบกำหนดจึงทำการเก็บข้อมูลเพื่อศึกษาผลด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด และระบบไหลเวียนเลือดในไต ตลอดจนการทำงานของไกลเมอรูลัสและหลอดเลือดฝอย ผลการศึกษามีดังนี้ หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดเทียมน้ำเป็นเวลา 8 สัปดาห์มีแนวโน้มเพิ่มขึ้นของน้ำหนักตัว เมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวาน STZ ซึ่งมีการเจริญเติบโตช้ากว่า นอกจากนี้ยังพบว่าจำนวนหนูที่มีน้ำหนักตัวลดลงในหนูเบาหวาน STZ-BC นั้นมีจำนวนน้อยกว่ากลุ่ม STZ ผลต่อระดับกลูโคสในเลือด พบว่าหนูที่ได้รับเทียมน้ำมีการลดระดับกลูโคสในเลือด (4%) และดัชนีชี้วัดการเกิดพยาธิสภาพของไต (10%) ผลต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่า หนูเบาหวาน STZ-BC มี systolic pressure และอัตราการเต้นของหัวใจ เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวานที่ STZ (131.6 ± 11.3 vs 118.2 ± 11.0 mmHg, 312.9 ± 38.4 vs 272.7 ± 41.1 beat/min) ซึ่งผลการศึกษาที่ได้ต่างจากผลการศึกษาใน hypertensive rats ที่ว่าเทียมน้ำสามารถลดความดันเลือดได้ อย่างไรก็ตามการศึกษาครั้งนี้ความดันเลือดที่เพิ่มขึ้นในหนูเบาหวานไม่ต่างจากหนูกลุ่มควบคุม

เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม หนูเบาหวาน STZ มีระบบไหลเวียนเลือดภายในไต และการทำงานของไตลดลงดังนี้ มีการลดลงของอัตราการไหลของเลือดเข้าสู่ไต 65% พลาสมาเข้าสู่ไต 66% และอัตราการกรอง 37% มีการเพิ่มขึ้นของความต้านทานของหลอดเลือดภายในไต 2.5 เท่า และสัดส่วนการกรองของไต 83% หลังจากได้รับสารสกัดเทียมน้ำแล้วหนูเบาหวานมีระบบไหลเวียนเลือดในไต (renal hemodynamics) ดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดเทียมน้ำดังนี้ มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการไหลของเลือดเข้าสู่ไต 98% พลาสมาเข้าสู่ไต 92% และ

อัตราการกรองของไต 51% มีการลดลงของความต้านของหลอดเลือดภายในไต 50% และสัดส่วนการกรองของไต 25% ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการลดลงของเกิดพยาธิสภาพของไต นอกจากนี้ยังพบว่าการทำงานของหลอดไตฝอย (renal tubular function) ดีขึ้นเช่นกัน กล่าวคือ หนูเบาหวาน STZ มีการการขับทิ้งของน้ำและแมกนีเซียม ไอออน เพิ่มขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับหนูควบคุมหลังจากที่ได้รับสารสกัดเทียนดำแล้ว หนูเบาหวาน STZ-BC มีการลดลงของการสูญเสียน้ำและแมกนีเซียม ไอออน ไปในปัสสาวะ หรืออีกนัยหนึ่งคือ มีการดูดกลับสารดังกล่าวได้ดีขึ้น ซึ่งบ่งบอกว่าหลอดไตฝอยมีการทำงานดีขึ้น เมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดเทียนดำ

ด้านพยาธิสภาพของไต พบว่า เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม หนูเบาหวาน STZ มีค่าดัชนีชี้วัดการเกิดพยาธิสภาพ (KW/BW) สูงขึ้น 98% และมีจำนวนไกลเมอรูลที่ผิดปกติเพิ่มขึ้น 22% หลังจากที่ได้รับสารสกัดเทียนดำแล้ว หนูเบาหวาน STZ-BC มีพยาธิสภาพของไตลดลงโดยพบว่า ค่าดัชนีชี้วัดการเกิดพยาธิสภาพลดลง 10% และมีจำนวนไกลเมอรูลที่ผิดปกติลดลง 32% เมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดเทียนดำ

จากการทดลองสรุปได้ว่าการให้สารสกัดเทียนดำแก่หนูเบาหวานสามารถลดการเกิดพยาธิสภาพของไต และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไตและระบบไหลเวียนเลือดภายในไตได้ ผลการศึกษาครั้งนี้ เป็นความรู้ใหม่ที่สามารถนำไปพัฒนาเชิงลึกให้เป็นสมุนไพรเพื่อประโยชน์ทางการแพทย์และธุรกิจได้ต่อไป

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: MRG 5180183

ชื่อโครงการ: ผลของสารสกัดเทียนดำ (*Nigella sativa*) ต่อพยาธิสรีรวิทยาของไตในหนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน

ชื่อนักวิจัย 1: นางมาเรียม อยู่สุขสวัสดิ์
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: myusuksawad@hotmail.com

ชื่อนักวิจัย 2: นางศุภางค์ มณีศรี เลอกรองด์
ภาควิชาพยาธิวิทยา คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: kao_maneesri_legrand@yahoo.com

ชื่อนักวิจัยที่ปรึกษา: ศาสตราจารย์ ดร. ณรงค์ศักดิ์ ชัยบุตร
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะสัตวแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: narongsak.c@chula.ac.th

ระยะเวลาโครงการ: 2 ปี (พฤษภาคม 2551 – พฤษภาคม 2553)

250186

วัตถุประสงค์: เพื่อศึกษาผลของสารสกัดเทียนดำต่อการทำงานของไตในหนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน

วิธีทดลอง: แบ่งหนูทดลองเป็น 4 กลุ่ม คือ หนูกลุ่มควบคุมที่ไม่ให้สารสกัดเทียนดำ (CON), หนูกลุ่มควบคุมที่ให้สารสกัดเทียนดำ (CON-BC), หนูกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานที่ไม่ให้สารสกัดเทียนดำ (STZ) และหนูกลุ่มที่เป็นโรคเบาหวานที่ให้สารสกัดเทียนดำ (STZ-BC) ทำการป้อนสารสกัดเทียนดำแก่หนูทดลองกลุ่ม CON-BC และ STZ-BC ทุกวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เพื่อศึกษาผลด้านระบบหัวใจและหลอดเลือด ระบบไหลเวียนเลือดภายในไต การทำงานของไกลเมอรูลัสและหลอดเลือดฝอย ศึกษาพยาธิสภาพของไกลเมอรูลัสโดยการย้อม Periodic acid-Schiff เพื่อดูการสะสมของสารพวก collagen ใน mesangium และดูการหนาตัวของผนังหลอดเลือดฝอยไกลเมอรูลัส

ผลการทดลอง: เมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดเทียนดำ พบว่า หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดเทียนดำมีแนวโน้มในการลดระดับกลูโคสในเลือด มีการเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ของ systolic pressure และอัตราการเต้นของหัวใจ อัตราการกรองของไต อัตราการไหลของเลือดและพลาสมาเข้าสู่ไต มีการลดลงของค่า filtration fraction และความต้านทานของหลอดเลือดภายในไต หลอดไตฝอยมีการขั้บทิ้งของน้ำและแมกนีเซียม ไอออน ลดลง ผลด้านพยาธิสภาพของไต พบว่าจำนวนไกลเมอรูลัสที่ผิดปกติลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งสอดคล้องกับค่าดัชนีชี้วัดของการเกิดพยาธิสภาพของไตซึ่งมีแนวโน้มลดลง และประสิทธิภาพการทำงานของไตที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

สรุป: สารสกัดเทียนดำสามารถลดการเกิดพยาธิสภาพของไต และเพิ่มประสิทธิภาพการทำงานของไตและระบบไหลเวียนเลือดภายในไตของหนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน กลไกการออกฤทธิ์อาจเกี่ยวข้องกับระบบของหลอดเลือด ซึ่งฤทธิ์ในการยับยั้ง rennin-angiotensin system และการยับยั้งการสร้างสารพวก collagen ใน mesangium เป็นสิ่งที่น่าสนใจที่จะศึกษาต่อไป

คำหลัก: สารสกัดเทียนดำ, *Nigella sativa*, พยาธิสรีรวิทยาของไต, เบาหวาน, สารสเตรปโตโซโตซิน

ABSTRACT

Project Code : MRG 5180183

Project Title : Effects of black cumin (*Nigella sativa*) on renal pathophysiology in streptozotocin-induced diabetic rats

Investigator 1: Mariem Yusuksawad
Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

E-mail Address: myusuksawad@hotmail.com

Investigator 2: Supang Maneesri le Grand
Department of Pathology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

E-mail Address: kao_maneesri_legrand@yahoo.com

Mentor: Narongsak Chaiyabutr
Department of Physiology, Faculty of Veterinary Science,
Chulalongkorn University

E-mail Address: narongsak.c@chula.ac.th

Project Period: 2 years (May 2008 - May 2010)

250186

Objective: To investigate effects of *Nigella sativa* or black cumin oil (BC) on renal pathophysiology in streptozotocin-induced diabetic rats.

Methods: Male Sprague-Dawley rats were carried out and divided into four groups: control rats given tap water (CON) or administered with BC (CON-BC), diabetic rats given tap water only (STZ) or administered with BC (STZ-BC). Diabetes mellitus was induced by an injection of streptozotocin in the rats. BC (1000 mg/kg) was orally administered for 8 weeks. Renal functions and pathology were studied.

Results: As comparing with STZ rats, renal hemodynamics of STZ-BC rats showed the significant increases in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow and effective renal blood flow, while renal vascular resistance and filtration fraction were decreased. The improvement of tubular dysfunction in STZ-BC rats were indicated by the significant decreases in fractional excretion of water and Mg^{++} . A decrease in number of abnormal glomeruli was apparent in the diabetic rats administered with black cumin.

Conclusion: BC administration could restore renal dysfunction and attenuate glomerular pathology in the streptozotocin-induced diabetic rats. The mechanism may involve in vascular function. The effect of *Nigella sativa* on the inhibition of rennin-angiotensin system and mesangial matrix production in diabetic rats is interesting for a further study.

Keywords : black cumin, *Nigella sativa*, renal pathophysiology,
streptozotocin-induced diabetic rats