

## RESEARCH ARTICLES

---

### Effect of *Ginkgo biloba* Linn. Leaf Extract on Peripheral Blood Flow and Bleeding Time

Suchitra Thongpraditchote<sup>1</sup>, Kanjana Jittiporn<sup>2</sup>, Yuvadee Wongkrajang<sup>1</sup>,  
Penchom Peungvicha<sup>1</sup>, Rattana Narksa\_nga<sup>1</sup>, Boontium Kongsaktrakoon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Mahidol University, Thailand

<sup>2</sup>Department of Cardio-thoracic Technology, Faculty of Allied Health Sciences, Naresuan University, Thailand

#### Abstract

The effect of repeated oral administration of *Ginkgo biloba* leaf extract on peripheral blood flow and bleeding time was studied in male Wistar rats. The extract at various doses (12.5, 25 and 50 mg/kg/day) or pentoxifylline (200 mg/kg/day) was administered to animals for 12 weeks. Plantar blood flow was measured before the start of the experiment (week 0) and then 4, 8 and 12 weeks after the extract or drug administration. At the end of the experiment, bleeding time of animal in each group was also determined

The results showed that plantar blood flow increased dose dependently in all groups treated with the extract but not in that treated with pentoxifylline. Plantar blood flow in a group receiving a medium dose extract increased by 52% ( $P<0.05$ ) at 12 week after the administration. The increase was observed earlier in a group receiving a high dose and the increase continued throughout the experiment with a maximal increase at week 12 was 73% ( $P<0.05$ ). Bleeding time of rats receiving a high dose extract was longer than that of the control ( $P<0.05$ ). The present study suggests that people who take *Ginkgo biloba* L. leaf extract as an alternative treatment should be aware that any disorder in bleeding time might occur if the treatment is applied for a long period.

**Key words :** *Ginkgo biloba*, plantar blood flow, bleeding time

## ฤทธิ์ของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลาย และระยะเวลาเลือดออก

สุจิตรา ทองประดิษฐ์โชติ<sup>1</sup>, กาญจนา จิตติพร<sup>2</sup>, ยุวดี วงษ์กระจ่าง<sup>1</sup>, เพ็ญโฉม พิ่งวิชา<sup>1</sup>,  
รัตนา นาคสง่า<sup>1</sup>, บุญเทียม คงศักดิ์ตระกูล<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ภาควิชาสรีรวิทยา คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

<sup>2</sup>ภาควิชาเทคโนโลยีหัวใจและทรวงอก คณะสหเวชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

### บทคัดย่อ

การวิจัยนี้ได้ศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดจากใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายและระยะเวลาเลือดออกในหนูขาว โดยป้อนสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 12.5, 25 และ 50 มก./กก./วัน หรือ ยา pentoxifylline ขนาด 200 มก./กก./วัน ติดต่อกันทุกวันเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ วัดปริมาณการไหลเวียนเลือดที่บริเวณฝ่าเท้าของหนูขาวก่อนการป้อนสาร (สัปดาห์ที่ 0) และหลังจากป้อนสารครบ 4, 8 และ 12 สัปดาห์ตามลำดับ และเมื่อสิ้นสุดการทดลอง วัดระยะเวลาเลือดออกในหนูกลุ่มต่าง ๆ ด้วย

ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดใบแป๊ะก๊วยมีฤทธิ์เพิ่มปริมาณการไหลเวียนเลือดที่ฝ่าเท้าของหนูขาว โดยแปรผันโดยตรงกับขนาดของสารสกัดคือ ขนาด 25 มก./กก./วัน ทำให้ปริมาณการไหลเวียนเลือดที่ฝ่าเท้าของหนูขาวเพิ่มขึ้นจากสัปดาห์ที่ 0 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 ประมาณ 52% ( $P < 0.05$ ) และเมื่อให้ในขนาดที่สูงขึ้นเป็น 50 มก./กก./วัน พบว่าปริมาณการไหลเวียนเลือดเริ่มเพิ่มขึ้นในสัปดาห์ที่ 4 ประมาณ 61% อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) และยังคงแสดงผลเพิ่มปริมาณการไหลเวียนเลือดอย่างต่อเนื่องไปตลอดการทดลอง โดยเพิ่มประมาณ 71% และ 73% ในสัปดาห์ที่ 8 และ 12 ตามลำดับ ( $P < 0.05$ ) สำหรับยา pentoxifylline ไม่สามารถเพิ่มการไหลเวียนเลือดที่ฝ่าเท้าหนูได้ ส่วนผลการศึกษาระยะเวลาเลือดออกพบว่าหนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาดสูง (50 มก./กก./วัน) มีค่าระยะเวลาเลือดออกสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

ดังนั้น ผู้ที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาดสูงอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ควรระวังถึงความผิดปกติของระยะเวลาเลือดออกด้วย

**คำสำคัญ:** ใบแป๊ะก๊วย, การไหลเวียนเลือด, ระยะเวลาเลือดออก

## บทนำ

แป๊ะก๊วย (*Ginkgo biloba* Linn.) เป็นสมุนไพรที่มีจำหน่ายในท้องตลาดอย่างแพร่หลายทั้งในประเทศไทยและต่างประเทศ จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมา พบว่าใบแป๊ะก๊วยมีสรรพคุณทางยาหลายประการ ได้แก่ มีฤทธิ์ต้านอักเสบ<sup>1</sup> ด้านการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง<sup>2</sup> ด้านอนุมูลอิสระ<sup>3,4</sup> และฤทธิ์ที่สำคัญอีกประการหนึ่ง คือผลต่อระบบไหลเวียนเลือดของร่างกาย มีผู้วิจัยศึกษาในหลอดทดลอง โดยแยกหลอดเลือดแดงใหญ่เออร์ตาของกระต่ายออกจากตัว พบว่าสารสกัดใบแป๊ะก๊วยมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัว<sup>5,6</sup> และต่อมาพบว่า สารสกัดใบแป๊ะก๊วยมีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด<sup>7-10</sup> ส่วนการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสารสกัดใบแป๊ะก๊วยมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดแดงเพียร์ (pial arteries) ในแมว<sup>11</sup> เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงสมองในหนูขาว<sup>12-14</sup> และสามารถป้องกันสมองไม่ให้ถูกทำลายจากภาวะขาดออกซิเจนในหนูขาว<sup>15</sup> และหนูถีบจักร<sup>16</sup> นอกจากนี้มีการศึกษาทางคลินิก พบว่าใบแป๊ะก๊วยช่วยเพิ่มความเร็วของการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงลูกตา<sup>17</sup> รักษาผู้ป่วยที่มีเลือดไปเลี้ยงสมองไม่พอ<sup>18</sup> และผู้ป่วยที่มีปัญหาการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลาย<sup>19,20</sup> ให้มีอาการดีขึ้น และมีรายงานว่าพบการเกิดก้อนเลือดในเยื่อหุ้มสมองของผู้ป่วย 2 ราย เนื่องจากเกล็ดเลือดมีการทำงานผิดปกติ<sup>21</sup>

การศึกษาผลของใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายยังมีน้อย ปี ค.ศ. 1990 Jung และคณะ<sup>22</sup> ทำการวิจัยในอาสาสมัคร โดยให้รับประทานใบแป๊ะก๊วยครั้งเดียวปรากฏว่าอาสาสมัครเหล่านี้มีเลือดไหลเวียนไปที่ผิวหนังเพิ่มขึ้น 57% ซึ่งเห็นผลในชั่วโมงที่ 1 หลังจากได้รับสมุนไพร แต่ไม่มีข้อมูลเกี่ยวกับฤทธิ์ของใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายเมื่อให้รับประทานอย่างต่อเนื่อง ดังนั้นจึงน่าสนใจที่จะศึกษาฤทธิ์ของใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายและระยะเวลาของเลือดออก (bleeding time) หลังจากได้รับสารสกัดสมุนไพรนี้

อย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน ผู้วิจัยจึงศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายในสัตว์ทดลอง โดยป้อนสารสกัดขนาดต่างๆ ในหนูขาวอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ และวัดการไหลเวียนเลือดที่ฝ่าเท้าหนูขาวในสัปดาห์เริ่มต้นก่อนการทดลอง (สัปดาห์ที่ 0) และสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 หลังจากได้รับสารสกัด และวัดค่าระยะเวลาของเลือดออกเมื่อสิ้นสุดการทดลองด้วย เพื่อพิสูจน์ว่าสารสกัดใบแป๊ะก๊วยมีฤทธิ์เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายได้หรือไม่ และการใช้ใบแป๊ะก๊วยเป็นเวลานานจะทำให้เกิดความผิดปกติของระยะเวลาเลือดออกด้วยหรือไม่

ข้อมูลสำคัญที่ได้จากการวิจัยนี้สามารถนำไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์เพื่อรักษากับผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลาย รวมทั้งป้องกันภาวะแทรกซ้อนจากการใช้สมุนไพรเป็นเวลาเรื้อรัง ตลอดจนช่วยในการประเมินปัจจัยเอื้อและปัจจัยเสี่ยงต่อสุขภาพของประชาชนที่นิยมใช้ใบแป๊ะก๊วยกันมากมายในปัจจุบัน

## วัสดุและวิธีการวิจัย

### สัตว์ทดลองและสารเคมี

หนูขาวพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนัก 100-110 กรัม จากสำนักสัตว์ทดลองแห่งชาติ สาขามหาวิทยาลัยมหิดล, สารสกัดใบแป๊ะก๊วย, pentoxifylline (T.O chemical), sodium pentobarbital (Zuellic pharma LTD), Laser Doppler Perfusion (Model DRT4, Moor Instrument)

### วิธีการวิจัย

#### 1. ฤทธิ์ของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนไปเลี้ยงส่วนปลาย

วัดการไหลเวียนเลือดที่บริเวณฝ่าเท้าหนูขาว (สัปดาห์ที่ 0) ซึ่งเป็นสัปดาห์เริ่มต้นการทดลอง จากนั้นแบ่งหนูขาวเป็น 5 กลุ่ม ดังนี้

- กลุ่มที่ 1 ป้อนน้ำเปล่าเป็นกลุ่มควบคุม

- กลุ่มที่ 2, 3, 4 ป้อนไบแป๊ะก๊วยขนาดต่าง ๆ 3 ขนาด คือ 12.5, 25 และ 50 มก./กก./วัน ตามลำดับ

- กลุ่มที่ 5 ป้อนสารมาตรฐานที่มีฤทธิ์เพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลาย คือ pentoxifylline ขนาด 200 มก./กก./วัน

ป้อนสารในขนาดต่าง ๆ และป้อนน้ำในกลุ่มควบคุมติดต่อกันทุกวัน และวัดการไหลเวียนเลือดที่บริเวณฝ่าเท้าหนูขาวหลังจากได้รับสารต่าง ๆ ครบสัปดาห์ที่ 4, 8 และ 12 โดยเครื่อง Laser Doppler Perfusion ทำตามขั้นตอนดังนี้

- ทำให้หนูสลบโดยฉีด sodium pentobarbital ขนาด 50 มก./กก.

- งดป้อนสารต่าง ๆ ในวันทดลอง วัดการไหลเวียนเลือดที่บริเวณฝ่าเท้าซ้ายของหนู โดยกำหนดตำแหน่งที่คงที่ และวาง probe ในบริเวณนั้นให้อยู่ในพื้นที่ที่ทรงกลมประมาณ 2 มม.<sup>2</sup> ข้อมูลที่ได้จะถูกบันทึกในคอมพิวเตอร์เพื่อนำไปวิเคราะห์ต่อไป

เปรียบเทียบค่าการไหลเวียนเลือดที่บริเวณฝ่าเท้าของสัตว์ทดลองที่สัปดาห์ต่าง ๆ ดังกล่าวกับค่าก่อนการทดลองที่สัปดาห์ที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน และระหว่างกลุ่มที่ได้รับสารสกัดและสารอ้างอิงกับกลุ่มควบคุม

2. ฤทธิ์ของสารสกัดไบแป๊ะก๊วยต่อระยะเวลาเลือดออก

เมื่อสัตว์ทดลองแต่ละกลุ่มได้รับสารต่าง ๆ ครบ 12 สัปดาห์ และวัดค่าการไหลเวียนเลือดที่บริเวณฝ่าเท้าแล้ว จึงวัดระยะเวลาเลือดออกตามวิธีศึกษาโดยยูวดีและคณะ<sup>23</sup> คือกรีดฝ่าเท้าหนูขาวด้วยใบมีดเบอร์ 11 ให้ขนาดแผลประมาณ 1x0.1 ซม. (ยาวxลึก) และใช้กระดาษกรองซับเลือดทันที และซับเป็นระยะ ๆ ทุก 10 วินาที จนเลือดหยุดไหล นับระยะเวลาเลือดออกเริ่มตั้งแต่ทันทีที่เกิดแผลจนกระทั่งเลือดหยุดไหล เปรียบเทียบค่าระยะเวลาเลือดออกของกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาดต่าง ๆ และกลุ่มที่ได้รับสารอ้างอิงกับกลุ่มควบคุม

3. ฤทธิ์ของสารสกัดไบแป๊ะก๊วยต่อการเจริญเติบโตของหนูขาว

ชั่งน้ำหนักตัวของหนูขาวทุกวันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ และบันทึกไว้ เปรียบเทียบค่าน้ำหนักตัวของหนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาดต่าง ๆ และกลุ่มที่ได้รับสารอ้างอิงกับกลุ่มควบคุม

## การทดสอบทางสถิติ

เปรียบเทียบปริมาณการไหลเวียนเลือดที่สัปดาห์ต่าง ๆ ดังกล่าวกับค่าก่อนการทดลองที่สัปดาห์ที่ 0 ของกลุ่มเดียวกันโดยใช้ paired Student's t test (one-tailed test) และเปรียบเทียบการไหลเวียนเลือดที่สัปดาห์เดียวกันระหว่างกลุ่มที่ได้รับสารสกัดและสารอ้างอิงกับกลุ่มควบคุมโดยใช้ unpaired Student's t test (one-tailed test) สำหรับค่าระยะเวลาเลือดออกและน้ำหนักตัวของกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาดต่าง ๆ และกลุ่มที่ได้รับสารอ้างอิงเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมโดยใช้ unpaired Student's t test (one-tailed test) กำหนดให้ P-value < 0.05 เป็นค่าแสดงความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญ

## ผลการวิจัย

1. ฤทธิ์ของสารสกัดไบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนไปเลี้ยงส่วนปลาย

การศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดไบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลาย โดยวัดปริมาณการไหลเวียนเลือดบริเวณฝ่าเท้าหนูขาว ผลการทดลองแสดงใน ตารางที่ 1 และ รูปที่ 1

หนูขาวกลุ่มที่ป้อนสารสกัดไบแป๊ะก๊วยขนาด 12.5 มก./กก./วัน มีปริมาณการไหลเวียนเลือดบริเวณฝ่าเท้าหลังจากได้รับสารสกัดเพิ่มขึ้น แต่เมื่อเปรียบเทียบกับสถิติกับก่อนได้รับสาร (สัปดาห์ที่ 0) พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) กลุ่มที่ป้อนสารสกัดไบแป๊ะก๊วยขนาด 25 มก./กก./วัน มีปริมาณการไหลเวียนเลือดบริเวณฝ่าเท้าหนูเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 คิดเป็น 52% ( $P < 0.05$ ) (รูปที่ 1) ส่วนในกลุ่มที่ป้อนสารสกัดไบแป๊ะก๊วยขนาด 50 มก./กก./วัน ให้ผลเริ่มเพิ่ม

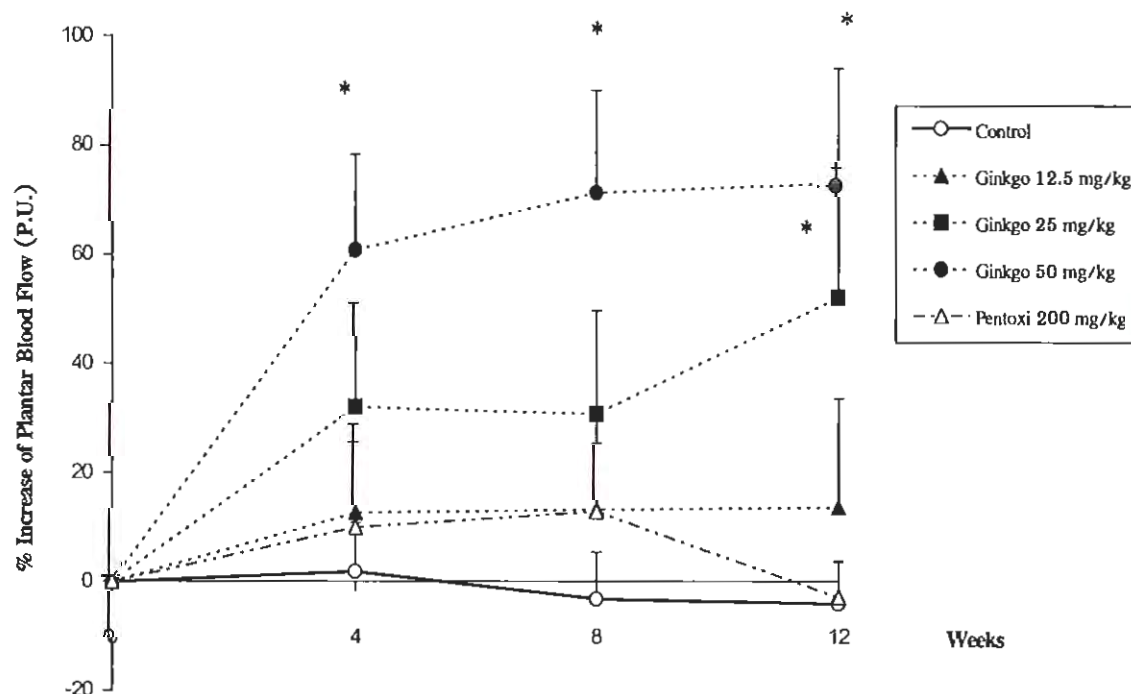
ปริมาณการไหลเวียนเลือดอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 คิดเป็น 61% ( $P < 0.05$ ) และยังคงแสดงผลการเพิ่มปริมาณการไหลเวียน

เลือดต่อเนื่องไปตลอดการทดลองโดยเพิ่มขึ้น 71% ในสัปดาห์ที่ 8 และ 73% ในสัปดาห์ที่ 12 ตามลำดับ ( $P < 0.05$ )

ตารางที่ 1 ค่าเฉลี่ย (MEAN  $\pm$  SEM) ปริมาณการไหลเวียนเลือด (P.U.) บริเวณฝ่าเท้าของหนูขาวก่อนและหลังได้รับสารขนาดต่าง ๆ ครบ 4, 8 และ 12 สัปดาห์

| สารและขนาดที่ได้<br>รับ (มก./กก./วัน) | ค่าเฉลี่ยปริมาณการไหลเวียนเลือดบริเวณฝ่าเท้าของหนูขาว ( MEAN $\pm$ SEM ) P.U. |                     |                     |                     |
|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                       | สัปดาห์ที่ 0                                                                  | สัปดาห์ที่ 4        | สัปดาห์ที่ 8        | สัปดาห์ที่ 12       |
| กลุ่มควบคุม                           | 104.28 $\pm$ 8.61                                                             | 105.69 $\pm$ 10.17  | 104.48 $\pm$ 9.49   | 99.63 $\pm$ 8.80    |
| แป๊ะก๊วย 12.5                         | 119.12 $\pm$ 9.49                                                             | 130.40 $\pm$ 14.64  | 127.53 $\pm$ 14.00  | 130.38 $\pm$ 15.20  |
| แป๊ะก๊วย 25                           | 108.18 $\pm$ 10.35                                                            | 138.27 $\pm$ 17.77  | 136.24 $\pm$ 17.13  | 156.73 $\pm$ 13.36* |
| แป๊ะก๊วย 50                           | 105.46 $\pm$ 12.96                                                            | 163.37 $\pm$ 15.34* | 174.11 $\pm$ 16.70* | 175.57 $\pm$ 19.05* |
| Pentoxifylline 200                    | 98.83 $\pm$ 12.94                                                             | 111.83 $\pm$ 17.99  | 111.53 $\pm$ 17.38  | 95.94 $\pm$ 6.48    |

\* $P < 0.05$  เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน



รูปที่ 1 เปอร์เซนต์การเปลี่ยนแปลงของการไหลเวียนเลือดบริเวณฝ่าเท้าของหนูขาวที่สัปดาห์ต่าง ๆ ของหนูกลุ่มควบคุม, กลุ่มที่ได้รับ pentoxifylline 200 มก./กก./วัน และกลุ่มที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 12.5, 25, 50 มก./กก./วัน (\*  $P < 0.05$  เมื่อเทียบกับสัปดาห์ที่ 0 ของกลุ่มเดียวกัน)

## 2.ฤทธิ์ของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยต่อระยะเวลาเลือดออก

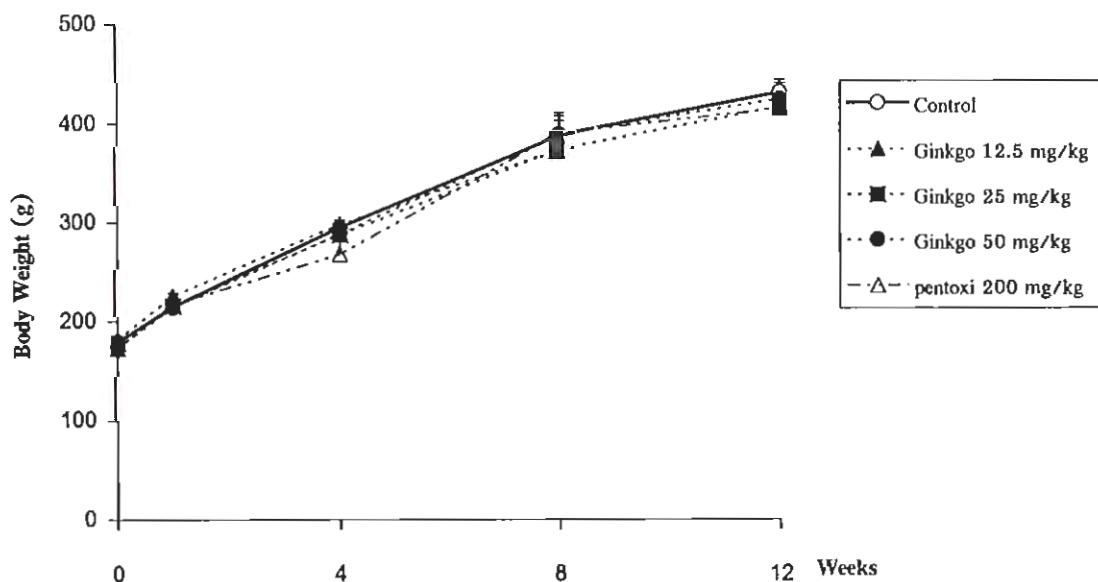
ระยะเวลาเลือดออกของสัตว์ทดลองกลุ่มต่างๆที่ได้รับสารครบ 12 แสดงในตารางที่ 2 หนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 50 มก./กก./วัน ติดต่อกันนาน 12 สัปดาห์ มีค่าระยะเวลาเลือดออกสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

## 3.ฤทธิ์ของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยต่อการเจริญเติบโตของหนูขาว

จากการชั่งและบันทึกน้ำหนักตัวของหนูขาว (รูปที่ 2) พบว่าน้ำหนักตัวของหนูขาวทุกกลุ่มเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องตลอดช่วงเวลารวบรวม และไม่มี ความแตกต่างระหว่างหนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารสกัดขนาดต่างๆ หรือได้รับยา pentoxifylline กับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ )

ตารางที่ 2 ค่าเฉลี่ย (MEAN  $\pm$  SEM) ของระยะเวลาเลือดออกของหนูขาวกลุ่มควบคุม, กลุ่มที่ได้รับ pentoxifylline 200 มก./กก./วัน และกลุ่มที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 12.5, 25, 50 มก./กก./วัน ครบ 12 สัปดาห์

| กลุ่ม/ขนาดของสารที่ได้รับ (มก./กก./วัน) | ระยะเวลาเลือดออก (วินาที) |
|-----------------------------------------|---------------------------|
| กลุ่มควบคุม                             | 100.7 $\pm$ 7.1           |
| แป๊ะก๊วยขนาด 12.5                       | 115.1 $\pm$ 5.8           |
| แป๊ะก๊วยขนาด 25                         | 115.6 $\pm$ 4.9           |
| แป๊ะก๊วยขนาด 50                         | 122.8 $\pm$ 5.8*          |
| Pentoxifylline 200                      | 97.6 $\pm$ 10.4           |



รูปที่ 2 น้ำหนักตัวของหนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 12.5, 25, 50 มก./กก./วัน และกลุ่มที่ได้รับ pentoxifylline 200 มก./กก./วัน เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม ณ สัปดาห์ต่างๆ

## วิจารณ์ผลการวิจัย

จากการทดลองผลของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลาย พบว่าในกลุ่มที่ป้อนสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 25 มก./กก./วัน หรือมีขนาดเป็น 10 เท่าของที่ใช้ในคน มีผลเพิ่มปริมาณการไหลเวียนเลือดบริเวณฝ่าเท้าหนูอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 12 และในกลุ่มที่ป้อนสารสกัดขนาด 50 มก./กก./วัน หรือมีขนาดเป็น 20 เท่าของที่ใช้ในคน ทำให้ปริมาณการไหลเวียนเลือดเริ่มเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติในสัปดาห์ที่ 4 และยังคงเพิ่มต่อเนื่องไปตลอดการทดลอง ผลที่ได้นี้สอดคล้องกับผลการทดลองที่ผ่านมา ซึ่งพบฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยทั้งในหลอดทดลอง<sup>5-6</sup> และในตัวสัตว์ทดลอง<sup>11-13</sup> และจากการศึกษาที่ผ่านมา รายงานว่าสารสกัดใบแป๊ะก๊วยยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด<sup>7-10</sup> ซึ่งฤทธิ์ดังกล่าวนี้อาจส่งผลให้ปริมาณการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายเพิ่มขึ้น สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด อาจเกิดโดยผ่านสารหลายชนิด เช่น acetylcholine, bradykinin, histamine, adrenaline, noradrenaline, endothelin และ serotonin เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้จะมีตัวรับอยู่บนผนัง endothelial cell ผลการกระตุ้นจะทำให้มีการหลั่ง endothelium dependent relaxation factors (EDRF) ซึ่งเป็นสารที่ให้ผลคลายกล้ามเนื้อเรียบของผนังหลอดเลือดและยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด EDRF ที่สำคัญ ได้แก่ nitric oxide ซึ่งออกฤทธิ์กระตุ้นเอนไซม์ soluble guanylate cyclase ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ทำให้เพิ่มระดับ cGMP มีผลลดปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ และเพิ่มการเคลื่อนโปแตสเซียมออกจากเซลล์ เกิดการยับยั้งกระบวนการหดตัวของกล้ามเนื้อผนังหลอดเลือด และยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด<sup>24</sup> แต่สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดส่วนปลายของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยยังต้องการศึกษาวิจัยต่อไป สำหรับกลุ่มที่ป้อน pentoxifylline ขนาด 200 มก./กก./วัน นั้น

ปริมาณการไหลเวียนเลือดไม่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ อาจเป็นเพราะว่าสัตว์ทดลองที่ใช้เป็นสัตว์ทดลองปกติ ไม่มีพยาธิสภาพ จึงไม่เห็นผลการเพิ่มปริมาณการไหลเวียนเลือดของ pentoxifylline ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา<sup>25</sup> พบว่า pentoxifylline เพิ่มปริมาณการไหลเวียนเลือดในหนูขาวที่ถูกเหนี่ยวนำให้มีการขาดเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายโดยการผูก femoral artery แต่ไม่พบผลนี้ในหนูปกติ<sup>25</sup> นอกจากนี้การทดลองทางคลินิกพบว่าเมื่อให้ pentoxifylline ในผู้ป่วยเบาหวานที่มีปัญหาการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายทำให้ผู้ป่วยมีอาการดีขึ้นและสามารถเดินได้ในระยะทางที่ไกลขึ้น<sup>26</sup>

สัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาดสูง (50 มก./กก./วัน) อย่างต่อเนื่องเป็นเวลา 12 สัปดาห์ มีค่าระยะเวลาเลือดออกสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการศึกษาในอดีตที่รายงานว่า สารสกัดนี้มีฤทธิ์ยับยั้งการเกาะกลุ่มกันของเกร็ดเลือด<sup>7-10</sup> และรายงานการพบก้อนเลือดในเยื่อหุ้มสมองในผู้ป่วยหญิง 2 ราย<sup>21</sup> รายแรกอายุ 33 ปี มีประวัติรับประทานสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 120 มก./กก./วัน ติดต่อกันนาน 12 เดือน และมีระยะเวลาเลือดออกนานกว่าปกติ แต่กลับหายเป็นปกติได้หลังจากหยุดการใช้สารสกัดใบแป๊ะก๊วย 35 วัน ส่วนอีกรายอายุ 72 ปี รับประทานสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาด 150 มก./กก./วัน ติดต่อกันนาน 6 เดือน

นอกจากนี้ พบว่าสารสกัดใบแป๊ะก๊วย ไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของหนูขาว เนื่องจาก หนูขาวกลุ่มที่ได้รับสารสกัดมีค่าน้ำหนักตัวเพิ่มขึ้นตลอดระยะเวลาที่วิจัยโดยมีอัตราการเพิ่มของน้ำหนักตัวเช่นเดียวกับกลุ่มควบคุม จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า สารสกัดใบแป๊ะก๊วยอาจนำไปใช้ประโยชน์ในการเพิ่มการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายได้ แต่ควรระวังถึงปัญหาที่จะเกิดความผิดปกติของระยะเวลาเลือดออกด้วย ซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายได้ จึงควรตรวจค่าระยะเวลา

เลือดออกในระหว่างที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยด้วย

### สรุปผลการวิจัย

จากการทดลองในสัตว์ทดลองเพื่อศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดใบแป๊ะก๊วยต่อการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลายและระยะเวลาเลือดออก โดยให้สารสกัดใบแป๊ะก๊วยติดต่อกันเป็นเวลา 12 สัปดาห์ พบว่า สารสกัดใบแป๊ะก๊วยมีฤทธิ์เพิ่มปริมาณการไหลเวียนเลือดไปเลี้ยงส่วนปลาย โดยแปรผันโดยตรงกับขนาดของสารสกัดใบแป๊ะก๊วย และพบว่า สารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาดสูงที่ใช้ในการทดลองนี้ (50 มก./กก./วัน) ทำให้สัตว์ทดลองมีระยะเวลาเลือดออกสูงกว่ากลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ พบว่า สารสกัดใบแป๊ะก๊วยไม่มีผลต่อการเจริญเติบโตของสัตว์ทดลอง เนื่องจากน้ำหนักตัวของสัตว์ทดลองกลุ่มที่ได้รับสารสกัดใบแป๊ะก๊วยขนาดต่าง ๆ (12.5, 25 และ 50 มก./กก./วัน) มีค่าไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุม

### เอกสารอ้างอิง

1. Rao VSN, Silva JCR, Medeiros FC. Effect of antiinflammatory plant extracts on ovariectomy in rats. *Phytother Res* 1995; 9: 458-9.
2. Lee JS, Cho YS, Park EJ, et al. Phospholipase C $\alpha$ 1 inhibitory principles from the sarcotestis of *Ginkgo biloba*. *J Nat Prod* 1998; 61: 867-71.
3. Pietri S, Maurelli E, Drieu K, Culcasi M. Cardioprotection and antioxidant effects of the terpenoid constituents of *Ginkgo biloba* extract (GBE 761). *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 733-42.
4. Shen JG, Zhou DY. Efficiency of *Ginkgo biloba* extract in antioxidant protection against myocardial ischemic and reperfusion injury. *Biochem Mol Biol Int* 1995; 35: 125-34.
5. Auguet M, Clostre F. Effects of an extract of *Ginkgo biloba* and diverse substances on the phasic and tonic components of the contraction of an isolated rabbit aorta. *Gen Pharmacol* 1983; 14: 277-80.
6. Delafloite S, Auguet M, DeFeudis FV, et al. Endothelium-dependent relaxations of rabbit aorta produced by carbachol and by *Ginkgo biloba* extract. *Biomed Biochem Acta* 1984; 43: S212-6.
7. Lamant V, Mauco G, Braquet P, et al. Inhibition of the metabolism of platelet activating factor (PAF-acether) by three antagonists from *Ginkgo biloba*. *Biochem Pharmacol* 1987; 36: 17, 2749-52.
8. Koltringer P, Eber O. Collagen-induced thrombocyte aggregation in parenteral therapy using *Ginkgo*. *Wien Med Wochenschr* 1989; 139: 5, 92-4.
9. Kiesewetter H, Jung F, Mrowietz C, Wenzel E. Hemorrhological and circulatory effects of Gincosan. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 3, 97-102.
10. Steinke B, Muller B, Wagner H. Biological standardization of *Ginkgo* extracts. *Planta Med* 1993; 59: 155-60.
11. Iliff LD, Auer LM. The effect of intravenous infusion of Tebonin (*Ginkgo biloba*) on pial arteries in cats. *J Neurosurg Sci* 1983; 27: 227-31.
12. Le Poncin Lafitte M, Rapin J, Rapin JR. Effects of *Ginkgo biloba* on changes induced by quantitative cerebral microembolization in rats. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1980; 243: 236-44.
13. Krieglstein J, Beck T, Seibert A. Influence of an extract of *Ginkgo biloba* on cerebral blood flow and metabolism. *Life Sci* 1986; 39: 2327-34.
14. Zhang J, Fu S, Liu S et al. The therapeutic effect of *Ginkgo biloba* extract in SHR rats and its possible mechanisms based on cerebral microvascular flow and vasomotion. *Clin Hemorheol Microcirc* 2000; 23: 133-8.
15. Karcher L, Zagermann P, Krieglstein J. Effect of an extract of *Ginkgo biloba* on rat brain energy metabolism in hypoxia. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1984; 327: 31-5.
16. Oberpichler H, Beck T, Abdel Rahman MM, et al. Effect of *Ginkgo biloba* constituents related to protection against brain damage caused by hypoxia. *Pharmacol Res Commun* 1998; 20: 349-68.
17. Chung HS, Harris A, Kristinsson JK, et al. *Ginkgo biloba* extract increases ocular blood flow velocity. *J Ocul Pharmacol Ther* 1999; 15: 233-40.
18. Kleijnen J, Knipschild P. *Ginkgo biloba* for cerebral insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 352-8.
19. Bauer U. Six-month double-blind randomised clinical trial of *Ginkgo biloba*

- extract versus placebo in two parallel groups in patients suffering from peripheral arterial insufficiency. *Arzneimittelforschung* 1984; 34:716-20.
20. Li AL, Shi YD, Landsmann B, et al. Hemorheology and walking of peripheral arterial occlusive diseases patients during treatment with *Ginkgo biloba* extract. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* (Abstract), 1998; 19:417-21.
  21. Gilbert GJ. *Ginkgo biloba* (letter) *Neurology* 1997; 48: 1137.
  22. Jung F, Mrowietz C, Kiesewetter H, Wenzel E. Effect of *Ginkgo biloba* on fluidity of blood and peripheral microcirculation in volunteers. *Arzneimittelforschung* 1990; 40:589-93.
  23. Wongkrajang Y, Thongpraditchote S, Nakornchai S, et al. Hemostatic activities of *Eupatorium odoratum* Linn.: Calcium removal extract. *Mahidol J Pharm Sci* 1994; 21: 143-8.
  24. สุวรรณ อีระวารพันธ์. การควบคุมความดันโลหิต และการไหลเวียนเลือดเฉพาะที่ ใน: สุวรรณ อีระวารพันธ์, วิสุมดา สุวิทย์วัฒน์, เพ็ญโฉม พิ่งวิชา. ระบบไหลเวียนโลหิต. พิมพ์ครั้งที่ 5 กรุงเทพฯ: ไทยมิตรการพิมพ์, 2547: 129-52.
  25. Dinn RF, Yang HT, Terjung RL. The influence of pentoxifylline and torbafylline on muscle blood flow in animals with peripheral arterial insufficiency. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 704-10.
  26. Campbell RK. Clinical update on pentoxifylline therapy for diabetes-induced peripheral vascular disease. *Ann Pharmacother* 1993; 27:1101-3.