

## บทความวิจัย (Research Article)

ผลลดความดันโลหิตของสารสกัดผลมะเกี๋ยงในหนูขาวที่มีภาวะความดันโลหิตสูง  
ณัฐกร คำแก้ว<sup>1\*</sup>, วาหิตา ผจญภัย<sup>1</sup>, ศศิวิมล พรอมสาร<sup>1</sup>, ปภาอร เขียวสีมา<sup>1</sup>, วาสนา พิทักษ์พล<sup>2</sup>,  
กรองกาญจน์ ชูทิพย์<sup>3</sup>

**Antihypertensive effects of Ma-kiang fruit extract on hypertensive rats**

Natakorn Kamkaew<sup>1\*</sup>, Wathita Phachonpai<sup>1</sup>, Sasivimol Pomsarn<sup>1</sup>, Paphaorn Keawsima<sup>1</sup>,  
Wasna Pithakpol<sup>2</sup>, Krongkarn Chootip<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Division of Physiology, School of Medical Sciences, University of Phayao, Phayao Province 56000

<sup>2</sup> Faculty of Agriculture and Natural Resources, University of Phayao, Phayao Province 56000

<sup>3</sup> Department of Physiology, Faculty of Medical Science, Naresuan University, Phitsanulok Province 65000

\* Correspondence to: natakornk@gmail.com

**Naresuan Phayao J.** 2019;12(1):5-9.

Received: 1 January 2019, Revised: 25 March 2019, Accepted: 30 March 2019

**บทคัดย่อ**

การศึกษามุ่งหมายศึกษาผลยับยั้งและเรื้อรังของสารสกัดผลมะเกี๋ยง ในกลุ่มหนูความดันโลหิตสูงเหนียวหน้า ด้วยแอลเนม ผลเจียบบลันฉีดสารสกัดครั้งเดียวขนาด 20, 40 และ 60 มก. ต่อกก. ความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ส่วนผลระยะยาวบ่อนสารสกัดขนาด 500 มก. ต่อกก. ต่อวัน นาน 6 สัปดาห์ ความดันโลหิตลดลงอย่างมีนัยสำคัญและไม่มีผลต่ออัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญ

**คำสำคัญ:** สารสกัดผลมะเกี๋ยง ความดันโลหิตสูง หนูวิสตาร์ แอลเนม

**Abstract**

The aim of this study was to investigate the acute and chronic effects of Ma-kiang fruit extract on blood pressure in L-NAME induced hypertensive rats. We found significant reduction of blood pressure in a dose-dependent manner through intravenous injection of the extract (20, 40 and 60 mg/kg). Moreover, the chronic oral administration of the extract (500 mg/kg/day) for 6 weeks in hypertensive rats showed the significant attenuation of hypertension, and did not significantly decreased heart rate.

**Keywords:** Ma-kiang fruit extract, hypertension, Wistar rat, L-NAME

**คำนำ**

ความดันโลหิตสูงเป็นปัจจัยสำคัญสัมพันธ์กับการเป็นโรคหลอดเลือด เป็นที่ทราบดีว่าโรคหลอดเลือดเกิดจากการทำหน้าที่ผิดปกติของผนังภายในหลอดเลือด ซึ่งพบในระยะแรกของภาวะความดันโลหิตสูง ภาวะแทรกซ้อนของความดันโลหิตสูง ได้แก่ โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคหลอดเลือดสมอง กล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือด หัวใจล้มเหลว ไตเสียหาย

<sup>1</sup> สาขาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยพะเยา จังหวัดพะเยา 56000

<sup>2</sup> สาขาเกษตรศาสตร์ คณะเกษตรศาสตร์และทรัพยากรธรรมชาติ มหาวิทยาลัยพะเยา จังหวัดพะเยา 56000

<sup>3</sup> สาขาชีววิทยา คณะวิทยาศาสตร์การแพทย์ มหาวิทยาลัยนเรศวร จังหวัดพิษณุโลก 65000

[1, 2] โดยปกติความดันโลหิตในหลอดเลือดแดงเกิดจากความต้านทานรวมของหลอดเลือด และปริมาตรเลือดที่ออกจากหัวใจต่อนาที ความดันโลหิตสูงเกิดจากแรงต้านทานของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น ตรงกันข้ามกับไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) ซึ่งมีผลให้หลอดเลือดขยายตัว [3-5] และลดความต้านทานของหลอดเลือด [6] การให้สารคล้ายแอลอาร์จินีน (L-arginine analogue) อย่างเช่น แอลเนม (*N<sup>o</sup>-nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride - L-NAME*) ยับยั้งเอนไซม์สังเคราะห์และสร้างไนตริกออกไซด์ ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง [7-10] โรคหลอดเลือดหัวใจและโรคไต [11] แอลเนมเป็นเหตุเกิดการหดตัวของผนังภายในหลอดเลือด [12] เหมาะสมสำหรับเหนี่ยวนำเป็นความดันโลหิตสูงก่อนเวลาอันควร

หลายการศึกษาชี้แนะว่าสารต้านอนุมูลอิสระได้จากอาหารอาจช่วยป้องกันและ/หรือทำให้เส้นทางเป็นโรคหลอดเลือด อันเป็นผลจากความเสียหายเกี่ยวกับปฏิกิริยาออกซิเดชันลำช้า [13-15] มะเกี๋ยง (*Ma-Kiang*) พืชท้องถิ่นภาคเหนือ ชื่อวิทยาศาสตร์ *Cleistanthus nervosum* var. *paniala* (CNP) มีคุณสมบัติต้านอนุมูลอิสระมาก [16] ถึงแม้ว่าคาดหวังว่ามะเกี๋ยงลดความเครียดจากปฏิกิริยาออกซิเดชันและป้องกันการอักเสบมากกว่าแคโรทีนอยด์ (carotenoid) อื่น แต่ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลด้านความดันโลหิตสูงในหนู ดังนั้นการศึกษามุ่งหมายประเมินค่ามะเกี๋ยงเกี่ยวกับด้านความดันโลหิตสูงในหนูที่เหนี่ยวนำให้เกิดความดันโลหิตสูง (หลอดเลือดแดง) โดยแอลเนม

### วัสดุและวิธีการ

ได้รับใบอนุญาตเลขที่ 600104004 โดยคณะกรรมการจรรยาบรรณการใช้สัตว์ มหาวิทยาลัยพะเยา

มะเกี๋ยงสกัดได้จากมหาวิทยาลัยแม่โจ้-แพร่เฉลิมพระเกียรติ ใช้น้ำเป็นตัวทำละลาย (aqueous extract) ได้สัดส่วนผลผลิต ร้อยละ 2.89

ใช้หนูขาวสายพันธุ์วิสตา (Wistar) เพศผู้ อายุ 8 สัปดาห์ น้ำหนักระหว่าง 180 ถึง 250 กรัม เลี้ยงด้วยอาหารเม็ดและน้ำตามต้องการ ภายใต้อุณหภูมิคงที่ ( $25 \pm 2$  องศาเซลเซียส) ครอบสัมผัแสงต่อความมืดเท่ากับ 12 ชั่วโมง

เหนี่ยวนำให้หนูเป็นความดันโลหิตสูงด้วยแอลเนมทางปาก ขนาด 50 มก. ต่อ กก. ต่อวัน นาน 2 สัปดาห์ หนูมีความดันโลหิตสูงเฉลี่ย  $160 \pm 7$  มม.ปรอท อัตราเต้นหัวใจเฉลี่ย  $330 \pm 8$  ครั้งต่อนาที

ศึกษาผลเฉียบพลันเมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 2 ให้ยาสลบ sodium pentobarbital สอดท่อโพลิเอทิลีนบรรจุน้ำเกลือปกติและสารป้องกันเลือดแข็งตัว (heparin ร้อยละ 1) เข้าหลอดเลือดดำขาหนีบ (femoral vein) ปลายท่ออีกข้างหนึ่งต่อกระบอกฉีด กลุ่มควบคุมฉีดน้ำเกลือส่วนกลุ่มทดลองฉีดสารสกัดผลมะเกี๋ยงครั้งเดียว ขนาด 20, 40 และ 60 มก. ต่อ กก. หรือโพรพราโนรอล (propranolol – non selective beta blocker) ปริมาณ 0.3 มล. อัตราเร็ว 1 มล. ต่อนาที

นอกจากนี้ใส่ท่อโพลิเอทิลีนบรรจุน้ำเกลือปกติและสารป้องกันเลือดแข็งตัวเข้าหลอดเลือดแดงขาหนีบ (femoral artery) ต่อเชื่อมกับตัวแปรสัญญาณความดันโลหิต (pressure transducer รุ่น BP-100 intravascular blood pressure probe) เชื่อมกับหัวตรวจ (probe) เครื่อง iWorx รุ่น 214 แปลงเป็นสัญญาณทางไฟฟ้า และแสดงผลเป็น บันทึกรอยเส้น (tracing) ความดันโลหิตทั้งตัวบน (systolic blood pressure – SBP) และตัวล่าง (diastolic blood pressure – DBP) ส่วนอัตราการเต้นหัวใจแสดงด้วยโปรแกรม LabScribe2 (LS-20 LabScribe2 Software ทางจอคอมพิวเตอร์ อุปกรณ์ทั้งหมดใช้ของบริษัท iWorx systems, Inc.

วัดความดันโลหิตและอัตราหัวใจเต้นก่อนและหลังฉีดสาร คำนวณความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย (mean arterial blood pressure - MAP) จากสูตรคำนวณ  $MAP = DBP + 1/3(SBP-DBP)$

ศึกษาผลเรื้อรังแบ่งหนูความดันโลหิตสูงเป็น 3 กลุ่ม กลุ่ม 1 ป้อนน้ำ กลุ่ม 2 ป้อนสารสกัดผลมะเกี๋ยงขนาด 500 มก. ต่อ กก. ต่อวัน นาน 6 สัปดาห์ อันเป็นขนาดได้ผลมากที่สุดระหว่างศึกษานำร่อง กลุ่ม 3 ป้อนยาโพรพราโนรอล ขนาด 10 มก. ต่อ กก. ต่อวัน นาน 6 สัปดาห์ เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6 วัดความดันโลหิตและอัตราหัวใจเต้นผ่านท่อโพลิเอทิลีนทางหลอดเลือดแดงขาหนีบ

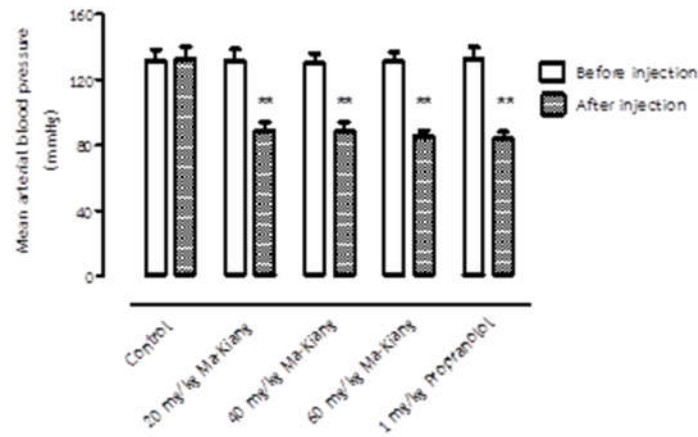
แสดงผลเป็นค่าเฉลี่ยมาตรฐานผิดพลาดของค่าเฉลี่ย (standard error of the mean – SEM) วิเคราะห์

ทางสถิติระหว่างกลุ่มด้วย paired student T-test และ one-way ANOVA (Tukey's multiple comparison test) กำหนดระดับนัยสำคัญทางสถิติที่ค่า  $p$ -value <0.05

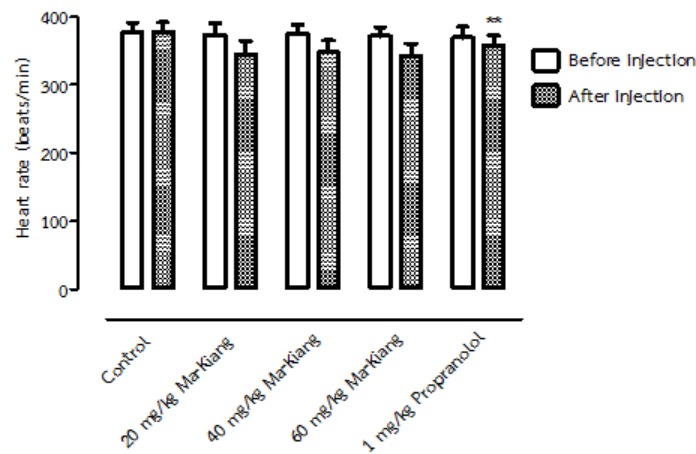
### ผลการศึกษา

ระยะเฉียบพลันสารสกัดผลมะเข็ญครั้งเดียวทั้ง 3 ขนาด คือ 20, 40 และ 60 มก. ต่อ กก. สามารถทำให้ค่าความดันโลหิตแดงเฉลี่ย ลดลงอย่างมีนัยสำคัญ เทียบเท่ากับโพรพราโนลอล ในหนูความดันโลหิตสูง (7-8 ตัว) โดยเมื่อฉีดสารสกัดขนาด 20, 40 และ 60 มก. ต่อ กก. ทำให้ความดันโลหิตแดงเฉลี่ยลดลง MAP

ก่อน → MAP หลังฉีดสาร เท่ากับ  $[131.60 \pm 6.95 \rightarrow 88.23 \pm 5.26]$ ,  $[130.13 \pm 5.91 \rightarrow 88.27 \pm 5.61]$  และ  $[131.04 \pm 5.70 : 85.29 \pm 3.05]$  มม. ปรอท ตามลำดับ ( $p < 0.001$ ) ขณะที่สารสกัดไม่มีผลต่ออัตราหัวใจเต้น ส่วนยาโพรพราโนลอลมีผลลดความดันโลหิตแดงเฉลี่ย  $132.61 \pm 6.44 \rightarrow 83.95 \pm 4.01$  มม. ปรอท ( $p < 0.001$ ) และลดอัตราหัวใจเต้น  $369.33 \pm 14.55 \rightarrow 357.81 \pm 13.31$  ครั้งต่อนาที ( $p = 0.006$ ) **รูป 1 และรูป 2**



**รูป 1** ผลเฉียบพลันของความดันโลหิตแดงเฉลี่ยก่อนและหลังระหว่างสามกลุ่ม



**รูป 2** ผลเฉียบพลันของอัตราหัวใจเต้นเฉลี่ยก่อนและหลังระหว่างสามกลุ่ม

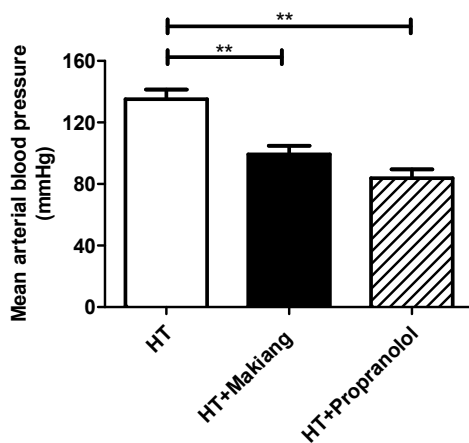
ระยะเรื้อรัง เมื่อสิ้นสุดสัปดาห์ที่ 6 กลุ่ม 1 (6 ตัว) หนูความดันโลหิตสูงและได้รับแค็น้ำปกติ ความดันโลหิตสูงไม่ลดลง ค่าความดันโลหิตตัวบน ตัวล่าง และความดันโลหิตแดงเฉลี่ย เท่ากับ  $159.9 \pm 6.4$ ,  $124.2 \pm$

$6.3$  และ  $135.1 \pm 6.2$  มม. ปรอท ตามลำดับ อัตราหัวใจเต้น เท่ากับ  $372.7 \pm 13.5$  ครั้งต่อนาที

กลุ่ม 2 (5 ตัว) หนูความดันโลหิตสูงและได้รับสารสกัดผลมะเข็ญ ขนาด 500 มก. ต่อ กก. ต่อวัน ค่าความดันโลหิตตัวบน ตัวล่าง และความดันโลหิตแดง

เฉลี่ย เท่ากับ  $121.2 \pm 7.0$ ,  $88.2 \pm 5.0$  และ  $99.2 \pm 5.6$  มม. ปรอท ตามลำดับ ( $p=0.002$ ) ส่วนอัตราหัวใจเต้น เท่ากับ  $334.6 \pm 18.5$  ครั้งต่อนาที ซึ่งไม่แตกต่างกันกับ กลุ่ม 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

กลุ่ม 3 (5 ตัว) หนูความดันโลหิตสูงและได้รับ ยาโพรพรานอลอล ขนาด 10 มก. ต่อ กก. ค่าความดันโลหิตตัวบน ตัวล่าง และความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ย เท่ากับ  $99.8 \pm 6.8$ ,  $75.9 \pm 5.2$  และ  $83.9 \pm 5.7$  มม. ปรอท ตามลำดับ ( $p<0.001$ ) อัตราหัวใจเต้น เท่ากับ  $281.4 \pm 35.3$  ครั้งต่อนาที ซึ่งไม่แตกต่างกันกับกลุ่ม 1 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ **รูป 3**



**รูป 3** ผลเรื้อรังของความดันหลอดเลือดแดงเฉลี่ยเมื่อ ป้อนสารทั้งสามกลุ่มทางปากนาน 6 สัปดาห์ **วิจารณ์**

สารสกัดผลมะเข็ญขนาด 500 มก. ต่อ กก. ต่อ วัน สามารถลดความดันโลหิตในหนู สามทศวรรษที่ผ่านมา มีความพยายามศึกษาพืชท้องถิ่นเกี่ยวกับผลลดความดันโลหิตหรือต้านความดันโลหิตสูง ทั้งนี้ประชากรในประเทศกำลังพัฒนาจำนวนมากนิยมใช้การรักษาด้วยสมุนไพร ประกอบกับยาด้านความดันโลหิตแผนปัจจุบัน เกิดผลข้างเคียงหลากหลาย ข้อจำกัดของการศึกษานี้คือ ไม่ทราบกลไกต้านความดันโลหิตสูง อย่างไรก็ตามสมุนไพรจำเป็นต้องเชื่อมต่อกับเวชศาสตร์สมัยใหม่ ยิ่งจำเป็นศึกษาเพื่อพิสูจน์ทราบเชิงลึกเกี่ยวกับประสิทธิภาพความปลอดภัยให้ปรากฏชัด [17]

#### เอกสารอ้างอิง

1. Félétou M, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder (The

Wiggers Award Lecture) Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2006;291:H985–H1002.

- Taddei S, Virdis A, Mattei P, Ghiadoni L, Sudano I, Salvetti A. Defective L-arginine-nitric oxide pathway in offspring of essential hypertensive patients. Circulation. 1996;94:1298–1303.
- Shin W, Cuong TD, Lee JH, Min B, Jeon BH, Lim HK, et al. Arginase inhibition by ethylacetate extract of *Caesalpinia sappan* lignum contributes to activation of endothelial nitric oxide synthase. Korean J Physiol Pharmacol. 2011;15:123–128.
- Jacques-Silva MC, Nogueira CW, Broch LC, Flores EM, Rocha JB. Diphenyl diselenide and ascorbic acid changes deposition of selenium and ascorbic acid in liver and brain of mice. Pharmacol Toxicol. 2001;88:119–125.
- Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. Pharmacol Rev. 1991;43:109–142.
- Radomski MW, Palmer RM, Moncada S. Characterization of the L-arginine:nitric oxide pathway in human platelets. Br J Pharmacol. 1990;101:325–328.
- Cho EJ, Park MS, Kim SS, Kang G, Choi S, Lee YR, et al. Vasorelaxing activity of *ulmus davidiana* ethanol extracts in rats: activation of endothelial nitric oxide synthase. Korean J Physiol Pharmacol. 2011;15:339–344.
- Bernátová I, Pechánová O, Kristek F. Mechanism of structural remodelling of the rat aorta during long-term  $N^G$ -nitro-L-arginine methyl ester treatment. Jpn J Pharmacol. 1999;81:99–106.
- Fink J, Fan NY, Rosenfeld L, Stier CT Jr. Contribution of endothelin to the acute pressor response of L-NAME in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol. 1998;31:618–622.

10. Nakanishi K, Mattson DL, Cowley AW Jr. Role of renal medullary blood flow in the development of L-NAME hypertension in rats. *Am J Physiol.* 1995;268:R317–R323.
11. Ribeiro MO, Antunes E, de Nucci G, Lovisolo SM, Zatz R. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis: A new model of arterial hypertension. *Hypertension.* 1992;20:298–303.
12. Rees DD, Palmer RM, Moncada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1989;86:3375–3378.
13. Rowley K, Walker KZ, Cohen J, Jenkins AJ, O'Neal D, Su Q, et al. Inflammation and vascular endothelial activation in an Aboriginal population: relationships to coronary disease risk factors and nutritional markers. *Med J Aust.* 2003;178:495–500.
14. Rao AV. Lycopene, tomatoes, and the prevention of coronary heart disease. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002;227:908–913.
15. Weisburger JH. Lycopene and tomato products in health promotion. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002;227:924–927.
16. Sukprasansap M, Chanvorachote P, Tencimnao T. Cleistocalyx nervosum var. paniala berry fruit protects neurotoxicity against endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis. *Food Chem Toxicol.* 2017;103:279–288.
17. Tabassum N, Ahmed F. Role of natural herbs in the treatment of hypertension. *Pharmacogn Rev.* 2011;5(9):30–40.