

**EFFECT OF ANDROGRAPHIS PANICULATA (BURM.F.) NEES.
ON ARSENIC-INDUCED CARDIOVASCULAR DISORDERS**

PIENGPEN THISODA

**A THESIS SUBMITTED IN PARTIAL FULFILLMENT
OF THE REQUIREMENTS FOR
THE DEGREE OF DOCTOR OF PHILOSOPHY
(TOXICOLOGY)
FACULTY OF GRADUATE STUDIES
MAHIDOL UNIVERSITY
2006**

**ISBN 974-04-7787-9
COPYRIGHT OF MAHIDOL UNIVERSITY**

ฤทธิ์ของฟ้าทะลายโจรต่อความผิดปกติของระบบไหลเวียนเลือดซึ่งเกิดจากสารหนู
(EFFECT OF ANDROGRAPHIS PANICULATA (BURM. F.) NEES. ON ARSENIC-INDUCED CARDIOVASCULAR DISORDERS)

เพียงเพ็ญ ธิโสคา 4336785 SCTX/D

ปร.ด. (พิษวิทยา)

คณะกรรมการควบคุมวิทยานิพนธ์: จุฑามาศ สัตยวิวัฒน์, Ph.D (Pharmacology), ชัยทิพย์ วนิชานนท์, Ph.D (Anatomy), ภาวณิ ปิยะจตุรวัฒน์, Ph.D (Physiology), อรพิน วงศ์สวัสดิ์กุล, Ph.D (Pharmacology), กรองทอง ชูถาวร, Ph.D (Pharmacology)

บทคัดย่อ

การได้รับสารหนูในน้ำดื่มมีความเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคมะเร็งและโรคในระบบต่างๆ รวมทั้งความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือด การวิจัยครั้งนี้เพื่อศึกษาผลกระทบต่องานหลอดเลือดและเกล็ดเลือดจากการได้รับสารหนูในน้ำดื่มแบบกึ่งเรื้อรังและการใช้ฟ้าทะลายโจรในการบำบัดผลกระทบดังกล่าว ผลการศึกษาพบว่าการสะสมสารหนูในเลือด ค่อมหมวกไต และตับอ่อน เพิ่มขึ้นตามปริมาณสารหนูที่ได้รับ หลังได้รับสารหนู 50 ส่วนในล้านส่วนนาน 4 สัปดาห์ ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญในโครงสร้างของหลอดเลือด แต่พบการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ต่อตัวกระดูกสัน norepinephrine เพิ่มขึ้น และการคลายตัวจากการกระตุ้นด้วย acetylcholine ลดลงเล็กน้อย แต่หลังได้รับสารหนู 13 สัปดาห์ การตอบสนองต่อตัวกระดูกสันดังกล่าวเป็นไปในทางตรงข้าม ส่วนการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญหลังได้รับสารหนูในความเข้มข้นเพียง 1 ส่วนในล้านส่วนนาน 4 สัปดาห์

สารสกัดบริสุทธิ์จากฟ้าทะลายโจร 14-deoxy-11,12-didehydro-andrographolide (AP_3) มีฤทธิ์แรงกว่า andrographolide (AP_1) แต่ neoandrographolide (AP_4) ไม่มีฤทธิ์ด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดในหลอดทดลอง ฤทธิ์ดังกล่าวขึ้นอยู่กับเวลาและความเข้มข้นของสาร และยังพบว่ามีผลต่อการหลั่งสาร serotonin จากเกล็ดเลือดด้วย กลไกการออกฤทธิ์ส่วนหนึ่งเกิดจากยับยั้ง extracellular signal regulated kinase1/2 (ERK1/2) phosphorylation สารสกัดน้ำจากฟ้าทะลายโจรที่เก็บไว้นานซึ่งมีสาร AP_3 สูงขึ้น (CRI) กลับมีฤทธิ์ด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดต่ำกว่าสกัดน้ำจากฟ้าทะลายโจรเก็บเกี่ยวใหม่ที่มีสาร AP_3 ต่ำกว่า (KS) ทั้งนี้พบว่า KS มีสารชนิดอื่นปริมาณสูงกว่าใน CRI เมื่อให้พร้อมกับสารหนูในหลอดทดลองพบว่า AP_1 , AP_3 หรือ KS ด้านการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือดได้ต่ำ แต่ยังออกฤทธิ์ได้ต่อเกล็ดเลือดหนูขาวที่ได้รับสารหนูในน้ำดื่ม เมื่อป้อนสารสกัดน้ำในขนาดที่สูงหรือในระยะเวลาที่นานกว่าที่ใช้ในการรักษาอาการไข้หวัด พบว่าการเกาะกลุ่มและการหลั่งสาร serotonin จากเกล็ดเลือดเมื่อกระตุ้นด้วย thrombin ปริมาณต่ำ ลดลงในหนูขาวปกติ และลดลงบางส่วนในหนูขาวที่มีการทำงานของเกล็ดเลือดเพิ่มขึ้นจากการได้รับสารหนูในน้ำดื่ม

ผลการศึกษาดังกล่าวชี้ให้เห็นว่า สารสกัดน้ำหรือสารสกัดบริสุทธิ์จากฟ้าทะลายโจรอาจมีศักยภาพในการนำไปใช้รักษาหรือป้องกันการเกิดความผิดปกติของระบบหัวใจและหลอดเลือดที่เกิดจากการได้รับสารหนู อย่างไรก็ตามควรใช้สารสกัดฟ้าทะลายโจรอย่างระมัดระวังในผู้ที่มิภาวะเลือดออกง่ายหรือในผู้ที่ใช้ยาที่มีฤทธิ์ต้านเกล็ดเลือด

EFFECT OF *ANDROGRAPHIS PANICULATA* (BURM. F.) NEES. ON ARSENIC-INDUCED CARDIOVASCULAR DISORDERS

PIENGPEN THISODA 4336785 SCTX/D

Ph.D. (TOXICOLOGY)

THESIS ADVISORS: JUTAMAAD SATAYAVIVAD, Ph.D.(PHARMACOLOGY), CHAITIP WANICHANON, Ph.D.(ANATOMY), PAWINEE PIYACHATURAWAT, Ph.D.(PHYSIOLOGY), ORAPIN WONGSAWATKUL, Ph.D.(PHARMACOLOGY), KRONGTONG YOOVATHAWORN, Ph.D.(PHARMACOLOGY)

ABSTRACT

Exposure to arsenic in drinking water is associated with cancer, and noncarcinogenic effects including cardiovascular diseases. The present study investigated the effect of subchronic exposure to sodium arsenite via drinking water on vascular and platelet responses and treatment with *Andrographis paniculata* (AP). Concentration-dependent accumulation of arsenic in blood, an adrenal gland, and the pancreas, with no significant morphological change of aortic vasculature was demonstrated. Descending aortic rings isolated from rats exposed to 50 ppm arsenite for 4 weeks showed a slight hyperresponsiveness to norepinephrine and hyporesponsiveness to acetylcholine, while their responses in opposite direction were demonstrated following 13-week exposure. Arsenic-induced platelet hyperaggregation to thrombin was significantly demonstrated after exposure to 1 ppm arsenite for 4 weeks.

Among three major diterpenoids isolated from AP, 14-deoxy-11,12-didehydro-andrographolide (AP₃) showed more potent antiplatelet activity than andrographolide (AP₁) while neoandrographolide (AP₄) has no effect *in vitro*. The antiaggregation exhibited time- and concentration-dependent manner and accompanied by the platelet serotonin release. The inhibition of extracellular signal regulated kinase1/2 (ERK1/2) phosphorylation may contribute to antiplatelet activity of these compounds. The standardized aqueous extract of old storage plant with high AP₃ content (CRI) showed less antiplatelet activity than that of freshly harvested plant with lower AP₃ content (KS). HPLC fingerprint indicated that KS contained more amounts of compounds other than AP₁ and AP₃, which may contribute to high antiplatelet activity. AP₁, AP₃ and KS showed less potent inhibition on arsenite-treated platelets *in vitro*; however, they effectively inhibited aggregation of platelets isolated from arsenic-treated animals. Oral administration of the extract at higher doses or for longer duration than that prescribed for the common cold could inhibit platelet aggregation and serotonin release in response to low dose thrombin in normal rats and partially attenuate those in arsenic-treated rats.

These findings suggest the potential use of this plant extract or its pure compounds as therapeutic or preventive substances for cardiovascular disorders associated with arsenic exposure. However, this plant should be used with caution in individuals with bleeding disorders or simultaneously with antiplatelet drugs.

KEY WORDS : ARSENIC/ SUBCHRONIC TOXICITY/ CARDIOVASCULAR DISORDERS/ PLATELETS/ *ANDROGRAPHIS PANICULATA*

167 pp. ISBN 974-04-7787-9