

การเปรียบเทียบผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ  
เรียบกระเพาะอาหารหนูขาวและผลของ CU 763-16-04 ต่อหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่  
แยกจากกาย

นางสาว คณิตา ยิ้มศรีใส



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาเภสัชวิทยา ภาควิชาเภสัชวิทยา

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2542

ISBN 974 - 333 - 894 - 2

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A COMPARATIVE EFFECTS OF CU 763-16-04 AND CU 763-15-13 ON THE  
SMOOTH MUSCLE CONTRACTION OF ISOLATED RAT STOMACH AND EFFECTS  
OF CU 763-16-04 ON ISOLATED RABBIT AORTA



Miss Kanita Yemsresri

สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Faculty of Pharmacy

Chulalongkorn University

Academic Year 1999

ISBN 974 – 333 – 894 - 2

หัวข้อวิทยานิพนธ์ การเปรียบเทียบผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวและผลของ CU 763-16-04 ต่อหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่แยกจากกาย

โดย นางสาวคณิดา ยิ้มศรีใส

ภาควิชา เภสัชวิทยา

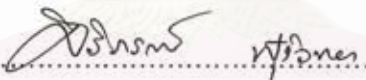
อาจารย์ที่ปรึกษา รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ

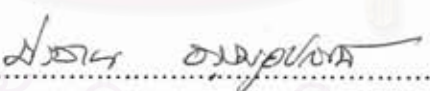
อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช


คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้วิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต

  
..... คณบดีคณะเภสัชศาสตร์  
( รองศาสตราจารย์ ดร. สุนิพนธ์ ภูมิมางกูร )

คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์

  
..... ประธานกรรมการ  
( รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พุ่งวิทยา )

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษา  
( รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ )

  
..... อาจารย์ที่ปรึกษาร่วม  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช )

  
..... กรรมการ  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ วิทยา จันทนุสตร )

คณิตา ยิ้มศรีใส : การเปรียบเทียบผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว และผลของ CU 763-16-04 ต่อหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่แยกจากกาย ( A COMPARATIVE EFFECTS OF CU 763-16-04 AND CU 763-15-13 ON THE SMOOTH MUSCLE CONTRACTION OF ISOLATED RAT STOMACH AND EFFECTS OF CU 763-16-04 ON ISOLATED RABBIT AORTA.) อ. ที่ปรึกษา : รศ. ดร. ประสาน ธรรมอุปกรณ อ. ที่ปรึกษาร่วม : ผศ. ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช : 162 หน้า ISBN 974 – 333 – 894 – 2

การศึกษาฤทธิ์ของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ซึ่งมีโครงสร้างหลักเป็น acylamino pyridine และมีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ synthetic K<sup>+</sup>-channel opener ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย หลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำอสุจิหนูขาวที่แยกจากกาย พบว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้เหมือนกัน เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT , Ach , CaCl<sub>2</sub> และ BaCl<sub>2</sub> ในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing และ TEA แต่มีความแรงน้อยกว่า papaverine นอกจากนี้ CU 763-16-04 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ในสารละลาย Ca<sup>2+</sup>-free Krebs buffer เมื่อกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบด้วย 5-HT พบว่า CU 763-16-04 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำอสุจิหนูขาวได้ ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับ CU 763-15-13 แต่เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบด้วย NE พบว่า CU 763-16-04 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวได้ ซึ่งแตกต่างจาก CU 763-15-13 จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ออกฤทธิ์ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่ถูกกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ แบบไม่จำเพาะเจาะจง ซึ่งกลไกที่อาจเป็นไปได้ คือ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ โดยอาจมีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ หรืออาจรบกวนการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ ซึ่งคาดว่าเกิดผ่านการเปิดของ K<sup>+</sup> channel

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา..... เกษัชวิทยา  
สาขาวิชา..... เกษัชวิทยา  
ปีการศึกษา..... 2542

ลายมือชื่อนิสิต..... *คณิตา ยิ้มศรีใส*  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *ประสาน ธรรมอุปกรณ*  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *ค. ชำนาญ*



KANITA YEMSRESRI : A COMPARATIVE EFFECTS OF CU 763-16-04 AND CU 763-15-13 ON THE SMOOTH MUSCLE CONTRACTION OF ISOLATED RAT STOMACH AND EFFECTS OF CU 763-16-04 ON ISOLATED RABBIT AORTA. THESIS ADVISER : ASSO. PROF. PRASAN DHUMMA-UPAKORN , Ph.D. THESIS CO-ADVISOR : ASSIST. PROF. CHAMNAN PATARAPANICH , Ph.D. 162 pp. ISBN 974 – 333 – 894 - 2

The effects of CU 763-16-04 and CU 763-15-13 , of which main structure was acylamino pyridine and structure ally related to some synthetic  $K^+$  -channel opener , on the smooth muscle contraction of isolated rat stomach , rabbit aorta , rat aorta and vasdeferens had been studied. CU 763-16-04 as well as CU 763-15-13 reduced the smooth muscle contractions of rat stomach, which induced by 5-HT , Ach ,  $CaCl_2$  และ  $BaCl_2$  in high potassium depolarizing solution and TEA ; but less potent than papaverine. Pre-incubation with CU 763-16-04 reduced the smooth muscle contractions of rat stomach which induced by 5-HT in  $Ca^{2+}$ -free Krebs buffer. CU 763-16-04 as well as CU 763-15-13 reduced the smooth muscle contractions of rat aorta and vasdeferens , but CU 763-16-04 increased the smooth muscle contractions of rabbit aorta induced by 5-HT. CU 763-16-04 reduced the smooth muscle contractions of rat vasdeferens , of which different from CU 763-15-13 induced by NE. These results suggested that CU 763-16-04 and CU 763-15-13 produced non – specific relaxing effect on isolated smooth muscle. The mechanism of action of CU 763-16-04 and CU 763-15-13 may interfere with the release of intracellular calcium from SR and calcium movement through calcium channel , probably by opening  $K^+$  -channel.

## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา.....เภสัชวิทยา.....ลายมือชื่อนิสิต.....*อรุณ อ.ร.*  
สาขาวิชา.....เภสัชวิทยา.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....*พ.ดร.พรพรรณ*  
ปีการศึกษา.....2542.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม.....*ก.อ.*



## กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอุปกกรณ์ อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ ที่กรุณาให้คำปรึกษา คำแนะนำตลอดจนความช่วยเหลือทำให้วิทยานิพนธ์นี้สำเร็จลุล่วงไปด้วยดี

ขอขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ ศิริภรณ์ พุ่งวิทยา หัวหน้าภาคเภสัชวิทยา ที่กรุณาอำนวยความสะดวกเกี่ยวกับสถานที่ , อุปกรณ์ และเครื่องมือที่ใช้ในการวิจัย และกรุณาเป็นประธานการสอบวิทยานิพนธ์

ขอขอบพระคุณ ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. ชำนาญ ภัทรพานิช ที่กรุณาให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ที่ใช้ในการวิจัยนี้

ขอขอบพระคุณคณาจารย์ทุกท่านทั้งในภาคและนอกภาควิชาเภสัชวิทยา ที่ได้ให้ความรู้ตลอดการศึกษาในระดับมหาบัณฑิต

ขอขอบพระคุณบิดาและมารดาของข้าพเจ้าที่ให้อำนาจใจในการทำวิจัยจนสำเร็จไปด้วยดี และขอขอบคุณทุกท่านที่ได้มีส่วนช่วยเหลือในความสำเร็จของวิทยานิพนธ์ฉบับนี้

ขอขอบพระคุณบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัยที่กรุณาให้ทุนอุดหนุนการทำวิทยานิพนธ์นี้

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

คณิตา ยิ้มศรีใส

สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย.....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ.....	จ
กิตติกรรมประกาศ.....	ฉ
สารบัญ.....	ช
สารบัญตาราง.....	ฎ
สารบัญรูปภาพ.....	ท
คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ.....	น
บทที่ 1 บทนำ.....	
- บทนำ.....	1
- วัตถุประสงค์ของการวิจัย.....	16
- ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับการวิจัย.....	16
บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย	
- สัตว์ทดลอง เครื่องมือ และสารเคมี.....	17
- วิธีดำเนินการวิจัย	
1. การเตรียมกล้ามเนื้อเรียบ.....	19
2. การทดลอง.....	23
- การวิเคราะห์ข้อมูล.....	32
บทที่ 3 ผลการทดลอง	
1. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว.....	34
1.1. ผลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT.....	34
1.2. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อ เรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT	34
1.3. ผลของ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนู ขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT.....	39



## สารบัญ ( ต่อ )

	หน้า
1.4. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ กระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน Ach.....	45
1.5. ผลของ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน Ach.....	50
1.6. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ กระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{CaCl}_2$ ในสาร ละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing.....	50
1.7. ผลของ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing.....	65
1.8. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ กระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{BaCl}_2$ ในสาร ละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing.....	65
1.9. ผลของ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing.....	69
1.10. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ กระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน TEA.....	75
1.11. ผลของ minoxidil ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน TEA.....	81
1.12. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อ กระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer.....	81
1.13. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อ กระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer.....	81



## สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
1.14. ผลของ histamine ต่อการกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว.....	87
2. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย.....	87
2.1. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้น การหดตัวด้วยสารมาตรฐาน NE.....	87
2.2. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้น การหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT .....	87
3. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว.....	92
3.1. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้น การหดตัวด้วยสารมาตรฐาน NE.....	92
3.2. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้น การหดตัวด้วยสารมาตรฐาน TEA.....	92
4. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำอสุจิหนูขาว.....	97
4.1. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน NE.....	97
4.2. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT.....	103
4.3. ผลของ TEA ต่อการกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำอสุจิหนูขาว.....	103
บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง	
- การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย 5HT.....	108
- การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย NE.....	110
- การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย Ach.....	111
- การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย Histamine.....	112
- การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing.....	112

สารบัญ (ต่อ)

	หน้า
- การหัตถ์ของกล้ำมเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย BaCl <sub>2</sub> .....	113
- การหัตถ์ของกล้ำมเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย TEA.....	114
- สรุปผลการทดลองและข้อเสนอนะ.....	115
รายการอ้างอิง.....	118
ภาคผนวก.....	128
ภาคผนวก ก.....	129
ภาคผนวก ข.....	130
ประวัติผู้เขียน.....	162



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญตาราง

ตารางที่	หน้า
1. แสดงค่า $pD_2'$ ของ CU 763-15-13 , CU 763-16-04 และ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT.....	40
2. แสดงผลของ CU 763-10-01 , CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT , ACh , CaCl <sub>2</sub> และ BaCl <sub>2</sub> ในสารละลาย high K <sup>+</sup> depolarizing , TEA , histamine , NE , 5-HT และ BaCl <sub>2</sub> ในสารละลาย calcium – free Krebs buffer.....	116
3. แสดงส่วนประกอบของน้ำยาหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อ Tyrode ' solution และ high K <sup>+</sup> depolarizing solution ( กรัม / ลิตร).....	128
4. แสดงส่วนประกอบของน้ำยาหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อ Krebs – Henseleit solution , Krebs bicarbonate buffer และ calcium free – Krebs buffer.....	129
5. แสดงข้อมูลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT.....	131
6. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT.....	132
7. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT.....	133
8. แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT.....	134
9. แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT.....	135
10. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย ACh.....	136
11. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย ACh.....	137
12. แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย Ach.....	138



## สารบัญตาราง ( ต่อ )

ตารางที่	หน้า
13. แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย Ach.....	139
14. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	140
15. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	141
16. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-7}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	142
17. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-8}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	143
18. แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	144
19. แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-6}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	145
20. แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	146
21. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	147
22. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	148
23. แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	149
24. แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing	150
25. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 , CU 763-15-13 และ minoxidil ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย TEA.....	151



## สารบัญตาราง (ต่อ)

ตารางที่	หน้า
26. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ กระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT และ $BaCl_2$ ในสารละลาย Calcium free Krebs buffer.....	152
27. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นด้วย NE.....	154
28. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT.....	155
29. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ หลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย NE.....	157
30. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหด ตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย TEA.....	158
31. แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ท่อน้ำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย NE และ 5-HT.....	160

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## สารบัญรูปภาพ

รูปภาพที่	หน้า
1. แสดงสูตรโครงสร้างของ CU 763-10-01 , CU 763-15-13 และ CU 763-16-04	1
2. แสดงการเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากภายนอกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ และการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์.....	5
3. กลไกการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์.....	9
4. แสดง calcium compartment ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ.....	10
5. กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ.....	12
6. กลไกในการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ.....	13
7. กลไกชักนำให้กล้ามเนื้อเรียบเพิ่มความไวต่อแคลเซียม.....	15
8. แสดงชุดเครื่องมือที่ใช้ศึกษาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบต่าง ๆ ที่แยกจากกาย ( isolate organ ).....	18
9. แสดงวิธีการเตรียมกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว( rat stomach ).....	21
10.แสดงวิธีการเตรียมกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย ( rabbit aorta ) และหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว ( rat aorta ).....	22
11. แสดงวิธีการเตรียมกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว( rat vasdeferens ).....	24
12. แสดงผลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( A=10 <sup>-9</sup> , B=10 <sup>-8</sup> , C=10 <sup>-7</sup> , D=10 <sup>-6</sup> , E=10 <sup>-5</sup> , และ F=10 <sup>-4</sup> โมลาร์ ( M ) ).....	35
13. กราฟแสดงผลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( n=6 ).....	36
14. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( 5×10 <sup>-5</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( A=10 <sup>-9</sup> , B=10 <sup>-8</sup> , C=10 <sup>-7</sup> , D=10 <sup>-6</sup> , E=10 <sup>-5</sup> , และ F=10 <sup>-4</sup> โมลาร์ ( M ) )	37
15. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( 5×10 <sup>-5</sup> และ 5×10 <sup>-6</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( n=6 ).....	38
16. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( 5×10 <sup>-6</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น	

## สารบัญรูปภาพ ( ต่อ )

รูปภาพที่	หน้า
( $A=10^{-9}$ , $B=10^{-8}$ , $C=10^{-7}$ , $D=10^{-6}$ , $E=10^{-5}$ , และ $F=10^{-4}$ โมลาร์ ( M ) )	41
17. แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-9}$ , $B=10^{-8}$ , $C=10^{-7}$ , $D=10^{-6}$ , $E=10^{-5}$ , และ $F=10^{-4}$ โมลาร์ ( M ) )	42
18. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) และ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $n=6$ ).....	43
19. แสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-9}$ , $B=10^{-8}$ , $C=10^{-7}$ , $D=10^{-6}$ , $E=10^{-5}$ , และ $F=10^{-4}$ โมลาร์ ( M ) )	44
20. กราฟแสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $n=6$ ).....	46
21. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-8}$ , $B=10^{-7}$ , $C=10^{-6}$ , $D=10^{-5}$ , $E=10^{-4}$ , $F=10^{-3}$ และ $G=10^{-2}$ โมลาร์ ( M ) ).....	47
22. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 { $5 \times 10^{-5}$ ( $n=6$ ) และ $5 \times 10^{-6}$ ( $n=8$ ) โมลาร์ ( M ) } ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้น.....	48
23. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-8}$ , $B=10^{-7}$ , $C=10^{-6}$ , $D=10^{-5}$ , $E=10^{-4}$ , $F=10^{-3}$ และ $G=10^{-2}$ โมลาร์ ( M ) ).....	49
24. แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้น	



## สารบัญรูปภาพ ( ต่อ )

รูปภาพที่	หน้า
( A=10 <sup>-6</sup> , B=10 <sup>-7</sup> , C=10 <sup>-6</sup> , D=10 <sup>-5</sup> , E=10 <sup>-4</sup> , F=10 <sup>-3</sup> และ G=10 <sup>-2</sup> โมลาร์ ( M ) ).....	51
25. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( 5×10 <sup>-5</sup> M ) และ CU 763-15-13 ( 5×10 <sup>-5</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (n=6).....	52
26. แสดงผลของ papaverine ( 5×10 <sup>-5</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( A=10 <sup>-8</sup> , B=10 <sup>-7</sup> , C=10 <sup>-6</sup> , D=10 <sup>-5</sup> , E=10 <sup>-4</sup> , F=10 <sup>-3</sup> และ G=10 <sup>-2</sup> โมลาร์ ( M ) ).....	53
27. กราฟแสดงผลของ papaverine ( 5×10 <sup>-5</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (n=6).....	54
28. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( 5×10 <sup>-5</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย CaCl <sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( A=3×10 <sup>-5</sup> , B=10 <sup>-4</sup> , C=3×10 <sup>-4</sup> , D=10 <sup>-3</sup> , E=3×10 <sup>-3</sup> และ F=10 <sup>-2</sup> โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high K <sup>+</sup> depolarizing .....	56
29. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 { 5×10 <sup>-5</sup> (n=6) , 5×10 <sup>-6</sup> (n=8) , 5×10 <sup>-7</sup> (n=6) และ 5×10 <sup>-8</sup> (n=6) โมลาร์ ( M ) } ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย CaCl <sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high K <sup>+</sup> depolarizing .....	57
30. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( 5×10 <sup>-6</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย CaCl <sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( A=3×10 <sup>-5</sup> , B=10 <sup>-4</sup> , C=3×10 <sup>-4</sup> , D=10 <sup>-3</sup> , E=3×10 <sup>-3</sup> และ F=10 <sup>-2</sup> โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high K <sup>+</sup> depolarizing .....	58
31. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( 5×10 <sup>-7</sup> M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย CaCl <sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้น	



สารบัญรูปภาพ ( ต่อ )

รูปภาพที่	หน้า
( $A=3 \times 10^{-5}$ , $B=10^{-4}$ , $C=3 \times 10^{-4}$ , $D=10^{-3}$ , $E=3 \times 10^{-3}$ และ $F=10^{-2}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	59
32. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-8}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $CaCl_2$ แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-5}$ , $B=10^{-4}$ , $C=3 \times 10^{-4}$ , $D=10^{-3}$ , $E=3 \times 10^{-3}$ และ $F=10^{-2}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	61
33. แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $CaCl_2$ แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-5}$ , $B=10^{-4}$ , $C=3 \times 10^{-4}$ , $D=10^{-3}$ , $E=3 \times 10^{-3}$ และ $F=10^{-2}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	62
34. กราฟแสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ และ $5 \times 10^{-6}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $CaCl_2$ แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high $K^+$ depolarizing ( $n=6$ ) .....	63
35. แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-6}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $CaCl_2$ แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-5}$ , $B=10^{-4}$ , $C=3 \times 10^{-4}$ , $D=10^{-3}$ , $E=3 \times 10^{-3}$ และ $F=10^{-2}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	64
36. แสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $CaCl_2$ แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-5}$ , $B=10^{-4}$ , $C=3 \times 10^{-4}$ , $D=10^{-3}$ , $E=3 \times 10^{-3}$ และ $F=10^{-2}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	66
37. กราฟแสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $CaCl_2$ แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high $K^+$ depolarizing ( $n=6$ ) .....	67
38. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $BaCl_2$ แบบสะสมขนาดความเข้มข้น	

## สารบัญรูปภาพ ( ต่อ )

รูปภาพที่	หน้า
( $A=10^{-5}$ , $B=3 \times 10^{-5}$ , $C=10^{-4}$ , $D=3 \times 10^{-4}$ และ $E=10^{-3}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	68
39. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ และ $5 \times 10^{-6}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $BaCl_2$ แบบผสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high $K^+$ depolarizing ( $n=6$ ).....	70
40. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $BaCl_2$ แบบผสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-5}$ , $B=3 \times 10^{-5}$ , $C=10^{-4}$ , $D=3 \times 10^{-4}$ และ $E=10^{-3}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	71
41. แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $BaCl_2$ แบบผสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-5}$ , $B=3 \times 10^{-5}$ , $C=10^{-4}$ , $D=3 \times 10^{-4}$ และ $E=10^{-3}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	72
42. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) และ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $BaCl_2$ แบบผสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high $K^+$ depolarizing ( $n=6$ ) .....	73
43. แสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $BaCl_2$ แบบผสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-5}$ , $B=3 \times 10^{-5}$ , $C=10^{-4}$ , $D=3 \times 10^{-4}$ และ $E=10^{-3}$ โมลาร์ ( M ) ) ในสารละลาย high $K^+$ depolarizing .....	74
44. กราฟแสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย $BaCl_2$ แบบผสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high $K^+$ depolarizing ( $n=6$ ) .....	76
45. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 m M ).....	77



สารบัญรูปภาพ ( ต่อ )

รูปภาพที่	หน้า
46. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 mM ) ( n=6 )...	78
47. แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 mM ) .....	79
48. กราฟแสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 mM ) ( n=6 )...	80
49. แสดงผลของ minoxidil ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 mM ).....	82
50. กราฟแสดงผลของ minoxidil ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 mM ) ( n=6 ).....	83
51. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$ M) ในสารละลาย calcium – free Krebs buffer.....	84
52. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$ M) ในสารละลาย calcium – free Krebs buffer ( n=6 ) .....	85
53. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl <sub>2</sub> ในสารละลาย calcium – free Krebs buffer.....	86
54. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl <sub>2</sub> ในสารละลาย calcium – free Krebs buffer ( n=6 ).....	88
55. แสดงผลของ histamine แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( A= $3 \times 10^{-5}$ , B= $10^{-5}$ , C= $3 \times 10^{-5}$ , D= $10^{-4}$ , E= $3 \times 10^{-4}$ และ F= $10^{-3}$ โมลาร์ ( M ) ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว.....	89
56. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอด	

สารบัญรูปภาพ ( ต่อ )

รูปภาพที่	หน้า
เลือดแดงใหญ่กระต่ายที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-5}$ M ) ...	90
57. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$ M ) ( n=6 ) .....	91
58. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-5}$ M ) .....	93
59. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$ M ) ( n=6 ) .....	94
60. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$ M ) .....	95
61. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$ M ) ( n=6 ) .....	96
62. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 m M ) .....	98
63. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 m M ) ( n=6 ) ...	99
64. แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 m M ) .....	100
65. กราฟแสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ( 3 m M ) ( n=6 ) .....	101
66. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$ M ) .....	102



## สารบัญรูปภาพ ( ต่อ )

รูปภาพที่	หน้า
67. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ท่อน้ำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$ M) (n=6) .....	104
68. แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำ อสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$ M) .....	105
69. กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$ M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ท่อน้ำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$ M) (n=6) .....	106
70. แสดงผลของ TEA แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-3}$ และ $B=10^{-2}$ ไมลาร์ ( M )) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำอสุจิหนูขาว หลังจากนั้นกระตุ้นการหด ตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$ M) .....	107

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## คำอธิบายสัญลักษณ์และคำย่อ

AC	adenylyl cyclase
Ach	acetylcholine
AP	action potential
ATP	adrenosine 5 - triphosphate
Ba <sup>2+</sup>	barium ion
BaCl <sub>2</sub>	barium chloride
Ca	calcium
Ca <sup>2+</sup>	calcium ion
CaM	calcium - calmodulin complex
CaMK II	calmodulin - kinase II
cAMP	cyclic adenosine - 3, 5 monophosphate
cGMP	cyclic guanosine 3, 5 monophosphate
CICR	calcium - induced calcium release
Cl <sup>-</sup>	chloride ion
CRAC	calcium release activated calcium channel
DAG	diacylglycerol
DMSO	dimethylsulfoxide
ED <sub>50</sub>	median effective dose
GABA	gamma aminobutyric acid
GAD	glutamic acid decarboxylase
5-HT	5-hydroxytryptamine
IICR	inositol triphosphate - induced calcium release
IP <sub>3</sub>	inositol 1, 4, 5 - triphosphate
K <sup>+</sup>	potassium ion
K <sub>ATP</sub>	ATP - regulated K <sup>+</sup> channel
K <sub>Ca</sub>	Ca <sup>2+</sup> - activated K <sup>+</sup> channel
KCl	potassium chloride
M	molar

MES	maximal electroshock seizure
MLC	myosin light chain
MLCK	myosin light chain kinase
mM	milimolar
mm	millimeter
Na <sup>+</sup>	sodium ion
NE	norepinephine
PIP <sub>2</sub>	phosphatidylinositol – 4, 5 bisphosphate
PKC	protein kinase C
PLC	phospholipase C
PPase	MLC phosphatase
ROC	receptor – operated calcium channel
S.E.	standard error of mean
SR	sarcoplasmic reticulum
TEA	tetraethylammonium
VOC	voltage – operated calcium channel
μl	microlite

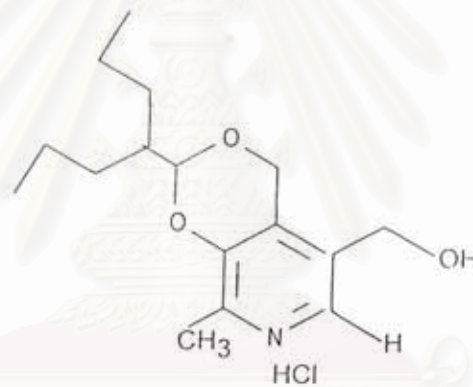
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





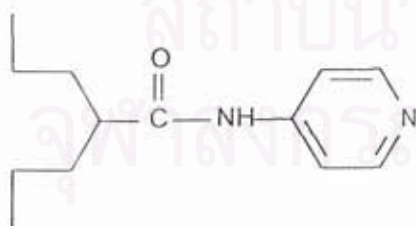
บทที่ 1  
บทนำ

สารต้นแบบ CU 763-10-01 ได้พัฒนาขึ้นโดย ชำนาญ ภัทรพานิช และเฉลิมเกียรติ สงคราม ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ( เฉลิมเกียรติ , 2539 ) โดยได้จากการรวมสูตรโครงสร้างของ 2-propylpentanal acetal ซึ่งเป็น prodrug ของ valproic acid เข้ากับ pyridoxine หรือ vitamin B<sub>6</sub> มีสูตรโครงสร้างดังรูปที่ 1 วัตถุประสงค์เพื่อให้ออกฤทธิ์เป็นยาด้านชัก เนื่องจาก pyridoxal phosphate เป็น cofactor ของ glutamic acid decarboxylase ( GAD ) ซึ่งเป็น enzyme หนึ่งในขบวนการสร้าง GABA ( inhibitory neurotransmitter ) การรวมสูตรโครงสร้างของ 2-propylpentanal acetal เข้ากับ pyridoxine เพื่อให้ได้อนุพันธ์ตัวใหม่ ที่คาดว่าจะมีประสิทธิภาพในการด้านชักสูง



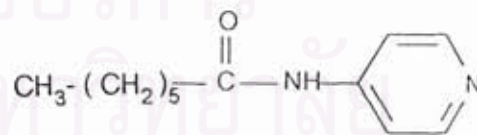
CU 763-10-01

MW = 315.85



CU 763-15-13

MW = 200



CU 763-16-04

MW = 206

รูปที่ 1 แสดงสูตรโครงสร้างของ CU 763-10-01 , CU 763-15-13 และ CU 763-16-04

จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นในหนูถีบจักร พบว่า CU 763-10-01 ออกฤทธิ์ด้านชักที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยไฟฟ้า ( Maximal Electroshock Seizure , MES ) โดยขนาดยาที่ป้องกันการชักได้ร้อยละ 50 ( median effective dose : ED<sub>50</sub> ) เท่ากับ 100 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งมีประสิทธิภาพมากกว่า valproic acid ( ED<sub>50</sub> = 320 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ) ซึ่งตามขนาดที่ให้ผลในการต้านชักไม่มีผลต่อระบบประสาท การศึกษาค้นคว้าด้านพิษวิทยาของสารต่อการทำงานของระบบประสาทโดยวิธี Rotorod test พบว่า ขนาดที่มีผลต่อการทำงานของระบบประสาทที่ทำให้กล้ามเนื้อเสียไปร้อยละ 50 ( median neurotoxic dose , TD<sub>50</sub> ) เท่ากับ 310 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ซึ่งสูงกว่าของ valproic acid ( TD<sub>50</sub> = 430 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม ) ( มยุรี และทิพย์สุขน , 2538 )

จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU 763-10-01 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กกระต่าย ( rabbit duodenum ) หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย ( rabbit aorta ) และกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว ( rat vasdeferens ) โดยอุรารัตน์ , 2539 พบว่า CU 763-10-01 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบลำไส้เล็กกระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach  $1 \times 10^{-7}$  M , 5-HT  $1 \times 10^{-6}$  M , KCl 50 mM และ BaCl<sub>2</sub> 1 mM และลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย KCl 50 mM แต่เพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT  $1 \times 10^{-6}$  M นอกจากนี้ CU 763-10-01 ยังลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE  $1 \times 10^{-6}$  M , KCl 50 mM และ BaCl<sub>2</sub> 1 mM การแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU 763-10-01 ไม่เหมือนฤทธิ์ของ sodium valproate และ pyridoxine และจากการศึกษาต่อมาโดยสุนิสา , 2540 พบว่า CU 763-10-01 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิและหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้ เมื่อกระตุ้นด้วย NE แต่ไม่สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ ซึ่งจะเห็นได้ว่าฤทธิ์ของ CU 763-10-01 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย ท่อนำอสุจิและหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว มีความแตกต่างกันเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE

ผลการศึกษาด้านอื่น ๆ โดยสุธาทิพ , 2539 พบว่า CU 763-10-01 มีผลต่อหน้าที่ทางชีวพลังงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว โดยมีฤทธิ์ยับยั้งการหายใจของไมโทคอนเดรียและมีผลยับยั้งการส่งผ่านอิเล็กตรอนในลูกโซ่หายใจที่ complex I



จากการที่ CU 763-10-01 มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายประการทำให้มีการสังเคราะห์อนุพันธ์ของวัลไพโรอิกแอซิดขึ้นมาจำนวนหนึ่งในจำนวนนี้มี CU 763-15-13 รวมอยู่ด้วย CU 763-15-13 แสดงดังรูปที่ 1 สังเคราะห์โดยนางสาวลือลักษณ์ ล้อมลิ้ม ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

การศึกษาผลของ CU 763-15-13 เปรียบเทียบกับ papaverine โดยกุลยา , 2541 พบว่า CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวของลำไส้เล็กกระต่ายเมื่อเกิด spontaneous contraction และเมื่อกระตุ้นด้วย Ach, BaCl<sub>2</sub> และ KCl นอกจากนี้ยังลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE, 5-HT, BaCl<sub>2</sub> และ KCl ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ให้ผลเช่นเดียวกับ papaverine สำหรับผลต่อท่อนำอสุจิหนูขาวและหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวได้เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT, KCl และ BaCl<sub>2</sub> แต่ไม่มีผลลดการหดตัวที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย NE และ KCl ส่วนในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarize เมื่อกระตุ้นด้วย CaCl<sub>2</sub> แบบสะสมขนาด CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้เช่นเดียวกับ papaverine นอกจากนี้ยังพบว่า CU 763-15-13 มีผลต่อไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการหายใจที่ complex I และยังกระตุ้นการเกิด lipid peroxidation ด้วย ( อุ่นเรือน , 2541 )

เนื่องจากมีรายงานว่า CU 763-15-13 ซึ่งเป็นอนุพันธ์ของวัลไพโรอิกแอซิด มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบ จึงเป็นแนวทางในการสังเคราะห์สารใหม่ที่มีสูตรโครงสร้างใกล้เคียงกับ CU 763-15-13 โดยนางสาวเทัญพิมล ผลทรัพย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย เพื่อนำไปศึกษาคุณสมบัติการคลายกล้ามเนื้อเรียบต่อไป โดยใช้โครงสร้างหลักเป็น acylamino pyridine มีการเปลี่ยนแปลงที่ alkyl chain ได้เป็น CU 763-16-04 แสดงดังรูปที่ 1

จากการทำ pilot study โดยนางสาวอุ่นเรือน แก้วพินิจ พบว่า CU 763-16-04 มีผลต่อหน้าที่ทางชีวพลังงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว โดยออกฤทธิ์ยับยั้ง oxidative phosphorylation จึงได้มีการนำ CU 763-16-04 มาทดสอบเบื้องต้นต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT และ CaCl<sub>2</sub> ในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing พบว่า CU 763-16-04 สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้ นอกจากนี้ยังพบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น 5×10<sup>-5</sup> M ไม่สามารถลดการหดตัวของหลอดลมหนูตะเภา ( guinea - pig ) เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย histamine และ Ach ขนาดความเข้มข้น 2×10<sup>-5</sup> M



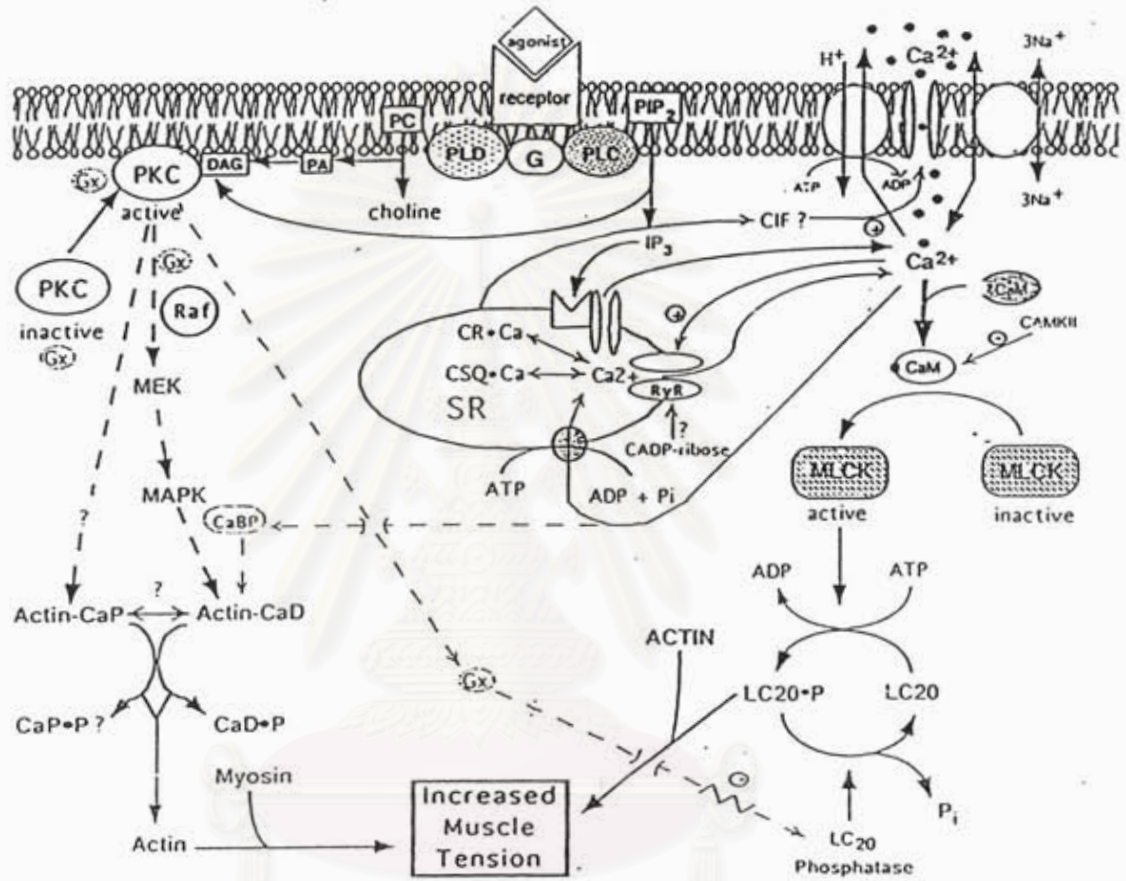
จากการทดสอบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเบื้องต้นของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในหลายอวัยวะดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ดังนั้นในการวิจัยครั้งนี้จะทำการศึกษาฤทธิ์ของสาร CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเพื่อดูฤทธิ์ antispasmodic และเพื่อให้เกิดความหลากหลายของอวัยวะที่นำมาทดสอบ เนื่องจากแต่ละอวัยวะเหล่านี้จะมีตัวรับ ( receptor ) ที่แตกต่างกัน ดังนั้นการใช้กล้ามเนื้อเรียบในหลายอวัยวะจะทำให้เราศึกษาตำแหน่งและกลไกการออกฤทธิ์ของสารเหล่านี้ได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังศึกษาฤทธิ์ของสาร CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเพื่อดูผล antiadrenergic ด้วย

การศึกษาฤทธิ์ของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 จะเปรียบเทียบความแรงกับ papaverine ซึ่งมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบชนิดไม่จำเพาะเจาะจงต่อตัวกระตุ้น ( non - specific smooth muscle relaxant ) ( Needeman , Corr และ Johnson ,1985 )

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบขึ้นอยู่กับระดับแคลเซียมภายในเซลล์และความไวในการตอบสนองของ contractile element ต่อแคลเซียม ในการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมรอบ ๆ เซลล์ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ เช่น การหลั่งสารสื่อประสาท ฮอร์โมน สารเหล่านี้จะไปจับกับตัวรับเฉพาะ ( receptor ) ซึ่ง couple อยู่กับ G protein ชนิดต่าง ๆ แล้วไปมีผลต่อ ion channel หรือเอนไซม์ต่าง ๆ เช่น phospholipase C ( PLC ) ซึ่งจะ hydrolysis phosphatidylinositol- 4,5 biphosphate (  $PIP_2$  ) ได้ inositol 1,4,5 - triphosphate (  $IP_3$  ) และ diacylglycerol หรือมีผลต่อเอนไซม์ adenylate cyclase ซึ่งจะเปลี่ยน adenosine 5- triphosphate ( ATP ) เป็น cyclic adenosine 3,5 monophosphate ( cAMP ) เป็นต้น ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ ( Karaki และคณะ , 1997 )

โดยปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ที่เพิ่มขึ้นระหว่างการหดตัวนั้น มาจาก 2 แหล่ง คือ ( Horowitz และคณะ , 1996 ) แสดงดังรูปที่ 2

1. แคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์โดยตรงผ่าน ion channel หรือแลกเปลี่ยนกับไอออนอื่น ( ion exchanger )



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 2 แสดงการเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากภายนอกผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ และการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ( Horowitz และคณะ , 1996 )

## 2. แคลเซียมที่ปลดปล่อยออกจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์

แคลเซียมจากภายนอกเคลื่อนที่ผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ มีกลไกที่เกี่ยวข้องต่าง ๆ ดังนี้ คือ ( Karaki และคณะ , 1997 )

### 1. แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง L-type calcium channel

ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบทั่ว ๆ ไปจะพบ calcium channel เป็นชนิด L-type ( long – lasting ) ( Vogalis และคณะ , 1991 ; Kuriyama และคณะ , 1995 ) T – type จะพบมากใน canine trachea ( Kotlikoff , 1988 ) L-type calcium channel จะถูกกระตุ้นโดยเกิด membrane depolarization และสามารถยับยั้งได้ด้วย calcium channel blocker ( Godfraid และคณะ , 1986 ) สารกระตุ้นตัวรับ ( agonist ) สามารถเปิด channel นี้ได้โดยกระตุ้น nonselective cation channel ทำให้เกิด membran depolarization มีผลให้แคลเซียมเคลื่อนที่ผ่านเข้าทาง L-type calcium channel หรือสารกระตุ้นตัวรับทำให้เกิดการปิดของ  $K^+$  channel และหรือไปกระตุ้นการเปิดของ  $Cl^-$  channel ( Pacaud และ Bolton , 1991 ) นอกจากนี้ยังพบว่า สารกระตุ้นตัวรับออกฤทธิ์โดย couple กับ G protein โดยตรงหรือโดยทางอ้อมแล้วส่งผลให้เกิดการเปิดของ L-type calcium channel แต่ไม่ทำให้เกิด membran depolarization ( Kamishima และคณะ , 1992 )

### 2. แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง nonselective cation channel และ calcium release activated calcium channel ( CRAC )

จากการศึกษาของ Benham และ Tsien , 1987 พบว่า ATP สามารถเปิด nonselective cation channel ทำให้แคลเซียมเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ ส่งผลให้แคลเซียมอิสระภายในเซลล์สูงขึ้น แคลเซียมที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ อย่างไรก็ตามพบว่า ATP ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบน้อยมาก อาจเป็นเพราะแคลเซียมที่เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์นี้จะเคลื่อนไปยัง noncontractile compartment ( Kitajima และคณะ , 1996 ) ซึ่ง verapamil สามารถลดปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพียงเล็กน้อยเท่านั้น ( Kitajima และคณะ , 1994 ) การเคลื่อน



ที่ของแคลเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์อีกทางหนึ่งซึ่งไม่สามารถยับยั้งได้ด้วย calcium channel blocker คือ CRAC

### 3. แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ทาง Sodium – Calcium ( $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ ) exchanger.

Raeymaekers และคณะ 1985 พบว่า การเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่ภายในเซลล์ หรือเคลื่อนที่ออกนอกเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของ swine stomach จะขึ้นอยู่กับปริมาณโซเดียม โดยการแลกเปลี่ยนของโซเดียมและแคลเซียมจะมีผลทำให้มีการเคลื่อนที่ของแคลเซียมเข้าสู่ภายในเซลล์ หรือถ้าภายในเซลล์มีปริมาณแคลเซียมมากเกินไปก็จะมีการขับแคลเซียมออกสู่นอกเซลล์ แต่การเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ทาง pathway นี้จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวเพียงเวลาสั้นๆ เท่านั้น เพราะเซลล์จะนำแคลเซียมเข้าสู่แหล่งเก็บภายในเซลล์

แคลเซียมที่ปลดปล่อยออกจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ( sarcoplasmic reticulum ) มีกลไกเกี่ยวข้อง คือ

#### 1. Calcium - induced calcium release ( CICR )

เกิดจากแคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่ผ่านเข้าในเซลล์ทาง L - type calcium channel แล้วกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ( Karaki และ Weiss , 1988 ; Zucchi และ Ronca - Testoni , 1997 ) CICR นี้สามารถกระตุ้นโดย caffeine , และยับยั้งได้ด้วย ryanodine. ( Ito และคณะ , 1986 )

#### 2 Inositol triphosphate – induced calcium release ( IICR )

เกิดจากการกระตุ้นตัวรับที่ couple อยู่กับ G protein แล้วไปมีผลต่อการทำงานของเอนไซม์ phospholipase C ( PLC ) ซึ่งจะ hydrolysis phosphatidylinositol - 4,5 bisphosphate (  $\text{PIP}_2$  ) ได้ 1,4,5 - triphosphatidylinositol และ diacylglycerol ซึ่ง  $\text{IP}_3$  ที่เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ( Mikoshiba , 1993 ; Karaki และคณะ , 1997 ) โดย IICR นี้จะถูกควบคุมจากแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ และถูกยับยั้งโดย heparin ( Komori และ Bolton , 1990 )

กลไกการเพิ่มของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบสามารถอธิบายได้ 2 กลไก ( Bolton , 1979 ; Van Breeman และคณะ , 1979 ) ในการนำแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ แสดงดังรูปที่ 3 คือ receptor-link และ voltage- dependent calcium channels โดย High  $K^+$  จะทำให้เกิด membrane depolarization ซึ่งทำให้เกิดการเปิดของ L - type calcium channel ( 1 ) และสามารถยับยั้งการเปิดของ L- type calcium channel โดย verapamil , nifedipine และ  $La^{3+}$  ส่วนตัวกระตุ้นตัวรับ ( agonist ) เมื่อจับกับ receptor จะทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมี ซึ่งจะไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บภายในเซลล์ ( Sarcoplasmic reticulum ) ไปยัง subplasmalemmal  $Ca^{2+}$  space ( noncontractile compartment ) ซึ่งจะควบคุม membrane  $Ca^{2+}$  dependent mechanism ( 2A ) นอกจากนี้แคลเซียมที่หลังจาก SR จะไปยัง cytoplasm ( contractile compartment ) ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ( 2B ) นอกจากนี้สารกระตุ้นตัวรับยังเพิ่มแคลเซียมภายในเซลล์โดยไปเปิด L-type calcium channel โดยตรง ( 3 ) หรือทำให้เกิด membrane depolarization และเกิดการเปิดของ L- type calcium channel ( 4 ) หรือทำให้เกิดการเปิดของ nonselective cation channel หรือยับยั้งการเปิดของ  $K^+$  channel หรือไปเปิด  $Cl^-$  channel ซึ่งการเปิดของ non - selective cation channel จะยอมให้  $Ca^{2+}$  ผ่านเข้าไปได้ ( 5 ) เมื่อ receptor ถูกกระตุ้นยังไม่มีผลเพิ่ม  $Ca^{2+}$  sensitivity ของ contractile element ด้วย ( 6 ) ส่วน High  $K^+$  ไม่มีผลในการเพิ่มความไวของ contractile element ต่อแคลเซียม

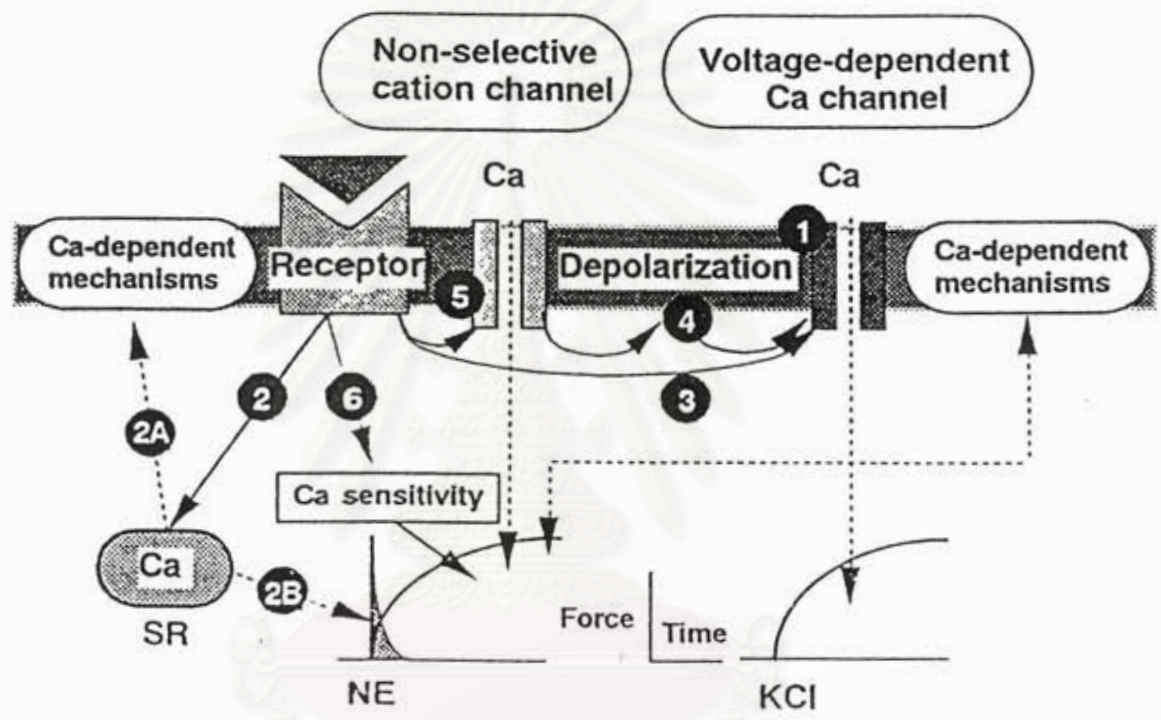
ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบจะประกอบด้วย 2  $Ca^{2+}$  compartment ซึ่งจะแยกออกจากกันด้วย diffusion barrier ( Abe และคณะ , 1995,1996 ) แสดงในรูปที่ 4 ได้แก่

#### 1. Contractile compartment

Contractile compartment จะบรรจุด้วย contractile elements เมื่อปริมาณแคลเซียมใน compartment นี้เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้น MLC kinase ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

#### 2. Noncontractile compartment

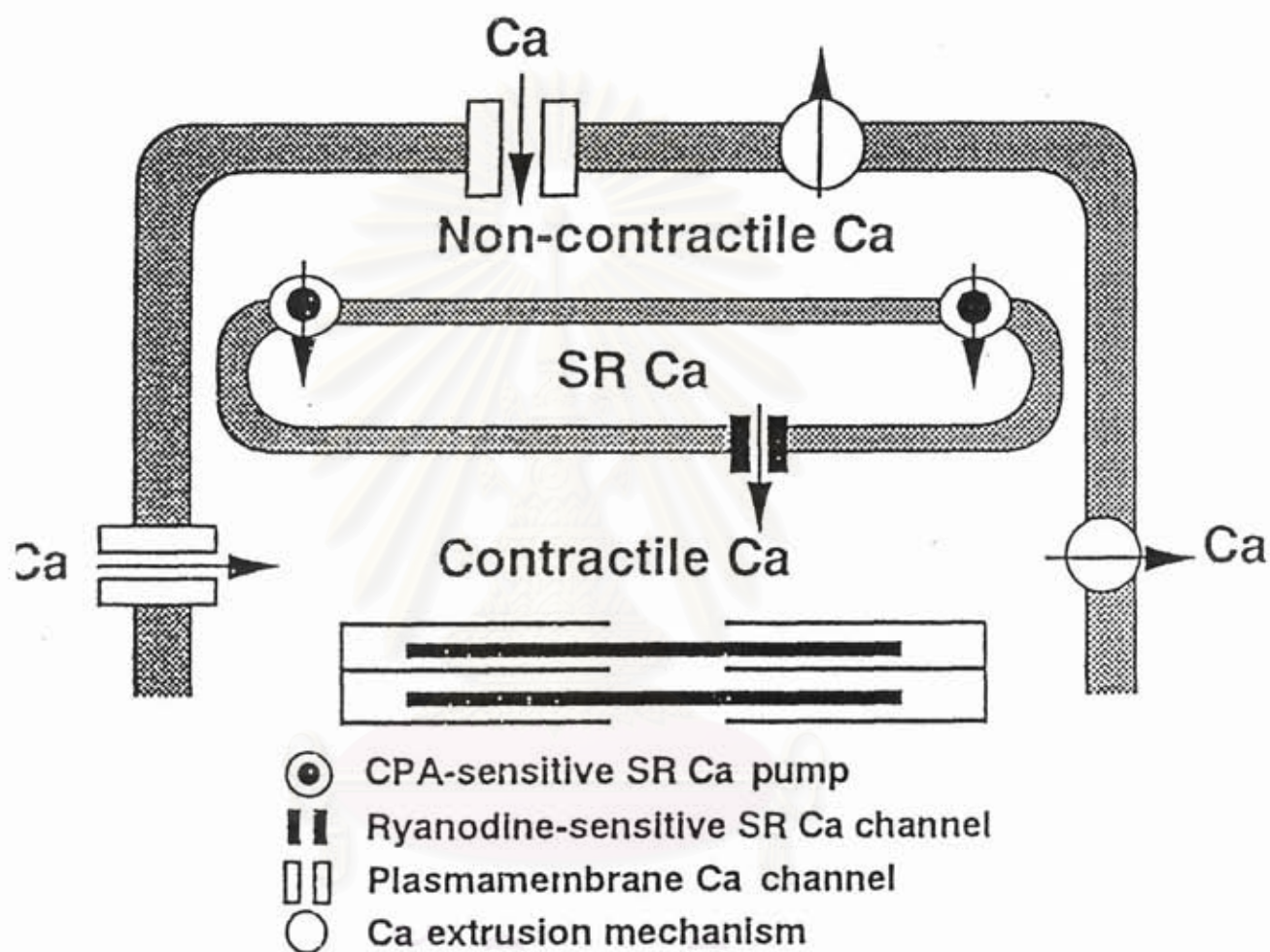
แคลเซียมใน subplasmalemmal หรือ noncontractile compartment ควบคุม



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 3 กลไกการเคลื่อนที่ของแคลเซียมผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ ( Karaki และคณะ , 1997 )





รูปที่ 4 แสดง calcium compartment ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ( Abe และคณะ , 1996 )

$Ca^{2+}$  dependent mechanism ใน plasmalemma ได้แก่ ion channel , ion pump และเอนไซม์ต่าง ๆ

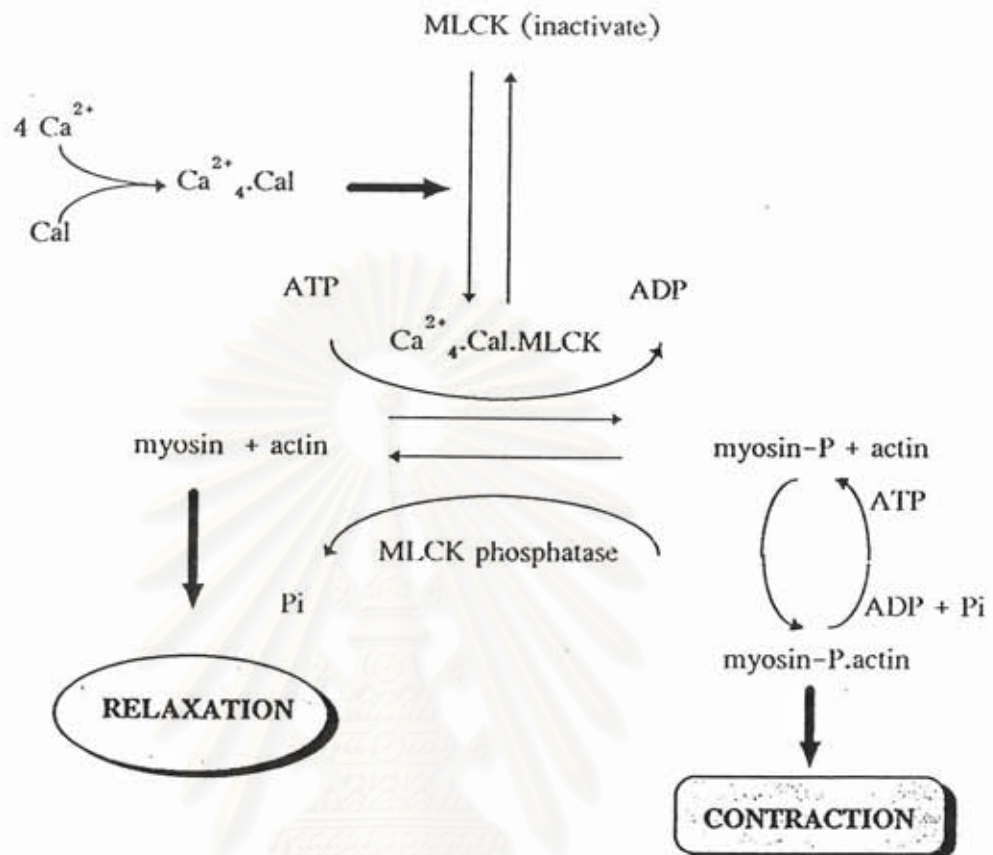
กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ แสดงในรูปที่ 5

เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์สูงขึ้น แคลเซียมจะจับกับ calmodulin ( CaM ) เป็น calcium - calmodulin complex ซึ่งจะกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase ( MLCK ) ทำให้เกิด phosphorylation ของ myosin ซึ่งในภาวะนี้ myosin สามารถทำปฏิกิริยากับ actin มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว phosphorylate myosin จะถูก dephosphorelate โดยเอนไซม์ MLCK phosphatase เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ดังนั้น ปริมาณของ phosphorylated myosin จะขึ้นอยู่กับความสมดุลของเอนไซม์ MLCK และ MLCK phosphatase

กลไกในการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่ง  $Ca^{2+}$  mobilizing pathway จะเป็นกลไกหลักในการเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ได้แก่ การเคลื่อนที่ของแคลเซียมจากนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ และการหลั่งแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ซึ่ง contractile Ca จะกระตุ้น MLC kinase และ phosphorylate MLC ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ส่วน metabotropic pathway จะกระตุ้น C kinase และ / หรือ tyrosine kinase ซึ่งจะยับยั้ง phosphatase มีผลเพิ่ม MLC phosphorylation และเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ นอกจากนี้ metabotropic pathway อาจมีผลกระตุ้น actin linked regulation ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบด้วย ทั้ง  $Ca^{2+}$  mobilizing pathway และ metabolic pathway มีผลเพิ่ม noncontractile Ca ด้วย ทำให้เกิด negative feedback ไปยับยั้งการกระตุ้นตัวรับ แสดงดังรูปที่ 6

กลไกชักนำให้กล้ามเนื้อเรียบเพิ่มความไวต่อแคลเซียม

จากที่กล่าวมาข้างต้น การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจะขึ้นอยู่กับปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์ ( intracellular calcium ) และความไวของ contractile elements ต่อแคลเซียม ในขั้นตอนการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้น เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์สูงขึ้น แคลเซียมจะจับกับ calmodulin เป็น calcium - calmodulin complex แล้วไปกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase ( MLCK ) ทำให้เกิดการ phosphorylation ของ myosin ซึ่งในภาวะนี้ myosin จะ

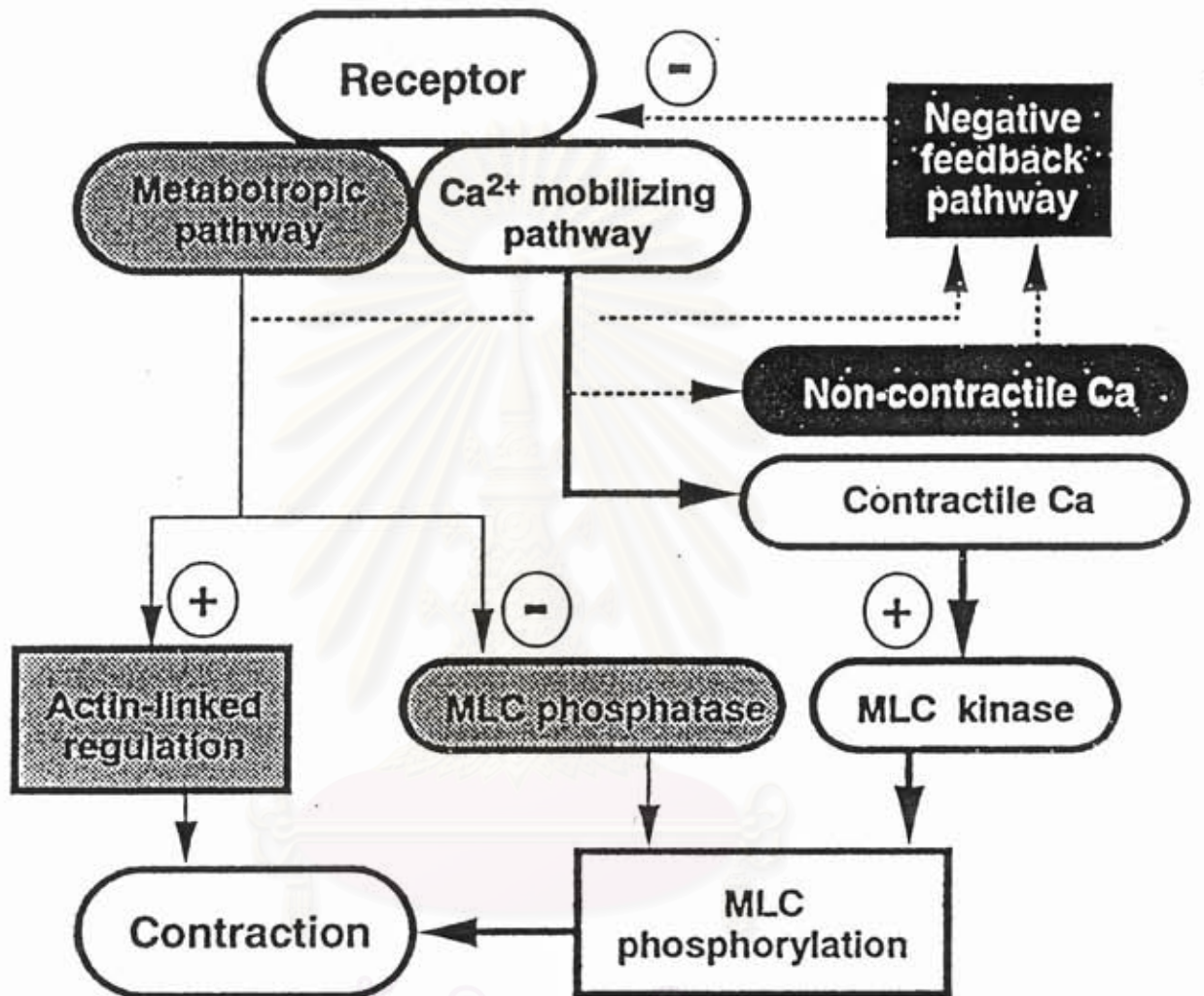


### อธิบายคำย่อ

$\text{Ca}^{2+}$	= calcium ion
Cal	= calmodulin
MLCK	= myosin light chain kinase
myosin-P	= phosphorylated myosin
ATP	= adenosine triphosphate
ADP	= adenosine diphosphate
$\text{Pi}$	= gamma phosphate group

รูปที่ 5 กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ( Murphy , 1993 )





สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

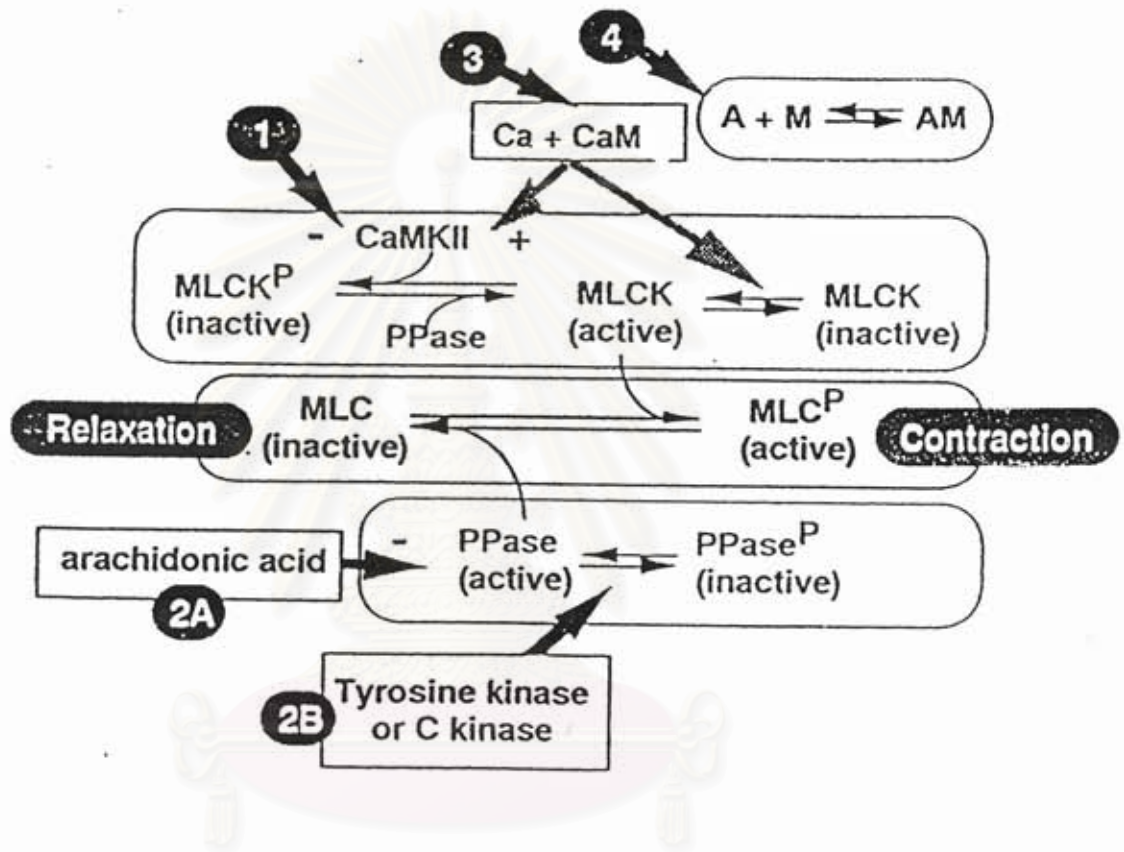
รูปที่ 6 กลไกในการควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ( Karaki และคณะ , 1997 )

ทำปฏิกิริยากับ actin ในขั้นตอนต่างๆ เหล่านี้มีกลไกที่เกี่ยวข้องในการเพิ่มความไวต่อแคลเซียม ( Karaki และคณะ , 1997 ) แสดงดังภาพที่ 7

1. ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ calmodulin – kinase II ( CaMK II ) ซึ่งจะ ทำให้ MLCK อยู่ในรูป active
2. ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ MLC phosphatase ( PPase ) ทำให้ myosin light chain อยู่ในรูป active อาจเกิดจากสารกระตุ้นตัวรับมีผลไปกระตุ้นการทำงานของ เอนไซม์ phospholipase A<sub>2</sub> ซึ่งจะเปลี่ยน phospholipid ไปเป็น arachidonic acid มีผลยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ PPase ( 2A ) ส่วน PKC และ tyrosine kinase จะทำให้ PPase อยู่ในรูป inactive ( 2B )
3. เพิ่มความเข้มข้นของ calmodulin อิสระทำให้จับกับแคลเซียมได้มากขึ้น
4. กระตุ้นให้ actin สามารถทำปฏิกิริยากับ myosin ที่ไม่ถูก phosphorylate ได้

Suematsu และคณะ , 1991 พบว่า cAMP และ cGMP จะลดปริมาณแคลเซียมภายใน เซลล์และลดความไวในการตอบสนองของแคลเซียมในการเกิด MLC phosphorylation โดยมีผล ยับยั้ง MLC kinase และกระตุ้น MLC phosphatase ทำให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการคลายตัว

จากที่กล่าวมาแล้วข้างต้น การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจะขึ้นอยู่กับการเปลี่ยนแปลงของแคลเซียมภายใน เซลล์และความไวของ contractile element ต่อแคลเซียม นอกจากนี้การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบยัง ขึ้นอยู่กับปริมาณของ K<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup> และ Cl<sup>-</sup> ด้วย เซลล์กล้ามเนื้อเรียบโดยทั่วไปจะประกอบไปด้วย ionic channel ได้แก่ Ca<sup>2+</sup> channel , K<sup>+</sup> channel , Na<sup>+</sup> channel และ Cl<sup>-</sup> channel ( Tomita และ Iino , 1994 ) โดย K<sup>+</sup> channel ที่พบในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบแบ่งได้เป็น 5 ชนิด ( Latorre , 1991 ) ดังนี้ 1) Voltage – dependent channels 2) Ca<sup>2+</sup> - activated ( K<sub>Ca</sub> ) channels 3) inward rectifying channels 4) receptor – coupled channels 5) ATP – regulated channels ( K<sub>ATP</sub> ) ในปัจจุบัน Ca<sup>2+</sup> - activated ( K<sub>Ca</sub> ) channels และ ATP – regulated channels ( K<sub>ATP</sub> ) จะมีการวิจัยกันอย่างกว้างขวาง การศึกษาคูณสมบัติ ของ K<sup>+</sup> channel ปัจจุบันใช้ K<sup>+</sup> channel inhibitor ซึ่งแบ่งได้เป็น 2 ชนิดด้วยกัน คือ specific K<sup>+</sup> channel inhibitor เช่น apamin มีฤทธิ์เป็น Ca<sup>2+</sup> activated K<sup>+</sup> channel inhibitor ส่วน glibenclamide มีฤทธิ์เป็น ATP – sensitive K<sup>+</sup> channel inhibitor และ non – specific K<sup>+</sup> channel inhibitor เช่น TEA , Ba<sup>2+</sup> และ aminopyridine ( Cook , 1988 )



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 7 กลไกชักนำให้กล้ามเนื้อเรียบเพิ่มความไวต่อแคลเซียม ( Karaki และคณะ , 1997 )



$K^+$  channel opener มีกลไกการออกฤทธิ์โดยทำให้  $K^+$  channel ที่บริเวณ sarcolemma เปิดทำให้เกิด  $K^+$  efflux จากภายในเซลล์เคลื่อนที่ออกนอกเซลล์มากขึ้นตาม concentration gradient ส่งผลให้ความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มเซลล์มีค่าเป็นลบมากขึ้นเกิดภาวะ hyperpolarization จากการเปิดของ  $K^+$  channel ภาวะ hyperpolarization ทำให้ voltage-operate calcium channel (VOC) ปิด (Quast และ Cook, 1989) และอาจมีผลยับยั้งการเคลื่อนที่ของ  $Ca^{2+}$  ผ่านทาง receptor-operate calcium channel (ROC) ผลสุดท้ายทำให้ปริมาณ  $Ca^{2+}$  ภายในเซลล์ลดลงส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการคลายตัว

### วัตถุประสงค์ของการวิจัย

1. เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU 763-16-04 เปรียบเทียบกับ CU 763-15-13 ต่อกาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU 763-16-04 ต่อกาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย
2. เพื่อศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ CU 763-16-04 เปรียบเทียบกับ CU 763-15-13 ต่อกาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว และกลไกการออกฤทธิ์ของ CU 763-16-04 ต่อกาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย

### ประโยชน์ที่คาดว่าจะได้รับจากการวิจัย

1. ทำให้ทราบฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU 763-16-04 เมื่อเปรียบเทียบกับ CU 763-15-13 ต่อกาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ CU 763-16-04 ต่อกาการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย
2. ทำให้ทราบกลไกการออกฤทธิ์ของ CU 763-16-04 เมื่อเปรียบเทียบกับ CU 763-15-13 ต่อกาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว และกลไกการออกฤทธิ์ของ CU 763-16-04 ต่อกาการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย
3. จากข้อมูลพื้นฐานทางเภสัชวิทยาของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ที่ได้สามารถนำมาพัฒนาสูตรโครงสร้างทางเคมีเพื่อใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และเภสัชวิทยาต่อไป

## บทที่ 2 วิธีดำเนินการวิจัย

### สัตว์ทดลอง เครื่องมือ และสารเคมี

#### 1. สัตว์ทดลอง

หนูขาวสายพันธุ์ Wistar เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 220 – 400 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองแห่ง  
ชาติมหาวิทยาลัยมหิดล ตำบลศาลายา อำเภอนครชัยศรี จังหวัดนครปฐม

กระต่ายสายพันธุ์ New Zealand เพศผู้ น้ำหนักระหว่าง 2 – 3 กิโลกรัม จากคณะสัตว  
แพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

#### 2. เครื่องมือ

2.1 organ bath แบบ double walled Harvard type ประกอบด้วย หลอดแก้ว 2 ชั้น  
ชั้นในบรรจุสารละลายที่จำเป็นต่อการดำรงชีวิตของเนื้อเยื่อ ( physiological solution )  
ขนาดบรรจุ 20 มิลลิลิตร มีช่องสำหรับการผ่านเข้าออกของก๊าซ carbogen ( ประกอบด้วย  
ด้วย  $O_2$  95 % และ  $CO_2$  5 % ) ชั้นนอกมีน้ำอุ่นซึ่งส่งมาจาก water bath โดย  
thermoregulation water pump คอยควบคุมอุณหภูมิของหลอดแก้วชั้นในให้คงที่  
 $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส แสดงดังรูปที่ 8

2.2 water bath ชนิด thermo bath model SCBI พร้อม thermoregulating water  
pump model 2E – Ny ของบริษัท Little gaint pump

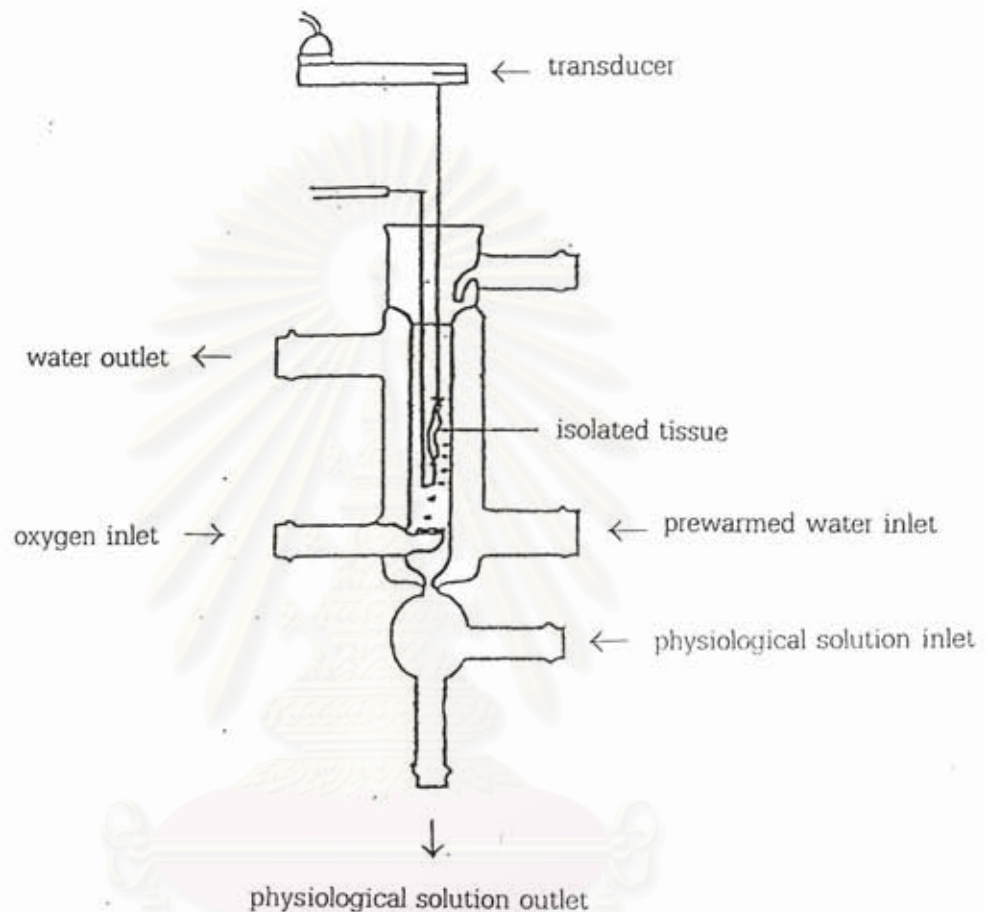
2.3 Analog Digital Instrument ( MacLab / 4e<sup>TM</sup> , AD instrument , Australia )

2.4 Macintosh<sup>®</sup> computer ( Model LC 475 , Apple Computer , Inc . , U.S.A. ) with  
chart<sup>TM</sup> V 3.3.7 program for data recording system.

2.5 เครื่องวัดการหดตัวของเนื้อเยื่อ ( isometric transducer ) ของบริษัท Harvard.

#### 3. สารเคมี

3.1 สารเคมีที่ใช้เป็นสารกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 8 แสดงชุดเครื่องมือที่ใช้ศึกษาการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบต่างๆ ที่แยกจากกาย ( isolate organ )



- Acetylcholine hydrochloride ( Ach ) ( sigma )
- 5- hydroxytryptamine creatinine sulfate complex ( 5-HT ) ( sigma )
- calcium chloride dihydrate (  $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  ) ( sigma )
- barium chloride (  $\text{BaCl}_2$  ) ( sigma )
- ( - ) arterenol [ ( - ) norepinephrine bitartrate ] ( sigma )
- tetraethylammonium chloride ( TEA ) ( sigma )

### 3.2 สารเคมีที่ใช้เป็นสารยับยั้งมาตรฐาน

- papaverine ( sigma )
- Minoxidil

### 3.3 สารทดลอง

- CU 763-15-13 เป็นสารบริสุทธิ์ที่สังเคราะห์โดย นางสาวลือลักษณ์ ล้อมลิ้ม ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเตรียมในรูปสารละลายที่ใช้ dimethylsulfoxide ( DMSO ) เป็นตัวทำละลาย
- CU 763-16-04 เป็นสารบริสุทธิ์ที่สังเคราะห์โดย นางสาวเพ็ญพิมล ผลทรัพย์ ภาควิชาเภสัชเคมี คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย โดยเตรียมในรูปสารละลายที่ใช้ dimethylsulfoxide ( DMSO ) เป็นตัวทำละลาย

## 4. carbogen gas

### วิธีดำเนินการวิจัย

#### 1. การเตรียมกล้ามเนื้อเรียบ

##### 1.1 การเตรียมกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว

อดอาหารหนูขาวไม่ต่ำกว่า 12 ชั่วโมงก่อนการทดลองให้แต่น้ำ ทำให้หนูสลบโดยตีบริเวณรอยต่อระหว่างต้นคอและศรีษะ แล้วดึงกระดูกคอให้หลุด เพื่อทำ cervical dislocation ฆ่าตัดโดยเปิดช่องท้องแล้วตัดกระเพาะอาหารส่วนพื้นตั้งออกมาแช่ไว้ใน tyrode solution ที่มี carbogen gas

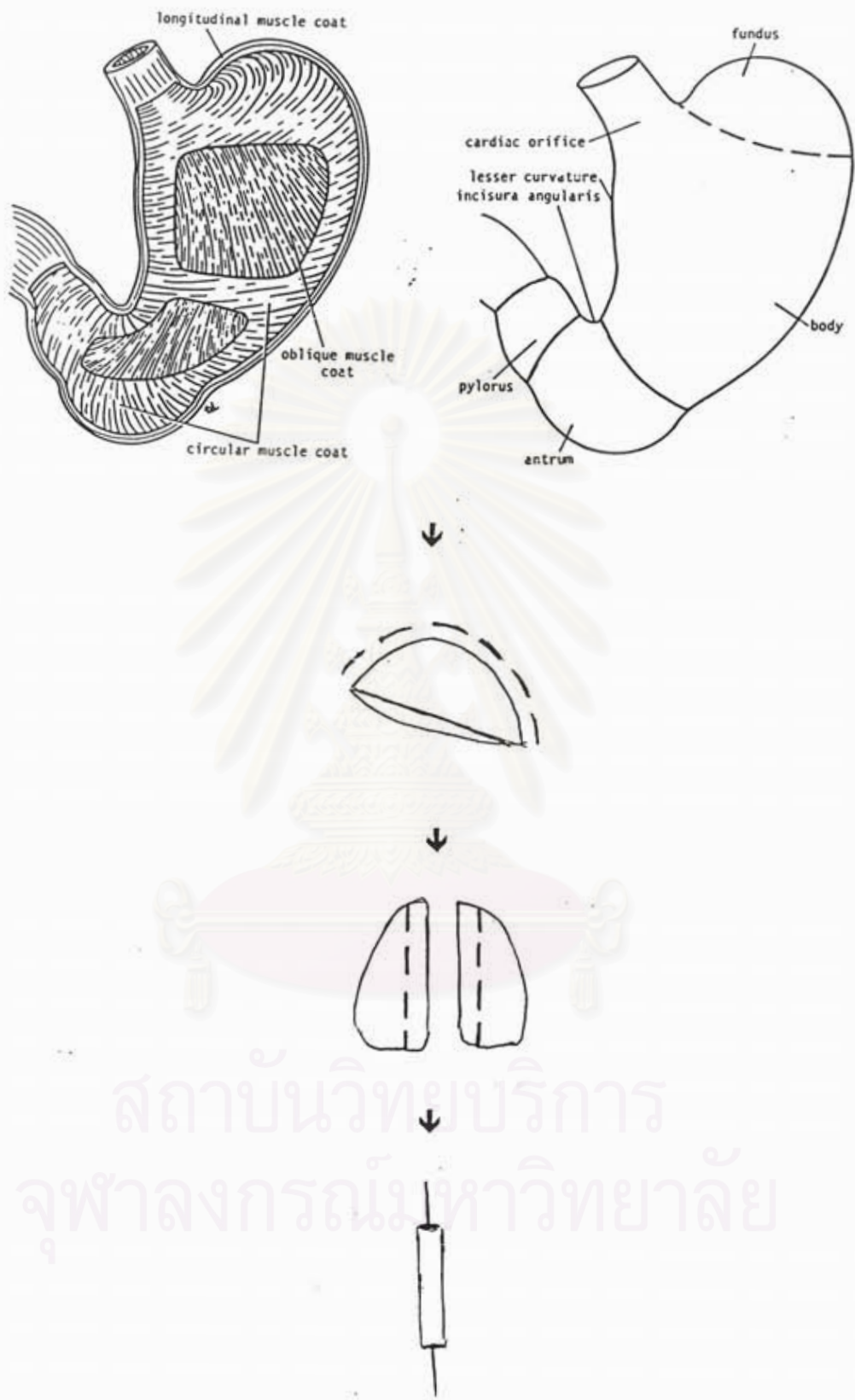
ผ่านตลอด ตัดกระเพาะอาหารส่วนพื้นตั้งออกเป็น 2 ส่วน โดยตัดกึ่งกลางตามความโค้ง หลังจากนั้นตัดแต่ละส่วนออกเป็น longitudinal strips ขนาด  $(3 \times 15 \text{ mm})$  โดยขนานกับกึ่งกลางตามความโค้งที่ตัดไว้ (Amemiya และคณะ ; 1996) นำเนื้อเยื่อที่ได้มาผูกหัวท้ายนำไปแขวนใน organ bath ที่มี Tyrode solution และมี carbogen gas ผ่านตลอดเวลา ควบคุมอุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ดึงกล้ามเนื้อให้มีความตึงตัวขณะพัก (resting tension) ประมาณ 0.50 กรัม แล้ว incubate เนื้อเยื่อประมาณ 60 นาที จนกระทั่งกล้ามเนื้อมีความตึงตัวคงที่ แสดงดังรูปที่ 9

### 1.2 การเตรียมหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย

ทำให้กระต่ายสลบโดยดม ether แล้วผ่าตัดเปิดช่องอกเคลื่อนย้าย หัวใจ ปอด ออกจะเห็นหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ติดอยู่ที่กระดูกสันหลัง ใช้ด้ายผูกหลอดเลือดแดงใหญ่และใช้กรรไกรเลาะหลอดเลือดแดงใหญ่ออกจากตัวมาวางบน petridish ที่มีสารละลาย Krebs Henseleit ที่มี carbogen gas ผ่านตลอด ตัดแยกเอาเนื้อเยื่อเกี่ยวพันออกให้หมด ตัดหลอดเลือดเป็นเกลียว (spiral) แล้วตัดแบ่งยาวประมาณ 1.5 เซนติเมตร ผูกเชือกหัวท้าย นำไปแขวนใน organ bath ที่มี Krebs Henseliet solution และมี carbogen gas ผ่านตลอดเวลา ควบคุมอุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ดึงกล้ามเนื้อให้มีความตึงตัวขณะพัก (resting tension) ประมาณ 1 กรัม แล้ว incubate เนื้อเยื่อประมาณ 60 นาที จนกระทั่งกล้ามเนื้อมีความตึงตัวคงที่ แสดงดังรูปที่ 10

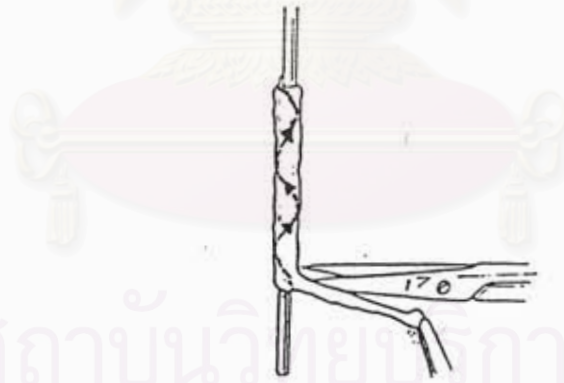
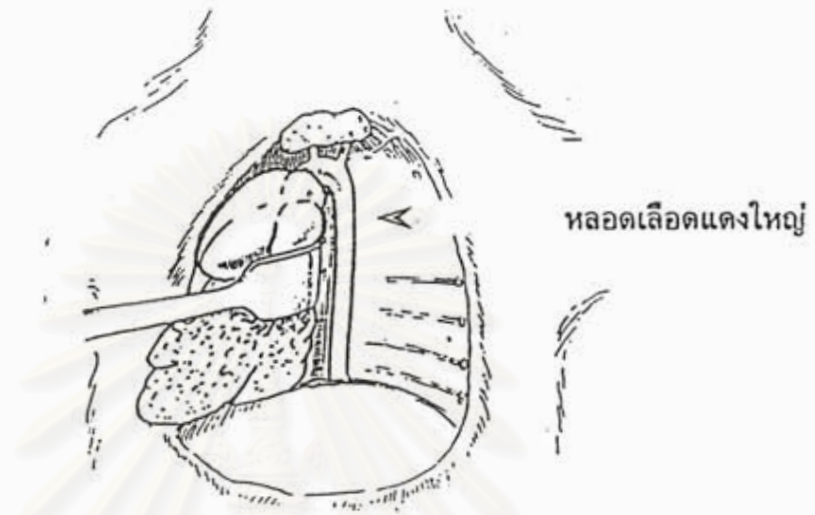
### 1.3 การเตรียมหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว

ทำให้หนูขาวตายทันทีด้วยการตีหัวบริเวณท้ายทอยแล้วทำ cervical dislocation ผ่าตัดเปิดช่องอก แล้วเคลื่อนย้าย หัวใจ ปอด ออกจะเห็นหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ติดอยู่ที่กระดูกสันหลัง ใช้ด้ายผูกหลอดเลือดแดงใหญ่และใช้กรรไกรเลาะหลอดเลือดแดงใหญ่ออกจากตัวมาวางบน petridish ที่มีสารละลาย Krebs Henseleit ที่มี carbogen gas ผ่านตลอด ตัดแยกเอาเนื้อเยื่อเกี่ยวพันออกให้หมด ตัดหลอดเลือดเป็นเกลียว (spiral) แล้วตัดแบ่งยาวประมาณ 1.5 เซนติเมตร ผูกเชือกหัวท้าย นำไปแขวนใน organ bath ที่มี Krebs Henseliet solution และมี carbogen gas ผ่านตลอดเวลา ควบคุมอุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ดึงกล้ามเนื้อให้มีความตึงตัวขณะพัก (resting tension) ประมาณ 1 กรัม แล้ว incubate เนื้อเยื่อประมาณ 60 นาที จนกระทั่งกล้ามเนื้อมีความตึงตัวคงที่ แสดงดังรูปที่ 10



รูปที่ 9 แสดงวิธีการเตรียมกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว ( rat stomach )





สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย  
วิธีการตัดแบบเกลียว (spiral)

รูปที่ 10 แสดงวิธีการเตรียมกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย ( rabbit aorta ) และหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว ( rat aorta )

#### 1.4 การเตรียมกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิ (vas deferens) หนูขาว

ทำให้หนูตายทันทีด้วยการตีหัวบริเวณท้ายทอยแล้วทำ cervical dislocation ผ่าตัดเปิดช่องท้อง แยกท่อนำอสุจิวางบน petridish ที่มีสารละลาย Krebs Henseleit ที่มี carbogen gas ผ่านตลอด ตัดแยกเอาเนื้อเยื่อเกี่ยวพันและหลอดเลือดออกให้หมด ใช้ syringe ขนาด 1 มิลลิลิตร สำหรับล้างภายในท่อนำอสุจิ ด้วยสารละลาย Krebs Henseleit แล้วตัดส่วน epididymal half ให้มีความยาวประมาณ 1.5 เซนติเมตร ผูกด้วยหัวท้าย นำไปแชวนใน organ bath ที่มี Krebs Henseliet solution และมี carbogen gas ผ่านตลอดเวลา ควบคุมอุณหภูมิ  $37 \pm 0.5$  องศาเซลเซียส ดึงกล้ามเนื้อให้มีความตึงตัวขณะพัก (resting tension) ประมาณ 0.50 กรัม แล้ว incubate เนื้อเยื่อประมาณ 60 นาที จนกระทั่งกล้ามเนื้อมีความตึงตัวคงที่ แสดงดังรูปที่ 11

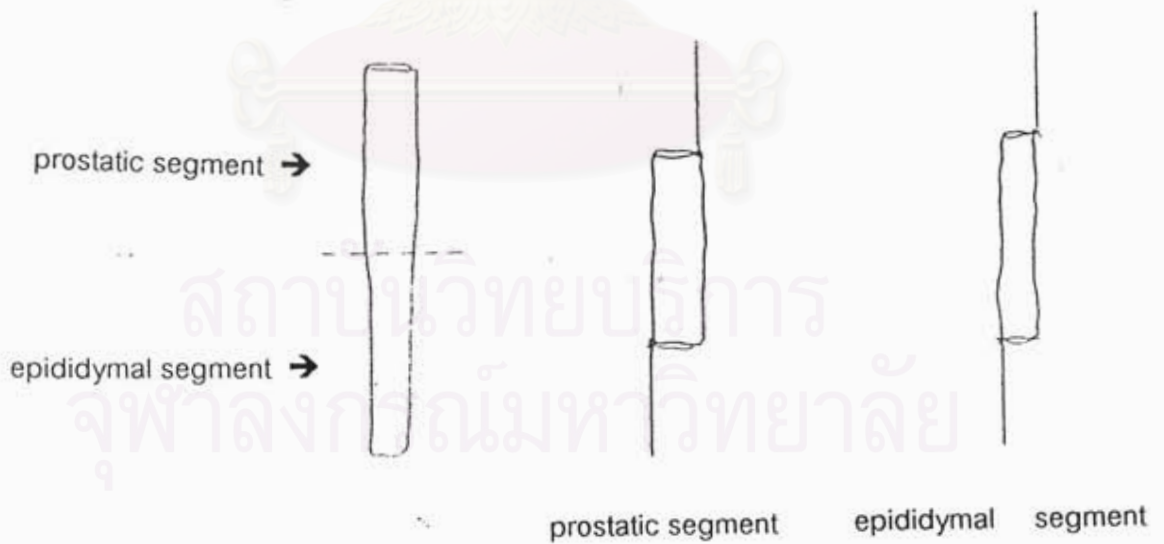
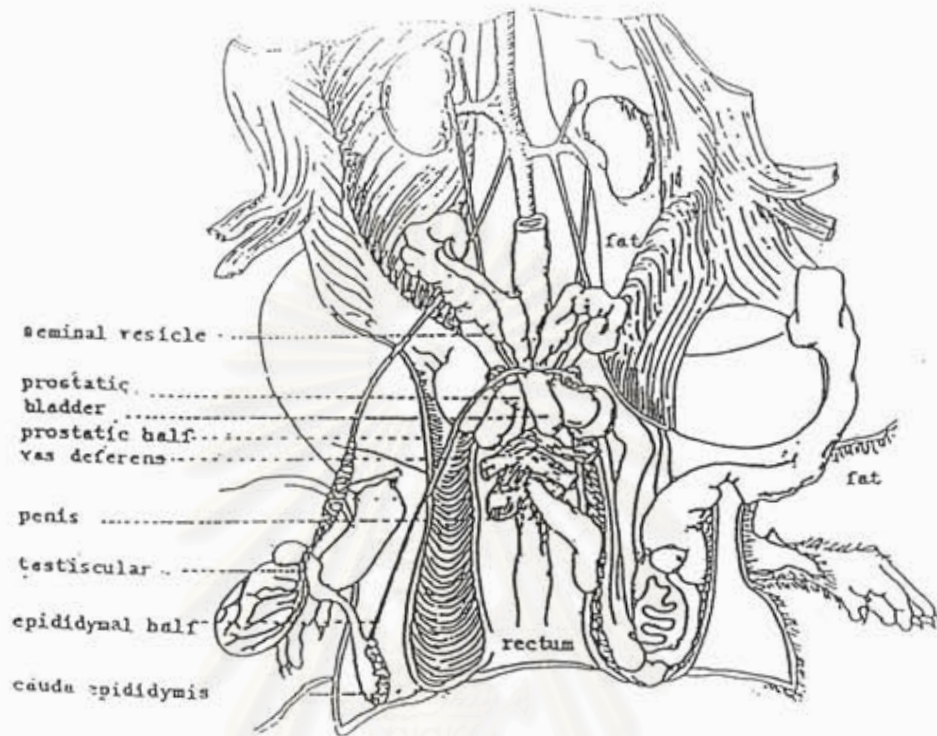
## 2. การทดลอง

### 2.1 ศึกษาผลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วยสารมาตรฐาน 5-HT

ศึกษา dose-response curve ของสารกระตุ้นการหดตัว 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุก ๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้ DMSO 10  $\mu$ l ประมาณ 10 นาที จึงให้ 5-HT ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ไม่ให้ DMSO) กับกลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ให้ DMSO)

### 2.2 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ 5-HT แบบสะสมขนาดความ



รูปที่ 11 แสดงวิธีการเตรียมกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว ( rat vasdeferens )



เข้มข้น  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  /  $5 \times 10^{-6}$  โมลาร์ หรือ CU 763-15-13 ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ 5-HT ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุม ( กลุ่มที่ไม่ให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 หรือ CU 763-15-13 ) กับกลุ่มทดลอง ( กลุ่มที่ให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 หรือ CU 763-15-13 )

### 2.3 ศึกษาผลของ papaverine ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหัดด้วยสารมาตรฐาน 5-HT

ศึกษา dose – response curve ของสารกระตุ้นการหัด 5-HT แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สาร papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ 5-HT ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุม ( กลุ่มที่ไม่ให้ papaverine ) กับกลุ่มทดลอง ( กลุ่มที่ให้ papaverine )

### 2.4 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วยสารมาตรฐาน Ach

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ Ach แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้ สารสังเคราะห์

CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^5 / 5 \times 10^6$  โมลาร์ หรือ CU 763-15-13 ความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ Ach ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

## 2.5 ศึกษาผลของ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน Ach

ศึกษา dose-response curve ของสารกระตุ้นการหดตัว Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^8, 10^7, 10^6, 10^5, 10^4, 10^3$  และ  $10^2$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สาร papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ Ach ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

## 2.6 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วยสารมาตรฐาน $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^5, 10^4, 3 \times 10^4, 10^3, 3 \times 10^3$  และ  $10^2$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่ หลังจากนั้นเปลี่ยนสารละลาย tyrode เป็นสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize incubate กล้ามเนื้อกระเพาะอาหารนาน 30 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize ทุก 15 นาที เพื่อให้กระเพาะอาหารพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^5 / 5 \times 10^6 / 5 \times 10^7 / 5 \times 10^8$  โมลาร์ หรือ CU 763-15-13 ความเข้มข้น  $5 \times 10^5 / 5 \times 10^6$  โมลาร์



ประมาณ 10 นาที จึงให้  $\text{CaCl}_2$  ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

## 2.7 ศึกษาผลของ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing

ศึกษา dose response curve ของสารกระตุ้นการหดตัว  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่ หลังจากนั้นเปลี่ยนสารละลาย tyrod เป็นสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize incubate กล้ามเนื้อกระเพาะอาหารนาน 30 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize ทุก 15 นาที เพื่อให้กระเพาะอาหารพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้ papaverine ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้  $\text{CaCl}_2$  ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

## 2.8 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วยสารมาตรฐาน $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  และ  $10^{-3}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่ หลังจากนั้นเปลี่ยนสารละลาย tyrode เป็นสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize incubate กล้ามเนื้อกระเพาะอาหารนาน 30 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize ทุก 15 นาที เพื่อให้กระเพาะอาหารพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  /  $5 \times 10^{-6}$  โมลาร์ หรือ CU 763-15-13



ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้  $\text{BaCl}_2$  ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

### 2.9 ศึกษาผลของ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing

ศึกษา dose response curve ของสารกระตุ้นการหดตัว  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสม ขนาดความเข้มข้น  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  และ  $10^{-3}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่ หลังจากนั้นเปลี่ยนสารละลาย tyrode เป็นสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize incubate กล้ามเนื้อกระเพาะอาหารนาน 30 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarize ทุก 15 นาที เพื่อให้กระเพาะอาหารพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้ papaverine ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้  $\text{BaCl}_2$  ความเข้มข้นต่าง ๆ เหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

### 2.10 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วยสารมาตรฐาน tetraethylammonium chloride (TEA)

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมลาร์ (mM) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้ สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 หรือ CU 763-15-13 ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ TEA ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

### 2.11 ศึกษาผลของ minoxidil ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อ

กระตุ้นด้วยสารมาตรฐาน tetraethylammonium chloride ( TEA )

โดยให้ Ethanol ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมลาร์ ( mM ) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Tyrode หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Tyrode ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้ minoxidil ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ TEA ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

2.12 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหัดด้วยสารมาตรฐาน 5-HT ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ( M ) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs bicarbonate หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs bicarbonate ทุกๆ 15 นาที หลังจากนั้นเปลี่ยนสารละลาย Krebs bicarbonate เป็น calcium free - Krebs ทำการศึกษาต่อไป โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที จึงให้ 5-HT ความเข้มข้นเหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

2.13 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหัดด้วยสารมาตรฐาน  $BaCl_2$  ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้  $BaCl_2$  ขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-4}$  โมลาร์ ( M ) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs bicarbonate หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวนาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs bicarbonate ทุกๆ 15 นาที หลังจากนั้นเปลี่ยนสารละลาย Krebs bicarbonate เป็น calcium free - Krebs ทำการศึกษา



ต่อไปโดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที จึงให้  $\text{BaCl}_2$  ความเข้มข้นเหมือนกับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

#### 2.14 ศึกษาผลของ histamine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว

ศึกษา dose response curve ของสารกระตุ้นการหดตัว histamine แบบสะสม ขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  และ  $10^{-3}$  โมลาร์ (M) ตามลำดับต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว

#### 2.15 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่ กระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน norepinephine (NE)

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่นาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ NE ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

#### 2.16 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่ กระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ 5-HT ความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่นาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น



$5 \times 10^5$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ NE ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

2.17 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน norepinephine (NE)

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^6$  โมลาร์ (M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่นาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ NE ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

2.18 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน TEA

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมล (mM) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่นาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 หรือ CU 763-15-13 ความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ TEA ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

2.19 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน norepinephine (NE)

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ NE ขนาดความเข้มข้น

$1 \times 10^{-5}$  โมลาร์ (M) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อานาอสุจิหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบที่อานาอสุจินาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ NE ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

## 2.20 ศึกษาผลของ CU 763-16-04 ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อานาอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหัดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT

โดยให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (M) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อานาอสุจิหนูขาวเป็นกลุ่มควบคุม หลังจากนั้นล้างออกด้วยสารละลาย Krebs Henseleit หลาย ๆ ครั้ง incubate กล้ามเนื้อเรียบที่อานาอสุจินาน 60 นาที โดยเปลี่ยนสารละลาย Krebs Henseleit ทุกๆ 15 นาที เพื่อให้กล้ามเนื้อพักตัวเต็มที่จึงทำการศึกษาต่อไป โดยให้สารสังเคราะห์ CU 763-16-04 ความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  โมลาร์ ประมาณ 10 นาที จึงให้ 5-HT ความเข้มข้นเท่ากับกลุ่มควบคุม เปรียบเทียบผลการทดลองระหว่างกลุ่มควบคุมกับกลุ่มทดลอง

## 2.21. ศึกษาผลของสารมาตรฐาน TEA ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อานาอสุจิหนูขาว

ศึกษา dose response curve ของสารกระตุ้นการหัดตัว TEA แบบสะสม ขนาดความเข้มข้น 1 และ 3 มิลลิโมล (mM) ตามลำดับต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อานาอสุจิหนูขาว หลังจากนั้นกระตุ้นการหัดตัวด้วย NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์

### การวิเคราะห์ข้อมูล

รายงานผลการทดลองที่ได้เป็น ค่าเฉลี่ย  $\pm$  ความคาดเคลื่อนมาตรฐานของค่าเฉลี่ย (mean  $\pm$  S.E)

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ โดยการเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มควบคุม (กลุ่มที่ไม่ได้รับสารสังเคราะห์ CU 763-16-04 หรือ CU 763-15-13 ) กับกลุ่มทดลอง (กลุ่มที่ได้รับสารสังเคราะห์ CU 763-16-04 หรือ CU 763-15-13 ) โดยใช้ student 's paired t-test โดยพิจารณาค่าความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่น 95 % (  $p < 0.05$  )

การคำนวณค่า drug parameter ใช้วิธีของ Van – Rossum และคณะ , 1963 โดยค่า logarithm ของ affinity ของ non-competitive antagonist แสดงในรูป  $pD_2$  คำนวณจากสมการได้ดังนี้

$$pD_2 = -\log [B] + \log \{ (E_{AM} / E_{AMB}) - 1 \}$$

เมื่อ [B] คือความเข้มข้นของ non-competitive antagonist ในหน่วยโมลาร์

$E_{AM}$  และ  $E_{AMB}$  คือค่าการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) ที่เกิดจากตัวกระตุ้นเมื่อไม่มีและมีสารยับยั้งอยู่ด้วย

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



### บทที่ 3 ผลการทดลอง

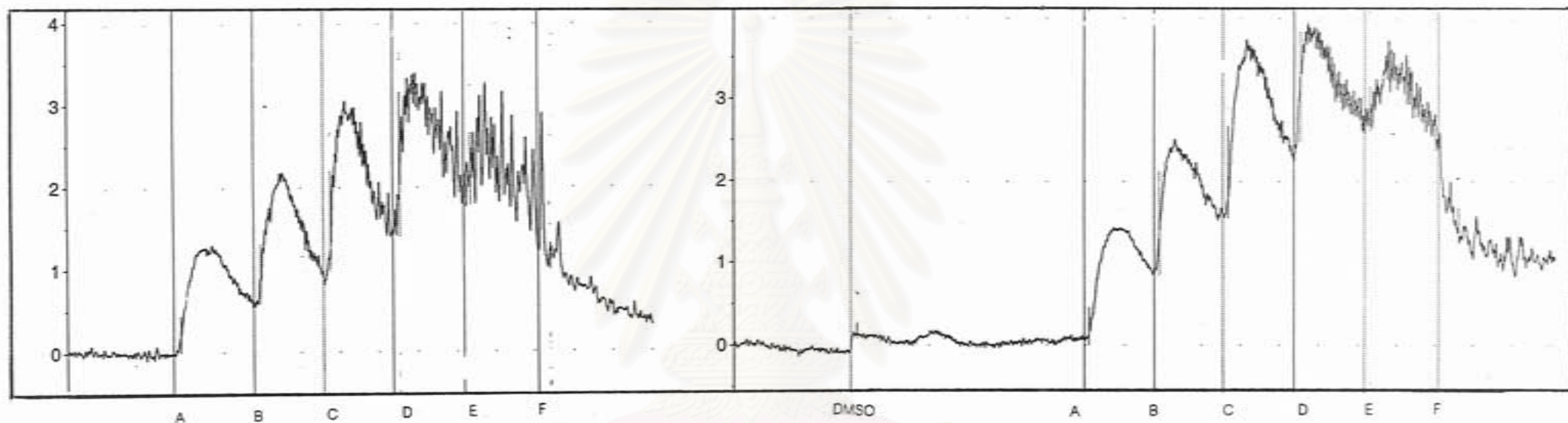
#### 1. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว

##### 1.1 ผลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT.

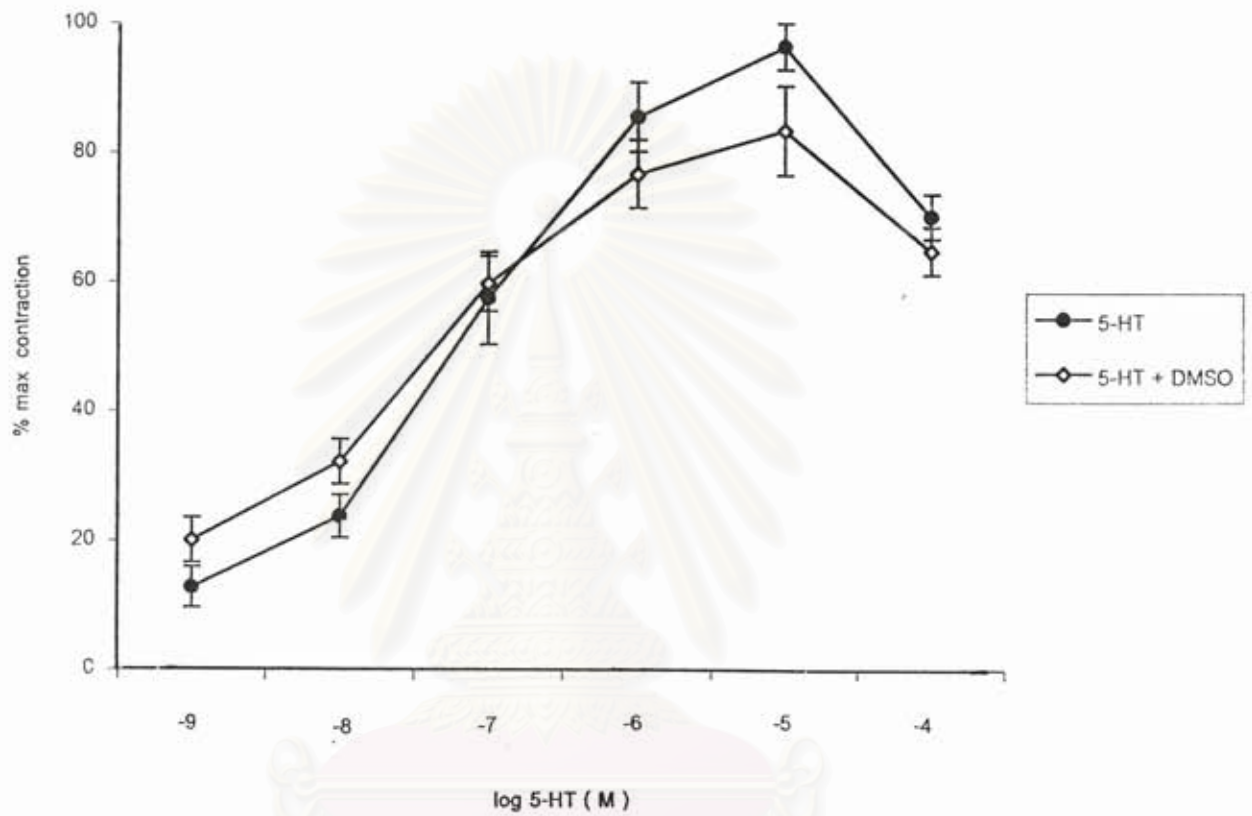
เมื่อให้ 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกลิ้มเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 12 แสดงว่ากล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ 5-HT โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ (dose dependent) จนถึง maximum contraction หลังจากนั้นจะลดการตอบสนองต่อ 5-HT ลง เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 12 พบว่า DMSO มีผลต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 13.

##### 1.2 ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT.

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกลิ้มเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 14 แสดงว่ากล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ 5-HT โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ (dose dependent) จนถึง maximum contraction หลังจากนั้นจะลดการตอบสนองต่อ 5-HT ลง เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 14 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น  $49.56 \pm 7.63$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 15 และมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเป็น non-competitive antagonist ของ 5-HT โดย



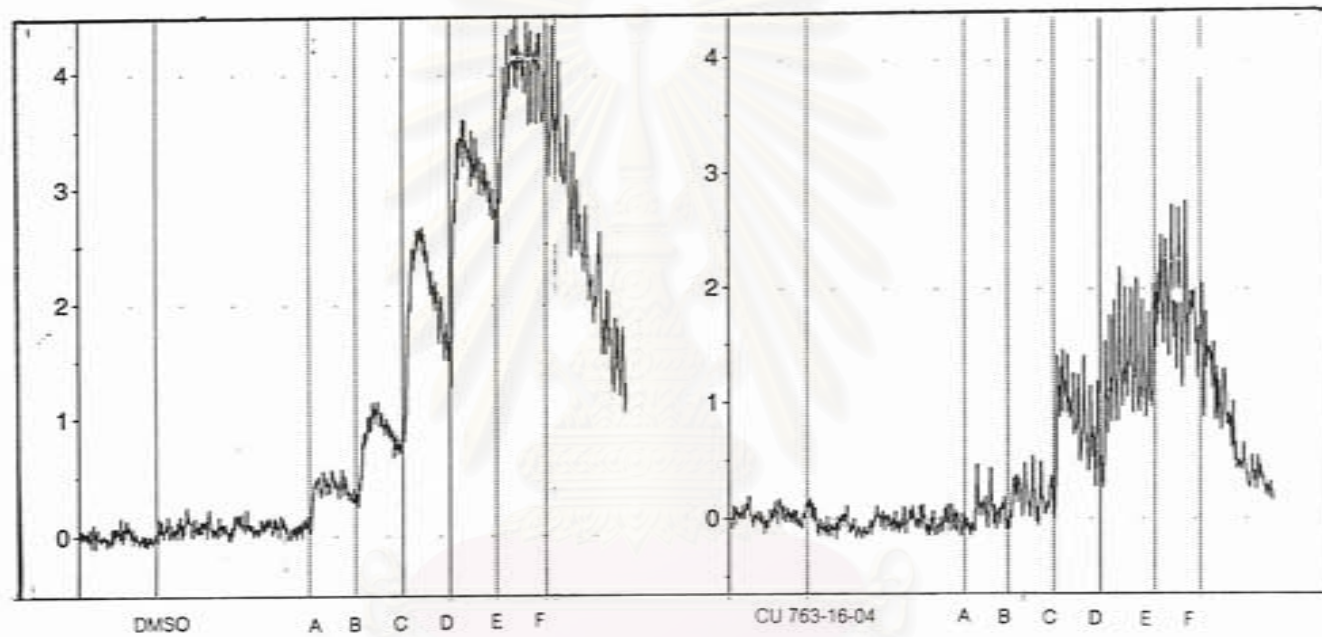
รูปที่ 12 แสดงผลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A=10<sup>-9</sup>, B=10<sup>-8</sup>, C=10<sup>-7</sup>, D=10<sup>-6</sup>, E=10<sup>-5</sup> และ F=10<sup>-4</sup> โมลาร์ (M) )



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 13 กราฟแสดงผลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (n = 6)  
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

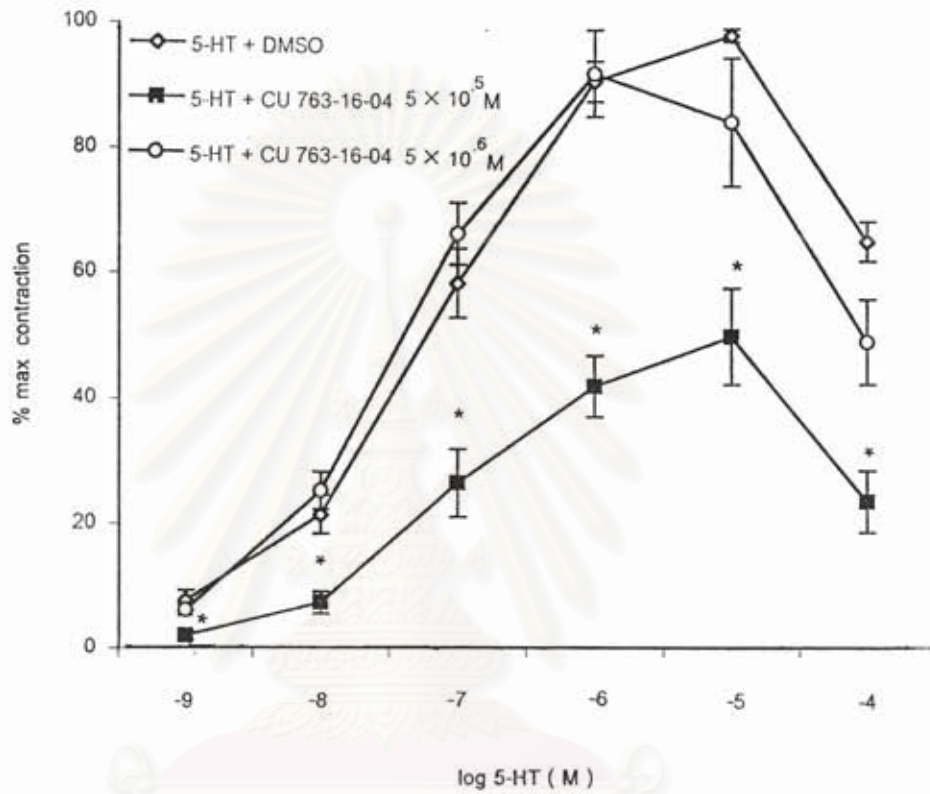




## สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 14 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^5$  M) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหัดตัวด้วย 5-HT แบบ  
 ละสมขนาดความเข้มข้น (A= $10^9$ , B= $10^8$ , C= $10^7$ , D= $10^6$ , E= $10^5$  และ F= $10^4$  โมลาร์ (M) )



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 15 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  และ  $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $n = 6$ )

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

คำนวณค่า drug parameter ตามวิธีของ Van Rossum, 1968 ได้ค่าดังนี้  $pD_2$  ของ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M เท่ากับ  $4.23 \pm 0.10$  แสดงดังตารางที่ 1

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ 5-HT แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 16 เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT แบบผสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 16 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT และลด maximum contraction จาก  $99.83 \pm 0.17$  % เป็น  $91.50 \pm 6.89$  % ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 15

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ 5-HT แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 17 เมื่อให้ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT แบบผสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 17 พบว่า CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT และลด maximum contraction จาก  $95.74 \pm 2.39$  % เป็น  $66.33 \pm 4.91$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 18 และมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเป็น non-competitive antagonist ของ 5-HT โดยคำนวณค่า drug parameter ตามวิธีของ Van Rossum, 1968 ได้ค่าดังนี้  $pD_2$  ของ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M เท่ากับ  $3.98 \pm 0.10$  แสดงดังตารางที่ 1

### 1.3 ผลของ papaverine ต่อการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT.

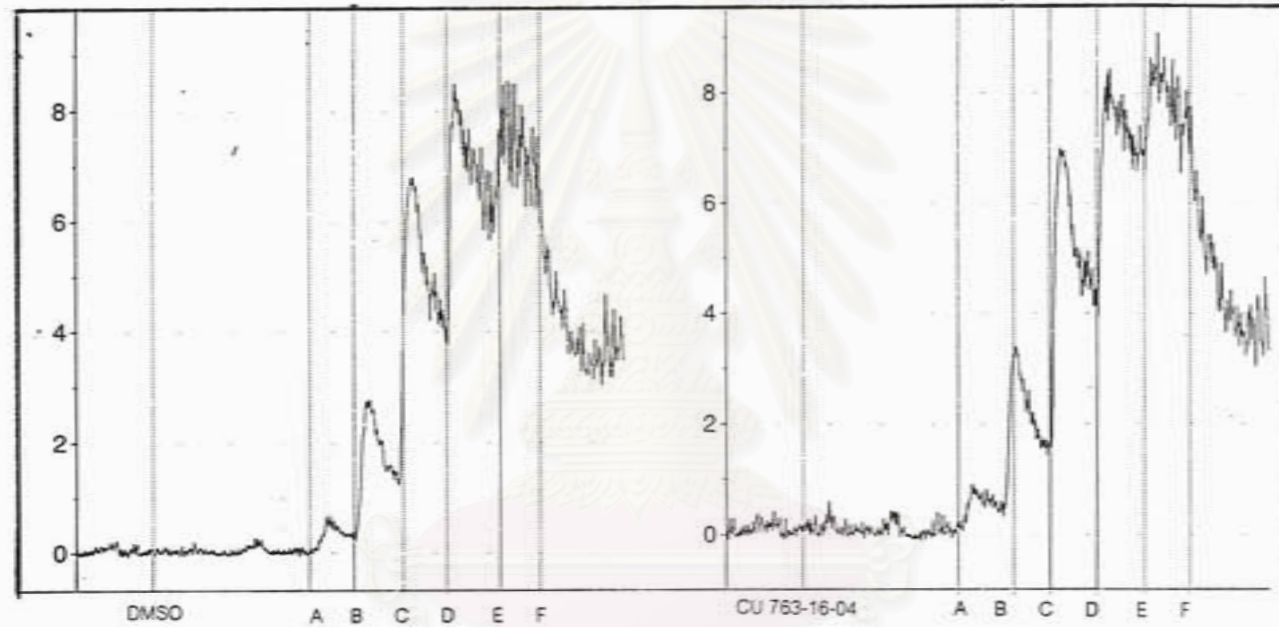
เมื่อให้ 5-HT แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-9}, 10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}$  และ  $10^{-4}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 19 แสดงว่าก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ 5-HT โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้



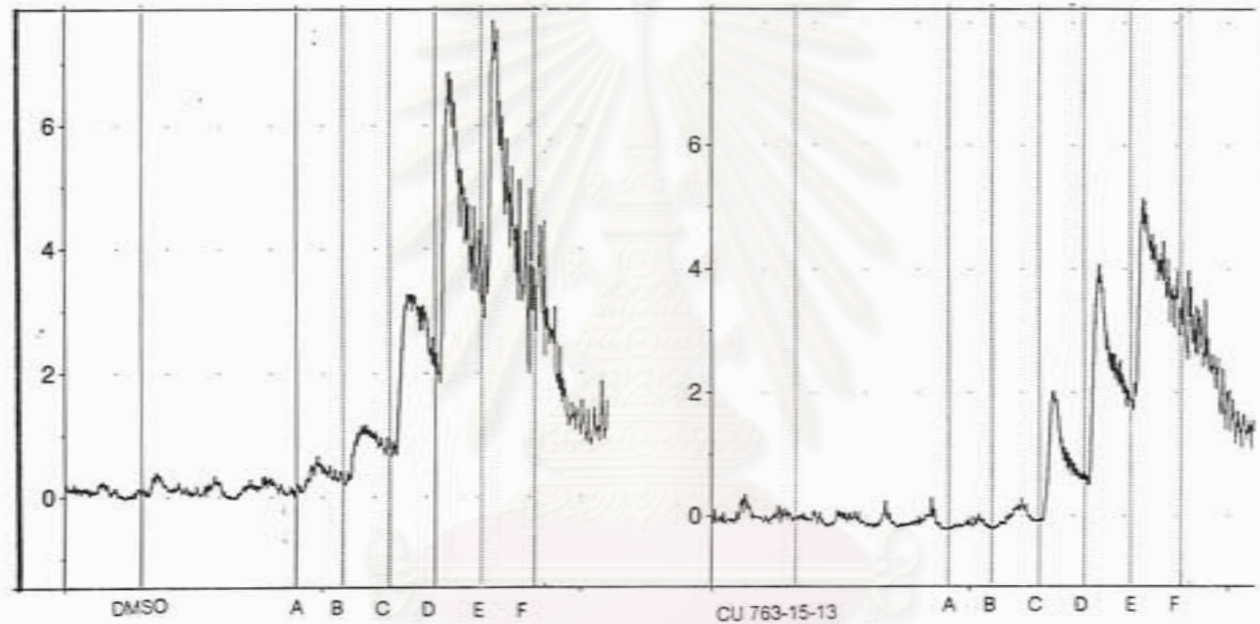
Antagonist	$pD_2'$
CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5} M$ )	$3.98 \pm 0.10$
CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5} M$ )	$4.23 \pm 0.10$
Papaverine ( $5 \times 10^{-5} M$ )	$5.83 \pm 0.50$

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 1 แสดงค่า  $pD_2'$  ของ CU 763-15-13 , CU 763-16-04 และ papaverine ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT

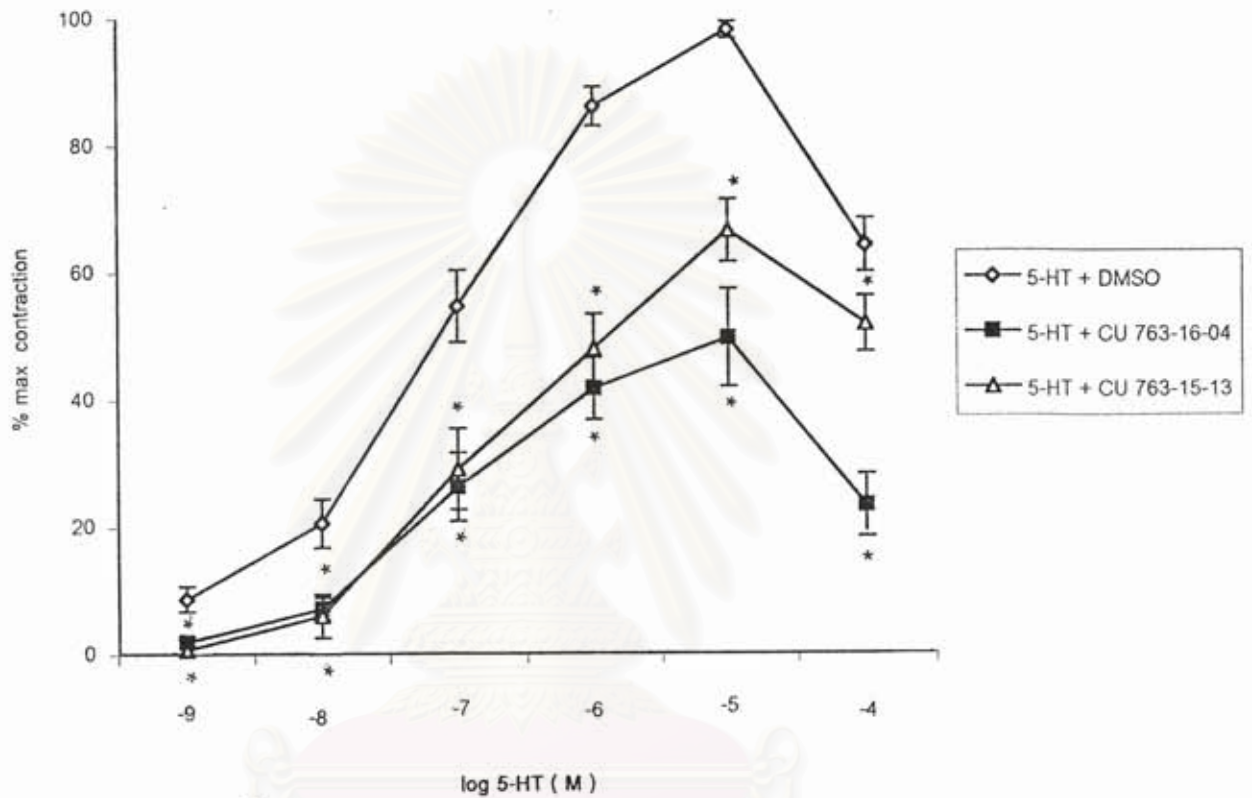


รูปที่ 16 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหัดตัวด้วย 5-HT แบบ  
 ละสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-9}$ ,  $B=10^{-8}$ ,  $C=10^{-7}$ ,  $D=10^{-6}$ ,  $E=10^{-5}$  และ  $F=10^{-4}$  โมลาร์ (M) )



รูปที่ 17 แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบ  
 ละสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-9}$ ,  $B=10^{-8}$ ,  $C=10^{-7}$ ,  $D=10^{-6}$ ,  $E=10^{-5}$  และ  $F=10^{-4}$  โมลาร์ (M) )



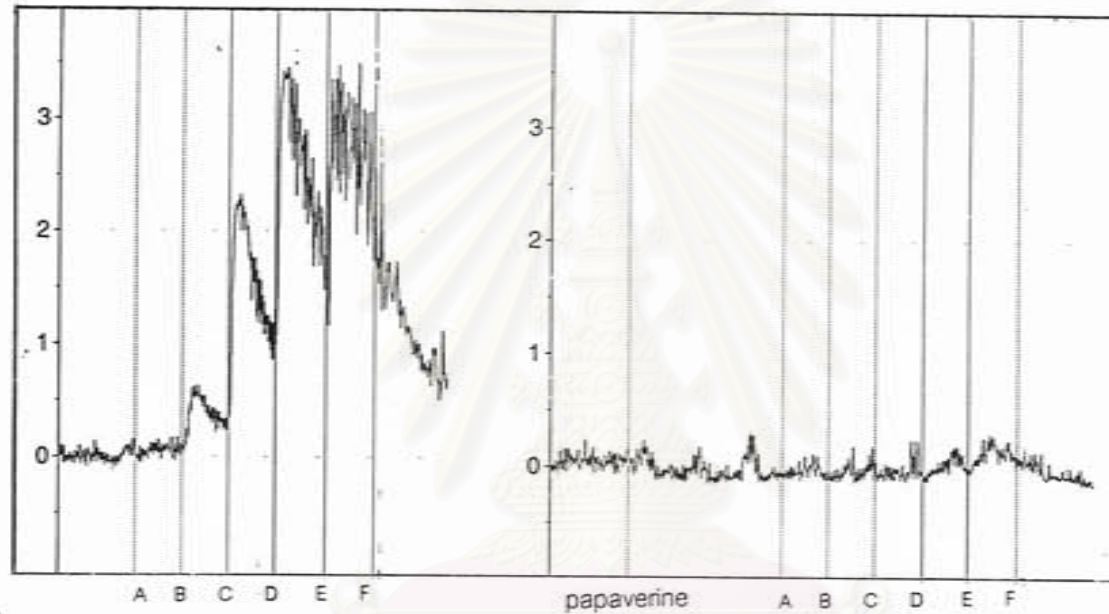


## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 18 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) และ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $n = 6$ )

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



## สถาบันวิทยบริการ

รูปที่ 19 แสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบ สหสมรรถนะความเข้มข้น ( $A=10^{-9}$ ,  $B=10^{-8}$ ,  $C=10^{-7}$ ,  $D=10^{-6}$ ,  $E=10^{-5}$  และ  $F=10^{-4}$  โมลาร์ (M) )

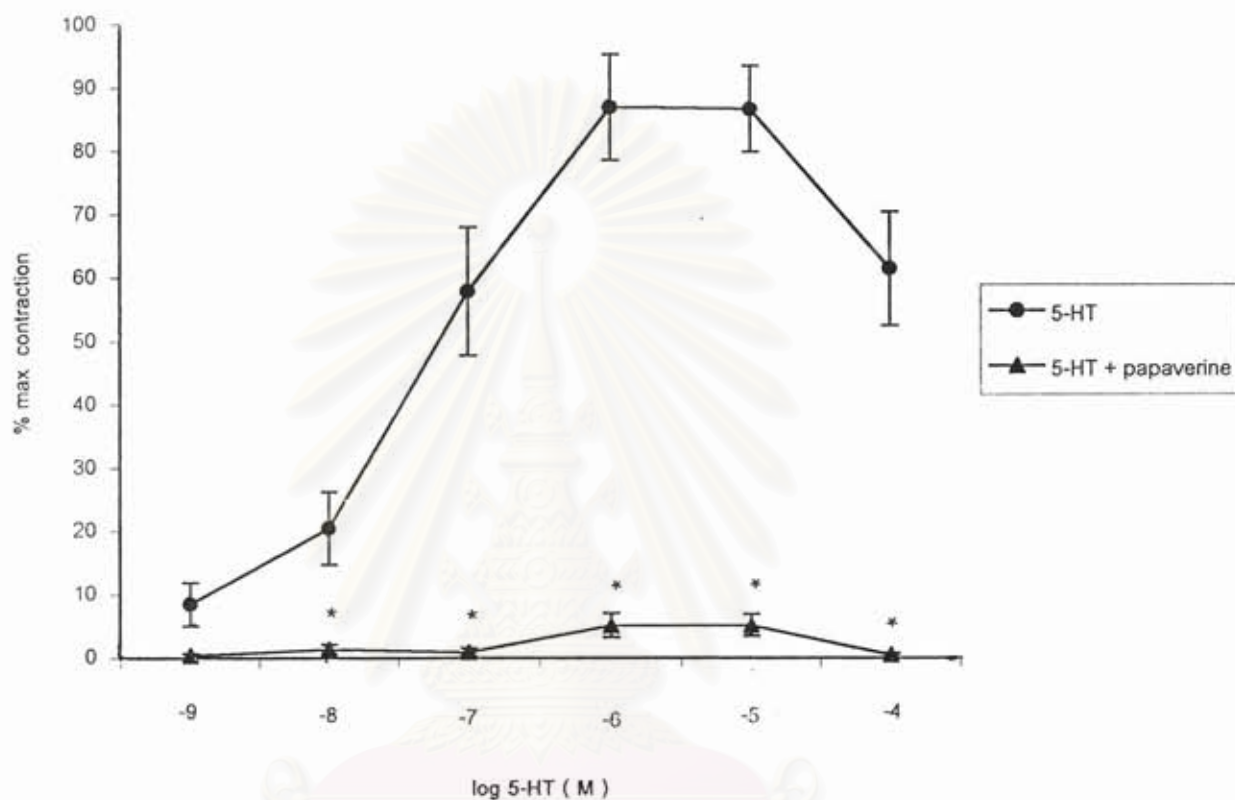
( dose dependent ) จนถึง maximum contraction หลังจากนั้นจะลดการตอบสนองต่อ 5-HT ลง เมื่อให้ papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT แบบสะสม ขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 19 พบว่า papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT และลด maximum contraction จาก  $86.88 \pm 8.35$  % เป็น  $5.09 \pm 1.92$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 20 และมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเป็น non-competitive antagonist ของ 5-HT โดยคำนวณค่า drug parameter ตามวิธีของ Van Rossum, 1968 ได้ค่าดังนี้  $pD_2$  ของ papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M เท่ากับ  $5.83 \pm 0.50$  แสดงดังตารางที่ 1

#### 1.4 ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน Ach.

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 21 แสดงว่ากล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ Ach โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ ( dose dependent ) จนถึง maximum contraction เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ Ach แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 21 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach ขนาดความเข้มข้นสะสมที่  $10^{-6}$ – $10^{-3}$  M ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 22

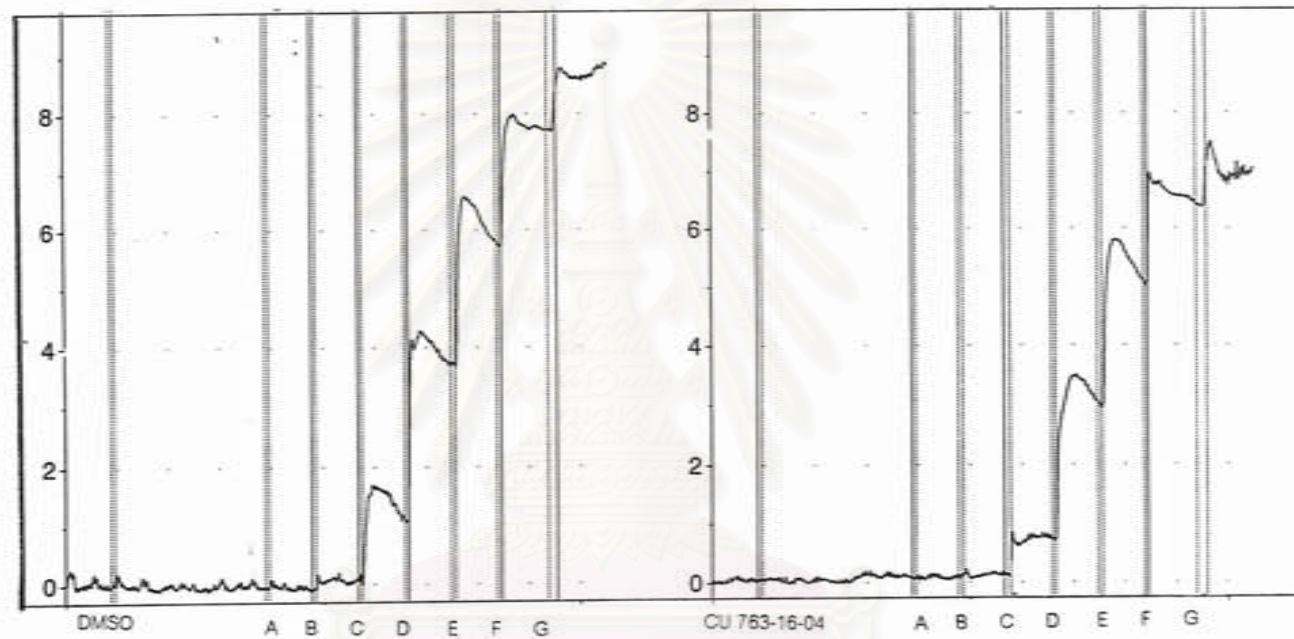
เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 23 เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-6}$  M นาน 10 นาที จึงให้ Ach แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 23 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-6}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหาร



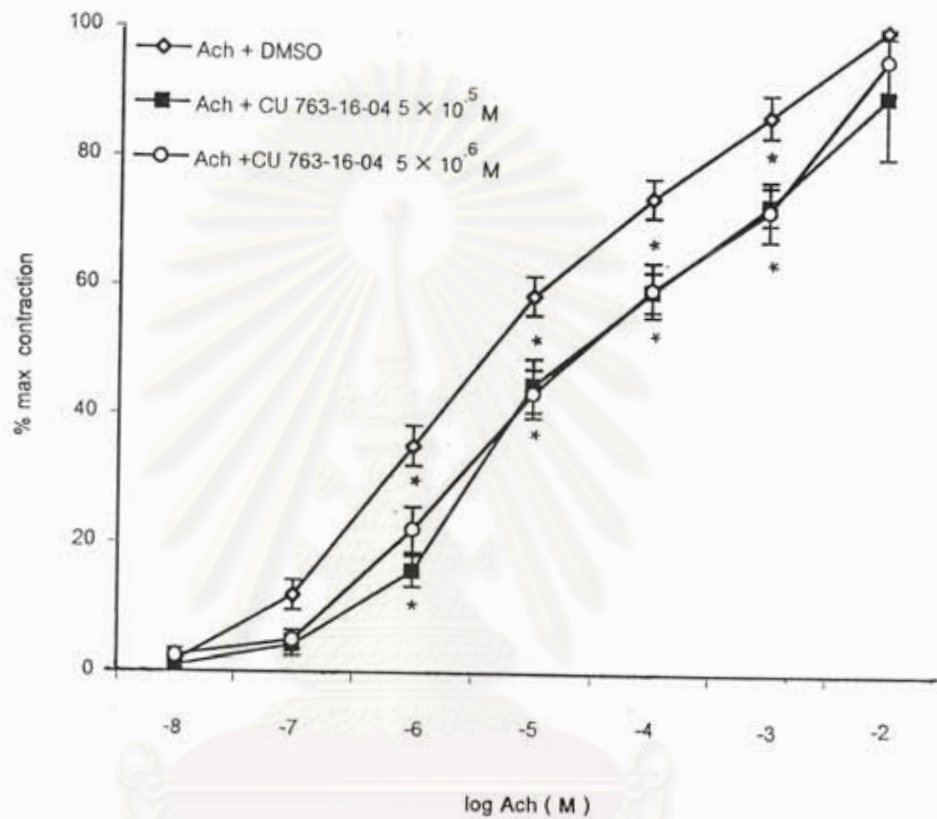


รูปที่ 20 กราฟแสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $n = 6$ )  
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



รูปที่ 21 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-8}$ ,  $B=10^{-7}$ ,  $C=10^{-6}$ ,  $D=10^{-5}$ ,  $E=10^{-4}$ ,  $F=10^{-3}$  และ  $G=10^{-2}$  โมลาร์ (M) )



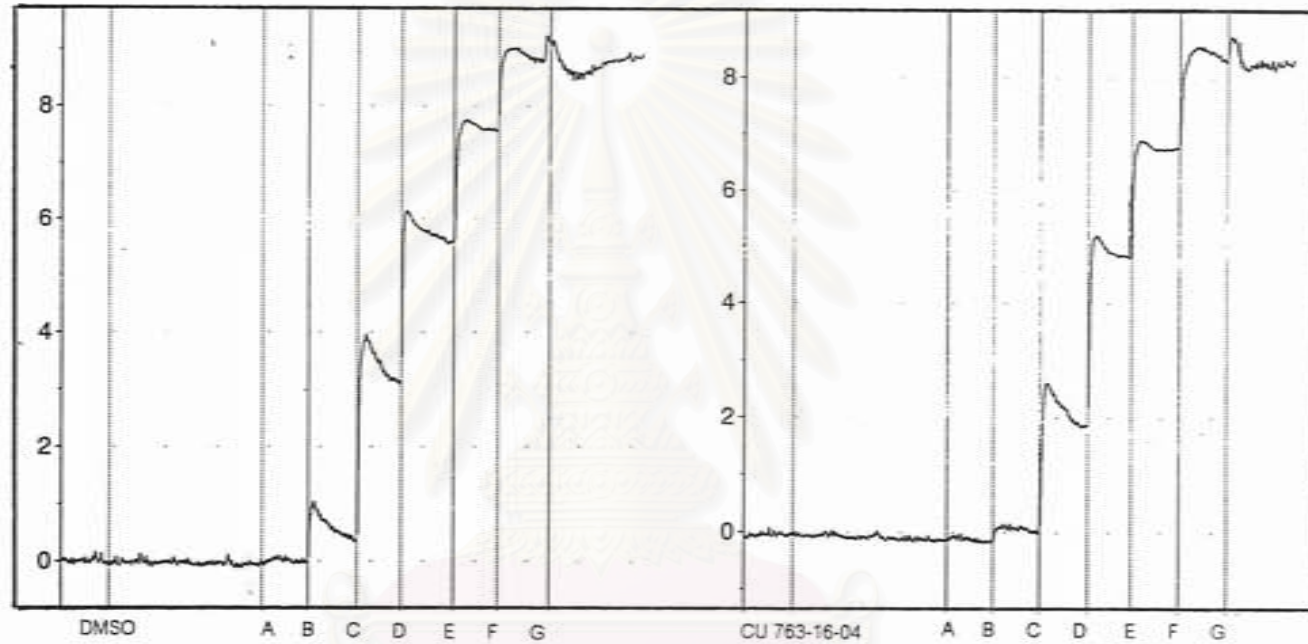
## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 22 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 {  $5 \times 10^{-5}$  ( n=6 ) และ  $5 \times 10^{-6}$  ( n=8 ) โมลาร์ ( M ) } ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P < 0.05 )





รูปที่ 23 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A= $10^{-8}$ , B= $10^{-7}$ , C= $10^{-6}$ , D= $10^{-5}$ , E= $10^{-4}$ , F= $10^{-3}$  และ G= $10^{-2}$  โมลาร์ (M) )

หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach ขนาดความเข้มข้นสะสมที่  $10^{-6} - 10^{-3}$  M ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 22

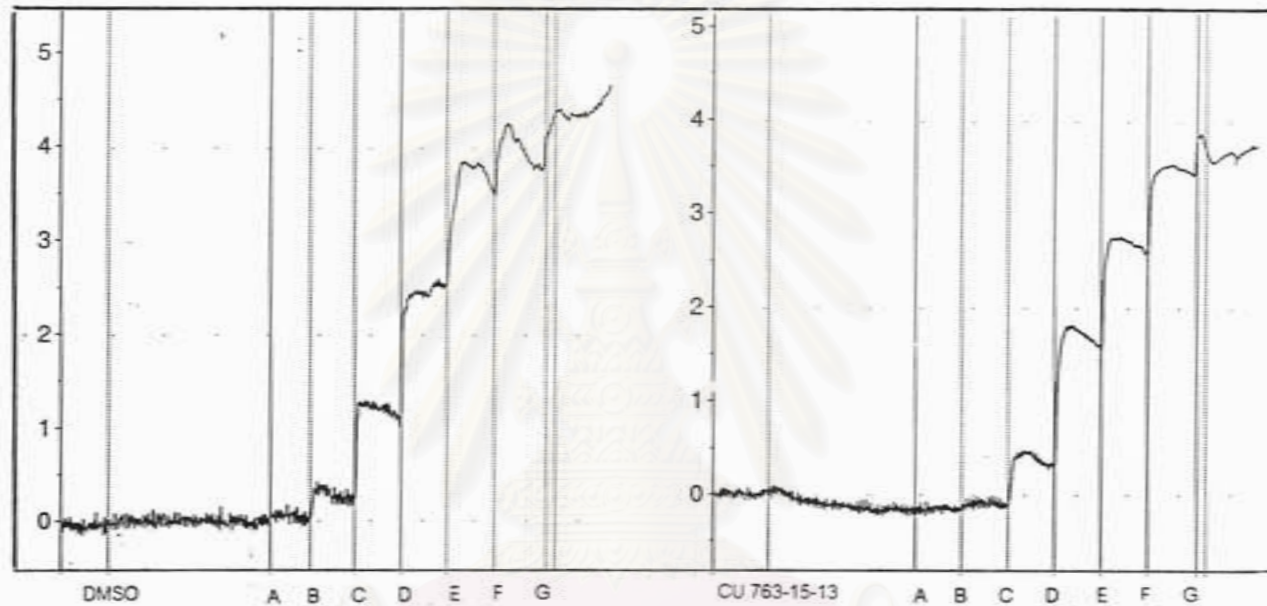
เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}, 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 24 เมื่อให้ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ Ach แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 24 พบว่า CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach ขนาดความเข้มข้นสะสมที่  $10^{-6} - 10^{-3}$  M ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 25

จากผลการทดลองข้างต้นพบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  และ  $5 \times 10^{-6}$  M และ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลด maximum contraction ซึ่งไม่แตกต่างกับกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 22, 25

#### 1.5 ผลของ papaverine ต่อกการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน Ach.

เมื่อให้ Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-8}, 10^{-7}, 10^{-6}, 10^{-5}, 10^{-4}, 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 26 เมื่อให้ papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ Ach แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 26 พบว่า papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach และลด maximum contraction จาก  $96.08 \pm 2.60$  % เป็น  $9.65 \pm 5.56$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 27

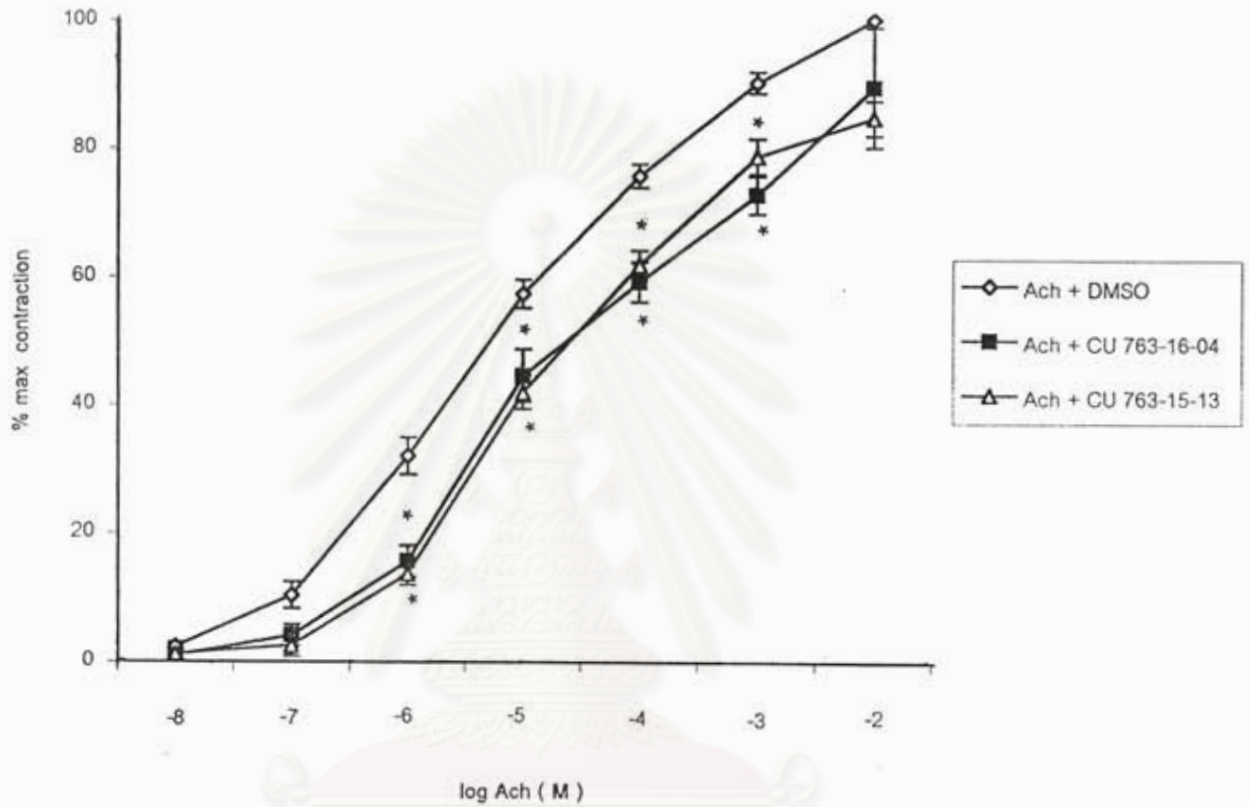
#### 1.6 ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อกการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing



## สถาบันวิทยบริการ

รูปที่ 24 แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-8}$ ,  $B=10^{-7}$ ,  $C=10^{-6}$ ,  $D=10^{-5}$ ,  $E=10^{-4}$ ,  $F=10^{-3}$  และ  $G=10^{-2}$  โมลาร์ (M))

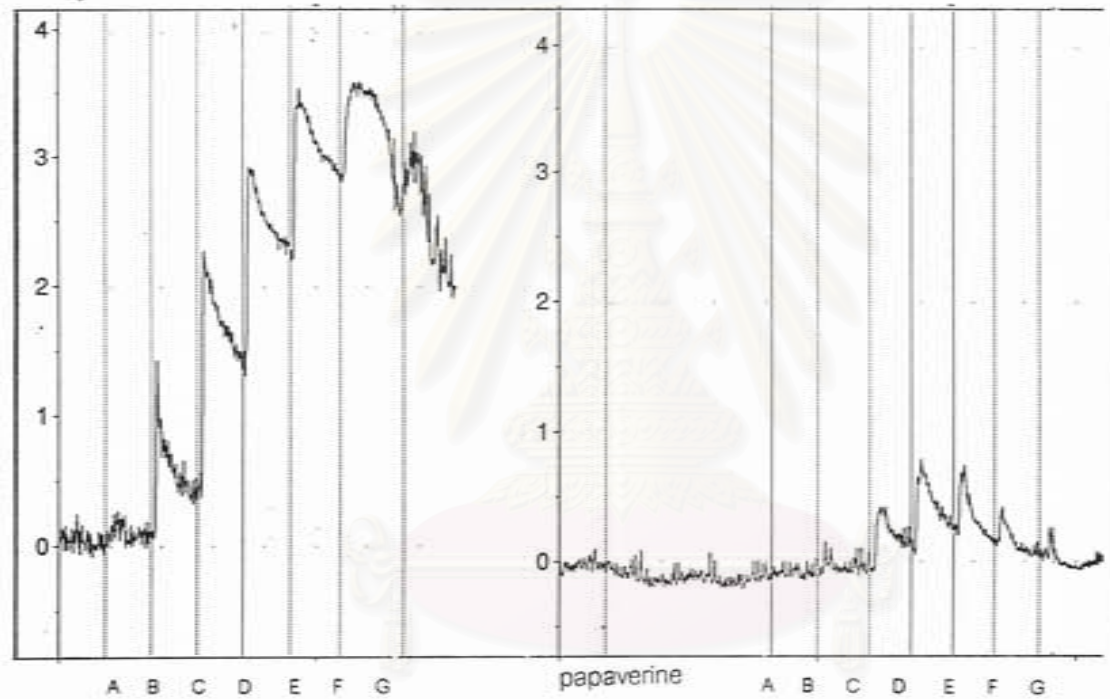




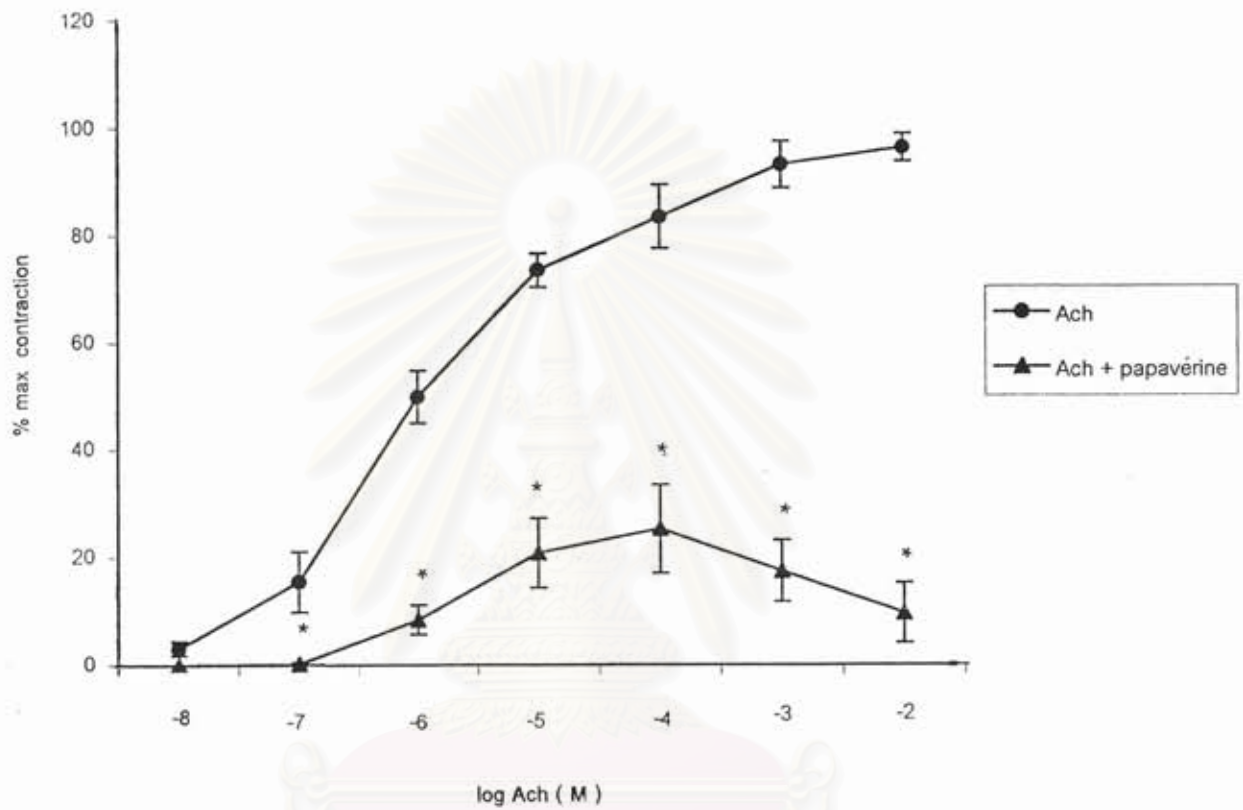
รูปที่ 25 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) และ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $n = 6$ )

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



รูปที่ 26 แสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5} M$ ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach แบบ  
 สะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-8}$ ,  $B=10^{-7}$ ,  $C=10^{-6}$ ,  $D=10^{-5}$ ,  $E=10^{-4}$ ,  $F=10^{-3}$  และ  $G=10^{-2}$  โมลาร์ (M) )



## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 27 กราฟแสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Ach แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $n = 6$ )  
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

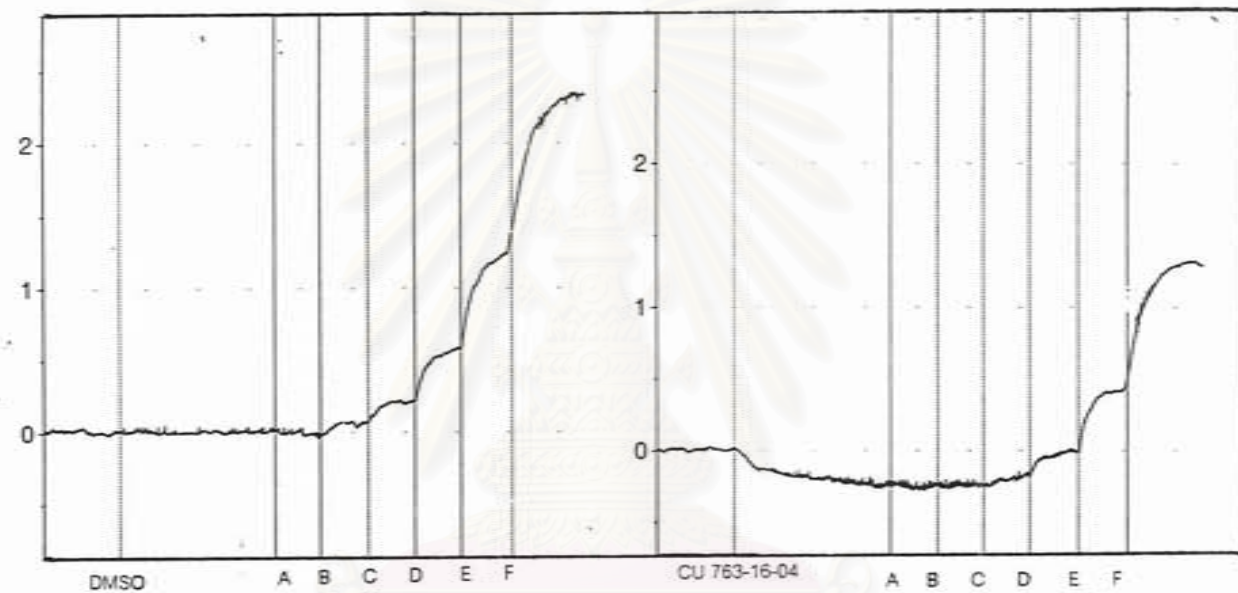
\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



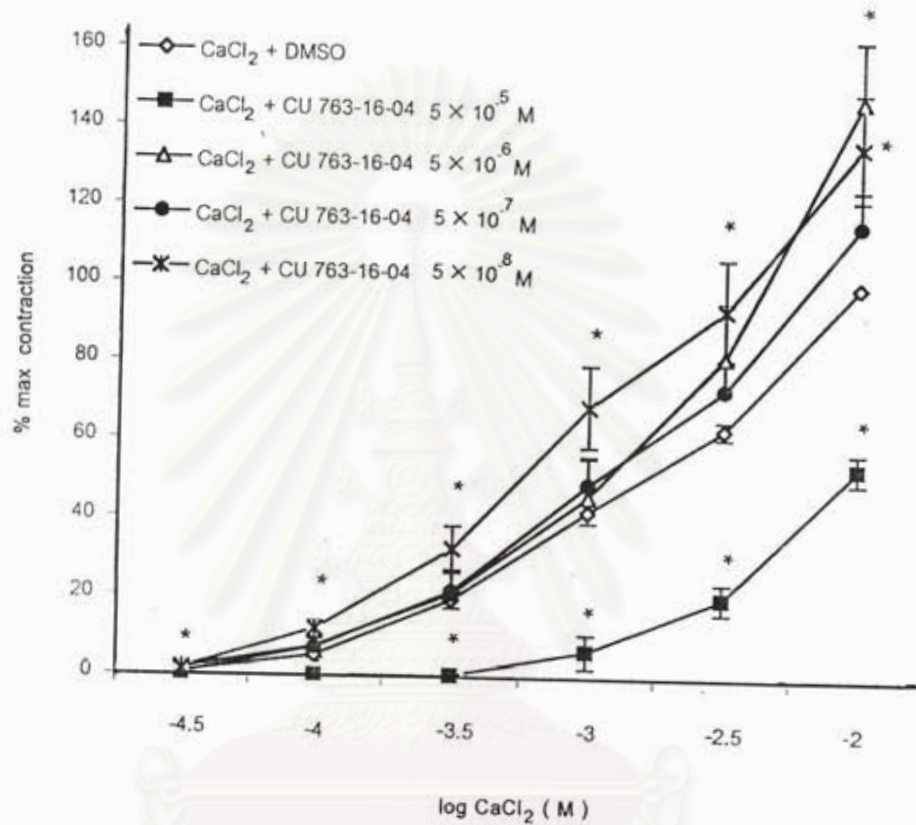
เมื่อ incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวในสารละลาย high  $K^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน ทำให้กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารอยู่ในสภาวะ depolarization แต่ไม่สามารถหดตัวได้ เพราะไม่มีแคลเซียมอิออนในสารละลาย high  $K^+$  depolarizing เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $CaCl_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 28 แสดงว่ากล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ  $CaCl_2$  โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้อัตรา (dose dependent) เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $CaCl_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 28 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $CaCl_2$  และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น  $53.66 \pm 3.82$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 29

ในสภาวะ high  $K^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $CaCl_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 30 เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-6}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $CaCl_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 30 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-6}$  M มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $CaCl_2$  ที่ maximum contraction จาก 100 % เป็น  $147.58 \pm 15.08$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 29

ในสภาวะ high  $K^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $CaCl_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 31 เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-7}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $CaCl_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 31 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-7}$  M มีผลเพิ่ม maximum contraction ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะ



รูปที่ 28 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-5}$ ,  $B=10^{-4}$ ,  $C=3 \times 10^{-4}$ ,  $D=10^{-3}$ ,  $E=3 \times 10^{-3}$  และ  $F=10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

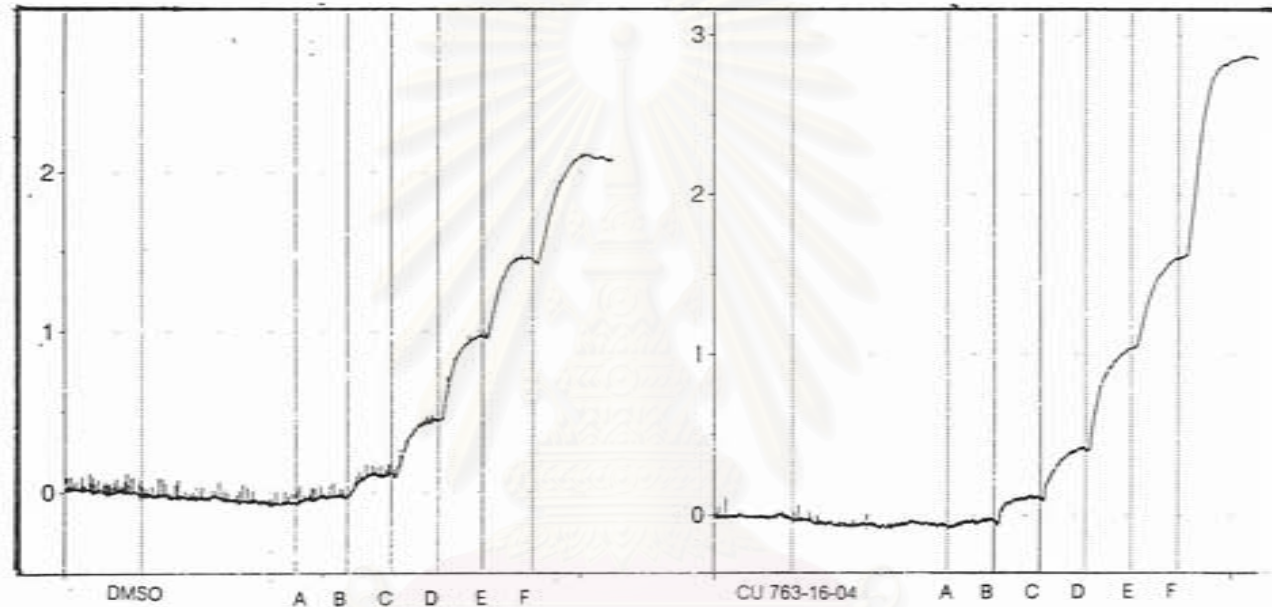


รูปที่ 29 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  (n=6),  $5 \times 10^{-6}$  (n=8),  $5 \times 10^{-7}$  (n=6) และ  $5 \times 10^{-8}$  (n=6) โมลาร์ (M) } ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย CaCl<sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing

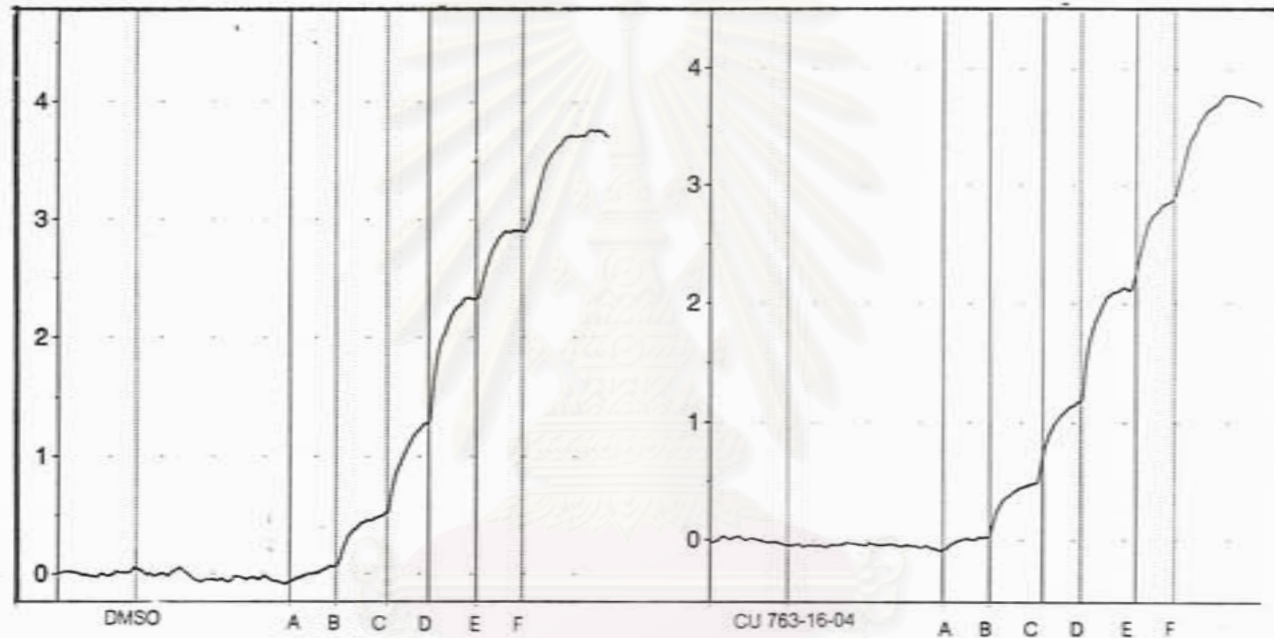
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)





รูปที่ 30 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A= $3 \times 10^{-5}$ , B= $10^{-4}$ , C= $3 \times 10^{-4}$ , D= $10^{-3}$ , E= $3 \times 10^{-3}$  และ F= $10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing



รูปที่ 31 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-7}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A= $3 \times 10^{-5}$ , B= $10^{-4}$ , C= $3 \times 10^{-4}$ , D= $10^{-3}$ , E= $3 \times 10^{-3}$  และ F= $10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

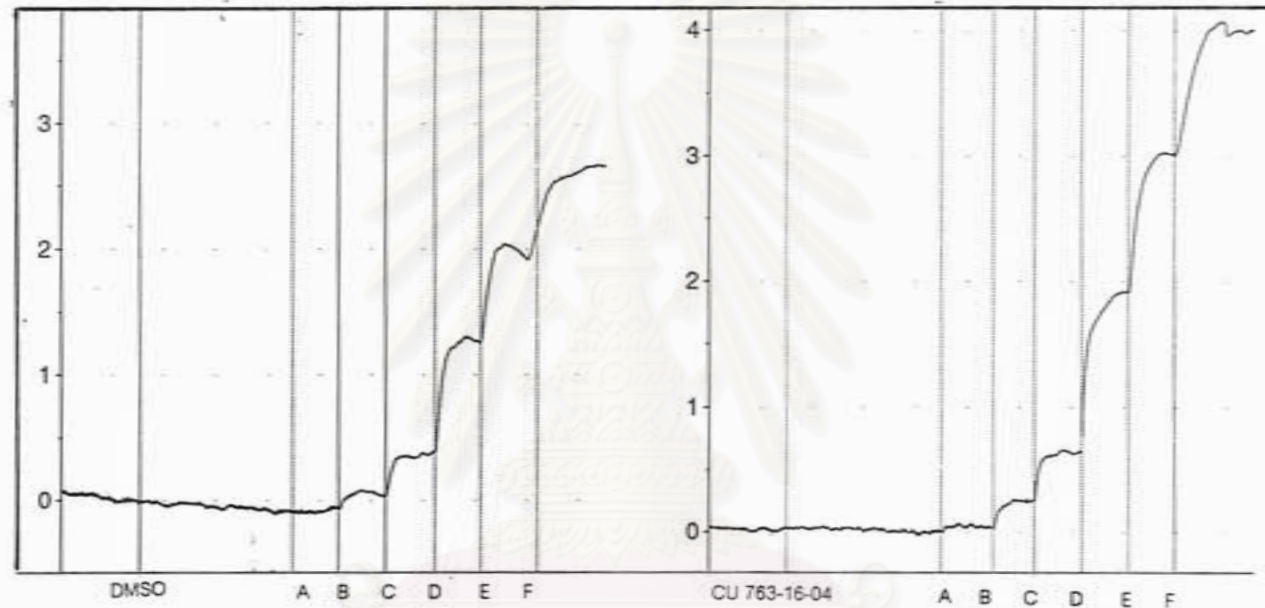
อาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  จาก 100 % เป็น  $115.67 \pm 9.08$  % ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 29

ในสภาวะ high  $\text{K}^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 32 เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-8}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 32 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-8}$  M มีผลเพิ่ม maximum contraction ของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  จาก 100 % เป็น  $135.77 \pm 13.67$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 29

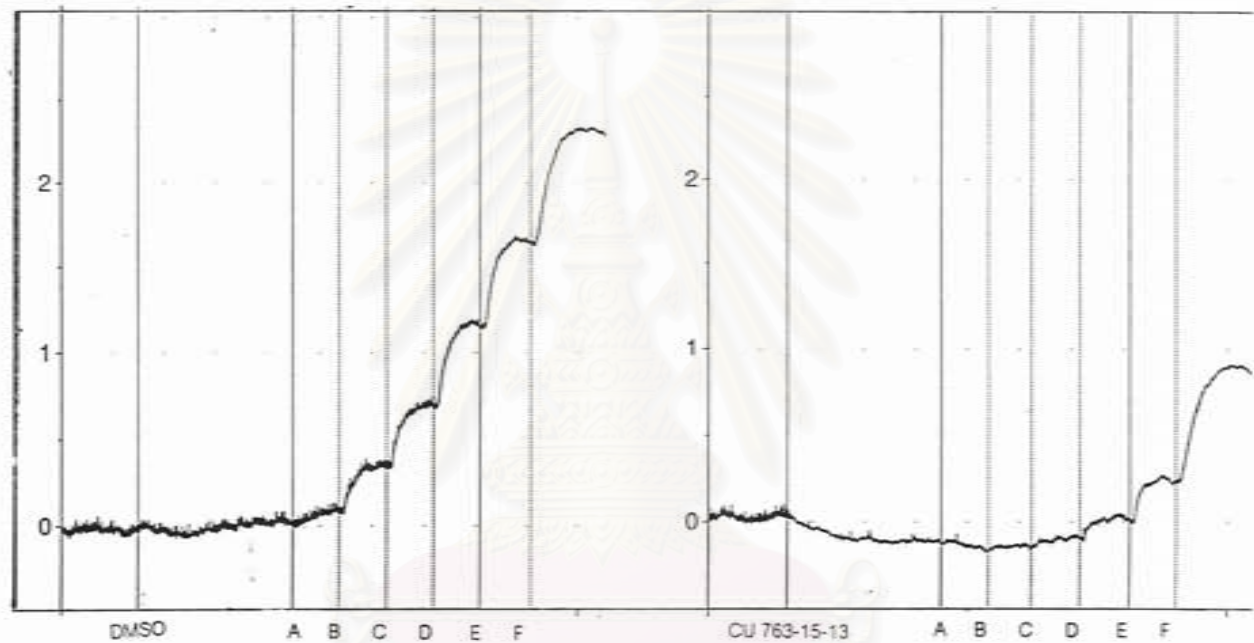
ในสภาวะ high  $\text{K}^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 33 เมื่อให้ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 33 พบว่า CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น  $33.87 \pm 4.16$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 34

ในสภาวะ high  $\text{K}^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 35 เมื่อให้ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-6}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองแสดงดังรูปที่ 35 พบว่า CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-6}$  M มีผลเพิ่ม maximum contraction ของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะ

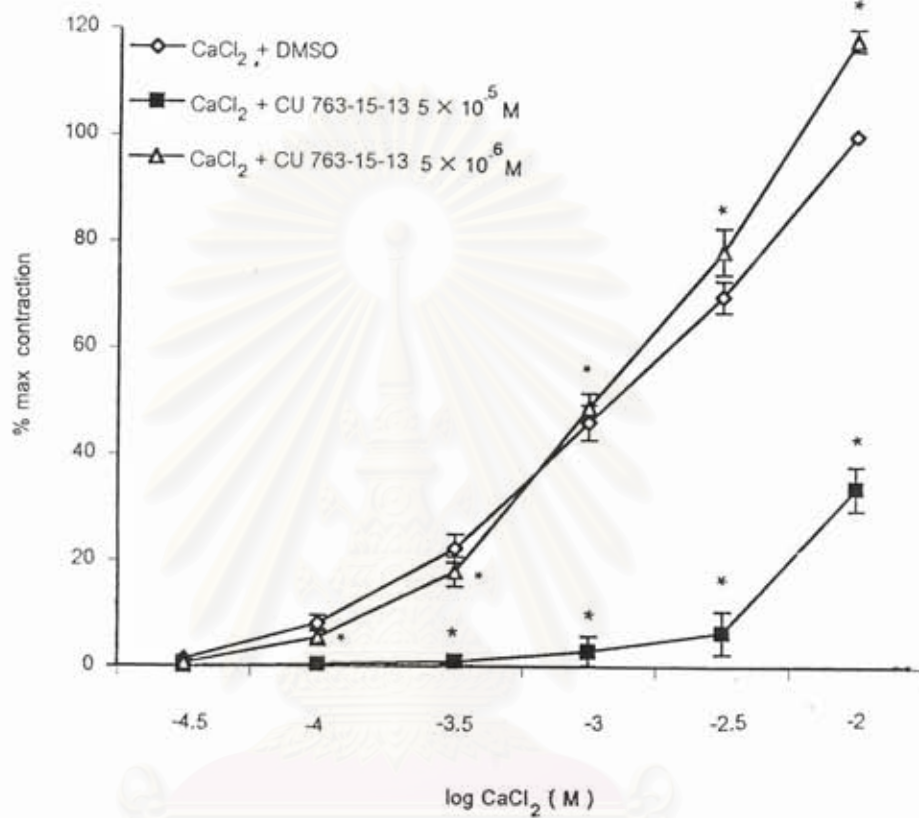




รูปที่ 32 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^8$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A= $3 \times 10^{-5}$ , B= $10^{-4}$ , C= $3 \times 10^{-4}$ , D= $10^{-3}$ , E= $3 \times 10^{-3}$  และ F= $10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing



รูปที่ 33 แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A= $3 \times 10^{-5}$ , B= $10^{-4}$ , C= $3 \times 10^{-4}$ , D= $10^{-3}$ , E= $3 \times 10^{-3}$  และ F= $10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

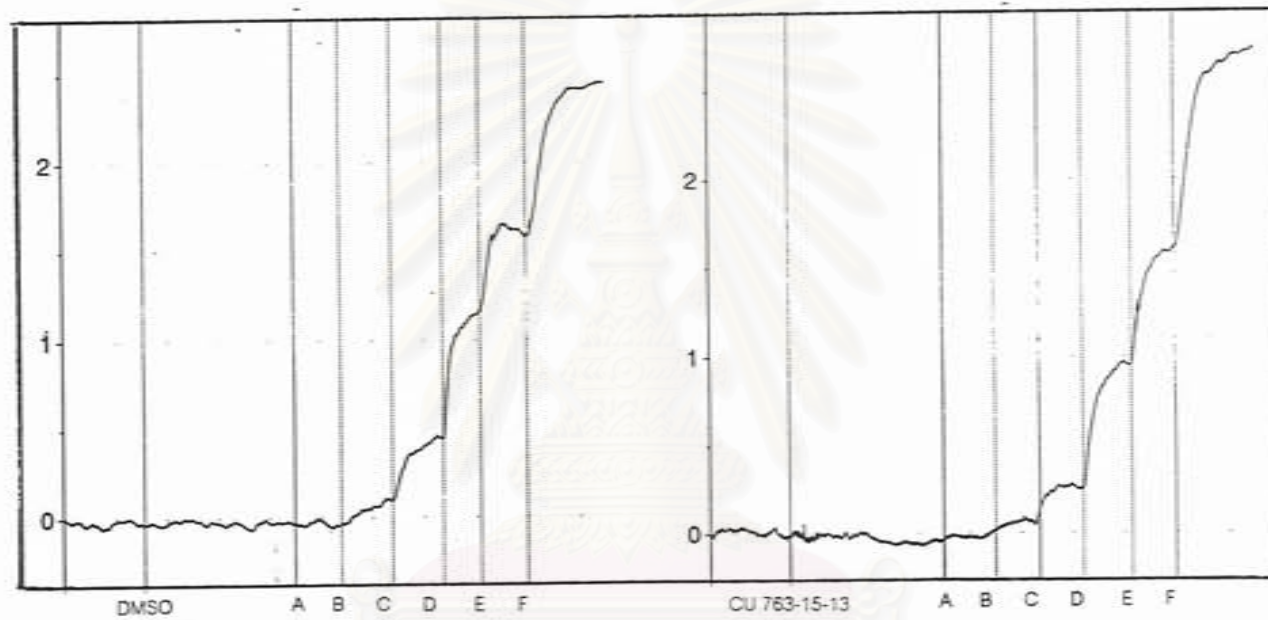


รูปที่ 34 กราฟแสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  และ  $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing (n=6)

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )





รูปที่ 35 แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-5}$ ,  $B=10^{-4}$ ,  $C=3 \times 10^{-4}$ ,  $D=10^{-3}$ ,  $E=3 \times 10^{-3}$  และ  $F=10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

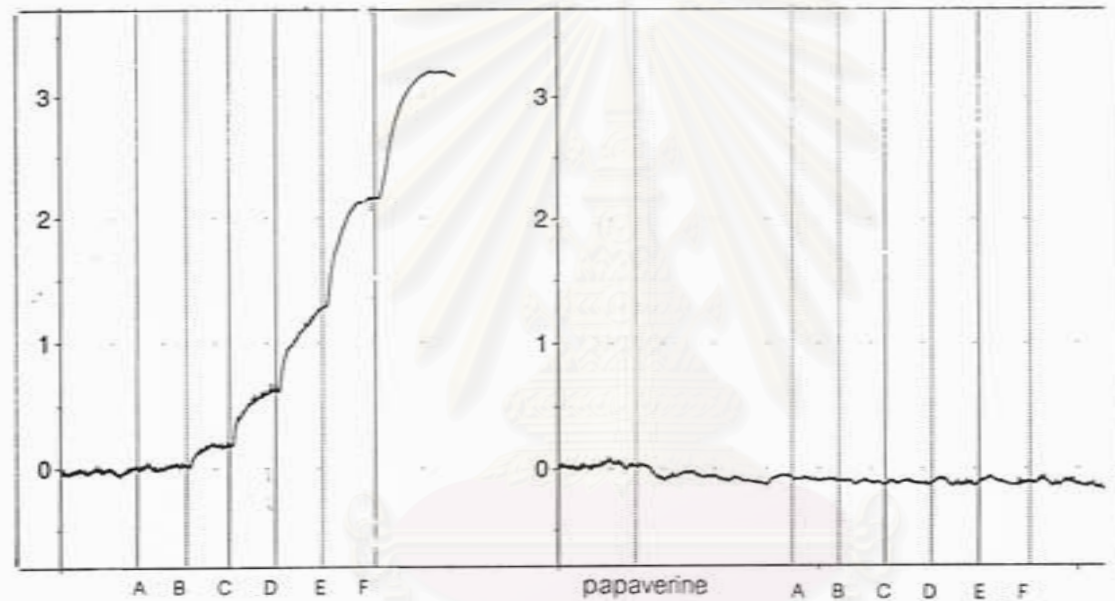
อาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  จาก 100 % เป็น 117.92 % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 34

#### 1.7. ผลของ papaverine ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{CaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing

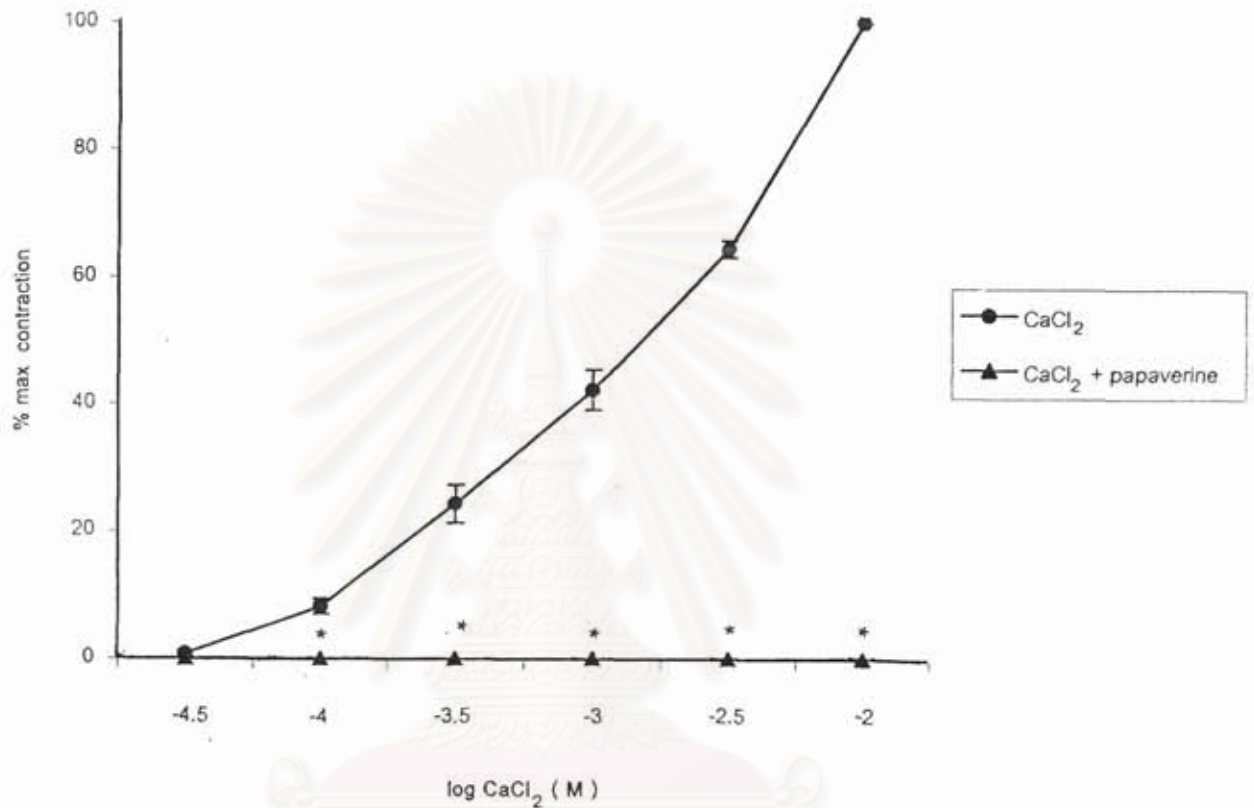
เมื่อ incubate ก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิสระ หลังจากนั้นให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$ ,  $10^{-3}$ ,  $3 \times 10^{-3}$  และ  $10^{-2}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 36 แสดงว่าก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ  $\text{CaCl}_2$  โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ (dose dependent) เมื่อให้ papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 36 พบว่า papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น 0 % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 37

#### 1.8. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $\text{BaCl}_2$ ในสารละลาย high $\text{K}^+$ depolarizing

ในสภาวะ high  $\text{K}^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิสระ เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  และ  $10^{-3}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 38 แสดงว่าก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ  $\text{BaCl}_2$  โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ (dose dependent) เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 38 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลด maximum contraction ของก้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย



รูปที่ 36 แสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5} \text{ M}$ ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-5}$ ,  $B=10^{-4}$ ,  $C=3 \times 10^{-4}$ ,  $D=10^{-3}$ ,  $E=3 \times 10^{-3}$  และ  $F=10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

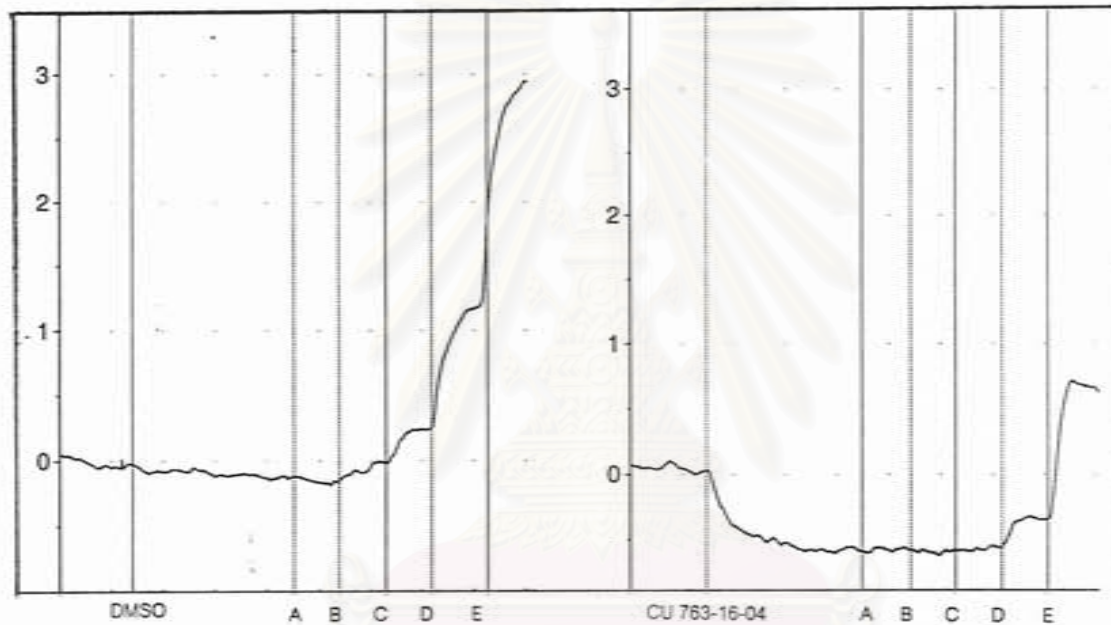


รูปที่ 37 กราฟแสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing ( $n = 6$ )

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )





รูปที่ 38 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-5}$ ,  $B=3 \times 10^{-5}$ ,  $C=10^{-4}$ ,  $D=3 \times 10^{-4}$  และ  $E=10^{-3}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

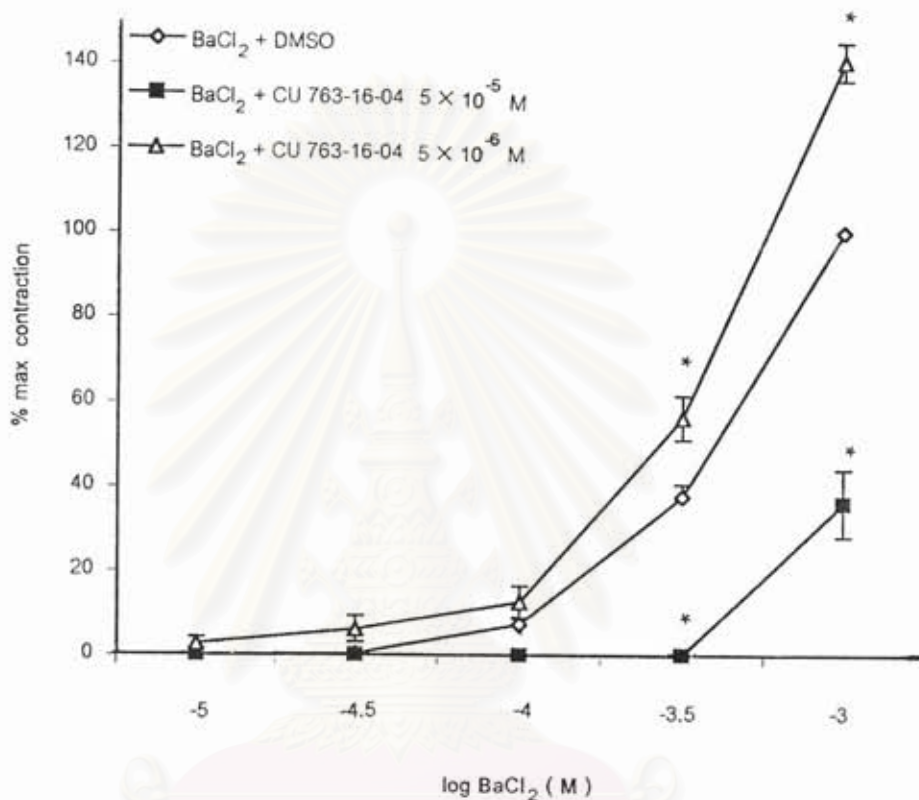
BaCl<sub>2</sub> จาก 100 % เป็น  $36.22 \pm 7.96$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 39

ในสภาวะ high K<sup>+</sup> depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ BaCl<sub>2</sub> แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  และ  $10^{-3}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 40 เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ BaCl<sub>2</sub> แบบผสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 40 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลเพิ่ม maximum contraction ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl<sub>2</sub> จาก 100 % เป็น  $140.34 \pm 4.48$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 39

ในสภาวะ high K<sup>+</sup> depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ BaCl<sub>2</sub> แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  และ  $10^{-3}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 41 เมื่อให้ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ BaCl<sub>2</sub> แบบผสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 41 พบว่า CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl<sub>2</sub> และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น  $32.70 \pm 8.12$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 42

#### 1.9. ผลของ papaverine ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน BaCl<sub>2</sub> ในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing

เมื่อ incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิออน ทำให้กระเพาะอาหารหนูขาวอยู่ในสภาวะ depolarization แต่ไม่สามารถหดตัวได้เพราะไม่มีแคลเซียมอิออนในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing เมื่อให้ BaCl<sub>2</sub> แบบผสมขนาดความเข้มข้น  $10^{-5}$ ,  $3 \times 10^{-5}$ ,  $10^{-4}$ ,  $3 \times 10^{-4}$  และ  $10^{-3}$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 43 แสดง

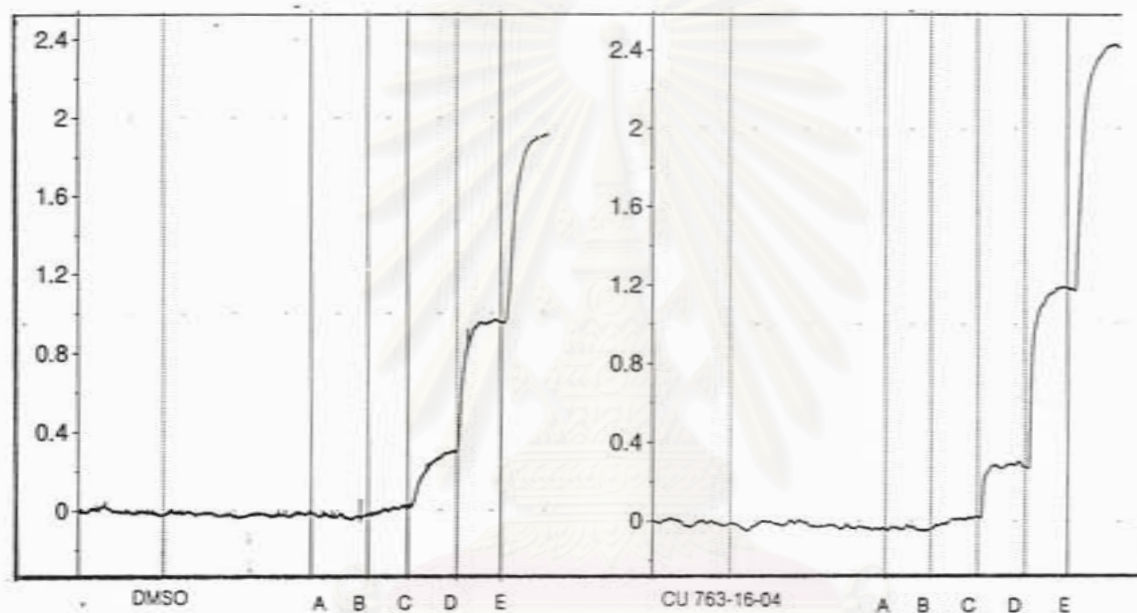


## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 39 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  และ  $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl<sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing (n = 6)

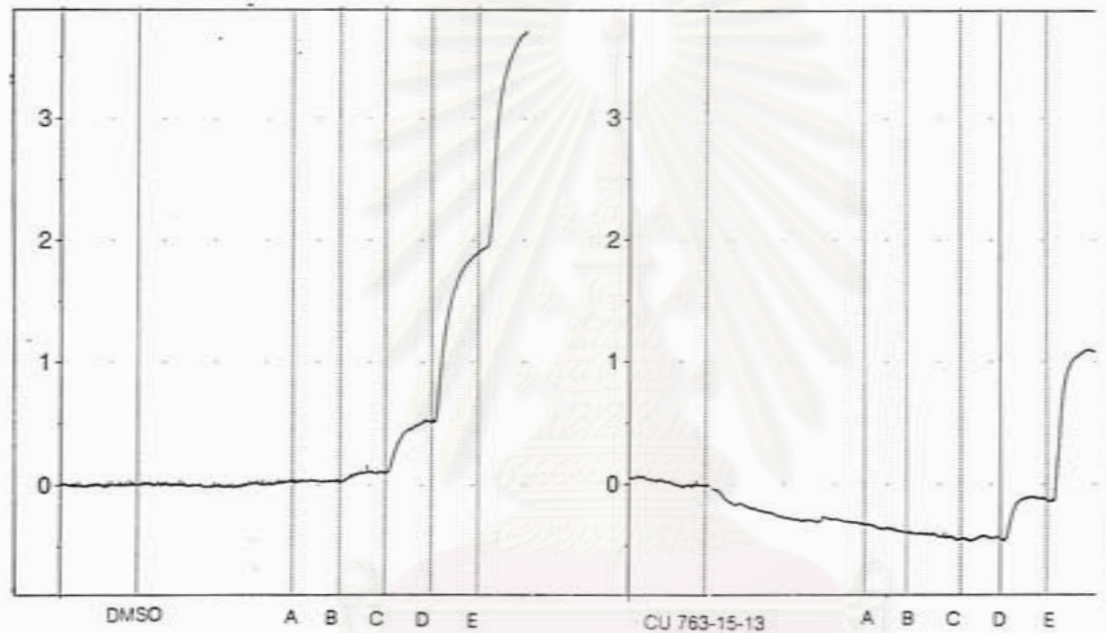
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)

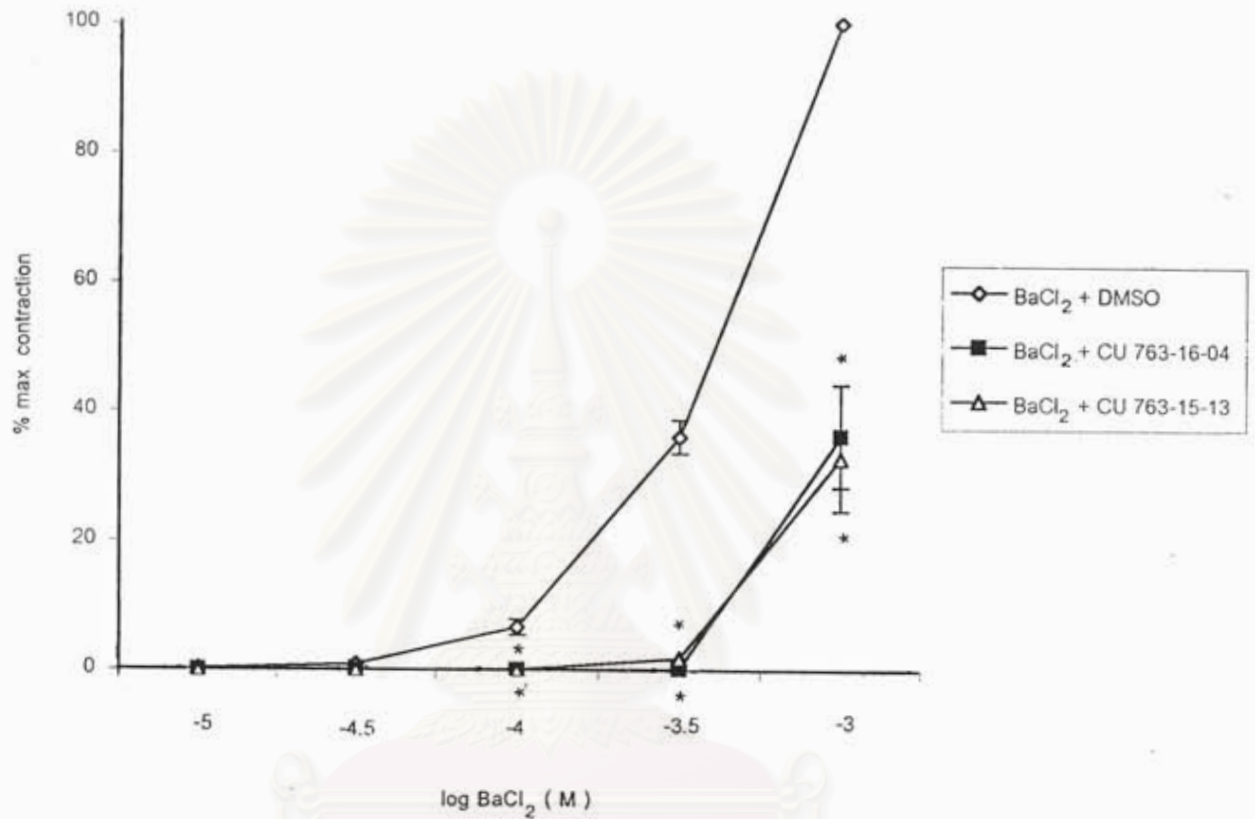


รูปที่ 40 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A= $10^{-5}$ , B= $3 \times 10^{-5}$ , C= $10^{-4}$ , D= $3 \times 10^{-4}$  และ E= $10^{-3}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing





รูปที่ 41 แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=10^{-5}$ ,  $B=3 \times 10^{-5}$ ,  $C=10^{-4}$ ,  $D=3 \times 10^{-4}$  และ  $E=10^{-3}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing



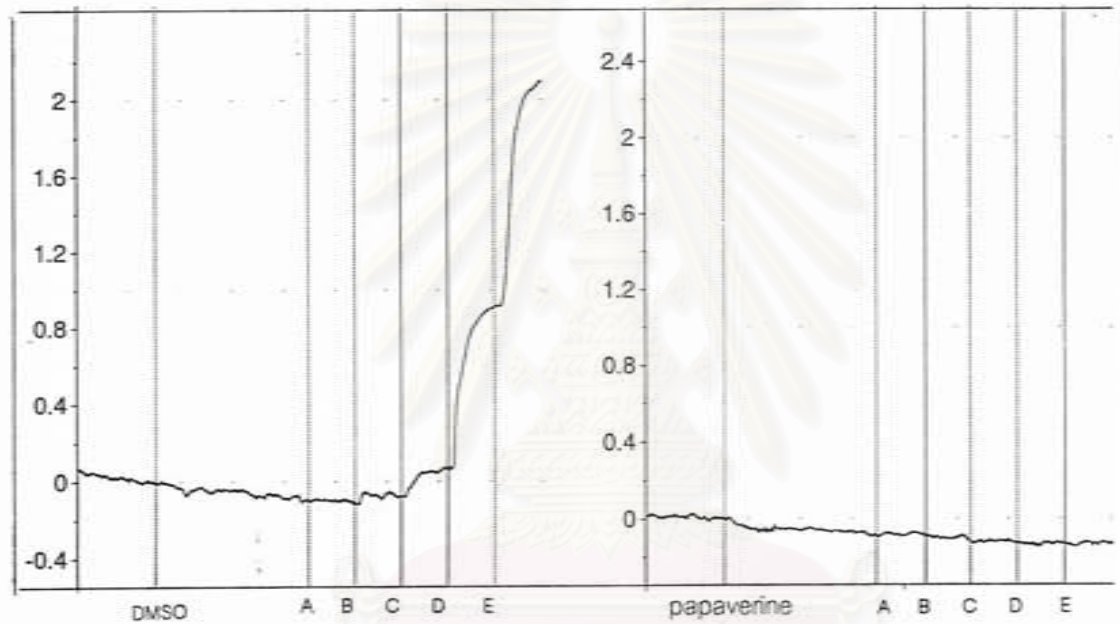
สถาบันวิทยบริการ

จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 42 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) และ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl<sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing (n = 6)

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)



รูปที่ 43 แสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดความเข้มข้น (A= $10^{-5}$ , B= $3 \times 10^{-5}$ , C= $10^{-4}$ , D= $3 \times 10^{-4}$  และ E= $10^{-3}$  โมลาร์ (M) ) ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

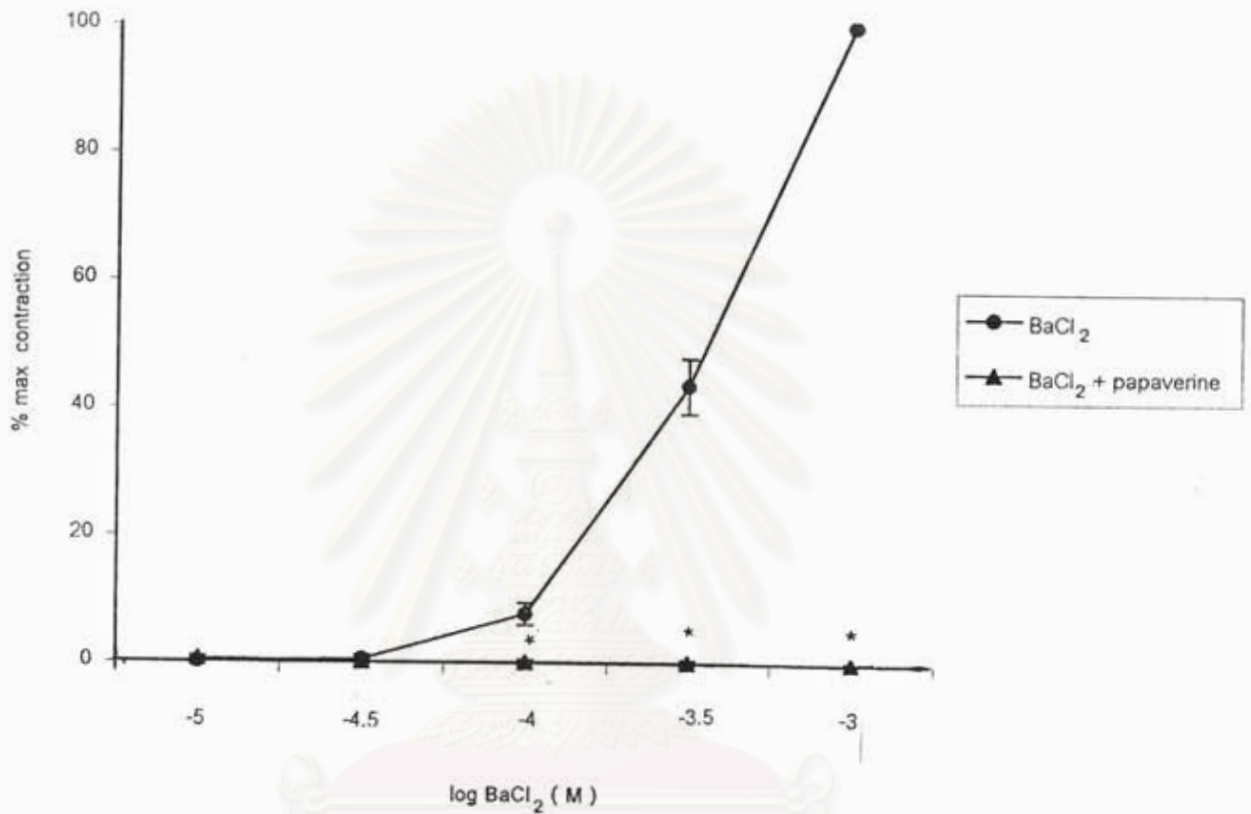
ว่ากล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ  $\text{BaCl}_2$  โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ (dose dependent) เมื่อให้ papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้  $\text{BaCl}_2$  แบบสะสมขนาดตามข้างต้น ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 43 พบว่า papaverine ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{BaCl}_2$  และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น 0 % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 44

#### 1.10.ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อกลิ้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน TEA

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมลาร์ (mM) ต่อกลิ้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 45 แสดงว่า TEA ขนาด 3 mM ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวอย่างชัดเจน โดยเกิดการตอบสนองแบบ phasic contraction และตามด้วย tonic contraction เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ TEA ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 45 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลด phasic contraction ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวจาก 100% เป็น  $19.17 \pm 5.23$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) และลด tonic contraction จาก 100 % เป็น  $38.7 \pm 10.58$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 46

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมลาร์ (mM) ต่อกลิ้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 47 เมื่อให้ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ TEA ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 47 พบว่า CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลด phasic และ tonic contraction ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว โดยลด phasic contraction จาก 100 % เป็น  $18.61 \pm 7.85$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) และลด tonic contraction จาก 100 % เป็น  $33.69 \pm 14.56$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 48



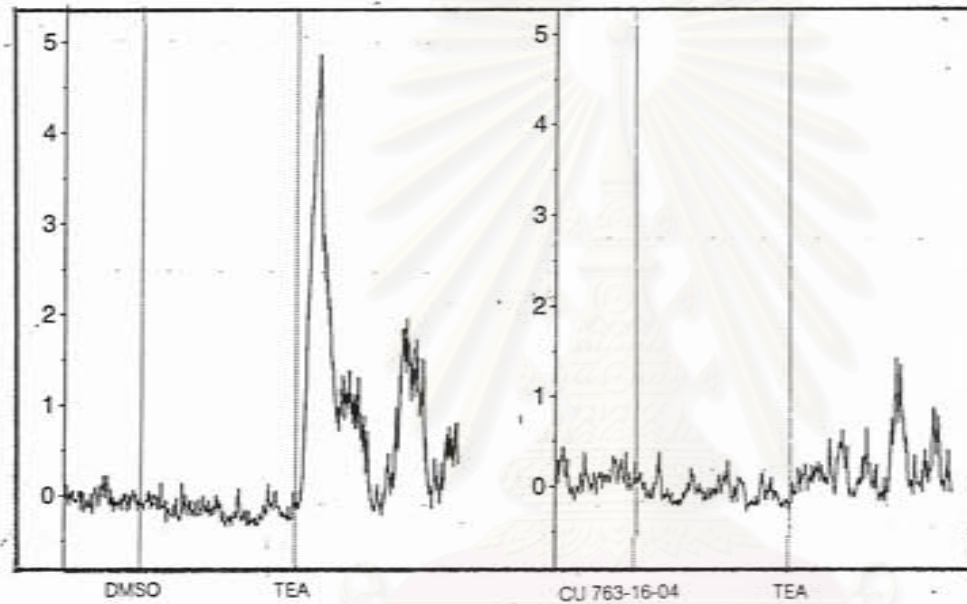


## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 44 กราฟแสดงผลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl<sub>2</sub> แบบสะสมขนาดความเข้มข้นในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing (n = 6)

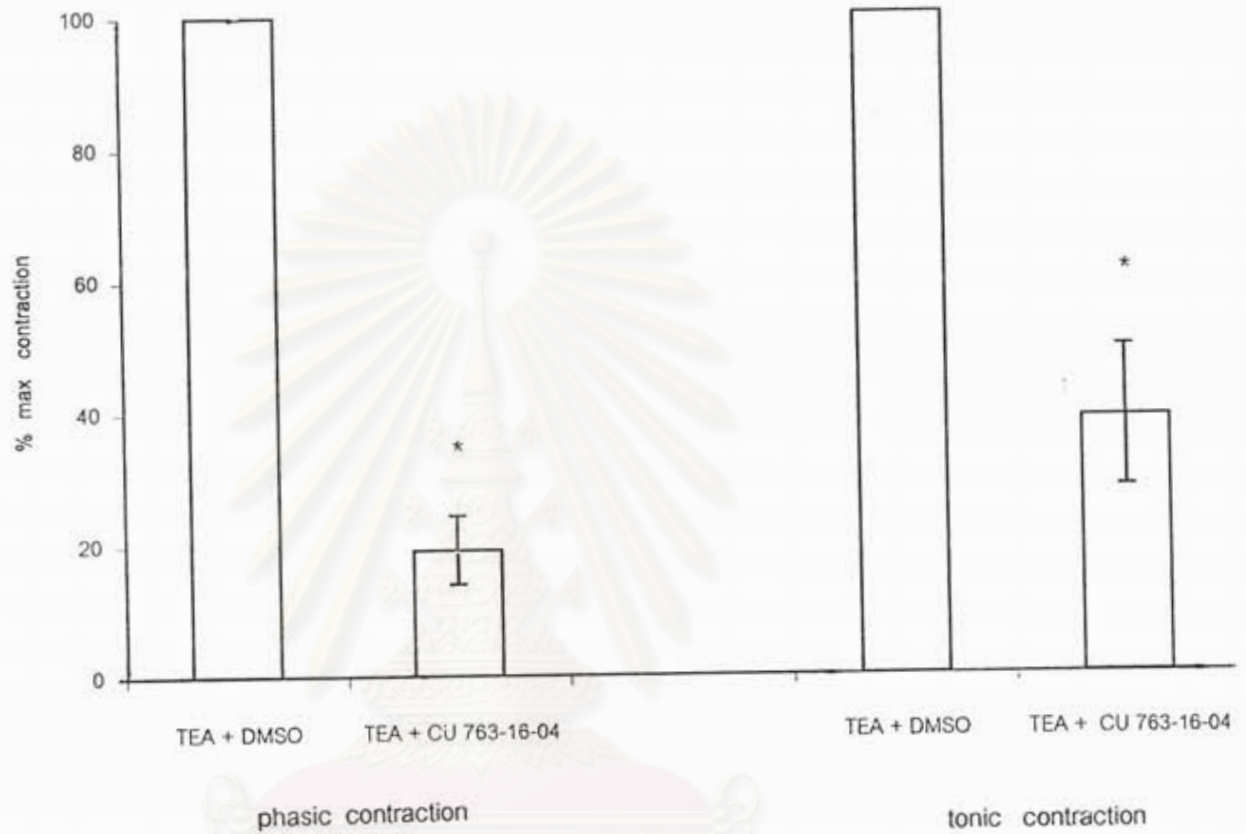
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



รูปที่ 45 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA (3 mM)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

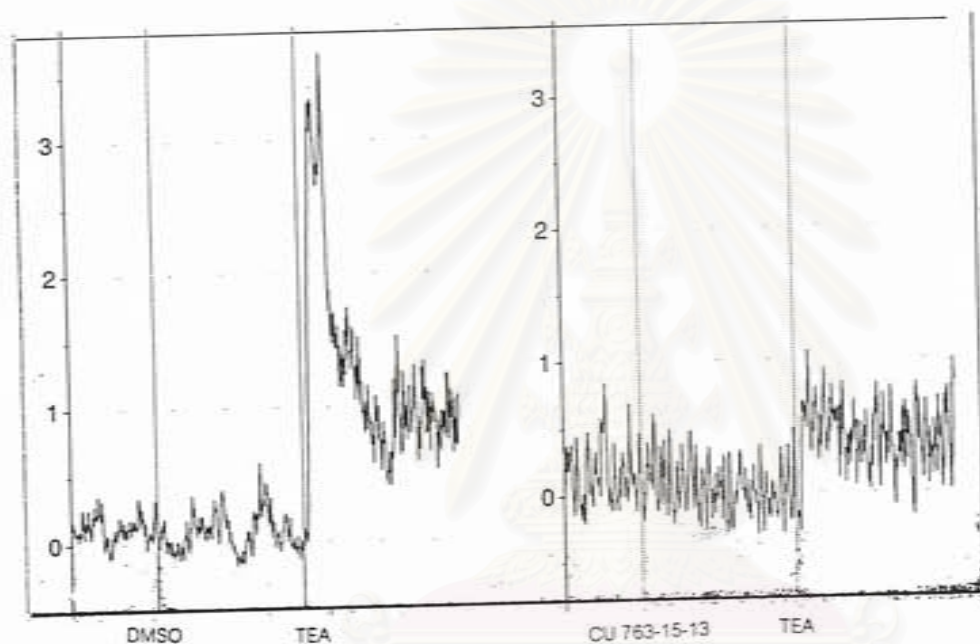


## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 46 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA (3 mM) (n = 6)

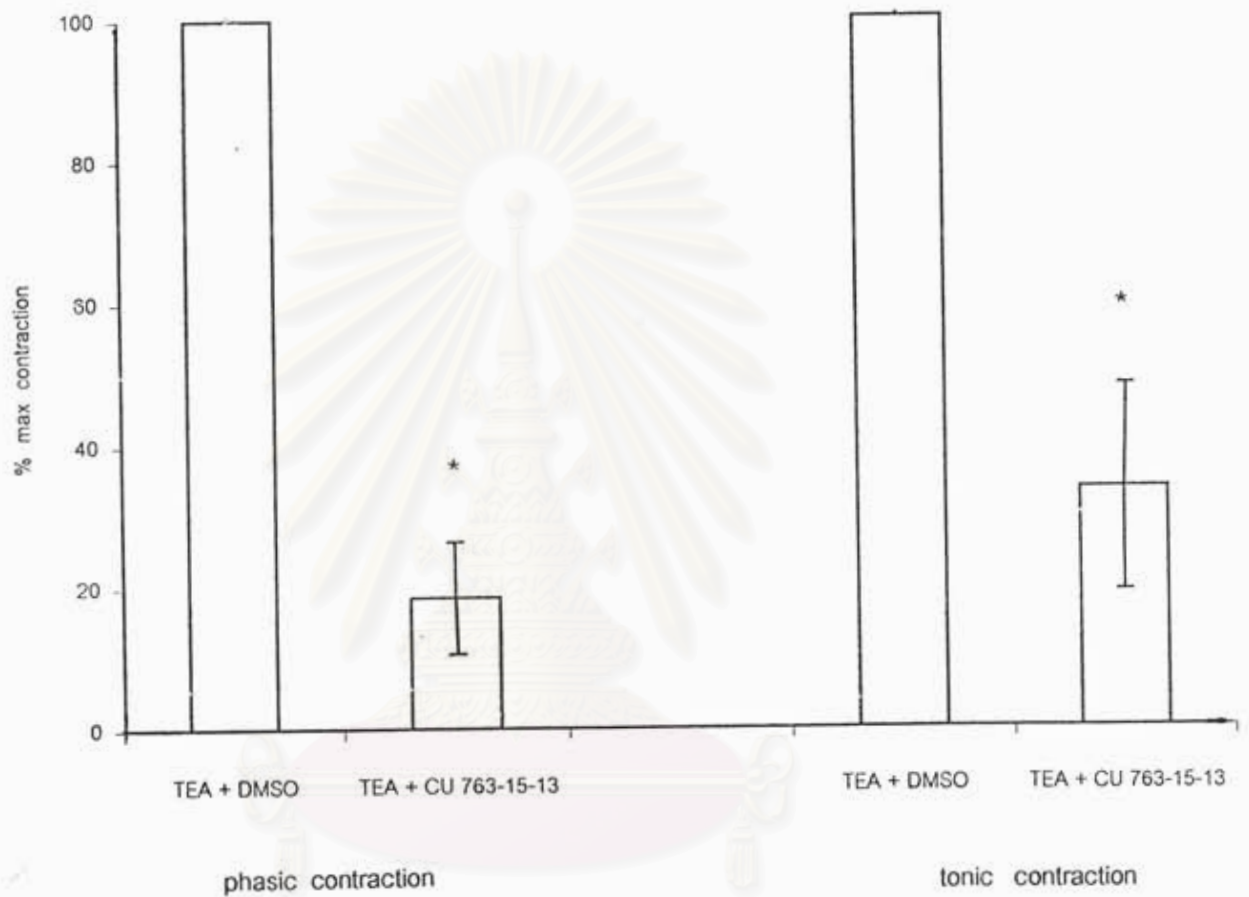
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



รูปที่ 47 แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA (3 mM)





สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 48 กราฟแสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA (3 mM) (n = 6)  
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )

### 1.11. ผลของ minoxidil ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน TEA

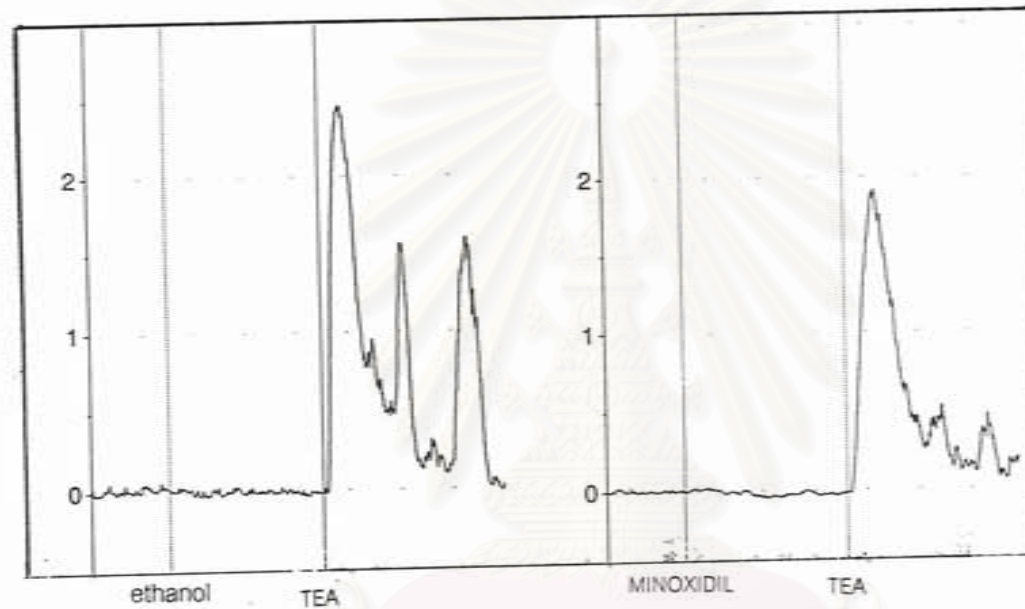
เมื่อให้ ethanol นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมลาร์ (mM) ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 49 เมื่อให้ minoxidil ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ TEA ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 49 พบว่า minoxidil ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลด phasic และ tonic contraction ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว โดยลด phasic contraction จาก 100 % เป็น  $69.69 \pm 10.76$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) และลด tonic contraction จาก 100 % เป็น  $34.08 \pm 12.67$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 50

### 1.12. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT ในสารละลาย calcium free – Krebs buffer

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 51 แสดงว่า 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวอย่างชัดเจน เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 51 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลด maximum contraction ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวจาก 100 % เป็น  $53.88 \pm 7.21$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 52

### 1.13. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน $BaCl_2$ ในสารละลาย calcium free – Krebs buffer

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้  $BaCl_2$  ขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-4}$  โมลาร์ ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 53 แสดงว่า  $BaCl_2$  ขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^{-4}$  โมลาร์ ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวอย่าง

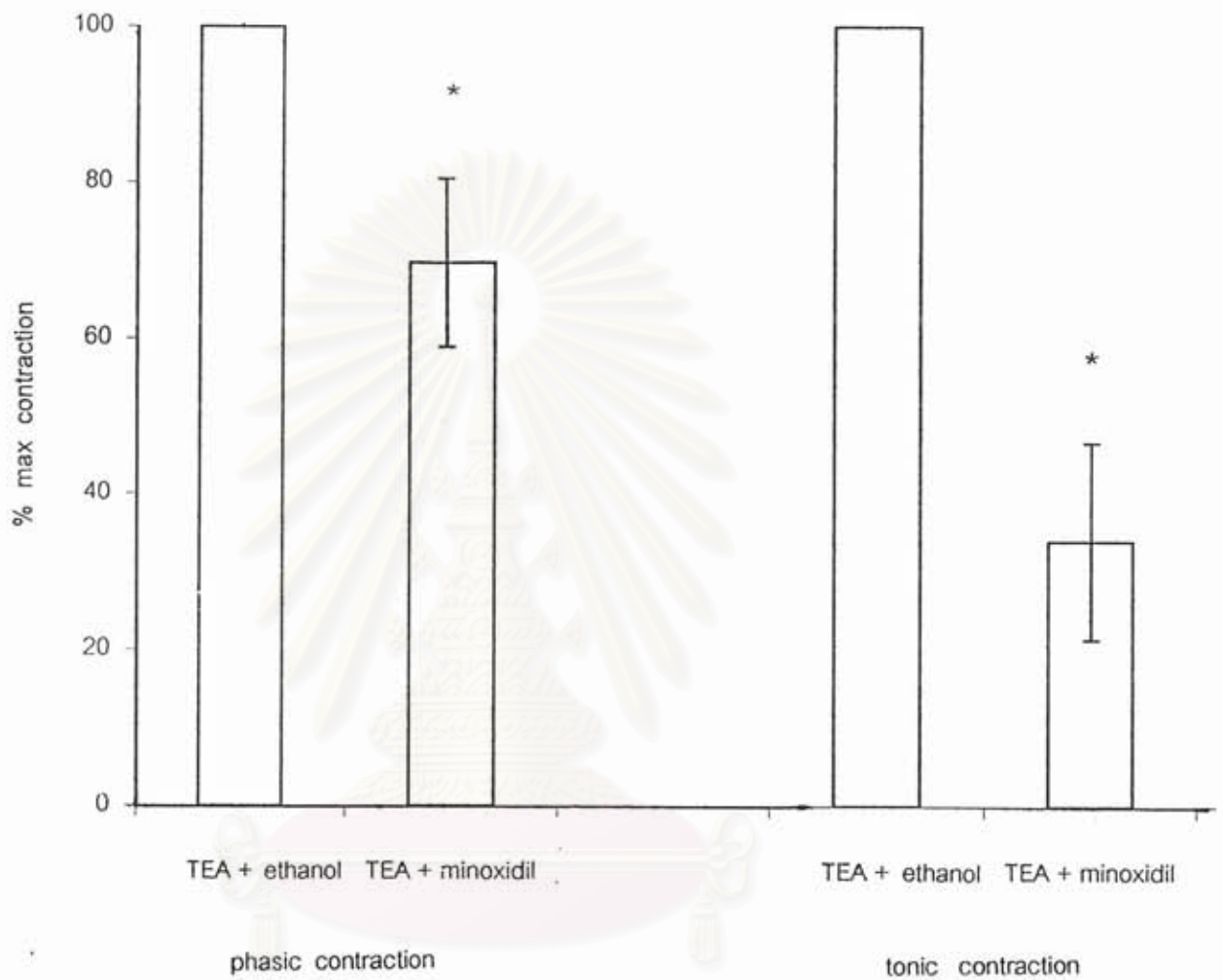


รูปที่ 49 แสดงผลของ  
( 3 mM )

minoxidil (  $5 \times 10^{-5}$  M )

ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว

เมื่อกระตุ้นการหัดตัวด้วย TEA



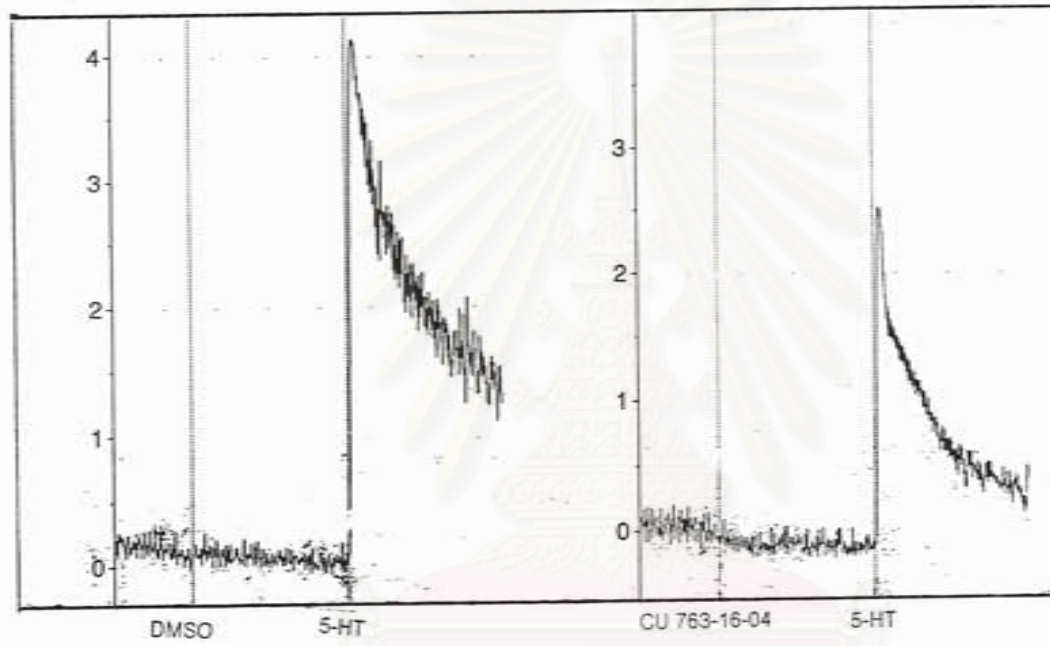
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 50 กราฟแสดงผลของ minoxidil ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA (3 mM) (n=6)

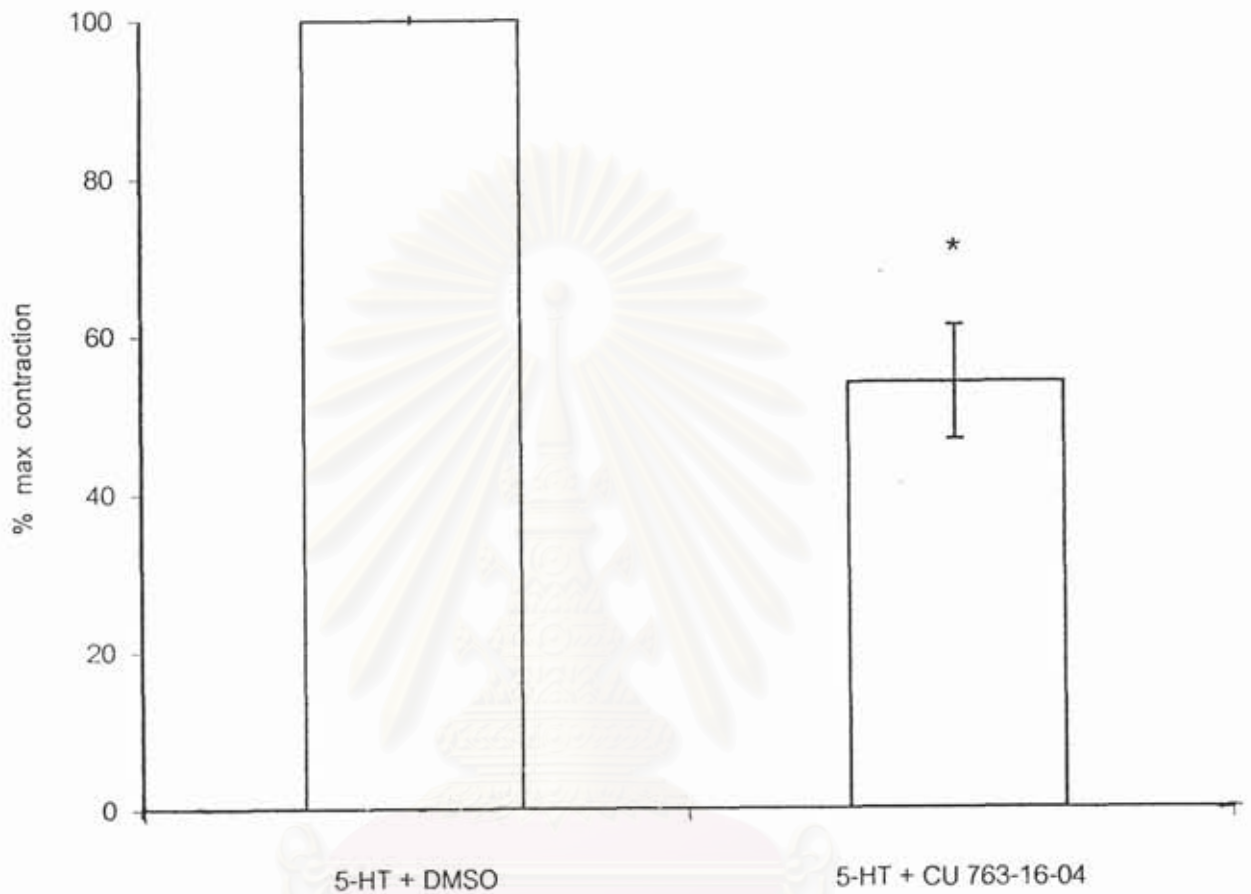
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $P < 0.05$  )





รูปที่ 51 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-5}$  M) ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer

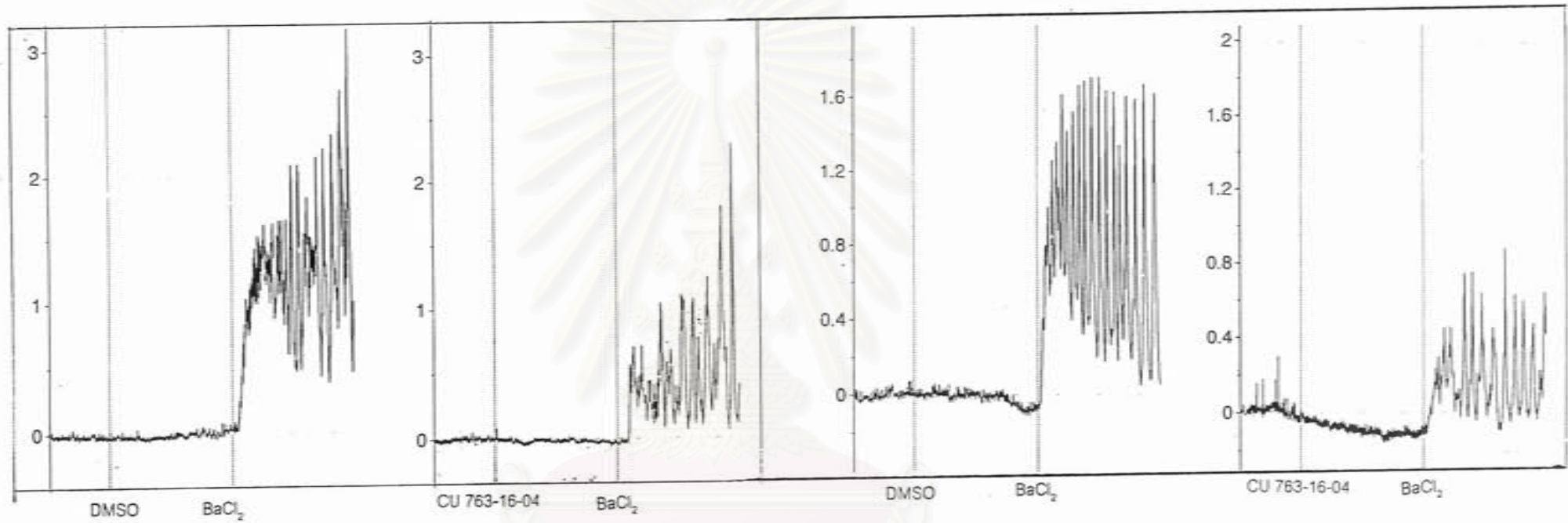


## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 52 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ  
กระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ในสารละลาย calcium  
free - Kreb buffer (n=6)

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



รูปที่ 53 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl<sub>2</sub> ( $3 \times 10^{-4}$  M) ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer

ชัดเจน เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  M นาน 10 นาที จึงให้  $\text{BaCl}_2$  ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 53 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  M มีผลลด maximum contraction ของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวจาก 100 % เป็น  $15.67 \pm 4.53$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 54

#### 1.14. ผลของ histamine ต่อการกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว

เมื่อให้ histamine แบบสะสมขนาดความเข้มข้น  $3 \times 10^6$ ,  $10^5$ ,  $3 \times 10^5$ ,  $10^4$ ,  $3 \times 10^4$  และ  $10^3$  โมลาร์ตามลำดับ ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 55 แสดงว่า histamine ไม่มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว

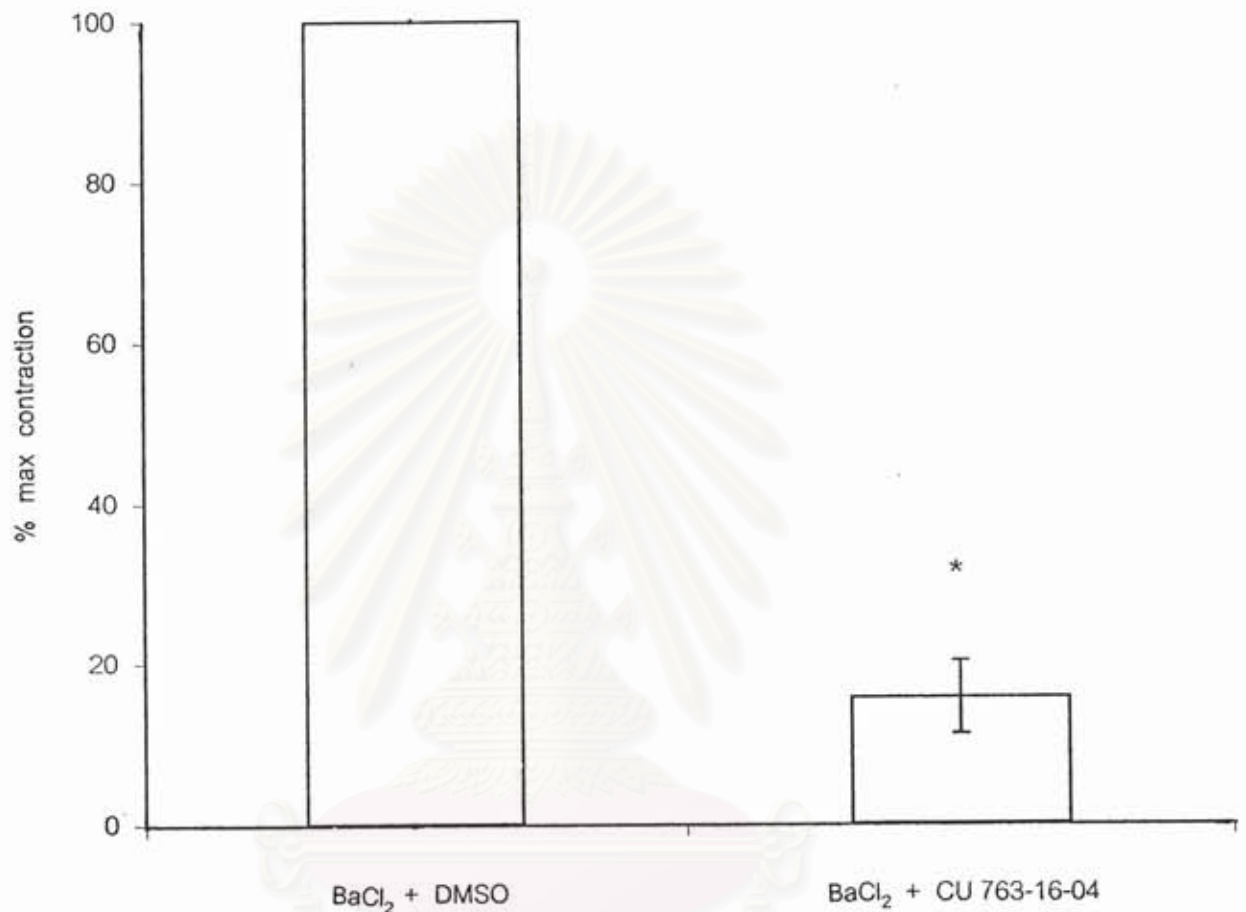
### 2. ผลต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย

#### 2.1. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน NE

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^6$  โมลาร์ (M) ต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ผลการทดลองดังรูปที่ 56 แสดงว่า NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^6$  M ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  M นาน 10 นาที จึงให้ NE ขนาดเท่าเดิม ได้ผลการทดลองดังรูปที่ 56 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^5$  M มีผลเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย โดยเพิ่ม maximum contraction ที่เวลา 20 นาที จาก  $98.10 \pm 1.31$  % เป็น  $116.44 \pm 4.59$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 57

#### 2.2. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT



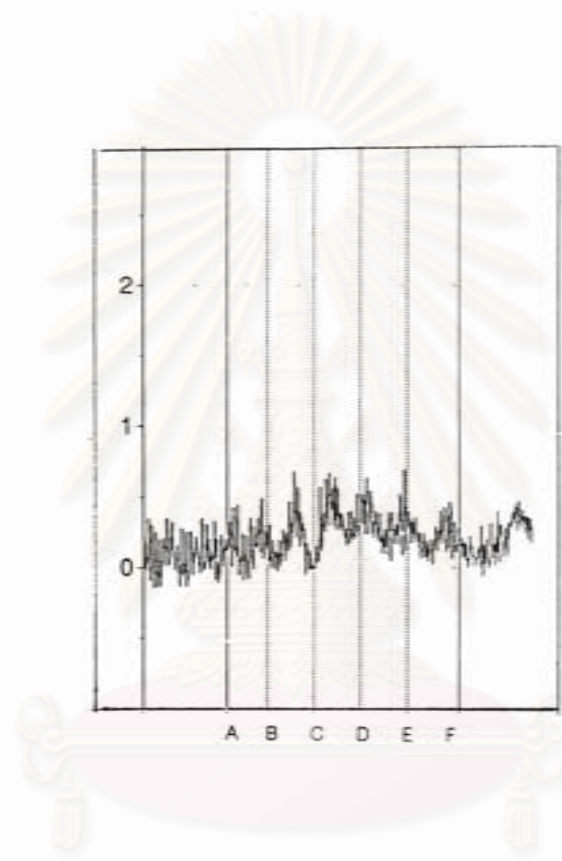


## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

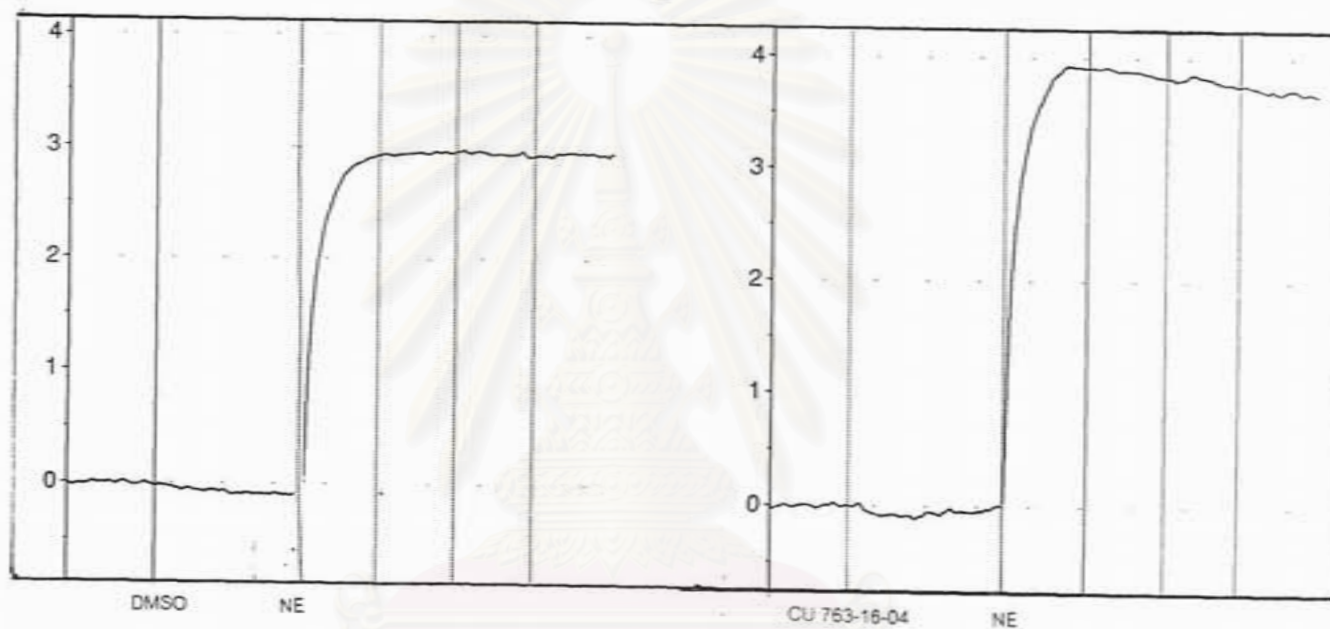
รูปที่ 54 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^5$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ กระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย BaCl<sub>2</sub> ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer (n=6)

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $P < 0.05$  )

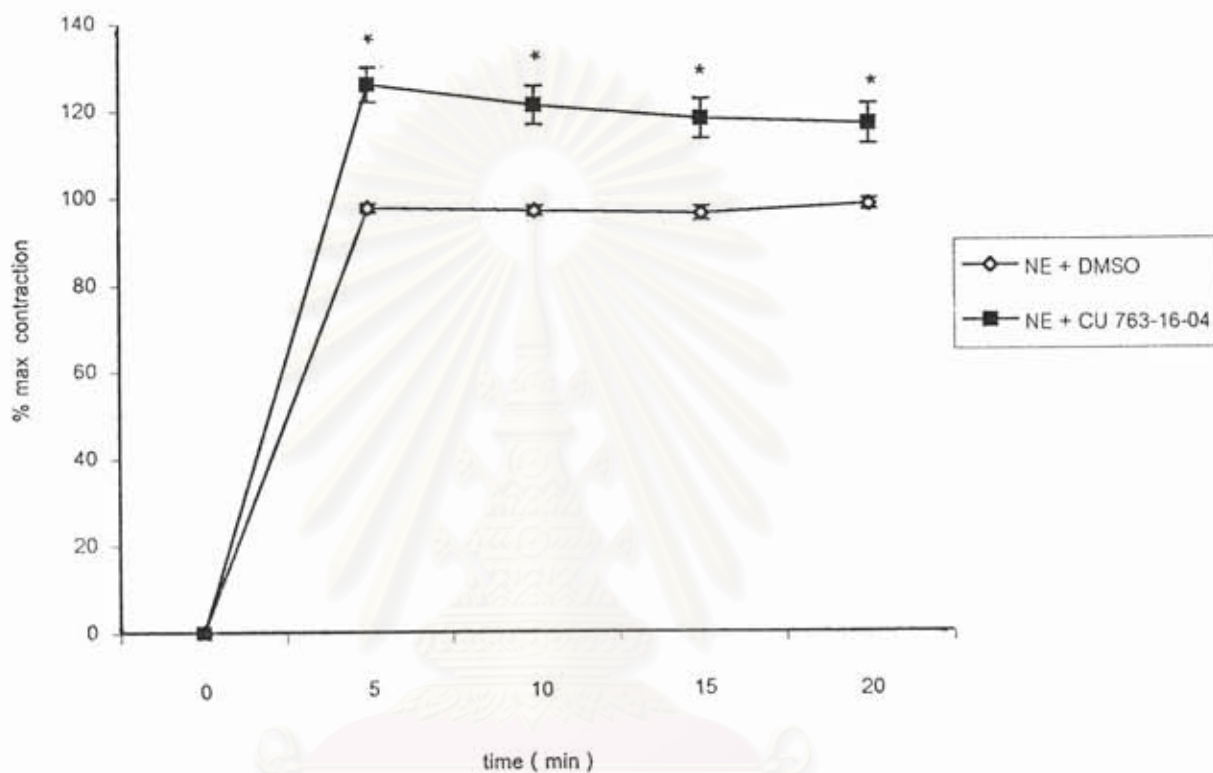


รูปที่ 55 แสดงผลของ histamine แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-6}$ ,  $B=10^{-5}$ ,  $C=3 \times 10^{-5}$ ,  $D=10^{-4}$ ,  $E=3 \times 10^{-4}$  และ  $F=10^{-3}$  โมลาร์ (M) ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว



รูปที่ 56 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$  M)

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 57 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอด  
เลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$  M) (n = 6)  
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)



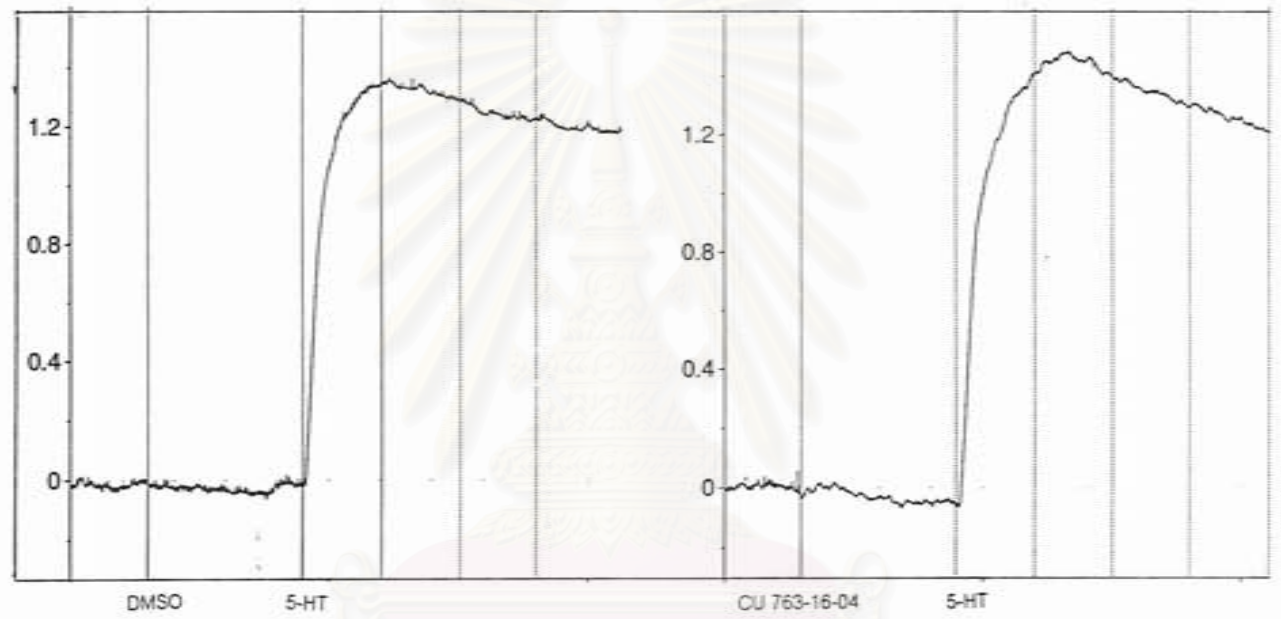
เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (M) ต่อก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ผลการทดลองดังรูปที่ 58 แสดงว่า 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  M ทำให้เกิดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย โดยเกิดการหดตัวสูงสุดที่เวลาประมาณ 5 นาที หลังจากนั้นจะค่อย ๆ ลดการหดตัวลง เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 58 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลเพิ่มการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย โดยเพิ่ม maximum contraction จาก  $99.30 \pm 0.69$  % เป็น  $105.42 \pm 6.21$  % ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แต่จะเพิ่มการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ที่เวลาประมาณ 10 – 15 นาที แสดงดังรูปที่ 59

### 3. ผลต่อก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว

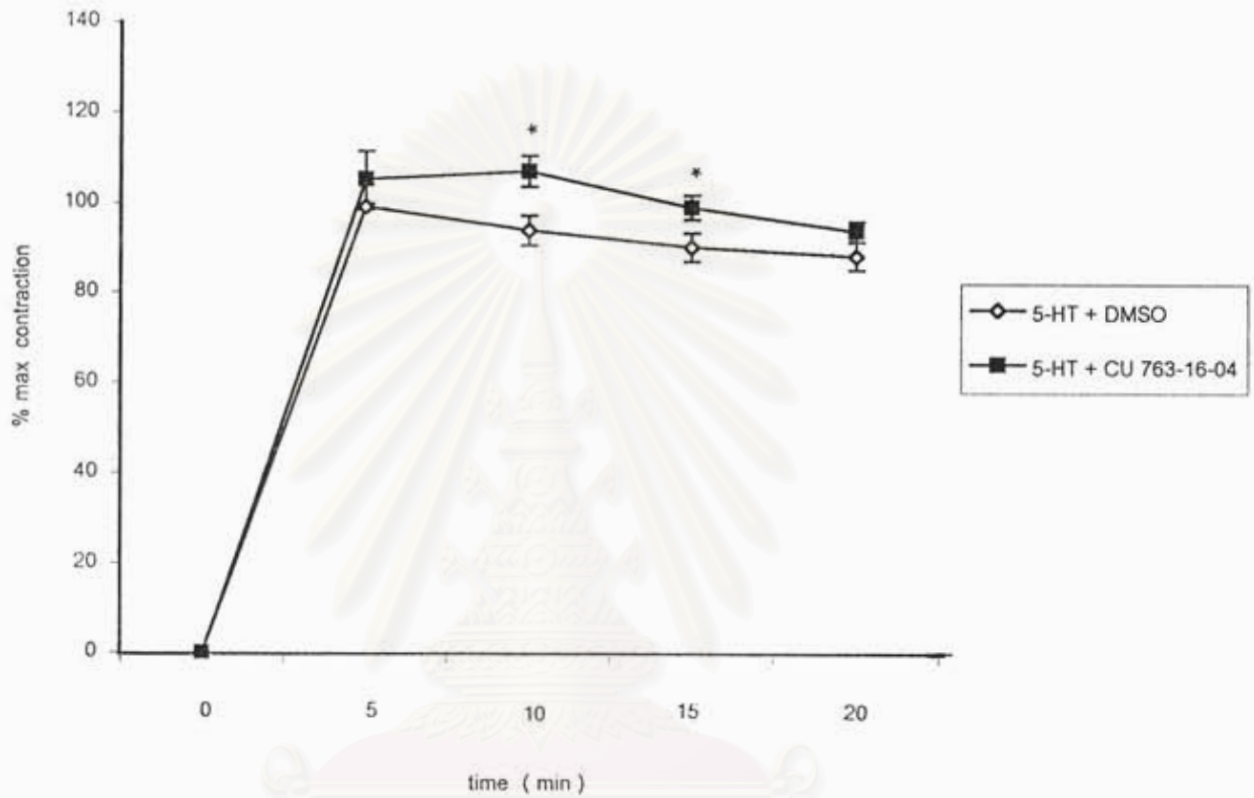
#### 3.1. ผลของ CU 763-16-04 ต่อก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน NE

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (M) ต่อก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 60 แสดงว่า NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  M ทำให้เกิดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ NE ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 60 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M ไม่มีผลลดการหดตัวของก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P > 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 61

#### 3.2. ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน TEA



รูปที่ 58 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$  M)



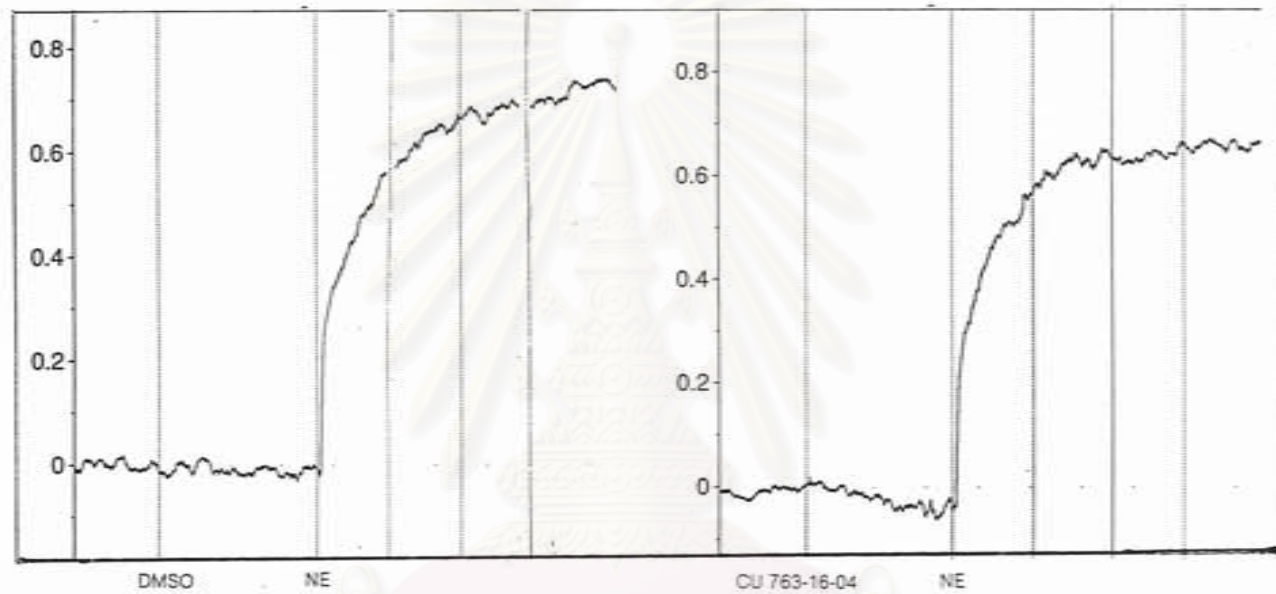
สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 59 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอด

เลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$  M) (n = 6)

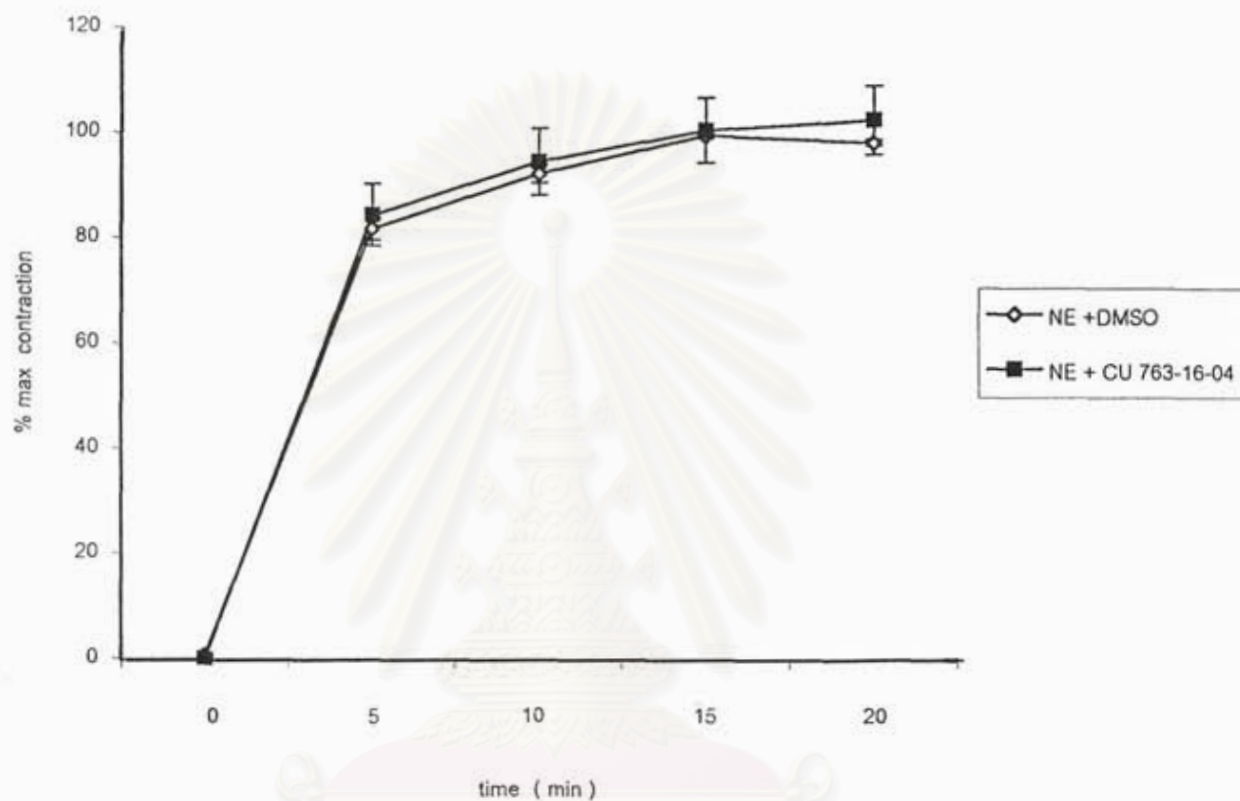
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (P < 0.05)



รูปที่ 60 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการดูดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวที่เวลาต่าง ๆ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$  M)





สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 61 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอด

เลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$  M) ( $n = 6$ )

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

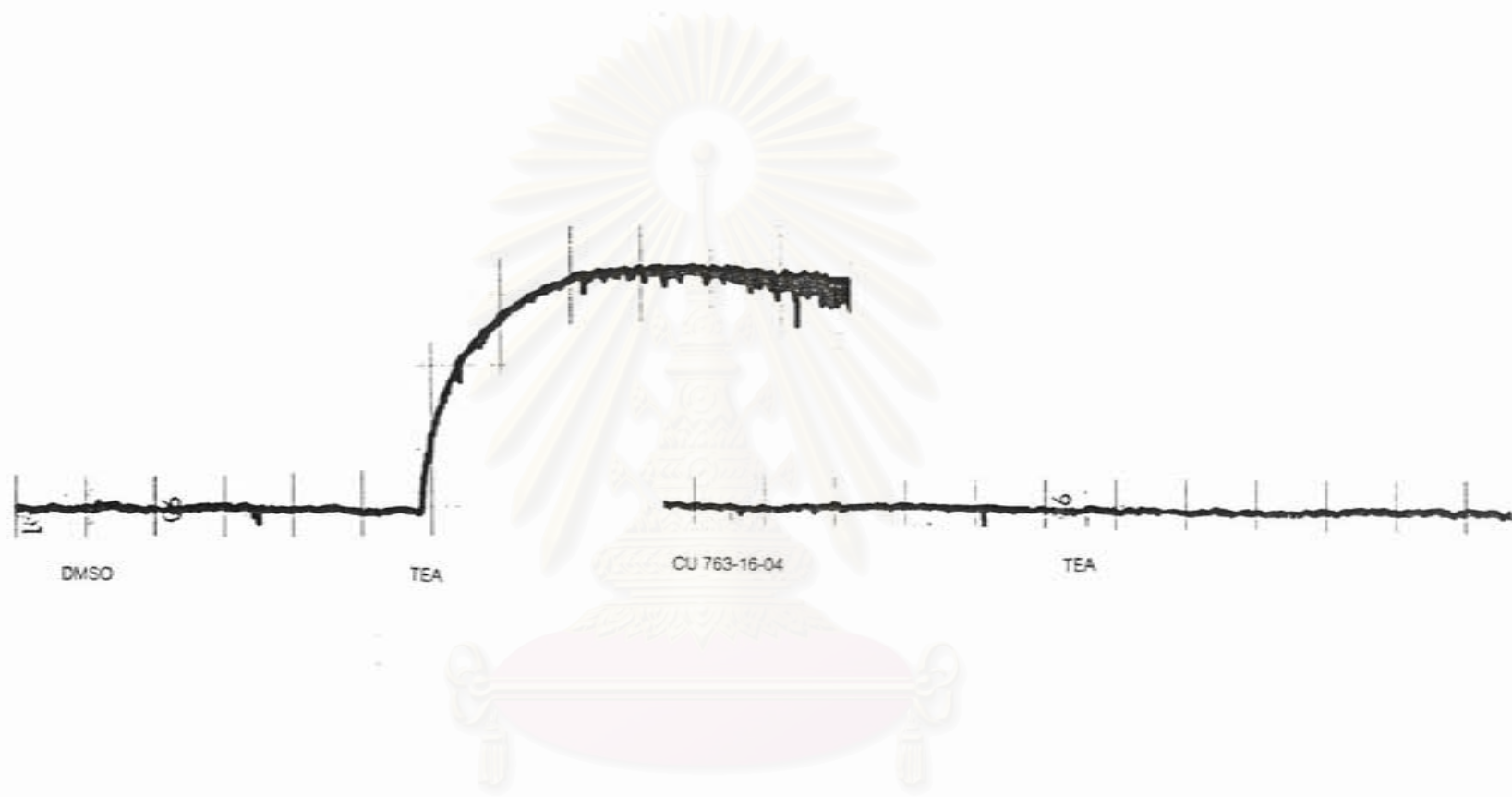
เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมล (mM) ต่อกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 62 แสดงว่า TEA ขนาด 3 mM ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ TEA ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 62 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น  $6.86 \pm 6.86$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 63

เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ TEA ขนาดความเข้มข้น 3 มิลลิโมล (mM) ต่อกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 64 แสดงว่า TEA ขนาด 3 mM ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อให้ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ TEA ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 64 พบว่า CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว และลด maximum contraction จาก 100 % เป็น  $46.56 \pm 7.60$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 65

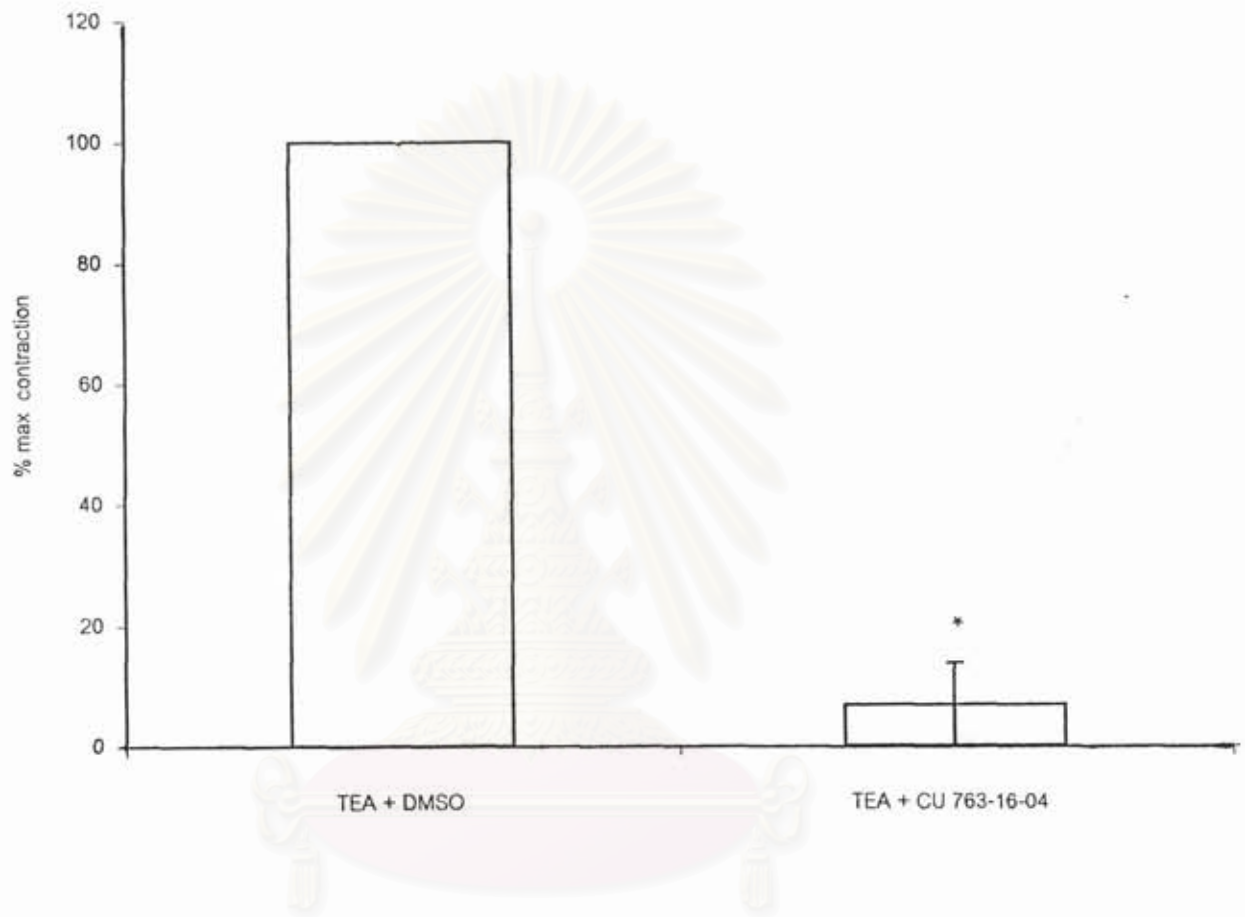
#### 4. ผลต่อกกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว

##### 4.1. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน NE

เมื่อให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (M) ต่อกกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 66 แสดงว่า NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวอย่างชัดเจน โดยการตอบสนองแบบ phasic และ rhythmic contraction เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ NE ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 66 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว โดยลด phasic contraction จาก 100 % เป็น  $44.27 \pm 4.96$  % ซึ่งแตกต่าง



รูปที่ 62 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหัดตัวด้วย TEA (3 mM)



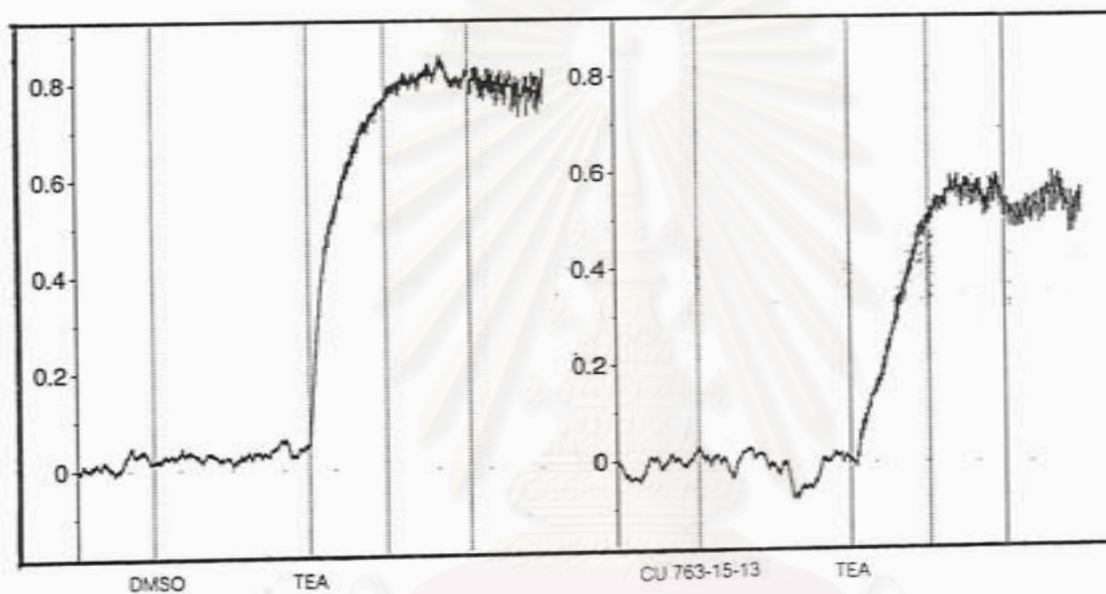
## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 63 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอด  
เลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA (3 mM) (n = 6)

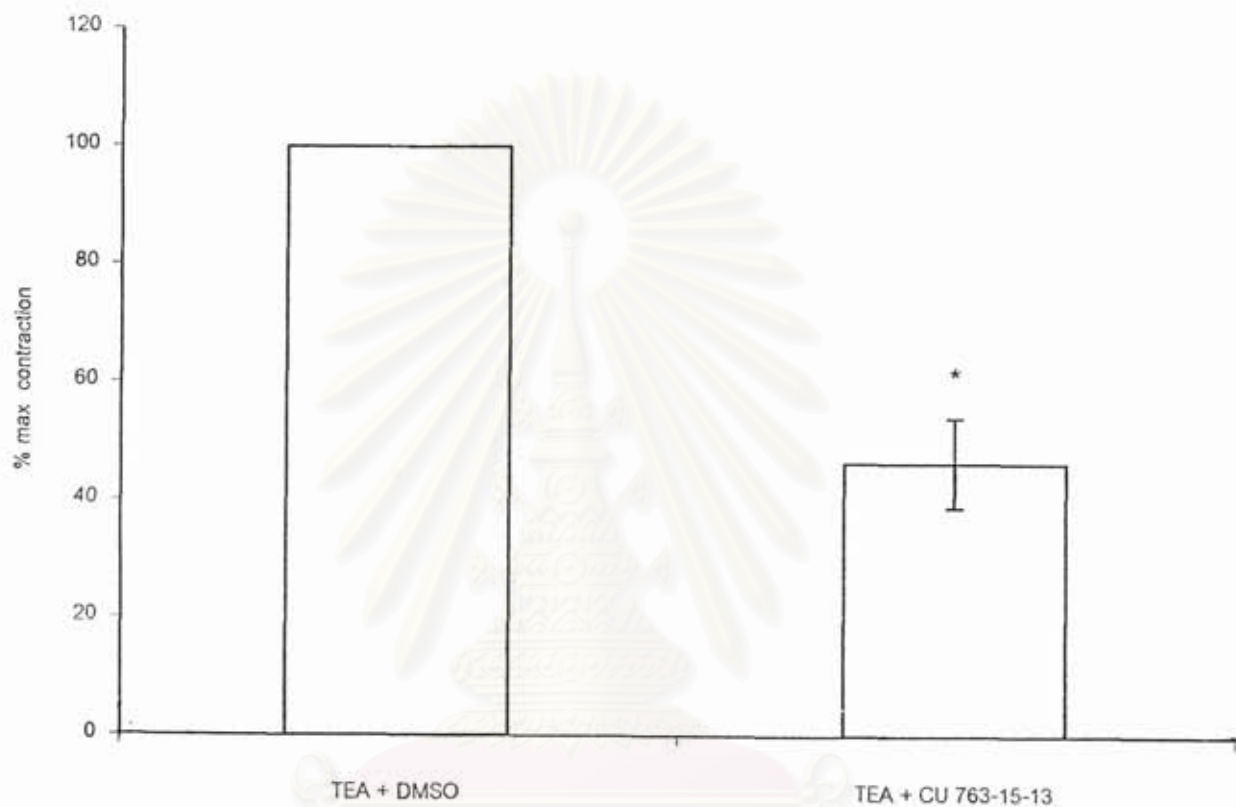
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )





รูปที่ 64 แสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหัดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหัดตัวด้วย TEA (3 mM)

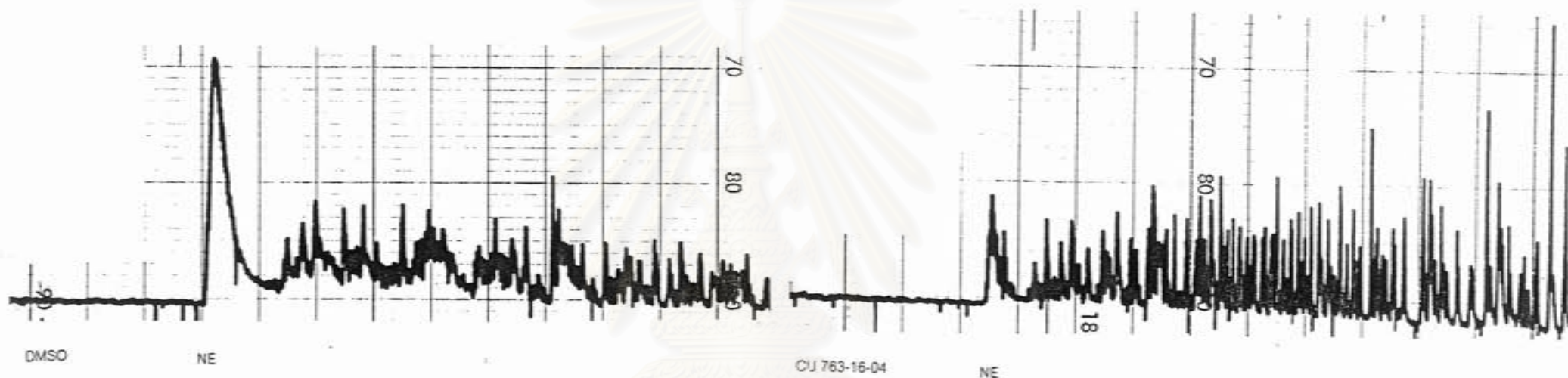


## สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 65 กราฟแสดงผลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอด  
เลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA (3 mM) (n = 6)

กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 66 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อน้ำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$  M)

จากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 67 แต่จะไปเพิ่มความถี่และความแรงในการหดตัวแบบ rhythmic แสดงดังรูปที่ 66

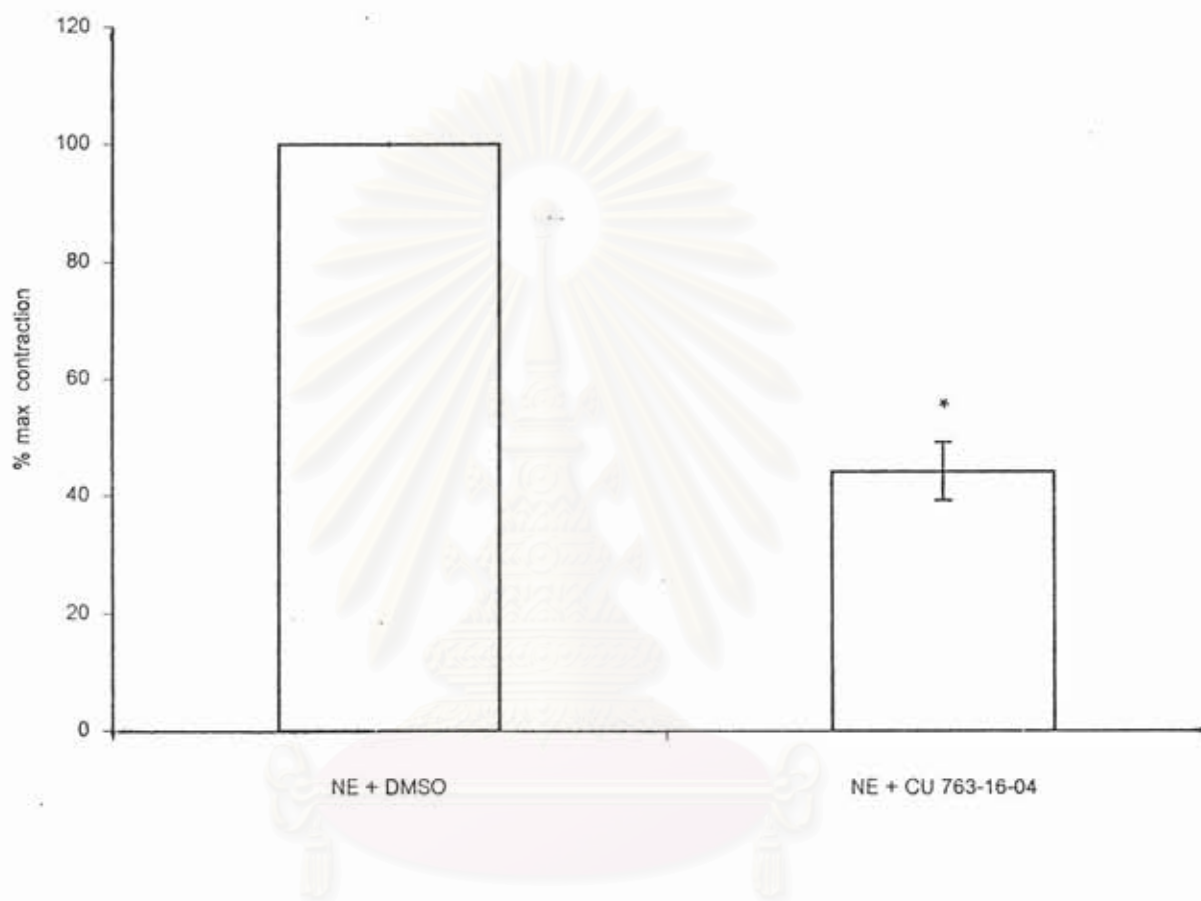
#### 4.2. ผลของ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน 5-HT

เมื่อให้ DMSO ประมาณ 10 นาที หลังจากนั้นจึงให้ 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ (M) ต่อกกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 68 แสดงว่า 5-HT ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  โมลาร์ ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวอย่างชัดเจน โดยการตอบสนองแบบ phasic และ rhythmic contraction เมื่อให้ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT ขนาดเท่าเดิมได้ผลการทดลองดังรูปที่ 68 พบว่า CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว โดยลด phasic contraction จาก 100 % เป็น  $12.78 \pm 6.28$  % ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แสดงดังรูปที่ 69 และลดความถี่และความแรงในการหดตัวแบบ rhythmic แสดงดังรูปที่ 68

#### 4.3. ผลของ TEA ต่อกการกระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว

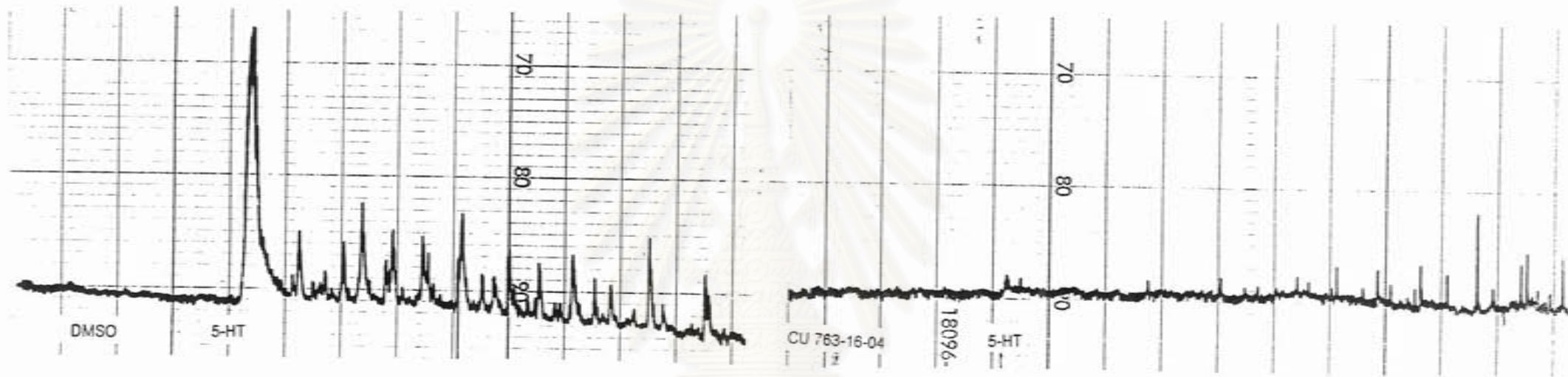
เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที หลังจากนั้นให้ TEA แบบสะสมขนาดความเข้มข้น 1 และ 3 มิลลิโมล (mM) ตามลำดับ ต่อกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาวได้ผลการทดลองดังรูปที่ 70 แสดงว่า TEA ขนาดความเข้มข้น 1 และ 3 มิลลิโมล ไม่ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบท่อนำอสุจิหนูขาว หลังจากนั้นทดสอบการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบโดยกระตุ้นการหดตัวด้วยสารมาตรฐาน NE ขนาดความเข้มข้น  $1 \times 10^{-6}$  M พบว่ากล้ามเนื้อเรียบยังสามารถหดตัวได้





รูปที่ 67 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อาน้ำ  
อสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$  M) (n = 6)  
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ )



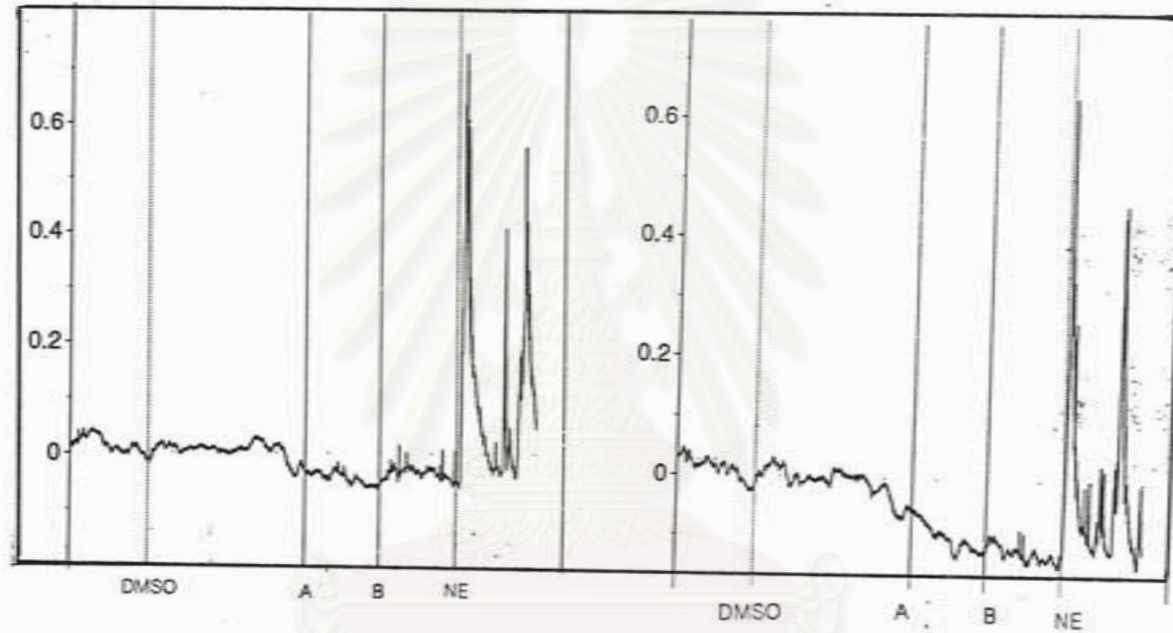
รูปที่ 68 แสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่นำอสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$  M)



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 69 กราฟแสดงผลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อานาสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT ( $1 \times 10^{-6}$  M) (n=6)  
กราฟแสดงค่า mean  $\pm$  S.E

\* แสดงถึงความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $P < 0.05$  )



รูปที่ 70 แสดงผลของ TEA แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ( $A=3 \times 10^{-3}$  และ  $B=10^{-2}$  โมลาร์ (M) ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบก่อนนำลูจิหนูขาว หลังจากนั้นกระตุ้นการหดตัวด้วย NE ( $1 \times 10^{-6}$  M)



#### บทที่ 4 อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 มีสูตรโครงสร้างหลักเป็น acylamino pyridine มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ synthetic K – channel opener กลุ่ม pyridine ได้แก่ nicorandil , NRN 2391 ( Edwards และ Weston , 1994 ) คาดว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 น่าจะมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็น K – channel opener

#### การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT

เมื่อให้ 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้นต่อกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูพบว่า กระเพาะอาหารหนูตอบสนองต่อ 5-HT โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ ( dose dependent ) จนถึง maximum contraction หลังจากนั้นจะลดการตอบสนองต่อ 5-HT ลง เมื่อให้ DMSO นาน 10 นาที จึงให้ 5-HT แบบสะสมขนาดตามข้างต้น จากการทดลองแสดงให้เห็นว่า DMSO มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนู ซึ่งไม่แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $P > 0.05$  ) 5-HT ออกฤทธิ์โดยจับกับ 5-HT receptor ซึ่งในระยะแรก ๆ สามารถจำแนกชนิดของ 5-HT receptor ได้ 2 ชนิดคือ D-receptor ซึ่งสามารถยับยั้งโดย dibenzylamine และ M-receptor ซึ่งสามารถยับยั้งโดย morphine ( Gaddum และ Picarelli , 1957 ) ปัจจุบันได้มีการจำแนก 5-HT receptor ออกเป็น 7 ชนิด ได้แก่ 5-HT<sub>1</sub> ซึ่งแบ่งย่อยได้เป็น 5-HT<sub>1A</sub> , 5-HT<sub>1B</sub> , 5-HT<sub>1D</sub> , 5-HT<sub>1E</sub> , 5-HT<sub>1F</sub> และ 5-HT<sub>1-like</sub> , 5-HT<sub>2</sub> แบ่งย่อยได้เป็น 5-HT<sub>2A</sub> , 5-HT<sub>2B</sub> และ 5-HT<sub>2C</sub> , 5-HT<sub>3</sub> , 5-HT<sub>4</sub> , 5-HT<sub>5A</sub> และ 5-HT<sub>5B</sub> , 5-HT<sub>6</sub> และ 5-HT<sub>7</sub> receptor ( Hoyer และคณะ , 1944 ; Bradley และคณะ , 1986 ; Zifa และ Fillion , 1992 ; Peroutka , 1993 ) 5-HT ทำให้กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารส่วนพื้นด้นหนูหดตัวโดยไม่กระตุ้นการหลั่ง ACh ( Vane , 1957 ) ออกฤทธิ์โดยจับกับ 5-HT<sub>2B</sub> receptor ( Cohen และ Wittenauer , 1987 ; Kursar และคณะ , 1992 ; Humphrey และคณะ , 1993 ; Baxter และคณะ , 1994 ) ถูกยับยั้งด้วย nitrendipine ซึ่งเป็น L-type voltage dependent calcium channel antagonist ( Secrest และคณะ , 1989 ) , ryanodine ซึ่งเป็น calcium – induced calcium release ( Cox และ Cohen , 1995 ) และ Bisindolylmaleimide ซึ่งเป็น selective PKC inhibitor ( Secrest และคณะ , 1991 ) เมื่อให้ nitrendipine , ryanodine และ bisindolylmaleimide ร่วมกันไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารส่วนพื้นด้น

หนูขาวได้อย่างสมบูรณ์ อาจเกิดจากการปลดปล่อยแคลเซียมจาก ryanodine – insensitive calcium store ( Cox และ Cohen , 1995 ) และไม่ถูกยับยั้งโดย ketanserine ( Cohen และคณะ , 1985 ; Baxter และคณะ , 1994 ) แสดงว่า 5-HT<sub>2A</sub> receptor ไม่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบนี้ นอกจากนี้ Baez และคณะ , 1990 พบว่า 5-HT<sub>2C</sub> ไม่พบที่กระเพาะอาหารส่วนพินคัสหนูขาว โดยทั่วไป 5-HT<sub>2C</sub> receptor จะพบที่สมอง และ 5-HT<sub>2A</sub> receptor จะพบที่สมอง กลัดเลือด และกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด ซึ่งจะ couple กับ PIP<sub>2</sub> hydrolysis ( Zifa และ fillion , 1992 ) เมื่อให้ CU 763-16-04 หรือ CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารส่วนพินคัสหนูขาวได้ แสดงว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง 5-HT<sub>2B</sub> receptor กลไกการหดตัวจะไม่ผ่าน PIP<sub>2</sub> hydrolysis ซึ่งแตกต่างกับ 5-HT<sub>2A</sub> และ 5-HT<sub>2C</sub> receptor ( Cohen และ Wittenauer , 1987 ; Secret และคณะ , 1989 ) ในสภาวะ calcium free – Krebs buffer เมื่อให้ CU 763-16-04 ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5HT พบว่า CU 763-16-04 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P < 0.05 ) แสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 อาจมีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับ ryanodine ( Cox และ Cohen , 1995 )

5-HT<sub>1</sub> – like receptor จะพบที่ท่อนำอสุจิหนูขาว ( Docherty และ Warnock , 1986 ) Hay และ Wadsworth , 1982 พบว่าการกระตุ้นท่อนำอสุจิหนูขาวส่วน epididymal segment ด้วย 5-HT จะเกิดการตอบสนองโดยเกิด phasic contraction และตามด้วย rhythmic contraction ซึ่งผลดังกล่าวจะถูกยับยั้งได้ด้วย phentolamine , reserpine และ methylsergide นอกจากนี้ 5-HT ยังสามารถกระตุ้นการหลั่ง NE จากปลายประสาทด้วย ( Nishino และคณะ , 1970 )

จากการทดลองแสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้เหมือนกัน เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( P < 0.05 ) แต่มีความแรงน้อยกว่า papaverine 1.38 และ 1.46 เท่าตามลำดับ และมีคุณสมบัติทางเภสัชวิทยาเป็น non – competitive antagonist ต่อ 5-HT นอกจากนี้ยังพบว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ CU 763-16-04 จะคล้ายกับ CU 763-10-01 โดยยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำอสุจิหนูขาว แต่ไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ ( อูรารัตน์ , 2539 ;



สุนิสา , 2540 ) ซึ่งแตกต่างจาก CU 763-15-13 ที่สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ กระต่ายได้ ( กุลยา , 2541 )

### การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย NE

เมื่อให้ NE ต่อกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย , หลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำ อสุจิหนูขาวจะทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบทั้ง 3 ชนิด ซึ่ง NE ออกฤทธิ์โดยจับกับ adrenergic receptor ซึ่งปัจจุบันสามารถแบ่งได้เป็น 2 ชนิด โดยใช้ agonist และ antagonist ต่าง ๆ กันคือ  $\alpha$ -receptor ซึ่งประกอบด้วย  $\alpha_1$ - และ  $\alpha_2$ -subtype และ  $\beta$ -receptor ซึ่งประกอบด้วย  $\beta_1$ - ,  $\beta_2$ - และ  $\beta_3$ -subtype ( Ahlquist , 1948 ; Bulbring และ Tomita , 1987 ; Bylund และคณะ , 1994 ; Hoffman , 1995 ; Hieble และคณะ , 1995 ) ตำแหน่งที่ พบ receptor จะแตกต่างกันคือ pre-synaptic มี  $\alpha_2$ - และ  $\beta_2$ -subtype และ post-synaptic มี  $\alpha_1$ - และ  $\beta_1$ -subtype ( Ariens และ simonis , 1983 ) สารสื่อประสาท NE สามารถจับกับ  $\alpha_1$ - และ  $\beta_1$ -subtype ได้ดีกว่า  $\alpha_2$ - และ  $\beta_2$ -subtype ผลการตอบสนองของ agonist ต่อ adrenergic receptor ที่ระบบไหลเวียนโลหิต สรุปได้ดังนี้  $\beta_1$ -subtype ที่หัวใจทำให้หัวใจบีบตัว เร็วและแรงขึ้น ,  $\beta_2$ -subtype พบที่หลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำทำให้หลอดเลือดคลายตัว และ  $\alpha_1$ - และ  $\alpha_2$ -subtype พบที่หลอดเลือดทำให้หลอดเลือดหดตัว ( Hudgins และ Weiss , 1967 ) กลไกการออกฤทธิ์ของ NE ต่อ  $\alpha_1$ -receptor มีกลไกระดับโมเลกุลคือ NE จับกับ  $\alpha_1$ -receptor ที่ couple กับ  $G_s$ -protein และ PLC ตามลำดับ ส่งผลให้ระดับ  $IP_3$  และ DAG เพิ่มขึ้น ( Ruffolo และคณะ , 1991 ) นอกจากนี้ยังทำให้เกิด membrane depolarization กระตุ้น ให้มีการเปิดออกของ ROC ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ ( Lee และ Stitzel , 1994 ) จากกลไกดังกล่าวทำให้ระดับของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์สูงขึ้น ทำให้เกิดการ หดตัวของกล้ามเนื้อเรียบได้ และระดับของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ที่สูงขึ้นนั้นทำให้เกิด calcium - induced calcium release.

จากการทดลองแสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบในแต่ ละอวัยวะได้แตกต่างกันเมื่อกระตุ้นด้วย NE คาดว่าเนื่องจาก  $\alpha_1$ -receptor ที่หลอดเลือดแดงใหญ่ กระต่าย หลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำอสุจิหนูขาวมีความแตกต่างกัน โดยที่หลอดเลือดแดงใหญ่ กระต่ายเป็นชนิด  $\alpha_{1B}$ -subtype ( Muramatsu และคณะ , 1990 ; Hieble และคณะ , 1995 )

และถูกยับยั้งโดย chlorethylclonidine ( Han และคณะ , 1987 ; Minneman , 1988 ) หลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเป็นชนิด  $\alpha_{1D}$ -subtype ( Testa และคณะ , 1995 ; Buchner และคณะ , 1996 ; Fagura และคณะ , 1997 ) และถูกยับยั้งโดย BMY 7378 ( Saussy และคณะ , 1994 ; Kenny และคณะ , 1995 ) ท่อน้ำอสุจิหนูขาวเป็นชนิด  $\alpha_{1A}$ -subtype ( Aboung และคณะ , 1993 ; Kenny และคณะ , 1994 ; Burt และคณะ , 1995 ) และถูกยับยั้งโดย WB 4101 ( Minneman และคณะ , 1988 ; Bylund , 1994 ) จากผลดังกล่าวข้างต้นแสดงให้เห็นว่า กลไกการออกฤทธิ์ของ CU 763-16-04 จะคล้ายกับ CU 763-10-01 คือจำเพาะเจาะจงต่อ  $\alpha_{1A}$ -subtype ที่ท่อน้ำอสุจิหนูขาว และไม่สามารถยับยั้ง  $\alpha_{1B}$ -subtype ที่หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่ายได้ และแตกต่างกับ CU 763-15-13 ที่จำเพาะเจาะจงกับ  $\alpha_{1D}$ -subtype ที่หลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว

#### การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh

เมื่อให้ ACh แบบสะสมขนาดความเข้มข้นต่อกระเพาะอาหารหนูขาวพบว่า กระเพาะอาหารหนูขาวตอบสนองต่อ ACh โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ ( dose dependent ) ACh ออกฤทธิ์โดยจับกับ cholinergic receptor ซึ่งสามารถแบ่ง cholinergic receptor ได้เป็น 2 ประเภทคือ muscarinic receptor และ nicotinic receptor การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเกิดผ่าน muscarinic receptor ซึ่ง muscarinic receptor แบ่งย่อยเป็น 5 subtype โดยพบกระจายอยู่บริเวณต่าง ๆ เช่น  $M_1$ -subtype พบบริเวณปลายประสาท ,  $M_2$ -subtype พบบริเวณหัวใจและสมองส่วนหลัง ,  $M_3$  subtype พบบริเวณกล้ามเนื้อเรียบและต่อมต่าง ๆ ,  $M_4$  และ  $M_5$ -subtype พบบริเวณสมองหนูขาว ( Levine และ Birdsall , 1989 ; Pappano และ Watanabe , 1995 ) กลไกการออกฤทธิ์ของ ACh ต่อ muscarinic receptor นั้น couple กับ G-protein โดย  $M_1$  ,  $M_3$  และ  $M_5$ -subtype จะ couple กับ  $G_s$ -protein กระตุ้นการทำงานของ phospholipase C ( PLC ) ส่งผลให้ระดับ second messenger คือ cAMP และ  $IP_3$  เพิ่มขึ้น ส่วน  $M_2$  และ  $M_4$  subtype จะ couple กับ  $G_i$ -protein กระตุ้นการทำงานของ adenylyl cyclase ส่งผลให้ระดับ second messenger คือ cAMP ลดลง และ  $IP_3$  อาจคงที่หรือเพิ่มขึ้นเล็กน้อยขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของ agonist ที่ให้ ( Bonner , 1989 ; Hulme และคณะ , 1990 ; Richards และคณะ , 1991 ; Hoover , 1994 ; Thomas และ Ehlert , 1994 ; Pappano และ Watanabe , 1995 ) ACh ทำให้แคลเซียมจากภายนอกผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ได้ 2 ทางคือ voltage-operated calcium channel



และ receptor - operated calcium channel ( Bolton , 1979 ; Bolton และ Kitamura , 1983 )

จากการทดลองแสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้เหมือนกัน เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย ACh ขนาดความเข้มข้นสะสมที่  $10^{-6} - 10^{-3}$  M ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $P < 0.05$  ) แต่มีความแรงน้อยกว่า papaverine กลไกลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวโดย CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 อาจไปยับยั้งการผ่านของแคลเซียมจากภายนอกเซลล์เข้ามาภายในเซลล์ทาง ROC หรืออาจยับยั้งการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์

การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย Histamine

เมื่อให้ histamine ต่อกลิ้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวพบว่า histamine ไม่สามารถกระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารส่วนพื้นด้นหนูขาวหดตัวได้

การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

เมื่อ incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิสระ ทำให้เกิด depolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์ เพราะสารละลายที่มีไปแตสเซียมอิสระสูงทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ  $\text{K}^+$  จากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ ส่งผลต่อความต่างศักย์ของเซลล์มีค่าลดลง เกิดการเปิดของ L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel แต่กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารไม่สามารถหดตัวได้ เพราะไม่มีแคลเซียมอิสระในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing ( Bolton , 1979 ; Karaki และคณะ , 1997 ) เมื่อให้  $\text{CaCl}_2$  จากภายนอกเซลล์แบบสะสมขนาดความเข้มข้นจะส่งผลให้แคลเซียมอิสระเคลื่อนที่ผ่าน L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel เข้าไปภายในเซลล์ โดยหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ ( dose - dependent ) เกิดการหดตัวแบบ sustained ( Imaizumi และคณะ , 1991 ) และถูกยับยั้งได้ด้วย  $\text{Ca}^{2+}$  channel blocker ( Yanagisawa และคณะ , 1989 ; Kageyama และคณะ , 1995 )

จากการทดลองแสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้เหมือนกัน เมื่อกระตุ้น

การหดตัวด้วย  $\text{CaCl}_2$  แบบความเข้มข้นสะสม ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แต่มีความแรงน้อยกว่า papaverine CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้นน้อย ๆ ตั้งแต่  $5 \times 10^{-6}$  M ลงไปไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ แต่กลับมีแนวโน้มเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งกลไกดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด กลไกลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวโดย CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 อาจมีผลลดการผ่านของแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ทาง voltage - operated  $\text{Ca}^{2+}$  channel (VOC)

### การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย $\text{BaCl}_2$

เมื่อ incubate กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing ที่ปราศจากแคลเซียมอิสระ ทำให้เกิด depolarization ของเยื่อหุ้มเซลล์ เพราะสารละลายที่มีโปแตสเซียมอิสระสูงทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ  $\text{K}^+$  จากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ ส่งผลต่อความต่างศักย์ของเซลล์มีค่าลดลง เกิดการเปิดของ L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel แต่กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารไม่สามารถหดตัวได้ เพราะไม่มีแคลเซียมอิสระในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing (Bolton, 1979; Karaki และคณะ, 1997) เมื่อให้  $\text{BaCl}_2$  จากภายนอกเซลล์แบบสะสมขนาดความเข้มข้น ต่อกกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวจะเกิดการหดตัวเพิ่มขึ้นตามขนาดที่ให้ (dose - dependent) โดยแบเรียมอิสระออกฤทธิ์ผ่าน voltage - operated  $\text{Ca}^{2+}$  channel (VOC) และออกฤทธิ์เหมือนกับแคลเซียมอิสระทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว (Hotta และ Tsuzuki, 1968; Yu และ Bose, 1991; Murillo และคณะ, 1997; Uchida และคณะ, 1998) ในสารละลาย  $\text{Ca}^{2+}$ -free Krebs buffer เมื่อให้  $\text{BaCl}_2$  จะทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับการทดลองของ Karaki และคณะ, 1986 พบว่าในสารละลายที่ปราศจากแคลเซียม เมื่อให้แบเรียมอิสระจะทำให้เกิดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย โดยแบเรียมอิสระทำให้เกิดการเปิดของ voltage - operated  $\text{Ca}^{2+}$  channel และผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์โดยไม่มีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่าแบเรียมอิสระมี affinity ต่อ calcium channel ดีกว่าแคลเซียม (Spedding และ Paoletti, 1992) ในสารละลายที่มีแคลเซียมอิสระ  $\text{Ba}^{2+}$  จะไป depolarize เยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้ voltage - dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channel เปิด แคลเซียมอิสระจากภายนอกเซลล์สามารถผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ทาง channel นี้ได้ voltage - dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channel ถูกยับยั้งด้วย verapamil, nifedipine และ  $\text{La}^{3+}$  (Karaki และ Weiss, 1984)



จากการทดลองพบว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้เหมือนกัน เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{BaCl}_2$  แบบความเข้มข้นสะสม ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) แต่มีความแรงน้อยกว่า papaverine และ CU 763-16-04 ขนาดความเข้มข้น  $5 \times 10^{-5}$  M ไม่สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวได้ แต่กลับมีแนวโน้มเพิ่มการหดตัวซึ่งกลไกดังกล่าวยังไม่ทราบแน่ชัด กลไกลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย  $\text{BaCl}_2$  โดย CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 อาจมีผลยับยั้งผ่านทาง voltage-operated  $\text{Ca}^{2+}$  channel (VOC)

#### การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA

TEA เป็น non-selective  $\text{K}^+$  channel inhibitor (Edwards และ Weston, 1994) ขนาดความเข้มข้นต่ำกว่า 10 mM จะมีความจำเพาะในการยับยั้ง  $\text{Ca}^{2+}$ -activated ( $\text{K}_{\text{Ca}}$ ) channels (Imaizumi และคณะ, 1990; Green และคณะ, 1991; Volk และคณะ, 1991; Boyle และคณะ, 1992; Gelband และ Hume, 1992; Schubert และคณะ, 1997; Kohda และคณะ, 1997) TEA ทำให้กล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารและหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวหดตัวโดยเกิด action potential (AP) ซึ่ง TEA ยับยั้งการเคลื่อนที่ของโปแตสเซียมไอออนต่อ voltage-dependent  $\text{K}^+$  channel โดยลด outward  $\text{K}^+$  current ทำให้เกิดผลคือการยับยั้ง repolarization phase ของ AP หรือการยับยั้งภาวะ hyperpolarization ที่เกิดจากการเคลื่อนที่ของโปแตสเซียมไอออน (Bolton, 1979) บทบาทของแคลเซียมไอออนต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเมื่อกระตุ้นด้วย TEA ทำให้แคลเซียมไอออนจากภายนอกเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์เพิ่มขึ้นทาง voltage-dependent  $\text{Ca}^{2+}$  channel (Naylor และ Emery, 1972) CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 มีสูตรโครงสร้างคล้ายกับ synthetic  $\text{K}^+$ -channel opener อาจมีส่วนเกี่ยวข้องกับการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารและหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA กลไกการออกฤทธิ์โดยทำให้  $\text{K}^+$  channel ที่บริเวณ plasmalemmal เปิดเกิด  $\text{K}^+$  efflux จากภายในเซลล์เคลื่อนที่ออกนอกเซลล์มากขึ้นตาม concentration gradient ส่งผลให้ความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มเซลล์มีค่าเป็นลบมากขึ้นเกิดภาวะ hyperpolarization ทำให้ L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channel ปิด ทำให้ปริมาณแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ลดลงเกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ นอกจากนี้ยังมีผลยับยั้งการปลดปล่อยแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ขบวนการเก็บสะสมแคลเซียมโดย

SR และไปรบกวนการทำหน้าที่ของ contractile protein ( Edwards และ Weston , 1994 ; Nelson และ Quayle , 1995 ; Schubert และคณะ , 1997 ; Davie และคณะ , 1998 ) ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ

จากการทดลองแสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารและหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวได้เหมือนกัน เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA ขนาดความเข้มข้น 3 mM ซึ่งแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (  $P < 0.05$  ) โดย CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ออกฤทธิ์ผ่าน  $Ca^{2+}$ -activated ( $K_{Ca}$ ) channels ซึ่งแตกต่างจาก minoxidil ที่ออกฤทธิ์ผ่าน ATP-regulated channels ( Weston และ Abbott , 1987 ; Tomita และ Iino , 1994 )

### สรุปผลการทดลองและข้อเสนอแนะ

ผลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ต่อกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย หลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำสุจิหนูขาวแสดงดังตารางที่ 2 สรุปได้ว่าที่กระเพาะอาหารหนูขาว CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 สามารถยับยั้งผลกระตุ้นการหดตัวของ 5-HT , Ach ,  $CaCl_2$  และ  $BaCl_2$  ในสารละลาย high  $K^+$  depolarizing และ TEA ได้ แสดงว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ออกฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวไม่จำเพาะเจาะจงต่อตัวกระตุ้น โดยคาดว่าออกฤทธิ์ผ่าน ROC และ VOC และ  $K^+$  channel ด้วย นอกจากนี้ยังพบว่า CU 763-16-04 มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาวเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ในสารละลาย  $Ca^{2+}$ -free Krebs buffer แสดงให้เห็นว่า CU 763-16-04 นอกจากออกฤทธิ์ผ่าน ROC , VOC และ  $K^+$  channel แล้วยังมีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR ด้วย การที่ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารและหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาวเมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย TEA โดยอาจมีผลเปิด  $Ca^{2+}$ -activated  $K^+$  channel จากการเปิดของ  $K^+$  channel ที่เยื่อหุ้มเซลล์จะเกิด hyperpolarization ทำให้ VOC เปิดลดลง และอาจมีผลต่อการเคลื่อนที่ของ  $Ca^{2+}$  ผ่าน ROC ซึ่งทำให้ปริมาณแคลเซียมเข้าเซลล์ลดลง และอาจมีผลต่อการปลดปล่อยแคลเซียมจาก SR หรือมีผลโดยตรงต่อการทำงานของ contractile proteins ส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว นอกจากนี้เมื่อกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบด้วย 5-HT พบว่า CU 763-16-04 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำสุจิหนูขาวได้ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับ CU 763-15-13 แต่เพิ่มการหดตัว



สารกระตุ้นการหดตัว	5-HT	ACh	CaCl <sub>2</sub> ( high K <sup>+</sup> )	BaCl <sub>2</sub> ( high K <sup>+</sup> )	TEA	Histamine	NE	5-HT ( ca <sup>2+</sup> free )	BaCl <sub>2</sub> ( Ca <sup>2+</sup> free )
กระเพาะอาหารหนูขาว									
CU 763-15-13	↓	↓	↓	↓	↓	?	-	-	-
CU 763-16-04	↓	↓	↓	↓	↓	?	-	↓	↓
Papaverine	↓	↓	↓	↓	-	-	-	-	-
minoxidil	-	-	-	-	↓	-	-	-	-
หลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย									
CU 763-10-01	↑ *	-	-	-	-	-	↔ **	-	-
CU 763-15-13	↓ ***	-	-	-	-	-	↔ ***	-	-
CU 763-16-04	↑	-	-	-	-	-	↑	-	-
หลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว									
CU 763-10-01	↓ **	-	-	-	-	-	↓ **	-	-
CU 763-15-13	↓ ***	-	-	-	↓	-	↓ ***	-	-
CU 763-16-04	↓	-	-	-	↓	-	↔	-	-
ท่อน้ำอสุจิหนูขาว									
CU 763-10-01	↓ **	-	-	-	?	-	↓ *	-	-
CU 763-15-13	↓ ***	-	-	-	?	-	↔ ***	-	-
CU 763-16-04	↓	-	-	-	?	-	↓	-	-

ตารางที่ 2 แสดงผลของ CU 763-10-01 , CU 763-15-13 และ CU 763-16-04 ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เมื่อกระตุ้นการหดตัวด้วย 5-HT , ACh , CaCl<sub>2</sub> และ BaCl<sub>2</sub> ในสารละลาย high K<sup>+</sup> depolarizing , TEA , histamine , NE , 5-HT และ BaCl<sub>2</sub> ในสารละลาย calcium free – Krebs buffer ( \* ทดลองโดยอุรารัตน์ , 2539 ; \*\* ทดลองโดยสุนิสา , 2540 ; \*\*\* ทดลองโดยกุลยา , 2541 )

ของหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย ซึ่งให้ผลแตกต่างจาก CU 763-15-13 ซึ่งกลไกเพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป เมื่อกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบด้วย NE พบว่า CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 มีผลลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อวัยวะต่างๆ แตกต่างกัน กล่าวคือ CU 763-16-04 สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อวัยวะหนูขาวได้ โดยมีผลจำเพาะเจาะจงกับ  $\alpha_{1A}$ - subtype ซึ่งแตกต่างจาก CU 763-15-13 ที่สามารถลดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว โดยมีผลจำเพาะเจาะจงกับ  $\alpha_{1D}$ - subtype การศึกษาทั้งหมดที่กล่าวมาข้างต้นเป็นการศึกษาเบื้องต้นทางเภสัชวิทยา ซึ่งใช้เป็นแนวทางในการศึกษาวิจัยต่อไปในอนาคตในด้านของสูตรโครงสร้างทางเคมีและกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาให้มีความจำเพาะมากขึ้น เช่น การใช้เทคนิค voltage clamp วัด  $K^+$  current



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## รายการอ้างอิง

### ภาษาไทย

- กฤษยา สายชุมอินทร์. 2541. ผลของ CU 763-15-13 ต่อการหดตัวของลำไส้เล็ก หลอดเลือดแดงใหญ่ที่แยกจากกระต่าย และหลอดเลือดแดงใหญ่และท่อนำอสุจิที่แยกจากหนูขาว วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย .
- เฉลิมเกียรติ สงคราม . 2539 . การสังเคราะห์อนุพันธ์ของ วิลโปอิก เอซิด ที่ใช้ไฟริตอกซิมเป็นโปรมอยเอที วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเภสัชเคมี บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย .
- มยุรี ตันติสิระ และทิพย์สุชน ชุมงาม . 2538 . การศึกษาฤทธิ์เบื้องต้นในการต้านชักของ CU 763-10-01 ( ม.ป.ท. เอกสารไม่ตีพิมพ์ )
- สุธาทิพ เกษตรลักขมี . 2539 . ผลของ CU 763-10-01 ต่อหน้าที่ทางชีวพลังงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย .
- สุนิสา ตันติสุภชัย . 2540 . ผลของ CU 763-10-01 ต่อความดันโลหิตและการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ ท่อนำอสุจิ และหลอดลม วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย .
- อุ้นเรื่อน แก้วพินิจ . 2541 . ผลของ CU 763-15-13 ต่อหน้าที่ทางชีวพลังงานของไมโทคอนเดรียที่แยกจากตับหนูขาว วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต สาขาวิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย .
- อุรารัตน์ ศักดิ์สิทธิ์วิวัฒน์ . 2539 . ผลของ CU 763-10-01 ต่อกล้ามเนื้อเรียบที่แยกจากสัตว์ทดลอง วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต ภาควิชาเภสัชวิทยา บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย .

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาษาอังกฤษ

- Abe, F., Karaki, H., and Endoh, M. 1996. Effect of cyclopiazonic acid and ryanodine on cytosolic calcium and contraction in vascular smooth muscle. Br. J. Pharmacol. 118 : 1711-1716.
- Abe, F., Mitsui, M., Karaki, H., and Endoh, M. 1995. Calcium compartments in vascular smooth muscle cell as detected by aequorin signal. Br. J. Pharmacol. 116 : 3000-3004.
- Aboud, R., Shafii, M., and Docherty, J.R. 1993. Investigation of the subtypes of  $\alpha_1$ -adrenoceptor mediating contraction of rat aorta vas deferens and spleen. Br. J. Pharmacol. 109 : 80-87.
- Ahlquist, R.P. 1948. A study of the adrenotropic receptor. Am. J. physiol. 153 ; 586-600.
- Amemiya, N., Hatta, S., Takemura, H., Ohshika, H. 1996. Characterization of the contractile response induced by 5-methoxytryptamine in rat stomach fundus strip. Eur. J. Pharmacol. 318 : 403-409.
- Ariens, E.J., and Simonis, A.M. 1983. Physiological and pharmacological aspects of adrenergic receptor classification. Biochem. Pharmacol. 32 ; 1539-1545.
- Baez, M., Yu, L., and Cohen, M.L. 1990. Pharmacological and molecular evidence that the contractile response to serotonin in rat stomach fundus is not mediated by activation of the 5-hydroxytryptamine<sub>1C</sub> receptor. Mol. Pharmacol. 38 ; 31-37.
- Baxter, G.S., Murphy, O.E., and Blackburn, T.P. 1994. Further characterization of 5-hydroxytryptamine receptors ( putative 5- HT<sub>2B</sub> ) in rat stomach fundus longitudinal muscle. Br. J. Pharmacol. 112; 323-331.
- Benham, C.D., and Tsien, R.W. 1987. A novel receptor-operated Ca<sup>2+</sup> permeable channel activated by ATP in smooth muscle. Nature ( Lond. ) 328 : 275-278.
- Bolton, T.B., and Kitamura, K. 1983. Evidence that ionic channels associated with the muscarinic receptor of smooth muscle may admit calcium. Br. J. Pharmacol. 78 ; 405-416.
- Bolton, T.B. 1979. Mechanism of action of transmitters and other substances on smooth muscle. Physiol. Rev. 59 : 606-718.



- Bolton, T.B. 1979. Cholinergic mechanisms in smooth muscle. Br. Med. Bull. 35 ; 275-283.
- Bonner, T.I. 1989. The molecular basis of muscarinic receptor diversity. Trends. Neurosci. 12 ; 677-695.
- Boyle, J.P., Tomasic, M., Kotlikoff, M.I. 1992. Delayed rectifier potassium channels in canine and porcine airway smooth muscle cells. J. Physiol. (lond.) 447 ; 329-350.
- Bradley, P.B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J.R., Humphrey, P.P.A., Middlemiss, D.N., Mylecharane, E.J., Richardson, B.P., and Saxena, P.R. 1986. Proposals for classification and nomenclature of functional receptors for 5-Hydroxytryptamine. Neuropharmacology 25 : 563-576.
- Buchner, S.A., Oheim, K.W., Morse, P.A., Knepper, S.M., and Hznock, A.A. 1996.  $\alpha_1$ -adrenoceptor induced contractility in rat aorta is mediated by the  $\alpha_{1d}$ -subtype. Eur. J. Pharmacol. 297 ; 241-248.
- Bulbring, E., and Tomita, T. 1987. Catecholamine action on smooth muscle. Pharmacol. Rev. 39 ; 49-91.
- Burt, R.P., Chapple, C.R., and Marshall, I. 1995. Evidence for a function  $\alpha_{1A}$ - ( $\alpha_{1C}$ ) adrenoceptor mediating contraction of the rat epididymal vas deferens and an  $\alpha_{1B}$ -adrenoceptor mediating contraction of the rat spleen. Br. J. Pharmacol. 115 ; 467-475.
- Bylund, D.B., et al. 1994. International union of pharmacology nomenclature of adrenoceptor. Pharmacol. Rev. ;121-136.
- Cohen, M.L., and Wittenauer, L.A. 1987. Serotonin receptor activation of phosphoinositide turnover in uterine, fundal, vascular and tracheal smooth muscle. J. Cardiovasc. Pharmacol. 10 : 176-181.
- Cohen, M.L., Schenk, K.W., Colbert, W., and Wittenauer, L. 1985. Role of 5-HT<sub>2</sub> receptors in serotonin-induced contractions in nonvascular smooth muscle. J. Pharmacol. Exp. Ther. 232 ; 770-774.
- Cook, N.S. 1988. The pharmacology of potassium channel and their therapeutic

- potential. TIPS : 21-28.
- Cox, D.A., and Cohen, M.L. 1995. 5-Hydroxytryptamine<sub>2B</sub> receptor signaling in rat stomach fundus ; Role of voltage – dependent calcium channels , intracellular calcium release and protein kinase C. J. pharmacol. Exp. Ther. 272 ( 1 ) ; 143-149.
- Davie, C.S., Kubo, M., and Standen, N.B. 1998. Potassium channel activation and relaxation by nicorandil in rat small mesenteric arteries. Br. J. Pharmacol. 125 ; 1715-1725.
- Docherty, J.R., and Warnock, P. 1986. Prejunctional inhibitory 5- hydroxytryptamine ( 5-HT ) receptors in rat heart and vasdeferens. Br. J. Pharmacol. 89 ; 834P.
- Edwards, G., and Weston, A.H. 1994. Effect of potassium channel modulating drugs on isolated smooth muscle : Pharmacology of smooth muscle . : 469-531.
- Fagura, M.S., Lydford, S.J., and Dougall, I.G. 1997. Pharmacological classification of  $\alpha_1$ -adrenoceptors mediating contractions of rabbit isolated ear artery ; Comparison with rat isolated thoracic aorta. Br. J. Pharmacol. 120 ; 247-258.
- Gaddum, J.H., and Picarelli, Z.P. 1957. Two kinds of tryptamine receptor. Br. J. Pharmacol. 12 : 323-328.
- Gelband, C.H., Hume, J.R. 1992. Ionic currents in single smooth muscle cells of the canine renal artery. Circ. Res. 71 ; 745-758.
- Godfraind, T., Miller, R., and Wibo, M. 1986. Calcium antagonism and calcium entry blockde. Pharmacol. Rev. 38 : 321-416.
- Green, K.A., Foster, R.W., Small, R.C. 1991. A patch – clamp study of K<sup>+</sup>- channel activity in bovine isolated tracheal smooth muscle cells. Br. J. Pharmacol. 102 ; 871-878.
- Han, C., Abel, P.W., and Minneman, K.P. 1987.  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtypes linked to different mechanisms for increasing intracellular Ca<sup>2+</sup> in smooth muscle. Nature. 329 ; 329-333.
- Hay, D.W.P., and Wadsworth, R.M. 1982. Effect of some organic calcium antagonists and other procedures affecting Ca<sup>2+</sup> translocation on KCl – induced contractions in the rat vasdeferens. Br. J. Pharmacol. 76 ; 211-221.

- Hieble, J.P., Bylund, D.B., Clarke, D.E., Eikenburg, D.C., Langer, S.Z., Lefkowitz, R.J., Minneman, K.P. and Ruffolo, R.R. 1995. International union of pharmacology and recommendation for nomenclature of  $\alpha_1$ -adrenoceptor ; Consensus Update Pharmacol. Rev. 47 ( 2 ) ; 267-270.
- Hoffman, B.B. 1995. Adrenoceptor – activating and other sympathomimetic drugs In B.G. Katzung ( ed. ) , Basic and clinical pharmacology 6<sup>th</sup> ed., pp. 115-131. U.S.A. ; Prentice Hall.
- Hoover, D.B. 1994. Muscarinic blocking drugs. In Charles, R. Craig , and Robert, E., Stitzel ( eds. ) , Modern Pharmacology 4<sup>th</sup> ed., pp. 151-159. U.S.A. ; Little brown and company.
- Horowitz, A., et al. 1996. Mechanism of smooth muscle contraction. Physiol. Rev. 76 : 67-1003.
- Hotta, Y., Tsuzuki, R. 1968. Effect on the guinea – pig taenia coli of the substitution of strontium or barium ions for calcium ions. Nature. 217 ; 867-869.
- Hoyer, D., et al. 1944. International Union of pharmacology classification of receptors for 5-Hydroxytryptamine. ( serotonin ) : Pharmacol. Rev. 46 ( 2 ) : 157-203.
- Hudgins, P.M., and Wiess, G.B. 1967. Differential effects of calcium removal upon vascular smooth muscle contraction induced by norepinephrine , histamine and potassium. J. Pharmacol. Exp. Ther. 159 ; 91-97.
- Hulme, E.C., Birdsall, N.J.M., and Buckley, N.J. 1990. Muscarinic receptor subtypes. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 30 ; 633-673.
- Humphrey, P.P.A., Hartig, P., and Hoyer, D. 1993. A proposed new nomenclature for 5-HT receptors. Trends. Pharmacol. Sci. 14 : 233-236.
- Imaizumi, Y., Muraki, K., Watanabe, M. 1990. Characteristics of transient outward currents in single smooth muscle cells from the ureter of the guinea – pig. J. physiol. ( Lond. ) 427 ; 301-324.
- Imaizumi, Y., Takeda, M., Muraki, K., and Watanabe, M. 1991. Mechanisms of NE – induced reduction of  $Ca^{2+}$  current in single smooth muscle cells from guinea pig vasdeferens. Am. J. Physiol. 260 ; C17-C25.
- Ito, K., Takakura, S., Sato, K., and Sutko, J.L. 1986. Ryanodine inhibits the release of



- calcium from intracellular stores in guinea pig aortic smooth muscle. Circ. Res. 58 : 730-734.
- Kageyama, M., Yanagisawa, T., and Taira, N. 1995. Effects of semotiadil fumarate, a novel  $\text{Ca}^{2+}$  antagonist, on cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  level and force of contraction in porcine coronary arteries. Br. J. Pharmacol. 114 ; 1289-1295.
- Kamishima, T., Nelson, M.T., and Pattak, J.B. 1992. Carbachol modulates voltage sensitivity of calcium channels in bronchial smooth muscle of rats. Am. J. Physiol. 263 : C69-C77.
- Karaki, H., and Weiss, G.B. 1988. Calcium release in smooth muscle. : Life Sci. 42 : 111-122.
- Karaki, H., and Weiss, G.B. 1984. Calcium channels in smooth muscle. Gastroenterology 87 ; 960-970.
- Karaki, H., Ozaki, S., Hori, M., Mitsui – Saito, M., Amano, K.I., Harada, K.I., Miyamoto, S., Nakazowa, H., Won, K.J., and Sato, K. 1997 Calcium movement distribution and functions in smooth muscle. Pharmacol Review, Vol 49 , No.2 : 157-230.
- Karaki, H., Satake, N., and Shibata, S. 1986. Mechanism of barium – induced contraction in the vascular smooth muscle of rabbit aorta. Br. J. Pharmac. 88 ; 821-826.
- Kenney, B.A., Chalmers, D.H., Philpott, P.C., and Naylor, A.M. 1995. Characterization of an  $\alpha_{1D}$ -adrenoceptor mediating the contractile response of the rat aorta to noradrenaline. Br. J. Pharmacol. 115 ; 981-986.
- Kenny, B.A., et al. 1994. Pharmacological properties of the cloned  $\alpha_{1A/1D}$ -adrenoceptor subtype are consistent with the  $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor characterized in rat cerebral cortex and vasdeferens. Br. J. Pharmacol. 11 ; 1003-1008.
- Kitajima, S., Harada, K., Hori, M., Ozaki, H., and Karaki, H. 1996. Dissociation of  $\text{P}_2$  purinoceptor-mediated increase in intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  level from myosin light chain phosphorylation and contraction in rat aorta. Br. J. Pharmacol. 118 : 543-548.
- Kitajima, S., Ozaki, H., and Karaki, H. 1994. Role of different subtypes of  $\text{P}_2$  purinoceptor on cytosolic  $\text{Ca}^{2+}$  level in rat aortic smooth muscle. Eur. J. Pharmacol. 266 : 263-267.



- Kohda, M., Komori, S., Unno, T., and Ohashi, H. 1997. Characterization of action potential – triggered  $[Ca^{2+}]_i$  transients in single smooth muscle cells of guinea – pig ileum. Br. J. Pharmacol. 122 ; 477-486.
- Komori, S., and Bolton, T.B. 1990. Role of G – proteins in muscarinic receptor inward and outward current in rabbit jejunal smooth muscle. J. Physiol. ( Lond. ) 427 : 395-419.
- Kotlikoff MI. 1988. Calcium currents in isolated canine airway smooth muscle cells. Am. J. Physiol 254 : C793 – C801.
- Kuriyama, H., Kitamura, K., and Nabata, H. 1995. Pharmacological and Physiological significance of ion channels and factors that modulate them in vascular tissues. Pharmacol Rev. 47 : 387-573.
- Kursar, J.D., Nelson, D.L., Wainscott, D.B., Cohen, M.L., and Baez, M. 1992. Molecular cloning functional expression , and pharmacological characterization of a novel serotonin receptor ( 5- hydroxytryptamine<sub>2F</sub> ) from rat stomach fundus. Mol. Pharmacol. 42 : 549-557.
- Latorre, R. 1991. Metabolic control of K<sup>+</sup> channels : an overview. J. Bioenerg. Biomembr. 23 : 493-497.
- Lee , T.J.F., and Stitzel, R.E. Adrenomimetic drug . In Crig, C.R., and Stitzel, R.E., ( eds. ) 1994, Modern Pharmacology , 4<sup>th</sup> ed. pp. 117-120 U.S.A.
- Levine, R.R., and Birdsall, N.J.M. ( Eds ) 1989. Nomenclature for muscarinic receptor subtypes recommended by symposium. Trends. Pharmacol. Sci. 10 ( Suppl ) ; VII.
- Mikoshiba, K. 1993. Inositol 1,4,5-triphosphate receptor. Trends. Pharmacol. Sci. 14 : 86-89.
- Minneman, K.P. 1988.  $\alpha_1$ -adrenoceptor receptor subtypes , inositol phosphates , and sources of cell  $Ca^{2+}$ . Pharmacol. Rev. 40 ; 87-119.
- Muramatsu, I., Kigoshi, S., and Oshita, M. 1990. Two distinct  $\alpha_1$ -adrenoceptor subtypes involved in noradrenaline contraction of the rabbit thoracic aorta. Br. J. Pharmacol. 102 ; 215-221.
- Murillo, M.D., Plaza, M.A., Arruebo, M.P. 1997. The effects of  $Mn^{2+}$  ,  $Zn^{2+}$  ,  $Ba^{2+}$  and

- $\text{Ca}^{2+}$  on spontaneous motility in sheep duodenum in vitro. Gen. Pharmacol. 28 ; 65-71.
- Murphy, R.A. 1993. Smooth muscle. In R.M Berne , and M.N. Levy , ( eds. ) , Physiology. 3<sup>rd</sup> edition , pp. 309-324. New York : Mosby – Years Book
- Nayler, W.G., and Emery, P.F. 1972. The positive inotropic activity of tetraethylammonium ; A novel form of sensitization. Can. J. Physiol. Pharmacol. 51 ; 451-457.
- Needleman , P., Corr P.B., and Johnson , E.M., Jr., Drug use for the treatment of angina : organic nitrate , calcium blocker and  $\beta$ -adrenergic antagonist. In : Gilman, A.G., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F. eds. Goodman and Gilman 's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 7<sup>th</sup> ed. 806-826. New York : Macmillan Publishing Company.
- Nelson, M.T., and Quayl, J.M. 1995. Physiological roles and properties of potassium channels in arterial smooth muscle. Am. J. Physiol. 268 ; C799-C822.
- Nishino, K., Trikura, T., and Takayamaki, T. 1970. Mode of action of 5- hydroxytryptamine on isolated rat vas deferens. Nature. 228 ; 564-565.
- Pacaud, P., and Bolton, T.B. 1991. Relation between muscarinic receptor cationic current and internal calcium in guinea-pig jejunal smooth muscle cells. J. Physiol ( Lond. ) 441 : 477-499.
- Pappano, A.J., and Watanabe, A.M. 1995. Cholinoceptor – activating and cholinesterase – inhibiting drugs. In B.G. Katzung ( ed. ) , Basic and Clinical Pharmacology. 6<sup>th</sup> ed , pp. 88-101. U.S.A. ; Prentice Hall.
- Peroutka , S.J. 1993. 5-Hydroxytryptamine receptors. J. Neurochem. 60 : 408-416.
- Quast, U., and Baumlin, Y. 1991. Cromakalim inhibits contractions of the rat isolated mesenteric bed induced by noradrenaline but not caffeine in a  $\text{Ca}^{2+}$  - free medium : evidence for interference with receptor-mediated  $\text{Ca}^{2+}$  mobilization. Eur. J. Pharmacol. 200 : 239-249.
- Raeymaeker, L., Wuytack, F., and Casteels, R. 1985. Subcellular fractionation of pig stomach smooth muscle : a study of the distribution of the (  $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$  ) – ATPase activity in plasmalemma and endoplasmic reticulum. Biochem. Biophys. Acta. 815. : 441-454.



- Richards, R.R., Nichols, A.J., Stadel, J.M., and Hieble, J.P. 1991. Structure and function of  $\beta$  -adrenoceptors. Pharmacol. Rev. 43 ; 475-506.
- Roffolo, R.R., Nichols, A.J., Stadel, J.M., and Hieble, J.P. 1991. Structure and function of  $\beta$  -adrenoceptors. Pharmacol Rev. 43 ; 475-506.
- Saussy, D.L., Goetz, A.S., King, H.K., and True, T.A. 1994. BMY 7378 is a selective antagonist of  $\alpha_{1D}$ -adrenoceptors ; evidence that rat vascular  $\alpha_1$ -adrenoceptors are of the  $\alpha_{1D}$ - subtype. Can. J. Physiol. Pharmacol. 72 ; p13.1.8
- Schubert, R., Serebryakov, V.N., Mewes, H., and Hopp, H.H. 1997. Iloprost dilates rat small arteries ; role of  $K_{ATP}$  and  $K_{Ca}$ - channel activation by cAMP – dependent protein kinase. American Physiological Society ; H1147-H1156.
- Secrest, R., Lucaites, V.L., Mendelsohn, L.G., and Cohen, M.L. 1991. Protein kinase C translocation in rat stomach fundus ; Effects of serotonin , carbamylcholine , and phorbol dibutyrate. J. Pharmacol. Exp. Ther. 256 ; 103-109.
- Secrest, R., Schoepp, D.D., and Cohen, M.L. 1989. Comparison of contractions to serotonin , carbamylcholine and prostaglandin  $F_{2\alpha}$  in rat stomach fundus. J. pharmacol. Exp. Ther. 250 ; 971-977.
- Spedding, M., and Paoletti, R. 1992. Classification of calcium channels and the sites of action of drugs modifying channel function. Pharmacol. Rev. 44 ; 363-376.
- Suematsu, E., Resnick, M., and Morgan, K.G. 1991.  $Ca^{2+}$  independent change in phosphorylation of the myosin light chain during relaxation of ferret aorta by vasodilators. J. Physiol. ( lond. ) 440 : 85-93.
- Testa, R., et al. 1995. The alpha  $1D$  –adrenoceptor subtype is involed in the noradrenaline induce contraction of rat aorta. Life – Sci. 57 ; 159-163.
- Thomas, E.A., and Ehlert, F.J. 1994. Pertussin toxin blocks  $M_2$ -muscarinic receptor – mediated effects on contractions and phosphoinositide hydrolysis. J. Pharmacol. Exp. Ther. 271 ; 1042-1050.
- Tomita, T., and Iino, S. 1994. Ionic channel in smooth muscle. Pharmacology of smooth muscle ; 35-56.
- Uchida, K., Yuzuki, R., Kamikawa, Y. 1998.  $Ba^{2+}$  selectively inhibits receptor – mediated

- contraction of the esophageal muscularis mucosae. Eur. J. Pharmacol. 362 ; 83-86.
- Van Breeman, C., Aaronson, P., and Loutzenhiser, R. 1979. Sodium – calcium interaction in mammalian smooth muscle. Pharmacol. Rev. 30 : 167-208.
- Vane, J.R. 1957. A sensitive method for the assay of 5-HT. Br. J. Pharmacol 12 : 344-349.
- Vogalis, F., Pulicover, N.G., Hume, J.R., Sanders, K.M. 1991. Relationship between calcium current and cytosolic calcium concentration in canine gastric smooth muscle cells. Am. J. Physiol. 260 : C1012-C1018.
- Volk, K.A., Matsuda, J.J., Shibata, E.F. 1991. A voltage – dependent potassium current in rabbit coronary artery smooth muscle cells. J. Physiol. ( Lond. ) 439 ; 751-769.
- Weston, A.H., Abbott, A. 1987. New class of antihypertensive acts by opening K<sup>+</sup> channels. Trends. Pharmacol. Sci. 8 ; 283-284.
- Yanagisawa, T., Kawata, M., and Taira, N. 1989. Nitroglycerin releases canine coronary arterial smooth muscle without reducing intracellular Ca<sup>2+</sup> concentrations measured with fura – 2. Br. J. Pharmacol. 98 ; 469-482.
- Yu, J., Bose, R. 1991. Calcium channels in smooth muscle. Gastroenterology. 100 ; 1448-1460.
- Zifa, E., and Fillion, G. 1992. 5-Hydroxytryptamine receptors. Pharmacol. Rev. 44 : 401-458.
- Zucchi, R., and Ronca – Testoni, S. 1997. The sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> channel / ryanodine receptor : modulation by endogenous effector, drugs and disease states. Pharmacol Rev. 49 : 1-41.





ภาคผนวก

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

## ภาคผนวก ก

สารเคมี	Tyrode ' s solution	High K <sup>+</sup> depolarizing solution
NaCl	8.00	1.58
KCl	0.20	7.46
MgCl <sub>2</sub> ( 6 H <sub>2</sub> O )	0.21	0.11
CaCl <sub>2</sub> ( 2 H <sub>2</sub> O )	0.26	-
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.05	1.26
NaHCO <sub>3</sub>	1.00	1.26
Glucose	1.00	1.98

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 3 แสดงส่วนประกอบของน้ำยาหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อ Tyrode ' solution และ High K<sup>+</sup> depolarizing solution ( กรัม / ลิตร )

สารเคมี	Krebs – Henseleit solution	Krebs bicarbonate buffer	Calcium free – Krebs buffer
NaCl	6.90	6.91	6.91
KCl	0.35	0.34	0.34
CaCl <sub>2</sub> ( 2H <sub>2</sub> O )	0.37	0.24	-
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.16	0.16	0.16
MgSO <sub>4</sub>	0.40	0.30	0.30
NaHCO <sub>3</sub>	2.09	2.08	2.08
Glucose	2.00	1.80	1.80
EGTA	-	-	0.02

ตารางที่ 4 แสดงส่วนประกอบของน้ำยาหล่อเลี้ยงเนื้อเยื่อ Krebs – Henseleit solution , Krebs bicarbonate buffer และ Calcium free - Krebs buffer ( กรัม / ลิตร )

ภาคผนวก ข



DATA ON RAT STOMACH

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ตารางที่ 5 แสดงข้อมูลของ DMSO ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$1 \times 10^{-9}$ M		$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M	
	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง
1	10.99	13.4	26.27	30.03	53.89	62.47	90.88	87.13	100	83.11	85.79	68.63
2	25.70	18.66	37.85	30.81	85.39	60.56	100	84.68	78.70	80.28	65.32	55.28
3	18.44	30.33	21.72	37.70	38.52	59.43	62.70	78.28	100	95.49	74.59	75.00
4	6.15	19.42	16.50	28.80	54.37	60.84	81.55	88.35	100	102.59	65.70	71.52
5	10.23	9.36	25.15	20.76	70.47	41.52	94.15	64.91	100	86.23	64.62	66.37
6	5.57	29.82	15.51	45.72	42.54	73.96	84.10	57.06	100	53.48	65.41	52.48
Mean	12.85	20.16	23.83	32.30	57.53	59.80	85.56	76.74	96.45	83.53	70.24	64.88
S.E	3.18	3.47	3.32	3.47	7.19	4.26	5.33	5.28	3.55	6.90	3.46	3.69
P value	0.174026		0.196873		0.82864		0.288123659		0.143591267		0.214892731	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 6 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5HT

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$1 \times 10^{-9}$ M		$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M	
	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง
1	1.53	0.00	2.29	0.00	12.98	9.45	75.06	59.03	100	75.57	51.40	22.14
2	4.31	2.39	10.29	8.20	44.98	21.05	73.20	43.30	100	37.56	66.75	8.37
3	5.23	2.91	13.08	4.36	38.95	40.77	76.16	34.01	100	20.64	60.17	18.90
4	6.35	4.52	18.92	11.72	59.95	41.76	90.35	52.14	100	57.39	74.48	37.85
5	11.02	2.56	28.97	9.49	66.41	29.49	86.92	32.05	100	54.62	78.46	37.95
6	4.87	0.00	13.96	9.74	50.65	15.58	82.14	29.54	100	50.97	50.32	14.61
Mean	5.56	2.06	14.59	7.25	45.66	26.35	80.64	41.68	100	49.56	63.60	23.30
S.E	1.28	0.72	3.64	1.76	7.69	5.43	2.84	4.87	0.00	7.63	4.78	4.98
P value	0.02568		0.039931		0.031549		0.00123299		0.001179327		0.00016862	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 7 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5HT

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$1 \times 10^{-9}$ M		$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	6.38	8.97	31.40	38.61	80.28	81.11	100	96.93	95.63	99.90	67.53	73.67
2	4.17	4.17	22.70	16.53	61.77	58.26	100	63.27	97.16	42.57	75.96	23.54
3	19.57	8.72	42.05	23.26	79.65	64.34	100	83.33	94.77	69.57	68.80	44.96
4	2.07	4.14	19.66	25.52	68.28	64.83	98.97	94.48	100	83.79	71.72	56.55
5	9.96	4.33	23.98	24.38	62.65	78.51	100	113.63	88.86	113.24	44.56	50.33
6	16.76	6.38	28.99	22.87	70.74	48.94	100	97.34	93.88	93.35	65.69	43.09
Mean	9.82	6.12	28.13	25.20	70.56	66.00	99.83	91.50	95.05	83.75	65.71	48.69
S.E	2.87	0.93	3.28	2.97	3.28	4.96	0.17	6.89	1.52	10.20	4.48	6.75
P value	0.197449		0.488798		0.43325		0.281928664		0.357173132		0.114846441	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 8 แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5HT

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$1 \times 10^{-9}$ M		$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	4.78	0.00	14.34	0.00	57.72	8.09	73.53	26.10	100.00	50.00	38.60	39.34
2	6.27	0.00	14.21	3.90	43.59	27.44	92.06	48.88	100.00	67.83	51.67	44.99
3	12.68	0.00	31.99	7.20	74.93	38.90	100.00	55.62	90.20	70.60	82.42	65.99
4	4.21	0.00	13.52	2.22	46.34	15.52	81.60	43.68	100.00	83.81	70.51	61.86
5	21.79	0.00	38.51	0.60	78.21	34.63	100.00	47.76	97.61	55.52	58.51	44.48
6	22.24	4.35	47.99	22.58	81.60	50.67	100.00	65.55	86.62	70.23	84.78	53.51
Mean	12.00	0.72	26.76	6.08	63.73	29.21	91.20	47.93	95.74	66.33	64.42	51.70
S.E	3.40	0.72	6.06	3.46	6.83	6.38	4.61	5.37	2.39	4.91	7.39	4.32
P value	0.01353		0.005169		0.00077		1.47733E-05		0.004063915		0.035444351	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 9 แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5HT

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$1 \times 10^{-9}$ M		$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M	
	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง
1	4.48	0.00	11.94	0.00	40.67	1.86	87.31	13.43	96.27	4.10	100.00	0.00
2	5.92	0.00	17.65	0.00	54.62	0.00	85.43	0.00	100.00	0.01	48.70	0.00
3	2.99	2.40	15.87	2.99	66.77	0.00	100.00	2.69	88.92	6.59	73.65	2.40
4	0.26	0.00	2.92	0.26	20.69	0.00	47.21	2.39	100.00	12.73	50.40	0.00
5	21.97	0.00	38.64	4.17	75.38	3.79	100.00	6.06	74.24	3.79	42.04	0.00
6	15.38	0.00	36.18	1.42	88.60	0.00	100.00	5.98	58.69	3.42	52.71	0.00
Mean	8.50	0.40	20.53	1.47	57.79	0.94	86.66	5.09	86.35	5.10	61.25	0.40
S.E	3.41	0.40	5.73	0.72	10.03	0.64	8.35	1.92	6.80	1.75	8.89	0.40
P value	0.072201		0.015644		0.002282		0.000167767		6.17741E-05		0.000964674	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 10 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย ACh

(n)	% contraction													
	$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	6.00	3.60	27.8	8.40	49.80	14.20	68.40	40.00	78.00	56.80	87.80	63.20	100.00	66.60
2	2.07	0.00	11.37	6.77	34.90	25.49	56.72	59.36	66.24	66.16	75.34	73.11	100.00	91.04
3	0.00	0.00	7.91	0.00	39.07	13.49	56.28	30.70	79.53	53.95	96.74	78.14	100.00	132.56
4	0.11	0.91	0.68	1.59	18.45	9.11	47.84	39.52	74.83	66.06	90.55	79.04	100.00	84.40
5	3.43	1.71	17.34	0.00	45.18	11.99	64.45	51.82	72.80	47.75	88.65	64.24	100.00	74.73
6	0.45	0.00	8.53	8.35	34.94	19.69	61.43	45.92	76.59	64.16	96.73	78.04	100.00	87.30
Mean	2.01	1.04	12.27	4.18	37.06	15.66	59.19	44.55	74.66	59.15	89.30	72.63	100.00	89.43
S.E	0.97	0.58	3.81	1.67	4.42	2.42	2.95	4.13	1.94	3.07	3.21	2.94	0.00	9.36
P value	0.121017		0.069341		0.006537		0.025722663		0.013496527		0.004991437		0.310507094	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 11 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-6}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย ACh

(n)	% contraction													
	$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง
1	2.82	1.57	21.19	6.12	45.52	17.90	67.50	40.82	83.36	46.31	79.43	59.97	100.00	87.13
2	1.78	2.73	26.01	4.39	41.21	17.81	68.88	36.70	86.82	53.21	96.79	62.47	100.00	70.66
3	2.89	0.00	9.63	0.14	34.52	12.93	59.83	32.87	56.81	50.89	62.31	62.01	100.00	103.03
4	0.00	2.08	0.23	5.09	13.89	13.42	36.95	36.80	59.92	59.49	77.78	77.12	100.00	121.99
5	1.02	7.49	6.36	10.44	30.42	29.40	59.93	54.60	82.18	74.35	92.62	64.13	100.00	90.69
6	0.00	6.56	3.06	11.38	16.63	15.97	35.23	31.95	49.89	47.04	66.96	66.30	100.00	95.84
7	0.33	0.00	10.80	0.55	42.12	28.56	66.81	56.45	85.34	75.19	99.34	94.27	100.00	96.36
8	4.49	0.00	16.21	1.74	45.39	41.15	69.33	56.36	80.3	69.58	100.00	88.03	97.26	95.51
Mean	1.67	2.55	11.69	4.98	33.71	22.14	58.06	43.31	73.08	59.51	84.40	71.79	99.66	95.15
S.E	0.66	1.04	3.63	1.50	5.11	3.51	5.74	3.78	6.08	4.25	6.07	4.64	0.40	5.12
P value	0.553645		0.128711		0.023942		0.011411843		0.028315802		0.032719503		0.409357111	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 12 แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย ACh

(n)	% contraction													
	$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง
1	3.20	2.79	13.69	2.79	20.11	10.61	47.21	35.75	67.60	58.38	88.27	70.95	100.00	76.26
2	5.28	4.52	7.79	10.55	25.63	13.32	47.49	35.68	65.83	54.52	86.68	72.86	100.00	80.40
3	0.26	0.00	3.83	0.00	27.30	13.52	67.09	49.74	80.36	62.76	88.52	79.34	100.00	81.12
4	2.71	0.00	4.28	2.00	23.57	21.86	53.57	49.43	79.57	71.14	93.71	90.14	100.00	74.86
5	0.89	0.00	8.50	0.00	27.74	10.07	53.91	40.04	85.68	61.52	94.18	78.30	100.00	86.13
6	4.56	0.00	13.19	0.00	38.44	12.54	63.84	41.20	80.46	62.38	94.62	80.46	100.00	88.92
Mean	2.82	1.22	8.55	2.56	27.13	13.65	55.52	41.97	76.58	61.78	91.00	78.68	100.00	84.62
S.E	0.81	0.80	1.72	1.67	2.53	1.74	3.38	2.57	3.25	2.26	1.45	2.76	0.00	2.74
P value	0.06927		0.056922		0.009554		0.003092638		0.002021429		0.001952509		0.427346839	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 13 แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย ACh

(n)	% contraction													
	$1 \times 10^{-8}$ M		$1 \times 10^{-7}$ M		$1 \times 10^{-6}$ M		$1 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง	กลุ่มควบคุม	ทดลอง
1	7.47	0.00	32.93	0.00	63.20	0.00	84.80	1.87	99.60	9.87	100.00	9.47	91.33	0.00
2	3.08	0.00	33.61	0.00	61.34	10.36	80.11	17.09	95.52	16.25	100.00	10.64	85.15	7.00
3	0.00	0.00	4.35	0.00	35.95	3.18	63.41	15.38	79.85	18.34	97.77	3.82	100.00	0.00
4	1.58	0.00	8.18	0.00	35.62	9.76	70.71	45.12	84.96	63.85	96.57	43.80	100.00	15.83
5	6.63	0.00	8.42	0.00	50.00	8.16	69.13	11.22	58.42	13.01	72.19	17.86	100.00	34.44
6	0.00	0.00	6.10	1.68	53.26	19.56	72.00	34.10	81.26	30.32	91.37	19.16	100.00	0.63
Mean	3.13	0.00	15.60	0.28	49.90	8.50	73.36	20.80	83.27	25.27	92.98	17.46	96.08	9.65
S.E	1.33	0.00	5.62	0.27	4.89	2.76	3.17	6.48	5.92	8.22	4.35	5.75	2.60	5.56
P value	0.06552		0.043983		0.000716		0.001379796		0.002213559		0.000176468		1.78287E-05	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 14 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$3 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	1.38	0.00	5.52	0.00	16.55	0.00	37.24	5.52	62.76	20.69	100.00	66.21
2	1.45	0.00	10.18	0.00	26.91	0.00	50.54	0.00	74.18	9.45	100.00	37.45
3	0.00	0.00	2.59	0.00	9.06	0.00	24.57	0.00	53.02	17.25	100.00	56.90
4	1.33	0.00	7.27	0.00	19.48	0.00	38.29	0.00	64.69	16.18	100.00	55.78
5	0.00	0.00	9.38	0.00	10.94	1.56	21.88	26.56	50.00	37.50	100.00	53.12
6	0.00	0.00	9.22	0.00	33.33	0.00	53.19	6.38	73.76	19.86	100.00	52.48
Mean	0.69	0.00	7.36	0.00	19.38	0.26	37.62	6.41	63.07	20.16	100.00	53.66
S.E	0.31	0.00	1.18	0.00	3.82	0.26	5.25	4.20	4.13	3.83	0.00	3.82
P value	0.075854		0.00154		0.004658		0.012340012		0.002039644		6.69231E-05	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 15 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสภาวะละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$3 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.00	2.67	0.00	2.67	0.00	13.33	17.33	28.00	45.33	72.00	100.00	153.33
2	0.00	6.56	0.00	16.39	4.92	37.70	31.15	67.21	54.10	108.20	100.00	183.61
3	0.00	0.00	0.00	4.94	3.70	13.58	17.28	37.04	45.68	75.31	100.00	137.04
4	0.00	0.00	0.00	0.00	3.88	8.53	27.13	29.46	50.39	58.91	100.00	127.13
5	5.00	0.00	7.50	0.00	12.50	0.00	22.50	5.00	45.00	18.75	100.00	83.75
6	0.62	1.85	2.47	3.09	12.96	9.88	37.04	32.72	62.34	58.64	100.00	105.56
7	0.00	0.68	1.35	19.09	39.86	45.94	54.05	85.14	66.22	134.46	100.00	211.49
8	0.00	1.25	0.00	11.25	40.00	38.75	65.00	82.50	68.75	128.75	100.00	178.75
Mean	0.70	1.63	1.42	7.18	14.73	20.96	33.94	45.88	54.73	81.88	100.00	147.58
S.E	0.62	0.78	0.93	2.63	5.71	6.05	6.14	10.21	3.46	13.91	0.00	15.08
P value	0.441708		0.103758		0.23.801		0.10238418		0.053163995		0.016092553	



ตารางที่ 16 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-7}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสภาวะ high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$3 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.91	0.00	5.45	0.00	21.82	5.45	43.64	28.18	70.91	56.36	100.00	91.82
2	0.00	0.00	5.24	4.76	20.95	19.52	45.71	48.09	69.05	75.71	100.00	136.67
3	0.00	0.63	9.49	2.66	25.32	37.97	57.59	75.95	75.32	108.23	100.00	148.10
4	0.00	0.00	0.00	2.10	11.58	14.34	48.42	46.32	66.32	61.05	100.00	114.74
5	1.34	1.07	2.57	13.37	33.69	31.28	62.03	56.95	76.47	76.74	100.00	101.60
6	2.15	1.08	8.06	8.60	22.04	20.97	41.94	38.71	60.75	62.36	100.00	101.08
Mean	0.73	0.46	6.80	6.92	22.57	21.59	49.89	49.03	69.80	73.41	100.00	115.67
S.E	0.36	0.22	1.76	2.26	2.92	4.76	3.31	6.67	2.38	7.73	0.00	9.08
P value	0.344184		0.930056		0.808305		0.85798988		0.60635448		0.145003009	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 17 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-8}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสภาวะละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$3 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.00	1.13	3.02	9.81	13.21	24.53	48.30	71.70	75.85	114.34	100.00	152.83
2	0.00	0.78	7.03	21.09	34.38	60.16	71.09	117.19	92.19	143.75	100.00	187.50
3	0.00	2.67	5.33	10.67	28.00	29.33	45.33	62.67	60.00	96.00	100.00	133.33
4	0.00	0.68	2.03	8.78	22.65	22.30	44.59	45.27	66.22	81.76	100.00	139.19
5	0.00	1.77	3.54	10.62	16.81	31.86	43.36	64.60	53.10	73.45	100.00	110.62
6	1.40	1.40	10.23	9.77	17.67	26.51	42.32	51.63	63.26	53.95	100.00	91.16
Mean	0.23	1.40	5.20	11.79	22.12	32.45	49.16	68.84	68.44	93.88	100.00	135.77
S.E	0.23	0.30	1.24	1.88	3.23	5.71	4.46	10.41	5.65	13.00	0.00	13.67
P value	0.027817		0.017562		0.045988		0.026054408		0.033474529		0.047295847	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 18 แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสภาวะ high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$3 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.00	0.00	2.76	0.00	14.48	0.00	30.34	0.00	53.79	0.00	100.00	28.28
2	3.27	0.00	11.21	0.00	31.31	0.00	42.99	0.00	66.36	0.00	100.00	20.56
3	0.00	0.00	1.90	0.00	12.02	0.00	31.64	0.00	60.13	3.80	100.00	37.94
4	0.00	0.00	3.03	0.00	5.05	0.00	28.28	0.00	58.58	0.00	100.00	28.28
5	4.61	0.00	17.11	3.29	33.56	6.58	55.27	17.11	70.44	25.00	100.00	49.35
6	3.45	0.00	14.66	0.00	29.75	0.00	49.57	1.73	71.12	10.78	100.00	38.80
Mean	1.89	0.00	8.45	0.55	21.03	1.10	39.69	3.14	63.41	6.60	100.00	33.87
S.E	0.86	0.00	2.74	0.55	4.89	1.10	4.59	2.81	2.85	4.06	0.00	4.16
P value	0.080832		0.022864		0.006417		8.6934E-05		5.97822E-06		1.80097E-05	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 19 แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$3 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.00	0.00	4.08	2.86	18.78	10.20	46.12	39.18	66.94	67.32	100.00	110.61
2	1.14	0.00	8.74	4.56	24.33	17.11	51.33	48.67	78.81	80.99	100.00	122.43
3	3.85	2.14	11.96	9.40	30.34	23.93	60.68	57.69	85.47	88.89	100.00	120.51
4	0.02	0.00	5.47	2.34	16.80	12.89	43.36	44.92	67.97	77.73	100.00	119.14
5	0.00	0.00	4.36	2.99	20.21	15.78	54.10	51.23	68.99	71.34	100.00	112.71
6	2.16	2.00	13.41	11.23	32.12	28.17	59.79	52.32	87.47	89.90	100.00	122.10
Mean	1.20	0.69	8.00	5.56	23.76	18.01	52.56	49.00	75.94	78.17	100.00	117.92
S.E	0.64	0.44	1.64	1.55	2.58	2.78	2.88	2.61	3.76	4.37	0.00	2.05
P value	0.154333		0.003042		0.00079		0.045888512		0.049996819		0.000328024	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 20 แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{CaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction											
	$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M		$3 \times 10^{-3}$ M		$1 \times 10^{-2}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.37	0.00	5.56	0.00	17.04	0.00	35.18	0.00	61.85	0.00	100.00	0.00
2	1.09	0.00	7.61	0.00	25.54	0.00	37.50	0.00	61.95	0.00	100.00	0.00
3	3.12	0.00	6.97	0.00	19.95	0.00	39.42	0.00	63.22	0.00	100.00	0.00
4	0.31	0.00	5.62	0.00	18.44	0.00	38.12	0.00	66.56	0.00	100.00	0.00
5	0.00	0.00	11.04	0.00	29.02	0.00	49.53	0.00	70.03	0.00	100.00	0.00
6	0.00	0.00	12.77	0.00	36.17	0.00	54.26	0.00	62.77	0.00	100.00	0.00
Mean	0.82	0.00	8.26	0.00	24.36	0.00	42.34	0.00	64.40	0.00	100.00	0.00
S.E	0.49	0.00	1.22	0.00	3.00	0.00	3.13	0.00	1.33	0.00	0.00	0.00
P value	0.156376		0.001054		0.000462		3.98723E-05		7.05E-08		#DIV/0!	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 21 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{BaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction									
	$1 \times 10^{-5}$ M		$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.00	0.00	0.00	0.00	7.96	0.00	40.48	0.00	100.00	23.88
2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	22.00	0.00	100.00	30.00
3	0.00	0.00	2.83	0.00	12.26	0.00	20.75	0.00	100.00	72.64
4	0.00	0.00	0.59	0.00	6.51	0.00	38.46	0.00	100.00	55.03
5	0.00	0.00	0.00	0.00	7.04	0.00	39.70	0.50	100.00	41.71
6	0.00	0.00	0.00	0.00	4.11	0.00	42.23	0.00	100.00	24.05
Mean	0.00	0.00	0.57	0.00	6.31	0.00	33.94	0.08	100.00	36.22
S.E	0.00	0.00	0.46	0.00	1.67	0.00	4.01	0.08	0.00	7.96
P value	#DIV/0!		0.272259		0.012791		0.000370975		0.00071485	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 22 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 (  $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{BaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction									
	$1 \times 10^{-5}$ M		$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.00	5.15	0.00	6.18	5.15	13.40	39.18	54.64	100.00	144.33
2	0.00	8.82	0.00	20.59	0.00	5.88	32.35	61.76	100.00	158.82
3	0.00	0.00	0.00	1.92	13.46	14.42	49.04	49.04	100.00	134.62
4	0.00	0.00	0.00	0.00	2.68	0.00	29.46	36.61	100.00	133.04
5	0.00	2.96	0.00	7.69	13.02	26.23	48.52	73.37	100.00	143.20
6	0.00	0.00	0.53	1.06	15.87	15.87	50.26	62.43	100.00	128.04
Mean	0.00	2.82	0.09	6.24	8.36	12.70	41.47	56.31	100.00	140.34
S.E	0.00	1.48	0.09	3.12	2.69	3.72	3.73	5.17	0.00	4.48
P value	0.114027		0.108498		0.138067		0.021006048		0.000282846	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 23 แสดงข้อมูลของ CU 763-15-13 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{BaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction									
	$1 \times 10^{-5}$ M		$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	1.14	0.00	4.00	0.00	11.43	0.00	44.00	5.14	100.00	58.29
2	0.00	0.00	0.00	0.00	2.99	0.00	32.84	0.00	100.00	43.28
3	0.00	0.00	0.00	0.00	5.49	0.00	40.00	0.00	100.00	21.96
4	1.09	0.00	2.72	0.00	13.33	0.00	50.68	0.00	100.00	29.43
5	0.00	0.00	0.00	0.00	1.11	0.00	25.56	0.00	100.00	1.11
6	0.35	0.00	0.70	0.00	7.37	0.00	36.14	5.61	100.00	42.10
Mean	0.43	0.00	1.24	0.00	6.95	0.00	38.20	1.79	100.00	32.7
S.E	0.22	0.00	0.70	0.00	1.94	0.00	3.58	1.13	0.00	8.12
P value	0.112566		0.137668		0.015795		0.000160641		0.000417788	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 24 แสดงข้อมูลของ papaverine ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย  $\text{BaCl}_2$  ในสารละลาย high  $\text{K}^+$  depolarizing

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction									
	$1 \times 10^{-5}$ M		$3 \times 10^{-5}$ M		$1 \times 10^{-4}$ M		$3 \times 10^{-4}$ M		$1 \times 10^{-3}$ M	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	0.00	2.15	0.00	2.15	4.30	2.15	29.03	2.15	100.00	0.00
2	0.00	0.00	0.00	0.00	7.30	0.00	33.43	0.00	100.00	0.00
3	0.00	1.71	0.00	0.00	7.69	0.00	50.43	0.00	100.00	0.00
4	0.00	0.00	0.00	0.00	2.42	0.00	43.30	0.00	100.00	0.00
5	1.74	0.00	3.91	0.00	14.35	0.00	51.74	0.00	100.00	0.00
6	0.00	0.00	0.84	0.00	11.20	0.00	54.90	0.00	100.00	0.00
Mean	0.29	0.64	0.79	0.36	7.88	0.36	43.76	0.36	100.00	0.00
S.E	0.29	0.41	0.64	0.36	1.79	0.36	4.31	0.36	0.00	0.00
P value	0.563992		0.61389		0.012147		0.000215255		#DIV/0!	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 25 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 , CU 763-15-13 และ minoxidil ( $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย TEA

จำนวนการทดลอง (n)	CU 763-16-04				CU 763-15-13				minoxidil			
	% phasic contraction		% tonic contraction		% phasic contraction		% tonic contraction		% phasic contraction		% tonic contraction	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	100.00	12.70	100.00	87.60	100.00	0.00	100.00	0.00	100.00	95.00	100.00	39.13
2	100.00	36.29	100.00	23.42	100.00	7.08	100.00	18.33	100.00	76.33	100.00	2.59
3	100.00	17.24	100.00	29.78	100.00	26.42	100.00	82.72	100.00	68.35	100.00	16.67
4	100.00	0.00	100.00	30.34	100.00	8.04	100.00	1.82	100.00	98.08	100.00	49.70
5	100.00	29.87	100.00	15.51	100.00	53.19	100.00	72.73	100.00	29.23	100.00	85.99
6	100.00	18.94	100.00	45.52	100.00	17.02	100.00	26.55	100.00	51.14	100.00	10.40
Mean	100.00	19.17	100.00	38.70	100.00	18.61	100.00	33.69	100.00	69.69	100.00	34.08
S.E	0.00	5.23	0.00	10.58	0.00	7.85	0.00	14.56	0.00	10.76	0.00	12.67
P value	2.06022E-05		0.002157108		0.000144131		0.006101111		0.037241477		0.003464669	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 26 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 ( $5 \times 10^{-5}$  M) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT และ BaCl<sub>2</sub> ในสารละลาย calcium free - Krebs buffer

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction			
	5-HT		BaCl <sub>2</sub>	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	100.00	71.37	100.00	6.36
2	100.00	64.27	100.00	0.00
3	100.00	56.49	100.00	26.12
4	100.00	20.58	100.00	15.12
5	100.00	51.56	100.00	28.70
6	100.00	58.98	100.00	17.73
Mean	100.00	53.88	100.00	15.67
S.E	0.00	7.21	0.00	4.53
P value	0.001385891		8.23787E-06	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 27 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 (  $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย NE

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction									
	0 min		5 min		10 min		15 min		20 min	
	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง
1	0.00	0.00	99.32	131.76	100.00	129.05	99.32	126.69	99.32	124.66
2	0.00	0.00	97.69	135.77	98.85	131.92	98.46	129.23	100.00	127.69
3	0.00	0.00	94.83	131.03	96.55	131.03	98.28	127.59	100.00	127.59
4	0.00	0.00	93.88	108.16	97.96	108.16	97.96	108.16	100.00	106.12
5	1.56	0.00	100.00	125.00	93.23	112.50	91.67	106.77	97.40	106.25
6	0.00	0.00	100.00	123.87	94.14	113.06	90.54	107.66	91.89	106.31
Mean	0.26	0.00	97.62	125.93	96.79	120.95	96.04	117.68	98.10	116.44
S.E	0.26	0.00	1.10	3.99	1.09	4.41	1.58	4.56	1.31	4.59
P value	0.363217		0.000578		0.001596		0.001627489		0.005843522	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



ตารางที่ 28 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 (  $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่กระต่าย เมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction									
	0 min		5 min		10 min		15 min		20 min	
	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง
1	0.00	0.00	100.00	125.92	89.81	119.44	82.41	107.41	79.63	97.22
2	0.00	0.00	100.00	104.51	96.99	105.26	91.73	96.99	88.72	90.98
3	0.00	0.00	95.83	110.42	100.00	112.50	97.92	104.17	95.83	100.00
4	0.00	0.00	100.00	79.14	79.14	94.28	79.14	88.57	79.14	85.71
5	0.00	0.00	100.00	109.30	97.67	106.98	91.86	96.51	89.53	90.70
6	0.00	0.00	100.00	103.22	100.00	104.19	98.39	101.61	96.77	98.39
Mean	0.00	0.00	99.30	105.42	93.94	107.11	90.24	99.21	88.27	93.83
S.E	0.00	0.00	0.69	6.21	3.33	3.45	3.24	2.73	3.10	2.27
P value	#DIV/0!		0.380468		0.01504		0.042589826		0.079959464	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %



DATA ON RAT AORTA

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 29 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 (  $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction									
	0 min		5 min		10 min		15 min		20 min	
	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง	กลุ่ม ควบคุม	กลุ่ม ทดลอง
1	1.56	0.00	81.25	81.25	92.06	87.50	100.00	92.19	98.44	89.06
2	1.35	0.00	75.68	77.03	89.19	87.84	100.00	90.54	95.95	90.54
3	0.00	0.00	91.18	113.24	100.00	123.53	98.53	122.06	98.53	120.59
4	0.00	0.00	79.52	78.31	92.77	83.13	100.00	85.54	97.59	86.75
5	0.00	0.00	81.82	81.82	88.31	100.00	100.00	116.88	100.00	122.08
6	1.20	0.00	80.72	74.70	90.36	84.34	97.59	95.18	97.59	104.82
Mean	0.68	0.00	81.70	84.39	92.12	94.39	99.35	100.40	98.02	102.31
S.E	0.31	0.00	2.10	5.87	1.72	6.32	0.43	6.20	0.55	6.55
P value	0.078051		0.53115		0.679973		0.875104073		0.519368322	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

ตารางที่ 30 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 และ CU 763-15-13 (  $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงใหญ่หนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย TEA

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction			
	CU 763-16-04		CU 763-15-13	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	100.00	41.18	100.00	51.61
2	100.00	0.00	100.00	59.38
3	100.00	0.00	100.00	26.67
4	100.00	0.00	100.00	21.43
5	100.00	0.00	100.00	68.67
6	100.00	0.00	100.00	51.61
Mean	100.00	6.86	100.00	46.56
S.E	0.00	6.86	0.00	7.60
P value	3.89434E-05		0.000896333	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %





DATA ON RAT VASDEFERENS

สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ตารางที่ 31 แสดงข้อมูลของ CU 763-16-04 (  $5 \times 10^{-5}$  M ) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่อนาสุจิหนูขาว เมื่อกระตุ้นด้วย NE และ 5-HT

จำนวนการทดลอง (n)	% contraction			
	NE		5-HT	
	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง	กลุ่มควบคุม	กลุ่มทดลอง
1	100.00	39.06	100.00	36.67
2	100.00	42.86	100.00	27.27
3	100.00	60.84	100.00	8.33
4	100.00	26.88	100.00	1.76
5	100.00	40.74	100.00	0.43
6	100.00	55.26	100.00	2.23
Mean	100.00	44.27	100.00	12.78
S.E	0.00	4.96	0.00	6.26
P value	9.79658E-05		3.49603E-05	

P value แสดงถึง ค่าความน่าจะเป็นที่เกี่ยวข้องกับการทดสอบค่า t ที่ระดับความเชื่อมั่น 95 %

### ประวัติผู้เขียน

นางสาวคณิตา ยิ้มศรีใส เกิดวันที่ 1 ธันวาคม 2516 ที่จังหวัดกรุงเทพมหานคร สำเร็จการศึกษาปริญญาตรีเภสัชศาสตรบัณฑิต จากคณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต เมื่อปีการศึกษา 2539 หลังจากนั้นเข้าทำงานตำแหน่งเภสัชกร ที่โรงพยาบาลเมืองเพชร - ธนบุรี เป็นเวลา 1 ปี และเข้าศึกษาต่อในหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต สาขาเภสัชวิทยา ที่คณะเภสัชศาสตร์จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย ในปีการศึกษา 2541



สถาบันวิทยบริการ  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย