

Thesis Title	Anti-inflammatory Activity of a Pyranonaphthoquinone Compound from <i>Ventilago harmandiana</i> Pierre	
Author	Mr. Seehanat Thanaporn	
Ph.D.	Pharmacology	
Examining Committee		
	Assoc. Prof. Dr. Ampai Panthong	Chairman
	Assoc. Prof. Dr. Duangta Kanjanapothi	Member
	Asst. Prof. Dr. Tawat Taesotikul	Member
	Assoc. Prof. Dr. Nirush Lertprasertsuke	Member
	Assoc. Prof. Dr. Prasan Dhamma-upakorn	Member

ABSTRACT

The anti-inflammatory activity of a pyranonaphthoquinone compound (PNQ-4482) isolated from *Ventilago harmandiana* Pierre was evaluated in comparison with the reference drugs using both acute and chronic inflammatory models. The results showed that PNQ-4482 possessed marked inhibitory activity on the acute phase of inflammation as seen in ethylphenylpropionate, arachidonic acid-induced ear edema and carrageenin-induced paw edema as well as carrageenin-induced pleurisy in rats. The results obtained from the above acute inflammatory models suggest that the mechanisms of anti-inflammatory activity of PNQ-4482 might be due to its inhibitory effect on the biosynthesis and/or release of some inflammatory mediators, such as prostaglandins (PGs), especially PGE₂ as well as histamine, kinins and serotonin. The inhibition of the lipoxygenase pathway is also likely, since PNQ-4482 exerted an inhibitory activity on arachidonic acid-induced ear edema in rats. In the chronic inflammatory model, it was found that PNQ-4482 elicited significant inhibition on the formation of both granuloma and transudate similarly to prednisolone and aspirin. However PNQ-4482 did not influence the thymus weight and the body weight gain. It is therefore unlikely that PNQ-4482 possesses a similar mechanism of anti-inflammatory

action as steroidal drugs. PNQ-4482, like aspirin and prednisolone, reduced the alkaline phosphatase activity in serum of rats. The action of PNQ-4482 on the alkaline phosphatase activity in the serum during chronic inflammation might be due to lysosomal membrane stabilization. PNQ-4482 possessed marked analgesic effect since it showed strong inhibitory activity on acetic acid-induced writhing response and formalin test in mice. PNQ-4482 also elicited antipyretic effect in yeast-induced hyperthermia. This suggests that PNQ-4482 inhibits PG synthesis, since prostaglandin production in the central nervous system is the final common pathway responsible for fever induction. PNQ-4482 exhibited anti-ulcerogenic activity, causing a reduction of ulcer formation induced by ethanol/hydrochloric acid, indomethacin, restraint water immersion stress and pylorus ligation. This may be due to its gastroprotective effect by increasing defensive factors such as gastric mucus and microvascular blood flow. Moreover an inhibition of 5-lipoxygenase pathway and anti-secretory activity via an action on histamine release and/or synthesis is possible. In the acute toxicity study, an oral dose of 5,000 mg/kg of PNQ-4482 did not produce mortality or significant changes of the body and organ weights as well as gross appearance. In the Hippocratic screen in rats, PNQ-4482 at high intraperitoneal dose (3,900 mg/kg) demonstrated signs of CNS depression such as a decrease in motor activity, decrease in respiratory rate, a loss of screen grip and a loss of righting reflex. In the subacute toxicity study, an oral dose of 1,000 mg/kg of PNQ-4482 did not produce any significant changes in the body and organ weights, hematology, blood chemistry, gross appearance or histopathology of the organs.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ด้านการอักเสบของสารไพราโนแนฟโทควิโนนจากต้นจิ้งจ่า (<i>Ventilago harmandiana</i> Pierre)	
ชื่อผู้เขียน	นายสีหพันธุ์ ธนาภรณ์	
วิทยาศาสตร์ดุษฎีบัณฑิต	สาขาวิชาเภสัชวิทยา	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	รศ. ดร. อำไพ ปั่นทอง	ประธานกรรมการ
	รศ. ดร. ดวงตา กาญจนโพธิ์	กรรมการ
	ผศ. ดร. ธวัช เต๋ไสตติกุล	กรรมการ
	รศ. ดร. นิรัชร์ เลิศประเสริฐสุข	กรรมการ
	รศ. ดร. ประสาน ธรรมอุปกกรณ์	กรรมการ

บทคัดย่อ

การประเมินฤทธิ์ด้านการอักเสบของสารไพราโนแนฟโทควิโนน(PNQ-4482)จากต้นจิ้งจ่าเปรียบเทียบกับยามาตรฐานโดยใช้แบบจำลองการอักเสบเฉียบพลันและเรื้อรัง ผลการทดลองพบว่า PNQ-4482 มีฤทธิ์ด้านการอักเสบได้ดีในการทดลองการอักเสบเฉียบพลันดังที่พบในการทดลองที่ทำให้เกิดการบวมที่ใบหูของหนูขาวโดยใช้เอทิลเฟนิลโพรพิโอเลทและกรดอะราซิโดนิก รวมทั้งการทำให้เกิดการบวมของอุ้งเท้าหนูขาวและการทำให้เกิดการอักเสบในช่องอกหนูขาวโดยใช้คาราจีเนน จากผลการทดลองที่ได้จากแบบจำลองการอักเสบแบบเฉียบพลันคาดได้ว่ากลไกการออกฤทธิ์ด้านการอักเสบของ PNQ-4482 อาจเนื่องจากการยับยั้งการสังเคราะห์ และ/หรือการหลั่งสารสื่อกลางการอักเสบบางชนิด เช่น โพรสตาแกลนดินส์ โดยเฉพาะ PGE₂ ฮีสตามีนและโคนินส์รวมทั้งซีโรโทนิน PNQ-4482 อาจออกฤทธิ์ผ่านการยับยั้งเอนไซม์ไลโปอกซีจีเนสเพราะสามารถยับยั้งการบวมที่ใบหูของหนูขาวที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยกรดอะราซิโดนิก ในแบบจำลองการอักเสบเรื้อรังโดยฝังก้อนสำลีที่หน้าท้องของหนูขาวพบว่า PNQ-4482 มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างแกรนูโลมาและทรานซูเดทได้เช่นเดียวกับเพรดนีสโโลนและแอสไพริน อย่างไรก็ตาม PNQ-4482 ไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของน้ำหนักต่อมไทมัสและน้ำหนักตัวซึ่งแสดงว่า PNQ-4482 มีกลไกด้านการอักเสบแตกต่างจากยาในกลุ่มสเตียรอยด์ PNQ-4482 แอสไพรินและเพรดนีสโโลนสามารถลดระดับอัลคาไลน์ฟอสฟาเตสในซีรัมของหนูขาวซึ่งฤทธิ์ของ PNQ-4482 ไปทำให้ผนัง

ของไลโซโซมคงทน PNQ-4482 มีฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดได้ดีในการทดลองที่ทำให้เกิดความเจ็บปวดโดยการฉีดกรดอะซิติคเข้าทางช่องท้องและการฉีดฟอร์มัลลินเข้าอุ้งเท้าหลังของหนูถีบจักร PNQ-4482 มีฤทธิ์ลดไข้ในการทดลองใช้ยีสต์กระตุ้นให้เกิดไข้ ซึ่งแสดงว่า PNQ-4482 สามารถยับยั้งการสังเคราะห์โปรสตาแกลนดินส์ได้เพราะการสังเคราะห์โปรสตาแกลนดินส์ในระบบประสาทส่วนกลางเป็นสาเหตุทำให้เกิดไข้ PNQ-4482 มีฤทธิ์ต้านการเกิดแผลในกระเพาะอาหารจากการกระตุ้นให้เกิดแผลโดยใช้เอทานอลร่วมกับกรดไฮโดรคลอริก อินโดเมทาซิน ความเครียดโดยการแช่ในน้ำและการผูกกระเพาะอาหารที่สวนไพโลรัสซึ่งฤทธิ์ป้องกันการเกิดแผลในกระเพาะอาหารของ PNQ-4482 อาจเกิดจากการเพิ่มปัจจัยในการป้องกันการเกิดแผล เช่น การเพิ่มปริมาณเมือกในกระเพาะอาหารและการไหลเวียนเลือดในหลอดเลือดขนาดเล็ก นอกจากนี้ อาจเกิดจากการยับยั้งเอนไซม์ 5-ไลโปออกซีจีเนส และลดการคัดหลั่งกรดและน้ำย่อยในกระเพาะอาหารโดยผ่านการยับยั้งการคัดหลั่งและหรือการสังเคราะห์ฮีสตามีน ในการทดสอบความเป็นพิษแบบเฉียบพลันโดยป้อนสาร PNQ-4482 ทางปากในขนาด 5,000 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าไม่ทำให้หนูตายและไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของน้ำหนักตัวและน้ำหนักอวัยวะต่างๆรวมทั้งไม่มีพยาธิสภาพเกิดขึ้นจากการตรวจสอบด้วยตาเปล่า การศึกษา Hippocratic screen ในหนูขาวพบว่าการฉีด PNQ-4482 ในขนาดสูง 3,900 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมเข้าทางช่องท้องทำให้กกระบบประสาทส่วนกลางซึ่งสังเกตจากการที่หนูมีการเคลื่อนไหวและอัตราการหายใจลดลง มีความสามารถในการยืดเกาะลดลง รวมทั้งสูญเสียการทรงตัวตามปกติ ในการทดสอบความเป็นพิษแบบกึ่งเฉียบพลันโดยป้อนสาร PNQ-4482 ทางปากในขนาด 1,000 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ไม่ทำให้เกิดความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของน้ำหนักตัวและน้ำหนักอวัยวะต่างๆรวมทั้งการศึกษาทางโลหิตวิทยา การวิเคราะห์หาสารเคมีในเลือดและการตรวจสอบทางพยาธิวิทยาด้วยตาเปล่าหรือกล้องจุลทรรศน์ของอวัยวะภายใน