

Thesis Title Pharmacological Activities of the Bronchodilator Saponins from
Leaves of *Schefflera leucantha* Viguier

Author Miss Parirat Witthawaskul

Degree Doctor of Philosophy (Pharmacology)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Dr. Ampai Panthong Chairperson

Assoc. Prof. Dr. Duangta Kanjanapothi Member

Asst. Prof. Dr. Tawat Taesotikul Member

Assoc. Prof. Dr. Nirush Lertprasertsuke Member

ABSTRACT

A mixture of three saponins isolated from the fresh leaves of *Schefflera leucantha* Viguier, the Thai traditional plant used for the treatment of asthma, was assessed for pharmacological and toxic effects. The saponin mixture was previously proven to possess the bronchodilator activity on histamine- and methacholine-induced bronchoconstriction both in the *in vitro* and *in vivo* experiments. The present study was carried out in order to investigate the bronchodilator effect on the bronchoconstriction induced by other mediators involved in asthma, other pharmacological activities as well as some possible mechanisms of action and toxicity effects of the saponin mixture. The results obtained showed that the saponin mixture exerted the bronchodilator effect on both prostaglandin $F_{2\alpha}$ - and leukotriene D_4 -induced bronchoconstriction using guinea pig tracheal muscle.

These bronchodilator saponins also exhibited an antispasmodic activity when tested on guinea pig ileal contraction induced by various spasmogens i.e. acetylcholine, barium chloride, histamine and serotonin. However, only barium chloride-induced ileal contraction was blocked by a low dose of the saponin mixture. The smooth muscle relaxant effect was also seen on rat aortic contraction induced by high K^+ and norepinephrine. The results obtained from the rat aortic experiment rather suggest that the smooth muscle relaxant effect of the saponin mixture is partly due to an inhibition of the Ca^{2+} channel. In the isolated guinea pig atrial preparation, the saponin mixture was found to cause negative inotropic and negative chronotropic effects. The saponin mixture given intravenously exhibited hypotensive and bradycardic effects in anesthetized rats but these effects were not found when administered orally in conscious rats. No effects of the saponin mixture on the central nervous system were observed when tested in pentobarbital sleeping time and motor activity of rats experiments. Furthermore, the saponin mixture possessed the anti-inflammatory activity in ethyl phenylpropionate-induced ear edema. Acute toxicity study of the saponin mixture, water and methanol extracts of the leaves of *S. leucantha* at the dose of 5 g/kg revealed that all test materials are non toxic, since they did not cause death of animals and no signs and symptom of toxicity were observed. Subacute toxicity study of the saponin mixture at the dose of 1 g/kg for 14 days showed that all rats did not exhibit signs of toxicity through out the experimental period. However, some blood biochemical values of the saponin-treated rats such as BUN and liver enzymes were significantly different from those of the control rats. It is possible that the saponin mixture directly impacts the liver and the kidney functions.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์ ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารชาโปนินที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดจากใบ
หนุมานประสานกาย

ผู้เขียน นางสาว ปริรัตน์ วิทวัสกุล

ปริญญา วิทยาศาสตร์ดุสิตบัณฑิต (เภสัชวิทยา)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์

รศ. ดร. อำไพ	ปั้นทอง	ประธานกรรมการ
รศ. ดร. ดวงตา	กาญจนโพธิ์	กรรมการ
ผศ. ดร. ธวัช	แต่โสสถิกุล	กรรมการ
รศ. ดร. พญ. นิรัชร์	เลิศประเสริฐสุข	กรรมการ

บทคัดย่อ

นำสารผสมของชาโปนิน 3 ชนิด สกัดได้จากใบสดของต้นหนุมานประสานกาย (*Schefflera leucantha* Viguier) ซึ่งเป็นพืชสมุนไพรไทยที่ใช้รักษาโรคหอบหืดมาประเมินฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา และความเป็นพิษ การศึกษาก่อนหน้านี้พบว่าสารผสมชาโปนินมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อทางเดินหายใจของหนูตะเภาที่เหนี่ยวนำโดยฮีสตามีนและเมธาโคลีนในการทดลองทั้งแบบแยกอวัยวะและแบบในตัว ในการศึกษาครั้งนี้ได้ตรวจสอบฤทธิ์ขยายหลอดเลือดต่อการหดตัวของทางเดินหายใจที่เหนี่ยวนำโดยสารสื่อกลางอื่นที่เกี่ยวข้องในโรคหอบหืด ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา กลไกการออกฤทธิ์ที่เป็นไปได้บางอย่างและความเป็นพิษของสารผสมชาโปนิน ผลการทดลองพบว่าสารผสมชาโปนินมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดในการทดลองที่ใช้โปรสตาแกลนดินเอฟสอง อัลฟาและลิวโดโทรอินดีสี่เหนี่ยวนำให้เกิดการหดตัวของทางเดินหายใจ สารผสมชาโปนินที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดนี้ยังมีฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กส่วนปลายของหนูตะเภาที่ตัดออกมานอกตัวแล้วจากการทดลองโดยใช้อะเซทิลโคลีน แบเรียมคลอไรด์ ฮีสตามีน และซีโรโตนิน กระตุ้นให้ลำไส้หดตัว อย่างไรก็ตามพบว่าเฉพาะการหดตัวที่ถูกกระตุ้นด้วยแบเรียมคลอไรด์เท่านั้น ถูกต้านได้ด้วยสารผสมชาโปนินในขนาดต่ำ ฤทธิ์คลายกล้ามเนื้อเรียบยังพบได้ในการศึกษาการหดตัวของเส้นเลือดของหนูขาวที่เหนี่ยวนำโดยโพแทสเซียมขนาดสูงและนอร์อิพิเนฟริน จากผลการ

ทดลองการหาคัดตัวของเส้นเลือดของหนูขาวทำให้คาดได้ว่าฤทธิ์คล้ายกลูตามีนอเรียบบของสารผสมซาโปนินน่าจะเป็นผลมาจากฤทธิ์ยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียม ในการทดลองตัดแยกหัวใจห้องบนของหนูตะเภาพบว่าสารผสมซาโปนินทำให้อัตราและความแรงการเต้นของหัวใจลดลง สารผสมซาโปนินเมื่อให้ทางหลอดเลือดดำแสดงฤทธิ์ลดความดันโลหิตและฤทธิ์ลดอัตราการเต้นของหัวใจในหนูขาวที่สลบแต่ไม่พบฤทธิ์นี้ในหนูขาวที่ไม่สลบซึ่งได้สารผสมซาโปนินทางปาก ไม่พบฤทธิ์ของสารผสมซาโปนินต่อระบบประสาทส่วนกลางในแบบการทดลองหาระยะเวลาการหลับของหนูขาวโดยใช้เฟิน โทบาร์บิทัลและการเคลื่อนไหวของหนูขาว นอกจากนี้ยังพบว่าสารผสมซาโปนินยังมีฤทธิ์ต้านการอักเสบในการทดลองการบวมที่ใบหูของหนูขาวที่เหนียวนำโดยเอทิลฟีนิล โพรพิโอเลท การศึกษาความเป็นพิษเฉียบพลันของสารผสมซาโปนิน สารสกัดส่วนน้ำ และสารสกัดเอทานอล จากใบของต้นหนุมานประสานกายในขนาด 5 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม พบว่าสารทุกตัวไม่มีความเป็นพิษเนื่องจากไม่ทำให้เกิดการตายในสัตว์ทดลองและไม่พบอาการและอาการแสดงของความเป็นพิษ การศึกษาความเป็นพิษกึ่งเฉียบพลันของสารผสมซาโปนินในขนาด 1 กรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เป็นเวลานาน 14 วัน พบว่าหนูทั้งหมดไม่แสดงอาการของความ เป็นพิษตลอดระยะเวลาศึกษา อย่างไรก็ตามค่าทางชีวเคมีของเลือดบางค่าของหนูที่ได้รับซาโปนิน เช่น ระดับยูเรียในเลือด และเอนไซม์ส่ของตับ มีความแตกต่างกับหนูกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ จึงเป็นไปได้ที่สารผสมซาโปนินมีผลกระทบโดยตรงต่อหน้าที่การทำงานของตับและไต