



รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ผลของสารสกัดพริกต่ออัตราการไหลเวียนเลือดของสมอง
ในหนูขาวที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน

**THE EFFECT OF CAPSAICINOID EXTRACT
ON CEREBRAL BLOOD FLOW
IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS**

โดย ผศ.ดร. อัมพร จาริยะพงศ์สกุล
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

18 เมษายน 2550

รายงานวิจัยฉบับสมบูรณ์

ผลของสารสกัดพริกต่ออัตราการไหลเวียนเลือดของสมอง
ในหนูขาวที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน

THE EFFECT OF CAPSAICINOID EXTRACT ON CEREBRAL BLOOD FLOW IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETIC RATS

โดย

ผศ.ดร. อัมพร จาริยะพงศ์สกุล
ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์
มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

ชุดโครงการ

การใช้สมุนไพรในการผลิตสัตว์

สนับสนุนโดยสำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

สรุปโครงการ (Executive Summary) สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย

1. ชื่อโครงการ (ภาษาไทย) ผลของสารสกัดพริก ต่ออัตราการไหลเวียนเลือดของสมองในหนูขาวที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน

(ภาษาอังกฤษ) The effect of capsaicinoid extract on cerebral blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats

2. ชื่อหัวหน้าโครงการ หน่วยงานที่สังกัด ที่อยู่ หมายเลขโทรศัพท์ โทรสาร และ e-mail

. ชื่อหัวหน้าโครงการ อัมพร จาริยะพงศ์สกุล (Amporn Jariyapongskul)

ตำแหน่งปัจจุบัน (อาจารย์ ผศ. รศ. ศ.) ผู้ช่วยศาสตราจารย์

สถานที่ทำงาน ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

จังหวัด กรุงเทพมหานคร รหัสไปรษณีย์ 10110

โทรศัพท์ 02-2602124 ต่อ 4703 โทรสาร 02-2601533.

e-mail ampornj@yahoo.com

3. ความสำคัญและที่มาของปัญหา

สารที่ให้รสเผ็ดในพริกชี้หนู (*capsicum frutescens* Linn) ได้แก่ capsaicinoids โดย capsaicinoids ประกอบด้วยสารสำคัญ คือ capsaicin ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงฤทธิ์ของ capsaicin ทั้งในแง่ของการนำมาใช้เพื่อลดอาการปวด คั้น โดยการออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทจาก sensory nerve ทำให้ปริมาณสารสื่อประสาทลดลง ดังนั้นการนำความรู้สึกลดลง(1) นอกจากนั้นยังมีการศึกษาถึงประโยชน์ของ capsaicin ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดพบว่า capsaicin สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด อีกทั้งยังสามารถลดการเกาะกลุ่มของเกล็ดเลือด นอกจากนี้ยังพบว่า capsaicin สามารถเพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดที่ผิวหนังในอาสาสมัครปกติ หลังจากทาด้วย capsaicin ที่ผิวหนัง 20 นาที

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพตามระยะเวลาที่เป็นโรคพยาธิสภาพจะเกิดขึ้นเร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับการป้องกัน ดูแล และรักษา แม้ว่าจะป้องกันการเกิดโรคเบาหวานไม่ได้ แต่ก็สามารถป้องกันการเกิดหรือลดความรุนแรงของพยาธิสภาพได้ การสูญเสียหน้าที่การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานมักเนื่องมาจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะสำคัญต่าง ๆ เช่น หัวใจ (cardiomyopathy), ไต (nephropathy) ตา (retinopathy) และสมองซึ่งจะเกิดความผิดปกติทั้งระบบประสาท (neuropathy) และระบบ

หลอดเลือด โดยเฉพาะการขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง (stroke) จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่า อุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในโรคเบาหวานดังกล่าวข้างต้น มีสาเหตุพื้นฐานที่สำคัญ คือการเปลี่ยนแปลงหรือเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็ก ที่เรียกว่า diabetic macroangiopathy และ diabetic microangiopathy ตามลำดับ

จากข้อมูลเหล่านี้จะเห็นได้ว่าภาวะแทรกซ้อนทางด้านหลอดเลือดในโรคเบาหวานสามารถเกิดขึ้นได้ในอวัยวะสำคัญต่าง ๆ รวมไปถึงสมองที่ก่อให้เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยง (stroke) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีอัตราเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือด (ischemic stroke) มากกว่าคนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานสูงถึง 2-6 เท่า อุบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (neuropathy) (12) จะพบมีการลดลงของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์ประสาทและเนื้อเยื่อสมองอันก่อให้เกิดการขาดเลือดในที่สุด

จากฤทธิ์ของ capsaicin ดังกล่าวมาข้างต้นทั้งในแง่ของการลดระดับโคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด อีกทั้งยังสามารถลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด อีกทั้งการเพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดที่ผิวหนังโดยการกระตุ้นให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด จึงเป็นจุดสนใจให้ผู้ทำวิจัยได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของสาร capsaicin ในพริกขี้หนูดังกล่าว ในการป้องกัน ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากระดับ glucose ในเลือดที่สูงผิดปกติ และการเพิ่มขึ้นของสารอนุมูลอิสระต่อระบบไหลเวียนเลือดของสมองในโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว

ถ้าการให้ สาร capsaicin ในพริกขี้หนู เสริมโดยการกินเป็นระยะเวลานานอย่างต่อเนื่อง สามารถป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดในสมองได้ พริกขี้หนูจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีคุณค่ายิ่งเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดทางสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่ง cerebrovascular diseases ในผู้ป่วยเบาหวาน

4. วัตถุประสงค์

เพื่อศึกษาผลของสารสกัดพริกในการป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดในสมองของหนูที่เป็นเบาหวานเรื้อรัง

5. ระเบียบวิธีวิจัย

1. การวิจัยครั้งนี้ใช้หนูขาว (Wistar Furth) เพศผู้ น้ำหนักประมาณ 200-250 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ ตำบลศาลายา มหาวิทยาลัยมหิดล โดยนำมาเลี้ยงรวมกัน 3 ตัวต่อกรง ในอุณหภูมิห้อง 30 องศาเซลเซียส และแสงสว่าง 12 ชั่วโมงต่อวัน ให้อาหารสำเร็จรูปจากบริษัทเจริญโภคภัณฑ์ โดยแบ่งหนูเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

A) กลุ่มควบคุม ได้แก่หนู ที่ได้รับการฉีดน้ำเกลือปกติ (0.9% normal saline solution) เข้าทางหลอดเลือดดำที่หาง (CON-rats)

B) กลุ่มเบาหวาน ได้แก่วัตถุที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน ด้วยการฉีดสาร streptozotocin (STZ) ขนาด 55 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ ที่หาง (STZ-rats) เพียงครั้งเดียว กลุ่มนี้ให้ดื่มน้ำธรรมดาทุกวันจนถึงวันที่ทำการทดลอง

C) หนูกลุ่มนี้ได้รับการฉีดสาร STZ เช่นเดียวกับ STZ-rats และได้รับการเสริมด้วยสารสกัดพริก 2 ขนาด ได้แก่ กลุ่มที่หนึ่งได้รับ ขนาด 10 มก/กก น้ำหนักตัว กลุ่มที่สองได้รับ ขนาด 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว กลุ่มที่สามได้รับการป้อนด้วยผลิตภัณฑ์พริกโดยคำนวณผลิตภัณฑ์ที่ใช้ป้อนให้ได้สารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว โดยป้อนให้กินทางปากทุกวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เริ่มให้สารสกัดพริกเสริมหลังจากฉีด STZ หรือน้ำเกลือปกติไปแล้ว 48 ชั่วโมง

2 การเหนี่ยวนำสัตว์ทดลองให้เป็นเบาหวานและเกณฑ์ตัดสินภาวะเบาหวาน

โดยการฉีดสาร streptozotocin ขนาด 55 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำที่หาง สัตว์ทดลองที่มีระดับ glucose ในกระแสเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 250 มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์ ร่วมกับมีอาการกินน้ำมาก กินอาหารจุ ปัสสาวะบ่อย น้ำหนักไม่เพิ่มขึ้น (หรือลดลง) จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน

3. ศึกษาอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองโดยใช้ Laser Doppler Flowmetry

ทำการผ่าและเจาะกะโหลกศีรษะ (craniotomy) บริเวณ anterior surface ของกะโหลกศีรษะ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 7 mm. หล่อเนื้อเยื่อและหลอดเลือดสมองส่วนผิว (pial cerebral vessels) ด้วยน้ำสมองเทียม (artificial cerebro spinal fluid; Artificial CSF) ตลอดเวลาทำการเจาะเยื่อหุ้ม dura ทำการครอบ cranial window ซึ่งทำด้วยวงแหวน stainless มีรูตรงกลาง บริเวณสมองที่เจาะกะโหลกออกและหล่อเนื้อเยื่อสมองด้วยสารน้ำหล่อสมองเทียมตลอดเวลา ขั้นตอนการศึกษา จะแบ่งเป็นขั้นตอนตามวัตถุประสงค์ต่าง ๆ ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 ทำการวัดอัตราการไหลเวียนเลือดของสมองบริเวณที่ ครอบ cranial window จำนวน 3 ตำแหน่งเพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ย โดยเครื่อง Laser Doppler Flowmetry

ขั้นตอนที่ 2 เพื่อศึกษาการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเอนโดทีเลียมเซลล์ของผนังหลอดเลือดดำ postcapillary

ทำการเจาะเยื่อหุ้ม dura matter นำสัตว์ทดลองไปวางใต้กล้องจุลทรรศน์ fluorescence เพื่อศึกษาการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวโดยการฉีดสาร fluorescence เข้าหลอดเลือดดำ สารนี้จะเข้าไปจับที่ mitochondria ของเซลล์เม็ดเลือดขาวและจะเห็นการเรืองแสงเมื่อดูผ่านกล้อง fluorescence ทำให้สามารถเห็นการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวได้ ทำการบันทึกภาพที่ปรากฏลงบนวิดีโอเทป แล้วนำมาวิเคราะห์ผลในภายหลัง

เพื่อศึกษาฤทธิ์ของสารสกัดพริกต่อการตอบสนองของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กของสมอง หลังจากบันทึกภาพการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวแล้ว ปล่อยให้สัตว์ทดลองอยู่ในสภาวะสมดุลประมาณ 30 นาที จากนั้นทำการวัดการเปลี่ยนแปลงขนาดของหลอดเลือดก่อนและหลัง

superfuse สารสกัดพริกบนเนื้อเยื่อสมอง บันทึกภาพการเปลี่ยนแปลงขนาดของหลอดเลือดแดงขนาดเล็กบนผิวสมองที่ปรากฏลงบนวิดีโอเทป แล้วนำมาวิเคราะห์ผลในภายหลัง

ขั้นตอนที่ 3 เก็บเลือดจากหลอดเลือดดำเพื่อนำไปหาระดับ blood glucose และ HbA1C, cholesterol และ triglyceride

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้นำเสนอเป็นค่า mean $\pm$ standard error of mean
วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบ โดยใช้ analysis of variance
และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Student's unpaired t-test
โดยกำหนดค่าความน่าจะเป็น (P value) ที่ $P \leq 0.0$

บทคัดย่อ

ชื่อโครงการ : ผลของสารสกัดพริก ต่ออัตราการไหลเวียนเลือดของสมองในหนูขาวที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน

ชื่อนักวิจัย : ผศ.ดร. อัมพร จาริยะพงศ์สกุล ผศ.ภัทรเพ็ญ ทิพยมนตรี ภาควิชาสรีรวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

E-mail address : amporma@swu.ac.th

โครงการวิจัยนี้ทดสอบผลของสารสกัดพริก ต่ออัตราการไหลเวียนเลือดของสมองในหนูขาวที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานด้วยสารสเตรปโตโซโตซิน ศึกษาในหนูistarเพศผู้ น้ำหนัก 200-250 กรัม ทำหนูให้เป็นเบาหวานโดยวิธีฉีดสารสเตรปโตโซโตซินเข้าทางหลอดเลือดดำขนาดความเข้มข้น 55 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัม น้ำหนักตัว แบ่งสัตว์ทดลองแบบสุ่มเป็น กลุ่มควบคุม กลุ่มเบาหวาน และกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก ขนาด 0.25 และ 10 มก/กก. หนูตัว และกลุ่มเบาหวานที่ได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกขนาด 0.25 มก/กก. หนูตัว ให้สารสกัดพริกโดยละลายในน้ำป้อนให้กินโดยวิธี gavage feeding ทุกวันเป็นเวลา 8 สัปดาห์ พารามิเตอร์ที่ใช้ศึกษาได้แก่ ค่า น้ำหนักตัว ระดับ glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), cholesterol และ triglyceride ในเลือด ความดันเลือดแดงเฉลี่ย การไหลเวียนเลือดที่สมอง และการศึกษาหน้าที่ของเซลล์เอนโดทีเลียมโดยวิเคราะห์ปริมาณการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเอนโดทีเลียมภายในหลอดเลือดดำขนาดเล็ก และทดสอบฤทธิ์ในการทำให้หลอดเลือดแดงของสมองขยายตัว

จากผลการศึกษาพบว่าในหนูกลุ่มเบาหวานระดับ glucose, cholesterol, triglyceride และ HbA1c ในเลือดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ขณะที่น้ำหนักตัวมีค่าต่ำกว่ากลุ่มควบคุม ในหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกขนาดต่ำ มีระดับ glucose และ cholesterol ต่ำกว่ากลุ่มเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ระดับ triglyceride และ HbA1c ไม่มีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับหนูเบาหวาน สำหรับอัตราการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงสมองมีระดับต่ำ ขณะที่การเกาะติดของเม็ดเลือดขาวมีจำนวนสูงในหนูกลุ่มเบาหวาน ในหนูเบาหวานกลุ่มที่ได้รับสารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกขนาดต่ำเท่านี้ที่ทำให้อัตราการไหลเวียนเลือดที่ไปเลี้ยงสมองมีค่าสูง และการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวมีจำนวนต่ำอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน นอกจากนี้ได้ทำการทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดพริกพบว่ามีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดง arteriole ที่สมองขยายตัวโดยทำงานผ่านทาง nitric oxide pathway การตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่สมองต่อสารสกัดพริกนั้นพบว่าหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกมีการขยายตัวในอัตราที่สูงกว่ากลุ่มเบาหวาน

โดยสรุปการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของสารสกัดพริกขนาดต่ำที่ป้อนให้สัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานกินอย่างต่อเนื่องสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองและป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเอนโดทีเลียมในภาวะเบาหวานได้ ซึ่งอาจเป็นผลจากการลดระดับ glucose และ cholesterol ในเลือดหรืออาจเป็นผลโดยตรงของสารสกัดพริกต่อเซลล์เอนโดทีเลียม เป็นที่น่าสนใจยิ่งจากผลการศึกษาอาจกล่าวได้ว่าไม่เพียงแต่การให้สารสกัดพริกเสริมสามารถป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเอนโดทีเลียมที่เกิดจากภาวะเบาหวาน แต่ยังอาจเป็นสารที่นำมาใช้ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยเบาหวานได้

คำหลัก สารสกัดพริก หนูเบาหวาน เซลล์เอนโดทีเลียม การเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาว การไหลเวียนเลือดที่สมอง

Abstract

Project title : The effect of capsaicinoid extract on cerebral blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats

Investigator : Ass.Prof.Dr. Amporn Jariyapongskul, Ass.Prof. PuckpenTippayamontri, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Srinakharinvirot University

E-mail address : amporma@swu.ac.th

To study the effects of long-term supplementation of capsaicinoid extract on regional cerebral blood flow in diabetic rats. Diabetes was induced in male Wistar Furth by intravenous injection of streptozotocin, 55 mg/kg body weight. The rats were divided randomly into control (CON), streptozotocin (STZ), streptozotocin supplementation with capsaicinoid extract 10 mg/kg bw, capsaicinoid extract 0.25 mg/kg bw and product of capsaicinoid extract 0.25 mg/kg bw (STZ-Cap-rat). The supplementation of capsaicinoid extract was performed by gavage feeding of capsaicinoid extract that was dissolved in water before feeding. The experiments were performed at 8 weeks after injection of STZ or supplementation of capsaicinoid extract. On the day of experiment, body weight (BW), blood glucose (BG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), plasma cholesterol and triglyceride, mean arterial pressure, regional cerebral blood flow (rCBF) were measured. Endothelial function was examined by manually counted of leukocyte that adhered to endothelial cells of cerebral postcapillary venule in all experimental groups. Vasodilatory effect of capsaicinoid extract was examined by superfused capsaicinoid extract on pial cerebral vessels before and after superfused with L-NAME (nitric oxide synthase inhibitor).

The results showed that STZ-rat had the significantly increased in BG, HbA1c, cholesterol and triglyceride but decreased in BW as compared to control groups. However, STZ-exCap-rat with dose 0.25 mg/kg bw was significantly decreased in BG and cholesterol as compared to STZ group. Moreover, STZ group had the significantly decreased in rCBF but increased in number of leukocyte adhesion. STZ-exCap-rat with dose 0.25 mg/kg bw was significantly increased rCBF and decreased leukocyte adhesion as compared to STZ group. In the present STZ-diabetic rats, hyperglycemia, hypercholesterolemia, impaired cerebral blood flow and impaired vasodilatory response were developed. These abnormalities were prevented by long-term supplementation of capsaicinoid extract with dose 0.25 mg/kg bw. Moreover, the present study has demonstrated that capsaicinoid extract improved endothelial dysfunction by decreased in leukocyte adhesion, increased in rCBF and restored impaired endothelium dependent vasodilation.

In conclusion the preventive effect on endothelial dysfunction and impaired cerebral blood flow is due to the effect of capsaicinoid extract. Therefore, capsaicinoid extract might be a great therapeutic agent for preventing diabetic cerebrovascular diseases.

Keywords: capsicum extract, diabetic rats, endothelial cell, leukocyte adhesion, cerebral blood flow

บทนำ

ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงฤทธิ์ของ capsaicin ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า capsaicin สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด อีกทั้งยังสามารถลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ที่น่าสนใจยิ่งคือสาร capsaicin ในพริกชี้หนุมิฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและสามารถเพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดที่ผิวหนังในคนได้ โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพตามระยะเวลาที่เป็นโรค แม้ว่าจะป้องกันการเกิดโรคเบาหวานไม่ได้ แต่ก็สามารถป้องกันการเกิดหรือลดความรุนแรงของพยาธิสภาพได้ จากการศึกษาที่ผ่านมาของผู้วิจัยพบว่าสัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานเรื้อรังจะมีความผิดปกติของเซลล์เอนโดทีเลียลซึ่งนำไปสู่การลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมอง ดังนั้นจากฤทธิ์ของ capsaicin ดังกล่าวมาข้างต้นต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด จึงเป็นจุดสนใจให้ผู้ทำวิจัยได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของสาร capsaicin ในพริกชี้หนุดังกล่าว ในการป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่อหลอดเลือดที่เกิดขึ้นในโรคเบาหวานที่เป็นเรื้อรัง โดยการให้กินเสริมเป็นระยะเวลานานอย่างต่อเนื่อง และประเมินอัตราการไหลเวียนเลือดของสมองโดยใช้ laser Doppler flowmeter และ fluorescence microscopy ความสำเร็จของการศึกษาค้นคว้าครั้งนี้ เพื่อพัฒนาคุณภาพของสมุนไพรไทยในการนำมาใช้เป็นสารเสริมสุขภาพเพื่อป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดทั้งในสภาวะที่เป็นโรคและในสภาวะปกติ

ความเป็นมาและความสำคัญของเรื่อง

สารที่ให้รสเผ็ดในพริกชี้หนุ (*capsicum frutescens* Linn) ได้แก่ capsaicinoids โดย capsaicinoids ประกอบด้วยสารสำคัญ คือ capsaicin ในปัจจุบันมีการศึกษาถึงฤทธิ์ของ capsaicin ทั้งในแง่ของการนำมาใช้เพื่อลดอาการปวด คัน โดยการออกฤทธิ์กระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาทจาก sensory nerve ทำให้ปริมาณสารสื่อประสาทลดลง ดังนั้นการนำความรู้สึกลดลงจึงลดลง(1) นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงประโยชน์ของ capsaicin ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด พบว่า capsaicin สามารถลดระดับโคเลสเตอรอลและไตรกลีเซอไรด์ในเลือด อีกทั้งยังสามารถลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด ที่น่าสนใจยิ่งคือสาร capsaicin ในพริกชี้หนุมิฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ จากการศึกษาของ Wang JP (1984) พบว่า capsaicin ลดการแตกของเซลล์เม็ดเลือดแดงที่ได้รับไฮโดรเจนเพอร์ออกไซด์ (สารอนุมูลอิสระ)(2) ใจอาจและคณะ (1998) ทำการศึกษาพบว่า capsaicin มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่ชักนำโดย norepinephrine และยับยั้งการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือดที่ชักนำโดย adenosinediphosphate (ADP) นอกจากนี้ยังพบว่า capsaicin สามารถเพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดที่ผิวหนังในอาสาสมัครปกติ หลังจากทาด้วย capsaicin ที่ผิวหนัง 20 นาที (3)

โรคเบาหวานเป็นโรคเรื้อรังที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพตามระยะเวลาที่เป็นโรคพยาธิสภาพจะเกิดขึ้นเร็วหรือช้าขึ้นอยู่กับ การป้องกัน ดูแล และรักษา แม้ว่าจะป้องกันการเกิดโรคเบาหวานไม่ได้ แต่ก็สามารถป้องกันการเกิดหรือลดความรุนแรงของพยาธิสภาพได้ การสูญเสียหน้าที่การทำงานของอวัยวะต่าง ๆ ในผู้ป่วยโรคเบาหวานมักเนื่องมาจากการเกิดภาวะแทรกซ้อนที่อวัยวะสำคัญต่าง ๆ เช่น หัวใจ (cardiomyopathy), ไต (nephropathy) ตา (retinopathy) (4-5) และ **สมอง** ซึ่งจะเกิดความผิดปกติทั้งระบบประสาท (neuropathy) และระบบหลอดเลือด โดยเฉพาะการขาดเลือดไปเลี้ยงสมอง (stroke)(6) จากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาพบว่าอุบัติการณ์ของการเกิดภาวะแทรกซ้อนในโรคเบาหวานดังกล่าวข้างต้น มีสาเหตุพื้นฐานที่สำคัญคือการเปลี่ยนแปลงหรือเกิดความผิดปกติของหลอดเลือดทั้งขนาดใหญ่และขนาดเล็ก ที่เรียกว่า diabetic macroangiopathy และ diabetic microangiopathy (7,8) ตามลำดับ

การเปลี่ยนแปลงที่เกิดขึ้นในหลอดเลือดขนาดเล็ก หรือ diabetic microangiopathy นั้น จะเกิดการเปลี่ยนแปลงทั้งด้านโครงสร้างและการทำงานของหลอดเลือด การเปลี่ยนแปลงทางด้านโครงสร้าง (morphological changes) นั้น มีรายงานการศึกษาวิจัยอยู่เป็นจำนวนมาก (7,8) พบว่าทั้งในคนที่เป็นเบาหวานและสัตว์ทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน ที่ผนังหลอดเลือด ทั้งหลอดเลือดแดงรอง (arteriole) และหลอดเลือดฝอย (capillary) จะมีการหนาตัวของเนื้อเยื่อ ชั้น basement (increased thickening of vascular basement membrane) (8,9) สำหรับความผิดปกติในแง่การทำงาน (functional changes) ของหลอดเลือดที่พบได้แก่ การเปลี่ยนแปลงในหน้าที่การขนส่งสารและน้ำ (hyperpermeability) (10)

การเกิด impairment of autoregulation (9) เป็นต้น ที่น่าสนใจยิ่งจากการศึกษาวิจัยที่ผ่านมาของข้าพเจ้าและคณะ(9) พบว่าในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานโดยมีรูปแบบการเป็นเบาหวานชนิดพึ่งอินซูลิน (insulin dependent diabetic mellitus; IDDM) จะมีการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดขนาดเล็กของ **สมอง** (cerebral microvessels) ได้แก่ การเกิด microaneurysm การหนาตัวของเนื้อเยื่อ basement membrane ของหลอดเลือด arterioles และ capillaries นอกจากนั้นยังพบมี impairment of cerebral blood flow เกิดขึ้นด้วย จากข้อมูลเหล่านี้จะเห็นได้ว่าภาวะแทรกซ้อนทางด้านหลอดเลือดในโรคเบาหวานสามารถเกิดขึ้นได้ในอวัยวะสำคัญต่าง ๆ รวมไปถึงสมองที่ก่อให้เกิดการขาดเลือดไปเลี้ยง (stroke) จากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยเบาหวานจะมีอัตราเสี่ยงในการเกิดโรคสมองขาดเลือด (ischemic stroke) มากกว่าคนที่ไม่ได้เป็นเบาหวานสูงถึง 2-6 เท่า (11) อุตบัติการณ์ของผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีภาวะแทรกซ้อนทางระบบประสาท (neuropathy) (12) จะพบมีการลดลงของปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงเซลล์ประสาทและเนื้อเยื่อสมอง อันก่อให้เกิดการขาดเลือดในที่สุด

จากฤทธิ์ของ capsaicin ดังกล่าวมาข้างต้นทั้งในแง่ของการลดระดับโคเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ในเลือด อีกทั้งยังสามารถลดการเกาะกลุ่มของเกร็ดเลือด อีกทั้งการเพิ่มอัตรา

การไหลเวียนเลือดที่ผิวหนังโดยการกระตุ้นให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด จึงเป็นจุดสนใจให้ ผู้ทำวิจัยได้ทำการศึกษาฤทธิ์ของสาร capsaicin ในพริกชี้หนูดังกล่าว ในการป้องกัน ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้นจากระดับglucoseในเลือดที่สูงผิดปกติ และการเพิ่มขึ้นของสารอนุมูลอิสระต่อระบบไหลเวียนเลือดของสมองในโรคเบาหวานที่เกิดขึ้นอย่างรวดเร็ว

ถ้าการให้ สาร capsaicin ในพริกชี้หนู เสริมโดยการกินเป็นระยะเวลานานอย่างต่อเนื่อง สามารถป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดในสมองได้ พริกชี้หนูจะเป็นทางเลือกหนึ่งที่มีคุณค่ายิ่งเพื่อป้องกันโรคหลอดเลือดทางสมองโดยเฉพาะอย่างยิ่ง cerebrovascular diseases ในผู้ป่วยเบาหวาน

ระเบียบวิธีวิจัย

1. ระเบียบวิธีวิจัย

ก. ขั้นตอนและวิธีการเก็บข้อมูล

1. การวิจัยครั้งนี้ใช้หนูขาว (Wistar Furth) เพศผู้ น้ำหนักประมาณ 200-250 กรัม จากศูนย์สัตว์ทดลองแห่งชาติ ตำบลศาลายา มหาวิทยาลัยมหิดล โดยนำมาเลี้ยงรวมกัน 3 ตัวต่อกรง ในอุณหภูมิห้อง 30 องศาเซลเซียส และแสงสว่าง 12 ชั่วโมงต่อวัน ให้อาหารสำเร็จรูปจากบริษัท เจริญโภคภัณฑ์ โดยแบ่งหนูเป็น 3 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ

A) กลุ่มควบคุม ได้แก่หนู ที่ได้รับการฉีดน้ำเกลือปกติ (0.9% normal saline solution) เข้าทางหลอดเลือดดำที่หาง (CON-rats)

B) กลุ่มเบาหวาน ได้แก่หนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน ด้วยการฉีดสาร streptozotocin (STZ) ขนาด 55 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำ ที่หาง (STZ-rats)เพียงครั้งเดียว กลุ่มนี้ให้ดื่มน้ำธรรมดาทุกวันจนถึงวันที่ทำการทดลอง

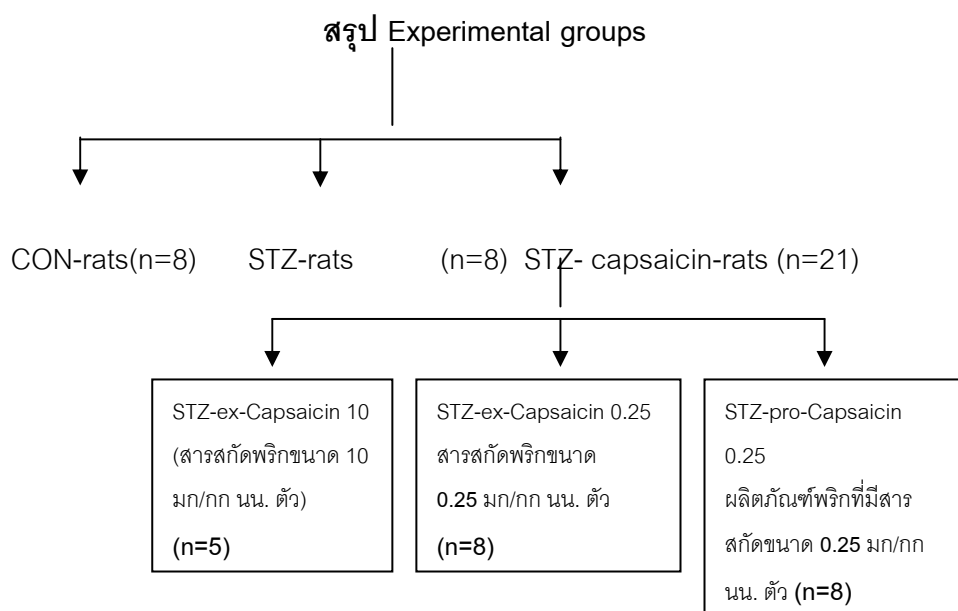
C) หนูกลุ่มนี้ได้รับการฉีดสาร STZ เช่นเดียวกับ STZ-rats และได้รับการเสริมด้วยสารสกัดพริก (จากองค์การเภสัชกรรม) 2 ขนาด ได้แก่ กลุ่มที่หนึ่งได้รับ ขนาด 10 มก/ก น้ำหนักตัว กลุ่มที่สองได้รับ ขนาด 0.25 มก/ก น้ำหนักตัว กลุ่มที่สามได้รับการป้อนด้วยผลิตภัณฑ์พริกโดยคำนวณผลิตภัณฑ์ที่ใช้ป้อนให้ได้สารสกัดพริก 0.25 มก/ก น้ำหนักตัว โดยป้อนให้กินทางปากทุกวัน เป็นเวลา 8 สัปดาห์ เริ่มให้สารสกัดพริกเสริมหลังจากฉีด STZ หรือน้ำเกลือปกติไปแล้ว 48 ชั่วโมง

2 การเหนี่ยวนำสัตว์ทดลองให้เป็นเบาหวานและเกณฑ์ตัดสินภาวะเบาหวาน

โดยการฉีดสาร STZ (สารนี้จะไปทำลายเบต้าเซลล์ของตับอ่อน) ให้สารเพียง1 ครั้ง ขนาด 55 มิลลิกรัม ต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม เข้าทางหลอดเลือดดำที่หาง หลังจากอดอาหารแล้วเป็นเวลา 24 ชั่วโมง หลังจากฉีดสาร streptozotocin แล้ว 48 ชั่วโมง ทำการตรวจหา ระดับglucoseในกระแสเลือดของหนูทดลองทุกกลุ่มและทุกตัว โดยใช้เครื่องวัด Glucometer

(Advantage, Boehringer Mannheim, Germany) สัตว์ทดลองที่มีระดับglucoseในกระแสเลือดมากกว่าหรือเท่ากับ 250 มิลลิกรัม เปอร์เซ็นต์ ร่วมกับมีอาการกินน้ำมาก กินอาหารจุ ปัสสาวะบ่อย น้ำหนักไม่เพิ่มขึ้น (หรือลดลง) จะได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นเบาหวาน สาร streptozocin (STZ) ที่ใช้ในการศึกษานี้เป็นสารที่มีฤทธิ์ไปทำลายเบต้าเซลล์ของตับอ่อนทำให้ตับอ่อนไม่สามารถสร้างอินซูลินได้ตามปกติมีผลให้ระดับglucoseในเลือดสูงขึ้นเกินกว่าปกติอย่างมากทำให้สัตว์ทดลองเป็นโรคเบาหวานชนิดที่1 หรือ insulin dependent diabetes mellitus (IDDM)

หนูทั้ง 3 กลุ่ม หลังจากฉีดน้ำเกลือปกติฉีด STZ และป้อนสารสกัดพริกไปแล้ว 8 สัปดาห์ จะถูกนำมาศึกษาหาอัตราการไหลเวียนเลือดของสมอง ศึกษาการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเซลล์เอนโดทีเลียล และการตอบสนองต่อการหดหรือขยายตัวของหลอดเลือด หลังจากหยด nitric oxide synthase inhibitor และ สารสกัดพริก โดยใช้หนูกลุ่มละ 7-8 ตัว



3. การผ่าตัดและการบันทึกภาพ intravital fluorescent microscopy ของหลอดเลือดขนาดเล็กของสมอง (cerebral microvessels)

ในวันทำการทดลองสลบหนูด้วยการฉีดเพนโทบาร์บิทอล (sodium pentobarbital) ขนาด 50 มก/กก. น้ำหนักตัว เข้าทางหลอดเลือดดำ อาจเสริมขนาดของยาสลบ ในขณะที่ทำการทดลองเพื่อคงไว้ในภาวะสลบ ตรวจระดับglucoseในเลือดจากหลอดเลือดดำที่หาง โดยเครื่อง Glucometer

ทำการเจาะคอและสอดท่อเข้าทางหลอดลม ต่อเข้ากับเครื่องช่วยหายใจชนิด small animal respirator (Harvard apparatus rodent respirator 681)

สอดท่อ polyethylene (PE10) เข้าหลอดเลือดแดง femoral ข้างขวา หล่อด้วยสาร heparin เพื่อป้องกันการแข็งตัวของเลือดและต่อท่อเข้ากับ pressure transducer (Nihon TP 300-T) ของเครื่อง polygraph (Nihon RM600) สำหรับบันทึกความดันเลือดแดง (arterial

pressure) และสำหรับดูดเลือด นำไปวิเคราะห์หาค่า arterial blood gas เพื่อรับและควบคุมความดัน O_2 ในเลือดแดง (PaO_2) ให้มีระดับอยู่ระหว่าง 95-100 mmHg และค่าความดัน CO_2 ในเลือดแดง ($PaCO_2$) ที่ 35-45 mmHg ตลอดการทดลอง (โดยการปรับอัตราการหายใจ, tidal volume และปริมาณ O_2 จากเครื่องช่วยหายใจ)

สอดท่อ polyethylene (PE10) เข้าหลอดเลือดดำ femoral ข้างขวาเช่นกัน สำหรับเป็นทางให้ยาและสารต่าง ๆ ควบคุมอุณหภูมิของร่างกายหนู ประมาณ $37^{\circ}C$ โดยการให้หนูนอนบน heating mat จากนั้นทำการผ่าและเลาะกะโหลกศีรษะ (craniotomy) บริเวณ anterior surface ของกะโหลกศีรษะ ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 7 mm. บริเวณที่ใช้ electrical drill เลื่อยเอากะโหลกศีรษะออกต้องหยดน้ำเกลือเป็นระยะ ๆ ตลอดการเลื่อยเพื่อป้องกันอันตรายจากความร้อนของการเลื่อย ต่อเนื้อเยื่อและหลอดเลือดของสมอง เมื่อกะโหลกศีรษะส่วน anterior surface ถูกเลื่อยและดึงออก หล่อเนื้อเยื่อและหลอดเลือดสมองส่วนผิว (pial cerebral vessels) ด้วยน้ำสมองเทียม (artificial cerebro spinal fluid; Artificial CSF) ตลอดเวลาทำการเลาะเยื่อหุ้ม dura จากนั้นทิ้งระยะเวลาให้สัตว์ทดลองปรับภาวะร่างกายให้อยู่ในภาวะสมดุลประมาณ 30 นาที ทำการครอบ cranial window ซึ่งทำด้วยวงแหวน stainless มีรูตรงกลาง บริเวณสมองที่เลาะกะโหลกออกและหล่อเนื้อเยื่อสมองด้วยสารน้ำหล่อสมองเทียมตลอดเวลา ขั้นตอนการศึกษา จะแบ่งเป็นขั้นตอนตามวัตถุประสงค์ต่าง ๆ ดังนี้

ขั้นตอนที่ 1 วัดอัตราการไหลเวียนเลือดของสมองบริเวณที่ ครอบ cranial window โดยใช้ Laser Doppler Flowmeter

นำ probe ที่อยู่ในเครื่อง Laser Doppler Flowmeter วางเหนือเนื้อเยื่อสมองประมาณ 2-3 มม แล้วบันทึกค่าอัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง วัดและบันทึกค่าเป็นจำนวน 3 ตำแหน่ง (รูปที่ 2) เพื่อนำมาหาค่าเฉลี่ย

ขั้นตอนที่ 2 หลังจากวัดอัตราการไหลเวียนเลือดแล้ว หล่อเนื้อเยื่อและหลอดเลือดสมองส่วนผิว (pial cerebral vessels) ด้วยน้ำสมองเทียม (artificial cerebro spinal fluid; Artificial CSF) ตลอดเวลา และ infuse artificial CSF เข้าไปภายในบริเวณที่ครอบด้วย cranial window ซึ่งมีรูเปิด 3 รู เพื่อ และเปิดให้มีทางไหลเข้าและออกของสาร โดยใช้ infusion pump ด้วยอัตราการหยด 1 มล/นาที หลังจากเตรียมสมองหนูเพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดสมอง (pial cerebral microvessels) แล้วนำหนูขึ้นวางบนแท่นของกล้อง fluorescent microscope ใช้เลนส์วัตถุขนาด X20 ที่ต่อเข้ากับกล้องวิดีโอชนิด SIT (Hamamatsu Photonics) สัญญาณจากกล้องวิดีโอต่อเข้ากับ video recorder (Sony) เพื่อบันทึกการเปลี่ยนแปลงของ cerebral microvessels ตลอดเวลาทำการทดลอง

2.1 เพื่อศึกษาการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเอนโดทีเลียมเซลล์ของผนังหลอดเลือดดำ postcapillary

โดยการฉีดสาร Rhodamine 6-G (R 6-G Sigma) ซึ่งเป็นสารเรืองแสงที่เข้าไป labeled ที่เม็ดเลือดขาว เม็ดเลือดขาวที่ถูก labeled จะมีคุณสมบัติในการเรืองแสง เมื่อดูผ่านกล้อง fluorescent ถ้ามีการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนผนังหลอดเลือด จะเห็นได้อย่างชัดเจน บันทึกการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวบนผนังหลอดเลือดดำขนาด 20-50 ไมครอน ลงใน video tape โดยบันทึกภาพตลอดเวลาหลังฉีด R 6-G ระยะเวลาที่ใช้บันทึก 20 นาที ความเข้มข้นของ RGG คือ 0.03 gm ผสมใน 0.9% normal saline solution 100 ml ฉีดเข้าหลอดเลือดดำ femoral 0.2-0.3 ml ครั้งเดียว

2.2 เพื่อศึกษาการเปลี่ยนแปลงขนาดหลอดเลือดสมอง(ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10-20 ไมครอน) หลัง superfuse สารสกัดพริกที่เจือจางลงบนเนื้อเยื่อสมอง บันทึกภาพขนาดของหลอดเลือดแดงเล็ก (arterioles; 10-50 ไมครอน) ก่อน และหลัง superfuse สารสกัดพริกความเข้มข้น 3×10^{-5} mMol/L ลงบนเนื้อเยื่อสมอง

2.3 การศึกษากลไกของสารสกัดพริกในการทำให้หลอดเลือดแดงที่สมองขยายตัว แสดงการตอบสนองของหลอดเลือดสมองหลังจากได้รับ nitric oxide synthase inhibitor (NOSinhibitor) และตามด้วยสารสกัดพริก การศึกษาในส่วนนี้เป็นการศึกษากลไกของสารสกัดพริกในการทำให้หลอดเลือดแดงที่สมองขยายตัวภายใต้ intravital fluorescence microscopy โดยการให้ L-NAME ขนาดความเข้มข้น 10^{-5} mMol/L ซึ่งเป็น nitric oxide synthase inhibitor มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว superfuse ลงบนเนื้อเยื่อสมองทำการบันทึกการตอบสนองของหลอดเลือดเป็นเวลา 5 นาที จากนั้น superfuse สารสกัดพริกความเข้มข้น 3×10^{-5} mMol/L ลงบนเนื้อเยื่อสมองบริเวณเดียวกันบันทึกการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดตลอดการทดลอง

ขั้นตอนที่ 3 เก็บเลือดจากหลอดเลือดดำเพื่อนำไปหาระดับ blood glucose, plasma cholesterol, triglyceride และ HbA1C

การวิเคราะห์ข้อมูลทางสถิติ

ข้อมูลที่ได้นำเสนอเป็นค่า mean $\pm$ standard error of mean

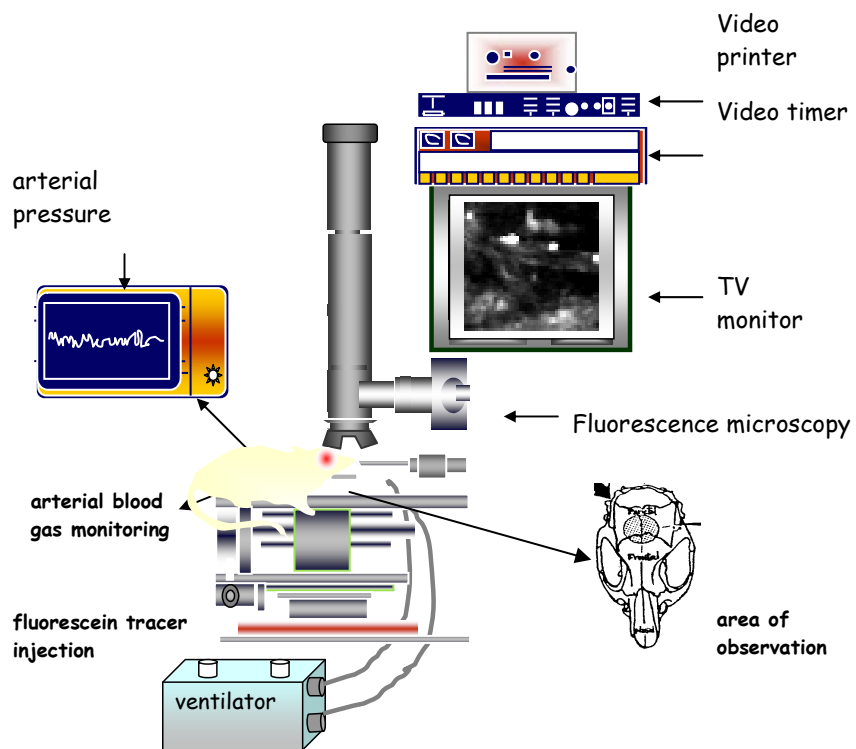
วิเคราะห์ข้อมูลเปรียบเทียบ โดยใช้ analysis of variance

และเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มใช้ Student's unpaired t-test

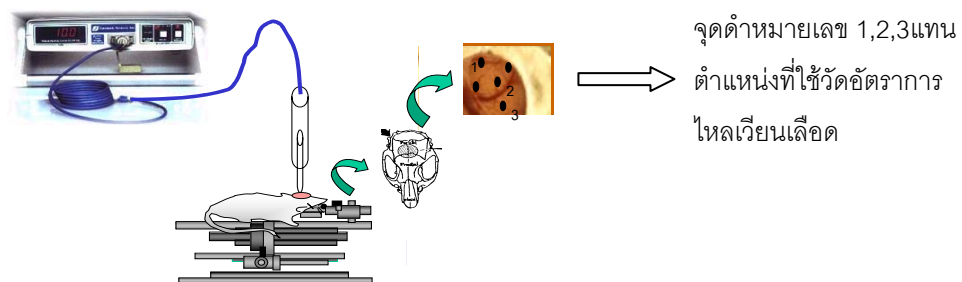
โดยกำหนดค่าความน่าจะเป็น (P value) ที่ $P \leq 0.0$

จริยธรรมในสัตว์ทดลอง

โครงการวิจัยนี้ได้รับการพิจารณาจากคณะกรรมการจริยภาพวรรณในสัตว์ทดลองคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ



รูป 1. แสดงขั้นตอนในการศึกษาโดยวิธี Intravital fluorescence microscopy



รูป 2. แสดงการวัดอัตราการไหลเวียนเลือดที่ผิวสมองโดย Laser Doppler Flowmeter

ผลการทดลอง

จากการศึกษาผลของสารสกัดพริกต่อการไหลเวียนเลือดในสมองและการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวบนเซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำ postcapillary ในหนูที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน โดยแบ่ง การศึกษา ออกเป็น 2 ส่วนได้แก่

1. ศึกษาผลของสารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกต่อการเปลี่ยนแปลงทาง metabolic และ hemodynamics
 - 1.1 พารามิเตอร์การเปลี่ยนแปลงทาง metabolics ได้แก่ blood glucose, plasma cholesterol, plasma triglyceride, plasma HbA1C. และ น้ำหนักตัว
 - 1.2 พารามิเตอร์การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ได้แก่ arterial pressure และ regional cerebral blood flow
2. ศึกษาผลของสารสกัดพริกต่อการทำงานของเอนโดทีเลียม
 - 2.1 ผลของสารสกัดพริกต่อการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำ postcapillary venule

การเปลี่ยนแปลงทาง Metabolic

หลังจากที่หนูได้รับการฉีด STZ ไปแล้ว 48 ชั่วโมง เพื่อเหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวาน พบว่าระดับ glucose ในเลือดมีค่า ≥ 300 mg/dl และมีอาการแสดงร่วมคือกินน้ำมาก (polydipsia) กินอาหารมาก (polyphagia) และปัสสาวะมาก (polyuria) และมีน้ำหนักลดลง โดยระดับ glucose ในเลือดที่สูงขึ้นและอาการแสดงดังกล่าวข้างต้นจะคงอยู่ตลอดระยะเวลาของการทดลอง หลังจากหนูทดลองได้รับการฉีด streptozotocin (STZ) แล้ว 8 สัปดาห์ จะเกิดภาวะ glucose ในเลือดสูงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเทียบกับหนูควบคุมที่อายุเดียวกัน เช่นเดียวกับค่าไกลโคไซด์เตตไฮโมโกลบิน (HbA1C) ซึ่งเป็นดัชนีที่บ่งบอกถึงการมีระดับ glucose ในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานพบว่ามีค่าที่สูงในหนูกลุ่มเบาหวานเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม ดังแสดงในตาราง 1-2 และรูป 3-4 ค่าน้ำหนักตัวในหนูเบาหวานต่ำกว่าหนูควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.001$, ตาราง 3 รูป 5) ระดับ cholesterol ใน plasma ในหนูเบาหวานมีค่าสูงกว่าหนูควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ระดับ triglyceride ใน plasma ของหนูเบาหวานมีค่าไม่แตกต่างจากหนูกลุ่มควบคุมแม้ว่าค่า triglyceride ใน plasma ของหนูเบาหวานจะแนวโน้มที่มีค่าสูงกว่าปกติแต่เนื่องจากมีค่าความเบี่ยงเบนที่สูงมาก (plasma cholesterol; หนูเบาหวาน = 61.00 ± 1.92 mg/dl, หนูควบคุม = 33.00 ± 1.00 mg/dl :

plasma triglyceride; หนูเบาหวาน = 164.57 ± 47.34 mg/dl, หนูควบคุม = 99.40 ± 15.89 mg/dl) ดังแสดงในตาราง 4-5 และ รูป 6-7

จากการศึกษาผลของสารสกัดพริกต่อการเปลี่ยนแปลงทาง metabolic ได้ผลที่น่าสนใจคือ ระดับ glucose ในเลือดของหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกโดยเฉพาะในกลุ่มที่ได้รับการป้องกันด้วยสารสกัดพริกขนาด 10 mg/kg bw จะต่ำกว่าในหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดพริก แม้ว่าในกลุ่มเบาหวานที่ได้นับสารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกในขนาด 0.25 mg/kg bw จะมีค่าไม่แตกต่างจากกลุ่มเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่มีแนวโน้มในทางลดลง (หนูเบาหวาน = 446.0 ± 26.85 mg/dl, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 10 mg/kg bw = 350.00 ± 30.15 mg/dl, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 351.00 ± 24.64 mg/dl, หนูเบาหวานที่ได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 366.20 ± 13.37 mg/dl)

ผลของ สารสกัดพริก ต่อการเปลี่ยนแปลง ระดับ HbA1c พบว่ากลุ่มหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกทุกขนาดเสริมเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ระดับ HbA1c ไม่มีความแตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้สารสกัดพริก ดังแสดงในตาราง 2 รูป 4 ผลของ สารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกในขนาดต่ำ (0.25 mg/kg/bw) ต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ cholesterol ปรากฏผลลดระดับ cholesterol อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับหนูเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดพริก (cholesterol ; หนูเบาหวาน = 61.00 ± 1.92 mg/dl, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 10 mg/kg bw = 72.20 ± 17.62 mg/dl, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 55.30 ± 5.13 mg/dl, หนูเบาหวานที่ได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 50.44 ± 3.44 mg/dl) ดังแสดงในตาราง 4 รูป 6

การเปลี่ยนแปลงทาง Hemodynamics

หนูกลุ่มเบาหวานมีค่าความดันเลือดแดงทั้ง systolic และ diastolic สูงกว่าในหนูกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่การให้สารสกัดพริกในทุกขนาดไม่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดแดงในหนูเบาหวาน เมื่อคำนวณค่าเฉลี่ยความดันเลือดแดงให้ผลเช่นเดียวกัน (mean arterial pressure ; หนูควบคุม = 105.47 ± 2.48 , หนูเบาหวาน = 119.32 ± 3.28 mmHg, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 10 mg/kg bw = 115.64 ± 3.71 mmHg, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 115.90 ± 2.20 mmHg, หนูเบาหวานที่ได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 114.58 ± 4.41 mmHg) ดังแสดงในตาราง 6 รูป 8

อัตราการไหลเวียนเลือดที่สมอง (regional cerebral blood flow; หน่วยเป็น arbitrary unit (AU)) มีค่าต่ำในหนูเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมและที่น่าสนใจยิ่ง

ได้แก่การให้สารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกในขนาดต่ำ (0.25 mg/kg bw.) แก่หนูเบาหวานสามารถป้องกันการลดลงของ อัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองได้ (rCBF ; หนูควบคุม = 216.13 ± 5.32 AU, หนูเบาหวาน = 154.36 ± 6.86 AU, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 10 mg/kg bw = 175.33 ± 12.51 AU, หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 201.52 ± 1.41 AU, หนูเบาหวานที่ได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 180.83 ± 2.14 AU) ดังแสดงในตาราง 7 รูป 9

ศึกษาผลของสารสกัดพริกต่อการทำงานของเอนโดทีเลียม

1. โดยศึกษาผลของสารสกัดพริกต่อการเกาะติดของเม็ดเลือดขาว (leukocyte adhesion; LA) บนเซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำ postcapillary ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลาง 20-40 μm การเกาะติดของเม็ดเลือดขาวในกลุ่มเบาหวานมีค่าสูงกว่าในกลุ่มควบคุม และในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกทุกขนาด พบว่าการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวมีค่าต่ำกว่าในกลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้รับสารสกัดพริกอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (LA; หนูควบคุม = 1.09 ± 0.35 cell/ 100 μm) หนูเบาหวาน = 5.77 ± 0.99 μm , หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 10 mg/kg bw = 2.20 ± 0.99 cell/ 100 μm , หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 2.05 ± 0.32 cell/ 100 μm , หนูเบาหวานที่ได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 2.17 ± 0.37 cell/ 100 μm) ดังแสดงในตาราง 8 รูป 10

2. โดยการศึกษาการตอบสนองของหลอดเลือดแดง arteriole ของสมอง (ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10-20 μm) หลังหยดสารสกัดพริกที่เจือจางที่ขนาดความเข้มข้น 10^{-6} M/L ลงบนเนื้อเยื่อสมองในหนูกลุ่มต่างๆ พบว่า สารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกที่ขนาดต่ำมีผลเปลี่ยนแปลงร้อยละการขยายตัวของหลอดเลือดสมองสูงกว่าหนูเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Percent change (%) of cerebral arterioles diameter (10-20 μm); หนูควบคุม = 82.75 ± 18.75 %) หนูเบาหวาน = 20.47 ± 2.25 % , หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 51.52 ± 9.12 % , หนูเบาหวานที่ได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 mg/kg bw = 34.30 ± 4.25 %) ดังแสดงในตาราง 9 รูป 12

ตาราง 1. ระดับglucoseในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก

Blood glucose (mg/dl)	
Control	95.57 ± 4.49
STZ	446.00 ± 26.85 ***
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	350.00 ± 30.15 #
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	351.00 ± 24.64 #
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	366.20 ± 13.37 #

ค่าในตารางแสดงเป็น mean ±SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

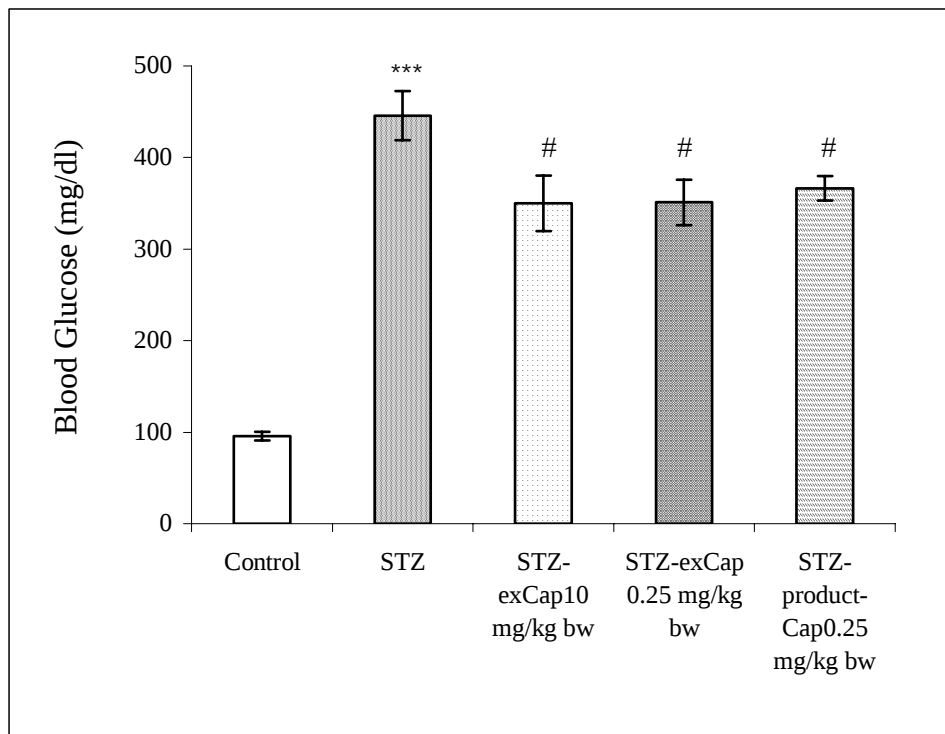
STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก
ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์
จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

*** P< 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

P< 0.05 เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 3. ระดับglucoseในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

** $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

$P < 0.05$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ตาราง 2. ระดับไกลโคไซด์ฮีโมโกลบินในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก

Plasma glycosylated hemoglobin (HbA1C; %)	
Control	3.84 ± 0.28
STZ	10.54 ± 0.25 ***
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	9.90 ± 0.39 ^{NS}
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	10.13 ± 0.22 ^{NS}
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	9.81 ± 0.75 ^{NS}

ค่าในตารางแสดงเป็น mean ± SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

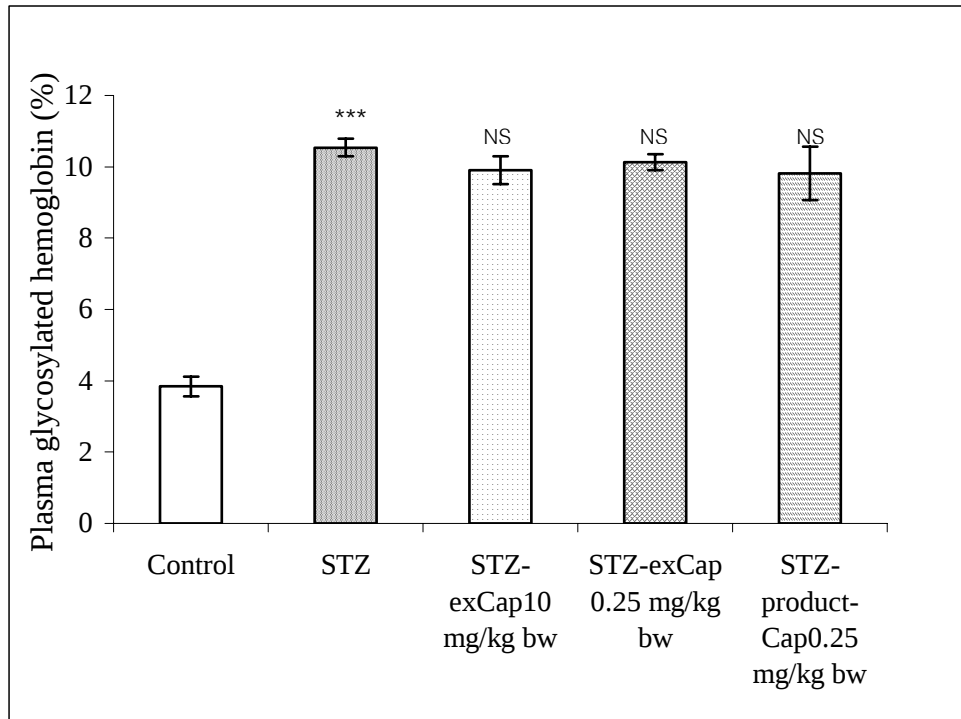
STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริกขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

*** P< 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

NS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 4. ระดับไกลโคไซเลตฮีโมโกลบินในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

*** $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

NS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ตาราง 3. ค่าน้ำหนักตัว ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริก ขนาดต่างๆ บ่อนทางปาก

Body weight (gm)	
Control	368.00 ± 15.33
STZ	227.50 ± 20.12 ^{***}
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	254.40 ± 23.15 ^{NS}
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	269.20 ± 14.07 ^{NS}
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	252.36 ± 5.85 ^{NS}

ค่าในตารางแสดงเป็น mean ± SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

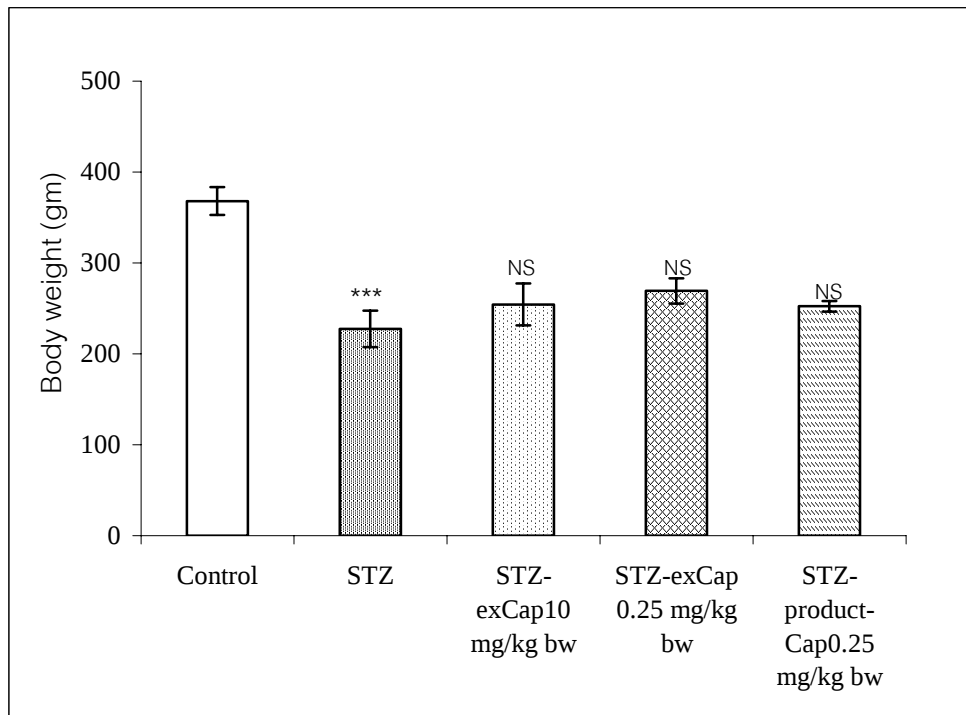
STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการบ่อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการบ่อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

^{***} P< 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

^{NS} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 5. ค่าน้ำหนักตัว ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริก ขนาดต่างๆ บ้วนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการบ้วน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการบ้วน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

*** $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

NS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ตาราง 4. ระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก

Plasma cholesterol (mg/dl)	
Control	33.00 ± 1.00
STZ	61.00 ± 1.92 ^{***}
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	72.20 ± 17.62 ^{NS}
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	55.30 ± 5.13 ^{NS}
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	50.44 ± 3.44 [#]

ค่าในตารางแสดงเป็น mean ± SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก
ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

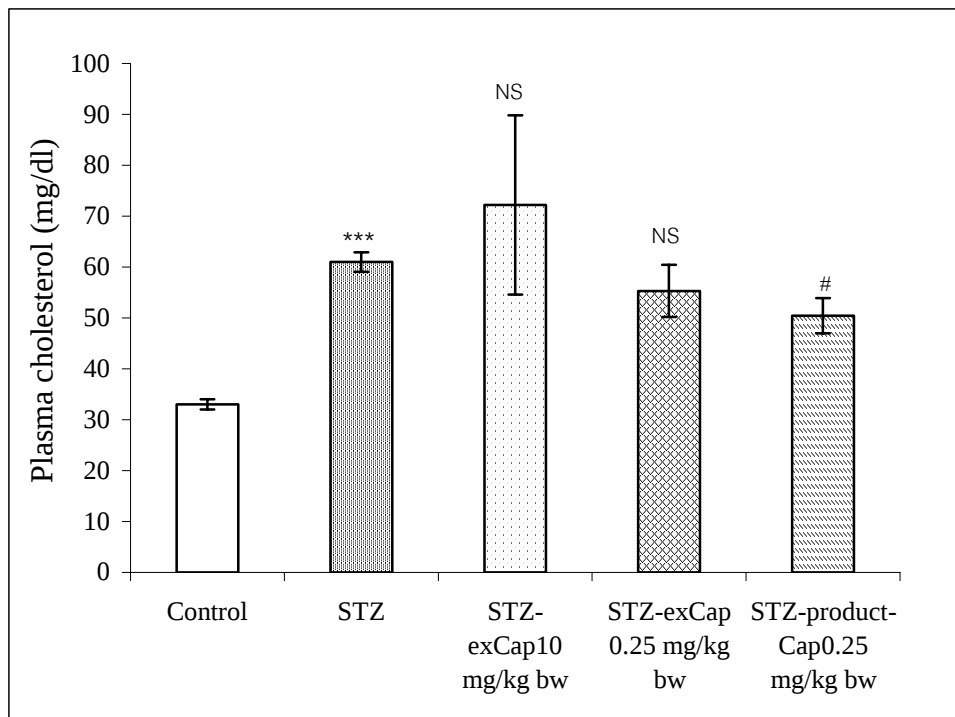
STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์
จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

^{***} P < 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

^{NS} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

[#] P < 0.05 เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 6. ระดับคอเลสเตอรอลในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับการ
สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก
ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์
จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

*** $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

NS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

$P < 0.05$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ตาราง 5. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก

Plasma triglyceride (mg/dl)	
Control	99.40 ± 15.89
STZ	164.57 ± 47.34 ^{ns}
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	160.33 ± 43.62 ^{NS}
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	113.55 ± 12.44 ^{NS}
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	112.33 ± 11.43 ^{NS}

ค่าในตารางแสดงเป็น mean ± SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

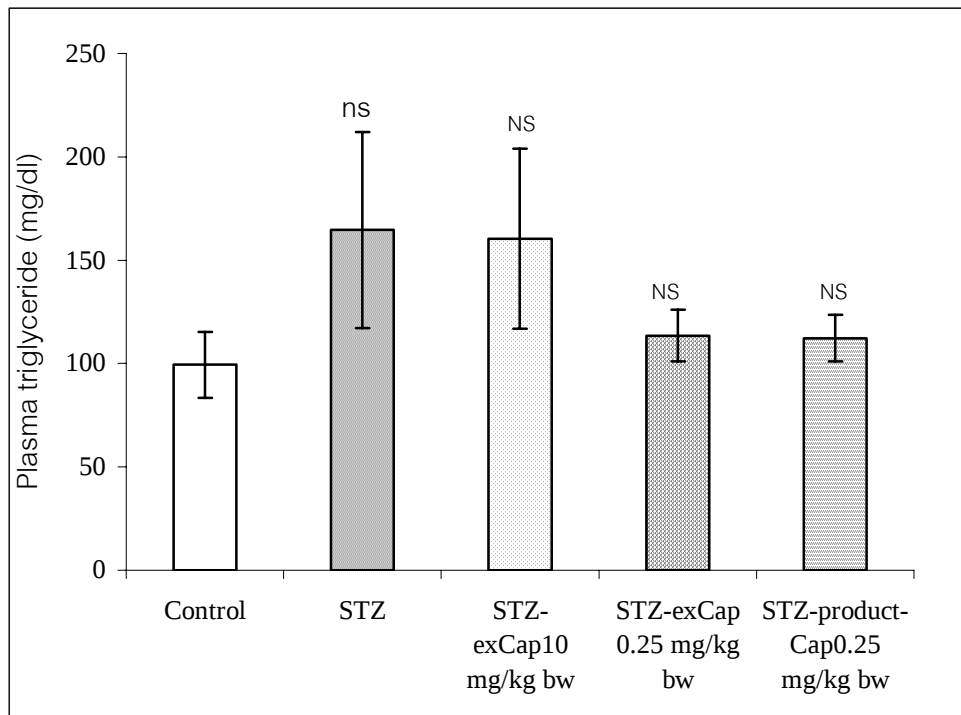
STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

^{ns} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

^{NS} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 7. ระดับไตรกลีเซอไรด์ในเลือด ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

ns ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

NS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ตาราง 6. ระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ยของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก

Mean arterial pressure (mm Hg)	
Control	105.47 ± 2.48
STZ	119.32 ± 3.28 **
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	115.64 ± 3.71 ^{NS}
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	115.90 ± 2.20 ^{NS}
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	114.58 ± 4.41 ^{NS}

ค่าในตารางแสดงเป็น mean ± SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

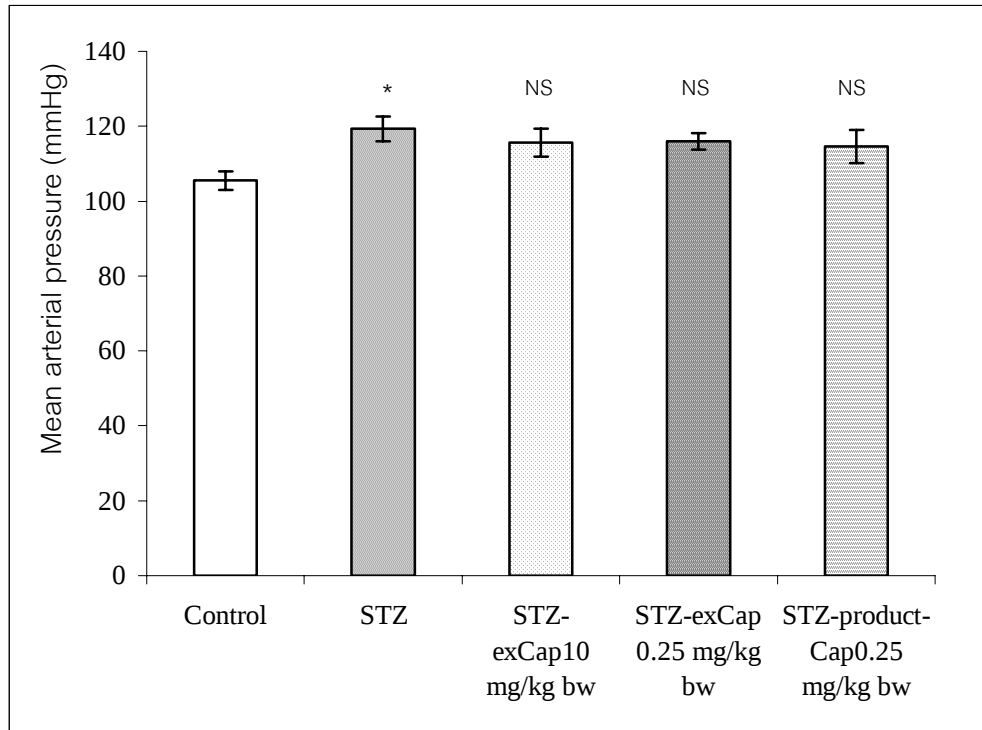
STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

** P< 0.01 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

^{NS} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 8. ระดับความดันเลือดแดงเฉลี่ยของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวานและหนูเบาหวานที่ได้รับการ
สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สาร
สกัดพริกขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน
ผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

** P< 0.01 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

NS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ตาราง 7. อัตราเฉลี่ย การไหลเวียนเลือดที่สมอง ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก

Regional cerebral blood flow (arbitrary unit)	
Control	216.13 ± 5.32
STZ	154.36 ± 6.86 ^{***}
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	175.33 ± 12.51 ^{NS}
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	189.12 ± 1.18 ^{###}
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	184.83 ± 1.18 ^{###}

ค่าในตารางแสดงเป็น mean ± SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริกขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

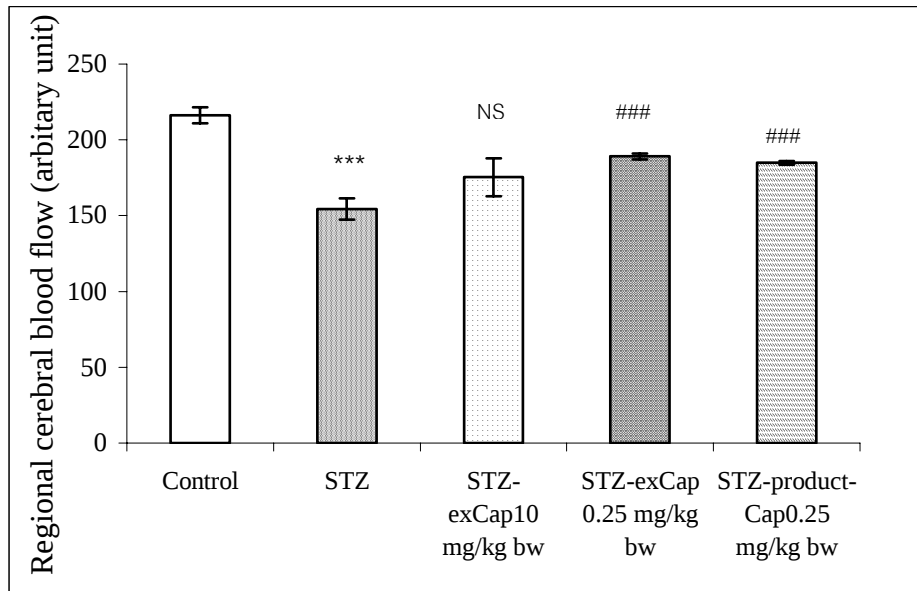
STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

^{***} P< 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

^{NS} ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

^{###} p< 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 9. อัตราเฉลี่ย การไหลเวียนเลือดที่สมอง ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวาน ที่ได้รับ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

*** P< 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

NS ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

p< 0.001 เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ตาราง 8. จำนวนเม็ดเลือดขาวที่เกาะติดบนเอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำ postcapillary (ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 20-40 μm) ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับการสารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก

Leukocyte adhesion (cells/100 μm)	
Control	1.09 $\pm$ 0.35
STZ	5.77 $\pm$ 0.99 ***
STZ-ex-Capsaicin 10 (extract 10 mg/kg bw.)	2.20 $\pm$ 0.99 #
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	2.05 $\pm$ 0.32 ##
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	2.17 $\pm$ 0.37 ###

ค่าในตารางแสดงเป็น mean $\pm$ SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์ จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

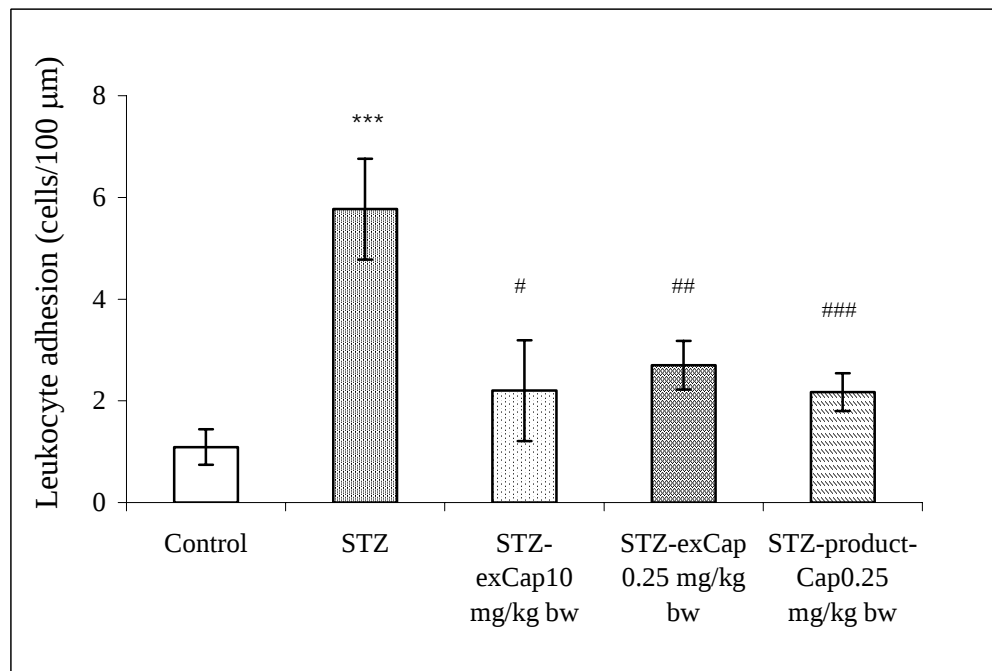
*** $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

$p < 0.05$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

$p < 0.01$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

$p < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 10. จำนวนเม็ดเลือดขาวที่เกาะติดบนเอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำ postcapillary (ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 20-40 μm) ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับการ สารสกัดพริกขนาดต่างๆ ป้อนทางปาก



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริกขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

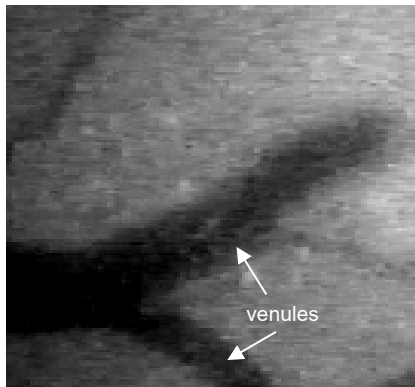
*** $P < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

$p < 0.05$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

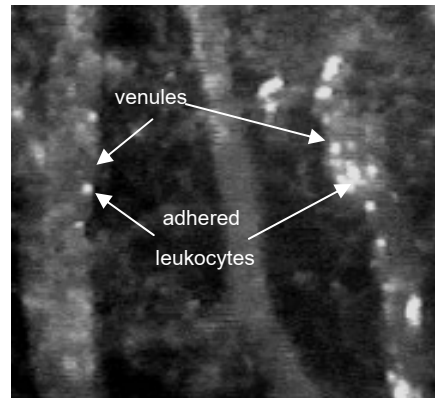
$p < 0.01$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

$p < 0.001$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

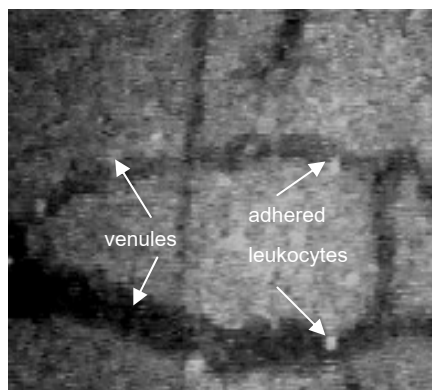
รูป 11. รูปตัวอย่างแสดงการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำ postcapillary (ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 20-40 μm) ของหนูกลุ่มปกติ หนูเบาหวาน และหนูเบาหวานที่ได้รับ สารสกัดพริก



หนูปกติ



หนูเบาหวาน



หนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกขนาด 0.25 มกกก. นน.ตัว

ตาราง 9. ร้อยละการขยายตัวของหลอดเลือดสมอง(ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10-20 μm)หลังหยดสารสกัดพริกที่เจือจางลงบนเนื้อเยื่อสมองในหนูกลุ่มต่างๆ

Percent change (%)of cerebral arteriolar diameter (10-20 μm)	
Control	82.75 $\pm$ 18.75
STZ	20.47 $\pm$ 2.25 *
STZ-ex-Capsaicin 0.25 (extract 0.25 mg/kg bw.)	51.52 $\pm$ 9.10 #
STZ-pro-Capsaicin 0.25 (product 0.25 mg/kg bw.)	34.30 $\pm$ 4.28 #

ค่าในตารางแสดงเป็น mean $\pm$ SEM.

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

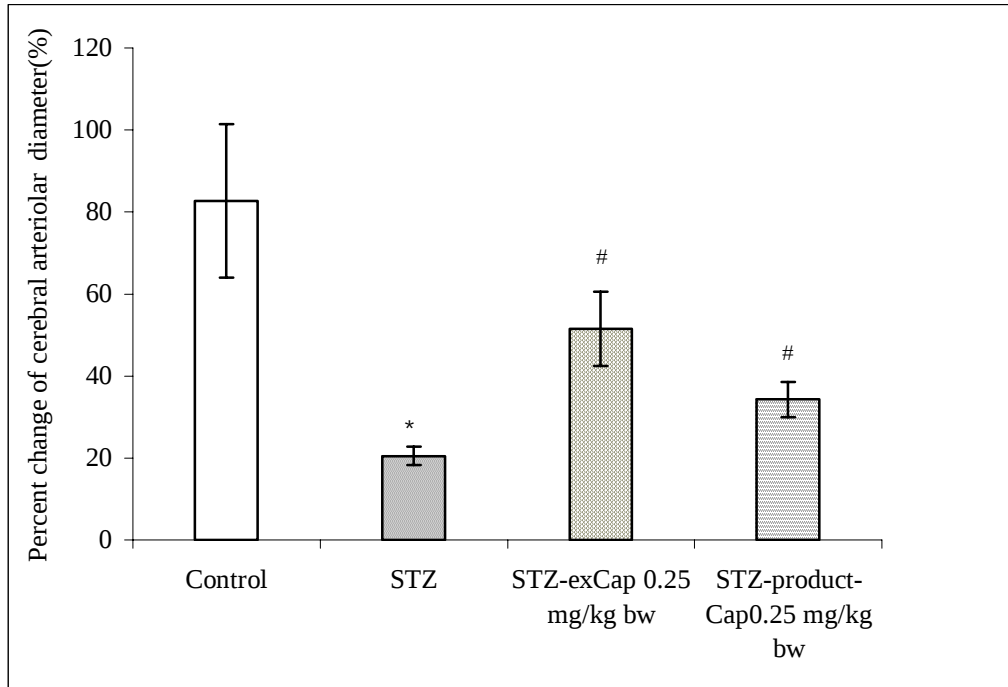
STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริกขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

* P< 0.05 เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

p < 0.05 เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

รูป 12 . ร้อยละการเปลี่ยนแปลงขนาดหลอดเลือดสมอง(ขนาดเส้นผ่าศูนย์กลาง 10-20 μm)
 หลังหยดสารสกัดพริกที่เจือจางลงบนเนื้อเยื่อสมองในหนูกลุ่มต่างๆ



ค่าในกราฟแสดงเป็น mean $\pm$ SEM

Control ; หนูปกติ STZ ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวาน

STZ-ex-Cap10และ0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน สารสกัดพริก
 ขนาด 10 และ 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

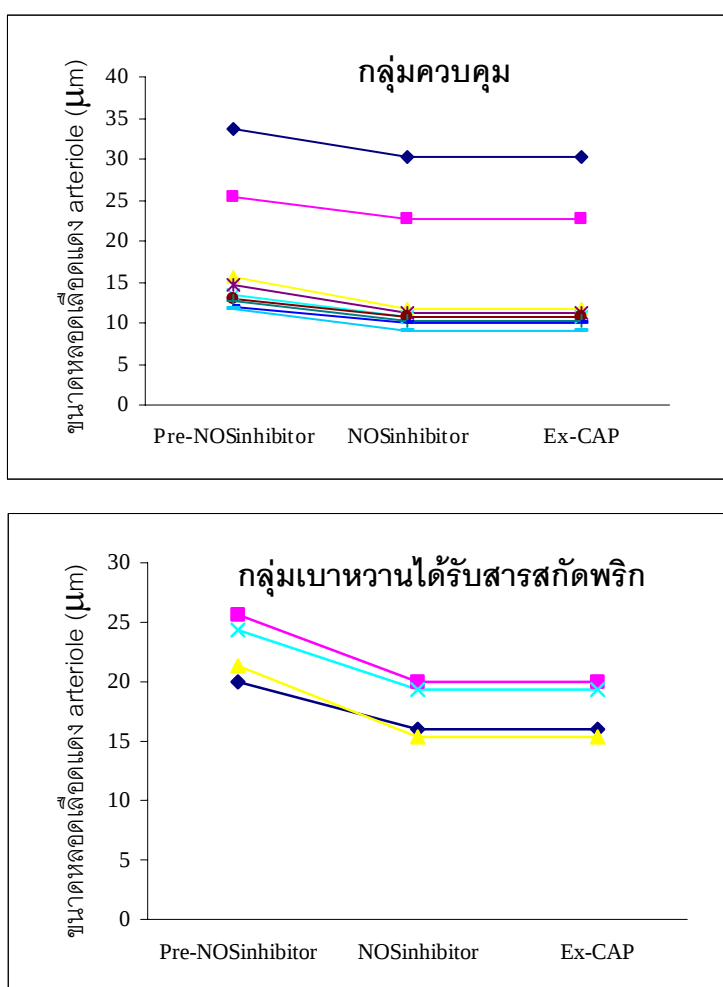
STZ-product-Cap 0.25 ; หนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานและได้รับการป้อน ผลิตภัณฑ์
 จากสารสกัดพริก 0.25 มก/กก น้ำหนักตัว

* $P < 0.05$ เมื่อเทียบกับกลุ่มปกติ

$p < 0.05$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

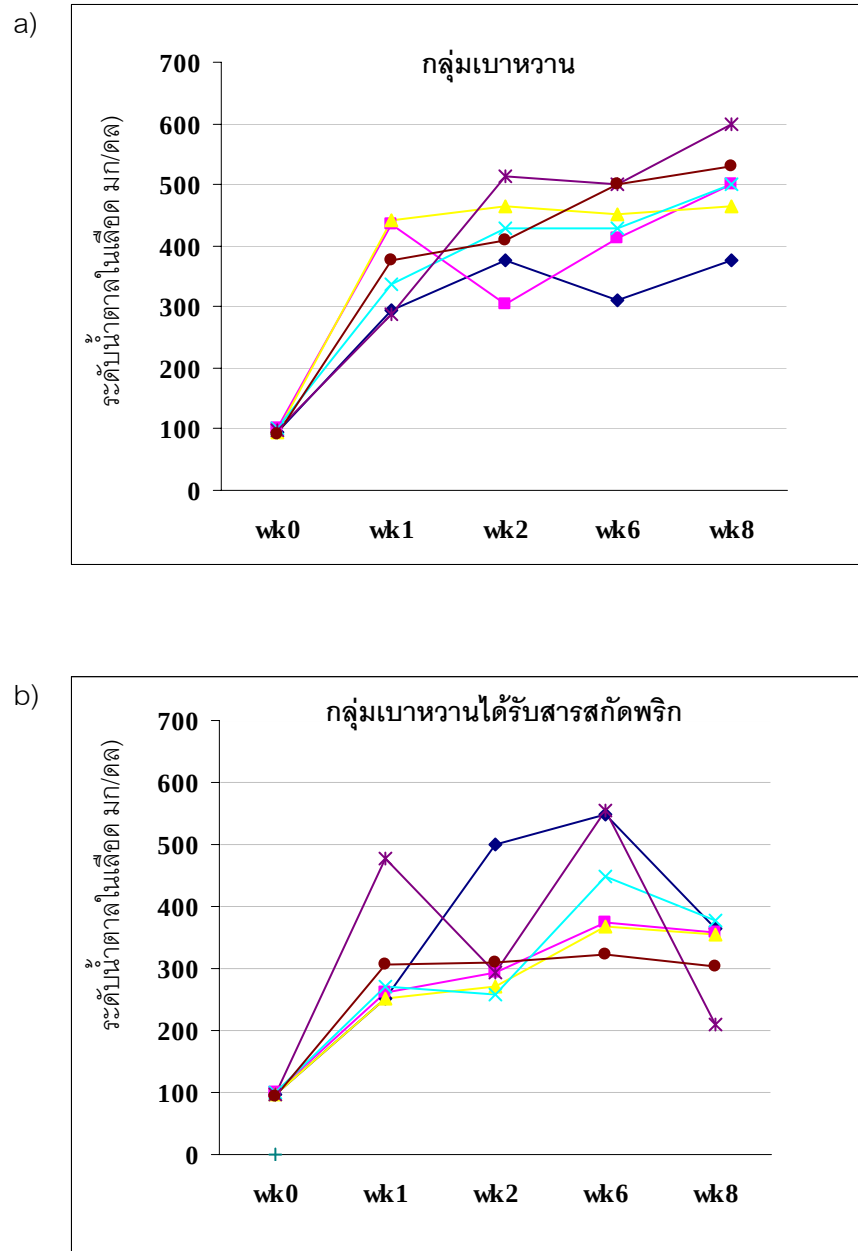
รูป 13. แสดงการตอบสนองของหลอดเลือดสมองหลังจากได้รับ nitric oxide synthase inhibitor (NOSinhibitor) และตามด้วยสารสกัดพริก

การศึกษาในส่วนนี้เป็นการศึกษากลไกของสารสกัดพริกในการทำให้หลอดเลือดแดงที่สมองขยายตัวภายใต้ intravital fluorescence microscopy โดยการให้ L-NAME ขนาดความเข้มข้น 10^{-5} mMol/L ซึ่งเป็น nitric oxide synthase inhibitor มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัวลงบนเนื้อเยื่อสมองทำการบันทึกการตอบสนองของหลอดเลือดเป็นเวลา 5 นาทีจากนั้นหยุดสารสกัดพริกความเข้มข้น 3×10^{-5} mMol/L ลงบนเนื้อเยื่อสมองบริเวณเดียวกันบันทึกการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือด



จากรูป 13 แสดงให้เห็นว่า nitric oxide synthase inhibitor มีฤทธิ์ในการลดขนาดของหลอดเลือดสมองและการให้สารสกัดพริกหลังจากให้ nitric oxide synthase inhibitor สารสกัดพริกไม่มีผลเปลี่ยนแปลงขนาดของหลอดเลือดแดงสมอง ซึ่งต่างจากผลที่ให้สารสกัดพริกอย่างเดียวที่ทำให้หลอดเลือดแดงขยายตัวดังแสดงในรูป 12

รูป 14. แสดงระดับน้ำตาลในเลือดแต่ละช่วงอายุของหนูกลุ่มเบาหวานและกลุ่มเบาหวานได้รับสารสกัดพริก



wk0 หมายถึง ก่อนชักนำหนูให้เป็นเบาหวาน

wk1 หมายถึง หลังชักนำหนูให้เป็นเบาหวาน 1 สัปดาห์

wk1, wk2, wk6 และ wk8 หมายถึง หลังชักนำหนูให้เป็นเบาหวาน ในกลุ่มเบาหวาน หรือหลังจากที่เป็นเบาหวานและป้อนสารสกัดพริกไปแล้ว 1, 2, 6 และ 8 สัปดาห์

สรุปและอภิปรายผลการทดลอง

การศึกษาในครั้งนี้ทำการศึกษาเพื่อทดสอบฤทธิ์ของสารสกัดพริกที่ป้อนให้หนูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานกินเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ อย่างต่อเนื่องเพื่อประเมินอัตราการไหลเวียนเลือดโดยใช้ laser Doppler flowmeter และศึกษาหน้าที่การทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมของหลอดเลือดสมองโดยการศึกษาทาง intravital fluorescence microscopy

ผลการศึกษาที่สำคัญได้แก่การให้สารสกัดพริกป้อนทางปากแก่หนูที่เป็นเบาหวานเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่อง สามารถ

1. ลดระดับ glucose และ cholesterol ในเลือด

2. ป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง

3. ลดการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเซลล์เอนโดทีเลียมในหลอดเลือดดำ postcapillary

นอกจากนั้นผลการศึกษาที่ได้บ่งชี้ว่าสารสกัดพริกในขนาดต่ำ; 0.25 มก/กก.น.น.ตัว ให้ผลต่อการเปลี่ยนแปลงทั้งทาง metabolic, hemodynamics และการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียมในหนูเบาหวาน ได้ดีกว่าสารสกัดพริกที่ความเข้มข้นสูงกว่า; 10 มก/กก.น.น.ตัว

สารสกัดพริกที่ใช้ในการศึกษานี้มีความเข้มข้นของ capsaicinoid 2.37 % สำหรับพริกกระเหรียงแห้งมี capsaicinoid อยู่ 0.75% เมื่อเปรียบเทียบสารสกัดพริกขนาดความเข้มข้น 0.25 มก/กก.น.น.ตัว ที่ใช้ป้อนให้หนูทดลองกินทุกวันพบว่าเทียบเท่ากับพริกกระเหรียงแห้ง 10.66 มก

I. การเปลี่ยนแปลงทาง metabolic ในหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก

การศึกษานี้ นอกจากค่า blood glucose แล้วค่า glycosylated hemoglobin (HbA1C) ในเลือดยังเป็นดัชนีบ่งชี้ตัวหนึ่งที่ยืนยันได้ว่าหนูที่ถูกชักนำให้เป็นเบาหวานมีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นเวลานาน การให้สารสกัดพริกทั้งความเข้มข้นสูงและต่ำป้อนทางปากให้หนูกินติดต่อกันเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์อย่างต่อเนื่องสามารถลดระดับ blood glucose ได้ แต่เมื่อพิจารณาค่า HbA1C พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติแต่มีแนวโน้มในทางลดลงในกลุ่มที่ได้รับสารสกัดพริกทั้งนี้อาจเนื่องจากผลในการลดระดับ blood glucose ของสารสกัดพริกเห็นผลชัดเจนในสัปดาห์ที่ 6 หลังได้รับสารสกัดพริก ผลในช่วงสัปดาห์ที่ 1 ถึง สัปดาห์ที่ 6 ระดับ blood glucose จะขึ้นๆลงๆ เมื่อเปรียบเทียบการเปลี่ยนแปลงระดับ blood glucose ในกลุ่มเบาหวานจะเห็นว่า blood glucose สูงขึ้นเป็นลำดับตามระยะเวลาที่เป็นเบาหวานนานขึ้น ดังนั้นจากกราฟแสดงการเปลี่ยนแปลงระดับ blood glucose สามารถอธิบายเหตุผลที่ค่า HbA1C ในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกไม่ลดต่ำลงขณะที่ค่า blood glucose ลดลงดังแสดงในรูป 14 a) และ b) ในการศึกษาครั้งนี้ผลในการลดระดับ blood glucose ในหนูเบาหวานที่ได้รับการป้อน

สารสกัดพริกอย่างต่อเนื่องนี้ให้ผลสนับสนุนการศึกษาของTolan และคณะ (13), Tolanและคณะ ได้ทำการศึกษาโดยให้สาร capsaicin ในสุนัขปกติ แล้วทำการวัด Glucose tolerance พบว่าสุนัขที่ได้รับสาร capsaicin จะมีค่าระดับน้ำตาลในเลือดต่ำกว่าและค่า อิสุลินในเลือดสูงกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับสาร capsaicin อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดย Tolan และคณะ สรุปว่ากลไกที่สาร capsaicin มีผลลดระดับน้ำตาลในเลือด ส่วนหนึ่งมาจากการหลั่งอินสุลินมากขึ้น

ผลของสารสกัดพริกต่อระดับcholesterol และ triglycerideในเลือด

ในภาวะเบาหวานนอกเหนือจาก blood glucose ที่สูงขึ้นแล้วจะพบว่ามี的增加ขึ้นของ cholesterol และ triglycerideในเลือดด้วย ผลการศึกษาครั้งนี้ ทำการศึกษาในหนูที่เป็นเบาหวาน แล้ว 8 สัปดาห์ พบว่าระดับcholesterol ในเลือดสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม ในกลุ่มหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกให้ผลที่บ่งชี้ว่าสารสกัดพริกขนาดต่ำให้ผลที่ลด cholesterol ได้แต่ในขนาดความเข้มข้นสูงค่า cholesterol กลับสูงกว่าในหนูเบาหวาน ในขณะที่สารสกัดพริกไม่มีผลลดระดับ triglycerideแต่เมื่อพิจารณาแนวโน้มค่าที่ได้ในตาราง5. แม้ว่าจะมีค่าไม่แตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวานแต่ค่าเฉลี่ย triglyceride ในเลือดที่ได้มีค่าต่ำกว่าอย่างเห็นได้ชัด (ค่าเฉลี่ย triglycerideในเลือด; กลุ่มเบาหวาน: 160.33 ± 43.62 , กลุ่มเบาหวานได้รับสารสกัดพริก: 113.55 ± 12.44 , กลุ่มเบาหวานได้รับผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริก: 112.33 ± 11.43) ข้อมูลจากการศึกษาในปัจจุบันยืนยันได้ถึงฤทธิ์ในการลด cholesterol ของสารสกัดพริก แต่ยังจำเป็นต้องทำการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อหากลไกที่สำคัญในการลด cholesterol

การศึกษาที่ผ่านมาถึงฤทธิ์ของสาร capsaicinต่อระดับcholesterol และ triglycerideในเลือดให้ผลใน 2 ลักษณะคือให้ผลทั้งลดลง (14,15) และไม่เปลี่ยนแปลง (16-18) จากการศึกษาในครั้งนี้ของผู้วิจัยพบว่าหนูเบาหวานกลุ่มที่ได้รับสารสกัดพริกที่ความเข้มข้น 0.25 มก/กก.น.น.ตัวมีระดับ cholesterol ในเลือดต่ำกว่าหนูเบาหวานกลุ่มอื่นๆ และสารสกัดพริกทุกความเข้มข้นไม่มีผลต่อการลดค่า triglyceride ในเลือด สำหรับกลไกที่สารสกัดพริกมีฤทธิ์ลดระดับcholesterol ในเลือดในหนูเบาหวานนั้นในการศึกษาครั้งนี้ไม่สามารถสรุปได้ถึงกลไกที่แท้จริง แต่ถ้าพิจารณาจากการศึกษาของงานวิจัยที่ผ่านมาบางการศึกษาพบว่า เป็นผลมาจากสาร capsaicin มีฤทธิ์ลดการดูดซึมไขมันในลำไส้เล็ก (15)

การที่ผลในแต่ละการศึกษาของสารสกัดพริกต่อการเปลี่ยนแปลงระดับ cholesterol และ triglycerideในเลือดให้ผลที่แตกต่างกันไปนั้นสาเหตุมาจากความเข้มข้นของสาร capsaicin ที่ใช้ วิธีการให้สารแก่สัตว์ทดลองเหล่านี้ล้วนเป็นปัจจัยที่ทำให้ผลการศึกษาที่ได้แตกต่างกันไป

1.1. การเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamics ในหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก

พารามิเตอร์ที่ใช้ศึกษา hemodynamics ได้แก่ ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยและอัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง ค่าความดันเลือดแดงเฉลี่ยในกลุ่มหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก แต่ไม่แตกต่างทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน แต่อัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองให้ผลที่ชัดเจนว่าสารสกัดพริกสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวานแม้จะมีค่าต่ำกว่าหนูกลุ่มปกติ จากผลการศึกษาสรุปได้ว่าการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองในหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกไปแล้ว 8 สัปดาห์ไม่ได้เป็นผลมาจากการเปลี่ยนแปลงของความดันเลือด

1.1.1. การเปลี่ยนแปลงหน้าที่การทำงานของเอนโดทีเลียม ในหนูเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริก

พารามิเตอร์ที่ใช้ศึกษาการเปลี่ยนแปลงหน้าที่การทำงานของเอนโดทีเลียมได้แก่จำนวนเม็ดเลือดขาวที่เกาะติดบนเซลล์เอนโดทีเลียลในหลอดเลือดดำ ในการศึกษาครั้งนี้จำนวนเม็ดเลือดขาวที่เกาะติดบนเซลล์เอนโดทีเลียลมีจำนวนที่ลดลงในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกเมื่อเทียบกับกลุ่มเบาหวาน

ในภาวะปกติเม็ดเลือดขาวที่ไหลเวียนอยู่ในกระแสโลหิตจะไหลเวียนอย่างอิสระไม่สามารถเกาะติดผนังหลอดเลือดหรือกล่าวอีกนัยหนึ่งคือเกาะติดเซลล์เอนโดทีเลียลได้ เมื่อไรก็ตามที่มีการกระตุ้นทั้งที่เซลล์เม็ดเลือดขาวและที่เซลล์เอนโดทีเลียลเกิดขึ้น ตัวรับที่อยู่บนเซลล์ทั้ง 2 ชนิดตัวอย่างเช่น intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) จะแสดงตัว (expression) (19) ทำให้เกิดการเกาะติดดังแสดงตัวอย่างในรูป 11. นอกจากนั้นเมื่อเม็ดเลือดขาวถูกกระตุ้นจะทำให้มีการหลั่งอนุมูลอิสระ (reactive oxygen species; ROS) และ mediator ที่เป็น proteolytic tissue degradation ออกมาและทำให้มีการสร้าง ROS ออกมาเพิ่มขึ้นและมีผลไปทำลายเซลล์เอนโดทีเลียลด้วย (20)

Schroder (21) และ Kim (22) ทำการศึกษาและสรุปไว้ว่าทั้ง glucose ในเลือด และ advanced glycation endproduct ซึ่งเป็นผลผลิตจากการมี glucose ในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานเป็นตัวการสำคัญที่ทำให้มีการแสดงออกของ ICAM-1 และทำให้เซลล์เอนโดทีเลียลสูญเสียหน้าที่ในการทำงาน นอกจากนั้นระดับ glucose ในเลือดสูงร่วมกับภาวะไขมันในเลือดสูง อันได้แก่ คอเลสเตอรอล และไตรกลีเซอไรด์ ทั้ง 3 ปัจจัยนี้ เป็นตัวก่อให้เกิดระดับอนุมูลอิสระเพิ่มสูงขึ้นมาก ในภาวะเบาหวานยิ่งไปกว่านั้นระดับคอเลสเตอรอลที่สูงมากผิดปกตินี้จะทำให้เกิด LDL-cholesterol สูงขึ้นด้วย ผลตามมามีคือ การเกิด oxidation ของ LDL-cholesterol จะได้เป็น oxidized LDL (OxLDL) OxLDL เป็นปัจจัยสำคัญในการไปทำลายเอนโดทีเลียลเซลล์ ทำให้

สาร nitric oxide ซึ่งเป็นสารที่หลั่งมาจากเซลล์เอนโดทีเลียมและทำให้หลอดเลือดขยายตัว มีปริมาณลดลง (23) เมื่อสารที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวลดลง กระตุ้นให้มีการแสดงออกของ cell adhesion molecule ก่อให้เกิดการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวบนเซลล์เอนโดทีเลียม และที่สำคัญได้แก่ปริมาณเลือดไปเลี้ยงส่วนต่าง ๆ ของอวัยวะลดลง โดยเฉพาะที่สมอง หัวใจ และไต รวมทั้งสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวโดยเฉพาะ endothelin ซึ่งหลั่งมาจากเอนโดทีเลียมเซลล์เช่นกัน จะเพิ่มขึ้นทั้งในแง่การทำหน้าที่และปริมาณ อันเป็นผลให้เกิดความดันเลือดสูงในภาวะเบาหวานเรื้อรัง การศึกษาของคณะผู้วิจัยพบว่าสารสกัดพริกสามารถลดการเกาะติดของเม็ดเลือดขาวได้ และสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนที่สมองด้วยซึ่งบ่งชี้ว่าสารสกัดพริกสามารถป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเอนโดทีเลียมได้

การศึกษาในครั้งนี้ได้ทำการทดสอบหาผลของสารสกัดพริกทำให้อัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองสูงขึ้นโดยการหยุด L-NAME ความเข้มข้น 10^{-5} M ซึ่งเป็น nitric oxide synthase inhibitor ตัวหนึ่งพบว่า L-NAME มีผลให้หลอดเลือดหดตัว การให้สารสกัดพริกตามหลัง L-NAME ไม่มีผลขยายหลอดเลือดแดง arterioles ทั้งที่ก่อนให้ L-NAME สารสกัดพริกสามารถขยายหลอดเลือดได้อย่างชัดเจนดังแสดงในรูป 12.

ในภาวะเบาหวานที่มีระดับน้ำตาลในเลือดสูงเป็นระยะเวลานานจะก่อให้เกิด การสูญเสียหน้าที่ของเซลล์เอนโดทีเลียม (endothelial dysfunction) ทำให้การสร้างและการหลั่ง nitric oxide จากเซลล์เอนโดทีเลียมลดลงปริมาณลง หรือ nitric oxide ที่ผลิตออกมาทำงานได้ลดลง (inactivation) โดยสาเหตุหลักสาเหตุหนึ่งของ endothelial dysfunction ในภาวะเบาหวาน ได้แก่การมีสารอนุมูลอิสระจำนวนมากผิดปกติ (24-26) การศึกษาในครั้งนี้ของข้าพเจ้าได้ยืนยันผลการวิจัยของนักวิจัยดังกล่าวข้างต้นนอกจากนั้นยังได้ผลการศึกษาที่น่าสนใจถึงฤทธิ์ของสารสกัดพริกโดยสามารถพิสูจน์ได้ว่าสารสกัดพริกสามารถป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเซลล์เอนโดทีเลียมในภาวะเบาหวานโดยสารสกัดพริกป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดและลดการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวในหลอดเลือดสมองของหนูเบาหวานได้ซึ่งสารสกัดพริกสามารถทำให้หลอดเลือดแดง arterioles ของสมองขยายตัวผ่านทาง nitric oxide pathway

โดยสรุปการศึกษานี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของสารสกัดพริกขนาดต่ำที่ป้อนให้สัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานกินอย่างต่อเนื่องสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองและป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเอนโดทีเลียมในภาวะเบาหวานได้ ซึ่งอาจเป็นผลจากการลดระดับ glucose และ cholesterol ในเลือดหรืออาจเป็นผลโดยตรงของสารสกัดพริกต่อเซลล์เอนโดทีเลียม เป็นที่น่าสนใจยิ่งจากผลการศึกษาอาจกล่าวได้ว่าไม่เพียงแต่การให้สารสกัดพริกเสริมสามารถป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเอนโดทีเลียมที่เกิดจากภาวะเบาหวาน แต่ยังอาจเป็นสารที่นำมาใช้ป้องกันการเกิดโรคหลอดเลือดสมองในผู้ป่วยเบาหวานได้

เอกสารอ้างอิง (Reference) ของโครงการวิจัย

1. Dray A. Mechanism of action of capsaicin-like molecules on sensory neurons. **Life Sci** 1992;51:1759-1765.
2. Wang JP, Hsu MF, and Teng CM. Antiplatelet effect of capsaicin. **Thomb Res** 1984;15:497-507.
3. Jaiarj P, Saichompoo S, Wongkrajang Y, Vongswan N, et al. Cardiovascular actions of capsaicinoid extract from Thai capsicum. **วารสารสมุนไพร ปีที่ 5(2) ธค. 2541.**
4. Tooke JE. Microcirculation and diabetes. **Br Med Bull** 1989;45:206-212
5. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. **Diabetes Care** 1995;18:269-271.
6. Bell DSH. Stroke in diabetic patient. **Diabetic Care** 1994;17:213-219.
7. Barnett AH. Pathogenesis of diabetic microangiopathy: an overview. **Am J Med** 1991;90(Suppl 6a):6-67.
8. Cester N, Rabini RA, Salvolini E. Activation of endothelial cells during insulin-dependent diabetes mellitus a biochemical and morphological study. **Eur J Clin Invest** 1996;20:569-573.
9. Jariyapongskul A, Niimi H, Patumraj S. Cerebral microcirculation response to hemorrhagic hypotension in spontaneously diabetic rats: an intravital fluorescence microscopic analysis. **Proceeding 6th World Congress for Microcirculation, Munich(Germany) 1996 August :977-981.**
10. Stauber WT, Ong S-H, and Mckusky RS. Selective extravascular escape of albumin into cerebral cortex of the diabetic rat. **Diabetes** 1981;30:500.
11. Lai SM, Alter M, Friday G, Sobel E. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. **Stroke** 1994;25:958-962.
12. Tesfaye S, Malic R, Ward JD. Vascular factors in diabetic neuropathy. **Diabetologia** 1994;37:847-854.
13. Tolan I, Ragoobirsingh D, Morrison EY. The effect of capsaicin on blood glucose, plasma insulin levels and insulin binding in dog models. **Phytother Res** 2001 ;15(5):391-394

14. Negulesco JA, Noel SA, Naber EC, Bhat HB, Witiak DT. Effects of pure capsaicinoids (capsaicin and dihydrocapsaicin) on plasma lipid and lipoprotein concentrations of turkey poults. **Atherosclerosis** 1987; 64(2-3):85-90.
15. Negulesco JA, Young RM, Ki P. Capsaicin lowers plasma cholesterol and triglycerides of lagomorphs. **Artery** 1985; 12(5):301-311.
16. Srinivasan MR, Chandrasekhara N. Comparative influence of vanillin and capsaicin on liver and blood lipids in the rat. **Indian J Med Res** 1992; 96:133-135.
17. Lee CY, Kim M, Yoon SW, Lee CH. Short term control of capsaicin on blood and oxidative stress of rats in vivo. **Phytother Res** 2003; 17(5):454.
18. Kawada T, Hangihara K, Iwai K. Effects of capsaicin on lipid metabolism in rats fed a high fat diet. **J Nutr.** 1986;116(7):1272-1278.
19. Harlan JM. Consequence of leukocyte-vessel wall interaction in inflammatory and immune reaction. **Semin Thromb Hemost** 1987;13:4;416-434.
20. Semdly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA. Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. **J Clin Invest.** 1986;77;1233-1243.
21. Schroder S, Palinski W, Schmid-Schonbein G. Activated monocytes and granulocytes, capillary nonperfusion and neovascularization in diabetic retinopathy. **Am J Pathol.** 1991;139;81-100.
22. Kim JA, Berliner JA, Natajaran RD. Evidence that glucose increases monocyte binding to aortic endothelial cells. **Diabetes.** 1995;43;1103-1107.
23. Mertensann and Holvoet P. Oxidized LDL and HDL: antagonists in atherothrombosis. **FASEB Journal.** 2001;15:2073-2084.
24. Cohen RA, The role of nitric oxide and other endothelium-derived vasoactive substances in vascular disease. **Prog Cardiovasc Dis.** 1995;38(2):105-128.
25. Giugliano D, Paolisso G, and Ceriello A. Oxidative stress and diabetic vascular complications. **Diabetes Care.** 1996;19:257-267.
26. Pieper GM, Gross G. Oxygen free radicals abolish endothelium dependent relaxation in diabetic rat aorta. **Am J Physiol** 1998;255:H825-H833.

ภาคผนวก

ผลของ Base ที่เป็นส่วนผสมอยู่ในผลิตภัณฑ์พริกต่อค่า blood glucose, plasma cholesterol, triglyceride และ cerebral blood flow ในหนูปกติโดยป้อน base ให้กินติดต่อกันเป็นเวลา 8 สัปดาห์

Control rats supplementation with base (n=3)	
Blood glucose (mg/dl)	93.33 $\pm$ 4.16
Plasma glycosylated hemoglobin (HbA1C; %)	3.83 $\pm$ 0.32
Plasma cholesterol (mg/dl)	38.00 $\pm$ 2.00
Plasma triglyceride (mg/dl)	80.00 $\pm$ 3.00
Regional cerebral blood flow (arbitrary unit)	203.23 $\pm$ 2.31

จากผลการศึกษาพบว่า base ที่เป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์จากสารสกัดพริกไม่มีผลเปลี่ยนแปลง parameter ทาง metabolic และ ไม่มีผลต่อค่าอัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง

**ตารางเปรียบเทียบวัตถุประสงค์กิจกรรมที่วางแผนไว้และกิจกรรมที่ดำเนินการมา
และผลที่ได้รับตลอดโครงการ**

เดือน ที่	กิจกรรม	ผลที่คาดว่าจะได้รับ	กิจกรรมที่ดำเนินการมา
6 เดือนที่ 1	1.ฉีดสาร streptozotocin ให้ หนูเป็นเบาหวาน 2.ป้อนสารสกัดพริก 3. วัดอัตราการไหลเวียน เลือดที่สมองในหนูเบาหวาน อายุ 8 สัปดาห์	1. หนูปกติและเบาหวานทั้ง ได้รับและไม่ได้รับ สารสกัด พริก 2. ผลอัตราการไหลเวียนเลือด ที่สมองในหนูปกติเทียบกับหนู เบาหวานอายุ 8 สัปดาห์ทั้ง ได้รับและไม่ได้รับ สารสกัด พริก	1.induced หนูให้เป็นเบาหวานได้สำเร็จแต่ ล่าช้ากว่ากำหนดไป เกือบ 2 เดือน 2.การป้อน สารสกัดพริกโดยป้อนเข้าสู่ กระเพาะอาหาร ขนาดที่ใช้ 10 มก/กก น้ำหนักตัว แบ่งป้อน 2 ครั้ง/วัน (เช้า-บ่าย) 3.ผลอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองในหนู ปกติหนูเบาหวาน 8 สัปดาห์ทั้งได้รับและ ไม่ได้รับ สารสกัดพริกจำนวน N ที่ได้ยังไม่ เพียงพอจากเหตุผลดังกล่าวข้างต้นในข้อ หมายเหตุ
6 เดือน ที่ 2	1.วัดอัตราการไหลเวียน เลือดที่สมอง 2. วิเคราะห์และรายงาน ผลการวิจัย	ผลอัตราการไหลเวียนเลือดที่ สมองในหนูปกติเทียบกับหนู เบาหวานทั้งได้รับและไม่ได้รับ capsaicin รายงานการวิจัยฉบับสมบูรณ์	ในช่วง 6เดือนที่สองได้มีการปรับ dose ของ สารสกัดพริกเป็น0.25 มก/กก นน.ตัว ทำการวัดอัตราการไหลเวียนเลือดในสมอง และศึกษาเพิ่มเติมจากที่เสนอไว้ในข้อเสนอ อีกหลายส่วนเพื่อให้สามารถตอบปัญหาวิจัย ได้แก่ 1.เพิ่มการวัดปริมาณการเกาะติดของเม็ด เลือดขาวในหลอดเลือดดำที่สมองเพื่อ ประเมินการทำงานของ endothelial cells 2.เพิ่มการศึกษาการตอบสนองของหลอดเลือด arterioles ที่สมองต่อสารสกัดพริกเพื่อ proveว่าอัตราการไหลเวียนที่เพิ่มขึ้น หลังจากให้สารสกัดพริกในหนูเบาหวานเป็น ผลจากอะไร
3เดือน ที่ขอ เพิ่มเติม	1.ฉีดสาร streptozotocin ให้หนูเป็นเบาหวาน 2.ป้อนผลิตภัณฑ์ที่ได้ จากสกัดพริก 3. วัดอัตราการไหลเวียน เลือดที่สมองในหนู เบาหวาน อายุ 8 สัปดาห์	ผลอัตราการไหลเวียน เลือดที่สมองในกลุ่ม เบาหวานที่ได้รับ ผลิตภัณฑ์จากสารสกัด พริก	

ผลที่ได้รับตลอดโครงการ

1. สารสกัดพริกที่ให้แก่นูที่ถูกทำให้เป็นเบาหวานสามารถลดระดับน้ำตาลและ cholesterol ในเลือดได้
2. สารสกัดพริกขนาดต่ำ(0.25 มก/กก. นน.ตัว)และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสารสกัดพริก(0.25 มก/กก. นน.ตัว)ให้ผลในการป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองของหนูที่เป็นเบาหวานได้และผลที่ได้ในสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน **การเพิ่มอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองมีกลไกมาจากการที่สารสกัดพริกมีฤทธิ์เป็น vasodilator**
3. สารสกัดพริกขนาดต่ำ(0.25 มก/กก. นน.ตัว)และผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสารสกัดพริก(0.25 มก/กก. นน.ตัว)**สามารถป้องกัน endothelial dysfunction** ในภาวะเบาหวานได้โดยประเมินจากการเกาะติดของเซลล์เม็ดเลือดขาวที่มีจำนวนลดลงในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับสารสกัดพริกและผลิตภัณฑ์ที่ได้จากสารสกัดพริก
4. การศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นประสิทธิภาพของสารสกัดพริกขนาดต่ำที่ป้อนให้สัตว์ทดลองที่เป็นเบาหวานกินอย่างต่อเนื่องสามารถป้องกันการลดลงของอัตราการไหลเวียนเลือดที่สมองและป้องกันการสูญเสียหน้าที่ของเอนโดทีเลียมในภาวะเบาหวานได้ **ซึ่งอาจเป็นผลจากการลดระดับ glucose และ cholesterol ในเลือดหรืออาจเป็นผลโดยตรงของสารสกัดพริกต่อเซลล์เอนโดทีเลียม**