

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ: **RSA5580034**

ชื่อโครงการ: การศึกษาผลของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรังต่อการเปลี่ยนแปลง
ของ blood-brain barrier: บทบาทของ inflammatory cytokines

ชื่อนักวิจัย และสถาบัน: ผศ.ดร.ศุภางค์ มณีศรี เลอกรองด์
คณะแพทยศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

E-mail Address: le.grand.maneesri.s@gmail.com

ระยะเวลาโครงการ: 3 ปี (16 กรกฎาคม 2555 ถึง 15 กรกฎาคม 2558)

ในปัจจุบัน มีงานวิจัยจำนวนหนึ่งได้รายงานถึงผลด้านลบของการใช้ยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรังต่อระบบต่างๆ ของร่างกายรวมถึงระบบหลอดเลือด ดังนั้นงานวิจัยนี้จึงทำการศึกษาผลกระทบของการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลัน (1 ชั่วโมง) และอย่างเรื้อรัง (15 วัน และ 30 วัน) ต่อการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดสมองร่วมกับการกระตุ้นด้วยสภาวะคอร์ติคอลสเปรดดิ้งดีเพรสชัน (CSD) ซึ่งเป็นภาวะจำลองพยาธิสภาพของโรคปวดศีรษะไมเกรนในสัตว์ทดลอง โดยทำการแบ่งหนูทดลองออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มควบคุม กลุ่มที่ได้รับการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD กลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอล และกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลร่วมกับการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD โดยกลุ่มที่ได้รับยาพาราเซตามอลจะได้รับยา (200 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวหนึ่งกิโลกรัม) ด้วยวิธีฉีดเข้าช่องท้องเพียงครั้งเดียวสำหรับกลุ่มที่ได้รับแบบเฉียบพลัน และได้รับหนึ่งครั้งต่อวันต่อเนื่องเป็นเวลา 15 และ 30 วัน สำหรับหนูกลุ่มที่ได้รับยาอย่างเรื้อรังเป็นเวลา 15 และ 30 วัน ตามลำดับ ส่วนกลุ่มที่มีการชักนำให้เกิดปรากฏการณ์ CSD จะได้รับการวางโพแทสเซียมคลอไรด์บนผิวสมอง โดยการศึกษาครั้งนี้ได้ทำการตรวจสอบการเปลี่ยนแปลงของหลอดเลือดสมอง การแสดงออกของสารก่อการอักเสบ และสารชีวโมเลกุลที่เกี่ยวข้องกับวิถี NF- κ B ในสมอง รวมถึงการแสดงออกของ Calcitonin gene related peptides (CGRP) ในปมประสาทไตรเจมินาล ผลจากการทดลองแสดงให้เห็นว่าปรากฏการณ์ CSD เหนี่ยวนำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างระดับจุลภาคของหลอดเลือดสมองและการเพิ่มขึ้นของ CGRP ในปมประสาทไตรเจมินาล รวมถึงมีการแสดงออกของ cell adhesion molecules ICAM-1 เพิ่มขึ้น อย่างไรก็ตามปรากฏการณ์ CSD ไม่ส่งผลต่อการแสดงออกของสารก่อการอักเสบ (Tumor necrosis factor- α และ Interleukin-1 α) ในสมองบริเวณซีรีบรัลคอร์เท็กซ์ การได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเฉียบพลันสามารถลดความผิดปกติของหลอดเลือดสมองและลดการแสดงออกของ CGRP ที่เกิดจากการชักนำด้วยปรากฏการณ์ CSD นอกจากนี้ผลการวิจัยยังพบว่าการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรัง

เป็นระยะเวลาติดต่อกัน (15 และ 30 วัน) เพียงอย่างเดียวสามารถเหนี่ยวนำให้เกิดความผิดปกติของหลอดเลือดสมอง เพิ่มการแสดงออกของสารก่อการอักเสบ และยังเพิ่มการแสดงออกของ CGRP ทั้งในระดับ mRNA และโปรตีนในปมประสาทไตรเจมินาล โดยภาวะความผิดปกติดังกล่าวมีความรุนแรงมากขึ้นเมื่อร่วมกับการได้รับการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD โดยพบว่าการเปลี่ยนแปลงโครงสร้างระดับจุลภาคของหลอดเลือดสมองและการแสดงออกของ cell adhesion molecules ที่เกิดจากการกระตุ้นด้วยปรากฏการณ์ CSD เพิ่มขึ้น อีกทั้งยังพบการเพิ่มพูนขึ้นของระดับ CGRP ในปมประสาทไตรเจมินาล และสารก่อการอักเสบในสมองอีกด้วย ผลจากการศึกษานี้สามารถสรุปได้ว่าการได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรังเหนี่ยวนำให้มีการเพิ่มขึ้นทั้ง CGRP ในปมประสาทไตรเจมินาลและสารก่อการอักเสบในสมอง การเปลี่ยนแปลงดังกล่าวน่าจะสัมพันธ์กับการเพิ่มความไวในการตอบสนองของระบบประสาทรับความเจ็บปวดไตรเจมินาลในสัตว์ทดลองที่ได้รับยาพาราเซตามอลอย่างเรื้อรังที่พบในการศึกษาก่อนหน้านี้

คำหลัก: พาราเซตามอล, หลอดเลือดสมอง, คอร์ติคอลสเปรตดิงจีเพปไทด์, สารก่อการอักเสบ, Calcitonin gene related peptide

Abstract

Project Code: RSA5580034

Project Title: Effect of chronic APAP treatment on the alteration of blood-brain barrier: role of inflammatory cytokines

Investigator: Assist.Prof.Supang Maneesri le Grand, Ph.D.
Faculty of Medicine, Chulalongkorn University

E-mail Address: le.grand.maneesri.s@gmail.com

Project Period: 3 years (16 July 2012 – 15 July 2015)

Recently, a number of non-beneficial effects of chronic treatment with paracetamol (APAP) have been reported in several systems, including circulation. In this study, the effects of acute (1 hour) and chronic (15 and 30 days) APAP treatments on the alterations of cerebral microvessels in a cortical spreading depression (CSD) migraine animal model were investigated. Rats were separated into control, CSD only, and APAP treatment with or without CSD groups. A single dose (200 mg/kg body weight) or once-daily APAP treatment over 15 or 30 days were intraperitoneally injected into the acute and chronic APAP treated groups, respectively. CSD was induced by topical application of potassium chloride on the parietal cortex. The alterations of blood brain barrier, the expression of inflammatory cytokines, the activation of NF- κ B signaling pathway and the expression of calcitonin gene related peptides (CGRP) were monitored in all animals. The results demonstrated that CSD activation by KCl application could induce an alteration in the vascular compartment in the brain as well as increase in the CGRP expression in the trigeminal ganglions (TG). The increment of ultrastructural changes and expression of ICAM-1 was significantly elevated in the CSD group as compared to the controls. However the induction of CSD had no effect on the expression of IL-1 α or TNF- α in the cerebral cortex. The alterations of vascular compartment in the brain as well as the CGRP expression in the TG induced by CSD were attenuated with pretreatment with APAP one hour prior to CSD activation. In contrast, chronic treatment with APAP (15 and 30 days) alone significantly enhanced the alteration in vascular compartment, the expression of pro-inflammatory cytokines in the brain and CGRP expression in both protein and mRNA levels

when compared with the control groups. In combination with CSD, those abnormalities become more severe. An enhancement of the ultrastructural alterations and the expressions of cell adhesion molecules in the cerebral microvessels induced by CSD were significantly higher than CSD group. The expressions of CGRP in TG as well as the expression of pro-inflammatory cytokines in the brain were further increased in the animal with chronic APAP treatment. These findings demonstrated that chronic treatment with APAP induces an increase of either CGRP expression in the TG or the expression of pro-inflammatory cytokines in the brain. These alterations may be associated with the increased trigeminovascular nociception in animal with chronic APAP treatment observed in our previous studies.

Keywords: Paracetamol, Cortical spreading depression, Blood-brain barrier, Pro-inflammatory cytokines, Calcitonin gene related peptide