

บทคัดย่อ

รหัสโครงการ : RSA5780035

ชื่อโครงการ :ฤทธิ์ต้านเบาหวานของอนุพันธ์อินเตอร์รับดินที่สกัดจากเฟิร์นไซโคลซอรัส เทอร์มิแนนส์

ชื่อหลักวิจัย : ผศ.ดร.สิริวรรณ แก้วสุวรรณ

ภาควิชาเภสัชเวชและเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์
มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์

E-mail Address : songsri.k@psu.ac.th

ระยะเวลาโครงการ : 5 Years

เฟิร์นไซโคลซอรัส เทอร์มิแนนส์เป็นพืชที่มีการรับประทานเป็นผักมาเป็นเวลานานโดยเฉพาะทางภาคเหนือของประเทศไทยและมีการรายงานว่าเป็นแหล่งของสารกลุ่มคูมาริน ได้แก่ อินเตอร์รับดิน เอ และบี ในการศึกษาครั้งนี้ค้นพบว่าสารอินเตอร์รับดินเอและบีแสดงฤทธิ์ต้านเบาหวานในระดับหลอดทดลองโดยมีความสามารถในการเพิ่มการดูดซึมของน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อด้วยกลไกผ่าน PPAR- γ และสารทั้งสองตัวดังกล่าวยังมีผลเพิ่มการสะสมไกลโคเจนในเซลล์ตับ ในขณะที่สารอินเตอร์รับดินบีเท่านั้นที่มีความสามารถในการเพิ่มปริมาณไกลโคเจนในเซลล์กล้ามเนื้อ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดเฟิร์นที่มีอินเตอร์รับดินเข้มข้น (IRE) ที่เตรียมได้ไม่เพียงแต่ไม่มีความเป็นพิษต่อเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อ สารสกัดดังกล่าวยังมีผลกระตุ้นการดูดกลืนน้ำตาลกลูโคสเข้าสู่เซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้ออีกด้วย รวมทั้งเมื่อทดสอบความเป็นพิษเฉียบพลันในหนูขาวพันธุ์วิสตาร์โดยการให้สัตว์ทดลองกินสารสกัด IRE ในขนาด 2,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวสัตว์ทดลองเพียงครั้งเดียว ไม่พบอาการพิษหรือทำให้สัตว์ทดลองตายแต่อย่างใด โดยมีค่า LD₅₀ เท่ากับ 2,000 ถึง 5,000 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวสัตว์ทดลอง และสารอินเตอร์รับดินบียังมีฤทธิ์สูงในการต้านอักเสบโดยสามารถจับกับอนุมูลไนตริกออกไซด์ และยับยั้งการผลิตไนตริกออกไซด์ภายในเซลล์แมคโครฟาจชนิด 264.7 ได้ดีโดยให้ค่า IC₅₀ เท่ากับ 67.68 และ 0.81 ไมโครโมลาร์ และตามด้วยสารอินเตอร์รับดินเอโดยมีค่า IC₅₀ เท่ากับ 90.07 และ 12.18 ไมโครโมลาร์ ตามลำดับ โดยสารทั้งสองชนิดมีผลยับยั้งการแสดงออกของยีน *iNOS* และกระตุ้นการแสดงออกของยีน *PPAR- γ* ในลักษณะที่ขึ้นกับความเข้มข้น การศึกษานี้ยังได้พัฒนาวิธีวิเคราะห์ปริมาณสารอินเตอร์รับดินในสารสกัดเฟิร์นด้วยวิธีเอชพีแอลซีโดยวิธีดังกล่าวผ่านการทดสอบความใช้ได้ของวิธีตามหลักของ ICH รายงานวิจัยนี้จึงเป็นการศึกษาแรกที่อธิบายเกี่ยวกับฤทธิ์ในการต้านเบาหวานในเซลล์ตับและเซลล์กล้ามเนื้อ รวมทั้งฤทธิ์ด้านการอักเสบในเซลล์แมคโครฟาจของสารอินเตอร์รับดินเอ และบี โดยคาดว่าเป็นผลจากการกระตุ้นผ่าน PPAR- γ และเป็นการค้นพบถึงศักยภาพของสารสกัดเฟิร์นไซโคลซอรัส เทอร์มิแนนส์ที่มีสารอนุพันธ์อินเตอร์รับดินเป็นสารออกฤทธิ์เพื่อการประยุกต์ใช้สำหรับการรักษาโรคเบาหวานต่อไป อย่างไรก็ตามการศึกษาผลในการต้านเบาหวานของสารสกัดดังกล่าวในสัตว์ทดลองยังต้องมีการศึกษาเชิงลึกต่อไป

Key words: ฤทธิ์ต้านเบาหวาน; อินเตอร์รับดิน; ไซโคลซอรัส เทอร์มิแนนส์; ฤทธิ์ต้านอักเสบ; เอชพีแอลซี

Abstract

Project Code : RSA5780035

Project Title : Anti-diabetic property of interruptin derivatives isolated from the fern *Cyclosorus terminans*

Investigator : Assist Prof. Sireewan Kaewsuwan
Department of Pharmacognosy and Pharmaceutical Botany,
Faculty of Pharmaceutical Sciences, Prince of Songkla University

E-mail Address : songsri.k@psu.ac.th

Project Period : 5 Years

The fern *Cyclosorus terminans* has long been consumed as a vegetable in northern Thailand. It has been reported as the source of coumarin derivatives, interruptins A and B. In this study, they were found to exhibit *in vitro* antidiabetic property by enhancing the glucose consumption into hepatocytes and skeletal muscle cells through PPAR- γ pathway. Likewise, both interruptins A and B also increased glycogen accumulation in hepatocytes, while only interruptin B could encourage glycogen content in muscle cells. Interestingly, prepared interruptin-rich extract (IRE) demonstrated not only no cytotoxicity toward hepatocytes and skeletal muscle cells, but also activated glucose uptake into both cells. Furthermore, acute toxicity study Wistar rats revealed no mortality or signs of toxicity after a single oral of 2,000 mg/kg IRE administration and indicated the LD₅₀ as 2,000-5,000 mg/kg body weight. Moreover, interruptin B displayed potent anti-inflammation through NO radical scavenging and NO production inhibition in macrophage RAW264.7 cells with IC₅₀ of 67.68 and 0.81 μ M followed by interruptin A with IC₅₀ of 90.07 and 12.18 μ M, respectively. These compounds also down-regulated *iNOS* and up-regulated *PPAR- γ* mRNA expression in a dose-dependent manner. Additionally, the appropriate HPLC method for analysis the corresponding interruptins content in *C. terminans* extract was successfully validated according to ICH requirement. To the best of our knowledge, this is the first study describing anti-diabetic activity in liver and muscle cells and anti-inflammatory activity in macrophage cells of isolated interruptins A and B. These actions may be due to an induction of PPAR- γ . These results are very promising to find that *C. terminans* extract with active interruptin derivatives might be a potential natural material for anti-diabetic application. Nevertheless, more research is still required to address questions surrounding *in vivo* anti-diabetes.

Key words : Anti-diabetic; Interruptins; *Cyclosorus terminans*; Anti-inflammatory; HPLC