

กลไกของผลเฮสเพเรทินต่อช่องแคลเซียมชนิดแอลในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมนุษย์
MECHANISM OF HESPERETIN EFFECT ON L-TYPE CALCIUM CHANNEL IN HUMAN
VASCULAR SMOOTH MUSCLES

กฤษฎณา ทิพย์คำ 5236310 SIMP/D

ปร.ด. (สรีรวิทยาการแพทย์)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์: วัฒนา วัฒนาภา, พ.บ., Ph.D., ลีชา บุญทวีกุล พ.บ., วท.ม., ว.
เวชศาสตร์ครอบครัว, สันติพงศ์ ชัชวาลวานิช, พ.บ., Ph.D.

บทคัดย่อ

เฮสเพเรทินเป็นไบโอฟลาโวนอยด์ชนิดหนึ่งที่พบในพืชวงศ์ส้ม ซึ่งมีรายงานพบผลคลายหลอดเลือดทั้งของสัตว์ทดลองและมนุษย์ แต่กลไกที่เกี่ยวข้องในมนุษย์ยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้นผู้วิจัยจึงมีจุดประสงค์ศึกษากลไกที่เฮสเพเรทินเหนี่ยวนำการคลายตัวในหลอดเลือดคนมนุษย์ โดยใช้การวัดแรงดึงคงความยาว (isometric force) ของวงหลอดเลือดค้ำสายสะดือมนุษย์ (HUV) พบว่าเฮสเพเรทินทำให้ HUV คลายตัว โดยไม่ขึ้นอยู่กับชั้นเซลล์บุโพรงหลอดเลือด เพราะทำให้ร้อยละการคลายตัวของวงหลอดเลือดที่มีและไม่มีชั้นเซลล์ดังกล่าว (intact และ denuded) มีค่าคล้ายคลึงกัน (หลังจากหดตัวด้วยโพแทสเซียม 35 mM) เฮสเพเรทิน 300 μ M และ 1 mM ลดแรงดึงของ denuded HUV อย่างมีนัยสำคัญ เท่ากับ $48.5 \pm 4.4\%$ และ $67.7 \pm 4.3\%$ ตามลำดับ (n=6) เมื่อเปรียบเทียบกับที่ได้รับตัวทำละลาย DMSO, การเปลี่ยนแปลงอะอสโมลาริตี และเวลาที่เท่ากัน (หลังจากหดตัวด้วยโพแทสเซียม 35 mM) เฮสเพเรทินทำให้ denuded HUV คลายตัวอย่างมีนัยสำคัญ ทั้งหลังหดตัวจาก depolarization (โดยโพแทสเซียม) และจากการกระตุ้นตัวรับด้วยซีโรโทนิน เฮสเพเรทินทำให้กราฟ dose-response ในการตอบสนองของ denuded HUV ต่อ BayK 8644 (ตัวกระตุ้นที่จำเพาะต่อช่องแคลเซียมชนิดแอล) เลื่อนไปทางขวา โดย EC_{50} เพิ่มขึ้นจาก 1.45 nM (0.58-3.61 nM, 95% CI) และ 1.08 nM (0.49-2.39 nM) ในกลุ่มควบคุมและกลุ่ม DMSO เป็น 11.30 nM (5.45-23.40 nM) ในกลุ่มเฮสเพเรทิน (n=5-6) การให้ตัวยับยั้ง cGMP, cAMP และฟอสโฟไดเอสเทอเรส (PDE) 3, 4 และ 5 ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวหลอดเลือดของเฮสเพเรทิน ขณะที่ตัวยับยั้ง PDE1 สามารถขัดขวางฤทธิ์ดังกล่าวได้ ผลของการศึกษานี้แสดงว่าเฮสเพเรทินทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด HUV คลายตัวโดยผ่านการยับยั้งช่องแคลเซียมชนิดแอลและ PDE1