

Thesis Title            A Pharmacological Study of Paraquat (Gramoxone<sup>®</sup>)  
                                 on Skeletal and Smooth Muscle Contractile  
                                 Responses in Albino Rats

Author                    Mr. Chaiyong Rujjanawate

M.Sc.                     Pharmacology

Examining Committee : Assoc.Prof.Dr.Amphawan Apisariyakul            Chairman  
                                 Assist.Prof.Dr.Ampai Panthong    Member  
                                 Assist.Prof.Dr.Kitti Ratdilokpanich                                    Member

ABSTRACT.

Paraquat (Gramoxone<sup>®</sup>), a widely used herbicide, is very toxic to man and animals. Paraquat warrants study since the mechanism of its intoxication has not been clearly understood and there is no effective antidote at present. The purpose of this study was to investigate the effect of paraquat on skeletal and smooth muscle contractile responses which have not been reported. Experiments were performed in isolated rat phrenic nerve-hemidiaphragm preparation and in rat sciatic nerve-gastrocnemius muscle in situ in order to investigate the effect of paraquat on neurally-evoked twitch. The effect of paraquat on the amplitude of nerve action potential and on directly-evoked twitch was investigated in isolated rat sciatic nerve and isolated rat hemidiaphragm preparation respectively. Denervated gastrocnemius muscle was used to investigate the effect of paraquat on postjunctional membrane of neuromuscular junction. The activity of acetylcholinesterase in the presence of paraquat was determined by

means of colorimetric method. The effect of paraquat on smooth muscle was investigated by using isolated rat tracheal strip and isolated rat fundus strip. It was found that paraquat in the dose range between  $1.00 \times 10^{-3}$  M -  $1.00 \times 10^{-2}$  M and in the dose 10 - 40 mg/ kg body weight depressed the neurally-evoked twitch without showing the direct effect on motor nerve action potential and on directly-evoked twitch. Paraquat in the same dose range produced no fade of the muscle twitch when the train-of-four nerve stimulation was applied to the motor nerve-skeletal muscle preparation. Paraquat 10 - 40 mg/kg body weight produced fasciculation of the muscle fibres. It was also found that paraquat could antagonize the neuromuscular block produced by d-tubocurarine without showing the inhibitory effect on acetylcholinesterase enzyme. Experiments on isolated rat tracheal strip preparation showed that paraquat in the dose range between  $1.00 \times 10^{-4}$  M -  $1.00 \times 10^{-2}$  M caused a marked contraction of the tracheal smooth muscle. Paraquat  $1.00 \times 10^{-5}$  M -  $1.00 \times 10^{-3}$  M also induced contraction of fundal smooth muscle. The smooth muscle contraction induced by paraquat in both tracheal strip and fundus strip was dose-related. The dose-response regression lines of paraquat in those smooth muscle preparations were found to be parallel to those of acetylcholine. These results suggested that paraquat exerted its cholinergic action on both skeletal and smooth muscle contractile responses. The mechanism of action of paraquat in neuromuscular depression may be postulated to be due to depolarization at the postjunctional membrane and the action of paraquat that accounted for the contraction of smooth muscle may be postulated to be occurred via cholinergic receptor.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์

การศึกษาดูผลทางเภสัชวิทยาของพาราควอท (GRAMOXON®) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อเรียบในหนูขาว

ชื่อผู้เขียน

นาย ไชยยง รุจจนเวท

วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต

สาขาวิชา เภสัชวิทยา

คณะกรรมการตรวจสอบวิทยานิพนธ์

รองศาสตราจารย์ ดร. อัมพวัน อภิสริยะกุล.....ประธานกรรมการ  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร. อำไพ ปั้นทอง.....กรรมการ  
ผู้ช่วยศาสตราจารย์ นพ. กิติ รัตนศิลป์.....กรรมการ

บทคัดย่อ

พาราควอท (GRAMOXON®) เป็นสารกำจัดวัชพืชที่ใช้กันอย่างแพร่หลาย ยา  
กำจัดวัชพืชชนิดนี้ มีพิษอย่างรุนแรงต่อมนุษย์และสัตว์ เนื่องจากการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา  
และการเกิดพิษเนื่องจากพาราควอท ยังไม่เป็นที่เข้าใจอย่างแน่ชัด และอาการพิษที่เกิดจาก  
พาราควอทยังไม่สามารถหายาที่ใช้แก้อาการพิษของพาราควอทได้ ดังนั้น จึงได้ศึกษาการ  
ออกฤทธิ์ของพาราควอทให้กว้างขวางมากยิ่งขึ้น ในการวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาผล  
การออกฤทธิ์ของพาราควอท ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย และกล้ามเนื้อเรียบ ซึ่งยังไม่  
เคยมีรายงานมาก่อน โดยศึกษาในส่วนของเส้นประสาทพรีนิก-กล้ามเนื้อกระบังลมของหนู  
ขาว และในส่วนของเส้นประสาทไซอะติก-กล้ามเนื้อแอสตรอกนีเมียส ในตัวหนูขาว เพื่อ  
ศึกษาผลของพาราควอท ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาท  
นอกจากนี้ ยังศึกษาผลของพาราควอท ต่อการทำงานของเส้นประสาท ( amplitude of  
action potential ) และกล้ามเนื้อลายโดยตรง ในส่วนของเส้นประสาทไซอะติก และ  
ส่วนของกล้ามเนื้อกระบังลมของหนูขาว ตามลำดับ การศึกษาผลของพาราควอทต่อบริเวณ  
postjunctional membrane ของ ส่วนต่อปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย ทำให้โดยใช้  
กล้ามเนื้อแอสตรอกนีเมียสของหนูขาวที่ตัดเส้นประสาทออกแล้ว ( denervated muscle )  
การศึกษาผลของพาราควอทต่อเอ็นซิม อะเซทิลโคลีนเอสเตอเรส ได้ทำการวัดโดยวิธีทำให้

เกิดสี (colorimetric method) ผลของพาราควอทต่อกล้ามเนื้อเรียบ ได้ศึกษาโดยใช้ ส่วนของกล้ามเนื้อหลอดลม (tracheal strip) และกล้ามเนื้อกระเพาะอาหารส่วนตน (fundus) ของหนูขาว จากการศึกษาพบว่า พาราควอทในขนาด  $1.00 \times 10^{-3}$  M -  $1.00 \times 10^{-2}$  M และในขนาด 10 - 40 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อลายที่เกิดจากการกระตุ้นเส้นประสาท โดยไม่มีผลโดยตรงต่อเส้นประสาท และ กล้ามเนื้อลาย พาราควอทในขนาดเดียวกัน ไม่ทำให้เกิด fade ในการหดตัวของกล้ามเนื้อลาย เมื่อกระตุ้นเส้นประสาทในแบบ train-of-four พาราควอทขนาด 10 - 40 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ทำให้เกิดอาการสั่นพริ้วของกล้ามเนื้อลาย (fasciculation) นอกจากนี้ พบว่า พาราควอทสามารถต้านฤทธิ์การสกัดกั้นที่ส่วนต่อปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular blockade) ที่เกิดจาก d-tubocurarine โดยไม่มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ อะเซทิลโคลีน เอสเตอเรส การศึกษาผลต่อหลอดลม พบว่า พาราควอทในขนาด  $1.00 \times 10^{-4}$  M -  $1.00 \times 10^{-2}$  M ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลม อย่างเห็นได้ชัด พาราควอทขนาด  $1.00 \times 10^{-5}$  M -  $1.00 \times 10^{-3}$  M ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบกระเพาะอาหารส่วนตนอีกด้วย การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่เกิดจากพาราควอท ทั้งในหลอดลม และในกล้ามเนื้อกระเพาะอาหารส่วนตน มีลักษณะที่ขึ้นอยู่กับขนาดของพาราควอทให้ (dose related) เส้นดัดถอย (regression line) ของพาราควอท ในส่วนของกล้ามเนื้อเรียบเหล่านี้ ชนานกับเส้นดัดถอยของอะเซทิลโคลีน ผลจากการศึกษานี้ เป็นการเสนอแนะว่า พาราควอท ออกฤทธิ์แบบโคลิเนอร์จิก (cholinergic action) ต่อการหดตัวของกล้ามเนื้อลายและกล้ามเนื้อเรียบ และคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ของพาราควอท ในการกดส่วนต่อปลายประสาทและกล้ามเนื้อลาย (neuromuscular depression) นั้น เนื่องมาจากการเกิด depolarization ที่บริเวณ postjunctional membrane และการออกฤทธิ์ของพาราควอททำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้น อาจคาดได้ว่า เกิดขึ้นโดยผ่าน โคลิเนอร์จิก รีเซพเตอร์ (cholinergic receptor) ด้วย