

ฤทธิ์ของไปเบอร์นที่มีต่อความดันโลหิตและหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว



นางสาวอัญชลี อักขระชาตะ

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

เภสัชศาสตร์วิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


พ.ศ. 2529

ISBN 974-566-338-7

013665

} i18293761

THE EFFECTS OF PIPERINE ON BLOOD PRESSURE
AND ISOLATED RIGHT AND LEFT RAT ATRIA



MISS UNCHALEE UKARACHATA

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science

Interdepartment of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1986

Thesis Title

The Effects of Piperine on Blood Pressure and
Isolated Right and Left Rat Atria.

By

Miss Unchalee Ukarachata

Interdepartment

Physiology

Thesis Advisor

Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D.

Associate Professor Ratre Sudsuang, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirement for the Master's Degree.

S. Bhisal

.....
Associate Professor Sorachai Bhisalbutra, Ph.D.

Acting Associate Dean for Academic Affairs

for

Acting Dean of the Graduate School

Thesis Committee

Twinsri VoravarnChairman

(Associate Professor Twinsri Voravarn, M.D.)

Prasan Dhumma-UpakornMember

(Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D.)

Ratre SudsuangMember

(Associate Professor Ratre Sudsuang, Ph.D.)

Prakorn ChudapongseMember

(Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ของ ໂປເປຣິນທີ່มีความสัมพันธ์และหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว
ชื่อผู้พิมพ์	นางสาวอัญชลี อภัยระชาตะ
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร.ประส่าณ ธรรมอุปกรณ์ รองศาสตราจารย์ ดร.ราตรี สุ่มทรวง
สหสาขา	สัตววิทยา
ปีการศึกษา	2528



บทคัดย่อ

การศึกษาฤทธิ์ของໂປເປຣິນต่อระบบไหลเวียนโลหิตในหนูขาวที่ให้อาหารและต่อหัวใจห้องบนทั้งสองของหนูขาวที่แยกศึกษาออกตัว พบว่าการให้ໂປເປຣິນในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว เข้าทางหลอดเลือดดำ ทำให้ความดันโลหิตลดลง, อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงและหนูหยุดหายใจในช่วงระยะเวลาสั้น ๆ ทั้งนี้เห็นได้หลังจากให้อาหาร ติดตามด้วยการเพิ่มความดันโลหิตและค่อย ๆ ลดลงตามลำดับ การลดลงของความดันโลหิตและอัตราการเต้นของหัวใจตลอดจนการหยุดหายใจ ถูกยับยั้งโดยการตัดเส้นประสาทเวกัสทั้งสองข้าง ส่วนการเพิ่มความดันโลหิตที่เกิดขึ้นต่อเนื่องจากผลอันแรกพบว่า ถูกยับยั้งได้ประมาณ 57 % โดยการให้ hexamethonium 5 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว การให้ propranolol 0.70 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว ร่วมกับ phentolamine 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัว มีผลลดความดันโลหิตที่เกิดจากการให้ໂປເປຣິນได้ประมาณ 65 % ในหนูที่ทำลายระบบประสาทส่วนกลาง ໂປເປຣິນในขนาด 1 มิลลิกรัมต่อกิโลกรัมของน้ำหนักตัวที่ให้อาหารหลอดเลือดดำยังคงมีผลเพิ่มความดันโลหิตอย่างชัดเจน การเพิ่มความดันโลหิตของໂປເປຣິນในหนูที่ถูกทำลายระบบประสาทส่วนกลางสามารถถูกยับยั้งได้อย่างมากโดยการให้ propranolol, phentolamine และการให้ reserpine กับสัตว์ทดลองก่อนสำหรับผลของໂປເປຣິນต่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกออกมา พบว่าໂປເປຣິນในขนาด 3, 6, 12, 24 และ 48 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีผลเพิ่มทั้งอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย ผลนี้จะเพิ่มมากขึ้นตามขนาดของໂປເປຣິນที่ให้ ໂປເປຣິນเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจถึงขั้นสูงสุดภายใน 3-4 นาทีหลังจากให้อาหาร ໂປເປຣິນในขนาดสูง (24 และ 48 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) จะกดอัตราการเต้นและแรงบีบตัวหลังจากการกระตุ้น การให้ reserpine กับสัตว์ทดลองก่อนสามารถลดผลการเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของໂປເປຣິນได้ 58 % และ 90 % ตามลำดับ propranolol (0.15 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร) สามารถลด

ฤทธิ์ของไปเปอรินต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาลงได้ในขนาดที่ใกล้เคียงกัน คือประมาณ 50 % แต่ไม่สามารถลดหรือยับยั้งฤทธิ์ของไปเปอรินที่มีต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย methysergide (0.47 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม), cyproheptadine (0.02 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม) และ phentolamine (0.32 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม) ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของไปเปอรินที่มีต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวได้เลย desipramine (0.27 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม) และ cocaine (9.1 ไมโครกรัมต่อมิลลิกรัม) สามารถลดฤทธิ์ของไปเปอรินที่มีผลต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของไปเปอรินได้ 60 % และ 90 % ตามลำดับ

ผลจากการศึกษาครั้งนี้ อาจสรุปได้ว่า 1) การลดลงของความดันโลหิต, อัตราการเต้นของหัวใจและการหยุดหายใจที่เกิดขึ้นทันทีทันใดหลังจากการให้ piperine ทางหลอดเลือดดำ เกิดเนื่องจากการกระตุ้นผ่านเส้นประสาทเวกส์ ส่วนการเพิ่มขึ้นของความดันโลหิต อาจเป็นผลมาจากการที่ piperine ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทซิมพาเรติกให้มีการหลั่งสาร catecholamine ซึ่งมีผลต่อหัวใจและหลอดเลือด 2) ไปเปอรินมีผลเพิ่มอัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจ โดยกลไกส่วนใหญ่ในการกระตุ้นหัวใจห้องบนขวาและซ้ายเป็นผลจากการกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร catecholamine จากปลายประสาทซิมพาเรติก

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title The effects of Piperine on Blood pressure and
Isolated right and left Rat Atria
Name Miss Unchalee Ukarachata
Thesis Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D.
Associate Professor Ratreer Sudsuang, Ph.D.
Interdepartment Physiology
Academic Year 1985



ABSTRACT

The effects of piperine on cardiovascular system have been studied in anesthetized rats and on isolated right and left rat atria. Intravenous administration of 1 mg/kg piperine in anesthetized rats produced an initial brief fall in blood pressure, bradycardia and apnea, followed by a rise in tension and by a subsequent delayed fall in blood pressure. The Bezold-Jarisch reflex (hypotension, bradycardia and apnea) was completely abolished by bilateral vagotomy. The rise in blood pressure, which followed the triad response, was partially reduced by 5 mg/kg hexamethonium (about 57 %). The combination of 0.07 mg/kg propranolol and 1 mg/kg phentolamine could lessen the pressor effect by 65 %. Furthermore, intravenous injection of 1 mg/kg piperine could also produce a sharp rise in blood pressure in pithed rat. Phentolamine, propranolol as well as reserpine pretreatment greatly reduced this pressor effect of piperine. In isolated right and left atria, piperine at five doses, 3,6,12,24 and 48 ug/ml, was found to produce a dose-dependent positive chronotropy and inotropy respectively. The time to maximum effect on both right atrial rate and left atrial isometric tension were about 3-5 min after the addition of drug. With high doses (24 and 48 ug/ml) these initial stimulations were followed

by depression of both the rate and contractile force. Reserpine pretreatment greatly reduced the positive chronotropy and inotropy about 58 % and 90 % respectively. In addition, the positive chronotropic effect of piperine was attenuated by 0.15 ug/ml propranolol (about 50 %). Alpha-adrenoceptor blocking agent (phentolamine 0.32 ug/ml) and 5-HT antagonist (methysergide 0.47 ug/ml and cyproheptadine 0.02 ug/ml) did not affect both positive chronotropy and inotropy. Neuronal uptake inhibitor of noradrenaline, desipramine 0.27 ug/ml and cocaine 9.1 ug/ml, greatly reduced the positive chronotropic and inotropic effects by 60 % and 90 % respectively.

It is concluded that a) piperine induces the Bezold-Jarisch reflex mediated by the afferent fiber of vagus nerve. The rise in blood pressure after the triad response may be due to central activation of sympathetic system as well as peripheral mechanism which apparently involves the release of catecholamine; and b) piperine indirectly mediates the positive chronotropic and inotropic effects on isolated atria mainly by stimulates the release of catecholamine from adrenergic nerve in the atria.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACKNOWLEDGEMENTS



I would like to express my deepest gratitude to my advisors, Dr. Prasan Dhumma-Upakorn and Dr. Ratre Sudsuang, for their kind advice, guidance, keen interest, and constant encouragement throughout this study.

Thank also to Mr. Sanay Sanguanrungrasirikul, an instructor, and the staff of the Department of Physiology, Faculty of Medicine, for generous assistance, very helpful suggestions and the facilities used in experimental works.

I would like to express my sincere appreciation to Miss Somporn Rojanasathapornkit for her help, sincerity and freindship.

Finally, I am extremely grateful to my parent for their love and continuous help.

This study was supported in part by Ratchadapiseksompoj Research fund, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	vi
ACKNOWLEDGEMENT.....	viii
CONTENTS.....	ix
LIST OF TABLES.....	x
LIST OF FIGURES.....	xii
ABBREVIATIONS	xvi
CHAPTER	
I. INTRODUCTION.....	1
II. MATERIALS AND METHODS.....	8
1. In Vivo Preparation.....	8
1.1 Blood pressure.....	8
1.2 Groups of animals for experiment.	8
2. In Vitro Preparation.....	11
2.1 Groups of animals for experiment.	11
2.2 Isolated atrial preparations.....	12
2.3 The organ bath chambers	13
3. Drugs	13
4. Drug Administration	14
5. Statistical Analysis.....	14
III. RESULTS.....	15
IV. DISCUSSION AND CONCLUSTION	67
REFERENCES	76
VITA	84

LIST OF TABLES

Table		Page
1.	Effect of 1 mg/kg of intravenous piperine on blood pressure, heart rate and respiration.....	22
2.	Effect of intravenous piperine on blood pressure and heart rate in the vagotomized rat	24
3.	Comparison of the pressor effect of intracarotid piperine on before and after hexamethonium blockade in anesthetized rats.....	30
4.	Comparison of the effects of piperine on systolic blood pressure before and after hexamethonium, propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine blockade in anesthetized rats	35
5.	Comparison of the effects of piperine on diastolic blood pressure before and after hexamethonium, propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine blockade in anesthetized rats	36
6.	Comparison of the effects of piperine on mean blood pressure before and after hexamethonium, propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine blockade in anesthetized rats.....	37
7.	Comparison of the effects of piperine on systolic blood pressure before and after propranolol 0.70 mg/kg, phentolamine 1 mg/kg, propranolol 0.70 mg/kg plus phentolamine 1 mg/kg, reserpine pretreatment in pithed rats.....	44

Table	Page
8. Comparison of the effects of piperine on diastolic blood pressure before and after propranolol 0.70 mg/kg, phentolamine 1 mg/kg, propranolol 0.70 mg/kg plus phentolamine 1 mg/kg, reserpine pretreatment in pithed rats.....	45
9. Comparison of the effects of piperine on mean blood pressure before and after propranolol 0.70 mg/kg, phentolamine 1 mg/kg, propranolol 0.70 mg/kg plus phentolamine 1 mg/kg, reserpine pretreatment in pithed rats.....	46



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Chemical structure of piperine.....	2
2. Effect of 1 mg/kg of intravenous piperine on blood pressure and respiration.....	21
3. Effect of intravenous piperine on blood pressure and respiration in vagotomized rat.....	23
4. Atropine inhibits the depressor- and bradycardia - producing effects of intravenous piperine, without affecting apnea.....	25
5. Hexamethonium inhibits the depressor - and bradycardia - producing effects of intravenous piperine, without affecting apnea.....	26
6. Effect of intracarotidal piperine on blood pressure and respiration.....	27
7. Cacaine application (0.5 ml of 2 %) of the carotid sinus in the 30 th minute of the experiment does not modify the effect of intracarotidal piperine.....	28
8. Record showing the pressor effect of intracarotidal piperine before and after hexamethonium 5 mg/kg blockade 5 min in anesthetized rats.....	29
9: Records showing the pressor effect of intravenous piperine before and after hexamethonium 5 mg/kg blockade in vagotomized rats.....	31

Figure	Page
10. Records showing the pressor effect of intravenous piperine before and after propranolol 0.70 mg/kg blockade in vagotomized rats.....	32
11. Records showing the pressor effect of intravenous piperine before and after phentolamine 1 mg/kg blockade in vagotomized rats.....	33
12. Records showing the pressor effect of intravenous piperine before and after propranolol 0.70 mg/kg plus phentolamine 1 mg/kg blockade in vagotomized rats.....	34
13. Comparison of the effects of piperine on systolic blood pressure, diastolic blood pressure, mean blood pressure before and after propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine, reserpine pretreatment in anesthetized rats.....	38
14. Effect of 1 mg/kg of intravenous piperine on blood pressure in pithed rats.....	39
15. Records showing the pressor effect of intravenous piperine before and after propranolol 0.70 mg/kg blockade for 5 min in pithed rats.....	40
16. Records showing the pressor effect of intravenous piperine before and after phentolamine 1 mg/kg blockade for 5 min in pithed rats.....	41
17. Records showing the pressor effect of intravenous piperine before and after propranolol 0.70 mg/kg plus phentolamine 1 mg/kg blockade for 5 min in pithed rats	42

Figure	Page
18. Records showing the pressor effect of intravenous piperine in pithed rats and reserpine-pretreated pithed rats.....	43
19. Comparison of the effects of piperine on systolic blood pressure before and after propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine, reserpine pretreatment in pithed rats.....	47
20. Comparison of the effects of piperine on diastolic blood pressure before and after propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine, reserpine pretreatment in pithed rats.....	48
21. Comparison of the effects of piperine on mean blood pressure before and after propranolol, phentolamine, propranolol plus phentolamine, reserpine pretreatment in pithed rats.....	49
22. Chronotropic effect of piperine (3,6,12,24 and 48 ug/ml) at various time intervals for 30 minutes.....	50
23. Inotropic effect of piperine (3,6,12,24 and 48 ug/ml) at various time intervals for 30 minutes.....	51
24,25. Effect of propranolol (0.15 ug/ml) on dose-effect of piperine.....	52
26. Effect of propranolol (0.03 and 0.07 ug/ml) on dose-effect curve of piperine.....	54
27,28. Effect of reserpine pretreatment on dose-effect curve of piperine.....	55

Figure	Page
29,30. Effect of methysergide (0.47 ug/ml) on dose-effect curve of piperine.....	57
31,32. Effect of cyproheptadine (0.02 ug/ml) on dose-effect curve of piperine.....	59
33,34. Effect of phentolamine (0.32 ug/ml) on dose-effect curve of piperine.....	61
35,36. Effect of desipramine (0.27 ug/ml) on dose-effect curve of piperine.....	63
37,38. Effect of cocaine (9.1 ug/ml) on dose-effect curve of piperine.....	65



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ABBREVIATIONS

°C	=	degree Celsius
Fig	=	Figure
gm	=	gram
i.g.	=	intra gastric
i.m.	=	intramuscular
i.p.	=	intraperitoneal
i.v.	=	intravenous
kg	=	kilogram
ug	=	microgram
uM	=	micromolar
mg	=	milligram
ml	=	millilitre
mM	=	millimolar
M	=	molar
mSEC	=	millisecond
min	=	minute
sec	=	second
S.C.	=	subcutaneous
5-HT	=	5-hydroxytryptamine
%	=	percent