

**ผลของชีลาซานิลต่อการทำงานของหัวใจและต่อโครงสร้าง  
ของผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน**



**น.ส. อัมพร จาริยะพงศ์สกุล**

**วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต**

**สาขาวิชาสรีรวิทยา**

**บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

**พ.ศ. 2537**

**ISBN 974-584-384-9**

**ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย**

EFFECTS OF CILAZAPRIL ON CARDIAC FUNCTION AND  
ON CORONARY ARTERY STRUCTURE IN DIABETIC RATS

Miss Amporn Jariyapongskul

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

Interdepartment of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1994

ISBN 974-584-384-9

Thesis Title : Effects of Cilazapril on Cardiac Function  
and on Coronary Artery Structure in  
Diabetic Rats

By Miss Amporn Jariyapongskul

Department Interdepartment of Physiology

Thesis Advisor Suthiluk Patumraj, Ph.D.

Co-advisor Wasan Udayachalerm, B.Sc., M.D., M.Sc.

Associated Professor Pongsepeera

Suwangool, M.D.

---

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

*Thavorn Vajrabhaya*  
..... Dean of Graduate School  
(Professor Thavorn Vajrabhaya, Ph.D.)

*Bungorn Chomdej*  
..... Chairman  
(Associate Professor Bungorn Chomdej, M.D., Ph.D.)

*Suthiluk Patumraj*  
..... Thesis Advisor  
(Suthiluk Patumraj, Ph.D.)

*W. Udayachalerm*  
..... Thesis Co-Advisor  
(Wasan Udayachalerm B.Sc., M.D., M.Sc.)

*P. Suwangool*  
..... Thesis Co-Advisor  
(Associate Professor Pongsepeera Suwangool, M.D.)

*Choogiart Sucanthapree*  
..... Member  
(Associate Professor Choogiart Sucanthapree, D.D.S,  
M.Sc., Ph.D.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

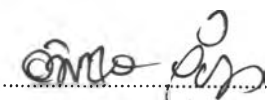
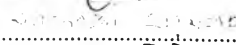
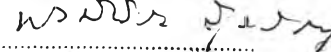
อัมพร จาริยะพงศ์สกุล : ผลของซิลลาซาพริลต่อการทำงานของหัวใจและต่อ โครงสร้างของผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน (EFFECTS OF CILAZAPRIL ON CARDIAC FUNCTION AND ON CORONARY ARTERY STRUCTURE IN DIABETIC RATS) อาจารย์ที่ปรึกษา : อ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช, อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม : อ.นพ.วสันต์ อุทัยเฉลิม, รศ.นพ.พงษ์พีระ สุวรรณกุล, 87 หน้า. ISBN 974-584-384-9

โรคหัวใจและหลอดเลือดครวมถึงความผิดปกติในการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ พบมีอัตราเสี่ยงต่อการเกิดสูงในภาวะเบาหวาน ปัจจุบันพบว่าการเปลี่ยนแปลงในระบบ เรนิน-แองจิโอเทนซินในภาวะเบาหวานอาจจะเป็นสาเหตุที่สำคัญต่อการเกิดภาวะแทรกซ้อนของระบบหัวใจและหลอดเลือด ดังนั้นวัตถุประสงค์ของการศึกษาคั้งนี้ เพื่อที่จะศึกษาผลของซิลลาซาพริลซึ่งเป็นยาขัดขวางฤทธิ์เอนไซม์แองจิโอเทนซินคอนเวอร์ตตั้งตัวหนึ่งต่อการทำงานของหัวใจ และต่อโครงสร้างของผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีในหนูที่ทำให้เป็นเบาหวาน โดยวัดค่าการหดตัวของกล้ามเนื้อหัวใจเวนทริเคิลซ้าย อัตราการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงเอออร์ตา อัตราการไหลของเลือดในหลอดเลือดแดงโคโรนารี อัตราการเต้นของหัวใจ วัดขนาดความหนาของผนังกล้ามเนื้อหัวใจ เวนทริเคิลซ้ายและขวา และผนังกันเวนทริเคิล รวมทั้งสังเกตความหนาของผนังหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่อยู่ในเวนทริเคิลซ้ายด้วย

ผลการทดลอง พบว่าในหนูที่เป็นเบาหวาน 8 สัปดาห์ จะมีค่า LVIC, AFR, CFR, HR ซึ่งค่าเหล่านี้แตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) ส่วนในกลุ่มเบาหวานที่ได้รับซิลลาซาพริล พบว่าค่าต่าง ๆ ดังกล่าวดีขึ้นกว่ากลุ่มเบาหวานที่ไม่ได้รับซิลลาซาพริลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) กลุ่มควบคุม : LVIC เท่ากับ  $3.14 \pm 0.37$  กรัม, AFR เท่ากับ  $72.80 \pm 2.70$  มิลลิลิตรต่อนาที, CFR เท่ากับ  $5.00 \pm 0.50$  มิลลิลิตรต่อนาที, HR เท่ากับ  $185.70 \pm 10.60$  ครั้งต่อนาที, กลุ่มเบาหวาน : LVIC เท่ากับ  $2.50 \pm 0.61$  กรัม, AFR เท่ากับ  $52.00 \pm 7.50$  มิลลิลิตรต่อนาที, CFR เท่ากับ  $3.40 \pm 0.42$  มิลลิลิตรต่อนาที, HR เท่ากับ  $147.20 \pm 9.20$  ครั้งต่อนาที, กลุ่มเบาหวานที่ได้รับซิลลาซาพริล : LVIC เท่ากับ  $3.20 \pm 0.27$  กรัม, AFR เท่ากับ  $70.00 \pm 3.54$  มิลลิลิตรต่อนาที, CFR เท่ากับ  $3.10 \pm 0.42$  มิลลิลิตรต่อนาที, HR เท่ากับ  $184.00 \pm 12.33$  ครั้งต่อนาที) นอกจากนี้ยังพบว่ากลุ่มหนูที่เป็นเบาหวานและได้รับซิลลาซาพริลมีความหนาตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ เวนทริเคิลซ้ายและขวา ความหนาตัวของหลอดเลือดแดงโคโรนารี น้อยกว่ากลุ่มที่เป็นเบาหวานที่ไม่ได้รับซิลลาซาพริลอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $p < 0.05$ ) เช่นกัน

จากผลการทดลองนี้สรุปได้ว่าซิลลาซาพริลสามารถช่วยป้องกันภาวะแทรกซ้อนต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดในหนูที่เป็นเบาหวานได้

ภาควิชา ..... สรีรวิทยา  
สาขาวิชา ..... สรีรวิทยา  
ปีการศึกษา ..... ๒๕๓๖

ลายมือชื่อนิสิต .....   
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....   
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... 

##C445511 : MAJOR PHYSIOLOGY

Key words : CILAZAPRIL/CARDIAC FUNCTION/CORONARY ARTERY  
DIABETIC RATS

AMPORN JARIYAPONGSKUL: EFFECTS OF CILAZAPRIL ON  
CARDIAC FUNCTION AND ON CORONARY ARTERY  
STRUCTURE IN DIABETIC RATS. THESIS ADVISOR :  
SUTHILUK PATUMRAJ, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR :  
WASAN UDAYACHALERM, B.Sc., M.D., M.Sc.,  
ASSO. PROF. PONGSEPEERA SUWANGOOL, M.D. 87pp.  
ISBN 974-584-384-9

Diabetes mellitus is associated with an increased risk of cardiovascular disorder and with the development of myocardial dysfunction. Recently, it has been shown that alteration in the renin-angiotensin system may contribute to the development of cardiovascular disorder in diabetes. Therefore, the purpose of this study was to examine the effect of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACE-Inhibitor) on cardiac function and coronary artery structure in streptozotocin (STZ) treated rats. The values of left ventricular isotonic contraction (LVIC), aortic flow rate (AFR), coronary flow rate (CFR), heart rate (HR), and the thickness of left ventricular wall, right ventricular wall, interventricular septum were determined for STZ-rats, cilazapril-treated STZ-rats and controls. Besides the thickness of intramural coronary artery wall has also observed.

The results indicated that at 8 weeks after the STZ injection, LVIC, AFR, CFR and HR assessed for STZ-rats were significantly different than the controls ( $p < 0.05$ ), and cilazapril seems to retard these changes significantly ( $p < 0.05$ ) (control : LVIC =  $3.14 \pm 0.37$  gm, AFR =  $72.80 \pm 2.70$  ml/min, CFR =  $5.00 \pm 0.50$  ml/min, HR =  $185.70 \pm 10.60$  beat/min, STZ-rats : LVIC =  $2.50 \pm 0.61$  gm, AFR =  $52.00 \pm 7.50$  ml/min, CFR =  $3.40 \pm 0.42$  ml/min, HR =  $147.20 \pm 9.20$  beat/min, cilazapril-treated STZ-rats : LVIC =  $3.20 \pm 0.27$  gm, AFR =  $70.00 \pm 3.54$  ml/min, CFR =  $3.10 \pm 0.42$  ml/min, HR =  $184.00 \pm 12.33$  beat/min). Besides, the STZ-rats treated with cilazapril also showed less diabetic abnormalities of ventricular and arterial wall hypertrophy.

It is concluded that cilazapril could attenuate the cardiovascular changes resulting from diabetic complications.

ภาควิชา สรีรวิทยา  
สาขาวิชา สรีรวิทยา  
ปีการศึกษา 2536

ลายมือชื่อนิสิต .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา .....  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม P. Suwangool



## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere appreciation to my advisor, Dr. Suthiluk Patumraj and Dr. Wasan Udayachalerm and Dr. Pongsepeera Suwangool, for their kind advice, guidance, encouragement and help throughout the study.

I wish to thank Miss Rosarin Chantharochvong for her assistance in processing of the pathological specimens.

I wish to thank Mrs. Orapin Chotiksophon and Mr. Maethee Visutthivarn for their experience printing.

Finally, I would like to express my infinite thanks and gratitude to my parents for their love, kindness and understanding.

## CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT .....	IV
ENGLISH ABSTRACT .....	V
ACKNOWLEDGEMENTS .....	VI
CONTENTS .....	VII
LIST OF TABLES .....	VIII
LIST OF FIGURES .....	X
ABBREVIATIONS .....	XIV
CHAPTER	
I. INTRODUCTION AND LITERATURE REVIEW .....	1
II. RATIONALE .....	17
III. MATERIALS AND METHODS.....	24
IV. RESULTS .....	34
V. DISCUSSION .....	74
VI. CONCLUSION .....	79
BIBLIOGRAPHY .....	80
BIOGRAPHY .....	<b>88</b>

## LIST OF TABLES

Table		Page
4.1	Plasma glucose (mg/dl) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	38
4.2	Body weight (Bw, gm) and Heart weight (Hw, gm) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	39
4.3	Ratio of heart weight per 100 gram body weight (%) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	40
4.4	Common carotid arterial pressure (mmHg) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	41
4.5	Heart rate (beat/min) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	42
4.6	Aortic flow rate (ml/min) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	43
4.7	Coronary flow rate (ml/min) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	44
4.8	Left ventricular isotonic contraction (LVIC, gm) and LVIC (gm/100 gm of heart weight) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	45



## LIST OF TABLES

Table		Page
4.9	Thickness of left and right ventricular wall, and interventricular septum wall ( $\mu\text{m}$ ) of 8-16 weeks of controls, STZ-rats, and cilazapril-treated STZ-rats.....	46

## LIST OF FIGURES

Figure		Page
2.1	Diagram of Renin-angiotensin system .....	21
2.2	The Renin-angiotensin-aldosterone system and the mechanism of action .....	22
2.3	Structural formula of cilazaprilat, the active metabolite of cilazapril .....	23
3.1	Cannulation procedure for perfusing the rat heart prior to isolation .....	29
3.2	Experimental set-up for constant pressure perfusion of the isolated rat heart .....	30
3.3	The force of contraction of each heart was measured with the preload of 5 gram .....	31
3.4	The heart was divided equally into four pieces.....	32
3.5	The example of five positions were randomly selected for measuring of wall thickness of left ventricle (LV), right ventricle (RV), and interventricular septum .....	33
4.1	Means and SD of common carotid arterial pressure (CAP, mmHg) of 5 controls, 5 STZ- rats, 5 cilazapril-treated STZ-rats .....	47
4.2	Means and SD of heart rate (HR, beat/min) of 5 controls, 5 STZ-rats, 5 cilazapril- treated STZ-rats .....	48

## LIST OF FIGURES

Figure		Page
4.3	Means and SD of aortic flow rate (AFR, ml/min) of 5 controls, 5 STZ-rats, 5 cilazapril-treated STZ-rats .....	49
4.4	Means and SD of coronary flow rate (CFR, ml/min) of 5 controls, 5 STZ-rats, 5 cilazapril-treated STZ-rats .....	50
4.5	Means and SD of left ventricular isotonic contraction (LVIC, gm/100 gm heart weight) of 5 controls, 5 STZ-rats, 5 cilazapril-treated STZ-rats .....	51
4.6	Means and SD of ratio of heart weight per 100 gm body weight (%) of 5 controls, 5 STZ-rats, 5 cilazapril-treated STZ-rats .....	52
4.7	Means and SD of thickness of left ventricular wall (LV, $\mu\text{m}$ ) of 3 controls, 3 STZ-rats, 3 cilazapril-treated STZ-rats .....	53
4.8	Means and SD of thickness of right ventricular wall (RV, $\mu\text{m}$ ) of 3 controls, 3 STZ-rats, 3 cilazapril-treated STZ-rats .....	54
4.9	Means and SD of thickness of interventricular septum (IVS, $\mu\text{m}$ ) of 3 controls, 3 STZ-rats, 3 cilazapril-treated STZ-rats .....	55
4.10	The cross-section of 8 - week control heart.	56

## LIST OF FIGURES

Figure		Page
4.11	Light photo micrograph from 8 - week STZ-rat heart .....	57
4.12	Light photo micrograph from 8 - week cilazapril-treated STZ-rat heart .....	58
4.13	The cross-section of 12 - week control heart.....	59
4.14	Light photo micrograph from 12 - week STZ-rat heart .....	60
4.15	Light photo micrograph from 12 - week cilazapril-treated STZ-rat heart .....	61
4.16	The cross-section of 16 - week control heart.....	62
4.17	Light photo micrograph from 16 - week STZ-rat heart .....	63
4.18	Light photo micrograph from 16 - week cilazapril-treated STZ-rat heart .....	64
4.19	Light photo micrograph of intramural coronary artery from left ventricular myocardium of 8 - week control heart ...	65
4.20	Light photo micrograph of intramural coronary artery from 8 - week STZ-rat...	66
4.21	Light photo micrograph showing the thickness of intramural coronary artery wall from 8 - week cilazapril-treated STZ-rat .....	67

## LIST OF FIGURES

Figure		Page
4.22	Light photo micrograph of intramural coronary from left ventricular myocardium of 12 - week control heart .....	68
4.23	Light photo micrograph of intramural coronary artery from 12 - week STZ-rat.....	69
4.24	Light photo micrograph showing the thickness of intramural coronary artery wall from 12 - week cilazapril-treated STZ-rat .....	70
4.25	Light photo micrograph of intramural coronary artery from left ventricular myocardium of 16 - week control heart .....	71
4.26	Light photo micrograph of intramural coronary artery from 16 - week STZ-rat.....	72
4.27	Light photo micrograph showing the thickness of intramural coronary artery wall from 16 - week cilazapril-treated STZ-rat .....	73

## ABBREVIATIONS

ACE	=	Angiotensin-converting enzyme
ACE-inhibitor	=	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
Ang I	=	Angiotensin I
Ang II	=	Angiotensin II
STZ-rats	=	Streptozotocin-treated rats
CAP	=	Common carotid arterial pressure
HR	=	Heart rate
AFR	=	Aortic flow rate
CFR	=	Coronary flow rate
LVIC	=	Left ventricular isotonic contraction
R	=	Ratio of heart weight per 100 gram body weights
LV	=	Left ventricle
RV	=	Right ventricle
IVS	=	Interventricular septum
I.P.	=	Intraperitoneal
NSS	=	Normal saline solution
mg/dl	=	Milligram per decilitre
mg/kg	=	Milligram per kilogram
ml/min	=	Millilitre per minute
mmHg	=	Millimetre of mercury