

การศึกษาดของ 3 แอลฟา-โคไฮโครคาตามีนที่แยกจากใบกระท่อมใหญ่
ก่อความกันโลหิตในหนูขาว



นางสาวดวงพรพรณ อรุณแสง

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาคามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาสารีรวิทยา
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย


พ.ศ. 2527

ISBN 974-563-844-7

008613

I16575222

STUDIES ON THE EFFECT OF 3 α -DIHYDROCADAMBININE
ISOLATED FROM ANTHOCEPHALUS CHINENSIS LEAVES
ON BLOOD PRESSURE IN ALBINO RATS



Miss Pongpan Aroonsang

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

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

Inter-Department of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1984

Thesis Title Studies on the Effect of 3 α -Dihydrocadam-
 bine Isolated from Anthocephalus Chinensis
 Leaves on Blood Pressure in Albino Rats
By Miss Pongpan Aroonsang
Department Inter-Department of Physiology
Thesis Advisor Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.
 Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn,
 Ph.D.

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

.....Dean of Graduate School
(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Ayus Pichaicharnarong
.....Chairman
(Professor Ayus Pichaicharnarong, Ph.D.)



Ratree Sudsuang
.....Member
(Associate Professor Ratree Sudsuang, Ph.D.)

Bungorn Chomdej
.....Member
(Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.)

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

หัวข้อวิทยานิพนธ์	การศึกษานผลของ 3 แอสฟา-โคไฮโดรคาคามีนที่แยกจากใบกระท่อมใหญ่ ต่อความดันโลหิตในหนูขาว
ชื่อนิสิต	นางสาวดวงพรพรณ อรุณแสง
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. บังอร ชมเกษ รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ขรรณอุปกกรม
ภาควิชา	สหสาขาวิชาสัตววิทยา
ปีการศึกษา	2527

บทคัดย่อ



การศึกษานฤทธิ์เบื้องต้นทางเภสัชวิทยาของ 3 แอสฟา-โคไฮโดรคาคามีน อินโคล กลัยโคไซคิกอัลคาลอยด์ (ALKALOID) ที่แยกจากใบกระท่อมใหญ่ในหนูขาวที่ให้อาสาบ และต่อ หัวใจห้องบนทั้งสองของหนูขาวที่แยกศึกษานอกตัว พบว่าการให้ ALKALOID ขนาด 0.4, 0.8, 1.6 และ 3.2 มก/กก ของน้ำหนักตัว เข้าทางหลอดโลหิตดำช้า ๆ ทำให้ความดันโลหิต ทั้งซิสโตลิก และไดแอสโตลิกลดลงอย่างเป็นปฏิกิริยาโดยตรงกับความเข้มข้นที่สูงขึ้น ผลคืออัตราการเต้นของหัวใจพบว่ามี 2 ลักษณะคือ ในช่วงแรกลดลงแล้วตามด้วยการเพิ่มขึ้น การให้ propranolol 1 และ 2 มก/กก ของน้ำหนักตัว หรือ mepyramine 10 มก/กก ของ น้ำหนักตัว ร่วมกับ cimetidine 20 มก/กก ของน้ำหนักตัว ก่อนให้ ALKALOID พบว่า ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การลดความดันโลหิตของ ALKALOID การให้ atropine 0.3 มก/กก ของน้ำหนักตัวเท่านั้น ที่ยับยั้งฤทธิ์การลดความดันโลหิตของ ALKALOID ทุกขนาดได้ เป็นบางส่วนอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ส่วนการให้ hexamethonium 3.5 มก/กก ของ น้ำหนักตัว สามารถลดฤทธิ์ของ ALKALOID ได้บ้างเล็กน้อย นอกจากนี้ ALKALOID ไม่สามารถลดฤทธิ์การเพิ่มความดันโลหิตของ tyramine อีกด้วย สำหรับผลของ ALKALOID ต่อหัวใจห้องบนทั้งสองที่แยกศึกษานอกตัว พบว่า ALKALOID ลดอัตราการเต้น ของหัวใจห้องบนขวา อย่างเป็นปฏิกิริยาโดยตรงกับความเข้มข้นที่เพิ่มขึ้น แต่แสดงผลแรงบีบตัว ของหัวใจห้องบนซ้ายน้อยมาก

จากการศึกษานี้พอสรุปได้ว่า ALKALOID ออกฤทธิ์ลดความดันโลหิตได้ โดยอาศัยกลไกมากกว่า 1 อย่าง กล่าวคือออกฤทธิ์ผ่านตัวรับโซลิเนอร์จิก หรือออกฤทธิ์อย่างใดอย่างหนึ่งที่ระบบประสาทส่วนกลาง และอาจออกฤทธิ์โดยตรงต่อความต้านทานของหลอดเลือด อย่างไรก็ตามกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนของ ALKALOID นั้น ยังต้องการการศึกษาโดยละเอียดต่อไปอีก



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title Studies on the Effect of 3α -Dihydrocadambine Isolated from Anthocephalus Chinensis Leaves on Blood Pressure in Albino Rats

Name Miss Pongpan Aroonsang

Thesis Advisor Associate Professor Bungorn Chomdej, Ph.D.
Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn,
Ph.D.

Department Inter-Department of Physiology

Academic Year 1984

ABSTRACT

A primary investigation of the pharmacological action of 3α -dihydrocadambine, indole glycosidic alkaloid (ALKALOID) from the leaves of Anthocephalus chinensis A. Rich. have been studied in anaesthetized rats, whilst isolated right and left rat atrial strips were also studied. An intravenous infusion of ALKALOID 0.4, 0.8, 1.6 and 3.2 mg/kg B.W. caused dose-dependent sustained hypotensive effect in both systolic and diastolic blood pressures with accompanied by bi-phasic initial reduction followed by a small increase in heart rate. Prior administration of propranolol 1 and 2 mg/kg B.W. or mepyramine 10 mg/kg B.W. plus cimetidine 20 mg/kg B.W. did not indicate an inhibition on hypotensive effect of ALKALOID. Only atropine 0.3 mg/kg B.W. showed a partial reduction in hypotensive effect of ALKALOID at all doses significantly, while hexamethonium 3.5 mg/kg B.W. reduced slightly. Furthermore,

the hypertensive effect of tyramine was not abolished by ALKALOID. The ALKALOID produced dose-dependent reduction in isolated rat atrial rate but slightly exhibited depression effect on left atrial isometric tension.

In conclusion, there are more than one mechanisms of ALKALOID which induced a sustained reduction in blood pressure: mediate via cholinergic receptors or act somehow on central nervous system, whilst a direct action on vascular resistance may be suggested. However, more studies are required to illuminate the detail mechanism of this alkaloid on cardiovascular and other systems.



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



ACKNOWLEDGEMENTS

The author is deeply indebted and grateful to her advisor, Associate Professor Dr. Bungorn Chomdej, Department of Physiology, Chulalongkorn University, Faculty of Medicine and her co-advisor Associate Professor Dr. Prasan Dhumma-Upakorn, Department of Pharmacology, Chulalongkorn University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, for their helpful guidances, suggestions, criticisms and encouragements throughout the course of this study.

The author also wishes to express her sincere gratitude to Associate Professor Dr. Nijsiri Ruangrungsi, Department of Pharmacognosy, Chulalongkorn University, Faculty of Pharmaceutical Sciences, for his kindness in supplying the samples and for his useful suggestions.

The author also would like to extend her sincere thanks to all the staff members of the Department of Physiology, Chulalongkorn University, Faculty of Medicine, for providing some advice and facilities used in experimental works.

Finally, the author's grateful thanks are due to Chulalongkorn University for granting her Phra Mahitalatibate Research Fund (of fourteen thousand Baht) to conduct this investigation.

TABLE OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	vi
ACKNOWLEDGEMENTS.....	viii
TABLE OF CONTENTS.....	ix
LIST OF TABLES.....	xi
LIST OF FIGURES.....	xiv
SYMBOLS AND ABBREVIATION.....	xviii
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II MATERIALS AND METHODS	
1. Experimental Animals.....	7
2. In Vivo Preparation.....	7
2.1 Anaesthesia.....	7
2.2 Tracheostomy and Cannulation.....	7
2.3 Jugular Vein Cannulation.....	8
2.4 Recording of Blood Pressure and Heart Rate.....	8
3. In Vitro Preparation.....	9
3.1 Spontaneously-Beating Preparation..	9
3.2 Electrically-Driven Preparation....	10
3.3 The Organ Bath.....	11
4. Drugs.....	11
5. Drug Administration.....	12
6. Analysis of Data.....	13

	Page
III RESULTS	
In Anaesthetized Rats.....	14
In Isolated Rat Atrial Strips.....	53
IV DISCUSSION AND CONCLUSION.....	59
REFERENCES.....	65
VITA.....	71



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF TABLES

Table	Page
1. The effects of ALKALOID on systolic blood pressure in anaesthetized rats....	16
2. The effects of ALKALOID on diastolic blood pressure in anaesthetized rats...	17
3. The effects of ALKALOID on mean blood pressure in anaesthetized rats.....	18
4. The effects of ALKALOID on heart rate in anaesthetized rats.....	20
5. Comparison of the effects of isoproterenol on mean blood pressure before and after propranolol blockade in anaesthetized rats.....	22
6. Comparison of the effects of ALKALOID on systolic blood pressure before and after propranolol blockade in anaesthetized rats.....	25
7. Comparison of the effects of ALKALOID on diastolic blood pressure before and after propranolol blockade in anaesthetized rats.....	26
8. Comparison of the effects of ALKALOID on mean blood pressure before and after propranolol blockade in anaesthetized rats.....	27
9. Comparison of the effects of histamine on mean blood pressure before and after mepyramine plus cimetidine blockade in anaesthetized rats...	30

Table	Page
10. Comparison of the effects of ALKALOID on systolic blood pressure before and after mepyramine plus cimetidine blockade in anaesthetized rats.....	32
11. Comparison of the effects of ALKALOID on diastolic blood pressure before and after mepyramine plus cimetidine blockade in anaesthetized rats.....	33
12. Comparison of the effects of ALKALOID on mean blood pressure before and after mepyramine plus cimetidine blockade in anaesthetized rats.	34
13. Comparison of the effects of acetylcholine on mean blood pressure before and after atropine blockade in anaesthetized rats.....	37
14. Comparison of the effects of ALKALOID on systolic blood pressure before and after atropine blockade in anaesthetized rats.....	41
15. Comparison of the effects of ALKALOID on diastolic blood pressure before and after atropine blockade in anaesthetized rats.....	42
16. Comparison of the effects of ALKALOID on mean blood pressure before and after atropine blockade in anaesthetized rats.....	43
17. Comparison of the effects of ALKALOID on systolic blood pressure before and after hexamethonium blockade in anaesthetized rats...	47

Table	Page
18. Comparison of the effects of ALKALOID on diastolic blood pressure before and after hexamethonium blockade in anaesthetized rats....	48
19. Comparison of the effects of ALKALOID on mean blood pressure before and after hexamethonium blockade in anaesthetized rats....	49
20. Comparison of the effects of tyramine on mean blood pressure before and after ALKALOID blockade in anaesthetized rats.....	52



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. The structure of 3 α -dihydrocadambine, indole glycosidic alkaloid isolated from the leaves of <u>Anthocephalus chinensis</u> A. Rich.....	5
2. Organ bath.....	12
3. Records showing the effects of ALKALOID (ALK) in various doses on blood pressure in anaesthetized rats.....	15
4. The effects of ALKALOID on blood pressures in anaesthetized rats.....	19
5. Records showing the effects of isoproterenol (I) 1 μ g/kg on blood pressure before and after propranolol (P) 1 mg/kg blockade for 5 min in anaesthetized rats.....	22
6. Records showing the effects of ALKALOID (ALK) in various doses on blood pressure after propranolol (P) 1 mg/kg blockade for 5 min in anaesthetized rats.....	23
7. Records showing the effects of ALKALOID (ALK) in various doses on blood pressure after propranolol (P) 2 mg/kg blockade for 5 min in anaesthetized rats.....	24
8. Comparison of the effects of ALKALOID on blood pressures before and after propranolol blockade in anaesthetized rats.....	28

Figure	Page
9. Records showing the effects of histamine (H) 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ on blood pressure before and after mepyramine (M) 10 mg/kg plus cimetidine (C) 20 mg/kg blockade for 5 min in anaesthetized rats..	30
10. Records showing the effects of ALKALOID (ALK) in various doses on blood pressure after mepyramine (M) 10 mg/kg plus cimetidine (C) 20 mg/kg blockade for 5 min in anaesthetized rats..	31
11. Comparison of the effects of ALKALOID on blood pressures before and after mepyramine plus cimetidine blockade in anaesthetized rats.....	35
12. Records showing the effects on blood pressure in anaesthetized rats of	
a. Acetylcholine (ACh) 1.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ before and after atropine (A) 0.2 mg/kg blockade for 5 min	
b. Acetylcholine (ACh) 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ before and after atropine (A) 0.3 mg/kg blockade for 5 min.....	36
13. Records showing the effects of ALKALOID (ALK) in various doses on blood pressure after atropine (A) 0.2 mg/kg blockade for 5 min in anaesthetized rats.....	39
14. Records showing the effects of ALKALOID (ALK) in various doses on blood pressure after atropine (A) 0.3 mg/kg blockade for 5 min in anaesthetized rats.....	40

Figure	Page
15. Comparison of the effects of ALKALOID on blood pressures before and after atropine blockade in anaesthetized rats.....	44
16. Records showing the effects of ALKALOID (ALK) on blood pressure after hexamethonium (He) 3.5 mg/kg blockade for 3 min (a and b), 5 min (c), and 10 min (d), in anaesthetized rats.....	46
17. Comparison of the effects of ALKALOID on blood pressures before and after hexamethonium blockade in anaesthetized rats.....	50
18. Records showing the effects of tyramine (T) 0.3 mg/kg on blood pressure before and after ALKALOID (ALK) 3.2 mg/kg blockade for 3 min in anaesthetized rats.....	51
19. Comparison of the effects of tyramine on mean blood pressure before and after ALKALOID blockade in anaesthetized rats.....	52
20. The concentration response curves for negative chronotropic effect of ALKALOID on isolated right atrial strips of the rats.....	54
21. The effects of ALKALOID on inotropic response of the rats isolated left atrial strips.....	55
22. The negative chronotropic effect of ALKALOID before and after atropine blockade in isolated right atrial strips of the rats.....	57

Figure

Page

23. The inhibition effect of atropine on negative chronotropic response to acetylcholine in isolated right atrial strips of the rats..... 58



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

SYMBOLS AND ABBREVIATION

A	=	atropine
ACh	=	acetylcholine
ALKALOID	=	3 α -dihydrocadambine, indole glycosidic alkaloid from <u>Anthocephalus chinensis</u> A. Rich. leaves
B.W.	=	body weight
C	=	cimetidine
°C	=	degree centigrade
cm	=	centrimetre
Fig.	=	Figure
g	=	gram
H	=	histamine
He	=	hexamethonium
Hz	=	Hertz (pulse per second)
I	=	isoproterenol
iu	=	international unit
kg	=	kilogram
M	=	mepyramine
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	millilitre
mm	=	millimetre
msec	=	millisecond

P	=	propranolol
P _D	=	diastolic blood pressure
P _S	=	systolic blood pressure
S.E.M.	=	standard error of mean
T	=	tyramine



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย