

การเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจ และความหนาของผนังหลอดเลือดแดง  
ในหนูแรทที่เหนี่ยวนำไปเป็นเบาหวานหลังการให้ซิลลาซาปริมาณต่าง ๆ



นายพัฒนา สุขวุ่น

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต

สหสาขาสรีรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

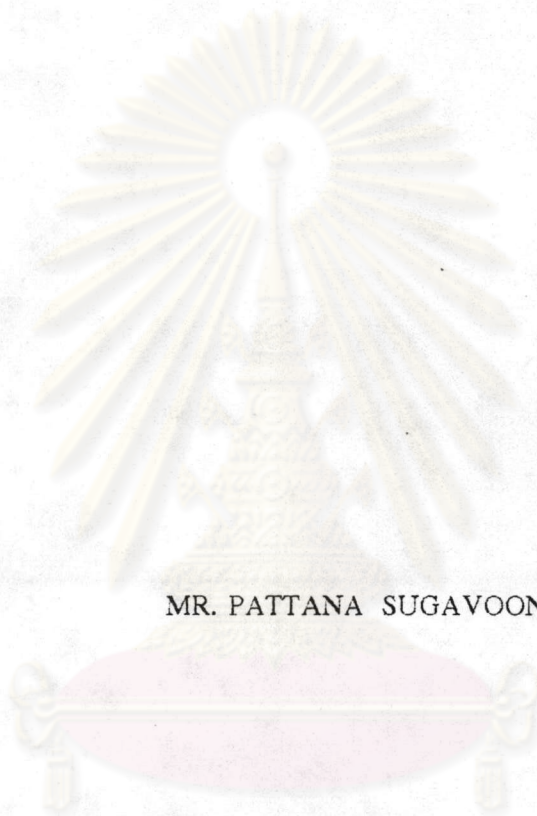
พ.ศ. 2537

ISBN 974-632-312-1

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

116458286.

CHANGES OF CARDIOVASCULAR FUNCTIONS AND  
ARTERIAL WALL THICKNESS IN INDUCED  
DIABETIC RATS AFTER VARYING DOSES OF CILAZAPRIL TREATMENTS



MR. PATTANA SUGAVOON

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial fulfillment of the Requirments

for the Degree of Master of Science

Interdepartment of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1994

ISBN 974-632-312-1

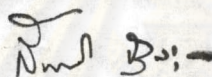


หัวข้อวิทยานิพนธ์ การเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจ และความหนาของผนังหลอดเลือดแดงในหนูแรทที่เหนียวนำไปเป็นเบาหวานหลังการให้ ซิลลาซาพริล ขนาดต่าง ๆ

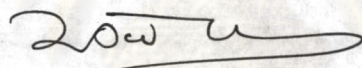
โดย นายพัฒนา สุขวุ่น  
ภาควิชา สหสาขาวิชาสุรวิทยา  
อาจารย์ที่ปรึกษา อ.ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช  
อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม อ.นพ.วสันต์ อุทัยเฉลิม



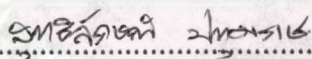
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย อนุมัติให้หัวข้อวิทยานิพนธ์ฉบับนี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรบัณฑิต



..... คณบดีบัณฑิตวิทยาลัย  
( รองศาสตราจารย์ ดร.สันติ อุงสุวรรณ )



..... ประธานกรรมการ  
( รองศาสตราจารย์แพทย์หญิงบังอร ชมเดช )



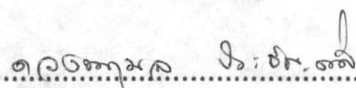
..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์  
( อาจารย์ ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช )



..... อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม  
( อาจารย์ นพ.วสันต์ อุทัยเฉลิม )



..... กรรมการ  
( ผู้ช่วยศาสตราจารย์ ดร.ชูเกียรติ สุกันธปรีย์ )



..... กรรมการ  
( รองศาสตราจารย์ ดร.ดวงนฤมล ประชัญคดี )



พิมพ์ต้นฉบับบทความวิจัยวิทยานิพนธ์ภายในกรอบสี่เหลี่ยมนี้เพียงแผ่นเดียว

พัฒนา สุขวุ่น : การเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจ และความหนาของผนังหลอดเลือดแดง  
ในหนูแรทที่เหนี่ยวนำให้เป็นเบาหวานหลังการให้ซิลลาซาพริลขนาดต่าง ๆ (CHANGES OF  
CARDIOVASCULAR FUNCTIONS AND ARTERIAL WALL THICKNESS IN INDUCED  
DIABETIC RATS AFTER VARYING DOSES OF CILAZAPRIL TREATMENTS) อ.ที่ปรึกษา  
: ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช, อ.ที่ปรึกษาร่วม : นพ.วสันต์ อุทัยเฉลิม, 69 หน้า.  
ISBN 974-632-312-1

การศึกษาค้นคว้าครั้งนี้เป็นการศึกษาผลของซิลลาซาพริลในปริมาณต่าง ๆ กันคือ 2.5, 5, 10 และ 20  
มก./กก.นน./วันต่อการเปลี่ยนแปลงการทำงานของหัวใจ และหลอดเลือดแดงที่ไปเลี้ยงหัวใจ ในหนูแรทที่  
ถูกทำให้เป็นเบาหวานด้วยสเตปโตโซโตซิน (65มก./กก.นน.) โดยแบ่งเป็นกลุ่มควบคุม (N=14),  
กลุ่มเบาหวาน (N=14) และหนูกลุ่มเบาหวานที่ได้รับยาซิลลาซาพริลในขนาดต่าง ๆ ดังกล่าวจำนวน 4 กลุ่ม  
ผลการศึกษาพบว่า หนูกลุ่มเบาหวานมีค่าความดันเลือดทั้งซิสโตลิก และไดแอสโตลิก, อัตราส่วนระหว่าง  
น้ำหนักหัวใจต่อน้ำหนักตัวหนู และแรงการหดตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายแบบไอโซโทนิค ในช่วงระยะเวลา  
8 และ 16 สัปดาห์ มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ส่วนอัตราการเต้น  
ของหัวใจของหนูกลุ่มเบาหวานที่ 8 และ 16 สัปดาห์มีค่าลดลง แต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทาง  
สถิติ ( $P < 0.05$ ) เมื่อเปรียบเทียบกับหนูกลุ่มควบคุม

ผลการศึกษาของการให้ซิลลาซาพริลครั้งนี้พบว่า สามารถลดหรือป้องกันความผิดปกติของการ  
ทำงานของหัวใจ และหลอดเลือดในหนูเบาหวานดังกล่าวมาแล้วได้ นอกจากนั้นผลการศึกษาทางพยาธิสภาพ  
โดยกล้องอิเล็กตรอนไมโครสโคปของผนังหัวใจห้องล่างซ้าย, หลอดเลือดโคโรนารี และเอออร์ตา สังเกต  
ได้ว่าที่ 16 สัปดาห์หลังจากฉีดสเตปโตโซโตซินมีความหนาของหัวใจห้องล่างซ้ายเพิ่มขึ้นและ เส้นผ่าศูนย์กลาง  
กลางของหลอดเลือดโคโรนารีของหนูกลุ่มเบาหวานมีขนาดเล็กกว่าหนูกลุ่มเบาหวานที่ได้รับซิลลาซาพริลทุกขนาด  
ยาอย่างชัดเจน สำหรับผลทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบระหว่างกลุ่มควบคุม และกลุ่มเบาหวานที่ได้รับซิลลาซาพริล  
ทั้ง 4 กลุ่ม พบว่า ค่าอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักหัวใจต่อน้ำหนักตัวหนู, อัตราการไหลเวียนของเลือดใน  
เอออร์ตา และความดันซิสโตลิก และไดแอสโตลิกที่เพิ่มขึ้นในหนูเบาหวาน สามารถป้องกันได้ ถึงแม้ว่าจะ  
ใช้ขนาดยาที่ต่ำ คือ 2.5 มก./กก.นน./วัน ดังนั้นชี้ให้เห็นว่าน่าจะทดลองขนาดยาที่ต่ำกว่า 2.5 มก./  
กก.นน./วัน ในอนาคต

ส่วนค่าอัตราการไหลเวียนของเลือดในโคโรนารี และการหดตัวของหัวใจห้องล่างซ้ายแบบ  
ไอโซโทนิค พบว่าขนาดของยาสูงสุดคือ 20 มก./กก.นน./วัน ยังไม่สามารถเพิ่มได้เท่ากับกลุ่มควบคุม  
ดังนั้นผลการวิจัยครั้งนี้โดยใช้ซิลลาซาพริลในขนาดต่าง ๆ ชี้ให้เห็นว่า แองจิโอเทนซิลทูก่อให้เกิดความผิด  
ปกติต่อระบบหัวใจและหลอดเลือดโดยผ่านทางผลกระทบของความดันโลหิตสูงและโทรฟิก เอฟเฟค



ภาควิชา ..... สหสาขาเสรีวิทยา  
สาขาวิชา ..... เสรีวิทยา  
ปีการศึกษา ..... 2537

ลายมือชื่อนิสิต ..... พิมพ์กร สุวุ่น  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ..... สุทธิลักษณ์ ปทุมราช  
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม ..... วสันต์ อุทัยเฉลิม



## C346917 : MAJOR PHYSIOLOGY

KEYWORD: CILAZAPRIL / ARTERIAL WALL THICKNESS / CARDIOVASCULAR DISEASE

PATTANA SUGAVOON : CHANGES OF CARDIOVASCULAR FUNCTIONS AND ARTERIAL WALL THICKNESS IN INDUCED DIABETIC RATS AFTER VARYING DOSES OF CILAZAPRIL TREATMENTS. THESIS ADVISOR : ASSO. PROF. SUTHILUK PATUMRACH , CO-ADVISOR : ASSO. PROF. VASUN UTAICHALERM.

69 pp. ISBN 974-632-312-1

This study is to evaluate the effects of various doses of cilazapril ;2.5,5,10 and 20 mg/kg.bw/day; on changes of cardiovascular functions and on structural changes of intramural coronary arteries using streptozotocin(STZ; 65 mg/kg.bw;ip) induced diabetic rats. Hearts were obtained from controls (N=14),STZ (N=14) and 4 groups of different doses of cilazapril-treated STZ rats (N=56). The results indicated that at 8 and 16 weeks after STZ injection: systolic and diastolic blood pressure, ratio of heart weight per body weight, aortic and coronary flow rate and left ventricular isotonic contraction assessed for STZ were significantly different from those of controls(p<0.05). Heart rate of STZ at 8 and 16 weeks were decreased but not significant from controls(P<0.05).

The results of cilazapril-treated STZ rats indicated that cilazapril could attenuate and/or prevent those abnormalities of cardiovascular functions. Besides, the results of pathological studies using scanning electron microscope of left ventricular wall and intramural coronary arteries showed that at 16 weeks after STZ injections, thickness of left ventricular wall and diameter of coronary arterial lumen of STZ were less than those of cilazapril-treated STZ rats. The results of statistical analysis between controls and four cilazapril-treated STZ groups indicated that the increase of ratio of heart weight per body weight, aortic flow rate and systolic and diastolic blood pressure assessed from STZ could be prevented by the minimum dose of 2.5 mg/kg.bw/day. Therefore, it is suggested that the dose less than 2.5mg/kg.bw/day might be used in the future.

Whereas, the result of coronary flow rate and left ventricular isotonic contractions indicated that the highest dose of 20mg/kg.bw/day could not not normalize to control condition. Therefore, the results of these study using the various doses implied that ANG-II might cause cardiovascular complications in diabetes through both effects of hypertension and trophic effect.

ภาควิชา..... สหสาขาเสรีวิทยา.....

สาขาวิชา..... เสรีวิทยา.....

ปีการศึกษา..... 2537.....

ลายมือชื่อนิติ..... พจนก สุวอน.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... สุธิลลुक ปทุมราช.....

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... อาสน อุทัยฉาย.....



### กิตติกรรมประกาศ

วิทยานิพนธ์ฉบับนี้ สำเร็จลุล่วงไปได้ต้องขอกราบขอบพระคุณอย่างสูง ต่ออาจารย์ ดร.สุทธิลักษณ์ ปทุมราช อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ และอาจารย์นายแพทย์วสันต์ อุทัยเฉลิม อาจารย์ที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ร่วม ที่ท่านกรุณาให้คำแนะนำ ข้อคิดเห็นต่าง ๆ ของการวิจัยอย่างดียิ่ง

ทำนนี้ผู้วิจัยขอขอบพระคุณผู้มีส่วนเกี่ยวข้องในการศึกษาวิจัยในครั้งนี้ทุกท่าน



ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย





ช

## สารบัญ

	หน้า
บทคัดย่อภาษาไทย .....	ง
บทคัดย่อภาษาอังกฤษ .....	จ
กิตติกรรมประกาศ .....	ฉ
รายการรูปภาพประกอบ .....	ช
รายการตารางประกอบ .....	ญ
คำอธิบายคำย่อ .....	ฎ
บทที่ 1	
1. บทนำ.....	1
2. อุปกรณ์และวิธีการทำวิจัย.....	6
3. ผลการวิจัย.....	15
3.1 การเปลี่ยนแปลงในระบบหัวใจและหลอดเลือดของหนูกลุ่ม STZ เปรียบเทียบกับหนูกลุ่ม CONTROL และหนูกลุ่ม STZ-C .....	15
3.2 ผลของ cilazapril ในขนาดต่างๆเมื่อทำสถิติเปรียบเทียบกับหนู กลุ่ม CONTROL.....	17
3.3 ผลการศึกษาทางพยาธิสภาพของหัวใจและหลอดเลือด aorta และcoronary arteries ในหนูกลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	18
4. วิจารณ์ผลการทดลอง.....	58
5. สรุปผลการวิจัยและข้อเสนอแนะ.....	63
รายการอ้างอิง.....	64
ประวัติผู้เขียน.....	69



## รายการรูปภาพ

รูปที่		หน้า
1.1	แผนภูมิของระบบ renin angiotensin system .....	5
2.1	แผนภูมิแสดงการแบ่งกลุ่มระยะเวลาที่ทำการทดลอง และจำนวนสัตว์ทดลอง.....	10
2.2	แผนภูมิ constant pressure perfusate system.....	11
2.3	ขั้นตอนการเตรียมการตัดแยกหัวใจหนูโดยวิธี Modified Langaendorff's method.....	12
2.4	การวัด cardiac contraction.....	13
2.5	วิธีการตัดชิ้นส่วนหัวใจ เพื่อส่งตรวจทางพยาธิวิทยา.....	14
3.1	การเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักหัวใจ ต่อน้ำหนักหนู (%) ของกลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	20
3.2	การเปรียบเทียบอัตราส่วนระหว่างน้ำหนักหัวใจ ต่อน้ำหนักตัวหนู(%)ของ CONTROL,STZ และ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์.....	21
3.3	การเปรียบเทียบผลของ Systolic blood pressure (mm.Hg) ของกลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	23
3.4	การเปรียบเทียบผลของ Systolic blood pressure (mm.Hg) ของกลุ่ม CONTROL,STZและSTZ-C ในช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์.....	24
3.5	การเปรียบเทียบผลของ Diastolic blood pressure(mm.Hg)ของ CONTROL,STZ และ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	26
3.6	การเปรียบเทียบผลของ Diastolic blood pressure (mm.Hg) ของกลุ่ม CONTROL,STZและSTZ-Cในช่วงระยะเวลา16 สัปดาห์.....	27
3.7	การเปรียบเทียบผลของอัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	29
3.8	การเปรียบเทียบผลของอัตราการเต้นของหัวใจของกลุ่ม CONTROL,STZและSTZ-Cในช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์.....	30
3.9	การเปรียบเทียบผลของ Aortic flow rate ของกลุ่ม CONTROL,S และ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	32



3.10	การเปรียบเทียบผลของ Aortic flow rateของหนูกลุ่ม CONTROL,STZและSTZ-C ในช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์.....	33
3.11	การเปรียบเทียบผลของCoronary flow rate ของหนูกลุ่ม CONTROL,STZและ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	35
3.12	การเปรียบเทียบผลของ Coronary flow rate ของหนูกลุ่ม CONTROL,STZและ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์.....	36
3.13	การเปรียบเทียบผลของ Left ventricular contraction ของหนูกลุ่ม CONTROL,STZและ STZ-C ในช่วงระยะเวลา 8 สัปดาห์.....	38
3.14	การเปรียบเทียบผลของ Left ventricular contraction ของหนูกลุ่ม CONTROL,STZและSTZ-C ในช่วงระยะเวลา 16 สัปดาห์.....	39
3.15	ภาพถ่าย SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม CONTROL.....	40
3.16	ภาพถ่าย SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ.....	41
3.17	ภาพ SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ-C 2.5 mg.....	42
3.18	ภาพถ่าย SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ-C 5 mg.....	43
3.19	ภาพ SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ-C 10 mg.....	44
3.20	ภาพ SEM ของ aorta ในหนูกลุ่ม STZ-C 20 mg.....	45
3.21	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม CONTROL.....	46
3.22	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ.....	47
3.23	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ-C 2.5 mg.....	48
3.24	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ-C 5 mg.....	49
3.25	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ-C 10 mg.....	50
3.26	ภาพ SEM ของ coronary artery ในหนูกลุ่ม STZ-C 20 mg.....	51
3.27	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม CONTROL.....	52
3.28	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ.....	53
3.29	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ-C 2.5 mg.....	54
3.30	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ-C 5 mg.....	55
3.31	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ-C 10 mg.....	56
3.32	ภาพ SEM ของ left ventricle wall ในหนูกลุ่ม STZ-C 20 mg.....	57



## รายการตาราง

ตารางที่	หน้า
3.1 ผลของอัตราส่วนน้ำหนักหัวใจต่อน้ำหนักหนู(%) ของหนูทดลอง กลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	19
3.2 ผลของ systolic blood pressure (mm.Hg) ของหนูทดลอง กลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	22
3.3 ผลของ diastolic blood pressure (mm.Hg) ของหนูทดลอง กลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	25
3.4 ผลของอัตราการเต้นของหัวใจ (beats/min) ของหนูทดลอง กลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	28
3.5 ผลของ aortic flow rate (ml/min) ของหนูทดลอง กลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	31
3.6 ผลของ coronary flow rate (ml/min) ของหนูทดลอง กลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	34
3.7 ผลของ left ventricle contraction ของหนูทดลอง กลุ่ม CONTROL,STZ และ STZ-C.....	37

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



## อธิบายคำย่อ

STZ-rats	=	rats treated with streptozotocin
STZ-C	=	STZ-rats treated with cilazapril
CON	=	control rats
CAP	=	common carotid arterial pressure
HR	=	heart rate
AFR	=	aortic flow rate
CFR	=	coronary flow rate
LVC	=	left ventricular contraction
BW	=	body weight
mg/kg	=	milligram per kilogram
ml/min	=	milliliter per minute
mmHg	=	milliliter of mercury
SEM	=	scanning electron microscope
mg/kg.bw/day	=	milligram per kilogram per body weight per day

ศูนย์วิทยทรัพยากร  
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย