

ผลของแคปไซซินที่มีต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนที่แยกจากหนูขาว



ร้อยโท จักรี ตันติพงศ์

วิทยานิพนธ์นี้ เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญา เกษตรศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชา เกษตรวิทยา

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2526

ISBN 974-562-388-1

010391

EFFECT OF CAPSAICIN ON THE RATE AND CONTRACTILE FORCE
OF ISOLATED RAT ATRIA

FIRST LIEUTENANT CHACKREE TANTIPONGSE

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements

for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacology

Graduate School

Chulalongkorn University

1983

ISBN 974-562-388-1

Thesis Title Effect of Capsaicin on the Rate and Contractile
Force of Isolated Rat Atria
By First Lieutenant Chackree Tantipongse
Department Pharmacology
Thesis Advisor Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.



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

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

Thesis Committee

Vilailag Im-Udom
.....Chairman
(Associate Professor Vilailag Im-Udom, Docteur en
Pharmacie)

Prakorn Chudapongse
.....Member
(Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.)

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

Aree Sookprasert
.....Member
(Associate Professor Aree Sookprasert, M.S.)

Copyright of the Graduate School, Chulalongkorn University

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ผลของแคปไซซินที่มีต่ออัตราการเต้นและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนที่แยกจากหนูขาว
ชื่อนิสิต	ร้อยโท จักริ ดันดีพวงศ์
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จูทะพงษ์
ภาควิชา	เภสัชวิทยา
ปีการศึกษา	2525



บทคัดย่อ

แคปไซซินในขนาด 10 และ 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร มีฤทธิ์กดอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนของหนูขาวอย่างเด่นชัด โดยทั่วไปอัตราการเต้นจะเริ่มลดลง 1 นาทีหลังจากให้แคปไซซิน และภายในเวลาประมาณ 15 นาที หัวใจจะหยุดเต้นโดยที่พบการเต้นไม่เป็นจังหวะในหลายการทดลอง เมื่อทำการล้างหัวใจที่หยุดเต้นแล้วจากฤทธิ์ของแคปไซซินด้วยสารละลายที่ไม่มีแคปไซซินหลาย ๆ ครั้งจะทำให้หัวใจกลับเต้นขึ้นมาได้อีก atropine และแคลเซียมไม่สามารถลดหรือป้องกันฤทธิ์ดังกล่าวของแคปไซซินได้ แต่สารจำพวก Catecholamines ที่มีฤทธิ์กระตุ้น β_1 -receptor เช่น isoproterenol, epinephrine และ norepinephrine สามารถลดหรือป้องกันฤทธิ์ของแคปไซซินที่มีต่ออัตราการเต้นได้ โดยพบว่า isoproterenol ออกฤทธิ์ได้ดีที่สุดและ norepinephrine ออกฤทธิ์ได้น้อยที่สุด เมื่อทำการกระตุ้นหัวใจห้องบนที่หยุดเต้นแล้วจากฤทธิ์ของแคปไซซินด้วยกระแสไฟฟ้า จะทำให้หัวใจกลับเต้นขึ้นมาได้อีก เมื่อทำการทดลองโดยใช้แคปไซซินขนาด 20 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตรกับหัวใจห้องบนข้างซ้ายที่กระตุ้นให้เต้นด้วยอัตราเร็วคงที่โดยกระแสไฟฟ้าพบว่าจะกดแรงบีบตัวไปประมาณ 40% ภายใน 30 นาทีหลังจากให้สารนี้แต่แรงบีบตัวยังสามารถเพิ่มขึ้นได้ด้วยการให้แคลเซียมหรือ norepinephrine เมซิลแคปไซซินออกฤทธิ์เหมือนแต่น้อยกว่าแคปไซซินในการกดอัตราการเต้น ผลการทดลองนี้ชี้แนะว่าแคปไซซินเป็นสารที่ออกฤทธิ์แรงและเด่นชัดต่อ SA node มากกว่าต่อกล้ามเนื้อหัวใจเอง และสารนี้อาจมีประโยชน์ในการใช้เป็นเครื่องมือวิจัยเพื่อศึกษากลไกการเกิดและ/หรือการเคลื่อนที่ของ impulse จาก SA node นอกจากนี้การรับประทานพริกมาก ๆ อาจมีผลเสียต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจได้

Thesis Title Effect of Capsaicin on the Rate and Contractile
Force of Isolated Rat Atria
Name First Lieutenant Chackree Tantipongse
Thesis Advisor Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.
Department Pharmacology
Academic Year 1982



ABSTRACT

Capsaicin, at 10 and 20 $\mu\text{g/ml}$, was found to depress the rate of isolated rat atria. This negative chronotropic effect can generally be detected as early as 1 min after capsaicin was given, and complete cessation of heartbeat usually occurred within 15 min. Irregular beats were also observed in many experiments. After the capsaicin-treated atria had stopped beating, normal and regular rate can be restored by washing the atria repeatedly with capsaicin-free medium. Atropine and calcium chloride did not mitigate capsaicin action on atrial rate. However, the β_1 -agonist catecholamines can antagonize this effect of capsaicin. Of the three catecholamines tested, viz, isoproterenol, epinephrine, and norepinephrine, the most and least efficacious amines were isoproterenol and norepinephrine respectively. With the capsaicin-induced non-beating atria, normal and regular rate can be elicited by electrical stimulation. Experiments employing left atria electrically driven to maintain constant rate unveiled approximately 40 % diminution of isometric tension following 30 min exposure to capsaicin at 20 $\mu\text{g/ml}$. The depressed contractile force of these atria can be augmented by adding calcium chloride or norepinephrine. Methyl capsaicin produced similar depressive action on atrial rate except it was less potent than capsaicin.

These results indicate that capsaicin exerts more profound and intense effect on the activity of SA node than on the atrial musculature.

They also suggest the interference with impulse generation and/or propagation in the SA node by capsaicin. In this respect, capsaicin may prove to be a valuable pharmacological tool to delineate intricate electrical processes in nodal tissues. But most importantly, these data should alert heavy chili consumers to the possible adverse effect hot pepper might have on cardiac functions.



ACKNOWLEDGEMENTS

I wish to express my sincere gratitude to my advisor, Dr. Prakorn Chudapongse, for his kind advice, guidance, keen interest, and constant encouragement throughout this study.

I am also indebted to Dr. Prasan Dhamma-Upakorn and the staff of the Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Chulalongkorn University, for providing advice and facilities used in experimental works and to my superior in granting me necessary leave to complete this study.

Finally, I would like to extend my appreciation to my parents and especially to my wife, Mrs. Sasithorn Tantipongse, for their extremely useful support given to me.

I express my gratitude to all these persons while recognizing that any error which may inadvertently appear in this thesis is solely my responsibility.

This study was supported in part by Ratchadapisakesompoj Research Fund from Chulalongkorn University.



TABLE OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vii
TABLE OF CONTENTS.....	viii
ABBREVIATIONS.....	x
LIST OF TABLES.....	xi
LIST OF FIGURES.....	xii
CHAPTER	
I GENERAL REVIEW OF THE LITERATURE	
Introduction.....	1
Capsaicin and Thermoregulation.....	2
Capsaicin and Gastrointestinal Functions.....	4
Sensory Effect of Capsaicin.....	8
Capsaicin and Cardiovascular System.....	11
II MATERIALS AND METHODS	
A. Animals.....	19
B. Preparations of isolated rat atria.....	19
C. Electrical stimulation of the atria.....	20
D. Preparation of methyl capsaicin.....	20
E. Reagents and drugs.....	20
III RESULTS AND DATA	
A. Depressive action of capsaicin on the spontaneous rate of isolated rat atria.....	21
B. Antagonism of capsaicin effect on atrial rate by catecholamines	23

	Page
C. Effect of electrical stimulation on the non- beating atria induced by capsaicin.....	25
D. Depression by capsaicin of isometric force by electrically paced left atria.....	25
E. Effect of methyl capsaicin on the spontaneous rate of isolated rat atria.....	26
IV DISCUSSION.....	46
V SUMMARY AND CONCLUSION.....	53
REFERENCES.....	55
VITA.....	62



ABBREVIATIONS

ADP	=	adenosine-5'-diphosphate
ATP	=	adenosine-5'-triphosphate
C-AMP	=	cyclic adenosine-5'-monophosphate
°C	=	degree celsius
DNP	=	2,4-dinitrophenol
EGTA	=	ethyleneglycol-bis(aminoethyl ether) N,N'- -tetraacetic acid
EPI	=	epinephrine
Fig	=	figure
gm	=	gram
ISO	=	isoproterenol
kg	=	kilogram
M	=	Molar
mg	=	milligram
min	=	minute
ml	=	millilitre
mM	=	millimolar
msec	=	millisecond
µg	=	microgram
µl	=	microlitre
µM	=	micromolar
µmole	=	microgram mole
NE	=	norepinephrine
ppm	=	part per million
sec	=	second
V	=	volt
%	=	percent

LIST OF TABLES

Table		Page
1.	Effect of atropine on the capsaicin-induced depression of atrial rate.....	40
2.	Effect of calcium chloride added prior to capsaicin on the capsaicin-induced depression of atrial rate..	41
3.	Effect of calcium chloride added after capsaicin on the capsaicin-induced depression of atrial rate.....	42
4.	Interference by capsaicin of the positive chronotropic effect of isoproterenol on isolated rat atria.....	43
5.	Reversal by isoproterenol of the capsaicin-induced cessation of heartbeat.....	44
6.	Antagonism of the capsaicin-induced cessation of heartbeat by low and high doses of epinephrine.....	45

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Chemical structure of capsaicin.....	28
2. Negative chronotropic and arrhythmogenic effects of capsaicin on isolated rat atria.....	29
3. Dose-response curve of the depressive effect of capsaicin on atrial rate.....	30
4. Restoration of heartbeat by repeated washings of the non-beating atria produced by capsaicin.....	31
5. Reversal of the capsaicin-induced cessation of heartbeat by catecholamines.....	32
6. Blockade of the heartbeat-initiative effect of catecholamines by prior addition of propranolol....	33
7. Blockade of the heartbeat-initiative effect of isoproterenol by subsequent administration of propranolol.....	34
8. Effect of electrical stimulation on the non-beating atria induced by capsaicin.....	35
9. Dose-response curve of the depressive effect of capsaicin on isometric tension of electrically driven left atria.....	36
10. Augmentation of isometric force of capsaicin-treated left atria by norepinephrine and calcium chloride..	37
11. Depressive effect of methyl capsaicin on atrial rate and restoration of heartbeat by repeated washings.....	38
12. Reversal of the methyl capsaicin-mediated cessation of heartbeat by isoproterenol.....	39