หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

บทที่ 2
เอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

แนวคิดและทฤษฎีเอกสารและงานวิจัยที่เกี่ยวข้อง

โครงสร้างและหน้าที่ของสายสะดือ

เมื่อเกิดภาวะการตั้งครรภ์ ร่างกายจะมีการปรับตัวเพื่อรองรับทารกในครรภ์ที่เกิดขึ้น ภาวะการเช่นนี้ร่างกายของหญิงตั้งครรภ์และร่างกายของทารกในครรภ์ จึงมีความเป็นเอกเทศซึ่งเปรียบเสมือนเป็นห้อง(compartment) 2ห้อง ที่แยกจากกันด้วย placenta membrane แต่ขณะเดียวกัน ห้องทั้งสองนี้สามารถเชื่อมต่อกันด้วยรก(placenta) และสายสะดือ(Umbilical cord) ดังในรูปที่ 2 ดังนั้นการใช้ยาในสตรีที่ตั้งครรภ์จะมีผลต่อทั้งมารดาและทารก ฉะนั้นจึงต้องมีความระมัดระวังเป็นพิเศษในการใช้ยากับสตรีที่ตั้งครรภ์ เพราะยาส่วนมากสามารถผ่านรกไปถึงทารกในครรภ์ได้มากขึ้นเรื่อยๆตามอายุครรภ์ที่มากขึ้น เนื่องจากพื้นที่ผิวของรกมีค่า 1.5 , 2.5, 14 และ 15 ตารางเมตร เมื่ออายุครรภ์ 100 ,120 ,240 ,และ 270 วัน ตามลำดับ (บุษบา,2538)

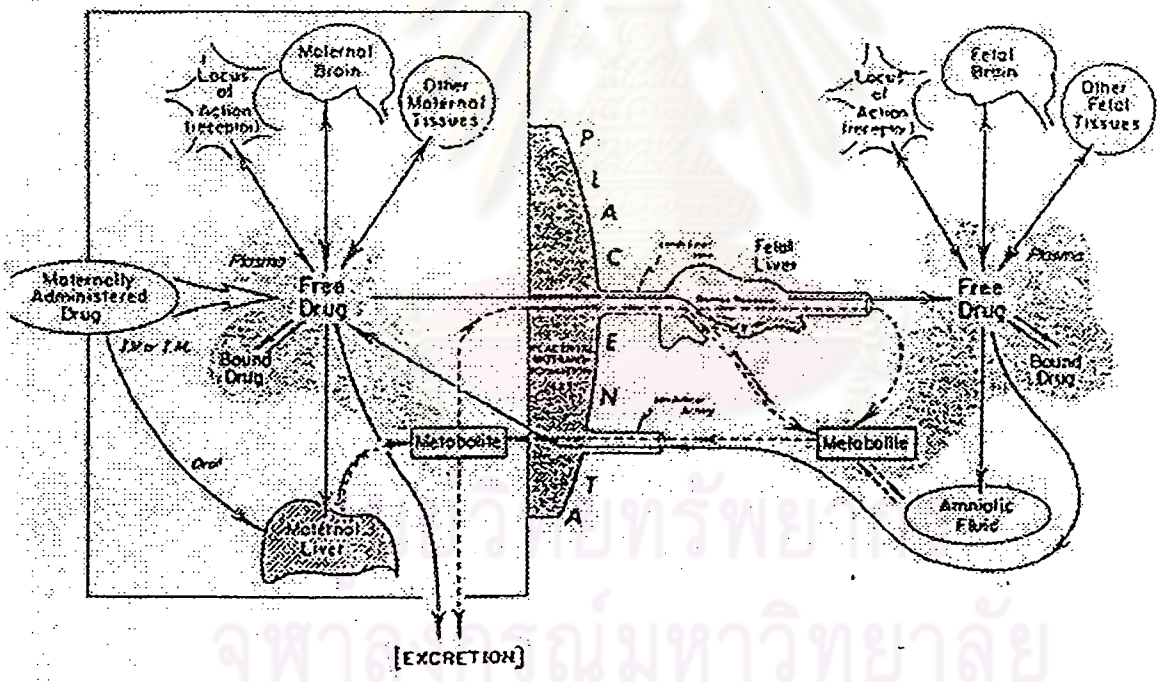
สายสะดือ (Umbilical cord) เป็นทางเชื่อมระหว่างทารกในครรภ์กับมารดา ผ่านทางรก (placenta)ที่มีหน้าที่ที่สำคัญเป็นแหล่งสะสมพลังงาน รวมทั้งมีการ metabolize ยาและขับถ่ายเกิดขึ้นที่รก (กำแหง และ ประทักษ์ ,2534)

สายสะดือเป็นส่วนที่เป็นทางผ่าน โดยจะออกจาก placenta ไปที่ fetus บริเวณ anterior abdominal wall ตรงไปที่ตับของ fetus มีหน้าที่ในการนำสารอาหารและออกซิเจนจากมารดาไปยังทารก ปกติสายสะดือมีเส้นผ่าศูนย์กลางประมาณ 0.2-0.8 เซนติเมตร และมีความยาวประมาณ 55 เซนติเมตร มีลักษณะบิดเป็นเกลียวซึ่งมีประโยชน์ทำให้สายสะดือไม่หักพับงอ ถ้ามีการพับงอเกิดขึ้นอันจะเป็นการทำให้เด็กทารกในครรภ์ขาดเลือดไปหล่อเลี้ยงและเป็นอันตรายต่อชีวิตได้(สราวุธ,2533)

การตรวจสายสะดือด้วยกล้องจุลทรรศน์ จะเห็นเยื่อบุเป็นเซลล์ชั้นเดียว มีลักษณะแบนอาจพบ keratin พอกอยู่เป็นชั้นนอกเป็นแผ่นๆ ภายในสายสะดือพบเซลล์ fibroblast , mast cell และmacrophage ซึ่งจะไม่พบท่อน้ำเหลืองและเส้นประสาท ส่วน Wharton's jelly จะมีอยู่ตลอดสายสะดือในปริมาณที่แตกต่างกัน (Yuji et al.,1995)

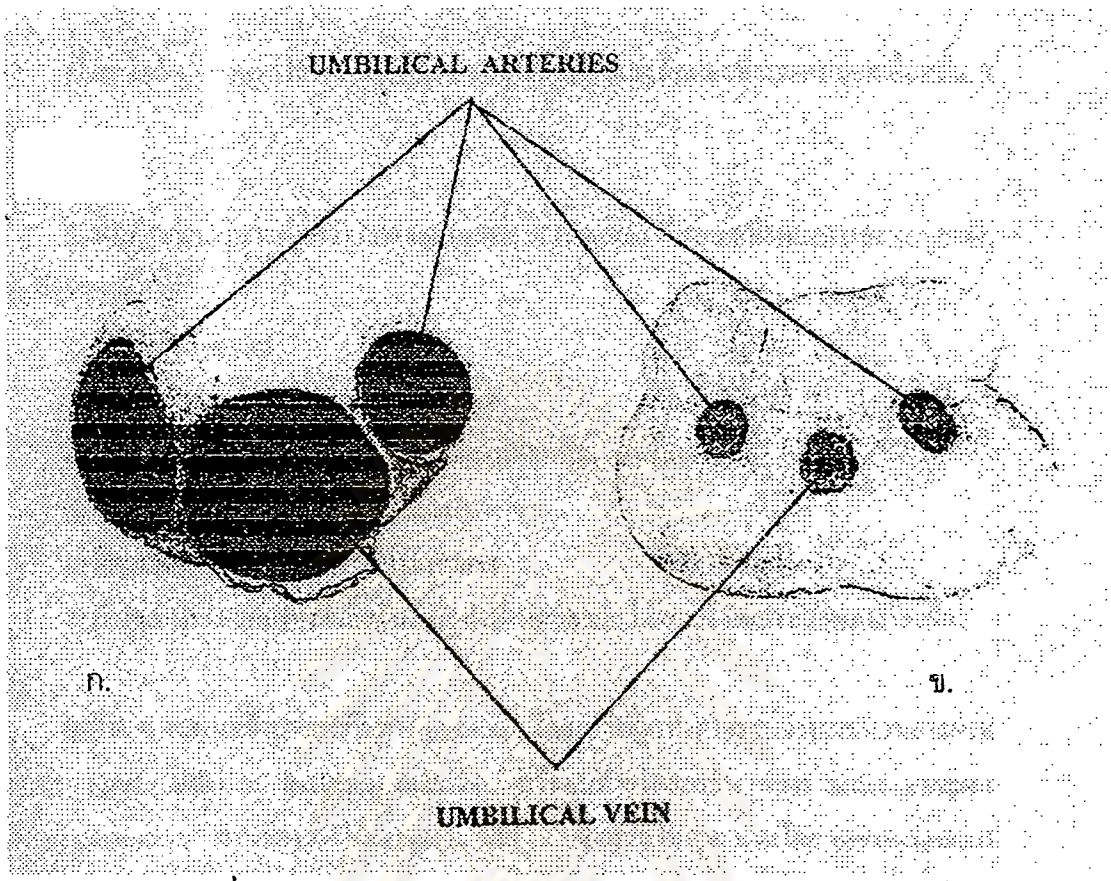
สายสะดือผิวนอกจะมีลักษณะขาวขุ่น ประกอบด้วย connective tissue เรียกว่า Wharton's jelly มีลักษณะเปียกชื้น และคลุมด้วย Stratified squamous epithelium หรือเรียกว่า amnion เพื่อป้องกันอันตรายต่อหลอดเลือดที่อยู่ภายใน ซึ่งประกอบด้วยหลอดเลือด 3 เส้น คือ

หลอดเลือดดำ 1 เส้น มีเส้นผาศูนย์กลางขนาดใหญ่ ทำหน้าที่นำสารอาหาร และ ออกซิเจนจากมารดามาสู่ทารก รวมทั้งยาบางอย่างที่สามารถผ่าน Placenta barrier ได้ และหลอดเลือดแดง 2 เส้น ที่มีเส้นผ่าศูนย์กลางขนาดเล็กกว่า ทำหน้าที่ลำเลียงของเสียจากทารกกลับไปยังมารดาเพื่อแลกเปลี่ยนกัน หลอดเลือดแดงที่มีขนาดเล็กกว่าหลอดเลือดดำแต่จะมีผนังที่หนากว่าประกอบด้วยกล้ามเนื้อเรียบ 2 ชั้น ชั้นในเป็นกล้ามเนื้อชนิดตามยาว (longitudinal muscle) ชั้นนอกเป็นกล้ามเนื้อชนิดวง (circular muscle) ซึ่งการหดตัว การคลายตัวของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำสายสะดือจะอาศัยกล้ามเนื้อชนิดวงที่รู้จักกันในชื่อของ Hoboken's valve ดังรูปที่3 (Crawford,1962)



รูปที่ 2. แสดงการเคลื่อนที่ของยาจากหญิงตั้งครรภ์สู่ทารกในครรภ์

(บุษบา ,2538)

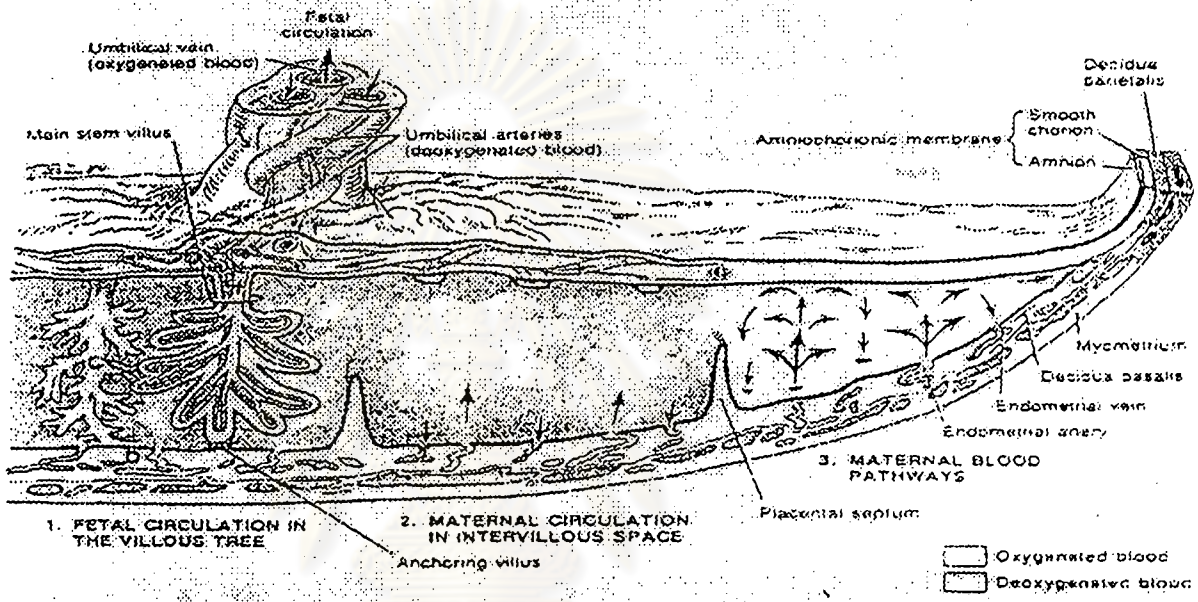


รูปที่ 3. แสดงภาพตัดขวางของหลอดเลือดสายสะดือมนุษย์
ก. ขณะที่มีเลือดไหลเวียน ข. ขณะที่ไม่มีเลือดไหลเวียน

(Cunningham et al.,1993)

Mary and Chicago (1946) สรุปได้ว่า หลอดเลือดสายสะดือต่างจากหลอดเลือดชนิดอื่นๆ คือ

1. พบลักษณะเฉพาะเรียกว่า Fold and nodule of Hoboken ที่หลอดเลือดแดงและ Semilunar Fold ที่หลอดเลือดดำ
2. ไม่พบลิ้น (Valves)
3. มีการกระจายทั่วๆ ไปของ elastic tissue
4. ขาดท่อส่งอาหาร(vasa vasorum) และเปลือกหุ้ม (adventitia)
5. ผนังประกอบด้วย connective tissue บางๆ
6. มีการพัฒนาให้มีการหดตัวอย่างแรง
7. ไม่มีระบบประสาทมาเลี้ยง (nerve innervation)



รูปที่ 4 แสดงภาพตัดขวางของรกและหลอดเลือดสายสะดือมนุษย์

(Cunningham et al.,1993)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ยาต่างๆ จะผ่านเข้าสายสะดือทาง placenta โดยจะไม่ถูกทำลายระหว่างกระบวนการผ่านโดยทาง Simple diffusion , facilitated diffusion หรือขนถ่ายโดยกระบวนการ active transport หรือ pinocytosis ผ่านช่องว่างใน placenta villi ซึ่งส่วนใหญ่จะผ่านโดยวิธี physiochemical rules ตามกฎ " Fick's law" อัตราการขนส่งส่วนใหญ่คำนึงถึง lipid solubility และสารที่มี น้ำหนักโมเลกุลต่ำกว่า 600 สามารถผ่าน placenta และพวก non-ionized สามารถผ่านได้ รวดเร็วกว่าพวก ionized มาก

ในระหว่างการตั้งครรภ์ยาจากมารดาจะผ่านเข้าสู่รกและไปสู่ระบบหมุนเวียนของทารก การดูดซึมยาไม่มีการเปลี่ยนแปลงระหว่างการตั้งครรภ์ ระดับ plama volume และ total body weight เพิ่มขึ้นในระยะ late pregnancy และเป็นสาเหตุให้มี drug protein binding เพิ่มมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับ normal state (Grahame,1984)

การคาดการว่าระบบ metabolism จะถูกยับยั้ง โดยการเกิด glucuronic conjugation ของยา และอาจจะเกิดน้อยในระยะ late pregnancy การเปลี่ยนแปลงของ metabolism activityเกิดจากมีระดับของ high tissue level ของ progesterone และ pregnanediol ซึ่งทั้งสองตัวยับยั้ง glucuronyl transferase ใน *in vitro* (Crawford and Rudofsky,1966) ในส่วนของการขับถ่ายยาพบว่า glomerular filtration rate เพิ่มมากขึ้นประมาณ 50% การเกิด adverse effect ที่สำคัญเมื่อให้ยากับมารดาที่ตั้งครรภ์คือ

1. Teratogenesis
2. Fetal toxicity and abnormalities of growth and development
3. Perinatal adverse effect (เมื่อให้ก่อนคลอดหรือระหว่างการคลอด)

ในปัจจุบันเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า หลอดเลือดมีผนังที่เป็นกล้ามเนื้อเรียบ และมีความสำคัญในระบบไหลเวียนโลหิต การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้นมีความเกี่ยวข้องกับปริมาณแคลเซี่ยมอิสระภายในเซลล์ (intracellular free calcium) และความไวของ contractile element ต่อแคลเซียม ในการตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงสภาพแวดล้อมภายในเซลล์ การเปลี่ยนแปลงเหล่านี้ เช่นการหลั่งสารสื่อประสาท และ ฮอร์โมน สารเหล่านี้จะจับกับตัวรับที่จำเพาะ ซึ่ง couple อยู่กับ G-protein ชนิดต่างๆ แล้วไปมีผลต่อการทำงานของ เอนไซม์ เช่น phospholipase C (PLC) ซึ่งจะ hydrolyze phosphatidylinositol-4,5 biphosphate (PIP_2) เป็น inositol 1,4,5-triphosphate (IP_3) และ diacylgylcerol (DAG) หรือมีผลต่อเอนไซม์ adenyl cyclase (AC) ซึ่งจะเปลี่ยน adenosine 5'-triphosphate (ATP) ได้ cyclic adenosine 3',5'- monophosphate ดังในรูปที่ 5.

กลไกที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งแคลเซี่ยมใน กล้ามเนื้อเรียบมีดังนี้คือ (Karaki ., and Weiss, 1988)

1. Role of calcium release in smooth muscle contraction
2. Mechanism of calcium release from sarcoplasmic reticulum

ดังในรูปที่ 5

Role of calcium release in smooth muscle contraction

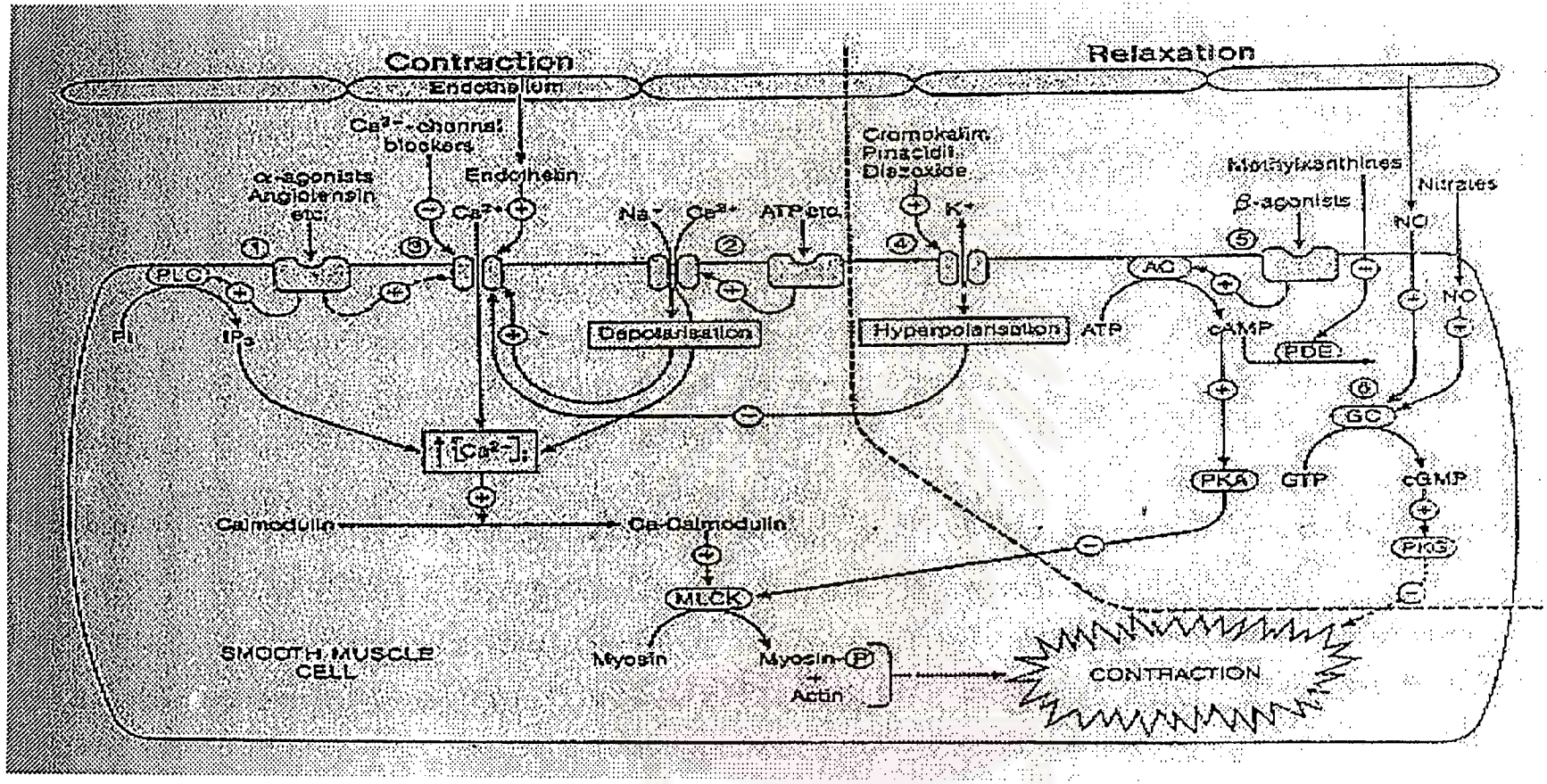
ในการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจะขึ้นกับการที่แคลเซี่ยมผ่านเข้าออกจากภายนอกเซลล์เข้าไปภายในเซลล์ ดังนี้

1. Leak mechanism หรือ Resting influx แคลเซี่ยมที่ผ่านเข้าเซลล์โดยวิธีนี้ จะถูกเก็บสะสมไว้ที่แหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ (sarcoplasmic reticulum) วิธีการนี้จะไม่ได้ทำให้แคลเซี่ยมภายในเซลล์เพิ่มขึ้นโดยตรง

2. Voltage-gate calcium channel(VOC) หรือ Potential operated channel (POC) มีการเปลี่ยนแปลงของ action potential ที่ผนังเซลล์แล้วเกิดการ Depolarization ทำให้ calcium channel เปิดออก calcium จะผ่านเข้าเซลล์ได้

3. Receptor operated channel (ROC) เกิดจากมีตัวกระตุ้นต่างๆ เช่น noradrenalin , acethylcoline,serotonin, histamine จับกับ receptor ที่เฉพาะเจาะจงกับตัวกระตุ้นนั้น ส่งผลให้ receptor operated channel เปิดออก ทำให้ calcium จากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ได้

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



รูปที่ 5 แสดงกลไกการหด-คลายตัวของกล้ามเนื้อโดยอาศัยแคลเซียม

(Rang and Dale ,1991)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Mechanism of calcium release from sarcoplasmic reticulum

การหลั่งของแคลเซี่ยมจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซี่ยมภายในเซลล์เกิดขึ้นได้ดังนี้

1. Calcium-induced calcium release (CICR)

เนื่องจากแคลเซี่ยมมีการเพิ่มขึ้นภายนอกเซลล์ ทำให้เกิดภาวะ Voltage-dependent calcium channel ส่งผลทำให้แคลเซี่ยมเคลื่อนที่ผ่านเข้าสู่ภายในเซลล์ แล้วไปเหนี่ยวนำให้ sarcoplasmic reticulum หลั่งแคลเซี่ยมออกมา

2. Caffeine-induced calcium release

Caffeine สามารถเหนี่ยวนำให้เกิดการหลั่งของแคลเซี่ยมจาก sarcoplasmic reticulumได้

3. Receptor coupled to phospholipase C (PLC) ทำให้เกิดการ hydrolysis ของ membrane phosphoinositides เปลี่ยนไปเป็น inositol trisphosphate (IP_3) หลั่งแคลเซี่ยมจากภายในเซลล์จาก sarcoplasmic reticulum

4. Depolarization-induced calcium release เมื่อระดับความเข้มข้นของแคลเซี่ยมภายในเซลล์สูงขึ้น แคลเซี่ยมจะจับกับ calmodulin เกิดเป็น calcium-calmodulin ไปกระตุ้นเอนไซม์ myosin light chain kinase (MLCK) ทำให้เกิดการ phosphorylation เกิดเป็น phosphorylated myosin ไปจับกับ actin มีผลทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ส่วนการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบนั้น เกิดจากความเข้มข้นของแคลเซี่ยมอิสระภายในเซลล์ลดลงหรือเกิดจากการที่ potassium ภายในเซลล์ออกไปภายนอกเซลล์ ทำให้เกิดภาวะhyperpolarization และไปมีผลยับยั้งการเปิดของ voltage-gate calcium channel ทำให้ แคลเซี่ยมเข้าสู่เซลล์ได้น้อยลง เมื่อระดับของแคลเซี่ยมภายในเซลล์ลดลง ทำให้แคลเซี่ยมไม่จับกับ calmodulin ซึ่งจะ inactivate MLCK หลังจากนั้น myosin phosphatase จะทำให้เกิด dephosphorylate myosin light chain ในสภาวะเช่นนี้ myosin light chain จะทำ ปฏิกิริยากับ actin ไม่ได้ เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ และการออกฤทธิ์ของ MLCK จะถูกควบคุมโดย cyclic adenosine monophosphate (cAMP) cAMP-dependent protein kinase ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งปฏิกิริยาของ MLCK และการที่ MLCK ถูกยับยั้งทำให้เกิดการคลายตัวของ กล้ามเนื้อเรียบ (Andrew,1992)

นอกจากนี้ ยังมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับการหลั่งสารที่ออกมาจาก endothelium สารดังกล่าวคือ endothelium derived-relaxing factor (EDRF) ต่อมาได้มีการศึกษากันอย่างกว้างขวางพบว่า EDRF คือ NO (nitric oxide) (Palmer,Ferrige and Moncada,1987) ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวโดยไปกระตุ้นให้มีการเพิ่มขึ้นของ cGMP โดย NO จะเคลื่อนที่ผ่านเข้ากล้ามเนื้อเรียบไปอย่างรวดเร็ว และเข้าจับกับ heam group soluble guanylate cyclase (soluble GC) อยู่ในรูป

ของ active form หลังจากนั้น soluble GC ไปมีผลกระตุ้นการเปลี่ยน guanosine triphosphate (GTP) ให้เป็น cyclic guanosine monophosphate (cGMP)ใน cytosol ของกล้ามเนื้อเรียบ ผลจากที่เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับแคลเซี่ยมภายในเซลล์ลดลงทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ได้ cGMP (Wennmalm,1994) การควบคุมความเข้มข้นของ Ca^{2+}ภายในเซลล์ เซลล์ทุกชนิดพยายามที่จะรักษาให้ Ca^{2+}ภายในเซลล์ ต่ำอยู่เสมอในระยะพัก ทั้งนี้เพราะ Ca^{2+}เป็น second messenger ที่เซลล์ใช้กระตุ้นให้เกิดการทำงานของเซลล์ในเวลาที่เหมาะสม แต่ Ca^{2+}ที่มากเกินไปจะเร่งการทำลายเซลล์ (autolysis) ในซัยโตพลาสม์มาจากแหล่ง ภายนอกและภายในเซลล์ ภายนอกเซลล์ ได้แก่ Ca^{2+}ที่ผ่านเข้ามาทาง VOC และ ROC เป็นส่วนใหญ่ ภายในเซลล์ ได้แก่ Ca^{2+}ที่เก็บอยู่ใน endoplasmic reticulum (ER) จะหลั่งออกมาเมื่อถูกกระตุ้น นอกจากนี้ยังมี Ca^{2+}บางส่วนที่จับอยู่กับ Ca binding protein ภายในเซลล์ ซึ่งทำให้ระดับของ free Ca^{2+}เปลี่ยนแปลงช้าลง ส่วนการกำจัด free Ca^{2+}ที่เพิ่มขึ้นภายในเซลล์ทำได้โดย กำจัดออกไปภายนอกเซลล์ผ่าน Ca-ATPase และ Na/Ca exchanger และ เก็บไว้ภายใน organelle บางชนิดของเซลล์ได้แก่ Ca^{2+}ที่ถูกดึงกลับเข้า ER โดย Ca-ATPase ของ ER และถ้า Ca^{2+}เพิ่มสูงมากในเซลล์ mitochondria ก็สามารถดึง Ca^{2+}เข้าไว้ภายในได้ (Alberts,et al,1989)

สารมาตรฐานที่เกี่ยวข้องกับการวิจัยครั้งนี้

Histamine พบในเนื้อเยื่อคน สัตว์ และพืช เนื้อเยื่อแต่ละชนิดจะพบปริมาณของ histamine แตกต่างกัน histamine ออกฤทธิ์ผ่าน receptor ซึ่งปัจจุบันสามารถจำแนก histamine receptor ได้ 3 ชนิด (Rang and Dale,1991,) ได้แก่

H_1 receptor มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของลำไส้,หลอดลม,หลอดเลือด,มดลูกหดตัวโดยมีกลไกคือ เป็น G-protein couple receptor จับกับ PLC และทำให้เกิด inositol phospholipid hydrolysis (Hall and Hill ,1988) มีผลไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ทำให้ระดับของแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น vascular permeability และทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ Ca^{2+}ทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์โดยผ่านทาง ROC ทำให้แคลเซียมจากภายในเซลล์สูงขึ้นเช่นกัน (Mori et al.,1985) ส่วนใหญ่ histamine จะทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ แต่บางครั้งก็อาจทำให้เกิดการคลายตัวได้การตอบสนองต่อ histamine ขึ้นกับชนิดของเนื้อเยื่อและชนิดของสัตว์ต่างๆ เช่น histamine ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมของหนูตะเภาหดตัว แต่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมของแมว และแกะคลายตัว (Rang,Dale and Ritter,1995)

H_2 receptor พบที่ parietal cell ของกระเพาะอาหาร กล้ามเนื้อหัวใจมีบทบาทเกี่ยวกับการหลั่งกรด และน้ำย่อยของกระเพาะอาหาร กระตุ้นการตีบตัวของกล้ามเนื้อหัวใจ โดยการไปเพิ่ม calcium influx และเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจ และยับยั้งการบีบตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่มดลูกของหนูขาว ส่วนผลต่อกล้ามเนื้อเรียบที่ระบบทางเดินหายใจ ทำให้เกิดการคลายตัวโดยไป activated adenylate cyclase ไปเพิ่ม cAMP

H_3 receptor พบในหลอดลม และ CNS มีบทบาทในการเป็น inhibitory neurotransmitters ที่ presynaptic site

ดังสรุปในตารางที่ 1 ได้ดังนี้

ตารางที่ 1 แสดงชนิดและหน้าที่ของ Histamine

Receptor subtype	Distribution	Post receptor mechanism
H_1	Smooth muscle,brain,endothelium	IP_3/DAG
H_2	Gastric mucosa , brain, cardiac muscle, mast cell	↑ cAMP
H_3	Presynatic :brain , myenteric plexus , other neuron	G-protein coupled

5-HT (serotonin,5-hydroxytryptamine): เป็น endogenous neurotransmitters ที่สามารถสร้างได้ในร่างกาย ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือด 90% จะพบใน enterochromaffin cell ที่กระเพาะอาหาร (Hardisty and Stacy,1975) ที่เหลือจะอยู่ในเกร็ดเลือดและระบบประสาทส่วนกลาง

บทบาทของ 5-HT ต่อระบบไหลเวียนเลือด

ฤทธิ์ของ 5-HT ต่อระบบไหลเวียนเลือดค่อนข้างซับซ้อน 5-HT อาจจะทำให้หลอดเลือดหดตัวหรือขยายตัวก็ได้ ขึ้นอยู่กับชนิดหลอดเลือดที่นำมาทดลอง

ผลของ 5-HT ต่อกล้ามเนื้อเรียบ จะมีทั้งถูกกระตุ้นและยับยั้ง จึงทำให้เกิดการตอบสนองในลักษณะที่แตกต่างกันไป

ปัจจุบันได้มีการจำแนก 5-HT receptor ออกเป็น 7 ชนิด (Burkhalter,et al,1995) ดังนี้

1. $5\text{-}HT_1$ receptor จะมี hight affinity ต่อ 5-HT สามารถแบ่งกลุ่มย่อยได้อีก 5 subtypes คือ $5\text{-}HT_{1A}$, $5\text{-}HT_{1B}$, $5\text{-}HT_{1C}$,$5\text{-}HT_{1D}$ และ$5\text{-}HT_{1E}$ ส่วนใหญ่จะพบใน blood vessels และ

ระบบประสาทส่วนกลาง ออกฤทธิ์โดยยับยั้ง adrenylate cyclase (AC)ส่วนใหญ่มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดคลายตัว ทำให้มีการปล่อย EDRF และprostaglindinsซึ่งผลจะเด่นชัดในหลอดเลือดเล็ก

- การกระตุ้นที่ 5-HT_{1A} receptor ส่งผลเพิ่มแรงบีบตังของหัวใจ และทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว

- การกระตุ้นที่ 5-HT_{1C} receptor ทำให้มีการปล่อย EDRF จากเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด ซึ่งผลจะเด่นชัดในหลอดเลือดเล็ก

- การกระตุ้นที่ 5-HT_{1B} receptorหรือ 5-HT_{1D} receptor จะยับยั้งการปล่อย NE จากปลายประสาทซิมพาเธติก ทำให้ความตึงตัวของหลอดเลือดลดลง

- การกระตุ้นที่ 5-HT_{1A} ,5-HT_{1B} ,5-HT_{1D} และ 5-HT_{1E} receptorจะยับยั้งเอนไซม์ adreylatecyclase ปริมาณ cAMP ในเซลล์จะลดลง

- 5-HT_2 receptor จะมี low affinitty ต่อ 5-HTแต่ในทางตรงข้ามจะมี high affinitty ต่อ5-HT antagonist เช่น ketanserin อยู่ที่ CNS และ peripheral site โดยเฉพาะ blood vessels, platelets, autonomic neurons การกระตุ้นที่ 5-HT_2 receptor จะทำให้เอนไซม์ phopholipase C ถูกกระตุ้น ส่งผลให้ปริมาณแคลเซี่ยมภายในเซลล์เพิ่มขึ้น ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหดตัว (Rang and Dale,1991)นอกจากนี้ยังเพิ่มผลของสารอื่นที่ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว เช่น NE,histamine หรือ angiotesin II

- 5-HT_3 receptor พบใน peripheral neurons system และ CNS การกระตุ้นที่ 5-HT_2 receptor ทำให้เกิดdepolarization ของประสาทรับความรู้สึก อาจเป็นผลจากการกระตุ้น channel ของ cation ตัวใดตัวหนึ่ง ทำให้เกิดความรู้สึกเจ็บปวด คัน กระการหายใจ และ reflex ของหัวใจและหลอดเลือด

- 5-HT_4 receptor พบที่ entric neurons system มีผลกระตุ้นไปเพิ่ม gastrointestinal motilityโดยออกฤทธิ์กระตุ้น adenylate cyclase ปริมาณ cAMPในเซลล์เพิ่มขึ้น

- 5-HT_5 receptor พบได้ที่ brain

- 5-HT_6 receptor พบได้ที่ brain การจับกับ receptor นี้ ทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น

- 5-HT_7 receptor พบได้ที่ brain การจับกับ receptor นี้ ทำให้ระดับของ cAMP เพิ่มขึ้น

ดังสรุปในตารางที่2 ได้ดังนี้

-

ตารางที่ 2 แสดงชนิดของ 5-HT receptor และ subtypes

Receptor subtype	Distribution	Post receptor mechanism
5-HT_{1A}	Raphe nuclei hippocampus	↓cAMP , K^+ channels
5-HT_{1B}	Substantia nigra glubus pallidus Basal glanglia	↓cAMP
5-HT_{1C}	Choroid Hippocampus Substantia nigra	↑IP_3
5-HT_{1D}	Brain blood vessele	↓cAMP
5-HT_{1E}	Cortex putamen	↓cAMP
5-HT_{1F}	Cortex hippocampus	↓cAMP
5-HT_{2A}	Platelets cerebral cortax Smooth muscle	↑ IP_3/DAG
5-HT_{2F}	Stomach fundus	↑IP_3
5-HT_3	Area postrema sensory and enteric nerves	Reeptor is a Na^+/K^+ ion channel
5-HT_4	CNS and myenteric neurons smooth muscle	↑cAMP
$5\text{-HT}_{5A,B}$	brain	unknown
$5\text{-HT}_{6,7}$	brain	↓cAMP

acetylcholine(ACh) เป็นสารที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบที่มี muscarinic receptor ซึ่งในปัจจุบันสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สามารถพบ muscarinic receptor ได้ 5 subtypes โดยพบแต่ละ subtype พบได้ในบริเวณดังนี้(Richards,1991)

- M_1- subtype พบบริเวณระบบประสาท
- M_2- subtype พบบริเวณหัวใจและสมองส่วนหลัง
- M_3- subtype พบบริเวณกล้ามเนื้อเรียบและเนื้อเยื่อของต่อมต่างๆ
- M_4- subtype พบบริเวณสมองหนูขาว
- M_5- subtype พบบริเวณสมองหนูขาว

กลไกการออกฤทธิ์ของ ACh พบว่าการกระตุ้น muscarinic receptor ส่งผลให้เกิด

- Stimulation of triphosphoinositide phospholipase C activity โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ cGMP,cAMP,IP_3 และDAG
- Operating of certain class of K^+ channel

นอกจากนี้ ACh ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง NE ต่อ alpha หรือ beta-adrenergic receptor ที่อยู่บนกล้ามเนื้อเรียบดังนั้นการหดตัวที่เกิดขึ้นเชื่อว่า ACh ไปออกฤทธิ์ยับยั้ง NE ที่จะไปกระตุ้น beta-adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัว (Vanhoutte and Cohen,1984)

Norepinephrine (NE) เป็นสารที่มีฤทธิ์ในการกระตุ้น α -receptor ซึ่ง α -receptor เป็น adrenergic receptor และ adrenergic receptor ในปัจจุบันสามารถแบ่งได้เป็น 2 subtypes คือ alpha receptor(α -receptor) และ beta receptor(β-receptor) (Gilman,Goodman and Palmer,1985) ในระดับโมเลกุลเมื่อกระตุ้นหลอดเลือดด้วย NE จะมีผลต่อ α -receptor โดย NE จะจับกับ α -receptorที่ couple กับ G-protein และ PLC ส่งผลให้ระดับ IP_3 เพิ่มขึ้นทำให้ระดับแคลเซี่ยมอิออนภายในเพิ่มขึ้น (Ruffolo et al.,1990) แต่ในหลอดเลือดสายสะดือมี α และ muscarinic receptor น้อยมาก

Barium chloride ($BaCl_2$) เป็นสารที่ออกฤทธิ์แบบ non-specific receptor นอกจาก calcium แล้ว barium สามารถเคลื่อนเข้าสู่เซลล์ทาง potential-operated calcium channels (POC) (Hay and Wadsworth,1992) และการ contraction เกิดจาก

- barium ทำให้เกิด membrane depolarized ส่งผลให้ ion- channel เปิดออก เกิดการเคลื่อนที่ของ calcium จากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์

- เมื่อกระตุ้นผ่าน POC ion channels เปิดออก ทำให้ barium เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ได้ และ Barium จะไปมีผลกระตุ้นการปล่อย Calcium อิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น
- Barium ทำให้มีการปล่อย bound calcium จาก plasma membrane
- Barium ผ่าน POC ion- channel เปิดออก ทำให้ barium เคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ มีผลกระตุ้นโดยตรงต่อ contractile protein ในกล้ามเนื้อเรียบท่ออสุจิ

Barium ยังมีผลยับยั้งการเคลื่อนที่ของ Potassium ผ่าน barium sensitive potassium channel ที่ plasma membrane ของ smooth muscle โดยลด outward potassium current ทำให้เกิด membrane depolarized เกิดการเปลี่ยนแปลงของ membrane potentential operated channel ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ calcium จากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ ทำให้ calcium อิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น โดย calcium อิสระจะมีผลไปกระตุ้นให้มีการปลดปล่อย calcium จากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ (Huang,1995)

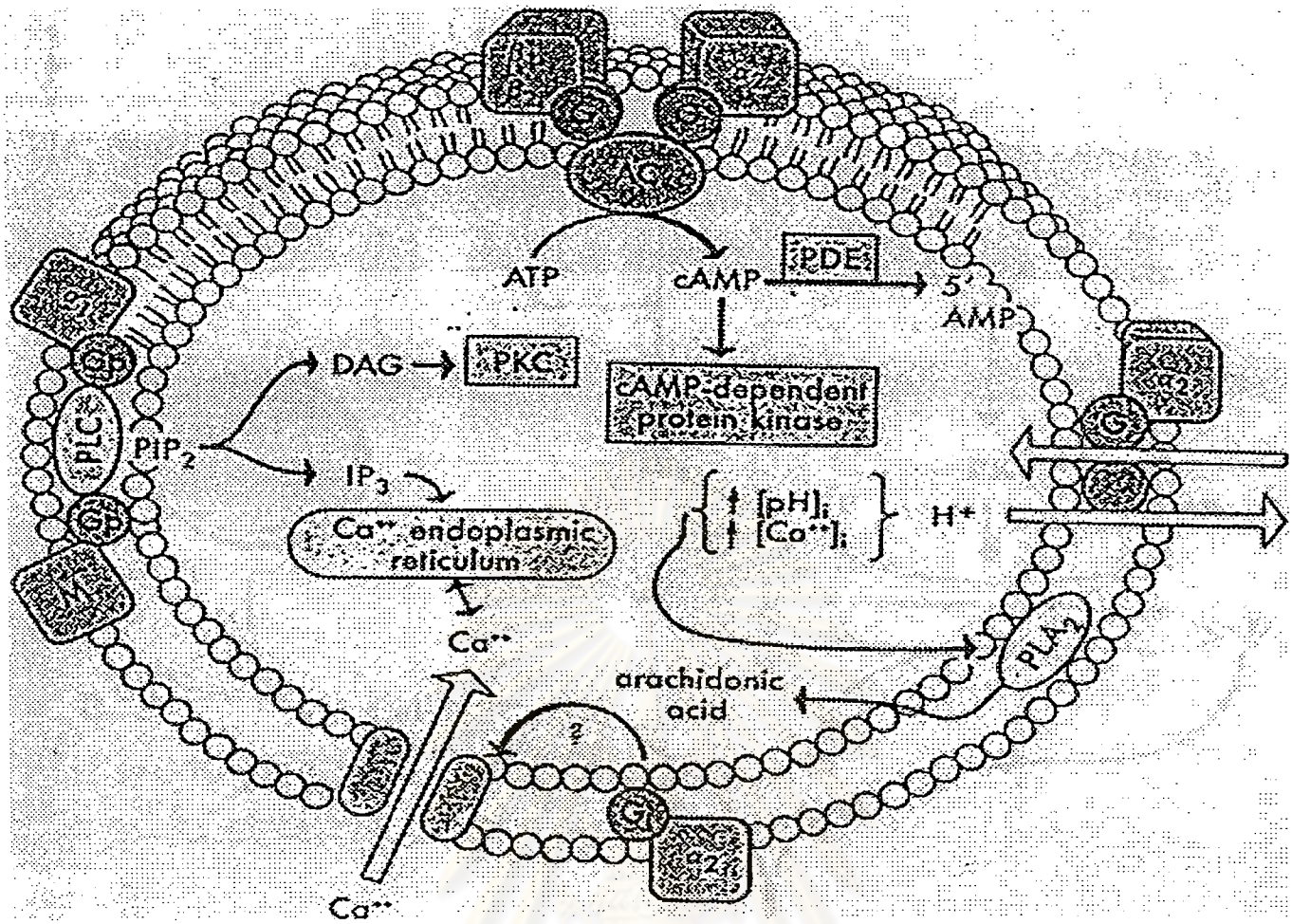
Potassium chloride (KCl) เมื่อกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบด้วย KCl จะทำให้กล้ามเนื้อเรียบเกิดการหดตัว โดยการเกิด membrane depolarization กระตุ้นให้มีการเปิดออกของ voltage-operated calcium channel (VOC) ทำให้เพิ่ม permeable ต่อผนังเซลล์ส่งผลให้แคลเซี่ยมจากภายนอกที่มีความเข้มข้นที่สูงกว่าเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในเซลล์ นอกจากนี้แล้ว KCl ยังทำให้มีการปลดปล่อยแคลเซี่ยมจากเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งมีผลทำให้แคลเซี่ยมอิสระภายในเซลล์เพิ่มขึ้น (Hudgin and Weiss 1968) แคลเซี่ยมอิสระที่สูงขึ้นจะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งของแคลเซี่ยมออกจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ทำให้เกิดการหดตัวได้ ในการกระตุ้นท่อนำอสุจิในหนูขาว KCl จะกระตุ้นให้ท่อนำอสุจิในหนูขาวหดตัว โดยเกิดการตอบสนองเป็น 2แบบ เริ่มต้นด้วยการหดตัวอย่างรวดเร็วเป็นแบบ phasic contraction ซึ่งการหดตัวแบบ phasic contraction นี้จะขึ้นกับ intracellular calcium ตามด้วยการหดตัวแบบ tonic contraction ซึ่งการหดตัวแบบ tonic contraction นั้นจะขึ้นกับ extracellular calcium การที่ KCl ทำให้เกิด phasic contraction และ tonic contraction นั้นอธิบายได้ว่า VOC ที่เปิดในขณะที่เกิด membrane depolarization โดย high K^+ นั้นแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ fast channel ซึ่งมีกลไกการเปิดและปิดเร็วส่งผลให้เกิดการหดเกร็งใน phasic phase และ slow channel ซึ่งมีกลไกการเปิดและปิดช้าส่งผลให้เกิดการหดเกร็งใน tonic phase และเชื่อกันว่า fast channel มีความไวต่อ Ca^{2+} มากกว่า slow channel

Tetraethylammonum chloride (TEA) บ่อยครั้งใช้ในการเป็น potassium channel block สารในกลุ่มนี้สามารถยับยั้งการเปิดของ potassium channel ได้แม้ว่าจะมี affinity แตกต่างกันไปโดยไม่มีกฎตายตัวสำหรับการยับยั้ง potassium channel ซึ่ง TEA เป็นไอออนเล็ก ๆ ซึ่งยับยั้งการเปิด potassium channel จากทั้งภายในและภายนอกเซลล์ กระบวนการ inactivation คือคุณสมบัติพื้นฐานของ Voltage-dependent K^+ channel ซึ่งชี้ให้เห็นลักษณะสำคัญของ electrical signal เช่น ความถี่ของการเกิด firing และความ คมชัดของแต่ละการเกิด action potential ใน Shaker K^+ channel ซึ่งแบ่งการ inactivation ได้เป็น 2 กลไกที่แตกต่างกันของขบวนการซึ่งเกี่ยวกับการแบ่งแยกของขอบเขตของ molecule ดังนี้

1. N - type inactivation เกี่ยวข้องกับขอบเขตที่ใกล้กับ amino terminal ซึ่งฟอร์มเป็น inactivating peptide ซึ่งสามารถจับกับ receptor site ได้และอุดช่องภายใน channel
2. C - type inactivation เกี่ยวข้องกับความแตกต่างการเลี่ยนแปลง conformation ของ amino acid ที่อยู่ตรง outer mouth และโปรตีนตำแหน่งที่ 6 (s_6 transmembrane region)

ถึงแม้ว่า Shaker K^+ channel การเกิดกระบวนการ 2 กระบวนการซึ่งเกิดร่วมกันใน K+ channel โดยปราศจาก inactivating N - terminal peptide ส่วน C type จะเกิดเป็นกลไกซึ่ง C - type inactivation สามารถถูกยับยั้งทำให้ช้าลงโดยใช้เวลาเป็นนาที หรือเกิดเร็วมากซึ่งใช้เวลาเป็นมิลลิวินาที (Cook,N.S.,1990)

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



G = G-protein AC - adenylatecyclase
PLC - PhospholipaseC DAG - diacylglyceroE
Ca" - calcium ion PKC " proteia kinase C
ADP = adenosilie diphosphate ATP = adenosine triphosphate
PIP; = Inosi(ol(1,4)-dlphosphate IP, = Inos.ilol(1,4,5)-tripho5phate

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

รูปที่ 6. **แสดง**Mechanism of signal transduction by adrenergic ,cholinergic ,serotonin and receptor in elicting cellular response