บทที่ 4

อภิปรายผลการทดลอง

การตอบสนองของหลอดเลือดต่อสารที่มีผลต่อหลอดเลือดมีความแตกต่างกันมาก โดยเฉพาะอย่างยิ่งการตอบสนองต่อสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว (Robinson and Collier, 1979, Greger and Adamski, 1987) เนื่องจากหลอดเลือดในแต่ละส่วนของร่างกายมีกลไกในการควบคุมการหดตัว-คลายตัวของหลอดเลือดแตกต่างกันไป (Greger and Adamski, 1987) ดังนั้นในการศึกษาทดลองครั้งนี้ จึงได้นำเอาหลอดเลือดแดงจากไตของวัวมาเป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษา เพื่อที่จะเก็บรวบรวมข้อมูลเชิงปริมาณทางเภสัชวิทยาของสารที่มีผลต่อหลอดเลือดบางชนิดในหลอดเลือดแดงของไตวัว ซึ่งเป็นชิ้นเนื้อเยื่อหลอดเลือดแดงชนิดใหม่ที่ได้ลองนำมาศึกษา เนื่องจากยังไม่มีการนำหลอดเลือดแดงส่วนนี้มาศึกษากันมากนัก แม้ว่าเป็นหลอดเลือดที่มีความสำคัญที่สุดในการนำเลือดไปเลี้ยงไต ทั้งยังเป็นหลอดเลือดที่มีการกระจายประสาทซิมพาเธติก (sympathetic innervation) หนาแน่นมาก ซึ่งแบบแผนในการตอบสนองของหลอดเลือดที่มีต่อสารที่นำมาศึกษา เช่น สารสื่อประสาทที่มีการไหลเวียนอยู่ในร่างกาย อาจมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับการควบคุมปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไตโดยการมีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และบางทีการศึกษาถึงลักษณะการตอบสนองของหลอดเลือดแดงไตที่มีผลต่อยาอย่างละเอียด ทำให้สามารถเข้าใจและอธิบายปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นหลังจากการใช้ยา เนื่องจากการปรับสภาพของหลอดเลือดได้เป็นลำดับขั้นที่ถูกต้อง

4.1 โดปามีน

โดปามีนมีผลต่อหลอดเลือดแดงของไตวัวแบบ biphasic effect นั่นคือ ที่ขนาดความเข้มข้นต่ำ ๆ โดปามีนทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้เล็กน้อย

และเมื่อความเข้มข้นของโดปามีนสูงขึ้นกลับทำให้หลอดเลือดหดตัว ซึ่งเป็นคุณสมบัติเฉพาะของโดปามีนที่แตกต่างจากสารแคทีคอลามีนชนิดอื่น ๆ จากผลการทดลองพบว่าโดปามีนมีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้ในหลอดเลือดหลายชนิด เช่น หลอดเลือดแดงที่กระเพาะอาหาร หลอดเลือดแดงซีริบรัลและหลอดเลือดแดงไต (Toda, 1976, Brodde et al, 1981, Reinsberg and Kullmann, 1986) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่าฤทธิ์ที่ทำให้หลอดเลือดขยายตัวนั้นผ่านรีเซ็พเตอร์ที่จำเพาะของโดปามีนที่อยู่บนหลอดเลือดเหล่านั้น (Toda and Goldberg, 1973, Goldberg and Toda, 1975, Goldberg et al 1978, Ueda et al, 1982, Brodde et al, 1981, Ohlstein et al, 1984, Yamauchi et al, 1989) บรอดด์ (Brodde, 1982) ได้รายงานว่าโดปามีนที่ความเข้มข้นระหว่าง 10^{-6}-$5x10^{-4}$ M มีผลทำให้หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกและหลอดเลือดแดงไตของสุนัขคลายตัว ซึ่งผลการทดลองที่ได้เหมือนกับการศึกษาครั้งนี้ แต่ความเข้มข้นของโดปามีนที่ทำให้หลอดเลือดแดงจากไตของวัวเกิดการคลายตัวอยู่ในช่วงความเข้มข้น 10^{-11} - 10^{-6} M ซึ่งต่ำกว่าที่บรอดด์ (Brodde, 1982) ได้รายงานไว้ในสัตว์ชนิดอื่น เนื่องจากการทดลองครั้งนี้ไม่ได้ให้สารไปปิดกั้นที่แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ โดปามีนจึงน่าจะออกฤทธิ์ที่ แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ด้วยและมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวจากการกระตุ้นที่ แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ (Goldberg, 1972, Ueda et al, 1982, Toda, 1976, Toda, 1983a, Reinsberg and Kullman, 1986) ซึ่งในความเป็นจริงแล้วโดปามีนที่มีความเข้มข้นสูงๆ ก็ยังคงมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดขยายตัวอยู่ เนื่องจากเมื่อให้สารต้านฤทธิ์ที่แอลฟารีเซ็พเตอร์ทำให้เห็นผลการออกฤทธิ์ของโดปามีนเป็นการคลายตัวของหลอดเลือด (Toda, 1976, Toda, 1983a) แต่เนื่องจากฤทธิ์การกระตุ้น แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ ที่มีผลทำให้เลือดหดตัวเห็นได้แรงกว่าจึงเห็นผการหดตัวของหลอดเลือด ผลการทดลองที่สนับสนุนผลการทดลองนี้ ได้แก่ การศึกษาในหลอดเลือดแดงของไต หลอดเลือดแดงซีรีบรัล และหลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกของสุนัข (Toda, 1983a) หลอดเลือดแดงจากไตของหนูตะเภา (Horn et al, 1981) และหลอดเลือดแดงที่มาเลี้ยงระบบทางเดินอาหาร (gastric circulation) ของกระต่าย (Reinsberg and Kullmann, 1986)

ผลของโดปามีนต่อหลอดเลือดที่ปราศจากเยื่อบุผนังหลอดเลือดยังคงเป็น biphasic effect เช่นกัน แต่ขนาดของการคลายตัวลดลงและเริ่มหดตัวที่ความเข้มข้นต่ำกว่าเดิม การหดตัวของหลอดเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้น ซึ่งจะเห็นได้ชัดในความเข้มข้นระหว่าง $5 \times 10^{-5} - 10^{-2}$ M แสดงว่าเยื่อบุผนังหลอดเลือดมีบทบาทต่อการคลายตัวและหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีน ผลที่ได้ครั้งนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ มาเซโด และคณะ (Macedo et al, 1988) ซึ่งทำการทดลองในหลอดเลือดที่มาเลี้ยงมดลูก (uterine artery) ของมนุษย์ จากการศึกษาพบว่าเยื่อบุผนังหลอดเลือดมีผลต่อการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีน นั่นคือ ที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดน่าจะมีโดปามีน-รีเซ็พเตอร์อยู่และเมื่อขูดเอาเยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไปเท่ากับเป็นการกำจัดโดปามีนรีเซ็พเตอร์ ทำให้ฤทธิ์การคลายตัวเนื่องจากโดปามีนลดลงและเห็นการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากฤทธิ์โดปามีนเด่นชัดขึ้น แสดงว่าแอลฟา-อะดรีโน-เซ็พเตอร์ ที่มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวมีอยู่ที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดและตอบสนองต่อโดปามีนได้เด่นชัดขึ้น และเมื่อความเข้มข้นของโดปามีนสูงขึ้นเห็นผลการหดตัวของหลอดเลือดแตกต่างจากหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดอย่างชัดเจน ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากการคลายตัวของหลอดเลือดลดลงทำให้เห็นการหดตัวเกิดขึ้นมากกว่าเดิม อีกทั้งที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมีแอลฟา-รีเซ็พเตอร์ (Langer and Hicks, 1984) ซึ่งเป็นรีเซ็พเตอร์ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้อย่างแรง ผลการทดลองที่เกิดขึ้นในครั้งนี้มีความคล้ายคลึงกับผลของสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวบางชนิด เช่น นอร์อะดรีนาลีนหรือซีโรโทนิน ที่พบว่าการหดตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นในขณะที่หลอดเลือดไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด (Allan et al, 1983, Angus et al, 1986b, Cocks and Angus, 1983, Cohen et al, 1988, Godfraind et al, 1985)

เพื่อที่จะอธิบายถึงกลไกในการออกฤทธิ์ของโดปามีนในหลอดเลือดแดงของไตวัว จึงใช้สารต้านฤทธิ์ที่เบตา-รีเซ็พเตอร์ คือโปรปราโนลอล สารต้านฤทธิ์แบบไม่จำเพาะต่อชนิดของโดปามีนรีเซ็พเตอร์ คือ ฮาโลเพอริดอล และสารต้านฤทธิ์ที่มีความจำเพาะเจาะจงต่อโดปามีนรีเซ็พเตอร์ชนิด DA-1 คือ

โดรเพอริดอล ถึงแม้ว่าผลการต้านฤทธิ์การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนของสารต้านฤทธิ์โดปามีนทั้ง 3 ชนิดที่ได้จากการทดลองในครั้งนี้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติก็ตาม ยังคงสามารถสังเกตการเปลี่ยนแปลงของ tracing ได้บ้าง แต่เนื่องจากขนาดการคลายตัวเกิดขึ้นน้อยมากและเกิดขึ้นเมื่อความเข้มข้นของโดปามีนในขนาดต่ำ ๆ เท่านั้น นอกจากนี้ในการศึกษาทดลองในครั้งนี้ไม่ได้ให้สารไปปิดกั้นที่แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ จึงทำให้เห็นผลของโดปามีนที่แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ด้วย จากผลการทดลองที่เห็นได้พอสรุปได้ว่าฮาโลเพอริดอลและโดรเพอริดอล สามารถต้านฤทธิ์ของโดปามีนในการทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ ในขณะที่โปรปราโนลอลไม่มีผล แสดงว่าโดปามีนมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยผ่านทางโดปามีนรีเซ็พเตอร์ชนิด DA-1 มากกว่าที่เบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์

ถึงแม้มีรายงานอยู่บ้างว่าโดปามีนทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยการกระตุ้นที่เบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว (Cohen and Berkowitz, 1975) และหลอดเลือดแดงโคโรนารีของสุนัข (Takenaka and Morishita, 1976) แต่จากผลการทดลองในครั้งนี้กลับไปสอดคล้องกับการทดลองในหลอดเลือดแดงของไต หลอดเลือดแดงฟีเมอรัลที่ขาหลัง หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริก (Goldberg and Toda, 1975) หลอดเลือดแดงซีริบรัล (Toda, 1976) ไตของหนูขาวที่แยกออกมาศึกษานอกกายแล้วหล่อเลี้ยงด้วยสารละลาย (isolated perfused kidney) (Wooden and Lange, 1982) หลอดเลือดแดงโคโรนารีของสุนัข (Toda and Goldberg, 1975) และหลอดเลือดแดงจากไตของมนุษย์ (Ueda et al, 1982) ซึ่งต่างก็พบว่าโปรปราโนลอลไม่มีผลทำให้การคลายตัวของหลอดเลือดแดงลดลงไป แสดงว่าการคลายตัวจากฤทธิ์ของโดปามีนไม่ได้เกิดจากการรวมตัวกันระหว่างโดปามีนกับเบตา-อะดรีโน-เซ็พเตอร์ แต่ในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดกลับพบว่าโปรปราโนลอลสามารถลดการคลายตัวลงได้บ้าง แสดงว่าโดปามีนอาจไปออกฤทธิ์ที่เบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ที่อยู่บนกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดได้บ้างเล็กน้อย สไตน์เบิร์ก

และผู้ร่วมงาน (Steinberg et al, 1984) และคามะตะและคณะ (Kamata et al,1988)ได้รายงานไว้ว่าที่เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีเบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ด้วยเช่นกัน แต่โปรปราโนลอลไม่มีผลลดการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนได้ เนื่องจากที่ชั้นของเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดยังคงมีรีเซ็พเตอร์จำเพาะสำหรับโดปามีน (Macedo et al, 1988) ที่โดปามีนน่าจะมีความสัมพันธ์ (affinity) ต่อรีเซ็พเตอร์จำเพาะมากกว่าเบตา-รีเซ็พเตอร์ อย่างไรก็ตามโดปามีนอาจไปออกฤทธิ์ที่รีเซ็พเตอร์อื่น ๆ ที่ได้นำเสนอจากผลการทดลองในหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Kiphidze et al, 1982) ซึ่งพบว่าโดปามีนทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยผ่านการกระตุ้นที่มัสคารินิก รีเซ็พเตอร์ก่อนแล้วตามด้วยการกระตุ้นที่เบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์

ฮาโลเพอริดอลเป็นสารต้านฤทธิ์ที่โดปามีนรีเซ็พเตอร์ โดยออกฤทธิ์อย่างรุนแรงที่โดปามีนรีเซ็พเตอร์ชนิด DA-2 และมีฤทธิ์ที่รีเซ็พเตอร์ชนิด DA-1 อย่างอ่อนๆ (Hoshino et al,1986) จากผลการทดลองพบว่าฮาโลเพอริดอลลดการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนได้เล็กน้อย ซึ่งให้ผลการทดลองเหมือนกับผลการทดลองของบรอดด์ (Brodde, 1981) ที่ทำการศึกษาในหลอดเลือดแดงจากไตของกระต่ายและมนุษย์ (Ueda et al, 1982) และหลอดเลือดแดงพัลโมนารีของมนุษย์ (Yamauchi et al, 1989) แต่ค้านกับผลการทดลองในไตของหนูขาวที่แยกมาศึกษาแล้วหล่อเลี้ยงด้วยสารละลาย (Wooden and Lange, 1982) และหลอดเลือดแดงจากไตของสุนัข (Goldberg and Toda, 1975) ที่พบว่าฮาโลเพอริดอล (5×10^{-5} M) ไม่มีผลลดการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนแต่กลับทำให้การคลายตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้น (Goldberg and Toda,1975) ผลที่เกิดขึ้นในลักษณะนี้ยังพบได้ในหลอดเลือดแดงโคโรนารีของสุนัข (Toda and Goldberg, 1975) หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกและหลอดเลือดแดงฟีเมอรัลของสุนัข (Goldberg and Toda, 1975) และหลอดเลือดแดงซีรีบรัล (Toda, 1976) โกลเบิร์กและโทดา (Goldberg and Toda,1975)ได้สรุปไว้ว่าความเข้มข้นของฮาโลเพอริดอลต้องสูงกว่า 10^{-5}M

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

จึงจะมีผลลดการคลายตัวเนื่องจากโดปามีนได้ แต่จากการทดลองครั้งนี้ใช้อาโล-เพอริดอลที่ความเข้มข้น $5x10^{-6}$ M ก็เห็นผลลดการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนได้แล้ว แสดงว่ามีความแตกต่างเกี่ยวกับชนิดของหลอดเลือดและสัตว์ทดลองที่ใช้ อย่างไรก็ตามในชิ้นเนื้อเยื่อหลอดเลือดที่ปราศจากเยื่อบุผนังหลอดเลือดยังพบว่าฮาโลเพอริดอลมีผลลดการคลายตัวได้มากกว่าในหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด ด้วยเหตุผลยังไม่ทราบแน่ชัดเนื่องจากยังไม่มีผลการทดลองอื่นมาสนับสนุน แต่คาดว่าอาจจะเกี่ยวข้องกับ DA-1 รีเซ็พเตอร์ซึ่งมีอยู่ที่เยื่อบุผนังหลอดเลือดดังที่ได้รายงานไว้แล้ว โดยเหตุที่ในชิ้นเนื้อเยื่อหลอดเลือดแดงที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด มีการคลายตัวน้อยกว่าหลอดเลือดปกติอยู่แล้ว จึงมีความเป็นไปได้ว่าฮาโลเพอริดอลอาจจะไม่มีผลอะไรเลย นอกจากนี้ยังพบว่าฮาโลเพอริดอลสามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนเมื่อความเข้มข้นของโดปามีนสูงขึ้นได้อีกด้วย ความสามารถในการต้านฤทธิ์ของฮาโลเพอ-ริดอลในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดเห็นได้ชัดเจนกว่าหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด อีกทั้งลักษณะของเส้นกราฟที่ได้เปลี่ยนไปในลักษณะจากการต้านฤทธิ์แบบแข่งขัน (competitive antagonist) ไปเป็นการต้านฤทธิ์แบบไม่แข่งขัน (non-competitive antagonist) แสดงให้เห็นว่ามีความแตกต่างของจำนวนและการกระจายของรีเซ็พเตอร์ ระหว่างเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ด้วยเหตุที่ฮาโลเพอริดอลเองก็มีฤทธิ์เป็นสารต้านฤทธิ์ที่แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ (Petersen, 1981) จึงเห็นผลยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนได้ในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดมากกว่าหลอดเลือดปกติ

โดรเพอริดอล เป็นสารต้านฤทธิ์ของโดปามีนที่มีความจำเพาะที่รีเซ็พเตอร์ชนิด DA-1 จากผลการทดลองพบว่าโดรเพอริดอลสามารถลดการคลายตัวของหลอดเลือดได้เกือบสมบูรณ์ โดยเฉพาะในหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด แต่ในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนยังคงมีอยู่ แต่เกิดขึ้นเมื่อความเข้มข้นของโดปามีนเพิ่มขึ้นจากเดิมถึง 1000 เท่า นอกจากนี้การหดตัวของหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดลดลงอย่างมาก

แสดงว่าการคลายตัวและหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนขึ้นอยู่กับเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดและรีเซ็พเตอร์ชนิด DA-1 ซึ่งเป็นรีเซ็พเตอร์ที่มีผลต่อการคลายตัวของหลอดเลือดเช่นเดียวกับในหลอดเลือดแดงของไตจากสัตว์ชนิดอื่นๆ (Goldberg, 1972, Goldberg et al, 1978, Ketabian and Calne, 1979, Schmidt and Imbs, 1980, Schmidt et al, 1981, Ueda et al, 1982, Dinnerstein et al, 1983, Toda, 1983a) จากผลการทดลองโดรเพอริดอลให้ผลต้านฤทธิ์การคลายตัวในชิ้นเนื้อเยื่อหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด ได้มากกว่าหลอดเลือดที่ขูดเยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไป เนื่องจากที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีรีเซ็พเตอร์ชนิด DA-1 อยู่ (Macedo et al, 1988) ส่วนในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดพบว่าโดรเพอริดอลสามารถลดการคลายตัวของหลอดเลือดลงได้เช่นกันแต่ในลักษณะที่แตกต่างจากฮาโลเพอริดอล ทั้งนี้อาจจะเป็นเนื่องจากการขูดเยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไป มีผลทำให้รีเซ็พเตอร์จำเพาะของโดปามีนถูกกำจัดไปด้วย การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนจึงน่าจะเป็นผลจากการกระตุ้นที่เบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ ซึ่งอยู่ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (สนับสนุนผลการทดลองข้างต้นที่ต้านฤทธิ์ได้ด้วยโปรปราโนลอล) โดยเหตุที่โดรเพอริดอลเองก็มีฤทธิ์เป็นสารต้านฤทธิ์ที่เบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ซึ่งมีอยู่ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดด้วย (Brodde et al,1981) โดรเพอริดอลจึงสามารถต้านฤทธิ์ของโดปามีนในหลอดเลือดที่ปราศจากเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดได้เช่นกันและมีลักษณะสารต้านฤทธิ์เป็นแบบแข่งขัน (competitive antagonist) นอกจากนี้โดรเพอริดอลยังมีผลลดการหดตัวของหลอดเลือดได้เช่นเดียวกับฮาโลเพอริดอลและมีความแรงกว่าฮาโลเพอริดอล อธิบายผลที่เกิดขึ้นได้ว่าโดรเพอริดอลเองมีคุณสมบัติเป็นสารต้านฤทธิ์ที่แอลฟา-วัน อะดรีโนเซ็พเตอร์ด้วย (Gothert,1976, Yelnosky et al, 1964) การที่เห็นผลยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดในชิ้นเนื้อเยื่อที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดได้มากกว่าในหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดนั้นเป็นเพราะว่าจำนวนและการกระจายตัวของแอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์ในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมีมากกว่าในเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดผลของโดรเพอริดอลที่เป็นสารต้านฤทธิ์ที่แอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์ จึงยิ่งเห็นได้เด่นชัดในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดเช่นเดียวกับฮาโลเพอริดอล

4.2 นอร์อะดรีนาลีน

นอร์อะดรีนาลีน มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวและเป็นสารที่มีความแรง (potency) ที่สุดที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวในการทดลองนี้ (เปรียบเทียบจากค่า EC_{50}) เนื่องจากนอร์อะดรีนาลีนมีกลไกการออกฤทธิ์ที่แอลฟา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ ซึ่งมีมากที่หลอดเลือด โดยมีความสัมพันธ์ (affinity) ต่อแอลฟา-วันและแอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ พอ ๆ กัน ปัจจุบันพบว่าที่ตำแหน่งโพสท์จังค์ชันนัลมีทั้งแอลฟา-วันและแอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ (McGrath, 1982) โดยที่ทั้ง 2 รีเซ็พเตอร์นี้ต่างก็มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวเช่นกัน ดังการทดลองที่พบได้ในหลอดเลือดแดงที่ไตของหนูขาว (Schmitz et al, 1981) และสุนัข (Wolff et al, 1984) ที่พบว่าหลอดเลือดบริเวณนี้จะมีทั้งแอลฟา-วันและ แอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ จำนวนและความสามารถของแอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ในการทำให้หลอดเลือดหดตัวมีน้อยกว่าแอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์ ดังนั้นการหดตัวของหลอดเลือดที่บริเวณไตจึงเป็นผลเนื่องมาจากการกระตุ้นที่แอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์ มากกว่าแอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ ส่วนที่หลอดเลือดแดงสพลีนิกของสุนัข (Hieble and Woodward, 1984) พบว่านอร์อะดรีนาลีนทำให้หลอดเลือดหดตัวได้โดยการกระตุ้นรีเซ็พเตอร์ที่ตำแหน่งโพสท์จังค์ชันนัลทั้งแอลฟา-วันและแอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ที่พบว่ามีจำนวนเท่า ๆ กัน แต่จากผลการทดลองในหลอดเลือดแดงบริเวณต่าง ๆ ของสุนัข โทดาและคณะในปี 1984 พบว่านอร์อะดรีนาลีนทำให้หลอดเลือดแดงไตและหลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกเกิดการหดตัวผ่านทั้งแอลฟา-วัน อะดรีโนเซ็พเตอร์และแอลฟา-ทู อะดรีโนเซ็พเตอร์ที่ตำแหน่งโพสท์จังค์ชันนัล ส่วนหลอดเลือดแดงโคโรนารีนอร์อะดรีนาลีนออกฤทธิ์ผ่านเฉพาะที่แอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์เท่านั้น อย่างไรก็ตาม นอร์อะดรีนาลีน ที่หลั่งจากปลายประสาทซิมพาเธติก (endogenous noradrenaline) ออกฤทธิ์เด่นชัดที่แอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์ แต่นอร์อะดรีนาลีนที่ได้จากภายนอก (exogenous noradrenaline) ออกฤทธิ์เด่นชัดที่แอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ (Toda et al, 1984, Langer and Hicks, 1984)

จากที่มีรายงานว่า การหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากนอร์อะดรีนาลีนถูกกดโดยการกระตุ้นของนอร์อะดรีนาลีนเองที่แอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์ ซึ่งมีอยู่ที่เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Cocks and Angus, 1983, Egleme et al, 1984a, 1984b, Angus et al, 1986a, 1986b, Vanhoutte, 1988, Vanhoutte and Miller, 1989) ทำให้มีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ออกมา จากการทดลองในครั้งนี้พบว่าความแตกต่างในการหดตัวของหลอดเลือดแดงจากไตวัว เนื่องจากนอร์อะดรีนาลีนระหว่างหลอดเลือดแดงที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดและหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดนั้นเกิดขึ้นน้อยมาก โดยที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ซึ่งเหมือนกับผลการทดลองในหลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกและหลอดเลือดแดงจากไตของสุนัข (Angus et al, 1986a) และหลอดเลือดแดงโคโรนารีของวัว (Angus et al, 1986b) ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีจำนวนของแอลฟา-ทู อะดรีโนเซ็พเตอร์อยู่เป็นจำนวนน้อยกว่าแอลฟา-วัน อะดรีโนเซ็พเตอร์ เมื่อนอร์อะดรีนาลีนไปกระตุ้นจึงทำให้มีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ออกมาน้อยหรืออาจเป็นไปได้ว่าไม่มีแอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์อยู่เลยแต่สารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) สามารถหลั่งออกมาได้เองโดยไม่ต้องมีการไปกระตุ้นที่รีเซ็พเตอร์ก่อน (basal-released EDRF) (Angus et al, 1986c, Cohen et al, 1988) และคุณสมบัติของสารนี้มีความแปรผันไปในแต่ละหลอดเลือด ถึงแม้จะมีรายงานว่าสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ที่หลั่งจากเยื่อบุผนังหลอดเลือดนี้อาจเป็นสารพร็อสตาซัยคลิน (PGI_2) ซึ่งจะไปมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบได้เช่นกัน แต่สำหรับกรณีของนอร์อะดรีนาลีนมีการยืนยันแน่ชัดว่าปัจจัยที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัวไม่ใช่พร็อสตาแกล็นดิน (non-prostaglandin relaxing factor) (Furchgott et al, 1984) การที่ผลการศึกษามีความแตกต่างกันเช่นนี้ อาจเกิดเนื่องจากมีความแปรผันของจำนวนและการกระจายตัวของรีเซ็พเตอร์ ในชนิดของหลอดเลือดและสัตว์ทดลองแต่ละชนิดที่นำมาศึกษา

ได้ศึกษาถึงผลของพราโซซิน ซึ่งเป็นสารต้านฤทธิ์จำเพาะที่แอลฟา-1 อะดรีโนเซ็พเตอร์ จากผลการทดลองพบว่าพราโซซินลดการหดตัวของหลอดเลือด

ที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดได้มากกว่าหลอดเลือดปกติแสดงให้เห็นว่าที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมีแอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์เด่นชัดกว่าที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด ซึ่งมีแอลฟา-ทู รีเซ็พเตอร์อยู่ด้วย (Cocks and Angus,1983, Miller and Vanhoutte, 1985, Angus et al, 1986a, Vanhoutte and, Miller, 1989) ซึ่งทำให้มีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ออกมา (Cocks and Angus, 1983, Egleme et al, 1984a, Miller and Vanhoutte, 1985, Vanhoutte and Miller,1989) ผลการยับยั้งฤทธิ์ของพราโซซิน เห็นได้ชัดเจนเมื่อขนาดความเข้มข้นของนอร์อะดรีนาลีนที่ให้เพิ่มสูงขึ้น ผลการทดลองที่ได้สอดคล้องกับผลการทดลองที่ได้รายงานว่าเยื่อบุผนังหลอดเลือดมีบทบาทในการออกฤทธิ์ของพราโซซินด้วย จากการศึกษาในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว (Alosachie and Godfraind,1986) พบว่าการต้านฤทธิ์ของพราโซซินเปลี่ยนจากแบบไม่แข่งขัน (non-competitive) ไปเป็นแบบแข่งขัน (competitive) หลังจากที่ขูดเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไป ทั้งนี้อาจจะเกี่ยวข้องกับประสิทธิภาพของสารกระตุ้นที่ใช้ (efficacy of agonist) ในการทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของระดับซัยขลิกจีเอ็มพี (cGMP) ในเซลล์เนื้อเยื่อ (Alosachie and Godfraind,1986) หรือเกิดเนื่องจากการที่มีความแตกต่างของจำนวนรีเซ็พเตอร์ระหว่างเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด จากผลการทดลองในครั้งนี้ไม่สามารถสรุปได้ชัดเจนว่าวิธีการต้านฤทธิ์ของพราโซซินเป็นแบบแข่งขันหรือแบบไม่แข่งขันแต่มีแนวโน้มเป็นแบบไม่แข่งขันทั้งในหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดและไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด อย่างไรก็ตามสามารถเห็นความแตกต่างระหว่างหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดและไม่เยื่อบุผนังหลอดเลือดได้เช่นกัน โดยที่อาจอธิบายในทำนองเดียวกับความแตกต่างของรีเซ็พเตอร์ อย่างไรก็ตาม adrenolytic action ของพราโซซิน ก็ยังเป็นหัวข้อที่น่าสนใจและน่าจะมีการนำไปศึกษาให้ได้ผลที่แน่ชัดยิ่งขึ้น

4.3 ฮีสตามีน

จากผลการทดลองพบว่า ฮีสตามีนเป็นสารที่มีความแรงเป็นอันดับสอง รองจากนอร์อะดรีนาลีน และเท่ากับซีโรโทนิน (เปรียบเทียบจากค่า EC_{50}) ที่ทำให้หลอดเลือดแดงไตวัวหดตัวซึ่งแปรผันตามความเข้มข้นของฮีสตามีนที่ให้ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีความแปรผันเป็นอย่างมากถึงผลของฮีสตามีนในหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาศึกษานอกกายสัตว์ทดลองความแตกต่างในการตอบสนองของหลอดเลือดต่อฮีสตามีนนี้ขึ้นอยู่กับรีเซ็พเตอร์ของฮีสตามีนทั้ง 2 ชนิด (Heltianu et al, 1984, Oriowo and Bevan, 1987) และรีเซ็พเตอร์ของฮีสตามีนทั้ง 2 ชนิดนี้มักจะอยู่ร่วมกันโดยที่จะให้ผลในทางตรงกันข้ามกันเมื่อถูกกระตุ้น ผลการตอบสนองโดยรวม (net response) ที่เกิดขึ้น คาดว่าเกิดจากสมดุลย์กัน (balance) ระหว่างผลตรงกันข้ามกันที่เกิดขึ้น (Oriowo and Bevan, 1987) อย่างไรก็ตาม ปัจจุบันพบว่ารีเซ็พเตอร์ของฮีสตามีนมีความแปรผันมาก โดยมีความแปรผันไปตามชนิดของสัตว์ทดลองและชนิดของหลอดเลือดที่ใช้ เช่น ในหลอดเลือดแดงที่หูของกระต่าย (Casteels and Suzuki,1980) และหลอดเลือดเลี้ยงรังไข่ของมนุษย์ (Oriowo and Bevan,1987) พบว่ามีทั้ง H_1- และ H_2-รีเซ็พเตอร์และต่างก็มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว แต่ในการทดลองที่ใช้หลอดเลือดแดงไตจากสุกร (Ferguson et al, 1985) และกระต่าย (Tayo and Bevan, 1986) ฮีสตามีนทำให้หลอดเลือดหดตัวโดยผ่าน H_1-รีเซ็พเตอร์ ในขณะที่การทดลองในหลอดเลือดแดงบางชนิด อาทิเช่น หลอดเลือดแดงเลี้ยงสมองของมนุษย์ (Ottosson, 1988) กลับพบว่าทั้ง H_1- และ H_2-รีเซ็พเตอร์ มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว และจากผลการทดลองในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว พบว่า H_1- รีเซ็พเตอร์มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว ส่วนในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูตะเภาและกระต่าย (Van de Voorde and Leusen,1984) และหลอดเลือดแดงไตจากสุนัข (Toda,1984, Konishi et al, 1981) และกระต่าย (Tayo and Bevan, 1986) กลับพบว่าหลอดเลือดคลายตัวโดยการผ่าน H_2-รีเซ็พเตอร์

ได้ศึกษาผลของสารต้านฤทธิ์ต่อการออกฤทธิ์ของฮีสตามีนในหลอดเลือดแดงไตวัว จากผลการทดลองพบว่าทั้งคลอร์เฟนิรามีน (H_1-receptor antagonist) และซัยเมทิดีน (H_2-receptor antagonist) ต่างก็ขัดขวางการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากฮีสตามีนได้ แต่กลไกการหดตัวของหลอดเลือดแดงไตวัวน่าจะเกิดผ่าน H_1-รีเซ็พเตอร์ มากกว่า H_2-รีเซ็พเตอร์ เนื่องจากคลอร์เฟนิรามีนให้ผลเด่นชัดกว่าซัยเมทิดีน จากผลการทดลองที่ได้อาจสรุปได้ว่าฮีสตามีนมีกลไกการออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงไตวัวปกติเกิดการหดตัวผ่านทั้ง H_1- และ H_2-รีเซ็พเตอร์

จากผลการทดลองแสดงให้เห็นว่า การหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากฮีสตามีนต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดในการออกฤทธิ์ (endothelium-dependent mechanism) เนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากฮีสตามีนลดลงอย่างเห็นได้ชัดเมื่อหลอดเลือดไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด แสดงว่าเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีบทบาทจำเป็นบางอย่างในการตอบสนองของหลอดเลือดต่อฮีสตามีน และเมื่อให้คลอร์เฟนิรามีนหรือซัยเมทิดีน กลับมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวได้เพิ่มขึ้นเด่นชัดเมื่อให้คลอร์เฟนิรามีนและซัยเมทิดีน แสดงว่าที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมีทั้ง H_1- และ H_2-รีเซ็พเตอร์ ที่มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว การกระจายในจำนวนของรีเซ็พเตอร์ทั้ง 2 ชนิดนี้ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดน่าจะมีน้อยกว่าที่เยื่อบุผนังหลอดเลือดมาก ฮีสตามีนจึงทำให้หลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดหดตัวได้น้อยลงถึง 2 เท่าและมีเหตุผลที่น่าจะนำมาอธิบายถึงปรากฏการณ์ที่เกิดขึ้นในครั้งนี้ได้คือ มีการหลั่งสารบางอย่างที่มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหดตัว เช่น สารอีดีซีเอฟ (EDCF) ออกมาจากเซลล์เยื่อบุหนังหลอดเลือด (Brenner et al,1989) ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหดตัวได้มากขึ้นเมื่อขูดเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดออก ทำให้ไม่มีการหลั่งสารอีดีซีเอฟ (EDCF) ออกมาเสริมฤทธิ์การหดตัวของหลอดเลือดที่มีต่อฮีสตามีน อย่างไรก็ตามการที่ฮีสตามีนทำให้หลอดเลือดหดตัวโดยอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium-dependent contraction) นั้นได้เคยมีรายงานมาก่อนแต่ว่าเป็นลักษณะตรงกันข้ามคือการหดตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเมื่อหลอดเลือดไม่มี

เยื่อบุผนังหลอดเลือด ผลการทดลองเช่นนี้มีรายงานในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว (Bullock et al, 1986, Schoeffter and Godfraind, 1991) และหลอดเลือดแดงในต่อมน้ำนมของมนุษย์ (Schoeffter et al, 1988) โดยที่เชอฟฟ์เตอร์และผู้ร่วมงาน (Schoeffter et al, 1988, Schoeffer and Godfraind, 1991) ได้สรุปไว้ว่าฮีสตามีนสามารถออกฤทธิ์ผ่านแอลฟา-วันอะดรีโนเซ็พเตอร์ได้ เมื่อความเข้มข้นของฮีสตามีนสูงขึ้น เนื่องจากไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ได้ด้วยสารต้านฤทธิ์ของฮีสตามีน อีกทั้งค่า EC_{50} ที่ได้ในเนื้อเยื่อเหล่านี้มีค่าสูงกว่าค่า EC_{50} ที่ได้จากการกระตุ้นที่ H_1-รีเซ็พเตอร์ถึง 40-500 เท่าและจากการทดลองของบัลล็อคและคณะ (Bullock et al, 1986) สรุปไว้ว่าเป็นผลเนื่องจากฤทธิ์ยับยั้ง (inhibitory action) ของสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารอีดีอาร์เอฟที่หลั่งออกมาเองโดยไม่ต้องมีการกระตุ้น (Schoeffter and Godfraind, 1991) และจากผลการทดลองที่มีการศึกษามาก่อนหน้านี้ โดยส่วนใหญ่แล้วพบว่าฮีสตามีนมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยอาศัยเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดได้ด้วย เช่นผลในหลอดเลือดแดงในต่อมน้ำนม (internal mammary artery) ของมนุษย์ (Yang et al,1989) หลอดเลือดแดงไตของมนุษย์ (Luscher and Vanhoutte, 1988) และหลอดเลือดแดงโคโรนารีของมนุษย์ (Toda, 1987) พบว่าที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมี H_1-รีเซ็พเตอร์ที่มีผลทำให้มีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ออกมา ส่วนในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดพบว่ามีทั้ง H_1- และ H_2-รีเซ็พเตอร์ แต่มีปริมาณของ H_1-รีเซ็พเตอร์มากกว่า การกระตุ้น H_1-รีเซ็พเตอร์ทำให้หลอดเลือดหดตัวในขณะที่การกระตุ้น H_2-รีเซ็พเตอร์เกี่ยวข้องกับการคลายตัวของหลอดเลือด อย่างไรก็ตามยังมีรายงานที่ระบุไว้ว่าการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากฮีสตามีนเกี่ยวข้องกับ H_1-รีเซ็พเตอร์ที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดด้วยเช่นกันดังมีรายงานในหลอดเลือดแดงพัลโมนารีของกระต่าย (Satoh and Inui,1984) หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกของสุนัข (Toda, 1984) และหลอดเลือดแดงใหญ่ที่ช่องอก (Van de Voorde and Leusen, 1984) แต่จากการทดลองในหลอดเลือดแดงใหญ่ของกระต่าย (Van de Voorde and Leusen, 1984) กลับพบว่ามีความเกี่ยวข้องกับ H_2-รีเซ็พเตอร์ที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและทั้ง H_1- และ H_2-รีเซ็พเตอร์ที่อยู่บน

เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดต่างก็ทำให้มีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) (Furchgott, 1984, Van de Voorde and Leusen, 1983, 1984) เป็นผลให้หลอดเลือดคลายตัว จากผลการทดลองที่ได้ในครั้งนี้และจากที่มีการศึกษามาก่อนหน้านี้ จะเห็นว่าการศึกษาถึงบทบาทของเยื่อบุผนังหลอดเลือดในการตอบสนองของหลอดเลือดต่ออีสตามีนยังเป็นที่ถกเถียงกันอยู่ โดยมีความแตกต่างกันไปในแต่ละชนิดของสัตว์ทดลอง และแตกต่างไปในแต่ละเนื้อเยื่อหลอดเลือดที่นำมาทดลอง

4.4 ซีโรโทนิน

ซีโรโทนินเป็นสารที่ทำให้หลอดเลือดที่แยกจากสัตว์ทดลองหลายชนิดเกิดการหดตัวได้อย่างแรง (Conti et al, 1990) ในการทดลองครั้งนี้พบว่าซีโรโทนินทำให้หลอดเลือดแดงจากไตของวัวหดตัวได้โดยมีความแรงเป็นอันดับ 2 รองจากนอร์อะดรีนาลีนในการทำให้เนื้อเยื่อนี้หดตัว (เทียบจากค่า EC_{50}) การหดตัวมีลักษณะเพิ่มขึ้นตามความเข้มข้นของซีโรโทนินที่ให้ ถึงแม้จะมีรายงานว่า หลอดเลือดแดงจากไตของกระต่ายมีความไว (sensitivity) และมีการตอบสนอง (responsiveness) ต่อซีโรโทนินมากเป็นพิเศษ (Wright and Angus, 1987) แต่จากผลการทดลองที่ได้จากหลอดเลือดแดงไตของวัวไม่ปรากฏว่ามีความไวต่อซีโรโทนินมาก ทั้งนี้อาจจะเนื่องมาจากมีความแตกต่างในชนิดสัตว์ทดลองที่ใช้ต่อผลของซีโรโทนินซึ่งมีความแตกต่างในการกระจายของจำนวนซีโรโทนินรีเซ็พเตอร์ จึงทำให้ผลของซีโรโทนินที่เกิดขึ้นแตกต่างกัน กลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินในการทำให้หลอดเลือดต่าง ๆ รวมทั้งหลอดเลือดแดงของไตหดตัวนั้น มีหลักฐานยืนยันแน่ชัดว่าเป็นผลจากการที่ซีโรโทนินไปกระตุ้นที่ $5\text{-}HT_2$ -รีเซ็พเตอร์ (Cohen et al, 1981, Van Nueten et al, 1981, 1984, Wright and Angus, 1987, Conti et al, 1990)

แม้ว่าไม่เห็นความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ การศึกษาครั้งนี้ก็พบว่าการหดตัวของหลอดเลือดมีแนวโน้มเพิ่มขึ้นเมื่อสารกระตุ้น (agonist) มี

ความเข้มข้นมากขึ้นในหลอดเลือดที่มีการขูดเยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไปผลที่ได้คล้ายกับผลของนอร์อะดรีนาลีน

การหดตัวของหลอดเลือดแดงของไตวัวจากผลของซีโรโทนินในหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด ไม่สามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยคีแทนเซริน ซึ่งเป็นสารต้านฤทธิ์ที่ 5-HT_2-รีเซ็พเตอร์แต่สามารถต้านฤทธิ์ได้ในหลอดเลือดที่ปราศจากเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดเท่านั้น แสดงให้เห็นว่ามี 5-HT_2- รีเซ็พเตอร์อยู่ที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดจริงและการที่หลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดไม่ตอบสนองการต้านฤทธิ์ของคีแทนเซริน ก็อาจเป็นเนื่องจากที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดมีรีเซ็พเตอร์ที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือดไตอยู่มากกว่า 5-HT_2 รีเซ็พเตอร์ และรีเซ็พเตอร์ตัวนี้เองก็เกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือดเช่นเดียวกันกับ 5-HT_2-รีเซ็พเตอร์ นอกจากนี้การหดตัวของหลอดเลือดแดงจากไตของวัวที่ปราศจากเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด อาจเกิดเนื่องจากการที่ซีโรโทนินไปกระตุ้นที่แอลฟา-วัน อะดรีโนเซ็พเตอร์ (Wright and Angus, 1987) ซึ่งการกำจัดรีเซ็พเตอร์ที่เยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไป มีผลทำให้เห็นการกระตุ้นของซีโรโทนินที่แอลฟา-วัน รีเซ็พเตอร์ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเด่นชัดขึ้น อย่างไรก็ตามมีรายงานว่า คีแทนเซรินเองนอกจากต้านฤทธิ์ที่ 5-HT_2-รีเซ็พเตอร์แล้วยังมีคุณสมบัติเป็นสารต้านฤทธิ์ที่แอลฟา-วัน อะดรีโนเซ็พเตอร์ด้วยเช่นกัน (Van Nueten et al,1981, Blackshear et al,1985) ทำให้น่าจะมีการศึกษาค้นคว้าต่อไปว่ารีเซ็พเตอร์ใดแน่ที่น่าจะเกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากซีโรโทนินโดยตรง

4.5 แคลเซียมคลอไรด์

แคลเซียมอิออนในซัยโตพลาสม (cytoplasm) เป็นปัจจัยหลักตัวหนึ่งที่ควบคุมการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ โดยปกติในสภาวะพักตัว จะมีความเข้มข้นของแคลเซียมอิออนอิสระอยู่ประมาณ 10^{-7} M (Brading, 1981) การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเกิดจากการที่ความเข้มข้นของแคลเซียม

หอสมุดกลาง สถาบันวิทยบริการ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

อิออนอิสระภายในเซลล์สูงขึ้น โดยอาศัยแคลเซียมอิออนจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์และจากภายนอกเซลล์ ซึ่งต้องผ่านช่องทางที่เยื่อหุ้มเซลล์ (membrane channel) เข้าไป

จากผลการทดลองพบว่าแคลเซียมจากภายนอกเซลล์ (extracellular Ca^{++}) มีผลไปทำให้หลอดเลือดแดงจากไตของวัวหดตัวในลักษณะที่ขึ้นอยู่กับปริมาณของแคลเซียมที่ให้ โดยการหดตัวเกิดขึ้นอย่างช้า ๆ และมีความแรงน้อยที่สุดในการทำให้หลอดเลือดจากการทดลองนี้หดตัว ลักษณะการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นนี้แตกต่างจากการกระตุ้นด้วยนอร์อะดรีนาลีน ฮีสตามีน และซีโรโทนิน เนื่องจากชิ้นเนื้อเยื่อเกิดการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ (depolarize) จากการที่ไม่มีแคลเซียมอิออนทั้งในเซลล์และในสารละลาย (medium) หรืออาจจะมีปริมาณของแคลเซียมอิออนบ้างแต่ไม่เพียงพอที่จะทำให้หลอดเลือดทำงานได้ ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่าการเปลี่ยนแปลงศักย์ไฟฟ้าภายในเซลล์ (depolarization) ของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเป็นการเพิ่ม permeability ของเยื่อหุ้มเซลล์ต่อแคลเซียมจากภายนอกเซลล์มากขึ้น โดยทำให้ช่องทางของแคลเซียมที่เยื่อหุ้มเซลล์ (membrane potential-calcium channel หรือ voltage-dependent channel) เปิดออกให้แคลเซียมอิออนเคลื่อนที่เข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ (Bolton, 1979b) ดังนั้นเมื่อให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์ (extracellular Ca^{++}) เข้าไปการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดที่เกิดขึ้นนี้ ก็น่าจะมีกลไกแบบ voltage-sensitive mechanism และการหดตัวของหลอดเลือดเกิดขึ้นช้าเนื่องจากต้องเสียเวลาในการที่จะนำแคลเซียมอิออนเข้าไปในเซลล์ โดยที่ต้องเริ่มต้นใช้ความเข้มข้นของแคลเซียมคลอไรด์ที่ 10^{-4} M จึงเพียงพอที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้

concentration-response curve ของแคลเซียมคลอไรด์ ในหลอดเลือดแดงของไตวัว สามารถใช้เป็นรูปแบบ (model) ในการประเมินผลของสารขัดขวางการเข้าเซลล์ของแคลเซียมอิออน (Ca^{++}-entry blocker) ต่อการหดตัวหลอดเลือดจากการให้แคลเซียมอิออนโดยตรง ในการทดลองนี้ใช้

เวราปามิล (verapamil) จากผลการทดลองพบว่าสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากแคลเซียมได้ โดยยับยั้งได้ตามขนาดความเข้มข้นของแคลเซียมคลอไรด์ที่ให้ ซึ่งผลของเวราปามิลเป็นไปตามที่คาดหมายไว้ แสดงว่าแคลเซียมอิออนจากภายนอกเซลล์ (extracellular Ca^{++}) เคลื่อนเข้าสู่เซลล์กล้ามเนื้อ โดยผ่านช่องทางนำแคลเซียมเข้าเซลล์ที่ควบคุมโดยความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (voltage-operated Ca^{++} channels) และเป็นช่องทางที่มีความไวต่อเวราปามิล (verapamil-sensitive channel) ซึ่งพบผลเช่นนี้ของเวราปามิลได้ในหลอดเลือดแดงซีริบรัลที่สมองของแกะ (Salom et al, 1990) โดยผลทางเภสัชวิทยาของเวราปามิล คือการยับยั้งแคลเซียมอิออนเข้า excitable cell โดยจับกับรีเซ็พเตอร์จำเพาะที่อยู่บน plasmalemal Ca^{++} channel (Godfraind, 1986) เป็นการขัดขวางการเข้าเซลล์ของแคลเซียมอิออนจากภายนอกเซลล์

4.6 อะเซทิล์ลโคลีน

ผลในหลอดเลือดแดงจากไตของวัวพบว่า อะเซทิล์ลโคลีน เป็นสารที่มีความแรงรองลงมาจากปาปาเวอรีนในการทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยการตอบสนองของหลอดเลือดขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของอะเซทิล์ลโคลีนที่ให้ และมีกลไกการตอบสนองแบบที่ต้องอาศัยเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium-dependent mechanism) การทดลองที่ได้ผลเช่นเดียวกันได้แก่การทดลองในหลอดเลือดแดงใหญ่และหลอดเลือดแดงพัลโมนารีของกระต่าย (Furchgott and Zawadzki, 1980, Furchgott, 1981) หลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว (Furchgott and Zawadzki, 1980, Davies and Williams, 1983, Van de Voorde and Leusen, 1983) หลอดเลือดแดงฟีเมอรัลที่ขาหลังของสุนัข (DeMey and Vanhoutte, 1981) หลอดเลือดแดงไตของมนุษย์ (Luscher et al, 1986, Thom et al, 1987) และหลอดเลือดแดงโคโรนารีของลิง (Toda, 1983a) ซึ่งการคลายตัวของหลอดเลือดนี้ผ่านมัสคารินิก-รีเซ็พเตอร์ เนื่องจากสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยอะโทรปีน (Furchgott and Zawadzki, 1980, Furchgott,

1983) และจากผลการทดลองในครั้งนี้ก็สามารถต้านฤทธิ์การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากอะเซทิย์ลโคลีนได้ด้วยอะโทรปีนเช่นกัน มีรายงานได้ระบุไว้ว่ามัสคารินิกรีเซ็พเตอร์ที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัวนี้อยู่ที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Furchgott and Zawadzki, 1980) เนื่องจากเมื่อขูดเยื่อบุผนังหลอดเลือดออก มีผลลดหรือยกเลิกการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากอะเซทิย์ลโคลีน เนื่องจากมีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ออกมาจากเยื่อบุผนังหลอดเลือดทั้งที่หลั่งออกมาเอง (spontaneously-released EDRF) และจากการกระตุ้นมัสคารินิก-รีเซ็พเตอร์ (receptor-stimulated EDRF) มีผลทำให้การทำงานของซัยขลิกจีเอ็มพี (cGMP activity) เพิ่มขึ้นหลอดเลือดจึงคลายตัว และจากผลการทดลองของเฟอร์ชก็อททท์และซวาดซ์คี (Furchgott and Zawadzki, 1980) และเฟอร์ชก็อททท์ (Furchgott, 1981) ที่ทำการทดลองในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว พบว่าอะเซทิย์ลโคลีน ($>10^{-6}$M) กลับทำให้ชิ้นเนื้อเยื่อหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดหดตัว ซึ่งเป็นผลเนื่องมาจากการที่อะเซทิย์ลโคลีนไปมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรง โดยวิธี depolarization อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองในหลอดเลือดแดงของไตวัวอะเซทิย์ลโคลีนยังคงทำให้หลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดคลายตัวได้ในทุกๆ ความเข้มข้นแสดงว่าที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดยังคงมีมัสคารินิกรีเซ็พเตอร์อยู่ด้วย ซึ่งตรงกับรายงานของเบรย์เด็นและบีแวนและดักเกลส (Brayden and Bevan, 1985, Duckles, 1988) แต่ผลของอะโทรปีนที่ทำให้หลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดคลายตัวได้เพิ่มขึ้นนั้นยังไม่มีการทดลองอื่นมาสนับสนุน แต่เป็นที่ทราบกันว่าการตอบสนองของหลอดเลือดต่ออะเซทิย์ลโคลีนจากภายนอก (exogenous acetylcholine) ขึ้นอยู่กับความสมดุลย์ระหว่างผลการทำให้หลอดเลือดหดตัวโดยตรง (direct vasconstriction action) และผลทางโดยอ้อมที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว (indirect vasodilation effect) (Bolton, 1979a) ทั้งผลโดยทางตรงและทางอ้อมของอะเซทิย์ลโคลีน ต่างก็มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านมัสคารินิก-รีเซ็พเตอร์ ซึ่งสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยอะโทรปีน (Toda, 1983b, Hynes et al,1986) สำหรับผลโดยทางอ้อมที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัวนั้นมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านมัสคารินิกรีเซ็พเตอร์ที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด นอก

จากนี้การตอบสนองของหลอดเลือดที่มีต่ออะเซทิย์ลโคลีน ยังขึ้นอยู่กับการทำงานของ electrogenic Na^+-K^+ pump ซึ่งทำให้ศักย์ไฟฟ้าที่คร่อมเซลล์เมมเบรนเปลี่ยนแปลงไปและความแตกต่างของขบวนการนี้เองเป็นเหตุให้หลอดเลือดที่นำมาจากบริเวณต่างกันมีการตอบสนองต่ออะเซทิย์ลโคลีนได้แตกต่างกัน (Vanhoutte, 1977) ซึ่งหลอดเลือดที่อะเซทิย์ลโคลีนมีผลทำให้หดตัวได้แก่หลอดเลือดแดงโคโรนารีของมนุษย์ (Thom et al, 1987, Toda, 1983b) และที่มีผลทำให้คลายตัวดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น

4.7 ไอโซโปรเทอรินอล

ไอโซโปรเทอรินอลมีผลทำให้หลอดเลือดแดงของไตวัวคลายตัวได้ตามขนาดความเข้มข้นของไอโซโปรเทอรินอลที่ให้ โดยออกฤทธิ์ผ่าน เบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ (beta-adrenoceptor) ซึ่งมีรายงานว่าที่หลอดเลือดแดงไตเป็นชนิด เบตา-ทู (Ozaki et al, 1983) โดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มซัยขลิกเอเอ็มพี (cAMP) ภายในเซลล์เนื่องจากการกระตุ้นเอ็นไซม์อะดีนิลซัยเคลส (adenyl cyclase) (Okamura et al, 1986, Kamata et al, 1988) อย่างไรก็ตาม การคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดไม่ได้ขึ้นอยู่กับสารซัยขลิกเอเอ็มพีเสมอไป (Okamura et al, 1986) แต่ขึ้นอยู่กับ electrogenic Na^+/K^+ pump ด้วย (Scheid et al, 1979) เนื่องจากไอโซโปรเทอรินอล มีผลทำให้โซเดียมอิออน (Na^+) เข้าเซลล์มากขึ้น ซึ่งเป็นการไปกระตุ้นให้ Na^+/K^+ pump ทำงานมากขึ้น เซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเกิดภาวะ hyperpolarization ทำให้การเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียมอิออน (Ca^{++} influx) ลดลง เป็นเหตุให้หลอดเลือดคลายตัว

ผลการคลายตัวของหลอดเลือดแดงไตวัวเนื่องจากไอโซโปรเทอรินอลเป็นแบบที่ไม่ต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium-independent relaxzation) เช่นเดียวกับที่พบในหลอดเลือดแดงจากบริเวณอื่น ๆ เช่น หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกของสุนัข แต่แตกต่างจากผลของไอโซโปรเทอรินอล

ในหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูขาว (Kamata et al, 1988) และหลอดเลือดแดงโคโรนารีของสุนัข (Rubanyi and Vanhoutte, 1985) ที่พบว่าการขูดเยื่อบุผนังหลอดเลือดออกไป มีผลทำให้การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไอโซโปรเทอรินอลลดลง ความแตกต่างของผลการทดลองที่เกิดขึ้นนี้ เกิดเนื่องจากจำนวนเบตา-รีเซ็พเตอร์ (beta-receptor) ที่มีอยู่ โดยที่การกระตุ้นเบตา-รีเซ็พเตอร์ที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด มีผลทำให้มีการหลั่งปัจจัยที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว (EDRF) (Furchgott, 1984, Cocks and Angus, 1983) ผลของไอโซโปรเทอรินอลที่เกิดขึ้นจำเป็นต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดในการออกฤทธิ์ (endothelium-dependent response) อย่างไรก็ตามยังไม่มีหลักฐานยืนยันแน่ชัดว่าการตอบสนองของสารกระตุ้นที่เบตา-รีเซ็พเตอร์ (beta-adrenoceptor agonist) ในขณะที่หลอดเลือดมีเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดนั้น เป็นผลเนื่องมาจากการที่มีสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) หลั่งออกมาเองโดยไม่ต้องกระตุ้นหรือว่าเกิดเนื่องจากการกระตุ้นเบตา-รีเซ็พเตอร์ที่อยู่บนเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Vanhoutte et al, 1986) แต่ถ้ามีเบตา-รีเซ็พเตอร์อยู่ทั้งที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด ผลของไอโซโปรเทอรินอลที่เกิดขึ้นก็ไม่จำเป็นต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดในการออกฤทธิ์ (endothelium-independent) (Kamata et al, 1988) จึงอาจเป็นไปได้ว่าในหลอดเลือดแดงจากไตของวัวน่าจะมีเบตา-อะดรีโนเซ็พเตอร์ทั้งที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและกล้ามเนื้อเรียบ ดังนั้นการคลายตัวของหลอดเลือดจึงไม่จำเป็นต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือดเสมอไป ถ้ามีปริมาณรีเซ็พเตอร์ที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดและที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดไม่มีความแตกต่างกันมากนัก อย่างไรก็ตามโดยทั่วไปแล้วไอโซโปรเทอรินอลเป็นสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้โดยไม่ต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือด (Furchgott and Vanhoutte, 1989)

จากผลการทดลองที่ปิดกั้นเบตา-รีเซ็พเตอร์ด้วยโปรปราโนลอลกลับพบว่าโปรปราโนลอลยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวของไอโซโปรเทอรินอลได้ในหลอดเลือดที่ขูดเอาเยื่อบุผนังหลอดเลือดออกได้มากกว่าหลอดเลือดปกติ แสดงว่าที่กล้ามเนื้อ

เรียบของหลอดเลือดแดงไตวัวน่าจะมีจำนวนของเบตา-รีเซ็พเตอร์ มากกว่าที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด นอกจากนี้ไอโซโปรเทอรินอลยังมีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดแดงที่ไตคลายตัวได้โดยมีกลไกบางส่วนของการออกฤทธิ์ผ่านโดปามีน-รีเซ็พเตอร์ที่หลอดเลือด (Bell and Mya, 1977, Kelly, 1981) ในการศึกษาครั้งนี้จึงได้ทดสอบถึงกลไกการออกฤทธิ์ของไอโซโปรเทอรินอลกับโดปามีน-รีเซ็พเตอร์ โดยใช้ฮาโลเพอริดอล ซึ่งเป็นสารต้านฤทธิ์ที่ไม่จำเพาะต่อโดปามีน-รีเซ็พเตอร์ (non-specific dopamine receptor antagonist) เป็นตัวต้านฤทธิ์ จากผลการทดลองปรากฏว่าให้ผลไม่แตกต่างกันทั้งในหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดและหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด อาจจะเนื่องมาจากไอโซโปรเทอรินอลออกฤทธิ์ที่โดปามีน-รีเซ็พเตอร์น้อยมาก จึงทำให้เห็นผลไม่ชัดเจน อย่างไรก็ตามจากผลการทดลองในครั้งนี้แม้แต่โดปามีนเองก็เห็นผลได้ไม่ชัดเจนนัก

4.8 ไฮดราลาซีน

ไฮดราลาซีน มีผลทำให้หลอดเลือดแดงไตวัวเกิดการคลายตัวและต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium-dependent mechanism) คาดว่าเป็นผลโดยทางอ้อมผ่านเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดไปยังกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (Kreye, 1984) โดยมีหลักฐานยืนยันแน่ชัดว่าเกี่ยวข้องกับการหลั่งปัจจัยที่เกี่ยวข้องกับการคลายตัวของหลอดเลือด (EDRF) (Peach et al,1985, Schaub and Kunz, 1986) และเป็นขบวนการที่ขึ้นอยู่กับความเข้มข้นของแคลเซียมอิออน (Ca^{++}) จากภายนอกเซลล์ (Singer and Peach, 1983)

จากผลการทดลองในครั้งนี้ในหลอดเลือดที่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือดพบว่าโปรปราโนลอลไม่มีผลยับยั้งการออกฤทธิ์ของไฮดราลาซีนได้เด่นชัดทั้งยังมีแนวโน้มว่าการให้โปรปราโนลอลร่วมด้วยมีผลทำให้การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไฮดราลาซีนลดลงแสดงว่าการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไฮดราลาซีนไม่น่าจะมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านเบตา-ทู อะดรีโนเซ็พเตอร์ การคลายตัวของหลอด

เลือดแดงเนื่องจากไฮดราลาซีนน่าจะเป็นผลมาจากการเพิ่มขึ้นของปริมาณซัยขลิกจีเอ็มพี (cGMP) จากการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ออกมาจากเยื่อบุผนังหลอดเลือด ส่วนผลการทดลองในหลอดเลือดที่ปราศจากเยื่อบุผนังหลอดเลือดกลับพบว่าไฮดราลาซีนมีผลทำให้หลอดเลือดเกิดการคลายตัวได้เพิ่มขึ้นเมื่อให้ร่วมกับโปรปราโนลอล มีเหตุผลที่สามารถนำมาอธิบายถึงผลที่เกิดขึ้นในครั้งนี้ได้คือ โปรปราโนลอลเอง ทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้อยู่แล้ว โดยกระตุ้นให้มีการหลั่งสารพร็อสตาซัยคลิน (endogenous PGI_2) ทำให้มีการสร้างสารซัยขลิกเอเอ็มพี (cAMP) มากขึ้น ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว โดยพบได้ในหลอดเลือดหลายชนิดรวมทั้งหลอดเลือดจากไตด้วย (Gotoh et al, 1982) อย่างไรก็ตามแม้จะมีหลักฐานยืนยันว่าการสร้างสารพร็อสตาซัยคลิน (PGI_2) ในหลอดเลือดแดงโดยทั่ว ๆ ไป และหลอดเลือดแดงจากไตมักจะมีการสร้างที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือดเป็นส่วนใหญ่ (Satoh and Satoh, 1984) แต่การสร้างสารพร็อสตาซัยคลิน (PGI_2) เมื่อมียาไปกระตุ้น สามารถสร้างที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดได้เช่นเดียวกันกับที่เซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (Toda, 1984) จึงอาจเป็นไปได้ว่าโปรปราโนลอลยังคงมีผลทำให้มีการสร้างสารพร็อสตาซัยคลินในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด และแม้ว่าโปรปราโนลอลจะเป็นสารปิดกั้นที่เบตา-รีเซ็พเตอร์ (beta-blocker) แต่การออกฤทธิ์ของโปรปราโนลอลในการทำให้หลอดเลือดคลายตัว เนื่องจากปริมาณซัยขลิกเอเอ็มพี (cAMP) ที่เพิ่มขึ้นเกิดขึ้นได้มากกว่าจึงทำให้การคลายตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นอีกเท่าตัว

ผล(in vitro study)ที่เกิดขึ้นเมื่อไฮดราลาซีนร่วมกับโปรปราโนลอลในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อบุผนังหลอดเลือด เป็นปรากฏการณ์ที่น่าจะให้ความสนใจและสามารถจะเกิดขึ้นได้ในร่างกาย (in vivo) เนื่องจากในการรักษาภาวะความดันโลหิตสูงแบบเรื้อรัง (chronic hypertension) มักจะใช้ไฮดราลาซีนร่วมกับสารปิดกั้นที่เบตา-รีเซ็พเตอร์ (ที่ใช้กันแพร่หลายมากคือ โปรปราโนลอล) เพื่อลดฤทธิ์ข้างเคียงของไฮดราลาซีนที่เกิดขึ้น คือ หัวใจเต้นเร็ว (reflex tachycardia) แม้ว่าผลที่ได้ในครั้งนี้เป็นการศึกษาในหลอดเลือดแดงของไต แต่ปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยา (drug-interaction) ที่เกิดขึ้นนี้อาจจะเกิดขึ้น

ได้กับหลอดเลือดแดงทุกส่วนทั่วร่างกายโดยเฉพาะอย่างยิ่งในหลอดเลือดที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพไปจากปกติโดยที่การคลายตัวของหลอดเลือดที่มีพยาธิสภาพเปลี่ยนแปลงจะเกิดได้มากกว่าหลอดเลือดปกติ ดังนั้นการใช้ยาร่วมกันในผู้ป่วยที่มีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพของหลอดเลือดจะให้ผลที่แตกต่างกับผู้ป่วยที่หลอดเลือดยังคงไม่เปลี่ยนแปลงไปมากนัก เป็นเหตุผลหนึ่งที่ช่วยอธิบายถึงผลที่แปรปรวนไปในการใช้ยาร่วมกันในผู้ป่วยบางราย โดยที่โปรปราโนลอลอาจไม่มีผลหรือมีผลน้อยมากต่อการคลายตัวของหลอดเลือดเมื่อให้ร่วมกับไฮดราลาซีนและในผู้ป่วยบางรายการให้โปรปราโนลอลมีผลช่วยให้หลอดเลือดคลายตัวได้มากขึ้นกว่าการให้ไฮดราลาซีนเดี่ยวๆ ซึ่งน่าจะเป็นผลดีต่อการรักษาในผู้ป่วยที่ตอบสนองต่อยาไฮดราลาซีนไม่ดีนักอาจจะดีขึ้นได้เมื่อให้ร่วมกับโปรปราโนลอล

4.9 ปาปาเวอรีน

ผลของปาปาเวอรีนในหลอดเลือดแดงจากไตของวัวพบว่า มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวและคลายตัวได้เพิ่มขึ้นเมื่อความเข้มข้นของปาปาเวอรีนสูงขึ้น เป็นกลไกการออกฤทธิ์แบบที่ไม่ต้องอาศัยเยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium independent mechanism) การทดลองที่ให้ผลเช่นเดียวกันได้แก่ การทดลองในหลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกของหนูขาว (Moritoki et al, 1986) ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่า ปาปาเวอรีนเป็นสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้โดยมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดโดยตรง (Bolton, 1979b) แต่ไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่ชัด อย่างไรก็ตามกลไกที่คาดว่าเป็นไปได้คือปาปาเวอรีนมีผลไปยับยั้งการทำงานของเอ็นไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (phosphodiesterase) ในกล้ามเนื้อเรียบ (Kokuvetz and and Poch, 1970, Poch et al, 1971) ซึ่งเป็นการไปขัดขวางการไฮโดรไลซ์ (hydrolyse) ซัยขลิกเอเอ็มพี (cAMP) ทำให้มีการครั่งของซัยขลิกเอเอ็มพีในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบมากขึ้น และ/หรือโดยการยับยั้งการเข้าสู่เซลล์ของแคลเซียม (calcium influx) (Towart, 1982)