

บทที่ 2

งานวิจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้อง
(Review literatures)



การศึกษาเกี่ยวกับ adrenergic receptors มีผู้ศึกษากันมาและวิจัยมาเป็นเวลานาน แต่ก็ยังหาผลสรุปที่แน่ชัดไม่ได้ ความสนใจอาจจะเริ่มตั้งแต่พบว่า การฉีด epinephrine ที่สกัดจาก adrenal medulla ซึ่งจะมีผลคล้ายกับการกระตุ้น sympathetic nerves ให้ผลทางชีวภาพเป็น 2 แบบ คือ excitation และ inhibition (1,2) ต่อมา Dale (2, 3) ได้พยายามแบ่งแยกชนิดของ adrenergic receptors โดยอาศัยหลักเกณฑ์ต่อไปนี้ คือ :-

1. ใช้สาร (compound) ที่สามารถห้ามการออกฤทธิ์เฉพาะบางอย่าง ของ catecholamines (selective blockade) เช่น ให้อ ergot alkaloids จะห้ามเฉพาะฤทธิ์เพิ่มความดันโลหิตของ epinephrine

2. เปรียบเทียบความแรงของ sympathomimetic amines ชนิดต่าง ๆ

ซึ่งจากการทดลองตามหลักเกณฑ์นี้ ได้แบ่ง adrenergic receptors ออกเป็น 2 ชนิด คือ excitatory และ inhibitory receptors แต่เมื่อทำการเปรียบเทียบความแรงของ sympathomimetic amines ซึ่งมีสูตรโครงสร้างคล้าย epinephrine พบว่า ลำดับความแรงของสารต่าง ๆ ที่ทำให้เกิด excitation และ inhibition ต่ออวัยวะต่าง ๆ แตกต่างกันในสัตว์ทดลองหลายชนิด เช่น สุนัข แมว หนูขาว (rat) กระต่าย ไม่ว่าจะให้ยาแบบ in vivo หรือ in vitro (4) นอกจากนี้ Ahlquist ยังพบว่าฤทธิ์บางอย่างของยา จะถูกยับยั้งโดยยารับบางชนิดโดยเฉพาะ จึงได้แบ่ง adrenergic receptors เสียใหม่ โดยอาศัยความแตกต่างในความแรงของฤทธิ์ยาเหล่านี้ต่อหัวใจ และกล้ามเนื้อเรียบ ร่วมกับการใช้ specific blocker ห้ามฤทธิ์เฉพาะอย่างของ catecholamines ออกเป็น 2 ชนิดใหญ่ ๆ คือ :-

1. Alpha-adrenergic receptor ซึ่งเมื่อดูกิจกรรมมักจะให้ผลในทางบวก (stimulatory) เป็นส่วนใหญ่ เช่น ทำให้หลอดเลือดตีบตัว ความดันโลหิตสูงขึ้น และมีผลในทางลบที่สำคัญอย่างหนึ่งคือ ลดการทำงานของลำไส้ (intestinal relaxation)

2. Beta-adrenergic receptor เมื่อดูกิจกรรมมักจะให้ผลในทางลบ (inhibitory) เป็นส่วนใหญ่ เช่น ทำให้หลอดเลือดและหลอดเลือดขยายตัว (dilatation) แต่พบว่า ในข้อในทางบวกที่สำคัญ คือ ทำให้หัวใจทำงานเพิ่มขึ้น

การแบ่ง adrenergic receptors ของ Ahlquist อาศัยสมมติฐาน (assumption) ว่า alpha- & beta-adrenergic receptors ในเนื้อเยื่อทุกชนิด มีคุณสมบัติเหมือนกันทุกประการ แต่การแบ่งนี้ยังไม่เป็นที่ยอมรับมากนัก จนกระทั่ง Powell & Slater (1958)⁽⁵⁾ พบว่า Dichloroisoprenaline (DCI) ซึ่งมีฤทธิ์ต่อต้านการทำงานของ beta-adrenergic receptors โดยเฉพาะ จะเลือกยับยั้งเฉพาะฤทธิ์ในการกระตุ้นการทำงานของหัวใจ และฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือดของ catecholamine ซึ่งตรงกับผลการกระตุ้น beta-adrenergic receptors ตามที่ Ahlquist ได้แบ่งไว้เท่านั้น ส่วนการตอบสนองต่อการกระตุ้นที่ alpha-adrenergic receptors ยังคงมีอยู่ จึงทำให้ทฤษฎีของ Ahlquist เป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไป จากความรู้อันถึงความสัมพันธ์ระหว่างสูตรโครงสร้างทางเคมี และคุณสมบัติทางชีวภาพ (structure activity relationship) ของ DCI จึงมีการสังเคราะห์ beta-adrenergic blockers ขึ้นอีกมากมาย ซึ่งต่างก็มีสูตรโครงสร้างคล้าย DCI เช่น MJ 1999 (sotalol)⁽⁶⁾ propranolol⁽⁷⁾, pronethalol⁽⁸⁾ จนกระทั่งเมื่อเร็ว ๆ นี้ Land และคณะ⁽⁹⁻¹²⁾ พบว่า sympathomimetic amines ที่มีฤทธิ์กระตุ้น beta-adrenergic receptors ที่หัวใจและที่หลอดเลือด มีสูตรโครงสร้างทางเคมีแตกต่างกัน และความไวของ beta-adrenergic receptors ในการตอบสนองต่อยาพวก sympathomimetic amines ของอวัยวะต่าง ๆ ก็ไม่เท่ากัน นอกจากนี้ยังพบว่า มีสารบางชนิดที่สามารถป้องกันฤทธิ์ของยาที่ไปกระตุ้น beta-adrenergic receptors ก็เฉพาะบางอวัยวะเท่านั้น เช่น practolol สามารถต้านฤทธิ์การกระตุ้นหัวใจของ isoprenaline ได้ โดยไม่ทำให้ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดของ isoprenaline เสียไป จึงได้เสนอแนะว่า น่าจะมี beta-adrenergic receptors มากกว่า 1 ชนิด และได้จัดแบ่งเป็น 2 ชนิด คือ

ก. "Beta₁-adrenergic receptor" ซึ่งเมื่อกระตุ้นจะทำให้หัวใจเต้นเร็วและแรงขึ้น ถ้าได้บีบตัวน้อยลง นอกจากนี้ยังทำให้มีการสลายตัวของไขมัน (lipolysis)

ข. "Beta₂-adrenergic receptor" ซึ่งเมื่อกระตุ้นจะทำให้กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดลม หลอดโลหิต และกล้ามเนื้อคลายตัว นอกจากนี้ ยังมีผลทำให้เกิดการสลายตัวของ glycogen (glycogenolysis) ทั่ว

ถึงแม้จะเริ่มที่ยอมรับกันเป็นส่วนใหญ่แล้วว่า การที่หัวใจเต้นเร็วขึ้นและบีบตัวแรงขึ้น หลังจากให้ยาพวก sympathomimetic amines นั้น เป็นผลจากการกระตุ้น beta-adrenergic receptors ก็ตาม นักวิทยาศาสตร์ที่สนใจในด้านนี้โดยเฉพาะ ก็พยายามที่จะศึกษาและค้นคว้าต่อไปว่า การที่ catecholamines ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นและบีบตัวแรงขึ้น เป็นผลจากการกระตุ้น beta-adrenergic receptors ชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกัน แต่จากการศึกษามารยาต่าง ๆ ปรากฏว่า ยังหาข้อสรุปไม่ได้ กล่าวคือ มีรายงานว่า dopamine⁽¹³⁾ dobutamine^(14, 15), thyronamine⁽¹⁶⁾ (decarboxylation product of thyramine) ทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น โดยไม่ทำให้อัตราการเต้น (heart rate) ของหัวใจเปลี่ยนแปลงมากนัก จึงเสนอแนะว่า การที่หัวใจเต้นเร็วขึ้นและบีบตัวแรงขึ้น อาจเป็นผลจากการกระตุ้น beta-adrenergic receptors ทางชนิดกันก็ได้ แต่ตามพิจารณาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของยาต่าง ๆ เหล่านี้ จะเห็นว่าตัวยาที่นำมาทดลองนั้น นอกจากจะกระตุ้นที่ beta-adrenergic receptors โดยตรงแล้ว ยังสามารถทำให้ norepinephrine หลั่งออกมาจากปลายประสาท sympathetic อีกด้วย นอกจากนี้ถ้าให้ norepinephrine ที่ถูกกระตุ้นให้หลั่งออกมา มากกว่าจะเป็นผลของยาที่ให้ เพียงอย่างเดียวอย่างหนึ่ง

อย่างไรก็ตาม เมื่อเร็ว ๆ นี้ Dreyer & Offermeir (1975)⁽¹⁷⁾ ได้เปรียบเทียบ relative activities ของ sympathomimetic amines หลาย ๆ ชนิด โดยอาศัยฤทธิ์กระตุ้นหัวใจบีบตัวแรงขึ้นและเร็วขึ้นของหูตะเกา (isolated guinea pig atria) สรุปว่า การที่ beta-adrenergic drugs ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นและบีบตัวแรงขึ้นนี้ เป็นผลจากการกระตุ้น beta-adrenergic receptors คนละชนิดกัน เพราะค่า pD₂ ที่ทำให้หัวใจบีบตัวเร็วขึ้นและแรงขึ้นของ agonists ต่าง ๆ คือ adrenaline, α -methyladrenaline, propylnoradrenaline, TH 1178, terbutamine

ไม่เท่ากัน และฤทธิ์ในการเพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจจะมากกว่าฤทธิ์ในการเพิ่มความแรงในการบีบตัวของหัวใจ และค่า pA_2 ของ antagonists ต่าง ๆ คือ oxprenolol, practolol, butoxamine ก็แตกต่างกันด้วย นอกจากนี้ยังมีพบว่า (18) isoprenaline ขนาดต่ำ ๆ จะทำให้ guinea pig atria บีบตัวแรงขึ้น โดยไม่ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น แต่การเพิ่มความเข้มข้นของ isoprenaline อีก 15 % จึงจะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นได้ ในทางตรงกันข้าม Tuttle และคณะ (19) ก็ค้นพบว่า isoprenaline และ dobutamine ในความเข้มข้นต่ำ ๆ จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น โดยไม่ทำให้การบีบตัวแรงขึ้น แต่เมื่อเพิ่มความเข้มข้นของ isoprenaline และ dobutamine จึงจะทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้นได้ ตรงกับรายงานของ Farmer et al. (20) และ Brittain et al. (21) ซึ่งพบว่า soterenol ทำให้หัวใจหนูตะเภา (isolated guinea pig atria) เต้นเร็วขึ้นโดยไม่ทำให้ความแรงในการบีบตัวของ atria เปลี่ยนแปลงไปเลย

แต่ก็มีนักวิทยาศาสตร์จำนวนไม่น้อยที่เชื่อว่า การที่หัวใจจะเต้นเร็วขึ้นและบีบตัวแรงขึ้นได้นั้นเป็นผลจากการกระตุ้น beta-adrenergic receptors ชนิดเดียวกัน และมีที่จะเกิดขึ้นพร้อม ๆ กัน เช่น Blinks (22) พบว่า ค่า pA_2 ของ propranolol ต่อฤทธิ์ในการทำให้หัวใจบีบตัวเร็วและแรงขึ้นของ isoprenaline มีค่าพอ ๆ กัน และค่า K_D ของ propranolol (23,24) ในการ antagonised ฤทธิ์ของ isoprenaline ที่ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น ใน isolated right atria และทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้นใน electrically driven left atria ของกระต่าย และหนูขาว มีค่าไม่แตกต่างกัน เมื่อเร็ว ๆ นี้ Lumley และ Broadley (1977) (25) ได้เปรียบเทียบฤทธิ์ในการทำให้หัวใจเต้นเร็วและบีบตัวแรงขึ้นในหนูตะเภา (isolated left and right guinea pig atria) ของ sympathomimetic amines หลายชนิด กับ isoprenaline และสรุปว่า เป็นการออกฤทธิ์ผ่านทาง β_1 -adrenergic receptors เดียวกัน เพราะอันดั้มความแรงของยาที่ทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นและแรงขึ้นไม่แตกต่างกัน นอกจากนี้ค่า pA_2 ของ β_1 -adrenergic antagonists ต่าง ๆ คือ acetatolol, atenolol, practolol ซึ่งใช้ลดฤทธิ์กระตุ้นหัวใจ (ทั้ง rate และ tension) ของ isoprenaline เกือบเท่ากันด้วย อย่างไรก็ตาม E. Carlsson และคณะ (1977) (26)

พบว่า terbutamine ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ β_2 -adrenergic receptors จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นได้มากกว่าบีบตัวแรงขึ้น ในแมวที่ไม่มี norepinephrine ในร่างกาย (norepinephrine depleted cat) แสดงให้เห็นว่า 1-H 80/62 ซึ่งมีฤทธิ์กระตุ้นเฉพาะ β_1 -adrenergic receptors ในความเข้มข้นเท่ากับ terbutamine จะมีผลทำให้หัวใจเต้นแรงขึ้นและเร็วขึ้นได้พอ ๆ กัน จึงเสนอแนะว่า ที่ SA-node น่าจะมี β_2 -adrenergic receptors มากกว่า β_1 -adrenergic receptors และที่ myocardium มี β_1 -adrenergic receptors มากกว่า β_2 -adrenergic receptors

แม้จะเป็นที่ยอมรับกันโดยทั่วไปว่า การกระตุ้น β -adrenergic receptors จะทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้นและเร็วขึ้น (positive inotropic and positive chronotropic) แต่นักวิทยาศาสตร์ทางชีวภาพจำนวนไม่น้อยทำการทดลองแสดงให้เห็นว่าฤทธิ์ในการกระตุ้นหัวใจของ sympathomimetic amines สลับซับซ้อนกว่าที่คิดไว้ กล่าวคือมีผลของการกระตุ้น α -adrenergic receptors มาเกี่ยวข้องด้วย เพราะที่หัวใจมีได้มีแต่ β -adrenergic receptors เพียงอย่างเดียว ยังมี α -adrenergic receptors อยู่ด้วย (27 - 38) และการกระตุ้นหัวใจด้วย specific α -agonists เช่น phenylephrine หรือ methoxamine ก็ให้ผลไม่แน่นอน เพราะมีรายงานซึ่งขัดแย้งกันมากมาย เช่น มีผู้พบว่า phenylephrine ทำให้หัวใจหนูซารา (driven rat ventricle⁽²⁷⁾ & atria ในขณะที่เป็น hypothyroid⁽³¹⁾) หัวใจกระต่าย (driven rabbit left atria^(29,33)) หัวใจหนูตะเภา (guinea pig atria⁽²⁸⁾), isolated perfused guinea pig heart⁽³⁵⁾) บีบตัวแรงขึ้น และทำให้ functional refractory period (FRP) ของหัวใจกระต่าย และหนูตะเภา (atria) ยาวนานขึ้น ต่างกับ isoprenaline ซึ่งทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น แต่ FRP สั้นลง (29, 39, 40) นอกจากนี้ยังพบว่า ผลของ phenylephrine ต่อหัวใจถูก block ได้ด้วย α -blockers คือ phentolamine และ phenoxybenzamine เท่านั้น แต่จะไม่ถูก block ด้วย β -blockers คือ propranolol และ pronethalol อย่างไรก็ตาม นักวิทยาศาสตร์หลายท่านพบว่า

เมื่อให้ phenylephrine ในขนาดต่ำ ๆ หัวใจของหนูทะเล (electrically driven guinea pig atria)⁽³⁰⁾ หัวใจกระต่าย (isolated perfused rabbit heart)⁽³⁶⁾, electrically driven rabbit atria^(29,32), หัวใจหนูขาว (isolated rat left atria⁽³¹⁾) มีแนวโน้มที่จะถูก block ได้โดย alpha-blockers (phentolamine & phenoxybenzamine) แต่ block ไม่ได้โดย beta-blockers (propranolol & pronethalol) ในทางกลับกัน ผลของ phenylephrine ความเข้มข้นสูง ๆ จะถูก block ได้โดย beta-blockers แต่ใน alpha-blockers จะไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ phenylephrine ขนาดนี้เลย บึง Ledda และคณะ⁽⁴¹⁾ อธิบายว่า phenylephrine ในขนาดต่ำและขนาดสูง ทำให้หัวใจมีตัวแรงขึ้น โดยกลวิธีแตกต่างกัน กล่าวคือ ที่ความเข้มข้นต่ำ phenylephrine จะทำให้ระยะเวลาที่ใช้ในการทำให้หัวใจบีบตัวยาวนานขึ้น โดยทำให้ plateau phase ของ action potential ยาวนานขึ้น แสดงว่ากล้ามเนื้อหัวใจอยู่ในระยะ active state ได้ยาวนานขึ้นจนทำให้หัวใจบีบตัวแรงขึ้น แต่ในความเข้มข้นสูง ๆ phenylephrine จะเพิ่ม maximum velocity of force development เช่นเดียวกับ isoprenaline นอกจากนี้ Furchgott และนักวิทยาศาสตร์อีกหลายท่าน^(45 - 47) ยังพบว่า phenylephrine มีคุณสมบัติในการกระตุ้น beta-adrenergic receptors อย่างอ่อนแอ (weak beta-adrenergic agonist) เพราะมี intrinsic activity ค่อนข้างต่ำ⁽⁴⁸⁾ อย่างไรก็ตาม phenylephrine ในขนาดสูง ๆ สามารถกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง norepinephrine จากปลายประสาท sympathetic ได้ (30) กิจกรรมของ phenylephrine ในขนาดสูง ๆ อาจเป็นผลรวมของ phenylephrine และ norepinephrine จึงมีการกระตุ้นทั้ง alpha - และ beta-adrenergic receptors และความจริงแล้ว ก็มีหลักฐานยืนยันว่า phenylephrine ออกฤทธิ์กระตุ้นทั้ง alpha - และ beta-adrenergic receptors โดยตรง (33, 34, 37, 45)

แม้จะมีผู้สนใจศึกษาอย่างกว้างขวางก็ตาม รายงานผลการทดลองต่าง ๆ ก็ยังขัดแย้งกันอยู่เสมอว่าแม้จะเข้มข้น ก็ยังไม่สามารถสรุปได้ว่า phenylephrine ทำให้หัวใจมีตัวแรงขึ้นผ่านทาง alpha-adrenergic receptors, beta-adrenergic receptors หรือทั้ง 2 ชนิดรวมกัน เพราะมีผลการทดลองจำนวนไม่น้อยที่พบว่า α positive inotropic

ของ phenylephrine เป็นผลจากการกระตุ้น beta-adrenergic receptors เพียง
 อย่างเดียว (42, 48 - 51) และเมื่อเร็ว ๆ นี้ Chiba (1977)⁽⁴²⁾ รายงานว่า ถ้าฉีด
 phenylephrine เข้าไปที่ sinus node artery ของสุนัข
 (isolated blood perfused dog atria) ทำให้เกิด double peaked inotropic
 effect กล่าวคือ หัวใจจะบีบตัวแรงขึ้นก่อน และตามนั้นมีน้อยลง หรือหัวใจบีบตัวน้อยลง
 ก่อนแล้วจึงบีบตัวแรงขึ้น ซึ่งผลที่ทำให้หัวใจบีบตัวน้อยลงนี้ ถูกยับยั้งได้ด้วย atropine
 tetrodotoxin & phentolamine จึงอธิบายว่า phenylephrine อาจจะถูกกระตุ้น
 โดยกระตุ้น alpha-adrenergic receptors ที่ cholinergic nerve terminal
 ของ atrium ทำให้ acetylcholine หลั่งออกมา หัวใจจึงบีบตัวอ่อนลง

สาเหตุของการกระตุ้น alpha-adrenergic receptor ต่ออัตราการเต้น
 ของหัวใจ ก็ยังหาข้อสรุปไม่ได้เช่นกัน เพราะมีรายงานถึงผลที่ทำให้หัวใจเต้นช้าลงและเร็วขึ้น
 เช่น James และคณะ (1968)⁽⁵²⁾ พบว่า ถ้าให้ methoxamine (alpha-
 adrenergic agonist) เข้าไปโดยตรงทาง sinus node artery ของหัวใจสุนัข
 จะทำให้หัวใจเต้นช้าลง ซึ่งจะถูกยับยั้งได้ด้วย phenoxybenzamine ส่วน atropine
 ไม่มีผลต่อการออกฤทธิ์ของ methoxamine จึงสรุปว่า การกระตุ้น alpha-adrenergic
 receptors มีผล negative chronotropic แต่ถ้าให้ phenylephrine⁽⁵³⁾ แทน
 methoxamine และ perfused ภายอัตราความเร็วที่คงที่ จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น, เต้น
 ช้าลง หรือทั้งเร็วขึ้น และช้าลงไปแน่นอน แต่ถ้าให้ atropine, C₆, tetraethylammonium
 หรือ alpha-adrenergic blockers (phentolamine & phenoxybenzamine) ก่อนที่
 จะให้ phenylephrine จะไม่เห็นผล negative chronotropic และผลการทดลอง
 นี้ตรงกับรายงานของ Chiba (1977)⁽⁴²⁾ ซึ่งทดลองใน isolated blood perfused
 atria ของสุนัข จึงเสนอแนะว่า ผล negative chronotropic ของ phenylephrine
 เป็นผลของการกระตุ้น alpha-adrenergic receptors ของ cholinergic fiber
 เช่นเดียวกับที่ได้อธิบายเกี่ยวกับผล negative inotropic นอกจากนี้ Chiba
 ยังพบว่า ถ้าให้ methoxamine จะทำให้อัตราการเต้นของหัวใจช้าลงเพียงอย่างเดียว และ
 ผลนี้ไม่ถูก block ภาย atropine หรือ phentolamine จึงสรุปว่า

methoxamine อาจออกฤทธิ์ไปกดที่ SA node โดยตรง และไว้ผ่าน alpha -
adrenergic receptors

ส่วนรายงานว่า การกระตุ้น alpha-adrenergic receptors แล้วมีผลให้หัวใจ
เต้นเร็วขึ้นก็พบได้ เช่น ผลของ phenylephrine ที่หัวใจกระต่าย (isolated
perfused rabbit heart⁽³⁶⁾, spontaneously beating rabbit atria^(32, 48, 54)
หัวใจหนูตะเภา (spontaneously beating guinea pig atria)^(43, 55) และ
หัวใจสุนัข (isolated blood perfused atria)⁽⁴²⁾ แต่ปรากฏว่าผล positive
chronotropic นี้ถูก block ไปด้วย beta-adrenergic blockers ต่าง ๆ
(propranolol, pindolol, alprenolol or carteolol) แต่ไม่ถูกยับยั้งด้วย alpha-
adrenergic blockers (phentolamine or desipramine) จึงสรุปว่า phenylephrine
กระตุ้นที่ beta-adrenergic receptors จึงทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น อย่างไรก็ตาม
Srivastava และคณะ⁽³⁷⁾ ได้ทดลองให้ phenylephrine ใน norepinephrine
depleted atria ของกระต่าย พบว่าหัวใจเต้นเร็วขึ้น และถูก blocked ไปด้วย
phentolamine & practolol จึงเสนอว่า การที่หัวใจเต้นเร็วขึ้น เป็นผลรวมของการ
กระตุ้น alpha - และ beta₁-adrenergic receptors นอกจากนี้ ยังได้
พยายามเปลี่ยนสภาวะแวดล้อมในที่ทดลองว่า ถ้าอุณหภูมิของน้ำที่ใส่เข้าเยื่อ (perfusing
fluid) สูงขึ้นกว่า 20° c^(56, 57) หรือทำให้สัตว์ทดลองอยู่ในสภาวะ hypothyroidism
โดยให้ยา PTU⁽⁵⁸⁾ ติดต่อกัน 6-8 สัปดาห์ จะทำให้ alpha-adrenergic
receptors ทำหน้าที่เกินความปกติ เพราะในสภาวะดังกล่าว หัวใจจะควบคุมตนเองต่อ
phenylephrine ได้ดีกว่า isoprenaline และเมื่อให้ phenylephrine
ในขนาดต่ำ ๆ ก็จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้น ซึ่งจะถูก block โดย alpha-adrenergic
blocker คือ phentolamine เท่านั้น แต่ถ้าให้ phenylephrine ในขนาดสูง ๆ
ก็จะทำให้หัวใจเต้นเร็วขึ้นเช่นกัน แต่จะถูก block ไปด้วย beta-adrenergic
blocker คือ propranolol เท่านั้น

adrenergic receptors ที่สำคัญ และละแวนที่จะกล่าวถึงมีได้ในระบบไหลเวียน
โลหิต (cardio-vascular system) คือ adrenergic receptors ที่กล้ามเนื้อเรียบ
ของหลอดเลือด (vascular smooth muscle) ซึ่งมีหน้าที่สำคัญในการที่จะรักษาระดับความ

กันโลหิตไหลก็อยู่ได้ เพราะ adrenergic receptors มีหน้าที่ควบคุม peripheral vascular resistance โดยทำให้หลอดเลือดตีตัว (vasoconstriction) และขยายตัว (vasodilatation) แลแต่สิ่งที่มีมากกระตุ้น กล่าวคือ ถ้ากระตุ้นที่ alpha-adrenergic receptors จะทำให้หลอดเลือดตีตัว ในทางตรงกันข้ามถ้ากระตุ้นที่ beta-adrenergic receptors จะทำให้หลอดเลือดขยายตัว (4) ซึ่งผลของการกระตุ้นแต่ละ receptors ก็จะถูก block โดย specific blockers ของมันเอง เช่น ถ้าให้ alpha-adrenergic blocker คือ dibozane ก่อนแล้วให้ norepinephrine เข้าทางหลอดเลือดแดงที่ขาสู้นัย (femoral artery) จะพบว่ามีการขยายตัวของหลอดเลือด แทนที่จะทำให้หลอดเลือดตีตัวเหมือนก่อนให้ dibozane และการขยายตัวของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นนี้ ก็จะถูก block โดย beta-adrenergic blockers คือ propranolol & pronethalol (59) ทั้งนี้เพราะ norepinephrine สามารถกระตุ้นได้ทั้ง alpha- และ beta-adrenergic receptors นอกจากนี้ยังพบว่า การให้ beta-adrenergic blocker เพียงอย่างเดียวจะทำให้ peripheral vascular resistance เพิ่มขึ้นและจะถูก block โดย alpha-adrenergic blocker แสดงว่า มีประสาท sympathetic มาเลี้ยงหรือควบคุมการทำงาน (innervate) ของหลอดเลือด (peripheral vascular bed) และ norepinephrine ที่ตั้งออกมาจากปลายประสาท sympathetic อยู่ตลอดเวลา (spontaneously released norepinephrine) ก็กระตุ้นทั้ง alpha- & beta-adrenergic receptors ดังนั้น เมื่อให้ยาไปทลายการทำงานของ beta-adrenergic receptors จึงทำให้เห็นผลของการกระตุ้น alpha-adrenergic receptors ของ norepinephrine เพิ่มขึ้น นอกจากนี้ Patil และ คณะ (60) ยังพบว่า คุณสมบัติของ alpha-adrenergic receptors ที่หลอดเลือด (aorta) ของสัตว์ทดลองหลาย species คือ แมว, กระต่าย, หนูขาว และหนูตะเภา ไม่แตกต่างกัน แต่คุณสมบัติของ beta-adrenergic receptors ที่หัวใจและหลอดเลือดต่างกัน เพราะผลของการกระตุ้น beta-adrenergic receptors ที่หัวใจและที่หลอดเลือด จะถูก block ได้ โดย adrenergic blockers คนละชนิดกัน จึงแบ่ง beta-adrenergic receptors ที่หัวใจเป็น β_1 -adrenergic receptors และที่หลอดเลือดเป็น β_2 -adrenergic receptors (Land et al) (11, 12) เช่นเดียวกับที่หลอดเลือดและมดลูก

แม้กระนั้นก็ตาม นักวิทยาศาสตร์ก็มีใญ่บุคคลหนึ่ง ยังคงพยายามศึกษาจนกว่าต่อไปอีกว่า หลอดโลหิตที่ไปเลี้ยงอวัยวะต่าง ๆ จะมี adrenergic receptors ชนิดเดียวกันหรือไม่ ตำแหน่งที่ได้รับความสนใจและมีการศึกษามากที่สุด คือ หลอดโลหิต coronary ที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อหัวใจและหลอดโลหิตที่ไปเลี้ยงขาหลังของสัตว์ทดลอง ผลปรากฏว่าอาจจะมี beta-adrenergic receptors ทางชนิดกันใน vascular bed แต่ละแห่งก็ได้ กล่าวคือ adrenergic receptors ที่ coronary artery อาจเป็นชนิด beta₁-adrenergic receptors เช่นเดียวกับที่กล้ามเนื้อหัวใจ (61-63) หรือเป็นชนิด beta₂-adrenergic receptors เช่นเดียวกับที่ periperal vascular bed (11, 12, 64-70, 87-88)

การแปลผลที่ได้จากการทดลองกับ coronary artery และ skeletal muscle artery ยุ่งยากมาก เพราะต้องคำนึงถึงผลของยา หรือการทำงานของระบบประสาทที่เกี่ยวข้องกับการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจ และกล้ามเนื้อลายที่อยู่รอบ ๆ หลอดโลหิตเหล่านั้นด้วย ซึ่งนักวิทยาศาสตร์ก็ได้พยายามหาทางหลีกเลี่ยงปัญหาดังกล่าว เช่น การให้ practolol ไปห้ามการออกฤทธิ์ของ isoprenaline ที่กล้ามเนื้อหัวใจจนแล้วจึงวัดผลของ isoprenaline หรือการกระตุ้นประสาท sympathetic (stellate ganglia) ต่อหลอดโลหิต coronary วิธีนี้จะทำให้เห็นเฉพาะผลของการกระตุ้น beta₂-adrenergic receptors เท่านั้น (65-67) นอกจากนี้หัวใจก็ยังคงบีบตัวอยู่ ถ้าให้ practolol ไม่มากพอ isoprenaline ที่จะใช้กระตุ้น beta₂-adrenergic receptors ที่หลอดโลหิต ก็อาจจะมิผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อหัวใจได้ ในทางตรงกันข้ามถ้าให้ practolol มากไปก็อาจไปรบกวนการออกฤทธิ์ของ isoprenaline ที่ coronary artery ได้ อย่างไรก็ตาม ได้มีการตัดเอาเฉพาะหลอดโลหิต coronary ออกมาศึกษาและได้พบว่า เป็น beta₂-adrenergic receptors เช่นกัน (69) นอกจากนี้ยังพบว่า (68) salbutamol ซึ่งเป็น specific beta₂-agonist จะทำให้หลอดโลหิต coronary ขยายตัวได้เพียง $\frac{1}{8}$ เท่าของ isoprenaline ซึ่งเท่ากับที่พบใน peripheral blood vessels จึงสรุปว่า หลอดโลหิตทุกแห่งมี adrenergic receptors เป็นชนิด beta₂-adrenergic receptor ทั้งสิ้น แต่ก็ยังมีผู้แย้งว่า (61) หลอดโลหิต coronary และที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลายตอบสนองต่อ catecholamine ต่างกัน

กล่าวคือ norepinephrine จะทำให้ coronary artery ขยายตัวไ้มากกว่า epinephrine และ epinephrine จะทำให้หลอดเลือดที่ไปเลี้ยงกล้ามเนื้อลายขยายตัวไ้มากกว่า norepinephrine นอกจากนี้ Gross & Feigl (1975) (68) ยังพบว่า practolol สามารถยับยั้งฤทธิ์ในการทำให้ coronary artery ขยายตัวของ isoprenaline ในขนาดสูง ๆ (10^{-3} M) ไ้คควย และการทดลองนี้ใช้หัวใจสุนัขที่ทำการหยุดเตนควย KCl (isolated-K-arrested dog heart) จึงไม่มีผลของกล้ามเนื้อหัวใจมารบกวน นอกจากนี้ Baron et al. (16) ยังรายงาน ว่า practolol สามารถ block ฤทธิ์ของ isoprenaline ในการขยายหลอดเลือด coronary ที่ถูกทำให้ค้บตัวไว้ค้บควย KCl และ phenoxybenzamine ไ้แบบ competitive แต่ไม่สามารถห้ามฤทธิ์ของ isoprenaline ที่ skeletal muscle artery ไ้ แสดงว่า adrenergic receptors ที่ coronary vascular bed น่าจะเป็นแบบ β_1 -adrenergic receptors หรือ อาจจะมีทั้ง β_1 - & β_2 -adrenergic receptors ไ้ไ้ค

ดังนั้นผู้วิจัย จึงพยายามวางแผนงานวิจัยเพื่อที่จะหาขอสรุปของคุณสมบัติทางชีวภาพของ alpha - และ beta-adrenergic receptors ที่หัวใจ และหลอดเลือด โดยทำการศึกษานผลการกระตุ้น alpha + และ beta-adrenergic receptors ที่หัวใจของสัตว์ทดลองชนิดต่าง ๆ ไ้คือ หนูขาว, หนูตะเภา และสุนัขควย specific agonists และใช้ specific antagonists ช่วยในการศึกษาผลทางชีวภาพของการกระตุ้น receptor แต่ละชนิด