



บทที่ 1

บทนำ

การศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด เช่น ยาลดความดันโลหิต อาจทำในสัตว์ทดลองทั้งตัวที่อยู่ในสภาพดี (intact animal) เรียก *in vivo study* หรือศึกษาฤทธิ์ของยาต่ออวัยวะบางอวัยวะที่ยังอยู่ในสัตว์ทดลอง เรียก *in situ study* และใช้อวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่แยกออกจากตัวสัตว์ทดลอง (isolated tissue or organ) เช่น หัวใจหรือหลอดเลือด นำมาแช่ในสารละลาย (physiological salt solution) ที่มีส่วนประกอบของอิเล็กโทรไลต์หรือเกลือใกล้เคียงกับน้ำในเนื้อเยื่อหรือเซลล์ของร่างกาย การศึกษาที่เปรียบเสมือนทำในหลอดทดลองนี้ เรียก *in vitro study*

อวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่แยกออกจากตัวสัตว์ทดลองสามารถนำไปใช้ในการทดลองทางเภสัชวิทยาที่มีวัตถุประสงค์เชิงคุณภาพ (qualitative experiments) หรือการวิเคราะห์ฤทธิ์ของยา (activity analysis) และเชิงปริมาณ (quantitative experiments) ของฤทธิ์ (assay activity) โดยเลือกอวัยวะหรือเนื้อเยื่อของสัตว์ทดลองที่จะตอบสนองต่อยาที่นำมาศึกษาได้อย่างเหมาะสม การตอบสนองของอวัยวะหรือเนื้อเยื่อที่แยกออกจากตัวสัตว์ทดลองต่อยา จะแสดงให้เห็นว่ายานอกฤทธิ์ได้ผลเป็นอย่างไร ฤทธิ์ของยาอาจเปลี่ยนแปลงไปจากเดิมเมื่อให้ยาอื่น ๆ เพิ่มเข้าไป เช่น การออกฤทธิ์ของสารกระตุ้น (agonist) จะเปลี่ยนแปลงไปเมื่อให้ยาที่เป็น สารยับยั้ง (antagonist) ซึ่งการออกฤทธิ์เฉพาะเจาะจงที่รีเซพเตอร์ (receptor) เดียวกัน แต่ทั้งนี้ต้องคำนึงถึงขนาดและความเข้มข้นของยาที่เหมาะสม ฤทธิ์ที่สามารถวัดได้จะเป็นผลโดยตรงของยาต่ออวัยวะหรือเนื้อเยื่อนั้น โดยจะมีอิทธิพลของการควบคุมของระบบประสาทและผลตามมาจากการออกฤทธิ์ของยาต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย ตลอด

จนสารสำคัญที่ถูกหลั่งจากส่วนต่าง ๆ ของร่างกายเข้ามาเกี่ยวข้องและในทางกลับกันสามารถศึกษาที่เป็นสารยับยั้งเฉพาะเจาะจงต่อรีเซปเตอร์ได้ โดยใช้สารกระตุ้นรีเซปเตอร์ที่สังเคราะห์และผลการต้านฤทธิ์ ด้วยเหตุนี้เองการแยกเนื้อเยื่อหรืออวัยวะออกมาศึกษาในหลอดทดลอง นอกจากใช้ศึกษาฤทธิ์ของยาแล้วยังมีประโยชน์ในการศึกษารีเซปเตอร์ของยา (drug receptor) ซึ่งเป็นกลไกหลักเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของยา การศึกษารีเซปเตอร์ของยาอาจทำได้โดยเทคนิคที่ก้าวหน้าในปัจจุบันจนสามารถบอกคุณสมบัติ และชนิดของรีเซปเตอร์ที่ละเอียดถึงชนิดแยกย่อยของรีเซปเตอร์ได้และนำความรู้ที่ได้ไปศึกษาค้นคว้าพัฒนาชนิดใหม่ๆที่มีความจำเพาะเจาะจงมากยิ่งขึ้น เพื่อให้มีประสิทธิภาพในการรักษาโรคให้ดียิ่งขึ้น ยิ่งกว่านี้ในการศึกษาทดลองในเนื้อเยื่อที่แยกออกจากตัวสัตว์ทดลอง ยังสามารถใช้คาดการณ์ถึงผลที่จะเกิดขึ้นในสัตว์ทดลองได้อย่างเหมาะสมมาก (Kenakin, 1984) บางครั้งก็ใช้เป็น การทดลองเพื่อสนับสนุนผลการทดลองในตัวสัตว์ทดลอง เพราะข้อมูลที่ได้จากการทดลองในตัวสัตว์ทดลองเพียงอย่างเดียวไม่สามารถบอกตำแหน่งที่ยาไปออกฤทธิ์ หรือไม่สามารถทราบได้ว่า ฤทธิ์ของยาเป็นผลโดยตรงหรือโดยทางอ้อม

ยาที่ออกฤทธิ์ต่อระบบไหลเวียนโลหิต อาจทำให้เกิดผลข้างต้นต่อหัวใจและ/หรือหลอดเลือด โดยเหตุที่การทำงานของระบบไหลเวียนโลหิตมีความสลับซับซ้อนมาก ทำให้ผลของยาที่เกิดขึ้นในขั้นสุดท้ายนอกจากเป็นผลของยาโดยตรงแล้วยังอาจเป็นผลเนื่องมาจากกลไกการปรับตัวของร่างกายให้อยู่ในสภาพปกติ (homeostasis) ซึ่งควบคุมโดยระบบประสาทและฮอร์โมนของร่างกายเป็นหลัก ดังนั้นเมื่อทำการศึกษาฤทธิ์ของยาในสัตว์ทดลองแบบ *in vivo* จึงไม่สามารถบอกผลโดยตรงของยาที่เกิดขึ้นได้อย่างชัดเจน จึงมีการศึกษาในเนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่แยกออกมาศึกษาภายนอกร่างกายสัตว์ทดลอง (*in vitro*) เนื้อเยื่อหรืออวัยวะที่นำมาเป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษาเช่น หัวใจที่ถูกหล่อเลี้ยงผ่านหลอดเลือดโคโรนารี (heart perfused through the coronary vessels) หลอดเลือดส่วนปลายที่ถูกหล่อเลี้ยงด้วยสารละลาย (perfused peripheral beds) ชิ้นเนื้อเยื่อหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำที่แยกออกจากกาย (isolated

artery and vein strips) และการเตรียมหัวใจ-ปอดที่มีการทำงานเชื่อมโยงกัน (heart-lung preparations) (Burgen and Mitchell, 1985) เนื้อเยื่อที่ได้กล่าวมาแล้วนี้ ยังคงเป็นรูปแบบที่มีประโยชน์เป็นอย่างมากในการศึกษาการออกฤทธิ์ของยาต่อระบบไหลเวียนโลหิต แต่ขณะเดียวกันก็ยังต้องมีการศึกษาในสัตว์ทดลองทั้งตัว (in vivo) เพื่อให้ทราบฤทธิ์ของยาในร่างกายซึ่งนำไปใช้จริง

จากการศึกษาทดลองเกี่ยวกับระบบไหลเวียนโลหิต จะเห็นว่ารูปแบบ (model) ที่นำมาศึกษากันมากคือหลอดเลือด เนื่องจากหลอดเลือดเป็นอวัยวะที่สำคัญในการปรับการไหลเวียนของโลหิตและความดันเลือด (haemodynamic) (Mellander and Johansson, 1968) ผ่านทางบาโรรีเซ็ปเตอร์รีเฟล็กซ์ (Baroreceptor reflex) ซึ่งมีศูนย์ในสมองควบคุมการทำงานของระบบหัวใจและหลอดเลือด (vasomotor centre) ควบคุมเพื่อให้ร่างกายปรับตัวและอยู่ในสภาวะปกติ (circulatory homeostasis) โดยทำให้เกิดความสมดุลย์ (balance) จากการคลายตัวและหดตัวของหลอดเลือด (Georgieva, 1989) นอกจากนี้หลอดเลือดยังเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการแสดงถึงปัจจัยต่าง ๆ ที่มีผลต่อการตึงตัวของหลอดเลือด (vascular tone) (Mellander and Johansson, 1968) อย่างไรก็ตามหลอดเลือดในแต่ละส่วนของร่างกายต่างก็มีกลไกในการควบคุมการทำงานของหลอดเลือดแตกต่างกันไป (Grega and Adamski, 1987)

สำหรับการศึกษาการตอบสนองของหลอดเลือดต่อสารที่มีผลต่อหลอดเลือดนั้น นิยมศึกษาในหลอดเลือดที่แยกออกมาจากร่างกาย (in vitro) กันมาก เนื่องจากการออกฤทธิ์ของยาต่อหลอดเลือด มักจะมีผลโดยทางอ้อม (indirect action) จากระบบประสาท (neural regulatory factor) มาเกี่ยวข้องด้วยเสมอ (Kenakin, 1984) ดังนั้นข้อมูลที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ของยาต่อหลอดเลือดควรทำการศึกษาในเนื้อเยื่อที่ไม่มีระบบประสาทมาควบคุม (nerve-free preparation) และนำข้อมูลที่ได้มาใช้เป็นข้อมูลเบื้องต้นเพื่อที่จะคาดการณ์ถึง

รูปแบบในการตอบสนองที่น่าจะเกิดขึ้นในระบบไหลเวียนโลหิตในตัวสัตว์ทดลอง (Kenakin, 1984) ถึงแม้หลอดเลือดแดง (resistance vessels) มีบทบาทสำคัญต่อระบบไหลเวียนโลหิตและปรับความดันเลือด แต่หลอดเลือดดำ (capacitance vessels) ก็มีบทบาทสำคัญในระบบไหลเวียนโลหิตเช่นกัน โดยมีผลต่อการกรองที่หลอดเลือดฝอย (capillary filtration) และ ปริมาณเลือดที่นำกลับหัวใจ (venous return) หรือปริไหลของหัวใจ (cardiac prelod) (Georgieva, 1989) มีการนำหลอดเลือดดำมาใช้ในการทดลองทางเภสัชวิทยาน้อยกว่าการใช้หลอดเลือดแดงเสมอ ซึ่งอาจเนื่องมาจากความเชื่อที่ว่าการทำงานของหลอดเลือดแดงมีความสำคัญมากกว่าการทำงานของหลอดเลือดดำและอาจจะเป็นเพราะว่ามีปัญหาในวิธีทำการทดลองถึง บทบาทและหน้าที่ของระบบไหลเวียนเลือดดำ (venous circulation) เนื่องจากลักษณะตามธรรมชาติของหลอดเลือดดำทำให้แยกเนื้อเยื่อออกมาศึกษาจากร่างกายสัตว์ทดลองได้ยากกว่าหลอดเลือดแดง (Warner, 1990) การนำกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงมาศึกษาออกตัวสัตว์ทดลองมีมากพอ ๆ กับกล้ามเนื้อเรียบจากส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย เช่น กล้ามเนื้อเรียบของหลอดลม กล้ามเนื้อเรียบของลำไส้ เป็นต้น วัตถุประสงค์ของการนำมาใช้ศึกษาและวิธีการทดลองมีความคล้ายคลึงกันคือศึกษาเกี่ยวกับรีเซพเตอร์ โดยใช้สารเคมีหรือยาไปกระตุ้นที่รีเซพเตอร์ที่จะศึกษา สำหรับกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดก็จะศึกษาถึงการหดตัวและการคลายตัวของหลอดเลือดและกลไกที่เกี่ยวข้อง รูปแบบการทดลองที่ใช้หลอดเลือดมาศึกษาได้ถูกพัฒนาให้ดีขึ้น โดยการลองศึกษาอย่างต่อเนื่อง เพื่อหาชนิดของหลอดเลือดที่เหมาะสมที่จะใช้เป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษาถึงฤทธิ์ของสารเคมีบางชนิด เนื่องจากหลอดเลือดที่อยู่ตำแหน่งต่าง ๆ ในร่างกายมีการกระจายของรีเซพเตอร์แตกต่างกัน จึงมีคุณสมบัติและความเหมาะสมที่จะนำไปใช้ศึกษาเกี่ยวกับสารที่มีผลต่อหลอดเลือดได้แตกต่างกัน หลอดเลือดที่มักจะถูกนำมาใช้ศึกษากันมาตั้งแต่แสดงไว้ในตารางที่ 1.1 การจำแนกหรือแจกแจงรีเซพเตอร์บางรีเซพเตอร์ยังไม่ชัดเจน เช่น แอลฟา-อะดรีโนรีเซพเตอร์ในหลอดเลือดบางแห่งไม่ได้มีการแบ่งแยกชัดเจนออกเป็น แอล-วัน รีเซพเตอร์ (alpha-1 receptor) หรือแอลฟา-ทู รีเซพเตอร์ (alpha-2 receptor) จะเห็นว่า



ตารางที่ 1.1 หลอดเลือดแดงของสัตว์ชนิดต่าง ๆ ที่นิยมแยกออกมาศึกษาภายนอก
กาย (Kenakin, 1984)

รีเซ็ปเตอร์	ชนิดสัตว์ทดลอง	หลอดเลือด
แอลฟา-อะดรีเนอจิก (alpha-adrenergic)	หนูขาว	หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) หลอดเลือดแดงที่คอ (carotid artery)
	หนูตะเภา	หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta)
	กระต่าย	หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) หลอดเลือดแดงปอด (main pulmonary artery) หลอดเลือดแดงที่ใบหู (ear artery)
	แมว	หลอดเลือดแดงใหญ่ (carotid artery)
	สุนัข	หลอดเลือดแดงเบซิลาร์ (basilar artery) หลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจ (coronary artery)
	สุกร	หลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจ (coronary artery)
เบตา-อะดรีเนอจิก (beta-adrenergic)	หนูขาว	หลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจ (coronary artery)
	กระต่าย	หลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจ (coronary artery) หลอดเลือดแดงที่ใบหู (ear artery)
	แมว	หลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจ (coronary artery)

ตารางที่ 1.1 (ต่อ)

รีเซ็ปเตอร์	ชนิดสัตว์ทดลอง	หลอดเลือด
<p>มัสคารินิก / โคลิเนอร์จิก (muscarinic / cholinergic)</p>	<p>หนูขาว</p>	<p>หลอดเลือดแดงเลี้ยงกล้ามเนื้อลาย (skeletal muscle artery) หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริก (mesenteric artery)</p>
<p>โดปามีน (dopamine)</p>	<p>กระต่าย</p>	<p>หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) หลอดเลือดแดงที่ใบหู (ear artery) หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริก (mesenteric artery)</p>
	<p>แมว</p>	<p>หลอดเลือดแดงเลี้ยงสมอง (middle cerebral artery) หลอดเลือดแดงเลี้ยงม้าม (splenic artery)</p>
	<p>สุนัข</p>	<p>หลอดเลือดแดงเลี้ยงสมอง (cerebral artery) หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริก (mesenteric artery) หลอดเลือดแดงไต (renal artery) หลอดเลือดแดงฟีเมอร์ลขนาดเล็กที่ขาหลัง (small femoral artery)</p>

ตารางที่ 1.1 (ต่อ)

รีเซพเตอร์	ชนิดลัทธิทดลอง	หลอดเลือด
ฮิสตามีน (เอ็ช-วัน) (Histamine, H ₁)	กระต่าย	หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) หลอดเลือดแดงไต (renal artery)
	แมว	หลอดเลือดที่อยู่ภายนอกกระโหลกศีรษะ (extracranial blood vessel)
ฮิสตามีน (เอ็ช-ทู) (Histamine, H ₂)	หนูขาว	หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta)
	กระต่าย	หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta)
ซีโรโทนิน (Serotonin)	แมว	หลอดเลือดแดงที่อยู่ภายนอกกระโหลกศีรษะ (extracranial blood vessel)
	หนูขาว	หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) หลอดเลือดแดงที่คอ (carotid artery)
		หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริก (mesenteric artery)
	กระต่าย	หลอดเลือดแดงภายนอกกระโหลกศีรษะ (extracranial artery)
	สุนัข	หลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจ (coronary artery) หลอดเลือดแดงภายนอกกระโหลกศีรษะ (extracranial artery)
	ลูกวัว	หลอดเลือดแดงเลี้ยงหัวใจ (coronary artery)
ซับสแตนซ์ พี (Substance P)	สุนัข	หลอดเลือดแดงที่คอ (carotid artery)

หลอดเลือดแดงที่ถูกนำมาศึกษามากที่สุดคือหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) ทั้งนี้ อาจจะเป็นเนื่องจากการที่ผนังหลอดเลือดแดงเอออร์ตามีเนื้อเยื่อที่ยืดหยุ่นได้ (elastic tissue) บ่อยมาก (Rhodin, 1980, Georgieva, 1989) จึงเห็นการตอบสนองของหลอดเลือดได้ชัดเจน ยิ่งกว่านี้หลอดเลือดแดงเอออร์ตาก็อยู่ในบริเวณที่ทำการแยกเนื้อเยื่อออกมาศึกษาได้สะดวก (Barnden and Colson, 1980) อย่างไรก็ตาม เนื้อเยื่อหลอดเลือดที่แยกออกมาศึกษานอกร่างกายสัตว์ทดลอง (in vitro) มักจะใช้ในจุดประสงค์เพื่อการคัดกรองทางเภสัชวิทยา (pharmacological screening purpose) ซึ่งเป็นการทดสอบฤทธิ์ของสารที่พบอย่างคร่าว ๆ ต่อระบบไหลเวียนเลือด หรือใช้ในการศึกษาขั้นต้น (fundamental research) ถึงกลไกออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local mechanism) ที่เป็นฤทธิ์โดยตรง (direct action) ของสารเคมีหรือยาโดยใช้หลักการเกี่ยวกับปฏิกริยาระหว่างยาและรีเซ็ปเตอร์ของยา (drug-receptor interaction) (Furchgott, 1955) นอกจากนี้การทดลองโดยใช้กล้ามเนื้อเรียบโดยทั่ว ๆ ไป พบว่าเซลล์กล้ามเนื้อเรียบมีความแตกต่างทางด้านพันธุกรรมกันน้อยมาก มีความต้องการพื้นฐานของเซลล์ คือ ความต้องการออกซิเจนและความต้องการสารอาหารต่ำและวิธีทำการทดลองสะดวก (Barnden and Colson, 1980) แต่การใช้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดงมาเป็นรูปแบบในการศึกษา แบบ in vitro มีข้อเสีย คือ มีความแปรผันในการตอบสนองต่อยามาก มีทั้งความแปรผันในเรื่องชนิดสัตว์ทดลอง (species variation) . บริเวณของหลอดเลือดที่นำมาใช้ (anatomical variation) หรือแม้แต่ชนิดของหลอดเลือดที่ใช้ (type of vasculature used) (Robinson and Collier, 1979)

โดยทั่ว ๆ ไป หลอดเลือดที่นำมาเป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษานิยมใช้หลอดเลือดจากสัตว์ทดลองขนาดเล็ก (เช่น หนูขาว หนูตะเภา กระต่าย และสุนัข) มากกว่าหลอดเลือดจากพวกสัตว์ขนาดใหญ่ (เช่น สุนัข ม้า แกะ และวัว) ซึ่งแน่นอนหลอดเลือดที่ได้จากสัตว์ทดลองขนาดใหญ่ย่อมมีขนาดหลอดเลือดใหญ่และแข็งแรงกว่า หลอดเลือดยังมีขนาดใหญ่ยังมีเนื้อเยื่อที่ยืดหยุ่นได้ (elastic tissue) บ่อยมาก (Rhodin, 1980) ด้วยเหตุนี้เองผลการทดลองในการ

ตอบสนองในหลอดเลือดจากสัตว์ขนาดใหญ่ก็น่าจะเห็นได้ชัดเจนกว่าหลอดเลือดที่นำมาจากสัตว์ขนาดเล็ก ดังเช่นผลการทดลองที่พบในหลอดเลือดแดงเอออร์ตา (Barnden and Colson, 1980) นอกจากนี้การนำหลอดเลือดจากสัตว์ขนาดใหญ่ ซึ่งมักจะได้จากโรงฆ่าสัตว์ มีข้อดีเหนือจากการนำหลอดเลือดจากสัตว์ทดลองขนาดเล็กมาเป็นรูปแบบในการทดลอง คือ วิธีการฆ่าสัตว์ทดลองไม่มีผลต่อระบบประสาทซิมพาเทติก (sympathetic nerve) และยิ่งกว่านี้ยังสามารถขจัดปัญหาบางอย่างที่มีผลต่อการตอบสนองของสัตว์ทดลอง เช่น อายุ เพศ และ สายพันธุ์ของสัตว์ทดลอง (Kenakin, 1984)

1.1 โครงสร้างและส่วนประกอบของหลอดเลือดแดงไต

หลอดเลือดแดงไตเป็นแขนงใหญ่ (major branch) ของหลอดเลือดแดงใหญ่ส่วนท้อง (abdominal aorta) มีหน้าที่นำเลือดไปเลี้ยงไต (Georgieva, 1989) ซึ่งเป็นอวัยวะที่สำคัญมากอวัยวะหนึ่ง โดยทั่ว ๆ ไปหลอดเลือดจะประกอบด้วย เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelium) บออยู่ภายใน และผนังหลอดเลือดซึ่งจะประกอบด้วยเส้นใยที่ยืดหยุ่นได้ (elastic fiber) เส้นใยคอลลาเจน (collagen fiber) และเส้นใยกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle fiber) มีการจัดแบ่งหลอดเลือดออกเป็น 2 ชนิดคือหลอดเลือดชนิดที่ผนังของหลอดเลือดมีเส้นใยที่ยืดหยุ่นได้บออยู่มาก (elastic type) และชนิดที่ผนังของหลอดเลือดมีกล้ามเนื้อเรียบบออยู่มาก (muscular type) หลอดเลือดแดงไตจัดเป็นหลอดเลือดแดงชนิดที่มีกล้ามเนื้อเรียบเป็นส่วนประกอบของผนังหลอดเลือดมาก (muscular artery) (Rhodin, 1980) ซึ่งจะพบหลอดเลือดชนิดนี้ได้ ในหลอดเลือดที่อยู่ห่างจากหัวใจ เช่น หลอดเลือดแดงฟีเมอร์รัลที่ขาหลัง (femoral artery) และหลอดเลือดแดงเซลิแอคที่ช่องท้อง (celiac artery) ซึ่งหลอดเลือดทั้งสองชนิดนี้ถือเป็นแม่แบบ (prototype) ของหลอดเลือดที่ผนังหลอดเลือดมีกล้ามเนื้อเรียบบออยู่มาก (muscular artery) แต่หลอดเลือดแดงไตจะมีลักษณะของโครงสร้างของหลอดเลือดเป็นแบบพิเศษ (specialized vascular design) ที่ต่างจากหลอดเลือดที่อื่นที่เป็นชนิดเดียวกัน ทั้งนี้เพื่อ

ให้สามารถควบคุมการไหลเวียนของเลือดเฉพาะที่ (local regulation) จึงมีความลึกลับซับซ้อนเป็นลักษณะเฉพาะตัว (Mellander and Johansson, 1968) และอาจจัดหลอดเลือดแดงไตเป็นหลอดเลือดแดงที่มีลักษณะพิเศษ แตกต่างจากหลอดเลือดแดงทั่วไป (atypical muscular artery) โดยที่มีการจัดเรียงตัวของเส้นใยกล้ามเนื้อเรียบเป็นแบบเกลียว (spiral) (Rhodin, 1980)

แม้ว่าหลอดเลือดแดงไตจะมีลักษณะทางสรีรวิทยาแตกต่างจากหลอดเลือดอื่นบ้าง แต่ก็เหมือนกับหลอดเลือดโดยทั่วไป คือ ถูกควบคุมด้วยระบบประสาท และสารเคมีในเลือด นอกจากนี้ที่พื้นผิวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงไต ก็เหมือนกับหลอดเลือดแดงส่วนปลาย (peripheral artery) ทั่ว ๆ ไป คือมีรีเซพเตอร์ (receptor) อยู่หลายชนิด ซึ่งเป็นตำแหน่งที่ยาหรือสารเคมีไปจับทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงภายในเซลล์และในที่สุดจะแสดงผลของยาให้ปรากฏ รีเซพเตอร์ที่พบในหลอดเลือด ได้แก่ อะดรีโนรีเซพเตอร์ (adrenoceptor) โคลิโนรีเซพเตอร์ (cholinceptor) ฮิสตามีนรีเซพเตอร์ (histaminergic receptor) ซีโรโทนินรีเซพเตอร์ (serotonergic receptor) เป็นต้น แต่ที่หลอดเลือดแดงไตมีรีเซพเตอร์ที่น่าสนใจคือ โดปามีน รีเซพเตอร์ (dopamine receptor) ซึ่งแตกต่างจากหลอดเลือดแดงจากส่วนอื่น ๆ ของร่างกาย ยกเว้นหลอดเลือดแดงโคโรนารีที่หัวใจ (coronary artery) (Toda and Goldberg, 1975, Toda 1974, Lang and Woodman, 1982, Brodde, 1982) หลอดเลือดแดงซีรีบรัลที่สมอง (cerebral artery) (Toda, 1976, 1983a, Toda and Fujita, 1973) หลอดแดงพีเมอรัลขนาดเล็กที่ขาหลัง (Bell et al, 1975, Bell and Stubbs, 1978) หลอดเลือดแดงปัลโมนารี (pulmonary artery) (Hoshino et al, 1986, Gorman, 1988, Yamauchi et al, 1989) หลอดเลือดแดงสพลินิก (splenic artery) (Hilditch and Drew, 1981, Ohlstein et al, 1984) หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริก (mesenteric artery) (Toda, 1974, Brodde and Meyer, 1979, Brodde and Schemuth, 1979, Brodde et al, 1981) และหลอดเลือดแดงที่กระเพาะอาหาร (gastric artery) (Reinsberg and

Kullmann, 1986) ที่พบว่ามิโดปามีนรีเซ็ปเตอร์ด้วยเช่นกัน ถึงแม้ว่าหลอดเลือดแดงไตจะมีความสำคัญในการควบคุมปริมาณเลือดที่เลี้ยงไต (renal blood flow) และมีความสัมพันธ์อย่างใกล้ชิดกับพยาธิสภาพของร่างกายที่เปลี่ยนแปลงไป (Somlyo and Somlyo, 1968, Robinson and Collier, 1979) เช่น ในผู้สูงอายุ (aging) ในการเกิดภาวะการอุดตันของหลอดเลือด (atherosclerosis) และภาวะความดันโลหิตสูง (hypertension) แต่ยังมี การนำหลอดเลือดแดงไตมาเป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษาอีกน้อยมาก อย่างไรก็ตาม มีการใช้หลอดเลือดแดงอื่น ๆ มาใช้ในการศึกษาถึงการออกฤทธิ์ของสารที่มีผลต่อหลอดเลือดเป็นจำนวนมาก และสามารถนำมาใช้เปรียบเทียบคุณสมบัติของยาแต่ละตัวได้

1.2 ผลของยาต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด

การศึกษาในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดที่แยกออกจากกาย (in vitro) เป็นการศึกษาถึงการออกฤทธิ์ของยาโดยตรง (direct action) ต่อเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด และเป็นกลไกการออกฤทธิ์เฉพาะที่ (local mechanism) โดยใช้หลักการเกี่ยวกับปฏิกิริยาต่อกันระหว่างยาและรีเซ็ปเตอร์ (drug-receptor interaction) (Furchgott, 1955) ดังสรุปรวบรวมไว้ในตารางที่ 1.2

1.2.1 ยานวากแคทีคอลามีน (catecholamines) สารกลุ่มนี้จะออกฤทธิ์ต่อเซลล์เป้าหมายได้โดยไปจับกับอะดรีโนเซ็ปเตอร์ที่อยู่บนพื้นผิวของเซลล์ก่อน หลอดเลือดจากตำแหน่งต่าง ๆ ทั่วร่างกายจะมีอะดรีโนเซ็ปเตอร์อยู่ แบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ แอลฟา และ เบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ และชนิดแรกยังแบ่งแยกย่อย ออกเป็นแอลฟา-วัน แอลฟา-ทู ส่วนชนิดหลังก็เช่นกันแบ่งแยกย่อยออกเป็นเบตา-วัน และเบตา-ทู ในหลอดเลือดทุกชนิดการออกฤทธิ์ของแอลฟา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ มีความเด่นชัดกว่าเบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ ซึ่งทั้งสองรีเซ็ปเตอร์นี้เมื่อได้รับการกระตุ้นจะให้ผลตรงกันข้ามกัน โดยแอลฟา-รีเซ็ปเตอร์มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว

ตารางที่ 1.2 รีเซ็ปเตอร์ต่าง ๆ ที่พบในหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาศึกษาภายนอกกายสัตว์ทดลอง

หลอดเลือด	สัตว์ทดลอง	รีเซ็ปเตอร์	ผลการ กระตุ้นที่ รีเซ็ปเตอร์	เอกสารอ้างอิง
หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta)	หนูขาว	H_1	คลายตัว	Van de Voorde and Leusen, 1984
		5-HT ₂	หดตัว	Cohen and Wittenauer, 1987
	หนูตะเภา	H_2, H_1	คลายตัว	Van de Voorde and Leusen, 1984
	กระต่าย	H_2	คลายตัว	Van de Voorde and Leusen, 1984
หลอดเลือดแดงเบซิลาร์ (basilar artery)	กระต่าย	5-HT ₁ - like	หดตัว	Bradley et al, 1986
		สุนัข	5-HT ₂	หดตัว
	ลิง	α	หดตัว	Sakakibara et al. 1982
		5-HT ₂	หดตัว	Connor et al, 1987
หลอดเลือดแดง ซีรีบรัล (cerebral artery)	มนุษย์	DA	คลายตัว	Forster et al, 1983
	สุนัข	DA	คลายตัว	Toda, 1976
		α_2^*	หดตัว	Toda et al, 1984 & Toda, 1986
	ลิง	H_1	หดตัว	Konishi et al, 1981
		DA-1	คลายตัว	Toda, 1976, 1983a
	มนุษย์	α^*	หดตัว	Toda, 1986 & Toda et al, 1984
		H_1, H_2	คลายตัว	Ottosson et al, 1988
		α^*	หดตัว	Toda, 1986 & Toda et al, 1984

* เป็นรีเซ็ปเตอร์ที่อยู่ตำแหน่งโพลาร์จังก์ชันแนล

ตารางที่ 1.2 รีเซ็ปเตอร์ต่าง ๆ ที่พบในหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาคึกษานอกกายสัตว์ทดลอง (ต่อ)

หลอดเลือด	สัตว์ทดลอง	รีเซ็ปเตอร์	ผลการ กระตุ้นที่ รีเซ็ปเตอร์	เอกสารอ้างอิง	
หลอดเลือดแดงโคโรนา รี (coronary artery)	หนูขาว	β_1	หดตัว	Cohen et al, 1988	
		สุนัข	β_1, β_2	คลายตัว	Jackson et al, 1987
			α_1	หดตัว	Toda, et al, 1984
	สุนัข	5-HT ₂	หดตัว	Cohen, 1986	
		DA	คลายตัว	Toda, 1976 & Toda and Hatano, 1979	
		H ₂	คลายตัว	Konishi et al, 1981	
หลอดเลือดแดงที่ใบหู (ear artery)	สุนัข	β, α_2	คลายตัว	Cocks and Angus, 1983	
		5-HT ₂	หดตัว	Cohen et al, 1988	
	มนุษย์	H ₁	หดตัว	Toda, 1983b	
หลอดเลือดแดงมีเซ็น- เทอริก (mesenteric artery)	กระต่าย	α_1, α_2^*	หดตัว	Hieble and Woodward, 1984	
		H _{1, H_2}	หดตัว	Casteels and Suzuki, 1980	
หลอดเลือดแดงมีเซ็น- เทอริก (mesenteric artery)	หนูขาว	H ₁	คลายตัว	Hieble and Woodward, 1984 & Moritoki et al, 1986	
		กระต่าย	DA	คลายตัว	Brodde and Schemuth, 1979 & Brodde et al, 1981
	สุนัข		α_1, α_2^*	หดตัว	Toda et al, 1984
		H ₁	หดตัว	Toda, 1984	
DA	คลายตัว	Goldberg and Toda, 1975			

* เป็นรีเซ็ปเตอร์ที่อยู่ตำแหน่งโพลาร์จังก์ชันแนล

ตารางที่ 1.2 รีเซ็ปเตอร์ต่าง ๆ ที่พบในหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาศึกษาอวัยวะสัตว์ทดลอง (ต่อ)

หลอดเลือด	สัตว์ทดลอง	รีเซ็ปเตอร์	ผลการกระตุ้นที่รีเซ็ปเตอร์	เอกสารอ้างอิง
หลอดเลือดแดงที่ปอด (pulmonary artery)	มนุษย์	α_1, α_2^a	หดตัว	Calvete et al, 1984
		α_2^a	หดตัว	Toda, 1983b
	หนูขาว	5-HT ₂	หดตัว	Uma et al, 1987
	กระต่าย	DA-1	คลายตัว	Hoshino et al, 1986
หลอดเลือดแดงไต (renal artery)	มนุษย์	α_1, α_2^a	หดตัว	Haeusler and Osterwalder, 1984
	หนูขาว	DA-1	คลายตัว	Yamauchi et al, 1989
		α_1	หดตัว	Schmidt et al, 1981
		DA-1	คลายตัว	Schmitz and Imbs, 1980
	กระต่าย	DA	คลายตัว	Brodde, 1981
	สุนัข	α_1, α_2^a	หดตัว	Toda et al, 1984 & Wolff et al, 1984
		H ₂	คลายตัว	Konishi et al, 1981 & Toda, 1984
หลอดเลือดแดงสพลินิก (splenic artery)		DA	คลายตัว	Toda and Hatano, 1979
	ลิงกร	H ₁	หดตัว	Ferguson et al, 1985
	มนุษย์	DA-1	คลายตัว	Ueda et al, 1982
	สุนัข	α_1, α_2^a	หดตัว	Hieble and Woodward, 1984
หลอดเลือดแดงที่รังไข่ (ovarian artery)	กระต่าย	H ₁ , H ₂	หดตัว	Oriowo and Bevan, 1987
หลอดเลือดแดงเลี้ยงหาง (tail artery)	หนูขาว	α_1	หดตัว	Savino and Varela, 1991

^a เป็นรีเซ็ปเตอร์ที่อยู่ตำแหน่ง โพลาร์จังก์ชันแนล



ในขณะที่เบตา-รีเซ็ปเตอร์จะมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว สำหรับแอลฟา-อะดรีโนรีเซ็ปเตอร์นั้น แต่ก่อนทราบกันว่า ที่ตำแหน่งโพล์จังก์ชันนัล (postjunctional) เป็นแอลฟา-วัน รีเซ็ปเตอร์ (postjunctional alpha-1 receptor) เพียงรีเซ็ปเตอร์เดียว และเป็นรีเซ็ปเตอร์ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว ส่วนที่ตำแหน่งพรีจังก์ชันนัลเป็นแอลฟา-ทู รีเซ็ปเตอร์ (prejunctional alpha-2 receptor) ซึ่งเป็นรีเซ็ปเตอร์ที่มีผลไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อ (transmitter) เช่น นอร์อะดรีนาลีน (Langer and Hicks, 1984, Coulson, 1988) แต่ในปัจจุบันพบว่าที่ตำแหน่งโพล์จังก์ชันนัลนอกจากจะมี แอลฟา-วัน รีเซ็ปเตอร์ (postjunctional alpha-1 receptor) แล้ว ยังมีแอลฟา-ทู รีเซ็ปเตอร์ด้วย (postjunctional alpha-2 receptor) ซึ่งมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวเช่นเดียวกับแอลฟา-วัน รีเซ็ปเตอร์ (Horn et al, 1982, McGrath, 1982, Calvete et al, 1984, Langer and Hicks, 1984, Nielsen et al, 1990)

1.2.1.1 นอร์อะดรีนาลีน (noradrenaline) เป็นสารกลุ่มแคทีคอลามีน ที่มีฤทธิ์กระตุ้นได้ทั้งแอลฟา-วัน แอลฟา-ทู เบตา-วัน และ ยังสามารถกระตุ้นเบตา-ทูได้อย่างอ่อน ๆ อีกด้วย (Stitzel and Robinson, 1990) เป็นที่น่าสังเกตว่านอร์อะดรีนาลีนเป็นสารที่มีการใช้มากในการศึกษาเกี่ยวกับการตอบสนองของหลอดเลือด ทั้งนี้เป็นเพราะนอร์อะดรีนาลีนที่ให้จากภายนอก (exogenous noradrenaline) จะออกฤทธิ์คล้ายกับการกระตุ้นประสาทซิมพาเจติก จากผลการทดลองในหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาศึกษาภายนอก (in vitro) มักพบว่า นอร์อะดรีนาลีนมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว เนื่องจากฤทธิ์ของแอลฟา-อะดรีโนรีเซ็ปเตอร์ในหลอดเลือดแดงทุกชนิดมีความเด่นชัดมาก (Bevan et al, 1980, Langer and Hicks, 1984) และพบว่าสารนอร์อะดรีนาลีนที่หลั่งจากปลายประสาทซิมพาเจติก (endogenous noradrenaline) ออกฤทธิ์เด่นชัดที่ แอลฟา-วัน อะดรีโนรีเซ็ปเตอร์ (Langer and Hicks, 1984, Toda, et al 1984) ส่วนนอร์อะดรีนาลีนจากภายนอก (exogenous noradrenaline) สามารถออกฤทธิ์ได้ทั้ง แอลฟา-วัน อะดรีโนรีเซ็ปเตอร์และแอลฟา-ทู อะดรี-

โนเซ็ปเตอร์ (Langer and Hicks, 1984) แต่มีฤทธิ์เด่นชัดที่แอลฟา-ทู อะดรีโนเซ็ปเตอร์มากกว่าแอลฟา-วัน อะดรีโนเซ็ปเตอร์ (Toda, et al, 1984) และการตอบสนองของหลอดเลือดต่อฮอร์โมนอะดรีนาลีน ยังมีความแตกต่างกันในสัตว์แต่ละชนิด เช่นในหลอดเลือดแดงโคโรนารีของสุนัขและสุกร (Cocks and Angus, 1983, Angus et al, 1986b) หลอดเลือดแดงพีเมอรัลและหลอดเลือดแดงคาโรติดของสุนัข (Angus et al, 1986b) นอร์อะดรีนาลีน ทำให้หลอดเลือดคลายตัวแต่ต้องอยู่ภายใต้เงื่อนไขบางอย่างเช่น หลอดเลือดต้องอยู่ในสภาพสมบูรณ์คือยังคงมีเยื่อผนังหลอดเลือดและได้รับสารต้านฤทธิ์แอลฟา-และเบตา-รีเซ็ปเตอร์ (Cocks and Angus, 1983, Angus and Cocks, 1986b) โดยที่มีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านแอลฟา-ทู อะดรีโนเซ็ปเตอร์ที่เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial alpha-2 adrenoceptor) (Angus et al, 1986a, 1986b) แต่ที่หลอดเลือดแดงของโคโรนารีของหนูขาวนอร์อะดรีนาลีน ทำให้หลอดเลือดคลายตัวผ่านเบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ (Nyborg and Mikkelsen, 1985) คาดว่ารีเซ็ปเตอร์ที่หลอดเลือดแดงโคโรนารีของหนูขาวเป็นชนิดเบตา-วัน รีเซ็ปเตอร์มากกว่าเบตา-ทู รีเซ็ปเตอร์ (Ozaki et al, 1983, Jackson et al, 1987) และที่หลอดเลือดแดงไต หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริกและหลอดเลือดแดงพีเมอรัลเป็นชนิดเบตา-ทู รีเซ็ปเตอร์ (Ozaki et al, 1983) สำหรับในหลอดเลือดแดงจากไตนอร์อะดรีนาลีนมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว โดยพบในสัตว์ทุกชนิดเท่าที่มีการศึกษามาเช่น สุนัข (Toda et al, 1984, Angus et al, 1986b, Wolff et al, 1984) และสุกร (Ferguson et al, 1985) โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านโพสท์จังก์ชันนัล แอลฟา-รีเซ็ปเตอร์ทั้งสองชนิดคือ แอลฟา-วันและแอลฟา-ทู (Toda et al, 1984) แต่เป็นผลจากการกระตุ้นที่แอลฟา-วัน รีเซ็ปเตอร์เป็นส่วนใหญ่ (Wolff et al, 1984) โดยที่หลอดเลือดแดงส่วนนี้มีจำนวนของแอลฟา-ทู รีเซ็ปเตอร์น้อยกว่าแอลฟา-วัน รีเซ็ปเตอร์ (Schmitz et al, 1981, Wolff et al, 1984) หรือมีเฉพาะแอลฟา-วัน รีเซ็ปเตอร์ (Langer and Hicks, 1984) ดังนั้นแอลฟา-วัน รีเซ็ปเตอร์จึงน่าจะมีส่วนทำให้หลอดเลือดหดตัวได้มากกว่า แอลฟา-ทู รีเซ็ปเตอร์ (Schmitz et al, 1981, Wolff et al, 1984)

สทิตเซลและโรบินสัน (Stitzel and Robinson, 1990) ได้สรุปกลไกการออกฤทธิ์ของนอร์อะดรีนาลีนที่รีเซพเตอร์ต่าง ๆ ดังนี้คือ :

- (1) ที่พรีจังก์ชันอัลฟา-ทู อะดรีโนเซพเตอร์ (prejunctional alpha-2 adrenoceptor) นอร์อะดรีนาลีนมีผลไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อจากปลายประสาทซิมพาเทติกและจากปลายประสาทโคลิเนอร์จิกบางแห่ง ซึ่งกลไกในการลดการหลั่งสารสื่อยังไม่ชัดเจน มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว
- (2) ที่โพลต์จังก์ชันอัลฟา-วัน อะดรีโนเซพเตอร์ (postjunctional alpha-1 adrenoceptor) นอร์อะดรีนาลีน กระตุ้นให้มีการเปลี่ยนสารฟอสโฟอินโนสิท (phosphoinositide) ให้เป็นไดเอซิลกลีเซอรอล (diacylglycerol) และอินโนสิทอลไตรฟอสเฟต (inositol triphosphate) ซึ่งเป็นสารส่งสัญญาณภายในเซลล์ (intracellular second messenger) สารทั้ง 2 ตัวนี้ ต่างก็ มีผลต่อแคลเซียม โดยไปทำให้แคลเซียมไอออนภายในเซลล์สูงขึ้น ดังจะได้อธิบายรายละเอียดต่อไป
- (3) การกระตุ้นของนอร์อะดรีนาลีนที่โพลต์จังก์ชันอัลฟา-ทู อะดรีโนเซพเตอร์ (postjunctional alpha-2 adrenoceptor) ซึ่งเป็นรีเซพเตอร์ที่ยับยั้งการสังเคราะห์สารซัยคลิกนิวคลีโอไทด์ (cyclic nucleotide) ทำให้ปริมาณของซัยคลิกเอเอ็มพี (cAMP) ภายในเซลล์มีน้อย เป็นเหตุให้แคลเซียมไอออนภายนอกเซลล์เคลื่อนเข้าไปในเซลล์และกล้ามเนื้อเรียบหดตัวได้เหมือนกับการกระตุ้นที่โพลต์จังก์ชันอัลฟา-วัน อะดรีโนเซพเตอร์แต่ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้น้อยกว่า
- (4) การกระตุ้นของนอร์อะดรีนาลีนที่เบตา-อะดรีโนเซพเตอร์ (beta-adrenoceptor) ทำให้มีการสังเคราะห์สารซัยคลิกเอเอ็มพี (cAMP) เพิ่มขึ้นเป็นเหตุให้ปริมาณแคลเซียมไอออนภายในเซลล์ลดลงทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว
- (5) การกระตุ้นของนอร์อะดรีนาลีนที่อัลฟา-ทู อะดรีโนเซพเตอร์ที่เยื่อผนังหลอดเลือด (endothelial alpha-2 adrenoceptor) ทำให้มีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (endothelium-derived relaxing factor, EDRF) ออกมา จากเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว

1.2.1.2 ไอโซโพรเทอรินอล (isoproterenol) เป็นสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นเบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ (beta adrenoceptor agonist) ออกฤทธิ์ได้ทั้งเบตา-วันและเบตา-ทู รีเซ็ปเตอร์ โดยทั่ว ๆ ไป ไอโซโพรเทอรินอลทำให้หลอดเลือดคลายตัวและสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งที่เบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ (beta-adrenoceptor antagonist) (McNay et al, 1965, McNay and Goldberg, 1966) ซึ่งการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดพบว่ามิกลไกผ่านเบตา-วัน เบตา-ทูหรือทั้งเบตา-วันและเบตา-ทู รีเซ็ปเตอร์ (Bevan et al, 1980) ในหลอดเลือดแดงที่นำมาเป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษาทดลองแบบ in vitro ไอโซโพรเทอรินอลมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยผ่านเบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ เช่นกันกับผลการทดลองที่ได้จากการศึกษาทดลองแบบ in vivo แต่จะออกฤทธิ์ที่รีเซ็ปเตอร์ชนิดใดนั้นขึ้นอยู่กับชนิดของรีเซ็ปเตอร์ที่มีอยู่บนหลอดเลือด โดยที่หลอดเลือดแดงโคโรนารีเป็นชนิด เบตา-วัน รีเซ็ปเตอร์ (Ozaki et al, 1983, Jackson et al, 1987, Cohen et al, 1988) ส่วนหลอดเลือดแดงพีเมอรัลหลอดเลือดแดงมีเซินเทอริกและหลอดเลือดแดงไตเป็นชนิดเบตา-ทู รีเซ็ปเตอร์ (Ozaki et al, 1983) แต่ในหลอดเลือดแดงโคโรนารีของสัตว์บางชนิด เช่นสุนัขเป็นได้ทั้งเบตา-วันและเบตา-ทู รีเซ็ปเตอร์ (Jackson et al, 1987) ที่น่าสนใจคือ มีผู้เสนอแนะแนวความคิดเกี่ยวกับการออกฤทธิ์ของไอโซโพรเทอรินอลที่หลอดเลือดแดงไตว่า น่าจะมีกลไกผ่านที่โดปามีนรีเซ็ปเตอร์บ้างเล็กน้อย (Bell and Mya, 1977) เนื่องจากเป็นทราบกันแล้วว่าการกระตุ้นโดปามีนรีเซ็ปเตอร์มีผลทำให้หลอดเลือดแดงที่ไตคลายตัว และจากการศึกษาในหลอดเลือดแดงของกระต่ายพบว่า ไอโซโพรเทอรินอลทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยการผ่านโดปามีนรีเซ็ปเตอร์ เนื่องจากสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยสารที่มีฤทธิ์ยับยั้งจำเพาะต่อการทำงานของโดปามีนที่โดปามีนรีเซ็ปเตอร์ (selectively dopamine-receptor antagonist) เช่น ฮาโลเพอริดอล (haloperidol) ในขณะที่โพรปราโนลอล (propranolol) ซึ่งเป็นสารปิดกั้นที่เบตา-รีเซ็ปเตอร์ไม่มีผลยับยั้งการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไอโซโพรเทอรินอล (Kelly, 1981)

กลไกการออกฤทธิ์ของสารที่มีฤทธิ์กระตุ้นเบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ เช่น ไอโซโพรเทอรินอล ต้องการสารช่วยขลิกลิวคัลไอโธด์ (cyclic nucleotide) คือช่วยขลิกลิวคัลเอเอ็มพี (cyclic adenosine monophosphate, cAMP) ทำหน้าที่แปลงสัญญาณเพื่อสื่อสารเข้าไปในเซลล์ เมื่อไอโซโพรเทอรินอล จับกับเบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์แล้ว จึงเป็นการไปกระตุ้นให้มีการสร้างสารช่วยขลิกลิวคัลเอเอ็มพี (cAMP) มากขึ้น (Itoh et al, 1985, Okamura et al, 1986) จะได้กล่าวรายละเอียดต่อไป

1.2.1.3 โดปามีน (dopamine) เป็นสารแคทีคอลามีนที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ มีความสำคัญทั้งในระบบประสาทส่วนกลางและส่วนปลาย (Goldberg, 1972, Clark, 1985) ที่เนื้อเยื่อปลายทาง (peripheral tissue) เช่น หลอดเลือด โดปามีนยังมีหน้าที่ทางชีวเคมีเป็นสารตัวกลางในการสังเคราะห์สารแคทีคอลามีนตัวอื่น ๆ เช่น นอร์อะดรีนาลีนและอะดรีนาลีน (adrenaline) (Lee, 1982) ซึ่งในเนื้อเยื่อแต่ละชนิดมีเปอร์เซ็นต์การสังเคราะห์นอร์อะดรีนาลีนจากโดปามีนไม่แน่นอนขึ้นกับชนิดของสัตว์ทดลองและชนิดของเนื้อเยื่อ (Dinerstein et al, 1983) ซึ่งจะมีปริมาณของโดปามีนที่ทำหน้าที่เป็นสารต้นกำเนิดของนอร์อะดรีนาลีนแตกต่างกันไป ในระบบไหลเวียนโลหิตของร่างกายพบว่าทำให้โดปามีนในขนาดต่ำ ๆ มีผลทำให้หลอดเลือดบางแห่งคลายตัว รวมทั้งหลอดเลือดที่ไตด้วย ที่พบว่ามีควมไวในการตอบสนองต่อโดปามีนมาก เนื่องจากโดปามีนทำให้ปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงไต (renal blood flow) เพิ่มขึ้นแต่ความดันโลหิตทั่วร่างกาย (systemic blood pressure) และปริมาณเลือดที่ถูกสูบฉีดออกจากหัวใจต่อนาที (cardiac output) ไม่เปลี่ยนแปลง ทำให้มีการขับน้ำออกจากร่างกาย (urine output) เพิ่มขึ้น ผลที่เกิดขึ้นไม่สามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยสารที่มีฤทธิ์ปิดกั้นแอลฟา- และเบตา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ เช่นพราโซซิน (prazosin) (Lee, 1982) และ โพรปราโนลอล (Goldberg et al, 1978) แต่สามารถขัดขวางได้ด้วยสารต้านฤทธิ์ของโดปามีนเช่นเมโทโคลปรามิด (metoclopramide) (Brodde and Schemuth, 1979, Lee, 1982) และฮาโลเพอริดอล (haloperidol)

(Goldberg et al, 1978) อย่างไรก็ตาม เมื่อให้โดปามีนในขนาดที่สูงขึ้น กลับมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วยสารปิดกั้นแอลฟา รีเซ็ปเตอร์ (McNay et al, 1965, McNay and Goldberg, 1966) ผลที่ได้ อาจเป็นผลมาจากนอร์อะดรีนาลีน เนื่องจากโดปามีนถูกเปลี่ยนเป็น นอร์อะดรีนาลีนได้อย่างรวดเร็วภายในร่างกายนอกจากนี้ยังพบว่าตัวโดปามีนเอง ยังมีฤทธิ์กระตุ้นที่เบตา-อะดรีนารีเซ็ปเตอร์อีกด้วย โดยมีผลไปกระตุ้นเบตา-รีเซ็ปเตอร์ที่หัวใจ ซึ่งปัจจุบันทราบกันดีว่าเป็นชนิดเบตา-วัน รีเซ็ปเตอร์ (Goldberg, 1972, Goldberg et al, 1978)

ปัจจุบันได้มีการจัดแบ่งโดปามีนรีเซ็ปเตอร์ ในเนื้อเยื่อส่วนปลาย (peripheral tissue) ออกเป็น 2 ชนิด คือ โดปามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (DA-1) และโดปามีนรีเซ็ปเตอร์-ทู (DA-2) ซึ่งโดปามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (DA-1) พบที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเป็นโพสท์จังก์ชันนัลโดปามีน-รีเซ็ปเตอร์ (postjunctional-dopamine receptor) ส่วนโดปามีนรีเซ็ปเตอร์-ทู (DA-2) เป็นพรีจังก์ชันนัลโดปามีนรีเซ็ปเตอร์ (prejunctional-dopamine receptor) พบที่ปลายประสาทซิมพาเทติก (Ketabian and Calne, 1979, Clark and Meninger, 1980, Berkowitz, 1983, Clark, 1985) อย่างไรก็ตามหน้าที่และการทำงานของรีเซ็ปเตอร์เหล่านี้ในระบบหัวใจและหลอดเลือดยังไม่ทราบชัดเจน ในการศึกษาฤทธิ์ของโดปามีน มักทำการศึกษาเกี่ยวกับการคลายตัวของหลอดเลือดมากกว่าฤทธิ์อย่างอื่น เนื่องจากเป็นสารในกลุ่มแคทีคอลามีนที่มีฤทธิ์ต่างจากสารในกลุ่มเดียวกันและเป็นลักษณะเฉพาะตัวของโดปามีน ถึงแม้ว่าจากผลการศึกษาในตัวสัตว์ทดลอง (in vivo) บ่งชี้ว่าโดปามีนทำให้หลอดเลือดคลายตัวแต่เมื่อทำการทดลองในหลอดเลือดที่แยกมาศึกษาภายนอก (in vitro) ก็ไม่ได้ประสบผลสำเร็จทุกครั้งที่ทำการศึกษาและเป็นการยากที่จะเห็นฤทธิ์การคลายตัวของหลอดเลือดเมื่อให้โดปามีนเดี่ยว ๆ (Ueda et al, 1982) เพราะมักจะเห็นผลเป็นการหดตัวของหลอดเลือดแทนที่จะเป็นการคลายตัวของหลอดเลือด (Toda, 1983a) เนื่องจากเป็นที่ทราบกันดีว่าในหลอดเลือดแอลฟา-อะดรีนารีเซ็ปเตอร์มีความเด่นชัดมาก (Bevan et al,

ตามลำดับ และเมื่อให้สารเข้าไปปิดกั้นที่รีเซพเตอร์ทั้งสองนี้ โดปามีนกลับทำให้หลอดเลือดโคโรนารีหดตัวเล็กน้อย (Kipshidze et al, 1982)

สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ของโดปามีนผ่านโดปามีน-รีเซพเตอร์ ต้องอาศัยระบบแปลงสัญญาณโดยใช้สารช่วยขลิกลิวคลีโอไทด์ (cyclic nucleotide) โดยที่โดปามีนรีเซพเตอร์-วัน (DA-1) จะกระตุ้นให้มีการสร้างสารช่วยขลิกลิวคลีโอไทด์ (cAMP) เป็นผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว ส่วนโดปามีนรีเซพเตอร์-ทู (DA-2) มีผลยับยั้งการสร้างสารช่วยขลิกลิวคลีโอไทด์ (cAMP) (Ketabian and Calne, 1979, Coulson, 1988) ดังได้กล่าวรายละเอียดเกี่ยวกับกลไกการสร้างสารช่วยขลิกลิวคลีโอไทด์ (cAMP) ต่อไป

1.2.2 ยาที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic agent) เช่น อะเซทิลโคลีน (acetylcholine) เป็นสารที่ออกฤทธิ์คล้ายกับการกระตุ้นประสาทซิมพาเทติก รีเซพเตอร์ของอะเซทิลโคลีนแบ่งออกเป็น 2 ชนิด คือ นิโคติินิก รีเซพเตอร์ (nicotinic receptor) และมัสคารินิก รีเซพเตอร์ (muscarinic receptor) โดยทั่ว ๆ ไปแล้วมัสคารินิก รีเซพเตอร์ เป็นรีเซพเตอร์ที่พบอยู่ที่กล้ามเนื้อเรียบต่าง ๆ รวมทั้งกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (Burgen and Mitchell, 1985, Coulson, 1988) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยน้ำนม มีการกระจายตัวของประสาทโคลิเนอร์จิก (cholinergic innervation) ที่เกี่ยวข้องกับการคลายตัวเด่นชัดมาก แต่ก็มีความแปรผันไปตามชนิดของสัตว์ทดลอง (Burnstock, 1980) จากผลการศึกษาทดลอง พบว่าการให้อะเซทิลโคลีนแก่หลอดเลือดแดง มักจะเห็นหลอดเลือดคลายตัว โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านเซลล์เยื่อบุผนังหลอดเลือด (endothelium) หรือผ่านมัสคารินิก รีเซพเตอร์ ที่ตำแหน่งโพล์สังค์ชันแนล (postsynaptic muscarinic receptor) บนเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (Brayden and Bevan, 1985) ปัจจุบันมีการแบ่งมัสคารินิกรีเซพเตอร์ ออกเป็น 3 ชนิด คือ เอ็ม-วัน (M_1) เอ็ม-ทู (M_2) และ เอ็ม-ธรี (M_3) (Duckles, 1988, Goyal, 1989) สำหรับมัสคารินิกรีเซพเตอร์ที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวคือ

เอ็ม-ทู รีเซ็ปเตอร์ (M_2) (Duckles, 1988) หรือ เอ็ม-ธรี รีเซ็ปเตอร์ (M_3) (Goyal, 1989) ส่วนนิโคตินรีเซ็ปเตอร์ไม่ค่อยมีการศึกษาในกล้ามเนื้อเรียบรวมทั้งกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดด้วย เนื่องจากการออกฤทธิ์ไม่เด่นชัดเหมือนมัลคารินรีเซ็ปเตอร์ (Burgen and Mitchell, 1985)

จากผลการทดลองที่ได้จากการศึกษาในหลอดเลือดที่แยกออกมาศึกษา นอกร่างกาย (in vitro) แสดงให้เห็นว่าการออกฤทธิ์ของสารสื่อโคลิเนอร์จิก มีความสลับซับซ้อน ซึ่งอาจมีผลดังต่อไปนี้ประกอบด้วย (Bolton, 1979a, Vanhoutte, 1977)

- (1) ยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบโดยตรง ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ส่วนมากพบในหลอดเลือดแดง
- (2) กระตุ้นที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบโดยตรง ทำให้หลอดเลือดหดตัว พบในหลอดเลือดดำเป็นส่วนใหญ่
- (3) ยับยั้งการหลั่งของนอร์อะดรีนาลีน จากการกระตุ้นของสัญญาณประสาท (nerve impulse) พบได้ทั้งในหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง

ผลตอบสนองของหลอดเลือดต่อสารสื่อโคลิเนอร์จิก ขึ้นอยู่กับความสมดุลระหว่างกลไกที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวและกลไกที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว

1.2.3 ออตาคอยด์ (autacoids) เป็นกลุ่มของสารที่เกิดขึ้นในร่างกาย และออกฤทธิ์ในบริเวณที่ปลดปล่อยออกมา (Burgen and Mitchell, 1985)

1.2.3.1 ฮิสตามีน (histamine) เป็นสารที่มีผลเด่นชัดต่อระบบของหลอดเลือด (vascular system) และกล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะอื่นๆ รีเซ็ปเตอร์ของฮิสตามีน (histamine receptor) ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแบ่งออกเป็น 2 ชนิดคือ ฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (H_1) และฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-ทู (H_2) ชนิดแรกยับยั้งได้ด้วยสารต้านฮิสตามีน (classic antihistamine) เช่น มีเพอรามิน (mepyramine) หรือ คลอร์เฟนิรามีน

(chlorpheniramine) ส่วนชนิดหลังยับยั้งได้ด้วยสารปิดกั้นที่ฮิสตามีน-ทูรีเซ็ปเตอร์ (H_2 -blocker) เช่น ซัยเมทิดิน (cimetidine) (Coulson, 1988) ซึ่งรีเซ็ปเตอร์ทั้ง 2 ชนิดนี้เกี่ยวข้องกับอาการหดตัวและคลายตัวของหลอดเลือดเมื่อให้ฮิสตามีน (Heltianu et al, 1984) จากผลการทดลองหลาย ๆ กลุ่มแสดงให้เห็นว่าฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์เป็นรีเซ็ปเตอร์ที่มีความแปรผันมาก นอกจากมีความแปรผันในชนิดของสัตว์ทดลอง (species variation) แล้วยังพบความแปรผันในชนิดของเนื้อเยื่อที่ใช้ศึกษา (tissue variation) (Heltianu et al, 1984, Oriowo and Bevan, 1987) อย่างไรก็ตามมักพบว่าฮิสตามีนมีผลทำให้หลอดเลือดขนาดใหญ่หดตัวในขณะที่หลอดเลือดขนาดเล็ก (microcirculatory level) จะคลายตัว (Furchgott, 1955) ฮิสตามีนมักมีผลทำให้ขึ้นเนื้อเยื่อของหลอดเลือดที่แยกออกจากกายสัตว์ทดลองเกิดการหดตัว แต่จะพบผลการคลายตัวได้เมื่อได้ทำการกระตุ้นให้หลอดเลือดมีการหดตัวอยู่ก่อนแล้วหรือหลอดเลือดได้รับสารต้านฤทธิ์ที่ฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (H_1 -receptor antagonist) (Edvinsson and Owman, 1975, Casteels and Suzuki, 1980, Van de Voorde and Leusen, 1982, 1983, 1984) หลอดเลือดส่วนใหญ่มักมีการนำมาเป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษาฤทธิ์ของฮิสตามีน คือ หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) (Van de Voorde and Leusen, 1982, 1983, 1984) หลอดเลือดแดงที่นำมาจากส่วนอื่น ๆ ก็มีการศึกษากันบ้าง เช่น หลอดเลือดแดงที่รังไข่ (ovarian artery) (Oriowo and Bevan, 1987) หลอดเลือดแดงที่ใบหู (ear artery) (Ercan and Tucker, 1975) หลอดเลือดแดงที่อยู่ภายนอกกระโหลกศีรษะ (Edvinsson and Owman, 1975) หลอดเลือดแดงมีเซ็นเทอริก (Konishi et al, 1981) และหลอดเลือดแดงซีริบรัล (Konishi et al, 1981, Ottosson et al, 1988) การศึกษาในหลอดเลือดแดงจากไตก็มีบ้างในสัตว์บางชนิดเช่น สุนัข (Ferguson et al, 1985) สุนัข (Konishi et al, 1981, Toda, 1984) จากผลการทดลองพบว่าฮิสตามีนทำให้หลอดเลือดแดงของไตสุนัขคลายตัวโดยมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-ทู (Konishi et al, 1981) ส่วนหลอดเลือดที่หดตัวเมื่อให้ฮิสตามีน เช่น หลอดเลือดแดงซีริบรัล หลอดเลือดแดงที่รังไข่และหลอดเลือด



แดงไต โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ผ่านฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (Konishi et al, 1981, Oriowo and Bevan, 1987) อย่างไรก็ตามในหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) ของหนูขาวฮิสตามีนทำให้หลอดเลือดคลายตัว โดยการกระตุ้นที่ฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (Van de Voorde and Leusen, 1982, 1983, 1984) ซึ่งพบผลนี้ได้เฉพาะในหลอดเลือดของหนูขาวเท่านั้น (Van de Voorde and Leusen, 1984) นอกจากนี้ยังพบว่าการกระตุ้นที่รีเซ็ปเตอร์ของฮิสตามีนทั้ง 2 ชนิด ต่างก็มีผลทำให้หลอดเลือดแดงที่ไบพูกระต่ายหดตัว (Ercan and Tucker, 1975)

กลไกการออกฤทธิ์ของฮิสตามีน ในกรณีที่หลอดเลือดหดตัวเช่นผ่านฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (H_1 -receptor) จะมีการถ่ายทอดสัญญาณผ่านระบบแปลงสัญญาณที่ใช้สารอิโนสิทอลฟอสโฟไลปิด (inositol phospholipid) เป็นตัวรับหน้าที่ส่งข่าวสารเข้าไปในเซลล์ (second messenger) ซึ่งจะได้กล่าวรายละเอียดเกี่ยวกับกลไกในการสร้างสารอิโนสิทอลฟอสโฟไลปิดต่อไป สำหรับกรณีที่หลอดเลือดคลายตัว เช่น ผ่านฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-ทู (H_2 -receptor) เกิดขึ้นโดยการที่ฮิสตามีนไปยับยั้งไม่ให้เกิดการสร้างสารซัยคลิกเอเอ็มพี (cAMP) (Coulson, 1988)

1.2.3.2 ซีโรโทนิน (serotonin, 5-HT) เป็นสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวหรือคลายตัวได้ โดยส่วนใหญ่ซีโรโทนินมักจะทำให้หลอดเลือดแดงที่มีขนาดใหญ่หดตัวและมีผลทำให้หลอดเลือดแดงที่มีขนาดเล็กคลายตัว (Vanhoutte et al, 1984, Blackshear et al, 1985) อย่างไรก็ตามความแรง (potency) ในการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินไม่เท่ากันในหลอดเลือดแต่ละชั้นที่นำมาทดลองทั้งนี้ขึ้นอยู่กับชนิดของหลอดเลือดที่ใช้ ชนิดของสัตว์ทดลอง (Cohen et al, 1981, Van Nueten et al, 1984) ความเข้มข้นของซีโรโทนินที่ใช้ (Purdy et al, 1987) และความตึงตัวของหลอดเลือดก่อนนำมาทดลอง (prevailing vascular tone) (Vanhoutte et al, 1984) ทั้งนี้เนื่องจากมีรีเซ็ปเตอร์สำหรับการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินอยู่หลายชนิด ในปัจจุบันมีการจัดแบ่งรีเซ็ปเตอร์ของซีโรโทนินเป็น 2 ชนิด เป็นอย่างน้อยคือ $5-HT_1$ และ $5-HT_2$ (Gothert and Schlicker, 1987) และรีเซ็ปเตอร์ชนิดที่เกี่ยวข้องกับการหดตัวของหลอดเลือด

เลือด คือ 5-HT_2 (Cohen et al, 1981, Cohen, Mason et al, 1983, Van Nueten et al, 1984, Cohen and Wittenauer, 1987, Conti et al, 1990) จากผลการทดลองในหลอดเลือดแดงไตของกระต่าย พบว่าเป็นหลอดเลือดที่มีความไวในการตอบสนองต่อซีโรโทนินสูงมาก (Wright and Angus, 1987) ผลการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากซีโรโทนินสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วย คีแทนเซริน (Ketanserin) ซึ่งเป็นสารปิดกั้นจำเพาะที่ 5-HT_2 -รีเซพเตอร์และจากผลการทดลองในหลอดเลือดโคโรนารีของสุนัขและสุนัข พบว่าการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากซีโรโทนินขึ้นอยู่กับสภาพของเยื่อผนังหลอดเลือด (Cocks and Angus, 1983) จากการศึกษาทดลองในหลอดเลือดที่แยกจากกาย (in vitro) ยังพบว่า ซีโรโทนินมีผลทำให้หลอดเลือดโคโรนารีของสุนัขและสุนัขคลายตัวได้ (Cocks and Angus, 1983, Cohen, Shepherd and Vanhoutte, 1983) ซึ่งผลการคลายตัวของหลอดเลือดเกิดจาก ซีโรโทนินไปกระตุ้นให้มีการหลั่งสาร เอ็นโดทีลียม-ดีริวเอด รีแลกซิง แฟกเตอร์ (Endothelium-derived relaxing factor, EDRF) ออกมาจากเยื่อผนังหลอดเลือดซึ่งทำให้หลอดเลือดคลายตัว

ยิ่งกว่านี้ มีการศึกษาในหลอดเลือดแดงเบสิลาร์ (basilar artery) ในสัตว์หลายชนิด เช่น กระต่ายและสุนัข พบว่าซีโรโทนินมีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ แต่ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์ได้ด้วยคีแทนเซริน (ketanserin) แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินไม่ผ่าน 5-HT_2 รีเซพเตอร์และได้ตั้งชื่อรีเซพเตอร์ที่มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว แต่ไม่ใช่ 5-HT_2 รีเซพเตอร์ นี้ว่า " 5-HT_1 -like" รีเซพเตอร์ (Bradley et al, 1986) และรีเซพเตอร์ 5-HT_1 -like นี้ยังมีผลทำให้หลอดเลือดแดงที่แยกออกมาศึกษานอกกายคลายตัวได้อีกด้วย โดยพบในหลอดเลือดแดงแครเนียลที่กระโหลกศีรษะ (cranial artery) ของแมว (Edvinsson et al, 1978) ซึ่งสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยเมทิลเซอจีด์ (methylsergide)

กลไกการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากซีโรโทนินไปกระตุ้นที่รีเซพเตอร์ชนิด 5-HT_2 และ 5-HT_1 -like (Apperley et al, 1980, Cohen, Mason et al, 1983, Bradley et al, 1986, Connor et al, 1987) มีการไฮโดรไลซ์ (hydrolyse) สารฟอสฟาตีดิลอิโนสิทอล (phosphatidyl

inositol) ให้เป็นสารไดเอซิลกลีเซอรอล (diacylglycerol, DAG) และ สารอินสิทอลไตรฟอสเฟต (inositol triphosphate, IP₃) (Nakaki et al, 1985, Berridge, 1987) ซึ่งทำหน้าที่รับข่าวสารเข้าไปในเซลล์ เป็นผลให้มีปริมาณของแคลเซียมในเซลล์มากขึ้นและยังไปกระตุ้นที่ช่องทางนำ แคลเซียมเข้าเซลล์ที่ควบคุมโดยความต่างศักย์ที่เยื่อหุ้มเซลล์ (voltage-dependent calcium channel) (Somlyo et al, 1985, Berridge, 1987) เป็นผลให้มีการไฮโดรไลซ์ (hydrolyse) สารฟอสฟาติดีลอินสิทอลอีก เช่นกัน แต่ต่างกันตรงที่ เอ็นไซม์ฟอสโฟไลเปส ซี (phospholipase C) (Nakaki et al, 1985) นอกจากนี้ยังพบว่าซีโรโทนินสามารถออกฤทธิ์ที่ แอลฟา-อะดรีโนเซพเตอร์ได้ด้วยเมื่อซีโรโทนินมีความเข้มข้นมากกว่า 10^{-5} M (Purdy et al, 1987)

1.2.4 ยาบยายหลอดเลือดอื่น ๆ

1.2.4.1 ไฮดรอลาซีน (hydralazine) เป็นสารที่มีผลทำให้ หลอดเลือดคลายตัว ยังไม่ทราบกลไกในการออกฤทธิ์ที่แน่นอนแต่มีหลักฐานพบว่า การทำให้หลอดเลือดคลายตัวเป็นผลทางอ้อม (indirect vasodilation) (Kreye, 1984) โดยอาศัยเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดเป็นตัวกลาง มีการหลั่ง สารบางชนิดออกมาเพื่อทำให้หลอดเลือดคลายตัว (Peach et al, 1985, Schaub and Kunz, 1986) ทำให้มีการสร้างสารซัยคลิกจีเอ็มพี (cGMP) มาก ขึ้น หลอดเลือดจึงคลายตัว นอกจากนี้ยังพบว่าไฮดรอลาซีนสามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดที่ได้รับสารกระตุ้นให้หดตัว โดยการมีผลไปยับยั้งการเข้าเซลล์ ของแคลเซียมไอออน (McLean et al, 1978) สำหรับในการทดลองโดยใช้ หลอดเลือดแดงของไตกระต่าย พบว่าสารไฮดรอลาซีนมีความไว (sensitivity) ต่อหลอดเลือดนี้สูงมากและสามารถยับยั้งได้ด้วยสารอัวเบน (ouabain) (Khayyal et al, 1981)

1.2.4.2 ปาปาเวอรีน (papaverine) เป็นสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว โดยมีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรงและไม่มีผล เฉพาะเจาะจงต่อหลอดเลือดใด ๆ และไม่ต้องการอาศัยเยื่อผนังหลอดเลือดเป็น

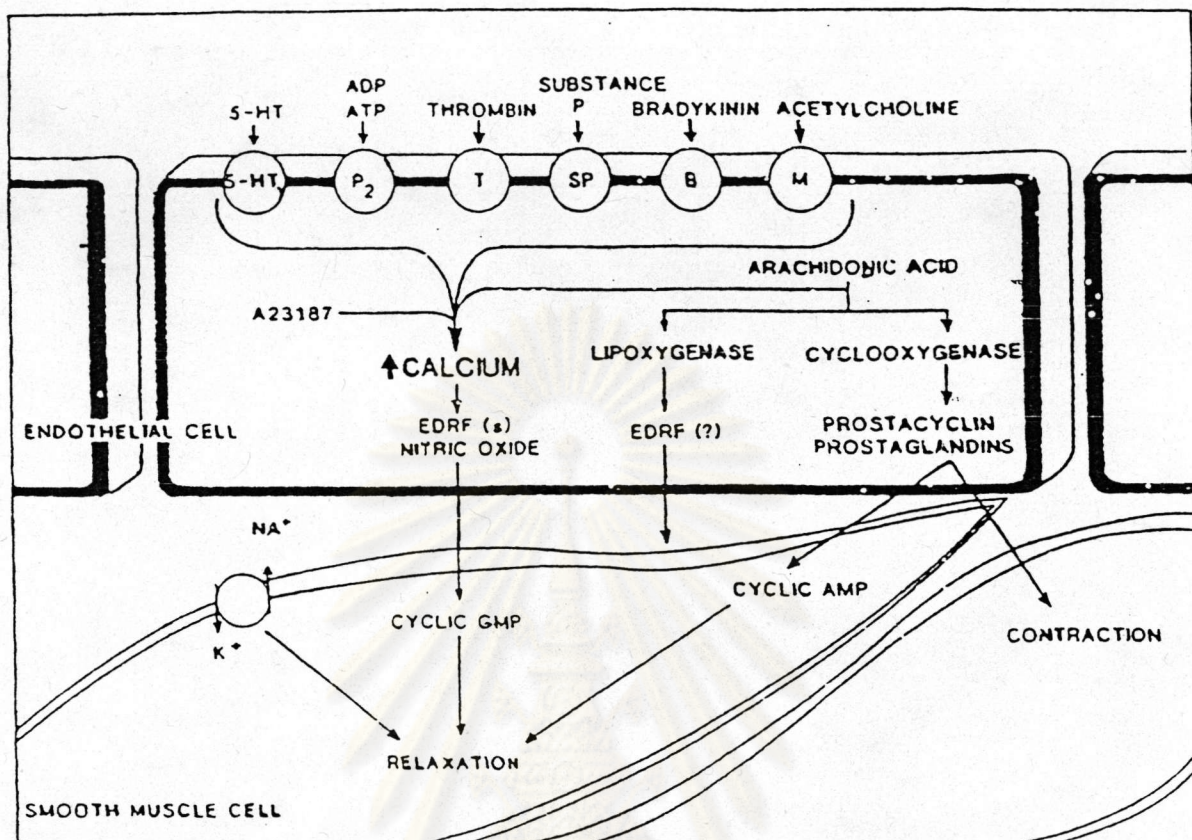
ตัวช่วย (Furchgott, 1983, 1984, Peach et al, 1985, Furchgott and Vanhoutte, 1989) นอกจากนี้สารปาปาเวอรินยังสามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากการให้สารที่มีผลกระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัว (excitatory agent) (Bolton, 1979b, Brading et al, 1983) แต่ยังไม่ทราบกลไกการออกฤทธิ์ที่แน่นอนชัดเจน กลไกที่น่าเป็นไปได้คือการไปยับยั้งเอนไซม์ฟอสโฟไดเอสเทอเรส (phosphodiesterase) ในกล้ามเนื้อเรียบหลายชนิดรวมทั้งกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (Kokuvetz and Poch, 1970, Poch et al, 1971) และบางที่อาจเป็นไปได้ที่ปาปาเวอริน มีผลไปยับยั้งการเข้าเซลล์ของแคลเซียมไอออน (calcium influx) (Towart, 1982)

1.3 บทบาทของเยื่อผนังหลอดเลือดในการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดต่อยา

เมื่อประมาณ 10 ปีที่ผ่านมาเฟอร์ชกอทท์และซาวาดซ์คิ (Furchgott and Zawadzki, 1980) ได้ค้นพบว่าเยื่อผนังหลอดเลือดมีความจำเป็นบางอย่างในการออกฤทธิ์ของอะเซทิลโคลีน ในการทำให้หลอดเลือดแดงคลายตัวตั้งแต่นั้นมาได้มีการศึกษาถึงบทบาทของเยื่อผนังหลอดเลือดในการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดต่อยาตัวอื่น ๆ อีกมากมายและได้พบว่าเยื่อผนังหลอดเลือดยังมีบทบาทในการคลายตัวของหลอดเลือดต่อยาชนิดอื่น ได้แก่ ซับสแตนซ์ พี (substance P) แคลเซียมไอออนออิโนเฟอร์เอ 23187 (Ca^{++} ionophore A23187) เอดีนีและเอทีพี (ADP and ATP) แบริคีนิน (bradykinin) ซึ่งส่วนใหญ่ทำการทดลองในหลอดเลือดแดงของสุนัข สุนัขและมนุษย์ อย่างไรก็ตามเมื่อขาดเยื่อผนังหลอดเลือดออกไม่ทำให้การออกฤทธิ์ของสารบางชนิดที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวบางชนิดแตกต่างจากหลอดเลือดปกติ สารที่ออกฤทธิ์โดยไม่ต้องอาศัยเยื่อผนังหลอดเลือด ได้แก่ สารต้านฤทธิ์แคลเซียมไอออน (Ca^{++} blockers) พีเอเอฟ (PAF) เอเอ็นเอฟ (ANF) ปาปาเวอริน หรือสารพริอสตาแกล็นดินส์ (prostaglandins) เช่น พริอสตาซัยคลิน (prostacyclin, PGI_2) และพริอสตาแกล็นดิน อี-ทู (prostaglandin E_2 , PGE_2) (Furchgott,

1983, 1984, Peach et al, 1985, Furchgott and Zawadzki, 1984) ต่อมาได้พบว่าเยื่อผนังหลอดเลือดยังมีผลต่อสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวอีกด้วย ได้แก่สารที่มีฤทธิ์กระตุ้นที่แอลฟา-อะดรีโนเซ็ปเตอร์ (alpha-adrenoceptor agent) เช่นนอร์อะดรีนาลีนและโคลนิดีน (clonidine) (Allan et al, 1983, Cocks and Angus, 1983, Egleme, 1984a, Godfraind et al, 1985, Miller and Vanhoutte, 1985) และซีโรโทนิน (Cocks and Angus, 1983, Cohen, 1988, Connor and Feniuk, 1988) โดยหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือดจะมีการตอบสนองต่อสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้เพิ่มขึ้น

การตอบสนองแบบที่ต้องอาศัยเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดนั้น (endothelium-dependent response) เกิดจากการที่ยาไปจับกับรีเซ็ปเตอร์ (specific receptor) ที่อยู่บนเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (ดูรูปที่ 1.1) ซึ่งจากผลการทดลองในการทดลองแรก ๆ ของอะเซทิลโคลีน บ่งชี้ว่า อะเซทิลโคลีนกระตุ้นให้มีการสร้างสารบางชนิดในเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด แล้วแพร่ไปยังกล้ามเนื้อเรียบที่อยู่ใกล้ ๆ กันที่ (Furchgott and Zawadzki, 1980, Furchgott, 1981) และกลไกอย่างเดียวกันนี้ก็เกิดกับสารชนิดอื่น ๆ อีกหลายชนิดที่ต้องอาศัยเยื่อผนังหลอดเลือดในการออกฤทธิ์ (Cocks and Angus, 1983, Cohen, Shepherd and Vanhoutte, 1983, Van de Voorde and Leusen, 1983, Thom et al, 1987, Cohen et al, 1988, Yang et al, 1989) เซอร์รี่และคณะ (Cherry et al, 1982) ได้ให้ชื่อสารที่หลั่งออกมาจากเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดนี้ว่า "endothelium-derived relaxing factor" (EDRF) เนื่องจากสามารถลดการตึงตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (smooth muscle tone) ได้และเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดนอกจากจะหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) แล้วยังมีรายงานว่าหลั่งสารที่มีผลทำให้ความตึงตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเพิ่มขึ้น เรียกสารนี้ว่า "endothelium-derived contracting factor" (EDCF) (Hickey et al, 1985) ปัจจุบันมีการศึกษาทดลองเพื่อยืนยันว่าสารที่เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดหลั่งออกมานั้นมีทั้งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) และสารอีดีซีเอฟ (EDCF) นอกจากนี้เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดยังสามารถสร้าง



รูปที่ 1.1 สรุปลงไกการออกฤทธิ์ของสารที่มีผลต่อหลอดเลือดบางชนิดที่ผ่านเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด การคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเกิดหลังจากที่รีเซพเตอร์บนเยื่อผนังหลอดเลือดถูกกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ รวมทั้งอิโอโนฟอร์ เอ 23187 และกรดอะราคิโดนิคจากภายนอกหรือภายในเซลล์ ส่งผลให้แคลเซียมออกจากภายนอกเซลล์เคลื่อนที่เข้าเซลล์มากขึ้น ส่วนการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเกิดจากการหลั่งสารเมตาโบไลต์บางชนิดของกรดอะราคิโดนิคออกจากเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดซึ่งมีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดหดตัว (Cohen, 1989)

สารอื่น ๆ ได้อีก เช่น สารพรอสตาแกลนดิน อี-ทู (PGE_2) พรอสตาซัยคลิน (PGI_2) (Satoh and Satoh, 1984) ซึ่งสารเหล่านี้อาจไปมีผลบางอย่างต่อการตอบสนองของหลอดเลือดต่อยาในขณะที่มีเยื่อผนังหลอดเลือด อย่างไรก็ตาม สารที่ได้รับความสนใจมากคือสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ซึ่งปัจจุบันยังไม่ทราบโครงสร้างทางเคมีแต่มีหลักฐานชี้ชัดว่าหนึ่งในส่วนประกอบนั้นเป็นสารไนตริกออกไซด์ (nitric oxide) หรือเป็นสารที่มีโครงสร้างใกล้เคียงกัน (Ignarro et al, 1987, Palmer et al, 1987, Moncada et al, 1988) มีค่าครึ่งชีวิต (half-life) สั้นมากมีค่าเป็นวินาที (Forstermann et al, 1984, Griffith et al, 1984a) กลไกทางชีวเคมีเกี่ยวกับการสร้างและการหลั่งสารนี้ยังไม่ทราบแน่ชัด แต่ทราบว่าเป็ยสารที่สังเคราะห์มาจากกรดอะมิโนชนิดหนึ่ง คือ อาร์จินิน (L-arginine) (Palmer et al, 1988) สารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) นับว่าเป็นสารที่มีความสำคัญในการควบคุมการทำงานของหลอดเลือดขนาดใหญ่ในสัตว์ทุกชนิด (Vanhoutte, 1988) เนื่องจากพบว่าการหลั่งสารนี้ออกมาในหลอดเลือดแดงและดำของสัตว์ทดลองทุกชนิดเท่าที่มีการศึกษา (in vitro) มา (Forstermann et al, 1984) แต่มีฤทธิ์ (activity) แตกต่างกันไปในหลอดเลือดแต่ละชนิด และขึ้นอยู่กับสายพันธุ์ของสัตว์ทดลองที่ใช้ด้วย เนื่องจากมีความแตกต่างในเรื่องปริมาณของสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ที่หลั่งออกมา ซึ่งจะมีการหลั่งเมื่อมีการไปกระตุ้นที่รีเซพเตอร์ที่เยื่อผนังหลอดเลือดแล้วเร่งให้มีการสังเคราะห์สารอีดีอาร์เอฟ (receptor-activated EDRF) ออกมาหรือการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟออกมาเองโดยไม่ต้องกระตุ้น (basal-released EDRF) หลอดเลือดแดงสามารถหลั่งสารนี้ออกมาได้มากกว่าหลอดเลือดดำ (Seidel and LaRochella, 1986) เนื่องจากบทบาทและหน้าที่ของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดต่างกันระหว่างหลอดเลือดดำและหลอดเลือดแดง ซึ่งเปรียบเสมือนเป็นปัจจัยหนึ่งที่มีบทบาทสำคัญในการปรับการทำงานของหลอดเลือดให้ทำงานอย่างสมดุลย์ (Vanhoutte, 1988) คาดว่ากลไกที่สารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ไปมีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัวได้โดยไปกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์ กัวนิเลตซัยเคเลส (guanylate cyclase) เป็นเหตุให้มีการสะสมสารซัยคลิก จีเอ็มพี (cGMP) ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด (Peach et al,

1985) ทำให้ปริมาณแคลเซียมไอออนภายในเซลล์กล้ามเนื้อ (myoplasm) ลดลง
หลอดเลือดจึงคลายตัว

สารที่ออกฤทธิ์โดยผ่านเยื่อผนังหลอดเลือดที่นำมาศึกษากันมาก คือ
สารที่มีฤทธิ์กระตุ้นที่มัสคารินิกโคลิโนเซ็ปเตอร์ ได้แก่ อะเซทิลโคลีนและ
เมทาโคลีน (metacholine) ซึ่งทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยหลังสารอีดีอาร์
เอฟ (EDRF) จากเยื่อผนังหลอดเลือด หลอดเลือดที่นำมาศึกษากันมากคือ
หลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) โดยนำมาจากจากสัตว์ทดลองหลายชนิด เช่น
กระต่าย หนูขาวและหลอดเลือดอื่น ๆ อีก (Furchgott and Zawadzki,
1980, Van de Voorde and Leusen 1983, DeMey and Vanhoutte,
1981, Toda, 1983b, Davies and Williams, 1983, Griffith
et al, 1984b) ซึ่งคาดว่ามีการออกฤทธิ์ผ่านมัสคารินิกรีเซ็ปเตอร์ที่อยู่บน
เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (Furchgott and Zawadzki, 1980, Brayden
and Bevan, 1985) เนื่องจากสามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยอะโทรปีน (atropine)
(Furchgott and Zawadzki, 1980, Furchgott, 1983, 1984)
มัสคารินิกรีเซ็ปเตอร์ที่อยู่บนเยื่อผนังหลอดเลือดเป็นชนิดเอ็ม-ธรี (M_3) (Goyal,
1989) นอกจากสารอะเซทิลโคลีนแล้วยังได้มีการศึกษาโดยใช้สารที่มีฤทธิ์กระตุ้น
ที่รีเซ็ปเตอร์อื่นๆ ด้วยได้แก่สารกระตุ้นที่เบตา-รีเซ็ปเตอร์ เช่น ไอโซโพรเทอรินอล
โดยศึกษาในหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta) ของหนูขาว (Kamata et al, 1988)
พบว่าไอโซโพรเทอรินอลทำให้หลอดเลือดคลายตัวผ่านเบตา-รีเซ็ปเตอร์ซึ่งมีทั้งที่
เยื่อผนังหลอดเลือดและกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด ด้วยเหตุนี้เองจึงไม่พบ
ความแตกต่างในการออกฤทธิ์ของไอโซโพรเทอรินอลเมื่อขูดเยื่อผนังหลอดเลือด
ออก สารอื่น ๆ ที่เยื่อผนังหลอดเลือดมีบทบาทในการตอบสนอง ได้แก่ ฮิสตามีน
ซีโรโทนินและนอร์อะดรีนาลีน จากผลการศึกษา (in vitro) พอสรุปได้ว่ามี
สารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) มาเกี่ยวกับห้องด้วยอาทิเช่น ในการศึกษาในหลอด
เลือดแดงภายในเต้านมของมนุษย์ (human internal mammary artery)
ที่แยกออกมาศึกษา (in vitro) ฮิสตามีนมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยผ่าน
ฮิสตามีนรีเซ็ปเตอร์-วัน (H_1 -receptor) ซึ่งมีอยู่ที่เยื่อผนังหลอดเลือด (Yang
et al, 1989) ส่วนนอร์อะดรีนาลีนและซีโรโทนิน ทำให้หลอดเลือดหดตัวโดย

ขึ้นอยู่กับเยื่อผนังหลอดเลือด นั่นคือการหดตัวของหลอดเลือดมากขึ้นเมื่อหลอดเลือดไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือด เนื่องจากที่เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดมีรีเซพเตอร์สำหรับนอร์อะดรีนาลีน คือแอลฟา-ทู รีเซพเตอร์ (Egleme et al, 1984a, Cocks and Angus, 1983, Miller and Vanhoutte, 1985, Angus and Cocks, 1986b, Bullock et al, 1986, Vanhoutte and Miller, 1989) และรีเซพเตอร์ที่เยื่อผนังหลอดเลือดสำหรับซีโรโทนินคือ 5-HT₁ และ/หรือ 5-HT₁-like (Cohen, 1986) ซึ่งรีเซพเตอร์เหล่านี้ (alpha-2, 5-HT₁ และ 5-HT₁-like) ต่างก็มีผลทำให้มีการหลั่งสารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) ออกมาทำให้หลอดเลือดคลายตัว ฉะนั้นจึงเป็นผลให้ฤทธิ์การหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากนอร์อะดรีนาลีนและซีโรโทนินถูกบดบังไปในขณะที่หลอดเลือดมีเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด (Allan et al, 1983, Cocks and Angus, 1983, Egleme et al, 1984a, 1984b, Godfraind et al, 1985, Miller and Vanhoutte, 1985, Angus and Cocks, 1986b, 1986c, Cohen et al, 1988, Yang et al, 1989, Vanhoutte and Miller, 1989) อย่างไรก็ตามการคลายตัวของหลอดเลือดที่ต้องอาศัยเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดในการออกฤทธิ์ (endothelium-dependent relaxation) มีความเด่นชัดในหลอดเลือดแดงมากกว่าในหลอดเลือดดำ (Seidel and La Rochella, 1986, Furchgott and Vanhoutte, 1989) ในขณะที่หลอดเลือดดำมีความเด่นชัดในด้านการหดตัวของหลอดเลือดที่ต้องอาศัยเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดในการออกฤทธิ์ (endothelium-dependent contraction) (Furchgott and Vanhoutte, 1989)

1.4 บทบาทของสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์กับการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด

กลไกการออกฤทธิ์ของสารเคมีที่เป็นสารสื่อภายในร่างกาย พบว่าสารที่มีโมเลกุลขนาดใหญ่หรือสารที่สามารถละลายในน้ำได้ดี มักจะมีรีเซพเตอร์อยู่ที่เซลล์เมมเบรนเพราะเคลื่อนที่เข้าสู่เซลล์ยากต้องมีกระบวนการพิเศษช่วย

ดังนั้นสารสื่อเคมีเหล่านี้จึงมีการถ่ายทอดสัญญาณผ่านเซลล์เมมเบรน และมีสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์ (second messenger หรือ cell messenger) เป็นตัวรับส่งข่าวสารเข้าไปในเซลล์ (Coulson, 1988) สารสื่อสัญญาณภายในเซลล์ ได้แก่

1.4.1. ไซคลิกนิวคลีโอไทด์ (cyclic nucleotide)

1.4.1.1 ไซคลิกเอเอ็มพี (cAMP) เป็นสารที่สร้างภายในเซลล์โดยการสลายเอทีพี (adenosine triphosphate, ATP) หลังจากที่มีการกระตุ้นเอ็นไซม์อะดีนิลไซคลเอส (adenyl cyclase) เมื่อมีการจับกันระหว่างสารสื่อเคมีกับรีเซพเตอร์ของมันที่เซลล์เมมเบรน ซึ่งมีทั้งชนิดกระตุ้น (stimulating receptor) และชนิดยับยั้ง (inhibitory receptor) เช่น เมื่อสารสื่อเคมีจับกับรีเซพเตอร์ชนิดกระตุ้นแล้ว จะไปกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์อะดีนิลไซคลเอส โดยผ่านจีโปรตีนที่เป็นชนิดกระตุ้น (stimulating G protein) ซึ่งอยู่ติดกับเอ็นไซม์อะดีนิลไซคลเอสและเอ็นไซม์ที่ถูกกระตุ้นนี้จะไปกระตุ้นให้มีการสลายสารเอทีพีให้เป็นไซคลิกเอเอ็มพี (cAMP) (Itoh et al, 1985, Coulson, 1988) ทำหน้าที่สื่อสัญญาณภายในเซลล์ต่อไป โดยทำให้มีการขยายสัญญาณให้มากขึ้น ผลการสื่อสารจึงเห็นได้ชัดเจน

กลไกในการออกฤทธิ์ของไซคลิกเอเอ็มพี (cAMP) ในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด พบว่ามีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดคลายตัว ตัวอย่างรีเซพเตอร์ที่เป็นชนิดกระตุ้น ได้แก่ เบตา-อะดรีนรีเซพเตอร์ทั้ง 2 ชนิด ซีโรโทนินรีเซพเตอร์-วัน (5-HT₁) มัสคารินิกรีเซพเตอร์ชนิดเอ็ม-ทู (M₂) และ โดปามีนรีเซพเตอร์-วัน (DA-1) (Coulson, 1988) ซึ่งจะทำให้มีปริมาณของไซคลิกเอเอ็มพี (cAMP) ภายในเซลล์กล้ามเนื้อเพิ่มมากขึ้นส่งผลให้หลอดเลือดเกิดการคลายตัว โดยไซคลิกเอเอ็มพี (cAMP) ไปเร่งให้มีการนำแคลเซียมเข้าไปเก็บสะสมไว้ในแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ คือ ซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัม (sarcoplasmic reticulum) (Itoh et al, 1985) มีผลไปทำให้ปริมาณแคลเซียมในเซลล์กล้ามเนื้อ (myoplasm) ลดน้อยลง ซึ่งตามปกติ



ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแคลเซียมจะไปจับกับโปรตีนบางชนิด เช่น คัลโมดูลิน (calmodulin) (Schaub and Kunz, 1986) แล้วทำให้เกิดปฏิกิริยาฟอสโฟรีเลชัน (phosphorylation) ของ myosin light chain ทำให้สามารถจับกับเส้นใยแอกติน (actin) ได้ ผลที่เกิดขึ้นคือการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด แต่เมื่อปริมาณแคลเซียมลดน้อยลงปฏิกิริยาฟอสโฟรีเลชันก็น้อยลงการเข้าคู่กันของมัยโอซินและแอกตินก็ลดน้อยลงเช่นกัน เพราะฉะนั้นหลอดเลือดจึงคลายตัว อย่างไรก็ตาม การที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบสามารถสร้างสารช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) ขึ้นมาได้มากไม่ได้ทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้มากตามดังเช่นการทดลองในหลอดเลือดแดงโคโรนารีและหลอดเลือดแดงไต พบว่าเมื่อให้สารที่มีฤทธิ์กระตุ้นเบตา-อะดรีโนรีเซพเตอร์ (เช่น ไอโซโพรเทอรินอล) ซึ่งเป็นรีเซพเตอร์ที่มีระบบการสื่อสารแปลงสัญญาณโดยใช้ช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) เป็นสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์มีผลทำให้หลอดเลือดแดงโคโรนารีคลายตัวได้มากกว่าหลอดเลือดแดงไต แต่เมื่อวัดปริมาณของช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) แล้วกลับพบว่าในหลอดเลือดแดงไตมีปริมาณช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) มากกว่าหลอดเลือดแดงโคโรนารี (Okamura et al, 1986) ตัวอย่างรีเซพเตอร์ที่ยับยั้งไม่ให้เกิดการสร้างช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) คือแอลฟา-ทู อะดรีโนรีเซพเตอร์ ฮิสตามีนรีเซพเตอร์-วัน (H_1) และโดปามีนรีเซพเตอร์-ทู (DA-2)

1.4.1.2 ช่วยขลิคจีเอ็มพี (cGMP) เป็นสารที่มีการสร้างขึ้นภายในเซลล์คล้ายกับช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) แต่ต่างกันที่การสร้างช่วยขลิคจีเอ็มพี (cGMP) เกิดจากการสลายสารจีทีพี (guanosine triphosphate, GTP) หลังจากที่มีการกระตุ้นเอนไซม์กัวนิเลตช่วยขลิคเลส (guanylate cyclase) (Rappoport and Murad, 1983, Murad, 1986) การเพิ่มปริมาณของช่วยขลิคจีเอ็มพี (cGMP) ในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้เช่นเดียวกับช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) (Ignarro and Kadowitz, 1985) แต่มีกลไกในการทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ต่างกัน โดยช่วยขลิคจีเอ็มพี (cGMP) จะไปกระตุ้นให้มีการขับแคลเซียม (calcium extrusion) ออกมา (Itoh et al, 1985) ซึ่งเป็นการลดปริมาณของแคลเซียมในเซลล์ของกล้ามเนื้อ (myoplasm) และทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ดังที่ได้อธิบายในข้อ 1.1

ไปแล้ว สารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยมีความจำเป็นต่ออาศัยซัยคลิก-จีเอ็มพี (cGMP) เป็นสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์ คือ สารกลุ่มไนเตรตที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว (nitrovasodilator) สารที่หลั่งออกมาจากเยื่อผนังหลอดเลือดและมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว (endothelium-derived relaxing factor) และสารอะทริโอเปปทิน (atriopeptin) ซึ่งเป็นเปปไทด์ฮอร์โมน (peptide hormone) ตัวใหม่ที่พบว่ามียผลต่อระบบไหลเวียนโลหิตและการทำงานของไต (Murad, 1986)

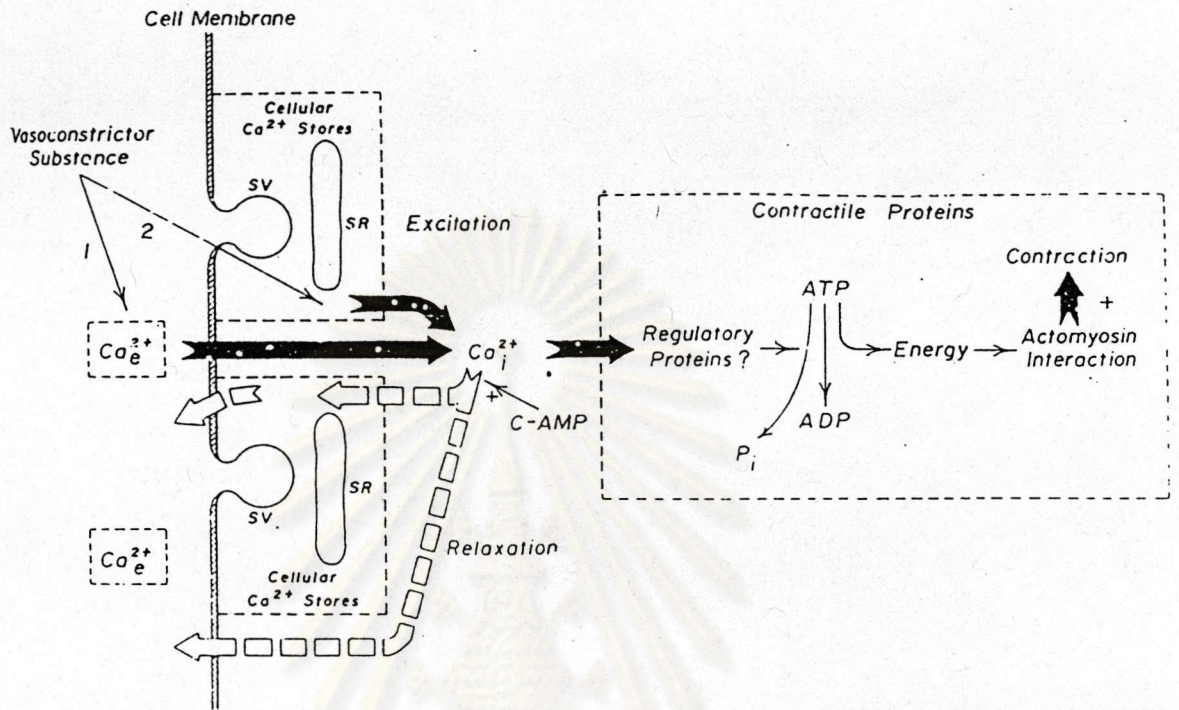
1.4.2 ฟอสโฟอินโนสิทด์ (phosphoinositide)

1.4.1.1 ดีเอจี (diacyl glycerol, DAG) และ ไอพี-3 (inositol triphosphate, IP_3) เป็นสารที่ได้มาจากสารประกอบพวก ฟอสโฟไลปิด (phospholipid, PIP_2) ซึ่งเป็นส่วนประกอบเซลล์เมมเบรน เมื่อสารสื่อเคมีจับกับรีเซพเตอร์บนเซลล์เมมเบรนแล้วจะไปกระตุ้นให้เอ็นไซม์ ฟอสโฟไลเปส ซี (phospholipase C) เปลี่ยนสารฟอสฟาติดีลอินโนสิทอล (phosphatidyl inositol) ในเซลล์เมมเบรนให้เป็นดีเอจี (DAG) และ ไอพี-3 (IP_3) ทำหน้าที่เป็นสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์ต่อไป โดยสารดีเอจี (DAG) จะไปกระตุ้นเอ็นไซม์โปรตีนคิเนสซี (protein Kinase C) เต็มกลุ่ม ฟอสเฟตให้แก่โมเลกุลอื่น (phosphorylate) ที่มีอยู่ภายในเซลล์ต่อไปและมีผลทำให้เกิดขบวนการระดับเซลล์ต่าง ๆ ส่วนไอพี-3 (IP_3) จะไปกระตุ้นให้มีการปลดปล่อยแคลเซียมออกจากเอ็นโดพลาสมิกเรติคูลัม (endoplasmic reticulum) ซึ่งเป็นแหล่งหนึ่งที่เก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ทำให้ปริมาณแคลเซียมอิสระภายในไซโตพลาสซึม (cytoplasm) เพิ่มขึ้นและทำให้มีแคลเซียมไปจับกับโปรตีนได้มากขึ้น โปรตีนที่มีไว้ให้แคลเซียมไปเกาะ (calcium-binding protein) นี้เช่น คัลโมดูลิน (calmodulin) และโทรโปนิน ซี (troponin C) (Schaub and Kunz, 1986) เป็นต้น และขณะที่มีการปลดปล่อยแคลเซียมออกมาต้องมีการกระตุ้นให้ช่องทางที่ให้แคลเซียมอิสระผ่านเข้าเซลล์ (Ca^{++} -channel) ที่เซลล์เมมเบรนเปิดออกมีผลทำให้แคลเซียมอิสระไหลเข้าสู่เซลล์มากขึ้นเป็นผลให้ปฏิกิริยาฟอสโฟริเลชันมากขึ้นเส้นใยแอ็คตินและเส้นใยมายโอซินของกล้ามเนื้อ

เรียบหลอดเลือดเลื่อนตัว เข้าชิดกันหลอดเลือดเกิดการหดตัว (Berridge, 1987) ตัวอย่างของรีเซพเตอร์ที่ต้องการอินลิทอลฟอสโฟไลปิด เป็นสารสื่อสัญญาณภายในเซลล์ได้แก่ ซีโรโทนินรีเซพเตอร์-ทู (5-HT_2) มัสคารินิก รีเซพเตอร์-วัน (M_1) นิโคตินิกโคลีนรีเซพเตอร์ (nicotinic cholinceptor) ฮีสตามีนรีเซพเตอร์-วัน (H_1 -receptor) และแอลฟา-วัน อะดรีโนรีเซพเตอร์ (Coulson, 1988)

1.5 กลไกการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด

กลไกที่ควบคุมหลอดเลือดมี 2 กลไก คือ กลไกการหดตัว และกลไกการคลายตัว (ดูรูปที่ 1.2) ซึ่งการหดตัวหรือคลายตัวของหลอดเลือดเพื่อตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นต่าง ๆ มีความเกี่ยวข้องกับโมเลกุลของมายโอซิน (myosin) และเส้นใยของแอ็คติน (actin filament) โดยเกิดขึ้นเป็นขั้นตอนสุดท้าย ขึ้นอยู่กับขบวนการฟอสโฟริเลชันของ myosin light chain ซึ่งมีผลต่อการเคลื่อนที่เข้าชิดกันระหว่างโมเลกุลของมายโอซินและเส้นใยแอ็คติน นั่นคือ ถ้าเกิดการฟอสโฟริเลชันได้มากสองโมเลกุลนี้เคลื่อนที่เข้าชิดกันได้มากเป็นผลให้หลอดเลือดหดตัว ในทางกลับกันถ้าการฟอสโฟริเลชันเกิดขึ้นน้อย การเคลื่อนที่เข้าชิดกันของสองโมเลกุลก็เกิดขึ้นน้อย เป็นผลให้หลอดเลือดคลายตัว (Johansson and Somlyo, 1980, Schaub and Kunz, 1986) และปัจจัยหลักที่มีผลต่อขบวนการฟอสโฟริเลชัน คือแคลเซียมอิออนอิสระภายในเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (cytoplasm) และตามปกติในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบมีปริมาณของแคลเซียมอิออนอิสระ (intracellular free Ca^{++}) อยู่ประมาณ 10^{-7} M หรือน้อยกว่า (Brading, 1981) เมื่อความเข้มข้นของแคลเซียมอิออนอิสระภายในเซลล์เปลี่ยนแปลงไป เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดก็จะเกิดการเคลื่อนไหวเพื่อตอบสนองโดยถ้าความเข้มข้นของแคลเซียมอิออนต่ำกว่า 10^{-7} M กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดจะคลายตัวและถ้าหากความเข้มข้นของแคลเซียมอิออนสูงกว่า 10^{-7} M กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดจะหดตัว



รูปที่ 1.2 ขั้นตอนหลักในขบวนการกระตุ้นและการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด สารที่มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวทำให้ศักย์ไฟฟ้าที่คร่อมเซลล์เมมเบรนเปลี่ยนแปลงไป เป็นการเพิ่ม permeability ต่อ Ca^{2+} ภายนอกเซลล์มากขึ้น ทั้งยังทำให้ศักย์ไฟฟ้าที่คร่อมเซลล์เมมเบรนเปลี่ยนแปลงไปโดยไม่มีผลต่อการเคลื่อนที่ของอออนต่าง ๆ ส่วนสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว ลดผลที่เกิดขึ้นจากสารที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว โดยไปต้านฤทธิ์ของสารทำให้ที่ทำให้หลอดเลือดหดตัวที่บริเวณเซลล์เมมเบรนหรือไปมีผลที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดโดยตรง (Vanhoutte, 1981)

การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด เกิดขึ้นเมื่อมีความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนอิสระภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้นกว่าเดิม (10^{-7} M) ปริมาณแคลเซียมที่เพิ่มขึ้นนี้ได้มาจาก 2 แหล่ง คือ : (1) หลังจากซาร์โคพลาสมิกเรติคูลัม (sarcoplasmic reticulum) ซึ่งเป็นแหล่งที่ใช้เก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ (intracellular store) และ (2) จากภายนอกเซลล์ (extracellular environment) โดยผ่านช่องทางที่ให้แคลเซียมไอออนผ่านเข้าเซลล์โดยเฉพาะ (calcium-selective channels) (Johannsson and Somlyo, 1980) และที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดมีช่องทางที่ให้แคลเซียมผ่านเข้าเซลล์ (calcium channel) อยู่ 3 ชนิด คือ 2 ชนิดแรกเกี่ยวข้องกับ ช่องทางที่ให้แคลเซียมไอออนเคลื่อนที่ผ่านเข้าเซลล์เมื่อมีการเปลี่ยนแปลงของศักย์ไฟฟ้าที่คร่อมเซลล์เมมเบรน (voltage-operated channel) และชนิดสุดท้าย คือ ช่องทางให้แคลเซียมไอออนผ่านเข้าเซลล์เมื่อมีการกระตุ้นที่รีเซพเตอร์ (receptor-operated channel) (Van Breeman et al, 1987)

กลไกการออกฤทธิ์ของสารที่มีฤทธิ์กระตุ้น (agonist) ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดหดตัว มีกลไกที่เป็นไปได้ 3 ทาง คือ : (1) เกิดผ่านช่องทางให้แคลเซียมไอออนเข้าเซลล์เมื่อมีการไปกระตุ้นที่รีเซพเตอร์ (receptor-operated channel); (2) เกิดผ่านช่องทางที่ให้แคลเซียมไอออนเข้าเซลล์เมื่อศักย์ไฟฟ้าคร่อมเซลล์เมมเบรนเกิดการเปลี่ยนแปลง (voltage-operated channel) และ (3) โดยการหลั่งแคลเซียมไอออนจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ โดยที่สารกระตุ้น (agonist) สามารถออกฤทธิ์ได้โดยผ่านทั้ง 3 กลไก ซึ่งอาจจะเป็นกลไกใดกลไกหนึ่ง เช่น สารนอร์อะดรีนาลีนและฮิสตามีนมีกลไกทำให้กล้ามเนื้อของหลอดเลือดหดตัวได้โดยผ่านกลไกที่ (1) และ (3) โดยเมื่อให้สารพวกนี้เข้าไปจะไปกระตุ้นให้มีการหลั่งแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์ ทำให้เซลล์ตอบสนองต่อ นอร์อะดรีนาลีนและฮิสตามีนได้ทันที หลังจากนั้นจึงใช้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เพื่อเป็นการรักษาระดับในการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ แต่ยังไม่อาจสรุปได้แน่นอนว่า นอร์อะดรีนาลีนและฮิสตามีน ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวโดยผ่านกลไกที่ 2 ด้วย (Johannsson and Somlyo, 1980)

การคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด เกิดเมื่อเซลล์ของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดมีความเข้มข้นของแคลเซียมไอออนอิสระต่ำกว่าสภาวะปกติ (resting state) คือประมาณ 10^{-7} M และเป็นที่แน่นอนว่าจะต้องมีขบวนการที่ทำให้แคลเซียมภายในเซลล์ต่ำลง ขบวนการนี้คือ : (1) การขับแคลเซียมออกไปภายนอกเซลล์โดยการสร้างสารช่วยขลิคจีเอ็มพี (cGMP) และ (2) เร่งนำแคลเซียมเข้าไปเก็บสะสมไว้ภายในแหล่งเก็บสะสมไว้ภายในแหล่งสะสมภายในเซลล์ (sarcoplasmic reticulum) หรือแหล่งเก็บสะสมแหล่งอื่น เช่น ไมโทคอนเดรีย (mitochondria) โดยการสร้างสารช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) (Itoh et al, 1985)

ตำแหน่งที่ยาไปมีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวมีอยู่ 3 ตำแหน่งคือ :

- (1) กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด
 - (2) เยื่อผนังหลอดเลือด
- และ (3) ปลายประสาทซิมพาเทติกที่มีอยู่บนหลอดเลือด

โดยพบว่าสารกระตุ้น (agonist) ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดไม่ตำแหน่งใดก็ตามหนึ่ง หรืออาจจะเป็นทั้ง 3 แห่งก็ได้ สารพวกที่มีผลต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดโดยตรง มีผลทำให้มีการสะสมสารสื่อสัญญาณ (second messenger) เช่น ช่วยขลิคจีเอ็มพี (cGMP) และช่วยขลิคเอเอ็มพี (cAMP) เมื่อสารเคมีจับกับรีเซพเตอร์แล้ว (Bolton, 1979b) ที่เยื่อผนังหลอดเลือดเกิดเมื่อสารเคมีไปจับกับรีเซพเตอร์บนเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด ทำให้มีการหลั่งสารบางอย่างที่ทำให้หลอดเลือดคลายตัว เช่น สารอีดีอาร์เอฟ (EDRF) และสารพรอสตาซัยคลิน (prostacyclin, PGI_2) (Peach et al, 1985) และสารที่มีผลไปยังยังการหลั่งสารสื่อจากปลายประสาทซิมพาเทติก เช่น นอร์อะดรีนาลีน ซึ่งกลไกจริง ๆ ยังไม่ทราบแน่ชัด

1.6 แนวความคิดและวัตถุประสงค์ของการศึกษา

ถึงแม้ว่า หลอดเลือดแดงของไต เป็นหลอดเลือดที่มีความสำคัญในการควบคุมระบบไหลเวียนของไต แต่ก็ยังมีการศึกษากันน้อยมาก ด้วยเหตุนี้เอง จึงนำหลอดเลือดแดงของไต้วมาเป็นรูปแบบ (model) ในการศึกษาถึงผลในการตอบสนองต่อสารมาตรฐานที่มีผลต่อหลอดเลือด 9 ชนิด เพื่อเป็นการเก็บข้อมูลทางเภสัชวิทยาของสารที่มีผลต่อหลอดเลือดนี้ให้มีเพิ่มมากขึ้น ทำให้ทราบถึงการกระจายของรีเซพเตอร์ที่มีอยู่ที่หลอดเลือดส่วนนี้ เป็นการพัฒนารูปแบบ (model) ของหลอดเลือดที่เหมาะสมที่จะนำมาใช้ในการศึกษาทดลองทางเภสัชวิทยาที่อาจจะนำไปใช้ให้เป็นประโยชน์ ในการศึกษาพัฒนาค้นคว้ายาใหม่รักษาโรคที่เกี่ยวกับระบบไหลเวียนโลหิต โดยเฉพาะอย่างยิ่งยาที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว อันอาจจะใช้เป็นประโยชน์ในการรักษาการเกิดภาวะความดันโลหิตสูงได้ด้วย

ในการศึกษาทดลองครั้งนี้มีวัตถุประสงค์ในการศึกษาคือ

(1) เพื่อศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารที่มีผลต่อหลอดเลือด 9 ชนิด ได้แก่ อะเซทิลโคลีน โดปามีน นอร์อะดรีนาลีน ไอโซโพรเทอรินอล ฮีสตามีน ซีโรโทนิน ปาปาเวอริน ไฮดรอลาซินและแคลเซียมคลอไรด์ต่อหลอดเลือดแดงที่แยกออกมาจากไต้ว

(2) เพื่อศึกษาถึงบทบาทของเยื่อผนังหลอดเลือดของหลอดเลือดแดงไต้วต่อการออกฤทธิ์ของสารสื่อประสาทที่มีบทบาทสำคัญต่อการหดตัวและคลายตัวของหลอดเลือด อาทิเช่นอะเซทิลโคลีน โดปามีน นอร์อะดรีนาลีน ไอโซโพรเทอรินอล ฮีสตามีน ซีโรโทนิน และยาที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือดบางตัวที่นิยมศึกษากันในปัจจุบัน เช่น ไฮดรอลาซินและปาปาเวอริน

(3) เพื่อศึกษาถึงกลไกการออกฤทธิ์ของสารดังกล่าว เมื่อให้ยาร่วมกับสารที่มีฤทธิ์ต้านรีเซพเตอร์ต่าง ๆ โดยทำการศึกษาเปรียบเทียบในหลอดเลือดที่อยู่ในสภาพสมบูรณ์ คือยังคงมีเยื่อผนังหลอดเลือด และในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือด