

บทที่ 5

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารที่มีผลต่อหลอดเลือดในหลอดแดงของไตว่าพบว่านอร์อะดรีนาลีน ฮีสตามีน ซีโรโทนิน และแคลเซียมคลอไรด์ ทำให้หลอดเลือดแดงจากไตของว้าหดตัว ในขณะที่อะเซทิลโคลีน ไฮดรอลาซีน ไอโซโพรเทอรินอล และปาปาเวอรินทำให้เนื้อเยื่อนี้คลายตัว ลักษณะการคลายตัวและหดตัวของหลอดเลือดต่อสารทุกตัวที่นำมาศึกษาเพิ่มขึ้นตามขนาดของสารที่เพิ่มขึ้น แต่มีความสามารถในการทำให้หลอดเลือดตอบสนองได้แตกต่างกัน สามารถจัดลำดับความแรงของสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ตามลำดับจากมากไปหาน้อยคือ นอร์อะดรีนาลีน > ซีโรโทนิน = ฮีสตามีน > โดปามีน > แคลเซียมคลอไรด์ สำหรับสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัวสามารถจัดลำดับจากมากไปหาน้อยได้ดังนี้คือ อะเซทิลโคลีน > ไฮดรอลาซีน > ไอโซโพรเทอรินอล > ปาปาเวอริน ที่แปลกกว่าสารอื่นคือโดปามีน พบว่ามีลักษณะแตกต่างจากสารอื่นคือมี biphasic effect ต่อก้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดของไตว่าโดยที่โดปามีนความเข้มข้นต่ำ ๆ ทำให้หลอดเลือดคลายตัว แต่เมื่อความเข้มข้นของโดปามีนสูงขึ้นกลับทำให้หลอดเลือดหดตัวในลักษณะที่เพิ่มขึ้นตามขนาดความเข้มข้นที่ใช้

จากการศึกษาถึงอิทธิพลของเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดต่อการออกฤทธิ์ของสารดังกล่าว สามารถสรุปได้ว่าการหดเยื่อผนังหลอดเลือดออกจากหลอดเลือดมีผลลดการตอบสนองของหลอดเลือดต่อฮีสตามีนแต่มีผลเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากโดปามีนในส่วนที่ทำให้หลอดเลือดหดตัว และมีผลอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติต่อการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากนอร์อะดรีนาลีนและซีโรโทนิน

เยื่อผนังหลอดเลือดมีบทบาทต่อการออกฤทธิ์ของสารที่มีผลทำให้หลอดเลือดคลายตัว เช่น อะเซทิลโคลีน และไฮดรอลาซีน โดยที่ผลการคลายตัวของ

หลอดเลือดลดลงอย่างเห็นได้ชัดเมื่อขุดเยื่อผนังหลอดเลือดออก ในขณะที่การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไอโซโพรเทอรินอล ในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือดเห็นได้ชัดกว่าแต่ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ นอกจากนี้ยังสนับสนุนผลการทดลองที่ผ่านมาว่า การคลายตัวของหลอดเลือดแดงที่ไตวั้นเนื่องจากปาปาเวอรินไม่มีอิทธิพลของเยื่อผนังหลอดเลือดมาเกี่ยวข้องเช่นเดียวกับหลอดเลือดชนิดอื่น ๆ

ในการศึกษาถึงกลไกที่เกี่ยวข้องในการออกฤทธิ์ของสารต่างๆ ที่หลอดเลือดแดงไตวั้น ทำการศึกษาโดยใช้สารต้านฤทธิ์ที่รีเซพเตอร์ต่าง ๆ จากผลการทดลองอาจสรุปได้ว่า

1. โดปามีนทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยผ่านโดปามีน-รีเซพเตอร์และอาจผ่านเบตา-รีเซพเตอร์ที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดบ้าง เนื่องจากการออกฤทธิ์ของโดปามีนในหลอดเลือดปกติต้านฤทธิ์ได้ด้วยฮาโลเพริดอล (สารต้านฤทธิ์แบบไม่จำเพาะต่อโดปามีน-รีเซพเตอร์) และไตรเพริดอล (สารต้านฤทธิ์จำเพาะที่ DA-1 รีเซพเตอร์) ในขณะที่โพรปราโนลอล (สารต้านฤทธิ์ที่เบตา-รีเซพเตอร์) ไม่มีผลใด ๆ ต่อการคลายตัวของหลอดเลือด และเมื่อขุดเยื่อผนังหลอดเลือดออก การคลายตัวนี้ยังคงต้านฤทธิ์ได้ด้วยฮาโลเพริดอลและไตรเพริดอล ส่วนโพรปราโนลอลมีผลลดการคลายตัวลงได้เล็กน้อย

2. นอร์อะดรีนาลีนทำให้หลอดเลือดหดตัวผ่านแอลฟา-วัน อะดรีโน-รีเซพเตอร์ที่มีอยู่ทั้งในเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด และมีเด่นชัดอยู่ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด เนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากนอร์อะดรีนาลีนยับยั้งได้ด้วยพราโซซิน (สารต้านฤทธิ์จำเพาะที่แอลฟา-วัน รีเซพเตอร์) ซึ่งผลการต้านฤทธิ์ของพราโซซินเห็นได้เด่นชัดในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือด

3. ฮิสตามีนทำให้หลอดเลือดหดตัวผ่านทั้ง H_1 - และ H_2 -รีเซพเตอร์ ซึ่งมีอยู่ทั้งที่เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดและเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด การหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากฮิสตามีนที่ลดลงไปเมื่อไม่มีเซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดทำให้คาดว่ามรีเซพเตอร์ของฮิสตามีนที่เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือดมากกว่าที่กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด โดยที่เยื่อผนังหลอดเลือดน่าจะมีปริมาณของ H_1 -



รีเซ็ปเตอร์มากกว่า H_2 -รีเซ็ปเตอร์ เนื่องจากการออกฤทธิ์ของฮิสตามีนในหลอดเลือดปกติต้านฤทธิ์ได้ด้วยคลอร์เฟนิรามีน (สารต้านฤทธิ์ที่ H_1 -รีเซ็ปเตอร์) และซัยเมทิดิน (สารต้านฤทธิ์ที่ H_2 -รีเซ็ปเตอร์) แต่เห็นการต้านฤทธิ์ของคลอร์เฟนิรามีนได้เด่นชัดกว่าซัยเมทิดิน นอกจากนี้ในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือด กลับพบว่าการหดตัวของหลอดเลือดเพิ่มขึ้นเล็กน้อยเมื่อหลอดเลือดได้รับคลอร์เฟนิรามีนหรือซัยเมทิดิน ทำให้คาดว่าผลของการหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากฮิสตามีนเกี่ยวข้องกับทั้ง H_1 - และ H_2 -รีเซ็ปเตอร์ ซึ่งมีอยู่มากที่เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด

4. ซีโรโทนินทำให้หลอดเลือดหดตัวผ่าน $5-HT_2$ -รีเซ็ปเตอร์ ซึ่งมีอยู่ที่เซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด เนื่องจากการออกฤทธิ์ของซีโรโทนินต้านฤทธิ์ได้ด้วยคิแทนเซริน (สารต้านฤทธิ์ที่ $5-HT_2$ -รีเซ็ปเตอร์) เมื่อหลอดเลือดไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือด ส่วนในหลอดเลือดปกติคิแทนเซรินไม่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด

5. การหดตัวของหลอดเลือดเนื่องจากแคลเซียมในสารละลายที่ปราศจากแคลเซียมมีอันเกิดจากการที่แคลเซียมเคลื่อนเข้าไปในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด โดยผ่านช่องทางของแคลเซียมที่มีความไวต่อเวราปามิล (verapamil-sensitive calcium channel) เนื่องจากการหดตัวของหลอดเลือดลดลงเมื่อได้รับเวราปามิล

6. อะเซทิลโคลีนทำให้หลอดเลือดคลายตัวผ่านมัสคารินิกรีเซ็ปเตอร์ที่เซลล์เยื่อผนังหลอดเลือด เนื่องจากการคลายตัวของหลอดเลือดในหลอดเลือดที่มีเยื่อผนังหลอดเลือด ต้านฤทธิ์ได้ด้วยอะโทรปีน (สารต้านฤทธิ์ที่มัสคารินิกรีเซ็ปเตอร์) ส่วนในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือดอะโทรปีนกลับทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้เพิ่มขึ้นเล็กน้อย

7. การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไอโซโพรเทอรินอล อาจเกิดการกระตุ้นที่เบตา-รีเซ็ปเตอร์ ซึ่งอาจมีทั้งที่เยื่อผนังหลอดเลือดและกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด และบางทีอาจเกิดจากการกระตุ้นที่โดปามีน-รีเซ็ปเตอร์บ้างเล็กน้อย เนื่องจากการคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไอโซโพรเทอรินอลทั้งในหลอดเลือดที่มีเยื่อผนังหลอดเลือดและไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือด ต้านฤทธิ์

ได้ด้วยโปรปราโนลอลและฮาโลเพริดอล แต่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ

8. การคลายตัวของหลอดเลือดเนื่องจากไฮดรอลาซินไม่น่าจะเกิดจากการกระตุ้นที่เบตา-รีเซ็ปเตอร์ เนื่องจากการคลายตัวของหลอดเลือดในหลอดเลือดที่มีเยื่อผนังหลอดเลือดไม่สามารถต้านฤทธิ์ได้ด้วยโปรปราโนลอล ยิ่งกว่านั้นโปรปราโนลอลกลับทำให้หลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อผนังหลอดเลือดคลายตัวได้เพิ่มมากขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อให้ร่วมกับไฮดรอลาซิน

จากผลการทดลองในหลอดเลือดแดงไต้หวัน อาจสรุปได้ว่า

1. การตอบสนองของหลอดเลือดแดงไตต่อสารที่มีผลต่อหลอดเลือดมีแบบแผนที่เป็นลักษณะเฉพาะตัวและมีความแตกต่างจากหลอดเลือดแดงบริเวณอื่น ๆ ที่มีการศึกษามาก่อนมีเหตุผลโดยทั่ว ๆ ไปที่สามารถนำมาอธิบายได้คือ การตอบสนองของหลอดเลือดแดงต่อสารเหล่านี้มีความแตกต่างกันในสัตว์ทดลองแต่ละชนิด และมีความแตกต่างตามชนิดของหลอดเลือดที่นำมาใช้ เนื่องจากมีความแตกต่างในเรื่องของความหนาแน่นของรีเซ็ปเตอร์ (receptor density) และประสิทธิภาพการทำงานของรีเซ็ปเตอร์ (receptor-coupling efficacy)

2. เยื่อผนังหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญในการตอบสนองของหลอดเลือดต่อสารบางชนิดที่นำมาศึกษา โดยเฉพาะอย่างยิ่งผลของยาขยายหลอดเลือดที่นิยมใช้กันอยู่ในปัจจุบัน เช่น ไฮดรอลาซิน พราโซซิน คีแทนเซริน และโปรปราโนลอล ซึ่งเป็นผลที่มีความสำคัญอย่างยิ่งต่อการรักษา ทำหน้าที่จะพิจารณาถึงผลของยาที่อาจเกิดขึ้นได้จากการใช้ยาในผู้ป่วยที่มีความดันโลหิตสูงที่หลอดเลือดมีการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพ