



## อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

ในการศึกษาครั้งนี้ได้ศึกษาผลของบาราคอลซึ่งเป็นสารที่สกัดจากใบขี้เหล็กในการลดความดันเลือดในหนูแรทและแมว รวมทั้งศึกษากลไกการออกฤทธิ์ในการลดความดันเลือดโดยให้บาราคอลร่วมกับสารอื่นซึ่งรู้จักกลไกการออกฤทธิ์แล้ว เช่น atropine และ hexamethonium ทางหลอดเลือดดำ และดูผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่วางอกของหนูแรทที่แยกออกมา

จากการทดลองครั้งนี้พบว่าบาราคอลสามารถลดความดันเลือดได้ทั้งในหนูแรทและแมว โดยความดันเลือดจะลดลงทันทีหลังจากให้บาราคอลทางหลอดเลือดดำ และมีฤทธิ์อยู่นานประมาณ 1 นาที ซึ่งผลการลดความดันเลือดนี้เป็นไปตามขนาดของบาราคอลที่ให้ โดยลดความดันไดแอสโตลิกมากกว่าความดันซิสโตลิก ทำให้ pulse pressure กว้างขึ้น (รูปที่ 5, 6, 18 และ 19) ส่วนอัตราการเต้นของหัวใจในหนูแรทจะเปลี่ยนแปลงเพียงเล็กน้อยมีทั้งเพิ่มขึ้นและลดลง โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 7 และ 9) แต่ในแมวพบว่าอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นตามลำดับขนาดของบาราคอลที่ให้ และมีนัยสำคัญทางสถิติหลังให้บาราคอลขนาด 10 และ 15 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม (รูปที่ 20 และ 23) โดยปกติการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดจะขึ้นอยู่กับ 2 ปัจจัยด้วยกันคือ ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจ (cardiac output) และค่าความต้านทานของระบบไหลเวียนเลือด (total peripheral resistance) (Guyton, 1980a; James, 1984) ซึ่งมีความสัมพันธ์กันอย่างมากในการควบคุมความดันเลือดให้อยู่ในระดับปกติ ภายใต้การควบคุมการทำงานด้วยระบบประสาท (Guyton, 1980b, 1981a; Keele, 1982) เช่น เมื่อความต้านทานรวมของระบบไหลเวียนเลือดลดลง ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจจะเพิ่มขึ้น โดยเพิ่มแรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจ (Guyton, 1980a) เพื่อชดเชยค่าความต้านทานรวมของระบบไหลเวียนเลือดที่ลดลง เนื่องจากเมื่อความดันเลือดลดลง carotid และ aortic baroreceptor จะส่งกระแสประสาทไปยัง tractus solitarius ซึ่งอยู่ในสมองส่วน medulla และส่งต่อไปยัง nucleus

ambiguus เพื่อยับยั้งกระแสประสาทของเส้นประสาท vagus ที่มาเลี้ยงหัวใจทำให้แรงบีบตัวและอัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้น (Keele 1982) จากผลการทดลองนี้พบว่าบาราคอลสามารถลดความดันเลือดได้ทั้งความดันซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิก โดยลดความดันไดแอสโตลิกมากกว่าความดันซิสโตลิก ทำให้ pulse pressure กว้างขึ้น ทั้งในหนูแรทและแมว โดยอัตราการเต้นของหัวใจในหนูแรทเปลี่ยนแปลงเล็กน้อยมีทั้งเพิ่มขึ้นและลดลง โดยไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แต่ในแมวอัตราการเต้นของหัวใจจะเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยปกติพบว่ามียักษ์หลายอย่างที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงของ pulse pressure เช่น ประการแรก อัตราการเต้นของหัวใจเพิ่มขึ้นขณะที่ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจคงที่ เนื่องจากปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจในแต่ละครั้งลดลง (stroke volume) ทำให้ pulse pressure ลดลง ประการที่สอง ความต้านทานรวมของระบบไหลเวียนเลือดลดลง ทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจในแต่ละครั้งเพิ่มขึ้น pulse pressure จึงกว้างขึ้น ประการที่สาม mean circulatory filling pressure เพิ่มขึ้น จากการที่มีปริมาณเลือดไหลเวียนกลับสู่หัวใจเพิ่มขึ้น ทำให้ปริมาณเลือดที่ออกจากหัวใจเพิ่มขึ้น pulse pressure จึงเพิ่มขึ้น (Guyton, 1981b) ดังนั้นการลดลงของความดันเลือดทั้งในหนูแรทและแมว อาจเกิดจากมีการลดลงของความต้านทานรวมของหลอดเลือด ซึ่งแสดงว่ามีการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งเกิดจากฤทธิ์ของบาราคอล โดยพบร่วมกับการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจในแมว เนื่องจากมีการแสดงว่ามีการตอบสนองของ baroreceptor ส่วนการที่อัตราการเต้นของหัวใจในหนูแรทไม่เพิ่มขึ้น อาจเนื่องจากการบันทึกการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจในหนูแรท ทำโดยสอดสายโพลีเอธิลีนเข้าทางหลอดเลือดแดงคารอติค อาจทำให้เกิด static pressure บริเวณ carotid sinus ซึ่งจะยับยั้ง baroreceptor reflex (Keele, 1982) ทำให้การลดลงของความดันเลือดในหนูแรทซึ่งเป็นผลจากบาราคอลไม่มีการเพิ่มขึ้นของอัตราการเต้นของหัวใจ หรืออีกประการหนึ่ง การเหลือ carotid sinus เพียงข้างเดียว อาจทำให้การตอบสนองของ baroreceptor เกิดขึ้นได้ไม่เต็มที่

Acetylcholine เป็นสารสื่อประสาทตัวหนึ่ง ซึ่งพบว่า เมื่อให้เข้าสู่ระบบไหลเวียนเลือด ทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งเกิดจากการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด (Bolton, 1979) และมีผลทำให้การบีบตัวของหัวใจและอัตราการเต้นของหัวใจลดลง (Taylor, 1980) ซึ่งเกิดจาก acetylcholine ไปออกฤทธิ์ที่ muscarinic receptor (Bolton, 1979; Furchgott และ Zawadski, 1980)

โดย acetylcholine จะไปทำให้ calcium เข้าสู่ endothelial cell เพิ่มขึ้น และจะไปกระตุ้นเอนไซม์ phospholipases A<sub>2</sub> หรือ C ทำให้มีการสลาย phospholipid ของ endothelium ได้ arachidonic acid หรือกรดไขมันอิสระอื่น ๆ ซึ่ง arachidonic acid หรือกรดไขมันอิสระเหล่านี้ จะถูก oxidized ด้วยเอนไซม์ lipoxygenase ซึ่ง free radical และ/หรือ สิ่งที่ได้จากการ oxidized นี้จะไปกระตุ้นให้ endothelial cell สร้างหรือหลั่ง relaxing factor (Furchgott และ Zawadzki, 1980; Rubanyi และ Vanhoutte, 1987) เข้าสู่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดทาง muscarinic receptor ทำให้หลอดเลือดขยายตัวในการขยายตัวของหลอดเลือดนี้อาจเกิดได้หลายกระบวนการด้วยกัน ทางหนึ่งอาจเกิดจาก relaxing factor ซึ่งเป็นผลจากกระตุ้นด้วย acetylcholine ทำปฏิกิริยากับ protein G<sub>i</sub> ซึ่งยับยั้ง adenylate cyclase กระตุ้น potassium channels และยับยั้ง calcium channels (Limbird, 1988) ทำให้เกิด hyperpolarization หลอดเลือดจึงขยายตัว ซึ่งฤทธิ์ของ acetylcholine นี้จะถูกยับยั้งด้วย atropine ซึ่งจะออกฤทธิ์ที่ muscarinic receptor (De Mey และ Vanhoutte, 1981; Lee, 1982; Gardon และ Martin, 1983) จากผลการทดลองซึ่งศึกษาผลของบาราคอล ขนาด 10 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเลือด และอัตราการเต้นของหัวใจ ภายหลังยับยั้งการทำงานของประสาท postganglionic cholinergic ด้วย atropine 0.3 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัม ในหนูแรท พบว่า บาราคอลทำให้ความดันเลือดลดลงได้ทั้งในกลุ่มที่ได้รับ atropine และกลุ่มที่ไม่ได้รับ atropine แต่ในกลุ่มที่ได้รับ atropine บาราคอลจะให้ความดันเลือดลดลงได้น้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ atropine แต่เมื่อเปรียบเทียบความแตกต่างของการลดลงของความดันเลือดแล้ว พบว่าไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่าการออกฤทธิ์ของบาราคอลในการลดความดันเลือดในหนูแรทไม่มีฤทธิ์โดยตรงต่อ muscarinic receptor เนื่องจาก atropine ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การลดความดันเลือดของบาราคอลได้ แต่การที่บาราคอลลดความดันเลือดได้น้อยลงหลังจากได้รับ atropine อาจเนื่องมาจากการออกฤทธิ์ของบาราคอลส่วนหนึ่งอาจเกี่ยวข้องกับ muscarinic receptor ก็ได้ ส่วนการศึกษาในแมว พบว่าผลในการลดความดันเลือดของบาราคอลเป็นไปในทำนองเดียวกันกับในหนูแรท แต่ในกลุ่มที่ให้ atropine พบว่า ฤทธิ์การลดความดันเลือดของบาราคอลจะน้อยลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่า การออกฤทธิ์ของบาราคอลในแมวส่วนใหญ่ น่าจะผ่านทาง muscarinic receptor เนื่องจากสามารถยับยั้งการลดลงของความดันเลือดได้ด้วย

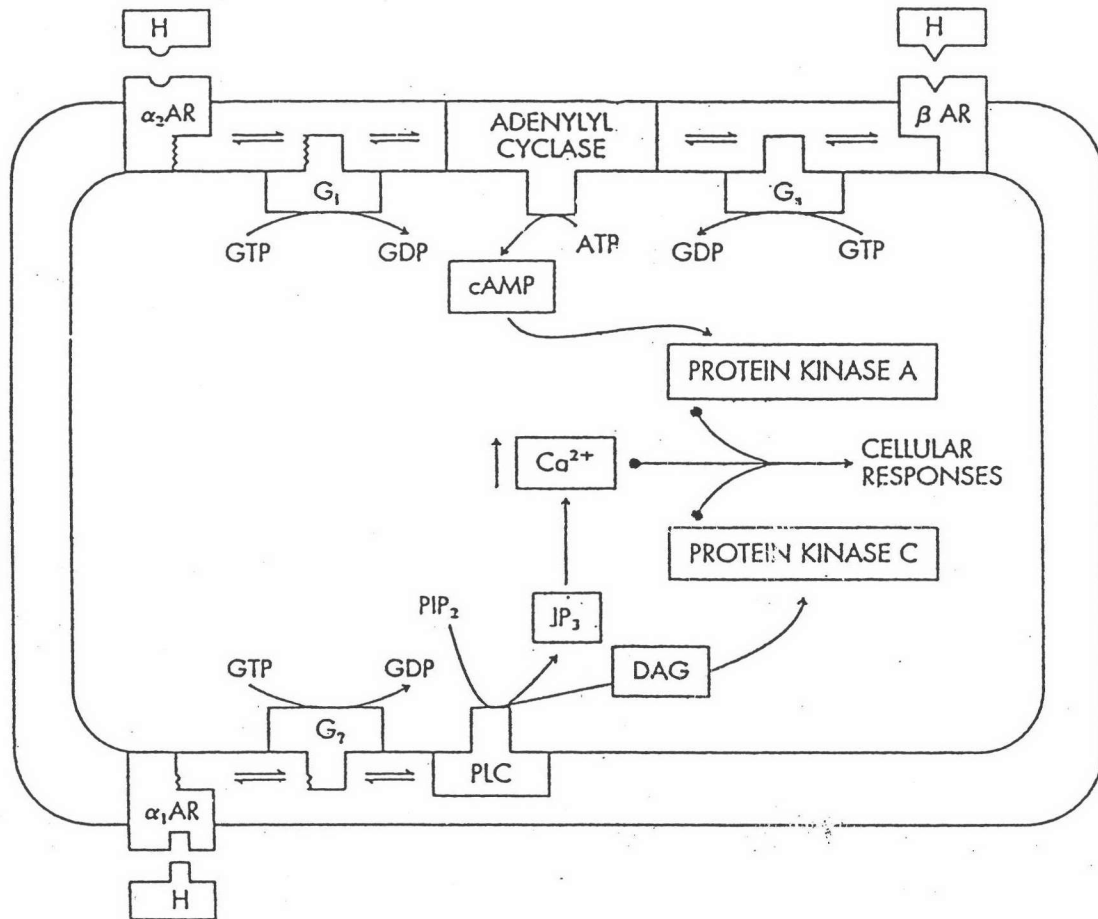
atropine แต่ยับยั้งได้ไม่สมบูรณ์ แสดงว่าการออกฤทธิ์ของบาราคอลในการลดความดันเลือดจะแตกต่างกันในแต่ละสัตว์ทดลอง เช่นเดียวกับการทดลองของ Forstermann และคณะ, (1984) ซึ่งพบที่มีความแตกต่างกันระหว่าง Endothelium-derived Relaxing Factor ของหลอดเลือดแดงใหญ่ทรวงอกของกระต่ายกับหลอดเลือดฝอยของสุนัข

ระบบประสาทและฮอร์โมนมีความสำคัญมากในการควบคุมความดันเลือดและสามารถตอบสนองต่อการเปลี่ยนแปลงได้อย่างรวดเร็ว (Guyton, 1981) มียาลดความดันเลือดหลายตัวที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลางทำให้ลดการทำงานของระบบประสาทส่วนปลาย เช่น Gaunethidine, Reserpine (Knappen และคณะ, 1970; Van, 1973) จากการศึกษาก่อนหน้านี้ พบว่า บาราคอลมีฤทธิ์เป็น dopamine agonist (พิกุล จันทรโยธา, 2530) และการศึกษาครั้งนี้พบว่า บาราคอลสามารถลดความดันเลือดได้ซึ่งกลไกการออกฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของบาราคอลอาจเหมือนกับยาลดความดันเลือดที่ออกฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง hexamethonium bromide ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งกระแสประสาทจาก preganglionic axon ไปยัง postganglionic axon โดยออกฤทธิ์ต่อทั้ง slow channels และ fast channels ของ postganglionic axon (Moe และ Freyburger, 1950; Paton และ Zaimis, 1952; Rang และ Colquhoun, 1982) ซึ่งเป็นการยับยั้งกระแสประสาทจากประสาทส่วนกลางที่ส่งมายังระบบประสาทส่วนปลาย ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ความดันเลือดลดลง และมีการสูญเสีย circulatory reflex pathway (Taylor, 1990) จากผลการทดลองพบว่าบาราคอลสามารถลดความดันเลือดได้ทั้งในกลุ่มที่ยับยั้งและไม่ได้ยับยั้งการทำงานของแกงเกลียของระบบประสาทอัตโนมัติด้วย hexamethonium แต่ในกลุ่มที่ได้รับ hexamethonium การลดลงของความดันเลือดจะน้อยกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับ hexamethonium และอัตราการเต้นของหัวใจจะลดลงเช่นเดียวกับความดันเลือด แต่พบว่าความแตกต่างในการลดลงของความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจจะไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ในกลุ่มที่ได้รับ hexamethonium หลังจากความดันเลือดลดต่ำสุดแล้วจะกลับสูงขึ้น ทั้งความดันซิสโตลิกและความดันไดแอสโตลิก ซึ่งผลดังกล่าวนี้ พบได้ทั้งในหนูแรทและแมว (รูปที่ 16 และ 32) การที่ความดันเลือดในกลุ่มที่ได้รับ hexamethonium ลดลงน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ได้รับ hexamethonium แต่ไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ แสดงว่า hexamethonium ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การลดความดันเลือดของบาราคอลได้ ซึ่งก็หมายความว่ากลไกการออก

ฤทธิ์ในการลดความดันเลือดของบาราคอลทั้งในหนูแรทและแมวไม่เหมือนกับยาลดความดันที่มีฤทธิ์ต่อระบบประสาทส่วนกลาง และการสูงขึ้นของความดันเลือดหลังจากลดลงต่ำสุด ในกลุ่มที่ได้รับ hexamethonium อาจเกิดจากค่าของความดันเลือดในกลุ่มที่ได้รับ hexamethonium ก่อนให้บาราคอลจะอยู่ในระดับต่ำกว่าสภาวะปกติ (รูปที่ 13, 29) ดังนั้น หลังจากฤทธิ์ของบาราคอลในการลดความดันเลือดหมดไป ร่างกายจะพยายามปรับความดันเลือดให้อยู่ในสภาวะปกติก่อนเริ่มการทดลอง ร่วมกับฤทธิ์ของ hexamethonium หมดไปทำให้หลอดเลือดกลับหดตัว เลือดกลับเข้าสู่หัวใจมากขึ้น ความดันเลือดจึงสูงขึ้น (Guyton, 1980) ส่วนการลดลงของอัตราการเต้นของหัวใจอาจเป็นผลของ hexamethonium ที่ทำให้สูญเสีย circulatory reflex pathway (Taylor, 1990)

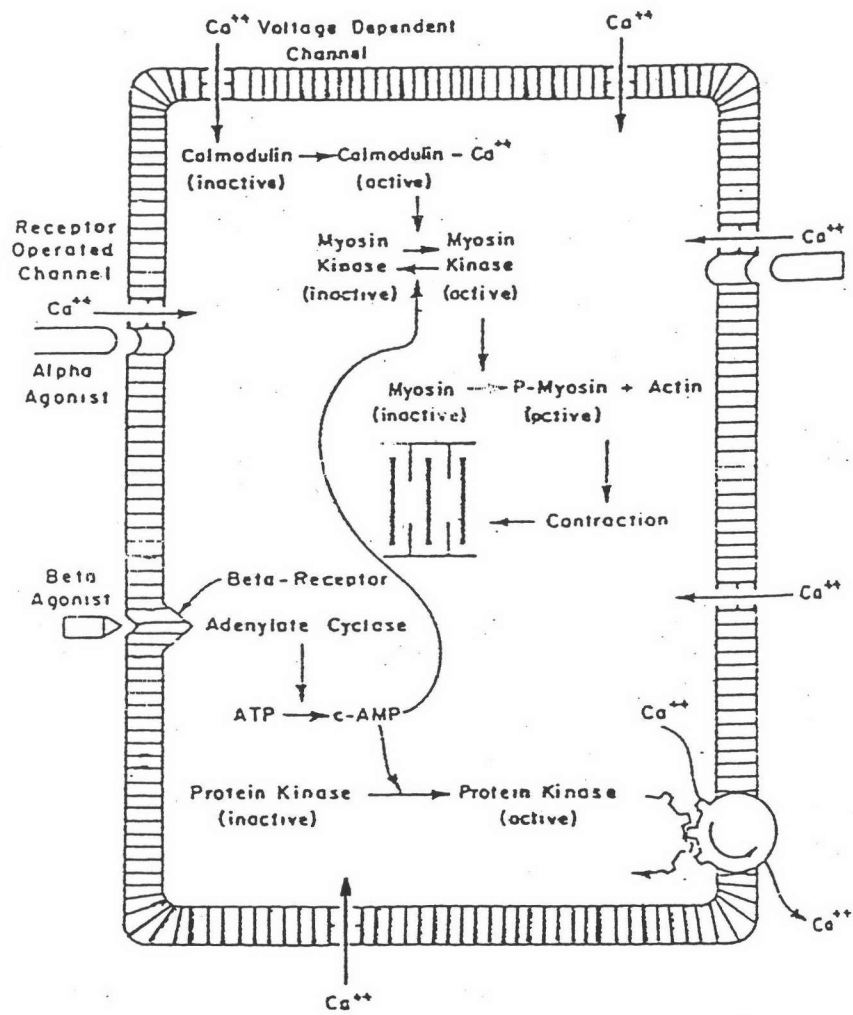
จากผลการศึกษาข้างต้น พบว่า บาราคอลสามารถทำให้ความดันเลือดลดลงได้ โดยลดความดันไดแอสโตลิกมากกว่าความดันไดแอสโตลิก ทั้งในหนูแรทและแมว ซึ่งน่าจะ เป็นผลจากการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งการศึกษาผลการลดความดันเลือดของบาราคอล ใน *in vivo* ไม่สามารถตัดปัจจัยภายนอก เช่น ระบบประสาท และฮอร์โมน ที่มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงความดันเลือดออกได้ จึงไม่สามารถแยกได้แน่ชัดว่าบาราคอลมีผลต่อระบบ ส่วนกลาง หรือต่อหลอดเลือดโดยตรง เพื่อเป็นการตัดปัจจัยภายนอก จึงทำการศึกษากลไกของบาราคอลต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงของหนูแรทที่แยกออกมา ซึ่งถูกทำให้หดตัวด้วย phenylephrine ซึ่งเป็นการกระตุ้นเฉพาะ  $\alpha_1$  adrenergic receptor จากรูปที่ 36 (Lefkowitz, Hoffman และ Taylor, 1980) เมื่อ  $\alpha_1$  adrenergic receptor ถูกกระตุ้นที่ผนังเซลล์ phospholipid และ phosphatidylinositol-4,5-triphosphate ( $PIP_2$ ) จะถูก hydrolyzes โดย phospholipase C (PLC) ได้ inositol-1,4,5-biphosphate ( $IP_3$ ) และ diacylglycerol (DAG) ซึ่ง  $IP_3$  จะทำให้มีการหลั่งแคลเซียมออกจาก sarcoplasmic reticulum และทำให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์มากขึ้น ทำให้ปริมาณแคลเซียมภายในเซลล์สูงขึ้น และแคลเซียมจะจับกับ calmodulin (Kamm และ Stull, 1985) แล้วจึงไปกระตุ้น enzyme myosin kinase เกิด phosphorylation ของ light chain ของ myosin ทำให้ actin และ myosin เคลื่อนตัวเข้าหากัน ดังรูปที่ 37 (Epstein, 1982; Murphy และคณะ, 1983) ทำให้กล้ามเนื้อหดตัว ส่วน DAG จะกระตุ้น protein kinase C ช่วยทำให้เกิด phosphorylation (Nishizuka, 1986) การกระตุ้น B adrenergic receptor

## ADRENERGIC TRANSMISSION



รูปที่ 36 แสดงชนิดและระบบการทำงานของ  $\alpha$  และ  $\beta$  adrenergic receptor

(AR = adrenergic receptor; cAMP = cyclic adenosine 3',5'-monophosphate; DAG = diacylglycerol; GDP = guanine diphosphate; GTP = guanine triphosphate; H = hormone; IP<sub>3</sub> = inositol-1,4,5-triphosphate; PLC = phospholipase C; PIP<sub>2</sub> = phosphatidylinositol-4,5-biphosphate)



รูปที่ 37 แสดงบทบาทของ calcium ในการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง



ทำให้มีการเพิ่ม cyclic AMP ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (Kamm และ Stull, 1985) ส่วนการกระตุ้น  $\alpha_2$  adrenergic receptor ทำให้มีปฏิกิริยากับโปรตีน  $G_i$  มีการเพิ่ม GTP ยับยั้ง adenylyl cyclase กระตุ้น potassium channel และยับยั้ง calcium channel ทำให้เกิด hyperpolarization (Limbird, 1988)

Malagodi (1974) ได้กล่าวถึงการยับยั้งการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบว่า อาจเกิดจาก 1) ยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาท ที่สำคัญในหลอดเลือดแดง ได้แก่ นอร์อะดรีนาลีน 2) ยับยั้งที่บริเวณ receptor เฉพาะของผนังเซลล์ ซึ่งที่ผนังหลอดเลือดแดงใหญ่ของหนูแรทมี receptor เฉพาะที่สำคัญหลายชนิด ได้แก่ adrenergic receptor (Kenakin, 1984) 3) เกิด stabilization ของผนังเซลล์ โดยลดการนำกระแสประสาทที่ผนังเซลล์ต่อไซโตเลียม 4) เกี่ยวข้องกับแคลเซียมอิสระในช่วงของการอยู่ในเซลล์หรือในช่วงต่าง ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเกิดการหดตัว 5) เกี่ยวข้องกับการควบคุมการทำงานของโปรตีนที่มีส่วนในการหดตัวและคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เช่น troponin, tropomyosin) ยับยั้งการทำงานของ actomyosin ATPase

เยื่อ endothelium ของหลอดเลือดมีบทบาทสำคัญ ในการตอบสนองของกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดต่อสิ่งกระตุ้น (Furchgott และ Zawadzki, 1980; Furchgott, 1983; Furchgott, 1984) ทั้งทำให้เกิดการหดตัวและคลายตัว สำหรับบทบาทของเยื่อ endothelium ในการหดตัวของหลอดเลือด De Mey และ Vannoutte (1982) ทำการศึกษาบทบาทของเยื่อ endothelium ของหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำต่าง ๆ ในสุนัข หลังจากแยกเยื่อ endothelium ออก พบว่า 1) ลดปริมาณการหดตัวสูงสุด (maximum contraction) จาก norepinephrine 2) ลดการเพิ่มความตึงตัวของหลอดเลือดดำ ซึ่งเป็นผลจาก thrombin 3) ลดแรงตึงตัวในสภาวะ anoxia เมื่อกระตุ้นด้วย norepinephrine (De Mey และ Vanhoutte, 1982) สำหรับบทบาทของเยื่อ endothelium ในการขยายตัวของหลอดเลือดขึ้นอยู่กับสารที่มากกระตุ้น เช่น acetylcholine (Furchgott, 1980) calcium ionophore A 23187 (Zawadzki, Cherry และ Furchgott, 1980) ATP, ADP (De Mey และ Vanhoutte, 1981; Gardon และ Martin, 1983) substance P (Zawadzki, Furchgott และ Cherry, 1981) bradykinin (Cherry, Furchgott และ Zawadzki, 1981; Cherry และคณะ, 1982) histamine (Van



de Voorde และ Leusen, 1983) ซึ่งสารดังกล่าวนี้ไม่สามารถทำให้หลอดเลือดแดงที่ไม่มีเยื่อ endothelium ขยายตัวได้เนื่องจากสารเหล่านี้ต้องกระตุ้นเยื่อ endothelium ให้หลั่งสารไปทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดขยายตัว (endothelium derived relaxing factor, EDRF) แต่พบว่าการแยกเยื่อ endothelium ออก ไม่มีผลต่อการขยายตัวของหลอดเลือดจากการให้สารกระตุ้นดังต่อไปนี้ sodium nitroprusside (Klaus-Dieter และคณะ, 1977; Rapoport, Murod และ Draznin, 1982; Gruetter และคณะ 1982; Rapoport และ Murd, 1983) sodium nitrate และ glycerol trinitrate (Ignarro และคณะ, 1981) Adenosin และ AMP (De Mey และ Vanhoutte, 1980)

Furchgott (1984) ได้ศึกษารวบรวมบทบาทของ EDRF ในการขยายตัวของหลอดเลือด พบว่ามีหลายการศึกษาแสดงถึงความสัมพันธ์ในการเพิ่มของ cyclic GMP กับการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ (Murad และคณะ, 1979; Katsuki และ Murad, 1977) ซึ่งเกิดจากการกระตุ้น guanylate cyclase ด้วย hydroperoxide (Hidaka และ Asano, 1977) หรือ free radicals (Murad และคณะ, 1979) ซึ่งเป็นผลจากการ oxidation ของ arachidonic acid ทาง lipoxxygenase pathway และ cyclic GMP นี้จะไปกระตุ้นทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด Ignarro และคณะ (1981) ได้ศึกษากลไกการคลายตัวของหลอดเลือดแดง coronary ซึ่งเกิดจาก organic nitrate, nitrites, nitroprusside และ nitric oxide กลไกนี้จะเริ่มต้นจาก nitrogen oxide ซึ่งเป็นส่วนประกอบของสารดังกล่าว จะเข้าไปรวมตัวกับ cysteine หรือ thiols อื่น ๆ ภายในเซลล์ได้ s-nitrocysteine ซึ่งจะไปกระตุ้น guanylate cyclase ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของ cyclic GMP และการเพิ่มขึ้นของ cyclic GMP นี้ มีผลทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด ซึ่งเหมือนกับผลของการทดลองอื่น ๆ (Pearson และ Gordon, 1979; DeMey และคณะ, 1982; Furchgott และ Jothianandan, 1983; Griffith และคณะ, 1984; Rubanyi และ Vanhoutte, 1987)

จากผลการทดลอง พบว่า บาราคอลสามารถลดการหดเกร็งของหลอดเลือดแดงใหญ่ที่วางอกของหนูแรทได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ( $P < 0.05$ ) ทั้งในหลอดเลือดที่มีและไม่มีเยื่อ endothelium แต่ในภาวะไม่มีเยื่อ endothelium บาราคอลจะลดการหด

เกร็งของหลอดเลือดได้น้อยกว่าในภาวะที่มี endothelium (รูปที่ 34) แสดงว่า การออกฤทธิ์ของบาราคอลแบ่งเป็น 2 ทางคือ ทางหนึ่งออกฤทธิ์ผ่านเยื่อ endothelium โดยบาราคอลจะไปกระตุ้น endothelial cell ให้หลั่งสาร EDRF ซึ่งจะไปทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว และอีกทางหนึ่งบาราคอลสามารถออกฤทธิ์ได้โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดขยายตัว ในภาวะที่มีเยื่อ endothelium บาราคอลจะลดการหดตัวของหลอดเลือดได้มากกว่าในภาวะไม่มีเยื่อ endothelium แสดงว่าการที่บาราคอลกระตุ้นให้เยื่อ endothelium หลั่งสารที่ช่วยในการคลายตัวของหลอดเลือด (EDRF) จะมีฤทธิ์ในการลดการหดตัวของหลอดเลือดมากกว่าการที่บาราคอลออกฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และในหลอดเลือดที่มี endothelium พบว่า atropine ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การลดการหดตัวของหลอดเลือดได้ (รูปที่ 35) แสดงว่า การออกฤทธิ์ของบาราคอลในการลดการหดตัวของหลอดเลือดในหนูแรทไม่ผ่านทาง muscarinic receptor EDRF ซึ่งเกิดจากการกระตุ้นของบาราคอลอาจไม่ออกฤทธิ์ต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดทาง receptor ใด receptor หนึ่ง ซึ่งไม่ใช่ muscarinic receptor แต่พบว่าในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อ endothelium หลังให้ atropine การลดการหดตัวของหลอดเลือดจากการให้บาราคอลขนาด  $10^{-3}$  โมล จะน้อยกว่าในกลุ่มที่ไม่ให้ atropine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (รูปที่ 35) แสดงว่า atropine สามารถยับยั้งฤทธิ์ของบาราคอลที่มีต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรงได้นั้นก็หมายความว่า การที่บาราคอลมีฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดของหนูแรทนั้นผ่านทาง muscarinic receptor สามารถทำให้หลอดเลือดขยายตัวได้

สรุปผลการศึกษานี้ พบว่า บาราคอลสามารถลดความดันเลือดได้ทั้งในหนูแรทและแมว โดยลดความดันไดแอสโตลิกมากกว่าความดันซิสโตลิก ในหนูแรทฤทธิ์การลดความดันเลือดไม่สามารถถูกยับยั้งได้ด้วย atropine แต่ในแมวพบว่า atropine สามารถยับยั้งฤทธิ์การลดความดันเลือดของบาราคอลได้ แสดงว่าการออกฤทธิ์ในการลดความดันเลือดในแมว น่าจะผ่านทาง muscarinic receptor แต่ในหนูแรทไม่ผ่านทาง muscarinic receptor และบาราคอลไม่น่าจะมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง เนื่องจาก hexamethonium ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การลดความดันเลือดของบาราคอลได้ทั้งในหนูแรทและแมว การศึกษาผลของบาราคอลในการลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ทรวงอกของหนูแรทที่แยกออกมาทั้งในสภาวะที่มีเยื่อ endothelium และไม่มีเยื่อ

endothelium พบว่าบาราคอลสามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจาก phenylephrine ได้ทั้งในสถานะที่มี endothelium และไม่มี endothelium แต่ในสถานะไม่มี endothelium บาราคอลจะลดการหดตัวได้น้อยกว่า แสดงว่าการออกฤทธิ์ของบาราคอลแบ่งออกเป็น 2 ทางคือ ทางที่หนึ่ง ออกฤทธิ์ผ่านเยื่อ endothelium ทำให้เยื่อ endothelium หลังสารที่ไปกระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัว (EDRF) ซึ่งมีผลมากกว่าทางที่สอง ทางที่สอง คือ บาราคอลออกฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด และฤทธิ์การลดการหดตัวของหลอดเลือดในหนูแรทจากการให้บาราคอลไม่ผ่านทาง muscarinic receptor เนื่องจาก atropine ไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การลดการหดตัวของบาราคอลได้ และผลที่เกิดขึ้นก็สอดคล้องกับการศึกษาใน in vivo ซึ่ง atropine ไม่สามารถยับยั้งการลดความดันเลือดของบาราคอลในหนูแรทได้