[library stamp]

บทที่ 4

อภิปรายและสรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารไปเปอรีนต่อหลอดเลือดแดงใหญ่หลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตของสุกร

1. ผลของสารไปเปอรีนต่อการกระตุ้นหลอดเลือดแดงที่หัวใจ (coronary artery) ด้วย ACh ในสภาวะที่มีและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด

จากการทดลองเมื่อให้ ACh เป็น cumulative dose ต่อหลอดเลือดแดงที่หัวใจ พบว่า หลอดเลือดมีการหดตัวในลักษณะ dose-dependent ตามขนาดของ ACh ที่ให้ ซึ่งผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (Smith, 1950 ; Ito, Kitamura and Kuriyama, 1979 ; Nakazawa et al., 1982; อรชร อิงคานุวัฒน์, 2535) นอกจากนี้การให้ ACh มีผลทำให้หลอดเลือดแดงของหัวใจมนุษย์หดตัวได้ (Smith, 1950; Toda, 1983) และพบว่า การให้ cholinergic agonist เช่น acetylcholine หรือ methacholine มีผลทำให้หลอดเลือดแดงที่หัวใจของมนุษย์ ลิง สุกร หดตัวและถูกยับยั้งได้โดย atropine แสดงว่ามีการออกฤทธิ์ผ่าน muscarinic acetylcholine receptors(Ito et al., 1970) สอดคล้องกับการศึกษาของ Yamada,Yamamura และ Roeske (1980) ซึ่งพบว่า ในหลอดเลือดแดงที่หัวใจของสุกร มี muscarinic receptors อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ในปัจจุบันสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม สามารถแบ่ง muscarinic receptors ได้ 5 subtypes โดยพบการกระจายอยู่บริเวณต่าง ๆ เช่น M_1- subtype พบบริเวณระบบประสาท, M_2-subtype พบที่หัวใจและสมองส่วนหลัง, M_3-subtype พบที่กล้ามเนื้อเรียบและเนื้อเยื่อของต่อมต่าง ๆ , M_4- และ M_5-subtype พบที่สมองหนูขาว (Richards, 1991) สำหรับในหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจของสุกร อาจเป็น M_1- และ M_2- subtype (Yamada et al., 1988) และจากการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ระดับโมเลกุลของ ACh พบว่าการกระตุ้น muscarinic receptors มีผลเกิดขึ้นดังนี้

- stimulation of triphosphoinositide phospholipase C activity โดยมีผลต่อการเปลี่ยนแปลงระดับของ cGMP, cAMP, IP_3 และ DAG
- operating of a certain class of K^+ channels

นอกจากนี้ ACh ยังสามารถยับยั้งการหลั่ง NE ต่อ alpha หรือ beta-adrenergic receptor ที่อยู่บนกล้ามเนื้อเรียบดังนั้นการหดตัวที่เกิดขึ้นเชื่อว่า ACh ไปออกฤทธิ์ยับยั้ง NE ที่จะไปกระตุ้น beta-adrenergic receptor ทำให้เห็นผลการกระตุ้น alpha-adrenergic receptor ทำให้หลอดเลือดหดตัว (Vanhoutte and Cohen, 1984)

สำหรับการศึกษาบทบาทของการกระตุ้นหลอดเลือดแดงที่หัวใจด้วย Ach ในสภาพที่มีเยื่อบุหลอดเลือดและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือดนั้น จากการศึกษาของ Furchgott และ Zawadzki (1980b) พบว่าการคลายตัวของหลอดเลือด aorta และหลอดเลือดอื่น ๆ ของกระต่ายเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ACh นั้นขึ้นกับการมีเยื่อบุหลอดเลือดอยู่ด้วย และจากการศึกษาของ Graser, Leisner และ Teiedt (1986) พบว่า ในสุกร ACh ทำให้หลอดเลือด aorta และหลอดเลือดอื่น ๆ คลายตัวในสภาวะที่มีเยื่อบุหลอดเลือด ยกเว้น หลอดเลือด coronary artery ซึ่งจากการทดลองที่ผ่านมา พบว่า ACh สามารถยับยั้งได้ด้วย atropine ทั้งในสภาพที่มีเยื่อบุและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือดแสดงว่า ACh เข้าไปออกฤทธิ์ โดยไปกระตุ้น muscarinic receptor ที่มีอยู่ทั้งในกล้ามเนื้อเรียบ และเยื่อบุหลอดเลือด เมื่อขูดเยื่อบุหลอดเลือด พบว่าหลอดเลือดหัวใจเกิดการหดตัวได้มากขึ้น เมื่อได้รับ ACh (Furchgott and Zawadzki, 1980b) อธิบายได้ว่าในหลอดเลือดหัวใจคงมีปริมาณของ muscarinic receptor ที่อยู่บนเยื่อบุหลอดเลือดน้อยกว่าหลอดเลือดชนิดอื่น ๆ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของหลอดเลือดหัวใจสุกร (Christie, Griffith and Lowis 1989) ทำให้ไม่สามารถเห็นผลการคลายตัวคงพบแต่การหดตัวที่เกิดจาก ACh เข้าไปกระตุ้น muscarinic receptor ในกล้ามเนื้อเรียบโดยตรง

จากการทดลองเมื่อให้สารไปเปอรีนพบว่าหลอดเลือดแดงที่หัวใจมีการตอบสนองต่อ ACh ลดลงในสภาวะที่มีเยื่อบุหลอดเลือด แต่ในสภาวะที่ปราศจากเยื่อบุหลอดเลือดนั้นพบว่าสารไปเปอรีนที่ให้ไม่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดเมื่อกระตุ้นด้วย ACh แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์ของสารไปเปอรีนต่อหลอดเลือดแดงที่หัวใจเมื่อกระตุ้นด้วย ACh ต้องอาศัยเยื่อบุหลอดเลือดโดยอาจมีผลไปกระตุ้น muscarinic receptor ที่เยื่อบุหลอดเลือด ทำให้มีการหลั่งสารบางอย่างที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ซึ่งสารตัวนี้อาจเป็น EDRF หรือสารอื่นก็อาจเป็นได้ หรืออาจเป็นกลไกอื่นดังที่กล่าวมาข้างต้น

2. ผลของสารไปเปอรีนต่อการกระตุ้นหลอดเลือดแดงด้วย 5-HT ในสภาวะที่มีและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด

บทบาทของ 5-HT นับว่ามีความสำคัญ มีความเกี่ยวข้องกับการเกิดพยาธิสภาพของการเกิด coronary artery disease (Ashton et al., 1987; Noble and Drake-Holland, 1990; Willerson et al., 1991; Vanhoutte, 1991; Hills and Lange, 1991; Verbeuren, 1991) เช่น

เกิด coronary vasospasm และ occulsive ซึ่งเกี่ยวข้องกับ thrombosis และ atherosclerosis (Cushing and Cohen, 1992) จากการทดลองเมื่อให้ 5-HT เป็น cumulative dose ต่อหลอดเลือดแดงที่หัวใจ และไตของสุกร พบว่าหลอดเลือดมีการหดตัวได้ในลักษณะ dose-dependent ตามขนาดของ 5-HT ที่ให้ผลที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา คือการหดตัวที่หลอดเลือดแดงของไตของสุกรที่เกิดจากการให้ 5-HT (Ferguson , Johnson and Price, 1985 ; วีระ ดุลย์ชูประภา, 2536) โดยการออกฤทธิ์ผ่าน 5-HT_2 receptor โดยเมื่อให้ Ketaserine ซึ่งเป็น selective S_2 -antagonist (Cohen ,Fuller and Kurz , 1983a) สามารถยับยั้งผลการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจากการกระตุ้นด้วย 5-HT ได้ (Madgett, 1987; อรชร อิงคานุวัฒน์, 2535) และนอกจากนี้ 5-HT มีผลทำให้หลอดเลือดแดงของหัวใจของมนุษย์หดตัว (Conner, Feniuk and Hamphrey, 1989; Conti et al., 1990) สำหรับในหลอดเลือดแดงที่หัวใจของสุกร พบว่าการกระตุ้นของ 5-HT ออกฤทธิ์ผ่าน 5-HT_2 receptor (Kazada, 1991; Cain and Nicholson, 1989; Shimokawa,Aarhus and Vanhoutte, 1987) และพบว่า 5-HT_2 receptorในสุกรใกล้เคียงกับมนุษย์อีกด้วย ในปัจจุบันได้แบ่งชนิดของ receptor ของ 5-HT ได้ 3 ชนิด ดังนี้คือ 5-HT_1, 5-HT_2, 5-HT_3 (Gothert and Schlicker, 1987) นอกจากนี้กลไกของการหดตัวเมื่อกระตุ้นการหดตัวเมื่อกระตุ้นหลอดเลือดด้วย 5-HT มีดังต่อไปนี้ (Page and McCubbin, 1953)

- amplifying effect of serotonin (กระตุ้น S_2- receptor)
- displacement of endogenous norepinephrine from adrenergic nerve terminals (Vanhoutte, verbeuren and Webb, 1981)
- release of endothelium-derived constricting factors (Luscher and Vanhoutte, (1986)

กลไกระดับโมเลกุล เมื่อ 5-HT จับกับ 5-HT_2 receptor ส่งผลให้ IP_3 เพิ่มขึ้น โดยเกิดผ่านการกระตุ้น PLC ทำให้ระดับแคลเซียมภายในเซลล์เพิ่มขึ้น (Zifa and Follion, 1992) สำหรับการศึกษาบทบาทของการกระตุ้นหลอดเลือดด้วย 5-HT ในสภาพที่มีเยื่อบุหลอดเลือด และไม่มีเยื่อบุหลอดเลือดนั้นพบว่า เมื่อกระตุ้นที่ 5-HT_1 receptor ที่อยู่ในเยื่อบุหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดคลายตัวโดยเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นการหลั่ง EDRF (Luscher, 1988) ส่วนการกระตุ้นที่ S_2 receptor ที่อยู่ในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด ทำให้เกิดการหดตัว โดยเมื่อขูดเยื่อบุหลอดเลือดออก พบว่า การหดตัวของหลอดเลือดมีมากขึ้น (อรชร อิงคานุวัฒน์, 2535)

จากการทดลองเมื่อให้สารไปเปอรีนพบว่าหลอดเลือดแดงที่หัวใจมีการตอบสนองต่อ 5-HT ลดลงในสภาวะที่มีเยื่อบุหลอดเลือด แต่ในสภาวะที่ปราศจากเยื่อบุหลอดเลือดนั้นพบว่าสารไปเปอรีนที่ให้ไม่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด ($P>0.05$) แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ

สารไปเปอรีนต่อหลอดเลือดแดงที่หัวใจเมื่อกระตุ้นด้วย 5-HT ต้องอาศัยเยื่อบุหลอดเลือดโดยอาจมีผลไปกระตุ้น 5-HT_1 receptor ในเยื่อบุหลอดเลือดทำให้มีการหลั่งสารที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัว ซึ่งอาจเป็น EDRF ก็ได้ หรืออาจเป็นจากกลไกอื่นดังกล่าวมาแล้วข้างต้น สำหรับการออกฤทธิ์ของสารไปเปอรีนต่อหลอดเลือดแดงที่ไต พบว่าไม่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดทั้งในสภาวะที่มีและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด อาจเนื่องมาจากคุณสมบัติของหลอดเลือดที่ไตเองหรืออาจมาจากไปเปอรีนไปกระตุ้นการหลั่งสารบางชนิดดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัว ซึ่งมีการศึกษาของอัญชลี อักขระชาตะ (2528) พบว่าไปเปอรีนมีผลทางอ้อมต่อหัวใจห้องบนซ้ายและขวาของหนูขาวที่แยกออกมา โดยทำให้เกิด chronotropic และ inotropic effect เนื่องมาจากมีการหลั่ง catecholamine จาก adrenergic nerve ในหนูขาวที่ถูกทำลายสมอง หรืออาจเป็นกลไกอื่นดังกล่าวมาแล้วข้างต้น

3. ผลของสารไปเปอรีนต่อการกระตุ้นหลอดเลือดแดงที่ไต (renal artery)ด้วย NE ในสภาวะที่มีและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด

จากการทดลองเมื่อให้ NE เป็น cumulative dose ต่อหลอดเลือดแดงที่ไต ของสุกร พบว่าหลอดเลือดมีการหดตัวในลักษณะ dose-dependent ตามขนาดของ NE ที่ให้ ซึ่งผลการทดลองที่ได้สอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา (Ferguson, Johnson and Price, 1985 ; อรชร อิงคานุวัฒน์, 2535) adrenergic receptors ในปัจจุบันแบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ alpha-receptor ซึ่งประกอบด้วย α_1 และ α_2 subtype และ beta receptor ประกอบด้วย β_1 และ β_2 - subtype โดยการกระตุ้น α_1 และ α_2 subtype ทำให้หลอดเลือดหดตัว (Gilman ,Goodman and Palmer , 1985) จากการศึกษาของ Cohen,Shepherd และ Vanhoutte (1984) พบว่า NE ทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้โดยผ่าน β adrenoreceptor ซึ่งเหมือนกับในสุกร ทดสอบโดยให้ propranolol จะพบว่าหลอดเลือดหดตัวได้ ซึ่งพบในสุนัข (Cohen, Fuller and Kurz, 1983b) และในหลอดเลือดแดงที่หัวใจของมนุษย์ (Godfraind and Miller, 1983) สำหรับในหลอดเลือดแดงที่ไตของสุกรพบว่ามี α_1 -adrenergic receptor อยู่ (Ferguson, Johnson and Price,1985)

สำหรับกลไกในระดับโมเลกุลเมื่อกระตุ้นหลอดเลือดด้วย NE มีผล α - receptor โดย NE จับกับ α - receptor ที่ couple กับ G- protein และ PLC ส่งผลให้ระดับ IP_3 เพิ่มขึ้น ทำให้ระดับแคลเซียมอิออนภายในเซลล์เพิ่มขึ้น (Ruffolo et al., 1991)

การศึกษาบทบาทของการกระตุ้นหลอดเลือดแดงที่ไตด้วย NE ในสภาวะที่มีเยื่อบุหลอดเลือดและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือดนั้น พบว่า ในสภาพที่เยื่อบุหลอดเลือดถูกทำลาย NE จะกระตุ้นให้หลอดเลือดหดตัวได้มากขึ้น (Cock and Angus, 1983; Ferguson,Johnson and price,

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

1985) ส่วนในหลอดเลือดแดงที่หัวใจ การกระตุ้นด้วย NE ทำให้หลอดเลือดคลายตัวเนื่องจากผ่าน α_2 -adrenoreceptor ในเยื่อบุหลอดเลือด (Cocks and Angus, 1983)

จากการทดลองเมื่อให้สารไปเปอรีนต่อหลอดเลือดแดงที่ไตพบว่าไม่มีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือดทั้งในสภาวะที่มีและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด อาจเนื่องมาจากคุณสมบัติของหลอดเลือดที่ไตเองหรือไปเปอรีนมีผลกระตุ้นให้มีการหลั่ง Catecholamine จาก adrenergic nerve ทำให้หลอดเลือดมีการหดตัวหรือกลไกอื่นดังกล่าวข้างต้น

และจากการศึกษาของ Jhamandas และคณะ (1984) และ Micevych,Yaksh และ Szolcsanyi (1983) พบว่าไปเปอรีนมีผลลดระดับของ substance P ใน ไขสันหลังของหนูขาว อาจมีผลทำให้มีการหลั่ง พวก neuropeptide ได้ หรือจากการศึกษาของ Takaki (1990) พบว่าไปเปอรีนมีผลทำให้มีการหลั่ง substance P โดย substance P ที่หลั่งออกมาบางส่วนมีผลผ่าน cholinergic neurons และบางส่วนมีผลต่อกล้ามเนื้อได้โดยตรง

4. ผลของสารไปเปอรีนต่อการหดตัวของหลอดเลือด ที่กระตุ้นด้วยแคลเซียมอิออนในสภาวะ depolarization ด้วยสารละลาย high potassium

การหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเกิดได้เนื่องจากการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมภายในเซลล์ โดย (Mangel et al., 1982)

1. influx of calcium during calcium-dependent electrical activity
2. release of intracellular stored calcium by agents such as acetylcholines, norepinephrine, caffeine, histamine and potassium depolarization

หลอดเลือดในภาวะ depolarization ด้วยสารละลายที่มีความเข้มข้นของโปแตสเซียมอิออนสูง แต่ไม่มีแคลเซียมอิออน (high K^+-Ca^{2+}-free solution) ทำให้หลอดเลือดเกิด AP เนื่องจากสารละลายที่มีความเข้มข้นของ โปแตสเซียมอิออนสูง ทำให้เกิดการเคลื่อนที่ของ K^+ จากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์ ส่งผลทำให้ความต่างศักย์ ของเซลมีค่าลดลง ทำให้ VOC's เปิด มีผลทำให้เพิ่มความสามารถในการนำแคลเซียมจากภายนอกเข้าสู่ภายในเซลล์มากขึ้น (Bolton, 1979; Gouw, Wilffert and Van, 1990) แต่ไม่เกิดการหดตัว เพราะแคลเซียมภายใน เซลล์ มีไม่เพียงพอที่ทำให้เกิดการหดตัวได้ (Kobayashi, Kanaide and Nakamura, 1985) เมื่อให้แคลเซียมจากภายนอกเซลล์ ทำให้แคลเซียมอิออนเคลื่อนที่ผ่าน VOC's เข้าเซลล์ ทำให้หลอดเลือดหดตัวได้ (Hof and Vuoreles, 1983) หรือมีผลทำให้มีการปลดปล่อยสารสื่อประสาท เช่น NE (Hof, and Vuoreles, 1983)

ผลของสารไปเปอรีนในสภาวะ depolarization ด้วย high K^{+}- Ca^{2+} free depolarizing ต่อหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตของสุกร มีผลยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วย $CaCl_2$ แบบ non-competitive antagonist กับแคลเซียมอิออนต่อ VOC's

5. ผลของสารไปเปอรีนต่อการกระตุ้นหลอดเลือดให้หดตัวด้วย $BaCl_2$

แบเรียมอิออนมีบทบาทต่อการทำให้หลอดเลือดหดตัว โดยเกิดภาวะ depolarization มีผลทำให้ VOC's เปิด ทำให้มีการเคลื่อนที่ของแคลเซียมอิออน จากภายนอกเซลล์เข้าสู่ภายในเซลล์ และกระตุ้นให้แคลเซียมหลั่งออกมาจากแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์อีกด้วย นอกจากนี้ยังเกี่ยวข้องกับการนำแบเรียมอิออนจากภายนอกเข้าสู่เซลล์ มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัวได้โดยไม่เกี่ยวข้องกับแหล่งเก็บสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ (Karaki, Satake and Shibata, 1986) ดังนั้นผลของสารไปเปอรีน สามารถยับยั้งการหดตัวก็ได้ แสดงว่าไปเปอรีนออกฤทธิ์ยับยั้งการผ่านเข้าออกของอิออนทาง VOC's หรือมีผลยับยั้งการเคลื่อนที่ของแบเรียมอิออนโดยตรงก็ได้

6. ผลของสารไปเปอรีนต่อการกระตุ้นหลอดเลือดให้หดตัวด้วย KCl ในภาวะ Ca^{2+}- free Krebs-Henseleit solution

เมื่อกระตุ้นหลอดเลือดด้วย KCl 100 mM หรือในสภาวะที่มี K^{+} ขนาดสูงจะทำให้ผนังเซลล์ของหลอดเลือดเกิดการ depolarization ซึ่งมีผลกระตุ้นให้ potential-operated calcium channel (POC)(Bolton, 1979 b) นอกจากนี้การหดตัวยังเกิดจากการหลั่งของแคลเซียมจากแหล่งเก็บสะสมภายในเซลล์อีกด้วย

การที่สารไปเปอรีนสามารถเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่หัวใจและไตได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $P<0.05$ นั้นแสดงว่าไปเปอรีนอาจมีผลทำให้เกิดการ depolarization ได้นานขึ้น และหรือ ไปเปอรีนไปมีผลกระตุ้นการหลั่งแคลเซียมจากแหล่งสะสมแคลเซียมภายในเซลล์ ทำให้มีการหลั่งแคลเซียมอิออนออกมามากขึ้น

7. ผลการศึกษาการออกฤทธิ์ ของ ACh,NE และ 5-HT ต่อหลอดเลือดแดงใหญ่ (aorta)

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า หลอดเลือด aorta และหลอดเลือดอื่นของสุกร เมื่อกระตุ้นด้วย ACh พบว่ามีการคลายตัวในสภาวะที่มีเยื่อบุหลอดเลือดอยู่ด้วย (endothelium dependent rolaxation) ยกเว้นหลอดเลือด coronary artery (Graser, Leisner and Teiedt,1986) ในหลอดเลือด coronary artery พบว่ามี β_1- type ที่เด่น (β_1 :β_2 = 90% :10 %) ส่วนใน aorta พบว่ามี β_2- subtype เด่น นอกจากนี้ใน coronary artery มี β - dominant (β/α=11) ส่วนใน

aorta เป็น α-dominant (β/α=0.02) (Hof and Vuoreles, 1983) จากการทดลองเมื่อให้หลอดเลือดแดงใหญ่ถูกกระตุ้นด้วย ACh พบว่าหลอดเลือดแดงใหญ่เกิดการหดตัวแบบ dose dependent ได้อย่างชัดเจน และสามารถยับยั้งได้ เมื่อให้ atropine แสดงว่ามีการออกฤทธิ์ผ่าน muscarinic receptor แสดงว่าในหลอดเลือด aorta มี muscarinic receptor อยู่ด้วย ซึ่งผลที่ได้แตกต่างจากการศึกษาของ Graser, Leisner และ Teiedt, 1986 อาจเป็นเพราะตำแหน่งของหลอดเลือดที่ตัดต่างกันหรือสายพันธุ์ของสัตว์ต่างกัน ทำให้มีปริมาณของ receptor ต่างกัน นอกจากนี้น่าจะเป็นผลจากเยื่อบุหลอดเลือดด้วย ซึ่งควรต้องทำการศึกษาต่อไปโดยหาตัวทดสอบภาวะการมีเยื่อบุหลอดเลือดของ aorta ด้วย สำหรับการกระตุ้นหลอดเลือดด้วย NE และยับยั้งได้ด้วย phentolamine (nonselection α-antagonist) แสดงว่าหลอดเลือด aorta มี α receptor อยู่ด้วย ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาที่ผ่านมา ส่วนการกระตุ้นหลอดเลือดด้วย 5-HT พบว่าหลอดเลือดเกิดการคลายตัว แสดงว่าผลที่เกิดขึ้นต่อหลอดเลือดที่ต่างกันเป็นผลมาจากการกระตุ้น receptor ที่ต่างกันหรืออาจขึ้นกับผลของการตอบสนองของเนื้อเยื่อต่อตัวกระตุ้นนั้น ๆ ด้วย

8. ผลของสารไปเปอรีนต่อการหดตัวของหลอดเลือดที่กระตุ้นด้วยแคลเซียมอิออนในสภาวะ depolarization ด้วยสารละลาย high potassium

กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบจากการเพิ่มขึ้นของระดับแคลเซียมภายในเซลล์ดังได้กล่าวมาแล้วข้างต้น จากการศึกษาของ Nishimura, Kanaide และ Kakamura (1987) โดยใช้ radioligand binding techniques พบว่าปริมาณ [^{3}H] nitrendipine binding sites (nitrendipine/ α - adrenoreceptor =23) ซึ่งมากกว่าใน aorta (nitrendipine/ α-adrenoreceptor =0.14) ของหลอดเลือดสุกร แสดงว่าเนื้อเยื่อมี selectivity ต่อ Calcium antagonist ต่างกัน ซึ่งจากผลการทดลองเมื่อใช้สารไปเปอรีนในสภาวะ depolarization ด้วย high K^+-Ca^{2+}-free depolarizing ต่อหลอดเลือดแดงใหญ่ของสุกร พบว่าไม่มีความแตกต่างในการหดตัวของหลอดเลือดเมื่อกระตุ้นด้วย $CaCl_2$ แบบ cumulative dose แสดงว่า อาจเป็นไปได้ว่า ความจำเพาะเจาะจงต่อแคลเซียมของเนื้อเยื่อ aorta มีน้อยกว่าที่อื่น ทำให้ไม่เห็นผลการคลายตัวของหลอดเลือด หรือผลของไปเปอรีนทำให้มีการปลดปล่อยสารสื่อประสาทเช่น NE ได้เช่นเดียวกับหลอดเลือดแดงที่ไต ซึ่งใน aorta พบว่า α - dominant (B/α = 0.02) หรืออาจเกิดจากการไปรบกวนกระบวนการหดตัวของหลอดเลือดอย่างใดอย่างหนึ่ง หรือหลายอย่างจากการที่กล่าวมาแล้วข้างต้น

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาผลของสารไปเปอรีน (piperine) ต่อการหดตัวของหลอดเลือดแดงใหญ่ หลอดเลือดแดงที่หัวใจและที่ไตของสุกร พบว่าสาร ไปเปอรีนสามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่หัวใจเมื่อถูกกระตุ้นด้วย ACh, 5-HT ในสภาวะที่มีเยื่อบุหลอดเลือด แต่ใน

สภาวะที่ไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด ไปเปอรีนไม่สามารถลดการหดตัวได้นอกจากนี้ไปเปอรีนสามารถลดการหดตัวเมื่อกระตุ้นด้วย $CaCl_2$ และ $BaCl_2$ ได้ สำหรับผลต่อหลอดเลือดแดงที่ไตไปเปอรีนไม่สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดเมื่อกระตุ้นด้วย NE และ 5-HT ทั้งในสภาวะที่มีและไม่มีเยื่อบุหลอดเลือด แต่สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดแดงที่ไตเมื่อกระตุ้นด้วย $CaCl_2$ และ $BaCl_2$ได้และพบว่าทั้งหลอดเลือดแดงที่หัวใจและไต สามารถเพิ่มการหดตัวของหลอดเลือดเมื่อกระตุ้นด้วย KCl ได้ สำหรับในหลอดเลือดแดงใหญ่ เมื่อกระตุ้นด้วย ACh พบว่ายับยั้งการหดตัวได้เมื่อให้ atropine แสดงว่า หลอดเลือดแดงใหญ่มี muscarinic receptor อยู่ด้วย ซึ่งเมื่อให้สารไปเปอรีนสามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดได้ คล้ายผลในหลอดเลือดแดงที่หัวใจ ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่า muscarinic receptor ของทั้งสองแห่งเป็นชนิดเดียวกัน และเมื่อกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย NE พบว่ายับยั้งการหดตัวได้เมื่อให้ phentolamine แสดงว่าหลอดเลือดแดงใหญ่มี α adrenergic receptor อยู่ด้วยและเมื่อให้ไปเปอรีนพบว่าไม่สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดได้ซึ่งคล้ายผลในหลอดเลือดแดงที่ไตดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าไปเปอรีนอาจมีผลไปกระตุ้นการหลั่งสารบางอย่างเช่น Catecholamine หรือ สารอื่นๆ ซึ่งทำให้มีผลคล้ายกับหลอดเลือดแดงที่ไต ส่วนการกระตุ้นหลอดเลือดแดงใหญ่ด้วย $CaCl_2$ นั้นพบว่าไปเปอรีนไม่สามารถยับยั้งการหดตัวได้ ซึ่งอาจเป็นเพราะ tissue sensitivity ต่อ calcium ของหลอดเลือดแดงใหญ่มีน้อยกว่าที่อื่น ดังนั้นสรุปได้ว่า กลไกในการออกฤทธิ์ของสารไปเปอรีนนั้นไม่ได้จำเพาะเจาะจงต่อ receptor (non-specific receptor antagonists) และผลที่ลดการหดตัวของสารไปเปอรีนน่าจะเกิดจากการยับยั้งการเคลื่อนที่ของแคลเซี่ยมผ่านผนังเซลล์ทาง VOC (voltage operated channels) เป็นกลไกหลัก และการคลายตัวของหลอดเลือดน่าจะเกี่ยวข้องกับเยื่อบุหลอดเลือดด้วย นอกจากนี้ไปเปอรีน อาจไปกระตุ้นการหลั่งสารบางชนิดได้ เช่น Catecholamine ได้

จากผลการทดลอง จะเห็นได้ว่าจากการที่สารไปเปอรีนมีผลลดการหดตัวของหลอดหลอดเลือดแดงที่หัวใจได้อย่างชัดเจน เมื่อกระตุ้นด้วยสารต่าง ๆ ดังนั้นการรับประทานพริกไทยจึงนับได้ว่าเป็นประโยชน์ต่อสุขภาพโดยมีผลดีต่อหัวใจในการรักษาอาการปวดหัวใจซึ่งสอดคล้องกับการใช้พริกไทยในตำรับยาแผนโบราณดังนั้นอาจนำความรู้นี้ไปประยุกต์ใช้ในทางคลินิค หรือทางการแพทย์แผนโบราณ ในสรรพคุณใช้เป็นยาขยายหลอดเลือด รักษาอาการปวด (angina pectoris) ได้ แต่จะต้องทำการศึกษาอื่น ๆ เพิ่มเติม เช่น ศึกษาความเป็นพิษ ศึกษาในร่าง (in vivo) ก่อนนำผลไปเผยแพร่ เพื่อให้การรักษาเป็นไปอย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย