



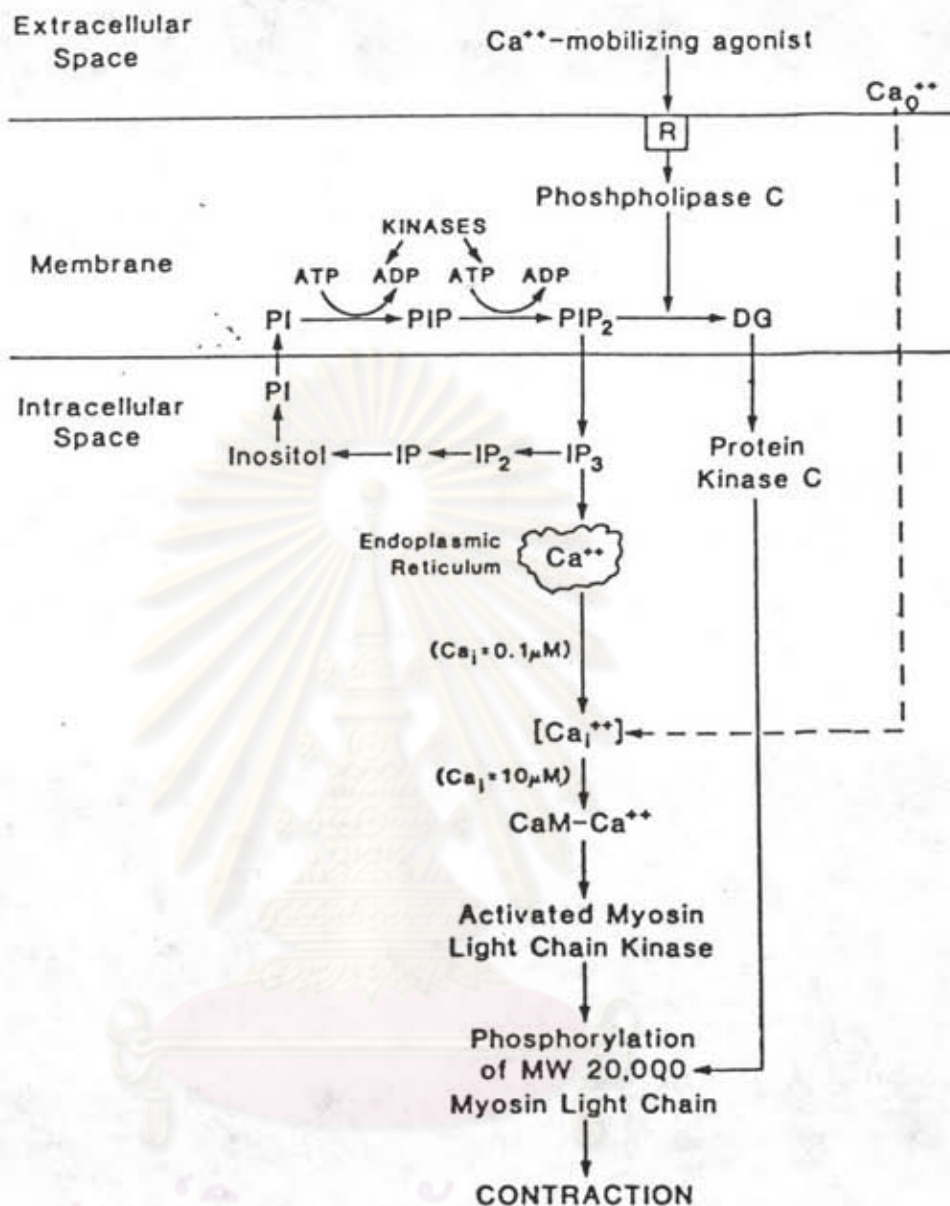
บทที่ 4

อภิป्रायและสรุปลผลการทดลอง

ผลของสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว จากผลการทดลองพบว่าทั้ง acetylcholine และ histamine มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว (รูปที่ 3 และ 7 - 17) กลไกในการหดตัวนั้นน่าจะเหมือนกับการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจทั่ว ๆ ไป โดยผ่านทาง ระบบ phosphoinositide เนื่องจากมีรายงานว่า การกระตุ้นระบบ cholinergic ทำให้ phosphatidylinositol (PI) กลับเข้าสู่ plasma membranes ของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบเพิ่มมากขึ้น (Hokin & Hokin, 1954) ต่อมาพบว่า PI พบได้ใน plasma membrane ของเนื้อเยื่อทั่ว ๆ ไป ซึ่งสร้างมาจาก endoplasmic reticulum (Benjamins & Agranoff, 1969; Bleasdale, Wallis, Macdonald & Jonhston, 1979) membrane kinase จะเปลี่ยน PI ให้เป็น phosphatidylinositol 4-phosphate (PIP) และจะถูกเปลี่ยนเป็น phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP₂) ซึ่งเป็นสารที่จะเปลี่ยนแปลงต่อเมื่อผนังเซลล์ถูกกระตุ้น (Sano, Takai, Yamanishi & Nishizuka, 1983) โดยจะเปลี่ยนเป็นสาร 2 ชนิดคือ myoinositol 1,4,5-triphosphate (IP₃) และ 1,2-diacylglycerol (DG) สารทั้งสอง เป็นสารที่ active (Abdel - Latif, 1986) IP₃ จะจับกับ receptor ที่ผนังของ sarcoplasmic reticulum และกระตุ้นให้มีการหลั่งแคลเซียม (John, Leijten, Yamamoto, Kwang & Van Breeman, 1987) ทำให้ปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น จาก 0.1 เป็น 10 ไมโครโมล แคลเซียมที่เพิ่มขึ้นจะรวมกับ calmodulin ในเซลล์และไปกระตุ้น myosin light chain kinase ทำให้ myosin light chain เกิด

phosphorylation มีผลให้ myosin เคลื่อนไปจับกับ actin เปลี่ยนเป็น actinomyosin เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ ดังรูปที่ 18 (Leff, 1988) ส่วน DG จะกระตุ้น protein kinase C เป็นสาเหตุให้เกิด phosphorylation ของ light chain myosin ช่วยทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบเช่นกัน (Menkes, Baraban & Synder, 1986; Nishizuka, 1986)

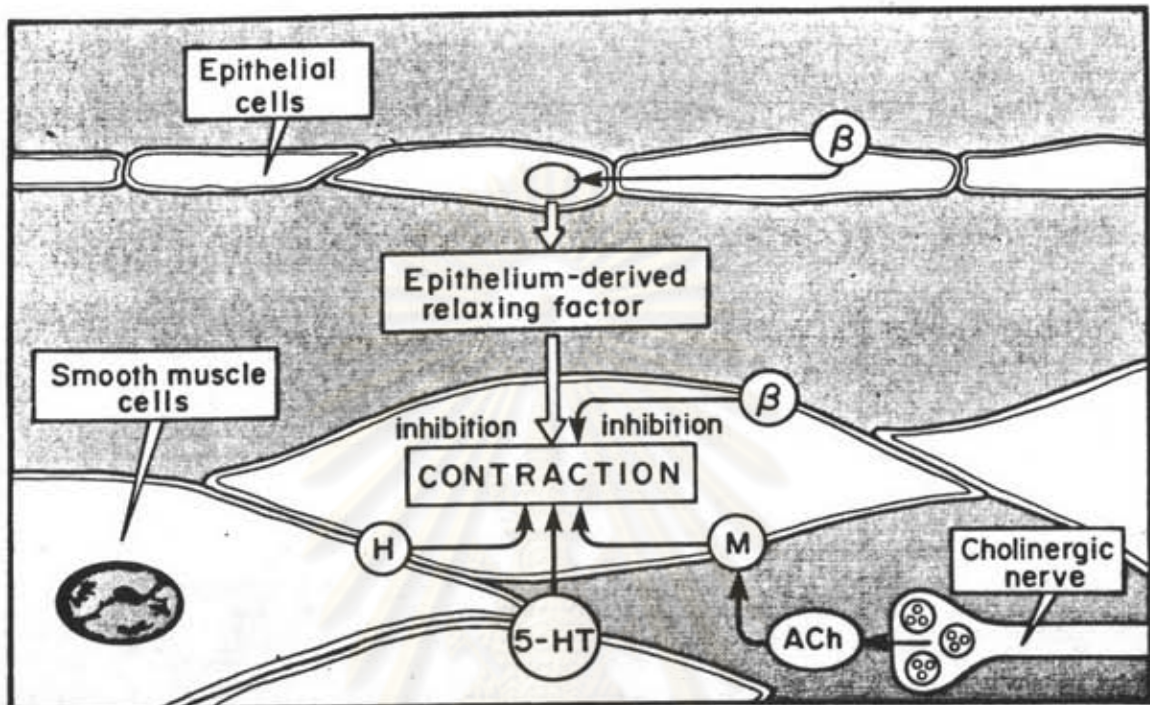
ผลของเนื้อเยื่อผูวต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมใต้ การศึกษาพบว่าหลังชุดเนื้อเยื่อผูวออกทำให้หลอดลมหดตัวและคลายตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (รูปที่ 3 ถึง 17) มีรายงานว่าเนื้อเยื่อผูวมีหน้าที่หลายอย่าง เช่น ป้องกันแบคทีเรีย ไวรัส และป้องกันสิ่งที่จะมาระคายเคืองต่อกล้ามเนื้อเรียบของทางเดินหายใจ เมื่อชุดเนื้อเยื่อผูวออกทำให้กล้ามเนื้อเรียบถูกรบกวนจากสิ่งต่าง ๆ ง่ายขึ้น รวมทั้งเซลล์ประสาทก็ถูกรบกวนง่ายขึ้นด้วย ในผู้ป่วยที่เป็นโรคหอบหืดพบว่าเนื้อเยื่อผูวถูกทำลายอย่างมาก (Laitinen et al., 1985) จากการศึกษาพบว่าเนื้อเยื่อผูวมีผลหลายอย่างต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจ มีรายงานว่าเมื่อชุดเนื้อเยื่อผูวออกทำให้ยับยั้งการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจ โดยยังไม่ทราบกลไกที่แน่นอน (Flavahan et al., 1985) ต่อมาผู้เสนอแนะว่าเนื้อเยื่อผูวน่าจะสร้างและหลั่งสารบางอย่างที่เป็นปัจจัยทำให้เกิดการคลายของกล้ามเนื้อเรียบเรียกลสารกลุ่มนั้นว่า epithelium derived relaxing factor (EDRF) เมื่อชุดเนื้อเยื่อผูวออกทำให้การหดตัวเพิ่มขึ้น ซึ่งน่าจะมิกไกที่ซับซ้อน (Nadel, 1988) มีผู้พยายามที่จะอธิบายกลไกต่าง ๆ ของเนื้อเยื่อผูวจากการศึกษาในกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมสุนัข พบว่าเนื้อเยื่อผูวหลั่ง prostaglandin E_2 (PGE_2) มีฤทธิ์ยับยั้งการหดตัวที่เกิดจากการกระตุ้นประสาทเวกัส (vagus nerve) (Walters, O'Byrne, Fabbri, Graf, Holtzman & Nadel, 1984) ในการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อผูวของคนและสุนัข



รูปที่ 18 กลไกการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบผ่านทางระบบ phosphoinositide โดย

- PI = Phosphatidylinositol
- PIP = Phosphatidylinositol 4-phosphate
- PIP₂ = Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate
- DG = 1,2 Diacylglycerol
- IP₃ = Myoinositol 1,4,5-triphosphate
- CaM-Ca⁺⁺ = Calcium จับกับ Calmodulin

พบว่ามีการสร้างและหลั่ง PGE₂ ปริมาณเล็กน้อย แต่เมื่อให้ bradykinin ทำให้มีการสร้างและหลั่ง PGE₂ มากขึ้น (Leikauf, Ueki, Nadel & Widdicombe, 1985b) การศึกษาในไก่พบว่าถ้าฉีด PGE₂ เข้าหลอดเลือดดำ ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของลำไส้เล็กส่วนต้น (duodenum) ทำงานลดลงแต่เพิ่ม การเคลื่อนไหวของช่องคลอด (vaginal activity) ในไก่ (Wechsung & Houvenaghel, 1985) นอกจากนี้เนื้อเยื่อเยื่อบุผิวยังสามารถสร้างและหลั่งสารอื่น ได้ โดยเฉพาะอย่างยิ่งสารในกลุ่มที่ได้มาจาก arachidonic acid เช่นกลุ่ม eicosanoid ซึ่งมีผลทางอ้อมต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจ (Holtzman, Aizawa, Nadel & Goetzl, 1983) ตัวอย่างเช่น 5-hydroxyeicosatetraenoic acid (5-HETE) สามารถเปลี่ยนไปเป็น lipoxin ที่มีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว (Serhan, Hamberg & Samuelsson, 1984) จากการศึกษากล้ามเนื้อเรียบที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อบุผิว ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น โค หนูตะเภา กระต่าย และคน พบว่าสารที่ทำให้ เกิดการหดตัว เช่น acetylcholine, 5-hydroxytryptamine, และ histamine ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวเพิ่มขึ้น แต่ KCl ทำให้กล้ามเนื้อเรียบ ที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อบุผิวหดตัวได้ไม่แตกต่างกัน มีหลายรายงานเสนอว่า indomethacin ทำให้เพิ่มการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจของสัตว์ เลี้ยงลูกด้วยนมที่มีเนื้อเยื่อบุผิวมากกว่าที่ไม่มีเนื้อเยื่อบุผิว (Flavahan et al., 1985; Holroyde, 1986; Hay et al., 1986) เช่นเดียวกับผลการทดลอง ของหลอดเลือดไก่จากการศึกษานี้ (รูปที่ 7 ถึง 9) แต่มีบางรายงานที่ขัดแย้ง เช่นพบว่าในหนูตะเภา indomethacin ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดที่มีเนื้อ เยื่อบุผิวหดตัวน้อยกว่าที่ไม่มีเนื้อเยื่อบุผิว (Muslas, 1986) จากรายงาน ทั้งหมดที่กล่าวมานี้พอที่จะสรุปได้ว่า เนื้อเยื่อบุผิวน่าจะสร้างและหลั่งสารที่ทำให้ กล้ามเนื้อเรียบหดและคลายตัวอยู่ร่วมกัน (Cuss, 1987) แต่ต่อมามีรายงานว่า เนื้อเยื่อบุผิวสร้างและหลั่งเฉพาะสารที่ทำให้คลายตัวเท่านั้น ซึ่งเรียกว่า epithelium derived relaxing factor (EDRF) ดังรูปที่ 19



รูปที่ 19 ความสัมพันธ์ของเนื้อเยื่อผิวหนังที่คาดว่าจะหลั่งสาร epithelium derived relaxing factor ทำให้มีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจ (Vanhoutte, 1988)

(Vanhoutte, 1988) มีรายงานที่สนับสนุนว่า กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมของสุนัข ที่มีเนื้อเยื่อบุผิวถ้าให้ bradykinin ก่อนกระตุ้นด้วยไฟฟ้าการหดตัวจะลดลง และผลการหดตัวลดลงนี้ถูกยับยั้งโดย indomethacin เมื่อวิเคราะห์สารละลาย นั้นพบว่าสารละลายที่ให้ bradykinin ก่อนกระตุ้นด้วยไฟฟ้ามี่ปริมาณของ PGE_2 สูงมาก แต่เมื่อให้ indomethacin ปริมาณของ PGE_2 ลดลงอย่างมาก แสดงให้เห็นว่า bradykinin สามารถกระตุ้นเนื้อเยื่อบุผิวสร้างสารที่ทำให้กล้ามเนื้อ เรียบคลายตัว (Barnett, Jacoby, Nadel & Lazarus, 1988) ความเห็นของผู้ทำการวิจัยคิดว่า เนื้อเยื่อบุผิวของทางเดินหายใจน่าจะสร้างสาร ทั้งสองชนิดเพราะจากผลการทดลองที่แตกต่างกันเมื่อให้ indomethacin และ จากการเพาะเลี้ยงเนื้อเยื่อบุผิวในคนและสุนัขพบสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลาย ตัวได้แก่ PGE_2 และสารอีกหลายชนิดที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวได้แก่ $PGF_{2\alpha}$, TxB_2 (Leikauf, Ueki, Nadel & Widdicombe, 1985a) และ leukotriene (Holtzman et al., 1983) การศึกษาเกี่ยวกับ receptor เพื่อนำมาอธิบายกลไกของเนื้อเยื่อบุผิวต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบทางเดิน หายใจ จากการศึกษาโดยวิธี autoradiography พบว่า beta receptor ของหลอดลมหนูตะเภาที่มีเนื้อเยื่อบุผิวมีมากกว่าหลอดลมที่ไม่มีเนื้อเยื่อบุผิว ซึ่ง อาจเป็นเหตุผลหนึ่งที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบที่มีเนื้อเยื่อบุผิวคลายตัวได้มากกว่าที่ไม่ มีเนื้อเยื่อบุผิวเมื่อให้ isoprenaline (Goldie et al., 1986) ดังนั้น จากการศึกษาค้นคว้าเกี่ยวกับเนื้อเยื่อบุผิวอาจนำมาอธิบายผลของเนื้อเยื่อบุผิวต่อ การทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมได้ว่า เนื้อเยื่อบุผิวของหลอดลมไ้ อาจจะสร้างสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวและคลายตัว ซึ่งน่าจะเป็น mediator ต่าง ๆ เช่นสารที่ได้มาจาก arachidonic acid ทั้งกลุ่ม prostanoid ที่มีผลทั้งทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัว ซึ่งได้แก่ $PGF_{2\alpha}$, TxA_2 , TxB_2 และคลายตัว ได้แก่ PGE_2 , PGE_1 , prostacyclin (PGI_2) และกลุ่ม eicosanoid ที่มีผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวเท่านั้น ซึ่งได้แก่ leukotriene ต่าง ๆ เกี่ยวกับความสำคัญของ receptors อาจเป็นไปได้ว่าหลอดลมที่มี

เนื้อเยื่อผิวหนังน่าจะมี receptor ต่าง ๆ มากกว่าที่ไม่มีเนื้อเยื่อผิวหนัง จึงทำให้ การตอบสนองต่อสารต่าง ๆ มากกว่า

ผลของการเพิ่มอุณหภูมิต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อ - จากการทดลองพบว่าอุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อทำงานลดลง อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (รูปที่ 3 - 6, 8 - 9, 11 - 13) และ ต้องใช้ความเข้มข้นของสารเพิ่มขึ้นเนื้อเยื่อจึงจะเริ่มตอบสนอง (รูปที่ 3, 6, 8 - 9 และ 11 - 13) มีรายงานการศึกษาในหลอดลมของหนูตะเภาพบว่า เมื่อ เพิ่มอุณหภูมิขึ้นทำให้ศักย์ไฟฟ้าขณะพัก (resting membrane potential) ลดลง (คือค่าเป็นลบเพิ่มมากขึ้น) (Souhrada, Presley & Souhrada 1983; Souhrada & Souhrada, 1985) ทำให้ศักย์ไฟฟ้าของกล้ามเนื้อเรียบ ถึง threshold ได้ยากขึ้น กล้ามเนื้อเรียบจึงต้องสนองต่อสารได้ลดลงและต้อง ใช้ความเข้มข้นของสารเพิ่มขึ้นจึงจะเริ่มมีการตอบสนอง มีรายงานเพิ่มเติมว่า อุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นนี้มีผลต่อการสร้างและการหลั่ง mediators บางอย่างเช่น prostaglandin และ leukotriene (Souhrava et al., 1983) และ อุณหภูมิที่เพิ่มขึ้นนี้มีผลทำให้เปลี่ยนแปลงการทำงานของ Na^+ -pump (Na^+ - K^+ ATPase) ซึ่งการเปลี่ยนแปลงนี้มีรายงานว่า Na^+ -pump ที่ลดลงจะทำให้เพิ่มการหลั่งของ prostaglandin ในกล้ามเนื้อเรียบของหนูตะเภา (Coburn & Soltoff, 1977; Soltoff, Carcillo & Coburn, 1979) จากการศึกษาครั้งนี้ยังไม่สามารถอธิบายได้ว่า อุณหภูมิเพิ่มขึ้นทำให้ลดศักย์ไฟฟ้า ขณะพัก หรืออาจมีผลทำให้เกิดการหลั่ง mediator บางอย่าง และอาจมีผล ต่อการทำงานของ Na^+ -pump ซึ่งคงต้องทำการศึกษาต่อไป

ผลของ isoprenaline ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อ ผลการทดลองปรากฏว่าทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อผิวหนัง- คลายตัว โดยกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อที่มีเนื้อเยื่อผิวหนังคลายตัวได้มากกว่าที่ไม่มี

เนื้อเยื่อหัวใจ เมื่อเพิ่มออกฤทธิ์ทำให้การคลายตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) ดังรูปที่ 4 ผลของเนื้อเยื่อหัวใจและออกฤทธิ์ได้กล่าวไว้ในตอนต้นเป็นที่ทราบกันดีแล้วว่า isoprenaline เป็น beta adrenergic receptor agonist มีรายงานว่า เมื่อกระตุ้น beta receptor ทำให้ enzyme adenylate cyclase เปลี่ยน adenosin triphosphate (ATP) เป็น 3,5-cyclic adenosin monophosphate (cAMP) เพิ่มมากขึ้น (Niewoehner, Campe, Duane, Mc Gowan & Montgomery, 1979) การเพิ่มขึ้นของ cAMP ทำให้มีผลต่อ phosphorylation ของโปรตีน ทำให้ระดับ bound calcium ภายในเซลล์เพิ่มมากขึ้น ขบวนการนี้จะถูกยับยั้งโดยการกระตุ้น alpha receptor หรือ muscarinic receptor (Lefkowitz, Caron & Stiles, 1984) การเพิ่มของ cAMP มีผลทำให้ลด calmodulin และ phosphorylation เป็นการยับยั้งการเชื่อมกันระหว่าง actin กับ myosin ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว (Leff, 1982) จะเห็นว่าระดับ cAMP มีความสัมพันธ์กับการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ จากการศึกษาในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม เช่น สุนัข (Flavahan et al., 1985) โค (Barnes et al., 1985) และหนูตะเภา (Goldie et al., 1986; Holroyde et al., 1986) พบว่าเมื่อขูดเนื้อเยื่อหัวใจออกทำให้การคลายตัวที่เกิดจากการให้ isoprenaline ลดลงเช่นเดียวกันกับการทดลองในหลอดลมไก่อมีผู้เสนอแนะว่าที่เนื้อเยื่อหัวใจมี beta receptor มากกว่าดังที่กล่าวมาแล้ว (Goldie et al., 1986) หรือเกิดจากการกระตุ้น beta receptor ที่เนื้อเยื่อหัวใจแล้วทำให้เนื้อเยื่อหัวใจหลังสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวเมื่อขูดเนื้อเยื่อหัวใจออกทำให้การคลายตัวลดลง (Vanhoutte, 1988)

ผลของ theophylline ต่อการทำงานของหลอดลมไก่อ จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า theophylline ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อคลายตัวโดยที่กล้ามเนื้อเรียบที่มีเนื้อเยื่อหัวใจจะคลายตัวได้มากกว่าที่ไม่มีเนื้อเยื่อหัวใจและ

เมื่อเพิ่มอนุภาคขึ้นทำให้การคลายตัวลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (รูปที่ 5) กลไกในการคลายตัวที่เกิดจาก theophylline ยังไม่มีผู้ใดที่อธิบายกลไกระดับเซลล์ได้แน่ชัด ได้มีผู้พยายามศึกษาและอธิบายกลไกดังกล่าว เช่น มีรายงานว่า theophylline มีฤทธิ์ในการยับยั้ง phosphodiesterase ซึ่งเป็นผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจคลายตัว (Butcher & Sutherland, 1962) ต่อมาพบว่ามีผู้พบว่ามีฤทธิ์การยับยั้ง phosphodiesterase มีเพียง 10 % เท่านั้น (Fredholm, 1980) จากการศึกษาจากกลไกอื่น ๆ พบว่า theophylline ต้านฤทธิ์ของ adenosine ภายนอกเซลล์ (adenosine antagonist) (Bukowskyj, Nakatsu & Munt, 1984) ได้มีการวิจัยที่สนับสนุนกลไกนี้พบว่าผู้ป่วยที่เป็นหอบหืด ถ้าให้สุดคม adenosine เข้าไปทำให้หลอดลมหดตัว และสามารถป้องกันอาการนี้ได้ด้วยการให้สุดคม theophylline ก่อน (Cushley, Tattersfield & Holgate, 1984) การศึกษาเพิ่มเติมในคนพบว่า propranolol สามารถยับยั้งฤทธิ์ในการขยายหลอดลมที่เกิดจาก theophylline ได้ครึ่งหนึ่ง (Mackay, Baldwin & Tattersfield, 1983) มีรายงานสนับสนุนว่าในคนปกติเช่นกัน theophylline สามารถเพิ่มระดับของ catecholamine ในเลือด (Higbee, Kumar & Galant, 1982) แต่มีรายงานขัดแย้งว่า ในผู้ป่วยที่เป็นหอบหืด theophylline ไม่สามารถจะเพิ่มระดับของ adrenaline ได้ ในขณะที่เกิดอาการ (Barnes, Brown, Silverman & Dollery, 1981) จึงไม่อาจกล่าวได้ว่าฤทธิ์ที่สำคัญของ theophylline ในผู้ป่วยที่เป็นหอบหืดนั้นไม่ได้ทำให้มีการสร้างและหลั่ง catecholamine ได้โดยตรง (Svedmyr, 1987) ยังมีรายงานอีกว่าในหนูแรททำให้ theophylline ทางหลอดเลือดแดง mesenteric มีผลในการต่อต้านฤทธิ์ของ prostaglandin (Horrobin, Manku, Franks & Hamet, 1977) และยังมีผู้เสนอแนะอีกว่า theophylline มีผลต่อการเคลื่อนย้ายของแคลเซียมในเซลล์ เป็นผลทำให้กล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจคลายตัว (Leff, 1988) ดังนั้นความรู้ในปัจจุบันจึงไม่สามารถสรุปกลไกที่ชัดเจนของ

theophylline ในการทำให้กล้ามเนื้อเรียบทางเดินหายใจคลายตัวได้ เมื่อขูดเนื้อเยื่อเยื่อหุ้มออกทำให้การคลายตัวลดลงอาจจะเนื่องมาจากเหตุผลที่กล่าวมาแล้วคือ เนื้อเยื่อเยื่อหุ้มอาจจะสร้างหรือหลั่งสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดและคลายตัว เมื่อขูดออกจึงทำให้การทำงานลดลง และอนุมูลที่เพิ่มขึ้นอาจจะทำให้ลดศักยภาพไฟฟ้าขณะพักของกล้ามเนื้อเรียบตลอดจนไปกับการคลายตัวจึงลดลงและต้องเพิ่มความเข้มข้นของสารมากขึ้นกล้ามเนื้อเรียบจึงเริ่มมีการตอบสนอง

ผลของ KC1 ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบตลอดจนไป จากการทดลองพบว่า KC1 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบตลอดจนไปที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อเยื่อหุ้มคลายตัว (รูปที่ 6) จากการค้นคว้าการศึกษาเท่าที่ผ่านมาไม่พบว่า KC1 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว มีเพียงรายงานเดียวซึ่งทำการทดลองในหลอดลม กระต่าย (secondary bronchus) และพบว่า KC1 ทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อเยื่อหุ้ม โดยผู้วิจัยมิได้ให้คำเสนอแนะหรือแสดงความคิดเห็นแต่อย่างใด (Raeburn et al., 1986) ตามปกติโดยทั่ว ๆ ไป KC1 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบตลอดจนไปของโคหัตถ์ซึ่งได้อธิบายว่า KC1 ทำให้เกิด depolarization (Barnes et al., 1985) โดยที่ไม่มีผลต่อ IP_2 (Leff, 1988) อาจเป็นไปได้ว่า การที่ KC1 ทำให้กล้ามเนื้อเรียบตลอดจนไปคลายตัวเป็นความแตกต่างของเนื้อเยื่อในสัตว์แต่ละชนิดเอง (species different) ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดว่าเกิดขึ้นได้อย่างไร อาจจะเนื่องมาจาก KC1 ทำให้ระดับแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ลดลงโดยจะกระตุ้นให้มีการเก็บแคลเซียมเข้าไปใน sarcoplasmic reticulum เพิ่มมากขึ้น หรือกระตุ้นให้มีการแลกเปลี่ยนของโซเดียม/แคลเซียม เพิ่มมากขึ้นทำให้ปริมาณแคลเซียมอิสระภายในเซลล์ลดลง ซึ่งยังไม่ทราบกลไกที่แน่ชัดและเป็นที่น่าสนใจในการที่ทำการศึกษาวิจัยต่อไป

ผลของ indomethacin ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อ จากผลการทดลองพบว่า indomethacin มีผลทำให้หลอดลมไก่อหดตัวเพิ่มมากขึ้น ทั้งที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อไขมันที่อุณหภูมิ 37 และ 45 องศาเซลเซียส ดังกล่าวมาแล้ว (รูปที่ 7-9) จากการศึกษาเนื้อเยื่อไขมันในสุนัขและคนพบว่ามีการสร้างและหลั่ง mediator มากมายรวมทั้งสารที่ได้มาจาก arachidonic acid ได้แก่กลุ่ม prostanoid และกลุ่ม eicosanoid (Holtzman et al., 1983; Hunter, Finkeiner, Nadel, Goetzl & Holtzman, 1985; Leikauf et al., 1985a) ซึ่งในการสร้าง prostanoid ที่มีความสำคัญและมีปริมาณ มากได้แก่ PGE₂ (Leikauf et al., 1985b; Leikauf, Ueki, Nadel & Widdicombe, 1986) การที่เนื้อเยื่อไขมันสร้าง PGE₂ นี้เป็นผลมาจากการตอบสนองต่อ mediator หลายอย่าง เช่น bradykinin (Leikauf et al., 1985a) leukotriene B₄ และ C₄ (Leikauf et al., 1986) และพบว่า ในหลอดลมหนูตะเภา acetylcholine กระตุ้นให้มีการหลั่ง PGE₂ และ PGF_{2α} (Orehek, Douglas, Lewis & Bouhuys, 1973; Orehek, Douglas & Bouhuys, 1975) ดังนั้นจึงอาจอธิบายได้เช่นเดียวกับที่ได้กล่าว มาแล้วคือ เนื้อเยื่อไขมันอาจจะสร้างและหลั่งสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดลม ไก่อหดและคลายตัวโดยสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวน่าจะเป็น prostaglandin และสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดตัวน่าจะเป็น mediator อื่นที่ไม่ใช่ prostaglandin เมื่อให้ indomethacin ซึ่งมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง prostaglandin ทำให้ยับยั้งการคลายตัวฤทธิการหดตัวจึงเด่นขึ้น กล้ามเนื้อ เรียบหลอดลมไก่อที่มีเนื้อเยื่อไขมันจึงหดตัวได้มากขึ้น

ผลของ verapamil ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อ จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า verapamil ทำให้ลดการหดตัวของกล้ามเนื้อ เรียบหลอดลมไก่อที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อไขมันที่เกิดจากการให้ acetylcholine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (รูปที่ 10 - 12) ในการหดตัวของกล้ามเนื้อ

เนื้อเรียบ แคลเซียมเป็นสารที่สำคัญที่สุด พบว่าแคลเซียมเข้าสู่เซลล์ได้ 2 ทาง (Bolton, 1979; Vanhoutte 1987) ได้แก่ 1) receptor - operated calcium channels (ROCs) เมื่อมี agonist จับกับ receptor มีผลให้ ROCs เปิด แคลเซียมจากนอกเซลล์จะเข้าสู่ในเซลล์ อาจจะมีไอออนตัวอื่นเข้าไปด้วย เช่น โซเดียม 2) potential - sensitive calcium channel หรือ voltage - dependent calcium channel เป็นช่องทางให้แคลเซียมเข้าเซลล์ เมื่อมีการลดความต่างศักย์ไฟฟ้าที่ผนังเซลล์ เมื่อแคลเซียมเข้าเซลล์แล้วเป็นผลให้ภายในเซลล์มีแคลเซียมอิสระเพิ่มมากขึ้นช่วยให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ เสริมกับระบบ phosphoinositide ที่ได้กล่าวไปแล้วในตอนต้น ทำให้เกิดการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบ จากการศึกษาทาง electrophysiology พบว่า verapamil ทำให้ปิดทั้ง ROCs และ potential-sensitive calcium channel (Vanhoutte, 1987) ดังนั้นจึงอาจอธิบายผลการทดลองนี้ได้ว่า verapamil ปิดกั้น calcium channel ทำให้แคลเซียมนอกเซลล์เข้าเซลล์ไม่ได้ ระดับของแคลเซียมอิสระในเซลล์จึงมีน้อยกว่าหลอดลมที่ไม่ได้ให้ verapamil ทำให้เกิดการหดตัวได้น้อยกว่า

การศึกษากลไกการหดตัวและคลายตัวที่เกิดจากการให้ histamine จากผลการทดลองจะเห็นได้ว่า ผลของการขาดเนื้อเยื่อบุผิวและการเพิ่มอนุมูลมี ทำให้ลดการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมได้ ดังรูปที่ 13 เหตุผลดังที่กล่าวมาแล้วตอนต้น

ผลของ propranolol ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมได้ ผลการวิจัย พบว่า propranolol ไม่มีผลต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมได้ (รูปที่ 14) มีรายงานว่า histamine จะกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง catecholamine จาก ต่อมหมวกไตส่วนในของสุนัข (Robinson & Jochim,

1960) ต่อมา มีรายงาน ว่าฤทธิ์ของ histamine ที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของ กระเพาะอาหาร หดเกราะทำงานลดลงนั้น เกิดจากการยับยั้งทางอ้อมที่ histamine ไปกระตุ้นให้เกิดการหลั่ง catecholamine จากเส้นประสาท sympathetic (Paton & Vane, 1963) ต่อมาพบว่า ลำไส้เล็กส่วนปลาย (ileum) ในไก่นั้น histamine ทำให้เกิดการหลั่ง catecholamine โดยเฉพาะอย่างยิ่ง adrenaline ทำให้มีฤทธิ์ยับยั้งผลของ histamine (Everett, 1967) แต่จากการทดลองในหลอดลมไก่นี้ การให้ propranolol ซึ่งมีฤทธิ์ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงการทำงาน แสดงให้เห็นว่า histamine ไม่ได้มีผลทำให้เกิดการหลั่ง catecholamine ในหลอดลมไก

ผลของ diphenhydramine ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบ หลอดลมไก จากการทดลองพบว่า diphenhydramine ลดเฉพาะการหดตัวของ กล้ามเนื้อเรียบหลอดลมที่มีและไม่มีเนื้อเยื่อผิวที่เกิดจากการให้ histamine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) แต่การคลายตัวไม่เปลี่ยนแปลง (รูปที่ 15) diphenhydramine เป็นสารที่ยับยั้ง H_1 receptor ซึ่งกลไกการยับยั้ง ฤทธิ์ของ histamine นั้นยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด H_1 antagonist อาจไปยับ ยั้งที่ receptor หรือ H_1 antagonist เองอาจมีผลในการขยายหลอดลมโดย ตรงก็ได้ (Popa, 1986) จากการศึกษานพบว่าเมื่อให้ chlorphenhydramine ทางหลอดเลือดในคนที่หลอดลมหดตัวมีผลทำให้หลอดลมขยายได้ (Popa, 1977) จึงไม่อาจอธิบายกลไกที่แน่ชัดของ diphenhydramine ต่อหลอดลมไกได้

ผลของ indomethacin ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก หลังจากให้ histamine จากผลการทดลองพบว่า indomethacin ลดเฉพาะ การคลายตัวที่เกิดจากการให้ histamine ขนาดความเข้มข้นสูง ๆ อย่างมีนัย สำคัญทางสถิติ ($P < 0.05$) (รูปที่ 16) มีรายงานว่า histamine กระตุ้นให้ มีการหลั่ง prostaglandin โดยเฉพาะอย่างยิ่ง PGE_2 และ $PGF_{2\alpha}$

จากหลอดลมของหนูตะเภา (Orehek et al., 1973) แต่ไม่มีรายงานที่พบว่า histamine ทำให้เกิดการหดตัวแล้วตามด้วยการคลายตัว หรือการคลายตัวก่อนแล้วตามด้วยการหดตัว (biphasic response) ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมเหมือน การทดลองในหลอดลมไก่อนี้ เพียงแต่พบว่า histamine ทำให้เกิดการตอบสนอง ต่อสารบางชนิดลดลงเมื่อให้สารนั้นซ้ำในช่วงเวลาอันสั้น (tachyphylaxis) และสามารถป้องกันการเกิด tachyphylaxis ได้โดยให้ indomethacin เนื่องจากพบว่า histamine ทำให้เกิดการสร้างและหลั่ง prostacycline (PGI_2) ในหลอดลมของสุนัข (Shore & Martin, 1985; Shore, Powell & Martin, 1985) และในคนที่ เป็นหอบหืด (Manning, Jones & O'Byrne, 1987) อาจเป็นไปได้ว่า histamine กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบ หลอดลมไก่อให้สร้างสารบางอย่าง ซึ่งจะได้กล่าวต่อไป

ผลของ diphenhydramine ร่วมกับ indomethacin ต่อการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไก่อหลังจากให้ histamine ซึ่งคิดว่าการหดตัว หลังการคลายตัวที่เกิดจากการให้ indomethacin ก่อนให้ histamine ขนาด ความเข้มข้น $10^{-2}M$ (รูปที่ 16) อาจเกิดเนื่องมาจากการกระตุ้นผ่าน H_1 receptor ผลการทดลองพบว่า การให้ diphenhydramine ร่วมกับ indomethacin ทำให้การหดตัวที่เกิดจากการให้ histamine ขนาดความเข้มข้นต่ำ ๆ ลดน้อยลง และการคลายตัวที่เกิดจากการให้ histamine ขนาดความเข้มข้น สูง ๆ แต่ไม่มีผลต่อการหดตัวที่เกิดขึ้นหลังการให้ histamine $10^{-2}M$ ดังรูปที่ 17 แสดงให้เห็นว่าการหดตัวนี้ไม่ได้ผ่านทาง H_1 receptor และ prostaglandin

ดังนั้นจึงอาจสรุปกลไกการหดตัวและการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบ หลอดลมไก่อที่เกิดจากการให้ histamine ได้ว่า การหดตัวที่เกิดจาก histamine ที่ความเข้มข้นต่ำ ๆ น่าจะผ่านทาง H_1 receptor โดยไม่ผ่าน

ทาง beta receptor ที่ความเข้มข้น $10^{-3}M$ ทำให้เกิดการหดตัวแล้ว ตามด้วยการคลายตัวทันที (biphasic response) ซึ่งอาจเกิดจากการที่ histamine กระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบหลอดลมไปให้มีการสร้างและหลั่งสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวและหดตัวอยู่ร่วมกันโดยที่สารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวมีฤทธิ์มากกว่า ความเข้มข้น $10^{-2}M$ ของ histamine อาจกระตุ้นให้กล้ามเนื้อเรียบสร้างและหลั่งสารที่ทำให้กล้ามเนื้อเรียบหดและคลายตัวเช่นกัน - โดยสารที่มีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวน่าจะเป็นสารกลุ่ม prostaglandin (เพราะสามารถยับยั้งได้ด้วย indomethacin) และสารที่มีฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัวนี้จะต้องมีฤทธิ์มากกว่า แต่เมื่อให้ indomethacin ทำให้ยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวจึงมีผลทำให้ฤทธิ์การหดตัวเด่นขึ้น โดยสารนี้ไม่น่าเป็นสารในกลุ่ม prostaglandin อาจเป็น neuropeptide อื่น ๆ หรือ mediator อื่น ๆ โดยเฉพาะ leukotrienes ซึ่งน่าจะได้รับการศึกษาวิจัยต่อไป

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย