

บทที่ 4

อภิปรายและสรุปผลการวิจัย

เยื่อหลอดเลือด (Endothelium) มีบทบาทต่อการควบคุมการทำงานของกล้ามเนื้อเรียบภายในหลอดเลือดและความคุมความผิดปกติที่เกิดขึ้นในระบบหัวใจและหลอดเลือดได้โดยการผลิต mediator ที่สำคัญเช่น Endothelium - Derived Relaxing Factor (s) (EDRF)(s) (Lüscher, 1988) ซึ่งเป็นตัวการสำคัญที่ก่อให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือดภายในร่างกาย การพัฒนาอาการความดันโลหิตหรือวิธีการเพื่อป้องกันความผิดปกติของโรคในระบบไหลเวียนโลหิตในปัจจุบัน จึงมุ่งสนใจไปที่ EDRF ที่อยู่ในหลอดเลือดแดง โดยเฉพาะหลอดเลือดแดงที่ไตและหัวใจ ซึ่งเป็นอวัยวะที่มักเกิดความผิดปกติอันเป็นสาเหตุการตายที่สำคัญของผู้ป่วยด้วยโรคในระบบไหลเวียนโลหิต (หงษ์พีระ สุวรรณกุล, 2529)

จากการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบบทบาทของเยื่อหลอดเลือดในการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตของสัตว์ต่อสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ได้แก่ Acetylcholine (ACh), Noradrenaline (NA), Serotonin (5-Hydroxytryptamine, 5-HT) และ Dopamine พบว่าผลการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่ได้จากอวัยวะทั้งสองมีความแตกต่างและคล้ายคลึงกัน ดังนี้

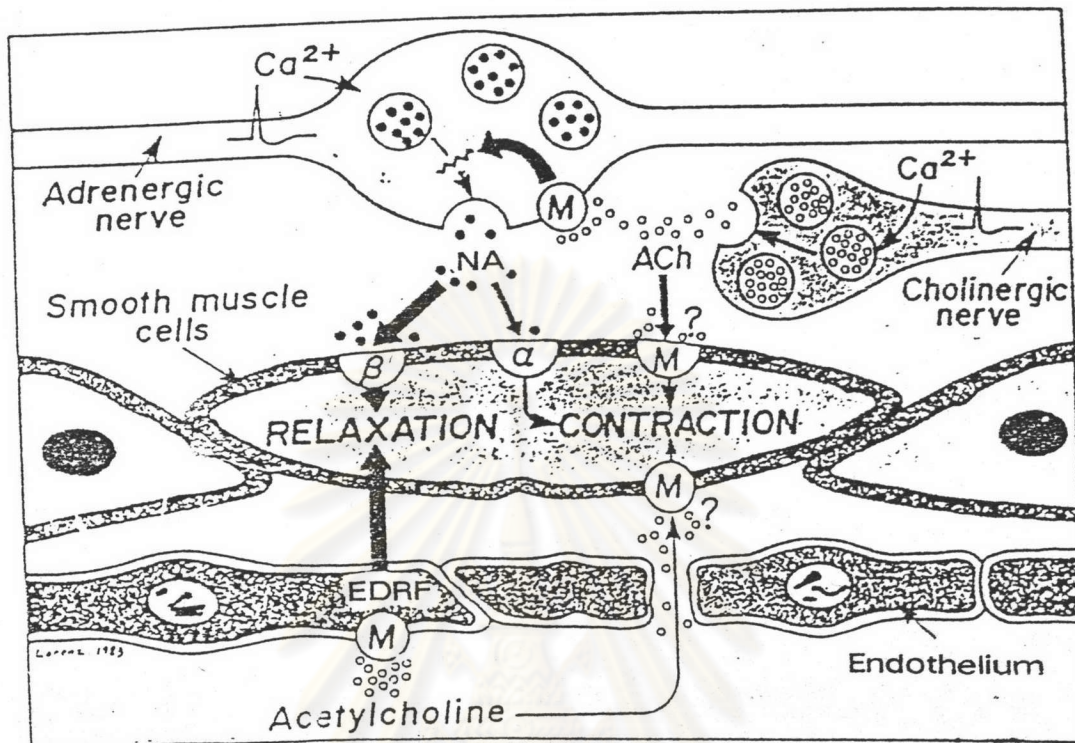
1. ผลของ acetylcholine (ACh) ต่อหลอดเลือด

1.1 ผลของ ACh ต่อหลอดเลือดหัวใจ

จากผลการทดลอง ACh ขนาด 1×10^{-6} M มีผลทำให้หลอดเลือดหัวใจหดตัวได้ชัดเจน พบว่าการตอบสนองของหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อหลอดเลือดมีมากกว่าหลอดเลือดปกติ

(ภาพ 3.1, 3.2) แต่ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อให้ ACh แบบ cumulative dose และ Atropine ขนาด 1×10^{-6} M ลดการหดตัวของหลอดเลือดได้ชัดเจนทั้งชนิดที่มีเยื่อ และไม่มีเยื่อหลอดเลือด (ภาพที่ 3.3) ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Vanhoutte, (1984), Gräser, et al., (1986), Harasawa, (1989), Vita, et al., (1990) ที่ได้นำเอาหลอดเลือดหัวใจหรือหลอดเลือดโคโรนารีของสุกรมาทดสอบผลของ ACh แล้วพบว่าเกิดการหดขึ้นทั้งในสภาพที่มีเยื่อและไม่มีเยื่อหลอดเลือดในการทดลองของ Gräser T ได้ใช้ Substance P ซึ่งเป็นสารที่ออกฤทธิ์ทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดคลายตัวโดยอาศัยเยื่อหลอดเลือด (Endothelium-dependent vasodilator) (Peach, et al., 1985) เพื่อทดสอบว่าในหลอดเลือดหัวใจของสุกรที่นำมาศึกษาแล้วยังคงมีเยื่อหลอดเลือดอยู่ ซึ่งเป็นการยืนยันได้ว่าผลการตอบสนองต่อ ACh ที่เปลี่ยนแปลงไปนั้นไม่ได้เป็นผลจากการที่เยื่อหลอดเลือดถูกทำลายไป ก่อนที่จะทำการทดลอง จากการทดสอบพบว่า Substance P จะทำให้หลอดเลือดปกติคลายตัวและในหลอดเลือดที่ขาดเยื่อหลอดเลือดออกจะไม่เกิดการคลายตัว

ดังนั้น จากผลการตอบสนองของหลอดเลือดต่อ ACh ที่ถูกยับยั้งได้ด้วย atropine ทั้งในสภาพที่มีเยื่อและไม่มีเยื่อหลอดเลือด อธิบายได้ว่า ACh เข้าไปกระตุ้น Muscarinic receptor ที่มีอยู่ที่กล้ามเนื้อเรียบและเยื่อหลอดเลือด โดยที่การกระตุ้นที่ muscarinic receptor ทั้งสองแห่งนั้นจะก่อให้เกิดผลการตอบสนองที่ต่างกัน คือที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรงจะก่อให้เกิดกระบวนการหดตัวขึ้น (Contractile Process) ตามภาพ 4.1 จากผลการทดลองที่ได้พบว่าหลอดเลือดหัวใจเกิดการหดตัวเมื่อได้รับ ACh โดยที่จะหดตัวรุนแรงขึ้นเมื่อขาดเยื่อผนังหลอดเลือด จึงอธิบายได้ว่าในหลอดเลือดหัวใจคงจะมีปริมาณของ muscarinic receptor ที่อยู่บนเยื่อหลอดเลือดน้อยกว่าหลอดเลือดชนิดอื่น ๆ ซึ่งเป็นลักษณะเฉพาะของหลอดเลือดหัวใจสุกร (Christic, 1989) ทำให้ไม่สามารถเห็นผลการคลายตัวคงพบแต่การหดตัวที่เกิดจาก ACh เข้าไปกระตุ้น muscarinic receptor ในกล้ามเนื้อเรียบโดยตรง นอกจากนี้ยังมีผู้อธิบายว่า ACh สามารถยับยั้งการหลั่ง NE ซึ่งสามารถกระตุ้นให้หลอดเลือดหดหรือคลายตัวได้โดยขึ้นกับการไปออกฤทธิ์ของ NE ต่อ alpha หรือ



ภาพที่ 4.1 แสดงการออกฤทธิ์ของ ACh และ NA ที่มติดอกกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (Vascular smooth muscle) และเยื่อหลอดเลือด (Endothelium) ภายในหลอดเลือดหัวใจ

(β = beta adrenoceptor

α = alpha adrenoceptor

M = Muscarinic receptor

〰 = Inhibitory effect)

bata-adrenergic receptor ที่อยู่บนกล้ามเนื้อเรียบด้วย การหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดขึ้น จึงเข้าใจว่า ACh ไปออกฤทธิ์ยับยั้ง NE ที่จะไปกระตุ้น bata-adrenergic receptor ทำให้เห็นผลการกระตุ้น alpha-adrenergic receptor ซึ่งทำให้หลอดเลือดหดตัว (Vanhoutte, 1984) และข้อมูลสำคัญที่ได้จากผลการศึกษาคือ พบว่าการตอบสนองต่อ ACh ที่แตกต่างจากสัตว์ชนิดอื่นของหลอดเลือดหัวใจสุกรมีความคล้ายคลึงกันกับการตอบสนองของหลอดเลือดหัวใจของมนุษย์ (Toda, 1983) โดยที่เข้าใจว่ามีกลไกการหดตัวที่เกิดจากการไปกระตุ้น muscarinic receptor ที่อยู่บนกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดเช่นเดียวกัน แต่อย่างไรก็ตามหลอดเลือดหัวใจของมนุษย์ที่ได้นำมาศึกษานี้เป็นหลอดเลือดจากศพที่ตายมาแล้ว 4-6 ชั่วโมง จากข้อจำกัดทางด้านจริยธรรมทำให้เราไม่สามารถทดสอบผลการตอบสนองของหลอดเลือดหัวใจมนุษย์ที่ปกติได้ ดังนั้นการพบว่าหลอดเลือดหัวใจสุกรและหลอดเลือดหัวใจมนุษย์มีความคล้ายคลึงกันในการตอบสนองต่อ ACh จึงก่อให้เกิดประโยชน์อย่างยิ่งต่อการพัฒนายาและวิธีการเพื่อป้องกันและบำบัดรักษาผู้ป่วยด้วยโรคในระบบหัวใจและหลอดเลือดได้

จากผลการทดลองที่พบว่า การผูกเชือกผนังหลอดเลือดจะทำให้หลอดเลือดมีการหดตัวรุนแรงขึ้น โดยเฉพาะอย่างยิ่งเมื่อได้รับ ACh ใน single dose (1×10^{-6} M) ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Gräser, et al., (1986) กลไกที่เกิดขึ้นเข้าใจว่า ACh สามารถเข้าไปจับกับ receptor ได้มากขึ้น จึงทำให้ผลการตอบสนองเกิดมากขึ้น จากความรู้ที่ได้นี้จึงได้มีผู้นำ ACh มาใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ โดยการฉีด ACh เข้าสู่หลอดเลือดหัวใจเพื่อกระตุ้นให้เกิด Coronary artery spasm เพื่อเป็นการวินิจฉัยภาวะนี้ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรกในกลุ่มผู้ป่วยที่มีปัจจัยเสี่ยง แต่ยังไม่เกิดอาการของโรคในระบบไหลเวียนโลหิตซึ่งมักจะพบว่ามีความผิดปกติของผนังหลอดเลือดเกิดขึ้นแล้ว (Yasue, et al., 1990) แต่อย่างไรก็ตามวิธีการดังกล่าวนี้ยังไม่ได้ถูกนำมาใช้อย่างแพร่หลายเนื่องจากเป็นวิธีที่ค่อนข้างอันตรายและต้องใช้ผู้ที่มีความเชี่ยวชาญเป็นพิเศษ

1.2 ผลของ ACh ต่อหลอดเลือดโต

จากผลการทดลอง ACh ขนาด 1×10^{-6} M มีผลทำให้หลอดเลือดแดงที่โตปกติคลายตัว แต่เมื่อผูกเชือกผนังหลอดเลือดออก ACh มีผลทำให้หลอดเลือดหดตัว ซึ่งการหดตัวนี้สามารถยับยั้งได้ด้วย Atropine 1×10^{-6} M การให้ ACh แบบ Cumulative dose พบว่าหลอดเลือดปกติจะคลายตัวตามขนาด ACh ที่ให้และเมื่อให้ในขนาดสูง (1×10^{-4} M) พบว่าหลอดเลือดเริ่มมีการหดตัว (ดูภาพที่ 3.6) ผลการทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองเมื่อให้ ACh ในหลอดเลือดทั่วทั้งตัว ACh จะทำให้หลอดเลือดคลายตัวจากการไปออกฤทธิ์ต่อ Muscarinic receptor ที่มีอยู่บนเนื้อเยื่อหลอดเลือด ทำให้มีการหลั่ง EDRF ซึ่งจะก่อให้เกิดกระบวนการคลายตัวขึ้น การผูกเชือกผนังหลอดเลือดออก ทำให้ ACh ไม่สามารถออกฤทธิ์ต่อ muscarinic receptor ที่อยู่บนเยื่อผนังหลอดเลือดแต่จะไปออกฤทธิ์ต่อ muscarinic receptor ที่อยู่บนกล้ามเนื้อเรียบโดยตรง ทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัว ผลการตอบสนองของหลอดเลือดที่เปลี่ยนแปลงไปภายหลังการผูกเชือกหลอดเลือดเป็นการแสดงให้เห็นว่า ACh ทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้โดยอาศัยเยื่อหลอดเลือด (Endothelium - dependent relaxation) (Furchgott & Zawadski, 1980), (Lüscher, 1988)

จากผลของ ACh ที่มีต่อหลอดเลือดแดงที่ได้จากอวัยวะทั้งสองแห่งของสุกร จะเห็นว่าถึงแม้ว่าจะเป็นหลอดเลือดจากสัตว์ชนิดเดียวกันแต่มีผลการตอบสนองที่แตกต่างกัน ซึ่งอาจเป็นผลจากการมีชนิดและปริมาณของ receptor ที่จะให้ ACh ไปออกฤทธิ์ ในอวัยวะทั้งสองต่างกัน และสิ่งชี้ให้เห็นว่าเยื่อหลอดเลือดที่มีบทบาทสำคัญในอวัยวะหนึ่ง อาจไม่มีความสำคัญหรือมีบทบาทสำคัญน้อยกว่าในอีกอวัยวะหนึ่งก็ได้ นอกจากนี้เรายังทราบว่า การออกฤทธิ์ต่อ receptor เดียวกันอาจมีกลไกแตกต่างกันหรือตรงข้ามกันเมื่อ receptor นั้นอยู่ในตำแหน่งต่างกัน เช่นในกรณีของ muscarinic receptor ถ้าอยู่บนเยื่อหลอดเลือดจะหลั่ง EDRF แล้วก่อให้เกิดกระบวนการคลายตัว แต่ถ้าอยู่บนกล้ามเนื้อเรียบจะก่อให้เกิดกระบวนการหดตัว

2. ผลของ Noradrenaline (NA) ต่อหลอดเลือด

2.1 ผลของ NA ต่อหลอดเลือดหัวใจ

จากผลการทดลองให้ NA แบบ cumulative dose แก่หลอดเลือดที่ได้รับ การกระตุ้นก่อนด้วย ACh พบว่า NA ทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้ตามขนาดของ NA ที่ให้ เมื่อผูก เชื่อมหลอดเลือดออกพบว่า การคลายตัวจะลดลง (ดูภาพที่ 3.11, 3.12) ผลการทดลองนี้ สอดคล้องกับการศึกษาของ Cocks & Angus, (1983), Cohen, et al., (1988), Nokayama, (1988), Ngai, et al., (1990) และผลการทำให้หลอดเลือดคลายตัวของ NA นี้ยังพบในหลอดเลือดหัวใจของสัตว์ชนิดอื่นด้วยเช่น สุนัข (Cocks & Agus, 1983) เป็นต้น

เมื่อเปรียบเทียบผลการยับยั้งการออกฤทธิ์ของ NA โดยให้ Prazosin ($\alpha - 1$ adrenergic antagonist), Yohimbine ($\alpha - 2$ adrenergic antagonist) และ Propranolol (non-selective beta adrenergic antagonist) พบว่า propranolol 1×10^{-4} M สามารถยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวของ NA ได้ดีกว่า Prazosin 1×10^{-6} M และ Yohimbine 5×10^{-4} M ซึ่งแสดงให้เห็นอย่างชัดเจนว่าการคลายตัวของหลอดเลือดหัวใจเกิดจากการกระตุ้นที่ beta - adrenergic receptor เป็นสำคัญ และมีบางส่วนที่ กระตุ้น $\alpha -$ adrenergic receptor ด้วย beta-adrenergic receptor มีอยู่เป็น ปริมาณที่มากกว่า $\alpha - 1$ และ $\alpha - 2$ adrenergic receptor ทั้งในเชื่อมหลอดเลือด และในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ดังนั้นการผูกเอาเชื่อมผนังหลอดเลือดออกไปเป็นการทำให้ ปริมาณของ beta-adrenergic receptor ลดลง จึงทำให้การคลายตัวลดลงจากหลอดเลือด สภาพปกติ ผลการทดลองนี้แตกต่างจากการศึกษาที่เคยมีผู้รายงานไว้ก่อนหน้านี้ที่พบว่า การคลายตัว ของหลอดเลือดสุกุนั้นเกิดจาก NA ไปกระตุ้น $\alpha - 2$ adrenergic receptor มากกว่า beta-adrenergic receptor ซึ่งสามารถยับยั้งได้ด้วยการใช้ Rouwolscine (1×10^{-6} M) และ Yohimbine (1×10^{-6} M) (Cocks & Angus, 1983) แต่จากผลการศึกษาครั้งนี้เมื่อให้ Yohimbine 5×10^{-4} M ยับยั้งผลการคลายตัวได้เล็กน้อย ดังนั้นจึงอาจสรุปได้ว่า การคลายตัว ของหลอดเลือดเมื่อได้รับ NA นั้นเกิดจากการกระตุ้นทั้ง $\alpha - 2$ และ beta adrenergic

receptor (Cohen, 1988) (Ngai, et al., 1990) ที่อยู่ในเยื่อหลอดเลือดให้หลัง EDRF ซึ่งจะก่อให้เกิดกระบวนการคลายตัวของหลอดเลือด (ตามภาพที่ 1.5)

Propranolol เป็น non-selective beta-adrenergic antagonist ออกฤทธิ์ได้ทั้ง beta-1 และ beta-2 adrenergic receptor เป็นยาที่ให้ประโยชน์มากในการป้องกันและลดอาการเจ็บหน้าอกของแองเจน่าที่เกิดขึ้นเป็นครั้งคราวจากการขาดเลือด ทำให้หัวใจและกล้ามเนื้อหัวใจใช้ออกซิเจนน้อยลง จากการทดลองพบว่า propranolol ลดการคลายตัวของหลอดเลือดหัวใจที่เกิดจาก NA ได้อย่างชัดเจน จึงเป็นการชี้ให้เห็นว่า propranolol ลดปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงหัวใจได้ ถ้าหลอดเลือดหัวใจของมนุษย์มีการตอบสนองต่อสารสื่อประสาทคล้ายคลึงกันกับหลอดเลือดหัวใจสุกรตามที่ได้มีผู้สนับสนุนไว้ propranolol ก็จะเป็นยาที่มีข้อควรคำนึงถึงการใช้เพื่อบำบัดรักษา ซึ่งควรให้ความสนใจและนำมาศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

Prazosin เป็น Alpha-1 adrenergic antagonist จากผลการทดลอง prazosin ยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวของ NA ได้ในขนาดต่ำ ๆ ได้เฉพาะในหลอดเลือด เมื่อให้ prazosin ร่วมกับ NA ในขนาดที่สูงขึ้นพบว่า จะไม่สามารถยับยั้งฤทธิ์การคลายตัวได้ และยังพบว่าหลอดเลือดหัวใจคลายตัวเพิ่มขึ้นโดยเฉพาะในหลอดเลือดที่ไม่มีเยื่อหลอดเลือด (3.13 A, B) ซึ่งสามารถอธิบายได้ว่า กลไกการออกฤทธิ์ของ prazosin ที่ยับยั้งฤทธิ์ของ NA ได้ในขนาดต่ำ ๆ ที่เกิดจากการไปออกฤทธิ์ต่อ alpha-1 adrenergic receptor ที่พบอยู่ในเยื่อหลอดเลือด แต่เนื่องจากที่หลอดเลือดหัวใจของสุกรจะมี beta-adrenergic receptor เด่นกว่า จึงทำให้ผลการยับยั้งเกิดขึ้นเพียงเล็กน้อย NA ที่ให้ในขนาดที่สูงขึ้นจะไปกระตุ้น Beta-adrenergic receptor ทั้งในเยื่อและกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดคลายตัวมากขึ้นตามขนาดที่ให้ ดังนั้นการให้ prazosin ซึ่งออกฤทธิ์ขยายกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดแดง (Zwieten, 1990) จึงเสริมฤทธิ์การคลายตัวของ NA ในหลอดเลือดแดงของสุกรได้ ทั้งในสภาพที่มีเยื่อและไม่เยื่อหลอดเลือด

ส่วน Yohimbine ซึ่งเป็น alpha-2 adrenergic antagonist พบว่า ยับยั้งหรือเสริมฤทธิ์การคลายตัวของ NA ได้เพียงเล็กน้อย ดังนั้นยานี้จึงอาจจะไม่มีความเหมาะสมที่จะนำมาใช้ลดความดันโลหิตโดยตรง นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า alpha - 2 adrenergic receptor ทำให้เพิ่ม Sympathetic activity ซึ่งเป็นข้อเสียของการใช้รักษาความดันโลหิต และตำแหน่งการออกฤทธิ์ของ yohimbine อาจไม่ได้อยู่ที่หลอดเลือดแดงเหล่านี้ เนื่องจากพบว่า yohimbine สามารถเพิ่ม norepinephrine release rate และผ่าน blood - brain - barrier ได้ดี จึงได้นำมาใช้แก้ฤทธิ์ของ Clonidine ซึ่งเป็น Centrally adrenergic blocking agent (Rand, et al., 1990)

2.2 ผลของ NA ต่อหลอดเลือดไต

การออกฤทธิ์ของ NA ต่อหลอดเลือดที่ไตแตกต่างจากการออกฤทธิ์ในหลอดเลือดหัวใจอย่างสิ้นเชิง การใช้ Single dose ของ NA (10^{-7} M) จะกระตุ้นให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวได้รุนแรงเมื่อเข้าสู่หลอดเลือดออก การตอบสนองจะเกิดรุนแรงเพิ่มขึ้นซึ่งคล้ายกันกับการให้ NA แบบ Cumulative dose ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาของ Cock & Angus, (1983), Criscione et al., (1984), Ferguson, Johnson, Price, (1985), Carric & White, (1985), Martin et al., (1986), Lüscher et al, (1987) เมื่อเปรียบเทียบพบการยับยั้งฤทธิ์ของ NA prazosin (1×10^{-6} M) ยับยั้งการหดตัวของ NA ได้ดีมากกว่า yohimbine (5×10^{-4} M) และ propranolol (1×10^{-4}) ตามลำดับ

การกระตุ้นหลอดเลือดไตของสุกรให้เกิดการหดตัวนี้เกิดจากการไปกระตุ้น alpha-1 adrenergic receptor ซึ่งพบได้ทั้งที่หลอดเลือดและที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรง การหดตัวนี้เกิดขึ้นในหลอดเลือดของสัตว์ชนิดอื่นด้วย เช่น thoracic aorta ของหนู rat (Lüscher, et al., (1987) กระต่าย (Furchgott & Zawadzki, (1980) iliac artery ของสุนัข (Young and Vatner, (1986) เป็นต้น

ส่วนใหญ่นักวิจัยพบว่า prazosin สามารถยับยั้งการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจาก NA ได้เช่นเดียวกัน จึงเป็นการยืนยันว่าการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจาก NA นี้เกิดจากการกระตุ้นที่ α -1 adrenergic receptor ซึ่งมีอยู่เป็นปริมาณมากในหลอดเลือดไต และมีบางส่วนที่ออกฤทธิ์ต่อ α -2 และ beta adrenergic receptor ด้วย แต่เข้าใจว่าปริมาณของ receptor ทั้งสองมีน้อย จึงทำให้เห็นผลเฉพาะการกระตุ้น α -1 adrenergic receptor และจากผลการทดลองยังพบว่าไม่ว่าจะมีเยื่อหลอดเลือดอยู่หรือไม่ สารต้านฤทธิ์หรือ Antagonist เหล่านี้ยังคงออกฤทธิ์ยับยั้งได้ โดยไม่มีความแตกต่างกับหลอดเลือดปกติแสดงว่าไม่ว่าจะเป็น prazosin, yohimbine หรือ propranolol สามารถจะนำมาใช้เป็นยาลดความดันโลหิตหรือขยายหลอดเลือดได้ เนื่องจากยาเหล่านี้มีผลต่อหลอดเลือดไตไม่ว่าจะเป็นหลอดเลือดปกติหรือหลอดเลือดที่มีพยาธิสภาพ โดยไม่เปลี่ยนแปลงการออกฤทธิ์ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง propranolol ถึงแม้ว่าจะมีผลต่อหลอดเลือดหัวใจไม่มากนักเนื่องจากมีฤทธิ์กดการทำงานและลดความแรงในการบีบตัวของหัวใจ ซึ่งเป็นผลเสียต่อผู้ป่วยด้วยโรคหัวใจล้มเหลว (congestive heart failure) แต่สำหรับหลอดเลือดไตแล้วพบว่ามีผลดี เนื่องจากสามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดไต ซึ่งจะช่วยในด้านการทำงานของไต (Renal Function)

จากการทดลองผลของ NA ที่มีต่อหลอดเลือดที่หัวใจและไตของสุกร จะเห็นได้ว่า ชนิดและปริมาณของ receptor ที่มีอยู่ภายในหลอดเลือดทั้งสองชนิดมีความแตกต่างกันจึงก่อให้เกิดผลการตอบสนองที่ต่างกันเช่นเดียวกับการศึกษาผลของ ACh การศึกษาโดยเลือกใช้สารยับยั้งหรือ antagonist ที่ใช้เป็นสารรักษาโรคในระบบไหลเวียนโลหิตเพื่อยับยั้งฤทธิ์ของ NA จะทำให้ทราบกลไกการออกฤทธิ์ (mechanism of action) และความจำเพาะของเนื้อเยื่อที่มีต่อสารเหล่านี้ (tissue specificity) ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น ซึ่งจะเป็นผลดีต่อการเลือกใช้ยาเพื่อไปออกฤทธิ์กับเนื้อเยื่อชนิดนั้น ๆ ได้ ทำให้การลดความดันโลหิต การขยายหลอดเลือด ตลอดจนการตอบสนองของหลอดเลือดได้ผลดี ยกตัวอย่างเช่น ในกรณีของการใช้ prazosin สามารถออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดไตได้ดีกว่าหลอดเลือดหัวใจ ส่วน propranolol กลับพบว่าออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดหัวใจได้ดีกว่าหลอดเลือดไต ดังนั้นการให้ prazosin ร่วมกับ propranolol จึงทำ

ให้ความดันโลหิตลดลงได้อย่างรวดเร็ว โดยมีผลใกล้เคียงและคล้ายคลึงกับ Hydralazine ซึ่งเป็น Vasodilators ที่ออกฤทธิ์แรงในการลดความดันโลหิตแต่พบว่า การใช้ยานี้ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงและพิษมากถึง 20% เนื่องจากความไม่จำเพาะในการออกฤทธิ์ของยา ดังนั้น ในการเลือกให้ยาเพื่อก่อให้เกิดประโยชน์สูงสุด จึงจำเป็นต้องศึกษาถึงความจำเพาะของเนื้อเยื่อที่ตอบสนองต่อยาดังนี้ ดังเช่นการศึกษาที่ได้อธิบายไว้ว่า นอกจากในแต่ละอวัยวะมี receptor ต่างกันแล้วในหลอดเลือดที่ปกติกับหลอดเลือดที่อุดตันหรือหลอดเลือดออก ยังตอบสนองต่อสารที่ให้แตกต่างกันอีกด้วย

3. ผลของ Serotonin หรือ 5-Hydroxytryptamine (5-HT) ต่อหลอดเลือด

3.1 ผลของ 5-HT ต่อหลอดเลือดหัวใจ

จากผลการทดลอง 5-HT ที่ให้แบบ cumulative dose ในหลอดเลือดหัวใจ พบว่าเกิดการหดตัวรุนแรงขึ้นตามขนาดที่ให้ โดยที่หลอดเลือดที่อุดตันหรือหลอดเลือดออก เกิดการหดตัวรุนแรงขึ้น และเมื่อให้ Ketanserin ซึ่งเป็น Serotonin-2 antagonist ขนาด 2.53×10^{-2} M พบว่าสามารถยับยั้งการออกฤทธิ์ของ 5-HT ได้สมบูรณ์

เนื่องจาก 5-HT เป็นสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดได้หลายชนิดทั้งหลอดเลือดแดงและหลอดเลือดดำ ทำให้หลอดเลือดเกิดการตอบสนองได้ทั้งหดหรือคลายตัวซึ่งขึ้นอยู่กับ การไปออกฤทธิ์ที่ receptor คือ serotonin receptor เท่าที่พบในปัจจุบันมี 2 ชนิดคือ S_1 และ S_2 receptor การกระตุ้นที่ S_1 receptor ที่อยู่ในเยื่อหลอดเลือด จะทำให้หลอดเลือดคลายตัว โดยเกี่ยวข้องกับ การกระตุ้นการหลั่ง EDRF (Lüscher, 1986) ส่วนการกระตุ้นที่ S_2 receptor ที่มักจะพบอยู่ในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแดงจะทำให้เกิดการหดตัว (ภาพ 1.5, 1.6)

จากผลการทดลองในครั้งนี้นำพบการคลายตัวที่เกิดจากฤทธิ์ของ 5-HT ในหลอดเลือดปกติ จึงเข้าใจว่าภายในหลอดเลือดหัวใจของสุกรที่นำมาศึกษานี้ อาจมีปริมาณของ S_1 receptor อยู่เพียงเล็กน้อย ทำให้ไม่เห็นฤทธิ์การคลายตัว คงพบแต่การหดตัวที่เกิดจากการกระตุ้น S_2 receptor เมื่อทำการขูดเยื่อผนังหลอดเลือดออก พบว่าการหดตัวรุนแรงขึ้นจากเดิม แสดงว่าในหลอดเลือดที่ขูดออกไปน่าจะมีทั้ง S_1 และ S_2 receptor โดยที่ S_1 receptor จะต้องหลั่งสารที่ทำให้หลอดเลือดไม่หดตัวรุนแรงมากเกินไป เหมือนในหลอดเลือดที่ขูดเยื่อหลอดเลือดออก ซึ่งเชื่อว่าสารนั้นคือ EDRF ส่วนการหดตัวที่เกิดรุนแรงขึ้นหลังจากขูดเยื่อออกไป เกิดจากการกระตุ้น S_2 receptor ที่กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดโดยตรง ผลการศึกษาสนับสนุนสอดคล้องกับการทดลองในหลอดเลือดที่ถูกทำให้ผิดปกติ โดยการทำให้สุกรเกิดภาวะ Hypercholesterolemia และ Atherosclerosis พบว่าหลอดเลือดดังกล่าวจะตอบสนองต่อ Serotonin รุนแรงกว่าหลอดเลือดสภาพปกติ (Shimokawa, et al., 1987, Shimokawa & Vanhoutte, 1989)

3.2 ผลของ 5-HT ต่อหลอดเลือดไต

จากผลการทดลอง ให้ 5-HT แบบ Cumulative dose แก่หลอดเลือดไต พบว่าในขนาดต่ำ ๆ จะทำให้คลายตัวได้เล็กน้อย เมื่อให้ในขนาดสูงขึ้นหลอดเลือดจะเกิดการหดตัว โดยที่สามารถยับยั้งได้ด้วย ketanserin 2.53×10^{-2} M การคลายตัวของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นเห็นผลไม่ชัดเจน ซึ่งเข้าใจเกิดจากการกระตุ้น S_1 -receptor ที่อยู่ในหลอดเลือดเพียงเล็กน้อย เมื่อให้ 5-HT ในขนาดที่สูงขึ้นจะไปกระตุ้น S_2 -receptor ซึ่งมีปริมาณมากกว่าทั้งในหลอดเลือดและในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด เมื่อขูดเยื่อหลอดเลือดออกไปจะพบว่าการคลายตัวไม่เกิดขึ้นเลย ผลการหดตัวที่เกิดขึ้นจึงเป็นผลของการกระตุ้น S_2 -receptor เพียงอย่างเดียว

การยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ด้วย ketanserin จะทำให้เห็นผลของการกระตุ้น S_1 -receptor ในหลอดเลือดที่มีเชื่อบุได้บ้างเล็กน้อย ไม่ชัดเจนนักแต่กลับชัดเจนขึ้นในหลอดเลือดที่ไม่มีเชื่อบุหลอดเลือด การคลายตัวที่เกิดขึ้น อาจเป็นผลจากการได้รับ ketanserin ในขนาดที่สูงมากนั้นก็เป็นที่ ได้มีการศึกษาในทำนองเดียวกันนี้ โดยใช้หลอดเลือดโตของสุกรเช่นกัน ซึ่งใช้ขนาดความเข้มข้นของ ketanserin เพียง 1×10^{-6} M สามารถยับยั้งฤทธิ์การหดตัวของ 5-HT ได้สมบูรณ์โดยไม่พบว่ามีอาการคลายตัวของหลอดเลือดเกิดขึ้น (Ferguson, et al., 1985) อย่างไรก็ตาม ผลการทดลองในส่วนนี้ยังไม่สามารถสรุปได้แน่นอน จึงควรที่จะได้ทำการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

จากการศึกษาผลของ 5-HT ต่อหลอดเลือดหัวใจและสุกร พอจะสรุปได้ว่า ในหลอดเลือดของสัตว์ชนิดนี้มีปริมาณของ Serotonin receptor เพียงเล็กน้อยและส่วนใหญ่จะเป็น S_2 -receptor มากกว่า S_1 -receptor ซึ่งให้ผลการตอบสนองของหลอดเลือดไม่ชัดเจนนักและการยับยั้งจะต้องใช้ ketanserin ในขนาดที่สูงมาก อาจเป็นไปได้ว่าที่หลอดเลือดหัวใจและหลอดเลือดโตของสัตว์ชนิดนี้ไม่ได้เป็นตำแหน่งการออกฤทธิ์ที่สำคัญของ 5-HT นอกจากนั้น การใช้ ketanserin ในขนาดที่สูงมากจะเป็น non-specific blocker นอกจากจะยับยั้ง 5-HT แล้วในขนาดที่สูงจะไปออกฤทธิ์ยับยั้ง alpha-1 adrenergic receptor, histamine (H1)-receptor และ dopaminergic receptor (Zwieten, 1990) ก่อให้เกิดอาการข้างเคียงหรืออาการไม่พึงประสงค์ได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า การทราบตำแหน่งที่ออกฤทธิ์ของสารหรือยาที่ออกฤทธิ์ต่อหลอดเลือดได้อย่างถูกต้องหรือใกล้เคียงมากที่สุด จะมีประโยชน์ต่อการเลือกใช้ยาเพื่อลดความดันโลหิตอย่างมาก เพราะนอกจากจะได้ผลการรักษาแล้วยังลดอาการข้างเคียงได้ด้วย

4. ผลของ Dopamine ต่อหลอดเลือด

4.1 ผลของ Dopamine ต่อหลอดเลือดหัวใจ

จากผลการทดลอง Dopamine ที่ให้แบบ Cumulative dose ในหลอดเลือดหัวใจพบว่าในขนาดต่ำ ๆ ไม่สามารถเห็นฤทธิ์การทำให้หลอดเลือดคลายตัว เมื่อให้ในขนาดสูงขึ้นพบว่าหลอดเลือดหดตัวตามขนาดของ Dopamine ที่ให้ ซึ่งให้ผลไม่แตกต่างกันทั้งในหลอดเลือดที่มีเลือดและไม่มีเลือดหลอดเลือด จากผลการตอบสนองดังกล่าวพบว่ามีผลแตกต่างจากผลการทดลองในหลอดเลือดของสัตว์ชนิดต่าง ๆ ซึ่งส่วนใหญ่พบว่า การให้ Dopamine ในขนาดต่ำ ๆ ทำให้เกิดการคลายตัว เช่น หลอดเลือดแดง mesenteric หลอดเลือดหัวใจ, หลอดเลือดไต และหลอดเลือดสมองของ กระจ่าง, สุนัข, แมวรวมทั้งหนู rat (Brode, 1982) การทดลองในหลอดเลือดหัวใจของสุกรนั้นปัจจุบันยังไม่พบว่ามีรายงานผลการตอบสนองต่อ Dopamine อย่างชัดเจน การศึกษาในครั้งนี้อาจจะเป็นจุดเริ่มต้นของการศึกษากลไกการออกฤทธิ์ของ Dopamine ในหลอดเลือดหัวใจของสุกร

Dopamine เป็น precursor ของ noradrenaline มีการออกฤทธิ์ที่ค่อนข้างซับซ้อนสามารถออกฤทธิ์กระตุ้น receptor ที่อยู่ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและอวัยวะต่าง ๆ ที่ว่างกายได้มากมายหลายชนิด การตอบสนองที่เกิดจึงขึ้นกับการไปออกฤทธิ์กระตุ้นที่ receptor นั้น ๆ เช่น beta-1, beta-2, alpha adrenergic receptor, serotonin receptor และ dopamine receptor ซึ่ง receptor 2 ตัวหลังนี้จะแบ่งย่อยออกไปอีก (Goldberg, et al., 1978)

ผลการตอบสนองของหลอดเลือดหัวใจที่เกิดขึ้นเมื่อได้รับ Dopamine ในการศึกษาจึงเป็นผลรวมจากการออกฤทธิ์กระตุ้น receptor มากกว่า 1 ชนิด ดังที่เคยทราบว่า beta-2 adrenergic receptor เป็น receptor ที่เด่นในหลอดเลือดหัวใจและทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้เมื่อถูกกระตุ้น การศึกษานี้ Dopamine จะออกฤทธิ์กระตุ้นทั้ง alpha, beta

adrenergic และ Dopamine-1 receptor ร่วมกันทำให้ผลการตอบสนองหักล้างกัน จนไม่สามารถเห็นฤทธิ์การกระตุ้นที่ receptor โดเด่นเป็นพิเศษ เมื่อยับยั้งการออกฤทธิ์ด้วย Droperidol 1×10^{-5} M ซึ่งมีคุณสมบัติเป็น dopamine-1 และ alpha-1 Antagonist พบว่า การหดตัวที่เกิดจากกระตุ้น dopamine-1 และ alpha-1 adrenergic receptor จะหายไป คงเหลือแต่การกระตุ้น beta-2 adrenergic ทำให้เห็นผลการคลายตัวเกิดขึ้นเพียงอย่างเดียว โดยมีผู้พิสูจน์เพื่อยืนยันว่าการคลายตัวเกิดจากการกระตุ้น beta-2 adrenergic โดยการให้ propranolol ยับยั้งการออกฤทธิ์ดังกล่าว (Goldberg, L.I. et al., 1978)

ส่วนผลของเชื่อบหลอดเลือดพบว่า มีบทบาท ต่อการออกฤทธิ์ของ Dopamine และการออกฤทธิ์ยับยั้งของ Droperidol ในหลอดเลือดหัวใจเล็กน้อย การขูดเชื่อบหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดมีแนวโน้มที่จะหดตัวเพิ่มขึ้น เนื่องจากปริมาณของ beta-2 adrenergic receptor ถูกทำลายไป และเมื่อให้ droperidol เพื่อยับยั้งฤทธิ์ของ Dopamine พบว่าการคลายตัวของหลอดเลือดที่ไม่มีเชื่อบจะเกิดขึ้นน้อยกว่าในหลอดเลือดปกติ ซึ่งสามารถอธิบายได้ด้วยเหตุผลเดียวกัน

4.2 ผลของ Dopamine ต่อหลอดเลือดไต

จากผลการทดลอง ให้ Dopamine แบบ cumulative dose เข้าหลอดเลือดแดง พบว่าหลอดเลือดเกิดการหดตัวตามขนาดของ dopamine ที่ให้ และเมื่อทำการขูดเชื่อบผนังหลอดเลือดออก พบว่าการหดตัวเกิดรุนแรงขึ้น ผลการตอบสนองนี้มีความคล้ายคลึงกับการออกฤทธิ์ของ NA ต่อหลอดเลือดหัวใจถึงแม้ว่าจะไม่รุนแรงเท่ากันก็ตาม จากการที่ทราบแล้วว่า alpha-1 adrenergic receptor มีบทบาทเด่นในหลอดเลือดไต ดังนั้นเมื่อให้ prazosin เพื่อยับยั้งการออกฤทธิ์ของ Dopamine จึงสามารถยับยั้งฤทธิ์ของ Dopamine ได้ดีกว่าการใช้ Droperidol แสดงว่าในหลอดเลือดไต Dopamine ทำให้เกิดการหดตัวโดยการกระตุ้น alpha-1 adrenergic และ DA-1 Receptor เป็นสำคัญ (Kopia & Valocik, 1989) ผลการศึกษานี้สอดคล้องกับการศึกษาผลของ Dopamine ในหลอดเลือดไตของมนุษย์ ที่ได้

พบว่า Dopamine จะทำให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวโดยไม่พบการคลายตัวเกิดขึ้น (Ueda, et al., 1982)

การขาดเยื่อผนังหลอดเลือด ทำให้หลอดเลือดหดตัวมากขึ้น อธิบายได้ว่าเกิดจาก dopamine เข้าไปออกฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือด โดยไม่ผ่านการกระตุ้น receptor ที่อยู่ในเยื่อหลอดเลือดซึ่งสามารถหลั่งสารที่ก่อให้เกิดการคลายตัวของหลอดเลือด จากการศึกษาในครั้งนี้จึงสามารถบอกได้ว่าในหลอดเลือดไต dopamine ออกฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้โดยอาศัยเยื่อหลอดเลือด ซึ่งสอดคล้องกับการศึกษาของ Macedo (1988) ที่ได้รายงานว่ามี dopamine receptor อยู่ในเยื่อหลอดเลือดซึ่งสามารถหลั่ง EDRF แล้วทำให้หลอดเลือดคลายตัวได้

สรุปผลการทดลอง

จากการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบบทบาทของเยื่อหลอดเลือดในการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่แยกจากหัวใจและไตของสุกร ต่อสารสื่อประสาทที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือด ได้แก่ Acetylcholine (ACh), Noradrenaline (NA), Serotonin (5-HT) และ Dopamine พบว่าผลการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่ได้จากอวัยวะทั้งสองมีความแตกต่างกัน ในการศึกษาครั้งนี้จะได้แบ่งการศึกษาตามชนิดของ receptor ที่สารสื่อประสาทไปออกฤทธิ์ดังนี้

Muscarinic receptor : พบว่า เยื่อหลอดเลือดมีผลต่อการออกฤทธิ์ของ ACh ในหลอดเลือดหัวใจเพียงเล็กน้อย ส่วนในหลอดเลือดที่ไต จำเป็นต้องอาศัยเยื่อหลอดเลือดในการคลายตัว (Endothelium-dependent relaxation) ซึ่งการออกฤทธิ์ของ ACh ในหลอดเลือดทั้งสองนี้เกิดจากการกระตุ้นที่ muscarinic receptor ที่อยู่ต่างบริเวณกัน จึงทำให้มีผลการตอบสนองต่างกัน

Adrenergic receptor : พบว่า การออกฤทธิ์ของ NA ทำให้หลอดเลือดหัวใจคลายตัว เกิดจากการไปออกฤทธิ์ต่อ Beta-adrenergic receptor โดยที่เยื่อหลอดเลือดมีบทบาทเล็กน้อยต่อการตอบสนองดังกล่าว ส่วนในหลอดเลือดไต เกิดการหดตัวขึ้นจากการไปออกฤทธิ์โดยตรงต่อ Alpha-1 adrenergic receptor และบางส่วนของออกฤทธิ์ต่อ Alpha-2 และ Beta-adrenergic receptor ด้วย การตอบสนองหลอดเลือดที่เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญภายหลังชุดเยื่อหลอดเลือดออก ซึ่งให้เห็นว่า เยื่อหลอดเลือดมีความสัมพันธ์กับการตอบสนองที่ผิดไปจากเดิม

Serotonergic receptor : การตอบสนองของหลอดเลือดทั้ง coronary artery และ renal artery ต่อ 5-HT เกิดขึ้นค่อนข้างน้อย ทั้งนี้อาจเนื่องจากปริมาณ receptor ที่มีอยู่น้อยกว่า และการออกฤทธิ์ดังกล่าวอาจไม่ได้เกิดขึ้นจากการกระตุ้นที่ Serotonergic (S_2) receptor โดยตรง เข้าใจว่า 5-HT คงจะไปกระตุ้นให้หลอดเลือดเกิดการหดตัวโดยผ่านกลไกอื่นด้วย เนื่องจากพบว่าหลอดเลือดจะเกิดการหดตัวได้ เมื่อใช้ 5-HT ในขนาดสูงและต้องให้ ketanserin ในขนาดสูงมากจึงจะยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ได้

Dopaminergic receptor : การออกฤทธิ์ของ Dopamine ใน coronary artery ไม่สามารถเห็นการคลายตัวได้ อาจเนื่องจากความแตกต่างของ Species ทำให้มี receptor ที่จะตอบสนองแตกต่างกันหรืออาจเกิดจากภายใน coronary artery ไม่มีการหลั่ง mediator จากเยื่อหลอดเลือดที่มีบทบาทสำคัญในการตอบสนองเหมือนสัตว์ Species อื่น เช่น ในกรณีของ acetylcholine เป็นต้น

ส่วนการหดตัวที่เกิดเมื่อให้ dopamine ในขนาดที่สูงขึ้น เกิดจากการออกฤทธิ์ต่อ Alpha, Beta-adrenergic และ Dopamine receptor ภายใน coronary artery การให้ Droperidol 1×10^{-5} M จะไปออกฤทธิ์ยับยั้งที่ Alpha-1 และ Dopamine receptor ทำให้หลอดเลือดไม่เกิดการหดตัวและคงเหลือการคลายตัวซึ่งเป็นการออกฤทธิ์ที่ Beta-

adrenergic receptor ส่วนใน renal artery การหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดขึ้นนั้น เกิดจากการไปกระตุ้นที่ Alpha-adrenergic receptor และ Dopamine receptor เนื่องจากพบว่าการใช้ Droperidol และ Prazosin สามารถลดการหดตัวของหลอดเลือดที่เกิดจาก Dopamine ได้ ดังนั้นจะเห็นได้ว่า ชนิดและปริมาณของ receptor ที่พบใน Coronary artery และ renal artery มีความแตกต่างกัน จึงก่อให้เกิดการตอบสนองที่แตกต่างกันไปซึ่งแสดงไว้ตามตาราง 4.1 งานวิจัยนี้จะมีประโยชน์ต่อการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของยาที่ออกฤทธิ์ขยายหลอดเลือดได้ ทำให้ทราบกลไกการออกฤทธิ์ได้ชัดเจนยิ่งขึ้น นอกจากนี้การนำหลอดเลือดจากสุกรมาทดลองนี้ จะสามารถอ้างอิงผลหรือเปรียบเทียบกับ การตอบสนองในมนุษย์ได้ใกล้เคียงยิ่งขึ้นกว่าการใช้สัตว์เล็ก เช่น หนู กระต่าย หรือสุนัข เป็นต้น และการวิจัยในครั้งนี้ยังเป็นแนวทางนำไปสู่การพัฒนาสาเพื่อนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของหลอดเลือดในระบบไหลเวียนโลหิตได้อีกแนวทางหนึ่ง

ข้อเสนอแนะ

เนื่องจากการศึกษาเกี่ยวกับบทบาทของเยื่อหลอดเลือดนี้เป็นเรื่องค่อนข้างใหม่และในบางครั้งยังไม่สามารถที่จะอธิบายกลไกได้อย่างชัดเจน ถึงแม้จะเป็นเรื่องที่มีผู้สนใจและมีการศึกษาวิจัยกันอย่างกว้างขวาง แต่มักจะพบว่า มีข้อขัดแย้ง และข้อจำกัดในการทดลองบางประการ ดังนั้นในการที่จะนำผลการตอบสนองที่เกิดในสัตว์ทดลองมาอ้างอิงหรือเปรียบเทียบกับในมนุษย์ จึงจำเป็นต้องมีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมไปอีก มีการออกแบบการทดลองที่รัดกุมและควบคุมตัวแปรต่าง ๆ เพื่อที่จะได้ทราบกลไกที่ชัดเจนและลึกซึ้งยิ่งขึ้น

ตารางที่ 4.1 แสดงผลการตอบสนองของหลอดเลือดแดงที่มีต่อสารสื่อประสาทตามชนิดของ Receptor

ตัวรับ (receptor)	สารสื่อประสาทและสารต้านฤทธิ์	หลอดเลือดหัวใจ		หลอดเลือดโต	
		+E	-E	+E	-E
1. muscarinic	สารสื่อประสาท : ACh สารต้านฤทธิ์ : atropine	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์
2. adrenergic	สารสื่อประสาท : NA สารต้านฤทธิ์ : prazosin : yohimbine : propranolol	คลายตัว ยับยั้งได้ 10^{-7} - 10^{-8} M ยับยั้งไม่ได้ ยับยั้งได้สมบูรณ์	คลายตัวลดลง ยับยั้งไม่ได้ ยับยั้งไม่ได้ ยับยั้งได้สมบูรณ์	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์ ยับยั้งได้บ้าง	หดตัวมากขึ้น ยับยั้งได้สมบูรณ์ ยับยั้งไม่ได้ ยับยั้งได้บ้าง
3. Serotonergic (S_2)	สารสื่อประสาท : 5-HT สารต้านฤทธิ์ : ketanserin	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์	หดตัวมากขึ้น ยับยั้งได้สมบูรณ์	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์	หดตัว ยับยั้งได้สมบูรณ์
4. dopaminergic (DA_1)	สารสื่อประสาท : dopamine สารต้านฤทธิ์ : droperidol : prazosin	หดตัว ยับยั้งได้เฉพาะ ผลลบล้างตัว -	หดตัว ยับยั้งได้เฉพาะ ผลลบล้างตัว -	หดตัว ยับยั้งได้ ยับยั้งได้	หดตัวมากขึ้น ยับยั้งได้ ยับยั้งได้