

## بررسی تغییر در گیرنده‌های عروقی

### آلفا-آدرنژیک زانوی خرگوش به دنبال التهاب مفصلی حاد

دکتر حمید نجفی پور<sup>۱</sup>

#### خلاصه

آزمایش‌های قبلی نشان داده است که التهاب حاد، تنش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل زانو را تضعیف می‌نماید و این امر یکی از علل افزایش جریان خون مفصل زانو و ایجاد التهاب می‌باشد. جهت شناخت مکانیسم این امر، تغییر احتمالی در گیرنده‌های عروقی آدرنژیک که واسطه عمل سیستم سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی می‌باشند مورد بررسی قرار گرفت. برای این منظور در ۱۸ خرگوش نژاد سفید نیوزلندی، ۲۴ ساعت قبل از آزمایش ۱٪ محلول کاراگینین ۲٪ به داخل فضای مفصلی تزریق گردید تا التهاب حاد مفصلی ایجاد شود. در روز آزمایش پس از اعمال جراحی، شریان کاروتید حیوان جهت ثبت فشارخون کانول‌گذاری گردید و پس از برداشتن قلوی میانی عضله دو قلو دسترسی به کپسول پستی مفصل زانو امکان پذیر گشته و توسط یک جریان سنج لیزری جریان خون آن ثبت گردید. همچنین شریان دم‌رانی که انشعابی از شریان نیبیال، قبل از انشعابات شریانی کپسول پستی مفصل می‌باشد به منظور تزریق داروهای لازم در جریان خون مشروب‌کننده مفصل کانول‌گذاری گردید. عصب پستی مفصل زانو نیز به منظور تحریک الکتریکی توسط استیمولیتور، آزاد گردید. تحریک الکتریکی این عصب منجر به کاهش  $9.9 \pm 2.25$  درصد در جریان خون مفصل زانو گردید که توسط داروی فتولامین (آلفا آتاگونست) پاسخ مذکور به کلی مهار و به افزایش  $10.3 \pm 9.4$  درصدی در جریان خون مفصلی تبدیل گردید ( $P < 0.001$ ). پرازوسین (آلفا-۱ آتاگونست) کاهش جریان ناشی از تحریک عصب را به  $6 \pm 1.6$  درصد تخفیف داد در حالی که بوهمین (آلفا-۲ آتاگونست) کاهش را به کلی از بین برده و آن را به افزایش  $2.4 \pm 1.3$  درصدی تبدیل نمود ( $P < 0.001$ ). تزریق سه داروی آدرنالین (آلفا آتاگونست)، فنیل افرین (آلفا-۱ آتاگونست) و کلونیدین (آلفا-۲ آتاگونست) منجر به کاهش جریان خون مفصلی با ترتیب اثر «فنیل افرین = کلونیدین > آدرنالین» گردید که اثرات فوق توسط داروهای فتولامین (آلفا-۱ آتاگونست)، بوهمین (آلفا-۲ آتاگونست) و پرازوسین (آلفا-۱ آتاگونست) با شدت اثر به ترتیب «پرازوسین  $\geq$  بوهمین > فتولامین» تا حد زیادی مهار گردید. به طور کلی یافته‌های این تحقیق نشان داد که هر دو گروه گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ تقریباً به یک نسبت در عروق مفصل ملتهب وجود دارند و نسبت به آزمایش‌های قبلی در مفصل سالم که بیشتر گیرنده‌های آلفا را از نوع آلفا-۲ نشان داده بود تغییری در گیرنده‌ها در جهت تبدیل آلفا-۲ به آلفا-۱ را نشان می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: التهاب حاد، گیرنده‌های آلفا آدرنژیک، عروق مفصل زانو، جریان خون، خرگوش

## مقدمه

بیماری‌های التهابی مفاصل از بیماری‌های شایع به خصوص در سنین بالا می‌باشند. راه‌های درمانی که امروزه برای درمان این بیماری‌ها اعمال می‌شود، هیچ‌کدام به بهبودی کامل و قطعی بیماری منتهی نگردیده و بیشتر نقش تسکینی برای بیماران دارند. شاید علت این امر ناشناخته بودن علل و در نتیجه موجود نبودن داروهای اختصاصی و با اثر قاطع در درمان این بیماری‌ها باشد. غضروف‌های مفصلی، بافت‌هایی فاقد عروق هستند و نیازهای غذایی و اکسیژنی خود را از مایع مفصلی که از عروق مفصلی تراوش می‌شود تأمین می‌نمایند. تحقیقات قبلی انجام شده نشان داد که فشار اکسیژن مایع مفصلی (Synovial fluid Oxygen pressure = PSO<sub>2</sub>) از فشار اکسیژن خون شریانی پایین‌تر بوده (۴) و التهاب هم، میزان PSO<sub>2</sub> را پیش از این کاهش می‌دهد (۱۳). رابطه تنگاتنگ تغییرات جریان خون و PSO<sub>2</sub> اهمیت مکانیسم‌های تنظیم‌کننده جریان خون جهت تأمین اکسیژن (و سایر مواد غذایی) را تأیید نمود (۴). با توجه به نقش سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصل زانو (۳، ۶) و این‌که این سیستم نقش تسهیل‌کننده در ایجاد بیماری روماتیسم مفصلی دارد (۷)، در تحقیقات قبلی که در جهت شناسایی نقش سیستم سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی انجام گرفت، نوع گیرنده‌های عروقی آلفا که واسطه عمل سمپاتیک می‌باشند در عروق مفصل زانوی سالم خرگوش از نوع آلفا-۲ شناسایی شدند (۱۰) که با اکثر بافت‌های دیگر بدن که از نوع آلفا-۱ می‌باشند متفاوت بودند. آزمایش‌های بعدی نشان دادند که در هنگام التهاب حاد نقش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل زانو تضعیف می‌شود (۱۳) و این امر یکی از علل افزایش جریان خون زانوی ملتهب می‌باشد، اما پروستاگلاندین‌ها و نیتریک اکساید عامل این تضعیف نبودند (۱۱، ۱۲). گرچه التهاب مفصلی آزاد شدن نوروپپتیدهای گشادکننده عروقی را افزایش می‌دهد (۵، ۶) و این امر می‌تواند یکی از علل کاهش تأثیر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک باشد، ولی با توجه به اینکه اثر انقباضی سیستم سمپاتیک از طریق گیرنده‌های آلفا اعمال می‌شود، یک اقدام دیگر جهت شناخت علت تضعیف اثر سیستم عصبی سمپاتیک در هنگام التهاب، بررسی نوع گیرنده‌های عروقی آدرنرژیک در عروق مفصل ملتهب است تا نقش احتمالی این گیرنده‌ها را در تضعیف پاسخ سمپاتیکی مشخص نماید. بنابراین هدف این تحقیق بررسی نوع گیرنده‌های عروقی آلفا آدرنرژیک مفصل زانوی ملتهب و مقایسه آن با تحقیقات قبلی (۱۰) در زانوی سالم خرگوش می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

تحقیق به روش تجربی بر روی ۱۸ خرگوش نژاد سفید نیوزلندی با محدوده وزنی ۲-۳kg انجام گردید. حیوانات به طور تصادفی به ۳ گروه ۶ تایی تقسیم شدند. همه خرگوش‌ها ۲۴ ساعت قبل از آزمایش با مخلوط گازی ۱٪ هالوتان در ۴۰٪ اکسیژن و ۵۹٪ N<sub>2</sub>O موقتاً بیهوش شده و تحت شرایط استریل با استفاده از سرنگ انسولین مقدار یک میلی‌لیتر محلول کاراگینین ۲٪ از ناحیه قدامی زانو به داخل فضای مفصلی شان تزریق گردید. کاراگینین پلی‌ساکارید گیاهی است که به عنوان یک آنتی‌ژن، واکنش التهاب شدید را که از نظر پاتولوژیکی شبیه التهاب حاد در زانوی انسان است ایجاد می‌کند (۸). در روز آزمایش ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی دی‌سازپام (۱/۷mg/kg) و تزریق داخل عضلانی هیپنوم (۰/۲ml/kg) بیهوش شدند. موی زیر گلو و پشت پای حیوان را تراشیده و با عمل جراحی نای حیوان و شریان کاروتید کانول‌گذاری گردیدند. کانول نای جهت تنفس مصنوعی به حیوان در مواردی که در حین آزمایش اشکال احتمالی تنفسی ایجاد می‌گردید و کانول شریانی جهت ثبت فشارخون و تغییرات آن در طول آزمایش مورد استفاده قرار می‌گرفت. سپس ناحیه پشت پای حیوان مورد عمل جراحی قرار گرفته و قلوبی داخلی عضله دو قلو برداشته شد تا به کپسول پشتی مفصل زانو دسترسی پیدا شود. شریان دمی‌رانی (Caudal femoral artery) (۱) که از شریان تیبیال (Tibial) قبل از انشعابات عروق مفصلی جدا می‌شود و در سطح عضله دو قلو قرار دارد، در زیر میکروسکوپ جراحی با کانول بسیار ظریفی کانول‌گذاری گردید، به نحوی که نوک کانول در محل انشعاب این شریان درست قبل از انشعابات مفصلی قرار گیرد و بتوان داروها را از طریق آن به جریان خون مشروب‌کننده مفصل زانو وارد کرد. عصب پشتی مفصلی (posterior articular nerve-PAN) که شاخه‌ای ظریف از عصب تیبیال و حاوی اعصاب سمپاتیک کپسول پشتی مفصل زانو می‌باشد نیز در زیر میکروسکوپ آزاد گردید. این عصب بعداً در هنگام لزوم با دستگاه استیبولیتور (Harvard - انگلستان) با ولتاژ ۱۰ ولت و فرکانس ۳۰ هرتز و عرض پالس ۰/۱ میلی‌ثانیه تحریک می‌گردید تا اثر تحریک اعصاب سمپاتیک بر روی جریان خون مفصل زانو بررسی گردد. جهت اندازه‌گیری تغییرات جریان خون کپسول پشتی مفصل زانو از دستگاه (Moor Instruments - انگلستان) استفاده شده و پروب دستگاه بر روی کپسول پشتی ثابت گردید. این دستگاه جریان خون ناحیه زیر پروب را به صورت منادیر بدون واحد (عدد اختیاری) نشان

داروهای آلفا آگونیست انجام می‌شد. سپس در هر کدام از گروه‌های سه‌گانه یکی از داروهای آنتاگونیست آلفا (فتولامین، پرازوسین یا یوهیمبین) تزریق و بعد از گذشت ۴۵ دقیقه مجدداً تحریک عصب مذکور و تزریق دوزهای مختلف آلفا آگونیست تکرار می‌گردید. زندگی حیوانات تحت شرایط بی‌هوشی و با تزریق محلول اشباع کلرور پتاسیم به داخل ورید حاشیه‌ای گوش خاتمه داده می‌شد.

فشارخون متوسط با استفاده از مقادیر فشار سیستولی و دیاستولی که از روی نوار فیزیوگراف استخراج می‌گردید طبق فرمول زیر محاسبه گردید  $P_{mean} = Pd + \frac{1}{3}(Ps - Pd)$  که Ps و Pd به ترتیب فشارهای سیستولی و دیاستولی می‌باشند (۲).

مقادیر موجود در جدول و بر روی نمودارها میانگین  $\pm$  خطای معیار می‌باشند. تغییرات جریان خون مفصل بر اساس درصد تغییر جریان خون به دنبال تزریق هر دوز نسبت به مقدار جریان خون درست در لحظه قبل از تزریق همان دوز محاسبه گردیده است. مقایسه مقادیر جریان خون قبل و بعد از تحریک عصبی و یا قبل و بعد از هر کدام از آنتاگونیست‌های آلفا با آزمون زوج انجام گرفت و مقادیر  $P < 0.05$  معنی‌دار منظور گردید.

### نتایج

الف) اثر تحریک الکتریکی عصب پستی مفصل زانو و داروهای آلفا آگونیست

تحریک الکتریکی عصب پستی مفصل زانو سبب کاهش جریان خون کپسول پستی به میزان  $9/9 \pm 2/25$  درصد گردید (شکل ۱-الف). مهار گیرنده‌های آلفا آدرنژیک توسط فتولامین نه تنها پاسخ انتقاصی را از بین برد بلکه آن را به گشادشدگی عروق تبدیل نموده و افزایش جریان خون به میزان  $10/3 \pm 9/4$  درصد را باعث گردید ( $P < 0.001$ ). پرازوسین، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های  $\alpha_2$ ، مقداری کاهش در پاسخ انتقاصی ایجاد نمود که از نظر آماری معنی‌دار نبود در حالی که یوهیمبین، آنتاگونیست اختصاصی  $\alpha_1$ ، منجر به حذف کامل پاسخ انتقاصی و تبدیل آن به یک پاسخ گشادشدگی (هر چند کوچک در مقایسه با فتولامین) شد ( $P < 0.001$ ).

شکل ۱- ب نشان دهنده منحنی دوز- پاسخ ناشی از تزریق سه داروی آگونیست غیر اختصاصی آلفا (آدرنالین) و آگونیست اختصاصی آلفا-۱ (فنیل‌افرین) و آگونیست اختصاصی آلفا-۲ (کلونیدین) بر روی عروق کپسول پستی مفصل زانو می‌باشد. چنانچه ملاحظه می‌شود هر سه دارو پاسخ انتقاصی عروقی وابسته به دوز ایجاد نموده‌اند. در این میان آدرنالین بیشترین پاسخ را

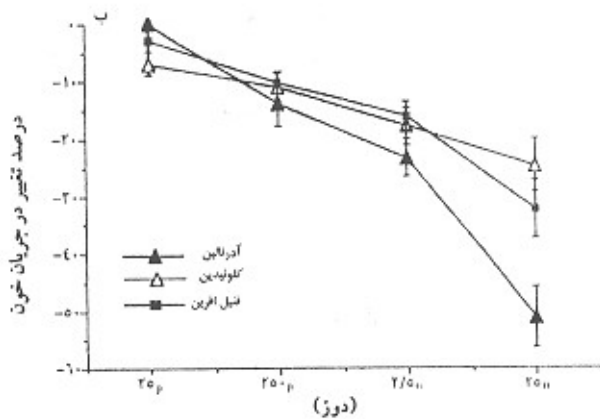
می‌دهد. عواملی که بر روی جریان خون مؤثر باشند عدد جریان را تغییر خواهند داد و می‌توان درصد تغییر را محاسبه نمود. برای جلوگیری از خشک شدن عصب و عروق و بافت‌ها، در تماس با هوای آزاد، پوست اطراف ناحیه جراحی را بالا کشیده و در حوضچه تشکیل شده پارافین مایع ریخته شد. در طول عمل جراحی در صورت نیاز و در ادامه آزمایش برای بی‌هوش نگه داشتن حیوان از مخلوط گازی ۱٪ هالونان، ۵۹٪  $N_2O$  و ۴۰٪  $O_2$  که در نوک کانول نای حیوان آزاد می‌شد و حیوان به طور خود به خود از آن تنفس می‌نمود استفاده گردید. کانول جریان کاروتید به یک ترانس‌دیوسر فشار و از آنجا به یک کانال فیزیوگراف متصل گردید تا فشار سیستولی و دیاستولی را ثبت نماید. سیگنال دستگاه جریان سنج لیزری نیز به دستگاه فیزیوگراف متصل و بر روی کانال دیگری از آن ثبت گردید.

داروهای مورد استفاده در تحقیق و منابع آنها به شرح زیر می‌باشد:

- ۱- آدرنالین (بوهرینگ - آلمان)، آگونیست گیرنده‌های آدرنژیک  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$
- ۲- کلونیدین (سیگما - انگلستان)، آگونیست اختصاصی گیرنده‌های  $\alpha_2$
- ۳- فنیل‌افرین (سیگما - آمریکا)، آگونیست اختصاصی گیرنده‌های  $\alpha_1$
- ۴- فتولامین (سیبا - انگلستان)، آنتاگونیست گیرنده‌های  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$
- ۵- پرازوسین (سیگما - آمریکا)، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های  $\alpha_1$
- ۶- یوهیمبین (سیگما - انگلستان)، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های  $\alpha_2$

داروهای آگونیست در غلظت‌های  $10^{-6}$ ،  $10^{-5}$ ،  $10^{-4}$  و  $10^{-3}$  مولار تهیه و با حجم ۰/۲۵ میلی‌لیتر که به ترتیب معادل دوزهای ۲۵ نانومول، ۲/۵ نانومول، ۲۵۰ و ۲۵۰۰ پیکومول می‌باشد در کانول سرخرگ دم‌رانی به فواصل ۵ تا ۱۰ دقیقه از یکدیگر تزریق گردیدند و به دنبال هر تزریق برای شستشوی کانول بلافاصله ۰/۲۵ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژی تزریق شد. داروهای آنتاگونیست با غلظت  $10^{-2}$  مولار تهیه و در موقع لازم به میزان ۰/۴ میلی‌لیتر به ازاء کیلوگرم وزن بدن حیوان به آرامی به داخل سرخرگ مذکور تزریق گردید. به هر حیوان حداکثر یک داروی آنتاگونیست  $\alpha_1$  تزریق شد.

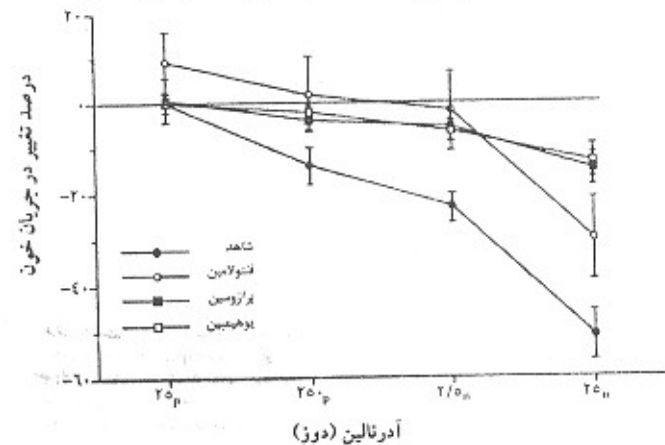
حیوانات به ۳ گروه ۶ تایی تقسیم و پس از آماده‌سازی توسط اعمال جراحی در همه آنها، تحریک الکتریکی عصب پستی مفصلی یا تزریق شریانی نزدیک مفصل دوزهای مختلف



شکل ۱: ب - منحنی دوز- پاسخ جریان خون کپسول پستی مفصل زانوی ملتهب نسبت به تزریق دوزهای مختلف سه داروی آلفا آگونیست آدرنالین (آلفا-۱)، کلونیدین (آلفا-۲) و فنیل افرین (آلفا-۱).

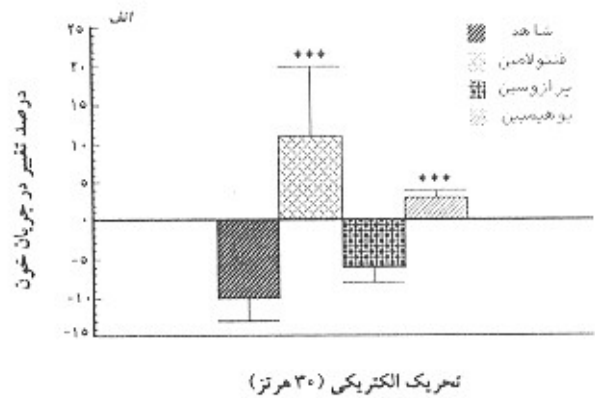
با افزایش دوز دارو در هر سه مورد میزان جریان خون به صورت وابسته به دوز کاهش یافته است. در این میان آدرنالین دارای قوی تر و دو داروی دیگر هم قدرت برده اند  $P=$  پیکومول،  $n=$  نانومول. (۶-۱۱ برای هر دارو).

تزریق آدرنالین یک کاهش جریان خون وابسته به دوز ایجاد نموده است که این پاسخ توسط فنتولامین به نحو مؤثری در همه



شکل ۲: منحنی دوز- پاسخ آدرنالین در عروق کپسول پستی زانوی ملتهب در حالت شاهد، و در حضور سه داروی آلفا- آگونیست غیراختصاصی (فنتولامین)، اختصاصی آلفا-۱ (پرازوسین) و اختصاصی آلفا-۲ (یوهیمبین).

هر سه دارو منحنی را به راست منحرف نموده اند (پاسخ انقباضی را مهار نموده اند) و در این میان فنتولامین از دو داروی دیگر قوی تر و دو داروی دیگر هم قدرت برده اند.  $P=$  پیکومول،  $n=$  نانومول، عملاً منحنی نشان دهنده مقدار شاهد قبل از استفاده از دارو می باشد.



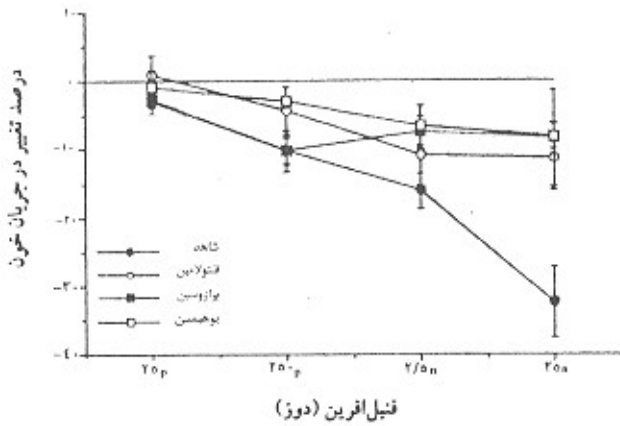
شکل ۱: الف - تغییر در جریان خون کپسول پستی مفصل زانوی خرگوش با تحریک الکتریکی عصب پستی مفصلی (PAN) قبل (شاهد)، و ۴۵ دقیقه بعد از تزریق داخل شریانی نزدیک مفصلی فنتولامین (آلفا آگونیست)، پرازوسین (آلفا-۱ آنتاگونیست) و یوهیمبین (آلفا-۲ آنتاگونیست).

پرازوسین کاهش جریان خون ناشی از تحریک عصبی را کمی جبران نموده در حالی که دو داروی دیگر به کلی کاهش مذکور را از بین برده و آن را به افزایش جریان خون تبدیل نموده اند  $P<0.001=$  \*\*\* نسبت به شاهد،  $n=$  ۶ برای شاهد و هر کدام از داروهای آنتاگونیست.

ایجاد نموده و در دوز ۲۵ نانومول جریان خون مفصل را به میزان  $51 \pm 5.3$  درصد کاهش داده است. در عین حال آدرنالین در کمترین دوز به کار رفته (۲۵ پیکومول) اثر ضعیف تری نسبت به دو داروی دیگر داشته که این امر به علت اثر تحریکی آن بر روی گیرنده های بتا آدرنرژیک است که اثری مخالف با تحریک گیرنده های آلفا دارد. شکل ۱-ب نشان دهنده قدرت مساوی دو داروی فنیل افرین و کلونیدین بر روی عروق کپسول پستی مفصل زانو در کاهش جریان خون می باشد.

ب) اثر داروهای آلفا آنتاگونیست

از آن جا که شکل ۱-الف نشانه اثر غالب  $\alpha_1$  و شکل ۱-ب نشان دهنده تساوی اثر  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  می باشد برای بررسی دقیق تر نتایج به دست آمده آزمایش های بیشتری در مورد تغییرات جریان خون عروق مفصل زانو به وسیله داروهای آلفا آگونیست در حضور داروهای آلفا آگونیست به عمل آمد. شکل ۲ نشان دهنده منحنی دوز پاسخ آلفا آگونیست آدرنالین در حالت طبیعی و در حضور سه داروی آلفا آنتاگونیست فنتولامین، آلفا-۱ آنتاگونیست پرازوسین و آلفا-۲ آنتاگونیست یوهیمبین می باشد.



شکل ۴: منحنی دوزپاسخ فنیل‌افرین (آلفا-۱ آگونیست) در عروق کپسول پستی زانوی ملتهب قبل (شاهد)، و در حضور سه داروی آنتاگونیست مذکور در زیرنویس شکل ۲.

هر سه دارو کمابیش منحنی را به راست منحرف نموده‌اند اما در این میان یوهیمین قوی‌تر بوده است.

جدول ۱: تغییرات جریان خون پایه مفصلی و فشارخون متوسط شریانی حیوانات در اثر تزریق سه داروی آلفا-آنتاگونیست نسبت به قبل از تزریق این داروها (شاهد).

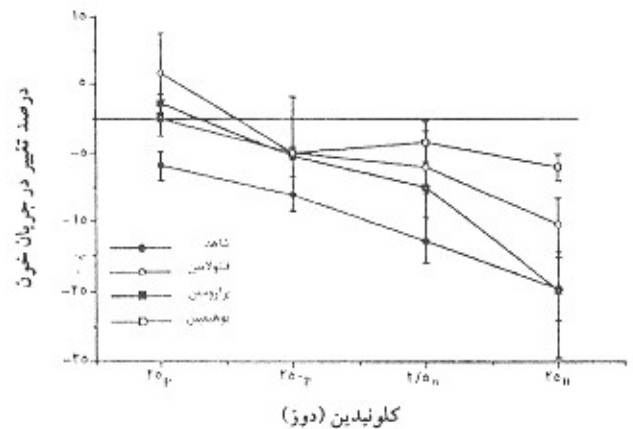
عامل	متغیر	فشار متوسط شریانی (mmHg)	جریان خون (واحد اختیاری)
شاهد		76 ± 2/8	204 ± 16
فنولامین		71 ± 5	181 ± 20/7
پرازوسین		68/3 ± 5/2	167 ± 24
یوهیمین		77/4 ± 3/6	196 ± 24

فنولامین و پرازوسین کاهش غیر معنی‌داری در میزان جریان خون پایه مفصلی ایجاد نموده‌اند و یوهیمین بی‌اثر بوده است. اثرات بر فشارخون حیوان نیز مشابه بوده است (به ترتیب 0/41 و 0/12 و 0/24 P برای جریان خون و 0/19 و 0/09 و 0/4 P برای فشارخون - آزمون t زوج).

جدول ۱- اثر داروهای آنتاگونیست آلفا را بر روی جریان خون پایه مفصلی و فشارخون سیستمیک حیوانات نشان می‌دهد. چنانچه ملاحظه می‌شود دو داروی فنولامین و پرازوسین که در کلینیک نیز به عنوان داروهای پایین آورنده فشارخون در انسان مصرف می‌شوند در این جا نیز موجب کاهش فشارخون حیوان گردیده‌اند هر چند این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبوده است. در همین حال یوهیمین تغییری در فشارخون حیوان ایجاد

دوزها کاهش یافته و در دوزهای 25 و 250 میکرومول حتی به افزایش جریان خون تبدیل شده است. پرازوسین و یوهیمین هر دو به یک شدت و به میزان معنی‌داری اثر کاهشی جریان خون را مهار نموده‌اند که البته اثر آنها در مهار پاسخ مذکور به جز در بالاترین دوز، که اثر قوی‌تری اعمال نموده‌اند، ضعیف‌تر از اثر فنولامین بوده است.

شکل ۳ منحنی دوز- پاسخ عروقی در برابر دوزهای مختلف داروی آلفا-۲ آگونیست اختصاصی کلونیدین را در حالت شاهد و در حضور آلفا آنتاگونیست‌های مختلف نشان می‌دهد. اثر کاهش جریان خون ناشی از کلونیدین توسط هر سه آنتاگونیست به میزان معنی‌داری کاهش یافته و شدت مهار شدگی پاسخ به ترتیب به صورت «پرازوسین > فنولامین > یوهیمین» بوده و این امر حاکی از این است که اثر کلونیدین از طریق گیرنده‌های آلفا-۲ بوده که توسط یوهیمین با شدت بیشتری مهار شده است.



شکل ۳: منحنی دوز- پاسخ کلونیدین (آلفا-۲ آگونیست) در عروق کپسول پستی زانوی ملتهب در حالت شاهد و در حضور سه داروی آنتاگونیست مذکور در زیرنویس شکل ۲.

هر سه دارو منحنی را به راست منحرف نموده‌اند اما در این میان اثر یوهیمین قوی‌تر بوده است.

شکل ۴ منحنی دوز- پاسخ عروقی در برابر دوزهای مختلف داروی آلفا-۱ آگونیست اختصاصی فنیل‌افرین را در حالت شاهد و در حضور آلفا آنتاگونیست‌های مختلف نشان می‌دهد. اثرکاهش جریان خون ناشی از فنیل‌افرین توسط هر سه آنتاگونیست مهار گردیده است و از نظر قدرت مهار کنندگی به ترتیب «پرازوسین > فنولامین > یوهیمین» می‌باشند. اثر دور از انتظار یوهیمین در مهار اثرات فنیل‌افرین نشان دهنده این است که این دارو در دوز به کار رفته اثرات ضد آلفا-۱ نیز داشته است.



وجود یک تعادل بین دو گروه گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ در این عروق است. این یافته با نتایج بیان شده در سطور بالا در مورد غالب بودن گیرنده‌های آلفا-۲ هماهنگی ندارد. دو علت می‌تواند تفاوت در یافته‌ها را توجیه نماید: اول آن که ترکیب گیرنده‌های آلفا بر روی لایه اندوتلیوم عروقی که واسطه انقباض عروقی ناشی از تزریق درون شریانی داروهاست با ترکیب گیرنده‌های آلفا بر روی عفنله صاف جدار عروقی که واسطه انقباض عروقی ناشی از تحریک اعصاب سمپاتیک است متفاوت باشد. دوم آن که گرچه داروی یوهیمین به عنوان یک مهارکننده اختصاصی گیرنده‌های آلفا-۲ شناخته شده است ولی مطالعات نشان می‌دهد که این دارو در غلظت‌های بالاتر مقداری اثر ضد آلفا-۱ نیز دارد (۹) و احتمالاً در غلظت به کار رفته در این آزمایش‌ها توانسته تا حدودی گیرنده‌های آلفا-۱ را نیز مهار کند و در مقایسه با پرازوسین اثر مهارتی بیشتری بر روی پاسخ انقباضی ناشی از تحریک سمپاتیک اعمال نماید (شکل ۱-الف).

یکی از راه‌های بررسی صحت دو احتمال مذکور، مطالعه و مقایسه منحنی دوز-پاسخ سه داروی آگونیست آلفا و نحوه تغییرات این منحنی‌ها می‌باشد. قدرت بیشتر داروی فنتولامین و مساوی بودن قدرت پرازوسین و یوهیمین در انحراف به راست منحنی دوز پاسخ آدرنالین (شکل ۲) حاکی از وجود تعادل بین تعداد گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ است. گرچه به نظر می‌رسد منحنی دوز-پاسخ کلونیدین علاوه بر یوهیمین و فنتولامین، توسط پرازوسین نیز مقداری به راست منحرف شده است (شکل ۳)، ولی این انحراف جز در مورد کمترین دوز کلونیدین (۲۵ میکومول) معنی‌دار نیست. بنابراین پاسخ عروقی به کلونیدین از طریق گیرنده‌های آلفا-۲ صورت گرفته است. انحراف منحنی دوز-پاسخ فیل‌افرین (شکل ۴) توسط یوهیمین که یک آلفا-۲ آتاگونیست است حاکی از آن است که این دارو در دوز به کار رفته اثرات آلفا-۱ آتاگونیستی از خود بروز داده است. بنابراین احتمال دوم در توجیه اثر قوی‌تر یوهیمین نسبت به پرازوسین در مهار کردن انقباض عروقی مورد تایید بیشتری قرار می‌گیرد. نتیجه کلی از مجموع یافته‌های فوق وجود گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ به نسبت مساوی در عروق مفصل دارای التهاب حاد است که در مقایسه با مطالعه قبلی در عروق مفصل سالم که اکثریت گیرنده‌ها را از نوع آلفا-۲ مشخص نموده است (۱۰) یک حرکت در جهت تبدیل گیرنده‌های آلفا-۲ به آلفا-۱ را در اثر التهاب نشان می‌دهد. عدم تغییر معنی‌دار جریان خون پایه مفصلی در اثر استفاده از داروهای آتاگونیست فوق (جدول ۱) نشان می‌دهد که احتمالاً این داروها در فطر اولیه عروق مفصل تغییری ایجاد نکرده‌اند و

نموده است. تغییرات جریان خون پایه مفصلی نیز انعکاسی از تغییرات فشارخون حیوان بوده است. به طوری که پرازوسین و فنتولامین جریان خون مفصل را کاهش داده‌اند که البته از نظر آماری معنی‌دار نبوده است و یوهیمین در این مورد بی‌اثر بوده است.

#### بحث

افزایش جریان خون به دنبال التهاب مفصلی می‌تواند ناشی از کاهش تون سمپاتیکی عروق مفصل یا آزاد شدن موضعی مواد گشادکننده عروقی ناشی از فرایند التهاب سلولی باشد (۵). تحقیقات قبلی نقش سیستم عصبی سمپاتیک را در تنظیم جریان خون مفصل زانوی خرگوش روشن ساخته است (۱۳، ۱۰، ۴). مطالعات قبلی هم چنین نشان داد که هر دو گروه گیرنده‌های آلفا و بتا در عروق مفصل زانوی سالم وجود دارند ولی اثرات آلفا غالب می‌باشد و به صورت انقباض عروقی و کاهش جریان خون در هنگام تحریک عصب پستی مفصل زانو بروز می‌نماید. در صورت مهار نمودن پاسخ آلفا امکان ظهور پاسخ بتا به صورت افزایش جریان خون مفصلی ایجاد می‌گردد. در مطالعه حاضر در مفصل دچار التهاب حاد، تحریک عصب مذکور سبب کاهش جریان خون مفصلی گردید (شکل ۱-الف) که در مقایسه با مطالعه قبلی در مفصل سالم که با همین شدت تحریک  $4 \pm 36.5\%$  کاهش در جریان خون مشاهده گردیده بود (۴) اثر سمپاتیکی به میزان معنی‌داری کاهش یافته است. این امر نتیجه مطالعه دیگر انجام شده در این زمینه را نیز تایید می‌کند (۱۳). امکان مهار این پاسخ انقباضی و معکوس شدن آن به پاسخ گشادشدگی عروقی توسط فنتولامین (شکل ۱-الف) نشان دهنده واسطه‌گری گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک در پاسخ انقباضی و همچنین حضور گیرنده‌های بتا آدرنرژیک در این عروق است. کاهش پاسخ انقباضی به میزان کم توسط داروی آلفا-۱ آتاگونیست (پرازوسین) و از بین رفتن کامل پاسخ مذکور و تبدیل آن به پاسخ ضعیف گشادشدگی توسط داروی آلفا-۲ آتاگونیست (یوهیمین) (شکل ۱-الف) حاکی از این است که احتمالاً گیرنده‌های آلفا-۱ به تعداد کم و گیرنده‌های آلفا-۲ به تعداد خیلی بیشتر در عروق مفصل ملتهب وجود دارند. تزریق داخل شریانی نزدیک مفصل آدرنالین، کلونیدین و فیل‌افرین در دوزهای متفاوت نشان داد که آدرنالین اثر انقباضی قوی‌تری نسبت به دو داروی دیگر دارد (شکل ۱-ب)، که این امر می‌تواند ناشی از تحریک هر دو گروه گیرنده‌های آلفا-۱ و آلفا-۲ توسط این ماده باشد. دو داروی دیگر در کاهش جریان خون مفصلی «هم قدرت» بودند که حاکی از

انجام مطالعه در شرایط التهاب مزمن ارزش کلینیکی نتایج حاصل را بیشتر خواهد نمود.

### سپاسگزاری

مقاله حاضر حاصل طرح تحقیقاتی معسوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان است که در سال ۱۳۷۵ خامنه ارائه است. تکارتنده از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان که هزینه‌های طرح تحقیقاتی فوق را تقبل نموده است و از انبایان آموزش دیوسالار و وحید شیبانی که هر کدام در انجام بخشی از آزمایش‌ها همکاری نموده‌اند و از همکاری آقای بداله نیکبان در مشاوره آماری طرح صمیمانه تشکر و سپاسگزار می‌نمایم. از پرسنال بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشکده پزشکی رضایی‌پور، دفتر پژوهشی، واحد گامپیوتر و واحد نگهداری حیوانات در مرکز تحقیقات دانشگاه نیز به خاطر همکاری صمیمانه‌شان تشکر می‌نمایم.

### Summary

Evaluation of Alterations in the Vascular Alpha-adrenoceptors of the Rabbit Knee Joint Due to Acute Inflammation

H. Najafipour<sup>1</sup>, PhD

1. Assistant Professor of Physiology, Kerman University of Medical Sciences and Health Services, Kerman, Iran

*It has been shown that inflammation reduces the effectiveness of sympathetic nerves in the regulation of knee joint blood flow. To investigate the role of vascular  $\alpha$ -adrenoceptors in this event, 18 NZW rabbits were maintained anaesthetised by 1% halothane in  $N_2O/O_2$  during the experiment. Acute knee joint inflammation was induced by intra-articular injection of 1 ml of 2% carrageenan solution 24 hours before the experiment. Carotid artery was cannulated to record blood pressure. The medial belly of gastrocnemius muscle was removed to get access to posterior knee joint capsule. Caudal femoral artery, a branch of tibial artery, was cannulated retrogradely until the tip of cannula reached the branching point just before the joint branches. Posterior articular nerve (PAN) was dissected free for electrical stimulation (10v, 30Hz, 0.1msec). Electrical stimulation of posterior articular nerve resulted in  $9.9 \pm 2.2\%$  reduction of blood flow measured by laser Doppler flowmetry technique. This response was reduced to  $6 \pm 1\%$  by close intra-arterial infusion of prazosin, but reversed to vasodilatation by phentolamine and youhimbin to  $10.3 \pm 9.4\%$  and  $2.4 \pm 1.3\%$  respectively, suggesting the presence of both  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. Close intra-arterial injection of different doses of  $\alpha$ -agonists reduced the joint blood flow by a potency rank order of adrenaline > clonidine = phenylephrin. These dose response curves were shifted to the right by the potency rank order of phentolamine > youhimbin  $\geq$  prazosin, suggesting a balance between  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptors. Overall this study showed a balance between  $\alpha$ -adrenoceptor subtypes in the inflamed joint, and compared to our previous investigation on normal rabbit knee joint in which  $\alpha_2$ -adrenoceptors were shown to be predominant, acute inflammation has caused a shift of  $\alpha_2$  towards  $\alpha_1$  in adrenoceptor profile.*

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 1997; 4(4): 150-157

**Key Words:** Acute inflammation,  $\alpha$ -adrenoceptors, joint blood vessels, rabbit, Blood flow.

## References

1. Barone R, Pavaux C, Bli PC and Cuq P: Atlas of rabbit anatomy. Paris, Masson & Co, 1973.
2. Bern RM, and Levy MN: Cardiovascular physiology. 6th ed, St. Louis, Mosby Co, 1992; pp135-151.
3. Cobbold AF and Lewis OJ. The nervous control of joint blood vessels. *J Physiol* 1965; 133: 467-471.
4. Ferrell WR and Najafipour H. Changes in synovial Po<sub>2</sub> and blood flow in the rabbit knee joint due to stimulation of the posterior articular nerve. *J Physio Lond* 1992; 449: 607-617.
5. Lam FY and Ferrell WR. CGRP modulates nerve-mediated vasoconstriction of rat knee joint blood vessels. *Ann New York Acad Sci* 1992; 657: 519-522.
6. Lam FY and Ferrell WR. Acute inflammation in the rat knee joint attenuates sympathetic vasoconstriction but enhances neuropeptide-mediated vasodilatation assessed by laser Doppler perfusion imaging. *Neuroscience* 1993; 52(2): 443-449.
7. Levine JD, Coderre TJ, Helms C and Basbaum AI.  $\beta_2$ -adrenergic mechanisms in experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1988; 85(12): 4553-4556.
8. Lowther DA and Gillard GC. Carrageenin-induced arthritis. I. The effect of intraarticular carrageenin on the chemical composition of articular cartilage. *Arthritis Rheum* 1976; 19(4): 769-776.
9. McGrath JC, Brown CM and Wilson VG. Alpha-adrenoceptors: a critical review. *Med Res Rev* 1989; 9(4): 407-533.
10. Najafipour H and Ferrell WR. Sympathetic innervation and  $\alpha$ -adrenoceptor profile of blood vessels in the posterior region of the rabbit knee joint. *Br J Pharmacol* 1993; 108(1): 79-84
11. Najafipour H and Ferrell WR. Nitric oxide modulates sympathetic vasoconstriction and basal blood flow in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp physiol* 1993; 78(5): 615-624.
12. Najafipour H and Ferrell WR. Role of prostaglandins in regulation of blood flow and modulation of sympathetic vasoconstriction in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp Physiol* 1994; 79(1): 93-101.
13. Najafipour H and Ferrell WR. Comparison of synovial PO<sub>2</sub> and sympathetic vasoconstrictor responses in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp physiol* 1995; 80(2): 209-220.