

مقاله پژوهشی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

سال اول، جلد ۱، شماره سوم، ۱۳۸۱

تغییر در پروفیل گیرنده‌های آلفا و بتا - آدرنرژیک عروق مفصل زانوی
خرگوش به علت التهاب حاد

حمید نجفی پور^۱، وحید شبانی^۲

خلاصه

سابقه و هدف: این مطالعه بدین منظور طراحی شد تا ماهیت گیرنده‌های آلفا و بتا - آدرنرژیک عروق کپسول خلفی مفصل زانوی خرگوش را در شرایط التهاب حاد بررسی کند. مقایسه نتایج حاصل از این بررسی با یافته‌های مطالعات قبلی مربوط به مفصل طبیعی، هرگونه تغییر احتمالی در پروفیل گیرنده‌های آدرنرژیک به علت فرآیند التهاب را مشخص خواهد نمود.

مواد و روش‌ها: آزمایش بر روی ۳۰ خرگوش نژاد سفید نیوزیلند تحت بیهوشی پنتوباریتال سدیم که به دو گروه آلفا و بتا تقسیم شدند انجام گرفت. از دستگاه جریان سنج لیزری برای اندازه‌گیری جریان خون کپسول مفصلی پشتی زانو استفاده شد. داروهای آلفا و بتا آگونیست در حضور و غیاب آنتاگونیست‌های مربوطه، به داخل شریان تزریق شده تا وارد عروق مفصلی شوند. التهاب حاد با تزریق کارآگنین داخل مفصلی انجام شد. عصب خلفی مفصلی نیز توسط استیمولیتور تحریک گردید.

یافته‌ها: تحریک الکتریکی عصب مفصلی خلفی منجر به تنگ شدن عروق شد که با مصرف فنتول آمین و یوهمبین این اثر معکوس و رگ گشاد شد. منحنی‌های دوز- پاسخ برای تزریق داخل شریانی آگونیست‌های آلفا- آدرنرژیک ترتیب روپرو آدرنالین= فیل‌افرین= کلونیدین، را برای توانمندی آن‌ها نشان داد. منحنی دوز-پاسخ آدرنالین با مصرف آنتاگونیست‌ها به سمت راست منحرف شد که قدرت این مواد دارای ترتیب فنتول آمین= یوهمبین= پرازوسین، بود؛ در این مرحله از آزمایش، یک پاسخ مساوی برای گیرنده‌های آلفا یک و آلفا دو - آدرنرژیک در عروق مفصل زانوی خرگوش دارای التهاب حاد وجود داشت. در دو گروه دیگر حیوان، که تنگ شدگی عروقی ناشی از تحریک عصب در آنها بعد از تجویز فنتول آمین به گشاد شدگی عروقی تبدیل شده بود، این گشاد شدگی به طور کامل به وسیله پروپرانولول مهار شده و تا حدود ۵۰ درصد نیز به وسیله آتنولول کاهش پیدا کرد. منحنی‌های دوز- پاسخ به تزریق داخل شریانی آگونیست‌های بتا- آدرنرژیک ترتیب: ایزوپرنالین > دوبوتامین= سالبوتامول را از نظر توانمندی نشان داد. منحنی دوز- پاسخ مربوط به ایزوپرنالین به وسیله مصرف آنتاگونیست‌های بتا- آدرنرژیک به سمت راست منحرف شد که قدرت مواد برای این عمل دارای ترتیب پروپرانولول > آتنولول بود. این پژوهش هم‌چنین نشان داد، که پاسخ مساوی برای بتا- ۱ و بتا- ۲ آدرنرژیک در عروق خونی مفصل زانوی خرگوش با التهاب حاد وجود دارد.

نتیجه‌گیری: روی هم رفته در مقایسه با پژوهش‌های قبلی انجام شده روی مفصل سالم که پاسخ‌های گیرنده‌های آلفا - ۲ و بتا - ۱ آدرنرژیک غالب بود، التهاب حاد منجر به تغییر پاسخ گیرنده‌های آدرنرژیک از آلفا - ۲ به آلفا - ۱ و از بتا - ۱ به بتا - ۲ می‌شود.

واژه‌های کلیدی: التهاب حاد، گیرنده‌های آلفا و بتا آدرنرژیک، مفصل زانو، عروق خونی، خرگوش

۱- دانشیار فیزیولوژی - دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی کرمان (نویسنده مسئول)

۲- استادیار فیزیولوژی مرکز تحقیقات علوم و اعصاب دانشگاه علوم پزشکی کرمان

مقدمه

مواد و روش‌ها

تنظیم خون کپسول مفصلی نقش تعیین کننده و مهمی در نگهداری یک محیط ثابت و پایدار در داخل مفصل دارد. ارتباط بالایی که بین PO_2 مایع مفصلی و جریان خون آن، در حالت طبیعی و هم در حالات التهاب حاد در مفاصل زانوی خرگوش وجود دارد [۱۴]. اهمیت سازوکارهای تنظیم کننده جریان خون مفصل زانو را در تأمین اکسیژن و سایر مواد غذایی به بافت کپسول نشان می‌دهد. Dick و همکاران با استفاده از روش پاکسازی ^{133}Xe (۱۹۷۱)، نشان دادند که هر دو گیرنده آلفا و بتا-آدرنرژیک در تنظیم جریان خون شبکه‌های عروقی مفصل انسان سالم و بیمار نقش دارند [۱۲]. مطالعات قبلی ما نشان داد که کاهش قابل توجهی در کارایی سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصل ملتهب وجود دارد [۱۴] و این خود شاید یک توضیح احتمالی برای بیشتر بودن جریان خون در این شرایط باشد. پژوهش‌های بیشتر آشکار نمود که اگرچه، پروستاگلاندین‌ها نقشی در تنظیم جریان خون پایه مفصل ملتهب دارند، اما به نظر نمی‌رسد که نقش مهمی در کاهش پاسخ تنگ‌کننده عروقی سمپاتیکی داشته باشند [۱۳]. هم‌چنین تولید نیتریک اکساید (NO) نیز به نظر نمی‌رسد که به وسیله فرآیند التهاب حاد تغییر کند [۱۱]. اکنون این سؤال مطرح است که آیا یک تغییر در پروفیل گیرنده‌های آدرنرژیک عروق مفصل مسئول کاهش در تون تنگ‌کننده عروقی سمپاتیکی است یا خیر؟ مطالعات قبلی نشان داده‌اند که در مفصل سالم، گیرنده‌های آدرنرژیک آلفا-۲ و بتا-۱ پس‌سیناپسی دارای نقش غالب بوده و اثرات سیستم عصبی را روی عروق خونی مفصل اعمال می‌کنند [۱۰، ۱۲]؛ بنابراین مطالعه حاضر کوشش می‌کند تا پروفیل گیرنده‌های آدرنرژیک را در عروق خونی مفصل زانوی خرگوش در شرایط التهاب حاد آزمایش کند و بدین وسیله هرگونه تغییری که ممکن است به وسیله فرآیند التهاب حاد رخ داده باشد را مشخص نماید.

آزمایش‌ها روی ۳۰ خرگوش سفید از نژاد نیوزیلندی (۲-۳kg) انجام شد. حیوانات ابتدا به وسیله تزریق هیپنورم ($1/5 \text{ mg/kg, i.p.}$) (Janssen: $0/15 \text{ ml/kg, im}$) بی‌هوش شده و سپس بی‌هوشی آن‌ها در هنگام عمل جراحی با تنفس هالوتان ۱ درصد در مخلوط $30\% O_2 - 60\% N_2O$ حفظ شد. در پایان اعمال جراحی بی‌هوشی گازی قطع شده و بی‌هوشی حیوان‌ها با تزریق پنتوباریتال سدیم (ابتدا 30 mg/kg ، سپس با 10 mg/kg/h) وریدی در باقیمانده طول آزمایش، حفظ و نگهداری شد. تراشه حیوان کاتوله شد تا حیوان به طور خود به خودی در سرتاسر طول آزمایش تنفس کند. عمق بی‌هوشی با اطمینان از فقدان پاسخ عقب کشیدن پا به یک تحریک Pinch که روی پای خلفی حیوان بکار برده می‌شد، کنترل شد. فشار خون شریانی در سرتاسر طول آزمایش با استفاده از یک کاتول که به داخل شریان کاروتید چپ فرو رفته بود، ثبت شد. با روش بی‌هوشی فوق، فشار خون در طول آزمایش پایدار و ثابت بود. با یک پروب فیبر نوری با قطر $0/9 \text{ mm}$ که به یک دستگاه جریان سنج لیزری (MBF3; More Instruments Axminster, uk) وصل بود، تغییرات نسبی جریان خون در کپسول پشتی، اندازه‌گیری شد. پروب درست بالای سطح خارجی بخش خلفی-میانی کپسول مفصل قرار می‌گرفت. تغییرات در جریان خون (و هم‌چنین فشار خون) به صورت درصد تغییر نسبت به مقادیر شاهد که قبل از هر آزمایش اندازه‌گیری می‌شد، بیان گردید. مقادیر صفر زیستی به صورتی که قبلاً توصیف شده است، اندازه‌گیری شد [۱۴] و از مقادیر جریان، قبل از محاسبه درصد تغییرات جریان خون کسر گردید. متوسط فشار شریانی به وسیله اضافه کردن یک سوم فشار نبض به فشار دیاستول محاسبه شد.

عصب مفصل خلفی (PAN) بعد از برداشتن قلو میانی عضله گاستروکنمیوس آزاد شده و پس از قطع سمت انتهایی آن تحریک شد [۱۴]. مشخصات تحریک عبارت بود از: عرض موج ۱ میلی ثانیه، ولتاژ ۱۰ ولت، فرکانس ۳۰ هرتز و

(Eli Lilly UK). در پایان آزمایش‌ها حیوان‌ها توسط تزریق داخل وریدی کلرور پتاسیم یک مولار کشته شدند. داده‌ها در شکل‌ها و جداول به صورت Mean+SEM نشان داده شده‌اند و مقایسه‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) هنگامی که پاسخ‌ها به تحریک عصبی بعد از تجویز آنتاگونیست‌های آلفا و بتا-آدرنرژیک با پاسخ کنترل مقایسه می‌شدند، انجام و به دنبال آن با استفاده از آزمون Tukey Post hoc تجزیه و تحلیل شدند؛ علاوه بر این، مقایسه‌ها بین منحنی‌های دوز - پاسخ مربوط به آگونیست‌ها و منحنی‌های دوز - پاسخ قبل و بعد از آنتاگونیست‌های آدرنرژیک با استفاده از تست Repeated measure ANOVA و به دنبال آن استفاده از آزمون Tukey انجام شد. $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

بررسی توزیع (نیمرخ) سمپونده‌های آلفا-آدرنرژیک: در سری‌های اول آزمایش ($n=18$)، نیمرخ گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک عروق خونی در مفصل ملتهب بررسی شد. شکل 1A، اثر تحریک عصب مفصل خلفی (PAN) را بر جریان خون کپسول مفصلی خلفی زانو نشان می‌دهد. تحریک عصب یک کاهش $9/9+2/25$ درصد در جریان خون ایجاد کرد که با تجویز متعاقب آنتاگونیست غیر انتخابی آلفا-آدرنرژیک فنتول آمین معکوس شد. ANOVA. $n=6$, $P < 0.001$). پاسخ تنگ کننده عروقی به یک شل شدن عروقی کوچکتری توسط مصرف آنتاگونیست آلفا ۲ - آدرنرژیک یوهمبین تبدیل شد ($n=6$, $P < 0.02$). تجویز پرازوسین آنتاگونیست آلفا یک - آدرنرژیک فقط پاسخ تنگ کننده عروقی را به طور غیر معنی‌داری کاهش داد ($n=6$, $P < 0.04$).

شکل 1B منحنی‌های دوز - پاسخ عروقی مفصل خلفی را برای آنتاگونیست‌های مختلف آلفا - آدرنرژیک نشان می‌دهد. آدرنالین یک پاسخ تنگ کننده عروقی وابسته به دوز را با یک کاهش پنجاه درصدی در جریان خون

مدت زمان موج ۱ دقیقه؛ مطالعات قبلی نشان داده که موج تحریک با این مشخصات حداکثر پاسخ انقباض عروقی را در مفاصل ملتهب ایجاد می‌کند [۱۴].

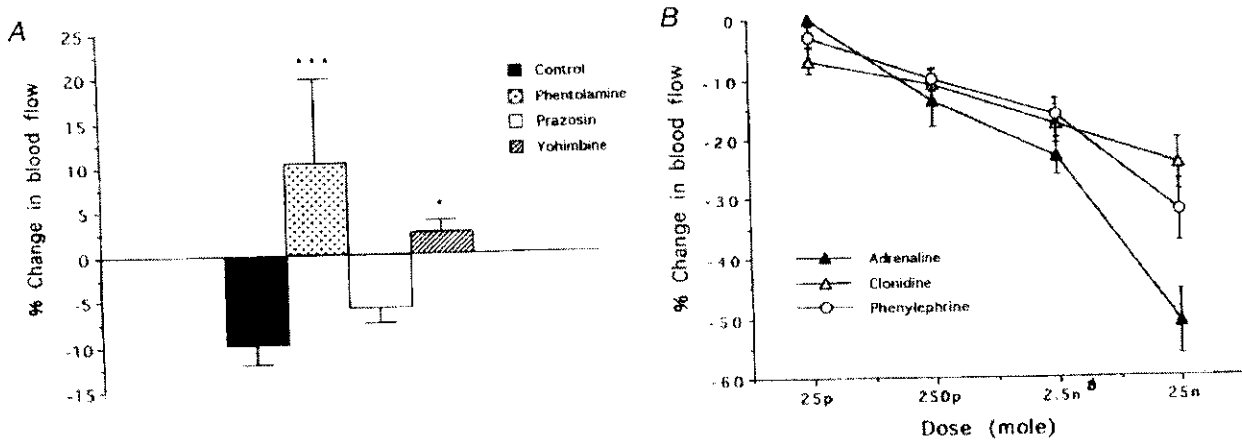
التهاب حاد مفصل زانو به وسیله تزریق ۱ میلی‌لیتر از محلول ۲٪ (W/V) کاراگینین (Sigma, UK) در آب مقطر به داخل فضای مفصلی از مسیر میان تاندون Patella ایجاد شد. این محلول ۲۴ ساعت قبل از آزمایش تحت بی‌هوشی کوتاه مدت ایجاد شده با هالوتان ۲٪ در مخلوط O_2-N_2O ، تزریق شد.

تزریق آگونیست‌های آلفا و بتا آدرنرژیک به وسیله تزریق داخل شریانی یک بلوس (۰/۲۵ml) از طریق یک کانول پلی اتیلن (Portex 2FG) که به داخل شریان فمورال دمی فرو می‌رفت، انجام شد [۱۱]. کانول پلی اتیلنی آن قدر پیش می‌رفت تا این که نوک آن نزدیک به شاخه اصلی (شریان Popliteal) درست قبل از انشعاب شاخه‌های مفصل قرار می‌گرفت. همه شاخه‌های غیر مفصلی شریان مذکور بسته می‌شدند. آنتاگونیست‌های آلفا و بتا - آدرنرژیک به وسیله تزریق آهسته بولوس به ترتیب به میزان‌های ۱ و ۱/۵ میلی‌گرم در هر کیلوگرم وزن بدن به داخل ورید جاگولار تجویز شدند. یک فاصله ۳۰ دقیقه‌ای قبل از تحریک مجدد PAN یا تجویز آگونیست‌های آدرنرژیک منظور می‌شد. مطالعات قبلی ما نشان داده‌اند که این دوزها و مدت زمان برای مهار گیرنده‌های آدرنرژیک مربوطه و هم‌چنین برای تثبیت فشار خون در میزان جدید کافی هستند [۱۲، ۱۰]. تنها یک آنتاگونیست آلفا به هر حیوان در سری اول آزمایش تجویز شد و در سری بعدی فقط یک آنتاگونیست بتا بعد از فنتول آمین به هر حیوان تجویز شد.

مواد زیر استفاده شد: آدرنالین هیدروکلراید (Evans)؛ فنیل افرین هیدروکلراید (Sigma)؛ کلونیدین هیدروکلراید (Sigma)؛ فنتول آمین هیدروکلراید (Sigma)؛ پرازوسین هیدروکلراید (Pfizer)؛ یوهمبین هیدروکلراید (Sigma)؛ ایزوپرنالین هیدروکلراید (ایزوپرنول، Sigma)؛ سالبوتامول (Sigma)؛ دوبوتامین هیدروکلراید (Dobutrex)

کلونیدین تقریباً پاسخ‌های عروقی وابسته به دوز مشابهی را ایجاد کردند (شکل ۱B).

کپسول خلفی در دوز 25 nmol موجب شد. آگونیست انتخابی گیرنده آلفا یک - آدرنرژیک، فنیل آفرین و آگونیست انتخابی گیرنده آلفا دو - آدرنرژیک یعنی



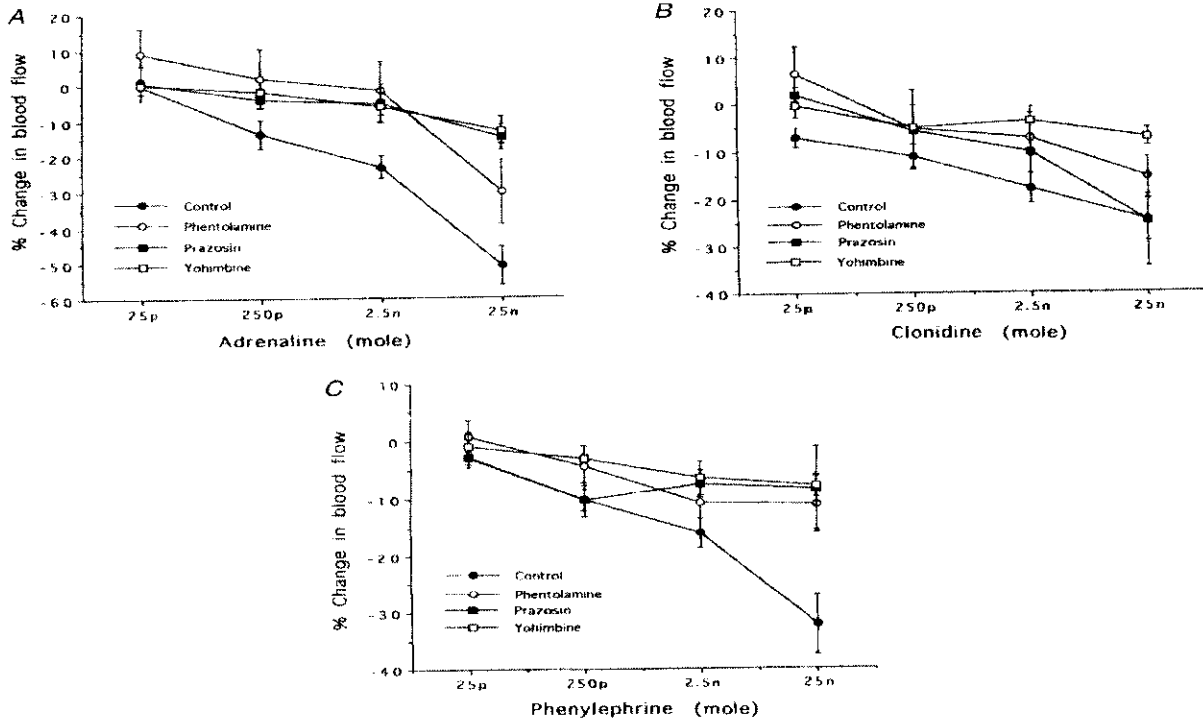
شکل ۱A: تغییرات در جریان خون ($Mean \pm SEM$) در پاسخ به تحریک عصب خلفی مفصل در شرایط کنترل و ۳۰ دقیقه بعد از تجویز فنتول آمین، پرازوسین یا یوهمبین در کپسول ملتهب شده مفصل خلفی زانوی خرگوش. تحریک عصب (30 Hz) تنگ شدن عروق را ایجاد کرد که توسط فنتول آمین و یوهمبین دچار گشاد شدگی می‌شود؛ $P < 0.05$ ؛ $P < 0.001$ در مقایسه با کنترل؛ B کاهش جریان خون (درصد کاهش از کنترل) در کپسول خلفی زانوی ملتهب در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف آدرنالین، کلونیدین و فنتول آمین. هر سه آگونیست یک تنگ شدن وابسته به دوز با یک توان تقریباً یکسانی را ایجاد می‌کنند که عمل کلونیدین و فنتول آمین بارز بود ($P = 0.053$ برای کلونیدین و $P = 0.022$ برای فنتول آمین در مقایسه با آدرنالین). منحنی‌های دوز - پاسخ برای کلونیدین و فنتول آمین اختلاف معنی‌دار نداشتند.

طور معنی‌داری به سمت راست منحرف کرد. (انحراف ایجاد شده توسط فنتول آمین $n=6$, $P < 0.04$). انحراف معنی‌دار نبود.

منحنی دوز - پاسخ فنیل آفرین توسط یوهمبین و فنتول آمین به سمت راست منحرف شد ($n=6$, $P < 0.01$) برای یوهمبین و ($n=6$, $P < 0.04$) برای فنتول آمین (شکل ۲C). پرازوسین فقط توانست انحراف معنی‌داری را در دوزهای $2/5$ و 25 نانومول فنیل آفرین ایجاد کند.

منحنی دوز پاسخ مربوط به آدرنالین به وسیله هر سه آنتاگونیست استفاده شده به سمت راست منحرف شد که هر سه آنتاگونیست دارای توان تقریباً یکسانی بودند ($n=6$, $P < 0.01$) برای هر سه منحنی در مقایسه با شاهد (شکل ۲A). اختلاف معنی‌دار بین اثر سه آنتاگونیست وجود نداشت.

شکل ۲B، منحنی‌های دوز - پاسخ را برای کلونیدین در شرایط کنترل و در حضور آنتاگونیست‌های مختلف آلفا آدرنرژیک نشان می‌دهد. یوهمبین منحنی دوز - پاسخ را به



شکل ۲: A، کاهش در جریان خون (درصد کاهش از حالت کنترل) در کپسول خلفی مفصل زانوی ملتهب در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف آدرنالین در شرایط کنترل و بعد از تجویز فنتول آمین، پرازوسین و یا یوهیمین در سه گروه مختلف خرگوش. هر سه آنتاگونیست باعث انحراف منحنی دوز پاسخ آدرنالین به سمت راست می‌شوند ($P < 0.01$ در مقایسه با کنترل). B، کاهش جریان خون در کپسول خلفی در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف کلونیدین در شرایط کنترل و بعد از تجویز آنتاگونیست‌های مصرف شده فوق. یوهیمین یک کاهش معنی‌دار را در کپسول خلفی در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف فنتول آمین در شرایط کنترل و بعد از تجویز آنتاگونیست‌های مشابه در A موجب می‌شود. یوهیمین و فنتول آمین یک انحراف معنی‌دار به سمت راست برای منحنی دوز یا پاسخ برای فنتول آمین ($P < 0.04$ برای فنتول آمین و $P < 0.01$ برای یوهیمین) ایجاد می‌کنند. انحراف ناشی از پرازوسین اختلاف معنی‌داری ایجاد نکرد.

تغییرات در جریان خون مفصل به طور آشکاری منعکس کننده تغییرات در فشار خون بود (جدول ۱).

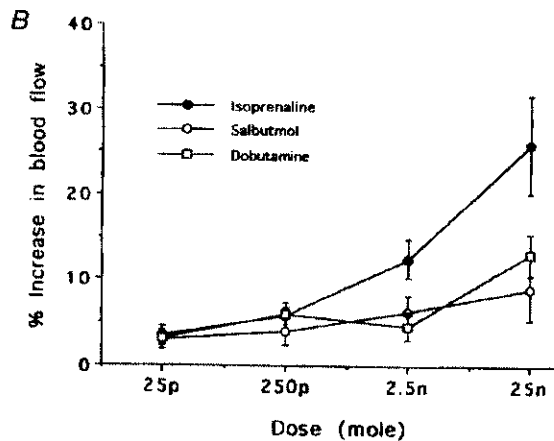
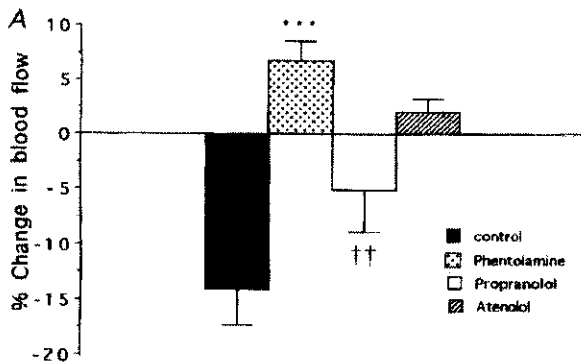
مصرف آنتاگونیست‌ها اثراتی بر فشار خون سیستمیک و جریان خون پایه مفصل داشت. فنتول آمین و پرازوسین فشار متوسط شریانی را حداکثر تا ۱۰ درصد کاهش دادند

جدول ۱: فشار متوسط شریانی و جریان خون پایه مفصل در شرایط کنترل و بعد از تجویز آنتاگونیست‌های مختلف گیرنده آلفا-آدرنرژیک در خرگوش

آنتاگونیست			کنترل	گروه‌ها	
یوهیمین	پرازوسین	فنتول آمین		عامل	
۷۷/۴±۳/۶	۶۸/۳±۵/۱	۷۱±۵	۷۶±۲/۸	فشار متوسط شریانی (mmHg)	
۱۹۶/۳±۲۴/۶	۱۶۷±۲۴	۱۸۱/۲±۲۰/۷	۲۰۳/۷±۱۶	جریان خون مفصل (واحدهای اختیاری)	

را کاهش داده ولی این اثر از لحاظ آماری معنی دار نبود ($P < 0.019, n = 6$).

شکل ۳B، منحنی‌های دوز-پاسخ عروق خونی مفصل خلفی را برای آگونیست‌های مختلف گیرنده‌های بتا-آدرنژیک نشان می‌دهد. ایزوپرنالین آگونیست غیرانتخابی گیرنده بتا یک، گشاد شدگی عروقی وابسته به دوز ایجاد کرد. دوبوتامین آگونیست انتخابی گیرنده بتا-۱ و سالبوتامول آگونیست انتخابی گیرنده بتا-۲ با توان کمتری موجب گشاد شدن عروق شدند ($P < 0.01$ برای سالبوتامول و $P < 0.05$ برای دوبوتامین در مقایسه با ایزوپرنالین). پاسخ‌ها به سالبوتامول و دوبوتامین اختلاف معنی‌دار نداشتند.



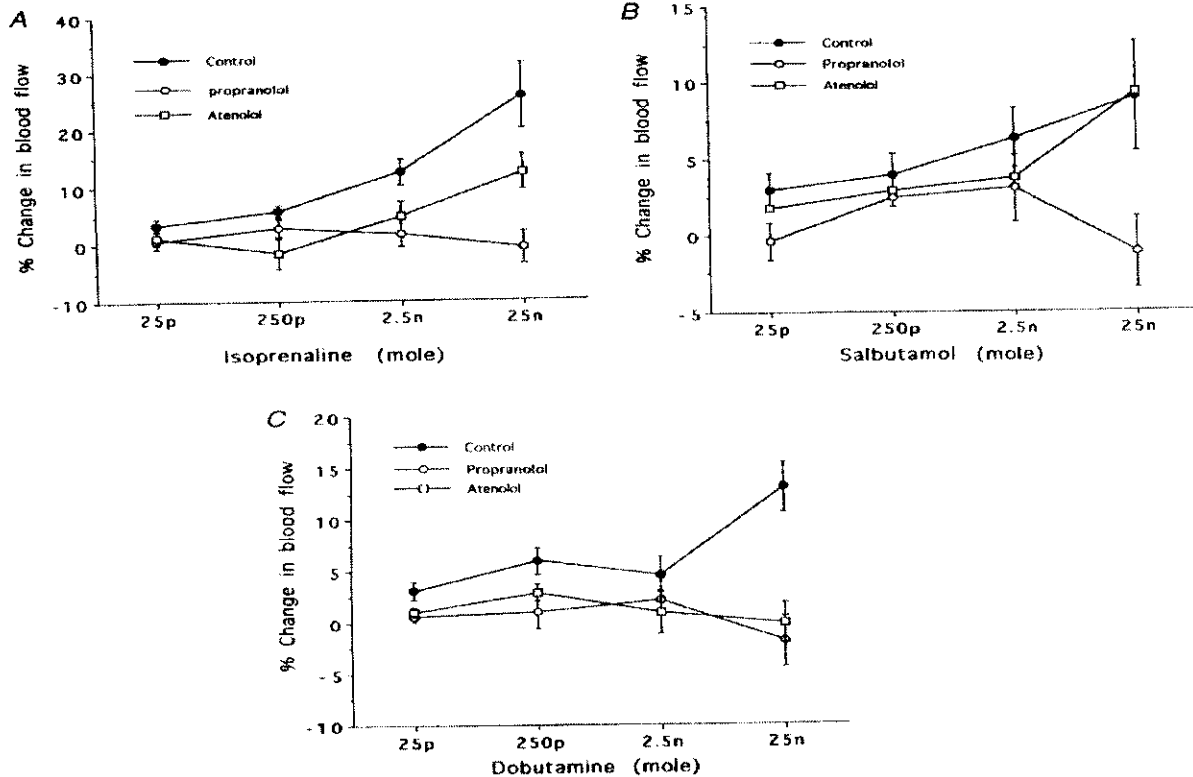
شکل ۳A، تغییرات در جریان خون مفصلی خلفی (Mean±SEM) ناشی از تحریک عصبی مفصل در شرایط کنترل و ۳۰ دقیقه بعد از فنتول آمین یا تجویز بعدی پروپرانولول، یا آتنولول در دو گروه خرگوش. تحریک عصبی (۳۰Hz) باعث تنگ شدن عروق می‌شد که این اثر با مصرف فنتول آمین معکوس شده و عروق گشاد می‌شوند. این گشاد شدن عروق به طور کامل مهار شده و با مصرف پروپرانولول به پاسخ تنگ کننده عروقی تبدیل می‌شود. آتنولول، پاسخ گشاد شدن عروق غیرمعنی‌دار ایجاد کرد ($P < 0.001$; ***). در مقایسه با کنترل، $P < 0.01$ (††) در مقایسه با فنتول آمین). B، افزایش‌های جریان خون (درصد افزایش از کنترل) در مفصل خلفی در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف ایزوپرنالین. همه سه آگونیست یک گشاد شدن عروقی وابسته به دوز ایجاد کردند که ایزوپرنالین قویترین است ($P < 0.01$ برای سالبوتامول و $P < 0.05$ برای دوبوتامین، در مقایسه با ایزوپرنالین). اختلاف بین منحنی‌های سالبوتامول و دوبوتامین معنی‌دار نبود.

منحرف شد (شکل ۳A). این پاسخ گشادکنندگی، تقریباً به طور کامل توسط پروپرانولول در همه دوزهای مصرفی مهار شد ($P < 0.01$ برای پروپرانولول، $n = 6$; $P < 0.01$ برای

منحنی دوز- پاسخ مربوط به ایزوپرنالین به وسیله پروپرانولول در مقایسه با اثر آتنولول آنتاگونیست انتخابی گیرنده بتا-۱ آدرنژیک به میزان بیشتر به سمت راست

منحنی دوز-پاسخ دوپوتامین به وسیله پروپرانولول و آتنولول به سمت راست منحرف شد که این دو ماده دارای توان تقریباً یکسانی بودند ($P < 0.01$) برای هر دو منحنی و در مقایسه با کنترل، $n=6$ برای هر دو (شکل ۴C).

آتنولول، $n=6$ ، شکل ۴B، منحنی‌های دوز-پاسخ سالبوتامول را در شرایط کنترل و در حضور پروپرانولول و آتنولول نشان می‌دهد. پروپرانولول یک انحراف معنی‌دار به سمت راست را در منحنی دوز-پاسخ ایجاد کرد ($P < 0.05$) برای پروپرانولول، $n=6$; $P=0.02$ برای آتنولول، $n=6$).



شکل ۴: A، افزایش جریان خون در کپسول خلفی مفصل ملتهب زانو در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف ایزوپرنالین در شرایط کنترل، دوزهای مختلف ایزوپرنالین در شرایط کنترل و بعد از تجویز پروپرانولول یا آتنولول در دو گروه خرگوش. هر دو آنتاگونیست منحنی دوز-پاسخ ایزوپرنالین را به سمت راست منحرف کردند که در این اثر، عمل پروپرانولول قوی‌تر از آتنولول است ($P=0.001$ برای پروپرانولول؛ $P=0.01$ برای آتنولول). B، افزایش جریان خون در کپسول خلفی در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف سالبوتامول در شرایط کنترل و بعد از تجویز پروپرانولول و آتنولول در دو گروه. پروپرانولول یک انحراف معنی‌دار به سمت راست را در منحنی دوز-پاسخ ایجاد کرد ($P < 0.05$)، اما آتنولول اثر معنی‌داری نداشت. C، افزایش‌های جریان خون، در کپسول خلفی در پاسخ به تزریق داخل شریانی دوزهای مختلف دوپوتامین در شرایط کنترل و بعد از تجویز پروپرانولول و آتنولول در دو گروه مختلف خرگوش. پروپرانولول و آتنولول منحنی دوز-پاسخ دوپوتامین را به سمت راست با توان یکسان منحرف می‌نمایند ($P < 0.01$ برای هر دو منحنی).

کاهش بیش از ۱۵ درصدی را در فشار خون حیوان‌های تحت درمان با فنتول آمین موجب شد. تفسیرات در جریان خون مفصل، کم و بیش منعکس کننده تغییرات در فشار خون بود (جدول ۲).

آنتاگونیست‌های بتا-آدرنرژیک به دنبال فنتول آمین بعضی اثرات اضافی بر روی فشار خون سیستمیک و جریان خون پایه مفصل داشتند (جدول ۲). فنتول آمین فشار متوسط شریانی را بیش از ۱۰ درصد کاهش داد. تجویز متعاقب پروپرانولول اثر اندکی داشت، اما آتنولول یک

جدول ۲: فشار متوسط شریانی و میزان‌های جریان خون پایه مفصل در شرایط کنترل و بعد از تجویز آنتاگونیست‌های مختلف آلفا و بتا آدرنرژیک در خرگوش

آنتاگونیست			کنترل	گروه‌ها	
یوهمبین	پرازوسین	فنتول آمین		عامل	
۶۱/۳±۳/۴	۶۹/۷±۲/۹	۷۱±۲/۸	۸۰/۲±۲/۳	فشار متوسط شریانی (mmHg)	
۱۵۱/۸±۱۹/۸	۱۴۹/۸±۱۹/۶	۱۵۸/۸±۱۵/۱	۲۰۷/۶±۱۷	جریان خون مفصل (واحد‌های اختیاری)	

بحث

۱- تغییر در نیمرخ گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک

افزایش جریان خون در مفاصل ملتهب می‌تواند ناشی از کاهش در تون سمپاتیکی عروق، یا ناشی از رهائش میانجی‌های شل‌کننده عروقی موضعی از یاخته‌های ملتهب یا انتهای اعصاب حسی باشد. مطالعات قبلی، نقش سیستم عصبی سمپاتیک را در تنظیم جریان خون مفصل طبیعی خرگوش نشان داده‌اند [۱۴، ۱۲، ۱۰، ۳]. در مطالعه حاضر، تحریک عصب مفصل خلفی، جریان خون کیسول خلفی را در مفصل دارای التهاب حاد به میزان $۹/۹ \pm ۲/۳$ درصد در مقایسه با $۳۶/۵ \pm ۴$ درصد در مفصل طبیعی [۳] کاهش داد. معکوس شدن تنگ شدن عروقی به گشاد شدن عروقی به وسیله فنتول آمین (شکل ۱A)، نشان‌دهنده نقش گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک در این پاسخ‌های تنگ‌کننده عروقی و حضور گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک که موجب گشاد شدن عروق می‌شوند می‌باشند، کاهش معنی‌دار در پاسخ تنگ‌کننده عروقی ناشی از تحریک عصب توسط یوهمبین (آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک) در مقایسه با پرازوسین (آنتاگونیست گیرنده آلفا-۱ آدرنرژیک) (شکل ۱A) ممکن است یک تراکم بیشتر گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنرژیک در این عروق خونی را نشان دهد. پاسخ عروق خونی مفصل، به تزریق داخل شریانی آدرنالین (آگونیست گیرنده‌های آلفا ۱- و آلفا ۲-آدرنرژیک)، فنیل‌افرین (آگونیست گیرنده آلفا ۱- آدرنرژیک) و کلونیدین (آگونیست گیرنده آلفا ۲- آدرنرژیک) نشان داد که اثرات دو آگونیست آخر یعنی فنیل‌افرین و کلونیدین یکسان است

(شکل ۱B)، که می‌تواند معرف توازن بین تراکم دو گیرنده آلفا-۱ و آلفا-۲ آدرنرژیک باشد. دو احتمال را برای اختلاف مشاهده شده بین نتایج شکل‌های ۱A و ۱B می‌توان مطرح نمود: اولاً، لایه اندوتلیوم ممکن است پاسخ عضله صاف عروق را به تزریق داخل شریانی داروها تعدیل کند، زیرا داروها باید از این لایه عبور کرده تا به عضله صاف برسند، اما این اتفاق ممکن است بر روی پاسخ‌های با واسطه عصبی اثر نگذارد. ثانیاً، اگرچه یوهمبین یک آنتاگونیست ویژه گیرنده‌های آلفا ۲- آدرنرژیک می‌باشد، اما نشان داده شده است که این دارو در دوزهای بالاتر دارای فعالیت آنتاگونیستی بر ضد گیرنده‌های آلفا ۱- آدرنرژیک نیز می‌باشد [۹]. با مشاهده منحنی‌های دوز-پاسخ برای کلونیدین و فنیل‌افرین در حضور آنتاگونیست‌های گیرنده‌های آلفا-آدرنرژیک (شکل ۲B و ۲C)، به نظر می‌رسد که احتمال دوم بیشتر به واقعیت نزدیک باشد. انحراف معنی‌دار به سمت راست منحنی دوز-پاسخ فنیل‌افرین که به وسیله یوهمبین ایجاد شده (شکل ۲C)، معرف این است که این دارو با گیرنده‌های آلفا-۱ آدرنرژیک تداخل دارد. این پدیده هنگامی که اثر پرازوسین بر روی منحنی دوز-پاسخ کلونیدین آزمایش شد، رخ نداد (شکل ۲B)، که می‌تواند نشانگر این باشد که پرازوسین کاملاً اختصاصی عمل کرده است. ممکن است این موضوع بحث شود که یوهمبین علاوه بر این که به عنوان مهارکننده گیرنده‌های آلفا ۲- آدرنرژیک پس‌سیناپسی عمل می‌کند، بر روی گیرنده‌های آلفا ۲- آدرنرژیک پیش‌سیناپسی نیز عمل کند و از این طریق رهائش میانجی‌های عصبی را افزایش

به نظر می‌رسد که افزایش پاسخ گیرنده‌های آلفا ۱، تلاش سیستم سمپاتیک است تا اثر تضعیف شده خود ناشی از التهاب در تنظیم جریان خون مفصل را احیا نماید. رهایش نوروپتید احتمالاً دلیل اصلی کاهش در تون تنگ کننده عروقی سمپاتیکی در عروق خونی مفصل ملتهب زانو است، زیرا نشان داده شده است که التهاب حاد موجب رهایش نوروپتیدهایی از قبیل CGRP و ماده P از انتهای اعصاب حسی مفصل شده که این مواد شل شدن عروق را موجب می‌شوند [۶، ۱۵].

۲- تغییر در نیمرخ گیرنده‌های بتا - آدرنژیک
 مهار کامل پاسخ گشاد کننده عروقی ایجاد شده توسط فنتول آمین با مصرف پروپرانولول (شکل ۳A)، دخالت گیرنده‌های بتا - آدرنژیک را در این گشاد شدگی عروقی نشان می‌دهد. حدود ۵۰ درصد این پاسخ به وسیله آنتاگونیست انتخابی گیرنده بتا ۱- آدرنژیک یعنی آنتولول (شکل ۳A) مهار شد؛ اگرچه این پاسخ به طور معنی داری با پاسخ ناشی از فنتول آمین تفاوت ندارد. احتمالاً به این دلیل که تعداد اندکی از حیوان‌ها مورد آزمایش قرار گرفتند. متأسفانه یک آنتاگونیست انتخابی گیرنده بتا-۲ در اختیار نبود تا دخالت گیرنده‌های بتا-۲ مستقیماً بررسی شود. با این وجود تفاوت غیر معنی دار بین پاسخ‌های عروق خونی مفصل ملتهب به دوزهای متفاوت دوبوتامین (آگونیست بتا-۱)، و سالبوتامول (آگونیست گیرنده بتا-۲) (شکل ۳B) معرف این است که پاسخ‌های گیرنده‌های بتا-۱ و بتا-۲ مساوی می‌باشد و این با یافته‌های نشان داده شده در شکل ۳A هماهنگ است. منحنی دوز-پاسخ دوبوتامین به وسیله پروپرانولول و آنتولول به میزان مساوی به سمت راست منحرف شد (شکل ۴C)، که این معرف انتخابی عمل کردن دوبوتامین برای گیرنده‌های بتا-۱ و عدم واکنش آن با گروه بتا-۲ است. منحنی دوز-پاسخ سالبوتامول تحت تأثیر آنتولول قرار نگرفت (شکل ۴B)، که این نشانگر این است که آنتولول در دوز مصرفی در این مطالعه، فقط گیرنده‌های بتا-۱ را مهار کرده است، بنابراین، در مقایسه با مطالعه قبلی ما روی مفاصل سالم، که تراکم گیرنده‌های بتا-۱ آدرنژیک غالب بود [۱۲]، پاسخ‌های مساوی گیرنده‌های بتا-۱ و بتا-۲، در

دهد. لیکن، این اثر با تاثیر مهار یوهمبین بر روی گیرنده‌های آلفا ۲- آدرنژیک پس‌سیناپسی مخالفت نموده و منجر به یک انحراف کوچکتر منحنی دوز-پاسخ آگونیست‌ها توسط این آنتاگونیست خواهد شد. اختلاف غیر معنی دار در انحراف به راست منحنی دوز-پاسخ مربوط به آدرنالین که به وسیله پرازوسین در مقایسه با آنچه که توسط فنتول آمین و یوهمبین بوجود آمده (شکل ۲A)، هم‌چنین نشان می‌دهد که تراکم گیرنده‌های آلفا ۲- بیش از گیرنده‌های آلفا ۱- نیست. تجویز آنتاگونیست گیرنده آلفا احتمالاً تغییری در قطر پایه رگ خونی مفصل ایجاد نکرده زیرا جریان خون پایه به طور غیر معنی داری تغییر کرد و فقط منعکس کننده تغییرات در فشار خون بود (جدول ۱)؛ بنابراین، این عامل اثری روی پاسخ عروق خونی به هنگام آزمایش نداشته است. اگرچه تحریک عصب منجر به رهایش نور آدرنالین می‌شود که دارای بعضی اختلافات با آدرنالین بکار برده شده در این مطالعه است، اما این دو آگونیست دارای فعالیت آلفا-آدرنژیک خیلی مشابهی هستند. علاوه بر این آدرنالین دارای یک اثر بتا-آدرنژیکی بزرگتری است و بنابراین بهتر قادر است که وجود زیر گروه‌های گیرنده‌های بتا را نشان دهد، که این در واقع هدف دیگر این مطالعه بود. علاوه بر این، استفاده از آدرنالین مقایسه بین نتایج این مطالعه روی مفاصل ملتهب را با مطالعه قبلی در مفصل سالم که در آن هم آدرنالین مصرف شده است تسهیل می‌نماید [۱۲، ۱۰].

در مجموع، نتایج نشان داد که بین تراکم گیرنده‌های آلفا ۱- و آلفا ۲- آدرنژیک در عروق خونی مفصل ملتهب زانو توازن وجود دارد. مقایسه نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه بر روی مفصل طبیعی [۱۰]، که در آن تراکم گیرنده‌های آلفا ۲- آدرنژیک غالب بود، نشان می‌دهد که التهاب موجب انحراف با تغییر پاسخ گیرنده‌های آلفا آدرنژیک از آلفا ۲- به آلفا ۱- می‌شود. از آنجایی که نشان داده شده است که گیرنده‌های آلفا ۱- آدرنژیک بیشتر در عروق مقاومتی غالب هستند، اما گیرنده‌های آلفا ۲- در شاخه‌های کوچکتر عروق (میکروسیرکولیشن) غالب هستند،

آدرنرژیک را در حساس شدن گیرنده‌های آردا به محرک‌های مکانیکی دخیل دانسته‌اند که توسط سیستم سمپاتیک در مفاصل ملتهب واسطه‌گری می‌شود [۴]. تغییر در پروفیل گیرنده‌های آدرنرژیک مفاصل ملتهب ممکن است نقشی در جهت کاهش آسیب به مفصل داشته و حساسیت گیرنده‌های درد را در این شرایط کاهش دهد.

تشکر و قدردانی

هزینه انجام این طرح تحقیقاتی به وسیله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمان تأمین شده است. بدین وسیله از مسئولان ذریع قدردانی و تشکر به عمل می‌آید. نویسنده هم‌چنین بر خود لازم می‌داند که از آقای کوروس دیوسالار برای کمک در کارهای آزمایشگاهی، دکتر حق‌پرست برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها و دکتر فریل برای پیشنهادات مهم در این مقاله قدردانی و تشکر نماید.

منابع

- [1] Barone R, Pavaux C, Bli PC, Cuq P. Atlas of Rabbit Anatomy. Masson and Co. Paris 1973;.
- [2] Dick WC, Jubb R, Buchanan WW, Williamson J, Whaley K, Porter BB. Studies on the sympathetic control of normal and diseased synovial blood vessels: The effect of α and β receptor stimulation and inhibition monitored by ^{133}Xe clearance technique. *Clin Sci*. 1971; 40(2): 197-209.
- [3] Ferrell WR, Najafipour H. Changes in synovial Po_2 and blood flow in the rabbit knee joint due to stimulation of the posterior articular nerve. *J Physiol*. 1992; 449: 607-617.
- [4] Janig W, Levine JD, Michaelis M. Interaction of sympathetic and primary afferent neurones following nerve injury and tissue trauma. *Progress in Brain Research*. 1996; 113: 161-84.
- [5] Lam F, Ferrell WR. CGRP modulates nerve mediated vasoconstriction of rat knee joint blood vessels. *Annals of NewYork Academy of Sciences*. 1992; 654: 519-21.

مطالعه حاضر معرف این است که التهاب موجب تغییر تراکم از گیرنده‌های بتا-۱ به سمت گیرنده‌های بتا-۲ شده است. در مجموع، نتایج این مطالعه یک تغییر در پاسخ‌های آلفا و بتا در عروق مفصل زانوی خرگوش را در مدت ۲۴ ساعت التهاب ناشی از تزریق کارآگینین نشان داد که این ممکن است ناشی از تغییر مشابهی در تراکم گیرنده‌های آدرنرژیک مذکور باشد. از لحاظ تئوری این تغییر امکان‌پذیر است، زیرا نشان داده شده است که مدت زمان لازم برای ساخت یک پروتئین جدید در موجودات پرسلولی فقط چند دقیقه است [۸]. در مطالعه حاضر اهمیت عملی این تغییر بررسی نشد و باید مورد پژوهش قرار گیرد. گزارش شده است که سمپاتکتومی شدت جراحی به مفصل را در آرتریسیس تجربی کاهش می‌دهد [۷]. اخیراً یک سازوکار آلفا-۲

- [6] Lam FY, Ferrell WR. Acute inflammation of the rat knee joint attenuate sympathetic vasoconstriction but enhances sympathetic vasodilatation assessed by laser Doppler perfusion imaging. *Neuroscience*. 1993; 52: 443.
- [7] Levine JD, Daroick SJ, Roisen MF, Helms C, Basabum AI. Contribution of sensory afferents and sympathetic efferents to joint injury in experimental arthritis. *J Neurosci*. 1986; 6(2): 3423.
- [8] Lewin B, Genes V. The Assembly line for protein synthesis, 5th edn, Oxford, 1995; PP: 163-195. Oxford University Press.
- [9] McGrath JC, Brown CM, Wilson VG. Alpha-adrenoceptors: a critical review. *Med Res Rev*. 1995; 9: 407-533.
- [10] Najafipour H, Ferrell WR. Sympathetic innervation and α -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, Ferrell WR. Nitric oxide modulates sympathetic vasodilatation and basal blood flow in normal and acutely inflamed

- rabbit knee joints. *Exp Physiol.* 1993; 78(5): 615-24.
- [12] Najafipour H, Ferrell WR. Sympathetic innervation and β adrenoceptor profile of blood vessels in the posterior region of the rabbit knee joint. *Exp Physiol.* 1993; 78(5): 625-37.
- [13] Najafipour H, Ferrell WR. Role of prostaglandins in regulation of blood flow and modulation of sympathetic vasoconstriction in normal and acutely inflamed rabbit knee joint. *Exp Physiol.* 1994; 79(1): 93-103.
- [14] Najafipour H, Ferrell WR. Comparison of synovial Po_2 and sympathetic vasodilatation responses in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp Physiol.* 1995; 80(2): 209-220.