

## بررسی تغییر در گیرنده های عروقی آلفا - آدرنرژیک زانوی خرگوش در اثر التهاب مفصلی مزمن

دکتر سعید نیازمند<sup>1\*</sup>، دکتر حمید نجفی پور<sup>2</sup>

1- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل-2- استاد گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

**سابقه و هدف:** نشان داده شده است که التهاب حاد منجر به تغییر در گیرنده های عروقی آدرنرژیک که واسطه عمل سیستم سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی می باشند، از اکثریت آلفا-2 به تساوی آلفا-1 و آلفا-2 می گردد. در تحقیق حاضر اثر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک بر عروق مفصلی و تغییرات احتمالی در پروفیل گیرنده های آلفا آدرنرژیک در اثر التهاب مزمن مورد بررسی قرار گرفته است.

**مواد و روشها:** برای این منظور در 21 خرگوش نر نژاد سفید نیوزیلندی به روش ایجاد التهاب توسط آنتی ژن (Antigen-Induced Arthritis = AIA) در مفصل زانو التهاب مزمن ایجاد شد. در روز آزمایش پس از اعمال جراحی، شریان کاروتید حیوان جهت ثبت فشارخون و ورید ژوگولار جهت تزریق داروی بیهوشی تکمیلی در حین آزمایش کانول گذاری گردید و پس از برداشتن قلوئی میانی عضله دو قلو دسترسی به کپسول پشتی مفصل زان و امکان پذیر گشته و توسط یک جریان سنج لیزری جریان خون آن ثبت گردید.

**یافته ها:** تحریک الکتریکی این عصب منجر به کاهش  $24/6 \pm 5/6$  درصد در جریان خون گردید که توسط فنتولامین (آلفا-آنتاگونیست) پاسخ مذکور مهار و به افزایش  $2/5 \pm 2/1$  درصدی در جریان خون مفصلی تبدیل گردید. پرازوسین (آلفا-1 آنتاگونیست) کاهش جریان ناشی از تحریک عصب را به  $11/8 \pm 4/1$  درصد و یوهمین (آلفا-2 آنتاگونیست) این کاهش را به  $10/9 \pm 12/4$  درصد رساند. تزریق سه داروی آدرنالین (آلفا-آگونیست)، فنیل افرین (آلفا-1 آگونیست) و کلونیدین (آلفا-2 آگونیست) منجر به کاهش جریان خون مفصلی به ترتیب اثر «فنیل افرین = کلونیدین > آدرنالین» گردید. در مطالعات قبلی در مفصل سالم و دچار التهاب حاد تحریک عصب پشتی مفصل با همین شدت به ترتیب  $36/5 \pm 4$  و  $9/9 \pm 2/25$  درصد کاهش در جریان خون ایجاد کرده بود که نشان دهنده تضعیف نقش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل در التهاب حاد است.

**نتیجه گیری:** بطور کلی یافته های این تحقیق نشان داد که با مزمن شدن التهاب نقش سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی تا حد زیادی احیاء گردیده و هردو گیرنده های آلفا-1 و آلفا-2 تقریباً به یک نسبت در عروق مفصل زانوی دچار التهاب مزمن وجود دارند.

**واژه های کلیدی:** دستگاه اعصاب سمپاتیک، گیرنده های آلفا آدرنرژیک، التهاب مزمن.

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شماره 3، تابستان 1384، صفحه 26-20

### مقدمه

بیماری منتهی نگردیده و بیشتر نقش تسکینی برای بیماران دارند.

بیماری های التهابی مفاصل از بیماریهای شایع در سنین

شاید علت این امر ناشناخته بودن علل و در نتیجه موجود نبودن

بزرگسالی می باشند. راه های درمانی که امروزه برای درمان این

داروهای اختصاصی و با اثر قاطع در درمان این بیماری ها باشد.

بیماری ها اعمال می شود، هیچ کدام به بهبودی کامل و قطعی

التهاب حاد موجب تغییر در گیرنده‌ها از آلفا 2- به طرف آلفا 1- می‌گردد (12). با توجه به اینکه التهاب مزمن مدل تجربی مناسبتری برای بیماریهای التهابی مفاصل است بررسی میزان تأثیر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک و تغییر احتمالی گیرنده های آلفا آدرنژیک در این شرایط می‌تواند در درک مکانیسمهای دخیل در بیماریهای التهابی مزمن مفاصل نقش داشته باشد. بنابراین هدف این تحقیق بررسی نقش انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک و نوع گیرنده های عروقی آلفا آدرنژیک مفصل زانو در شرایط التهاب مزمن و مقایسه آن با نتایج تحقیقات قبلی در زنانی سالم (8) وزانوی دچارالتهاب حاد (12) بود.

### مواد و روشها

تحقیق به روش تجربی بر روی 21 خرگوش نر نژاد سفید نیوزلندی با محدوده وزنی 2-3 kg انجام گردید. برای ایجاد التهاب مزمن از روش Antigen - Induced Arthritis (AIA) استفاده شد (13) در این روش ابتدا حیوان نسبت به یک آنتی ژن (در اینجا آلبومین متیله شده سرم گاوی (mBSA) Serum Albumin (methylated Bovien) حساس (Immunized) می‌شود. برای این کار مخلوط هموژنی از محلول 4 mg/ml mBSA در سرم فیزیولوژی با هم حجم آن از Freund's Complete FCA (Adjuvant) تهیه می‌شود. پس از بیهوش کردن حیوان با استفاده از تیوپنال سدیم (50mg/Kg) و در صورت لزوم با اضافه کردن بیهوشی تنفسی (مخلوط گازی 1% هالوتان در 40% اکسیژن و 59% N2O) موی ناحیه پشت گردن حیوان را تراشیده و 1 میلی لیتر از مخلوط mBSA+Fca را در 5 نقطه پشت گردن (در هر نقطه 0/2 میلی لیتر) بصورت زیر جلدی تزریق می‌کنیم. این تزریق 14 روز بعد نیز تکرار می‌گردد.

در روز 21 یک تست ازدیاد حساسیت تاخیری Delay Type of Hypersensitivity (DTH) با تزریق 0/2 میلی لیتر از محلول mBSA 0/4 mg/ml بصورت زیر جلدی در پوست روی عضله پا از حیوان به عمل می‌آید. 24 ساعت بعد در صورتی که محل تزریق کاملاً قرمز و متورم بود حیوان نسبت به mBSA حساس شده تلقی گردیده تحت بیهوشی موقت با عبور سوزن از طریق تاندون پاتلا

□ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره 81/12 از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تامین شده است. غضروف های مفصلی، بافت هایی فاقد عروق هستند و نیازهای غذایی و اکسیژنی خود را از مایع سینوویال که از عروق مفصلی تراوش می‌شود تامین می‌نمایند.

تحقیقات قبلی انجام شده نشان داد که فشار اکسیژن مایع سینوویال (PSO<sub>2</sub>) از فشار اکسیژن خون شریانی پایین تر بوده (1) و در شرایط التهاب حاد هم، میزان PSO<sub>2</sub> کاهش بیشتری پیدا می‌کند (2). رابطه قوی جریان خون مفصلی و PSO<sub>2</sub> اهمیت مکانیسم های تنظیم کننده جریان خون جهت تامین اکسیژن (و سایر مواد غذایی) را در مفصل تایید نمود (1). با توجه به نقش سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصل زانو (3 و 4) و این که نقش این سیستم در بیماریهای التهابی مفصل دستخوش تغییر می‌شود (5-7)،

در تحقیقات قبلی که در جهت شناسایی نقش سیستم سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصلی انجام گرفت، در عروق مفصل زانوی سالم خرگوش نوع گیرنده های عروقی آلفا که واسطه عمل سمپاتیک می‌باشند از نوع اکثریت آلفا 2 شناسایی شدند (8) که با اکثر بافت های دیگر بدن که از نوع اکثریت آلفا 1 می‌باشند متفاوت بودند.

آزمایش های بعدی نشان دادند که در هنگام التهاب حاد نقش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل زانو تضعیف می‌شود (2) و این امر یکی از علل افزایش جریان خون زانوی ملتهب می‌باشد، اما پروستاگلاندین ها و نیتریک اکساید عامل این تضعیف نبودند (9 و 10) گرچه التهاب مفصلی آزاد شدن نوروپپتیدهای گشاد کننده عروقی را افزایش می‌دهد (1 و 4) و این امر می‌تواند یکی از علل کاهش تأثیر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک باشد ولی با توجه به اینکه اثر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک از طریق گیرنده های آلفا اعمال می‌شود، یک اقدام دیگر جهت شناخت علت تضعیف اثر سیستم عصبی سمپاتیک در هنگام التهاب، بررسی نوع گیرنده های عروقی آدرنژیک در عروق مفصل ملتهب بود تا نقش احتمالی این گیرنده ها را در تضعیف پاسخ سمپاتیکی مشخص نماید. در این رابطه تحقیقات بعدی نشان داد که

عواملی که بر روی جریان خون مؤثر باشند Flux را تغییر خواهند داد و می‌توان درصد تغییر را محاسبه نمود. برای جلوگیری از خشک شدن عصب و عروق و بافت‌ها در اثر تماس با هوای آزاد، پوست اطراف ناحیه جراحی را بالا کشیده و در حوضچه تشکیل شده پارافین مایع ریخته می‌شود. در پایان اعمال جراحی مخلوط گازی هالوتان، اکسیژن و N<sub>2</sub>O قطع می‌شد و برای ادامه بیهوشی از پنتوباریتال سدیم (30mg/kg) برای شروع و 10mg/kg در هر ساعت دوز نگهدارنده) استفاده می‌گردید.

قطع بیهوشی گازی به دلیل اثر متسع کننده عروقی هالوتان ضروری است. کانول شریان کاروتید به یک ترانسدوسر فشار و از آن جا به یک کانال فیزیوگراف متصل گردید تا فشار سیستولی و دیاستولی را ثبت نمایند. سیگنال دستگاه جریان سنج لیزری نیز به دستگاه فیزیوگراف متصل و بطور همزمان بر روی کانال دیگری از آن ثبت گردید.

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

آدرنالین (آگونیست گیرنده‌های آدرنژیک آلفا 1 و 2) از بوه‌رینگ - آلمان، کلونیدین (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا 2)، فنیل افرین (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا 1)، یوهیمین (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا 2)، پرازوسین (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا 1) از سیگما-آمریکا و فنتولامین (آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا 1 و 2) از سیگما-انگلستان و FCA و mBSA از سیگما-انگلستان

داروهای آگونیست در غلظت‌های  $10^{-7}$  تا  $10^{-4}$  مولار تهیه و با حجم 0/25 میلی لیتر که به ترتیب معادل دوزهای 25 پیکومول تا 25 نانومول می‌باشد در کانول سرخرگ دمی رانی به فواصل 5 تا 20 دقیقه از یکدیگر تزریق گردیدند و به دنبال هر تزریق برای شستشوی کانول بلافاصله 0/25 میلی لیتر سرم فیزیولوژی تزریق شد. (دوزهای پایین با فاصله 5 دقیقه و دوزهای بالا با فاصله زمانی بیشتر تزریق می‌گردند تا قبل از تزریق دوز بعدی جریان خون و فشار خون به سطح قبل از تزریق برگردند) حیوانات بطور تصادفی به 3 گروه 7 تایی تقسیم و پس از آماده سازی توسط اعمال جراحی، تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصلی و سپس

1ml محلول mBSA (4mg/ml) به داخل فضای مفصلی تزریق می‌گردد. 28 روز پس از تزریق داخل مفصلی (که التهاب مزمن ایجاد شده است) (14) حیوانات مورد آزمایش نهائی قرار می‌گیرند. در روز آزمایش ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (50mg/kg) بیهوش شده و سپس بیهوشی با مخلوط گازی 1% هالوتان در 40% اکسیژن و 59% N<sub>2</sub>O ادامه یافت. موی زیر گلو و پشت پای حیوان را تراشیده و نای حیوان و شریان کاروتید و ورید ژوگولار کانول گذاری گردید. کانول نای جهت تنفس مصنوعی به حیوان در مواردی که در حین آزمایش اشکال احتمالی تنفسی ایجاد گردد و کانول شریانی جهت ثبت فشار خون در طول آزمایش و کانول وریدی نیز برای تزریق داروی بیهوشی تکمیلی در طول آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. سپس ناحیه پشت پای حیوان مورد عمل جراحی قرار گرفته و قلوبی داخلی عضله دو قلو و چربی ناحیه poplitea را برداشته تا به کپسول پشتی مفصل زانو دسترسی پیدا شود. شریان دمی رانی (Caudal femoral artery) (15) 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 کانول گذاری گردید، به نحوی که نوک کانول در محل انشعاب این شریان از شاخه اصلی درست قبل از انشعابات مفصلی قرار گیرد و بتوان داروها را از طریق آن به جریان خون مشروب کننده مفصل زانو وارد کرد. عصب پشتی مفصلی عصب تیبیال و حاوی اعصاب سمپاتیک عروق کپسول پشتی مفصل زانو می‌باشد نیز در زیر میکروسکوپ آزاد گردید.

این عصب بعداً از سمت مرکز قطع گردیده و سمت محیطی آن با دستگاه استیمولیتور (Harvard - انگلستان) با ولتاژ 10 ولت، فرکانس 30 هرتز، عرض پالس 1 میلی ثانیه و به مدت 30 ثانیه تحریک می‌گردید تا اثر تحریک سمپاتیک بر روی جریان خون مفصل زانو بررسی گردد. جهت اندازه‌گیری تغییرات جریان خون از دستگاه جریان سنج لیزری (Moor Instruments - انگلستان) استفاده شده و پروب دستگاه بر روی کپسول پشتی مفصلی ثابت گردید. این دستگاه جریان خون (Flux) ناحیه زیر پروب را به صورت مقادیر بدون واحد (عدد اختیاری) نشان می‌دهد.

### ب) اثر داروهای آلفا آگونیست بر جریان خون قبل و بعد از داروهای آلفا آنتاگونیست

شکل 2 نشان دهنده منحنی دوز- پاسخ ناشی از تزریق سه داروی آگونیست آلفا (آدرنالین) و آگونیست اختصاصی آلفا-1 (فنیل افرین) و آگونیست اختصاصی آلفا-2 (کلونیدین) در عروق کپسول پشتی مفصل زانو می باشد.

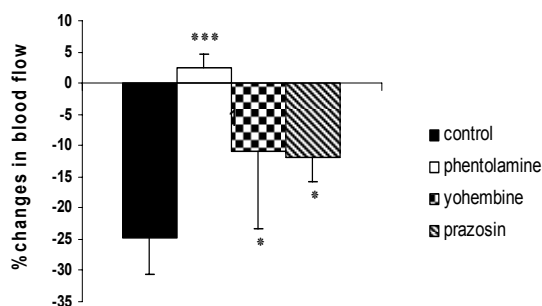
چنانچه ملاحظه می شود هر سه دارو پاسخ انقباضی عروقی وابسته به دوز ایجاد نموده اند. در این میان آدرنالین قویترین پاسخ را ایجاد نموده و در دوز 25 نانومول جریان خون مفصل را به میزان  $69/7 \pm 4/7$  درصد کاهش داده است (شکل 2) دو آگونیست دیگر پاسخ مشابهی ایجاد نموده اند.

شکل 3 نشان دهنده منحنی دوز- پاسخ آدرنالین قبل و بعد از سه داروی آلفا آنتاگونیست فنتولامین، پرازوسین و یوهیمین می باشد. اثر انقباضی آدرنالین توسط فنتولامین، پرازوسین و یوهیمین به نحو موثری کاهش یافته است.

شکل 4 منحنی دوز- پاسخ عروقی در برابر دوزهای مختلف داروی آلفا-2 آگونیست اختصاصی کلونیدین را قبل و بعد از آلفا آنتاگونیستهای مختلف نشان می دهد. اثر انقباضی ناشی از کلونیدین توسط یوهیمین و فنتولامین به میزان معنی داری ( $p < 0/05$ ) کاهش یافته است و انحراف به راست منحنی توسط پرازوسین معنی دار نیست.

تزریق شریانی نزدیک مفصل دوزهای مختلف داروهای آلفا آگونیست انجام می شد. سپس در هر گروه یکی از داروهای آنتاگونیست آلفا (فنتولامین، پرازوسین یا یوهیمین به میزان  $1-1/5 \text{mg/kg}$  بصورت I.V) تزریق و بعد از گذشت 45 دقیقه مجددا تحریک عصب مذکور و تزریق دوزهای مختلف آلفا آگونیست تکرار می گردید. درخاتمه آزمایش به زندگی حیوانات تحت شرایط بیهوشی و با تزریق محلول اشباع کلور پتاسیم به داخل ورید ژوگولار خاتمه داده می شد. فشار خون متوسط شریانی با استفاده از مقادیر فشار سیستولی و دیاستولی که از روی نوار فیزیوگراف استخراج می گردید طبق فرمول زیر محاسبه گردید  $P_{\text{mean}} = \text{pd} + \frac{1}{3}(\text{ps} - \text{pd})$  که ps و Pd به ترتیب فشارهای سیستولی و دیاستولی شریانی می باشند (16). درصد تغییر جریان خون به دنبال تزریق هر دوز آگونیست نسبت به مقدار جریان درست در لحظه قبل از تزریق همان دوز محاسبه گردیده است، مقادیر موجود بر روی نمودارها میانگین  $\pm$  خطای معیار می باشند. مقایسه تغییرات جریان خون ناشی از تحریک عصب و قبل و بعد از آنتاگونیست ها با آزمون one way ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey و مقایسه منحنی های دوز- پاسخ برای هر کدام از آگونیستها قبل و بعد از آنتاگونیست آلفا با آزمون Repeated Measurement ANOVA مقایسه گردیده و مقادیر  $p < 0/05$  معنی دار منظور گردید.

Nerve Stimulation



شکل 1: تغییر در جریان خون کپسول پشتی زانوی خرگوش با تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصلی (PAN) قبل (شاهد) و 45 دقیقه بعد از تزریق داخل شریانی نزدیک مفصلی فنتولامین

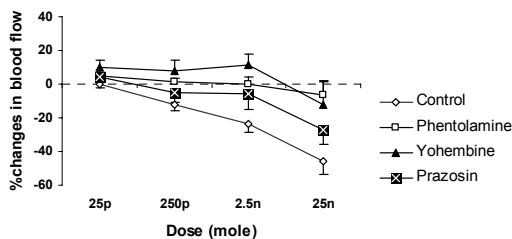
### یافته ها

#### الف) اثر تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو بر جریان خون مفصلی قبل و بعد از داروهای آلفا آنتاگونیست

تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو (PAN) سبب کاهش جریان خون کپسول پشتی به میزان  $25/6 \pm 5/6$ % گردید (شکل 1). مهار گیرنده های آلفا آدرنرژیک توسط فنتولامین پاسخ انقباضی را از بین برد و آن را به گشاد شدگی عروقی کوچکی به میزان  $2/5 \pm 2/1$ % تبدیل نمود. پرازوسین، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده های  $\alpha 1$  و یوهیمین، آنتاگونیست اختصاصی  $\alpha 2$  هر کدام نیمی از پاسخ انقباضی به تحریک عصب را بلاک نمودند (شکل 1).

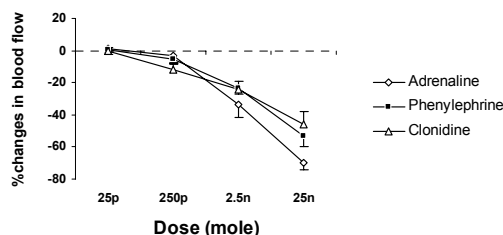
و  $n=7$  برای هر آنتاگونیست.  $***p<0/0001$  و  $*p<0/05$

در مقایسه با شاهد.  
Clonidine (a-agonist)



(آلفا آنتاگونیست) پرازوسین (آلفا-1 آنتاگونیست) و یوهیمین (آلفا-2 آنتاگونیست) در سه گروه خرگوش،  $n=21$  برای شاهد

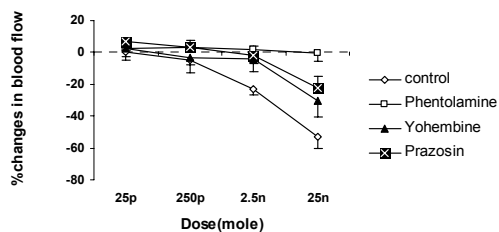
a-Agonist Dose/Response Curve



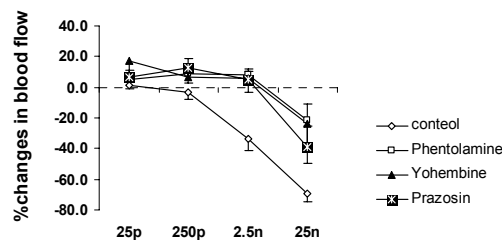
شکل 4. منحنی دوز- پاسخ کلونیدین (آلفا - 2 آگونیست) در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب مزمن قبل (شاهد) و بعد از سه داروی آلفا - آنتاگونیست، فنتولامین، پرازوسین و یوهیمین ( $n=7$  برای هر آنتاگونیست و  $n=21$  برای شاهد). انحراف به راست ناشی از یوهیمین و فنتولامین معنی دار ( $p<0/05$ ) و انحراف ناشی از پرازوسین غیر معنی دار است.

شکل 2. منحنی دوز-پاسخ جریان خون کپسول پشتی مفصل زانوی ملتهب مزمن نسبت به تزریق دوزهای مختلف سه داروی آلفا آگونیست آدرنالین (آلفای غیر اختصاصی)، کلونیدین (آلفا-2) و فنیل افرین (آلفا-1) ( $n=21$ ). پاسخ به آدرنالین قوی تر و پاسخ به دو آگونیست دیگر مشابه است.

Phenylephrine (a-agonist)



Adrenaline (a-agonist)



شکل 5. منحنی دوز- پاسخ فنیل افرین (آلفا - 1 آگونیست) در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب مزمن قبل (شاهد) و بعد از سه داروی آلفا - آنتاگونیست فنتولامین، پرازوسین و یوهیمین ( $n=7$  برای هر آنتاگونیست و  $n=21$  برای شاهد). انحراف به راست ناشی از فنتولامین معنی دار ( $p<0/05$ ) و در مورد یوهیمین غیر معنی دار است. پرازوسین در دو دوز حداکثر اثر فنیل افرین را بطور معنی دار مهار نموده است.

شکل 3. منحنی دوز- پاسخ آدرنالین در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب قبل (شاهد) و بعد از سه داروی آلفا - آنتاگونیست، آلفای غیر اختصاصی (فنتولامین)، اختصاصی آلفا - 1 (پرازوسین) و اختصاصی آلفا - 2 (یوهیمین) ( $n=7$  برای هر آنتاگونیست و  $n=21$  برای شاهد). هر سه آنتاگونیست منحنی دوز- پاسخ آدرنالین را به راست منحرف نمودند.

## بحث و نتیجه گیری

خون مفصل زانوی خرگوش روشن ساخته است (8 و 1). مطالعات قبلی همچنین نشان داد که هر دو گروه گیرندهای آلفا و بتا در عروق مفصل زانوی سالم وجود دارند ولی اثرات آلفا غالب می باشد و به صورت انقباض

افزایش جریان خون به دنبال التهاب مفصلی می تواند ناشی از کاهش تون سمپاتیکی عروق مفصل یا آزاد شدن موضعی مواد گشادکننده عروقی ناشی از فرآیند التهاب سلولی باشد (11). تحقیقات قبلی نقش سیستم عصبی سمپاتیک را در تنظیم جریان

هم قدرت بودند که در تایید یافته بالا مبنی بر وجود یک تعادل بین دو گروه گیرنده های آلفا-1 و آلفا-2 در این عروق است. منحنی دوز - پاسخ آدرنالین (شکل 3) نشان می دهد که هر سه آنتاگونیست قادر به مهار اثر آدرنالین بوده اند که در تایید نتایج شکل 2 مبنی بر وجود هر دو نوع گیرنده آلفا است. نتایج حاصل از شکل های 4 و 5 حاکی از اختصاصی عمل کردن دو آنتاگونیست یوهیمین و پرازوسین در دوزهای بکار رفته است زیرا آنها توانسته اند پاسخ های آگونیستهای مربوط به خود را مهار و تأثیر معنی داری بر پاسخ آگونیستهای غیر مربوط به خود نداشته باشند (18).

نتیجه کلی از مجموع یافته های فوق وجود گیرنده های آلفا-1 و آلفا-2 به نسبت مساوی در عروق مفصل دچار التهاب مزمن را نشان میدهد. با مزمن شدن التهاب بدون اینکه تغییر بیشتری در پروفیل گیرنده های آلفا ایجاد شود پاسخ انقباضی ناشی از سیستم سمپاتیک به شرایط مفصل سالم نزدیک شده است اینکه این امر تا چه حد از نظر کلینیکی اهمیت دارد نیاز به بررسی بیشتری دارد. بنظر می رسد که افزایش پاسخ انقباضی عروقی به تحریک عصب PAN در التهاب مزمن درمقایسه با مطالعات قبلی در التهاب حاد (12) بیانگر احیاء قدرت از دست رفته سیستم سمپاتیک در جهت تنظیم جریان خون مفصلی باشد.

### تقدیر و تشکر

تحقیق حاضر در بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان انجام شده است و بدینوسیله از مساعدهای بیدریغ معاونت محترم پژوهشی آن دانشگاه که با تامین هزینه های این تحقیق امکان انجام آنرا فراهم ساختند و از خانم فرزانه اسماعیلی که در طول این پژوهش همکاری نزدیک با ما داشته اند و نیز کلیه همکاران و پرسنل بخش فیزیولوژی دانشکده پزشکی افضلی پور کرمان تشکر و قدردانی می نمائیم.

عروقی و کاهش جریان خون در هنگام تحریک عصب پستی مفصل زانو بروز می نماید. در صورت مهار نمودن پاسخ آلفا امکان ظهور پاسخ بتا بصورت افزایش جریان خون مفصلی ایجاد می گردد. بعلاوه در مفصل دچار التهاب حاد اثر انقباضی سمپاتیکی به میزان معنی داری نسبت به مفصل سالم کاهش می یابد. در مطالعه حاضر در مفصل دچار التهاب مزمن تحریک عصب پستی مفصل زانو سبب کاهش جریان خون مفصلی گردید (شکل 1). در مطالعات قبلی در مفصل سالم و دچار التهاب حاد تحریک عصب مذکور با همین شدت به ترتیب  $36/5 \pm 4$  و  $9/9 \pm 2/25$  درصد کاهش در جریان خون ایجاد کرده بود (2و8). این نتایج نشان می دهد که اثر انقباضی سمپاتیکی در مفصل دچار التهاب مزمن به میزان معنی داری به نسبت مفصل دارای التهاب حاد افزایش یافته است و به شرایط مفصل سالم نزدیک گردیده است. کاهش اثر انقباضی سمپاتیکی در التهاب میتواند بدلیل کاهش تعداد فیبرهای سمپاتیک مفصلی (17) و یا افزایش آزاد شدن نوروپپتیدهای متسع کننده عروقی در موضع التهاب باشد (4). امکان مهار کامل این پاسخ انقباضی توسط فنتولامین (شکل 1) نشان دهنده واسطه گری گیرنده های آلفا آدرنژیک در پاسخ انقباضی در این عروق است. داروی آلفا-1 آنتاگونیست (پرازوسین) نیمی از پاسخ انقباضی به تحریک عصب را مهار کرده است و داروی آلفا-2 آنتاگونیست (یوهیمین) نیز اثری مشابه در مهار پاسخ انقباضی ناشی از تحریک عصب داشت این امر حاکی از این است که گیرنده های آلفا-1 و آلفا-2 تقریباً به یک میزان در عروق مفصل دچار التهاب مزمن وجود دارند. در تحقیقات قبلی در مفصل دچار التهاب حاد نیز همین نتایج بدست آمده بود (12).

تزریق داخل شریانی نزدیک مفصل آدرنالین، فنیل افرین و کلونیدین در دوزهای مختلف نشان می دهد که آدرنالین اثر انقباضی قوی تری نسبت به دو داروی دیگر دارد (شکل 2) که این امر می تواند ناشی از تحریک هر دو گروه گیرنده های آلفا-1 و آلفا-2 توسط این ماده باشد. دو داروی دیگر در کاهش جریان خون تقریباً

\*\*\*\*\*

### References

1. Ferrell WR, Najafipour H. Changes in synovial Po2 and blood flow in the rabbit knee joint due to stimulation of the

- posterior articular nerve. *J Physio* 1992; 449: 607-17.
2. Najafipour H, 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.
  3. Cobbold AF, Lewis OJ. The nervous control of joint blood vessels. *J Physiol* 1965; 133: 467-71.
  4. Lam FY, 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): 443-49.
  5. Levine JD, Coderre TJ, Helms C, Basbaum AI.  $\beta_2$  -adrenergic mechanisms in experimental arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(12): 4553-6.
  6. Geenen R, Godaert GLR, Jacobs LWG, Peters ML, Bijlsma JWJ. Diminished autonomic nervous system responsiveness in rheumatoid arthritis of recent onset. *J Rheumatol* 1996; 23: 258-64.
  7. Malfait AM, Malik AS, Mutafchieva LM, Butler DM, Maini RN, Feldmann M. The  $\beta_2$ -adrenergic agonist salbutamol is a potent suppressor of the established collagen-induced arthritis: mechanisms of action. *J Immunol* 1999; 162: 6278-83.
  8. Najafipour H, 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.
  9. Najafipour H, Ferrell WR. Nitric oxide modulates sympathetic vasoconstriction and basal blood flow in normal and acutely inflamed rabbit knee joints. *Exp Physiol* 1993; 78(5): 615-24.
  10. Najafipour H, 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.
  11. Lam FY, Ferrell WR. CGRP modulates nerve-mediated vasoconstriction of rat knee joint blood vessels. *Ann New York Acad Sci* 1992; 657: 519-22.
  12. Najafipour H. Alteration in  $\alpha$ - and  $\beta$ - adrenoceptor profile of rabbit knee joint blood vessels due to acute inflammation. *Exp Physiol* 2000; 85: 267-73.
  13. Dawson J, Engelhardt P, Kastelic T, Cheneval D, MacKenzie A. Effects of soluble interleukin-1 typeII receptor on rabbit antigen-induced arthritis: Clinical, biochemical and histological assessment. *Rheumatology* 1999; 38: 401-6.
  14. Tominaga K, Alstergren P, Kurita H, Kopp S. Clinical course of an antigen-induced arthritis model in the rabbit temporomandibular joint. *J Oral Pathol Med* 1999; 28: 268-73.
  15. Barone R, Pavaux C, Bli PC, Cuq P. Atlas of rabbit anatomy. Paris Masson & Co 1973; pp: 45-52.
  16. Bern RM, Levy MN. Cardiovascular physiology, 7th ed, St. Louis Mosby Co 2000; pp: 159-62.
  17. Miller LE, Justen HP, Schlerich J, Straub RH. The loss of sympathetic nerve fibers in the synovial tissue of patients with rheumatoid arthritis is accompanied by incieased norepinephrine release from synovial macrophages. *The FASEB J* 2000; 14: 2097-107.
  18. Mc Grath JC, Brown CM, Wilson VG. Alpha-aderenoceptors: a critical review. *Med Res Rev* 1989; 9(4): 407-533.

---

\* آدرس نویسنده مسئول: بابل، دانشگاه علوم پزشکی، گروه فیزیولوژی، تلفن: 0111-2229591-7.

saeed\_niazmand@yahoo.com

Archive of SID