● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هفتم، شمارهٔ ۳، تابستان ۱۳۸۴، صفحه ۲۶-۲۰
دریافت: ۸۳/۴/۶، پذیرش: ۸۴/۴/۱

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

دکتر سعید نیازمند[۱*]، دکتر حمید نجفی پور[۲]

۱- استادیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ۲- 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 –۲ به تساوی آلفا –۱ و آلفا ۲ 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 قرارگرفته است.

مواد و روشها: برای این منظور در ۲۱ 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 قلوی 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 ۲۴/۶±۵/۶ درصد در جریان خون گردید که توسط فنتولامین (آلفاآنتاگونیست) پاسخ مذکور مهار و به افزایش ۲/۵±۲/۱ درصدی درجریان خون مفصلی تبدیل گردید. پرازوسین (آلفا-۱ آنتاگونیست) کاهش جریان ناشی ازتحریک عصب را به ۱۱/۸±۴/۱ درصد و یوهمبین (آلفا-۲ آنتاگونیست) این کاهش رابه ۱۰/۹±۱۲/۴ درصد رساند. تزریق سه داروی آدرنالین (آلفاآگونیست)، فنیل افرین (آلفا-۱ آگونیست) و کلونیدین (آلفا-۲ آگونیست) منجر به کاهش جریان خون مفصلی به ترتیب اثر «فنبل افرین = کلونیدین< آدرنالین» گردید. در مطالعات قبلی در مفصل سالم و دچار التهاب حاد تحریک عصب پشتی مفصل با همین شدت به ترتیب ۳۶/۵±۴ و ۹/۹±۲/۲۵ 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 گیرندهای آلفا-۱وآلفا-۲ تقریبا" به یک نسبت در عروق مفصل زانوی دچار التهاب مزمن وجود دارند.

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

مقدمه

بیماری های التهابی مفاصل از بیماریهای شایع در سنین بزرگسالی می باشند. راه های درمانی که امروزه برای درمان این بیماری ها اعمال می شود، هیچ کدام 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 بیماری ها باشد.

▣ هزینه انجام این پژوهش در قالب طرح تحقیقاتی شماره ۸۱/۱۲ از اعتبارات معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کرمان تامین شده است.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.3.4]

غضروف های مفصلی، بافت هایی فاقد عروق هستند و نیازهای غذایی و اکسیژنی خود را از مایع سینوویال که از عروق مفصلی تراوش می شود تامین می نمایند.

تحقیقات قبلی انجام شده نشان داد که فشار اکسیژن مایع سینوویال (PSO_2) از فشار اکسیژن خون شریانی پایین تر بوده (۱) و در شرایط التهاب حاد هم، میزان PSO_2 کاهش بیشتری پیدا می کند(۲). رابطه قوی جریان خون مفصلی و PSO_2 اهمیت مکانیسم های تنظیم کننده جریان خون جهت تامین اکسیژن (و سایر مواد غذایی) رادرمفصل تایید نمود(۱). با توجه به نقش سیستم عصبی سمپاتیک در تنظیم جریان خون مفصل زانو (۴و۳) و این که نقش این سیستم در بیماریهای التهابی مفصل دستخوش تغییر می شود(۷-۵)،

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 می باشند از نوع اکثریت آلفا ۲ شناسایی شدند(۸) که با اکثر بافت های دیگر بدن که از نوع اکثریت آلفا ۱ می باشند متفاوت بودند.

آزمایش های بعدی نشان دادند که در هنگام التهاب حاد نقش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل زانو تضعیف می شود (۲) و این امر یکی از علل افزایش جریان خون زانوی ملتهب می باشد، اما پروستاگلاندین ها و نیتریک اکسایدعامل این تضعیف نبودند(۱۰و۹) گرچه التهاب مفصلی آزاد شدن نوروپپتیدهای گشاد کننده عروقی را افزایش می دهد (۱۱و۴) و این امر می تواند یکی از علل کاهش تاثیر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک باشد ولی با توجه به اینکه اثر انقباضی سیستم عصبی سمپاتیک از طریق گیرنده های آلفا اعمال می شود، یک اقدام دیگر جهت شناخت علت تضعیف اثر سیستم عصبی سمپاتیک در هنگام التهاب، بررسی نوع گیرنده های عروقی آدرنرژیک 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 التهاب حاد موجب تغییر در گیرندها ازآلفا ۲- به طرف آلفا ۱- می گردد(۱۲). 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 آدرنرژیک در این شرایط می تواند 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 آدرنرژیک مفصل زانو در شرایط التهاب مزمن و مقایسه آن با نتایج تحقیقات قبلی در زانوی سالم (۸) وزانوی دچارالتهاب حاد (۱۲) بود.

مواد و روشها

تحقیق به روش تجربی بر روی ۲۱ خرگوش نر نژاد سفید نیوزلندی با محدوده وزنی kg ۳-۲ انجام گردید. برای ایجاد التهاب مزمن از روش Antigen – Induced Arthritis (AIA) استفاده شد (۱۳) در این روش ابتدا حیوان نسبت به یک آنتی ژن (در اینجا آلبومین متیله شده سرم گاوی Serum Albumin (mBSA) methylated Bovien) حساس (Immunized) می‌شود. برای این کار مخلوط هموژنی از محلول mBSA 4 mg/ml در سرم فیزیولوژی با هم حجم آن از FCA (Freund's Complete AdJuvant) تهیه می‌شود. پس از بیهوش کردن حیوان با استفاده از تیوپنتال سدیم (۵۰mg/Kg) و درصورت لزوم بااضافه کردن بیهوشی تنفسی (مخلوط گازی ۱٪ هالوتان در ۴۰٪ اکسیژن و ۵۹٪ N2O) موی ناحیه پشت گردن حیوان را تراشیده و ۱ میلی لیتر از مخلوط mBSA+FcA را در ۵ نقطه پشت گردن (در هر نقطه ۰/۲ میلی لیتر) بصورت زیر جلدی تزریق می‌کنیم. این تزریق ۱۴ روز بعد نیز تکرار می‌گردد.

در روز ۲۱ یک تست ازدیاد حساسیت تاخیری Delay Type (DTH) of Hypersensitivity با تزریق ۰/۲ میلی لیتر از محلول mBSA ۰/۴ mg/ml بصورت زیر جلدی در پوست روی عضلهٔ پا از حیوان به عمل می‌آید. ۲۴ ساعت بعد درصورتی که محل تزریق کاملا قرمز و متورم بود حیوان نسبت به mBSA حساس شده تلقی گردیده تحت بیهوشی موقت با عبور سوزن ازطریق تاندون پاتلا ۱ml محلول mBSA (۴mg/ml) به داخل فضای مفصلی تزریق می گردد. ۲۸ روز پس از تزریق داخل مفصلی (که التهاب مزمن

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.3.4]

ایجاد شده است) (۱۴) حیوانات مورد آزمایش نهائی قرار می گیرند. در روز آزمایش ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی تیوپنتال سدیم (۵۰mg/kg) بیهوش شده وسپس بیهوشی با مخلوط گازی۱٪ هالوتان در ۴۰٪ اکسیژن و ۵۹٪ N۲O ادامه یافت. موی زیر گلو و پشت پای حیوان را تراشیده و نای حیوان و شریان کاروتید و وریدژوگولار 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 وکانول 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 قولوی 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) (۱۵) 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 ازشاخه 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 (posterior articular nerve=PAN) که شاخه‌ای ظریف از 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 ۱۰ ولت، فرکانس ۳۰ هرتز، عرض پالس ۱ میلی ثانیه و به مدت ۳۰ 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.

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 دراثر تماس با هوای آزاد، پوست اطراف ناحیه جراحی را بالا کشیده و در حوضچه تشکیل شده پارافین مایع ریخته می شود. درپایان اعمال جراحی مخلوط گازی هالوتان، اکسیژن و N2O قطع می‌شد و برای ادامهٔ بیهوشی از پنتوباربیتال سدیم (۳۰mg/kg برای شروع و ۱۰mg/kg در هر ساعت دوز نگاهدارنده) استفاده می گردید.

قطع بیهوشی گازی به دلیل اثر متسع کننده عروقی هالوتان ضروری است. کانول شریان کاروتید به یک ترانسدیوسر 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 بطورهمزمان بر روی کانال دیگری از آن ثبت گردید.

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

آدرنالین (اگونیست گیرنده‌های آدرنرژیکی آلفا ۱و۲) ازبوهرینگ ـ آلمان، کلونیدین (آگونیست اختصاصی گیرنده‌هایآلفا۲)، فنیل افرین (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا۱)، یوهیمبین (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده های آلفا۲)، پرازوسین (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده‌های آلفا۱) ازسیگما–آمریکا و فنتولامین (آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا۱و۲) از سیبا– انگلستان و FCA و mBSA از سیگما– انگلستان

داروهای آگونیست در غلظت های 10^{-7} تا 10^{-4} مولار تهیه و با حجم ۰/۲۵ میلی لیتر که به ترتیب معادل دوزهای ۲۵ پیکومول تا ۲۵ نانومول می باشد در کانول سرخرگ دمی رانی به فواصل ۵ تا ۲۰ دقیقه از یکدیگر تزریق گردیدند و به دنبال هر تزریق برای شستشوی کانول بلافاصله ۰/۲۵ میلی لیتر سرم فیزیولوژی تزریق شد. (دوزهای پایین با فاصله ۵ دقیقه و دوزهای بالابا فاصله زمانی بیشتر تزریق می گردند تا قبل از تزریق دوز بعدی جریان خون و فشار خون به سطح قبل از تزریق برگردند) حیوانات بطور تصادفی به ۳ گروه ۷ تایی تقسیم و پس از آماده سازی توسط اعمال جراحی، تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصلی و سپس تزریق شریانی نزدیک مفصل دوزهای مختلف داروهای آلفا آگونیست انجام می شد. سپس در هر گروه یکی از داروهای آنتاگونیست آلفا

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.3.4]

(فنتولامین، پرازوسین یا یوهیمبین به میزان ۱/۵mg/kg-۱ بصورت i.v) تزریق و بعد از گذشت ۴۵ 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 کلرور پتاسیم به داخل وریدژوگولار 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$P_{mean}=pd+\frac{1}{3}(ps-pd)$ که ps و Pd به ترتیب فشارهای سیستولی و دیاستولی شریانی می باشند(۱۶). 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 برروی نمودارها میانگین ± 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 ANOVA Measurement Repeated مقایسه گردیده و مقادیرp<۰/۰۵ معنی دار منظور گردید.

یافته ها

الف) اثر تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو بر جریان خون مفصلی قبل وبعد ازداروهای آلفا آنتاگونیست

تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصل زانو (PAN) سبب کاهش جریان خون کپسول پشتی به میزان ۵/۶±۲۵/۶٪ گردید (شکل ۱). مهار گیرنده های آلفا آدرنرژیک توسط فنتولامین پاسخ انقباضی را از بین برد و آن را به گشاد شدگی عروقی کوچکی به میزان ۲/۱ ± ۲/۵٪ تبدیل نمود. پرازوسین، آنتاگونیست اختصاصی گیرنده های α_1 و یوهیمبین، آنتاگونیست اختصاصی α_2 هر کدام نیمی از پاسخ انقباضی به تحریک عصب را بلاک نمودند(شکل ۱).

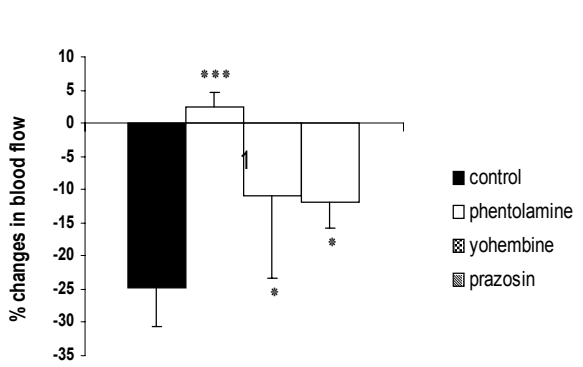
ب) اثر داروهای آلفا آگونیست بر جریان خون قبل و بعد از داروهای آلفا آنتاگونیست

شکل ۲ نشان دهنده منحنی دوز- پاسخ ناشی از تزریق سه داروی آگونیست آلفا (آدرنالین) و آگونیست اختصاصی آلفا-۱ (فنیل افرین) و آگونیست اختصاصی آلفا -۲ (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 ۲۵ نانومول جریان خون مفصل را به میزان ۴/۷±۶۹/۷ درصد کاهش داده است(شکل۲) دو آگونیست دیگر پاسخ مشابهی ایجاد نموده اند.

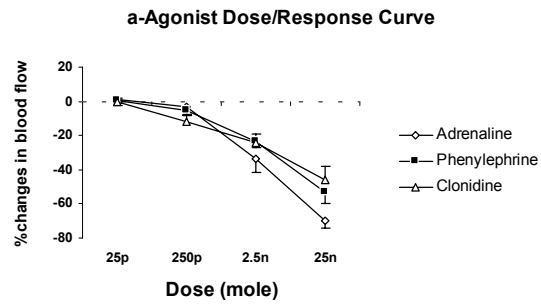
شکل ۳ نشان دهنده منحنی دوز- پاسخ آدرنالین قبل و بعد از سه داروی آلفا آنتاگونیست فنتولامین، پرازوسین و یوهیمبین می باشد. اثر انقباضی آدرنالین توسط فنتولامین، پرازوسین و یوهمبین به نحو موثری کاهش یافته است.

شکل ۴ منحنی دوز- پاسخ عروقی در برابر دوزهای مختلف داروی آلفا-۲ آگونیست اختصاصی کلونیدین را قبل و بعد از آلفا آنتاگونیستهای مختلف نشان می دهد. اثر انقباضی ناشی از کلونیدین توسط یوهیمبین و فنتولامین به میزان معنی داری(p<۰/۰۵) کاهش یافته است و انحراف به راست منحنی توسط پروازوسین معنی دار نیست.

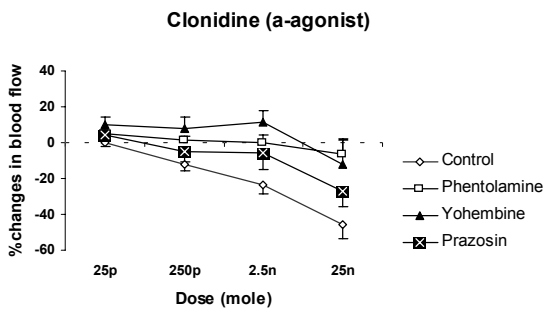


شکل ۱: تغییر در جریان خون کپسول پشتی زانوی خرگوش با تحریک الکتریکی عصب پشتی مفصلی (PAN) قبل (شاهد) و۴۵ دقیقه بعد از تزریق داخل شریانی نزدیک مفصلی فنتول آمین (آلفا آنتاگونیست) پرازوسین (آلفا۱- آنتاگونیست) و یوهمبین (آلفا۲- آنتاگونیست) در سه گروه خرگوش ،۲۱= n برای شاهد و ۷= n برای هر آنتاگونیست. p<۰/۰۰۰۱=* و p<۰/۰۵= * درمقایسه با شاهد.**

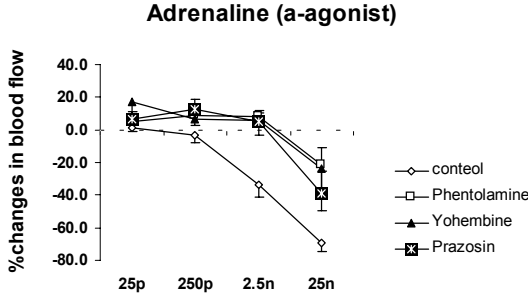
[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.3.4]



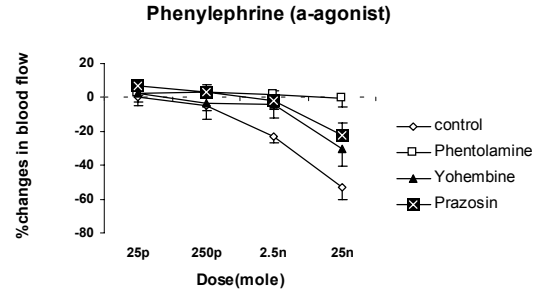
شکل ۲. منحنی دوز-پاسخ جریان خون کپسول پشتی مفصل زانوی ملتهب مزمن نسبت به تزریق دوزهای مختلف سه داروی آلفا آگونیست آدرنالین (آلفای غیراختصاصی)، کلونیدین (آلفا-۲) و فنیل افرین (آلفا-۱)(n=۲۱). پاسخ به آدرنالین قوی تر و پاسخ به دو آگونیست دیگر مشابه است.



شکل ۴. منحنی دوز- پاسخ کلونیدین (آلفا – ۲ آگونیست)در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب مزمن قبل (شاهد)وبعد از سه داروی آلفا – آنتاگونیست، فنتولامین، پرازوسین و یوهمبین (n=۷ برای هرآنتاگونیست و n=۲۱ برای شاهد).انحراف به راست ناشی از یوهیمبین و فنتولامین معنی دار(p<۰/۰۵) و انحراف ناشی از پرازوسین غیرمعنی دار است.



شکل ۳. منحنی دوز- پاسخ آدرنالین در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب قبل (شاهد)و بعداز سه داروی آلفا – آنتاگونیست، آلفای غیراختصاصی(فنتولامین)، اختصاصی آلفا – ۱ (پرازوسین) و اختصاصی آلفا – ۲ (یوهمبین)(n=۷ برای هر آنتاگونیست و n=۲۱ برای شاهد). هر سه آنتاگونیست منحنی دوز- پاسخ آدرنالین را به راست منحرف نمودند.



شکل ۵. منحنی دوز- پاسخ فنیل افرین (آلفا –۱ آگونیست)در عروق کپسول پشتی زانوی ملتهب مزمن قبل(شاهد) وبعد از سه داروی آلفا – آنتاگونیست فنتولامین، پرازوسین و یوهیمبین (n=۷ برای هرآنتاگونیست و n=۲۱ برای شاهد). انحراف به راست ناشی از فنتولامین معنی دار(p<۰/۰۵) و در مورد یوهیمبین غیر معنی دار است. پرازوسین در دو دوز حداکثر اثر فنیل افرین را بطور معنی دار مهار نموده است.

بحث و نتیجه گیری

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(۱۱). تحقیقات قبلی نقش سیستم عصبی سمپاتیک را درتنظیم جریان خون مفصل زانوی خرگوش روشن ساخته است(۸و۲و۱). 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 عروقی و کاهش جریان خون در هنگام تحریک عصب پشتی مفصل زانو بروز می نماید. در صورت مهار نمودن پاسخ آلفا امکان ظهور پاسخ بتا بصورت افزایش جریان خون مفصلی ایجاد می‌گردد. بعلاوه در مفصل دچار التهاب حاد اثر انقباضی سمپاتیکی به میزان معنی داری نسبت به مفصل سالم کاهش می‌یابد. در مطالعهٔ حاضر در مفصل دچار التهاب مزمن تحریک عصب پشتی مفصل زانو سبب کاهش جریان خون مفصلی گردید(شکل ۱). در مطالعات قبلی در

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.3.4]

مفصل سالم و دچار التهاب حاد تحریک عصب مذکور با همین شدت به ترتیب ۴±۳۶/۵ و ۹/۹±۲/۲۵ درصد کاهش در جریان خون ایجاد کرده بود(۲و۸). این نتایج نشان می‌دهد که اثر انقباضی سمپاتیکی در مفصل دچار التهاب مزمن به میزان معنی‌داری 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 (۱۷) و یا افزایش آزادشدن نوروپپتیدهای متسع کننده عروقی درموضع التهاب باشد(۴). امکان مهار کامل این پاسخ انقباضی توسط فنتولامین (شکل۱) نشان دهنده واسطه‌گری گیرنده‌های آلفا آدرنرژیک در پاسخ انقباضی در این عروق است. داروی آلفا–۱ آنتاگونیست (پرازوسین) نیمی از پاسخ انقباضی به تحریک عصب را مهار کرده است و داروی آلفا–۲ آنتاگونیست (یوهیمبین) نیز اثری مشابه در مهار پاسخ انقباضی ناشی از تحریک عصب داشت این امر حاکی از این است که گیرنده‌های آلفا–۱وآلفا–۲ 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(۱۲).

تزریق داخل شریانی نزدیک مفصل آدرنالین، فنیل افرین و کلونیدین در دوزهای مختلف نشان می‌دهد که آدرنالین اثر انقباضی قوی‌تری نسبت به دو داروی دیگر دارد (شکل ۲) 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 تقریباً هم قدرت بودند که در تایید یافته بالا مبنی بر وجود یک تعادل بین دو گروه گیرنده‌های آلفا–۱ و آلفا–۲ در این عروق است. منحنی دوز ـ پاسخ آدرنالین (شکل ۳) نشان می‌هد که هر سه آنتاگونیست قادر به مهار اثر آدرنالین بوده‌اند که در تایید نتایج شکل ۲ مبنی بر وجود هر دو نوع گیرنده آلفا است. نتایج حاصل از شکلهای ۴ و ۵ حاکی از اختصاصی عمل کردن دو آنتاگونیست یوهیمبین 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 (۱۸).

نتیجهٔ کلی از مجموع یافته‌های فوق وجود گیرنده‌های آلفا–۱ و آلفا–۲ 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 (۱۲) 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 مساعدتهای 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.

****

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 Phsio 1992; 449: 607-17.

2. Najafipour H, Ferrell WR. Comparison of synovial PO2 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.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.3.4]

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. β2 –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 β2-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 α-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 α- and β- adrenoceptor profile of rabbit knee joint blood vessels due to acute inflammation. Exp Physiol 2000; 85: 267-73.

13. Dawson J, Engelhrdt P, Kastelic T, Cheneval D, MacKenzie A. Effects of soluble interleukin-1 typeII receptor on rabbit anigen-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: ۷-۲۲۲۹۵۹۱-۰۱۱۱.

saeed_niazmand@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1384.7.3.3.4]