

บทคัดย่อ

ไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์เป็นสารอนุมูลอิสระที่ค่อนข้างเสถียรเป็นสารถูกพบว่ามีส่วนเกี่ยวข้องกับการควบคุมการไหลเวียนของเลือดผ่านหลอดเลือดหัวใจในร่างกายโดยขยายหลอดเลือดแดงขนาดย่อยจากการกระตุ้นกล้ามเนื้อเรียบรอบหลอดเลือดผ่านช่องโปรแทสเซียมไอออน และกระตุ้นหลอดเลือดผ่านทางโดยการหลั่งสารขยายหลอดเลือดจากเอนโดเธลิเลียม อย่างไรก็ตามการควบคุมการขยายตัวของหลอดเลือดด้วยสารไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด การศึกษาในครั้งนี้เราทดสอบบทบาทของไนตริกออกไซด์ และสารฟอสฟอโนสเตอโรอิดและกลไกการกระตุ้นอื่นๆ (หน่วยรับ, cGMP และ cAMP) ในการทดสอบการขยายตัวของหลอดเลือดแดงขนาดย่อยจากหัวใจต่อการกระตุ้นด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ การศึกษาใช้หลอดเลือดหัวใจขนาดย่อย (50~100 μm) จากสุกร การศึกษาการทำงานของหลอดเลือดทำโดยสวนหลอดเลือดแดงขนาดย่อยและควบคุมแรงดันภายในหลอดเลือด (60 ซม.น้ำ) โดยไม่มีการไหลเวียนของสารน้ำในหลอดเลือด หลอดเลือดแดงจะมีการหดตัว ($63 \pm 5 \mu\text{m}$) และมีการขยายตัวเมื่อกระตุ้นด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ขนาดต่างๆ กัน (1 to 100 $\mu\text{mol/L}$) พบว่าการทำลายเอนโดเธลิเลียม การยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase (indomethacin, 10 $\mu\text{mol/L}$), หรือ guanylyl cyclase (ODQ, 0.1 $\mu\text{mol/L}$) หรือหน่วยรับ PGE_2 (AH6809, 10 $\mu\text{mol/L}$) ส่งผลยับยั้งการขยายตัวของหลอดเลือดแดงบางส่วนต่อไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ในลักษณะเดียวกัน ผลการยับยั้งด้วยสาร indomethacin และ ODQ นั้นจะพบเฉพาะหลอดเลือดที่มีเอนโดเธลิเลียมเท่านั้น นอกจากนี้ ODQ ไม่สามารถยับยั้งการขยายตัวของหลอดเลือดต่อไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์หากมีการใช้ indomethacin ก่อนหน้า ผลการศึกษานี้บ่งชี้ว่ามีการปล่อยสาร PGE_2 จากเอนโดเธลิเลียม เกี่ยวข้องกับกลไกการขยายตัวของหลอดเลือดเมื่อกระตุ้นด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์ผ่านทาง cGMP โดยมีการจับกับหน่วยรับ PGE_2 ความคิดดังกล่าวข้างต้นนี้มีข้อมูลสนับสนุนโดยพบว่า PGE_2 ขยายหลอดเลือดแดงขนาดย่อยด้วยกลไกที่ไม่เกี่ยวเนื่องกับเอนโดเธลิเลียม และกลไกดังกล่าวสามารถยับยั้งได้ด้วย ODQ อย่างไรก็ตามการขยายตัวของหลอดเลือดแดงต่อการกระตุ้นด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์นั้นไม่สามารถยับยั้งด้วยสารยับยั้งของไนตริกออกไซด์ (L-NAME, 10 $\mu\text{mol/L}$) หรือ PKA (Rp-Br-cAMP, 10 $\mu\text{mol/L}$) โดยสรุปการศึกษาของเราในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่าการขยายตัวของหลอดเลือดแดงขนาดย่อยต่อการกระตุ้นด้วยไฮโดรเจนเปอร์ออกไซด์มีขบวนการที่เกี่ยวข้องกับการกระตุ้นต่อหน่วยรับ PGE_2 ที่กล้ามเนื้อเรียบผ่านทาง guanylyl cyclase/cGMP และกลไกที่เกี่ยวข้องกับเอนโดเธลิเลียมผ่านการปล่อย PGE_2 ภายหลังการกระตุ้นเอนไซม์ cyclooxygenase

Abstract

Hydrogen peroxide (H_2O_2), a relatively stable reactive oxygen species, has been shown to participate in the regulation of coronary blood flow in vivo by dilating resistance arterioles via endothelium-independent activation of smooth muscle potassium channels and an endothelium-dependent release of vasodilators. However, the underlying signaling mechanism responsible for the endothelium-mediated dilation of coronary arterioles to H_2O_2 remains elusive. Herein, we examined the role of endothelial nitric oxide (NO) and prostanoids as well as their downstream signaling cascade (receptors, cGMP and cAMP) in coronary arteriolar dilation to H_2O_2 . Pig subepicardial coronary arterioles (50~100 μm) were isolated, cannulated and pressurized (60 cmH₂O intraluminal pressure) without flow for in-vitro study. Arterioles developed basal tone (63 $\pm$ 5 μm) and dilated dose-dependently to H_2O_2 (1 to 100 $\mu mol/L$). Endothelial removal and administration of inhibitor for cyclooxygenase (indomethacin, 10 $\mu mol/L$), soluble guanylyl cyclase (ODQ, 0.1 $\mu mol/L$) or PGE₂ receptor (AH6809, 10 $\mu mol/L$) produced identical attenuation of vasodilation to H_2O_2 . The inhibitory effect of indomethacin and ODQ was only observed in the vessels with intact endothelium. Moreover, ODQ did not further reduce the H_2O_2 -induced dilation in the indomethacin-treated arterioles. These results suggest that the release of endothelial PGE₂ is responsible for the elicitation of smooth muscle cGMP signaling for H_2O_2 -induced dilation through PGE₂ receptor activation. This idea is further supported by the data that PGE₂ elicited endothelium-independent, ODQ-sensitive dilation of isolated coronary arterioles. On the other hand, H_2O_2 -induced dilation was insensitive to the inhibition of NO synthase (L-NAME, 10 $\mu mol/L$) or PKA (Rp-Br-cAMP, 10 $\mu mol/L$). Collectively, our study demonstrates that coronary arteriolar dilation to H_2O_2 is mediated by the activation of PGE₂ receptor-dependent guanylyl cyclase/cGMP pathway in smooth muscle cells via endothelial released PGE₂ following cyclooxygenase activation.

Keywords : oxidative stress, prostaglandins, arteriole, smooth muscle, hyperpolarization (คำหลัก)