

บทบาทของระบบประสาทบนผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกในการควบคุมความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปลาย

ดิเรก เอกธรรมรัฐ, พัชรวิทย์ ปั้นหน่งเพชร, ปณต ตั้งสุจริต*

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ และกลุ่มวิจัยหัวใจและหลอดเลือด มหาวิทยาลัยขอนแก่น

Role of Neurovascular System of the Mesenteric Arterial Wall in the Control of Peripheral Vascular Resistance

Direk Aekthammarat, Patchareewan Pannangpetch, Panot Tangsucharit*

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine and Cardiovascular Research Group, Khon Kaen University

การหดและคลายตัวของหลอดเลือดต้านทานเป็นกลไกสำคัญหนึ่งที่ร่างกายใช้ควบคุมความดันเลือดให้เป็นปกติ การทำงานของระบบประสาทบนผนังหลอดเลือดช่วยให้ร่างกายสามารถปรับเปลี่ยนความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปลายได้อย่างรวดเร็ว หลอดเลือดแดงขนาดเล็กมีเซนเทอริกของหนูแรทถูกใช้เป็นแบบจำลองเพื่อศึกษาบทบาทของระบบประสาทต่อการทำงานของหลอดเลือดต้านทานทั้งในเชิงพยาธิสรีรวิทยาและเภสัชวิทยา บนผนังหลอดเลือดชนิดนี้สามารถพบใยประสาทหลายชนิด ได้แก่ ใยประสาทอะดรีเนอร์จิก ซีอีอาร์พีเออร์จิก ไนเตรอจิก และโคลิเนอร์จิก ศักยภาพในการควบคุมหลอดเลือดของใยประสาทแต่ละชนิดมีความแตกต่างกันไปขึ้นอยู่กับชนิดของสารสื่อประสาทและความหนาแน่นของใยประสาทชนิดนั้นๆ สารสื่อประสาทอาจถูกปล่อยและเข้าไปมีผลโดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด หรืออาจมีผลโดยอ้อมด้วยการเข้าไปปรับเปลี่ยนการทำงานของบริเวณก่อนซินแนปส์ของใยประสาทชนิดเดียวกันหรือต่างชนิดกันซึ่งอาจเป็นการกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานก็ได้ ความบกพร่องของใยประสาทบางชนิดสัมพันธ์กับความผิดปกติของความดันเลือด ดังนั้น ความเข้าใจเกี่ยวกับใยประสาทเหล่านี้น่าจะเป็นประโยชน์ต่อการพัฒนายาควบคุมความดันเลือดที่ออกฤทธิ์จำเพาะต่อระบบประสาทบนผนังหลอดเลือดต้านทาน

คำสำคัญ: หลอดเลือดแดงมีเซนเทอริก, ใยประสาทบนผนังหลอดเลือด, ความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปลาย

Constriction and relaxation of resistance arteries are the important mechanisms for maintaining normal blood pressure. Functions of perivascular nerves that innervate vascular walls enable prompt alteration of total peripheral resistance. Rat mesenteric arteries have been used as a model for the study of the pathophysiological and pharmacological aspects of roles of nervous system in the function of resistance arteries. Mesenteric arteries are innervated by several types of nerve fibers including adrenergic, CGRPergic, nitroergic, and cholinergic nerves. The ability of each type of nerve in controlling vascular function depends on the type of neurotransmitter as well as nerve fiber density. Neurotransmitters may be released and act directly on vascular smooth muscle cells or indirectly by modulating presynaptic function on axons of the same or different types of nerve fibers. Dysfunction of certain types of nerve fibers may be related to abnormal blood pressure. Therefore, understanding the nature of these nerve fibers would be helpful in the development of antihypertensive medication which specifically acts on perivascular nerves of resistance arteries.

Keywords: mesenteric artery, perivascular nerve, peripheral vascular resistance

สรินครินทร์เวชสาร 2561; 33(2): 196-203. • Srinagarind Med J 2018; 33(2): 196-203.

*Corresponding Author: Panot Tangsucharit, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand, 40002. Email: pantan@kku.ac.th

บทนำ

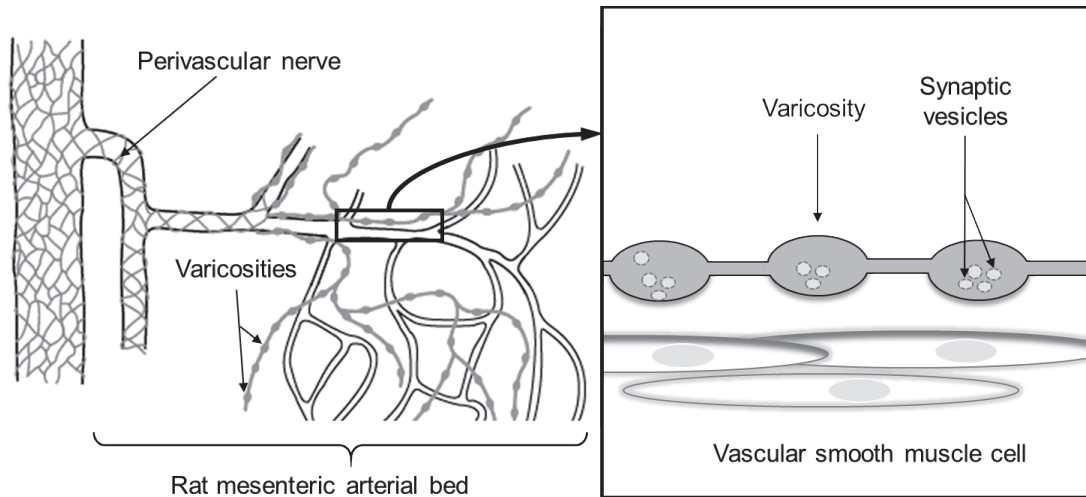
ความตึงของหลอดเลือด (vascular tone) ถูกกำหนดด้วยระดับการหด (constriction) และคลายตัว (relaxation) ของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (vascular smooth muscle) การเปลี่ยนแปลงของความตึงหลอดเลือดส่งผลโดยตรงต่อค่าความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปลาย (peripheral vascular resistance) และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงเนื้อเยื่อ (blood flow) ระบบประสาทบนผนังหลอดเลือด (neurovascular system) สามารถปรับเปลี่ยนความตึงของหลอดเลือดได้อย่างรวดเร็ว ดังนั้นความผิดปกติของระบบประสาทบนผนังหลอดเลือดจึงส่งผลให้การหดหรือคลายตัวของหลอดเลือดผิดปกติได้ อาการทางคลินิกที่สัมพันธ์กับความผิดปกติของระบบประสาทบนผนังหลอดเลือด (neurovascular disorders) เช่น ความดันเลือดสูง (hypertension) ความดันเลือดตกจากการเปลี่ยนอิริยาบถ (orthostatic hypotension)^{1, 2} ไมเกรน (migraine)³ และกลุ่มอาการเรย์โนด์ (Raynaud's phenomenon)⁴ เป็นต้น การตอบสนองที่ผิดปกติของหลอดเลือดเหล่านี้อาจเป็นผลมาจากความผิดปกติที่ระดับกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดเอง เช่น การแสดงออกของตัวรับ (receptors) ช่องไอออน (ion channels) และการส่งสัญญาณภายในเซลล์ (signal transduction)^{5, 6} เป็นต้น อย่างไรก็ตามความผิดปกติอาจเกิดที่เส้นประสาทโดยเฉพาะความหนาแน่นและปริมาณการหลั่งของสารสื่อประสาท (neurotransmitter) ซึ่งเป็นปัจจัยหลักที่กำหนดศักยภาพของระบบประสาทในการควบคุมการทำงานของหลอดเลือดปัจจุบันพบว่าผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกถูกเลี้ยงด้วยเส้นประสาท (innervation) หลากชนิดมากกว่าหลอดเลือดชนิดอื่นๆ ความรู้เกี่ยวกับโครงสร้างและการทำงานของเส้นประสาทชนิดใหม่ๆ ก้าวหน้าไปอย่างมาก การควบคุมหลอดเลือดของเส้นประสาทแต่ละชนิดไม่ได้ทำงานอย่างอิสระ แต่ได้รับอิทธิพลจากการทำงานของเส้นประสาทชนิดอื่นร่วมด้วย เพราะฉะนั้นความบกพร่องของเส้นประสาทเพียงชนิดเดียวอาจเกิดผลกระทบต่อการทำงานของใยประสาทชนิดอื่นร่วมด้วย ระบบประสาทบนผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกของหนูแรทเป็นแบบจำลอง (model) โดยตรงสำหรับอธิบายกลไกการควบคุมความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปลายและความดันเลือด (blood pressure) และอาจใช้เป็นแนวทางเบื้องต้นสำหรับการอธิบายกลไกควบคุมการทำงานของหลอดเลือดชนิดอื่นๆ^{7, 8} บทความนี้นำเสนอความรู้ใหม่เกี่ยวกับชนิดและรูปแบบการทำงานของเส้นประสาทแต่ละชนิดที่เข้ามาเลี้ยงหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริก ซึ่งจะเป็นประโยชน์ต่อผู้อ่านทั้งในเชิงสรีรวิทยาและเภสัชวิทยาของหลอดเลือด

1. ใยประสาทที่เข้ามาเลี้ยงบนแขนงหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริก (Innervation of mesenteric vascular bed)

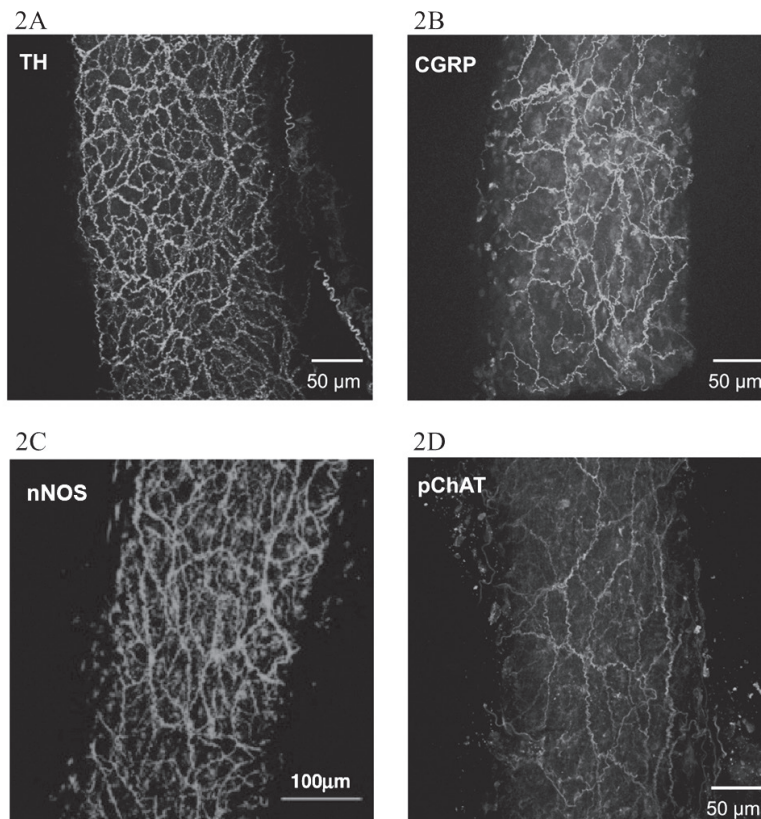
หลอดเลือดแดงมีเซนเทอริก (mesenteric artery) เป็นส่วนหนึ่งของระบบไหลเวียนเลือดภายในช่องท้อง ประกอบด้วยแขนงหลอดเลือดแดงขนาดเล็กจำนวนมาก หลอดเลือดเหล่านี้ทำหน้าที่ขนส่งและกระจายเลือดจากหลอดเลือดแดงใหญ่ช่องท้อง (abdominal aorta) ไปยังหลอดเลือดแดงเล็ก (arteriole) และหลอดเลือดฝอย (capillary) ที่ผนังลำไส้หลอดเลือดชนิดนี้ถูกใช้แบบจำลองในการศึกษาการควบคุมความต้านทานรวมของหลอดเลือดส่วนปลาย (total peripheral resistance)

ใยประสาทบนผนังหลอดเลือด (perivasculature nerves) จะแตกแขนงเป็นข่ายประสาท (nerve plexus) ล้อมรอบและแนบขนานไปตามผนังชั้นนอกของหลอดเลือด (adventitia) ใยประสาทแต่ละชนิดควบคุมหลอดเลือดโดยการปล่อยสารสื่อประสาทและสารสื่อร่วม (co-transmitter) ออกไปควบคุมการทำงานของเซลล์เป้าหมาย ซึ่งอาจเป็นกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด หรือใยประสาทบนผนังหลอดเลือดเอง การปล่อยสารสื่อประสาทจะเกิดขึ้น ณ ตำแหน่งของใยประสาทที่โป่งออก (varicosity) ซึ่งปรากฏเป็นช่วงๆ ตลอดความยาวของแขนงแอกซอน (synapse en passant) โดยไม่สัมผัสโดยตรงบนกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (รูปที่ 1) ด้วยเหตุนี้สารสื่อประสาทสามารถแพร่ (diffusion) ได้บริเวณกว้าง ส่งผลให้เซลล์ประสาทเพียงหนึ่งเซลล์สามารถควบคุมเซลล์กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดในบริเวณที่ต่างกันได้จำนวนหลายเซลล์ ดังนั้นกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดแต่ละเซลล์สามารถตอบสนองต่อการทำงานของระบบประสาทได้อย่างรวดเร็วและพร้อมเพรียงกันเสมือนเป็นเซลล์เดียวกัน (functional syncytium)⁹

การทำงานของใยประสาทแต่ละชนิดถูกยับยั้งด้วยกลไกย้อนกลับเชิงลบ (negative feedback mechanism) อย่างไรก็ตาม การแนบชิดกันระหว่างใยประสาทต่างชนิดกันเป็นปัจจัยสำคัญที่ส่งเสริมให้เกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างปลายประสาท (axo-axonal interaction) ซึ่งอาจเป็นการกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของใยประสาทอีกชนิดหนึ่งที่สามารถควบคุมความตึงของผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกได้⁹ ความผิดปกติของรูปแบบข่ายประสาทบนผนังหลอดเลือดสัมพันธ์กับหลายปัจจัย⁹ เช่นภาวะความดันเลือดสูง¹⁰ ภาวะอินซูลินในเลือดสูงเรื้อรัง (chronic hyperinsulinemia) และภาวะดื้อต่ออินซูลิน (insulin resistance) พบว่าระดับความดันเลือดที่สูงขึ้นสัมพันธ์กับความหนาแน่นและปริมาณของสารสื่อประสาทที่ถูกปล่อยออกมา กล่าวคือพบการเพิ่มขึ้นของใยประสาทที่ทำหน้าที่กระตุ้นการหดตัว แต่พบการลดลงของใยประสาทที่ทำหน้าที่กระตุ้นการคลายตัวของหลอดเลือด¹¹ เป็นต้น



รูปที่ 1 การเข้ามาเลี้ยงกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดของใยประสาทและตำแหน่งปล่อยสารสื่อประสาท (ดัดแปลงจาก Storkebaum and Carmeliet, 2011 และ McDonough, 2011)^{4,7}



รูปที่ 2 ภาพถ่ายผ่านกล้องจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอลชนิดที่ใช้เลเซอร์ในการสแกนแสดงใยประสาทชนิดต่างๆ ที่เข้ามาเลี้ยงหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกของหนูแรท (ดัดแปลงจาก Koyama *et al.*, 2010 และ Tangsucharit *et al.*, 2012)^{10, 12}

- A ใยประสาทอะดรีเนอร์จิกที่ถูกย้อมด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเอนไซม์ tyrosine hydroxylase (TH)
- B ใยประสาทซีจาร์ทีเนอร์จิกที่ถูกย้อมด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อสาร calcitonin gene-related peptide (CGRP)
- C ใยประสาทไนเตรอริจิกที่ถูกย้อมด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเอนไซม์ neuronal nitric oxide synthase (nNOS)
- D ใยประสาทโคลิเนอร์จิกที่ถูกย้อมด้วยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเอนไซม์ peripheral choline acetyltransferase (pChAT)

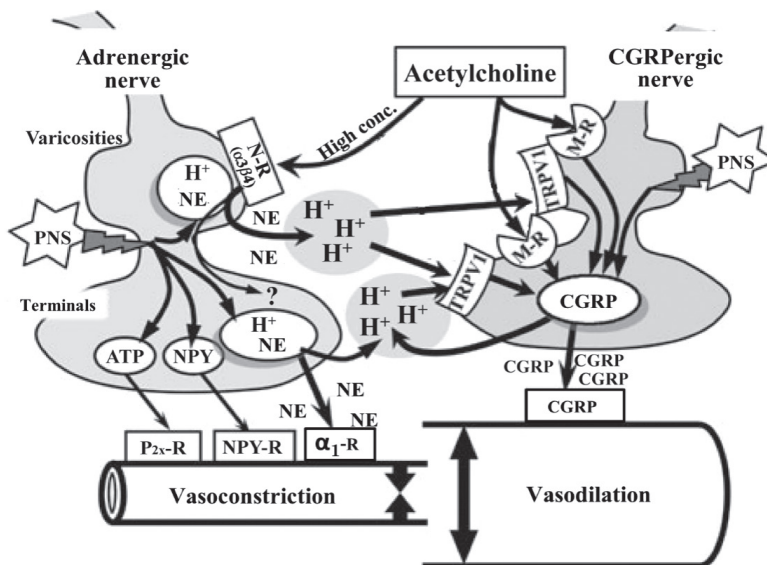
เทคนิคการย้อมเนื้อเยื่อทางอิมมูโนฮิสโตเคมี (immunohistochemical staining) ด้วยแอนติบอดี (antibody) ที่จำเพาะต่อเอนไซม์ (enzymes) หรือสารสื่อประสาทภายในใยประสาทแต่ละชนิด แล้วส่องดูด้วยกล้องจุลทรรศน์แบบคอนโฟคอล (confocal microscope) ทำให้ปัจจุบันพบใยประสาทหลายชนิดบนผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์ริกของหนูแรท (รูปที่ 2)⁹ ได้แก่ ประสาทอะดรีเนอร์จิก (adrenergic neuron) ซีจีอาร์พีเออร์จิก (CGRPergic neuron) ไนเตรอร์จิก (nitrenergic neuron) และโคลิเนอร์จิก (cholinergic neuron) โดยคุณลักษณะเชิงโครงสร้างและการทำงานของใยประสาทแต่ละชนิดสามารถอธิบายได้ดังนี้

2. เซลล์ประสาทอะดรีเนอร์จิก (Adrenergic neuron)

ใยประสาทอะดรีเนอร์จิกเข้ามาเลี้ยงหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์ริกหนาแน่นกว่าใยประสาทชนิดอื่นๆ ข่ายประสาทมีลักษณะหนา ผิวขรุขระ ขดพันกัน และแนบชิดกับใยประสาทชนิดอื่นๆ ใยประสาทชนิดนี้กระตุ้นการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (รูปที่ 2A) โดยการปล่อยสารสื่อประสาทหลายชนิด ได้แก่ สารนอร์เอพิเนฟริน (norepinephrine: NE) นิวโรเปปไทด์วาย (neuropeptide Y: NPY) อะดีโนซีนไตรฟอสเฟต (adenosine triphosphate: ATP) และไฮโดรเจนไอออน หรือโปรตอน (proton: H⁺)^{9, 13} สาร NE เป็นสารสื่อประสาทหลักโดยถูกเก็บไว้ในเวสิเคิล (vesicle) ร่วมกับ H⁺ ซึ่งมีความเป็นกรด เมื่อใยประสาทถูกกระตุ้น NE จึงถูกปล่อยออกมาพร้อมกับ H⁺^{8, 9}

สาร NE ออกฤทธิ์กระตุ้นการหดตัวของหลอดเลือดได้ด้วยการกระตุ้นตัวรับแอลฟา-อะดรีเนอร์จิก (alpha-adrenergic

receptor) บนกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด การหดตัวเกิดผ่านการทำงานของตัวรับแอลฟา 1 (α₁-adrenergic receptor) เป็นหลัก ซึ่งทำให้หลอดเลือดหดตัวแบบพึ่งพิงแคลเซียม (Ca²⁺-dependent vasoconstriction) นอกจากนี้ NE สามารถส่งเสริมการหดตัวของหลอดเลือดผ่านวิถีเพิ่มความไวต่อระดับแคลเซียม (Ca²⁺ sensitized vasoconstriction) โดยการกระตุ้นตัวรับแอลฟา 2 (α₂-adrenergic receptor) บนกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด^{8, 14} สารสื่อร่วมของใยประสาทอะดรีเนอร์จิกทุกชนิดล้วนส่งเสริมฤทธิ์ของ NE กล่าวคือ สาร ATP จับอย่างจำเพาะที่ตัวรับ P_{2X} (P_{2X} receptor) บนกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดส่งผลให้แคลเซียมเคลื่อนเข้าสู่ภายในเซลล์ กระบวนการนี้ทำให้หลอดเลือดหดตัวอย่างรวดเร็วหลังจากใยประสาทอะดรีเนอร์จิกถูกกระตุ้น¹⁵ สารสื่อประสาทร่วมอีกชนิด คือ สาร NPY สารสื่อประสาทนี้จับอย่างจำเพาะที่ตัวรับ (NPY receptor) และทำให้หลอดเลือดหดแบบพึ่งพิงแคลเซียม^{4, 8} NPY ออกฤทธิ์ได้นานกว่า NE เนื่องจากกระบวนการกำจัด NPY ออกจากตัวรับอาศัยการสลายด้วยเอนไซม์เท่านั้น¹⁶ ดังนั้นใยประสาทอะดรีเนอร์จิกมีบทบาทอย่างมากในการควบคุมความตึงของหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์ริก โดยทำให้หลอดเลือดหดอย่างรวดเร็วและคงอยู่ได้นานเนื่องจากการเสริมฤทธิ์ซึ่งกันและกัน (synergistic effect) ระหว่างสารสื่อประสาทหลักและสารสื่อประสาทร่วม¹⁷ นอกจากนี้ควบคุมการหดตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดโดยตรงแล้วใยประสาทอะดรีเนอร์จิกยังควบคุมความตึงหลอดเลือดผ่านการควบคุมการส่งสัญญาณประสาทชนิดอื่น เช่น ประสาทซีจีอาร์พีเออร์จิกได้อีกด้วย (รูปที่ 3)

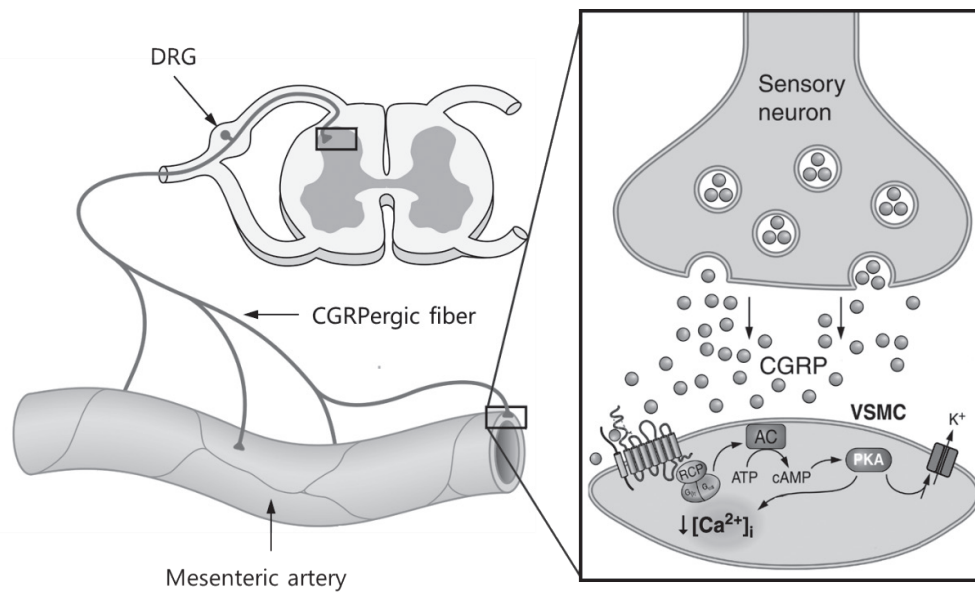


รูปที่ 3 กลไกที่เป็นไปได้ของปฏิสัมพันธ์ระหว่างแอกซอนต่อแอกซอนของเส้นประสาทอะดรีเนอร์จิกและซีจีอาร์พีเออร์จิกในหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์ริกของหนูแรท (ดัดแปลงจาก Kawasaki และคณะ)⁹

3. เซลล์ประสาทซีจีอาร์พีเออร์จิก (CGRPergic neuron)

การปิดกั้นการทำงานของใยประสาทอะดรีเนอร์จิกเป็นกลยุทธ์หนึ่งที่ถูกนำมาใช้พัฒนายาขยายหลอดเลือด ปัจจุบันพบว่าบนผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกของหนูแรทมีใยประสาทรับสัมผัส (sensory nerve) เข้ามาเลี้ยงและสามารถกระตุ้นการคลายตัวได้โดยตรง¹⁸ ใยประสาทรับสัมผัสดังกล่าวเป็นชนิดที่มีแคลซิโทนินยีน-รีเลทเทดเปปไทด์ (calcitonin gene-related peptide: CGRP) เป็นสารสื่อประสาทหลัก (รูปที่ 2B)^{8, 19} โครงสร้างของใยประสาทซีจีอาร์พีเออร์จิกมีลักษณะแตกต่างจากอะดรีเนอร์จิกค่อนข้างชัดเจน คือใยประสาทบาง ผิวเรียบ และค่อนข้างเป็นเส้นตรง นอกจากนี้ระยะห่างระหว่างปลายประสาทกับกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด (synaptic cleft) ค่อนข้างห่างเมื่อเทียบกับใยประสาทอะดรีเนอร์จิก²⁰ ระยะห่างนี้สัมพันธ์กับความสามารถในการควบคุมความตึงหลอดเลือด คือ อาจทำให้การตอบสนองของหลอดเลือดเกิดขึ้นอย่างช้าๆ หรืออาจไม่เกิดการตอบสนองเลย เนื่องจากความเข้มข้นของสารสื่อประสาทที่แพร่ไปยังตัวรับไม่สูงพอต่อการตอบสนองของเซลล์เป้าหมาย⁸

สาร CGRP ถูกสังเคราะห์ที่ปมประสาทรากบนของไขสันหลัง (dorsal root ganglia: DRG) และถูกลำเลียงไปเก็บไว้ในถุงเวสซิเคิลบริเวณปลายประสาทพร้อมกับสารสื่อประสาทร่วม ได้แก่ ไนตริกออกไซด์ (nitric oxide: NO), สารพี (substance P), H⁺ และ ATP¹⁹ การปล่อยสารสื่อประสาทเหล่านี้อาศัยการทำงานของตัวรับบริเวณก่อนซินแนปส์ชนิดที่สามารถเพิ่มระดับแคลเซียม (Ca²⁺) ภายในปลายประสาทได้ ตัวรับที่สำคัญ คือ transient receptor potential vanilloid-1 (TRPV1) ตัวรับ TRPV1 ทำงานควบคู่กับการเปิดของช่อง Ca²⁺ (Ca²⁺ channels) ตัวรับชนิดนี้ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นทั้งที่เป็นสารเคมีและกายภาพ เช่น H⁺^{13, 19} แคปไซซิน (capsaicin) อะนันดาไมด์ (anandamide) เมตาบอไลต์ของอะเรคคิโดนิก (arachidonic metabolite) และความร้อน เป็นต้น^{9, 21} การจับอย่างจำเพาะระหว่างสาร CGRP กับตัวรับ (CGRP-1 receptor) บนกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดส่งผลให้หลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกคลายตัวผ่านการกระตุ้นเอนไซม์อะดีนिलไซคลาส (adenyl cyclase: AC) (รูปที่ 4) การสลาย CGRP ด้วยเอนไซม์เป็นเพียงกระบวนการเดียวที่ร่างกายใช้กำจัด CGRP ออกจากบริเวณตัวรับซึ่งอาจเป็นสาเหตุทำให้ฤทธิ์ขยายหลอดเลือดดังกล่าวคงอยู่ได้นาน^{8, 19}



รูปที่ 4 การทำงานของใยประสาทซีจีอาร์พีเออร์จิกและกลไกกระตุ้นการคลายตัวของหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกของสาร CGRP (ดัดแปลงจาก Russell และคณะ)³

การแนบชิดกันระหว่างใยประสาทซีจีอาร์พีเออร์จิกและอะดรีเนอร์จิกส่งผลให้การส่งสัญญาณประสาทของซีจีอาร์พีเออร์จิกได้รับอิทธิพลอย่างมากจากการทำงานของใยประสาทอะดรีเนอร์จิก (รูปที่ 3) การศึกษาในหลอดเลือดของ

ยังแสดงให้เห็นอีกว่าการกระตุ้นสัญญาณประสาทอะดรีเนอร์จิกอย่างต่อเนื่องเป็นเหตุให้สารละลายภายนอกเซลล์เกิดภาวะความเป็นกรดจากการปล่อย H⁺ ออกมาสะสมนอกปลายประสาท อนุภาค H⁺ เหล่านี้เป็นสารสื่อประสาทที่สำคัญที่ส่งเสริม

การเกิดปฏิสัมพันธ์ระหว่างใยประสาทอะดรีเนอร์จิกและซีจีอาร์ทีเออร์จิก โดย H^+ มีผลกระตุ้นตัวรับ TRPV1 บนปลายประสาทซีจีอาร์ทีเออร์จิกและปล่อย CGRP ออกมาเหนี่ยวนำการคลายตัวของหลอดเลือด^{20, 22} อย่างไรก็ตาม ระหว่างใยประสาททั้งสองสามารถเกิดปฏิสัมพันธ์กันแบบยับยั้งการทำงานซึ่งกันและกัน (reciprocal inhibition) ได้ ใยประสาทอะดรีเนอร์จิกยับยั้งการส่งสัญญาณประสาทซีจีอาร์ทีเออร์จิกได้โดยการปล่อย NE, NPY และ ATP เข้าจับอย่างจำเพาะกับตัวรับบริเวณก่อนซินแนปส์ของใยประสาทซีจีอาร์ทีเออร์จิก²³ และบนปลายประสาทอะดรีเนอร์จิกเองมีตัวรับของ CGRP (CGRP-2 receptor) จึงถูกยับยั้งได้โดยใยประสาทซีจีอาร์ทีเออร์จิกได้เช่นกัน^{8, 19} เพราะฉะนั้น ระบบประสาทบนหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์จิกประกอบด้วยใยประสาทที่ทำหน้าที่กระตุ้นการหดตัวและคลายตัวของหลอดเลือด ใยประสาทต่างชนิดกันเหล่านี้สามารถเกิดปฏิสัมพันธ์กันระหว่างปลายประสาทซึ่งอาจเป็นกลไกป้องกันไม่ให้หลอดเลือดหดแคบหรือคลายตัวมากเกินไป⁹

4. เซลล์ประสาทไนเตรอร์จิก (Nitroergic neuron)

ไนเตรอร์จิกเป็นใยประสาทชนิดที่ใช้ NO เป็นสารสื่อประสาทหลัก (รูปที่ 2C) สาร NO สามารถแพร่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ดีทำให้เชื่อว่า NO กระตุ้นการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดได้โดยตรง²⁴ โดยเข้าไปกระตุ้นการทำงานของเอนไซม์โซลูเบิล กวานิลเลท ไสเคลส (soluble guanylate cyclase) ในกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด การศึกษาเชิงโครงสร้างของใยประสาทบนผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์จิกของหนูแรพพบว่าไนเตรอร์จิกเป็นใยประสาทอีกชนิดที่แนบชิดกับใยประสาทอะดรีเนอร์จิกซึ่งน่าจะมีความสัมพันธ์กันกับการทำงานของใยประสาทชนิดนี้การศึกษาในเวลาต่อมาแสดงให้เห็นว่าใยประสาทไนเตรอร์จิกควบคุมการคลายตัวของหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์จิก^{10, 25} ด้วยการออกฤทธิ์กระตุ้นตัวรับอะดีโนซีน เอ₁ (A_1 -adenosine receptor) ที่บริเวณก่อนซินแนปส์ของใยประสาทอะดรีเนอร์จิกส่งผลให้การส่งสัญญาณประสาทอะดรีเนอร์จิกถูกยับยั้งและทำให้การหดตัวของหลอดเลือดลดลง²⁶

5. เซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิก (Cholinergic neuron)

สารแอซิติลโคลีน (acetylcholine: ACh) เป็นสารสื่อประสาทหลักของเซลล์ประสาทโคลิเนอร์จิกสามารถพบตัวรับของ ACh (ACh-receptor) ได้หลายตำแหน่งบนผนังหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์จิก ได้แก่ เอนโดทีเลียม กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือด และบนใยประสาทที่เข้ามาเลี้ยงหลอดเลือด บทบาทของ ACh ต่อความตึงหลอดเลือดจึงขึ้นอยู่กับตำแหน่งของตัวรับ และความเข้มข้นของ ACh^{8, 9} เช่น การกระตุ้น

ตัวรับมัสคารินิก (muscarinic receptors) ชนิดที่ 3 (M3) บนเอนโดทีเลียมจะทำให้ NO ถูกปล่อยออกไปและส่งผลให้กล้ามเนื้อเรียบคลายตัว ในทางตรงกันข้ามการกระตุ้นตัวรับ M1 และ M3 บนกล้ามเนื้อเรียบจะส่งผลให้หลอดเลือดหดตัว²⁷ การศึกษาในหลอดเลือดทดลองยังพบอีกว่าเมื่อหลอดเลือดสัมผัสกับ ACh ที่มีระดับความเข้มข้นสูง (สูงกว่าระดับในร่างกาย) จะสามารถเหนี่ยวนำการปล่อยสาร CGRP และการคลายตัวของหลอดเลือดผ่านการกระตุ้นตัวรับ M1 และ M3 บริเวณก่อนซินแนปส์ของใยประสาทซีจีอาร์ทีเออร์จิก²⁸ นอกจากนี้การกระตุ้นตัวรับนิโคตินิก (nicotinic receptors) ชนิด $\alpha 3\beta 4$ บริเวณก่อนซินแนปส์ของใยประสาทอะดรีเนอร์จิกยังสามารถทำให้การส่งสัญญาณประสาทอะดรีเนอร์จิกเกิดขึ้นอย่างมาก และสามารถสังเกตเห็นการหดตัวในระยะแรก (จากอิทธิพลของ NE, NPY และ ATP) ตามด้วยการคลายตัวอย่างมาก (จากอิทธิพลของ H^+) ของหลอดเลือด^{13, 29} นักเภสัชวิทยาเชื่อว่านอกจาก ACh ในกระแสเลือดแล้ว บนผนังหลอดเลือดเองน่าจะมีใยประสาทโคลิเนอร์จิกมาเลี้ยงเพื่อควบคุมตัวรับเหล่านี้โดยตรง การศึกษาที่ผ่านมาโดยใช้หลอดเลือดที่แตกต่างออกไปยังไม่สามารถยืนยันว่ามีใยประสาทชนิดนี้เข้ามาเลี้ยงหลอดเลือดจึงทำให้เชื่อว่าใยประสาทโคลิเนอร์จิกไม่ได้เข้ามาควบคุมการทำงานของหลอดเลือด กระทั่งปี ค.ศ. 2012 Tangsucharit และคณะรายงานว่าบนหลอดเลือดแดงมีเซนเทอร์จิกของหนูมีใยประสาทอีกชนิดหนึ่งที่มีคุณสมบัติแตกต่างจากใยประสาททั้งสามชนิดที่กล่าวข้างต้นโดยเฉพาะอย่างยิ่งใยประสาทชนิดนี้ถูกยับยั้งได้โดยแอนติบอดีที่จำเพาะต่อเอนไซม์ pChAT ซึ่งเป็นเอกลักษณ์ของใยประสาทโคลิเนอร์จิก (รูปที่ 2D) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลการศึกษาในปัจจุบันยังไม่ทราบกลไกการทำงานของใยประสาทชนิดนี้¹²

สรุป

หลอดเลือดแดงด้านทานมีเซนเทอร์จิกถูกเลี้ยงด้วยใยประสาทอะดรีเนอร์จิก ซีจีอาร์ทีเออร์จิก ไนเตรอร์จิก และโคลิเนอร์จิกปฏิสัมพันธ์ระหว่างปลายประสาทบริเวณก่อนซินแนปส์มีความซับซ้อนและน่าจะเป็นกลไกรักษาสมดุลความตึงของผนังหลอดเลือดใยประสาทบางชนิดสามารถกระตุ้นได้ทั้งการหดและคลายตัวของหลอดเลือด ความหนาแน่นและการแนบชิดกับกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดของใยประสาทอะดรีเนอร์จิกส่งผลให้ใยประสาทชนิดนี้มีอิทธิพลต่อการควบคุมรัศมีหลอดเลือดมากกว่าใยประสาทชนิดอื่นๆ การส่งสัญญาณประสาทของอะดรีเนอร์จิกทำให้กล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดหดตัวได้อย่างรวดเร็วและนาน การปิดกั้นการทำงานใยประสาทชนิดนี้จึงส่งผลทำให้หลอดเลือดเสมือนเกิด

การคลายตัว สำหรับการคลายตัวของหลอดเลือดนั้น จะถูกกระตุ้นโดยสัญญาณประสาทซีซีอาร์ทีเออร์จิก และไนเตรอริจิก โดยการปล่อยสารสื่อประสาทไปควบคุมกล้ามเนื้อเรียบหลอดเลือดโดยตรงและยับยั้งการทำงานของใยประสาทอะดรีเนอร์จิก อย่างไรก็ตาม การทำงานอย่างมากของใยประสาทอะดรีเนอร์จิกจะส่งผลให้ของเหลวออกใยประสาทมีภาวะเป็นกรดซึ่งเป็นปัจจัยให้ซีซีอาร์ทีเออร์จิกถูกกระตุ้นและหลอดเลือดคลายตัว ตามลำดับ การค้นพบใยประสาทโคลิเนอร์จิกบนหลอดเลือดแดงมีเซนเทอริกยังไม่สามารถอธิบายได้ว่าใยประสาทชนิดนี้มีบทบาทอย่างไรต่อการควบคุมความตึงของหลอดเลือดถึงแม้ความรู้เกี่ยวกับระบบประสาทบนหลอดเลือดด้านทวนก้าวหน้าไปอย่างมากในปัจจุบันเฉพาะองค์ความรู้เกี่ยวกับอะดรีเนอร์จิกเท่านั้นที่ถูกนำไปเป็นแนวทางในการรักษาโรคความดันเลือดสูง อย่างไรก็ตามคาดว่าซีซีอาร์ทีเออร์จิก และไนเตรอริจิก จะเป็นอีกทางเลือกในการพัฒนายาควบคุมภาวะความดันเลือดสูง

References

- Pinterova M, Kunes J, Zicha J. Altered neural and vascular mechanisms in hypertension. *Physiol Res* 2011; 60: 381-402.
- Lee YH, Kim YG, Moon JY, Kim JS, Jeong KH, Lee TW, et al. Genetic variations of tyrosine hydroxylase in the pathogenesis of hypertension. *Electrolyte Blood Press* 2016; 14: 21-6.
- Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev* 2014; 94: 1099-142.
- Storkebaum E, Carmeliet P. Paracrine control of vascular innervation in health and disease. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203: 61-86.
- Harvey A, Montezano AC, Touyz RM. Vascular biology of ageing-implications in hypertension. *J Mol Cell Cardiol* 2015; 83: 112-21.
- Zicha J, Behuliak M, Pinterova M, Bencze M, Kunes J, Vaneckova I. The interaction of calcium entry and calcium sensitization in the control of vascular tone and blood pressure of normotensive and hypertensive rats. *Physiol Res* 2014; 63 (Suppl 1): S19-27.
- McDonough K. Smooth muscle structure and function. In: Raff H, Levitzky M, editors. *Medical Physiology A Systems Approach*. First edition ed. New York: The McGraw-Hill; 2011: 99-104.
- Westcott EB, Segal SS. Perivascular innervation: A multiplicity of roles in vasomotor control and myoendothelial signaling. *Microcirculation* 2013; 20: 217-38.
- Kawasaki H, Takatori S, Zamami Y, Koyama T, Goda M, Hirai K, et al. Paracrine control of mesenteric perivascular axo-axonal interaction. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203: 3-11.
- Koyama T, Hatanaka Y, Jin X, Yokomizo A, Fujiwara H, Goda M, et al. Altered function of nitrgergic nerves inhibiting sympathetic neurotransmission in mesenteric vascular beds of renovascular hypertensive rats. *Hypertens Res* 2010; 33: 485-91.
- Zamami Y, Takatori S, Hobara N, Yabumae N, Tangsucharit P, Jin X, et al. Hyperinsulinemia induces hypertension associated with neurogenic vascular dysfunction resulting from abnormal perivascular innervations in rat mesenteric resistance arteries. *Hypertens Res* 2011; 34: 1190-6.
- Tangsucharit P, Takatori S, Sun P, Zamami Y, Goda M, Pakdeechote P, et al. Do cholinergic nerves innervating rat mesenteric arteries regulate vascular tone? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303: R1147-56.
- Wu MM, Grabe M, Adams S, Tsien RY, Moore HP, Machen TE. Mechanisms of pH regulation in the regulated secretory pathway. *J Biol Chem* 2001; 276: 33027-35.
- Bruno RM, Ghiadoni L, Seravalle G, Dell'Oro R, Taddei S, Grassi G. Sympathetic regulation of vascular function in health and disease. *Front Physiol* 2012; 3: 284.
- Burnstock G. Purinergic mechanisms and pain. *Adv Pharmacol*. 2016;75:91-137.
- Hodges GJ, Jackson DN, Mattar L, Johnson JM, Shoemaker JK. Neuropeptide Y and neurovascular control in skeletal muscle and skin. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297: R546-55.
- Sathanoori R, Bryl-Gorecka P, Muller CE, Erb L, Weisman GA, Olde B, et al. P2Y2 receptor modulates shear stress-induced cell alignment and actin stress fibers in human umbilical vein endothelial cells. *Cell Mol Life Sci* 2017; 74: 731-46.
- Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, Goto K. Calcitonin gene-related peptide acts as a novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. *Nature* 1988; 335: 164-7.
- Gonzalez-Hernandez A, Marichal-Cancino BA, Lozano-Cuenca J, Lopez-Canales JS, Munoz-Islas E, Ramirez-Rosas MB, et al. Heteroreceptors modulating CGRP release at neurovascular junction: Potential therapeutic implications on some vascular-related diseases. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 2056786.
- Eguchi S, Tezuka S, Hobara N, Akiyama S, Kurosaki Y, Kawasaki H. Vanilloid receptors mediate adrenergic nerve- and CGRP-containing nerve-dependent vasodilation induced by nicotine in rat mesenteric resistance arteries. *Br J Pharmacol* 2004; 142: 1137-46.

21. Maiese K. Warming up to new possibilities with the capsaicin receptor TRPV1: mTOR, AMPK, and erythropoietin. *Curr Neurovasc Res.* 2017; 14: 184-9.
22. Takatori S, Hirai K, Ozaki S, Tangsucharit P, Fukushima-Miyashita S, Goda M, et al. Protons modulate perivascular axo-axonal neurotransmission in the rat mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 5743-56.
23. Earley S. TRPA1 channels in the vasculature. *Br J Pharmacol* 2012; 167: 13-22.
24. Toda N, Okamura T. Recent advances in research on nitrenergic nerve-mediated vasodilatation. *Pflugers Arch* 2015; 467: 1165-78.
25. Hatanaka Y, Hobara N, Honghua J, Akiyama S, Nawa H, Kobayashi Y, et al. Neuronal nitric-oxide synthase inhibition facilitates adrenergic neurotransmission in rat mesenteric resistance arteries. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 316: 490-7.
26. Sousa JB, Vieira-Rocha MS, Arribas SM, Gonzalez MC, Fresco P, Diniz C. Endothelial and neuronal nitric oxide activate distinct pathways on sympathetic neurotransmission in rat tail and mesenteric arteries. *PLoS One* 2015; 10: e0129224.
27. Chistiakov DA, Ashwell KW, Orekhov AN, Bobryshev YV. Innervation of the arterial wall and its modification in atherosclerosis. *Auton Neurosci* 2015; 193: 7-11.
28. Tangsucharit P, Takatori S, Zamami Y, Goda M, Pakdeechote P, Kawasaki H, et al. Muscarinic acetylcholine receptor M1 and M3 subtypes mediate acetylcholine-induced endothelium-independent vasodilatation in rat mesenteric arteries. *J Pharmacol Sci* 2016; 130: 24-32.
29. Kawasaki H, Eguchi S, Miyashita S, Chan S, Hirai K, Hobara N, et al. Proton acts as a neurotransmitter for nicotine-induced adrenergic and calcitonin gene-related peptide-containing nerve-mediated vasodilation in the rat mesenteric artery. *J Pharmacol Exp Ther* 2009; 330: 745-55.

