مقاله مـــروری

کنترل تون عروق
تنظیم درجه انقباض عروق چگونه است؟

علی نجفی[1]

تاریخ دریافت مقاله: ۸۵/٦/۱۵ **تاریخ پذیرش مقاله: ۸۵/۸/۱۰**

فصلنامه دانشکده پرستاری و مامایی
سال چهارم، شماره اول، بهار ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: تون عروق به معنای درجه انقباض یک رگ، نسبت به حالت حداکثر میزان گشاد شدگی خودش می‌باشد. تون عروق (درجه انقباض)، قطر رگ و میزان خون به اندامها را تعیین می‌کند و ماهیچه صاف عروق، مسئول کنترل تون عروق و فشار خون و توزیع جریان خون در سراسر بدن می‌باشد. تون پایه در اندامهای مختلف با هم یکسان نیست و درجه انقباض رگها به رقابت بین فاکتورهای تنگ کننده و گشاد کننده مؤثر بر عروق بستگی دارد و این فاکتورها منشأ داخلی یا خارجی دارند. فاکتورهای خارجی شامل عوامل عصبی و هورمونی و فاکتورهای داخلی شامل مواد حاصل از متابولیسم بافتی، فعالیت ماهیچه صاف دیواره عروق و فاکتورهایی از لایه اندوتلیوم عروق آزاد می‌باشند. می‌توان گفت که تون عروق در هر لحظه به وسیله تعادل بین رقابت مواد تنگ کننده و گشاد کننده عروق تعیین می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: تون عروق، تنگ کننده‌های عروقی، گشاد کننده‌های عروقی، اندوتلیوم، ماهیچه صاف

فصلنامه دانشکده پرستاری و مامایی ارومیه، سال چهارم، شماره اول، ص ۴۷-۳۹، بهار ۱۳۸۵

آدرس مکاتبه: بوشهر، برازجان، بیمارستان ۱۷ شهریور، دفتر پرستاری، تلفن: ۰۷۷۳-۴۲۴۵۹۲۴ و ۰۷۷۳-۴۲۴۵۹۱۱
فاکس: ۰۷۷۳-۴۲۴۵۹۱۷ - E-mail: alinajafi6@gmail.com

[1] کارشناس ارشد فیزیولوژی

مقدمه

تون عروق[1] به معنای درجه انقباض یک رگ، نسبت به حالت حداکثر میزان گشاد شدگی خودش می‌باشد. تمام عروق در شرایط پایه، درجه‌ای از انقباض عضله صاف را نشان می‌دهند و این درجه انقباض است که قطر رگ و میزان جریان خون به اندامها را تعیین می‌کند. میزان انقباض پایه عروق در اندامهای مختلف با هم فرق دارند. اندامهایی که ظرفیت گشاد شدگی عروقی بالایی دارند (مثل ماهیچه قلبی و اسکلتی و پوست و گردش خون احشایی) تون پایه عروقی بالایی دارند. در حالیکه اندامهایی که ظرفیت گشاد شدگی عروقی پائینی دارند (مثل گردش خون مغز و کلیه) تون پایه عروقی پائینی دارند. تون عروقی به وسیله رقابت بین فاکتورهای تنگ کننده و گشاد کننده موثر بر عروق تعیین می‌گردد. این فاکتورها منشاء داخلی یا خارجی دارند. فاکتورهای خارجی از خارج از اندام یا بافتی که عروق خونی در آن قرار دارند و فاکتورهای داخلی از خود عروق یا بافتی که آن را احاطه نموده آزاد می شوند. عمل اصلی فاکتورهای خارجی، تنظیم فشار خون شریانی از طریق تغییر مقاومت عروق سیستمیک است و فاکتورهای داخلی جهت تنظیم جریان خون موضعی در یک اندام عمل می‌کنند. تون عروق در هر لحظه به وسیله تعادل بین رقابت مواد تنگ کننده و گشاد کننده عروق تعیین می‌گردد (۱). ماهیچه صاف عروق مسئول کنترل تون عروق و فشار خون و توزیع جریان خون در سراسر بدن می‌باشد. ماهیچه صاف به صورت لایه‌های حلقوی اطراف عروق بزرگ و به صورت لایه حلقوی اطراف شریانچه‌ها قرار دارند. واکنش بین اکتین و میوزین موجود در ماهیچه صاف باعث انقباض می‌شود که به وسیله غلظت یون کلسیم داخل سلول کنترل می‌شود. عواملی که می‌توانند باعث انقباض یا شل شدن ماهیچه‌های صاف شوند عبارتند از: کاتکولامینها، هیستامین، استیل کولین، سروتونین، آنژیوتانسین، آدنوزین، پروستاگلندین‌ها، اندوتلین‌ها، NO، CO2، K^+, و H^+ (۲). تون پایه عروق ممکن است در ا ثر تعادل بین آزاد شدن مواد تنگ کننده و گشاد کننده عروق از اندو تلیوم باشد (۳).

دیواره عروق از سه لایه تشکیل شده است:

[1] Vascular tone

۱. Intima: لایه داخلی که از سلولهای اندوتلیال تشکیل شده است.
۲. Media: لایه میانی که از سلولهای ماهیچه صاف تشکیل شده است.
۳. Advantitia: لایه خارجی که از بافت پیوندی تشکیل شده و اعصاب مربوط به عروق در همین لایه قرار دارد.

مواد ترشح شده توسط اندوتلیوم:

مواد موثر بر عروق که از اندوتلیوم ترشح می‌شود شامل: پروستاگلندینها، ترومبوکسانها، اندوتلینها و NO می‌باشد. سلولهای اندوتلیال در اثر تحریکات مختلفی، این مواد را آزاد می‌کنند که از سلولهای اندوتلیال به سلولهای ماهیچه صاف منتشر و باعث انقباض (افزایش تون) یا شل شدن (کاهش تون) ماهیچه صاف می‌شوند. پروستاسایکلین توسط سلولهای اندوتلیال از پیش ساز خود (آراشیدونیک اسید) از طریق مسیر سیکلواکسیژناز تولید می‌شود. پروستاسایکلین تجمع پلاکتی را مهار می‌کند و باعث گشاد شدن عروق می‌شود (۴).

تون عروق کرونر یکی از فاکتورهای حیاتی در انتقال اکسیژن به ماهیچه قلب می‌باشد. چندین فاکتور در تنظیم تون پایه عروق کرونر اهمیت دارد. این فاکتورها شامل یک واکنش پیچیده بین مواد گوناگون موجود در گردش خون، کنترل عصبی و سلولهای ماهیچه صاف می‌باشد. اخیراً مشاهده شده است که اندوتلیوم عروق از طریق ترشح فاکتورهای گوناگون مؤثر بر عروق که به صورت موضعی روی سلولهای ماهیچه صاف عروق عمل می‌کنند یک نقش حیاتی را بازی می‌کند. تون عروق کرونر مانند سایر عروق ممکن است به تعادل بین مواد گوناگون تنگ کننده و گشاد کننده عروق ترشح شده از اندوتلیوم بستگی داشته باشد (۳).

تنگ کننده‌های عروقی

۱. اندوتلین: اندوتلین یا فاکتور تنگ کننده مشتق از سلولهای اندوتلیوم عروق[1] (EDCF) یک هورمون پروتئینی و قویترین تنگ کننده عروقی است و دارای سه نوع[2] (ET_1 ,ET_2,ET_3) می‌باشد. اعمال فیزیولوژیک و پاتولوژیک اندوتلینها توسط دو زیر گروه مجزا از گیرنده‌ها به انجام می‌رسد. این گیرنده‌ها شامل گیرنده ET_A,ET_B می‌باشند (۵). گیرنده اندوتلین A وB در عضله صاف عروق قرار

[1] Endothelin – derived contracting factor
[2] Endothelin

دارند و از طریق اتصال به ET_1 باعث انقباض عروق می‌شوند. توزیع عروقی گیرنده ET_A, ET_B که به پاسخهای انقباضی کمک می‌کند تفاوت زیادی دارند؛ به عبارت دیگر گیرنده ET_B که در اندوتلیوم عروق قرار دارد و مواد شل کننده عروقی مثل NO و PGI_2[1] را آزاد می‌کند و در اثر اتصال به ET_1, ET_2 باعث گشاد شدن رگ می‌شود. به علت یکسان نبودن عملکرد گیرنده‌های اندوتلین B موجود در اندوتلیوم و ماهیچه صاف عروق، آنها را از نظر فارماکولوژی به دو گروه گیرنده اندوتلین B_1 و اندوتلین B_2 تقسیم‌بندی می‌کنند (۵).

اندوتلین به صورت موضعی و پاراکرین عمل می‌کند و مقداری نیز وارد جریان خون می‌شود و به نظر می‌رسد در تنظیم موضعی تونوس عروق نقش مؤثر دارد. اندوتلین به صورت مستقیم تنگی عروقی ایجاد می‌کند، علاوه بر این موجب آزاد سازی پروستاسایکلین یا پروستاگلاندین I_2 از سلولهای اندوتلیال عروق می‌شود. که این گشاد کننده عروق است و همچنین ترومبوکسان A_2 (TXA_2) از پلاکتها آزاد می‌شود که موجب تنگی عروق و تجمع پلاکتها می‌شود. برخی از عوامل گشاد کننده عروقی مثل NO و پپتیدهای ناتریورتیک[2] (ANP) و PGI_2 ترشح اندوتلین را مهار می‌کنند و برخی فاکتورها مثل آنژیوتانسین II، کاتکولامین‌ها، هیپوکسی و نیروی لغزشی مایع روی اندوتلیوم نیز ترشح اندوتلین را تحریک می‌کنند. داروهای ضد درد غیر استروئیدی (NSAIDS) بویژه آسپرین به دلیل مهار تولید پروستاگلاندینها و ترومبوکسان A_2 برای پیشگیری و درمان کمکی در سکته‌های قلبی و مغزی مؤثر و مفید می‌باشد. اندوتلین‌ها در بدن، علاوه بر نقش تنگ کنندگی عروق اثرات زیر را نشان می‌دهد: (۶)

- بر قلب اثر تحریکی دارند.
- در کلیه باز جذب سدیم، میزان فیلتراسیون گلومرولی و مقاومت عروقی را تغییر می‌دهند.
- در ریه برونشها را تنگ می‌کنند.
- در کبد گلوکونئوژنز را افزایش می‌دهند.
- غلظت پلاسمائی رنین، آلدوسترون و ANP را افزایش می‌دهند.
- باعث تحریک رشد و تکثیر سلولی (میتوز)

[1] Prostaglandin I_2

[2] atrial natriuretic peptide

می‌شوند (۶).

۲. رنین-آنژیوتانسین: رنین یک مولکول گلیکوپروتئینی است که از سلولهای پهلوی گلومرولی توبولهای کلیوی به داخل خون ترشح می‌شود.

عواملی که ترشح رنین را افزایش می‌دهند عبارتند از:

۱. کاتکولامینها، ۲.فعال شدن عصب سمپاتیک، ۳.کم شدن جریان خون کلیوی

عواملی که ترشح رنین را کاهش می‌دهند عبارتند از:

۱. آنژیوتانسین II، ۲. وازوپرسین، ۳. افزایش فشار خون

رنین پس از ورود به داخل جریان خون روی سوبسترای خود به نام آنژیوتانسینوژن که توسط کبد تولید و ترشح می‌شود، تاثیر نموده و آن را به آنژیوتانسینI تبدیل می‌کند که اثر هورمونی ندارد. سپس آنژیوتانسینI در اثر عمل آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)[1] به آنژیو تانسین II تبدیل می‌شود که یک تنگ کننده بسیار قوی عروقی می‌باشد. علاوه بر تنگی عروق با تحریک ترشح آلدسترون از قشر فوق کلیه، تحریک مستقیم جذب آب و الکترولیت از کلیه‌ها، تحریک مرکز تشنگی در هیپوتالاموس موجب تنگی شدید عروق و افزایش فشارخون و تشدید نارسایی قلبی می‌گردد. از مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین از جمله کاپتوپریل و انالاپریل و مهارکننده گیرنده‌های آنژیوتانسین لوزارتان برای درمان فشار خون و نارسایی قلبی استفاده می‌شود (۴).

۳. وازوپرسین یا هورمون ضد ادراری ADH[2]: یک هورمون پپتیدی کوچک است که در هیپوتالاموس تولید شده و در هیپوفیز خلفی ذخیره و در صورت لزوم ترشح می‌گردد. مقادیر اندک موجب تنگی شدید عروق می‌گردد (۶).

۴. کاتکولامینها (اپی نفرین و نوراپی نفرین): NEP[3] از طریق گیرنده‌های α_1 آدرنرژیکی موجب تنگی تمام عروق بدن می‌شود. در حالیکه اپی نفرین از طریق گیرنده‌های α_1 موجب تنگی اکثر عروق شده و عروق و عضلات اسکلتی وکبدی را به وسیله گیرنده‌های بتا آدرنرژیکی گشاد می‌کند (۶).

علاوه بر موارد فوق؛ سروتونین آزاد شده از پلاکتها، کاهش حرارت موضعی و افزایش کلسیم داخل سلولی نیز باعث تنگی عروق می‌گردند. هیپوکسی و

[1] Angiotensine converting Enzyme

[2] Antidiuretic Hormone

[3] Norepinephrine

افزایش فشار Co_2 (هیپرکاپنی) علی‌رغم گشادی موضعی عروق از طریق تحریک کیمورسپتورها و به صورت عصبی (وازوموتور) موجب تنگی عروق می‌شوند.

گشاده کننده های عروقی:

۱. **نیتریک اکساید (NO) یا EDRF[1]:** تحریکات بسیار مختلفی روی سلولهای اندوتلیال اثر کرده و باعث تولید NO می‌شوند. NO تحت تاثیر آنزیم نیتریک اکسایدسنتتاز (NOS)[2] از آرژنین به وجود می‌آید. NOS دارای سه ایزوفرم است. NOS_1 در سیستم عصبی، NOS_2 در سلولهای ماکروفاژ و سایر سلولهای ایمنی و NOS_3 در سلولهای اندوتلیال وجود دارد. NOS_1 و NOS_3 توسط عواملی که غلظت کلسیم داخل سلولی را افزایش می‌دهند فعال می‌شوند. این مواد شامل استیل کولین و برادی‌کینین می‌باشد. NO که در سلو لهای اندوتلیال تشکیل می‌شود به سلولهای ماهیچه صاف انتشار و باعث فعال شدن آنزیم گوانیلات سیکلاز می‌شود و cGMP[3] تولید می‌کند. cGMP باعث کاهش کلسیم آزاد درون سلول و شل شدن ماهیچه صاف می‌شود. NO توسط هموگلوبین غیر فعال می‌شود. هیپوکسی و افزایش نیروی لغزشی مایع در سطح سلولهای اندوتلیال عروق، مهمترین عامل افزایش تولید و آزادسازی NO هستند. همچنین استیل کولین، ATP، برادی کینین، سروتونین، هیستامین و ماده P باعث تولید و آزاد شدن NO می‌شوند. در عروقی که اندوتلیوم آنها برداشته شده، هیچکدام از این عوامل نمی‌توانند باعث گشادی آنها گردند (۴). ترکیبات نیتراته (مثل نیتروگلیسیرین با نیتروپروساید که در درمان فشار خون و بیماریهای قلبی-عروقی مصرف دارند نیز با آزاد سازی NO موجب گشادی عروق می‌شوند (۶).

۲. **پپتیدهای ناتریورتیک:** حداقل سه هورمون پروتئینی که از قلب (ANP[5]-CNP[4]) و مغز (BNP[6]) از انسان ترشح می‌شود و در تنظیم فشار خون موثرند. معروفترین آنها، پپتید دهلیزی دفع کننده سدیم (ANP) می‌باشد. در صورت افزایش فشار خون و

[1] Endotheline Derived Relaxing Factor
[2] Nitric Oxide Synthase
[3] Cyclic Guanosine Monophospate
[4] Cardiac Natriuretic Peptide
[5] Atrial and brain Natriutec Peptide
[6] Cerebral Natriuretic peptie

تحریک گیرنده‌های کم فشار موجود در نواحی با فشار خون پایین (شریان ریوی، وریدهای اجوف، دهلیز چپ و به ویژه دهلیز راست) از قلب خوک و مغز انسانCardiac Natriuretic peptide از مغز خوک و قلب انسان ANP-BNP تولید و ترشح می‌شود. ANP از طریق اتصال به گیرنده خود از طریق آنزیم گوانیلیل سیکلاز (غشایی) موجب افزایش cGMP داخل سلولی و بروز پاسخ می‌شود و ANP دارای اثرات متعددی در بدن است که مهمترین نقش آن، کاهش فشار خون می‌باشد.ANP هم به طور مستقیم (اثر هورمونی خودش) و هم غیر مستقیم (با مهار ترشح یا اثر سایر هورمونها از جمله رنین آنژیوتانسین II، آلدسترون، کاتکولامینها و اندوتلین) موجب گشادی عروق و افزایش دفع آب و الکترولیت از کلیه و در نتیجه کاهش فشار خون می‌شود (۶).

۳. هیستامین: بر اثر ضربه و التهاب یا هر نوع آسیب بافتی و واکنشهای حساسیتی (آلرژیک) از اکثر سلولهای بافتهای بدن به ویژه از تماس سلولهای بافت آسیب دیده و بازو فیلها در خون آزاد می‌گردد. هیستامین موجب گشادی شدید آرتریولها و افزایش نفوذپزیری مویرگی می‌شود. که در صورت آزاد شدن به طور موضعی (کهیر و خارش) و به شکل عمومی (موجب ادم، کاهش شدید فشارخون، شوک آنافیلاکسی و در صورت عدم درمان منجر به مرگ) ناشی از گزش حشرات با واکنش دارویی می‌شود. هیستامین به وسیله گیرنده‌های H_1 در راههایی موجب تنگی راههای هوایی (آسم آلرژیک) می‌شود و از طریق گیرنده H_2 در معده نیز همراه گاسترین و استیل کولین، در ترشح اسید معدی نقش موثری دارد، همچنین هیستامین، در سیستم عصبی از طرق گیرنده H_3 نقش نوروترانسمیتر دارد (۴).

۴. کینینها: که یک هورمون پروتئینی کوچک هستند و حداقل دو نوع معروف دارد. ۱- برادی کینین ۲- کالیدین یا لیزیل برادی کینین که قابل تبدیل به برادی کینین می‌باشد. کینینها توسط کینیناز I و II متابولیزه و غیرفعال می‌شوند. کینیناز II در واقع همان آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) است. که آنژیوتانسین I را به آنژیوتانسین II تبدیل می‌کند. کینینها تحت تاثیر آنزیم کالیکرین از کینینوژن مترشحه از کبد تولید می‌گردند. کینینها از طریق

آزاد سازی NO موجب گشادی عروق می‌شوند و مثل هیستامین، موجب افزایش نفوذ پذیری مویرگی و کاهش فشار خون می‌شود. کینینها جریان خون پوست، غدد عرق و بزاقی را افزایش می‌دهند و مقادیر زیاد آنها در پوست می‌تواند موجب کهیر و درد گردد (۴).

۵. آدنوزین: از متابولیسم ATP در سلول حاصل می‌شود به راحتی از داخل سلول خارج شده و وارد مایع خارج سلولی می‌شود و به صورت موضعی موجب گشادی عروق به ویژه عروق کرونر و در برخی از بافتها می‌شود. ولی در گشادی عروق عضلانی نقش ندارد. از طریق مهار آزاد سازی نوراپی نفرین می‌تواند عروق را گشاد نماید (۶) و خاصیت ضد آریتمی دارد و در تاکیکاردی حمله‌ای فوق بطنی استفاده می‌شود. شریانها و وریدی‌های ریوی و برونشها را تنگ می‌کند - در سیستم عصبی خاصیت نورو ترانسمیتر دارد و باعث دپرسیون سیستم عصبی مرکزی می‌شود و اثر خواب آوری دارد (۶ و ۴). به نظر می‌رسد که آدنوزین از طریق گشادی شریانچه‌های وابران یا تنگی آوران در کلیه منجر به کاهش برون ده ادراری می‌شود (۶).

کافئین و تئوفیلین موجود در چای با مهار عمل آدنوزین اثر تحریکی روی مغز دارند و باعث کاهش خواب می‌شوند و در کلیه برون ده ادراری را افزایش می‌دهند (۶). آنتاگونیست گیرنده‌های آدنوزین برای کاهش آزاد شدن گلوتامات و کاهش اثرات سکته مغزی موثر است (۴).

۶. سایر گشاد کننده‌های عروقی: عبارتند از پپتید روده‌ای موثر بر عروق (VIP)[1] و ماده P، پروستاسایکلین (PGI_2) و آدرنومدولین، افزایش متابولیتها و یونها به صورت موضعی مثل: هیپوکسی، افزایش CO_2، H^+، K^+، اسید لاکتیک، اسمولاریته، حرارت می‌توانند موجب گشادی عروق شوند. افزایش CO_2 و کاهش PH، مهمترین عامل گشاد کننده عروق مغزی است (۶).

منابع

1- www.cvphysiology.com/blood%20flow/2002.htm
2- Berne RM, Levy MN. The peripheral Circulation and its control in cardiovascular physiology, chapter 8. 1997; 171.
3- Goodwin AT, Amerani M, Careline C, Gray CC, Jayakumar J and Yacoub H. Role of Endogenous Endothelin in the Regulation of Basal Coronary Tone In The Rat .The Journal of Physiology 1998;

[1] Vasoactive Intestinal Peptide

511, 549-557.

4- Ganog William F. Review of medical physiology. 19th edit. 1999; 570-572, 534, 622, 106, 190.

5- Iwasaki T, Notoya MU, Kagiwara YH, Shimamura T, Naya N, Nakajima M. Endothelium - Independent Vascular Relaxation Mediating Etb Receptor in Rabbit Mesenteric Arteries. AJP Heart and Circulatory Physiology. 279, 1999; 2: H383- H390.

۶- شهابی‌مجد ن: فیزیولوژی نوین پزشکی. ص ۱۷۸-۱۷۱.