

بررسی پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک موجود در عضلات صاف سرخ‌رگ پستانی داخلی انسان

معصومه شفیعی^۱، غلامرضا عمرانی^۲، مسعود محمودیان^۱

۱- دانشگاه علوم پزشکی ایران، دانشکده پزشکی، گروه فارماکولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی ایران، بیمارستان قلب شهید رجایی، گروه جراحی قلب

چکیده

سرخ‌رگ پستانی داخلی بطور شایعی در جراحی پیوند کنار گذر سرخ‌رگ اکلیلی مورد استفاده قرار می‌گیرد. با این وجود، اسپاسم در هنگام جراحی و نیز یک وضعیت کاهش پرفوزیون در زمان فعالیت بالای ورزشی ممکن است مشکلاتی برای بیمار ایجاد کند. علت اسپاسم عروقی هنوز بطور دقیق روشن نیست. از آنجا که تحریک گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک نقش مهمی در اتساع عروق دارد مطالعه حاضر به منظور بررسی پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک موجود در عضلات صاف سرخ‌رگ پستانی داخلی انسان انجام شد. سرخ‌رگ پستانی داخلی از بیمارانی که به آترواسکلروز سرخ‌رگ‌های اکلیلی مبتلا بودند و تحت عمل جراحی پیوند کنار گذر سرخ‌رگ اکلیلی (CABG) قرار گرفتند، بدست آمد. در آزمایشگاه حلقه‌های این رگ به روش مکانیکی از آندوتلیوم عاری شدند و بر روی سیم‌های پلاتین (به شکل L) قرار گرفتند که آنها را در حمام بافت حاوی محلول کربس از یک سو به قلاب شیشه‌ای و از سوی دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریکی وصل می‌کرد. به منظور بررسی اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های بتا - آدرنرژیک، در ابتدا بافت با فنیل افرین منقبض می‌شد. در آزمایش‌های انجام شده ایزوپروترونول اتساعی وابسته به غلظت در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخ‌رگ پستانی داخلی که با فنیل افرین منقبض شده بودند، ایجاد کرد (حداکثر اتساع 0.45 ± 0.06 ٪). اتساع ناشی از ایزوپروترونول به وسیله آنتولول (10^{-6} مولار) و پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) مهار شد. مهار ناشی از آنتولول به طور نسبی انجام شد اما پروپرانولول در بیشتر حلقه‌های سرخ‌رگ پستانی داخلی، اتساع ناشی از ایزوپروترونول را به طور کامل مهار کرد. BRL 37344 (یک آگونیست انتخابی گیرنده بتا -۳) در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخ‌رگ پستانی داخلی، منقبض شده با فنیل افرین، اتساع وابسته به غلظت ایجاد کرد (حداکثر اتساع 0.07 ± 0.04 ٪). سیانوپندولول (یک آگونیست نسبی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک) اتساع قابل توجهی در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخ‌رگ پستانی داخلی که با فنیل افرین منقبض شده بودند ایجاد کرد (حداکثر اتساع 0.62 ± 0.08 ٪). اتساع ناشی از سیانوپندولول به مسدود شدن به وسیله پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) مقاوم بود. انقباضات خودبخودی حلقه‌های سرخ‌رگ پستانی داخلی که در نمونه‌های دریافت شده از بعضی بیماران مشاهده می‌شد، به وسیله ایزوپروترونول و BRL 37344 مهار شد. این امر حاکی از اهمیت نقش تحریک گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک در رفع اسپاسم سرخ‌رگ پستانی داخلی می‌باشد. این یافته‌ها دلالت دارد بر آنکه در عضلات صاف سرخ‌رگ

پستانی داخلی انسان گیرنده‌های بتا ۱- و بتا ۲- آدرنرژیک در اتساع مشارکت دارند. علاوه بر این، حضور گیرنده‌های بتا - ۳ آدرنرژیک هم در این بافت پیشنهاد می‌شود.

واژه‌های کلیدی : سرخرگ پستانی داخلی انسان، گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک، ایزوپروتینول، BRL 37344، سیانوپیندولول.

مقدمه

در جراحی پیوند کنار گذر سرخرگ اکلیلی (Coronary Artery Bypass Graft: CABG) استفاده از پیوندهای سرخرگی شایع‌تر است. زیرا در مقایسه با پیوندهای سیاهرگی در فاصله طولانی‌تری ممکن است مسدود شود [۲۶، ۱۹، ۱۶]. در میان پیوندهای سرخرگی، سرخرگ پستانی داخلی (internal mammary artery) بطور مکرر به این منظور بکار رفته است [۲۰، ۱۸]. با این وجود، استفاده از سرخرگ‌های پیوندی مشکلاتی را نیز در پی دارد. از جمله کاهش پرفوزیون رگ که ممکن است به علت قطر کوچک سرخرگ‌های پیوندی، خواص ارتجاعی آنها یا هر دو اتفاق بیفتد [۱۷، ۱۵]. گزارش‌هایی وجود دارد حاکی از آن که انفارکتوس میوکارد در حین جراحی یا ساعت‌های اولیه پس از آن به علت کاهش جریان خون به دنبال اسپاسم سرخرگ پیوندی اتفاق می‌افتد که به پیش مداوا با بعضی داروهای متسع کننده عروقی از جمله پاپاورین مقاوم است [۲۴]. همچنین مطالعات اخیر نیز نشان داده که جریان خون سرخرگ‌های پیوندی ممکن است برای انجام فعالیت بالای ورزشی کافی نبوده و از این رو سبب پیدایش سندرم کاهش پرفوزیون (hypoperfusion syndrome) شود [۲۳]. علت اسپاسم عروقی در سرخرگ پیوندی هنوز بطور دقیق روشن نیست. از آنجا که تحریک گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک موجود در دیواره عروق نقش مهمی در اتساع عروقی ایفا می‌کند، مطالعه فارماکولوژیک این گیرنده‌ها بر روی سرخرگ پستانی داخلی ممکن است به فهم ساز و کارهای منجر به اسپاسم کمک نماید و نیز راه‌های

فارماکولوژیک منطقی برای مقابله با آن پیشنهاد کند.

در مطالعه حاضر پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا - آدرنرژیک موجود در عضله صاف سرخرگ پستانی داخلی با استفاده از بعضی آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های این گیرنده‌ها مورد بررسی قرار گرفت و برای حذف نقش آندوتلیوم، در تمام آزمایش‌ها آندوتلیوم به روش مکانیکی برداشته شد.

مواد و روش‌ها

روش‌ها - سرخرگ پستانی داخلی از بیمارانی که به آترواسکلروز (atherosclerosis) سرخرگ‌های اکلیلی مبتلا بودند و تحت عمل جراحی پیوند کنار گذر سرخرگ اکلیلی (CABG) قرار گرفتند، بدست آمد. از آنجا که معمولاً بخشی از قسمت انتهایی (distal) این سرخرگ در طی عمل جراحی باقی مانده، به دور انداخته می‌شود، با موافقت و همکاری گروه جراحی قلب «بیمارستان قلب شهید رجایی» از این قسمت برای آزمایش‌های فارماکولوژیک استفاده گردید. مطالعات انجام گرفته قبلی نشان می‌دهد که بخش‌های مختلف (ابتدایی، میانی و انتهایی) سرخرگ پستانی داخلی انسان، بخصوص قسمت انتهایی آن از نظر فارماکولوژیک فعال هستند [۱۱].

در جریان عمل جراحی، با جدا کردن رگ، سرخرگ مزبور در داخل محلول کربس اکسیژنه سرد (۴°C) قرار گرفت و با استفاده از یک یخدان در فاصله زمانی ۲۰ تا ۳۰ دقیقه به آزمایشگاه منتقل شد. ترکیب محلول کربس (بر حسب میلی‌مولار) عبارت بود از :

NaCl 118, KCl 4.8, CaCl₂ 2.5, KH₂PO₄ 1.2, MgSO₄ 1.2, NaHCO₃ 25, glucose 10

مشخصات کلی بیماران شامل جنس، میانگین سن و دارو درمانی در جدول شماره ۱ آورده شده است. علاوه بر این مشخصات اطلاعات دیگر در زمینه میزان فشار خون، قند ناشتا، کلسترول (مقدار تام و مقادیر متمایز HDL، LDL، VLDL)، تری گلیسرید، وضعیت اعتیاد به سیگار، وزن و قد، بیماری‌های احتمالی دیگر از قبیل دیابت و نارسایی قلبی نیز ثبت شد. در آزمایشگاه سرخرگ مجزا شده، به دقت از بافت‌های اطراف جدا و به قطعات ۳ میلیمتری تقسیم شد. سپس با استفاده از یک میله فلزی باریک و سایش ملایم سطح داخلی حلقه‌های عروقی، آندوتلیوم به روش مکانیکی برداشته شد. حلقه‌ها بر روی سیم‌های پلاتین (به شکل L) قرار گرفتند که آنها را در حمام بافت از یک سو به قلاب شیشه‌ای و از سوی دیگر به ترانس دیوسر ایزومتریکی وصل می‌کرد. حمام بافت حاوی محلول کربس ۳۷ °C بود و به وسیله مخلوط O₂ ۹۵٪ و CO₂ ۵٪ گازدهی می‌شد. کشش بهینه که بر اساس آزمایش‌های مقدماتی بدست آمده بود، بین ۴-۲/۵ گرم بود (کشش بالاتر در مورد رگ‌هایی که قطر بزرگ‌تری داشتند اعمال شد). پس از اعمال کشش استراحت، به بافت حداقل برای دو ساعت و نیم فرصت داده می‌شد تا به حالت ثابت برسد. در این مدت هر ۱۵ دقیقه یک بار سرم فیزیولوژیک داخل حمام بافت تعویض می‌شد. در آغاز هر آزمایش پس از ایجاد انقباض اولیه، عدم وجود آندوتلیوم فعال با ارزیابی عدم پاسخ‌دهی به استیل کولین (۱ میکرومولار) تأیید می‌شد. انقباضات ایزومتریکی بافت به وسیله فیزیوگراف Beckman مدل RSIIA دریافت و ثبت می‌گردید. برای ایجاد منحنی‌های غلظت پاسخ آگونیست‌های بتا - آدرنرژیک حلقه‌های سرخرگی با یک غلظت مشخص (۱۰ میکرومولار) از

فنیل افرین منقبض شدند و سپس غلظت‌های بالا رونده هر یک از آگونیست‌ها شامل ایزوپروترنول و BRL 37344 (یک آگونیست انتخابی گیرنده‌های بتا -۳ آدرنرژیک) به صورت تجمعی وارد حمام بافت گردید. همچنین منحنی غلظت پاسخ یک آگونیست نسبی یعنی سیانوپیندولول، در حضور انقباض حاصل از غلظت ۵۰ میکرومولار فنیل افرین به دست آمد. وقتی آنتاگونیست‌های بتا - آدرنرژیک شامل آتنولول و پروپرانولول مورد آزمایش قرار گرفتند با گذشت ۳۰ دقیقه پس از مجاورت آنها با بافت، منحنی غلظت - پاسخ برای آگونیست در حضور آنتاگونیست دوباره بدست آمد. از هر بافت فقط برای یک زوج آگونیست/آنتاگونیست استفاده گردید. برای ارزیابی قابلیت اتساع عضلات صاف در سرخرگ پستانی داخلی و مقایسه آن با اتساع ناشی از آگونیست‌های بتا - آدرنرژیک از ایزوسورباید دی نیترات (یک متسع کننده عروقی نیترو nitrovasodilator) استفاده گردید.

مواد - موادی که در این مطالعه مورد استفاده قرار گرفتند، عبارت بودند از: استیل کولین بروماید، DL-ایزوپروترنول هیدروکلراید، DL-پروپرانولول هیدروکلراید، فنیل افرین هیدروکلراید (همگی تهیه شده از شرکت Sigma) آتنولول

(ALPS Pharmac. Ind. Co Ltd), BRL 37344

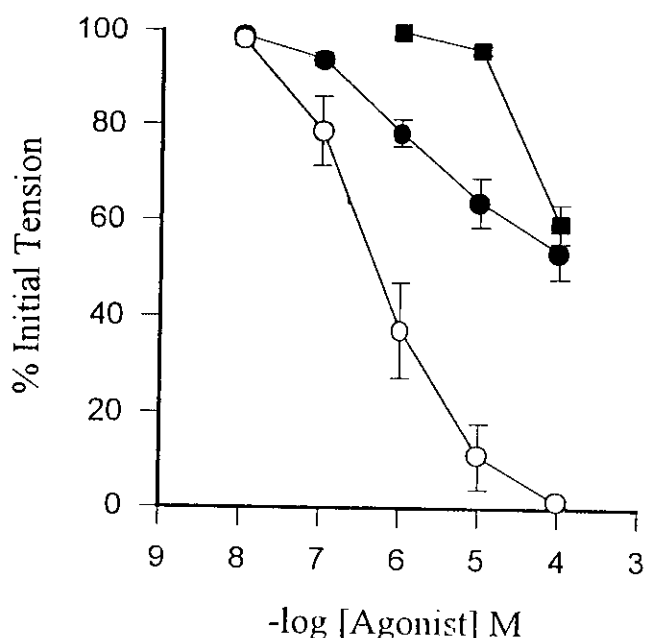
(RR+SS)(4-[2-[2-3-chlorophenyl] 2-hydroxyethyl] Phenoxy] acetic acid

(Tocris Cooksen Ltd. UK), سیانوپیندولول

همی فومرات cyanopindolol hemifumerate - (-)

(ANAWA TRADING SA, Switzerland).

ایزوسورباید دی نیترات نیز هدیه‌ای از جانب شرکت داروسازی آریا بود.



-log [Agonist] M

شکل ۱- منحنی‌های غلظت - پاسخ برای ایزوپروپرنولول (●)، BRL 37344 (■) و ایزوسوربایدی نیترات (○) در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین (10^{-6} مولار) منقبض شده بودند. نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل افرین بیان شده اند. هر نقطه نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار حاصل از ۱۳ آزمایش برای ایزوپروپرنولول، ۶ آزمایش برای BRL 37344 و ۵ آزمایش برای ایزوسوربایدی نیترات است.

جدول ۱- مشخصات بیمارانی که تحت عمل جراحی کنار گذر سرخرگ اکلیلی قرار گرفتند.

تعداد	مشخصات بالینی
سن (سال)	
۳۰	$57 \pm 7/66$
جنس	
۲۵	مرد
۵	زن
دارو درمانی	
۳۰	متسع کننده‌های عروقی نیترو
۲۹	آنتاگونیست‌های بتا - آدرنژیک
۱۹	مسدودهای کانال کلسیم
۸	مهار کننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین
۴	دیگروکسین
۲	داروهای مدر

تجزیه و تحلیل اطلاعات و روش‌های آماری - مقادیر EC_{50} با استفاده از منحنی‌های غلظت - پاسخ محاسبه شدند و قدرت اثر آگونیست با مقدار pEC_{50} ($-\log EC_{50}$) نشان داده شده است. نتایج به صورت میانگین $\pm$ خطای معیار بیان شده‌اند. اختلاف بین مقادیر به دست آمده از آزمایش‌ها با استفاده از Student's t-test بررسی شد. این اختلاف زمانی معنی‌دار (significant) در نظر گرفته شده است که مقدار $P < 0.05$ باشد.

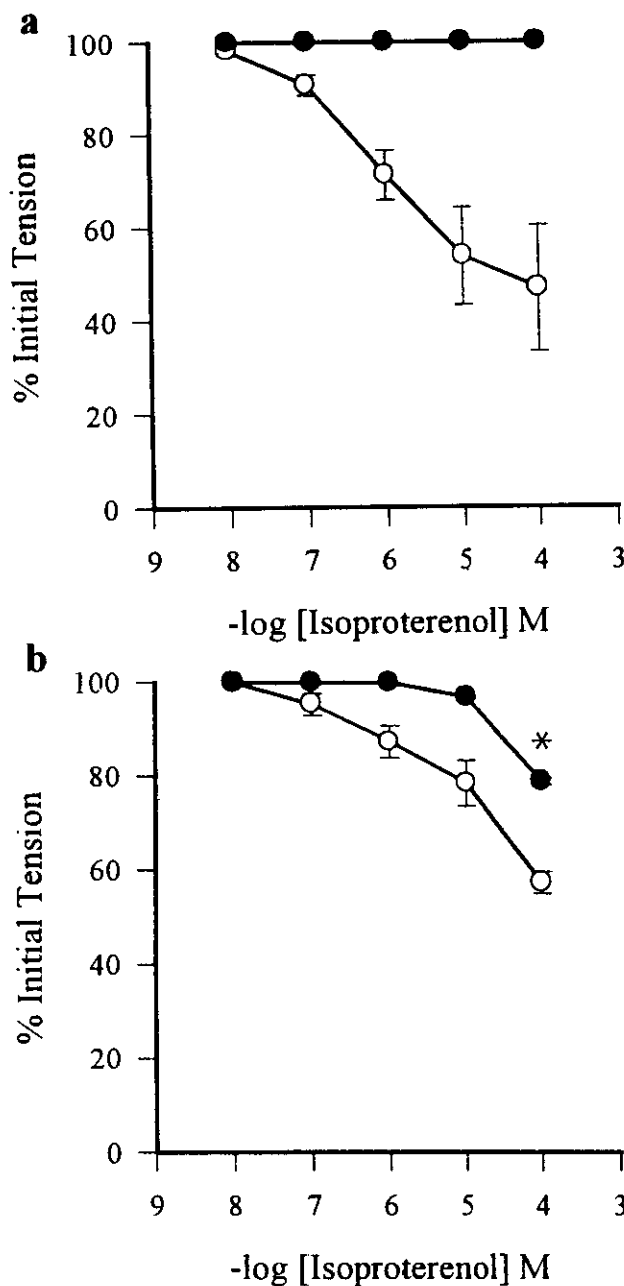
نتایج

اثرات متسع کننده آگونیست‌های بتا - آدرنژیک - با بدست آوردن منحنی غلظت - پاسخ برای فنیل افرین، مشخص شد که این منقبض کننده عروقی با غلظت 10^{-6} مولار در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی مجزا شده انسان انقباضی کمتر از میزان حداکثر (submaximal) به وجود می‌آورد. غلظت‌های ایزوپروپرنولول (10^{-4} - 10^{-8} مولار)، اتساعی وابسته به غلظت در این حلقه‌ها ایجاد کردند (شکل ۱). زمان رسیدن به حداکثر پاسخ متسع کننده ایزوپروپرنولول در سرخرگ پستانی داخلی ۱۰ دقیقه بود. در جدول ۲ قدرت اثر و حداکثر پاسخ متسع کننده ناشی از تحریک ایزوپروپرنولول در سرخرگ پستانی داخلی مجزا شده بیماران به همراه برخی مشخصات بالینی آنها آورده شده است.

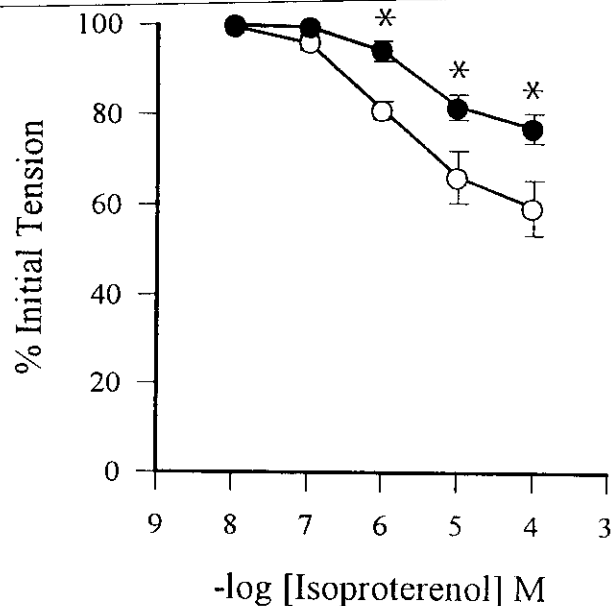
غلظت‌های تجمعی BRL 37344 (10^{-4} - 10^{-6} مولار)، در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی که با فنیل افرین (10^{-6} مولار) منقبض شده بودند، اتساع ایجاد کردند (شکل ۱). حداکثر پاسخ متسع کننده BRL 37344 برای هر غلظت در فاصله ۲۰ دقیقه به

جدول ۲- قدرت اثر (pEC₅₀) و حداکثر پاسخ منع کننده ناشی از تحریک ایزوپروتونول در سرخ‌رگ پستانی داخلی بیماران در کنار برخی مشخصات بالینی آنها آورده شده است.

دروها	مسدهای بتا-آدرنرژیک (میلیگرم × دفعات تکرار روزانه)		بیماری زمینه‌ای	رژیم غذایی	اعتیاد	چاقی	انشار خون (mmHg)	تری گلیسرید (mg/dl)	HDL (mg/dl)	LDL (mg/dl)	کلسترول تام (mg/dl)	قند ناشتا (mg/dl)	سن	جنس	٪ پاسخ	pEC ₅₀	شماره
	سایر دروها	دیلتیازم، اتالپریل، ایزوسورباید دی نیترات															
نیترو گلیسرین، دیلتیازم	۲۰ × ۳	بروبراتولول	-	کم چربی و کم نمک	ندارد	خیر	۱۱۰/۶۰	۱۲۱	۳۹	۱۷۳	۲۳۶	۹۸	۶۵	مرد	۲۲/۵	۶/۴	۱
	۲۰ × ۳	بروبراتولول	؟	کم چربی و کم نمک	سیگار (۲ سال)	خیر	۱۳۰/۹۰	۱۸۱/۵	۲۱	۹۷	۱۳۷/۵	۹۱	۵۸	مرد	۲۷	۶/۳۵	۲
نیترو گلیسرین، دیلتیازم	۲۰ × ۳	بروبراتولول	-	کم چربی و کم نمک	ندارد	احتیاط	۱۱۰/۷۰	۲۵۵	۳۷	۹۳	۲۱۸	۱۴۲	۵۷	مرد	۳۳	۶/۲	۳
	۲۰ × ۲	بروبراتولول	-	کم چربی و کم نمک	ندارد	احتیاط	۱۴۰/۸۰	۱۷۸/۵	۳۵	۱۷۲	۲۳۷	۱۰۰	۶۰	مرد	۳۳/۳	۶/۲۸	۴
نیترو گلیسرین	۲۰ × ۳	بروبراتولول	دیابت	معمولی	سابقه سیگار (۲۰ سال پیش)	خیر	۱۲۰/۸۰	۳۷۲	۳۵	۱۸۶	۳۰۶	۲۴۶	۵۲	مرد	۳۷	۴/۸	۵
	۲۵ × ۲	آنتولول	دیابت	کم چربی و کم نمک	ندارد	خیر	۱۲۵/۷۵	۱۹۸	۳۲	۱۲۶	۱۹۹	۱۲۷	۵۸	مرد	۴۲/۵	۴/۹۵	۶
نیترو گلیسرین، دیلتیازم	۲۰ × ۳	بروبراتولول	؟	کم چربی و کم نمک	ندارد	احتیاط	۱۱۰/۷۰	۲۹۳	۳۵	۱۵۷	۲۵۱	۱۱۱	۶۵	زن	۴۶	۶/۳	۷
	۲۰ × ۳	بروبراتولول	-	کم چربی و کم نمک	ندارد	احتیاط	۱۱۰/۶۰	۳۲۵	۲۵	۱۱۰	۲۰۷/۵	۱۳۴	۵۸	مرد	۴۷	۵/۹۲۵	۸
نیترو گلیسرین	۲۰ × ۳	بروبراتولول	-	کم چربی و کم نمک	سیگار و تریاک (۳۰ سال)	خیر	۱۱۰/۶۰	۱۰۵	۳۵	۱۶۳	۲۲۲	۱۱۳	۵۲	مرد	۴۸/۵	۵/۸۵	۹
	۴۰ × ۳	بروبراتولول	دیابت	دیابتی	ندارد	خیر	۱۲۰/۷۴	۹۵	۲۸	۱۰۱	۱۴۸/۵	۲۱۹/۲۵	۳۸	مرد	۴۹	۵/۹۷۵	۱۰
ایزوسورباید دی نیترات دیلتیازم	۲۰ × ۳	بروبراتولول	-	کم چربی و کم نمک	سیگار (۲۰ سال)	بله	۱۲۰/۸۰	۱۵۹	۳۸	۲۲۶	۲۷۷	۱۴۸	۵۳	مرد	۵۲/۵	۵/۴	۱۱
	۲۰ × ۲	بروبراتولول	-	معمولی	تریاک	خیر	۱۱۰/۷۰	۱۶۳	۴۶	۱۵۸	۲۴۲	۹۱	۵۴	مرد	۶۴	۶/۲	۱۲
کاپتوپریل، نیترو گلیسرین	۲۰ × ۳	بروبراتولول	-	کم چربی و کم نمک	ندارد	بله	۱۲۰/۷۰	۵۰۰	۳۲	۹۹	۲۳۱	۱۶۴	۶۸	زن	۱۰۰	۵/۹	۱۳



شکل ۳- منحنی‌های غلظت - پاسخ برای ایزوپروترنول در غیاب (O) و در حضور (●) پروپرانولول (2×10^{-6} مولار) در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین (10^{-6} مولار) منقبض شده بودند. (a) مهار کامل اتساع ناشی از ایزوپروترنول به وسیله پروپرانولول. هر نقطه نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار حاصل از ۵ آزمایش است. (b) مهار نسبی اتساع ناشی از ایزوپروترنول به وسیله پروپرانولول. هر نقطه نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار حاصل از ۳ آزمایش است ($P < 0.05$). نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل افرین بیان شده است.



شکل ۲- منحنی غلظت - پاسخ برای ایزوپروترنول در غیاب (O) و در حضور (●) آتنولول (10^{-6} مولار) در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین (10^{-6} مولار) منقبض شده بودند. نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل افرین بیان شده اند. هر نقطه نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار حاصل از ۴ آزمایش است ($P < 0.05$).

دست آمد. جدول ۳، pEC_{50} و حداکثر پاسخ متسع کننده برای ایزوپروترنول و BRL 37344 را در سرخرگ پستانی داخلی عاری از آندوتلیوم نشان می‌دهد.

مسدود کردن اتساع ناشی از آگونیست به وسیله آنتاگونیست‌های بتا - آدرنرژیک - اتساع ناشی از ایزوپروترنول در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین (10^{-6} مولار) منقبض شده بودند، بطور نسبی با آتنولول (10^{-6} مولار) مهار شد (شکل ۲). پروپرانولول (2×10^{-6} مولار) در تعدادی از حلقه‌ها، اتساع به وجود آمده توسط ایزوپروترنول را به طور کامل مهار کرد (شکل ۳، a)، در حالیکه در بعضی از حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی این مهار بطور نسبی انجام گرفت (شکل ۳، b). مقایسه pEC_{50} ایزوپروترنول در ایمن دو گروه از حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی تفاوت معنی‌داری را

جدول ۳- قدرت اثر (pEC_{50}) و شدت اثر متسع کنندگی آگونیست‌های بتا - آدرنژیک و ایزوسورباید دی نیترات در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین منقبض شدند (میانگین $\pm$ خطای معیار).

داروها	pEC_{50}	حداکثر پاسخ (درصد)
ایزوپروترنول	$5/89 \pm 0/15$	$46/33 \pm 5/45$
BRL 37344	$4/56 \pm 0/02$	$40/35 \pm 4/07$
سیانوپندولول	$4/31 \pm 0/03$	$58/65 \pm 6/2$
متسع کننده عروقی نیترو : ایزوسورباید دی نیترات	$6/24 \pm 0/25$	$98/8 \pm 0/75$

غلظت فنیل افرین برای ایجاد انقباض، در مورد ایزوپروترنول، BRL 37344 و ایزوسورباید دی نیترات معادل 10^{-5} مولار و در مورد سیانوپندولول معادل 5×10^{-6} مولار بود.

جدول ۴- قدرت اثر (pEC_{50}) ایزوپروترنول در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان منقبض شده با فنیل افرین (10^{-5} مولار) بر حسب نحوه مهار اتساع به وسیله پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) (میانگین $\pm$ خطای معیار).

مهار	تعداد	pEC_{50}
کامل	۵	$6/2 \pm 0/08$
نسبی	۳	$5/2 \pm 0/33$

اختلاف بین pEC_{50} دو گروه معنی دار است $P < 0/01$.

جدول ۵- مقایسه درصد اتساع ایجاد شده به وسیله سیانوپندولول در غیاب و در حضور پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین (5×10^{-5} مولار) منقبض شدند (میانگین $\pm$ خطای معیار).

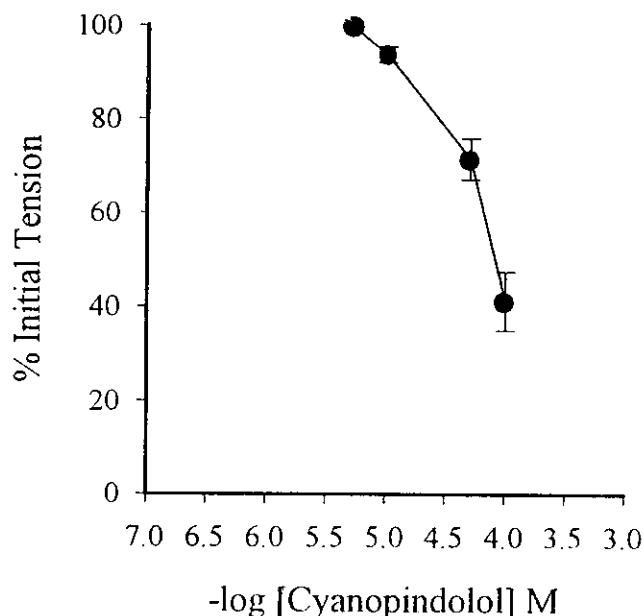
غلظت سیانوپندولول (میکرومولار)	درصد اتساع ناشی از سیانوپندولول بدون حضور پروپرانولول	درصد اتساع ناشی از سیانوپندولول با حضور پروپرانولول	اختلاف معنی دار بین درصد پاسخ
۱۰	$6/025 \pm 1/64$	$3/57 \pm 1/78$	ندارد
۱۰۰	$58/65 \pm 6/2$	$65/1 \pm 8/758$	ندارد

نشان می‌دهد (جدول ۴). **partial agonist** - غلظت‌های تجمعی سیانوپندولول

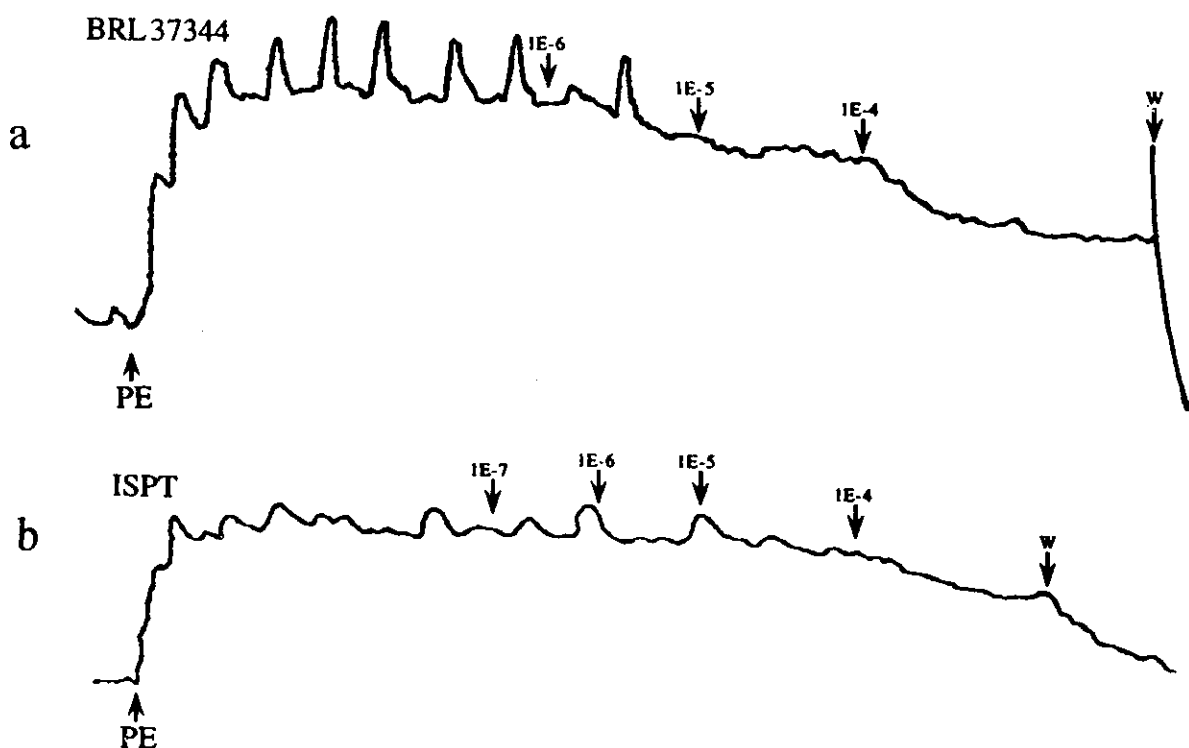
اثر آگونیست نسبی غیر مرسوم (**non-conventional**) $(10^{-4} - 5 \times 10^{-6}$ مولار) در حلقه‌های سرخرگ پستانی

داخلی عاری از آندوتلیوم که به وسیله فنیل افرین (5×10^{-5} مولار) منقبض شده بودند، اتساعی وابسته به غلظت ایجاد کردند (شکل ۴). حداکثر پاسخ متسع کننده سیانوپیندولول برای هر غلظت در حدود ۳۰-۳۵ دقیقه به دست آمد. pEC_{50} و حداکثر پاسخ برای سیانوپیندولول نیز در جدول شماره ۳ نشان داده شده است. اتساع به وجود آمده توسط سیانوپیندولول در مقابل پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) مهار نشد (جدول ۵).

اثر متسع کننده عروقی نیترو - غلظت‌های تجمعی ایزوسورباید دی نترات در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین (10^{-5} مولار) منقبض شده بودند، اتساع تقریباً کاملی (۹۸/۸٪) ایجاد کردند (شکل ۱). زمان رسیدن به حداکثر اتساع برای هر غلظت ۱۵ دقیقه بود. pEC_{50} و حداکثر پاسخ متسع کننده این دارو در جدول شماره ۳ آورده شده است.



شکل ۴- منحنی غلظت - پاسخ برای سیانوپیندولول در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان که با فنیل افرین (5×10^{-5} مولار) منقبض شده بودند. نتایج به صورت درصد اتساع ایجاد شده نسبت به کشش ناشی از فنیل افرین بیان شده اند. هر نقطه نمایانگر میانگین $\pm$ خطای معیار حاصل از ۴ آزمایش است.



شکل ۵- ترسیم از انقباضات خودبخودی سرخرگ پستانی داخلی انسان منقبض شده به وسیله فنیل افرین (PE) (10^{-5} مولار). (a) سرکوب انقباضات خودبخودی توسط BRL 37344. (b) سرکوب انقباضات خودبخودی توسط ایزوپروترنول (ISPT). اعداد نشانگر غلظت بر حسب مولار هستند.

انقباضات خود بخودی سرخرگ پستانی داخلی مجزا
 شده انسان - بعضی از نمونه‌های دریافت شده سرخرگ پستانی داخلی، پس از قرار گرفتن در حمام بافت و اعمال کشش استراحت بر روی آنها، انقباضات خود بخودی نشان می‌دادند. این انقباضات خود بخودی بر روی انقباض حاصل از فنیل افرین نیز ادامه پیدا می‌کرد. ایزوپروترونول و BRL 37344 در غلظت‌هایی که بیشترین اتساع را ایجاد نمودند، این انقباضات را سرکوب کردند (شکل ۵).

بحث

در باره استفاده از سرخرگ پستانی داخلی دریافت شده از بیماران مبتلا به آترواسکلروز توجه به نکات زیر ضروری است:

(الف) سرخرگ پستانی داخلی انسان به طور محدود [۲۰] و با تأخیر زمانی طولانی‌تری نسبت به سرخرگ‌های اکلیلی ممکن است دچار آترواسکلروز شود [۱۳]. در سرخرگ‌های پستانی داخلی به دست آمده از بیماران مبتلا به آترواسکلروز سرخرگ‌های اکلیلی، استیل کولین در حلقه‌های منقبض شده به وسیله محرک‌های مختلف، اتساع ایجاد کرده است که حاکی از سلامتی و فعال بودن آندوتلیوم می‌باشد [۲۶، ۱۶، ۱۴].

(ب) آترواسکلروز سبب ایجاد اختلال در عمل آندوتلیوم می‌شود ولی در اتساع عروقی ایجاد شده در عضلات صاف سرخ رگ پستانی داخلی انسان تأثیری نمی‌گذارد [۵].

(ج) قدرت اثر و شدت اثر ایزوپروترونول در ایجاد اتساع وابسته به غلظت در حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی انسان، منقبض شده به وسیله فنیل افرین، تحت تأثیر حضور آندوتلیوم قرار نمی‌گیرد [۲۶].

(د) به منظور کاهش یا حذف تأثیر درمان دارویی قبلی بیماران، مدت زمانی که بافت تحت کشش استراحت و شست و شو قرار داشت، به حداقل دو ساعت و نیم افزایش داده شد. Ahlner و همکاران [۱] نشان داده‌اند که برای آزمایش‌هایی که در مورد بافت‌های انسانی انجام می‌گیرد، ۹۰ دقیقه فرصت برای رسیدن به تعادل کافی است و پس از این مدت بافت می‌تواند انقباض‌های ثابت و تکرار پذیر ایجاد کند.

مطالعات عملکردی که تاکنون در مورد گیرنده‌های بتا - آدرنژیک در سرخرگ پستانی داخلی انسان انجام گرفته اتساع ناشی از تحریک بتا - آدرنژیک را عمدتاً با واسطه گیرنده‌های بتا ۲- و به میزان کمتری با دخالت گیرنده‌های بتا ۱- آدرنژیک گزارش نموده است [۶] و این در حالی است که بعضی دیگر بر اساس اتورادیوگرافی گیرنده با لیگاند پرتوزا، تراکم بالایی از گیرنده‌های بتا ۲- آدرنژیک در آندوتلیوم و جمعیت کمتری از همین زیر گونه را روی عضله صاف نشان داده‌اند [۲۶]. همین مطالعه بر عدم تأثیر حضور آندوتلیوم در اتساع ناشی از ایزوپروترونول تأکید دارد و اینکه گیرنده‌های موجود در سلول‌های آندوتلیال احتمالاً اعمال دیگری را غیر از ایجاد اتساع، میانجیگری می‌کنند [۲۶].

در مطالعه حاضر حداکثر پاسخ متسع کننده ایزوپروترونول در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی انسان $0.45 \pm 0.46\%$ به دست آمد (جدول ۳) (این در حالی است که قابلیت اتساع عضله صاف حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی به وسیله ایزوسورباید دی نترات به میزان بیش از ۹۸٪ نشان داده شد). اما نتایج مطالعه دیگری نشان می‌دهد که ایزوپروترونول در حلقه‌های بدون آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی که با فنیل افرین (10^{-5} مولار) منقبض شده بودند حداکثر پاسخ

متسع کننده‌ای معادل $10/5 \pm 10/52/80$ ایجاد کرده است. با توجه به شباهت عوامل مؤثر در پاسخ بین آن مطالعه و مطالعه حاضر، احتمال دارد چنین تفاوتی به وجود تفاوت‌های بین نژادی مربوط باشد.

همان‌گونه که در بخش نتایج اشاره شد پروپرانولول با غلظت 2×10^{-7} مولار در آزمایش‌ها استفاده شد. مطالعات قبلی نشان داده اند که این غلظت از پروپرانولول قادر به مسدود کردن گیرنده‌های بتا-۱ و بتا-۲ آدرنرژیک است ولی توانایی مهار مؤثر گیرنده‌های بتا-آدرنرژیک آتپیکال را ندارد [۲۱]. در مطالعه حاضر پروپرانولول در حلقه‌های سرخرگی گروهی از بیماران ($n=5$) اتساع ایجاد شده به وسیله ایزوپروتینول را به طور کامل مهار کرد. در حالیکه در گروه دیگری از حلقه‌ها ($n=3$) این مهار نسبی بود. در مطالعات پیشین در باره مهار پاسخ ناشی از ایزوپروتینول در یک مورد، مهار نسبی پروپرانولول (10^{-7} مولار) [۱۲] و در مورد دیگری مهار کامل پروپرانولول (5×10^{-7} مولار) [۲۶] گزارش شده است.

نکته شایان توجه آنکه در دو گروه از حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی که در مطالعه حاضر به دو گونه متفاوت به مهار توسط پروپرانولول پاسخ دادند، pEC_{50} ایزوپروتینول تفاوت معنی‌داری نشان داد (جدول ۴). بنابراین با توجه به عدم مشاهده همبستگی بین pEC_{50} ایزوپروتینول و یا نحوه مهار توسط پروپرانولول و مشخصات بالینی بیماران (جدول ۲)، به نظر می‌رسد علت ناهمگونی پاسخ، وجود تفاوت در تمایل اتصال گیرنده با آگونیست و آنتاگونیست، تفاوت در تراکم گیرنده و یا کارایی جفت شدن گیرنده با مسیر انتقال پیام در سرخرگ پستانی داخلی بیماران مختلف باشد. البته به علت کوچک بودن حجم نمونه نتیجه‌گیری قطعی، مشروط به افزایش

حجم نمونه و تکمیل آزمایش است.

مهار اتساع ناشی از ایزوپروتینول توسط پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) و آتنولول (10^{-6} مولار) در حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی بر مشارکت هر دو زیر گونه بتا-۱ و بتا-۲ آدرنرژیک در پاسخ دلالت دارد زیرا مهار ناشی از آتنولول تنها بخشی از مهار ناشی از پروپرانولول را پوشاند. این نتیجه، گزارش قبلی مبنی بر دخالت هر دو گیرنده بتا-۱ و بتا-۲ را در اتساع این رگ [۶] تأیید می‌کند.

سیانوپیندولول در حلقه‌های فاقد آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی که با فینیل افرین منقبض شده بودند، به صورت یک آگونیست کامل عمل کرد و اتساعی بزرگ‌تر از حداکثر اتساع ناشی از ایزوپروتینول به وجود آورد (جدول ۳). سیانوپیندولول یک آگونیست نسبی غیر مرسوم است یعنی مسدودی با تمایل اتصال بالا برای گیرنده‌های بتا-۱ و بتا-۲ آدرنرژیک که اثرات تحرکی را نیز از طریق گیرنده بتا-۳ آدرنرژیک در کولون موش صحرایی [۲۱] و یک گیرنده آتپیکال بتا-آدرنرژیک محرک قلب در دهلیز موش صحرایی و انسان [۲۷، ۲۱] اعمال می‌کند. در مطالعه حاضر اتساع ناشی از سیانوپیندولول به وسیله پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) مهار نشد. این اتساع در مقایسه با اتساع ناشی از ایزوپروتینول شروع آهسته‌تری داشت و نیز زمان بیشتری طول کشید تا حداکثر پاسخ به دست آید. الگوی اتساع ایجاد شده و مقاومت آن به مهار توسط پروپرانولول، بر تحریک یک گیرنده بتا-آدرنرژیک آتپیکال توسط این آگونیست نسبی دلالت دارد. آگونیست انتخابی گیرنده بتا-۳ آدرنرژیک BRL 37344، نیز حلقه‌های عاری از آندوتلیوم سرخرگ پستانی داخلی را که با فینیل افرین منقبض شده بودند، متسع کرد که حاکی از تحریک

گیرنده‌های بتا -۳ آدرنرژیک است. دوره زمانی (time course) اثر متسع کننده آگونیست در مطالعه حاضر، با گزارش مربوط به اثر متسع کننده BRL 37344 در عروق پوستی سگ [۳] مطابقت دارد. قدرت اثر پائین این آگونیست هم ممکن است به حساسیت کمتر گیرنده‌های بتا -۳ انسانی نسبت به BRL 37344 [۲۲] مربوط باشد.

برای پذیرفتن دخالت گیرنده‌های بتا -۳ آدرنرژیک در یک سیستم فیزیولوژیک، برآورده شدن ۴ معیار پیشنهاد شده است [۲۱، ۲۵، ۲]:

(۱) گیرنده باید بطور انتخابی به وسیله آگونیست‌های بتا -۳ تحریک شود.

(۲) گیرنده باید به وسیله آگونیست‌های غیر مرسوم فعال گردد.

(۳) گیرنده باید به مسدود شدن به وسیله آنتاگونیست‌هایی که تمایل به اتصال بالا فقط برای گیرنده‌های بتا -۱ و بتا -۲ آدرنرژیک دارد، مقاوم باشد.

(۴) گیرنده باید به وسیله آنتاگونیست‌های انتخابی گیرنده بتا -۳ آدرنرژیک مسدود شود.

در مطالعه حاضر همانطور که اشاره شد، معیار اول و دوم تحقق یافت. در باره معیار سوم، پروپرانولول با غلظتی که قادر به مسدود کردن گیرنده‌های بتا -۱ و بتا -۲ آدرنرژیک است (2×10^{-7} مولار) نتوانست اتساع ناشی از سیانوپیندولول را مهار کند اما نتایجی که با ایزوپروترونول بدست آمد نیاز به بحث بیشتری دارد. بررسی‌های قبلی نشان داده است که ایزوپروترونول (مانند نور اپی نفرین) می‌تواند گیرنده‌های بتا -۳ را در سلول‌های چربی پستانداران تحریک کند [۸، ۱۰]. با این وجود مطالعات برون تنی و درون تنی به روشنی نشان

داده است که غلظت‌هایی از کاتکول آمین‌ها که برای تحریک گیرنده‌های بتا -۳ لازم می‌باشد، بالاتر از غلظت‌های مورد نیاز برای فعال کردن گیرنده‌های بتا -۱ و بتا -۲ آدرنرژیک است [۷، ۸، ۱۰]. در مطالعه حاضر در اکثر حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی، اتساع ناشی از ایزوپروترونول به طور کامل به وسیله پروپرانولول (2×10^{-7} مولار) مهار شد که حاکی از تحریک گیرنده‌های بتا -۱ و بتا -۲ آدرنرژیک با غلظت‌های مورد استفاده این آگونیست می‌باشد. این مشاهده با نتایج به دست آمده در مورد ایزوپروترونول در عروق پوستی سگ که حاوی گیرنده‌های بتا -۳ می‌باشد [۳] مطابقت دارد. البته همانطور که اشاره شد در شماری از حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی اتساع ناشی از ایزوپروترونول بطور نسبی مهار شد و در این باره احتمال وجود تفاوت‌های بین فردی در جای خود مورد بحث قرار گرفت.

بنابراین برآورده شدن معیارهای (۱) و (۳) وجود گیرنده‌های بتا -۳ آدرنرژیک در سلول‌های عضلات صاف سرخرگ پستانی داخلی انسان را پیشنهاد می‌کند.

همانطور که در بخش نتایج اشاره شد، بعضی از نمونه‌های دریافتی سرخرگ پستانی داخلی انقباضات خودبخودی نشان دادند. نوسانات خودبخودی غلظت کلسیم داخل سیتوپلاسمی در عضلات صاف بعضی عروق مانند سیاهرگ باب [۹، ۴] از طریق کانال‌های کلسیم وابسته به ولتاژ [۴، ۲۹] و نیز آزاد شدن کلسیم از ذخائر داخل سلولی [۲۹] ایجاد می‌شود و در بروز انقباضات خودبخودی اهمیت پیدا می‌کند زیرا در حفظ کشش پایه در غیاب آگونیست مشارکت دارد [۴].

همانطور که قبلاً اشاره شد، اسپاسم سرخرگ پستانی داخلی در حین عمل جراحی پیوند کنار گذر و نیز در دوران پس از آن می‌تواند به مشکلات جدی برای

نتیجه گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر، وجود گیرنده‌های بتا ۱- و بتا ۲- آدرنژیک را در عضلات صاف سرخرگ پستانی داخلی انسان نشان می‌دهد. علاوه بر این گیرنده‌ها، وجود یک گیرنده آتپیکال بتا - آدرنژیک نیز بر اساس ایجاد اتساع به وسیله آگونیست نسبی غیر مرسوم پیشنهاد می‌شود. مطالعاتی که قبلاً بر روی عروق انجام گرفته است، وجود یک گیرنده آتپیکال متمایز از گیرنده بتا ۳- آدرنژیک را بر روی عضلات صاف آئورت سینه ای موش صحرایی [۲۸] و نیز گیرنده‌های بتا ۳- را بر روی عروق پوستی سگ [۳] نشان داده است. برآورده شدن سه معیار از چهار معیار لازم برای اثبات وجود گیرنده‌های بتا ۳- در یک سیستم فیزیولوژیک، حضور این گیرنده‌ها را در عضلات صاف سرخ رگ پستانی داخلی انسان پیشنهاد می‌کند.

همچنین مشاهده وجود انقباضات خود بخودی در سرخرگ پستانی داخلی بعضی از بیماران و مهار آنها به وسیله آنتاگونیست‌های بتا - آدرنژیک و نیز شدت قابل ملاحظه پاسخ متسع کننده آگونیست غیر انتخابی بتا - آدرنژیک (ایزوپروترنول) در عروق مورد آزمایش، ادامه و تکمیل این مطالعه را با هدف توصیه به رعایت احتیاط بیشتر در باب تجویز مسددهای بتا - آدرنژیک در بیماران مبتلا به آنژین صدری پیشنهاد می‌کند.

بیمار منجر شود. از آنجا که انقباضات خود بخودی حلقه‌های سرخرگ پستانی داخلی در مطالعه حاضر بر روی انقباض ناشی از فنیل افرین نیز ادامه پیدا می‌کرد، ممکن است این انقباضات بر روی اسپاسم ایجاد شده در رگ نیز سوار شده، اختلال بیشتری در عمل خون‌رسانی این معبر پیوندی ایجاد کند.

در این مطالعه آگونیست‌های بتا - آدرنژیک یعنی ایزوپروترنول و BRL 37344 در غلظت‌های بالاتر، انقباضات خود بخودی را سرکوب کردند. این امر ممکن است از دیدگاه بالینی دارای اهمیت باشد. از آنجا که در مطالعه حاضر همه بیماران مبتلا به آنژین صدری، مسددهای بتا - آدرنژیک، بخصوص مسددهای غیر انتخابی مانند پروپرانولول، دریافت کرده بودند (جدول ۲) احتمال دارد این داروها با مهار اثر متسع کننده کاتکول آمین‌های درون زاد، مانند اپی نفرین امکان وقوع انقباضات خود بخودی را افزایش دهند. علاوه بر آن شدت نسبتاً قابل ملاحظه اتساع ناشی از ایزوپروترنول نقش نسبی اثر متسع کننده کاتکول آمین‌های درون زاد را در کاهش اسپاسم مشاهده شده در سرخرگ پستانی داخلی مطرح می‌کند و اینکه تجویز مسددهای بتا - آدرنژیک این راه مقابله با اسپاسم را حذف می‌کند.

منابع

- [1] Ahlner, J., Andersson, R. G. G., Axelsson, K. L., Bergdahl, B., Dahlstorm, U. & Rydell, E. L., The relaxant effect of glyceryl trinitrate on isolated human peripheral vein and its relation to cyclic GMP metabolism. *Acta. Pharmac. Tox.*, 58 (1986) 129-136.
- [2] Arch, J. R. & Kaumann, A. J., Beta 3-adrenoceptors and atypical beta-adrenoceptors. *Med. Res. Rev.*, 48 (1993) 663-729.
- [3] Berlan, M., Galitzky, J., Bousquet-Melou, A.,

- Lafontan, M. & Montastruc, J. L., Beta 3-adrenoceptor-mediated increase in cutaneous blood flow in the dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 268 (1994) 1444-1451.
- [4] Bolton, T. B., Mechanisms of action of transmitters and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.*, 59 (1979) 606-718.
- [5] Busse, R. & Fleming, J., Endothelial dysfunction in atherosclerosis. *J. Vasc. Res.*, 33 (1996) 181-194.
- [6] Ferro, A., Kaumann, A. J. & Brown, M. J., Beta 1-and beta 2- adrenoceptor-mediated relaxation in human internal mammary artery and saphenous vein: unchanged beta- and alpha-adrenoceptor responsiveness after chronic beta 1-adrenoceptor blockade. *Br. J. Pharmacol.*, 109 (1993) 1053-1058.
- [7] Galitzky, J., Reverte, M., Carpenne, C., Lafontan, M. & Berlan, M., Beta 3-adrenoceptors in dog adipose tissue: studies and their involvement in the lipomobilizing effect of catecholamines. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 266 (1993) 358.
- [8] Galitzky, J., Reverte, M., Carpenne, C., Lafontan, M. & Berlan, M., Coexistence of beta 1-, beta 2- and beta 3-adrenoceptors in dog fat cells and their differential activation by catecholamines. *Am. J. Physiol.*, 264 (1993) 403-412.
- [9] Gotoh, Y., Kumadani, S., Kawai, T., Imaizumi, Y. & Watanabe, M., Slow onset of and recovery from Ca blocking action of benidipine in rat aorta and portal vein. *Jpn. J. Pharmacol.*, 51 (1989) 37-45.
- [10] Granneman, J. G., Effects of agonist exposure on the coupling of beta-2 and beta-3 adrenergic receptors to adenylate cyclase in isolated adipocytes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 261 (1992) 638-642.
- [11] He, G. W., ACuff, T. E., Yang, C. Q., Ryan, W. H. & Mack, M. J., Middle and proximal sections of the human internal mammary artery are not passive conduits. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 108 (1994) 741-746.
- [12] He, G. W., Buxton, B., Rosenfeldt, F. L., Wilson, A. C. & Angus, J. A., Weak beta-adrenoceptor-mediated relaxation in the human internal mammary artery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 97 (1989) 259-266.
- [13] He, G. W., Rosenfeldt, F. L., Buxton, B. F. & Angus, J. A., Reactivity of human isolated internal mammary artery to constrictor and dilator agents. Implications for treatment of internal mammary artery spasm. *Circulation*, 80 (1989) 141-150.
- [14] He, G. W., Shaw, J., Yang, C. Q., Hughes, C., Thomson, D., McCaughan, B., Hendle, P. N. & Baird, D. K., Inhibitory effects of glyceryl trinitrate and alpha- adrenoceptor-mediated contraction in the human internal mammary artery. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 34 (1992) 236-243.
- [15] He, G. W. & Yang, C. Q., Comparison among arterial grafts and coronary artery. An attempt at functional classification. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 109 (1995) 707-715.
- [16] He, G. W. & Yang, C. Q., Comparison of nitroprusside and nitroglycerin in inhibition of angiotensin II and other vasoconstrictor-mediated contractions in human coronary bypass conduits. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 44 (1997) 361-367.
- [17] He, G. W., Yang, C. Q. & Starr, A., Overview of the nature of vasoconstriction in arterial grafts for coronary surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 54 (1995) 676-683.
- [18] Izzat, M. B., West, R. R., Ragoonanan, C. & Angelini, Q. D., Effects of systemic vasodilators on internal mammary artery flow. Implications for postoperative treatment after myocardial revascularization. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 108 (1994) 82-85.
- [19] Jett, G. K., Gyton, R. A., Hatcher, C. R. & Abel, P. W., Inhibition of human internal mammary artery contractions. An in vitro study of vasodilators. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 104 (1992) 977-982.
- [20] Johns, R. A., Peach, M. J., Flanagan, T. & Kron, I. L., Probing of the canine mammary artery damages endothelium and impairs vasodilation resulting from prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 97 (1989) 252-258.
- [21] Kaumann, A. J. & Molenaar, P., Differences between the third cardiac beta-adrenoceptor

- and the colonic beta 3-adrenoceptor in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, 118 (1996) 2085-2098.
- [22] Liggett, S. B., Functional properties of the rat and human beta 3-adrenergic receptors: differential agonist activation of recombinant receptors in Chinese hamster ovary cells. *Mol. Pharmacol.*, 42 (1992) 634-637.
- [23] Loop, F. D. & Thomas, J. D., Hypoperfusion after arterial bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.*, 56 (1993) 812-813.
- [24] Meldrum-Hanna, W. G. & Ross, D. N., The problem of the internal mammary artery. *Texas Heart Institute J.*, 13 (1988) 171-172.
- [25] Molenaar, P. & Kaumann, A.J., On criteria for functional beta 3-adrenoceptors. *Trends Pharmacol. Sci.*, 18 (1997) 258.
- [26] Molenaar, P., Malta, E., Johns, C. R., Buxton, B. F. & Summers, R. J., Autoradiographic localization and function of beta-adrenoceptors on the human internal mammary artery and saphenous vein. *Br. J. Pharmacol.*, 95 (1988) 225-233.
- [27] Sarsero, D., Molenaar, P. & Kaumann, A. J., (-) [3H]-CGP 12177 labels atypical beta-adrenoceptors (β AR) in rat atrium. *Pharmacol.*, 95 (1988) 225-233.
- [28] Shafiei, M. & Mahmoudian, M., Atypical beta-adrenoceptors of rat thoracic aorta. *Gen. Pharmacol.*, 32 (1999) 557-562.
- [29] Weissbery, P. L., Little, P. J. & Bobik, A., Spontaneous oscillations in cytoplasmic calcium concentration in vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, 256 (1989) 951-957.