

responsiveness of beta-2 adrenoceptors of diabetic rat knee joint blood vessels Decrease of in acute inflammation

Sohrab Hajizadeh ^{1*}, Batool Erfani ¹, Seyed Mohammad Faghihi ², Zahra Barabadi ¹, Marzeyeh Hosseini ¹

1. Dept. of Physiology, School of Medical Sciences, Tarbiat Modares University Tehran, Iran

2. Dept. of Pharmacology, University of Tehran, Tehran, Iran

Received: 16 Oct 2007

Revised: 11 Oct 2008

Accepted: 15 Oct 2008

Abstract

Introduction: Beta-2 adrenoceptors are important in blood flow regulation. Responsiveness of these receptors is decreased in diabetic angiopathy, in contrast to inflammation, where this responsiveness is increased. Considering these opposite effects, the aim of this study was to investigate the vasodilatory response of knee joint blood vessels to salbutamol (a Beta-2 adrenoceptor agonist) in inflamed joints of diabetic rats.

Methods: Acute knee joint inflammation was induced by intraarticular injection of kaolin 4% and induction of diabetes was performed by streptozotocin (55 mg/kg). Wistar rats weighting 200-300 g were used. The animals were divided in 5 groups; control, saline, diabetic, inflammatory and diabetic-inflammatory. Blood flow of knee joint was measured using laser Doppler flowmeter technique (LDF). Vasodilatation of articular micro vasculature was measured in response to topical application of different concentration of salbutamol (10^{-11} - 10^{-1} M).

Results: Data obtained in this study showed that: 1- Acute inflammation caused significantly less increments in knee joint diameter and perimeter in diabetic compared to non-diabetic rats. 2- Responsiveness of Beta-2 adrenoceptors was increased in kaolin-induced acute inflammation in non-diabetic rats. 3- In diabetic rats, kaolin-induced acute inflammation could not increase the responsiveness of Beta-2 adrenoceptors.

Conclusion: We conclude that diabetes inhibits the increasing effects of acute inflammation on responsiveness of Beta-2 adrenoceptors.

Keywords: Diabetes, Acute inflammation, Beta-2 adrenoceptors, Knee joint

* Corresponding author e- mail: hajizads@modares.ac.ir
Available online @: www.phypha.ir/ppj

کاهش پاسخ دهی گیرنده‌های بتا - دو آدرنرژیک عروق مفصل زانوی موش صحرائی دیابتی در شرایط التهاب حاد

سهراب حاجی‌زاده^{۱*}، بتول عرفانی^۱، سید محمد فقیهی^۲، زهرا برآبادی^۱، مرضیه حسینی^۱

۱. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- گروه فارکولوژی دانشگاه تهران، تهران، ایران

دریافت: ۲۵ مهر ۸۶ بازبینی: ۲۰ مهر ۸۷ پذیرش: ۲۴ مهر ۸۷

چکیده

مقدمه: گیرنده‌های بتا- دو آدرنرژیک عروق خونی یکی از عوامل اجرایی تنظیم میزان جریان خون بافت‌ها می‌باشند. در عوارض عروقی بیماری دیابت، پاسخ‌دهی این گیرنده‌ها کاهش می‌یابد، در حالی که در التهاب، پاسخ‌دهی این گیرنده‌ها افزایش می‌یابد. با توجه به اثرات متضاد دیابت و التهاب بر پاسخ‌دهی گیرنده‌ها، هدف این تحقیق بررسی پاسخ‌دهی این گیرنده‌ها در بیماری دیابت در شرایط التهاب حاد بود.

روش‌ها: از تزریق زیر جلدی استریتوزوسین (۵۵ mg/ kg) در موش‌های صحرائی ویستار (با وزن ۲۰۰-۳۰۰ گرم) برای ایجاد دیابت نوع I و از تزریق محلول کاتولین ۴٪ به داخل حفره مفصل زانوی آنها برای ایجاد التهاب استفاده شد. پنج گروه موش صحرائی شامل گروه‌های کنترل، سالین، دیابتی، التهابی و دیابتی التهابی مورد آزمایش قرار گرفت. جریان خون عروق مفصل زانو در گروه‌های مختلف و در پاسخ به تزریق سالبوتامول (آگونیست اختصاصی گیرنده‌های بتا- دو آدرنرژیک) و آنتولول و فنوکسی بنزامین (به ترتیب مهار کننده‌های بتا-۱ و آلفا-۱ آدرنرژیک) از طریق تکنیک جریان سنج لیزری داپلری (LDF) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: نتایج بدست آمده نشان داد که ۱- افزایش قطر و محیط زانو ناشی از التهاب حاد در موش‌های صحرائی دیابتی به طور معنی‌داری کمتر از موش‌های صحرائی غیر دیابتی است. ۲- التهاب حاد ناشی از تزریق محلول کاتولین به داخل حفره مفصل زانو باعث افزایش پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا- دو آدرنرژیک عروق این ناحیه می‌شود. ۳- افزایش پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا- دو آدرنرژیک عروق مفصل زانو بر اثر التهاب حاد در موش‌های صحرائی دیابتی دیده نمی‌شود.

نتیجه‌گیری: از این نتایج چنین نتیجه‌گیری می‌شود که در دیابت افزایش پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا- دو آدرنرژیک عروق خونی در التهاب حاد مفصل زانو تضعیف می‌شود.

واژه‌های کلیدی: دیابت، التهاب حاد، گیرنده‌های بتا- دو آدرنرژیک- مفصل زانو

مقدمه

عوارض حاد آن می‌توان به کتواسیدوز، اغمای هایپر اسمولار غیرکتونی، اختلال عروق ته چشم و کلیه، اختلال در اعصاب، ضایعات پوستی و اختلالات در گردش خون اشاره کرد [۸ و ۱۳]. در مراحل اولیه بیماری، گشادی عروق و افزایش جریان خون [۱۲ و ۲۱] به دلیل تغییرات عملکردی که در اثر همراهی عوامل مختلفی از جمله کاهش ترشح آدرنالین می‌باشد مشاهده می‌شود [۱۲]. در مراحل بعدی، تنگی عروق و کاهش جریان

دیابت شیرین یکی از شایع‌ترین بیماری‌های متابولیک درون‌ریز در جهان است و شیوع آن حدود ۲-۱٪ می‌باشد [۶]. این بیماری دارای عوارض متابولیک متعدد، وسیع و خطرناک است. از

hajizads@modares.ac.ir
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

دیابت شیرین و التهاب حاد به چه صورتی می‌باشد؟ در کارهای قبلی نشان داده شد که پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا در عروق مفصل زانو در شرایط التهاب حاد تغییر می‌کند. هم‌چنین دیابت بر ساختار عروق تأثیر می‌گذارد، لذا در این تحقیق پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا-۲ عروق مفصل زانو به التهاب حاد در حضور دیابت شیرین مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر با نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۰۰-۳۰۰ گرم که از انستیتو رازی ایران تهیه شده بود، استفاده شد. این آزمایش‌ها در گروه‌های مختلف حیوانات کنترل، دیابتی، التهابی، دیابتی ملتهب و سالین انجام شد. تعداد نمونه ۷ سر در هر گروه بود. حیوانات در قفس‌های استاندارد و در شرایط مناسب نگهداری می‌شدند آب و غذا به مقدار کافی در اختیار آنها بود و آزمایش‌ها با رعایت مقررات کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه انجام می‌شد. برای القای بیهوشی عمیق جهت ثبت جریان خون از روش تزریق پنتوباریتال سدیم (۵۰ mg/kg, ip) استفاده شد.

القای دیابت، پس از توزین حیوان و با تزریق زیر پوستی سم استرپتوزوسین STZ (۵۵mg/kg, sc)، انجام شد. آزمایش تأیید دیابت با اندازه‌گیری قند خون در روز سوم و هفتم پس از تزریق انجام می‌شد. در صورتی که قند خون بیش از ۳۰۰mg/dl بود و علائم پرנוشی و پرادراری نیز وجود داشت، حیوان را دیابتی در نظر می‌گرفتیم (۱۴).

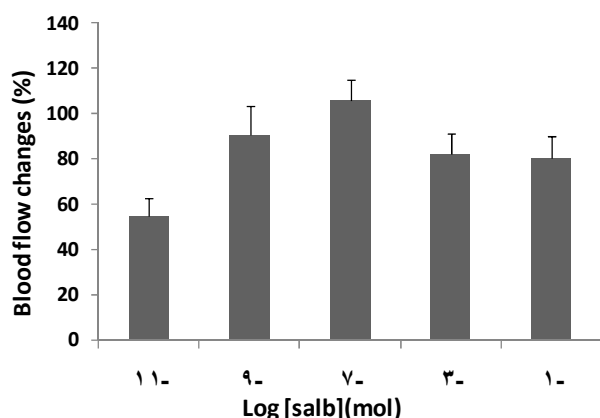
برای ایجاد التهاب هم با تزریق ۰/۱ میلی لیتر کائولین ۴٪ به داخل حفره مفصلی زانوی راست، التهاب حاد مفصلی ایجاد شد. تزریق به وسیله سرنگ انسولین و به آرامی در محل مفصل زانو انجام می‌شد در تمامی آزمایش‌ها از همان پای راست استفاده شد

برای اندازه‌گیری جریان خون مفصل زانو پس از القای بی‌هوشی به وسیله تزریق داخل صفاقی پنتو باریتال سدیم با برداشتن قطعه کوچکی از پوست روی زانو، نوک پروب لیزر داپلر را بر سطح آنترومدیال کپسول زانو قرار داده و پس از ثابت کردن آن جریان خون اندازه‌گیری می‌شد. ثبت پایه جریان خون برای مدت ده دقیقه ادامه یافته سپس داروی مورد نظر تزریق می‌شد. برای مقایسه تغییرات

خون مشاهده می‌گردد [۲۲]. این عوارض به دلیل تغییرات ساختمانی عروق می‌باشد. مطالعات کلینیکی نشان داده‌اند که افزایش قند خون در دیابت یک ریسک فاکتور مهم در ایجاد آسیب اندوتلیال می‌باشد که اولین مرحله اختلال عروقی است [۱۱]. از طرفی التهاب پاسخ سازشی است که به وسیله محرک های آسیب رسان و شرایطی مانند عفونت و آسیب بافتی بر انگیزه می‌شود. اگر چه شرایطی که منجر به التهاب مزمن و بیماری های خود ایمنی می‌شوند تا حدودی مشخص شده‌اند اما اطلاعات کمی راجع به علت و مکانیسم التهاب مزمن سیستمیک که در بیماری‌های مختلفی از جمله دیابت نوع ۲ و بیماری های قلبی عروقی صورت می‌گیرد می‌دانیم (۱۷). در التهاب یکی از علل اصلی تخریب بافتی ناکافی بودن جریان خون مفصل است، زیرا با کاهش جریان خون، روند انتشار و تغذیه غضروف نیز دچار اختلال می‌گردد و در نتیجه باعث بروز ضایعات پاتولوژیک و یا تشدید آنها می‌گردد. در طی روند التهاب در مفاصل، افزایش جریان خون ناشی از کاهش تون سمپاتیکی عروق مفصل با آزاد شدن مواد گشاد کننده عروق به طور موضعی ایجاد می‌شود [۱۸]. در واقع پدیده های اصلی در التهاب حاد، اثرات عروقی آن می‌باشد که بسته به عوامل به وجود آورنده آن، شرایط و موقعیت میزبان و هم چنین ماهیت بافت‌ها، پاسخ‌های متفاوتی نیز دیده می‌شود.

با توجه به اهمیت نقش سیستم سمپاتیک در تنظیم تون عروقی، گیرنده‌های مربوط به این سیستم عصبی که واسطه‌های عمل آن می‌باشند نیز ارزش ویژه ای پیدا می‌کنند. از میان گیرنده‌های مختلف آن می‌توان به گیرنده های بتا- دو آدرنژیک اشاره نمود که بنا بر تحقیقات صورت گرفته، محل‌های بالقوه آن در تمام نقاط بدن به ویژه در مفصل، پایانه‌های عصبی پس گانگلیونی نرون‌ها، لنفوسیت‌ها و رگ‌های خونی مشخص شده است.

گزارش شده‌است که آگونیست‌های گیرنده بتا ۲ از شل کننده‌های مهم عضله صاف مجاری هوایی هستند و در آسم استفاده می‌شوند (۳). همچنین با توجه به نقش این گیرنده‌ها در تنظیم جریان خون و از آنجایی که میزان جریان خون در یک بافت توسط عوامل گشادکننده و تنگ‌کننده متعددی تنظیم می‌شود، این سؤال مطرح می‌شود که پاسخ گیرنده‌های بتا- دو آدرنژیک به آگونیست و آنتاگونیست اختصاصی‌اشان در شرایط



شکل ۲- اثر تزریق موضعی سالبوتامول با دوزهای مختلف بر جریان خون عروق مفصل زانو

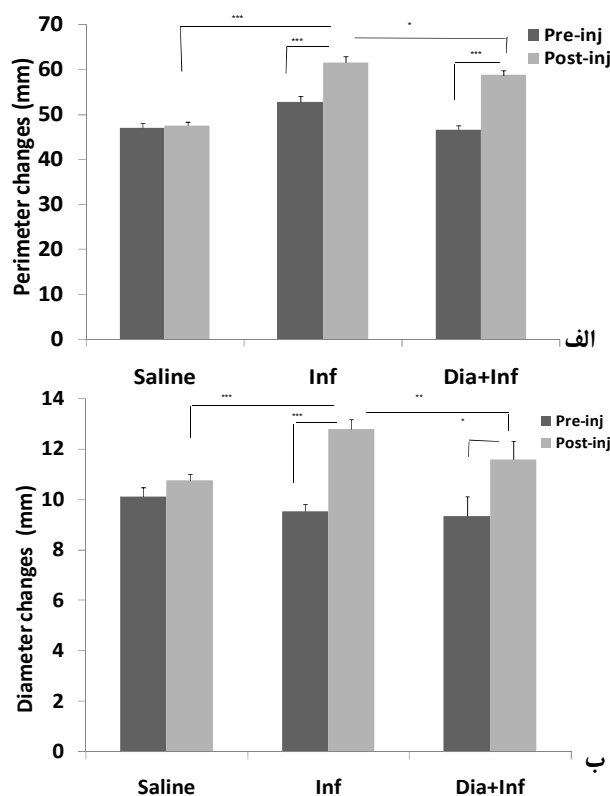
بوتوکسامین با غلظت 10^{-6} به صورت موضعی در محل مفصل زانو استفاده شد. داروهای آنتاگونیست پس از تثبیت جریان خون پایه تزریق شده و ده دقیقه پس از آن از آگونیست مربوط به صورت موضعی استفاده شد.

برای مقایسه تغییرات جریان خون در هر گروه از Student's paired t-test و برای مقایسه در گروه‌های مختلف از آنالیز واریانس یک طرفه استفاده شد. در همه نمودارها اطلاعات بصورت میانگین $\pm$ خطای معیار (Mean $\pm$ SEM) ارائه شده‌اند. سطح معنی‌دار در مقایسه‌ها $p < 0.05$ در نظر گرفته شده است. تعداد نمونه در هر گروه ۷ سر حیوان می‌باشد.

یافته‌ها

آزمایش ۱: اثر تزریق کاتولین بر قطر و محیط مفصل زانو: شکل ۱ نشان می‌دهد که قطر زانوی دریافت‌کننده کاتولین در گروه‌های التهاب و دیابت-التهاب نسبت به گروه‌های شاهد آنها افزایش چشمگیری داشته است ($P < 0.001$). اما با مقایسه قطر مفصل زانو بین گروه التهاب با گروه دیابت-التهاب معلوم می‌شود که این تورم درموش‌های صحرایی دیابتی به طور معنی‌داری کمتر از موش‌های صحرایی غیر دیابتی است ($P < 0.01$) (شکل ۱).

آزمایش ۲: اثر سالبوتامول بر جریان خون مفصل زانو: با استفاده از دوزهای مختلف سالبوتامول به صورت جداگانه و مقایسه جریان خون عروق زانو بعد از تزریق با قبل از تزریق نشان داد که غلظت‌های متفاوت سالبوتامول باعث افزایش در جریان خون عروق زانوی حیوان می‌شود. هر چند تفاوت‌ها معنی‌دار نبود اما از این آزمایش دوز مناسب انتخاب و در

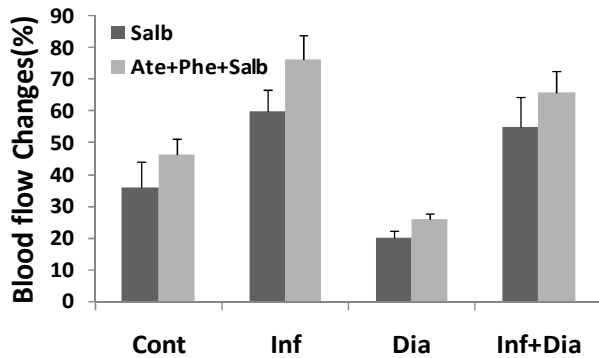


شکل ۱- تغییر محیط (الف) و قطر (ب) مفصل پس از تزریق کاتولین، * $p < 0.05$ و ** $p < 0.001$ ، * التهابی = inf، دیابتی = dia، دیابتی-التهابی = dia+inf

جریان خون، میانگین جریان خون پس از تزریق با میانگین جریان خون قبل از تزریق (کنترل) مقایسه می‌شد. در مطالعات گذشته استفاده از این روش مورد تایید قرار گرفته است (۱۰ و ۱۵).

برای نشان دادن التهاب ابتدا قطر و محیط زانو را به وسیله کولیس و سرنگ محیط-یاب (به ترتیب) اندازه گرفته و سپس با تزریق ۰/۱ میلی لیتر کاتولین ۴٪ به داخل حفره مفصل زانو، التهاب حاد مفصلی ایجاد شد. قطر و محیط زانوی ملتهب ۳ ساعت پس از تزریق کاتولین نیز اندازه گیری شد و با قبل از تزریق ماده التهاب را مقایسه گردید. اختلاف قطر مفصل بین قبل و بعد از تزریق کاتولین به عنوان شاخص التهاب در نظر گرفته شد.

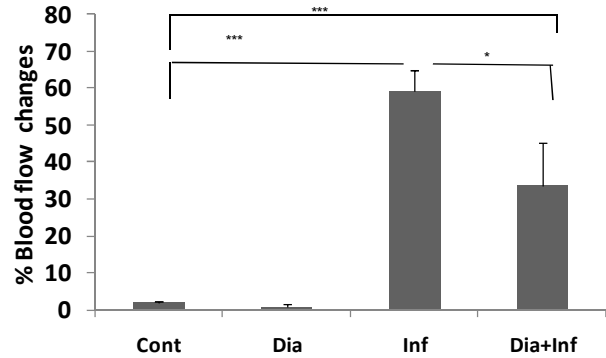
داروهای مورد استفاده در این تحقیق شامل: کاتولین، استریتوزوسین، بوتوکسامین، آنتولول، فنوکسی بنزامین و پنتوباریتال سدیم از شرکت سیگما و سالبوتامول از شرکت داروپخش تهیه و استفاده شدند. تزریق هر دارو با توجه به دوز مورد نظر و وزن حیوان انجام شد. آنتولول به مقدار ۱ mg/kg و فنوکسی بنزامین به مقدار ۱۰ mg/kg به صورت IP تزریق شد. همچنین سالبوتامول پس از تعیین دوز موثر با غلظت 10^{-7} و



شکل ۵- مقایسه اثر سالبوتامول بر جریان خون زانوی موش صحرایی در حضور و عدم حضور آنتولول و فنوکسی بنزامین در گروه‌های مختلف ملتهب و دیابتی - ملتهب، میزان جریان خون مفصل زانو در پاسخ به تجویز موضعی سالبوتامول، آگونیست اختصاصی گیرنده‌های بتا-۲ آدرنرژیک، افزایش می‌یابد. اما تزریق آنتولول و فنوکسی بنزامین (به ترتیب آنتاگونیست گیرنده‌های بتا-۱ و آلفا) قبل از سالبوتامول اثر معنی داری بر افزایش جریان خون ناشی از سالبوتامول نداشت (شکل ۵).

بحث

تزریق کائولین به زانوی موش‌های صحرایی که از یک ماه پیش به دیابت نوع I مبتلا شده بودند توانست هم در قطر و هم در محیط زانو افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل ایجاد کند؛ ولی نسبت به گروه التهابی به طور معنی‌داری کمتر بود (شکل ۱). این نتیجه حاکی از این واقعیت است که در مبتلایان به دیابت اثر تورمزایی کائولین به عنوان یک عامل التهاب‌زا به طور معنی‌داری کمتر می‌باشد زیرا پاسخ‌های ایمنی و التهابی در دیابت تضعیف می‌شوند که بخشی از این تضعیف به عهده نوروپاتی اعصاب حسی - حرکتی است، که به عنوان یکی از عوارض مزمن دیابت شناخته می‌شود [۲]. در صورت تحریک فیبرهای آوران C علاوه بر پیام‌های دردی که به سیستم عصبی مرکزی مخابره می‌شوند، پیام‌هایی نیز از طریق آکسون‌های جانبی به ناحیه آسیب دیده وارد می‌شوند که مستقیماً با آزاد کردن ماده P و پپتید وابسته به ژن کلسیتونین (CGRP) موجب گشاد شدن عروق و به طور غیر مستقیم از طریق وادار کردن ماستوسیت‌ها به ترشح میانجی‌هایی مانند هیستامین موجب افزایش نفوذپذیری عروق و در نتیجه ادم می‌شوند [۴]. پس چنانچه عارضه نوروپاتی حسی - حرکتی دیابتی به وجود آمده



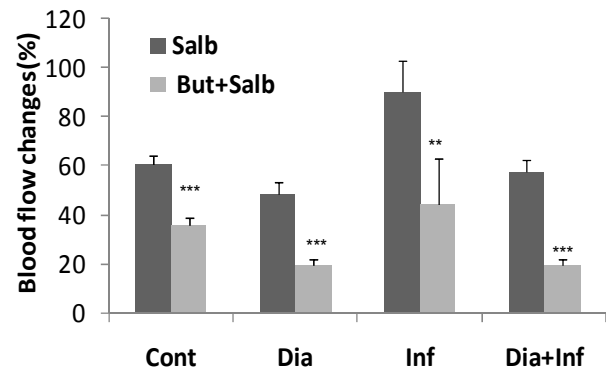
شکل ۳- مقایسه اثر سالبوتامول بر جریان خون عروق مفصل زانودر گروه‌های آزمایشی. افزایش پاسخ در گروه التهابی و مهار آن به وسیله دیابت در گروه دیابتی - التهابی مشهود است. دیابتی = diab، التهابی = inf، دیابتی - التهابی = diab+inf
 $p < 0.05$ ***= $p < 0.001$

آزمایش‌های بعد مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۲).

آزمایش ۳- مقایسه اثر تزریق سالبوتامول بر جریان خون مفصل زانودر گروه‌های مختلف: در گروه‌های التهابی و التهاب-دیابتی درمقایسه با گروه‌های کنترل در پاسخ به سالبوتامول افزایش جریان خون بیشتری مشاهده شد این نتایج نشان داد که در گروه التهابی پاسخ اتساع عروقی سالبوتامول تقویت شده است در حالی که در گروه دیابتی تغییری نکرده است اما در گروه دیابتی - التهابی نسبت به گروه التهابی پاسخ اتساع عروقی کاهش معنی داری یافته است (شکل ۳).

آزمایش ۴- اثر مهار گیرنده‌های بتا-۲ بر جریان خون مفصل زانو در گروه‌های مختلف: تجویز موضعی سالبوتامول در گروه‌های مختلف، موجب افزایش جریان خون عروق زانو شد و این افزایش در حضور بوتوکسامین به طور معنی‌داری کاهش یافت (شکل ۴).

آزمایش ۵- اثر مهار گیرنده‌های بتا-۱ و آلفا-۱ بر جریان خون مفصل زانو در گروه‌های مختلف: در گروه‌های کنترل، دیابتی،



شکل ۴- مقایسه اثر سالبوتامول بر جریان خون عروق مفصل زانو در حضور و عدم حضور بوتوکسامین در گروه‌های مختلف
 $p < 0.01$ ***= $p < 0.001$

باشد. از این نتایج می‌توان چنین برداشت کرد: اول اینکه دیابت نوع یک حداقل با این دوره از بیماری (حداکثر ۴ هفته) تأثیری بر گیرنده‌های بتا- دو آدرنژیک ندارد [۵]. دوم این که اگر هم تأثیری بر گیرنده‌ها داشته باشد، این تأثیرات متضاد یکدیگر هستند و برآیند تأثیرات، نتیجه بی‌تفاوتی را به بار می‌آورد. چنانچه با تحریک گیرنده‌های مزبور توسط سالبوتامول، تغییرات جریان خون شبیه به تغییرات جریان خون کنترل می‌شود. هم‌چنین می‌توان گفت که احتمالاً دیابت گیرنده‌ها و مکانیسم‌های مسیر گیرنده تا پاسخ را در نقاط متفاوتی متأثر ساخته باشد. ولی در مجموع با تحریک گیرنده، پاسخ حاصل به گونه‌ای است که گویی دیابت بر گیرنده‌ها تأثیری نگذاشته است و یا کاهش پاسخ‌دهی، به علت کاهش بیان رسپتور بتا- دو می‌باشد [۱۹]. اما تجویز موضعی سالبوتامول در گروه دیابتی ملتهب نشان داد که در پاسخ به ماده التهاب زای کائولین، تأثیر دیابت بر پاسخ‌دهی این گیرنده‌ها مشهود است و در این شرایط تفاوت معنی‌داری بین پاسخ گروه دیابتی و دیابتی- التهابی وجود دارد. با مروری بر مطالعات گذشته می‌بینیم که به طور کلی پاسخ التهابی در مواجهه با یک عامل التهاب‌زا در انسان یا حیوان دیابتی ضعیف‌تر از پاسخ التهابی انسان یا حیوان سالم است. این پاسخ ضعیف مربوط به عوامل متعددی است از جمله کاهش تولید میانجی‌های گشادکننده عروقی، مهار آنها و کاهش پاسخ‌دهی گیرنده‌ها به آنها [۲]، افزایش تولید میانجی‌های تنگ‌کننده عروقی و افزایش پاسخ‌دهی گیرنده‌ها به آنها [۲۰ و ۷] تضعیف شیمیوتاکسی، تضعیف تجمع نوتروفیل‌ها و ماستوسیت‌ها و کاهش تولید هیستامین، NO و پروستاگلاندین‌ها [۱۹] و نوروپاتی سیستم حسی- حرکتی و در نتیجه حذف اتساع حسی عروقی sensory vasodilatation و رفلکس آکسونی است. به طور کلی و با استفاده از نتایج به دست آمده از این تحقیق، به نظر می‌رسد که اثرات عروقی بیماری دیابت چنان گسترده و غالب است که از افزایش پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا- دو آدرنژیک عروق خونی و در نتیجه از افزایش جریان خون در التهاب حاد مفصل زانو جلوگیری می‌کند. این اثر شاید به صورت موقت مطلوب باشد اما عوارض حاد و مزمن دیابت که پس از مدتی ایجاد خواهد شد بسیار مخرب‌تر و زیان‌آورتر از این اثر موقتی است. برای مشخص شدن علت این امر نیاز به تحقیقات بیشتری وجود دارد.

باشد، بدیهی است که این مدار در مسیرهای آوران (حسی) و وابران (حرکتی) قطع یا تضعیف شود و طبعاً سهم خود را در تشکیل ادم از دست بدهد.

در گروه التهابی پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا-۲ به سالبوتامول به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد (شکل ۳). مکانیسم آن از طریق اثر بر روی عضلات صاف عروقی و هم‌چنین اثر تسهیلی اندوتلیوم روی شل شدن از طریق گیرنده‌های بتا در عروق خونی صورت می‌گیرد [۱]. هم‌چنین در این تحقیق نشان داده شد که مهار گیرنده‌های آلفا-۱ و بتا-۱ تأثیری بر افزایش جریان ناشی از سالبوتامول ندارد. با توجه به اهمیت کلسیم در روند انقباض سلول‌های عضله صاف بتا آگونیست‌ها روی انقباض سلول‌های اندوتلیوم از طریق کاهش کلسیم داخل سلولی عمل می‌کنند. زیرا این مواد می‌توانند تغییرات شکلی تولید شده به وسیله یونوفور کلسیم A23183 در اندوتلیال را مهار کنند و در نتیجه از انقباض سلول‌های اندوتلیال عروقی و تشکیل gap در دیواره عروق جلوگیری کرده و میزان نشت پلاسما را در طی التهاب کاهش می‌دهند [۹] و بدینوسیله افزایش جریان خون در اثر این مواد در عروق در طی التهاب نیز توجیه می‌شود. هم‌چنین در جریان التهاب نقش سیستم عصبی سمپاتیک در کنترل جریان خون مفصل زانو تضعیف می‌شود و این امر می‌تواند یکی از علل افزایش جریان خون زانوی ملتهب باشد [۲۳]. مطالعات جدید نشان داده است که گیرنده آدرنژیک بتا-۲ در ماست سل‌های انسانی از طریق مکانیسم $G_{\alpha s}$ و مستقل از cAMP با کانال‌های پتاسیم با هدایت متوسط iK_{Ca1} جفت هستند زیرا سالبوتامول iK_{Ca1} را در حضور بازکننده آن یعنی EBIO مسدود می‌کند و دستکاری cAMP فعالیت iK_{Ca1} را تعدیل نمی‌کند (۱۶). از طرفی پروستاگلاندین E_1 باعث پر خونی می‌شود ولی تغییر مشخصی در نفوذپذیری عروق رخ نمی‌دهد. برادی‌کینین هم باعث اتساع عروق به میزان کم و هم‌چنین باعث افزایش نفوذپذیری به صورت فوری و برگشت‌پذیر می‌شود. به نظر می‌رسد استفاده از سالبوتامول در هنگام التهاب حاد، باعث افزایش میزان پروستاگلاندین E_1 در بافت ملتهب و در مقابل کاهش میزان برادی‌کینین در این بافت شود [۵].

شکل ۳ نشان می‌دهد که دیابت نوع یک ناشی از تزریق زیر جلدی استرپتوزوسین پس از یک ماه نتوانسته است تأثیری بر پاسخ‌دهی گیرنده‌های بتا- دو آدرنژیک عروق خونی داشته

- blood flow following the ingestion of 75 g glucose in healthy individuals, *Exp Clin Endocrinol Diab*, 106 (1998) 454- 459.
- [12] Gleckman R, Mary J, Diabetes related food infection *J Contemp Int Med* (1994) 57- 62.
- [13] Hogikyan R V, Wald J J, Feldman E L, Halter J B, Supiano M A, Acute effects of adrenergic- mediated ischemia on nerve conduction in subjects with diabetes, *Metabolism* 48 (1999) 495- 500.
- [14] Islas Andrade S, Mensalve CRM, Escobedo de la Pena J, Polanco AC, Palomino M.A, Feria Velasco A. Stereotzocin and alloxan in experimental diabetes: comparison of two models in rats. *Acta Histochem Cytochem* 33 (2000) 201-208.
- [15] Karimian S M, McDougall J J, Ferrel W R Neuropeptidergic and autonomic control of the vasculature of the rat knee joint revealed by laser Doppler perfusion imaging. *Exp Physiol* 80 (1995) 341-48.
- [16] Mark Duffy S, Glenn Cruse, Wendy J Lawley, Peter Bradding, β_2 - Adrenoceptor regulation of the K^+ channel iK_{Ca1} in human mast cells *The FASEB J* 19(2005) 1006-1008.
- [17] Medzhitov R, Origin and physiological roles of inflammation *Nature* 454(2008) 428-435
- [18] Najafipour H, Ferrel W R, Sympathetic innervation and β - adrenoceptors profile of blood vessels in the posterior region of the rabbit knee joint, *Exp Physiol* 978 (1993) 625- 637.
- [19] Shimzu K, Muramatsu M, Kakegawa Y, Role of prostaglandin H_2 as endothelium- derived contracting factor in diabetic state. *Diabetes* 42 (1993) 1246- 1252.
- [20] Tesfamariam B, Jakubowski J A, Cohen R A, Contraction of diabetic rabbit aorta caused by endothelium- derived PGH_2 - TXA_2 . *Am J physiol* 257 (1989) H1327- H1333.
- [21] Vervoot G, Wetzels J F, Lutterman J A, Van Doorn L G, Berden J H, Smith P, Elevated skeletal muscle blood flow in non complicated type I diabetes mellitus: Role of nitric oxide and sympathetic tone, *Hypertension* 34 (1999) 1080- 1085.
- [22] Vischer U, Insulin resistance and the regulation of vascular tone: Is insulin a vasodilator? *Eur J Endoc* 138 (1999) part 3.
- [23] Vo P A, Tomlinson D R, Effects of adrenergic stimulation on sciatic nerve blood flow in diabetic and control rats. *Eur J Pharmacol* 329 (1997) 147- 152.
- [1] Badavi M, Khoshbaen A, Hajizadeh S, Decreased response of rat knee joint blood vessels to phenylephrine in chronic inflammation: involvement of nitric oxide. *Exp Physiol* 85 (1999) 49- 54.
- [2] Cameron NE, Cotter M A, The relationship of vascular changes to metabolic factors in diabetic mellitus and their role in the development of peripheral nerve complications. *Diabetes Metab Rev* 10 (1994) 189- 224.
- [3] Christophe Faisy, Francisco Pinto, Claire Danel, Emmanuel Naline, Paul-Andre Risse, Ingrid Leroy, Dominique Israel-Biet, Jean-Yves Fagon, Maria-Luz Candenas and Charles Advenier. β_2 -Adrenoceptor Agonist Modulates Endothelin-1 Receptors in Human Isolated Bronchi *Am J Resp Cell and Molec Biol* 34 (2006) 410-416.
- [4] Cobbold A F, Lewis O J, The nervous control of joint blood vessels. *J Physiol* 133 (1956) 393- 407.
- [5] Codderre T J Basbaum A I, Levine J D, Nerval. Control of vascular permeability interaction between primary afferent, mast cells and sympathetic afferent. *J Neurophysiol*, 962 (1998) 48- 58.
- [6] Diabetes Epidemiology Research International Study Group Preventing Insulin Dependent Diabetes Mellitus: *The environmental challenge. B M J* 295 (1987) 479- 481.
- [7] Dize B L, Serra M F, Alves A C, Pires A L, Correa C M, Corerio R S, Martins M A, Silva P M, Alloxan diabetes reduces pleural mast cell numbers and the subsequent eosinophil influx induced by allergen in sensitized rats. *Int Arch Allergy Immunol*, 111 (1996) 36- 43.
- [8] Faster D W, Diabetes Mellitus In: D W Faster, J D Wilson, *Harrison's principles of internal medicine*. Vol 14 Mc Graw Hill Co New York 13th edition (1988) 2060- 2081.
- [9] Ferrel W R, Najafipour H, Changes in synovial PO_2 and blood flow in the rabbit knee joint due to stimulation of the posterior articular nerve. *J Physiol*, 449 (1992) 607- 617.
- [10] Ferrel WR, Khoshbaten A, Anderson WJ Responses of bone and joint blood vessels in cat and rabbits to electrical stimulation of nerves supplying the knee. *J Physiol*, 431 (2000) 677-687.
- [11] Forst T, Kunt T, Pohlman T, Goitom K, Lobig M, Engelbach M, Beyer J, Pfutzer A, Microvascular skin