



فارماکولوژی اندوتلیوم

دکتر عباس پوستی: گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی تهران

تاریخچه

در سال ۱۹۸۰ دو دانشمند به نام‌های Zawadzki و Furchgott در آزمایشات خود مشاهده کردند که در عضله صاف رگ جدا شده، تجویز استیل کولین موجب شل شدن عضله می‌شود و این عمل تنها با حضور اندوتلیوم دست نخورده رگ دیده می‌شود. معلوم شد از اندوتلیوم ماده‌ای آزاد می‌شود که آن را فاکتور شل‌کننده وابسته به اندوتلیوم (EDRF) نام نهادند که این ماده بر خلاف پروستاگلندین وابسته به اندوتلیوم، به توسط مهار سیکلواکسیژناز تغییری نمی‌کند که بعداً مشخص شد این عامل همان نیتریک اکساید (NO) می‌باشد که ملکولی است که اثرات عمیقی روی فیزیولوژی سیستم قلبی - عروقی دارد. اکنون ثابت شده است که آسیب اندوتلیال داخل عروق یک فاکتور کمک‌کننده مهم به ایجاد بیماری‌های قلبی - عروقی است و مدارک زیادی نشان می‌دهد که استراتژی

برای بقا و سلامتی فونکسیون اندوتلیال از اهمیت درمانی زیادی برخوردار است (۱).

مقدمه

اندوتلیوم یکی از وسیع‌ترین غدد داخلی قلبی - عروقی بدن انسان است که وزنی حدود ۲ کیلوگرم دارد. اندوتلیوم اعمال تنظیمی متنوعی را دارا می‌باشد. دارویی که بتواند اعمال اندوتلیوم را تعدیل کند به‌طور مشخص می‌تواند بیماری و مرگ و میر مربوط به اختلالات عملکرد اندوتلیال را تغییر دهد. اندوتلیوم تنها یک لایه منفرد سلولی به‌عنوان یک سد مکانیکی بین خون و دیواره عروق نیست بلکه باعث تنظیم عملکردهای مهمی در سیستم عروقی بدن مانند تغییرات قطر عروق، تنظیم جریان خون، هموستاز و پدیده پرولیفراسیون جدار عروق می‌شود. آترواسکلروز همراه با ضایعات اندوتلیال بوده که منجر به ایسکمی میوکارد و



پیشرفت آن می‌گردد، بنابراین آندوتلیوم یک نقش مرکزی در پدیده بیماری آترواسکلروز را دارا می‌باشد.

یکی دیگر از اعمال مهم آندوتلیوم تنظیم و عرضه کردن خون به عروق کرونر است. برای کنترل تنوس و ازوموتور، آندوتلیوم موجب آزاد کردن مواد متنوعی از قبیل پروستاگلندین، فاکتور هیپرپولایزان، آندوتلین و ماده بسیار مهم دیگر به نام نیتریک اکساید (NO) می‌گردد. به‌طور فیزیولوژی، تمرینات بدنی عامل مهمی برای رها شدن NO از آندوتلیوم می‌باشد که این عمل از راه فعال کردن آندوتلیال - NO - سنتاز و تولید NO از پیش‌تاز آن، ال - آرژینین انجام می‌گیرد. NO به‌نوبه خود گوانیلات سیکلاز عضله صاف عروق را فعال کرده و موجب انبساط عروق و در نتیجه افزایش جریان خون جهت اعمال متابولیک می‌گردد. ضمناً عروق اپی‌کاردیال در جواب به افزایش جریان خون گشاد می‌شوند.

در موارد اختلال عملکرد آندوتلیال، به‌علت تحریکات روی عضله صاف جدار عروق و اثر مستقیم تنگ‌کننده عروقی موجب می‌شود که اثر گشاد‌کنندگی عروق وابسته به آندوتلیوم تضعیف گشته و در نتیجه انقباض عروقی متناقض پدید آید. (۲)

ساختمان و عملکرد آندوتلیوم

آندوتلیوم یک لایه از سلول‌های پلی‌گونال است که به‌طور مداوم تمام سطح داخلی عروق را می‌پوشاند، در نواحی مختلف بدن مناظر

ساختمانی آن‌ها به‌طور اختصاصی فرق می‌کند. اعمال آندوتلیوم متعدد و بر حسب اندازه و انتشار عروقی در بدن متفاوت است. آندوتلیوم

یک منبع از میانجی‌های شیمیایی است که روی جریان خون، لخته رسوب یافته، لیز لخته و فعالیت فاگوسیتیک انتخابی تاثیر می‌گذارد. نگهداری تنوس عروق خونی، سطح مقاوم به ترمیوز، عبور مواد غذایی و سایر مواد محلول، فعال و غیر فعال شدن هورمون‌های موثر روی قطر عروق مختلف بدن، در حوزه عملکردهای فیزیولوژیک آندوتلیوم قرار می‌گیرد. آندوتلیوم ریوی موجب غیر فعال شدن و برداشته شدن پلی‌پپتیدهای مختلف، آمین‌های بیوژنیک، پروستاگلندین‌ها و لیپیدها از جریان خون می‌شوند. بسیاری از پروتئین‌ها، فاکتورهای رشد، مواد وازوآکتیو به توسط آندوتلیوم تولید می‌شوند. در طول آنژیوژنیز و ترمیم بافتی، سلول‌های آندوتلیال قادر به پرولیفراسیون سلول‌های جدید می‌باشند. نکته مهم دیگر، این که آندوتلیوم باعث تنظیم عمل سلول‌های جریان خون شامل پلاکت‌ها با جدار عروق می‌شود.

سطح لوله‌ای سلول‌های آندوتلیوم صاف بوده و غیر ترمیوژنیک می‌باشد. به هر حال بسیاری از عملکردهای آندوتلیوم عروقی دینامیک است تا این که ثابت باشد.

بسیاری از مواد مشتق شده از آندوتلیوم به‌طور عملی فعال هستند، یا ممکن است متقابلاً اثر آنتاگونیستیک داشته باشند و برخی از آن‌ها هم ظاهراً غیر فعالند. عموماً ضایعات آندوتلیوم



احتمالاً به علت آزاد شدن PGI_2 یا NO از اندوتلیوم عروق است. در حالیکه اثر بالا برنده فشار خون آن ناشی از اثر مستقیم انقباضی آن روی عضلات صاف جدار عروق می باشد. اندوتلین ها باعث افزایش نیروی انقباضی و تعداد ضربانات قلب (با اثر مستقیم) و انقباض شدید عروق کورونر می شوند و در کلیه موجب تنگی عروق کلیه و کاهش میزان تصفیه گلومرولی سدیم و آب می گردند. در سیستم تنفسی موجب انقباض شدید عضلات صاف برونش و نای می شوند. اندوتلین ها با بسیاری از سیستم های غدد داخلی تداخل عمل پیدا می کنند و ترشح رنین، آلدوسترون، وازوپرسین و پپتید ناتریورتیک دهلیزی (ANP) را افزایش می دهند. بالاخره اندوتلین ها دارای اعمال مختلفی روی سیستم اعصاب مرکزی و محیطی، لوله معدی - روده ای، کبد، مجاری ادراری، سیستم تناسلی زن و مرد، چشم، عضلات مخطط و پوست می باشند. (۳)

اندوتلین ها دارای گیرنده هایی در بسیاری از اعضای بدن مانند دیواره های عروق خونی، عضله قلب، سیستم اعصاب مرکزی، ریتین، کلیه ها، آدرنال، طحال و روده ها می باشند. این گیرنده ها دارای ۲ زیر گروه می باشند که به صورت ET_A و ET_B نمایش می دهند. گیرنده های ET_A دارای تمایل زیادی به اندوتلین ۱ و تمایل کمی به اندوتلین ۲ بوده و در روی سلول های عضله صاف عروق قرار دارند. اثر منقبض کننده عروق اندوتلین ۱ از راه گیرنده ET_A انجام

قابل برگشت بوده و به طور مزمز دیده نمی شود. اندوتلیوم منبعی برای چند ماده گشاد کننده عروقی (NO , PGI_2) و همچنین مواد منقبض کننده عروقی است. یکی از مواد تنگ کننده عروقی فامیل اندوتلین است که از تنگ کننده های قوی عروقی بوده و اولین بار از سلول های اندوتلیال آئورت جدا شد. ایزوفورم های اندوتلین ۳ عدد می باشد، اندوتلین ۱، ۲ و ۳ که هر اندوتلین از ۲۱ اسید آمینه حاوی ۲ پل دی سولفید تشکیل شده است. اندوتلین ها به طور وسیع در بدن منتشر هستند. اندوتلین ۱ به توسط سلول های عضلات صاف عروقی و اندوتلیال تولید می شود. این ماده همچنین توسط سیستم اعصاب مرکزی، اندومترال، مزانشیم کلیوی، سلول های سرتولی، اپی تلیال پستان و سایر سلول ها نیز تولید می شود. اندوتلین ۲ بیشتر در کلیه و روده ها یافت می شود. اندوتلین ۳ با غلظت زیاد در مغز و همچنین در لوله گوارش، ریتین و کلیه یافت می گردد. اندوتلین ها را با غلظت کم در خون می توان یافت که البته احتمالاً به طور موضعی در پاراکرین و اتوکرین عمل می کنند تا این که به عنوان یک هورمون عمومی در گردش خون. (۳)

اندوتلین ها دارای اعمال متنوعی در بدن می باشند به خصوص اندوتلین ۱ که یک پپتید کوچک بوده و اثر منقبض کننده عروقی قوی و طولانی دارد. تزریق وریدی این اندوتلین ابتدا باعث کاهش سریع فشار خون شریانی ولی در تعقیب آن فشار خون را به طور طولانی مدت بالا می برد. اثر کاهش دهندگی فشار خون آن،

می‌گیرد، در حالیکه تحریک گیرنده ET_B میانجی انبساط عروقی اندوتلیوم است. گیرنده ET_B دارای تمایل مساوی بر روی اندوتلین ۱ و ۳ بوده و در روی سلول‌های اندوتلیال عروق قرا دارد یعنی جایی که آزاد شدن PGI_2 و NO را میانجی‌گری می‌کند. (۴)

به‌طور کلی فرآورده‌هایی که توسط اندوتلیوم تولید می‌شوند در جدول ۱ آمده است. **پاتوفیزیولوژی اختلال عملکرد اندوتلیوم**
عمل گشاد کننده عروقی اندوتلیال خیلی زود به توسط پدیده آترواسکلروز حتی قبل از این که پلاک آتروم تشکیل شود خراب می‌گردد. علاوه بر کاهش فعالیت گشاد کننده‌های بیوژن

مانند NO، افزایش فعالیت منقبض کننده‌های عروقی مانند اندوتلین ممکن است مسؤول خرابی این ظرفیت انبساط عروقی باشد. در هیپرکلسترومی، LDL کلسترول در دیواره رگ جمع شده و اکسیده می‌گردد که به دنباله آن ماکروفاژها به طرف آن جلب شده و تولید اسپس‌های اکسیژن رآکتیو کرده که بدین ترتیب قادرند NO را غیر فعال سازند. آنیون‌های سوپراکسید نیز بعد از تحریک به توسط آنژیوتانسین II در مرحله اول بیماری از اندوتلیوم آزاد می‌شوند. گرچه آترواسکلروز در طولانی مدت باعث می‌شود که سلول‌های التهابی در انتیمای عروق جمع شود و بدین ترتیب پدیده

جدول ۱ - فرآورده‌هایی که به توسط اندوتلیوم تولید می‌شوند.

گروه	مواد
منقبض کننده‌های عروقی	اندوتلین ۱، ۲ و ۳ - آنژیوتانسین II - ترمبوکسان A2 - رادیکال‌های سوپراکسید (O2)، فاکتور منقبض کننده مشتق از اندوتلیوم
گشاد کننده‌های عروقی	نیتریک اکساید (NO) - پروستاگلندین (PGI2) - PGE2 - فاکتور هیپرپولاریزان مشتق از اندوتلیوم (EDHF)
مواد تولید کننده پرولیفراسیون سلولی: فاکتورهای رشد	فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) - فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF). فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) - فاکتور رشد ترانسفورمینگ β (TGF β).
سایر پروتئین‌ها	پپتید ناتورپور تیک - C، پپتید ناتورپور تیک - B، آدرنومدولین، انترلوکین‌ها، اندوآدنوزین دی فسفاتاز، فاکتور فون ویلبراند، فیبرینوژن، ترمبومودولین. فاکتور نسج، سلکتین‌های E و P، ملکول‌های چسباننده سلول‌های عروقی، ملکول‌های چسباننده داخل سلولی، انتگرین‌ها، فاکتورهای نوکلئاز K و β ، فاکتور فعال کننده پلاکت (PAF)، α - یوروکیناز، tPA، مهار کننده‌های فعال کننده پلاسمینوژن (PAI)، پروتئین S.



غلظت سرمی آن‌ها به‌طور وسیعی همراه با خرابی فونکسیون وازودیلاتاسیون اندوتلیال بوده است.

پیشرفت آترواسکلروز

در کنار کنترل تنوس وازوموتور، اندوتلیوم نقش مهمی در پدیده پرولیفراسیون جدار عروقی دارد که این عمل از راه آزاد کردن موادی مثل NO است که باعث تنظیم مهاجرت ماکروفاژها و پرولیفراسیون عضله صاف رگ می‌گردد.

نیتریک اکساید مستقیماً با پدیده پرولیفراسیون جدار عروقی و مرگ سلولی تداخل عمل دارد. کاهش NO داخلی یا افزایش استرس اکسیداتیو منجر به تغییر پروتئین جدار رگ شده و در نتیجه پرولیفراسیون سلول‌های عضله صاف و سایر سلول‌های جدار را افزایش می‌دهد و به این ترتیب بیماری عروق کرونر را تسریع می‌کند. از طرفی سیتوکین‌های تولید شده مثل انترلوکین‌ها، $TNF\alpha$ ، و اینترفرون باعث تجمع مونوسیت‌ها می‌شوند.

تجمع ماکروفاژها و تولید سیتوکین‌ها یک منظره مشخص پدیده التهاب است. ضمناً پروتئین رآکتیو C که یک مشخصه غیر اختصاصی التهاب است وابسته به اختلال عمل اندوتلیال در بیماران با سندرم کرونر حاد می‌باشد. اختلال در عملکرد اندوتلیوم ممکن است در بروز بیماری عروق کرونر با اهمیت باشد زیرا از راه تشکیل ترمبوس این عمل انجام می‌شود ولی در اندوتلیوم دست نخورده و سالم عواملی مانند هیپارین، tPA، NO یا

پرواکسیداتیو به طرف جدار عروق توسعه یافته و با تداخل با پرولیفراسیون سلولی به ایجاد پلاک آتروم کمک می‌کند.

در کنار افزایش کلسترول خون، تقریباً تمام فاکتورهای خطرناک قلبی-عروقی مانند مصرف دخانیات، افزایش فشار خون همراه با استرس اکسیداتیو در جدار عروق تاثیر می‌گذارند. افزایش غلظت مهارکننده‌های NO سنتاز مانند تتراهیدروبیوپترین ممکن است به کاهش تولید NO کمک کنند. البته همیشه تولید NO مفید نیست زیرا این ماده در حضور رادیکال‌های سوپراکسید به پراکسی نیتریت متابولیزه می‌شود که در نتیجه افزایش میزان این ماده، اثرات مخربی روی پدیده پرولیفراسیون جدار عروقی خونی پدید می‌آید (5).

انبساط عروقی وابسته به اندوتلیوم عروق کرونر

هیپرکلسترمی از راه تداخل با گیرنده انبساط عروقی تداخل پیدا می‌کند، در صورتیکه مصرف دخانیات به‌طور تفوقی انبساط عروقی وابسته به جریان خون را تخفیف می‌دهد. تنظیم جریان خون وابسته به اندوتلیوم در بیماران دچار هیپرکلسترمی، سالمندان، بیماران با سابقه خانوادگی بیماری کرونر نیز خراب می‌شود. فاکتورهای خطرناک کلاسیک قلبی-عروقی تنها قسمتی از توسعه خرابی عملکرد انبساطی اندوتلیال را توجیه می‌کند. جدیداً به‌طور ژنتیک مشخص شده است که فاکتورهای خطرناک محیطی، لیپوپروتئین (α) و هوموسیستئین و



پروستاسیکلین یک عمل آنتی ترمبوتیک در سطح اندوتلیال انجام داده و با ایجاد ضایعه و ترمبوس مقابله می‌کنند.

بنابراین یافته‌ها این حقیقت درمانی تایید می‌شود که برای بهبود فونکسیون اندوتلیال ضایعه دیده استفاده از داروهایی مانند استاتین‌ها و تمرینات بدنی با پیش آگهی خوبی در بیماران همراه بوده است. در سال‌های اخیر چنین نتایجی با تجویز مهارکننده‌های ACE نیز به دست آمده است. یک داروی مهارکننده ACE به نام Quinapril باعث بهبود پارادوکسال انقباض عروقی ناشی از استیل کولین به مدت ۶ ماه گشته است. داروی دیگری از همین گروه به نام Rampiril موجب کاهش وقایع قلبی - عروقی همراه با کاهش فشار خون شده است. سایر درمان‌هایی که ممکن است در بهبود آزاد شدن NO و یا کاهش استرس اکسیداتیو موثر باشند مانند آنتی اکسیدان‌ها و استروژن‌ها نتایج ضد و نقیضی داده است (۵).

آترواسکلروز و افزایش فشار خون

شرایط پاتوفیزیولوژیک متنوع همراه افزایش فشار خون شامل فاکتورهای خطرناکی مانند متابولیسم غیر طبیعی چربی (هیپرکلسترولمی)، مقاومت به انسولین (متابولیزه شدن غیر طبیعی گلوکز) و مصرف دخانیات می‌باشد که در صورت حذف هر یک از این عوامل به تنهایی ممکن است خطر مرگ و میر کاهش پیدا نکند. حضور LDL اکسیده و مصرف دخانیات موجب افزایش تولید آنیون

سوپراکسید می‌شود که در این موقع NO با سوپراکسید ترکیب شده و باعث ایجاد پراکسی نیتریت می‌گردد. این ماده موجب تحریک چسبندگی ملکول‌ها مانند لوکوسیت‌ها به اندوتلیوم شده که در این حالت رآکسیون التهابی و آتروژنزیس با گذشت زمان به اوج خود می‌رسد. بر خورد منطقی برای درمان آترواسکلروز باید در جهت طبیعی کردن عمل اندوتلیوم باشد. تمرینات بدنی منظم و مداوم (از راه آزاد کردن NO و کاهش فشار خون)، تجویز طولانی مدت ACEi، استاتین‌ها یا رزین‌های پایین آورنده چربی، مسددهای کانال کلسیم موجب بهبود فونکسیون سلول‌های اندوتلیال می‌شوند. به نظر می‌رسد استاتین‌ها همراه با رزین‌ها نیز قادر به اصلاح فعالیت اندوتلیال بشوند. استاتین‌ها همچنین دارای اثرات ضد التهابی بوده و باعث تخلیه لیپیدهای قسمت مرکزی پلاک‌های آتروماتوز می‌گردند که قابل اهمیت است. احتمالاً پروبوکول از راه عمل آنتی اکسیدان خود همراه با لواستاتین یا آترواستاتین در بهبود فونکسیون اندوتلیال موثر باشد. ضمناً باید اضافه شود اثرات استاتین‌ها روی عملکرد اندوتلیوم، لخته و التهاب هنوز به خوبی روشن نشده است. آنژیوتانسین II به عنوان یک عامل پراکسیدان عمل کرده و اختلال عمل اندوتلیوم را باعث می‌شود. داروهای مهارکننده ACE از راه جلوگیری از تجزیه برادی کینین و در نتیجه تجمع روی گیرنده B₂ سلول‌های اندوتلیال موجب انبساط



و منقبض کننده عروق است که می‌تواند منجر به اختلال عملکرد اندوتلیوم و در نتیجه بیماری قلبی - عروقی گردد. در جدول ۲ داروهای موثر در اصلاح عمل اندوتلیوم آمده است.

استرس خالص (Shear Stress) یک مجرم بزرگ

به‌طور واضح تظاهرات پاتولوژیک و کلینیکی، اختلالات عروقی بعد از صدمه به آن‌ها با نوع یورشی که جریان خون و استرس شدید به رگ وارد می‌کند فرق دارد. استرس خالص یک نیروی اصطکاکی را تولید می‌کند که جریان خون در سطح اندوتلیال جدار عروق عمل کند. این استرس باعث تسهیل باز شدن کانال‌های پتاسیم گشسته و از راه گیرنده‌های استیل کولین باعث آزاد شدن فاکتور هیپرپولاریزان مشتق از اندوتلیال (ESHF) می‌شود. این موضوع باقی

عروق می‌شوند. در حقیقت داروهای ACEi منجر به انقباض عروق، کاهش هیپرتروفی، کم شدن استرس اکسیداتیو و افزایش آزاد شدن NO می‌گردند، اگر چه این اثرات ممکن است در بهبود اختلال عملکرد اندوتلیال کافی نباشند، زیرا مهار مزمن ACE باعث سرکوب ناکامل آنژیوتانسین II شده که سرانجام ممکن است قسمتی از اثرات آن دومرتبه ظاهر شود. از طرفی در تایید اثر ضد افزایش فشار خون ACEi از راه تجمع برادی کینین و رهایی NO دیده‌اند که ماده N-دی متیل آرژینین (L-NMMA) به‌طور کامل اثر ضد افزایش فشار خون ACEi را بلوک می‌کند و همچنین بلوک گیرنده B₂ برادی کینین توسط Icatibant باعث مهار برخی اثرات ACEi می‌شود. البته این مهم است که فهمیده شود کاهش فشار خون سیستمیک، بهبود فونکسیون اندوتلیال را به دنبال دارد و این عدم تعادل بین فاکتورهای شل کننده

جدول ۲ - موادی که می‌توانند اختلال عملکرد اندوتلیوم را بهبود بخشند

مثال	استراتژی فارماکولوژیک
مهار کننده‌های HMG-COA ردوکتاز، کولستیرامین	داروهای پایین آورنده چربی خون
مهار کننده‌های ACE، آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین II	مهار کننده‌های سیستم رنین، آنژیوتانسین
وراپامیل، نیفدیبین	مسدودهای کانال کلسیم
ویتامین C، ویتامین E	آنتی اکسیدان‌ها
فولات، آرژینین، استروژن	افزایش دهنده‌های راه NO سنتاز
سوپراکسید دیسموتاز، پروبوکول	مواد محافظت کننده سلولی
نیترووازدیدیلاناتورها، آنالوگ‌های پروستاگلین	جانشین شونده‌های محافظ مواد اندوتلیال



می ماند که چطور کاهش این نوع استرس توسط دارو در کم کردن بیماری های ناشی از افزایش فشار خون وابسته به عروق مفید واقع می شود. سلول های اندوتلیال عروقی تحت تاثیر استرس شکلشان عوض شده و به طور یک شکل با جریان خون آشنا می شوند. استرس شدید موجب تسریع تولید PGD_2 به توسط تحریک لیپوکالین نوع PGD_2 سنتتاز (L-PGDS) می شود. بدین ترتیب این نوع استرس می تواند هم ساختمان و هم فونکسیون اندوتلیوم عروق را تغییر دهد و این تغییرات می تواند به تشکیل ضایعات آترواسکلروزیس کمک کند. با این وجود روش هایی جهت کاهش استرس جریان خون به خصوص در محل شاخه های آرتریول ها ممکن است در کنترل آتروژنزیس مفید باشد (۲).

فاکتورهای رشد اندوتلیال

درمان ضد سرطان، واسکولوژنزیس، تشکیل عروق خونی جدید و آنژیوژنزیس، تشکیل عروق خونی توسط جوانه زدن از یکی از عروق قبلی احتیاج به بسیاری از شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک دارد. رشد عروق توسط فاکتورهای متنوع و وسیعی تنظیم می شود. فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) واحدی است که در آن هدف های بخصوصی را در میتوز اندوتلیوم دنبال می کند. فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF) و فاکتور رشد شبه انسولین (ILF) موجب تحریک واسکولوژنزیس می شود. فاکتورهای مهار کننده آنژیوتانسین و لوسمی

دارای یک کنترل منفی روی رشد عروق می باشند. فاکتور رشد اندوتلیال رگ در بسیاری از نسوج جنین و افراد بالغ تعریف شده است که شامل سلول های اندوتلیال، جفت، سلول های عضله صاف رحم و بسیاری از کشت های سلولی می باشد. گزارش کرده اند که با تجویز آنتی بادی مونوکلونال VEGF در سرطان کولون موش، تعداد و اندازه متاستازهای کبدی کاهش نشان داده اند و یک ماده مهار کننده تیروزین کیناز، Levendustin-A باعث مهار آنژیوژنزیس ناشی از VEGF شده است. بدین ترتیب احساس می شود پیشرفت خوبی در فهم پایه ای نئوواسکولاریزاسیون به عمل آمده است و این می تواند کمکی به تغییر طیف درمانی سرطان در روزهای آینده بشود.

خطر قلبی - عروقی و P-Selectin

P-سلکتین یک ماده پروتئینی غشاء سلولی و جزء ایمونوگلوبولین ها است. لوکوسیت ها از راه سلکتین ها به سلول های اندوتلیال می چسبند. این ماده به صورت گرانول در پلاکت ها ذخیره می شود. ترمبین و هیستامین آزاد شدن P-سلکتین را فعال می کنند. مشاهده شده است که میزان P-سلکتین همراه با افزایش وفور خطر انفارکتوس میوکارد، حمله مغزی، و عروقی شدن مجدد کرونر و مرگ به علت نارسایی قلب بوده است که این حوادث مستقل از سالمندی، مصرف دخانیات و افزایش چربی های خون به وجود آمده است. نشان داده اند که



که باعث مهار ترمبوز، التهاب و تسریع فیبرینولیز می‌گردد. همچنین تایید شده است که پروتئین -C خطر نسبی مرگ ناشی از شوک عفونی را کاهش می‌دهد. بدین ترتیب می‌توان نتیجه گرفت که کاهش میزان پروتئین -C فعال شده، خطر مرگ بیماران مبتلا به شوک را افزایش می‌دهد.

گیرنده‌های فعال شده پرتناز (PAR) و ترمبومودولین

گیرنده‌های فعال شده پرتناز، کلاس مشخصی از گیرنده‌های جفت شده با G- پروتئین است که دارای ۴ زیر گروه می‌باشد. عقیده دارند که PAR₁ گیرنده‌های ترمبین است و PAR₂ توسط تریپسین فعال می‌شود و در اندوتلیوم و عضلات صاف عروق یافت شده است و پرولیفراسیون و نیروی انقباضی عروق را میانجیگری می‌کند. پرتنازها یک راه عبور بین التهاب و انعقاد می‌باشند.

ترمبومودولین یک پروتئین ضد انعقادی طبیعی است. هر نوع تغییری در بیان ترمبومودولین با یا بدون پروتئین‌های ضد انعقادی به نظر می‌رسد باعث خرابی مقاومت ترمبوز اندوتلیال شود. نشان داده شده است که کمبود ترمبومودولین عروقی منجر به اختلال عملکرد اندوتلیال در فیبروز مزمن مربوط به اشعه می‌گردد. همچنین این ماده نقش زنده‌ای در ضایعات عروقی دارد ولی چطور اثر سودمندی را ایفا می‌کند معلوم نیست.

کاهش سلکتین موجب حفاظت شخص در مقابل آترواسکلروزیس می‌شود.

استروژن و فونکسیون اندوتلیال

در گزارش جالبی آمده است مردی که گیرنده استروژن فونکسیونال ندارد فاقد اندوتلیوم با مینای وازودیلاتاسیون می‌باشد و به زودی دچار کالسیفیکاسیون عروق کرونر می‌گردد. استروژن دارای یک عمل مهم در نگهداری و تمامیت عمل پلاستیسیتهی درخت عروقی می‌باشد. در بیماران دچار سندرم تخمدان پولی کیستیک که میزان آندروژن افزایش می‌یابد و الیگومنوره دارند، به‌طور واضح چاق بوده و مقاوم به انسولین می‌باشند. این منظره پیشنهاد می‌کند که این افراد با افزایش خطر بیماری عروقی که قبلاً دچار اختلال فونکسیون اندوتلیال شده‌اند مواجه می‌باشند. این سؤال باقی می‌ماند که در زنان یائسه آیا استروژن درمانی جاننشینی آن‌ها را از خطر بیماری‌های ماکروواسکولار محافظت می‌کند یا خیر؟

شوک سپتیک و فعال شدن التهاب اندوتلیال

اندوتوکسین آزاد شده از باکتری‌های گرم منفی باعث افزایش تولید سلول‌های اندوتلیال می‌شود که در دنباله آن فونکسون تنظیم کننده اندوتلیال تغییر کرده و به دفعات منجر به انعقاد داخل عروقی منتشر می‌گردد و این عارضه یکی از مناظر شایع عفونت‌های گرم منفی است. پروتئین -C یک ماده ضد انعقاد طبیعی است

درمان اختلال عملکرد اندوتلیال

این امکان وجود دارد که توسط برخی روش‌ها و داروها بتوان اختلال عملکرد اندوتلیوم را بهبود بخشید. فهم نقشی که ملکول‌های مختلف توسط سلول‌های اندوتلیوم ساخته می‌شود از اساس کار یک درمان منطقی برای این اختلالات است. هم درمان فارماکولوژیک و هم غیر فارماکولوژیک در کاهش و فور اختلال عملکرد سلول‌های اندوتلیال و در نتیجه درمان بیماری‌های قلبی-عروقی مفید است.

درمان‌های غیر فارماکولوژیک شامل تمرینات بدنی مرتب، رژیم کم چربی حاوی اسیدهای چرب غیر اشباع، قطع مصرف دخانیات، مصرف زیاد سبزیجات و میوه‌جات تازه می‌باشد. آموزش‌های فیزیکی و شرطی نشان داده‌اند که در بیماران با هیپرکلسترلمی، رژیم حاوی سرشار از اسیدهای چرب اشباع نشده در بهبود فونکسیون سلول‌های اندوتلیال بسیار موثرند. معلوم شده است که رژیم کم چربی باعث معکوس کردن اختلالات اندوتلیال در آترواسکلروزیس می‌شود. به خوبی شناخته شده است که کاهش چربی ورودی به بدن موجب تقلیل تشکیل پلاک‌های آتروژنیک می‌شود. مشاهده شده است که در افراد سیگاری مزمن، استرس اکسیداتیو در دیواره عروق افزایش می‌یابد.

تعداد زیادی از داروها (جدول ۲) فونکسیون اندوتلیال را تعدیل کرده و اثرات جالب درمانی را پدید می‌آورند. به نظر می‌رسد داروهایی که روی

محافظت ملکول‌های اندوتلیال تاثیر می‌گذارند به‌طور واضح می‌توانند مکانیسم‌های ترمبوزهای مقاوم، تنظیم‌کننده‌های ترمبوز، تنوس و ازموتور و تنظیم رشد سلول‌های عضله صاف رگ را در اندوتلیوم مختل سازند. باید توجه داشت که تغییرات پاتولوژیک که در اثر بیماری‌های قلبی-عروقی در اندوتلیال به‌وجود آمده است غیر قابل تغییر است و مصرف داروهای متعدد ممکن است به‌طور کامل نتواند موجب تغییر فونکسیون اندوتلیال بشود. از طرفی به‌طور نامفهومی تاکید شده است که اختلال عملکرد اندوتلیوم از علل اولیه تولید افزایش فشار خون، آترواسکلروزیس، ترمبوز شریانی، افزایش فشار خون ریوی، انفارکتوس میوکارد، حمله مغزی و ترمبوز وریدهای عمقی است. به نظر می‌رسد این دلایل معقول و درست باشد ولی هنوز خیلی مسایل باقی می‌ماند که باید روشن شود. برای مثال اندوتلین آزاد شده از اندوتلیوم ممکن است در تولید اکلامپسی، انفارکتوس حاد میوکارد، وازواسپاسم کلیوی و مغزی، نارسایی و هیپرتروفی قلب، ترشح هورمون و افزایش فشار خون ریوی دخالت داشته باشد. آنتاگونیست‌های گیرنده اندوتلین Bosentan و Sildenafil اکنون به‌نظر می‌رسد داروهای مهمی در شرایط فوق باشند، معهذاز داروهای استقرار یافته در موارد مخصوص نمی‌توان صرف‌نظر کرد (۵).

به‌نظر می‌رسد در میان داروهای ضد افزایش فشار خون، مورد مصرف، ACEi،



و غیر نیتریک اکساید می‌باشد. امکان این که EDHF یک آگونیست کانابینوئید باشد مورد تحقیق است. این فاکتور اثرات سلولی خود را به توسط باز کردن کانال‌های K^+ از راه مستقیم یا غیر مستقیم در روی عضلات صاف عروق یا به توسط هیپرپولاریزاسیون سلول‌های اندوتلیال از راه تسهیل جفت شدن الکتریکی بین اندوتلیوم و عضله صاف عروق اعمال می‌کند.

فونکسیون مشخص EDHF وابسته به اندازه عروق، بستر عروقی و انواع آن فرق می‌کند.

مقاومت عروقی بیشتر به‌طور اختصاصی توسط اندازه مقاومت شریان‌هایی که احتیاج به EDHF دارند میانجیگری می‌شود و این به نوبه خود باعث تنظیم جریان خون نسج می‌گردد. آزاد شدن EDHF توسط تعدادی از فاکتورها شامل تحریک آگونیست، استرس جریان خون، استروژن و بیماری تعدیل می‌شود. همان طوری که ذکر شد باز شدن کانال‌های پتاسیم باعث آزاد شدن EDHF می‌شود.

داروهایی شبیه Iberiotoxin، گلی بنکلامید، Carbodotoxin، آپسامین، و ۴-آمینوپیریدین موجب انسداد کانال‌های پتاسیم شده و آزاد شدن EDHF را مختل می‌کنند. برخورد این مواد روی فونکسیون سلول‌های اندوتلیال احتیاج به آزمایش دارد و در این مورد مصرف گلی بنکلامید به‌طور طولانی مدت در ارتباط با فونکسیون سلول‌های اندوتلیال و دیابت قابل توجه است.

بیماران با هوموسیستئین اوری ممکن است

مسددهای کانال کلسیم دارای اثرات بیشتری در بهبود فونکسیون اندوتلیوم باشند. ACE_i میزان آنژیوتانسین II را کاهش داده که به نوبه خود باعث کاهش فعالیت اندوتلین و جلوگیری از تجزیه NO به توسط آنیون‌های سوپراکسید می‌شوند. ضمناً این داروها از تجزیه برادی کینین که خود باعث آزاد شدن NO می‌گردد نیز جلوگیری می‌کنند. این اعمال ACE_i بدون شک در بسیاری از موارد بالینی موجب بهبودی عملکرد اندوتلیوم می‌شوند. ولی هنوز مواردی نامعلوم باقیمانده است.

کلسیم آنتاگونیست‌های گروه دی‌هیدروپیریدین‌ها مانند نیفدیپین باعث افزایش فراهمی زیستی NO اندوتلیال، تخفیف اثرات عروقی اندوتلین‌ها می‌شوند. همچنین شناخته شده است که نیفدیپین باعث استقرار و باقی ماندن قابلیت نفوذ اندوتلیوم نیز می‌گردد. مسددهای کانال کلسیم دارای اثر آنتی آترواسکلروتیک نیز می‌باشند. هنوز جواب این سؤال باقیمانده است که این داروها و همچنین داروی بتابلوکر Nebivolol که باعث فعال شدن راه NO-ال آرژنین و کارودیلول Carvedilol که دارای اثر قوی آنتی اکسیدان می‌باشد دارای اثرات تراپوتیک در این موارد می‌باشند یا خیر؟

فاکتور هیپرپولاریزان مشتق شده از اندوتلیوم، یک داروی هدف

فاکتور هیپرپولاریزان مشتق از اندوتلیوم (EDHF) یک محصول اندوتلیال غیر پروستانوئید

آنزیم‌ها می‌باشد. اختلال فونکسیون اندوتلیال یک علامت از بیماری‌های قلبی-عروقی می‌باشد. داروهایی که موجب تعدیل اختلال عمل اندوتلیال می‌شوند در بسیاری از موارد بالینی مانند افزایش فشار خون، آترواسکلروزیس و هیپرتروفی قلب مصرف می‌شوند. فهم نقش فیزیولوژیک فرآورده‌های اندوتلیال و جواب اندوتلیوم به تحریکات زیانبار ممکن است دارو درمانی آینده را برای درمان این اختلالات تغییر دهند.

منابع

1. Cook JP. Therapeutic intervention in endothelial dysfunction endothelium as a target organ. *Cli. Cardiol.* 1997; 20 (Suppl II), II-45-II-51.
2. Ramesh KV, and Shenoy KH. Endothelial dysfunction: many way to correct - trands that promise. *Indian. J. Pharmacol.* 2003; 35: 73-82.
3. Katsung BG. *Basic and Clinical Pharmacology* 8th ed. New York McGra - Hill. 2001; pp 297-299.
4. Johnston GD. *Fundamental of cardiovascular pharmacology.* First ed. London, John Wiley and Son LTD. 1999. pp 23-44, 45.
5. Schachinger V, and Zeiher AM. Atherosclerosis - associated endothelial dysfunction. *Z. Kardiol.* 2000; Supp 19IX/70-IX/74.



ترجیحاً از نظر درمانی اسید فولیک مصرف کنند. نشان داده‌اند که اسید فولیک موجب معکوس شدن اختلال عملکرد اندوتلیال در این مورد می‌شود. ماده Thapsigargin موجب نگهداری میزان Ca^{++} در سلول‌های اندوتلیال می‌شود، در نتیجه سلول‌های اندوتلیال مواد EDHF، NO و پروستاگلین را آزاد می‌کنند که موجب شل شدن عضلات صاف عروق شده و با عمل منقبض کننده‌های آندوژن عروقی مقابله می‌کنند. Nebivolol، یک بتابلوکر باعث انبساط عروقی با مکانیسم وابسته به اندوتلیوم می‌شود که بدین ترتیب راهی هموار می‌شود که بتوان احتمالاً بتابلوکرهای جدید را توسعه داد تا در درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی با فشار خون بالا مفید واقع شوند. Lubeluzole یک مهار کننده NO است که در حال حاضر به عنوان یک ماده محافظت کننده عصبی ارزیابی شده است و ممکن است در حمله‌های ایسکمیک مفید باشد. اکنون شناخته شده است که این ماده از راه انسداد NO در جلوگیری از سمیت گلوتامات دخالت می‌کند. لوبلوزول در طول ۶ ساعت در حمله ایسکمیک با مقدار ۱۰ میلی‌گرم / کیلو مدت ۵ روز مصرف شده است که اثرش قطعی نیست.

نتایج قابل ملاحظه

اندوتلیوم یک سد بیولوژی بین خون و عضلات صاف عروق با عملکردهای گوناگون می‌باشد. اندوتلیوم یک منبع مهم برای بدن میزبان از مواد آندوژن فعال شامل فاکتورهای رشد و