

6-1-2002

Nitric Oxide: a mediator in the gastrointestinal tract

D. Thong-Ngam

Follow this and additional works at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal>



Part of the [Medicine and Health Sciences Commons](#)

Recommended Citation

Thong-Ngam, D. (2002) "Nitric Oxide: a mediator in the gastrointestinal tract," *Chulalongkorn Medical Journal*: Vol. 46: Iss. 6, Article 8.

Available at: <https://digital.car.chula.ac.th/clmjournal/vol46/iss6/8>

This Modern Medicine is brought to you for free and open access by the Chulalongkorn Journal Online (CUJO) at Chula Digital Collections. It has been accepted for inclusion in Chulalongkorn Medical Journal by an authorized editor of Chula Digital Collections. For more information, please contact ChulaDC@car.chula.ac.th.

ไนตริกออกไซด์ : สารสื่อประสาทในระบบทางเดินอาหาร

ดวงพร ทองงาม*

Thong-Ngam D. Nitric Oxide : a mediator in the gastrointestinal tract. Chula Med J 2002 Jun 46(6): 511 - 20

Recent evidences suggested that nitric oxide (NO) serve as a non-adrenergic non-cholinergic (NANC) inhibitory transmitter in the gastrointestinal tract. NO, a gaseous, paramagnetic, free radical, is produced from L-arginine in many cell types. It has a half life of 3 to 5 seconds and is rapidly neutralized by hemoglobin, methylene blue, and superoxide anion. NO synthase is the enzyme that involved in NO production. There are at least three isoforms of NO synthase. The first form founds in the endothelial cells and releases NO over short periods in response to receptor-mediated increase in cellular Ca^{2+} . The second form is responsible for the Ca^{2+} -dependent release from neurons. The third form of NO synthase (Ca^{2+} -independent) is induced both by bacterial endotoxin or following injury. NO affects many aspects of gut functions, including the control of motility, blood flow, mucosal integrity, intestinal water and electrolyte secretion, and paracrine mediator of hepatotoxicity.

Key words : Nitric Oxide, Mediator, Gastrointestinal tract.

Reprint request: Thong-Ngam D. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. January 20,2002.

วัตถุประสงค์

1. เพื่อให้ทราบถึงกลไกการสร้าง การออกฤทธิ์ของไนตริกออกไซด์ และทราบสารที่มีผลกระตุ้นหรือยับยั้งการทำงานของไนตริกออกไซด์
2. เพื่อให้ทราบถึงบทบาทของไนตริกออกไซด์ที่มีต่อระบบทางเดินอาหารและตับ ทั้งในภาวะปกติและภาวะที่มีพยาธิสภาพ
3. สามารถนำความรู้เพื่อประยุกต์ใช้ในทางคลินิก

ตั้งแต่ปี ค.ศ.1960 พบว่าการกระตุ้นเซลล์ประสาทบางกลุ่มในผนังของลำไส้ จะทำให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ (relaxation) เราเรียกกลุ่มประสาทเหล่านี้ว่า non-adrenergic non-cholinergic (NANC) nerve⁽¹⁾ กลุ่มประสาทเหล่านี้มีความสำคัญในแง่เป็น major inhibitory response ของระบบทางเดินอาหาร ควบคุมการทำงานที่สำคัญ เช่น รีเฟล็กซ์ที่ทำให้เกิดการคลายตัวของ lower esophageal sphincter (LES) หลังการกิน receptive relaxation ของกระเพาะอาหารส่วนต้น (proximal stomach) ระหว่างการกินอาหารและ descending inhibition ตอบสนองต่อภาวะ distention ของกระเพาะอาหาร

พบว่ามีสารสื่อประสาทที่ทำหน้าที่เหมือน NANC neurotransmitter ในการตอบสนองต่อ inhibitory neural regulation ในทางเดินอาหาร สารสื่อประสาทที่กล่าวถึงนี้ปัจจุบันมีหลักฐานว่าน่าจะเป็นไนตริกออกไซด์ (NO) ซึ่งสมมติฐานนี้สนับสนุนโดย

1. จากการทำ immunohistochemical study พบว่ามีเอนไซม์ที่จำเป็นสำหรับการสร้าง NO ใน enteric neuron
2. จาก bioassay สามารถแสดงได้ว่า NO ถูกหลั่งเข้าไปใน extracellular fluid ในระหว่างที่เซลล์ประสาทถูกกระตุ้น
3. ผลของ NO ทำให้เกิด rapid hyperpolarization ในกล้ามเนื้อเรียบทางเดินอาหาร มีผลให้เกิดการคลายตัวของกล้ามเนื้อ ซึ่งผลนี้คล้ายกับผลจาก NANC โดยผ่านทาง การเพิ่ม tissue 3, 5' cyclic monophosphate
4. การกำจัด NO ง่ายมาก โดยมี rapid spontaneous breakdown ใน physiologic solution
5. ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของ NO และ NANC neurotransmitter คล้ายกันมาก

การค้นพบสารสื่อประสาทไนตริกออกไซด์

ในปี 1980 Furchopott⁽²⁾ พบว่า Acetylcholine (ACh) มีผลทำให้หลอดเลือดขยายตัว โดยออกฤทธิ์บนเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด (endothelial cells) แสดงว่าเซลล์บุหลอดเลือดตอบสนองต่อสาร ACh และมีการหลั่งสาร

เพื่อเป็น inhibitory signal ซึ่งมีชื่อว่า endothelium dependent relaxing factor (EDRF) มีผลให้เกิดมีการคลายตัวของกล้ามเนื้อเรียบใกล้เคียงสาร EDRF สามารถถูกกระตุ้นให้หลั่งได้จากสารหลายชนิดหรือบางภาวะเช่น ACh, bradykinin, histamine, adenine nucleotide, substance P, 5-hydroxytryptamine, endothelial stretch, shear stress และภาวะ hypoxia⁽³⁾ การค้นพบนี้ทำให้มีการศึกษาต่อเนื่องอีกมากมายเพื่อที่จะวิเคราะห์สารนี้

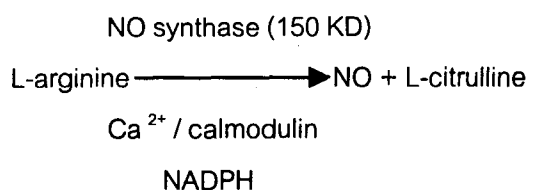
EDRF เป็นสารไม่เสถียร (labile) มีครึ่งชีวิตสั้นเป็นวินาที การหลั่งของ EDRF เป็นแบบพื้นฐานและตอบสนองต่อกระตุ้นด้วย ACh ผลของมันจะ mediate ผ่านทาง guanylate cyclase ในเซลล์กล้ามเนื้อเรียบ ทำให้เพิ่ม guanosine 3',5' cyclic monophosphate (cGMP)⁽⁴⁾

มีสารหลายชนิดที่ยับยั้งการทำงานของ EDRF เช่น methylene blue⁽⁵⁾ ออกฤทธิ์ยับยั้งที่ guanylate cyclase, hemoglobin⁽⁶⁾ ออกฤทธิ์โดยจับกับ EDRF โดยตรง ส่วน superoxide anion (O₂⁻) เพิ่มการสลายตัวของ EDRF โดยที่ O₂⁻ จะรวมเป็น pyrogallol ทำหน้าที่เป็นตัวยับยั้งของ EDRF⁽⁷⁾ ส่วน superoxide dismutase (SOD) ซึ่งลดความเข้มข้นของ O₂⁻ มีผลทำให้เกิด prolong action ของ EDRF⁽⁸⁾

เมื่อปี 1986 มีผู้เสนอว่า EDRF อาจจะเป็น NO หรือใกล้เคียงกัน เพราะมีความคล้ายกันในด้านคุณสมบัติทางเคมีและเภสัชวิทยา โดยมีการค้นพบว่า NO ถูกหลั่งจาก cultured endothelium cell เมื่อถูกกระตุ้นด้วย bradykinin นอกจากนี้ยังมีความสัมพันธ์กันเมื่อตรวจด้วย chemiluminescence assay และ bioassay⁽⁹⁾

การสร้างไนตริกออกไซด์

NO เป็นก๊าซ สร้างมาจาก L-arginine ดังสมการต่อไปนี้



NO มีครึ่งชีวิตสั้นเพียง 3-5 วินาที ถูกทำลายอย่างรวดเร็วโดย hemoglobin, methylene blue และ superoxide anion เอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการสร้าง NO คือ NO synthase (NOS) โดยจะเปลี่ยนกลุ่ม terminal guanidine ของ L-arginine ให้เป็นสารประกอบ NO + ω -hydroxyl- L-arginine ปฏิกริยานี้อาศัย NADPH เป็น cofactor และใช้ออกซิเจนเพื่อทำปฏิกริยาออกซิเดชันได้เป็น NO และ L-citrulline เป็นขั้นตอนสุดท้าย⁽¹⁰⁾ พบว่าเมื่อเพาะเลี้ยงเซลล์บุหลอดเลือดในภาวะที่ไม่มี L-arginine จะไม่สามารถสร้าง EDRF ได้เมื่อถูกกระตุ้นด้วย bradykinin และความสามารถนี้กลับคืนมาเมื่อเติม L-arginine⁽¹¹⁾

การสร้าง NO จาก L-arginine เป็นแบบ stereospecific คือไม่สามารถสร้างได้จาก D-arginine พบว่า NO synthase มี 3 แบบ คือแบบแรกพบในเซลล์เยื่อบุหลอดเลือด จะหลั่ง NO เพื่อตอบสนองโดยการกระตุ้นให้เพิ่ม cytoplasmic Ca^{2+} แบบที่สองพบในเซลล์ประสาท เป็น Ca^{2+} dependent จัดเป็นสารสื่อประสาทแต่ไม่มีการสะสมที่ presynaptic nerve ออกฤทธิ์ผ่านทาง guanylate cyclase แบบที่สามพบใน macrophage เป็น inducible NOS, Ca^{2+} dependent ตอบสนองต่อ bacterial endotoxin หรือตามหลังการเกิด injury⁽¹²⁾ การศึกษาการสร้าง NO จะใช้ N^G -monoethyl-L-arginine (L-NMMA), N^G -nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) และ N^G -nitro-L-arginine (L-NNA) ซึ่งเป็น arginine analogue เพื่อเป็น competitive inhibitor กับ NOS ดูผลต่าง ๆ ที่เกิดขึ้น

กลไกการออกฤทธิ์ของไนตริกออกไซด์

NO สามารถซึมผ่านเซลล์ได้ง่ายเข้าสู่ extracellular fluid อาจอยู่ในรูปรวมกับสารอื่นเป็น complex เช่น thiol-containing amino acid ออกฤทธิ์เมื่อจับกับ receptor บน effector cell โดยทั่วไป NO จะจับกับเหล็กบน heme ซึ่งติดอยู่กับ guanylate cyclase กระตุ้นให้เอนไซม์ทำงานเพิ่ม cGMP นอกจากนี้ยังมีวิธีอื่น ๆ โดยอาศัย secondary messenger ตัวอื่นได้⁽¹³⁾

ผลของไนตริกออกไซด์ในระบบประสาท

นอกจากพบ NO ที่เยื่อบุหลอดเลือดแล้วยังพบว่าเมื่อกระตุ้น N-methyl-aspartate receptor สามารถเพิ่ม cGMP ที่สมองส่วน cerebellum ในหนู⁽¹⁴⁾ ทำให้มีการสร้างสารคล้าย EDRF ซึ่งถูกกระตุ้นได้ด้วย L-arginine และถูกยับยั้งได้ด้วย L-NMMA โดยทั่วไป NO synthase ในสมองจะไม่ทำงานในภาวะพักเมื่อระดับ Ca^{2+} น้อยกว่า 100 nM และจะทำงานเมื่อระดับ Ca^{2+} มากกว่าหรือเท่ากับ 400 nM โดยการกระตุ้นที่ปลายประสาท⁽¹⁵⁾ เอนไซม์นี้มีขนาดโปรตีน 150 กิโลดาลตัน (KD) จัดเป็นชนิดต้องอาศัย Ca^{2+} , NADPH และ calmodulin นอกจากนี้ยังพบว่าสมองส่วน hypothalamus และต่อมใต้สมองส่วนหลังก็แสดงเอนไซม์นี้ได้⁽¹⁶⁾

NOS มี homology กับ cytochrome P450 reductase (58 % homology across COOH-terminal 641 amino acid)⁽¹⁷⁾ นอกจากนี้ยังสามารถพบ NOS ที่ระบบประสาทส่วนปลาย เช่น myenteric neuron ของลำไส้เล็กในหนู⁽¹⁶⁾ จะมี coexpressed กับฮอริโมน vasoactive intestinal peptide (VIP) โดยที่ไฟเบอร์เหล่านี้จะ innervate ที่ circular smooth muscle layer ตลอด myenteric ganglia จนถึง submucosal ganglia ทำหน้าที่เป็น inhibition reflex ในระบบทางเดินอาหาร

ไนตริกออกไซด์กับการเคลื่อนไหวระบบทางเดินอาหาร

การกระตุ้น NANC nerve ทำให้เกิดการคลายตัวและ hyperpolarization ของกล้ามเนื้อเรียบในทางเดินอาหารและกล้ามเนื้อ anococcygeus⁽¹⁸⁾ โดยที่ L-NMMA สามารถลดการคลายตัวนี้ได้และ L-NMMA สามารถเพิ่ม basal tone นั่นคือ NO สามารถลด basal tone ได้ โดยที่ NO มีผลที่ ion channel บริเวณ plasma membrane ทำให้เกิดการตอบสนองแบบ hyperpolarization (inhibitory junction potential (IJP)) จึงทำให้เกิดการคลายตัว

1. ผลในการคลายตัวของ LES (lower esophageal sphincter)

เดิมเชื่อว่า VIP ทำหน้าที่เป็น NANC inhibitory

transmitter ตัวเดียวที่ LES แต่ปัจจุบันพบว่า NO น่าจะเป็นสารหลักมากกว่า โดย Tottrup และคณะ⁽¹⁹⁾ ทำการศึกษาพบว่าสามารถทำให้เกิดการยับยั้งอย่างสมบูรณ์ของการเกิดการคลายตัวของที่ LES ได้โดยใช้ L-NNA โดยที่ L-arginine หรือ L-NNA ไม่สามารถลดผลของ vasoactive intestinal peptide (VIP) ในการทำให้เกิดการคลายตัวได้ จึงเชื่อว่าผลของ VIP ไม่ผ่านทาง NO นั่นคือ VIP ออกฤทธิ์ผ่านทาง การเพิ่ม cAMP ในขณะที่ NO ออกฤทธิ์ผ่านการเพิ่ม cGMP

2. ผลในการคลายตัวของกระเพาะอาหาร

พบว่า L-NMMA และ L-NNA สามารถเพิ่ม basal tension ของกล้ามเนื้อเรียบในกระเพาะอาหารส่วน fundus และความสามารถนี้ถูกเปลี่ยนกลับได้โดยใช้ L-arginine⁽²⁰⁾ นั้นหมายถึง NO เป็นตัวควบคุม basal tone ของกระเพาะอาหารส่วนต้น

3. ผลในการคลายตัวของลำไส้เล็กและ Ileocolic sphincter

มีการศึกษาในกล้ามเนื้อเรียบส่วน longitudinal ในลำไส้ส่วน duodenum โดยกระตุ้นด้วยสาร bradykinin ทำให้เกิดการคลายตัวได้และความสามารถนี้ถูกยับยั้งได้ด้วย L-NNA และ oxyhemoglobin นอกจากนี้ทำให้เปลี่ยนกลับได้โดย L-arginine เหมือนผลจาก NO และ nitroglycerin⁽²¹⁾ สำหรับ Ileocolic sphincter มี NO แสดงบทบาทสำคัญโดยทำให้เกิดการคลายตัว พบว่า L-NMMA และ L-NNA สามารถเพิ่ม basal tension ความสามารถนี้ถูกยับยั้งได้โดยใช้ L-arginine และ oxyhemoglobin⁽²²⁾ จากการทำ bioassay พบว่าเซลล์ประสาทที่หลัง NO รับการกระตุ้นผ่าน gamma-aminobutyric acid (GABA) ที่ GABA receptor

4. ผลในการคลายตัวของลำไส้ใหญ่และกล้ามเนื้อหูรูดชั้นในของทวารหนัก

ศึกษาใน intertaenia longitudinal muscle ในลำไส้ใหญ่ของหนู พบว่า L-NNA และ oxyhemoglobin จะลดผลการคลายตัวได้⁽²³⁾ L-NAME สามารถลดการคลายตัวที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายและลำไส้เล็กได้ 30-40 % เมื่อ

ให้ร่วมกันระหว่าง apamin (K-channel blocker) และ L-NAME จะยับยั้งผลของการตอบสนองได้อย่างสมบูรณ์ที่กล้ามเนื้อหูรูดชั้นในของทวารหนัก

ผลของไนตริกออกไซด์ต่อ mediating reflex ในทางเดินอาหารในสัตว์ทดลอง

ที่หลอดอาหารบริเวณตอนกลาง (body) มีการตอบสนองต่อการกระตุ้นด้วยระบบประสาทน้อยมากหรือไม่มีเลย และมี rebound contraction สั้นมากเมื่อหยุดกระตุ้นเรียกว่า off contraction โดยที่ จะมี latency ระหว่างเวลาหยุดกระตุ้นและ off contraction แตกต่างกันไปตามส่วนของหลอดอาหาร คือหลอดอาหารส่วนต้นจะมี latency สั้นมากจะเพิ่มมากขึ้นในหลอดอาหารส่วนปลาย พบว่า L-NNA จะลด amplitude และ latency ของ off contraction⁽²⁴⁾ โดยผลนี้ถูกป้องกันด้วย L-arginine ผลของ L-NNA มีต่อ latency ของ off contraction ในกล้ามเนื้อเรียบของหลอดอาหารส่วนปลายมากกว่าส่วนต้น โดยที่ latency gradient จะลดจาก 1 วินาทีต่อ 4 เซนติเมตรของหลอดอาหาร เป็น 0.1 วินาทีต่อ 4 เซนติเมตร เชื่อว่าเป็นผลจากการยับยั้งการสร้างและหลัง NO

Receptive relaxation ของกระเพาะอาหาร จะมี accommodate consumption เมื่อรับประทานอาหารมื้อใหญ่โดยไม่เปลี่ยนแปลงความดันในกระเพาะอาหาร เป็นผลจาก NO เพราะความสามารถนี้ถูกยับยั้งได้ด้วย L-NMMA และเปลี่ยนกลับเมื่อให้ L-arginine⁽²⁵⁾ นอกจากนี้เมื่อกระตุ้น nicotinic receptor ด้วย N(1)-Dimethyl-N(4)-phenylpiperazinium Iodide (DMPP) จะทำให้เกิดการคลายตัวของกระเพาะอาหาร ยับยั้งได้ด้วย L-NMMA และผลของ DMPP นี้ถูกยับยั้งโดยใช้ hexamethonium และ tetrodotoxin⁽²⁶⁾ สรุปได้ว่า การกระตุ้น nicotinic receptor ที่ปลายประสาทบริเวณ postganglionic จะตอบสนองโดยกระตุ้น inhibitory neuron ให้หลัง NO ที่กล้ามเนื้อกระเพาะอาหาร นั่นคือ NO เป็นสารสื่อประสาทสุดท้ายร่วมสำหรับทำให้เกิดการตอบสนองแบบ receptive relaxation

Local distention ของลำไส้เล็กและลำไส้ใหญ่ เป็นผลจากรีเฟล็กซ์ของระบบประสาท ทำให้ลำไส้หดตัว จากปากจนถึงตำแหน่งที่ distention และลำไส้คลายตัว ในลำไส้ส่วนล่างต่อส่วนที่หดตัว⁽²⁷⁾ โดยที่ NO เกี่ยวข้อง กับ inhibitory reflex นี้ ในหนูทดลองพบว่าความสามารถ นี้จะไม่มีผลเมื่อ desensitization ลำไส้ใหญ่ด้วยสาร adenosine triphosphate (ATP), VIP หรือ neurotoxin

L-NAME มีผลต่อ peristaltic reflex ของลำไส้เล็ก และลำไส้ใหญ่⁽²⁸⁾ พบว่าในลำไส้เล็ก threshold volume สำหรับ initial reflex จะลดลง ในลำไส้ใหญ่ อัตรา propulsion สำหรับของแข็งจะลดลง นั่นเพราะผลลดส่วน descending inhibition ของรีเฟล็กซ์ ที่มีต่อการหดตัวของ ทางเดินอาหารตั้งแต่ปากถึงส่วนที่คลายตัว

ไนตริกออกไซด์เป็นสาร paracrine ในระบบทางเดินอาหาร

มีเซลล์มากมายในทางเดินอาหารที่สร้างไนตริกออกไซด์ได้ ผลรวมของสารนี้เป็น tonic inhibitory effect ต่อกล้ามเนื้อทางเดินอาหาร มีผลต่อการเคลื่อนไหวผ่าน ทางเดินอาหาร โดยผ่านทางกลไกทางไฟฟ้า และเปลี่ยนแปลง sensitivity ของ contractile element ที่มีต่อ Ca^{2+} การหลั่ง NO เป็นแบบ constant active จาก tonic activation ของ inhibitory nerve หรือจากระดับ basal Ca^{2+} ในปลายประสาทของระบบประสาทส่วนปลาย เพื่อรักษาระดับการสร้างของ NO ให้สม่ำเสมอ

ในหลอดเลือดภาวะ tonic state ของ active vasodilation ขึ้นกับการสร้างของ NO อาจใช้อธิบายในระบบทางเดินอาหารได้ว่า NO สร้างมาจากผนังหลอดเลือดซึ่งเป็นตัวทำให้เกิด tonic inhibitory drive ในกล้ามเนื้อทางเดินอาหาร ถึงแม้ว่าระยะทางของ NO ที่จะซึมผ่านจากจุดที่สร้างนั้นยากและครึ่งชีวิตสั้นมาก มี NO ปริมาณเพียงพอที่หลบหนีจากหลอดเลือดเล็กๆ ภายในผนังท่อทางเดินอาหารมีผลต่อเซลล์กล้ามเนื้อเรียบในทางเดินอาหารข้างเคียง และปริมาณ NO ที่หลบหนีนี้จะเพิ่มขึ้นในช่วงที่ถูกกระตุ้นด้วยสาร vasodilator เพิ่มการหลั่ง

NO จาก endothelium ภาวะ contractile state ของกล้ามเนื้อเรียบของอวัยวะภายในมีผลอย่างมากต่อปริมาณเลือดไหลเวียนของอวัยวะนั้น⁽²⁹⁾

ในช่วงระหว่างการย่อยอาหาร การเพิ่มปริมาณเลือดไหลเวียนจะมีประโยชน์ต่อการดูดซึม และเป็นการให้อาหารและพลังงานต่อเนื้อเยื่อที่ทำงาน การที่มีการหดตัวอย่างแรงในทางเดินอาหารจะมีผลต่อการไหลเวียนเลือด ดังนั้นการติดต่อกันในระหว่างหลอดเลือดและกล้ามเนื้อทางเดินอาหารจะมีประโยชน์ ภาวะ tonic production ของ NO ของหลอดเลือดมีผลต่อการ relative inhibit state ของทางเดินอาหารในช่วงพัก การสร้าง NO ที่มากเกินไปหลังการตอบสนองต่อ vasodilator จะลดแรงของเซลล์ที่หดตัวรอบ ๆ หลอดเลือด ซึ่งจะเป็นการป้องกันไม่ให้หลอดเลือดในชั้น intramural อุดตัน⁽²⁾

ไนตริกออกไซด์กับบทบาท protective effect ในระบบทางเดินอาหาร

ในกระเพาะอาหาร การลดลงของ gastric mucosal blood flow ทำให้เกิด gastric erosion หรือ stress ulcer ได้สามารถตรวจพบ NOS ได้ในเยื่อบุกระเพาะอาหาร NO มีบทบาท protective effect สำหรับเยื่อบุกระเพาะอาหารในช่วงมี physiologic stress โดยทำหน้าที่เป็น endogenous vasodilator เพื่อ support mucosal blood flow มีการศึกษาของ Pique และคณะ⁽³⁰⁾ ทำการวัด gastric mucosal flow ด้วยวิธี H_2 clearance พบว่า NO เป็นตัวควบคุม basal tone ของ gastric vasculature ในสัตว์ทดลองเมื่อทำให้ ethanol induced gastric mucosal injury การใช้ NO topical application ในระยะแรกสามารถลดความรุนแรงของการเกิด mucosal damage แต่ถ้า delay NO application จะไม่พบผลนี้ เพราะแอลกอฮอล์สัมพันธ์กับการหดตัวของเส้นเลือดในช่วงแรก ตามด้วยการขยายตัว อาจสรุปได้ว่า NO ช่วยยับยั้งการเกิดการหดตัวของหลอดเลือดในช่วงแรกจากแอลกอฮอล์ ผลลดการเกิด platelet aggregation ในหลอดเลือด หรืออาจจะเป็นผล protective ของ NO โดยตรงบน epithelial cells ก็ได้

มีการศึกษาผล protective ของ NO ต่อลำไส้เล็ก ในช่วงการเกิด endotoxic shock⁽³¹⁾ พบว่าการให้ L-arginine analogues จะเพิ่ม intestinal vascular damage, plasma leakage และ hemorrhage เมื่อให้ L-NAME ในลำไส้เล็กจะเพิ่ม mucosal permeability 6 เท่า โดยวิเคราะห์จากการรั่วของ chromium 51-labeled EDTA ผลนี้ย้อนกลับได้เมื่อให้ L-arginine โดยไม่ขึ้นกับ blood flow หรือ neutrophil adherence จากข้อมูลนี้อาจสรุปได้ว่า NO มีผลเป็น epithelial cells barrier และ support mucosal blood flow และเป็น antioxidant จับกับ superoxide ลดการเกิดความเสียหายได้

แต่ในภาวะที่มีการสร้าง inducible NOS มากเกินไปก็ทำให้เกิดพยาธิสภาพที่รุนแรงของลำไส้ได้ โดยพบว่าในหนูที่นำยีนในการสังเคราะห์ iNOS ออกไป จะไม่พบพยาธิสภาพที่รุนแรงในลำไส้เมื่อเทียบกับหนูที่ยังมียีนส่วนนี้อยู่ เมื่อมีการติดเชื้อพยาธิ *Trichinella spiralis*⁽³²⁾

ส่วนผลโดยตรงของ NO กับการหลังกรดนั้นยังไม่ชัดเจน แต่อาจเกี่ยวข้องผ่านทาง vasodilator ซึ่งสัมพันธ์กับการหลังกรดได้⁽³³⁾

ไนตริกออกไซด์กับการทำงานของตับ

NO ทำหน้าที่เป็น paracrine ที่สำคัญในผู้ป่วยโรคตับ โดย West และคณะ⁽³⁴⁾ พบการเปลี่ยนแปลงของการทำงานของตับเมื่อใส่ gentamicin-killed E.coli ในเซลล์เพาะเลี้ยง hepatocyte และ kupffer cells ร่วมกัน โดยสามารถลด hepatocyte protein synthesis อย่างมีนัยสำคัญ การที่ kupffer cells ลดการสร้างโปรตีนนั้นขึ้นกับเมทาบอลิซึมของ L-arginine สัมพันธ์กับการสร้าง nitrate, nitrite และ L-citrulline นอกจากนี้การเติม NO โดยตรงใน hepatocyte พบว่าสามารถยับยั้งการสร้างโปรตีนได้ โดยที่ระดับรวมของ mRNA ไม่เปลี่ยนแปลง จึงบ่งว่า NO มีผลในช่วง translation หรือ post translation⁽³⁵⁾ พบว่าแอลกอฮอล์เป็นตัวกระตุ้นการสร้าง iNOS มากกว่าปกติทำให้เกิดภาวะ oxidative stress ทำลายหน้าที่ในภาวะปกติของเซลล์ตับ และทำลายเซลล์ตับใช้อธิบาย ในผู้ป่วย

ตับแข็ง⁽³⁶⁾

นอกจากนี้ NO มีผลต่อการเปลี่ยนแปลงทาง hemodynamic โดยพบว่าในหนูที่เป็นตับแข็ง เมื่อให้ L-NMMA สามารถเพิ่มความดันโลหิต ลด cardiac output และเพิ่ม systemic vascular resistance⁽³⁷⁾ ในผู้ป่วยตับแข็งเมื่อให้ methylene blue หรือ NO antagonist สามารถเพิ่มความดันโลหิตในผู้ป่วยที่มี hypotension จาก liver failure ได้⁽³⁶⁾

ไนตริกออกไซด์กับการขนส่งน้ำและเกลือแร่ในทางเดินอาหาร

ในภาวะ physiologic condition จะทำหน้าที่เป็น proabsorptive effect โดยพบว่าเมื่อให้ NOS inhibitor จะเปลี่ยนภาวะ net fluid absorption ให้เป็น net secretion ได้ในสัตว์ทดลอง^(39,40) โดยผ่านทาง enteric nervous system ยับยั้งการสร้าง prostaglandin และเปิด basolateral K⁺ channel ในบางภาวะของ pathophysiologic condition พบว่าการให้ NOS ที่ความเข้มข้นสูง ๆ จะกระตุ้นให้เกิด net secretion ได้ NO กระตุ้นการหลั่งคลอไรด์จากลำไส้เล็ก และ NO ยังเป็น mediator ของยาที่มีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของลำไส้ (intestinal secretagogues) ได้แก่ castor oil, phenolphthalein, bisacodyl, magnesium sulfate, bile salt, senna และ cascara⁽⁴¹⁾ ตรวจพบระดับของ NO สูงขึ้นในโรค inflammatory bowel disease,^(42,43) toxic megacolon,⁽⁴⁴⁾ diverticulitis,⁽⁴⁵⁾ infectious gastroenteritis และ infantile methemoglobinemia⁽⁴⁶⁾ แต่อย่างไรก็ตามยังสรุปไม่ได้แน่ชัดว่า NO ทำให้เกิด secretory diarrhea

สรุป

ไนตริกออกไซด์ เป็นสาร biologic mediator ที่สำคัญทั้งในภาวะ physiologic และ pathophysiologic condition มีหน้าที่ในการควบคุม vascular tone ของระบบหัวใจและหลอดเลือด ปัจจุบันมีการศึกษากันอย่างกว้างขวางทั้งในผลที่มีต่อระบบประสาท การแข็งตัวของเลือด ระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย การเป็น inhibitory innervation

ของระบบทางเดินอาหาร การป้องกันเยื่อทางเดินอาหาร จากอันตราย รวมถึงการทำงานของตับ และการเปลี่ยนแปลง hemodynamic ในผู้ป่วยตับแข็ง ส่วนการนำผลเหล่านี้มาประยุกต์ใช้ในทางคลินิกคงต้องรอการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

อ้างอิง

1. Burnstock G. The non-adrenergic non-cholinergic nervous system. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1986 Apr; 280 (2 Suppl):1 - 15
2. Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 1999 Aug;19(4): 235 - 51
3. Anggard EE. Endogenous and exogenous nitrates. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1992;97:7-10
4. Rapoport RM, Draznin MB, Murad F. Endothelium-dependent relaxation in rat aorta may be mediated through cyclic GMP-dependent protein phosphorylation. *Nature* 1983 Nov 10-16; 306(5939): 174 - 6
5. Martin W, Smith JA, White DG. The mechanisms by which haemoglobin inhibits the relaxation of rabbit aorta induced by nitrovasodilators, nitric oxide, or bovine retractor penis inhibitory factor. *Br J Pharmacol* 1986 Nov; 89(3): 563 - 71
6. Nakai K, Ohta T, Sakuma I, Akama K, Kobayashi Y, Tokuyama S, Kitabatake A, Nakazato Y, Takahashi TA, Sadayoshi S. Inhibition of endothelium-dependent relaxation by hemoglobin in rabbit aortic strips: comparison between acellular hemoglobin derivatives and cellular hemoglobins. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996 Jul; 28(1): 115 - 23
7. Moncada S, Palmer RM, Gryglewski RJ. Mechanism of action of some inhibitors of endothelium-derived relaxing factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 Dec; 83(23): 9164 - 8
8. Gryglewski RJ, Palmer RM, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986 Apr 3-9; 320(6061): 454 - 6
9. Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988 Jun 16;333(6174): 664 - 6
10. Palmer RM, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 Jun 30;153(3): 1251 - 6
11. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem Pharmacol* 1989 Jun 1;38(11): 1709 - 15
12. Busse R, Fleming II. Nitric Oxide, Nitric Oxide Synthase, and Hypertensive Vascular Disease. *Curr Hypertens Rep* 1999 Feb; 1(1): 88 - 95
13. Ignarro LJ. Nitric oxide: a unique endogenous signaling molecule in vascular biology. *Biosci Rep* 1999 Apr; 19(2): 51 - 71
14. Dickie BG, Lewis MJ, Davies JA. Potassium-stimulated release of nitric oxide from cerebellar slices. *Br J Pharmacol* 1990 Sep;101(1): 8 - 9
15. Knowles RG, Palacios M, Palmer RM, Moncada S. Formation of nitric oxide from L-arginine in the central nervous system: a transduction

- mechanism for stimulation of the soluble guanylate cyclase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989 Jul; 86(13): 5159 - 62
16. Bredt DS, Hwang PM, Glatt CE, Lowenstein C, Reed RR, Snyder SH. Cloned and expressed nitric oxide synthase structurally resembles cytochrome P-450 reductase. *Nature* 1991 Jun 27; 351(6329): 714 - 8
17. Bredt DS, Hwang PM, Snyder SH. Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature* 1990 Oct 25; 347(6295): 768 - 70
18. Li CG, Rand MJ. Evidence for a role of nitric oxide in the neurotransmitter system mediating relaxation of the rat anococcygeus muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1989 Dec; 16(12): 933 - 8
19. Tottrup A, Ny L, Alm P, Larsson B, Forman A, Andersson KE. The role of the L-arginine/nitric oxide pathway for relaxation of the human lower oesophageal sphincter. *Acta Physiol Scand* 1993 Dec; 149(4): 451 - 9
20. Boeckstaens GE, Pelckmans PA, Bult H, De Man JG, Herman AG, Van Maercke YM. Non-adrenergic non-cholinergic relaxation mediated by nitric oxide in the canine ileocolonic junction. *Eur J Pharmacol* 1990 Nov 6; 190(1-2): 239 - 46
21. Toda N, Baba H, Okamura T. Role of nitric oxide in non-adrenergic, non-cholinergic nerve-mediated relaxation in dog duodenal longitudinal muscle strips. *Jpn J Pharmacol* 1990 Jun; 53(2): 281 - 4
22. Boeckstaens GE, Pelckmans PA, Ruytjens IF, Bult H, De Man JG, Herman AG, Van Maercke YM. Bioassay of nitric oxide released upon stimulation of non-adrenergic non-cholinergic nerves in the canine ileocolonic junction. *Br J Pharmacol* 1991 May; 103(1): 1085 - 91
23. Shuttleworth CW, Murphy R, Furness JB. Evidence that nitric oxide participates in non-adrenergic inhibitory transmission to intestinal muscle in the guinea-pig. *Neurosci Lett* 1991 Sep 2; 130(1): 77 - 80
24. Du C, Murray J, Bates JN, Conklin JL. Nitric oxide: mediator of NANC hyperpolarization of opossum esophageal smooth muscle. *Am J Physiol* 1991 Dec; 261(6 Pt 1): G1012 - 6
25. Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1991 Jun 6; 351(6326): 477 - 9
26. Sanders KM, Ward SM. Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *Am J Physiol*. 1992 Mar; 262(3 Pt 1): G379 - 92
27. Hata F, Ishii T, Kanada A, Yamano N, Kataoka T, Takeuchi T, Yagasaki O. Essential role of nitric oxide in descending inhibition in the rat proximal colon. *Biochem Biophys Res Commun* 1990 Nov 15; 172(3): 1400 - 6
28. Song ZM, Brookes SJ, Costa M. Identification of myenteric neurons which project to the mucosa of the guinea-pig small intestine. *Neurosci Lett*. 1991 Aug 19; 129(2): 294 - 8.
29. Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest*. 1991 Aug; 21(4): 361 - 74
30. Pique JM, Esplugues JV, Whittle BJ. Endogenous nitric oxide as a mediator of gastric mucosal

- vasodilatation during acid secretion. Gastroenterology 1992 Jan;102(1):168 - 74
31. Kubes P. Nitric oxide modulates epithelial permeability in the feline small intestine. Am J Physiol 1992 Jun; 262(6 Pt 1): G1138 - 42
32. Lawrence CE, Paterson JCM, Wei XQ, Liew FY, Garside P, Kennedy MW. Nitric oxide mediates intestinal pathology but not immune expulsion during *Trichinella spiralis* infection in mice. J Immunol 2000;164: 4229 - 34
33. West MA, Keller GA, Cerra FB, Simmons RL. Killed *Escherichia coli* stimulates macrophage-mediated alterations in hepatocellular function during in vitro coculture: a mechanism of altered liver function in sepsis. Infect Immun 1985 Sep; 49(3): 563 - 70
34. Martinez-Cuesta MA, Barrachina MD, Whittle BJ, Pique JM, Esplugues JV. Involvement of neuronal processes and nitric oxide in the inhibition by endotoxin of pentagastrin-stimulated gastric acid secretion. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 1994 May; 349(5): 523 - 7
35. Curran RD, Ferrari FK, Kispert PH, Stadler J, Stuehr DJ, Simmons RL, Billiar TR. Nitric oxide and nitric oxide-generating compounds inhibit hepatocyte protein synthesis. FASEB J 1991 Apr; 5 (7): 2085 - 92
36. Banan A, Fields JZ, Decker H, Zhang Y, Keshavarzian A. Nitric oxide and its metabolites mediate ethanol-induced microtubule disruption and intestinal barrier dysfunction. J Pharm Exp Ther 2000 May; 294(3):997 -1008
37. Pizcueta P, Pique JM, Fernandez M, Bosch J, Rodes J, Whittle BJ, Moncada S. Modulation of the hyperdynamic circulation of cirrhotic rats by nitric oxide inhibition. Gastroenterology 1992 Dec; 103(6): 1909 - 15
38. Midgley S, Grant IS, Haynes WG, Webb DJ. Nitric oxide in liver failure. Lancet 1991 Dec 21-28; 338 (8782 - 8783):1590
39. Rao RK, Riviere PJ, Pascaud X, Junien JL, Porreca F. Tonic regulation of mouse ileal ion transport by nitric oxide. J Pharmacol Exp Ther 1994 May; 269(2): 626 - 31
40. Rao RK, Lopez Y, Riviere PJ, Pascaud X, Junien JL, Porreca F. Nitric oxide modulates neuropeptide Y regulation of ion transport in mouse ileum. J Pharmacol Exp Ther 1996 Jul; 278(1): 193 - 8
41. Izzo AA, Mascolo N, Capasso F. Nitric oxide as a modulator of intestinal water and electrolyte transport. Dig Dis Sci 1998 Aug;43(8):1605 - 20
42. Kimura H, Miura S, Shigematsu T, Ohkubo N, Tsuzuki Y, Kurose I, Higuchi H, Akiba Y, Hokari R, Hirokawa M, Serizawa H, Ishii H. Increased nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase activity in colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis and Crohn's disease. Dig Dis Sci 1997 May; 42(5): 1047 - 54
43. Oudkerk Pool M, Bouma G, Visser JJ, Kolkman JJ, Tran DD, Meuwissen SG, Pena AS. Serum nitrate levels in ulcerative colitis and Crohn's disease. Scand J Gastroenterol. 1995 Aug;30 (8): 784 - 8
44. Mourelle M, Casellas F, Guarner F, Salas A, Riveros-Moreno V, Moncada S, Malagelada JR. Induction of nitric oxide synthase in colonic smooth muscle from patients with

- toxic megacolon. *Gastroenterology* 1995 Nov; 109(5): 1497 - 502
45. Singer II, Kawka DW, Scott S, Weidner JR, Mumford RA, Riehl TE, Stenson WF. Expression of inducible nitric oxide synthase and nitrotyrosine in colonic epithelium in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1996 Oct;111(4): 871 - 85
46. Hegesh E, Shiloah J. Blood nitrates and infantile methemoglobinemia. *Clin Chim Acta* 1982 Oct 27; 125 (2): 107 - 15