● مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۲، فروردین – اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه ۱۳-۷
دریافت: ۸٤/٦/٥، پذیرش: ۸٤/۱۰/۷

اثر ضددردی تجویز خوراکی و درازمدت بخش هوایی فراسیون سفید (Marrubium Vulgare) در موش صحرایی دیابتی

مهرداد روغنی[1*]، توراندخت بلوچ نژاد مجرد[2]

۱-دانشیار گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان داروئی دانشگاه شاهد ۲- دانشیار گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران

سابقه و هدف: با توجه به وجود شواهد تحقیقاتی مبنی بر اثر ضد دیابتی و ضد التهابی فراسیون سفید، در این بررسی اثر ضد دردی تجویز خوراکی این گیاه در موشهای صحرایی دیابتی در مراحل حاد و مزمن آزمون فرمالین مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روشها: برای این منظور موشها (n=٤٨) به طور تصادفی به شش گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با فراسیون، کنترل دریافت کننده سدیم سالیسیلات، دیابتی، دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات، و گروه دیابتی تیمار شده با فراسیون تقسیم شدند. برای دیابتی شدن از داروی استرپتوزوتوسین استفاده گردید. دو گروه تحت تیمار با فراسیون نیز پودر مخلوط شده این گیاه با غذای استاندارد موش (٦/۲٥٪) را به مدت ۲ ماه دریافت نمودند.

یافته ها: تجویز سدیم سالیسیلات به دو گروه کنترل و دیابتی موجب کاهش معنی دار نمره درد فقط در فاز دوم آزمون فرمالین گردید($p<۰/۰٥$ و $p<۰/۰۱$). اما تجویز خوراکی فراسیون بمدت دو ماه به موشهای گروه کنترل و دیابتی شده موجب کاهش نمره درد در دو فاز حاد و مزمن در مقایسه با گروه کنترل و دیابتی درمان نشده، به میزان (۲۱/۳٪ ($p<۰/۰٥$ و ۱۸/٤٪ ($p<۰/۰٥$) برای گروه کنترل و به میزان (۱۷/٦٪ ($p<۰/۰٥$ و ۱۷/۹٪ ($p<۰/۰٥$) برای گروه دیابتی مزمن گردید.

نتیجه گیری: تجویز خوراکی فراسیون سفید موجب کاهش معنی دار میزان احساس درد در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط استرپتوزوتوسین گردیده و می تواند بعنوان یک درمان کمکی در هیپرآلژزی دیابتی مطرح گردد.

واژه های کلیدی: ***فراسیون، هیپرآلژزی، دیابت قندی، استرپتوزوتوسین، موش صحرایی،***

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل، دوره هشتم، شمارهٔ ۲، فروردین - اردیبهشت ۱۳۸۵، صفحه۱۳-۷

مقدمه

بیماری دیابت قندی یکی از شایعترین بیماریهای سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می شود که بر اساس پیش بینی بعمل آمده، شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت(۱). کمبود و یا کاهش نسبی میزان انسولین در این بیماری، با عوارض متابولیکی حاد نظیر کتواسیدوز و اغمای هیپراسمولار و با یک اختلال متابولیک مزمن و عوارض نامطلوب در درازمدت نظیر رتینوپاتی، گرفتاری عروق کلیوی، نوروپاتی، ضایعات پوستی، اختلالات سیستم قلب و گردش خون همراه می‌باشد(۲). درد ناشی از نوروپاتی اعصاب محیطی یکی از شکایات مهم بالینی افراد مبتلا به دیابت قندی محسوب می شود و کیفیت زندگی این افراد را تحت تاثیر قرار می دهد. بنابراین تعدیل درد در این افراد از اهمیت زیادی برخوردار است(۳و۴). نتایج تحقیقات نشان می دهد که بروز هیپرگلیسمی با اعمال اثرات توکسیک بر روی سیستم عصبی محیطی یکی از علل بروز نوروپاتی دردناک می باشد. علاوه بر این هیپر گلیسمی با تغییر

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.1.7]

دادن عملکرد بافتهای عمومی بدن موجب یکسری تغییرات خاص شیمیایی در بدن می گردد که خود می تواند موجب بروز نوروپاتی شود(۵). بر خلاف شواهد موجود، نتایج برخی تحقیقات دیگر نشان می دهد که هیپرگلیسمی تاثیری در تغییر آستانه درد ندارد(۶). با توجه به اینکه تا کنون ترکیب دارویی مناسب (نظیر سالیسیلاتها و ترکیبات ضد التهابی غیر استروئیدی) عاری از عوارض جانبی برای درمان برخی حالات درد حاد و مزمن بویژه در مورد دیابت قندی یافت نمی شود(۷)، لذا توجه محققان بسیاری به گیاهان دارویی معطوف شده است. در این ارتباط طب سنتی و گیاهان دارویی منبع مناسبی جهت یافتن داروهای ضد درد می باشند(۸).

از این نظر برای فراسیون سفید و اثرات سودمند آن شواهد متعدد یافت می شود. دراین خصوص معلوم شده است که تجویز آن به صورت مکمل به افراد مبتلا به دیابت نوع II موجب بروز اثر هیپوگلیسمیک بارز شده و سطح کلسترول و تری گلیسیرید سرم را کاهش می دهد و یک اثر سودمند بر متابولیسم کربوهیدرات و لیپیدها اعمال می کند(۹). بعلاوه، فراسیون سفید و گیاهان مشابه دارای درصد بالایی از ترکیبات حفاظت کننده و آنتی اکسیدانت نظیر فلاونوئیدها می باشند(۱۰) که این خود در کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از اثر رادیکالهای آزاد اکسیژن که در حالت دیابت قندی بعلت افزایش سطح گلوکز خون اتفاق می افتد موثر خواهد بود(۱۱). همچنین ساهپاز و همکاران مشخص نمودند که استرهای فنیل پروپانوئید مستخرج از فراسیون سفید دارای خاصیت ضدالتهابی از طریق مهار آنزیم سیکلواکسیژناز می باشد(۱۲).

از طرف دیگر، اثر هیپوتانسیو این گیاه در مدل تجربی هیپرتانسیون و اثرات برطرف کننده بی اشتهایی، ضدسرفه و کاربرد آن در درمان برونشیت حاد و سوء هضم مورد تأئید می باشد(۱۳). با توجه به وجود این یافته ها، در این مطاله اثر ضد دردی تجویز خوراکی و درازمدت فراسیون سفید در مدل تجربی دیابت قندی القا شده توسط داروی استرپتوزوتوسین در موش صحرایی نربه کمک آزمون فرمالین به روش استانداردمورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

در این تحقیق از موشهای صحرایی نر سفید نژاد ویستار (۴۸ =n) (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی ۳۲۵-۲۷۵ گرم در شروع بررسی استفاده گردید. تمام حیوانات در آزمایشگاه حیوانات در دمای ^{o}C ۲۲-۲۰ در گروههای ۴-۳ تایی در هر قفس قرار داده شدند. ضمناً حیوانات آزادانه به آب لوله کشی و غذای فشرده مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس) و یا غذای مخلوط شده با پودر فراسیون سفید به نسبت ۱/۱۵ به مدت دو ماه دسترسی داشتند. به منظور ایجاد حالت سازش با محیط، تمامی آزمایشات پس از گذشت حداقل دو هفته استقرار حیوانات در آزمایشگاه حیوانات به انجام رسید.

روش تهیه غذای حاوی فراسیون: پس از خریداری فراسیون سفید و اطمینان از سلامت ظاهری و تأئید علمی توسط گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید بهشتی و پس ازآسیاب نمون، پودر بدست آمده با یک نسبت وزنی ۱/۱۵ با غذای پودر شده و استاندارد موش مخلوط و مجدداً غذای Pelleted تولید گردید(۸).

روش انجام کار: در این بررسی از آن دسته موشهای صحرایی استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه داری میزان گلوکز سرم آنها پائین تر از حد ۲۵۰mg/dl بود. موشها به طور کاملا تصادفی به شش گروه یکسان شامل کنترل(۸)، کنترل دریافت کننده فراسیون(۸)، کنترل دریافت کننده سدیم سالیسیلات(۷)، دیابتی(۹)، دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات (کنترل مثبت)(۷) و دیابتی دریافت کننده فراسیون(۹) تقسیم شدند. دو گروه کنترل و دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات پس از گذشت دو ماه، سدیم سالیسیلات را به میزان ۲۰۰mg/kg بطور داخل صفاقی یکساعت قبل از انجام بررسی دریافت نمودند(۱۵).

برای دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین (STZ) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان ۶۰mg/Kg حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده گردید(۱۶). دو گروه تحت تیمار با فراسیون نیز پودر مخلوط شده این گیاه با غذای استاندارد موش (۶/۲۵٪) را به مدت ۲ ماه دریافت نمودند. حجم تزریق محلول به حیوانات در هر گروه ۰/۵ میلی‌لیتر بود. پس از گذشت دو ماه، آزمون فرمالین به روش استاندارد بر روی تمام موشها انجام گرفت. در این ارتباط در مورد هر موش آزمون فرمالین فقط یک بار انجام پذیرفت. اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.1.7]

گلوکز اکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران) و با استفاده از اسپکتروفتومترقبل از انجام کار و در هفته های چهارم و هشتم به انجام رسید.

آزمون فرمالین: برای این آزمون از روش متداول Dubuisson and Dennis استفاده گردید(۱۴). بدین ترتیب که حیوان در یک محفظه از جنس پلکسی گلاس (۴۰ × ۴۰ × ۴۰ سانتیمتر) در تحت شرایط آرام قرار گرفته و پس از گذشت یک ساعت، ۵۰ میکرولیتر از محلول فرمالین ۲/۵ درصد به صورت زیر جلدی به کف پای حیوان تزریق شد و شدت درد حیوان بر اساس تقسیم بندی زیر به چهار درجه تفکیک گردید: ۰ – حیوان بدون توجه به پای تزریق شده می نشیند و یا راه می رود. ۱– پای حیوان با محفظه تماس داشته ولی حیوان وزن بدن خود را بیشتر روی پای سالم خود می اندازد. ۲– حیوان پنجه دردناک را کاملا از سطح محفظه بلند می‌نماید. ۳– حیوان پنجه تزریق شده را از شدت درد می لیسد، گاز می گیرد یا به شدت تکان می دهد.

ثبت پاسخ های رفتاری بلافاصله پس از تزریق فرمالین آغاز و تا دقیقه ۶۰ ادامه می یافت. در این ارتباط پاسخ در هر ۱۵ ثانیه ثبت و به عنوان شاخصی از میزان درد در آزمون فرمالین در نظر گرفته می شد. با استفاده از این روش اعداد ۰ تا ۳ برای امتیاز درد در زمان های مختلف بدست می آید. میانگین درد در ده دقیقه اول بعد از تزریق فرمالین به عنوان مرحله اول یا حاد (Acute) و در دقایق ۱۶ تا ۶۰ بعنوان مرحله دوم یا مزمن (Chronic) در نظر گرفته شد.

آنالیز آماری: تمام داده‌ها در بررسی حاضر به صورت Mean± SEM بیان شده است. برای آنالیز آماری از آزمونهای student's paired t-test و One-way ANOVA و در مورد اخیر در صورت معنی دار شدن از آزمون Tukey استفاده گردید. همچنین $p<۰/۰۵$ بعنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

از نظر وزن حیوانات مشخص شد که در هفته قبل از بررسی هیچگونه تفاوت معنی‌دار بین گروهها یافت نمی‌شود. بعلاوه، در موشهای دیابتی تیمار نشده، یک کاهش معنی‌دار در وزن در هفته چهارم ($p<۰/۰۱$) و هفته هشتم ($p<۰/۰۰۵$) نسبت به هفته قبل از بررسی مشاهده گردید. گروه دیابتی تحت تیمار با فراسیون سفید نیز در هفته هشتم کاهش معنی دار در وزن را نسبت به هفته قبل بررسی و به میزان کمتر از گروه دیابتی درمان نشده نشان داد ($p<۰/۰۱$). بعلاوه تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی تحت تیمار و درمان نشده فقط در هفته چهارم در حد معنی دار بود ($p<۰/۰۵$) (جدول ۱). در این بررسی، میزان گلوکز سرم در هفته قبل از بررسی و در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی تعیین گردید(جدول ۱). در این رابطه مشخص شد که در هفته قبل از بررسی هیچگونه تفاوت معنی‌دار بین گروهها یافت نمی‌شود. بعلاوه، در موشهای دیابتی درمان نشده، افزایش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته‌های چهارم و هشتم ($p<۰/۰۰۱$) پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی مشاهده گردید. بعلاوه تیمار با فراسیون سفید هیچگونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز گروههای کنترل در هفته‌های دوم و چهارم پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی ایجاد ننمود. از طرف دیگر، درمان موشهای دیابتی با فراسیون سفید نیز هیچگونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز سرم در هفته های چهارم و هشتم در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده ایجاد ننمود.

نمودار۱ نتایج حاصله از آزمون فرمالین را در دو فاز حاد و مزمن در گروههای مختلف نشان می دهد. تزریق کف پایی فرمالین یک پاسخ بارز دو فازی را در تمام گروهها ایجاد نمود. هیپرآلژزی القا شده بر اثر فرمالین در موشهای دیابتی درمان نشده در هر دو فاز تست فرمالین بیشتر از گروه کنترل بود ($p<۰/۰۵$). بعلاوه تجویز سدیم سالیسیلات به موشهای گروه کنترل و دیابتی به ترتیب موجب کاهش معنی‌دار نمره درد فقط در فاز دوم آزمون فرمالین در مقایسه با گروههای کنترل و دیابتی گردید ($p<۰/۰۵$ و $p<۰/۰۱$). بعلاوه هیچگونه تفاوت معنی دار بین دو گروه دیابتی دریافت کننده سدیم سالیسیلات و فراسیون مشاهده نگردید.

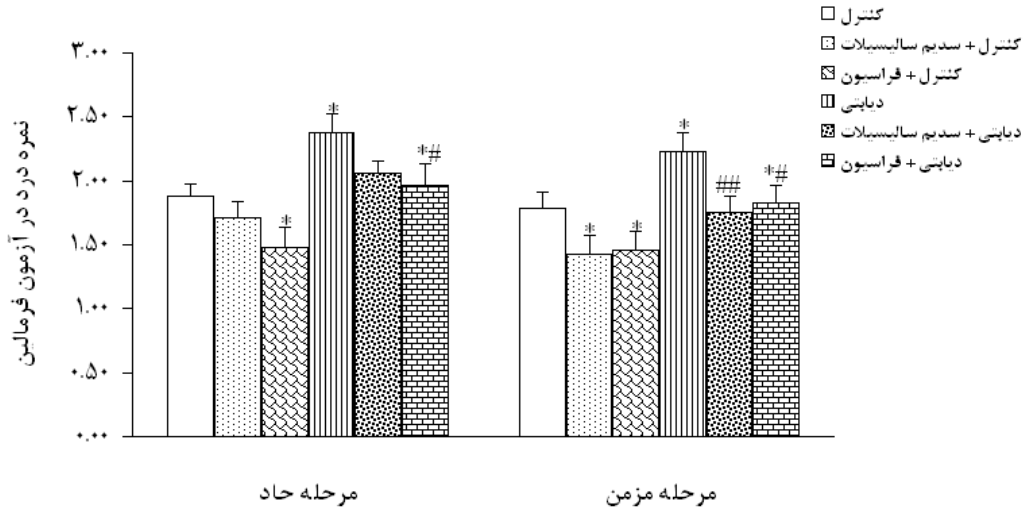
از طرف دیگر، تجویز خوراکی فراسیون به مدت دو ماه به موشهای کنترل و دیابتی شده بترتیب موجب کاهش در نمرات درد در دو فاز حاد و مزمن آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل و دیابتی درمان نشده به میزان ۲۱/۳٪ ($p<۰/۰۵$ و ۱۸/۴٪ ($p<۰/۰۵$) برای گروه کنترل تیمار شده و به میزان ۱۷/۶٪ ($p<۰/۰۵$) و ۱۷/۹٪ ($p<۰/۰۵$) برای گروه دیابتی تیمار شده گردید.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.1.7]

جدول ۱. اثر تجویز خوراکي فراسیون بر میزان وزن و گلوکز سرم در موشهاي صحرايي کنترل و دیابتي

	وزن بدن (گرم)			میزان گلوکز سرم (میلی گرم بر دسی لیتر)		
	هفته ۰ (قبل بررسی)	هفته ٤	هفته ۸	هفته ۰ (قبل بررسی)	هفته ٤	هفته ۸
کنترل	۲۹٤/٥ ± ٤/۹	۳۱۰/٥ ± ٦/۳	۳۲٥/٦ ± ٦/۱	۱۳۲/۸ ± ۱۱/٥	۱۱۹/۸ ± ۱۱/۲	۱۳۳/۸ ± ۱۰/۲
کنترل + فراسیون	۳۰٥/۸ ± ٦/۲	۳۱۳/۹ ± ۸/۱	۳۱۸/۹ ± ۸/۲	۱٤۷/۱ ± ٥/۲	۱٥۱/۲ ± ۸/۱	۱٤۲/۸ ± ٦/۸
دیابتی	۲۹۷/٦ ± ٦/۸	۲۲٤/۱ ± ۱۱/٤*	۱۹۸/۱ ±۸/۷**	۱۲٤/٦ ± ٦/۸	٤۱۸/٦± ۱۲/٥***	٤۰٥/٤ ± ۱۳/۱***
دیابتی + فراسیون	۳۰۱/۹ ± ۷/۹	۲٦۳/۱± ۹/٥	۲۲۷/۹ ± ۹/۷*	۱۳٥/٦ ± ۹/٥	۳٦۹/۲ ± ۱۳/۷***	۳٥۱/۸ ± ۱۳/۹***

* p<۰/۰۱ و ** ۰/۰۰٥>p و *** p<۰/۰۰۱



نمودار۱: اثر تجویز خوراکی فراسیون مخلوط شده با غذای استاندارد موش (به نسبت ۱/۱۵) بر میزان احساس درد در آزمون فرمالین در موشهای دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین (۶۰ mg/Kg) پس از گذشت دو ماه در دو مرحله حاد و مزمن

*p<۰/۰۵ (در مقایسه با گروه کنترل) # p<۰/۰۵ ## p<۰/۰۱ (در مقایسه با گروه دیابتی)

بحث و نتیجه گیری

نتایج بررسی حاضر نشان داد که تجویز خوراکی فراسیون سفید هر چند کاهش معنی دار در میزان گلوکز سرم در گروه دیابتی تحت درمان در مقایسه با گروه دیابتی بوجود نمی آورد ولی یک اثر آنالژزیک در موشهای گروه کنترل و دیابتی تحت تیمار در آزمون فرمالین اعمال می نماید. در این ارتباط، نتایج تحقیقات قبلی نشان داده است که موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین بطور غیر منتظره یک رفتار تشدید شده مربوط به درد را در آزمون فرمالین بدنبال تجویز محرکهای شیمیایی بداخل پنجه پا پس از گذشت ۳-۴ هفته نشان می دهند که خود دلالت بر وجود مکانیسمهای غیر نرمال و متعدد در پردازش سیگنالهای محیطی درد دارد(۱۵). قبلاً وجود هیپرآلژزی مکانیکی بعنوان اولین نشانگان نوروپاتی دیابتیک به اثبات رسیده است که علت آن تا حدودی به

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.1.7]

اثرات توکسیک مقادیر بالای گلوکز بر سیستم عصبی محیطی و فعال شدن مسیرهای بیوشیمیایی آلدوز ردوکتاز و الکلهای با چند گروه هیدروکسیل نسبت داده شده است(۱۶). بعلاوه وجود حالت دیابت پردازش سیگنالهای درد را در ناحیه نخاع تحت تاثیر قرار می‌دهد(۱۶و۱۵). از طرف دیگر نتایج تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که موشهای صحرایی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین را می‌توان بعنوان مدل درد مزمن به حساب آورد که در مورد آن نشانه‌های هیپرآلژزی و آلودینی در کوتاه مدت (۱ الی دو ماه) بخوبی مشاهده می‌شود(۱۷). با توجه با اینکه در فاز مزمن تست فرمالین در موجودات نرمال و دیابتی شده مکانیسمهای محیطی و در فاز حاد آن مکانیسمهای مرکزی دخالت دارند(۱۹و۱۸)، و تزریق داخل صفاقی سدیم سالیسیلات به موشهای گروه کنترل و دیابتی موجب کاهش میزان احساس درد فقط در فاز دوم آزمون گردید، لذا این ماده احتمالاً از طریق یک مکانیسم محیطی اثرات خود را اعمال می کند که این در تحقیق حاضر نیز بدست آمد. نتایج بدست آمده در این بررسی همچنین نشانداد که مصرف خوراکی فراسیون سفید به مدت دو ماه موجب کاهش معنی دار پاسخ نوسیسپتیو در هر دو فاز آزمون فرمالین می گردد. این احتمال وجود دارد که گیاهان هم جنس فراسیون سفید بعلت دارابودن ترکیبات فلاونوئید با خاصیت آنتی اکسیدانت در کاهش بروز عوارض دیابت نظیر هیپرآلژزی در بررسی حاضر مؤثر بوده باشد(۲۰). در این خصوص مشخص شده است که پلی فنل ها و فنیل پروپانوئیدهای موجود در بخش هوایی این گیاه موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در سطح سلولی و تغییرات نامطلوب در برخی پارامترهای بیوشیمیایی خون در برخی حالات مرضی نظیر دیابت قندی می گردد(۲۲و۲۱). همچنین این احتمال می رود که ترکیبات موجود در بخش هوایی فراسیون سفید با مهار نمودن مسیر سنتز پروستاگلاندینها اثرات مطلوب در ارتباط با درد و هیپرآلژزی را در تحقیق حاضر بوجود آورده باشند(۲۳). از این نظر نقش diterpenes موجود در این گیاه می تواند حائز اهمیت باشد(۲۰).

بطور خلاصه، تجویز خوراکی فراسیون سفید به مدت دو ماه در موشهای صحرایی دیابتی شده هر چند نمی تواند موجب بهبود حالت هیپرگلیسمی و کاهش میزان گلوکز سرم گردد، ولی موجب تخفیف معنی دار هیپرآلژزی ناشی از دیابت قندی در آزمون فرمالین می گردد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد در تهیه مواد و وسایل و کمک به انجام آزمایشات اعلام می‌دارند.

****

References

1. Morey SC. ADA recommends a lower fasting glucose value in the diagnosis of diabetes mellitus. Am Fam Physician 1997; 56: 2128, 2130.

2. Gleckman R, Morr J. Diabetes-related foot infection. J Contemp Intern Med 1994; 6 (8): 57-64.

3. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. Diabetes Res Clin Pract 2000; 47: 123-8.

4. Dobretsov M, Hastings SL, Romanovsky D, Stimers JR, Zhang JM. Mechanical hyperalgesia in rat models of systemic and local hyperglycemia. Brain Res 2003; 960: 174-83.

5. Dobretsov M, Hastings SL, Stimers JR, Zhang JM. Mechanical hyperalgesia in rats with chronic perfusion of lumbar dorsal root ganglion with hyperglycemic solution. J Neurosci Methods 2001; 110: 9-15.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.1.7]

6. Raz I, Hasdai D, Seltzer Z, Melmed RN. Effect of hyperglycemia on pain perception and on efficacy of morphine analgesia in rats. Diabetes 1988; 37: 1253-9.

7. Nakamura Craig M, Follenfant RL. Effect of lamotrigine in the acute and chronic hyperalgesia induced by PGE2 and in the chronic hyperalgesia in rats with streptozotocin-induced diabetes. Pain 1995; 63: 33-7.

8. Swanston Flatt SK, Day C, Bailey CJ, Flatt PR. Traditional plant treatments for diabetes. Studies in normal and streptozotocin diabetic mice. Diabetologia 1990; 33(8): 462-4.

9. Herrera Arellano A, Aguilar Santamaria L, Garcia Hernandez B, Nicasio Torres P, Tortoriello J. Clinical trial of cecropia obtusifolia and Marrubium vulgare leaf extracts on blood glucose and serum lipids in type 2 diabetics. Phytomedicine 2004; 11: 561-6.

10. Karioti A, Skaltsa H, Heilmann J, Sticher O. Acylated flavonoid and phenylethanoid glycosides from marrubium velutinum. Phytochemistry 2003; 64: 655-60.

11. Kocak G, Aktan F, Canbolat O, Ozogul C, Elbeg S, Yildizoglu Ari N, Karasu C. Alpha lipoic acid treatment ameliorates metabolic parameters, blood pressure, vascular reactivity and morphology of vessels already damaged by streptozotocin diabetes. Diabetes Nutr Metab 2000; 13: 308-18.

12. Sahpaz S, Garbacki N, Tits M, Bailleul F. Isolation and pharmacological activity of phenylpropanoid esters from Marrubium vulgare. J Ethnopharmacol 2002; 79: 389-92.

13. Bardai SE, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Comparative study of the antihypertensive activity of marrubium vulgare and of the dihydropyridine calcium antagonist amlodipine in spontaneously hypertensive rat. Clin Exp Hypertens 2004; 26: 465-74.

14. Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. Pain 1977; 4: 161-74.

15. Cesena RM, Caleutt NA. Gabapentin prevents hyperalgesia during the formalin test in diabetic rats. Neurosci Lett 1999; 262: 101-4.

16. Calcutt NA. Potential mechanisms of neuropathic pain in diabetes. Int Rev Neurobiol 2002; 50: 205-28.

17. Piercy V, Banner SE, Bhattacharyya A, Parsons AA, Sanger GJ, Smith SA, Bingham S. Thermal, but not mechanical, nociceptive behavior is altered in the Zucker Diabetic Fatty rat and is independent of glycemic status. J Diabetes Complications 1999; 13: 163-9.

18. Shibata M, Ohkubo T, Takahashi H, Inoki R. Modified formalin test: characteristic biphasic pain response. Pain 1989; 38: 347-52.

19. Rosland JH, Tjolsen A, Maehle B, Hole K. The formalin test in mice-effect of formalin concentration. Pain 1990; 42: 235-42.

20. Karioti A, Heilmann J, Skaltsa H. Labdane diterpenes from marrubium velutinum and marrubium cylleneum. Phytochemistry 2005; 66: 1060-6.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.1.7]

21. Martin Nizard F, Sahpaz S, Furman C, Fruchart JC, Duriez P, Bailleul F. Natural phenylpropanoids protect endothelial cells against oxidized LDL induced cytotoxicity. Planta Med 2003; 69: 207-11.

22. VanderJagt TJ, Ghattas R, VanderJagt DJ, Crossey M, Glew RH. Comparison of the total antioxidant content of 30 widely used medicinal plants of New Mexico. Life Sci 2002; 70: 1035-40.

23. El Bardai S, Lyoussi B, Wibo M, Morel N. Pharmacological evidence of hypotensive activity of marrubium vulgare and foeniculum vulgare in spontaneously hypertensive rat. Clin Exp Hypertens 2001; 23: 329-43.

* آدرس نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، دانشکده پزشکي شاهد، گروه فیزیولوژي، تلفن: ۸۸۹۶۴۷۹۲-۰۲۱
mehjour@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1385.8.2.1.7]