مقاله مروری

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره ۳، اسفند ۱۳۹۳، صفحه ۵۹-۵۱

گیاهان دارویی موثر در درمان بیماری آلزایمر

زهرا ربیعی (MSc)[۱]، سمیرا اصغرزاده (MSc)[۲]، محمدرضا بیگدلی (PhD)[۳*]

۱- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
۲- دانشکده فناوری های نوین، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی تهران

دریافت: ۹۳/۴/۱۹ ، اصلاح:۹۳/۵/۱۵ ، پذیرش:۹۳/۷/۲

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر یک اختلال پیشرونده مغزی است که به تدریج حافظه، توانایی یادگیری، استدلال کردن، قضاوت، برقراری ارتباط و انجام فعالیت‌های روزانه را مختل می‌کند. به هنگام پیشرفت بیماری آلزایمر، بیماران ممکن است تغییراتی در شخصیت و رفتار از قبیل اضطراب و تشویش، بدگمانی، آشفتگی و همچنین توهمات و خیالات را تجربه کنند. در حال حاضر، درمانی قطعی برای این بیماری وجود ندارد، اما درمان‌های جدید نشان از افق فکری جدید درباره بیولوژی این بیماری دارد. آلزایمر رایج ترین شکل زوال عقل است و در جهان بیش از ۲۰ میلیون نفر را تحت تاثیر قرار می دهد. هدف از این مقاله بررسی شواهد حاصل از مطالعات کنترل شده به منظور تعیین اینکه آیا گیاهان دارویی می توانند در درمان اختلالات شناختی ناشی از آلزایمر در افراد مسن مفید باشند و به بررسی اثرات تعدادی از انواع معمول گیاهان دارویی مورد استفاده برای درمان بیماری آلزایمر می پردازد.

مواد و روشها: در این مطالعه با استفاده از بانک های اطلاعاتی web of science, scopus, pubmed, pubmed central, SID و واژه های کلیدی بیماری آلزایمر، گیاهان دارویی، استیل کولین، آنتی اکسیدان، مطالعات انجام شده در مورد بیماری آلزایمر مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: اولین نقص نوروترانسمیتری کشف شده در بیماری آلزایمر شامل استیل کولین می باشد که یک نوروترانسمیتر کولینرژیک است و برای حافظه کوتاه مدت مورد نیاز است. نقص کولینرژیک در بیماری آلزایمر مسئول بیشترین مشکلات حافظه کوتاه مدت است.

نتیجه گیری: شک و تردیدی در مورد اثربخشی درمانی مهارکننده های کولین استراز و آنتاگونیست های گیرنده NMDA در درمان بیماری آلزایمر وجود ندارد ولی این درمانها از پیشرفت این بیماری جلوگیری نمی‌کنند و در دراز مدت کارایی خود را از دست می‌دهند. بیشتر محصولات گیاهان دارویی در درمان علایم روانی و رفتاری آلزایمر به کار می رود.

واژه های کلیدی: بیماری آلزایمر، گیاهان دارویی، استیل کولین، آنتی اکسیدان.

مقدمه

بیماری آلزایمر (Alzhimers Disease=AD) یک اختلال عصبی پیشرونده غیر قابل برگشت است که به تدریج رخ می دهد و نتیجه اش از دست دادن حافظه، رفتار غیر معمول، تغییرات شخصیتی و کاهش در توانایی فکر کردن است (۱). آلزایمر با از دست دادن حافظه کوتاه مدت، با فراموش کردن آدرس ها و اسمها آغاز می شود و کم کم تا آنجا پیش می رود که فرد حتی راه بازگشت به خانه را فراموش می کند. در درمان بیماری آلزایمر از داروهایی استفاده می‌شود ولی در حال حاضر نمی توان از پیشرفت آن جلوگیری کرد. دانشمندان معتقدند که آلزایمر در بیشتر افراد در اثر تلفیقی از عوامل مانند وراثت، سبک زندگی و عوامل محیطی رخ می دهد و به تدریج مغز را تحت تأثیر قرار می دهد (۲). مطالعات بسیار نشان می دهد که تا ۵۰ سال آینده تعداد افراد مبتلا به بیماری آلزایمر سه برابر خواهد شد. هزینه متوسط برای هر بیمار در حال حاضر ۱۵۰ هزار دلار تخمین زده شده است که پیش بینی می شود در آینده تا ۴۵۰ هزار دلار افزایش یابد(۲). تخمین زده می شود که بیماری آلزایمر ۱۵ میلیون نفر در سراسر جهان را تحت تاثیر قرار دهد و علت اصلی زوال عقل در سالمندان است. بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی پیشرونده با مدت زمان حدود ۸/۵ سال بین شروع علائم بالینی و مرگ است. مناطق مغز که با عملکردهای ذهنی در ارتباط است به خصوص نئوکورتکس و هیپوکامپ هستند، که این مناطق اکثرا توسط پاتولوژی مشخصه بیماری آلزایمر تحت تاثیر قرار می گیرند (۳). چندین فرضیه برای توضیح بروز این بیماری وجود دارد مانند فرضیه کولینرژیک و فرضیه تشکیل آمیلوئید. در حال حاضر مهمترین استراتژی درمانی پذیرفته شده در AD

* مسئول مقاله: دکتر محمدرضا بیگدلی
آدرس: تهران، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم زیستی، گروه فیزیواوژی و فارماکولوژی. تلفن:۰۳۸-۳۳۳۴۶۷۲۴
E-mail: bigdelimohammadreza@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

مهارکننده های کولین استراز هستند که می توانند آنزیم استیل کولین استراز را به منظور افزایش سطح استیل کولین در مغز مهار کنند. مهار کننده های استیل کولین استراز شامل ریواستیگمین، تاکرین، دونپزیل، و گالانتامین هستند، در حالی که آنتاگونیست های گیرنده (NMDA) N- متیل دی آسپارتات (ممانتین) نیز اخیرا تجویز شده اند. با این وجود هیچ درمانی برای AD، به جز رفع درمان علایم بیماری وجود ندارد (۴).

این یافته ها ما را به جستجو برای عواملی که سطح استیل کولین را در مغز افزایش می دهند سوق می دهد. در مغز بیماران آلزایمری کاهش فعالیت آنزیم استیل کولین ترانسفراز یا کاهش نورونهای کولینرژیک بخش قاعده ای مغز جلویی مشاهده می شود و این آسیب ها با اختلالات شناختی ارتباط دارند (۵). به دلیل اینکه انشعابات کولینرژیک از هسته ماینرت به قشر و سپتوم فرستاده می شود تخریب الکتریکی هسته (Nucleus Basalis of Meynert =NBM) باعث مرگ سلولهای کولینرژیک در این هسته شده و باعث کاهش میزان استیل کولین موجود در قشر می شود (۶). مطالعات اخیر نشان داده اند که AD با فرآیندهای التهابی همراه است. گونه های اکسیداتیو فعال (Reactive Oxygen Species=ROS) قادر به آسیب اجزای سلولی بوده و به عنوان ناقل ثانویه در التهاب عمل کنند و استفاده از آنتی اکسیدان ها ممکن است در درمان AD مفید باشد (۷).

یکی از عواملی که در پاتوژنز بیماری آلزایمر نقش مؤثری بازی می‌کند، استرس اکسیداتیو بوده که یک عدم تعادل بین رادیکالهای آزاد و سیستم آنتی اکسیدان است. رادیکالهای آزاد اکسیژن می‌توانند به پروتئین ها، اسیدهای نوکلئیک و غشاهای چربی حمله کنند و در نتیجه تمامیت و عملکرد سلول را مختل نمایند. بافت مغز حاوی مقدار زیادی اسیدهای چرب اشباع نشده است که بویژه نسبت به حملات رادیکالهای آزاد آسیب پذیر هستند. تصور می شود پراکسیداسیون لیپیدی به صورت برجسته و به ویژه فرم مخرب آسیب اکسیداتیو نورونی است که به غشا آسیب رسانده و چندین محصول ثانویه مختلف تولید می کند و هر دو فرم شکافته شده و حلقه ای شده اسیدهای چرب اکسیژنه شده دارای اثرات نوروتوکسیک هستند (۸).

درمان اصلی بیماران مبتلا به آلزایمر به صورت فارماکولوژیک می باشد. شناخت جریان بیماری و بهتر شدن و آزمون های کلینیکی طراحی شده گامی به جلو بوده و درمان های مربوطه برای علامت های شناختی و غیرشناختی را بهتر ساخته است. استراتژی درمان فارماکولوژیک در بیماری آلزایمر شامل سه دسته دارو می‌باشد: ۱- گروهی که مکانیسم آن بر پایه درمان های اصلاح کننده بیماری است مانند ویتامین E و سلژین ۲- درمان هایی که مکانیسم آن بر پایه جبران نوروترانسمیترهاست مانند مهارکننده های کولین استراز ۳-عوامل سایکوتراپیک هستند که برای علامت های رفتاری بیماری تجویز می شوند (۹). هر چند به تازگی چند داروی سنتتیک برای درمان اختلالات حافظه و یادگیری معرفی شده اند ولی اثرات درمانی آنها کم است و بسیاری از آنها دارای عوارض جانبی غیر قابل قبول هستند. امروزه تمایل افراد نسبت به طب سنتی افزایش یافت. در این مطالعه، گیاهان دارویی که نشانه‌های اولیه امیدوارکننده از اثر بخشی بالینی را در درمان علایم بیماری آلزایمر نشان داده اند مورد بررسی قرار گرفت. یکی از ویژگی های مشترک این گیاهان توانایی آنها در اعمال اثرات محافظت نورونی از طریق مهار آنزیم استیل کولین استراز یا از طریق مهار استرس اکسیداتیو است. تحقیقات اخیر نیز نتایج امیدوارکننده ای از اثر داروهای گیاهی در درمان یا پیشگیری بیماری های مختلف از جمله مشکلات حافظه (۱۰)، سکته های مغزی (۱۰-۱۶)، مشکلات گوارشی (۱۷) و بسیاری دیگر از مشکلات از خود نشان داده‌اند. این اثرات اگرچه می تواند مربوط به مواد اختصاصی آنها باشد ولی اکثرا به خواص آنتی اکسیدانی آنها ارتباط داده شده اند. با وجودی که مکانیسم اثرات ضد فراموشی بیشتر عصاره های گیاهی و ترکیبات آنها هنوز به طور کامل شناخته نشده است یک یا تعداد بیشتر از ترکیبات و گیاهان دارویی بحث شده در این مطالعه از طریق فعال کردن عملکرد استیل کولین مرکزی از طریق مهار آنزیم کولین استراز و فعال شدن سنتز استیل کولین عمل می کنند. در حالیکه مهارکننده‌های کولین استراز که به تازگی معرفی شده اند مانند تاکرین و دونپزیل باعث کاهش تعداد بیماران مبتلا به آلزایمرشده و علایم تسکین بیماری را نشان داده اند، بیشتر بیماران مبتلا به آلزایمر هنوز به طور قابل ملاحظه ای از سرمایه گذاری های عمده مالی در برنامه های تحقیق و توسعه بهره نبرده اند (۱۸). اختلال در یادگیری و حافظه که به عنوان مشخص ترین ویژگی های زوال عقل است را می توان به صورت شیمیایی در حیوانات آزمایشگاهی توسط اسکوپولامین القاء کرد. اسکوپولامین یک آنتاگونیست کولینرژیک شناخته شده است که در انتقال استیل کولین در سیستم عصبی مرکزی دخالت می کند(۱۹). انتقال کولینرژیک به طور عمده از هیدرولیز استیل کولین به وسیله آنزیم استیل کولین استراز که مسئول تخریب استیل کولین به استات و کولین در شکاف سیناپسی است خاتمه می یابد (۲۰). مدل های حیوانی فراموشی ناشی از اسکوپولامین به طور گسترده ای برای جستجوی ترکیباتی با ارزش درمانی بالقوه در درمان زوال عقل به کار می روند (۲۱).

الگوهای تخریب هسته کولینرژیک (Nucleus Basalis of Meynert=NBM) برای مطالعه نقش سیستم کولینرژیک قشری در عمل هوشیاری و درک به کار می رود و بر نقص های ادراکی ایجاد شده در بیماری آلزایمر دلالت دارد (۲۲). مدل های حیوانی با تخریب NBM کاهش در مارکرهای کولینرژیک را نشان می دهند که شامل سطح استیل کولین، آزادسازی و تغییر و تبدیل استیل کولین، بازجذب استیل کولین، فعالیت استیل کولین استراز و تعداد رسپتورهای کولینرژیک موسکارینی در کورتکس فرونتال است (۲۳).

افزایش سطح مالون دی آلدهید به عنوان یکی از گونه های واکنشی اکسیداتیو (MDA) به عنوان یک شاخص معتبر پراکسیداسیون لیپیدی in vivo نشان داده شده است (۲۴). تحقیقات گسترده ای در سراسر جهان بر روی گیاهان مختلف در جریان است. عصاره های گیاهی نسبتا اثرات درمانی بالاتر و عوارض جانبی کمتری داشته و نیز اقتصادی تر هستند. عصاره های گیاهی نیز ممکن است یک منبعی از ترکیبات جدید فراهم کنند مثل بسیاری از داروهای شیمیایی که از منابع گیاهی سرچشمه گرفته شده است.

گل راعی Hypericum perforatum: گل راعی گیاهی است علفی و چندساله با ارتفاع ۳۰ تا ۹۰ سانتی متر که دارای ساقه ای بدون کرک و تا حدودی خزنده است. برگ های این گیاه قاشقی شکل و بدون دمبرگ می باشند و دارای حفرات فراوان اسانس هستند که نام گونه این گیاه(perforatum) از همین ویژگی آن حاصل شده است. سرشاخه های گلدار و برگ های این گیاه دارای ترکیباتی چون اسانس، تانن، هایپرسین، هایپرین، کولین، فلاونوئیدها می‌باشند. گل راعی از نظر بالینی گیاهی است با خاصیت ضدافسردگی و بهبود دهنده برخی

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

از بیماری های عصبی، ضد اضطراب، ضد التهاب و ضد دردی و با اثرات بهبود دهنده ترمیم زخم مطرح شده است (۲۵). عصاره گل راعی حاوی فلاونوئیدهایی مانند کوئرستین و کوئرسیترین می باشد که فعالیت مهار رادیکال های آزاد را نشان می دهند.

فعالیت آنتی اکسیدانی کوئرستین همچنین از طریق مهار پراکسیداسیون لیپیدی نشان داده می شود (۲۶). در مطالعه‌ای اختلال در یادگیری و حافظه از طریق تزریق حاد اسکوپولامین با دوز ۱/۴ میلی گرم در موش های صحرایی که با تغییر در وضعیت استرس اکسیداتیو مغز است، تزریق اسکوپولامین باعث افزایش سطح MDA و افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون پراکسیداز مغز و همچنین باعث کاهش سطح گلوتاتیون مغز شد. اینها عامل افزایش استرس اکسیداتیو در مغز هستند. افزایش سطح گلوتاتیون مغزی به طور مستقیم باعث کاهش سطح ROS می شود. پیش تیمار با دوزهای ۴، ۸ و ۱۲ میلی‌گرم از گل راعی، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق اسکوپولامین فعالیت آنتی اکسیدانی از طریق تاثیر بر سطح MDA و گلوتاتیون مغز و تاثیر بر فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز مغزی نشان می دهد (۲۴). تجویز مکرر عصار گل راعی و ماده موثره آن به نام هیپرفورین باعث بهبود حافظه اجتنابی غیر فعال از طریق دستگاه شاتل باکس در موش های سوری می‌گردد (۲۷). عصاره گل راعی به عنوان یک عامل آنتی اکسیدان می تواند یک نوع جدیدی از داروهای ضد افسردگی با خواص افزایش دهنده حافظه باشد (۲۴).

گیاه ماکا Lepidium meyenii: ماکا در ارتفاع ۳۵۰۰ تا ۴۵۰۰ متری کوه های آند در کشور پرو می روید. ماکا از معدود گیاهانی است که توانسته در شرایط دشوار ارتفاعات بلند آند، آفتاب سوزان، روزهای داغ، شب های سرد و بادهای خشک آن دوام بیاورد. در مطالعه ای اثر دوزهای مختلف از عصاره های آبی و هیدروالکلی گیاه ماکا به مدت ۳۵ روز بر اختلالات حافظه و یادگیری القا شده از طریق اسکوپولامین با دوز ۱ میلی‌گرم در موش سوری نر مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج این مطالعه نشان داد گیاه ماکا باعث بهبود اختلالات حافظه و یادگیری فضایی و اختلالات حافظه و یادگیری احترازی غیر فعال ایجاد شده ناشی از اسکوپولامین شد. اسکوپولامین فعالیت استیل کولین استراز در مغز موش ها را ۱/۵ برابر افزایش و عصاره گیاه ماکا فعالیت آنزیم استیل کولین استراز مغز را به میزان ۴۵ درصد نسبت به گروهی که تنها اسکوپولامین دریافت کردند، کاهش داد.

Prunella vulgaris: Prunella vulgaris به طور گسترده ای در کره جنوبی، ژاپن، چین و اروپا توزیع شده است و همچنان در طب سنتی چینی برای درمان التهاب، درد چشم، سردرد و سرگیجه مورد استفاده قرار می گیرد (۲۸). مطالعات قبلی نشان داده اند که Prunella vulgaris حاوی چندین ترکیب فعال از جمله اولئیک اسید، اسید بتولنیک، اورسلیک اسید ، فلاونوئیدها و اسید رزمارینیک است (۲۹). علاوه بر این، این گیاه دارای اثرات ضد حساسیت، ضد التهاب، ضد اکسیداتیو، ضد میکروبی، و ضد ویروسی است (۳۰). کاهش تاخیر ثانویه در تست شاتل باکس در موش های دریافت کننده اسکوپولامین از طریق دریافت عصاره گیاه Prunella vulgaris با دوز های ۲۵ و ۵۰ میلیگرم بهبود یافت. علاوه بر این عصاره گیاه Prunella vulgaris اختلال ایجاد شده ناشی از اسکوپولامین را در تست Y-maze بهبود می بخشد. این اثرات سودمند گیاه Prunella vulgaris به دلیل خاصیت مقلد استیل کولینی آن می باشد. فعالیت استیل کولین استرازی توسط گیاه Prunella vulgaris در شرایط in vivo یا ex vivo مهار نمی شود و اثرات بهبود بخشی حافظه از طریق مهار استیل کولین استراز اعمال نمی شود بلکه از یک اثر غیر مستقیم در سیگنالینگ کولینرژیک حاصل می شود به عبارتی Prunella vulgaris با افزایش نوروترانسمیترهای کولینرژیک از طریق سیگنالینگ گیرنده های NMDA اثرات سودمند خود را در افزایش حافظه و یادگیری اعمال می‌کند(۲۸).

گیاه سعد کوفی Cyperus rotundus: سعد کوفی یا Cyperus rotundus از خانوادهٔ Cyperaceae است. در بخش ریزوم سعد گونهٔ Cyperus rotundus یک اسانس مشخص شده که شامل پینن، مقدار کمی سینئول، سسکی ترپن و یک الکل جدید به نام ایزوسی پرول می باشد. چندین ترکیب شیمیایی از عصاره اتانولی ریزوم گیاهCyperus rotundus استخراج شده است که برخی از آنها به طور موثری فعالیت آنتی استیل کولین استرازی نشان می دهند (۳۱). نتایج یک(این) مطالعه نشان داد، موش های صحرایی که هسته NBM آنها تخریب شده عصاره سعد کوفی را با دو دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلیگرم دریافت کردند. عصاره سعد کوفی با داشتن خاصیت آنتی استیل کولین استرازی باعث بهبودی حافظه و یادگیری فضایی و بهبودی یادگیری احترازی غیرفعال می شود (۳۲).

گیاه عناب Zizyphus jujube: میوه عناب ابتدا سبز رنگ است ولی پس از رسیدن به رنگ قرمز درآمده و چروک می‌خورد. میوهٔ عناب که هسته‌ای دراز و باریک دارد در پاییز به طور کامل می‌رسد. مزهٔ آن شیرین، خوراکی بوده و دارای خاصیت دارویی می‌باشد. عناب آرامش بخش و ضد بد خلقی بوده و در طب سنتی چین و کره از آن به عنوان دارویی که سبب کاهش اضطراب می‌شود و تقویت کننده معده و طحال و سیستم گوارشی است استفاده می شده است (۳۳). از میوه گیاه عناب ترکیب های تری ترپنوئیدی، فلاونوئیدی و آلکالوئیدی تخلیص شده است، همچنین نوعی ترکیب فنیل گلیکوزیدی با عنوان ژوژوفنوزید نیز از میوه عناب به دست می آید (۳۴).

بررسی‌ها نشان داده است که این گیاه دارای ترکیب های فعال بوده که اثر مهاری بر آزادسازی هیستامین، مهار فعال شدن استیل کولین استراز و فعال سازی سیکلواکسیژنازهای II و I دارند. علاوه براین دارای اثرات سیتوتوکسیتی و فعال کردن سازگاری بیولوژیکی می باشد. دانه عناب دارای مقادیر زیادی موسیلاژ، اسید مالیک، اسید سیتریک و مواد قندی، مواد پروتئینی و املاح آلی و ویتامین c است (۳۷-۳۵).

با تخلیص هشت نوع فلاونوئید از میوه عناب بخشی از ویژگی های دارویی آن را به خواص آنتی اکسیدانی این ترکیبات نسبت داده اند. عصاره گیاه عناب در بین ۵۰ گیاه مورد بررسی بالاترین اثر را بر فعالسازی استیل کولین ترانسفراز (۳۴/۱٪) در محیط invitro داشته است و ترکیب شناخته شده ای که در این عصاره وجود داشته و این اثر را ایجاد می کند Cis-9-Octadecenoamide یا Oleamide است (۳۸) و ممکن است در اثر این خاصیت و افزایش سطح استیل کولین در پایانه های کولینرژیک در بهبود علایم آلزایمر و نقص حرکتی نقش داشته باشد. عصاره هیدروالکلی عناب دارای اثر ترمیمی بر حافظه و یادگیری، تعادل حرکتی و بیماری های رفتاری که در اثر تخریب هسته ماینرت در قاعده مغز جلویی در موش های صحرایی ایجاد می شود، دارد و این اثر ممکن است در اثر خاصیت فعال کنندگی این عصاره بر استیل کولین ترانسفراز باشد و

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

سبب کاهش هزینه های بالای درمان بیماری های حافظه و تعادل در بیماران آلزایمری باشد و مکمل مناسبی برای داروهای مصنوعی و شیمیایی مربوط به آن با عوارض جانبی بالا باشد (۳۹).

گیاه اسطوخودوس Lavandula officinalis: گیاه Lavandula officinalis در ایران عموما به اسم اسطوخودوس شناخته می شود و از قدیم مورد توجه بوده است. این گیاه به صورت یک گیاه معطر توزیع گسترده‌ایی داشته و گلهای این گیاه و اسانس آن اساسا در صنعت تولید لوازم آرایشی و عطر به کار می‌رود. گیاهی است از سردهٔ لاواندولا که برگش شبیه برگ صعتر و از آن درازتر و باریکتر و گلش مایل به سفیدی است (۴۰). تا بحال ۴۸ گونه از این جنس شناسایی شده که در نقاط مختلف اروپای جنوبی و کشورهای حوزه دریای مدیترانه بخصوص جنوب ایتالیا، یوگسلاوی، یونان، جنوب فرانسه و آفریقای شمالی می‌روید. این گونه در ایران خودرو نمی باشد ولی اخیراً در برخی نواحی ایران کشت می شود.

گلهای آن به رنگ بنفش و به صورت سنبله می‌باشد. قسمت مورد استفاده این گیاه، گلها و سرشاخه های گلدار آن است. اسطوخودوس بوی بسیار مطبوعی دارد. طعم آن تلخ است و به علت بوی مطبوع آن در عطرسازی مصرف می شود. اسانس اسطوخودوس که از تقطیر گل و سرشاخه های گلدار این گیاه بدست می آید مایعی است زرد رنگ یا زرد مایل به سبز که دارای بوی مطبوعی است. بررسیها نشان می دهد که تاکنون مطالعات کمی پیرامون ویژگیهای فیتوشیمیایی این گونه گیاهی صورت گرفته است (۴۱). ترکیبات فراوانی در عصاره این گیاه شناسایی شده اند که از مهمترین آنها میتوان به ژرانیول، لینالول، لینالیل استات، سینئول، بورنئول، آلفاپینن، کامفور، اسید بوتیریک، اسید والریانیک، اسید اورسالیک و فلاونوئیدهای لوتئولین اشاره کرد. که این مواد احتمالا تاثیر گیاه را بر مناطق CNS تقویت کرده و باعث بروز اثرات آرامبخشی و تسکینی از طریق گیرنده های گابا می شود (۴۲).

تیمار با اسانس اسطوخدوس به صورت چشمگیری میزان نقص نورولوژیک، حجم سکته مغزی، سطح مالون دی آلدهید، کربونیل و گونه های واکنشی اکسیژن را در موش های صحرایی در معرض ایسکمی و خون رسانی مجدد کاهش می دهد و اثر نوروپروتکتیو قوی را نشان می دهد (۴۳).

اثبات شده که فعالیت زیاد آنزیم استیل کولین استراز و در نتیجه کاهش میزان استیل کولین و کاهش انتقال سیناپسی می‌تواند در ایجاد آلزایمر و از بین رفتن حافظه فضایی نقش داشته باشد. اثر مهارکنندگی عصاره اسطوخودوس در غلظتهای مختلف روی آنزیم استیل کولین استراز از طریق انجام تست‌های مختلف بر رده های سلولی به اثبات رسیده است (۴۴).

مشخص شده است رادیکالهای آزاد سبب پراکسیداسیون فسفولیپیدها، آسیب DNA و دناتوره شدن پروتئینها می شوند. هیپوکامپ جایگاه یادگیری فضایی در مغز می باشد و LTP یکی از مهمترین مکانیسمهای سلولی است که در فرایند یادگیری و حافظه فضایی درگیر می باشد. نشان داده شده است که مصرف آنتی اکسیدانها سبب بهبود یادگیری فضایی و افزایش القاء LTP در موشهای مبتلا به بیماری آلزایمر می شود (۴۵). عصاره اتانولی اسطوخدوس باعث بهبودی حافظه و یادگیری فضایی، بهبودی یادگیری احترازی غیر فعال و بهبودی تعادل حرکتی می شود و شاید این اثرات نوروپروتکتیو به دلیل خاصیت آنتی اکسیدانی این گیاه باشد (۱۰).

توت هندی Morinda Citrifolia: Morinda Citrifolia معمولا با عنوان نونی شناخته می شود که به طور گسترده ای به عنوان غذا در مناطق گرمسیری از اندونزی تا جزیره هاوایی استفاده می شود. این گونه به صورت یک درخت کوچک با یک تنه مستقیم است و در نقاط مختلف کشور هندوستان کشت می شود (۴۶). به عنوان یک گیاه محبوب، آب میوه Morinda Citrifoli به عنوان طب جایگزین برای انواع مختلف بیماری ها مانند آرتریت، دیابت، فشار خون بالا، مشکلات قاعدگی، بیماری های قلبی، سرطان، زخم معده، افسردگی و آترواسکلروز مورد استفاده قرار می گیرد (۴۷). میوه و عصاره برگ Morinda Citrifolia دارای اثرات ضد دردی، اثرات ضد التهابی و آنتی اکسیدان است (۴۸). عصاره اتیل استاتی Morinda Citrifolia از اختلالات حافظه و استرس اکسیداتیو ناشی از پپتید آمیلوئید بتا در موش سوری پیشگیری می کند (۴۶). تیمار با عصاره های کلروفرمی، اتیل استاتی و بوتانولی Morinda Citrifolia به صورت وابسته به دوز فعالیت آنزیم استیل کولین استراز مغز را در موش های دریافت کننده اسکوپولامین کاهش می دهد (۴۹). علاوه بر این فراموشی ناشی از اسکوپولامین با کاهش CBF و افزایش استرس اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنزیم استیل کولین استراز در مغز موش همراه است و تیمار با عصاره Morinda Citrifolia اختلالات حافظه ناشی از اسکوپولامین را در تست شاتل باکس بهبود می بخشد (۴۹).

Curcuma longa Linn زردچوبه هندی: گیاه زردچوبه با نام علمی Curcuma longa Linn به طور وسیعی در بسیاری از مناطق گرمسیری آسیا از جمله هند و چین می روید. ترکیب شیمیائی زردچوبه شامل ۵٪ اسانس و ۵٪ ماده اصلی زردچوبه، یعنی پلی فنُل بنام Curcumin می‌باشد. کورکومین موجود در زردچوبه، یکی از ترکیبات فعال دارای فعالیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد سرطانی و ضد میکروبی است و همچنین اثر محافظتی روی بافت کبد دارد (۵۱و۵۰). زردچوبه از خانواده زنجبیل با نام علمی Curcuma longa و با نام انگلیسی Turmeric شناخته می‌شود. زردچوبه گیاهی است علفی و پایا به ارتفاع یک تا یک و نیم متر و دارای ریزوم متورمی است که از آن چندین ساقه هوایی خارج می شود. قسمت مورد استفاده غذایی و دارویی این گیاه ریزوم های خشک شده آن است. زردچوبه گیاه بومی نواحی گرم آسیا، نظیر کشورهای هندوستان، پاکستان، اندونزی، جنوب چین و بومی آفریقا و آمریکای جنوبی است و در ایران رویش ندارد (۵۲). تجویز زردچوبه موجب کاهش تشکیل پروتئین بتا آمیلو ئید در محیط in vivo می شود. زردچوبه موجب تشدید فعالیت منوسیتها و ماکروفاژهای بیماران مبتلا به آلزایمر در بتا آمیلوئید زدایی در شرایط invivo شد (۵۳). خواص آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و تنظیم سیستم ایمنی توسط زردچوبه در بهبود متابولیسم و پیشگیری از روند آسیب سلولی در بیماری آلزایمر موثر است.

نتیجه گیری

هیچ درمانی برای کاهش سرعت یا متوقف کردن بیماری آلزایمر در دسترس نیست. سازمان غذا و داروی آمریکا ۵ دارو را تایید کرده که به طور موقت باعث بهبودی علایم این بیماری می شوند. اثربخشی این داروها در سراسر جامعه متفاوت است. گیاهان دارویی نقش مهمی در درمان آلزایمر دارند به دلیل مزایای

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

شناختی خود و مهمتر از آن، مکانیسم عمل آنها با توجه به پاتوفیزیولوژی اساسی از بیماری، شواهد بالینی اولیه نشان داده که برخی از داروهای گیاهی می توانند باعث بهبود یادگیری و حافظه در بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط شوند. اثرات مفید اعمال شده توسط ترکیبات فعال این گیاهان به مهار استیل کولین استراز محدود نمی شود و شامل اصلاح پردازش Aβ، محافظت در برابر آپوپتوز و استرس اکسیداتیو و اثرات ضد التهابی است. استفاده از گیاهان دارویی در درمان بیماری آلزایمر باید با درمان دارویی که در حال حاضر استفاده می شود مقایسه شود. اگرچه مطالعات زیادی برای تعیین اثربخشی این مواد در مشکلات شناختی بیماری آلزایمر لازم است.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به دلیل حمایت مالی از این تحقیق تشکر و قدردانی می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

Medicinal Herbs Effective in the Treatment of the Alzheimer's Disease

Z. Rabiei (MSc)[1], S. Asgharzade (MSc)[2], M.R. Bigdeli (PhD)[*3]

1. Medical Plant Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R.Iran.
2. Faculty of Advanced Technologies, Tehran University of Medical Science, Tehran, I.R.Iran.
3. Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Biological Science, Shahid Beheshti University, Tehran, I.R.Iran.

J Babol Univ Med Sci; 17(3); Mar 2015; PP:51-9

Received: Jul 10th 2014, Revised: Agu 6th 2014, Accepted: Sep 24th 2014.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Alzheimer's is a progressive brain disorder which will gradually damage the memory, reduce learning and reasoning ability, impair judgement and communication and interfere with daily activities. As Alzheimer's advances, patients may experience changes in their behaviour and personality. Such examples are anxiety, feelings of suspicion, consternation and delusional visions. Currently, there is no available treatment for this illness. Nevertheless, new approaches have extended horizons about the biology of this illness. Alzheimer's is the most prevalent type of brain deterioration affecting over 20 million people across the world. In this article, we investigated the findings of previous control studies in order to determine whether medicinal herbs could be effective in treating cognitive disorders caused by this illness in the elderly. Furthermore, a few common medicinal herbs for treating Alzheimer's have been looked into in this article.

METHODS: In this study, we conducted investigations into the studies done on Alzheimer's using databases such as Scopus, Web of Science, SID, Pumbed Central, Pumbed and a number of key words like Alzheimer's, medicinal herbs, Acetylcholine and antioxidants.

FINDINGS: The first neurotransmitter deficiency discovered in Alzheimer's was Acetylcholine which is a cholinergic neurotransmitter necessary for the short-term memory. Cholinergic deficiency due to Alzheimer's is mainly responsible for the problems of short-term memory.

CONCLUSION: Undoubtedly, cholinesterase inhibitors and NMDA receptor antagonists are efficacious in treating Alzheimer's. However, these treatments are unlikely to impede the illness and they tend to lose their effectiveness in the long run. The products of medicinal herbs are mostly used in treating the psychological and behavioural symptoms of Alzheimer's.

KEY WORDS: *Alzheimer's Disease; Medicinal herbs; Acetylcholine; Antioxidant.*

Please cite this article as follows:

Rabiei Z, Asgharzade S, Bigdeli MR. Medicinal Herbs Effective in the Treatment of the Alzheimer's Disease. J Babol Univ Med Sci. 2015; 17(3):51-9.

*** Corresponding Author; M.R. Bigdeli (PhD)**
Address: Department of Physiology and Pharmacology, Faculty of Biological Science, Shahid Beheshti University, Tehran, I.R.Iran.
Tel: +98 38 33346724
E-mail: bigdelimohammadreza@yahoo.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

References

1. Parihar MS, Hemnani T. Alzheimer's disease pathogenesis and therapeutic interventions. J Clin Neurosci. 2004;11(5):456-67.

2. Herring A, Ambrée O, Tomm M, Habermann H, Sachser N, Paulus W, et al. Environmental enrichment enhances cellular plasticity in transgenic mice with Alzheimer-like pathology. Exp Neurol. 2009;216(1):184-92.

3. Babic T. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1999;67(4):558.

4. Orhan I, Aslan M. Appraisal of scopolamine-induced antiamnesic effect in mice and in vitro antiacetylcholinesterase and antioxidant activities of some traditionally used Lamiaceae plants. J. Ethnopharmacol. 2009;122(2):327-32.

5. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. Science. 1982; 217(4558):408-14.

6. McGaughy J, Decker MW, Sarter M. Enhancement of sustained attention performance by the nicotinic acetylcholine receptor agonist ABT-418 in intact but not basal forebrain-lesioned rats. Psychopharmacology (Berl). 1999;144(2):175-82.

7. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Offen D. Antioxidant treatment in alzheimer's disease. J Mol Neurosci. 2003;21(1):1-11.

8. Bassett CN, Montine TJ. Lipoproteins and lipid peroxidation in Alzheimer's disease. J Nutr Health Aging. 2003;7(1):24-9.

9. Bush AI. The metallobiology of Alzheimer's disease. Trends Neurosci. 2003;26(4):207-14.

10. Rabiei Z, Rafieian-Kopaei M, Mokhtari S, Alibabaei Z, Shahrani M. The effect of pretreatment with different doses of Lavandula officinalis ethanolic extract on memory, learning and nociception. Biomed Aging Pathol. 2014; 4(1):71-6.

11. Rabiei Z, Bigdeli MR, Rasoulian B, Ghassempour A, Mirzajani F. The neuroprotection effect of pretreatment with olive leaf extract on brain lipidomics in rat stroke model. Phytomedicine. 2012;19(10):940-6.

12. Rabiei Z, Bigdeli MR, Rasoulian B. Neuroprotection of dietary virgin olive oil on brain lipidomics during stroke. Curr Neurovasc Res. 2013;10(3):231-7.

13. Rabiei Z, Bigdeli MR, Mohagheghi F, Rasoulian B, Sharifi A. Effect of dietary olive leaf extract on brain cholesterol, ester and triglyceride levels and of brain edema in rat stroke model. Razi J Med Sci. 2013;19(103):18-25. [In Persian]

14. Rabiei Z, Bigdeli MR, Mohagheghi F, Rasolian B. Relationship between dietary virgin olive oil on brain cholesterol, cholesteryl ester and triglyceride levels and blood brain barrier (BBB) permeability in a rat stroke model. Physiol Pharmacol. 2012;16(3):245-54. [In Persian]

15. Rabiei Z, Bigdeli MR, Rasoulian B, Mohagheghi F, Sharifi A. The effect of various doses of olive leaf extract on brain lipid levels and blood brain barrier permeability in rat stroke model. Pajoohandeh J. 2012;17(2):67-72. [In Persian]

16. Rabiei Z, Bigdeli M, Mohagheghi F. Effect of dietary virgin olive oil on infarct volume and brain ceramide, cerebroside and phosphatidylcholine levels in rat stroke model. J Shahrekord Univ Med Sci. 2013; 15(1): 23-31. [In Persian]

17. Moradi MT, Rafieian-Koupaei M, Imani-Rastabi R, Nasiri J, Shahrani M, Rabiei Z, Alibabaei Z. Antispasmodic effects of yarrow (Achillea millefolium L.) extract in the isolated ileum of rat. Afr J Tradit Complement Altern Med. 2013;10(6):499-503.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

18. Perry EK, Pickering AT, Wang WW, Houghton PJ, Perry NS. Medicinal plants and alzheimer's disease: from ethnobotany to phytotherapy. J Pharm Pharmacol. 1999;51(5):527-34.
19. Misane I, Ogren SO. Selective 5-HT1A antagonists WAY 100635 and NAD-299 attenuate the impairment of passive avoidance caused by scopolamine in the rat. Neuropsychopharmacology. 2003;28(2):253-64.
20. Ballard CG, Greig NH, Guillozet-Bongaarts AL, Enz A, Darvesh S. Cholinesterases: roles in the brain during health and disease. Curr Alzheimer Res. 2005;2(3):307-18.
21. Bejar C, Wang R-H, Weinstock M. Effect of rivastigmine on scopolamine-induced memory impairment in rats. Eur J Pharmacol. 1999;383(3):231-40.
22. Mallet PE, Beninger RJ, Flesher SN, Jhamandas K, Boegman RJ. Nucleus basalis lesions: Implication of basoamygdaloid cholinergic pathways in memory. Brain Res Bull. 1995;36(1):51-6.
23. Bhattacharya SK, Muruganandam AV. Adaptogenic activity of Withania somnifera: an experimental study using a rat model of chronic stress. Pharmacol. Biochem Behav 2003;75(3):547-55.
24. El Sherbiny DA, Khalifa AE, Attia AS, Eldenshary Eel-D. Hypericum perforatum extract demonstrates antioxidant properties against elevated rat brain oxidative status induced by amnestic dose of scopolamine. Pharmacol Biochem Behav. 2003;76(3–4):525-33.
25. Trofimiuk E, Walesiuk A, Braszko JJ. St John's wort (Hypericum perforatum) diminishes cognitive impairment caused by the chronic restraint stress in rats. Pharmacol Res. 2005;51(3):239-46.
26. Saija A, Scalese M, Lanza M, Marzullo D, Bonina F, Castelli F. Flavonoids as antioxidant agents: Importance of their interaction with biomembranes. Free Radic Biol Med. 1995;19(4):481-6.
27. Khalifa AE. Hypericum perforatum as a nootropic drug: enhancement of retrieval memory of a passive avoidance conditioning paradigm in mice. J Ethnopharmacol. 2001;76(1):49-57.
28. Park SJ, Kim DH, Lee IK, Jung WY, Park DH, Kim JM, et al. The ameliorating effect of the extract of the flower of Prunella vulgaris var. lilacina on drug-induced memory impairments in mice. Food Chem Toxicol. 2010;48(6):1671-6.
29. Lamaison JL, Petitjean-Freytet C, Carnat A. Medicinal Lamiaceae with antioxidant properties, a potential source of rosmarinic acid. Pharm Acta Helv. 1991;66(7):185-8.
30. Psotová J, Kolář M, Soušek J, Švagera Z, Vičar J, Ulrichová J. Biological activities of Prunella vulgaris extract. Phytother Res. 2003;17(9):1082-7.
31. Sharma R, Gupta R. Cyperus rotundus extract inhibits acetylcholinesterase activity from animal and plants as well as inhibits germination and seedling growth in wheat and tomato. Life Sci. 2007;80(24–25):2389-92.
32. Rabiei Z, Hojjati M, Rafieian-Kopaeia M, Alibabaei Z. Effect of Cyperus rotundus tubers ethanolic extract on learning and memory in animal model of Alzheimer. Biomed Aging Pathol. 2013;3(4):185-91.
33. Koetter U, Barrett M, Lacher S, Abdelrahman A, Dolnick D. Interactions of Magnolia and Ziziphus extracts with selected central nervous system receptors. J Ethnopharmacol. 2009;124(3):421-5.
34. Chang SC, Hsu BY, Chen BH. Structural characterization of polysaccharides from Zizyphus jujuba and evaluation of antioxidant activity. Int J Biol Macromolec. 2010;47(4):445-53.
35. Zhao J, Li SP, Yang FQ, Li P, Wang YT. Simultaneous determination of saponins and fatty acids in Ziziphus jujuba (Suanzaoren) by high performance liquid chromatography-evaporative light scattering detection and pressurized liquid extraction. J Chromatogr A. 2006;1108(2):188-94.
36. Li LM, Liao X, Peng SL, Ding LS. Chemical Constituents from the Seeds of Ziziphus jujuba var. spinosa (Bunge) Hu. J Integr Plant Biol. 2005;47(4):494-8.
37. Heo HJ, Park YJ, Suh YM, Choi SJ, Kim MJ, Cho HY, et al. Effects of oleamide on choline acetyltransferase and cognitive activities. Biosci Biotechnol Biochem. 2003;67(6):1284-91.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]

38. Oda Y. Choline acetyltransferase: The structure, distribution and pathologic changes in the central nervous system. Pathol Int. 1999;49(11):921-37.

39. Rabiei Z, Rafieian-kopaei M, Heidarian E, Saghaei E, Mokhtari S. Effects of Zizyphus jujube extract on memory and learning impairment induced by bilateral electric lesions of the nucleus basalis of meynert in rat. Neurochem Res. 2014;39(2):353-60.

40. Omidbaigi R. Production and Processing of Medicinal Plants, 2nd ed. Mashhad:Astane Ghods Publications; 2000. p.106-22. [In Persian]

41. Hosseinzadeh H, Nassiri Asl M.. Anticonvulsant sedative and muscle relaxant effects of carbenoxlone in mice. BMC Pharmacol. 2003;3:1-18.

42. Wang D, Yuan X, Liu T, Liu L, Hu Y, Wang Z, et al. Neuroprotective activity of lavender oil on transient focal cerebral ischemia in mice. Molecules. 2012;17(8):9803-17.

43. Perry N, Court G, Bidet N, Court J, Perry EK. European herbs with cholinergic activities: potential in dementia therapy. Int J Geriatr Psych. 1996;11(12):1063-9.

44. Li J, Wang C, Zhang JH, Cai JM, Cao YP, Sun XJ. Hydrogen-rich saline improves memory function in a rat model of amyloid-beta-induced Alzheimer's disease by reduction of oxidative stress. Brain Res. 2010;1328:152-61.

45. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. Lab Invest. 1982;47:412-26.

46. Balu M, Sangeetha P, Murali G, Panneerselvam C. Age-related oxidative protein damages in central nervous system of rats: modulatory role of grape seed extract. Int J Dev Neurosci. 2005;23(6):501-7.

47. Muralidharan P, Kumar VR, Balamurugan G. Protective effect of Morinda citrifolia fruits on β-amyloid (25–35) induced cognitive dysfunction in mice: An experimental and biochemical study. Phytother Res. 2010;24(2):252-8.

48. Wang R, Yan H, Tang XC. Progress in studies of huperzine A, a natural cholinesterase inhibitor from Chinese herbal medicine1. Acta Pharmacol Sin. 2006;27(1):1-26.

49. Pachauri SD, Tota S, Khandelwal K, Verma PR, Nath C, Hanif K, et al. Protective effect of fruits of Morinda citrifolia L. on scopolamine induced memory impairment in mice: A behavioral, biochemical and cerebral blood flow study. J Ethnopharmacol. 2012;139(1):34-41.

50. Masuda T, Toi Y, Bando H, Maekawa T, Takeda Y, Yamaguchi H. Structural identification of new curcumin dimers and their contribution to the antioxidant mechanism of curcumin. J Agric Food Chem. 2002;50(9):2524-30.

51. Morovvati H, Najafzadeh H, Azizian H. Evaluation of Effect of Curcumin on Changes of Liver in Adrenalectomised Rats. J Babol Univ Med Sci. 2013;15(3):59-64. [In Persian]

52.Keys JD. Chinese herbs, their botany, chemistry and pharmacodynamics. Rutland,VT: C.E. Tuttle Co.;1976. p.45-9.

53. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid β oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. J Biol Chem. 2005;280(7):5892-901.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1393.17.3.6.3]
[DOI: 10.22088/jbums.17.3.51]