

آیا گیاهان در قالب NeuroAiD برای محافظت و ترمیم نورون های عصبی انسان آمده اند؟ (مروری ۵ ساله)

یاسمن پوراندیش^{۱*}، فاطمه مهرابی^۲، عبدالله ابوالفتحی^۳، نیما عباسی ولدانی^۴

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری داخلی-جراحی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. (نویسنده مسئول)

۲- مربی، کارشناس ارشد پرستاری داخلی-جراحی، گروه داخلی جراحی، دانشکده پرستاری اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۳- دانشجوی کارشناسی ارشد پرستاری مراقبت های ویژه، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

۴- سازمان تامین اجتماعی، اراک، ایران.

۵- دستیار تخصصی جراحی مغز و اعصاب، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

چکیده

از آسیب های نورونی شایع در انسان ها میتوان به سکنه های مغزی و آسیب های تروماتیک مغزی اشاره کرد که سالانه میلیون ها انسان را درگیر کرده و باعث افت عملکرد حسی، حرکتی و گفتاری در آنها می شود که ارتقا این عملکردهای از دست رفته از چالش های مهم و پرهزینه سیستم های درمانی در سراسر جهان محسوب می شود. طب سنتی چین و منطقه جنوب شرق آسیا داروی گیاهی با نام NeuroAiD را در بهبود عملکرد سیستم عصبی آسیب دیده موثر میدانند. آنچه مهم است اثربخشی و بی عارضه بودن استفاده از این دارو در بالین بیماران است. در این مطالعه مروری مقالات اثر بخشی NeuroAiD در بهبود عملکرد بیماران پس از به سکنه های مغزی و آسیب های تروماتیک مغزی در سراسر جهان مورد در بازه زمانی ۲۰۱۶-۲۰۲۱ بررسی قرار گرفت. یافته ها نشان داد استفاده از NeuroAiD در بهبود عملکرد حسی، حرکتی و گفتاری بیماران پس از آسیب های نورونی ناشی از سکنه مغزی و آسیب تروماتیک مغزی میتواند در کنار سایر درمان ها تاثیرات مثبت و کمک کننده داشته باشد و عارضه جانبی برای بیماران ایجاد نکند.

واژگان کلیدی: NeuroAiD, brain stroke, traumatic brain injury, MLC901, MLC601.

مقدمه

داروی NeuroAiD از داورهای گیاهی طب سنتی چین و منطقه جنوب شرق آسیا محسوب می شود که در این طب برای ترمیم و محافظت از نورون های دستگاه عصبی مورد استفاده قرار می گیرد (Heurteaux et al, 2013). این دارو دارای دو نوع MLC601, MLC901 است. MLC901 دارای ترکیب ساده تری است و از ۹ عصاره گیاه تشکیل شده است اما MLC601 دارای ترکیب پیچیده تری است و از ۹ گیاه و ۵ ترکیب جانوری ساخته شده است. ۹ عصاره گیاهی شامل:

Radix Astragali, Radix Salvia miltiorrhizae, Radix Paeoniae rubra, Rhizoma chuanxiong, Radix Angelicae sinensis, Prunus persica, Carthamus tinctoriu, Radix Polygalae, and Rhizoma acori tatarinowii.

و ۵ ترکیب جانوری نیز مشتمل بر این ترکیبات است:

Cornu saigae tataricae, Buthus martensii, Hirudo, Eupolyphaga seu steleophaga, and Calculus bovis artifactus. (Widmann et al, 2018)

هر دو نوع داروی NeuroAiD از دیدگاه فارماکولوژی برابر هستند و سرشار از مواد موثره هستند که بنظر می رسد این با خاصیت آنتی اکسیدانی قوی در در محافظت و ترمیم نورون ها موثر هستند، نام مواد موثره موجود در NeuroAiD بدین ترتیب است:

astragaloside IV (AST-IV), salvianolic acid B(SAB), tanshinone IIB (TSB), tetramethylpyrazine (TMP), ferulic acid, ligustilide and butylidenephthalide, βasarone, hydroxyl safflower yellow A (HSYA), total paeony glycoside (TPG), and presenegenin. (Widmann et al 2018), (Theadom et al, 2018), (Heurteaux et al, 2010).

بنظر می رسد این داروی طب سنتی چین ترمیم مدارهای عصبی را با خاصیت آنتی اکسیدانی، آغاز تکثیر سلولی و تحریک مدارهای عصبی آکسون و دندریتیک تسهیل کند، در مطالعاتی که بر روی رت ها انجام شده نشان داده شد NeuroAiD از مرگ سلولی جلوگیری کرده و نوروزنر جدید را تحریک می کنند. موشهایی که پس از آسیب ایسکمیک به تحت در مان NeuroAiD قرار گرفتند افزایش بقا، بهبودی عملکرد عصبی، بهبود عملکرد شناختی و کاهش تخریب عصب را نشان دادند (Theadom et al, 2018), (Heurteaux et al, 2010).

دو عارضه بسیار مهم و شایع که منجر به آسیب نورون ها می شود آسیب های تروماتیک مغزی (TBI¹) و سکته های مغزی است. بطوری که سالانه بیش از ۲۷ میلیون آسیب تروماتیک مغزی اتفاق می افتد (James et al, 2019) و تعداد زیادی از افراد در سراسر جهان دچار سکته مغزی می شوند که یک سوم آن ها دچار مرگ می شوند و نیمی از بازماندگان وابستگی حرکتی، شناختی یا روانی خواهند داشت که بر کیفیت زندگی عمیقاً تأثیر می گذارد و این عوامل سکته مغزی

¹ Traumatic brain injury

را به یکی از علل اصلی ناتوانی و بار بیماری تبدیل می کند (Johnson et al, 2019). در نتیجه یافتن روش ها و داروهایی که بتواند عوارض این دو عامل آسیب زا برای نورون ها را کاهش دهد بسیار مهم و ارزشمند است.

Neurogenesis مرحله اول ولیه تشکیل نورون است، سپس نورون مهاجرت می کند و زنده می ماند تا زمانی که بالغ شود و به عنوان یک نورون جدید آغاز به فعالیت کند، روند نوروزنر از تکثیر سلول تا مهاجرت آغاز می شود و به سلولهای عصبی در هیپوکامپ متمایز می شود، تخمین زده می شود که این روند تقریباً ۴ هفته طول بکشد. همچنین Synaptophysin یک پروتئین غشایی است که در وزیکول سیناپسی و توسط آنتی بادی های مونوکلونال شناخته می شود. سیناپتوفیزین یک نشانگر neuroendocrine با طیف گسترده است، که در هنگام جوش خوردن وزیکول ها با غشای پیش سیناپسی تشکیل می شود. این یک نشانگر تخصصی و حساس در انتهای سیناپسی سلول های عصبی است (Mills, 2017). در مطالعه بر روی رت هایی که دچار ضربه مغزی شده بودند نشان داده شد مصرف NeuroAiD منجر به افزایش این دو فاکتور مهم یعنی Neurogenesis و Synaptophysin شده است که همین امر بیانگر نقش مثبت NeuroAiD در حفاظت و ترمیم نورون ها در آسیب های مغزی است (Rosiyidi et al, 2020).

در طی مرحله مزمن پس از سکته مغزی، درمان دارویی با هدف بهبود و ترمیم بافت مغز آسیب دیده توسط ایسکمی ممکن است فرصت های منحصر به فردی برای بهبود نتیجه بالینی بیماران سکته مغزی فراهم کند. مطالعات اخیر نشان می دهد که القای رگ زایی مغز اثرات مثبتی در بهبود طولانی مدت بیماران سکته مغزی دارد و در انسان، رگ زایی ۳ یا ۴ روز پس از سکته رخ می دهد. این امر مستقیماً با نوروزنر ارتباط دارد زیرا تأمین خون برای زنده ماندن سلولهای عصبی جدید ضروری است (Angels Font et al, 2010). بنظر می رسد NeuroAiD فعالیت های درونزاد را افزایش می دهد که رگ زایی یا همان آنژیوزنر از این قاعده مستثنا نیست (Corbett et al, 2014)، در مطالعه ای که بر روی موش ها با سکته مغزی ایسکمیک در آزمایشگاه انجام شد نشان داد مصرف NeuroAiD در این موش ها باعث زایش عروق نئوکورتیکال در ناحیه انفارکتوس می شود و تکثیر سلولهای اندوتلیال و رگ زایی را افزایش می دهد (Gandin et al, 2016).

آنچه بیان شد تاثیرات NeuroAiD در تئوری و در آزمایشگاه بود، مطلبی که ارزشمند است تاثیرات این دارو در بالین بیماران است، با توجه به شیوع سکته های مغزی و ضربه های مغزی و تاثیراتی که از این دارو در ترمیم و محافظت از نورون ها بیان شد بر آن شدیم تجربیات همکاران مان در سراسر دنیا در استفاده بالینی از این داروی گیاهی را طی ۵ سال اخیر در قالب مطالعه مروری جمع آوری کنیم.

روش تحقیق

در این مطالعه پایگاه های بین المللی Trip, CINAHL, Magiran, SID, Scopus, Medline PubMed Google Scholar در بازه زمانی ۵ ساله ۲۰۱۶ تا ۲۰۲۱ مورد جستجو قرار گرفتند. کلیه ی

جستجوها بر اساس کلید واژه ها ,MLC901 ,MLC601 ,brain stroke ,traumatic brain injury ,NeuroAiD و واژه های Mesh مناسب انجام شد. در نهایت از ۳۰ مقاله جستجو شده ۵ مقاله وارد مطالعه گردید .

یافته ها

۵ مقاله بر اساس معیارهای ورود مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت. در مطالعه بالینی Widmann و همکاران به این نتیجه رسیدند استفاده از NeuroAiD در بیماران مبتلا به سکته مغزی ایسکمیک می تواند اندازه انفارکتوس و نقایص عصبی ناشی از ایسکمی را کاهش می دهد و ۲۴ ساعت پس از ایسکمی MLC901 به طور قابل توجهی نفوذ فاگوسیت های ناشی از سکته مغزی را کاهش داد همچنین این دارو باعث افزایش بیان واسطه های پیش التهابی (IL6, IL1 β , IL11, TNF α) گردید (Widmann et al, 2018).

در مطالعه Suwanwela و همکاران که بصورت یک مطالعه بالینی در مدت زمان ۲ سال بر روی بیماران سکته مغزی ایسکمیک انجام شد نتایج نشان داد ترکیب NeuroAiD با مقدار ۴ کپسول ۳ بار در روز با توانبخشی می تواند باعث بهبود عملکرد و استقلال بیماران در مقایسه با بیمارانی که فقط توانبخشی دریافت می کنند شود (et al, 2018). (Suwanwela

Tan و همکاران گزارش کردند استفاده از NeuroAiD در سکته مغزی خونریزی دهنده در طول ۶ ماه پس از سکته، باعث پیشرفت قابل توجهی در عملکرد حرکتی، حسی و گفتاری بیمار شد و لخته خون ایجاد شده در مغز نیز حل شده بود (Tan et al, 2020).

در مطالعه بالینی به مدت ۹ ماه Theadom و همکاران بر روی بیماران دارای آسیب تروماتیک مغزی خفیف تا متوسط نشان داد مصرف ۲ کپسول NeuroAiD ۳ بار در روز می تواند عملکرد شناختی این بیماران را بهبود بخشد و عارضه جانبی ایجاد نکرد (Theadom et al, 2017).

در مطالعه کوهورت آینده نگر بالینی که توسط Kumar و همکاران انجام شد مشخص شد مصرف NeuroAiD پس خونریزی داخل مغزی (ICH²) باعث بهبود عملکرد عصبی بیماران می شود و عارضه جانبی به همراه ندارد (Kumar et al, 2020).

بحث و نتیجه گیری

NeuroAiD از داروهای گیاهی طب سنتی چین است که در این طب برای محافظت و ترمیم سیستم عصبی انسان مورد استفاده قرار میگیرد و امروزه با بررسی ترکیبات این دارو مشخص شده است از نظر فارماکولوژی حاوی آنتی اکسیدان

² Intra cerebral hemorrhage

4th International Conference on Agricultural Sciences Medicinal Plants and Traditional Medicine



CINVU

Kosar University
Ministry of Science, Research and TechnologyCOMSTECH Inter-Islamic Network on Virtual Universities
KOSAR UNIVERSITY

September 20, 2021 Tbilisi - Georgia

های قوی است. در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است استفاده از این ترکیب گیاهی در موش های آزمایشگاهی تاثیرات مثبتی بر ترمیم نورون های عصبی داشته است، اما آنچه مهم است بررسی تاثیرات این ترکیب بر بالین انسان و بی عارضه بودن آن برای آدمی است.

از آسیب های سیستم عصبی یا همان آسیب های نورونی انسانی شایع در جهان میتوان به سکته مغزی و آسیب های تروماتیک مغزی اشاره کرد که سالانه بار مالی زیادی را به دلیل افت عملکرد حسی و حرکتی در این بیماران به سیستم های درمانی کشورها وارد می کند. بهبود عملکرد حسی، حرکتی و گفتاری بیماران پس آسیب های نورونی از چالش های مهم بیماران، خانواده بیماران و سیستم های درمانی در سراسر جهان محسوب می شود.

مطالعات بالینی نشان داد استفاده از این دارو گیاهی در بهبود عملکرد حسی، حرکتی و گفتاری بیماران پس آسیب های نورونی ناشی از سکته مغزی و آسیب تروماتیک مغزی میتواند در کنار سایر درمان ها تاثیرات مثبت و کمک کننده داشته باشد و عارضه جانبی برای بیماران ایجاد نکند. پس توصیه می شود استفاده از داروی گیاهی NeuroAiD در خط مشی درمانی بیماران پس سکته های مغزی و آسیب تروماتیک مغزی قرار گیرد.

منابع

Angels Font, M., Arboix, A., & Krupinski, J. (2010). Angiogenesis, neurogenesis and neuroplasticity in ischemic stroke. *Current cardiology reviews*, 6(3), 238-244.

Corbett, D., Nguemeni, C., & Gomez-Smith, M. (2014). How can you mend a broken brain?- Neurorestorative approaches to stroke recovery. *Cerebrovascular Diseases*, 38(4), 233-239.

Emsley, J. G., Mitchell, B. D., Kempermann, G., & Macklis, J. D. (2005). Adult neurogenesis and repair of the adult CNS with neural progenitors, precursors, and stem cells. *Progress in neurobiology*, 75(5), 321-341.

Gandin, C., Widmann, C., Lazdunski, M., & Heurteaux, C. (2016). MLC901 favors angiogenesis and associated recovery after ischemic stroke in mice. *Cerebrovascular Diseases*, 42(1-2), 139-154.

Heurteaux, C., Widmann, C., ou Maati, H. M., Quintard, H., Gandin, C., Borsotto, M. ... & Lazdunski, M. (2013). NeuroAiD: properties for neuroprotection and neurorepair. *Cerebrovascular diseases*, 35(Suppl. 1), 1-7.

Heurteaux, C., Gandin, C., Borsotto, M., Widmann, C., Brau, F., Lhuillier, M., ... & Lazdunski, M. (2010). Neuroprotective and neuroproliferative activities of NeuroAid (MLC601, MLC901), a Chinese medicine, in vitro and in vivo. *Neuropharmacology*, 58(7), 987-1001.

Johnson, C. O., Nguyen, M., Roth, G. A., Nichols, E., Alam, T., Abate, D., & Miller, T. R. (2019). Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(5), 439-458.

James, S. L., Theadom, A., Ellenbogen, R. G., Bannick, M. S., Montjoy-Venning, W., Lucchesi, L. R., ... & Karch, A. (2019). Global, regional, and national burden of traumatic brain injury and spinal cord injury, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, 18(1), 56-87.

Kumar, R., Abu Bakar, A., Thanabalan, J., Paramasvaran, S., Toh, C. J., Jaffar, A., ... & Venketasubramanian, N. (2020). Safety and Use of MLC601/MLC901 (NeuroAiDTM) in Primary Intracerebral Hemorrhage: A Cohort Study from the NeuroAiD Safe Treatment Registry. *Brain Sciences*, 10(8), 499.

Mills, K. R. (Ed.). (2017). *Oxford textbook of clinical neurophysiology*. Oxford University Press.

Rosyidi, R. M., Priyanto, B., Islam, A. A., Hatta, M., Bukhari, A., Prihastomo, K. T., ... & Prihatina, L. M. (2020). Role of MLC901 in increasing neurogenesis in rats with traumatic brain injury. *Annals of Medicine and Surgery*, 60, 36-40.

Suwanwela, N. C., Chen, C. L., Lee, C. F., Young, S. H., San Tay, S., Umapathi, T., ... & CHIMES-E Study Investigators. (2018). Effect of combined treatment with MLC601 (NeuroAiDTM) and

4th International Conference on Agricultural Sciences Medicinal Plants and Traditional Medicine



CINLU

Kosar University
Ministry of Science, Research and TechnologicalCOMSTECH Inter-Islamic Network on Virtual Universities
KOSAR UNIVERSITY

September 20, 2021 Tbilisi - Georgia

rehabilitation on post-stroke recovery: the CHIMES and CHIMES-E studies. *Cerebrovascular Diseases*, 46(1-2), 82-88.

Tan, C. H. N., Choy, D., & Venketasubramanian, N. (2020). NeuroAid II (MLC901) in Haemorrhagic Stroke. *Case Reports in Neurology*, 12(1), 212-217.

Theadom, A., Barker-Collo, S., Jones, K. M., Parmar, P., Bhattacharjee, R., & Feigin, V. L. (2018). MLC 901 (NeuroAiD II™) for cognition after traumatic brain injury: a pilot randomized clinical trial. *European journal of neurology*, 25(8), 1055-e82.

Theadom, A., Bhattacharjee, R., Parmar, P., & Feigin, V. (2017). A randomized, placebo-controlled pilot trial to investigate the safety and efficacy of MLC901 (NEUROAID IITM) in adults following mild or moderate traumatic brain injury. *Journal of the Neurological Sciences*, 381, 109.

Widmann, C., Gandin, C., Petit-Paitel, A., Lazdunski, M., & Heurteaux, C. (2018). The Traditional Chinese Medicine MLC901 inhibits inflammation processes after focal cerebral ischemia. *Scientific reports*, 8(1), 1-15.