

چگونگی مطالعه و بررسی اثرات بیولوژیکی گیاهان داروئی

پزشکی در سطح جهان عقیده دارند که باید کلیه تجربیات و اطلاعات گذشته در مورد گیاهان دارویی، دوباره و با کمک روش‌های علمی آزمایش شود و موارد مبهم و ناشناخته آنها روشن و کشف و در حد مشخص و معینی از آنها در حل مشکلات دارویی و درمانی استفاده گردد. کشور ایران از جمله کشورهای است که هم بواسطه سابقه تمدن چند هزارساله که حدود ۱۴۰۰ سال آن با فرهنگ غنی اسلام درآمیخته، و هم بخاطر موقعیت خاص جغرافیایی و شرایط اقلیمی و آب و هوای مختلف که محل رشد انواع گوناگونی از گیاهان است، از جهت طب سنتی و گیاه درمانی غنی می‌باشد و همین امر باعث رشد و شکوفایی این علم شده و دانشمندان و محققین و پزشکان فراوانی پا به عرصه وجود گذاشته‌اند و آثار گرانبها و ارزشمندی را در سطح جهانی مطرح ساخته‌اند.

مطالعه و تحقیق در طب سنتی و گیاهان دارویی به این معنی نیست که باید کلیه داروهای شیمیایی و صنایع فعلی کنار گذاشته شود، بلکه باید بدانیم که در

در خلال توسعه همه تمدن‌های بشری، همیشه ارتباط تنگاتنگ و نزدیکی بین انسان و گیاه وجود داشته است. تعدادی از گیاهان تولیدکننده مواد مهمی نظیر روغن‌ها، رزین‌ها، تانن‌ها، لاستیک، صمغ‌ها، موم‌ها، مواد معطرکننده و طعم دهنده، مواد حشره کش و مواد دارویی بوده‌اند (۱). با این وجود بیشتر گونه‌های گیاهی، هنوز بررسی نشده و ناشناخته مانده‌اند. از ۳۵۰۰۰۰ گونه گیاهی که در روی کره زمین شناسایی شده‌اند، حدود ۱۰ هزار گونه از لحاظ دارویی بررسی شده‌اند و هنوز زمان زیادی مانده تا منابع جدید و با ارزش کشف گیاهی گردند. گیاهان را می‌توان بعنوان منبعی از مواد شیمیایی و بالقوه مفید دانست که هنوز همه آنها مورد بهره‌برداری واقع نشده‌اند. این مواد بالقوه می‌توانند نه تنها بعنوان دارو، بلکه بعنوان یک الگوی بی‌نظیر، نقطه شروعی برای ساختن آنالوگ‌ها باشند و همچنین بعنوان یک ابزار جالب به فهم و درک بیشتر و بهتر پدیده‌های بیولوژیکی کمک نمایند. در حال حاضر، اکثر مجامع علمی داروسازی و

● نکته‌ای که باید به آن توجه کرد آنستکه طب سنتی غیر از گیاه درمانی است و نباید این دو با هم اشتباه شده و یکی در نظر گرفته شوند.

طب سنتی کشور ما، در طی قرون متمادی برای درمان یک بیماری که امروز لاعلاج یا صعب‌العلاج است، از چه نوع دارو و چه شیوه درمانی استفاده می‌شده است و سپس روی آنها کار و آزمایش و تحقیق کنیم. در حال حاضر، بشر با بیماری‌های سرطانی یا بیماری‌های عفونی تک‌یاخته‌ای مثل مالاریا و آمیبیازیس همچنان دست به گریبان است. یکی از راههای ارائه داروهای جدید برای این بیماریها، بررسی طب سنتی هر کشور است تا بدانیم در گذشته بیماریهای خود را چگونه درمان می‌کرده‌اند و آیا آن دارو را امروز هم می‌توان استفاده کرد یا خیر، و در صورت مثبت بودن نتایج آزمایشها، آن داروی گیاهی را به شکل دارویی مناسب با زندگی فعلی جامعه درآوریم و در صورت لزوم جایگزین یک داروی شیمیایی با عوارض جانبی بنمائیم. در یک کلمه هدف آنست تا با دید علمی به گذشته و به طب سنتی نگاه کنیم.

نکته‌ای که باید به آن توجه کرد، آنست که طب سنتی غیر از گیاه درمانی است و نباید این دو با هم اشتباه شده و یکی در نظر گرفته شوند. در طب سنتی ممکن است بجز گیاه از انواع درمان‌های دیگر هم استفاده شود، مثلاً درمان با آب چشمه‌های معدنی، درمان با بعضی از خاک‌ها و گل‌ها، غذا درمانی و استفاده از مواد خوراکی، روزه درمانی، ورزش و یا استفاده از بعضی از اعضای جانوران و دیگر انواع که در طب سنتی ایران هم به آنها توجه شده است. همچنین باید توجه کرد که طب سنتی ایران را نباید با

طب سنتی اسلامی یکی در نظر گرفت، زیرا قبل از ورود دین اسلام به ایران قطعاً پزشکی وجود داشته‌اند که آثاری را هم خلق کرده‌اند. هنگامی که به طب سنتی اسلامی اشاره می‌کنیم، خود را در برهه‌ای از زمان محدود می‌نمائیم، در صورتیکه طب سنتی ایرانی قبل از ظهور اسلام هم وجود داشته است.

استراتژی توسعه داروهای گیاهی

در حال حاضر، استراتژی تحقیقات در صنایع دارویی توسط ارزیابی پزشکی و درمانی آن و نیاز بازار، تعیین می‌گردد. موضوع مهم، انتخاب یک ایده، برای پروژه‌ها و طرح‌های تحقیقاتی است. تحقیقات اساسی روی گیرنده‌ها و هدفهای مشخص آنزیمی می‌تواند موجب بهره‌برداری از برنامه‌های مطرح شده برای سنتز آنالوگ‌های مواد طبیعی باشد. یکی از استراتژیهای موفق برای تحقیق روی داروهای گیاهی شامل غربال کردن و دست‌چین نمودن (screening) فارماکولوژیکی عصاره‌های گیاهی بر طبق جداسازی اجزای این گیاهان با روش‌های Bioassay است که می‌تواند خود راهنمایی برای جداسازی اجزای خالص باشد (۲). این استراتژی می‌تواند بطور مؤثری تنها توسط یک تیم تحقیقاتی چند نفره انجام شود که حداقل شامل یک فارماکولوژیست یا یک فیتوشیمیست، یک گیاه‌شناس عمومی، یک گیاه‌شناس سنتی، یک شیمیست دارویی و یک میکروبیولوژیست (یا فارماکولوژیست) باشد. رهبری این تیم را محقق فارماکولوژیست بعهده دارد که در واقع بعنوان هماهنگ کننده بین سایر اعضای تیم عمل می‌کند (شکل ۱) (۳).

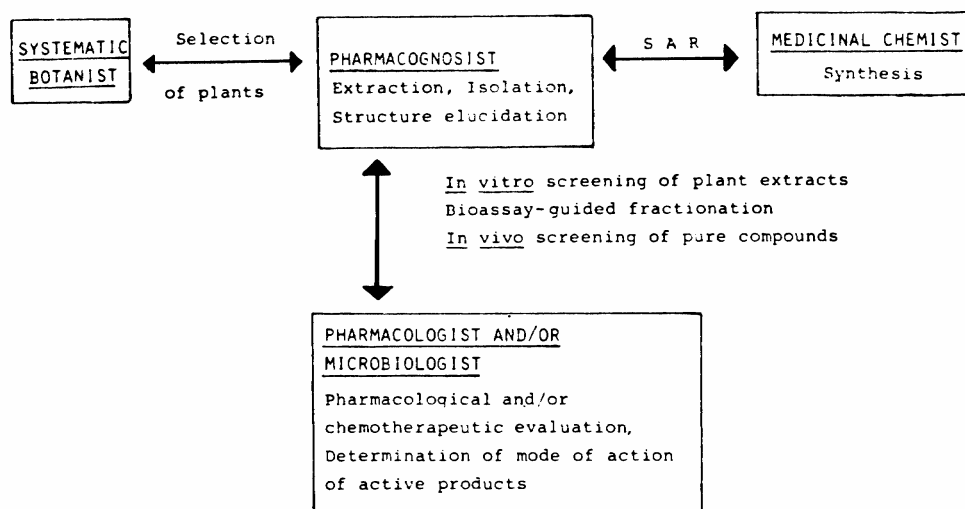
انتخاب گونه گیاهی مناسب

این کار می‌تواند از یک انتخاب تصادفی، تا

در بررسی اثرات شیمی درمانی، معمولاً تعدادی میکروب، مخمر، قارچ و ویروس در نظر گرفته می‌شود که قادر باشند در انسان پاتوژن بوده و شامل انواع مختلف میکروارگانیسم‌ها می‌گردند (۴ و ۵). بعضی محققین در این Screening آنگ‌ها، پروتوزوآها، باکتری‌ها، قارچ‌های پاتوژن، ساپروفیت‌های گیاهی و حیوانی و موارد دیگر را هم در نظر می‌گیرند (۶). در مورد اثرات فارماکولوژیکی می‌توان پیرامون ترکیبات گیاهی که قادر به مداخله در عواملی مانند اپی‌نفرین، استیل‌کولین، هیستامین، دوپامین و پروستاگلاندین‌ها باشند، کار و تحقیق نمود و در نتیجه تأثیر گیاهان را روی سیستم‌های گوارشی، قلبی و اعصاب مرکزی مشاهده کرد. همچنین از مسائلی که در حال حاضر شدت و در همه ابعاد روی آن کار می‌شود، اثرات ضد سرطان و ضد تومور گیاهان است. در خط اثرات بیوشیمیایی، می‌توان ترکیبات مؤثر بر مهار آنزیم‌های کلیدی در سیستم‌های مهم بیوشیمیایی را مشخص نمود. مثلاً کربوکسی

انتخابی باشد که براساس آنالیز کامپیوتری داده‌های سم‌شناسی، شیمی گیاهی، تاکسونومی و طب سنتی انجام شده است. روش انتخاب براساس استفاده‌های سنتی ترجیح دارد زیرا این روش درصد بالایی از راهنمایی‌های مؤثر و مفید را ارائه می‌دهد.

از آنجائیکه طیبیان و داروسازان سنتی همواره داروهای خود را توسط استخراج با آب تهیه می‌کرده‌اند (چه با جوشاندن پودرهای گیاهی یا با خیساندن آنها در آب سرد)، در حال حاضر هم تهیه عصاره آبی گیاه ارجحیت دارد. سپس باید حلال را تبخیر کرد و عصاره‌های خشک را بطور جداگانه برای آزمایش‌های *in vitro* bioassay بکار برد. نتایج این آزمایش‌ها، راهنمایی جهت جداسازی مواد مؤثره بیولوژیکی از عصاره خام خواهد بود. آنگاه می‌توان با آزمایش‌های *in vivo* اثر بیولوژیکی این مواد خالص را تأیید کرد. دست چین کردن داروهای گیاهی می‌تواند شامل: ۱- اثرات بیوشیمیایی، ۲- اثرات فارماکولوژیک، و ۳- اثرات شیمی درمانی باشد.



شکل (۱) - چگونگی همکاری بین اعضای مختلف یک تیم تحقیقاتی که روی مواد دارویی گیاهان عالی کار می‌کنند.

پیتیدازهایی که در ارتباط با ماکروفاژها هستند مانند تریپسین و کالیکترین، یا سیستم‌های آنزیمی پی در پی که در ارتباط با هیپرتانسیون می‌باشند، مانند رنین، آنزیم‌های تبدیل‌کننده آنژیوتانسین و ... و یا سیستم‌هایی که در ارتباط با دستگاه تولید مثل هستند مانند آکروسین (acrosin).

● از ۳۵۰۰۰۰ گونه گیاهی که در روی کره زمین شناسائی شده‌اند، حدود ۱۰ هزار گونه از لحاظ داروئی بررسی شده‌اند و هنوز زمان زیادی مانده تا منابع جدید جهت مواد تجارتي و با ارزش کشف گردند.

از سال ۱۳۵۵ شمسی، یک گروه تحقیقاتی در هلند، مشغول مطالعه و بررسی گیاهان دارویی با استفاده از یک روش شبیه به آنچه ذکر شد، می‌باشد. این گروه انتخاب گیاهان را براساس استفاده‌های سنتی انجام داده و همه گیاهان را در این ارتباط از آفریقای مرکزی جمع‌آوری کرده‌اند. آنها بیش از ۳۰۰ گونه گیاهی را از ۱۲۰ تیره در دایره screening خود قرار داده‌اند. نتایج این آزمایش‌ها نشان می‌دهد که حدود ۲۵٪ این عصاره‌های گیاهی بصورت in vitro اثر بیولوژیکی دارند. در اینجا دو گیاه را که دقیقاً روی آنها کار شده معرفی و سپس نتایج بدست آمده را ارائه می‌نمایم:

Euphorbia grantii (Euphorbiaceae)

افوربیا یکی از جنس‌های مهم تیره افوربیاسه است که دارای حدود دو هزار گونه می‌باشد. تعدادی از این گونه‌ها در ایران هم می‌رویند و همگی بنام «فریون» معروف هستند. عصاره گیاه بالا اثر قاطعی برعلیه ویروس‌های Picorna و Vesicular

stomatitis از خود نشان می‌دهد. در نتیجه یک Screening روی بیش از ۱۲۰۰ گونه افوربیا، ۱۲ گونه امیدبخش‌ترین نتایج را ارائه داده و برای مطالعه ضدویروسی انتخاب شدند. بیشتر افوربیاها لاتکسی تولید می‌کنند که توسط بومیان آفریقای بی‌عنوان سم نیزه و پیکان استفاده می‌شده است. این کار سبب تحریک محل زخم شده و جذب سم را مساعد می‌نموده است. موادی که موجب این اثر تحریکی می‌شوند، دی‌ترپن استرها هستند که اثرات ضد سرطان، موتاژنیک و کارسینوژنیک هم نشان می‌دهند. در آفریقا گونه‌های افوربیا را برای برخی مصارف دارویی و درمان لوسمی استفاده می‌کرده‌اند که شامل درمان بعضی از عفونتها، بیماری‌های اطفال، رماتیسم، آسم، سرفه، مارگزیدگی، بیماری‌های پوستی و زخم می‌باشد (۳).

مشخص شده که اثرات ضدویروسی افوربیاها، مربوط به ترکیبات ۳- متوکسی فلاون‌هاست و تاکنون ۷ آنالوگ آن از گونه‌های مختلف افوربیا جدا شده‌اند (شکل ۲)(۷). ۳- متوکسی فلاون‌ها در کشت بافت بدون آنکه خاصیت سیتوتوکسیسته خاصی نشان دهند، برعلیه Picornavirus ها، شامل پولیو- کوکساکسی - و رینوویروس‌ها بسیار مؤثرند. ۳- متیل کوئرستین (3-MQ) و ۳ و ۳- دی‌متیل کوئرستین (3,3-DMQ) می‌توانند تولید ویروس‌های عفونی را با حداقل غلظت ۱/۰۱ mcg/ml بطور مشخصی کاهش دهند و تا غلظت ۲۰ mcg/ml هیچ اثر سیتوتوکسیکی هم نشان نمی‌دهند. با دوز ۲۰ mg/kg از 3-MQ می‌توان موش‌های آزمایشگاهی را برعلیه ویروس Cocksackie B₄ محافظت نموده و در دوزهای بالاتر حتی تا ۱۰۰ mg/kg هیچ علامتی از سمیت یا مرگ دیده نمی‌شود (۷). ژاپنی‌ها هم در یک screening عمومی محصولات طبیعی و میکروبی برای اثرات

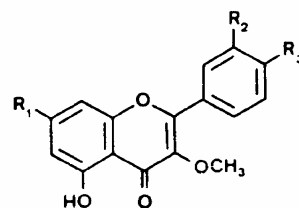
ضد ویروسی، توانستند یکی از مشتقات ۳- متوکسی فلاون را بنام ۳ و ۳' و ۷- تری متیل کوئرستین (3,3',7-TMQ) از *E. grantii* جدا کرده و اثرات ضد ویروسی آن را مشاهده کنند (۳).

مطالعه مکانیزم عمل 3-MQ روی رپلیکاسیون Poliovirus ها معلوم می کند که در سلول های آلوده به این ویروس، در صورتیکه ترکیب گیاهی بمدت ۶۰ تا ۱۲۰ دقیقه بعد از ایجاد آلودگی تجویز شود، سنتز RNA و پروتئین ویروس بشدت کاهش می یابد. از طرف دیگر در سلول های غیر عفونی Hella مشاهده شده که سنتز RNA و پروتئین تنها به میزان اندکی توسط 3-MQ مهار می شود (۳). این اثر مهارکنندگی 3-MQ، قابل برگشت است، برای این کار باید ترکیب گیاهی را از محیط حذف کرد که در نتیجه سلول ها شروع به سنتز پروتئین و RNA می کنند. این اثر 3-MQ، آن را از Gliotoxin متمایز می کند. ماده اخیر

● از آنجائیکه طیبیان و داروسازان سنتی همواره داروهای خود را توسط استخراج با آب تهیه می کرده اند، در حال حاضر هم تهیه عصاره آبی گیاه ارجحیت دارد.

آنتی بیوتیکی است که باعث مهار غیر قابل برگشت سنتز Poliovirus ها می شود (۳).

مطالعات اولیه ای که در مورد ارتباط بین ساختمان و فعالیت فلاونوئیدهای طبیعی انجام شده نشان می دهد که گروه ۳- متوکسی برای مهار رپلیکاسیون Poliovirus ها اساسی و الزامی است، زیرا نه کوئرستین و نه روتین و نه آپی ژنین که بترتیب دارای عوامل هیدروکسی، گلیکوزیدی و H- در موقعیت C-۳ هستند، هیچکدام اثر ضد ویروسی نشان نمی دهند (۷).



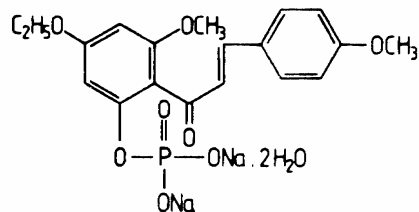
R ₁	R ₂	R ₃
OH	H	OH
OCH ₃	H	OH
OH	H	OCH ₃
OH	OH	OH
OH	OCH ₃	OH
OCH ₃	OH	OH
OCH ₃	OCH ₃	OH

3-METHYLKAEMPFEROL
 3,7-DIMETHYLKAEMPFEROL
 3,4'-DIMETHYLKAEMPFEROL
 3-METHYLQUERCETIN
 3,3'-DIMETHYLQUERCETIN
 3,7-DIMETHYLQUERCETIN
 3,3',7-TRIMETHYLQUERCETIN

شکل (۲) - ساختمان شیمیایی ۳- متوکسی فلاون های با اثر ضد ویروس که از گونه های مختلف *Euphorbia* جدا شده اند.

علاوه بر ۳- متوکسی فلاون‌ها، چالکون‌ها و فلاوان‌ها هم اثرات ضد رینوویروسی برجسته‌ای دارند (شکل

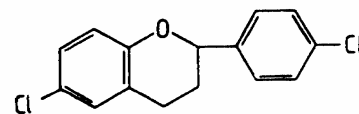
می‌باشد. این گیاه بصورت بوته یا درخت کوچک همیشه سبز، در سراسر آفریقای مرکزی و شرقی



prodrug of 4'-ethoxy-

2'-hydroxy-

4,6'-dimethoxy-chalcone



4,6-dichloroflavan

شکل (۳) - ساختمان شیمیایی فلاونوئیدهایی که اثر ضد ویروسی داشته و آزمایش کلینیکی شده‌اند.

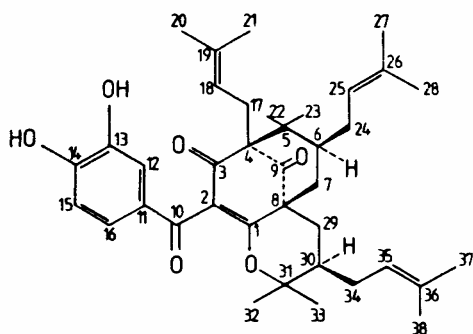
(۳)(۸). ترکیبات اخیر، هیچ اثری روی سایر پیکورناویروس‌ها ندارند و می‌توانند مستقیماً به رینوویروس‌ها متصل شده و با جلوگیری از عمل پوشش دادن ویریون، رپلیکاسیون ویروس را مهار کرده و متعاقب آن RNA ویروس را آزاد نمایند (۳). علیرغم این اثر ضدویروسی قوی و انتخابی *in vitro*، این مهارکننده‌های رینوویروس‌ها، ثابت شده که ارزش کمی در پیشگیری و یا درمان، در داوطلبان داشته‌اند. این مواد گیاهی وقتی که از راه خوراکی تجویز می‌شوند، هیچ اثر مشخصی از لحاظ درمان یا دفع ویروس‌ها نشان نمی‌دهند و دقیقاً روشن نیست که این مسئله مربوط به فرمولاسیون و راه تجویز و فراهمی زیستی آنهاست یا نه.

گیاه دیگری که این تیم هلندی روی آن تحقیق نموده *Garcinia huillensis* از تیره *Guttiferae*

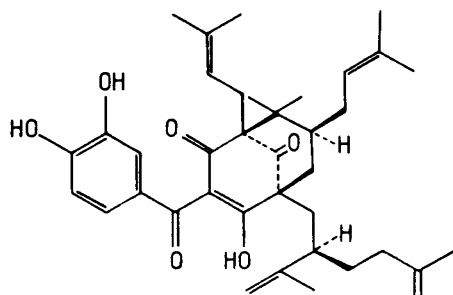
بخصوص زئیر، پراکنده است. عصاره آبی پوست ساقه این گیاه در طب سنتی زئیر بر علیه بیماری‌های مقاربتی، زخم‌ها، برونشیت، پنومونی، سرخک و درماتیت‌ها استفاده می‌شده و هم اکنون نیز استفاده می‌شود. محققین هلندی آنالیز اولیه عصاره اتانلی را که از پوست ساقه‌های زمینی گیاه بدست آمده بود برطبق روش Mitscher انجام دادند (۹). در نتیجه یک عصاره اتردو پترولی حاصل می‌شود که اثرات ضد قارچی و ضد باکتریایی مشخصی از خود نشان می‌دهد. معلوم شده که این اثر بخاطر یک ماده بنزوفنون بسیار پرنیله بنام گارسینول (*garcinol*) است (با غلظت ۱/۰٪) که قبلاً از گونه‌های هندی گارسینیا هم جدا شده بود (۱۰). گارسینول اثرات ضد باکتریایی متوسط و اثرات ضد قارچی امیدبخشی از خود نشان می‌دهد، اما روی مخمرها و ویروس‌ها بی‌اثر است. در

است (۱۱). ماده اخیر، عاری از هرگونه خواص شیمی درمانی است. این نکته نشان می‌دهد که گروه ایزوپرنیل گارسینول عامل اساسی برای اثر ضد

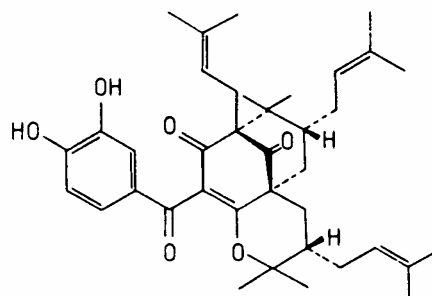
صورتیکه گارسینول را برای ۵ دقیقه در معرض حرارت ۲۰۰°C قرار دهیم منجر به تشکیل ماده‌ای بنام ایزوگارسینول می‌شود که دارای یک حلقه اکستراپیران



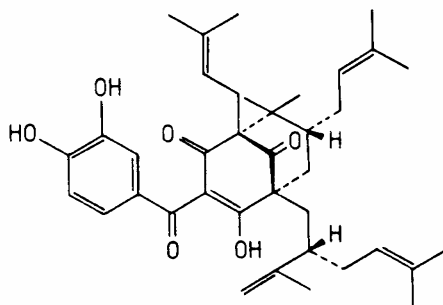
ISOXANTHOCHYMOL



XANTHOCHYMOL



ISOGARCINOL



GARCINOL

شکل (۴) - ساختمان شیمیایی بنزوفنون‌های پرنیله که از گونه‌های مختلف *Garcinia* جدا شده‌اند.

میکروبی است (۵). باید توجه کرد که ایزوگارسینول متضاد نوری ایزوگزانتوکیمول است که این ماده خود بتنهایی یا همراه با گزانتوکیمول در گونه‌های مختلف گارسینیا در آسیا و آفریقا یافت می‌شود (شکل ۴)(۱۲).

گزانتوکیمول، خود مسئول اثر ضدباکتریایی در عصاره‌های گیاه *G.xanthochymus* است. بنزوفنون دیگر با اثر ضد باکتریایی *Kolanone* می‌باشد که از میوه‌ها و دانه‌های *G.kola* جدا شده است (۱۳). این یافته‌ها و اطلاعات بخصوص در مورد بهداشت دهان مردم در این نقاط آفریقا جالب است. چون در این مناطق، مردم دانه‌ها و پوست ساقه‌های انواع گوناگون گارسینیا را می‌جویند و بهمین عنوان در بازار خرید و فروش می‌شود. همچنین بنظر می‌رسد که تحقیق و مطالعه روی اثر قوی ضد حشرات این ترکیبات در پوست ساقه، ارزنده و جالب باشد، زیرا با برداشتن پوست ساقه این گیاهان بلافاصله مورد حمله انواع سوسک‌ها و حشرات قرار می‌گیرد که گاهی حتی منجر به از بین رفتن و مرگ درخت می‌گردد (۱۲).

همانطور که در بالا مشاهده شد، محققین ابتدا کاربرد یک داروی گیاهی را در طب سنتی بررسی می‌کنند و سپس سعی می‌کنند تا اجزاء مسئول اثرات دارویی آن گیاه را جدا نمایند و بعد از آن، همان ماده یا سنتز شده آن را در آزمایشگاه مورد بررسی‌های بیولوژیکی روی حیوان یا میکرب قرار می‌دهند. اینطور بنظر می‌آید که این روش در حال حاضر، بهترین روش برای مطالعه و بررسی داروهای گیاهی در طب سنتی کشورها باشد و بهتر است در ایران هم محققین و پژوهشگران با استفاده از این روش، داروهای موجود در طب سنتی کشورمان را بیشتر مورد مطالعه قرار دهند و مواد شیمیایی مسئول اثرات آنها را شناسایی نمایند.

مآخذ:

- 1) Balandrin, M.F. et al., "Natural plant chemicals: sources of industrial and medicinal materials", *Sciences*, 228, 1154, 1985.
- 2) Suffness, M. & Douros, J., "Approach to acquisition of new anticancer drugs, drugs of plant origin", *Methods Cancer Res.*, 16,73,1979.
- 3) Vlietinck, A.J., In "Biologically Active Natural Products" (Hostettmann, K. & Lea, P.J.) Clarendon Press, Oxford, P.33, 1987.
- 4) Ieven, M. et al., "Screening of higher plants for biological activities. Antimicrobial activity", *Planta med.*, 36,311,1979.
- 5) Van den Berghe, D.A., et al., "Screening of higher plants for biological activities, Antiviral activity", *Lloydia*, 41, 436, 1978.
- 6) Farnsworth, N.R., et al., "Biological and phytochemical evaluation of plants" *Lloydia*, 29,101,1966.
- 7) Van Hoof, L., et al., "Plant antiviral agents; V.3-Methoxyflavones as potent inhibitor of viral-induced block of cell synthesis", *Planta med.* 50,513,1984.
- 8) Bauer, D.J., et al., "4',6-Dichloroflavone (BW683C), a new anti-rhinovirus compound", *Nature*, 244,288,1973.
- 9) Mitscher, L.A., et al., "Antimicrobial agents from higher plants. I-Introduction, rationale and methodology", *Lloydia*, 35,157,1972.
- 10) Krishnamurthy, N., Lewis, Y.S. & Ravindranath, R., "On the structures of garcinol, isogarcinol and camboginol", *Tetrahedron Lett.*, 22,793,1981.
- 11) Rao, A.V.R., Venkataswamy, G. & Pendse, A.D., "Camboginol and Cambogin" *Tetrahedron Lett.*, 21,1975, 1980.
- 12) Waterman, P.G., "A phytochemist in the african rain forest.", *Phytochem.* 25,3,1986.
- 13) Hussain, R.A., "Kolanone, a novel polyisoprenylated benzophenone with antimicrobial properties from the fruit of *Garcinia kola*", *Planta Med.*, 44,78,1982.