

A Review of the Therapeutic Effect of Natural Antioxidants on Spinal Cord Injury by Focusing on Experimental Studies

Mitra Yousefpour¹, Zahra Jahanbakhsh^{2*}, Mahmoud Momenzadeh³, Mahboubeh Mahmoudi Kelarijani⁴

¹ Department of Physiology, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Department of Anesthesia, Faculty of Paramedicine, AJA University of Medical Sciences Tehran, Iran

⁴ Aerospace Medicine Research Center, Faculty of Aerospace and Subaquatic Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

⁵ Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

Abstract

Introduction: Spinal cord injury (SCI) is a devastating condition associated with a sudden loss of sensory, motor, and autonomic function. Despite significant advances in medical and surgical care, there is no effective treatment for its neurological deficits, which can be partly due to the highly complex pathophysiological mechanisms involved in SCI. Inflammatory cascade and overproduction of reactive oxygen species (ROS) are secondary events of injury. Reducing the level of ROS with the help of antioxidants seems to be one of the alternative therapies to reduce oxidative stress. This study aims to review the effect of four natural and strong antioxidants (astaxanthin, saffron and its active ingredients, curcumin, and resveratrol) in spinal cord injuries research studies.

Methods and Materials: The present study was reviewed 77 scientific articles and the results were extracted from them. The articles have been searched in international databases using oxidative stress, antioxidant, herbal medicine, spinal cord injury, resveratrol, curcumin, saffron, and astaxanthin keywords, with an emphasis on neuroprotective mechanisms caused by them, mainly between the years of 2010 and 2022.

Results: Oxidative stress and inflammation play an important role in the pathophysiology of SCI. Inhibition of oxidative invasion can significantly reduce the occurrence of inflammation, infection, apoptosis, and dysfunction. Therefore, it seems that adjunctive treatment with potent antioxidants can improve the outcome for spinal cord injury patients.

Discussion and Conclusion: The use of natural antioxidants can be an important section of future research in the field of SCI treatment. Continuing studies on bioactive compounds with the capacity to inhibit ROS may lead to the development of effective methods based on antioxidant treatment in human studies of SCI.

Keywords: Oxidative Stress, Natural Antioxidant, Spinal Cord Injury

مروری بر اثر درمانی آنتی اکسیدان‌های طبیعی بر ضایعه نخاعی با تمرکز بر مطالعات آزمایشگاهی

میترا یوسف پور^۱، زهراجهان بخش^{۱*}، محمود مومن زاده^۲، محبوبه محمودی کلاریجانی^۳

^۱ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۲ گروه بیهوشی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۳ مرکز تحقیقات طب هوافضا، دانشکده طب هوافضا و زیرسطحی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران

^۴ گروه طب داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

چکیده

مقدمه: آسیب به طناب نخاعی (SCI)، وضعیت مخربی است که با از دست دادن ناگهانی عملکرد حسی، حرکتی و اتونوم همراه می‌باشد. علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در مراقبت‌های پزشکی و جراحی، هیچ درمان موثری برای نقص‌های نورولوژیکی آن وجود ندارد که می‌تواند بخشی از آن به دلیل مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک بسیار پیچیده‌ای باشد که در SCI دخالت دارند. فرایندهای التهابی و تولید بیش از حد گونه فعال اکسیژن (ROS)، از جمله حوادث ثانویه آسیب هستند. به نظر می‌رسد کاهش سطح ROS با کمک آنتی اکسیدان‌ها، از جمله درمان‌های جایگزین در جهت کاهش استرس اکسیداتیو باشد.

هدف: این مطالعه قصد دارد مروری بر تأثیر چهار آنتی اکسیدان طبیعی و قوی (آستازانتین، زعفران و ترکیبات فعال آن، کورکومین و رسوراترول)، در مطالعات ضایعه نخاعی، داشته باشد.

مواد و روش‌ها: پژوهش حاضر، مطالعه مروری با بررسی ۷۷ مقاله علمی و استخراج نتایج حاصل از آنها بوده است. جستجوی مقالات در پایگاه‌های بین‌المللی داده با کمک کلمات کلیدی مانند: استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان، طب گیاهی، ضایعه نخاعی، رسوراترول، کورکومین، زعفران، آستازانتین، با تأکید بر مکانیسم‌های حفاظت عصبی ناشی از آنها، به طور عمده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۲ انجام شده است.

یافته‌ها: استرس اکسیداتیو و التهاب نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی SCI دارند، مهار تهاجم اکسیداتیو می‌تواند وقوع التهاب، عفونت، آپوپتوز و اختلال عملکرد ایجاد شده را نیز به میزان قابل توجهی کاهش دهد. بنابراین، به نظر می‌رسد درمان مکمل با آنتی اکسیدان‌های قوی بتواند بهبود بیماران آسیب نخاعی را ارتقا بخشد.

بحث و نتیجه‌گیری: استفاده از آنتی اکسیدان‌های طبیعی می‌تواند بخش مهمی از تحقیقات آینده در زمینه درمان SCI باشد. ادامه مطالعات بر روی ترکیبات فعال زیستی با ظرفیت مهار ROS ممکن است منجر به توسعه روش‌های موثر مبتنی بر درمان با آنتی اکسیدان در مطالعات انسانی از SCI شود.

کلمات کلیدی: استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان طبیعی، ضایعه نخاعی

مقدمه

نقایص عصبی (فلج، اختلال در عملکرد روده، مثانه، عملکرد جنسی و همچنین اختلال در عملکرد سیستم اتونوم) و حتی مرگ را ممکن است تجربه کنند (۱، ۲). نواحی گردنی و کمری نخاع، شایع‌ترین نواحی متأثر در SCI می‌باشند (۳). علت‌های اصلی SCI تروماتیک، تصادف با وسایل نقلیه، آسیب‌های

آسیب به طناب نخاعی (SCI) به عنوان یک وضعیت تهدید کننده حیات، با مرگ و میر بالا و عوارض طولانی مدت همراه می‌باشد. این آسیب، با از دست دادن ناگهانی عملکرد حسی، حرکتی و اتونوم همراه می‌باشد. بسته به شدت ضایعه، بیماران

* (نویسنده مسئول) زهراجهان بخش، گروه بیهوشی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی آجا، تهران، ایران.

آدرس الکترونیکی: Jahan_medphysio@yahoo.com

و هدف پژوهش و عدم دسترسی به فول تکس آن‌ها بوده است. در نهایت ۷۷ مقاله مورد بررسی، و نتایج آن‌ها استخراج شد.

یافته‌ها

نتایج پژوهش نشان می‌دهد فعال‌سازی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی ثانویه بعد از SCI نقش مهمی در ایجاد و تشدید آسیب مکانیکی اولیه پس از تروما به نخاع دارد. از جمله این مکانیسم‌های ثانویه می‌توان به فرایندهای التهابی، تولید گونه فعال اکسیژن (ROS)^۵، سمیت ناشی از تحریک‌پذیری بیش از حد سلولی، نکروز سلولی و آپوپتوز اشاره نمود که سهم بسیار مهمی در نقایص عصبی ایجاد شده به دنبال آسیب نخاعی دارند. به نظر می‌رسد ترکیبات طبیعی با خصوصیات بالقوه آنتی اکسیدانی، بتوانند نقایص عصبی را کاهش دهند و نتیجه بیماران آسیب نخاعی را ارتقا بخشند. بررسی نتایج مطالعات آزمایشگاهی در مورد حفاظت عصبی ناشی از به کارگیری ترکیبات طبیعی آنتی اکسیدانی قوی، مشخص نمود مهار تهاجم اکسیداتیو می‌تواند وقوع التهاب، عفونت، آپوپتوز و اختلال عملکرد ایجاد شده ناشی از SCI را به میزان قابل توجهی کاهش دهد.

پاتوفیزیولوژی آسیب به طناب نخاعی

کاهش عملکرد به دنبال SCI، مرتبط با آسیب مکانیکی مستقیم و مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی ثانویه (القا شده به وسیله ترومای اولیه) می‌باشد. ترومای مکانیکی اولیه باعث نکروز، ادم، خونریزی و وازواسپاسم می‌شود، به دنبال آن، مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژی ثانویه القا می‌شوند. فعال‌سازی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی ثانویه بعد از SCI نقش مهمی در ایجاد و تشدید آسیب مکانیکی اولیه پس از تروما به نخاع دارد. این مکانیسم‌های ثانویه شامل: آسیب ایسکمی - خون‌رسانی مجدد، ادم، تجمع کلسیم درون سلولی، نکروز سلولی و آپوپتوز، فعال شدن پروتئازها، سمیت ناشی از تحریک‌پذیری بیش از حد سلولی^۶ به واسطه گلوتمات، فرایندهای التهابی و همچنین تولید گونه فعال اکسیژن (ROS)، می‌باشند. تجمع کلسیم داخل سلولی به دنبال افزایش سطح گلوتمات خارج سلولی منجر به مهار سنتز ATP توسط میتوکندری و افزایش تولید ROS می‌شود.

5- Reactive Oxygen Species

6- glutamate-mediated excitotoxicity

ورزشی، افتادن در خانه، تروما در حین کار، سقوط و خشونت می‌باشد. در بزرگسالان بالغ، احتمال بروز SCI در مردان ۴ برابر بیشتر می‌باشد. بیشترین وقوع این بیماری در بین نوجوانان و بالغین جوان بوده، ضمن این‌که بیشتر از نیمی از آن‌ها ۳۰-۱۶ ساله می‌باشند، البته قله دیگری از پیک بروز این آسیب، در بالای ۶۵ سالگی می‌باشد (۱،۲). وقوع سالانه این آسیب، ۴۰-۱۵ مورد از هر میلیون نفر، در سراسر جهان می‌باشد که با توسعه جامعه مدرن در حال افزایش است (۲، ۴). در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده، حدود ۲۴۵/۰۰۰ تا ۳۵۳/۰۰۰ بیمار از آسیب نخاعی زنده ماندند (۱)، گزارش شد هزینه‌های درمان این بیماری در آمریکا، ۴۰/۵ بلیون دلار در سال می‌باشد (۵). در خصوص کشور ایران، متأسفانه بررسی‌های دقیق آماری که تخمین درستی درباره تعداد افراد آسیب نخاعی بیان کند صورت نگرفته و به همین خاطر آمارهای ارائه شده چه بسا از دقت لازم برخوردار نباشند. اگرچه در سال ۱۳۸۸ گزارش شد شیوع SCI تروماتیک در تهران بین ۱/۲ تا ۱۱/۴ در هر ۱۰۰۰۰ نفر می‌باشد. همچنین بیان شد در ایران حدود ۸۹۰۰۰ بیمار از این مشکل رنج می‌برند که ۶۶ درصد آن‌ها ناشی از تصادفات جاده‌ای است (۶).

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر، مروری کلی بر اثر درمانی چند آنتی اکسیدان طبیعی بر ضایعه نخاعی با تمرکز بر مکانیسم مولکولی مسئول در حفاظت عصبی ناشی از آن‌ها بوده است. جستجوی مقالات از داده پایگاه‌های بین المللی گوگل اسکولار^۱، پابمد^۲، اسکوپوس^۳ و ساینس دایرکت^۴ با استفاده از کلمات کلیدی مانند: استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان، طب گیاهی، ضایعه نخاعی، رسوراترول، کورکومین، زعفران، آستازانتین، به طور عمده بین سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۲۲ بوده است. پذیرش مقالات در این مطالعه، بر اساس معیارهای ورود و خروج بوده است. معیارهای ورود شامل مطالعات با کلمات کلیدی مربوطه و در راستای موضوع و هدف مطالعه و نیز مقالات دارای فول تکس بوده است. معیارهای خروج نیز شامل مقالات غیر مرتبط با موضوع

1-Google Scholar

2- Pubmed

3- Scopus

4- Sciencedirect



افزایش فعالیت اکسیدازهای غشای پلاسمایی نیز می‌توانند به آسیب اکسیداتیو منجر شوند. حوادث پاتوفیزیولوژی ثانویه همچنین می‌توانند آسیب بیشتر به خاطر تورم و کاهش جریان خون را موجب شوند. در نهایت یک حفره پر از مایع یا کیست در مرکز طناب نخاع تشکیل می‌شود (۲، ۷). حفره مرکزی که فاقد عناصر عصبی می‌باشد، می‌تواند حتی با یک کوفتگی یا ضربه خفیف به طناب نخاعی ایجاد شود (۸). از پیامدهای دیگر SCI، تشکیل اسکار گلیالی می‌باشد که آستروسیت‌های هاپرتروفیک، ماکروفاژها و دیگر سلول‌هایی که ماتریکس خارج سلولی و مولکول‌های مهاری را ترشح می‌کنند، در تشکیل آن نقش دارند. این اسکار، به عنوان یک سد شیمیایی و فیزیکی برای بازسازی و ترمیم اکسون عمل نموده (۲) و مولکول‌هایی مثل پروتئوگلیکان کندروئیتین سولفات^۱ را تجمع می‌دهد که جوانه زدن اکسون را مهار می‌کند. بنابراین استراتژی‌هایی که تشکیل اسکار گلیالی را تقلیل دهند، می‌توانند موجب حمایت از بازسازی و ترمیم اکسونی شوند (۵).

استراتژی‌های درمانی برای SCI

علی‌رغم پیشرفت‌های چشمگیر در مراقبت‌های پزشکی و جراحی بیماران SCI، هیچ درمان موثری برای نقص‌های نورولوژیکی آن وجود ندارد. درمان‌های اخیر شامل: جراحی به منظور برداشتن فشار، تثبیت محل آسیب، پیشگیری از عوارض ثانویه و توانبخشی می‌باشد. متأسفانه بهبود عصبی اندک بوده و اکثر بیماران هنوز با اختلال عملکرد نورولوژیکی و ناتوانی در تمام طول عمر خود مواجه هستند و اگر چه امید به زندگی در این بیماران بسیار خوب می‌باشد؛ اما این بیماران از چند ضعف مهم (بسته به سطح و شدت آسیب) رنج می‌برند که به طور جدی کیفیت زندگی آن‌ها را کاهش می‌دهد، از جمله: فلج، اختلال حسی، دردهای غیر قابل تسکین، زخم بستر، عفونت ادراری و دیگر مشکلات می‌باشد (۲، ۴، ۹).

متیل پردنیزولون با دوز بالا (MP)^۲ از جمله درمان‌های معمولی است که در کنار روش‌های جراحی مورد استفاده قرار می‌گیرد. MP می‌تواند موجب مهار پراکسیداسیون چربی، آزادسازی اندورفین، محدود نمودن پاسخ التهابی، حفظ سد خونی نخاعی و افزایش جریان خون به نخاع شود. استفاده از MP به دلیل عدم

1- Chondroitin Sulfate Proteoglycan (CSPG)

2- Methylprednisolone

توافق در مورد اثرات مفید واقعی آن، بسیار بحث برانگیز است. در حال حاضر درمان SCI یک چالش مهم در کلینیک‌ها و تحقیقات سراسر جهان می‌باشد، چرا که برای این آسیب درمان‌های ترمیمی کاملی وجود ندارد، که بخشی از آن می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک بسیار پیچیده‌ای باشد که در SCI دخالت دارند. اگرچه با پیشرفت‌های مداوم در نوروبیولوژی، علم مواد، داروسازی و سایر علوم مرتبط، موفقیت‌هایی در پیشگیری و درمان SCI حاصل شده؛ اما پیشرفت‌ها به طور عمده جهت تسکین علائم و رنج بیماران، جلوگیری از پیشرفت آسیب، مدیریت درد و آموزش به بیماران جهت کنترل عملکرد روده و مثانه و مقابله با معلولیت‌های خود بوده است. استراتژی‌های مختلف جدید دیگری نیز برای ترمیم SCI ظهور کرده و تمرکز قابل توجهی را در تحقیقات دریافت نموده است از جمله سلول درمانی (مانند: پیوند سلول‌های بنیادی عصبی و مزانشیمی)، درمان مولکولی (به عنوان مثال، نوروتروفین)، و مهندسی بافت (به عنوان مثال، ساخت داربست‌های سه بعدی). گیاهان دارویی و حتی نسخه‌های ترکیبی، نیز در پیشگیری و درمان SCI موثر نشان داده شده‌اند. در حال حاضر این توافق کلی وجود دارد که بهبود عملکرد فقط به یک رویکرد درمانی تکیه نمی‌کند، رویکردهای بالینی آینده به طور احتمالی متنوع و شامل ترکیبی از استراتژی‌های متعدد است. در این زمینه، طب سنتی به عنوان یک درمان مکمل، نقش مهمی در پیشگیری و بهبودی بعد از عمل دارد که باید توجه بیشتری را در درمان SCI داشته باشد (۲، ۴، ۹).

گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) و استرس اکسیداتیو در آسیب به طناب نخاعی

یافته‌ها نشان دهنده تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد در نواحی آسیب دیده نخاع می‌باشد. چنانچه گزارش شد سطح گونه‌های واکنشی در حدود یک ساعت پس از آسیب نخاعی به شدت افزایش می‌یابد (۷، ۱۰). سیستم عصبی - مرکزی، از جمله نخاع، به دلیل محتوای بالای اسیدهای چرب غیر اشباع و متابولیسم فعال اکسیژن، بسیار مستعد آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد است (۱۱). گونه‌های اکسیژن فعال، مولکول‌های بسیار واکنش پذیر بوده و به عنوان یک محصول فرعی طبیعی در طی تنفس

هوازی و متابولیسم سلولی ایجاد می‌شود. مقادیر متوسط ROS دارای اثرات مفیدی بر چندین فرایند فیزیولوژیکی مانند کاهش عوامل پاتوژن بدخیم، ترمیم زخم و فرایندهای ترمیم بافت می‌باشد. در مقابل، تولید بیش از حد ROS باعث تخریب ماکرومولکول‌های حیاتی سلول و ایجاد پراکسیداسیون لیپیدهای غشا شده و در ایجاد آسیب‌های ناشی از شرایط پاتولوژیکی چون فشار خون بالا، نارسایی کلیه، دیابت، تصلب شرایین و آسیب ایسکمی خون‌رسانی مجدد، افزایش تنگی عروق و ایجاد بیماری عروقی، نقش اساسی دارد (۱۲، ۱۳).

در سلول، واکنش‌های ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن، با عملکرد آنتی اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی خنثی می‌شوند. آسیب بافت زمانی اتفاق می‌افتد که این دفاع آنتی اکسیدانی برای کنترل رادیکال‌ها کافی نباشد (۱۳). سوپراکسید دیسموتاز^۱ و کاتالاز^۲، از مهم ترین آنزیم‌های آنتی اکسیدانی بافت‌ها هستند که در حفاظت عصبی و حفظ تعادل اکسیدان-آنتی اکسیدان بدن نقش دارند. گلوکوتایون^۳، نیز به عنوان یک پاک کننده رادیکال‌های آزاد، نقش مهمی در حفظ محیط ردوکس^۴ (اکسیداسیون احیا) سلولی ایفا می‌کند (۱۴، ۱۵). در حال حاضر درمان‌های جایگزین زیادی جهت کاهش استرس اکسیداتیو مورد بررسی قرار گرفته‌اند، مانند: درمان با سلول‌های بنیادی، تعدیل پاسخ التهابی و یا تجویز ترکیبات فعال بیولوژیک می‌باشد (۱۶). مطالعات زیادی نیز در مورد عوامل دارویی مانند متیل پردنیزولون (۱۷-۱۹)، ملاتونین (۲۰)، اریتروپویتین (۲۱)، پیوگلیتازون (۲۲، ۲۳) و بسیاری از عوامل دیگر، جهت اثربخشی بر آسیب ثانویه پس از SCI مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. یک استراتژی ضروری دیگر جهت درمان، کاهش سطح ROS با کمک ترکیب طبیعی آنتی اکسیدانی قوی است.

اثر چند آنتی اکسیدان طبیعی بر درمان آسیب نخاعی

الف) زعفران و اجزا آن:

زعفران، گیاهی کوچک و چند ساله از خانواده Iridaceae است. ترکیبات اصلی فعال زعفران مانند: کروسین، پیروکروسین و

سافرانال است (۱۴، ۲۴). تجویز دو بار در روز ۵۰ میلی گرم زعفران - محلول در ۱۰۰ میلی لیتر شیر - به بیماران انسانی مبتلا به بیماری عروق کرونر منجر به کاهش قابل توجه اکسیداسیون لیپوپروتئین شد که نشان دهنده پتانسیل زعفران به عنوان یک آنتی اکسیدان است (۲۵). نتایج پژوهشی، نقش حفاظتی کروسین در برابر آریتمی‌های شدید ناشی از خون‌رسانی مجدد را نشان داد که ممکن است تا حدی با ثبات یا تقویت سیستم آنتی اکسیدانی مرتبط باشد. به همین دلیل، کروسین ممکن است جهت درمان یا پیشگیری از آریتمی‌ها در بیماری ایسکمیک قلبی مفید باشد (۱۴). اثرات ضد آلودینیا^۵ (احساس درد به وسیله یک محرک غیر درد زا) و ضد هیپرآلرژی^۶ (بیش حساس بودن یا احساس درد بیشتر از حد معمول خود)، با به کارگیری عصاره زعفران در آسیب ناشی از انقباض مزمن عصب سیاتیک مشاهده شد (۲۶). اثرات ضد دردی ناشی از عصاره زعفران می‌تواند حداقل تا حدودی از طریق تعدیل استرس اکسیداتیو، مهار آزادسازی سائتوکین‌های پیش التهابی، و اختلال در مسیرهای آپوپتوز باشد (۲۷). زعفران همچنین توانست آستروگلیوز و تشکیل اسکار گلیالی پس از آسیب مغزی را کاهش دهد (۲۸).

کروسین^۷ (یک کاروتنوئید محلول در آب)، فراوان ترین آنتی اکسیدان در میان ترکیبات فعال زعفران است (۱۴، ۲۴). خواص دارویی کروسین شامل: محافظت از نورون‌ها، ضد تومور، آنتی اکسیدان، ضد آتروژنیک^۸ (ممانعت از تشکیل آتروم عروقی)، ضد دیابت و ضد تجمع پلاکتی است. کروسین خواص ضد التهابی و ضد درد نیز دارد (۲۹). در مطالعه کرمی و همکاران، به کارگیری کروسین موجب تسکین درد از طریق کاهش CGRP به عنوان یک واسطه مهم التهاب و درد، شد (۲۹). به نظر می‌رسد جزء اصلی ضد دردی زعفران، کروسین باشد (۳۰). اثرات محافظتی کروسین در مغز (۳۱) و ماهیچه‌های اسکلتی (۳۲) به دلیل خواص آنتی اکسیدانی نیز اثبات شد. کروسین^۹ نیز به عنوان یکی از ترکیبات دیگر گیاه زعفران، به دلیل خواص دارویی مانند: حفاظت عصبی، ضد استرس اکسیداتیو، ضد التهاب و ضد آپوپتوز، پتانسیل درمانی در بیماری‌های مختلف

5- Anti-Allodynia Effect

6- Hyperalgesia

7- Crocin

8- Anti-Atherogenic

9- Crocetin

1- SOD

2- CAT

3- GSH

4- redox

دنبال SCI، نشان داد (۳۶). در مطالعه دیگری، تجویز یک دوز از این آنتی اکسیدان در ابتدای آسیب SCI، موجب حافظت عصبی با کاهش آسیب اکسیداتیو، مهار آپوپتوز، کاهش دمیالینه شدن عصب و آسیب بافتی شد (۳۸). آستازانتین همچنین موجب تعدیل سیستم ایمنی از طریق تنظیم کاهشی بیان فاکتورهای التهابی در آسیب مغزی شد (۳۹). مسعودی و همکاران نیز مشاهده نمودند درمان با آستازانتین (با غلظت ۰/۲ میلی مول، تزریق مستقیم داخل نخاعی از طریق پوست^۳ نیم ساعت بعد از ایجاد آسیب له شدگی شدید^۴)، موجب محافظت عصبی احتمالا از طریق کاهش آسیب اکسیداتیو و مهار آپوپتوز (کاهش نسبت Bax/Bcl-2 و میزان کاسپاز-۳)، گردید (۳۸). گزارشی هم از افزایش بیان نوروتروفین-۳ (NT-3)^۵، به عنوان یکی از اعضای مهم خانواده فاکتورهای رشد عصبی، با به کارگیری AST پس از آسیب نخاعی بوده است (۴۰). کاهش دمیالیناسیون (از مهم ترین علل ناتوانی عصبی)، و مرگ الیگودندروسیت نیز در استفاده از آن مشاهده شده است (۴۱). اخیرا نیز گزارشی از اثر مثبت آستازانتین بر عملکرد حرکتی موش‌های دچار آسیب نخاعی ارائه شده است (۴۲). بنابراین پتانسیل درمانی آستازانتین در آسیب نخاعی می‌تواند موجب پیشنهاد آن به عنوان یک عامل درمانی قوی برای کاربردهای بالینی شود.

ج) کورکومین:

کورکومین، رنگدانه اصلی زرد رنگ در زردچوبه است که به طور گسترده به عنوان ادویه و رنگ دهنده در غذاهای مختلف مانند کاری، خردل و چیپس سیب زمینی و همچنین در لوازم آرایشی و دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد. طیف وسیعی از فعالیت‌های دارویی، از جمله اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آن نشان داده شده است (۴۳). گزارش شده تجویز کورکومین می‌تواند آسیب ایسکمی - خونرسانی مجدد در میوکارد (۴۴)، مغز (۴۵) و سایر سیستم‌های بدن را بهبود بخشد. کورکومین همچنین یک عامل محافظت کننده عصبی و به عنوان یک پاک کننده قوی رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند. کورکومین، ارزان و به راحتی در دسترس است. ثابت شده حتی در صورت مصرف

دارد. این خواص ممکن است برای درمان آسیب نخاعی مفید باشد (۳۳). چنانچه در مطالعه وانگ و همکاران (۲۰۱۷)، تجویز کورکومین موجب بازیابی عملکرد حسی - حرکتی احتمالا از طریق مهار مسیرهای سیگنالینگ CSPG و NogoA، گردید (۳۳). سافرانال نیز به عنوان یکی از اجزای مهم زعفران، توانست موجب بهبود عملکرد عصبی بعد از SCI احتمالا به واسطه اثرات ضد آپوپتوتیک (اثر بر بیان ژن‌های Bax و Bcl-۲)، ضد التهابی (سرکوب بیان سیتوکین‌های التهابی و افزایش بیان سایتوکاین ضد التهابی) و کاهش ادم (مهار بیان آکوآپورین ۴)، شود (۳۴). اثر ضد آلودینای سافرانال بر درد نوروپاتیک ناشی از قطع عصب نخاعی نیز اثبات شد که می‌توان به اثر بازدارنده آن بر فعال سازی گلیال و تولید سایتوکین‌های التهابی در سیستم عصبی - مرکزی نسبت داد (۳۵).

ب) آستازانتین

آستازانتین (AST)^۱ یک کتوکاروتنوئید محلول در چربی است که در میکروارگانیزم‌های مختلف، حیوانات و غذاهای دریایی مانند: مخمر، ریزجلبک، فیتوپلانکتون‌ها، ماهی قزل آلا، میگو، کریل (نوعی سخت پوست) و بعضی از گیاهان و پرندگان یافت می‌شود. در کل، غذاهای دریایی منبع مهمی از آستازانتین هستند. آستازانتین به عنوان یک عامل آنتی اکسیدانی قوی عمل می‌کند. گونه‌های فعال اکسیژن یک محرک اولیه برای القای التهاب هستند، به همین دلیل AST به دلیل اثرات آنتی اکسیدانی خود، یک عامل ضد التهابی است و دارای اثرات امیدوارکننده‌ای در شرایط تخریب حاد و مزمن عصبی است (۱۳، ۳۶). در مطالعه انجام گرفته توسط فخری و همکاران (۲۰۱۸)، درمان با AST، موجب کاهش درد مکانیکی و حرارتی و بهبود عملکرد حرکتی و تحلیل عضلانی و تعدیل مسیرهای سیگنالینگ ERK و AKT به دنبال SCI شد. این اثرات مفید AST، موجب پیشنهاد آن به عنوان یک عامل درمانی قوی برای کاربردهای بالینی شد (۳۷). نتایج آزمایشات محققین در سال ۲۰۱۹ نیز نقش امیدوارکننده AST را از طریق کاهش بیان زیرواحد گیرنده NR2B^۲ و p-p38MAPK (به عنوان واسطه‌های سیگنالینگ التهابی)، و فاکتور نکروز تومور آلفا و همچنین مهار مسیر سیگنالینگ آغاز شده با گلو تامات به

3- direct transcutaneous intrathecal (i.t.) injection

4- severe contusion

5- Neurotrophin-3

1- Astaxanthin

2- n-methyl-d-aspartate receptor subunit 2B

در دوزهای بالا، غیر سمی است (۴۶). کورکومین علاوه بر خاصیت آنتی اکسیدانی، دارای خواص ضد التهابی، تعدیل کننده ایمنی، ضد سرطانی و ضد رگ زایی است (۴۷). نتایج مطالعه‌ای آشکار کرد درمان کورکومین از طریق سرکوب مسیرهای التهاب، آپوپتوز و اتوفازی، اثرات محافظتی در برابر آسیب‌های نخاعی و عصب سیاتیک ناشی از پاکسی تاکسول نشان می‌دهد. پاکسی تاکسل یک عامل ضد نئوپلاستیک است که اغلب در درمان تومورهای جامد استفاده می‌شود و شناخته شده که باعث ایجاد سمیت عصبی محیطی وابسته به دوز^۱ می‌شود (۴۸).

استفاده از کورکومین موجب افزایش چشمگیر آنتی اکسیدان‌ها و کاهش سطح MDA (بیومارکر نشان‌دهنده سطح کلی پراکسیداسیون لیپیدی) و آسیب‌های بافتی و در نتیجه بهبود نمرات BBB (جهت بررسی عملکرد حرکتی)، نسبت به گروه آسیب شد. کورکومین نتایج عملکردی، بیوشیمیایی و آسیب شناسی را به طور تقریبی به اندازه متیل پردنیزولون بهبود بخشید (۴۳). در مطالعه دیگری نیز اثرات حفاظتی قابل توجه‌ای از کورکومین در برابر آسیب استرس اکسیداتیو ضایعه نخاعی، نسبت به متیل پردنیزولون گزارش شد (۴۶). کورکومین، مسیر سیگنال دهی $\text{SOX9-TGF-}\beta$ را نیز مهار نمود. سیگنالینگ SOX9 ، به عنوان یک عامل رونویسی کلیدی در SCI، در تشکیل اسکار نقش دارد. مهار مسیر سیگنالینگ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ و SOX9 توسط کورکومین، نشان‌گر پتانسیل آن به عنوان بازسازی کننده عصبی^۲ می‌باشد (۴۹). کورکومین همچنین موجب کاهش بیان پروتئین اسیدی فیبریلاری گلیال (GFAP^3) و فعال شدن مجدد آستروسیت‌ها شد، که می‌تواند جهت بقای نورون‌ها مفید باشد (۵۰). مهار بیان سایتوکین‌های پیش التهابی، سرکوب بیان اجزای درون سلولی GFAP و مهار گلیوز واکنشی، نیز از اثرات توانمند دیگر کورکومین بوده است. با مهار تولید فاکتورهای رشد تبدیل کننده و فاکتور رونویسی SOX9 ، کاهش رسوب پروتئوگلیکان کندرویتین سولفات و مهار اتصال اجزای داخل و خارج سلولی اسکار گلیالی، ریز محیط برای رشد عصب آماده می‌گردد (۵۱). القای فعالیت Nrf2 توسط کورکومین نیز موجب کاهش فعال سازی $\text{NF-}\kappa\text{B}$ و تولید سایتوکین‌های التهابی و به دنبال آن ادم

نخاعی و آپوپتوز شد. Nrf2 ، یک عامل رونویسی کلیدی در القای مکانیسم‌های دفاعی آنتی اکسیدانی سلولی است و نقش محافظتی مهمی در محدود کردن پاسخ التهابی و آسیب ثانویه عصبی ایفا می‌کند (۵۲، ۵۳). کورکومین می‌تواند دارای عملکرد همزمان ضد التهابی و ضد فیبروتیک^۴ باشد، چراکه توانست تشکیل اسکار گلیال را مهار و نفوذ ماکروفاژها و سلول‌های T ناشی از کموکاین را از طریق مسیر $\text{NF-}\kappa\text{B}$ کاهش دهد (۵۴). یکی از مسیرهای احتمالی اثر حفاظتی کورکومین، می‌تواند از طریق مهار مسیر Akt/mTOR و به دنبال آن افزایش اتوفازی باشد (۵۵). حفاظت عصبی در مدل حیوانی از SCI همراه با هیپرگلیسمی با مهار التهاب و کاهش آستروگلیوز (۵۶) و نیز به کارگیری آن به صورت نانو کورکومین، با تعدیل سیستم ایمنی و کاهش اسکار گلیالی (۵۷)، گزارش شد. بنابراین مهار تولید واسطه‌های التهابی ناشی از SCI، از موارد مهم درمان با کورکومین در آسیب نخاعی بوده است (۵۸). نقش کورکومین در کاهش گلیوزیس و متعاقب آن افزایش توده عناصر عصبی، افزایش وزن عضله کف پا و بهبود عملکرد حرکتی نیز گزارش شد (۵۹). یک مطالعه مروری نیز مکانیسم اثرات حفاظتی کورکومین در SCI را به اثرات آنتی اکسیدانی (از جمله مهار رادیکال‌های آزاد) و عملکرد حافظت عصبی آن مرتبط دانست و بیان نمود یک رابطه دوز-پاسخ بین نمره BBB و دوز کورکومین وجود دارد (۶۰). در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده توسط هاتفی و همکاران بر روی ۱۰۰ بیمار نخاعی مراجعه کننده به کلینیک سرپایی توانبخشی شهر ایلام در سال ۹۴-۱۳۹۲، تجویز کورکومین با دوز 100 mg/kg/day به مدت شش ماه توانست در گروه مداخله، اثرات مهاری بر روند پوکی استخوان از طریق تعدیل شاخص‌های تراکم و نشانگرهای تحلیل استخوان، داشته باشد (۶۱). در مجموع، با توجه به تمام موارد ذکر شده در مورد کورکومین، تصور می‌شود درمان با کورکومین می‌تواند به یک درمان جدید برای بیماران SCI تبدیل شود.

د) رسوراترول^۵:

رسوراترول، یک پلی فنول یافت شده در گیاهان مختلف از جمله انگور، آلو و بادام زمینی است. دارای خواص ضد

4- anti-fibrotic

5- Resveratrol

1- dose-limiting peripheral neurotoxicity

2- neuronal regenerative mechanism

3- Glial Fibrillary Acidic Protein

بررسی اثر آنتی اکسیدان‌های طبیعی رسوراترول و کوئرستین^۴ بر استرس اکسیداتیو و آسیب ثانویه سلولی، نتایج بیوشیمیایی و بافت‌شناسی، بر پیشگیری از آسیب‌های ثانویه توسط رسوراترول و کوئرستین مهر تایید گذاشت (۷۰). مهار ادم نخاعی و سرکوب فعالیت لاکتات دهیدروژناز و بهبود فعالیت‌ها $\text{Na}^+/\text{K}^+ \text{ATPase}$ نیز با به‌کارگیری رسوراترول، گزارش شد. در این مطالعه، رسوراترول در بهبود متابولیسم انرژی و مهار پراکسیداسیون لیپیدی در نخاع آسیب دیده، نسبت به متیل پردنیزولون قویتر عمل نمود (۷۱). شواهد دیگر، اثرات مفید رسوراترول را از طریق سرکوب مسیر سیگنالینگ NF- κ B نشان داد. این فاکتور هسته‌ای نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی SCI مانند افزایش التهاب، افزایش آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی و همچنین تسهیل آپوپتوز و دمی‌لیناسیون آکسون دارد (۷۲). بر اساس مطالعه آزمایشگاهی لیو^۵ و همکاران (۲۰۱۸)، رسوراترول پتانسیل درمانی بهتری با طولانی شدن زمان درمان (دوز واحد 100 mg/kg روزانه به مدت ۳۵ روز)، در ضایعه نخاعی دارد (۷۳). رسوراترول همچنین می‌تواند فعالیت عوامل التهابی را از طریق اثر آنتی اکسیدانی خود به حداقل برساند، و مسیرهای سیگنالینگ التهابی را از طریق خواص ضد التهابی خود مهار کند، در نتیجه از پاسخ التهابی با واسطه آستروسیت، جلوگیری نموده و تشکیل اسکار گلیال، را کاهش داده و موجب ترمیم SCI می‌شود (۷۴). بر اساس نتایج یک متاآنالیز نیز بهبود عصبی و اثرات آنتی اکسیدانی با رسوراترول می‌تواند به دلیل از بین بردن رادیکال‌های آزاد، کاهش سطح MDA و افزایش سطح SOD و در نتیجه مهار آپوپتوز عصبی باشد (۷۵). اگرچه تمام مطالعات بیان شده در مورد اثربخشی رسوراترول، اثرات حفاظت عصبی آن را گزارش دادند، با این حال، هنوز باید تحقیقات بیشتر در مورد اثر و مکانیسم‌های مولکولی خاص آن در SCI انجام شود، همچنین به تحقیقات بالینی گسترده جهت درک ایمنی آن در محیط بالینی نیاز می‌باشد.

جمع بندی مسیرهای سلولی مولکولی حفاظت عصبی ناشی از آنتی

اکسیدانهای طبیعی بر بافت نخاع:

استفاده از طب سنتی می‌تواند تمرکز مهمی از تحقیقات آینده

4- quercetin

5- Liu

سرطانی، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و محافظت از قلب است (۶۲، ۶۳). تجویز رسوراترول از آسیب ناشی از ایسکمی نخاع در موش محافظت نمود، به نظر می‌رسد رادیکال‌های آزاد را با اثرات آنتی اکسیدانی خود و مسدود کردن مسیر سیگنالینگ $\text{MAPK iNOs/p}38$ از بین برد (۶۲). استفاده از رسوراترول موجب تعدیل جریان اتوفازی (یک فرآیند پویا شامل: تشکیل، تحویل، و تخریب اتوفازگوزوم‌ها)، و در نتیجه کاهش آپوپتوز و بهبود عملکرد پس از SCI حاد در موش‌ها گردید (۶۴، ۶۵). همچنین رسوراترول (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم با تزریق داخل صفاقی بلافاصله پس از آسیب نخاعی)، موجب افزایش بیان پروتئین‌های کلیدی اتوفازی، و مهار بیان پروتئین‌های آپوپتوز و در نتیجه افزایش بقای نورون حرکتی، کاهش میزان آسیب نخاعی و بهبود عملکرد حرکتی شد (۶۳). لازم به ذکر است اتوفازی، تخریب درون سلولی پروتئین‌ها و اندامک‌ها، با هدف تولید انرژی برای سازگاری و بقا در شرایط گرسنگی نیز است. اتوفازی ممکن است به عنوان یک محافظ عصبی در بیماری‌های تخریب کننده عصبی عمل کند (۶۳). رسوراترول ممکن است از طریق تنظیم مثبت سیرتوین ۱، اتوفازی را فعال کند. بنابراین، رسوراترول می‌تواند با تنظیم آپوپتوز به عنوان یک محافظ عصبی عمل کند (۶۳، ۶۶). نقش اتوفازی در اثرات حفاظت عصبی رسوراترول، در پژوهش منگ^۱ و همکاران (۲۰۱۸)، نیز گزارش شد. در این بررسی، رسوراترول از طریق فعال‌سازی اتوفازی به واسطه مسیر AMPK/mTOR، موجب مهار التهاب عصبی و بهبود عملکرد به دنبال SCI شد (۶۷). رسوراترول همچنین توانست از طریق مهار mTOR^3 به وسیله اثرات ضد التهابی و آپوپتوزی، در ترمیم آسیب نخاعی شرکت کند (۶۸). mTOR یک سرین/ترونین پروتئین کیناز است که نقش کلیدی در تنظیم متابولیسم، تکثیر سلولی، مرگ و بقای سلولی دارد (۶۹). مسیر mTOR همچنین نقش در تروما و بیماری‌های مختلف CNS دارد. گزارش شده مهار mTOR با استفاده از راپامایسین، آسیب بافت عصبی و اختلال حرکتی پس از آسیب نخاعی را کاهش می‌دهد (۶۹).

در مطالعه انجام گرفته توسط گروهی از محققین با هدف

1- (SIRT1) Sirtuin1

2- Meng

3- mammalian target of rapamycin (mTOR)



رسوراترول

- ضدالتهاب
- ضدسرطان
- آنتی اکسیدان
- مهار مسیر iNOS/p38MAPK
- کاهش آپوپتوز
- افزایش بیان پروتئین‌های اتوفاژی
- مهار مسیر mTOR
- مهار LDH
- مهار ادم نخاعی
- بهبود فعالیت $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{-ATPase}$
- مهار مسیر NF-kB



کورکومین

- آنتی اکسیدان
- ضدالتهاب، تعدیل پاسخ ایمنی
- ضدسرطان، ضدگر زایی
- مهار آپوپتوز
- مهار مسیر 9TGF- β -SOX
- مهار NF-kB
- کاهش بیان GFAP
- کاهش فعال سازی آستروسیتها
- مهار NF-kB و 9TGF- β -SOX
- TGF- β 2، IL-1 β
- القای فعالیت Nrf2
- مهار تشکیل اسکار گلیالی
- انفیلتراسیون ماکروفاژها
- کاهش بیان α -SMA
- مهار مسیر Akt/mTOR



آستازانتین

- آنتی اکسیدان
- ضدالتهاب
- تعدیل مسیرهای ERK و AKT
- کاهش بیان گیرنده NR2B و p-p38MAPK
- کاهش بیان TNF- α
- مهار آپوپتوز
- کاهش دمیالینه شدن
- کاهش بیان IL-6 و TNF- α
- NF-kB
- افزایش بیان نوروتروفین-۳
- کاهش مرگ الیگودندروسیت



زعفران

- آنتی اکسیدان
- مهار سایتوکاین‌های التهابی
- مهار یا کاهش آپوپتوز
- کاهش اسکار گلیالی
- ضد تومور
- کاهش تجمع پلاکتی
- ضد دیابت
- کاهش CGRP
- مهار مسیر CSPG و NogoA
- مهار آکوآپورین ۴
- افزایش بیان سایتوکاین ضد التهابی

شکل ۱ - مسیرهای سلولی مولکولی حفاظت عصبی ناشی از آنتی اکسیدانهای طبیعی بر بافت نخاع

هدف قرار دادن مکانیسم‌های اصلی درگیر در SCI از اهمیت بالینی ویژه‌ای برخوردار است (۷۶، ۷۷). استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز به عنوان مسیرهای پاتولوژیک اصلی در اختلالات عصبی می‌باشند و نقش مخربی در مرگ سلول‌های عصبی و فرایندهای تخریب عصبی دارند (۷۷). در میان مکانیسم‌های زمینه‌ای، التهاب مهم ترین است. افراد مبتلا به SCI سطح پلاسمایی بالایی از سایتوکین‌های التهابی (به عنوان مثال فاکتور نکروز تومور- α)، را دارند. بنابراین، تلاش برای یافتن یک عامل ضد التهابی قوی جدید می‌تواند یک هدف درمانی کلیدی باشد (۷۶). البته بسیاری از مطالعات، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز را به عنوان بازیگران اصلی در پاتوفیزیولوژی SCI پیشنهاد نمودند (۱۱). مهار تهاجم اکسیداتیو می‌تواند وقوع التهاب، عفونت، آپوپتوز و در نتیجه اختلال عملکرد شدید اندام را به میزان قابل توجهی کاهش دهد. بنابراین، درمان با آنتی اکسیدان‌های قوی ممکن است بهبود بیماران نخاعی را ارتقا بخشد (۱۶). لازم به یادآوری است عوارض جانبی مربوط به استروئیدها و نیز درمان طولانی مدت متیل پردنیزولون، منجر

در زمینه درمان SCI باشد. در این مطالعه، چندین ترکیب طبیعی مشتق شده از گیاهان، سبزیجات و میوه‌ها را که در مدل‌های SCI آزمایش شده اند، شرح داده و پتانسیل‌های درمانی آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد آپوپتوزی آن‌ها به حد کفایت گزارش شد. در مجموع، مسیر سیگنالینگ و مکانیسم‌های احتمالی ناشی از اثرات درمانی این آنتی اکسیدان‌ها در آسیب نخاعی در شکل ۱ نشان داده شد.

بحث و نتیجه‌گیری

با وجود پیشرفت در مطالعات پیش بالینی و بالینی، هیچ درمان موثری برای بهبود اختلال حسی- حرکتی به دنبال SCI وجود ندارد و علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در زمینه مراقبت‌های سلامتی، درمان‌های اختلالات و آسیب‌های عصبی به خصوص آسیب‌های نخاعی، همچنان به عنوان چالش‌های بالینی بدون راه‌حل مؤثر باقی مانده‌اند، که بخشی از آن می‌تواند به دلیل مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک بسیار پیچیده‌ای باشد که در آن دخیل هستند. برای همین، توسعه درمان‌های جدید از طریق

عصبی آن‌ها گزارش شده است، اما مطالعه بالینی چندانی بر روی انسان انجام نشده است. بنابراین تحقیقات بالینی گسترده جهت مطالعه اثرات این ترکیبات طبیعی در آسیب دیدگان انسانی به شرط درک ایمنی آن‌ها در محیط بالینی، بسیار احساس می‌شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله، از کلیه افرادی که در انجام مطلوب این پژوهش، همراهی نموده اند، سپاسگزاری می‌نمایند.

منابع مالی

در این تحقیق، هیچ گونه هزینه و حمایت مالی از سازمان یا نهادی وجود نداشته است.

سهم نویسندگان

محمود مومن زاده و محبوبه محمودی، ارائه ایده مقاله مروری و جمع‌آوری مقالات مناسب از داده پایگاه‌های علمی را بر عهده داشته‌اند. زهرا جهان بخش، پیش نویس مقاله را نگارش نموده است. میترا یوسف پور، ویرایش نهایی پیش نویس مقاله و رفرانس گذاری را بر عهده داشته است. تمامی نویسندگان مقاله، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در این مقاله مروری را می‌پذیرند.

تضاد منافع

بدین وسیله کلیه نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ گونه تضاد منافی در خصوص مطالعه حاضر وجود ندارد.

References

1. Coyoy-Salgado A, Segura-Urbe JJ, Guerra-Araiza C, Orozco-Suárez S, Salgado-Ceballos H, Feria-Romero IA, et al. The importance of natural antioxidants in the treatment of spinal cord injury in animal models: an overview. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019;2019.
2. Mothe AJ, Tator CH. Advances in stem cell therapy for spinal cord injury. *The Journal of clinical investigation*. 2012;122(11):3824-34.
3. Paspala SA, Vishwakarma SK, Murthy TV, Rao TN, Khan AA. Potential role of stem cells in severe spinal cord injury: current perspectives and clinical data. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications*. 2012;5:15.
4. Zhang Q, Yang H, An J, Zhang R, Chen B, Hao D-J.

به جستجوی عوامل آنتی اکسیدانی ایمن تر برای درمان SCI شده است. به همین دلیل، کشف ترکیبات آنتی اکسیدانی قوی، یک استراتژی جذاب و امیدوار کننده‌ای برای درمان آسیب CNS می‌باشد (۱۰). آنتی اکسیدان‌های طبیعی به عنوان یک درمان جایگزین یا مکمل برای برخی از آسیب‌های عصبی از جمله SCI در مطالعات پیش بالینی امتحان شده اند اما در مورد اثربخشی آن‌ها به عنوان آنتی اکسیدان‌های طبیعی و اثرات حفاظت عصبی آن‌ها، هنوز به مقدار کفایت شناخته نشده است و مهمتر اینکه، اگرچه این ترکیبات در مدل‌های حیوانی با نتایج امیدوارکننده آزمایش شده اند، اما مطالعه بالینی چندانی بر روی انسان انجام نشده است. بنابراین، طراحی برخی استراتژی‌ها برای مطالعه اثرات این ترکیبات طبیعی در بیماران مبتلا به SCI بسیار مهم است؛ زیرا اکثر این گیاهان در سراسر جهان با هزینه بسیار کمتر از برخی داروهای مصنوعی که برای درمان SCI استفاده می‌شوند، در دسترس هستند.

استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی SCI دارند. بنابراین، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب در آسیب ثانویه می‌تواند یک استراتژی درمانی موثر برای SCI باشد. مهار تهاجم اکسیداتیو می‌تواند وقوع التهاب، عفونت، آپوپتوز و اختلال عملکرد ایجاد شده را نیز به میزان قابل توجهی کاهش دهد. بنابراین، درمان مکمل با آنتی اکسیدان‌های قوی ممکن است بهبود بیماران آسیب نخاعی را ارتقا بخشد. مهم تر از همه این‌که، اگرچه آنتی اکسیدان‌های طبیعی به عنوان یک درمان جایگزین یا مکمل برای برخی از آسیب‌های عصبی از جمله SCI در مطالعات پیش بالینی امتحان شده‌اند و اثرات حفاظت

- Therapeutic effects of traditional Chinese medicine on spinal cord injury: a promising supplementary treatment in future. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2016;2016.
5. Sahni V, Kessler JA. Stem cell therapies for spinal cord injury. *Nature Reviews Neurology*. 2010;6(7):363-72.
6. Mehrabi S, Eftekhari S, Moradi F, Delaviz H, Pourheidar B, Azizi M, et al. Cell therapy in spinal cord injury: a mini-review. *Basic and clinical neuroscience*. 2013;4(2):172.
7. Jahanbakhsh Z, Ghoshoni H, Mohammadi MT. Assessment of neuroprotective role of PPAR-gamma agonist in spinal cord injury as possible therapeutic agents. *Journal of Experimental and Applied Animal Sciences*. 2018;2(3):251-9.

8. Wrathall J.R, Lytle J.M. Stem cells in spinal cord injury. *Disease Markers*. 2008;24:239-50.
9. Rossignol S, Schwab M, Schwartz M, Fehlings M.G. Spinal Cord Injury: Time to Move? . *The Journal of Neuroscience*. 2007;27(44):11782-92.
10. Bains M, Hall ED. Antioxidant therapies in traumatic brain and spinal cord injury. *Biochimica et biophysica acta*. 2012;1822(5):675-84.
11. Jia Z, Zhu H, Li J, Wang X, Misra H, Li Y. Oxidative stress in spinal cord injury and antioxidant-based intervention. *Spinal cord*. 2012;50(4):264-74.
12. Mohammadi MT, Jahanbakhsh Z, Amini R, Shekarfroush S, Mesbahzadeh B. Protective effects of atorvastatin on myocardium in hypertensive rats. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*. 2013;19(6):50-60.
13. Zuluaga M, Gueguen V, Letourneur D, Pavon-Djavid G. Astaxanthin-antioxidant impact on excessive Reactive Oxygen Species generation induced by ischemia and reperfusion injury. *Chemico-biological interactions*. 2018;279:145-58.
14. Jahanbakhsh Z, Rasouljan B, Jafari M, Shekarfroush S, Esmailidehaj M, taghi Mohammadi M, et al. Protective effect of crocin against reperfusion-induced cardiac arrhythmias in anaesthetized rats. *EXCLI journal*. 2012;11:20.
15. Yousefpour M, Jahanbakhsh Z, Momenzadeh M, Nourmohammadi A. Treatment of nervous system injuries by hyperbaric oxygen: a review of molecular mechanisms. *EBNESINA*. 2021;23(2):67-80.
16. Bedreag OH, Rogobete AF, Sărăndan M, Cradigati A, Păpurică M, Roșu OM, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in traumatic spinal cord injuries. *Rom J Anaesth Intensive Care*. 2014;21(2):123-9.
17. Choi SH, Sung C-h, Heo DR, Jeong S-Y, Kang C-N. Incidence of acute spinal cord injury and associated complications of methylprednisolone therapy: a national population-based study in South Korea. *Spinal cord*. 2020;58(2):232-7.
18. Canseco JA, Karamian BA, Bowles DR, Markowitz MP, DiMaria SL, Semenza NC, et al. Updated Review: The Steroid Controversy for Management of Spinal Cord Injury. *World neurosurgery*. 2021;150:1-8.
19. Zou H-j, Guo S-W, Zhu L, Xu X, Liu J-b. Methylprednisolone Induces Neuro-Protective Effects via the Inhibition of A1 Astrocyte Activation in Traumatic Spinal Cord Injury Mouse Models. *Frontiers in Neuroscience*. 2021;15.
20. Yang Z, Bao Y, Chen W, He Y. Melatonin exerts neuroprotective effects by attenuating astro- and microgliosis and suppressing inflammatory response following spinal cord injury. *Neuropeptides*. 2020;79:102002.
21. Zhong L, Zhang H, Ding Z-F, Li J, Lv J-W, Pan Z-J, et al. Erythropoietin-Induced Autophagy Protects Against Spinal Cord Injury and Improves Neurological Function via the Extracellular-Regulated Protein Kinase Signaling Pathway. *Molecular Neurobiology*. 2020;57(10):3993-4006.
22. Jahanbakhsh Z, Ghoshooni H, Mohammadi M. Assessment of neuroprotective role of PPAR-gamma agonist in spinal cord injury as possible therapeutic agents. *Journal of Experimental and Applied Animal Sciences*. 2018;2:251.
23. Jahanbakhsh Z, Ghoshooni H, Salehi M, Mohammadi MT. Effect of Pioglitazone on Antioxidant Capacity and Oxidative Damage after Spinal Cord Injury in Rat. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2018;20:16-22.
24. Jafari S-M, Tsimidou MZ, Rajabi H, Kyriakoudi A. Chapter 16 - Bioactive ingredients of saffron: extraction, analysis, applications. In: Koochehi A, Khajeh-Hosseini M, editors. *Saffron*: Woodhead Publishing; 2020;261-90.
25. Srivastava R, Ahmed H, Dixit R. *Crocus sativus* L.: a comprehensive review. *Pharmacognosy reviews*. 2010;4(8):200.
26. Amin B, Hosseinzadeh H. Evaluation of aqueous and ethanolic extracts of saffron, *Crocus sativus* L., and its constituents, safranal and crocin in allodynia and hyperalgesia induced by chronic constriction injury model of neuropathic pain in rats. *Fitoterapia*. 2012;83(5):888-95.
27. Amin B, Abnous K, Motamedshariaty V, Hosseinzadeh H. Attenuation of oxidative stress, inflammation and apoptosis by ethanolic and aqueous extracts of *Crocus sativus* L. stigma after chronic constriction injury of rats. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2014;86:1821-32.
28. Zhong K, Wang R-X, Qian X-D, Yu P, Zhu X-Y, Zhang Q, et al. Neuroprotective effects of saffron on the late cerebral ischemia injury through inhibiting astrogliosis and glial scar formation in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;126:110041.
29. Karami M, Bathaie SZ, Tiraihi T, Habibi-Rezaei M, Arabkheradmand J, Faghihzadeh S. Crocin improved locomotor function and mechanical behavior in the rat model of contused spinal cord injury through decreasing calcitonin gene related peptide (CGRP). *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2013;21(1):62-7.
30. Wang J-F, Xu H-J, He Z-L, Yin Q, Cheng W. Crocin alleviates pain hyperalgesia in AIA rats by inhibiting the spinal Wnt5a/ β -catenin signaling pathway and glial activation. *Neural Plasticity*. 2020;2020.
31. Zheng YQ, Liu JX, Wang JN, Xu L. Effects of crocin on reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to cerebral microvessels after global cerebral ischemia. *Brain research*. 2007;23:86-94.
32. Hosseinzadeh H, Modaghegh MH, Saffari Z. *Crocus sativus* L. (saffron) extract and its active constituents (crocin and safranal) on ischemia-reperfusion in rat skeletal muscle. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2009;6:343-50.
33. Wang X, Jiao X, Liu Z, Li Y. Crocetin potentiates neurite growth in hippocampal neurons and facilitates functional recovery in rats with spinal cord injury. *Neuroscience bulletin*. 2017;33(6):695-702.
34. Zhang C, Ma J, Fan L, Zou Y, Dang X, Wang K, et al. Neuroprotective effects of safranal in a rat model of traumatic injury to the spinal cord by anti-apoptotic, anti-inflammatory and edema-attenuating. *Tissue and Cell*. 2015;47(3):291-300.

35. Zhu K-J, Yang J-S. Anti-allodynia effect of safranal on neuropathic pain induced by spinal nerve transection in rat. *Int J Clin Exp Med*. 2014;7(12):4990-6.
36. Fakhri S, Dargahi L, Abbaszadeh F, Jorjani M. Astaxanthin attenuates neuroinflammation contributed to the neuropathic pain and motor dysfunction following compression spinal cord injury. *Brain Res Bull*. 2018;143:217-24.
37. Fakhri S, Dargahi L, Abbaszadeh F, Jorjani M. Effects of astaxanthin on sensory-motor function in a compression model of spinal cord injury: involvement of ERK and AKT signalling pathway. *European Journal of Pain*. 2019;23(4):750-64.
38. Masoudi A, Dargahi L, Abbaszadeh F, Pourgholami MH, Asgari A, Manoochehri M, et al. Neuroprotective effects of astaxanthin in a rat model of spinal cord injury. *Behavioural brain research*. 2017;329:104-10.
39. Sifi N, Martin-Eauclaire MF, Laraba-Djebbari F. K⁺ channel blocker-induced neuroinflammatory response and neurological disorders: immunomodulatory effects of astaxanthin. *Inflammation research*. 2016;65(8):623-34.
40. Bai W, Wang X, Wang Z, Wang H, Chen J. The effect of astaxanthin (AST) on Neurotrophin-3 (NT-3) expression in rats after compressive spinal cord injury (SCI). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2012;6(34):2559-64.
41. Lotfi A, Soleimani M, Ghasemi N. Astaxanthin reduces demyelination and oligodendrocytes death in a rat model of multiple sclerosis. *Cell Journal (Yakhteh)*. 2021;22(4):565.
42. Li S, Gao X, Zhang Q, Zhang X, Lin W, Ding W. Astaxanthin protects spinal cord tissues from apoptosis after spinal cord injury in rats. *Annals of Translational Medicine*. 2021;9(24).
43. Cemil B, Topuz K, Demircan MN, Kurt G, Tun K, Kutlay M, Ipcioglu O, Kucukodaci Z. Curcumin improves early functional results after experimental spinal cord injury. *Acta neurochirurgica*. 2010;152(9):1583-90.
44. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Protective role of curcumin against isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Molecular and cellular biochemistry*. 1996;159(2):85-93.
45. Ghoneim AI, Abdel-Naim AB, Khalifa AE, El-Denshary ES. Protective effects of curcumin against ischaemia/reperfusion insult in rat forebrain. *Pharmacological research*. 2002;46(3):273-9.
46. Kavakli HS, Koca C, Alici O. Antioxidant effects of curcumin in spinal cord injury in rats. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2011;17(1):14-8.
47. Strimpakos AS, Sharma RA. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(3):511-46.
48. Yardim A, Kandemir FM, Çomaklı S, Özdemir S, Caglayan C, Kucukler S, et al. Protective Effects of Curcumin Against Paclitaxel-Induced Spinal Cord and Sciatic Nerve Injuries in Rats. *Neurochemical research*. 2021;46(2):379-95.
49. Yuan J, Botchway BOA, Zhang Y, Tan X, Wang X, Liu X. Curcumin Can Improve Spinal Cord Injury by Inhibiting TGF- β -SOX9 Signaling Pathway. *Cellular and molecular neurobiology*. 2019;39(5):569-75.
50. Lin M-S, Lee Y-H, Chiu W-T, Hung K-S. Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury. *Journal of Surgical Research*. 2011;166(2):280-9.
51. Yuan J, Zou M, Xiang X, Zhu H, Chu W, Liu W, et al. Curcumin improves neural function after spinal cord injury by the joint inhibition of the intracellular and extracellular components of glial scar. *Journal of Surgical Research*. 2015;195(1):235-45.
52. Jin W, Wang J, Zhu T, Yuan B, Ni H, Jiang J, et al. Anti-inflammatory effects of curcumin in experimental spinal cord injury in rats. *Inflammation Research*. 2014;63(5):381-7.
53. Jin W, Botchway BOA, Liu X. Curcumin Can Activate the Nrf2/HO-1 Signaling Pathway and Scavenge Free Radicals in Spinal Cord Injury Treatment. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2021;35(7):576-84.
54. Yuan J, Liu W, Zhu H, Chen Y, Zhang X, Li L, et al. Curcumin inhibits glial scar formation by suppressing astrocyte-induced inflammation and fibrosis in vitro and in vivo. *Brain research*. 2017;1655:90-103.
55. Li W, Yao S, Li H, Meng Z, Sun X. Curcumin promotes functional recovery and inhibits neuronal apoptosis after spinal cord injury through the modulation of autophagy. *The journal of spinal cord medicine*. 2021;44(1):37-45.
56. Lee Y-S, Cho D-C, Kim CH, Han I, Gil EY, Kim K-T. Effect of curcumin on the inflammatory reaction and functional recovery after spinal cord injury in a hyperglycemic rat model. *The Spine Journal*. 2019;19(12):2025-39.
57. Krupa P, Svobodova B, Dubisova J, Kubinova S, Jendelova P, Machova Urdzikova L. Nano-formulated curcumin (Lipodisq™) modulates the local inflammatory response, reduces glial scar and preserves the white matter after spinal cord injury in rats. *Neuropharmacology*. 2019;155:54-64.
58. Zhang N, Wei G, Ye J, Yang L, Hong Y, Liu G, et al. Effect of curcumin on acute spinal cord injury in mice via inhibition of inflammation and TAK1 pathway. *Pharmacological reports : PR*. 2017;69(5):1001-6.
59. Ormond DR, Peng H, Zeman R, Das K, Murali R, Jhanwar-Uniyal M. Recovery from spinal cord injury using naturally occurring antiinflammatory compound curcumin. *Journal of Neurosurgery: Spine*. 2012;16(5):497-503.
60. Yao M, Yang L, Wang J, Sun Y-I, Dun R-I, Wang Y-j, et al. Neurological recovery and antioxidant effects of curcumin for spinal cord injury in the rat: a network meta-analysis and systematic review. *Journal of Neurotrauma*. 2015;32(6):381-91.
61. Hatefi M, Ahmadi MRH, Rahmani A, Dastjerdi MM, Asadollahi K. Effects of Curcumin on Bone Loss and Biochemical Markers of Bone Turnover in Patients with Spinal Cord Injury. *World neurosurgery*. 2018;114:e785-e91.
62. Fu S, Lv R, Wang L, Hou H, Liu H, Shao S. Resveratrol, an antioxidant, protects spinal cord injury in rats by suppressing MAPK pathway. *Saudi journal of biological sciences*. 2018;25(2):259-66.

63. Zhao H, Chen S, Gao K, Zhou Z, Wang C, Shen Z, et al. Resveratrol protects against spinal cord injury by activating autophagy and inhibiting apoptosis mediated by the SIRT1/AMPK signaling pathway. *Neuroscience*. 2017;348:241-51.
64. Wang P, Jiang L, Zhou N, Zhou H, Liu H, Zhao W, et al. Resveratrol ameliorates autophagic flux to promote functional recovery in rats after spinal cord injury. *Oncotarget*. 2018;9(9):8427-40.
65. Hu J, Han H, Cao P, Yu W, Yang C, Gao Y, et al. Resveratrol improves neuron protection and functional recovery through enhancement of autophagy after spinal cord injury in mice. *American journal of translational research*. 2017;9(10):4607-16.
66. Zhang Y, Cao X, Zhu W, Liu Z, Liu H, Zhou Y, et al. Resveratrol Enhances Autophagic Flux and Promotes Ox-LDL Degradation in HUVECs via Upregulation of SIRT1. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7589813.
67. Meng HY, Shao DC, Li H, Huang XD, Yang G, Xu B, Niu HY. Resveratrol improves neurological outcome and neuroinflammation following spinal cord injury through enhancing autophagy involving the AMPK/mTOR pathway. *Molecular medicine reports*. 2018;18(2):2237-44.
68. Zhou J, Huo X, Botchway BO, Xu L, Meng X, Zhang S, et al. Beneficial effects of resveratrol-mediated inhibition of the mTOR pathway in spinal cord injury. *Neural plasticity*. 2018;2018.
69. Kanno H, Ozawa H, Sekiguchi A, Yamaya S, Tateda S, Yahata K, et al. The role of mTOR signaling pathway in spinal cord injury. *Cell Cycle*. 2012;11(17):3175-9.
70. Çiftçi U, Delen E, Vural M, Uysal O, Coşan DT, Baydemir C, Doğaner F. Efficacy of resveratrol and quercetin after experimental spinal cord injury. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2016;22(5):423-31.
71. Yang Y-B, Piao Y-J. Effects of resveratrol on secondary damages after acute spinal cord injury in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2003;24(7):703-10.
72. Xu L, Botchway BOA, Zhang S, Zhou J, Liu X. Inhibition of NF- κ B Signaling Pathway by Resveratrol Improves Spinal Cord Injury. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12.
73. Liu X, Botchway BO, Tan X, Zhang Y, Fang M. Resveratrol treatment of spinal cord injury in rat model. *Microscopy research and technique*. 2019;82(3):296-303.
74. Fan R, Zhang Y, Botchway BO, Liu X. Resveratrol can attenuate astrocyte activation to treat spinal cord injury by inhibiting inflammatory responses. *Molecular Neurobiology*. 2021;58(11):5799-813.
75. Xu BP, Yao M, Li ZJ, Tian ZR, Ye J, Wang YJ, et al. Neurological recovery and antioxidant effects of resveratrol in rats with spinal cord injury: a meta-analysis. *Neural regeneration research*. 2020;15(3):482-90.
76. Fakhri S, Dargahi L, Abbaszadeh F, Jorjani M. Astaxanthin attenuates neuroinflammation contributed to the neuropathic pain and motor dysfunction following compression spinal cord injury. *Brain Research Bulletin*. 2018;143:217-24.
77. Fakhri S, Yosifova Aneva I, Farzaei MH, Sobarzo-Sánchez E. The neuroprotective effects of astaxanthin: therapeutic targets and clinical perspective. *Molecules*. 2019;24(14):2640.