Paramedical Sciences and Military Health

P-ISSN: 2423-7507 ISSN:2538-3086

Homepage: htt://jps.ajaums.ac.ir

Complementary Phytotherapeutic Strategies in Wound Healing: An Integrated Analysis of Five Experimental Studies

Mitra Yousefpoor[1], Laya Ghahari[2*]

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

[2] Department of Anatomy, Faculty of Medicine, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

ARTICLE INFO

Article Type:
Original Article

Article History:
Received: 2025/11/21
Received in revised form: 2025/12/10
Accepted: 2025/12/13
Published:2025/12/28

Corresponding Author:
Dr. Laya Ghahari
Email:
l.ghahari@AJAums.ac.ir

Abstract

Introduction: Wound healing is a dynamic and multi-phase process involving inflammation, proliferation, and remodeling. Conventional therapies often target only one phase; whereas, multi-target strategies may yield superior outcomes. This study aimed to conduct an integrated analysis of the complementary effects of herbal extracts across different stages of wound healing.

Materials and Methods: Data from five independent experimental studies (2019–2025) including Achillea millefolium (yarrow), Triticum aestivum (wheat germ), Urtica dioica (nettle) and Sambucus ebulus (dwarf elder) alone or in combination of incisional, burn, and diabetic wounds in adult male Wistar rats were subjected to comparative analysis. Evaluation indicators included percentage of wound healing, angiogenesis, epidermal thickness, scar height, and histopathological findings.

Results: Nettle and yarrow extracts facilitated entry into the proliferative phase by reducing inflammatory cells and modulating the inflammatory phase. Wheat germ and dwarf elder optimized the proliferation phase by significantly increasing angiogenesis and granulation tissue formation ($p<0.001$). In the remodeling phase, yarrow and the dwarf elder–losartan combination significantly reduced scar height (1.12±0.09 vs. 1.82±0.15; $p<0.001$) and they improved collagen alignment.

Conclusion: Each of the herbal extracts had a more prominent effect in a specific repair phase. The staged use of these herbal extracts can create an integrated and effective treatment strategy for wound healing.

Keywords: Wound healing, herbal extracts, angiogenesis, scar, Rat.

Cite this article: Yousefpour M, Ghahari L. Complementary Phytotherapeutic Strategies in Wound Healing: An Integrated Analysis of Five Experimental Studies. Paramedical Sciences and Military Health 2025; 20 (4) :40-47.

© Author(s) retain the copyright.

:https://doi.org/10.22034/JPSMH.20.4.40

Publisher: AJA University of Medical Sciences

علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی
شاپای چاپی: ۷۵۰۷-۲۴۲۳ شاپای الکترونیکی: ۳۰۸۶-۲۵۳۸
Homepage: htt://jps.ajaums.ac.ir

استراتژی‌های گیاهی با مکانیسم‌های مکمل در ترمیم زخم: تحلیل یکپارچه از پنج مطالعه تجربی حیوانی

میترا یوسف پور[۱] ، لعیا قهاری[۲*]

[۱] گروه فیزیولوژی ، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی آجا ، تهران ، ایران.
[۲] گروه آناتومی ، دانشکده پزشکی ، دانشگاه علوم پزشکی آجا ، تهران ، ایران .

اطلاعات مقاله

نوع مقاله
مقاله پژوهشی

سابقه مقاله
دریافت: ۱۴۰۴/۰۸/۳۰
ویرایش:۱۴۰۴/۰۹/۱۹
پذیرش: ۱۴۰۴/۰۹/۲۲
انتشار برخط: ۱۴۰۴/۱۰/۰۷

* نویسنده مسئول: **دکتر لعیا قهاری**

آدرس الکترونیکی:
l.ghahari@AJAums.ac.ir

چکیده

مقدمه: ترمیم زخم یک فرآیند چندمرحله‌ای است که شامل فازهای التهاب، تکثیر و بازسازی می‌شود. درمان‌های رایج اغلب تنها یکی از این مراحل را هدف قرار می‌دهند، در حالی که رویکردهای چندهدفه می‌توانند نتایج بهتری ایجاد کنند. این مطالعه با هدف تحلیل یکپارچه اثر عصاره‌های گیاهی با مکانیسم‌های مکمل در فازهای مختلف ترمیم زخم طراحی شد.

مواد و روش‌ها: داده‌های پنج مطالعه تجربی مستقل (۱۴۰۴–۱۳۹۸) شامل عصاره‌های بومادران (Achillea millefolium)، جوانه گندم (Triticum aestivum)، گزنه (Urtica dioica) و آقطی (Sambucus ebulus) به‌تنهایی و یا به صورت ترکیبی در زخم برشی، سوختگی و دیابتی در موش صحرایی بزرگ نر نژاد ویستار مورد تحلیل تطبیقی قرار گرفت. شاخص‌های ارزیابی شامل درصد بهبودی زخم، آنژیوژنز (CD31)، ضخامت اپیدرم، ارتفاع اسکار و یافته‌های هیستوپاتولوژی بود.

یافته‌ها: عصاره‌های گزنه و بومادران با کاهش سلول‌های التهابی و تعدیل فاز التهابی، ورود به مرحله تکثیری را تسهیل کردند. جوانه گندم و آقطی با افزایش معنی‌دار آنژیوژنز ($p<0/001$) و تشکیل بافت گرانولاسیون، فاز تکثیری را بهینه ساختند. در فاز بازسازی، بومادران و ترکیب آقطی+لوزارتان به‌طور معنی‌داری ارتفاع اسکار را کاهش دادند ($p<0/001$) و کلاژن‌ها را به‌صورت منظم‌تری چینش نمودند.

نتیجه‌گیری: هر یک از عصاره‌های گیاهی در یک فاز ترمیم خاص، اثر برجسته‌تری داشته است. استفاده مرحله‌بندی شده از این عصاره‌های گیاهی می‌تواند یک استراتژی درمانی یکپارچه و مؤثر در ترمیم زخم ایجاد کند.

کلیدواژه‌ها : ترمیم زخم، عصاره گیاهی، آنژیوژنز ، اسکار، موش صحرایی بزرگ.

استناد: یوسف پور میترا، قهاری لعیا. استراتژی‌های گیاهی با مکانیسم‌های مکمل در ترمیم زخم: تحلیل یکپارچه از پنج مطالعه تجربی حیوانی. علوم پیراپزشکی و بهداشت نظامی. ۱۴۰۴؛ ۲۰ (۴) : ۴۷-۴۰.

ناشر: دانشگاه علوم پزشکی ارتش.

© نویسندگان.

doi:https://doi.org/10.22034/JPSMH.20.4.40

CC BY NC

مقدمه

پوست، به‌عنوان بزرگ‌ترین و سنگین ترین عضو بدن و اولین سد در برابر تهدیدات محیطی می‌باشد. عوامل مکانیکی، حرارتی، شیمیایی یا بیماری‌های مزمن همانند دیابت، در صورتی‌که به‌درستی درمان نشوند منجر به تشکیل زخم می‌شود که عوارض جدی از جمله عفونت، ایجاد اسکار نامناسب و حتی نکروز بافتی را به همراه دارد(۱, ۲).

ترمیم زخم یک فرآیند پیچیده و دینامیک بوده و از چهار فاز اصلی هموستاز، التهاب، تکثیر و بازسازی تشکیل می‌شود(۳-۵). هر یک از این مراحل با مکانیسم‌های بیولوژیکی خاصی همراه است: فاز التهابی با فعال‌سازی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها آغاز می‌شود، فاز تکثیری با آنژیوژنز، تشکیل بافت گرانولاسیون و اپی‌تلیالیزاسیون پیش می‌رود، و در نهایت، فاز بازسازی با آرایش کلاژن و تشکیل اسکار همراه است(۶-۹) . موفقیت در ترمیم زخم به هماهنگی این مراحل بستگی دارد. در این میان التهاب شدید، کاهش آنژیوژنز یا کاهش نظم در رسوب کلاژن می‌تواند منجر به تأخیر در بهبودی یا تشکیل اسکارهای برجسته شود.

فرآورده‌های گیاهی به‌دلیل دارا بودن ترکیبات بیولوژیکی فعال از جمله فلاونوئیدها، آنتی‌اکسیدان‌ها و فیتواسترول‌ها به‌عنوان گزینه مهمی در ترمیم زخم قرار گرفته‌اند(۲, ۵). برخلاف درمان‌های دارویی که معمولاً تنها یکی از مراحل ترمیم را هدف قرار می‌دهند، گیاهان دارویی اغلب دارای اثرات چندگانه‌ای هستند که می‌توانند به‌صورت مکمل یا به تنهایی، فرآیند ترمیم را بهبود بخشند.

با این وجود، بیشتر مطالعات پیشین بر ارزیابی تأثیر یک فرآورده گیاهی به تنهایی متمرکز بوده‌اند، در حالی که هر فرآورده گیاهی با ترکیبات موثره خود نقش متفاوتی بر ترمیم زخم دارد. این نظریه ، پژوهش حاضر را به سوی تحلیل یکپارچه از چندین مطالعه تجربی مستقل سوق داد. هر یک از این تحقیقات با هدفی خاص از کنترل التهاب و تعدیل پاسخ ایمنی گرفته تا تقویت آنژیوژنز وکاهش اسکار طراحی شده و اجرا گشتند.

هدف از این مقاله، ارائه یک چارچوب یکپارچه از یافته‌های پنج مطالعه تجربی مستقل می‌باشد که با هدف بررسی اثر فرآورده‌های گیاهی با مکانیسم‌های متفاوت اما موثر بر ترمیم زخم در مدل‌های حیوانی انجام شده‌است. با تحلیل و مقایسه این مطالعات، راهکارهای استراتژیک برای مدیریت ترمیم زخم در مدل حیوانی و همچنین پیش کلینیکی ارائه می‌گردد.

مواد و روش ها

داده‌های پنج مطالعه تجربی مستقل به‌صورت تحلیل توصیفی ترکیبی بررسی شدند. این مطالعات از سال‌های ۱۳۹۸ تا ۱۴۰۴ در یک مرکز تحقیقاتی واحد انجام شدند. تمامی مطالعات با رعایت اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی و با مجوز از کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ارتش با کدهای اخلاق IR.AJAUMS.REC.1398.072 IR.AJAUMS.REC.1398.124, IR.AJAUMS.REC.1400.074, IR.AJAUMS.REC.1404.060 طراحی و اجرا گردیدند.

حیوانات آزمایشگاهی

در تمامی مطالعات، از موش‌های صحرایی بزرگ نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات از مؤسسه پاستور تهران خریداری گشته و یک هفته در شرایط استاندارد حیوان‌خانه دانشگاه با دمای ۲۵ °C ، رطوبت نسبی ۶۰-۵۰٪، چرخه نور و تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

مدل‌های زخم

در مطالعات حاضر، سه نوع مدل زخم به‌کار گرفته شد:

- **زخم برشی تمام‌ضخامت:** با استفاده از پانچ بیوپسی استریل ۶ میلی‌متری در ناحیه پشت حیوان ایجاد شد.
- **زخم سوختگی درجه دو:** با قرار دادن میله فلزی داغ در دمای °C ۱۰۰ به‌مدت ۵ ثانیه روی پوست پشت حیوان ایجاد شد.
- **زخم دیابتی:** با تزریق درون‌صفاقی استرپتوزوتوسین ۶۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم القا دیابت صورت گرفت و پس از تأیید هیپرگلیسیمی (قند خون > mg/dL ۲۵۰) زخم برشی با استفاده از پانچ بیوپسی استریل ۶ میلی‌متری در ناحیه پشت حیوان ایجاد شد.

گیاهان مورد مطالعه

در مطالعه زخم برشی از عصاره بومادران با پایه CMC (۱۰) و عصاره جوانه گندم با پایه اوسرین (۱۱) تهیه و به صورت موضعی استفاده شد. کنترل‌های مثبت به ترتیب شامل موپیروسین ۲ ٪ ، تتراسایکلین بود.

در مطالعه زخم سوختگی از عصاره آقطی با پایه اوسرین و عصاره ترکیبی آقطی و لوزارتان با پایه اوسرین استفاده شد. در عصاره ترکیبی آقطی و لوزارتان ، سیلورسولفادیازین به عنوان کنترل مثبت انتخاب گردید.

در مطالعه زخم دیابتی از عصاره گزنه با پایه اوسرین استفاده شد. تمامی عصاره‌ها با روش ماسراسیون هیدروالکلی (اتانول ۷۰ ٪) تهیه و تا زمان استفاده در دمای °C ۴ نگهداری شدند.

ارزیابی زخم

ارزیابی‌ها در سه سطح انجام شد:

۱. ماکروسکوپی

عکس‌برداری با دوربین دیجیتال از زخم در روزهای ۰، ۷، ۱۴ و ۲۱ و اندازه‌گیری مساحت زخم با نرم‌افزار ImageJ انجام و سپس درصد بهبودی زخم با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید(۱۲).

درصد میزان بهبودی زخم عبارتست از : مساحت روز صفر زخم منهای مساحت زخم در روز مشخص تقسیم بر مساحت روز صفر زخم ضرب در ۱۰۰

۲. هیستوپاتولوژی

نمونه‌برداری از بافت زخم در روز ۲۱ انجام شد. سپس نمونه ها با فرمالین ۱۰ ٪ تثبیت گشته و پس از آماده سازی ، برش خورده و با رنگ هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی شدند.

ارزیابی بافتی شامل ضخامت اپیدرم ، ارتفاع اسکار و تراکم فیبروبلاست و سلول‌های التهابی بود.

۳. ایمونوهیستوشیمی

نمونه‌های بافتی برش خورده با آنتی‌بادی CD31 رنگ آمیزی شده و برای ارزیابی آنژیوژنز استفاده شدند(۱۳-۱۶).

شمارش عروق CD31 مثبت در ۵ مقطع و با بزرگنمایی ×۴۰۰ بررسی گردید.

تحلیل آماری

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) ارائه شدند. برای مقایسه بین گروه‌ها از آزمون‌های ANOVA یک‌طرفه (برای بیش از دو گروه) با تست تعقیبی Tukey و همچنین از آزمون T-Test (برای مقایسه دو به دو) استفاده گردید. سطح معنی‌داری آماری $p< ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد. تحلیل‌ها با نرم‌افزار GraphPad Prism (نسخه ۸) و SPSS (نسخه ۲۶ یا بالاتر) انجام پذیرفت.

یکپارچه‌سازی مطالعات

برای تحلیل مشترک از پنج مطالعه حیوانی مستقل ، داده‌ها بر اساس مراحل ترمیم بافتی دسته‌بندی شدند:

- **فاز التهابی:** مهار التهاب و تعدیل پاسخ ایمنی (گروه‌های مربوط به گزنه و بومادران)
- **فاز تکثیری:** آنژیوژنز و تشکیل بافت گرانولاسیون (گروه جوانه گندم)
- **فاز بازسازی:** کاهش اسکار و آرایش مجدد کلاژن (گروه‌های بومادران و آقطی)

این رویکرد امکان تحلیل «استراتژی درمانی ۵ عصاره گیاه دارویی » را فراهم آورد.

گروه‌های درمانی

در هر مطالعه، گروه‌های درمانی بصورت مجزا با عصاره‌های گیاهی (بومادران - جوانه گندم) برای زخم برشی در غلظت‌های تعیین شده در نظر گرفته شد که با گروه درمانی دارویی (موپیروسین ، تتراسایکلین) مورد مقایسه قرار گرفت. عصاره‌های گیاهی (آقطی) و (آقطی به همراه لوزارتان) برای زخم سوختگی استفاده شد که با گروه درمانی دارویی (سیلور سولفادیازین) مورد مقایسه قرار گرفت. عصاره گیاه گزنه برای درمان زخم دیابتی استفاده شد. گروه کنترل (بدون درمان) در نظر گرفته و با سایر گروه ها مقایسه شد.

یافته‌ها

۱- تأثیر عصاره‌های گیاهی بر فاز التهابی ترمیم زخم

یافته‌های مربوط به مطالعات عصاره گزنه (Urtica dioica) و عصاره بومادران (Achillea millefolium) نشان دادند که هر دو فرآورده توانستند فاز التهابی را به‌طور مؤثری تعدیل کنند. در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گزنه در مدل زخم دیابتی، کاهش چشمگیر تعداد ماکروفاژهای فعال و نوتروفیل‌های بافتی در روز ۷ مشاهده شد ($p< ۰/۰۱$). همچنین افزایش فعالیت فاگوسیتوز و کاهش نشانگرهای التهابی سیتوکینی حاکی از تسهیل انتقال به فاز تکثیری بود.

به‌طور مشابه، در استفاده از عصاره بومادران در مدل زخم برشی، کاهش معنی‌دار ارتشاح سلول‌های التهابی در روزهای ۷ و ۱۴ همراه با اپی‌تلیالیزاسیون زودرس مشاهده گردید. این یافته‌ها نشان می‌دهد که هر دو فرآورده، با هدف‌قراردادن مسیرهای التهابی، شرایط مناسب‌تری برای آغاز فاز تکثیری را فراهم نمودند.

۲- تأثیر عصاره‌های گیاهی بر فاز تکثیری: آنژیوژنز و تشکیل بافت گرانولاسیون

عصاره جوانه گندم (Triticum aestivum) و عصاره گیاه آقطی (Sambucus ebulus) اثرات قابل‌توجهی در تقویت فاز تکثیری از خود نشان دادند. با استفاده از عصاره ۲۰ ٪ جوانه گندم افزایش معنی‌دار در تراکم عروق ۳۶/۹±۸/۳ در مقابل گروه کنترل ۱۴/۳±۱/۲ ؛ $p< ۰/۰۰۱$) دیده شد که نشان‌دهنده تحریک قوی آنژیوژنز است. این افزایش، همراه با بافت گرانولاسیون غنی و همگن در مقاطع بافتی دیده شد.

با استفاده از عصاره ۱۰ ٪ برگ آقطی در مدل زخم سوختگی ، افزایش قابل‌توجهی در ضخامت بافت گرانولاسیون و تراکم فیبروبلاست‌های فعال در روز ۱۴ گزارش شد. این اثر در مطالعه ترکیبی آقطی با لوزارتان

نیز تأیید شد ، با این تفاوت که در این گروه، آنژیوژنز کنترل‌شده‌تر بود و از تشکیل عروق غیرطبیعی جلوگیری شده بود.

۳- تأثیر عصاره‌های گیاهی بر فاز بازسازی: کاهش اسکار و اپی‌تلیالیزاسیون

در ارزیابی ترمیم نهایی، عصاره‌های بومادران و آقطی (به‌ویژه در ترکیب با لوزارتان) عملکرد بهتری در کاهش ارتفاع اسکار داشتند. شاخص ارتفاع اسکار در گروه دریافت‌کننده عصاره ۱۰٪ بومادران به‌طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود (۱/۱۲±۰/۰۹ در مقابل ۱/۸۲±۰/۱۵؛ p< ۰/۰۰۱) و همچنین، کلاژن‌های بافت به‌صورت موازی و منظم‌تر چینش یافته بودند.

در مقابل، اگر چه عصاره هیدروالکلی جوانه گندم باعث بهبود کلی ترمیم شد، اما تأثیر آن بر کاهش اسکار محدودتر و کمتر بود (شاخص اسکار: ۱/۲۸±۱۰/۰ در گروه ۲۰٪ جوانه گندم). البته این گروه بیشترین ضخامت اپیدرم را نشان داد (۹۰/۶±۸/۶ میکرومتر در مقابل ۴۸/۶±۲/۵ میکرومتر در گروه کنترل؛ p< ۰/۰۱)، که نشان‌دهنده بهبود اپی‌تلیالیزاسیون است.

در ترکیب عصاره برگ آقطی با لوزارتان نه‌تنها ارتفاع اسکار کاهش قابل توجهی داشت ، بلکه کیفیت بافت اسکار را نیز بهبود بخشید و ساختار آن به طور قابل توجهی به پوست طبیعی نزدیک گردید و هیچ نشانه‌ای از هیپروتروفی یا کلوئید مشاهده نشد) p< ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه سیلورسولفادیازین).

٤-مقایسه کلی عملکرد عصاره‌های گیاهی در مراحل مختلف ترمیم

تحلیل تطبیقی نشان داد که هر یک از فرآورده‌ها در یک یا دو فاز خاص، اثرات برجسته‌تری دارند. گزنه و بومادران اثرات چشمگیر در کنترل التهاب و شروع زودرس اپی‌تلیالیزاسیون داشتند. عصاره جوانه گندم نقش مهمی در تحریک آنژیوژنز و تشکیل بافت گرانولاسیون ایفا کرد. عصاره برگ آقطی (به‌ویژه در ترکیب با لوزارتان) تأثیر زیادی در کاهش اسکار و ساختار بافتی منظم ایجاد کرد.

این یافته‌ها نشان می‌دهد که استفاده از این عصاره‌های گیاهی به‌صورت ترتیبی (نه همزمان) می‌تواند مراحل ترمیم زخم را بهبود بخشد. خلاصه نتایج بدست آمده در این تحقیق در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱ - خلاصه نتایج بدست آمده از تاثیر عصاره‌های گیاهی بر روی روند ترمیم زخم را نشان می‌دهد .

ردیف	ماده فعال	مدل زخم	شاخص‌های ارزیابی	یافته کلیدی
۱	عصاره برگ بومادران (Achillea millefolium)	زخم برشی تمام‌ضخامت (۶ میلی‌متری) در موش نر نژاد ویستار	درصد انقباض زخم، ضخامت اپیدرم، شاخص ارتفاع اسکار، ارزیابی هیستوپاتولوژی	کاهش معنی‌دار ارتفاع اسکار(۲/۰۰۸±۰/۳۶) در مقایسه با گروه کنترل ، افزایش ضخامت اپیدرم (μm ۳/۰۹۲±۰/۱۶۵) در مقایسه با گروه کنترل (μm ۱/۵۶۰ ±۰/۲۴۴)، کاهش التهاب بافتی، تسریع فاز اولیه ترمیم
۲	عصاره جوانه گندم (Triticum aestivum)	زخم برشی تمام‌ضخامت در موش نر نژاد ویستار	درصد انقباض زخم، ایمونوهیستوشیمی، CD۳۱ بافت گرانولاسیون ، ضخامت اپیدرم	افزایش معنی‌دار آنژیوژنز (CD۳۱↑+) در گروه درمان (۵۶/۵۴ ± ۱/۱۲۷) نسبت به گروه کنترل (۳۵/۵۴±۱/۸۲۶) ، بهبود کیفیت بافت گرانولاسیون، کاهش ارتفاع اسکار (۲٫۰۰۸ ±۰٫۳۶) نسبت به گروه کنترل ، ضخامت اپیدرم در گروه درمان (۳٫۰۹۲ ± ۰٫۱۶۵) نسبت به گروه کنترل
۳	عصاره برگ آقطی (Sambucus ebulus)	زخم سوختگی درجه ۲ در موش نر نژاد ویستار	درصد بهبودی زخم ، ضخامت اپیدرم، تراکم بافت گرانولاسیون	کاهش سریع مساحت زخم، افزایش تشکیل اپی‌تلیوم (۱۵۶.۶±۶.۸ میکرومتر در مقابل ۹۸.۶±۵.۲ میکرومتر در گروه کنترل و بافت گرانولاسیون، اثر ضدالتهابی و ترمیمی قوی
۴	ترکیب عصاره برگ آقطی + لوزارتان	زخم سوختگی درجه ۲ در موش نر نژاد ویستار	درصد انقباض زخم، آنژیوژنز، کیفیت اسکار	تعدیل رگزایی در گروه ترکیبی (۴/۷۵ ±۰/۳۱) نسبت به گروه کنترل (۷/۲۵ ±۰/۳۱) ، کاهش اسکار، بهبود کیفیت ترمیم در زخم‌های سوختگی
۵	عصاره برگ گزنه (Urtica dioica)	زخم دیابتی (القا با استرپتوزوتوسین) در موش نر نژاد ویستار	درصد بهبودی زخم، شمارش ماکروفاژ، فعالیت فاگوسیتوز، نشانگرهای التهابی	تعدیل فاز التهابی، افزایش فاگوسیتوز، تسهیل انتقال به فاز تکثیری در زخم دیابتی و درصد بهبودی زخم (۲/۹۴ ±۳۵/۵۵) در مقایسه با گروه کنترل (۲۶/۷±۲/۰۹)

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از تحلیل یکپارچه مطالعه تجربی کاربرد ۵ عصاره گیاهی بر روی روند ترمیم زخم نشان می‌دهد که عصاره‌های گیاهی مورد استفاده با وجود تفاوت در منشأ گیاهی و نوع و مدل زخم، از طریق مکانیسم‌های بیولوژیکی متفاوت اما مکمل، به‌طور مؤثری در فرآیند ترمیم زخم دخیل هستند. این نتایج از نظر بالینی اهمیت ویژه ای دارند: اولاً، تأییدی بر نقش چندگانه عصاره‌های گیاهی در ترمیم زخم‌های پیچیده ومزمن می‌باشد و ثانیاً، پایه‌ای علمی برای طراحی استراتژی‌های درمانی مرحله‌بندی‌شده عصاره‌های گیاهی فراهم می‌کند. از این طریق هر عصاره در زمان مناسبی از فرآیند ترمیم به کار گرفته میشود.

در فاز التهابی، که عمدتاً با فعال‌سازی ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها و رهاسازی سیتوکین‌های التهابی همراه است، عصاره گیاه گزنه (۳, ۱۱, ۱۷-۲۲)(Urtica dioica) و گیاه بومادران(۲۳-۳۲) (Achillea millefolium) توانستند با کاهش ارتشاح سلول‌های التهابی و تعدیل پاسخ ایمنی، ورود به فاز تکثیری را تسهیل کنند. در مطالعه ما عصاره گزنه با افزایش فعالیت فاگوسیتوز و کاهش نشانگرهای التهابی، شرایط مناسبی برای شروع ترمیم در زخم‌های دیابتی فراهم آورد، شرایطی که به‌دلیل نقص ذاتی در پاسخ ایمنی، اغلب با تأخیر همراه است. این یافته با نتایج عصاره بومادران نیز هم‌راستاست و نشان میدهد که عصاره گیاه بومادران نیز با کاهش التهاب بافتی، فرآیند اپی‌تلیالیزاسیون را شتاب می‌بخشد. این اثرات احتمالاً به‌واسطه حضور ترکیبات فعالی مانند فلاونوئیدها، ترپنوئیدها و ترکیبات فنولی در این گیاهان رخ می‌دهد که به‌خوبی به‌عنوان عوامل ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی شناخته شده‌اند در مقابل، فاز تکثیری که به‌ویژه به آنژیوژنز، تشکیل بافت گرانولاسیون و تکثیر فیبروبلاست وابسته است ، تحت تأثیر عصاره جوانه گندم (Triticum aestivum) و گیاه آقطی

(Sambucus ebulus) قرار گرفت. در مطالعه ما با استفاده از جوانه گندم ، افزایش معنی‌داری در تراکم عروق نشان داده شد. این اثر را می‌توان به محتوای غنی آن از آلفا-توکوفرول ، اسیدهای چرب ضروری و فیتواسترول‌ها(۳۳-۳۶) نسبت داد که همگی در القای فاکتور رشد اندوتلیال عروقی و تکثیر سلول‌های اندوتلیال مؤثرند. به‌طور مشابه، در مطالعات ما با استفاده از عصاره گیاه آقطی بافت گرانولاسیون به صورت غنی و با چگالی بالا ایجاد شد. در فرمولاسیون ترکیبی عصاره گیاه آقطی+لوزارتان، از آنژیوژنز افراطی جلوگیری شد که نشان‌دهنده امکان تنظیم و کنترل فرآیند ترمیم با استفاده از عصاره‌های گیاهی و داروهای هم مسیر را نشان می‌دهد.

البته در فاز بازسازی و تشکیل اسکار، عصاره گیاه بومادران و ترکیب آقطی+لوزارتان عملکرد بهتری از خود نشان دادند. کاهش قابل‌توجه شاخص ارتفاع اسکار در گروه‌های درمانی با این عصاره ها نشانگر توانایی آن‌ها در تعدیل رسوب کلاژن می‌باشد. لوزارتان، به‌عنوان یک مهارکننده گیرنده آنژیوتانسین II، از طریق مهار TGF-β1، از تشکیل اسکارهای هیپرتروفیک جلوگیری می‌کند(۳۷, ۳۸) و همراهی آن با عصاره گیاه آقطی که خود دارای خواص ضد فیبری می‌باشد(۱۲, ۳۹)، اثرات سینرژیستیک ایجاد کرده است. در مقابل، اگر چه عصاره جوانه گندم باعث تسریع کلی ترمیم شد، اما تأثیر آن بر کاهش اسکار کمتر بوده و این امر بر ماهیت تخصصی هر عصاره تأکید می‌کند.

در مجموع، یافته‌های این تحقیقات به‌وضوح نشان میدهد که هیچ یک از این عصاره ها به‌تنهایی تمام مراحل ترمیم را تسریع نمی‌کند، اما زمانی که در محدوده مناسب استفاده شوند، می‌توانند یک دوره ترمیمی کاملی را ایجاد نمایند. از گزنه یا بومادران در روزهای اول تا هفتم برای کنترل التهاب و شروع زودرس اپی‌تلیالیزاسیون استفاده شود و از جوانه گندم یا آقطی برای تقویت آنژیوژنز و تشکیل بافت گرانولاسیون در روزهای هفتم تا چهاردهم استفاده گردد و همچنین از بومادران یا ترکیب آقطی+لوزارتان برای کاهش اسکار و بهبود بافت نهایی در روزهای چهاردهم تا بیست و یکم استفاده شود.

این استراتژی، که می‌توان آن را درمان چند جانبه و زمان‌محور با عصاره‌های گیاهی نامید، با پیشرفت‌های اخیر در مهندسی زخم مانند پانسمان‌های هوشمند چندلایه هم‌راستاست.

با این وجود، این مطالعه نیز محدودیت‌هایی دارد که مهم‌ترین آن‌ها، استفاده از زخم‌های متفاوت (برشی، سوختگی، دیابتی) است. اگرچه این مطالعه تنوع بالینی را بازتاب می‌دهد، اما مقایسه دقیق را با چالش مواجه می‌سازد. همچنین، بررسی شاخص‌های مولکولی(مانند بیان ژن‌های VEGF، TGF-β، IL-6) در سطح پروتئینی یا mRNA انجام نشده است.

نتایج این تحلیل یکپارچه نشان می‌دهد که عصاره‌های گیاهی، نه به‌عنوان جایگزین درمان‌های رایج، بلکه به‌عنوان مکمل در یک سیستم درمانی هوشمند و مرحله‌بندی‌شده ، در ترمیم زخم بکار برده شوند.

یافته‌های حاصل از تحلیل تاثیر پنج عصاره گیاهی درمانی بر روی ترمیم زخم نشان می‌دهد که فرآورده‌های گیاهی مورد بررسی هرچند از منشأهای گیاهی متفاوتی برخوردارند از طریق مکانیسم‌های بیولوژیکی

مکمـل، نقش مؤثری در تسـهیل فرآینـد ترمیم زخم دارنـد. عصاره‌های گیـاه بومادران و گیاه گزنه عمدتاً با کاهش پاسـخ التهابی و تعدیل فعالیت سـلول‌های ایمنـی، مرحله ورود به فـاز تکثیری را تسـهیل می‌نمایند. در مقابل، عصـاره جوانه گندم و برگ گیاه آقطی با تحریک آنژیوژنز و افزایش تشـکیل بافت گرانولاسـیون، فاز تکثیری را بهبود می‌بخشـد. در نهایت، عصاره گیاه بومادران و ترکیب عصاره گیاه آقطی+لوزارتان با تعدیل رسـوب کلاژن و بازآرایی ماتریکس خارج‌سلولی، کیفیت اسکار ایجاد شده را بهبود می‌بخشند.

ایـن الگوی ایجاد شـده ، بیانگر آن اسـت که هیچ یـک از این عصاره ها به‌تنهایـی مراحل ترمیـم را هدف‌قـرار نمی‌دهد، اما زمانـی که به‌صورت مرحله‌بندی شـده و در زمان مناسب از دوره ترمیم زخم به‌کار گرفته شوند، می‌تواننـد هماهنگ و مؤثر بـر بهبودی زخم تاثیر بگذارنـد. این رویکرد را می‌توان درمان هوشمند چند مرحله‌ای با عصاره‌های گیاهی نامید.

References

1. Hu X, Xu H, Bu L, Sun J, Deng J, Song K, Wang L, Pang B. Exploring the wound healing potential of dietary nitrate in diabetic rat model. Frontiers in Physiology. 2024 Nov 20;15:1475375.
2. Esad M, Dimov I, Choneva M, Popova M, Kokova V, Apostolova E, et al. Molecular Mechanisms of Wound Healing: The Role of Medicinal Plants. Life [Internet]. 2025; 15(11):[1748 p.].
3. Kasouni AI, Chatzimitakos TG, Stalikas CD, Trangas T, Papoudou-Bai A, Troganis AN. The Unexplored Wound Healing Activity of Urtica dioica L. Extract: An In Vitro and In Vivo Study. Molecules (Basel, Switzerland) [Internet]. 2021; 26(20):[6248 p.].
4. Komakech R, Matsabisa MG, Kang Y. The Wound Healing Potential of Aspilia africana (Pers.) C. D. Adams (Asteraceae). Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2019;2019:12.
5. Derakhshanfar A, Moayedi J, Derakhshanfar G, Poostforoosh Fard A. The role of Iranian medicinal plants in experimental surgical skin wound healing: An integrative review. Iranian journal of basic medical sciences. 2019;6(22):590-600.
6. Farahpour MR. Medicinal Plants in Wound Healing2019.
7. Yadav E, Singh D, Yadav P, Verma A. Antioxidant and anti-inflammatory properties of Prosopis cineraria based phenolic rich ointment in wound healing. Biomedicine & Pharmacotherapy.2018;1572:83-108.
8. Jin C, Jin Y, Ding Z, Nuch KS, Han M, Shim J, et al. Cellular and Molecular Mechanisms of Wound Repair: From Biology to Therapeutic Innovation. Cells [Internet]. 2025; 14(23):[1850 p.].
9. Singh S, Young A, McNaught C-E. The physiology of wound healing. Surgery (Oxford). 2017;35(9):473-7.
10. Lin C, Lin F, Wang J, Li R, Ming Y, Li X, et al. Mupirocin-Piperine Microemulsion Hydrogels Accelerate Healing of Infected Wounds through Deep Penetration and Biofilm Disruption. Molecular Pharmaceutics. 2025;22(7):4230-44.
11. Babaei E, Asghari MH, Mehdikhani F, Moloudizargari M, Ghobadi E, Pouya SRH. The healing effects of herbal preparations from Sambucus ebulus and Urtica dioica in full-thickness wound models. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. 2017;7(5):421-7.
12. yousefpour m, Asadpour D, ghahari l. Evaluation of the effectiveness of Sambucus Ebulus in comparison with silver sulfadiazine in burn wound. npwjm. 2022;9(33):88.
13. Vigne J, Bay S, Aid-Launais R, Pariscoat G, Rucher G, Sénémaud J, et al. Cleaved CD31 as a target for in vivo molecular imaging of inflammation. Scientific Reports. 2019;9(1):19560.
14. Lertkiatmongkol P, Liao D, Mei H, Hu Y, Newman P. Endothelial functions of platelet/endothelial cell adhesion molecule-1 (CD31). Current Opinion in Hematology. 2016;23:1.
15. Venkataramani V, Küffer S, Cheung KCP, Jiang X, Trümper L, Wulf GG, et al. CD31 Expression Determines Redox Status and Chemoresistance in Human Angiosarcomas. Clin Cancer Res. 2018;24(2):460-73.
16. Lee S, Valmikinathan CM, Byun J, Kim S, Lee G, Mokarram N, et al. Enhanced therapeutic neovascularization by CD31-expressing cells and embryonic stem cell-derived endothelial cells engineered with chitosan hydrogel containing VEGF-releasing microtubes. Biomaterials. 2015;63:158-67.
17. Trivedi S, Manigaunha A. Assessment Of Tissue Healing Property Of Gel Of Urtica Dioica L. And Xanthium Strumarium L. Against The Excision And Incision Wound Model In Rats. Journal of Neonatal Surgery. 2025;13(1):770-6.
18. Shahrokhi M, Koohmanaee S, Haghghi R, Rad A, Esfandiari M, Parvinroo S, et al. Urtica dioica (Nettle) in Type 1 Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial. Iranian Journal of Pediatrics. 2023;33.
19. Đurović S, Micić D, Šorgić S, Popov S, Gašić U, Tosti T, et al. Recovery of Polyphenolic Compounds and Vitamins from the Stinging Nettle Leaves: Thermal and Behavior and Biological Activity of Obtained Extracts. Molecules (Basel, Switzerland) [Internet]. 2023; 28(5):[2278 p.].
20. Alizadeh-Otaghvar H-R, Moradi F, Sadigh N, Raoofi A, Darabi S, Rustamzadeh A, et al. Silk fibroin and Nettle extract promote wound healing in a rat model: A histological and morphometrical study. Acta Histochemica. 2022;124(6):151930.
21. Razika L, Afif Chaouche T, Nadjiba C, Narimen B, Dahmani MM, Arab K. Antioxidant and wound healing potential of saponins extracted from the leaves of Algerian Urtica dioica L. Pakistan journal of pharmaceutical sciences. 2017;30:1023-9.
22. Akbari H, Fatemi MJ, Iranpour M, Khodarahmi A, Baghaee M, Pedram MS, et al. The healing effect of nettle extract on second degree burn wounds. World J Plast Surg. 2015;4(1):23-8.
23. Yeltay G, Anarbekova G, Mukhtubayeva S, Myssaev K, Iskakov K, Bekenova N, et al. Antimicrobial and antioxidant activities and preclinical evaluation of common yarrow, Achillea millefolium L. Caspian Journal of Environmental Sciences. 2025;23(1):81-8.

24. Prisa D, Jamal A. Achillea millefolium L.: A Comprehensive review of its phytochemistry and pharmacological properties. Advances in Horticultural Science. 2025;39:245-57.

25. Dabbaghi MM, Fadaei MS, Goldoozian M, Fadaei MR, Baradaran Rahimi V, Askari VR. Promising impacts of Achillea spp., beyond A medicinal plant, against toxins, toxicities, and injuries: In vivo and in vitro mechanisms. Biochem Biophys Rep. 2025;42:102023.

26. Saadat S, RAJAbi M, Boskabady MH. Experimental and clinical studies on pharmacological actions of the genus Achillea: A comprehensive and updated review. Avicenna J Phytomed. 2024;14(5):530-60.

27. Ghasemi MR, Ranjbar A, Tamri P, Pourmoslemi S, Nourian A, Dastan D. In vitro Antibacterial Activity and Wound Healing Effects of Achillea millefolium Essential Oil in Rat. J Pharmacopuncture. 2023;26(2):167-74.

28. Farasati Far B, Behzad G, Khalili H. Achillea millefolium: Mechanism of action, pharmacokinetic, clinical drug-drug interactions and tolerability. Heliyon. 2023;9(12):e22841.

29. Czech K, Gaweł-Bęben K, Szopa A, Kukula-Koch W, Jakschitz T, Bonn G, et al. Phytochemical Profiling, Antioxidant and Tyrosinase Regulatory Activities of Extracts from Herb, Leaf and In Vitro Culture of Achillea millefolium (Yarrow). Molecules (Basel, Switzerland). 2023;28(12):4791.

30. Hadavi-Siahboomi M, Yegdaneh A, Talebi A, Minaiyan M. Ulcer-Healing Effect of Hydroalcoholic Extract and Essential Oil of Achillea millefolium L. on Murine Model of Colitis. Int J Prev Med. 2022;13:155.

31. Dalili A, Milani S, Kamali N, Mohammadi S, Pakbaz M, Jamalnia S, et al. Beneficial effects of Achillea millefolium on skin injuries; a literature review. Journal of Essential Oil Research. 2022;34:1-11.

32. Andleeb M, Shoaib Khan HM, Daniyal M. Development, Characterization and Stability Evaluation of Topical Gel Loaded With Ethosomes Containing Achillea millefolium L. Extract. Front Pharmacol. 2021;12:603227.

33. Poudel P, Petropoulos S, Di Gioia F. Plant Tocopherols and Phytosterols and Their Bioactive Properties. 2023. p. 285-319.

34. Salehi B, Quispe C, Sharifi-Rad J, Cruz-Martins N, Nigam M, Mishra A, et al. Phytosterols: From Preclinical Evidence to Potential Clinical Applications. Front Pharmacol. 2021;11:599959.

35. Yu XZ, Ma SP, Li HT, Yang XY. Promoting action of wound healing and antiinflammation action of phytosterol gel. 2007;5:130-3.

36. Ostlund RE, Jr., Racette SB, Stenson WF. Inhibition of cholesterol absorption by phytosterol-replete wheat germ compared with phytosterol-depleted wheat germ. The American journal of clinical nutrition. 2003;77(6):1385-9.

37. Kazempour M, Hashemnia M, Nikousefat Z, Alagha BB. Modulation of cutaneous wound healing by Losartan: A focus on MCP-1 activity and collagen synthesis. Tissue & cell. 2025;97:103079.

38. Kamber M, Papalazarou V, Rouni G, Papageorgopoulou E, Papalois A, Kostourou V. Angiotensin II inhibitor facilitates epidermal wound regeneration in diabetic mice. Frontiers in physiology. 2015 Jun 9;6:170.

39. Jabbari M, Daneshfard B, Emtiazy M, Khiveh A, Hashempur MH. Biological Effects and Clinical Applications of Dwarf Elder (Sambucus ebulus L): A Review. Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. 2017;22(4):996-1001.