*Original Article*

# Antinociceptive effect of hydroalcoholic extract of green tea in male mice

**Ahmadian-Baghbadorani N[1], Azhdari-Zarmehri H[2*], Puzesh S[2], Mousavi F[2], Rajaei F[1]**

1- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I. R. Iran.
2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I. R. Iran.

Received August 5, 2012; Accepted April 17, 2013

## Abstract:

**Background:** The use of medicinal plants due to their lower side effects and the various efficient components has been increased in recent years. The aim of this study was to evaluate the antinociceptive effect of hydroalcoholic extract of green tea in male mice using the hot plate and formalin tests.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 56 NMRI male mice (weight, 28±3 g) were assigned to the control and experimental groups. The experimental group received the green tea extract (75, 150 and 300 mg/kg) and 30 min after the injection, the hot plate and formalin tests were used to assess the acute and chronic pain.

**Results:** Results showed that hydroalcoholic extract of green tea (75mg/kg) could induce antinociception in phase 2, not in phase 1 and interphase of the formalin test. Hydroalcoholic extract of green tea (150 and 300 mg/kg) could also induce antinociception in phase 1, interphase and phase 2 of the formalin test. Moreover, hydroalcoholic extract of green tea caused a delay on the painful behaviors in hot-plate test.

**Conclusion:** Hydroalcoholic extract of green tea has analgesic properties and can be used as a substitute for chemical analgesic drugs.

**Keywords:** Hydroalcoholic extract, Green tea, Formalin test, Hot plate test, Male mice

* **Corresponding Author.**
**Email:** hasan.azhdari@gmail.com
**Tel:** 0098 912 480 1826
**Fax:** 0098 281 332 4971

Conflict of Interests: ***No***

***Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences January, 2014; Vol. 17, No 6, Pages 528-536***

***Please cite this article as:*** Ahmadian-Baghbadorani N, Azhdari-Zarmehri H, Puzesh S, Mousavi F, Rajaei F. Antinociceptive effect of hydroalcoholic extract of green tea in male mice. ***Feyz*** 2014; 17(6): 528-36.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

# بررسی اثرات ضد دردی عصاره هیدروالکلی چای سبز در موش سوری نر

نغمه احمدیان باغبادرانی [۱]، حسن اژدری زرمهری [۲*]، سینا پوزش [۳]، فائزه سادات موسوی [۳]، فرزاد رجایی [٤]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** کاربرد گیاهان دارویی به‌جای داروهای صناعی در سال‌های اخیر به‌دلیل کم بودن عوارض جانبی و تنوع ترکیبات مؤثره این گیاهان افزایش یافته است. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر ضد دردی عصاره چای سبز در روش آزمون فرمالین در دو فاز حاد و مزمن و آزمون صفحه داغ در موش سوری نر بود.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه تجربی بر روی ٥٦ سر موش سوری نر (۲۸±3g) نژاد NMRI انجام شد که شامل گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده عصاره (۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بودند. ۳۰ دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی برای ایجاد دردهای حاد و مزمن به‌طور جداگانه از آزمون‌های صفحه داغ و تزریق فرمالین استفاده شد.

**نتایج:** تزریق عصاره چای سبز در دوز ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز دوم آزمون فرمالین شد، ولی در فاز اول و اینترفاز هم تاثیر معنی‌داری مشاهده نشد. تزریق عصاره چای سبز در دوز ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم نیز سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز اول، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین شد. تزریق عصاره چای سبز تاثیری بر بروز رفتارهای دردی در آزمون صفحه داغ نداشت.

**نتیجه‌گیری:** نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی چای سبز دارای خواص ضد دردی است و می‌تواند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی ضد درد باشد.

**واژگان کلیدی:** عصاره هیدروالکلی چای سبز، آزمون فرمالین، آزمون صفحه داغ، موش سوری نر

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره هفدهم، شماره ٦، بهمن و اسفند ۱۳۹۲، صفحات ٥٣٦-٥٢٨

**مقدمه**

درد تجربه ناخوشایند حسی است که در اثر آسیب بافتی حاد یا بالقوه ایجاد می‌گردد و به‌عنوان شاخصی برای شناسائی بیماری‌ها در نظر گرفته می‌شود . تاکنون تلاش‌های موثر زیادی در زمینه شناخت مکانیسم‌های درد و درمان انواع آن توسط محققان و پزشکان صورت گرفته است [۱]. در حال حاضر کنترل درد با استفاده از داروهای ضد درد اپیوئیدی و داروهای ضد التهاب غیر-استروئیدی صورت می‌گیرد. داروهای ضد درد اپیوئیدی به‌ویژه مرفین کارآیی بالایی در تسکین درد حاد و مزمن دارند [۲،۱].

این داروها اثرات خود را با اثر بر سه گیرنده اوپیوئیدی مو، کاپا و دلتا واقع در سیستم عصبی مرکزی به‌ویژه نخاع شوکی و ساقه مغز اعمال می‌کنند، اما با القای تحمل و وابستگی فیزیکی و هم‌چنین افزایش حساسیت نسبت به درد یا هایپرآلرژی باعث بروز اثرات ناخواسته می‌شوند [۱] و بنابراین باید در مصرف آنها احتیاط نمود [۲]. هم‌چنین، داروهای ضد درد ملایم‌تر مانند داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) شناخته شده‌اند که اثر خود را از طریق جلوگیری از سنتز ایکوزانوئیدها (مانند پروستاگلاندین‌ها) توسط مهار آنزیم سیکلواکسیژناز (Cyclo-oxygenase- COX) اعمال می‌کنند و باعث مهار درد در مراحل اولیه آن و در قسمت محیطی می‌شوند [۳]. استفاده طولانی مدت از آن‌ها منجر به ایجاد تحمل یا وابستگی نمی‌شود، اما با مهار COX باعث بروز عوارض گوارشی مانند خونریزی در دستگاه گوارش می‌شوند [٤]. با توجه به آثار زیان‌بخش داروهای شیمیایی و پرداخت هزینه‌های گزاف برای تهیه آنها محققان در پی یافتن داروهای جدیدی در زمینه کاهش درد هستند تا عوارض کمتری نسبت به داروهای موجود داشته باشند. گیاهان داروئی و داروهای مشتق از آنها از قدیم به-عنوان منابع مهم درمانی توسط بشر شناخته شده‌اند. امروزه نیز با توجه به سهولت دسترسی به این داروها تمرکز زیادی بر استفاده از آنها و تحقیق در مورد خواص آنها وجود دارد [٥،٦]. چای از برگ‌های گیاه *Camellia Sinensis* به‌دست می‌آید [۷] و

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تشریح، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

[۲] استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

[۳] دانشجوی کارشناسی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

[۴] استاد، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

*** نشانی نویسنده مسئول:**

گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین

**تلفن:** ۰۹۱۲ ۴۸۰۱۸۲۶ **دورنویس:** ۳۳۲۴۹۷۱ ۰۲۸۱

**پست الکترونیک:** hasan.azhdari@gmail.com

**تاریخ دریافت:** ۹۱/۶/۵ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۲/۱/۲۸



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

برحسب نوع فرآیند فرآوری تقسیم بندی می‌شود. چای سبز با خشک کردن و بخار دادن برگ‌های تازه تولید می‌شود و هیچ نوع عمل تخمیر یا اکسیداسیون بر روی آن انجام نمی‌شود. مزیت چای سبز به چای سیاه این است که چای سبز حاوی کاتچین‌های بیشتری است، در حالی‌که تحت تاثیر اکسیداسیون برگ‌ها به‌منظور تهیه چای سیاه این فلاوونوئیدهای ساده به ترکیبات قهوه‌ای یا قرمزی بنام تئوفلاوین‌ها و تئوروبیجین‌ها تبدیل می‌شوند که موجب می‌شوند چای دم کرده به رنگ سیاه درآید [۸]. گزارشات حاکی از آن است که عصاره چای سبز فعالیت آنتی باکتریال و آنتی ویرال دارد [۱۰،۹] و علاوه بر آن در بهبود بیماری‌های عصبی، قلبی-عروقی و دیابت تاثیر گذار است [۱۳-۱۱]. خواص آنتی اکسیدانی و ضد سرطانی پلی فنول‌های موجود در این گیاه به اثبات رسیده است [۱٤]. به‌طور کلی، برگ‌های سبز چای حاوی ۳٦ درصد پلی-فنول می‌باشند که در این میان کاتچین‌ها بیشترین سهم را دارا می-باشند [۱۵]. کاتچین‌های این گیاه شامل چهار گروه اپی‌گالوکاتچین – ۳- گالات (EGCG) تقریبا ۵۹ درصد، اپی‌گالوکاتچین (EGC) تقریبا ۱۹ درصد، اپی‌کاتچین -۳- گالات (ECG) تقریبا ٦/۱۳ درصد و اپی‌کاتچین (EC) تقریبا ٤/٦ درصد است [۱٦]. کاتچین‌ها توجه زیادی را هم در جامعه علمی و هم در میان عموم مردم به‌دلیل اثرات سودمندشان بر سلامتی به‌خود جلب کرده‌اند. کاتچین‌های چای سبز می‌توانند در درمان بسیاری از بیماری‌های التهابی از قبیل استئوآرتریت و آرتریت روماتوئید مفید واقع شود [۱۸،۱۷]. EGCG توانایی توقف نفوذ لوکوسیت‌ها و متعاقبا تولید رادیکال‌های آزاد ناشی از UVB را در پوست انسان دارد [۱۹]. EGCG هم‌چنین می‌تواند با خنثی نمودن واکنش‌های آلرژیک در درمان آسم نیز مفید باشد [۲۰]. از سوی دیگر، اثر ضد دردی و ضد التهابی پلی‌فنول‌های موجود در گیاهان مختلف با تحقیقات زیادی مشخص شده است [۲۲،۲۱]. محققان زیادی نیز اثر ترکیبات فنولی چای سبز را در کاهش دردهای نوروپاتی و بهبود زخم‌های گوارشی نشان داده‌اند [۲٤،۲۳]. با توجه به اثرات درمانی این گیاه و هم‌چنین عدم وجود گزارشی مبنی بر اثرات ضد دردی آن در روش آزمون فرمالین و آزمون صفحه داغ، در این مطالعه اثر عصاره آبی- الکلی چای سبز در روش آزمون فرمالین در دو فاز حاد و مزمن و آزمون صفحه داغ در موش کوچک آزمایشگاهی نر مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۰ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد.

روش عصاره‌گیری: برگ‌های تازه چای خرداد ماه از مزارع لاهیجان تهیه شد و توسط متخصصین مرکز منابع طبیعی و گیاهان داروئی جهاد کشاورزی استان گیلان شناسایی شد. برگ-های تازه در محیط سایه و به دور از هرگونه آلودگی خشک گردید. برگ‌های خشک شده در داخل آسیاب برقی به‌صورت پودر در آمده و پس از آن الک شد. مقدار ۱۵۰ گرم از پودر حاصله را درون بشر ریخته، مقدار ۷۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر و ۳۰۰ میلی‌لیتر الکل اتانول ۹٦ درجه را به آن اضافه نموده، درب آن را بسته و بر روی هیتر برقی با دمای ٤۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۷۲ ساعت حرارت ملایم داده شد. سپس، محلول عصاره به‌دست آمده پس از سانتریفوژ کردن به‌مدت ۱۰ دقیقه با دور ۳۰۰۰ از کاغذ صافی Round filter ساخت کشور آلمان با قطر منفذ ۳۰-۲۰ میکرومتر عبور داده شد. محلول حاصله به‌مدت ۲٤ ساعت در دستگاه بن-ماری با دمای ۳۳ درجه سانتی‌گراد و یک هفته در انکوباتور استریل با دمای ٤۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد تا تمام حلال آب و الکل به آرامی تبخیر شود. از هر ۱۵۰ گرم پودر چای سبز مقدار ۲۵ گرم عصاره به‌دست آمد. سپس، از عصاره مقدار مشخصی را در حجم معینی از آب مقطر حل کرده و غلظت‌های مورد نیاز مطالعه به‌دست آمد.

حیوانات مورد مطالعه: برای انجام این مطالعه تجربی از موش‌های سوری نر با وزن تقریبی ۳۰-۲۵ گرم استفاده شد که از موسسه رازی خریداری شدند. حیوانات مورد آزمایش در اتاقی با دمای ۲۲ درجه و در دوره ۱۲ ساعتی تاریکی – روشنایی نگهداری شده و در مدت نگهداری به‌طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. جهت سازگاری نمونه‌ها با محیط دو هفته پس از استقرار موش‌های سوری در اتاق حیوانات، کارهای آزمایشگاهی بر روی آنها انجام شد. کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه انجام شد.

آزمون فرمالین: این آزمون یک روش ارزشمند و مدل مناسب برای سنجش و ارزیابی درد مداوم و پایدار ناشی از یک محرک شیمیایی می‌باشد و از سوی دیگر می‌توان اثرات درد حاد را نیز در طی فاز اول این تست بررسی کرد. در این تست به‌منظور مشاهده و بررسی رفتارهای حیوان از یک محفظه شفاف با کف مسطح به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰ و از جنس پلکسی گلاس استفاده شد. برای مشاهده پنجه پای حیوان در زیر این محفظه شفاف آیینه‌ای تعبیه شده است. در این تست ۲۰ میکرولیتر محلول فرمالین ٤ درصد به زیر پوست پنجه پای حیوان توسط یک سر سوزن نمره ۳۰ تزریق شد. به‌دنبال تزریق فرمالین، حیوان مجموعه‌ای از رفتارهای القاء شده با فرمالین و رفتارهای خود به‌خودی را نشان



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

می‌دهد که به آن رفتارها در بازه‌های زمانی ۱۵ ثانیه نمره ۰ تا ۳ داده می‌شود؛ رتبه صفر: پای حیوان به‌طور طبیعی روی زمین قرار می‌گیرد، رتبه یک: پای حیوان مختصری روی زمین قرار می‌گیرد، رتبه دو: پای حیوان از زمین کنده شده است و رتبه سه: حیوان پایش را گاز می‌گیرد و یا لیس می‌زند. و نمرات داده شده برای هر دقیقه میانگین گرفته می‌شود و برای فاز اول از دقیقه ۱ تا ۷، اینترفاز دقیقه ۸ تا ۱٤ و برای فاز دوم از دقیقه ۱۵ تا ٦۰ برای هر موش میانگین گرفته می‌شود [۲۵،۲٤].

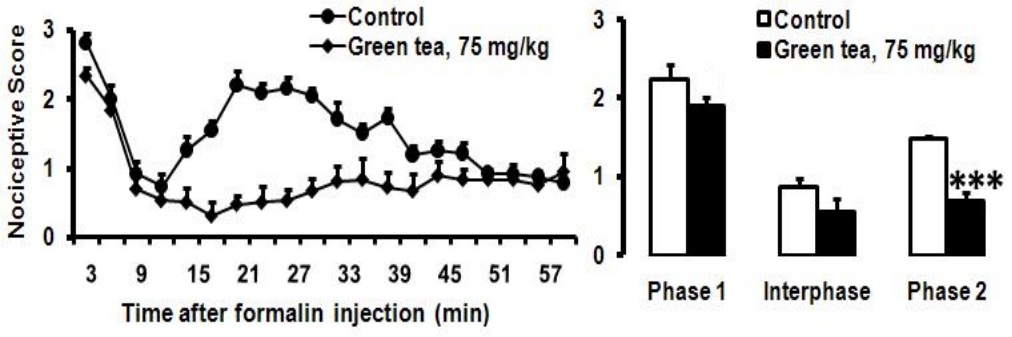
آزمون صفحه داغ: صفحه داغ در ۵۲ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده و حیوان روی این صفحه داغ قرار می‌گرفت و زمان عکس العمل یا مدت زمان لازم تا حیوان به محرک درد پاسخ بدهد، بر حسب ثانیه اندازه‌گیری شد. زمان عکس العمل در واقع به زمانی اطلاق می‌شود تا حیوان پنجه‌های خود را بلیسد و یا از محفظه‌ی پلاستیکی روی صفحه داغ به بیرون بپرد. جهت جلوگیری از آسیب بافتی زمان خاتمه‌ی آزمون (Cut-off time) ۵۰ ثانیه در نظر گرفته شد. این آزمون برای هر موش قبل ۵، ۱۵، ۳۰، ٦۰، ۹۰ و ۱۸۰ دقیقه بعد از تزریق محلول انجام می‌گرفت. نتایج به‌دست آمده به شکل زمان تاخیر در عکس العمل به درد ( Pain latency) و بر حسب ثانیه بیان می‌شد. لازم به‌ذکر است که این تست یک روز قبل از آزمون فرمالین انجام شد و نیز به‌منظور عادت کردن حیوانات به محیط برای به حداقل رساندن استرس ۳ روز قبل از آزمون صفحه داغ موش‌ها روزانه به‌مدت ۳ دقیقه برای آشنایی به محیط بر روی آزمون صفحه داغ خاموش قرار داده می‌شدند. هم‌چنین، برای کاهش اشتباهات انسانی تمامی این تست توسط یک فرد انجام شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری t و ANOVA یک‌طرفه و در صورت نیاز ANOVA تکراری (ANOVA with repeated measure) استفاده شد. از آزمون‌های Dunnett و Tukey's به‌عنوان آمون متعاقب استفاده شد. $P<۰/۰۵$ به‌عنوان معنی‌داری تلقی شد.

## نتایج

۱. رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین در کف پای حیوان در گروه کنترل: تزریق فرمالین سبب رفتارهای دردی شد که در بازه زمانی ٦۰ دقیقه بعد از تزریق فرمالین مشاهده شدند. این رفتارها از دو فاز

تشکیل شده که این دو فاز توسط اینترفاز از یکدیگر جدا می‌شوند. فاز اول از دقیقه ۰ تا ۷ می‌باشد. بعد از فاز اول رفتارهای دردی طی مرحله اینترفاز که از دقیقه ۸ تا ۱٤ می‌باشد کاهش پیدا می‌کنند که در قسمت B شکل شماره ۱ به‌صورت ستونی نشان داده شده است. سپس، فاز دوم شروع می‌شود که در این مرحله از دقیقه ۱۵ تا ٦۰ رفتارهای دردی رتبه بندی شد (شکل شماره ۱).

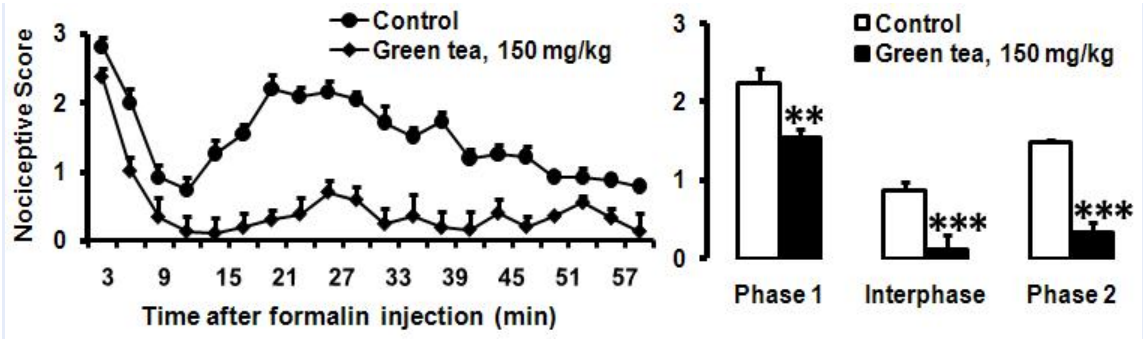
۲. اثر تزریق عصاره چای سبز در دوز ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بر رفتارهای دردی ناشی از فرمالین: شکل شماره ۱ تزریق عصاره چای سبز در دوز ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلو-گرم روی رفتارهای دردی آزمون فرمالین را نشان می‌دهد که تزریق عصاره چای سبز در دوز ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز دوم آزمون فرمالین به‌طور معنی‌داری با گروه کنترل شد، و درفاز اول و اینتر فاز هم تاثیر معنی‌داری مشاهده نشد (برای فاز ۱ [$P<۰/۰٦۷$؛ $T(۱۵،۱)=۱/۹۷۸$]، اینترفاز [$P<۰/۱۲۷$؛ $T(۱۵،۱)=۱/٦۱٤$]، و فاز ۲ [$P<۰/۰۰۱$؛ $T(۱۵،۱)=۸/۱۲٦$].




شکل شماره ۱- اثر تزریق عصاره چای سبز در دوز ۷۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بر روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین برای مدت زمان ٦۰ دقیقه (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین (B).

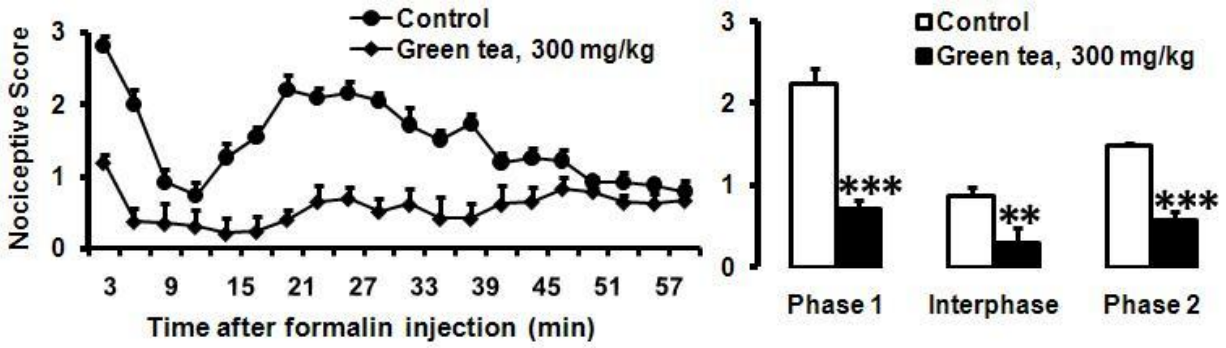
[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

۳. اثر تزریق عصاره چای سبز در دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بر رفتارهای دردی ناشی از فرمالین: شکل شماره ۲ تزریق عصاره چای سبز در دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم روی رفتارهای دردی آزمون فرمالین را نشان می‌دهد. تزریق عصاره چای سبز در دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز اول آزمون فرمالین به‌طور معنی‌داری با گروه کنترل شد، و در اینترفاز هم تاثیر معنی‌داری مشاهده شد. هم‌چنین، در این دوز عصاره چای سبز سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز ۲ شد (برای فاز ۱ [$P$<۰/۰۱۱؛ T(۱۵،۱)=۲/۸۷۸]، اینتر فاز [$P$<۰/۰۰۱؛ T(۱۵،۱)=٤/٥٩٩]، و فاز ۲ [$P$<۰/۰۰۱؛ T(۱۵،۱)=۱۰/٤۹۲].




شکل شماره ۲- اثر تزریق عصاره چای سبز در دوز ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بر روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین برای مدت زمان ٦۰ دقیقه (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین (B).

٤. اثر تزریق عصاره چای سبز در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بر رفتارهای دردی ناشی از فرمالین: شکل شماره ۳ تزریق عصاره چای سبز در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم روی رفتارهای دردی آزمون فرمالین را نشان می‌دهد که تزریق عصاره چای سبز در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز اول، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین به‌طور معنی‌داری با گروه کنترل شد (برای فاز ۱ [$P$<۰/۰۰۱؛ T(۱۵،۱)=۸/۲۱۳]، اینترفاز [$P$<۰/۰۱؛ T(۱۵،۱)=۲/٦۲٦]، و فاز ۲ [$P$<۰/۰۰۱؛ T(۱۵،۱)=۹/٦۳۸].

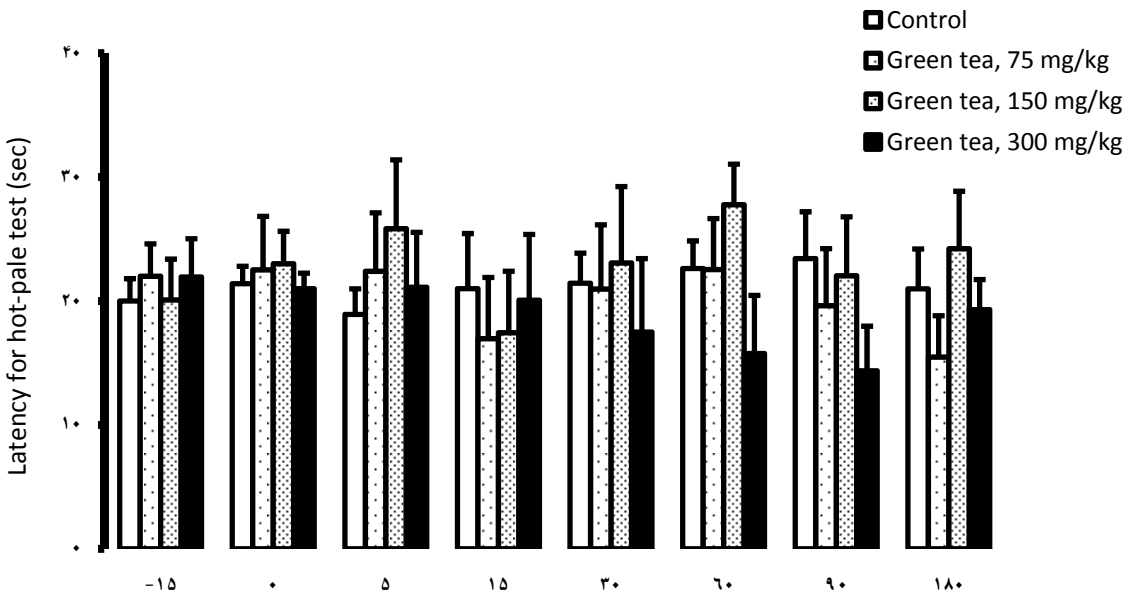



شکل شماره ۳- اثر تزریق عصاره چای سبز در دوز ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بر روی رفتارهای دردی ناشی از تزریق فرمالین برای مدت زمان ٦۰ دقیقه (A) و نمودار ستونی میانگین نمره آزمون فرمالین در فاز ۱، اینترفاز و فاز ۲ آزمون فرمالین (B).

۵. اثر تزریق عصاره چای سبز در دوزهای مختلف بر درد ناشی از آزمون صفحه داغ: شکل شماره ٤ تزریق عصاره چای سبز در دوزهای ۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن را روی رفتارهای دردی ناشی از آزمون صفحه داغ نشان می‌دهد. نتایج آزمون ANOVA تکراری نشان می‌دهد که تزریق عصاره چای سبز تاثیری بر بروز رفتارهای دردی (لیس زدن و یا

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

پریدن) در دقایق قبل ۵، ۱۵، ۳۰، ٦۰، ۹۰ و ۱۸۰ نسبت به گروه کنترل و ثبت پایه نداشت ($P>0/05$).




شکل شماره ٤- اثر تزریق عصاره چای سبز در دوزهای ۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم بر روی رفتارهای دردی ناشی از آزمون صفحه داغ در مدت زمان ۱۸۰ دقیقه

**بحث**

در این مطالعه آثار ضد دردی عصاره چای سبز در دو روش آزمون فرمالین و صفحه داغ مورد بررسی قرار گرفت. آزمون فرمالین برای بررسی مکانیسم ایجاد درد و مطالعه اثر ضد دردی ترکیبات کاربرد فراوانی دارد [۲۷]. مرحله اول (حاد) آزمون که در چند دقیقه اول پس از تزریق کف پائی فرمالین رخ می‌دهد و نسبتا زودگذر می‌باشد، به‌علت اثر مستقیم ماده محرک فرمالین بر فیبرهای حسی نوع C می‌باشد و فاز طولانی‌تر و مزمن (ثانویه) این آزمون به‌علت ایجاد تغییرات التهابی ناشی از آزاد شدن واسطه‌های دردزا می‌باشد [۲۸]. لذا، این آزمون می‌تواند برای روشن شدن مکانیسم احتمالی اثر ضد دردی یک ماده ضد درد مشخص به‌کار رود. بررسی آماری نتایج حاصل از آزمون فرمالین نشان داد عصاره چای سبز در همه دوزهای مورد استفاده در این مطالعه سبب کاهش رفتارهای دردی در فاز ثانویه آزمون فرمالین در مقایسه با گروه کنترل شد ($P<0/001$)، گرچه با تزریق عصاره چای سبز با دوز ۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کاهش معنی‌داری در شدت درد طی فاز اولیه مشاهده نشد، ولی میزان درد با دوز ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی-گرم بر کیلوگرم به‌صورت وابسته به غلظت کاهش معنی‌داری یافت. اثر تولید شده در فاز اولیه احتمالا از طریق اثر مستقیم و فوری بر گیرنده‌های حسی، گیرنده‌های برادی کینین یا از طریق مسیر گلوتاماترژیک است، در حالی‌که اثر ضد دردی بر مرحله ثانویه وابسته به پاسخ‌های التهابی القا شده از طریق آبشار اسید آراشیدونیک است [۲۹،۳۰]. داروهایی مانند اپیوئیدها که به‌صورت مرکزی عمل می‌کنند هر دو فاز را مهار نموده، در حالی‌که داروهایی مانند ایندومتاسین که به‌صورت محیطی عمل می‌کنند تنها فاز مزمن را مهار می‌نمایند. به‌نظر می‌رسد فاز مزمن یک پاسخ التهابی همراه با درد ناشی از التهاب است که می‌تواند توسط داروهای ضد التهاب مهار شود [۳۱]. و مکانیسم مرکزی ناشی از تغییر حساسیت نورونی برای آن مطرح می‌باشد [۳۸-۳۲]. در این رابطه نتایج بررسی‌های قبلی نشان می‌دهد که ترکیبات فلاونوئیدی این‌گونه گیاهان به‌علت دارا بودن عوامل محافظت کننده قادر به اعمال اثرات ضد التهابی می‌باشند [۳۹] که از این طریق احتمالا می‌توانند شدت درد و التهاب را کاهش دهند. تاثیر مستقیم فلاونوئیدها بر سنتز پروستاگلاندین‌ها به‌طور قطع مشخص شده است [٤۰]. با توجه به شواهد موجود فلاونوئیدها با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز تولید پروستاگلاندین‌ها در پاسخ به محرک‌های التهابی را مهار می‌کنند و در نتیجه از حساس شدن گیرنده‌های درد که به‌وسیله این مولکول‌ها به‌وجود می‌آید جلوگیری می‌شود و متعاقبا احساس دردی را که به‌همراه این پاسخ‌ها می‌باشد کم می-کنند [٤۱]. فلاونوئیدها یکی از مهار کننده‌های آنزیم سنتز کننده نیتریک اکساید به‌شمار می‌روند و مانع تولید NO می‌شوند که به دنبال تزریق فرمالین افزایش می‌یابد. از آنجا که NO ممکن است

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

میانجی پردردی باشد، بنابراین کاهش آن منجر به فعالیت بی‌دردی می‌شود [۴۲]. از طرفی فرآیندهای ضد التهابی با افزایش مهار فعالیت رادیکال‌های آزاد همراه است [۴۱]. در این راستا فلاونو-ئیدهای موجود در عصاره چای سبز با اعمال اثرات آنتی اکسیدانی می‌توانند اثرات ضد دردی چای سبز را در این بررسی تا حدودی توجیه نمایند [۴۲]. Singal و همکاران مشاهده نمودند که عصاره چای سبز اثر ضد دردی مورفین را از طریق مهار تولید NO در دردهای نوروپاتی افراد دیابتی بهبود می‌بخشد [۴۳]. اخیرا بسیاری از اثرات مفید ذکر شده چای سبز را به فراوان‌ترین کاتچین آن یعنی EGCG نسبت می‌دهند [۴۵،۴۴]. بررسی‌ها نشان داده‌اند که یک فنجان چای سبز (۲/۵ گرم چای سبز در ۲۰۰ میلی‌لیتر آب) ممکن است حاوی ۹۰ میلی‌گرم EGCG باشد [۴۶]. EGCG مهم‌ترین کاتچین چای سبز است و فعالیت آنتی‌اکسیدانی بر علیه NO از طریق پاک‌سازی رادیکال‌های آزاد، شلاته کردن یون‌های فلزی و القای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی آندوژنی دارد. NO و نیتریک اکسید سنتاز نقش مهمی در فرآیند درد دارند. اخیرا مشخص شده است که EGCG درد ناشی از عصب نخاعی تحت فشار را در موش‌های صحرایی کاهش می‌دهد و بنابراین یک اثر ضد دردی در دردهای نوروپاتیک ناشی از فشار عصب نخاعی به-واسطه توقف در بیان پروتئین NOS و مهار اثر پیش دردی NO دارد [۴۷]. هم‌چنین، نشان داده شده است که مصرف چای سبز اختلالات رفلکسی و حسی ناشی از فشار و التهاب مزمن به عصب سیاتیک را بهبود می‌بخشد [۴۸]. اگزوسیتوز از طریق اندوتلیال مرحله آغازی ورود لوکوسیت‌ها و التهاب عروقی است. EGCG اگزوسیتوز اندوتلیوم را در یک الگوی وابسته به غلظت کاهش می‌دهد [۴۹]. بخش دیگر از اثر ضدالتهابی EGCG را می‌توان به توانائی آنها در کاهش مهاجرت سلول‌های التهابی، توقف در تولید متالوپروتئیناز (metalloproteinase=MMP-9)، رادیکال‌های آزاد و تنظیم فعالیت NOS نسبت داد که این خود موجب کاهش پیشرفت التهابی می‌گردد [۵۰]. بررسی آماری نتایج آزمون صفحه داغ نشان می‌دهد که با تجویز عصاره در تمامی دوزهای ۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه شاهد به تغییر معنی-داری در آستانه درد پس از تزریق عصاره مشاهده نشد ($P<۰/۰۰۱$). آزمون صفحه داغ یک آزمون انتخابی برای ترکیبات شبه اپیوئیدی است، اما سایر داروهایی که به‌صورت مرکزی عمل می‌نمایند، مانند خواب‌آورها و شل کننده‌های عضلانی نیز اثرات مشابهی را نشان می‌دهند. به‌طور خلاصه می‌توان بیان نمود که آزمون صفحه داغ پاسخ ضد دردی به محرک‌های سریع الاثر را بررسی می‌کند، در حالی‌که آزمون فرمالین پاسخ به محرک‌های درد تأخیری را نیز اندازه‌گیری می‌نماید، بدین لحاظ به موارد بالینی نزدیکتر است.

## نتیجه‌گیری

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که عصاره هیدروالکلی چای سبز دارای خواص ضد دردی است و می‌تواند جایگزین مناسبی برای داروهای شیمیایی ضد درد باشد. پیشنهاد می‌شود از تست‌های دیگر درد و التهاب و فراکسیون‌های مختلف عصاره استفاده گردد و هم‌چنین با تداخل عصاره با آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های موثر بر درد و التهاب می‌توان مسیرهای دقیق تاثیر عصاره چای سبز را مشخص نمود.

## تشکر و قدردانی

از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قزوین به‌خاطر تصویب پروپوزال و تامین هزینه‌های انجام این طرح تحقیقاتی صمیمانه سپاسگزاری می‌گردد.

## References:

[1] Mangione MP, Crowley-Matoka M. Improving pain management communication: how patients understand the terms "opioid" and "narcotic". ***J Gen Intern Med*** 2008; 23(9): 1336-8.

[2] Law PY, Loh HH, Wei LN. Insights into the receptor transcription and signalling: Implications in opioid tolerance and dependence. ***Neuropharmacology*** 2004; 47 Suppl 1: 300-11.

[3] Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: The biology of prostaglandin synthesis and inhibition. ***Pharmacol Rev*** 2004; 56(3): 387-437.

[4] Rostom A, Dubé C, Lewin G, Tsertsvadze A, Barrowman N, Code C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2 inhibitors for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the U.S. Preventive Services Task Force. ***Ann Intern Med*** 2007; 146(5): 376-89.

[5] Huang KCH. The Pharmacology of Chinase Herb. 2nd ed. USA: CRC Press; 1999.

[6] Golbi S, Hasanpour EM, Azhdari-Zarmehri H, Rohampour K, Rajabian T, Ekhterai TS. Anti-Nociceptive Activity of Regenerated Drosera Spatulata Aqueous Extract by Rat Formalin Test. ***J Medicinal Plants*** 2010; 9: 35-40.

[7] Costa LM, Gouveia ST, Nobrega JA. Comparison of heating extraction procedures for Al,

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

Ca, Mg and Mn in tea samples. ***Anal Sci*** 2002; 18(3): 313-8.
[8] USDA: "USDA Database for the Flavonoid Contents of Selected Foods." Beltsville: US Department of Agriculture, 2003.
[9] Sudano Roccaro A, Blanco AR, Giuliano F, Rusciano D, Enea V. Epigallocatechin-gallate enhances the activity of tetracycline in staphylococci by inhibiting its efflux from bacterial cells. ***Antimicrob Agents Chemother*** 2004; 48(6): 1968–73.
[10] Weber JM, Ruzindana-Umunyana A, Imbeault L, Sircar S. Inhibition of adenovirus infection and adenain by Green tea catechins. ***Antiviral Res*** 2003; 58(2): 167–73.
[11] Brown AL, Lane J, Coverly J, Stocks J, Jackson S, Stephen A, et al. Effects of dietary supplementation with the Green tea polyphenol epigallocatechin-3- gallate on insulin resistance and associated metabolic risk factors: randomized controlled trial. ***Br J Nutr*** 2009; 101(6): 886–94.
[12] Weinreb O, Mandel S, Amit T, Youdim MB. Neurological mechanisms of Green tea polyphenols in Alzheimer's and Parkinson's diseases. ***J Nutr Biochem*** 2004; 15(9): 506–16.
[13] Devika PT, Stanely Mainzen Prince P. Protective effect of (–)-epigallocatechin- gallate (EGCG) on lipid peroxide metabolism in isoproterenol induced myocardial infarction in male Wistar rats: A histopathological study. ***Biomed Pharmacother*** 2008; 62(10): 701–8.
[14] Hara Y. Green tea health benefits and applications. Marcel Dekker Inc, New York; 2001.
[15] Uzunalic AP, Skerget M, Knez Z, Weinreich V, Otto F, Gruner S, Extraction of Active Ingredients from Green Tea (Camellia Sinensis): Extraction Efficiency of Major Catechins and Coffeine. ***Food Chem*** 2005; 96(4): 597.
[16] Almada A. Leveraging the science behind tea. ***J Funct Foods*** 2005; 3: 34-5.
[17] Singh R, Ahmed S, Malemud CJ, Goldberg VM, Haqqi TM. Epigallocatechin-3-gallate selectively inhibits interleukin-1beta-induced activation of mitogen activated protein kinase subgroup c-Jun N-terminal kinase in human osteoarthritis chondrocytes. ***J Orthopedic Res*** 2003; 21(1): 102–9.
[18] Yun HJ, Yoo WH, Han MK, Lee YR, Kim JS, Lee SI. Epigallocatechin-3-gallate suppresses TNF-alpha -induced production of MMP-1 and -3 in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. ***Rheumatol Int*** 2008; 29(1): 23–9.
[19] Katiyar SK, Matsui MS, Elmets CA, Mukhtar H. Polyphenolic antioxidant (-)-epigallocatechin-3-gallate from Green tea reduces UVB-induced inflammatory responses and infiltration of leukocytes in human skin. ***Photochem Photobiol*** 1999; 69(2): 148-53.
[20] Bani D, Giannini L, Ciampa A, Masini E, Suzuki Y, Menegazzi M, et al. Epigallocatechin-3-gallate reduces allergen-induced asthma-like reaction in sensitized guinea pigs. ***J Pharmacol Exp Ther*** 2006; 317(3): 1002-11.
[21] dos Santos MD, Almeida MC, Lopes NP, de Souza GE. Evaluation of the anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the natural polyphenol chlorogenic acid. ***Biol Pharm Bull*** 2006; 29(11): 2236-40.
[22] Choi EM. Antinociceptive and antiinflammatory activities of pine (Pinus densiflora) pollen extract. ***Phytother Res*** 2007; 21(5): 471-5.
[23] Choi JI, Kim WM, Lee HG, Kim YO, Yoon MH. Role of neuronal nitric oxide synthase in the antiallodynic effects of intrathecal EGCG in a neuropathic pain rat model. ***Neurosci Lett*** 2012; 510(1): 53-7.
[24] Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, et al. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. ***J Pain*** 2011; 12(2): 280-7.
[25] Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, Esmaeili MH, Semnanian S. Intra-paragigantocellularis lateralis injection of orexin-A has an antinociceptive effect on hot plate and formalin tests in rat. ***Brain Res*** 2012; 1478: 16-23.
[26] Adhikary B, Yadav SK, Bandyopadhyay SK, Chattopadhyay S. Epigallocatechin gallate accelerates healing of indomethacin-induced stomach ulcers in mice. ***Pharmacol Rep*** 2011; 63(2): 527-36.
[27] Dubuisson D, Dennis SG. The fomalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rat and cats. ***Pain*** 1977; 4(2): 161-74.
[28] Tgolsen A, Berge OG, Hunskaar S, Rosland JH, Hole K. The Formalin test: an evaluation of the method. ***Pain*** 1991; 51(1): 17-25.
[28] Dubuisson D, Dennis SG. The formalin test: A quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rat and cats. ***Pain*** 1977; 4(2): 161-74.
[29] Hunskkar S, Fasmer OB, Hole K. Formalin test in mice, a useful technique for evaluating mild analgesics. ***J Neurosci Methods*** 1985; 14(1): 69-76.
[30] de Souza MM, de Jesus RA, Cechinel-Filho V, Schlemper V. Analgesic profile of hydroalcoholic extract obtained from Marrubium vulgare. ***Phytomedicine*** 1998; 5(2): 103-7.
[31] Hunskaar S, Hole K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. ***Pain*** 1987; 30(1): 103-14.
[32] Azhdari-Zarmehri Hassan, Heidari-Oranjaghi N, Soleimani N, Sofi-Abadi M. Effects of Lidocaine Injections into the Rostral Ventromedial Medulla on Nociceptive Behviours in Hot-Plate and Formalin Tests in Rats. ***Koomesh*** 2013; 14: 490-6.
[33] Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Ghasemi-

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]

Dashkhasan E, Elahdadi Salmani M. Chronic Heterogeneous Sequential Stress Increased Formalin-Induced Nociceptive Behaviours in Male Rats. ***Physiology and Pharmacology*** [Article in Persian] 2008; 12: 188-93.
[34] Azhdari-Zarmehri H, Puzesh S, Rahmani A, Erami E, Emamjomeh MM. Assessing the Effect of Lidocaine Injection into the Nucleus Paragigantocellularislateralis on Formalin Test and Hot Plate Test Induced Nociceptive Behaviors in Rats. Journal of Zanjan University of Medical Sciences and Health Services 21 (2013) 10-29.
[35] Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Erami E. Localization of the brain stem antinociceptive effects of orexin-A on formalin induced nociceptive behaviors. FAOPS 2011 Abstract. FAOPS 2011 Abstract. 2011.
[36] Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, Rohampour K. Intra-Periaqueductal Gray Matter Microinjection of Orexin-A Decreases Formalin-Induced Nociceptive Behaviors in Adult Male Rats. J Pain 12 (2011) 280-287.
[37] Erami E, Sofi Abadi M, Esmaeili M, Haghdoost-Yazdi H, Azhdari-Zarmehri H. Decreased Formalin Induced Nociceptive Behaviors by Morphine Microinjection into the Nucleus Reticularis Paragigantocellularis Lateralis. Knowledge & Health [Article in Persian] 2011; 6: 32-37.
[38] Ghasemi E, Salehi B, Nakhost H, Sofiabdi M, Erami E, Azhdari Zarmehri H. Effect of Orexin Receptor-1 Antagonist in Acute Food Deprivation on Formalin Test. ***J Qazvin Univ Med Sci*** 2013; 7: 26-34.
[39] Ahmed S, Marotte H, Kwan K, Ruth JH, Campbell PL, Rabquer BJ, et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits IL-6 synthesis and suppresses transsignaling by enhancing soluble gp130 production. ***Proc Natl Acad Sci U S A*** 2008; 105(38): 14692-7.
[40] Alcaraz MG, Honli RS. Actions of flavonoids and the novel anti-inflammatory flavones, Hyperlactin-8-glucoside, on prostaglandin biosynthesis and inactivation. ***Biochem Pharmacol*** 1985; 34(14): 2477-82.
[41] Katzung BG. Basic and clinical pharmacology, 6th ed. New York: conn Appleton and lung co. Nor walk, connectict; 1995. p. 466.
[42] Ozek M, Uresin Y, Güngör M. Comparision of the effects of specific and nonspecific inhibition of nitric oxide synthase of morphine analgesia, tolerance and dependence in mice. ***Life Sci*** 2003; 72(17): 1943-51.
[43] Singal A, Anjaneyulu M, Chopra K. Modulatory role of Green tea extract on antinociceptive effect of morphine in diabetic mice. ***J Med Food*** 2005; 8(3): 386-91.
[44] Park OJ, Surh YJ. Chemopreventive potential of epigallocatechin gallate and genistein: evidence from epidemiological and laboratory studies. ***Toxicol Lett*** 2004; 150(1): 43–56.
[45] Mandel S, Weinreb O, Amit T, Youdim MB. Cell signaling pathways in the neuroprotective actions of the Green tea polyphenol (−)-epigallocatechin-3-gallate: implications for neurodegenerative diseases. ***J Neurochem*** 2004; 88(6): 1555–69.
[46] Wu CD, Wei GX. Tea as a functional food for oral health. ***Nutrition*** 2002; 18(5): 443–4.
[47] Choi JI, Kim WM, Lee HG, Kim YO, Yoon MH. Role of neuronal nitric oxide synthase in the antiallodynic effects of intrathecal EGCG in a neuropathic pain rat model. ***Neurosci Lett*** 2012; 510(1): 53-7.
[48] Renno WM, Saleh F, Klepacek I, Al-Khaledi G, Ismael H, Asfar S. Green tea pain modulating effect in sciatic nerve chronic constriction injury rat model. ***Nutr Neurosci*** 2006; 9(1-2): 41-7.
[49] Yamakuchi M, Bao C, Ferlito M, Lowenstein CJ. Epigallocatechin gallate inhibits endothelial exocytosis. ***Biol Chem*** 2008; 389(7): 935–41.
[50] Kim SH, Park HJ, Lee CM, Choi IW, Moon DO, Roh HJ, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects toluene diisocyanate-induced airway inflammation in a murine model of asthma. ***FEBS Lett*** 2006; 580(7): 1883-90.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2026-11-23 ]