

Comparing the effects of the aqueous extract of *Aloe vera* and Na⁺ Nitroprusside on the contraction of rat isolated thoracic aorta

Khodaei F^{1,2}, Mesdaghinia A^{2,3}, Hamidi Gh^{2,4}, Nouredini M^{2,4*}

1- Student Research Committee, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

2- Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

3- Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

4- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I. R. Iran.

Received August 27, 2014; Accepted November 19, 2014

Abstract:

Background: *Aloe vera* is used in traditional medicine to treat hypertension. The purpose of this study was to examine the effect of the aqueous extract of *Aloe vera* (compared to Na⁺ nitroprusside) on the contraction of the rat isolated thoracic aorta precontracted with 20 mM potassium chloride.

Materials and Methods: In this study, 18 rings isolated from the thoracic aorta of 9 Wistar rats (250-300g) were divided into three groups. On the loaded tissue, a tension less than 2 g was applied which then was precontracted with potassium chloride (20mM) in organ bath containing the carbogen-Krebs solution. Changes in aorta contractility in response to cumulative application of vehicle (group I), extract (group II: 5-50 mg/ml) and Na⁺ Nitroprusside (group III: 0.0001-10 μM) were measured isometrically.

Results: The results showed that although *Aloe vera* has a decreasing effect on the contraction induced by potassium chloride (20mM), this effect was less than the cumulative effect of Na⁺ nitroprusside ($P < 0.05$).

Conclusion: The possible antihypertensive mechanism of *Aloe vera* may be for reducing the contractility of vascular smooth muscle and this effect is weaker than the effect of nitroprusside. Hence, *Aloe vera* can be used as a potential drug for lowering the high blood pressure.

Keywords: Thoracic aorta, Isolated tissue, Rat, Aqueous extract, *Aloe vera*, Na⁺ nitroprusside

* Corresponding Author.

Email: mnouredini@Kaums.ac.ir

Tel: 0098 31 5554 0021

Fax: 0098 31 5554 1112

Conflict of Interests: No

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, February, 2015; Vol. 18, No 6, Pages 539-545

Please cite this article as: Khodaei F, Mesdaghinia A, Hamidi Gh, Nouredini M. Comparing the effects of the aqueous extract of *Aloe vera* and Na⁺ Nitroprusside on the contraction of rat isolated thoracic aorta. *Feyz* 2015; 18(6): 539-45.

مقایسه اثر عصاره آبی صبر زرد (*Aloe vera*) و سدیم نیتروپروساید بر قدرت انقباض آئورت ایزوله تحریک شده موش صحرایی

فاطمه خدائی^۱، اعظم مصداقی نیا^۲، غلامعلی حمیدی^۳، مهدی نورالدینی^{۳*}

خلاصه:

سابقه و هدف: گیاه صبر زرد در طب سنتی برای کاهش فشار خون به کار می‌رود. هدف از این تحقیق بررسی اثر عصاره صبر زرد بر قدرت انقباضی آئورت تحریک شده با پتاسیم کلراید و مقایسه آن با اثر سدیم نیتروپروساید می‌باشد.

مواد و روش‌ها: تعداد ۱۸ قطعه از آئورت سینه‌ای ۹ سر موش صحرایی نژاد ویستار ۲۵۰-۳۰۰ گرمی به ۳ گروه تقسیم شد. پاسخ‌های انقباضی آنها در حمام بافتی حاوی محلول کربس کربوژنه تحت کشش ۲ گرم به صورت ایزومتریک ثبت شد. در طول آزمایش اثرات تجمعی حامل ژل (گروه اول)، عصاره صبر زرد (۵-۵۰ mg/ml: گروه دوم)، و سدیم نیتروپروساید (۱۰-۰/۰۰۱ μM: گروه سوم) بر فعالیت انقباضی آئورت سینه‌ای تحریک شده با کلراید پتاسیم ۲۰ mM بررسی شد.

نتایج: یافته‌های مطالعه نشان داد اگرچه عصاره صبر زرد دارای اثر کاهشی بر قدرت انقباض آئورت تحریک شده با کلراید پتاسیم mM ۲۰ است، اما این اثر کمتر از تاثیر سدیم نیتروپروساید است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: عصاره صبر زرد احتمالاً از طریق کاهش قدرت انقباض عضلات صاف عروق منجر به کاهش فشار خون می‌شود و این اثر نسبت به تاثیر سدیم نیتروپروساید در غلظت‌های کاربردی کمتر است. هم‌چنین، عصاره صبر زرد می‌تواند به عنوان یک داروی بالقوه کاهش فشار خون مطرح شود.

واژگان کلیدی: آئورت سینه‌ای، بافت ایزوله، موش صحرایی، عصاره آبی، صبر زرد، سدیم نیتروپروساید

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره هجدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۳، صفحات ۵۳۹-۵۴۵

مقدمه

از جمله عوارض فشار خون بالا می‌توان به افزایش ضخامت دیواره قلب، بزرگی و نارسایی قلب، بیماری آترواسکروز و در پی آن سکت قلبی و مغزی، پارگی آئورت، نارسایی کلیه و دفع پروتئین در ادرار، بیماری شبکیه چشم و کاهش بینایی اشاره نمود [۳-۵]. درمان غیردارویی این بیماری شامل تغییر شیوه زندگی و رژیم غذایی است [۵-۷] و برای درمان دارویی آن از ۴ گروه دارویی بتابلوکرها (پروپرانولول و آتنولول)، مهارکننده‌های رنین-آنژیوتانسین (کاپتو-پریل)، دیورتیک‌ها (تiazیدها و فورزماید) و بلوک‌های کانال کلسیمی (وراپامیل) است [۸]. از جمله گیاهان دارویی موثر بر فشار خون بالا می‌توان پیاز گیاه سیر [۹]، برگ و ساقه گیاه دارواش [۱۰]، ساقه و برگ گیاه جعفری [۱۰] و صبر زرد [۱۲، ۱۱] را نام برد. گیاه صبر زرد متعلق به جنس *Aloe L.* (*barbadensis*) می‌باشد [۱۳]. این جنس در ایران دارای یک گونه گیاه با برگ‌های گوشتی می‌باشد که اغلب در سواحل جنوبی کشور می‌روید [۱۴]. از جمله ترکیبات شیمیایی ژل آن شامل ۹۶ درصد آب و ۴ درصد مواد معدنی و آلی (که حاوی بیش از ۷۵ ماده مغذی از لحاظ غذایی و ۲۰۰ ترکیب فعال [۱۵] از جمله آسمانان، آلونین، ایزوباربالوین، آلورزین نوع A و نوع B [۱۶]، گزانتین، لسیتین [۱۵]، ۷-هیدروکسی آلونین [۱۵]، اسید کریزوفانیک (در بعضی از صبرزردها) و اسانس‌های فرار است. تحقیقات اخیر نشان داده که مصرف ژل صبر زرد و یا مشتقات آن دارای اثر

به‌طور کلی ۲۰ درصد کل افراد بزرگسال جهان دچار فشار خون بالا هستند [۱]. فشار خون بالا بیشترین آمار را در افراد مسن (۶۵ سال و بیشتر) داشته و شیوع آن در جمعیت آنها رو به افزایش است. در بعضی کشورهای جهان حدود ۵۰ درصد از افراد بالای ۶۰ سال دچار این بیماری هستند. در مطالعه پرفشاری خون که در ۲۷ استان ایران بررسی شده است، در دو گروه ۳۳ تا ۵۰ و بالای ۵۰ سال شیوع پرفشاری خون به ترتیب ۲۳ و ۵۰ درصد ذکر شده است [۲].

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۲ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۳ دانشیار، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۴ دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

^۵ دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان

* نشانی نویسنده مسئول:

کاشان، کیلومتر ۵ بلوار قطب رواندی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، مرکز تحقیقات فیزیولوژی

تلفن: ۰۳۱۵۵۴۰۰۲۱

دورنویس: ۰۳۱۵۵۴۱۱۱۲

پست الکترونیک: mnouredini@kaums.ac.ir

تاریخ پذیرش نهایی: ۹۳/۸/۲۸

تاریخ دریافت: ۹۳/۶/۱

قدرت انقباض به کفه (حالت پایدار)، حامل عصاره (آب مقطر: گروه اول)، عصاره ژل (50، 40، 30، 20، 10، 5: گروه دوم)، سدیم نیتروپروساید ($10 \mu\text{M}$ - 0.0001 : گروه سوم) هر 5 دقیقه به حمام بافتی اضافه شده و پاسخ‌ها ثبت شد. پس از 3 بار شستشو در پایان آزمایش و بازگشت قدرت انقباض حلقه آنورت به حالت پایه، پاسخ‌دهی و قدرت انقباضی قطعه آنورت با محلول 20 mM KCl ثبت شد [24]. اگر میزان قدرت انقباضی آنورت ناشی از تست مربوط به 70 KCl درصد پاسخ حداکثر را داشت به‌عنوان داده آنالیز آماری استفاده شد. تمام این آزمایشات بر روی هر قطعه سه بار تکرار شده و میانگین نتایج آن به‌عنوان یک نمونه محاسبه شد. به‌منظور بررسی صحت اندوتلیوم، پس از رسیدن قدرت انقباض به حالت پایه، با اضافه نمودن فنیل افرین ($1 \mu\text{M}$) و ایجاد انقباض و رسیدن قدرت انقباض به کفه، استیل کولین ($1 \mu\text{M}$) اضافه شد و با کاهش قدرت انقباض صحت اندوتلیوم تایید می‌شد [24]. این کاهش در تمام قطعات به‌طور متوسط تا 40 درصد می‌رسید (شکل شماره ۱). برای تهیه عصاره آبی صبر زرد پس از جمع‌آوری برگ‌های گیاه صبر زرد از باغ گیاه شناسی کاشان و شستشوی آنها، برگ‌ها باز شده و ژل و پالپ آن خارج شد. میزان 100 گرم از ژل با 50 میلی‌لیتر آب حل شده و به‌مدت 15 دقیقه با دور 3000 در دقیقه سانتریفیوژ شد و محلول رویی آن مورد استفاده قرار گرفت. درصد ماده خشک عصاره 8/3 درصد بود. جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS ویرایش 16 و از آزمون Repeated measure برای پی بردن به اختلاف میانگین داده‌های درون گروهی و اختلاف بین گروهی ANOVA Mix و برای پی بردن به اختلاف نقطه‌ای میانگین داده‌های بین گروهی one way ANOVA استفاده شد. آزمون توکی برای روشن شدن محل اختلاف بین گروه‌های دوتائی استفاده می‌شود. در همه آزمون‌ها سطح معنی‌دار اختلاف‌ها $P < 0.05$ در نظر گرفته شده است [24].

نتایج

اثر کاربرد تجمعی عصاره آبی ژل صبر زرد بر قدرت انقباض آنورت ایزوله تحریک شده ناشی از کلراید پتاسیم

اگرچه کاربرد تجمعی حامل عصاره آبی صبر زرد (آب مقطر) اثر معنی‌داری روی قدرت انقباض آنورت ایزوله تحریک شده با 20 mM KCl نداشت (گروه کنترل)، ولی کاربرد تجمعی عصاره آبی صبر زرد قدرت انقباض آنورت ایزوله تحریک شده با کلراید پتاسیم 20 mM را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($P < 0.05$) و پس از 3 بار شستشو قدرت انقباض

افزایش‌دهنده جریان خون در رگ‌های کوچک محل سوختگی [16، 15]، کاهش‌دهنده فشار خون وابسته به دوز (مشتقات صبر زرد) در موش صحرایی [17]، رگ‌زایی [18-20]، تقویت قدرت انقباض وریدها و شریان‌ها [20]، کاهش فشارخون [17، 11]، مهار تکثیر سلول در عضله صاف عروقی آسیب دیده [21] و اینوتروپیک مثبت بر قلب موش و خرگوش [22] می‌باشد. تا به حال مشخص نشده است که آیا مکانیسم احتمالی کاهش فشار خون ناشی از مصرف ژل از طریق کاهش قدرت انقباضی عروق است یا نه؟ و این میزان کاهش قدرت انقباضی عروق نسبت به سدیم نیتروپروساید چقدر است؟ لذا در این مطالعه اثر عصاره آبی صبر زرد بر قدرت انقباض آنورت سینه‌ای موش صحرایی (تحریک شده با کلراید پتاسیم 20 mM) و همچنین میزان اثربخشی این عصاره بر قدرت انقباض عروق نسبت به سدیم نیتروپروساید بررسی شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نژاد ویستار استفاده شد. جهت سازش حیوانات با محیط، به‌مدت 2 هفته در شرایط 12 ساعت تاریکی و روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذا و دمای $20-24$ درجه سانتی‌گراد در حیوانخانه دانشگاه علوم پزشکی کاشان نگهداری شدند. روش کار بدین صورت بود که تعداد 18 قطعه آنورت از 9 سر موش با وزن $250-300$ گرم جدا شده و به‌طور تصادفی به 3 گروه تقسیم شدند [23]. پس از بیهوش نمودن موش‌ها (با روش وارد کردن ضربه به پشت گردن) و باز کردن قفسه سینه، آنورت سینه‌ای با دقت جدا شده و در محلول کربس به قطعات 3 تا 4 میلی‌متر تقسیم شد. برای هر آزمایش یک قطعه آنورت به‌صورت معلق به دو سیم استیل زنگ زن L شکل متصل می‌شدند که یکی از آنها متصل به مبدل ایزومتریک (Isometric TR 1202P, Spain) بود و تغییرات قدرت انقباض آنورت ایزوله را به دستگاه (ISO 510, Spain) AD Panlab متصل به کامپیوتر منتقل و ثبت می‌نمود. ثبت اولیه قطعات به‌مدت 60 دقیقه تحت کشش اولیه 2 گرم (جهت سازگاری) [23-25] گرفته شد. در طول این مدت هر 15 دقیقه محلول حمام تعویض شد. محلول کربس حاوی (بر حسب mM) کلراید سدیم (118)، کلراید پتاسیم (4/74)، کلراید کلسیم (2/6)، سولفات منیزیم (1/2)، سدیم بیکربنات (25)، گلوکز (11/1)، و فسفات پتاسیم (1/2) با دمای 37°C و $\text{PH } 7.4$ بود. پس از بررسی صحت اندوتلیوم، سه بار شستشو و رسیدن قدرت انقباض به حالت پایه 20 mM KCl به محلول کربس اضافه شد. با رسیدن

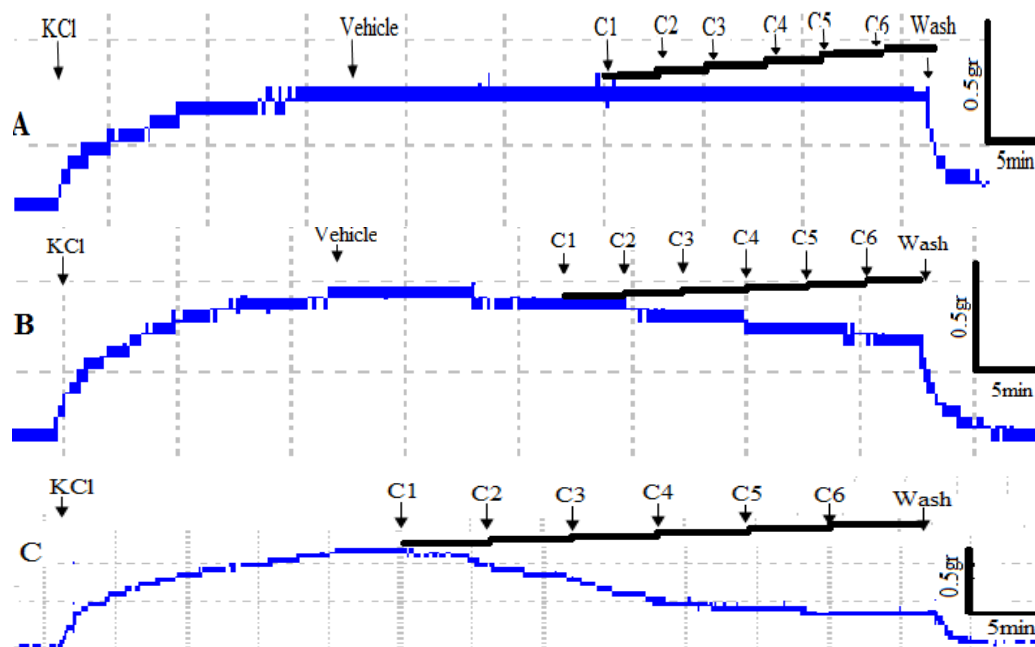


شکل شماره ۱- بررسی صحت اندوتلیوم حلقه‌های آئورت مورد استفاده در آزمایش. PE: فینیل افرین، ACh: استیل کولین، Wash: شستشو

آئورت ایزوله تحریک شده به حالت پایه برگشت؛ یعنی عصاره آبی صبر زرد دارای اثر کاهشی بر قدرت انقباض آئورت ایزوله تحریک شده با 20 mM KCl بوده و این اثر ناشی از حامل آن و یا خستگی عضله نمی‌باشد (شکل شماره ۲ قسمت‌های A و B).

اثر کاربرد تجمعی سدیم نیتروپروساید ($10-10000 \text{ M}\mu$) بر قدرت انقباض آئورت ایزوله تحریک شده

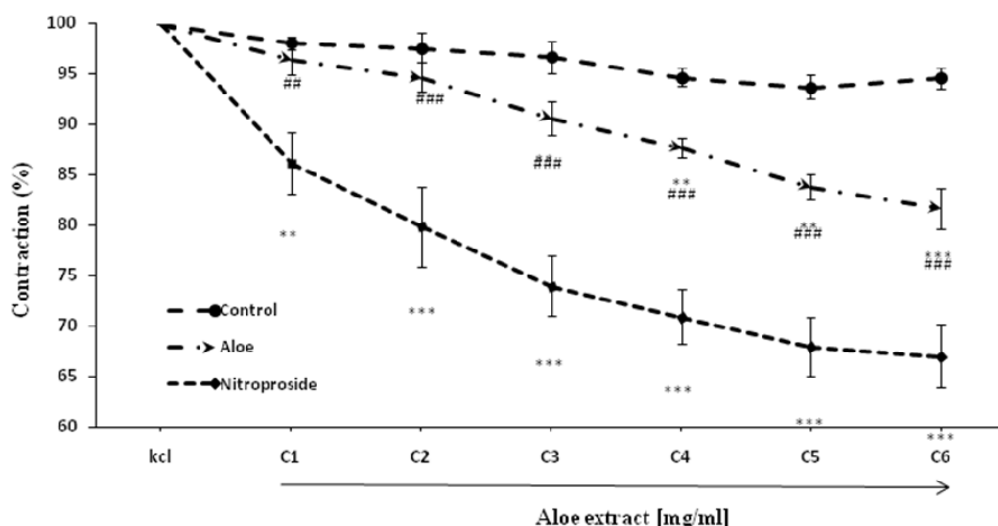
نتایج نشان داد افزایش میزان NO ناشی از کاربرد تجمعی سدیم نیتروپروساید به‌طور معنی‌داری قدرت انقباض آئورت ایزوله تحریک شده با 20 mM KCl را نسبت به کنترل کاهش می‌دهد ($P < 0.05$) (شکل شماره ۲ قسمت C).



شکل شماره ۲- ثبت از فعالیت انقباضی آئورت ایزوله ناشی از اثر کاربرد تجمعی (C1-C6)، حامل عصاره صبر زرد (آب مقطر)، (B) عصاره صبر زرد در غلظت‌های مختلف ($5, 10, 20, 30, 40, 50 \text{ mg/ml}$) و (C) سدیم نیتروپروساید در غلظت‌های مختلف ($10-10000 \text{ M}\mu$) بر فعالیت تحریک شده با کلرید پتاسیم 20 mM ($n=6$).

کنندگی ناشی از کاربرد تجمعی سدیم نیتروپروساید بیشتر از عصاره آبی صبر زرد در غلظت‌های مورد تحقیق بوده است ($P < 0.05$) (شکل شماره ۳).

هم‌چنین، مقایسه اثر کاربرد تجمعی سدیم نیتروپروساید با تاثیر تجمعی عصاره آبی زل صبر زرد بر قدرت انقباض آئورت ایزوله تحریک شده ناشی از 20 mM KCl نشان داد که میزان شل-



شکل شماره ۳- اثر کاربرد تجمعی عصاره صبر زرد بر قدرت انقباض آنورت سینه ای تحریک شده با ۲۰mM KCl در مقایسه با کاربرد تجمعی سدیم نیتروپروساید. هر نقطه معرف Mean +SEM و n=۶ است. KCl : درصد قدرت انقباضی ناشی از KCl. C1-C6: تعداد تزریقات در کاربرد تجمعی می باشد. $P < 0.05$ *, $P < 0.01$ **, $P < 0.001$ *** در مقایسه با گروه کنترل و $P < 0.05$ #, $P < 0.01$ ##, $P < 0.001$ ### مقایسه گروه سدیم نیتروپروساید با گروه Aloe می باشد.

بحث

از نکات مهم این تحقیق اثر کاهشی عصاره آبی صبر زرد بر قدرت انقباض آنورت تحریک شده با کلرید پتاسیم ۲۰ mM، برگشت پذیر و تکرارپذیر بودن آن بود، به طوری که پس از شستشوی بافت اثر عصاره از بین رفته و بافت آنورت مجدداً به قدرت انقباض پایه بر می گشت. نتایج ثبت انقباض به مدت ۶۰ دقیقه نشان داد که در طول مدت یاد شده کاهش انقباض در حضور عصاره ناشی از بروز خستگی عضله طی انقباض نبود. همچنین، اثر شل کنندگی ناشی از کاربرد تجمعی عصاره آبی صبر زرد کمتر از سدیم نیتروپروساید در غلظت های کاربردی بود. نتایج تجربه حاضر نشان داد استیل کولین اثر انقباضی عضله آنورت ناشی از فنیل افرین را کاهش می دهد. کلسیم مهمترین عامل در جفت شدن تحریک-انقباض در سلول های عضله صاف است [۸، ۳]. فنیل افرین با تحریک گیرنده های آلفا-۱ [۸] و فعال نمودن پروتئین ها منجر به افزایش کلسیم داخل سلولی [۲۶-۲۴] و انقباض عضله صاف آنورت می شود [۸، ۲۶]. با توجه به اینکه کاهش قدرت انقباض آنورت تحریک شده با فنیل افرین توسط استیل کولین نشان دهنده صحت اندوتلیوم می باشد [۲۶، ۳]. در این تحقیق نیز صحت اندوتلیوم قطعات آنورت بدین طریق مورد بررسی و تأیید قرار گرفت. تحقیق اخیر نشان داد پتاسیم کلراید ۲۰ میلی مولار منجر به انقباض پایدار آنورت ایزوله موش صحرایی می شود. پتاسیم کلراید از طریق دیپلاریزاسیون و باز نمودن کانال کلسیمی وابسته به ولتاژ سبب شروع انقباض می شود و تداوم

انقباض به طور عمده وابسته به کلسیم خارج سلولی است [۲۶، ۲۴، ۸]. معمولاً پتاسیم کلراید در عروق ایزوله یک انقباض پایدار ایجاد می کند؛ همانند غلظت بالای پتاسیم میان بافتی که منجر به انقباض عضله صاف عروق می شود [۲۴-۲۷، ۸]. بر خلاف موارد فوق نشان داده شده است که افزایش جزئی در غلظت پتاسیم فضای بین اندوتلیوم و عضلات صاف رگ ها منجر به هاپر-پلاریزه شدن سلول های عضله صاف از طریق مهار جریان رو به داخل پتاسیم، فعال نمودن پمپ سدیم-پتاسیم و شل شدن عضله صاف می شود [۲۹، ۲۸]. در این تحقیق نیز همانند دیگر گزارشات، پتاسیم کلرید ۲۰ میلی مولار که یک غلظت بالای پتاسیم در فضای میان سلولی ایجاد می کند، منجر به انقباض پایدار در آنورت ایزوله شد. تحقیق حاضر نشان داد عصاره صبر زرد بر روی انقباض ناشی از پتاسیم کلراید به صورت وابسته به غلظت اثر شل کنندگی دارد. تا به حال تحقیقی در مورد اثر عصاره آبی ژل صبر زرد بر قدرت انقباض آنورت در محیط ایزوله بررسی نشده است، اما بیان شده است که مصرف ژل صبر زرد بر محل سوختگی درجه دو موش صحرایی پس از ۷ روز منجر به افزایش نفوذپذیری و جریان خون در رگ های کوچک محل می شود. همچنین، Saleem و همکاران نشان داده اند آلومودین از جمله ترکیبات ژل صبر زرد منجر به کاهش فشار خون می شود [۳۱، ۳۰، ۱۷]. اثر کاهش فشار متوسط شریانی به میزان ۲۶، ۵۲ و ۷۹ درصد وابسته به دوز ۰/۵، ۱/۵ و ۳ mg/kg ناشی از آلومودین در موش صحرایی نیز به اثبات رسیده است [۳۰، ۲۱]. امودین (۴۰ میکرومول)، یکی دیگر از مواد موثره

کانال‌های ولتاژی کلسیم، کاهش ورود کلسیم به داخل سلول، هیپرلاریزاسیون سلول، شل شدن عضله صاف و گشادی عروق می‌شود [۸]. حال با توجه به موارد فوق شاید اثر افزایش جریان خون در عروق محیطی و اثر کاهش فشار خون وابسته به غلظت ژل صبر زرد ناشی از تولید NO باشد که باید مورد بررسی قرار گیرد. شاید سدیم نیتروپروساید با تولید بیشتر NO نسبت به عصاره آبی ژل صبر زرد منجر به شلی بیشتر در آئورت تحریک شده می‌شود. و شاید کاربرد غلظت‌های بالای عصاره صبر زرد اثرات شل‌کنندگی بیشتری مشابه نیتروپروساید ایجاد کند که لازم است تحقیق شود.

نتیجه‌گیری

یکی از مکانیسم‌های احتمالی کاهش فشار خون ایجاد شده توسط عصاره صبر زرد از طریق کاهش قدرت انقباض عضلات صاف عروق است و این اثر نسبت به تاثیر سدیم نیتروپروساید در غلظت‌های کاربردی کمتر است. هم‌چنین عصاره صبر زرد می‌تواند به‌عنوان یک داروی بالقوه کاهش فشار خون مطرح شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله قسمتی از طرح تحقیقاتی و پایان‌نامه دانشجویی بوده و از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان به خاطر حمایت مالی از این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد.

References:

- [1] Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)* 2003; 16(2): 230.
- [2] Haghdoust AA, Sadeghirad B, Rezazadehkermani M. Epidemiology and heterogeneity of hypertension in Iran: a systematic review. *Arch Iran Med* 2008; 11(4): 444-52.
- [3] Ghydari M, Moradi G, Nili C, editors. Handbook of applied pressure control. 2002.20-41
- [4] Zhang Y, Safar ME. High blood pressure: can we do better in the future? *Future Cardiol*. 2013;9(5):603-5.
- [5] Anthony SF, Eugene B, Dennis L, Kasper, Stephen LH, Longo DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. USA: MC Graw-Hill; 2008; 1542-63.
- [6] Swain JF, McCarron PB, Hamilton EF, Sacks FM, Appel LJ. Characteristics of the diet patterns tested in the optimal macronutrient intake trial to

prevent heart disease (OmniHeart): options for a heart-healthy diet. *J Am Diet Assoc* 2008; 108(2): 257-65.

[7] Obarzanek E, Sacks FM, Vollmer WM, Bray GA, Miller ER 3rd, Lin PH, et al. Effects on blood lipids of a blood pressure-lowering diet: the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Trial. *Am J Clin Nutr* 2001; 74(1): 80-9.

[8] G.Katzung B, B.Masters S, J.Trevor A. Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill. 12th ed. 2000; 169-93.

[9] Tahraoui A, El-Hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *J Ethnopharmacol* 2007; 110(1): 105-17.

[10] Bachhav SS, Bhutada MS, Patil SD, Baser B, Chaudhari KB. Effect of *Viscum articulatum* Burm. (Loranthaceae) in Nomega-nitro-L-arginine methyl

- ester induced hypertension and renal dysfunction. *J Ethnopharmacol* 2012; 142(2): 467-73.
- [11] Houdhary M, Kochhar A, Sangha J. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of Aloe vera L. in non-insulin dependent diabetics. *J Food Sci Technol* 2014; 51(1): 90-6.
- [12] Lans CA. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *J Ethnobiol Ethnomed* 2006; 2: 45.
- [13] Akinyele BO, Odiyi AC. Comparative study of the vegetative morphology and the existing taxonomic status of Aloe vera L. *J Plant Sci* 2007; 2(5): 558-63.
- [14] Nejatizadeh-Barandozi F, Naghavi MR, Tahmasebi-Enferadi S, Mousavi A, Mostofi Y, Hassani ME. Genetic diversity of accessions of Iranian Aloe vera based on horticultural traits and RAPD markers. *Ind Crop Prod* 2012; 37(1): 347-51.
- [15] Fanali S, Aturki Z, D'Orazio G, Rocco A, Ferranti A, Mercolini L, et al. Analysis of Aloe-based phytotherapeutic products by using nano-LC-MS. *J Sep Sci* 2010; 33(17-18): 2663-70.
- [16] Somboonwong J, Thanamitramanee S, Jariyapongskul A, Patumraj S. Therapeutic effects of Aloe vera on cutaneous microcirculation and wound healing in second degree burn model in rats. *J Med Assoc Thai* 2000; 83(4): 417-25.
- [17] Saleem R, Faizi S, Siddiqui B, Ahmed M, Hussain S, Qazi A, et al. Hypotensive effect of chemical constituents from Aloe barbadensis. *Planta Med* 2001; 67(8): 757-60.
- [18] Majewska I, Gendaszewska-Darmach E. Proangiogenic activity of plant extracts in accelerating wound healing - a new face of old phytomedicines. *Acta Biochim Pol* 2011; 58(4): 449-60.
- [19] Wang S, Zheng Z, Weng Y, Yu Y, Zhang D, Fan W, et al. Angiogenesis and anti-angiogenesis activity of Chinese medicinal herbal extracts. *Life Sci* 2004; 74(20): 2467-78.
- [20] Choi S, Kim K, Choi J, Han S, Park Y, Lee S, et al. Angiogenic activity of beta-sitosterol in the ischaemia/reperfusion-damaged brain of Mongolian gerbil. *Planta Med* 2002; 68(4): 330-5.
- [21] Lans CA. Ethnomedicines used in Trinidad and Tobago for urinary problems and diabetes mellitus. *J Ethnobiol Ethnomed* 2006; 13 (2): 1-11.
- [22] Yagi A, Shibata S, Nishioka I, Iwadare S, Ishida, Y. Cardiac stimulant action of constituents of Aloe saponaria. *J PharmSci* 1982; 71(7): 739-41.
- [23] Fujii K, Onaka U, Goto K, Abe I, Fujishima M. Impaired Isoproterenol-Induced Hyperpolarization in Isolated Mesenteric Arteries of Aged Rats. *Hypertension* 1999; 34(2): 222-8.
- [24] Tsao CM, Chen SJ, Tsou MY, Wu CC. Effect of propofol on vascular reactivity in thoracic aortas from rats with endotoxemia. *J Chin Med Assoc* 2012; 75(6): 262-8.
- [25] Devi RC, Sim SM, Ismail R. Effect of Cymbopogon citratus and Citral on Vascular Smooth Muscle of the Isolated Thoracic Rat Aorta. *Evid Based Complement Alternat Med* 2012; 539475.
- [26] Guttermann Y, Chauser-Volfson E. The content of secondary phenol metabolites in pruned leaves of Aloe arborescens, a comparison between two methods: leaf exudates and leaf water extract. *J Nat Med* 2008; 62(4): 430-5.
- [27] Michel T, Feron O. Nitric oxide synthases: Which, how, and why. *J Clin Invest* 1997; 100(9): 2146-52.
- [28] Sadatiyan A. Heart-The main protests and cure diseases. Samat; 1997. p. 61-7.
- [29] Kou R, Michel T. Roles of α_1 and β_3 -adrenergic receptors in endothelial no signaling. *J Biol Chem* 2007; 282(45): 32719-29.
- [30] Wang WM, Yu YQ, Qian LB. Effect of emodin on NO-cGMP signal pathway in rat vascular endothelium in vitro. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2006; 26(7): 636-9.
- [31] Heggors JP, Elzaim H, Garfield R, Goodheart R, Listengarten D, Zhao J, et al. Effect of the Combination of Aloe vera, Nitroglycerin, and L-NAME on Wound Healing in the Rat Excisional Model. *J Altern Complement Med* 1997; 3(2): 149-53.
- [32] Newsholme P, Homem De Bittencourt P, O'Hagan C, De Vito G, Murphy C, et al. Exercise and possible molecular mechanisms of protection from vascular disease and diabetes: the central role of ROS and nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118(5): 341-9.