اثر عصاره اتانولی گیاه اسکروفولاریا استریاتا (*Scrophularia striata*) بر درد در رت‌های نر

محمد صوفی‌آبادی[1]، عباس آزادمهر[2]*، رضا حاجی‌آقایی[3]، شمسعلی رضازاده[3]، حسن اژدری زرمهری[1]

۱- استادیار، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین
۲- استادیار، مرکز تحقیقات سلولی مولکولی و گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین
۳- استادیار، گروه فارماکوگنوزی و داروسازی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، کرج
*آدرس مکاتبه: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، بخش ایمونولوژی
تلفن و نمابر: ۳۳۳۶۰۰۱ (۰۲۸۱)
پست الکترونیک: aazadmehr@qums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۲۸ **تاریخ تصویب:** ۹۰/۱۱/۱۹

چکیده

مقدمه: گیاه اسکروفولاریا استریاتا حاوی ترکیبات با اثر ضدالتهابی و دارای خاصیت مهار تولید نیتریک اکساید می‌باشد. بنابراین می‌تواند واجد اثر ضددرد به ویژه از نوع التهابی آن باشد.

هدف: اثر عصاره اتانولی بخش‌های هوایی گیاه اسکروفولاریا استریاتا بر درد با مدل فرمالین، در موش‌های صحرایی نر بررسی شد.

روش بررسی: در این تحقیق از موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات به ٦ گروه هشت تایی تقسیم شدند: ۱. کنترل (تزریق حلال) و ۲. دیکلوفناک (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ٦ - ۳. گروه‌های عصاره با دوزهای ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم. به هنگام آزمایش، عصاره در ۱۰ میکرولیتر حلال دی‌متیل سولفاکساید حل شده و با کمک بافر فسفات سالین در غلظت‌های موردنظر تهیه و با حجم نیم میلی‌لیتر به درون صفاق حیوانات تزریق شد. نیم ساعت پس از تزریق، ۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین ۲/۵ درصد به زیر پوست کف پای راست تزریق شد و رفتار درد هر ۱۵ ثانیه و در کل به مدت ٦۰ دقیقه ثبت شد. داده‌های نهایی هر دو مرحله اول و دوم درد به طور جداگانه با آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه تحلیل شد.

نتایج: تجویز عصاره اسکروفولاریا استریاتا با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ در فاز حاد علامت درد را نسبت به گروه کنترل کاهش داد ($p<۰/۰۱$، $p<۰/۰۵$). در فاز مزمن نیز تجویز عصاره موجب کاهش چشمگیر درد نسبت به گروه کنترل به ویژه در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ شد ($p<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه ما نشان داد که تزریق محیطی عصاره اتانولی اسکروفولاریا استریاتا اثر ضددردی قابل ملاحظه‌ای دارد و بیشترین کاهش درد را در فاز مزمن آزمون فرمالین ایجاد می‌نماید.

گل واژگان: اسکروفولاریا استریاتا، آزمون فرمالین، موش‌های صحرایی نر

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.10.8]

مقدمه

امروزه کنترل و درمان درد هنوز هم یکی از موارد مشکل‌زا در امر دارو درمانی است. اغلب درمان‌های ضددرد محدود به دو گروه اصلی اوپیوییدها و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی می‌شود. هر دو گروه از داروهای ضددرد عوارض جانبی متعددی از قبیل ناراحتی‌های گوارشی، ضایعات کلیوی (ضدالتهاب‌های غیراستروئیدی)، ضعف تنفسی و امکان وابستگی (اپیوییدها) را دارا هستند [۱،۲] و دستیابی به عوامل ضددرد با عوارض کمتر مطلوبیت زیادی دارد. یکی از روش‌های دستیابی به این هدف استفاده از گیاهان دارویی است که منابع غنی از ترکیبات مؤثره جدید به شمار می‌روند. از گیاهان دارویی در قدیم به منظور درمان بیماری‌ها استفاده می‌شد و هنوز هم نقشی کلیدی در نظام سلامتی بازی می‌کنند و تنوع گیاهان آنها را به عنوان منبع اصلی ترکیبات آلی موثر در درمان بیماری‌ها معرفی می‌کند [۳].

Scrophularia، از گیاهان گلدار خانواده علف خنازیر است که توزیع جهانی داشته و اغلب در مناطق معتدل و گرمسیری روییده و اطلاعات مربوط به ۲۷۵ جنس و بیش از ۵۰۰۰ گونه آن که از گذشته در امر درمان مورد استفاده قرار گرفته‌اند، موجود است [٤،٥]. تاکنون اثرات متعدد درمانی از گونه‌های مختلف این گیاه گزارش شده است، برای مثال از نوع S. copolie، ترکیب Angrosid A جداسازی شده که دارای اثر ضدسرطانی مناسبی بوده است [٦،٧]. همچنین از جنس S. frutescens ترکیبات مختلفی خالص‌سازی شده که دارای اثر مهاری قوی بر رده‌های سلول‌های سرطانی نوع Mccog (Hep-2) بوده‌اند [۸]. نیز از عصاره متانولی گونه S. Ningpoensis فعالیت ضدموتاسیونی جالبی گزارش شده است [۹]. در طب چین، گونه S. Ningpoensis به عنوان یک گیاه دارویی شناخته شده و از آن در درمان تب، تعریق، یبوست، فارنژیت، بیماری‌های عصبی و لارنژیت استفاده می‌شود، به علاوه اینکه دو گونه S. Grossheini و S. Nodosa نیز به عنوان گیاهان مدر در طب سنتی کاربرد دارند [۱۰]. در این بین گونه S. Oldhamic نیز به منظور درمان التهاب در طب سنتی تجویز می‌شود [۱۱]. یکی از گونه‌های مهم گیاه اسکروفولاریا نوع استریاتا نام دارد که خاصیت ضدتوموری دارد و عصاره کامل آن در غلظت ۱۰ میکرومول قادر است با کمترین سمیت‌زایی، متالوپروتئینازها که به هنگام تهاجم تومورها، باعث تخریب ماتریکس خارج سلولی می‌شوند را مهار نماید [۱۲]. همچنین خاصیت ضدمیکروبی داشته و عصاره متانولی آن پروتوزوواهای مختلف را مهار می‌نماید [۱۳]. به تازگی نیز خاصیت مهار تولید نیتریک اکساید آن گزارش شده است [١٤]. همچنین مطالعات متعددی خاصیت ضدالتهابی گونه‌های مختلف اسکروفولاریا را نشان داده‌اند برای مثال ماده Scrovalentinoside موجود در عصاره گیاه اسکروفولاریا، ادم ناشی از اکسازولون را در گوش گوسفندان کاهش و تولید مدیاتورهای پیش التهابی را مهار می‌نماید [۱۵].

در تحقیقات منصف و همکاران، ترکیبات زیر در بخش‌های هوایی گیاه اسکروفولاریا استریاتا گزارش شده است که مهم‌ترین آنها شامل Cinnamic acid و ۳ فلاوئید به نام‌های Nepitrin و Isorhamnetin-3-O-rutinoside و Quercetine و نیز Phenyl propanoid glycoside (Acteoside 1) می‌باشد [١٦].

از آنجایی که گیاه اسکروفولاریا استریاتا حاوی مقادیر قابل توجهی از ترکیبات با اثرات ضدالتهابی و خاصیت مهار تولید نیتریک اکساید می‌باشد [١٤]. بنابراین، این گیاه می‌تواند واجد اثر ضددرد به ویژه از نوع التهابی باشد. هدف از این پژوهش بررسی اثر عصاره اتانولی تهیه شده از بخش‌های هوایی گیاهان اسکروفولاریا استریاتا بر درد، در موش‌های صحرایی نر با مدل فرمالین بود.

مواد و روش‌ها

عصاره‌گیری: قسمت‌های هوایی گیاه *Scrophularia striata* از استان خراسان، اطراف روستای روئین در ارتفاع

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.10.8]

۱۳۵۰ متری جمع‌آوری شده، نمونه هرباریومی آن تهیه و توسط خانم دکتر عطار شناسایی شد و یک نمونه هرباریومی از آن در هرباریوم پردیس علوم با شماره هرباریومی :TUN No 36501 نگهداری می‌شود. گیاه پس از جمع‌آوری در سایه خشک شده و توسط آسیاب پودر شد. ۱۰۰ گرم از گیاه آسیاب شده با روش پرکولاسیون و حلال اتانول ۹۰ درجه عصاره‌گیری شده و سپس با استفاده از دستگاه تقطیر در خلأ حلال آن حذف و ۱۰ گرم عصاره خشک به دست آمد.

اجرای آزمون: از موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد که در حیوان‌خانه به صورت گروه‌های ٦ تایی در قفس‌های فایبرگلاس نگهداری شدند و دسترسی به غذا و آب کافی داشتند و طول دوره روشنایی ۱۲ ساعت و تاریکی نیز ۱۲ ساعت بود. این حیوانات به ٦ گروه هشت تایی تقسیم شدند: ۱. کنترل (تزریق حلال + PBS) و ۲. دیکلوفناک (Merck، با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ٦ – ۳. گروه‌های عصاره با دوزهای ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم.

به هنگام آزمایش، عصاره‌ها در ۱۰ میکرولیتر حلال دی‌متیل سولفاکساید (DMSO) با غلظت ۰/۱ v/v غیرسمی برای سلول‌ها حل شده و با کمک بافر فسفات سالین (PBS) در غلظت‌های موردنظر تهیه شدند و با حجم نیم میلی‌لیتر به درون صفاق حیوانات تزریق شد. نیم ساعت پس از تزریق (عصاره یا حلال+ PBS) ۵۰ میکرولیتر محلول فرمالین ۲/۵ درصد به زیرپوست کف پای راست حیوان تزریق و به جعبه مخصوص از جنس پلکسی گلاس در ابعاد ۲۵×۲۵×٤۰ سانتی‌متر آینه‌دار گذاشته شده و رفتار درد ثبت شد (۰= نگهداشتن وزن به طور مساوی روی دو پا، ۱= لنگش هنگام راه رفتن یا گذاشتن ناخن به کف، ۲ = بالا نگهداشتن پنجه تزریق شده و ۳ = گاز گرفتن یا لیسیدن پنجه تزریق شده [۱۷]. مشاهده رفتار درد هر ۱۵ ثانیه و در کل به مدت ٦۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین انجام و اطلاعات به دست آمده برای هر موش به طور میانگین محاسبه شد. ده دقیقه ابتدای تست به عنوان فاز اول (درد حاد) و ۲۰ – ٦۰ دقیقه انتهای آزمون به عنوان فاز دوم (درد مزمن) محسوب شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: یافته‌های گروه‌های مختلف آزمون در هر دو مرحله اول و دوم درد به طور جداگانه با آزمون‌های آنالیز واریانس یک‌طرفه و توکی با استفاده از نرم‌افزار SPSS تحلیل شد و در کلیه آزمون‌ها حداکثر خطای ۵ درصد پذیرفتنی بود.

نتایج

در این مطالعه هر دو فاز حاد و مزمن درد ناشی از تزریق فرمالین در تمام گروه‌ها مشاهده شد.

تجویز عصاره اسکروفولاریا استریاتا با دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، علایم درد را در فاز حاد، نسبت به گروه کنترل کاهش داد (۰/۰۱، ۰/۰۵>p). که اثر ضددردی دوز ۲۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم آن قوی‌تر بود (شکل شماره ۱).

همچنین نتایج نشان داد که در فاز مزمن نیز تجویز عصاره در تمامی دوزها موجب کاهش علایم درد می‌شود که در مقایسه با گروه کنترل، فقط دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از نظر آماری معنی‌دار بود (۰/۰۱>p). تعداد دفعات لیسیدن پای محل تزریق (Licking) در این دوگروه نیز کاهش بارزی نسبت به گروه کنترل به ویژه در دقایق ٤۰ – ۱۵ و ٦۰ آزمون داشت (۰/۰۱>p) (شکل شماره‌های ۲ و ۳).

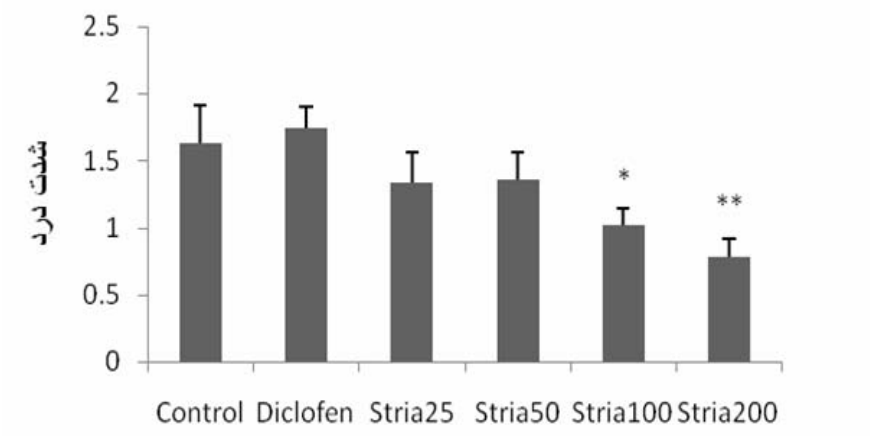
در ضمن، پاسخ گروه‌های تیمار با گروه کنترل در مرحله اینترفاز آزمون، معنی‌دار نبود (شکل شماره ۳).

تزریق دیکلوفناک (۵ میلی‌گرم برکیلوگرم) به عنوان کنترل مثبت، به موش‌ها تأثیری بر درد در فاز حاد نداشت، ولی میزان درد را در فاز مزمن نسبت به گروه کنترل کاهش داد (۰/۰۱>p). البته اثر ضددردی عصاره استریاتا در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ از قدرت دیکلوفناک بیشتر بود (شکل شماره ۱).

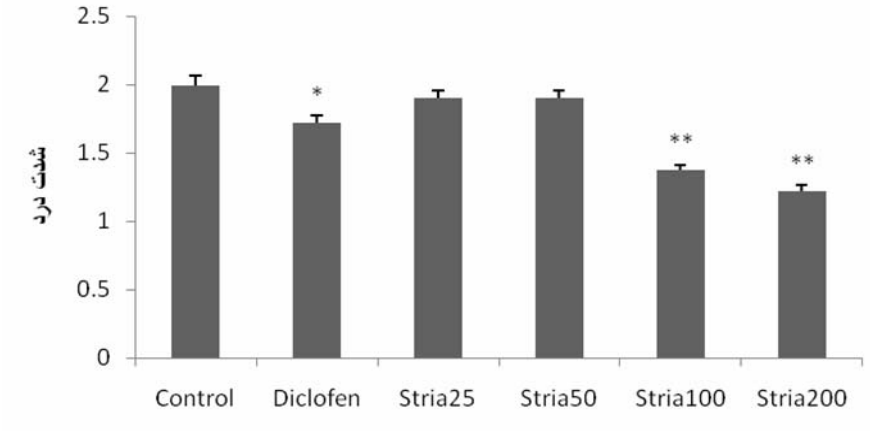
[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.10.8]

بحث و نتیجه‌گیری

امروزه در مطالعات رفتاری به طور وسیعی از فرمالین به عنوان یک محرک دردزا استفاده می‌شود و در این آزمون درد در دو مرحله بروز می‌کند. فاز اول یا حاد که بلافاصله بعد از تزریق فرمالین شروع شده و به مدت ۵ دقیقه ادامه می‌یابد. دومین فاز ۲۰ – ۱۵دقیقه بعد ازتزریق فرمالین آغاز و تا حدود یک ساعت تداوم پیدا می‌کند. فاز اول نتیجه‌ی تحریک گیرنده‌های حس درد در محل تزریق بوده و دومین فاز هم به فرایندهای التهابی و تشدید درد بر اثر حساس شدن نورون‌های سیستم مرکزی درد مربوط می‌شود [۱۹–۱۷].



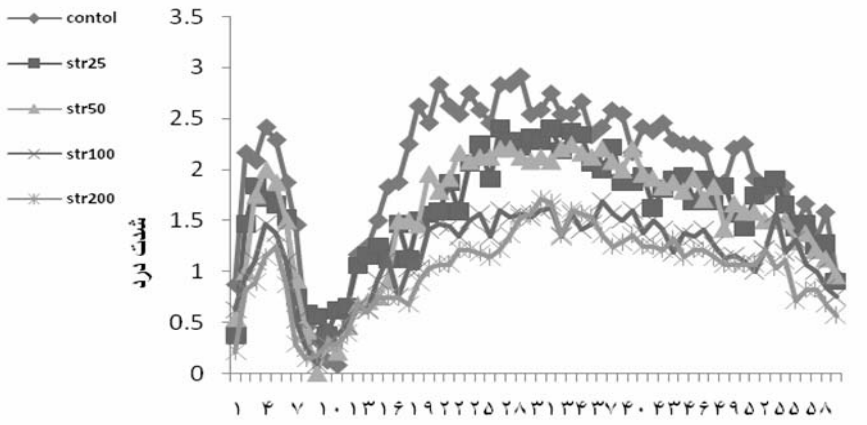
شکل شماره ۱– اثر عصاره استریاتا بر درد فرمالین در فاز حاد نسبت به گروه کنترل. (n=۸) ستون‌ها mean±SE می‌باشد.
p<۰/۰۱= و p<۰/۰۵=***



شکل شماره ۲– اثر عصاره استریاتا بر درد فرمالین در فاز مزمن نسبت به گروه کنترل. (n=۸) ستون‌ها mean ± SE می‌باشد.
p<۰/۰۰۱= و p<۰/۰۱=***.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.10.8]



شکل شماره ۳- مقایسه اثر عصاره استریانا در ٤ دوز بر درد فرمالین در فاز حاد، اینترفازو فاز مزمن با گروه کنترل

در مطالعه حاضر تأثیر تزریق عصاره اسکروفولاریا استریاتا با دوزهای مختلف بر درد با استفاده از مدل شیمیایی تزریق فرمالین بررسی شد. نتایج ما نشان داد که در هر دو فاز حاد و مزمن درد، عصاره استریاتا موجب کاهش علایم درد در غلظت‌های به کار رفته می‌شود که این اثر وابسته به دوز بود و بیشترین بی‌دردی با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن ایجاد شد. در این تحقیق از داروی ضددرد رایج دیکلوفناک به عنوان کنترل مثبت استفاده شد که درد را فقط در فاز مزمن کاهش داد. البته اثر ضددردی عصاره استریاتا در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم، از قدرت تسکینی دیکلوفناک بیشتر بود که ممکن است علت آن غلظت بیشتر عصاره به کار گرفته شده و یا اثر ضددردی قوی‌تر آن باشد که نیاز به مطالعه بیشتر دارد.

با توجه به یافته‌های این تحقیق، از آنجایی که عصاره اسکروفولاریا استریاتا درد را در هر دو فاز به ویژه مرحله دوم کاهش می‌دهد بنابراین مواد مؤثر در آن دارای آثار محیطی و هم مرکزی‌اند که البته اثر محیطی آنها بارزتر است. داروهای دارای اثر محیطی عمدتاً از طریق کاهش التهاب عمل می‌کنند [۲۰]. این گیاه دارای مقادیر قابل توجهی از فلاونوئیدها مثل Cinnamic acid و فلاونوئیدهای Nepitrin، isorhamnetin-3-O-rutinoside، Quercetine و Acteoside 1 می‌باشد [۱٦] که از این میان اثر مهاری فلاونوئیدها بر سنتز پروستاگلاندین‌ها به طور قطع مشخص شده است [۲۱،۲۲]. سینانمیک اسید با ساختمان دیمریک و مواد شبیه آن مثل alpha-truxillic acid قادر هستند با کاهش التهاب، پاسخ به درد ناشی از فرمالین را در موش‌ها کاهش دهند [۲۳]. نیز کوئرستین که یک فلاونوئید بیواکتیو است می‌تواند از طریق کاهش سایتوکین‌های التهابی دردهای نوع التهابی را کم کند [۲٤،۲۵]. همچنین در حیواناتی که Isorhamnetin تجویز شده هم اثرات ضدالتهابی گزارش شده است [۲٦].

لذا با توجه به وجود این ترکیبات، این گیاه می‌تواند عملکرد محیطی ضددرد داشته باشد و احتمالاً مهم‌ترین ماده ضددرد موجود در عصاره آن فلاونوئیدهای مورد اشاره هستند.

از طرف دیگر تحقیقات اخیر نشان داده است که عصاره اسکروفولاریا استریاتا دارای خاصیت مهار تولید نیتریک اکساید می‌باشد [۱٤]. گزارش شده که نیتریک اکساید با افزایش سطح cGMP و نیز فعال‌سازی پروتئین کینازهای وابسته در سطح مغز و نخاع در افزایش حساسیت مرکزی به درد به ویژه دردهای التهابی دخالت دارد [۲۷،۲۸]. بنابراین احتمالاً مهار سیستم نیتریک اکساید هم توسط عصاره، در بروز بی‌دردی فاز دوم مؤثر می‌باشد.

به طور خلاصه اینکه، تزریق داخل صفاقی عصاره اتانولی اسکروفولاریا استریاتا، اثر ضددردی مرکزی و محیطی قابل ملاحظه‌ای دارد. از آنجایی که گیاه اسکروفولاریا استریاتا حاوی مقادیر قابل توجهی از ترکیبات ضدالتهابی بوده و

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.10.8]

مهارکننده تولید نیتریک اکساید است بنابراین، احتمالاً مکانیسم اثر اصلی ضددردی آن از طریق کاهش التهاب می‌باشد. بنابراین عصاره استریاتا به صورت بالقوه می‌تواند در کنترل بیماری‌های التهابی و دردناک به کار رود. لذا ضروری است مواد مؤثر و مکانیسم دقیق عمل آن با تحقیقات بیشتر شناسایی شوند.

تشکر و قدردانی

این طرح پژوهشی با حمایت مالی معاونت پژوهشی و مرکز تحقیقات سلولی مولکولی علوم پایه دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شده است. نویسندگان و مجریان طرح از زحمات و همکاری صمیمانه آن واحدها تشکر می‌نمایند.

منابع

1. Dahl V, Reader JC. Non-opioid postoperative analgesia. *Acta Anaes Sca*. 2000; 44: 1191 - 203.

2. Domaj MI, Glassco W, Aceto MD, Martin BR. Antinociceptive and pharmacological effects of metanicotina, a selective nicotine agonist. *J. Pharmacol. Exp Ther*. 1999; 291: 390 - 8.

3. Basso LA, Da Silva LH, Fett-Neto AG, et al. The use of biodiversity as source of new chemical entities against defined molecular targets for treatment of malaria, tuberculosis, and T-cell mediated diseases – A Review. *Mem. Inst. Oswaldo* 2005; 100: 475 - 506.

4. Olmstead RG, DePamphilis CW, Wolfe AD, Young ND, Elisons WJ, Reeves PA. Disintegration of the Scrophulariaceae. *American J. Botany* 2001; 88 (2): 348 – 61.

5. Olmstead RG. DePamphilis CW, Wolfe AD. Whatever happened to the Scrophulariaceae? *Fremontia* 2003; 30: 13 – 22.

6. Desantos Galindez J, Piaz lanza AM, Matellan Lf. Biologically active substances from the genus scrophularia, *Pharmeceutical Biology* 2002; 40 (1): 45 - 59.

7. Azadbakht M. Ethno planet classification, 2th.Edition, Teymourzadeh cultural publication, 1378 spring, Tehran, p: 276 - 7.

8. Miyazawa M, Okuno y, Nakamura S, Kameoka H. Inducing Activity of Chemical Mutagens by Cinnamic Acid Derivatives from Scrophulia Ningpoensis in the Salmonella Lyphimuriun TA 19535/ PSK 1002 umu test, *J. Agric. Food Chem*. 1998; 46: 904 – 10.

9. Hartwell JL. Plants used against cancer-an extension of the work of Jonathan, *J. Ethno Pharmacol*. 2000; 73: 347 - 77.

10. Evans WC. Text Book: Trees and Evans Pharmacognosy, 15th ed, W.B. Sounders (Harcourt Publishers Ltd), London, 2002; 394.

11. Saracoglu I, Calis I, Inone M, Ogihara y. Selective cytototoxic and cytostatic activity of some phenyl propanoid glycosides, *Fintoterapia* 1997; 68: 434 – 8.

12. Hajiaghaee R, Monsef-Esfahani HR, Khorramizadeh MR, Saadat F, Shahverdi AR, Attar F. Inhibitory effect of aerial parts of Scrophularia striata on matrix metalloproteinases expression. *Phytother Res*. 2007; 21 (12): 1127 - 9.

13. Tasdemir D, Brun R, Franzblau SG, Sezgin Yd, Çalıs I. Evaluation of antiprotozoal and antimycobacterial activities of the resin glycosides and the other metabolites of Scrophularia cryptophila. *Phytomedicine* 2008; 10 (3): 209 - 15.

14. Azadmehr A, Afshari A, Baradaran B, Hajiaghaee R, Rezazadeh S, Monsef-Esfahani H. Suppression of nitric oxide production in activated murine peritoneal macrophages in vitro and ex

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.10.8]

vivo by Scrophularia striata ethanolic extract. *J Ethnopharmacol*. 2009; 124 (1): 166 - 9.

15. Bas Ea, Recio Ma, Abdallah Ma, Máñe za, Gine Ra, Cerdá-Nicolásb M, Ríos J. Inhibition of the pro-inflammatory mediators' production and anti-inflammatory effect of the iridoid scrovalentinoside. *J. Ethnopharmacol.* 2007; 110 (3): 419 - 27.

16. Monsef-Esfahani HR, Hajiaghaee R, Shahverdi AR, Khorramizadeh MR, Amini M. Flavonoid, cinnamic acid and phenyl propanoid from aerial parts of Scrophularia striata. *Pharm. Biol*. 2010; 48 (3): 333 - 6.

17. Mohajjel-Nayebi A, Rezazadeh H. Involvement of serotoninergic mechanism in analgesia by castration and flutamide, a testosterone antagonist, in the rat formalin test. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004; 77 (1): 9 - 14.

18. Puig S, Rivot JP, Benson JM. Effect of subcutaneous administration of the chemical halogen formalin, on 5-HT metabolism in the nucleus raphe Magnus and freely moving rats. *Brain Res*. 1992; 36 (5): 112 - 24.

19. Ray M, Medira PK, Mahajan P, Sharma KK. Evaluation of the role melatonin in formalin-induced pain response in mice. *Indian J. Med Sci*. 2004; 58 (3): 122 - 30.

20. Hunskaar S, Hol K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain, *Pain* 1987; 30: 103 - 14.

21. Alcaraz MG, Hoult RS. Action of flavonoid and the novel anti-inflammatory flavone, Hypolaetin- 8- Glucoside, on prostaglandins biosynthesis and activation. *Biol. Pharmacol*. 1985; 34: 2477 - 82.

22. Ahmadiani A, Hosseiny J, Semnanian S, etal. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of Elaeagnus angustifolia fruit extract. *J. Ethnopharmacol*. 2000; 72 (1-2): 287 - 92.

23. Chi YM, Nakamura M, Yoshizawa T, Zhao XY, Yan WM, Hashimoto F, Kinjo J, Nohara T, Sakurada S. Anti-inflammatory activities of alpha-truxillic acid derivatives and their monomer components. *Biol. Pharm. Bull*. 2005; 28 (9): 1776 - 8.

24. Valério DA, Georgetti SR, Magro DA, Casagrande R, Cunha TM, Vicentini FT, Vieira SM, Fonseca MJ, Ferreira SH, Cunha FQ, Verri WA. Quercetine reduces inflammatory pain: inhibition of oxidative stress and cytokine production. *J. Nat. Prod*. 2009; 72 (11): 1975 - 9.

25. Filho AW, Filho VC, Olinger L, De Souza MM. Quercetine: further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. *Arch. Pharm. Res*. 2008; 31 (6): 713 - 21.

26. Ahmed MS, Tanbouly ND, Islam WT, Sleem AA, Senousy AS. Anti-inflammatory flavonoid from Opuntia dillenii (Ker-Gawl) Haw. Flowers growing in Egypt. *Phytother. Res*. 2005; 19 (9): 807 - 9.

27. Heine S, Michalakis S, Kallenborn-Gerhardt W, Lu R, Lim HY, Weiland J, Del Turco D, Deller T, Tegeder I, Biel M, Geisslinger G, Schmidtko A.CNGA3: a target of spinal nitric oxide/cGMP signaling and modulator of inflammatory pain hypersensitivity. *J. Neurosci*. 2011; 31 (31): 11184 - 92.

28. Tegeder I, Scheving R, Wittig I, Geisslinger GS. NO-ing at the nociceptive synapse? *Pharmacol. Rev*. 2011; 63 (2): 366 - 89.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2012.11.42.10.8]