مجله دانشکده پزشکی
دانشگاه علوم پزشکی تهران
سال ۶۰، شماره ۴، صفحات ۲۶۲ تا ۲۷۶، ۱۳۸۱

بررسی اثر ضد التهابی مرفین در تجویز سیستمیک بر التهاب ناشی از تزریق کف‌پایی کاراژینان در موش سوری نر

دکتر زهرا پورپاک* PhD، دکتر محمود آل‌بویه** PhD، دکتر ابوالحسن احمدیانی PhD،
*گروه ایمونولوژی و آلرژی، مرکز طبی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تهران
**گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

مقدمه: مصرف سیستمیک اوپیوئیدها جهت تسکین درد از دیرباز شناخته شده ولی تجویز موضعی اوپیوئیدها جهت تسکین درد جهت کاهش عوارض آن از یک دهه قبل آغاز گردیده است. مرفین علاوه بر اثرات ضد دردی برخی اثرات ضد التهابی را نیز از خود نشان داده ولی مکانیسم اثرات مرفین بر تنظیم سیستم ایمنی هنوز بطور کامل شناخته نشده است.

مواد و روشها: در مطالعه حاضر که در طی سال ۱۳۷۹ در گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی انجام گرفته، به بررسی اثر ضد التهابی مرفین در تجویز سیستمیک و اثر آن بر سطح سرمی اینترلوکین-۱ (IL-1) در مدل التهابی ناشی از تجویز کف پایی کاراژینان پرداختیم.

یافته ها: تزریق کف پایی کاراژینان (۰/۰۵ میلی‌لیتر از محلول ۳ درصد W/V) موجب ایجاد التهاب در پای تحت تزریق گردید. التهاب نیم ساعت پس از تزریق آغاز و در ساعت‌های سوم و چهارم به حداکثر خود رسید. پیش درمانی با مرفین در دوز ۱ mg/kg وزن بدن موجب افزایش التهاب ناشی از کاراژینان گردید ولی تجویز داخل صفاقی مرفین در دوز ۷ mg/kg وزن بدن موجب کاهش التهاب ناشی از کاراژینان از ساعت دوم تا ششم آزمایش شد. تجویز داخل صفاقی نالوکسان در دوزهای ۲ mg/kg و ۴۵ دقیقه قبل از تزریق کاراژینان و ۱۰ mg/kg در دقیقه ۱۶۵ پس از تجویز کاراژینان موجب مهار اثر ضد التهابی مرفین گردید. همچنین تزریق داخل صفاقی نالوکسان در دوز ۱۰ mg/kg و۲ موجب افزایش التهاب ناشی از کاراژینان در یکساعت ابتدای آزمایش گردید در حالی‌که تزریق کف پایی نالوکسان در دوز ۲ mg/kg اثری بر التهاب ناشی از کاراژینان نداشت که این مسئله نشان دهنده اثر پپتیدهای درونزا Endogenous opioid peptid (EOP) در تنظیم التهاب ناشی از کاراژینان می‌باشد. اندازه‌گیری سطح سرمی IL-1 در گروه‌های مختلف نشانگر افزایش معنی‌دار IL-1 α در گروه تحت درمان با مرفین به همراه کاراژینان بود و پیش درمانی با نالوکسان در این گروه موجب کاهش سطح سرمی IL-1 گردید. همچنین تزریق داخل صفاقی آنتی IL-1 α در دوز ۷ µg/mice موجب افزایش التهاب ناشی از کاراژینان در گروه تحت درمان با مرفین در ۳ ساعت آخر آزمایش گردید در حالی‌که تجویز داخل صفاقی آنتی IL-1 α در دوزهای ۲۸و۱۴ µg/mice موجب خنثی شدن اثر ضد التهابی مرفین گردید.

نتیجه گیری و توصیه ها: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که IL-1 واسطه اثرات ضد التهابی مرفین بوده و نشان می‌دهد که افزایش IL-1 در کاهش التهاب نقش دارد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

مقدمه

مصرف سیستمیک اوپیوئیدها جهت تسکین دردهای شدید از بیش از ۲۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح بکار می‌رفته (۱) ولی مصرف موضعی اپیوئیدها جهت تسکین دردهای موضعی در دهه اخیر شناخته شده است. مصرف موضعی اپیوئیدها جهت تسکین دردها موضعی بویژه در حالت‌های التهابی دردناک نظیر تجویز موضعی اگونیستهای کاپا در ارتریت (۱،۲) و یا استفاده از مرفین به همراه بی‌حس‌کننده‌های موضعی برای درمان صدمات و التهابات در جراحی‌های دندانپزشکی (۳) و کاهش دردهای پس از جراحی زانو با تجویز موضعی مرفین (۴) نشان می‌دهد که اوپیوئیدهای اگزوژن توانایی بروز اثرات ضد دردی از طریق رسپتورهای موضعی اوپیوئیدی موجود بر روی بافت‌های ملتهب محیطی را دارند (۵).

شواهد زیادی وجود دارد که نشان‌دهنده تداخل اوپیوئیدها با سیستم ایمنی می‌باشد. اوپیوئیدهای اندوژن و اگزوژن از طرق پیچیده‌ای با سیستم ایمنی تداخل دارند که برخی از اجزای دخیل در پاسخ ایمنی مثل گرانولوسیت- ماکروفاژ در آن دخیل هستند(۶) و منبع قابل تصور برای اوپیوئیدهای اندوژن در بافت‌های التهابی، سلولهای ایمنی می‌باشد. نشان داده شده است که سلولهای ایمنی حاوی و آزاد کننده پپتیدهای اوپیوئیدی در برون تن (in vitero) بوده و عوامل سرکوبگر ایمنی می‌توانند این اثرات را مهار کنند (۵) و همین اوپیوئیدهای آزاد شده از سلولهای ایمنی در بافت ملتهب موجب تسکین درد می‌شوند (۷) همچنین افزایش رسپتورهای اوپیوئیدی در التهاب بافت‌های محیطی نشان داده شده است (۱).

مرفین علاوه بر اثرات ضد دردی برخی اثرات ضد التهابی را نیز از خود نشان داده است. شواهدی مثل کاهش هیپرترمی و نشت مایعات عروقی ناشی از کاراژینان، توسط مرفین (۸) و نیز تمایل اوپیوئیدها به سرکوب سیستم ایمنی (۹) و سرکوب ادم و هیپرترمی ناشی از کاراژینان توسط اپیوئیدها (۸) و تغییر در شیمیوتاکسی لکوسیتها و سرکوب صدمات اندوتلیوم ناشی از گرانولوسیت‌ها در یک مکانیسم قابل بازگشت توسط نالوکسان (۱۰) نشانگر اثرات ضد التهابی مرفین می‌باشد ولی مکانیسم اثرات مرفین بر تنظیم سیستم ایمنی هنوز بطور کامل شناخته نشده است (۱۱) با این همه در اغلب گزارشات فوق به تداخل سایتوکین‌ها در پدیده التهاب اشاره می‌شود.

سایتوکین‌ها، واسطه‌های شیمیایی هستند که سبب افزایش (Up regulate) و کاهش (Down regulate) پاسخ‌های ایمونولوژیک و التهابی میزبان در برابر آسیبها می‌گردند. سایتوکین‌هایی که توسط لنفوسیت‌ها ترشح می‌شوند لمفوکین و سایتوکین‌هایی که از مونوسیتها یا فاگوسیتها ترشح می‌شوند مونوکین نامیده می‌شوند. سایتوکین‌ها بصورت Paracrin و Autocrine عمل کرده و تنظیم کننده واکنش‌های میزبان در برابر آنتی‌ژنهای خارجی یا مواد آسیب‌زا از طریق تنظیم در رشد، حرکت و تمایز لکوسیتها و سایر سلولها می‌باشند (۱۲). سایتوکین‌ها وظیفه هماهنگی (Orchestration) پاسخ‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک را بوسیله هماهنگی پاسخ‌های سلولی بعهده دارند (۱۳). سایتوکین‌ها از جنس پروتئین‌ها یا پپتیدها و برخی نیز بصورت گلیکوپروتئین هستند (۱۴). سایتوکینها پروتئینهای تنظیمی (regulatory) هستند که با حضور در تمامی نقاط بدن در تنظیم پاسخ‌های التهابی در تمام گونه‌های سلولی سیستم ایمنی دخالت دارند (۱۵) و تاکنون حدود ۱۰۰ نوع سایتوکین که در ۴ گروه طبقه‌بندی می‌شوند شناسایی شده و تعداد آنها رو به افزایش است (۱۶). اینترلوکین -۱ (IL-1) اولین سایتوکین شناخته شده در این میان بوده که به دو شکل IL-1 α و IL-1 β وجود دارد و نقش مهمی را در شروع و تداوم التهاب (۱۷) و نیز برخی بیماری‌های التهابی عفونی و غیر عفونی (۱۸) بعهده دارد.

همچنین نقش‌های متفاوتی برای IL-1 گزارش شده است. برای مثال IL-1 واسطه مهمی در سیستم نروایمونو-اندوکرین می‌باشد (۱۹). نقش محافظتی IL-1 در عفونتهای مایکوباکتریال در موش‌های فاقد ژن IL-1 نشان داده شده است (۲۰). Tani ishi و همکارانش نشان دادند که تولید موضعی IL-1 α و فاکتور نکروز کننده تومور آلفا Tomur Necrosing Factor-Alpha (TNF-α) توسط اوستئوکلاستها مکانیسم مهمی در تنظیم تمایز و برداشت استخوان توسط استئوکلاستها می‌باشد (۲۱).

همچنین نقش اینترلوکین -۱ در تنظیم اسپرماتوژنز (۲۲) و همچنین اثرات آن در ایجاد درد و بی‌دردی در تجویز در مناطق مختلف مغزی (۲۳) و نیز فعالیت ضد توموری IL-1 (۲۴) نشانگر نقش فراگیر این سایتوکین در بدن می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

گزارشات متعددی در مورد تداخل اوپیوئیدها و سایتوکین‌ها بخصوص IL-1 منتشر شده است. افزایش محل‌های اتصالی IL-β 1 در التهابات محیطی (۶) و مهار تولید IL-1 α و TNF-α توسط ماکروفاژهای صفاقی موش در مصرف مرفین (۲۵) و همچنین ایجاد پردردی در موش از طریق تزریق داخل نخاعی IL-1 α و مهار آن با تزریق داخل صفاقی مرفین (۲۶) و قطع محور مغز- هیپوتالاموس- هیپوفیز-فوق کلیوی توسط IL-1 α در تجویز مزمن مرفین (۲۷) و نیز کاهش بروز آنزیم معکوس کننده IL-1 β بدنبال تجویز مزمن مرفین (۲۸) نشان داده شده است.

در واقع ارتباطات بین سیستم اوپیوئیدی –درد–پاسخ ایمنی بسیار پیچیده و با اهمیت هستند (۱۱).

هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات مرفین در تجویز حاد و سیستمیک بر التهاب ناشی از کاراژینان و ارزیابی این اثرات در هنگام تجویز نالوکسان و بررسی مکانیسم‌های مطرح در این رابطه می‌باشد. از طرف دیگر با توجه به اینکه سایتوکین‌ها در تنظیم پاسخ‌های التهابی و ایمنی دخیل بوده و در این میان IL-1 α نقش مهمی را در حالتهای التهابی دارد در مطالعه حاضر به بررسی نقش IL-1 α در اثرات ضد التهابی مرفین پرداخته شده است.

مواد و روشها

مطالعه حاضر از نوع آزمایشگاهی است که در طی سال ۱۳۷۹ در گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی انجام گرفته است.

حیوانات مورد آزمایش

تمامی آزمایشات بر روی موش سوری نر از نژاد NMRI با وزن g ۳۰-۲۵ در دمای اطاق انجام شد و حیوانات به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

اصول اخلاقی توصیه شده توسط انجمن بین‌المللی درد برای کار بر روی حیوان در این مطالعه مورد ملاحظه قرار گرفت (۲۹).

ایجاد و ارزیابی التهاب

التهاب با تزریق کف پایی لامبداکاراژینان (Sigma co. Canada) به میزان ml ۰/۰۵ از محلول w/v ۳ درصد در حلال نرمال سالین (۳۰) در کف پای راست حیوان ایجاد شد و برای مقایسه به میزان برابر از سالین نرمال به کف پای مقابل تزریق شد. التهاب ایجاد شده محدود به پای تحت تزریق کاراژینان مشاهده شد.

برای اندازه‌گیری حجم ناشی از التهاب از پلتیسمومتر جیوه‌ای (۳۱) استفاده شد و وزن پای تحت تزریق قبل و در ساعات ۰/۵، ۱، ۲، ۳، ۴، ۵، ۶ بعد از تزریق اندازه‌گیری و سپس با استفاده از جرم حجمی جیوه داده‌های وزنی به حجم تبدیل شدند.

داروهای مورد استفاده

در تمامی مراحل آزمایش کلیه داروها بصورت داخل صفاقی در حجم ml ۰/۱ و یا بصورت کف پایی در حجم µl ۲۰ تزریق شد.

مرفین سولفات (Temad co. Iran) در دوزهای mg/kg ۱۰، ۸، ۷، ۵، ۳، ۱ در حلال نرمال سالین تهیه و در تمامی آزمایشات ۴۵ دقیقه قبل از تزریق کاراژینان مورد استفاده قرار گرفت.

نالوکسان هیدروکلراید (Sigma co. UK) در حلال نرمال سالین تهیه و در دوزهای mg/kg ۱۰و۲ در زمانهای ۴۵ دقیقه قبل و ۱۶۵ دقیقه بعد از تزریق کاراژینان بصورت داخل صفاقی و در دوز mg/kg ۲ بصورت کف پایی ۵ دقیقه قبل از تزریق کاراژینان تجویز شد.

آنتی IL-1 α در دوزهای µg/mice ۲۸و۱۴ و ۷ بصورت داخل صفاقی در زمان ۳۰ دقیقه قبل از تزریق کاراژینان تزریق گردید و در گروه‌های کنترل نیز بصورت مشابه از حلال Phosfate Bafer Saline (PBS) تزریق شد.

اندازه‌گیری سطوح سرمی اینترلوکین-۱

سطوح سرمی IL-1 α با استفاده از کیت‌های اختصاصی و به روش الیزا مطابق دستورالعمل‌های ذکر شده از طرف کارخانه سازنده (Biotrack co. UK) اندازه‌گیری شد. حساسیت حداقل کیت‌های مورد استفاده در مورد IL-1α به میزان pg/ml ۶ بود.

تهیه و نگهداری سرم

خونگیری از حیوان در زمان‌های مشاهده حداکثر اثر ضدالتهابی یا مشاهده حداکثر اثر التهابزایی به روش قطع گردن انجام گرفت. پس از جمع‌آوری خون و لخته شدن آن به مدت ۱۰ دقیقه در ۲۰۰۰ دور سانتریفوژ گردید و سرم در لوله های پلی‌پروپیلن جمع‌آوری و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد جهت اندازه‌گیری IL-1 نگهداری شد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

آنالیز آماری

آنالیز آماری داده‌های بدست آمده با استفاده از روش un paired student-t test انجام و $p<0.05$ به عنوان اختلاف معنی‌دار مورد پذیرش قرار گرفت.

یافته‌ها

اثر مرفین بر التهاب ناشی از کاراژینان

اثر التهابزایی کاراژینان (۰/۰۵ ml) در تزریق کف پایی در مقایسه با گروه کنترل ۳۰ دقیقه پس از تزریق ظاهر و در ساعات ۴-۳ به حداکثر خود می‌رسد ($p<0/001$) و سپس بتدریج کاهش می‌یابد (گراف گروه کنترل نشان داده نشده است). پیش درمانی با مرفین ۱ mg/kg, i.p. موجب افزایش معنی‌دار التهاب در پای تحت تزریق در مقایسه با گروه کنترل گردید و پیش درمانی با دوز ۳ mg/kg, i.p. اثری بر التهاب نداشت در حالی‌که تجویز مرفین در دوز ۵ mg/kg, i.p. موجب کاهش التهاب فقط در ۲ ساعت اول آزمایش گردید (شکل ۱).

پیش درمانی با مرفین ۷ mg/kg, i.p. موجب کاهش معنی‌دار التهاب در پای تحت تزریق در ساعات ۶-۲ در مقایسه با گروه کنترل گردید حداکثر اثر نیز در ساعت سوم پس از تزریق مشاهده شد ($p<0/01$) (شکل ۲).

تکرار آزمایش با دوز ۱۰ mg/kg, i.p. مرفین تفاوت معنی‌داری را با دوز ۷ mg/kg, i.p. نشان نداد و به همین خاطر آزمایشات با دوز ۷ mg/kg, i.p. دنبال شد (گراف نشان داده نشده است).

اثر نالوکسان بر اثر ضد التهابی مرفین

پیش درمانی با نالوکسان در ۴۵ دقیقه پیش از تزریق کاراژینان در دوز ۲ mg/kg, p.i. و در دقیقه ۱۶۵ پس از تزریق کاراژینان در دوز ۱۰ mg/kg, i.p. موجب خنثی شدن اثرات ضد التهابی مرفین گردید (شکل ۳).

اثر نالوکسان بر التهاب ناشی از کاراژینان

پیش درمانی با تزریق داخل صفاقی نالوکسان در ۴۵ دقیقه پیش از تزریق کاراژینان در دوز ۲ mg/kg, i.p. و در دقیقه ۱۶۵ پس از تزریق کاراژینان در دوز ۱۰ mg/kg, i.p. موجب افزایش اثرات التهابزایی کاراژینان در ۱ ساعت ابتدای آزمایش گردید (شکل ۴).

همچنین پیش درمانی با تزریق کف پایی نالوکسان در ۵ دقیقه پیش از تزریق کاراژینان در دوز ۲ mg/kg, i.p. اثری بر التهاب ناشی از کاراژینان نداشت (شکل ۵).

اندازه‌گیری سطوح سرمی IL-1α در گروه‌های کنترل، مرفین، کاراژینان و مرفین به همراه کاراژینان

سطح سرمی IL-1α در گروه کنترل ۱۲۳/۹۷ pg/ml بود. پیش درمانی با مرفین ۷ mg/kg, i.p. موجب کاهش سطح سرمی IL-1α به ۹۷/۱۷ pg/ml گردید. سطح سرمی IL-1α در گروه تحت تزریق کاراژینان ۱۰۹/۹۲ pg/ml بود در حالی که تزریق مرفین به همراه کاراژینان موجب افزایش سطح سرمی IL-1α به ۱۹۱/۱۴ pg/ml گردید که در مقایسه با گروه کنترل به میزان $p<0/05$ و در مقایسه با گروه مرفین به میزان $p<0/001$ و در مقایسه با گروه کاراژینان به میزان $p<0/01$ اختلاف معنی‌دار بود.

هیچگونه اختلاف معنی‌داری بین سطح سرمی IL-1α در گروه‌های مرفین و کاراژینان با کنترل دیده نشد (شکل ۶).

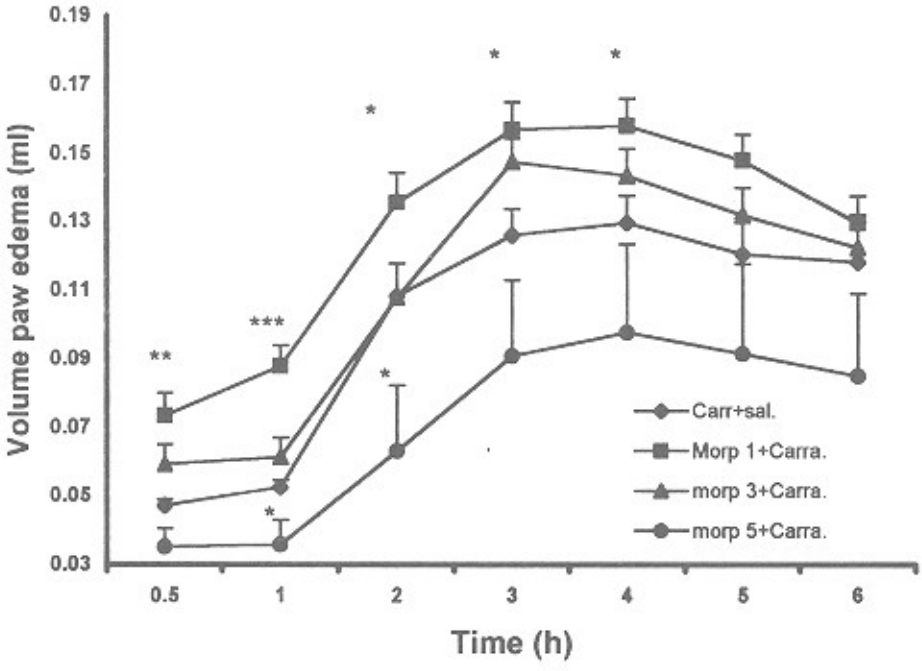
اندازه‌گیری سطوح سرمی IL-1α در گروه‌های کنترل، مرفین، مرفین به همراه کاراژینان و مرفین به همراه کاراژینان و نالوکسان

پیش درمانی با نالوکسان موجب کاهش سطح سرمی IL-1α از ۱۹۱/۱۴ pg/ml در گروه مرفین به همراه کاراژینان به ۱۱۷/۷۷ pg/ml در گروه گیرنده نالوکسان گردید. مقایسه گروه گیرنده نالوکسان با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نداد ولی در مقایسه با گروه گیرنده مرفین به همراه کاراژینان به میزان $p<0/01$ اختلاف معنی‌دار بود (شکل ۷).

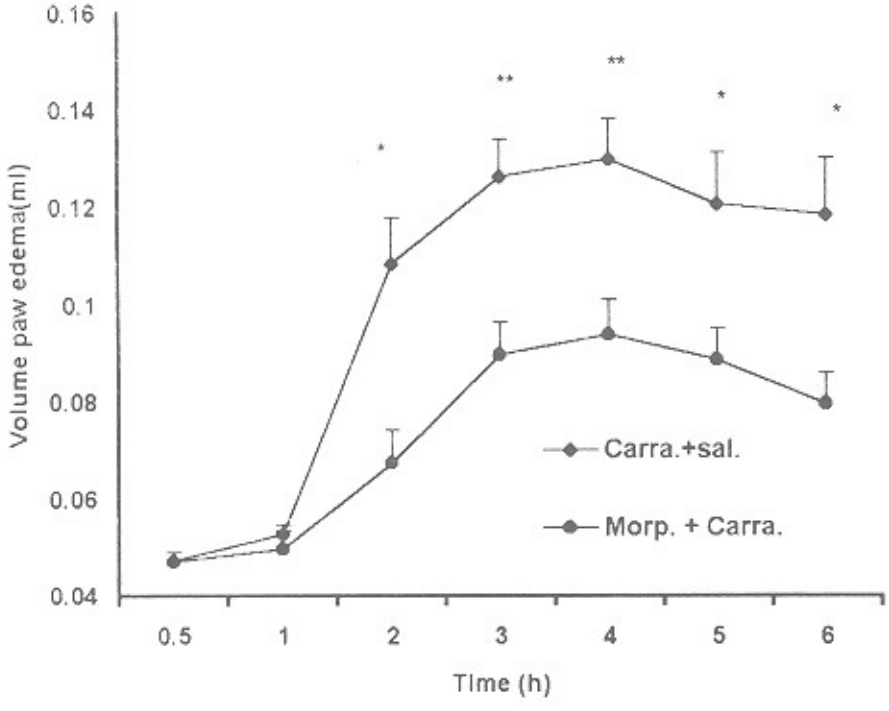
اثرات تزریق آنتی‌بادی بر اثرات ضد التهابی مرفین

تزریق داخل صفاقی آنتی IL-1α در دوز ۷ µg/mice موجب خنثی شدن اثر ضدالتهابی مرفین در ۳ ساعت ابتدای آزمایش و افزایش التهاب در ۳ ساعت پایان آزمایش ($p<0/05$) گردید. تزریق داخل صفاقی آنتی IL-1α در دوزهای ۲۸و۱۴ µg/mice موجب خنثی شدن اثر ضد التهابی مرفین بطور کامل گردید (شکل ۸).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

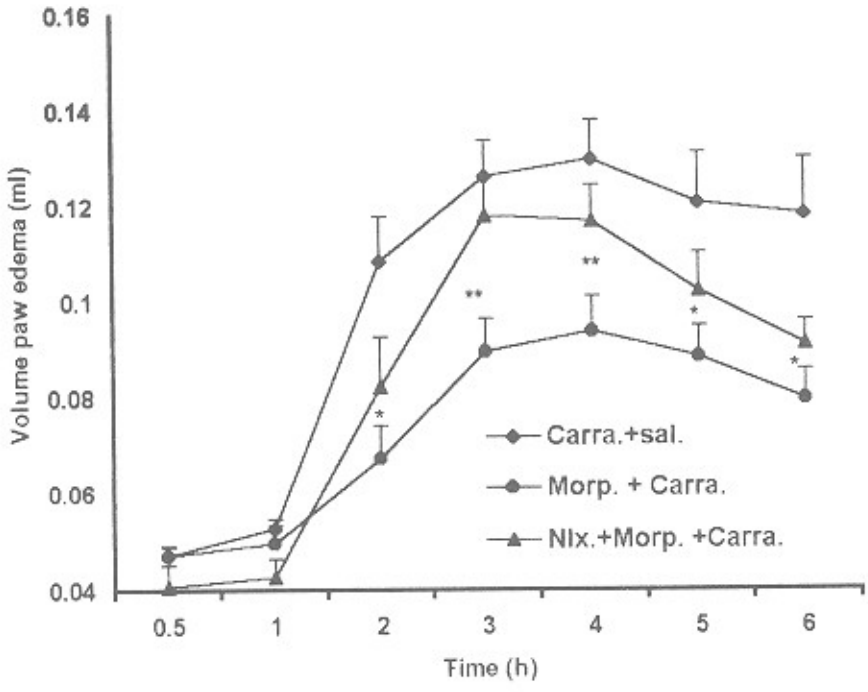


شکل ۱- اثر تزریق داخل صفاقی مرفین در روزهای ۵ mg/kg و ۳ و ۱ بر التهاب ناشی از کاراژینان در موش سوری نر (n=۷). داده‌ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند. $p<۰/۰۱$ **، $p<۰/۰۵$ *، $p<۰/۰۰۱$ *** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه تحت تزریق کاراژینان و سالین می‌باشد.

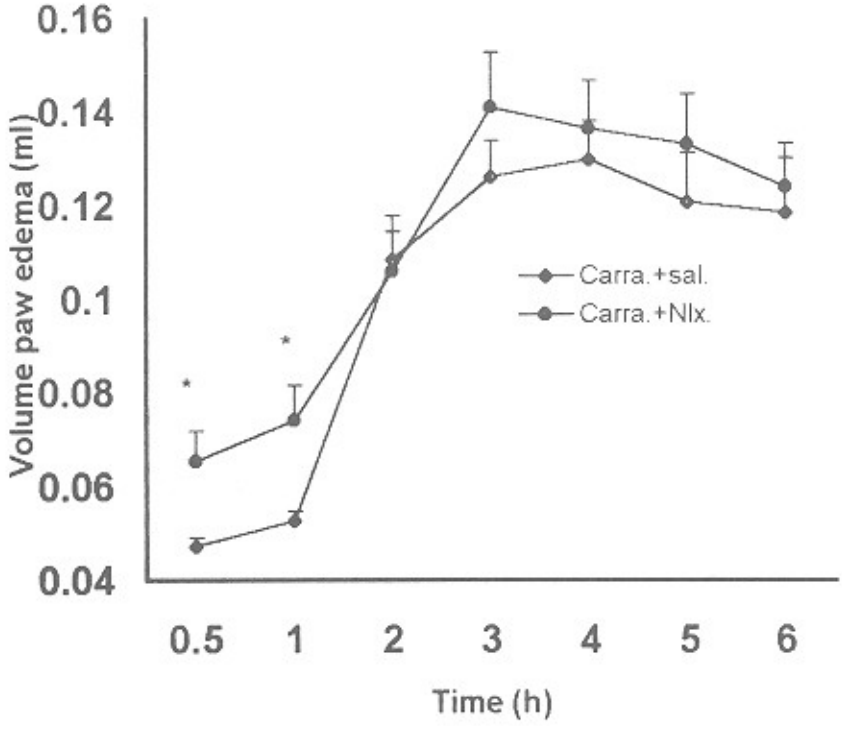


شکل ۲- اثر تزریق داخل صفاقی مرفین در دوز ۷ mg/kg بر التهاب ناشی از کاراژینان در موش سوری نر (n=۷). داده ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند. $p<۰/۰۱$ ** و $p<۰/۰۵$ * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه تحت تزریق کاراژینان و سالین می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

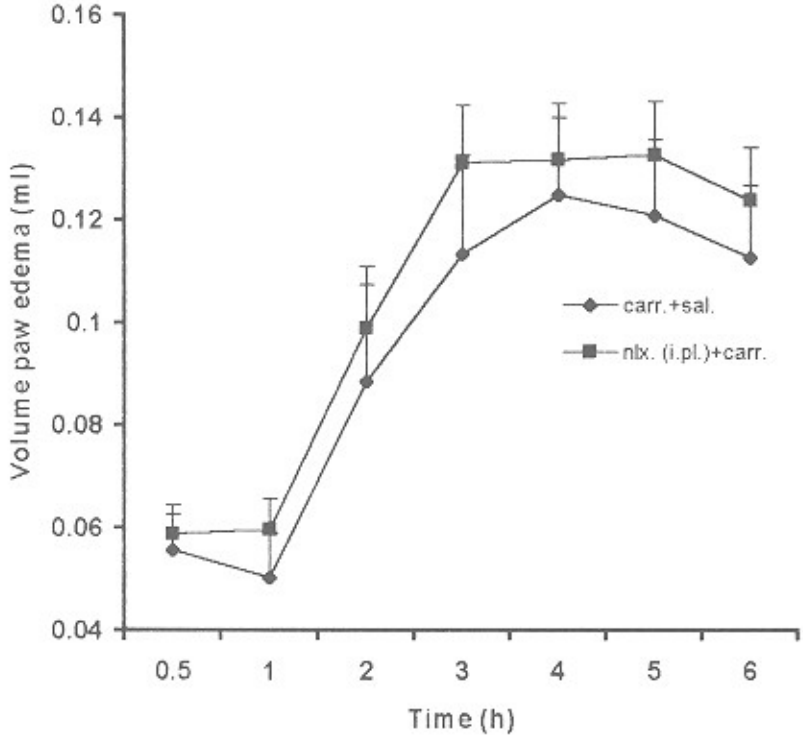


شکل ۳- اثر تزریق داخل صفاقی نالوکسان در دوزهای mg/kg ۱۰ و ۲ به ترتیب ۴۵ دقیقه قبل و ۱۶۵ دقیقه بعد از تزریق کاراژینان بر اثر ضد التهابی ناشی از مرفن در موش سوری نر (n=۷). داده ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند. $p<۰/۰۱$** و $p<۰/۰۵$* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه

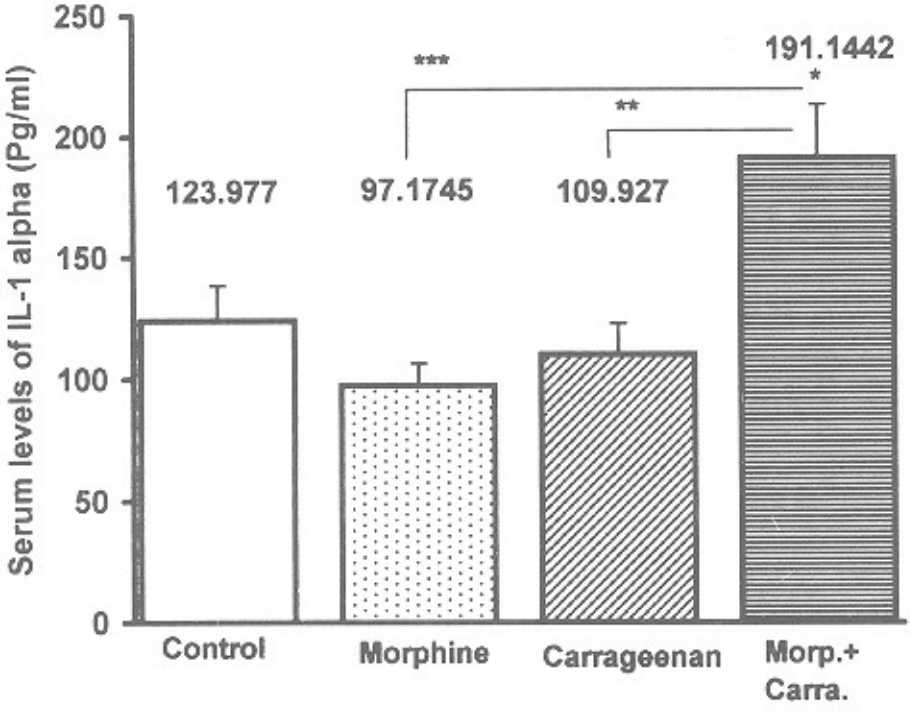


شکل ۴- اثر تزریق داخل صفاقی نالوکسان در دوزهای mg/kg ۲، پنج دقیقه قبل از تزریق کاراژینان و در دوز mg/kg ۱۰، ۱۶۵ دقیقه پس از تزریق کاراژینان بر اثر التهابزایی ناشی از تزریق کف پایی کاراژینان در موش سوری نر (n=۷). داده ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند. $p<۰/۰۵$* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه تحت تزریق کاراژینان و سالین می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

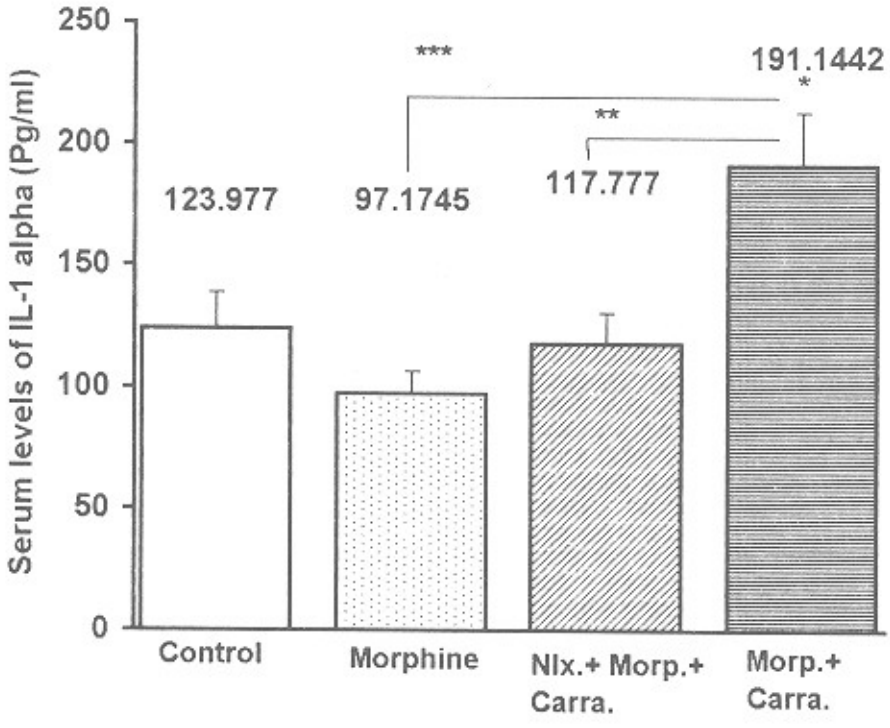


شکل ۵- اثر تزریق کف پایی نالوکسان در دوز mg/kg ۲، ۵ دقیقه قبل از تزریق کاراژینان بر اثر التهابزایی ناشی از تزریق کف پایی کاراژینان در موش سوری نر (n=۷). داده ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند.

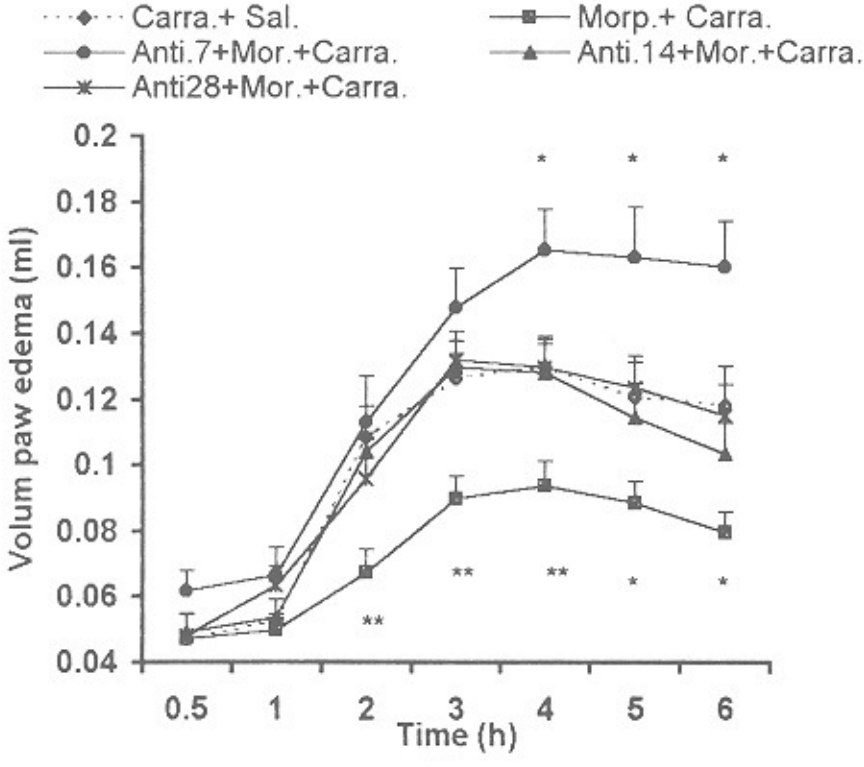


شکل ۶- بررسی سطوح سرمی IL-1α در گروههای کنترل، مرفین (7 mg/kg, i.p.)، کاراژینان (0.05ml, i.pl.) و مرفین به همراه کاراژینان در موش سوری نر (n=۱۲). داده ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند. $^{***}p<۰/۰۰۱$، $^{**}p<۰/۰۱$، $^{*}p<۰/۰۵$ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل یا سایر گروه ها می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]



شکل ۷- بررسی سطوح سرمی IL-1α در گروه های کنترل، مرفین (7 mg/kg, i.p.)، مرفین و کارازینان به همراه نالوکسان و مرفین به همراه کارازینان در موش سوری نر (n=۱۵). در گروه مرفین و کارازینان به همراه نالوکسان و (n=۱۲) در سایر گروه ها. داده ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند. $^{*}p<۰/۰۵$، $^{***}p<۰/۰۰۱$، $^{**}p<۰/۰۱$ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل یا سایر گروه ها می‌باشد.



شکل ۸- اثر تزریق داخل صفاقی آنتی‌بادی IL-1α در دوزهای ۲۸ µg/mice و ۱۴ و ۷ بر اثر ضد التهابی ناشی از مرفین (7mg/kg) در موش سوری نر (n=۷). داده ها بصورت Mean±S.E.M. بیان شده‌اند. $^{**}p<۰/۰۱$ و $^{*}p<۰/۰۵$ نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه تحت تزریق کارازینان و سالین می‌باشد.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

بحث

اثرات مرفین بر التهاب ناشی از کاراژینان

مرفین به عنوان سر گروه آگونیست‌های رسپتور μ و بعنوان داروی انتخابی برای تسکین دردهای حاد و مزمن بکار رفته است. مکانیسم عمل مرفین در ایجاد تسکین درد به اثرات آن در سیستم عصبی مرکزی (CNS) منتسب شده است ولی امروزه مشخص شده است که مرفین علاوه بر آثار مرکزی دارای آثار محیطی نیز بوده و در بافتهای صدمه دیده و ملتهب واجد آثار تسکینی می‌باشد (۳۲). در واقع مصرف موضعی اپیوئیدها جهت تسکین دردهای موضعی التهابی در سالهای اخیر موجب تحولی در مصرف اپیوئیدها شده است.

رسپتور های اوپیوئیدی μ بطور گسترده‌ای در سیستم ایمنی توزیع شده و گزارشاتی مبنی بر توانایی مرفین و پپتیدهای اوپیوئیدی در تغییر عملکرد سیستم ایمنی وجود دارد (۳۳). شواهدی مثل افزایش رسپتورهای اوپیوئیدی در طی التهاب (۱) و افزایش مقادیر پپتیدهای اوپیوئیدی در سلولهای ایمنی منتشر در بافتهای ملتهب (۵) و افزایش (up regulation) محل‌های اتصال برای عوامل آزاد کننده پپتیدهای اوپیوئیدی مثل Corticotropin Releasing Hormone (CRH) و افزایش رسپتورهای اوپیوئیدی کاپا در طی التهاب (۳۲) نشانگر آنست که ارتباط نزدیکی بین سیستم ایمنی و اوپیوئیدی می‌باشد بطوریکه مجموعه سیستم ایمنی و نروآندوکرین و سیستم عصبی مرکزی (Neuro-immuno-endocrine) به عنوان سیستم برتر نامگذاری شده است (۳۴).

از طرف دیگر با توجه به اینکه منبع قابل تصور برای اوپیوئیدهای اندوژن در بافت‌های التهابی سیستم ایمنی بوده و سلولهای ایمنی حاوی و آزاد کننده پپتیدهای اوپیوئیدی بوده و گونه‌های مختلفی از این سلولها در محل التهاب تجمع پیدا می‌کنند (۵) و این پپتیدها با اثر بر رسپتورهای اوپیوئیدی موجود بر روی نرون‌های حسی محیطی موجب ایجاد بی‌دردی می‌شوند (۳۶) نشان می‌دهد که اوپیوئیدها در قسمتی از این مجموعه در تنظیم هموستاز اجزای ایمنی نقش دارند (۳۷).

افزایش توان مرفین در کاهش حرکات روده در التهاب روده ناشی از روغن پنبه دانه و معکوس شدن این اثرات در تزریق نالوکسان (۳۸) شاهد دیگری بر اثرات مرفین در حالات التهابی می‌باشد. بهمین خاطر مهار درد توسط اوپیوئیدها به اثر این ترکیبات بر فعالیت سیستم ایمنی علاوه بر اثرات آنها بر سیستم عصبی مطرح شده است (۳۹).

در فاز اول مطالعه حاضر تزریق کف پایی کاراژینان موجب ایجاد التهاب در پای تحت تزریق گردید که این التهاب در ساعات ۴-۳ به حداکثر خود رسید و سپس به تدریج کاهش یافت که این نتایج در مطالعات دیگر محققین نیز گزارش شده است (۳۰، ۴۰، ۴۱، ۴۲، ۴۳).

در بررسی اثرات مرفین، تجویز داخل صفاقی آن در دوز ۱ mg/kg موجب افزایش التهاب ناشی از کاراژینان گردید ولی تزریق دوزهای ۵-۳ mg/kg اثر چندانی بر التهاب ناشی از کاراژینان نداشت (شکل ۱). در حالی که تجویز مرفین در دوز ۷ mg/kg موجب کاهش معنی‌دار التهاب در طی آزمایش گردید (شکل ۲) و حداکثر اثر نیز در هنگام وقوع حداکثر اثر التهابی کاراژینان مشاهده شد. تجویز مرفین در دوز ۱۰ mg/kg تفاوت معنی‌داری با دوز ۷ mg/kg نداشت و به همین خاطر ادامه آزمایشات با دوز ۷ mg/kg دنبال شد.

نتایج حاصل نشانگر اثر ضد التهابی مرفین در دوز ۷ mg/kg بود که در گزارشات منتشر شده توسط (۸، ۲۵) به آن اشاره شده است. نتایج مطالعه حاضر با نتایج سایر مطالعات انجام شده در مورد اثرات پیش التهابی مرفین در دوز کم (۴۳) و نیز تمایل اوپیوئیدها به سرکوب سیستم ایمنی (۴۴) و افزایش یا سرکوب ایمنی سلولی و هومورال در مصرف in-vitro پپتیدهای اوپیوئیدی (۹) همخوانی دارد.

برای توضیح اثرات ضدالتهابی محیطی مرفین مکانیسم‌هایی شامل حضور محل‌های اتصال اوپیوئیدها بر روی سلولهای ایمنی (۴۳) و مهار تولید TNF-α (۶)، جلوگیری از ساخت و یا آزاد شدن واسطه‌های التهابی مثل برخی از سایتوکین‌ها (۱) و کاهش التهاب از طریق اثر بر فعالیت لکوسیت‌ها (۳۶) و مونوسیت- ماکروفاژها (۳۷) ارائه شده است. مکانیسم‌های دیگری مثل افزایش نفوذپذیری سدهای عصبی (Preneurial barriers) و متعاقب آن تسهیل دسترسی به رسپتورهای اوپیوئیدی در اعصاب محیطی و نیز افزایش انتقال رسپتورهای اوپیوئیدی به پایانه اعصاب محیطی و یا افزایش جفت شدن رسپتورهای اوپیوئیدی به پروتئین G نیز بیان شده است (۴۳).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

نتایج مطالعه حاضر در مورد اثرات دوگانه التهابی مرفین در دوز ۱ mg/kg و اثر ضد التهابی مرفین در دوز ۷ mg/kg (شکل ۱ و ۲) نشانگر اثرات متفاوت اوپیوئیدها در دوزهای مختلف می‌باشد. نتایج مشابهی در خصوص اثرات دردزایی مرفین در دوز ۰/۱ mg/kg و اثرات ضد دردی آن در دوزهای دیگر در آزمایش Tail Flick گزارش شده است (۴۵) هر چند اثرات ضد دردی مرفین در طول تاریخ شناخته شده است. توضیحاتی نظیر درگیر بودن رسپتورهای متفاوت برای اثرات اوپیوئیدهای اندوژن و اگزوژن در توجیه این اثرات بیان شده است.

پیش درمانی با تجویز داخل صفاقی نالوکسان ۱۰و۲ mg/kg موجب خنثی شدن اثرات ضد التهابی مرفین گردید که نشان می‌دهد که اثرات مرفین از طریق رسپتورهای کلاسیک اعمال می‌شود (شکل ۳).

برای بررسی اثرات اوپیوئیدهای پپتیدی درونزا (EOP) بر التهاب ناشی از کاراژینان از تزریق نالوکسان سیستمیک و موضعی استفاده شد. تجویز نالوکسان بصورت سیستمیک داخل صفاقی در دوز ۱۰و۲ mg/kg در زمان‌های ۴۵ دقیقه قبل از تزریق کاراژینان و ۱۶۵ دقیقه پس از تزریق کاراژینان موجب افزایش التهاب ناشی از کاراژینان در یک ساعت اول آزمایش گردید (شکل ۴) در صورتی‌که تزریق نالوکسان بصورت کف پایی در دوز ۲ mg/kg در زمان ۵ دقیقه قبل از تزریق کاراژینان اثر معنی‌داری بر التهاب ناشی از کاراژینان نداشت (شکل ۵) که نشانگر آنست که اوپیوئیدهای پپتیدی درونزا (EOP) سیستمیک در کنترل میزان التهاب نقش دارند ولی اوپیوئیدهای پپتیدی درونزا (EOP) موضعی به تنهایی نقش چندانی در تنظیم اثرات التهابی کاراژینان ندارند.

فقدان اثرات نالوکسان سیستمیک بر التهاب کاراژینان پس از یک ساعت اول آزمایش نشان می‌دهد که عوامل دیگری بجز EOP از طریق اثر بر رسپتورهای اوپیوئیدی و یا سایر عوامل دخیل در پروسه‌های التهابی در کنترل روند ایجاد التهاب توسط کاراژینان نقش دارند.

گزارشات منتشر شده در مورد کاهش هیپرترمی و نشت مایعات عروقی ناشی از کاراژینان توسط مرفین (۸) و مهار کننده IL-1α و TNF-α توسط ماکروفاژهای پریتوان موش در مصرف مرفین (۲۵) بیانگر آثار ضدالتهابی مرفین می‌باشد که در مطالعه حاضر نیز مشاهده شد.

هر چند مکانیسم اثرات مرفین بر تنظیم سیستم ایمنی هنوز بطور کامل شناخته نشده است (۱۱) ولی برخی مطالعات پیشنهاد کرده‌اند که اثرات ایمونومدولاتوری مرفین احتمالاً از طریق مکانیسم‌هایی که اثرات ضد دردی را اعمال می‌کنند نمی‌باشد. تفکیک این اثرات هنگامی مشخص گردید که مرفین به درون هیپوفیز پیشین تزریق شد و نتایج نشان دادند که احتمالاً مسیرهای اوپیوئیدی فوق نخاعی دخیل در اثرات سرکوب ایمنی از مسیرهای دخیل در بی‌دردی مرفین مجزا هستند و علاوه بر این اثر مرفین بر فعالیت ایمنی از طریق مکانیسم‌های غیر اوپیوئیدی نیز احتمالاً دخیل می‌باشد (۱۱).

بررسی سطوح سرمی IL-1 در گروه‌های مختلف

شواهد زیادی وجود دارد که عملکرد سیستم‌های ایمنی-عصبی و اندوکرین با هم مرتبط هستند و اخیراً توجه زیادی به چگونگی ارتباط میان سایتوکین‌ها و نروترانسمیترها و هورمونهای پپتیدی معطوف شده است.

سایتوکین‌ها نقش مهمی در هماهنگ سازی و کنترل روندهای حیاتی دارند (۴۶) و در نشانه‌پردازی (Signaling) میان سلولها در طی پاسخ‌های ایمنی درگیر هستند (۴۷). در میان سایتوکین‌ها IL-1 یک عامل قدرتمند در ارتباط میان سیستم ایمنی-عصبی و اندوکرین می‌باشد (۴۸).

IL-1 عموماً به عنوان یک عامل پیش التهابی که موجب بروز علائم بیماری و التهاب مثل هیپرترمی (۴۹) بیزاری از مزه جدید در حیوانات (۵۰) التهاب ریوی (۵۱)، التهاب مثانه (۵۲)، التهاب لثه (۵۳)، پر دردی (۵۴) و تب (۳۹) می‌شود شناخته شده است. ولی گزارشات دیگری در خصوص اعمال متضاد این سایتوکین مثل مهار درد (۷) و ایجاد بی‌دردی (۲۳) و القای تولید سایتوکین‌های ضد التهابی مثل IL-1ra، (IL-1 receptor antagonist), IL-4, IL-6 و کاهش رسپتورهای TNF و IL-1 (۵۵) نیز منتشر شده است. برخی سایتوکین‌ها و از جمله IL-1 که از ماکروفاژهای فعال شده و مونوسیت‌ها در طی عفونت آزاد می‌شوند نقش مهمی را در پاسخ‌های التهابی حاد بازی می‌کنند (۳۶) با این وجود سهم نسبی IL-1β, IL-1α در پاسخ‌های التهابی بخوبی روشن نشده است.

چندین گزارش نیز در مورد اثرات محافظتی IL-1 در برخی حالات مثل عفونت مایکوباکتریال (۲۰) و سمیت کبدی ناشی از استامینوفن (۵۶) و همچنین اثرات بالقوه ضد تومورال IL-1α در کارسینومای سلولهای مخاطی Squamous cell carcinoma

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

پیشرفته در موش (۲۴) منتشر شده است. کارلسون و همکارانش نیز اثرات نوروپروتکتیو Il-1α را در سیستم عصبی مرکزی نشان داده‌اند (۵۷).

در مطالعه حاضر تعیین سطوح سرمی IL-1 در گروه‌های مختلف نشان دهنده افزایش معنی‌دار سطح سرمی IL-1α در گروه دریافت کننده مرفین و کاراژینان نسبت به گروه‌های دریافت کننده مرفین یا کاراژینان و کنترل بود (شکل ۶). پیش درمانی با نالوکسان موجب کاهش سطح سرمی IL-1 به حدود سطح سرمی در گروه کنترل گردید (شکل ۷).

همزمانی مشاهده اثر ضد التهابی مرفین در دوز ۷ mg/kg و افزایش معنی‌دار سطوح سرمی IL-1α در آن زمان نشان می‌دهد که احتمالاً مکانیسم اثر ضد التهابی مرفین از طریق افزایش سطح سرمی IL-1 واسطه‌گری می‌شود. کاهش سطح سرمی این سایتوکین‌ها در تجویز نالوکسان و حذف اثر ضد التهابی مرفین در همین گروه‌ها تقویت کننده این فرضیه می‌باشد که افزایش سطح سرمی IL-1 واسطه اثر ضد التهابی مرفین می‌باشد و این پدیده ممکن است قسمتی از پاسخ دفاعی بدن برای جبران حالت التهابی در بدن باشد.

با توجه به این مسئله که سیستم ایمنی از طریق آزاد کردن سایتوکین‌های پیش التهابی با CNS ارتباط برقرار می‌کند (۵۸) و با توجه به حضور فراوان و اختصاصی رسپتورهای IL-1 بر روی سلولهای التهابی (۶) و نقش مهم این سایتوکین در تحریک مسیر هیپوتالاموس - هیپوفیز- فوق کلیوی (۵۹) ممکن است که افزایش سطح سرمی IL-1 باعث افزایش تولید و آزاد شدن گلوکوکورتیکوئیدها و سرانجام موجب سرکوب التهاب ناشی از کاراژینان شده باشد.

دسترسی IL-1 محیطی به CNS همواره با تردید همراه بوده است ولی دسترسی از طریق ساختمان‌های circumventricular و انتقال فعال و نیز القای تولید IL-1 مرکزی توسط IL-1 محیطی پیشنهاد گردیده است (۶۰). مکانیسم دیگری که برای ارتباط بین افزایش سطح سرمی IL-1 و بروز اثرات ضد التهابی مرفین پیشنهاد می‌گردد این است که با توجه به این که سایتوکین‌ها نقش مهمی در تنظیم و کنترل روندهای التهابی بازی می‌کنند (۴۶) و از طرفی حضور IL-1 موجب القای سنتز و آزاد شدن IL-1 بیشتری می‌گردد (۳۹) به نظر می‌رسد که تجویز مرفین به همراه کاراژینان از طریق افزایش سطح سرمی IL-1 موجب کنترل روند التهاب و ایجاد اثرات ضد التهابی شده است.

این مسئله پذیرفته شده است که سیستم ایمنی فعال از طریق آزاد کردن سایتوکین‌های پیش التهابی با CNS ارتباط دارد (۳۹) و پاسخ‌های ایمنی ناشی از IL-1 می‌توانند توسط اوپیوئیدهای اگزوژن تحت تأثیر قرار گیرد (۲۷) و از طرف دیگر IL-1 بعنوان یکی از عوامل تحریک محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - فوق کلیه (HPA) که موجب آزاد شدن کورتیکواستروئیدها می‌شوند شناخته شده است. همچنین اعمال دیگری مثل اثرات محافظتی IL-1 در صدمات معدی ناشی از آسپیرین گزارش شده است (۶۱).

با توجه به گزارشات موجود و نتایج بدست آمده از فاز اول مطالعه حاضر نقش احتمالی IL-1 به عنوان واسطه اثرات ضد التهابی مرفین مطرح می‌گردد.

همچنین با توجه به افزایش سنتز Il-1ra در هنگام تجویز داخل بطن مغزی (i.cv.) IL-1 (۶۲) و نقش شناخته شده تعادل میان IL-1 و IL-1ra در تعیین میزان التهاب (۶۳) این احتمال وجود دارد که افزایش سطح سرمی IL-1 از طریق افزایش سطح IL-1ra و یا سایر سایتوکین‌های ضد التهابی موجب کاهش التهاب ناشی از کاراژینان شده باشد. این احتمال نیز وجود دارد که IL-1 در دوزهای مختلف و یا حالات مختلف اثرات متفاوتی را از خود نشان دهد برای مثال ممکن است این سایتوکین به تنهایی نقش التهابی داشته باشد ولی در حضور حالات التهابی از طریق فیدبک منفی موجب کاهش آزادی و یا کاهش تولید سایر سایتوکین‌های پیش التهابی شده و در نهایت موجب مهار التهاب شده باشد.

بررسی اثرات تجویز آنتی‌بادی IL-1 بر اثر ضد التهابی مرفین

دو زیر گروه IL-1α و IL-1β برای IL-1 شناخته شده است که از نظر ساختمانی شبیه به هم بوده و فعالیت بیولوژیکی شبیه به هم نیز دارند (۶۴) ولی اختلافاتی نیز در فعالیت بیولوژیکی آنها وجود دارد.

در مطالعه حاضر تجویز داخل صفاقی آنتی‌بادی IL-1α در دوز ۷ µg/mouse موجب افزایش ادم کف پایی ناشی از کاراژینان در ساعات ۶-۴ آزمایش گردید در حالی که تجویز آنتی‌بادی در دوزهای µg/mouse ۱۴ و ۲۸ موجب حذف اثرات ضد التهابی مرفین گردید (شکل ۸).

خنثی شدن ناقص IL-1α در تجویز مقادیر ناکافی آنتی‌بادی می‌تواند یک مکانیسم احتمالی در توضیح افزایش ادم در دوز

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

μg/mouse ۷ باشد. با توجه به اثرات پیش‌التهابی نسبت داده شده به IL-1α (۶۷-۶۵) این اثر مشاهده شده می‌تواند توجیه شود. به عبارت دیگر احتمال بروز اثرات متفاوت IL-1α در سطوح سرمی متفاوت را مطرح می‌نماید کما اینکه گزارشات متعددی در مورد این نقش‌های مختلف گزارش شده است که از جمله می توان به دخیل بودن آن در بروز یا مهار درد (۶، ۲۳، ۶۸) اشاره کرد.

این نتایج نشان می‌دهند که اثرات ضد التهابی مرفین از طریق سایتوکین IL-1 واسطه‌گری می‌شود.

نتایج مطالعه حاضر نشانگر اثرات دوگانه التهابی و ضد التهابی مرفین بصورت وابسته به دوز بوده و نقش واسطه‌ای IL-1α را در بروز این اثرات مطرح ساخته و نشان می‌دهد که IL-1 در روندهای التهابی و ضد التهابی به صورت مستقیم یا غیر مستقیم نقش وابسته و از طریق واسطه‌های ایمنی در محیط یا مرکز در کنترل فیزیولوژیک بدن نقش دارد.

منابع

1. Wilson J L, Nayanar V, Walker J S. The site of anti-arthritic action of the κ-opioid, u-50, 488, in adjuvant arthritis: importance of local administration. Br J Pharmacol., 1996; 118: 1754-60.

2. Bider W, Walker JS. Effect of the peripherally selective κ-opioid agonist, asimadoline, on adjuvant arthritis. B. J. Pharmacol., 1998; 124:647-54.

3. Likar R, Sittl R, Gragger K, Pipam W, Blating H, Breschan C, Schalk HV, Stein C, Shafer M. Peripheral morphine analgesia in dental surgery. Pain, 1998; 76: 145-50.

4. Kalso E, Tramer MR, Carrll D, Mcquary HJ, Moore RA. Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. Pain 1997; 71:127-34.

5. Stein C, Hassan AH, Ryzewlocki R, Gramsch C, Peter K, Herz A. Opioids from immunocytes interact with receptors on sensory nerves to inhibit nociception in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA; 1990; 87: 5935-39.

6. Mousa S A, Schafer M, Mitchell WM, Hassan AHS, Stein C. Local upregulation of corticotropin-releasing hormone and interleukin-1 receptors in rats with painful hindlimb inflammation. Eur J Pharmacol 1996; 311: 221-31.

7. Schafer M, Carter L, Stein C. Interleukin-1β and corticotropin-releasing factor inhibit pain by releasing opioids from immune cells in inflamed tissue. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 4219-23.

8. Joris J, Costello A, Dubner R, Hargreaves KM. Opiates suppress carrageenan- induced edema and hyperthermia at doses that inhibit hyperalgesia. Pain 1990; 43: 95-103.

9. Carr DJJ, Serou M. Exogenous and endogenous opioids as biological response modifiers. Immunopharmacol. 1995; 31: 59-71.

10. Ramme D, Illes P, Spath L, Starke K. Blockadde of alpha-2 adrenoceptors permits the operation of otherwise silent kappa receptors of the sympathic axons of rabbit jejunal arteries. Arch. Pharmacol, 1986; 334: 48-55.

11. Tsai YC, Won SJ, Lin MT. Effects of morphine on immune response in rats with sciatic constriction injury. Pain 2000; 88: 155-60.

12. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Foltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI. Basic and Clinical Immunology. PP: 78-101, Prentice-Hall International Inc 1991.

13. Denburg JA. Cytokine networks in allergic disease. In: Holgates ST, Church MK. Allergy. PP: 3/1-3/10. Mosby-Wolf, 1993.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

14. Male D and Roitt I. Introduction to the immune system. In: Roitt, Brastoff, Male. Immunology. PP: 1/1- 1/11. Mosby,1996.

15. Deleo JA, Yezierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. Pain2001; 90: 1-6.

16. Rothwell, NJ, Luheshi, NL. Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. TINS 2000; 23, 12, 618-24.

17. Van de loo FA, Arntz OJ, Van Enckevort FH, Van Lent PL, Van den Berg WB. Reduced cartilage proteoglycan loss during zymosan-induced gonarthritis in NOS2-deficient mice and in anti-interleukine-1 treated wild-type mice with unabated joint inflammation. Arthriti Rheum 1998; 41:4634-46.

18. Neteda MG, Kullberg BJ, Boerman OC, Verschueren I, Dinarello CA, Van der Meer JW. Soluble murine IL-1 receptor type I induces release of constitutive IL-1 alpha. J Immunol 1999; 15, 162: 84876-81.

19. Horai R, Asano M, Sudo K, Kanuka H, Suzuki M, Nishihara M, Takahashi M, Iwakura Y. Production of mice deficient in genes for interleukin (IL)-1alpha, IL-1beta, IL-1alpha/beta, and IL-1 receptor antagonist shows that IL-1beta is crucial in turpentine-induced fever development and glucocorticoid secretion. J Exp Med 1998; 4; 187(9): 1463-75.

20. Yamada H, Mizomo S, Horai R, Iwakura Y, Sugawara I. Protective role of interleukine-1 in mycobacterial infection in IL-1 alpha/beta double-knockout mice. Lab Invest 2000; 80: 5759-67.

21. Tani-Ishi N, Tsonoda A, Teranaka T, Umemoto T. Autocrine regulation of osteoclast formation and bone resorption by IL-1 alpha and TNF alpha. J Dent Res 1999; 78: 101617-23

22. Zeyse D, Lunenfeld E, Beck M, Prinsloo I, Huleihel M. Induction of interleukin-1 alpha production in murine Sertoli cells by interleukin-1. Biol Reprod 2000; 62: 51291-6.

23. Oka T, Oka K, Hosoi M, Aou S, Hori T. The opposing effects of interleukin-1β microinjected into the preoptic hypothalamus and the ventromedial hypothalamus on nociceptive behavior in rats. Brain Res 1995a; 700:271-278.

24. Grandis JR, Chang MJ, Yu WD, Johnson CS. Antitumor activity of interleukin-1 alpha and cisplatin in a murine model system. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995; 121: 2197-200.

25. Bian TH, Wanx XF, Li XY. Effect of morphine on interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha production from mouse peritoneal macrophages in vitro. Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao. 1995;16(5): 449-51.

26. Tadano T, Namioka M, Nakagawasai O, Tanno K, Matsushima K, Endo Y, Kisara K. Induction of nociceptive responses by intrathecal injection of interleukin-1 in mice. Life Sci. 1999; 65(3): 255-61.

27. Chang SL, Wu GD, Patel NA, Vidal EL, Fiala M. The effects of interaction between morphine and interleukin-1 on the immune response. Adv Exp Med Biol 1998; 437: 67-72.

28. Wu GD, Graf JA, Zadina JE, Chang SL. The expression of interleukin-1beta converting enzyme (ICE) in rat is decreased following chronic exposure to morphine. Adv. Exp. Med. Biol. 1998; 437: 51-8.

29. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigation of experimental pain in conscious animals. Pain1983; 16: 109-10.

30. Escrig V, Ubeda A, Ferrandiz ML, Darias J, Sanchez JM, Alcaraz MJ, Paya M. Variabilin: a dual inhibitor of human secretary and cytosolic phospholipase A_2 with anti-inflammatory activity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1997; 228(1): 123-31.

31. Fereidoni M, Ahmadiani A, Semnanian S, Javan M. An accurate and simple method for measurement of paw edema. J Pharmacol Toxicol Method 2000; 43: 1-14.

32. Sengupta JN, Snider A, Su X, Gebhart G F. Effects of kappa opioids in the inflamed rat colon. Pain1999; 79: 175-85.

33. Jessop DS, Major GN, Coventry TL, Kaye SJ, Allison AJ, Harbuz MS. Novel opioid peptides endomprphine-1 and endomorphine-2 are present in mammalian immune tissues. J. Neuroimmune2000; 106: 53-59.

34. Plotnikoff NP. Preface. In: Plotnikoff NP, Faith RE, Murgo AJ, Good RA. Cytokines. CRC Press 1998.

36. Stein C, Millan MJ, Shippenberg TS, Peter K, Herz A. Peripheral opioid receptors mediating antinociception in inflammation. Evidence for involvement of mu, delta and kappa receptors. J Pharmacol Exp Ther. 1989; 248 (3): 1269-75.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

37. Bencsics A, Elenkov HJ, Vizi ES. Effect of morphine on lipopolysacharide-induced tumor necrosis factor-α production in vivo: involvement of the sympathetic nervous system. J. Neuroimmune. 1997; 73: 1-6.

38. Pol O, Planas E, Puig MM. Effects of morphine and liposomal morphine in a model of intestinal inflammation in mice. Pharmacology 1996; 53(3): 180-9.

39. Watkins LR, Maier S F, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. Pain 1995a; 63: 289-302.

40. Matsuda H, Dai Y, Ido Y, Ko S, Yoshikawa M, Kubo M. Studies on kochiae fructusIII. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of 70% ethanol extract and its component, Momordin Ic from dried fruits of Kochi scoparia L. Biol Pharm Bull 1997; 20(10): 1088-91.

41. Gentili ME, Mazoit JX, Samii KK, Fletcher D. The effect of a sciatic nerve block on the development of inflammation in carrageenan injected rats. Anesth. Analg. 1999; 89: 4979-84.

42. Oka T, Aou S, Hori T. Intracerebroventricular injection of interleukin-1β enhances nociceptive neuronal responses of the trigeminal nucleus caudalis in rats. Brain Res. 1994; 656: 236-44.

43. Perrot S, Guilbaud G, Kayser V. Effects of intra-plantar morphine on paw edema and pain-related behavior in a rat model of repeated acute inflammation. Pain1999; 83: 249-57.

44. Vergne P, Bertin P, Treves R. Aspirin, pain and inflammation. Rev. Med. Interne. 2000; Mar, 21 suppl. 1: 89s-96s.

45. Crain SM, Shen KF. Modulation of opioid analgesia, tolerance and dependence by Gs-coupled, Gm1 ganglioside-regulated opioid receptor functions. Trend in pharmacol Sci. 1998; 19: 358-65.

46. Hamblin AS. Cytokines and cytokine receptors, Oxford University Press, pp.62. 1993a.

47. Gomez-Flores R, Weber RJ. Opioids, opioid receptors, and the immune system. In: Plotnikoff NP, Faith RE, Murgo AJ, Good RA, editors. Cytokines, stress and immunity, New York: CRC Press, pp. 286; 1998.

48. Ma XC, Chen LT, Oliver J, Horvath E, Phelps CP. Cytokine and adrenal axis responses to endotoxin. Brain Res 2000; 861: 135-42.

49. Watkins LR, Goehler LE, Reiton JK, Tartaglia N, Silberta L, Martin D, Maier SF. Blocked of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaph-ragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. Neuroscience Lett 1995b; 183: 27-31.

50. Goehler LE, Busch CR, Tartaglia N, Relton J, Sisk D, Maier SF, Watkins LR. Blockade of cytokine induced conditioned taste aversion by subdiaph-ragmatic vagotomy: further evidence for vagal mediation of immune-brain communication. Neurosci Lett 1995; 185: 163-66.

51. Hybertson BM, Jepson EK, Clarke JH, Spelts RJ, Repine JE. Interleukin-1 stimulates rapid release of Cytokine-Induced Neutrophil Chemoatractant (CINC) in rat lungs. Inflammation 1996; 20(5): 471-83.

52. Prystowsky JB, Rege RV. Interleukin-1 mediates guinea pig gallbladder inflammation in vivo. J Surg Res 1997; 71: 123-6.

53. Biesbrock, A, Yeh, CH. Relationship of surface epithelium concentrations of IL-1 alpha and IL-1 beta to clinical inflammation during experimental gingivitis. Monogr. Oral. Sci. 2000; 17, 20-31.

54. Oka T, Oka K, Hosoi M, Hori T. Intra-cerebroventricular injection of interleukin-6 induces thermal hyperalgesia in rats. Brain Res 1995b; 692: 123-28.

55. Natanson C, Hoffman WD, Suffredini AF, Eichacker PQ, Danner RL. Selected treatment strategies for septic shock based on proposed mechanisms of pathogenesis. Ann Intern Med 1994; 120: 9771-83.

56. Blazka, ME, Elwell, MR, Holladay, SD, Wilson, RE, Luster, MI. Histopathology of aceta-minophen-induced liver changes: role of interleukin 1 alpha and tumor necrosis factor alpha. Toxicol. Pathol. 1996; 24, 2181-9.

57. Carlson, NG, Wieggel, WA, Chen, J, Bacchi, A, ogers, SW, Gahring, LC. Inflammatory cytokines IL-1 alpha, IL-1 beta, IL-6, and TNF-alpha impart neuroprotection to an excitotoxin through distinct pathways. J. Immunol. 1999; 163(7): 3963-8.

58. Watkins LR, Goehler LE, Reiton JK, Tartaglia N, Silberta L, Martin D, Maier SF. Blocked of

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]

58. Watkins LR, Goehler LE, Reiton JK, Tartaglia N, Silberta L, Martin D, Maier SF. Blocked of interleukin-1 induced hyperthermia by subdiaphragmatic vagotomy: evidence for vagal mediation of immune-brain communication. Neuroscience Lett 1995b; 183: 27-31.

59. Schimmer BP, Parker KL. Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon R, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gillmans the pharmacological basis of therapeutics, vol. 59, pp. 619. McGraw-hill Press, New York 1996.

60.Watkins LR, Wiertelak EP, Goehler LE, Smith KB, Martin D, Maier SF. Characterization of cytokine – induced hyperalgesia. Brain Res 1994; 654: 15-26.

61. Perretti M, Mugridge KG, Wallace JL, Parente L. Reduction of aspirin-induced gastric damage in rats by interleukine-1 beta: possible involvement of endogenous corticosteroids. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1992; 261(3): 1238-47.

62. Xiao E, Xia L, Frein M, Wardlaw SL. Intracerebroventricular injection of interleukin-1 stimulates the release of high levels of interleukin-6 and interleukin-1 receptor antagonist into peripheral blood in the primate. J Neuroimmun 1999; 97(1-2): 70-76.

63. Insel PA. Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon R, Goodman Gilman A, editors. Goodman and Gillmans the pharmacological basis of therapeutics, New York: MCGraw-hill Press 1996, pp. 619.

64. Hamblin AS. Cytokines and cytokine receptors, Oxford University Press,1993b; pp.11.

65. Warren, J.S. Intrapulmonary interleukin 1 mediates acute immune complex alveolitis in the rat. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991; 175, 2604-10.

66. Rege, RV, Prystowsky, JB, Moore, EW. Interleukins mediate the inflammatory response in gallbladder. Gastroenterology. 1996; 110, A1303.

67. Prystowsky JB, Rege RV. Interleukin-1 mediates guinea pig gallbladder inflammation in vivo. J Surg Res 1997; 71: 123-26.

68. Souter AJ, Garry MG. Spinal interleukin-1β reduces inflammatory pain. Pain 2000; 86: 63-68.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-06-21]