



## Evaluation of the neuroendocrine system and the cytokine pattern in warm and cold nature persons

Shahram Shahabi<sup>1\*</sup>, Zuhair Muhammad Hassan<sup>2</sup>, Mehdi Mahdavi<sup>2</sup>, Mahya Dezfouli<sup>3</sup>,  
Monireh Torabi Rahvar<sup>3</sup>, Mohsen Naseri<sup>4</sup>, Nima Hosseini Jazani<sup>1</sup>

1- Dept. Immunology, Microbiology and Genetics, Faculty of Medicine; Urmia Univ. Med. Sci., Urmia, Iran.

2- Dept. Immunology, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares Univ., Tehran, Iran.

3- Immunology Asthma and Allergy Research Institute, Tehran Univ. Med. Sci., Tehran, Iran.

4- Dept. Traditional Iranian Medicine, Herbal medicine Research Center, Shahed Univ., Tehran, Iran.

### Abstract

**Introduction:** Traditional Iranian medicine (TIM) is accompanied by little side effects in experience. The mechanisms involved in TIM are not much clear. The purpose of this study is assessment of differences of warm and cold nature persons in neuroendocrine system and cytokine pattern (Th1/Th2) of immune responses.

**Methods:** Thirty seven 20 to 40 years old male volunteers were divided into 2 groups of warm and cold nature using a standard questioner. Warmth/coldness ratio of all volunteers was assessed according the results of the questioner. Plasma concentrations of epinephrine, norepinephrine, cortisol and the concentration of IFN- $\gamma$  and IL-4 produced by peripheral blood mononuclear cells were measured.

**Results:** The results showed that norepinephrine/epinephrine and norepinephrine/cortisol ratios in the hot nature volunteers were significantly more than cold nature volunteers. The IL-4/IFN- $\gamma$  ratio in the hot nature group was more than in the cold nature group and this difference was approximately significant ( $P = 0.08$ ). Also there was a significant positive linear correlation between the norepinephrine/epinephrine and warmth/coldness ratio ( $P = 0.008$ ) and a nonlinear significant association between IL-4/IFN- $\gamma$  and warmth/coldness ratio ( $P = 0.022$ ).

**Conclusion:** Therefore, it can be deduced that the hot nature persons had a more peripheral sympathetic nervous system activity, less adrenal sympathetic, adrenal corticosteroid and parasympathetic nervous system activities and more deviation of immune system toward Th2 responses. Also the activity of sympathetic nervous system was increased and adrenal sympathetic was decreased with growing of warmth/coldness ratio. When the nature went toward severe warmth or severe coldness, the deviation of immune system toward Th2 like responses would increase, but this increasing was very more severe with going toward severe warmth than that of going toward severe coldness.

**Keywords:** Traditional Iranian Medicine (TIM), Warm and Cold nature, Sympathetic, Parasympathetic, Adrenal.

\* Corresponding Author Email: s\_shahabi@umsu.ac.ir  
Available online @: www.phypha.ir/ppj

## بررسی سیستم نورواندوکرین و الگوی سایتوکاینی افراد دارای مزاج های گرم و سرد

شهرام شهابی<sup>۱\*</sup>، زهیر محمد حسن<sup>۲</sup>، مهدی مهدوی<sup>۲</sup>، محیا دزفولی<sup>۲</sup>، منیره ترابی ره‌هور<sup>۳</sup>، محسن ناصری<sup>۴</sup>، نیما حسینی جزنی<sup>۱</sup>

۱- گروه ایمنی شناسی، میکروب شناسی و ژنتیک، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه

۲- گروه ایمنی شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران

۳- مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

۴- گروه طب سنتی ایران، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه شاهد، تهران

دریافت: دی ۸۵ بازبینی: اردیبهشت ۸۶ پذیرش: خرداد ۸۶

### چکیده

**مقدمه:** مکانیسم عمل روش‌های مورد استفاده در طب سنتی ایران هنوز ناشناخته است. یکی از مفاهیم اساسی مطرح شده در طب سنتی ایران، و مزاج هر فرد است. هدف از تحقیق حاضر ارزیابی تفاوت مزاج و سرد مزاج در سیستم نورواندوکرین و الگوی سایتوکاینی (Th1/Th2) پاسخ‌های ایمنی بوده است.

**روش‌ها:** سی و هفت دواطلب مرد سالم ۲۰ تا ۴۰ ساله با استفاده از یک پرسشنامه استاندارد به دو گروه گرم مزاج و سرد مزاج تقسیم شدند نسبت شدت گرمی مزاج به شدت سردی آن (Warmth/Coldness) برای تمام افراد بر اساس نتایج حاصل از پرسشنامه تعیین گردید. غلظت پلاسمایی هورمون‌های اپی‌نفرین (Epinephrine)، نوراپی‌نفرین (Norepinephrine) و کورتیزول (Cortisol) و نیز غلظت سایتوکاین‌های IFN- $\gamma$  و IL-4 تولید شده توسط سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) تحریک شده با میتوژن اندازه‌گیری شد.

**نتایج:** نسبت‌های Norepinephrine/Cortisol و Norepinephrine/Epinephrine در گروه گرم مزاج به‌طور معناداری بیشتر از این نسبت‌ها در افراد سرد مزاج بود (به ترتیب با  $P = 0.006$  و  $P = 0.007$ ). نسبت IL-4/ IFN- $\gamma$  در گروه گرم مزاج بیشتر از این نسبت در گروه سرد مزاج بود و این تفاوت نزدیک به سطح معناداری بود ( $P = 0.08$ ). نسبت Norepinephrine/Epinephrine با نسبت شدت گرمی مزاج به شدت سردی آن (Warmth/Coldness) همبستگی مثبت معناداری را نشان می‌داد ( $P = 0.008$ ). همچنین یک همبستگی معنی دار غیر خطی بین نسبت IL-4/ IFN- $\gamma$  و نسبت Warmth/Coldness وجود داشت ( $P = 0.022$ ).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد افراد گرم‌مزاج دارای فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی بیشتر و فعالیت سمپاتیک فوق کلیوی، فعالیت کورتیکوستروئید فوق کلیوی و فعالیت سیستم عصبی پاراسمپاتیک کمتری نسبت به افراد سرد مزاج هستند. همچنین تمایل الگوی سایتوکاینی در آن‌ها نسبت به افراد سرد مزاج، بیشتر به سمت Th2 می‌باشد. علاوه بر آن، با افزایش نسبت شدت گرمی مزاج به شدت سردی آن فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی افزایش می‌یابد. همچنین هنگامی که مزاج به سمت شدیداً گرم یا شدیداً سرد میل می‌کند، انحراف سیستم ایمنی به سمت پاسخ‌های شدیداً گرم افزایش می‌یابد اما این افزایش هنگام میل به سمت مزاج شدیداً گرم بسیار بیشتر از هنگامی است که مزاج به سمت شدیداً سرد میل می‌کند.

**واژه‌های کلیدی:** طب سنتی ایران، مزاج، سمپاتیک، پاراسمپاتیک، فوق کلیوی، سایتوکاین، سیستم ایمنی.

### مقدمه

هندوستان و کشورهای عربی است. اثربخشی روش‌های این طب در کنار عوارض جانبی کم آن به تجربه ثابت شده است. در این طب مشابه انواع دیگر طب‌های مکمل، عامل اصلی ایجاد بیماری درمان می‌گردد. همچنین هدف اصلی طب مکمل پیشگیری از بیماری به جای درمان است. موارد ذکر شده و بسیاری عوامل دیگر موجب بقای این سیستم درمانی، با وجود رشد چشمگیر

طب سنتی ایران یکی از روش‌های مکمل پزشکی مورد استفاده در ایران و بسیاری مناطق دیگر جهان نظیر یونان،

s\_shahabi@umsu.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

پزشکی مدرن هستند. استفاده از این روش‌ها روز به روز گسترش بیشتری پیدا می‌کند، با این وجود اطلاعات ما در مورد تعاریف و مکانیسم عمل روش‌های طب سنتی بسیار اندک است و علی‌رغم پیشرفت‌های موجود در جنبه‌های مختلف علوم، درمان‌های طب سنتی هنوز بر پایه تجربه، آزمون و خطا و مراجعه به متون باقیمانده از گذشته‌های بسیار دور بنا می‌گردد. در حالی که در صورت مشخص بودن توجیه علمی و مکانیسم عمل این روش درمانی، استفاده از آن علمی‌تر شده، یاری گرفتن از فن‌آوری‌های نوین و پیشرفت روش‌های تشخیصی و درمانی در آن ممکن گشته و ارائه و معرفی آن در سطح جهانی امکان‌پذیرتر خواهد بود [۱۷].

تاریخچه طب سنتی ایران به روزهای آغازین پیدایش علم پزشکی و یافته‌های بقراط (۳۵۷-۴۶۰ قبل از میلاد) بازمی‌گردد. او تمام خوراکی‌ها را در ۴ دسته‌ی گرم، سرد، خشک و تر دسته‌بندی کرده و عقیده داشت که سلامتی حاصل حفظ تعادل در این ۴ مورد است. پس از او جالینوس (۱۹۹-۱۲۹ بعد از میلاد) عقاید وی را تنظیم و تئوری اخلاط چهارگانه (صفر، دم، بلغم، سودا) را ارائه نمود. سال‌ها بعد، ابن‌سینا (۱۰۳۷-۹۸۰ بعد از میلاد) پدر علم پزشکی ایران، متون باقیمانده از گذشته و عقاید موجود را گردآوری و در قالب کتاب قانون در طب (Canon of medicine) ارائه نمود. بدون شک زحمات ابن‌سینا و نگارش این کتاب که سال‌ها به عنوان کتاب مرجع پزشکی در سرتاسر جهان تدریس می‌شد، نقطه عطفی در تاریخ علم پزشکی محسوب می‌شود. وی در این کتاب که بیشتر بر پایه طب یونانی در آن زمان تدوین شده است، از متون باقیمانده از طب جالینوسی، رومی، طب سنتی مصری، هندی، طب جهان عرب، علوم اسلامی، عقاید موجود عامه و دانسته‌ها و تجربیات شخصی خود بهره برده است [۱۷، ۱۰، ۱۸].

در طب سنتی ایران ۹ نوع مزاج در نظر گرفته می‌شود که عبارتند از سرد، گرم، تر، خشک (مزاج‌های مفرد)، سرد و تر، سرد و خشک، گرم و تر، گرم و خشک (مزاج‌های مرکب) و معتدل [۱۰، ۴، ۵، ۷]. از آنجایی که انسان معتدل حقیقی به‌طور مطلق وجود ندارد و هر کس گرفتار غلبه‌ی کم و بیش یکی از این مزاج‌هاست، مزاج کاملاً معتدل و مزاج‌های مفرد که در آن‌ها دو طبیعت کاملاً با هم در تعادلند، به ندرت به چشم می‌خورند. بنابراین به‌طور کلی ۴ نوع مزاج صفراوی (گرم و خشک - Choleric)، دموی (گرم و تر - Sanguine)، بلغمی

(سرد و تر - Phlegmatic) و سوداوی (سرد و خشک - Melancholic) در نظر گرفته می‌شود [۱۰، ۱۸، ۴، ۵، ۷، ۲، ۶، ۱۳]. از میان عوامل ذکر شده که در تعیین مزاج نقش دارند، طبیعت‌های اولیه که شامل صفات سردی و گرمی می‌شوند، بیش از طبیعت‌های ثانویه مورد توجه بوده و امروزه نیز بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند. از این زاویه می‌توان تمام افراد را به‌طور کلی در دو دسته سرد (شامل مزاج‌های سرد، سرد و تر و سرد و خشک) و گرم‌مزاج (شامل مزاج‌های گرم، گرم و تر و گرم و خشک) قرار داد.

افراد گرم‌مزاج پرانرژی، پرکار و فعال و برون‌گرا هستند و احساسات خود را سریعاً در ظاهر بروز می‌دهند. چنانچه افراد صفراوی (گرم و خشک) تحریک‌پذیری فوق‌العاده داشته و بسیار زود خشمگین می‌شوند. در افراد گرم‌مزاج سوزش اندام‌ها و احساس حرارت ناگهانی و بدون علت مشاهده می‌شود. نبض در این افراد سریع و رگ‌ها برجسته و فراخ هستند. به‌طوریکه در افراد دموی (گرم و تر) رنگ چهره به‌دلیل فراوانی خون در رگ‌ها به سرخی می‌گراید. بدن در هوای سرد به راحتی با عوامل فیزیکی و فیزیولوژیکی گرم می‌شود اما خنک شدن در هوای گرم به آسانی قابل انجام نیست [۱۰، ۱۸، ۱، ۴، ۵، ۷، ۲، ۶، ۱۳].

در بین افراد دارای مزاج سرد، سستی و ناتوانی، کمبود انرژی و احساس ضعف شایع است. به‌طوریکه افراد بلغمی (سرد و تر) کند و بی‌حال و بی‌حوصله هستند و تمایل چندانی به انجام کار ندارند. و افراد سوداوی (سرد و خشک) نیز به ندرت تا پایان روز انرژی کافی برای انجام کار دارند. افراد سردمزاج درون‌گرا بوده و احساسات خود را کمتر بروز می‌دهند. چنانچه افراد بلغمی (سرد و تر) تحریک‌پذیری پایینی داشته و بی‌خیال و غیر حساس هستند. نبض در افراد سردمزاج آرام، رگ‌ها باریک هستند و خون اندکی در آن‌ها جریان دارد. به‌طوریکه سفیدی و رنگ‌پریدگی در چهره‌ی افراد بلغمی (سرد و تر) کاملاً مشهود است. بدن افرادی که دچار غلبه‌ی سردی مزاج هستند، در هوای سرد به راحتی با عوامل فیزیکی و فیزیولوژیکی گرم نمی‌شود و سرما تا مدت زیادی در بدن فرد باقی می‌ماند [۱۰، ۱۸، ۱، ۴، ۵، ۷، ۲، ۶، ۱۳].

پاسخ بدن به استرس‌ها از طریق تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، سیستم عصبی پاراسمپاتیک (عصب واگ) و غده



نمونه‌گیری نیز مبتلا به هیچ بیماری نبودند. همچنین برای اطمینان از سلامت افراد مورد مطالعه، قسمتی از نمونه خون گرفته شده برای انجام آزمایشات CBC-diff, Cholesterol, Triglyceride, FBS, Creatinin, BUN و Uric Acid مورد استفاده قرار گرفت و در صورت طبیعی نبودن هر کدام از پارامترهای فوق، داوطلب مربوطه از مطالعه حذف گردید. در نهایت تعداد ۳۷ نفر از داوطلبان در دو گروه گرم مزاج (۲۲ نفر) و سرد مزاج (۱۵ نفر) مورد مطالعه قرار گرفتند.

از هر فرد مورد مطالعه ۱۰ میلی لیتر خون وریدی توسط سرنگ آغشته به هیپارین برای انجام آزمایشات مورد نظر گرفته شد. نمونه فوق برای انجام آزمایشات، به دو بخش تقسیم گردید. یک بخش جهت سنجش سایتوکاینی و بخش دیگر جهش سنجش هورمونی مورد استفاده قرار گرفت.

برای سنجش غلظت اپی نفرین، نوراپی نفرین و کورتیزول نمونه خون گرفته شده بلافاصله با دور ۴۰۰۰ rpm در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴ دقیقه سانتریفوژ شد و پلاسما جمع شده در بالای لوله جمع‌آوری شد و در دمای ۷۰- تا زمان انجام آزمایشات ذخیره گردید.

غلظت اپی نفرین و نوراپی نفرین با استفاده از کیت‌های ELISA خریداری شده از شرکت IBL (Hamburg, Germany) و غلظت هورمون کورتیزول با استفاده از کیت ELISA خریداری شده از شرکت DBC (Ontario, Canada) سنجیده شد.

سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMCs) بوسیله سانتریفوژ درون محلول Ficoll-Hypaque جداسازی شدند. درصد سلول‌های زنده بیش از ۹۰٪ بود.

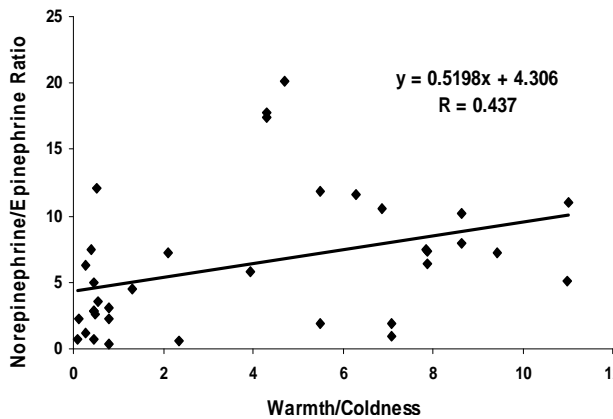
پاسخ‌های ایمنی نیز به دو دسته کلی Th1 و Th2 تقسیم می‌شوند. انحراف پاسخ ایمنی به سمت Th1 باعث تقویت پاسخ ایمنی سلولی و انحراف پاسخ ایمنی به سمت Th2 باعث تقویت پاسخ ایمنی هومورال و نیز واکنش‌های آلرژیک می‌شود [۸]. با توجه به فراوانی بیشتر واکنش‌های آلرژیک (به عنوان مثال کهیر) در افراد گرم مزاج [۳] این احتمال مطرح می‌شود که پاسخ‌های ایمنی در افراد گرم مزاج در مقایسه با افراد سرد مزاج تمایل بیشتری برای انحراف به سمت Th2 دارند. با توجه به این که تولید سایتوکاین IL-4 مشخصه بارز سلول‌های Th2 و سایتوکاین IFN- $\gamma$  سایتوکاین اصلی تولیدی از سلول‌های Th1 می‌باشد، نسبت تولید سایتوکاین IL-4 به سایتوکاین IFN- $\gamma$  (IL-4/IFN- $\gamma$  ratio) توسط سلول‌های تک هسته‌ای تحریک شده با میتوزن به عنوان معیار انحراف پاسخ ایمنی به سمت Th2 در نظر گرفته می‌شود [۱۹].

## مواد و روش‌ها

داوطلبان از بین مردان سالم ۲۰ تا ۴۰ ساله انتخاب و گرمی یا سردی مزاج این افراد با استفاده از یک پرسشنامه استاندارد تعیین شد (فرم ۱). بر اساس نتایج حاصل از پرسشنامه نسبت شدت گرمی مزاج به شدت سردی آن (Warmth/Coldness) برای تمام افراد مورد مطالعه محاسبه گردید. نمونه‌گیری از تمام افراد مورد مطالعه در ماه‌های آبان و آذر و در بین ساعات ۳ تا ۵ بعد از ظهر صورت گرفت. داوطلبان از روز قبل از مطالعه از خوردن غذاهایی با طبیعت شدیداً گرم یا سرد و نیز مصرف هر نوع دارویی منع شده بودند. هیچکدام از افراد مورد مطالعه سابقه ابتلا به بیماری مزمنی را نداشته، در هنگام

جدول ۱- میانگین نسبت‌های Norepinephrine / Cortisol, Norepinephrine / Epinephrine و IL-4/IFN- $\gamma$  در دو گروه گرم مزاج و سردمزاج.

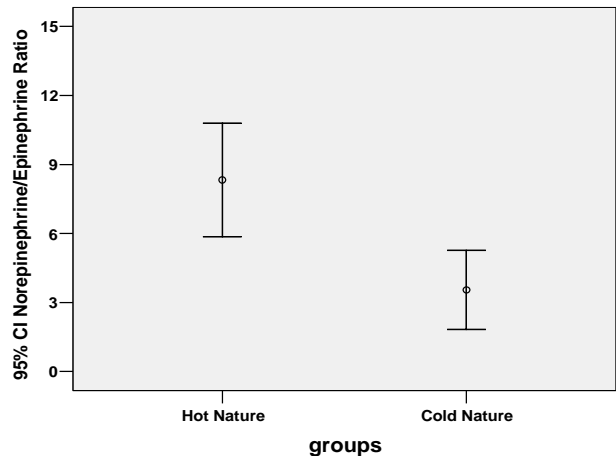
| نسبت                       | گروه     | میانگین          |
|----------------------------|----------|------------------|
| Norepinephrine/Epinephrine | گرم مزاج | 8.3314 ± 5.40834 |
|                            | سرد مزاج | 3.5447 ± 3.10862 |
| Norepinephrine/Cortisol    | گرم مزاج | 5.8829 ± 5.18381 |
|                            | سرد مزاج | 2.9140 ± 1.56302 |
| IL-4/IFN- $\gamma$         | گرم مزاج | 1.8033 ± 1.54857 |
|                            | سرد مزاج | 0.9047 ± 0.56534 |



**شکل ۲-** ارتباط بین نسبت Norepinephrine/Epinephrine و نسبت Warmth/Coldness (شدت گرمی - مزاج). بین نسبت Norepinephrine/Epinephrine و نسبت Warmth/Coldness همبستگی مثبت معنی‌داری وجود دارد. با افزایش نسبت Warmth/Coldness نسبت Norepinephrine/Epinephrine نیز به طور معنی‌داری افزایش می‌یابد. (Correlation Test)  $P = 0.008$ .

## یافته‌ها

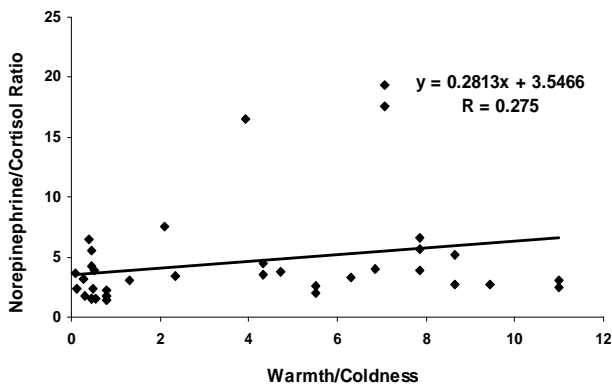
جدول ۱ نشان‌دهنده میانگین نسبت‌های Norepinephrine / Epinephrine / Cortisol / IL-4/ IFN- $\gamma$  در دو گروه افراد گرم مزاج و سردمزاج است. نتایج بیانگر این مطلب هستند که میانگین نسبت Norepinephrine/Epinephrine در گروه گرم مزاج به طور معناداری ( $P = 0.006$ ) از میانگین این نسبت در گروه سردمزاج بیشتر است (شکل ۱). علاوه بر این همبستگی مثبت معناداری ( $P=0.008$ ) بین میزان نسبت Norepinephrine/Epinephrine و مقدار نسبت Warmth/Coldness در افراد مورد مطالعه، مشاهده می‌شود (شکل ۲) بدین معنا که با افزایش نسبت Norepinephrine/Epinephrine، نسبت Warmth/Coldness نیز به طور معناداری افزایش می‌یابد. میانگین نسبت Norepinephrine/Cortisol نیز در بین افراد گرم‌مزاج و سردمزاج تفاوت معناداری نشان می‌دهد ( $P = 0.007$ ) به طوری که این نسبت در سرم افراد دارای مزاج گرم بیشتر است. (شکل ۳). با این وجود همبستگی مثبت معناداری بین میزان نسبت Norepinephrine/Cortisol و مقدار نسبت Warmth/Coldness وجود ندارد (شکل ۴).



**شکل ۱-** میانگین نسبت Norepinephrine/Epinephrine در دو گروه گرم مزاج و سرد مزاج. میانگین نسبت Norepinephrine/Epinephrine در گروه گرم مزاج به طور معنی‌داری از میانگین این نسبت در گروه سردمزاج بالاتر است. (Mann-Whitney test)  $P = 0.006$ .

PBMCs جدا شده دو بار در محلول RPMI 1640 شستشو داده شد و در محیط کشت (10% FBS, RPMI 1640, Gentamicin 50, L-glutamine 2mM, HEPES 10mM, Streptomycin 100  $\mu\text{g}/\text{ml}$ , Penicillin 100 U/ml,  $\mu\text{g}/\text{ml}$  و Amphotericin B 0.25  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) به غلظت ۱۰<sup>۶</sup>/ml رسانده شد. سپس ۲۰۰  $\mu\text{l}$  از سوسپانسیون سلولی به چاهک‌های یک پلیت ۹۶ چاهکی اضافه گردید. در مرحله بعد، به هر چاهک ۵  $\mu\text{g}$  میتوزن Phytohemagglutinin (PHA) (Sigma-USA) اضافه شد. و در نهایت پلیت‌ها برای مدت ۷۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد (۵%  $\text{CO}_2$ ) انکوبه شدند. سپس مایع روئی چاهک‌های سلولی جمع‌آوری شد و در دمای ۷۰- درجه سانتی‌گراد تا زمان انجام آزمایشات سنجش سایتوکاینی ذخیره گردید.

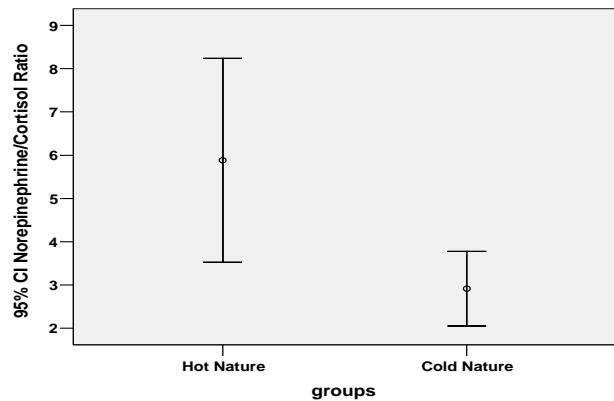
سنجش سایتوکاین‌های IL-4 و IFN- $\gamma$  در مایع روئی کشت سلولی با استفاده از کیت‌های ELISA (USA, R&D) صورت گرفت. میانگین‌های سطوح سرمی هورمون‌های عصبی و میزان سایتوکاین‌های موجود در مایع روئی کشت PBMCs در بین دو گروه گرم و سردمزاج، به‌وسیله تست غیرپارامتریک Mann-Whitney مقایسه شدند. همچنین وجود همبستگی معنادار بین نسبت‌های فوق و نسبت Warmth/Coldness (نسبت شدت گرمی مزاج به شدت سردی آن) به‌وسیله تست همبستگی (Correlation Test) بررسی گردید.



**شکل ۴-** ارتباط بین نسبت Norepinephrine/Cortisol و نسبت Warmth/Coldness (شدت گرمی-مزاج). بین نسبت Norepinephrine/Cortisol و نسبت Warmth/Coldness همبستگی معنی داری وجود ندارد.  $P = 0.1$  (Correlation Test).

تأحدی فعالیت داشته و دارای یک سطح عملکردی پایه هستند. هدف تحقیق حاضر بررسی درستی این فرضیه بوده است که عامل میزبان (در این جا گرمی یا سردی مزاج فرد) در تعیین شدت فعالیت سیستم های فوق الذکر نسبت به یکدیگر در حالت پایه موثر است.

نتایج این تحقیق در مورد نسبت های Norepinephrine / Epinephrine و Cortisol / Norepinephrine نشان می دهند که افراد گرم مزاج مورد مطالعه به طور معناداری دارای فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی بیشتر و فعالیت سمپاتیک فوق کلیوی و فعالیت کورتیکوستروئید فوق کلیوی کمتری نسبت به افراد سرد مزاج تحت مطالعه بودند. از سوی دیگر با افزایش شدت عنصر گرمی مزاج نسبت به سردی آن در افراد تحت مطالعه، نسبت فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی به فعالیت سمپاتیک فوق کلیوی افزایش پیدا می کرد. بنابراین می توان چنین نتیجه گرفت که افزایش شدت عنصر گرمی مزاج در افراد تحت مطالعه همراه با افزایش فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی و/یا کاهش فعالیت سمپاتیک فوق کلیوی بوده است. نسبت فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی به فعالیت کورتیکوستروئید فوق کلیوی با افزایش شدت عنصر گرمی مزاج نسبت به سردی آن در افراد تحت مطالعه افزایش پیدا نمی کرد. از آنجایی که ترشح کورتیزول در ارتباط با فعالیت سیستم عصبی پاراسمپاتیک است [۲۲]، نسبت نوراپی نفرین به کورتیزول خون به عنوان معیاری برای ارزیابی

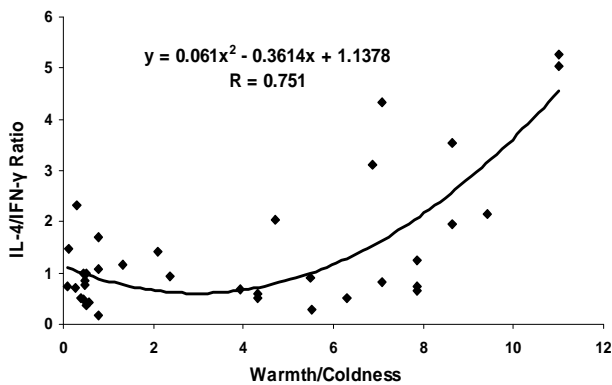


**شکل ۳-** میانگین نسبت Norepinephrine/Cortisol در دو گروه گرم مزاج و سرد مزاج. میانگین نسبت Norepinephrine/Cortisol در گروه گرم مزاج به طور معنی داری از میانگین این نسبت در گروه سرد مزاج بالاتر است.  $P = 0.007$  (Mann-Whitney Test).

علاوه بر موارد ذکر شده، میانگین نسبت  $IL-4/IFN-\gamma$  در مایع رویی کشت PBMCs در افراد گرم مزاج بیشتر از این نسبت در گروه سرد مزاج است و این تفاوت نزدیک به سطح معناداری است ( $P = 0.08$ )، (شکل ۵). این نسبت به طور معناداری ( $P = 0.022$ ) با نسبت شدت گرمی مزاج به شدت سردی آن همبستگی مثبت نشان می دهد؛ اما این ارتباط یک ارتباط خطی نمی باشد بلکه تابعی از یک معادله درجه دو است بدین معنی که با افزایش نسبت Warmth/Coldness، نسبت  $IL-4/IFN-\gamma$  ابتدا با شیبی ملایم کاهش می یابد سپس به طور معناداری افزایش پیدا می کند (شکل ۶).

## بحث

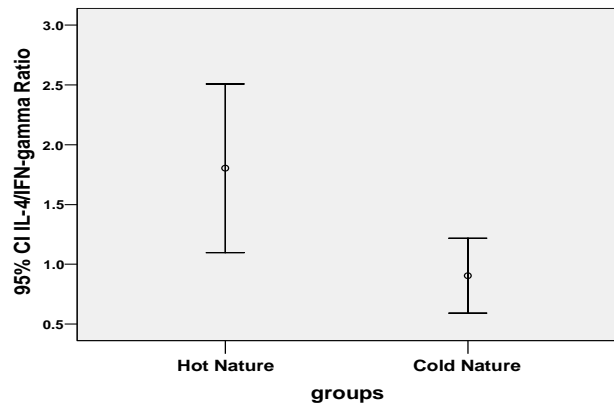
چنانچه در مقدمه نیز ذکر شد، در پاسخ به استرس های مختلف سه سیستم عمده در بدن فعال می شوند که عبارتند از سیستم عصبی سمپاتیک، سیستم عصبی پاراسمپاتیک (عصب واگ) و غدد فوق کلیوی. ماهیت استرس وارد شده، نقش مهمی در تعیین شدت تحریک هر کدام از سیستم های فوق دارد. به عنوان مثال استرس های ذهنی (Mental) بیشتر باعث تحریک غدد فوق کلیوی می شوند؛ در حالی که یک استرس فیزیکی همچون ورزش دینامیک (Dynamic Exercise) تحریک بیشتر سیستم عصبی سمپاتیک را به دنبال دارد [۲۰]. قابل ذکر است که سیستم های فوق بدون وجود استرس نیز



**شکل ۶-** ارتباط بین نسبت IL-4/IFN- $\gamma$  و نسبت Warmth/Coldness (شدت گرمی مزاج). بین نسبت IL-4/IFN- $\gamma$  و نسبت Warmth/Coldness همبستگی غیر خطی معنی داری وجود دارد. (Correlation Test)  $P = 0.022$ .

به دلیل عصبدهی تعداد زیادی از بافت‌های بدن، از جمله ارگان‌های لنفاوی [۱۲] با شدت بیشتری پاسخ‌های ایمنی را به سمت Type 2 منحرف می‌کند. از سوی دیگر همراهی افزایش شدت عنصر گرمی مزاج با انحراف پاسخ‌های ایمنی به سمت Type 2، با این نظر این‌سینا که بوئیدن یک ماده با طبیعت گرم مانند زعفران می‌تواند یکی از دلایل آبریزش بینی باشد [۳] نیز هماهنگی دارد. زیرا آنچه این‌سینا در اینجا توضیح می‌دهد در واقع نوعی آلرژی است [۳] و در آلرژی انحراف پاسخ‌های ایمنی به سمت Type 2 مشاهده می‌شود [۸].

یافته‌های حاصل از این تحقیق احتمالاً می‌توانند تاکیدی بر این مطلب باشند که عامل میزبان در تعیین نوع پاسخ به استرس‌های محیطی موثر است. پاسخ افراد مختلف ممکن است در مقابل عوامل یکسان به هم‌زننده هومئوستاز با هم متفاوت بوده و نسبت‌های متفاوتی از فعالیت سیستم‌های عصبی سمپاتیک، پاراسمپاتیک و غدد فوق کلیوی و نیز انحراف‌های مختلف سیستم ایمنی را در برگیرد. این مطلب می‌تواند به‌عنوان یکی از عوامل مهم (در کنار عوامل دیگر) در توجیه استعدادهای متفاوت افراد در ابتلا به یک بیماری مشخص در نظر گرفته شود. برای مثال می‌توان به استعداد متفاوت افراد مختلف در ابتلا به پرفشاری خون اشاره کرد. شواهد زیادی به نفع تاثیر مصرف زیاد نمک از طریق افزایش سدیم موجود در بدن در ایجاد پرفشاری خون وجود دارد [۱۵]. برای ایجاد پرفشاری خون مقداری از سدیم اضافی باید توسط کلیه‌ها



**شکل ۵-** میانگین نسبت IL-4/IFN- $\gamma$  در دو گروه گرم مزاج و سرد مزاج. میانگین نسبت IL-4/IFN- $\gamma$  در گروه گرم مزاج به طور تقریباً معنی‌داری از میانگین این نسبت در گروه سردمزاج بالاتر است. (Mann-Whitney test)  $P = 0.08$ .

تعادل بین فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی و سیستم عصبی پاراسمپاتیک پیشنهاد شده است [۲۲، ۲۱]. بنابراین از نتایج فوق می‌توان چنین نتیجه گرفت که افراد سرد مزاج دارای فعالیت سیستم عصبی پاراسمپاتیک بیشتری نسبت به افراد گرم مزاج هستند.

نتایج به‌دست‌آمده از بررسی نسبت IL-4/IFN- $\gamma$  این مطلب را به ذهن متبادر می‌کند که در افراد گرم مزاج تمایل برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی Type 2 به طور معناداری بیشتر از افراد سرد مزاج است. همچنین، چنانچه در شکل ۶ نشان داده شده است، هنگامی که مزاج افراد تحت مطالعه به سمت شدیداً گرم یا شدیداً سرد میل می‌کرد، انحراف سیستم ایمنی به سمت پاسخ‌های شدیداً گرم افزایش می‌یافت اما این افزایش هنگام میل به سمت مزاج شدیداً گرم بسیار بیشتر از هنگامی بود که مزاج به سمت شدیداً سرد میل می‌کرد. بنابراین شاید بتوان چنین نتیجه گرفت که هرچه مزاج فرد از مزاج متعادل دورتر باشد تمایل به سمت پاسخ‌های ایمنی Type 2 بیشتر می‌شود، اما این تمایل در مزاج‌های خیلی گرم شدیدتر است. این یافته با نتایج دیگر این تحقیق که نشانگر فعالیت بیشتر سیستم عصبی سمپاتیک محیطی در افراد گرم مزاج است همخوانی دارد؛ چرا که تحریک سیستم عصبی سمپاتیک باعث انحراف پاسخ‌های ایمنی به سمت Type 2 می‌شود [۱۲]. اگرچه افزایش فعالیت سمپاتیک فوق کلیوی و ترشح کورتیکوستروئید که در افراد سردمزاج دیده شد نیز قادر به منحرف کردن سیستم ایمنی به سمت پاسخ‌های Type 2 می‌باشند، اما احتمالاً سیستم عصبی سمپاتیک محیطی



عنصر سردی در افراد می‌شوند. بنابراین در نظر گرفتن طبیعت مواد تشکیل‌دهنده رژیم غذایی بیماران - جهت بهبود بیماری و جلوگیری از وخامت آن - و نیز رژیم غذایی افراد سالمی که دارای غلبه یکی از مزاج‌های سرد یا گرم هستند، می‌تواند جهت حفظ همئوستاز و پیشگیری از ابتلا به بسیاری از بیماری‌ها - مفید واقع شود. به عنوان مثال می‌توان فردی را در نظر گرفت که مبتلا به یک بیماری خودایمنی با انحراف به سمت پاسخ‌های ایمنی Type 1 است. با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق، مصرف غذاهای دارای طبیعت گرم توسط این بیمار احتمالاً می‌تواند مفید باشد چرا که باعث تقویت عنصر گرمی و انحراف پاسخ‌های ایمنی به سمت Type 2 (یعنی انحراف کمتر به سمت پاسخ‌های Type 1) در این بیمار شده و در نتیجه کاهش شدت بیماری وی را به دنبال خواهد داشت.

به طور خلاصه نتایج این تحقیق بیانگر این مطلب است که افراد گرم مزاج دارای فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی بیشتر و فعالیت سمپاتیک فوق کلیوی، فعالیت کورتیکوستروئید فوق کلیوی و فعالیت سیستم عصبی پاراسمپاتیک (عصب واگ) کمتری نسبت به افراد سرد مزاج هستند. همچنین تمایل الگوی سایتوکائینی در آن‌ها نسبت به افراد سرد مزاج، بیشتر به سمت Th2 می‌باشد. علاوه بر آن، با افزایش نسبت شدت گرمی مزاج به شدت سردی آن فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی افزایش می‌یابد. همچنین هنگامی که مزاج به سمت شدیداً گرم یا شدیداً سرد میل می‌کند، انحراف سیستم ایمنی به سمت پاسخ‌های شدیداً گرم افزایش می‌یابد اما این افزایش هنگام میل به سمت مزاج شدیداً گرم بسیار بیشتر از هنگامی است که مزاج به سمت شدیداً سرد میل می‌کند. تحقیق حاضر برای اولین بار در دنیا صورت می‌گیرد و انجام تحقیقات بیشتری در این زمینه جهت اتخاذ نتیجه قطعی در مورد مکانیسم دقیق عملکرد روش‌های طب سنتی و نیز ارتباط مزاج‌های گرم و سرد با پارامترهای مورد مطالعه در این تحقیق، ضروری به نظر می‌رسد.

## تشکر و قدردانی

بودجه این کار تحقیقاتی توسط مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی دانشگاه علوم پزشکی تهران فراهم شده است.

در بدن محبوس شود. این احتباس می‌تواند به طرق زیادی رخ دهد که از جمله آن‌ها افزایش ترشح رنین است که منجر به افزایش احتباس کلیوی سدیم و آب می‌گردد [۱۵]. از آنجایی که تحریک سیستم عصبی - سمپاتیک می‌تواند باعث ترشح رنین شود، شخصی که دارای فعالیت بیشتر سیستم عصبی سمپاتیک است دارای استعداد بیشتری برای ابتلا به پرفشاری خون در اثر مصرف زیاد نمک می‌باشد [۱۵]. بنابراین با توجه به نتایج تحقیق حاضر به نظر می‌رسد که یک فرد گرم مزاج نسبت به یک فرد سرد مزاج، ریسک بالاتری برای ابتلا به پرفشاری خون در اثر یک رژیم غذایی پرنمک دارد. به بیان دیگر، یک رژیم غذایی پرنمک برای مدت طولانی در افراد گرم مزاج که فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک محیطی بیشتری دارند، با احتمال بالاتری ایجاد بیماری پرفشاری خون می‌کند تا در افراد سرد مزاج که اگرچه دارای فعالیت سمپاتیک فوق کلیوی بیشتری هستند اما به دلیل اثر مهار کننده فعالیت پاراسمپاتیک [۱۲ و ۱۵] دارای ریسک کمتری برای ابتلا به فشار خون هستند. البته افزایش تحریک سیستم عصبی سمپاتیک قادر به ایجاد پرفشاری خون از طریق مکانیسم‌های غیروابسته به رنین نیز می‌باشد [۱۵]، بنابراین صرف نظر از میزان نمک در رژیم غذایی، شیوع پرفشاری خون در افراد گرم مزاج بیشتر از افراد سرد مزاج خواهد بود. در مورد استعداد ابتلا به آلرژی نیز، یک ماده آلرژن در افراد گرم مزاج که تمایل بیشتری برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی Type 2 دارند با احتمال بیشتری می‌تواند ایجاد آلرژی کند تا در افراد سرد مزاج که دارای تمایل کمتری برای ایجاد پاسخ‌های ایمنی Type 2 هستند.

شاید بتوان تاکید بر اهمیت رعایت رژیم‌های غذایی توصیه شده توسط طب سنتی را نیز از نتایج دیگر این تحقیق به‌شمار آورد. اگر همانطور که از نتایج این تحقیق برمی‌آید، شدت عنصر گرمی و سردی در بدن افراد، دارای اثرات متفاوت روی همئوستاز بدن باشند، به احتمال زیاد چنین اثری در مورد مصرف مواد دارای طبیعت گرم یا سرد (از نظر طب سنتی) نیز وجود خواهد داشت، چرا که مواد گرم باعث تشدید عنصر گرمی و مواد سرد باعث تشدید

## منابع

- supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev* 52 (2000) 595-638.
- [13] Gore, DQ, The four humours, or a noteworthy blip in the (admittedly short) history of modern medicine. – July 2005 <<http://www.daingore.blogspot.com>> [visited oct. 2006]
- [14] Guyton AC, Hall JE, editors. *Textbook of Medical Physiology*. 10th ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2000, p: 869-883.
- [15] Kaplan NM, Systemic Hypertension: Mechanisms and Diagnosis. In: Braunwald EB, Zipes DP, Libby P, editors. *Heart Diseases*. 6th ed. Philadelphia, Saunders Company, 2001, p. 941-971.
- [16] Kennedy B, Janowsky DS, Risch SC, Ziegler MG, Central cholinergic stimulation causes adrenal epinephrine release. *J Clin Invest* 74 (1984) 972-5.
- [17] Ody P, editor. *The Complete Medicinal Herbal*. New York: DK, 1993.
- [18] Ott J, editor. *Pharmacophilia, or The Natural Paradise*. Kennewick: The Natural Products Co., 1997, p. 47-62.
- [19] Roman M, Calhoun WJ, Hinton KL, Avendano LF, Simon V, Escobar AM, Gaggero A, Diaz PV, Respiratory syncytial virus infection in infants is associated with predominant Th-2-like response. *Am J Respir Crit Care* 156 (1997) 190-5.
- [20] Saitoh M, Yanagawa T, Kondoh T, Miyakoda H, Kotake H, Mashiba H, Neurohumoral factor responses to mental (arithmetic) stress and dynamic exercise in normal subjects. *Intern Med J* 34 (1995) 618-22.
- [21] Toivanen H, Unsimies E, Jokela V, Helin P, Penttila I, Hanninen O, Plasma levels of adrenal hormones in working women during an economic recession and the threat of unemployment: impact of regular relaxation training. *J Psychophysiol* 10 (1996) 36-48.
- [22] Uusitalo AL, Huttunen P, Hanin Y, Uusitalo AJ, Rusko HK, Hormonal responses to endurance training and overtraining in female athletes. *Clin J Sport Med* 8 (1998) 178-86.
- [۱] ابن سینا، قانون در طب، ترجمه عبدالرحمن شرفکندی، کتاب اول، تهران، انتشارات سروش ۱۳۶۸.
- [۲] اخوینی بخاری، ابوبکر ربیع بن احمد، هدایت المتعلمین فی الطب، مشهد، دانشگاه مشهد ۱۳۴۴.
- [۳] تاج بخش حسن، پژوهش‌های بزرگان دانش ایران زمین در زمینه ایمنی‌شناسی و آلرژی، هشتمین کنگره ایمونولوژی و آلرژی ایران، ۲۶-۲۸ اردیبهشت ماه ۱۳۸۵، تهران، ایران.
- [۴] جرجانی اسماعیل بن حسن، ذخیره خوارزمشاهی، تهران، فرهنگستان علوم پزشکی جمهوری اسلامی ایران ۱۳۸۰.
- [۵] چغمینی، محمودبن محمدبن عمر، قانونچه در طب، ترجمه و تحشیه: دکتر محمد تقی میر، چاپ دوم، شیراز، دانشگاه شیراز، ۱۳۶۲.
- [۶] خسروی، سید مهدی، طب سنتی سینا، چاپ چهارم، تهران، نشر محمد، ۱۳۷۶.
- [۷] موسسه مطالعات و تحقیقات فرهنگی وابسته به وزارت فرهنگ و آموزش عالی، طب سنتی ایران، مجموعه مقالات درباره طب سنتی ایران، تهران، ۱۳۶۲.
- [8] Abbas AK, Lichtman AH, editors. *Cellular and Molecular Immunology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders, 2003, p: 303-306.
- [9] Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanon BA, editors. *Text book of Physiology*, 5th ed. St. Louis, Mosbey, 2004, p. 206-220, 909-919.
- [10] Chiappelli F, Prolo P, Cajulis OS, Evidence-based Research in Complementary and Alternative Medicine. I: History. *Evid Based Complement Alternat Med* 2 (2005) 453-458.
- [11] Chikanza IC, Grossman AB, Reciprocal interactions between the neuroendocrine and immune systems during inflammation. *Rheum Dis Clin N Am* 26 (2000) 693-711.
- [12] Elenkov IJ, Wilder RL, Chrousos GP, Vizi ES, The sympathetic nerve- an integrative interface between two