Therapeutic Factors in Ischemic Stroke Control

Milad Soluki[1], Fariba Mahmoudi[1], Arash Abdolmaleki[2,3]

[1]Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
[2]Department of Engineering Sciences, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran
[3]Research Center of Biological Sciences and Biotechnology, Sablan University of New Technologies, Namin, Iran

Article Info:

Received: **7 Sep 2021** ***Revised:*** **27 Jan 2022** ***Accepted*****: 26 May 2022**

ABSTRACT

Introduction: In addition to the limitations imposed on the patient, ischemic stroke has high economic and social costs. Despite many efforts to treat these injuries, there is still no complete recovery and complete improvement in patients with ischemic stroke. Ischemic stroke is followed by a series of events, such as inflammation, increased oxidative stress, and the spread of damage, that can lead to mitochondrial damage, protein degradation, and cellular apoptosis. Any approach that can protect nerve cells from ischemic injuries can improve the healing process. One of these methods is the use of intracellular factors in the treatment of stroke, which can control various cellular pathways, such as apoptosis, division, and other pathways. ***Conclusion:*** In this article, the role of some factors involved in improving the process of ischemic stroke and the treatment strategies with these factors are discussed.

Keywords:

1. Central Nervous System
2. Ischemic Stroke
3. Nerve Growth Factors
4. Growth Hormone

***Corresponding Author:** Arash Abdolmaleki

Email: *abdolmalekiarash1364@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

فاکتورهای درمانی در کنترل سکتهٔ مغزی ایسکمیک

میلاد سلوکی[۱]، فریبا محمودی [۱]، آرش عبدالملکی[۳،۲]

[۱]گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
[۲] گروه علوم مهندسی، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
[۳]مرکز پژوهشی علوم زیستی و زیست‌فناوری، دانشگاه فن‌آوری‌های نوین سبلان، نمین، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۱۶ شهریور ۱۴۰۰ **اصلاحیه:** ۷ بهمن ۱۴۰۰ **پذیرش:** ۵ خرداد ۱۴۰۱

چـــــکیده

مقدمـه: سـکتهٔ مغـزی ایسـکمیک عـلاوه بـر محدودیت‌هایـی کـه بـرای بیمـار تحمیـل می‌کنـد، هزینه‌هـای اقتصـادی و اجتماعـی بالایـی نیـز دارد. بـا وجـود تلاش‌هـای فـراوان بـرای درمـان ایـن آسـیب‌ها، هنـوز بهبـودی کامـل در بیمـاران مبتـلا بـه سـکتهٔ مغـزی ایسـکمیک حاصـل نشـده اسـت. سـکتهٔ مغـزی ایسـکمیک مجموعـه‌ای از وقایـع ماننـد التهـاب، افزایـش اسـترس اکسـیداتیو و گسـترش آسـیب را به‌دنبـال دارد کـه می‌توانـد منجـر بـه آسـیب میتوکنـدری، تخریـب پروتئیـن و آپوپتـوز سـلولی شـود. هـر رویکـردی کـه بتوانـد سـلول‌های عصبـی را از آسـیب‌های ایسـکمیک محافظـت کنـد، می‌توانـد رونـد بهبـودی را ارتقـا بخشـد. یکـی از ایـن روش‌هـا اسـتفاده از فاکتورهـای درون سـلولی در درمـان سـکته مغـزی اسـت کـه می‌توانـد مسـیرهای سـلولی مختلـف ماننـد آپوپتـوز، تقسـیم و سـایر مسـیرها را کنتـرل کنـد. ***نتیجه‌گیـری:*** در ایـن مقالـه بـه نقـش برخـی عوامـل دخیـل در بهبـود رونـد سـکتهٔ مغـزی ایسـکمیک و راهکارهـای درمـان بـا ایـن عوامـل پرداختـه شـده اسـت.

واژه‌های کلیدی:
۱-دستگاه‌عصبی‌مرکزی
۲-سکتهٔ‌مغزی
۳-فاکتورهای‌رشدعصبی
۴- هورمون رشد

***نویسنده مسئول:** آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: *abdolmalekiarash1364@gmail.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

مقدمه

سکتهٔ مغزی[1] که در اثر عدم خون‌رسانی به قسمتی از مغز ایجاد می‌شود، نوعی اختلال نورولوژیک است. تولید رادیکال‌های آزاد یکی از علائم رایج در سکتهٔ مغزی می‌باشد (۱). به طور متوسط در هر ۴۰ ثانیه یک نفر در آمریکا دچار سکتهٔ مغزی می‌شود که این امر نشانگر فراوانی این بیماری ویرانگر است (۲). با وجود پیشرفت‌های زیادی که در درک ما از آسیب‌های پاتوفیزیولوژیکی که به دنبال آسیب مغزی رخ می‌دهد، اما همچنان درمان‌های فعلی از نظر کارایی و سودمندی محدود است. بلافاصله پس از اولین ضربه، مسیرهای مختلفی فعال می‌شوند که منجر به آسیب‌های ثانویهٔ مغز می‌شوند. از این موارد می‌توان به التهاب، عدم تعادل یونی، اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها، استرس اکسیداتیو[2]، افزایش نفوذپذیری عروق اشاره کرد (۳). این اختلالات سلولی باعث افزایش مرگ سلول‌های عصبی، ادم مغز، افزایش فشار داخل جمجمه، بزرگ شدن منطقهٔ انفارکته و اختلال عصبی حسی و حرکتی می‌شود (۴). سکتهٔ مغزی باعث اختلال برگشت‌ناپذیر و تخریب عصبی می‌شود که ممکن است منجر به زوال عقلی و شناختی پیش‌رونده شود. در سکتهٔ مغزی، مغز کمبود گلوگز و اکسیژن را تجربه می‌کند که در پی آن آبشارهای بیوشیمیایی متعددی رخ می‌دهد که در نهایت منجر به مرگ سلولی ناشی از ایسکمی می‌شود (۵). سکتهٔ مغزی در اغلب موارد با فعل و انفعالات ناشی از پیری همپوشانی دارد در نتیجه بررسی سیگنال‌های سیستماتیک این بیماری‌ها دشوار است. بنابراین استفاده از مدل‌های حیوانی که در آن بیماری کشنده نیست امکان دستیابی به مفاهیم بیشتری را فراهم می‌آورد (۶). درمان‌های محافظت کننده و ترمیمی از سلول‌های عصبی علی‌رغم سابقهٔ طولانی همچنان با مشکلاتی مواجه است (۷). استفاده از عوامل درون‌زای سلولی با توجه به نقش مهم این عوامل در کنترل مسیرهای مختلف سلولی نظیر آپوپتوز، تقسیم و ... که می‌توانند سبب بهبود شرایط استرس اکسیداتیو و کاهش اثرات مخرب سکتهٔ مغزی شوند، پیشنهاد می‌شود (۸). بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی نقش برخی فاکتورهای دخیل در بهبود روند سکتهٔ مغزی می‌باشد. البته دقت شود که زمان و دوز تجویز دارو پس از سکتهٔ مغزی، برای درمان موفقیت‌آمیز بسیار با اهمیت است (۹). مطالعهٔ حاضر از نوع مروری است و منابع داده‌های جمع‌آوری شده شامل مقالات چاپ شده در پایگاه‌های علمی Google Scholar، PubMed، Scopus و Science Direct می‌باشد. مقالات بدون محدودیت زمانی به‌منظور دسترسی به یک دید جامع از تحقیقات انجام شده در این زمینه جستجو و انتخاب شدند. همچنین کلید واژه‌های مختلفی از جمله دستگاه عصبی مرکزی[3]، سکتهٔ مغزی، فاکتور رشد عصبی[4]، ایریسین[5]، هورمون رشد[6] و غیره جستجو شدند و مقالات مورد نظر انتخاب شدند.

IGF1 و هورمون رشد

فاکتورهای شبه انسولین[7] که از محرک‌های میتوژنی در سلول‌های مختلف است، نقش بسیار مهمی در عملکرد طبیعی مغز، هم‌ایستایی انرژی، رشد و ترمیم انواع سلول‌ها دارند (۱۰). اختلال در این فاکتورها سبب اختلال در هم‌ایستایی کربوهیدرات‌ها و پروتئین‌ها، بروز بیماری‌های وابسته به انسولین، بروز سرطان و ..... می‌شود (۱۱). در بیماری‌های عروقی به علت نقش مهم IGF1 علاقه‌مندی زیادی به کار در مورد این فاکتور مهم ایجاد شده است (۱۲). در پژوهشی که بر روی جمعیت مصر انجام شد شاهن و همکاران دریافتند سطح پایین فاکتور شبه انسولین ۱ مستقل از سایر عوامل دیگر، ریسک بروز سکتهٔ مغزی را افزایش می‌دهد (۱۳). احتمالاً سطح پروتئین‌های متصل به IGF1 بر عملکرد IGF1 نیز موثر است. بنابراین اندازه‌گیری IGF1 به تنهایی ممکن است منجر به دست کم گرفتن روابط واقعی سکتهٔ مغزی با IGF1 شود. اما به طور کلی اندازه‌گیری سطح IGF1 به‌عنوان یک اقدام پیشگیرانه در بیمارانی که خطر سکتهٔ مغزی در آن‌ها وجود دارد، پیشنهاد می‌شود (۱۴). گرچه مطالعات بیشتر برای کشف مکانیسم‌های سلولی و بررسی پیامدهای بالقوه برای روشن شدن اثر حفاظت عصبی IGF1در روند سکتهٔ مغزی ضروری است، اما نقش IGF1 به‌عنوان یک عامل حفاظت عصبی در کاهش التهاب، آنژیوژنز و تقویت یکپارچگی سد خونی- مغزی به اثبات رسیده است (۱۵). در تحقیقی که توسط سرهان و همکارانش انجام شد، مشاهده شد که در مدل‌های موشی سکتهٔ مغزی سطح IGF1 افت کرده است. در این تحقیق دریافتند که تزریق IGF1 سبب بهبود و ترمیم ناحیهٔ ملتهب می‌شود. همچنین بهبود مناسب‌تری در موش‌های جوان‌تر نسبت به موش‌های پیر مشاهده شد. در این تحقیق کاهش فعالیت میکروگلیا در مناطق انفارکته در اثر IGF1 مشاهده شد که احتمال می‌رود این کاهش فعالیت میکروگلیا ممکن است برای بهبود

[1] Ischemic Stroke
[2] Oxidative Stress
[3] Central Nervous System
[4] Nerve Growth Factor
[5] Irisin
[6] Growth Factor
[7] Insulin Growth Factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

فرآیند ترمیم لازم باشد زیرا میکروگلیاها در مغز افراد پیر و یا درگیر با سکتهٔ مغزی فعال‌تر است و سبب فعال شدن مکانیسم‌های التهابی از جمله سیتوکین‌های پیش‌التهابی می‌شود (۱۶). در تحقیقی که توسط هیگاشی و همکارانش انجام شد، مشخص شد کمبود IGF1 فعالیت پیش‌التهابی را افزایش می‌دهد و سبب افزایش تجمع لیپیدها به دلیل کاهش جریان خون می‌شود. در این تحقیق دریافتند کاهش سطح IGF1 در افزایش مرگ و میر ناشی از اختلالات عروقی موثر است و نقش IGF1 به‌عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدان که توانایی جلوگیری از آپوپتوز را دارد به اثبات رسید. همچنین دریافتند IGF1 آپوپتوز را از طریق مکانیسم‌هایی که در آن پروتئین کینازها فعال است، سرکوب می‌کند (۱۷). اما نتایج به دست آمده از مدل‌های موشی را به‌طور مستقیم در مورد انسان نمی‌توان به کار برد زیرا جوندگان و انسان‌ها تفاوت‌های چشمگیری در متابولیسم لیپیدها و پروتئین‌ها و سیستم ایمنی دارند. اگرچه هیچ مدل حیوانی ایده‌آلی وجود ندارد اما استفاده از مدل‌های حیوانی بزرگتر همچون خوک نسبت به سایر مدل‌ها بسیار بهتر است (۱۸). تنظیم عملکرد ماکروفاژها از نظر التهاب و فاگوسیتوز کلید درک بیماری‌های عروقی است و تعیین اینکه آیا IGF1 عملکرد ماکروفاژها به‌ویژه در فرآیندهای التهابی را تنظیم می‌کند بسیار مهم است (۱۹). IGF1 سبب افزایش مهاجرت ماکروفاژها و افزایش جذب HDL می‌شود و گزارش شده است که کمبود IGF1 باعث افزایش فعالیت سیتوکین‌های پیش‌التهابی در ماکروفاژها می‌شود (۲۰). مطالعات قبلی نشان داده است که IGF1 با کاهش میزان نفوذپذیری سد خونی- مغزی سبب بقا و کاهش حجم منطقهٔ انفارکتهٔ ناشی از انسداد شریان مغزی میانی می‌شود (۲۱).IGF1 حساسیت به انسولین را افزایش داده، سبب گشادی رگ‌ها شده و درنتیجه هم‌ایستایی گلوگز را، در جریان خون مغز کنترل می‌کند (۲۲). در مطالعه‌ای که توسط محققان آمریکایی انجام شد مشاهده شد که انتقال و بیان ژن IGF1 به آستروسیت‌ها باعث کاهش التهاب در مدل‌های موشی سکتهٔ مغزی می‌شود. همچنین دریافتند تصلب شریان را از طریق خاصیت ضدالتهابی و با تقویت خاصیت نیتریک‌اکسید کاهش می‌دهد (۲۳). از طرف دیگر سطح بسیار بالای IGF1 می‌تواند سبب بروز تصلب شریان زودرس شود (۲۴). در تحقیق دیگری خواص حفاظت عصبی IGF1 در سکتهٔ مغزی به علت ویژگی‌هایی همچون گشادکنندگی رگ‌ها، اثرات ضد التهابی و ضد تورم، بهبود اتصالات عملکردی، متابولیسم عصبی، حفاظت در برابر سمیت مزمن ناشی از گلوتامات، جلوگیری از نکروز و تنظیم انتقال دهندهٔ عصبی به اثبات رسید (۲۵). در موش‌ها نیز بیان بیش از حد IGF1 سبب رشد بیش از حد مغز، افزایش مقدار پروتئین‌ها و DNA ی سلول‌ها می‌شود (۲۶). همچنین به طرز جالبی سطح پایین IGF1 ریسک ابتلا به دیابت نوع دو و انفارکتوس میوکاردی را افزایش می‌دهد (۲۷). وقتی سلول‌های عصبی عمیقاً آسیب ببینند ترمیم و بهبود آن‌ها غیر ممکن است در نتیجه درمان باید در اولین مراحل بیماری آغاز شود (۲۸). در مجموع، داده‌های به دست آمده نشان می‌دهد IGF1 در نخستین ساعات ایسکمی با حمایت از سلول‌های آندوتلیال در حفاظت از عروق موثر است و تعیین دوز انتخابی و زمان‌بندی مناسب برای بیماران سکتهٔ مغزی بسیار پراهمیت است. اگرچه یافته‌های فراوانی دلالت بر اثر حفاظت عصبی این فاکتور بر دستگاه عصبی دارد اما گاهی نتایج متناقض است بنابراین استفاده از IGF1هنوز به فاز بالینی نرسیده است (۲۹). هورمون رشد و IGF1 باعث تحریک تقسیم، تمایز و بقای سلول‌های عصبی، الیگودندروسیت‌ها و سلول‌های شوآن می‌شود (۳۰). هورمون رشد سبب تحریک IGF1 به‌خصوص در خواب عمیق می‌شود. بنابراین کمبود ساعات خواب مخصوصاً در جوانان مقدار IGF1 را کاهش می‌دهد. در نتیجه به احتمال زیاد بیماران سکتهٔ مغزی دچار اختلال در خواب هستند (۳۱). نقش مثبت هورمون رشد و IGF1 در مدل‌های حیوانی ضربه مغزی به اثبات رسیده است. با این حال فقدان مطالعات بالینی در ارتباط با تجویز IGF1 و هورمون رشد نتیجه‌گیری را دشوار کرده است (۳۲). دقت شود که تاثیر درمان با هورمون رشد و IGF1 بستگی به مقدار هورمون‌های جنسی همانند تستوسترون و استرادیول نیز دارد (۳۳). علاوه بر این تغذیه و فعالیت و سن نیز نقش مهمی در بهبود اختلالات عصبی دارد. به‌طوری که با افزایش سن، کاهش عضله و افزایش چربی مقدار هورمون رشد کاهش می‌یابد در نتیجه سطح IGF1 با بلوغ به اوج خود می‌رسد و با افزایش سن، کاهش می‌یابد (۳۴). در موش‌ها کمبود هورمون رشد سبب اختلال در عملکرد آستروسیت‌ها که فراوان‌ترین سلول‌های گلیال هستند و نقش مهمی در جلوگیری از التهاب مغز دارند، خواهد شد. هورمون رشد هنگامی که به صورت داخل وریدی تزریق می‌شود به واسطهٔ PIK3 اثر تنظیمی بر آستروسیت‌ها دارد

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

(۳۵). همچنین حفاظت عصبی هورمون رشد با کاهش بیان فاکتورهایی که در آپوپتوز موثراند همانند کاسپاز ۳ همراه است (۳۶). هورمون رشد بر انتقال دهنده‌های اصلی مغز از جمله سروتونین و نورآدرنالین نیز موثر است (۳۷). بعد از سکتهٔ مغزی انباشت الکترون‌های آزاد سبب آسیب به سد خونی- مغزی، اختلال در عملکرد میتوکندری، کاهش ATP سلول و تخریب اتصالات سلول می‌شود. IGF1 و هورمون رشد احتمالا با تحریک مسیرهای PIK3 وAKT می‌توانند در بقای سلول‌ها و عدم آپوپتوز آن‌ها نقش داشته باشد (۳۸). جالب است بدانیم که IGF1 در مقایسه با هورمون رشد، تاثیر بیشتری در رشد و تکثیر سلول‌های عصبی دارد (۳۰).

FGF یا فاکتور رشد فیبروبلاست

از اولین عوامل رگ‌زایی در انسان شناخته شده است که تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های آندوتلیال را افزایش می‌دهد. این فاکتور برای اولین بار در عصارهٔ مغز گاو شناسایی شد و تا امروز ۲۳ عضو از خانوادهٔ FGF توسط دانشمندان شناسایی شده است (۳۹). FGF می‌تواند با افزایش بیان nestin و GAP_43 در بهبود ترمیم عصبی موثر باشد. علاوه‌بر این درمان با FGF، با افزایش بیان BPM4 منجر به کاهش قابل توجه آپوپتوز می‌شود (۴۰). در تحقیقی که توسط اوکار و همکاران انجام شد، مشاهده شد فاکتور رشد فیبروبلاست ۲ می‌تواند ابزاری قدرتمند در ترمیم عروق مغزی باشد (۴۱). همچنین در مطالعهٔ فیاض‌زاده و همکاران مشاهده شد که تیمار با FGF1 وFGF2 سبب بهبود بقای سلول‌ها، کاهش نکروز و آپوپتوز در منطقهٔ آسیب شد. این نتایج به توانایی FGF1 و FGF2 در رگ‌زایی و افزایش شریان‌ها و مویرگ‌ها نسبت داده شد (۴۲). این فاکتورها در انقباض زخم و تشکیل اپیدرم جدید، سنتز ترکیبات ماتریکس خارج سلولی همچون فیبرونکتین و پروتیوگلیکان نیز نقش دارند (۴۳). همچنین مشاهده شده است که مزایای حفاظت عصبی FGF2 نسبت FGF1 بیشتر است (۴۲). فاکتور رشد فیبروبلاست در چرخهٔ آدنوزین مونوفسفات نیز نقش دارد و سبب بهبود فعل‌وانفعالات سیناپسی، کاهش منطقهٔ انفارکته و بازسازی عملکردهای حسی و حرکتی می‌شود (۴۴). همچنین FGF2 با تاثیر بر پروتئین کیناز A سبب تکثیر و تمایز سلول‌های عصبی و همچنین کاهش آپوپتوز آن‌ها می‌شود. به طوری که تکثیر سلول‌های عصبی در هیپوکامپ از طریق سرکوب FGF2 کاهش می‌یابد (۴۵). در مطالعه‌ای دیگر که در مدل‌های موشی سکتهٔ مغزی انجام شد، بهبود در موش‌های تیمار شده با FGF2 نسبت به گروه کنترل مشهود بود (۴۵). علاوه‌بر این مشاهده شده است که FGF استرس اکسیداتیو شبکهٔ آندوپلاسمی را در آسیب‌های مغزی ناشی از ایسکمی می‌کاهد و با اثر بر cAMP سیناپس‌های بین نورون‌های حسی و حرکتی را تحت تاثیر قرار می‌دهد (۴۶). بنابراین با توجه به نقش‌های حفاظت عصبی فاکتور رشد فیبروبلاست پیشنهاد شده است که این عامل می‌تواند در درمان و جلوگیری از پیشرفت سکتهٔ مغزی مورد استفاده قرار گیرد (۴۷).

TGF بتا

TGF بتا یا فاکتور رشد مبدل بتا یک سیتوکین پلیوتروپیک با خاصیت ضد التهابی قوی است که از طریق گیرنده‌های هترودایمر نقش خود را در فرآیندهای ترمیم، تکوین و هم‌ایستایی اعمال می‌کند (۴۸). دانشمندان دریافتند پس از سکتهٔ مغزی با افزایش فاکتور رشد مبدل بتا در ناحیهٔ ملتهب، ترمیم زخم بهتر رخ می‌دهد (۴۹). در سال‌های اخیر نقش نوروپروتکیو فاکتور رشد مبدل بتا در مراحل ابتدایی ایسکمی به اثبات رسیده است اما افزایش بیش از حد این فاکتور ممکن است در کاهش عملکردی مغز موثر باشد (۵۰). TGF بتا بیان فیبرونکتین و پروتئین‌های ماتریس سلولی را پس از سکتهٔ مغزی افزایش می‌دهد. همچنین ثابت شده است که فاکتور رشد مبدل بتا فعالیت آستروسیت‌ها را کنترل کرده و از این طریق در تولید اجزای غشای پایه و ارتباط فیزیولوژیکی آن‌ها در پیری و سکتهٔ مغزی موثر است (۵۱). نقش ضد التهابی TGF بتا از طریق مولکول‌های پیام‌رسان Smad نیز اعمال می‌شود. به‌طوری که سیتوکین‌های التهابی و کموکین‌ها را تعدیل و شاید سرکوب کند (۵۲). TGF بتا باعث کاهش التهاب عصبی حاد پس از سکتهٔ مغزی می‌شود بنابراین به‌عنوان عاملی که می‌تواند سبب بهبود روند ترمیم در سکتهٔ مغزی شود معرفی شده است (۵۱).

TGF آلفا

TGF آلفا یا فاکتور رشد مبدل آلفا دارای اثرات حفاظت عصبی است که می‌تواند حجم منطقهٔ انفارکته را کاهش دهد. این فاکتور با اتصال به گیرنده‌هایی که دارای فعالیت پروتئین کینازی هستند موجب علامت‌دهی سلول جهت آغاز تقسیم، تمایز و رشد سلولی می‌شود (۵۳). در تحقیقی که توسط لکر و همکاران انجام شد،

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

مشاهده شد که TGF آلفا، آنژیوژنز و تکثیر را پس از سکتهٔ مغزی افزایش می‌دهد که این اثرات، گواهی بر خاصیت حفاظت عصبی این سیتوکین است که توسط مکانیسم‌های ضد آپوپتوز و ضد التهاب پیش می‌رود (۵۴). در مطالعهٔ دیگری دریافتند تزریق TGF آلفا سبب افزایش بیان nestin می‌شود. همچنین درمان با TGF آلفا به‌طور قابل توجهی بیان BAX را در هیپوکامپ کاهش داد اما در نقطهٔ مقابل بیان Bcl2 افزایش یافت پس در نتیجه آپوپتوز کاهش می‌یابد. در نقطهٔ مقابل بیان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوز افزایش یافت. بنابراین پیشنهاد می‌شود که فاکتور رشد مبدل آلفا می‌تواند برای بهبود بازیابی حسی و حرکتی در بیمارانی که دچار آسیب مغزی شده‌اند مورد استفاده قرار گیرد (۵۵).

PDGF یا فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت

فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت که یکی از فاکتورهای مهم پروتئینی است، نوعی سیتوکین می‌باشد که در رشد و متابولسم انواع سلول‌ها نقش دارد. این فاکتور به مقدار بالا در مادهٔ سفید مغز بیان می‌شود و نقش مهمی در بازسازی نورون‌های آسیب دیده ایفا می‌کند (۵۶). با توجه به مکانیسم‌های بقا، بسیاری از راهبردهای محافظتی و بازسازی عصبی بر روی تنظیم سیگنالینگ MTOR تمرکز دارند. مسیر سیگنالی MTOR نقش محوری در فرآیندهای سلولی دارد و فعال‌سازی مکانیسم‌های MTOR منجر به فسفوریلاسیون S6 و STAT3 می‌شود که با بهبود بقای عصبی، سنتز پروتئین‌ها و به تاخیر انداختن آپوپتوز در ارتباط است (۵۷). داده‌های جمع‌آوری شده از مطالعات مختلف نشان داده است که PDGF می‌تواند مسیرهای محافظتی از نورون را تحریک کرده و با فسفوریله کردن AKT و ERK وSTAT3 سبب کاهش بیان پروتئین‌های درگیر در آپوپتوز می‌شود (۹). در پژوهشی قدیمی برای اولین بار به نقش فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت در رگزایی و محافظت عصبی پس از سکتهٔ مغزی پی بردند (۵۸). علاوه‌بر این نشان داده شده است که کمبود PDGF اثرات نامطلوبی بر گلیای شبکیهٔ چشم دارد، بنابراین به‌عنوان عاملی که در بینایی نیز موثر است، پذیرفته شده است (۵۹). همچنین در مطالعهٔ دیگری دریافتند فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت در بقایای نورون‌های کولینرژیک موثر است (۶۰). فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت با توجه به ویژگی‌های حفاظت عصبی ذکر شده، به‌عنوان کاندید مناسبی برای درمان و بهبود شرایط بیماران سکتهٔ مغزی معرفی شده است اما بررسی دقیق چگونگی دخالت فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت در بهبود سکتهٔ مغزی نیازمند انجام مطالعات بیشتری است (۶۱).

اینترلوکین ۱

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که اینترلوکین یک آلفا باعث آنژیوژنز، نورون‌زایی و تولید پروتئین‌های عصبی می‌شود و ما را به این فرضیه سوق می‌دهد که می‌تواند اثرات حفاظت عصبی را بر نورون‌ها اعمال کند (۶۲). برای ارزیابی این فرضیه، درمان با اینترلوکین یک آلفا پس از سکتهٔ مغزی مورد ارزیابی قرار گرفت. مشاهده شد که بدون بروز عوارض و التهاب، میزان مرگ در گروه‌های تجربی کمتر بود و باعث ترمیم بافت‌های آسیب دیده شد. در این تحقیق مشاهده شد که اینترلوکین یک آلفا بیان کاتپسین B و پرلکان و بتا اندورفین را افزایش داده و نیز سبب کاهش ترشح عوامل التهابی شد. علاوه‌بر این، تیمار با اینترلوکین یک آلفا، در سکتهٔ مغزی سبب کاهش حجم منطقهٔ انفارکته می‌شود (۶۳). بنابراین اینترلوکین یک آلفا با وجود اینکه یک سیتوکین التهابی است تحت دوز مناسب نیز می‌تواند اثرات حفاظت عصبی نشان دهد. این اثرات می‌تواند از طریق جلوگیری از تغییرات همودینامیکی گذرا و تعدیل فرآیندهای آنژیوژنز سلول‌های آندوتلیال نیز اتفاق افتد (۶۴).

اینترلوکین ۶

اینترلوکین ۶ [8] به‌عنوان یک سیتوکین مهم در سکتهٔ مغزی مورد بررسی قرار گرفته است. وجود اینترلوکین ۶ در بقای سلول‌های محیط کشت، تغذیه و بازسازی دستگاه عصبی مرکزی و محیطی موثر است (۶۵). در آزمایشی اثر ضد آپوپتوزی اینترلوکین ۶ با اندازه‌گیری تعداد سلول‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت و دریافتند این سیتوکین از سلول‌های عصبی در برابر آپوپتوز محافظت می‌کند. با توجه به نتایج پیشنهاد می‌شود که STAT3 به واسطهٔ اینترلوکین ۶ در فرآیندهای ضد آپوپتوز شرکت می‌کند. همچنین اینترلوکین ۶ و ۱ سبب خون‌رسانی مجدد در مدل‌های موشی سکتهٔ مغزی شد. در ضمن اینترلوکین ۶ پروتئین‌های Bcl-xl و Mcl1 را تنظیم کرده و در نتیجه با مهار آپوپتوز و واسطه‌های التهابی اثر حفاظتی بر مغز اعمال می‌کنند. اینترلوکین ۶ باعث فسفوریلاسیون STAT3 می‌شود، در حالی که بر بیان کل STAT3 تاثیری ندارد

[8] Interleukin 6

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

(۶۶). مشخص شده است که اینترلوکین ۶ پروتئین‌های آنتی آپوپتوز را به وسیلهٔ STAT3 در مسیر JAK-STAT تعدیل می‌کند (۶۷). علاوه‌بر این سطح تعدادی از سیتوکین‌های التهابی به‌منظور اینکه آیا اینترلوکین ۶ بر تنظیم ترشح سیتوکین‌های دیگر و یکپارچگی سد خونی- مغزی تاثیر می‌گذارد، مورد ارزیابی قرار گرفت که مشاهده شد سطح TNF آلفا به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود. همچنین افزایش MMP-9 که در سکتهٔ مغزی مشاهده می‌شود، در اثر Il-6 کاهش می‌یابد (۶۸). اینترلوکین ۶ به‌عنوان یک سیتوکین کلیدی در تنظیم سیستم ایمنی معرفی شده است با این حال پتانسیل حفاظت عصبی این سیتوکین به‌طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است (۶۹).

فاکتور رشد آندوتلیال عروقی یا VEGF

از سیتوکین‌های پروتئینی است که در مغز واسطهٔ رگ‌زایی، مهاجرت و محافظت عصبی است. VEGF به‌عنوان یک فاکتور نفوذپذیر، بیان بیش از حدش سبب اختلال در سد خونی- مغزی، تحریک مسیرهای التهابی و ایجاد ادم می‌شود. از آنجایی که VEGF یک مولکول با اعمال پلیوتروپیک است که می‌تواند عملکردهای خود را با اتصال تعدادی گیرندهٔ مختلف اجرا کند، نقش دقیق افزایش بیان VEGF پس از سکتهٔ مغزی در مکانیسم‌های حفاظت عصبی هنوز هم جنجال برانگیز است (۷۰). محققان بر این باورند که اغلب فعالیت‌های این فاکتور مهم، خواه مفید یا مضر توسط زمان، دوز و روش مصرف در مدل‌های آزمایشی سکتهٔ مغزی تعیین می‌شود (۷۱). در مطالعات مختلف ثابت شده است که مقادیر زیاد VEGF، باعث بهبود تغییرات سد خونی- مغزی در فاز اولیهٔ سکتهٔ مغزی می‌شود (۷۲). در مغز VEGFR1 و VEGFR2 گیرنده‌های VEGF هستند که از این بین VEGFR1 بیشترین چگالی را در سلول‌های عصبی دارد. VEGFR2 گیرنده‌ای است که عمدتاً مسئول فعالیت‌های حفاظت عصبی است که نقش مهمی در ایجاد سیگنال‌های بقا به واسطهٔ مسیرهای PI-3k\ PKB و MEK\ ERK دارد. علاوه‌بر این فعال شدن VGFR1 به وسیلهٔ لیگاندهای درون‌زا نیز مانع انفارکتوس با حجم بالا می‌شود و در حمایت از سلول‌های عصبی موثر است (۷۳). در آزمایشی که در محیط in vivo انجام شد با افزودن VEGF مقابلهٔ سلول‌های عصبی با مسمومیت تحریکی که یکی از مکانیسم‌های اصلی زمینه‌ساز سکتهٔ مغزی می‌باشد را مورد ارزیابی قرار دادند. VEGF از طریق فعال‌سازی VEGFR1 مستقیماً بر روی سلول‌های عصبی تاثیر می‌گذارد و از این طریق مانع از تغییر ریخت‌شناسی سلولی می‌شود (۷۴). به اثبات رسیده است با افزایش سن، VEGF در هیپوکامپ که در آن یادگیری و حافظه متمرکز است، به‌طور چشمگیری کاهش یافت (۷۵). رگ‌زایی درمانی که جزئی از روش‌های درمانی می‌باشد، شامل رگ‌زایی تحریکی در بیماری‌هایی همچون سکتهٔ مغزی و رگ‌زایی مهاری در مواردی مثل تومورها می‌باشد. عامل کلیدی در ترمیم و تکثیر سلول‌های آندوتلیال، فاکتور رشد آندوتلیوم عروقی می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد از این عامل می‌توان در بهبود روند ترمیم سکتهٔ مغزی استفاده کرد (۷۶).

فاکتور رشد هپاتوسیت یا HGF

یک سیتوکین چند منظوره است که فعال‌سازی رسپتور آن سبب پاسخ‌های سلولی مختلفی از جمله فعالیت‌های سیناپتوژنز، میتوژنیک، آنژیوژنز و آنتی‌آپوپتوز در سلول‌های مختلف می‌شود (۷۷). به‌عنوان مثال فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اپیتلیال و آندوتلیال از طریق گیرندهٔ خود HGF را تولید یا به آن پاسخ می‌دهند. بنابراین از این فاکتور می‌توان از طریق ژن درمانی یا تزریق مداوم آن برای درمان سکتهٔ مغزی استفاده کرد (۷۸). نشان داده است که HGF وc-Met تحت شرایط عادی در مناطق مختلف مغز بیان شده و HGF باعث زنده ماندن سلول‌های عصبی هیپوکامپ و قشر مخ در طی پیری سلول‌ها در محیط کشت می‌شود. اثرات محافظتی HGF بر آسیب‌های سکتهٔ مغزی هنوز به طور کامل درک نشده است. اما نقش HGF در تکثیر سلولی و تمایز عصبی در سلول‌های مشتق شده از جنین در in vivo قبلاً به اثبات رسیده است (۷۹). یافته‌های به دست آمده نشان می‌دهد درمان با HGF قادر است از طریق جلوگیری از انتقال فاکتور آپوپتوز به هسته، از سلول‌های عصبی هیپوکامپ در برابر مرگ ناشی از ایسکمی محافظت کند. علاوه‌بر این نشان داده شده است که HGF توانایی جلوگیری از تخریب بافت و بهبود عملکردهای یادگیری و حافظه پس از آمبولی مغزی احتمالاً از طریق پیشگیری از صدمات عروق مغزی، تحریک توبولوژنز و رشد سلول‌های اپیتلیال و سلول‌های عصبی را دارد (۸۰). این پاسخ‌ها نشان دهندهٔ نقش HGF در پیدایش و ترمیم بافت‌ها است. همچنین HGF به دلیل فعالیت‌های ضد آپوپتیک و ضد بروتیکی، از سلول‌های عصبی در برابر مرگ ناشی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

از ایسکمی محافظت می‌کند. علاوه‌بر این رخدادها حفظ یکپارچگی سد خونی- مغزی در حیوانات دریافت کنندهٔ HGF از طریق مهار ماتریکس متالوپروتئازهای ۲ و ۴ مشاهده شد (۷۸). در مطالعهٔ دیگری حفاظت عصبی HGF از طریق کاهش ادم مغزی نسبت به گروه کنترل به اثبات رسید (۸۱). در مطالعه‌ای دیگری که حجم منطقهٔ انفارکته در مدل‌های پیش‌بالینی تحت تاثیر HGF مورد ارزیابی قرار گرفت، مشاهده شد که HGF سبب حفاظت طولانی مدت از طریق تکثیر و تمایز سلول‌های عصبی شد. در همین راستا HGF سبب شکل‌گیری نوروسفر و همچنین تکثیر NPC ها و کاهش کاسپاز ۳ وابسته به آسیب هیپوکسیک شد (۸۲).

استروژن و ۱۷ بتا استرادیول

تفاوت‌های جنسی در سکتهٔ مغزی نشان دهندهٔ نقش هورمون‌های جنسی به‌عنوان فاکتوری موثر در بروز سکتهٔ مغزی است و به همین ترتیب هورمون‌های جنسی را می‌توان در مدل‌های سکتهٔ مغزی مورد ارزیابی قرار داد. اگرچه احتمال سکتهٔ مغزی در مردان بیشتر از زنان است اما در زنان شدت سکتهٔ مغزی و مرگ و میر ناشی از آن بیشتر است. به‌خصوص از سن ۱۹ تا ۳۰ و همچنین از ۴۵ تا ۵۴ احتمال سکتهٔ مغزی در زنان بیشتر است (۸۳). یک توضیح قابل قبول برای افزایش خطر سکتهٔ مغزی در این دوره‌های زمانی، تغییر در وضعیت استروژن است. در دوران بارداری، جفت، استروژن فراوانی می‌سازد که پس از زایمان مقدار این هورمون کاهش پیدا می‌کند. این تغییرات سریع، احتمال بروز سکتهٔ مغزی را افزایش می‌دهد. در بازهٔ زمانی دوم نیز علت تغییرات استروژن، یائسگی است که همراه با علائمی مانند گرگرفتگی، تعریق و... می‌باشد (۸۴). استروژن‌ها از طریق خون در بافت‌های مختلفی از جمله سیستم عصبی توزیع می‌شوند و به دلیل ماهیت لیپوفیلی‌شان به راحتی می‌توانند از غشاهای سلولی و سد خونی- مغزی عبور کنند. مطالعات پیش‌بالینی متعددی نشان داده‌اند که استروژن‌ها به‌خصوص ۱۷ بتا استرادیول، مغز را در برابر آسیب‌های سکتهٔ مغزی محافظت می‌کند اما با این وجود در داده‌های حاصل از برخی از آزمایشات هیچ اثری گزارش نشد (۸۵). ۱۷ بتا استرادیول رونویسی پروتئین‌هایی که در بقای سلول‌ها موثرند همانند PIK3، AKT، CREB، Bcl-x، Bcl-2، SOD، PP2A و c-jun را تسهیل می‌کند. ۱۷ بتا استرادیول همچنین بیان پروتئین‌هایی که در آپوپتوز موثرند همانند Fas، Bax، FADD را مهار می‌کند. علاوه‌بر این با مهار آزادسازی سیتوکروم و استیلاسیون p53 از سکتهٔ مغزی جلوگیری می‌کند (۸۴). اثبات شده است که ۱۷ بتا استرادیول می‌تواند سبب فعال‌سازی مسیر MAPK و افزایش فسفوریلاسیون Akt و CREB شود. ۱۷ بتا استرادیول سبب فعال‌سازی کاسپاز ۸ می‌شود اما در عین حال فعالیت کاسپاز ۳ را مهار می‌کند (۳۷). اگرچه اثرات محافظت عصبی ۱۷ بتا استرادیول در سکتهٔ مغزی به اثبات رسیده است، اما همچنان استروژن یک تنظیم کنندهٔ قوی سیستم ایمنی است، زیرا به دنبال سکتهٔ مغزی می‌تواند با کمک واسطه‌هایی، محافظتی مضاعف را نشان دهد (۸۶). پس از سکتهٔ مغزی، نوتروفیل‌ها به سرعت به منطقهٔ آسیب دیده مهاجرت می‌کنند و ممکن است سد خونی- مغزی آسیب ببینند. بنابراین نفوذ بیشتر نوتروفیل‌ها می‌تواند آسیب بافتی را تشدید کند. به دنبال سکتهٔ مغزی، درمان با استروژن نشان می‌دهد که این هورمون ممکن است در یک واکنش فیزیولوژیکی سریع برای کاهش آسیب بافتی نقش داشته باشد. همچنین استروژن همراه با ۱۷ بتا استرادیول باعث مهار تولید مواد جاذب شیمیایی نوتروفیل‌ها، جلوگیری از چسبندگی نوتروفیل‌ها به سلول‌های آندوتلیال از طریق تنظیم پروتئین آنکسین و سبب پاکسازی نوتروفیل‌ها می‌شود (۸۷). نشان داده شده است که ۱۷ بتا استرادیول باعث ایجاد یک فنوتیپ فعال ماکروفاژ می‌شود که سیتوکین‌های ضد التهابی ترشح می‌کند یا سیتوکین‌های پیش‌التهابی را مهار می‌کند. به طور کلی ۱۷ بتا استرادیول به‌عنوان یک عامل ضد التهابی عمل می‌کند که می‌تواند پاسخ ایمنی ذاتی بدن را پس از سکتهٔ مغزی تعدیل کند (۸۸). در مطالعه‌ای که برای بررسی ارتباط بین سطح تستوسترون و سکتهٔ مغزی در جامعهٔ آماری بالا مورد بررسی قرار گرفت، با توجه به داده‌های آماری هیچ ارتباط معنی‌داری بین تستوسترون و سکتهٔ مغزی یافت نشد. اما برای دسترسی به یک دید بهتر نیازمند مطالعات بیشتری هستیم (۸۴).

فاکتور مهار کنندهٔ لوسمی یا LIF

الکترون‌های آزاد نقش اساسی در ایجاد مرگ سلولی ناشی از سکتهٔ مغزی دارند. در مراحل اولیهٔ سکتهٔ مغزی کاهش انرژی و افزایش الکترون‌های آزاد منجر به دپلاریزاسیون غشا، هجوم کلسیم، فعال‌سازی آنزیم‌های پرواکسیدان مانند NADPH اکسیداز می‌شود. این آنزیم‌ها ROS تولید می‌کنند و منجر به آسیب

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

اجزای سلولی و در نهایت مرگ سلولی می‌شوند. موج دوم مرگ سلولی در اثر التهاب رخ می‌دهد که ممکن است ساعت‌ها یا روزها آسیب‌زا باشد (۸۹). فعال‌سازی میکروگلیا باعث آسیب اکسیداتیو از طریق فعال‌سازی تولید نیتریک‌اکسید می‌شود. به‌علاوه متالوپروتئین‌های ماتریکس مشتق شده از میکروگلیای فعال شده با ایجاد اختلال در سد خونی- مغزی[9]، عملکرد مغز را به خطر می‌اندازد. افزایش نفوذپذیری سد خونی- مغزی امکان حملهٔ لنفوسیت‌ها، نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای محیطی به مغز را فراهم می‌آورد و تجمع سلول‌های ایمنی در مغز باعث آسیب به سلول‌های عصبی در حال تحلیل می‌شود (۹۰). اختلال در عملکرد آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتازها (SOD) که از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان است، باعث کاهش فعالیت عصبی و توسعهٔ بیماری‌هایی مانند آلزایمر و پارکینسون و سکتهٔ مغزی می‌شود (۹۱). چندین تحقیق خاصیت حفاظت عصبی آنزیم‌های SOD را به اثبات رسانده است مثلاً در تحقیقی با تحویل ژن SOD از طریق ویروس هرپس تناسلی به مدل‌های موشی سکتهٔ مغزی، کاهش ضایعهٔ مغزی مشاهده شد (۹۲). داده‌های به دست آمده از مطالعات مختلف، تنظیم مجدد و افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان درون‌زا را به‌عنوان یک استراتژی محافظتی در برابر سکتهٔ مغزی نشان داد (۹۳). LIF با تنظیم مجدد آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا، الیگودندروسیت‌ها را در برابر سکتهٔ مغزی محافظت می‌کنند. LIF یک سیتوکین ضد التهابی از خانوادهٔ اینترلوکین ۶ است که پس از اتصال، چندین مسیر سیگنالینگ پایین دست از جمله AKT\PIK3 و JAK\STAT و MAPK را فعال می‌کند. این مسیرهای سیگنالی نقش اصلی در بقا و حفاظت عصبی دارند. استفاده از LIF نتایج امیدوارکننده‌ای را در مدل‌های مختلف حیوانی نشان داده است (۹۴). به‌عنوان مثال در تحقیقی مشاهده شد که LIF به‌طور قابل توجهی فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و بیان SOD3 در مقایسه با گروه کنترل را افزایش داد و بدین ترتیب با مرگ سلولی ناشی از سکتهٔ مغزی مقابله کرد. با خنثی‌سازی بیان SOD3 با استفاده از siRNA اثر محافظتی LIK خنثی می‌شود. همچنین اثبات شده است که LIF از طریق تغییرات در سطح اینترلوکین ۱۲ نیز سبب تحریک مسیرهای ضد التهابی می‌شود (۹۵). به تازگی اثبات شده است که تجویز LIF حجم منطقهٔ انفارکته را کاهش داده و بازیابی عملکردی را بهبود می‌بخشد. LIF می‌تواند، Prdx4 را در الیگودندروسیت‌ها تنظیم کند (۹۶). حتی در تحقیق دیگری که بر روی مدل‌های موشی MS رخ داد کاهش میلین‌زدایی در گروه‌های تیمار شده با LIF مشاهده شد (۹۷). توانایی LIF برای فعال کردن مسیرهای محافظتی و کاهش آسیب در چندین مدل حیوانی از بیماری، آن را به‌عنوان یک کاندیدای مناسب برای محافظت عصبی پس از سکتهٔ مغزی معرفی کرده است (۹۸). از نانوذرات حامل LIF نیز برای ارزیابی بهبود مدل‌های سکتهٔ مغزی استفاده شده است. در این تحقیق نانوذرات حامل LIF با هدف قرار دادن ماکروفاژهای التهابی و آزادسازی LIF سبب حفاظت از سلول‌های عصبی و الیگودندروسیت‌ها شد. اگرچه LIF در سلول‌های مختلف در طی سکتهٔ مغزی نیز تولید می‌شود اما هنوز پتانسیل آن برای درمان سکتهٔ مغزی به‌طور دقیق مشخص نشده است (۹۱).

Irisin

ایریسین نوعی میوکین و آدیپوکین است که با کاهش مقاومت به انسولین و با بهبود هم‌ایستایی گلوکز در ارتباط است. ورزش سطح ایریسین را بهبود می‌بخشد و منجر به آزاد شدن آن در خون شده تا افزایش مصرف انرژی را القا کند. همچنین به پویایی میتوکندری برای حفظ عملکرد طبیعی سلول‌های عصبی کمک می‌کند (۹۹). ایریسن می‌تواند سطح BDNF را که سلول‌های عصبی را در برابر سکتهٔ مغزی محافظت می‌کند، تنظیم کند. اگرچه هنوز برخی از شواهدات متناقض وجود دارد اما اکثر دانشمندان بر این باورند که ایریسن نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های متابولیکی دارد (۱۰۰). محققان افزایش بیان ایریسین را هنگام ورزش در عضلات اسکلتی قلب و مغز به اثبات رسانده‌اند (۱۰۱). کاهش سطح ایریسین خون، پس از سکتهٔ مغزی به اثبات رسیده است که نشان می‌دهد آزاد شدن ایریسن پس از سکتهٔ مغزی از عضلات به خون مهار می‌شود. با این حال هیچ اطلاعی از اینکه چگونه سکتهٔ مغزی سبب کاهش بیان و آزادسازی ایریسین می‌شود وجود ندارد و مطالعات تازه برای کشف مکانیسم‌های بالقوهٔ درگیر آغاز شده است (۱۰۲). در تحقیقی که بر روی اثرات ایریسین بر مدل‌های موشی سکتهٔ مغزی در هر دو محیط invivo و invitro انجام شد، اثبات شد که ایریسین بیان اینترلوکین ۱ بتا، TNF آلفا، Noch1، Hes1، NICرا کنترل می‌کند. علاوه بر این ایریسین مسیر سیگنالینگ Nochرا که منجر به کاهش آسیب سکتهٔ مغزی می‌شود را تنظیم می‌کند (۱۰۳). مشاهدات

[9] Blood Brain Barrier

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

بالینی نشان داده است هنگامی که سطح ایریسن در سرم بیماران سکتهٔ مغزی زیاد بود، بازیابی عصبی شرایط بهتری داشت. این مشاهدات نشان می‌دهد که ایریسین ممکن است التهاب و آپوپتوز ناشی از سکتهٔ مغزی را کاهش دهد (۱۰۴). به اثبات رسیده است که درمان با ایریسین، سطح کاسپاز ۳ که یک پروتئاز کلیدی برای تجزیهٔ اسکلت سلولی و پروتئین‌های هسته‌ای است را، به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد. همهٔ این نتایج نشان می‌دهد که محافظت عصبی ایریسین به مهار آپوپتوز نورون‌ها، جلوگیری از آسیب آندوتلیال و تصلب شریان از طریق تنظیم مجدد مسیرهای AMPK و SOD2 کمک می‌کند (۱۰۵). در تحقیقی دیگر مشخص شد که ایریسین آسیب عصبی ناشی از سکتهٔ مغزی را با فعال‌سازی Akt و ERK1 کاهش می‌دهد بنابراین این فاکتور به‌عنوان عاملی که می‌تواند در بهبود روند سکتهٔ مغزی موثر باشد شناخته شده است (۱۰۶).

NGF

NGF یا فاکتور رشد عصب به‌خاطر عملکردهای محافظتی به خوبی شناخته شده است. NGF طیف گسترده‌ای از اثرات محافظتی بر روی سلول‌های عصبی مختلف، سلول‌های پشتیبان و سلول‌های آندوتلیال عروقی در شرایط پاتولوژیک مختلف نشان می‌دهد. مطالعهٔ عملکردی نشان داد که NGF تحویل داده شده با تغییر شکل میکروگلیا باعث کاهش التهاب و بقای سلول‌های عصبی شد (۱۰۷). علاوه‌بر این مطالعات نقش NGF را در تقویت آنژیوژنز، کاهش حجم منطقهٔ انفارکته، تحریک، تمایز و بلوغ سلول‌های عصبی، هدایت میکروگلیا به سمت اعمال حفاظت عصبی، بازیابی عملکردی نورون‌های حسی و حرکتی به اثبات رسیده است (۱۰۸). NGFبه گیرندهٔ کیناز وابسته به تروموپومیوزین متصل می‌شود و نقش مهمی در رشد، بقا و تمایز نورون‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی دارد (۱۰۹). به اثبات رسیده است که NGF با تنظیم بیان پروتئین GAP_43 در مدل‌های موشی سکتهٔ مغزی سبب کاهش آپوپتوز، نوروژنز[10]، تنظیم و سازمان‌دهی مجدد سیناپس‌ها شد. از آنجا که سد خونی- مغزی نسبتاً به NGF نفوذناپذیر است بنابراین ارزیابی دقیق کارآیی NGF در ناحیهٔ آسیب دیدهٔ مغز با مشکلاتی مواجه است (۱۰۹). آنژیوژنز در ترمیم عصبی به دنبال سکتهٔ مغزی نقش اساسی دارد. درمان با NGF پس از سکتهٔ مغزی باعث رگ‌زایی و افزایش تراکم مویرگی در منطقهٔ انفارکته، افزایش سطح سرمی پروتئین VEGF و افزایش تعداد سلول‌های پیش‌ساز انسولین می‌شود (۱۱۰). همچنین ثابت شده است که NGF در بهبود تکثیر سلولی و آنژیوژنز[11] به واسطهٔ مسیر PIK3\ Akt موثر است (۷۳). در بیماری سکتهٔ مغزی بیان درون‌زای NGFبه‌طور قابل توجهی در قشر انفارکته کاهش می‌یابد در نتیجه اهمیت تحویل و استفاده از NGF نوترکیب انسانی توسعه یافته است و به‌عنوان کاندیدای مناسبی برای بهبود روند سکتهٔ مغزی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱۱).

نتیجه‌گیری

پس از آسیب‌های عصبی، استفاده از روش‌هایی که سبب بهبود شرایط استرس‌اکسیداتیو و کاهش اثرات مخرب آن می‌شوند، ضروری است. از آنجا که روند کلی آسیب‌های ایسکمیک بسیار پیچیده است و الگوی تغییرات پاتوفیزیولوژیک برای همهٔ سلول‌های مغز یکسان نیست، درک مناسبی از تغییرات سلولی و مولکولی ناشی از ایسکمی مغزی برای ایجاد راهکارهایی برای درمان سکتهٔ مغزی لازم است. از این رو درمان با عوامل چند منظورهٔ درون زا گزینهٔ بهتری برای جلوگیری از تشدید آسیب‌های سکتهٔ مغزی است. در این راستا برخی فاکتورهای درون سلولی با بهبود فعالیت میتوکندری، کاهش فاکتورهای التهابی، فعال کردن مسیرهای سیگنالینگ و عوامل رونویسی می‌توانند در بهبود روند ترمیم موثر باشند. از این رو بر استفاده از عوامل درون‌زا با در نظر گرفتن دوز و زمان تزریق در درمان بیماری‌ها و ضایعات دستگاه عصبی نظیر سکتهٔ مغزی تاکید شده است.

منابع

1. Tapeinos C, Battaglini M, Marino A, Ciofani G. Smart diagnostic nano- agents for cerebral ischemia. Journal of Materials Chemistry B. 2020; 8(29): 6233-51.

2. Members WG, Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2016; 133(4): e38-e360.

3. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Asadi A, Sabahi Namini A. Cerium oxide nanoparticles as a new neuroprotective agent to promote functional recovery in a rat model of sciatic nerve crush injury. British Journal of Neurosurgery. 2020: 1-6.

4. Lee HI, Lee SW, Kim NG, Park KJ, Choi BT, Shin YI, et al. Low-level light emitting diode (LED) therapy suppresses inflammasome-mediated brain damage in experimental ischemic stroke. Journal of biophotonics. 2017; 10(11): 1502-13.

5. Karu TI. Photobiology of low-power laser therapy: Routledge; 2020.

6. Thunshelle C, Hamblin MR. Transcranial low-level laser (light) therapy for brain injury. Photomedicine and laser surgery. 2016; 34(12): 587-98.

7. Kim Y, Lee YB, Bae SK, Oh SS, Choi J-r.

[10] Neurogenesis
[11] Angiogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]
[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

Development of a photochemical thrombosis investigation system to obtain a rabbit ischemic stroke model. Scientific reports. 2021; 11(1): 1-12.

8. Oron A, Oron U. Low-level laser therapy to the bone marrow: a new therapeutic approach to neurodegenerative diseases. Photobiomodulation in the Brain: Elsevier; 2019. p. 213-7.

9. Su EJ, Cao C, Fredriksson L, Nilsson I, Stefanitsch C, Stevenson TK, et al. Microglial-mediated PDGF-CC activation increases cerebrovascular permeability during ischemic stroke. Acta neuropathologica. 2017; 134(4): 585-604.

10. Castilla-Cortázar I, Aguirre GA, Femat-Roldán G, Martín-Estal I, Espinosa L. Is insulin-like growth factor-1 involved in Parkinson's disease development? Journal of translational medicine. 2020; 18(1): 1-17.

11. Kim B, Elzinga SE, Henn RE, McGinley LM, Feldman EL. The effects of insulin and insulin-like growth factor I on amyloid precursor protein phosphorylation in in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. Neurobiology of disease. 2019; 132: 104541.

12. Ashpole NM, Sanders JE, Hodges EL, Yan H, Sonntag WE. Growth hormone, insulin-like growth factor-1 and the aging brain. Experimental gerontology. 2015; 68: 76-81.

13. Shaheen H, Sobhy S, El Mously S, Niazi M, Gomaa M. Insulin-like growth factor-1 in acute ischemic stroke. The Egyptian journal of neurology, psychiatry and neurosurgery. 2018; 54(1): 1-5.

14. Kaplan RC, McGinn AP, Pollak MN, Kuller LH, Strickler HD, Rohan TE, et al. Association of total insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), and IGFBP-3 levels with incident coronary events and ischemic stroke. The journal of clinical endocrinology & metabolism. 2007; 92 (4) 1319-25.

15. Salem L, Saleh N, Désaméricq G, Youssov K, Dolbeau G, Cleret L, et al. Insulin-like growth factor-1 but not insulin predicts cognitive decline in Huntington's disease. PLoS One. 2016; 11(9): e0162890.

16. Serhan A, Boddeke E, Kooijman R. Insulin-like growth factor-1 is neuroprotective in aged rats with ischemic stroke. Frontiers in aging neuroscience. 2019; 11: 349.

17. Higashi Y, Sukhanov S, Shai S-Y, Danchuk S, Tang R, Snarski P, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor deficiency in macrophages accelerates atherosclerosis and induces an unstable plaque phenotype in apolipoprotein E–deficient mice. Circulation. 2016; 133(23): 2263-78.

18. Báez-Díaz C, Blanco- Blázquez V, Sánchez-Margallo F-M, Bayes-Genis A, González I, Abad A, et al. Microencapsulated Insulin- Like Growth Factor-1 therapy improves cardiac function and reduces fibrosis in a porcine acute myocardial infarction model. Scientific reports. 2020; 10(1): 1-11.

19. Sohrabji F. Estrogen- IGF-1 interactions in neuroprotection: ischemic stroke as a case study. Frontiers in neuroendocrinology. 2015; 36: 1-14.

20. Hayes CA, Valcarcel- Ares MN, Ashpole NM. Preclinical and clinical evidence of IGF-1 as a prognostic marker and acute intervention with ischemic stroke. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2021.

21. Lee J, Lee J, Lee M, Lim J-S, Kim JH, Yu K-H, et al. Association between Serum Insulin-Like Growth Factor-1 and Neurological Severity in Acute Ischemic Stroke. Journal of clinical neurology (Seoul, Korea). 2021; 17(2): 206.

22. Gong P, Zou Y, Zhang W, Tian Q, Han S, Xu Z, et al. The Neuroprotective Effects of Insulin- Like Growth Factor 1 via the Hippo/YAP Signaling Pathway is Mediated by the PI3K/AKT Pathway Following Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury. 2021.

23. Okoreeh AK, Bake S, Sohrabji F. Astrocyte-specific insulin-like growth factor-1 gene transfer in aging female rats improves stroke outcomes. Glia. 2017; 65(7): 1043-58.

24. Saber H, Himali JJ, Beiser AS, Shoamanesh A, Pikula A, Roubenoff R, et al. Serum insulin-like growth factor 1 and the risk of ischemic stroke: the Framingham study. Stroke. 2017; 48(7): 1760-5.

25. Lioutas V-A, Alfaro-Martinez F, Bedoya F, Chung C-C, Pimentel DA, Novak V. Intranasal insulin and insulin-like growth factor 1 as neuroprotectants in acute ischemic stroke. Translational stroke research. 2015; 6(4): 264-75.

26. Higashi Y, Gautam S, Delafontaine P, Sukhanov S. IGF-1 and cardiovascular disease. Growth Hormone & IGF Research. 2019; 45: 6-16.

27. Zhang H, Liu Y, Cheng L, Ma X, Luo X. Exendin-4 induces a novel extended effect of ischemic tolerance via crosstalk with IGF-1R. Brain Research Bulletin. 2021; 169: 145-55.

28. Kang H-M, Byeon E, Jeong H, Kim M-S, Chen Q, Lee J-S. Different effects of nano-and microplastics on oxidative status and gut microbiota in the marine medaka Oryzias melastigma. Journal of hazardous materials. 2021; 405: 124207.

29. Bake S, Okoreeh A, Khosravian H, Sohrabji F. Insulin-like Growth Factor (IGF)-1 treatment stabilizes the microvascular cytoskeleton under ischemic conditions. Experimental neurology. 2019; 311: 162-72.

30. Bianchi VE, Locatelli V, Rizzi L. Neurotrophic and

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

neuroregenerative effects of GH/IGF1. International journal of molecular sciences. 2017; 18(11): 2441.

31. Wan Y, Gao W, Zhou K, Liu X, Zheng P, Xue R, et al. Role of IGF-1 in Neuroinflammation and Cogniton Deficits Induced by Sleep Deprivation. 2021.

32. Kreber LA, Ashley MJ, Masel BE, Singh CK, Randle KD, Johnson C, et al. Prevalence of growth hormone deficiency in middle-age adults recovering from stroke. Brain injury. 2020; 34(2): 276-80.

33. Yeap BB, Hui J, Knuiman MW, Paul CS, KY HK, Flicker L, et al. Associations of plasma IGF1, IGFBP3 and estradiol with leucocyte telomere length, a marker of biological age, in men. European journal of endocrinology. 2020; 182(1): 23-33.

34. George KS, Muñoz J, Akhavan NS, Foley EM, Siebert SC, Tenenbaum G, et al. Is soy protein effective in reducing cholesterol and improving bone health? Food & function. 2020; 11(1): 544-51.

35. Sanchez-Bezanilla S, Åberg ND, Crock P, Walker FR, Nilsson M, Isgaard J, et al. Growth hormone promotes motor function after experimental stroke and enhances recovery-promoting mechanisms within the peri-infarct area. International journal of molecular sciences. 2020; 21(2): 606.

36. Xiang Y, Zhang Y, Xia Y, Zhao H, Liu A, Chen Y. LncRNA MEG3 targeting miR-424-5p via MAPK signaling pathway mediates neuronal apoptosis in ischemic stroke. Aging (Albany NY). 2020; 12(4): 3156.

37. Shishkova V, Adasheva T, Stakhovskaya L, Remennic A, Valyaeva V. Assessment of of twenty-five variants of polymorphic genes for lipid and carbohydrate metabolism, vascular inflammation and the neurotransmitter system in the first non-cardioembolic ischemic stroke. European Heart Journal. 2020; 41(Supplement_2): ehaa946. 2408.

38. Yang L, Wang H, Liu L, Xie A. The role of insulin/IGF-1/PI3K/Akt/GSK3β signaling in Parkinson's disease dementia. Frontiers in neuroscience. 2018; 12: 73.

39. Dordoe C, Chen K, Huang W, Chen J, Hu J, Wang X, et al. Roles of Fibroblast Growth Factors and Their Therapeutic Potential in Treatment of Ischemic Stroke. Frontiers in Pharmacology. 2021; 12.

40. Huang S-S, Huang P-H, Leu H-B, Wu T-C, Chen J-W, Lin S-J. Significance of serum FGF-23 for risk assessment of contrast-associated acute kidney injury and clinical outcomes in patients undergoing coronary angiography. PloS one. 2021; 16(7): e0254835.

41. Ucar B, Yusufogullari S, Humpel C. Collagen hydrogels loaded with fibroblast growth factor-2 as a bridge to repair brain vessels in organotypic brain slices. Experimental Brain Research. 2020; 238(11): 2521-9.

42. Fayazzadeh E, Yavarifar H, Rafie SR, Motamed S, Anvari MS, Boroumand MA. Fibroblast growth factor-1 vs. fibroblast growth factor-2 in ischemic skin flap survival in a rat animal model. World journal of plastic surgery. 2016; 5(3): 274.

43. Wang Y, Pan X-F, Liu G-D, Liu Z-H, Zhang C, Chen T, et al. FGF-2 suppresses neuronal autophagy by regulating the PI3K/Akt pathway in subarachnoid hemorrhage. Brain Research Bulletin. 2021; 173: 132-40.

44. Li S, Lu Y, Ding D, Ma Z, Xing X, Hua X, et al. Fibroblast growth factor 2 contributes to the effect of salidroside on dendritic and synaptic plasticity after cerebral ischemia/reperfusion injury. Aging (Albany NY). 2020; 12(11): 10951.

45. Celik Y, Resitoglu B, Komur M, Polat A, Erdogan S, Alakaya M, et al. Fibroblast growth factor 2 improves cognitive function in neonatal rats with hypoxic ischaemic brain injury. J Pak Med Assoc. 2016; 66: 549-53.

46. Lin Z, Hu Y, Wang Z, Pan S, Zhang H, Ye L, et al. Intranasal basic fibroblast growth factor attenuates endoplasmic reticulum stress and brain injury in neonatal hypoxic-ischaemic injury. American journal of translational research. 2017; 9(2): 275.

47. Rottlaender A, Villwock H, Addicks K, Kuerten S. Neuroprotective role of fibroblast growth factor-2 in experimental autoimmune encephalomyelitis. Immunology. 2011; 133(3): 370-8.

48. Yu H-H, Li G-G, Tang Y-X, Bai S, Pan C, Tang Z-P. Fractalkine/CX3CR1 pathway is neuroprotective in intracerebral hemorrhage through facilitating the expression of TGF-β1. Brain Hemorrhages. 2020; 1(3): 146-51.

49. Qin Z, Chen L, Liu M, Tan H, Zheng L. Hesperidin reduces adverse symptomatic intracerebral hemorrhage by promoting TGF-β1 for treating ischemic stroke using tissue plasminogen activator. Neurological Sciences. 2020; 41(1): 139-47.

50. Howe MD, Furr JW, Munshi Y, Roy-O'Reilly MA, Maniskas ME, Koellhoffer EC, et al. Transforming growth factor-β promotes basement membrane fibrosis, alters perivascular cerebrospinal fluid distribution, and worsens neurological recovery in the aged brain after stroke. GeroScience. 2019; 41(5): 543-59.

51. Abdel-Rahman RF, Alqasoumi SI, Ogaly HA, Abd-Elsalam RM, El-Banna HA, Soliman GA. Propolis ameliorates cerebral injury in focal cerebral ischemia/reperfusion (I/R) rat model via upregulation of TGF-β1. Saudi Pharmaceutical Journal. 2020; 28(1): 116-26.

52. Rajput R, Chavda V, Patel SS, Barreto GE,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

Ashraf GM. Efonidipine Exerts Cerebroprotective Effect by Down-regulation of TGF-β/SMAD-2-Dependent Signaling Pathway in Diabetic Rats. Journal of Molecular Neuroscience. 2021: 1-13.

53. Dai X, Chen J, Xu F, Zhao J, Cai W, Sun Z, et al. TGFα preserves oligodendrocyte lineage cells and improves white matter integrity after cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2020; 40(3): 639-55.

54. Leker RR, Toth ZE, Shahar T, Cassiani-Ingoni R, Szalayova I, Key S, et al. Transforming growth factor α induces angiogenesis and neurogenesis following stroke. Neuroscience. 2009; 163(1): 233-43.

55. Fraser JF, r Pennypacker K. Proteomic changes in intracranial blood during human ischemic stroke. Age (median; range). 64: 24-91.

56. Shibahara T, Ago T, Nakamura K, Tachibana M, Yoshikawa Y, Komori M, et al. Pericyte-Mediated Tissue Repair through PDGFRβ Promotes Peri-Infarct Astrogliosis, Oligodendrogenesis, and Functional Recovery after Acute Ischemic Stroke. Eneuro. 2020; 7(2).

57. Osborne A, Sanderson J, Martin KR. Neuroprotective effects of human mesenchymal stem cells and platelet-derived growth factor on human retinal ganglion cells. Stem Cells. 2018; 36(1): 65-78.

58. Krupinski J, Issa R, Bujny T, Slevin M, Kumar P, Kumar S, et al. A putative role for platelet-derived growth factor in angiogenesis and neuroprotection after ischemic stroke in humans. Stroke. 1997; 28(3): 564-73.

59. Wang Y, Abu-Asab MS, Yu C-R, Tang Z, Shen D, Tuo J, et al. Platelet-derived growth factor (PDGF)-C inhibits neuroretinal apoptosis in a murine model of focal retinal degeneration. Laboratory investigation. 2014; 94(6): 674-82.

60. Sil S, Periyasamy P, Thangaraj A, Chivero ET, Buch S. PDGF/PDGFR axis in the neural systems. Molecular aspects of medicine. 2018; 62: 63-74.

61. Marushima A, Nieminen M, Kremenetskaia I, Gianni-Barrera R, Woitzik J, von Degenfeld G, et al. Balanced single-vector co-delivery of VEGF/PDGF-BB improves functional collateralization in chronic cerebral ischemia. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2020; 40(2): 404-19.

62. Salmeron KE, Maniskas ME, Edwards DN, Wong R, Rajkovic I, Trout A, et al. Interleukin 1 alpha administration is neuroprotective and neuro-restorative following experimental ischemic stroke. Journal of neuroinflammation. 2019; 16(1): 1-14.

63. Saini MG, Pinteaux E, Lee B, Bix GJ. Oxygen–glucose deprivation and interleukin-1α trigger the release of perlecan LG3 by cells of neurovascular unit. Journal of neurochemistry. 2011; 119(4): 760-71.

64. Ye F, Jin X-Q, Chen G-H, Den X-L, Zheng Y-Q, Li C-Y. Polymorphisms of interleukin-1 and interleukin-6 genes on the risk of ischemic stroke in a meta- analysis. Gene. 2012; 499(1): 61-9.

65. Tso AR, Merino JG, Warach S. Interleukin-6–174G/C polymorphism and ischemic stroke: a systematic review. Stroke. 2007; 38(11): 3070-5.

66. Feng Q, Wang Y, Yang Y. Neuroprotective effect of interleukin-6 in a rat model of cerebral ischemia. Experimental and therapeutic medicine. 2015; 9(5): 1695-701.

67. Shaafi S, Sharifipour E, Rahmanifar R, Hejazi S, Andalib S, Nikanfar M, et al. Interleukin, 6-a reliable prognostic factor for ischemic stroke. Iranian journal of neurology. 2014; 13(2): 70.

68. Aref HMA, Fahmy NA, Khalil SH, Ahmed MF, ElSadek A, Abdulghani MO. Role of interleukin-6 in ischemic stroke outcome. The Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery. 2020; 56(1): 1-7.

69. Georgakis MK, Malik R, Gill D, Franceschini N, Sudlow CL, Dichgans M. Interleukin-6 signaling effects on ischemic stroke and other cardiovascular outcomes: a Mendelian randomization study. Circulation: Genomic and Precision Medicine. 2020; 13(3): e002872.

70. Seidkhani-Nahal A, Khosravi A, Mirzaei A, Basati G, Abbasi M, Noori-Zadeh A. Serum vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in ischemic stroke patients: a systematic review and meta- analysis of case–control studies. Neurological Sciences. 2021; 42(5): 1811-20.

71. Shim JW, Madsen JR. VEGF signaling in neurological disorders. International journal of molecular sciences. 2018; 19(1): 275.

72. Ma R, Xie Q, Li H, Guo X, Wang J, Li Y, et al. l-Borneol Exerted the Neuroprotective Effect by Promoting Angiogenesis Coupled With Neurogenesis via Ang1-VEGF-BDNF Pathway. Frontiers in Pharmacology. 2021; 12.

73. Zhang W, Wu Y, Chen H, Yu D, Zhao J, Chen J. Neuroprotective effects of SOX5 against ischemic stroke by regulating VEGF/PI3K/AKT pathway. Gene. 2021; 767: 145148.

74. Shi F-P, Wang X-H, Zhang H-X, Shang M-M, Liu X-X, Sun H-M, et al. MiR-103 regulates the angiogenesis of ischemic stroke rats by targeting vascular endothelial growth factor (VEGF). Iranian journal of basic medical sciences. 2018; 21(3): 318.

75. Prodjohardjono A, Vidyanti AN, Susianti NA, Sutarni S, Setyopranoto I. Higher level of acute

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment. Plos one. 2020; 15(10): e0239370.

76. Le Y-Z, Xu B, Chucair-Elliott AJ, Zhang H, Zhu M. VEGF Mediates Retinal Müller Cell Viability and Neuroprotection through BDNF in Diabetes. Biomolecules. 2021; 11(5): 712.

77. Zhu Z, Xu T, Guo D, Huangfu X, Zhong C, Yang J, et al. Serum hepatocyte growth factor is probably associated with 3-month prognosis of acute ischemic stroke. Stroke. 2018; 49(2): 377-83.

78. Chaparro RE, Izutsu M, Sasaki T, Sheng H, Zheng Y, Sadeghian H, et al. Sustained functional improvement by hepatocyte growth factor-like small molecule BB3 after focal cerebral ischemia in rats and mice. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2015; 35(6): 1044-53.

79. Nagayama T, Nagayama M, Kohara S, Kamiguchi H, Shibuya M, Katoh Y, et al. Post-ischemic delayed expression of hepatocyte growth factor and c-Met in mouse brain following focal cerebral ischemia. Brain research. 2004; 999(2): 155-66.

80. Rajpathak SN, Wang T, Wassertheil-Smoller S, Strickler HD, Kaplan RC, McGinn AP, et al. Hepatocyte growth factor and the risk of ischemic stroke developing among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. Stroke. 2010; 41(5): 857-62.

81. Doeppner TR, Kaltwasser B, ElAli A, Zechariah A, Hermann DM, Bähr M. Acute hepatocyte growth factor treatment induces long-term neuroprotection and stroke recovery via mechanisms involving neural precursor cell proliferation and differentiation. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2011; 31(5): 1251-62.

82. Zhao H, Li F, Huang Y, Zhang S, Li L, Yang Z, et al. The incremental prognostic value of sIL-2R and HGF in acute ischemic stroke. 2020.

83. Petrone AB, Simpkins JW, Barr TL. 17β-estradiol and inflammation: implications for ischemic stroke. Aging and disease. 2014; 5(5): 340.

84. Hu J, Lin JH, Jiménez MC, Manson JE, Hankinson SE, Rexrode KM. Plasma Estradiol and Testosterone Levels and Ischemic Stroke in Postmenopausal Women. Stroke. 2020; 51(4): 1297-300.

85. Zhao TZ, Ding Q, Hu J, He SM, Shi F, Ma LT. GPER expressed on microglia mediates the anti- inflammatory effect of estradiol in ischemic stroke. Brain and behavior. 2016; 6(4): e00449.

86. Kwan P, Pikula A. Ischemic stroke in a transgender woman receiving estrogen therapy. Canadian Journal of Neurological Sciences. 2019; 46 (1): 145-6.

87. Bazzigaluppi P, Adams C, Koletar MM, Dorr A, Pikula A, Carlen PL, et al. Oophorectomy reduces estradiol levels and long-term spontaneous neurovascular recovery in a female rat model of focal ischemic stroke. Frontiers in molecular neuroscience. 2018; 11: 338.

88. Prokai-Tatrai K, Prokai L. 17β-Estradiol as a neuroprotective agent. Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases. 2018: 21-39.

89. Zheng T, Shi Y, Zhang J, Peng J, Zhang X, Chen K, et al. MiR-130a exerts neuroprotective effects against ischemic stroke through PTEN/PI3K/AKT pathway. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019; 117: 109117.

90. Duan J, Cui J, Yang Z, Guo C, Cao J, Xi M, et al. Neuroprotective effect of Apelin 13 on ischemic stroke by activating AMPK/GSK-3β/Nrf2 signaling. Journal of neuroinflammation. 2019; 16(1): 1-16.

91. Davis SM, Collier LA, Leonardo CC, Seifert HA, Ajmo CT, Pennypacker KR. Leukemia inhibitory factor protects neurons from ischemic damage via upregulation of superoxide dismutase 3. Molecular neurobiology. 2017; 54(1): 608-22.

92. Younis NS, Mohamed ME. Sandalwood oil neuroprotective effects on middle cerebral artery occlusion model of ischemic brain stroke. Pharmacognosy Magazine. 2020; 16(68): 117.

93. Li L, Tovmasyan A, Sheng H, Xu B, Sampaio RS, Reboucas JS, et al. Fe porphyrin-based SOD mimic and redox-active compound,(OH) FeTnHex-2-PyP4+, in a rodent ischemic stroke (MCAO) model: efficacy and pharmacokinetics as compared to its mn analogue,(H2O) MnTnHeX-2-PyP5+. Antioxidants. 2020; 9(6):467.

94. Davis SM, Collier LA, Winford ED, Leonardo CC, Ajmo CT, Foran EA, et al. Leukemia inhibitory factor modulates the peripheral immune response in a rat model of emergent large vessel occlusion. Journal of neuroinflammation. 2018; 15(1): 1-17.

95. Davis SM, Collier LA, Foran EA, Leonardo CC, Ajmo CT, Pennypacker KR. Neuroprotective activity of leukemia inhibitory factor is relayed through myeloid zinc finger-1 in a rat model of stroke. Metabolic brain disease. 2019; 34(2): 631-40.

96. Davis SM, Pennypacker KR. Targeting antioxidant enzyme expression as a therapeutic strategy for ischemic stroke. Neurochemistry international. 2017; 107: 23-32.

97. Janssens K, Van den Haute C, Baekelandt V, Lucas S, Van Horssen J, Somers V, et al. Leukemia inhibitory factor tips the immune balance towards regulatory T cells in multiple sclerosis. Brain, behavior, and immunity. 2015; 45: 180-8.

98. Lin J, Niimi Y, Clausi MG, Kanal HD, Levison SW.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]

Neuroregenerative and protective functions of Leukemia Inhibitory Factor in perinatal hypoxic-ischemic brain injury. Experimental neurology. 2020; 330: 113324.

99. Liu L, Zhang Q, Li M, Wang N, Li C, Song D, et al. Early Post-Stroke Electroacupuncture Promotes Motor Function Recovery in Post-Ischemic Rats by Increasing the Blood and Brain Irisin. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2021; 17: 695.

100. Yu Q, Li G, Ding Q, Tao L, Li J, Sun L, et al. Irisin protects brain against ischemia/reperfusion injury through suppressing TLR4/MyD88 pathway. Cerebrovascular Diseases. 2020 (4) 49: 346-5.

101. Liu Y, Zhu C, Guo J, Chen Y, Meng C. The neuroprotective effect of irisin in ischemic stroke. Frontiers in aging neuroscience. 2020; 12: 475.

102. Perakakis N, Triantafyllou GA, Fernández-Real JM, Huh JY, Park KH, Seufert J, et al. Physiology and role of irisin in glucose homeostasis. Nature reviews endocrinology. 2017; 13(6): 324-37.

103. Guo P, Jin Z, Wu H, Li X, Ke J, Zhang Z, et al. Effects of irisin on the dysfunction of blood–brain barrier in rats after focal cerebral ischemia/reperfusion. Brain and behavior. 2019; 9(10): e01425.

104. Wu H, Guo P, Jin Z, Li X, Yang X, Tang C, et al. Serum levels of irisin predict short-term outcomes in ischemic stroke. Cytokine. 2019; 122: 154303.

105. Tu W-J, Qiu H-C, Cao J-L, Liu Q, Zeng X-W, Zhao J-Z. Decreased concentration of irisin is associated with poor functional outcome in ischemic stroke. Neurotherapeutics. 2018; 15(4): 1158-67.

106. Li D-J, Li Y-H, Yuan H-B, Qu L-F, Wang P. The novel exercise-induced hormone irisin protects against neuronal injury via activation of the Akt and ERK1/2 signaling pathways and contributes to the neuroprotection of physical exercise in cerebral ischemia. Metabolism. 2017; 68: 31-42.

107. de Araújo Fernandes JG, Victoria ECG, de Brito Toscano EC, Ferreira RN, Silva DG, da Silva Oliveira B, et al. High levels of NGF during anxiety-like behavior in a murine model of brain ischemic stroke. Neurology, Psychiatry and Brain Research. 2020; 38: 114-20.

108. Aloe L, Rocco ML. NGF and therapeutic prospective: what have we learned from the NGF transgenic models? Annali dell'Istituto superiore di sanita. 2015; 51: 5-10.

109. Yang J, Wu S, Hou L, Zhu D, Yin S, Yang G, et al. Therapeutic effects of simultaneous delivery of nerve growth factor mRNA and protein via exosomes on cerebral ischemia. Molecular Therapy-Nucleic Acids. 2020; 21: 512-22.

110. Chen B, Zhang Y, Chen S, Xuran L, Dong J, Chen W, et al. The role of vascular endothelial growth factor in ischemic stroke. Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences. 2021; 76(4): 127-31.

111. Cao JY, Lin Y, Han YF, Ding SH, Fan YL, Pan YH, et al. Expression of nerve growth factor carried by pseudotyped lentivirus improves neuron survival and cognitive functional recovery of post-ischemia in rats. CNS neuroscience & therapeutics. 2018; 24(6): 508-18.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-23]

[DOI: 10.52547/shefa.10.4.77]