

Yin Yang Hou Herba Epimedii
Nu Zhen Zi Fructus Ligustri Lucidi
Sheng Jiang Zingiber Officinale

Yin Nu Sheng

YNS

הפורמולה Yin Nu Sheng (**YNS**) מורכבת משלושה מרכיבים-

(YYH) ¹Yin Yang Huo

(NZZ) ²Nu Zhen Zi Fructus Ligustri Lucidi

(Sh.j) ³Sheng Jiang

YYH מתפקד בפורמולה כצמח מוביל במינון גבוה. צמח רב גוני המכסה מגוון רחב של תפקודים בהיותו מחזק כליות Yin ו-Yang, משמש לטיפול ברוח, קור ולחות ותומך ב-Jing. היכולת של YYH לחמם ולהזין יין בו זמנית ממחישה את התחכום שבו ומסבירה את המנעד הרחב של תפקודיו. שילובו עם **NZZ**, צמח מזין Yin קלאסי, מתוק וקריר, מאוד מעצים את הפעולה הסינרגיסטית שלהם כצמד Dui Yao. המרשם המשלב בין השניים, תועד בפרמקופיאה הסינית לטיפול באוסטאופורוזיס על ידי הרופא הסיני-Li Shizhen ורופאים סיניים נוספים במשך כ-50 שנה.⁴

Sh.j חריף, חמים ובמינון נמוך, משמש בפורמולה להקלה על העיכול, לעידוד ספיגה ולשיפור זמינותם הביולוגית של המרכיבים בפורמולה-Bio-enhancer.⁵

מרכיבי הפורמולה תועדו בהיסטוריה של רפואת הצמחים הסינית המסורתית (TCM) וברפואת הצמחים המודרנית לשימושים קליניים רבים, וביניהם-פיריון הגבר, אימפוטנציה, ספרמטוריה, שתן תכוף, מניעת איבוד מסת עצם (אוסטאופניה, אוסטאופורוזיס), בריאות האישה-עיבוי רירית הרחם, אי ספיקה שחלתית מוקדמת, תמיכה בתסמיני גיל המעבר, חיזוק כליות וכבד, מחלות לב וכלי דם (לרבות יתר לח"ד), מחלות ואיזון בלוטת התריס, עיכוב ומניעת מחלות ניווניות נירודגנרטיביות (אלצהיימר, פרקינסון, דלקות במערכת העצבים, טרשת נפוצה, דלקת מפרקים ועוד), שכחה, כאב על רקע קור בגב התחתון ובבריכים, סחרחורות (על רקע עליית יאנג).⁶

*מנסיננו הקליני, במהלך השימוש בפורמולה אנו רואים שיפור בתפקודי כליות בבדיקות הדם.

¹ Bensky, D., Clavey, S., & Stöger, E. (2004). Chinese herbal medicine: Materia medica. Seattle, WA: Eastland Press. P 341

² Bensky, D., Clavey, S., & Stöger, E. (2004). Chinese herbal medicine: Materia medica. Seattle, WA: Eastland Press. P 366

³ Bensky, D., Clavey, S., & Stöger, E. (2004). Chinese herbal medicine: Materia medica. Seattle, WA: Eastland Press. P 36

⁴ Ma Z, Li X, Chen Y, Tang X, Gao Y, Wang H, Liu R. Comprehensive evaluation of the combined extracts of Epimedii Folium and Ligustri Lucidi Fructus for PMOP in ovariectomized rats based on MLP-ANN methods. J Ethnopharmacol. 2021 Mar 25;268:113563. doi: 10.1016/j.jep.2020.113563. Epub 2020 Nov 8. PMID: 33176184

⁵ Singh S, Tripathi JS, Rai NP. An appraisal of the bioavailability enhancers in Ayurveda in the light of recent pharmacological advances. Ayu. 2016;37(1):3-10. doi:10.4103/ayu.AYU_11_15

⁶ A walk along the river, Transmitting a medical lineage through case records, by Yu Guo-Jun, Translated by Andrew Ellis, Michael Fitzgerald and Craig Mitchell, Eastland Press, 2017 p. 128

Yin Yang Huo / Herba Epimedii

חמים

מתוק

חריף

תעלות: כליות, כבד



בשמו הנוסף (Xian Ling Pi), בתפקודיו מחזק את יאנג הכליות, מחזק יין ומונע מהיאנג לעלות. B syndrom (רוח, קור, לחות), לרבות התכווציות שרירים ותחושת נימול בקצוות. ברפואת הצמחים הסינית המסורתית מוכר לשימוש לטיפול באוסטאופרוזיס, אימפוטנציה, ספרמטוריה, שתן תכוף, שכחה, התכנסות, כאבים על רקע רוח קור לחות (B syndrom), סחרחורת, מחלות לב וכלי דם. שמו העממי, "עשב העז המופקרת", מספר על השימוש הנפוץ שלו ברפואת הצמחים הסינית והמודרנית לטיפול בספירת זרע נמוכה ובתפקוד מיני לקוי אצל גברים.

Nu Zhen Zi / Fructus Ligustri Lucidi

ניטרלי

מתוק

מר

תעלות: כליות, כבד



מזין ומחזק את יין הכבד והכליות. משמש לטיפול בסחרחורת, נקודות בשדה הראייה, טיניטוס, האפרת שיער, כאב גב וברכיים, ירידה בראייה, וסילוק חום מחוסר יין. משמעות שמו בעברית, "זרע טוהר אשה", מכון לתפקודיו בתחום בריאות האשה וצורתו, גרגרים שחורים המזכירים צורת כליה, מכוונת לשימוש הנרחב הנעשה בו ב-TCM לחיזוק הכליות.

NZZ הינו אחד משני המרכיבים בפורמולה Er Zhi Wan, פורמולה עיקרית להזנת יין הכבד והכליות אשר מוכרת ותועדה ביכולתה לטפל בתסמיני גיל המעבר.

Sheng Jiang / Zingiber Officinale

חמים

חריף

תעלות: ריאות, טחול, קיבה



Sh.J משחרר חיצון חריף חמים. בין תפקודיו הרבים, מאזן את מערכת העיכול על ידי חימום המחמם המרכזי, מרגיע את Qi הקיבה מסייע במצבי בחילות והקאות ומפחית את רעילותם של צמחים אחרים בהרכב. Sh.J מוכר ביכולותיו לטפל בהפרעות במערכת העיכול וביניהן גזים (Carminative) והיותו נוגד בחילות והקאות (Antiemetic). פועל על הקרום הרירי של דרכי העיכול תפקידו לווסת את תפקוד המעיין כדי להקל על הספיגה. ברפואה הסינית כמו גם באירווודה, נעשה שימוש ב Sh.J ובצמחים נוספים כמשפרים זמינות ביולוגית של צמחים ותרופות-Bio-enhancers⁵.

Yin Yang Hou Herba Epimedii
Nu Zhen Zi Fructus Ligustri Lucidi
Sheng Jiang Zingiber Officinale

Yin Nu Sheng

YNS

יחסים בהרכב לכמוסה

Yin Yang Huo Herba Epimedii	Nu Zhen Zi Fructus Ligustri Lucidi	Sheng Jiang Zingiber Officinale
מ"ג 260	מ"ג 120	מ"ג 20

תכולת כמוסה	500 מ"ג
כמות במיכל	100 כמוסות
ערך קלורי	כחות מ 10 קק"ל אנרגיה לכמוסה
הוראות שימוש	2-4 כמוסות ביום עם כוס מים/בהתאם להנחיית המטפלת.
מינון מקסימלי	עד 4 כמוסות ביום

- יש לשמור על המינון היומי המקסימלי המומלץ.

רכיבים עיקריים פעילים

Yin Yang Huo Herba Epimedii	Icariin; Des-O-methyl icariin; Magnoflorine; Benzene; Sterols; Tannin; Palmitic acid; Linolenic acid; Oleic acid; Vitamin E
Nu Zhen Zi Fructus Ligustri Lucidi	Oleanolic acid; Mannitol; Glucose; Palmitic acid; Linoleic acid; Ursolic acid
Sheng Jiang Zingiber Officinale	Gingerol; Gingerdione; Shogaol; Sesquiterpene; Monoterpene

פרמקולוגיה

מניעת איבוד מסת עצם, חיזוק אונות ופריון הגבר, בריאות האישה - עיבוי רירית הרחם, אי ספיקה שחלתית מוקדמת, תסמיני גיל המעבר, מחלות לב וכלי דם לרבות יתר לחץ דם, עיכוב ומניעת מחלות ניווניות נירודגנרטיביות (אלצהיימר, פרקינסון, דלקות במערכת העצבים, טרשת נפוצה, דלקת מפרקים ועוד), עידוד נירוגנזה (לידת תאי עצב) ושיפור הזיכרון, הגנה על הכבד, הגנה על הכליות, ויסות בלוטת התריס, האטת תהליך ההזדקנות, נוגדת דלקתיות.

מחקר מדעי תומך:

מניעת איבוד מסת עצם

- במחקר עדכני (2021) בבע"ח שבחן טיפול באוסטאופורוזיס בעקבות מנופאזה לאחר ניתוח כריתת שחלות, הושווה היעילות הקלינית של שילוב הצמחים YYH ו NZZ אל מול הטיפול התרופתי ב- Raloxifene Hydrochloride (RH) – תרופה המשמשת למניעה למחלת דלדול עצמות (אוסטאופורוזיס) אצל נשים הנמצאות בגיל המעבר. המחקר הדגים כי שילוב הצמחים YYH ו NZZ כמו גם התרופה RH יכולים להגביר את צפיפות המינרלים של העצם, לשפר את חוזק העצם, להקל על ניוון מיקרו-מבנה העצם, לאזן מחדש את בניית העצם, לווסת תפקוד לקוי של האסטרוגן ולהסדיר את ביטוי TGF- β 1 – גורם הגדילה השכיח בעצמות אנושיות.⁴

- סקירה שיטתית ומטה-אנליזה עדכנית (2022) של מחקרים שבדקו את יעילות הצמח YYH לטיפול באוסטאופורוזיס, הראתה כי YYH בעל יכולת לשפר את צפיפות המינרלים בעצמות ולווסת את חילוף החומרים של העצם, בפרט בהשפעתו על פוספטאז, אנזים המעורב בתהליך בניית העצם.⁷
- מחקר שנערך לאחרונה לגילוי סמנים ביולוגיים ומסלולים מטבוליים בתמציות אתנול של YYH זיהה 16 סמנים ביולוגיים פוטנציאליים בעלי אפקט תרופתי ומנגנון פעולה על מודל אוסטאופורוזיס בחולדות.⁸
- **icariin**, רכיב מרכזי בצמח **YYH**, הוא גליקוזיד פלבנואיד טבעי בעל תכונות נוגדות חמצון ומעכב אוסטאוקלסטוגנזה (התפתחות אוסטאוקלסטים - תאים סופגי עצם). הוא עושה זאת, בין היתר, על ידי היותו מעכב נוגדן הפועל על חלבון בשם RANKL הגורם לפירוק העצם ולשחלופה.⁹
- כמו כן, הדגים icariin יכולת להפחית את הביטוי של NOX1 ו- NOX4 אנזימים המעורבים בתהליך איבוד העצם ומהווים גם הם יעד פוטנציאלי לטיפול באוסטאופורוזיס.¹⁰

בריאות הגבר

- ניסויים *In vivo* בחולדות זכרים גילו כי מתן מינונים שונים (50, 100, 200 מ"ג/ק"ג גוף משקל) של תמצית YYH באופן כומי במשך 42 ימים לטיפול ברעילות על רקע CCl₄ (פחמן ארבע כלורי הפוגע פגיעה קשה בכבד) שחזרה אנזימי כבד, פרופילי כליות, הדגימה עלייה משמעותית בהורמוני רבייה כמו טסטוסטרון, LH ו-FSH וירידה משמעותית בפרוגסטרוגן ואסטרדיול. כמו כן, נצפה שיפור מובהק בארכיטקטורה המבנית של רקמת האשכים. התוצאות הדגימו כי ל-YYH תגובה טיפולית משמעותית לטיפול בבעיות הבריאות של החולדות ובפרט באימפוטנציה.¹¹
- במחקרים *In vitro* *In vivo* הדגים YYH יכולת ויסות של התפקוד האנדוקריני הרבייתי, שיפור התפקוד המיני, שיפור תפקוד תהליך יצירת הזרע, העלאת איכות הזרע, תיאום ציר ההיפותלמוס-יותרת המוח-אשך ושיפור תפקוד הזקפה בין היתר על ידי היותו מעכב PDE5 (Phosphodiesterase-5).¹²
- ארגון הבריאות העולמי מעריך כי 50% מקשיי פוריות נגרמים על ידי גורמים גבריים. בקרב גברים שאינם פוריים, ל-30-80% יש ייצור מוגזם של מולקולות חמצן פעיל (ROS) וירידה ביכולת נוגדי החמצון מסיבות שונות, המובילות בסופו של דבר לירידה משמעותית באיכות תאי הזרע ולאי פריון ולכן טיפול באמצעות נוגדי חמצון הינו קונצנזוס בקרב מומחים לאי פריון גברי. בהקשר זה, במחקר עדכני נוסף החליש icariin רעילות ברקמות הרבייה הגבריות הנגרמת על ידי ניקוטין וזק חמצוני.¹³

⁷ Shi S, Wang F, Huang Y, Chen B, Pei C, Huang D, Wang X, Wang Y, Kou S, Li W, Ma T, Wu Y, Wang Z. Epimedium for Osteoporosis Based on Western and Eastern Medicine: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022 Mar 31;13:782096. doi: 10.3389/fphar.2022.782096. PMID: 35431937; PMCID: PMC9008843.

⁸ Zhao JF, Xu JY, Xu YE, Chen SL, Guo YX, Gao QY, Sun GC. High-Throughput Metabolomics Method for Discovering Metabolic Biomarkers and Pathways to Reveal Effects and Molecular Mechanism of Ethanol Extract From Epimedium Against Osteoporosis. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 27;11:1318. doi: 10.3389/fphar.2020.01318. PMID: 32973531; PMCID: PMC7481463.

⁹ Cheng L, Jin X, Shen H, Chen X, Chen J, Xu B, Xu J. icariin attenuates thioacetamide-induced bone loss via the RANKL-p38/ERK-NFAT signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2022 Apr;25(4):126. doi: 10.3892/mmr.2022.12642. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35169865; PMCID: PMC8864607.

¹⁰ Ji R, Wu D, Liu Q. icariin inhibits RANKL-induced osteoclastogenesis in RAW264.7 cells via inhibition of reactive oxygen species production by reducing the expression of NOX1 and NOX4. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022 Apr 16;600:6-13. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.023. Epub 2022 Feb 9. PMID: 35182975.

¹¹ Munir N, Mahmhmood Z, Yameen M, Mustafa G. Therapeutic Response of Epimedium gandiflorum's Different Doses to Restore the Antioxidant Potential and Reproductive Hormones in Male Albino Rats. *Dose Response*. 2020 Sep 14;18(3):1559325820959563. doi: 10.1177/1559325820959563. PMID: 32973420; PMCID: PMC7493261.

¹² Shindel AW, Xin ZC, Lin G, Fandel TM, Huang YC, Banie L, Breyer BN, Garcia MM, Lin CS, Lue TF. Erectogenic and neurotrophic effects of icariin, a purified extract of horny goat weed (*Epimedium* spp.) *in vitro* and *in vivo*. *J Sex Med*. 2010 Apr;7(4 Pt 1):1518-28. doi: 10.1111/j.1743-6109.2009.01699.x. Epub 2010 Feb 5. PMID: 20141584; PMCID: PMC3551978.

¹³ Ni, G., Zhang, X., Afedo, S.Y. et al. Evaluation of the protective effects of icariin on nicotine-induced reproductive toxicity in male mouse –a pilot study. *Reprod Biol Endocrinol* 18, 65 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12958-020-00620-0>

בריאות האשה

• עיבוי רירית הרחם

עובי רירית הרחם ממלא תפקיד חשוב בהשרשה של עוברים. תרופות רבות משמשות לעיבוי רירית דקה כך גם icariin - כאמור, רכיב מרכזי ב YYH. מספר מחקרים מצאו שהאנדומטריום יכול להתעבות על ידי טיפול ב- icariin וזאת על ידי הגדלת רמות הביטוי של קולטן אסטרוגן (ER) וקולטני VEGF-Vascular endothelial growth factor האחראי להתפתחות כלי הדם של הרירית.¹⁴

• אי ספיקה שחלתית מוקדמת

אי ספיקת שחלות מוקדמת (POF) Premature Ovarian Failure היא הפרעה שחלתית המתרחשת בנשים מתחת לגיל 40, המובילה לאי ספיקת כליות, לאמנוריאה ואף לאי פרויון. POF מתאפיין בדלדול מוקדם של זקיקי השחלות בכ-1-3% מהנשים מתחת לגיל 40, ומאובחן על ידי רמות גבוהות של גונדוטרופינים כגון הורמון (LH) והורמון מגרה זקיק (FSH) ורמות נמוכות של הורמונים גונדאליים לרבות אסטרוגן.

• במחקרים עדכניים נמצא כי icariin החליש משמעותית את הפגיעה בשחלות במצב POF.¹⁵

• תסמיני גיל המעבר

צמחי מרפא עם פעילות אסטרוגנית יכולים לחקות את ההשפעות של אסטרוגנים אנדוגניים שאבדו במהלך גיל המעבר ועשויים להציע חלופות בטוחות יותר לטיפולים הורמונליים קונבנציונליים.

- בסקירה שיטתית ומטא אנליזה שבחנה את האפקטיביות ואת בטיחות השימוש בצמחים ובפורמולות מרפואת הצמחים הסינית המסורתית, נמצא YYH ו- NZZ בין עשרת הצמחים המובילים לשימוש לטיפול בגלי חום בנשים בגיל המעבר.¹⁶
- ניסוי קליני הראה שתמצית YYH יכולה להעלות את רמות האסטרוגן ולשפר את פרופילי השומנים בנשים לאחר גיל המעבר ללא תופעות לוואי משמעותיות.¹⁷
- טיפול ב-NZZ הגביר ביטוי ERβ ברחם וחיזק ביטוי ERβ בעצם הירך והשוק של חולדות שעברו ניתוח הסרת שחלות OVX. בנוסף, ממצאי המחקר הדגימו את יכולתו של הצמח NZZ לתאם ולהשפיע על רמות ה-LH וה-FSH במחזור, מה שעשוי להביא להקלה על תסמיני גיל המעבר.¹⁸

¹⁴ Du J, Lu H, Yu X, Dong L, Mi L, Wang J, Zheng X, Feng K. The effect of icariin for infertile women with thin endometrium: A protocol for systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Mar;99(12):e19111. doi: 10.1097/MD.0000000000001911. PMID: 32195931; PMCID: PMC7220221

¹⁵ Fu Y, Ding DN, Shen Y, Jia LY, Yan MY, Wei W, Song CH, Han FJ. Complementary and Alternative Medicine for Premature Ovarian Insufficiency: A Review of Utilization and Mechanisms. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022 Apr 1;2022:9053930. doi: 10.1155/2022/9053930. PMID: 35399635; PMCID: PMC8993576

¹⁶ Li M, Hung A, Lenon GB, Yang AWH. Chinese herbal formulae for the treatment of menopausal hot flashes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019 Sep 19;14(9):e0222383. doi: 10.1371/journal.pone.0222383. PMID: 31536531; PMCID: PMC6752783

¹⁷ Yan FF, Liu Y, Liu YF, Zhao YX. Herba Epimedii water extract elevates estrogen level and improves lipid metabolism in postmenopausal women. *Phytother Res*. 2008 Sep;22(9):1224-8. doi: 10.1002/ptr.2451. PMID: 18697183

¹⁸ Tang YQ, Li C, Sun XJ, Liu Y, Wang XT, Guo YB, Wang LL, Ma RF, Niu JZ, Fu M, Zhang DW, Li Y. Fructus Ligustri Lucidi modulates estrogen receptor expression with no uterotrophic effect in ovariectomized rats. *BMC Complement Altern Med*. 2018 Apr 2;18(1):118. doi: 10.1186/s12906-018-2171-3. PMID: 29609586; PMCID: PMC5880075

מחלות ניווניות נירודגנרטיביות

- **מחלת האלצהיימר (AD) Alzheimer's Disease** היא מחלה נירודגנרטיבית מתקדמת המאופיינת קלינית בירידה הדרגתית וגלובלית של תפקודים קוגניטיביים ומתבטאת באובדן זיכרון ושינויים בהתנהגות ובאישיות. חקירות היסטופתולוגיות של מוחות חולים ב-AD גילו שינויים תאיים מרובים במוח, לרבות משקעי עמילואיד-בטא ($A\beta$) חוץ-תאיים, סבכים עצביים תוך-תאיים (NFT), אובדן סינפטי, הפרעות במיטוכונדריה ותגובות דלקתיות. לאחרונה, נזק למיאלין זוהה כסמן מוקדם להופעת AD.
מחקר פרה קליני במודל מחלת AD הדגים את יכולתו של icariin לווסת את חילוף החומרים במוח כדי לקדם פעילות תאי עצב, לשמר חלבונים תפקודיים מיטוכונדריים וסינפטיים, לעכב ביטוי $A\beta$ ולשפר תפקודים קוגניטיביים במהלך המחלה. תוצאות אלו מצביעות על icariin כתרופה מרובת מטרות מבטיחה במניעה/הגנה מפני אלצהיימר.¹⁹
- מחקר פרה קליני נוסף הראה כי icariin הגביר משמעותית את יציבות המיאלין בעכברים במודל אלצהיימר ולכן כבעל יכולת לעכב או לשפר אובדן זיכרון בחולי AD.²⁰
- **מחלת הפרקינסון (PD) Parkinson's Disease** מאופיינת באובדן של תאים המפרישים דופמין (ניורונים דופמינרגיים) הגורמים לסימפטומים מוטורים הרסניים. רוב התרופות המשמשות כיום לטיפול ב PD מגבירות את הפעילות הדופאמינרגית במוח ובכך משפרות את הביטויים הקליניים התנועתיים של המחלה -
• במחקר פרה קליני נמצא כי ל- icariin השפעה מגנה על ניורונים דופמינרגיים והמנגנונים הפוטנציאליים עשויים להיות קשורים להשפעתו על מסלולי PI3K/Akt ו-MEK/ERK.²¹
- מחקר נוסף שבחן טיפול ב- 100, 200 מ"ג/1 ק"ג של הצמח NZZ במודל עכברים PD הדגים השפעות ניורופרוטקטיביות דרמטיות על ידי דיכוי מתח חמצוני.²²
- **דלקות במערכת העצבים Neuroinflammation** - מיקרוגליה (Microglia) הם סוג של תאי גלייה במערכת העצבים המרכזית, הם מהווים את קו ההגנה הראשון בהגנה על המוח מפני פגיעות. דלקת עצבית בהפעלת תאי מיקרוגליה ובמיוחד כזו המובילה לעלייה משמעותית של ציטוקינים דלקתיים וכימוקינים ממלאת תפקיד מרכזי בפתוגנזה של מחלות ניווניות. עדויות מצטברות מראות שעיסוב דלקת עצבית עשוי להפחית ביעילות מחלות ניווניות עצביות -
• icariin הודגם כמעכב דלקת עצבית בתיווך גליה על ידי הפעלת איתות Nrf2 במודלים In vitro ובמודל In vivo.²³
- מחקר קוריאני הדגים את הפעילות הניירו-ביולוגית של תמצית NZZ בהיותה מעכבת תגובה ניורו-דלקתית הנגרמת על ידי LPS בתאי מיקרוגליה וזאת על ידי עיסוב מסלול האיתות MAPK/NF-KB.²⁴

¹⁹ Chen YJ, Zheng HY, Huang XX, Han SX, Zhang DS, Ni JZ, He XY. Neuroprotective Effects of icariin on Brain Metabolism, Mitochondrial Functions, and Cognition in Triple-Transgenic Alzheimer's Disease Mice. CNS Neurosci Ther. 2016 Jan;22(1):63-73. doi: 10.1111/cns.12473. Epub 2015 Nov 20. PMID: 26584824; PMCID: PMC6492894

²⁰ Yu, H., Shi, J., Lin, Y. et al. icariin Ameliorates Alzheimer's Disease Pathology by Alleviating Myelin Injury in 3 × Tg-AD Mice. Neurochem Res 47, 1049–1059 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11064-021-03507-7>

²¹ Chen WF, Wu L, Du ZR, Chen L, Xu AL, Chen XH, Teng JJ, Wong MS. Neuroprotective properties of icariin in MPTP-induced mouse model of Parkinson's disease: Involvement of PI3K/Akt and MEK/ERK signaling pathways. Phytomedicine. 2017 Feb 15;25:93-99. doi: 10.1016/j.phymed.2016.12.017. Epub 2016 Dec 29. PMID: 28190476.

²² Ye, M., Kim, M. & Bae, H. Neuro-protective effects of Ligustri Fructus by suppression of oxidative stress in mouse model of Parkinson's disease. Orient Pharm Exp Med 16, 123–129 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13596-016-0223-0>

²³ Zheng Y, Zhu G, He J, Wang G, Li D, Zhang F. icariin targets Nrf2 signaling to inhibit microglia-mediated neuroinflammation. Int Immunopharmacol. 2019 Aug;73:304-311. doi: 10.1016/j.intimp.2019.05.033. Epub 2019 May 22. Erratum in: Int Immunopharmacol. 2020 Nov;88:107004. PMID: 31128530

²⁴ Kim YJ, Park SY, Koh YJ, Lee JH. Anti-Neuroinflammatory Effects and Mechanism of Action of Fructus ligustri lucidi Extract in BV2 Microglia. Plants (Basel). 2021 Apr 2;10(4):688. doi: 10.3390/plants10040688. PMID: 33918375; PMCID: PMC8066913

- **טרשת נפוצה (MS) Multiple Sclerosis** היא מחלה דלקתית אוטואימונית הפוגעת במערכת העצבים המרכזית. מערכת החיסון תוקפת חלבון המכונה מיאלין - מחקר עדכני הראה שטיפול ב-icariin עיכב התקדמות של אנצפלומיאליטיס אוטואימונית ניסיוני (EAE) - מודל מחלה טיפוסי של טרשת נפוצה- על ידי וויסות והפחתת מסלולי האות העיקריים הקשורים לדלקת.²⁵
- במחקר נוסף, מתן פומי של 20-60 מ"ג/ק"ג פלבנואידיים של הצמח YYH הפחית באופן משמעותי את הצינן הנירולוגי בחולדות עם מודל טרשת נפוצה EAE ועיכב התפתחותה בחולדות. השפעה זו כללה הפחתת דלקת עצבית והגברת המיאליניזיה והנירורופינים.²⁶
- **דלקת מפרקים ניוונית (OA) Osteoarthritis** היא מחלה ניוונית מפרקית כרונית שכיחה, הפוגעת ב-2-6% מהאוכלוסייה ברחבי העולם, ושכיחותה עולה עם גיל ועולה על 40% באנשים מעל גיל 70. לאחרונה ישנו עניין גובר לטיפול מניעתי של OA על ידי צמחי מרפא. Icarin עיכב OA באמצעות תיווך איתות NLRP3/caspase-1 במודלים של OA In vitro ו- In vivo ועל ידי תיווך איתות PI3K/AKT/mTOR.^{27 28}
- **עידוד נירוגנזה Neurogenesis** - יצירת תאי עצב מתרחשת בעיקר בזמן התפתחות העובר אך כיום ידוע כי תהליך הנירוגנזה מתרחש בצורה מוגבלת גם במוח הבוגר. קידום נירוגנזה עשוי לשפר משמעותית תפקודים קוגניטיביים. במודל חולדות של איסכמיה מוחית ובמחקרי מבחנה הודגם כי icariin מקדם נירוגנזה בהיפוקמפוס ומשפר את יכולת הזיכרון.²⁹

הגנה על הכבד

- icariin בהיותו נוגד חמצון ונוגד אפופטוטיות (Hepatoprotective), הקל על פגיעה בתאי כבד הנגרמת על ידי CCl₄ (פחמן ארבע כלורי הפוגע פגיעה קשה בכבד), הפחית משמעותית את הפעילות של ALT ו-AST, את רמת ה-Malondialdehyde (סמן של חמצון חומצות שומן של תאי הכבד הפגועים) והגביר את פעילות האנזים Superoxide Dismutase המסייע בפירוק מולקולות חמצן שעלולות להזיק בתאים ולמנוע נזק לרקמות.³⁰
- בדיקת MTT המחישה כי icariin מעכב התפשטות תאי HepG2 ומעכב את צמיחת הגידול בעכברים הנושאים תאי סרטן כבד HepG2.³¹
- מחקר שבא לבחון את ההשפעות של icariin על התפשטות תאי HepG2 ועל השלד התאי הוכיח כי בריכוז אופטימלי של 5-10 מול/ליטר, icariin עיכב את התפשטות תאי ה-HepG2, קידם מוות תאי ושיבש את שלד התאים.³²

²⁵ Cong H, Zhang M, Chang H, Du L, Zhang X, Yin L. icariin ameliorates the progression of experimental autoimmune encephalomyelitis by down-regulating the major inflammatory signal pathways in a mouse relapse-remission model of multiple sclerosis. Eur J Pharmacol. 2020 Oct 15;885:173523. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173523. Epub 2020 Aug 29. PMID: 32871176

²⁶ Yin LL, Lin LL, Zhang L, Li L. Epimedii flavonoids ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in rats by modulating neuroinflammatory and neurotrophic responses. Neuropharmacology. 2012 Oct;63(5):851-62. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.025. Epub 2012 Jun 21. PMID: 22728315

²⁷ Zu Y, Mu Y, Li Q, Zhang ST, Yan HJ. Icarin alleviates osteoarthritis by inhibiting NLRP3-mediated pyroptosis. J Orthop Surg Res. 2019 Sep;14(1):307. doi: 10.1186/s13018-019-1307-6. PMID: 31511005; PMCID: PMC6737611

²⁸ Tang Y, Li Y, Xin D, Chen L, Xiong Z, Yu X. Icarin alleviates osteoarthritis by regulating autophagy of chondrocytes by mediating PI3K/AKT/mTOR signaling. Bioengineered. 2021 Dec;12(1):2984-2999. doi: 10.1080/21655979.2021.1943602. PMID: 34167449; PMCID: PMC8806900

²⁹ Li F, Dong HX, Gong QH, Wu Q, Jin F, Shi JS. icariin decreases both APP and A β levels and increases neurogenesis in the brain of Tg2576 mice. Neuroscience. 2015 Sep 24;304:29-35. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.010. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26079110

³⁰ Liu P, Jin X, Lv H, Li J, Xu W, Qian HH, Yin Z. icariin ameliorates carbon tetrachloride-induced acute liver injury mainly because of the antioxidative function through estrogen-like effects. In Vitro Cell Dev Biol Anim. 2014 Dec;50(10):899-908. doi: 10.1007/s11626-014-97928. Epub 2014 Aug 23. PMID: 25148823

³¹ Yang JX, Fichtner I, Becker M, Lemm M, Wang XM. Anti-proliferative efficacy of icariin on HepG2 hepatoma and its possible mechanism of action. Am J Chin Med. 2009;37(6):1153-65. doi: 10.1142/S0192415X09007569. PMID: 19938223

³² Wang ZM, Song N, Ren YL. Anti-proliferative and cytoskeleton-disruptive effects of icariin on HepG2 cells. Mol Med Rep. 2015 Nov;12(5):6815-20. doi: 10.3892/mmr.2015.4282. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26329131

הגנה על הכליות

- אי ספיקת כליות כרונית (CRF) היא תוצאה של התקדמות מחלות כליות כרוניות.
- תוצאות מחקר בחולדות במודל מושרה CRF, הראו שלתמציות במינון ביחס של 150 מ"ג/ק"ג של הצמח YYH השפעה משמעותית על אי ספיקת כליות כרונית ופוטנציאל להקל באופן משמעותי על פיברוזיס כלייתי. נבחנו 12 סמנים ביולוגיים פוטנציאליים, הכוללים בעיקר מסלולי חילוף חומרים של אנרגיה וביניהם- AMPK, ACC, SIRT1, NF-KB.³³
 - מחקרים נוספים שבוצעו (In vivo/In vitro) בשנים האחרונות הדגימו את יכולתם של זנים שונים של הצמח YYH לפעול ולהגן על הכליות (Renal protective). מינון יומי של תמצית YYH ביחס של 5 גר/1 ק"ג שניתן לעכברים זכרים הדגים שיפור תפקודי כליה וויסות בניית עצם.³⁴

מחלות לב וכלי דם

- מחלות לב וכלי דם (CVD) Cardiovascular disease הן קבוצה של מחלות הכוללת, בין השאר, מחלת לב איסכמית (IHD), שבץ מוחי, יתר לחץ דם, מחלת לב ראומטית (RHD), מפרצות אב העורקים, קרדיומיופתיה, פרפור פרוזדורים, מחלת לב מולדת, דלקת פנים הלב ומחלת עורקים היקפיים (PAD).
- הפעילות הפרמקולוגית המופעלת על ידי icariin ומטבוליטים שלו משתרעת על פני טווח רחב וכוללת ויסות חיסוני, נוגדת חמצון, בעלת השפעה משמעותית בעיכוב אי ספיקת לב, הפחתת פגיעות איסכמיה בשריר הלב, חסימת אפופטוזיס שריר הלב ושיפור תהליך טרשת עורקים ואוטם שריר הלב.³⁵
 - שכחות יתר לחץ הדם אצל נשים בגיל המעבר ואחריו עולה בצורה ניכרת -
 - סקירה שיטתית ומטא אנליזה שבחנה את יעילותה ובטיחותה של רפואת צמחי המרפא הסינית עבור נשים עם יתר לחץ דם לאחר גיל המעבר סקרה 25 פורמולות ו- 89 צמחים. בתוצאות הסקירה הודגמה הפורמולה Er Xian כפורמולה המובילה ו- YYH, מרכיב עיקרי בפורמולה, הודגם כאחד הצמחים המובילים להורדת לחץ דם לנשים בגיל המעבר ולאחריו.³⁶
 - במחקרים דווח כי ל-icariin השפעות דמויות אסטרוגן והשפעות דמויות אנדרוגן ולכן icariin בפני עצמו או בשילוב עם פיטואסטרוגנים אחרים יכולים להיות מרכיב משמעותי לטיפול במחלות לב וכלי דם, לרבות יתר לחץ דם, בנשים בגיל המעבר ולאחריו.³⁷

³³ Zhao Y, Zhang R, Mu L, Yang W, Zhang X, Han L, Lv C, Lu J. Total flavonoids in *Epimedium koreanum* Nakai alleviated chronic renal failure via promoting AMPK activation. *Food Funct.* 2022 Jan 24;13(2):904-919. doi: 10.1039/d1fo03494d. PMID: 34994765

³⁴ Munir N, Mahmood Z, Yameen M, Mustafa G. Therapeutic Response of *Epimedium gandiflorum*'s Different Doses to Restore the Antioxidant Potential and Reproductive Hormones in Male Albino Rats. *Dose Response.* 2020 Sep 14;18(3):1559325820959563. doi: 10.1177/1559325820959563. PMID: 32973420; PMCID: PMC7493261

³⁵ Zeng Y, Xiong Y, Yang T, Wang Y, Zeng J, Zhou S, Luo Y, Li L. icariin and its metabolites as potential protective phytochemicals against cardiovascular disease: From effects to molecular mechanisms. *Biomed Pharmacother.* 2022 Mar;147:112642. doi: 10.1016/j.biopha.2022.112642. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35078094

³⁶ Xiong X, Yang X, Li X, Yue G, Xing Y, Cho WC. Efficacy and safety of Chinese herbal medicine for patients with postmenopausal hypertension: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2019 Mar;141:481-500. doi: 10.1016/j.phrs.2019.01.018. Epub 2019 Jan 11. PMID: 30639372

³⁷ Zhou L, Poon CC, Wong KY, Cao S, Yu W, Dong X, Lee WY, Zhang Y, Wong MS. Prenylflavonoid icariin Induces Estrogen Response Element-Independent Estrogenic Responses in a Tissue-Selective Manner. *J Endocr Soc.* 2019 Nov 25;4(2):bvz025. doi: 10.1210/jendso/bvz025. PMID: 32051921; PMCID: PMC7007805.

ויסות בלוטת התריס

במחקר שחקר את ההשפעות הטיפוליות של YYH על מודל מושרה של תת פעילות בלוטת התריס בחולדות, תוצאות המחקר הצביעו על כך ש YYH יכול לעזור לתאי בלוטת התריס לייצר הורמונים של בלוטת התריס. לא נמצאו תופעות לוואי משמעותיות.³⁸

* בספרו של הרופא הסיני בן ימנו Subhuti Dharmananda החוקר את רכואת הצמחים הסינית למחלות אוטואימוניות³⁹, מופיע YYH בכל הרכבי הפורמולות המתוארות לטיפול במחלת השימוטו (Hashimoto's Thyroiditis) כמרכיב חוזר.

האטת תהליך ההזדקנות

ההזדקנות היא תהליך טבעי המאופיין בירידה ביכולת ההתחדשות, הפחתת פוטנציאל התיקון ועלייה ברגישות למחלות.

- YYH הראה השפעות אנטי-אייג'ינג (Anti aging) חזקות, אשר קידמו אורך חיים משמעותי בתאים In vitro ובעכברים ושיפור הליקויים הקוגניטיביים על ידי הפעלת תאי גזע עצביים בחולדות מזדקנות.⁴⁰
- בשנים האחרונות, מספר גדל והולך של מומחים מסכים על כך שמטבוליזם לא תקין של שומנים הוא מנגנון חשוב בתהליך ההזדקנות. במחקר אחד שיפר YYH מגוון פרופילי שומנים, כולל טריגליצרידים, כולסטרול וליפופרוטאינים⁴¹. במחקר נוסף ניתוח מטבוליטי של הצמח YYH מצא את מעורבותם של 12 מסלולים מטבוליים מרכזיים, שמחציתם קשורים מאוד למטבוליזם של שומנים.⁴²

נגדת דלקתיות

- במחקר בו נחקרו ההשפעות האנטי דלקתיות של תמצית אתנול של הצמח YYH במקרופאגים In vitro ובעכברים שאותרו עם LPS ליפופוליסכריד in vivo, תמצית הצמח החלישה את הדלקת על ידי הפחתת הייצור של מספר מתווכים פרו-דלקתיים, כגון תחמוצת חנקן (NO), פרוסטגלנדין (PGE2) ועוררה אפקט אנטי דלקתי על ידי עיכוב ייצור אינטרלוקינים IL-1, IL-6, TNF- α בדלקת הצפק.⁴³
- מחקר שסקר את מנגוני הפעולה של תכונות נוגדות הדלקתיות ונגדות החמצון של icariin כפוטנציאל לטיפול ב-Covid-19, הציג מנגוני פעולה המשפיעים על מתווכי דלקת שונים (ביניהם NF-KB ו-STATs) הגורמים להשראת הביטוי של ציטוקינים פרו-דלקתיים, שהחשובים שבהם הם IL-1, TNF- α ו-IL-6.⁴⁴

³⁸ Hong, Min-Jin & Lee, Byung-Choel & Ahn, Young-Min & Ahn, Se-Young. (2012). The Effects of Epimedii Herba on a Hypothyroidism Rat Model induced by PTU(6-Propyl, 2-thiouracil). Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 5. 95. 10.1016/j.jams.2012.01.011

³⁹ Dharmananda S.Chinese Herbal Therapies For Immune Disorders – January 1, 1988 page 178

⁴⁰ Wu B, Chen Y, Huang J, Ning Y, Bian Q, Shan Y, Cai W, Zhang X, Shen Z. Icariin improves cognitive deficits and activates quiescent neural stem cells in aging rats. J Ethnopharmacol. 2012 Aug 1;142(3):746-53. doi: 10.1016/j.jep.2012.05.056. Epub 2012 Jun 9. PMID: 22687254

⁴¹ Yan S, Wu B, Lin Z, Jin H, Huang J, Yang Y, Zhang X, Shen Z, Zhang W. Metabonomic characterization of aging and investigation on the anti-aging effects of total flavones of Epimedium. Mol Biosyst. 2009 Oct;5(10):1204-13. doi: 10.1039/b816407j. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19756310

⁴² Wu B, Xiao X, Li S, Zuo G. Transcriptomics and metabonomics of the anti-aging properties of total flavones of Epimedium in relation to lipid metabolism. J Ethnopharmacol. 2019 Jan 30;229:73-80. doi: 10.1016/j.jep.2018.09.039. Epub 2018 Sep 29. PMID: 30278205.

⁴³ Huang S, Meng N, Chang B, Quan X, Yuan R, Li B. Anti-Inflammatory Activity of Epimedium brevicornu Maxim Ethanol Extract. J Med Food. 2018 Jul;21(7):726-733. doi: 10.1089/jmf.2017.4088. Epub 2018 Apr 5. PMID: 29620952.

⁴⁴ Khezri, M.R., Nazari-Khanamiri, F., Mohammadi, T. et al. Potential effects of icariin, the Epimedium-derived bioactive compound in the treatment of COVID-19: a hypothesis. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol (2022). <https://doi.org/10.1007/s00210-022-02262-y>

45

	Model	Number of animals	Effect	Result	Reference
Icariin	H9c2 cells	-	Reduce protein expression levels of Bax and cleaved-caspase 3	Protective effects against Ang II-induced apoptosis	Zhou et al. 2014
	Human brain vascular smooth muscle cells	-	Inhibit NADPH oxidase activity and reduce ROS production	Ameliorate Ang II-induced cerebrovascular remodeling	Dong et al. 2019
	BALB/c mice exposed to cigarette smoke	40	Decrease inflammatory cells and production of TNF- α , IL-8 via suppression of NF- κ B	Ameliorate cigarette smoke-induced inflammatory responses	Zhou et al. 2014
	Lipopolysaccharide (LPS) stimulated RAW264.7 macrophages	-	Inhibit TNF- α production, inducible nitric oxide synthase, and cyclooxygenase-2 mRNA expression	Suppress inflammatory responses	Chen et al. 2010
	Ischemic stroke induced by cerebral ischemia-reperfusion (I/R) injury in rats	40	Reduce TNF- α expression through NF- κ B suppression and PPAR γ upregulation	Suppress inflammatory responses	Xiong et al. 2016
	Mice model of colitis and naive T cells	-	Inhibit the production of pro-inflammatory cytokines and expression of p-STAT1 and p-STAT3	Suppress Th1/Th17 responses	Tao et al. 2013
	Mice model of rheumatoid arthritis	-	Inhibit cathepsin K and STAT3, suppress IL-17 expression	Decrease Th17 cells and suppress inflammatory responses	Chi et al. 2014
	Ovalbumin-induced murine asthma model	120	Reduce the expression of IL-6, IL-17, and TGF- β level	Regulate Th17/Treg responses and suppress inflammatory responses	Wei et al. 2015
	Lipopolysaccharide-induced inflammation in rats lung	40	Suppress NF- κ B and cyclooxygenase-2	Suppress inflammatory responses	Xu et al. 2010
	Human umbilical venous endothelial cells	-	Inhibit NADPH oxidase and ROS generation, suppress NF- κ B and IL-6 expression	Inhibit oxidative stress and inflammation induced by high glucose	Sun et al. 2019
	Bleomycin-induced lung fibrosis in rats	30	Suppress NF- κ B	Protect against fibrosis induced by bleomycin	Du et al. 2021
	Rabbits fed a high-cholesterol diet	40	Improve the imbalance between plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator activities	Suppress platelet activation and inhibit blood coagulation	Zhang et al. 2013
	A549 human lung epithelial cells	-	Induce Nrf2 activation, suppress ROS generation	Inhibit cigarette smoke-mediated oxidative stress	Wu et al. 2014
	Hypoxia/reoxygenation-induced ferroptosis of cardiomyocytes	-	Induce the expression of Nrf2 and HO-1	Attenuates H/R-induced ferroptosis of cardiomyocytes	Liu et al. 2021

בטיחות שימוש

בין אוקטובר 2018 ליוני 2020, 58 נשים לאחר גיל המעבר, בנות 8.9 ± 57.9 שנים, חולקו בניסוי אקראי, כפול סמיות, מבוקר לבחינת הבטיחות, הפרמקוקינטיקה וההשפעות פרנילפלבונואידים של תמצית YYH בנשים לאחר גיל המעבר.

נמצא שצריכת פרנילפלבונואידים למשך 6 שבועות הודגמה כבטוחה לשימוש ללא תסמינים שליליים משמעותיים כלשהם, ללא שינויים בפרמטרים כבדיים, המטולוגיים ותפקודי כליה. עלייה במטבוליטים של הפרנילפלבונואידים הייתה קשורה לרמות גבוהות יותר של הסמן האנבולי של העצם BSAP, מה שמצביע על ערך טיפולי פוטנציאלי לאוסטאופורוזיס לאחר גיל המעבר.⁴⁶

* המידע המרוכז במונוגרף זה נסמך על מחקר מדעי תומך והתנסות קלינית.

⁴⁵ Anti-inflammatory and antioxidant properties of icariin from Potential effects of icariin, the Epimedium-derived bioactive compound in the treatment of COVID-19: a hypothesis

⁴⁶ Yong EL, Cheong WF, Huang Z, Thu WPP, Cazenave-Gassiot A, Seng KY, Logan S. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to examine the safety, pharmacokinetics and effects of Epimedium prenylflavonoids, on bone specific alkaline phosphatase and the osteoclast adaptor protein TRAF6 in post-menopausal women. *Phytomedicine*. 2021 Oct;91:153680. doi: 10.1016/j.phymed.2021.153680. Epub 2021 Jul 25. PMID: 34352588.