

التأثيرات العصبية الدوائية للبابونج (*Matricaria chamomilla* L.) ودوره في دعم الصحة النفسية: مراجعة لآليات الجزيئية والأدلة السريرية

رحيق عدنان عباس

م.م، كلية التربية، جامعة القادسية، ديوانية، العراق

Raheeq.Adnan@qu.edu.iq

المخلص

يُعدّ البابونج من أقدم النباتات الطبية وأوسعها انتشاراً في الاستعمال الشعبي لتهدئة التوتر وتحسين النوم. وقد تحوّل هذا الاستعمال التقليدي خلال العقود الثلاثة الأخيرة إلى موضوع بحث عصبي دوائي منظم. تستعرض هذه الورقة ما تراكم من معرفة حول الآليات التي يعمل بها البابونج في الجهاز العصبي المركزي، وتقابلها بما أثبتته التجارب السريرية المعشاة. يحمل النبات مجموعتين رئيسيتين من المركبات الفعالة: الفلافونويدات، وأبرزها الأبيجينين والكريسين واللوتولين والكيرسيتين، والتربينات نصف السيكونية، وفي مقدمتها ألفا-بيسابولول والكامازولين. يرتبط الأبيجينين تنافسياً بموقع البنزوديازيبين المركزي على مستقبل GABA-A بثابت تثبيط يقارب 4 مايكرومول/لتر. غير أنّ الصورة أوسع من مسار واحد: تُظهر الدراسات تعديلاً لأنظمة الأمينات الأحادية، وتثبيطاً لإنزيم FAAH ضمن نظام الإندوكانابينويد، وكبحاً لمحور الوطاء-النخامي-الخطر، وتنشيطاً لمسار BDNF/ERK/CREB، وخفضاً للالتهاب العصبي والإجهاد التأكسدي. وعلى الصعيد السريري خفض مستخلص البابونج بجرعة 1500 ملغم يومياً أعراض اضطراب القلق المعمّم، بمعدل استجابة بلغ 58.1% خلال ثمانية أسابيع. وأظهرت المراجعات المنهجية تحسناً مجمّعاً في جودة النوم وفي درجة القلق الكلية، بينما بقي الأثر على قلق الحالة غير دال إحصائياً. أمّا ملف الأمان فمطمئن: أحداث عكسية عند 11.7% من المشاركين دون أي حدث خطير. تخلص المراجعة إلى أنّ البابونج عامل متعدد الأهداف واعد، تنقصه تجارب سريرية أكبر تحدّد الجرعة المثلى ومدة العلاج وموقعه بين الخيارات الدوائية القائمة. من أبرز النقاط المستخلصة من البحث أن الأبيجينين يرتبط تنافسياً بموقع البنزوديازيبين على مستقبل GABA-A بثابت تثبيط يقارب 4 مايكرومول/لتر، لكن الأثر المضاد للقلق لا يُختزل في هذا المسار وحده. كما أن ست مسارات عصبية دوائية متميزة توثقت حتى الآن: الـ GABAergic، والأمينات الأحادية، والإندوكانابينويد، ومحور HPA، ومسار BDNF/CREB، والالتهاب العصبي. وتثبيط إنزيم FAAH بواسطة حمض اللينوليك مسار حديث يربط البابونج بنظام الإندوكانابينويد الداخلي. ومعدل الاستجابة في القلق المعمّم بلغ 58.1% خلال ثمانية أسابيع، وهو قريب من معدلات العلاجات الدوائية التقليدية. أيضاً التحليل التلوي يدعم تحسّن جودة النوم ودرجة القلق، ولا يدعم أثراً على قلق الحالة.

الكلمات المفتاحية: البابونج، *Matricaria chamomilla*، الأبيجينين، مستقبل GABA-A، القلق المعمّم، الاكتئاب، جودة النوم، الحماية العصبية، الطب التكميلي.

Neuropharmacological Effects of Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) and its Role in Supporting Mental Health: A Review of Molecular Mechanisms and Clinical Evidence

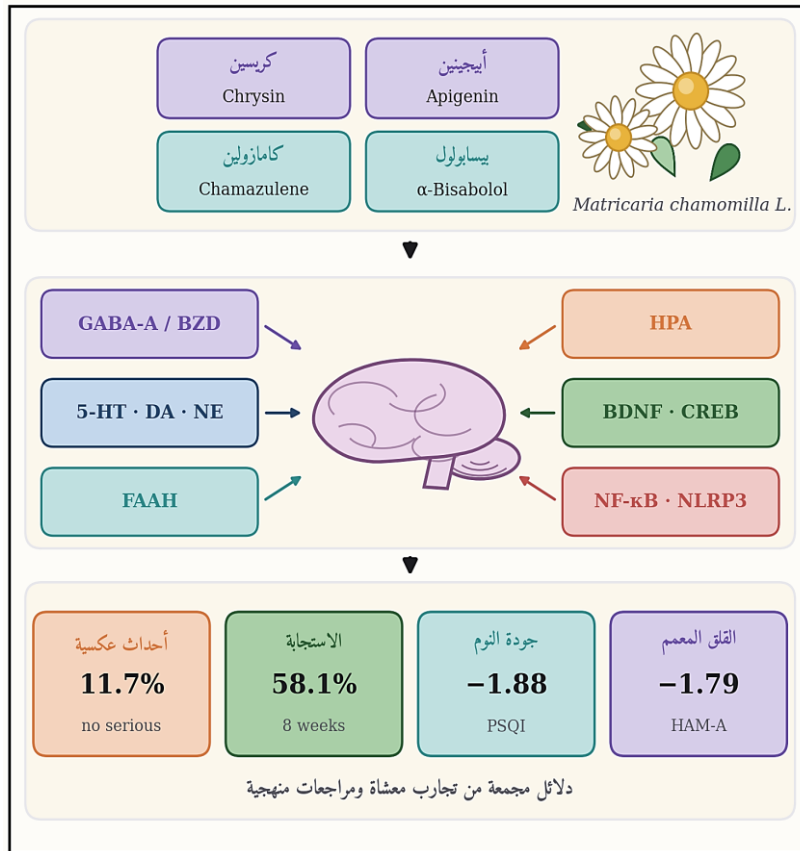
Raheeq Adnan Abbas

College of Education, Al-Qadisiyah University, Diwaniyah, Iraq
Raheeq.Adnan@qu.edu.iq

Abstract

Chamomile is among the oldest and most widely used medicinal plants in folk practice for calming tension and improving sleep. Over the last three decades this traditional use has turned into organized neuropharmacological research. This paper reviews the accumulated knowledge on the mechanisms by which chamomile acts in the central nervous system, and sets that knowledge against what randomized clinical trials have established. The plant carries two main groups of active compounds: the flavonoids, chiefly apigenin, chrysin, luteolin and quercetin, and the sesquiterpenes, foremost α -bisabolol and chamazulene. Apigenin binds competitively to the central benzodiazepine site on the GABA-A receptor, with an inhibition constant close to 4 $\mu\text{mol/L}$. The picture is wider than a single pathway, however: studies show modulation of the monoamine systems, inhibition of the FAAH enzyme within the endocannabinoid system, suppression of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis, activation of the BDNF/ERK/CREB pathway, and reduction of neuroinflammation and oxidative stress. Clinically, chamomile extract at 1500 mg daily reduced the symptoms of generalized anxiety disorder, with a response rate of 58.1% over eight weeks. Systematic reviews showed a pooled improvement in sleep quality and in the total anxiety score, while the effect on state anxiety remained statistically non-significant. The safety profile is reassuring: adverse events in 11.7% of participants, with no serious event. The review concludes that chamomile is a promising multi-target agent, which lacks larger clinical trials to define the optimal dose, the duration of treatment, and its place among existing pharmacological options.

Keywords: Chamomile, *Matricaria Chamomilla*, Apigenin, GABA-A Receptor, Generalized Anxiety Disorder, Depression, Sleep Quality, Neuroprotection, Complementary Medicine.



الملخص التصويري. من مصدر نباتي واحد إلى ستة أهداف مركزية ثم إلى محصلة سريرية قابلة للقياس.

1. المقدمة

اضطرابات القلق والاكتئاب واضطرابات النوم من أكثر المشكلات الصحية انتشاراً في العالم، وعبوها يتصاعد سنة بعد سنة [4]. والعلاجات الدوائية المتاحة فعالة في كثير من الحالات، لكنها ليست بلا ثمن، إذ كثيراً ما ترافقها آثار جانبية كبيرة أو اعتماد أو متلازمة انسحاب [39]. هذه الفجوة بين الحاجة والمتاح دفعت أعداداً متزايدة من الناس نحو الطب التكميلي، ودفعت الباحثين إلى فحص ما يستعمله الناس فعلاً فحوصاً علمياً منضبطاً [5].

والبابونج واحد من أقدم هذه النباتات وأشهرها. يُستعمل منذ أزهاره منذ آلاف السنين لتهدئة التوتر وتيسير النوم وتسكين المغص [1,3]. ويشيع في الاستعمال نوعان ينتميان إلى الفصيلة النجمية: البابونج الألماني (*Matricaria chamomilla L.*) والبابونج الروماني (*Chamaemelum nobile L.*)، ويختلفان في التركيب الكمي للزيت الطيار وفي بعض المكونات الفينولية [1].

ما يميز البابونج عن كثير من النباتات المهدئة أنه انتقل من الرف العشبي إلى العيادة. فمنذ عام 2009 أجريت عليه سلسلة من التجارب المعشاة المضبوطة بالغفل في اضطراب القلق المعمم، باستعمال مستخلص مُعَيَّر على محتوى ثابت من الأبيجينين [38,40]. وبالتوازي تراكتت على مدى ثلاثة عقود دراسات آلية بدأت بارتباط الأبيجينين بموقع البنزوديازيبين المركزي [12]، ثم اتسعت لتشمل مسارات لم تكن في الحسبان يوم بدأت.

غير أن هذه المعرفة موزعة على حقول متباعدة: دراسات ارتباط بالمستقبلات، ونماذج سلوكية في القوارض، وتحاليل شبكية حاسوبية، وتجارب سريرية، ومراجعات منهجية خلص بعضها إلى نتائج متضاربة [4,6]. ويندر أن تُقرأ هذه الحقول مجتمعة، فيبقى القارئ إما أمام آليات جزيئية بلا سياق سريري، وإما أمام أرقام سريرية بلا تفسير.

تسعى هذه المراجعة إلى جمع هذا الشتات في صورة واحدة. تعرض أولاً التركيب الكيميائي للنبات، ثم تنتبّع ست مسارات عصبية دوائية واحداً واحداً، ثم تقابل ما تُعد به هذه الآليات بما أثبتته التجارب السريرية فعلاً، وتنتهي بتحديد ما لا نعرفه بعد.

2. منهجية المراجعة

بُنيت هذه المراجعة على بحث في قواعد البيانات PubMed و Scopus و Web of Science و Google Scholar باستعمال تراكيب من الكلمات المفتاحية: 'chamomile'، 'Matricaria chamomilla'، 'Chamaemelum nobile'، 'apigenin'، 'anxiety'، 'depression'، 'sleep'، 'GABA'، 'neuroprotection'. ولم يُفرض قيد زمني على سنة النشر، فالدراسات الآلية المؤسّسة تعود إلى تسعينيات القرن الماضي ولا غنى عنها.

أدرجت الدراسات الأصلية التي تفحص أثراً عصبياً أو نفسياً للبابونج أو لأحد مركباته المعزولة، في المستوى المختبري أو الحيواني أو السريري، إلى جانب المراجعات المنهجية والتحليل التلوي. واستُبعدت الدراسات التي تتناول تطبيقات غير عصبية بحتة، والدراسات التي لا تفصل أثر البابونج عن أثر خلطة عشبية مركبة. وحُوفظ على القيم العددية كما وردت في مصادرها الأصلية دون إعادة حساب.

3. النبات وتركيبه الكيميائي

الجزء المستعمل طبيّاً من البابونج هو النورة الزهرية المجففة. وتحليل هذه النورة يكشف خليطاً معقداً لا مركباً واحداً، وهذه نقطة جوهرية سيُتضح أثرها في كل ما يأتي بعدها. فالخصائص الدوائية للنبات تُنسب أساساً إلى مخزونه من الفلافونويدات اللوتبولين والأبيجينين والكيرسيتين وإلى تربيناته نصف السيكونية، وفي مقدمتها الكامازولين وألفا-بيسابولول [2]. وإلى جانب هاتين المجموعتين توجد الكومارينات ومركبات فينولية أخرى [1].

وقد أتاح التحليل الكروماتوغرافي تفصيلاً أدقّ. ففي مستخلص كحولي مائي من *M. chamomilla* حُدّدت المكونات الرئيسية بأنّها حمض الكلوروجينيك، وأبيجينين-7-غلوكوزيد، والروتين، والسيناروسيد، واللوتبولين، والأبيجينين ومشتقات أبيجينين-7-غلوكوزيد [8]. وفي دراسة أحدث على مستخلصات الأزهار، عُرّف وقُدّر اثنان وعشرون مركباً عديد الفينول وأربعة عشر حمضاً أمينياً [9].

أمّا الزيت الطيار فله تركيب مختلف. ففي تحليل لزيت البابونج شكّلت ثلاث مركبات وحدها نحو 81% من مجموع المركبات المتطايرة: ألفا-بيسابولول، والكامازولين، وأكسيد البيسابولول A [10]. وأظهر الزيت نفسه قدرة على كسح 93% من جذور DPPH الحرة، وهو مؤشر مباشر على طاقته المضادة للأوكسدة.

ويستحق الكريسين إشارة خاصة. فهو فلافون ثنائي الهيدروكسي معروف بوجوده في زهرة الألام، لكنه يوجد كذلك في *M. chamomilla*، ويمتلك ملفاً دوائياً عصبياً مستقلاً يشمل تنشيط الأنظمة الـ GABAergic والسيروتونينية والدوبامينية والنورأدرينالية [11]. وسنرى لاحقاً أنّ سلوكه يختلف عن سلوك الأبيجينين اختلافاً له دلالة.

هذا التنوّع الكيميائي ليس تفصيلاً وصفيّاً. فالمستخلص الكامل يحمل مركبات تعمل على أهداف مختلفة في آن واحد، وهو ما يجعل مقارنة نتائج الدراسات صعبة ما لم يُذكر نوع المستخلص وطريقة تحضيره ومحتواه المعياري. ولهذا اعتمدت التجارب السريرية الكبرى مستخلصاً صيدلانياً مُعَيَّراً على نسبة 1.2% أبيجينين [39]، وهي خطوة رفعت قابلية النتائج للتكرار رفعاً ملموساً.



البابونج الألماني *Matricaria chamomilla*



البابونج الروماني *Chamaemelum nobile*



الشكل (1): نوعا البابونج المستعملان طبياً والمركبات العصبية الفعالة الرئيسة فيهما: أربعة فلافونات و تربينان نصف سيسكوبين.

الجدول (1): المجموعات الكيميائية الرئيسة في البابونج ودلالاتها العصبية الدوائية.

المجموعة	أبرز المركبات	الدلالة العصبية الدوائية	المصدر
الفلافونات	أبيجينين، كريسين، لوتيولين	ارتباط بموقع البنزوديازيبين؛ تعديل الأمينات الأحادية	[2,11,12]
الفلافونولات	كريسيتين	نشاط مضاد للأكسدة؛ تنشيط إشارات TrkB	[2,25]
جليكوزيدات الفلافون	أبيجينين-7-غلوكونيد، روتين، سيناروسيد	مكونات رئيسة في المستخلص الكحولي المائي	[8]
التربينات نصف السيسكوية	ألفا-بيسابولول، كامازولين، أكسيد البيسابولول A	نحو 81% من الزيت الطيار؛ حماية عصبية ومضاد التهاب	[10,33]
الأحماض الفينولية	حمض الكلوروجينيك	مساهمة في الفعل المضاد للأكسدة	[8]
الأحماض الدهنية	حمض اللينوليك	تنشيط إنزيم FAAH	[20]
الأحماض الأمينية	غلايسين، ليسين، بيتا-ألانين	تعزيز الأثر المسكن والمنوم للمستخلص	[9]

4. الآليات العصبية الدوائية

4.1 مستقبل GABA-A وموقع البنزوديازيبين:

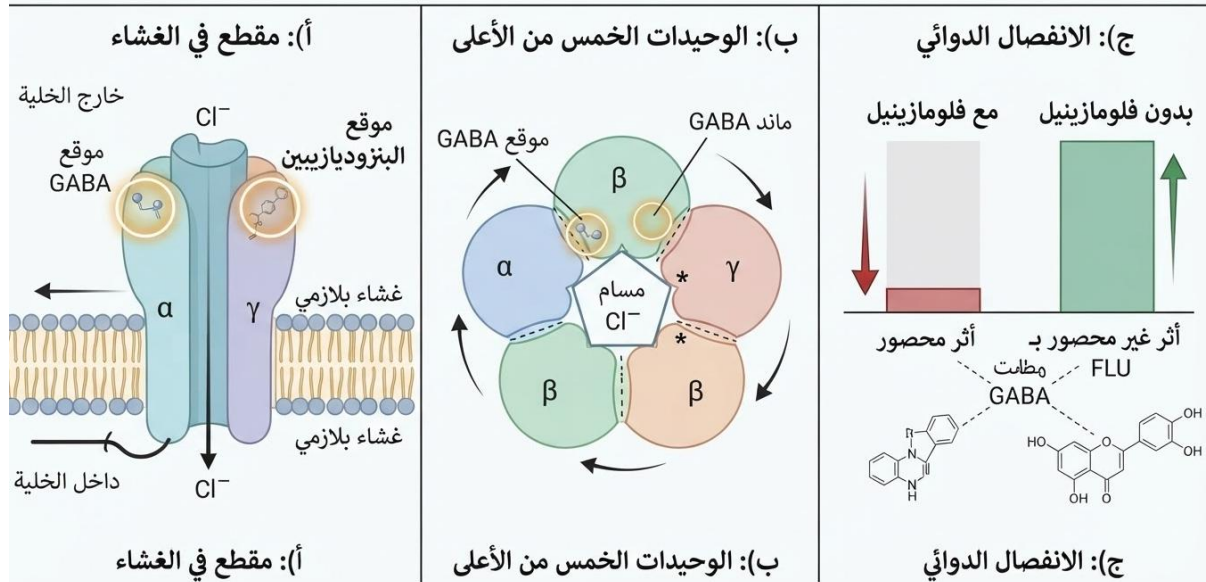
بدأت القصة عام 1995. فقد قاد تجزيء المستخلص المائي لأزهار *Matricaria recutita* إلى عزل الأبيجينين، وتبين أنه يثبط ارتباط الفلونيترازيبام تثبيطاً تنافسياً بثابت تثبيط قدره 4 مايكرومول/لتر، من غير أن يؤثر في المستقبلات المسكارينية ولا في مستقبلات ألفا-1 الأدرينالية ولا في ارتباط الموسيمول بمستقبل GABA-A. وأظهر المركب نشاطاً واضحاً مضاداً للقلق في اختبار المناهضة المرتفعة المتصالبة بجرعات مماثلة لجرعات البنزوديازيبينات الكلاسيكية، من دون تركين ولا إرخاء عضلي ولا فعل مضاد للاختلاج. وعند رفع الجرعة عشرة أضعاف ظهر تركين خفيف تمثل في انخفاض النشاط الحركي بنسبة 26% وتراجع مؤشرات لوح الثقوب بنسبة 35% [12].

وجاءت دراسة تالية لتعقد الصورة بدل أن تبسطها. فقد أكدت أن الأبيجينين يزيح الرابط المشع $[^3H]Ro\ 15-1788$ عن موقع البنزوديازيبين المركزي، لكنها أظهرت في الوقت نفسه أنه يخفض تيارات الكلوريد المنشطة بـ GABA في خلايا المخيخ الحبيبية المستتبعة خفصاً معتمداً على الجرعة، وهو فعل مُعَدِّل سالب لا موجب. وحين حُفِن داخل الصفاق خفص النشاط

الحركي في الجردان، لكنه لم يُظهر فعلاً مضاداً للقلق ولا مُرخياً للعضلات ولا مضاداً للاختلاج. والأهم أنّ خفض النشاط الحركي لم يُحصر بـ Ro 15-1788، ما يعني أنّه لا يمرّ عبر مركّب GABA-A/البنزوديازيبين [13].

وحسنت دراسة سلوكية ثالثة هذا التمايز. فعند المقارنة المباشرة خفض الأبيجينين والكريسين كلاهما النشاط الحركي عند جرعة فعّالة دنيا مقدارها 25 ملغم/كغم. غير أنّ الكريسين وحده أظهر أثراً واضحاً مضاداً للقلق عند جرعة 1 ملغم/كغم، وهو أثر زال بحقن الفلومازينيل، بينما أخفق الأبيجينين في إظهار هذا النشاط. أمّا الأثر المُركّب للمركبين فلم يزل بالفلومازينيل [14].

الخلاصة من هذه الأعمال الثلاثة أنّ موقع البنزوديازيبين هدف حقيقي وموَكَّد للبايونج، لكنه لا يفسّر كل ما يفعله النبات. وهذا التمايز بين ما يُحصر بالفلومازينيل وما لا يُحصر به هو أول دليل تجريبي على أنّ أنظمة أخرى تشارك في الفعل. وقد أدرجت مراجعة منهجية للنباتات المعدّلة لمسارات GABA البايونج ضمن عشرة نباتات تتوافر لها أدلة مختبرية وحيوانية وسريّة معاً [15]، كما أدرج ضمن الأعشاب التي تعمل على مستقبلات GABA في سياق تنظيم النوم [16]. وأضافت دراسة إرساء جزيئي حديثة احتمالاً عالياً لتضاد مستقبلات GABA-A وNMDA وتنشيط إنزيم LOX-5 [9].



الشكل (2): (أ) مقطع في الغشاء يبيّن القناة وموقعي GABA والبنزوديازيبين؛ (ب) الوحديات الخمس منظوراً إليها من الأعلى؛ (ج) الانفصال الدوائي بين أثر محصور بـ FLU وأثر غير محصور بـ GABA.

4.2 أنظمة الأمينات الأحادية:

إذا كان مسار GABA لا يكفي، فإلى أين نذهب؟ الإجابة الأوضح جاءت من دراسة آلية على الأبيجينين. فقد خفض المركّب زمن الجمود في اختباري تعليق الذيل والسباحة القسرية المعدّل عند جرعتي 25 و50 ملغم/كغم. ثم أُعيد الاختبار بعد معالجة مسبقة بمضادات نوعية، فترجع الأثر تراجعاً معنوياً مع مضادات الكاتيكولامين ومثبطات النظام السيروتونيني. وخلصت الدراسة إلى أنّ الفعل المضاد للاكتئاب يتوسطه مستقبلات ألفا الأدرينالية والمستقبلات الدوبامينية ومستقبلات HT-3-5، في حين لم يُحدث البروبرانولول سوى عكس متواضع [17].

ودعم ذلك مسار بحثي مختلف تماماً. فتحليل الصيدلة الشبكية للبايونج الروماني استخرج 126 هدفاً مشتركاً بين النبات والقلق، موزعة على 56 مساراً في قاعدة KEGG، وكان من أبرزها التفاعل بين الرابط والمستقبل العصبي النشط، والمشبك السيروتونيني، ومسار إشارة cAMP. كما رشّح التحليل جين LRRK2 بروتيناً مفتاحياً، وأكّد الإرساء الجزيئي ارتباطاً مستقراً بمكونات النبات [18]. النتيجة المنهجية هنا مهمة: البايونج متعدد الأهداف بحكم تركيبه، لا بحكم صدفة تجريبية.

وعلى مستوى القياس المباشر للناقلات، رفعت معالجة بزيت البابونج في نموذج حيواني لداء ألزهايمر مستويات النورأدرينالين والدوبامين والسيروتونين بنسب 50% و50% و14% على التوالي قياساً بالحيوانات المريضة [10]. وفي نموذج اكتئاب محدث بالكورتيكوستيرون رفع الأبيجينين مستويات HT-5 والدوبامين والنورأدرينالين، وعزز تعبير CREB وBDNF في الحصين [19].

4.3 نظام الإندوكانابينويد وتنشيط FAAH:

أحدث المسارات المكتشفة، وأكثرها مفاجأة، يربط البابونج بنظام الإندوكانابينويد الداخلي. فقد جُزئ مستخلص ميثانولي كامل بمذيبات متدرجة القطبية، ثم فُحصت الأجزاء لقدرتها على تنشيط إنزيم أميد هيدرولاز الأحماض الدهنية (FAAH)، وهو الإنزيم الذي يحلل الإندوكانابينويدات الداخلية. أظهر الجزء الهكساني أعلى فعالية، وقادت الكروماتوغرافيا الموجهة بالمقاييس إلى تعريف حمض اللينوليك مكوناً فعالاً رئيساً [20].

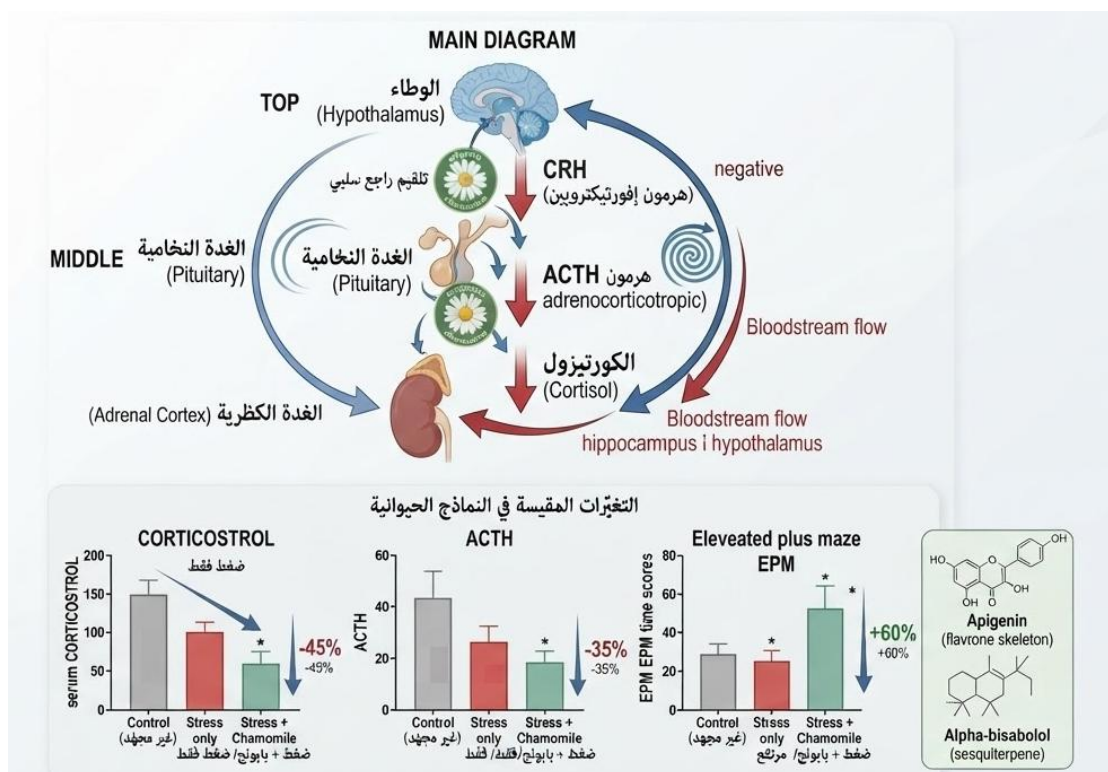
والأرقام هنا محدّدة. بلغ التركيز المثبط النصف 0.32 ± 0.03 ميلي مول/لتر، وحافظ حمض اللينوليك على تنشيط يتجاوز 50% حتى 48 ساعة بعد المعالجة. وفي اختبار المناهضة المرتفعة المتصالبة على فئران CD1 البالغة ظهر نشاط مضاد للقلق معتمد على الجرعة، بلغ دلالاته الإحصائية عند جرعة 120 ملغم/كغم عبر زيادة زمن المكوث في الأذرع المفتوحة [20]. هذا المسار يُقدّم تفسيراً محتملاً لجزء من الأثر الذي لم يُحصر بالفلومازينيل في الدراسات الأقدم.

4.4 محور الوطاء-النخامي-الكَظَر:

القلق والاكتئاب المزمنان يرافقهما فرط تنشيط في محور الوطاء-النخامي-الكَظَر. ومن ثم فإن أي عامل يهدئ هذا المحور يكتسب دلالة علاجية مباشرة. وقد رُجّح أنّ الأبيجينين يعدّل وظيفة المحور عبر تأثيره في مسارات الناقلات العصبية [5,36].

والأدلة القياسية جاءت من نماذج حيوانية. ففي جردان Wistar عُرّضت للهارمين ثم لبروتوكول سباحة قسرية، خفض المستخلص الإيثانولي للبابونج بجرعتي 200 و500 ملغم/كغم مستويات هرمون قشر الكظر الموجه (ACTH) في الدوران، وأعاد نشاط الإنزيمات المضادة للأكسدة إلى مستوياته، وخفّف السلوك الاكتئابي عبر عكس ما أحدثه الهارمين من تراجع في النشاط الحركي والاستكشاف البيئي وأداء الذاكرة [21].

وفي نموذج آخر للاكتئاب المقاوم للعلاج، أخضعت فئران لإجهاد تقيد وغمر مائي خمسة عشر يوماً حتى نشأت مقاومة للكلوميبرامين. وأدّى استنشاق الزيت العطري للبابونج الروماني مع الكلوميبرامين إلى تخفيف السلوك الاكتئابي في اختبار السباحة القسرية. والأهم أنّ عدد الخلايا الموجبة للدوبلكورتين في المنطقة تحت الحبيبية من التلفيف المسنّن، وهو مؤشر على تكوّن أعصاب جديدة، كان قد انخفض بفعل الإجهاد ثم ارتفع ارتفاعاً معنوياً بالمعالجة المشتركة، مصحوباً بانخفاض معنوي في كورتيكوستيرون المصل [22]. وفي نموذج الإجهاد الخفيف غير المتوقع المزمن خفض الأبيجينين كورتيكوستيرون المصل والمالونديدهيد، ورفع الغلوتاثيون المختزل وSOD وBDNF وERK وCREB في القشرة أمام الجبهية والحصين [23].



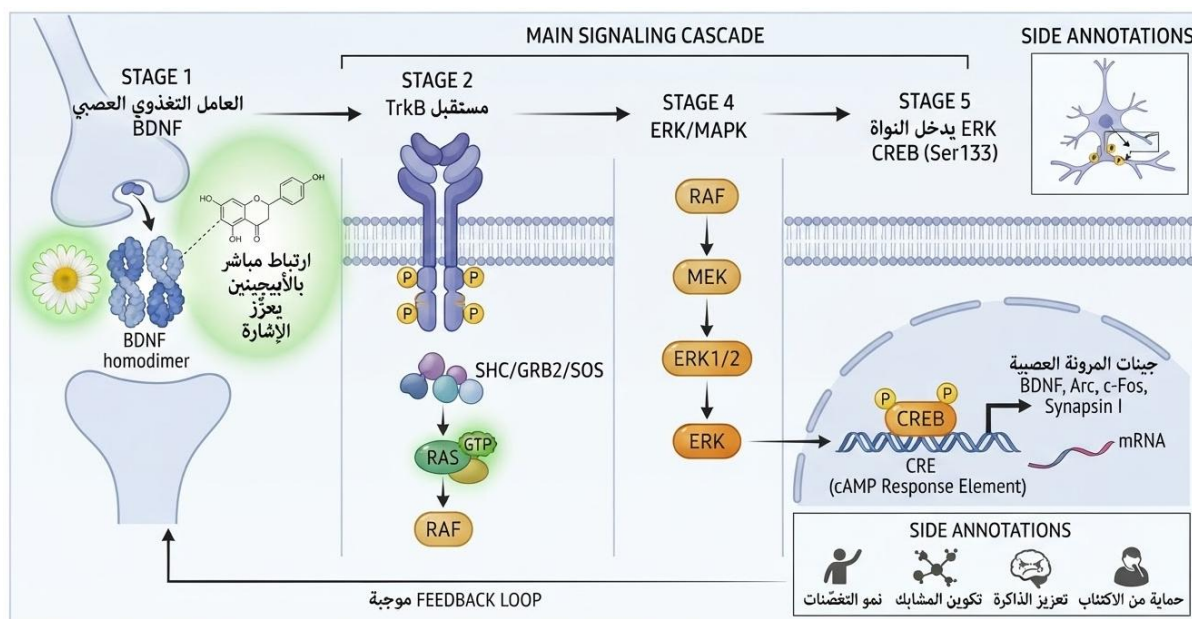
الشكل (3): محور الوطاء النخامي الكظر ومواقع تدخل البابونج فيه، إلى جانب التغيرات المقاسة في النماذج الحيوانية.

4.5 مسار BDNF / TrkB / ERK / CREB:

إن كان ثمة مسار يفسر لماذا يحتاج الأثر المضاد للاكتئاب وقتاً ليظهر، فهو مسار التغذية العصبية. وقد قدّمت دراسة مباشرة أوضح دليل على تدخل الأبيجينين فيه: إذ أثبت بالترشيح الفائق ومقايصة Biacore أنّ الأبيجينين يرتبط ارتباطاً مباشراً ببروتين BDNF. وأدى هذا الاقتران إلى حفظ تآزري لحوية الخلايا وتعزيز استطالة الاستطالات العصبية في الخلايا المستنبطة، مع زيادة تعبير النيوروفيلامنت و PSD-95 والسينابوتوغامين. وخُفّفت السمية الخلوية والاختلال الميتوكوندري المحدثان بـ Aβ25-35. ويُعزى هذا كله إلى فسفرة مستقبل TrkB، إذ زال التآزر كلياً بمثبط Trk المسمى K252a [24].

وفي السياق نفسه، تفاعل الكيرسيتين والأبيجينين مباشرة مع النطاق خارج الخلوي لمستقبل TRKB، ورفع فسفرة Tyr516 و Tyr817 وفسفرة CREB عند Ser133، ما أدى إلى نسخ BDNF و BCL2 وخفض تعبير BAX [25]. وفي فئران APP/PS1 المعدلة وراثياً، أنقذت معالجة فموية بالأبيجينين دامت ثلاثة أشهر عجز التعلم، وخفضت BACE1 وβ-CTF وترسبات Aβ، واستعادت مسار ERK/CREB/BDNF في قشرة الدماغ [26].

أمّا مستخلص البابونج الكامل فسلوك نفسه. ففي جرذان عولجت بالسكوبولامين لإحداث فقدان ذاكرة، استعاد المستخلص الكحولي المائي تعبير BDNF الذي خفضه السكوبولامين، وخفض تعبير IL-1β الذي رفعه، إلى جانب تصحيح نشاط أستيل كولين إستراز والتوازن التأكسدي في الحصين [8]. وهذا يربط، في تجربة واحدة، بين الحماية العصبية والتغذية العصبية وكبح الالتهاب.



الشكل (4): مسار BDNF/TrkB/ERK/CREB وموضع الأبيجينين منه: ارتباط مباشر بالعامل التغذوي يعزز إشارة المستقبل.

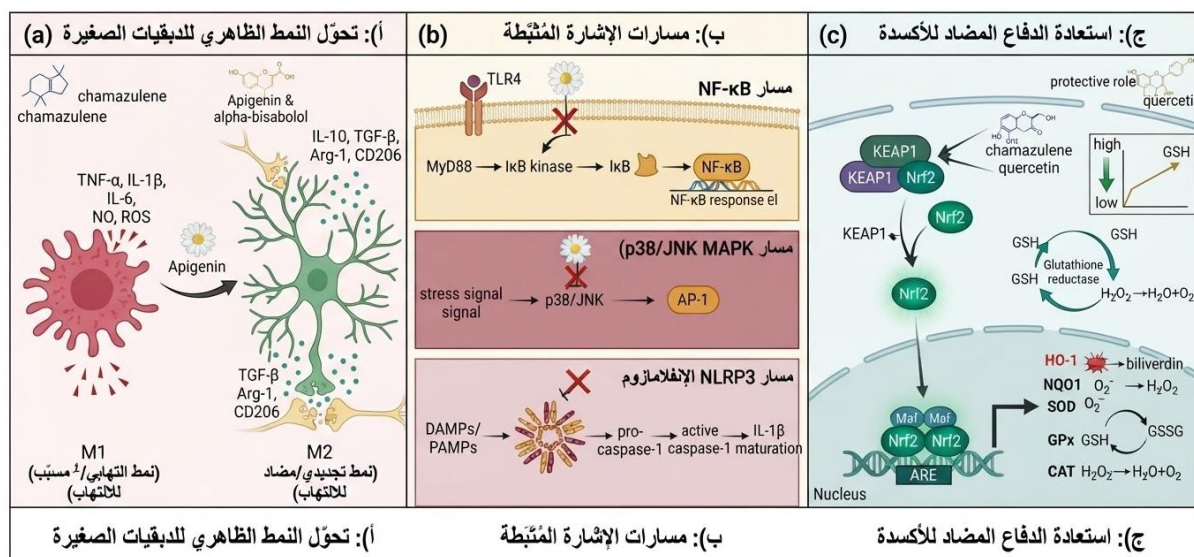
4.6 الالتهاب العصبي والتوازن التأكسدي:

تعد الخلايا الدبقية الصغيرة المُفعَّلة محركاً رئيساً للالتهاب العصبي المرافق للاكتئاب. وقد أظهرت مراجعة منهجية للآليات أن الأبيجينين يثبط فرط إنتاج السيتوكينات المحرّضة للالتهاب، ويخفف تفعيل الدبقات الصغيرة عبر خفض الخلايا الموجهة لـ CD11b، ويثبط تعبير ROCK-1، ويرفع miR-15a و p-ERK1/2 و p-CREB و BDNF، ويخفض تعبير جسيم NLRP3 الالتهابي و iNOS و COX-2، ويقلل تعبير المستقبل الشبيه بالتول-4، ويكبح تفعيل NF-κB [29,30].

وعلى مستوى المستخلص الكامل، فحصت دراسة حديثة أثر البابونج في فئران عُرضت لإجهاد التقييد. فقد كبح المستخلص السيتوكينات المحرّضة للالتهاب IFN-γ و IL-6 و خفض الواسم الاستماتي Caspase-3، ورفع في المقابل الواسمات التغذوية والعصبية BDNF و NeuN و GFAP والإنزيمات السكرية GLUT-1 و HK-1 و LDHA. وحدد الإرساء الجزيئي تفاعلات قوية بين الكامازولين وأهداف مرتبطة بالإجهاد، كما أكد تحليل ProTox عدم سمية مركبات البابونج، وتوافق الكامازولين مع قاعدة ليبينسكي الخماسية [28].

وللحماية من الإجهاد التأكسدي مسار جزيئي معروف. فقد أعاد الأبيجينين التوازن التأكسدي عبر تنشيط محور PI3K/Akt/Nrf2 في نموذج إصابة دماغية نقص تأكسجية إقفارية وليدية، مع خفض حجم الاحتشاء والوذمة الدماغية والاستجابة الالتهابية والاستماتة [31]. وفي نموذج باركنسون المحدث بالروتينون خفف الأبيجينين فرط تعبير NF-κB، ومنع إطلاق TNF-α و IL-6 و iNOS-1، وحال دون تراجع تعبير BDNF و GDNF، وخفض تجمعات ألفا-ساينوكلين ورفع تعبير هيدروكسيلاز التيروزين ومستقبل الدوبامين D2 [32].

ولألفا-بيسابولول دور مستقل يستحق الذكر. ففي فئران خضعت لانسداد دائم في الشريان الدماغي الأوسط، خفضت المعالجة بجرعتي 100 و 200 ملغم/كغم مساحة الاحتشاء والعجز العصبي خفضاً معنوياً، ورفعت حيوية الخلايا، وحسنت الذاكرة العاملة والمكانية والتعرفية والنفورية. ومنعت الجرعة 200 ملغم/كغم ارتفاع نشاط الميلوبيروكسيداز وتفاعلية TNF-α في القشرة الصدغية، وارتفاع iNOS في القشرة والجسم المخطط، كما منعت التنشؤ النجمي [33].



الشكل (5): الالتهاب العصبي والتوازن التأكسدي: (أ) تحول النمط الظاهري للدبقيات الصغيرة؛ (ب) مسارات الإشارة المثبطة؛ (ج) استعادة الدفاع المضاد للأكسدة.

الجدول (2): الأهداف الجزيئية للبابونج ومركباته المعزولة.

المصدر	اتجاه الأثر	المركب المسؤول	المسار / الهدف
[12,13,14]	ارتباط تنافسي؛ $K_i \approx 4 \mu M$	أبيجينين، كريسين	موقع البنزوديازيبين على GABA-A
[17]	وساطة الأثر المضاد للاكتئاب	أبيجينين	مستقبلات HT3-5 والدوبامين ألفا الأدرينالية
[20]	تنشيط؛ $IC_{50} = 0.32 mM$	حمض اللينوليك	إنزيم FAAH
[21,22,23]	خفض ACTH والكورتيكوستيرون	مستخلص كامل، أبيجينين	محور HPA
[24,25]	ارتباط وتنشيط الفسفرة	أبيجينين، كيرسيتين	مستقبل TrkB
[8,23,26]	رفع التعبير	أبيجينين، مستخلص كامل	مسار ERK / CREB / BDNF
[29,30,32]	تنشيط	أبيجينين	COX-2 و iNOS و NLRP3 و NF-κB
[31]	تنشيط الدفاع المضاد للأكسدة	أبيجينين	محور PI3K / Akt / Nrf2
[28]	كبح	مستخلص كامل، كامازولين	السيتوكينات IL-6 و IFN-γ و Caspase-3
[33]	منع	ألفا-بيسابولول	الميلوبيروكسيداز والتشنج النجمي

5. الأدلة قبل السريرية

الانتقال من الهدف الجزيئي إلى السلوك خطوة لا غنى عنها. وقد اختبر مستخلص البابونج الكحولي المائي في نموذج سكوبولامين للقلق والاكتئاب في الجرذان، بجرعتي 25 و 75 ملغم/كغم من وزن الجسم حقناً داخل الصفاق مرة يومياً واحداً وعشرين يوماً، مع حقن السكوبولامين بجرعة 0.7 ملغم/كغم قبل ثلاثين دقيقة من الاختبارات السلوكية. وقد ألغى المستخلص ما أحدثه السكوبولامين من زيادة في استجابات القلق والاكتئاب، وضاهت فعاليته فعالية الديازيبام بجرعة 1.5 ملغم/كغم للقلق والترامادول بجرعة 10 ملغم/كغم للاكتئاب [35].

وفي تصميم مواز، فُحصت الذاكرة. فبإعطاء المستخلص نفسه سبعة أيام عكس تراجع التناوب التلقائي في متاهة Y، وخفض أخطاء الذاكرة العاملة والمرجعية في متاهة الأذرع الشعاعية، وصحح نشاط أستيل كولين إستراز وإستراز والتوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة في حصين الجرذ [8].

وقد جُمعت هذه الخيوط في مراجعتين منهجيتين للأبيجينين. خلصت الأولى، بعد فحص 34 دراسة، إلى أن المركب يحسن التعلم والذاكرة والنشاط الحركي، ويظهر أثراً مضاداً للقلق، ويخفف السلوك الاكتئابي، ويحسن التناسق الحسي الحركي في الحيوانات ذات القصور المعرفي [36]. وفحصت الثانية 953 سجلاً انتهت إلى 21 دراسة، وأكدت باتساق أن الأبيجينين يخفف السلوك الاكتئابي والقلقي عبر نماذج قوارض متنوعة، بأثر يماثل أحياناً أثر المعالجات الدوائية التقليدية أو يفوقه، مع ملف أمان مؤاتٍ حتى عند الجرعات العالية [37].

الجدول (3): مختارات من الدراسات قبل السريرية على البابونج ومركباته.

النموذج	المادة والجرعة	أبرز النتائج	المصدر
سكوبولامين - جرذان	مستخلص كحولي مائي 25 و 75 ملغم/كغم، 21 يوماً	إلغاء استجابات القلق والاكتئاب؛ فعالية مضاهية للديازيبام والترامادول	[35]
سكوبولامين - جرذان	مستخلص كحولي مائي 25 و 75 ملغم/كغم، 7 أيام	تحسن الذاكرة؛ استعادة BDNF؛ خفض IL-1 β وتصحيح AChE	[8]
هارمين وسباحة قسرية - جرذان	مستخلص إيثانولي 200 و 500 ملغم/كغم	خفض ACTH؛ استعادة الإنزيمات المضادة للأكسدة؛ تحسن الاستكشاف	[21]
إجهاد تقبيد - فئران	مستخلص بابونج	كبح IFN- γ و IL-6 و Caspase-3؛ رفع BDNF و GFAP و NeuN	[28]
اكتئاب مقاوم - فئران	استنشاق زيت البابونج الروماني + كلوميبرامين	رفع الخلايا الموجبة لـ DCX؛ خفض كورتيكوستيرون المصل	[22]
ألزهايمر محدث بـ AlCl ₃ - جرذان	زيت البابونج العطري	خفض TNF- α و APP و A β ؛ رفع NE و DA وسيروتونين	[10]
إقفار دماغي - فئران	ألفا-بيسابولول 100 و 200 ملغم/كغم	خفض مساحة الاحتشاء؛ منع التنشؤ النجمي؛ تحسن الذاكرة	[33]
المناهة المرتفعة - فئران CD1	حمض اللينوليك 120 ملغم/كغم	زيادة زمن الأذرع المفتوحة؛ تثبيط FAAH	[20]

6. الأدلة السريرية

6.1 اضطراب القلق المعمم:

أُجريت أول تجربة سريرية معشاة مزدوجة التعمية مضبوطة بالغفل على البابونج في اضطراب القلق المعمم عام 2009. شملت 61 مريضاً خارجياً بقلق خفيف إلى متوسط، عُشّي منهم 57 بين مستخلص البابونج (28 مريضاً) والغفل (29 مريضاً) ثمانية أسابيع، كبسولات مقدارها 220 ملغم مُعيّرة على 1.2% أبيجينين. ولوحظ انخفاض أكبر معنوياً في متوسط درجة مقياس هاملتون للقلق لصالح البابونج ($p = 0.047$)، مع تغيير إيجابي في جميع النتائج الثانوية في الاتجاه نفسه. وانسحب مريض واحد من كل مجموعة بسبب أحداث عكسية [38].

ثم جاءت تجربة أكبر بتصميم من مرحلتين. ففي المرحلة المفتوحة تلقى 179 مريضاً بقلق متوسط إلى شديد مستخلصاً صيدلانياً بجرعة 1500 ملغم يومياً حتى ثمانية أسابيع. واستوفى 58.1% منهم معايير الاستجابة (فاصل ثقة 95%: 50.9–65.5)، وانسحب 15.6% قبل الأوان. وسُجّل تحسن معنوي على مقياس GAD-7 بمعامل انحدار قدره 8.4– (فاصل ثقة 95%: 9.1– إلى 7.7). ووقعت أحداث عكسية عند 11.7% من المشاركين، ولم يقع أي حدث عكسي خطير [39].

أما المرحلة الثانية فكانت الأدق منهجياً والأقل حسماً في نتائجها. فقد عُشّي المستجيبون البالغ عددهم 93 مريضاً (51.9%) بين استمرار على البابونج أو استبداله بالغفل لمدة ستة وعشرين أسبوعاً بتصميم إحلال معمّي. وانتكس 7 من 46 في مجموعة البابونج (15.2%) مقابل 12 من 47 في مجموعة الغفل (25.5%). وبلغ متوسط الزمن حتى الانتكاس 8.4 ± 11.4 أسبوعاً للبابونج مقابل 3.9 ± 6.3 أسبوعاً للغفل. غير أن نسبة الخطورة كانت 0.52 (فاصل ثقة 95%: 0.20–1.33) ولم تبلغ الدلالة الإحصائية ($p = 0.16$). وفي المقابل حافظ المستمرون على البابونج على أعراض قلق أقل معنوياً من الغفل ($p = 0.0032$)، مع انخفاض معنوي في وزن الجسم ($p = 0.046$) وفي متوسط ضغط الدم الشرياني ($p = 0.0063$) [40,41].

وبنبغي قراءة النتيجة الرئيسية غير الدالة قراءة دقيقة. فالمؤلفون أنفسهم ردّوها إلى حجم العينة المحدود وإلى معدل انتكاس في مجموعة الغفل جاء أدنى من المتوقع، وهما عاملان يخفضان القدرة الإحصائية للدراسة. فغياب الدلالة هنا ليس دليلاً على

غياب الأثر [40].

6.2 الاكتئاب المصاحب:

فُحص الأثر المضاد للاكتئاب بتحليلين استكشافيين. في الأول قُسم 57 مشاركاً إلى ثلاث فئات: قلق مع اكتئاب مصاحب (19)، وقلق مع سابقة اكتئاب (16)، وقلق دون اكتئاب حالي أو سابق (22). ولوحظ انخفاض أكبر معنوياً عبر الزمن في مجموع درجات مقياس هاملتون للاكتئاب لصالح البابونج في جميع المشاركين ($p < 0.05$)، مع اتجاه ذي معنى سريري لكنه غير دال في ذوي الاكتئاب المصاحب ($p = 0.062$) [42].

وفي التحليل الثاني قُسم 179 مشاركاً إلى مجموعتين: قلق معّم دون اكتئاب مصاحب (100) وقلق معّم مع اكتئاب مصاحب (79)، وتلقى الجميع 1500 ملغم يومياً ثمانية أسابيع. وكان الأثر المضاد للقلق متماثلاً في المجموعتين، لكن الانخفاض في درجات الأعراض الجوهرية لمقياس هاملتون للاكتئاب كان أكبر في ذوي الاكتئاب المصاحب ($p < 0.023$)، مع اتجاهات في المجموع الكلي ($p = 0.14$) وفي جرد بك للاكتئاب ($p = 0.060$) [42].

وفي تصميم مختلف تلقى 120 مريضاً باكتئاب خفيف إلى متوسط شاي أعشاب يحوي 20 ملغم بابونج و 1 ملغم زعفران في الكيس الواحد، مرتين يومياً لمدة شهر، إلى جانب الأدوية المعتادة. وتحسّنت درجة استبيان صحة المريض PHQ-9 وارتفع BDNF، بينما انخفض البروتين التفاعلي C ومستوى التريتوفان في البلازما، ما فُسّر بزيادة إنتاجه للدماغ [43]. غير أنّ التصميم المفتوح والخطة المزدوجة يحدّان من نسبة الأثر إلى البابونج وحده.

6.3 النوم:

النوم هو المجال الذي بلغت فيه الأدلة المجمعّة أوضح صورها. ففي تحليل تلوي لعشر دراسات شملت 772 مشاركاً، تحقّق انخفاض معنوي في درجة مؤشر بيتسبرغ لجودة النوم بفرق أوزان متوسطة 1.88- (فاصل ثقة 95%: -3.46 إلى -0.31)، مع تباين عالٍ بين الدراسات ($I^2 = 88.4\%$). وتحسّن زمن بدء النوم أو سهولة الخلود إليه في ثلاث من أربع دراسات، وتحسّن عدد مرات الاستيقاظ في اثنتين من ثلاث. في المقابل لم تتغيّر مؤشرات الأداء النهاري في الدراسات الثلاث التي قاستها، ولم تتحسن كفاءة النوم في دراستين بل تراجعت في ثالثة [7].

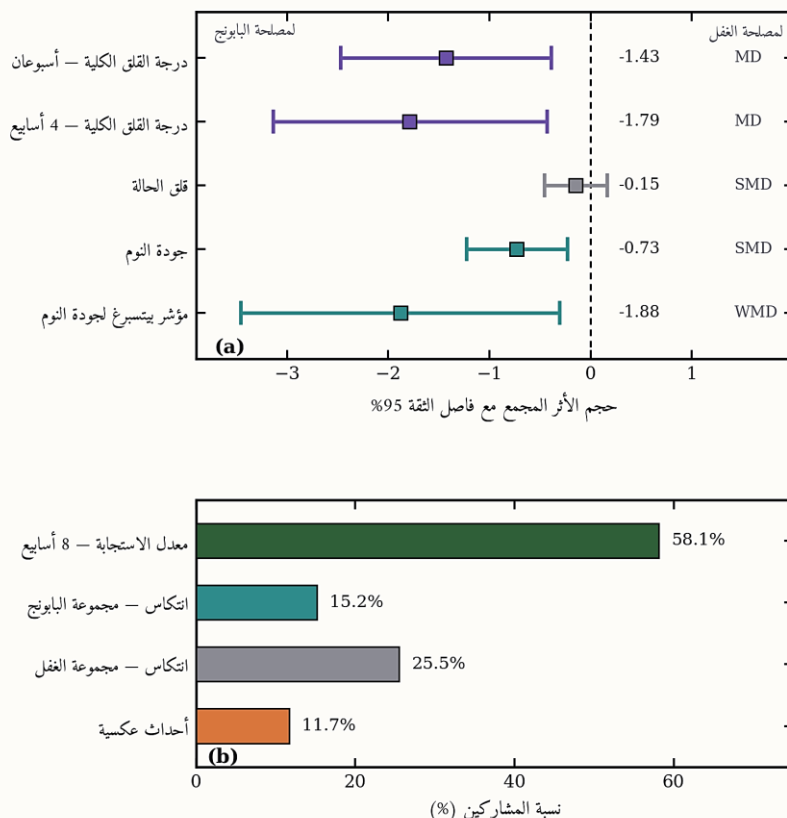
ودعم ذلك تحليل تلوي أسبق ضمّ اثنتي عشرة تجربة معشاة، إذ سجّل تحسناً معنوياً في جودة النوم بفرق متوسط معياري قدره -0.73 (فاصل ثقة 95%: -1.23 إلى -0.23). وفي التجربة الوحيدة التي قاست شدة الأرق مباشرة لم يتغيّر مؤشر شدة الأرق تغيّراً معنوياً [6]. وفي سياق سريري مختلف تماماً، لم يخفّض محلول البابونج الفموي اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن الباكلينيتاكسيل لدى مريضات سرطان الثدي، لكنه حسّن جودة النوم معنوياً ($p = 0.027$) ورفع احتمال النوم الجيد 4.48 ضعفاً، من دون فرق معنوي في درجة القلق [44].

6.4 قراءة نقدية للحصيلة السريرية:

التحليل التلوي نفسه يقدّم أيضاً النتائج السالبة، وهي مهمة بالقدر نفسه. فعند تجميع ثلاث تجارب لم يظهر أي فرق في قلق الحالة، بفرق متوسط معياري قدره -0.15 ($p = 0.4214$)، فاصل ثقة 95%: -0.46 إلى 0.16. في المقابل تحسّن اضطراب القلق المعّم على مقياس هاملتون تحسناً معنوياً بعد أسبوعين بفرق متوسط -1.43 (فاصل ثقة 95%: -2.47 إلى -0.39، $p = 0.007$)، وبعد أربعة أسابيع بفرق -1.79 ($p = 0.0097$)، فاصل ثقة 95%: -3.14 إلى -0.43 [6].

والتميّز هنا جوهرى. فالبابونج يبدو فعالاً في القلق بوصفه اضطراباً مشخّصاً ومستمرّاً، لا في القلق الظرفي العابر. وهذا اتساق داخلي منطقي مع الآليات المعروضة آنفاً: فتعديل محور HPA وتنشيط مسار BDNF كلاهما يحتاج أسابيع لا دقائق.

وقد خلصت مراجعة منهجية فحصت 389 ورقة وانتهت إلى عشر تجارب سريرية إلى أنّ تسعاً منها أثبتت فعالية البابونج في خفض القلق [5]. غير أنّ مراجعة سردية أحدث كانت أكثر تحفظاً، فأشارت إلى أنّ بعض التجارب أظهرت تحسناً معنوياً في الاكتئاب والقلق والشدة والنوم بينما لم يُظهر بعضها الآخر نتائج ذات شأن، وخلصت إلى أنّ الأدلة المتاحة ما تزال محل جدل [4].



الشكل (7): أحجام الأثر المجمعة من التحاليل التلوية (أ)، ومعدلات الاستجابة والانتكاس والأحداث العكسية من التجارب المعشاة (ب). لاحظ اختلاف مقاييس القياس بين الصفوف.

الجدول (4): التجارب السريرية الرئيسية على مستخلص البايونج في الاضطرابات النفسية.

المصدر	النتيجة الرئيسية	الجرعة والمدة	التصميم والعينة	الدراسة
[38]	انخفاض معنوي في HAM-A ($p = 0.047$)	220 ملغم يومياً؛ 8 أسابيع	معشاة مزدوجة التعمية؛ 57 مريضاً	Amsterdam وزملاؤه
[42]	انخفاض معنوي في HAM-D الكلي ($p < 0.05$)	220 ملغم يومياً؛ 8 أسابيع	تحليل استكشافي؛ 57 مريضاً	Amsterdam وزملاؤه
[39]	استجابة 58.1%؛ GAD-7 بمعامل -8.4	1500 ملغم يومياً؛ 8 أسابيع	مرحلة مفتوحة؛ 179 مريضاً	Keefe وزملاؤه
[40]	انتكاس 15.2% مقابل 25.5%؛ HR = 0.52 (غير دال)	1500 ملغم يومياً؛ 26 أسبوعاً	إحلال معشاة بالغفل؛ 93 مستجيباً	Mao وزملاؤه
[42]	خفض أكبر في أعراض الاكتئاب الجهرية ($p < 0.023$)	1500 ملغم يومياً؛ 8 أسابيع	تحليل فرعي؛ 179 مريضاً	Amsterdam وزملاؤه
[43]	تحسن PHQ-9؛ ارتفاع BDNF؛ انخفاض CRP	20 ملغم بايونج + 1 ملغم زعفران؛ شهر	معشاة مفتوحة؛ 120 مريضاً	Ahmad وزملاؤه
[44]	تحسن جودة النوم ($p = 0.027$)؛ لا أثر على اعتلال الأعصاب	5 مل ثلاث مرات يومياً؛ 4 دورات	ثلاثية التعمية؛ 80 مريضة	Nikkhah وزملاؤه

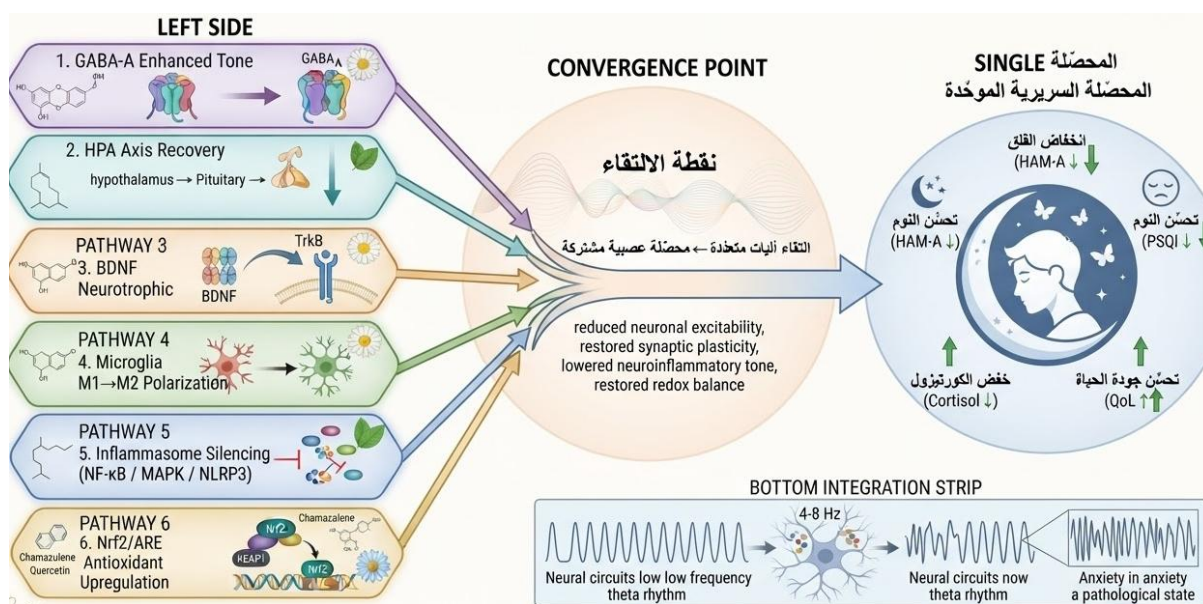
الجدول (5): الأدلة المجمعّة من المراجعات المنهجية والتحليلات التلوية.

المصدر	الدلالة	القيمة وفاصل الثقة 95%	مقياس الأثر	المحصلة
[6]	$p = 0.007$	1.43- (2.47- إلى 0.39-)	فرق المتوسطات	درجة القلق الكلية - أسبوعان
[6]	$p = 0.0097$	1.79- (3.14- إلى 0.43-)	فرق المتوسطات	درجة القلق الكلية - 4 أسابيع
[6]	$p = 0.4214$ (غير دال)	0.15- (0.46- إلى 0.16)	فرق متوسط معياري	قلق الحالة
[6]	$p < 0.005$	0.73- (1.23- إلى 0.23-)	فرق متوسط معياري	جودة النوم
[7]	$I^2 = 88.4\%$	1.88- (3.46- إلى 0.31-)	فرق أوزان متوسط	مؤشر بيتسبرغ لجودة النوم

7. نموذج متعدد الأهداف

حين تُجمع المسارات الستة في صورة واحدة يتّضح أنّ البابونج لا يشبه دواءً أحادي الهدف. فالمستخلص الكامل يحمل في آن واحد مركبات ترتبط بموقع البنزوديازيبين، وأخرى تعدّل الأمينات الأحادية، وثالثة تنبّط FAAH، ورابعة تكبح الالتهاب العصبي. وهذا يفسّر ما أظهره تحليل الصيدلة الشبكية من توزّع الأهداف على 56 مساراً [18].

ولهذا التعدد وجهان. فمن جهة، يفسّر لماذا يظهر أثر البابونج في محصّلات متباينة القلق والاكتئاب والنوم والأداء المعرفي دون أن يبلغ في أيّ منها قوة دواء مخصّص لها. ومن جهة أخرى، يجعل تحديد المركّب المسؤول عن أثر بعينه مسألة صعبة، ويجعل معايير المستخلص شرطاً لا غنى عنه لتكرار النتائج. ويندرج البابونج ضمن اتجاه أوسع في الكيمياء العصبية النباتية يقوم على مركبات متعددة الأهداف تعمل عبر التغذية العصبية وتعديل الناقلات وكبح الإجهاد التأكسدي معاً [45,46,47].



الشكل (6): النموذج المتكامل: ست مسارات مستقلة تلتقي عند محصّلة سريرية واحدة.

8. ملف الأمان

الأمان هو أقوى ما في ملف البابونج. ففي أكبر تجربة مفتوحة وقعت أحداث عكسية عند 11.7% من 179 مشاركاً، ولم يقع أي حدث عكسي خطير [39]. وفي مرحلة الإحلال المعنى كانت معدلات الأحداث العكسية متماثلة ومنخفضة في مجموعتي البابونج والغفل على السواء، مع استعمال امتدّ ستة وعشرين أسبوعاً [40]. وفي التجربة الأولى انسحب مريض واحد فقط من

كل مجموعة، ولم يختلف توزع عدد الأحداث العكسية بين المجموعتين اختلافاً معنوياً ($p = 0.417$) [38].

ولم تُسجل في هذه التجارب ظواهر اعتماد أو أعراض انسحاب، وهي المشكلة الرئيسية التي تحدّ من استعمال البنزوديازيبينات طويل الأمد. وتدعم البيانات الحاسوبية هذه الصورة، إذ أكد تحليل ProTox عدمسمية مركبات البايونج بما فيها الكامازولين [28]، وأظهرت المراجعة المنهجية للأبيجينين ملف أمان مؤثراً في جميع الدراسات المشمولة حتى عند الجرعات العالية [37].

ومع ذلك يجب التحقق في قراءة هذه الأرقام. فرصد الأحداث العكسية في معظم دراسات النوم كان سلبياً لا نشطاً، ولم تتحقق سوى دراسة واحدة من نجاح التعمية ومن نقاوة المستحضر المستعمل وفعاليته [7]. وتبقى بيانات التفاعلات الدوائية لدى المرضى الذين يتناولون مضادات تخثر أو مهدئات مركزية، وبيانات فرط الحساسية لدى المتحسّسين من الفصيلة النجمية، خارج ما غطته الدراسات المستعرضة هنا.

9. الفجوات البحثية والآفاق

أول الفجوات وأهمها اختلال التوازن بين مستويي الدليل. فالدراسات الآلية غزيرة ومتقدمة، لكن معظمها أجري على مركبات معزولة في حيوانات، لا على المستخلص الكامل في بشر. والفقر من تثبيط FAAH في فأر إلى توصية سريرية قفزة لا تسندها البيانات الحالية.

وثانيها أنّ الجرعة المثلى ومدة العلاج لم تُحدّد بعد تحديداً قاطعاً، وهو ما نصّت عليه المراجعات صراحة [4]. فالجرعات المستعملة في التجارب تراوحت بين 220 و1500 ملغم يومياً، من دون دراسة استجابة للجرعة تقارن هذه المستويات مباشرة.

وثالثها غياب المقارنة المباشرة. فلم تُجرَ حتى الآن تجربة فعالية مقارنة تضع البايونج في مواجهة مضاد قلق تقليدي، وهي التجربة التي تحدّد موقعه الحقيقي في تسلسل العلاج وتوازن فائدته بمخاطره [39].

ورابعها أنّ الاكتئاب الجسيم لم يُدرس بوصفه تشخيصاً أولياً قط. فكل ما لدينا تحاليل فرعية داخل عينات مجنّدة أصلاً لاضطراب القلق المعمّم، وهو تصميم لا يسمح باستنتاج أثر مضاد للاكتئاب بمعناه الدقيق [42].

وخامسها محور الأمعاء-الدماغ. فقد بدأت الأدلة تشير إلى أنّ الكيماويات النباتية تعدّل تركيب الميكروبيوم بما ينعكس على وظيفة الجهاز العصبي المركزي [45]، لكن هذا المسار لم يُدرس في البايونج تحديداً. وإلى جانبه تبقى اضطرابات أخرى كاضطراب ما بعد الصدمة واضطراب الهلع خارج دائرة البحث كلياً.

وسادسها التباين المنهجي. فالتباين بين دراسات النوم بلغ 88.4% [7]، وهو رقم يعكس اختلافاً حقيقياً في المستحضرات والجرعات والمقاييس. ولن يُعالج هذا إلا بتوحيد معايير المستخلص والإبلاغ عن محتواه الفعلي من الأبيجينين في كل دراسة.

10. الخاتمة

البايونج نموذج لافت لنبات طبي عبر المسافة كاملة من الاستعمال الشعبي إلى التجربة المعشاة المضبوطة. وتكشف مراجعة الأدلة أنّ فعله لا يُختزل في مسار واحد: فالإ جانب ارتباط الأبيجينين بموقع البنزوديازيبين، توفّقت خمس مسارات أخرى تشمل الأمينات الأحادية ونظام الإندوكانابينويد ومحور HPA ومسار BDNF/CREB وكبح الالتهاب العصبي والإجهاد التأكسدي.

وعلى الصعيد السريري، الأدلة أقوى ما تكون في اضطراب القلق المعمّم وجودة النوم، وأضعف في قلق الحالة والأرق المشخص. ويمتاز النبات بملف أمان استثنائي يخلو من الاعتماد وأعراض الانسحاب، وهو ما يمنحه موقعاً معقولاً خياراً مساعداً أو بديلاً لدى من يرفضون العلاج التقليدي أو لا يحتملونه.

غير أنّ ترقية هذا الموقع من «واعد» إلى «موصى به» تتطلب ما لم يُنجز بعد: تجارب أكبر تحدّد الجرعة المثلى، ومقارنات مباشرة مع الأدوية القائمة، ودراسات في الاكتئاب الجسيم بوصفه تشخيصاً أولياً. وإلى أن تُنجز هذه، يبقى البايونج خياراً مسانداً معقولاً، لا بديلاً عن العلاج القائم على الدليل.

المصادر

1. Sah A., Naseef P.P., Kuruniyan M.S., Jain G.K., Zakir F., Aggarwal G. A Comprehensive Study of Therapeutic Applications of Chamomile. *Pharmaceuticals*. 2022;15(10):1284. DOI: 10.3390/ph15101284.
2. El Joumaa M.M., Borjac J.M. *Matricaria chamomilla*: A valuable insight into recent advances in medicinal uses and pharmacological activities. *Phytochem Rev*. 2022;21(6):1913-1940. DOI: 10.1007/s11101-022-09817-0.
3. El Mihyaoui A., Esteves da Silva J.C.G., Charfi S., Candela Castillo M.E., Lamarti A., Arnao M.B. Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.): A Review of Ethnomedicinal Use, Phytochemistry and Pharmacological Uses. *Life*. 2022;12(4):479. DOI: 10.3390/life12040479.
4. Pasban A., Yadegari M., Rahimi-Nasrabad Z., Saadati-Partan S., Jafarzadeh-Sekeh F., Sadeghi S., Sangsefidi Z.S. The Effect of Chamomile on Common Psychological Disorders Including Depression, Anxiety, Stress and Sleep Disorders: A Narrative Review. *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. 2025;19(4). DOI: 10.5812/ijpbs-157547.
5. Saadatmand S., Zohroudi F., Tangestani H. The Effect of Oral Chamomile on Anxiety: A Systematic Review of Clinical Trials. *Clinical Nutrition Research*. 2024;13(2):139. DOI: 10.7762/cnr.2024.13.2.139.
6. Hieu T.H., Dibas M., Surya Dila K.A., Sherif N.A., Hashmi M.U., Mahrous M., Trang N.T.T., Abdullah L., Nghia T.L.B., Y M.N., Hirayama K., Huy N.T. Therapeutic efficacy and safety of chamomile for state anxiety, generalized anxiety disorder, insomnia, and sleep quality: A systematic review and meta-analysis of randomized trials and quasi-randomized trials. *Phytotherapy Research*. 2019;33(6):1604-1615. DOI: 10.1002/ptr.6349.
7. Kazemi A., Shojaei-Zarghani S., Eskandarzadeh P., Hashempur M.H. Effects of chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) on sleep: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Complementary Therapies in Medicine*. 2024; 84:103071. DOI: 10.1016/j.ctim.2024.103071.
8. Ionita R., Postu P.A., Mihasan M., Gorgan D.L., Hancianu M., Cioanca O., Hritcu L. Ameliorative effects of *Matricaria chamomilla* L. hydroalcoholic extract on scopolamine-induced memory impairment in rats: A behavioral and molecular study. *Phytomedicine*. 2018;47(C):113-120. DOI: 10.1016/j.phymed.2018.04.049.
9. Koshovy O., Sepp J., Jakštas V., Žvikas V., Kireyev I., Karpun Y., Odyntsova V., Heinämäki J., Raal A. German Chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) Flower Extract, Its Amino Acid Preparations and 3D-Printed Dosage Forms: Phytochemical, Pharmacological, Technological, and Molecular Docking Study. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(15):8292. DOI: 10.3390/ijms25158292.
10. Alahmady N.F., Alkhulaifi F.M., Momenah M.A., Alharbi A.A., Allohibi A., Alsubhi N.H., Alhazmi W.A. Biochemical characterization of chamomile essential oil: Antioxidant,

- antibacterial, anticancer and neuroprotective activity and potential treatment for Alzheimer's disease. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2024;31(2):103912. DOI: 10.1016/j.sjbs.2023.103912.
11. Rodríguez-Landa J.F., German-Ponciano L.J., Puga-Olguin A., Olmos-Vázquez O.J. Pharmacological, Neurochemical, and Behavioral Mechanisms Underlying the Anxiolytic- and Antidepressant-like Effects of Flavonoid Chrysin. *Molecules*. 2022;27(11):3551. DOI: 10.3390/molecules27113551.
 12. Viola H., Wasowski C., Levi de Stein M., Wolfman C., Silveira R., Dajas F., Medina J., Paladini A. Apigenin, a Component of *Matricaria recutita* Flowers, is a Central Benzodiazepine Receptors-Ligand with Anxiolytic Effects. *Planta Medica*. 1995;61(3):213-216. DOI: 10.1055/s-2006-958058.
 13. Avallone R., Zanolli P., Puia G., Kleinschnitz M., Schreier P., Baraldi M. Pharmacological profile of apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical Pharmacology*. 2000;59(11):1387-1394. DOI: 10.1016/s0006-2952(00)00264-1.
 14. Zanolli P., Avallone R., Baraldi M. Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*. 2000;71(S1): S117-S123. DOI: 10.1016/s0367-326x (00)00186-6.
 15. Savage K., Firth J., Stough C., Sarris J. GABA-modulating phytomedicines for anxiety: A systematic review of preclinical and clinical evidence. *Phytotherapy Research*. 2017;32(1):3-18. DOI: 10.1002/ptr.5940.
 16. Bruni O., Ferini-Strambi L., Giacomoni E., Pellegrino P. Herbal Remedies and Their Possible Effect on the GABAergic System and Sleep. *Nutrients*. 2021;13(2):530. DOI: 10.3390/nu13020530.
 17. Al-Yamani M.J., Asdaq S.M.B., Alamri A.S., Alsanie W.F., Alhomrani M., Alsalman A.J., Al mohaini M., Al Hawaj M.A., Alanazi A.A., Alanzi K.D., Imran M. The role of serotonergic and catecholaminergic systems for possible antidepressant activity of apigenin. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2022;29(1):11-17. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.11.008.
 18. Jia Y., Zou J., Wang Y., Zhang X., Shi Y., Liang Y., Guo D., Yang M. Action mechanism of Roman chamomile in the treatment of anxiety disorder based on network pharmacology. *Journal of Food Biochemistry*. 2020;45(1). DOI: 10.1111/jfbc.13547.
 19. Zhang L., Lu R.-R., Xu R.-H., Wang H.-H., Feng W.-S., Zheng X.-K. Naringenin and apigenin ameliorates corticosterone-induced depressive behaviors. *Heliyon*. 2023;9(5):e15618. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2023.e15618.
 20. El-Alfy A.T., Almeida K., Vaidya N., Abourashed E.A. Inhibition of an endocannabinoid catabolizing enzyme is a potential mechanism for the anxiolytic effect of chamomile. *Journal of Ethnopharmacology*. 2025; 353:120312. DOI: 10.1016/j.jep.2025.120312.
 21. Hamida Y., Chouba I., Habbachi W. Neuroprotective and anxiolytic effects of *Matricaria chamomilla* ethanolic extract against harmine-induced anxiety and oxidative stress in rats

- exposed to forced swimming stress. Archives of Biological Sciences. 2025;77(4):405-416. DOI: 10.2298/abs251001032h.
22. Hashikawa-Hobara N., Otsuka A., Ishikawa R., Hashikawa N. Roman chamomile inhalation combined with clomipramine treatment improves treatment-resistant depression-like behavior in mice. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019; 118:109263. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.109263.
23. Olayinka J.N., Eduviere A.T., Okosun M.O., Amadi M.C., Ikpen J.O. Apigenin exhibits memory enhancing activity through the restoration of oxido-endocrine balance and upregulation of BDNF/ERK/CREB signalling pathways in stressed mice. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology. 2025;398(7):8845-8859. DOI: 10.1007/s00210-025-03821-9.
24. Gao A.X., Xia T.C.-X., Lin L.S.-Y., Dong T.T.-X., Tsim K.W.-K. The neurotrophic activities of brain-derived neurotrophic factor are potentiated by binding with apigenin, a common flavone in vegetables, in stimulating the receptor signaling. CNS Neuroscience & Therapeutics. 2023;29(10):2787-2799. DOI: 10.1111/cns.14230.
25. Chiu Y.-J., Teng Y.-S., Chen C.-M., Sun Y.-C., Hsieh-Li H.M., Chang K.-H., Lee-Chen G.-J. A Neuroprotective Action of Quercetin and Apigenin through Inhibiting Aggregation of A β and Activation of TRKB Signaling in a Cellular Experiment. Biomolecules & Therapeutics. 2023;31(3):285-297. DOI: 10.4062/biomolther.2022.136.
26. Zhao L., Wang J.-L., Liu R., Li X.-X., Li J.-F., Zhang L. Neuroprotective, Anti-Amyloidogenic and Neurotrophic Effects of Apigenin in an Alzheimer's Disease Mouse Model. Molecules. 2013;18(8):9949-9965. DOI: 10.3390/molecules18089949.
27. Dourado N.S., Souza C.S., de Almeida M.M.A., Bispo da Silva A., dos Santos B.L., Silva V.D.A., De Assis A.M., da Silva J.S., Souza D.O., Costa M.F.D., Butt A.M., Costa S.L. Neuroimmunomodulatory and Neuroprotective Effects of the Flavonoid Apigenin in in vitro Models of Neuroinflammation Associated With Alzheimer's Disease. Frontiers in Aging Neuroscience. 2020; 12:119. DOI: 10.3389/fnagi.2020.00119.
28. Dalui S., Pal S., Goswami A., Sinha A., Karar S., Saha A., Modak P., Sil M., Ratnaparkhi P., Goswami A., Ghosh S., Choudhury A., Bhattacharya A. Chamomile Modulates Glucose Metabolism and Neuro-inflammation to Alleviate Stress-Induced Depression in Mice. Molecular Neurobiology. 2025;63(1):264. DOI: 10.1007/s12035-025-05434-y.
29. Olasehinde T.A., Olaokun O.O. Apigenin and inflammation in the brain: can apigenin inhibit neuroinflammation in preclinical models? Inflammopharmacology. 2024;32(5):3099-3108. DOI: 10.1007/s10787-024-01538-4.
30. Carrière K., Schneider V., Perrignon-Sommet M., Lizard G., Benani A., Jacquin-Piques A., Vejux A. Exploring the Role of Apigenin in Neuroinflammation: Insights and Implications. International Journal of Molecular Sciences. 2024;25(9):5041. DOI: 10.3390/ijms25095041.

31. Fu C., Zheng Y., Lin K., Wang H., Chen T., Li L., Huang J., Lin W., Zhu J., Li P., Fu X., Lin Z. Neuroprotective effect of apigenin against hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats via activation of the PI3K/Akt/Nrf2 signaling pathway. *Food & Function*. 2021;12(5):2270-2281. DOI: 10.1039/d0fo02555k.
32. Chandran A., Thangarajan S., Dennis J.L. Protective role of apigenin on rotenone induced rat model of Parkinson's disease: Suppression of neuroinflammation and oxidative stress mediated apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*. 2017; 269:67-79. DOI: 10.1016/j.cbi.2017.03.016.
33. Fernandes M.Y.D., Carmo M.R.S., Fonteles A.A., Neves J.C.S., Silva A.T.A., Pereira J.F., Ferreira E.O., Lima N.M.R., Neves K.R.T., Andrade G.M. (-)- α -bisabolol prevents neuronal damage and memory deficits through reduction of proinflammatory markers induced by permanent focal cerebral ischemia in mice. *European Journal of Pharmacology*. 2019;842(C):270-280. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.09.036.
34. Mohammadkhanizadeh A., Sheibani M., Taherkhani S., Nourabadi D., Mohamadi-Zarch S.M., Nikbakht F., Azizi Y. Protective effects of apigenin in neurodegeneration: An update on the potential mechanisms. *Brain Disorders*. 2025; 17:100189. DOI: 10.1016/j.dscb.2025.100189.
35. Ionit  R. ANXIOLYTIC AND ANTIDEPRESSANT EFFECTS OF MATRICARIA CHAMOMILLA HYDROALCOHOLIC EXTRACT IN A RAT MODEL OF SCOPOLAMINE. *FARMACIA*. 2019;67(1):68-72. DOI: 10.31925/farmacia.2019.1.9.
36. Olasehinde T.A., Olaokun O.O. The Beneficial Role of Apigenin against Cognitive and Neurobehavioural Dysfunction: A Systematic Review of Preclinical Investigations. *Biomedicines*. 2024;12(1):178. DOI: 10.3390/biomedicines12010178.
37. Wang J., Shi K. Apigenin for Depression and Anxiety: A Systematic Review of Preclinical Studies. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2026;25(1). DOI: 10.5812/ijpr-167153.
38. Amsterdam J.D., Li Y., Soeller I., Rockwell K., Mao J.J., Shults J. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Oral Matricaria recutita (Chamomile) Extract Therapy for Generalized Anxiety Disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2009;29(4):378-382. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181ac935c.
39. Keefe J.R., Mao J.J., Soeller I., Li Q.S., Amsterdam J.D. Short-term open-label chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) therapy of moderate to severe generalized anxiety disorder. *Phytomedicine*. 2016;23(14):1699-1705. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.013.
40. Mao J.J., Xie S.X., Keefe J.R., Soeller I., Li Q.S., Amsterdam J.D. Long-term chamomile (*Matricaria chamomilla* L.) treatment for generalized anxiety disorder: A randomized clinical trial. *Phytomedicine*. 2016;23(14):1735-1742. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.10.012.

41. Mao J.J., Li Q.S. Long-Term Chamomile Therapy of Generalized Anxiety Disorder: A Study Protocol for a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Trials*. 2015;04(05). DOI: 10.4172/2167-0870.1000188.
42. Amsterdam J.D., Li Q.S., Xie S.X., Mao J.J. Putative Antidepressant Effect of Chamomile (*Matricaria chamomila* L.) Oral Extract in Subjects with Comorbid Generalized Anxiety Disorder and Depression. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2020;26(9):815-821. DOI: 10.1089/acm.2019.0252.
43. Ahmad S., Azhar A., Tikmani P., Rafique H., Khan A., Mesiya H., Saeed H. A randomized clinical trial to test efficacy of chamomile and saffron for neuroprotective and anti-inflammatory responses in depressive patients. *Heliyon*. 2022;8(10): e10774. DOI: 10.1016/j.heliyon. 2022.e10774.
44. Nikkhah N., Karbasforooshan H., Shahid Sales S., Hosseini S., Akhlaghi S., Amiri Tehranizadeh Z., Elyasi S. Evaluation of the protective effect of chamomile oral solution on the incidence of neurotoxicity caused by paclitaxel in breast cancer patients. *Anti-Cancer Drugs*. 2026;37(7):412-420. DOI: 10.1097/cad.0000000000001804.
45. Tkaczenko H., Buyun L., Kołodziejska R., Kamiński P., Kurhaluk N. Neuroactive Phytochemicals as Multi-Target Modulators of Mental Health and Cognitive Function: An Integrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(18):8907. DOI: 10.3390/ijms26188907.
46. Rębas E. Role of Flavonoids in Protecting Against Neurodegenerative Diseases—Possible Mechanisms of Action. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(10):4763. DOI: 10.3390/ijms26104763.
47. Pekdemir B., Raposo A., Saraiva A., Lima M.J., Alsharari Z.D., BinMowyna M.N., Karav S. Mechanisms and Potential Benefits of Neuroprotective Agents in Neurological Health. *Nutrients*. 2024;16(24):4368. DOI: 10.3390/nu16244368.