

مروری بر گیاه دارویی خارمریم

حسن فلاح حسینی^{۱*}، احمدرضا همتی مقدم^۲، سیدمؤید علویان^۳

- ۱- استادیار پژوهش فارماکولوژی، گروه پژوهشی فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
 ۲- پزشک عمومی، محقق، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
 ۳- دانشیار بخش گوارش و کبد، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه... (عج)، مرکز هیاتیت تهران
 *آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر، پلاک ۹۷
 پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، صندوق پستی: ۱۳۱۴۵-۱۴۴۶
 تلفن: ۶۴۶۲۱۷۹ (۰۲۱)، نمابر: ۶۴۶۵۵۵۴ (۰۲۱)
 پست الکترونیک: huseini_fallah@yahoo.com

چکیده

گیاه دارویی خار مریم در طب سنتی چین و اکثر کشورهای اروپایی به طور گسترده‌ای در درمان اختلالات کبدی و صفراوی استفاده می‌شود. عصاره بذر این گیاه دارویی که به نام سیلی‌مارین معروف است کبد را در برابر انواع مسمومیت‌ها از جمله قارچ آمانیتا، استامینوفن و الکل محافظت می‌نماید. سیلی‌مارین شامل مجموعه‌ای از فلاونوئیدها، فلاونولیگنان‌ها و دیگر ترکیبات متعدد با خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و افزایش‌دهنده گلوکوتایون سلولی است. اگرچه گزارش مطالعات متعددی حاکی از آن است که سیلی‌مارین پیشرفت سرطان کبد و پروستات را مهار، کلیه را در برابر مسمومیت‌ها از جمله داروی سیسپلاتین محافظت و موجب کاهش قند خون در بیماری دیابت نوع دوم می‌شود، اما آزمایش‌های بالینی بیشتر جهت تجویز آن در این بیماری‌ها نیاز می‌باشد. در استفاده طولانی‌مدت هیچ‌گونه عوارض جانبی نداشته و منع مصرفی در کودکان، زنان حامله و شیرده برای این داروی گیاهی گزارش نشده است.

کلواژگان: خارمریم، سیلی‌مارین، آنتی‌اکسیدان، کبد، گیاه دارویی

مقدمه

«الدر» نویسنده رومی قرن اول بعد از میلاد می‌نویسد: «گیاه خارمریم برای ترشح و انتقال صفرا مفید است». تاریخ درمانی این گیاه به ۲ هزار سال پیش بر می‌گردد و در منابع یونانی از آن به عنوان یک داروی محافظت کننده کبدی نام برده‌اند. «کول پیر» اولین گیاه‌شناس دارویی در انگلستان، این گیاه را برای دفع انسداد کبد و طحال و درمان زردی مفید می‌داند [۱]. در قرن نوزدهم و اوایل قرن بیستم، از دانه گیاه برای درمان وریدهای واریسی ناشی از احتقان کبد و طحال، التهاب لوزالمعده و سنگ کیسه صفرا استفاده می‌کردند [۲]. هم اکنون اداره دارو و غذای آلمان این گیاه دارویی را جهت اختلالات گوارشی، مسمومیت و سیروز کبدی و به عنوان یک مکمل دارویی در درمان التهاب کبدی پیشنهاد نموده است [۳].

گیاهشناسی

گیاه خارمریم از تیره کاسنی با نام علمی *Silybum marianum* نام انگلیسی Milk thistle و با نام‌های ماری‌تیغال، خار علیص، عکوب در فارسی و عربی شناخته می‌شود [۴].

ریخت‌شناسی: گیاهی دوساله، بدون کرک، با رنگ سبز مات، خاردار و با ساقه‌های ایستاده است. این گیاه ساده یا کمی منشعب و یا شاخه‌های نسبتاً ضخیم دارد که منتهی به یک کپه سبز و دارای شیارهای طولی است. برگ‌های این گیاه بزرگ و دارای لکه‌های سفید در اطراف رگبرگ‌ها است. چند بخش شانه‌ای به صورت بخش‌های تخم‌مرغی - مثلثی دارد. گل آن صورتی - ارغوانی رنگ، مژک‌دار و خاردار است که هر یک منتهی به یک زایده وسیع و سرنیزه‌ای می‌باشد و در بخش پایینی خاردار، شانه‌ای و گسترده - برگشته است [۵].

مناطق رویش: این گیاه در کشورهای اروپایی، آسیایی و آمریکا رویش دارد. در ایران این گیاه در مناطق گنبدکاووس، بین گرگان، نوده کالاردشت، دره هراز، دشت مغان، پشت کوه، ملاثانی در اهواز، شوش، حمیدیه، رامهرمز، ایذه و کازرون پراکندگی دارد [۵].

ترکیبات شیمیایی

عصاره بذر این گیاه دارای ترکیبات بسیار زیادی از جمله: سیلیبین A و B، سیلی‌دیانین، سیلی‌کریستین، آپی‌ژنین، دی‌هیدروسیلیبین، دی‌اکسی‌سیلی‌کریستین، دی‌اکسی‌سیلی‌دیانین و... است. عصاره دانه خشک گیاه دارای ۱ الی ۴ درصد سیلی‌مارین است که شامل فلاونوئیدها از جمله سیلیبین A و B، سیلی‌دیانین، سیلی‌کریستین و دی‌هیدروسیلیبین است [۶]. دیگر فلاونولیکتان‌های موجود در عصاره این گیاه شامل سیلاندرین، سیلیبینوم، سیلی‌هرمین و اسیدهای میرستیک، پالمیتیک و

استیریک می‌باشد که ممکن است خواص محافظت کبدی داشته باشند [۷]. به علاوه دانه خشک گیاه دارای ۱۵ الی ۲۰ درصد روغن می‌باشد که خواص دارویی ندارد [۶]. عصاره بذر این گیاه بعد از مصرف خوراکی حدود ۲۰ الی ۵۰ درصد جذب بدن می‌شود. اما کمپلکس فسفاتیدیل‌کولین (Phosphatidyl choline) جذب بالاتری دارد [۸، ۹].

جذب این دارو از مجاری گوارشی سریع است و بعد از ۲ تا ۴ ساعت به حداکثر غلظت خونی خود می‌رسد. نیمه عمر دفع آن ۶ ساعت است [۱۰]. ۸۰ درصد این دارو از صفرا دفع می‌شود و در نتیجه این دارو جذب و دفع گوارشی صفراوی شدید دارد [۱۱]. فراهم زیستی این دارو وابسته به نوع فرمولاسیون است و گزارش شده است که فراهم زیستی داروی ساخت آلمان به نام Legalon دو برابر دیگر فرمولاسیون‌ها است [۱۲، ۱۳].

سیلیبین موثرترین ماده موجود در سیلی‌مارین است که به عنوان آنتی‌اکسیدان و محافظ کبدی شناخته شده است و غلظت آن در صفرا ۶۰ برابر خون می‌باشد [۱۴، ۱۵].

آثار فارماکولوژی و مصرف درمانی

قلب و عروق

گزارش مطالعات آزمایشگاهی حاکی از آن است تجویز سیلی‌مارین به حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به چربی خون بالا از تشکیل پلاک آترواسکلروز در آئورت آنها پیشگیری نموده است [۱۶].

اختلالات کلیوی

گزارش شده است که سیلیبین موجود در سیلی‌مارین، مسمومیت کلیوی ناشی از تجویز سیس‌پلاتین را در موش آزمایشگاهی مهار نموده است [۱۷، ۱۸]. به علاوه سیلیبین موجب مهار اختلالات کلیوی ناشی از اثر سیکلوسپورین در موش آزمایشگاهی شده است [۱۹].

بیماری‌های کبدی

مطالعات آزمایشگاهی و بالینی متعددی حاکی از آن است که سیلی‌مارین کبد را در برابر مسمومیت‌های ناشی از تتراکلریدکربن، استامینوفن و تتراکلرومتان محافظت می‌نماید [۲۰، ۲۱، ۲۲]. گزارش شده است که سیلی‌مارین با مکانیسم‌های متعدد از جمله تحریک DNA پولی‌مراز، تثبیت غشای سلولی، مهار رادیکال‌های آزاد و افزایش غلظت گلوکوتائون سلولی اثر محافظت کبدی از خود نشان می‌دهد [۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶]. تحریک DNA پولی‌مراز توسط سیلی‌مارین موجب افزایش سنتز

آمانیتا انجام شد ۴۶ مورد مرگ در گروه درمان نشده گزارش شد. اما در گروه ۱۶ نفری که سیلیبین تجویز شد، هیچ مرگ و میری گزارش نشد [۴۰]. در بررسی دیگری، ۱۸ نفر که با قارچ آمانیتا مسموم شده بودند، تحت درمان با سیلیبین قرار گرفتند. نتایج نشان داد تنها یک نفر که قارچ را جهت خودکشی مصرف کرده و تا مدت ۶۰ ساعت درمان نشده بود فوت نموده است [۴۱].

تجویز سیلی مارین در درمان آسیب کبدی ناشی از الکل نتایج ضد و نقیضی را نشان می‌دهد. چندین مطالعه کنترل شده دوسویه کور که روی بیش از ۳۰۰ بیمار مبتلا به بیماری کبدی ناشی از مصرف الکل انجام شد، حاکی از آن بود که سیلی مارین (۴۲۰ mg/day Legalon) موجب بهبودی معنی‌داری در میزان آنزیم‌ها و هیستولوژی کبدی بعد از ۴ هفته شده است [۴۲، ۴۳]. در یک مطالعه دیگر که روی ۱۷۰ مریض مبتلا به سیروز کبدی ناشی از الکل انجام شد، تجویز سیلی مارین به مدت ۴ سال به طور معنی‌داری موجب کاهش مرگ و میر در مقایسه با گروه کنترل شد [۴۳]. اما در یک مطالعه دوسوکور که روی بیماران مبتلا به سیروز کبدی انجام شد تجویز سیلی مارین با دوز ۲۸۰ و ۱۵۰ میلی‌گرم سه بار در روز موجب کاهش مرگ و میر در مقایسه با گروه کنترل نشد، در این مطالعه به تعداد بیماران اشاره‌ای نشده است [۴۴]. در یک مطالعه دیگر که روی ۱۱۶ بیمار مبتلا به هپاتیت ناشی از الکل انجام شده بود مصرف ۴۲۰ میلی‌گرم سیلی مارین در روز به مدت سه ماه هیچ بهبودی معنی‌داری نسبت به گروه کنترل را نشان نداد، اما در این مطالعه ۴۶ درصد بیماران قادر به قطع مصرف الکل شده بودند [۴۵].

تجویز سیلی مارین در درمان آسیب کبدی ناشی از هپاتیت نیز نتایج ضد و نقیضی را نشان می‌دهد. در یک مطالعه دوسویه کور ۲۰ بیمار مبتلا به هپاتیت فعال مزمن که با ۲۴۰ میلی‌گرم کمپلکس سیلیبین (silipide)، دوبار در روز به مدت ۷ روز درمان شده بودند کاهش میزان (gama glutamyltranspeptidase) GGT، در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری نشان داده شد [۴۶]. در مطالعه دیگری، ۵۷ بیمار مبتلا به هپاتیت ویروسی را مورد بررسی قرار داد. ۲۹ بیمار تحت درمان با سیلی مارین (۱۴۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز قرار گرفتند، ۲۸ بیمار نیز دارونما دریافت کردند. نتایج نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار میزان بیلیروبین، AST، ALT در گروه تحت درمان با سیلی مارین نسبت به گروه کنترل بود [۴۷]. اما یک مطالعه دیگری که روی ۱۵۱ بیمار مبتلا به هپاتیت ویروسی انجام شد سیلی مارین موجب بهبودی بیماری نشد [۴۸].

کاهش چربی

مطالعات آزمایشگاهی حاکی از آن است که سیلی مارین موجب بهبود دفع LDL و کاهش سنتز کلسترول در سلول‌های

ریبوزومال RNA و در نتیجه بازسازی سلول‌های کبدی می‌شود. افزایش غلظت گلوکاتینون سلولی نیز موجب تثبیت سوپراکسید دسموتاز و گلوکاتینون پراکسیداز سلولی می‌گردد. سیلی مارین همچنین با مهار چرخه لیپوکسیژناز (5-lipoxygenase) و مهار تولید لوکوترین و رادیکال آزاد در سلول‌های کوپفر کبد موش موجب کاهش التهاب کبدی می‌شود [۲۷]. به علاوه سیلیبین در سلول‌های هیپاتوسیت موش از تولید لیپید پراکسیداسیون و آسیب سلولی پیشگیری می‌کند [۲۸].

تحقیقات متعدد بر روی حیوان زنده حاکی از آن است که سیلی مارین، سلول‌های کبد را در برابر انواع آسیب‌ها از جمله ویروس‌ها، مواد شیمیایی، مواد سمی طبیعی مانند سم قارچ آمانیتا و الکل محافظت می‌نماید. پیش‌درمانی حیوانات آزمایشگاهی با سیلی مارین آنها را در برابر مسمومیت کشنده ناشی از قارچ آمانیتا محافظت می‌کند. در سگ‌ها تجویز سیلیبین (۵۰ mg/kg) آنها را در برابر مسمومیت ناشی از دوز کشنده قارچ آمانیتا حتی بعد از ۴۰ ساعت از تجویز آن محافظت کرده است [۲۹]. به علاوه پیش‌درمانی حیوانات آزمایشگاهی با سیلی مارین، آنها را از مسمومیت کبدی و تولید پراکسیداسیون لیپید، ناشی از تجویز هالوتان، تالیوم تتراکلرید کربن، و استامینوفن به طور معنی‌داری پیشگیری می‌کند [۲۰، ۲۱، ۳۰، ۳۱]. تجویز سیلی مارین و سیلیبین به موش صحرایی موجب مهار فعالیت آنزیم‌های کبدی از قبیل گاماگلوکوتامیل ترانس پپتیداز (GGT)، آلانین ترانس آمیناز (ALT) و آسپارات ترانس آمیناز (AST) شده که حاکی از مهار مسمومیت کبدی ناشی از اثر الکل است [۳۲]. سیلی مارین فیروز کبدی ناشی از انسداد مجاری صفراوی در موش را مهار می‌کند [۳۳].

سیلی مارین در طب سنتی در کشورهای اروپایی جهت درمان انواع بیماری‌ها و اختلالات کبدی مصرف می‌شود [۳۴، ۳۵، ۳۶]. تحقیقات بالینی حاکی از آن است که مصرف ۱۲۰ میلی‌گرم سیلیبین (کمپلکس با فسفاتیبویل کولین) دوبار در روز به مدت ۲ ماه به طور معنی‌داری منجر به کاهش AST و ALT در سرم خون بیماران کبدی شده است [۳۷].

در یک مطالعه که روی تعداد ۲۶۳۷ بیمار مبتلا به اختلالات کبدی مزمن انجام شد، تجویز عصاره سیلی مارین فرموله شده به نام Legalon به مدت هشت هفته موجب کاهش معنی‌دار در میزان آنزیم کبدی در ۸۸ درصد بیماران شد. عوارض جانبی دارو در کمتر از ۱ درصد بیماران مشاهده شد [۳۸]. سیلی مارین به طور گسترده‌ای در درمان مسمومیت ناشی از قارچ آمانیتا استفاده می‌شود. این درمان موجب کاهش مرگ و میر به میزان ۸۰-۶۰ درصد در بیماران شده است [۳۹]. تجویز سیلیبین وریدی (۵۰-۲۰ mg/kg/day) به مدت ۳ تا ۴ روز تا ۴۸ ساعت بعد از مسمومیت با قارچ آمانیتا موجب مهار آسیب کبدی به طور کامل می‌شود. در یک مطالعه که روی ۲۰۵ فرد مسموم شده با قارچ



پراکسید هیدروژن و دیگر مواد تولیدکننده رادیکال آزاد اکسیژن پیشگیری می‌کند [۶۱].

سیستم ایمنی

داده‌های آزمایشگاهی نشان‌دهنده این است که سیلی‌مارین، بر روی حرکت نوتروفیل‌های غیرتحریک شده و فعالیت‌های کموتاکتیک و فاگوسیتیک، هیچ تاثیری ندارد. اما وقتی که نوتروفیل‌ها تحریک می‌شوند، سیلی‌مارین از آزاد شدن میلوپراکسیداز از آنها جلوگیری می‌کند. تلقیح نوتروفیل‌ها همراه با سیلیبین از عمل ممانعت‌کننده‌های حرکت لکوسیت‌ها (FMLP) جلوگیری می‌کند [۶۲].

در یک کارآزمایی دوسویه کور با کنترل دارونما بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به سیروز الکلی، درمان با سیلی‌مارین باعث افزایش لکتین شد که القاکننده تغییر شکل لنفوبلاست است. همچنین تعداد سلول‌های T8⁺ کاهش و لنفوسیتوتوکسیتی به طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل، سرکوب شد [۶۳].

اثرات ضدسرطانی

داده‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهد که سیلی‌مارین و به‌خصوص سیلیبین موجود در آن اثرات «بازدارنده شیمیایی» (chemopreventive) در سلول‌های سرطانی اپیدرمال، پروستات، پستان موش و حیوان دارند [۶۴]. سیلی‌مارین اثر سایتوپروتکتیو بر سلول‌های سرطانی پروستات و پستان انسان که در مواجهه با کارسینوژن قرار داشتند دارد [۶۵، ۶۶]. پیش تلقیح سلول‌های سرطانی با سیلیبین قبل از مواجهه با آدریامایسین، اثر آدریامایسین در جلوگیری از رشد سلول را افزایش می‌دهد [۶۷].

به علت اثرات آنتی‌اکسیدانی قوی گیاه خارمریم این نگرانی وجود دارد که این گیاه در تثبیت عمل سیتوتوکسیتی داروهای کموتراپی که از طریق مسیرهای بیوشیمیایی پراکسیداتیو عمل می‌کنند تداخل ایجاد کند، اما در سلول‌های سرطانی پستان و تخمدان در انسان، سیلیبین باعث تشدید اثرات (synergistic) سیتوتوکسیک سیس‌پلاتین و دوکسو رویسین می‌شود و هیچ‌گونه شواهدی دال بر تداخل با اثر سیتوتوکسیتی آنها دیده نشده است [۶۸].

داده‌های حیوانی مؤکد این است که سیلی‌مارین از ایجاد سرطان (carcinogenesis) در تومورهای اپی‌تلیالی مدل‌های موش مختلف، محافظت می‌کند. مثلاً دادن سیلی‌مارین به موش‌ها، آنها را در برابر اثرات مواد شیمیایی و اشعه UVB که ایجادکننده سرطان هستند، محافظت کرد [۶۹، ۷۰].

اثرات تحریکی سیلی‌مارین بر روی DNA کبدی، بر روی سلول‌های غیرسرطانی است. در یک مطالعه بر روی موش‌های صحرایی که هپاتوما داشتند، سیلی‌مارین رشد تومور را تحریک نکرد [۷۱].

کبد و همچنین پیشگیری از عوارض ناشی از کلسترول بالا و کاهش تشکیل پلاک آترواسکلروز در موش و خرگوش هایپرکلسترولمی می‌شود [۴۹، ۵۰].

نتایج تحقیقات بالینی حاکی از آن است که سیلی‌مارین می‌تواند به عنوان یک کاهش‌دهنده کلسترول خون در بیماران هایپرکلسترولمی مطرح شود. در ۱۵ بیمار هایپرکلسترولمی مصرف سیلی‌مارین با دوز ۴۲۰ میلی‌گرم یک بار در روز موجب کاهش غلظت کلسترول در صفرا در مقایسه با گروه کنترل شد، که نشان‌دهنده کاهش ستر کلسترل در کبد است [۵۱]. در یک مطالعه بالینی که روی ۱۴ بیمار هایپرلیپیدمی نوع دوم صورت گرفت، سیلی‌مارین با دوز ۴۲۰ میلی‌گرم موجب کاهش میزان کلسترول تام و افزایش میزان کلسترول HDL خون بیماران شد [۵۲].

سیستم عصبی

گزارش شده است که مصرف الکل موجب کاهش یادگیری در نوزادان موش می‌شود. اما تجویز همزمان سیلی‌مارین به موش‌ها از این اختلال در نوزادان پیشگیری می‌کند [۵۳]. التهاب سلول‌های عصبی عامل مهمی در تشدید آسیب سلول‌های مغزی است. سیلی‌مارین با مهار التهاب سلول‌های مغزی در پیشگیری این آسیب‌ها موثر است [۵۴] به علاوه، سیلی‌مارین باعث مهار آسیب مغزی ناشی از لخته شدن خون در عروق مغزی می‌شود [۵۵]. همچنین تاثیر سیلی‌مارین در بهبود هدایت عصبی در رشته‌های عصبی بیماران دیابتی به اثبات رسیده است [۵۶].

عدد درون‌ریز

داده‌هایی که از مطالعه بر روی حیوان به دست آمده است، نشان می‌دهد که سیلی‌مارین، پانکراس را از آسیب ناشی از مواد شیمیایی از جمله آلوکسان و سیکلوسپورین محافظت می‌کند [۵۸، ۵۷]. در یک کارآزمایی ۶۰ بیمار الکلی مبتلا به سیروز کبدی که دیابت مقاوم و وابسته به انسولین نیز داشتند تحت درمان با سیلی‌مارین قرار گرفتند (لگالون ۲۰۰ میلی‌گرم ۳ بار در روز). نتایج نشان‌دهنده کاهش معنی‌داری در قند خون ناشتا، قند خون متوسط روزانه، گلیکوزوری و نیاز به انسولین در طول مدت ۶ ماه بود [۵۹، ۶۰].

اثرات هماتولوژیک

یکی از اثرات مهم سیلی‌مارین خواص آنتی‌اکسیدانی آن روی ترکیبات خونی است. اکسیداسیون ترکیبات خونی در تشدید بیماری‌های قلبی عروقی و دیگر بیماری‌های مزمن موثر است. گزارش تحقیقات آزمایشگاهی نشان داد که سیلی‌مارین از همولیز گلبول قرمز ناشی از تجویز مس و



پسوریازیس

سیلی‌مارین به صورت سنتی در درمان بیماری پسوریازیس استفاده می‌شود. تاثیر سیلی‌مارین در بهبود پسوریازیس ممکن است به دلیل دفع متابولیت‌های ناخواسته از سلول‌های بدن مخصوصاً کبد و همچنین مهار چرخه cAMP و مهار سنتز لوکوترین‌ها باشد در بیماران مبتلا به پسوریازیس افزایش میزان چرخه cAMP و سنتز لوکوترین‌ها وجود دارد که مهار آنها احتمالاً موجب بهبودی بیماری می‌شود [۷۹].

تاثیرات دیگر

سمیت و موارد منع مصرف: انواع واکنش‌های آلرژیک نسبت به محصولات طبیعی، در اشخاص که حساسیت داشته باشند می‌تواند رخ دهد. واکنش‌های آلرژیک به گیاه ماری‌تیغال نیز گزارش شده است. یک مورد گزارش از یک خانم انگلیسی که ظاهراً چندین واکنش آلرژیک به کپسول این گیاه دارد، موجود است، اما مشخص نیست که این واکنش‌ها نسبت به گیاه خارمریم است یا دیگر موادی که در کپسول وجود دارد [۸۰]. یک مورد آنافیلاکسی نیز در یک بیمار، که آلرژی شناخته شده‌ای نسبت به میوه کیوی دارد، گزارش شده است [۸۱].

سمیت حاد: به دلیل اثرات تحریکی این گیاه بر روی کبد و کیسه صفرا، برخی متخصصین گیاهان دارویی بر این اعتقادند که یک اثر مسهلی خفیف ممکن است در چند روز اول مصرف ایجاد شود. اما در کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی، اثرات جانبی این گیاه بیشتر از دارونما نبود. در حیوانات، سیلی‌مارین حتی وقتی که در دوزهای بالا داده می‌شود هیچ اثر جانبی قابل اهمیتی ندارد. در بررسی چندین هزار بیمار نیز شیوع عوارض جانبی بسیار پایین بود و بیشتر به اختلالات گوارشی خفیف محدود می‌شد [۳۵، ۳۴، ۴].

سمیت مزمن: مصرف طولانی مدت این گیاه هیچ گونه ریسک نابهنجاری ندارد و بسیار مطمئن است. هیچ گزارشی در عدم منع مصرف این گیاه در جریان یک بیماری یا در بیماران با اختلال یک ارگان خاص موجود نمی‌باشد [۳].

تداخلات با دیگر گیاهان دارویی یا داروهای شیمیایی: این گیاه نیاز به انسولین را در بیماران دیابتی همراه با سیروز کبدی الکلی، کاهش می‌دهد. اما هیچ مطالعه‌ای درباره اثر تغییردهندگی متابولیسم گلوکز توسط این گیاه در بیماران بدون بیماری کبدی وجود ندارد [۵۹].

در یک مطالعه دوسویه کور و ۶ بیمار زن که به طور مزمن از داروهای اعصاب و روان استفاده می‌کردند و میزان آنزیم‌های کبدی آنها از جمله ALT و AST افزایش یافته بود با مصرف ۴۰۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین دو بار در روز به مدت ۹۰ روز موجب

در مطالعات بر روی انسان، گزارشی وجود دارد که مردی ۵۲ ساله با کارسینوم هیپاتوسلولار ثابت شده از طریق بیوپسی که غیرقابل جراحی بود، بعد از خود درمانی با ۴۵۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین روزانه بیماریش بهبود پیدا کرد [۷۲].

آنتی‌اکسیدان

فلاونوئیدهایی مانند سیلی‌مارین (و مخصوصاً سیلیبین) به عنوان آنتی‌اکسیدان‌هایی بسیار قوی و اسکاوانجرهای (ناخالصی‌زداهای) رادیکال آزاد شناخته می‌شوند [۲۶].

داده‌های آزمایشگاهی، در موش‌های صحرایی نشان می‌دهد درمان دو هفته با سیلیبین، آنها را از اثر القایی لیپید پراکسیداسیون سیلکوسپرین حفاظت می‌کند [۱۹]. سیلیبین از پراکسیداسیون LDL در محیط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند [۲۸] و لکوسیت‌های انسانی را در برابر اثر هیدروژن پراکسید که باعث آسیب DNA می‌شود محافظت می‌کند [۷۳]. سیلی‌مارین هم چنین اثرات آنتی‌اکسیدانی در پلاکت‌های انسانی دارد و در میکروزوم‌های کبدی و ریوی انسان، سیلی‌مارین، به صورت آنتی‌اکسیدان و پاک‌کننده رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند که در نتیجه عملی حفاظتی در برابر پراکسیداسیون چربی القا شده توسط مواد شیمیایی فراهم می‌آورد [۷۳].

داده‌های حیوانی حاکی از آن است که در موش‌های صحرایی افزایش بار آهن مزمن موجب استرس اکسیداسیون و آسیب کبدی شده که سیلی‌مارین این مسمومیت را مهار می‌کند [۷۴]. در موش‌های صحرایی، پیش درمانی با سیلی‌مارین از زخم‌های معده که توسط ایسکمی ایجاد می‌شوند محافظت می‌کند [۷۵]. مطالعات انسانی نشان می‌دهد، در بیماران با سیروز الکلی، سیلی‌مارین، سطوح سوپراکسید دسموتاز RBC و لنفوسیت را افزایش می‌دهد. در نتیجه اثرات آنتی‌اکسیدانی را بالا می‌برد [۴۲].

بوکی استخوان

تاکسی فولین موجود در عصاره سیلی‌مارین خواص استروژنی قابل ملاحظه‌ای دارد [۷۶]. به علاوه یک مقاله گزارش کرده است که ترکیب فلاونوئیدی موجود در سیلی‌مارین با بدون آنکه با رسپتور استروژنی B اتصال پیدا کند، بر روی رسپتورهای استروژنی استخوان (metaphysis of femur) تاثیر می‌گذارد اما هیچ تاثیر آگونیست استروژنی حتی اثر ضد استروژنی نیز بر روی رحم نداشته است [۷۷].

آب مروارید

تجویز سیلی‌مارین به موش‌های آزمایشگاهی از تشکیل آب مروارید ناشی از تجویز گالاکتوز پیشگیری می‌کند [۷۸].



می‌گیرد نشان می‌دهد. البته این «دوزها» تنها برای این گیاه معین هستند و در هنگام ترکیب با گیاهان دیگر باید دوز آنها را

تعدیل کرد. همچنین دوزهای این گیاه بر اساس نوع و شدت وضعیتی که درمان می‌شود و حتی خصوصیات فردی بیمار مختلف است.

در بالغین: گزارش‌های متخصصین گیاهان دارویی یک محدوده‌ای از دوز را توصیه می‌کنند. مقدارهای استفاده شده در مطالعات، محدوده‌ای بین ۲۸۰ تا ۸۰۰ میلی‌گرم از سیلی‌مارین روزانه بوده است. بیشتر مطالعات از یک محصول غلیظ شده استاندارد که شامل ۸۰-۷۰ درصد سیلی‌مارین است استفاده کرده‌اند. دوز عصاره استاندارد شده این گیاه، ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم خوراکی ۲ بار در روز همراه با غذا است [۳].

در مطالعاتی، از دوز ۱۰۰ میلی‌گرم، ۳ بار در روز از کمپلکس سیلیبین با فسفاتیدیل کولین استفاده کردند که علت آن بازجذب بیشتر سیلیبین با این فرآورده بود. در اروپا سیلیبین را به صورت تزریقی ۵۰-۲۰ میلی‌گرم در کیلوگرم وزن بدن ۳ یا ۴ بار در روز برای درمان هپاتوتوکسیتی حاد که توسط سم آمانیتا ایجاد شده بود استفاده کردند [۸۹، ۸۸].

چای روش تجویز مطلوبی نیست چون سیلی‌مارین در آب خوب حل نمی‌شود. اما اگر دانه‌های این گیاه سرخ شده و شکسته شوند می‌تواند به صورت چای استفاده شود. دوز معمول ۱۵-۱۲ گرم دانه سرخ شده و شکسته شده ۳ بار در روز همراه با غذا است. مقدار دوز مصرفی تنتور ۶-۳ میلی‌لیتر (حدود نصف یا ۱ قاشق مرباخوری) ۳ بار در روز همراه با غذا است و دوزاژ برای کودکان مشخص نیست [۴].

فرآورده‌های استاندارد شده موجود حداقل ۷۰ درصد سیلی‌مارین باید داشته باشند. محصول آلمان که «لگالون» نام دارد. در اکثر مطالعات استفاده شده است [۳].

کاهش لیپوپراکسیداز و آسیب کبدی در مقایسه با گروه کنترل شدند [۸۲].

سیلی‌مارین عوارض داروهای شیمیایی مانند داروهای ضدسرطان از جمله Paclitaxel, Cisplatin, Methotrexate, Fluorouracil و کاهش‌دهنده چربی خون Clofibrate, Lovastatin, Pravastatin و داروهای اعصاب و روان Haloperidol, Tacrine و دیگر داروها از جمله Nitrous Oxide, Cyclosporin Metronidazole, Acetaminophen را روی کبد کاهش می‌دهد [۸۳، ۶۸، ۶۷، ۲۲، ۱۰]. در اروپا همچنین سیلی‌مارین در درمان آسیب‌های ناشی از آلودگی محیط کار مصرف شده است [۸۴].

مصرف در حاملگی، شیردهی

مصرف سیلی‌مارین در حاملگی، شیردهی و کودکان بلامانع است. البته عوارض جانبی استفاده طولانی‌مدت این گیاه در حاملگی، شیردهی و کودکان اثبات نشده است اما این اطمینان بر اساس استفاده تاریخی طولانی‌مدت آن به عنوان غذا مفروض انگاشته می‌شود. مصرف این دارو در درمان خارش پوستی ناشی از انسداد مجرای صفرا در زنان حامله پیشنهاد شده است. به علاوه مصرف آن در زنان حامله موجب مهار آسیب‌های کبدی می‌شود. تجویز آن در زنان حامله که با قارچ آمانیتا مسموم شده‌اند ضروری می‌باشد [۸۷، ۸۶، ۸۵].

دوز مصرفی

نشان دادن دوزهای مصرفی این داروی گیاهی در اینجا به مثابه توصیه یا سندی قابل اجرا نیست بلکه بیشتر یک میزان دوز را که به طور شایعی در تجویز گیاهان دارویی مورد استفاده قرار

منابع

1. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern Med Rev.* 1998; 3: 410-421.
2. Fintelmann V. Modern phytotherapy and its uses in gastrointestinal conditions. *Planta Med.* 1991; 57: 48-52.
3. Blumenthal M. *The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines.* Austin: American Botanical Council. 1998.
4. زرگری علی. گیاهان دارویی. چاپ پنجم. موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. ۱۳۷۵، جلد سوم، صفحات ۳۸-۳۴.
5. قهرمان احمد. فلور رنگی ایران. موسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع. ۱۳۶۲، جلد نهم، صفحه ۱۰۹۵.
6. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine.* Berlin: Springer. 1997, p: 306.



7. Varma PN, Talwar SK. Chemical Investigations of silybum marianum. *Planta Med.* 1980; 38: 377.
8. Barzaghi N, Crema F, Gatti G, Pifferi G, Perucca E. Pharmacokinetic studies on IdB 1016, a silybin-phosphatidylcholine complex, in healthy human subjects. *Eur. J. Drug. Metab Pharmacokinet.* 1990; 15: 333-8.
9. Schandalik R, Gatti G, Perucca E. Pharmacokinetics of silybin in bile following administration of silipide and silymarin in cholecystectomy patients. *Arzneimittelforschung* 1992; 42: 964-8.
10. Pepping J. Milk thistle: Silybum marianum. *Am. J. Health-System Pharm.* 1999; 56: 1195-7.
11. Morazzoni P, Montalbetti A, Malandrino S, Pifferi G. Comparative pharmacokinetics of silipide and silymarin in rats. *Eur. J. Drug. Metab. Pharmacokinet.* 1993; 18: 289-97.
12. Weyhenmeyer R, Mascher H, Birkmayer J. Study on dose-linearity of the pharmacokinetics of silibinin diastereomers using a new stereospecific assay. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.* 1992; 30: 134-8.
13. Schulz HU, Schurer M, Krumbiegel G, Wachter W, Weyhenmeyer R, Seidel G. The solubility and bioequivalence of silymarin preparations. *Arzneimittelforschung* 1995; 45: 61-4.
14. Lorenz D, Lucker PW, Mennicke WH, Wetzelsberger N. Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum and bile. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1984; 6: 655-61.
15. Tyler V. *The Honest Herbal*. Binghamton, NY: Pharmaceutical Products, 1993.
16. Krecman V, Skottova N, Walterova D, Ulrichova J, Simanek V. Silymarin inhibits the development of diet-induced hypercholesterolemia in rats. *Planta Med.* 1998; 64: 138-142.
17. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C, Mengs U, Stolte H, Lentzen H. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. *Nephrol. Dial. Transplant* 1996; 11: 55-62.
18. Bokemeyer C, Fels LM, Dunn T, Voigt W, Gaedeke J, Schmoll HJ, Stolte H, Lentzen H. Silibinin protects against cisplatin-induced nephrotoxicity without compromising cisplatin or ifosfamide anti-tumour activity. *Br. J. Cancer.* 1996; 74:2036-41.
19. Zima T, Kamenikova, L, Janebova M, Buchar E, Crkovska T, Tesar V. The effect of silibinin on experimental cyclosporine nephrotoxicity. *Renal Failure* 1998; 20: 471-479.
20. Muriel P, Mourelle M. Prevention by silymarin of membrane alterations in acute CCL4 liver damage. *J. Appl. Toxicol.* 1990; 10: 275-279.
21. Muriel P, Garciapina T, Perez-Alvarez V, Mourelle M. Silymarin protects against paracetamol-induced lipid peroxidation and liver damage. *J. Appl. Toxicol.* 1992; 12: 439-42.
22. Paulova J, Dvorak M, Kolouch F, Vanova L, Janeckova L. Verification of the hepatoprotective and therapeutic effect of silymarin in experimental liver injury with tetrachloromethane in dogs. *Vet Med.* 1990; 35: 629-35.
23. Valenzuela A, Garrido A. Biochemical bases of the pharmacological action of the flavonoid silymarin and of its structural isomer silibinin. *Biol Res.* 1994; 27: 105-12.
24. Valenzuela A, Aspillaga M, Vial S, Guerra R. Selectivity of silymarin on the increase of the glutathione content in different tissues of the rat. *Planta Med.* 1989; 55: 420-422.
25. Dehmlow C, Murawski N. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sci.* 1996; 58: 1591-600.
26. Altorjay I, Dalmi L, Sari B, Imre S, Balla G. The effect of silibinin (Legalon) on the free radical scavenger mechanisms of human erythrocytes in vitro. *Acta Physiologica Hungarica.* 1992; 80: 375-380.

27. Dehmlow C, Erhard J, de Groot H. Inhibition of Kupffer cell functions as an explanation for the hepatoprotective properties of silibinin. *Hepatology*. 1996; 23: 749-54.
28. Fiebrich F, Koch, H. Silymarin, an inhibitor of lipoxygenase. *Experienta* 1979; 35: 1548-1560.
29. Desplaces A, Choppin J, Vogel G. The effects of silymarin on experimental phalloidine poisoning. *Arzneimittelforschung*. 1975; 25: 89-96.
30. Janiak B. Depression of microsomal activity in the liver of mice following single administration of halothane and its influencibility by silybin. *Anaesthetist* 1974; 23: 389-93.
31. Mourelle M, Favari L, Amezcua JL. Protection against thallium hepatotoxicity by silymarin. *J. Appl. Toxicol*. 1988; 8: 351-4.
32. Wang M, LaGrange L, Tao J, Reyes E. Hepatoprotective properties of Silybum marianum herbal preparation on ethanol-induced liver damage. *Fitoterapia* 1996; 67: 166-171.
33. Valenzuela A, Lagos C, Schmidt K, Videla LA. Silymarin protection against hepatic lipid peroxidation induced by acute ethanol intoxication in the rat. *Biochem Pharmacol* 1985; 34: 2209-2212.
۳۴. فلاح‌حسینی حسن، جمشیدی امیرحسین و خانی موسی. خار علیص و اثرات آن در بیماری‌های کبدی. ماهنامه دارویی رازی. سال ۱۳۷۹، شماره سوم، صفحات ۵۶-۵۲.
۳۵. فلاح‌حسینی حسن و علویان سیدمویذ. کنترل و درمان هپاتیت با داروهای مکمل و گیاهی. فصلنامه گیاهان دارویی. سال اول، سال ۱۳۸۱، شماره چهارم، صفحات ۱۱-۱.
36. Salmond S. Herbs and Hepatitis C. *International Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 1997; 15: 17-19.
37. Pares A, Planas R, Torres M, Caballeria J, Viver JM, Acero D, Panes J, Rigau J, Santos J, Rodes J. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multicenter trial. *J. Hepatol*. 1998; 28: 615-621.
38. Albrecht M. Therapy of toxic liver pathologies with Legalon. *Z. Klin. Med*. 1992; 47: 87-92.
39. Parish RC, Doering PL. Treatment of Amanita mushroom poisoning: a review. *Vet Hum Toxicol*. 1986; 28: 318-322.
40. Floersheim GL, Weber O, Tschumi P, Ulbrich M. Clinical death-cap (Amanita Phalloides) poisoning: Prognostic factors and therapeutic measures. Analysis of 250 cases. *Schweiz. Med. Wochenschr*. 1982; 112: 1164-1177.
41. Salmi HA, Sarna, S. Effect of silymarin on chemical, functional, and morphological alterations of the liver: A double-blind controlled study. *Scand. J. Gastroenterol*. 1982; 17: 517-521.
42. Feher J, Deak G, Muzes G, Lang I, Niederland V, Nekam K. Liver-protective action of silymarin therapy in chronic alcoholic liver diseases. *Orv Hetil* 1989; 130: 2723-7.
43. Benda L, Dittrich H, Ferenzi P, Frank H, Wewalka F. The influence of therapy with silymarin on the survival rate of patients with liver cirrhosis. *Wien Klin Wochenschr*. 1980; 92: 678-83.
44. Bunout D, Hirsch S, Petermann M, de la Maza MP, Silva G, Kelly M, Ugarte G, Iturriaga H. Controlled study of the effect of silymarin on alcoholic liver disease. *Rev. Med. Chil*. 1992; 120: 1370-5.
45. Trinchet JC, Coste T, Levy VG, Vivet F, Duchatelle V, Legendre C, Gotheil C, Beaugrand M. Treatment of alcoholic hepatitis with silymarin. A double-blind comparative study in 116 patients. *Gastroenterol. Clin. Biol*. 1989; 13: 120-124.
46. Lirussi F, Okolicsanyi L. Cytoprotection in the nineties: experience with ursodeoxycholic acid and silymarin in chronic liver disease. *Acta. Physiol. Hung*. 1992; 80: 363-367.



47. Magliulo E, Gagliardi B, Fiori GP. Results of a double blind study on the effect of silymarin in the treatment of acute viral hepatitis, carried out at two medical centres. *Med. Klin.* 1978; 73: 1060-1065.
48. Bode JC, Schmidt U, Durr HK. Silymarin for the treatment of acute viral hepatitis? Report of a controlled trial. *Med. Klin.* 1977; 72: 513-8.
49. Skottova N, Krecman V. Dietary silymarin improves removal of low density lipoproteins by the perfused rat liver. *Acta. Univ. Palacki. Olomuc. Fac. Med.* 1998; 141: 39-40.
50. Skottova N, Krecman V. Silymarin as a potential hypocholesterolaemic drug. *Physiol. Res.* 1998; 47: 1-7.
51. Nassuato G, Iemmolo RM, Strazzabosco M, Lirussi F, Deana R, Francesconi MA, Muraca M, Passera D, Fragasso A, Orlando R, Csomos G, Okolicsanyi L. Effect of Silibinin on biliary lipid composition experimental and clinical study. *Journal of Hepatology.* 1991; 12: 290-295.
52. Somogyi A, Ecsedi GG, Blazovics A, Miskolczi K, Gergely P, Feher J. Short term treatment of type II hyperlipoproteinaemia with silymarin. *Acta. Med. Hung.* 1989; 46: 289-95.
53. Reid C, Edwards J, Wang M, Manybeads Y, Mike L, Martinez N, La Grange L, Reyes E. Prevention by a silymarin/phospholipid compound of ethanol-induced social learning deficits in rats. *Planta. Med.* 1999; 65: 421-4.
54. Wang MJ, Lin WW, Chen HL, Chang YH, Ou HC, Kuo JS, Hong JS, Jeng KC. Silymarin protects dopaminergic neurons against lipopolysaccharide-induced neurotoxicity by inhibiting microglia activation. *Eur. J. Neurosci.* 2002 Dec; 16(11): 2103-12.
55. Rui YC, Zhang DZ, Sun DX, Zeng GQ. Effects of silybin on production of oxygen free radical, lipoperoxide and leukotrienes in brain following ischemia and reperfusion. *Zhongguo. Yao. Li. Xue. Bao.* 1990; 11: 418-21.
56. Zhang JQ, Mao XM, Zhou YP. Effects of silybin on red blood cell sorbitol and nerve conduction velocity in diabetic patients. *Zhongguo. Zhong. Xi. Yi. Jie. He. Za. Zhi.* 1993; 13: 725-6, 708.
57. Soto CP, Perez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. *Comparative Pharmacology & Toxicology.* 1998; 119: 125-129.
58. Von Schonfeld J, Weisbrod B, Muller MK. Silibinin, a plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin A toxicity. *Cell. Mol. Life. Sci.* 1997; 53: 917-20.
59. Velussi M, Cernigoi AM, De Monte A, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Long-term (12 months) treatment with an anti-oxidant drug (silymarin) is effective on hyperinsulinemia, exogenous insulin need and malondialdehyde levels in cirrhotic diabetic patients. *J. Hepatol.* 1997; 26: 871-9.
60. Velussi M, Cernigoi AM, Viezzoli L, Dapas F, Caffau C, Zilli M. Silymarin reduces hyperinsulinemia, malondialdehyde levels, and daily insulin needs in cirrhotic diabetic patients. *Current Therapeutic Research.* 1993; 53: 533-545.
61. Zou CG, Agar NS, Jones GL. Oxidative insult to human red blood cells induced by free radical initiator AAPH and its inhibition by a commercial antioxidant mixture. *Life. Sci.* 2001; 69: 75 - 86.
62. Kalmar L, Kadar J, Somogyi A, Gergely P, Csomos G, Feher J. Silibinin (Legalon-70) enhances the motility of human neutrophils immobilized by formyl-tripeptide, calcium ionophore, lymphokine and by normal human serum. *Agents and Actions.* 1990; 29: 239-46.
63. Lang I, Nekam K, Gonzalez-Cabello R, Muzes G, Gergely P, Feher J. Hepatoprotective and immunological effects of antioxidant drugs. *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* 1990; 15: 123-7.
64. Zi X, Mukhtar H, Agarwal R. Novel cancer chemopreventive effects of a flavonoid

- antioxidant silymarin:inhibition of mRNA expression of an endogenous tumor promoter TNF alpha. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 239: 334-9.
65. Zi X, Grasso AW, Kung HJ, Agarwal R A flavonoid antioxidant, silymarin, inhibits activation of erbB1 signaling and induces cyclin-dependent kinase inhibitors, G1 arrest, and anticarcinogenic effects in human prostate carcinoma DU145 cells. *Cancer Res.* 1998; 58: 1920-9.
66. Zi X, Feyes DK, Agarwal R. Anticarcinogenic effect of a flavonoid antioxidant, silymarin, in human breast cancer cells MDA-MB 468: induction of G1 arrest through an increase in Cip1/p21 concomitant with a decrease in kinase activity of cyclin-dependent kinases and associated cyclins. *Clin. Cancer Res.* 1998; 4: 1055-64.
67. Soose M. Properties of silibinin and of antioxidants against adriamycin cytotoxicity in a unicellular eukaryote, *Tetrahymena thermophila*. *European Journal of Prostistology.* 1994; 30: 394-403.
68. Scambia G, De Vincenzo R, Ranelletti FO, Panici PB, Ferrandina G, D'Agostino G, Fattorossi A, Bombardelli E, Mancuso S. Antiproliferative effect of silybin on gynaecological malignancies: synergism with cisplatin and doxorubicin. *Eur. J. Cancer.* 1996; 32: 877-82.
69. Agarwal R, Katiyar SK, Lundgren DW, Mukhtar H. Inhibitory effect of silymarin, an anti-hepatotoxic flavonoid, on 12-O-tetradecanoylphorbol – 13 – acetate-induced epidermal ornithine decarboxylase activity and mRNA in SENCAR mice. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1099-103.
70. Chatterjee ML, Agarwal R, Mukhtar H. Ultraviolet B radiation-induced DNA lesions in mouse epidermis: An assessment using a novel 32P-postlabelling technique. *Biochemical & Biophysical Research Communications.* 1996; 229: 590-5.
71. Takahara E, Ohta S, Hirobe M. Stimulatory effects of silibinin on the DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malignant cell lines. *Biochem Pharmacol.* 1986; 35: 538-41.
72. Grossmann M, Hoermann R, Weiss M, Jauch KW, Oertel H, Staebler A, Mann K, Engelhardt D. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90: 1500-3.
73. Locher R, Suter PM, Weyhenmeyer R, Vetter W. Inhibitory action of silibinin on low density lipoprotein oxidation. *Arzneimittelforschung.* 1998; 48: 236-9.
73. Pietrangelo A, Borella F, Casalgrandi G, Montosi G, Ceccarelli D, Gallesi D, Giovannini F, Gasparetto A, Masini A. Antioxidant activity of silybin in vivo during long-term iron overload in rats. *Gastroenterology.* 1995; 109: 1941-9.
74. Alarcon de la Lastra AC, Martin MJ, Motilva V, Jimenez M, La Casa C, Lopez A. Gastroprotection induced by silymarin, the hepatoprotective principle of *Silybum marianum* in ischemia-reperfusion mucosal injury: role of neutrophils. *Planta. Med.* 1995; 61: 116-9.
75. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Clark G, Newbold RR. Assessing estrogenic activity of phytochemicals using transcriptional activation and immature mouse uterotrophic responses. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 2002; 777: 179-89.
76. Seidlova-Wuttke D, Becker T, Christoffel V, Jarry H, Wuttke W. Silymarin is a selective estrogen receptor agonist and has estrogenic effects in the metaphysis of the femur but no or antiestrogenic effects in the uterus of ovariectomized (ovx) rats. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* 2003; 179-188.



۷۷. فلاح حسینی حسن، زارعی علی‌بمان و حقیقی کاوی مسعود. بررسی اثر آنتی‌اکسیدانی داروی گیاهی سیلی‌مارین بر تشکیل آب‌مروارید در چشم موش صحرایی ناشی از تجویز گالاکتوز. چهاردهمین کنگره بین‌المللی پزشکی جغرافیایی و پانزدهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران. شیراز. آبان ۱۳۸۰.

79. Koch HP, Bachner J, Loffler E. Silymarin: potent inhibitor of cyclic AMP phosphodiesterase. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1985; 7: 409-13.

80. Adverse Reactions Advisory Committee. An Adverse reaction to the herbal medication Milk thistle (*Silybum marianum*). *MJA.* 1999; 170: 218-9.

81. Geier J, Fuchs T, Wahl R. Anaphylactic shock due to an extract of *Silybum marianum* in a patient with immediate type allergy to Kiwi fruit. *Allergologie.* 1990; 13: 387-8.

82. Palasciano G, Portincasa, P, Palmieri V, Ciani D, Vendemiale G, Altomare E. The effect of silymarin on plasma levels of malondialdehyde in patients receiving long-term treatment with psychotropic drugs. *Current Therapeutic Research.* 1994; 55: 537-545.

83. Joe J. *Silybum marianum* Integrative Medical Arts Group, Inc. www.IBISmedical.com.

84. Boari C, Montanari FM, Galletti GP,

Rizzoli D, Baldi E, Caudarella R, Gennari P. Toxic occupational liver diseases. Therapeutic effects of silymarin. *Minerva. Med.* 1981; 72: 2679-88.

85. Giannola C, Buogo F, Forestiere G, Scaffidi L, Ferrigno V, Scaffidi A. A two-center study on the effects of silymarin in pregnant women and adult patients with so-called minor hepatic insufficiency. *Clin. Ter.* 1985; 114: 129-135.

86. Reyes H. The spectrum of liver and gastrointestinal disease seen in cholestasis of pregnancy. *Gastroert. Clin. N. Am.* 1992; 21: 905-21.

87. Schleufe P, Seidel C. Amanita poisoning during pregnancy. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2003; 38: 716-718.

88. Ottariano SG. Medicinal herbal therapy: a pharmacist's view. Portsmouth, NH: Nicoln Fields Pub, 1999.

89. Flynn R, Roest M. Your guide to standardized herbal products. Prescott, AZ: One World Press, 1995.