

Research Article

The Effect of Silymarin in Milk Thistle on Lipid Profile, Liver Enzymes and Inflammatory Cytokines in the Blood of Male Wistar Rats

Hoda Jahangiri¹, Parichehreh Yaghmaei¹, Azadeh Ebrahim Habibi², Shahrbanoo Oryan^{3*}

1- Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Endocrinology and Metabolism Research Center, Endocrinology and Metabolism Clinical Sciences Institute, Tehran University of Medical Sciences, 1411713137, Tehran, Iran

3- Department of Biology, Faculty of Biological Science, Kharazmi University, Tehran, Iran

*Corresponding author: sh_oryan@yahoo.com

Received: 31 December 2024

Accepted: 12 April 2025

DOI:

Abstract

Milk thistle (*Silybum marianum*) is a medicinal plant with anti-inflammatory and antioxidant properties and in the treatment of chronic liver and inflammatory diseases that grows in the Mediterranean region. This study aimed to investigate the effect of silymarin in milk thistle on lipid profile, liver enzymes, and inflammatory cytokines in the blood of male Wistar rats. First, 16 adult rats with an average weight of 180-200 grams were selected and treated with silymarin and accumulated alpha-amylase. Then, by comparing with the control sample, the profile of triglycerides, cholesterol, low-density lipoprotein (LDL), high-density lipoprotein (HDL), liver enzymes alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP) and also, inflammatory cytokines interleukin 6 (IL-6), interleukin 1-beta (IL-1 β), tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), nuclear factor kappa B (NF κ B) and C-reactive protein (CRP) with kits specificity and ELISA method were assessed. Data analyzed using ANOVA and Tukey's post hoc tests by the SPSS software. Based on the results, the group treated with silymarin dissolved in 1% dimethyl sulfoxide and agglomerated alpha-amylase showed a significant reduction effect on the level of inflammatory cytokines, liver enzymes, LDL, triglycerides, and cholesterol and also a significant increase in HDL in the blood, compared to other groups. It is concluded that silymarin can potentially protect the liver by modulating the level of liver enzymes. By reducing the lipid profile and inflammatory factors in the blood, it plays an important role in reducing diseases related to the liver, cardiovascular, and immune system, further research should determines the optimal doses and areas and the individual characteristics of the patient and underlying diseases.

Keywords: Milk thistle, Alpha-amylase, Cytokine, Liver enzymes, Lipid profile, *Silybum marianum*.

مقاله پژوهشی

بررسی تاثیر سیلیمارین موجود در گیاه خارمریم بر پروفایل چربی، آنزیم‌های کبدی و همچنین سیتوکین‌های التهابی در خون رت‌های نر نژاد ویستار

هدی جهانگیری^۱، پریچهره یغمایی^۱، آزاده ابراهیم حبیبی^۲، شهربانو عریان^{۳*}

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، موسسه علوم بالینی غدد و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

*مسئول مکاتبات: sh_oryan@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۱/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۰/۱۱

DOI:

چکیده

خارمریم (*Silybum marianum*) گیاهی دارویی با خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی است که به‌طور گسترده در منطقه مدیترانه می‌روید. این گیاه در درمان بیماری‌های مزمن کبدی و التهابی مورد توجه قرار گرفته است. مطالعه حاضر با هدف بررسی تأثیر سیلیمارین، ترکیب فعال خارمریم، بر پروفایل چربی، آنزیم‌های کبدی و سیتوکین‌های التهابی در خون رت‌های نر نژاد ویستار انجام شد. در این پژوهش، ۱۶ سر رت بالغ با وزن متوسط ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم انتخاب و تحت تیمار با سیلیمارین و همچنین آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته قرار گرفتند. پس از پایان دوره تیمار، مقادیر تری‌گلیسیرید، کلسترول، لیپوپروتئین با چگالی کم (LDL) و لیپوپروتئین با چگالی زیاد (HDL) در کنار آنزیم‌های کبدی شامل آلانین‌آمینوترانسفراز (ALT)، آسپارات آمینوترانسفراز (AST) و آلکالین فسفاتاز (ALP) ارزیابی شد. علاوه بر این، سطوح سیتوکین‌های التهابی از جمله اینترلوکین ۶ (IL-6)، اینترلوکین ۱-بتا (IL-1 β)، فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF- α)، فاکتور هسته‌ای کاپا B (NF- κ B) و پروتئین واکنشی C (CRP) با استفاده از کیت‌های مخصوص و روش الایزا اندازه‌گیری گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA و تعقیبی توکی با نرم‌افزار SPSS تحلیل شد. نتایج نشان داد که تیمار با سیلیمارین محلول در دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد به همراه آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته، در مقایسه با سایر گروه‌های تیمار شده، کاهش معنی‌داری در سطح سیتوکین‌های التهابی، آنزیم‌های کبدی، LDL، تری‌گلیسیرید و کلسترول ایجاد کرد، درحالی‌که HDL به‌طور معناداری افزایش یافت. سیلیمارین با تعدیل سطح آنزیم‌های کبدی، نشان‌دهنده پتانسیل محافظتی برای کبد است. همچنین، کاهش پروفایل لیپیدی و فاکتورهای التهابی در خون، نقش مهمی در کاهش خطر بیماری‌های مرتبط با کبد، قلب و عروق، و سیستم ایمنی ایفا می‌کند. انجام تحقیقات بیشتر برای تعیین دوز بهینه و بررسی اثرات آن در شرایط مختلف بالینی، با در نظر گرفتن ویژگی‌های فردی بیماران و بیماری‌های زمینه‌ای، ضروری است.

کلمات کلیدی: خار مریم، آلفا-آمیلاز، سیتوکین، آنزیم‌های کبدی، پروفایل چربی، *Silybum marianum*

مقدمه

محصولات گیاهی، به‌ویژه در بین افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن، محبوبیت فزاینده‌ای یافته‌اند. خارمریم (*Silybum marianum*)، گیاهی یک‌ساله یا دوساله از منطقه مدیترانه، قرن‌ها برای تقویت ایمنی

بدن و درمان طیف وسیعی از بیماری‌های کبدی، از جمله کبد چرب، هپاتیت و سیروز، همچنین محافظت از کبد در برابر سموم محیطی مورد استفاده قرار گرفته است (۱). میلیون‌ها نفر برای حفظ عملکرد سالم کبد از این گیاه بهره می‌برند. تحقیقات عمدتاً بر روی سیلیمارین، ترکیبی از فلاونولیکنان‌های استخراج‌شده از خارمریم، و فعال‌ترین جزء آن، سیلیبین، متمرکز شده است. این ترکیبات به پرکاربردترین عناصر طبیعی گیاهی تبدیل شده‌اند و اغلب به‌طور مشترک به کار می‌روند، هرچند که اهداف بالینی متمایزی دارند و هنوز شواهد قطعی در مورد اثربخشی بالینی آن‌ها ارائه نشده است (۲). خارمریم خواص محافظتی خود را از طریق سه مکانیسم اصلی اعمال می‌کند: آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدفیبروتیک (۳). ویژگی ضدالتهابی آن به توانایی در تنظیم سیتوکین‌های التهاب‌زا نسبت داده می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که این گیاه بیان COX-2، که واسطه‌ای کلیدی در مسیرهای التهابی است، را تنظیم و مهار می‌کند (۴). همچنین، سیلیمارین مسیر سیگنالینگ NF-κB را مهار کرده و بیان ژن‌های پیش‌التهابی را که در تنظیم سیتوکین‌های مؤثر بر فرآیندهای التهابی نقش دارند، تعدیل می‌کند. افزون بر این، بقای سلول‌های T التهابی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵). تحقیقات انجام‌شده بر روی موش‌ها نشان داده‌اند که سیلیمارین سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی را در کبد و پلاسما کاهش داده و در مقابل، IL-10 را که در مهار پاسخ‌های التهابی نقش دارد، افزایش می‌دهد (۶-۸). کبد اندامی حیاتی در سم‌زدایی از بیگانه بیوتیک‌های واردشده از محیط، داروها، الکل و غذاها است (۹). آنزیم‌های آمینوترانسفراز از مهم‌ترین شاخص‌های تشخیصی بیماری‌های کبدی محسوب می‌شوند و شامل آلانین-آمینوترانسفراز (ALT) و آسپارات-آمینوترانسفراز (AST) هستند که توسط سلول‌های پارانشیمی کبد

ترشح شده و افزایش سطح سرمی آن‌ها به‌عنوان نشانگر استاندارد برای ارزیابی سمیت کبدی در نظر گرفته می‌شود (۱۰). شواهد نشان می‌دهد که مصرف خارمریم می‌تواند پارامترهای متابولیک، شیمیایی و التهابی کبد را تعدیل کند و در بهبود سطح سرمی آنزیم‌های کبدی مؤثر باشد (۱۱). آمیلازها گروهی از آنزیم‌های گلیکوزیل‌هیدرولاز هستند که در تجزیه کربوهیدرات‌ها نقش دارند. مطالعات پیشین ارتباط بین تجمع آلفا-آمیلاز و برخی بیماری‌های متابولیکی را در مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند (۱۲). تجمع پروتئینی زمانی رخ می‌دهد که یک پروتئین ساختار طبیعی خود را از دست داده و در قالب غیرطبیعی تجمع یابد. از آنجا که احتمال دارد ترکیبات فلاونوئیدی در حذف آمیلوئیدهای پروتئینی نقش داشته باشند، این پژوهش به بررسی اثر مهار احتمالی سیلیمارین در خارمریم بر این فرایند پرداخته است. همچنین، تأثیر سیلیمارین بر پارامترهای بیوشیمیایی، آنزیم‌های کبدی و سیتوکین‌های التهابی در خون رت‌های نر نژاد ویستار مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

گروه‌بندی رت‌ها: در این مطالعه از ۱۰ رت نر نژاد ویستار (۲۵۰-۲۰۰ گرم) که از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند، استفاده شد. تمامی پروتکل‌های مربوط به نگهداری و تیمار حیوانات مورد بازبینی و تأیید کمیته اخلاقی استفاده از حیوانات در گروه علوم زیستی واحد علوم و تحقیقات قرار گرفت. رت‌ها در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد با چرخه‌ی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی تحت رژیم غذایی استاندارد نگهداری شدند. حیوانات به چهار گروه تیماری تقسیم شدند: گروه اول: دریافت ۳ میلی‌گرم آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته در سالی‌ن بافر فسفات، بدون

شد. در نهایت، به منظور اندازه‌گیری فعالیت سه آنزیم در سرم خون از فرمول زیر استفاده شد.

$$\frac{\text{abs Sample } (\Delta\text{abs/min})}{\text{abs Calibrator } (\Delta\text{abs/min})} \times \text{Calibrator activity (IU/L)} = \text{Sample activity (IU/L)}$$

به‌منظور بررسی سیتوکین‌های التهابی (IL-6, IL-1 β), CRP, NF- κ B و TNF- α ، نمونه‌های سرم در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سنجش با استفاده از کیت تجاری (BioScience GmbH, Germany) و قرائت OD در ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه (BI Biotech, Co., India) ELISA Reader انجام شد.

تجزیه و تحلیل آماری: داده‌ها با نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ و روش‌های آماری ANOVA یک‌طرفه و آزمون t زوجی ($p < 0/05$) تجزیه و تحلیل شدند. در صورت مشاهده تفاوت معنادار، آزمون تعقیبی Tukey's post hoc برای تعیین منشأ تفاوت به کار رفت.

نتایج

ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی خون: نتایج آنالیز آماری (شکل ۱) نشان داد که سطح AST در سرم خون رت‌های تیمار شده با آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته (انکوبه شده به مدت ۸ روز) نسبت به گروه دریافت‌کننده آلفا-آمیلاز نرمال (بدون انکوباسیون) افزایش معنی‌داری داشت. علاوه بر این، گروهی که با آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته همراه با سیلیمارین و دی‌متیل سولفوکسید ۱٪ تیمار شدند، کاهش معنی‌داری در سطح AST در مقایسه با گروه‌های آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته انکوبه‌شده و آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته همراه با دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد نشان دادند. به‌طور کلی نتایج نشان داد که داروی سیلیمارین محلول در دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد اثر معنی‌داری بر روی میزان AST خون رت‌های نر نژاد ویستار داشت و باعث کاهش معنی‌داری آن نسبت به گروه تیمار شده با آمیلاز تجمع‌یافته شد ($p < 0/001$). نتایج مشابهی

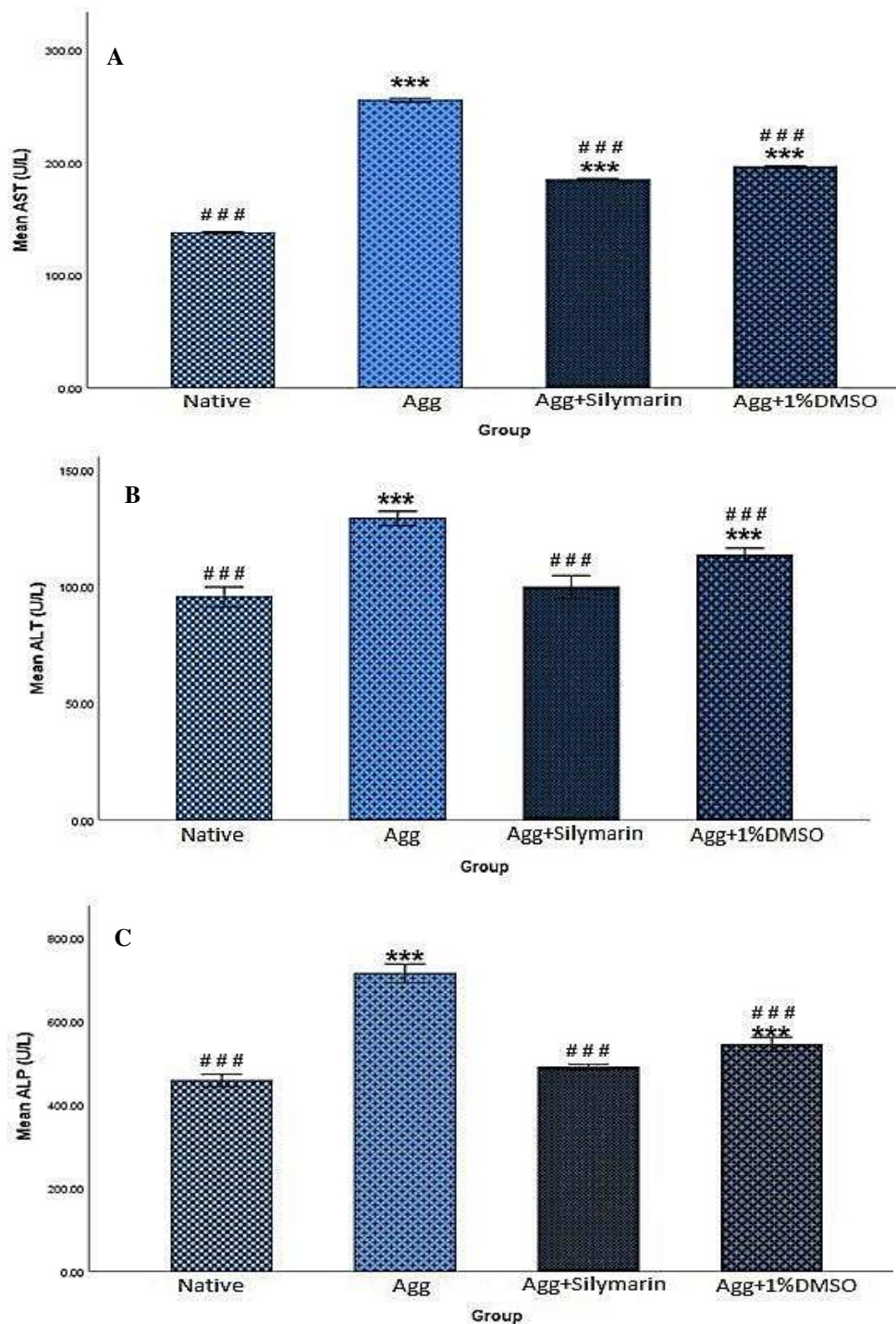
انکوباسیون. گروه دوم: دریافت ۳ میلی‌گرم آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته و نگهداری در شرایط انکوباسیون به مدت ۸ روز. گروه سوم: دریافت ۳ میلی‌گرم آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته به همراه سیلیمارین ۲ میلی‌مولار (محلول در ۱ درصد دی‌متیل سولفوکسید) و انکوباسیون به مدت ۸ روز. گروه چهارم: دریافت ۳ میلی‌گرم آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته همراه با ۱ درصد دی‌متیل سولفوکسید و انکوباسیون به مدت ۸ روز. در پایان دوره تیمار، رت‌ها با کلروفرم بیهوش شده، از قلب آن‌ها خون‌گیری انجام شد و پارامترهای بیوشیمیایی سرم مورد بررسی قرار گرفتند.

اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی و التهابی سرم: فعالیت آنزیم‌های ALT، AST و ALP با استفاده از کیت اختصاصی (Dialab Co., Austria) مطابق پروتکل سازنده اندازه‌گیری شد. ترکیبات کیت در سه لوله آزمایش برای هر آنزیم تهیه، مخلوط و به مدت ۶۰ ثانیه انکوبه شدند. جذب نوری (OD) در زمان صفر (A1) ثبت شد و تغییرات آن در دقیقه اول (A2)، دوم (A3) و سوم (A4) تعیین گردید. برای کنترل کیفیت داخلی از استانداردهای MAN NORM (ELITROL I, REF: 613046) و MAN PATH (ELITROL II) تهیه‌شده توسط Man Company, Iran استفاده شد. همچنین، کالیبراسیون آزمون‌ها با استاندارد ELICAL2 (REF: 613048) انجام گرفت. اندازه‌گیری مقادیر LDL و HDL سرم طی دو مرحله، شامل حذف سایر لیپوپروتئین‌ها از طریق واکنش آنزیمی و حضور معرف، و در مرحله بعد ترکیب آن‌ها با یک دترجنت به منظور انحلال‌پذیری، از طریق قرائت ODs صورت پذیرفت. همچنین اندازه‌گیری غلظت‌های کلسترول و تری‌گلیسرید به روش آنزیمی رنگ‌سنجی (Point End, Enzymatic, Colorimetric) پس از ۴ دقیقه انکوباسیون در ۳۷ درجه سانتی‌گراد، ODs نمونه و استاندارد در مقابل بلانک اندازه‌گیری

برای ALT و ALP مشاهده شد؛ با این تفاوت که در گروه تیمار شده با آلفا-آمیلاز تجمع یافته همراه با سیلیمارین، تغییرات معنی‌دار نبود ($p = 0/446$) و ($p = 0/069$). همچنین، گروه‌های تیماری با آلفا-آمیلاز تجمع یافته همراه با سیلیمارین و آلفا-آمیلاز تجمع یافته همراه با دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد افزایش کمتری را نسبت به گروه آلفا-آمیلاز تجمع یافته انکوبه شده تنها تجربه کردند ($p < 0/001$). شکل ۲ مقادیر LDL در گروه‌های تیماری مختلف را نشان می‌دهد. میزان LDL خون در گروه تیمار شده با آلفا-آمیلاز تجمع یافته در مقایسه با گروه دریافت کننده آلفا-آمیلاز طبیعی (بدون انکوباسیون) افزایش معنی‌داری داشت. بر این اساس، سیلیمارین همراه با آلفا-آمیلاز تجمع یافته در دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد به‌طور معنی‌داری باعث کاهش سطح LDL خون در رت‌ها شد. این کاهش در مقایسه با گروه‌های آلفا-آمیلاز تجمع یافته همراه با دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد و آلفا-آمیلاز تجمع یافته انکوبه شده معنی‌دار بود ($p < 0/001$). نتایج مشابهی برای تری‌گلیسرید (TG) مشاهده شد، درحالی‌که اثر سیلیمارین بر HDL معکوس بود. به‌طوری‌که سیلیمارین همراه با آلفا-آمیلاز تجمع یافته در دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد باعث افزایش معنی‌دار سطح HDL شد. همچنین، سطح HDL در گروه تیمار شده با آلفا-آمیلاز تجمع یافته انکوبه شده نسبت به گروه دریافت کننده

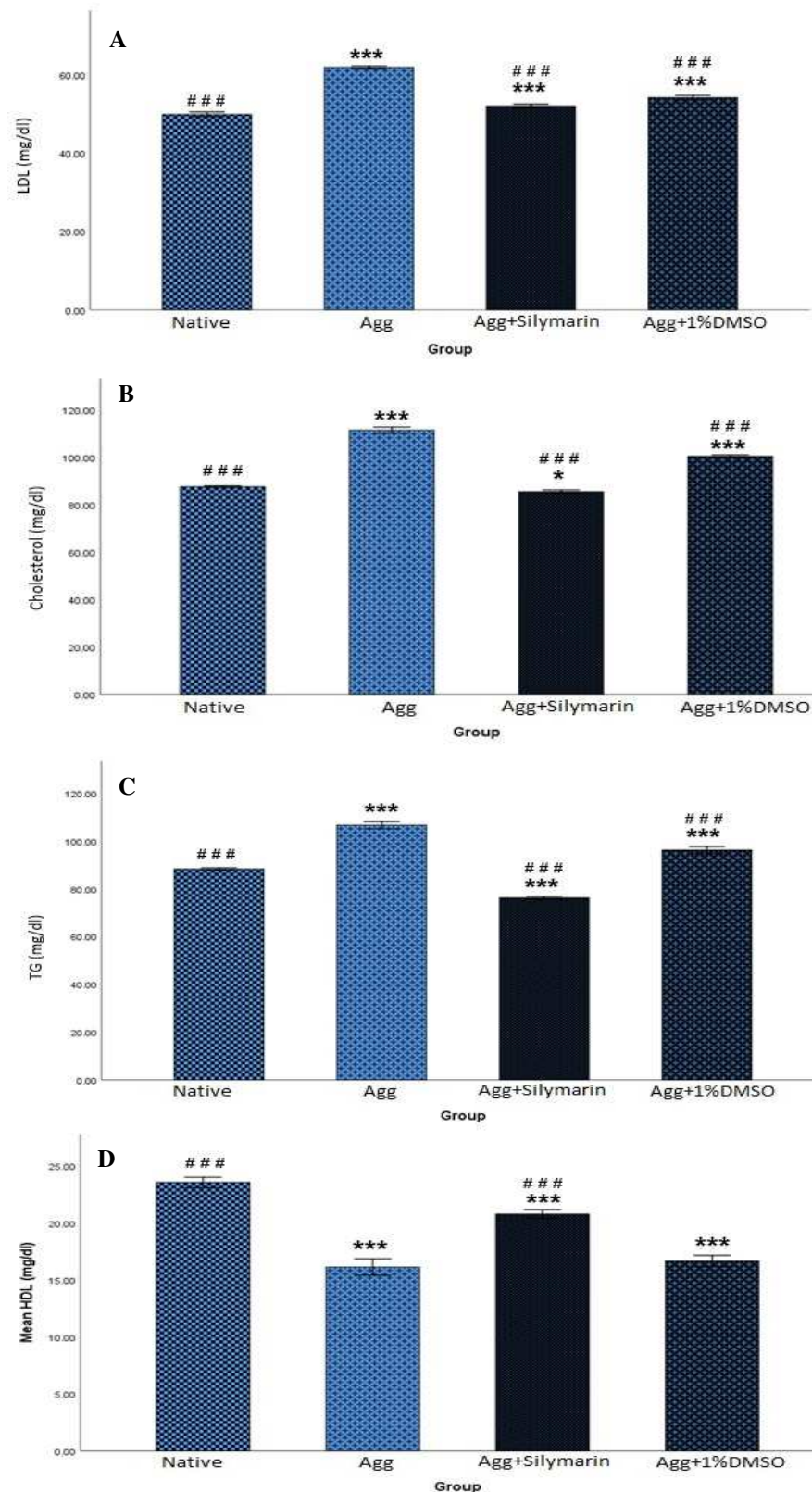
آلفا-آمیلاز طبیعی کاهش معنی‌داری نشان ($p < 0/001$).

ارزیابی سیتوکین‌های التهابی خون: شکل ۳ نتایج آنالیز سطوح پنج سیتوکین التهابی شامل IL-6، IL-1 β ، TNF- α ، NFKB و CRP را در شرایط تیماری مختلف نشان می‌دهد. نتایج آماری نشان داد که سطح این سیتوکین‌ها در گروه تیمار شده با آلفا-آمیلاز تجمع یافته (انکوبه شده) نسبت به گروه دریافت کننده آلفا-آمیلاز طبیعی افزایش معنی‌داری داشت ($p < 0/001$) برای همه موارد). علاوه بر این، در تمام سیتوکین‌ها، گروه‌هایی که با آلفا-آمیلاز تجمع یافته همراه با سیلیمارین و دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد تیمار شده بودند، کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه تیمار شده با آلفا-آمیلاز تجمع یافته همراه با دی‌متیل سولفوکسید ۱ درصد نشان دادند ($p = 0/003$ ، $p = 0/004$ ، $p = 0/001$ ، $p < 0/005$ ، $p = 0/001$ به ترتیب برای IL-6، IL-1 β ، TNF- α ، NFKB و CRP). همچنین، این گروه کاهش معنی‌داری نسبت به گروه دریافت کننده آلفا-آمیلاز تجمع یافته انکوبه شده داشت ($p = 0/001$ ، $p = 0/001$ ، $p < 0/005$ ، $p = 0/001$ ، $p = 0/001$ برای IL-6، IL-1 β ، TNF- α ، NFKB و CRP). نتایج نشان داد که ترکیب سیلیمارین با آلفا-آمیلاز تجمع یافته باعث کاهش سطوح سیتوکین‌های التهابی در مقایسه با آلفا-آمیلاز تجمع یافته تنها شد و اثر ضدالتهابی قابل توجهی داشت.



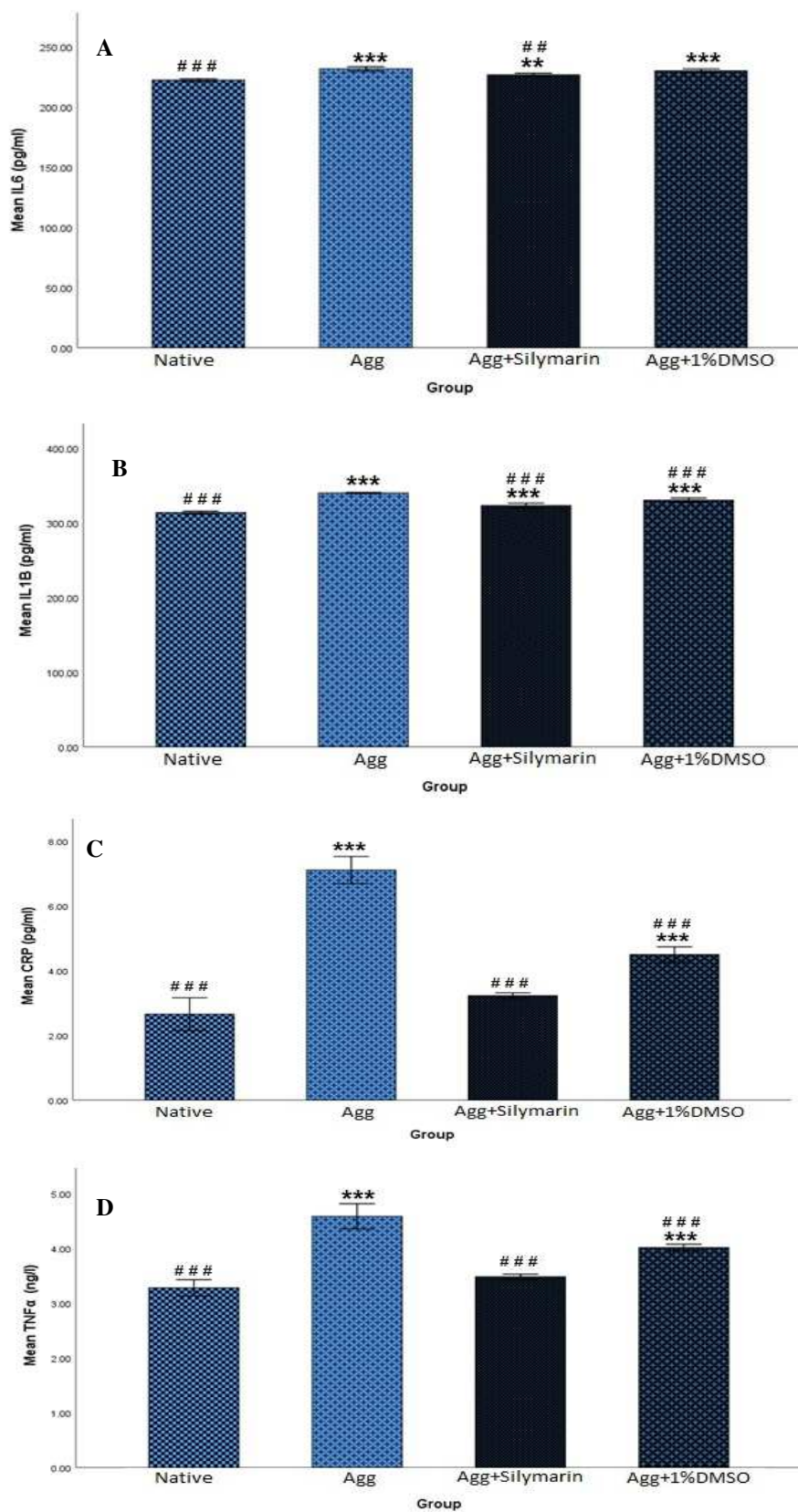
شکل ۱- تأثیر گروه‌های درمانی مورد مطالعه بر سطح (A) AST، (B) ALT و (C) ALP در خون رت‌های نر نژاد ویستار.
(###: $p < 0.001$, ***: $p < 0.001$)

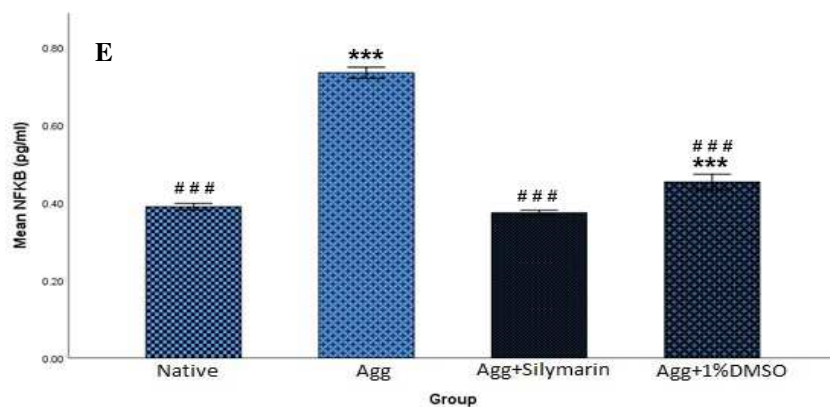
Fig. 1. Effect of the studied treatment groups on the levels of (A) AST, (B) ALT and (C) ALP in the blood of male Wistar rats. ($p < 0.001$:***), ($p < 0.001$:###).



شکل ۲- تأثیر گروه‌های تیماری مورد مطالعه بر سطح (A) LDL، (B) کلسترول، (C) تری گلیسیرید و (D) HDL در خون رت‌های نر نژاد ویستار ($p < 0.001$: ***، $p < 0.001$: ###).

Fig. 2. Effect of the studied treatment groups on the levels of (A) LDL, (B) cholesterol, (C) triglycerides and (D) HDL in the blood of male Wistar rats ($p < 0.001$: ***), ($p < 0.001$: ###).





شکل ۳- تأثیر گروه‌های تیماری مورد مطالعه بر سطح (A) IL6، (B) IL1B، (C) CRP، (D) TNF- α و (E) NFkB در خون رت‌های نر نژاد ویستار ($p < 0.001$:***, $p < 0.001$:###).

Fig. 3. Effect of the studied treatment groups on the levels of (A) IL6, (B) IL1B, (C) CRP, (D) TNF- α and (E) NFkB in the blood of male Wistar rats. ($p < 0.001$:***, $p < 0.001$:###).

بحث

میرزایی و همکاران (۱۴) ۶۷/۷ و ۶۳/۱٪، احمد و همکاران (۱۶) ۷۴/۴ و ۶۵/۵ درصد و جمالیان و همکاران (۱۷)، ۶۲/۳ و ۶۱/۵ درصد کاهش را به ترتیب در ALT و AST را گزارش کرده‌اند. مارتینز و همکاران (۱۸) نیز یک افزایش در سطوح آنزیمی پس از تیمار با سیلیمارین در کبد گزارش کردند، که این موضوع ممکن است به دوز مصرفی و اثربخشی ثابت‌نشده آن مرتبط باشد. هونگ و همکاران (۱۹) این نتایج را با اثرات محافظتی سیلیمارین در کبد مرتبط دانستند. طبق این تحقیقات، سیلیمارین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان، با خنثی کردن رادیکال‌های آزاد مضر و کنترل آنزیم‌هایی که در ایجاد آسیب سلولی کبد نقش دارند، عمل می‌کند. به‌علاوه، افزایش توانایی بازسازی سلول‌های کبد از طریق افزایش سنتز DNA و RNA به دلیل ساختار استروئیدی سیلیمارین (۲۰)، تغییر ساختار غشای خارجی هپاتوسیت برای جلوگیری از ورود بیگانه‌بیوتیک‌ها به داخل سلول، از بین بردن رادیکال‌های آزاد و افزایش محتوای سلولی گلوکوتایون منجر به مهار پراکسیداسیون لیپیدی (۲۱) می‌شود و در نهایت باعث اصلاح ناقل‌ها و

آنزیم‌های کبدی ALT، AST و ALP از متداول‌ترین آزمایش‌های بالینی برای ارزیابی سلامت کبد محسوب می‌شوند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزایش سطح این آنزیم‌ها نه تنها با اختلالات کبدی مرتبط است، بلکه می‌تواند با بیماری‌های قلبی عروقی، افزایش خطر مرگ‌ومیر ناشی از آن‌ها و همچنین ابتلا به دیابت نوع ۲ در ارتباط باشد (۱۳). نتایج این مطالعه نشان داد که آلفا-آمیلاز تجمع‌یافته همراه با سیلیمارین تأثیر معنی‌داری بر کاهش سطح سرمی آنزیم‌های کبدی (ALT، AST و ALP) در رت‌ها داشت. کاهش این آنزیم‌ها در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد که سیلیمارین می‌تواند در پیشگیری از آسیب‌های کبدی مؤثر باشد و احتمالاً اثر محافظتی بر عملکرد کبد دارد. در یک بررسی سیستماتیک مشابه توسط مارتینز و همکاران (۱۴)، مشخص شد که سطح آنزیم‌های کبدی پس از تجویز سیلیمارین کاهش می‌یابد، که این موضوع نشان‌دهنده تأثیر مثبت بالقوه بر بهبود علائم مرتبط با کبد و بهزیستی کلی است. تایید مطالعات دیگر نیز این یافته‌ها را تأیید می‌کنند؛ ال کمری و همکاران (۱۵) ۸۸/۲ و ۸۸٪،

گیرنده‌های غشای سلولی (۲۲) می‌گردد. این‌ها احتمالاً از مهمترین مکانیسم‌های عملکردی سیلیمارین در کاهش سطح آنزیم‌های کبدی به‌شمار می‌آیند. با توجه به اینکه افزایش پروفایل چربی یکی از عوامل خطر اصلی برای ایجاد بیماری‌های قلبی است، مطالعات متعددی در حال انجام هستند تا ارتباطات بهتری میان اختلالات در متابولیسم کلسترول، تری گلیسیرید و آتروژنز و همچنین ارزیابی درمان‌های احتمالی ایجاد شود. در این زمینه، گوبالاکریشن و همکاران (۲۳) گزارش دادند که موش‌های تغذیه‌شده با رژیم غذایی با کلسترول بالا افزایش معنی‌داری در کلسترول تام سرم، تری‌گلیسیرید، LDL و لیپوپروتئین‌های با چگالی بسیار پایین (VLDL) نشان دادند. تیمار با سیلیمین باعث کاهش معنی‌دار کلسترول تام سرم (۲۴ درصد) تری‌گلیسیرید (۲۱ درصد) و LDL-C (۲۴ درصد) به صورت وابسته به دوز شد. موش‌های تیمار شده با سیلیمین (۳۰۰ و ۶۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) افزایش معنی‌داری در HDL-C کبدی و کاهش سایر پروفایل‌های لیپیدی نشان دادند که این نتایج با مطالعه حاضر و مطالعات پیشین نیز هماهنگ است (۲۴-۲۶). در شرایط معمول، ۹۵ درصد از اسیدهای صفراوی دوباره جذب می‌شوند. دفع افزایش‌یافته اسیدهای صفراوی مدفوع توسط سیلیمارین باعث تخلیه اسیدهای صفراوی می‌شود که در نتیجه منجر به افزایش سنتز اسیدهای صفراوی کبدی می‌گردد. به دنبال آن، کلسترول کبدی کاهش می‌یابد و تولید گیرنده‌های LDL کبدی تحریک می‌شود که این فرآیند موجب افزایش پاکسازی LDL، لیپوپروتئین‌های با چگالی متوسط (IDL) و به‌طور غیرمستقیم VLDL می‌شود. این می‌تواند یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر هیپولیپیدمیک سیلیمارین باشد. این مکانیسم مشابه با سازوکارهای جداکننده اسیدهای صفراوی است (۲۴). در این مطالعه، تیمار با

سیلیمارین همراه با آلفا-آمیلاز تجمع یافته سبب کاهش معنی‌دار سطح سیتوکین‌های IL-6 و IL-1 β و CRP، NF-KB و TNF- α در خون نسبت به گروه کنترل شد. سیلیمارین با مسدود کردن فعال‌سازی NF-kB، به‌طور موثری با التهاب ناشی از TNF- α مقابله می‌کند. این امر با مهار فسفوریلاسیون و تخریب kBa، یک بازدارنده NF-kB حاصل می‌شود (۲۷). در مطالعه قو و همکاران (۲۸)، مشخص گردید که سیلیمارین با مهار فعال‌سازی NF-kB از آسیب کبدی در موش‌ها جلوگیری می‌کند که با مطالعه حاضر همخوانی دارد. سیلیمارین ممکن است بر روی پروتئین‌های تنظیم‌کننده NF-kB مانند p65 و p50 تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، سیلیمارین می‌تواند با کاهش بیان این پروتئین‌ها، از فعال‌سازی NF-kB جلوگیری کند (۲۹). همچنین سیلیمارین می‌تواند بر روی چندین مسیر سیگنالی که به فعال‌سازی NF-kB منجر می‌شوند، تأثیر بگذارد. به‌عنوان مثال، این ترکیب می‌تواند مسیر پروتئین کیناز فعال شده با میتوز و مسیر PI3K/Akt را مهار کند که هر دو در فعال‌سازی NF-kB نقش دارند (۵). در این رابطه فرزندگان و همکاران (۳۰) بیان کردند که سیلیمارین به‌طور قابل توجهی باعث کاهش سطوح سیتوکین TNF- α شده که همسو با بررسی کنونی و مطالعه فوردهام و همکاران (۵۸) است که تأثیر سیلیمارین را در مهار NF-KB و IL-6 نشان دادند. به‌طور مشابه، سه مطالعه دیگر بر روی سلول‌های القا شده با لیپوپلی ساکارید برای ارزیابی اثرات سیلیمارین توسط کانگ و همکاران (۳۱)، کیم و همکاران (۳۲) و بلوچی و همکاران (۳۳) انجام گردیدند که به ترتیب نشان دهنده کاهش قابل توجه در سطوح TNF- α و NF-KB و در نهایت CRP، TGF β ، IL-10، IL-17 و IL-23 بود. الهی و همکاران (۳۴) و گرگانی و همکاران (۳۵) بیان کردند که مکمل‌سازی با سیلیمارین می‌تواند به کاهش

مارکرهای التهابی از جمله CRP به ترتیب در بیماران روماتوئید و دیابت نوع ۲ کمک کند که تایید کننده نتایج این بررسی است. سیلیمارین می‌تواند به بهبود حساسیت به انسولین و تنظیم سطح قند خون کمک کند. افزایش سطح قند خون و مقاومت به انسولین می‌تواند منجر به التهاب و افزایش CRP شود. بنابراین، بهبود این عوامل با کمک سیلیمارین می‌تواند به کاهش CRP منجر شود (۳۶). علاوه بر این، سیلیمارین به بهبود متابولیسم لیپیدها و کاهش چربی‌های کبدی کمک می‌کند. کاهش چربی‌های کبدی می‌تواند به کاهش التهاب و در نتیجه کاهش تولید CRP منجر شود (۳۷). در نهایت، برخی از تحقیقات نشان داده‌اند که سیلیمارین می‌تواند بر میکروبیوم روده تأثیر بگذارد. تغییر در ترکیب میکروبیوم روده می‌تواند به کاهش التهاب مزمن و در نتیجه کاهش سطح CRP کمک کند (۳۸). با این وجود برخی مطالعات نتایج معکوسی به دست آوردند که هم راستا با نتایج بررسی حاضر نیست. شاوندی و همکاران (۳۶) بیان کردند که افزودن سیلیمارین به رژیم درمانی بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید پایدار اثر قابل توجهی بر سطوح سرمی $TNF-\alpha$ و $IL-1\beta$ ندارد. در مطالعه چن و همکاران (۳۹) گزارش شد که سیلیمارین می‌تواند سطوح $IL-6$ و $IL-1\beta$ را در موش‌های آزمایشگاهی که به وسیله لیپوپلی ساکارید تحریک شده بودند، کاهش دهد که در توافق با مطالعه حاضر و همچنین تحقیق ژانگ و همکاران (۲۹) است که گزارش کردند سیلیمارین با کاهش سطوح $IL-6$ و $IL-1\beta$ می‌تواند از آسیب‌های حاد ریه محافظت کند. شریف و همکاران (۴۰) نیز نتایج مشابه مطالعات مذکور را کسب کردند. سیلیمارین می‌تواند از طریق چندین مکانیسم مولکولی بر کاهش سطوح اینترلوکین‌ها، به ویژه $IL-6$ و $IL-1\beta$ تأثیر بگذارد. سیلیمارین می‌تواند با مهار مسیر $NF-\kappa B$ که یک

تنظیم‌کننده کلیدی در تولید سیتوکین‌های التهابی است، از ترشح $IL-6$ و $IL-1\beta$ جلوگیری کند (۴۱). این مسیر معمولاً در پاسخ به استرس‌های التهابی فعال می‌شود و باعث تولید سیتوکین‌ها می‌شود. همچنین سیلیمارین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی عمل می‌کند و می‌تواند سطح رادیکال‌های آزاد را کاهش دهد. این امر به نوبه خود می‌تواند از فعال شدن مسیرهای التهابی جلوگیری کند و در نتیجه تولید $IL-6$ و $IL-1\beta$ را کاهش دهد (۴۲). به علاوه، سیلیمارین می‌تواند بر روی عملکرد سلول‌های ایمنی مانند ماکروفاژها تأثیر بگذارد. با کاهش فعالیت ماکروفاژها و تولید سیتوکین‌های التهابی، سطوح $IL-6$ و $IL-1\beta$ کاهش می‌یابد (۴۳). در نهایت، سیلیمارین می‌تواند بیان ژن‌های مرتبط با التهاب را تنظیم کند. به عنوان مثال، می‌تواند از افزایش بیان ژن‌های تولیدکننده $IL-6$ و $IL-1\beta$ جلوگیری کند. این ترکیب می‌تواند فعالیت آنزیم‌هایی مانند سیکلوآکسیژناز و لیپوکسیژناز که در تولید سیتوکین‌های التهابی نقش دارند را مهار کند (۴۴).

نتیجه‌گیری

تیمار با سیلیمارین به طور قابل توجهی باعث کاهش پروفایل لیپیدی و سیتوکین‌های التهابی و در نهایت تعدیل آنزیم‌های کبدی از راه‌های مختلفی می‌شود که استفاده از آن را به عنوان یک گزینه درمانی مناسب در اختلالات کبدی مطرح می‌کند.

منابع

1. Nawaz A, Zaib S, Khan I, Ahmed A, Shahzadi K, Riaz H. Silybum marianum: An overview of its phytochemistry and pharmacological activities with emphasis on potential anticancer properties. *Anticancer Agents Med Chem*. 2023;23(13):1519-1534.
2. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary supplements: regulatory challenges

- milk thistle, green tea, and cinnamon beverages on liver enzymes of operating room Anesthesia personnel. *J Adv Immunopharmacol*. 2023;3(1):e136000.
12. Rahmati F, Hosseini SS, Mahuti Safai S, Asgari Lajayer B, Hatami M. New insights into the role of nanotechnology in microbial food safety. *3 Biotech*. 2020;10(10):425.
 13. Rahmati F. Microencapsulation of *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus plantarum* in Eudragit S100 and alginate chitosan under gastrointestinal and normal conditions. *Appl Nanosci*. 2020;10(2):391-399.
 14. Mirzaei E, Sabetian G, Masjedi M, Heidari R, Mirjalili M, Dehghanian A, et al. The effect of silymarin on liver enzymes and antioxidant status in trauma patients in the intensive care unit: a randomized double blinded placebo-controlled clinical trial. *Clin Exp Hepatol*. 2021;7(2):149-155.
 15. El-Kamary SS, Shardell MD, Abdel-Hamid M, Ismail S, El-Ateek M, Metwally M, et al. A randomized controlled trial to assess the safety and efficacy of silymarin on symptoms, signs and biomarkers of acute hepatitis. *Phytomedicine*. 2009;16(5):391-400.
 16. Ahmed S, Ullah N, Parveen S, Javed I, Jalil NAC, Murtey MD, et al. Effect of silymarin as an adjunct therapy in combination with sofosbuvir and ribavirin in hepatitis C patients: a miniature clinical trial. *Oxid Med Cell Longev*. 2022; 2022(1):9199190.
 17. Jamalain M, Mahmodiyeh B, Saveiee S, Solhi H. Investigating the impact of silymarin on liver oxidative injury. *J Famil Med Prim Care*. 2020;9(3):1707-1711.
 18. Martinez EC, Herrera D, Mogan S, Hameed Z, Jangda AA, Khan TJ, et al. Impact of silymarin supplements on liver enzyme levels: a systematic review. *Cureus*. 2023;15(10):e47608.
 - and research resources. *Nutrients*. 2018; 10(1):41.
 3. Fanoudi S, Alavi MS, Karimi G, Hosseinzadeh H. Milk thistle (*Silybum Marianum*) as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities: a review. *Drug Chem Toxicol*. 2020; 43(3):240-254.
 4. Achufusi TGO, Pellegrini MV, Patel RK. Milk Thistle. [Updated 2024 Feb 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541075/>.
 5. Surai PF, Surai A. Silymarin and NF- κ B. Wageningen Academic Publishers: Wageningen, The Netherlands. 2023:151-177.
 6. Ali SO, Darwish HA, Ismail NA. Curcumin, Silybin Phytosome® and α -R-Lipoic Acid Mitigate Chronic Hepatitis in Rat by Inhibiting Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines Production. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(5):369-380.
 7. García-Muñoz AM, Victoria-Montesinos D, Ballester P, Cerdá B, Zafrilla P. A Descriptive Review of the Antioxidant Effects and Mechanisms of Action of Berberine and Silymarin. *Molecules*. 2024; 29(19):4576.
 8. MI H. Therapeutic roles of silymarin or/and Taurine on nonalcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome in rats. *J Sci Res Sci*. 2015;32(2):283-310.
 9. Dutta S, Mishra SP, Sahu AK, Mishra K, Kashyap P, Sahu B. Hepatocytes and their role in metabolism. *Drug Metab*. 2021; <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.99083>
 10. Giashuddin S, Alawad M. Histopathological diagnosis of nonalcoholic steatohepatitis (NASH). *Methods Mol Biol*. 2022;2455:1-18.
 11. Kheirandish V, Mard-Soltani M, Mojab F, Shakerian N, Nanaie F. The effect of

- lung diseases. *Chem-Biol Interact.* 2022;354:109842.
28. Ou Q, Weng Y, Wang S, Zhao Y, Zhang F, Zhou J, et al. Silybin alleviates hepatic steatosis and fibrosis in NASH mice by inhibiting oxidative stress and involvement with the Nf- κ B pathway. *Dig Dis Sci.* 2018; 63:3398-3408.
29. Zhang B, Wang B, Cao S, Wang Y, Wu D. Silybin attenuates LPS-induced lung injury in mice by inhibiting NF- κ B signaling and NLRP3 activation. *Int J Mol Med.* 2017; 39(5):1111-1118.
30. Farzanegan A, Shokuhian M, Jafari S, Shirazi FS, Shahidi M. Anti-histaminic effects of resveratrol and silymarin on human gingival fibroblasts. *Inflammation.* 2019;42:1622-1629.
31. Kang JS, Park S-K, Yang K-H, Kim HM. Silymarin inhibits TNF- α -induced expression of adhesion molecules in human umbilical vein endothelial cells. *FEBS Lett.* 2003;550(1-3):89-93.
32. Kim EJ, Lee MY, Jeon YJ. Silymarin inhibits morphological changes in LPS-stimulated macrophages by blocking NF- κ B pathway. *Korean J Physiol Pharmacol.* 2015;19(3):211-218.
33. Balouchi S, Gharagozloo M, Esmaeil N, Mirmoghtadaei M, Moayedi B. Serum levels of TGF β , IL-10, IL-17, and IL-23 cytokines in β -thalassemia major patients: the impact of silymarin therapy. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2014;36(4):271-274.
34. Elahi ME, Elieh-Ali-Komi D, Goudarzi F, Mohammadi-Noori E, Assar S, Shavandi M, et al. Effects of silymarin as adjuvant drug on serum levels of CTRP3, anti-cyclic citrullinated peptide (CCP), and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in rheumatoid arthritis patients. *Mol Biol Res Commun.* 2024;13(3):137-145.
35. Gargari BP, Mobasser M, Valizadeh H, Asghari-Jafarabadi M. Effects of *Silybum marianum* (L.) Gaertn.(silymarin) extract
19. Hong M, Li S, Tan HY, Wang N, Tsao SW, Feng Y. Current status of herbal medicines in chronic liver disease therapy: the biological effects, molecular targets and future prospects. *Int J Mol Sci.* 2015;16(12): 28705-28745.
20. Singh D, Cho WC, Upadhyay G. Drug-induced liver toxicity and prevention by herbal antioxidants: an overview. *Front Physiol.* 2016;6:363.
21. Karimi G, Vahabzadeh M, Lari P, Rashedinia M, Moshiri M. "Silymarin", a promising pharmacological agent for treatment of diseases. *Iran J Basic Med Sci.* 2011;14(4):308.
22. Rahmati F. Characterization of *Lactobacillus*, *Bacillus* and *Saccharomyces* isolated from Iranian traditional dairy products for potential sources of starter cultures. *AIMS Microbio.* 2017;3(4):815.
23. Gobalakrishnan S, Asirvatham SS, Janarthanam V. Effect of silybin on lipid profile in hypercholesterolaemic rats. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):FF01.
24. Mohammadi H, Hadi A, Arab A, Moradi S, Rouhani MH. Effects of silymarin supplementation on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Phytother Res.* 2019; 33(4):871-880.
25. Mohebbati R, Momeni-Moghaddam MA, Asghari R, Abbasnezhad A, Bideskan AEZ, Salarbashi D, et al. The comparison of the effects of nano-silymarin and silymarin on high-fat diet-induced fatty liver of adult male rats. *Avicenna J Phytomed.* 2024;14(3):365.
26. Metwally M, El-Gellal A, El-Sawaisi S. Effects of silymarin on lipid metabolism in rats. *World Appl Sci J.* 2009;6(12):1634-1637.
27. Alharbi KS, Afzal O, Kazmi I, Shaikh MAJ, Thangavelu L, Gulati M, et al. Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) inhibition as a therapeutic target for plant nutraceuticals in mitigating inflammatory

40. Sherif IO, Al-Gayyar M. Antioxidant, anti-inflammatory and hepatoprotective effects of silymarin on hepatic dysfunction induced by sodium nitrite. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(3):114-121.
41. Toklu HZ, Akbay TT, Velioglu-Ogunc A, Ercan F, Gedik N, Keyer-Uysal M, et al. Silymarin, the antioxidant component of *Silybum marianum*, prevents sepsis-induced acute lung and brain injury. *J Surg Res.* 2008;145(2):214-222.
42. Celep NA, Erbaş E, Kara H, Kara A. Silymarin Reduces Paclitaxel-induced Lung Damage Via Down-regulating P2X7R Expression and Inhibiting Inflammation and Apoptosis in the Rats. *Pak Vet J.* 2024; 44(1):169-175.
43. Jin Y, Zhao X, Zhang H, Li Q, Lu G, Zhao X. Modulatory effect of silymarin on pulmonary vascular dysfunction through HIF-1 α -iNOS following rat lung ischemia-reperfusion injury. *Exp Therap Med.* 2016;12(2):1135-1140.
44. Li D, Hu J, Wang T, Zhang X, Liu L, Wang H, et al. Silymarin attenuates cigarette smoke extract-induced inflammation via simultaneous inhibition of autophagy and ERK/p38 MAPK pathway in human bronchial epithelial cells. *Sci Rep.* 2016; 6(1):37751.
- supplementation on antioxidant status and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytomedicine.* 2015;22(2):290-296.
36. Shavandi M, Yazdani Y, Asar S, Mohammadi A, Mohammadi-Noori E, Kiani A. The Effect of Oral Administration of Silymarin on Serum Levels of Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1 β in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Iran J Immunol.* 2022;19(4):427-435.
37. Jaffar HM, Bader ul Ain H, Tufail T, Hanif A, Malik T. Impact of silymarin-supplemented cookies on liver enzyme and inflammatory markers in non-alcoholic fatty liver disease patients. *Food Sci Nutr.* 2024; 12(10):7273-7286.
38. Xiao F, Gao F, Zhou S, Wang L. The therapeutic effects of silymarin for patients with glucose/lipid metabolic dysfunction: A meta-analysis. *Medicine.* 2020;99(40): e22249.
39. Chen J, Li D-L, Xie L-N, Ma Y-r, Wu P-P, Li C, et al. Synergistic anti-inflammatory effects of silibinin and thymol combination on LPS-induced RAW264. 7 cells by inhibition of NF- κ B and MAPK activation. *Phytomedicine.* 2020;78:153309.