بررسی اثر محافظت کبدی عصاره هیدروالکلی صمغ پسته (*Pistacia vera L.*) بر سمیت کبدی القا شده توسط تتراکلرید کربن در موش صحرایی

سیاوش پرورده[۱]، مریم نیاپور[۲]، حسین حسین‌زاده[۳*]

۱- دستیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی مشهد
۲- داروساز، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی مشهد
۳- دانشیار فارماکولوژی، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی مشهد
*آدرس مکاتبه: مشهد، مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی، دانشکده داروسازی
صندوق پستی ۱۳٦۵-۹۱۷۷۵، نمابر: ۸٤۳۷۰۷۵ (۰۵۱۱)
پست الکترونیک: hosseinzadehh@yahoo.com

چکیده

از آنجایی که اثرات ضد اکسیدان برای بعضی از گونه‌های پسته گزارش شده است، در این مطالعه اثر محافظت کبدی عصاره آبی- الکلی صمغ پسته بومی ایران (*Pistacia vera*) بر روی کبد موش صحرایی پس از القای سمیت توسط تتراکلرید کربن (CCl_4) مورد بررسی قرار گرفت. تتراکلریدکربن با دوز ۱/۲۵ میلی‌لیتر بر کیلوگرم باعث ایجاد آسیب کبدی شده و میزان ترانس‌آمینازهای خون را به میزان قابل توجهی افزایش داد. تجویز عصاره صمغ پسته با دوزهای ۰/۵ و ۱ گرم به کیلوگرم قبل از تتراکلریدکربن به طور مشخصی از افزایش گلوتامیل پیروات ترانس‌آمیناز (SGPT) جلوگیری کرد ولی اثری بر روی غلظت گلوتامیل اگزالواستات ترانس‌آمیناز (SGOT) نداشت. LD_{50} و حداکثر دوز قابل تحمل عصاره صمغ به ترتیب ۳/۷۷ و ۱ گرم بر کیلوگرم وزن موش به صورت داخل صفاقی بود. عصاره صمغ پسته حاوی فلانویید، ساپونین و تانن بود. نتایج این تحقیق خاطرنشان می‌سازد که عصاره صمغ پسته در برابر آسیب کبدی ایجاد شده توسط CCl_4 اثرات محافظتی داشته است.

گل واژگان: صمغ پسته، محافظت کبدی، تتراکلرید کربن، SGOT ، SGPT

مقدمه

Pistacia vera یکی از گیاهان تیره (Anacardiaceae) می‌باشد که به طور وسیع در خراسان، کرمان و سمنان رویش دارد. تحقیقات در مورد سایر گونه‌های پسته اثرات فارماکولوژیکی متعددی را نشان داده است که از آن جمله می‌توان به اثرات کاهندگی فشار خون [۱]، ضدالتهابی [۲، ۳] و ضدمیکروبی [٤، ٥] اشاره کرد.

گیاهان دارویی شناخته شده‌ای در اختلالات و بیماریهای کبدی به علت اثرات محافظت کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرند از قبیل *Acanthus illicifolius* [٦]، *Ventilago leiocapra* [۷]، *Luffa echinata* [۸]، *Cichorium intybus* [۹] و *Berberis arstata* [۱۰].

اخیراً توجه زیادی به فعالیت آنتی‌اکسیدانی فلاونوییدهای طبیعی و ترکیبات فنلی وابسته به آن می‌شود. گیاهان منبع غنی و مناسبی از نظر آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی هستند. از برگ‌های *P. weinmannifolia* ترکیبی به نام Pistafolia A استخراج شده است که یک پاک‌کننده قوی رادیکال‌های آزاد می‌باشد. این ترکیب در کشت سلولی گرانول‌های مخچه که دچار آسیب اکسیداتیو شده بودند فعالیت آنتی‌اکسیدانی از خود نشان داد [۱۱، ۱۲]. در طب سنتی، پسته در درمان بیماری احتقان کبد استفاده می‌شود. همچنین از رزین یا آب گونه *P. lentiscus* در درمان تورمورهای کبد و معده استفاده می‌شود [۱۳]. در تحقیقی که پیش رو دارید اثرات محافظت‌کنندگی عصاره آبی- الکلی صمغ پسته بر روی کبد در مقابل سمیت القا شده توسط تتراکلرید کربن در موش صحرایی بررسی شده است. معیار فعالیت محافظت کبدی اندازه‌گیری متغیرهای بیوشیمیایی شامل گلوتامیل اگزالواستات ترانس آمیناز (SGOT) و گلوتامیل پیروات ترانس آمیناز (SGPT) می‌باشد [١٤].

مواد و روش کار

جمع‌آوری و شناسایی صمغ پسته

صمغ پسته از سرشاخه‌های گیاه که قبلاً برش خورده بود در اوایل مرداد ماه از خاف تربت جام جمع‌آوری شد. درخت پسته در مرکز هرباریوم دانشگاه فردوسی شناسایی شد (شماره شناسایی: هرباریوم دانشکده داروسازی ۰۵-۱٦۲۲-۰۱۲).

حیوانات آزمایشگاهی

موش صحرایی از نژاد وسیتار آلبینو، نر و با وزن ۲۵۰ تا۳۰۰ گرم و موش نر سفید با وزن ۲۵ تا ۳۰ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات از بخش اتاق حیوانات دانشکده داروسازی مشهد تهیه شد و در اتاق حیوانات مرکز تحقیقات علوم دارویی پژوهشکده بوعلی در شرایط دمایی ۲ ± ۲۱ درجه سانتی‌گراد و در موقعیت نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و رطوبت مناسب قرار گرفتند. حیوانات از نظر رژیم غذایی و آب محدودیتی نداشتند.

عصاره گیری

عصاره‌گیری به روش خیسانده الکلی- آبی صورت گرفت. صمغ پسته به مدت ٤۸ ساعت در اتانل و آب به نسبت ۳ به ۱ خیسانده شد. نسبت ۱:۱ انحلال پایین داشت و عملاً قابل استفاده به صورت داخل صفاقی نبود. پس از این مدت عصاره صاف شده و نصف حجم کل به آن آب اضافه و در دمای ٤۰ درجه سانتی‌گراد عمل حذف حلال صورت گرفت. پس از حذف حلال، باقیمانده عصاره در فور ٤۰ درجه سانتی‌گراد خشک گردید. عصاره خشک شده کاملاً پودر شد و تا هنگام استفاده در یخچال نگهداری گردید. از چند قطره توین ۸۰ به عنوان کمک حلال استفاده شد. در گروه نرمال سالین نیز به همین نسبت توین اضافه شد.

بررسی فیتوشیمی عصاره آبی- الکلی صمغ پسته

به منظور آگاهی از نوع ترکیبات اساسی موجود در عصاره آبی- الکلی صمغ پسته آزمایش‌های زیر انجام شد. این آزمایش‌های تشخیصی بر روی عصاره خشک شده نهایی انجام گرفت.

آزمون فلاونوییدها: ۱ گرم از عصاره خشک شده با ۵۰ میلی لیتر متانول برای چند دقیقه جوشانده شد. مخلوط حاصله صاف گردید. عصاره الکلی حاصل با ۱۵ میلی لیتر اتردوپترول در یک دکانتور مخلوط شد و محلول استخراج شده تقریباً بی‌رنگ گردید. مقدار ۱ تا ۲ میلی‌لیتر از محلول در دو لوله آزمایش ریخته شد. سپس به هر یک از لوله‌ها مقدار نیم میلی‌لیتر اسید کلریدریک غلیظ و ۲۰ میلی‌گرم براده منیزیم اضافه گردید. رنگ حاصله در قسمت کف لوله پس از ده دقیقه ملاحظه شد [۱٦، ۱۵].

آزمون تانن‌ها: ۰/۵ گرم از عصاره خشک شده در ۲۰ میلی‌لیتر آب مقطر حل گردید. به محلول فوق ۳ تا ٤ میلی‌لیتر نرمال سالین اضافه شد. دو قطره کلرورفریک ۵ درصد در یک لوله آزمایش به ۵ میلی‌لیتر آب مقطر اضافه گردید. آنگاه چند قطره از محلول عصاره به لوله آزمایش اضافه گردید و نتیجه ملاحظه شد [۱٦، ۱۵].

آزمون آلکالوییدها: به ۰/۵ گرم از عصاره خشک شده ۱۰ میلی‌لیتر اسید سولفوریک ۱ درصد اضافه کرده و ۵ دقیقه جوشانده شد. سپس حجم را به میزان اولیه رسانده و محلول صاف گردید. در دو لوله آزمایش در هر یک ۰/۵ میلی‌لیتر از محلول صاف شده ریخته و در یکی چند قطره مایر و در دیگری چند قطره معرف بوشارد ریخته و رنگ رسوب یادداشت شد [۱٦، ۱۵].

آزمون ساپونین‌ها: ۰/۵ گرم از عصاره خشک را در آب مقطر حل کرده، محلول حاصل را به یک لوله آزمایش منتقل و به مدت ۳۰ ثانیه به شدت تکان داده شد. ثابت ماندن کف به مدت نیم ساعت نشانه حضور ساپونین است [۱٦، ۱۵].

ارزیابی حداکثر دوز قابل تحمل و LD_{50}

برای این منظور ابتدا دوز ۰/۱۲۵ گرم بر کیلوگرم وزن موش به عنوان دوز پایه انتخاب و از راه داخل صفاقی به موش‌ها تجویز شد. پس از ۷۲ ساعت هیچ گونه مرگ و میری مشاهده نگردید. این دوز را در ضریب ۲ ضرب و سطوح دوز ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ٤ و ۸ گرم بر کیلوگرم وزن موش به گروه‌های پنج‌تایی موش تجویز شد و مرگ و میر پس از ۲٤ ساعت کنترل گردید. بیشترین دوزی که در آن مرگ و میر مشاهده نگردید به عنوان حداکثر دوز قابل تحمل در نظر گرفته شد. جهت تعیین LD_{50} از برنامه کامپیوتری PCS و از روش Litchfield and Wilcoxon استفاده شد و نتایج سمیت حاد به صورت LD_{50} و محدوده اطمینان (Confident Limit = CL) گزارش گردید [۱۷].

بررسی سمیت مزمن کبدی

حیوانات به ٤ گروه پنج تایی تقسیم شدند. گروه اول گروه کنترل که نرمال سالین را با دوز ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان دریافت کردند. گروه دوم و سوم به ترتیب عصاره آبی- الکلی صمغ پسته را با دوزهای ۰/۲۵ و ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان دریافت نمودند و گروه چهارم دریافت کننده تتراکلریدکربن با دوز ۰/۳۳ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن حیوان بودند. کلیه تجویزها به صورت داخل صفاقی و با فاصله ۲٤ ساعت و به مدت یک هفته انجام شد [۱۸،۲۰]. جهت رقیق کردن تتراکلریدکربن از پارافین استفاده شد.

بررسی سمیت حاد کبدی

حیوانات به ٤ گروه پنج تایی تقسیم شدند و به صورت تک دوز نرمال سالین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر به

ازای هر کیلوگرم وزن حیوان، عصاره آبی- الکلی صمغ پسته را با دوزهای ۰/۲۵ و ۱ گرم به کیلوگرم وزن بدن حیوان و تتراکلریدکربن با دوز ۱/۲۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند [۲۱، ۸].

بررسی اثرات محافظت کنندگی عصاره آبی- الکلی صمغ پسته

حیوانات به ۵ گروه ۵ تایی تقسیم شدند و به صورت تک دوز نرمال سالین با دوز ۱۰ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، عصاره آبی- الکلی صمغ پسته با دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و تتراکلرید کربن با دوز ۱/۲۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. ٤٥ دقیقه بعد از تزریق اول به همه گروه‌ها مجدداً تتراکلریدکربن با دوز ۱/۲۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت نمودند [۲۲].

ارزیابی عملکرد کبدی

حیوانات ٢٤ ساعت بعد از دریافت آخرین درمان با کلرفرم بیهوش شده و از طریق خون‌گیری از قلب از هر حیوان ۳ تا ۵ میلی‌لیتر خون جمع‌آوری شد. خون‌های جمع شده به مدت ۱۰ دقیقه و با دور ۳۰۰ دور در دقیقه سانتریفوژ شدند. سپس سرم هر لوله جمع‌آوری شد و ترانس آمینازهای خون (SGOT و SGPT) با استفاده از کیت تشخیصی زیست شیمی و اسپکتروفتومتر اندازه‌گیری و به صورت IU/L گزارش شد [۲۳].

تجزیه و تحلیل داده‌ها

جهت آنالیز داده‌ها از برنامه نرم افزاری Instat استفاده شد. ابتدا داده‌های خام به رایانه داده شد و آزمون ANOVA یک طرفه روی آنها انجام گرفت. طبق آزمون Bartlet اختلاف معنی‌داری بین انحراف استانداردها وجود نداشت و از آزمون Tukey-Kramer استفاده شد.

نتایج

درصد بازیابی عصاره: از هر ۱۰ گرم صمغ پسته، ۱ گرم عصاره خشک به دست آمد و درصد بازیابی عصاره ۱۰ درصد بود.

نتایج آزمون‌های فیتوشیمی

تانن و ساپونین به مقدار زیاد و فلاونویید به میزان کمتری در عصاره آبی- الکلی صمغ پسته ردیابی شد.

ارزیابی حداکثر دوز قابل تحمل و LD_{50} عصاره آبی- الکلی صمغ پسته

نتایج بررسی حداکثر دوز قابل تحمل عصاره آبی- الکلی صمغ پسته در جدول ۱ ذکر شده است. طبق نتایج حداکثر دوز قابل تحمل در حیوان ۱ گرم بر کیلوگرم وزن موش می‌باشد. LD_{50} عصاره آبی- الکلی صمغ پسته ۳/۷۷ گرم بر کیلوگرم وزن

جدول شماره ۱- ارزیابی حداکثر دوز قابل تحمل عصاره آبی - الکلی صمغ پسته در موش

دوز (گرم بر کیلوگرم وزن موش)	تعداد مرگ و میر	تعداد حیوان
۰/۱۲۵	۰	۵
۰/۲۵	۰	۵
۰/۵	۰	۵
۱	۰	۵
۲	۱	۵
٤	۲	۵
۸	۵	۵

عصاره به صورت داخل صفاقی تزریق شد و LD_{50} آن ۳/۷۷ g/kg (۶/۷-۲/۱) محاسبه گردید

بدن (C.L= ۲/۱ – ٦/۷) به دست آمد.

سمیت مزمن کبدی

تتراکلرید کربن با دوز ۰/۳۳ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی به صورت معنی‌داری باعث افزایش SGOT و SGPT شد (P< ۰/۰۰۱). در صورتی که هیچ یک از دوزهای عصاره آبی- الکلی صمغ پسته در ترانس‌آمینازهای خون افزایشی ایجاد نکردند (جدول شماره ۲).

سمیت حاد کبدی

تجویز تک دوز تتراکلریدکربن با دوز ۱/۲۵ میلی‌لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن موش صحرایی به صورت معنی‌داری باعث افزایش SGOT و SGPT شد (P< ۰/۰۰۱). در صورتی که هیچ یک از دوزهای عصاره آبی- الکلی صمغ پسته در ترانس‌آمینازهای خون افزایشی ایجاد نکردند (جدول شماره ۳).

اثر محافظت کبدی صمغ پسته

تجویز تتراکلریدکربن بعد از تجویز عصاره با دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ گرم به کیلوگرم وزن حیوان توانست SGOT را به صورت قابل توجهی افزایش دهد (P< ۰/۰۰۱) و به عبارتی عملاً عصاره اثری روی افزایش این ترانس آمیناز نداشت. اما در مورد SGPT دوزهای ۰/۵ و ۱ گرم از عصاره آبی- الکلی صمغ پسته توانست از افزایش غلظت این ترانس آمیناز توسط تتراکلرید کربن به خوبی جلوگیری کند (جدول شماره ٤).

جدول شماره ۲- اثر عصاره آبی- الکلی صمغ پسته در سمیت مزمن کبدی بعد از یک هفته تجویز در موش صحرایی

درمان	SGOT (IU/L)	SGPT (IU/L)
نرمال سالین (۱۰ ml/kg, i.p.)	٦۹/٤۰ ± ٤/۳۹	۷٤/٤۰ ± ۷/۳٦
تتراکلرید کربن (۰/۳۳ ml/kg, i.p.)	۱٤۳/٤۰ ± ۱۰/۳۸***	۱۳۷/۰۰ ± ۱۲/۵۵***
عصاره آبی – الکلی صمغ پسته (۰/۲۵ g/kg, i.p.)	٦۱/۰٤ ± ۳/۷۱	۵۹/٦۰ ± ۲/۷۹
عصاره آبی – الکلی صمغ پسته (۱ g/kg, i.p.)	۷۲/٤۰ ± ۹/۰۷	۵۵/٦۰ ± ٦/٤۲
پارافین (۵ ml/kg, i.p.)	۷۳/۲۰ ± ۱/۹۰	۷۰/۲۸ ± ۷/۳٦

***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با نرمال سالین، آزمون Tukey، پارافین رقیق کننده تتراکلرید کربن

جدول شماره ۳- اثر عصاره آبی- الکلی صمغ پسته در سمیت حاد کبدی بعد از یک روز تجویز در موش صحرایی

درمان	SGOT (IU/L)	SGPT (IU/L)
نرمال سالین (۱۰ ml/kg, i.p.)	٦۹/۰۰± ۵/۳٤	۷۳/۲۰ ± ٦/٦۱
تتراکلرید کربن (۱/۲۵ ml/kg, i.p.)	۱٤٦/۸۰ ± ۵/۵٤***	۲۹٦/۸۰ ± ۳۵/۵۰
عصاره آبی – الکلی صمغ پسته (۰/۲۵ g/kg, i.p.)	۷۷/٤۰ ± ۹/۸۹	۷۳/٦۰ ± ۸/٤۱
عصاره آبی – الکلی صمغ پسته (۱ g/kg, i.p.)	۷۸/۰۰ ± ۱۲/۵۵	٦۷/۲۰ ± ۱٤/۳۲

***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با نرمال سالین، آزمون Tukey

جدول شماره ۴- اثر عصاره آبی- الکلی پسته بر ترانس آمینازهای سرمی بعد از القای سمیت کبدی توسط تتراکلرید کربن در موش صحرایی

درمان	SGOT(IU/L)	SGPT(IU/L)
نرمال سالین (۱۰ ml/kg, i.p.)	۷٤/٤۰ ± ۰/۸۹	۷۸/٤۰ ± ٤/٥۰
نرمال سالین + تتراکلرید کربن (۱۰ ml/kg +۱/۲٥ ml/kg)	۱٦۰/۲۰ ± ۲/۸٦	۳۰۲/٦۰ ± ۳٥/۱٥
عصاره + تتراکلرید کربن (۰/۲٥ g/kg + ۱/۲٥ ml/kg)	۱٤٦/۸۰ ± ٥/٥٤	۲۹۷/٤۰ ± ۳۳/۸۰
عصاره + تتراکلرید کربن (۰/٥ g/kg + ۱/۲٥ ml/kg)	۱٥۰/۸۰ ± ۹/٥۲	۱۳۰/۲۰ ± ۱۹/۳۰***
عصاره + تتراکلرید کربن (۱ g/kg + ۱/۲٥ ml/kg)	۱٤٦/٤۰ ± ۱۲/۷۷	۱۳۳/٤۰ ± ۳۰/۰۰***

***P< ۰/۰۰۱ در مقایسه با تتراکلرید کربن، آزمون Tukey، تزریق داخل صفاقی

بحث

در این مطالعه تجویز عصاره صمغ پسته قبل از تجویز CCl_4 میزان SGPT را کاهش داد ولی هیچ تاثیری بر سطوح SGOT نداشت. عصاره به تنهایی تاثیر و تغییری در سطوح ترانس‌آمینازها ایجاد نکرد. با توجه به LD_{50} (۳/۷۷ گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و مقایسه با طبقه‌بندی سمیت لومیس، این عصاره در رده بندی ترکیبات نسبتاً سمی قرار می‌گیرد [۲٤].

SGOT را می‌توان در بافت‌های کبد، قلب و عضله اسکلتی به میزان زیاد و در کبد، مغز، پانکراس و ریه و لکوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها به میزان کمتری یافت. در حالی‌که SGPT به مقادیر زیاد فقط در کبد یافت می‌شود و معیار حساس‌تر و اختصاصی‌تری برای آسیب سلولی کبد می‌باشد [۷]. در مطالعه ما عصاره به طور عمده فقط قادر بود که افزایش سطوح SGPT ناشی از CCL_4 را کاهش دهد و اثری بر روی افزایش SGOT نداشت و این بدین معنا است که عصاره بیشترین اثر حفاظتی خود را اختصاصاً در سلولهای کبدی دارا است.

گیاهان فراوانی در درمان مسمومیت‌ها و بیماری‌های کبدی در طب سنتی کاربرد دارند. ۱۷۰ جز گیاهی از ۱۱۰ گیاه متعلق به ٥٥ خانواده گزارش شده است که نقش حفاظت کبدی دارند. گیاهانی مانند خارمریم، قاصدک، شاهتره، زردچوبه، کنگر فرنگی و چندین گیاه دیگر در درمان بیماری‌های کبدی موثر بوده‌اند. تعدادی از گیاهان خانواده نعناع مانند اکلیل کوهی و بعضی از گونه‌های جنس *Salvia* از این خانواده نیز اثرات ضدسمیت کبدی از خود نشان داده‌اند [۲٥].

آزمایش‌های فیتوشیمی اولیه عصاره صمغ پسته میزان فلاونویید، تانن و ساپونین را نشان داده است. تحقیقات نشان داده‌اند که فلاونوییدها دارای اثر محافظت کبدی هستند [۲۷، ۲٦]. طبق بررسی و مطالعات انجام شده بعضی از گونه‌های سالویا واجد اثرات درمانی در ناراحتی‌های کبدی بوده‌اند که می‌توان به اثر حفاظت کبدی گیاه *S. miltiorrhiza* [۲۸] و اثرات ضد سمیت کبدی گیاه *S. plaebeia* [۲٥] اشاره نمود. از طرفی طبق یک بررسی بر روی گیاه *S. miltiorrhiza* مشخص شد که این گیاه دارای مواد آنتی‌اکسیدان می‌باشد که ممکن است در بروز اثرات حفاظت کبدی اثر داشته باشند [۲۹]. احتمال آن وجود دارد که این اثر عصاره صمغ پسته مربوط به فلانوییدهای آن باشد. فلاونوییدها در سایر گونه‌های پسته نیز وجود دارند [۳۱، ۳۰].

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که عصاره الکلی صمغ پسته اثرات محافظتی کبد در برابر CCl_4 داشته

است که ممکن است مرتبط با فلاونویید موجود در این صمغ باشد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه بر اساس طرح پژوهشی تایید شده توسط شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد انجام پذیرفته است. بدین‌وسیله از این معاونت صمیمانه تشکر می‌نماییم.

منابع

1. Villar A, Sanz MJ, Paya M. Hypotensive effect of *Pistacia lentiscus* L. *Int. J. Crud Drug Res*. 1987; 25: 1-3.

2. Giner EM, Manez S, Recio C, Gine RM, Prieto JM. Oleanonic acid, a 3-oxotriterpene from pistacia inhibits leukotriene synthesis and has anti-inflammatory activity, *Eur. J. Pharmacol.* 2001*;* 428: 137-43.

3. Giner EM, Manez S, Giner RM On the anti-inflammtory and anti-phospholipase A(2) activity of extract from lanostane-rich specres. *J. Ethnopharmacol.* 2000; 73:61-9.

4. Ali-Shtayeh MS, Abu Ghdeib SI. Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses.* 1999; 42: 665-72.

5. Magiatis P, Melliou E, Skaltsounis AL, Chinou IB, Mitaku S. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* var. Chiao. *Planta Med*. 1999; 65: 749-52.

6. Babu BH, Shylesh J, Padikkala J, Antioxidant and hepatoprotective effect of *Acanthus illicifolius. Fitoterapia.* 2001; 72:272-7.

7. Lin CC, Chang CH, Yang JJ, NambaT, Hattori M. Hepatpprotective effect of emodin from *Ventilago leiocarpa, J. Ethnopharmacol.* 1996*;* 52: 107 -11.

8. Ahmed B, Alam T, Khan AS. Hepatoprotective activity of *Luffa ehinata* fruits. *J. Ethnopharmacol*. 2001; 76: 187-9.

9. Gadgoli C, Mishra SH. Antihepatotoxicity of *Cichorium intybus. J. Ethnopharmacol.* 1997*;* 58: 131-4.

10. Gilani AH, Janbazz KH. Preventive and curative effects of *Berberis aristata* extract on paracetamol and CCl4-induced hepatotoxicity. *Gen. Pharmacol*. 1995; 26:627-31.

11. Hou AJ, Peng, LY, Liu YZ, Lin ZW, Sun HD. Gallotannins and related polyphenols from *Pistacia weinmannifolia. Planta Med.* 2000;66: 624-6.

12. Weia T, Sunb H, Zhaoa X, Houa J, Houb A, Zhaob Q, Xina W. Scavenging of reactive oxygen species and prevention of oxidative neural cell damage by a novel gallotannin, Pistafolia A. *Life Sci.* 2002; 70: 1889-99.

13. Duke, JA. *Handbook of Medicinal Herbs.* CRC Press, London, 2001, 385.

14. Wong CK, Ooi VEK, Ang PO. Protective effects of see weeds against liver injury caused by carbon tetrachloride in rats. *Chemosphere*. 2000; 41: 173-6.

۱۵. صمصام شریعت هادی. عصاره‌گیری و استخراج مواد موثره گیاهان دارویی و روش‌های شناسایی و ارزشیابی آنها، انتشارات هانی، اصفهان، صفحات ۲٤۲-۱۷٤، سال ۱۳۷۱.

16. Trease GE, Evans WC. *Pharmacognosy*. Bailliere Tindall Press, London. 1983; 309-706.

17. Tallarida RJ and Murray RB. Manual of pharmacological calculations with Computer programs. 2th edition. Springer. Verlag. NewYork. 1986.

18. Dumont, JM, Maigana MF, Janin B, Herbage D. Effect of malotilate on chronic liver injury

induced by carbon tetrachloride in the rat. *J. Hepatol*. 1986 3: 260-8.

19. Miech G, Myara I, Mangeot M, Leminnier A. Activity of the two prolidase isoforms in rat liver after chronic CCl4 intoxication. *J. Biomedica. Acta.* 1988*;* 42: 1073-5.

20. Nagabu E, Sesikeran B. The protective effect of eugenol on carbon tetrachloride induced hepatotoxicity in rats. *Free Radical Res.* 1995; 23: 617-27.

21.ohkawa SI. Effects of carbon tetrachloride on fatty liver in experimental obese rats. *Yokohama Med. J.* 1987; 38: 19-30.

22. Janbazz KH, Gilani AH. Evaluation of the protective potential of *Artemisia maritime* extract on acetaminophen and CCl4 induced liver damage. *J. Ethnopharmacol*. 1995; 47:43-7.

23. Rao KS, Mishara SH. Antihepatotoxic activity of monomethyl fumarate isolated from *Fumaria indica. J. Ethnopharmacol*. 1997; 60: 207-13.

24. Loomis TA. *Essential of Toxicology.* Lea and Febiger, Philladelphia. 1968; pp: 67- 78.

25. Evans WC. Trease and Evans Pharmaxognosy. 14th ed. London. W.B. Saunders company Ltd 1996; PP: 434-439.

26. Hodek P, Trefil P, Stiborova M. lavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochrom P450. *Chern. BioI. Interact*. 2002; 139:1-21.

27. Rohrdanz E, Ohler S, Tran-Thi Q, Kahl R. The phytoestrogen diadzein affects the antioxidant enzyme system of rat hepatoma H411E cells. *J. Nutr*. 2002; 132: 370-5.

28. Deng HJ, Ma XH, Xu RI, Chen XM, Zhao YC and etal. Studies on mechanisms of protective action of radix *Salvia miltiorrhiza* (RSM) against experimental hepatic-injury in rats. *J. Xhin. Mater. Med. Zhongguo. Zhazhe*. 1992; 17: 233-236.

29. Letteron P, Labbe G, Berson A, Fromentry B, Delaforge M, Larreg D, Passayer D. Mechanism for the protective effects of silymari against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidant and hepatotoxicity in mice. Evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochem. Parmacol*. 1990; 30:2027-34.

30. Kawashty SA, Mosharrafa SAM, EI-Gibali, M, Saleh NAM. The flavonoids of four pistacia species in Egypt. *Biochem. System Ecol*. 2000; 28: 915-7.

31. Nishimura S, Tak, M, Takaishi S, Iijima Y, Akiyama T. Structure of 4-aryl-coumarin (neoflavon) dimmers isolated from *Pistacia chinensis* BUNGE and their estrogen-like activity. *Chern. Pharm. Bull*. 2000*;* 48:505-8.