مقاله مروری

نگرشی بر اثرات ضدسرطانی گیاه خارمریم

حسن فلاح‌حسینی[۱]*، داراب یزدانی[۲]، غلامرضا امین[۳]، مریم مکی‌زاده‌تفتی[۴]

۱- استادیار پژوهش، گروه پژوهشی فارماکولوژی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
۲- مربی پژوهش کشاورزی و عضو هیأت علمی پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی
۳- دانشیار، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴- کارشناس ارشد زراعت، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، تهران
* آدرس مکاتبه: تهران، خیابان انقلاب اسلامی، خیابان قدس، خیابان بزرگمهر غربی، پلاک ۹۷، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاددانشگاهی، صندوق پستی: ۱۴۴۶- ۱۳۱۴۵، تلفن: ۶۴۶۲۱۷۹ (۰۲۱)، نمابر: ۶۴۶۵۵۵۴ (۰۲۱)
پست الکترونیک: huseini_fallah@yahoo.com

تاریخ تصویب: ۸۳/۱۲/۱۶

چکیده

گیاه خارمریم رویش جهانی دارد و بومی ایران نیز می‌باشد. اگرچه اطلاعات مربوط به مصرف این گیاه در طب سنتی ایران در دسترس نیست ولی در طب سنتی اروپا، چین، هند و همچنین در تحقیقات طب مدرن جایگاه بسیار مهمی دارد. بذر این گیاه حاوی ترکیبات متعدد از جمله انواع فلاونوییدها بوده و تاثیر خواص آنتی‌اکسیدانی و حذف رادیکال آزاد آن بر انواع اختلالات متابولیسمی بررسی شده است. رادیکال‌های آزاد در انواع بیماری‌های مزمن موجب تشدید بیماری و همچنین موجب اختلالات متابولیسمی و بیماری ثانویه می‌شوند. در این مقاله گزارش تحقیقات مربوط به تاثیر عصاره بذر این گیاه دارویی بر اختلالات اکسیداسیون و سرطان جمع‌بندی گردیده است.

گل‌واژگان: خارمریم، سیلی‌مارین، سرطان، اکسیداسیون

مقدمه

خارمریم یا *Silybum marianum* (L.) Gaertn. (Syn. *Carduus mariauus* L.) که به نام‌های عمومی Mutterdistel، Silybe و Milkthistle نیز معروف است، گیاهی است دو ساله، با رنگ سبز مات و خاردار دارای ساقه ایستاده، ضخیم، ساده یا کمی منشعب، با شاخه‌ای نسبتاً ضخیم منتهی به یک کپه سبز و دارای شیارهای طولی. برگ‌های گیاه بزرگ، دارای لکه‌های سفید در اطراف رگبرگ‌ها، چند بخشی شانه‌ای و خاردار. گل‌ها به رنگ صورتی- ارغوانی، مجتمع در کپه‌های انتهایی و خاردار و به قطر ۱۲-۸ سانتی‌متر با قاعده محدب. میوه سیاه‌رنگ، شفاف، به شکل فندقه به طول ۷-۶ میلی‌متر، واژ تخم‌مرغی و دارای سطح صاف و تزییناتی به رنگ زرد و منتهی به تارهای نقره‌ای می‌باشد [۱].

خار مریم بومی جنوب اروپا، منطقه مدیترانه و شمال آفریقا است [۲]. در تمام مناطق ایران می‌روید اما پراکندگی عمده آن در نواحی شمال (گنبدکاووس، بین گرگان و نوده، آزادشهر، البرز مرکزی، کلاردشت، دره هراز)، شمال غرب (آذربایجان و دشت مغان)، غرب (کرمانشاه، پشت کوه)، جنوب و جنوب غربی (خوزستان، ملاثانی اهواز، شوش، حمیدیه، رامهرمز و ایذه، فارس، کازرون، بوشهر و برازجان است) [۳].

خارمریم گیاهی مقاوم به خشکی است که در طول دوره رویش خود به آب و هوای گرم و آفتاب کافی نیاز دارد [۲]. خار مریم خاک‌های سبک با حاصلخیزی بالا را ترجیح می‌دهد و محدوده اسیدیته اپتیمم گیاه ۷/۵ – ۶/۶ می‌باشد [۴]. گیاه قادر است تا ارتفاع ۲۴۰۰ متر از سطح دریا رشد کند [۵].

ترکیبات خارمریم

اعضای مختلف گیاه خارمریم دارای تانن، نوعی ماده تلخ، یک رزین و دانه آن نیز دارای یک ماده روغنی، آمیدون و مواد آلبومینوییدی می‌باشد. تحقیقات جدید وجود ماده‌ای به نام Cnicine را در برگ‌ها و ماده Tyramine را در دانه‌های آن ذکر کرده‌اند. از میوه‌های خارمریم ماده‌ای به نام سیلی‌مارین[1] که خود شامل سه ایزومر اصلی به نام‌های سیلی‌بین[2]، سیلی‌دیانین[3] و سیلی‌کریستین[4] می‌باشد استخراج و شناسایی کامل گردیده‌اند که بیشترین اثرات گیاه را به این دسته از مواد نسبت داده‌اند [۶].

تحقیقات صورت پذیرفته در اطراف تهران نشان داده است که گیاه به خشکی بسیار مقاوم است و میزان مواد موثر موجود در بذر آن در سطح آبیاری صفر تا ۲۰ میلی‌لیتر بیشتر از آبیاری ۶۰ میلی‌لیتر بوده در صورتی‌که بیشترین عملکرد بذر در ۶۰ میلی‌لیتر آبیاری بوده است [۵].

اثرات درمانی سیلی‌مارین

ریشه و اندامهای هوایی گیاه خار مریم طعم تلخ و اثر اشتهاآور داشته و در طب سنتی برای درمان بیماری‌های طحال، کبد و یبوست‌های مزمن، استفاده می‌شود [۴،۵].

اثر محافظت کبدی گیاه در چندین تحقیق حیوانی و انسانی گزارش شده است. در این گزارش‌های آسیب کبدی توسط موادی مانند تتراکلریدکربن، گالاکتوزآمین و الکل ایجاد می‌شود و سیلی‌مارین کبد را در برابر این مواد محافظت می‌کند [۷،۸،۹]. یکی از مهمترین اثر محافظت کبدی سیلی‌مارین در مهار مسمومیت شدید توسط قارچ‌های سمی *Amanita phalloides* می‌باشد. آمانیتین و فالودین دو پپتید موجود در قارچ سمی از قوی‌ترین مواد نابود کننده سلول‌های کبد می‌باشند. سیلی‌مارین اثر محافظ کبدی ۱۰۰ درصد در برابر این مواد سمی از خود نشان می‌دهد. حتی در صورتی که سیلی‌مارین ۱۰ دقیقه بعد از مسمومیت با آمانیتا تجویز شود به طور کامل با مسمومیت مقابله و اگر در مدت ۲۴ ساعت بعد از مسمومیت داده شود از مرگ پیشگیری و آسیب کبدی را به طور قابل ملاحظه‌ای مهار می‌کند [۱۰،۱۱]. در مطالعات بالینی مصرف سیلی‌مارین در درمان بیماری‌های کبدی از جمله: سیروز، هپاتیت ویروسی و سمی مزمن، کبد چرب (به دلیل مواد شیمیایی و الکل) و التهاب مجرای صفرا، اثرات شفابخش نشان داده است که ادعا می‌شود این اثرات به دلیل خواص آنتی‌اکسیدان، آنتی‌لیپید پراکسیداز، آنتی‌فیبروتیک، ضد التهاب، تنظیم ایمنی بدن، اثر بازسازی سلولی کبد، کاهش متابولیسم کلسیم و به دام اندختن آهن توسط سیلی‌مارین می‌باشد [۱۲،۱۳،۱۴،۱۵].

گزارش‌ها حاکی از آن است که سیلی‌مارین احتمالاً به سه طریق اثرات خود را روی سلول‌های کبد اعمال می‌کنند:

۱- سیلی‌مارین به گیرنده غشای سلول‌های کبد که مسؤول جذب مواد سمی می‌باشند متصل و با تغییر در ترکیبات فسفولیپید آنها از جذب مواد سمی توسط سلول پیشگیری می‌کنند.

۲- سیلی‌مارین به علت آنکه یک آنتی‌اکسیدان قوی می‌باشد (چند برابر خاصیت آنتی‌اکسیدان ویتامین E را دارا است) با مهار لیپید پراکسیداسیون مخصوصاً در سلول‌های کبد از اختلالات متابولیسمی این سلول‌ها پیشگیری می‌کند.

۳ – سیلی‌مارین با تحریک پروتئین‌سازی، موجب بازسازی سلول‌های کبدی می‌شود [۶،۱۶،۱۷،۱۸].

نشان داده شده است که سیلی‌مارین باعث افزایش گلوتاتیون (GSH) کبدی به مقدار ۳۵ درصد در فرد عادی می‌شود. این اثر در سلول‌های معده و روده هم مشاهده شده است. گلوتاتیون مسؤول سم‌زدایی طیف وسیعی از داروها، مواد و هورمون‌ها می‌باشد. در نتیجه این افزایش گلوتاتیون کبدی منجر به افزایش توانایی کبد در سم‌زدایی می‌شود [۱۹].

---

[1] Silymarin
[2] Silybin
[3] Silydiannin
[4] Silychristin

سیلی‌مارین و درمان سرطان

سرطان به عنوان یکی از عوامل اصلی مرگ و میر در جوامع امروزی شناخته شده و داروهای متعددی جهت درمان این بیماری معرفی شده‌اند ولی هنوز اکثر سرطان‌های شایع قابل کنترل نبوده و این بیماری هزینه‌های بسیار زیادی به بیمار و جامعه تحمیل می‌کند. عامل اصلی در ایجاد و پیشرفت سرطان هنوز به طور دقیق مشخص نشده است ولی اطلاعات موجود حاکی از آن است که اختلالات متابولیسمی در بافت و اختلالات ایمنی احتمالاً در ایجاد و تشدید این بیماری تاثیرگذار می‌باشند. به علاوه اختلالات متابولیسمی در تولید و دفع رادیکال‌های آزاد اکسیژن از عوامل مهمی است که می‌تواند بر سلول‌های سرطانی تاثیرگذار باشد.

رادیکال‌های آزاد ترکیبات مخربی هستند که به صورت محصول فرعی توسط واکنش‌های شیمیایی بدن تولید و توسط سیستم دفاعی بدن و سیستم آنزیمی و آنتی‌اکسیدان‌ها از بین می‌روند. ولی در شرایطی که اختلالات متابولیسمی بدن و میزان تولید رادیکال‌های آزاد زیاد باشند و آنها توسط سیستم خنثی‌کننده از بین نروند، به علت ناپایدار بودن، این ترکیبات تمایل شدید جهت واکنش با انواع ملکول‌ها در بدن را دارند. تخمین زده شده است که هر سلول بدن انسان در روز ۱۰۰۰۰ و رشته‌های DNA ۵۰۰۰ مرتبه در روز با رادیکال آزاد برخورد می‌کنند و خسارت می‌بینند. خسارت وارد شده به اجزای سلول شامل پروتئین‌ها (اختلال ژنتیکی)، چربی‌ها (اکسیداسیون لیپید) و غشای سلول (اختلال در نفوذپذیری) می‌باشد که در صورت عدم ترمیم خسارت وارده منجر به اختلال در واکنش شیمیایی و پروتئین‌سازی عادی سلول و ایجاد ترکیبات مضر و بعضاً ایجاد سلول‌های سرطانی در بدن می‌شود [۲۰،۲۱،۲۲]. گزارش شده است که روزانه هزاران سلول سرطانی در بدن انسان تولید می‌شود که توسط سیستم دفاعی بدن از بین می‌روند. در مواردی به دلیل اختلال در عملکرد سیستم‌های فوق سلول‌های سرطانی تکثیر و شرایط برای ایجاد سرطان در بافت‌های مختلف ایجاد می‌شود.

با توجه به مطالب فوق آنتی‌اکسیدان‌ها نقش مهمی در پیشگیری از اختلالات ناشی از تاثیر رادیکال‌های آزاد و در نتیجه پیشگیری و درمان سرطان ایفا می‌کنند. آنتی‌اکسیدان‌ها طیف وسیعی از ترکیبات گیاهی با خواص پیچیده هستند که تمایل ترکیب با رادیکال‌های آزاد داشته و آنها را خنثی می‌کنند. نتایج بررسی‌ها نشان می‌دهد که تاکنون بیش از ۶۰۰۰۰ نوع آنتی‌اکسیدان گیاهی شناخته شده است. آنتی‌اکسیدان‌ها به سه طریق شناخته شده در پیشگیری و درمان سرطان می‌توانند موثر باشند.

۱- نابودی رادیکال‌های آزاد

۲- تقویت سیستم ایمنی بدن جهت نابودی سلول‌های سرطانی

۳- پیشگیری از چسبندگی سلول‌های سرطانی به دیگر سلول‌ها و پیشگیری از تکثیر آنها می‌کنند [۲۳،۲۴،۲۵،۲۶،۲۷].

اکثر تحقیقات بالینی که در آن سیلی‌مارین به بیماران تجویز شده است مربوط به بیماری‌های کبدی از جمله هپاتیت، سیروز، مسمومیت با قارچ سمی آمانیتا می‌باشد. اگرچه تاکنون هیچ مقاله‌ای که حاکی از تجویز سیلی‌مارین در درمان بیماری سرطان روی انسان باشد گزارش نشده است، لیکن در دو مقاله سیلی‌مارین به عنوان یک داروی کمکی به افراد مبتلا به سرطان تجویز شده است. در یک مورد سیلی‌مارین با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم در روز به یک زن ۳۴ ساله مبتلا به بیماری لوسمی[1] که همزمان متوترکسات[2] و مرکاپتوپورین[3] دریافت می‌کرد تجویز شد. بیمار در طول چهار ماه درمان با سیلی‌مارین آنزیم‌های کبدی عادی داشت و نیازی به قطع داروی ضدسرطان در او مشاهده نشد. ولی این بیمار قبل از تجویز سیلی‌مارین به دلیل افزایش آنزیم‌های کبدی به طور متناوب نیاز به قطع داروی ضدسرطان داشت [۲۸]. مورد دوم یک مرد ۵۲ ساله مبتلا به سرطان کبد بود و بیمار روزانه ۴۵۰ میلی‌گرم سیلی‌مارین مصرف نمود. آزمایش‌های نشان داد که سرطان کبد این شخص با مصرف سیلی‌مارین بدون نیاز به تجویز داروی ضدسرطان بهبود یافته است [۲۹].

تحقیقات آزمایشگاهی

تحقیقات آزمایشگاهی بر روی سلول‌های انسانی و حیوان مربوط به تاثیر سیلی‌مارین به صورت عصاره تام یا سیلی‌بینین خالص شده از عصاره تام می‌باشند. خواص ترکیبات دیگر موجود در عصاره تام سیلی‌مارین به خوبی بررسی نشده‌اند.

تاثیر مثبت سیلی‌مارین و سیلی‌بینین روی سلول و مدل حیوانی سرطان در تحقیقات متعددی گزارش شده است. این تحقیقات روی سلول‌های سرطانی پروستات، سرطان پستان، کبد، اپی‌درم، کولون، تخمدان، لمفومای هیستوسیتیک و لوسمی بوده است [۳۰،۳۱،۳۲،۳۳،۳۴،۳۵،۳۶،۳۷،۳۸]. در مدل حیوانی سرطان تاثیر ترکیبات فوق روی سرطان زبان، پوست، مثانه و کولون می‌باشد [۴۲،۳۹،۴۰،۴۱]. در این گزارش‌ها ترکیبات خالص شده و توتال موجب مهار رشد بافت یا سلول سرطانی شده‌اند ولی در مواردی نیز مانند سرطان روده کوچک این دارویی گیاهی بی‌اثر بوده است [۴۳].

گزارش تحقیقات متعدد نیز حاکی از آن است که سیلی‌مارین در کاهش عوارض ناشی از تجویز داروهای ضدسرطان و همچنین تشدید اثر درمانی آنها نیز موثر می‌باشد. سیلی‌بینین و سیلی‌کریستین سلول‌های کلیه میمون را در برابر مسمومیت ناشی از تجویز وین‌کریستین و سیس‌پلاتین محافظت می‌کنند [۴۴]. تجویز روزانه سیلی‌بینین با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش صحرایی به طور معنی‌داری موجب مهار مسمومیت کلیوی ناشی از تجویز سیس‌پلاتین شد [۴۵]. در مطالعه‌ای سیلی‌بینین موجب تشدید اثر سیس‌پلاتین و

[1] Promyelocytic leukemia
[2] Methotrexate
[3] 6-mercaptopurine

دوکسورابیسین روی سلول‌های سرطانی پستان شد [۴۲]. سیلی‌بینین حساسیت سلول‌های سرطانی پروستات مقاوم در برابر شیمی درمانی را به داروهای ضدسرطان افزایش می‌دهد [۴۶].

ادعا شده است که سیلی‌مارین ممکن است به دلیل خواص ضدالتهابی یا تاثیر بر ساخت عروق در بافت سرطانی، از گسترش سرطان پیشگیری نماید [۳۰،۳۶،۴۰]. این تاثیر در سلول‌های سرطانی پروستات، پستان، تخمدان، کبد و لوسمی مشاهده شده است [۳۲،۳۳،۳۸،۴۷].

سیلی‌مارین، سرطان ناشی از اشعه ماورای بنفش UV را نیز مهار می‌نماید. گزارش شده است که سیلی‌مارین به طور معنی‌داری موجب مهار رشد و تکثیر سلول‌های سرطان پوست ناشی از اثر UV می شود ولی در پیشگیری از شروع سرطان توسط UV روی سلول‌های پوستی بی‌اثر است [۴۰]. این نتایج حاکی از آن است که احتمالاً سیلی‌مارین پیشرفت سرطان را مهار ولی در شروع سرطان موثر نیست.

مکانیسم‌های متعددی برای اثر سیلی‌مارین در مهار رشد سلول سرطانی پیشنهاد شده است. گزارش تحقیقات حاکی از آن است که سیلی‌مارین موجب مهار کپی‌سازی در سلول سرطانی، مهار تحریک‌کننده سلولی، اختلال در انتقال پیام سلولی مهار اثر التهابی و همچنین موجب تحریک فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تنظیم چرخه سلولی می‌شود [۴۰،۴۱،۴۷،۴۸،۴۹]. در کشت سلولی سرطان پروستات، سیلی‌مارین عامل رشد و پیام سلولی که موجب تحریک رشد سلولی می‌شود را مهار، چرخه تحریک سلولی را متوقف و فعالیت سلولی که موجب مهار فاگوسیت سلول سرطانی می‌شود را متوقف نموده است [۳۰،۴۶،۵۰،۵۱]. در موش ترکیب شیمیایی آزوکسی‌متان[1] موجب سرطان کولون می‌شود، ولی تجویز همزمان با سیلی‌مارین موجب پیشگیری از ایجاد این سرطان می‌شود [۴۹،۵۷]. تجویز خوراکی سیلی‌مارین اثری روی آدنوکارسینوم روده کوچک ندارد ولی سرطان مثانه موش سوری ناشی از اثر ماده نیتروزآمین را مهار و از سرطان زبان موش ناشی از اثر ماده اکسید نیتروکولین پیشگیری می‌کند [۳۹،۴۳،۵۲]. تجویز خوراکی سیلی‌بینین به موش مبتلا به سرطان پروستات موجب تولید پروتئین متصل شونده به عامل رشد سرطان (مشابه انسولین) در خون شده و با حذف این عامل رشد از افزایش حجم توده سرطانی در موش به طور معنی‌داری پیشگیری می‌کند [۳۱].

مسمومیت‌زدایی

تاثیر سیلی‌مارین در تحریک فاز دوم مسمومیت‌زدایی در موش سوری در تحقیقات متعدد گزارش شده است. این داروی گیاهی با دوز روزانه ۲۰۰-۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به موش سوری به مدت ۳ روز فعالیت گلوتاتیون ترانسفراز در سلول‌های کبد، ریه، معده، روده کوچک و پوست را افزایش می‌دهد [۳۳].

تجویز مواد سمی به موش درمان شده با سیلی‌مارین نشان داد که در این حیوانات میزان گلوتاتیون سلول‌های کبد افزایش، استرس اکسیداسیون کاهش و فعالیت آنزیمی کبد در مقایسه با موش‌های درمان نشده کمتر بوده است [۵۳]. سیلی‌مارین و سیلی‌بینین بازسازی سلول‌های کبدی را افزایش داده و تولید آنزیم‌های مورد نیاز جهت سنتز DNA را افزایش می‌دهد [۵۴].

مسمومیت سلولی

تحقیقات متعددی در مورد سمیت سلولی ناشی از تجویز سیلی‌مارین به تنهایی یا همراه با دیگر داروها انجام شده است. در یک مطالعه تجویز انواع فلاونویید از جمله سیلی‌مارین به کشت سلولی نشان داد که سیلی‌مارین موجب آسیب DNA در سلول‌های کولون، کبد و لمفوسیت انسانی نمی‌شود ولی با دوز بسیار بالا موجب آسیب DNA در سلول‌های پوستی و لمفوسیت انسانی می‌شود، البته تجویز این غلظت سیلی‌مارین به انسان امکان‌پذیر نیست [۳۵].

مطالعات حیوانی نشان داده است که پیش درمانی حیوانات با سیلی‌مارین موجب محافظت سلول‌های کبد در برابر انواع مواد سمی می‌شود. ادعا شده است که سیلی‌مارین از جذب سلولی مواد سمی پیشگیری نموده یا به طور موثر مواد سمی را قبل از تاثیر از سلول بیرون می‌ریزد. احتمالاً این اثر موجب مسمومیت‌زدایی سلول می‌شود [۳۴،۵۳،۵۵،۵۶،۵۹،۶۱،۶۲].

عوارض جانبی

در تحقیقات بالینی کنترل شده همراه با دارونما، تجویز سیلی‌مارین در بیماران کبدی بدون هیچ‌گونه عوارض جانبی بوده است. مصرف سیلی‌مارین به خوبی تحمل شده و در موارد نادری موجب اسهال ملایم شده است. به علاوه آلرژی خفیف در مواردی با دوز بالای سیلی‌مارین گزارش شده است [۵۷]. یک مطالعه موردی گزارش کرده است که مصرف سیلی‌مارین به طور متناوب موجب عرق، پیچش شکم، تهوع، استفراغ، اسهال و ضعف می‌شود. کلیه این مشکلات بعد از قطع سیلی‌مارین رفع می‌شود [۵۸]. مصرف سیلی‌مارین حتی با دوز زیاد نیز به خوبی قابل تحمل است. سیلی‌مارین حتی در زنان حامله مبتلا به کاهش دفع صفرای کبدی با دوز ۵۶۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۶ روز تجویز شده است و هیچ‌گونه عوارض جانبی در مادر و جنین مشاهده نشده است [۵۹]. ترزیق وریدی سیلی‌مارین (۵۰-۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به کودکان مسموم شده به قارچ سمی هیچ‌گونه عوارض جانبی ایجاد نکرد [۶۰]. تجویز سیلی‌مارین به موش صحرایی و سوری با دوز ۵۰۰۰ میلی‌گرم

[1] azoxymethane

بر کیلوگرم هیچ‌گونه مسمومیت ایجاد نکرد. حتی سیلی‌مارین با دوز ۲۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۲ ماه به موش و سگ هیچ‌گونه مسمومیتی ایجاد نکرد[۶۱].

انگیزه تحقیقاتی

جمع‌بندی نتایج حاصل از بررسی‌های انجام شده فرا رسیدن زمان به کارگیری عصاره تام و یا سیلی‌مارین توتال، استخراج شده از گیاه خارمریم را نوید می‌دهد، خصوصاً آن‌که عوارض جانبی قابل کنترل این گیاه دارویی، امید موفقیت آن‌را دو چندان نموده است. لذا می‌توان با به کارگیری حداکثر دوز قابل تحمل و در غالب یک گروه تحقیقاتی، تفکر اثرات ضدسرطانی گیاه خارمریم را عینی نمود.

منابع

۱. قهرمان احمد. *فلور رنگی ایران*. موسسه تحقیقات جنگل‌ها و مراتع. ۱۳۶۲، جلد نهم.

2. Bean Caitlin. *Silybum marianum*. st.3rd Nature conservancy, California, 785 Market floor. Sanfrancisco. 1985.

۳. کمیته تدوین فارماکوپه گیاهی ایران. *فارماکوپه گیاهی ایران*. وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی معاونت غذا و دارو. ۱۳۸۱، چاپ اول.

٤. ولاگ ژان، ژیری استودولا، ترجمه ساعد زمان. *گیاهان دارویی*. ۱۳۷۶، صحفه ۳۰۹.

۵. زرگری علی. *گیاهان دارویی*. چاپ ششم. موسسه انتشارات و چاپ دانشگاه تهران. ۱۳۷۵، جلد سوم، صفحات ۳۴-۳۸.

6. Vogel G, Trost W, Braatz R, Odenthal KP, Brusewitz G, Antweiler H, Seeger R. Pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin, the antihepatoxic principle from *Silybum marianum* (L.) Gaertn. 1. Acute toxicology or tolerance, general and specific (liver-) pharmacology. *Arzneimittelforschung*. 1975; 25 (1), 82-89.

7. Clot p, Tabone N, Arico S, Albano E. Monitoring oxidative damage in patients with liver cirrhosis and different daily alcohol intake. *Gut*. 1994; 35: 1637 – 43.

8. Mourelle M, Muriel p, Favori L,franco T. prevention of CCl4 –induced liver cirrhosis by silymarin. *Fundam. Clin. Pharmacol*. 1989; 3: 183-91.

9. Letteron P, Labbe G, Degott C, Berson A, fromenty B, Delaforge M. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice. *Biochem. Pharmacol*. 1990; 39: 2027 – 34.

10. Hruby K, Csomos G, furhnann M, Thaler H. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Hum. Toxicol*. 1983; 2: 183-95.

11. Vogel G, Tuchweber B, Trost W, Mengs U. Protection by silibinin against Amanita phalloides intoxication in Beagles. Toxicol. Appl. pharmacol. 1984; 73: 355– 62

12. Schuppan D, Lang T, Gerling G, Lang-peschlow E, Krumbiegel G, Reicken Eo. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary biliary fibrosis induced by duct obliteration with ethibloc Z. *Gastroenterol*. 1994; 32: 45 - 6.

13. Flora K, & Hahn M. Milk thistle (*silybum marianum*) for the therapy of liver disease. *Am. J. Gastroenterol*. 1998; 93 (2): 139 – 43.

14. Luper S. A review of plants used in the treatment of liver disease: part 1. *Altern. Med. Rev*. 1998; 12: 410-21.

15. 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.

16. Schonfeld JV, Weisbrod B and Muller MK. Silibinin, a plant extract with antioxidant and membrane stabilizing properties, protects exocrine pancreas from cyclosporin toxicity. *CMLS*. 1997; 53: 917-920.

17. Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, vogl S and Zetl L. Stimulatory effect of silibinin on DNA synthesis in partially hepatectomized rat livers: non-response in hepatoma and other malign cell lines. *Biochem. pharmacol*. 1984; 35: 538 – 541.

18. Muzes G and Deak M. Effect of the bioflavonoids silymarin on the in vitro activity and expression of superoxide dismutase (SOD) enzyme. *Acta. Physiol. Hungarica*. 1991; 78: 3-9.

19. Campos R and Garrido A. Silybin dihemsuccinate protects against glutathioine depletion and lipid peroxidation induced by acetaminophen on rat liver. Plant Meidca. 1998; 55: 417-9.

20. Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 2004; 266 (1-2): 37-56.

21. Kennedy DD, Ladas EJ, Rheingold SR, Blumberg J, Kelly KM. Antioxidant status decreases in children with acute lymphoblastic leukemia during the first six months of chemotherapy treatment. *Pediatr. Blood. Cancer.* 2005; 44 (4): 378-85.

22. Bartsch H, Nair J. Oxidative stress and lipid peroxidation-derived DNA-lesions in inflammation driven carcinogenesis. *Cancer Detect. Prev.* 2004; 28 (6): 385-91.

23. Martinez-Florez S, Gonzalez-Gallego J, Culebras JM, Tunon MJ. Flavonoids: properties and anti-oxidizing action. *Nutr. Hosp.* 2002; 17 (6): 271-8.

24. Ohigashi H, Murakami A. Cancer prevention with food factors: alone and in combination. *Biofactors*. 2004; 22 (1-4): 49-55.

25. Anis KV, Rajeshkumar NV, Kuttan R. Inhibition of chemical carcinogenesis by berberine in rats and mice. *J. Pharm. Pharmacol.* 2001; 53 (5): 763-8.

26. 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; 32A (5): 877-82.

27. Pathak AK, Bhutani M, Guleria R, Bal S, Mohan A, Mohanti BK, Sharma A, Pathak R, Bhardwaj NK, Prasad KN, Kochupillai V. Chemotherapy alone vs. chemotherapy plus high dose multiple antioxidants in patients with advanced non small cell lung cancer. *J. Am. Coll. Nutr*. 2005; 24 (1): 16-21.

28. Invernizzi R, Bernuzzi S, Ciani D. Silymarine during maintenance therapy of acute promyelocytic leukemia. Haematologica. 1993; 78 (5): 340-1.

29. Grossmann M, Hoermann R, Weiss M. Spontaneous regression of hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 1995; 90 (9): 1500-3.

30. Zi X, Agarwal R: Silibinin decreases prostate-specific antigen with cell growth inhibition via G1 arrest, leading to differentiation of prostate carcinoma cells: implications for prostate cancer intervention. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999; 96 (13): 7490-5.

31. Singh RP, Dhanalakshmi S, Tyagi AK. Dietary feeding of silibinin inhibits advance human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels. *Cancer. Res.* 2002; 62 (11): 3063-9.

32. 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 (4): 1055-64.

33. Saliou C, Rihn B, Cillard J. Selective inhibition of NF-kappaB activation by the flavonoid hepatoprotector silymarin in HepG2. Evidence for different activating pathways. *FEBS Lett.* 1998; 440 (1-2): 8-12.

34. Shear NH, Malkiewicz IM, Klein D. Acetaminophen-induced toxicity to human epidermoid cell line A431 and hepatoblastoma cell line Hep G2, in vitro, is diminished by silymarin. *Skin Pharmacol*. 1995; 8 (6): 279-91.

35. Duthie SJ, Johnson W, Dobson VL: The effect of dietary flavonoids on DNA damage (strand breaks and oxidised pyrimdines) and growth in human cells. *Mutat. Res*. 390 (1-2): 141-51.

36. Scambia G, De Vincenzo R, Ranelletti FO. Antiproliferative effect of silybin on gynaecological malignancies: synergism with cisplatin and doxorubicin. *Eur. J. Cancer*. 1996; 32A (5): 877-82.

37. Manna SK, Mukhopadhyay A, Van NT. Silymarin suppresses TNF-induced activation of NF-kappa B, c-Jun N-terminal kinase, and apoptosis. J. Immunol. 1999; 163 (12): 6800-9.

38. Kang SN, Lee MH, Kim KM. Induction of human promyelocytic leukemia HL-60 cell differentiation into monocytes by silibinin: involvement of protein kinase C. *Biochem. Pharmacol*. 2001; 61 (12): 1487-95.

39. Yanaida Y, Kohno H, Yoshida K. Dietary silymarin suppresses 4-nitroquinoline 1-oxide-induced tongue carcinogenesis in male F344 rats. *Carcinogenesis* 2002; 23 (5): 787-94.

40. Katiyar SK, Korman NJ, Mukhtar H. Protective effects of silymarin against photocarcinogenesis in a mouse skin model. *J. Natl.* Cancer Inst. 1997; 89 (8): 556-66.

41. Vinh PQ, Sugie S, Tanaka T. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Jpn. J. Cancer Res.* 2002; 93 (1): 42-9.

42. Kohno H, Tanaka T, Kawabata K. Silymarin, a naturally occurring polyphenolic antioxidant flavonoid, inhibits azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Int. J. Cancer.* 2002; 101 (5): 461-8.

43. Gershbein LL. Action of dietary trypsin, pressed coffee oil, silymarin and iron salt on 1,2-dimethylhydrazine tumorigenesis by gavage. *Anticancer Res.* 1994; 14 (3A): 1113-6.

44. Sonnenbichler J, Scalera F, Sonnenbichler I. Stimulatory effects of silibinin and silicristin from the milk thistle Silybum marianum on kidney cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther*. 1999; 290 (3): 1375-83.

45. Gaedeke J, Fels LM, Bokemeyer C. Cisplatin nephrotoxicity and protection by silibinin. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11 (1): 55-62.

46. Dhanalakshmi S, Singh RP, Agarwal C. Silibinin inhibits constitutive and TNFalpha-induced activation of NF-kappaB and sensitizes human prostate carcinoma DU145 cells to TNFalpha-induced apoptosis. *Oncogene*. 2002; 21 (11): 1759-67.

47. Ahmad N, Gali H, Javed S. Skin cancer chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin are mediated via impairment of receptor tyrosine kinase signaling and perturbation in cell cycle progression. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 247 (2): 294-301.

48. 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 (1): 334-9.

49. Singh RP, Agarwal R. Flavonoid antioxidant silymarin and skin cancer. *Antioxid. Redox. Signal.* 2002; 4 (4): 655-63.

50. Zi X, Zhang J, Agarwal R. Silibinin up-regulates insulin-like growth factor-binding protein 3 expression and inhibits proliferation of androgen-independent prostate cancer cells. *Cancer Res*. 2000; 60 (20): 5617-20.

51. Zi X, Grasso AW, Kung HJ. 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 (9): 1920-9.

52. Vinh PQ, Sugie S, Tanaka T. Chemopreventive effects of a flavonoid antioxidant silymarin on N-butyl-N- (4-hydroxybutyl) nitrosamine-induced urinary bladder carcinogenesis in male ICR mice. *Jpn. J. Cancer Res.* 2002; 93 (1): 42-9.

53. Campos R, Garrido A, Guerra R. Acetaminophen hepatotoxicity in rats is attenuated by silybin dihemisuccinate. *Prog. Clin. Biol. Res.* 1998; 280: 375-8.

54. Sonnenbichler J, Mattersberger J, Rosen H. Stimulation of RNA synthesis in rat liver and isolated hepatocytes by silybin, an antihepatotoxic agent from *Silybum marianum* L. Gaertn. (author's transl). *Hoppe. Seylers. Z. Physiol. Chem.* 1976; 357 (8): 1171-80.

55. Lettéron P, Labbe G, Degott C. Mechanism for the protective effects of silymarin against carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation and hepatotoxicity in mice. Evidence that silymarin acts both as an inhibitor of metabolic activation and as a chain-breaking antioxidant. *Biochem. Pharmacol.* 1990; 39 (12): 2027-34.

56. Valenzuela A, Guerra R, Garrido A: Silybin dihemisuccinate protects rat erythrocytes against phenylhydrazine-induced lipid peroxidation and hemolysis. *Planta Med*. 1987; 53 (5): 402-5.

57. PDR® for Herbal Medicines™. 2nd ed. Montvale. NJ. Medical Economics. 2000.

58. An adverse reaction to the herbal medication milk thistle (*Silybum marianum*). Adverse Drug Reactions Advisory Committee. 1999; *Med. J. Aust.* 1999; 170 (5): 218-9.

59. Hernández R, Nazar E. Effect of silymarin in intrahepatic cholestasis of pregnancy (preliminary communication). *Rev. Chil. Obstet. Ginecol.* 1982; 47 (1): 22-9.

60. Hruby K, Csomos G, Fuhrmann M. Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning with intravenous silibinin. *Hum. Toxicol.* 1983; 2 (2): 183-95.

61. Quade G. Complementary and alternative medicine statement for Health professionals: Milk Thistle. http://www.meb.uni-bonn.de/cancer.gov/CDR0000347008.html.