

خار علیص (Milk - Thistle) و اثرات آن در بیماری‌های کبدی

دکتر حسن فلاح حسینی، دکتر امیرحسین جمشیدی، مهندس موسی‌خانی
پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی

خلاصه

چندی پیش نایاورانه برادریم در سن ۵۰ سالگی به علت بیماری سیروز کبدی در گذشت. ۹ ماه قبل از فوت، به علت آسیب شکمی، ورم پاها و دیگر یافته‌های آزمایشگاهی سیروز کبدی تشخیص داده شد و چندی بعد در بیمارستان بستری گردید. پزشک معالج به علت آن که این بیماری غیر قابل درمان می‌باشد پایان عمر او را پیش بینی نمود و در همان اوایل شروع درمان به اطرافیان مریض اطلاع داده بود. با آن که امیدی به زنده ماندن او نبود، تلاش برای درمان و نجات او بی حاصل شد. کبد یکی از مهم‌ترین اعضای بدن، نه فقط به‌عنوان فیلتری جهت مواد غذایی، بلکه مسؤل متابولیسم هیدرات‌های کرین، چربی و پروتئین‌ها و سم زدایی طیف وسیعی از داروها، مواد هورمون‌ها می‌باشد. در نتیجه اگر سلول‌های کبد با عواملی مانند سموم، مواد شیمیایی، دوز بالای داروهای بدون نسخه، الکل، ویروس‌ها، بیماری‌ها و عوامل ناشناخته مضر به صورت غیر طبیعی مواجه شوند آسیب می‌بیند و سیروز کبدی ایجاد می‌شود. با وجود پیشرفت علوم پزشکی و تحقیقات گسترده محققان، سیروز کبدی هنوز بیماری خطرناک و بدون درمان قطعی می‌باشد. بنابراین عمدتاً سعی پزشکان به کنترل علائم و عوارض این بیماری با هدف فراهم سازی شرایط بهتر و قابل قبول برای گذراندن زندگی در این بیماران می‌باشد. ولی در نهایت با تشدید آسیب سلول کبدی و اختلالات متابولیسمی بیمار از پای در خواهد آمد. سیروز کبدی حتی در کشور پیشرفته‌ای مانند آمریکا سالانه عامل مرگ بیش از ۲۵۰۰۰ نفر می‌باشد (۴). در این میان تحقیقات روی داروهای گیاهی که به طور سنتی برای درمان این بیماری استفاده می‌شوند کاری ارزنده است. خار علیص از جمله این گیاهان است که تحقیقات متعدد حیوانی و کلینیکی روی آن انجام و ادعا می‌شود که این گیاه در درمان انواع اختلالات کبدی موثر باشد. خار علیص سلول‌های کبد را از آسیب هر گونه عامل سیروز کبدی حاد یا مزمن محافظت نموده و مصرف طولانی مدت آن هیچ گونه عوارض جانبی از خود نشان نداده است.

سیروز مرحله غیر قابل برگشت بسیاری از بیماری‌های کبدی است (۵،۶). از نظر پاتولوژیک، سیروز پروسه منتشر است که با تشکیل فیروز شدید تدریجاً تمامی کبد را فرا گرفته و پیامد آن نارسایی شدید عملکرد کبد و بروز عوارضی چون آسیت، واریس مری و انسفالوپاتی کبدی و... خواهد بود (۵). سیروز علل و عوامل مختلفی دارد که شایعترین و مهم‌ترین آنها در کشور ما هپاتیت ویرال می‌باشد (۸).

امروز سیروز متعاقب هپاتیت یکی از معضلات اساسی سیستم بهداشتی-درمانی کشورمان محسوب می‌شود چرا که بیماری است نسبتاً شایع و ناتوان کننده که در درمان قطعی ندارد (۳). تنها درمان نسبتاً قابل قبول این بیماری پیوند کبد است که به دلایل مختلف از جمله پیچیده بودن تکنیک عمل و هزینه فوق‌العاده بالای آن، در حال حاضر کاربرد بسیار محدودی دارد (۱،۵). بنابراین عمدتاً سعی پزشکان بر کنترل علائم و عوارض آن با هدف فراهم سازی شرایط بهتر و قابل قبول برای گذراندن زندگی در این بیماران می‌باشد. برای احقاق این هدف داروها و رژیم‌های حیاتی مختلفی ارائه شده اما در این میان تا چند سال قبل توجه چندانی به گیاهان دارویی نشده بود ولی اخیراً پژوهش‌های مختلفی روی گیاهان دارویی بیانگر اثرات قابل توجه آنها در بیماری‌های کبدی بوده است. از جمله این گیاهان دارویی، خار علیص یا Milk thistle است. خار علیص از دیرباز توسط اطبا سنتی جهت درمان بیماری‌های کبدی به کار برده می‌شود و خوشبختانه در سال‌های اخیر توجه محققان کشورهای مختلف به این گیاه جلب

و مقالات متعددی حاکی از موثر بودن آن در درمان بیماری‌های کبدی منتشر شده است. Milk thistle یا Silybum marianum در عربی عکوب و در فارسی بنام خار علیص معروف است. این گیاه به حالت خودرو در کنار جاده‌های متروک اراضی بایر در مناطق شمال غرب و جنوب ایران پیدا می‌شود (۲،۳). برگ‌های این گیاه بزرگ با کناره‌های دندان‌های و خاردار به رنگ سبز شفاف و گل‌های آن لوله‌ای و به رنگ ارغوانی می‌باشد. ریشه و اعضای هوایی آن طعم تلخ و اثر اشتها آور داشته و در طب سنتی در درمان بیماری‌های طحال، کبد، یبوست‌های مزمن، دفع رسوبات و سنگ‌های صفراوی، و به‌طور کلی نارسایی اعمال کبد استفاده می‌شود (۳،۲). به علاوه از محاسن فرآورده‌های این گیاه آن است که هیچ‌گونه اثر سمی نداشته و می‌توان به‌طور مداوم آن را مصرف نمود (۳،۷).

محققان آلمانی در سال ۱۹۶۸ سه ماده محافظ کبدی که به آنها سیلی مارین (silymarin) گفته می‌شود از میوه، دانه و برگ گیاه خار علیص استخراج نمودند (۸). با توجه به آنکه مکانیسم اثر سیلی مارین در بدن ناشناخته می‌باشد، گزارش‌ها حاکی از آن است که سیلی مارین احتمالاً به سه طریق اثرات خود را روی سلول‌های کبد اعمال می‌کنند: ۱- سیلی مارین به گیرنده غشا سلول‌های کبد که مسئول جذب مواد سمی می‌باشند متصل و با تغییر در ترکیبات فسفولیپید آنها از جذب مواد سمی توسط سلول پیشگیری می‌کنند. ۲- سیلی مارین به علت آن که یک آنتی‌اکسیدان قوی می‌باشد (چند برابر خاصیت آنتی‌اکسیدان ویتامین E می‌باشد) با مهار لیپید پراکسیداسیون

مخصوصاً در سلول‌های کبد از اختلالات متابولیسمی این سلول‌ها پیشگیری می‌کند. ۳- سیلی مارین با تحریک پروتئین سازی، موجب بازسازی سلول‌های کبدی می‌شود (۷،۸،۹،۱۰). کبد مرکز اصلی جهت متابولیسم لیپوپروتئین‌ها می‌باشد و در نتیجه در بیماری کبدی اختلالاتی مانند اکسیداسیون اسید چرب اشباع نشده توسط رادیکال آزاد، تجزیه فسفولیپید و تغییر در ساخت و آزادسازی لیپوپروتئین‌ها مشاهده می‌شود. ادعا شده است که این اختلالات در متابولیسم لیپوپروتئین‌ها عامل اصلی اکثر مشکلات سلولی و متابولیسمی بدن ناشی از بیماری کبدی می‌باشد که ممکن است توسط سیلی مارین مهار شود (۱۱،۱۲،۱۳). اثر آنتی اکسیدان سیلی مارین از سلول‌های کبد فراتر رفته و گزارش شده است که سیلی مارین اثر آنتی اکسیدان superoxide dismutase را در گلبول‌های قرمز و لنفوسیت‌ها (مسئول ایمنی) را افزایش می‌دهد. این اثر در افراد با بیماری مزمن کبدی که دیگر سلول‌های بدن همراه با سلول‌های کبد مستعد به تخریب توسط رادیکال آزاد هستند مشاهده شده است (۱۴). لانگ و همکارانشان (۱۵) ادعا می‌کنند که تقویت سیستم ایمنی تضعیف شده بیماران سیروز کبدی توسط سیلی مارین ممکن است عامل محافظت کبدی مشاهده شده توسط این دارو باشد. لوکوترین‌ها هم به سلول‌های کبدی آسیب می‌رسانند. این مواد توسط انتقال یک ملکول اکسیژن به یک اسید چرب غیر اشباع شده تولید می‌شوند. این واکنش توسط عمل آنزیم لیپوآکسی ژناز Lipoxigenase تسریع می‌شود. مشاهده شده است که سیلی مارین به‌عنوان یک مهار کننده قوی این آنزیم در

نهایت موجب مهار تولید لوکوترین‌های آسیب رسان می‌شود. بعلاوه آسیب وارد شده توسط رادیکال آزاد (تولید شده ناشی از مسمومیت یا بیماری کبدی) موجب آزادسازی اسید چرب می‌شود که این عمل باعث تحریک در تولید لوکوترین و ایجاد التهاب شده که توسط سیلی مارین مهار می‌شود (۱۶). نشان داده شده است (۱۷) که سیلی مارین باعث افزایش گلوکوتاتیون (GSH) کبدی به مقدار ۲۵ درصد در فرد عادی می‌شود. این اثر در سلول‌های معده و روده هم مشاهده شده است. گلوکوتاتیون مسؤل سم زدایی طیف وسیعی از داروها، مواد و هورمون‌ها می‌باشد در نتیجه این افزایش گلوکوتاتیون کبدی منجر به افزایش توانایی کبد در سم زدایی می‌شود.

اثر محافظت کبدی سیلی مارین در مطالعات حیوانی و انسانی گزارش شده است. آسیب کبدی توسط موادی مانند تتراکلرید کربن، گالاکتوز آمین و الکل ایجاد می‌شود، سیلی مارین کبد را در برابر این مواد محافظت می‌کند (۱۸،۱۹،۲۰). یکی از مهم‌ترین اثر محافظت کبدی سیلی مارین 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. سیلی مارین اثر محافظ کبدی ۱۰۰ درصد در برابر این مواد سمی از خود نشان می‌دهد. حتی در صورتی که سیلی مارین ۱۰ دقیقه بعد از مسمومیت با آمانیتا تجویز شود به‌طورکامل با مسمومیت مقابله و اگر در مدت ۲۴ ساعت بعد از مسمومیت داده شود از مرگ پیشگیری و آسیب کبدی را به‌طور قابل

ملاحظه‌ای مهار می‌کند (۲۱، ۲۲). در مطالعات بالینی مصرف سیلی مارین 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 شفاف‌بخش نشان داده، که ادعا می‌شود این اثرات به دلیل خواص آنتی‌اکسیدان، آنتی‌لیپید پراکسیدان، آنتی‌فیبروتیک، ضد التهاب، تنظیم ایمنی بدن، اثر بازسازی سلولی کبد، کاهش متابولیسم کلسیم و به دام انداختن آهن توسط سیلی مارین می‌باشد (۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶). اثر درمانی سیلی مارین در بیماری‌های بالا توسط یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی مورد تایید قرار گرفته است. در حقیقت سیلی مارین بدون توجه به عوامل ایجاد کننده سیروز، سلول‌های کبد را در برابر هر گونه آسیب نابود کننده حاد یا مزمن محافظت می‌کند (۲۷). در یک مطالعه دو سویه کور (۲۸) که در آن ۹۷ مریض با بیماری کبد با منشأ گوناگون، و هپاتیت مزمن تحت درمان با سیلی مارین، در مقایسه با ۵۰ مریض مشابه که دارو نما دریافت کرده بودند، نتایج مثبت معنی داری نشان داد. اختلالات گوارشی بیمار بعد از دو هفته به حالت عادی و بهبودی فعالیت کبدی بعد از دو ماه مشاهده شد. در یک مطالعه بالینی مشابه (۲۹) سیلی مارین با دوز ۷۰ میلی گرم سه

بار در روز اثر درمانی معنی داری در پیشگیری از هپاتیت ویروسی حاد در مقایسه با دارو نما از خود نشان داد. تمام یافته‌های آزمایشگاهی حاکی از بهبودی بیماری در گروه درمان شده با سیلی مارین نسبت به دارو نما بود. یکی از جالبترین اثر درمانی سیلی مارین روی کبد چرب (به دلیل مواد شیمیایی و الکل)، subclinical cholestasis در دوران حاملگی و cholangitis و pericholangitis می‌باشد. اثر شفاف‌بخش سیلی مارین در موارد فوق توسط یافته‌های آزمایشگاهی، بالینی و بیوپسی ثابت شده است (۳۰). گزارش دیگری حاکی از آن است که درمان بیماران سیروز مبتلا به دیابت با سیلی مارین موجب کاهش لیپید پراکسیداسیون غشاء سلولی و مقاومت انسولینی می‌شود. که به‌طور معنی داری موجب کاهش تولید انسولین داخلی و کاهش نیاز بدن به انسولین خارجی خواهد بود (۳۱).

صور دارویی این گیاه شامل:

- ۱- تنطور برگ گیاه به مقدار ۲ تا ۵ گرم در روز
- ۲- گرد دانه گیاه به مقدار ۱ تا ۲ گرم در روز
- ۳- عصاره دانه به مقدار ۰/۲۵ تا ۰/۵ گرم در روز می‌باشد که نیم ساعت قبل از غذا مصرف می‌شود (۳۰، ۲۸، ۲۹).

منابع:

۱. علویان س م، ملک زاده ر. گزارش مرکز تحقیقات گوارشی و کبد، تهران: انتشارات مرکز تحقیقات گزارش و کبد؛ ۱۳۷۶
۲. زمان س (مترجم). گیاهان دارویی. تهران: ۱۳۷۶: ۳۰۹.
۳. زرگری ع. گیاهان دارویی. جلد سوم ۱۳۷۵: ۲۴-۲۸.
4. Caselman M. A possible remedy for liver disease 1999:1014, 1999.
5. Sonnenbichler J, Goldberg M, Hane L, vogl S. and Zetl L. Stimulatory effect of silibinin on DNA synthesis in partially hepatectomized rat: non - response in hepatoma and other malign cell lines. Biochem Pharmacol. 1986; 35: 538 - 541.
6. Vogle G. Studies on pharmacodynamics, site and mechanism of action of silymarin the

- antihepatotoxic principale from silybum marianum
Gaert. *Arzneim Forsch* 1979; 25: 179 - 185.
7. Schonfeld J.V, Weisbrod B. and Muller M.K
Silibinin, a plant extract with antioxidant and
membrane stabilizing properties, protects exocrine
pancreas from cyclosporin toxicity *CMLS*. 1997;
53: 917 - 920.
 8. Letteron P, Labbe G, Degott C, Berson A,
Fromenty B, Delaforge M, et al. Mechanism for the
protective effects of silymarin against carbon
tetrachloride-induced lipid peroxidation and
hepatotoxicity in mice. *Biochem pharmacol*.
1990; 1990; 2027 - 34.
 9. McIntyre N. Plasma lipids and lipoproteins in
liver diseases *Gut*. 1978; 19: 526 - 530.
 10. Halim A - B. El - Ahmady O. et al
Biochemical effect of antioxidants on lipids and
liver function in experimentally - induced liver
damage. *Ann Clin Biochem*. 1997; 34: 656 - 663.
 11. Muzes G. and Deak M. et al. Effect of the
bioflavonoids silymarin on the in vitro activity and
expression of superoxide dismutase (SOD)
enzyme. *Acta Physiol Hungarica*. 1991; 78: 3 - 9.
 12. Fehr J. and Lang Free Radicals in tissue damage
in liver diseases and therapeutic approach, *Tokai j
Exp Clin Med*. 1986; 11: 121 - 34.
 13. Lang I, Nekam K, Deak G, Ger-gely P, Csomos
G, et al. Immunomodulatory and hepatoprotective
effects of in vivo treatment with free radical
scavengers. *Ital J Gastroenterol*. 1990; 22: 283 -
287.
 14. Campos r. and Garrido A. et al. Silybin
dihemsuccinate protects against glutathioine
depletion and lipid peroxidation induced by
acetaminophen on rat liver. *Plant Meidca*. 1998;
55: 417 - 9.
 15. Kuehle FA, Egan RW. Prostaglandins,
arachidonic acid and inflammation. *Science*. 1980;
210: 978 - 984.
 16. Mourelle M. Muriel p, Favori L, franco T.
prevention of CC14 - induced liver cirrhosis by
silymarin. *Fundam Clin Pharmacol* 1989; 3: 183 -
91.
 17. 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.
 18. Halim A - B. El - Ahmady O. et al Biochemical
effect of antioxidants on lipids and liver function in
experimentally - induced liver damage *Ann Clin
Biochem*. 1997; 34: 656 - 663.
 19. Hruby K, Csomos G, furhnann M, Thaler H.
Chemotherapy of Amanita phalloides poisoning
with intravenous silibinin. *Hum Toxicol*. 1983; 2:
183 - 95.
 20. Vogel G, Tuchweber B Trost W, Mengs U.
Protection by silibinin against Amanitaphalloides
intoxication in Beagles. *Toxicol Appl pharmacol*.
1984; 73: 355 - 62.
 21. Schuppan D, Lang T, Gerling G,
Lang-peschlow E, Krumbiegel G, Reicken Eo, Eo. et
al. Antifibrotic effect of silymarin in rat secondary
biliary fibrosis induced by duct obliteration with
ethibloc *Z Gastroenterol*. 1994; 32: 45 - 6.
 22. Flora K, & Hahn M. etal. Milk thistle (silybum
marianum) for the therapy of liver disease *Am j
Gastroenterol*. 1998; 93: 139 - 43.
 23. Luper S. Areview of plants used in the
treatment of liver disease: part 1 *Altern Med Rev*,
1998: 410 - 21.
 24. Ferenci p, dragosics B, Ditrich H, Frank H,
Benda L, lochs H. et al. Randomized controlled trial
of silymarin treatment in patients with cirrhosis of
the liver. *J Hepatol*. 1989; 9: 105 - 11.
 25. Cabrera C. Milk Thistle: A clinician's report.
Medical Herbalism. 1994; 6: 11 - 5.
 26. Salmi H. A. and sarna S. Effect of silymarin on
chemical, functional and mopprhological
alterations of the liver. *Scand J Gastroenterol*. 1982;
17: 517 - 521.
 27. 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.
 28. Peshlow L, Hesse S. The milk thistle
(Silybummarianum) and silymarin as hepatic
therapeutic agents. *Z Phytotherap* 1991; 12:
162074.
 29. Velussi M. Cernigoi A.M. Et al. 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 - 879.