

اثرات ریواس بر چربی‌های خون در خرگوش هیپرلیپیدمیک

موسی الرضا حاج زاده* (Ph.D.M.D) و قاسم جعفری (Pharm.D)

دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده پزشکی، بخش فیزیولوژی.

چکیده

سابقه و هدف: بیماری‌های قلبی - عروقی از علل شایع مرگ‌ومیر و از کارافتادگی است که با ایجاد آترواسکلروز در عروق کرونر و پیشرفت آن به وجود می‌آید. عوامل زمینه ساز ایجاد CHD که موسوم به ریسک فاکتورهای قلبی‌اند متعدد هستند و در بین آنها افزایش کلسترول خون یک ریسک فاکتور اصلی به حساب می‌آید. شواهد نشان می‌دهد که لیوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید نیز به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم در آتروژنز نقش دارند. کم‌کاری‌های تیروئید موجب زیاد شدن کلسترول، تری‌گلیسرید و هیپرتانسیون دیاستولیک شده و لذا زمینه ساز CHD و برخی دیگر از اختلالات عمل قلب می‌شوند. در این پژوهش اثرات عصاره‌های آبی و الکلی گیاه ریواس (*Rheum ribes*) که از خانواده پلی‌گوناسه و گونه‌ای از گیاه است که در ایران می‌روید، بر چربی‌های خون در خرگوش هیپرتیروئید مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: برای ایجاد هیپرلیپیدمی، به آب مصرفی خرگوش‌های سالم مقدار (w/v) ۰/۰۵ درصد پودر متی‌مازول برای مدت ۷ هفته اضافه شد. خرگوش‌ها از پایان هفته چهارم به بعد هیپرلیپیدمیک شدند. در پایان ۴۹ روز برابر پروتکل مطالعه، خرگوش‌ها به چند دسته تقسیم و به مدت ۱۸ روز به شرح زیر تیمار شدند:

گروه A به‌عنوان کنترل منفی، روزانه ۱۵-۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر، گروه B به‌عنوان کنترل مثبت روزانه مقدار ۵۷۰ میلی‌گرم پودر اسید نیکوتینیک، گروه C و گروه D روزانه به ترتیب مقدار ۴ g/kg B.W پودر عصاره آبی و پودر عصاره الکلی ریواس در آب مقطر به‌صورت خوراکی دریافت نمودند. در پایان هفته ۴ و ۷ از تجویز متی‌مازول و نیز ۱۰ و ۱۸ روز پس از تیمار از خرگوش‌ها در شرایط مناسب خون‌گیری به‌عمل آمد و کلسترول و تری‌گلیسرید سرم با روش‌های آنزیماتیک روتین آزمایشگاهی اندازه‌گیری شدند.

یافته‌ها: متی‌مازول موجب افزایش معنی‌دار کلسترول در پایان هفته چهارم و هفتم ($P < 0.001$) و نیز موجب افزایش معنی‌دار تری‌گلیسرید در پایان هفته چهارم ($P < 0.001$) گردید. سطح تری‌گلیسرید در پایان ۴۹ روز، افزایش نشان داد ولی معنی‌دار نبود. عصاره آبی در مقایسه با آب مقطر در روز ۱۰ و ۱۸ موجب کاهش معنی‌دار کلسترول به ترتیب به مقدار ۵۶/۳۴ درصد و ۸۴/۸۷ درصد ($P < 0.01$) گردید. این عصاره سطح تری‌گلیسرید را در روز دهم تیمار به میزان ۱۱/۲۹ درصد (NS) و در روز ۱۸ تیمار به مقدار ۶۶/۸۸ درصد در مقایسه با آب مقطر کاهش داد ($P < 0.05$).

عصاره اتانلی ریواس در پایان ۱۰ روز در مقایسه با آب مقطر غلظت کلسترول را به مقدار ۴۰/۵۶ درصد ($P < 0.05$) و در پایان ۱۸ روز به مقدار ۷۲/۲۷ درصد ($P < 0.01$) کاهش داد. این عصاره غلظت تری‌گلیسرید را در روز ۱۰ به میزان ۳۴/۳۹ درصد (NS) و در روز ۱۸ به مقدار ۷۹/۱۴ درصد ($P < 0.01$) کاهش داد. اسید نیکوتینیک در مقایسه با آب مقطر در پایان روز ۱۰ و ۱۸ سطح کلسترول را به ترتیب به مقدار ۵۴/۷ درصد ($P < 0.01$) و ۶۲/۸ درصد ($P < 0.05$) و سطح تری‌گلیسرید را به ترتیب به مقدار ۶۲/۱۱ درصد و ۶۲/۶۸ درصد ($P < 0.05$) به‌طور معنی‌دار کاهش داد.

نتیجه‌گیری: همان‌طور که نتایج نشان می‌دهد عصاره‌های آبی و اتانلی ریواس موجب کاهش معنی‌دار کلسترول (هر دو روز تیمار) و تری‌گلیسرید سرم (روز ۱۸ تیمار) در خرگوش‌های هیپرلیپیدمیک می‌شوند و مقدار این کاهش‌ها نیز در حد اسید نیکوتینیک و یا بیشتر از آن است و لذا می‌توان مصرف فرآورده‌های ریواس را برای پایین آوردن چربی‌های خون در افرادی که کلسترول و یا تری‌گلیسرید بالاتر از طبیعی دارند پیشنهاد کرد.

واژگان کلیدی: ریواس، هیپرکلسترولمی، هیپرتری‌گلیسریدمی، کم‌کاری تیروئید، خرگوش.

نیشابور و در تپه‌های اطراف منطقه زشک از بیلاقات مشهد می‌روید و ساقه آن به صورت سبزی خوراکی خام و پخته و نیز به صورت شربت و گاهی مرزا مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱]. در کتب طب قدیم نیز از ریوند و ریواس صحبت شده و خواص آن را ذکر کرده‌اند. صاحب مخزن‌الادویه برای ریواس خواص زیر را برمی‌شمارد: «ملطف و با قوت قابضه و مفرح و مقوی معده و احشاء و جگر حار و تحریک اشتها و قاطع قی صفاوی و تشنگی و غثیان و مسکن حدت صفرا و خون و صافی کننده آن دو ... رب ریواس قوی‌تر از آب آن است و شربت آن وحشت و جنون و رفع بخارات و احتراقات را نافع است ...» [۳]. حکیم محمد مؤمن نیز خواص ریواس را چنین معرفی می‌کند: «مسهل اخلاط غلیظه و رقیقه و خام ... مقوی قوه جاذبه جگر و پادزهر سموم بارده ۰۰۰ تنقیه دماغ و انواع صداع بارده و صفاوی» [۴].

میرحیدر، ریواس را تلخ و خنک‌کننده و اشتها آور و مسهل اخلاط غلیظه و رقیقه و مسکن حدت صفرا و خون و صاف‌کننده صفرا و خون و مفید برای معالجه گرفتگی‌های کبد و طحال و تحلیل بادها و نفخ لوله هاضمه و تسکین دردهای کلیه و مثانه و رحم می‌داند و از موارد تجویز آن پاک کردن دماغ و انواع سردردهای سرد و صفاوی را برمی‌شمارد [۵]. در پژوهش‌ها و مطالعات فراوانی که بر روی گونه‌های مختلف گیاه ربارب به عمل آمده، اثرات متعدد و ارزشمندی برای این گیاه گزارش شده است که در بین آنها می‌توان به موارد مهم زیر اشاره کرد:

- اثر مهارکننده به هم چسبیدگی و تجمع پلاکتی [۱۷].
- جلوگیری از پیشرفت اورمی، کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید و افزایش آلومین و ترانسفرین سرم در رت‌های دچار نارسایی مزمن کلیوی (CRF) [۱۹].
- کاهش اوره و تری‌گلیسرید سرم و کندکردن سیر پیشرفت نارسایی مزمن کلیه در بیماران [۲۳].
- بهبود شرایط بیماران مبتلا به CRF، طولانی کردن عمر بیمار و کاهش هزینه‌های درمانی [۱۶].

از دیر باز بیماری‌های قلبی - عروقی جزء شایع‌ترین علل مرگ‌ومیر انسان بوده‌اند و امروزه نیز این بیماری‌ها هم در کشورهای ثروتمند و هم در کشورهای در حال توسعه در بین جمعیت، شیوع بالا دارد و در هر دو جنس زن و مرد یکی از علل شایع مرگ‌ومیر است [۱۱،۲۰]. بیماری عروق کرونر قلب - Coronary heart disease - (CHD) زمینه ساز مرگ‌ومیر و از کار افتادگی است. این بیماری با ایجاد آترواسکلروز در عروق کرونر و پیشرفت آن به وجود می‌آید. هیپوتیروئیدسم از بیماری‌های شایع غددی است و هر دو فرم شدید یا بارز (Overt hypothyroidism) و خفیف (Subclinical hypothyroidism) آن اثرات متعدد و گوناگونی بر ارگان‌های بدن دارند و با ایجاد هیپرکلسترولمی، هیپرتی‌تری‌گلیسریدمی و هیپرتانسیون دیاستولیک می‌توانند زمینه‌ساز ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز و لذا CHD شوند.

[۷،۹]

کاهش چربی‌های خون در افراد [۲۲] و نیز کاهش چربی‌ها و هیپرتانسیون دیاستولیک در افراد دچار کم کاری تیروئید می‌تواند در کاهش ریسک فاکتورهای قلبی نقش به سزایی داشته باشد و از ایجاد و پیشرفت CHD در این بیماران جلوگیری نماید [۷،۸].

امروزه توجه به مصرف فراورده‌ها و داروهای گیاهی افزایش یافته است و علاوه بر چین و هندوستان در کشورهای غربی نیز تعداد کارخانه‌های دارویی گیاهی رو به گسترش است. پژوهش‌های تجربی حیوانی و نیز مطالعات کلینیکی اثرات متعدد و ارزنده‌ای را برای گیاه ربارب نشان داده‌اند و از جمله آنها اثرات کاهنده چربی‌های خون توسط این گیاه است [۱۳]. گیاه ریواس متعلق به خانواده پولی‌گوناسه (Polygonaceae) است و گونه‌های متعددی از آن در نقاط مختلف دنیا از جمله چین، هندوستان ترکیه و ایران می‌رویند [۱،۱۹].

گونه‌ای از گیاه که در ایران می‌روید موسوم به ریواس (Rheum ribes) می‌باشد. این گیاه در خراسان در اطراف

سانتی‌گراد قرار گرفت تا عصاره خشک به دست آید. مقدار ۴۸ گرم عصاره خشک حاصل شد و لذا عصاره حاصل (W/W) ۳۲٪ می‌باشد.

عصاره آبی، به روش خیساندن (Maceration) تهیه شد. ۱۵۰ گرم پودر با مقدار کافی آب در ارلن یک لیتری قرار داده شد به نحوی که ارتفاع آب ۲-۱/۵ سانتی‌متر بالای پودر بود. محلول برای مدت ۷۲-۴۸ ساعت در دمای اتاق قرار گرفت در حالی که روزانه چند بار و هر بار به مدت ۵ دقیقه به خوبی تکان داده می‌شد. محلول به کمک قیف بوختر و پمپ خلاء با فشار صاف شد و حلال توسط دستگاه حذف حلال دوار، حذف و باقیمانده عصاره در ظروف (plate) شیشه‌ای تمیز به مدت ۲۴ ساعت در بن‌ماری با دمای ۴۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت تا خشک شود. عصاره به دست آمده (W/W) ۱۸٪ بود و تا زمان مصرف در یخچال قرار گرفت.

ب) حیوان مورد آزمایش. در این پژوهش از ۳۲ خرگوش سفید نر و ماده با سن ۱۵-۷ ماه و وزن 2 ± 0.3 کیلوگرم استفاده شد. خرگوش‌ها از خانه حیوانات دانشکده پزشکی تهیه و همان‌جا تحت شرایط استاندارد سیکل نور و تاریکی ۱۲ ساعته و با غذای (پلت) تهیه شده توسط شرکت جوانه خراسان و با آب شیر نگهداری شدند.

ج) ایجاد کم کاری تیروئید و هیپرلیپیدمی در حیوانات. در آب مصرفی خرگوش‌های انتخاب شده سالم مقدار (W/V) ۰/۵ درصد پودر متی‌مازول که از شرکت داروسازی لقمان تهیه شده بود اضافه شد. خرگوش‌ها به مدت ۷ هفته پودر متی‌مازول دریافت نمودند و در پایان هفته چهارم و هفتم برای تعیین کلسترول و تری‌گلیسرید سرم، خون‌گیری به عمل آمد. اندازه‌گیری کلسترول و تری‌گلیسرید، ایجاد هیپرلیپیدمی در حیوانات را تأیید نمود.

د) تیمار خرگوش‌های هیپرلیپیدمیک. در پایان هفته هفتم از تجویز متی‌مازول، ۳۲ خرگوش مورد مطالعه به ۳ گروه ۶ تایی (A، B و C) و دو گروه ۷ تایی (D و E) تقسیم شدند در حالی‌که مصرف متی‌مازول در آب آشامیدنی آنها ادامه

- بهبود عمل کلیه در بیماران مبتلا به CRF، مهار تولید انترلوکین - ۶ و کاهش التهاب [۲۶].

- کاهش کلسترول تام سرم و کاهش کلسترول تام و استرهای کلسترول در کبد و افزایش ترشح صفرا در موش سوری [۱۴].

-- کاهش کلسترول تام و کاهش LDL-C در مردان دچار هیپرکلسترولمی [۱۳].

با وجود این‌که اثرات کاهش دهنده چربی‌های خون برای سایر گونه‌های ربارب مثل *Rheum rhaponticum*، *Rheum palmatum* و *Rehum undulatum* [۱۴، ۱۸، ۲۷] گزارش شده است - بر حسب اطلاع ما تا کنون - به نظر می‌رسد در مورد اثرات ضدچربی ریواس (*Rheum ribes*) که یک گونه از ربارب و گیاه محلی ایران است، گزارشی وجود ندارد و لذا ما در این مطالعه تصمیم گرفتیم اثرات ریواس را بر چربی‌های خون در مدل خرگوش هیپوتیروئید مطالعه نماییم.

مواد و روش‌ها

الف) تهیه گیاه و عصاره‌ها. گیاه ریواس در اواسط شهریورماه از منطقه زشک که از بیلاقات مشهد است جمع‌آوری گردید و توسط کارشناس هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد مورد شناسایی و تأیید قرار گرفت. ریشه‌ها به همراه ریزوم‌های اصلی با آب شسته شد و به قطعات کوچک‌تر تقسیم و در سایه به دور از نور مستقیم آفتاب و رطوبت و زیر باد مستقیم پنکه خشک شد و توسط آسیاب به پودر تبدیل و در داخل کیسه‌های کتان تا موقع تهیه عصاره نگهداری شد.

عصاره الکلی با روش سوکسله تهیه شد. برای این کار ۱۵۰ گرم پودر ریشه و ریزوم‌های گیاه با مقدار کافی الکل اتیلیک ۹۶ درجه وارد دستگاه سوکسله گردید و به مدت ۱۸-۱۲ ساعت عمل استخراج انجام شد. عصاره حاصل با دستگاه حذف حلال، تغلیظ گردید و به داخل ظروف (plate) شیشه‌ای تمیز منتقل و به مدت ۲۴ ساعت در اون ۴۰ درجه

استفاده گردید و هر جا که $P < 0.05$ بود اختلافها معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

اثر متی‌مازول بر کلسترول و تری‌گلیسرید. تجویز متی‌مازول در آب آشامیدنی موجب افزایش معنی‌دار کلسترول در پایان هفته چهارم شد ($P < 0.001$) و در پایان هفته هفتم، کلسترول پلاسما باز هم افزایش بیشتری نشان داد ($P < 0.001$). به طور مشابه متی‌مازول در پایان هفته چهارم سطح تری‌گلیسرید را به طور معنی‌داری افزایش داد ($P < 0.001$) و در پایان ۴۹ روز نیز تری‌گلیسرید افزایش نشان داد ولی این افزایش معنی‌دار نبود (جدول ۱). در پایان ۴۹ روز خرگوش‌ها دچار هیپرلیپیدمی بودند.

جدول ۱. اثر متی‌مازول بر چربی‌های خون در خرگوش‌ها

روز ۴۹	روز ۲۸	روز صفر (۰)	
***	***		کلسترول
$152 \pm 25/4$	$92/6 \pm 69/65$	$41/1 \pm 19/6$	(mg/dl)
	***		تری‌گلیسرید
$189/6 \pm 61/1$	$246/7 \pm 54/7$	$169/5 \pm 47/2$	(mg/dl)

اعداد نشان دهنده $Mean \pm SD$ است. روز صفر قبل از تجویز متی‌مازول در آب آشامیدنی: $n = 32$ ، روز ۲۸ پایان ۴ هفته پس از تجویز متی‌مازول: $n = 32$ و روز ۴۹ پایان ۷ هفته از تجویز متی‌مازول: $n = 8$. $P < 0.001$ ***

اثر عصاره آبی بر چربی‌های خون. تجویز عصاره آبی به خرگوش‌های هیپوتیروئید در روز ۱۰ و ۱۸ تیمار در مقایسه با آب مقطر، موجب کاهش معنی‌دار کلسترول ($P < 0.01$) گردید (جدول ۲). این عصاره در روز ۱۰ تیمار موجب تغییر معنی‌دار تری‌گلیسرید نشد ولی در روز ۱۸ سطح تری‌گلیسرید را به میزان $66/88\%$ ($P < 0.05$) کاهش داد (جدول ۳). درصد کاهش برای هر عصاره و یا اسید نیکوتینیک در مقایسه با آب مقطر از فرمول زیر (برای کلسترول) محاسبه گردید:

یافت، از اینجا به بعد طی ۱۸ روز هر کدام از گروه‌های مذکور تحت رژیم‌های متفاوت درمانی به شرح زیر قرار گرفتند:

گروه A به‌عنوان کنترل منفی، روزانه به مقدار ۱۵-۱۰ میلی لیتر از راه دهان آب مقطر دریافت نمودند.

گروه B به‌عنوان کنترل مثبت، روزانه مقدار ۵۷۰ میلی‌گرم پودر اسیدنیکوتینیک به‌صورت سوسپانسیون در آب مقطر به طور خوراکی دریافت نمودند (پودر اسید نیکوتینیک از شرکت Merk آلمان تهیه گردید).

گروه C روزانه مقدار 4 g/kg B.W پودر عصاره آبی ریواس در ۱۵-۱۰ میلی‌لیتر آب مقطر خوراکی دریافت نمودند.

گروه D روزانه مقدار 4 g/kg B.W و گروه E روزانه مقدار 6 g/kg B.W از پودر خشک عصاره الکلی در آب مقطر به‌صورت سوسپانسیون به طور خوراکی دریافت نمودند. با توجه به این‌که حیوانات گروه E پس از گذشت چند روز تجویز عصاره شدیداً کاهش وزن و بی‌اشتهایی پیدا کردند و ۳ سر از آنها مردند، این گروه از مطالعه حذف شد.

اندازه‌گیری چربی‌های سرم. در پایان روز دهم و روز هیجدهم از تیمار، در وضعیت و زمان ثابت و با نهایت دقت از ورید رانی خرگوش‌ها خون‌گیری به عمل آمد، سرم خون تهیه شد و تا زمان اندازه‌گیری چربی‌ها در یخچال و یا فریزر نگهداری شد. کلسترول تام و تری‌گلیسرید سرم با روش‌های آنزیمی متداول و روتین آزمایشگاهی با استفاده از کیت شرکت زیست شیمی ایران توسط روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها. تجزیه و تحلیل یافته‌های پژوهشی با استفاده از برنامه کامپیوتری SPSS و INSTAT انجام شد. تفاوت بین چند گروه با استفاده از روش آماری One way ANOVA مشخص گردید و آن‌گاه مقایسه گروه‌های تجربی با کنترل توسط تست Tukey-Kramer انجام شد. برای مقایسه بین افراد یک گروه از T-Test زوج

$$\text{کاهش کلسترول در یک} = \frac{\text{میانگین غلظت کلسترول گروه A در همان روز}}{\text{عصاره در روز معین}} \times 100$$

عصاره در روز معین

میانگین غلظت کلسترول گروه A در همان روز

(جدول ۲). غلظت تری‌گلیسرید سرم نیز توسط این عصاره در روز ۱۰ به میزان ۳۴/۳۹ (NS) و در روز ۱۸ به مقدار ۷۹/۱۴ (P<0.01) کاهش یافت (جدول ۳).

اثر عصاره الکلی بر چربی‌های خون. عصاره اتانولی ریواس نیز در پایان ۱۰ روز در مقایسه با آب مقطر موجب کاهش معنی‌دار کلسترول به میزان ۴۰/۵۶ (P<0.05) و در پایان ۱۸ روز به میزان ۷۲/۲۷ (P<0.01) گردید

جدول ۲. اثرات عصاره‌های آبی و الکلی ریواس و اسید نیکوتینیک بر کلسترول خون در خرگوش‌های هیپوتیروئید

روز ۱۸ بعد از تیمار	روز ۱۰ بعد از تیمار	روز ۴۹ (قبل از تیمار)	گروه مورد مطالعه
۱۹۳/۰ ± ۴۰/۰	۱۳۸/۸ ± ۲۵	۱۵۲/۵ ± ۳۵/۴	آب مقطر (شاهد منفی) ۱۰-۱۵ml/day
* ۷۱/۸ ± ۸۰	*** ۴۹/۰ ± ۴۲	۱۵۲/۵ ± ۳۵/۴	اسید نیکوتینیک (شاهد مثبت) ۵۷۰mg/day
** ۲۹/۲ ± ۱۳/۱	** ۶۰/۶ ± ۳۰/۳	۱۵۲/۵ ± ۳۵/۴	عصاره آبی ۴g/kg B.W/day
** ۵۳/۵ ± ۷۶/۲	* ۸۲/۵ ± ۱۰/۴	۱۵۲/۵ ± ۳۵/۴	عصاره الکلی ۴g/kg B.W/day

غلظت کلسترول (mg/dl) و به صورت Mean ± SD است. در روز ۴۹ تعداد خرگوش‌ها در هر گروه n=۸. در روز ۱۰ و ۱۸ بعد از تیمار تعداد خرگوش‌ها در هر گروه n=۵ می‌باشد. غلظت کلسترول در گروه آب مقطر در روز ۱۰ و ۱۸ پس از تیمار در مقایسه با روز ۴۹ (قبل از شروع تیمار) اختلاف معنی‌دار نشان نمی‌دهد. اسید نیکوتینیک و عصاره‌ها در روز ۱۰ (P<0.0008) و ۱۸ (P<0.0022) تغییرات معنی‌داری را نشان می‌دهند (one way ANOVA). اسید نیکوتینیک در روز دهم و هجدهم تیمار در مقایسه با آب مقطر در همان روزها به طور معنی‌داری غلظت کلسترول را کاهش داده است: (ANOVA) * P<0.05, *** P<0.001 (Tukey-Kramer). عصاره آبی در روز دهم و هجدهم تیمار غلظت کلسترول را در مقایسه با آب مقطر در همان روزها به طور معنی‌دار کاهش داده است: ** P<0.01 (Tukey-Kramer) و به طور مشابه عصاره الکلی نیز در مقایسه با آب مقطر در روز دهم (P<0.05) و روز هجدهم (**P<0.01) تیمار غلظت کلسترول را به طور معنی‌دار کاهش داده است (Tukey-Kramer).

ترتیب به مقدار ۵۴/۷ (P<0.01) و ۶۲/۸ (P<0.05) کاهش داد (جدول ۲). این دارو در پایان روز دهم موجب کاهش معنی‌دار سطح تری‌گلیسرید به مقدار ۶۲/۱۱ (P<0.05) و در پایان روز ۱۸ به مقدار ۶۲/۶۸ (P<0.05) (گردید (جدول ۳).

اثر اسید نیکوتینیک بر چربی‌های خون. اسید نیکوتینیک که در این آزمایش به عنوان کنترل مثبت استفاده شد در خرگوش‌های هیپوتیروئید در مقایسه با آب مقطر موجب کاهش معنی‌دار کلسترول و تری‌گلیسرید سرم گردید. اسید نیکوتینیک در روز ۱۰ و ۱۸ سطح کلسترول پلاسما را به

جدول ۳. اثرات عصاره آبی و الکلی ریواس و اسید نیکوتینیک بر تری‌گلیسرید خون در خرگوش هیپوتیروئید

روز ۱۸ بعد از تیمار	روز ۱۰ بعد از تیمار	روز ۴۹ (قبل از تیمار)	گروه مورد مطالعه
۲۸۶/۲ ± ۸۸/۵	۱۹۴/۸ ± ۲۵	۱۸۹/۶ ± ۶۱/۱	آب مقطر (شاهد منفی) ۱۰-۱۵ml/day
* ۱۰۶/۸ ± ۱۰۲	* ۷۳/۸ ± ۵۹/۱	۱۸۹/۶ ± ۶۱/۱	اسید نیکوتینیک (شاهد مثبت) ۵۷۰mg/day
* ۹۴/۸ ± ۲۶/۸	۱۷۲/۸ ± ۹۲/۸	۱۸۹/۶ ± ۶۱/۱	عصاره آبی ۲g/kg B.W/day
** ۵۹/۷ ± ۹۱/۷	۱۲۷/۸ ± ۵۳/۴	۱۸۹/۶ ± ۶۱/۱	عصاره الکلی ۲g/kg B.W/day

غلظت تری‌گلیسرید (mg/dl) و به صورت Mean ± SD است. در روز ۴۹ تعداد خرگوش‌ها در هر گروه n = ۸. در روز ۱۰ بعد از تیمار تعداد خرگوش‌ها در هر گروه n = ۵ و در روز ۱۸ پس از تیمار تعداد خرگوش‌ها در گروه اسید نیکوتینیک n = ۴ و در سایر گروه‌ها n = ۵ می‌باشد. غلظت تری‌گلیسرید در گروه آب مقطر در روز ۱۰ و ۱۸ در مقایسه با روز ۴۹ (قبل از شروع تیمار) اختلاف معنی‌دار نشان نمی‌دهد. اسید نیکوتینیک و عصاره‌ها در روز ۱۰ (P < 0.035) و ۱۸ (P < 0.0023) تغییرات معنی‌داری را نشان می‌دهند (one way ANOVA). اسید نیکوتینیک در روز دهم و هجدهم تیمار در مقایسه با آب مقطر در همان روزها بطور معنی‌داری غلظت تری‌گلیسرید را کاهش داده است: * P < 0.05 (Tukey-Kramer). کاهش تری‌گلیسرید توسط عصاره آبی در روز دهم در مقایسه با آب مقطر معنی‌دار نیست ولی این عصاره در روز هجدهم تری‌گلیسرید را بطور معنی‌داری کاهش داده است (P < 0.05) (* Tukey-Kramer). تغییر ایجاد شده توسط عصاره الکلی در مقایسه با آب مقطر در روز دهم معنی‌دار نیست و در روز هجدهم معنی‌دار است (** P < 0.01) (Tukey-kramer).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه که در جداول ۲ و ۳ ملاحظه می‌شود نشان می‌دهد که تجویز عصاره‌های آبی و الکلی ریشه و ریزوم‌های ریواس به خرگوش‌های هیپوتیروئید دچار هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسریدمی در فواصل زمانی ۱۰ و ۱۸ روز به طور معنی‌داری موجب کاهش غلظت پلاسمایی کلسترول و تری‌گلیسرید (روز ۱۸) شده است. عصاره آبی، سطح کلسترول را در روز دهم در حد اسید نیکوتینیک و در روز هجدهم به مقدار ۸۷/۸۷٪ یعنی بیش از اسید نیکوتینیک کاهش می‌دهد (جدول ۲) و همان‌طور که از مقایسه اثر عصاره آبی و اسید نیکوتینیک مشخص می‌شود، تغییرات حاصل در غلظت کلسترول خون ناشی از اسید نیکوتینیک در مقایسه با عصاره آبی معنی‌دار نیست (P > 0.05) یعنی این‌که عصاره آبی نیز تأثیری در حد اسید نیکوتینیک و یا بیشتر از آن دارد.

امروزه مرگ‌ومیر و از کار افتادگی ناشی از بیماری ایسکمیک قلب (CHD) از موارد هشدار دهنده و نگران کننده‌ای است که در کشورهای غنی و نیز در حال توسعه توجه مراکز پزشکی را به خود جلب کرده است. فاکتورهای خطر ساز یا ریسک فاکتورهای CHD که به نظر می‌رسد زمینه‌ساز ایجاد و پیشرفت آترواسکلروز عروق کرونر هستند عبارتند از: زیادی کلسترول پلازما و کلسترول-LDL و پایین بودن سطح کلسترول-HDL پلازما، هیپرتانسیون، کشیدن سیگار، دیابت قندی، افزایش وزن و افزایش تری‌گلیسرید و ذرات غنی از تری‌گلیسرید پلازما [۱۲، ۲۵، ۲۴].

هیپرلیپیدمیک با تجویز عصاره Rheum hotaense کاهش معنی‌دار کلسترول، β -Lipoprotein (LDL) /تری‌گلیسرید و β Lipoprotein (VLDL) pre- serum را گزارش کردند [۱۸]. این یافته‌ها نیز با پژوهش حاضر هماهنگ است و نتایج ما را که با گونه‌ای دیگر از ربارب یعنی ریواس انجام شده است تأیید می‌کند.

Goel و همکارانش (۱۹۹۷) گزارش کردند که مصرف روزانه خوراکی فیبر ساقه ربارب در مردان دچار هیپرکلسترولمی به مدت ۴ هفته به طور معنی‌داری موجب کاهش کلسترول تام و LDL-C سرم گردید ولی سطح HDL-C تغییر نکرد [۱۳]. آنها در مطالعه دیگری [۱۴] نشان دادند که ساقه Rheum rhaponticum در موش‌های هیپرکلسترولمیک موجب کاهش کلسترول پلاسما و کاهش کلسترول و نیز استرهای کلسترول در کبد حیوان شد و فعالیت آنزیم Cholesterol 7 α -hydroxylase و دفع اسیدهای صفراوی در مدفوع حیوان افزایش یافت. پژوهش‌گران مذکور پیشنهاد کردند که اثر پایین‌آورنده کلسترول فیبر ربارب ممکن است مربوط به افزایش دفع اسیدهای صفراوی و افزایش فعالیت آنزیم باشد. گزارشات Goel و همکارانش نیز یافته‌های ما با عصاره‌های ریشه ریواس را تأیید می‌نمایند.

در گزارش دیگری Abe و همکارانش (۲۰۰۰) نشان دادند که Rheum undulatum اثر پایین‌آورنده کلسترول دارد. آنها پیشنهاد نمودند که اثر مذکور ممکن است مربوط به اثر مهاری قوی موادی چون ترکیبات Galloyl glucose و Galloyl proanthocyanidin باشد که در عصاره موجود است و می‌تواند آنزیم Squalen epoxidase را که یک آنزیم تعیین‌کننده سرعت (Rate-limiting) در بیوسنتز کلسترول است مهار نماید [۶]. ممکن است اثر پایین‌آورنده کلسترول ریواس، که در پژوهش حاضر دیده می‌شود مربوط به وجود Rhaponticin باشد که در ریواس موجود است [۲۱]. همان‌طور که تاکنون مشخص شده است، عواملی چون تجمع پلاکتی و التهاب نیز در پاتوزنز آترواسکلروز و CHD نقش دارند و نشان داده شده که مشتقات Stilben موجود در

عصاره آبی، سطح تری‌گلیسرید خون در خرگوش هیپرلیپیدمیک را در روز ۱۰ به مقدار ۱۱/۲۹٪ (NS) و در روز ۱۸ به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد، در حالی که اسید نیکوتینیک در روزهای ۱۰ و ۱۸ تیمار، سطح تری‌گلیسرید را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. اثر عصاره آبی در کاهش تری‌گلیسرید در روز ۱۸ درمان معنی‌دار و در حد اسید نیکوتینیک است.

از جدول ۲ می‌توان دریافت که عصاره اتانولی ریشه ریواس، سطح کلسترول را در روزهای تیمار به طور معنی‌دار کاهش می‌دهد و این عصاره نیز اثری هم‌سنگ یا قوی‌تر از اسید نیکوتینیک در کاهش کلسترول دارد. همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌شود عصاره الکلی در روز ۱۸ تیمار، سطح تری‌گلیسرید را اندکی بیشتر از اسید نیکوتینیک کاهش داده است و بنابراین می‌توان گفت که هر دو عصاره در روز ۱۸ کاهش‌های معنی‌دار و در حد اسید نیکوتینیک یا بالاتر از آن بر سطح کلسترول و تری‌گلیسرید پلاسما در خرگوش‌های هیپوتیروئید دارند. به نظر می‌رسد که هر دو عصاره برای کاهش سطح تری‌گلیسرید نیاز به زمان طولانی‌تری دارند.

در پژوهش دیگری که در آزمایشگاه ما روی خرگوش هیپرکلسترولمیک انجام شد، هم عصاره اتانولی و هم عصاره آبی ریشه ریواس سطح کلسترول خون را بطور معنی‌داری کاهش دادند. در پایان دو هفته مصرف خوراکی عصاره اتانولی غلظت کلسترول را به میزان ۵۹/۱ درصد و عصاره آبی به میزان ۴۳/۸۲ درصد کاهش دادند، در حالی که اسید نیکوتینیک در مدت مشابه غلظت کلسترول را به مقدار ۳۷/۱ درصد کاهش داد. در این پژوهش نیز اثرات کاهش‌دهنده کلسترول عصاره‌های ریواس در حد قابل مقایسه با اسید نیکوتینیک و یا بیشتر از آن است و اثرات کاهش‌دهنده کلسترول در پژوهش حاضر را نیز تأیید می‌کند [۲].

Liu و Li (۱۹۹۱) گزارش کردند که در یک مدل نارسایی کلیه در رت (نفرکتومی ۵/۶) تجویز عصاره Rheum emodi موجب کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید پلاسما شد [۱۹]. Ye و Li (۱۹۸۱) در خرگوش سالم و خرگوش‌های

جلوگیری نموده و با بهبود شرایط از پیشرفت آترواسکلروز و CHD بکاهد.

با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه و با توجه به اینکه مطالعات فراوان حیوانی و انسانی تأثیر مثبت گونه‌های مختلف ربارب را بر کاهش کلسترول، تری‌گلیسرید و سایر پارامترهایی که در پاتوژنز آترواسکلروز و CHD نقش دارند نشان می‌دهد، مصرف ریواس را برای پیشگیری از پیشرفت آترواسکلروز و بیماری‌های قلبی - عروقی توصیه می‌نماییم. به نظر می‌رسد با مطالعات بیشتر بر روی ریواس در موارد متعددی که با اختلالات چربی‌های پلاسما و CHD همراه است بتوان به نتایج بهتری دست یافت.

منابع

- [۱] زرگری علی. گیاهان دارویی، چاپ چهارم. تهران: نشر انتشارات دانشگاه، ۱۳۶۹، جلد ۴، ص ۲۴۱-۲۳۳.
- [۲] صباغ رضا. بررسی اثرات پایین آورنده چربی خون عصاره گیاه ریواس در خرگوش. پایان نامه دکترای داروسازی، مشهد: دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، ۱۳۷۷.
- [۳] عقیلی خراسانی محمدحسین. مخزن الادویه، چاپ دوم. تهران: نشر انتشارات و آموزش انقلاب اسلامی، ۱۳۷۱، ص ۴۸۸.
- [۴] مؤمن حسینی محمد. تحفه حکیم مؤمن. چاپ دوم، تهران: نشر کتاب‌فروشی مصطفوی قم، ۱۳۴۵، ص ۱۲۴.
- [۵] میرحیدر حسین. معارف گیاهی، چاپ اول، تهران: نشر دفتر نشر و فرهنگ اسلامی، ۱۳۷۲، جلد ۱، ص ۱۰۰-۹۲.
- [6] Abe I, Seki T, Noguchi H, Kashivada Y, Galloyl esters from rhubarb are potent inhibitors of squalene epoxidase, a key enzyme in cholesterol biosynthesis, *Planta Med*, 2000; 66: 753-6.
- [7] Bemben DA, Winn P, Hamm RM, Mergen L, Davis A, Barton E, Thyroid disease in the elderly part I. prevalence of undiagnosed hypothyroidism. *J Fam Pract*, 1994; 38: 577-82.
- [8] Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich M, Siedell JC, Blokstra A, Semlt AH, The

ربارب (*Rheum undulatum*) از قبیل رابوتوزین و دزوکسی رابوتوزین دارای اثر مهاری قوی بر تجمع پلاکتی‌اند [۱۷]، لذا ممکن است اثر کاهنده کلسترول و تری‌گلیسرید و اثر ضدپلاکتی ربارب‌ها نقش پیشگیرانه‌ای بر پیشرفت آترواسکلروز و CHD داشته باشند.

از عوامل دیگری که می‌تواند پیشرفت آترواسکلروز را سرعت بخشد، اکسید شدن LDL و افزایش لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسرید است [۱۰، ۲۴]. هرگونه تغییر شرایطی که به نحوی بتواند موجب کاهش کلسترول، کاهش تری‌گلیسرید و ذرات غنی از تری‌گلیسرید پلاسما شود و یا از اکسیداسیون LDL جلوگیری کند، می‌تواند در کند کردن سیر پیشرفت آترواسکلروز و جلوگیری از CHD اثر مفید داشته باشد و همان‌طور که این مطالعه نشان می‌دهد، عصاره‌های ریواس در هیپرلیپیدمی که متعاقب کم کاری تیروئید ایجاد شده در حدی قابل مقایسه با اسید نیکوتینیک موجب کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید پلاسما شده‌اند و لذا ممکن است نقش مهمی در پیشگیری از CHD داشته باشند. می‌توان پیشنهاد نمود که عصاره‌های ریواس در کاهش کلسترول و تری‌گلیسرید ناشی از کم کاری تیروئید مؤثرند و احتمالاً می‌توانند از عوارض ناشی از هیپرکلسترولمی و هیپرتری‌گلیسریدمی و سایر اختلالات قلبی - عروقی که در بیماران هیپوتیروئید دیده می‌شود جلوگیری نمایند.

در ریواس وجود *Rahaponticin* و *Stibene*‌ها گزارش شده است [۲۱] و با توجه به این که این مواد اثر ضدپلاکتی و آنتی‌اکسیدان دارند ممکن است با این مکانیسم نیز در جلوگیری از پیشرفت آترواسکلروز نقش داشته باشند [۱۵، ۲۷]. از طرف دیگر هیپرکلسترولمی، شلی دیواره عروق در اثر NO را مهار می‌کند که می‌تواند ناشی از فاکتورهای متعددی باشد که موجب اختلال در تولید و یا افزایش تجزیه و یا تغییر در عمل بیولوژیک NO می‌شوند [۲۸] و همان‌طور که پژوهش حاضر نشان می‌دهد عصاره‌های ریواس با کاهش کلسترول پلاسما ممکن است از تغییرات عروقی مذکور

- [18] Li C, Ye Y, Effect of rhapontin of *Rheum hotaoense* on lipid and lipoprotein level serum, *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1981; 17: 699-702.
- [19] Li LS, Liu ZH, Clinical and experimental studies of *Rheum* on preventing progression of chronic renal failure, *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 1991; 11: 392-6, 387. [Abstract]
- [20] Maleki M, Ghorbani-Sharif A, Adl F, Oraii S, Dyslipidemia and its management in ethnic Iranians. *Iranian Heart Journal*, 2001; 2: 17-22.
- [21] Mericli AH, Tuzlaci E, Constituents of *Rheum ribes*. *Fitoterapia*, 1990; 67: 375.
- [22] Robert AK, Albert O, Lipids and atherosclerosis: lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *The Journal of clinical Endocrinology & Metabolism*, 2000; 87: 423-37.
- [23] Sanada H, Study on the clinical effect of rhubarb on nitrogen-metabolism abnormality due to chronic renal failure and its mechanism, *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 1996; 38: 379-87. [Abstract]
- [24] Scott MG, The role of cholesterol management in coronary disease risk reduction in elderly patients. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 1998; 27: 655-75.
- [25] Scott MG, Cholesterol management in the era of managed care, *American Journal of Cardiology*, 2000; 85: 3A-9A.
- [26] Song H, Wang Z, Zhang F, Investigation of urinary interleukin-6 level in chronic renal failure patients and the influence of *Rheum palmatum* in treating it, *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2000; 20: 107-9. [Abstract]
- [27] Talal AA, Anti-platelet stilbenes from aerial parts of *Rheum Palaestinum*. *Phytochemistry*, 2000; 55: 407-10.
- [28] Ute L, Thorsten K, Verena S, Astrid S, Wilfried M, Bernd M, et al. Effect of hypercholesterolemia on expression and function of vascular soluble guanylyl cyclase. *Circulation*, 2002; 105: 855-60.
- prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle age men and women, a need for case finding? *Clin Endocrinol OX*, 1999; 50: 217-20.
- [9] Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Fazio S, Effects of subclinical thyroid dysfunction on the heart, *Ann Intern Med*, 2002; 137: 904-14.
- [10] Daan K, Alessandro M, Hugo K, Susana S, Prevention of coronary heart disease by diet and lifestyle evidence from prospective cross-cultural, cohort, and intervention studies, *Circulation*, 2002; 105: 893-8.
- [11] Ernest JS, Margaret EB, Diet, lipoprotein and coronary heart disease, *Endocrinology and Metabolism clinics of North America*, 1998; 27(3): 711-31.
- [12] Gloria L, Vega O, The metabolic syndrome, and cardiovascular disease, *Am Heart J*, 2001; 142: 1108-16.
- [13] Goel V, Ooraikol B, Basu TK, Cholesterol lowering effects of *Rhubarb stalk fiber* in hypercholesterolemic men. *J Am Col Nut*, 1997; 16: 600-4.
- [14] Goel V, Cheema SK, Agellon LB, Oorikul B, Basu TK, Dietary rhubarb (*Rheum rhaponticum*) stalk fiber stimulates cholesterol 7 α -hydroxylase gene expression and bile acid excretion in cholesterol-fed C57BL/6J mice, *Br J Nutr*, 1999; 81: 65-71.
- [15] Hisashi M, Toshio M, Iwao T, Ji-Yang P, Shoichi H, Masayuki Y, Antioxidant constituents from rhubarb: structural requirements of stilbenes for the activity and structures of two new anthraquinone glucosides, *Bio-organic & Medicinal Chemistry*, 2001; 9: 41-50.
- [16] Kang Z, Bi Z, Zhao C, Ji W, Xie Y, Observation of therapeutic effect in 50 cases of chronic renal failure treated with rhubarb and adjuvant drugs, *J Tadiit Chin Med*, 1993; 13: 249-52.
- [17] Ko SK, Lee SM, Whang Wk, Anti-platelet aggregation activity of stilbene derivatives from *Rheum undulatum*, *Arch Pharm Res*, 1999; 22: 401-3.