Archive of SID

نشریه علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی البرز، دوره ۵، شماره ۴، پاییز ۱۳۹۵، صفحات ۲۴۸-۲۴۲

# اثرات حفاظتی عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان (Glycyrrhiza glabra) برعلیه تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القاء شده توسط تیواستامید در موش‌های صحرایی نر

داوود مقدم نیا[۱و۲*]، مختار مختاری[۲]، سعید خاتم ساز[۳]

[۱] گروه زیست شناسی،واحد علوم و تحقیقات فارس، دانشگاه آزاداسلامی،فارس، ایران
[۲] گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران
[۳] گروه زیست شناسی، واحدکازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۹۵/۲/۱۲ ؛ تاریخ پذیرش:۹۵/۴/۱۶

## چکیده

**زمینه و هدف:** تیواستامید ترکیب شیمیایی می‌باشد که یک سم کبدی می‌باشد که باعث ایجاد نکروز سنتری لوبولار می‌گردد. در مطالعه حاضر اثر حفاظتی عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان بر تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القاء شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر موردبررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** ۳۵ سر موش صحرایی نر به ۵ گروه هفت‌تایی تقسیم شدند. گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت تأثیر هیچ‌گونه استرسی ازجمله تزریق دهانی قرار نگرفتند. گروه شاهد: حیوانات این گروه۱۵۰ mg/kg تیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی۱: حیوانات این گروه ۱۰۰ mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان روزانه به‌صورت دهانی طی ۳ماه و۱۵۰ mg/kgتیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی۲: حیوانات این گروه ۲۰۰mg/kgعصاره آبی ریشه شیرین‌بیان روزانه به‌صورت دهانی طی ۳ماه و۱۵۰ mg/kgتیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی۳: حیوانات این گروه۳۰۰ mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان روزانه به‌صورت دهانی طی ۳ ماه و ۱۵۰ mg/kg تیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ماهه آزمایش دریافت کردند. ۴۸ساعت پس از آخرین تزریق حیوانات به‌وسیله اتر بی‌هوش شدند و از همه آن‌ها خون‌گیری به عمل آمد و برای اندازه‌گیری سطوح سرمی آلبومین، بیلی‌روبین و پروتئین توتال تست شدند. داده‌ها بر اساس برنامهSPSS18و آزمون آماری (Tukey-HSD) تجزیه‌وتحلیل گردید. نتایج به‌صورت میانگین و انحراف معیار ارائه گردید و مقادیر ۰/۰۵ >p معنی‌دار تلقی گردید.

**یافته‌ها:** میانگین وزن بدن در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید تغییر معنی‌داری نشان نداد . میانگین غلظت بیلی‌روبین در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید تغییر معنی‌دار نشان نداد. میانگین غلظت آلبومین سرم در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت پروتئین توتال در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید تغییر معنی‌داری نشان نداد (۰/۰۵ <p).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این مطالعه اثر حفاظتی عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان را بر تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القاء شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر نشان داد.

**کلمات کلیدی:** ریشه شیرین‌بیان، تیواستامید، فاکتورهای بیوشیمیایی، موش صحرایی نر

*نویسنده مسئول:
گروه زیست شناسی، واحد علوم وتحقیقات فارس، دانشگاه آزاداسلامی، فارس، ایران ،گروه زیست شناسی، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۰۹۱۷-۳۸۷۴۵۰۳
E-mail: davood. moghadamnia@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID



## مقدمه

کبد دارای نقش مهمی در تنظیم فرآیندهای فیزیولوژیکی می‌باشد. کبد در اعمال حیاتی متنوعی ازجمله متابولیسم،ترشح و ذخیره دخالت دارد. علاوه به راین سم‌زدایی انواع داروها در کبد روی می‌دهد. ازاین‌رو بیماری‌های کبدی از مشکلات جدی سلامتی می‌باشند. بیماری‌های کبدی ممکن است به هپاتیت حاد و مزمن، هپاتوزیس و سیروز طبقه‌بندی شوند. بیماری‌های کبدی توسط مواد شیمیایی سمی،مصرف الکل،عفونت‌ها و اختلات اتو ایمن ایجاد می‌شوند[۱]. امروزه تنها راه درمان سیروز، پیوند کبد است که به دلیل کمبود دهنده و وجود بیماری‌های قابل‌سرایت در اثر این پیوند به افراد و همچنین عود مجدد بیماری و از بین رفتن مجدد کبد، درصد درمان از این راه کمتر شده و دانشمندان برای یافتن راه‌های درمانی جدید به سمت درمان‌های ضد فیبروزی متمایل شده‌اند[۲].

تیواستامید (TAA) یک ترکیب حاوی thiono – sulfur است که به‌عنوان کشنده قارچ‌ها، حلال ارگانیک و تثبیت‌کننده روغن‌موتور به کار می‌رود. تیواستامید یک سم کبدی است که نکروز کبدی را به‌وسیله تولید رادیکال‌های آزاد القا می‌کند[۳]. تیواستامید نکروز کبدی سنتری لوبولار، سیروزکبدی وکارسینومای هپاتوسلولار را القا می‌کند[۴].

استفاده از مواد طبیعی با منشأ گیاهی در طب سنتی برای درمان و حفاظت کبدی دارای تاریخچه طولانی می‌باشد. فلاونوئیدها و ترکیبات فنولی به‌طور وسیعی در گیاهان وجود دارند و دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متعدد ازجمله توانایی خنثی کردن رادیکال‌های آزاد و فعالیت آنتی‌اکسیدانتی می‌باشند. این ترکیبات در درمان و حفاظت سلول‌های کبدی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو نیز موردتوجه می‌باشند[۵].

شیرین‌بیان با نام علمی Glycyrrhiza glabra گیاهی از خانواده لگومیناسه است. ریشه شیرین‌بیان در التیام زخم، حفاظت کبدی و قلب مؤثر می‌باشد[۶]. ترکیبات جداشده از شیرین‌بیان شامل: ساپونین‌ها، تری‌ترپین، فلاونوئیدها، آسکوربیک اسید، ایزوفلاونوئیدها، چالکون‌ها، گلیسیریزیک اسید، فیتواسترول وکورستین می‌باشد. تری‌ترپین‌های موجود در ریشه شیرین‌بیان شامل licorice acid, glycyrrol , glabrodile , isoglaborlide , glabradin می‌باشد. ریشه شیرین‌بیان(Licorice)دارای فعالیت ضدزخم،ضدالتهاب،آنتی اکسیداتیو، ضد ویروسی،ضدسرطان و محافظت کننده کبدی می‌باشد[۷]. عصاره آبی شیرین‌بیان دارای اثر حفاظتی برعلیه مسمومیت القاء شده توسط کادمیوم دارد. ریشه شیرین‌بیان و Liquiritigenin از مرگ سلولی برنامه ریزی شده و برنامه ریزی نشده القاء شده توسط درمان با کادمیوم به تنهایی یا به صورت ترکیب با buthionine Sulfoximine جلوگیری می‌کند[۸]. Glycyrrhizic acid موجود در ریشه شیرین‌بیان مرگ سلولی القاء شده توسط t-BPH را در سلول‌های کبدی موش صحرایی تعدیل می‌کنند. اثرمحافظتی GA برعلیه مرگ سلولی به وسیله پیشگیری از کاهش گلوتاتیون، تشکیل ROS و مهار دپلاریزاسیون غشاء میتوکندریایی حاصل می‌گردد[۹]. ترکیب خارمریم(سیلی مارین)وشیرین‌بیان در دوزهای مختلف اثرات محافظت کنندگی برعلیه استرس اکسیداتیو در کبد دارد[۱۰]. ساپونین‌های ریشه شیرین‌بیان گونهGlycyrrhiza inflata دارای اثرات محافظت کنندگی کبدی درسلولهای کبدی موش صحرایی دچارمسمومیت شده توسط دی گلاکتوزآمین ازطریق کاهش سطوح آنزیمهای کبدیALT,ASTمی باشد[۱۱]. عصاره ریشه شیرین‌بیان و ترکیبات فعالش ازجمله Liquirtigenin,Glycyrrhizic acid افزایش سیتوکین‌های پیش التهابی ازجمله فاکتور نکروزتوموری آلفا(TNF-a) ،اینترلوکین1B و اینترلوکین ۶ رادرکبد موش(Mice) درمان شده باt-BPHمهارمی کند و از این طریق باعث بهبود بیماریهای التهابی وکاهش صدمه اکسیداتیو کبدی می‌گردد[۱۲].

تحقیقات ثابت کرده‌اند که چندین گونه گیاهی باحداقل اثرات جانبی در درمان بیماریهای کبدی موثرند که در این راستا می‌توان به ریشه شیرین‌بیان اشاره کرد. از آن جایی که کبد مسئول متابولیسم، سنتز و تجزیه پروتئین‌ها می‌باشد و سنتز بخش بزرگی از آمینواسیدها در کبد صورت می‌گیرد و آلبومین و اکثر ترکیبات سرم خون در کبد تولید می‌شوند وغیر نرمال بودن سطح آلبومین ، بیلی‌روبین و پروتئین توتال ممکن است نشان دهنده بیماری در کبد باشد در این تحقیق سطوح آلبومین، بیلی‌روبین و پروتئین توتال اندازه‌گیری شد. ازطرفی سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی خون در گروه‌های پیش تیمارشده با عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان متعاقب



www.SID.ir

Archive of SID



مسمومیت کبدی درطی مدت ۳ماه تا به حال موردبررسی قرارنگرفته است. لذا در این تحقیق به بررسی اثر حفاظتی عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان بر تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القا شده توسط تیواستامید پرداخته شده است.

## مواد و روش‌ها

### حیوانات آزمایشگاهی

مطالعه حاضر ازنوع تجربی بوده و کلیه حیوانات مورد مطالعه ازمحل تکثیروپرورش موسسه سرم سازی رازی استان فارس تهیه شده شدند. مطالعه حاضر براساس رعایت کلیه کدهای اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی تدوین شده وزارت بهداشت ودرمان آموزش پزشکی به انجام رسید. در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با وزن تقریبی۱۰ ±۲۰۰گرم و در محدوده سنی ۳ – ۲/۵ ماه استفاده گردید. حیوانات موردآزمایش تحت دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲۰ درجه سانتی گراد و رطوبت کافی نگهداری شدند. تغذیه حیوانات مورد مطالعه توسط غذاهای آماده استاندارد و بدون محدودیت در آب و خوراک صورت گرفت.

### تیمار حیوانات

۳۵ سرموش صحرایی نر بالغ در ۵ گروه ۷ تایی تقسیم شدند و پس از گروه بندی و سپری کردن دوره تطبیق با حرارت و رطوبت محل نگهداری، مورد آزمایش قرار گرفتند. گروه بندی حیوانات: گروه کنترل: گروه کنترل: حیوانات این گروه تحت تاثیرهیچگونه استرسی ازجمله تزریق دهانی قرار نگرفتند. گروه شاهد: حیوانات این گروه 150mg/kgتیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی۱: حیوانات این گروه100mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان روزانه به‌صورت دهانی طی ۳ماه و 150mg/kgتیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی۲: حیوانات این گروه 200mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان روزانه به‌صورت دهانی طی ۳ماه و 150mg/kgتیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ ماهه آزمایش دریافت کردند. گروه تجربی۳: حیوانات این گروه 300mg/kg عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان روزانه به‌صورت دهانی طی ۳ ماه و 150mg/kg تیواستامید یک‌بار به‌صورت درون صفاقی در پایان دوره ۳ماهه آزمایش دریافت کردند. انتخاب دوزمصرفی تیواستامید و دوزهای مصرفی عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان با توجه به مطالعات قبلی صورت گرفت[۱۳و۱۴].

۴۸ ساعت پس از آخرین تزریق کلیه حیوانات تحت تأثیر بی‌هوشی با اتر قرارگرفته و با استفاده از سرنگ‌های ۵ میلی‌لیتری خون‌گیری مستقیم از قلب به عمل آمد و از هر حیوان ۳ تا ۵ میلی‌لیتر خون جمع‌آوری شد. نمونه‌های خونی به‌دست‌آمده ۲۰ دقیقه در شرایط آزمایشگاهی نگه‌داری شد و به مدت ۱۵ دقیقه با دور۲۰۰۰ در دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم از لخته جدا شد و نمونه‌ها برای سنجش فاکتورهای بیوشیمیایی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

### بررسی بیوشیمیایی

برای اندازه‌گیری پروتئین توتال از روش biuret reaction end point استفاده گردید که در این آزمایش پروتئین‌ها در محیط قلیایی با یون‌های مس و تارتارات تشکیل رنگ لاجوردی را سبب می‌شوند و شدت رنگ ایجادشده متناسب با مقدار پروتئین توتال در نمونه می‌باشد. برای اندازه‌گیری آلبومین ازروش Bromocresol Green استفاده گردید که در این آزمایش آلبومین با برم کرزول یک کمپلکس رنگی ایجاد می‌کند. شدت رنگ ایجادشده متناسب با مقدار آلبومین در نمونه می‌باشد. برای اندازه‌گیری بیلی‌روبین معرف دی آزو(مخاوط نیتریت سدیم و اسید سولفانیلیک) با بیلی‌روبین واکنش داده وایجادرنگ آزو را می‌کندکه در pH قلیایی قرمزرنگ است. بیلی‌روبین مستقیم پس از ایجادبه رنگ صورتی درمی آید ولی بیلی‌روبین توتال با افزودن محلول تسریع کننده ودر pH قلیایی سبزرنگ می‌گردد[۱۵و۱۶].

### آنالیز آماری

جهت تجزیه‌وتحلیل و آنالیز داده‌ها از برنامه نرم افزاری SPSS18 استفاده شد. ابتدا داده‌های خام به رایانه‌ها داده شد و



www.SID.ir

Archive of SID



آزمون آماریANOVA بر روی آن‌ها انجام گرفت. به منظور بررسی اختلافات معنی‌دار داده‌ها از تست توکی(Tukey-HSD) استفاده شد و معنی‌دار بودن اختلاف میانگین‌ها در سطح $p<۰/۰۵$ موردبررسی قرار می‌گیرد. مقادیر غلظت پلاسمایی پروتئین توتال، آلبومین و بیلی‌روبین به صورت میانگین ± خطای معیار mean±SE ارائه شد.

**روش تهیه عصاره آبی شیرین‌بیان**

ریشه شیرین‌بیان در اوایل فصل تابستان ازمزارع اطراف کازرون تهیه شد. سپس با کمک کارشناسان گیاه شناسی بخش زیست شناسی دانشگاه آزاد شیراز تاییدشد. ریشه شیرین‌بیان را شسته و در دمای اتاق خشک کرده و سپس در یک آسیاب برقی ریخته شد تا پودر نرمی به‌دست‌آمده و جهت تهیه عصاره به آزمایشگاه منتقل شد. gr۱۰۰۰ از پودر ریشه شیرین‌بیان در ۱۵ لیتر آب مقطر به مدت ۷۲ ساعت معلق گردید و محتوی به‌دست‌آمده به مدت ۳۰ دقیقه جوشانده و سپس در دور ۸۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شد. ترکیب حاصل با یک کاغذ صافی برای برداشتن فیبرهای سلولزی صاف گردید . ماده صاف شده توسط آون در دمای ۴۰ درجه سانتی گراد حرارت داده شد تا آب آن تبخیر گردید و شیره غلیظی به دست آمد. شیره به‌دست‌آمده را خشک کرده که عصاره حاصل ۲۳ درصد وزن اولیه می‌باشد. در مرحله بعد، مقادیر مورد نظر از عصاره را در آب مقطر حل کرده تا غلظت های مختلف به دست آید[۱۳].

## نتایج

مطالعات آماری و مقایسه میانگین غلظت سرمی آلبومین،بیلی‌روبین، پروتئین توتال و وزن بدن بین گروه‌های تجربی، کنترل وشاهد انجام گرفت. نتایج همراه با محاسبات آماری در قالب جدول آورده شده است. بررسی آماری توسط تستTukey انجام گرفته است و p< ۰/۰۵مرز استنتاج آماری برای بررسی اختلاف معنی‌دار بین گروههای تجربی، کنترل وشاهد بوده است.

میانگین وزن بدن در گروه دریافت‌کننده تیواستامید نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نشان نداد. میانگین وزن بدن در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱).

میانگین غلظت بیلی‌روبین سرم در گروه دریافت‌کننده تیواستامید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت بیلی‌روبین سرم در گروه‌های تجربی دریافت ۲۰۰ و۳۰۰ mg/kg عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵).

میانگین غلظت پروتئین توتال در گروه دریافت‌کننده تیواستامید نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نشان نداد. میانگین غلظت پروتئین توتال تنها در گروه تجربی دریافت‌کننده mg/kg۳۰۰ عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵).

میانگین غلظت آلبومین سرم در گروه دریافت‌کننده تیواستامید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت آلبومین سرم در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامیدکاهش معنی‌داری نشان داد (p<۰/۰۵).

**جدول ۱:** تأثیر مقادیر مختلف عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان بر پارامترهای بیوشیمیایی درسرم موش صحرایی نرمسموم شده با تیواستامید

| پارامترها / گروههای آزمایش | وزن بدن قبل از انجام آزمایش (gr) | وزن بدن بعد از انجام آزمایش (gr) | آلبومین (gr/dL) | پروتئین توتال (gr/dL) | بیلی‌روبین (mg/dL) |
|---|---|---|---|---|---|
| control | ۲۰۰/۵۰±۱۰/۷۳ | ۲۵۷/۸۶±۱۱/۰۱ | ۴/۳۰±۰/۰۳ | ۸/۸۸±۰/۵ | ۰/۱۲±۰/۰۱۵ |
| TAA | ۲۰۳±۹/۱۱ | ۲۵۲/۶۷±۷/۴۲ | ۴/۷۰±۰/۰۰ [a] | ۸/۵۶±۰/۰۸ | ۰/۳۸±۰/۰۱۵[a] |
| 100mg/kg G. G+TAA | ۲۰۵/۸۶±۸/۶۰ | ۲۱۳/۸۰±۱۱/۹۸ | ۴/۳۳±۰/۰۶[b] | ۸/۷۷±۰/۳۱ | ۰/۳۷ ±۰/۰۳۴[c] |
| 200mg/kg G. G+TAA | ۲۱۱/۴۳±۸/۴۶ | ۲۳۱/۸۳±۶/۸۷ | ۴/۳۱ ±۰/۰۵[b] | ۸/۵۷±۰/۱۰ | ۰/۳۴ ±۰/۰۲۷[c] |
| 300mg/kg G. G+TAA | ۲۱۲/۵۷±۳/۴۰ | ۲۳۱/۲۹±۱۰/۲۸ | ۴/۲۰ ±۰/۰۷[b] | ۷/۹۲ ±۰/۲۱[c] | ۰/۱۵±۰/۰۲۸ |

حرف a نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده تیواستامید با گروه کنترل در سطح p<۰/۰۵ ، حرف b نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه دریافت‌کننده تیواستامید با گروههای تجربی در سطح p<۰/۰۵، حرف c نشان دهنده اختلاف معنی‌دار گروه کنترل با گروههای تجربی در سطح (p<۰/۰۵)، می‌باشد.



www.SID.ir

Archive of SID



## بحث

نتایج به‌دست‌آمده از این تحقیق نشان داد که میزان آلبومین و بیلی‌روبین سرم درگروه تیمارشده با تیواستامید نسبت به گروه کنترل افزایش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت آلبومین سرم در تمام گروه‌های تجربی دریافت‌کننده عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه دریافت‌کننده تیواستامید کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین غلظت پروتئین توتال سرم در گروه تجربی دریافت‌کننده ۳۰۰ mg/kg عصاره آبی شیرین‌بیان و تیواستامید نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد ($p<۰/۰۵$). این بدان معنی است که عصاره تا حدودی دارای اثرحفاظتی موثری بر تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القا شده توسط تیواستامید در موش صحرایی نر می‌باشد.

ازجمله ترکیبات موجود در ریشه شیرین‌بیان Quercetin می‌باشد. Quercetin، استرس های اکسیداتیو القاء شده توسط Lindane را در کلیه و کبد در موش‌های صحرایی نژاد ویستار اصلاح می‌کند. مصرف کورستین منجر به کاهش سطوح آنزیم‌های کبدی وبهبود علائم نارسایی کلیوی می‌گردد[۱۷]. Glycyrrhizin موجود در ریشه شیرین‌بیان باز تولید کبد را تسریع کرده و سریعاً فعالیت ترانس آمیناز سرم را در موشهایی که ۷۰٪ کبد آن‌ها برداشته شده کاهش می‌دهد[۱۸]. روغن فلاونوئیدی شیرین‌بیان در موش های صحرایی مبتلا به کارسینوژنز کبدی اثر مهاری بر فعالیت glutathione- s – transferase positive foci دارد. روغن فلاونوئیدی شیرین‌بیان با غلظت ۶۰۰ mg/kg اثرات مهاری بر کارسینوژنز کبدی دارد[۱۹]. استفاده ترکیبی از Matrine, Glycyrrhizin می‌تواند مرگ و میر ناشی از مصرف دوزهای بالا استامینوفن راکاهش دهد و مسمومیت کبدی القاء شده توسط تتراکلرید کربن رابهبودبخشد[۲۰].

18-B-Glycyrrhetinic acid موجود در ریشه شیرین‌بیان باعث بهبود مسمومیت کبدی القاشده توسط2-acetylaminofluorene در موش‌های نژاد ویستار می‌گردد که این اثرات را ازطریق تصحیح استرس‌های اکسیداتیو،التهاب و افزایش تکثیرسلولی اعمال می‌کند[۲۱]. مطالعات نشان دادند متابولیت های میکروبی زیستی فعال از Glycyrrhetinic acid دارای اثرات حفاظتی برعلیه پراکسیداسیون القا شده توسط آسکوربیک اسید/کلرید آهن(III) درهموژنات کبدی موش نرمال والقای تولید نیتریک اکسید در ماکروفاژهای موش صحرایی و نقش حفاظت کنندگی کبدی برعلیه مسمومیت کبدی القا شده توسط CCL4 در موش آلبینو می‌باشد[۲۲]. علاوه به راین عصاره شیرین‌بیان دارای اثرات محافظتی برعلیه مسمومیت القا شده توسط Doxorubicinدرسلول های h9c2می باشدکه این اثر را ازطریق کاهش استرس اکسیداتیو ومهارفرآیندهای القاکننده مرگ سلولی اعمال می‌کند[۲۳]. Glycyrrhizic acid موجود در ریشه شیرین‌بیان دارای اثرات حفاظت کنندگی قوی برعلیه مسمومیت کبدی القا شده توسط نانوذرات‌های titanium dioxideدرموش صحرایی می‌باشد[۲۴].

همچنین مطالعات نشان دادند Glycyrrhizic acidپراکسیداسیون لیپیدالقاشده توسطtitanium dioxideرادرکبدموش صحرایی تصحیح می‌کند[۲۵].

Glycyrrhizin موجود در ریشه شیرین‌بیان صدمه حادکبدی مرتبط باتغذیه وریدی تام (total parenteral) رادرموش های صحرایی ازطریق کاهش استرس های شبکه اندوپلاسمیک واسترس های نیتروژن واکنشی کاهش می‌دهد[۲۶].

Glycyrrhizin،سیلی مارین، Urosodeoxycholic acidبیان ژن های مرتبط با مرگ سلولی واسترس اکسیداتیو رادر سلول های HePG2تنظیم می‌کنند. علاوه به راین اثرات محافظت کنندگی کبدی آن‌ها ممکن است مربوط به کاهشNF-Kb می‌باشد[۲۷]. مشتقاتLiqirtigenin موجود در ریشه شیرین‌بیان دارای اثرات محافظت کنندگی کبدی برعلیه مسمومیت کبدی القا شده توسط دی گلاکتوزآمین- لیپوپلی ساکارید ازطریق کاهش سطوح افزایش یافتهSGOT,SGPT,ALKP,TG,NOوLDH می‌باشد[۲۸]. Quercetinصدمه کبدی القاشده توسط گلیکوزیدهای Tripterygium را احتمالا از طریق کاهش استرس‌های اکسیداتیو وخواص ضدالتهابی اش بهبود می‌بخشد[۲۹]. در مطالعه‌ای مشخص گردید Glycyrrhizic acid موجود در ریشه شیرین‌بیان دارای اثرات حفاظت کنندگی کبدی درموش ازطریقNrF2،up regulation می‌باشد[۳۰]. علاوه به راین Liquirtigenin موجود در ریشه شیرین‌بیان دارای اثرات حفاظت کنندگی کبدی برعلیه صدمه کبدی القاشده



www.SID.ir

Archive of SID



توسط tacrine (یک مهارکننده دهانی استیل کولین استراز) می‌باشدکه این عمل را ازطریق مهارGSK3-beta اعمال می‌کند[۳۱]. انکوباسیون با Isoliquiritigenin می‌تواند تکثیر سلولی هپاتوسیت‌های انسانی را تحریک کند[۳۲].

به طورکلی نتایج پژوهش حاضر با نتایج تحقیقات محققین دیگرمطابقت دارد وبه نظر می‌رسدکه تجویز دهانی عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان ازطریق خنثی کردن رادیکال های آزاد ،تحریک فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانتی ،کاهش تولیدسیتوکین‌های التهابی دارای اثرات محافظتی بر تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القاء شده توسط تیواستامید باشد. عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان می‌تواند توسط مکانیسم‌های مختلف موجب اثرات حفاظتی بر تغییرات فاکتورهای شیمیایی مرتبط با کبد القاشده توسط تیواستامید گردد. این عصاره احتمالا با اثرات آنتی اکسیدانتی خود موجب ثبات غشای سلولی و جلوگیری از اکسیداسیون لیپیدهای غشا توسط متابولیت های فعال تولید شده از تیواستامید می‌شود[۳۳]. همچنین ترکیبات فنولی موجود در آن احتمالا با تحریک سیستم سم‌زدایی و افزایش ظرفیت گلوتاتیون احیا درون سلولی موجب کاهش آسیب‌های ناشی از تیواستامید می‌شوند[۳۴]. با این وجود تحقیقات بیشتری برای شناسایی وجداسازی ترکیبات فعال درعصاره شیرین‌بیان ضروری می‌باشد. درمطالعات بعدی لازم است که آنزیم‌های آنتی اکسیدانتی کبدی وتغییرات ملکولی ژنهای ایجادکننده مرگ سلولی نیز موردبررسی قرارگیرد تا بتوان با قاطعیت بیشتری درمورد اثرات این گیاه بربهبود تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القاء شده توسط تیواستامید موش صحرایی اظهارنظرکرد.

## نتیجه‌گیری کلی

نتایج این پژوهش نشان داد که احتمالا تجویز دهانی عصاره آبی ریشه شیرین‌بیان دارای اثرات محافظتی برتغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی مرتبط با کبد القا شده توسط تیواستامید باشد. با انجام پژوهش‌های بیشتر در صورت تأیید نتایج فوق افزودن عصاره ریشه شیرین‌بیان به رژیم غذایی افراد مبتلا به اختلال در فاکتورهای بیوشیمیایی خون توصیه می‌شود.

## تشکر و قدردانی

از همکاری صمیمانه معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز تشکرو قدردانی به عمل می‌آید.

## منابع

1. Raju SBG,Battu RG,Manju latha YB,Srinivas K. Anti hepatotoxic activity of smilax china roots on CCL4 induced hepatic damage in rats. International Journal of Pharmacology and Pharmaceutical sciences 2012;4(1):494-496.
2. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis . J Clin Invest. 2005;115(2):209-18.
3. Mohammed A, Alshawsh M, Ameen A, Salmah Ismail, Zahra A. Hepatoprotective effects of orthosiphon stamineus extract on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. Malaysia Grant 2009;182:1-14.
4. Stankova P, Kucera O, Lotkova H, Rousar T, Endlicher R, Cervinkova Z. The toxic effect of thioacetamide on rat liver in vitro. Toxicol Int In Vitro 2010;24(8):2097-2103.
5. Anbarasu C, Rajkapoor B, Bhat KS, John Giridharan, A Arul Amuthan, Satish K. Protective effects of pisonia aculeata on thioacetamide induced hepatotoxicity in rats. Pac J Trop Biomed . 2012;2(7):511-515.
6. Marjan Nassiri Asl, Hossein Hosseinzadeh. Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza sp. and its bioactive compounds. Phytother Res. 2008;22:709-724.
7. Gao X, Wang W, Wei S, Li W. [Review of pharmacological effects of Glycyrrhiza radix and its bioactive compounds]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2009;34(21):2695-700.
8. Jong Rok Lee,Sook Jahr Park,Hyeung-Sik Lee,Seon Young Jee,Jungcheol Seo,Young Kyu Kwon,Taeg Kyu Kwon,Sang Chan Kim. Hepatoprotective activity licorice water extract against cadmium-induced toxicity in rats. Ecam. 2009;6(2): 195-201.
9. Tripathi M , Singh B K, Kakkar P. Glycyrrhizic acid modulates t-BHP induced apoptosis in primary rat hepatocytes. Food and Chemical Toxicol. 2009:339-344.
10. Rasool M, Iqbal J, Malik A, Ramzan HS, Qureshi MS, Asif M, Qazi MH, Kamal MA, Chaudhary AG, Al-Qahtani MH, Gan SH, Karim S. Hepatoprotective Effects of Silybum marianum (Silymarin) and Glycyrrhiza glabra (Glycyrrhizin) in Combination: A Possible Synergy. Evid Based Complement Alternat Med. 2014:641597.



www.SID.ir

Archive of SID




11. Zheng YF, Wei JH, Fang SQ, Tang YP, Cheng HB, Wang TL, Li CY, Peng GP. Hepatoprotective triterpene saponins from the roots of Glycyrrhiza inflata. Molecules. 2015;20(4):6273-83.

12. Yu JY, Ha JY, Kim KM, Jung YS, Jung JC, Oh S. Anti-Inflammatory Activities of Licorice Extract and Its Active Compounds, Glycyrrhizic Acid, Liquiritin and Liquiritigenin, in BV2 Cells and Mice Liver. Molecules. 2015;20(7):13041-54.

13. Hai Zhong Huo, Bing Wang, Yong Kang Liang, Yong Yang Bao, Yan Gu. Hepatoprotective and antioxidant effects of licorice extract against CCL4-induced oxidative damage in rats. Int J Mol Sci. 2011;12:6529-6543.

14. Hanna M. Sirag. Biochemical studies on thioacetamide toxicity in male albino rats and the role of tomato juice as an antioxidant. Mansoura J. Forensic Med. Clin. Toxicol. 2007:99-114.

15. Mostafavi Pour Z, Zal F, Monabati and Vessal M. Protective effects of a combination of quercetin and vitamin E against cyclosporine A-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. Hepathol Res. 2008;38(4):385-92.

16. Atef M. Al-Attar. Attenuating effect of Ginkgo biloba Leaves extract on liver fibrosis induced by thioacetamide in mice. J Biomed Biotechnol. 2012; 76:1450.

17. Padama VV, Baskaran R, Roopesh RS, Poornima P. Quercetin attenuates lindane induced oxidative stress in wistar rats. Miol Biol Rep. 2012;39(6):6895-906.

18.Mitsutoshi Kimura, Tadashi Moro, Hajime Motegi, Hiroyuki Maruyama, Mariko Sekine, Hiroshi Okamoto, Hideo Inoue, Toshitsugu Sato, Masahiko Ogihara. In vivo glycyrrhizin accelerates liver regeneration and rapidly lowers serum transaminase activities in 70 patially hepatectomized rats. European Journal of Pharmacology. 2008:357-36.

19. Kaku Nakagawa, Kazunori Hosoe, Takayoshi Hidaka, Kyoko Nabae, Mayumi Kawabe, Mitsuaki Kitano. Inhibition by licorice flavonoid oil of glutathione S-transferase-positive in the medium-term rat hepatocarcinogenesis bioassay. Nutrition Research. 2010: 61-74.

20. Wan XY, Luo M, Li XD, He P. Hepatoprotective and anti-hepatocarcinogenic effects of glycyrrhizin and matrine. Chem Biol Interact. 2009;181:15-19.

21. Hasan SK, Khan R, Ali N, Khan AQ, Rehman MU, Tahir M, Lateef A, Nafees S, Mehdi SJ, Rashid S, Shahid A, Sultana S. 18-β Glycyrrhetinic acid alleviates 2-acetylaminofluorene-induced hepatotoxicity in Wistar rats: Role in hyperproliferation, inflammation and oxidative stress. Hum Exp Toxicol. 2015;34(6):628-41.

22. Maatooq GT, Marzouk AM, Gray AI, Rosazza JP. Bioactive microbial metabolites from glycyrrhetinic acid. Phytochemistry. 2010;71(2-3):262-70.

23. Hosseini A, Shafiee-Nick R, Mousavi SH. Combination of Nigella sativa with Glycyrrhiza glabra and Zingiber officinale augments their protective effects on doxorubicin-induced toxicity in h9c2 cells. Iran J Basic Med Sci. 2014;17(12):993-1000.

24. Orazizadeh M, Fakhredini F, Mansouri E, Khorsandi L. Effect of glycyrrhizic acid on titanium dioxide nanoparticles-induced hepatotoxicity in rats. Chem Biol Interact. 2014;220:214-21.

25. Khorsandi L, Orazizadeh M, Mansori E, Fakhredini F. Glycyrrhizic acid attenuated lipid peroxidation induced by titanium dioxide nanoparticles in rat liver. Bratisl Lek Listy. 2015;116(6):383-8.

26. Tsai JJ, Kuo HC, Lee KF, Tsai TH. Glycyrrhizin represses total parenteral nutrition-associated acute liver injury in rats by suppressing endoplasmic reticulum stress. Int J Mol Sci. 2013;14(6):12563-80.

27. Hsiang CY,Lin LJ, Kao ST,Lo HY,Chou ST, Ho TY. Glycyrrhizin, silymarin, and ursodeoxycholic acid regulate a common hepatoprotective pathway in HepG2 cells. Phytomedicine. 2015;22(7-8):768-77.

28. Gaur R, Kumar S, Trivedi P, Bhakuni RS, Bawankule DU, Pal A, Shanker K. Liquiritigenin derivatives and their hepatotoprotective activity. Nat Prod Commun. 2010;5(8):1243-6.

29. Wang J, Miao M, Zhang Y, Liu R, Li X, Cui Y, Qu L. Quercetin ameliorates liver injury induced with Tripterygium glycosides by reducing oxidative stress and inflammation. Can J Physiol Pharmacol. 2015;93(6):427-33.

30. Chen S, Zou L, Li L, Wu T. The protective effect of glycyrrhetinic acid on carbon tetrachloride-induced chronic liver fibrosis in mice via up regulation of Nrf2. PLoS One. 2013;8(1):e53662.

31. Park SM, Ki SH, Han NR, Cho IJ, Ku SK, Kim SC, Zhao RJ, Kim YW. Tacrine,an oral acetylcholinesterase inhibitor, induced hepatic oxidative damage, which was blocked by liquiritigenin through GSK3-beta inhibition. Biol Pharm Bull. 2015;38(2):184-92.

32. De Bartolo L ,Morelli S, Gallo MC, Campana C, Statti G, Rende M, Salemo S, Drioli E. Effect of isoliquiritigenin on viability and differentiated functions of human hepatocytes maintained on PEEK-WC-polyurethane membranes. Biomaterials. 2005;26(33):6625-34.

33. Baer-Dubowska W, Szaerfer H, Krajka-Kuzniak. Inhibition of murine hepatic cytochrome P450 activities by natural and synthetic phenolic compounds. Xanobiotica. 1998;28:735-743.

34. Schuppan D, Jia JD, Brinkhaus B, Hahn EG. Herbal products for liver disease. Hepatology. 1999;30(4): 1099-1104.




www.SID.ir