Arch

5th International Conference on Agricultural Sciences Medicinal Plants and Traditional Medicine
CINVU Kosar University Avicenna International Community College LLC
March 6, 2022 Tbilisi - Georgia

مروری بر اثر محافظتی گیاهان دارویی بر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید

علیرضا رضائی[1]، کبری شیرانی[2*]

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه سم‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه سم‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران (*نویسنده مسئول)

چکیده

سیکلوفسفامید یک داروی سیتوتوکسیک است که می‌تواند هم ایمنی هومورال و هم ایمنی سلولی را سرکوب کند. ترکیب گیاهان دارویی سنتی و داروهای شیمی درمانی برای بهبود ایمنی و کیفیت عملکرد زندگی استفاده می‌شود. در این مقاله، اثرات عصاره‌های گیاهی، اجزای فعال و مشتقات آن‌ها بر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید مورد بحث قرار می‌گیرد. از کلمات کلیدی مناسب برای جستجو از طریق PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar استفاده شد. تمام نتایج مرتبط منتشر شده تا دسامبر ۲۰۲۱ برای بررسی نهایی انتخاب شدند.بیش از ۵۰ مقاله یافت شد که در آن‌ها عصاره‌های گیاهی، اجزای فعال و مشتقات آن‌ها برای اثرات محافظتی ایمنی آن‌ها در برابر سمیت ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید آزمایش شده است. اگرچه چندین گیاه در مدل‌های حیوانی موثر هستند، هیچ مطالعه‌ای بر روی مدل انسانی انجام نشد. با توجه به نتایج می‌توان ادعا کرد که گیاهان و ترکیبات فعال آن‌ها کاندیدهای خوبی برای درمان کمکی در شیمی درمانی برای کاهش سمیت ایمنی سیکلوفسفامید هستند.

واژگان کلیدی: فیتوتراپی، گیاهان دارویی، محافظت، سیکلوفسفامید، سمیت ایمنی

www.SID.ir

Arch

۱.مقدمه

سیستم ایمنی نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها مانند سرطان و آترواسکلروز دارد. سموم ایمنی، عوامل محیط خارجی هستند که باعث تغییرات قابل توجهی در مکانیسم‌های ایمنی در انسان و حیوانات می‌شوند. برخی از عواملی که منجر به سرکوب سیستم ایمنی می‌شوند عبارتند از استرس، آفت کش‌ها، سوء مصرف الکل و تنباکو، آنتی بیوتیک‌ها، شیمی درمانی، قرص‌های ضد بارداری، کورتیزون و سایر درمان‌های دارویی (Riahi et al., 2010; Riahi et al., 2011; Wahab et al., 2014).

سیکلوفسفامید یک عامل آلکیله کننده سیتوتوکسیک با طیف وسیعی از فعالیت در برابر انواع بیماری‌ها است. تجویز سیکلوفسفامید باعث لوسمی، لنفوم، پان سیتوپنی، دستگاه گوارش (سمیت کبدی، تهوع، استفراغ)، سیستیت هموراژیک و آلوپسی می‌شود (Emadi et al., 2009). سرکوب سیستم ایمنی یکی از عوارض جانبی اصلی درمان طولانی مدت سیکلوفسفامید در بیماران سرطانی است. وزن بدن، وزن نسبی طحال و تیموس، DLC (لوکوسیت دیفرانسیل)، TLC (تعداد کل لکوسیت)، QHS (همولیز کمی SRBC)، PFCs (سلول‌های تشکیل دهنده پلاک)، HA (آنتی بادی هومورال)، DTH (حساسیت از نوع تاخیری)، BMC (سلول‌های مغز استخوان)، تکثیر سلول‌های B و T و فعالیت سلول‌های NK (قاتل طبیعی) با دوزهای بالای سیکلوفسفامید کاهش یافت (Hussain et al., 2013). از نظر مکانیکی، سیکلوفسفامید، به عنوان یک پیش دارو، در کبد به ۴-هیدروکسی سیکلوفسفامید و توتومر آلدوفسفامید آن تبدیل می‌شود. این ترکیبات آزادانه در سلول پخش می‌شوند و به ترکیب فعال فسفورامید تبدیل می‌شوند. غشای هسته را عبور می‌دهد، به DNA متصل می‌شود و از سنتز بازهای نیتروژنی جلوگیری می‌کند و باعث القای آپوپتوز در سلول‌های ایمنی می‌شود (Ho & Zloty, 1993).

اثرات سمی بر بافت‌های طبیعی انسان، اصلی ترین اشکال تقلید دوز در درمان سیکلوفسفامید است که پروتکل درمانی را محدود می‌کند و کیفیت زندگی را کاهش می‌دهد. بزرگترین عیب استفاده از عوامل تعدیل کننده ایمنی مصنوعی، عوارض جانبی آنها مانند نوتروپنی، بی اشتهایی و پروتئینمی است (Haque et al., 2013). بر این اساس، علاقه فزاینده‌ای به کشف و توسعه ترکیبات شیمی درمانی بی‌ضرر و کارآمد وجود دارد که می‌توانند عوارض جانبی سمی سیکلوفسفامید را کاهش دهند. استفاده از گیاهان یا مواد موثره آنها در پیشگیری یا درمان بیماری‌های مزمن بر اساس تجربیات طب سنتی جوامع قومی است، اما استفاده از آنها در طب مدرن به دلیل عدم وجود شواهد علمی رایج نیست. در سال‌های اخیر، بسیاری از محققان به استفاده از گیاهان دارویی و عصاره‌های گیاهی مورد استفاده در درمان سنتی برای اهداف شیمی پیشگیرانه علاقه‌مند شدند (Sheeja & Kuttan, 2006).

۲.روش تحقیق

در این مطالعه، مقالات مرتبط تا دسامبر ۲۰۲۱ در پایگاه داده‌های مختلف از جمله PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar با استفاده از کلمات کلیدی "Phytotherapy"، "Herbs"، "Protection"،

www.SID.ir

Arch

"Cyclophosphamide" و" Immunotoxicity " جستجو شد. تمام مقالات مرتبط که به اثر محافظتی گیاهان دارویی بر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید پرداختند، در روند بررسی قرار گرفتند.

۳.یافته ها

*Picrorrhiza kurroa*1.3

Picrorhiza kurroa (خانواده: *Scrofulariaceae*) یک گیاه مهم چند ساله است که در منطقه هیمالیا رشد می کند. برگ، پوست و قسمت‌های زیرزمینی گیاه، عمدتاً ریزوم‌ها به طور گسترده در طب سنتی برای درمان مشکلات سوء هاضمه به دلیل گوارش نامناسب استفاده می‌شوند (Zhang et al., 2012). فعالیت‌های ضد التهابی و تعدیل کننده ایمنی را نشان می‌دهد. این فعالیت‌های دارویی *P. kurroa* به دلیل وجود گلیکوزیدهای ایریدوئید مشتق شده از مونوترپن است (Sud et al., 2014).

عصاره ریزوم *P. kurroa* به صورت خوراکی بر اساس وزن بدن در موش‌ها تجویز شد. هر دو عصاره آبی و اتانولی اثرات محافظتی بر پاسخ‌های ایمنی هومورال (HA) و سلولی (DTH) نشان دادند. با این حال، عصاره الکلی قوی‌تر از عصاره آبی در تولید پاسخ DTH است (Hussain et al., 2013).

*Cassia occidentalis*2.3

Cassia Occidentalis متعلق به لگومیناسه، گیاهی است یک ساله یا چند ساله که در چندین طب سنتی برای درمان اسهال، التهاب چشم، اسهال خونی، تب، سرطان، اگزما و بیماری‌های مقاربتی استفاده می‌شود. *C. occidentalis* دارای فعالیت‌های ضد باکتری، ضد قارچی، ضد التهابی و ضد سرطانی شناخته شده است (Yadav et al., 2010). طیف وسیعی از ترکیبات شیمیایی از جمله آنتراکینون‌ها، فلاونوئیدها، پلی ساکاریدها و تانن‌ها از این گیاه جدا شده است (Hatano et al., 1999).

بن حافظ و همکاران عصاره آبی *C. occidentalis* را برای پتانسیل محافظتی آن در برابر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید در موش ارزیابی کرد. تجویز عصاره گیاهی به حیوانات در معرض سیکلوفسفامید منجر به بهبود پاسخ‌های هومورال (پاسخ‌های PFC و QHS) شد. تعداد BMC، که در حیوانات تحت درمان با سیکلوفسفامید کاهش یافته بود، به طور قابل توجهی به سطوح طبیعی در حیوانات گروه سیکلوفسفامید + عصاره گیاهی معکوس شد. درمان حیوانات با *C. occidentalis* از آنها در برابر سرکوب ایمنی هومورال ناشی از سیکلوفسفامید محافظت کرد (Bin-Hafeez et al., 2001).

*Ficus glomerata Roxb*3.3

Ficus glomerata Roxb (خانواده: *Moraceae*) درختی است همیشه سبز و دارای خواص دارویی. دارای فعالیت‌های ضد ادرار، ضد باکتری، ضد اسهال، ضد التهابی، محافظ کبد و ضد سرطان است. استرول‌ها، تری ترپنوئیدها

www.SID.ir

Arch

(لانوسترول)، آلکالوئیدها، تانن‌ها و فلاونوئیدها از گیاه جدا شدند (Shiksharthi & Mittal, 2011).

عصاره متانولی میوه و پوست *F. glomerata Roxb* اثر متقابل قابل توجهی را برای کاهش ناشی از سیکلوفسفامید در کل WBC، تعداد لکوسیت‌های افتراقی، تعداد پلاکت‌ها، تعداد گلبول‌های قرمز و هموگلوبین در موش‌های آلبینو نشان داد. عصاره متانولی میوه‌ها و پوست *F. glomerata Roxb* خواص محرک ایمنی را در هر دو مدل in vivo و in vitro نشان داد (Heroor et al., 2013).

4.3 *Sphaeranthus indicus Linn*

Sphaeranthus indicus Linn (خانواده: *Asteraceae*) گیاهی است شاخه‌دار و در هند برای درمان صرع، یرقان، هپاتوپاتی، دیابت، جذام، تب، سرفه، گاستروپاتی، سوء هاضمه و بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود (Ramachandran, 2013). طیف وسیعی از ترکیبات فیتوشیمیایی از این گیاه جدا شده است، از جمله آلکالوئید، آلکالوئیدهای پپتیدی، اسیدهای آمینه، فلاونوئیدها و اسانس (Galani et al., 2010).

Bafna و همکاران گزارش معکوس سرکوب تیتر HA توسط سیکلوفسفامید در موش با درمان بخش فعال زیستی *S. indicus Linn* حیوانات تحت درمان با سیکلوفسفامید و دریافت کسری فعال زیستی تغییر قابل توجهی در پاسخ DTH در مقایسه با سیکلوفسفامید به تنهایی نشان دادند. نتایج نشان می‌دهد که کسر زیست فعال هم بر ایمنی هومورال و هم بر ایمنی سلولی تأثیر می‌گذارد و در برابر سیکلوفسفامید ناشی از سرکوب سیستم ایمنی محافظت می‌کند (Bafna & Mishra, 2006b).

5.3 *Curculigo orchioides*

Curculigo orchioides Gaertn (خانواده: *Amaryllidaceae*) ، گیاهی چند ساله، دارای فعالیت‌های تقویت کننده قوای جنسی، محرک ایمنی، محافظت از کبد، آنتی اکسیدان، ضد سرطان و ضد دیابت است. از ریزوم‌های گیاه به عنوان مقوی، آرام بخش، ادرار آور و ترمیم کننده استفاده می‌شود. گزارش شده است که این گیاه حاوی موسیلاژ، گلیکوزیدهای فنولیک، ساپونین‌ها و ترکیبات آلیفاتیک است (Chauhan et al., 2010).

Bafna و همکاران اثرات تعدیل‌کننده ایمنی عصاره متانولی ریزوم‌های *C. orchioides* را در حیوانات سرکوب‌شده سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید ارزیابی کرد. این عصاره باعث افزایش تیتر HA، DTH و سطوح WBC در موش‌های طبیعی و همچنین موش‌های سرکوب شده با سیکلوفسفامید شد. آنها پیشنهاد کردند که *C. orchioides* یک محرک ایمنی قوی در برابر داروهای سیتوتوکسیک است و می‌تواند به عنوان یک عامل درمانی مکمل استفاده شود (Bafna & Mishra, 2006a).

6.3 *Withania somnifera*

www.SID.ir

Arch

Withania somnifera، متعلق به خانواده *Solanaceae* برای درمان ناتوانی عمومی، سل، خستگی عصبی، بی‌خوابی و از دست دادن حافظه استفاده می‌شود. عصاره *W. somnifera* دارای فعالیت‌های ضد درد، ضد گرانولوما، تب‌بری، ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و تعدیل کننده ایمنی است. ریشه‌های گیاه حاوی ترکیبات شیمیایی مختلفی مانند آلکالوئیدها، اسیدهای آمینه، استروئیدها، روغن فرار، نشاسته، گلیکوزیدها، هنتریاکونتان، دولسیتول و وینانیول است (Uddin et al., 2012).

تجویز *W. somnifera* همراه با سیکلوفسفامید باعث افزایش BMC، سطوح IFN-γ (اینترفرون-گاما) ، IL-2 (اینترلوکین-۲) و GM-CSF (فاکتور تحریک کننده کلونی ماکروفاژ گرانولوسیتی) در مقایسه با سیکلوفسفامید شد. گروه درمان شده به تنهایی تقویت واکنش DTH ناشی از سیکلوفسفامید در حیوانات تحت درمان با *W. somnifera* سرکوب شد. نتایج مطالعات مختلف نشان داد که *W. somnifera* می‌تواند سرکوب میلوسکوپنی و لکوپنی بعدی ناشی از سیکلوفسفامید و استفاده از آن در درمان سرطان را کاهش دهد (Agarwal et al., 1999; Davis & Kuttan, 1999, 2000).

7.3 *Andrographis Paniculata*

Andrographis paniculata یک گیاه دارویی سنتی شناخته شده از خانواده *Acanthaceae* است. رایج ترین کاربردهای گزارش شده، درمان مشکلات گوارشی و عفونت است. این گیاه حاوی بسیاری از ترکیبات زیست فعال از کلاس‌های مختلف ترکیبات شیمیایی مانند فلاونوئیدها، دی ترپن لاکتون‌ها، فنیل پروپانوئیدها و گزانتون‌ها است (Valdiani et al., 2014).

تجویز داخل صفاقی عصاره اتانولی *A. paniculata* باعث افزایش کل WBC، BMC، سلول‌های بتا استراز مثبت، IFN-γ، IL-2 و GM-CSF در حیوانات تحت درمان با سیکلوفسفامید در مقایسه با موش‌های تحت درمان با سیکلوفسفامید شد. وزن اندام‌های لنفاوی (طحال و تیموس) که با تجویز سیکلوفسفامید کاهش می‌یابد نیز با درمان *A. paniculata* افزایش یافت. سطح TNF-α (فاکتور نکروز تومور آلفا)، که در طول تجویز سیکلوفسفامید افزایش یافت، با تجویز عصاره کاهش یافت. نتایج این مطالعه به اثرات محافظتی شیمیایی عصاره اتانولی *A. paniculata* اشاره می کند که نشان دهنده استفاده احتمالی آن به عنوان یک کمکی در طول شیمی درمانی است (Sheeja & Kuttan, 2006).

8.3 *Vernonia cinerea L*

Vernonia cinerea (خانواده: *Asteraceae*) گیاهی یک ساله با کاربرد دارویی در سقط جنین، سرطان و اختلالات مختلف گوارشی است (Haque et al., 2012). غربالگری فیتوشیمیایی گیاه وجود استروئیدها، گلیکوزیدها، تری ترپینوئیدها و استرها را در گیاه نشان داد (Latha et al., 1998).

Pratheeshkumar و همکاران اثرات محافظتی شیمیایی عصاره متانولی *V. cinereain* در موش Balb/c بررسی

www.SID.ir

Arch

کردند. عصاره باعث افزایش وزن اندام‌های لنفاوی، تعداد کل WBC و BMC در موش‌های تحت درمان با سیکلوفسفامید شد. سطوح IFN-γ، IL-2 و GM-CSF به طور قابل توجهی توسط عصاره *V. cinerea* افزایش یافت. سطح TNF-α با تجویز عصاره *V. cinerea* در موش‌های سرکوب شده سیستم ایمنی کاهش یافت. این نتایج نشان می‌دهد که *V. cinerea* اثر بهبود بخشی بر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید در مدل‌های حیوانی دارد (Pratheeshkumar & Kuttan, 2010a).

9.3 *Gentiana olivieri Griseb*

Gentiana olivieri Griseb (خانواده: *Gentianaceae*) به عنوان یک داروی گیاهی سنتی برای درمان اختلالات معده و روان در ترکیه استفاده می‌شود. مطالعات اخیر اثرات محافظت کننده کبد، ضد چربی خون و کاهش قند خون آن را ثابت کرده است (Koca et al., 2008). ترکیبات این گیاه چندین آلکالوئید، گلوکوزیدهای ایریدوئید و سکوئیریدوئید و گلیکوزیدهای فلاونوئیدی هستند (Takeda et al., 1999).

عصاره اتانولی و کسر بوتانولی *G. olivieri* به طور قابل توجهی HA و DTH را در مقایسه با لوامیزول در موش‌های سرکوب شده با سیکلوفسفامید افزایش داد. بخش بوتانولیک *G. olivieri* به طور قابل توجهی در شاخص فاگوسیتی افزایش یافته است. با این حال، عصاره الکلی هیچ افزایش قابل توجهی در دوزهای انتخاب شده در موش نشان نداد. نتایج نشان دهنده اثرات محرک ایمنی *G. olivieri* در موش با عمل از طریق ایمنی سلولی و هومورال در مدل‌های تجربی است (Singh et al., 2012).

10.3 *Egyptian sweet marjoram*

مرزنجوش شیرین (*Origanum majorana L.*) یکی از مهمترین گیاهان معطر جهان است که معمولاً به صورت دمنوش گیاهی (دم کرده) در طب عامیانه به عنوان محرک و مقوی استفاده می‌شود برگ مرزنجوش شیرین حاوی اسیدها، فلاونوئیدها، هیدروکربن‌ها، گلیکوزیدهای فنلی، ترپنوئیدهای فنلی، تانن‌ها، سیتوسترول و تریاکونتان است (Ramadan et al., 2013).

گزارش شده است که MLP (پودر برگ مرزنجوش) و MLE (عصاره آبی برگ مرزنجوش) به طور قابل توجهی سطوح IgM و IgG، پاسخ DTH، وزن و سلولی بودن اندام‌های لنفاوی، سرکوب سلولی، و لکوپنی را در موش‌های سرکوب شده با سیکلوفسفامید کاهش دادند. اثرات تعدیلی برگ مرزنجوش در بیشتر موارد وابسته به دوز و در MLE بسیار بیشتر بود. در نتیجه، برگ مرزنجوش ممکن است به عنوان یک محرک ایمنی در بیماران تحت مداخلات شیمی درمانی مفید باشد (Ramadan et al., 2012).

11.3 *Solanum xanthocarpum*

www.SID.ir

Arch

Solanum xanthocarpum (*Solanaceae*) گیاهی چند ساله است که به طور سنتی برای درمان سرفه، تب و بیماری‌های قلبی استفاده می‌شود. این دارو دارای چندین اثر دارویی مانند ضد تب، ضد تومور، کاهش فشار خون، ضد آنافیلاکتیک، ضد آسم و فعالیت‌های تقویتی می‌باشد. گزارش شده است که میوه‌های آن حاوی چندین آلکالوئید استروئیدی، اسید کافئیک، کومارین‌ها، استروئیدها و تری ترپن‌ها هستند (Sultana et al., 2011b)

ارزیابی اثرات عصاره متانولی میوه‌های *S.xanthocarpum* بر روی موش‌های دارای سرکوب ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید نشان می‌دهد که افزایش قابل‌توجهی در چسبندگی نوتروفیل، تعداد WBC، تعداد RBC و درصد هموگلوبین پس از تجویز عصاره متانولی وجود دارد (Sultana et al., 2011b).

در مطالعه دیگری، عصاره آبی میوه *S.xanthocarpum* با افزایش درصد هموگلوبین، RBC، تعداد کل WBC و درصد نوتروفیل‌ها، فعالیت محافظت ایمنی از خود نشان داد. در نتیجه، *S.xanthocarpum* از موش‌ها در برابر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید محافظت کرده و نشان‌دهنده فعالیت قوی‌کننده ایمنی عالی آن است (Sultana et al., 2011a).

12.3 *Uncaria perrottetii*

Uncaria perrottetii (خانواده: *Rubiaceae*) یک گیاه دارویی است که در طول قرن‌ها به عنوان درمان جایگزین برای بهبود زخم‌ها، عفونت‌های باکتریایی/قارچی، تب، سردرد و بیماری‌های دستگاه گوارش استفاده می‌شود. اجزای فیتوشیمیایی *U. perrottetii* آلکالوئیدها، تانن‌ها و لوکوآنتوسیانین‌ها هستند (Vital & Rivera, 2009).

Leonora و همکاران اثرات تعدیل‌کننده ایمنی *U.perrottetii* در برابر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید در موش‌ها را ارزیابی کردند. عصاره گیاه به طور قابل توجهی باعث افزایش فعال شدن سلول‌های صفاقی، فعالیت فاگوسیتیک و تکثیر سلولی در موش‌های دریافت کننده سیکلوفسفامید شد. همانطور که در این مطالعه بیان شد *U.perrottetii* دارای اثرات ایمنی بر روی ایمنی ذاتی است و عصاره‌ی آن می‌تواند اثرات سرکوب کننده سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید را برانگیزد (Nudo & Catap, 2011).

13.3 *Leucas aspera*

Leucas aspera متعلق به خانواده *Lamiacea* یک گیاه معطر یک ساله است که به طور سنتی برای خواص ضد درد، آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و ضد باکتری آن استفاده می‌شود. ترکیبات آلیفاتیک با زنجیره بلند، تری ترپن‌ها، فنل‌ها و استرول‌ها از قسمت‌های هوایی و ریشه *L. aspera* جدا شده‌اند (Mangathayaru et al., 2005).

اثرات ایمنی عصاره آبی *L. aspera* در موش‌هایی که دارای سیستم ایمنی سرکوب شده با سیکلوفسفامید بودند مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که عصاره به طور قابل ملاحظه‌ای فعالیت نوتروفیل و DTH، سطوح RBC، WBC و هموگلوبین را در موش‌هایی دارای سرکوب سیستم ایمنی بودند افزایش داد (Stalin & Kumar, 2013).

www.SID.ir

Arch

در یک مطالعه جدید، عصاره اتیل استات قسمت‌های هوایی *L. aspera* افزایش وابسته به دوز در چسبندگی نوتروفیل، شاخص فاگوسیتیک و محافظت در برابر سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید را نشان داد. این نتایج نشان داد که *L. aspera* پاسخ ایمنی سلولی و هومورال را تحریک می کند (Augustine et al., 2014).

14.3 *Ipomoea obscura*

Ipomoea obscura (*L.*) گیاهی چند ساله از خانواده *Convolvulaceae* است. آیورودا بسیاری از خواص دارویی این گیاه مانند درمان اسهال خونی، زخم‌ها، جوش‌ها، هموروئید و تنفس دشوار را شناسایی کرده است (Mungole et al., 2010). وجود بسیاری از آلکالوئیدهای ناهمگن بیوشیمیایی در این گیاه گزارش شده است. بیشتر آنها آلکالوئیدهای ایندول به نام Ipobscurine هستند (Hamsa & Kuttan, 2011).

Hamsa و همکاران اثرات محافظتی *I.obscura* در برابر سمیت ناشی از سیکلوفسفامید در مدل‌های موش را گزارش کرد. عصاره سطح TNF-α را کاهش داد و وزن نسبی اندام، تعداد کل WBC و BMC را اصلاح کرد. سطوح پایین IFN-γ، IL-2 و GM-CSF پس از درمان سیکلوفسفامید در حیوانات تحت درمان با *I.obscura* افزایش یافت. این یافته‌ها نشان داد که *I.obscura* یک عامل محافظت کننده ایمنی قوی است و می‌تواند به عنوان یک درمان کمکی در شیمی درمانی استفاده شود (Hamsa & Kuttan, 2010).

15.3 *Averroha carambola*

Averroha carambola (خانواده: *Oxalidaceae*) ، همچنین به عنوان میوه ستاره‌ای شناخته می‌شود، یک میوه آبدار محبوب در آسیا است. میوه ستاره‌ای در طب سنتی برای درمان اگزما، دیابت، سردرد، استفراغ، سرفه و بی‌قراری استفاده می‌شود. تجزیه و تحلیل فیتوشیمیایی اولیه عصاره متانولی *A.carmbola* وجود آلکالوئیدها، ترکیبات فنلی، تانن‌ها و فلاونوئیدها را نشان داد (Wahab et al., 2014).

ارزیابی پتانسیل تعدیل کننده ایمنی عصاره متانولی *A. carambola* نشان داد که حیوانات تیمار شده با عصاره افزایش وابسته به دوز در مقادیر HA، واکنش DTH ناشی از SRBC و IL-6 و TNF-α را نشان دادند. نتایج به‌دست‌آمده در این مطالعه نشان داد که *A. carambola* احتمالاً می‌تواند قابلیت‌های تحریک‌کننده ایمنی داشته باشد (Wahab et al., 2014).

16.3 *Cardiospermum halicacabum L*

Cardiospermum halicacabum (خانواده: *Sapindaceae*) یک گیاه همیشه سبز است که در سیستم طب سنتی هند و چین برای مدت طولانی در درمان روماتیسم، کمر، سرفه، گرمازدگی، بیماری‌های عصبی، سفتی اندام‌ها و مارگزیدگی استفاده می‌شود. تعدادی از ترکیبات موجود در *C. halicacabum* مانند تری ترپنوئیدهای کورکوبیتان،

www.SID.ir

Arch

آلکالوئیدها و گلیکوزیدها جدا و شناسایی شده‌اند (Jeyadevi et al., 2013).

C. halicacabum برای توانایی محافظت از موش در برابر سمیت ناشی از سیکلوفسفامید مورد بررسی قرار گرفت. درمان همزمان با عصاره متانولی *C. halicacabum* سمیت ناشی از سیکلوفسفامید را کاهش داد. عصاره به طور قابل توجهی تعداد WBC، BMC و فعالیت α-استراز را در موش‌های تحت درمان با سیکلوفسفامید افزایش داد. مصرف همزمان عصاره از کاهش وزن بدن و اندام‌های لنفاوی نیز جلوگیری کرد. علاوه بر این، تغییرات ناشی از سیکلوفسفامید در سطوح IFN-γ، IL-2، GM-CSF و TNF-α توسط عصاره معکوس شد. به طور کلی، نتایج این مطالعه اثرات محافظتی عصاره *C. halicacabum* را در برابر سمیت ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید با تعدیل سیتوکین‌ها در موش نشان داد (Pratheeshkumar & Kuttan, 2010b).

17.3 *Brahma Rasayana*

Brahma Rasayana یک داروی چند گیاهی غیر سمی است که از عصاره‌های گیاهی به دست می‌آید. ادعا می‌شود که *B. Rasayana* برای مدیریت شرایط روانی؛ از جمله اضطراب، شناخت ضعیف و عدم تمرکز مفید است (Guruprasad et al., 2010).

تجویز خوراکی *B. Rasayana* به طور قابل توجهی سطح سیتوکین سرم IFN-γ، IL-2 و GM-CSF را در موش‌های سالم و تحت درمان با سیکلوفسفامید افزایش داد. نتایج نشان دهنده استفاده از *B. Rasayana* برای کاهش سمیت ناشی از درمان سیکلوفسفامید و تأثیر آن بر عملکرد ایمنی است (Rekha et al., 2001).

18.3 Shirishadi

ترکیب Shirishadi یک داروی چند گیاهی (*Albezia lebbeck* (*L.*)، *Cyperus rotundus Linn* و *Solanum surattense*) است که در طب هندی برای درمان اختلالات آلرژیک استفاده می‌شود (Kajaria et al., 2011).

Kajaria و همکاران (۲۰۱۳) اثرات تعدیل کننده ایمنی عصاره هیدروالکلی ترکیب Shirishadi را با استفاده از مدل سرکوب سیستم ایمنی ناشی از سیکلوفسفامید بررسی کرد. عصاره ترکیب Shirishadi با افزایش سطوح کاهش‌یافته تعداد کل گلبول‌های سفید و گلبول‌های قرمز، فعالیت ایمنی را نشان داد. نتایج آزمون چسبندگی نوتروفیل نشان داد که پس از تجویز عصاره، میزان چسبندگی نوتروفیل‌ها افزایش معنی داری داشت. این مطالعه نشان داد که این ترکیب یک عامل تعدیل کننده ایمنی موثر است (Kajaria et al., 2013).

19.3 Shenqi Fuzheng

Shenqi Fuzheng یک داروی سنتی محبوب است که از دو نوع گیاه چینی تهیه می شود: *Radix Astragali* و *Radix Codonopsis*. این دارو دارای اثرات هم افزایی ضد توموری خوب همراه با شیمی درمانی در مدل موش حامل

www.SID.ir

Arch

تومور است. ترکیبات موجود در Shenqi Fuzheng شامل فنیل پروپانوئیدها، پلی استیلن‌ها، فلاونوئیدها، ایزوفلاونوئیدها، ساپونین‌ها، آلکالوئیدها و اسیدهای آلی می‌باشد (Dong et al., 2010; Liu et al., 2013).
در مطالعه‌ای موش‌های Balb/c در مواجهه با Shenqi Fuzheng همراه با سیکلوفسفامید قرار گرفتند. درمان Shenqi Fuzheng باعث افزایش شاخص طحال، PWBC (گلبول‌های سفید محیطی)، و تعداد BMC در موش‌های تحت درمان با سیکلوفسفامید شد. درمان Shenqi Fuzheng به طور قابل توجهی پاسخ‌های تکثیر سلول‌های T و B، فعالیت سلول‌های کشنده طبیعی و فاگوسیتوز ماکروفاژ صفاقی را افزایش داد و سطح IL-2 را بازیابی کرد. با توجه به نتایج، نتیجه گیری می‌شود که Shenqi Fuzheng دارای توانایی قوی برای تسریع بهبودی از سرکوب سیستم ایمنی در موش‌های تحت درمان با سیکلوفسفامید است (J. Wang et al., 2012).

20.3 *Panax japonicus*

Panax japonicas (خانواده: *Araliaceae*) در ژاپن و جنوب غرب چین پراکنده شده است. گزارش شده است که ریزوم‌های *P. japonicus* ضد زخم، خلط آور، ضد سرفه، هموستاتیک، آرام بخش، ضد تومور، ضد التهاب، ضد درد و ضد چاقی هستند. اجزای فعال اصلی در *P. japonicus* ساپونین‌ها و پلی ساکاریدها هستند (Choi et al., 2008; R. Wang et al., 2012).

در مطالعه‌ای پلی ساکاریدهای *P. japonicus* به طور قابل توجهی شاخص‌های طحال را افزایش دادند، تکثیر لنفوسیت‌های طحال را افزایش دادند، تولید همولیزین سرم و سلول‌های کشنده‌ی طبیعی را در موش‌های سرکوب شده با سیکلوفسفامید تحریک کردند و آنها را به سطح نرمال بازگرداندند (C. Zhang et al., 2011).
در مطالعه دیگری، کل ساپونین *P. japonicus* آشکارا شاخص طحال و سطح سرمی IFN-γ را افزایش داد، درصد لنفوسیت‌های B، سلول‌های کشنده‌ی طبیعی و نسبت CD+8/CD+4 را بهبود بخشید و تکثیر لنفوسیت‌های طحال و تولید سرم را افزایش داد. همولیزین *P. japonicus* می‌تواند عملکرد سیستم ایمنی را در موش‌های سرکوب شده با سیکلوفسفامید بهبود بخشد (C.-c. ZHANG et al., 2011).

21.3 *Opuntia dilleniid*

Opuntia dilleniid کاکتوسی از خانواده *Opuntiae* است که معمولاً در طب عامیانه به عنوان ضد دیابت، ضد التهاب، ضد درد و ضد قند خون استفاده می‌شود. همچنین برای درمان سرفه، ناراحتی‌های برونش و آسم استفاده می‌شود. مطالعات اخیر بر روی پلی ساکاریدهای مشتق شده از گونه Opuntia نشان داده است که این پلی ساکاریدها حاوی واحدهای آرابینوز، زایلوز، فروکتوز، گلوکز و رامنوز هستند (Zhao et al., 2011).
برای ارزیابی ویژگی‌های محافظ شیمیایی پلی‌ساکاریدهای *O.dillenii*، مدل‌های موش با سیستم ایمنی سرکوب‌شده تحت درمان با این پلی‌ساکاریدها به طور قابل توجهی سطوح IgM و IgG را افزایش دادند و تکثیر لنفوسیت‌های T و B

www.SID.ir

Arch

را فعال کردند. این مواد به طور قابل توجهی نسبت لنفوسیت‌های CD4+ و CD8+ T را در موش‌های دارای سرکوب سیستم ایمنی کاهش دادند و آن را به سطح طبیعی بازگرداندند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که ابن پلی‌ساکاریدها نقش مهمی در محافظت در برابر سرکوب سیستم ایمنی در موش‌های تحت درمان با سیکلوفسفامید دارند (Zhao et al., 2012).

*Lycium barbarum L*22.3

Lycium barbarum L. (خانواده: *Solanaceae*) یک داروی گیاهی سنتی چینی معروف است که دارای طیف گسترده‌ای از اثرات مفید مانند کاهش قند خون، ضد پیری، تعدیل کننده ایمنی، ضد سرطان و ضد خستگی است (Li et al., 2007). اجزای تشکیل دهنده *L. barbarum* شامل کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها و پلی ساکاریدها است (Zou et al., 2010).

در یک مطالعه، پلی ساکاریدهای *L. barbarum* با اثر سرکوب کننده سیکلوفسفامید بر تکثیر لنفوسیت T مخالفت کردند. میزان مهاری فعالیت CTL (لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک) در موش‌های دریافت کننده سیکلوفسفامید تحت درمان با پلی‌ساکاریدهای *L. barbarum* کاهش یافت. علاوه بر این، تجویز پلی‌ساکاریدهای *L. barbarum* کاهش فعالیت سلول‌های کشنده‌ی طبیعی ناشی از تجویز سیکلوفسفامید در موش‌ها را بازسازی کرد. نتایج یک اثر محافظتی پلی‌ساکاریدهای *L. barbarum* را در تقویت ایمنی با واسطه سلول‌های T و فعالیت سلول‌های کشنده‌ی طبیعی در موش‌های تحت درمان با سیکلوفسفامید گزارش کرده‌اند (Wang et al., 1990).

www.SID.ir

Arch

٤.بحث و نتیجه‌گیری

سیکلوفسفامید یک داروی سیتوتوکسیک است که می‌تواند هم ایمنی هومورال و هم ایمنی سلولی را سرکوب کند، اما مکانیسم اثر آن بسیار پیچیده است. به نظر می‌رسد که عوامل تعدیل‌کننده ایمنی که همراه با داروهای شیمی‌درمانی استفاده می‌شوند، سرکوب سلولی را کاهش داده و پاسخ ایمنی را تقویت می‌کنند. در واقع، ترکیب عوامل تعدیل کننده ایمنی مانند بسیاری از گیاهان دارویی سنتی و داروهای شیمی درمانی برای بهبود ایمنی و وضعیت عملکرد کیفیت زندگی و همچنین کاهش سمیت شیمی درمانی در طب سنتی استفاده می‌شود (Gao et al., 2013). سیستم خونساز به طور مداوم از سلول‌های بنیادی خونساز و سلول‌های پیش ساز تجدید می‌شود. آسیب دیدن یا از بین رفتن سلول‌های بنیادی مغز استخوان که قادر به بازسازی سلول‌های خونی جدید نیستند منجر به ترومبوسیتوپنی و لکوپنی می‌شود. تجویز عصاره‌ها احتمالاً با فعال کردن ماکروفاژها باعث ایجاد نوتروفیلی و لکوسیتوز می‌شود. ماکروفاژهای فعال تعداد زیادی از مواد از جمله فاکتور محرک کلنی و اینترلوکین ۱ ترشح می‌کنند. این مواد به عنوان عامل لکوسیتوز شناخته شده‌اند (Haque & Ansari, 2014).

عصاره‌های گیاهی وزن اندام‌های لنفاوی را افزایش دادند. این افزایش در تعداد سلول‌ها ممکن است مسئول افزایش وزن طحال و تیموس در نظر گرفته شود، این ممکن است تا حدی به دلیل اثر تحریکی عصاره‌های گیاهی بر روی لنفوسیت‌ها و سلول‌های BMC باشد که در نهایت در تیموس قرار می‌گیرند (Bin-Hafeez et al., 2003). ترکیبات مختلف مشتق شده از گیاهان، از جمله آلکالوئیدها، کوئینون‌ها، فلاونوئیدها، ساپونین‌ها، ترپنوئیدها، اسیدهای کربوکسیلیک فنل و پلی ساکاریدها دارای فعالیت ایمنی تحریک کننده هستند (Haque et al., 2013; Middleton, 1998).

www.SID.ir

۵.منابع

Agarwal, R., Diwanay, S., Patki, P., & Patwardhan, B. (1999). Studies on immunomodulatory activity of Withania somnifera (Ashwagandha) extracts in experimental immune inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, *67*(1), 27-35 .

Augustine, B. B., Dash, S., Lahkar, M., Amara, V. R., Samudrala, P. K., & Thomas, J. M. (2014). Evaluation of immunomodulatory activity of ethyl acetate extract of Leucas aspera in Swiss albino mice. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, *8* .(۲)

Bafna, A., & Mishra, S. (2006a). Immunostimulatory effect of methanol extract of Curculigo orchioides on immunosuppressed mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *104*(1-2), 1-4 .

Bafna, A., & Mishra, S. (2006b). Protective effect of bioactive fraction of Sphaeranthus indicus Linn. against cyclophosphamide induced suppression of humoral immunity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *104*(3), 426-429 .

Bin-Hafeez, B., Ahmad, I., Haque, R., & Raisuddin, S. (2001). Protective effect of Cassia occidentalis L. on cyclophosphamide-induced suppression of humoral immunity in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *75*(1), 13-18 .

Bin-Hafeez, B., Haque, R., Parvez, S., Pandey, S., Sayeed, I., & Raisuddin, S. (2003). Immunomodulatory effects of fenugreek (Trigonella foenum graecum L.) extract in mice. *International immunopharmacology*, *3*(2), 257-265 .

Chauhan, N. S., Sharma, V., Thakur, M., & Dixit, V. K. (2010). Curculigo orchioides: the black gold with numerous health benefits. *Zhong xi yi jie he xue bao= Journal of Chinese integrative medicine*, *8*(7), 6 .۶۲۳-۱۳

Choi, Y.-E., Ahn, C. H., Kim, B.-B., & Yoon, E.-S. (2008). Development of Species Specific AFLP-Derived SCAR Marker for Authentication of Panax japonicus CA M EYER. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *31*(1), 135-138 .

Davis, L., & Kuttan, G .(۱۹۹۹) .Effect of Withania somnifera on cytokine production in nol and cyclophosphamide treated mice. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, *21*(4), 695-703 .

Davis, L., & Kuttan, G. (2000). Effect of Withania somnifera on cyclophosphamide-induced urotoxicity. *Cancer letters*, *148*(1), 9-17 .

Dong, J., Su, S.-Y., Wang, M.-Y., & Zhan, Z. (2010). Shenqi fuzheng, an injection concocted from Chinese medicinal herbs, combined with platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, *29*(1), 1-11 .

Emadi, A., Jones, R. J., & Brodsky, R. A. (2009). Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. *Nature reviews Clinical oncology*, *6*(11), 638-647 .

Galani, V. J., Patel, B., & Rana, D. (2010). Sphaeranthus indicus Linn.: A phytopharmacological review. *International Journal of Ayurveda Research*, *1*(4), 247 .

Gao, H.-y., Li, G.-y., Huang, J., Han, Y., Sun, F.-z., Du, X.-w., An, L.-j., Wang, H.-y., & Wang, J.-h. (2013). Protective effects of Zhuyeqing liquor on the immune function of normal and immunosuppressed mice in vivo. *BMC complementary and alternative medicine*, *13*(1), 1-7 .

www.SID.ir

Arch

Guruprasad, K., Mascarenhas, R., Gopinath, P., & Satyamoorthy, K. (2010). Studies on Brahma rasayana in male Swiss albino mice: chromosomal aberrations and sperm abnormalities. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*, *1*(1), 40 .

Hamsa, T., & Kuttan, G. (2010). Ipomoea obscura ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity by modulating the immune system and levels of proinflammatory cytokine and GSH. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, *88*(11), 1042-1053 .

Hamsa, T., & Kuttan, G. (2011). Protective role of Ipomoea obscura (L.) on cyclophosphamide-induced uro-and nephrotoxicities by modulating antioxidant status and pro-inflammatory cytokine levels. *Inflammopharmacology*, *19*(3), 155-167 .

Haque, M., & Ansari, S. (2014). Immunostimulatory effect of standardised alcoholic extract of green tea (Camellia sinensis L.) against cyclophosphamide-induced immunosuppression in murine model. *International Journal of Green Pharmacy*, *8*(1), 52 .

Haque, M. A., Hassan, M. M., Das, A., Begum, B., Ali, M. Y., & Morshed, H. (2012). Phytochemical investigation of Vernonia cinerea (Family: Asteraceae). *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *2*(6), 79 .

Haque, M. R., Ansari, S. H., & Rashikh, A. (2013). Coffea arabica seed extract stimulate the cellular immune function and cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, *12*(1), 101 .

Hatano, T., Mizuta, S., Ito, H., & Yoshida, T. (1999). C-Glycosidic flavonoids from Cassia occidentalis. *Phytochemistry*, *52*(7), 1379-1383 .

Heroor, S., Beknal, A. K., & Mahurkar, N. (2013). Immunomodulatory activity of methanolic extracts of fruits and bark of Ficus glomerata Roxb. in mice and on human neutrophils. *Indian journal of pharmacology*, *45*(2), 130 .

Ho, V. C., & Zloty, D. M. (1993). Immunosuppressive agents in dermatology. *Dermatologic clinics*, *11*(1), 73-85 .

Hussain, A ,.Shadma, W., Maksood, A., & Ansari, S. H. (2013). Protective effects of Picrorhiza kurroa on cyclophosphamide-induced immunosuppression in mice. *Pharmacognosy research*, *5*(1), 30 .

Jeyadevi, R., Sivasudha, T., Ilavarasi, A., & Thajuddin, N. (2013). Chemical constituents and antimicrobial activity of Indian green leafy vegetable Cardiospermum halicacabum. *Indian journal of microbiology*, *53*(2), 208-213 .

Kajaria, D., Tripathi, J., & Pandey, B. (2011). The analgesic and anti-inflammatory activities of the hydroalcholic extract of" Shirishadi compound" in animal model. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, *1*(10), 98 .

Kajaria, D., Tripathi, J. S., Tiwari, S. K., & Pandey, B. L. (2013). Immunomodulatory effect of ethanolic extract of Shirishadi compound. *Ayu*, *34*(3), 322 .

Koca, U., Şekeroğlu, N., & Özkutlu, F. (2008). Mineral composition of Gentiana olivieri Griseb.(Gentianaceae): a traditional remedy for diabetes in Turkey. Proceedings of the Fifth Conference on Medicinal and Aromatic Plants of Southeast European Countries,(5th CMAPSEEC), Brno, Czech Republic, 2-5 September, 2008 ,

Latha, R. M., Geetha, T., & Varalakshmi, P. (1998). Effect of Vernonia cinerea less flower extract in adjuvant-induced arthritis. *General Pharmacology: The Vascular System*, *31* ,(۴) ۶۰۱–۶۰۶ .

www.SID.ir

Li, X., Ma, Y., & Liu, X. (2007). Effect of the Lycium barbarum polysaccharides on age-related oxidative stress in aged mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *111*(3), 504-511 .

Liu, M.-H., Tong, X., Wang, J.-X., Zou, W., Cao, H., & Su, W.-W. (2 .۰۱۳Rapid separation and identification of multiple constituents in traditional Chinese medicine formula Shenqi Fuzheng Injection by ultra-fast liquid chromatography combined with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *74*, 141-155 .

Mangathayaru, K., Lakshmikant, J., Sundar, N. S., Swapna, R., Grace, X. F., & Vasantha, J. (2005). Antimicrobial activity of Leucas aspera flowers. *Fitoterapia*, *76*(7-8), 752-754 .

Middleton, E. (1998). Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Flavonoids in the living system*, 175-182 .

Mungole, A. J., Awati, R., Chaturvedi, A., & Zanwar, P. (2010). Preliminary phytochemical screening of Ipomoea obscura (L): A hepatoprotective medicinal plant *International Journal of PharmTech Research*, *2*(4), 2307-2312 .

Nudo, L. P., & Catap, E. S. (2011). Immunostimulatory effects of Uncaria perrottetii (A. Rich.) Merr.(Rubiaceae) vinebark aqueous extract in Balb/C mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *133* ,(۲) .۶۲۰-۶۱۳

Pratheeshkumar, P., & Kuttan, G. (2010a). Ameliorative action of Vernonia cinerea L. on cyclophosphamide-induced immunosuppression and oxidative stress in mice. *Inflammopharmacology*, *18*(4), 197-207 .

Pratheeshkumar, P., & Kuttan, G. (2010b). Cardiospermum halicacabum inhibits cyclophosphamide induced immunosupression and oxidative stress in mice and also regulates iNOS and COX-2 gene expression in LPS stimulated macrophages. *Asian Pac J Cancer Prev*, *11*(5), 1245-1252 .

Ramachandran, S. (2013). Review on Sphaeranthus indicus Linn.(Koṭṭaikkarantai). *Pharmacognosy reviews*, *7*(14), 157 .

Ramadan, G., Nadia, M., Arafa, N. M., & Zahra, M. M. (2013). Preventive effects of egyptian sweet marjoram (Origanum majorana L.) leaves on haematological changes and cardiotoxicity in isoproterenol-treated albino rats. *Cardiovascular toxicology*, *13*(2), 100-109 .

Ramadan, G., Nadia, M., & Zahra, M. M. (2012). Egyptian sweet marjoram leaves protect against genotoxicity, immunosuppression and other complications induced by cyclophosphamide in albino rats. *British Journal of Nutrition*, *108*(6), 1059-1068 .

Rekha, P., Kuttan, G., & Kuttan, R. (2001). Effect of Brahma Rasayana on antioxidant systems and cytokine levels in mice during cyclophosphamide administration. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, *20*(2), 219-223 .

Riahi, B., Rafatpanah, H., Mahmoudi, M., Memar, B., Brook, A., Tabasi, N., & Karimi, G. (2010). Immunotoxicity of paraquat after subacute exposure to mice. *Food and chemical toxicology*, *48* ,(۶) .۱۶۳۱-۱۶۲۷

Riahi, B., Rafatpanah, H., Mahmoudi, M., Memar, B., Fakhr, A., Tabasi, N., & Karimi, G. (2011). Evaluation of suppressive effects of paraquat on innate immunity in Balb/c mice. *Journal of immunotoxicology*, *8*(1), 39-45 .

www.SID.ir

Sheeja, K., & Kuttan, G. (2006). Ameliorating effects of Andrographis paniculata extract against cyclophosphamide-induced toxicity in mice. *Asian Pac J Cancer Prev*, *7*(4), 609-614 .

Shiksharthi, A. R., & Mittal, S. (2011). Ficus racemosa: phytochemistry, traditional uses and pharmacological properties: a review. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*, *4*, 6-15 .

Singh, S., Yadav, C., & Noolvi, M. N. (2012). Immunomodulatory activity of butanol fraction of Gentiana olivieri Griseb. on Balb/C mice .*Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, *2*(6), 433-437 .

Stalin, S., & Kumar, P. S. (2013). Immunostimulatory Effect of Aqueous Extract of Leucas aspera in Cyclophosphamide induced Immunosuppressive Mice. *International Journal of PharmTech Research* ,۹۱۴-۹۱۰ ,(۳)۵ ,

Sud, A., Chauhan, R. S., & Tandon, C. (2014). Mass spectrometric analysis of differentially expressed proteins in an endangered medicinal herb, Picrorhiza kurroa. *BioMed research international*, *2014* .

Sultana, R., Khanam, S., & Devi, K .(2011a). Evaluation of Immunomodulatory activity of Solanum xanthocarpum fruits aqueous extract. *Pharm Lett*, *3*, 247-253 .

Sultana, R., Khanam, S., & Devi, K. (2011b). Immunomodulatory effect of methanol extract of Solanum xanthocarpum fruits. *Int J Pharm Sci Res*, *2*(2), 93-97 .

Takeda, Y., Masuda, T., HONDA, G., Takaishi, Y., Ito, M., Ashurmetov, O. A., Khodzhimatov, O. K., & Otsuka, H. (1999). Secoiridoid glycosides from Gentiana olivieri. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, *47*(9), 1338-1340 .

Uddin, Q ,.Samiulla, L., Singh, V., & Jamil, S. (2012). Phytochemical and pharmacological profile of Withania somnifera Dunal: a review. *J Appl Pharm Sci*, *2*(01), 170-175 .

Valdiani, A., Talei, D., Tan, S. G., Abdul Kadir, M., Maziah, M., Rafii, M. Y., & Sagineedu ,S. R. (2014). A classical genetic solution to enhance the biosynthesis of anticancer phytochemicals in Andrographis paniculata Nees. *PloS one*, *9*(2), e87034 .

Vital, P. G., & Rivera, W. L. (2009). Antimicrobial activity and cytotoxicity of Chromolaena odorata (L. f.) King and Robinson and Uncaria perrottetii (A. Rich) Merr. Extracts. *Journal of medicinal plants Research*, *3*(7), 511-518 .

Wahab, S., Hussain, A., Ahmad, M. P., Rizvi, A., Ahmad, M. F., & Farooqui, A. H. A. (2014). The ameliorative effects of Averroha carambola on humoral response to sheep erythrocytes in non-treated and cyclophosphamide-immunocompromised mice. *Journal of Acute Disease*, *3*(2), 115-123 .

Wang, B.-K., Xing, S.-T., & Zhou, J.-H. (1990). Effect of Lycium barbarum polysaccharides on the immune responses of T, CTL and NK cells in normal and cyclophosphamide-treated mice. *Chin J Pharmacol Toxicol*, *4*, 39-43 .

Wang, J., Tong, X., Li, P., Cao, H., & Su, W. (2012). Immuno-enhancement effects of Shenqi Fuzheng Injection on cyclophosphamide–induced immunosuppression in Balb/c mice. *Journal of Ethnopharmacology*, *139*(3), 788-795 .

www.SID.ir

Arch

Wang, R., Chen, P., Jia, F., Tang, J., & Ma, F. (2012). Optimization of polysaccharides from Panax japonicus CA Meyer by RSM and its anti-oxidant activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, *50*(2), 331-336 .

Yadav, J., Arya, V., Yadav, S., Panghal, M., Kumar, S., & Dhankhar, S. (2010). Cassia occidentalis L.: A review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profile. *Fitoterapia*, *81*-۲۲۳ ,(۴) ۲۳۰.

ZHANG, C.-c., JIANG, M.-j., ZHAO, H.-x., WANG, H.-w., JIA, L.-l., HE, Y.-m., & YUAN, D. (2011). Effects of total saponins of Panax japonicus Rhizoma on cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Chinese Traditional Patent Medicine*, *7* .

Zhang, C., Zhao, H., Jiang, M., Wang, H., He, Y., Zeng, X., & Yuan, D. (2011). Effects of polysaccharides isolated from Panax japonicus on immunosuppression mice. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, *34*(1), 91-94 .

Zhang, D.-K ,.Yu, J.-J., Li, Y.-M., Wei, L.-N., Yu, Y., Feng, Y.-H., & Wang, X. (2012). A Picrorhiza kurroa derivative, picroliv, attenuates the development of dextran-sulfate-sodium-induced colitis in mice. *Mediators of Inflammation*, *2012* .

Zhao, L.-Y., Zhang, S.-L ,.Yuan, Q.-X., Cheng, J., & Zeng, F.-H. (2012). Immunomodulatory effects of Opuntia dillenii polysaccharides on specific immune function of mice. *Zhong yao cai= Zhongyaocai= Journal of Chinese medicinal materials*, *35*(1), 98-102 .

Zhao, L., Lan, Q., Huang ,Z., Ouyang, L., & Zeng, F. (2011). Antidiabetic effect of a newly identified component of Opuntia dillenii polysaccharides. *Phytomedicine*, *18*(8-9), 661-668 .

Zou, S., Zhang, X., Yao, W., Niu, Y., & Gao, X. (2010). Structure characterization and hypoglycemic activity of a polysaccharide isolated from the fruit of Lycium barbarum L. *Carbohydrate Polymers*, *80*(4), 1161-1167 .

www.SID.ir