Review
Journal of Medical Council of Iran, Volume 43, Issue 4, 2025
https://doi.org/10.22034/43.4.17

Silymarin and Silibinin: A New Approach to the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases

Mehdi Rasooli[1], Mohammad Mashhadi Akbar Boojar[2], Mahdi Mashhadi Akbar Boojar[3]*

[1] Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Student Research and Technology Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*** Corresponding Author**
Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: mahdimashhadi@yahoo.com

Received: Mar 09 2025
Accepted: Sep 29 2025

Citation to this article
Rasooli M, Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M. Silymarin and Silibinin: A New Approach to the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases. *J Med Counc of Iran.* 2025;43(4):17-32.

Abstract

Background: Cardiovascular diseases are a global health challenge that requires effective therapeutic strategies. Silymarin and its most active biological component, silibinin, from milk thistle have been investigated as potential options for treating these diseases.

Methods: This review study detailed the effects of silymarin and silibinin on cardiovascular risk factors, including diabetes, dyslipidemia, and atherosclerosis. Data from published research articles (preclinical studies and clinical trials), case reports, reviews, and meta-analyses were collected and analyzed. A comprehensive search in the PubMed, Scopus, and Google Scholar databases for English studies was conducted using keywords selected based on the MeSH pattern, including "Antioxidants, Cardiovascular diseases, Diabetes, Dyslipidemia, Silibinin, Silymarin". This research focused on primary and secondary studies from 1995 to January 2025.

Results: Silibinin and silymarin have cardioprotective effects and can reduce blood pressure and lipids. These agents protect cells from oxidative stress by activating antioxidant pathways. Studies have shown significant improvements in the metabolic profiles of patients with type 2 diabetes, especially when silibinin is consumed as a supplement alongside an appropriate diet. However, clinical findings require further investigation due to limitations such as small sample sizes and variability in dosages.

Conclusion: Silymarin and silibinin may be considered effective supplements for preventing and treating cardiovascular diseases, as existing evidence indicates their positive impact on reducing associated risk factors. However, to confirm their effects and elucidate the precise mechanisms involved, it is essential to conduct larger studies with improved designs and to explore novel and advanced pharmaceutical formulations. This approach will help achieve more reliable results and facilitate the effective implementation of these compounds in clinical practice.

Keywords: Antioxidants, Cardiovascular diseases, Diabetes, Dyslipidemia, Silibinin, Silymarin

Copyright 2025, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

Journal of Medical Council of Iran, Volume 43, Issue 4, 2025
https://doi.org/10.22034/43.4.17

مقاله مروری

سیلیمارین و سیلیبینین: نگاهی نو به پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی

مهدی رسولی[1]، محمد مشهدی اکبر بوجار[2]، مهدی مشهدی اکبر بوجار[3]*

[1] کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
[2] کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
[3] گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

*** نشانی نویسنده مسئول:**
دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
نشانی الکترونیک:
Email: mahdimashhadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۱۲/۱۹
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۷/۰۶

چکیده

زمینه: بیماری‌های قلبی عروقی به عنوان یک چالش جهانی سلامت، نیاز به راهبردهای درمانی مؤثر دارند. سیلیمارین و فعالترین جزء زیستی آن یعنی سیلیبینین از گیاه خار مریم، به عنوان گزینه‌های بالقوه در درمان این بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش کار: این تحقیق مروری به تفصیل اثرات سیلیمارین و سیلیبینین را بر عوامل خطر قلبی عروقی از جمله دیابت، چربی خون و آترواسکلروز بررسی کرد. داده‌های حاصل از مقالات پژوهشی (مطالعات پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی)، گزارش‌های موردی، مرورها و فراتحلیل‌های منتشرشده جمع آوری و تجزیه و تحلیل شد. جستجوی جامعی در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed، Scopus و Google Scholar برای مطالعات انگلیسی با استفاده از کلمات کلیدی انتخاب شده بر اساس الگوی MeSH، شامل «سیلیمارین، سیلیبینین، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، چربی خون، و آنتی‌اکسیدان‌ها» انجام شد. این تحقیق بر مطالعات اولیه و ثانویه از سال ۱۹۹۵ تا ژانویه ۲۰۲۵ متمرکز بود.

یافته‌ها: سیلیبینین و سیلیمارین دارای اثرات محافظت‌کننده قلبی و توانایی کاهش فشار و چربی خون است. این عوامل با فعال‌کردن مسیرهای آنتی‌اکسیدانی از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند. مطالعات، بهبود قابل توجهی را در نمایه‌های متابولیک بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ به ویژه زمانی که سیلیبینین به عنوان مکمل همراه با یک رژیم غذایی مناسب مصرف شود، نشان داده اند. با این حال، یافته‌های بالینی به دلیل محدودیت‌هایی مانند حجم نمونه کم و تنوع در دوز، به بررسی‌های بیشتری نیاز دارند.

نتیجه‌گیری: سیلیمارین و سیلیبینین می‌توانند به عنوان مکمل‌های مؤثر در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی عروقی مطرح شوند، زیرا شواهد موجود، نشان‌دهنده تأثیر مثبت آنها در کاهش عوامل خطر این بیماری‌ها است؛ با این حال، برای تأیید اثرات و مکانیزم‌های دقیق آنها، انجام مطالعات وسیع‌تر، با طراحی بهتر و همچنین اشکال دارویی نوآورانه و به روزتر ضروری است تا بتوان به نتایج قابل اعتمادتری دست یافت و این ترکیبات را به‌طور مؤثر در بالین به کار گرفت.

کلمات کلیدی: آنتی‌اکسیدان، بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت، سیلیبینین، سیلیمارین، هایپرلیپیدمی

Copyright 2025, Journal of Medical Council of Iran.
This work is licensed under a Creative Commons Attribution–NonCommercial 4.0 International License.

مقدمه

بیماری‌های قلبی عروقی به عنوان عوامل اصلی مرگ و میر و بسیاری از ناتوانی‌ها در دنیای امروز به شمار می‌آیند (۱). در حال حاضر، تحقیقات علمی بر روی روش‌های دارویی و غیردارویی تغییر عوامل خطر قلبی عروقی مانند دیابت شیرین و چربی خون که احتمال ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی را افزایش می‌دهند، متمرکز شده است (۲). طب گیاهی به طور فزاینده‌ای توسط گروه‌های تحقیقاتی به منظور بهبود راهبردهای درمانی و پیشگیرانه از بیماری‌های قلبی عروقی در چارچوب یک سبک زندگی سالم‌تر مورد مطالعه قرار می‌گیرد (۳). پژوهش‌های متعدد فواید عوامل مشتق شده گیاهان را به عنوان مکمل برای سلامت قلب و عروق نشان می‌دهند (۴). با این حال، به دلیل دوزهای مختلف، فقدان مطالعات فارماکوکینتیک و تنوع جمعیت، تحقیقات بیشتری برای ارزیابی دقیق اثرات آنها بر انسان مورد نیاز است. کارآزمایی‌های بالینی اغلب فاقد استناد کافی هستند و معمولاً نتایج غیرقطعی به دست می‌دهند. به‌کارگیری یافته‌های تجربی در بالین نیز همواره چالش برانگیز است (۵،۶).

گیاه خارمریم که با نام علمی Silybum marianum شناخته می‌شود، قرن‌هاست که به عنوان یک عامل گیاهی سنتی در درمان بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرد. دیوسکوریدس، گیاه‌شناس یونانی اولین شخصی بود که از خارمریم برای اهداف پزشکی استفاده کرد و آن را به عنوان درمانی برای نیش مار پیشنهاد کرد (۷). پلینی و الدر پیشنهاد کردند که برای کمک به دفع صفرا از بدن، آب گیاه، را با عسل مخلوط شود. در قرون وسطی، خار مریم ابتدا به عنوان دارویی برای سموم کبد مورد استفاده قرار می‌گرفت و بعدها توسط پزشک گیاه شناسی بریتانیایی Culpepper، برای رفع انسداد کبد توصیه شد. در سال ۱۸۹۸، پزشکان فلتر و لوید مشاهده کردند که این گیاه به تسکین «احتقان کبد، طحال و کلیه» کمک می‌کند (۸).

امروزه از سیلیمارین به عنوان عصاره میوه S. marianum استفاده می‌شود و سیلیبینین، فعال‌ترین جزء زیستی آن به شمار می‌آید که در مطالعات مختلف تأیید شده است (۹). سیلیبینین و مشتقات آن متعلق به گروهی از فلاونوئیدها موسوم به فلاونولیگنان هستند و در دهه ۱۹۷۰ توسط سازمان بهداشت جهانی به عنوان یک داروی بالقوه با خواص ارتقاء دهنده سلامت طبقه بندی شدند (۱۰و۱۱). این سازمان به‌طور خاص دوز مجاز سیلیبینین را تعیین نکرده است، اما معمولاً دوزهای مصرفی این ترکیب در مطالعات بالینی و تجربی بین ۱۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم در روز متغیر است. سیلیمارین از استخراج با حلال آلی بدست می‌آید و ۱/۵ تا ۳ درصد از وزن خشک میوه را تشکیل می‌دهد. در بسیاری از مطالعات مجموعه تام فلاونوئیدهای موجود در سیلیمارین و در بسیاری دیگر فعال‌ترین جزء زیستی آن یعنی سیلیبینین مورد ارزیابی قرار گرفته اند (۹).

برای سال‌های متمادی، علاوه بر اثرات محافظتی قابل اعتماد سیلیبینین در برابر آسیب‌های کبدی، فعالیت ضدسرطانی بالقوه عصاره سیلیمارین و سیلیبینین (به عنوان مثال، پستان، پوست، روده بزرگ، دهانه رحم) نیز مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۰و۱۲). بسیاری از شرکت‌های دارویی، در حال توسعه محصولات حاوی سیلیبینین مثل Legalon و Silybin Phytosome برای درمان تومورهای تخمدان، پروستات، ریه و کبد هستند. این محصولات شامل اشکال مختلفی از جمله مکمل‌ها و تزریقات می‌باشند که در حال بررسی‌های بالینی قرار دارند (۱۳). علاوه بر این، یافته‌های آزمایشگاهی و مطالعات پیش‌بالینی حیوانی نیز نشان‌دهنده اثرات محافظتی عصاره سیلیمارین و بر قلب به عنوان جزء اساسی تشکیل دهنده آن می‌باشند که این اثرات عمدتاً بر اساس خواص آنتی‌اکسیدانی، کاهنده فشار، قند و چربی خون و اثرات ضدآتروژنیک مستقیم آن است (۱۴). علاوه بر این، تعداد فزاینده‌ای از کارآزمایی‌های بالینی در مقیاس کوچک، به صورت مشاهده‌ای یا تصادفی، اثرات قلبی عروقی عصاره سیلیمارین و سیلیبینین را بررسی کرده‌اند (۱۵).

هدف از مطالعه مروری حاضر، ارائه خلاصه‌ای فراگیر از خواص دارویی عصاره سیلیمارین و سیلیبینین در رابطه با عوامل خطر کلاسیک بیماری‌های قلبی عروقی، مانند دیابت، هیپرلیپیدمی و آتروسکلروز می‌باشد. این بررسی به تحلیل اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و متابولیکی این ترکیبات بر روی این عوامل خطر می‌پردازد و همچنین به شواهد علمی موجود در زمینه تأثیرات مثبت آنها بر سلامت قلب و عروق اشاره می‌کند. در نهایت، هدف این است که نتایج به دست آمده به عنوان مبنایی برای تحقیقات آینده و کاربردهای بالینی این ترکیبات در مدیریت درمان و پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی مورد استفاده قرار گیرد.

روش کار

در این مطالعه مروری روایتی، جستجو محدود به مقالات پژوهشی (مطالعات پیش‌بالینی و کارآزمایی‌های بالینی)، گزارش‌های موردی، مرورها و فراتحلیل‌های منتشرشده بود و تنها یافته‌های به زبان انگلیسی مورد ارزیابی قرار گرفتند. این مطالعه با رعایت معیارهای PRISMA انجام شده که این معیارها شامل موارد زیر است: عنوان مطالعه که به وضوح نشان‌دهنده نوع و موضوع مطالعه می‌باشد؛ خلاصه‌ای از مطالعه که شامل هدف، روش‌ها، نتایج و نتیجه‌گیری‌ها است؛ توصیف دقیق از جستجوی انجام شده، شامل پایگاه‌های اطلاعاتی، کلیدواژه‌ها و تاریخ‌های جستجو؛ معیارهای ورود و خروج؛ توصیف فرآیند انتخاب مقالات و تعداد مقالات شناسایی‌شده و انتخاب‌شده؛ شرح روش استخراج داده‌ها و ارائه نتایج به‌دست‌آمده و تحلیل داده‌ها به‌صورت شفاف و دقیق و مقایسه با یافته‌های قبلی.

پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus، PubMed و Google Scholar با استفاده از کلیدواژه‌های Antioxidants, Cardiovascular diseases, Diabetes, Dyslipidemia, Silibinin, Silymarin که بر اساس استاندارد سرفصل‌های موضوعی پزشکی (MeSH)[1] انتخاب شده بودند، جستجو شدند. فیلترهای جستجو شامل محدود کردن مقالات به زبان انگلیسی و مطالعات انجام شده از سال ۱۹۹۵ تا آگوست ۲۰۲۴ به منظور بررسی جدیدترین یافته‌ها و نتایج بالینی بود. برای غربالگری مقالات، ابتدا عناوین و چکیده‌ها بررسی شدند تا مقالات نامناسب حذف شوند. سپس مقالات باقی‌مانده بر اساس معیارهای ورود و خروج مشخص شده، شامل کیفیت روش‌شناسی و مرتبط بودن به موضوع، ارزیابی شدند.

ابزارهای غربالگری شامل چک‌لیست ارزیابی کیفیت منطبق بر معیارهای ورود و خروج و نرم‌افزار مدیریت منابع Mendeley Desk-top v۱.۱۹.۵ برای سازماندهی مقالات، به کار گرفته شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: ۱. مقالات منتشر شده به زبان انگلیسی؛ ۲. مطالعات بالینی که اثرات سیلیمارین یا اجزای آن را بر بیماری‌های قلبی عروقی بررسی کرده‌اند؛ ۳. مقالاتی که شامل داده‌های تجربی یا بالینی از بیماران با اختلالات قلبی عروقی بودند؛ ۴. مطالعات نظری یا مرور نظام‌مند مرتبط.

معیارهای خروج از مطالعه شامل موارد زیر بودند: ۱. مقالات غیرمرتبط با موضوع تحقیق؛ ۲. مقالاتی که کیفیت روش‌شناسی پایین داشتند یا دارای تعارضات جدی در نتایج بودند؛ ۳. مقالات منتشر شده قبل از سال ۱۹۹۵. این معیارها به منظور تضمین دقت و اعتبار نتایج نهایی انتخاب شدند.

در این پژوهش، جستجوی اولیه و استخراج مقالات از پایگاه‌ها توسط دو نویسنده انجام شد. نویسنده مسئول وظیفه بررسی عناوین و چکیده‌ها و در نهایت تصمیم‌گیری در مورد ورود یا عدم ورود آنها به مطالعه را بر عهده داشت. این تقسیم کار به افزایش دقت و کاهش احتمال از دست دادن مقالات مرتبط کمک کرد. برای رفع تعارضات حین غربالگری و پالایش مقالات، نویسندگان ابتدا مقالات را به‌طور مستقل بررسی کردند و سپس نتایج خود را با یکدیگر مقایسه کردند. در صورت وجود اختلاف نظر در مورد یک مقاله خاص، بحث و تبادل نظر انجام شد تا به توافقی مشترک برسند. همچنین، در مواردی که معیارهای ورود و خروج به وضوح مشخص نبود، از نویسنده مسئول به‌عنوان ناظر برای ارزیابی نهایی و تصمیم‌گیری تخصصی کمک گرفته شد.

نتایج جستجو از نظر ارتباط با سوال تحقیق، عدم تکرار و کیفیت مطالعه ارزیابی شد و مقالات مناسب برای بررسی بیشتر انتخاب شدند. در ابتدا ۲۸۰ مقاله یافت شد که سپس بر اساس معیارهای خاص کاهش یافت و ۸۸ مقاله در بررسی نهایی گنجانده شد. فرآیند استخراج داده‌ها شامل شناسایی اطلاعات مهم مانند طراحی مطالعه، جمعیت، روش‌های درمان، معیارهای نتیجه‌گیری و نتایج برای هر مقاله بود. همچنین، تعارضات نویسندگان به‌طور شفاف بیان و مدیریت شد تا اعتبار تحقیق حفظ گردد و اطمینان حاصل شود که تمامی دیدگاه‌ها به‌طور عادلانه و بدون سوگیری ارائه شده است. این اطلاعات به منظور تحلیل جامع‌تر و ارائه نتایج معتبر و قابل اعتماد در زمینه تأثیر سیلیمارین و سیلیبینین بر بیماری‌های قلبی عروقی و سایر اختلالات مرتبط جمع‌آوری شد. روندنمای مطالعه در شکل ۱ به نمایش در آمده است.

یافته‌ها

ساختار و ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی سیلیبینین به عنوان جزء اصلی سیلیمارین

به طور کلی عصاره سیلیمارین تام حاوی ایزومرهای شیمیایی از گروه فلاونو لیگنان است که مهمترین آنها هفت ترکیب شامل سیلیبین، ایزوسیلیبینین، دهیدروسیلیبین، سیلیدیانین، سیلیس کریستین، تاکسیفولین و کوئرستین می‌باشد. در میان این ترکیبات، سیلیبینین (که گاهی سیلیبین نیز نامیده می شود) مهمترین و فعال ترین جزء سیلیمارین است که حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد محتوای آن را تشکیل می‌دهد. سیلیبینین که فرمول مولکولی آن $C_{۲۵}H_{۲۲}O_{۱۰}$ می‌باشد خود از دو میان‌فضاپار (دیاسترئومر) تشکیل شده است:

Silybin A (۲R, ۳R, ۱۰R, ۱۱R) و Silybin B (۲R, ۳R, ۱۰S, ۱۱S).

ساختار مولکولی اجزای اصلی بیوفلاونوئیدهای سیلیمارین در شکل ۲ به نمایش در آمده است (۱۱-۹).

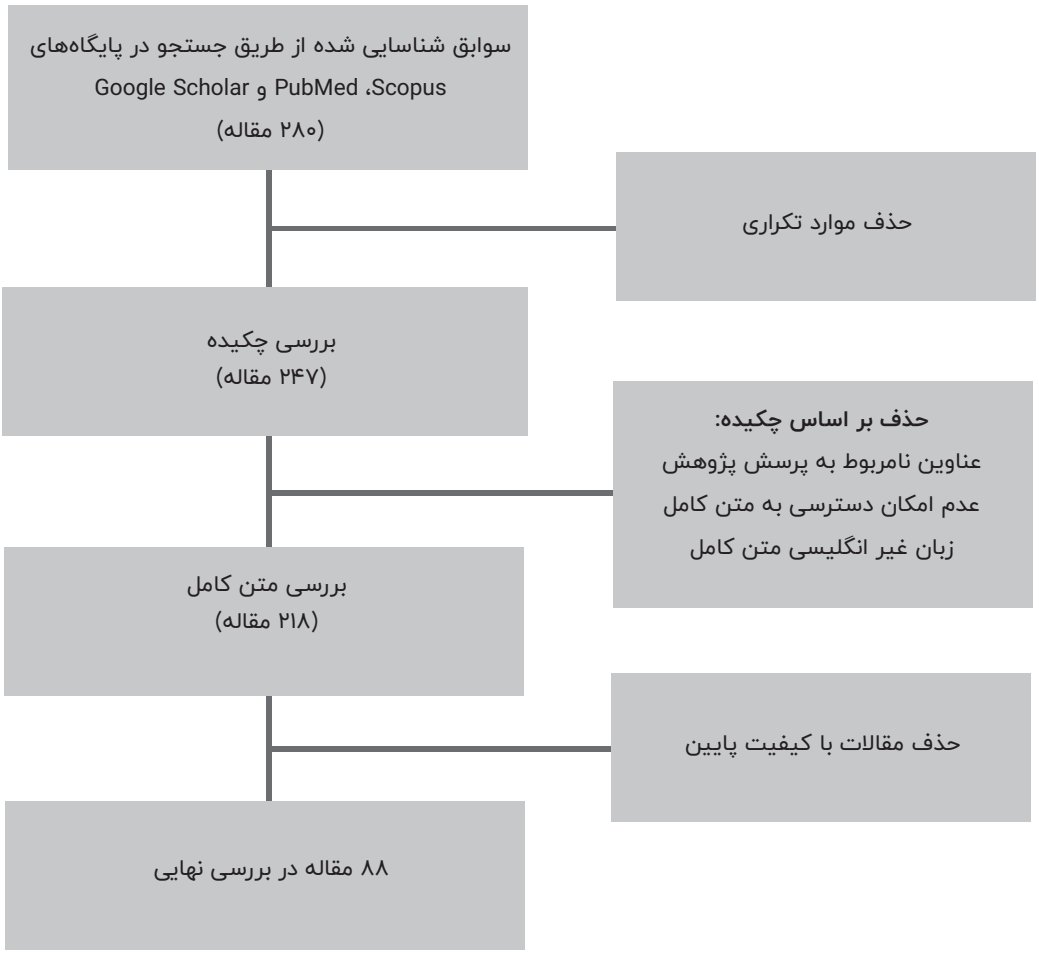
سیلیبینA و سیلیبینB، توسط دو واحد اصلی در یک ساختار از طریق یک حلقه اگزران[2] به هم متصل شده اند. واحد اولیه یک واحد تاکسی‌فولین[3] (نوعی واحد فلاونوئیدی) است در حالی که واحد دوم یک فنیل‌پروپانوئید بوده و این واحدها در میزان فعالیت زیستی آن مؤثر هستند. این مولکول کوچک دارای چرخه‌های کربو و هترو متناوب[4]است، در شرایط اسیدی برونستد (حالتی که یک ماده پروتون را به ماده دیگری می‌دهد) پایدار می‌ماند، اما پایداری آن با اسیدهای لوئیس یا در شرایط بازی کاهش می‌یابد. قرار گرفتن طولانی مدت در معرض دمای بیش از ۱۰۰ درجه سانتیگراد یا مواجهه با بازهای قوی می‌تواند منجر به تغییراتی در ساختار مولکولی آن شود. علاوه بر این، ترکیب سیلیبینین به راحتی کاهش نمی‌یابد؛ با این حال، می‌توان آن را به آسانی اکسید کرد و ۲،۳- دی‌هیدروسیلیبین را تشکیل داد (۱۷). به این ترتیب، درک دقیق از ساختار و پایداری سیلیبینین می‌تواند به بهبود استفاده‌های درمانی و توسعه فرمولاسیون‌های مؤثرتر کمک

1. Medical subject headings

2. Oxeran

3. Taxifolin

4. Carbo-and hetero-cycles



شکل ۱. روندنمای مطالعه

کند.

سیلیبینین در آب و در حلال‌های قطبی پروتیک (اتانول و متانول) و در حلال‌های غیرقطبی (کلروفرم و اتر) نامحلول است، اما در حلال‌های آپروتیک قطبی مانند DMSO[5]، استون، DMF[6] و THF[7] بسیار محلول است و در محلول‌های آبی خنثی به عنوان اسید ضعیف عمل می‌کند (۱۸). یکی از عوامل اصلی مؤثر بر اثربخشی داروها، قابلیت حل شدن آنها در آب است. در یک مطالعه اخیر، محققان حلالیت و سرعت انحلال سیلیبینین را در دما و pHهای مختلف بررسی کردند. آنها دریافتند که حلالیت سیلیبین با سطح pH متفاوت است و در pH، ۴/۵ بیشترین حلالیت را داراست (۱۹). محققان همچنین یافته‌های خود را با سامانه‌ای به نام «سیستم طبقه‌بندی زیست دارویی» یا BCS[8] مقایسه کردند که داروها را بر اساس حلالیت در آب و توانایی آنها برای عبور از سد روده طبقه‌بندی می‌کند. در این طبقه‌بندی، داروها، را به چهار دسته تقسیم می‌شوند:

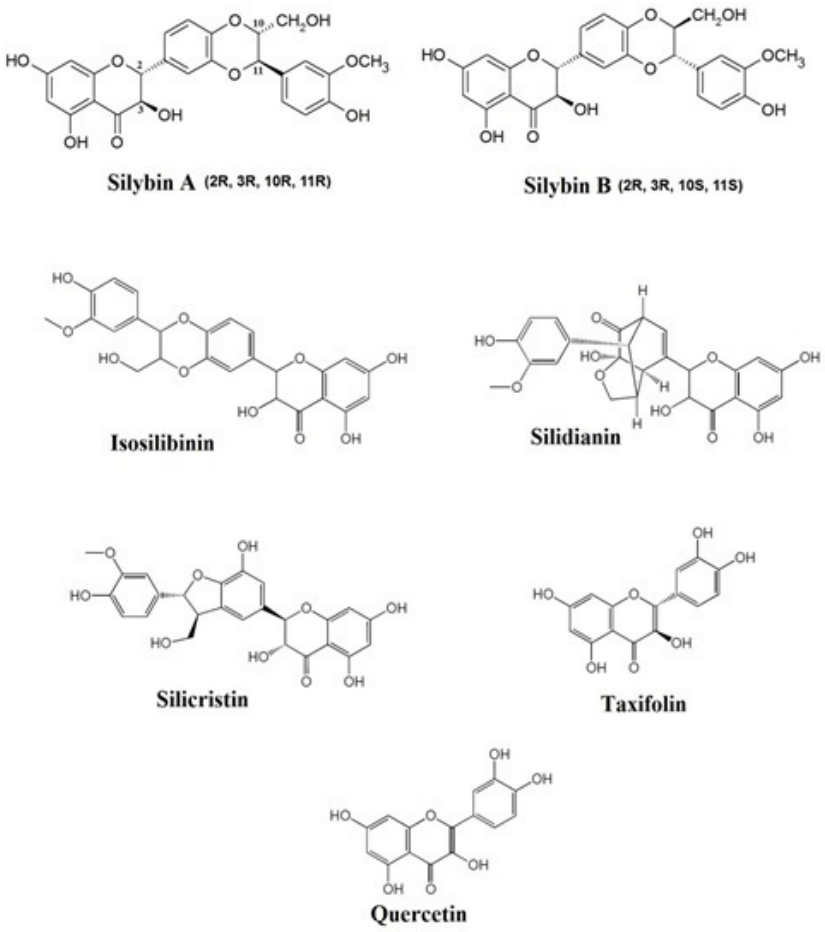
دسته یک، دارای حلالیت و نفوذپذیری بالا، دسته دو، دارای حلالیت کم اما نفوذپذیری بالا، دسته سه، دارای حلالیت بالا اما نفوذپذیری پایین و دسته چهار دارای حلالیت و نفوذپذیری کم می باشند. یافته‌های جدید نشان می‌دهند که سیلیبینین بر اساس حلالیت و پراکندگی بهتر است به عنوان یک ماده دسته چهار با حلالیت اندک و جذب گوارشی کم طبقه‌بندی گردد (۲۰).

اثربخشی دارویی سیلیبینین ممکن است به دلیل حلالیت و نفوذپذیری کم آن کاهش یابد. حلالیت پایین این ماده می‌تواند باعث شود که مقدار کمتری از آن در دستگاه گوارش جذب و به خون برسد. همچنین، نفوذپذیری کم سیلیبینین باعث می‌شود که این دارو نتواند به راحتی از غشای سلولی عبور کند و به بافت‌های هدف برسد. به همین دلیل، برای افزایش تأثیر سیلیبینین، نیاز به استفاده از روش‌های جدید مانند نانوذرات یا ترکیبات حامل وجود دارد تا حلالیت و نفوذپذیری آن بهتر شود (۱۰).

اثرات فارماکولوژیک سیلیبینین و سیلیمارین

اثرات آنتی‌اکسیدانی

5. Dimethyl sulfoxide
6. Dimetyl formamide
7. Tetrahydrofuran
8. Biopharmaceutics Classification System



شکل ۲. ساختار شیمیایی ترکیبات اصلی موجود در فلاونوئیدهای سیلیمارین (۱۱-۹)

سیلیبینین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان به سلول‌ها کمک می‌کند تا تعادل سالم مولکول‌های اکسید شده و کاهش یافته را حفظ کنند. این امر عموماً با فعال‌کردن چندین آنزیم و مولکول آنتی‌اکسیدانی، به ویژه مسیر پیام‌رسانی فاکتور هسته‌ای Nrf۲[۸] اجرا می‌شود تا از تشکیل رادیکال‌های آزاد که مولکول‌های ناپایداری هستند و به سلول‌ها آسیب می‌رسانند، جلوگیری کند (۲۱). مسیر Nrf۲ به سلول‌ها کمک می‌کند تا در برابر استرس اکسیداتیو مقاومت کنند و با فعال‌سازی آنزیم‌ها و مولکول‌های آنتی‌اکسیدانی، از آسیب رادیکال‌های آزاد جلوگیری کنند. این آنزیم‌ها شامل سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز هستند که به کاهش استرس اکسیداتیو کمک می‌کنند. سیلیبینین همچنین ممکن است با کندکردن فعالیت آنزیم‌هایی که رادیکال‌های آزاد تولید می‌کنند یا با محافظت از ساختارهای تولیدکننده انرژی در سلول‌ها در کاهش بار استرس اکسیداتیو مفید باشد (۲۲). البته این مورد هنوز به‌طور قطعی ثابت نشده است و برای تأیید این اثرات، مطالعات بیشتری لازم است.

سیلیبینین می‌تواند با به دام انداختن یون‌های آهن و مس آزاد بر فلور میکروبی روده اثر گذاشته و برهمکنش با باکتری‌ها موجب از بین بردن مستقیم رادیکال‌های آزاد گردد (۲۳). جدا از این، مطالعات آزمایشگاهی نشان داده‌اند که سیلیبینین می‌تواند ویتاژن‌ها[۱۰] را فعال کند که مسئول سنتز مولکول‌های محافظ مانند پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs)[۱۱]، تیوردوکسین[۱۲] و سیرتوئین‌ها[۱۳] هستند و از این طریق ازاسترس اکسیداتیو محافظت کند (۲۳و۲۴). در سطح سلول‌های کبدی، سیلیبینین می‌تواند بیان فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-a)[۱۴] را مهار کند و به نوبه خود جذب سلولی بیگانه‌زیست‌ها[۱۵]، از جمله سم‌های قارچی را کاهش دهد (۲۵). سیلیبینین با مکانیسم‌های متعدد در برابر سمیت کبدی به عنوان یک محافظت‌کننده قدرتمند عمل می‌کند. مثلاً با مهار پراکسیداسیون لیپیدی، نفوذپذیری غشای سلولی را تثبیت کرده و به کبد کمک می‌کند تا سطوح گلوتاتیون را

9. Nuclear factor E2-related factor 2

10. Vitagenes
11. Heat shock proteins
12. Thioredoxin
13. Sirtuins
14. Tumor necrosis factor
15. Xenobiotics

حفظ کند. این ماده با مواد شیمیایی سمی مانند تتراکلرید کربن مقابله می‌کند و مسیرهای التهابی ازجمله NF-kB[16] را سرکوب می‌کند (۲۶). استرس اکسیداتیو و شرایط التهابی ارتباط نزدیکی با یکدیگر دارند. استرس اکسیداتیو، ناشی از عدم تعادل بین تولید رادیکال‌های آزاد و توانایی بدن در خنثی‌سازی آن‌ها، می‌تواند منجر به آسیب به سلول‌ها و بافت‌ها شود. این آسیب‌ها، به نوبه خود، می‌توانند پاسخ‌های التهابی را تحریک کنند و چرخه‌ای از التهاب مزمن را ایجاد کنند. از سوی دیگر، التهاب نیز می‌تواند تولید رادیکال‌های آزاد را افزایش دهد و به تشدید استرس اکسیداتیو منجر شود. به این ترتیب، هر دو پدیده به‌صورت متقابل بر یکدیگر تأثیر گذاشته و می‌توانند در بروز بیماری‌های مزمن مانند دیابت، بیماری‌های قلبی و اختلالات عصبی نقش داشته باشند (۲۵).

اگرچه سیلیبینین به عنوان یک آنتی‌اکسیدان شناخته می‌شود و می‌تواند از طریق فعال‌سازی آنزیم‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی مانند Nrf۲ از آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد جلوگیری کند، اما اشاره‌ای به تأثیر مستقیم آن بر خطر بیماری‌های قلبی نشده است. همچنین، فعالیت‌های سیلیبینین در مهار تولید رادیکال‌های آزاد و محافظت از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو بیشتر بر روی سلول‌های کبدی و اثرات آن بر فلور میکروبی روده متمرکز است. بنابراین، برای اثبات تأثیر سیلیبینین بر بیماری‌های قلبی، نیاز به تحقیقات بیشتری وجود دارد.

اثرات ضدآترواسکلروز و ضدایسکمی

اثر سیلیبینین بر بیماری‌های کبد به خوبی مستند شده است، اما اثرات آن بر آترواسکلروز کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. آترواسکلروزیس که به معنای سخت شدن و باریک شدن عروق خونی است، می‌تواند باعث افزایش فشار خون شود. تعدادی از پژوهش‌هایی که به تازگی صورت پذیرفته، مکانیسم‌های بالقوه ضدآترواسکلروتیک سیلیمارین و سیلیبینین را نشان می‌دهند. سیلیبینین پلاک آترواسکلروتیک را در خرگوش‌های هایپرکلسترولمیک کاهش داده و با دوزهای بالاتر (۲۰۰ میلی‌گرم روزانه)، اثرات ضدآتروم و ضدترومبوتیک کلوپیدوگرل را در موش افزایش می‌دهد (۲۷). در مدل‌های حیوانی مشخص شده است که ضایعات آئورت، التهاب و اختلال عملکرد اندوتلیوم نیز توسط سیلیمارین کاهش می‌یابد (۲۸).

سیلیمارین با کاهش تجمع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)[17] در دیواره عروقی، اکسیداسیون LDL را که یک مرحله کلیدی در ایجاد آترواسکلروز است کاهش می‌دهد (۲۷). این خاصیت آنتی اکسیدانی به مکانیسم‌های محافظت از اندوتلیوم کمک می‌کند، اگرچه اثربخشی آنتی‌اکسیدان‌ها در درمان بیماری‌های آترواسکلروتیک به دلیل فراهمی زیستی کم، هنوز مورد بحث است (۲۹). سیلیبینین (۲۵۰ میلی‌گرم روزانه به مدت ۸ روز) در بهبود عملکرد عروقی در مدل‌های حیوانی با بهبود اختلال عملکرد عروق ریوی و بازگرداندن خصوصیات ارتجاعی اندوتلیوم طبیعی و کشش عروقی اثرات نویدبخشی را نشان داده است (۳۰). علاوه بر این، تجویز سیلیبینین (روزانه ۲۰ میلی‌گرم به ازای هرکیلوگرم وزن) با کاهش سطوح دی متیل آرژینین نامتقارن (ADMA)[18]، باعث افزایش در دسترس بودن نیتریک اکساید می‌شود (۳۱).

مطالعات حیوانی که پیشگیری از مرگ ناشی از آسیب بافتی به میوکارد را بررسی کرده‌اند، نشان داده‌اند علی رغم اینکه خونرسانی مجدد و سریع بسیار مهم است اما خود این امر منجر به اختلالی موسوم به آسیب ناشی از خونرسانی مجدد[19] می‌شود. مکانیسم‌های وقوع این رخداد شامل اختلال در نفوذپذیری میتوکندری، آپوپتوز میوکارد و افزایش تولید ROS است (۳۲). در مطالعه چن و همکاران، اثرات محافظتی قلبی سیلیبینین در موش‌ها با بستن شریان نزولی قدامی چپ (LAD)[20] مورد بررسی قرار گرفت که نتایج نشان‌دهنده بهبود عملکرد قلب و کاهش میزان مرگ بافتی به شکل وابسته به دوز بود (۳۳).

اثرات مفید در سندروم متابولیک[21]

سندروم متابولیک مجموعه‌ای از شرایط پزشکی شامل چاقی، فشار خون بالا، قندخون بالا و سطح غیرطبیعی چربی‌های خون است که خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی و دیابت نوع ۲ را افزایش می‌دهد. به طور کلی، سیلیبینین اثرات مفید متعددی بر جنبه‌های سندروم متابولیک از طریق مکانیسم‌ها و اقدامات مختلف اعمال می‌کند (۳۴). طبق گزارش فدراسیون بین‌المللی دیابت[22]، معیارهای تشخیصی این سندروم عبارتند از: افزایش سطح‌تری گلیسیرید و قندخون ناشتا (FBG)[23]، کاهش سطح لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL)[24]، فشارخون بالا و افزایش دور کمر (۳۵). مطالعات زیادی در شرایط درون‌تنی[25] و درون‌کشتگاهی[26] برای بررسی اثر مثبت احتمالی فلاونوئیدها، از جمله ترکیبات سیلیمارین وجود ندارد. بر اساس نتایج این مطالعات، سیلیبینین ممکن است عوامل خطر قلبی–عروقی را که تحت تعریف سندروم متابولیک قرار دارند، به طور مثبت تغییر دهد. سیلیمارین سطوح HDL را افزایش می‌دهد، اما در مطالعه Xiao و

16. Nuclear factor kappa B
17. Reactive oxygen species
18. Asymmetric dimethylarginine
19. Reperfusion injury
20. Left anterior descending artery
21. Metabolic syndrome
22. International diabetes federation
23. Fasting blood glucose
24. High-density lipoprotein
25. In vivo
26. In vitro

همکاران تأثیر آن بر سطح کل کلسترول بحث‌برانگیز بوده است (۳۶). بر اساس نتایج چند مطالعه، سیلمارین ممکن است، به طور قابل‌توجهی فشار خون، وزن بدن، FBG و تری‌گلیسیریدها را کاهش دهد (۳۷و۳۸). سیلیمارین استرس اکسیداتیو کل را با هدف قراردادن ساخت اکسیدان‌ها توسط کبد با (مقادیر ۳۰، ۱۰۰، ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کاهش می دهد (۳۷و۳۹). علاوه بر این، خواص حفاظتی کبد، سیلیبینین ممکن است تعدادی از کمیت‌های متابولیک را به‌طور مثبت تعدیل کند. به‌ویژه، آنکه می‌تواند تولید و آزادسازی واسطه‌های التهابی از کبد را که به‌طور قابل‌توجهی به توسعه و بروز بیماری‌های قلبی–عروقی کمک می‌کنند سرکوب کند (۳۸).

سیلیبینین و دیابت شیرین

دیابت شیرین بار سنگینی بر سیستم‌های بهداشتی در سراسر جهان دارد، زیرا نه تنها منجر به افزایش هزینه‌های درمانی و مراقبت‌های پزشکی می‌شود، بلکه عوارض جدی مانند بیماری‌های قلبی، سکته مغزی، نارسایی کلیوی و مشکلات بینایی را نیز به همراه دارد، که کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در سال ۲۰۱۹، این بیماری نهمین علت مرگ و میر (با برآورد ۱/۵ میلیون مرگ مستقیم) را به خود اختصاص داد. شیوع سریع دیابت شیرین، تقاضا برای داروهای جدید و مؤثر و تغییرات رژیم غذایی را افزایش داده است. در این زمینه، تعداد فزاینده‌ای از مطالعات، خواص ضددیابتی سیلیمارین و جزء اصلی آن یعنی سیلیبینین را به عنوان یک مکمل غذایی بررسی کرده‌اند (۴۰).

مطالعات حیوانی در موش‌های دیابتی نشان داده‌اند که سلیمارین در دوزهای روزانه بین ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تا ۳۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثرات کاهش‌دهنده گلوکز دارد (۴۱و۴۲). علاوه بر کاهش قند خون ناشتا، مطالعات درون‌تنی به بهبود هموستاز گلوکز و افزایش حساسیت به انسولین در بافت چربی پس از تجویز سلیمارین (۴۰ میلی‌گرم تا۱۰۰ گرم به ازای هرکیلوگرم وزن بدن) اشاره کرده‌اند (۳۸و۴۳). در برخی از مطالعات، اثرات ناشی از افزایش سطوح انسولین سرم به‌دنبال تجویز سلیمارین، قابل توجه بود (۴۴). محققان افزایش تعداد سلول‌های بتای پانکراس، تنظیم مثبت بقای آنها و بهبود عملکرد آنها در شرایط درون‌زنده و درون‌کشت را نیز پیشنهاد کردند (۴۱). در مقابل، دو مطالعه نتوانستند بهبود در عملکرد سلول‌های بتا (سیلی‌بیین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) یا بهبود سطوح قندخون (سلیمارین ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در روز) را در حیوانات دیابتی به‌صورت وابسته به دوز نشان دهند (۴۵و۴۶).

سیلیمارین می‌تواند به طور قابل توجهی سطح گلوتاتیون پانکراس و پلاسما را افزایش دهد که این امر از پراکسیداسیون لیپید پانکراس و هایپرگلیسمی ناشی از آلوکسان (ماده‌ای که در مدل‌های حیوانی جهت تخریب پانکراس به کار گرفته می‌شود) در موش‌ها جلوگیری می‌کند (۴۷). آسیب به سلول‌های بتای پانکراس می‌تواند با فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی ضداکسیداتیو وابسته به ERa[27] و کاهش تولید رادیکال‌های آزاد مهار شود (۴۱و۴۷). گیرنده‌های ERa همچنین ممکن است سنتز انسولین را در سلول‌های بتای پانکراس تحریک کرده و به این ترتیب تعادل گلوکز را حفظ کنند (۴۸). اگرچه اثر سیلیمارین بر تحمل انسولین در حیوانات دیابتی به خوبی آزمایش نشده است، اما گزارش شده است که تحمل انسولین را در موش‌های چاق بدون دیابت نوع ۲، پس از درمان با سیلیمارین بهبود می‌بخشد (۴۳و۴۹).

علاوه بر سرکوب استرس اکسیداتیو، مشخص شده است که سیلیمارین باعث کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-a و اینترلوکین–۱ در موش‌های دیابتی می‌شود (۴۱). در ماهی‌های زبرا که تحت درمان با سیلیمارین قرار گرفته‌اند، بیان کمتری از TNFa و اینترفرون گاما مشاهده شده است (۵۰). در مورد اثرات حفاظتی سیلیمارین بر عوارض دیابت، اولیورا و همکاران کاهش آسیب پروتئینی کبد و پانکراس، سطوح کراتینین و مصرف غذا و آب را پس از تجویز سیلیمارین (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن در روز به مدت ۳۰ روز متوالی) نشان دادند. سیلیمارین همچنین از کاهش وزن بدن و کم آبی نیز جلوگیری کرد (۵۱). به طور مشابه، سیلیمارین اثری حفاظتی بر روی نفرون‌ها در موش‌های صحرایی مبتلا به نفروپاتی دیابتی نوع ۲ ناشی از استرپتوزوتوسین و نیکوتینامید داشت (۵۲).

اثرات کاهنده چربی خون

اثرات کاهنده چربی خون سیلیمارین نیز مورد توجه مطالعات مختلف قرار گرفته است. در موش‌های صحرایی با هایپرلیپیدمی که پس از رژیم غذایی پرچرب یا با نیتروزودی‌متیل‌آمین (NDEA)[28] ایجاد شده بود، سیلیمارین به طور قابل توجهی کلسترول تام، تری‌گلیسیریدها، VLDL[29] و LDL را کاهش داده بود (۴۳و۵۳). همانگونه که پیش‌تر اشاره شده، مطالعات مختلف نشان داده‌اند که سیلیمارین سطوح HDL را نیز افزایش می‌دهد (۳۶). نیتروزودی‌متیل‌آمین ماده ای است که باعث افزایش سطح کلسترول و تری‌گلیسیریدها در حیوانات شده و به دنبال آن کاهش سطح فسفولیپیدها و اسیدهای چرب آزاد در سرم را به همراه دارد. موش‌های صحرایی که با نیتروزودی‌متیل‌آمین و سیلیمارین (۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز به مدت ۱۶ هفته) درمان شدند، کاهش قابل توجهی در سطوح کلسترول و تری‌گلیسیریدها نشان دادند (۵۴).

27. Estrogen receptors alpha
28. N-nitrosodiethylamine
29. Very-low-density lipoprotein

سیلیمارین اثرات قدرتمند کاهنده چربی خون خود را با افزایش سطح آنزیم‌های متابولیزه‌کننده لیپید در کبد و کاهش نسبت کلسترول/فسفولیپید هم در سرم و هم در کبد نشان داده است (۳۶). همچنین فعالیت آنزیم ۳-هیدروکسی ۳-متیل‌گلوتاریل کوآنزیم A (HMG-CoA)[30] ردوکتاز را که آنزیم محدود کننده سرعت در بیوسنتز کلسترول است را مهار می‌کند (۵۴). اثرات کاهش تری‌گلیسیریدها عمدتاً به متابولیسم این عوامل از طریق CYP۴A[31] نسبت داده می‌شود (۵۵). به‌ویژه، سیلیمارین سطح اسید آراشیدونیک را افزایش می‌دهد و فعالیت متقاطع گیرنده فارنسیل X (FXR)[32] را به‌صورت وابسته به دوز فعال می‌کند. نشان داده شده است که FXR نقش اساسی در کنترل متابولیسم طبیعی لیپید و گلوکز را با تنظیم بیان مجموعه‌ای از ژن‌های هدف پایین‌دستی، ایفا می‌کند (۴۳).

سیلیبینین و پرفشاری خون

پرفشاری خون، که به معنای افزایش مداوم فشار خون در عروق است، نه تنها می‌تواند با آسیب به دیواره‌های عروق، موجب کاهش جریان خون به اعضای حیاتی شود، بلکه به عنوان یک عامل خطر اصلی برای بیماری‌های قلبی عروقی شناخته می‌شود و می‌تواند به عوارض جدی مانند حمله قلبی، سکته مغزی، نارسایی قلبی و بیماری‌های کلیوی منجر شود، که در نهایت کیفیت زندگی بیماران را تحت تأثیر قرار می‌دهد. تعداد محدودی از مطالعات، در مورد تأثیر سیلیبینین بر فشار خون وجود دارد. این مطالعات عمدتاً فشار خون را در زمینه بیماری کبد یا در تجویز ترکیبی با سایر عوامل کاهنده فشار خون ارزیابی کرده اند. محققان در یک مطالعه قدیمی که در موش‌های صحرایی مبتلا به پرفشاری خون انجام شد، اثرات سیلیبینین (۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز) بر فشارخون و هایپرتروفی بطن، از یک سو، و نرخ مرگ و میر پس از بستن شریان کرونر، از سوی دیگر را بررسی کرده و نتیجه‌گیری کردند که سیلیبینین فشار خون، هایپرتروفی بطن چپ، آریتمی‌ها و مرگ و میر را در این مدل کاهش داده است (۵۶). تجویز سیلیمارین (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز به مدت ۵ هفته) به طور قابل توجهی، پرفشاری شریان ریوی (PAH)[33] را در مراحل اولیه قبل از اینکه به یک وضعیت شدید و غیرقابل برگشت تبدیل شود، بهبود بخشید (۵۷). داده‌های به‌روز درباره فعالیت کاهنده فشار خون سیلیبین/سیلیمارین بسیار کم است و واضح است که مطالعات بیشتری برای پی بردن مکانیسم‌های تأثیر سیلیبین/سیلیمارین بر فشار خون سیستمی شریانی مورد نیاز است.

30. 3-Hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A
31. Cytochrome P450 4A
32. Farnesyl X receptor
33. Pulmonary Arterial Hypertension

اثرات بهبوددهنده کاردیومیوپاتی

در پژوهش‌های اخیر، نارسایی قلبی، کاردیومیوپاتی‌ها و سمیت قلبی به عنوان اهداف درمانی سیلیمارین با نتایج امیدوارکننده همراه بوده اند. به‌طور خاص، درمان با سیلیمارین در موش‌های دیابتی (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) نشان داده است که این عامل، کاردیومیوپاتی ناشی از دیابت را بهبود می‌بخشد (۵۸). این مطالعه ثابت کرد که درمان با سیلیمارین فیبروز قلبی و رسوب کلاژن را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، ارزیابی اکوکاردیوگرافیک موش‌های تحت درمان با سیلیمارین نشان داد که اختلال عملکرد قلبی نیز کاهش یافته است. همچنین نشان داده شده است که سیلیبینین پاسخ هایپرتروفی در سلول‌های قلبی جنینی موش H۹c۲ را کاهش می‌دهد. این پاسخ‌ها احتمالاً از طریق کینازهای پروتئین فعال‌شده میتوز[34] (MAPKS) میانجی‌گری می‌شوند (۵۹).

مشخص شده است که سیلیبینین بیان ژن پروتئین متصل به اکتین تروپومایسین۱[35] (TPM۱) و زنجیره سبک میوزین۲[36] (MYL-۲) که نقش حیاتی در توسعه طبیعی ساختار و عملکرد میوسیت‌های قلبی بطنی ایفا می‌کند را افزایش می‌دهد (۶۰). مطالعه‌ای که این اثر را توصیف کرد شامل موش‌های چاق بود که به دو گروه تقسیم شدند (رژیم غذایی پرچرب و رژیم غذایی پرچرب به علاوه سیلیبینین). گروهی که با سیلیبینین درمان شد (۵۴ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز به مدت ۴ هفته) بالاترین بیان ژن‌های فوق را نشان داد. به طور بالقوه، این می‌تواند نقش آینده سیلیبینین در توسعه عوامل درمانی جدیدتر باشد که به ژن‌های مسئول چندین نوع کاردیومیوپاتی هدف‌گذاری می‌کنند. با این حال، مکانیزم پیشنهادی نیاز به بررسی بیشتری دارد زیرا نقش TPM۱ و MYL۲ در کاردیومیوپاتی‌ها به طور کافی مورد بررسی قرار نگرفته است (۶۱و۶۲).

عوارض قلبی ناشی از شیمی‌درمانی یک واقعه شناخته‌شده است که با اختلالات عمده‌ای در بیماران سرطانی همراه است. سیلیمارین ممکن است در برابر این عوارض اثرات محافظت کننده داشته باشد (۶۳). داروی دوکسوروبیسین، یک عامل شیمی‌درمانی پرکاربرد است که عموماً با عوارض قلبی قابل توجه همراه می‌باشد. پیش‌درمان سلول‌های قلبی رت با سیلیمارین عوارض قلبی دوکسوروبیسین را به‌صورت وابسته به دوز (۲۵–۱۰۰ میکرومول) کاهش داده است (۶۴و۶۵). سیلیمارین (سیلیبینین ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، به‌صورت خوراکی) می‌تواند از قلب موش‌های صحرایی درمان‌شده با دوکسوروبیسین محافظت کند (۶۶). یک مطالعه درون‌کشتگاهی دیگر از دوکسوروبیسین نشان داد که پس از تجویز سیلیمارین (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز)، نشانگرهای سرمی لاکتات دهیدروژناز

34. Mitogen activated protein kinases
35. Tropomyosin 1
36. Myosin light chain

(LDH)[37]، کراتین کیناز باند میوکارد (CK-MB)[38] و تروپونین نوع یک کاهش یافته است که نشان‌دهنده آسیب کمتر میوکارد می‌باشد (۶۷). تازه‌ترین مرور نظام‌مند منتشرشده در این زمینه نشان می‌دهد که هم‌زمانی تجویز سیلیمارین، عوارض قلبی ناشی از دوکسوروبیسین را از طریق فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدآپاپتوز کاهش می‌دهد (۶۸).

اثرات مشابهی از سیلیمارین در تجویز توأم با سیس‌پلاتین که داروی شیمی درمانی پرکاربرد دیگر با عوارض شایع قلبی می‌باشد، دیده شده است. تجویز سیلیمارین سطح نشانگرهای سرمی آسیب میوکارد، مانند LDH، ایزوزیم‌های کراتینین کیناز و تروپونین قلبی نوع یک را بر روی موش‌های آلبینو دریافت‌کننده سیس‌پلاتین کاهش داده است (۶۹). به‌طور بالقوه، سیلیمارین می‌تواند بخش اساسی از راهبردهای نوین در پیشگیری و درمان کاردیومیوپاتی‌ها باشد.

سیلیبینین و پیشگیری از بیماری‌های قلبی عروقی بر اساس مطالعات بالینی

طبق بررسی های انجام شده در مطالعه حاضر، تعداد محدودی کارآزمایی بالینی و متاآنالیز در مورد اثرات مستقیم یا غیرمستقیم محافظت قلبی سیلیمارین و جزء اصلی آن، سیلی‌بینین وجود دارد. به طور خاص، چهار مطالعه مرور سیستماتیک به بررسی مطالعات کارآزمایی تصادفی‌شده کنترل‌دار (RCT)[39] که اثرات سیلیمارین/سیلیمارین را در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ (T۲DM)[40] و/یا اختلالات متابولیک بررسی می‌کردند، پرداخته اند. هر دوی این بیماری‌ها از عوامل خطر مهم قلبی عروقی شناخته شده هستند و اصلاح آنها از اهمیت بالینی برخوردار است. اولین فراتحلیل منتشر شده شامل پنج کارآزمایی بالینی تصادفی شامل ۲۷۰ بیمار بود. تجویز سیستماتیک سیلیمارین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کنترل قند خون را بهبود بخشید و قند خون ناشتا و هموگلوبین گلیکوزیله (HbA۱c) را به طور متوسط کاهش داد. تأثیری از سیلیمارین بر نمایه لیپید مشاهده نشد و تأثیر نامشخصی بر پیشرفت بیماری مزمن کلیوی داشت. همچنین، این دارو خطر مرگ و میر قلبی عروقی را کاهش نداد، اما به نظر می‌رسید که تداوم درمان، خطر انفارکتوس میوکارد را کاهش دهد. هرچند این موضوع در تحلیل توالی آزمایش تأیید نشد. نویسندگان اظهار داشتند که تنوع بالای مطالعات (تعداد کم مطالعات با اندازه نمونه کوچک، محصولات و دوزهای مختلف سیلیمارین و پیگیری کوتاه‌مدت) از محدودیت‌های عمده در فراتحلیل آنها بود (۷۰).

در مقابل، یک فراتحلیلی بزرگتر که در سال ۲۰۱۸ منتشر شد، شامل ۷ کارآزمایی بر ۳۷۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ بود که اثرات مفید مکمل سیلیمارین بر روی سطوح قند خون ناشتا، HbA۱c، انسولین، LDL، مالون‌دی‌آلدهید[41] (از نشانگرهای استرس اکسیداتیو) و سطوح HDL را نشان داد. البته در این مطالعه نیز اعتبار نتایج به دلیل ناهمگونی بالا که منجر به شواهد ناکافی شد، محدود بود (۷۱). فراتحلیل سوم که در سال ۲۰۱۹ منتشر شد شامل ۱۰ کارآزمایی برروی ۶۲۰ بزرگسال مبتلا به اختلالات چربی خون بود و بر روی اثرات سیلیمارین بر روی نمایه لیپید تمرکز داشت. مکمل سیلیمارین به طور قابل توجهی تمام مؤلفه‌های لیپیدی را بهبود بخشید، اما برخی مسائل تکنیکی، مانند تنوع وسیع در مدت زمان (۴۵ روز تا ۱۲ ماه) و دوز (۲۸۰ میلی‌گرم تا ۲۱۰۰ میلی‌گرم در روز) مکمل، موثق بودن شواهد را تضعیف کرد. علاوه بر این، کشور ایران منبع ۶ مطالعه از ۱۰ کارآزمایی انجام شده بود (۷۲).

در نهایت، جدیدترین فراتحلیل به طیف وسیع‌تری از بیماران، با اختلالات گلوکز/متابولیک هدف قرار گرفت. این مطالعه ۱۶ مطالعه بالینی منتشر شده را تحلیل کرد که ۱۵ مورد از آنها کارآزمایی تصادفی‌شده کنترل‌دار بودند و ۱۳۵۸ بیمار را برای ارزیابی اثرات درمانی سیلیمارین مورد بررسی قرار دادند. این مطالعه نتیجه‌گیری کرد که مکمل سیلیمارین به طور قابل توجهی سطوح قندخون ناشتا، HbA۱c، مقاومت به انسولین (با ارزیابی مدل هموستاتیک مقاومت به انسولین)[42] و پروتئین واکنشی C (CRP)[43] را کاهش داد، در حالی که تمام نمایه‌های لیپیدی را مطابق با فراتحلیل‌های قبلی بهبود بخشید. سیلیمارین بر روی نشانگرهای عملکرد کبد، کلیه و عضلات (مانند AST[45]، ALT[44]، کراتینین و کراتینین فسفوکیناز) تأثیری نداشت و نرخ عوارض را در مقایسه با گروه‌های کنترل افزایش نداد. نهایتاً محققان نتیجه گرفتند که سیلیمارین تأثیر ضدالتهابی، علاوه بر اصلاح عوامل خطر کلاسیک قلبی عروقی دارد (۳۶).

علاوه بر مطالعات بالینی گنجانده شده در فراتحلیل‌های ذکرشده، پژوهش‌های دیگری اثرات سیلیبینین/سیلیمارین را عمدتاً بر روی دیابت نوع ۲ و هایپرلیپیدمی و به میزان کمتری بر روی عملکرد کلیه و آترواسکلروز بررسی کرده‌اند. این کارآزمایی‌ها غالباً تصادفی و کنترل شده با دارونما و گاهی در مقایسه با استاتین‌ها بوده اند (۷۳-۷۵). سیلیمارین یا سیلیبینین، به تنهایی یا در ترکیب با ویتامین‌های E، D و سایر ترکیبات گیاهی تجویز شده بودند که نتایج، بهبود

37. Lactate dehydrogenase
38. Creatine kinase myocardial band
39. Randomized controlled trial
40. Type 2 diabetes mellitus
41. Malondialdehyde
42. HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance)
43. C-Reactive Protein
44. Alanine transaminase
45. Aspartate aminotransferase

شاخص‌های قندخون، حساسیت به انسولین و نمایه لیپید را در بیماران دیابت نوع ۲ پس از دریافت مکمل نشان دادند. مطالعات بیشتری با استفاده از جمعیت‌های هدف دیگر ازجمله بیماران دیابتی سیروتیک، بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی[۴۶](NAFLD)، بیماران مبتلا به بیماری کبد الکلی[۴۷](ALD) و بیماران دیابتی مبتلا به فشار خون بالا، نتایج مشابهی در مؤلفه‌های متابولیک ثبت کردند (۷۶-۷۹).

برخی دیگر از مطالعات، تأثیر سیلیبینین را بر بیماران مبتلا به بیماری کلیوی در مرحله پایانی[۴۸](ESRD) که تحت همودیالیز یا دیالیز صفاقی بودند، بررسی کردند. این مطالعات نشان دادند که سیلیمارین به تنهایی یا در ترکیب با سایر مکمل‌ها نظیر ویتامین E می‌تواند سطوح مالون‌دی‌آلدهید را در پلاسما کاهش و سطوح گلبول‌های قرمز و هموگلوبین را افزایش دهد (۸۰و۸۱). متأسفانه این مطالعات دارای حجم نمونه کم بودند. در نهایت، دو کارآزمایی بالینی اثرات مکملی سیلیمارین را با مهارکننده‌های سیستم رنین-آنژیوتانسین بر پروتئینوری در بیماران دیابت نوع ۲ مبتلا به نفروپاتی دیابتی بررسی کردند. به جز زیرگروه بیماران با نرخ فیلترشدن گلومرولی تخمینی[۴۹](eGFR) پایین‌تر یا سطوح پروتئینوری بالاتر، هر دو مطالعه نتوانستند تأثیر قابل توجهی از سیلیمارین بر بقا و بهبود کلیوی را در این بیماران نشان دهند (۸۲و۸۳). با این حال با توجه به اینکه عملکرد کلیه به طور مستقیم با سیستم قلبی عروقی مرتبط است، این امر می‌تواند یک شاهد غیرمستقیم دیگر برای نقش احتمالی سیلیبینین در حفاظت قلبی باشد (۸۴).

در جدول ۱، خلاصه ای از کارآزمایی‌های بالینی تصادفی که عوامل خطر قلبی-عروقی کلاسیک را بررسی می‌کنند آورده شده است.

محدودیت‌ها و اولویت‌های تحقیقاتی آتی

با وجود شواهد آزمایشگاهی و پیش‌بالینی از اثربخشی سیلیمارین، انتقال آن به کارآزمایی‌های بالینی با محدودیت‌هایی از جمله مسائل روش‌شناختی مانند حجم نمونه کوچک و مدت زمان کوتاه مواجه می‌باشد. برخی پژوهش‌ها به صورت آماده سازی تک[۵۰] از سیلیمارین استفاده نکرده و اثرات درمانی سیلمارین در ترکیب با داروهای دیگر، ارزیابی شده است. بنابراین قضاوت در مورد اینکه آیا تأثیر این دارو بخاطر اثر سیلمیارین است یا اجزای جانبی دیگر، دچار مشکل می‌شود. استفاده از عصاره‌های استاندارد، یک پیش نیاز برای تکرارپذیری آزمایش است (۸۹). در بررسی نتایج تحقیقات، سوگیری‌های مختلفی ممکن است تأثیرگذار باشند. به عنوان مثال، برخی از مطالعات ممکن است به دلیل انتخاب نامناسب نمونه‌ها یا عدم کنترل دقیق متغیرهای مداخله گر، نتایج غیرقابل اعتمادی ارائه دهند. همچنین، سوگیری انتشار نیز می‌تواند باعث شود که تنها مقالات مثبت یا با نتایج مطلوب منتشر شوند و مقالات با نتایج منفی یا بی‌نتیجه نادیده گرفته شوند (۹۰).

سیلیمارین دارای خواص فارماکولوژیک متعدد است و اثرات آن از طریق تعامل پیچیده با مسیرهای زیستی مختلف اعمال می‌شود، که پیش‌بینی نتایج درمانی را دشوار می‌کند. همچنین، فراهمی زیستی ضعیف و متابولیسم سریع سیلیمارین، دستیابی به سطوح مؤثر پلاسمایی را مشکل می‌سازد و این ترکیب عمدتاً به عنوان مکمل غذایی در دسترس است. برخی محققان پیشنهاد می‌کنند که می‌توان از سامانه‌های نوآورانه دارورسانی برای بهبود جذب سیلیمارین استفاده کرد. اما وجود ترکیبات پلی‌فنولی دیگر در رژیم غذایی نیز می‌تواند بر متابولیسم آن تأثیر بگذارد. چالش‌های مقرراتی و تردید شرکت‌های داروسازی در سرمایه‌گذاری بر روی این ترکیبات بدون شواهد کافی از ایمنی و اثربخشی، از دیگر موانع موجود است. با این حال، تحقیقات جدید در حال بررسی راه‌هایی برای غلبه بر این محدودیت‌ها و استفاده مؤثر از پتانسیل درمانی سیلیمارین هستند (۹۰و۹۱).

محدودیت‌های بالینی سیلیمارین، به‌ویژه فراهمی زیستی و حلالیت کم آن، تحقیقاتی را بر روی فرمول‌های نوآورانه و رویکردهای مبتنی بر فناوری نانو انجام داده است. مطالعات اخیر روش‌های مختلفی از جمله نانوذرات لیپیدی جامد و میسل‌های پلیمری را برای افزایش پتانسیل درمانی سیلی‌مارین مورد بررسی قرار داده‌اند. با این حال، چالش‌هایی مانند فرآیندهای تولید پیچیده مانع کاربرد صنعتی آنها می‌شود. تحقیقات آینده باید بر استراتژی‌های پیشرفته‌ای مانند دندریمرها و نانولوله‌های کربنی برای بهبود حلالیت و فراهمی زیستی سیلیمارین تمرکز کنند (۹۲). درصد رهایش دارو درنانوذرات حاوی سیلیمارین که در قرص‌های قابل پخش در دهان گنجانده شده‌اند، بیش از ۹۸ درصد در ۱۵ دقیقه بوده است (۹۳). دندریمرها و نانولوله‌های کربنی، حامل‌های جدیدی‌اند که می‌توانند به طور قابل توجهی حلالیت و فراهمی زیستی سیلیمارین را افزایش دهند و محدودیت‌های فعلی را برطرف کنند (۹۴و۹۵). علی‌رغم این پیشرفت‌ها، نیاز به پژوهش‌های بالینی ساختاریافته برای تأیید ایمنی و اثربخشی اشکال دارویی نوین سیلیمارین در کاربردهای پزشکی ضروری است.

نتیجه‌گیری

درحالی‌که داده‌های موجود درباره اثرات سیلیبین و سیلیمارین رضایت‌بخش به نظر می‌رسند، اما بیشتر اطلاعات فعلی از مطالعه‌های آزمایشگاهی به دست آمده‌اند و مطالعات بالینی، کافی

46. Non-alcoholic fatty liver disease
47. Alcoholic liver disease
48. End-stage renal disease
49. estimated glomerular filtration rate
50. Mono-preparation

جدول ۱. تاثیر سیلیبینین/سیلیمارین بر عوامل خطر قلبی–عروقی کلاسیک در کارآزمایی‌های بالینی تصادفی

منبع	گروه‌ها	طراحی مطالعه	نتایج-متغیرها
ابراهیم‌پور و همکاران، ۲۰۱۵ (۸۵)	۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲	گروه مداخله (۲۰ نفر): ۱۴۰ میلی‌گرم سیلیمارین به صورت خوراکی، ۳ بار در روز، به مدت ۴۵ روز گروه کنترل (۲۰ نفر): دارونما	افزایش سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل کاهش MDA، CRP
ابراهیم پور و همکاران، ۲۰۱۸ (۷۴)	۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ و دیس‌لیپیدمیا	گروه مداخله (۲۰ نفر): ۱۴۰ میلی‌گرم سیلیمارین به صورت خوراکی، ۳ بار در روز، به مدت ۴۵ روز گروه کنترل (۲۰ نفر): دارونما	افزایش شاخص بررسی کمی حساسیت به انسولین، HDL کاهش قندخون ناشتا، مقاومت به انسولین، تری‌گلیسرید، کلسترول تام، LDL
حسین، ۲۰۰۷ (۸۶)	۵۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲	گروه A (۱۸ بیمار): ۲۰۰ میلی‌گرم سیلیمارین + ۱۰ میلی‌گرم گلیبنکلامايد گروه B (۲۰ بیمار): دارونما + ۱۰ میلی‌گرم گلیبنکلامايد گروه C (کنترل: ۲۱ بیمار): ۱۰ میلی‌گرم گلیبنکلامايد همه موارد خوراکی روزانه به مدت ۱۲۰ روز	کاهش قند خون ناشتا، HbA1c، LDL، تری‌گلیسرید، آمینوترنسفرازهای کبدی، وزن و فشار خون
خلیلی و همکاران، ۲۰۱۷ (۷۵)	۶۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲	گروه مداخله (۳۰ نفر): ۲۰۰ میلی‌گرم سیلیمارین به صورت خوراکی، ۳ بار در روز، به مدت ۹۰ روز گروه کنترل (۳۰ نفر): دارونما	کاهش قند خون ناشتا، HbA1c، کلسترول تام تری‌گلیسرید عدم تأثیر بر آنزیم‌های کبدی، فشار خون و کراتینین
حسینی و همکاران، ۲۰۰۶ (۸۷)	۵۱ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲	گروه مداخله (۲۵ نفر): ۲۰۰ میلی‌گرم سیلیمارین به صورت خوراکی ۳ بار در روز، به مدت ۱۲۰ روز گروه کنترل (۲۶ نفر): دارونما	کاهش نمایه توده بدنی، قند خون ناشتا و HbA1c
فدریکو و همکاران، ۲۰۱۹ (۷۷)	۹۰ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی و ۶۰ شرکت‌کننده سالم	مطالعه آینده‌نگر؛ گروه مداخله (کبد چرب غیر الکلی، ۶۰ نفر): ۱ کپسول ۲ بار در روز، به مدت ۱۸۰ روز؛ کپسول‌ها: کمپلکس سیلیبین-فسفولیپید (۳۰۳ میلی‌گرم)، ویتامین D (۱۰ میلی‌گرم)، ویتامین E (۱۵ میلی‌گرم). گروه کنترل (مبتلا به کبد چرب غیرالکلی، ۳۰ نفر): بدون دارو گروه سالم (۶۰ نفر): بدون دارو	کاهش برخی آمینوترنسفرازهای کبدی، کاهش رتبه کبد چرب، کاهش مقاومت به انسولین بدون اثر بر وزن،
سرلتی و همکاران، ۲۰۲۰ (۷۸)	۱۲۶ بیمار مبتلا به کبد چرب غیرالکلی	گروه مداخله (۶۲ نفر): ۲ کپسول، یک بار در روز، به مدت ۹۰ رو ؛ کپسول‌ها: مخلوطی از فسفاتیدیل‌کولین (۱۵۰ میلی‌گرم)، سیلیمارین (۷۵ میلی‌گرم)، کولین بی‌تارتارات (۳۵ میلی‌گرم)، کورکومین (۳۵ میلی‌گرم) و آلفاتوکوفرول (۱۰ میلی‌گرم) گروه کنترل (۶۴ نفر): دارونما	کاهش برخی آمینوترنسفرازهای کبدی افزایش کلسترول تام، HDL، LDL و VLDL
شیاکوا و همکاران، ۲۰۱۹ (۷۹)	۵۰ بیمار مبتلا به پرفشاری خون	مطالعه پایلوت، یک‌طرفه، مداخله‌ای، طولی. دوز: ۳ گرم سیلی‌بیین، دو بار در روز (سیلی‌بیین متصل به ویتامین E و فسفاتیدیل‌کولین - محلول خوراکی)	کاهش کلسترول تام، تری گلیسرید، قند خون ناشتا، شاخص مقاومت به انسولین، برخی آنزیم‌های کبدی، اوریک اسید، فشار خون ریوی و CRP افزایش HDL و فیلتراسیون گلومرولی
التایی، ۲۰۱۲ (۸۸)	۱۰۲ بیمار با انجام جراحی قلب باز	مطالعه آینده‌نگر؛ گروه مداخله (۵۰ نفر): ۱۴۰ میلی‌گرم سیلیمارین به‌صورت خوراکی، ۳ بار در روز، ۳ روز قبل از جراحی گروه کنترل (۵۲ نفر): بدون دارو	کاهش سطوح اینترلوکین‌های ۱ و ۶، TNFآلفا و CRP افزایش سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی
روزبه و همکاران، ۲۰۱۱ (۸۱)	۸۰ بیمار مبتلا به پرفشاری خون، بیماری کلیوی در مرحله پایانی و پرفشاری خون	مطالعه آینده‌نگر؛ گروه ۱ (۲۰ نفر): ۱۴۰ میلی‌گرم سیلیمارین، ۳ بار در روز گروه ۲ (۲۰ نفر): ویتامین E ۴۰۰ واحد گروه ۳ (۲۰ نفر): ۱۴۰ میلی‌گرم سیلیمارین، به‌صورت خوراکی، ۳ بار در روز + ویتامین E ۴۰۰ واحد گروه ۴، کنترل (۲۰ نفر): بدون دارو همه موارد خوراکی روزانه به مدت ۹۰ روز	افزایش سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، افزایش میانگین هموگلوبین در هر سه گروه در مقایسه با گروه کنترل

فیروزی و همکاران، ۲۰۱۶ (۸۰)	۶۰ بیمار کلیوی در مرحله پایانی	گروه مداخله (۲۸ نفر): ۱۴۰ میلی‌گرم سیلیمارین به صورت خوراکی، ۴ بار در روز، به مدت ۶۰ روز گروه کنترل (۲۲ نفر): دارونما	افزایش هموگلوبین، آلبومین و تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی
ورونینو و همکاران، ۲۰۱۷ (۸۲)	۱۰۲ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲، پروتئینوری و بیماری ایسکمی قلبی	گروه مداخله (۵۱ نفر): ۱۵۰ میلی‌گرم سیلیمارین، بصورت خوراکی، ۳ بار در روز، به مدت ۲ سال (۷۲۰ روز) گروه کنترل (۵۱ نفر): دارونما	عدم تأثیر بر فیلتراسیون گلومرولی، پیشرفت نارسایی کلیه و مرگ و میر

به نظر نمی‌رسند. کارآزمایی‌های بالینی اغلب دارای حجم نمونه کم و مداخلات متنوع هستند و به جای بررسی کارآیی بالینی، تنها بر میانجی‌گرهای زیستی تمرکز دارند. به علاوه، کاربرد سیلیمارین عمدتاً برای پیشگیری اولیه بوده و در بسیاری از مطالعات، افراد با بیماری‌های قلبی و عروقی شرکت نداشتند. فراتحلیل‌های کنونی نشان می‌دهند که مطالعات بالینی، پیشنهادات معتبری درباره تأثیر بالینی سیلیمارین به‌عنوان پیشگیری ثانویه ندارند. بنابراین، باوجود اصلاح جزئی در کنترل قند و نمایه چربی خون، سازمان غذا و داروی ایالات متحده امریکا[51] یا آژانس دارویی اروپا[52] این محصولات را برای کاربرد دارویی در یک اندیکاسیون مشخص قابل قبول ندانسته‌اند و صرفاً به‌عنوان مکمل‌های غذایی ایمن توصیه می‌گردند. بنابراین، نیاز به انجام آزمایش‌های بیشتری است، چرا که مطالعات درباره فارماکوکینتیک و زیست‌دسترس‌پذیری سیلیمارین محدود است و همین امر صحت نتایج بالینی را تحت تأثیر قرار داده است. اشکال و سامانه‌های نوین دارورسانی برای برطرف کردن این محدودیت‌ها امیدبخش بوده اند.

51. U.S. Food and Drug Administration

52. European Medicines Agency

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) تشکر به عمل می‌آید.

تضاد منافع

انجام این پژوهش برای نویسندگان هیچ تضاد منافعی به دنبال نداشته است و نتایج آن کاملاً شفاف و بدون سوگیری گزارش شده است.

منابع

1. Henriksson H, Henriksson P, Tynelius P, Ekstedt M, Berglind D, Labayen I, et al. Cardiorespiratory fitness, muscular strength, and obesity in adolescence and later chronic disability due to cardiovascular disease: a cohort study of 1 million men. Eur Heart J. 2020;41(15):1503-10.

2. Mensah GA, Fuster V, Murray CJ, Roth GA, Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks Collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. J Am Coll Cardiol. 2023;82(25):2350-73.

3. Shaito A, Thuan DTB, Phu HT, Nguyen THD, Hasan H, Halabi S, et al. Herbal medicine for cardiovascular diseases: efficacy, mechanisms, and safety. Front Pharmacol. 2020;11:422.

4. Chang X, Zhang T, Zhang W, Zhao Z, Sun J. Natural drugs as a treatment strategy for cardiovascular disease through the regulation of oxidative stress. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020(1):5430407.

5. Venkatakrishnan K, Chiu HF, Wang CK. Impact of functional foods and nutraceuticals on high blood pressure with a special focus on meta-analysis: Review from a public health perspective. Food Funct. 2020;11(4):2792-804.

6. Watanabe M, Risi R, Masi D, Caputi A, Balena A, Rossini G, et al. Current evidence to propose different food supplements for weight loss: A comprehensive review. Nutrients. 2020;12(9):2873.

7. Post-White J, Ladas EJ, Kelly KM. Advances in the use of milk thistle (Silybum marianum). Integr Cancer Ther. 2007;6(2):104-9.

8. Abenavoli L, Izzo AA, Milić N, Cicala C, Santini A, Capasso R. Milk thistle (Silybum marianum): A concise overview on its chemistry, pharmacological, and nutraceutical uses in liver diseases. Phytother Res. 2018;32(11):2202-13.

9. Mashhadi Akbar Boojar M, Hassanipour M, Mehr SE, Mashhadi Akbar Boojar M, Dehpour AR. New aspects of silibinin stereoisomers and their 3-O-galloyl derivatives on cytotoxicity and ceramide metabolism in Hep G2 hepatocarcinoma cell line. Iran J Pharm Res. 2016;15(3):421.

10. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. Overview of Silibinin anti-tumor effects. J Herbal Med. 2020;23:100375.

11. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. An overview of the anti-tumor effects of Silibinin. Razi J Med Sci. 2019;25(12):116-29.

12. Binienda A, Ziolkowska S, Pluciennik E. The anticancer properties of silibinin: its molecular mechanism and therapeutic effect in breast cancer. Anti-Cancer Agents Med Chem. 2020;20(15):1787-96.

13. Koushki M, Yekta RF, Amiri-Dashatan N. Critical review of therapeutic potential of silymarin in cancer: A bioactive polyphenolic flavonoid. J Funct Foods. 2023;104:105502.

14. Singh M, Kadhim MM, Turki Jalil A, Oudah SK, Aminov Z, Alsaikhan F, et al. A systematic review of the protective effects of silymarin/silibinin against doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cancer Cell Int. 2023;23(1):88.

15. Taleb A, Ahmad KA, Ihsan AU, Qu J, Lin NA, Hezam K, et al. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. Biomed Pharmacother. 2018;102:689-98.

16. Kshirsagar A, Ingawale D, Ashok P, Vyawahare N. Silymarin: A comprehensive review. Pharmacogn Rev. 2009;3(5):126.

17. Biedermann D, Vavříková E, Cvak L, Křen V. Chemistry of silybin. Nat Prod Rep. 2014;31(9):1138-57.

18. van Wenum E, Jurczakowski R, Litwinienko G. Media effects on the mechanism of antioxidant action of silybin and 2, 3-dehydrosilybin: Role of the enol group. J Org Chem. 2013;78(18):9102-12.

19. Kellici TF, Ntountaniotis D, Leonis G, Chatziathanasiadou M, Chatzikonstantinou AV, Becker-Baldus J, et al. Investigation of the interactions of silibinin with 2-hydroxypropyl-β-cyclodextrin through biophysical techniques and computational methods. Mol Pharm. 2015;12(3):954-65.

20. Waldmann S, Almukainzi M, Bou-Chacra NA, Amidon GL, Lee BJ, Feng J, et al. Provisional biopharmaceutical classification of some common herbs used in western medicine. Mol Pharm. 2012;9(4):815-22.

21. Guo H, Wang Y, Liu D. Silibinin ameliorates H2O2-induced cell apoptosis and oxidative stress response by activating Nrf2 signaling in trophoblast cells. Acta Histochem. 2020;122(8):151620.

22. Choi YH. Silibinin alleviates DNA damage, mitochondrial dysfunction, and apoptosis caused by oxidative stress in human retinal pigment epithelial cells. Mol Cell Toxicol. 2024;20(3):709-21.

23. Surai PF. Silymarin as a natural antioxidant: an overview of the current evidence and perspectives. Antioxidants. 2015;4(1):204-47.

24. Oppedisano F, Nesci S, Spagnoletta A. Mitochondrial sirtuin 3 and role of natural compounds: the effect of post-translational modifications on cellular metabolism. Crit Rev Biochem Mol Biol. 2024;1-22.

25. Gillessen A, Schmidt HHJ. Silymarin as supportive treatment in liver diseases: a narrative review. Adv Ther. 2020;37(4):1279-301.

26. Milić N, Milošević N, Suvajdžić L, Žarkov M, Abenavoli L. New therapeutic potentials of milk thistle (Silybum marianum). Nat Prod Commun. 2013;8(12):1801-15.

27. Radjabian T, Huseini H F. Anti-Hyperlipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities of Silymarins from Cultivated and Wild Plants of Silybum marianum L. With Different Content of Flavonolignans. 3 2010; 9 (2) :63-0

28. Zhang J, Shi Q, Hu Y, Li X. Silibinin augments the effect of clopidogrel on atherosclerosis in diabetic ApoE deficiency mice. Clin Hemorheol Microcirc. 2022;80(4):353-61.

29. Sinha N, Kumar Dabla P. Oxidative stress and antioxidants in hypertension–a current review. Curr Hypertens Rev. 2015;11(2):132-42.

30. Jin Y, Zhao X, Zhang H, Li Q, Lu G, Zhao X. Modulatory effect of silymarin on pulmonary vascular dysfunction through HIF-1α-iNOS following rat lung ischemia-reperfusion injury. Exp Ther Med. 2016;12(2):1135-40.

31. Wang YK, Hong YJ, Huang ZQ. Protective effects of silybin on human umbilical vein endothelial cell injury induced by H2O2 in vitro. Vasc Pharmacol. 2005;43(4):198-206.

32. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Cell biology of ischemia/reperfusion injury. Int Rev Cell Mol Biol. 2012;298:229-317.

33. Chen YH, Lin H, Wang Q, Hou JW, Mao ZJ, Li YG. Protective role of silibinin against myocardial ischemia/reperfusion injury-induced cardiac dysfunction. Int J Biol Sci. 2020;16(11):1972.

34. Poruba M, Matuskova Z, Kazdová L, Oliyarnyk O, Malínská H, di Angelo IT, Vecera R. Positive effects of different drug forms of silybin in the treatment of metabolic syndrome. Physiol Res. 2015;64:S507.

35. Lemieux I, Després JP. Metabolic syndrome: past, present and future. Nutrients. 2020;12(11):3501.

36. Xiao F, Gao F, Zhou S, Wang L. The therapeutic effects of silymarin for patients with glucose/lipid metabolic dysfunction: A meta-analysis. Medicine. 2020;99(40):e22249.

37. Shen HH, Alex R, Bellner L, Raffaele M, Licari M, Vanella L, et al. Milk thistle seed cold press oil attenuates markers of the metabolic syndrome in a mouse model of dietary-induced obesity. J Food Biochem. 2020;44(12):e13522.

38. Marková I, Malinska H, Hüttl M, Miklánková D, Oliyarnyk O, Poruba M, et al. The combination of atorvastatin with silymarin enhances hypolipidemic, antioxidant and anti-inflammatory effects in a rat model of metabolic syndrome. Physiol Res. 2021;70(1):33.

39. Prakash P, Singh V, Jain M, Rana M, Khanna V, Barthwal MK, Dikshit M. Silymarin ameliorates fructose induced insulin resistance syndrome by reducing de novo hepatic lipogenesis in the rat. Eur J Pharmacol. 2014;727:15-28.

40. Ravari SS, Talaei B, Gharib Z. The effects of silymarin on type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. Obes Med. 2021;26:100368.

41. Chu C, Gao X, Li X, Zhang X, Ma R, Jia Y, Xu F. Involvement of estrogen receptor-α in the activation of Nrf2-antioxidative signaling pathways by silibinin in pancreatic β-cells. Biomolecules Ther. 2020;28(2):163.

42. Xu F, Yang J, Negishi H, Sun Y, Li D, Zhang X, Ikejima T. Silibinin decreases hepatic glucose production through the activation of gut–brain–liver axis in diabetic rats. Food Funct. 2018;9(9):4926-35.

43. Gu M, Zhao P, Huang J, Zhao Y, Wang Y, Li Y, Huang C. Silymarin ameliorates metabolic dysfunction associated with diet-induced obesity via activation of farnesyl X receptor. Front Pharmacol. 2016;7:345.

44. Yang J, Sun Y, Xu F, Liu W, Hayashi T, Onodera S, Ikejima T. Involvement of estrogen receptors in silibinin protection of pancreatic β-cells from TNFα-or IL-1β-induced cytotoxicity. Biomed Pharmacother. 2018;102:344-53.

45. Oliveira MLM, da Cunha AL, Caetano CF, Caldeira CD. Silymarin attenuates hepatic and pancreatic redox imbalance independent of glycemic regulation in the alloxan-induced diabetic rat model. Biomed Environ Sci. 2020;33(9):690-700.

46. Liu Y, Ye J, Cao Y, Zhang R, Wang Y, Zhang S, Ye S. Silibinin ameliorates diabetic nephropathy via improving diabetic condition in the mice. Eur J Pharmacol. 2019;845:24-31.

47. Soto CP, Perez BL, Favari LP, Reyes JL. Prevention of alloxan-induced diabetes mellitus in the rat by silymarin. Comp Biochem Physiol C: Pharmacol Toxicol Endocrinol. 1998;119(2):125-9.

48. Mo SF, Zhou F, Lv YZ, Hu QH, Zhang DM, Kong LD. Hypouricemic action of selected flavonoids in mice: structure–activity relationships. Biol Pharm Bull. 2007;30(8):1551-6. DOI: 10.1248/bpb.30.1551

49. MacDonald-Ramos K, Michán L, Martínez-Ibarra A, Cerbón M. Silymarin is an ally against insulin resistance: A review. Ann Hepatol. 2021;23:100255. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.08.072

50. Mohammadi H, Manouchehri H, Changizi R, Bootorabi F, Khorramizadeh MR. Concurrent metformin and silibinin therapy in diabetes: Assessments in zebrafish (Danio rerio) animal model. J Diabetes Metab Disord. 2020;19:1233-44. DOI: 10.1007/s40200-020-00637-7

51. Oliveira MLM, da Cunha AL, Caetano CF, Caldeira CD. Sily-

marin attenuates hepatic and pancreatic redox imbalance independent of glycemic regulation in the alloxan-induced diabetic rat model. Biomed Environ Sci. 2020;33(9):690-700.

52. Sheela N, Jose MA, Sathyamurthy D, Kumar BN. Effect of Silymarin on Streptozotocin-Nicotinamide-induced Type 2 Diabetic Nephropathy in Rats. Iran J Kidney Dis. 2013;7(2):117-23

53.Gobalakrishnan S, Asirvatham SS, Janarthanam V.Effect of Silybin on Lipid Profile in Hypercholesterolaemic Rats.J Clin of Diagn Res.2016; 10(4):FF01-FF05.

54. Ramakrishnan G, Elinos-Báez CM, Jagan S, Augustine TA, Kamaraj S, Anandakumar P, Devaki T. Silymarin downregulates COX-2 expression and attenuates hyperlipidemia during NDEA-induced rat hepatocellular carcinoma. Mol Cell Biochem. 2008;313:53-61.

55. Poruba M, Kazdová L, Oliyarnyk O, Malinská H, Matusková Z, Tozzi di Angelo I, Vecera R. Improvement bioavailability of silymarin ameliorates severe dyslipidemia associated with metabolic syndrome. Xenobiotica. 2015;45(9):751-6.

56. Chen H, Chen SC, Zhang TH, Tian HC, Guan Y, Su DF. Protective effects of silybin and tetrandrine on the outcome of spontaneously hypertensive rats subjected to acute coronary artery occlusion. Int J Cardiol. 1993;41(2):103-8.

57. Huang X, Wu P, Huang F, Xu M, Chen M, Huang K, Wang L. Baicalin attenuates chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension via adenosine A2A receptor-induced SDF-1/CXCR4/PI3K/AKT signaling. J Biomed Sci. 2017;24:1-14.

58. Meng S, Yang F, Wang Y, Qin Y, Xian H, Che H, Wang L. Silymarin ameliorates diabetic cardiomyopathy via inhibiting TGF-β1/Smad signaling. Cell Biol Int. 2019;43(1):65-72.

59. Anestopoulos I, Kavo A, Tentes I, Kortsaris A, Panayiotidis M, Lazou A, Pappa A. Silibinin protects H9c2 cardiac cells from oxidative stress and inhibits phenylephrine-induced hypertrophy: potential mechanisms. J Nutr Biochem. 2013;24(3):586-94

60. Chen J, Kubalak SW, Minamisawa S, Price RL, Becker KD, Hickey R, Chien KR. Selective requirement of myosin light chain 2v in embryonic heart function. J Biol Chem. 1998;273(2):1252-6. DOI: 10.1074/jbc.273.2.1252

61. Mazzarotto F, Tayal U, Buchan RJ, Midwinter W, Wilk A, Whiffin N, Walsh R, et al. Reevaluating the genetic contribution of monogenic dilated cardiomyopathy. Circulation. 2020;141(5):387-98.

62. Ingles J, Goldstein J, Thaxton C, Caleshu C, Corty EW, Crowley SB, Funke B. Evaluating the clinical validity of hypertrophic cardiomyopathy genes. Circulation: Genomic and Precision Medicine. 2019;12(2):e002460.

63. Raschi E, Vasina V, Ursino MG, Boriani G, Martoni A, De Ponti F. Anticancer drugs and cardiotoxicity: insights and perspectives in the era of targeted therapy. Pharmacol Ther. 2010;125(2):196-218.

64. Psotová J, Chlopčíková Š, Grambal F, Šimánek V, Ulrichová J. Influence of silymarin and its flavonolignans on doxorubicin iron induced lipid peroxidation in rat heart microsomes and mitochondria in comparison with quercetin. Phytother Res. 2002;16(S1):63-7. DOI: 10.1002/ptr.811

65. Chlopčíková Š, Psotová J, Miketová P, Soušek J, Lichnovský V, Šimánek V. Chemoprotective effect of plant phenolics against anthracycline-induced toxicity on rat cardiomyocytes Part II. Caffeic, chlorogenic and rosmarinic acids. Phytother Res. 2004;18(5):408-13.

66. Rašković A, Stilinović N, Kolarović J, Vasović V, Vukmirović S, Mikov M. The protective effects of silymarin against doxorubicin-induced cardiotoxicity and hepatotoxicity in rats. Molecules. 2011;16(10):8601-13. DOI: 10.3390/molecules16108601

67. Razavi BM, Karimi G. Protective effect of silymarin against chemical-induced cardiotoxicity. Iran J Basic Med Sci. 2016;19(9):916. PMCID: PMC5080420

68. Singh M, Kadhim MM, Turki Jalil A, Oudah SK, Aminov Z, Alsaikhan F, et al. A systematic review of the protective effects of silymarin/silibinin against doxorubicin-induced cardiotoxicity. Cancer Cell Int. 2023;23(1):88.

69. El-Awady ESE, Moustafa YM, Abo-Elmatty DM, Radwan A. Cisplatin-induced cardiotoxicity: Mechanisms and cardioprotective strategies. Eur J Pharmacol. 2011;650(1):335-41.

70. Voroneanu L, Nistor I, Dumea R, Apetrii M, Covic A. Silymarin in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Diabetes Res. 2016;2016(1):5147468.

71. Hadi A, Pourmasoumi M, Mohammadi H, Symonds M, Miraghajani M. The effects of silymarin supplementation on metabolic status and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Complement Ther Med. 2018;41:311-9.

72. Mohammadi H, Hadi A, Arab A, Moradi S, Rouhani MH. Effects of silymarin supplementation on blood lipids: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Phytother Res. 2019;33(4):871-80.

73. Rustamzadeh A, Sadigh N, Vahabi Z, Khamseh F, Mohebi N, Ghobadi Z, Moradi F. Effects of silymarin and rosuvastatin on amyloid-carriers level in dyslipidemic Alzheimer's patients: A double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. IBRO Neuroscience Reports. 2024;17:108-121.

74. Ebrahimpour-Koujan S, Gargari BP, Mobasseri M, Valizadeh H, Asghari-Jafarabadi M. Lower glycemic indices and lipid profile among type 2 diabetes mellitus patients who received novel dose of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplement: A triple-blinded randomized controlled clinical trial. Phytomedicine. 2018;44:39-44.

75. Khalili N, Fereydoonzadeh R, Mohtashami R, Mehrzadi S, Heydari M, Huseini HF. Silymarin, olibanum, and nettle, a mixed herbal formulation in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. J Evid Based Complementary Altern Med. 2017;22(4):603-8.

76. Saller R, Meier R, Brignoli R. The use of silymarin in the treatment of liver diseases. Drugs. 2001;61:2035-63.

77. Federico A, Dallio M, Masarone M, Gravina AG, Di Sarno R, Tuccillo C, et al. Evaluation of the effect derived from silybin with vitamin D and vitamin E administration on clinical, metabolic, endothelial dysfunction, oxidative stress parameters, and serological worsening markers in nonalcoholic fatty liver disease patients. Oxid Med Cell Longev. 2019;2019(1):8742075.

78. Cerletti C, Colucci M, Storto M, Semeraro F, Ammollo CT, Incampo F, et al. Randomised trial of chronic supplementation with a nutraceutical mixture in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. Br J Nutr. 2020;123(2):190-7.

79. Sciacqua A, Perticone M, Tripepi G, Addesi D, Cassano V, Maio R, et al. Metabolic and vascular effects of silybin in hypertensive patients with high 1-h post-load plasma glucose. Intern Emerg Med. 2019;14:77-84.

80. Firuzi O, Khajehrezaei S, Ezzatzadegan S, Nejati M, Jahanshahi KA, Roozbeh J. Effects of silymarin on biochemical and oxidative stress markers in end-stage renal disease patients undergoing peritoneal dialysis. Hemodial Int. 2016;20(4):558-63.

81. Roozbeh J, Shahriyari B, Akmali M, Vessal G, Pakfetrat M, Raees Jalali GA, et al. Comparative effects of silymarin and vitamin E supplementation on oxidative stress markers, and hemoglobin levels among patients on hemodialysis. Ren Fail. 2011;33(2):118-23.

82. Voroneanu L, Siriopol D, Dumea R, Badarau S, Kanbay M, Afsar B, et al. Addition of silymarin to renin–angiotensin system blockers in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus

and proteinuria: a prospective randomized trial. Int Urol Nephrol. 2017;49:2195-204.

83. Fallahzadeh MK, Dormanesh B, Sagheb MM, Roozbeh J, Vessal G, Pakfetrat M, Lankarani KB. Effect of addition of silymarin to renin-angiotensin system inhibitors on proteinuria in type 2 diabetic patients with overt nephropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Kidney Dis. 2012;60(6):896-903.

84. Asgharpour M, Alirezaei A. Herbal antioxidants in dialysis patients: a review of potential mechanisms and medical implications. Ren Fail. 2021;43(1):351-61.

85. Ebrahimpour-Koujan S, Gargari BP, Mobasseri M, Valizadeh H, Asghari-Jafarabadi M. Effects of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) extract supplementation on antioxidant status and hs-CRP in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. Phytomedicine. 2015;22(2):290-6.

86. Hussain SAR. Silymarin as an adjunct to glibenclamide therapy improves long-term and postprandial glycemic control and body mass index in type 2 diabetes. J Med Food. 2007;10(3):543-7.

87. Huseini HF, Larijani B, Heshmat R, Fakhrzadeh H, Radjabipour B, Toliat T, Raza M. The efficacy of Silybum marianum (L.) Gaertn. (silymarin) in the treatment of type II diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Phytother Res. 2006;20(12):1036-9.

88. Altaei T. Protective effect of silymarin during coronary artery bypass grafting surgery. Exp Clin Cardiol. 2012;17(1):34.

89. Izzo AA, Hoon-Kim S, Radhakrishnan R, Williamson EM. A critical approach to evaluating clinical efficiency, adverse effects, and drug interactions of herbal remedies. Phytother Res. 2016;30(4):691-700.

90. Theodosiou E, Purchartová K, Stamatis H, Kolisis F, Křen V. Bioavailability of silymarin flavonolignans: drug formulations and biotransformation. Phytochem Rev. 2014;13:1-18.

91. Ahmad U, Faiyazuddin M, Hussain MT, Ahmad S, Alshammari TM, Shakeel F. Silymarin: an insight to its formulation and analytical prospects. Acta Physiol Plant. 2015;37:1-17.

92. Kesharwani SS, Jain V, Dey S, Sharma S, Mallya P, Kumar VA. An overview of advanced formulation and nanotechnology-based approaches for solubility and bioavailability enhancement of silymarin. J Drug Deliv Sci Technol. 2020;60:102021.

93. Shete MB, Deshpande AS, Shende P. Enhancement of in-vitro anti-oral cancer activities of silymarin using dispersion of nanostructured lipid carrier in mucoadhesive in-situ gel. Int J Pharm. 2023;636:122860.

94. Shiri S, Abbasi N, Alizadeh K, Karimi E. Novel and green synthesis of a nanopolymer and its use as a drug delivery system of silibinin and silymarin extracts in the olfactory ensheathing cells of rats in normal and high-glucose conditions. RSC Adv. 2019;9(67):38912-38927.

95. Khoobi MM, Naddaf H, Hoveizi E, Mohammadi T. Silymarin effect on experimental bone defect repair in rat following implantation of the electrospun PLA/carbon nanotubes scaffold associated with Wharton's jelly mesenchymal stem cells. J Biomed Mater Res A. 2020;108(9):1944-1954.