ORIGINAL ARTICLE

Effects of Hydroalcoholic Extract of Thymus vulgaris on Serum Levels Lipoprotein Lipase and Angiopoietin-like Protein 4 in Hyperlipidemic Rats

Samad Akbarzadeh[1],
Afshin Ostovar[2],
Nooshin Angali[3],
Anahita Abbasifard[4],
Mostafa Chashmpoosh[5]

[1] Professor, Department of Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[2] Associate Professor, Department of Epidemiology, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[3] Medical Student, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[4] MSc Student in Biochemistry, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran
[5] MSc in Biochemistry, Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran

(Received December 18, 2018 ; Accepted July 16, 2018)

Abstract

Background and purpose: Hyperlipidemia is known as one of the major risk factors for cardiovascular disease. Thyme is one of oldest medicinal herbs that is used mainly for medicinal aims. Lipoprotein lipase (LPL) hydrolyzes triglycerides in lipoproteins and angiopoietin-like protein (ANGPTL4) is a LPL regulator, therefore, this study aimed at examining the effect of hydroalcoholic extract of thyme on serum levels of ANGPTL4 and LPL in hyperlipidemic rats.

Materials and methods: This case-control study was performed in 48 male Wistar rats weighing 180-250g .The animals were divided into 6 groups, including Becker control, fat control group, and 1, 2, 3, and 4 test groups. After induction of hyperlipidemia, test groups (1, 2, and 3) were subjected to gavage with thyme extract at 100, 200 and 300 mg/kg, respectively and group 4 was subjected to gavage with Gemfibrozil at 10 mg/kg for 10 days. Blood samples were taken from all groups and serums were collected for measuring various parameters.

Results: Serum cholesterol concentration in treatment groups receiving thyme at 200 mg/kg ($p=0.035$) and 300 mg/kg ($p=0.003$) and Gemfibrosil ($p=0.025$) showed a significant decrease compared to fat control group but other factors such as LPL and ANGPTL4 showed no significant changes ($p<0/05$).

Conclusion: Thyme extract can be effective in lowering cholesterol levels. But further evaluations are suggested to use this extract at higher doses and longer durations to study its effect on lipid factors, LPL, and ANGPTL4.

Keywords: hyperlipidemia, thyme extract, LPL, ANGPTL4

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 28 (170): 22-32 (Persian).

* **Corresponding Author: Mmostafa Chashmpoosh -** Faculty of Medicine, Bushehr University of Medical Sciences, Bushehr, Iran (E-mail: mostafadarab68@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و هشتم شماره ۱۷۰ اسفند سال ۱۳۹۷ (۳۲-۲۲)

اثرات عصاره هیدروالکلی آویشن بر مقادیر سرمی لیپوپروتئین لیپاز [LPL] و پروتئین شبه آنژیوپیتین ۴ [ANGPTL4] در موش های هایپرلیپیدمیک

صمد اکبرزاده[۱]
افشین استوار[۲]
نوشین انگالی[۳]
آناهیتا عباسی فرد[۴]
مصطفی چشم پوش[۵]

چکیده

سابقه و هدف: هیپرلیپیدمی به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای مهم ابتلا به بیماری‌های قلبی شناخته می‌شود. آویشن از قدیمی ترین گیاهان دارویی می باشد که عمدتاً برای اهداف دارویی استفاده می‌شود. از آن جایی که لیپوپروتئین لیپاز (LPL) تری گلیسیریدهای موجود در لیپوپروتئین‌ها را هیدرولیز می‌کند و پروتئین شبه آنژیوپویتین ۴ (ANGPTL4) یک تنظیم کننده LPL می‌باشد، هدف از این پروژه بررسی تاثیر عصاره هیدروالکلی آویشن بر روی سطوح سرمی ANGPTL4 و LPL در رت‌های هایپرلیپیدمیک می باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه از نوع مورد- شاهدی می باشد که بر روی ۴۸ رت نر نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۱۸۰ گرم انجام گردید. رت ها به ۶ گروه تحت عنوان گروه های کنترل بکر، کنترل چربی و تیمارهای ۱، ۲، ۳ و ۴ تقسیم شدند. پس از القای هیپرلیپیدمیا، تیمارهای ۱، ۲ و ۳ به مدت ۱۰روز تحت گاواژ با عصاره آویشن با دوز به ترتیب mg/kg ۱۰۰، ۲۰۰و ۳۰۰ قرار گرفتند و تیمار ۴ تحت گاواژ با جمفیبروزیل با دوز ۱۰mg/kg قرار گرفت. سپس از همه گروه ها خونگیری صورت گرفت و سرم ها جهت بررسی پارامترهای مختلف جمع آوری شدند.

یافته‌ها: بررسی غلظت سرمی کلسترول در گروه های دریافت کننده آویشن با دوزهای ۲۰۰mg/kg (p=۰/۰۳۵) و ۳۰۰ (p=۰/۰۰۳) و گروه دریافت کننده جمفیبروزیل (p=۰/۰۲۵) کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل چربی نشان داد، اما سایر فاکتورها مانند LPL و ANGPTL4 تغییر معنی‌داری را نشان نداد (p <۰/۰۵).

استنتاج: آویشن می‌تواند در کاهش کلسترول در افراد موثر باشد و جهت ارزیابی بیش‌تر، استفاده از عصاره آویشن در دوزهای بالاتر و هم‌چنین در مدت زمان بیش‌تری جهت بررسی تاثیر این عصاره بر روی فاکتورهای لیپیدی، LPL و ANGPTL4 پیشنهاد می‌شود.

واژه های کلیدی: هایپرلیپیدمی، عصاره آویشن، LPL و ANGPTL.

مقدمه

هیپرلیپیدمی به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای مهم در ابتلا به بیماری‌های قلبی- عروقی که از جمله مشکلات بهداشت عمومی و علل عمده مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه می‌باشد، شناخته

مولف مسئول: مصطفی چشم پوش- فارس: داراب، خیابان پیروزی، کوچه بن بست ۲ E-mail: mostafadarab68@gmail.com
۱. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
۲. دانشیار، گروه اپیدمیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
۳. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
۴. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
۵. کارشناسی ارشد بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۶/۹/۲۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۶/۹/۲۸ تاریخ تصویب : ۱۳۹۷/۴/۲۵

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

می‌شود. افراد مبتلا به هیپرلیپیدمی دارای سطوح سرمی بالا از کلسترول تام، LDL کلسترول و تری گلیسیرید هستند(۱). با توجه به مطالعات اپیدمیولوژیک و بالینی مشخص شده است که بیماری‌های التهابی با اختلال در متابولیسم لیپیدها مرتبط هستند(۲) به عنوان مثال مطالعات نشان داده اند که افراد مبتلا به بیماری‌های پریودنتال (Periodontal) که یک گروه از بیماری‌های التهابی می باشند، نسبت به افراد سالم دارای سطح سرمی بالایی از لیپیدها هستند(۳). بنابراین برنامه‌های درمانی از جمله مصرف رژیم غذایی مناسب درمانی برای کنترل هیپرلیپیدمی ضروری می‌باشد. لیپوپروتئین لیپاز (LPL) یک آنزیم محلول در آب می‌باشد که تری گلیسیریدهای موجود در لیپوپروتئین‌ها مانند شیلومیکرون ها و لیپوپروتئین های با دانسیته بسیار کم (VLDL) را به اسید چرب وگلیسرول هیدرولیز می کند. لیپوپروتئین لیپاز (LPL) هم‌چنین در جذب سلولی بقایای شیلومیکرون‌ها، لیپوپروتئین‌های غنی از کلسترول و اسیدهای چرب آزاد درگیر می‌باشد(۶-۴). از آن جایی که اختلال در ساخت و تنظیم لیپوپروتئین لیپاز می تواند نقش مهمی در متابولیسم لیپیدها ایفا کند، میزان فعالیت این آنزیم به صورت دقیق توسط چند مکانیسم حین رونویسی و بعد از ترجمه کنترل می‌شود(۷). موثرترین مکانیسم کنترل کننده فعالیت LPL در سطح بعد از ترجمه و توسط پروتئین‌های خارج سلولی صورت می گیرد. یکی از این پروتئین‌ها، پروتئین شبه آنژیوپویتین ۴ (ANGPTL4) می‌باشد. این پروتئین یک تنظیم کننده LPL در بافت‌های مختلف در شرایط گوناگون می‌باشد که با تبدیل دایمرهای فعال پروتئین LPL به مونومرهای غیرفعال LPL را مهار می کند(۸). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶، مشخص شد که ANGPTL4 بر روی دمین هیدرولاز در لیپوپروتئین لیپاز اثر می گذارد که این اثر توسط پروتئین غشایی اندوتلیال GPIHBP1 کاهش می‌یابد(۹). افزایش ANGPTL4 در خون با گرسنگی و کاهش آن با تغذیه یک رژیم غذایی پرچرب، نقش بالقوه این پروتئین در متابولیسم لیپیدها را نشان می‌دهد(۱۰). بر اساس مطالعات قبلی مشخص شده است که با تزریق پروتئین نوترکیب ANGPTL4 به موش های مورد مطالعه، غلظت پلاسمایی تری گلیسرید احتمالاً با مهار فعالیت LPL به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد(۱۱). علاوه بر این مطالعات دیگری با استفاده از مدل‌های مختلف در شرایط in vivo، اثر تحریک کنندگی ANGPTL4 بر روی سطح پلاسمایی تری گلیسرید از طریق مکانیسمی مستقل از ترشح VLDL-TG را اثبات کردند(۱۶- ۱۲). از آن‌جایی که اختلال در ساخت و تنظیم دو فاکتور لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و ANGPTL4 می‌تواند نقش مهمی در متابولیسم لیپیدها و در نتیجه ایجاد هیپرلیپیدمی ایفا کند، کشف دارویی که بتواند بر روی این دو فاکتور تاثیر بگذارد، کمک مهمی در درمان هیپرلیپیدمی می کند. با وجود این که داروهای کاهنده چربی خون در دسترس هستند، هنوز این بیماری یکی از عوامل مهم تشدید بیماری های قلبی عروقی در بیماران مبتلا به دیابت و فشار خون بالا می باشد. عواملی مانند عدم رضایت بیماران از مصرف داروهای رایج کاهنده چربی خون، بروز عوارض جانبی ناشی از مصرف طولانی این داروها و هزینه‌های تحمیلی بر بیماران موجب شده است که تمایل به درمان های جایگزین و سنتی افزایش یابد و مصرف گیاهان دارویی علاوه بر کاهش هزینه‌های درمان، نتایج رضایت بخشی در عوارض افزایش چربی خون بالا در بسیاری از جوامع داشته است.

آویشن با نام علمی (*T. Vulgaris*) از قدیمی‌ترین گیاهان دارویی جهان، یک گیاه آروماتیک مدیترانه ای می باشد که به طور عمده برای اهداف دارویی استفاده می‌شود(۱۷). این گیاه معمولا در طب سنتی به عنوان یک عامل ضد عفونی کننده، ضد باکتریایی، ضد تشنج، ضد اسپاسم و آنتی‌اکسیدان شناخته می‌شود(۱۸). به عنوان مثال در مطالعه Tohidi B و همکاران در سال ۲۰۱۶، ترکیب روغنی، فلاونوئید و فنولی و فعالیت

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

آنتی‌اکسیدانی گونه های تیموس را مورد ارزیابی قرار دادند و مشخص شد که گونه *T. Vulgaris* فعالیت های آنتی اکسیدانی بالاتر نسبت به دیگر گونه ها دارد(۱۹). علاوه بر این، آویشن در درمان اختلالات دستگاه تنفسی فوقانی و اختلالات پوستی استفاده می شود(۲۰). هم‌چنین گزارش شده است که آویشن برای درمان مشکلات معده- روده‌ای مورد استفاده قرار می‌گیرد(۲۱). کارواکرول (۵-ایزوپروپیل-۲-متیل فنول) و تیمول (۲-ایزوپروپیل ۵-متیل فنول) از اجزای اصلی آویشن می‌باشند. اگرچه این ترکیبات به عنوان یک مکانیسم دفاعی شیمیایی در برابر میکروارگانیسم‌های فیتوپاتوژنیک تولید می شوند، اما به دلیل ساختار فنولی، دارای برخی از فعالیت‌های بیوشیمیایی‌های مهم از جمله فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش دهنده قند خون و کاهش دهنده چربی خون می باشند(۱۸). به عنوان مثال در مطالعه ای در سال ۲۰۱۵ نشان داده شد که تیمول با داشتن فعالیت ضد هیپرگلیسمی و ضد هیپرلیپیدمی، موش های مورد آزمایش را در برابر دیابت نوع ۲ القا شده توسط رژیم پرچرب محافظت می‌کند(۲۲). از آن‌جایی که تمایل به مصرف گیاهان دارویی در اکثر جوامع به طور گسترده افزایش یافته است و با توجه به این که اختلال در ساخت و تنظیم دو فاکتور لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و ANGPTL4 می‌تواند نقش مهمی در متابولیسم لیپیدها و در نتیجه ایجاد هیپرلیپیدمی ایفا کند، هدف از انجام این پروژه بررسی تاثیر عصاره هیدروالکلی گیاه آویشن بر روی سطوح سرمی ANGPTL4 و LPL در موش‌های صحرایی هایپرلیپیدمیک می باشد.

مواد و روش ها

نگهداری و گروه بندی

این مطالعه از نوع مورد- شاهدی می باشد که بر روی ۴۸ سر موش نر از نژاد ویستار (Wistar) در محدوده وزنی ۲۵۰-۱۸۰ گرم انجام گردید. حیوانات در قفس‌های مخصوص با دسترسی راحت به آب و غذا و تحت شرایط کنترل شده دما (۳±۲۲ درجه سانتی‌گراد)، رطوبت ۶۰ تا ۶۵ درصد و نور متناوب ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. سپس موش‌ها به ۶ گروه ۸ تایی تحت عنوان گروه‌های کنترل بکر، کنترل چربی، تیمار ۱، تیمار ۲، تیمار ۳ و تیمار ۴ تقسیم شدند که گروه بندی نهایی مطابق جدول شماره ۱ می‌باشد. موش‌های گروه کنترل بکر با غذای استاندارد و آب تغذیه شدند و بقیه گروه ها ابتدا به مدت ۳ هفته تحت رژیم غذایی حاوی ساکاروز، چربی تری گلیسرید و سپس تزریق داخل صفاقی (intraperitoneal) تریتون برای ایجاد هیپرلیپیدمیا قرار گرفتند.

جدول شماره ۱: گروه بندی موش های مورد مطالعه

گروه ها	مداخله	عصاره هیدروالکلی آویشن	داروی جمفیبروزیل
کنترل بکر	–	–	–
کنترل چربی	القاء هیپرلیپیدمیا توسط تریتون X-100 و غذای پر چرب و ساکاروز	–	–
تیمار ۱	القاء هیپرلیپیدمیا توسط تریتون X-100 و غذای پر چرب و ساکاروز	۱۰۰mg/kg وزن بدن	–
تیمار ۲	القاء هیپرلیپیدمیا توسط تریتون X-100 و غذای پر چرب و ساکاروز	۲۰۰mg/kg وزن بدن	–
تیمار ۳	القاء هیپرلیپیدمیا توسط تریتون X-100 و غذای پر چرب و ساکاروز	۳۰۰mg/kg وزن بدن	–
تیمار ۴	القاء هیپرلیپیدمیا توسط تریتون X-100 و غذای پر چرب و ساکاروز	–	۱۰mg/kg وزن بدن

نحوه القای هیپرلیپیدمیا در حیوانات

در ابتدا پروفایل لیپیدی موش‌ها بعد از ۱۲ الی ۱۴ ساعت ناشتایی اندازه‌گیری شد. سپس برای ایجاد هیپرلیپیدمیا، موش‌های مورد نظر تحت رژیم غذایی حاوی ساکاروز، چربی تری گلیسرید و سپس تزریق داخل صفاقی تریتون X-100 قرار داده شدند. به این صورت که تریتون X-100 را با استفاده از نرمال سالین در یک دوز ۱۵۰ mg/kg تهیه کرده و به صورت داخل صفاقی (intraperitoneal) و در یک نوبت به ۵ گروه از موش‌ها تزریق گردید. بعد از ۷۲ ساعت از تزریق تریتون X-100، پروفایل لیپیدی رت‌ها مورد بررسی قرار گرفت و بعد از تایید ایجاد هایپرترگلیسریدمی، عصاره آویشن و داروی جمفیبروزیل به مدت ۱۰ روز به ۴ گروه از این ۵ گروه موش ها به صورت روزانه ها گاواژ گردید.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

نحوه آماده سازی عصاره آویشن

بعد از خرید گیاه آویشن از عطاری، بخش های هوایی گیاه در محلول آبی- الکلی ۸۰ درصد حل گردید و سپس به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق نگهداری شده و سپس از صافی گذرانده شده تا ذرات درشت جدا شوند و در نهایت محلول حاصل در فور با دمای ۴۰ درجه سانتی گراد به مدت ۷ روز قرار داده شد.

تجویز عصاره و داروی جمفیبروزیل و نمونه گیری

عصاره هیدرو الکلی آویشن به صورت خوراکی با دوزهای mg/kg ۱۰۰، ۲۰۰ و ۳۰۰ وزن بدن و داروی جمفیبروزیل نیز به صورت خوراکی با دوز mg/kg ۱۰ وزن بدن و با استفاده از سرنگ گاواژ با حجم ۰/۸ میلی لیتر روزانه یک بار در ساعت ۹ صبح و به مدت ۱۰ روز به حیوانات گروه‌های مربوطه گاواژ گردید. بعد از گذشت ۱۰ روز، موش‌ها پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه به وسیله ماده بیهوشی ایزوفلوران بیهوش شدند. بعد از بیهوش کردن از هر موش حدود ۵ میلی‌لیتر خون گرفته شد. نمونه‌های خونی به آرامی در لوله‌های آزمایش جمع‌آوری و سپس با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سرم حاصل با استفاده از سمپلر درمیکروتیوب‌های ۱/۵ میلی‌لیتری جهت اندازه‌گیری پروفایل لیپیدی و فاکتورهای مورد نظر جمع آوری گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تست های بیوشیمیایی

اندازه‌گیری غلظت پارامترهای لیپیدی (تری گلیسرید، کلسترول تام، HDL،VLDL)، آنزیم‌های کبدی (AST، ALT، ALP) و CPK با استفاده از کیت‌های معتبر آنزیمی پارس آزمون و توسط دستگاه اتوآنالیزر selectra 2 (vital the Netherlands spankeren science) صورت گرفت و غلظت فاکتورهای ANGPTL4 (Shanghai Crystal day Biotech Co, China) و LPL (Shanghai Crystal day Biotech Co, China) با استفاده از کیت و بر اساس دستورالعمل مربوطه توسط دستگاه الایزا (Dynex, USA) اندازه گیری شد. مقدار کلسترول LDL-C نیز توسط فرمول فریدوالد تعیین گردید.

آنالیز آماری

در این مطالعه داده‌های مورد نظر توسط نرم افزار آماری SPSS, version 18 با استفاده از روش‌های مقایسه داده‌ها توسط آنالیز واریانس یکطرفه و تست دانکن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آمارهای توصیفی برای متغیرهای کمی مورد مطالعه به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شد. توزیع نرمال داده‌ها توسط آزمون Kolmogrov Smirnov تأیید شد. برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی در هر یک از گروه های مورد مطالعه با گروه‌های شاهد از آزمون Independent sample t-test و برای مقایسه میانگین متغیرها بین گروه‌ها از آزمون آماری ANOVA– One way استفاده گردید. در کلیه آزمون‌های آماری، $p < ۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی شد.

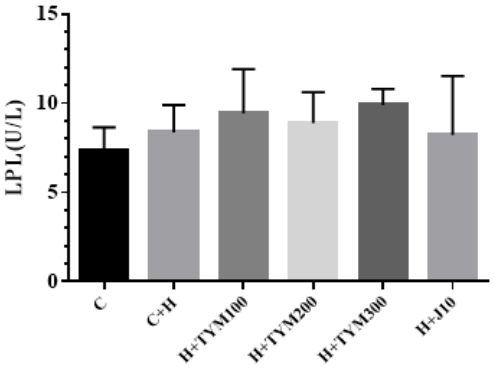
یافته ها

جهت تایید هیپرلیپیدمیا، پس از تجویز تریتون X-100 و غذای پر چرب و ساکاروز، تری گلیسرید و کلسترول تام در گروه‌های مورد نظر ارزیابی شد و مشخص شد که میانگین غلظت سرمی تری گلیسرید و کلسترول تام در گروه‌های مصرف کننده ساکاروز، غذای چرب و تریتون افزایش معناداری در مقایسه با گروه کنترل بکر دارند ($p < ۰/۰۵$). نتایج حاصل نشان داد که متعاقب مصرف دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی آویشن و داروی جمفیبروزیل، تغییر معنی‌داری در غلظت سرمی تری گلیسرید گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی آویشن و گروه دریافت کننده داروی جمفیبروزیل نسبت به کنترل چربی مشاهده نشد (جدول شماره ۲). غلظت سرمی کلسترول در گروه های دریافت کننده دوزهای ۲۰۰ mg/kg ($p = ۰/۰۳۵$) و۳۰۰mg/kg ($p=۰/۰۰۳$) عصاره

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

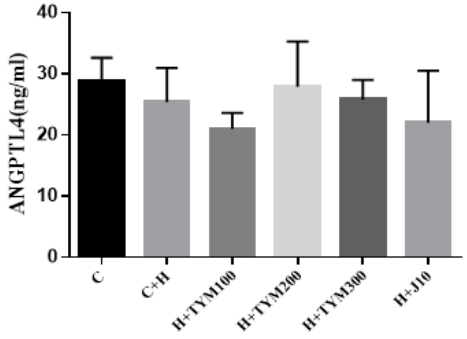
هیـدروالکلی آویشـن و گـروه دریافـت کننـده داروی جمفیبروزیل (p =۰/۰۲۵) کاهش معنی‌داری در مقایسـه با گروه کنترل چربی نشان داد (جدول شماره ۲).

با این وجود تغییرات معنی‌داری در غلظت HDL و LDL، VLDL، آنزیم هـای کبـدی AST، ALT، ALP و CPK و فاکتورهـای LPL و ANGPTL4 مربـوط بـه گـروه‌هـای دریافـت کننـده دوزهـای مختلـف عصـاره هیـدروالکلی آویشـن و گـروه دریافـت کننـده داروی جمفیبروزیل در مقایسه با گروه کنترل چربی وجود نداشت (p >۰/۰۵). (جدول شماره ۲ و نمودارهای ۱ و ۲).



نمودار شماره ۱: مقایسه LPL درگروه هـای درمـانی بـا گـروه بـدون درمان در رت های مورد مطالعه

داده ها به صورت mean±SD نشان داده شده انـد. C: گـروه کنتـرل سالم، H: گروه کنترل چربی، H+TYM: گروه چرب درمان شده بـا آویشن، H+J: گروه چرب درمان شده با جمفیبروزیل



نمودار شماره ۲: مقایسه ANGPTL4 درگروه های درمانی با گروه بدون درمان در رت های مورد مطالعه

داده ها به صورت mean±SD نشان داده شده انـد. C: گـروه کنتـرل سالم، H: گروه کنترل چربی، H+TYM: گروه چرب درمان شده بـا آویشن، H+J: گروه چرب درمان شده با جمفیبروزیل

بحث

استفاده از گیاهان دارویی و یا عصاره‌های آن‌هـا در پیشگیری و درمان بسـیاری از بیمـاری‌هـای مـزمن ماننـد بیماری‌های قلبی عروقی، هایپرلیپیدمی، آلرژی، بیماری‌های التهـابی روده، آرتریـت، پارکینسـون، آلزایمـر دیابـت، مولتیپل اسکلروز و دیگر بیماری ها به صورت سـنتی در سراسر جهان رایج شده است(۲۳). در ایـن میـان آویشـن به عنوان یک گیاه آروماتیک مدیترانه ای به طور عمـده برای اهداف دارویی مورد استفاده قرار می گیرد. عصـاره آویشن در طب سنتی برای درمان بیماری‌های تنفسی نظیر

جدول شماره ۲: مقایسه میانگین غلظت سرمی فاکتورهای لیپیدی، آنزیم ها و فاکتورهای LPL و ANGPTL4 در گروه های مختلف

گروه ها / فاکتورها	کنترل بکر	کنترل چربی	عصاره با دوز ۱۰۰ mg/kg	عصاره با دوز ۲۰۰ mg/kg	عصاره با دوز ۳۰۰ mg/kg	جمفیبروزیل با دوز۱۰ mg/kg
تری گلیسرید (mg/dl)	۸/۶۷ ±۴۵/۵۷	۱/۵۸ ±۶۶/۲۸*	۱۳/۵ ±۶۲/۸۵	۱۱/۹۱ ±۵۷/۶۶	۱۰/۶۷ ±۵۲/۵۷	۱۳/۰۳ ±۵۱/۰۰
کلسترول تام (mg/dl)	۹/۸۹ ±۶۰/۵۷	۸۶/۸۵ ±۹۲ /۱۵*	۱۳/۱۵ ±۷۲/۴۲	۶۵/۸۳ ±۱۱/۳۹ **	۶۸/۵۷ ±۱۱/۱۸ **	۶۴/۸۳ ±۷/۸۰ **
HDL(mg/dl)	۵/۶۷ ±۳۷/۷۴	۹/۲۴ ±۳۳/۹۵	۳/۲۰ ±۳۹/۴۴	۳/۴۸ ±۳۸/۹۸	۴/۴۷ ±۳۵/۲۸	۱۰/۳۰ ±۴۴/۴۸
LDL(mg/dl)	۴/۹۹ ±۲۴/۴۲	۱۲/۳۳ ±۲۸/۸۵	۵/۴۰ ±۲۴/۷۱	۶/۱۸ ±۱۹/۵۰	۵/۹۵ ±۲۲/۸۵	۳/۵۶ ±۲۳/۵۰
VLDL(mg/dl)	۴/۰۲ ±۱۲/۷۱	۲/۸۱ ±۱۱/۲۸	۳/۶۳ ±۱۴/۲۸	۳/۵۰ ±۱۰/۵۰	۲/۰۷ ±۱۰/۴۲	۲/۵۰ ±۱۰/۳۳
SGOT(U/L)	۷۷/۴۲ ±۱۵۴/۰۰	۲۵/۸۲ ±۱۹۰/۵۷	۱۶/۳۸ ±۱۷۰/۸۵	۲۸/۵۹ ±۱۷۴/۳۳	۳۷/۵۷ ±۱۸۱/۷۱	۵۶/۸۲ ±۱۹۷/۶۶
SGPT(U/L)	۷۲/۵۷ ±۱۵/۱۵	۱۷/۰۴ ±۷۸/۴۲	۱۳/۸۳ ±۷۰/۵۷	۱۲/۰۷ ±۷۱/۶۶	۱۰/۷۹ ±۶۹/۲۸	۱۶/۱۱ ±۶۵/۸۳
ALP(U/L)	۳۵۹/۸۵ ±۸۲/۵۸	۵۰۳/۱۴ ±۱۸۹/۶۵	۳۴۷/۱۴ ±۱۱۲/۵۱	۳۹۴/۰۰ ±۱۲۹/۶۲	۴۲۵/۰۰ ±۱۸۶/۰۶	۴۱۱/۵۰ ±۱۸۸/۱۵
CPK(U/L)	۳/۸۶ ±۰/۹۲	۳/۸۶ ±۰/۹۲	۴/۰۵ ±۰/۹۱	۴/۲۳ ±۰/۶۲	۳/۹۳ ±۰/۶۴	۳/۴۶ ±۱/۱۹
LPL(U/L)	۷/۳۷ ±۱/۲۸	۸/۳۷ ±۱/۵۳	۹/۴۳ ±۲/۴۷	۸/۹۰ ±۱/۷۵	۹/۹۱ ±۰/۸۸	۸/۲۲ ±۳/۳۰
ANGPTL4(ng/ml)	۲۸/۷۸ ±۳/۹۷	۲۵/۳۵ ±۵/۶۰	۲۱/۰۲ ± ۲/۶۱	۲۷/۹۲ ±۷/۴۶	۲۵/۸۴ ±۳/۲۴	۲۲/۰۸ ±۸/۵۱

* نشان دهنده وجود تفاوت معنادار بین گروه کنترل چربی با کنترل بکر (p <۰/۰۵)

** نشان دهنده وجود تفاوت معنادار بین گروه های تیمار با کنترل چربی [۲۰۰ mg/kg (p=۰/۰۳۵)، ۳۰۰ mg/kg (p=۰/۰۰۳) و داروی جمفیبروزیل (p=۰/۰۲۵)]

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

آسم و برونشیت(۲۴) و بیماری‌های دیگر به دلیل خواص منحصر به فردش مانند آنتی‌سپتیک،آنتی اکسیدان، ضداسپاسم، ضدمیکروبی، ضد قارچی و ضد ویروسی مورد استفاده قرار می‌گیرد(۲۶،۲۵).

حسین‌آبادی و همکاران در مطالعه ای تأثیر عصاره *T. vulgaris* به تنهایی یا به همراه آتورواستاتین بر روی ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک کبد، کلیه، قلب و مغز در موش‌های صحرایی دیابتی و هیپرلیپیدمیک را مورد بررسی قرار دادند و متوجه شدند که آتورواستاتین به تنهایی یا در ترکیب با *T. vulgaris* می تواند ضایعات هیستوپاتولوژیک به ویژه در کبد را کاهش دهد(۱۸). در مطالعه دیگری M Ramchoun اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد هیپرلیپیدمی عصاره‌های غنی از پلی‌فنل *T. vulgaris* و Lavendula multifida را مطالعه کردند و بعد از ۲۴ ساعت استفاده از عصاره‌ها هیچ تاثیر معناداری بر روی تری گلیسرید مشاهده نکردند، آن ها هم چنین بعد از گاواژ عصاره هیچ تاثیر معناداری بر روی کلسترول تام مشاهده نکردند(۲۰).

نتایج حاصل از آنالیز داده‌های گروه‌های مختلف در مطالعه ما نشان داد که میانگین غلظت سرمی تری‌گلیسرید و کلسترول در گروه دریافت‌کننده ساکاروز، غذای چرب و تریتون افزایش معناداری را در مقایسه با گروه کنترل بکر نشان می‌دهد که بیانگر هیپرلیپیدمیک شدن گروه‌های دریافت‌کننده غذای چرب و تریتون نسبت به گروه کنترل می‌باشد. غلظت سرمی کلسترول در گروه‌های دریافت کننده دوزهای ۲۰۰ mg/kg و ۳۰۰ mg/kg عصاره آویشن و گروه دریافت کننده داروی جمفیبروزیل کاهش معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل چربی نشان داد. اما بررسی میانگین سایر فاکتورهای لیپیدی، آنزیم‌های کبدی، CPK، LPL و ANGPTL4 در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف عصاره هیدروالکلی آویشن و گروه دریافت کننده داروی جمفیبروزیل فاقد اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل چربی بود.

در مطالعه انجام شده توسط یغمایی و همکارانش در سال ۲۰۱۲، در حیوانات دیابتی تحت تیمار با عصاره آویشن، میزان گلوکز، کلسترول تام، LDL، VLDL و تری گلیسرید کاهش و میزان HDL افزایش معنی‌داری نشان داده بود که از نظر تاثیر بر کلسترول با مطالعه ما مشابهت و در سایر فاکتورهای لیپیدی مغایرت دارد(۲۷). در مطالعه دیگری که توسط Hanna و همکاران در سال ۲۰۱۴ در رت‌های دیابتی انجام شد، مصرف ۶ هفته عصاره آویشن تاثیرات مشابهی با مطالعه یغمایی نشان داد که این امر می‌تواند ناشی از این باشد که در مطالعه آن‌ها عصاره برای مدت زمان بیش‌تری در مقایسه با مطالعه ما استفاده شده که این بحث را مطرح می‌کند که شاید مصرف عصاره در مدت زمان طولانی‌تر بتواند تاثیر کاهنده بیش‌تری بر فاکتورهای لیپیدی بگذارد(۲۸). در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۴، Ekoh SN و همکاران گزارش دادند که عصاره آویشن می‌تواند جهت کنترل دیابت وکاهش عوارض قلبی عروقی ناشی از بیماری متابولیک استنفاده شود(۲۹). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۴ مشخص گردید که عصاره هیدروالکلی آویشن می‌تواند در برابر بیماری‌های ویروسی پرندگان موثر باشد(۱۷).

در مطالعه‌ای، Ramchoun و همکاران در سال ۲۰۰۹ تاثیر عصاره‌های *T. vulgaris* و Lavendula muttifida بر روی فاکتورهای لیپیدی در رت‌های هایپرلیپیدمی مورد بررسی قرار دادند که همان‌طور که ذکر شد، بعد از ۲۴ ساعت استفاده از عصاره ها مطابق با نتایج ما هیچ تاثیر معنی‌داری بر روی تری گلیسرید مشاهده نکردند، آن ها هم چنین بعد از گاواژ عصاره بر خلاف نتایج ما هیچ تاثیر معناداری بر روی کلسترول تام مشاهده نکردند(۲۰). نقش تنظیمی لیپوپروتئین لیپاز (LPL) به عنوان یک فاکتور درگیر در متابولیسم لیپیدها در مطالعات قلبی مورد بررسی قرار گرفته است. برای مثال در مطالعه Iwata و همکاران، اثرات گیاه Spirulina platensis بر روی فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و لیپاز کبدی در موش‌های هیپرلیپیدمی ناشی از فروکتوز را مورد بررسی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

قرار دادند و متوجه شدند که بعد از مصرف این گیاه به مدت ۴ هفته، فعالیت LPL افزایش می‌یابد ولی بر روی لیپاز کبدی تاثیر ندارد(۳۰). در پروژه ما برخلاف مطالعه مذکور تغییری در فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) مشاهده نشد که می‌تواند به علت تفاوت در عصاره و طول مدت مصرف باشد. هم‌چنین در مطالعه دیگری، Huang و همکاران اثرات Laminaria japonica بر روی فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و لیپاز کبدی در موش‌های هیپرلیپیدمی را مورد آنالیز قرار دادند و افزایش در فعالیت LPL و لیپاز کبدی و هم‌چنین LCAT را مشاهده کردند، که این نیز می‌تواند به خاطر نوع عصاره باشد(۳۱).

Megalli و همکاران نیز مانند دو مطالعه قبلی تاثیر مستقیم Pentaphyllum Gynostemma بر روی فعالیت LPLرا به مدت ۴ روز (حاد) و ۱۲ روز (مزمن) گزارش کرده اند(۳۲)، که نتایج مطالعه ما برخلاف این سه مطالعه ارتباطی بین عصاره هیدروالکلی آویشن و فعالیت لیپوپروتئین لیپاز (LPL) را نشان نداد که همان طور که ذکر شد می‌تواند به دلیل نوع عصاره مورد مطالعه و طول مدت مصرف باشد. با وجود این که مطالعات مختلفی در زمینه ارتباط بین عصاره‌های گیاهی و LPL انجام شده است، ولی ارتباط بین عصاره‌های گیاهی و ANGPTL4 به میزان کم‌تری مورد بررسی قرار گرفته است. نقش تنظیمی ANGPTL4 در متابولیسم لیپیدها، حساسیت به انسولین و هوموستاز گلوکز به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است(۳۵-۳۳). در همین راستا ANGPTL4 به عنوان یک هدف بالقوه درمانی برای بیماری‌های متابولیکی و بیماری‌های قلبی عروقی پیشنهاد شده است. به عنوان مثال در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۸ مشخص شد که عدم وجود ANGPTL4 در بافت چربی باعث بهبود تحمل گلوکز و هم‌چنین کاهش آتروژنز می‌شود(۳۶). در مطالعه دیگری در سال ۲۰۱۶ مشخص شد که جهش‌های غیر فعال در ANGPTL4 با پروفیل‌های لیپید مطلوب همراه بوده و خطر بیماری عروق کرونر پایین‌تر می‌باشد(۳۷). علاوه بر این، آنتی‌بادی‌های ضد ANGPTL4 می‌تواند سطح تری‌گلیسرید و کلسترول را در بیماران مبتلا به بیماری قلبی کاهش دهد(۳۸). مطالعات متنوعی در زمینه اثر فاکتور ANGPTL4 بر روی پروفایل لیپیدی انجام شده است. به عنوان مثال، Adachi و همکاران نشان دادند که کمبودANGPTL4 باعث افزایش متابولیسم لیپیدها و سرکوب هایپرتری گلیسریدمی در موش‌های $ANGPTL4^{-/-}$ و $LDLR^{-/-}$ می‌شود(۳۹). در مطالعه دیگری، Desai و همکاران مشخص کردند که با استفاده از آنتی بادی منوکلونال علیه ANGPTL4، می‌توان سطح تری‌گلیسرید ناشتا را در موش کاهش داد(۴۰). علاوه بر این، Xu و همکاران نشان دادند که ANGPTL4 اثرات واضح و مشخصی بر روی متابولیسم گلوکز و چربی دارد و تاثیر آن بر روی هوموستاز گلوکز می‌تواند برای درمان دیابت مفید باشد(۱۵). در این پروژه نیز تاثیر عصاره هیدروالکلی گیاه آویشن بر روی سطوح سرمی ANGPTL4 و LPL در موش‌های صحرایی هایپرلیپیدمیک می‌باشد. هم‌چنین در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۶ ارتباط جهش در ژن‌های ANGPTL4 با بیماری‌های قلبی عروقی مورد بررسی قرار گرفت و مشخص شد که افرادی که جهش‌های کم‌تری در ژن ANGPTL4 داشتند، دارای سطح تری‌گلیسرید پایین تری بودند و به علاوه ابتلا به بیماری های قلبی عروقی در این افراد کم‌تر مشاهده شد(۴۱). محققان در برخی از پژوهش‌ها نیز اثر آویشن بر روی فاکتورهای التهابی و سیتوکاین‌ها و پاسخ ایمنی را نیز مورد آنالیز قرار داده‌اند. برای مثال گزارش شده است که عصاره آویشن تولید NO در ماکروفاژهای موش را کاهش می‌دهد(۴۲). به علاوه مشخص شده است که عصاره‌های آویشن و پونه کوهی، سطح سیتوکین‌های پیش التهابی نظیر IL-1β، IL-6 و TNF-α را کاهش می‌دهند(۲۶).

در پایان با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که استفاده از عصاره آویشن می‌تواند در

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

کاهش سطح کلسترول در افراد موثر باشد و استفاده از عصاره آویشن در دوزهای بالاتر و هم چنین برای مدت زمان طولانی تر جهت بررسی تاثیر این عصاره بر روی فاکتورهای لیپیدی، لیپوپروتئین لیپاز (LPL) و ANGPTL4 پیشنهاد می‌شود.

سپاسگزاری

این مقاله به عنوان پایان نامه دوره دکترای حرفه‌ای پزشکی خانم نوشین انگالی استخراج گردید که با مجوز و حمایت مالی معاونت توسعه پژوهش و فناوری تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی بوشهر در گروه بیوشیمی بالینی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر انجام گردید.

References

1. Chen S, Lin G, You X, Lei L, Li Y, Lin M, et al. Hyperlipidemia causes changes in inflammatory responses to periodontal pathogen challenge: implications in acute and chronic infections. Arch Oral Biol 2014; 59(10): 1075-1084.
2. Griffiths R, Barbour S. Lipoproteins and lipoprotein metabolism in periodontal disease. Clin Lipidol 2010; 5(3): 397-411.
3. Kallio E, Buhlin K, Gustafsson A, Tuomainen A, Jauhiainen M, Klinge B, et al. Plasma lipopolysaccharide associates with proatherogenic lipoproteins in periodontitis patients. Atherosclerosis Supplements 2008; 9(1): 165-165.
4. Mead JR, Irvine SA, Ramji DP. Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. J Mol Med (Berl) 2002; 80(12): 753-769.
5. Rinninger F, Kaiser T, Mann WA, Meyer N, Greten H, Beisiegel U. Lipoprotein lipase mediates an increase in the selective uptake of high density lipoprotein-associated cholesteryl esters by hepatic cells in culture. J Lipid Res 1998; 39(7): 1335-1348.
6. Ma Y, Henderson HE, Liu MS, Zhang H, Forsythe IJ, Clarke-Lewis I, et al. Mutagenesis in four candidate heparin binding regions (residues 279-282, 291-304, 390-393, and 439-448) and identification of residues affecting heparin binding of human lipoprotein lipase. J lipid Res 1994; 35(11): 2049-2059.
7. Wang H, Eckel RH. Lipoprotein lipase: from gene to obesity. Am J Physiol Endocrinol Metab 2009; 297(2): E271-E288.
8. Mandard S, Zandbergen F, van Straten E, Wahli W, Kuipers F, Müller M, et al. The fasting-induced adipose factor/angiopoietin-like protein 4 is physically associated with lipoproteins and governs plasma lipid levels and adiposity. J Biol Chem. 2006; 281(2): 934-944.
9. Mysling S, Kristensen KK, Larsson M, Kovrov O, Bensadouen A, Jørgensen TJ, et al. The angiopoietin-like protein ANGPTL4 catalyzes unfolding of the hydrolase domain in lipoprotein lipase and the endothelial membrane protein GPIHBP1 counteracts this unfolding. ELIFE 2016; 5: e20958.
10. Kersten S, Mandard S, Tan NS, Escher P, Metzger D, Chambon P, et al. Characterization of the fasting-induced adipose factor FIAF, a novel peroxisome proliferator-activated receptor target gene. J Biol Chem 2000; 275(37): 28488-28493.
11. Zandbergen F, van Dijk S, Müller M, Kersten S. Fasting-induced adipose factor/ angiopoietin–like protein 4: a potential target for dyslipidemia? Future Lipidol 2006; 1(2):

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

227-236.

12. Yoshida K, Shimizugawa T, Ono M, Furukawa H. Angiopoietin-like protein 4 is a potent hyperlipidemia-inducing factor in mice and inhibitor of lipoprotein lipase. J Lipid Res 2002; 43(11): 1770-1772.
13. Yu X, Burgess SC, Ge H, Wong KK, Nassem RH, Garry DJ, et al. Inhibition of cardiac lipoprotein utilization by transgenic overexpression of Angptl4 in the heart. Proc Nati Acad Sci USA 2005; 102(5): 1767-1772.
14. Ge H, Yang G, Yu X, Pourbahrami T, Li C. Oligomerization state-dependent hyperlipidemic effect of angiopoietin-like protein 4. J lipid Res 2004; 45(11): 2071-2079.
15. Xu A, Lam MC, Chan KW, Wang Y, Zhang J, Hoo RL, et al. Angiopoietin-like protein 4 decreases blood glucose and improves glucose tolerance but induces hyperlipidemia and hepatic steatosis in mice. Proc NatI Acad Sci 2005; 102(17): 6086-6091.
16. Köster A, Chao YB, Mosior M, Ford A, Gonzalez-DeWhitt PA, Hale JE, et al. Transgenic angiopoietin-like (angptl) 4 overexpression and targeted disruption of angptl4 and angptl3: regulation of triglyceride metabolism. Endocrinology 2005; 146(11): 4943-4950.
17. Rezatofighi SE, Seydabadi A, Seyyed Nejad SM. Evaluating the efficacy of Achillea millefolium and Thymus vulgaris extracts against Newcastle disease virus in Ovo. Jundishapur J Microbiol 2014; 7(2): e9016. (Persian).
18. Koohi-Hosseinabadi O, Moini M, Safarpoor A, Derakhshanfar A, Sepehrimanesh M. Effects of dietary Thymus vulgaris extract alone or with atorvastatin on the liver, kidney, heart, and brain histopathological features in diabetic and hyperlipidemic male rats. Compare Clin Pathol 2015; 24(6): 1311-1315.
19. Tohidi B, Rahimmalek M, Arzani A. Essential oil composition, total phenolic, flavonoid contents, and antioxidant activity of Thymus species collected from different regions of Iran. Food Chem 2017; 220: 153-161.
20. Ramchoun M, Harnafi H, Alem C, Benlyas M, Elrhaffari L, Amrani S. Study on antioxidant and hypolipidemic effects of polyphenol-rich extracts from Thymus vulgaris and Lavendula multifida. Pharmacogn Res 2009; 1(3): 106.
21. Roby MHH, Sarhan MA, Selim KA-H, Khalel KI. Evaluation of antioxidant activity, total phenols and phenolic compounds in thyme (Thymus vulgaris L.), sage (Salvia officinalis L.), and marjoram (Origanum majorana L.) extracts. Industrial Crops and Products 2013; 43: 827-831.
22. Saravanan S, Pari L. Role of thymol on hyperglycemia and hyperlipidemia in high fat diet-induced type 2 diabetic C57BL/6J mice. Eur J Pharmacol 2015; 761: 279-287.
23. Juhás S, Cikos S, Czikková S, Veselá J, Il'ková G, Hájek T, et al. Effects of borneol and thymoquinone on TNBS-induced colitis in mice. Folia Biol (Praha) 2008; 54(1): 1-7.
24. Alonso JR. Tratado de fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas. Buenose Aires: Isis Ediciones S.R.L, 1998.
25. Soliman K, Badeaa R. Effect of oil extracted from some medicinal plants on different mycotoxigenic fungi. Food Chem Toxicol 2002; 40(11): 1669-1675.
26. Bukovská A, Cikoš Š, Juhás Š, Il'ková G, Rehák P, Koppel J. Effects of a combination of thyme and oregano essential oils on TNBS-induced colitis in mice. Mediators Inflamm 2007: 23296.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]

27. Yaghmaei P, Heydarian E, Poorbahman N. The effect of Thymus vulgaris aqueous extract on hyperlipidemia in streptozotocin induced diabetic wistar rats. J Food Technol Nutr.2012; 9(35): 15-20. (Persian)
28. Hanna ET, Aniess W, Khalil AF, Abdalla ES, Hassanin EA, Nagib EW. The effect of ginger and thyme on some biochemical parameters in diabetic rats. IOSR J Pharm Biol Sci. 2014; 9(3): 54-61.
29. Ekoh SN, Akubugwo EI, Ude VC, Edwin N. Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effect of spices (Thymus vulgaris, Murraya koenigii, Ocimum gratissimum and Piper guineense) in alloxan-induced diabetic rats. Int J Biosci. 2014; 4(2): 179-187.
30. Iwata K, Inayama T, Kato T. Effects of Spirulina platensis on plasma lipoprotein lipase activity in fructose-induced hyperlipidemic rats. J Nutr Sci Vitaminol 1990; 36(2): 165-171.
31. Huang L, Wen K, Gao X, Liu Y. Hypolipidemic effect of fucoidan from Laminaria japonica in hyperlipidemic rats. Pharm Biol. 2010; 48(4): 422-426.
32. Megalli S, Aktan F, Davies NM, Roufogalis BD. Phytopreventative anti-hyperlipidemic effects of Gynostemma pentaphyllum in rats. J Pharm Pharm Sci 2005; 8(3): 507-515.
33. Oike Y, Akao M, Kubota Y, Suda T. Angiopoietin-like proteins: potential new targets for metabolic syndrome therapy. Trends Mol Med 2005; 11(10): 473-479.
34. Kersten S. Regulation of lipid metabolism via angiopoietin-like proteins. Portland Press Limited; 2005.
35. Yoon JC, Chickering TW, Rosen ED, Dussault B, Qin Y, Soukas A, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor γ target gene encoding a novel angiopoietin-related protein associated with adipose differentiation. Mol Cell Biol 2000; 20(14): 5343-5349.
36. Aryal B, Singh AK, Zhang X, Varela L, Rotllan N, Goedeke L, et al. Absence of ANGPTL4 in adipose tissue improves glucose tolerance and attenuates atherogenesis. JCI Insight 2018; 3(6).
37. Dewey FE, Gusarova V, O'Dushlaine C, Gottesman O, Trejos J, Hunt C, et al. Inactivating variants in ANGPTL4 and risk of coronary artery disease. N Engl J Med 2016; 374(12): 1123-1133.
38. Tan MJ, Teo Z, Sng MK, Zhu P, Tan NS. Emerging roles of angiopoietin-like 4 in human cancer. Mol Cancer Res 2012; 10(6): 677-688.
39. Adachi H, Kondo T, Koh GY, Nagy A, Oike Y, Araki E. Angptl4 deficiency decreases serum triglyceride levels in low-density lipoprotein receptor knockout mice and streptozotocin-induced diabetic mice. Biochem Biophys Res Commun 2011; 409(2): 177-180.
40. Desai U, Lee EC, Chung K, Gao C, Gay J, Key B, et al. Lipid-lowering effects of anti-angiopoietin-like 4 antibody recapitulate the lipid phenotype found in angiopoietin-like 4 knockout mice. Proc Nati Acad Sci USA 2007; 104(28): 11766-11771.
41. Stitziel NO, Stirrups KE, Masca N, Erdmann J, Ferrario PG, König IR, et al. Coding variation in ANGPTL4, LPL, and SVEP1 and the risk of coronary disease. N Engl J Med 2016; 374(12): 1134-1144.
42. Vigo E, Cepeda A, Perez Fernandez R, Gualillo O. In vitro anti inflammatory effect of Eucalyptus globulus and Thymus vulgaris: nitric oxide inhibition in J774A. 1 murine macrophages. J Pharm Pharmacol 2004; 56(2): 257-263.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-01]