

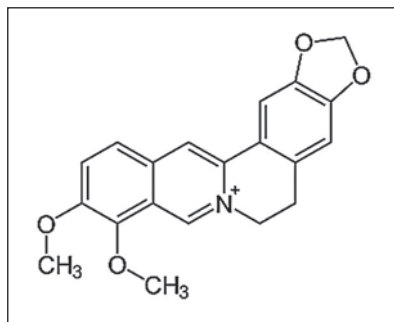


# بربرین

دکتر فراز مجاب

گروه فارماکوتوزی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

باکتری ها، ویروس ها، قارچ ها، تک یاخته ها، کرم ها و کلامیدها نشان داده اند. استفاده های بالینی بارز آن شامل اسهال باکتریایی، عفونت های انگلی روده و عفونت های تراخمی چشمی است (۱).



## مقدمه

بربرین یک آلکالوئید گیاهی است که تاریخچه طولانی مصرف دارویی در طب قدیم چین و هند دارد. این ماده در گیاهان هیدراستیس (*Hydrastis canadensis*)، کوپتیس (*Coptis chinensis*)، زرشک (*Berberis vulgaris*) و گونه های دیگر آن (*B. aquifolium* و *B. aristata*) وجود دارد. آلکالوئید بربرین معمولاً در ریشه ها ریزوم ها، پوست و ساقه های این گیاهان یافت می شود. بربرین زرد پررنگ است و از قدیم برای رنگ آمیزی پشم، چرم و چوب استفاده می شد. دم کرده ها و عصاره های حاوی بربرین اثرات ضد میکروبی شاخصی علیه انواع ارگانیسیم ها شامل

## ■ فارماکولوژی

اثرات فارماکولوژیک بربرین شامل مهار متابولیک ارگانسیم های خاص، مهار تشکیل انتروتوکسین باکتریایی، مهار تجمع مایعات روده و ترشحات یونی، مهار انقباض عضلات صاف، کاهش التهاب مهار انعقاد پلاکتی، افزایش تعداد پلاکتها در انواع خاصی از ترومبوسیتوپنی، تحریک ترشح صفرا و بیلی روبین و مهار تاکی آریتمی های بطنی است.

## ■ کاربردهای بالینی

### □ اسهال باکتریایی

اسهال ناشی از ویبریوکلرا و اشیریشیا کلی مورد نظر تعداد زیادی از مطالعات بربرین بوده و نتایج چند مکانیسم را نشان می دهد که ممکن است بیان کننده توانایی آن در مهار اسهال باکتریایی باشد. یک مطالعه حیوانی بیانگر آن است که بربرین ترشحات آب و الکترولیت ها، ناشی از توکسین کلرا را در روده کاهش می دهد. مطالعات دیگر نشان داده که بربرین مستقیماً برخی اندوتوکسین های ویبریو کلرا و اشیریشیا کلی را مهار کرده، به طور معنی داری انقباض عضلات صاف و حرکات روده کوچک را کاهش می دهد و در انسان زمان عبور روده ای را به تأخیر می اندازد. همچنین دریافته اند که سولفات بربرین اثر باکتریوسید مستقیم روی ویبریو کلرا دارد. در مورد اشیریشیا کلی پژوهش های *in vitro* نشان داده که سولفات بربرین قادر به مهار چسبندگی باکتری ها به سطح مخاطی یا محیطی است (که اولین مرحله در روند عفونت می باشد). این ممکن است نتیجه اثر مهار بربرین بر تشکیل ساختار فیمبریه روی سطح باکتری های مورد نظر باشد.

در یک تحقیق بربرین با فلوکونازول اثر هم افزایی حتی در عفونت های *Candida albicans* مقاوم به دارو داشته است (۲).

### □ انگل های روده ای

املاح و عصاره های حاوی بربرین مهار رشد ژیا ردیا لامبلیا، انتموبا هیستولیتیکا، تریکوموناس واژینالیس و لیسمانیا دو نووانی را نشان داده اند که عصاره های خام موثرتر از املاح بربرین بوده اند. در مناطق حاره، به ویژه در کودکان آلودگی با ژیا ردیا لامبلیا (ژیا ردیاز)، یک واقعه معمول است. کارآزمایی های بالینی انجام شده در هند نشان داده که تجویز بربرین علایم گوارشی را بهبود می بخشد و منجر به کاهش مشخصی در مثبت شدن مدفوع به ژیا ردیا می شود. در مقایسه با مترونیدازول (داروی دیگر و معمول ژیا ردیاز)، بربرین در نصف دوز تقریباً همان اثر را دارد.

هم مطالعات *in vivo* و هم *in vitro* در مورد اثر بربرین روی انتموبا هیستولیتیکا نشان داده که سولفات بربرین اثر آمیب کشی سریعی دارد و باعث محصور شدن، دژنراسیون و متعاقباً لیز اشکال تروفوزوئیت می گردد.

سولفات بربرین رشد تریکوموناس واژینالیس را از طریق تشکیل واکوئول های اتوفاژی بزرگ که منجر به لیز متعاقب اشکال تروفوزوئیت می شود به سرعت مهار می کند.

مطالعات نشان داده که بربرین بار انگلی را مشخصاً کاهش داده و پارامترهای هماتولوژی را در حیوانات آلوده به سرعت بهبود می بخشد. نتایج *in vitro* نشان داده که بربرین تولید مثل، تنفس و بیوسنتز ماکرومولکولی اشکال آماستیگوتی انگل

داده که این اثر ممکن است به خاطر توقف بعد از دپولاریزاسیون تاخیری در عضلات بطنی باشد. یک مطالعه حیوانی پیشنهاد کرده که علاوه بر اثر بر چند پارامتر دیگر، کارکرد قلبی، بربرین ممکن است اثر گشادکنندگی عروق/کاهنده فشار خون اش مربوط به تقویت استیل کولین باشد. مطالعات تجربی و بالینی پیشنهاد می‌کند که بربرین ممکن است در بیماران نارسایی شدید احتقانی قلب مفید باشد (۳).

#### □ اثر ضد دیابت

بربرین در دیابت تجربی (۵-۴) و انسانی (۹-۶) طور موفقیت آمیزی مورد آزمایش و استفاده واقع شده است. بربرین نشان داده که به اندازه متفورمین سطح افزایش یافته گلوکز خون را کاهش می‌دهد (۱۰). مکانیسم اثر شامل مهار آلدوزداکتاز (۱۱) القای گلیکولیز (۱۲)، پیشگیری از مقاومت به انسولین (۱۳-۱۴) می‌باشد. بربرین نشان داده که قادر به تقویت اثر متفورمین و ۲،۴- تiazolidinedione دیون (THZ) است و می‌تواند تا اندازه ای جایگزین داروهای تجارتي گردد و منجر به کاهش سمیت و عوارض داروهای اخیر شود (۱۵).

#### □ اثر روی لیپید خون

بربرین کلسترول تام بالای خون، کلسترول LDL، تری گلیسریدها و آپولیپوپروتئین‌های آتروژنیک (Apo B و Apo A) را کاهش می‌دهد ولی مکانیسم اثرش با استاتین‌ها متفاوت است (۱۶-۱۸). بنابراین، بربرین عوارض استاتین‌ها را نخواهد داشت.

#### □ اثر بر کبد

بربرین قادر به کاهش مقدار چربی کبد در

را مهار کرده، با DNA هسته شکل پروماستیگوت تداخل نموده و بلوغ ارگانسیم را مهار می‌کند (۱).

#### □ عفونت‌های تراخمی چشمی

یک مطالعه بالینی روی بربرین مایی در مقایسه با سولفاستامید برای درمان عفونت کلامیدیا تراکوماتیس روی ۵۱ نفر سرپایی در یک در نگاه چشم انجام گرفت.

نتایج بیانگر آن هستند که قطره چشمی سولفاستامید نتایج بالینی کمی بهتر تولید می‌کند خراش‌های ملتحمه این بیماران نسبت به این عامل بیماری هنوز مثبت باقی مانده و عود، رخ داده است. برعکس خراش‌های ملتحمه بیماران دریافت کننده قطره چشمی بربرین کلراید برای *C. trachomatis* منفی بودند و عود حتی یک سال پس از درمان وجود نداشت.

همچنین نتیجه گرفته شد که بربرین کلراید خواص ضد کلامیدیایی مستقیمی ندارد، به نظر می‌رسد که درمان این عفونت توسط تحریک برخی مکانیسم‌های حفاظتی در میزبان باشد. دومین مطالعه بالینی دریافته که بربرین کلراید هم در دوره بالینی تراخم و هم در ارزیابی قطره دارویی در تیترا آنتی‌بادی سرم علیه *C. trachomatis* نسبت به سولفاستامید ارجح است (۱).

#### □ اثرات قلبی - عروقی

هم کارآزمایی‌های بالینی و هم تحقیقات حیوانی نشان داده که تجویز بربرین از ایسکمی ناشی از تاکی آریتمی بطنی پیشگیری کرده، انقباض قلب را تحریک و مقاومت عروق محیطی و فشار خون را کاهش می‌دهد. مکانیسم اثر ضدآریتمی بربرین روشن نیست، ولی یک مطالعه حیوانی نشان

رت‌های مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی است. بربرین از پرولیفراسیون سلول‌های استلای کبدی (HSCs) که کانونی برای توسعه فیروز در خلال آسیب‌های کبد هستند، جلوگیری می‌کند.

#### □ اثرات ضدالتهابی

مطالعات *in vitro* با استفاده از رده‌های سلولی انسانی نشان داده که بربرین پروتئین فعال (AP-1) (که یک عامل نسخه بردار کلیدی در التهاب و کارسینوژنز است) را مهار می‌کند. مطالعه دیگری، با استفاده از لنفوسیت‌های محیطی انسانی نشان داده که بربرین اثر مهاری معنی داری بر تبدیل ساختار لنفوسیت‌ها اعمال می‌کند که حاصل آن این است که اثر ضدالتهابی اش ممکن است به خاطر مهار سنتز DNA در لنفوسیت‌های فعال شده باشد. مطالعه سوم نتیجه گرفته که در خلال فعال‌سازی پلاکتی در پاسخ به جراحت بافتی بربرین اثر مستقیمی روی چند جنبه روند التهاب دارد. بربرین مهار وابسته به دوز آزادسازی اسید آراشیدونیک از فسفولیپیدهای غشای سلولی، مهار ترومبوگزان  $A_2$  از پلاکت‌ها و مهار تشکیل لخته هم نشان داده است (۱).

#### □ پیوند اعضا

طبق یک گزارش، ترکیب بربرین با سیکلوسپورین A (CsA)، می‌تواند منجر به افزایش معنی‌دار غلظت خونی CsA و کاهش دوز CsA شود، این امر هزینه‌های پزشکی را کاهش می‌دهد، و هیچ عارضه مشخصی در دریافت کنندگان قلب پیوندی نشان نداده است.

#### □ اثرات دیگر

بربرین برخی اثرات مفید دیگر هم نشان داده که

شامل تحریک ایمنی از طریق افزایش جریان خون در طحال، فعال‌سازی ماکروفاژها، افزایش مقدار پلاکت در موارد ترومبوسیتوپنی اولیه و ثانویه و افزایش ترشح بیلی‌روبین مزدوج در هیپربیلی‌روبینمی تجربی می‌شوند. به‌علاوه، بربرین ممکن است تسریع در اثر ضدتومور اعمال کند که این اثر با مهار نسخه برداری COX-2 و فعالیت N - استیل ترانسفراز در رده‌های سلولی سرطان کولون و مثانه و اثر مهاری گذرا ولی مشخص روی رشد سلول‌های سارکوما می‌موش در محیط کشت مستند شده است.

به نظر می‌آید که بربرین به‌عنوان یک ضدافسردگی و محافظ عصبی در اختلال‌های نورودژنراتیو اثر می‌کنند. نتایج اولیه پیشنهاد می‌کند که بربرین (به صورت خالص یا عصاره گیاهی) در ابتدای روند کارآزمایی‌های بالینی در بیماران دچار افسردگی، اختلال‌های دوقطبی فعال، شیذوفرنی، و سایر اختلال‌های است. نتایج تجربی جدید حاکی از آن است که بربرین ممکن است دارای اثر بالقوه در مهار و پیشگیری از بیماری آلزایمر (عمدتاً از طریق مهار کولین استراز و مسیر بتا-آمیلوئیدی و همچنین از طریق توانایی آنتی‌اکسیدانی) باشد (۲۱-۱۹).

#### ■ مقدار مصرف و سمیت

بربرین در دوزهای مصرفی در موقعیت‌های بالینی، سمی در نظر گرفته نمی‌شود و نشان داده نشده که سیتوتوکسیک یا موتاژنیک است. اثرات جانبی ممکن است از دوزهای بالا حاصل شود و ممکن است شامل مشکلات گوارشی، دیس پنه افت فشار خون، علائم شبه آنفلوآنزا و آسیب قلبی

جایگزینی بیلی روبین است. مقدار مصرف درمانی در بیشتر موقعیت‌های بالینی ۲۰۰ میلی‌گرم خوراکی، ۲ تا ۴ بار در روز است (۱).

باشد. از مصرف بربرین در دوران بارداری باید اجتناب کرد که به‌خاطر پتانسیل ایجاد انقباض و سقط رحم و در نوزادان یرقانی به خاطر خواص

#### منابع

1. Monograph: Berberine. *Alter Med Rev* 2000; 5(2): 175-177.
2. Xu Y. Wang Y. Yan L. Proteomic analysis reveals a synergistic mechanism of fluconazole and berberine against fluconazole-resistant *Candida albicans*: endogenous ROS augmentation. *J Proteome Res* 2009; 8 (11): 5296-5304.
3. Wu M. Wang J. Liu L.T. Advance of studies on anti-atherosclerosis mechanism of berberine. *Chin J Integr Med* 2010; 16(2): 188-192.
4. Wang Y. Campbell T. Perry B. Hypoglycemic and insulin-sensitizing effects of berberine in high-fat diet- and streptozotocin-induced diabetic rats. *Metabolism: Clin Experiment* 2010; 60 (2): 298-305.
5. Wang C. Li J. Lv X. Ameliorative effect of berberine on endothelial dysfunction in diabetic rats induced by high fat diet and streptozotocin. *Eur J Pharmacol* 2009; 620 (1-3): 131-137.
6. Gu Y. Zhang Y. Shi X. Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabolomics. *Talanta* 2010; 81 (3): 766-772.
7. Zhang H. Wei J. Xue R. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism Clin Exp* 2009; (2): 285-292.
8. Wang JM. Yang Z. Xu MG. Berberine-induced decline in circulating CD31+/CD42- microparticles is associated with improvement of endothelial function in humans. *Eur J Pharmacol* 2009; 614 (1-3): 77-83.
9. Zhang Y. Li X. Zou D. Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93 (7): 2559-2565.
10. Yin J. Xing H. Ye J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism Clin Exp* 2008; 57 (5): 712-717.
11. Wu LY. Ma ZM. Fan XL. The anti-necrosis role of hypoxic preconditioning after acute anoxia is mediated by aldose reductase and sorbitol pathway in PC12 cells. *Cell Stress Chaperones* 2009; 15 (4): 387-94.
12. Yin J. Gao Z. Liu D. Liu Z. Ye J. Berberine improves glucose metabolism through induction of glycolysis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294 (1): E148-56.
13. Kong WJ. Zhang H. Song DQ. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression. *Metabolism* 2009; 58 (1): 109-119.
14. Lou T. Zhang Z. Xi Z. Berberine inhibits inflammatory response and ameliorates insulin resistance in hepatocytes. *Inflammation* 2010.
15. Prabhakar PK. Doble M. Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes. *Phytomedicine* 2009; 16 (12): 1119-1126.
16. Holy EW. Akhmedov A. Lüscher TF. Tanner FC. Berberine, a natural lipid-lowering drug, exerts prothrombotic effects on vascular cells. *J Mol Cell Cardiol* 2009 46 (2): 234-240.
17. Kong W. Wei J. Abidi P. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins. *Nat Med* 2004 10 (12): 1344-1351.
18. Kim WS. Lee YS. Cha SH. Berberine improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 2009; 296 (4): E812-819.
19. Sun X. Zhang X. Hu H. Berberine inhibits hepatic stellate cell proliferation and prevents experimental liver fibrosis. *Biol Pharm Bull* 2009; 32 (9): 1533-1537.
20. Xiang J. Yu C. Yang F. Conformation-activity studies on the interaction of berberine with acetylcholinesterase: Physical chemistry approach. *Progr Nat Sci* 2009; 19 (12): 1721-1725.
21. Huang L. Shi A. He F. Li X. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of berberine derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorg Med Chem* 2009; 18 (3): 1244-1251.