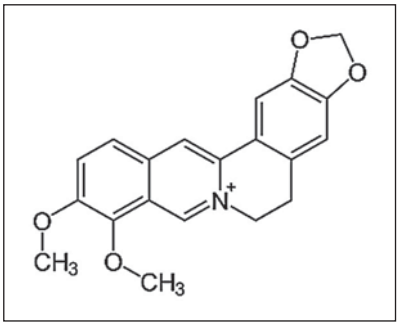
بربرین

دکتر فراز مجاب
گروه فارماکوگنوزی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

■ مقدمه

بربرین یک آلکالویید 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 گونه‌های دیگر آن (B. aristata و B. aquifolium) و چند گیاه دیگر وجود دارد. آلکالویید بربرین معمولاً در ریشه‌ها ریزوم ها، پوست و ساقه‌های این گیاهان یافت می‌شود. بربرین زرد پررنگ است و از قدیم برای رنگ آمیزی پشم، چرم و چوب استفاده می‌شد. دم کرده‌ها و عصاره‌های حاوی بربرین اثرات ضدمیکروبی شاخصی علیه انواع ارگانیسم‌ها شامل باکتری ها، ویروس‌ها، قارچ ها، تک یاخته‌ها، کرم‌ها و کلامیدیاها نشان داده‌اند. استفاده‌های بالینی بارز آن شامل اسهال باکتریایی، عفونت‌های انگلی روده و عفونت‌های تراخمی چشمی است (۱).



■ فارماکولوژی

اثرات فارماکولوژیک بربرین شامل مهار متابولیک ارگانیسم 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 مهارتاکی‌آریتمی‌های بطنی است.

■ کاربردهای بالینی

□ اسهال باکتریایی

اسهال ناشی از ویبریوکلرآ و اشریشیا کلی مورد نظر تعداد زیادی از مطالعات بربرین بوده و نتایج چند مکانیسم را نشان می‌دهد که ممکن است بیان‌کننده توانایی آن در مهار اسهال باکتریایی باشد. یک مطالعه حیوانی بیانگر آن است که بربرین ترشحات آب و الکترولیت ها، ناشی از توکسین کلرآ را در روده کاهش می‌دهد. مطالعات دیگر نشان داده که بربرین مستقیماً برخی اندوتوکسین‌های ویبریو کلرآ و اشریشیا کلی را مهار کرده، به‌طور معنی داری انقباض عضلات صاف و حرکات روده کوچک را کاهش می‌دهد و در انسان زمان عبور روده ای را به تأخیر می‌اندازد. همچنین دریافته‌اند که سولفات بربرین اثر باکتریوسید مستقیم روی ویبریو کلرآ دارد. در مورد اشریشیا کلی پژوهش‌های in vitro نشان داده که سولفات بربرین قادر به مهار چسبندگی باکتری‌ها به سطح مخاطی یا محیطی است (که اولین مرحله در روند عفونت می‌باشد). این ممکن است نتیجه اثر مهار بربرین بر تشکیل ساختار فیمبریه روی سطح باکتری‌های مورد نظر باشد.

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

□ انگل‌های روده‌ای

املاح و عصاره‌های حاوی بربرین مهار رشد ژیاردیا لامبلیا، انتوموبا هیستولیتیکا، تریکوموناس واژینالیس و لیشمانیا دو نووانی را نشان داده‌اند که عصاره‌های خام موثرتر از املاح بربرین بوده‌اند. در مناطق حاره، به ویژه در کودکان آلودگی با ژیاردیا لامبلیا (ژیاردیاز)، یک واقعه معمول است. کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در هند نشان داده که تجویز بربرین علایم گوارشی را بهبود می‌بخشد و منجر به کاهش مشخصی در مثبت شدن مدفوع به ژیاردیا می‌شود. در مقایسه با مترونیدازول (داروی دیگر و معمول ژیاردیاز)، بربرین در نصف دوز تقریباً همان اثر را دارد.

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

سولفات بربرین رشد تریکوموناس واژینالیس را از طریق تشکیل واکوئول‌های اتوفاژی بزرگ که منجر به لیز متعاقب اشکال تروفوزوئیت می‌شود به سرعت مهار می‌کند.

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

را مهار کرده، با DNA هسته شکل پروماستیگوت تداخل نموده و بلوغ ارگانیسم 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 دریافت‌کننده 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 ضدکلامیدیایی مستقیمی ندارد، به‌نظر 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 تیتر آنتی‌بادی سرم علیه C. trachomatis نسبت به سولفاستامید ارجح است (۱).

□ اثرات قلبی ـ 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 داده که این اثر ممکن است به‌خاطر 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 ضددیابت

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 آلدوزرداکتاز (۱۱) القای گلیکولیز (۱۲)، پیشگیری از مقاومت به انسولین (۱۴-۱۳) می‌باشد. بربرین نشان داده که قادر به تقویت اثر متفورمین و ۲،۴- تیازولیدین دیون (THZ) است و می‌تواند تا اندازه ای جایگزین داروهای تجارتی 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 A و Apo B) را کاهش می‌دهد ولی مکانیسم اثرش با استاتین‌ها متفاوت است (۱۸-۱۶). بنابراین، بربرین عوارض استاتین‌ها را نخواهد داشت.

□ اثر بر کبد

بربرین قادر به کاهش مقدار چربی کبد در

رت‌های مبتلا به بیماری کبد چرب غیرالکلی است. بربرین از پرولیفراسیون سلول‌های استلای کبدی (HSCs) که کانونی برای توسعه فیبروز 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، فعال سازی 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 سارکومای موش 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، شیزوفرنی، 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- آمیلوییدی و همچنین از طریق توانایی آنتی‌اکسیدانی) باشد (۲۱-۱۹).

■ مقدار مصرف و سمیت

بربرین در دوزهای مصرفی در موقعیت‌های بالینی، سمی در نظر گرفته نمی شود 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، علایم شبه آنفلوآنزا و آسیب قلبی

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

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 metabonomics. 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 Clini 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 Metabol 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.