

 LIFETILT

B E R B E R I N F

L E Í R Á S

# BERBERIN

A berberin különféle növényfajok kivonatából nyerhető vegyület. Anti-diabetikus hatása miatt alkalmazott kiegészítő, mely néhány gyógyszerkészítmény hatásosságával vetekszik.

## ALAPVETŐ ELŐNYEI/HATÁSAI/TÉNYEK ÉS INFORMÁCIÓK

A berberin többféle növény extraktumából kinyerhető, a tradicionális kínai gyógyászat által használt, alkaloid. Antiinflammatorikus, anti-diabetikus hatása miatt használt táplálék kiegészítő. Képes javítani a bélrendszer egészségét és csökkenteni a koleszterin-szintet valamint képes csökkenteni a máj glükóz termelését. Humán vizsgálatok és állatmodelleken végzett kutatás bizonyította, hogy 1500 mg berberin, három 500 mg-os dózisban bevéve ugyan olyan hatásos, mint a kettős típusú cukorbetegség kezelésére használt 1500 mg metformin vagy 4 mg glibec-lamide. A hatékonyság meghatározásához a kettős típusú cukorbetegségben jellemző biomarkerek szintjének csökkenését vették figyelembe.

A berberin szinegrizálhat antidepresszánsokkal és segíthet testzsír csökkentésében. Utóbbi, lehetséges pozitív hatások igazolásához még további bizonyítékokra van szükség, annak érdekében, hogy a berberin kifejezetten ilyen esetekben is ajánlható legyen.

A berberin fő hatásmechanizmusa felelős részben az anti-diabetikus, részben az antiinflammatorikus hatásokért. Berberin aktiválni képes az ún. AMP-aktivált protein-kináz (Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase (AMPK)) és gátolni a protein-tirozin foszfatáz 1B (PTP1B) enzimek működését. Berberin nagy valószínűséggel lép interakcióba gyógyszerekkel, egyes kölcsönhatások súlyosak lehetnek.

### JÓ TUDNI

**Ne tévedsz össze: Piperine (fekete bors, extraktuma), Berberol (márkanév), Berberibine (metabolit)**

### **VEDD FIGYELEMBE**

AMPK enzim kifejtett hatása miatt a berberin normoglikémiás hatású (csak a megemelkedett vércukorszintet csökkenti). Mindemellett a berberin hatására csökkent vércukorszintet más hypoglikémiás szerek tovább csökkenthetik.

Nagy dózisú berberin akut bevétele a belekből való gyenge felszívódási ráta miatt görcsöket és hasmenést okozhat. Ezért a berberint egy napon belül több dózisban érdemes bevenni.

A berberin gátolja a CYP2D6, CYP2C9 és CYP3A4 enzimek működését, mely más gyógyszerekkel való interakcióhoz vezethet. Egyes keresztreakciók súlyosak lehetnek.

Berberin interakcióba lép P-glycoprotein-nel

Berberin interakcióba lép organikus anion transzporter proteinekkel, mely limitálhatja a metformin szöveti felszívódását

Berberin interakcióba léphet makrolid antibiotikumokkal, mint az azithromycin és a clarithromycin a szív hERG ioncsatornáinál, mely veszélyes, kardiotoxikus hatást válthat ki

### **EGYÜTT ALKALMAZHATÓ**

P-glycoprotein (P-Gp) enzimgátlók növelik az abszorpciós rátát (Máriatövissel együtt alkalmazva; Stephania tetrandra egyelőre csak ígéretes)

Sodium caprate (fokozza a felszívódást, a P-Glycoproteintól függetlenül)

Atrogin-1 gátló (elméletileg visszafordítja a sovány testtömeg degradációját, mely az AMPK aktivációval hozható kapcsolatba)

### **NEM ALKALMAZHATÓ EGYÜTT**

Foszfodiészteráz-gátlókkal (csökkentheti, de nem szünteti meg az emelkedett cAMP szintet, melyet foszfodiészteráz-gátlók eredményeznek, és csökkenthetik azok zsírégető hatását)

### **FIGYELMEZETETÉS**

Ismertek keresztreakciói gyógyszerek metabolizmusában résztvevő enzimekkel. Interakcióba léphet makrolid antibiotikumokkal, mint az azithromycin és a clarithromycin a szív hERG ioncsatornáinál, mely veszélyes kardiotoxikus hatást válthat ki.

## BERBERIN - LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK ÉS KERESZTREAKCIÓK MÁS GYÓGYSZEREKKEL

### LEGFONTOSABB FIGYELMEZTETÉSEK ÉS ÓVINTÉZKEDÉSEK

**1.** A berberin hatására lecsökkent vércukorszintet más vércukorszint csökkentő szerek tovább csökkenthetik.

**2.** Az egy nagy dózisban bevett berberin hasgörcsöket és hasmenést okozhat. Ezért a berberin ajánlott dózisát egy napon belül több kisebb adagban, arányosan elosztva, étkezés alkalmával vagy röviddel azt követően érdemes bevenni. Pl.: a napi 900-2000 mg, három vagy négy adagra bontva.

**3.** Berberint TILOS az alábbi gyógyszerekkel együttesen alkalmazni:

**3.1.** A berberin gátolja a CYP1A1, CYP2D6, CYP2C9 és CYP3A4 enzimek működését. Ezért tilos olyan gyógyszerekkel együttesen alkalmazni, melyek lebontásában ezen enzimek részt vesznek.

**3.2.** Makrolid antibiotikumokkal (pl.: Azithromycin, Clarithromycin)

**3.3.** Foszfodiészteráz-gátlókkal

**3.4.** Antikoaguláns szerekkel (véralkotószerekkel, pl.: warfarin)

**3.5.** Tiopental vagy tolbutamid tartalmú készítményekkel

**3.6.** Ciklosporin tartalmú immunszuppresszáns gyógyszerrel (pl.: Sandimmun, Sandimmun neoral)

**3.7.** pszichiátriai megbetegedések kezelésére használt gyógyszerekkel (pl.: antidepresszánsok)

**4.** Berberint ne használja az alábbi kondíciók egyikének fennállása esetén se:

**4.1.** ha máj-, vese-, vagy szívbetegséget állapítottak meg Önénél

**4.2.** emésztőrendszeri megbetegedés esetén

**4.3.** terhesség és szoptatás alatt

**5.** Berberint használata kizárólag felnőttek számára javasolható.

Javasoljuk, hogy a Berberin bármilyen egyéb gyógyszerrel való együttes alkalmazását megelőzően konzultáljon kezelőorvosával és gyógyszerészével! Amennyiben bármilyen, a Berberin használatával összefüggő mellékhatást tapasztal haladéktalanul függessze fel a termék alkalmazását!

### RÖVID INDOKLÁS

• 14 vizsgálat (összesen 1068 diabéteszes beteg részvételével) meta-analízisében 0,5-1,5 gramm berberint alkalmaztak 12 héten át standard hypoglikémiás kezelés mellett vagy anélkül. E vizsgálatokban a gasztrointesztinális panaszokról (hasmenés, hasgörcs, szorulás) és abdominális diszkomfortról számoltak be egyes esetekben, melyek a napi dózis csökkentésekor vagy több kisebb adagban való bevételekor megszűntek. (Dong, Wang et al. 2012)

• CYP1A1 gátlása ellenére, berberin alacsony toxikus potenciállal rendelkezik. (Vrzal, Zdarilova et al. 2005, Imanshahidi and Hosseinzadeh 2008)

• In vitro eredmények alapján a berberin interakcióba léphet makrolid antibiotikumokkal (pl.: azithromycin), mely következtében a szív káliumion csatornáinak működésében zavar léphet fel. Berberin és makrolid antibiotikumok egyidejű alkalmazás esetén hosszú QT szindróma alakulhat ki, toxikus hatása lehet a szívre. (Zhi, Feng et al. 2015) A legtöbb ember számára a berberin használata biztonságosnak tekinthető, noha makrolid antibiotikumokkal (pl.: Azithromycin és Clarithromycin) egyidőben nem alkalmazható.

• Laboratóriumi állatmodellben közvetlenül a vázizomba injektálva 5 mg/kg dózisban izomatrófiát indukálhat az atrogin-1 expressziójának fokozása által. (Wang, Liu et al. 2010) Ilyen hatás klinikai vizsgálatokból nem ismert.

• Részleges CYP3A4 enzim gátló tulajdonsága miatt, ciklosporin tartalmú immunszuppresszáns gyógyszerrel (pl.: Sandimmun, Sandimmun neoral) való egyidejű használata nem javasolt. (Wu, Li et al. 2005, Xin, Wu et al. 2006) Berberinnel egyidejű használata alatt dózisát csökkenteni kell, mert ciklosporin mellékhatásait felerősítheti.

• Nem szabad együtt alkalmazni warfarin és tiopental vagy tolbutamide tartalmú készítményekkel. (Imanshahidi and Hosseinzadeh 2008)

• Leválasztja az albuminhoz kötött bilirubint, mely a széklet zöldre való színeződését eredményezheti. Semmiképp sem alkalmazható újszülöttkori sárgaság vagy terhesség és szoptatási periódus alatt. (Chan 1993, Imanshahidi and Hosseinzadeh 2008)

### **HOGYAN ALKALMAZANDÓ? AJÁNLOTT DÓZIS, AKTÍV MENNYISÉG, TOVÁBBI RÉSZLETEK**

A berberin standard napi dózisa 900-2000 mg, három vagy négy adagra bontva.

Berberint étkezés alkalmával vagy röviddel azt követően érdemes bevenni, kihasználva az étkezést követő vércukor- és vérlipid-csúcsot

Túl sok berberin egyszerre történő bevétele gyomorrontáshoz, görcsökhöz, hasmenéshez vezethet.


### **HUMÁN HATÁS MÁTRIX**


A Humán Hatás Mátrix humán vizsgálatok eredményeit összegezve (kizárva az állatmodelleken végzett és az in vitro vizsgálatokat) megmutatja milyen hatásai vannak a berberinnek a szervezetedre és azok milyen erősek.


Minden a Humán Hatás Mátrixban szereplő állításra vonatkozó szakirodalmi hivatkozás megtalálható a 8. oldaltól kezdődő részletes leírásokban.





### **BIZONYÍTÉK EREJE**

 Jelentős mennyiségű kutatás, megismételt kettős vak klinikai vizsgálatok.




 Több tanulmány, melyek közül legalább kettő kettős vak és placebo kontrollált.

 Egy kettős vak vizsgálat vagy több kohortot alkalmazó tanulmány.

 Kontrol nélküli vagy megfigyelésre alapuló tanulmány.

BIZONYÍTÉK ERERJE	VIZSGÁLT PARAMÉTER	HATÁS NAGYSÁGA	KUTATÁSI EREDMÉNYEK EGYETÉRTÉSE/ EGYBECSÉNGÉSE	MEGJEGYZÉSEK
	Vércukorszint	Erős	Nagyon magas	A vércukorszint csökkentésére használt berberin, a legfrissebb meta-analízisek alapján, az orálisan alkalmazható hypoglikémiás szerek, mint a Metformin vagy a Glibeclamide hatékonyságával mérhető össze. Úgy tűnik a berberin az egyik leghatékonyabb táplálékkiegészítő a vércukorszint csökkentésére.
	HbA1c	Erős	Nagyon magas	A HbA1c szintjének csökkenése cukorbetegségben a berberin szupplementációjával összefüggésben, 1000-1500 mg napi dózis mellett, szignifikánsan meghaladta a placebo által kiváltott mértéket. Ez a csökkenés az egyik legszignifikánsabb hatás, mely táplálékkiegészítővel kapcsolatos.
	Koleszterin	Figyelemre méltó	Nagyon magas	A vér koleszterin -0.55 mmol/L -rel csökkent, mely nem túl jelentős. A csökkenés azonban figyelemfelkeltő, amennyiben a mechanizmus PCSK9 gátláson keresztül valósul meg jól alkalmazhatóvá válhat koleszterincsökkentőkkel.
	HDL-C	Csekély	Nagyon magas	0.07 mmol/L mértékben javult az érték a meta-analízis alapján. Nem jelentős hatás.

BIZONYÍTÉK ERERJE	VIZSGÁLT PARAMÉTER	HATÁS NAGYSÁGA	KUTATÁSI EREDMÉNYEK EGYETÉRTÉSE/ EGYBECSÉNGÉSE	MEGJEGYZÉSEK
	Insulin	Csekély	Nagyon magas	Éhgyomri inzulin szint csökkenés a meta-analízis alapján: az átlagos standard eltérés -0.50 mU/L, mely nem túl jelentős.
	LDL-C	Csekély	Nagyon magas	Az LDL-C szint csökkenése berberin használatakor életmódváltással egyidőben alkalmazva -0.58 mmol/L cukorbetegségben szenvedők esetén, mely jelentős, de nem túl erős hatás. Nem alkoholos eredetű zsírmáj megbetegedésben szenvedők esetén a berberin életmódváltással párosítva nem mutatott jelentősebb hatást, mint az életmódváltás önmagában.
	Trigliceridek	Csekély	Nagyon magas	Csökkenés mértéke a meta-analízis alapján -0.48 mmol/L, mely nem túl jelentős.
	Afta	Csekély	Nagyon magas	Külsőleg alkalmazva csökkentette az afta méretét, de nem hasonlították össze más kezelési eljárással.

BIZONYÍTÉK ERERJE	VIZSGÁLT PARAMÉTER	HATÁS NAGYSÁGA	KUTATÁSI EREDMÉNYEK EGYETÉRTÉSE/ EGYBECSENGÉSE	MEGJEGYZÉSEK
	Terhelhetőség (szívbetegség esetén)	Csekély	Nagyon magas	Pozitív hatás, de potenciálja nem jelentős.
	Inzulin érzékenység	Csekély	Alacsony	Egy nem alkoholos eredetű zsírmáj megbetegedésben szenvedő betegeket vizsgáló tanulmányban enyhén nőtt a HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance, Inzulin rezisztencia index) érték amennyiben a berberin alkalmazása életmódváltással párosult.
	Életminőség	Minor	Nagyon magas	Kardiomiopátiában szenvedő betegek esetén enyhe hatás, bizonytalan a berberin hatása önmagában az életminőségre.
	Vérnyomás	Minor	Nagyon magas	Egy tanulmányban mutattak be enyhe szisztolés vérnyomás csökkenést metabolikus szindrómában szenvedő betegek esetén. A betegek ez esetben három hónapon át, naponta háromszor 0.5 g berberint kaptak.



## TUDOMÁNYOS KUTATÁSOK

## 1 SZÁRMAZÁSA ÉS STRUKTÚRÁJA

## 1.1. SZÁRMAZÁSA

A berberin (2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-protoberberin) tradicionálisan az Ayurveda-ban és a hagyományos kínai orvoslásban anti-mikrobiális szerként, protozoa paraziták ellen és hasmenés esetén (közvetetten, a berberin tartalmú növények felhasználásával) alkalmazott vegyület. [1]

Hatásosnak bizonyult többféle baktériumcsoporttal szemben, mint a Giardia, Shigella vagy Salmonella; potenciálisan hatékony sztafilokokkusz, streptococcus és clostridium ellen [1,2]. Hatása kiterjed egyes protozoák ellen, mint a Giardia lamblia, Trichomonas vaginalis, Leishmania donovani és malária [3,4,5]. Érdekes módon a kevésbé tiszta extraktumok erősebb protozoa ellenes potenciállal bírnak, mint a tiszta berberin izolátum. Feltehetően egyéb, a növényben megtalálható molekuláknak a berberinnel szinergisztikus vagy additív hatásai miatt [6].

Berberint többféle családba tartozó növényekből izolálták, mint pl.: Papaveraceae, Berberidaceae, Fumariaceae, Menispermaceae, Ranunculaceae, Rutaceae és Annonaceae [7]

(Berberidaceae család) Berberis Aristata (Tree Turmeric vagy Indian Barberry) [1] 5% berberin a gyö-

kérben vagy 4.2% a szárban és a kéregben [8]. A Berberis nemzetségbe tartozó berberint szintetizáló faj a B. vulgaris (1,24%), petiolaris (0,43%) továbbá a thunbergii, aquifolium és asiatica [1]. Szintén ebbe a családba tartozó berberint előállító növények a Caulis mahoniae [8] és a Mahonia aquifolium (Oregon Grape).

(Ranunculaceae család) Coptis Chinensis (Chinese Goldenthread) [1,9], magasabb koncentrációban a Coptis teeta-ban (8-9% a rizómában; Huang-Lian vagy „Coptidis Rhizoma”)[8] Goldenseal (Hydrastis canadensis) szintén ebbe a családba tartozó, 0,5-6,0 % berberin tartalmú növény [1,10].

(Menispermaceae család) Tinospora cordifolia szárában (Guduchi)[1][11]

(Rutaceae család) Phellodendron amurense (Amur Cork Tree, Huang Bai)[1]

A berberin gyakori alkaloid, mely több növénycsaládban is megtalálható. E növények többsége a hagyományos orvoslásban tradicionálisan emésztőszervi vagy vércukorhoz/diabéteszhez kapcsolódó problémák esetén kerültek alkalmazásra

Értékelésből kizárt tanulmányok

Egyéb gyógyhatású készítményekkel együtt alkalmazott berberin  
Specifikusan Policosanolal vagy vörös élesztős kivonattal együtt alkalmazott berberin.

## 1.2. STRUKTÚRA

A berberin izokinolin alkaloidként ismert, teljes nevén 2,3-methylenedioxy-9,10-dimethoxy-protoberberin [11]. Moláris tömege 336.36122g/mol, izoláltan élénk sárga színű.[12]

## 1.3 / BERBERIN KOMPLEXEK

Berberin 1:1 arányú komplexet alkothat baicalinnal (flavonoid) és részben wogonoside-dal [13], mely a hagyományos kínai orvoslásban a Radix Scutellariae (Baicalin) és a Rhizoma Coptidis (Berberin) keverékében jelenik meg egyes terápiákban. Az elképzelés szerint ezen (és más Berberin–glycyrrhizin) komplexek fokozzák a felszívódás sebességét és a zsírokban való oldhatóságot [13].

Berberinben jelen lévő az ammónium ionnak köszönhetően más, a hagyományos kínai orvoslásban jelenlévő főzetekben megtalálható összetevőkkel is komplexet képes alkotni, melyek más tulajdonságokkal és abszorpciós jellemzőkkel bírhatnak, mint a berberin önmagában.

## 1.4. ROKON STRUKTÚRÁK

A rokon protoberberin vegyület, a Dihydroberberine a berberinhez hasonló hatásokkal bír kisebb dózisban (tehát, nagyobb hatékonyságú). 560 mg/kg berberinnek hasonló hatása volt, mint 100 mg/kg Dihydroberberinnek a glükóz toleranciára és a testzsír mennyiségére egy, magas zsírtartalmú tápon tartott patkányokon végzett vizsgálatban [14]. E tanulmányban a dihydroberberin detektálható volt a vérplazmában (kalkulált biológiai hasznosíthatóság 2,85%), míg ugyanebben a dózisban a berberin nem volt mérhető. Megjegyzendő azonban, hogy a berberin savas környezetben, például a gyomorban könnyen átalakul [15]. A kutatók ezt követően szintetizálták a 8,8-dimethyldihydroberberine-t, mint gyógyszerészeti alternatívát [15].

Dihydroberberine természetben is előfordul egyen növényekben (például *Arcangelisia flava*[16] és *Coptidis Chinensis*[17]).

Dihydroberberine a berberinhez viszonyítva kevésbé vizsgált, azonban in vitro az AMPK enzimet hatékonyabban képes aktiválni, mint a berberin, mely fő hatását ezen az enzimen fejt ki (vagy csupán berberinné alakult bizonyos esetekben).

A CPU86017-ként ismert szintetikus berberin származék (p-chlorobenzyltetrahydroberberine chloride vagy Raisanberine) új, kardioprotektív gyógyszerként tűnt fel [18, 19].

## 2 FARMAKOLÓGIA 2.1. ABSZORPCIÓ

A berberin általános biológiai hasznosíthatósága meglehetősen alacsony, kevesebb mint 5% [20,21] míg patkányok esetén csupán 0.68% [22]. Vizsgálatokban ennek ellenére az 1000-1500 mg berberin eredményesen alkalmazták, de a felszívódás hatékonyságának fokozásával elméletileg csökkenthető a berberin hatásainak kiváltásához szükséges dózis mennyisége.

A berberin a P-glycoprotein mediátla efflux mechanizmussal szívódik fel a bélrendszerben és a májban [23,24, 25]. Azonban bélrendszerben a P-Glycoprotein transzporter felelős azért is, hogy a berberin 90 százaléka nem abszorbeálódik. Bizonyították továbbá, hogy a berberin indukálni képes a P-Glycoprotein transzporter aktivitását a béltraktusban [26,27], mely más a P-Glycoproteinhez kapcsoltan transzportálódó anyagok csökkent abszorpciójához is vezet, ilyen például a Ciprofloxacin (igazolták 25-50 mg/kg berberinnel patkányban; a 4-8 mg/kg human ekvivalense) [28].

Berberin analóg alkalmazása esetén (IMB-Y53), mely P-Glycoproteintól függetlenül szívódik fel, megmutatták, hogy a fokozott hatóanyag felvétel további anti-diabetikus hatásokhoz vezetett [29]. A berberin együttes alkalmazása más P-Glycoprotein gátlóval (Milk Thistle,[30] Ketoconazole,[31] vagy d- $\alpha$ -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (TPGS)[22]) fokozza a berberin biológiai hasznosíthatóságát.

Szájon át bevéve a berberin alacsony abszorpciós rátája a P-Glycoprotein rendszer jelenléte (, mely visszaszállítja a berberint a bél üregébe) és annak berberin általi aktiváltsága miatt van (saját maga szállítását fokozza). A felszívódás mértéke azonban nagy mértékben fokozódik P-Glycoprotein gátlók hatására, mint például a Máriatövisből származó Silymarin. A felszívódást szintén fokozza a Sodium Caprate, egy közepes láncú zsírsav, mely bélfal lumenjét alkotó sejtek sejtkapcsoló struktúráira hatva reverzibilisen fokozza a paracelluláris permeabilitást [32]. A Sodium Caprate in vivo nem okozott a bélfalban ártalmas struktúrális változásokat berberinnel együttesen alkalmazva [33,34]. Sodium Caprate 28 százalékkal fokozta a berberin biológiai hasznosíthatóságát (100 mg/kg berberin 50 mg/kg Sodium caprate-tal vagy anélkül[34]), mely tovább volt fokozható 100 mg/kg Sodium Caprate-tal. [35]

Sodium Caprate, a kaprinsav észtere (Decanoic acid, tej zsírtartalmának 2-3 százaléka és a kókuszolaj 10 százaléka) fokozza az abszorpciót a bélfal lumenjét alkotó sejtek sejtkapcsoló struktúráinak "meglazításával", teret nyitva a passzív diffúzióknak. Elméletileg lehetséges, de nem bizonyított, hogy kaprinsav tartalmú élelmiszerekkel együttesen bevett berberin abszorpciója is fokozódik (a kókuszolaj 10 százalékos kaprinsav tartalmát figyelembe véve, 5.5 g kókuszolaj szükséges 70 kg súlyú embernek).

A gyenge abszorpciós ráta miatt a nagy dózisok (1 g) szorulást okozhatnak [36]. Szorulást okozó és egyéb a vastagbélben jelentkező hatása miatt 400 mg mérsékelheti a hasmenést, négy, 100 mg-os dózisban [37].

Nagy dózis a lassú bélrendszeri felszívódás miatt mellékhatásokhoz vezethet, a vastagbélben felhalmozódó nagy mennyiség miatt.

## 2.2. DISZTRIBÚCIÓ

Berberin 1:1 arányban jól kötődik a borjú és a humán szérum albuminhoz (ez egyetlen kötőhelyre utal) és valamelyest nagyobb affinitással, mint a Pamatine, Berberin valószínűleg képes hozzákötődni a hemoglobinnal β-Trp37 egységéhez.

## 2.3. METABOLIZMUS

A berberin négy lehetséges metabolitra bomolhat úgymint Thalifendine, Jatrorrhizine, Berberrubine és Demethyleneberberine. A Berberrubine kétféle izomerben lehet jelen [40,41]. A berberin Thalifendine-né történő metabolizmusában két enzim, a CYP2D6 és a CYP1A2 vesznek részt 25.21 és 72.07 százalékos aránnyal (CYP3A4 részvétele szinte jelentéktelen ebben, 2.72%). A CYP3A4 az említett két enzimmel együtt, azonos arányban vesz részt a berberin Demethyleneberberine-né történő metabolizálásában. [41]

Egy molekuláris vizsgálat eredményei alapján a CYP2E1, CYP2A6 és a CYP2B6 nem lép reakcióba berberinnel, míg a CYP2C19, CYP2C9 és CYP3A5 csak nagyon kis mértékben [41]. In vitro is sikerült bizonyítani, hogy CYP2C9 és a CYP2C19 nem vesz részt a berberin metabolizmusában.

A metabolitok közül a berberrubine izomerek bizonyultak a legpotensebb AMPK aktivátoroknak és ezek fejtettek ki LDL receptor upreguláló hatást is de a hatás a berberinhez viszonyítva rövidebb ideig tartott [40,41]. Ez volt igazolható az inzulin receptor esetén is [41].

Patkányokban mind a négy metabolit mérhető volt a vérszérumból 40 mg/kg berberin lenyelését követően [42]. Három órával a berberin lenyelését követően, a májból mért berberin koncentráció alapján, a berberin nagy része még nem metabolizálódott csupán a Thalifendine koncentrációja nőtt meg kis mértékben a többi metabolitokhoz képest. [43]

A berberin humán és patkány bélrendszerből származó baktériumokkal történő inkubációját követően nem volt megfigyelhető mértékű berberin metabolizmus és más vizsgált metabolitok sem emésztődtek tovább. Feltételezhetően a bélben megtalálható, emésztést segítő baktériumok nem vesznek részt a berberin metabolizmusában. [42]

## 2.4. KIVÁLASZTÁS

A három napon át, naponta szájon át bevett 900 mg berberin háromféle metabolitként jelentkezett a vizeletben. A fő metabolit (feltételezhetően a Jatrorrhizine-3-Sulfate) 15-125-szörös mennyiségben fordult elő, mint a másik két metabolit (Demethyleneberberine-2-sulfate és Thalifendine-10-sulfate, Berberrubine nem volt mérhető a vizeletből). [44] Egy későbbi vizsgálatban megfigyelték, hogy napi 900 mg (3X300 mg) alkalmazása két napon át Jatrorrhizine-glükuronid (jatrorrhizine-3-O-β-D-glucuronide) megjelenését eredményezi a vizeletben továbbá megjelent a Thalifendine-glükuronid (thalifendine-10-O-β-D-glucuronide), Berberrubine-glükuronid (berberrubine-9-O-β-D-glucuronide), és Demethyleneberberine-glükuronid (demethyleneberberine-2,3-di-O-β-D-glucuronide).[43]

Egy további metabolit volt még megtalálható, a columbamine-2-O-β-D-glucuronide [43]. A Jatrorrhizine and Columbamine megtalálható egy másik növényben, a Enantia chlorantha-ban is. [45]

## 2.5. ENZIMATIKUS INTERAKCIÓK

In vitro a Berberin gátolja CYP3A4 enzim működését (IC<sub>50</sub> = 48.9±9μM (16.4±3.0μg/mL)).[46]

Humán vizsgálatokba a háromszor 300 mg berberin (900 mg) a midazolam hatékonyságának megfelelő mértékben gátolta CYP3A4 működését (AUC csökkenés 40%). A Cyclosporin A -val foglalkozó (CYP3A4 gátlást alkalmazó) tanulmányok mutatták meg a CYP3A4 humán jelentőségét [48,49].

Több olyan növényvel kapcsolatban is bizonyítottak CYP3A4 gátló hatását, melyeket berberin kinyerésére használnak, például Goldenseal[50][51] és Berberis Vulgaris[52]. E hatás feltételezhetően a növények berberin tartalma miatt jelentkezik.

Berberin in vitro gátolja a CYP1A2 (IC<sub>50</sub> 73.2±5.5μM; 24.6±1.8μg/mL) és CYP2D6 (7.4±0.36μM; 2.49±0.12μg/mL) enzimek működését és valószínűsíthetően CYP2D6 működését is. [46] Egy későbbi tanulmány igazolta 900 mg berberin (3X3000 mg) CYP2D6 gátló hatását, mely szintén gátolta CY-

P2C9 enzim aktivációját. Ez a tanulmány nem igazolta a berberin CYP1A2 gátló hatását [47].

A berberin in vitro megakadályozta többféle CYP mRNS transzlációját diabéteszes egér modellben és normalizálta a megemelkedett CYP3A11, CYP4A10 és CYP4A14 szinteket. Berberin továbbá visszaszorította CYP2E1 aktivitását in vitro. [53]

## 3 MOLEKULÁRIS CÉLPONTOK: AMPK

AMP-aktivált protein-kináz (AMPK) tápanyagellátottságot érzékelné képes ezim, mely elsődleges célpontja az anti-diabetikus gyógyszereknek (metformin [55]) és központi szerepe van a berberin hatásának kialakításában. A berberin ugyanis dózis és idő függő módon aktiválja az AMPK enzimet.

A berberin AMPK-t indukáló hatása mögött egy lehetséges celluláris mechanizmus a mitokondriális elektron transzport lánc egyes komplexének gátlása lehet [14], mely hatást szintén megfigyeltek olyan anti-diabetikus szereknél, mint a Metformin és a Rosiglitazone. 15 umol/L berberin 50 százalékban gátolta a mitokondriális légzési láncot. [14].

PGC-1α genetikai módszerekkel történő overexpresszálása mérsékeli az AMPK aktivációt [58], a közvetlen gátlószerrel, Compound C-vel egyetemben [59]. A Protein Kinase C zeta (PKCζ) gátlása szintén meggátolja a berberin indukálta glükózfelvételt. Abban az esetben ha PKCζ mRNS transzlációját lecsendesítették (siRNS), mely 50 százalékos enzimaktivitás csökkenéshez vezetett a berberin kiváltotta glükózfelvétel 42±24 százalékkal visszaesett.

Az AMPK aktiváció fokozódása in vivo is mérhető volt amennyiben patkányoknak 5 mg/kg berberin adtak. [60]

HepG2 májsejtekben a berberin kiváltotta AMPK aktiváció gátolta mind a koleszterin, mint a triglicerid szintézist (IC<sub>50</sub> = 15μg/mL) [61]. Ezen változások hasonlóak a korábban, azonos időponokban látott LDL-C receptor upreguláló hatásokkal [62]. Ez az alapján feltételezhető, hogy kiváltódásuk hasonló mechanizmusra vezethető vissza [61].

Berberinnek az agyszövetbe való injektálása csökkentette a Malonyl-CoA aktivitást (mely AMPK gátlása esetén fokozódott). Tehát az idegszövetben is megtörténhet az AMPK aktivációja. [60]

Az AMPK aktiváció kiterjed adipocitákra (zsírsejtekre), harántcsikolt izomzatra, májsejtekre is.

#### 4. TELOMÉRÁK

Egy molekulának a DNS 3' telomerjére való kapcsolódási képessége a telomeráz enzimmel való interferációhoz, az enzim gátlásához vezethet. Így hipotetikusán lehetséges új rákellenes megközelítés kidolgozása vagy az elethossz, élettartam megnövekedése. [65]

E molekulák többnyire aromás csoportot tartalmaznak és poláris töltéssel rendelkeznek. [66,67]. Berberin képes e specifikus helyre kötődni 1:1 sztöchiometrikus arányban viszonylag nagy affinitással [68], mely nagyobb affinitású berberin származékok előállításához vezetett [69, 70]. Kötési tulajdonságokról bővebben itt [71].

A berberin telomeráz enzim gátló képessége 35 mM-os koncentrációban 50 százalékos. 100 µg/ml koncentrációban képes csökkenteni a humán telomeráz reverz transzkriptáz expresszióját in vitro (SiHa, HeLa rákos sejtvonalakon). [72, 73]

### 5. NEUROLÓGIA

#### 5.1. FARMAKOKINETIKA

Berberin képes átlépni a vér-agy gáton és eléri az agyszövetet dózis és idő függő módon.

#### 5.2. ADRENERG NEUROTRANSMISSZIÓ

Berberinnek nagyobb affinitása van poszt-szinaptikus Alpha-1-Adrenerg receptorokhoz, mint a preszinaptikus A2A receptorokhoz [75]. Valószínűleg e receptorok parciális és kompetitív agonistája [76], mely tulajdonság nem kizárólag a berberinre, de molekulacsaládjára is igaz [77]. Berberin képes interakcióba lépni Beta-2-Adrenerg receptorral is [78].

5 mg/kg berberin akut adminisztrációja képes megemelni az agyban mérhető norepinephrine szintjét 31 százalékkal. 15 napig folytatott kezelés képes volt

fenntartani e hatást (29%), azonban a megemelt dózis (10 mg/kg) mérsékeltebb emelkedést eredményezett (12 %, statisztikailag nem szignifikáns) [79]. Orálisan adagolt 20 mg/kg berberin egerekben megemelte a noradrenalin szintjét a hippocampusban (10.8 %) és a frontális kéregben (26.1%). [80]

Berberin gátolja a monoamin-oxidáz enzimet (MAO-A, IC50 = 126µM; MAO-B, IC50=98.2-98.4µM) [81,82]. E hatások meglehetősen gyengék és biológiai szempontból feltehetően nem relevánsak, noha a berberin metabolítja (Jatrorrhizine) nagyobb potenciállal fejt ki ilyen hatást (MAO-A = 6 µM és MAO-B = 62µM) [81]

#### 5.3. SZEROTONERG NEUROTRANSMISSZIÓ

Egérben 5 mg/kg berberin akut adminisztrációja megemeli az agyi szerotnin szintjét 47 százalékkal, krónikusan (15 napon át) adva 19 százalékos emelkedés mérhető, azonban 10 mg/kg-os dózis esetén ezen emelkedés 53 százalékos [79]. Orálisan adagolt 20 mg/kg berberin egerekben megemelte a szerotnin szintet a hippocampusban (22.8%), a frontális kéregben (23.6%) de a striatumban nem.

#### 5.4. DOPAMINER NEUROTRANSMISSZIÓ

Berberin gátolja a tyrosine-hydroxylase enzim működését in vitro [83]. Ezen enzim felelős az L-Tyrosine-nak L-DOPA-vá szintetizálásáért, mely a dopamin prekursora.

5 mg/kg berberin akut adminisztrációja az agyi dopamin szintet 31 százalékkal emelte meg egérben, mely krónikus (15 napos) adagolás esetén 53 százalékra emelkedett. Dopamin szintje 10 mg/kg krónikus adagolása esetén nem emelkedett tovább. [79] Orálisan adagolt 20 mg/kg berberin egerekben nem volt hatással a dopamin mennyiségére a striatumban, a frontális kéregben és a hippocampusban.

#### 5.5. MEMÓRIA ÉS TANULÁS

11 héten át adott 100 mg/kg dózisú berberin patkányokban képes volt a gyrus dentatus szinaptikus kapcsolatainak megerősítésére (hosszú távú potenciáció, LTP) [84], mely mechanizmus diabéteszben hajlamos kisebb mértékben jelentkezni [85,86].

E tanulmány nem számolt be sejtszám megváltozásáról vagy apoptózisról a hipokampuszban [84], annak ellenére, hogy a diabétesz indukálta memória csökkenést összefüggésbe hozzák neurokok apoptózisába ezen agyterületen [87]. Azonban javulás mutatkozott a berberin kezelt csoportnál, a diabéteszes csoporthoz viszonyítva a térbeli tájékozódást mérő tesztben [84].

Krónikusan, 30 napon át, napi két adagra elosztott 25-100 mg/kg berberin (teljes dózis 50-200 mg/kg) képes volt mérsékelni a diabéteszsel következtében kialakuló memória vesztesést diabéteszes patkányokban. E megfigyelést előszörban a berberin anti-oxidáns hatásának tulajdonítják és nem az AMPK enzimaktivációnak (hasonló hatást mutatott a Metformin és nagy dóziszú C-vitamin is) [88].

## 5.6. DEPRESSZIÓ

Egér vizsgálatban (injekcióval beadott) 5 mg/kg berberin csökkentette az immobilitással töltött időt a kényszerített úszás tesztben, mely a depresszió ellenes szerek egyik vizsgálati módszere [79]. Berberin szintén hatásos volt Reserpin-indukálta depressziós vizsgálatban és fokozta anti-depresszáns hatását az imipramine-nak, a tranilcypromine-nak, a fluoxetine-nek és a venlafaxine-nak de ilyen hatás nem jelentkezett trazodone vagy mianserine mellett [79]. 10 mg/kg fluoxetine (mely egy SSRI) és 5 mg/kg berberin eltörölte a kényszerített úszás tesztben az immobilitást [79] és a berberin (5mg/kg) olyan hatékony volt, mint 10mg/kg imipramine [79].

Depresszió ellenes hatások egérben 10-20 mg/kg berberin orális adminisztrációját követően jelentkeztek, de 100 mg/kg (mely 8mg/kg humán dózisnak felel meg) nagyságú dózis hatástalannak bizonyult; önmagában alulmúlta de együtt adva felelőssítette 20 mg/kg desipramine hatását.

Különös módon e anti-depresszáns jellegű hatások elmosódta amennyiben 750 mg/kg L-Arginine-nel (nitrogén-monoxid szubsztrát) és Viagra-val (nitrogén-monoxid mennyisége megnő hatására az agyban) közösen alkalmazták, neurális nitrogén-monoxid szintáz (nitrogén-monoxid előállításáért felelős enzim) gátló jelenlétében azonban e hatások felerősödtek [79,89].

Az anti-depresszáns jellegű hatások megjelenése mögött sigma receptor aktiváció áll. Sigma-1 receptor ( $\sigma 1R$ ) aktiváció fokozta a depresszió szerű magartás csökkenését, míg gátlása eltörölte az anti-depresszáns hatásokat [79,78].

Berberin ismert sigma-1 receptor modulátor, mely egy relatíve új, lehetséges célpontja a depresszió kezelésének [90]. Sigma receptorok az intracelluláris receptorok csoportjába tartoznak (endoplazmatikus retikulum (ER) felszínén expresszálódnak [91]) és aktivációjuk a glutamaterg szignalizációra lehet hatással. Kalcium szignalizácót képesek befolyásolni [93]. A sigma-1 receptorok (hallucinogén) liganduma pl. a N,N-dimethyltryptamine (DMT) [94] (nem keverendő össze: Hordenine, N,N-dimethyltyramine).

## 5.7. SZEDÁCIÓ

2-5 mg/kg berberin nem befolyásolja a mozgékony-ságot (lokomóciót), 20 mg/kg (injekció formájában) egérben azonban már igen [79] (e hatás orális adminisztráció esetén nem jelentkezik [80]). E nagy dózisú, injekció formájában beadott berberin elnyújtotta a phenobarbitol-lal kiváltott alvást (kisebb dózisok hatástalannak voltak). [79]

## 5.8. ANALGÉZIA

A berberin fájdalomcsillapító hatását vizsgáló tanulmányban krónikusan (7 napon át) kezelték az állatokat 10 mg/kg dózisú berberin injekciókkal. Berberin mérsékelte a fájdalom érzékelést a tail-flick tesztben (az imipramine 10 mg/kg-os dóziséknél hatékonyabban). [79]

## 5.9. ALZHEIMER-KÓR

Berberin képes gátolni az Acetylcholinesterase (AChE,  $IC_{50} = 0.37-0.58\mu M$ ) és a butyrylcholinesterase (BChE,  $IC_{50} = 3.44\mu M$ ) enzimeket [95][96][97].

Szoftveres analízis (PANTHER) megmutatta, hogy berberin célpontja lehet az Amyloid- $\beta$  (A $\beta$ ) precursor proteinnek [99], további 11 lehetséges célpontot azonosított az Alzheimer-kórhoz kötődő amyloid szekretáló útvonalon és 17 célpontot az Alzheimer-kórhoz kötődő presenilin útvonalon. [98]

In vitro (APPNL-H4 sejtvonalon) 5  $\mu$ M koncentrációban a berberin képes volt redukálni a  $\beta$ -Amyloid szintet 47.1+/-11.5 százalékkal [99]. Emellett stimulálta az  $\alpha$ -szekretoros aktivitást (311.9+/-7.9%) és downregulálta a  $\beta$ -szekretázt (55.5+/-11.1%). [99] A  $\beta$ -szekretázt downregulációja valószínűleg a berberin által kiváltott ERK1/2 aktiváció következménye.

Egy patkányokat alkalmazó vizsgálatban a 14 napig tartó 20mg/kg dózisu berberin kezelés mérsékelte a szkopolamin kiváltotta tanulási deficitet [101].

### 5.10. NEUROPROTEKCIÓ

Berberin előkezelés dózis függő módon fokozta a CoCl<sub>2</sub> oxidatív toxinnal szembeni ellenállóképességet és hasonló protektív hatást fejtett ki ischemia-reperfüziós károsodás ellen patkány állapotmodellben. De a berberin önmagában nem okoz citotoxicitást idegsejtekben 10  $\mu$ M koncentrációig. [102,103]

Ezzel szemben a 6-OHDA által indukált citotoxicitást a berberin dózis függő módon felerősítette és ez történt abban az esetben is ha berberin utókezelés történt a CoCl<sub>2</sub>-vel kezelt sejtenyészeten. [83, 102,104] Ezen esetekben berberin citotoxicitást fokozó hatása feltételezhetően a mitokondriumra gyakorolt hatása miatt következik be. [14, 105]

A Parkinson-kór állapotmodelljében használt 6-OHDA kezelés után krónikusan alkalmazott 30 mg/kg berberin esetén kevesebb túlélő sejtet találtak a substantia nigrában. Ezen, általában izokinolin származékokra jellemző hatás (tetrahydropapaveroline, salsolinol) 5 mg/kg dózisonál nem jelentkezett. [104, 106]

### 5.11. FÜGGŐSÉG

A morfin függőség állapotmodelljében a berberin (50mg/kg, injekciók formájában) részben visszfogta a BDNF, CRF és TH mRNS-ek expressziójának redukálódását, melyek a morfin függő állapotokat szorongás- és depresszió-szerű magatartásra hajlamosíthatják. [107] 50 mg/kg berberin 10 mg/kg Fluoxetine-nel egyenlő mértékben csökkentette az állapotok szorongás- és depresszió-szerű magatartását. [107]

## 6. SZÍV ÉS ÉRRENDSZERI HATÁSOK

### 6.1. SZÍVIZOM SZÖVET

Berberin képes lehet mérsékelni a szívizomszövetet ért iszkémiás-reperfüziós károsodás mértékét [108]. E protektív hatás a struktúrájában hasonló Coptisine és Palmatine [110, 111] esetében is jeletkezett. A berberin hatása ebbe az esetben is az AMPK aktiválódásra vezethető vissza.

A feltételezett mechanizmus szerint a berberin itt a relaxin-1 gén promóteréhez kapcsolódik, mely mérsékelni képes a relaxin expresszió STAT3 általi downregulációját. Berberin tehát dózis függő módon fokozza a relaxin expresszióját. [112, 113, 114]

Képes lehet a kardiális fibrózis enyhítésére, azonban erre kevés bizonyíték utal. A berberin emellett muszakininos (M2) acetilkolin receptor agonista aktivitást is mutatott. [115]

Cardiomyopátiában szenvedő betegek standard terápiáját 1.2-2 g berberinnel kiegészítve a szív működés (bal kamra ejekciós frakciója megnőtt) és az életminőség javulását tapasztalták [117]. Berberin protektív hatást tudott kifejteni a szív akut sérülése esetén [118].

### 6.2. TRIGLICERIDEK

Az LDL receptor (, mely az LDL-koleszterin vérből való felvételéért felelős, ezáltal csökkentve a vérben mérhető szintjét) degradációját és szintézisét a berberin két külön mechanizmuson keresztül képes befolyásolni.

Berberin 25 százalékkal csökkentette hiperkoleszterinémiában szenvedő 3 beteg LDL-koleszterin szintjét három hónapig tartó alkalmazást követően [62]. Berberin ez esetben ERK szignalizációs útvonalra hatva fejt ki hatását az LDL receptorra [121].

Továbbá, berberin LDL-koleszterint csökkentő hatásában szerepet játszik feltételezhetően PCSK9 enzim is [119, 122, 123].

Berberin képes lehet a lipid szintézis gátlására, mindamellett, hogy fő hatását AMPK enzime gya-  
korolva éri el. [124]



Berberin 16 és 23 százalékkal csökkentette a vér triglicerid szintjét [125, 126]. E triglicerid szint csökkentő hatást meta-analízisek is megerősítettek diabéteszes betegek esetén [128]. Valamint csökkentette az LDL-C és megemelte a HDL-C értékeket [127].

### 6.3. VÉRÁRAMLÁS

Berberin vazorelaxáns hatását is leírták állatokon [129, 130] és humán alanyokon végzett vizsgálatokban is [131].

Vazorelaxációs hatása mögött több feltételezett mechanizmus áll. Hatást gyakorolhat az endotél sejtekre vagy az érfal sima izom sejtjeire [132]. Vazorelaxációs hatása mögött ACE enzim gátlás vagy 1-adrenergic receptor blokkolás állhat [134, 75]. Eshedrinrel és hisztaminnal kiváltott aorta kontrakciót reverzibilisen meggátolta [135].

### 6.4. VÉRALVADÁS, VÉRLEMEZKÉK

Berberin gátolja a tromboxán szintézist és fokozza a trombolízist [131,136, 137]. Feltételezhetően alfa-2-adrenoreceptoron agonistájaként viselkedik és gátolja a kalcium ionok felvételét.

### 6.5. ATEROSZKLERÓZIS (ÉRELMEZESÉDÉS)

10-50 µM Berberin gátolja az AEBP1 protein aktivitását [139]. Ennek hatására LOX-1 és CD36 receptorok expressziója lecsökken és mérséklődik az oxidált LDL felvétele [139]. Az oxidált LDL influx gátlásának következtében az ICAM-1 és VCAM-1 adhéziós faktorok mennyisége is csökken.

A berberin AMPK aktiváló hatása kritikus jelentőségű az érelmeszesedésre kifejtett hatás tekintetében. AMPK-t nem expresszáló patkányok esetén a berberin jótékony hatásai nem jelentkeztek. [141]

## 7. ZSÍRSÚLY ÉS ELHÍZÁS

### 7.1. ZSÍRSEJT SZABÁLYOZÓ MECHANIZMUS

In vitro 1-10µM berberin fokozta preadipociták proliferációját és részben megakadályozta a differenciációt, míg 3T3-L1 adipocita sejtvonalon 1,25-5 µM gátolta a proliferációt és a differenciációt is. [142,143] Differenciációt követően a sejtek LPL, C/EBPα és PPARγ2 tartalma szignifikánsan kevesebb volt és a leptin, adiponectin szekréció lecsökkent. [144]

Noha berberin fő hatását AMPK enzimre gyakorolva fejti ki, közvetetten (az ún. unfolded protein response-on keresztül) képes serkenteni CHOP enzim működését is, mely a PPARγ és C/EBPα mennyiség redukálódásához vezethet. A WNT/β-Catenin útvonal ebben feltehetően nem játszik szerepet.

Érett, nem differenciálódó adipocitákban a berberin 1.25-10µM koncentrációban gátolja PPARγ-t (70-80 százalékbán) [143]. E gátló hatást PPARα-ra is képes kifejteni de csak mérsékeltebben (40-60 százalékbán). [143]

Diabétesz laboratóriumi állatmodelljéből származó sejtekben csökkentette a TNF-α koncentrációját (-39%) és megnövelte a PPARδ and PPARα mennyiségét, hasonlóan a Fenofibrate-hoz sőt a Rosiglitazone-hoz. [148]

Berberin anti-lipolitikus hatást is kifejthet. [149] A berberin nincs közvetlen hatással a cAMP szintre de a PDE cAMP stimuláló hatása berberin jelenléte mellett lecsökken (de nem szűnik meg) és más vegyületek gátló hatását is mérsékelheti függetlenül az AMPK-ra gyakorolt hatástól. E anti-lipolitikus hatás 3T3-L1 adipociták esetén is leírták [150].

Azonban a berberin indukálhat pro-lipolitikus HSL (homron szenzitív lipán) enzim aktivitást, szintén AMPK független módon.

## 7.2. GLÜKÓZZAL KAPCSOLATOS MECHANIZMUSOK

Az inzulin szenzitivitás illetően az adiponectin-nek és az adipokine-nek érzékenyítő szerepe van. Diabéteszben mennyiségük általában alacsonyabb, főként a nagy molekulatömegű, aktív formáé. [151,152,153]. Berberin (2-4 µM) hatása AMPK-n az AMPKα1 alegységen valósul meg, mely serkenti az adiponectin aktív formájának létrejöttét, az adiponectin multimerizációt. [154] Maga az adiponectin is képes AMPK aktiválására, mely az adiponectin önmagát szabályozó, visszacsatoló mechanizmusa.



Berberin fokozza a zsírsejtek glükóz felvételét. 25  $\mu\text{M}$  koncentrációban 15  $\mu\text{M}$  2,4-thiazolidinedione (TDZ) hatékonyságával megegyezően [156]. E tanulmány mutatta be, hogy a berberin szinergizálni képes TDZ-vel és Metforminnal is. Hatékonyabbnak bizonyult a glükóz felvétel serkentését tekintve az *Astragalus membranaceus*-ból származó poliszacharidoknál. [157]

Az adipociták fokozott glükóz felvételét a berberin AMPK aktiváláson keresztül éri el [158], azonban L929 fibroblaszt sejtek esetén, melyek kizárólag GLUT1 (glükóz transzporter 1) glükóz uniportert expresszálnak ez a glükóz felvétel fokozó hatás AMPK-tól függetlenül jött létre. Berberin képes volt fokozni GLUT1 transzporter működését, részben p38 MAPK és ERK függő módon. [159] GLUT1 aktiváló hatást adipocitákban más tanulmány is megerősíti, másodlagosan az AMPK aktiváció mellett. [160]

Berberin feltételezhetően gátolja PTP1B enzim működését és fenntartja az inzulin hatását. 1.25-2.5  $\mu\text{M}$  berberin koncentráció mellett inzulin receptor foszforiláció fokozódott, a protein szint emelkedése nem volt tapasztalható. [158, 161]

Berberin részben normalizálni képes a palmatate által kiváltott, inzulin receptorhoz kötött glükóz felvétel csökkenést [162, 163,164].

### 7.3. VIZSGÁLATOK

Metabolikus szindrómában szenvedő betegek testtömegindexe 12 héten át napi háromszor 300 mg (900mg/nap) berberin hatására átlagosan 13 százalékkal csökkent (31,5+/-3.6 to 27.4+/-2.4), derékbőrségük 5.5 százalékkal csökkent. [144].

Elhízott, más tekintetben egészséges személyek 12 héten át, napi háromszor 500 mg (1500 mg/nap) berberin alkalmazása mellett 2,26 kg testsúlyt veszítettek. A 12 hét alatt nem végeztek testedzést és az étrendjükét sem változtatták meg. [126]

Nem alkoholos zsírmáj megbetegedésben szenvedők 16 héten át naponta háromszor 500 mg berberin és életvitel módosítás mellett szignifikánsan nagyobb testtömeg index csökkenést értek el, mint a kizárólag életvitel módosítást alkalmazó csoport. [165]

## 8. GLÜKÓZ METABOLIZMUST ÉRINTŐ VIZSGÁLATOK

### 8.1. ABSZORPCIÓ

Berberin akut módon csak kis mértékben csökkenti a glükózfelvételt [20, 166] A diszacharidokat hidrolizáló enzim, a szukráz aktivitását koncentráció függő módon képes gátolni. [20,167, 169]

Diabéteszben a szukróz-izomaltáz enzim komplex mRNS szintje emelkedett szintet mutat, melyet patkány állatmodellben sikerült 62 százalékkal visszacsorítani 35 napos 100-200 mg/kg dózisu berberin kezelést követően. Hasonló hatást a maltáz enzimet illetően is megfigyeltek [167,168]

Egyes vizsgálatok rámuattnak arra, hogy a berberin a maltáz enzim működését limitálhatja in vitro [20, 168].

Diabéteszben a laktáz enzim szintje szintén emelkedett, melyet 125 mg/kg dózisu berberin képes volt mérsékelni de nem tudott normalizálni patkány állatmodellben. [167]

A keményítő emésztésért felelős alfa-amiláz enzim tekintetében valószínűsíthetően nem-kompetitív gátlást képes kifejteni a berberin [170].

A maltáz enzim downregulációja feltételezhetően részben PKA aktivitás függő [168].

### 8.2. VIZSGÁLATOK

A berberin hypoglikémiás hatását elősként 1988-ban írták le egy diabéteszes betegnél, aki a berberint hasmenés elleni céllal kapta. [171]

A berberint és a kettes ípusú cukorbetegséget illetően végzetek egy meta-analízist.[128]

E meta-analízis 14 tanulmány adatait értékelve, mely vizsgálatokban összesen 1068 beteg vett részt 2007 és 2011 között bemutatta, hogy naponta 0.5-1.5 g berberin alkalmazása 12 héten át életmódcváltással együtt javította a betegek éhgyomri és posztprandiális vércukor és HbA1C értékeit. Emellett hatással volt a lipid metabolizmusra és az éhgyomri inzulin szintre.

Hét klinikai vizsgálatban, melyekben összesen 448 beteg vett részt, más, orálisan alkalmazandó hypoglikémiás szerekkel (pl.: Metformin, glipizide és rosiglitazone) vetették össze a berberin hatásosságát. E vizsgálatok adatainak heterogenitása miatt nem lehetett azokat meta-analízisben összevetni, de a berberin és más készítmények hatásossága között szignifikáns különbség nem mutatkozott. [128]

A hatból négy vizsgálat esetén a berberint más hypoglikémiás szerrel együtt alkalmazták és leírták a berberin jótékony hatását, hozzáadott értékét a kezeléshez. Azoknál a betegeknek, akik a berberint hypoglikémiás szerrel együtt kapták nagyobb mértékben javultak az éhgyomri és posztprandiális vércukor és HbA1c értékek, mint a kizárólag vércukorszint csökkentővel kezelt betegek esetében. [128]

Napi 900 mg berberin, 12 héten át, három 300 mg-os dózisa osztva a metabolikus szindrómában szenvedő betegek vércukor, HbA1C, éhgyomri inzulin és inzulin rezisztencia (HOMA-R) értékein is képes volt javítani. [144]

Kettes típusú cukorbetegségben szenvedő betegek esetén, egy hónapon át, napi 1 gramm berberin alkalmazásával 20 százalékkal csökkenthető volt az éhgyomri és 26 százalékkal a posztprandiális vércukorszint és 12 százalékkal csökken a HbA1c értékük. [36] Egy további vizsgálatban a fenti értékek mellett a trigliceridek szintje 17,6 százalékkal csökkent [173].

Nem alkoholos zsírmáj megbetegedésben szenvedők 16 héten át naponta háromszor 500 mg berberin és életvitel módosítás mellett jobb inzulin rezisztencia (HOMA-IR) és glükóz tolerancia értékeket mutattak, mint a kizárólag életmódbeli váltást alkalmazó csoport. [165] E hatása Pioglitazone hatékonyságával megegyező volt. Hasonló eredményeket írtak le metabolikus szindrómában szenvedő betegek esetén is. [174]

Összehasonlító vizsgálatok eredményei szerint napi 1 gramm berberin ugyan olyan hatásos egyes értékek (pl.: éhgyomri vércukorszint, inzulin, HbA1c és trigliceridek) javulását tekintve, mint a 1.5 g Metformin és a 4mg Rosiglitazone

## 9 VÁZIZOMZAT ÉS FIZIKAI TELJESÍTŐKÉPESSÉG

### 9.1. GLÜKÓZZAL KAPCSOLATOS MECHANIZMUSOK

Berberin a vázizomzat glükóz felvételét részben AMPK mediálta szignálon keresztül serkenti [176,177] AMPK aktiváció növelheti a mitokondriumok biogenezisét a vázizomokban, mely hatást berberin is képes kiváltani. E szignalizációs láncnak egyik fontos intermedier eleme a SIRT-1. A berberin PTP1B gátló hatása szintén detektálható a vázizom sejteiben. [158,161]

Berberin akkor is glükóz felvételre serkenti az izomszövetet ha az maga inzulin rezisztens vagy inzulin szenzitív. A berberin és az inzulin közötti szinergisztikus kapcsolat csak abban az esetben alakul ki ha az izomszövet inzulin rezisztens. Az inzulin szenzitív sejteket e hatás alig érinti. [59,179]

Berberin által indukált PKC függő inzulin receptor upregulációt L6 patkány sejtvonalban írták le [180].

Berberin tehát képes az inzulin receptor expresszióját és szignalizációját fokozni (PTP1B gátláson keresztül). PKC és alegysége PKC $\zeta$  alapvető szerepet játszik az inzulin szignalizáció potenciációjában és fenttartásában,

### 9.2. PROLIFERÁCIÓHOZ ÉS DIFFERENCIÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ MECHANIZMUSOK

Berberin (5mg/kg, injekció formájában) az izmokat felépítő fehérjék atfófiájához vezetett egérben, e hatás AMPK-n keresztül jelentezett, mely fokozta atrogin-1 működését.[58,181]

Az atrogin-1 fehérje szintjének megemelkedése mitokondriális stresszre is visszavezethető lehet, ugyanis PGC-1 overexpresszió megakadályozta a berberin indukálta Atrogin-1 felszabadulást. [58]

## 10. CSONT METABOLIZMUS

### 10.1. KALCITRIOL

Naponta háromszor 500 mg berbeint, 12 héten át kapó túlsúlyos, más szempontból egészséges személyek szérium kalcitriol szintje nem szignifikáns mértékben emelkedett meg. Elképzelhető, hogy csupán évszakos kalcitriol szint ingadozást sikerült detektálni.[126]

## 10.2. ÍZÜLETI GYULLADÁS

In vitro szinoviociták proliferációját a berberin képes volt meggátolni a G0/G1 fázisban. [182] Kondrocitákban a berberin mérsékelte az MMP koncentrációt (melynek szerepe van az oszteoarthritiszben [183]) és fokozta TIMP-1 mennyiségét. [184]

Patkány állatmodellben a berberin injekció anti-inflammatorikus hatást mutatott [184], azonban orálisan alkalmazva e hatás feltételezhetően nem áll fenn.

## 11 GYULLADÁS ÉS IMMUNOLÓGIA

### 11.1. GYULLADÁS (ÁLTALÁNOSÁGBAN)

Szájon át bevett berberin képes volt dózis-függő módon csökkenteni a szérum 8-isoprostan tartalmát, mely a beadott pro-inflammatorikus LPS hatására alakult ki. [119] LPS indukálta TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  és IL-1 $\alpha$  proinflammatorikus biomarkerek színjének emelkedést szintén képes volt mérsékelni. Továbbá a dextrán szulfát nátriummal és TNBS-sel kiváltott gyulladásos folyamatokat is csillapította.

Berberin 100  $\mu$ M koncentrációig nem lép interakcióba a COX1 és COX2 ciklooxygenáz enzimekkel. [188]

### 11.2. MAKROFÁGOK

In vitro LPS kezelt makrofágok nitrogén-monoxidot release-e kis mértékben csökkent 30  $\mu$ M-nál több berberin hatására. [189]

Berberin (10-50  $\mu$ M) gátolja az AEBP1 fehérje aktivitását, mely megadadályozza az oxidált LDL makrofágok általi felvételét dózis függő módon. [139] Berberin 75  $\mu$ M koncentráció alatt nem mutatott toxicitást. [190]

AEBP1 gátlás a LOX-1 és CD36 expressziójának csökkenéséhez, ezáltal kevesebb oxidált LDL felvételhez vezet. CD68 és ABCA1 működését nem befolyásolja a berberin, SR-BI (SRB1) azonban igen [139, 191]

Oxidált LDL felvételt gátló hatásának következtében az MMP9 szekréciót és NF- $\kappa$ B aktivitást is képes lehet gátolni. [190]

## 11.3. T-SEJTEK

In vitro kis mértékben fokozta a T-sejtek proliferációját, azonban adott koncentráció felett (10-20 mg/ml) immunszuppresszánsként hatott. [185]

Berberin feltételezhetően a JAK3 szelektív inhibitora (JAK2-re kisebb mértékben, JAK1-re nem fejt ki hatást). [192] (A JAK3/STAT szignalizációs útvonal felelős egyes citokin mediált gyulladásos folyamatok megindításáért. [193, 194])

Berberin JAK3-on keresztül képes IL-2 szignalizációt gátolni, in vitro 3  $\mu$ M Berberin mellett JAK3 aktivitás lényegében nem detektálható. [192]

## 11.4. VIROLÓGIA

25  $\mu$ M berberin a PR/8/34 (Influenza A) és WS/33 (H1N1) virológiai törzsek makrofágokon belüli replikációjának mértékét csökkentette, mely hatás A549 epitél sejtek esetén is jelentkezett. [195]

## 12 INTRACELLULÁRIS INTERAKCIÓK 12.1. ENDOPLAZMATIKUS RETIKULUM

Az endoplazmatikus retikulum (ER) a sejtmag környezetében található sejt szervecske, melynek szerepe van az intracelluláris kalcium homeosztázisban, oxidációs folyamatokban, a celluláris stresszválaszban, fehérjék végleges szerkezetének kialakításában [196]

Többféle rákos sejtvonalban a berberin különböző koncentrációkban apoptózist indukált az ER stressz válasz mellett [197, 198, 199, 200, 201].

Más sejttípusokban a berberin mérsékelte a gyulladáshoz köthető ER stresszválaszt [202, 203, 204] és csökkentette GRP78/BiP aktiválódását és caspase-3 szintjét.

## 12.2. LIPIDPEROXIDÁCIÓ

Ex vivo lipidperoxidációs assay-ben a berberin meggátolta a peroxi-szabadgyök keletkezését [187] Csökkent lipid peroxidáció a hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtjeiben is orálisan alkalmazott 150-300 mg/kg berberin esetén [205]

## 13. INTERAKCIÓ HORMONOKKAL

### 13.1. TESZTOSZTERON

A berberin CYP3A4-re és CYP1A2-re kifejtett hatása miatt elméletileg képes lehet a keringő tesztoszteron szintjének megemelésére. Ez jelen pillanatban azonban csak feltételezés! [46]

### 13.2. ÖSZTROGÉN

Ösztrogén rezponzív MCF-7 rákos sejtek inkubációja Tamoxifennel és berberinnel apoptotikus sejthalálhoz vezetett. A két vegyület szinergisztikus interakciójának hátterében ösztrogén receptor agonizmus állhat azonban a pontos folyamatok nem ismertek. [206]

### 13.3. LEPTIN

Metabolikus szindrómában szenvedő betegekben 12 héten át, napi háromszor 300 mg berberin kezelés hatására a keringő leptin szintje lecsökkent és nem szignifikáns módon megnőtt az adiponectin szint. [144]

### 13.4. GLP-1

A glucagon-like peptide 1 (GLP-1) peptid hormon vércuorszint csökkentő hatása részben az inzulin szekréciónak,  $\beta$ -sejtekre gyakorolt hatásának köszönhető [207, 208, 209].

Diabéteszes patkány állatmodellben 120 mg/kg berberin 5 hetes alkalmazását követően, megemelkedett GLP-1 és inzulin szintet detektáltak posztprandriálisan. Továbbá a  $\beta$ -sejtek száma is megemelkedett. [210]

## 14. RÁK

### 14.1. ÁLTALÁNOS MECHANIZMUSOK

Berberin több olyan célponton is kifejtheti hatását, melyeknek rák kezelésében lehet szerepe. Berberin képes közvetlenül a DNS egyes szakaszaihoz kötni, mely a sejtciklus megállását idézi elő in vitro [12]. Valamint szerepe lehet a berberin által kiváltott GADD153 upregulációnak is a rákos sejtek apoptózisában [199]. Apoptotikus hatás az ún. death-domain-associated protein downregulációjának következtében is előfordulhat [211]

Osztódó rákos sejtek esetén a szintetizáló DNS-

sel interferál a berberin két enzim, a dihydrofolate reduktáz és thymidylate szintáz gátlása által. [212]

Rákos sejtek anti-apoptotikus fehérjéinek (pl.: Mcl-1) szupressziója által is képes fokozni a berberin a rákos sejtek elhalását. [213] Valamint képes a nucleophosmin chaperon fehérje downregulációján vagy a humán telomeráz reverz transzkriptáz gátlásán keresztül a telomeráz aktivitásra hatást gyakorolni [214, 215] Ill. feltételezhetően közvetlenül is képes kapcsolódni a teloméra DNS szakaszához. [71]

További lehetséges rák ellenes hatása a berberinnek a JAK3 szelektív gátlásán keresztül valósulhat meg, azonban e hatás csak JAK3 overexpresszálo rákos sejtvonalon mutatkozott meg. [192]

### 14.2. PROLIFERÁCIÓ ÉS ANGIOGENEZIS

Berberin in vitro rákos sejtvonalakon antiproliferatív hatást mutatott, apoptózist indukált. [12] E hatások a HER2/PI3K/AKT útvonalon, a JNK/p38 redox/ROS útvonalon és NF- $\kappa$ B-n keresztül valósultak meg a sejtvonal típusától függően. [12]

Berberin direkt hatása a tumorsejtek angiogenezisére nem ismert. Mcl-1 protein működését azonban képes részlegesen gátolni in vitro, mely proteinek szerepe lehet az angiogenezisben. [213]

### 14.3. MIGRÁCIÓ ÉS METASZTÁZIS

In vitro rákos sejtek migrációját mérsékelte a berberin és gátolta az alábbi proteinek működését: NF- $\kappa$ B, MMP-2, and MMP-9. [216, 217]

Metasztázisos melanóma egér modelljében a berberin injekciója meggátolta a tumorsejt-csoportok kialakulását mátrix metalloproteázik downregulációján keresztül. [217]

### 14.4. AUTOFÁGIA

Az autofágia (a sejtek önmérsztése) alapvető sejteni folyamat, mely során a sejt lebontja a feleslegessé vált makromolekuláit, organelumait. Az autofágia során így anyagokat és energiát szolgáltat önmaga számára. [218] Az autofágia kapcsolat a rákos elfajulással igen összetett, az autofágia ké-

pességének elvesztése önmagában előidézhetheti a krónikus állapotot azonban paradox módon a már kialakult tumor fennmaradását az autofágia elő is segítheti. [218]

In vitro a berberin humán rákos májsejtek autofágiáját indukálta Beclin-1 aktiválásán és mTOR gátlásán keresztül. [219] Szintén autofágiát indukált egér xenograft állatmodellben, tüdőkarcinóma sejtekben. [220]

#### **14.5. TERÁPIÁS POTNECIÁLJA, MINT ADJUVÁNS**

Berberin fokozta a Doxorubicin (kemoterápiás ágens) citotoxicitását, mely a két ágens közötti szinergizmusra utal. [221, 222] Patkány állatmodellben a Doxorubicin hepatotoxicitását csökkentette és 28 százalékkal mérsékelve a májsejtek nekrozisát. [223]

#### **14.6. AGY**

Berberin in vitro 5 $\mu$ M-100 $\mu$ M koncentrációban meggátolta a p53 expresszálo humán neuroblastoma sejtek növekedését. A p53 KO sejtek sokkal kevésbé voltak szenzitívek a berberin hatására. [224] Glioblastoma sejtekben a berberin in vitro szintén apoptózist indukált az apoptózis ún. Intrinsic, mitokondriális útján. [225]

#### **14.7. MELLRÁK**

In vitro a berberin az emlőből származó rákos sejtek apoptózisát serkentette 25 $\mu$ M-os koncentrációban az apoptózis kaspáz-függő útjain keresztül. [226]

#### **14.8. MÁJ**

HepG2 és metasztatizáló májsejtekben (MHCC97-L), valamint HONE1 és HK1 karcinóma sejtvonalakon apoptózist indukált. [219]

Berberin dózis függő módon felerősíti az autolizozómás és autofagoszómák festődését, feltételezhetően a mitokondrium membránjában található Beclin-1 indukció révén, mely kaspáz-függő sejthalálhoz vezet. [219, 227, 228] Berberin az mTOR útjain dózis-függő inaktivációját szintén kiváltotta. [219]

#### **14.9. SZÁJÜREG**

Berberin 1-100  $\mu$ M koncentrációban gátolja COX-2 aktiválódást OC2 és KB sejtvonalakban, AP-1 proteín gátlása által. Berberin nem lép kapcsolatba közvetlenül COX-1 és COX-2-vel. [188]

#### **14.10. PAJZSMIRIGY**

In vitro berberin gátolja a pajzsmirigyből származó rákos sejtek növekedését 8505C és TPC1 sejtvonalakban. [229] Dózis függő módon csökkentette a proliferációt és apoptózist indukált G2/M (8505C) és G0/G1 (TPC1) fázisában a sejtciklusnak. [229]

#### **14.11. VASTAGBÉL**

Két rákos és egy egészséges vastagbél sejtvonalban (HT-29, IMCE és YAMC) a berberin 50-100  $\mu$ M koncentrációban visszafogta a rákos sejtek növekedését, apoptózist indukált. [230]

Egészséges vastagbélből származó sejtenyészeten 200 $\mu$ M koncentrációjú berberin váltott ki apoptózist. A sejthalál kaspáz független módon ment végbe, a mitokondriumból apoptózist indukáló faktorok szabadultak fel, melyek akkumulálódtak a sejtmagban. [230]

#### **14.12. PROSZTATA**

P53 expresszálo prosztatarák sejtvonal növekedését in vitro 30-100 $\mu$ M berberin meggátolta, e hatás gyengébben jelentkezett p53-t nem expresszálo (PC-3) sejteken. Ezért feltételezhetően berberin p53-függő módon indukál sejthalált. [231]

Egy további vizsgálat PC-3 sejtvonalon azonban azt mutatta, hogy a berberin kaspáz-függő apoptózist képes indukálni. [232]

#### **14.13. IMMUNRENDSZER ÉS A RÁK**

Humán limfóma sejtvonalban (U937) in vitro 50-75 $\mu$ M berberin koncentráció mellett kaspáz-függő apoptotikus aktivitást mutatott. [233] Humán HL-60 leukémiás sejtvonalban szintén apoptotikus aktivitást figyeltek meg 30  $\mu$ M berberin koncentráció fölött, a reaktív oxigénradikálok megemelkedett képződésével egyidőben. [234]

## 15. MÁJMŰKÖDÉS

### 15.1. GLÜKÓZ ANYAGCSERE

A májban zajló glükoneogenezis (glükóz szintézise nem szénhidrát természetű előanyagokból) drasztikusan megnőtt diabétesz állapotában, mely az éhgyomri vércukorszint tartósan emelkedett szintjéhez idézi elő. Nagy dózisu, 5 héten át alkalmazott berberin a diabétesz patkány modelljében csökkentette a PEPCK és G6Pase enzimek aktivitását (mérésékelt a glükoneogenezist). Ez valószínűsíthetően összefüggésben van FOXO1 transzkripció faktor aktivitásának normalizálódásával. [33, 235]

In vitro, humán májsejtek inzulin receptorainak száma megnőtt berberin hatására PKC és dózis-függő módon. [173, 180] Csökkent ez endoplazmatikus retikulumhoz kötődő celluláris stressz, janult az inzulin szignalizáció. [203]

### 15.2. LIPIDEK ÉS KOLESZTERIN

Gyulladás következtében lecsökkent LDL receptor expresszó májsejteken 30mg/kg berberin 4 héten keresztül alkalmazásával fenntarthatóvá vált patkány állapotmodellben. [119]

In vitro berberin képes növelni az LDL receptor expressziót és ezzel egyidejűleg a PCSK9 expressziót csökkenteni [236, 237]. Berberin valószínűsíthetően PCSK9 promóter régiójával lép interakcióba és képes gátolni az enzim kofaktorát (HNF1 $\alpha$ ). [236]

Berberin csökkenti a koleszterin szintézisében szerepet játszó enzimek transzkripcióját serkentő SREBP2 enzim expresszióját májsejtekben.

Zsír máj kezelésében a berberinnek a SREBP1 és ChREBP enzimek aktivitásra kifejtett hatása miatt lehet szerepe. [235]

Nem alkoholos zsír máj megbetegedésben szenvedő betegeknek 16 héten át naponta háromszor 500 mg berberin és életvitel módosítás alkalmazásával szignifikánsan alacsonyabb lett a koleszterinszintjük, mint a pioglitazone-t és életvitel módosítást vagy csak életvitel módosítást alkalmazó betegeknek. A vér LDL és HDL koleszterin szintje e három csoporton belül nem különbözött. [165] Hasonló triglicerid csökkentő hatást írtak le metabolikus szindrómában szenvedő betegek esetén is. [174]

### 15.3. FIBRÓZIS

Igen kevés vizsgálat született, mely a berberinnek a májfibrózisra gyakorolt hatását vizsgálná. Patkányban 200 mg/kg berberin protektívnek mutatkozott a CCL4 indukálta toxicitással szemben. [238]

In vitro 10-20ug/mL Berberin gátolta a máj csillagsejtjeinek (hepatic stellate cells) proliferációját. P21 és p27 indukcióján és FOXO01 gátlásán keresztül. Egy további tanulmányban krónikusan adagol 200-400 mg/kg berberin szintén hepatoprotektív hatást mutatott. [239]

Rágcsálóban CCL4 injektálással, epevezeték elkötéssel vagy alkohollal indukált májfibrózisban 120mg/kg dózisban, 7 héten keresztül adott berberin mindhárom esetben protektívnek bizonyult. 20mg/kg Tauroursodeoxycholic sav és Silymarin (Silibinin) kezeléshez viszonyítva jobb volt protektivitása CCL4 injektálás és az epevezeték elkötés esetén. [240]

### 15.4. MÁJENZIMEK

Streptozotocin indukálta diabéteszes állapotmodellben és a CCL4 injekció hatására megemelkedett májenzimek szintjét a berberin képes mérsékelni. [235, 238, 239]

Nem alkoholos zsír máj megbetegedésben szenvedő betegeket vizsgáló klinikai vizsgálatban 500 mg, 16 héten át alkalmazott berberin kezelés életmódváltással együttesen képes volt csökkenteni az AST (aszpartát-transzamináz) és ALT (alanin-transzamináz) enzimek szintjét. [165]

### 15.5. NEM ALKOHOLOS ZSÍRMÁJ MEGBETEGEDÉS

Berberin enyhítette a nem alkoholos zsír máj megbetegedést (Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), fokozta a máj triglicerid felvételét magas szírtartalmú tápon tartott patkányok esetén. E hatás az MTTP (microsomal triglyceride transfer protein) transzfer protein metilációjának részleges megszűnése miatt jött létre. [241] MTTP az ApoB tartalmú lipoproteinek, mint a VLDL és LDL létrehozásában és szállításában vesz részt.[242]

A korábban több helyen részleteiben említett, nem alkoholos zsírmáj megbetegedésben szenvedő betegeket vizsgáló klinikai vizsgálatban az életmód-váltás kiegészítve berberinnel a máj zsírtartalmának 17.4 százalékos csökkenéséhez vezetett.

## **16 BÉLRENDSZER**

### **16.1. INTERAKCIÓ GLÜKÓZ METABOLIZMUSSEL**

Patkányokon végzett vizsgálatban berberin fokozta a proglükagon mRNS expressziót és ennek következtében a GLP-1 szekréciót a bélrendszerben. [243]

### **16.2. HASMENÉS**

Hasmenés elleni hatása feltételezhetően az enterotoxin elleni védekezőmechanizmus következménye ill. Lehetséges a belek motilitását csökkentő hatása is. [244, 245]

### **16.3. FEKÉLYES VASTAGBÉLGYULLADÁS**

A fekélyes vastagbélgyulladás krónikus, visszatérő gyulladása a béltraktusnak, mely a bélnyárkahártya immunrendszerének diszregulációjával jár együtt (a Chron-betegségtől teljesen független). [246, 247]

A berberin TNBS (2,6,4-trinitrobenzenesulfonic acid) felhasználásával kiváltott vastagbélgyulladást képes volt mérsékelni, protektív hatást kifejteni laboratóriumi állatmodellben. [187, 248, 249, 250]

Dextrán-szulfáttal kiváltott bélglyulladást szintén képes volt rágcsálókban 100 mg/kg berberin 5 napon át tartó alkalmazása mérsékelni. Közel a kontrol szintjére normalizálta a TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , KC, és IL-17 protein szinteket. [186]. Hasonló rehabilitív hatást mértek 10-40 mg/kg berberin 10 napos alkalmazása mellett. [251]

### **16.4. BÉL MIKROFLÓRA**

Csupán egyetlen tanulmány mért változásokat a bél mikrobiótájában. [252]

## **17 EGYÉB SZERVEK, SZERVRENDSZEREK**

### **17.1. SZÁJÜREG**

Aftás (aphthous stomatitis) betegek által alkalmazott berberin tartalmú zselatinos oldat 6 nap alkalmazást követően csökkentette a fájdalmat, fekély méretét és az exudációt. [253]

### **17.2. HASNYÁLMIRIGY**

150-300 mg/kg berberin diabéteszes patkányokban 16 hét alatt normalizálta az inzulin koncentrációt a vérben és a  $\beta$ -sejtek számát a hasnyálmirigyben. E hatás 4mg/kg Rosiglitazone alkalmazásával volt megegyező. [205]

0.5mM lipotoxicitást okozó Palmitate hatását berberin dózis-függő módon ellensúlyozta in vitro. [254] Hasonló, lipotoxicitás és inzulin receptor downreguláció ellen védő hatást is leírtak. [150, 255]

In vitro, egészséges HIT-T15 hasnyálmirigy  $\beta$ -sejtek és  $\beta$ TC3 sejtek glükóz stimulálta inzulin szekrécióját berberin nem szignifikáns módon fokozta, Azonban HIT-T15 és MIN6 sejtvonalak esetén e berberin hatás szignifikánsan jelentkezett. [254, 256, 257, 258] MIN6 sejtvonal berberinnel történő inkubációja elmentendő eredményekre vezetett. Később derült fény arra, hogy berberin legátolta a c-AMP stimulálta inzulin szekréciót. [150]

Berberin képes AMPK aktiválására a hasnyálmirigy sejteiben, mely nem gátolja a glükóz stimulálta inzulin szekréciót. E gátló hatás cAMP-n keresztül fejti ki. [150] cAMP szintje a PKA aktivitás hatására emelkedik meg, mely a  $\beta$ -sejtek kalcium influx-szára és az intracelluláris kalcium felszabadulásra érzékeny. [259, 260, 261]. E mechanizmusok AMPK függetlenek, esetlegesen származhatnak berberinnek GPR40 agonista hatásából. [262]

### **17.3. TÜDŐK**

Berberint összefüggésbe hozták a tracheák relaxációjával tengerimalac állatmodellben. [263]

### **17.4. VESÉK**

Diabéteszes, magas zsírtartalmú táppal etetett patkányokban 50-200mg/kg Berberin csökkentette a vese-testsúly arányt és egyes hisztológiai paramétereket is javított. Protektívhatása 1mg/kg Enalapril-lal



és 2mg/kg Simvastatin-nal volt összemérhető. [264, 265] A magas zsírtartalmú táp vesekárosító hatása elleni védőhatás diabéteszes egérben 100-200 mg/kg berberin 8 hetes alkalmazása mellett jeletkezett. [266] Megfigyelték extracelluláris mátrixra gyakorolt hatását. [267, 268, 269]

TGF- $\beta$ 1 (és fibronectin) mennyisége magas vércukorszint esetén a a vesékben megnő és diabéteszes nefropátia előjele lehet [270, 271]. 30  $\mu$ M berberin képes volt megakadályozni a glükóz indukálta TGF- $\beta$ 1 és fibronectin megjelenését, 90  $\mu$ M berberin a referencia szerként alkalmazott N,N-dimethylsphingosine hatásával többé-kevésbé megegyezett. [272]

Sphingosine Kinase 1 (SPK1) sphingosine 1-phosphate (S1P) létrejöttét katalizálja, mely enzim igen aktív diabéteszes beteg veséiben. [273, 274] In vivo krónikusan alkalmazott berberin SPK1 gátló hatást fejtett ki. [275] Közvetlenül azonban nem az enzimmel lép interakcióba, a hatás valószínűleg AP-1 gátláson keresztül jön létre. [272]

Másik lehetséges vesevédő mechanizmus az aldóz redukáz gátláson és antioxidáns mechanizmusokon keresztül valósulhat meg. [276, 277] Berberin kezelés mellett nem jelentkezik az aldóz redukáz receptor fokozott kifejeződése, az antioxidáns enzimek mennyisége normalizálódik (szuperoxid-dizmutázhoz és MDA (malondialdehyde, lipid peroxidáció indikátora)). [278]

E vesét védő hatások feltételezhetően nem csupán diabéteszes megbetegedés esetén állnak fenn. [279]

Feltételezték a berberin vesekő mennyiséget csökkentő hatását [279, 280]. Berberinnek 5-20 mg/kg dózisban enyhe vizelethajtó hatása lehet, hatására megnő a vizelet nátrium és kálium és csökken a kalcium tartalma. [279] Egészséges személyek által 12 héten át,naponta háromszor bevett 500 mg (1500 mg/nap) berberin nem mutatott semmilyen toxikus hatást a vesére nézve. [126]

## 17.5. BŐR

A bőr felületére felvitt berberin csökkenti a fagycsümirigyek szekrécióját, felületaktív anyagként működik, fokozza a bőr permeabilitását poláris anyagokra nézve. [281, 282] Erős napsütés hatására a bőrre felvitt berberin szabadgyökökre bomolhat ezért ez esetben közvetlen napfénynek a bőrt nem szabad kitenni. [283]

## 17.6. HERÉK

Berberin szintetikus származékát (CPU86017-RS) vizsgálták két esetben, de magát a berberint nem. [290, 291]

## 18. EGYÉB TERÁPIÁS LEHETŐSÉGEK

### 18.1. POLICISZTÁS OVÁRIUM SZINDRÓMA

A policisztás ovárium szindróma (PCOS) gyakran jár együtt inzulin rezisztenciával. A PCOS kezelését gyakorta kiegészítik az inzulinra érzékenyítő gyógyszerrel, a Metforminnal. Egy klinikai vizsgálatban a standard (antiandrogén és ösztorgén) terápia kiegészítőjeként alkalmaztak Metformint vagy berberint (mindkettőt 1500 mg/nap dózisban, három egyforma mennyiségre osztva) 3 hónapon keresztül. A berberin kiegészítő kezelést kapó csoport derékfűsége szignifikánsan csökkent (de a testsúly nem változott szignifikáns mértékben). Az inzulin rezisztencia, vércukor, inzulin értékeket tekintve a Metformin és berberin kezelt csoport között nem adódott azonban mindkettő hatásosabb volt a placebonál. [292]

### 18.2. MAGAS VÉRCUKORSZINTEL JÁRÓ MÁJBETEGSÉGEK

Előzetes eredmények alapján a berberin biztonságosan és hatékonyan csökkentette a májcirrózisban vagy hepatitiszben szenvedők triglicerid értékét. [293] Egy további tanulmányban két hónapon át szedett napi 1 gramm berberin magas vércukorszintű Hepatitisz-C és Hepatitisz-B fertőzött személyek esetén csökkentette az éhgyomri vércukor és triglicerid szintet, mérsékelte az ALT és AST májenzimek szintjét. [173]



## 19. EGYÉB INTERAKCIÓK

### 19.1. METFORMIN

A metformin egy vércukorszint csökkentő gyógyszer, mely hatását AMPK aktiválásán keresztül fejti ki a berberinhez hasonló hatékonysággal. Egy meta-analízis alapján a berberin és metformin hatékonysága közel azonos lehet a diabétesz kezelésében. [128]. A két vegyület hatásmechanizmusa azonban nem minden tekintetben egyezik meg.

A metformin és a berberin fokozhatják egymás hatékonyságát és együttesen képesek fokozni a miotubulusok glükóz felvételét. [294] E hatás adipociták esetén gyengén jelentkezett. [156]

Metformin és berberin egyaránt interakcióba léphetnek az organikus kation transzporter 1 és 2-vel. Berberin gátolja e transzport proteinek működését, melynek alapvető szerepe van a metformin keringésből való felvételében. E hatás elméletileg limitálhatja a metformin hatékonyságát. [295]

### 19.2. KOLESZTERINCSCÖKKENTŐK

Berberin az LDL receptor upregulációja által 25 százalékkal csökkentette a magas koleszterin szintet. [62] Mérsékelte PCSK9 (LDL receptor expressziót gátló fehérje) kifejeződését, ezáltal csökkentve a magas koleszterinszint által közvetetten fokozott PCSK9 expresszió mellékhatásait. [123, 296] (Koleszterinszint csökkentő készítmények hatását is limitálhatja a PCSK9 aktivitása. [297, 298, 299])

Egyes koleszterinszint csökkentő készítmények és a berberin együttes alkalmazása valószínűleg felerősítik egymás hatását. [300]

### 19.3. POLICOSANOL ÉS VÖRÖS ÉLESZTŐ(S RIZS) EXTRAKTUM (RED YEAST EXTRACT)

Berberin (általában 500 mg) vörös élesztő(s rizs) kivonattal (3 mg) és Policosanol-lal (10 mg) együtt alkalmazva elősegítette a metabolikus szindrómában szenvedők tessúly- és vérnyomáscsökkenését. Valamint csökkent inzulin rezisztanciájuk, koleszterin és LDL szintjük és javult a keringésük. [125, 301, 302, 303, 304, 305, 311].

Egy összehasonlító tanulmány szerint e kombinációban a berberin fejti ki a fő hatást és nincs szinergisztikus interakció [125].

### 19.4. SODIUM CAPRATE (NÁTRIUM-KAPRÁT)

Nátrium-kaprát (másnéven decanoic acid), a kókuszolajban található zsírsav fokozza a berberin felszívódását patkányokban. [33,34] Együttes alkalmazás nem károsította a bél nyálkahártyáját.

### 19.5. BERBEROL

A berberol két növény a Berberis aristata (588 mg) és a Silybum marianum (máriatövis) (105 mg) keveréke. A keverék Silymarin tartalma gátolja a P-Glycoprotein működését, ezáltal javítja a berberin alapvetően gyenge abszorpcióját. [24, 30, 306]

Ezen abszorpció fokozó hatás a humán alkalmazást illetően azonban kérdéses. Továbbá a Berberol márkanéva alatt forgalomba hozott készítmény szabaddalmi joga a tanulmány egyik szerzőjének birtokában van. [30]

Berberol 22, kettes típusú diabéteszben szenvedő személyen tesztelték. 90 napos használatot követően a HbA1c, koleszterin, LDL-C és a triglicerid értékek csökkentek, az inzulin rezisztencia mérséklődött. [30]

### 19.6. ER-XIAN

Az Er-Xian oldat több növény keverékéből áll össze, melyek közül három az oldatban kötelezően előfordul: Phellodendri Chinensis kérge, Curculiginis rizómája és Epimedii Folium. [307] A menopausa rágcslálómodelljében a fenti növények aktív komponensei hozzájárultak a csontállomány megőrzéséhez. [307]

## 20. BIZTONSÁGOSSÁG ÉS TOXIKOLÓGIA

### 20.1. ÁLTALÁNOSÁGBAN

14 vizsgálat (összesen 1068 diabéteszes beteg részvételével) meta-analízisében 0.5-1.5 gramm berberint alkalmaztak 12 héten át standard hypogli-

kémiás kezelés mellett vagy anélkül. E vizsgálatokban a gasztrointesztinális panaszokról (hasmenés, hasgörcs, szorulás) és abdominális diszkomfortról számoltak be egyes esetekben, melyek a napi dózis csökkentésekor vagy több kisebb adagban való bevételkor megszűntek. [128]

CYP1A1 gátlása ellenére, berberin alacsony toxikus potenciállal rendelkezik. [137, 308]

In vitro berberin interakcióba léphet makrolid antibiotikumokkal (pl.: azithromycin), mely következtében a szív káliumion csatornáinak működésében zavar léphet fel. Berberin és makrolid antibiotikumok egyidejű alkalmazás esetén megnyúlt QT szindróma alakulhat ki, toxikus hatása lehet a szívre. [309]

Laboratóriumi állatmodellben közvetlenül a vázizomba injektálva 5mg/kg dózisban izomatrófiát indukálhat az atrogin-1 expressziójának fokozása által. [58] (Bővebben lásd a 9. fejezetben.) Ilyen hatás humán vizsgálatokból nem ismert.

A legtöbb ember számára a berberin használata biztonságosnak mondható, noha makrolid antibiotikumokkal egyidőben nem alkalmazható.

## 20.2. ELLENJAVALLAT

Részleges CYP3A4 enzim gátló tulajdonsága miatt, Cyclosporin A immunszuppresszáns gyógyszerrel való egyidejű használata nem javasolt. Berberin növeli Cyclosporin A biológiai hasznosíthatóságát, ezért berberinnel egyidejű használata alatt dózisént csökkenteni kell. [48, 49]

Nem szabad együtt alkalmazni Warfarinnal és thiopental vagy tolbutamide tartalmú készítményekkel. [137]

Makrolid antibiotikumokkal (pl.: azithromycin és clarithromycin) tilos egyidejűleg alkalmazni, használatuk szívproblémákhoz vezethet. [309]

Leválasztja az albuminhoz kötött bilirubint, mely a széklet zöldre való színeződését eredményezheti. Semmiképp sem alkalmazható újszülöttek sárgaság vagy terhesség esetén. [137, 310]

## IRODALOMJEGYZÉK

1. Vuddanda PR, Chakraborty S, Singh S Berberin: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities . *Expert Opin Investig Drugs*. (2010)
2. Cernáková M, Kostálová D Antimicrobial activity of berberin--a constituent of *Mahonia aquifolium* . *Folia Microbiol (Praha)*. (2002)
3. Sheng WD, et al Treatment of chloroquine-resistant malaria using pyrimethamine in combination with berberin, tetracycline or cotrimoxazole . *East Afr Med J*. (1997)
4. Kaneda Y, et al In vitro effects of berberin sulphate on the growth and structure of *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* and *Trichomonas vaginalis*. *Ann Trop Med Parasitol*. (1991)
5. Ghosh AK, Bhattacharyya FK, Ghosh DK Leishmania donovani: amastigote inhibition and mode of action of berberin . *Exp Parasitol*. (1985)
6. Kaneda Y, Tanaka T, Saw T Effects of berberin, a plant alkaloid, on the growth of anaerobic protozoa in axenic culture . *Tokai J Exp Clin Med*. (1990)
7. Grycová L, Dostál J, Marek R Quaternary protoberberine alkaloids . *Phytochemistry*. (2007)
8. Singh IP, Mahajan S Berberin and its derivatives: a patent review (2009-2012) . *Expert Opin Ther Pat*. (2012)
9. Krivogorsky B, et al Structure-activity studies of some berberin analogs as inhibitors of *Toxoplasma gondii* . *Bioorg Med Chem Lett*. (2012)
10. Avula B, Wang YH, Khan IA Quantitative determination of alkaloids from roots of *Hydrastis canadensis* L. and dietary supplements using ultra-performance liquid chromatography with UV detection . *J AOAC Int*. (2012)
11. Chen J, et al Analysis of major alkaloids in *Rhizoma coptidis* by capillary electrophoresis-electrospray-time of flight mass spectrometry with different background electrolytes . *Electrophoresis*. (2008)
12. Tillhon M, et al Berberin: new perspectives for old remedies . *Biochem Pharmacol*. (2012)
13. Wang JR, et al Formation and conformation of baicalin-berberin and wogonoside-berberin complexes . *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. (2012)
14. Turner N, et al Berberin and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberin to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action . *Diabetes*. (2008)
15. Cheng Z, et al 8,8-Dimethyl-dihydroberberine with improved bioavailability and oral efficacy on obese and diabetic mouse models . *Bioorg Med Chem*. (2010)
16. Subeki, et al Antibabesial activity of protoberberine alkaloids and 20-hydroxyecdysone from *Arcangelisia flava* against *Babesia gibsoni* in culture . *J Vet Med Sci*. (2005)
17. Schramm A, et al HERG channel inhibitors in extracts of *Coptidis rhizoma* . *Planta Med*. (2011)
18. Zhang TT, et al CPU 86017, p-chlorobenzyltetrahydroberberine chloride, attenuates monocrotaline-induced pulmonary hypertension by suppressing endothelin pathway . *Acta Pharmacol Sin*. (2005)
19. Gao J, et al Raisanberine protected pulmonary arterial rings and cardiac myocytes of rats against hypoxia injury by suppressing NADPH oxidase and calcium influx . *Acta Pharmacol Sin*. (2012)
20. Pan GY, et al Inhibitory action of berberin on glucose absorption . *Yao Xue Xue Bao*. (2003)
21. Maeng HJ, et al P-glycoprotein-mediated transport of berberin across Caco-2 cell monolayers . *J Pharm Sci*. (2002)
22. Chen W, et al Bioavailability study of berberin and the enhancing effects of TPGS on intestinal absorption in rats . *AAPS PharmSciTech*. (2011)
23. Pan GY, et al The involvement of P-glycoprotein in berberin absorption. *Pharmacol Toxicol*. (2002)
24. Chae HW, et al Effect of ion-pair formation with bile salts on the in vitro cellular transport of berberin . *Arch Pharm Res*. (2008)
25. Tsai P, Tsai TH Simultaneous determination of berberin in rat blood, liver and bile using microdialysis coupled to high-performance liquid chromatography . *J Chromatogr A*. (2002)
26. Qiu W, et al Effect of berberin on the pharmacokinetics of substrates of CYP3A and P-gp . *Phytother Res*. (2009)
27. Zhang X, et al Intestinal absorption mechanisms of berberin, palmatine, jateorhizine, and coptisine: involvement of P-glycoprotein . *Xenobiotica*. (2011)
28. Hwang YH, et al Effects of berberin and hwangryunhaedok-tang on oral bioavailability and pharmacokinetics of ciprofloxacin in rats . *Evid Based Complement Alternat Med*. (2012)
29. Shan YQ, et al Berberin analogue IMB-Y53 improves glucose-lowering efficacy by averting cellular efflux especially P-glycoprotein efflux . *Metabolism*. (2012)
30. Di Piero F, et al Pilot study on the additive effects of berberin and oral type 2 diabetes agents for patients with suboptimal glycemic control . *Diabetes Metab Syndr Obes*. (2012)
31. Zhou Y, et al Drug-drug interactions between ketoconazole and berberin in rats: pharmacokinetic effects benefit pharmacodynamic synergism . *Phytother Res*. (2012)
32. Reversible Increase in Tight Junction Permeability to Macromolecules in Rat Ileal Mucosa In Vitro by Sodium Caprate, a Constituent of Milk Fat
33. Zhang M, et al Sodium caprate augments the hypoglycemic effect of berberin via AMPK in inhibiting hepatic gluconeogenesis . *Mol Cell Endocrinol*. (2012)
34. Enhancement of Sodium Caprate on Intestine Absorption and Antidiabetic Action of Berberin
35. Fan D, et al Enhancement by sodium caprate and sodium deoxycholate of the gastrointestinal absorption of berberin chloride in rats . *Drug Dev Ind Pharm*. (2012)
36. Zhang Y, et al Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberin . *J Clin Endocrinol Metab*. (2008)
37. Khin-Maung-U, et al Clinical trial of berberin in acute watery diarrhoea . *Br Med J (Clin Res Ed)*. (1985)
38. Khan AY, Hossain M, Kumar GS Binding of plant alkaloids berberin and palmatine to serum albumins: a thermodynamic investigation . *Mol Biol Rep*. (2013)
39. Hazra S, Hossain M, Suresh Kumar B Binding of isoquinoline alkaloids berberin, palmatine and coralyne to hemoglobin: structural and thermodynamic characterization studies . *Mol Biosyst*. (2013)
40. Wang YX, et al Synthesis and structure-activity relationship of berberin analogues in LDLR up-regulation and AMPK activation . *Bioorg Med Chem*. (2012)
41. Li Y, et al Bioactivities of berberin metabolites after transformation through CYP450 isoenzymes . *J Transl Med*. (2011)
42. Zuo F, et al Pharmacokinetics of berberin and its main metabolites in conventional and pseudo germ-free rats determined by liquid chromatography/ion trap mass spectrometry . *Drug Metab Dispos*. (2006)
43. Qiu F, et al Isolation and identification of urinary metabolites of berberin in rats and humans . *Drug Metab Dispos*. (2008)
44. Pan JF, et al Identification of three sulfate-conjugated metabolites of berberin chloride in healthy volunteers' urine after oral administration . *Acta Pharmacol Sin*. (2002)
45. Virtanen P, et al Natural protoberberine alkaloids from *Enantia chlorantha*, palmatine, columbamine and jatrorrhizine for

- thioacetamide-traumatized rat liver . *Acta Anat (Basel)*. (1988)
46. Zhao Y, et al The in vitro inhibition of human CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4 by tetrahydropalmatine, neferine and berberin . *Phytother Res*. (2012)
47. Guo Y, et al Repeated administration of berberin inhibits cytochromes P450 in humans . *Eur J Clin Pharmacol*. (2012)
48. Xin HW, et al The effects of berberin on the pharmacokinetics of cyclosporin A in healthy volunteers . *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. (2006)
49. Wu X, et al Effects of berberin on the blood concentration of cyclosporin A in renal transplanted recipients: clinical and pharmacokinetic study . *Eur J Clin Pharmacol*. (2005)
50. Budzinski JW, et al Modulation of human cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) and P-glycoprotein (P-gp) in Caco-2 cell monolayers by selected commercial-source milk thistle and goldenseal products . *Can J Physiol Pharmacol*. (2007)
51. Hermann R, von Richter O Clinical evidence of herbal drugs as perpetrators of pharmacokinetic drug interactions . *Planta Med*. (2012)
52. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberin
53. Chatuphonprasert W, et al Modulations of cytochrome P450 expression in diabetic mice by berberin . *Chem Biol Interact*. (2012)
54. Cheng Q, et al Drug-metabolizing enzyme and transporter expression in a mouse model of diabetes and obesity . *Mol Pharm*. (2008)
55. Viollet B, et al Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview . *Clin Sci (Lond)*. (2012)
56. Han Y, et al Redox regulation of the AMP-activated protein kinase . *PLoS One*. (2010)
57. Cheng Z, et al Berberin-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK . *Biochim Biophys Acta*. (2006)
58. Wang H, et al Atragin-1 affects muscle protein synthesis and degradation when energy metabolism is impaired by the antidiabetic drug berberin . *Diabetes*. (2010)
59. Liu LZ, et al The pivotal role of protein kinase C zeta (PKCzeta) in insulin- and AMP-activated protein kinase (AMPK)-mediated glucose uptake in muscle cells . *Cell Signal*. (2010)
60. Kim WS, et al Berberin improves lipid dysregulation in obesity by controlling central and peripheral AMPK activity . *Am J Physiol Endocrinol Metab*. (2009)
61. Brusq JM, et al Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberin . *J Lipid Res*. (2006)
62. Kong W, et al Berberin is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins . *Nat Med*. (2004)
63. Hypothalamic malonyl-CoA triggers mitochondrial biogenesis and oxidative gene expression in skeletal muscle: Role of PGC-1 $\alpha$
64. Turnley AM, et al Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse central nervous system . *J Neurochem*. (1999)
65. Neidle S Human telomeric G-quadruplex: the current status of telomeric G-quadruplexes as therapeutic targets in human cancer . *FEBS J*. (2010)
66. Ou TM, et al G-quadruplexes: targets in anticancer drug design . *ChemMedChem*. (2008)
67. Monchaud D, Teulade-Fichou MP A hitchhiker's guide to G-quadruplex ligands . *Org Biomol Chem*. (2008)
68. Arora A, et al Binding of berberin to human telomeric quadruplex - spectroscopic, calorimetric and molecular modeling studies . *FEBS J*. (2008)
69. Zhang WJ, et al 9-Substituted berberin derivatives as G-quadruplex stabilizing ligands in telomeric DNA . *Bioorg Med Chem*. (2007)
70. Ma Y, et al Synthesis and evaluation of 9-O-substituted berberin derivatives containing aza-aromatic terminal group as highly selective telomeric G-quadruplex stabilizing ligands . *Bioorg Med Chem Lett*. (2009)
71. Bazzicalupi C, et al The crystal structure of human telomeric DNA complexed with berberin: an interesting case of stacked ligand to G-tetrad ratio higher than 1:1 . *Nucleic Acids Res*. (2012)
72. Naasani I, et al FJ5002: a potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with COMPARE analysis . *Cancer Res*. (1999)
73. Mahata S, et al Berberin modulates AP-1 activity to suppress HPV transcription and downstream signaling to induce growth arrest and apoptosis in cervical cancer cells . *Mol Cancer*. (2011)
74. Wang X, et al The uptake and transport behavior of berberin in *Coptidis Rhizoma* extract through rat primary cultured cortical neurons . *Neurosci Lett*. (2005)
75. Olmez E, Ilhan M Evaluation of the alpha-adrenoceptor antagonistic action of berberin in isolated organs . *Arzneimittelforschung*. (1992)
76. Hui KK, et al Interaction of berberin with human platelet alpha 2 adrenoceptors . *Life Sci*. (1991)
77. Vizi ES, et al Berbanes: a new class of selective alpha 2-adrenoceptor antagonists . *J Med Chem*. (1987)
78. Zhao X, et al Screening the bioactive compounds in aqueous extract of *Coptidis rhizoma* which specifically bind to rabbit lung tissues beta2-adrenoceptor using an affinity chromatographic selection method . *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. (2010)
79. Kulkarni SK, Dhir A On the mechanism of antidepressant-like action of berberin chloride . *Eur J Pharmacol*. (2008)
80. Berberin produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice
81. Kong LD, Cheng CH, Tan RX Monoamine oxidase inhibitors from rhizoma of *Coptis chinensis* . *Planta Med*. (2001)
82. Castillo J, et al LED fluorescence spectroscopy for direct determination of monoamine oxidase B inactivation . *Anal Biochem*. (2005)
83. Inhibition of Dopamine Biosynthesis by Protoberberine Alkaloids in PC12 Cells
84. Kalalian-Moghaddam H, et al Hippocampal synaptic plasticity restoration and anti-apoptotic effect underlie berberin improvement of learning and memory in streptozotocin-diabetic rats . *Eur J Pharmacol*. (2013)
85. Reisi P, et al Treadmill running improves long-term potentiation (LTP) defects in streptozotocin-induced diabetes at dentate gyrus in rats . *Pathophysiology*. (2010)
86. Artola A Diabetes-, stress- and ageing-related changes in synaptic plasticity in hippocampus and neocortex--the same metaplastic process . *Eur J Pharmacol*. (2008)
87. Ye L, Wang F, Yang RH Diabetes impairs learning performance and affects the mitochondrial function of hippocampal pyramidal neurons . *Brain Res*. (2011)
88. Bhutada P, et al Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of berberin ameliorating memory dysfunction in rat model of streptozotocin-induced diabetes . *Behav Brain Res*. (2011)
89. Kulkarni SK, Dhir A Possible involvement of L-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberin chloride . *Eur J Pharmacol*. (2007)
90. Kulkarni SK, Dhir A sigma-1 receptors in major depression and anxiety . *Expert Rev Neurother*. (2009)

91. Understanding the Molecular Mechanism of Sigma-1 Receptors: Towards A Hypothesis that Sigma-1 Receptors are Intracellular Amplifiers for Signal Transduction
92. Current hypotheses on sigma receptors and their physiological role: possible implications in psychiatry
93. Monnet FP Sigma-1 receptor as regulator of neuronal intracellular Ca<sup>2+</sup>: clinical and therapeutic relevance . *Biol Cell*. (2005)
94. Fontanilla D, et al The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator . *Science*. (2009)
95. Huang L, et al Berberin derivatives, with substituted amino groups linked at the 9-position, as inhibitors of acetylcholinesterase/butyrylcholinesterase . *Bioorg Med Chem Lett*. (2010)
96. Jung HA, et al Anti-Alzheimer and antioxidant activities of Coptidis Rhizoma alkaloids . *Biol Pharm Bull*. (2009)
97. Ingkaninan K, et al Acetylcholinesterase inhibitors from *Stephania venosa* tuber . *J Pharm Pharmacol*. (2006)
98. Chen XW, et al Interaction of herbal compounds with biological targets: a case study with berberin . *ScientificWorldJournal*. (2012)
99. Asai M, et al Berberin alters the processing of Alzheimer's amyloid precursor protein to decrease Abeta secretion . *Biochem Biophys Res Commun*. (2007)
100. Zhu F, et al Decrease in the production of  $\beta$ -amyloid by berberin inhibition of the expression of  $\beta$ -secretase in HEK293 cells . *BMC Neurosci*. (2011)
101. Lee B, et al Phellodendron amurense and Its Major Alkaloid Compound, Berberin Ameliorates Scopolamine-Induced Neuronal Impairment and Memory Dysfunction in Rats . *Korean J Physiol Pharmacol*. (2012)
102. Zhang Q, et al Hypoxia-inducible factor 1 mediates the anti-apoptosis of berberin in neurons during hypoxia/ischemia . *Acta Physiol Hung*. (2012)
103. Hu J, et al PI3K p55 $\gamma$  promoter activity enhancement is involved in the anti-apoptotic effect of berberin against cerebral ischemia-reperfusion . *Eur J Pharmacol*. (2012)
104. Kwon IH, et al Effects of berberin on 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity in PC12 cells and a rat model of Parkinson's disease . *Neurosci Lett*. (2010)
105. Segura Aguilar J, Kostrzewa RM Neurotoxins and neurotoxic species implicated in neurodegeneration . *Neurotox Res*. (2004)
106. Nagatsu T Isoquinoline neurotoxins in the brain and Parkinson's disease . *Neurosci Res*. (1997)
107. Lee B, et al Effect of berberin on depression- and anxiety-like behaviors and activation of the noradrenergic system induced by development of morphine dependence in rats . *Korean J Physiol Pharmacol*. (2012)
108. Chang W, et al Berberin Attenuates Ischemia-Reperfusion Injury Via Regulation of Adenosine-5'-monophosphate Kinase Activity in Both Non-ischemic and Ischemic Areas of the Rat Heart . *Cardiovasc Drugs Ther*. (2012)
109. Wang LH, et al Berberin alleviates ischemic arrhythmias via recovering depressed I(to) and I(Ca) currents in diabetic rats . *Phytomedicine*. (2012)
110. Gong LL, et al Coptisine exert cardioprotective effect through anti-oxidative and inhibition of RhoA/Rho kinase pathway on isoproterenol-induced myocardial infarction in rats . *Atherosclerosis*. (2012)
111. Kim YM, et al Palmatine from Coptidis rhizoma reduces ischemia-reperfusion-mediated acute myocardial injury in the rat . *Food Chem Toxicol*. (2009)
112. Soloff MS, et al Cloning, characterization, and expression of the rat relaxin gene . *Gene*. (2003)
113. Gu HP, et al Up-regulating relaxin expression by G-quadruplex interactive ligand to achieve antifibrotic action . *Endocrinology*. (2012)
114. Du XJ, et al Cardiovascular effects of relaxin: from basic science to clinical therapy . *Nat Rev Cardiol*. (2010)
115. Salehi S, Filtz TM Berberin possesses muscarinic agonist-like properties in cultured rodent cardiomyocytes . *Pharmacol Res*. (2011)
116. Effect of berberin on Cdk9 and cyclin T1 expressions in myocardium of diabetic rats
117. Zeng XH, Zeng XJ, Li YY Efficacy and safety of berberin for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy . *Am J Cardiol*. (2003)
118. Zheng L, et al Protective effect of berberin on cardiac myocyte injured by ischemia-reperfusion . *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. (2003)
119. Xiao HB, et al Berberin inhibits dyslipidemia in C57BL/6 mice with lipopolysaccharide induced inflammation . *Pharmacol Rep*. (2012)
120. Lee S, et al Berberin-induced LDLR up-regulation involves JNK pathway . *Biochem Biophys Res Commun*. (2007)
121. Extracellular Signal-Regulated Kinase-Dependent Stabilization of Hepatic Low-Density Lipoprotein Receptor mRNA by Herbal Medicine Berberin
122. Duff CJ, Hooper NM PCSK9: an emerging target for treatment of hypercholesterolemia . *Expert Opin Ther Targets*. (2011)
123. Feingold KR, et al Inflammation stimulates the expression of PCSK9 . *Biochem Biophys Res Commun*. (2008)
124. Inhibition of lipid synthesis through activation of AMP kinase: an additional mechanism for the hypolipidemic effects of berberin
125. Cicero AF, Rovati LC, Setnikar I Eulipidemic effects of berberin administered alone or in combination with other natural cholesterol-lowering agents. A single-blind clinical investigation . *Arzneimittelforschung*. (2007)
126. Hu Y, et al Lipid-lowering effect of berberin in human subjects and rats . *Phytomedicine*. (2012)
127. Derosa G1, et al Effects of berberin on lipid profile in subjects with low cardiovascular risk . *Expert Opin Biol Ther*. (2013)
128. Dong H, et al Berberin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis . *Evid Based Complement Alternat Med*. (2012)
129. Fatehi-Hassanabad Z, et al The antihypertensive and vasodilator effects of aqueous extract from *Berberis vulgaris* fruit on hypertensive rats . *Phytother Res*. (2005)
130. Chun YT, et al A biochemical study on the hypotensive effect of berberin in rats . *Gen Pharmacol*. (1979)
131. Lau CW, et al Cardiovascular actions of berberin . *Cardiovasc Drug Rev*. (2001)
132. Wong KK Mechanism of the aortic relaxation induced by low concentrations of berberin . *Planta Med*. (1998)
133. Effects of berberin on angiotensin-converting enzyme and NO/cGMP system in vessels
134. Cheng B, et al Cardiovascular aspects of pharmacology of berberin: I. Alpha-adrenoceptor blocking action of berberin in isolated rat aortic muscle and rabbit aortic strip . *J Tongji Med Univ*. (1987)
135. Bova S, et al On the mechanism of vasodilating action of berberin: possible role of inositol lipid signaling system . *J Pharmacol Exp Ther*. (1992)
136. Huang CG, et al Effect of berberin on arachidonic acid metabolism in rabbit platelets and endothelial cells . *Thromb Res*. (2002)
137. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberin . *Phytother Res*. (2008)
138. Cao JW, et al Effects of berberin on intracellular free calcium in smooth muscle cells of Guinea pig colon . *Digestion*. (2001)
139. Huang Z, et al Berberin-induced inhibition of adipocyte

- enhancer-binding protein 1 attenuates oxidized low-density lipoprotein accumulation and foam cell formation in phorbol 12-myristate 13-acetate-induced macrophages . *Eur J Pharmacol.* (2012)
140. Huang Z, et al Berberin-attenuated monocyte adhesion to endothelial cells induced by oxidized low-density lipoprotein via inhibition of adhesion molecule expression . *Mol Med Report.* (2013)
141. Wang Q, et al Activation of AMP-activated protein kinase is required for berberin-induced reduction of atherosclerosis in mice: the role of uncoupling protein 2 . *PLoS One.* (2011)
142. Effect of berberin on glucose transport in adipocyte and its mechanism
143. Huang C, et al Berberin inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation through the PPARgamma pathway . *Biochem Biophys Res Commun.* (2006)
144. Yang J, et al Berberin improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients . *Evid Based Complement Alternat Med.* (2012)
145. Adipocyte stress: The endoplasmic reticulum and metabolic disease
146. Pham TP, Kwon J, Shin J Berberin exerts anti-adipogenic activity through up-regulation of C/EBP inhibitors, CHOP and DEC2 . *Biochem Biophys Res Commun.* (2011)
147. Bae S, Yoon Y Anti-Adipogenic Activity of Berberin is Not Mediated by the WNT/ $\beta$ -Catenin Pathway . *Phytother Res.* (2012)
148. Zhou J, Zhou S Berberin regulates peroxisome proliferator-activated receptors and positive transcription elongation factor b expression in diabetic adipocytes . *Eur J Pharmacol.* (2010)
149. Zhou L, et al Berberin attenuates cAMP-induced lipolysis via reducing the inhibition of phosphodiesterase in 3T3-L1 adipocytes . *Biochim Biophys Acta.* (2011)
150. Zhou L, et al Berberin acutely inhibits insulin secretion from beta-cells through 3',5'-cyclic adenosine 5'-monophosphate signaling pathway . *Endocrinology.* (2008)
151. Kadowaki T, Yamauchi T Adiponectin and adiponectin receptors . *Endocr Rev.* (2005)
152. Basu R, et al Selective downregulation of the high molecular weight form of adiponectin in hyperinsulinemia and in type 2 diabetes: differential regulation from nondiabetic subjects . *Diabetes.* (2007)
153. Wang Y, et al Post-translational modifications of adiponectin: mechanisms and functional implications . *Biochem J.* (2008)
154. Li Y, et al Activation of AMPK by berberin promotes adiponectin multimerization in 3T3-L1 adipocytes . *FEBS Lett.* (2011)
155. Lin H, Li Z Adiponectin self-regulates its expression and multimerization in adipose tissue: an autocrine/paracrine mechanism . *Med Hypotheses.* (2012)
156. Prabhakar PK, Doble M Effect of Natural Products on Commercial Oral Antidiabetic Drugs in Enhancing 2-Deoxyglucose Uptake by 3T3-L1 Adipocytes . *Ther Adv Endocrinol Metab.* (2011)
157. Wang SH, et al Effect of Astragalus polysaccharides and berberin on carbohydrate metabolism and cell differentiation in 3T3-L1 adipocytes . *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* (2004)
158. Chen C, Zhang Y, Huang C Berberin inhibits PTP1B activity and mimics insulin action . *Biochem Biophys Res Commun.* (2010)
159. Cok A, et al Berberin acutely activates the glucose transport activity of GLUT1 . *Biochimie.* (2011)
160. Kim SH, et al Berberin activates GLUT1-mediated glucose uptake in 3T3-L1 adipocytes . *Biol Pharm Bull.* (2007)
161. Bustanji Y, et al Berberin potentially inhibits protein tyrosine phosphatase 1B: investigation by docking simulation and experimental validation . *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2006)
162. Yi P, et al Berberin reverses free-fatty-acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes through targeting IKKbeta . *World J Gastroenterol.* (2008)
163. Chol BH, et al Berberin reduces the expression of adipogenic enzymes and inflammatory molecules of 3T3-L1 adipocyte . *Exp Med.* (2006)
164. Yi P, Lu FE, Chen G Molecular mechanism of berberin in improving insulin resistance induced by free fatty acid through inhibiting nuclear transcription factor-kappaB p65 in 3T3-L1 adipocytes . *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* (2007)
165. Yan HM1, et al Efficacy of Berberin in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease . *PLoS One.* (2015)
166. Pan GY, et al The antihyperglycaemic activity of berberin arises from a decrease of glucose absorption . *Planta Med.* (2003)
167. Liu SZ, et al Antihyperglycemic effect of the traditional Chinese scutellaria-coptis herb couple and its main components in streptozotocin-induced diabetic rats . *J Ethnopharmacol.* (2012)
168. Liu L, et al Berberin suppresses intestinal disaccharidases with beneficial metabolic effects in diabetic states, evidences from in vivo and in vitro study . *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* (2010)
169. Liu L, et al Berberin attenuates intestinal disaccharidases in streptozotocin-induced diabetic rats . *Pharmazie.* (2008)
170. Tintu I, et al An isoquinoline alkaloid, berberin, can inhibit fungal alpha amylase: enzyme kinetic and molecular modeling studies . *Chem Biol Drug Des.* (2012)
171. Ni YX Therapeutic effect of berberin on 60 patients with type II diabetes mellitus and experimental research . *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* (1988)
172. Sterne JA, Gavaghan D, Egger M Publication and related bias in meta-analysis: power of statistical tests and prevalence in the literature . *J Clin Epidemiol.* (2000)
173. Zhang H, et al Berberin lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression . *Metabolism.* (2010)
174. Pérez-Rubio KG1, et al Effect of berberin administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion . *Metab Syndr Relat Disord.* (2013)
175. Efficacy of Berberin in Patients with Type 2 Diabetes
176. Berberin-stimulated glucose uptake in L6 myotubes involves both AMPK and p38 MAPK
177. Ma X, et al Berberin-induced activation of 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase and glucose transport in rat skeletal muscles . *Metabolism.* (2010)
178. Gomes AP, et al Berberin protects against high fat diet-induced dysfunction in muscle mitochondria by inducing SIRT1-dependent mitochondrial biogenesis . *Biochim Biophys Acta.* (2012)
179. Liu LZ, et al Berberin modulates insulin signalling transduction in insulin-resistant cells . *Mol Cell Endocrinol.* (2010)
180. Kong WJ, et al Berberin reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin receptor expression . *Metabolism.* (2009)
181. Krawiec BJ, et al AMP-activated protein kinase agonists increase mRNA content of the muscle-specific ubiquitin ligases MAFbx and MuRF1 in C2C12 cells . *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (2007)
182. Wang XH, Jiang SM, Sun QW Effects of berberin on human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes . *Exp Biol Med (Maywood).* (2011)
183. Evidence for metalloproteinase and metalloproteinase inhibitor imbalance in human osteoarthritic cartilage
184. Hu PF, et al Protective effects of berberin in an experimental rat osteoarthritis model . *Phytother Res.* (2011)
185. Ivanovska N, Philipov S, Hristova M Influence of berberin on T-cell mediated immunity . *Immunopharmacol Immunotoxicol.* (1999)
186. Yan F, et al Berberin promotes recovery of colitis and inhibits inflammatory responses in colonic macrophages and epithelial cells

- in DSS-treated mice . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* (2012)
187. Lee IA, Hyun YJ, Kim DH Berberin ameliorates TNBS-induced colitis by inhibiting lipid peroxidation, enterobacterial growth and NF- $\kappa$ B activation . *Eur J Pharmacol.* (2010)
188. Kuo CL, Chi CW, Liu TY The anti-inflammatory potential of berberin in vitro and in vivo . *Cancer Lett.* (2004)
189. Park JE, et al Alkaloids from *Chelidonium majus* and their inhibitory effects on LPS-induced NO production in RAW264.7 cells . *Bioorg Med Chem Lett.* (2011)
190. Huang Z, et al Suppression of oxLDL-induced MMP-9 and EMMPRIN expression by berberin via inhibition of NF- $\kappa$ B activation in human THP-1 macrophages . *Anat Rec (Hoboken).* (2012)
191. Guan S, et al Effects of berberin on expression of LOX-1 and SR-BI in human macrophage-derived foam cells induced by ox-LDL . *Am J Chin Med.* (2010)
192. Kim BH, et al Inhibition of the signalling kinase JAK3 alleviates inflammation in monoarthritic rats . *Br J Pharmacol.* (2011)
193. Papageorgiou AC, Wikman LE Is JAK3 a new drug target for immunomodulation-based therapies . *Trends Pharmacol Sci.* (2004)
194. Malaviya R, et al Targeting Janus kinase 3 in mast cells prevents immediate hypersensitivity reactions and anaphylaxis . *J Biol Chem.* (1999)
195. Cecil CE, et al Inhibition of H1N1 influenza A virus growth and induction of inflammatory mediators by the isoquinoline alkaloid berberin and extracts of goldenseal (*Hydrastis canadensis*) . *Int Immunopharmacol.* (2011)
196. Schröder M, Kaufman RJ The mammalian unfolded protein response . *Annu Rev Biochem.* (2005)
197. Chen TC, et al Involvement of reactive oxygen species and caspase-dependent pathway in berberin-induced cell cycle arrest and apoptosis in C6 rat glioma cells . *Int J Oncol.* (2009)
198. Eom KS, et al Berberin-induced apoptosis in human glioblastoma T98G cells is mediated by endoplasmic reticulum stress accompanying reactive oxygen species and mitochondrial dysfunction . *Biol Pharm Bull.* (2010)
199. Lin JP, et al GADD153 mediates berberin-induced apoptosis in human cervical cancer Ca ski cells . *Anticancer Res.* (2007)
200. Lin CC, et al Berberin induces apoptosis in human HSC-3 oral cancer cells via simultaneous activation of the death receptor-mediated and mitochondrial pathway . *Anticancer Res.* (2007)
201. Sun Y, et al A systematic review of the anticancer properties of berberin, a natural product from Chinese herbs . *Anticancer Drugs.* (2009)
202. Hao X, et al Berberin ameliorates pro-inflammatory cytokine-induced endoplasmic reticulum stress in human intestinal epithelial cells in vitro . *Inflammation.* (2012)
203. Wang ZS, et al Berberin reduces endoplasmic reticulum stress and improves insulin signal transduction in Hep G2 cells . *Acta Pharmacol Sin.* (2010)
204. Zha W, et al Berberin inhibits HIV protease inhibitor-induced inflammatory response by modulating ER stress signaling pathways in murine macrophages . *PLoS One.* (2010)
205. Zhou J, et al Protective effect of berberin on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats . *Eur J Pharmacol.* (2009)
206. Liu J, et al Coptis extracts enhance the anticancer effect of estrogen receptor antagonists on human breast cancer cells . *Biochem Biophys Res Commun.* (2009)
207. Doyle ME, Egan JM Mechanisms of action of glucagon-like peptide 1 in the pancreas . *Pharmacol Ther.* (2007)
208. Meier JJ, Nauck MA Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology . *Diabetes Metab Res Rev.* (2005)
209. Holst JJ, Gromada J Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans . *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (2004)
210. Li J1, et al Berberin represses DAXX gene transcription and induces cancer cell apoptosis . *Lab Invest.* (2013)
211. Marverti G1, et al Modulation of the expression of folate cycle enzymes and polyamine metabolism by berberin in cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian cancer cells . *Int J Oncol.* (2013)
212. Tsang CM, et al Berberin suppresses tumorigenicity and growth of nasopharyngeal carcinoma cells by inhibiting STAT3 activation induced by tumor associated fibroblasts . *BMC Cancer.* (2013)
213. Wu HL1, et al Berberin-induced apoptosis of human leukemia HL-60 cells is associated with down-regulation of nucleophosmin/B23 and telomerase activity . *Int J Cancer.* (1999)
214. Fu L1, et al Berberin Targets AP-2/hTERT, NF- $\kappa$ B/COX-2, HIF-1 / VEGF and Cytochrome-c/Caspase Signaling to Suppress Human Cancer Cell Growth . *PLoS One.* (2013)
215. Ho YT1, et al Berberin induced apoptosis via promoting the expression of caspase-8, -9 and -3, apoptosis-inducing factor and endonuclease G in SCC-4 human tongue squamous carcinoma cancer cells . *Anticancer Res.* (2009)
216. Peng PL1, et al Inhibitory effect of berberin on the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2 . *Toxicol Appl Pharmacol.* (2006)
217. Hamsa TP1, Kuttan G Berberin inhibits pulmonary metastasis through down-regulation of MMP in metastatic B16F-10 melanoma cells . *Phytother Res.* (2012)
218. Eisenberg-Lerner A1, Kimchi A The paradox of autophagy and its implication in cancer etiology and therapy . *Apoptosis.* (2009)
219. Wang N1, et al Berberin induces autophagic cell death and mitochondrial apoptosis in liver cancer cells: the cellular mechanism . *J Cell Biochem.* (2010)
220. Peng PL1, et al Synergistic tumor-killing effect of radiation and berberin combined treatment in lung cancer: the contribution of autophagic cell death . *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* (2008)
221. Chou TC, Talalay P Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors . *Adv Enzyme Regul.* (1984)
222. Tong N, et al Berberin sensitizes multiple human cancer cells to the anticancer effects of doxorubicin in vitro . *Oncol Lett.* (2012)
223. Zhao X, et al Protective effects of berberin on doxorubicin-induced hepatotoxicity in mice . *Biol Pharm Bull.* (2012)
224. Choi MS1, et al Berberin inhibits human neuroblastoma cell growth through induction of p53-dependent apoptosis . *Anticancer Res.* (2008)
225. Eom KS1, et al Berberin induces G1 arrest and apoptosis in human glioblastoma T98G cells through mitochondrial/caspases pathway . *Biol Pharm Bull.* (2008)
226. Patil JB1, Kim J, Jayaprakasha GK Berberin induces apoptosis in breast cancer cells (MCF-7) through mitochondrial-dependent pathway . *Eur J Pharmacol.* (2010)
227. Marquez RT, Xu L Bcl-2:Beclin 1 complex: multiple mechanisms regulating autophagy/apoptosis toggle switch . *Am J Cancer Res.* (2012)
228. Bcl-2 Inhibition of Autophagy: A New Route to Cancer?
229. Park KS, et al Berberin inhibited the growth of thyroid cancer cell lines 8505C and TPC1 . *Yonsei Med J.* (2012)
230. Wang L, et al Berberin induces caspase-independent cell death in colon tumor cells through activation of apoptosis-inducing factor . *PLoS One.* (2012)
231. Choi MS1, et al Berberin inhibits p53-dependent cell growth through induction of apoptosis of prostate cancer cells . *Int J Oncol.* (2009)
232. Meeran SM1, Katiyar S, Katiyar SK Berberin-induced apoptosis



- in human prostate cancer cells is initiated by reactive oxygen species generation . *Toxicol Appl Pharmacol*. (2008)
233. Letasiová S1, et al Berberin-antiproliferative activity in vitro and induction of apoptosis/necrosis of the U937 and B16 cells . *Cancer Lett*. (2006)
234. Lin CC1, et al Apoptosis of human leukemia HL-60 cells and murine leukemia WEHI-3 cells induced by berberin through the activation of caspase-3 . *Anticancer Res*. (2006)
235. Xia X, et al Berberin improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis . *PLoS One*. (2011)
236. Li H, et al Hepatocyte nuclear factor 1alpha plays a critical role in PCSK9 gene transcription and regulation by the natural hypocholesterolemic compound berberin . *J Biol Chem*. (2009)
237. Cameron J, et al Berberin decreases PCSK9 expression in HepG2 cells . *Atherosclerosis*. (2008)
238. Zhang BJ, et al Protection by and anti-oxidant mechanism of berberin against rat liver fibrosis induced by multiple hepatotoxic factors . *Clin Exp Pharmacol Physiol*. (2008)
239. Sun X, et al Berberin inhibits hepatic stellate cell proliferation and prevents experimental liver fibrosis . *Biol Pharm Bull*. (2009)
240. Wang N, et al A comparative study on the hepatoprotective action of bear bile and coptidis rhizoma aqueous extract on experimental liver fibrosis in rats . *BMC Complement Altern Med*. (2012)
241. Chang X1, et al Berberin reduces methylation of the MTTP promoter and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats . *J Lipid Res*. (2010)
242. Wetterau JR1, Lin MC, Jamil H Microsomal triglyceride transfer protein . *Biochim Biophys Acta*. (1997)
243. Lu SS, et al Berberin promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats . *J Endocrinol*. (2009)
244. Sack RB, Froehlich JL Berberin inhibits intestinal secretory response of *Vibrio cholerae* and *Escherichia coli* enterotoxins . *Infect Immun*. (1982)
245. Yuan J, Shen XZ, Zhu XS Effect of berberin on transit time of human small intestine . *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. (1994)
246. Strober W, Fuss I, Mannon P The fundamental basis of inflammatory bowel disease . *J Clin Invest*. (2007)
247. Xavier RJ, Podolsky DK Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease . *Nature*. (2007)
248. Zhang M, et al Evidence for the complementary and synergistic effects of the three-alkaloid combination regimen containing berberin, hypaconitine and skimmianine on the ulcerative colitis rats induced by trinitrobenzene-sulfonic acid . *Eur J Pharmacol*. (2011)
249. Zhou H, Mineshita S The effect of berberin chloride on experimental colitis in rats in vivo and in vitro . *J Pharmacol Exp Ther*. (2000)
250. Kawashima K, et al Pharmacological properties of traditional medicine (XXIX): effect of Hange-shashin-to and the combinations of its herbal constituents on rat experimental colitis . *Biol Pharm Bull*. (2004)
251. Hong T, et al Suppressive effect of berberin on experimental dextran sulfate sodium-induced colitis . *Immunopharmacol Immunotoxicol*. (2012)
252. Zhang X, et al Structural changes of gut microbiota during berberin-mediated prevention of obesity and insulin resistance in high-fat diet-fed rats . *PLoS One*. (2012)
253. Jiang XW, et al Effects of berberin gelatin on recurrent aphthous stomatitis: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial in a Chinese cohort . *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. (2012)
254. Gao N, Zhao TY, Li XJ The protective effect of berberin on  $\beta$ -cell lipooapoptosis . *J Endocrinol Invest*. (2011)
255. Gu JJ, Gao FY, Zhao TY A preliminary investigation of the mechanisms underlying the effect of berberin in preventing high-fat diet-induced insulin resistance in rats . *J Physiol Pharmacol*. (2012)
256. Leng SH, Lu FE, Xu LJ Therapeutic effects of berberin in impaired glucose tolerance rats and its influence on insulin secretion . *Acta Pharmacol Sin*. (2004)
257. Ko BS, et al Insulin sensitizing and insulinotropic action of berberin from *Cortidis rhizoma* . *Biol Pharm Bull*. (2005)
258. Yin J, et al Effects of berberin on glucose metabolism in vitro . *Metabolism*. (2002)
259. Leclerc I, Rutter GA AMP-activated protein kinase: a new beta-cell glucose sensor?: Regulation by amino acids and calcium ions . *Diabetes*. (2004)
260. Activation of protein kinases and inhibition of protein phosphatases play a central role in the regulation of exocytosis in mouse pancreatic beta cells
261. Tsuboi T, et al Glucagon-like peptide-1 mobilizes intracellular Ca<sup>2+</sup> and stimulates mitochondrial ATP synthesis in pancreatic MIN6 beta-cells . *Biochem J*. (2003)
262. Rayasam GV, et al Identification of berberin as a novel agonist of fatty acid receptor GPR40 . *Phytother Res*. (2010)
263. Abdel-Haq H, et al Relaxant effects of *Hydrastis canadensis* L. and its major alkaloids on guinea pig isolated trachea . *Pharmacol Toxicol*. (2000)
264. Wang FL, et al Renoprotective effects of berberin and its possible molecular mechanisms in combination of high-fat diet and low-dose streptozotocin-induced diabetic rats . *Mol Biol Rep*. (2012)
265. Tang LQ, et al Berberin ameliorates renal injury by regulating G proteins-AC- cAMP signaling in diabetic rats with nephropathy . *Mol Biol Rep*. (2012)
266. Wu D, et al Ameliorative effect of berberin on renal damage in rats with diabetes induced by high-fat diet and streptozotocin . *Phytomedicine*. (2012)
267. Liu W, et al Berberin reduces fibronectin and collagen accumulation in rat glomerular mesangial cells cultured under high glucose condition . *Mol Cell Biochem*. (2009)
268. Jiang Q, et al Berberin attenuates lipopolysaccharide-induced extracellular matrix accumulation and inflammation in rat mesangial cells: involvement of NF- $\kappa$ B signaling pathway . *Mol Cell Endocrinol*. (2011)
269. Liu W, et al Effects of berberin on matrix accumulation and NF- $\kappa$ B signal pathway in alloxan-induced diabetic mice with renal injury . *Eur J Pharmacol*. (2010)
270. Oh JH, et al Sequential effects of high glucose on mesangial cell transforming growth factor-beta 1 and fibronectin synthesis . *Kidney Int*. (1998)
271. Mogyorósi A, et al Utility of serum and urinary transforming growth factor-beta levels as markers of diabetic nephropathy . *Nephron*. (2000)
272. Lan T, et al Berberin suppresses high glucose-induced TGF- $\beta$ 1 and fibronectin synthesis in mesangial cells through inhibition of sphingosine kinase 1/AP-1 pathway . *Eur J Pharmacol*. (2012)
273. Taha TA, Hannun YA, Obeid LM Sphingosine kinase: biochemical and cellular regulation and role in disease . *J Biochem Mol Biol*. (2006)
274. Lan T, et al Sphingosine kinase-1 pathway mediates high glucose-induced fibronectin expression in glomerular mesangial cells . *Mol Endocrinol*. (2011)
275. Lan T, et al Berberin ameliorates renal injury in diabetic C57BL/6 mice: Involvement of suppression of SphK-S1P signaling pathway . *Arch Biochem Biophys*. (2010)
276. Liu W, et al Berberin inhibits aldose reductase and oxidative stress in rat mesangial cells cultured under high glucose . *Arch Biochem Biophys*. (2008)



277. Liu WH, et al Berberin ameliorates renal injury in streptozotocin-induced diabetic rats by suppression of both oxidative stress and aldose reductase . *Chin Med J (Engl)*. (2008)
278. Bashir S, Gilani AH Antiuric effect of berberin is mediated through multiple pathways . *Eur J Pharmacol*. (2011)
279. Li HB, et al Effects and mechanism of berberin on the hypertensive renal injury rats induced by enriched high fat-salt-fructose diet . *Zhong Yao Cai*. (2011)
280. Bashir S, et al Berberis vulgaris root bark extract prevents hyperoxaluria induced urolithiasis in rats . *Phytother Res*. (2010)
281. Seki T, Morohashi M Effect of some alkaloids, flavonoids and triterpenoids, contents of Japanese-Chinese traditional herbal medicines, on the lipogenesis of sebaceous glands . *Skin Pharmacol*. (1993)
282. Namba T, et al Study on baths with crude drug. II.: the effects of coptidis rhizoma extracts as skin permeation enhancer . *Yakugaku Zasshi*. (1995)
283. Inbaraj JJ, et al Photochemistry and photocytotoxicity of alkaloids from Goldenseal (*Hydrastis canadensis* L.) 1. Berberin . *Chem Res Toxicol*. (2001)
284. Tan Y, et al Antioxidant properties of berberin on cultured rabbit corpus cavernosum smooth muscle cells injured by hydrogen peroxide . *Acta Pharmacol Sin*. (2007)
285. Tan Y, et al Effect of berberin on the mRNA expression of nitric oxide synthase (NOS) in rat corpus cavernosum . *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. (2005)
286. Chiou WF, Chen J, Chen CF Relaxation of corpus cavernosum and raised intracavernous pressure by berberin in rabbit . *Br J Pharmacol*. (1998)
287. Tan Y, et al Effect of berberin on the mRNA expression of phosphodiesterase type 5 (PDE5) in rat corpus cavernosum . *Zhonghua Nan Ke Xue*. (2004)
288. Tan Y, et al Effects of berberin on cyclic GMP and cyclic AMP levels in rabbit corpus cavernosum in vitro . *Zhonghua Nan Ke Xue*. (2005)
289. Drewes SE, George J, Khan F Recent findings on natural products with erectile-dysfunction activity . *Phytochemistry*. (2003)
290. Liu GL, et al Endoplasmic reticulum stress mediating downregulated StAR and 3-beta-HSD and low plasma testosterone caused by hypoxia is attenuated by CPU86017-RS and nifedipine . *J Biomed Sci*. (2012)
291. Zhang GL, et al CPU86017-RS attenuate hypoxia-induced testicular dysfunction in mice by normalizing androgen biosynthesis genes and pro-inflammatory cytokines . *Acta Pharmacol Sin*. (2012)
292. Wei W, et al A clinical study on the short-term effect of berberin in comparison to metformin on the metabolic characteristics of women with polycystic ovary syndrome . *Eur J Endocrinol*. (2012)
293. Zhao W, et al Reduction of blood lipid by berberin in hyperlipidemic patients with chronic hepatitis or liver cirrhosis . *Biomed Pharmacother*. (2008)
294. Prabhakar PK, Doble M Synergistic effect of phytochemicals in combination with hypoglycemic drugs on glucose uptake in myotubes . *Phytomedicine*. (2009)
295. Kwon M1, et al Organic cation transporter-mediated drug-drug interaction potential between berberin and metformin . *Arch Pharm Res*. (2015)
296. Vogel RA PCSK9 inhibition: the next statin . *J Am Coll Cardiol*. (2012)
297. Rashid S, et al Decreased plasma cholesterol and hypersensitivity to statins in mice lacking Pcsk9 . *Proc Natl Acad Sci U S A*. (2005)
298. Welder G, et al High-dose atorvastatin causes a rapid sustained increase in human serum PCSK9 and disrupts its correlation with LDL cholesterol . *J Lipid Res*. (2010)
299. Dubuc G, et al Statins upregulate PCSK9, the gene encoding the proprotein convertase neural apoptosis-regulated convertase-1 implicated in familial hypercholesterolemia . *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. (2004)
300. Kong WJ, et al Combination of simvastatin with berberin improves the lipid-lowering efficacy . *Metabolism*. (2008)
301. Carlomagno G, et al Effects of a nutraceutical combination on left ventricular remodeling and vasoreactivity in subjects with the metabolic syndrome . *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. (2012)
302. Affuso F, et al Effects of a nutraceutical combination (berberin, red yeast rice and policosanols) on lipid levels and endothelial function randomized, double-blind, placebo-controlled study . *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. (2010)
303. Marazzi G, et al Long-term effects of nutraceuticals (berberin, red yeast rice, policosanols) in elderly hypercholesterolemic patients . *Adv Ther*. (2011)
304. Pisciotto L, Bellocchio A, Bertolini S Nutraceutical pill containing berberin versus ezetimibe on plasma lipid pattern in hypercholesterolemic subjects and its additive effect in patients with familial hypercholesterolemia on stable cholesterol-lowering treatment . *Lipids Health Dis*. (2012)
305. Liu J, et al Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials . *Chin Med*. (2006)
306. Zhou S, Lim LY, Chowbay B Herbal modulation of P-glycoprotein . *Drug Metab Rev*. (2004)
307. Xue L, et al Effects and interaction of icariin, curculigoside, and berberin in er-xian decoction, a traditional chinese medicinal formula, on osteoclastic bone resorption . *Evid Based Complement Alternat Med*. (2012)
308. Vrzal R, et al Activation of the aryl hydrocarbon receptor by berberin in HepG2 and H4IIE cells: Biphasic effect on CYP1A1 . *Biochem Pharmacol*. (2005)
309. Zhi D1, et al The enhancement of cardiac toxicity by concomitant administration of Berberin and macrolides . *Eur J Pharm Sci*. (2015)
310. Chan E Displacement of bilirubin from albumin by berberin . *Biol Neonate*. (1993)
311. Affuso F, et al A nutraceutical combination improves insulin sensitivity in patients with metabolic syndrome . *World J Cardiol*. (2012)