

## TỔNG QUAN (CẬP NHẬT) HOẠT TÍNH SINH HỌC CỦA BERBERIN

Nguyễn Ngọc Tuấn

Bệnh viện Bông Quốc gia Lê Hữu Trác

### TÓM TẮT

*Berberine là một chất chuyển hóa thực vật thuộc nhóm ancaloit isoquinoline có hoạt tính sinh học và dược lý mạnh. Hiện nay, Berberine nhận được sự quan tâm đáng kể do hoạt tính chống ung thư của nó dựa trên nhiều con đường sinh hóa, đặc biệt là tác dụng tới quá trình chết tế bào và chống viêm.*

*Ngày càng có nhiều bài báo về Berberine đòi hỏi tổng hợp kiến thức và xu hướng nghiên cứu. Hiệu quả của Berberine trong ung thư vú và ung thư đại tràng dường như là khía cạnh hứa hẹn nhất. Nhiều bài báo tập trung vào các chiến lược điều trị mới dựa trên các công thức mới hoặc tìm kiếm các dẫn xuất hoạt động mới.*

*Hiện tại, Berberin đang được đánh giá trong nhiều thử nghiệm lâm sàng quan trọng và là một trong những tác nhân tự nhiên hứa hẹn nhất và được kiểm tra kỹ lưỡng.*

Berberine, một ancaloit có hoạt tính mạnh hiện đang nhận được sự quan tâm lớn do hoạt tính sinh học và tác dụng dược lý cực kỳ hứa hẹn (Hình 1). Thông tin sớm nhất về việc sử dụng Berberine trong y học được ghi vào năm 200 SCN [1]. Berberine có tầm quan trọng trong y học cổ truyền Trung Quốc ứng dụng trong các bệnh khác nhau, như nhiễm trùng và rối loạn tiêu hóa [2], có hoạt tính và hiệu quả chống ung thư, trong các rối loạn thần kinh và chuyển hóa. Mặc dù sinh khả dụng kém [3], Berberine hiện đang được đánh giá trong nhiều thử nghiệm lâm sàng quan trọng,

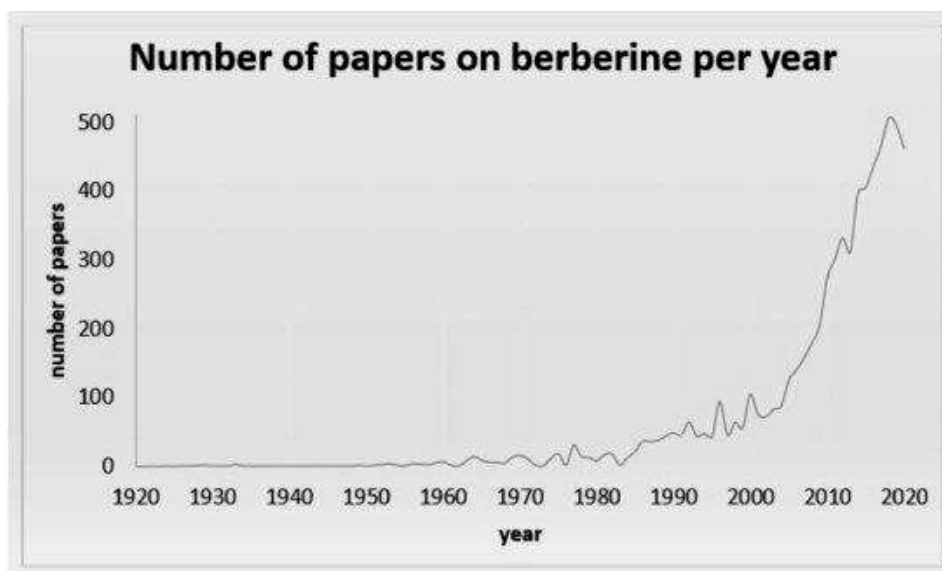
đặc biệt tác dụng tới quá trình chết tế bào ung thư, hứa hẹn trong điều trị ung thư kết hợp. Xu hướng nghiên cứu là duy trì tính nhạy cảm và loại bỏ tình trạng kháng thuốc của Berberin.

Berberine có độc tính thấp đối với các tế bào khỏe mạnh, do đó an toàn cho sử dụng lâm sàng. Nghiên cứu các dạng sử dụng và các dẫn xuất có hoạt tính mới để khắc phục những hạn chế sinh khả dụng thấp và các thông số dược động học kém của Berberin. Tổng quan tập trung vào các bài báo từ năm 2019 - 2020 trong lĩnh vực liên quan.

---

*Chịu trách nhiệm:* Nguyễn Ngọc Tuấn,  
Bệnh viện Bông quốc gia Lê Hữu Trác  
Email: ngoctuan64@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/8/2021; Ngày nhận xét:  
25/8/2021; Ngày duyệt bài: 6/9/2021



Hình 1. Số lượng các bài nghiên cứu về Berberin theo thời gian

## 1. Berberine trong bệnh lý tim mạch và chuyển hóa

### 1.1. Hiệu quả giảm cholesterol

Berberine có tác dụng chống loạn nhịp tim, cải thiện hiệu suất tổng máu, tăng cường chức năng của tâm thất trái và khả năng co bóp cơ tim nói chung trong suy tim sung huyết [4]. Berberine làm giảm huyết áp thông qua một số cơ chế, ví dụ, kích thích gan thu nhận cholesterol trong huyết thanh, kích thích đào thải LDL-C khỏi máu [2,5], giảm hấp thu cholesterol ở ruột, tăng cường bài tiết cholesterol trong phân và kích thích gan trao đổi cholesterol và tạo acid mật [6]. Nó cũng kích thích AMPK (protein kinase được kích hoạt bởi 5-adenosine monophosphate), hạn chế tổng hợp acid béo [1]. Sau 3 tháng sử dụng berberin ghi nhận nồng độ TC, TG và LDL-C giảm và nồng độ HDL-C tăng [3]. Berberin ức chế tổng hợp cholesterol và triglycerid ở tế bào HepG2 (dòng tế bào u gan của người), làm giảm mức cholesterol trong cơ thể [2].

### 1.2. Tác dụng điều trị đái tháo đường

Berberin lần đầu tiên được báo cáo tác dụng điều trị đái tháo đường týp 2 vào năm 1986 [1, 2]. Các nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh Berberin làm giảm nồng độ alanin và aspartat transaminase ở bệnh nhân đái tháo đường [1], là một tác nhân giảm tình trạng kháng insulin hiệu quả [2]. Tác dụng hạ đường huyết của Berberin tương đương với metformin.

Berberine, tương tự như metformin, điều chỉnh AMPK và MAPK (protein kinase hoạt hóa mitogen) [1]. Trong hội chứng buồng trứng đa nang, tăng insulin máu và kháng insulin (điển hình cho bệnh tiểu đường type 2) là yếu tố quyết định. Berberine được coi điều trị có hiệu quả trong hội chứng này, tăng cường rụng trứng bằng cách giảm đề kháng insulin. Hơn nữa, tác dụng của berberine trên chuyển hoá lipid ở phụ nữ mắc hội chứng này rất có lợi. Uống 500mg Berberine trong 3 tháng đã cải thiện đáng kể tình trạng bệnh ở những bệnh nhân được điều trị. Tỷ

lệ có thai cao hơn và tỷ lệ mắc hội chứng buồng trứng kích thích nặng cũng thấp hơn [15]. Điều trị bằng Berberine thay vì metformin dẫn đến ít tác dụng phụ hơn và giảm các thông số lipid và BMI (Chỉ số khối cơ thể) [1, 3].

### 1.3. Tác dụng chống béo phì

Berberine là thuốc tiềm năng điều trị béo phì do ảnh hưởng tới sự tạo mỡ. Berberine làm giảm mạnh kích thước và số lượng các giọt lipid trong dòng tế bào mỡ 3T3-L1, làm giảm thiểu quá trình chết các tế bào điều hoà glucose. Berberin điều chỉnh quá trình tự động thông qua con đường mTOR/P70S6K/4EBP1 [1, 3]. Berberine có tác dụng giảm cân bền, thông qua việc tăng cường biểu hiện ATGL (qua trung gian AMPK) và tăng phân giải triglycerid trong tế bào mỡ.

Berberine ức chế sự biệt hóa tế bào mỡ thông qua con đường PPAR $\gamma$  và C/EBP $\alpha$  (vai trò quan trọng đối với phiên mã của quá trình tạo mỡ). Berberine còn ức chế sự tăng sinh và biệt hóa của tiền tế bào mỡ. Berberine điều hòa kháng insulin và rối loạn lipid máu, tác nhân tiềm ẩn trong hội chứng chuyển hóa. Tuy nhiên, mô hình tiền lâm sàng về tác dụng này còn hạn chế [7].

Tác dụng tới chuyển hóa lipid của Berberine cũng liên quan tới tác dụng chống ung thư thông qua tác động lên kinase. Sự phát triển đề kháng insulin ở bệnh béo phì liên quan đến JNK kinase và độc tính dẫn truyền thần kinh khi thiếu máu cục bộ [2,3]. Berberine làm giảm phosphoryl hóa JNK trong tế bào ung thư dạ dày [1]. Ảnh hưởng của Berberine lên kinase phụ thuộc nhiều vào nhiều yếu tố [1,2].

## 2. Berberine trong bệnh thoái hóa thần kinh và rối loạn tâm thần kinh

Berberin hỗ trợ điều trị bệnh thần kinh nhờ khả năng cải thiện tình trạng tăng lipid máu và tăng đường huyết [8]. Berberine có tác dụng bảo vệ hệ thần kinh trung ương, mở khả năng điều trị đầy hứa hẹn các bệnh như bệnh Alzheimer, thiếu máu não, suy nhược tâm thần, lo âu và tâm thần phân liệt. Berberine bảo vệ thần kinh bằng cách điều chỉnh sự kích hoạt miễn dịch sớm của tế bào lympho ngoại vi và khả năng dung nạp miễn dịch in vivo. Tuy nhiên, cũng có báo cáo berberine làm trầm trọng thêm tình trạng thoái hóa thần kinh [1].

Berberine làm giảm đáng kể việc sản xuất kynurenine (chất khi tăng lên sẽ được chuyển hóa thành các hợp chất gây độc cho thần kinh, ví dụ như acid quinolinic), ảnh hưởng đến dẫn truyền thần kinh glutamatergic [3]. Berberine ức chế các tác dụng các loại thuốc như cocaine, morphine và ethanol (rượu) thông qua điều hòa giảm biểu hiện tyrosine hydroxylase hoặc các cơ chế khác [9]. Berberin có thể nhanh chóng hoạt động như thuốc chống trầm cảm, ảnh hưởng đến thụ thể sigma 1; do đó, được chỉ định như một chất tiềm năng để điều trị bệnh trầm cảm nặng. Berberine tác dụng thông qua con đường truyền tín hiệu NF- $\kappa$ B (yếu tố nhân kappa-light-chain-boost của tế bào B hoạt hóa), được kích hoạt khi stress oxy hóa. Berberine còn tác động lên yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ não - yếu tố đáp ứng cAMP - con đường liên kết protein. Berberine hoạt động bằng cách tăng dinh dưỡng thần kinh và phục hồi mức độ giảm của mRNA [3]. Berberine dễ dàng vượt qua hàng rào máu não, giúp tăng cường khả năng điều trị các bệnh thần kinh [8, 9].

### 3. Tác dụng chống ung thư của Berberine

Nghiên cứu đầu tiên về hoạt tính gây độc tế bào của Berberine được công bố vào năm 1986 [1]. Các nghiên cứu sau đó đã chứng minh hoạt tính gây độc tế bào của Berberine đối với nhiều dòng tế bào ung thư như dòng bạch cầu nguyên bào HL-60, ung thư tử cung dòng tế bào HeLa, dòng bạch cầu lymphocytic L1210, bệnh bạch cầu dòng nguyên bào WEHI-3, dòng tế bào K562 bệnh bạch cầu dòng tủy, ung thư đại tràng dòng tế bào HT29, ung thư bàng quang dòng tế bào BIU-87 và T24, u gan dòng tế bào HepG2, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư phổi Lewis, u tế bào hình sao G95/VGH và dòng tế bào GBM 8401, dòng tế bào u ác tính B16 và dòng tế bào mô hình U937. Tác dụng này phụ thuộc vào liều lượng và thời gian. Có nhiều cơ chế hoạt động chống ung thư của Berberine. Berberin điều trị ung thư biểu mô đại tràng điều chỉnh giảm biểu hiện 33 gen khác nhau trong dòng tế bào HCA-7 liên quan đến chu kỳ tế bào, sự biệt hóa và chuyển đổi biểu mô - trung mô [1,9].

#### 3.1. Điều chỉnh chu kỳ tế bào

Berberine ở nồng độ thấp ngăn chặn các tế bào ung thư người trong pha G1, trong khi nồng độ cao ngăn chặn chu kỳ tế bào ở pha G2/M [1, 10]. Berberine có thể ức chế chu kỳ tế bào ở pha G1 bằng cách điều hòa gen BTG2 (gen chuyển vị tế bào B 2), gen điều hòa tăng sinh tế bào do protein p53 gây ra. Sự bắt giữ của chu kỳ tế bào trong pha G2/M là độc lập với p53 [1, 8, 11]. Sự bắt giữ chu kỳ tế bào trong pha G0/G1 sau khi tiếp xúc với berberine đã được báo cáo ở dòng tế bào bệnh bạch cầu lymphocytic L1210 và tế bào ung thư bàng quang BIU-87 và dòng tế bào T24. Các tế bào ung thư đại tràng tiếp xúc với

berberine bị bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G0/G1 với sự điều hòa giảm của gen kháng gen BCL2 tùy theo nồng độ [1, 9].

Cơ chế liên quan chủ yếu tới cyclins. Điều hòa giảm của cyclin D1 được quan sát thấy sau khi tiếp xúc với Berberine trong giai đoạn chu kỳ tế bào G1 [8]. Sự giảm biểu hiện của cyclin B1 do Berberine và sự gia tăng sự biểu hiện của Wee1 có thể bắt giữ các tế bào khối u ở pha G1 và G2. Sự bắt giữ G0/G1 được quan sát thấy ở các tế bào ung thư vú MDA-MB-231 và MCF-7 sau khi tiếp xúc với Berberine, có thể do sự giảm mức độ của protein điều hòa chu kỳ tế bào cyclin B1. Tác dụng này cũng phụ thuộc vào liều lượng [8].

Việc bắt giữ chu kỳ tế bào ở pha G2/M bởi Berberine phụ thuộc vào gen REV3. Các tế bào của dòng DT40 thiếu REV3 quá nhạy cảm với Berberine và DNA của chúng bị đứt gãy sợi kép mạnh hơn nhiều so với DNA của các tế bào khác sau khi tiếp xúc với Berberine. Sự ức chế chu kỳ tế bào do Berberine gây ra trong pha G2/M cũng đã được mô tả trong các tế bào ung thư đại trực tràng của dòng SW480 [1, 9].

#### 3.2. Tác động tới quá trình chết tế bào theo chương trình (apoptosis)

Berberin làm giảm điện thế màng ty thể, giải phóng cytochrome C, các protein họ Bcl2 và hoạt hóa caspase hoặc phân hủy PARP. Berberine gây ra quá trình apoptosis trong các khối u, chủ yếu thông qua việc điều hòa tăng các gen proapoptotic và giảm các gen antiapoptotic. Berberine khi tiếp xúc với tế bào bạch cầu gây ung thư đã làm tăng đáng kể biểu hiện của các gen caspase CASP3, CASP8 và CASP9 và các gen đơn bào BAK1, BAX và BIK. Đồng thời, sự điều hòa giảm biểu hiện

của các gen kháng gen BCL2, BCL2L2, BNIP1 và BNIP3 [1, 3].

Berberine khi tiếp xúc với các tế bào từ các dòng HL-60, U937 và B16 đã kích hoạt protein caspase -3 và -9, làm tăng Bax (protein X liên kết với Bcl2) và giảm mức protein Bcl-2. Ngoài ra, sự gia tăng mức độ protein proapoptotic quan trọng tham gia vào các con đường truyền tín hiệu apoptosis như p53, Rb (protein u nguyên bào võng mạc), ATM (serine/threonine kinase), caspase-8, Fas Receptor (thụ thể chết)/FasL (Fas ligand), BID (chất chủ vận chết vùng tương tác BH3, một thành viên đơn bào của họ protein Bcl-2) và TNF (yếu tố hoại tử khối u). Mức độ c-IAP1 (chất ức chế protein apoptosis), XIAP (chất ức chế liên kết X của protein apoptosis), Bcl-X và Survivin (protein chống tế bào chết) giảm sau khi tiếp xúc với berberine. Berberine còn điều chỉnh các protein proapoptotic và antiapoptotic thông qua sự gia tăng mức độ ROS - một tác nhân quan trọng điều hòa apoptosis [1, 9].

Tác dụng của Berberin còn liên quan tới các thụ thể TRAIL 2. TRAIL (liên quan đến TNF, liên quan đến apoptosis cảm ứng phối tử) là một phối tử gây chết apoptosis. TRIAL có tiềm năng lớn trong điều trị ung thư do gây ra quá trình chết tế bào ở tế bào khối u. TRAIL gây ra quá trình chết tế bào chọn lọc; có thể phát triển của kháng một phần hoặc toàn bộ. Berberine có tác dụng hiệp đồng với TRAIL. Hơn nữa, nó nhạy cảm các tế bào ung thư đã kháng TRAIL. Trong các dòng tế bào ung thư vú ở người nhạy cảm với TRAIL (MDA-MB-231) và kháng (MDA-MB-468), berberine phối hợp với TRAIL làm nhạy cảm trực tiếp với các tế bào kháng TRAIL. Ghi nhận quá

trình phân cắt polymerase 1 của caspase-3 và PARP 9 Poly (ADP-ribose) và p53. Sự nhạy cảm với berberine đối với quá trình apoptosis do TRAIL gây ra không chỉ giới hạn ở các tế bào ung thư vú MDA-MB-468 kháng TRAIL. Mặc dù có tác dụng gây độc tế bào vừa phải trên dòng tế bào ung thư vú 4T1 in vitro, Berberin kết hợp với kháng DR5 đã ức chế rõ rệt sự phát triển nguyên phát của khối u và giảm di căn đến phổi [1].

### 3.3. Ảnh hưởng đến MAPK

Berberine tác dụng tới kinase được kích hoạt bởi mitogen (được gọi là MAP hoặc MAPK), liên quan đến việc chỉ đạo phản ứng của tế bào đối với nhiều loại kích thích. Chúng điều chỉnh hàng loạt quá trình quan trọng trong sự phát sinh ung thư, ví dụ, biểu hiện gen, phân chia tế bào, apoptosis, tăng sinh và biệt hóa [1].

Berberine điều chỉnh các con đường tín hiệu protein kinase được kích hoạt bởi mitogen, chẳng hạn như kinase 1/2 được điều chỉnh tín hiệu ngoại bào (ERK1/2), p38 MAPK (p38 mitogen-kinase protein hoạt hóa) và c-Jun N-terminal kinase (JNK). Các hợp chất điều chỉnh những con đường này là thuốc chống ung thư tiềm năng. Hiệu quả phụ thuộc vào loại tế bào. Berberine kích hoạt MAPK trong tế bào ung thư đại tràng, tế bào ung thư phổi không phải tế bào nhỏ và tế bào u gan (HepG2). Trong tế bào ung thư biểu mô cổ tử cung HeLa, berberine tăng cường phosphoryl hóa JNK và ERK1/2 nhưng ức chế phosphoryl hóa p38 MAPK. Berberine làm giảm quá trình phosphoryl hóa p38 MAPK, ERK1/2 và JNK trong tế bào ung thư dạ dày. Đường truyền tín hiệu JNK/p38 MAPK bị gián đoạn trong nhiều loại ung thư. Berberine ngăn chặn sự xâm nhập và

di cư của tế bào ung thư thông qua việc ngăn chặn con đường truyền tín hiệu JNK/p38 trong dòng tế bào SNU-1 của K dạ dày [1].

Nghiên cứu sâu hơn cho thấy Berberine tác động vi RNA ức chế sự dịch mã của một số protein, đóng vai trò trong việc hình thành u, ví dụ, ung thư phổi tế bào không nhỏ. Mức độ bất thường của các protein này có tương quan với yếu tố TF mô, góp phần vào sự di căn khối u của ung thư phổi không phải tế bào nhỏ. Berberin có thể kích hoạt các tầng tín hiệu, bao gồm cả MAPK. Ở người ung thư phổi tế bào A549, berberine làm tăng mức miR-19a và giảm mức TF, do đó kích hoạt tín hiệu MAPK dẫn đến quá trình tự chết của tế bào ung thư [1].

Chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin p21 (CIP1/WAF1) tham gia vào quá trình kiểm soát chu kỳ tế bào, biệt hóa tế bào, quá trình apoptosis và sao chép DNA. Nó liên kết với p53 và FOXO3a kiểm soát sự phát triển của tế bào ung thư. FOXO3a là một yếu tố phiên mã có hoạt tính ức chế khối u. Nó được điều chỉnh bởi quá trình kích hoạt thụ thể được tạo ra của phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)/con đường tín hiệu Akt. Sự hoạt hóa của nó có liên quan đến quá trình apoptosis và bắt giữ chu kỳ tế bào, và ở nhiều loại tế bào khác nhau, nó có liên quan đến sự ức chế khối u. Ức chế FOXO3a gây ra sự tiến triển của khối u. Ở ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, berberine ức chế sự tăng sinh và gây ra quá trình chết tế bào bằng cách kích hoạt con đường tín hiệu p38 $\alpha$  MAPK, dẫn đến sự gia tăng p53 và FOXO3a và cảm ứng chất ức chế chu kỳ tế bào p21 (CIP1/WAF1) [1, 9].

### 3.4. Điều hoà quá trình phiên mã

Berberine có tác dụng chống lại yếu tố phiên mã-1 (AP-1) liên quan chặt chẽ đến quá trình chuyển dạng tân sinh. AP-1 bao gồm các phức hợp các họ protein liên kết DNA như: Họ Fos (c-Fos, Fra-1, FosB và Fra-2), họ Jun (c-Jun, JunD, JunB và v-Jun), ATF/liên kết phần tử đáp ứng theo chu kỳ AMP (b-ATF, ATF1-4, ATF-6 và ATFx) và họ Maf (c-Maf, MafA, MafB, MafG/F/K và Nrl) đóng vai trò chính vai trò trong quá trình viêm, tăng sinh và apoptosis. Hoạt động của AP-1 được điều chỉnh bởi, ví dụ, các GF, nhiễm trùng, cytokine, bức xạ UV hoặc stress tế bào [1].

Các chất gây ung thư bên ngoài có thể làm tăng hoạt tính của AP1. Nhiều khối u ở người biểu hiện quá mức các thành viên của họ protein Jun, trong các dạng ung thư hạch bạch huyết, ung thư vú. Sự gia tăng biểu hiện của c-Fos được còn gặp trong ung thư nội mạc tử cung và u xương, trong khi sự giảm biểu hiện của c-Fos có liên quan đến sự tiến triển của ung thư dạ dày và buồng trứng. Vì vậy, vai trò của họ Fos trong sự phát triển của khối u là đặc trưng cho mô. Sự hoạt hóa AP-1 phụ thuộc vào loại kích thích bên ngoài và tình trạng tế bào. Berberine khi tiếp xúc với tế bào u gan của dòng HepG2 đã ức chế Protein AP-1. Berberine thông qua hoạt hóa protein AP-1 ức chế sự di căn của tế bào ung thư phổi Lewis từ các hạch bạch huyết trung thất đến nhu mô phổi, sự biểu hiện của proto-oncogene C-fos giảm. Ảnh hưởng của Berberine đối với họ AP1-protein phụ thuộc vào loại tế bào và cần được nghiên cứu thêm [1, 8, 9].

### 3.5. Ức chế di căn

Berberin tác động mạnh mẽ tới các metalloproteinase matrix liên quan đến

thoái hoá hàng rào chất nền ngoại bào, vai trò quan trọng trong di căn tế bào khối u.

Sự thay đổi biểu hiện và mức độ hoạt động của MMP có liên quan chặt chẽ đến sự phát triển của nhiều bệnh ung thư. Hoạt động MMP-2 tăng có liên quan đến tiên lượng xấu trong các loại ung thư như ung thư đại tràng, vú, u ác tính, buồng trứng, tuyến tiền liệt và ung thư phổi. Những thay đổi trong hoạt động của MMP-2 cũng có thể bắt nguồn từ những thay đổi về mức độ hoạt hóa, ức chế và bài tiết hoặc phiên mã của nhóm enzym MMP. Sản xuất MMP trong nhiều bệnh ung thư tăng cao trong mô đệm xung quanh, nhưng không tăng trong khối u, và các trường hợp di căn có tương quan với mức mRNA MMP-2 cao hơn trong mô lành xung quanh. MMP-2 và MMP-9 có thể làm suy giảm collagen loại IV, một thành phần chính của màng đáy, rất quan trọng để duy trì cấu trúc mô và cung cấp tín hiệu và tính phân cực của tế bào. Sự suy thoái của chất nền ngoại bào cho phép các tế bào di chuyển khỏi khối u để tạo thành di căn. Các sản phẩm phân hủy của MMP tiếp tục thúc đẩy hoạt động của MMP. Berberine ức chế sự biểu hiện của chất nền metalloproteinase-2 (MMP-2) và chất nền metalloproteinase-9 (MMP-9) phụ thuộc thời gian và nồng độ. Trong các thử nghiệm trên chuột, berberine làm giảm mức metalloproteinase huyết tương [1].

Berberine điều chỉnh biểu hiện của các metalloproteinase nền thông qua việc ức chế chuyển p-STAT3 (chất dẫn truyền tín hiệu và chất kích hoạt phiên mã 3) đến nhân. Trong tế bào ung thư đại tràng, nó làm giảm đáng kể mức độ JAK2 (Janus kinase 2 - Một loại protein từ họ Janus kinase) và sự phosphoryl hóa STAT3. Các phân tử phosphoryl hóa p-JAK2 và p-STAT3 gia tăng đáng kể trong các tế bào

ung thư đại trực tràng biểu hiện quá mức COX2 (gây ra sự kích hoạt JAK-STAT, làm tăng mức metalloproteinase - MMP-2 và MMP-9). Berberine làm giảm rõ rệt mức JAK2 được phosphoryl hóa và STAT3 được phosphoryl hóa trong các tế bào ung thư đại trực tràng và làm gián đoạn hiệu quả con đường tín hiệu COX2/JAK/STAT, biểu hiện là sự giảm mức metalloproteinase [9].

Berberine làm giảm mức protein của STAT3 trong các tế bào ung thư biểu mô vòm họng và ngăn chặn sự hoạt hóa STAT3 do IL-6 tiết ra bởi các nguyên bào sợi liên quan đến khối u. Tương tự như họ Janus kinase, họ kinase của các yếu tố phiên mã của STAT đóng một vai trò quan trọng trong quá trình miễn dịch, phân chia tế bào, chết tế bào và hình thành khối u [1].

### **3.6. Ức chế tạo mạch máu khối u**

Một cơ chế khác của Berberine chống tiến triển u là ức chế tạo mạch do ảnh hưởng đến metalloproteinase 2 và 9. MMP-2 đóng một vai trò quan trọng trong việc tạo các mạch máu mới trong khối u bằng cách hỗ trợ sự di chuyển của các tế bào nội mô, rất cần thiết cho sự tiến triển của khối u. Sự gia tăng mức độ biểu hiện và hoạt động cao hơn của MMP-2 được quan sát thấy với sự gia tăng mạch máu của các di căn của ung thư phổi trong hệ thần kinh trung ương. MMP-2 có thể ảnh hưởng đến khả năng tồn tại và xâm lấn của khối u cũng bằng cách điều chỉnh sự hình thành bạch huyết. Ngược lại, MMP-9 và các metalloproteinase khác có vai trò trong quá trình hình thành mạch bằng cách thúc đẩy huy động VEGF. Berberine ức chế di căn bằng cách cản trở quá trình tạo mạch thông qua tác động lên MMP-2 và MMP-9 [1].

Tế bào u ác tính B16F-10 tiếp xúc với Berberine có giảm biểu hiện của các gen mã hóa các yếu tố thúc đẩy tạo mạch, tức là COX-2, HIF (yếu tố gây ra tình trạng thiếu oxy) và VEGF. Ngoài ra, trong dòng tế bào ung thư gan HepG2 và dòng tế bào SC-M1 ung thư biểu mô tuyến dạ dày, Berberine có tác dụng ức chế sự tăng sinh, di chuyển của tế bào, hình thành nội mô mạch máu và biểu hiện VEGF. Trong tế bào ung thư vú, Berberine làm giảm sự biểu hiện của VEGF và fibronectin bằng cách ức chế con đường PI-3K/AKT. Sự ức chế NF- $\kappa$ B trong tế bào khối u cũng là một trong những cơ chế làm giảm sự biểu hiện của VEGF và IL-8 của Berberine [1].

Phòng ngừa di căn bằng cách ức chế hình thành mạch bởi Berberine đã được xác nhận trên in vivo. Trong các thử nghiệm trên chuột, Berberine ức chế hoạt động của các yếu tố chịu trách nhiệm hình thành mạch, ví dụ, VEGF, chất trung gian gây viêm: IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  và yếu tố GM-CSF. Berberine cũng ức chế hoạt động của các yếu tố phiên mã chịu trách nhiệm hình thành mạch như NF $\kappa$ B, c-Fos, CREB (protein liên kết yếu tố đáp ứng cAMP) và ATF-2 (kích hoạt yếu tố phiên mã 2) [8,9].

### **3.7. Ức chế chuyển dạng tế bào biểu mô sang trung mô**

- Một khía cạnh khác của tác dụng chống di căn của Berberine là tác dụng đối với E- và N-cadherin. Berberine ảnh hưởng đến sự biểu hiện của E-cadherin và N-cadherin phụ thuộc vào thời gian và liều lượng, những protein liên quan mật thiết đến sự di cư và xâm lấn của các tế bào ung thư. E-cadherin chịu trách nhiệm về tính toàn vẹn cấu trúc của tế bào biểu mô; là một dấu hiệu của quá trình chuyển đổi biểu mô sang trung mô do TGF- $\beta$ 1 gây ra, dẫn đến tăng khả năng di chuyển của tế

bào. Berberine có thể ức chế TGF- $\beta$ 1, biểu hiện E-cadherin ở mức độ cao. MMP-2 kích hoạt TGF- $\beta$ ; ảnh hưởng của berberine đối với quá trình chuyển đổi biểu mô sang trung mô có lẽ dựa trên tác dụng là giảm mức độ yếu tố tăng trưởng metalloproteinase 2 được mô tả ở trên và giải phóng các yếu tố tăng trưởng từ chất nền ngoại bào, chẳng hạn như TGF- $\beta$  [1].

- Bằng cách ảnh hưởng đến metalloproteinase, Berberine có tác động gián tiếp đến quá trình apoptosis. Ví dụ, trong các tế bào u ác tính ở người với biểu hiện  $\alpha\beta$ 3, sự phân hủy collagen type I bởi MMP-2 có thể tiết lộ vị trí liên kết với  $\alpha\beta$ , điều cần thiết cho khả năng tồn tại phát triển trong ma trận collagen của tế bào u ác tính, do đó nó có khả năng bảo vệ các tế bào u ác tính khỏi quá trình apoptosis [1].

- Berberin ức chế MMP có tiềm năng cao trong việc cải thiện điều trị ung thư bằng cách làm chậm quá trình xâm lấn [1]. Giai đoạn I của các thử nghiệm lâm sàng đã cho thấy các chất ức chế MMP tạo ra các tác dụng phụ bất lợi tối thiểu.

### **• 3.8. Tác dụng chống viêm**

- Berberine có hoạt tính chống viêm in vitro và in vivo và ức chế sự phiên mã của các gen như IL-1, TNF- và IL-6, làm giảm mức độ của các protein viêm. Berberine ngăn chặn sự biểu hiện của cyclooxygenase 2 và prostaglandin E2; ngăn chặn sản xuất IL-8 trong các tế bào khối u và ngăn chặn con đường tín hiệu NF- $\kappa$ b; ức chế sự gia tăng của NO và TNF- $\alpha$ . Trong tế bào ung thư đại trực tràng, berberine cũng ức chế hoạt động phiên mã COX-2 tăng lên ở loại u này [1].

### **3.9. Tác dụng tới $\beta$ -Catenin**

Berberine tác động tới  $\beta$ -catenin mà sự đột biến và biểu hiện quá mức đều liên quan đến nhiều bệnh ung thư, bao gồm



ung thư biểu mô trực tràng, u vú, buồng trứng và nội mạc tử cung. Trong các tế bào ung thư đại tràng, sự biểu hiện của mRNA được điều chỉnh bởi Berberine. Berberine ức chế hiệu quả mức độ hạt nhân của  $\beta$ -catenin bằng cách tăng tương tác giữa protein coli polyposis và  $\beta$ -catenin. Nó tác động âm tính tới sự biểu hiện của protein coli polyposis adenomatous và điều hòa  $\beta$ -catenin [1].

### **3.10. Ức chế sinh ung thư kết hợp với chuyển hóa lipid**

Berberine gây ra quá trình apoptosis thông qua việc giảm biểu hiện FABP và tích tụ các acid béo trong ung thư dạ dày, điều chỉnh giảm các enzym tạo mỡ quan trọng trong ung thư đại tràng. Berberine ức chế con đường kích hoạt protein-1/sterol kích hoạt thụ thể protein-1 (SCAP/SREBP-1) thúc đẩy quá trình tạo lipid, dẫn đến việc điều hòa các enzym tạo mỡ. Điều này dẫn đến ức chế tổng hợp lipid, liên quan đến sự tăng sinh tế bào thông qua con đường Wnt/ $\beta$ -catenin và là một trong những cơ chế chống ung thư của berberin. Tương tự, ảnh hưởng đến JNK kinase quan trọng trong hoạt động phòng ngừa ung thư dựa trên ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid [12].

## **4. Tác dụng hỗ trợ của Berberin tới nhạy cảm thuốc, giảm sự kháng thuốc**

Cho dù bị hạn chế bởi được động học kém, nhưng Berberine dường như rất hiệu quả và có thể được sử dụng trong điều trị kết hợp với hoá trị liệu hoặc các liệu pháp khác. Về độ nhạy cảm, Berberin có thể được coi là chất gây nhạy cảm với ánh sáng trong liệu pháp quang động. Trong một nghiên cứu về bệnh ung thư thận với các tế bào biểu mô ống thận nguồn gốc từ

dòng tế bào HK-2 ở thận bình thường, dòng tế bào ACHN người và dòng tế bào 786-O, Berberine làm tăng mức độ tự động và mức độ phản ứng oxy. Berberine gây ra quá trình apoptosis trong các tế bào này bằng cách cảm ứng caspase 3. Sau khi tiếp xúc kết hợp, quan sát thấy biểu hiện thấp của các gen của enzym phiên mã ngược telomerase ở người và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu-D. Ghi nhận polo-like kinase 3 biểu hiện quá mức sau khi điều trị bằng berberine kết hợp với liệu pháp quang động [13]. Berberine là một chất nhạy cảm tiềm năng đầy hứa hẹn để xạ trị ung thư biểu mô tế bào gan, trong đó Nrf2, một yếu tố phiên mã chính trong tổn thương oxy hóa, cần thiết cho tác dụng của Berberine [14].

Ghi nhận sự nhạy cảm của tế bào ung thư vú, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư bạch cầu, buồng trứng và ung thư phổi với hóa trị liệu kết hợp Berberine. Trong dòng tế bào MDA-MB-231 ung thư vú, Berberine làm tăng nhạy cảm các tế bào ung thư với methyl methanesulfonate, cisplatin và camptothecin. Đồng thời, không quan sát thấy tác dụng hiệp đồng với hydroxurea và olaparib. Cơ chế có lẽ dựa trên tác dụng của Berberine với protein sửa chữa DNA - XRCC1 (protein bổ sung chéo sửa chữa tia X 1) - cắt bỏ base qua trung gian. Đây có thể là một cơ chế chủ yếu trong việc sử dụng berberine điều trị ung thư vú [1].

Điều trị kết hợp Berberine và cisplatin làm tăng rõ rệt sự chết của các tế bào ung thư bằng cách gây ra hiện tượng hoại tử và chết tế bào (necroptosis and apoptosis) ở dòng tế bào ung thư buồng trứng OVCAR3 và ung thư buồng trứng nguyên phát (tác dụng phụ thuộc vào liều lượng và thời gian). Quá trình apoptosis phụ thuộc

vào caspase, trong khi quá trình hoại tử đi kèm với sự hoạt hóa của con đường RIPK3-MLKL. Kết hợp với gefitinib trong ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, berberine ức chế sự chuyển tiếp giữa biểu mô và trung mô [1, 8].

Điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng kết hợp Berberin với doxorubicine cho thấy giảm tái tạo in vitro và in vivo, có tác dụng hiệp đồng ức chế con đường Caspase-3-iPLA2-COX-2 và hiệu quả điều trị độc lập với p53 tốt hơn so với doxorubicin đơn độc trong tế bào bạch cầu. Berberine đã làm đảo ngược sự kháng doxorubicin trong các tế bào ung thư vú MCF-7 và (ADR) kháng lại MCF-7 bằng cách ức chế quá trình autophagy. Là một chất ức chế quá trình tự động autophagy, Berberine ức chế sự hình thành autophagosome trong tế bào MCF-7/ADR bằng cách ngăn chặn sự tích tụ của protein LC3II; gây đảo ngược tình trạng kháng doxorubicin và giảm sự tăng sinh tế bào. Sự tích tụ p62 trong tế bào và sự ức chế autophagy cũng được quan sát thấy. Berberine hoạt động bằng cách điều chỉnh tín hiệu PTEN/Akt/mTOR [1].

Công thức chứa hoạt chất Berberin đóng một vai trò quan trọng. Doxorubicin liên hợp với poly (axit lactic-co-glycolic) và được sử dụng để bao bọc berberin nano làm dừng chu kỳ tế bào trong pha phụ G1, khử cực đáng kể màng ty thể và hoại tử trong dòng tế bào MDA-MB-231 ung thư vú. Nghiên cứu in vivo cho thấy thời gian bán thải và nồng độ thuốc trong huyết tương tăng rất cao [15]. Ngoài ra, công thức Janus kết hợp với acid Hyaluronic mang nano doxorubicin và Berberine thể hiện sự tích tụ khối u và khả năng tăng cường tương thích sinh học.

Berberine kết hợp với curcumin dưới dạng các hạt curcumin lipid rắn có sinh khả dụng cao hơn và có tác dụng chống ung thư in vitro cao hơn so với ở trạng thái tự nhiên. So với việc điều trị đơn lẻ và kết hợp các hạt curcumin lipid rắn và Berberine trong dòng tế bào ung thư nguyên bào thần kinh người SH-SY5Y và dòng tế bào u nguyên bào thần kinh người U-87MG và U-251MG; tỷ lệ tế bào u nguyên bào chết cao hơn, tăng cường phân mảnh DNA, Mức ATP và điện thế của màng ty thể giảm đáng kể trong quá trình đồng xử lý các hạt curcumin lipid rắn và Berberine [16].

Phức hợp Berberine mới nhắm vào telomerase gây rối loạn chức năng của ty thể, tổn thương telomere DNA và bắt giữ chu kỳ tế bào. Berberine được nạp sẵn vào acid folic, nhắm mục tiêu vào các chất mang nano silica trung tính vàng Janus, có tác dụng chống khối u gan rất mạnh ở bệnh nhân, đảm bảo an toàn sinh học tốt và bảo vệ hiệu quả các mô bình thường. Điều ghi nhận là Berberine là một hợp chất có khả năng liên kết với G-quadruplexes. Hiện nay, Berberine cũng đã được chứng minh là làm tăng ái lực của iminopyrenyl- $\beta$ -cyclodextrin đối với DNA, gợi ý quan trọng trong việc phát triển các công thức điều trị mới [1].

## 5. Tác dụng dự phòng ung thư

Berberine kết hợp với d-tri-phenyl-phosphonium ở nồng độ chỉ gây độc cho tế bào ung thư làm giảm lây truyền của tế bào gốc ung thư, có thể ngăn ngừa hình thành khối u và di căn, đóng vai trò quan trọng trong việc kháng trị liệu ung thư [1].

Berberine làm giảm rõ rệt mức Geboes trong bệnh viêm đại tràng in vivo. Kết hợp giữa mesalamine và Berberine tăng cường

tác dụng chống viêm của mesalamine ở bệnh nhân viêm loét đại tràng. Tác dụng chống viêm của Berberine ngăn ngừa các bệnh ung thư liên quan đến viêm như ung thư đại trực tràng [17].

## 6. Thách thức đối với các dẫn xuất và công thức mới của Berberine

Mặc dù các muối clorua hoặc sulphat của Berberin hòa tan tốt hơn và đã được sử dụng trên lâm sàng [3], sinh khả dụng thấp và các thông số dược động học kém của Berberin vẫn là thách thức chính trong việc sử dụng tiềm năng của nó. Bên cạnh các công thức mới, phát triển các dẫn xuất mới có hoạt tính sinh học tương tự dựa trên các cơ chế giống nhau nhưng không bị giới hạn bởi các thông số dược lý thấp dường như là mục tiêu quan trọng nhất. Các hợp chất dựa trên Berberine sẽ có hiệu quả ở nồng độ thấp hơn và có hoạt tính sinh học mạnh hơn hiện đang được nghiên cứu kỹ lưỡng.

Cho đến nay, các dẫn xuất berberine-12-amine đã được đánh giá về khả năng ức chế sự phát triển của các dòng tế bào ung thư ở người. Các dạng 12-aminoberberine chloride bậc bốn, 12-Nitroberberine chloride bậc bốn, 12-Aminotetrahydroberberine bậc ba và các dẫn xuất 12-Aminoberberine cho thấy các hoạt động ức chế tăng trưởng tế bào ung thư người: Dòng tế bào đại trực tràng HCT-8, dòng tế bào ung thư dạ dày BGC-823, dòng tế bào ung thư gan Bel7402, dòng tế bào ung thư cổ tử cung HeLa và dòng tế bào ung thư phổi A549. Các clorid Berberine-12-N, N-di-n-alkylamine bậc bốn mạnh hơn đáng kể so với các chất khử. Tác dụng tăng lên khi chuỗi cacbon n-alkyl của 12-N, N-di-n-alkylamino trong phạm vi khoảng 6 - 8 nguyên tử cacbon. Chuỗi

cacbon n-alkyl khi số nguyên tử cacbon vượt quá 6 - 8 nguyên tử gây giảm tác dụng. Hoạt động của cấu trúc amin bậc ba cao hơn đáng kể so với bậc hai [18].

Các dẫn xuất được thay thế 13-alkyl của Berberin hoạt động mạnh hơn bản thân Berberin đối với các dòng tế bào ung thư ở người. Trong các tế bào MDA-MB-231 kháng xạ trị, có mức độ gen đơn bào thấp hơn và mức độ gen kháng xạ trị cao hơn so với dòng tế bào MDA-MB-231 ung thư vú được điều trị bằng 13-Ethylberberine. 13-Ethylberberine gây ra apoptosis bằng thúc đẩy các loại phản ứng oxy hoá trong ty thể và nội bào, điều chỉnh protein liên quan đến con đường nội tại của apoptosis [18].

Việc tổng hợp và phân tích các dẫn xuất thay thế 9-O của Berberin cũng cho những hiệu quả đầy hứa hẹn. Dẫn xuất Berberin (9- (3-bromopropoxy) -10-metoxi-5,6-dihydro- [1, 3] dioxolo [4,5-g] isoquino [3,2-a] isoquinolin-7-ylum bromua) được phát hiện có hoạt tính chống tăng sinh cao hơn 30 lần và hoạt động gây chết apoptosis cao hơn 6 lần trong tế bào bệnh bạch cầu, so với Berberine [18].

Ngoài ra, việc đánh giá các dẫn xuất Berberin có nhóm thế cis ở vị trí C9 và C13 [17, 18] hoặc 13-[CH<sub>2</sub>CO-Cys- (Bzl) -OBzl] - Berberine và một loạt các dẫn xuất berberin có vị trí 9-O biến đổi đã được mô tả. Các nhóm metylen-dioxy và metoxyl trong Berberin dường như đặc biệt quan trọng đối với hoạt tính chống ung thư [1, 18].

## 7. Berberine trong các thử nghiệm lâm sàng

Do có nhiều tác dụng và an toàn, có rất nhiều thử nghiệm Berberine trên lâm sàng: bệnh tâm thần phân liệt, bệnh lý chuyển hóa, béo phì, đái tháo đường tít 2 và

kháng insulin; gan nhiễm mỡ không do rượu, rối loạn lipid và tăng cholesterol máu; u tuyến đại trực tràng, loét dạ dày, viêm dạ dày mạn tính và ung thư dạ dày. Hoạt tính chống ung thư của nó được nghiên cứu để đánh giá việc giảm thiểu tác động của xạ trị trong điều trị ung thư hạch, ung thư cổ tử cung. Ở bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ trong quá trình xạ trị, Berberine có tác dụng bảo vệ tế bào phổi khỏi tổn thương do bức xạ ion hóa gây ra. Ở bệnh nhân u thần kinh đệm, Berberin gây nhạy cảm một cách chọn lọc các tế bào khối u với bức xạ ion hóa, trong khi các tế bào khỏe mạnh vẫn ở mức độ nhạy như cũ. Có nhiều thử nghiệm lâm sàng đã hoàn thành đánh giá Berberine. Mục tiêu chính là đánh giá tác dụng làm giảm mức cholesterol và glucose. Tiềm năng dinh dưỡng của Berberin kết hợp với một số hợp chất tự nhiên cũng rất thú vị [1, 18].

Ở bệnh nhân đái tháo đường typ 2, Berberine cải thiện đáng kể mức đường huyết lúc đói, mức đường huyết sau ăn và mức độ glycosyl hóa hemoglobin và giảm đề kháng insulin. Berberine có tác dụng kiểm soát đường huyết tương đương với metformin; dường như có lợi thế hơn rosiglitazone. Cần đánh giá thêm trên một số lượng bệnh nhân lớn hơn [1, 2].

Berberin phối với crom picolinate, inositol, curcumin và banaba cải thiện chuyển hóa glyco và cholesterol toàn phần, triglycerid và giảm tình trạng viêm ở những bệnh nhân bị rối loạn đường huyết. Cũng có sự giảm mức độ insulin huyết tương lúc đói và mức độ glycated hemoglobin, mức độ nhạy cảm của protein C phản ứng đã giảm. Trong hội chứng chuyển hóa ở bệnh tâm thần phân liệt, Berberin có ảnh hưởng tới bài tiết insulin, độ nhạy insulin và hội chứng chuyển hóa, làm giảm đáng kể chu

vi vòng eo, giảm rõ rệt về huyết áp tâm thu, triglycerid, diện tích dưới đường cong của glucose, diện tích dưới đường cong của chỉ số insulin và tăng chỉ số Matsuda. Berberin cũng làm giảm bài tiết insulin và nồng độ triglycerid; làm tăng độ nhạy cảm với insulin. Berberine và bifidobacteria có thể hỗ trợ điều trị bệnh tiểu đường [1, 2].

Sử dụng chiết xuất men gạo đỏ, Berberine và Policosanols kết hợp với chế độ ăn kiêng giảm lipid huyết ở bệnh nhân có nguy cơ tăng cholesterol máu từ thấp đến trung bình đã làm giảm mức cholesterol toàn phần và mức LDL-C. Ở bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu, bổ sung Berberine với can thiệp lối sống đã làm giảm mạnh hàm lượng chất béo trong gan, cải thiện lipid huyết thanh và trọng lượng cơ thể. Berberine làm giảm trọng lượng cơ thể và thành phần lipid hiệu quả hơn pioglitazone. Tác dụng phụ nhẹ và chủ yếu ảnh hưởng đến hệ tiêu hóa. Sử dụng Berberin kết hợp với các hợp chất có nguồn gốc thực vật như acid chlorogenic và tocotrienols ở phụ nữ mãn kinh có nguy cơ rối loạn lipid máu cho thấy sự giảm mức LDL và cholesterol toàn phần [1, 3].

Berberine có tác dụng với *Helicobacter pylori* tương tự bismuth [19]. Bệnh nhân có u tuyến đại trực tràng được cắt polyp hoàn toàn được dùng Berberine hai lần mỗi ngày chứng minh là an toàn và hiệu quả, giảm nguy cơ tái phát.

Hiện tại, Berberine đang ở giai đoạn thử nghiệm lâm sàng với tác dụng hỗ trợ tim mạch và chuyển hóa. Tác dụng có lợi của Berberin đối với các yếu tố nguy cơ của bệnh tim mạch và tác dụng chống kết tập tiểu cầu của nó được đánh giá trên lâm sàng ở những bệnh nhân sau can thiệp mạch vành qua da chủ động trong bệnh

mạch vành. Berberine hiện đang được đánh giá là tác nhân phòng ngừa ở những bệnh nhân ung thư đại trực tràng trước đó được điều trị bằng gefitinib. Trong tương lai gần nhất, Berberin sẽ được nghiên cứu lâm sàng trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi, xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch kháng corticosteroid hoặc tái phát, bệnh nhân đau mảnh ghép và tụt lợi, bệnh nhân đái tháo đường... [20].

#### 4. Kết luận

Berberine là một trong những tác nhân tự nhiên thú vị và hứa hẹn nhất hiện nay do có nhiều hoạt tính sinh học, đặc biệt là tác dụng tới quá trình chết tế bào, sinh ung thư và di căn. Là một hợp chất tự nhiên có độc tính thấp đối với các tế bào khỏe mạnh, Berberine cho thấy hiệu quả tuyệt vời trong việc điều trị nhiều giai đoạn lâm sàng, ví dụ, rối loạn chuyển hóa và các triệu chứng liên quan, viêm hoặc phòng ngừa ung thư và điều trị ung thư kết hợp. Tuy nhiên, có những hạn chế trong việc hòa tan, hấp thụ và phân phối sinh học của Berberin.

Hiện nay, việc phát triển các công thức mới và các dẫn xuất mới là một xu hướng rất quan trọng trong nghiên cứu Berberin nhằm khắc phục những hạn chế của nó trong ứng dụng lâm sàng

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rafał Podgórski, Renata Nowak; Biological Activity of Berberine-A Summary Update; *Toxins* 2020, 12(11), 713; <https://doi.org/10.3390/toxins12110713>.
2. Feng, X.; Sureda, A.; Jafari, S.; Memariani, Z.; Tewari, D.; Annunziata, G.; Barrea, L.; Hassan, S.T.S.; Šmejkal, K.; Malaník, M.; et al. Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics. *Theranostics* 2019, 9, 1923-1951.
3. Wang, Y.; Zidichouski, J.A. Update on the Benefits and Mechanisms of Action of the Bioactive Vegetal Alkaloid Berberine on Lipid Metabolism and Homeostasis. *Cholesterol* 2018, 2018, 7173920.
4. Zeng, X.-H.; Zeng, X.-J.; Li, Y.-Y. Efficacy and safety of berberine for congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2003, 92, 173-176.
5. Barrios, V.; Escobar, C.; Cicero, A.F.G.; Burke, D.; Fasching, P.; Banach, M.; Bruckert, E. A nutraceutical approach (Armolid Plus) to reduce total and LDL cholesterol in individuals with mild to moderate dyslipidemia: Review of the clinical evidence. *Atheroscler Suppl.* 2017, 24, 1-15.
6. Fan, J.; Zhang, K.; Jin, Y.; Li, B.; Gao, S.; Zhu, J.; Cui, R. Pharmacological effects of berberine on mood disorders. *J. Cell. Mol. Med.* 2019, 23, 21-28.
7. Hu, X.; Zhang, Y.; Xue, Y.; Zhang, Z.; Wang, J. Berberine is a potential therapeutic agent for metabolic syndrome via brown adipose tissue activation and metabolism regulation. *Am. J. Transl. Res.* 2018, 10, 3322-3329.
8. Singh, N.; Sharma, B. Toxicological Effects of Berberine and Sanguinarine. *Front. Mol. Biosci.* 2018, 5.
9. Imenshahidi, M.; Hosseinzadeh, H. Berberis Vulgaris and Berberine: An Update Review. *Phytother. Res.* 2016, 30, 1745-1764.

10. Liu, D.; Meng, X.; Wu, D.; Qiu, Z.; Luo, H. A Natural Isoquinoline Alkaloid With Antitumor Activity: Studies of the Biological Activities of Berberine. *Front. Pharmacol.* 2019, *10*.
11. Li, L.; Wang, X.; Sharvan, R.; Gao, J.; Qu, S. Berberine could inhibit thyroid carcinoma cells by inducing mitochondrial apoptosis, G0/G1 cell cycle arrest and suppressing migration via PI3K-AKT and MAPK signaling pathways. *Biomed. Pharmacother.* 2017, *95*, 1225-1231.
12. Zhao, L.; Zhang, C. Berberine Inhibits MDA-MB-231 Cells by Attenuating Their Inflammatory Responses. *BioMed Res. Int.* 2020, *2020*, 3617514.
13. Lopes, T.Z.; de Moraes, F.R.; Tedesco, A.C.; Arni, R.K.; Rahal, P.; Calmon, M.F. Berberine associated photodynamic therapy promotes autophagy and apoptosis via ROS generation in renal carcinoma cells. *Biomed. Pharmacother. Biomed. Pharmacother.* 2020, *123*, 109794.
14. Ashrafizadeh, M.; Fekri, H.S.; Ahmadi, Z.; Farkhondeh, T.; Samarghandian, S. Therapeutic and biological activities of berberine: The involvement of Nrf2 signaling pathway. *J. Cell. Biochem.* 2020, *121*, 1575-1585.
15. Khan, I.; Joshi, G.; Nakhate, K.T.; Kumar, R.; Gupta, U. Nano-Co-Delivery of Berberine and Anticancer Drug Using PLGA Nanoparticles: Exploration of Better Anticancer Activity and In Vivo Kinetics. *Pharm. Res.* 2019, *36*, 149.
16. Maiti, P.; Plemmons, A.; Dunbar, G.L. Combination treatment of berberine and solid lipid curcumin particles increased cell death and inhibited PI3K/Akt/mTOR pathway of human cultured glioblastoma cells more effectively than did individual treatments. *PLoS ONE* 2019, *14*, e0225660.
17. Xu, L.; Zhang, Y.; Xue, X.; Liu, J.; Li, Z.-S.; Yang, G.-Y.; Song, Y.; Pan, Y.; Ma, Y.; Hu, S.; et al. A Phase I Trial of Berberine in Chinese with Ulcerative Colitis. *Cancer Prev. Res.* 2020, *13*, 117-126.
18. Zhang, C.; Sheng, J.; Li, G.; Zhao, L.; Wang, Y.; Yang, W.; Yao, X.; Sun, L.; Zhang, Z.; Cui, R. Effects of Berberine and Its Derivatives on Cancer: A Systems Pharmacology Review. *Front. Pharmacol.* 2020, *10*.
19. Zhang, D.; Ke, L.; Ni, Z.; Chen, Y.; Zhang, L.-H.; Zhu, S.-H.; Li, C.-J.; Shang, L.; Liang, J.; Shi, Y.-Q. Berberine containing quadruple therapy for initial Helicobacter pylori eradication. *Medicine* 2017, *96*.
20. Mirhadi, E.; Rezaee, M.; Malaekheh-Nikouei, B. Nano strategies for berberine delivery, a natural alkaloid of Berberis. *Biomed. Pharmacother.* 2018, *104*, 465-473.