

BERBERIN – ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ TRIỂN VỌNG ĐIỀU TRỊ

TÓM TẮT

Berberin (BBR) là một hợp chất tự nhiên có trong nhiều loài thực vật thuộc họ Hoàng Liên (*Ranunculaceae*) và Hoàng Liên gai (*Berberidaceae*). Nghiên cứu này đã tổng hợp các đặc tính dược động học và triển vọng điều trị của BBR, đặc biệt tập trung vào các tác dụng lên quá trình chuyển hóa và các bệnh lý tim mạch. BBR đã được chứng minh là có khả năng chống viêm, giảm cholesterol máu, cải thiện độ nhạy insulin và tăng cường chức năng nội mô. Điều này góp phần giảm nguy cơ mắc các bệnh tim mạch và rối loạn chuyển hóa như bệnh đái tháo đường tuýp 2 và béo phì. Tuy nhiên, BBR có sinh khả dụng thấp khi sử dụng đường uống, gây thách thức lớn trong ứng dụng lâm sàng. Các phương pháp như sử dụng công nghệ nano và dẫn chất mới đang được nghiên cứu nhằm cải thiện sinh khả dụng và hiệu quả điều trị của BBR. Mặc dù cần thêm các nghiên cứu lâm sàng để xác định liều dùng tối ưu và an toàn, nhưng BBR cho thấy tiềm năng lớn trong điều trị các bệnh lý liên quan đến chuyển hóa và có thể trở thành một phần quan trọng của các phương pháp điều trị dựa trên dược liệu tự nhiên trong tương lai.

Từ khóa: Berberin, dược động học, bệnh chuyển hóa, bệnh tim mạch

BERBERIN: PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND THERAPEUTIC POTENTIAL

ABSTRACT

Berberine (BBR) is a natural compound found in various plants of the Ranunculaceae and Berberidaceae family. This review summarizes the pharmacokinetic properties and therapeutic potential of BBR, with a focus on its effects on metabolism and cardiovascular diseases. BBR has been shown to have anti-inflammatory properties, reduce blood cholesterol, improve insulin sensitivity, and enhance endothelial function. These effects contribute to lowering the risk of cardiovascular diseases and metabolic disorders such as type

Đặng Khánh Chi¹, Hoàng Thị Tuyết Nhung^{2*}

2 diabetes and obesity. However, BBR has low bioavailability when taken orally, posing a significant challenge for clinical application. Strategies such as the use of nanotechnology and novel derivatives are being explored to improve the bioavailability and therapeutic efficacy of BBR. Although further clinical studies are needed to determine the optimal and safe dosage, BBR shows great potential in the treatment of metabolism-related diseases and may become an important part of natural-based therapeutic approaches in the future.

Keywords: Berberine, pharmacokinetics, metabolic diseases, cardiovascular diseases

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gánh nặng sức khỏe toàn cầu do các bệnh mạch máu, như xơ vữa động mạch, bệnh mạch máu não, tăng huyết áp và các biến chứng của bệnh tiểu đường, đang gia tăng nhanh chóng. Các khảo sát dịch tễ học đã chỉ ra rằng chi phí điều trị các bệnh mạch máu ngày càng tăng trên toàn thế giới làm ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Nhiều cơ chế bệnh sinh phức tạp, bao gồm viêm, stress oxy hóa, và rối loạn chuyển hóa lipid, được xác định là các yếu tố chính thúc đẩy sự phát triển của bệnh lý mạch máu. Mặc dù các liệu pháp y học hiện đại đã đóng góp đáng kể vào việc kiểm soát các bệnh này, nhưng chi phí điều trị cao cùng với các tác dụng không mong muốn khi sử dụng dài hạn đã đặt ra nhu cầu cấp thiết về các phương pháp điều trị thay thế. Các hợp chất có nguồn gốc tự nhiên đang thu hút sự chú ý của cộng đồng khoa học do có tiềm năng điều trị hiệu quả với ít tác dụng phụ hơn. Với lịch sử sử dụng lâu dài trong y học cổ truyền, berberin (BBR) đã thu hút sự quan tâm lớn của cộng đồng khoa học nhờ vào những tác dụng sinh học đa dạng, đặc biệt trong lĩnh vực chuyển hóa và tim mạch. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng BBR có khả năng điều chỉnh các chỉ số chuyển hóa quan trọng như giảm cholesterol, cải thiện độ nhạy insulin và tăng cường chức năng nội mô, qua đó góp phần giảm nguy cơ bệnh tim mạch và hỗ trợ điều trị các rối loạn chuyển hóa như đái tháo đường tuýp 2.

Do đó, trong bài tổng quan này, chúng tôi hệ thống hóa một số tác dụng sinh học nổi bật được nghiên cứu gần đây của BBR có tiềm năng ứng dụng cao trong điều trị các bệnh mạch máu và chuyển hóa

1. Trường THPT Nguyễn Siêu, Hà Nội

2. Trường Đại học Dược Hà Nội

* Tác giả liên hệ: Hoàng Tuyết Nhung

Email: nhunghtt@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 10/8/2024

Ngày phản biện: 16/8/2024

Ngày duyệt bài: 8/9/2024

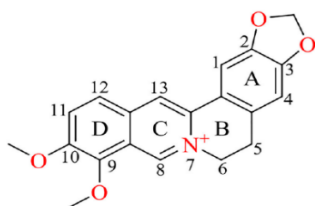
bằng cách sử dụng cơ sở dữ liệu trực tuyến của ScienceDirect, PubMed, Google Scholar.

II. TỔNG QUAN VỀ BERBERIN

2.1. Nguồn gốc, tính chất lý hóa của berberin

Berberin (BBR) là một isoquinolin alkaloid, tồn tại tự nhiên trong rễ, thân rễ và vỏ thân của các loài cây thuốc khác nhau từ các họ Hoàng Liên (Ranunculaceae), họ Hoàng Liên gai (Berberidaceae), và [1].

BBR là tinh thể màu vàng, điểm nóng chảy 145,1 – 146,7 °C, không mùi, có vị rất đắng, tan trong nước nóng, ít tan trong ethanol và nước, không tan trong chloroform, ether và các dung môi hữu cơ khác. BBR ($C_{20}H_{18}NO_4^+$, CAS no: 2086–83-1) có khối lượng phân tử là 336,4 g/mol. Danh pháp IUPAC của hợp chất là 16,17-dimethoxy-5,7-dioxo-13-azoniapentacyclo[11.8.0.0^{2,10}.0^{4,8}.0]henicos-1(13),2,4(8),9,14,16,18,20-octaene [2]. Cấu trúc của BBR bao gồm một vòng dihydroisoquinolin và một vòng isoquinolin phẳng (Hình 1).



Hình 1. Công thức cấu tạo của BBR [3]

Bộ khung phân tử của BBR có thể được chia thành bốn vòng, A, B, C và D, với C₂ và C₃ của vòng A tạo thành nhóm methylenedioxy chịu trách nhiệm cho hầu hết các tác dụng sinh học của BBR. Vòng “C” chứa cấu trúc amoni bậc bốn (với N⁺ trong vòng thơm), có tác dụng kháng khuẩn. Trong vòng “D”, C₉ và C₁₀ đều gắn với một nhóm methoxy [3].

Hiện nay, các nghiên cứu về biến đổi cấu trúc của BBR để tăng cường tác dụng sinh học chủ yếu tập trung vào các vòng “C” và “D”. Bằng chứng hiện có cho thấy alkyl hóa hoặc acyl hóa trong vòng “D” dẫn đến tác dụng hạ đường huyết. Việc đưa acid cinnamic vào vị trí 9-O gây ra tác dụng hạ đường huyết mạnh. Alkyl hóa C₈ và C₁₃ đã được chứng minh là làm tăng độc tính tế bào. Tương tự như vậy, các vị trí N₇ và C₁₃ dễ bị biến đổi làm tăng tác dụng chống tăng sinh tế bào của BBR [4].

2.2. Tình hình cấp phép và sử dụng các chế phẩm chứa BBR

Dược liệu chứa BBR đã được ghi chép trong Thần Nông Cổ Thư và được sử dụng ở Trung Quốc vào khoảng năm 3000 trước Công Nguyên

[5]. BBR tinh khiết chiết xuất từ các dược liệu này được sản xuất dưới các dạng bào chế hiện đại như viên nén, viên nén bao phim, viên nén bao đường, viên nang cứng và đã được cấp phép dưới dạng thuốc ở Trung Quốc, Việt Nam [6], [7] với chỉ định điều trị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa, liều lượng 0,1 g mỗi lần, uống 1-3 lần mỗi ngày tùy mức độ nhiễm khuẩn [3].

Theo thống kê, đến ngày 08 tháng 8 năm 2024, Cục Quản lý Dược Việt Nam đã cấp phép cho tổng cộng 76 thuốc sản xuất trong nước chứa BBR tinh khiết dưới dạng muối BBR clorid. Trong số này, 48 chế phẩm chứa BBR clorid đơn chất (được phân loại là thuốc hóa dược) và 28 chế phẩm chứa BBR clorid kết hợp với một loại hoặc vài loại trong số các dược liệu sau: bột rễ hoặc cao đặc mộc hương, cao khô ba chẽ, cao đặc mộc hoa trắng, bột quả ngô thù du, bột rễ bạch thược, bột nha đam tử, bột tỏi... (được phân loại là thuốc dược liệu) [8].

Hầu hết các nước phát triển như Hoa Kỳ, Liên minh châu Âu (EU), Úc, Canada, Singapore... hiện đang cấp phép cho các chế phẩm chứa BBR dưới dạng thực phẩm chức năng (TPCN) với các chỉ định phổ biến như hỗ trợ điều trị tăng lipid máu và rối loạn chuyển hóa (đái tháo đường type 2). Việc đăng ký, sản xuất, lưu hành các sản phẩm này được quản lý theo quy chế đối với TPCN [3].

Chưa tìm thấy tài liệu tham khảo nào trong các cơ sở dữ liệu hiện có về việc cấp phép và sản xuất BBR ở Việt Nam dưới dạng TPCN. Việc sử dụng BBR như một TPCN hiện tại trong cộng đồng ở Việt Nam là tự phát, với các sản phẩm xách tay từ nước ngoài.

III. CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC ĐỘNG HỌC CỦA BERBERIN

3.1. Hấp thu

Hấp thu kém khi uống với sinh khả dụng thấp. Sinh khả dụng tuyệt đối của BBR là 0,37% khi uống liều đơn tương ứng 48,2; 120 hoặc 240 mg/kg thể trọng chuột cống. Sinh khả dụng 0,68% đo được ở các mẫu huyết tương chuột cống với nồng độ đỉnh C_{max} là 9,48 ng/ml và diện tích dưới đường cong (AUC)_{0→36} giờ là 46,5 ng.giờ/ml. Sau khi uống liều đơn 50 mg/kg thể trọng thỏ nồng độ đỉnh đạt được là 0,411 µg/ml [3], [9].

Một số nghiên cứu về sinh khả dụng của BBR trên người cũng đã được thực hiện. Trong một nghiên cứu, C_{max} trung bình 8 giờ sau khi uống liều 400 mg là 0,4 ng/ml. Một nghiên cứu khác báo

cáo rằng Cmax của BBR ở 10 người tình nguyện khỏe mạnh uống liều 500 mg là rất thấp, ở mức 0,07 nmol/l [10].

Người ta cho rằng, sinh khả dụng thấp của BBR in vivo có liên quan chặt chẽ với quá trình đào thải lần đầu qua ruột rộng rãi, trong đó thuốc được loại khỏi tuần hoàn qua quá trình chuyển hóa ở gan dẫn đến mức độ lưu thông toàn thân thấp. Ngoài ra, một mô hình đơn lớp tế bào Caco-2 đã được sử dụng để xác nhận rằng BBR là chất nền cho chất vận chuyển thuốc P-glycoprotein, có thể góp phần làm giảm hấp thu BBR trong các tế bào biểu mô ruột non do khuếch tán thụ động [11].

3.2. Phân bố

BBR phân bố chủ yếu vào các mô gan, thận, cơ, phổi, não, tim, tụy và mỡ sau khi uống, với nồng độ giảm dần theo thứ tự. Trong hầu hết các nghiên cứu, nồng độ BBR ở mô cao hơn gấp khoảng 70 lần nồng độ trong huyết tương sau khi uống 4 giờ [9].

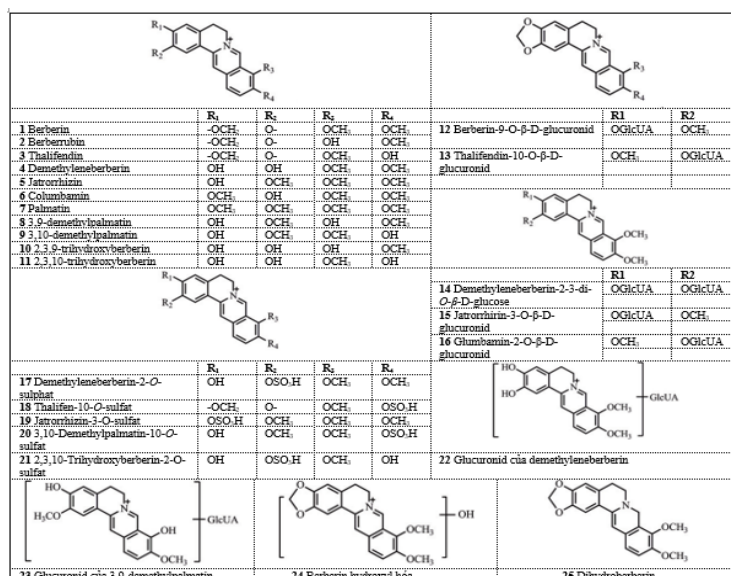
Sự sẵn có của các công nghệ mới như phân tích thành phần bằng phép đo khối phổ ion hóa sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC–ESI/MS)/khối phổ (MS) và hình ảnh MS có thể cho phép thăm dò cải thiện sự phân bố mô của BBR. Thực tế là BBR được phân bố rộng rãi trong các mô có thể hữu ích trong điều trị một số bệnh, điều này có thể mở rộng phạm vi ứng dụng lâm sàng của nó. Ví dụ, với đặc tính làm giàu tại gan, điều trị bằng đường uống với 100 mg/kg có thể thúc đẩy bài tiết cholesterol từ gan vào mật [3].

3.3. Chuyển hóa

BBR được chuyển hóa nhanh ở gan và bởi hệ vi khuẩn đường ruột thành các chất chuyển hóa có hoạt tính sinh học tương tự BBR [10]. Các con đường chuyển hóa BBR chính in vivo là demethyl hóa, khử và hydroxyl hóa (các chất chuyển hóa BBR pha I), glucuronid hóa, sulfat hóa và methyl hóa tiếp theo (các chất chuyển hóa BBR pha II) [9].

Quá trình chuyển hóa BBR có liên quan chặt chẽ đến các enzyme cytochrom P450 (CYP450) trong gan. Các nghiên cứu về quá trình chuyển hóa BBR đã chỉ ra rằng BBR có thể được chuyển hóa bởi các phân nhóm enzyme CYP450, trong đó các enzyme chuyển hóa quan trọng nhất là CYP2D6 và CYP1A2, đóng vai trò quan trọng trong quá trình hình thành các chất chuyển dạng sinh học của BBR ở chuột và người. Sau 0,5 giờ và 1 giờ uống BBR, các chất chuyển hóa chính và các liên hợp acid glucuronic tương ứng của chúng đã được phát hiện trong các mô gan và mật [10].

Ruột là cơ quan chính trong quá trình dùng thuốc qua đường uống để hấp thụ và chuyển hóa thuốc. Hệ vi khuẩn đường ruột, một “cơ quan” vô hình trong cơ thể, đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa này. Sau khi uống, BBR trải qua nhiều quá trình biến đổi sinh học dưới tác động của hệ vi khuẩn đường ruột, dẫn đến sự thay đổi về đặc tính và nồng độ của nó. Các chất chuyển hóa chính do BBR tạo ra dưới tác động của hệ vi khuẩn đường ruột bao gồm các dẫn chất demethoxy hóa và hydrogen hóa. BBR có thể bị hydrogen hóa bởi enzyme nitroreductase (NR) do hệ vi khuẩn đường ruột tạo ra, chuyển thành dạng có thể hấp thu là dihydroberberin. Sau đó, dihydroberberin được oxy hóa trở lại thành BBR khi hấp thu vào mô ruột và đi vào máu [9], [10].



Hình 2. Cấu trúc của BBR và các chất chuyển hóa in vivo của nó đã xác định được [10]

Quá trình chuyển hóa bởi hệ vi khuẩn đường ruột là một đặc điểm thú vị và quan trọng của BBR. Cần có thêm nhiều nghiên cứu trong tương lai để làm rõ tính chất dược lực học của quá trình này.

3.4. Thải trừ

BBR được tìm thấy trong phân với tỷ lệ phục hồi là 22,74% sau khi uống một liều duy nhất (200 mg/kg) trong 48 giờ. Thalifendin là chất chuyển hóa nhiều nhất của BBR được bài tiết qua mật, nước tiểu và phân ở chuột. Trong một nghiên cứu khác, 18,6% BBR được bài tiết qua phân dưới dạng berberrubine sau khi tiêm vào dạ dày với liều duy nhất 48,2 mg/kg. Tổng lượng thu hồi BBR và các chất chuyển hóa của nó từ nước tiểu, mật và phân là 41,2% ở chuột [3].

IV. TÁC DỤNG SINH HỌC VÀ TRIỂN VỌNG ĐIỀU TRỊ CỦA BERBERIN

4.1. Tác dụng sinh học

Các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng sơ bộ đã chứng minh rằng BBR có thể điều chỉnh nhiều con đường sinh học, bao gồm các cơ chế liên quan đến chuyển hóa, viêm, và tín hiệu tế bào. Những tác dụng này góp phần vào triển vọng sử dụng BBR như một liệu pháp tiềm năng cho nhiều bệnh lý khác nhau, đặc biệt là các bệnh liên quan đến chuyển hóa và tim mạch.

4.1.1. Tác dụng lên quá trình chuyển hóa lipid

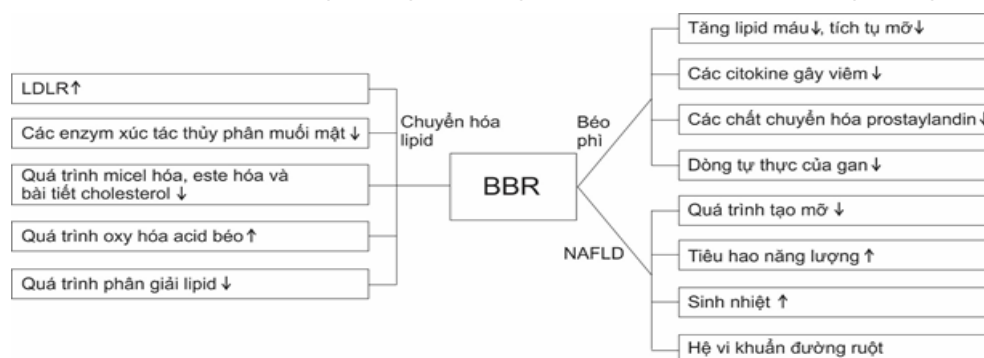
BBR làm giảm cholesterol hiệu quả đã được chứng minh trong các thử nghiệm lâm sàng [3], [10], [12], [13], [14].

BBR làm giảm cholesterol huyết thanh, chất béo trung tính và cholesterol lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL-C) mà không ảnh hưởng đến mức cholesterol lipoprotein tỷ trọng cao (HDL-C) trong huyết thanh [14]. Một số nghiên cứu còn cho thấy có sự tăng nhẹ HDL-C [3].

Theo kết quả thí nghiệm trên tế bào gan, BBR làm tăng biểu hiện thụ thể lipoprotein tỷ trọng thấp (Low Density Lipoprotein Receptor – LDLR) bằng cách kích thích trực tiếp kinase điều hòa tín hiệu ngoại bào (Extracellular signal-regulated kinase – ERK) để ổn định mRNA LDLR, kết quả là cân bằng nội môi LDL-C được cải thiện. Cơ chế này không liên quan đến việc kích hoạt các yếu tố phiên mã điều chỉnh biểu hiện của các gen liên quan đến quá trình tổng hợp cholesterol, acid béo, và triglycerid ((Sterol Regulatory Element-Binding Proteins – SREBP) hoặc các hoạt động của men khử HMG-CoA. Do đó, BBR là một TPCN được coi là một liệu pháp thay thế để giảm mức LDL-C ở những bệnh nhân dung nạp statin nhằm tránh phản ứng bất lợi về cơ bắp liên quan đến statin (phản ứng tiêu cơ vân) [13].

BBR có thể làm tăng mức độ phosphoryl hóa AMPK và ACC ở gan ở chuột béo phì để thúc đẩy quá trình oxy hóa acid béo, cuối cùng cải thiện tình trạng tăng lipid máu và loại bỏ sự tích tụ mỡ thừa ở gan. BBR có tác dụng chống tiêu mỡ chủ yếu bằng cách làm giảm sự ức chế phosphodiesterase của tế bào mỡ 3T3-L1, dẫn đến làm giảm quá trình phân giải mỡ do cAMP gây ra.

BBR điều chỉnh sự biểu hiện của các gen trao đổi chất, ngăn chặn quá trình tạo lipid và gây ra sự tiêu hao năng lượng bằng cách kích hoạt hoạt động AMPK trong mô mỡ và cơ. BBR ức chế sự biểu hiện của các enzyme tạo mỡ (các enzyme tổng hợp acid béo như acetyl-CoA carboxylase, acyl-CoA synthase và lipoprotein lipase) và các yếu tố phiên mã (SREBP-1c, C/EBP- α và PPAR- γ), do đó làm giảm sản xuất tế bào mỡ và bài tiết leptin. Kết quả là trọng lượng cơ thể giảm và mức chất béo trung tính giảm [12], [13].



Hình 3. Tác dụng của BBR đối với chuyển hóa lipid, béo phì và bệnh gan nhiễm mỡ không do rượu (Nonalcoholic Fatty Liver Disease – NAFLD) [12]

4.1.2. Tác dụng chống viêm

Viêm là một trong những loại phản ứng miễn dịch chính đóng vai trò then chốt trong khả năng miễn dịch bẩm sinh và thích nghi để bảo vệ cơ thể con người chống lại nhiều kích thích có hại. Một tình trạng viêm thành công và được kiểm soát thường loại bỏ các tác nhân gây bệnh xâm nhập (vi khuẩn, virus và nấm) và thúc đẩy quá trình sửa chữa và tái tạo mô.

Trong quá trình viêm, một số cytokine và chemokine tiền viêm, bao gồm yếu tố hoại tử khối u- α (TNF- α), interleukin (IL)-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-8, IL-12 và interferon- γ (IFN- γ) được sản xuất bởi các tế bào miễn dịch. Thông qua tương tác với các thụ thể bề mặt tế bào, các chất trung gian gây viêm này gây ra tín hiệu nội bào trong các tế bào miễn dịch, thúc đẩy sản xuất nhiều cytokine tiền viêm hơn trong vòng khuếch đại dương tính [15].

Ba con đường truyền tín hiệu chính, bao gồm NF- κ B (Nuclear Factor- κ B – Yếu tố hạt nhân-kappa B), JAK/STAT (Janus Kinases/Signal Transducer and Activator of Transcriptions – Janus kinase/Bộ chuyển đổi tín hiệu và bộ kích hoạt phiên mã) và MAPK (Mitogen-Activated Protein Kinase – Kinase protein hoạt hóa bởi Mitogen), rất cần thiết cho một số sự kiện tế bào như kích hoạt, tăng sinh và biệt hóa tế bào miễn dịch và đóng vai trò quan trọng trong việc khởi phát và thúc đẩy viêm. BBR có tác dụng điều hòa đối với cả ba con đường truyền tín hiệu NF- κ B, JAK/STAT và MAPK *in vitro* ở nhiều loại tế bào miễn dịch và *in vivo* trong một số bệnh viêm nhiễm thực nghiệm [15], [16].

Tác dụng điều hòa của BBR trên con đường tín hiệu NF- κ B

BBR ức chế đường dẫn tín hiệu NF- κ B được kích hoạt bằng cách điều chỉnh giảm biểu hiện NF- κ B (ở cả mức độ mRNA và protein), làm giảm quá trình phosphoryl hóa và thoái hóa của I κ B, ức chế quá trình chuyển vị của NF- κ B từ tế bào chất vào nhân và làm suy giảm hoạt động liên kết DNA của NF- κ B [16], [17].

Tác dụng điều hòa của BBR trên con đường tín hiệu JAK/STAT

BBR đã được chứng minh là có khả năng điều hòa con đường tín hiệu JAK/STAT bằng cách ức chế sản xuất Oncostatin M, một cytokine quan trọng liên quan đến viêm. Điều này dẫn đến sự giảm thiểu sản xuất các cytokine liên quan đến phản ứng miễn dịch T_H1 và T_H17, bao gồm IFN- γ và TNF- α . Các nghiên cứu *in vivo* cho thấy BBR có tác dụng bảo vệ chống lại viêm nhiễm thông qua việc giảm biểu hiện của các cytokine tiền viêm và cải thiện sản xuất IL-10, một cytokine chống viêm quan trọng [18].

Tác dụng điều hòa của BBR trên con đường tín hiệu MAPK

BBR cũng ảnh hưởng đến con đường tín hiệu MAPK, một trong những con đường quan trọng nhất trong việc điều hòa biểu hiện gen, tăng sinh và biệt hóa tế bào. Bằng cách ức chế hoạt động của các kinase protein threonine serine trong con đường này, BBR giúp giảm tình trạng viêm qua trung gian TH1/TH17 và kiểm soát biểu hiện gen liên quan đến viêm. Điều này góp phần làm giảm mức độ viêm và thúc đẩy quá trình sửa chữa mô [19].

4.1.3. Tác dụng đến các thông số chuyển hóa ở bệnh nhân đái tháo đường type 2

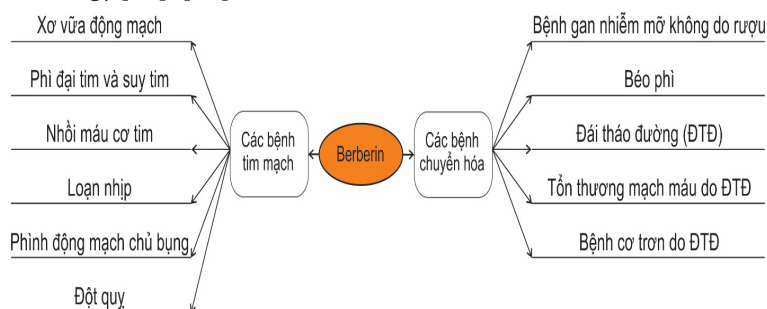
BBR được biết đến với khả năng điều chỉnh nhiều con đường chuyển hóa thông qua các cơ chế sinh học phân tử phức tạp, đặc biệt là trong việc kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường type 2. [9], [12], [13].

Một trong những cơ chế chủ yếu là kích hoạt AMPK (Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase), một enzyme trung tâm trong việc điều hòa cân bằng năng lượng tế bào. Khi AMPK được kích hoạt, quá trình tân tạo đường (gluconeogenesis) ở gan bị ức chế, giảm sản xuất glucose nội sinh, từ đó giúp hạ glucose máu. Đồng thời, AMPK thúc đẩy quá trình oxy hóa acid béo và tăng cường sự hấp thụ glucose trong cơ xương, cải thiện tình trạng kháng insulin [20].

BBR còn ảnh hưởng đến biểu hiện của các gene liên quan đến tình trạng viêm mãn tính và kháng insulin. Cụ thể, nó làm giảm mức độ biểu hiện của cytokine gây viêm như TNF- α và IL-6, từ đó cải thiện độ nhạy insulin ở các mô. Ngoài ra, BBR còn tăng cường biểu hiện của GLUT4 (Glucose Transporter Type 4), một protein vận chuyển glucose vào tế bào, đặc biệt là trong các mô nhạy cảm insulin như cơ và mỡ [17].

4.2. Triển vọng điều trị

Nhờ vào những tác dụng sinh học đa dạng, BBR hứa hẹn sẽ trở thành một lựa chọn tiềm năng trong điều trị các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa liên quan đến rối loạn lipid và glucid cũng như phản ứng miễn dịch quá mức [9], [12], [13], [20], [21], [22]. Đặc biệt, liệu pháp với BBR được đánh giá là an toàn hơn với ít tác dụng phụ so với các thuốc Tây y thường dùng trong điều trị tăng lipid máu (chẳng hạn, statin có thể gây tiêu cơ vân khi sử dụng kéo dài) và đái tháo đường (các thuốc chống đái tháo đường có nguy cơ gây hạ đường huyết nghiêm trọng) [13], [23].



Hình 4. Triển vọng ứng dụng BBR trong điều trị các bệnh lý tim mạch và chuyển hóa [23].

Tuy nhiên, một trong những thách thức lớn trong việc ứng dụng BBR là sinh khả dụng thấp khi sử dụng đường uống. Tiêm tĩnh mạch có thể giúp cải thiện sinh khả dụng của berberin và đã được thử nghiệm lâm sàng, tuy nhiên đường dùng này có thể dẫn đến các tác dụng bất lợi nghiêm trọng, bao gồm cả ngừng hô hấp [3], [11]. Vì vậy, các nghiên cứu hiện nay chủ yếu tập trung vào việc cải thiện sinh khả dụng dựa trên việc tạo ra các dẫn chất mới, sử dụng công nghệ nano một cách chiến lược, bao gồm chất mang nano, liposome và công nghệ vi lỏng nhằm tăng cường sự hấp thu và do đó, tăng cường hiệu quả điều trị của Berberin [21].

V. KẾT LUẬN

BBR, một hợp chất tự nhiên có trong nhiều loài thực vật, đã được chứng minh có nhiều đặc tính dược học quan trọng, đặc biệt là trong điều trị các bệnh chuyển hóa như đái tháo đường tuýp 2, bệnh tim mạch và béo phì. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng BBR có khả năng cải thiện sự chuyển hóa glucose, giảm lipid máu, và tăng cường chức năng nội mô, từ đó giảm nguy cơ bệnh lý tim mạch. Đặc biệt, cơ chế hoạt động của BBR liên quan đến việc kích hoạt AMPK, một yếu tố quan trọng trong điều chỉnh cân bằng năng lượng và chuyển hóa lipid.

Tuy nhiên, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu lâm sàng để xác định chính xác liều dùng, an toàn, và hiệu quả của BBR trong các điều kiện khác nhau. Mặc dù vậy, BBR cho thấy tiềm năng lớn và có thể trở thành một phần quan trọng trong các phương pháp điều trị dựa trên dược liệu tự nhiên trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Thanh Kỳ**, Dược liệu học, tập II, Nhà xuất bản Y học, 2015, tr. 96-111.
2. **United States National Library of Medicine**, ngày truy cập ngày 08 tháng 08 năm 2024, đường dẫn: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/berberine>.
3. **Ai X, Yu P, Peng L et al.**, Berberine: A Review of its Pharmacokinetics Properties and Therapeutic Potentials in Diverse Vascular Diseases, *Front Pharmacol*, 2021 Nov 3, 12:762654. doi: 10.3389/fphar.2021.762654.
4. **Gaba, S., Saini, A., Singh et al.**, An Insight into the Medicinal Attributes of Berberine Derivatives: A Review, *Bioorg. Med. Chem.* 38, 2021, 116143. doi:10.1016/j.bmc.2021.116143.
5. **Yang Y, Vong CT, Zeng S et al.**, Tracking evidences of *Coptis chinensis* for the treatment of inflammatory bowel disease from pharmacological, pharmacokinetic to clinical studies, *J Ethnopharmacol*, 2021 Mar 25, 268:113573. doi: 10.1016/j.jep.2020.113573.
6. **Pharmacopoeia of the people's republic of China**, Volume 1, China Medical Science Press, 2010, tr. 69-70.
7. **Dược điển Việt Nam V**, tập 1, Nhà xuất bản Y học, 2017, tr. 142-144.
8. **Tra cứu giấy đăng ký thuốc, nguyên liệu làm thuốc tại Việt Nam**, truy cập ngày 08 tháng 08 năm 2024 tại <https://dichvucong.dav.gov.vn/congbothuoc/index>.

9. Han Y, Xiang Y, Shi Y et al., Pharmacokinetics and Pharmacological Activities of Berberine in Diabetes Mellitus Treatment, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2021 Aug 21, 2021:9987097. doi: 10.1155/2021/9987097.
10. Wang K, Feng X, Chai L, et al., The metabolism of berberine and its contribution to the pharmacological effects, *Drug Metab Rev*, 2017 May, 49(2):139-157. doi: 10.1080/03602532.2017.1306544.
11. Cui HM, Zhang QY, Wang JL et al., Poor permeability and absorption affect the activity of four alkaloids from *Coptis*, *Mol Med Rep*, 2015 Nov, 12(5):7160-8. doi: 10.3892/mmr.2015.4288.
12. Song D, Hao J, Fan D., Biological properties and clinical applications of berberine, *Front Med*, 2020 Oct, 14(5):564-582. doi: 10.1007/s11684-019-0724-6.
13. Och A, Podgórski R, Nowak R., Biological Activity of Berberine-A Summary Update, *Toxins (Basel)*. 2020 Nov 12, 12(11):713. doi: 10.3390/toxins12110713.
14. Chen Y, Li K, Zhao H et al., Integrated lipidomics and network pharmacology analysis to reveal the mechanisms of berberine in the treatment of hyperlipidemia, *J Transl Med.*, 2022 Sep 8, 20(1):412. doi: 10.1186/s12967-022-03623-0.
15. Li Z, Geng YN, Jiang JD et al., Antioxidant and anti-inflammatory activities of berberine in the treatment of diabetes mellitus, *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014, 2014:289264. doi: 10.1155/2014/289264.
16. Haftcheshmeh SM, Abedi M, Mashayekhi K et al., Berberine as a natural modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system: Focus on NF- κ B, JAK/STAT, and MAPK signaling pathways, *Phytother Res*, 2022 Mar, 36(3):1216-1230. doi: 10.1002/ptr.7407.
17. Yu X, Yu S, Chen L et al., Tetrahydroberberine attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by down-regulating MAPK, AKT, and NF- κ B signaling pathways, *Biomed Pharmacother*, 2016 Aug, 82:489-97. doi: 10.1016/j.biopha.2016.05.025.
18. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV et al., The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention, *Annu Rev Med*, 2015, 66:311-28. doi: 10.1146/annurev-med-051113-024537.
19. Fu S, Ni S, Wang D et al., Berberine suppresses mast cell-mediated allergic responses via regulating Fc ϵ RI-mediated and MAPK signaling, *Int Immunopharmacol*, 2019 Jun, 71:1-6. doi: 10.1016/j.intimp.2019.02.041.
20. Guo J, Chen H, Zhang X et al., The Effect of Berberine on Metabolic Profiles in Type 2 Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials, *Oxid Med Cell Longev*, 2021 Dec 15, 2021:2074610. doi: 10.1155/2021/2074610.
21. Feng X, Sureda A, Jafari S et al., Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics, *Theranostics*, 2019 Mar 16, 9(7):1923-1951. doi: 10.7150/thno.30787.
22. Xu X, Yi H, Wu J et al., Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence, *Biomed Pharmacother*, 2021 Jan, 133:110984. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110984.
23. Feng Xiaojun et al., Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics, *Theranostics*, 2019, 9(7): 1923-1951. doi: 10.7150/thno.30787.