



## Coptis chinensis - Huang Lian

מאת: דניאל פריין

### מבוא

שורש הקופטיס הופיע לראשונה בכתבים הסיניים העתיקים המיוחסים לקיסר המיתולוגי **Shen Nong**, אשר מניחים כי חי בסביבות 2800 לפנה"ס. כתיבתם של שלושת הכרכים המיוחסים לו, הנקראים על שמו **Shen Nong Ben Cao Jing**, הושלמה בין השנים 300BC – AD200. למרות היותו צמח חשוב ועיקרי, הנמנה על 50 הצמחים המובילים ברפואה הסינית<sup>1</sup> ועל אף המחקר המערבי המקיף, נראה כי כיום מעט מטפלים, הן סיניים והן מערביים, נוהגים להשתמש בו. הרבליסטים קליניים אינם מכירים אותו לעומק ואילו ברפואת הצמחים הסינית הוא מתואר כצמח בעל פעילות חזקה, טעם מר חזק (אחד הצמחים המרים ביותר במטריה מדיקה הסינית) ובעל טמפרטורה קרה מאוד. משום כך, אולי, מטפלים סיניים רבים חוששים מהשימוש בו.

מטרת מאמר זה, הינה להפנות זרקור אל אחד הצמחים היעילים ביותר בתחומם ולשפוך אור על השימושים המסורתיים הסיניים, אל מול הפעילות הרפואית הנחקרת, סקירת החומרים הפעילים ומחקרים עדכניים.

### תחילה מעט פרטים

משפחה בוטנית – נוריתיים.  
שמות נוספים – קופטיס, Chinese goldthread.  
צמחי מרפא נוספים מאותה משפחה – חותם הזהב (Hydrastis canadensis), ברברית מצויה (Berberis vulgaris). חלק בשימוש – שורש, קנה השורש.  
מקור היסטורי – 2<sup>nd</sup> century (Divine Farmer's Classic Of The Material Medica) **Shen Nong Ben Cao Jing**.  
טעם – מר.  
טמפרטורה – קר.  
חודר לאיברים – לב, כבד, קיבה, מעי גס.  
חומרים פעילים עיקריים – ברברין (Berberine) 7-9%, קופטיסין (Coptisine), הידרסטין (Hydrasine), פאלמטין (Palmatine), ג'טרוזין (Jatrorrhizine).

### סקירה קצרה על החומרים הפעילים העיקריים ברברין (Berberine)

ברברין הינו אלקלואיד, המצוי על פי רוב בשורש, קנה השורש, בגבעול ובקליפת הגזע, בעל צבע צהוב חזק עד זרחני, המשמש עד היום לצביעת בדים ואריגים. החומר נמצא בזנים שונים של צמח ה-Coptis, בצמח Hydrastis Canadensis - חותם הזהב, בזנים שונים של צמח ה-Berberis (vulgaris/aquifolium/aristata), בצמח פלודנדרום (huang bai) ובצמח מהוניה (mahunia aquifolium).

מיצויים של החומר הדגימו פעילות אנטי מיקרוביאלית משמעותית כנגד מגוון גדול של מזהמים כגון חיידקים, וירוסים, פטריות שמר, חד תאיים שונים (פרוטוזואה) ופרזיטים, הן בשימוש פנימי והן בשימוש חיצוני<sup>2,3</sup>. הברברין הוכח כחומר בעל פעילות אנטי דלקתית, על ידי עיכוב חומרים מתווכי דלקת (AP-1) ועל ידי עיכוב יצירת חומצה אראכידונית<sup>4,5</sup>. בנוסף, לברברין השפעה על הורדת לחץ דם, סילוק כולסטרול, שיפור תנגודת לאינסולין ופעילות על מערכת העצבים המרכזית במקרים של דיכאון, סיכזופרניה או הפרעה ביפולרית (בין היתר על ידי השפעה על אנזימי MAO)<sup>6,7,8</sup>.



**קופטיסין (Coptisine), הידרסטין (Hydrasine), פאלמטין (Palmatine), ג'טרוזין (Jatrorrhizine)**  
 חומרים אלו הינם נגזרות, או חומרים דמויי ברברין. לכולם ביחד פעילות אנטי דלקתית חזקה ולכל אחד לחוד פעילות משלימה לפרמקולוגיה של הברברין בתחומים שונים. לדוגמא, לחומרים קופטיסין וג'טרוזין פעילות נוגדת דיכאון ואנטי פסיכוטית, על ידי עיכוב אנזימי MAO, לחומר פאלמטין פעילות נוגדת דלקת חזקה, הורדת לחץ דם ופעילות אנטי ויראלית חזקה<sup>9 10 11 12 13</sup>.

### שימושים מסורתיים ועדכניים של הצמח *Coptis sinensis* השפעה על מערכת העיכול

שורש הקופטיס הינו צמח מרפא פאראסימפטטי מובהק ( Rest & Digest ), אשר מביא להנעה, להגברה ולשיפור של תהליכי פירוק, עיכול, ספיגה והפרשה במערכות פנימיות ובעיקר במערכת העיכול והכבד ואכן, חלק ניכר מהשימושים המסורתיים של הקופטיס קשורים למערכת זו.

### חום ולחות – פעילות אנטי מיקרוביאלית

על פי הפרמקופיאה הסינית, מוגדר הקופטיס כצמח מייבש חום ולחות בקיבה ובמעיים. מינוח סיני זה מתייחס לזיהומים במעיים מסיבות שונות, כאשר הביטוי העיקרי הוא שלשול. בעוד רפואת הצמחים המדעית מייחסת חשיבות לסוג הזיהום – מטאבולי, חיידקי, ויראלי וכו', רפואת הצמחים הסינית המסורתית מסתפקת במינוח "חום ולחות". בעניין זה, הצמח משמש לטיפול בשלשולים, דיזינטריות ודלקות, המערבות את הרקמה הרירית במערכת העיכול, החל בחלל הפה (שטיפה חיצונית) וכלה בפי הטבעת. הפעילות האנטי מיקרוביאלית החזקה של הצמח משפיעה על טווח רחב של מזהמים במערכת העיכול. במחקרים עדכניים נמצא, כי החומרים הפעילים בקופטיס יעילים, בין היתר, כנגד המזהמים הידועים הבאים:

וירוסים:

- West mile virus<sup>14</sup>
- Dangué virus<sup>15</sup>
- Yellow fever virus<sup>16</sup>
- Hepatitis<sup>17</sup>

חיידקים:

- E coli<sup>18</sup>
- Giardia lambila<sup>19</sup>
- Staphylococcus aureus<sup>20</sup>
- Mycobacterium tuberculosis<sup>21</sup>
- Trichomonas vaginalis<sup>22</sup> – בשטיפה חיצונית.

טפילים שונים:

- מינים של Candida כולל albicans<sup>23</sup>
- Blastocystis hominis<sup>24</sup>

מיצוי הקופטיס נמצא יעיל גם במקרים בהם חיידקים פיתחו עמידות לטיפול האנטיביוטי, למשל בדלקת ריאות, כאשר חיידקים מסוג Staphylococcus aureus פיתחו עמידות לאנטיביוטיקה Methicillin<sup>25</sup>.



### אש ורעילות – פעילות אנטי כיבית

תיאור נוסף של הפעילות המסורתית, לגבי מערכת העיכול, הוא יכולתו של הקופטיס לסלק חום ואש מהקיבה והמעיים ולעצור דימומים בצואה, במערכת הנשימה ובמערכת השתן. המינוח הסיני "אש" מתייחס לפגיעה ברקמה עצמה ולא רק ברקמה הרירית. ביטויי אש, על פי הגישה הסינית, כוללים דימום. השילוב של חום, לחות ואש עשויים להתאים לתמונה הקלינית של דלקת, המלווה בדימום, כמו במקרים של קוליטיס כיבי, כיבי קיבה ותריריון, מחלת קרוהן וכו'. במחקר סיני משנת 2006, קופטיס עיכב היווצרות של כיבי קיבה בחולדות, על ידי הפחתת הפרשת חומצת קיבה, מבלי לפגוע בהפרשת רירית הקיבה, או שאר החומרים המהווים את מיצי הקיבה, לרבות אנזימי עיכול ופפסין<sup>26 27</sup>. במחקר נוסף משנת 2005, שנערך גם הוא בסין, נמצא כי מיצוי של קופטיס עיכב השפעות דלקתיות של החיידק הליקובקטר פילורי ומנע היווצרות כיבים<sup>28</sup>. מחקרים אלה ורבים אחרים מאששים את הפעילות המסורתית הסינית של הקופטיס, כמסלק חום ואש מהמעיים והקיבה.

### חום לחות ורעילות – אספקט מטאבולי

שימוש עיקרי בשורש הקופטיס, הוא טיפול בסינדרום המטאבולי. המינוחים הסיניים חום, לחות ורעילות בעניין זה, מתייחסים להצטברות פסולות ורעלים ברקמות השונות בגוף, לרבות דפנות כלי הדם, רקמות שומן וקצוות עצבים. הטעם המר, ברפואה הסינית, הינו טעם המשמש לניקוז כלפי מטה של עודף חום ואש, פסולת ורעלים מהמרידיאנים ומהאיברים. הבנה קלאסית זו של הטעם המר, זהה למעשה לפעילות הרפואית המודרנית המיוחסת לו. תחושת טעם מר, על ידי קולטני הטעם בלשון, מתפרשת כחומר רעיל הנכנס לגוף. כתגובה לכך מפעיל המוח ביתר שאת את מערכות פינוי ונטרול הרעלים בכבד, במערכת החיסון והלימפה ומגביר את התנועה הפריסטולטית של מערכת העיכול, במטרה לסלק החוצה את הגורם המסכן. על פי הגדרת רפואת הצמחים המדעית, הקופטיס הינו צמח אלטרטיבי – מגביר פינוי רעלים מהגוף וכולוגיאלולרטי – מגביר ייצור והפרשה של מלחי מרה בכבד ובכיס המרה. מכלול תכונות אלו, בשילוב הפעילות האנטי דלקתית של הקופטיס, הופכים אותו לצמח עיקרי לטיפול בעומס מטאבולי, תהליכי ניקוי, תהליכי דלקת כרוניים ותהליכי דלקת, עם נזקים חמצוניים של רקמת שומן.

### הורדת רמות כולסטרול והפחתת תהליכי טרשת

החומר הפעיל **ברברין (Berberine)**, הדגים במחקרים רבים פעילות מורידה של רמות כולסטרול, LDL וטריגליצרידים בדם<sup>29 30</sup>. כמו כן, הצמח הדגים פעילות נוגדת חמצון ומעכבת של תהליכי טרשת בדפנות כלי הדם. מנגנון הפעולה של הצמח שונה מדרך הפעולה של תרופות ממשפחת הסטטינים. בעוד שסטטינים פועלים על עיכוב ייצור כולסטרול הכבד, האלקולואיד ברברין מעלה את רמתו של הרצפטור LDL R בתאים השונים ובכבד<sup>31 32</sup>. תפקידו של הרצפטור זה, הינו לקשור את מולקולות הכולסטרול, הנמצאות חופשיות בזרם הדם ולשנע אותן החוצה אל הכבד. אופן הפעולה של הברברין בהורדת רמות כולסטרול אינו גורם לתופעות הלוואי האופייניות לשימוש בסטטינים.

### תנגודת לאינסולין ורמות סוכר גבוהות בדם

**ברברין (Berberine)**, הוריד רמות סוכר בדם במחקר שנעשה על חולי סוכרת מסוג 2, באופן משמעותי ובאותה יעילות, כמו של התרופה מטפורמין (Metformin) המשמשת לטיפול במחלת הסוכרת<sup>33 34 35</sup>. מנגנון הפעולה של החומר, הוא על ידי עיכוב האנזים אלדוז רדוקטאז (Aldose Reductase)<sup>36</sup> והגברת תהליך הגליקוליזיס (פירוק של מולקולות גלוקוז בתהליך חילוף החומרים). בנוסף, מגביר הברברין הפרשת אינסולין מהבלב, בתהליך המחקר פעולת הורמונים אינקרטינים (**Incertain**)<sup>37</sup>. הורמונים אלו מופרשים במערכת העיכול וגורמים לייצור מוגבר של אינסולין, בתאי בטא בבלב אחרי הארוחה, עוד לפני שרמות הסוכר בדם עולות ובכך מסייעים להוריד את רמות הסוכר בזרם הדם. מחקר זה ורבים אחרים חושפים מנגנוני פעולה נוספים, המרמזים על התפקיד החשוב של צמח הקופטיס כגורם מפתח בטיפול בסוכרת מסוג 2 ובתנגודת לאינסולין.



ההשפעה המשמעותית שיש לקופטיס, הן בהורדת רמות כולסטרול והן בטיפול בסוכרת, בשילוב הפעילות נוגדת הדלקת והאנטי אוקסידנטית החזקה שלו, הופכים אותו לצמח מרכזי בטיפול בסידנדרום המטאבולי<sup>38, 39</sup>.

### חום לחות ורעילות - בעיות עור

אחת ההתוויות הקלאסיות של הקופטיס היא סילוק חום, לחות ורעילות מרמת העור. מינוח סיני זה מתייחס לפעילות אנטי דלקתית ואלטרטיבית, אשר משפיעה על סילוק פסולת ורעלים מהרקמה השומנית בעור. למעשה, פעילות רפואית זו הינה המשך ישיר לפעילותו נוגדת הדלקת והאלטרטיבית (הגברת סילוק רעלים מהגוף) הכללית של הצמח. התוויה זו מייחסת פעילות ממוקדת של הקופטיס על רקמת העור. ההתוויות הקלאסיות מתייחסות לטיפול בפרונקלים, קרבונקלים, אבצסים ופצעים כיביים. במחקר שנערך בקוריאה בשנת 2003, מיצוי אלכוהולי של קופטיס הדגים פעילות מפחיתה של ייצור שומנים ברקמת העור, התורמים להתפתחות אקנה. במחקר זה, השימוש בקופטיס היה יעיל יותר מהשימוש ב-Retinoic Acid, חומצה אשר נמצאת בשימוש תעשייתי התרופות למטרה זו, בהן גם התכשיר רואקוטן (Tretinoin)<sup>40</sup>.

### חום ואש בלב ובמעטפת הלב - השפעה על מערכת העצבים המרכזית

על פי הפרמקופיאה הסינית, שורש הקופטיס מסלק חום מהלב וממעטפת הלב. לגישתה של הפילוסופיה הסינית, לכל איבר משויך אספקט נפשי רגשי אחד מסוים, בעוד איבר הלב מאחסן את ה-Shen, המהווה את סך הרגשות ונבכי הנפש. הלב הוא איבר השייך לאלמנט האש, רגיש במיוחד למצבים המכונים חום. כינוי זה מתייחס לעודף גירוי עצבי ועומס על המערכת הרגשית, הבאים לידי ביטוי, בין היתר, בחוסר שקט וקשיי שינה ולעיתים מלווים בפלפיטציות. במצבים חמורים, כאשר רמת החום עולה עד כדי אש בלב, הגורמת לרעילות, נגרמת פגיעה קשה ברמה העמוקה של הנפש. הכתבים הסיניים מיחסים תסמינים כגון, הזיות, חוסר התמצאות ודיבור מבולבל, למצבי חום קיצוני או אש, הפוגעים בלב, עד כדי התנהגות מטורפת. למשל, "רצון לרוץ ערום ברחובות ולצעוק". כיום נהוג לשייך מחלות נפש כגון, סכיזופרניה ומאניה לסידנדרום סיני זה.

יכולתו של שורש הקופטיס לסייע בסילוק חום ואש מהלב, נעוצה בטעמו המר הדומיננטי, אשר על פי רעיון חמשת האלמנטים שייך גם הוא לאלמנט האש ובעל יכולת ניקוז חזקה כלפי מטה. פעילות ניקוז זו משפיעה, כאמור, על מערכת העיכול ובעניין זה גם על מערכת העצבים.

### סימפטטי, פראסימפטטי ומה שביניהם

כאמור, הקופטיס הינו צמח פאראסימפטטי מובהק, אשר מפנה את משאבי הגוף להגברה של תהליכי העיכול. שתי מערכות אלו פועלות כמעכות אחת של השנייה, בשיווי משקל המכונה נדנדה. כלומר, כאשר האחת למעלה, השנייה למטה והפוך. על פי עיקרון זה, הגברת הפעילות הפאראסימפטטית, על ידי שימוש בקופטיס, משמעותה הפחתת הפעילות הסימפטטית. התוצאה המתקבלת הינה ירידה בהפרשת הורמוני סטרס, כגון אדרנלין לסוגיו, הגברת זרימת הדם והגברת הפעילות העצבית במערכת העיכול, האטה בקצב הלב והנשימה. ההשפעה המורגשת של תהליך זה הינה ירידה בגירוי העצבי העודף, הרגעת תחושת סטרס, הרפיה של מתח וכיוצאם בשרירים והשריית תחושת רוגע, כמו גם ירידה בלחץ הדם.



# BARA ARTICLES



## השפעה ישירה של החומרים הפעילים

- סך החומרים הפעילים ובראשם ברברין (*Berberine*), הראו במחקרים רבים פעילות אנטי דיכאנית, כמו גם פעילות מגינה מפני מחלות ניווניות של מערכת העצבים. נבדקו שלושה מסלולי השפעה עיקריים:
1. עיכוב האנזים *prolyl oligopeptidase*, אשר אחראי על הפירוק והבניה של נורופפטידים. חלבונים אלו נמצאו כקשורים להתפתחות מחלות כגון אוטיזם, סכיזופרניה, מאניה ודיכאון קליני<sup>41</sup>.
  2. היקשרות לרצפטור מסוג *SIGMA*<sup>42</sup> – פעילות רצפטורים אלו עדיין תחת מחקר מעמיק, כיוון שטרם הובהרה ההשפעה של חומרים שונים על פעילותם. הפעלה של קולטני סיגמא מקושרת לתחושת האופוריה ורוממות מצב הרוח, כתוצאה משימוש בסמים, כגון אמפטמינים וקוקאין. שפעול קולטנים אלו נמצא בשימוש תרופות אנטי דיכאניות ממשפחת ה-SSRI, כגון ציפרמיל.
  3. עיכוב הפיך של אנזימי *MAO*<sup>43</sup> – החומרים הפעילים *ג'טרוזין (Jatrorrhizine) ו-קופטיסין (Coptisine)*, הדגימו פעילות מעכבת של אנזימי *MAO*. אנזימים אלו ממוקמים על גבול הממברנה של המיטוכונדריה. אנזימי *MAO* גורמים לפירוק המוליכים העצביים סרוטונין ונוראדרנלין. עיכוב של אנזימים אלו מאפשר העלאה של רמות דופמין וסרוטונין במוח. רמות גבוהות של *MAO* במוח נמצאו כגורם משמעותי בהתפתחות דיכאון קליני. תרופות שונות לטיפול בדיכאון וחרדה מבוססות על מנגנון עיכוב פעולת אנזים זה.

## סיכום

באטמוספירה ים תיכונית חמה ולחה עם טמפרמנט ישראלי טיפוסית, במציאות שבה מחלות מטאבוליות ומחלות דלקתיות הופכות נפוצות יותר ויותר, נראה כי צמח הקופטיס הוא צמח הבחירה. הוא בעל השפעה כלל מערכתית על מערכת חילוף החומרים והפחתת תהליכי דלקת, טרשת, סוכרת ונזקים חיצוניים. הערך המוסף שלו היא ההשפעה המרגיעה והסדטיבית על מערכת העצבים במקרים של עומס רגשי, סטרס מתמשך, עצבנות יתר ושלל התסמינים הנפשיים והפיזיים, הנובעים ממצב מנטאלי לחוץ ועמוס ובראשם עלייה בלחץ הדם.

באופן טבעי, ניתן לשלבו בפורמולות לטיפול במצבי עודף, כאמור, אך באמצעות שילוב מושכל של צמחים מחזקים ותומכים, ניתן למצות את השימוש בקופטיס גם במצבים מעורבים, המשלבים חולשה וחוסר. דוגמא אחת אפשרית לשילוב הקופטיס, במקרים מסוג זה, היא שילובו עם שורש הליקוריצ, Gan Cao, (*Glycyrrhiza spp.*), אשר משלב פעילות אנטי דלקתית משמעותית, עם פעילות אדפטוגנית מחזקת, תוך תמיכה במערכת העיכול והספיגה, חיזוק צ'י ודם והרגעת הנפש. על מנת לסתור את הטמפרטורה הקרה של הקופטיס, ניתן לבחור בגרסה היותר חמה Zhi Gan Cao, אותו שורש ליקוריצ, אשר עובר טיגון עם דבש.

### דניאל פריין

מטפל ברפואה סינית, שיאצו תזונה וצמחי מרפא סיניים ומערביים, הרבליסט מוסמך. מרצה לרפואה סינית, שיאצו ותזונה במכללת "מירב" של האוניברסיטה הפתוחה בשיתוף קופת חולים "מכבי". מקים ומנהל קליניקה פרטית משנת 2003. יועץ מקצועי של חברת "חוכמת סין" מבית "ברא צמחים". עוסק באומנות לחימה סינית עתיקה "שין אי צ'ואן - אומנות הלחימה של הלב והכוונה", מדריך מוסמך מטעם מכון ווינגייט.



ליצירת קשר:

נייד - 050-3583843

דוא"ל - [danielfarin@gmail.com](mailto:danielfarin@gmail.com)



- <sup>1</sup> [http://en.wikipedia.org/wiki/Coptis\\_chinensis](http://en.wikipedia.org/wiki/Coptis_chinensis)
- <sup>2</sup> Birdsall TC, Kelly GS (1997). "(Berberine: Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants) "PDF. (*Alternative Medicine Reviews* .103–94 :(2) **2** <http://www.thorne.com/media/berberine.pdf>.
- <sup>3</sup> Peter J. Gibbs and Kenneth R. Seddon. (April) .(2000 *Berberine* ."*Alternative Medicine Review*) London :British Library ( .7–175 :(2) **5**ISBN .0712306498 PMID10767672
- <sup>4</sup> Fukuda K, Hibiya Y, Mutoh M, et al. Inhibition of activator protein 1 activity by berberine in human hepatoma cells. *Planta Med* 65:381-383;1999
- <sup>5</sup> Huang CG, Chu ZL, Yang ZM. Effects of berberine on synthesis of platelet TXA2 and plasma PGI2 in rabbits. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1991;12:526-528
- <sup>6</sup> Kulkarni, Sk; Dhir, A (July 2009). "sigma-1 receptors in major depression and anxiety ." *Expert review of neurotherapeutics* .34–1021 :(7) **9** doi/10.1586/ern.09.40 .PMID19589051
- <sup>7</sup> Kulkarni SK, Dhir A (June 2009). "Current investigational drugs for major depression ." *Expert Opinion on Investigational Drugs* .88–767 :(6) **18** doi .10.1517/13543780902880850:PMID19426122
- <sup>8</sup> Kulkarni SK, Dhir A (July 2008). "On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride ." *European Journal of Pharmacology* .72–163 :(3–1) **589** doi/10.1016/j.ejphar.2008.05.043 .PMID18585703
- <sup>9</sup> Bhadra K, Kumar GS (January 2010). "Therapeutic potential of nucleic acid-binding isoquinoline alkaloids: Binding aspects and implications for drug design ." *Medicinal Research Reviews* :n/a .doi/10.1002:med.20202 .PMID20077560
- <sup>10</sup> Jia F., Zou G., Fan J., Yuan Z. "Identification of palmatine as an inhibitor of *West Nile virus* " *Archives of Virology* 2010 (1325-1329) 155:8
- <sup>11</sup> " ^ Inhibition of type A monoamine oxidase by coptisine in mouse brain." *Ro JS, Lee SS, Lee KS ,Lee MK*
- <sup>12</sup> Arens, H; Fischer, H; Leyck, S; Römer, A ;Ulbrich, B (1985). "Antiinflammatory Compounds from *Plagiorhegma dubium* Cell Culture1 ." *Planta medica* .6–52 :(1) **51** doi/10.1055:s-2007-969392 .PMID.17340402
- <sup>13</sup> Moody, JO; Bloomfield, SF; Hylands, PJ (1995) .(In-vitro evaluation of the antimicrobial activities of *Enantia chlorantha* Oliv .Extractives ." *African journal of medicine and medical sciences* .73–269 :(3) **24** PMID8798963
- <sup>14</sup> Jia F., Zou G., Fan J., Yuan Z.,"Identification of palmatine as an inhibitor of *West Nile virus*" *Archives of Virology* 2010 155:8 (1325-1329)
- <sup>15</sup> Jia F., Zou G., Fan J., Yuan Z.,"Identification of palmatine as an inhibitor of *West Nile virus*" *Archives of Virology* 2010 155:8 (1325-1329)
- <sup>16</sup> Jia F., Zou G., Fan J., Yuan Z.,"Identification of palmatine as an inhibitor of *West Nile virus*" *Archives of Virology* 2010 155:8 (1325-1329)
- <sup>17</sup> Lin XL, Lin N, Liu CF, Liu Y, Liang ZR, Wan R, Kong XY. Investigation of *Coptis chinensis* on jaundice of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficient neonates from Guigang, Guangxi province. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2007 Dec;32(23):2543-6
- <sup>18</sup> Yan D, Jin C, Xiao XH, Dong XP. Antimicrobial properties of berberines alkaloids in *Coptis chinensis* Franch by microcalorimetry. *J Biochem Biophys Methods*. 2008 Apr 24;70(6):845-9. Epub 2007 Aug 9.
- <sup>19</sup> Kaneda Y, Tanaka T, Saw T. Effects of berberine, a plant alkaloid, on the growth of anaerobic protozoa in axenic culture. *Tokai J Exp Clin Med* 1990;15:417-423.
- <sup>20</sup> Stermitz FR, Lorenz P, Tawara JN, Zenewicz LA, Lewis K (February 2000). "Synergy in a medicinal plant: antimicrobial action of berberine potentiated by 5'-methoxyhydrnocarpin, a multidrug pump inhibitor". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97 (4): 1433–7. doi:10.1073/pnas.030540597. PMC 26451. PMID 10677479
- <sup>21</sup> Zhe Jiang Zhong Yi Za Zhi (Zhejiang Journal of Chinese Medicine),( 10:51 ;1964
- <sup>22</sup> Zhe Jiang Zhong Yi Za Zhi (Zhejiang Journal of Chinese Medicine),( 10:51 ;1964
- <sup>23</sup> Birdsall TC, Kelly GS (1997) .(Berberine: Therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants) "PDF. (*Alternative Medicine Reviews* .103–94 :(2) **2** <http://www.thorne.com/media/berberine.pdf>.
- <sup>24</sup> Yang, Q.; Singh, Mulkit; Yap, E. H.; Ng, G. C.; Xu, H. X.; Sim, K. Y. (1996), "In vitro response of *Blastocystis hominis* against traditional Chinese medicine", *Journal of Ethnopharmacology* 55 (1): 35–42, doi:10.1016/S0378-8741(96)01471-7, PMID 9121165



- <sup>25</sup> Zhang J, Zuo G, Bai Q, Wang Y, Yang R, Qiu J. Microarray expression profiling of *Yersinia pestis* in response to berberine. *Planta Med.* 2009 Mar;75(4):396-8. Epub 2008 Dec 3.
- <sup>26</sup> Yang LQ, Singh M, Yap EH, Ng GC, Xu HX, Sim KY. In vitro response of *Blastocystis hominis* against traditional Chinese medicine. *J Ethnopharmacol.* 1996 Dec;55(1):35-42.
- <sup>27</sup> Li B, Shang JC, Zhou QX. Study of total alkaloids from *Rhizoma Coptis Chinensis* on experimental gastric ulcers. *Chin J Integr Med.* 2005 Sep;11(3):217-21.
- <sup>28</sup> Lu JS, Liu YQ, Li M, Li BS, Xu Y. Protective effects and its mechanisms of total alkaloids from rhizoma *Coptis chinensis* on *Helicobacter pylori* LPS induced gastric lesion in rats. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2007 Jul;32(13):1333-6.
- <sup>29</sup> Zhou JY, Zhou SW, Zhang KB, et al. (June 2008). "Chronic effects of berberine on blood, liver glucolipid metabolism and liver PPARs expression in diabetic hyperlipidemic rats". *Biological & Pharmaceutical Bulletin* 31 (6): 1169–76. doi:10.1248/bpb.31.1169. PMID 18520050
- <sup>30</sup> Zhou MX, Xu H, Chen KJ, et al. Effects of some active ingredients of Chinese drugs for activating blood circulation and detoxicating on blood lipids and atherosclerotic plaque inflammatory reaction in ApoE-gene knockout mice. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi.* 2008 Feb;28(2):126-30.
- <sup>31</sup> Holy EW, Akhmedov A, Lüscher TF, Tanner FC (February 2009). "Berberine, a natural lipid-lowering drug, exerts prothrombotic effects on vascular cells". *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 46 (2): 234–40. doi:10.1016/j.yjmcc.2008.10.011. PMID 19014947
- <sup>32</sup> Kong W, Wei J, Abidi P, et al. (December 2004). "Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins". *Nature Medicine* 10 (12): 1344–51. doi:10.1038/nm1135. PMID 15531889
- <sup>33</sup> Gu Y, Zhang Y, Shi X, et al. (May 2010). "Effect of traditional Chinese medicine berberine on type 2 diabetes based on comprehensive metabonomics". *Talanta* 81 (3): 766–72. doi:10.1016/j.talanta.2010.01.015. PMID 20298851
- <sup>34</sup> Zhang H, Wei J, Xue R, et al. (September 2009). "Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression". *Metabolism: Clinical and Experimental* 59 (2): 285–92. doi:10.1016/j.metabol.2009.07.029. PMID 19800084.
- <sup>35</sup> Zhang Y, Li X, Zou D, et al. (July 2008). "Treatment of type 2 diabetes and dyslipidemia with the natural plant alkaloid berberine". *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 93 (7): 2559–65. doi:10.1210/jc.2007-2404. PMID 18397984
- <sup>36</sup> Wu LY, Ma ZM, Fan XL, et al. November. (2009 The anti-necrosis role of hypoxic preconditioning after acute anoxia is mediated by aldose reductase and sorbitol pathway in PC12 cells. "*Cell Stress & Chaperones* .94–387 :(4) **15** doi/10.1007/s12192-009-0153-6 .PMC .3082650 PMID.19902381
- <sup>37</sup> Lu SS, Yu YL, Zhu HJ, et al. (February 2009). "Berberine promotes glucagon-like peptide-1 (7-36) amide secretion in streptozotocin-induced diabetic rats". *The Journal of Endocrinology* 200 (2): 159–65. doi:10.1677/JOE-08-0419. PMID 18996945.
- <sup>38</sup> Yin J, Zhang H, Ye J (June 2008). "Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome". *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders Drug Targets* 8 (2): 99–111. doi:10.2174/187153008784534330. PMC 2467395. PMID 18537696. <http://www.bentham-direct.org/pages/content.php?EMIDDT/2008/00000008/00000002/0005V.SGM>.
- <sup>39</sup> Wang, Yan-Xiang; Wang, Yu-Ping; Zhang, Hao; Kong, Wei-Jia; Li, Ying-Hong; Liu, Fei; Gao, Rong-Mei; Liu, Ting et al. (November 2009). "Synthesis and biological evaluation of berberine analogues as novel up-regulators for both low-density-lipoprotein receptor and insulin receptor". *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 19
- <sup>40</sup> Nam C, Kim S, Sim Y, Chang I. Anti-acne effects of Oriental herb extracts: a novel screening method to select anti-acne agents. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003 Mar-Apr;16(2):84-90.
- <sup>41</sup> Kulkarni, Sk; Dhir, A (July 2009). "sigma-1 receptors in major depression and anxiety". *Expert review of neurotherapeutics* 9 (7): 1021–34. doi:10.1586/ern.09.40. PMID 19589051
- <sup>42</sup> Kulkarni SK, Dhir A (June 2009). "Current investigational drugs for major depression". *Expert Opinion on Investigational Drugs* 18 (6): 767–88. doi:10.1517/13543780902880850. PMID 19426122.
- <sup>43</sup> Ling Dong Kong, Christopher H.K. Cheng, Ren Xiang Tan. Monoamine Oxidase Inhibitors from *Rhizoma of Coptis chinensis*. *Planta Med* 2001; 67(1): 74-76.