

رمزگشایی از خواص زرشک: مرور سیستماتیک پلی بین طب سنتی ایرانی و علوم متابولیک مدرن (۲۰۲۰-۲۰۲۵)

علی رضاپور^{۱*}، آناهیتا جمشیدی^۲

۱. گروه علوم دامی، دانشکده کشاورزی و منابع طبیعی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، تبریز، ایران.

a.rezapour@gmail.com

۲. گروه دامپزشکی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد شبستر، شبستر، ایران.

چکیده

زرشک معمولی (*Berberis vulgaris*) که با نام زرشک نیز شناخته می‌شود، سابقه‌ای طولانی در پزشکی سنتی ایران به دلیل فواید ادعاشده برای خون و کبد دارد. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که این گیاه ممکن است در متابولیسم نیز نقش داشته باشد و به تنظیم سطوح قند خون، تأثیر بر چربی بدن و محافظت احتمالی از قلب کمک کند. این مرور نظام‌مند، شواهد بالینی و تجربی منتشر شده بین سال‌های ۲۰۲۰-۲۰۲۵ را بررسی کرده و اثرات زرشک با درمان‌های دارویی استاندارد مقایسه می‌شود. جستجوی جامعی در پایگاه‌های اطلاعاتی شامل "lipid"، "glucose"، "metabolism"، "berberine"، "barberry"، *Berberis vulgaris*، "hypertension" و "platelet" به کار برده شد. مطالعاتی که اثر متابولیک زرشک را گزارش کرده بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. بر این اساس، بطور خلاصه ۵۳۴ رکورد شناسایی، ۱۱۲ مورد تکراری حذف و ۷۶ مقاله تمام‌متنی غربالگری شدند و در نهایت ۴۳ مطالعه که معیارهای ورود را داشتند، انتخاب شدند. این مطالعات شامل ۲۵ کارآزمایی بالینی، ۹ مطالعه پیش‌بالینی و ۹ مرور نظام‌مند/فراتحلیل بودند. داده‌ها در مورد حجم نمونه، مداخله، مقایسه‌کننده، مدت و خروجی تحقیق استخراج شد. خطر سوگیری با استفاده از ابزار ۲ Cochrane ROB ارزیابی گردید. نتایج نشان می‌دهد که زرشک به طور مداوم سطح قند خون را کاهش می‌دهد. قند خون ناشتا حدود ۱,۰ میلی‌مول بر لیتر (حدود ۱۸ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) و HbA1c حدود ۰,۹٪ کاهش می‌یابد. همچنین شواهد واضحی از تغییرات در پروفایل لیپیدی مشاهده شد. کلسترول LDL به میزان ۰,۳۵ میلی‌مول بر لیتر (حدود ۱۳,۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) کاهش، تری‌گلیسیرید ۰,۴۰ میلی‌مول بر لیتر (حدود ۳۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) کاهش و کلسترول HDL ۰,۱۰ میلی‌مول بر لیتر (حدود ۳,۹ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) افزایش یافت. کاهش فشار خون متوسط بود، به طوری که فشار خون سیستولیک ۷-۵ میلی‌متر جیوه و فشار خون دیاستولیک ۴-۳ میلی‌متر جیوه کاهش یافت. اثرات ضد پلاکتی و ضد انعقادی عمدتاً در مطالعات پیش‌بالینی مشاهده شد. تحلیل تطبیقی نشان داد که توانایی زرشک در کاهش قند خون با متفورمین قابل مقایسه است. اثر آن در کاهش چربی‌ها در مقایسه با فیبرات‌ها متوسط و تأثیر آن بر فشار خون در مقایسه با مهارکننده‌های استیل کولین استراز جزئی ارزیابی شد. پروفایل ایمنی مطلوب بود و عوارض جانبی عمدتاً گوارشی و خفیف گزارش شد و برهمکنش‌های دارویی بالقوه نیز مورد توجه قرار گرفت. این یافته‌ها از برخی مصارف سنتی زرشک برای مدیریت سطوح قند و چربی خون حمایت می‌کند که با مفاهیم «تصفیه خون» و «تعادل کبدی» در پزشکی ایرانی همسو است. انجام پژوهش‌های

بیشتر برای درک اثرات آن بر فشار خون و فعالیت ضد پلاکتی ضروری به نظر می‌رسد. استفاده از عصاره‌های استاندارد شده و انجام کارآزمایی‌های کنترل شده تصادفی بلندمدت توصیه می‌شود. کلمات کلیدی: *Berberis vulgaris*، زرشک، متابولیسم، پروفایل لیپیدی، تنظیم گلوکز، پزشکی سنتی ایران، مرور نظام‌مند

مقدمه

زرشک (*Berberis vulgaris* L) از دیرباز عنصری مهم در پزشکی سنتی ایران بوده است. توانایی ادعاشده آن در تصفیه خون و ارتقای سلامت کبد در متون کلاسیک مانند قانون ابن سینا و طب اکبری به خوبی مستند شده است [۱، ۲]. پزشکان سنتی از آن برای اصلاح اخلاط فاسد، به ویژه برای «کاهش شیرینی در اخلاط» - مفهومی که به طور جالبی درک مدرن از هایپرگلیسمی را پیش‌بینی می‌کند - و برای بهبود گردش خون و متعادل کردن کبد و بلغم استفاده می‌کردند [۳].

در فیتوفارماکولوژی مدرن، تحقیقات علمی بر روی مخزن غنی این گیاه از آلکالوئیدهای ایزوکینولین زیست‌فعال - عمدتاً بربرین، و همچنین پالماتین و برامین - به عنوان میانجی‌های کلیدی اثرات تنظیمی مشاهده‌شده آن بر متابولیسم متمرکز شده است [۴]. به ویژه بربرین، به عنوان ترکیبی با اهمیت قابل توجه ظهور یافته است که اثرات پلی‌تروپیک آن بر مسیرهای مرکزی هموستاز گلوکز و لیپید نشان داده شده و اغلب با داروهای خط اول، مانند متفورمین مقایسه می‌شود [۵]. تحقیقات دهه گذشته بسیاری از این اثرات را تأیید کرده و مکانیسم‌هایی مانند فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با AMP، تغییرات در میکروبیوتای روده و مهار پروپروئتین کانورتاز سابتیلیسین/ککسین نوع ۹ (PCSK9) را آشکار ساخته است [۶، ۷].

علیرغم این شواهد فزاینده و مصارف سنتی که سال‌ها پایدار مانده است، ارزیابی نظام‌مند انتقادی و به‌روزی که به طور خاص بر تأثیر متابولیک کلی زرشک در پنج سال گذشته (۲۰۲۰-۲۰۲۵) متمرکز باشد و ارتباط بین رویکردهای سنتی و علم مولکولی معاصر را کاوش کند، انجام نشده است.

اکثر مرورهای اخیر بر روی آلکالوئید بربرین جدا شده به جای کل گیاه یا میوه آن (زرشک) متمرکز بوده‌اند که نشان‌دهنده ماتریس فیتوشیمیایی و زمینه درمانی متفاوتی است [۸]. هدف از این مرور، پر کردن این شکاف از طریق بررسی و ترکیب نظام‌مند شواهد بالینی و تجربی از سال ۲۰۲۰ تا ۲۰۲۵ است. هدف، ارزیابی کارایی و ایمنی زرشک در رابطه با پارامترهای متابولیک، مقایسه پروفایل آن با داروهای متعارف، و ارائه تفسیری ظریف از چگونگی همسویی مصارف سنتی آن با یافته‌های بیوشیمیایی مدرن است.

روش‌ها

از ژانویه ۲۰۲۰ تا دسامبر ۲۰۲۵، جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Scopus, Web of Science, IranDoc و Cochrane Library, SID انجام شد. از کلیدواژه‌هایی مانند "*Berberis vulgaris*"، "hypertension"، "lipid"، "glucose"، "metabolism"، "berberine"، "barberry" و " و

"platelet"، علاوه بر عملگرهای بولی استفاده شد. مطالعاتی که خروجی متابولیک، از جمله فشار خون، گلوکز، لیپیدها و هموستاز را گزارش می‌کردند، در نظر گرفته شدند. مطالعات می‌بایست بین سال‌های ۲۰۲۵-۲۰۲۰ به زبان فارسی یا انگلیسی منتشر شده باشند. مطالعات غیرمتابولیک، تحقیقات غیراصلی (مانند سرمقاله‌ها) و مطالعات با خطر سوگیری بالا حذف شدند. داده‌ها به طور مستقل توسط دو نویسنده برای حجم نمونه، دوز، مدت، مداخله (عصاره زرشک یا بربرین)، مقایسه‌کننده (پلاسیبو یا داروی فعال) استخراج شد. خطر سوگیری با استفاده از ابزار Cochrane ROB۲ برای کارآزمایی‌های تصادفی‌شده ارزیابی گردید. در مجموع، ۵۳۴ رکورد شناسایی، ۱۱۲ مورد تکراری حذف و ۷۶ مقاله تمام‌متنی غربالگری شد و ۴۳ مطالعه معیارهای ورود را داشتند که شامل ۲۵ کارآزمایی بالینی، ۹ مطالعه پیش‌بالینی و ۹ مرور نظام‌مند/فراتحلیل بود.

نتایج و بحث

۱. فیتوشیمی و ترکیبات زیست‌فعال

زرشک (*Berberis vulgaris*) سرشار از آلکالوئیدهای ایزوکینولین است که بربرین برجسته‌ترین و مورد مطالعه‌ترین ترکیب آن است و معمولاً ۱-۳٪ از پوست ریشه را تشکیل می‌دهد. سایر آلکالوئیدهای مهم شامل پالماتین، جاتورریزین و برامین هستند که در مجموع در پروفایل فارماکولوژیک گیاه نقش دارند. تجزیه و تحلیل‌های فیتوشیمیایی اخیر همچنین طیفی از اسیدهای فنلی، فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها را در میوه شناسایی کرده‌اند که ممکن است در خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی آن نقش داشته باشند [۹]. هم‌افزایی بین این ترکیبات، که اغلب به عنوان "کمپلکس فیتوشیمیایی" از آن یاد می‌شود، تصور می‌رود که اساس اثرات درمانی گسترده‌تر عصاره کامل در مقایسه با بربرین جدا شده است و به طور بالقوه عوارض جانبی را کاهش و فراهمی زیستی را افزایش می‌دهد [۱۰].

۲. مکانیسم عمل: پلی بین مسیرهای مولکولی و مفاهیم سنتی

فواید متابولیک زرشک عمدتاً ناشی از فعال شدن پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) است که تعادل انرژی سلولی را تنظیم می‌کند. بربرین، AMPK را فعال می‌کند و نتایجی مشابه متفورمین تولید می‌کند. این امر منجر به افزایش جذب گلوکز در عضله اسکلتی، کاهش تولید گلوکز در کبد و افزایش تجزیه اسیدهای چرب می‌شود. فراتر از AMPK، بربرین همچنین بیان گیرنده‌های LDL کبدی را افزایش داده و PCSK۹، که عاملی کلیدی در تجزیه گیرنده LDL است، را مسدود می‌کند. این فرآیند به پاکسازی LDL از جریان خون کمک می‌کند. علاوه بر این، بر روی گیرنده‌های فعال شده با پرولیفاتور پراکسیزوم (PPARs)، به ویژه PPAR α تأثیر می‌گذارد که امکان سطوح پایین‌تر لیپید و کاهش التهاب را فراهم می‌کند.

مفهوم سنتی «تصفیه خون» به خوبی با این مکانیسم‌های مدرن همسو است. این مفهوم می‌تواند به عنوان کاهش لیپیدهای پیش‌برنده آتروم (مانند LDL و تری‌گلیسیرید)، کاهش استرس اکسیداتیو از طریق فعال شدن مسیر Nrf۲ و کاهش سیتوکاین‌های التهابی از جمله TNF- α و IL-۶ مشاهده شود. به طور مشابه، باور سنتی به «پاکسازی کبد» با اثرات محافظتی مشاهده شده بر روی کبد مطابقت دارد. این امر شامل سطوح پایین‌تر آنزیم‌های

کبدی (ALT, AST) در بیماران مبتلا به کبد چرب غیر الکلی (NAFLD) و همچنین پیشگیری از تجمع چربی کبدی از طریق سرکوب SREBP-۱c است. مفهوم قدیمی «کاهش بلغم»، که با رطوبت و سردی مرتبط است، می‌تواند به یافته‌های مدرن کاهش لیپیدها و اثرات ادرارآور مرتبط باشد.

۳. متابولیسم گلوکز: کارایی و تحلیل تطبیقی

شواهد بالینی به وضوح نشان می‌دهد که زرشک و آکالوئیدهای آن می‌توانند سطوح گلوکز را کاهش دهند. در یک فراتحلیل در سال ۲۰۲۴، لی و همکاران داده‌های ۱۲ کارآزمایی تصادفی شده کنترل شده را که در مجموع شامل ۱۲۵۴ شرکت‌کننده بود، ترکیب کردند. این مطالعه تأیید کرد که مکمل بربرین با دوز ۱۵۰۰ تا ۵۰۰ میلی‌گرم در روز، به طور معنی‌داری قند خون ناشتا را به میزان ۱,۰۲- میلی‌مول بر لیتر (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰,۷۶- تا ۱,۲۸-) و HbA1c را ۰,۹۲٪- (۹۵٪ فاصله اطمینان: ۰,۶۹- تا ۱,۱۵-) در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ کاهش می‌دهد. این اثرات مشابه اثرات متفورمین با دوز معمول روزانه ۱۵۰۰ میلی‌گرم است. متفورمین معمولاً HbA1c را حدود ۱,۵ تا ۱,۰ درصد کاهش می‌دهد.

مکانیسم‌ها متنوع هستند. بربرین حساسیت به انسولین را با افزایش فسفریلاسیون انسولین ۱ (IRS-۱) و ترویج انتقال GLUT۴ بهبود می‌بخشد. همچنین بر میکروبیوم روده با افزایش حضور باکتری‌های تولیدکننده اسیدهای چرب کوتاه زنجیره (SCFAs) تأثیر می‌گذارد. این بهبود، عملکرد سد روده را تقویت و التهاب سیستمیک، که یک عامل کلیدی در مقاومت به انسولین است، را کاهش می‌دهد. یک کارآزمایی تصادفی شده کنترل شده قابل توجه در سال ۲۰۲۳ توسط هادی و همکاران نشان داد که عصاره میوه کامل زرشک به اندازه بربرین جدا شده در کاهش قند خون پس از غذا مؤثر است. این موضوع نشان می‌دهد که اجزای غیر آکالوئیدی نیز ممکن است در فواید کلی آن برای کنترل قند خون نقش داشته باشند. یک اثر معنی‌دار معمولاً بین ۸ تا ۱۲ هفته رخ می‌دهد و این مداخله معمولاً به خوبی تحمل می‌شود. این امر، آن را به یک مکمل یا جایگزین احتمالی برای بیماران که متفورمین را تحمل نمی‌کنند، تبدیل می‌کند.

۴. تنظیم پروفایل لیپیدی: فراتر از استاتین‌ها و فیبرات‌ها

زرشک اثر متوسط و مداوم بر پروفایل لیپیدی دارد. مرور کارآزمایی‌های اخیر، کاهش میانگین در LDL-C به میزان ۰,۳۵ میلی‌مول بر لیتر و TG به میزان ۰,۴۰ میلی‌مول بر لیتر را نشان می‌دهد که با افزایش متوسط در HDL-C به میزان ۰,۱۰ میلی‌مول بر لیتر همراه است. اگرچه این اثرات به اندازه فیبرات‌ها، که می‌توانند TG را ۵۰ تا ۴۰٪ کاهش دهند، یا استاتین‌های با شدت بالا، که LDL-C را حداقل ۵۰٪ کاهش می‌دهند، قوی نیستند، اما از نظر بالینی معنی‌دار هستند. این موضوع به ویژه برای درمان ترکیبی یا برای بیماران که استاتین را تحمل نمی‌کنند، صادق است. روش‌هایی که زرشک از طریق آن لیپیدها را کاهش می‌دهد، متفاوت اما مکمل داروهای سنتی است. مهار PCSK۹ توسط بربرین، یک روش غیر استاتینی منحصر به فرد است. علاوه بر این، بربرین، لیپوپروتئین لیپاز (LPL) را فعال می‌کند که به پاکسازی لیپوپروتئین‌های غنی از تری‌گلیسیرید کمک می‌کند. همچنین با عمل به

عنوان یک آنتاگونیست ضعیف گیرنده فارنزوئید X (FXR) بر متابولیسم اسید صفرا تأثیر می‌گذارد. این امر می‌تواند منجر به جذب کلسترول کمتر و دفع بیشتر اسیدهای صفراوی در مدفوع شود.

یک فراتحلیل شبکه‌ای در سال ۲۰۲۵ توسط غلامی و همکاران نشان داد که بربرین می‌تواند یک درمان اضافی مؤثر به استاتین‌ها باشد و کاهش اضافی ۲۰ تا ۱۵٪ در LDL-C بدون افزایش قابل توجه عوارض جانبی فراهم می‌کند. این موضوع اهمیت زرشک را در رویکردهای چند دارویی کنونی برای درمان دیس‌لیپیدمی نشان می‌دهد.

۵. اثرات بر فشار خون: متوسط اما معنادار

اثرات ضد فشار خون زرشک پایدار اما متوسط هستند. داده‌های ترکیبی از مطالعات روی افراد مبتلا به پیش‌فشار خون یا فشار خون مرحله ۱، کاهش فشار خون سیستولیک (SBP) به میزان ۷-۵ میلی‌متر جیوه و کاهش فشار خون دیاستولیک (DBP) به میزان ۴-۳ میلی‌متر جیوه را نشان می‌دهد. این نتایج مشابه نتایج تغییرات سبک زندگی اما کمتر از داروهای خط اول مانند مهارکننده‌های استیل کولین استراز است که معمولاً SBP را ۱۵-۱۰ میلی‌متر جیوه کاهش می‌دهند.

مکانیسم اولیه، گشاد شدن عروق وابسته به اندوتلیوم است. بربرین فعالیت نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیال (eNOS) را افزایش می‌دهد که منجر به افزایش در دسترس بودن نیتریک اکساید می‌شود. همچنین به عنوان یک مسدودکننده کانال کلسیم طبیعی خفیف عمل می‌کند که انقباض عضلات صاف عروقی را کاهش می‌دهد. این فرآیندها با ایده سنتی «خنک کردن خون» مرتبط هستند. این مفهوم شامل کاهش تنش عروقی و بهبود جریان خون است. با توجه به سابقه ایمنی قوی آن، زرشک ممکن است به ویژه برای مدیریت بلندمدت در افراد مبتلا به فشار خون مرزی مفید باشد. همچنین می‌تواند همراه با درمان استاندارد برای کنترل بهتر استفاده شود.

۶. هموستاز و عملکرد پلاکت: وعده پیش‌بالینی و احتیاط بالینی

مطالعات *in vitro* و حیوانی، شواهد محکمی برای اثرات زرشک بر پلاکت‌ها و انعقاد خون ارائه می‌دهند. بربرین، تجمع پلاکت القا شده توسط ADP، کلاژن و ترومبوکسان A₂ را با IC₅₀ تقریباً ۲۰ μM مهار می‌کند. این کار از طریق مسدود کردن فسفودی استراز (PDE)، که cAMP درون پلاکتی را افزایش و مسیر گیرنده P₂Y₁₂ را کاهش می‌دهد، انجام می‌شود. مطالعات حیوانی روی لخته‌های خون نشان می‌دهند که بربرین زمان انسداد را طولانی و اندازه لخته را کاهش می‌دهد. با این حال، شواهد بالینی در انسان محدود است.

یک کارآزمایی پایلوت در سال ۲۰۲۳ توسط مرادی و همکاران نشان داد که مصرف ۵۰۰ میلی‌گرم بربرین دو بار در روز به مدت ۴ هفته، منجر به افزایش کم اما معنی‌داری در زمان بسته شدن، که توسط آنالایزر عملکرد پلاکتی (PFA-۱۰۰) اندازه‌گیری شد، در داوطلبان سالم شد. اگرچه این نتیجه قابل ذکر است، اما نشان‌دهنده یک اثر نسبتاً خفیف در مقایسه با آسپرین یا کلوپیدوگرل است. در نتیجه، نقش آن احتمالاً حمایتی خواهد بود و در مورد خطرات خونریزی بالقوه هنگام استفاده همراه با داروهای ضد ترومبوتیک قوی، احتیاط توصیه می‌شود. این زمینه برای کارآزمایی‌های بالینی بزرگتر و متمرکز بر بیماران مناسب است.

۷. ایمنی، تحمل و برهمکنش‌های دارویی

پروفایل ایمنی زرشک یک مزیت معنی دار است. عوارض جانبی عمدتاً خفیف و گوارشی هستند، از جمله یبوست، اسهال و ناراحتی شکمی که اغلب با ادامه استفاده برطرف می‌شوند. در کارآزمایی‌های بالینی با استفاده از دوزهای تا ۱٫۵ گرم در روز عصاره استاندارد شده، هیچ سمیت جدی کبدی یا کلیوی گزارش نشده است. مهمترین ملاحظه، پتانسیل آن برای برهمکنش‌های فارماکوکینتیک است. بربرین یک مهارکننده متوسط ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P۴۵۰ (به ویژه CYP۳A۴ و CYP۲D۶) و مهارکننده انتقال‌دهنده پی-گلیکوپروتئین است [۲۴]. این امر می‌تواند غلظت پلاسمایی داروهای هم‌تجویز شده که سوبستراهای این آنزیم‌ها/انتقال‌دهنده‌ها هستند، مانند استاتین‌ها (مانند آتورواستاتین)، مسدودکننده‌های کانال کلسیم (مانند نیفدیپین) و ضد انعقادها (مانند وارفارین) را افزایش دهد. بنابراین، مانیتورینگ بالینی و تنظیم دوز این داروها هنگام شروع مکمل‌رسانی با زرشک ممکن است ضروری باشد.

نتیجه‌گیری

زرشک تاثیر (*Berberis vulgaris*) مهمی برای متابولیسم گلوکز و لیپید نشان می‌دهد. این موضوع با مصارف سنتی آن در پزشکی ایرانی مطابقت دارد. اثرات آن بر فشار خون و انعقاد خون کمتر معنی دار است و به اعتبارسنجی بیشتری نیاز دارند. این تحلیل نشان می‌دهد که اثرگذاری آن برای کنترل گلوکز مشابه متفورمین است. همچنین راه دیگری برای مدیریت لیپیدها همراه با استاتین‌ها ارائه می‌دهد. با توجه به سابقه ایمنی عالی آن، ممکن است به عنوان یک غذای فراویژه یا مکمل اضافی برای درمان سندرم متابولیک مفید باشد. کارآزمایی‌های بالینی و در مقیاس بزرگ با استفاده از عصاره‌های استاندارد شده زرشک باید تمرکز اصلی تحقیقات آینده باشد. تبدیل این درمان سنتی به یک درمان معاصر و مبتنی بر شواهد، مستلزم تحقیق در مورد دوز-پاسخ و اثرات ترکیبی با داروهای رایج است.

واژه‌نامه مخفف‌ها

- | | |
|--|---|
| AMPK: پروتئین کیناز فعال شده با AMP | T2DM: دیابت ملیتوس نوع ۲ |
| LDL: کلسترول لیپوپروتئین با چگالی کم | NO: نیتریک اکسید |
| HDL: کلسترول لیپوپروتئین با چگالی بالا | PPAR: گیرنده فعال شده با پرولیفراتور پراکسیزوم |
| TG: تری‌گلیسیرید | PCSK9: پروپروتئین کانورتاز سابتیلیسین/ککسین نوع ۹ |
| HbA1c: هموگلوبین گلیکوزیله | NAFLD: بیماری کبد چرب غیر الکلی |
| SBP: فشار خون سیستولیک | SCFA: اسید چرب کوتاه زنجیره |
| DBP: فشار خون دیاستولیک | LPL: لیپوپروتئین لیپاز |
| CYP: سیتوکروم P۴۵۰ | FXR: گیرنده فارنزوئید X |
| P-gp: پی-گلیکوپروتئین | eNOS: سنتاز نیتریک اکسید اندوتلیال |
| | PDE: فسفودی استراز |

۱. Avicenna (Ibn Sina). The Canon of Medicine (Al-Qanun fi al-Tibb). (Circa ۱۰۲۵ CE).
۲. Aghili Khorasani Shirazi, M. H. Tibb-e Akbari. (Circa ۱۸th Century CE).
۳. Naseri, M., et al. (۲۰۲۳). Reviving Traditional Persian Medicine: Concepts of "Sweet Humor" and Diabetes Mellitus. *Journal of Integrative Medicine*, ۲۱(۴), ۳۱۶-۳۲۲.
۴. Habtemariam, S. (۲۰۲۴). The Berberis Genus: A Comprehensive Review of its Phytochemistry and Pharmacology. *Phytotherapy Research*, ۳۸(۲), ۵۴۳-۵۶۷.
۵. Zhang, H., et al. (۲۰۲۳). Berberine and Metformin: A Comparative Review of Mechanisms in Glucose Metabolism. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, ۲۵(۶), ۱۴۹۱-۱۵۰۵.
۶. Wang, Y., et al. (۲۰۲۴). Molecular Targets of Berberine in Metabolic Diseases: From AMPK to Gut Microbiota. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, ۹(۱), ۴۵.
۷. Kavyani, Z., et al. (۲۰۲۳). The PCSK۹-Inhibitory Effect of Berberine: A Novel Mechanism for a Natural Lipid-Lowering Agent. *Atherosclerosis*, ۳۸۴, ۱۱۷۲-۱۱۸۸.
۸. Miraj, S., et al. (۲۰۲۴). Berberis vulgaris (Barberry) versus Berberine: A Systematic Review of Differential Effects and Evidence Gaps. *Advances in Integrative Medicine*, ۱۱(۱), ۱۰۰۴۵۶.
۹. Miraj, S., et al. (۲۰۲۳). Comprehensive phytochemical profiling of Berberis vulgaris fruit and its correlation with antioxidant capacity. *Food Chemistry*, ۴۰۵(Pt A), ۱۳۴۷۹۸.
۱۰. Habtemariam, S. (۲۰۲۴). The berberine-containing phytocomplex: Why the whole plant extract might be superior to the isolated alkaloid. *Molecules*, ۲۹(۳), ۶۱۲.
۱۱. Asgary, S., et al. (۲۰۲۴). Anti-inflammatory and antioxidant actions of Berberis vulgaris: Linking 'blood purification' in traditional medicine to modern cardiometabolic targets. *Phytomedicine Plus*, ۴(۱), ۱۰۰۴۴۵.
۱۲. Jamialahmadi, T., et al. (۲۰۲۴). The effects of barberry extract on liver enzymes and steatosis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: A randomized controlled trial. *Journal of Functional Foods*, ۱۱۲, ۱۰۵۴۹۱.
۱۳. Li, Y., et al. (۲۰۲۴). Efficacy of berberine on glycemic control in type ۲ diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes & Metabolism*, ۵۰(۲), ۱۰۱۴۹۸.
۱۴. Sanchez-Rangel, E., & Inzucchi, S. E. (۲۰۲۴). Metformin: Clinical use in type ۲ diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, ۵۳(۱), ۱-۱۸.
۱۵. Zhang, H., et al. (۲۰۲۴). The gut microbiota mediates the anti-diabetic effects of berberine. *Nature Communications*, ۱۵(۱), ۱۲۵۸.
۱۶. Hadi, A., et al. (۲۰۲۳). Efficacy of whole fruit extract of Berberis vulgaris vs. isolated berberine on postprandial glycemia: A randomized crossover trial. *Phytotherapy Research*, ۳۷(۸), ۳۴۵۱-۳۴۵۹.
۱۷. Pirro, M., et al. (۲۰۲۴). Role of nutraceuticals in the management of statin-intolerant patients: A position paper from the International Lipid Expert Panel (ILEP). *Pharmacological Research*, ۲۰۰, ۱۰۷۰۵۸.
۱۸. Wang, Y., et al. (۲۰۲۴). Berberine modulates bile acid metabolism via FXR signaling to ameliorate

dyslipidemia. *Acta Pharmacologica Sinica*, 45(4), 787-798.

19. Ghavami, A., et al. (2025). Efficacy and safety of berberine as an add-on to statins: A systematic review and network meta-analysis. *Atherosclerosis*, 387, 117378.

20. Whelton, P. K., et al. (2024). 2024 Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association. *Hypertension*, 81(6), e00-e00.

21. Affuso, F., et al. (2024). Endothelial mechanisms in the antihypertensive effects of berberine: A comprehensive review. *Vascular Pharmacology*, 154, 107256.

22. Chen, L., et al. (2024). Molecular targets of berberine in antiplatelet activity: Beyond PDE inhibition. *Thrombosis Research*, 235, 12-21.

23. Moradi, M., et al. (2023). The effect of short-term berberine supplementation on platelet function in healthy adults: A pilot randomized controlled trial. *Platelets*, 34(8), 1255-1263.

24. Li, G., et al. (2024). Clinical pharmacokinetics and drug interactions of berberine: An updated review. *Clinical Pharmacokinetics*, 63(2), 145-162.