



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de
l'univers

Département de Biologie

***Laboratoire : Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie,
Synthèse et Activité biologique LAPSAB***

MÉMOIRE

Présenté par

BELMAHI Nawel

Pour l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences biologiques, Option : Biochimie

Thème

Constituants chimiques et activités biologiques de *Berberis
vulgaris*

Président	Pr AZZI R.	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur	Pr CHAOUCHE M.T.	Maître de conférences A	Université de Tlemcen
Promotrice	Dr MEZOUAR D.	Maître de conférences B	Université de Tlemcen

Année universitaire : 2020 – 2021



Remerciements

Je remercie ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la force, la patience et la volonté pour réaliser ce mémoire

« El hamdoulillah »

Également mes remerciements du fond du cœur, à tous ceux et toutes celles qui, pendant cette période de mémoire m'ont dirigé, soutenu, aidé et encouragé.

Je tiens à remercier « Mlle MEZOUAR Dounia » pour avoir encadré ce travail. Je la remercie pour sa disponibilité et sa rigueur.

J'exprime ma reconnaissance à « Mr AZZI Rachid », Professeur à l'université de Tlemcen qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ma soutenance.

J'exprime mes respectueux dévouements à « Mr CHAUCHE Mohammed Tarik », qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail.

Je remercie tous les enseignants ayant participé à ma formation tout au long de mon cursus universitaire.

Ma profonde gratitude s'oriente vers tout le personnel du Département de Biologie, Faculté des sciences de la nature et de la vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers.

Enfin, que tous ceux et celles qui ont contribué de près et de loin à la réalisation de ce modeste travail, soyer assuré de ma profonde sympathie.



Dédicace

*J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail :
À la plus belle créature que Dieu a créée sur terre, à cette source de tendresse,
de patience et de générosité, À ma mère.*

*À celui qui a veillé à ce que je ne manque de rien, à celui qui m'a inculqué
les valeurs de la vie Et a fait de moi une femme, À mon père.*

*À mon frère « Allae dine »
À mes chères sœurs « Hind », « Malek », « Houria » et son mari
« Nader » et leur filles « Sybelle » « Mayssa »
À ma tante et à ma grand-mère.
À tous mes chers amis.*

À ma chère amie, ma partenaire Sana et sa famille.

*Je m'excuse pour ceux que j'ai peut-être oubliés, mais vous êtes à jamais
gravés dans ma mémoire.*

« Nawel »

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Les zones où les plantes <i>Berberis</i> sont couramment cultivées (indiquées en rouge)	4
Figure 2: Description botanique de <i>Berberis vulgaris</i> L (épine-vinette)	6
Figure 3: Parties aériennes de <i>Berberis vulgaris</i> L	7
Figure 4: Fruits de <i>Berberis vulgaris</i> L.	7
Figure 5: Morphologies des feuilles de <i>Berberis vulgaris</i>	7
Figure 6: Type d'inflorescence du <i>Berberis vulgaris</i>	7
Figure 7: Structure chimique de la berbérine	22

LISTE DES TABLEAUX

Table 1: Composition chimique de <i>Berberis vulgaris L.</i>	8
Table 2: : Activités biologiques de <i>Berberis vulgaris L.</i>	15
Table 3: Les avantages pharmaceutiques les plus importants de la berbérine	22

LISTE DES ABREVIATIONS

ACh : Acétylcholine

AChE : Acétylcholinestérase

ALT: Alanine transaminase

AMPK : Protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate

ARN_m : Acide ribonucléique.messenger

ARN: Acide ribonucléique

AST: Aspartate transaminase

AT : acidité totale

B. vulgaris : *Berberis vulgaris*

BBR : Berbérine

BV : *Berberis vulgaris*

Caco-2 : Lignée cellulaire tumorale d'adénocarcinome colorectal humain

CE₅₀ :concentration effective pour obtenir 50 % de réduction des radicaux libres

CMI : Concentrations Minimales Inhibitrices

DL 50 : Dose Létale 50

DPPH : 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl

FBG : glycémie à jeun

FN : Fibronectine

GPx: Glutathion Peroxidase

GSH: Glutathion

hAChE : Acétylcholinestérase érythrocytaire humaine

HbA1c : Hémoglobine glyquée A1c

hBuChE : Butyrylcholinestérase sérique humaine

HepG-2 : Lignée cellulaire tumorale issue de carcinome hépatocellulaire

HOMA- B : Modèle d'évaluation de l'homéostasie de la résistance à l'insuline et la fonction des cellules β -pancréatiques

HOMA : Modèle d'évaluation de l'homéostasie de la résistance à l'insuline

HOMA-IR : Homéostasie de l'indice de résistance à l'insuline

HPV: Papillomavirus humains

i NOS : inducible Nitric Oxide Synthase

IC₅₀ : Concentration permettant d'inhiber 50% du radical DPPH.

ICAM-1 : Intercellular Adhesion Molecule-1

LDL : Lipoprotéine de faible densité

MCF-7 : Lignée cellulaire de cancer du sein

MDA: Malondialdéhyde

MFN2 : Mitofusin-2

MTX: Méthotrexate

NF- κ B : facteur nucléaire- κ B

POP : Prolyl oligopeptidase

PPG: glucose plasmatique postprandial

Scap: Protéine d'activation de clivage de srebp

srebp-1b: Facteur de transcription de liaison à l'élément régulateur des stérols 1 (Sterol regulatory element-binding protein 1)

SW80 : Lignée cellulaire d'adénocarcinome du côlon humain

TBA : Acide Thio-barbiturique

TC : cholestérol total

TGF- β 1 : Facteur de croissance transformant bêta 1 (Transforming growth factor beta 1)

TABLE DES MATIERES

<i>INTRODUCTION GENERALE</i>	1
<i>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE</i>	
I. Introduction	3
II. Classification botanique	4
III. Description botanique	5
IV. Composition chimique de <i>berberis vulgaris</i>	7
V. Activités biologiques de <i>Berberis vulgaris</i>	15
1. Activité antidiabétique	16
2. Activité antioxydante	18
3. Activité anti-lipidémiant	18
4. Effets antihypertenseur et cardiovasculaire	19
5. Effet gastro-intestinal et cytoprotecteur	19
6. Activité Anticancéreuse	20
7. Activité antimicrobienne.....	20
8. Activité vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer	21
VI. Berberine	21
VII. Utilisations en médecine traditionnelle	25
<i>CONCLUSION</i>	27
<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	

INTRODUCTION GENERALE

Depuis le début de l'histoire, les premiers hommes utilisaient les herbes comme médicaments pour traiter les maladies (**Shahrajabian et al., 2019 a, b, c, d, e**). Les plantes et leurs fruits ont joué un rôle majeur dans la guérison des patients, ainsi comme, médecine préventive pendant de nombreuses années dans différents pays (**Shahrajabian et al., 2019 f, g, h, i, j ; Sun et al., 2019 a, b, 2020 ; Shahrajabian et al., 2020 a, b, c, d**).

La famille des Berberidaceae, appartient à l'ordre des Ranunculales, et est constituée de 15 genres et 650 espèces largement réparties dans les deux hémisphères (**Pacompía et Richard, 2010**). *Berberis* est l'un des genres de cette famille, et les plantes appartenant au genre *Berberis* sont largement distribuées avec près de 550 espèces dans le monde (**Belwal et al., 2020**).

L'espèce *Berberis vulgaris*, est un buisson de jardin typique trouvé en Europe, dans les îles Britanniques, en Amérique du Nord et en Asie du Sud, y compris dans les régions du Nord du Pakistan (**Ahmad et al., 2019**). Les fleurs jaunes et ses fruits ont une structure elliptique, se transformant en une belle couleur rouge lorsqu'ils mûrissent (**Rahimi-Madiseh et al., 2017**).

Cette plante a de nombreuses applications en médecine traditionnelle et populaire, dans laquelle diverses parties de celle-ci, y compris les racines, l'écorce, les feuilles et les fruits, sont utilisées comme composants du traitement pharmacologique. L'analyse phytochimique de ces espèces a rapporté la présence des alcaloïdes en quantité importante, des tanins, des composés phénoliques et de l'acide oléanolique, entre autres (**Salehi et al., 2019 ; Boudjlida et al., 2019**). Ces alcaloïdes peuvent avoir divers effets, notamment les effets antioxydants, anti-inflammatoires, hypoglycémique, hypotensive, hypolipidémique (**Rahimi-Madiseh et al., 2017 ; Hadi et al., 2019**), anticarcinogènes, antihistaminiques (**Hadi et al., 2019**), antidiabétiques, antibactériens, analgésiques, anti-nociceptifs, hépato-protecteurs (**Rahimi-Madiseh et al., 2017**), anti-arythmiques et sédatifs (**Caliceti et al., 2015**).

La berbérine (BBR), est le principal composant chimique de *Berberis vulgaris* avec une abondance significative dans les racines (**Rahimi-Madiseh et al., 2017 ; Ahmad et al., 2019**). C'est un sel d'ammonium quaternaire appartenant au groupe des alcaloïdes benzyloquinoléines (**Dong et al., 2012 ; Lan et al., 2015 ; Wang et al., 2018**), qui est responsable de nombreuses activités biologiques, comme exemple, les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antimicrobiennes (**Ahmed et al., 2015**).

Introduction Générale

L'objectif de notre travail est d'effectuer une recherche bibliographique sur les composants chimiques et les différentes activités biologiques des extraits et molécules bioactives, dont la berbérine, de *Berberis vulgaris* L.

**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

I. Introduction :

Le genre *Berberis* comprend environ 500 espèces différentes, et sont couramment cultivées en Europe, aux États-Unis, en Asie du Sud et dans certaines régions du Nord de l'Iran et du Pakistan (**figure 01**) (**Salehi et al., 2019**). La berbérine est un constituant actif de la racine, du rhizome et de l'écorce de tige de nombreuses plantes thérapeutiquement importantes de ce genre, notamment, *Hydrastis canadensis* (hydraste du Canada), *Berberis aquifolium* (raisin de l'Oregon), *Coptis chinensis* (Coptis ou goldenthread), l'espèce indienne *Berberis aristata* (arbre de curcuma) et *Berberis vulgaris* (épine-vinette) (**Singh et Sharma, 2018**).

Berberis vulgaris appelé communément en Algérie, Ghriss (**Drofler et Roselt, 1989**), est un arbuste résistant qui peut pousser dans une région semi-aride avec des champs à faible quantité d'eau (**Sun et al., 2021**). Il est originaire de l'Europe centrale et méridionale, de l'Afrique du Nord-Ouest et de l'Asie occidentale, naturalisé en Europe du Nord, en Amérique du Nord et dans d'autres pays (**Akbar, 2020**).

L'Iran est le plus grand producteur de fruits de *B. vulgaris* au monde, avec 11 000 hectares de terres cultivées. Plus de 10 000 tonnes de fruits séchés de *B. vulgaris* sont produites en Iran par an (**Hesami et Aliabaday, 2012 ; Alemardan et al., 2013**).

Au Pakistan, la majorité des espèces de *Berberis* se trouvent dans les hautes montagnes (1400 m – 3500 m au-dessus du niveau de la mer) (**Mozafarian, 2008**).

L'espèce *B. vulgaris* est récolté dans la nature en Europe de l'Est dans des pays comme la Pologne (**Łuczaj, 2008 ; Łuczaj, 2011**). En outre, il est connu sous le nom de K'otsakhuri en Géorgie, où il est cultivé et récolté dans les forêts du sud-est du pays (**Busmann et al., 2017**).

En Algérie, l'épine-vinette se trouve sur les hautes montagnes, au-dessus de 1500 mètre, à Djurdjura-Babors, Atlas de Blida, Aurès, montagnes du Hodna et Atlas saharien (**Quezel et Santa, 1962**).

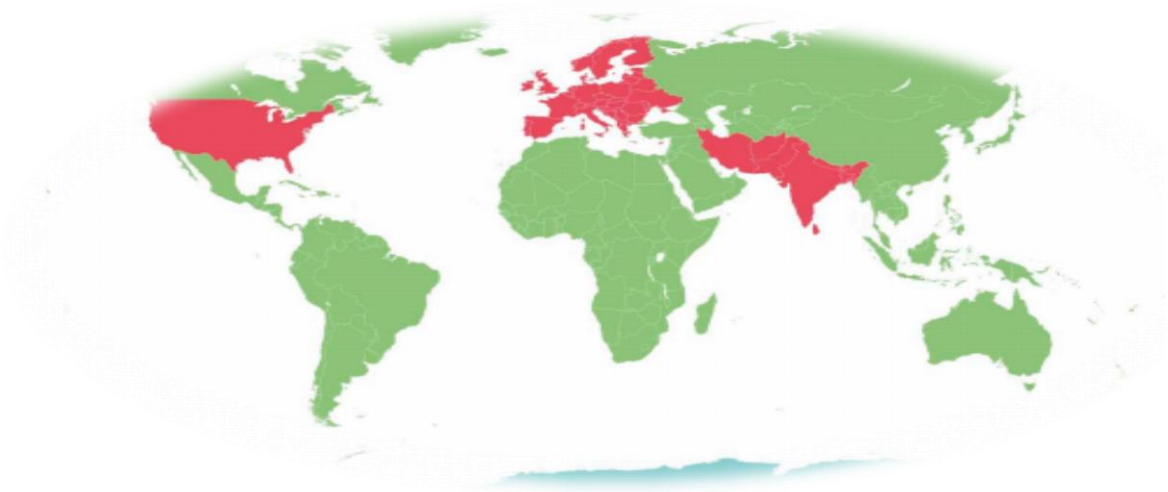


Figure 1: Zones où les plantes *Berberis* sont couramment cultivées (indiquées en rouge)
(Salehi *et al.*, 2019)

II. Classification botanique :

Berberis vulgaris, le nom du genre viendrait de «berbêrys», le nom arabe des fruits de cet arbuste (Zanotti, 2018).

D'après Ghedira et Goetz, 2019, la classification botanique de *Berberis vulgaris* est la suivante :

Règne : Plantae

Super-division : Embryophyta.

Division : Tracheophyta (Plantes vasculaires).

Subdivision : Spermatophytina (Phanérogames).

Classe : Magnoliopsida.

Super ordre : Ranunculanae.

Ordre : Ranunculales.

Famille : Berberidaceae.

Genre : *Berberis* L.

Espèce : *Berberis vulgaris* L.

Les noms communs de la plante dans le monde (Ghedira et Goetz, 2019) :

Arabe : البرباريس شجيرة Shajarat al barbaris ;

Revue bibliographique

Français : Agrivoutat, Agrivoutier, Berberis commun, Pissevinaigre, Vinettier ;

Anglais: Barberry, Berbery, Pipperidge, Jaundice Berry, Sow Berry, Mountain Grape, Oregon grape ;

Allemand : Gewöhnliche Berberitze, Sauerdorn ;

Espagnol : Agracejo, Agracejo oficial, Agracillo ;

Italien : Crespino Comune ;

Hongrois : Sóskaorbolya, Sóskafa, Leánysom ;

Russe : Barbaris obyknovenny ;

Persan : Zirishk ;

Turc : Sariçalı (Kadın tuzluğu) ;

Hindi : Daruhaldî.

III. Description botanique:

Berberis vulgaris (**figure 02**) est un arbuste caduque à semi-persistant, épineux, souvent ramifié, atteignant 1,5 à 3 mètres de hauteur (**figure 03**). Ses branches jaunes bouclées portent des épines triangulaires. Ses feuilles sont ovales, légèrement dentelées, taillées et alternées, de couleur verte très claire sur le dessus et bleu sur le dos (**figure 04**). Les inflorescences sont constituées de grappes de petites fleurs jaune doré qui fleurissent d'Avril à Juin (**figure 05**). Les fruits sont des baies rouges, plus ou moins pâles, généralement de 7 à 12 mm de longueur et 3 à 5 mm de largeur. Les grappes contiennent généralement 8 à 15 baies (**figure 06**) (Ghedira et Goetz, 2019).

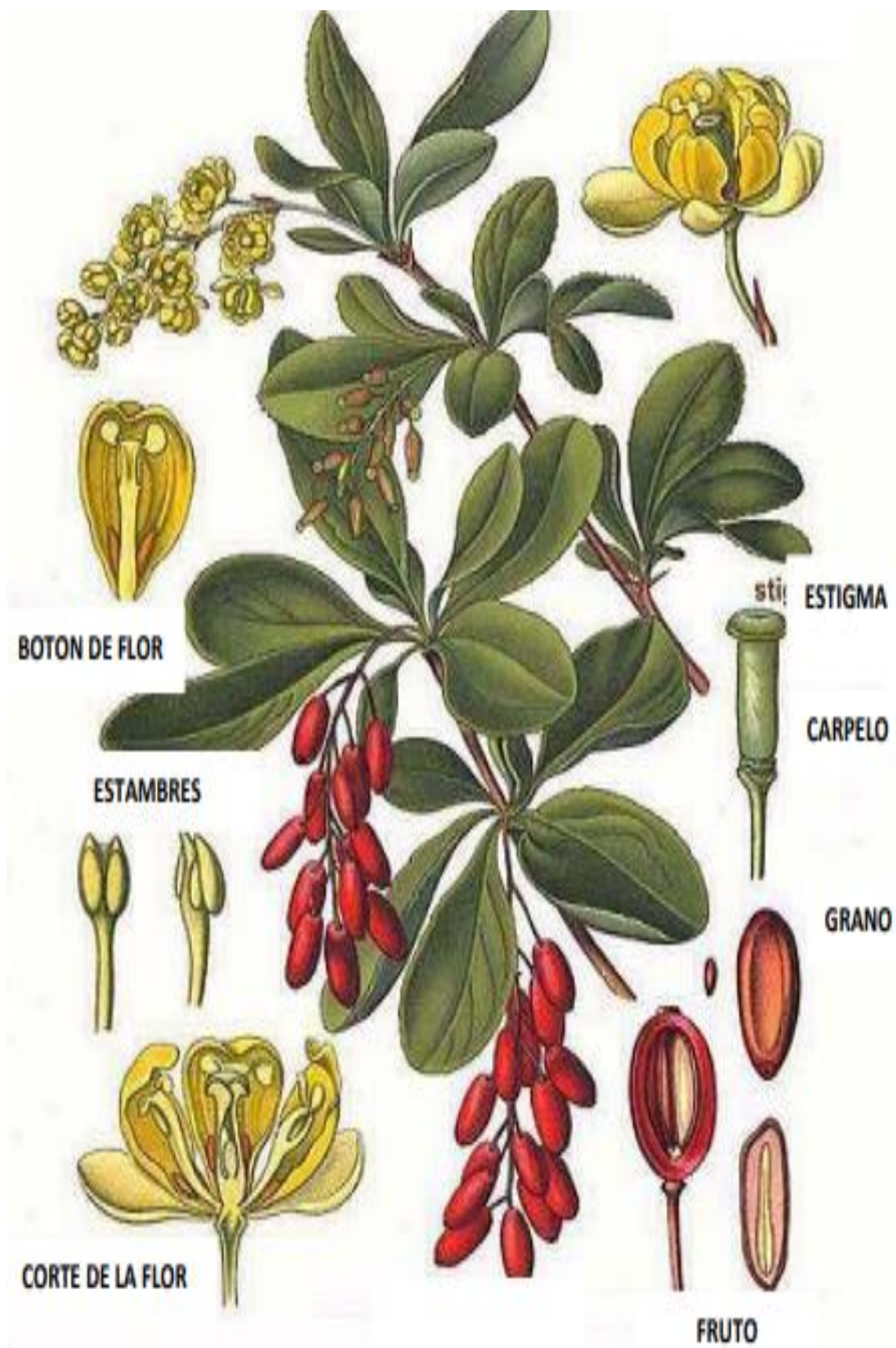


Figure 2: Description botanique de *Berberis vulgaris* L (épine-vinette) (Masclef, 2018)



Figure 3 : Parties aériennes de *Berberis vulgaris* L. (Ghedira et Goetz, 2019)

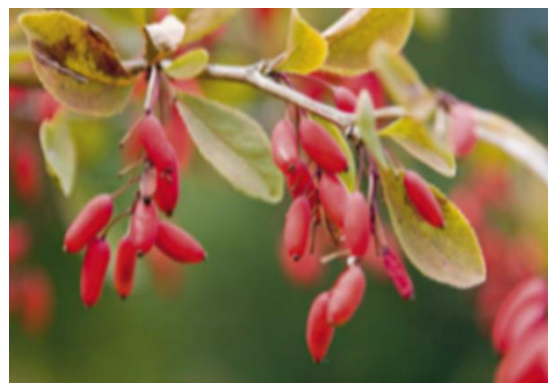


Figure 4 : Fruits de *Berberis vulgaris* L. (Eroğlu et al., 2020)



Figure 5 : Morphologies des feuilles de *Berberis vulgaris* (Bartaula et al., 2018)



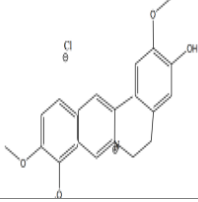
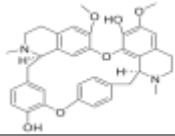
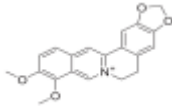
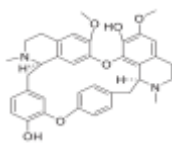
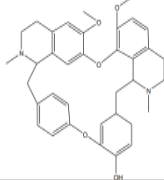
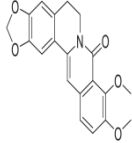
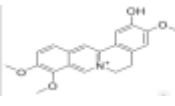
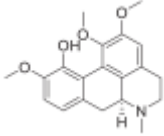
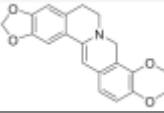
Figure 6 : Type d'inflorescence du *Berberis vulgaris* (Bartaula et al., 2018)

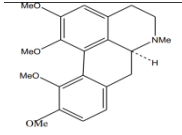
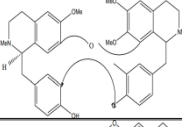
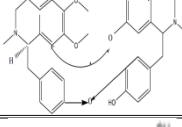

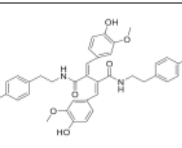
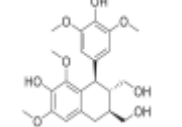
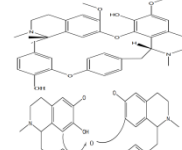
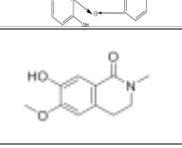
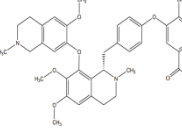
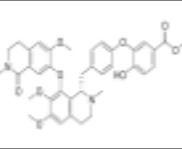
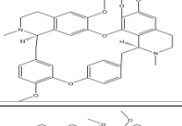
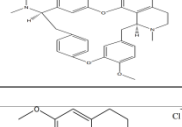
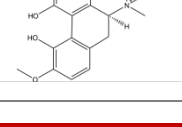
IV. Composition chimique de *Berberis vulgaris*:

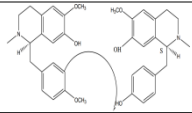
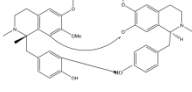
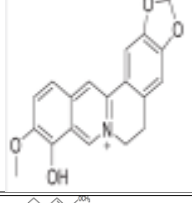
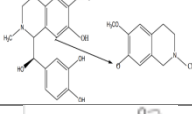
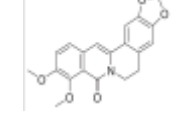
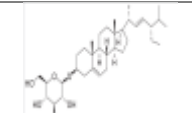
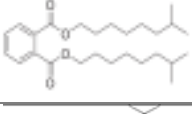
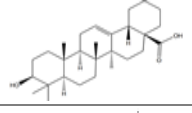

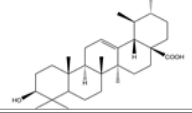
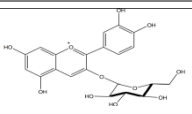
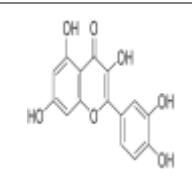
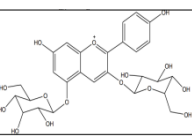
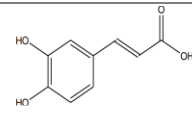
Les espèces de *Berberis* ou *Barberry*, contiennent une quantité importante d'alcaloïdes (Boudjlida et al., 2019), ainsi que, d'autres espèces chimiques, dont les tanins, les composés phénoliques et l'acide oléanolique (tableau 1) (Salehi et al., 2019).

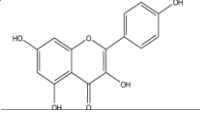
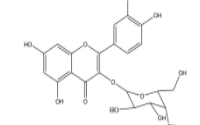
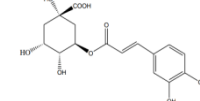
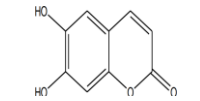
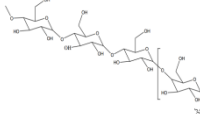
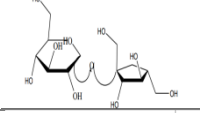

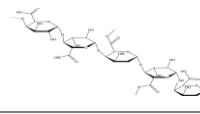
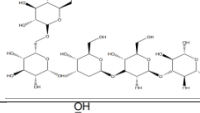
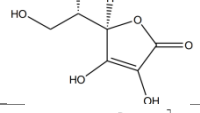
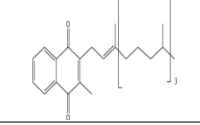
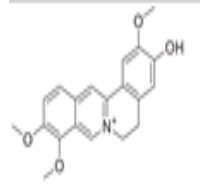
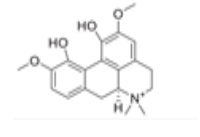
Les composés les plus importants de *Berberis vulgaris* sont le lupéol, l'acide oléanolique, le stigmastérol, le stigmastérol glucoside, la berbéramine, la palmatine, la berbérine, l'oxyberbérine, la columbamine, l'isocorydie, la lambertine, le magniflorine et l'oxycanthine (Sun et al., 2021).

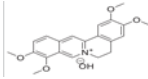
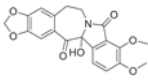
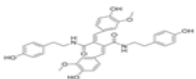
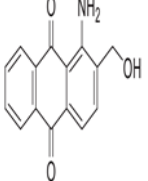
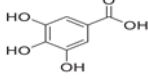
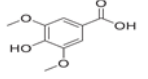
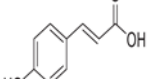
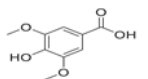
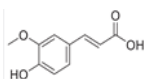
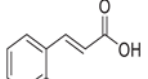
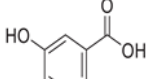
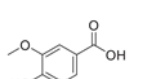
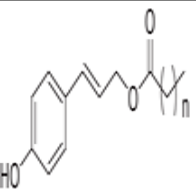
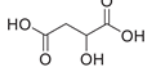
Tableau 1 : Composition chimique de *Berberis vulgaris* L.

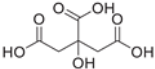
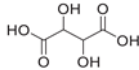
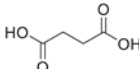
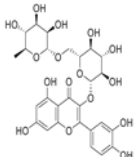
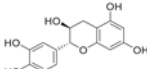
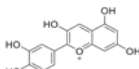
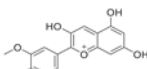
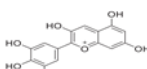
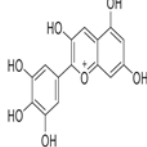
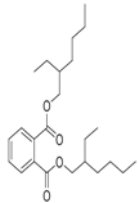
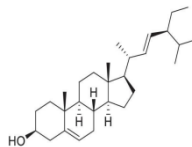
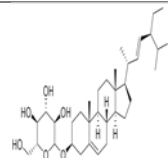
Molécules chimiques	Structures	Partie de la Plante	Familles chimiques	Références
Jatrorrhizine Chloride		Racine	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012)
Aromoline		Racine	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012 ; Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Berberine		Écorce, Racine, Fruit	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012 ; Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Berbamine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012 ; Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Palmatine Chloride		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012 ; Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Oxyberberine (8-Oxyberberine)		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Columbamine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Abd El-Wahab <i>et al.</i> , 2013)
Isocorydine		Racine, Tige, Écorce	Alcaloïde	(Abd El-Wahab <i>et al.</i> , 2013 ; Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Lambertine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)

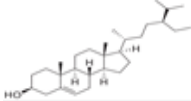






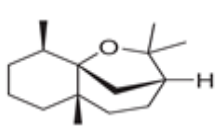
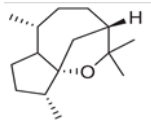
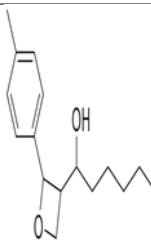
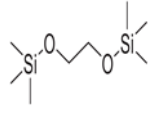
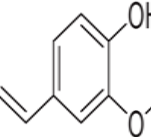
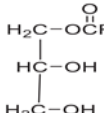
Magniflorine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Bisbenzisoquinolines		Racine	Alcaloïde	(Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
(+)-Oxycanthine		Racine, Feuille	Alcaloïde	(Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
N-(P-Trans-Coumaroyl) Tyramine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012 ; Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
Cannabisine G		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
(±)-Lyoni-resinol		Racine, Écorce	Lignanes	(Mokhber-Dezfuli <i>et al.</i> , 2014)
(+)-Obamegine				(Bhardwaj et Kaushik, 2012)
Thalifoline		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012)
Baluchistanamine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012)
(-)-Tejedine		Racine, Tige, Écorce	Alcaloïde	(El-Wahab <i>et al.</i> , 2013)
(+)-Obaberine		Racine	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012)
(+)-Isotetrandrine				(Bhardwaj D et Kaushik N, 2012)
Magnoflorine Chloride		Fruit, Feuille, Racine, Tige	Alcaloïde	(Bhardwaj et Kaushik, 2012)

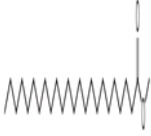
(+)-Thaligrisine				(Bhardwaj et Kaushik, 2012)
Berriambine				(Zarei et al., 2015)
Berberrubine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Zarei et al., 2015)
Bargustanine				(Zarei et al., 2015)
Berlambine		Racine, Tige, Écorce	Alcaloïde	(Abd El-Wahab et al., 2013)
Hydroxycanthine		Racine, Tige, Écorce	Alcaloïde	(Abd El-Wahab et al., 2013)
Lupeol		Fruit	Phathalates	Mokhber-Dezfuli et al., 2014)
Acide Oleanolique				Mokhber-Dezfuli et al., 2014)
Stigmasterol		Fruit	Phathalates	Mokhber-Dezfuli et al., 2014)
Acide Urosolique				(Zarei et al., 2015)
Chrysanthemine				(Zarein et al., 2015)
Quercetine		Parties aériennes, Racine, tige, Écorce	Flavonoïdes (libres et glycosylés)	(Wu et al., 1977 ; Gundogdu, 2013; El-Wahab et al., 2013 ; Gird et al., 2017)
Pelargonine				(Zarei et al., 2015)
Petunidin-3-O-Beta-D-Glucoside Caffeic Acid				(Zarei et al., 2015)

Kaempferol				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Hyperoside				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Acide Chlorogénique		Fruit, Parties aériennes	dérivés d'acide phénolique	(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Aesculetine		Fruit		(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Polysaccharide				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Sucrose				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Bêta Xylane				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Pectine				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Alpha Glucane				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Acide Ascorbique		Fruit	Acide organique	(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Vitamine K				(Zarei <i>et al.</i> , 2015)
Jatrorrhizine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Suau <i>et al.</i> , 1998)
Magnoflorine		Racine	Alcaloïde	(Nakano, 1954 ; Ivanovska et Philipov, 1996)

Palmatine		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Suau <i>et al.</i> , 1998)
Chilenine		Tige, Écorce	Alcaloïde	(Suau <i>et al.</i> , 1998)
Cannabisine G		Racine, Écorce	Alcaloïde	(Tomosaka <i>et al.</i> , 2008)
1-Amino-2-(hydroxyméthyl) anthraquinone		Écorce, Bois	Alcaloïde	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2015 ; Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)
Acide gallique		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Acide caféique		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Acide Syringique		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Acide p-coumarique		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Acide férulique		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Acide o-coumarique		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Acide Protocatéchuïque		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Acide vanillique		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Gundogdu, 2013)
Esters de (2Z) -3- (4-hydroxyphényl) -2-propén-1-yle		Fruit	dérivés d'acide phénolique	(Rumbero et Vásquez, 1991)
Acide malique		Fruit	Acide organique	(Gundogdu, 2013)

Acide citrique		Fruit	Acide organique	(Gundogdu, 2013)
Acide tartrique		Fruit	Acide organique	(Gundogdu, 2013)
Acide succinique		Fruit	Acide organique	(Gundogdu, 2013)
Rutine		Parties aériennes, Racine, tige, Écorce	Flavonoïdes (libres et glycosylés)	Gašparec <i>et al.</i> , 1982 ; El-Wahab <i>et al.</i> , 2013 ; Gundogdu, 2013 ; Gird <i>et al.</i> , 2017)
Catéchine		Fruit	Flavonoïdes (libres et glycosylés)	(Gundogdu, 2013)
Cyanidine		Fruit	Flavonoïdes (libres et glycosylés)	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Peonidin		Fruit	Flavonoïdes (libres et glycosylés)	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Delphinidine		Fruit	Flavonoïdes (libres et glycosylés)	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Phtalate de di-(2-éthylhexyle)		Écorce de bois	Phthalates	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)
Acide 1,2-benzènedicarboxylique, ester de diisononyle		Écorce de bois	Phthalates	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)
Stigmastérol		Fruit	Phthalates	(Saied et Begum, 2004)
Glucoside de stigmastérol		Fruit	Phthalates	(Saied et Begum, 2004)

β-sitostérol		Fruit	Phthalates	(Consolacion <i>et al.</i> , 2015)
α-carotène		Fruit	Les terpènes	(Rajasekaran A et Pant J, 2008)
Lutéine		Fruit	Les terpènes	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Zéaxanthine		Fruit	Les terpènes	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Flavoxanthine		Fruit	Les terpènes	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Auroxanthine		Fruit	Les terpènes	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Capsanthine		Fruit	Les terpènes	(Rajasekaran et Pant, 2008)
Désoxybaimuxinol		Écorce de bois	Les terpènes	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2015 ; Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)
Oxyde d'épi-ligulyle		Écorce de bois	Les terpènes	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2015 ; Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)
2- (4-méthylphényl) -3-(1-hydroxyhexyl) oxétane		Écorce de bois	Divers	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2015 ; Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)
1,2-bis (triméthylsiloxy) éthane		Écorce du tronc	Divers	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2015)
2-méthoxy 4-vinylguaïacol		Écorce de bois	Divers	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)
Monoacyl glycérols		Fruit	Dérivés d'acides gras	(Consolacion <i>et al.</i> , 2015)

Triacyl glycérols	$ \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OCR} \\ \\ \text{HC}-\text{OCR}' \\ \\ \text{O} \\ \parallel \\ \text{H}_2\text{C}-\text{OCR}'' \end{array} $	Fruit	Dérivés d'acides gras	(Consolacion <i>et al.</i> , 2015)
Alcools gras	$ \begin{array}{c} \text{RCH}_2\text{OH} \\ \text{R}=\text{Acides gras à} \\ \text{longue chaîne} \end{array} $	Fruit	Dérivés d'acides gras	(Consolacion <i>et al.</i> , 2015)
Esters d'acides gras	$ \begin{array}{c} \text{RCOOR}' \\ \text{R, R}'=\text{Acides gras} \\ \text{à longue chaîne} \end{array} $	Fruit	Dérivés d'acides gras	(Consolacion <i>et al.</i> , 2015)
Acide tétracosanoïque, ester méthylique		Écorce de bois	Dérivés d'acides gras	(Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2015 ; Hosseinihashemi <i>et al.</i> , 2016)

V. Activités biologiques de *Berberis vulgaris*:

Berberis connu sous le nom de Zereshk en persan a été appliqué pour de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques (Sun *et al.*, 2021). Ces nombreuses propriétés biologiques, sont principalement attribuées à la teneur élevée en berbérine, un alcaloïde isoquinoline dans le fruit et la racine de l'épine-vinette (Asemani *et al.*, 2018 ; Lazavi *et al.*, 2018), et se retrouve dans d'autres parties de la plante, y compris l'écorce et les feuilles (Salehi *et al.*, 2019).

Berberis vulgaris est riche aussi en nutriments et contient des composés végétaux bénéfiques à la santé (tableau 2) qui peuvent aider à gérer le diabète, traiter la diarrhée, protéger contre le syndrome métabolique et maintenir la santé dentaire. Il a également des effets anticancéreux et peut donc être ajouté à l'alimentation (Sun *et al.*, 2021).

Tableau 2 : Activités biologiques de *Berberis vulgaris* L.

Activités biologiques	Partie de la plante	Type / d'extrait / Fraction / Isolat testé	Procédures expérimentales/ Animaux /Organisme étudié/Type d'étude	Références
	Racines	Extrait éthanolique	Cedème de patte induite par la carraghénane et le zymosane.	(Invanovska et Philipov, 1996)

Anti inflammatoire	L'écorce des Racines	Extrait méthanolique	Œdème induit par la carraghénine et sérotonine.	(Yeilada et Küpeli, 2002)
	L'écorce des racines	Berbèrine isolée	Prolifération cellulaire et activation de NF-κ B. Les niveaux de protéines de ICAM-1, TGF-β1, i NOS et FN chez le rat par western blot	(Jiang <i>et al.</i> , 2011)
Antihistaminique Anticholinergique	Fruits	Extrait aqueux	Cochon d'Inde	(Shamsa <i>et al.</i> , 1999)
Antimicrobienne	Racines	Berbèrine isolée	Modèle de boucle Intestinale	(Sack et Frochlich, 1982)
Activité liée à la fertilité	Feuilles	Extrait acétonique	Effet <i>in vivo</i> sur l'utérus du cochon d'Inde, chat et lapin.	(Aliev et Yuzbashinskay, 1953)
Antidiabétique	Les Fruits Et les racines	Extrait aqueux, Ethanolique	Les rats	(Rajaei <i>et al.</i> , 2011 ; Meliani <i>et al.</i> , 2011)
Urolithiase (lithiase rénale)	L'écorce des racines	Extrait aqueux et méthanolique	Modèle animal de lithiase urinaire, développé en rats Westar mâles en ajoutant 0,75% d'éthylène glycol dans l'eau potable.	(Jyothilakshmi <i>et al.</i> , 2013 ; Bashir <i>et Gilani</i> , 2011)

1. Activité antidiabétique:

D'après le travail de **Meliani et ses collaborateurs**, les extraits aqueux et les saponosides des écorces de racines de *B. vulgaris* (BV) ont montré une amélioration de la glycémie ainsi que les paramètres lipidiques chez des rats Wistar rendus diabétiques par la streptozotocine (**Meliani, 2011**).

Selon une autre étude d'**Asemani et ses collaborateurs** en **2018**, les effets relatifs du traitement de 8 semaines de supplémentation en BV ont montré une diminution des taux

sériques de l'insuline de 19 %, du peptide C de 8 %, de l'HOMA-IR (Homéostasie de l'indice de résistance à l'insuline) de 16 % et du rapport glucose/insuline de 22 %, mais l'HOMA-B (Homéostasie de l'indice de résistance à l'insuline) a augmenté de 44% par rapport au groupe placebo.

De plus, **Dong et al., 2012**, ont conclu que la berbérine semble être efficace dans le traitement de l'hyperglycémie et de la dyslipidémie chez les patients diabétiques et que la berbérine présente peu d'effets indésirables.

Dans une autre étude, il a été démontré une réduction significative du taux de la glycémie chez des patients atteints de diabète de type 2 consommant l'extrait des fruits de *B. vulgaris* pendant deux mois (1 mg de fruit sec par capsule). En effet, l'extrait a diminué la glycémie de 161.31 ± 28.95 mg/dL à 136.15 ± 32.8 mg/dL. Il a induit aussi une diminution du taux de l'hémoglobine glyquée HbA1c de 8.10 ± 1.11 mg/dL à 7.07 ± 1.21 mg/dL (**Moazezi et Qujeq, 2014**).

D'autres études sur les animaux ont montré des effets hypoglycémisants prometteurs, et plusieurs mécanismes ont été proposés pour l'activité antidiabétique de la berbérine, notamment l'augmentation de la sensibilité à l'insuline, la modulation du microbiote intestinal, l'activation de la voie de l'adénosine AMPK, l'amélioration de la sécrétion intestinale du glucagon-like peptide-1, la stimulation de la glycolyse dans les cellules des tissus périphériques, inhibition de la néoglucogenèse dans le foie, augmentation du transport de glucose et la régulation positive de l'expression de l'ARN_m du récepteur hépatique des lipoprotéines de basse densité (**Imenshahidi et Hosseinzadeh, 2016**).

L'extrait éthanolique des racines de *Berberis vulgaris* ainsi que la berbérine chlorure possèdent un effet inhibiteur vis-à-vis de l'enzyme α -glucosidase. Selon cette même étude, les résultats montrent que l'extrait brut a une meilleure activité que la berbérine aux mêmes concentrations (**Abd El-Wahab et al., 2013**). Selon les résultats de Dulić et ses collaborateurs, l'extrait d'écorce de racine de *Berberis vulgaris* a montré une excellente activité inhibitrice vis-à-vis de l' α -amylase et l' α -glucosidase (**Dulić et al., 2019**).

2. Activité antioxydante:

Plusieurs chercheurs ont étudié l'activité antioxydante des fruits (**Motalleb et al., 2005** ; **Hanachi et al., 2006** ; **Hanachi et Golkho, 2009**), des feuilles, des racines et des brindilles de *Berberis vulgaris* (**Zovko Cončić et al., 2010**).

Motalleb et al., 2005, ont utilisé deux techniques : le blanchiment de β -carotène et le test de piégeage du radical DPPH pour déterminer le pouvoir antioxydant des extraits aqueux, éthanolique et méthanolique à 80 % (v/v) des fruits. L'extrait aqueux a montré la meilleure activité dans le piégeage des radicaux libres avec 82,52 % et une CE_{50} (concentration effective pour obtenir 50 % de réduction des radicaux libres) de 0,64 mg/ml. Selon les résultats du test de blanchiment de β -carotène, l'extrait méthanolique à 80 % a montré une activité significative de 60,15 % (**Motalleb et al., 2005**).

Hanachi et Golkho, 2009, ont obtenu une bonne activité antioxydante avec un pourcentage de $27,26 \pm 1,07$ % pour l'extrait éthanolique, suivi par l'extrait de méthanolique avec $16,80 \pm 0,23$ % et l'extrait aqueux qui a présenté la plus faible activité avec $6,53 \pm 0,29$ %, en utilisant la méthode de l'acide thiobarbiturique (TBA).

L'étude de **Hannachi et al., 2006**, a montré une bonne activité antioxydante avec un pourcentage de 59,91% de l'extrait hydrométhanolique des fruits pour la technique de décoloration de β -carotène. Les auteurs ont obtenus une CI_{50} de 106 μ g/ml au test de DPPH.

Zovko Cončić et al., 2010, ont étudié l'activité antioxydante de l'extrait éthanolique 96 % des parties racines, brindilles et feuilles de *B. vulgaris*. Les extraits des feuilles ont montré la meilleure activité de piégeage des radicaux DPPH avec une CI_{50} de 65.09 μ g/ml et une inhibition significative de blanchiment de l'acide β -carotène-linoléique avec 89.26 %, suivi des extraits de brindilles et des racines.

3. Activité anti-lipidémiant:

La berbérine, molécule active de *B. vulgaris*, a montré une inhibition de l'accumulation de lipides dans les adipocytes (action induite par l'activation de l'adénosine monophosphate kinase) (**Lee, 2006**).

Hadi et ses collaborateurs ont réalisé une méta-analyse pour évaluer l'efficacité de la supplémentation de *Berberis vulgaris* sur la concentration des lipides plasmatiques chez une population adulte. Les résultats de cette étude sur 5 ECR (Essais Contrôlés Randomisés) avec 339 participants a indiqué que la supplémentation en épine-vinette diminuait significativement les niveaux de cholestérol total (Médiane Md: -23.58 mg/dl, 95% Centre de

classe CI: -31.00 à -16.16, $p \leq 0.001$), de triglycérides (Md: -29.16 mg/dl, 95% CI: -42.91 à -15.41, $p \leq 0.001$) et de lipoprotéines de basse densité (Md : -13.75 mg/dl, 95% CI: -19.31 à -8.20, $p \leq 0.001$) alors que les changements dans les lipoprotéines de haute densité (Md: 3.40 mg/dl, 95% CI: -0.06 à 6.87, $p = 0.054$) n'était pas statistiquement significatifs (**Hadi et al., 2019**).

De nombreuses études ont montré les effets de *B. vulgaris* L. sur les taux sériques de LDL-C (**Shidfar et al., 2012 ; Iloon Kashkooli et al., 2015 ; Lazavi et al., 2018 ; Rashidi et al., 2018 ; Tahmasebi et al., 2019**).

Deux études ont rapporté une forte corrélation entre la diminution des taux sériques de LDL-C et la consommation d'épine-vinette dans un groupe d'essai par rapport au groupe témoin (**Shidfar et al., 2012 ; Tahmasebi et al., 2019**).

Tahmasebi et ses collaborateurs, ont testé l'effet de supplémentation en extrait hydroalcoolique de *B. vulgaris* (1000 mg d'extrait sec par jour) à des patients diabétiques qui utilisaient leurs médicaments hypoglycémifiants. Après 6 semaines de traitement, le taux de cholestérol total TC et de LDL des patients traités ont diminué de 9,44 % et 8,65 %, respectivement (**Tahmasebi et al., 2019**).

D'autres travaux ont révélé aucun changement significatif des taux de HDL-C et LDL chez des patients recevant deux capsules par jour (750 mg) d'extrait de *B. vulgaris* pendant 3 mois (**Iloon Kashkooli et al., 2015 ; Lazavi et al., 2018**).

4. Effets antihypertenseur et cardiovasculaire:

La berbérine, molécule active de *Berberis vulgaris*, a été très étudiée pour ses effets cardiovasculaires. Plusieurs recherches ont montré ses effets antiathérosclérose, cardiotonique et antiarythmique (**Imenshahidi et Hosseinzadeh, 2016**). Elle joue, à la fois, un rôle préventif et curatif en médecine cardiovasculaire (**Abushouk et al., 2017**). De plus, dans une méta-analyse de l'effet de berberine chez des patients diabétiques, l'étude révèle une diminution du niveau de la pression artérielle chez les patients traités par une association de la berbérine à un hypotenseur par rapport aux patients traités par l'hypotenseur seul (**Huang, 2013 ; Sun et al., 2013 ; Lan et al., 2015**).

5. Effet gastro-intestinal et cytoprotecteur:

Dans une étude clinique, l'administration de la berbérine plus des antibiotiques a donné de bons résultats chez les adultes et spécifiquement, chez les enfants, atteints d'une diarrhée infectieuse aiguë (**Yu et al., 2020**).

Des chercheurs ont étudié l'effet de la berbérine sur l'hépatotoxicité induite par le méthotrexate MTX chez des rats Wistar. Les résultats révèlent une diminution des taux sériques d'aspartate transaminase AST et d'alanine transaminase ALT par rapport aux rats témoins. Ainsi qu'une diminution des taux de malondialdéhyde MDA et une augmentation de glutathion GSH et de l'activité de glutathion peroxydase GPx (Mehrzadi *et al.*, 2017). Dans une autre étude, une diminution significative sur les niveaux d'AST et d'ALT a été observé chez les patients traité par l'extrait de *Berberis vulgaris* (Iloon Kashkooli *et al.*, 2015).

6. Activité Anticancéreuse:

Selon Abd El-Wahab et ses collaborateurs, l'extrait éthanolique des racines de *Berberis vulgaris* ainsi que la berbérine chlorure possèdent une activité antiproliférative vis-à-vis de trois lignées cellulaires cancéreuses du sein, du foie et du côlon (MCF-7, HepG-2 et Caco-2, respectivement). Cette activité inhibitrice augmente dans le temps de manière dose-dépendante (Abd El-Wahab *et al.*, 2013).

Il a été démontré que la berbérine a un large spectre d'activités cytotoxiques (Cheng, *et al.*, 2016), sur de nombreuses cellules cancéreuses humaines, y compris le cancer colorectal, le cancer du sein, le cancer de l'ovaire, l'hépatome, le cholangiocarcinome, la leucémie, le mélanome, le carcinome épidermoïde, le cancer du pancréas, le carcinome de la prostate, le carcinome du nasopharynx, le carcinome de la bouche, le carcinome de la langue, le glioblastome et le léiomyome utérin (Bailon-Moscoso *et al.*, 2017).

Chidambara et ses collaborateurs, ont constaté que le traitement des cellules d'adénocarcinome du côlon humain (SW80) par la berbérine provoque une cytotoxicité affectant les principales voies de survie des cellules cancéreuses. Les deux inhibitions de la prolifération cellulaire en fonction de la dose et du temps sont accompagnées d'une induction de l'arrêt du cycle cellulaire et de l'apoptose par la voie intrinsèque médiée par les mitochondries (Chidambara Murthy *et al.*, 2012).

7. Activité antimicrobienne:

Mezouar et ses collaborateurs, ont étudié les effets antimicrobiens des extraits d'écorces de racines de *Berberis vulgaris* vis-à-vis de plusieurs souches bactériennes et fongiques de référence, en utilisant la technique de diffusion en milieu gélosé et la détermination des concentrations minimales inhibitrices CMI. L'extrait hydrométhanolique macéré a présenté la meilleure activité antibactérienne avec des CMI de **0,312 à 2,5 mg/ml** vis-à-vis de certaines souches bactériennes, tels que : *Enterococcus faecalis* ATCC 49452 (**2,5 mg/ml**), *Citrobacter freundii* ATCC 8090 (**2,5 mg/ml**), *Bacillus cereus* ATCC 10876 (**0,312**

mg/ml) et *Enterobacter cloacae* ATCC 13047 (**0,625 mg/ml**). De plus, les extraits de *Berberis vulgaris* et plus particulièrement les alcaloïdes totaux, ont montré une forte activité antifongique vis-à-vis des souches de *candida albicans* (diamètres d'inhibition de **19 à 29 mm**) (Mezouar *et al.*, 2014).

D'autres études ont montré que la berbérine a une activité antibactérienne contre diverses bactéries, notamment *Actinobacillus pleuropneumoniae* L. (Kang *et al.*, 2015), *Shigella dysenteriae* L. (Kong *et al.*, 2010), *Streptococcus agalactiae* L. (Peng *et al.*, 2015), et *Helicobacter pylori* L. (Zhang *et al.*, 2014). Elle a un effet synergique avec certains antibiotiques courants, ce qui suggère l'utilisation potentielle de la berbérine en combinaison avec d'autres antibiotiques comme outil thérapeutique efficace pour les infections bactériennes résistantes aux antibiotiques (Imenshahidi et Hosseinzadeh, 2016).

8. Activité vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer:

Une étude a été réalisée pour évaluer l'effet des alcaloïdes isoquinoléiques isolés de *Berberis vulgaris* sur l'amélioration de la maladie d'Alzheimer. Ces alcaloïdes ont été testés pour leur activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase érythrocytaire humaine (hAChE), de la butyrylcholinestérase sérique humaine (hBuChE) et de la prolyl oligopeptidase (POP).

En effet, un déficit du neurotransmetteur acétylcholine (ACh) dans le cortex aggrave les performances cognitives (Bartus *et al.*, 1982). En conséquence, les niveaux d'ACh peuvent être maintenus via l'inhibition de l'acétylcholinestérase (AChE). Une telle approche, permet d'améliorer les symptômes de la maladie d'Alzheimer (Giacobini, 2004).

Selon les résultats obtenus, les alcaloïdes quaternaires berbérine et palmatine ont montré la meilleure activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase érythrocytaire humaine (hAChE) avec des CI_{50} de 0.7 ± 0.1 et 1.7 ± 0.1 μ M. Aussi, une activité inhibitrice de la butyrylcholinestérase sérique humaine (hBuChE) a été démontré pour l'aomoline, avec une $CI_{50} = 0.82 \pm 0.10$ μ M (Hostalkova *et al.*, 2019).

VI. Berbérine:

Berbérine (BBR), avec une formule moléculaire de $C_{20} H_{18} NO_4^+$ et un poids moléculaire de **336,37 g / mol** (Feng *et al.*, 2019). C'est un sel d'ammonium quaternaire, du groupe des protoberbérines des alcaloïdes isoquinoléiques (ou un dérivé de 5,6-dihydrodibenzo[a,g]quinolizinium) (Tillhon *et al.*, 2012 ; Caliceti *et al.*, 2016).

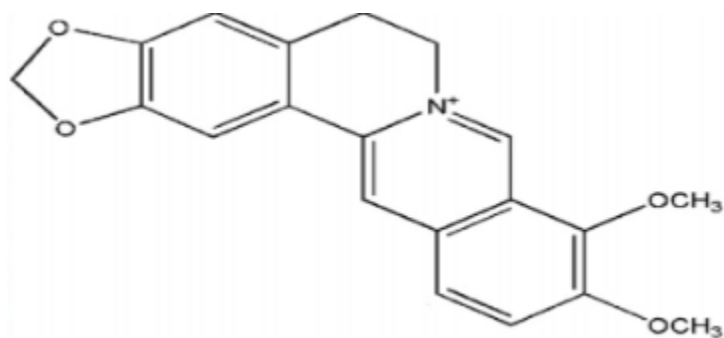


Figure 7 : Structure chimique de la berbérine (Xu *et al.*, 2021)

La berbérine et ses dérivés ont présenté diverses activités pharmacologiques (Kumar *et al.*, 2015 ; Vuddanda *et al.*, 2010), comme l'activité vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (Ye *et al.*, 2009 ; Fang *et al.*, 2020), activité vis-à-vis de la maladie de Parkinson (Jiang *et al.*, 2015 ; Ongaro *et al.*, 2019), anticancéreux (Sun *et al.*, 2009 ; Guaman Ortiz *et al.*, 2014), antidiabétique (Turner *et al.*, 2008 ; Zhang *et al.*, 2020), anti-obésité (Zhang *et al.*, 2015 ; Wang *et al.*, 2020), anti-inflammatoire (Chen *et al.*, 2014 ; Xu *et al.*, 2020), anti-athéroscléreux (Yi *et al.*, 2008 ; Fatahian *et al.*, 2020), antibactérien (Peng *et al.*, 2015 ; More *et al.*, 2017 ; Jamshaid *et al.*, 2020), antiviral (Wu *et al.*, 2011 ; Warowicka *et al.*, 2020), et les actions cardiovasculaires (Lau *et al.*, 2001 ; Affuso *et al.*, 2010), comme anti-arythmique (Huang *et al.*, 1989 ; Huang, 1992), anti hypertenseur (Wen-Fei *et al.*, 1991 ; Liu *et al.*, 1999) et activité hypolipémiante (Chu *et al.*, 2014).

BBR est utilisée seule ou en combinaison avec d'autres suppléments / médicaments dans le traitement de diverses affections, y compris les atteintes cognitives, le diabète de type 2, syndrome métabolique, l'arythmie cardiaque, l'insuffisance cardiaque congestive, l'hyperlipidémie, la diarrhée bactérienne, l'obésité, le trachome chronique et le cancer. De plus, la BBR exerce une activité antimicrobienne. Les études précliniques ont bien établi ses bons effets antimicrobien, antiprotozoaire, antifongique, antioxydant, anti-inflammatoire, antitumoral/anticancéreux, immunomodulateur, propriétés neuroprotectrices, hépatoprotectrices, néphroprotectrices, utérotoniques et antipyrétiques (Liu *et al.*, 2015).

Tableau 3 : Les activités biologiques les plus importantes de la berbérine

Avantages	Mécanisme et impacts	Référence
Activité anti-microbienne	- La berbérine a le potentiel de se développer en tant que substances antimicrobiennes pour une application dans l'agriculture et l'industrie alimentaire.	(Park <i>et al.</i> , 2008)

Revue bibliographique

Activité antibactérienne	- La berbérine a inhibé la synthèse des protéines associées à la croissance et au clivage de bactéries puis bloqué la division et le développement des bactéries.	(Kang et al., 2015 ; Dash et al., 2020 ; Du et al., 2020 ; Jin et al., 2020)
Activité antifongique	-Activités antifongiques obtenues à partir de la berbérine seule ou en association avec le fluconazole.	(Tuli et al., 2001 ; Li et al., 2018)
Activité anti-inflammatoire	- La berbérine a un effet thérapeutique potentiel sur l'inflammation des voies respiratoires induite par l'ovalbumine (ovules), et elle pourrait être associée à l'inhibition de la voie de signalisation nf-κB.	(Li et al., 2016 ; Zhu et al., 2018 ; Kumar et al., 2020)
	- La berbérine provoque une diminution des taux de cytokines pro-inflammatoires.	(Tew et al., 2020)
	- La berbérine est un candidat prometteur pour le développement de nouvelles thérapies contre le cancer.	(Gu et al., 2020 ; Guan et al., 2020 ; Loo et al., 2020)
Activité anticancéreuse	- La synthèse d'acides gras supprimée et la diminution des vésicules extracellulaires expliquent la berbérine inhibant la cellule tumorale.	(Lopes et al., 2020 ; Mortazavi et al., 2020 ; Ponnusamy et al., 2020 ; Sakaguchi et al., 2020 ; Yunxin et al., 2020 ; Wang et al., 2020)

	<ul style="list-style-type: none">- La berbérine peut affecter la croissance du cancer du col de l'utérus en inhibant les oncoprotéines HPV.- La berbérine peut servir de candidat contre la croissance tumorale du cancer du côlon partiellement par ciblant la protéine d'activation de clivage de srebp (scap) ou la liaison d'élément régulateur de stérol la voie de la protéine 1 (srebp-1b) conduisant la lipogenèse.- La berbérine peut être une stratégie de traitement anticancéreux efficace pour le cancer du rein.	(Wang <i>et al.</i> , 2020)
Soulager l'obésité	<ul style="list-style-type: none">- La berbérine peut réguler le MFN2 pour soulager la colite exacerbée de l'obésité. Le MFN2 est au carrefour du stress du réticulum endoplasmique et du métabolisme énergétique.	(Chen <i>et al.</i> , 2020 ; Ilyas <i>et al.</i> , 2020)
	<ul style="list-style-type: none">-La berbérine pourrait empêcher le dépôt lipidique dans le muscle squelettique.	(Yao <i>et al.</i> , 2020)
Activité anti-diabétique	<ul style="list-style-type: none">- L'effet antidiabétique et insulino-sensibilisant de la berbérine a également été confirmé dans des essais cliniques.- La berbérine possède des propriétés hypoglycémiques et un fort potentiel pour améliorer l'équilibre oxydant-antioxydant.	(Cicero et Tartagni 2012 ; Chatuphonprasert <i>et al.</i> , 2014)
Maladies neurodégénératives	<ul style="list-style-type: none">- La berbérine joue un rôle neuroprotecteur dans les maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer, maladie.- La berbérine pourrait atténuer le déclin cognitif en ciblant simultanément l'hyperphosphorylation de la tau et la clairance autophagique de la tau chez les souris atteintes de la maladie d'Alzheimer	(Chen <i>et al.</i> , 2020 ; Zhang <i>et al.</i> , 2020)

VII. Utilisations en médecine traditionnelle:

L'utilisation de *B. vulgaris* comme plante médicinale remonte au moins à 3000 ans (Meliani *et al.*, 2011 ; Zarei *et al.*, 2015 ; Ersoy *et al.*, 2018). Ces fruits sont utilisés dans la nourriture, les arômes de thé, les ours, les boissons, les sirops, les bonbons et les pâtisseries. La popularité de *B. vulgaris* est principalement due à son importance nutritionnelle. Cependant, il a des applications dans la médecine traditionnelle et populaire, dans laquelle diverses parties de celle-ci, y compris les racines, l'écorce, les feuilles et les fruits, sont utilisées comme composants du traitement pharmacologique (Salehi *et al.*, 2019).

En Iran, Rhazes a été le premier à introduire les propriétés médicinales de *B. vulgaris* et a estimé que son utilisation était utile pour l'être humain (Zarghami Moghadam, 2011). Les médecins ayurvédiques indiens ont utilisé l'épine-vinette dans le traitement de la dysenterie et la médecine traditionnelle iranienne utilise le fruit comme sédatif (Fatehi-Hassanabad *et al.*, 2005 ; Kunwar *et al.*, 2006).

Les premières données sur l'utilisation de l'épine-vinette pour purifier le sang ont été enregistrées sur les tablettes d'argile de la bibliothèque de l'empereur assyrien (Irak, actuellement) Asurbanipal vers 650 avant J.C. L'écorce de tige et de tige, la racine et l'écorce de racine des espèces d'épine-vinette ont été largement utilisées en médecine ayurvédique, homéopathique et ethnométriciale comme matières premières ou ingrédients (Bhardwaj et Kaushik, 2012).

En médecine ayurvédique, il est traditionnellement utilisé pour traiter diverses infections des yeux, des oreilles et de la bouche, pour perdre du poids, pour guérir rapidement les plaies, pour traiter les hémorroïdes, pour traiter la dysenterie, l'indigestion, les troubles utérins et vaginaux, et comme antidote pour le traitement des morsures de serpent ou scorpion. Dans la médecine traditionnelle iranienne, il est utilisé pour traiter la jaunisse, l'hypertrophie du foie et de la rate, les ulcères oculaires, les douleurs dentaires, l'asthme, la pigmentation de la peau et la sécheresse ulcéreuse, ainsi que pour éliminer l'enflure et l'inflammation aux niveaux oral et topique (Bhardwaj et Kaushik, 2012).

En médecine traditionnelle européenne, le jus d'épine-vinette est utilisé pour les troubles du foie et de la vésicule biliaire, la diarrhée, l'indigestion et les maladies des voies urinaires (ossification). Dans la médecine indienne en Amérique du Nord, l'épine-vinette est utilisée pour améliorer l'appétit et comme antipyrétique. Il peut s'opposer à *Helicobacter pylori* et agir comme lutte antiparasitaire (Duke, 2002).

Dans la médecine traditionnelle bulgare et orientale, des extraits de racines de différentes variétés de la famille des berbéridacées sont utilisés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et d'autres maladies inflammatoires chroniques (**Ivanovska et Philipov, 1996**). Sarangdhara reconnaît que la décoction d'épine-vinette mélangée avec du miel peut être utilisée pour traiter la jaunisse. Une décoction d'épine-vinette et d'Emblie myrobalan (Groseiller de Ceylan) mélangé à du miel est prescrite pour traiter l'urine âcre ou la miction douloureuse (**Bhardwaj et Kaushik, 2012**).

En Algérie, la poudre de l'écorce des racines de *Berberis vulgaris* est utilisée pour prévenir et traiter différents types de maladies telles que le cancer de la prostate (**Kupeli et al., 2002**).

Diverses études ont rapporté les utilisations traditionnelles des plantes *Berberis* pour le traitement des maladies métaboliques, par exemple, le diabète et l'hyperlipidémie, dans de nombreux pays, dont l'Inde, le Pakistan, la Chine et l'Iran (**Hamayun et al., 2006; Uniyal et al., 2006; Rahimi Madiseh et al., 2014 ; Rana et al., 2019**).

B. vulgaris aurait été utilisé par les Amérindiens en cas de débilité générale et pour améliorer l'appétit. Lorsque les premiers colons ont observé cela, ils ont utilisé la racine comme tonique amer et l'ont également utilisée dans le traitement des ulcères, des brûlures d'estomac et des problèmes d'estomac à petites doses. A petites doses, c'est un tonique, et à fortes doses, un purgatif, et largement utilisé pour soulager la chaleur, la soif et les nausées. Il est particulièrement utile dans la scarlatine et les affections cérébrales. En Russie pour traiter la cholécystite chronique (**Akbar, 2020**).

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

La phytothérapie est largement utilisée comme médecine complémentaire, et est universellement populaire. De nombreuses activités biologiques et pharmacologiques sont dérivés directement des plantes médicinales .

Le but de ce travail est d'étudier les activités biologiques de *Berberis vulgaris*, ainsi que, sa composition chimique. L'analyse phytochimique a montré que l'activité biologique de *Berberis vulgaris* L. (épine-vinette) est liée à la présence de métabolites secondaires, tels que, les flavonoïdes, les composés phénoliques, les alcaloïdes, les tanins, les stérols et les triterpènes.

Nous avons constaté que le potentiel pharmacologique de *B. vulgaris* et de son composant, le principe actif majoritaire berbérine, a des effets significatifs *in vitro* et *in vivo* (études cliniques, entre autres) antidiabétique, antioxydant, antilipidémiant, hypotenseur et cardiovasculaire, protection gastro-intestinale et cellulaire, contre le syndrome métabolique, protecteur du foie, anticancéreux, antibactérien et protecteur vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer

Ainsi, nous concluons que *Berberis vulgaris* L est une plante médicinale qui a un effet bénéfique sur la santé humaine et représente une source intéressante pour l'élaboration de nouveaux médicaments.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

A

1. **Abd El-Wahab, A.E., Ghareeb, D.A., Sarhan, E.E.M., Abu-Serie, M.M, El Demellawy, M.A. (2013).** In vitro biological assessment of *Berberis vulgaris* and its bioactive constituents, berberine : antioxidants, antiacetylcholinesterase, antidiabetic and anticancer effects. *BMC Complementary medicine and therapies* ; 13 : 218.
2. **Abushouk, A., Salem, A., Abdel-Daim, M. (2017).** *Berberis vulgaris* for cardiovascular disorders: A scoping literature review. *Iran J Basic Med Sci*, 20(5):503.
3. **Affuso, F., Mercurio, V., Fazio, V., Fazio, S. (2010).** Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World journal of cardiology*. 2(4):71.
4. **Ahmad, S., Huusain, A., Hussain, A., Abdullah, I., Sajjad Ali, M., Froeyen, M., Mirza, M. (2019).** Quantification of berberine in *Berberis vulgaris* L. root extract and its curative and prophylactic role in cisplatin-induced *in vivo* toxicity and *in vitro* cytotoxicity. *Antioxidants* 8: 185-190.
5. **Ahmed, T., Gilani, A.U.H., Abdollahi, M., Daglia, M., Nabavi, S.F., Nabavi S.M. (2015).** Berberine and Neurodegeneration: A review of literature. *Pharmacol. Rep.* 67(5), 970–979. doi: 10.1016/j.pharep.2015.03.002.
6. **Akbar S, (2020).** *Berberis vulgaris* L. (Berberidaceae).Handbook of 200 Medicinal Plants. © Springer Nature Switzerland AG 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_44.
7. **Alemardan, A., Asadi, W., Rezaei, M., Tabrizi, L., Mohammadi, S. (2013).** Cultivation of Iranian seedless barberry (*Berberis integerrima* ‘Bidaneh’): A medicinal shrub. *Ind Crops Prod*, 50:276-287.
8. **Aliev, R.K., Yuzbashinskaya, P.A. (1953).** Nature of chemical compounds of barberry leaves and the effect of a preparation made from them on the contractility of smooth muscles of the uterus. *Doklady Akad Nank Azerbaldzhan SSR*, 9, 306-7.
9. **Asemani , S., Montazeri, V., Baradaran, B., Tabatabiefar, M., Pirouzpanah, S. (2018).** The effects of *Berberis vulgaris* juice on insulin indices in women with benign breast disease: a randomized controlled clinical trial. *Iran J Pharm Res*,17(Suppl):110–21.

B

10. **Bailon-Moscoso, N., Cevallos-Solorzano, G., Romero-Benavides, J.C., Orellana, M.I.R. (2017).** Natural compounds as modulators of cell cycle arrest: application for anticancer chemotherapies. *Current genomics*; 18 (2): 106 – 131.

11. **Bartaula, R., Melo, Arthur, T. O., Connolly, B.A., Jin, Y., and Hale, I. (2018).** An interspecific barberry hybrid enables genetic dissection of non-host resistance to the stem rust pathogen *Puccinia graminis*.. Editor: Katherine Denby, York University, UK. Correspondence: iago.hale@unh.edu.
12. **Bartus, R.T., Dean 3rd, R.L., Beer, B., Lippa, A.S. (1982).** The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science*: 217 (4558) : 408 – 14.
13. **Bashir, S., Gilani, A.H. (2011).** Antiuro lithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. *Eur J Pharmacol*, 651,168-75.
14. **Belwal, T., Bisht, A., Devkota, H., Ullah, H., Khan, H., Pandey, A., Bhatt, I and Echeverría, J. (2020).** Phytopharmacology and Clinical Updates of Berberis Species Against Diabetes and Other Metabolic Diseases. *Front Pharmacol*. 11:41. doi: 10.3389/fphar.2020.00041.
15. **Bhardwaj, D., et Kaushik , N. (2012).** Phytochemical and pharmacological studies in genus Berberis. *Phytochem Rev* 11: 523–42.
16. **Boudjlida, A., Kaci, S., Karaki, S., Benayad, T., Rocchi, P., Smati, D., and Bouguerra Aouichat, S. (2019).** *Berberis hispanica* alkaloids extract induced cell death and apoptosis in human laryngeal cancer cells Hep-2. *South African Journal of Botany*, 125, 134–141. doi:10.1016/j.sajb.2019.04.006.
17. **Bussmann, R., Zambrana, P., Narel, Y., Sikharulidze, S., Kikvidze, Z., Kikodze, D., Tchelidze, D., Batsatsashvili, K., Robbie, E. (2017).** Ethnobotany of Samtskhe-Javakheti, Sakartvelo (Republic of Georgia), Caucasus. *Indian J. Tradit. Knowl*, 12, 7–24.

C

18. **Caliceti C., Rizzo P., Cicero A. (2015).** Potential benefits of berberine in the management of perimenopausal syndrome. *Oxid Med Cell Longev*.
19. **Caliceti, C., Franco, P., Spinozzi, S., Roda, A., F.G., Cicero, A. (2016).** Berberine: new insights from pharmacological aspects to clinical evidences in the management of metabolic disorders. *Current Medicinal Chemistry*, 23(14):1460-76.
20. **Pacompía, C., Richard B. (2010).** Preparación de remedios con plantas medicinales de bosques naturales en el ámbito del proyecto. Puerto Maldonado, Madre de Dios ProNaturaleza, 23. Disponible en: <http://catalogo.ibcperu.org/cgi-bin/koha/opac-detail.pl?biblionumber=13336>.
21. **Chatuphonprasert, W., Lao-ong, T., Jarukamjorn, L. (2014).** Improvement of superoxide dismutase and catalase in streptozotocinnicotinamide- induced type 2-

- diabetes in mice by berberine and glibenclamide. *Pharmaceutical Biology*. 52(4): 419–427.
22. **Chen, C., Yu, Z., Li, Y., Fichna, J., Storr, M. (2014).** Effects of berberine in the gastrointestinal tract a review of actions and therapeutic implications. *The American Journal of Chinese Medicine*. 42(05):1053–1070.
23. **Chen, Y., Chen, Y., Liang, Y., Chen, H., Ji, Z., Huang, M. (2020).** Alzheimer,s disease mouse model by targeting both tau hyperphosphorylation and autophagic clearance. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 121: 109670.
24. **Cheng, Y. T., Yang, C. C., and Shyur, L. F. (2016).** Phytomedicine-Modulating oxidative stress and the tumor microenvironment for cancer therapy. *Pharmacological Research*, 114, 128–143.
25. **Chidambara Murthy, K.N., Jayaprakasha, G.K., Patil, B.S. (2012).** The natural alkaloid berberine targets multiple pathways to induce cell death in cultured human colon cancer cells. *European journal of pharmacology* ; 688 (1-3) : 14 – 21.
26. **Chu, M., Ding, R., Chu, Z., Zhang, M., Liu, X., Xie, S., et al., (2014).** Role of berberine in anti-bacterial as a high-affinity LPS antagonist binding to TLR4/MD-2 receptor. *BMC complementary and alternative medicine*. 14(1):89.
27. **Cicero, A.F.G., Tartagni, E. (2012).** Antidiabetic properties of berberine: From cellular pharmacology to clinical effects. *Hospital Practice*. 40(2): 56–63.
28. **Consolacion, R., Ebajo, V., Tan, M., Oyong, G., Brkljaca, R., Urban, S. (2015).** Lipids and sterol from *Berberis vulgaris* L. var. *asperma*. *Pharm Lett* 7(12):183–186.

D

29. **Dash, S., Kumar, M., Pareek , N. (2020).** Enhanced antibacterial potential of berberine via synergism with chitosan nanoparticles. *Materialstoday: Proceesings*.
30. **Dong, H., Wang, N., Zhao, L., Lu, F. (2012).** Berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systemic review and meta-analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 591654.
31. **Drofler, H., et Roselt, G. (1998).** *The Dictionary of Healing Plants*. New York : Blandford Press.
32. **Du, G-F., Le, Y-J., Sun, X., Yang, X-Y., He, Q-Y. (2020).** Proteomic in vestigation into the action mechanism of berberine against *Streptococcus pyogenes*. *Journal of Proteomics*, 215: 103666.
33. **Duke, J. (2002).** *Handbook of Medicinal Herbs*, CRC Press, Boca Raton, Florida.

34. Dulić, M., Ciganović, P., Vujić, L., Zovko Končić, M. (2019). Antidiabetic and cosmeceutical potential of common Barberry (*Berberis vulgaris* L.) root bark extracts obtained by optimization of « green » ultrasound-assisted extraction. *Molecules* ; 24 (19) : 3613.

E

35. El-Wahab, A.E.A., Ghareeb, D.A., Sarhan, E.E., AbuSerie, M.M., El Demellawy, M.A. (2013). In vitro biological assessment of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine: antioxidants, anti-acetylcholinesterase, anti-diabetic and anticancer effects. *BMC Complement Altern Med* 13(1):218.
36. Eroğlu, A.Y., Çakir, Ö., Sağdıç, M., Dertli, E. (2020). Bioactive characteristics of wild *Berberis vulgaris* and *Berberis crataegina* fruits. *Journal of chemistry*, 2020 : ID 8908301.
37. Ersoy, N., Kupe, M., Sagbas, H., Ercisli, S. (2018). Physicochemical diversity among barberry (*Berberis vulgaris* L.) fruits from eastern Anatolia. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*, 46(2): 336–342.

F

38. Fang, Z., Tang, Y., Ying, J., Tang, C., Wang, Q. (2020). Traditional Chinese medicine for anti-Alzheimer's disease: berberine and evodiamine from *Evodia rutaecarpa*. *Chinese Medicine*.15(1):1–16.
39. Fatahian, A., Haftcheshmeh, S., Azhdari, S., Farshchi, H., Nikfar, B., Momtazi-Borojeni, A. (2020). Promising anti-atherosclerotic effect of berberine: evidence from in vitro, in vivo, and clinical studies.
40. Fatehi, M., Saleh, T., Fatehi-Hassanabad, Z., Farrokhfal, K., Jafarzadeh, M., Davodi, S. (2005). pharmacological study on *Berberis vulgaris* fruit extract. *Journal of ethnopharmacology*, 102(1):46–52.
41. Feng, X., Sureda, A., Jafari, S., Memariani, Z., Tewari, D., Annunziata, G., Barrea, L., Hassan, S.T.S., Šmejkal, K., Malaník, M., Sychrová, A., Barreca, D., Ziberna, L., Mahomoodally, M.F., Zengin, G., Xu, S., Nabavi, S.M., Shen, A.Z. (2019). *Berberine in Cardiovascular and Metabolic Diseases: From Mechanisms to Therapeutics*. *Theranostics*, 9(7), 1923–1951. doi:10.7150/thno.30787.

G

42. Gašparec, Z., Komorsky-Lovrić, Š., Lovrić, M. (1982). The ultraviolet and visible absorption spectra of berberrubine. *Can J Chem* 60(8):970–975.

43. Ghedira, K., et Goetz, P., (2019). *Berberis vulgaris* L. (Berberidaceae) Épine-vinette. © Lavoisier SAS 2019. *Phytothérapie*, 17:159-163. DOI 10.3166/phyto-2019-0162.
44. Giacobini, E. (2004). Cholinesterase inhibitors: new roles and therapeutic alternatives. *Pharmacology research*: 50: 433 – 440.
45. Gird, C.E., Dutu, L.E., Costea, T., Nencu, I., Popescu, M.L., Balaci, T.D., et al., (2017). Research regarding obtaining herbal extracts with antitumour activity. Note ii. Phytochemical analysis, antioxidant activity and cytotoxic effects of *Chelidonium Majus* L., *Medicago Sativa* L. and *Berberis Vulgaris* L. dry extracts. *Farmacia* 65(5):703–708.
46. Gu, S., Song, X., Xie, R., Ouyan, C., Xie, L., Li, Q., Su, T., Xu, M., Xu, T., Huang, D., Liang, B. (2020). Berberine inhibits cancer cells growth by suppressing fatty acid synthesis and biogenesis of extracellular vesicles. *Life Sciences*. 257: 118122.
47. Guaman Ortiz L.M., Tillhon M., Parks M., Guamán Ortiz, Dutto, I., Prosperi, E., Savio, M., Arcamone, A.G., Buzzetti, Franco., Lombardi, P., and Scovassi, A.I. (2014). Multiple effects of berberine derivatives on colon cancer cells. <https://doi.org/10.1155/2014/924585>.
48. Guan, X., Zheng, X., Vong, C.T., Zhao, J., Xiao, J., Wang, Y., Zhong, Z. (2020). Combined effects of berberine and evodiamine on colorectal cancer cells and cardiomyocytes *in vitro*. *European Journal of Pharmacology*. 875: 173031.
49. Gundogdu, M. (2013). Determination of antioxidant capacities and biochemical compounds of *Berberis vulgaris* L. fruits. *Adv Environ Biol*, 7(2):344–348.

H

50. Hadaruga D., Hadaruga N., Bandur G., Ravis A., Costescu C., Ordodi V., et al., (2010). *Berberis vulgaris* extract/ β cyclodextrin nanoparticles synthesis and characterization. *Rev Chim(Bucharest)* 2010; 61:669-675.
51. Hadi, A., Arab, A., Ghaedi, E., Rafie, N., Miraghajani, M., Kafeshani, M. (2019). Barberry (*Berberis vulgaris* L.) is a safe approach for management of lipid parameters: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, *Complement. Ther. Med.* 43. 117–124, <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.017>.
52. Hamayun, M., Khan, S. A., Sohn, E. Y., Lee, I.-J. (2006). Folk medicinal knowledge and conservation status of some economically valued medicinal plants of District Swat, Pakistan. *Lyonia* 11, 101–113. 10.1300/J044v12n04_02.
53. Hanachi, P., et Golkho, S.H. (2009). Using HPLC to Determination the composition and antioxidant activity of *Berberis vulgaris*. *Eur J Sci Res*. 29 (1):47-54.

54. **Hanachi, P., Golkho, S. (2006).** Using HPLC to determination the composition and antioxidant activity of *Berberis vulgaris*. *European Journal of Scientific Research*, 29 (1): 47-54.
55. **Hesami, M., et Aliabaday, S. (2012).** Berberis use traditional Drtb. National Seminar on Natural Products and Medicinal Plants, J North Khorasan Univ Med Sci, Exclusive Magazine Conference: p. 31.
56. **Hosseinihashemi, S.K., Aghajani , H., Anooshei, H., Roostaei, M. (2016).** Identification of Wood and Bark Extractives in Indigenous Barberry (*Berberis vulgaris*). *Lignocellulose* 5:77–83.
57. **Hosseinihashemi, S.K., Anooshei, H., Aghajani, H., Salem, M.Z. (2015).** Chemical composition and antioxidant activity of extracts from the inner bark of *Berberis vulgaris* stem. *Bioresources* 10(4):7958–7969.
58. **Hostalkova, A., Marikova, J., Opletal, L., Korabecny, J., Hulcova, D., Kunes, J., Novakova, L., Perez, D.I., Jun, D., Kucera, T., Andrisano, V., Siatka, T., Cahlikova, L. (2019).** Isoquinoline alkaloids from *Berberis vulgaris* as potential lead compounds for the treatment of Alzheimer’s disease. *J Nat Prod*, 22: 82(2):239-248.
59. **Huang, G.L. (2013).** Therapeutic evaluation in the treatment of Amlodipine combined with berberine on light, moderate hypertension complicated with gout. *China Pharmaceuticals* ; 22 : 32 – 33.
60. **Huang, W. (1992).** A study of the antiarrhythmic mechanism of berberine on delayed activation potassium current by voltage clamp. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*. 20(5):310-2, 25.
61. **Huang, W., Wu, Z., Gan, Y. (1989).** Effects of berberine on ischemic ventricular arrhythmia. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 17(5):300-1, 19.

I

62. **Iloo Kashkooli, R., Najafi, S. S., Sharif, F., Hamed, A., Hoseini Asl, M. K., Najafi Kalyani, M., & Birjandi, M. (2015).** The Effect of *Berberis Vulgaris* Extract on Transaminase Activities in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Hepatitis Monthly*, 15(2). doi:10.5812/hepatmon.25067. doi: 10.5812/hepatmon.25067.
63. **Ilyas, Z., Perna, S., Al-thawasi, S., Alawan, T.A., Riva, A., Petrangolini, G., Gasparri, C., Infantino, V., Peroni, G., Rondanelli, M. (2020).** The effect of berberine on weight loss in order to prevent obesity: A systematic review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 127: 110137.

64. **Imenshahidi, M., et Hosseinzadeh, H. (2016).** Berberis vulgaris and berberine: An update review. *Phytotherapy Research*, 30, 1745–1764.
65. **Invanovska, N., Philipov, S. (1996).** Study on the anti-inflammatory action of *Berberis vulgaris* root extract, alkaloidfraction and pure alkaloids. *Int J Immunopharmacol*, 18, 553-61.
66. **Ivanovska, N., et Philipov, S. (1996).** Study on the anti-inflammatory action of *Berberis vulgaris* root extract, alkaloid fractions and pure alkaloids. *Int J Immunopharmac*, 18 (10) : 553 – 561.

J

67. **Jamshaid, F., Dai, J., Yang, L. (2020).** New development of novel berberine derivatives against bacteria. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*. 20(8):716–724.
68. **Jiang, Q., Liu, P., Wu, X., Liu, W., Shen, X., Lan, T. (2011).** Berberine attenuates lipopolysaccharide-induced extracellularmatrix accumulation and inflammation in ratmesangial cells: Involvement of NF-κB signalingpathway. *Mol Cell Endocrinol.* , 331,34 40.
69. **Jiang, W., Li, S., Li, X. (2015).** Therapeutic potential of berberine against neurodegenerative diseases. *Science China Life Sciences*. 2015;58(6):564–569.
70. **Jin, J., Xu M., Liu, Y., Ji, Z., Dai, K., Zhang, L., Wang, L., Ye, F., Chen, G., Lv, Z. (2020).** Alginate-based composite microspheres coated by berberine simultaneously improve hemostatic and antibacterial efficacy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 194: 111168.
71. **Jyothilakshmi, V., Thellamudhu, G., Kumar, A., Khurana, A., Nayak, D., Kalaiselvi, P. (2013).** Preliminary investigationon ultra high diluted *B. vulgaris* in experimental urolithiasis. *Homeopathy*, 102,172-8.

K

72. **Kang, S., Li, Z., Yin, Z., Jia, R., Song, X., Li, L., Chen, Z., Peng, L., Qu, J., Hu, Z., Lai, X., Wang, G., Liang, X., He, C., Yin, I. (2015).** The antibacterial mechanism of berberine against *Acrinobacillus pleuropneumoniae*. *Natural Product Research*, 39(23): 2203–2206.
73. **Kong, W., Li, Z., Xiao, X., Zhao, Y., et Zhang, P. (2010).** Activity of berberine on *Shigella dysenteriae* investigated by microcalorimetry and multivariate analysis. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 102, 331–336. <https://doi.org/10.1007/s10973-010-0778-9>.

- 74. Kumar, A., Chopra, K., Mukherjee, M., Pottabathini, R., Dhull, D. (2015).** Current knowledge and pharmacological profile of berberine: an update. *Eur J Pharmacol*, 761: 288–297.
- 75. Kumar, R., Awasthi, M., Sharma, A., Padwad, Y., Sharma, R. (2020).** Berberine induces dose-dependent quiescence and apoptosis in A549 cancer cells by modulating cell cyclins and inflammation independent of mTOR pathway. *Life Sciences*. 244: 117346.
- 76. Kunwar, R., Nepal, B., Kshhetri, H., Rai, S., Bussmann, R. (2006).** Ethnomedicine in Himalaya: a case study from Dolpa, Humla, Jumla and Mustang districts of Nepal. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 2: 27.
- 77. Kupeli E., Kosar M., Y esilada E., Husnu K., Baser C. (2002).** Comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkish Berberis species. *Life Sei*, 72: 645-57.

L

- 78. Lan, J., Zhao, Y., Dong, F., Yan, Z., Zheng, W., Fan, J., et Sun, G. (2015).** Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. *Journal of Ethnopharmacology*, 161, 69–81. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.09.049>.
- 79. Lau, C., Yao, X., Chen, Z., Ko, W., Huang, Y. (2001).** Cardiovascular actions of berberine. *Cardiovasc Drug Rev*. 19(3):234–244.
- 80. Lazavi, F., Mirmiran, P., Sohrab, G., Nikpayam, O., Angoorani, P., Hedayati, M. (2018).** The barberry juice effects on metabolic factors and oxidative stress in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Complementary therapies in clinical practice*. 31:170–174.
- 81. Lee, Y. (2006).** Berberine a natural plant product, activates AMP activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states. *Diabetes*, 55:2256–64.
- 82. Li, Y., Yin, Y.M., Wang, X.Y., Wu, H., Ge, Z.Z. (2018).** Evaluation of berberine as a natural fungicide: biodegradation and antimicrobial mechanism. *Journal of Asian Natural Products Research*. 20(2): 148–162.
- 83. Li, Z., Zheng, J., Zhang, N., Li, C. (2016).** Berberine improves airway inflammation and inhibits nf- κ B signaling pathway in an ovalbumin-induced rat model of asthma. *Journal of Astham*. 53(10): 999–1005.

- 84. Liu, J., Chan, P., Chen, Y., Tomlinson, B., Hong, S., Cheng, J. (1999).** The antihypertensive effect of the berberine derivative 6-protoberberine in spontaneously hypertensive rats. *Pharmacology*. 59(6):283–289.
- 85. Loo, Y.S., Madheswaran, T., Rajendran, R., Bose, R.J.C. (2020).** Encapsulation of berberine into liquid crystalline nanoparticles to enhance its solubility and anticancer activity in MCF7 human breast cancer cells. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 57: 101756.
- 86. Lopes, T.Z., De Moraes, F.R., Tedesco, A.C., Arni, R.K., Rahal, P., Calmon, M.F. (2020).** Berberine associated photodynamic therapy promotes autophagy and apoptosis via ros generation in renal carcinoma cells. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 123: 109794.
- 87. Łuczaj, L. (2008).** Archival data on wild food plants used in Poland in 1948. *J. Ethnobiol. Ethnomed*, 4, 4.
- 88. Łuczaj, Ł. (2011).** Wild food plants used in Poland from the mid-19th century to the present. [Dziko rosna ̄ce ros'linyjadalne uz'ytkowane w Polsce od połowy XIX w. do czasów współczesnych]. *Etnobiologia Pol*, 1, 57–125.

M

- 89. Masclef, A., (2018).** Atlas des plantes de France 1891. Disponible en: https://es.wikipedia.org/wiki/Berberis_vulgaris#/media/Archivo:18_Berberis_vulgaris_L.jpg.
- 90. Mehrzadi, S., Fatemi, I., Esmaeilzadeh, M., Ghaznavi, H., Kalantar, H., Goudarzi, M. (2017).** Hepatoprotective effect of berberine against methotrexate induced liver toxicity in rats. *Biomedicine and pharmacotherapy* ; 97 : 233 – 239.
- 91. Meliani, N., Dib, M.E.A., Allali H., Tabet B. (2011).** Hypoglycaemic effect of *Berberis vulgaris* in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian Pac. J. Trop. Med.*; 1(6): 468-471.
- 92. Mezouar, D., Lahfa, F.B., Djaziri, R., Boucherit-Otmani Z. (2014).** Evaluation of the antioxidant activity of *Berberis vulgaris L.* *Phytothérapie Lavoisier*, 12 :297-301.
- 93. Moazezi, Z., et Qujeq, D. (2014).** Berberis fruit extract and biochemical parameters in patients with type II diabetes. *Jundishapur Journal of Natural Pharmaceutical Products*, 9. <https://doi.org/10.17795/jjnpp-13490>.

94. Mokhber-Dezfuli, N., Saeidnia, S., Gohari, A., Kurepaz-Mahmoodabadi, M. (2014). Phytochemistry and pharmacology of berberis species. *Pharmacognosy reviews*, 8(15):8.
95. More, N., Kharat, K., Kharat, A. (2017). Berberine from *Argemone mexicana* L exhibits broadspectrum antibacterial activity. *Acta Biochim Pol.* 64(4):653–660.
96. Mortazavi, H., Nikfar, B., Esmaeili, S.-A., Rafieenia, F., Saburi, E., Chaichian, S., Gorji, M.A.H., Momtazi-Borojeni, A.A. (2020). Potential cytotoxic and anti-metastatic effects of berberine on gynaecological cancers with drug-associated resistance. *European Journal of Medicinal Chemistry.* 187: 111951.
97. Motaleb, G., Hanachi, P., Kua, S., Fauziah, O., Asmah, R. (2005). Evaluation of phenolic content and total antioxidant activity in *Berberis vulgaris* fruit extract. *J Biol Sci*, 5(5):648–653.
98. Mozafarian, V. (2008). A Dictionary of Iranian Plant Names; Farhang Mo'aser: Tehran, Iran, 2008; ISBN 9645545196.

N

99. Nakano, T. (1954). Studies on the alkaloids of Magnoliaceous plants. XIV.: alkaloids of *Magnolia grandiflora* L.(3). Structure of Magnoflorine. *Pharm Bull*, 2(4):329–334.

O

100. Ongaro, A., Zagotto, G., Memo, M., Gianoncelli, A., Ribaud, G. (2019). Natural phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibitors: a computational approach. *Nat Prod Res.*1–6.

P

101. Park, D., Min, J., Jeong, M., Song, H., Yang, J., Seok, K., Karigar, C., Choi, M. (2008). Selection of high berberine yielding phellodendrom insulare nak. Lines and the antimicrobial activity of their extract. *Forest Science and Technology.*
102. Peng, L., Kang, S., Yin, Z., Jia, R., Song, X., Li, L., Li, Z., Zou, Y., Liang, X., Li, L., He, C., Ye, G., Yin, L., Shi, F., Lv, C., Jing, B. (2015). Antibacterial activity and mechanism of berberine against *Streptococcus agalactiae*. *Int J Clin Exp Path.* 8(5):5217.
103. Ponnusamy, L., Kothandan, G., Manoharan, R. (2020). Berberine and emodin abrogates breast cancer growth and facilitates apoptosis through inactivation of SIK3-induced mTOR and Akt signaling pathway. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 1866(11): 165897.

Q

104. **Quezel, P., et Santa, S., (1962).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. T 1. Paris : Centre national de la recherche scientifique.

R

105. **Rahimi Madiseh, M., Heidarian, E., Rafieian-Kopaei, M. (2014).** Biochemical components of *Berberis lycium* fruit and its effects on lipid profile in diabetic rats. *J. HerbMed. Pharmacol.* 3, 15–19.
106. **Rahimi-Madiseh, M., Lorigoini, Z., Zamani-Gharaghoshi, H., and Raffieian-Kopei, M. (2017).** “Berberis vulgaris: specifications and traditional uses,” *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, vol. 20, no. 5, pp. 569–587.
107. **Rajaei, Z., Hajzadeh, M., Shafiee, S., Alavinejhad, A., Samarghandian, S. (2011).** Effect of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) on serum glucose and lipids in streptozotocindiabetic rats. *Clin Biochem*, 44, 334.
108. **Rajasekaran, A et Pant, J. (2008).** The genus *Berberis* linn.: a review. *Pharmacogn Rev* 2(4):369.
109. **Rashidi, H., Namjoyan, F., Mehraban, Z., Zakerkish, M., Ghaderian, S.B., Latifi, S.M. (2018).** The effects of active ingredients of barberry root (berberine) on glycemic control and insulin resistance in type 2 diabetic patients. *Jundishapur journal of natural pharmaceutical products*, 13 (1). doi:10.5812/jjnpp.64180.
110. **Rana, D., Bhatt, A., Lal, B. (2019).** Ethnobotanical knowledge among the semi-pastoral Gujjar tribe in the high altitude (Adhwari's) of Churah subdivision, district Chamba, Western Himalaya. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 15, 10. 10.1186/s13002-019-0286-3.
111. **Rumbero, A., et Vásquez, P. (1991).** Structure and stereochemistry of magniflorine, a new indole alkaloid from *Hamelia magniflora* Wernha. *Tetrahedron Lett* 32(38):5153–5154.

S

112. **Sack, B.R., Frochlich, L.J. (1982).** Berberine inhibits internal secretory response of *Vibrio cholera* and *E. coli* enterotoxins. *Infect Immunol*, 35, 471-5.
113. **Saied, S., et Begum, S. (2004).** Phytochemical studies of *Berberis vulgaris*. *Chem Nat Compd* 40(2):137–140.
114. **Sakaguchi, M., Kitaguchi, D., Morinami, S., Kurashiki, Y., Hashida, H., Miyata, S., Yamaguchi, M., Sakai, M., Murata, N., Tanaka, S. (2020).** Berberine-

- induced nucleolar stress response in a human breast cancer cell line. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 528(1): 227–233.
115. Salehi, B., Selamoglu, Z., Sener, B., Kilic M., Kumar Jugran, A., Tommasi, N., Sinisgalli, C., Milella, L., Rajkovic, Jovana., Maria Flaviana B. Morais-Braga, Camila F. Bezerra, Janaína E. Rocha, Henrique D.M. Coutinho, Ademiluyi, A., Shinwari, Z., Jan, S., Ebru Erol, Zulfiqar Ali, Ostrander, E., Javad Sharifi-Rad, María de la Luz Cádiz-Gurrea, Taheri, Y., Martorell, M., Segura Carretero, A., and Cho, W. (2019). *Berberis* Plants- Drifting from Farm to Food Applications, Phytotherapy, and Phytopharmacology. *Foods*, 8(10):522.
116. Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019a). Sustainable agriculture and soybean, a legume in traditional Chinese medicine with great biological nitrogen fixation. *Journal of Biological and Environmental Sciences*. 13(38): 71–78.
117. Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019f). Tremendous health benefits and clinical aspects of *Smilax china*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 13(16): 253–258.
118. Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019g). dna methylation as the most important content of epigenetics in traditional Chinese herbal medicine. *Journal of Medicinal Plant Research*. 13(16): 357–369.
119. Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019h). The influence of traditional Iranian and Chinese medicine on western and Islamic countries. *Asian Journal of Medical and Biological Research*. 5(2): 94–99.
120. Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019i). A review of ginseng species in different regions as a multipurpose herb in traditional Chinese medicine, modern herbology and pharmacological science. *Journal of Medicinal Plant Research*. 13(10): 213–226.
121. Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019j). Clinical aspects and health benefits of ginger (*Zingiber officinale*) in both traditional Chinese medicine and modern industry. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B-soil and Plant Science*. DOI: 10.1080/09064710.2019.1606930.
122. Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2020b). Chinese star anise (*Illicium verum*) and pyrethrum (*Chrysanthemum cineraiifolium*) as natural alternatives for organic farming and health care-A review. *Australian Journal of Crop Science*. 14(03): 517–523.

123. **Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2020c).** Traditional herbal medicine for the prevention and treatment of cold and flu in the Autumn of 2020, overlapped with covid-19. *Natural Product Communications*. 15(8): 1–10.
124. **Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2020d).** Product of natural evolution (sars, mers, and SARS-CoV-2); deadly diseases, from sars to sars-CoV-2. Human Vaccines and Immunotherapeutics. DOI: 10.1080/21645515.2020.1797369.
125. **Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019c).** Chinese star anise and anise, magic herbs in traditional Chinese medicine and modern pharmaceutical science. *Asian Journal of Medical and Biological Research*. 5(3): 162–179.
126. **Shahrajabian, M.H., Sun, W., Cheng, Q. (2019d).** A review of astragalus species as foodstuffs, dietary supplements, a traditional Chinese medicine and a part of modern pharmaceutical science. *Applied Ecology and Environment Research*. 17(6): 13371–13382.
127. **Shahrajabian, M.H., Sun, W., Khoshkharam, M., Zandi, P., Cheng, Q. (2019b).** Adzuki beans (*Vigna angularis*), a traditional Chinese legume for sustainable agriculture and food production. *Journal of Biological and Environmental Sciences*. 13(38): 79–84.
128. **Shahrajabian, M.H., Sun, W., Shen, H., Cheng, Q. (2020a).** Chinese herbal medicine for sars and sars-CoV-2 treatment and prevention, encouraging using herbal medicine for covid-19 outbreak. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B- Soil & Plant Science*.
129. **Shahrajabian, M.H., Sun, W., Zandi, P., Cheng, Q. (2019e).** A review of chrysanthemum, the eastern queen in traditional Chinese medicine with healing power in modern pharmaceutical sciences. *Applied Ecology and Environmental Research*. 17(6): 13355–13369.
130. **Shamsa, F., Ahmadiani, A., Khosrokhava, R. (1999).** Antihistaminic and anticholinergic activity of barberry fruit (*Berberis vulgaris*) in the guinea-pig ileum. *J Ethnopharmacol.* , 64,161-6.
131. **Shidfar, F., Ebrahimi, S., Hosseini, S., Heydari, I., Shidfar, S., Hajhassani, G. (2012).** The effects of *Berberis vulgaris* fruit extract on serum lipoproteins, apoB, apoA-I, homocysteine, glycemic control and total antioxidant capacity in Type 2 diabetic patients. *Iran J Pharm Res*, 11:643–52.

132. Singh, N., et Sharma, B. (2018). Toxicological effects of berberine and sanguinarine. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 5, 1-7. doi:10.3389/fmolb.2018.00021.
133. Suau, R., Rico, R., Lopez-Romero, J., Najera, F., Cuevas, A. (1998). Isoquinoline alkaloids from *Berberis vulgaris* subsp. *australis*. *Phytochemistry*, 49(8):2545–2549.
134. Sun, S.P., Huang, Z.S., Ruan, W.J. (2013). Effect observation of combination therapy in the treatment of elderly hypertensive patients with gout. *Forfront of medicine* ; 394 – 395.
135. Sun, W., Hesam, M., Shahrajabian, and Qi, Cheng. (2021). Barberry (*Berberis vulgaris*), a medicinal fruit and food with traditional and modern pharmaceutical uses. *Israel Journal of Plant Sciences*. <http://dx.doi.org/10.1163/22238980-bja10019>.
136. Sun, W., Shahrajabian, M.H., Cheng, Q. (2019a). Anise (*Pimpinella anisum* L.) a dominant spice and traditional medicinal herb for both food and medicinal purposes. *Cogent Biology*. 5(1673688): 1–25.
137. Sun, W., Shahrajabian, M.H., Cheng, Q. (2019b). The insight and survey on medicinal properties and nutritive components of shallot. *Journal of Medicinal Plant Research*. 13(18): 452–457.
138. Sun, Y., Xun, K., Wang, Y., Chen, X. (2009). A systematic review of the anticancer properties of berberine, a natural product from Chinese herbs. *Anticancer Drugs*. 2009;20(9): 757–769.

T

139. Tahmasebi, L., Zakerkish, M., Golfakhrabadi, F., Namjoyan, F. (2019). Randomised clinical trial of *Berberis vulgaris* root extract on glycemc and lipid parameters in type 2 diabetes mellitus patients. *European journal of integrative medicine*, 32, 100998.
140. Tew, X.N., Lau, N.J.X., Chellappan, D.K., Madheswaran, T., Zeeshan, F., Tambuwala, M.M., Aljabali, A.A.A., Balusamy, S.R., Perumalsamy, H., Gupta, G., Oliver, B.G., Hsu, A., Wark, P., Reddy, K., Wadhwa, R., Hansbro, P.M., Dua, K. (2020). Immunological axis of berberine in managing inflammation underlying chronic respiratory inflammatory diseases. *Chemico-Biological Interactions*. 317: 108947.

141. Tillhon, M., Ortiz, L., Lombardi, P., Scovassi, A. (2012). Berberine: new perspectives for old remedies. *Biochem Pharmacol*, 84(10):1260–1267.
142. Tomosaka, H., Chin, Y., Salim A., Keller, W., Chai, H., Kinghorn, A. (2008). Antioxidant and cytoprotective compounds from *Berberis vulgaris* (barberry). *Phytother Res*; 22: 979-981.
143. Tsai, C-H., Li T-M., Tang, C-H. (2015). Berberine attenuates CCN2- induced IL-1 β expression and prevents cartilage degradation in a rat model of osteoarthritis. *Toxicol Appl Pharmacol* 289:20–29. DOI: 10.1016/j.taap.2015.08.020.
144. Tuli, L., Jha, R., Pandey, V., Singh, U. (2001). Antifungal activity of chaerophylline and berberine hydroxide isolated from *Corydalis* species. *Mycobiology*, 29(2): 100–103.
145. Turner, N., Li, J.Y., Gosby, A., To, S.W.C., Cheng, Z., Miyoshi, H., Taketo, M.M., Cooney, G.J., Kraegen, E.W., James, D.E., Hu, L.H., Li, J., Ye, J.M. (2008). Berberine and its more biologically available derivative, dihydroberberine, inhibit mitochondrial respiratory complex I: a mechanism for the action of berberine to activate AMP-activated protein kinase and improve insulin action. *Diabetes*. 57(5):1414–1418. doi: 10.2337/db07-1552.

U

146. Uniyal S. K., Singh K. N., Jamwal P., Lal B. (2006). Traditional use of medicinal plants among the tribal communities of Chhota Bhangal, Western Himalaya. *J. Ethnobiol. Ethnomed.* 2, 14. 10.1186/1746-4269-2-14.

V

147. Vuddanda, P., Chakraborty, S., Singh, S. (2010). Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Expert Opin Invest Drugs*. 19(10): 1297–1307.

W

148. Wang S., Xu Z., Cai B., Chen Q. (2020). Berberine as Potential Multi-Target Agent for Metabolic Diseases: A Review of Investigations for Berberine. *Endocrine, Metabolic and Immune Disorders Drug Targets*.
149. Wang, H., Zhu, C., Ying, Y., Luo, L., Huang, D., Luo, Z.(2018). Metformin and berberine, two versatile drugs in treatment of common metabolic diseases. *Oncotarget*, 9(11):10135-10146.
150. Wang, Z.-C., Wang, J., Chen, H., Tang, J., Bian, A.-W., Liu, T., Yu, L.- F., Yi, Z., and Yang, F. 2020. Synthesis and anticancer activity of novel 9,13-

disubstituted berberine derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 3092): 126821.

151. Warowicka, A., Nawrot, R., Gozdicka-J ozefiak, A. (2020). Antiviral activity of berberine. *Arch Virol*. 165(9):1935–1945.
152. Wen-Fei, C., Mao-Hsiung, Y., Chieh-Fu, C. (1991). Mechanism of vasodilatory effect of berberine in rat mesenteric artery. *Eur J Pharmacol*. 204(1):35–40.
153. Wu, W., Beal, J., Leu, R., Doskotch, R. (1977). Alkaloids of *Thalictrum*. XXI. Isolation and characterization of alkaloids from the roots of *Thalictrum podocarpum*. *Lloydia* 40(4):384–394.
154. Wu, Y., Li, J., Kim, Y., Wu, J., Wang, Q., Hao, Y. (2011). In vivo and in vitro antiviral effects of berberine on influenza virus. *Chinese journal of integrative medicine*. 17(6): 444–452.

X

155. Xu, X., Zhang, L., Zhao, Y., Xu, B., Qin, W., Yan, Y., Yin, B., Xi, C., and Ma, L. (2020). Anti-inflammatory mechanism of berberine on lipopolysaccharide-induced IEC-18 models based on comparative transcriptomics. *Mol Med Rep*. 22(6):5163–5180.
156. Xu, X., Yi, H., Wu, J., Kuang, T., Zhang, J., Li, Q., Du, H., Xu, T., Jiang, G., Fan, G. (2021). Therapeutic effect of berberine on metabolic diseases: Both pharmacological data and clinical evidence. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 133. 110984. doi: 10.1016/j.biopha.2020.

Y

157. Yao, S., Yuan, Y., Zhang, H., Meng, X., Jin, L., Yang, J., Wang, W., Ning, G., Zhang, Y., Zhang, Z. (2020). Berberine attenuates the abnormal ectopic lipid deposition in skeletal muscle. *Free Radical Biology and Medicine*. 159: 66–75.
158. Ye, M., Fu, S., Pi, R., He, F. (2009). Neuropharmacological and pharmacokinetic properties of berberine: a review of recent research. *J Pharm Pharmacol*. 61(7):831–837.
159. Yeilada, E., Küpeli, E. (2002). *Berberis crataegina* DC. Root exhibits potent antiinflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. *J Ethnopharmacol*, 79,237 48.

160. Yi, G., Wang, Q., Li, F., Jiang, X., Zuo, Y., Ling, W. (2008). Biochemical pathways in the antiatherosclerotic effect of berberine. *Chin Med J.* 121(13):1197–1203.
161. Yu, M., Jin, X., Liang, C., Bu, F., Pan, D., He, Q., Ming, Y., Little, P., Du, H., Liang, S., Hu, R., Li, C., Hu, Y.J., Cao, H., Liu, J., Fei, Y. (2020). Berberine for diarrhea in children and adults : a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic advances in gastroenterology* ; 13 : 1 – 19.
162. Yunxin, L., Weiwei, H., Yao, L., Xirui, X., Zheng, Z., Chao, L., Jianjun, Z., Jun, L., Fang, X., Yubing, Z. (2020). Berberine suppresses colon cancer cell proliferation by inhibiting the scap/srebp-1 signaling pathway-mediated lipogenesis. *Biochemical Pharmacology.* 174: 113776.
- Z**
163. Zanotti, E. (2018). Berberis Vulgaris. Rev. Monaco nature enciclopedia. Disponible en: <https://www.monaconatureencyclopedia.com/berberis-vulgaris/?lang=es>.
164. Zarei, A., Changizi-Ashtiyani, S., Taheri, S., Ramezani, M. (2015). A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna J Phytomed*, 5(6): 485–497.
165. Zarei, A., Changizi-Ashtiyani, S., Taheri, S., Ramezani, M. (2015). A quick overview on some aspects of endocrinological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* L. *Avicenna J Phytomed*, 5: 485.
166. Zarghami Moghadam, M. (2011). Barberry ecophysiology. *Environ Iran*, 24:50-51.
167. Zhang, J., Tang, H., Deng, R., Wang, N., Zhang, Y., Wang, Y., Liu, Y., Li, F., Wang, X., Zhou, L. (2015). Berberine suppresses adipocyte differentiation via decreasing CREB transcriptional activity. *PLoS ONE.* 10(4):e0125667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125667>.
168. Zhang, N., Gao, Y., Yu, S., Sun, X., Shen, K. (2020). Berberine attenuates A β 42-induced neuronal damage through regulating circHDAC9/miR-142-5p axis in human neuronal cells. *Life Sciences.* 252:117637.
169. Zhang, X. M., Yang, Y. S., Gang, S., Yang, C., Lu, M., & Zhi, J. (2014). Berberine-, Allicin- or Clarithromycin-based triple therapy for the first-line treatment of helicobacter pylori infection: An open-label, randomized trial. *Gastroenterology*, 146, S398–S398, 398. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(14\)61437-2](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(14)61437-2).

170. Zhang, Y., Gu, Y., Ren, H., Wang, S., Zhong, H., Zhao, X., Ma, J., Gu, X., Xue, Y., Huang, S., Yang, J., Chen, L., Chen, G., Qu, Shen., Liang, J., Qin, L., Huang, Q., Peng, Y., Li, Q Wang, X., Kong, P., Hou, G., Gao, M., Shi, Z., Li, X., Qiu, Y., Zou, Y., Yang, H., Wang, J., Xu, G., Lai, S., Li, J., Ning, G., Wang, W. (2020). Gut microbiome-related effects of berberine and probiotics on type 2 diabetes (the PREMOTÉ study). *Nat Commun.* 11(1): 1–12.
171. Zhu, L., Zhang, D., Zhu, H., Zhu, J., Weng, S., Dong, L., Liu, T., Hu, Y., Shen, X. (2018). Berberine treatment increases *Akkermansia* in the gut and improves high-fat diet-induced atherosclerosis in *Apoe*^{-/-} mice. *Atherosclerosis.* 268:117–126.
172. Zovko Cončić, M., Kremer, D., Karlović, K., Kosalec I. (2010). Evaluation of antioxidant activities and phenolic content of *Berberis vulgaris* L. and *Berberis croatica* Horvat. *Food Chem. Toxicol.* 48(8-9) :2176-218.