

The effect of berberine on patients with psoriasis

Ghorbani Birgani A(M.Sc)¹, Abedi P(Ph.D)², Zare K(M.Sc)², Asadpoor S(M.Sc)¹

1- Department of Nursing, Gachsaran Branch, Islamic Azad University, Gachsaran, Iran

2- Department of Nursing, Ahvaz Joundisahapour University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Received: 24 Feb 2012, Accepted: 19 Sep 2012

Abstract

Background: Psoriasis is a common chronic skin disease which usually appears as white and silvery spots on the skin. The purpose of this study is to investigate the effect of berberine on patients with psoriasis.

Materials and Methods: This double-blind clinical trial was conducted on 60 psoriasis patients who referred to Imam Khomeini Hospital, Ahvaz, between July and December 2011. The patients were randomly divided into two equal groups that applied berberine and placebo to the treatment of their lesions twice a day. Lesions severity rate in the patients was assessed 7 times using a Psoriasis Area Severity Index (PASI). Data were analyzed by ANOVA with repeated measurements and Chi-square using SPSS software.

Results: After 6 months, severity of lesions showed a significant decrease in the group receiving the berberine cream compared with the placebo group so that the mean PASI score of the group receiving berberine decreased from 3.99 to 2.11 while in the placebo group this decreased from 3.98 to 3.71. Mean difference in PASI score was not significant before receiving the treatment till the third month in berberine and placebo groups, but in the fourth to sixth months it was statistically significant ($p=0.013$).

Conclusion: Berberine cream was more effective than the placebo in reduction of skin lesions of psoriasis patients. Therefore, it is recommended that plant-based drugs, like berberine, be used more besides the main medications of patients.

Keywords: Berberine, psoriasis, PASI

*Corresponding author:

Address: Department of Nursing, Gachsaran Branch, Islamic Azad University, Gachsaran, Iran

Email: Alenc5@gmail.com

بررسی اثر داروی بربرین بر روی بیماران مبتلا به پسوریازیس

علیرضا قربانی بیرگانی^{1*}، پروین عابدی²، کوروش زارع³، سعید اسدپور¹

1- مری، گروه پرستاری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران، گچساران، ایران

2- استادیار، گروه مامایی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

3- مری، گروه پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: 90/12/6 تاریخ پذیرش: 91/6/29

چکیده

زمینه و هدف: پسوریازیس یک بیماری مزمن شایع پوست می‌باشد که معمولاً به صورت لکه‌های سفید رنگ و قره‌ای روی پوست ظاهر می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر داروی بربرین بر روی بیماران پسوریازیس می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور بر روی 60 بیمار مبتلا به پسوریازیس مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی اهواز از مرداد تا دی 1390 انجام گردید. بیماران به طور تصادفی به دو گروه 30 نفری تقسیم شدند. یک گروه بربرین و گروه دیگر دارونما را به مدت 6 ماه روزانه دو بار در محل ضایعات استفاده کردند. میزان شدت ضایعات بیماران در 7 نوبت از طریق مقیاس Psoriasis Area Scoring Index ارزیابی گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از SPSS و روش‌های آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و مجذور کای استفاده شد.

یافته‌ها: پس از 6 ماه درمان، میزان شدت ضایعات در گروه دریافت کننده کرم بربرین در مقایسه با گروه دارونما کاهش چشم‌گیری نشان داد. به طوری که میانگین نمره PASI گروه بربرین از 3/99 به 2/11 و در گروه دارونما از 3/98 به 3/71 کاهش یافت. اختلاف میانگین نمره PASI قبل از دریافت تا ماه سوم در بربرین و دارونما معنی‌دار نبود ولی در طول ماه‌های چهارم تا ششم معنی‌دار بود (p=0/013).

نتیجه‌گیری: کرم بربرین در کاهش ضایعات پوستی بیماران پسوریازیس موثرتر از دارونما بود. بنابراین توصیه می‌شود که از داروهای با پایه گیاهی مثل بربرین در کنار داروهای اصلی بیماران بیشتر استفاده گردد.

واژگان کلیدی: بربرین، پسوریازیس، PASI

*نویسنده مسئول: گچساران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران، گروه پرستاری

Email: Alenc5@gmail.com

مقدمه

پسوریازیس یک بیماری شایع پوست می‌باشد که به وسیله ایجاد ضایعات پوسته پوسته سفید و قره‌ای روی پوست نواحی مختلف بدن مثل دست و پا خود را نشان می‌دهد. دلایل زیادی از جمله عوامل ژنتیکی، محیطی و خود ایمنی در ایجاد این بیماری دخیلند (1). میزان شیوع این بیماری در جوامع مختلف 1 تا 3 درصد گزارش شده است (2). بیماران مبتلا به پسوریازیس به دلیل ماهیت مزمن بیماری معمولاً از داروهای شیمیایی مختلفی مثل متوترکسات، سیکلوسپورین و کورتیکواستروئیدها استفاده می‌کنند که دارای عوارض جانبی متعددی می‌باشند. در سال‌های اخیر، استفاده از داروهای گیاهی که در مقایسه با داروهای شیمیایی عوارض کمتری دارند و راحت‌تر توسط بیماران پذیرفته می‌شوند، در جهت درمان بیماران مبتلا به پسوریازیس در مطالعات مختلفی به کار رفته است (3-7). از داروهای گیاهی به کار رفته در درمان این بیماران می‌توان به داروی گیاهی زرشک (*Berberis vulgaris* or *Berberine*) اشاره کرد که حاوی مقادیر زیادی آلکالوئید از جمله پروتوبربرین‌ها (بربرین، پالماتین و جاتوریزین) و مشتقات ایزوکلینولین (اوکسی آکانتین و برامین) است (8). سه آلکالوئید بربرین، اوکسی آکانتین و برامین از مهم‌ترین مواد موجود در زرشک هستند که دارای خاصیت ضد پسوریازیس (9)، ضد سرطان (10)، ضد تومور (11، 12)، ضد افسردگی (13)، ضد التهاب (14، 15)، ضد اکسیدان (16)، ضد تکثیر سلولی (17)، ضد ویروسی (18، 19) و ضد میکروبی (20)، هستند. هم‌چنین، از بربرین در درمان بیماری‌های آرتريت روماتوئید (17)، اختلالات عصبی (22) و فشار خون بالا (23) نیز استفاده می‌شود. گونه دیگری از گیاه زرشک بنام ماهونیا آکوئی فولیوم (*Mahonia Aquifolium*) نیز وجود دارد که از نظر خواص مانند گونه اصلی است. ماهونیا آکوئی فولیوم در چند مطالعه در درمان بیماران پسوریازیس بکار رفته و موثر واقع شده است (9، 24، 25). در مطالعه حاضر سعی شده است که تأثیر درمانی بربرین به عنوان یک داروی

گیاهی در درمان بیماران مبتلا به بیماری پسوریازیس بررسی شود.

مواد و روش‌ها

پژوهش حاضر به روش کارآزمایی بالینی دوسوکور تصادفی شده می‌باشد که جهت بررسی تأثیر داروی گیاهی بربرین در بیماران مبتلا به پسوریازیس مراجعه کننده به درمانگاه پوست بیمارستان امام خمینی اهواز در فاصله زمانی مرداد تا دی ماه 1390 و با روش نمونه‌گیری تصادفی ساده انجام گردیده است. در مطالعه حاضر بیماران مبتلا به پسوریازیس جمعاً 81 نفر بودند که پس از کسب معیارهای ورود به مطالعه 60 بیمار انتخاب شد که به طور مساوی، تصادفی و دوسوکور در دو گروه 30 نفری قرار گرفتند. نحوه کورسازی بدین صورت بود که داروها به شکل تیوبهای سفید رنگ و شبیه یکدیگر تهیه شد و فرد نمونه‌گیر و شرکت‌کنندگان از ترکیب آنها بی‌اطلاع بودند. داروها تحت بسته بندی 1 (کرم بربرین) و 2 (کرم دارونما) استفاده گردید. معیارهای ورود به مطالعه شامل ابتلا به نوع خفیف و متوسط پسوریازیس، سن بالاتر از 2 سال و کمتر از 60 سال، عدم حاملگی و شیردهی (در زنان)، عدم حساسیت به دارو و امضا نمودن فرم رضایت بود. انتخاب بیماران با تأیید متخصص پوست انجام گرفت. کرم بربرین و دارونما در ظرف‌های کاملاً مشابه و به صورت استاندارد توسط متخصص داروشناسی در یک داروخانه تهیه شد. بیماران یک گروه کرم بربرین و گروه دیگر دارونما (تولیدی شرکت ثمین دارو) را به مدت 6 ماه روزانه دو بار (صبح و عصر) در محل ضایعات پوستی خود استفاده نمودند. هم‌چنین به بیماران هشدارهای لازم در مورد عدم استفاده از دارو در مناطق زخمی، عدم تماس دارو با چشم و شستشوی دست با آب پس از استفاده از دارو، داده شد. پس از وارد شدن بیماران به مطالعه هفت نوبت ویزیت در قبل از ورود به مطالعه و پایان هر ماه تا ماه ششم (برای هر بیمار) از شروع درمان صورت گرفت. برای هر بیمار فرمی تهیه شد و اطلاعات فوق در آن ثبت می‌گردید. ضایعات پوستی

جهت رعایت مسائل اخلاقی در تحقیق حاضر، طی هماهنگی با پزشکان معالج بیماران و تأیید شورای اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز بررسی روی بیماران انجام گرفت. هم‌چنین، بیماران اجازه داشتند در صورت عدم تمایل به ادامه همکاری با تیم تحقیقاتی در هر زمانی از تحقیق از مطالعه خارج شوند. مطالعه حاضر با شماره IRCT201201305069N6 در مرکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی ایران ثبت گردید و در شورای اخلاق پزشکی با کد اخلاق 23-64/12-64/12 به تصویب رسید.

یافته ها

از مجموع 60 بیمار مورد مطالعه، 24 بیمار زن (40 درصد) و 36 بیمار مرد (60 درصد) بودند. متوسط سن کل بیماران $39/57 \pm 4/69$ (برای بیماران زن 39 سال و بیماران مرد 44 سال) بود. متوسط سن ابتلای بیماران به پسوریازیس $4/18 \pm 1/34$ سال بود. 37 بیمار (75 درصد) مبتلا به نوع متوسط و 23 بیمار (25 درصد) مبتلا به نوع خفیف پسوریازیس بودند. همه بیماران در دو گروه درمانی، مطالعه را بدون ریزش نمونه تا به انتها طی کردند.

پس از 6 ماه درمان، میزان شدت ضایعات در گروه دریافت کننده کرم بربرین در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما کاهش چشم‌گیری نشان داد به طوری که میانگین نمره PASI گروه دریافت کننده کرم بربرین از $3/99$ به $2/11$ و در گروه دریافت کننده دارونما از $3/98$ به $3/71$ کاهش یافت (جدول 1). اختلاف میانگین نمره عددی PASI قبل از دریافت کرم بربرین و دارونما تا ماه سوم معنی‌دار نبود ولی در طول ماه‌های چهارم تا ششم از نظر آماری معنی‌دار بود ($p < 0/0135$) (نمودار 1). در اوایل دوره درمان، 4 بیمار از حس سوزش و خارش پس از استفاده از کرم بربرین شاکی بودند که پس از گذشت 1 ماه این عوارض از بین رفت.

بیماران با استفاده از ابزار (Psoriasis Area Scoring Index) PASI در طول دوره درمان ارزیابی شد. ابزار PASI جهت تشخیص شدت و گستردگی ضایعات پوست بیماران پسوریازیس استفاده می‌شود (26-28). در این ابزار دامنه امتیازدهی از صفر (عدم وجود ایندوراسیون (سفتی)، اریتم (قرمزی) و پوسته ریزی) تا 4 (وجود ایندوراسیون (سفتی)، اریتم (قرمزی) و پوسته ریزی با شدت بالا در کل بدن) می‌باشد. شدت ایندوراسیون، اریتم و پوسته ریزی و نهایتاً پاسی اسکور ضایعات بر طبق فرمول زیر تعیین و در پرسش‌نامه ثبت گردید به این صورت که اریتم (قرمزی)، ایندوراسیون (سفتی) و پوسته ریزی بر اساس شدت به چهار درجه خفیف، متوسط، شدید و بسیار شدید تقسیم گردید.

$PASI = 0.1(Eh + Ih + Sh)Ah + 0.2(Eu + Iu + Su)Au + 0.3(EI + II + AI)AI + 0.4(EI + II + SI)AI$
Where E=erythema, I=indurations, S= scaling, A=area

طبق فرمول برای خفیف تا بسیار شدید به ترتیب نمره یک تا چهار در نظر گرفته شد. با توجه به این که در تمامی بیماران سطح گرفتاری زیر 10 درصد بود ضریب آن در فرمول، یک قرار داده شد و بر اساس اعداد به دست آمده از فرمول، پاسی اسکور محاسبه گردید. سپس بیماران 2 بار روزانه به مدت 6 ماه (در قبل از ورود به مطالعه و پایان هر ماه تا ماه ششم) درمان و پی‌گیری شدند و پاسی اسکور بیماران اندازه‌گیری گردید. پاسخ به درمان بر اساس کاهش اسکور پسوریازیس بعد از درمان ارزیابی شد. از بیماران خواسته شد که در صورت مشاهده و احساس هرگونه عارضه جانبی آن را به اطلاع پژوهشگران برسانند.

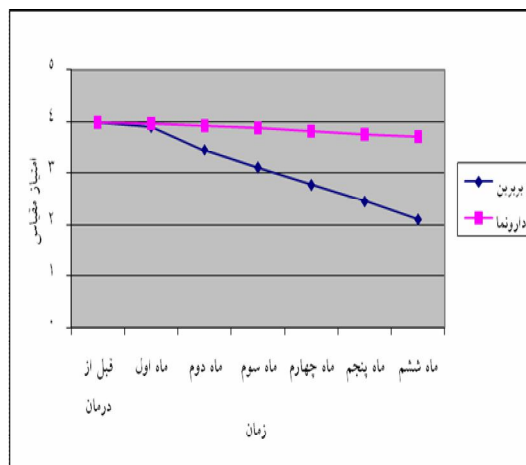
بر اساس مطالعات مشابه و با روش مقایسه میانگین‌ها تعداد نمونه در هر گروه 30 نفر بدست آمد و داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS نسخه 17 و با روش آماری تحلیل واریانس با اندازه‌گیری‌های مکرر و آزمون مجذور کای بررسی و اطلاعات به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شد. مقدار p کمتر از 0/05 معنی‌دار تلقی شد.

بیشتر میزان ضایعات پوستی بیماران شده و توانسته است یک روند نزولی را در کاهش نمره PASI در قبل از شروع درمان تا انتهای درمان داشته باشد.

در یک کارآزمایی بالینی که توسط برنشتاین و همکاران در سال 2006 با هدف درمان پسوریازیس با عصاره زرشک در طول 12 هفته بر روی 200 بیمار انجام گرفت مشخص شد که گروهی که داروی زرشک را دریافت نمودند نسبت به گروه کنترل بهبودی بیشتری داشتند و در ضمن بیماران عوارض مختصری هم چون حس سوزش و راش‌های پوستی در محل استعمال کرم را گزارش کردند(9). در مقایسه می‌توان گفت که در مطالعه حاضر نیز با گذشت زمان و رسیدن به ماه‌های آخر از شدت ضایعات پوستی در گروه استفاده کننده از داروی اصلی (کرم بربرین) بیشتر کاسته شد و نواحی پوستی مبتلا نیز در این گروه رنگ بهتری به خود گرفت. هرچند که در گروه دارونما هم کاهشی در مشکلات پوستی این بیماران با توجه به کاهش نمره مقیاس PASI مشاهده گردید ولی این کاهش کمتر از گروه مصرف کننده بربرین بود. این یافته‌ها بیان کننده همسو بودن نتایج مطالعه برنشتاین و همکاران با مطالعه حاضر می‌باشد. هم‌چنین عوارض خاصی در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعه برنشتاین و همکاران توسط بیماران گزارش نگردید. در یک مطالعه دیگر نیز که توسط گالیور و دانسکی در سال 2005 بر روی بیماران مبتلا به پسوریازیس انجام شد، مشخص گردید که عصاره داروی گیاهی زرشک بر روی ضایعات پوستی این بیماران موثر می‌باشد(25). در دو مطالعه دیگر بر روی بیماران مبتلا به درماتیت پوستی که یک بیماری التهابی پوست می‌باشد، داروی بربرین موثر شناخته شد و توانست از میزان التهاب پوست کم کند(29، 30). از مقایسه نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعات دیگر می‌توان دریافت که داروی گیاهی زرشک در کاهش مشکلات پوستی بیماران پسوریازیس موثر بوده است. از دلایل این پاسخ‌ها و تاثیرات مثبت درمانی می‌توان به اثر مهار بربرین بر لیپواکسیژنازها و سیتوکین‌های التهابی مختلف(25) (محصولات حاصل از

جدول 1. مقایسه نمره PASI بیماران پسوریازیس قبل و بعد از درمان با کرم بربرین و دارونما در بیماران تحت مطالعه

p	دارونما	کرم بربرین	زمان
	(میانگین±انحراف معیار)	(میانگین±انحراف معیار)	
0/101	3/98±1/8	3/99±1/6	قبل از درمان
0/0702	3/95±1/3	3/90±1/4	ماه اول
0/0580	3/91±1/6	3/45±1/2	ماه دوم
0/0504	3/87±1/7	3/11±1/3	ماه سوم
0/0417	3/81±1/4	2/78±1/5	ماه چهارم
0/0264	3/75±1/5	2/46±1/4	ماه پنجم
0/0135	3/71±1/3	2/11±1/7	ماه ششم



نمودار 1. مقایسه تاثیر داروی اصلی و دارونما در کاهش ضایعات بیماران پسوریازیس قبل و در طی ماه‌های اول تا ششم درمان

بحث

در مطالعه حاضر، کرم بربرین که برگرفته از گیاه دارویی زرشک می‌باشد در محل ضایعات پوستی بیماران مصرف گردید و اثرات بهبودی را در ضایعات پوستی بیماران نشان داد. با به کار بردن کرم بربرین به مدت 6 ماه مداوم در محل ضایعات پوستی توسط بیماران، مجموع نمره PASI، بهبودی مشخصی را از قبل از شروع درمان تا انتهای ماه ششم درمان نشان داد. هم‌چنین، در گروه دریافت کننده دارونما، مجموع نمره PASI، بهبودی مشخصی را از قبل از شروع درمان تا انتهای ماه ششم درمان نشان نداد. با بررسی نتایج می‌توان دریافت که مصرف کرم بربرین باعث کاهش

patients with recalcitrant psoriasis in a randomized, observer-blind, vehicle-controlled trial using indigo naturalis. *Archives of dermatology*. 2008; 144(11):1457-64.

5. Lin YK, Wong WR, Chang YC, Chang CJ, Tsay PK, Chang SC, et al. The efficacy and safety of topically applied indigo naturalis ointment in patients with plaque-type psoriasis. *Dermatology*. 2007;214(2):155-61.

6. Bartosińska JP, Pietrzak A, Szepietowski J, Dreher J, Maciejewski R, Chodorowska G. Traditional Chinese medicine herbs-are they safe for psoriatic patients? *Folia Histochemica et Cytobiologica*. 2011; 49(2):201-0.

7. Yuqi TT. Herose, a herbal medicine for psoriasis. *EJD European journal of dermatology*. 2008; 18(3):352-3.

8. Imanshahidi M, Hosseinzadeh H. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine. *Phytotherapy Research*. 2008; 22(8): 999-1012.

9. Bernstein S, Donsky H, Gulliver W, Hamilton D, Nobel S, Norman R. Treatment of mild to moderate psoriasis with Relieva, a *Mahonia aquifolium* extract-a double-blind, placebo-controlled study. *American journal of therapeutics*. 2006; 13(2):121-6.

10. Singh T, Vaid M, Katiyar N, Sharma S, Katiyar SK. Berberine, an isoquinoline alkaloid, inhibits melanoma cancer cell migration by reducing the expressions of cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and prostaglandin E2 receptors. *Carcinogenesis*. 2011;32(1):86-92.

11. Jantová S, Košťálová D. Effect of berberine on proliferation, cell cycle and apoptosis in HeLa and L1210 cells. *Journal of pharmacy and pharmacology*. 2003; 55(8):1143-9.

12. Kettmann V, Kostalova D, Jantova S, Cernakova M. In vitro cytotoxicity of berberine against HeLa and L1210 cancer cell lines. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2004; 59(7):548-51.

13. Vuddanda PR, Chakraborty S, Singh S. Berberine: a potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities. *Expert opinion on investigational drugs*. 2010; 19(10): 1297-307.

متابولیسم لیوئاکسیژناز، در بروز پسوریازیس دخالت دارند) که باعث اثر ضد التهابی و آنتی اکسیدانی بر روی پوست می‌شود و از شدت ضایعات پوست می‌کاهد و هم‌چنین، تأثیر بربرین بر مکانیسم‌های ایمنی سلولی و جلوگیری از تکثیر بیش از حد کراتینوسیت‌ها اشاره کرد(31).

نتیجه گیری

با توجه به تأثیر مشخص کرم بربرین و کاهش بیشتر علائم در بیماران مبتلا به پسوریازیس در مقایسه با گروه استفاده کننده از دارونما، توصیه می‌شود که از داروهای با پایه گیاهی، بیشتر در درمان این بیماران استفاده شود به ویژه این که در مقایسه با داروهای سنتی درمان کننده این بیماران، عارضه خاصی را هم برای بیماران به دنبال ندارند، ایمن تر هستند و بهتر از طرف بیماران تحمل می‌شوند. در نهایت با توجه به مشکلات زیاد بیماران پسوریازیس و درمان‌های ناکافی آنها لزوم انجام مطالعات بالینی بیشتر در جهت شناسایی درمان‌های بهتر دارویی پیشنهاد می‌گردد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان مقاله متذکر می‌شوند که در انجام تحقیق فوق از کمک مالی خاصی بهره‌مند نبودند. هم‌چنین، از زحمات مسئولین محترم آموزشی و پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گچساران، مسئولین بیمارستان امام خمینی اهواز و درمانگاه پوست که نهایت همکاری را در این مطالعه داشتند، سپاسگذاری می‌گردد.

منابع

1. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*, 4 Volume Set, Print and Online Package: Wiley-Blackwell; 2010.p.341-2.
2. Yaghoubi R, Asadi moghaddam SH, Latifi SM. A clinical study of nail changes in psoriatic patients. *SMJ*. 2007; 6(2): 195-201.[persian]
3. Lin YK, Yen HR, Wong WR, Yang SH, Pang JHS. Successful treatment of pediatric psoriasis with indigo naturalis composite ointment. *Pediatric dermatology*. 2006; 23(5):507-10.
4. Lin YK, Chang CJ, Chang YC, Wong WR, Chang SC, Pang JHS. Clinical assessment of

14. Küpeli E, Koşar M, Yeşilada E, Hüsni C Başer K, Başer C. A comparative study on the anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects of isoquinoline alkaloids from the roots of Turkis Berberis species. *Life sciences*. 2002; 72(6): 645-57.
15. Yeşilada E, Küpeli E. Berberis crataegina DC. root exhibits potent anti-inflammatory, analgesic and febrifuge effects in mice and rats. *Journal of ethnopharmacology*. 2002;79(2):237-48.
16. Misik V, Bezáková L, Máleková L, Kostalova D. Lipoxygenase inhibition and antioxidant properties of protoberberine and aporphine alkaloids isolated from Mahonia aquifolium. *Planta medica*. 1995;61(4):372-3.
17. Wang X, Jiang S, Sun Q. Effects of berberine on human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes. *Experimental Biology and Medicine*. 2011;236(7):859-66.
18. Hayashi K, Minoda K, Nagaoka Y, Hayashi T, Uesato S. Antiviral activity of berberine and related compounds against human cytomegalovirus. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2007; 17(6):1562-4.
19. Wu Y, Li J, Kim Y, Wu J, Wang Q, Hao Y. In vivo and in vitro antiviral effects of berberine on influenza virus. *Chinese journal of integrative medicine*. 2011; 17(6): 444-52.
20. Yi ZB, Yu Y, Liang YZ, Zeng B. Evaluation of the antimicrobial mode of berberine by LC/ESI-MS combined with principal component analysis. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*. 2007; 44(1): 301-4.
21. Ball AR, Casadei G, Samosorn S, Bremner JB, Ausubel FM, Moy TI, et al. Conjugating berberine to a multidrug resistance pump inhibitor creates an effective antimicrobial. *ACS chemical biology*. 2006; 1(9):594-600.
22. Kulkarni S, Dhir A. Berberine: a plant alkaloid with therapeutic potential for central nervous system disorders. *Phytotherapy Research*. 2010; 24(3):317-24.
23. Affuso F, Mercurio V, Fazio V, Fazio S. Cardiovascular and metabolic effects of Berberine. *World journal of cardiology*. 2010; 2(4):71-7.
24. Müller K, Ziereis K. The antipsoriatic Mahonia aquifolium and its active constituents; I. Pro- and antioxidant properties and inhibition of 5-lipoxygenase. *Planta medica*. 1994; 60(5): 421-4.
25. Gulliver WP, Donsky HJ. A report on three recent clinical trials using Mahonia aquifolium 10% topical cream and a review of the worldwide clinical experience with Mahonia aquifolium for the treatment of plaque psoriasis. *American journal of therapeutics*. 2005; 12(5): 398-406.
26. Vali A, Asilian A, Khalesi E, Khoddami L, Shahtalebi M, Mohammady M. Evaluation of the efficacy of topical caffeine in the treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of dermatological treatment*. 2005; 16(4):234-7.
27. Sadeghian G, Ziaei H, Nilforoshzadeh MA. The effect of pyrithione zinc in emollient base in the treatment of psoriasis. *Journal of Shahrekord University of Medical Sciences*. 2009; 11(3):29-33.
28. Kimball AB, Bensimon AG, Guerin A, Yu AP, Wu EQ, Okun MM, et al. Efficacy and safety of adalimumab among patients with moderate to severe psoriasis with comorbidities: subanalysis of results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. *American journal of clinical dermatology*. 2011;12(1):51-62.
29. Donsky H, Clarke D. Relieva, a Mahonia aquifolium extract for the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *American journal of therapeutics*. 2007; 14(5):442-6.
30. Klovekorn W, Tepe A, Danesch U. A randomized, double-blind, vehicle-controlled, half-side comparison with a herbal ointment containing Mahonia aquifolium, Viola tricolor and Centella asiatica for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*. 2007; 45(11):583-91.
31. Augustin M, Andrees U, Grimme H, Schöpf E, Simon J. Effects of Mahonia aquifolium Ointment on the Expression of Adhesion, Proliferation, and Activation Markers in the Skin of Patients with Psoriasis. *Forschende Komplementärmedizin/Research in Complementary Medicine*. 1999; 6(2):19-21.