

KHẢ NĂNG KHÁNG VI KHUẨN *E. COLI* VÀ *S. AUREUS* CỦA NANO BERBERIN TẠO RA BẰNG PHƯƠNG PHÁP NGHIỀN QUAY

NGUYỄN THỊ KIM ANH*, PHẠM THỊ KIM NHƯ

Viện Công nghệ Sinh học – Thực phẩm, Trường Đại học Công nghiệp thành phố Hồ Chí Minh

*Tác giả liên hệ: nguyenthikimanh@iuh.edu.vn

Tóm tắt. Berberin là một dẫn xuất alkaloid có trong nhiều loại cây thuốc. Để tăng cường khả năng hấp thu của cơ thể đối với berberin nhằm nâng cao khả năng diệt vi khuẩn gây bệnh, các dạng khác của berberin được quan tâm nghiên cứu chế tạo. Nano berberin được tạo ra bằng phương pháp nghiền quay với bi Zirconium và khảo sát khả năng diệt vi khuẩn *E. coli* và *S. aureus* trong nghiên cứu này. Khi tiếp xúc trực tiếp, nano berberin diệt cả hai loại vi khuẩn với hiệu suất trên 90% sau 24 giờ. Kết quả khảo sát khuếch tán đĩa thạch cho thấy vòng kháng khuẩn xuất hiện đối với *S. aureus* với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) là 66 µg/ml. Trong khi đó, không quan sát thấy vòng kháng khuẩn của nano berberin đối với *E. coli*. Nano berberin là một lựa chọn tiềm năng trong điều trị một số bệnh do vi khuẩn gây ra.

Từ khóa. Alkaloid, berberin, hiệu suất diệt khuẩn, hấp thu, nano

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF NANO BERBERINE PRODUCED BY GRINDING METHOD AGAINST *E. COLI* AND *S. AUREUS*

Abstracts. Berberine is an alkaloid derivative found in many medicinal plants. In order to enhance the absorption of berberine, consequently to improve the ability of elimination pathogenic bacteria, the other form of berberine are interested in many research. In this study, nano berberine was produced by using rotary grinding method with Zirconium beads and its antibacterial activity against *E. coli* and *S. aureus* was investigated. Over 90% of both strains of bacteria were eliminated 24 hours after adding into nano berberine solution. The antibacterial susceptibility test showed minimum inhibition concentration (MIC) of nano berberine against *S. aureus* was 66 µg/ml. No inhibition zone was observed with *E. coli*. Nano berberine is a potential option in the treatment of some diseases caused by bacteria.

Keywords. Alkaloid, berberin, bactericidal performance, absorption, nano.

1. GIỚI THIỆU

Trong số các thực vật được sử dụng làm thuốc, alkaloid là nhóm hợp chất tự nhiên được nhiều nhà khoa học quan tâm nghiên cứu. Berberin là một dẫn xuất alkaloid isoquinoline, chủ yếu thu được từ rễ, thân, vỏ và thân rễ của chi *Berberis*, *Phellodendron amurense*, *Coptis chinensis*, *Hydrastis canadensis*, *Thalictrum rochebrunianum*, *Chelidonium majus* [1-3]

Berberin có các hoạt tính dược lý mạnh, có khả năng kháng khuẩn, chống oxy hóa, chống viêm, hỗ trợ điều trị tiểu đường, hạ đường huyết, bảo vệ gan [4, 5]. Tại Việt Nam, berberin thường được sử dụng phổ biến trong điều trị bệnh bệnh tiêu chảy, kiết lỵ do vi khuẩn hoặc do ký sinh trùng gây bệnh ở đường ruột.

Berberin bị hạn chế trong sử dụng lâm sàng do ít tan trong nước, khó hấp thu qua ruột và đặc tính sinh khả dụng thấp (chỉ có 0,5% berberin ăn vào được hấp thu ở ruột non trong khi tỷ lệ này còn giảm hơn nữa, khi đi vào hệ tuần hoàn). Những đặc điểm này có thể làm giảm hiệu quả của thuốc berberin [6]. Các dạng khác của berberin được nghiên cứu về khả năng tăng sự hấp thu đối với thuốc như giảm kích thước hạt, phân tán chất rắn, và bào chế thuốc ở dạng hạt có kích thước nano [7]. Trong dược liệu, có 2 phương pháp chính để chế tạo hạt nano thuốc: phương pháp từ dưới lên (bottom-up) và phương pháp từ trên xuống (top-down). Phương pháp bottom-up ít được sử dụng vì cần phải hòa tan dược liệu trong dung môi hữu cơ và khó phân bố được ở kích thước hẹp. Phương pháp top-down được sử dụng phổ biến hơn với kỹ thuật như nghiền, đồng nhất hóa, đồng nhất hóa áp suất cao. Trong đó, kỹ thuật nghiền bi có nhiều ưu điểm như nghiền được hạt có kích thước tiểu phân bé, duy trì trạng thái vô khuẩn của nguyên liệu. Đã có nhiều nghiên cứu chế tạo nano berberin với nhiều phương pháp khác nhau như: gắn berberin trên nano polymer, trên silica từ tính, trên lipid, gắn vào các dendrimer, graphene hay trên các nano vàng, nano bạc... [8] nhằm giúp tăng khả năng phân tán, tạo điều kiện cho cơ thể hấp thu tốt hoạt chất berberin để phát huy hết tác dụng dược lý của

thuốc [7]. Một số phương pháp như bay hơi kết tủa huyền phù nano và chống kết tủa dung môi với phương pháp tiếp cận bơm tiêm (APSP) đã được nghiên cứu để chế tạo nano berberin. Trong phương pháp bay hơi kết tủa huyền phù nano, dung dịch bão hòa berberin tinh khiết được pha trong ethanol, sau đó bổ sung nhanh chóng hexan làm chất chống dung môi, để tạo thành huyền phù nano. Các hạt thuốc kích thước nano thu được bằng phương pháp cho bay hơi nhanh trong chân không, sử dụng thiết bị cô quay. Sau đó, làm khô chân không các hạt nano để làm bay hơi tất cả các dung môi. Trong phương pháp chống kết tủa dung môi với phương pháp tiếp cận bơm tiêm, ethanol được sử dụng làm dung môi để chuẩn bị dung dịch bão hòa berberin, tiếp đến nước khử ion được thêm vào làm chất chống dung môi bằng cách tiêm nhanh với ống tiêm dưới máy khuấy cơ học liên tục. Dung dịch được đưa vào thiết bị bay hơi quay để thu được các hạt thuốc có kích thước nano [8].

Nano berberin là những hạt có cấu trúc tinh thể kích thước rất nhỏ trung bình khoảng 60 nm - 120 nm. Các hạt nano có diện tích bề mặt tiếp xúc lớn giúp tăng khả năng tiếp xúc của chúng với vi khuẩn làm cho nano berberin có khả năng kháng lại vi khuẩn do nó ngăn chặn sự sao chép DNA [8, 9]. Ngoài ra nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng nano berberin có khả năng ức chế phát triển khối u [10], điều trị tiểu đường [11]. Một số nghiên cứu sử dụng các hạt nano làm chất dẫn truyền berberin trong điều trị ung thư [6]. Các hạt nano từ tính, hạt nano bán tinh thể, nano bạc, nano chitosan có chứa berberin cho thấy hiệu quả trong việc điều trị ung thư [8, 12-15]. Nano berberin đã được chứng minh có khả năng kháng nấm *Candida albicans* [16]. Trong nghiên cứu này, khả năng diệt một số vi khuẩn gây bệnh của nano berberin sẽ được khảo sát. Khả năng kháng một số vi khuẩn gây bệnh là bước đầu để phát triển các sản phẩm thuốc chứa nano berberin hứa hẹn tăng khả năng hấp thu thuốc và tăng hiệu quả tiêu diệt mầm bệnh.

2. VẬT LIỆU – PHƯƠNG PHÁP

2.1. Vi khuẩn

Các chủng vi khuẩn được sử dụng trong nghiên cứu này gồm *Escherichia coli* ATCC 25922 và *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

2.2. Tổng hợp nano berberin

Nano berberin được chế tạo bằng phương pháp nghiền quay với bi Zirconium. Chuẩn bị hỗn dịch với 2,4 g berberine; 0,6 g tween 80; 3 g ethanol tuyệt đối và nước cất vô trùng vừa đủ 60 g tổng khối lượng. Tiếp tục cho 120 g bi Zirconium (Sigma Aldrich) vào lọ và đặt trên máy quay trục lăn ở tốc độ 2000 vòng/phút trong 120 giờ. Mẫu được lọc loại bi và thu được hỗn dịch chứa berberin ở kích thước nano. Thu nhận nano berberin dạng bột bằng cách đông khô trong 48 giờ, ở -55°C trong điều kiện chân không [16].

Hàm lượng berberin được xác định thông qua việc dựng đường chuẩn berberin: cân 10 mg bột berberin (chuẩn HPLC, Sigma) hòa tan trong 10 ml methanol. Sau đó pha loãng ra các nồng độ ở 0,5 mg/ml, 0,25 mg/ml, 0,1 mg/ml, 0,05 mg/ml và 0,0025 mg/ml. Đo độ hấp thụ chuẩn tại bước sóng cực đại 430 nm với mẫu trắng là methanol, sử dụng cuvet thạch anh với độ dày 1 cm. Sau đó, đo nồng độ berberin trong mẫu nano: hoàn tan bột nano berberin trong 10 ml methanol. Lấy 1 ml dung dịch trên pha loãng trong 19 ml methanol. Tiến hành đo độ hấp thụ của dung dịch nano berberin tương tự như dung dịch chuẩn. Cuối cùng sử dụng công thức để tính toán nồng độ [16]:

Nồng độ berberin trong mẫu nano berberin sau đông khô:

$$C_{\text{nano}} = C_{\text{mẫu đo}} \times a \quad (2.1)$$

Hiệu suất thu nhận berberin từ mẫu nano berberin

$$H = \frac{C_{\text{nano}}}{C_{\text{nguyên liệu}}} \times 100\% \quad (2.2)$$

Trong đó:

C_{nano} : là nồng độ berberin trong mẫu nano berberin sau đông khô (mg/ml); $C_{\text{mẫu đo}}$: là nồng độ berberin trong mẫu đo tính được từ phương trình đường chuẩn berberin HPLC; a : là hệ số pha loãng trong quá trình đo ($a = 20$); $C_{\text{nguyên liệu}}$: là nồng độ berberin ban đầu trước khi nghiền quay.

2.3. Kiểm tra kích thước hạt nano bằng phương pháp chụp ảnh kính hiển vi điện tử quét

Các mẫu nano berberin được phân tích bằng phương pháp chụp ảnh SEM (Scanning Electron Microscope) (Hitachi S-4800, Nhật Bản). Dung dịch nano berberin được nhỏ lên lưới đồng có đường kính 3mm, để khô ở nhiệt độ phòng trước khi phân tích hình ảnh.

2.4 Phân tích nhiễu xạ tia X (X-Ray Diffraction - XRD)

Mẫu bột nano berberin sau khi đông khô được phân tích XRD (X-ray powder diffraction) (Bruker D8-Advance, Đức) ở góc quét từ $4 - 40^\circ$.

2.5. Kiểm tra khả năng kháng khuẩn của nano berberin

2.5.1 Kiểm tra khả năng ức chế vi khuẩn của nano berberin bằng phương pháp khuếch tán thạch

Đưa 100 μ l dịch khuẩn có mật độ 10^5 CFU/ml vào và cấy trải đều trên bề mặt đĩa thạch agar. Sử dụng dụng cụ chuyên dụng tạo các giếng có đường kính 6 mm trên đĩa thạch. Các dung dịch nano berberin ở nồng độ 10000 ppm, 9000 ppm, 8000 ppm, 7000 ppm, 6000 ppm, 5000 ppm, 4000 ppm, 1000 ppm, 500 ppm, 250 ppm được đưa vào các giếng. Sử dụng đối chứng dương là dung dịch nano bạc 100 ppm đã biết trước là có khả năng kháng khuẩn [17]. Đối chứng âm là nước cất. Các đĩa petri được ủ ở 37°C từ 24-48 giờ. Chất kháng khuẩn khuếch tán vào thạch và ức chế sự phát triển của vi sinh vật thử nghiệm. Sau đó đo đường kính của các vòng ức chế bằng thước đo.

Bán kính vòng ức chế vi khuẩn của dung dịch nano berberin được tính từ mép giếng đến vị trí khuẩn lạc mọc, đơn vị tính là millimet (mm).

2.5.2 Kiểm tra khả năng diệt khuẩn của nano berberin bằng phương pháp đếm khuẩn lạc

Phương pháp đếm khuẩn lạc được sử dụng để xác định khả năng diệt khuẩn của dung dịch nano berberin ở hai nồng độ 1000 ppm, 2000 ppm sau khi cho tiếp xúc trực tiếp với dịch vi khuẩn ở mật độ 105 CFU/ml. Các thời gian khảo sát tiếp xúc trực tiếp giữa dịch vi khuẩn E. coli với nano berberin là 15 phút, 30 phút, 60 phút, 90 phút và 120 phút. Đối với S. aureus, thời gian tiếp xúc với dịch khuẩn là 15 phút, 30 phút, 60 phút, 90 phút, 120 phút và 150 phút. Sau các mốc thời gian trên, hút 100 μ l hỗn hợp dung dịch sau tiếp xúc đó cấy trải lên đĩa thạch dinh dưỡng BPA đối với vi khuẩn S. aureus, đĩa thạch dinh dưỡng MHA đối với E. coli. Tiến hành ủ các đĩa trong tủ ủ vi sinh vật ở 37°C . Sau thời gian 24 giờ đối với E. coli và 48 giờ ủ đối với S. aureus, tiến hành đếm khuẩn lạc và tính hiệu suất diệt khuẩn theo công thức tính như sau:

Công thức tính số tế bào vi khuẩn có trong 1 ml mẫu [18]:

$$N (\text{CFU/ml}) = \frac{A}{V \cdot D_f} \quad (2.3)$$

Trong đó: N: số tế bào vi sinh vật trong 1g (CFU/ml); A: số khuẩn lạc đếm được trong mỗi đĩa petri ở độ pha loãng nhất định; Df là độ pha loãng mẫu; V: thể tích dịch mẫu cấy vào mỗi đĩa ($V = 0,1$ ml).

2.2.8.3 Kiểm tra khả năng diệt khuẩn của dãy nồng độ dung dịch berberin

Khảo sát được thực hiện bằng cách cho tiếp xúc trực tiếp giữa dịch vi khuẩn có mật độ là 10^5 CFU/ml, bằng cách đo quang phổ hấp thụ ở bước sóng 625 nm với độ hấp thụ khoảng 0,08 - 0,1 tương đương 1×10^8 CFU/ml. Sử dụng môi trường LB để pha loãng theo dãy bậc 2 dung dịch nano berberin với nồng độ từ 2000 ppm đến 15.625 ppm. Tiến hành hút 100 μ l dịch vi khuẩn có mật độ 10^6 CFU/ml vào 900 μ l dung dịch nano berberin đã được pha loãng trước đó, ủ ở 37°C trong 24 giờ. Sau thời gian ủ, ở mỗi nồng độ hút 100 μ l dịch cấy trải vào môi trường thạch. Hiệu suất diệt khuẩn (H %) của dung dịch nano berberin ở các nồng độ khác nhau sau 24 giờ tiếp xúc với dịch vi khuẩn.

Công thức tính hiệu suất diệt khuẩn (H %) [18]:

$$H = \frac{A-B}{A} \times 100 \quad (2.4)$$

Trong đó: H (%): Hiệu suất diệt khuẩn ở mốc thời gian xác định; A (CFU/ml): số tế bào vi khuẩn trong 1 ml ở nghiệm thức đối chứng; B (CFU/ml): số tế bào vi khuẩn trong 1 ml ở nghiệm thức thử nghiệm.

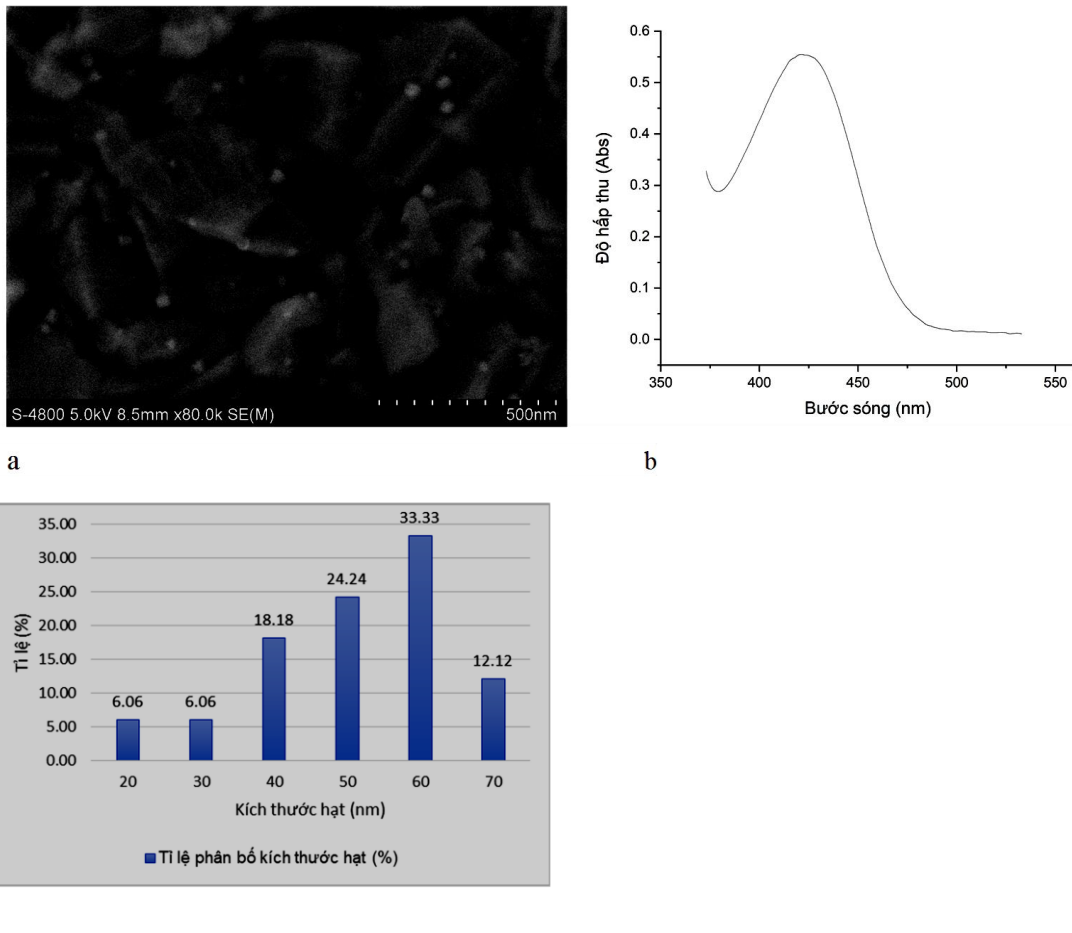
2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Trong nghiên cứu này, phần mềm như statgraphic Centurion XV.I, excel 2013 được sử dụng để xử lý số liệu. Tất cả các thí nghiệm đều được lặp lại 3 lần. Dữ liệu được thể hiện là giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn.

3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

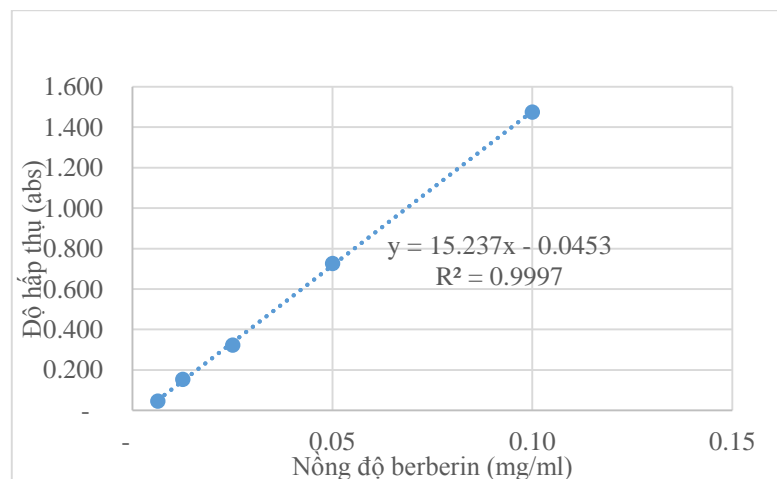
3.1. Chế tạo nano berberin

Kết quả kiểm tra hình thái của nano berberin bằng phương pháp chụp ảnh bằng kính hiển vi điện tử quét (FE-SEM) cho thấy trong mẫu có tồn tại các hạt với kích thước trung bình xấp xỉ 60 nm, dao động trong khoảng 40-70 nm (hình 1a, c). Nano berberin được chế tạo bằng phương pháp kết tủa bằng thay đổi dung môi và phương pháp kết tủa bay hơi dung môi cho kích thước hạt nano berberin tương đương trong khoảng 90-110 nm và 65-75 nm [7].



Hình 1 (a) Kích thước mẫu nano berberin dưới kính hiển vi điện tử quét (SEM), (b) Phổ hấp thụ UV – vis của mẫu nano berberin trong methanol, (c) Tỷ lệ phân bố kích thước hạt nano berberin.

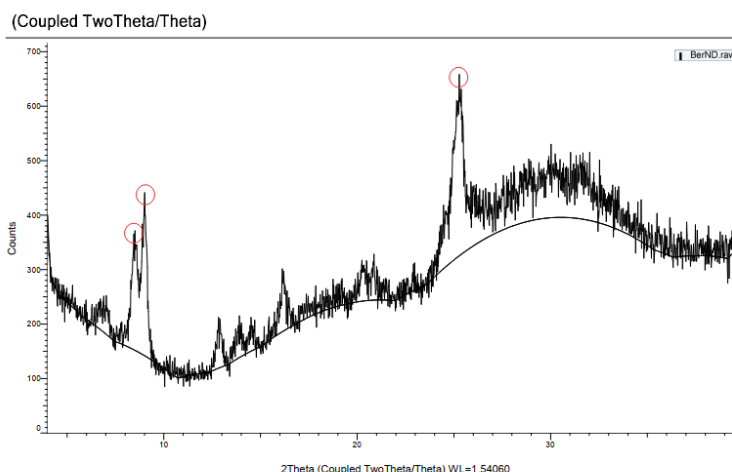
Quang phổ UV-Vis của mẫu nano berberin cho thấy đỉnh đặc trưng của berberin tại bước sóng 430 nm với độ hấp thụ là 0,49437 (hình 1b). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của N.H. Tuyền và cộng sự (2020) [16].



Hình 2. Tương quan giữa độ hấp thụ và nồng độ dung dịch berberin chuẩn
Hàm lượng berberin được xác định dựa vào phương trình đường chuẩn cho kết quả dung dịch 1000 ppm có hàm lượng 66 $\mu\text{g/ml}$, dung dịch 2000 ppm có nồng độ 128 $\mu\text{g/ml}$.

3.2. Kiểm tra cấu trúc tinh thể của nano berberin

Phân tích XRD dùng để kiểm tra cấu trúc tinh thể của vật liệu. Kết quả đo XRD của mẫu nano berberin (hình 2) cho thấy các peak có cường độ mạnh trong khoảng $8,6^{\circ}$, $9,5^{\circ}$, $25,5^{\circ}$ và có các đỉnh nhiễu xạ với cường độ nhỏ hơn. Kết quả này cho thấy berberin có bản chất là tinh thể. Nghiên cứu của Sahibzada và cộng sự [7]; Zou và cộng sự [19] cho kết quả tương tự như nghiên cứu này. Vật liệu bán kết tinh và vô định hình có năng lượng tự do lớn dạng tinh thể. Do đó, các dạng thuốc ít kết tinh hơn hoặc vô định hình có thể dễ dàng hòa tan hơn và tốc độ hòa tan cao hơn so với các dạng tinh thể tương ứng của chúng [7]. Việc tạo ra được berberin ở dạng hạt với kích thước nano có ý nghĩa trong việc cải thiện độ hòa tan của berberin từ đó có thể phát huy tốt các tác dụng của berberin trong việc tiêu diệt các vi khuẩn gây bệnh trong cơ thể.



Hình 3. Phổ XRD của nano berberin

3.3 Kiểm tra khả năng kháng khuẩn của dung dịch nano berberin

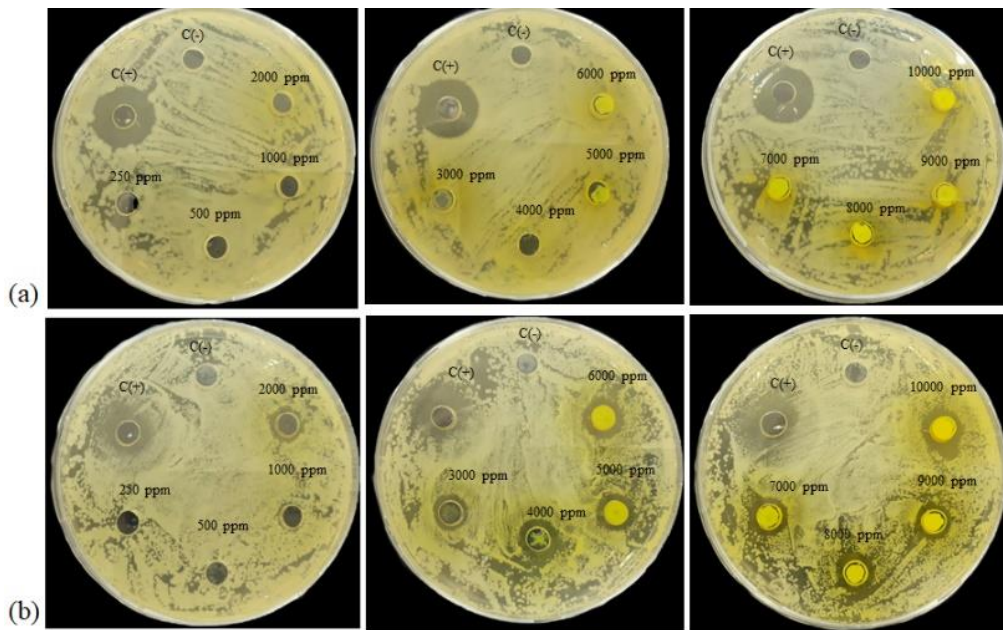
3.3.1 Kiểm tra khả năng ức chế vi khuẩn của dung dịch nano berberin bằng phương pháp khuếch tán trên đĩa thạch

Kết quả khuếch tán trên đĩa thạch cho thấy nanoberberin không tạo ra vòng vô khuẩn đối với *E. coli* (Hình 4a). Một số nghiên cứu trước đây về khả năng kháng khuẩn của berberin đã cho thấy khả năng kháng khuẩn của loại thuốc này hiệu quả hơn đối với vi khuẩn Gram dương và khá yếu trong việc kháng lại vi khuẩn Gram âm [20, 21]. Tuy nhiên, nghiên cứu khác lại cho thấy berberin có khả năng ức chế *E. coli* ở nồng độ thấp khoảng $20\mu\text{g/ml}$, trong khi ở nồng độ cao hơn $100\mu\text{g/ml}$ mới có khả năng ức chế *B. subtilis* [22].

Đối với vi khuẩn *S. aureus*, nano berberin tạo ra vòng vô khuẩn có bán kính 1 mm khi sử dụng dung dịch nano berberin ở nồng độ 1000 ppm và đạt tới kích thước 2mm từ nồng độ 4000 ppm – 10000 ppm (Hình 4b).

Bán kính vòng kháng khuẩn được tính từ mép giếng thạch đến nơi có khuẩn lạc mọc, đơn vị là millimet (mm)

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với *S. aureus* được quan sát thấy ở nghiên cứu này là $66\mu\text{g/ml}$. Theo M.U.K Sahibzada và cs. (2018) [7], nano berberin chế tạo bằng phương pháp kết tủa bay hơi dung môi có kích thước 65-75 nm có giá trị MIC với *S. aureus* là $64\mu\text{g/ml}$, trong khi giá trị MIC đối với cùng loại vi khuẩn là $128\mu\text{g/ml}$ đối với nano berberin chế tạo bằng phương pháp kết tủa thay đổi dung môi cho kích thước hạt nano 90-110 nm. Kích thước hạt nano nhỏ hơn có thể khuếch tán dễ dàng hơn trong môi trường thạch và tăng khả năng ức chế vi khuẩn Gram dương.



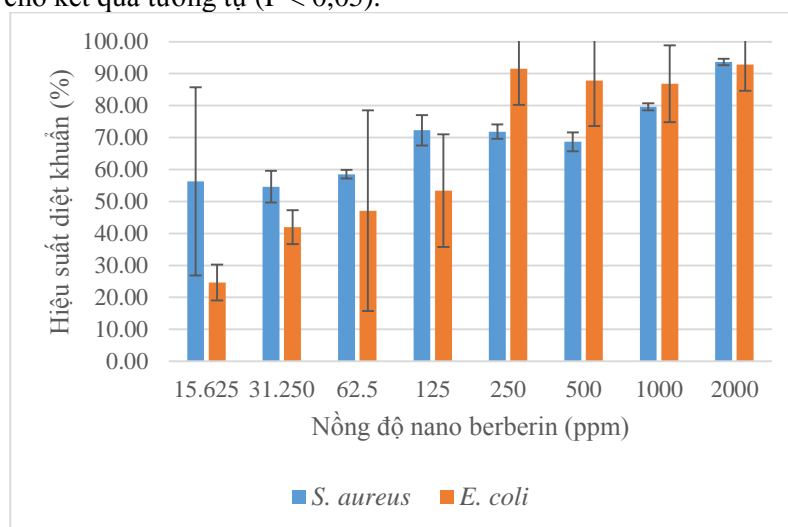
Hình 4. Bán kính vòng ức chế vi khuẩn của dung dịch nano berberin ở các nồng độ khác nhau đối với các vi khuẩn (a) *E. coli*, (b) *S. aureus*. C (-): đối chứng âm là nước cất, C (+): đối chứng dương là dung dịch nano bạc 100 ppm).

3.3.2. Khảo sát khả năng diệt khuẩn của nanoberberin bằng phương pháp tiếp xúc trực tiếp

Để xác định khả năng diệt khuẩn của dung dịch nano berberin với các vi khuẩn, tiến hành cho dịch khuẩn tiếp xúc với dung dịch nano berberin ở dãy nồng độ từ 15,625 ppm đến 2000 ppm, ủ 24 giờ, 37⁰ C.

Mặc dù ở thí nghiệm khuếch tán trên đĩa thạch không thấy xuất hiện vòng kháng *E. coli*, nhưng khi cho vi khuẩn này tiếp xúc trực tiếp với nano berberin thì kết quả cho thấy hiệu quả diệt vi khuẩn rõ rệt. Hiệu suất diệt khuẩn của dung dịch nano berberin đối với vi khuẩn *E. coli* từ nồng độ 15,625 ppm đến 2000 ppm lần lượt là 24,68%, 44,99%, 47,12%, 53,37%, 91,52%, 87,88%, 86,85%, 92,87%. Từ nồng độ 15,625 ppm đến 62,5 ppm hiệu suất diệt khuẩn *E. coli* của nano berberin tương đương nhau và từ nồng độ 250 ppm đến 2000 ppm hiệu suất diệt khuẩn nano berberin cũng không có sự khác biệt ($P < 0,05$).

Đối với vi khuẩn *S. aureus*, nano berberin có hiệu suất diệt khuẩn từ nồng độ 15,625 ppm đến 2000 ppm lần lượt là 56,32%, 54,64%, 58,53%, 72,27%; 71,86%, 68,68%, 79,60%, 93,65%. Từ nồng độ 15,625 ppm đến 62,5 ppm hiệu suất diệt khuẩn của nano berberin có ít sự thay đổi và từ nồng độ nano berberin 125 ppm đến 1000 ppm cũng cho kết quả tương tự ($P < 0,05$).



Hình 5. Hiệu suất diệt khuẩn của dãy nồng độ nano berberin đối với *E. coli* và *S. aureus*.

Từ nồng độ nano berberin 250 ppm đã cho thấy hiệu suất diệt *E. coli* trung bình 90%, trong khi chỉ ở nồng độ 2000 ppm hiệu suất diệt *S. aureus* của nano berberin mới đạt 90%. *E. coli* là một vi khuẩn Gram âm nên có màng ngoài cấu tạo từ lipopolysaccharide, phân tử này của *E. coli* gồm 3 vùng riêng biệt về cấu trúc: lipid A (hydrophobic), một oligosacarit lõi, kháng nguyên O (O polysaccharide). Khi *E. coli* tiếp xúc với nano berberin thì kháng nguyên O là nơi đầu tiên sẽ bị tiếp xúc và vì hàng rào bảo vệ mỏng nên *E. coli* sớm bị tiêu diệt [23].

4. KẾT LUẬN

Mặc dù nano berberin khuếch tán trong đĩa thạch chỉ ức chế vi khuẩn *S. aureus* mà không cho thấy khả năng ức chế *E. coli*, nhưng khi cho tiếp xúc trực tiếp thì nano berberin bào chế bằng phương pháp nghiền quay với bi Zirconium cho kích thước hạt nano trung bình 60 nm có khả năng diệt được cả vi khuẩn *E. coli* và *S. aureus* với hiệu suất khoảng 90% sau thời gian 24 giờ. Kích thước nano có thể tăng khả năng hấp thu của cơ thể, đồng thời hỗ trợ cho tác dụng diệt vi khuẩn của berberin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Kong, W., Wei, J., Abidi, P., Lin, M., Inaba, S., Li, C., et al., "Berberin is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins," *Nat. Med.*, 10, 1344–1351, 2004. DOI: 10.1038/nm1135.
- [2] Lee, B., Sur, B., Shim, I., Lee, H., and Hahm, D.-H., "Phellodendron amurense and its major alkaloid compound, berberin ameliorates scopolamine-induced neuronal impairment and memory dysfunction in rats," *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, 16, 79–89, 2012. DOI: 10.4196/kjpp.2012.16.2.79.
- [3] Singh, N., Sharma, B., "Toxicological effects of berberin and sanguinarine," *Frontiers in Molecular Biosciences*, 5, 1–7, 2018. DOI: org/10.3389/fmolb.2018.00021.
- [4] Amritpal, S., Sanjiv, D., Navpreet, K., and Jaswinder, S., "Berberin: alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities," *J. Natl. Prod.*, 3, 64–75, 2010.
- [5] Kumar, A., Chopra, K., Mukherjee, M., Pottabathini, R., and Dhull, D.K., "Current knowledge and pharmacological profile of berberin: an update," *Eur. J. Pharmacol.*, 761, 288–297, 2015. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.05.068.
- [6] Iqbal, J. M., Quispe, C., Javed, Z., Sadia, H., Qadri, Q.R., Raza, S., Salehi, B., Cruz-Martins, N., Mohamed, Z.A., Jaafaru, M.S., Razis, A.F.A., Sharifi-Rad, J., "Nanotechnology-Based Strategies for Berberin Delivery System in Cancer Treatment: Pulling Strings to Keep Berberin in Power," *Frontiers in Molecular Biosciences*, 7, 2021. DOI:org/10.3389/fmolb.2020.624494.
- [7] Sahibzada, M.U.K. et al., "Berberin nanoparticles with enhanced in vitro bioavailability: Characterization and antimicrobial activity," *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 303–312, 2018. DOI:org/10.2147/DDDT.S156123.
- [8] Mirhadi, E., Rezaee, M., Malaekheh-Nikouei, B., "Nano strategies for berberin delivery, a natural alkaloid of Berberis," *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 104, 3, 465–473, 2018. DOI:org/10.1016/j.biopha.2018.05.067.
- [9] Song, D., Hao, J., Fan, D., "Biological properties and clinical applications of berberin," *Frontiers of Medicine*, 14, 5, 564–582, 2020. DOI: 10.1007/s11684-019-0724-6.
- [10] Lin, Y. C. et al., "Optimizing manufacture of liposomal berberin with evaluation of its antihepatoma effects in a murine xenograft model," *International Journal of Pharmaceutics*, 441, 1–2, 381–388, 2013. DOI: /10.1016/j.ijpharm.2012.11.017.

- [11] Wang, T. et al., “Preparation of an anhydrous reverse micelle delivery system to enhance oral bioavailability and anti-diabetic efficacy of berberin,” *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 44, 1–2, 127–135, 2011. DOI: 10.1016/j.ejps.2011.06.015.
- [12] Wang, Z., Shao, D., Chang, Z., Lu, M., Wang, Y., Yue, J., et al., “Janus gold nanoplatfor for synergetic chemoradiotherapy and computed tomography imaging of hepatocellular carcinoma,” *ACS Nano*, 11, 12732–12741, 2017. DOI: 10.1021/acsnano.7b07486.
- [13] Wang, Y., Wen, B., Yu, H., Ding, D., Zhang, J., Zhang, Y., et al., “Berberin hydrochloride-loaded chitosan nanoparticles effectively targets and suppresses human nasopharyngeal carcinoma,” *J. Biomed. Nanotechnol.*, 14, 1486–1495, 2018. DOI: 10.1166/jbn.2018.2596
- [14] Bhanumathi, R., Manivannan, M., Thangaraj, R., and Kannan, S., “Drug-carrying capacity and anticancer effect of the folic acid-and berberin-loaded silver nanomaterial to regulate the AKT-ERK pathway in breast cancer,” *ACS Omega*, 3, 8317–8328, 2018. DOI: 10.1021/acsomega.7b01347
- [15] Li, X.-D., Wang, Z., Wang, X.-R., Shao, D., Zhang, X., Li, L., et al., “Berberin-loaded Janus gold mesoporous silica nanocarriers for chemo/radio/photothermal therapy of liver cancer and radiation-induced injury inhibition,” *Int. J. Nanomed.* 14, 3967–3982, 2019. DOI: 10.2147/IJN.S206044
- [16] N. H. Tuyền, P. T. K. Ngân, M. N. T. Anh, H. T. Dương, L. H. A. Thu, P. T. Dũng, P. T. Hồng, N. V. K. Thành, , “Chế tạo nano berberin và đánh giá khả năng kháng nấm *Candida albicans*,” *Tạp Chí Khoa Học Và Công Nghệ*, Tập 62, số 7, tr.12–16, 2020.
- [17] N. T. K. Anh, M. B. Dung, L. H. A. Thu, “Hoạt tính kháng khuẩn của hạt nano bạc chế tạo bằng phương pháp polyol đối với *E. coli*, *S. aureus* và *P. aeruginosa*,” *Tạp chí Khoa học và Công nghệ IUH*, số 36A, tr. 58-65, 2019.
- [18] Balouiri, M., Sadiki, M., Ibsouda, S. K., “Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review,” *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6, 2, 71–79, 2015. DOI: 10.1016/j.jpha.2015.11.005.
- [19] Zou, Q., Li, Y., Zhang, L., Zuo, Y., Li, J., Li, J., “Antibiotic delivery system using nano-hydroxyapatite/ chitosan bone cement consisting of berberin,” *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 89, 4, 1108–1117, 2009. DOI: 10.1002/jbm.a.32199.
- [20] Vuddanda, P.R.; Chakraborty, S.; Singh, S., “Berberin: A potential phytochemical with multispectrum therapeutic activities,” *Expert Opin. Inv. Drug*, 19, 1297–1307, 2010.
- [21] Yu, H.H.; Kim, K.J.; Cha, J.D.; Kim, H.K.; Lee, Y.E.; Choi, N.Y.; You, Y.O., “Antimicrobial activity of berberin alone and in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*,” *J. Meld. Food*, 8, 454–461, 2005.
- [22] Kong, W.J., Xing, X.Y., Xiao, X.H., Zhao, Y.L., Wei, J.H., Wang, J.B., Yang, R.C., Yang, M.H., “ Effect of berberin on *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, and their mixtures as determined by isothermal microcalorimetry,” *Appl Microbiol Biotechnol*, 96, 2, 503-510, 2012. DOI: 10.1007/s00253-012-4302-y.
- [23] Willis, L. M. & Whitfield, C., “Chapter 17. Capsule and lipopolysaccharide”, In *Escherichia coli*, edition 2, Willis, L.M. & Whitfield C., Ed., Elsevier Inc., 2013.

Ngày nhận bài: 22/12/2021

Ngày chấp nhận đăng: 24/02/2022