

Phytochemicals from *Piper nigrum* and their pharmacological effects

อารยา ช้อยคำ*

สาขาสาธารณสุขศาสตร์ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏภูเก็ต ภูเก็ต 83000

บทคัดย่อ

พริกไทยดำเป็นสมุนไพรพื้นบ้านที่นิยมใช้กันมาอย่างยาวนานและแพร่หลาย ผลของพริกไทยดำมีรสเผ็ดร้อน นิยมนำมาใช้ในการปรุงอาหารเพิ่มรสชาติและใช้เป็นยาสมุนไพรในการรักษาโรคบางชนิด โดยพบว่าภายในผลพริกไทยดำประกอบด้วยสารอัลคาลอยด์ ฟลาโวน ฟลาโวนอยด์ สเตียรอยด์ แทนนิน ซาโปนิน ฟีนอล ไกลโคไซด์ เทอร์ปีน และลิแกน เป็นต้น ซึ่งสารเหล่านี้เป็นพฤกษเคมีที่มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลากหลาย เช่น ด้านอาการท้องเสีย ด้านอาการหอบหืด ด้านการอักเสบ ป้องกันโรคหัวใจและหลอดเลือด ด้านอาการไข้ ด้านภาวะซึมเศร้า และด้านมะเร็งหลายชนิด ดังนั้นในบทความปริทัศน์นี้เป็นการรวบรวมสารพฤกษเคมีในพริกไทยดำพร้อมทั้งกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารเหล่านั้น

Abstract

Piper nigrum Linn. (Black pepper) has long been widely used in traditional medicines. Peppercorns used as a hot and pungent spice for flavoring food, as well as for the treatment in some diseases. It is known that many constituents, alkaloids, flavones, flavonoids, steroids, tannins, saponins, phenols, glycosides, terpenes and lignans. These compounds are called phytochemicals which several pharmacological properties, such as anti-diarrheal, anti-asthmatic, anti-inflammatory, cardiovascular protective, anti-pyretic, anti-depression and anti-cancer activities. Therefore, in this review provides a summary of phytochemicals from black pepper and its mechanism of actions in pharmacology.

Keywords: *Piper nigrum*, phytochemicals, pharmacological effects

* ผู้ประสานงาน (Corresponding Author)

E-mail: arayakhoka@gmail.com

บทนำ

พริกไทยดำ (black pepper) มีชื่อทางวิทยาศาสตร์ว่า *Piper nigrum* Linn. อยู่ในวงศ์ Piperaceae สกุล *Piper* อาณาจักร Plantae เป็นพืชไม้เลื้อย ลำต้นที่เจริญเต็มที่มีความสูงประมาณ 4 เมตร ใบมีรูปไข่ โคนใบใหญ่ ปลายใบแหลม ยาวประมาณ 7-15 เซนติเมตร [1] หากมีแกนยึดเกาะ ลำต้นจะโตเป็นพุ่ม (ภาพที่ 1) สามารถเจริญเติบโตได้ดีในเขตร้อนชื้น ผลของพริกไทยดำมีขนาดเล็กมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 3-4 มิลลิเมตร ผลอ่อนจะมีสีเขียวเป็นพวง รูปร่างกลม ผิวเรียบ (ภาพที่ 2) ส่วนผลสุกจะมีสีดำ ผิวขรุขระ เมื่อนำผลสุกมากำจัดเปลือกออกจะได้พริกไทยขาว ซึ่งมีกลิ่นหอมน้อยกว่า เนื่องจากเปลือกสีดำซึ่งมีน้ำมันหอมระเหยถูกกำจัดออกไป (ภาพที่ 3) [1], [2] พริกไทยดำเป็นสมุนไพรที่นิยมใช้กันอย่างกว้างขวาง โดยเฉพาะประเทศศรีลังกา บราซิล มาเลเซีย ไทย อินโดนีเซีย และอินเดีย เป็นต้น จึงได้รับการขนานนามว่าเป็น “ราชาแห่งเครื่องเทศ” (The King of spices) [1]



ภาพที่ 1 ลำต้นของพริกไทยดำ [2]



ภาพที่ 2 ผลอ่อนของพริกไทยดำ [2]

ในผลของพริกไทยดำประกอบด้วยกลุ่มสารพฤกษเคมีหลายชนิด เช่น อัลคาลอยด์ (alkaloids) [3], [4], [7] ฟลาโวน (flavones) [4] ฟลาโวนอยด์ (flavonoids) สเตียรอยด์ (steroids) [7] แทนนิน (tannins) ซาโปนิน (saponins) ฟีนอล (phenols) [4], [7] ไกลโคไซด์ (glycosides) [4] เทอร์ปีน (terpenes) [5], [6] และลิกแนน (lignans) [8] เป็นต้น โดยจะพบปริมาณของอัลคาลอยด์ได้มากที่สุด นอกจากนี้ยังพบว่าพืชอื่น ๆ ที่อยู่ในตระกูล *Piper* มีสารพฤกษเคมีเหล่านี้ เช่นเดียวกัน แต่ปริมาณอาจแตกต่างกัน [3] ซึ่งสารเหล่านี้เป็นส่วนประกอบที่ทำให้พริกไทยดำมีฤทธิ์ในการป้องกันหรือรักษาอาการและโรคบางชนิดได้ เช่น สารพิเพอริน (piperine) ซึ่งเป็นอัลคาลอยด์ที่มีฤทธิ์ต้านการอักเสบ [9] มีฤทธิ์ลดปวดและต้านอาการชักในหนูทดลอง [10] ป้องกันความเสื่อมของระบบประสาทในหนูทดลองที่ถูกเหนี่ยวนำให้เป็นโรคอัลไซเมอร์ [11] สารพิเพอราไมด์ (piperamide) มีฤทธิ์ทำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งเต้านม [12] สารสกัดหยาบพริกไทยดำ (crude extract)

ซึ่งประกอบด้วยพฤษเคมีหลาย ๆ กลุ่ม พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Leishmania donovani* ซึ่งเป็นเชื้อจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคไลชมาเนีย [13] มีฤทธิ์ฆ่าเชื้อแบคทีเรียชนิด *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* [14], [15] ต้านการเจริญเติบโตของเชื้อ *Candida albicans* ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อรา [15] ต้านการเกิดอนุมูลอิสระ [16] และต้านอาการท้องเสีย [17] ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสารประกอบต่าง ๆ ในพริกไทยดำ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารมาอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน ดังนั้นบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมสารพฤษเคมีหลักที่พบมากในพริกไทยดำ และกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารต่าง ๆ เหล่านี้ เพื่อเป็นข้อมูลในการต่อยอดศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

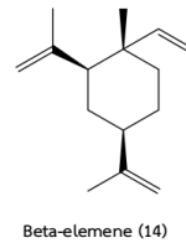
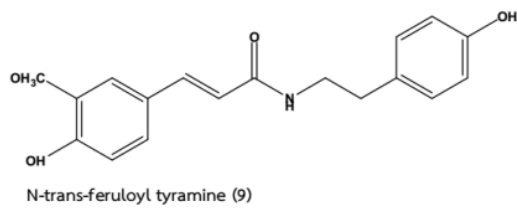
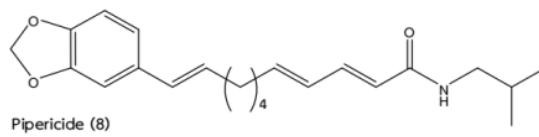
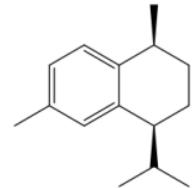
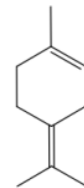
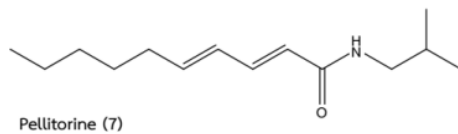
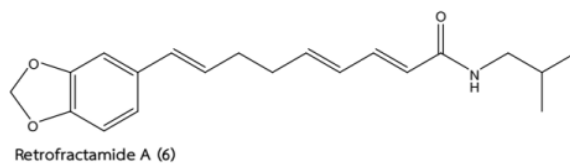
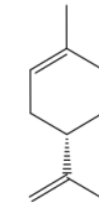
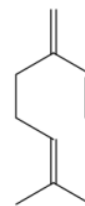
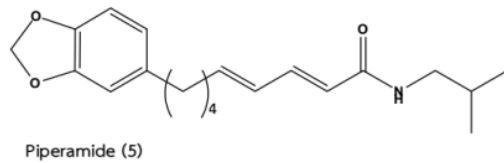
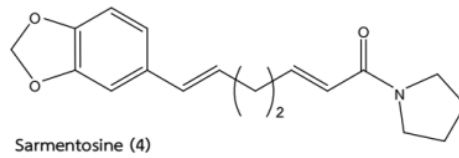
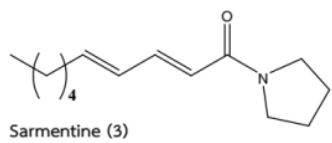
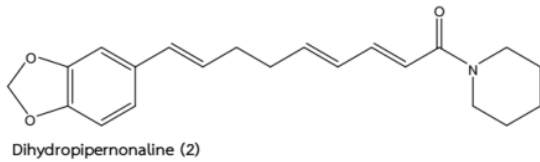
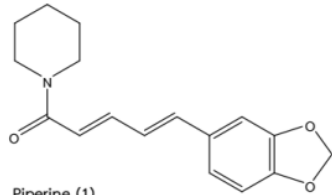


ภาพที่ 3 ผลสุกพริกไทยดำและผลสุกที่กำลังจัดเปลือกออก [2]

องค์ประกอบหลักและโครงสร้างทางเคมีของสารพฤษเคมีในพริกไทยดำ

พบว่าในพริกไทยดำแห้งน้ำหนัก 100 กรัม จะประกอบด้วยน้ำ 9.5-12.0 กรัม

แป้ง (starch) 25.8-44.8 กรัม เส้นใย (fiber) 9.7-17.2 กรัม โปรตีน 10.9-12.7 กรัม พิเพอริน 4.9-7.7% น้ำมันหอมระเหย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่ม monoterpenes และ ses-qui-terpenes 1.0-1.8% [18] จากการศึกษาสาร พฤษเคมีในผลพริกไทยดำพบสารอัลคาลอยด์พวกเอไมด์ (amides) ชนิดต่าง ๆ เช่น พวก piperidine amides ได้แก่ พิเพอริน (piperine) (1) ไดไฮโดรพิเพอโนนาลีน (dihydropiperonaline) (2) พวก pyrrolidine amides เช่น ซาร์เมนทีน (sarmentine) (3) ซาร์เมนโทซีน (sarmentosine) (4) พวก isobutyl amides ได้แก่ พิเพอราไมด์ (piperamide) (5) เรโทรแฟรคทาไมด์เอ (retrofractamide A) (6) เพลลิตอรีน (pellitorine) (7) และ พิเพอริไซด์ (pipericide) (8) และพวก phenolic amides เช่น N-trans-feruloyl tyramine (9) เป็นต้น [3], [19] นอกจากนี้ยังพบสารกลุ่ม monoterpenes เช่น เมอร์ซีน (myrcene) (10) ลิโมนีน (limonene) (11) เทอร์ปีโนลีน (terpinolene) (12) และสารกลุ่ม sesquiterpenes เช่น คาลามีนีน (calamenene) (13) เบต้า-อีลีมีน (β -elemene) (14) คาริโอฟิลลีน (caryophyllene) เป็นต้น [3], [20] โดยตัวอย่างโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบต่าง ๆ ที่พบในผลพริกไทยดำแสดงดังภาพที่ 4 (1-14)



ภาพที่ 4 โครงสร้างของสารประกอบที่พบในพริกไทยดำ

กลไก การออกฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยา ของพฤษเคมีในพริกไทยดำ

ฤทธิ์ต้านอาการท้องเสีย (anti-diarrheal activity) อาการท้องเสียเกิดจากการบีบตัวของลำไส้ที่มากกว่าปกติและมีการหลั่งของน้ำและอิเล็กโตรไลต์ออกมาสู่ภายในท่อลำไส้มากเกินไป ได้มีการศึกษาในหนูทดลองโดยเหนี่ยวนำให้หนูทดลองท้องเสียด้วยน้ำมันละหุ่ง (castor oil) และแมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulphate; $MgSO_4$) จากนั้นจึงให้สารสกัดหยาบจากพริกไทยดำ พบว่าสารจากพริกไทยดำมีส่วนของอัลคาลอยด์เป็นหลัก คาร์โบไฮเดรตบางชนิดและสารอื่น ๆ ซึ่งมีส่วนช่วยให้ลำไส้ลดการหลั่งน้ำและอิเล็กโตรไลต์ (antisecretory effect) และลดการบีบตัวของลำไส้ (antimotility effect) ในขณะเดียวกันสารในพริกไทยดำยังเพิ่มการดูดน้ำและอิเล็กโตรไลต์กลับเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่าสารมีการยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ซึ่งเป็นอีกสาเหตุของการเกิดท้องเสียอีกด้วย [17], [21] ซึ่งกลไกอาจเกิดจากสารไปยับยั้งการทำงานของ cyclic adenosine mono phosphate (cAMP) ที่ผนังลำไส้ ส่งผลให้ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ลำไส้ลดลง ดังนั้น Cl^- channels และ K^+ channels จึงปิดลง การหลั่งของน้ำและอิเล็กโตรไลต์ออกสู่ภายในลำไส้จึงลดลง [22]

ฤทธิ์ในการลดปวด และต้านการอักเสบ (analgesic และ anti-inflammatory activity) ได้มีการศึกษาทดลองโดยเหนี่ยวนำให้หนูทดลองเกิดโรคข้ออักเสบ (arthritis) จากนั้นจึงให้สารพิเพอริน พบว่าสารสามารถช่วยลดอาการปวดและการรับรู้ความเจ็บปวดในหนูทดลองลดลง โดยสารจากพริกไทยดำจะไปยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ matrix metalloproteinases ชนิดที่ 1 และ 13 (MMP-1 และ MMP-13) ซึ่งทั้ง MMP-1 และ MMP-13 ทำหน้าที่เป็นเอนไซม์สลายเนื้อเยื่อคอลลาเจน (collagenases) ที่บริเวณข้อกระดูกอ่อน ดังนั้นเมื่อเอนไซม์เหล่านี้ถูกยับยั้งอาการปวดจึงทุเลาลง [23] ในขณะเดียวกันยังพบว่า พิเพอรินจะยับยั้งการสร้างสารสื่อกลางที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (pro-inflammatory mediators) ได้แก่ interleukin-6 (IL-6) และ prosta glandin E2 (PGE2) ซึ่งเป็นสารกระตุ้นให้เกิดการปวดและการอักเสบ [23] และมีรายงานอีกว่าสารจากพริกไทยดำอาจไปยับยั้งเอนไซม์ cyclooxygenase-2 โดยตรง ส่งผลให้ PGE2 ถูกสร้างลดลง [24]

ฤทธิ์ต้านเซลล์มะเร็งชนิดต่าง ๆ (anti-cancer activity) ปัจจุบันได้มีการนำสารสกัดจากพริกไทยดำมาศึกษาฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งหลายชนิด และพบว่าส่วนใหญ่สารสกัดสามารถฆ่าเซลล์มะเร็งได้จริง โดยผ่านกลไกการออกฤทธิ์ในระดับของ

โมเลกุลที่ค่อนข้างละเอียดและแตกต่างกันในเซลล์มะเร็งแต่ละชนิด เนื่องจากมีลักษณะเฉพาะและสาเหตุการเกิดมะเร็งที่แตกต่างกัน ขึ้นอยู่กับปัจจัยหลาย ๆ อย่างที่เหนี่ยวนำให้เกิดมะเร็ง ฤทธิ์ในการต้านเซลล์มะเร็งของสารสกัดพริกไทยดำ เช่น สารพิเพอรินมีฤทธิ์ต้านมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) จากการ ศึกษาในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากเพาะเลี้ยง มีค่า IC_{50} ประมาณ 17.12 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร กลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลของสารพิเพอรินต่อการต้านมะเร็งต่อมลูกหมากคือ ยับยั้งการทำงานของ NF- κ B, STAT-3 และตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen receptor, AR) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ต่อมลูกหมาก [25] และในปีเดียวกันมีการศึกษาของ Ouyang และคณะ ได้ศึกษาฤทธิ์ของสารพิเพอรินจากพริกไทยดำต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตมะเร็งต่อมลูกหมากเพาะเลี้ยงชนิด DU145, PC-3 และ LNCaP พบว่าสารพิเพอรินยับยั้งวัฏจักรเซลล์โดยเพิ่มระดับโปรตีน p21 และ p27 ซึ่งเป็นโปรตีนที่เหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็งและลดระดับโปรตีนที่กระตุ้นการเจริญของเซลล์มะเร็ง ได้แก่ cyclin D1 และ cyclin A [26]

ฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant activity) อนุมูลอิสระ (free radical) เป็นสาเหตุหนึ่งของการเกิดมะเร็ง การหนาและแข็งตัวของหลอดเลือด

แดง (atherosclerosis) และอื่น ๆ อีกมากมาย มีการศึกษาพบว่าสารประกอบ phenolic acids และ flavonoids ที่เป็นองค์ประกอบในพริกไทยดำมีฤทธิ์ในการต้านอนุมูลอิสระ [1], [27] โดยออกฤทธิ์ผ่านหลายกลไก เช่น กระตุ้นการดักจับอนุมูลอิสระ (radical scavenging activity) เพิ่มกระบวนการ transition metal chelating activity ยับยั้งกระบวนการเกิด lipid peroxidation ที่เยื่อหุ้มเซลล์ และป้องกันการเกิดความเสียหายต่อดีเอ็นเอ (DNA damage protective) [27], [28]

ฤทธิ์ต้านเชื้อจุลินทรีย์ (antimicrobial activity) ได้มีการศึกษาพบว่าสารสกัดจากพริกไทยดำมีความสามารถในการฆ่าเชื้อแบคทีเรียแกรมบวก เช่น *S. aureus*, *E. coli*, *B. megaterium*, *B. sphaericus*, *B. polymyxa* ได้ดีกว่าแบคทีเรียแกรมลบ ทั้งนี้ขึ้นอยู่กับผนังเซลล์และเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย [28] โดยพบว่าสารสกัดจะไปทำลายเยื่อหุ้มเซลล์ของแบคทีเรีย ส่งผลให้สูญเสียความสามารถในการซึมผ่าน (membrane permeability) และเกิดการแตก หรือฉีกขาดของเยื่อหุ้มเซลล์จนเกิดการรั่วของไซโทพลาสซึม (cytoplasmic content) ออกมาภายนอกเซลล์ นอกจากนี้ยังพบว่าสารสกัดจะไปรบกวนกระบวนการหายใจระดับเซลล์โดยยับยั้ง tricarboxylic acid (TCA) cycle ส่งผลให้ปริมาณของ pyruvic acid เพิ่มขึ้น

ในขณะที่ ATP ซึ่งเป็นพลังงานภายในเซลล์ลดลง [14] และมีรายงานอีกว่า หากได้รับสารจากพริกไทยดำในขนาดต่ำ ๆ จะมีฤทธิ์ในการยับยั้งการเจริญของเชื้อรา (fungistatic) แต่หากได้รับในปริมาณที่สูง จะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา (fungicidal) [29]

ฤทธิ์การลดความดันโลหิต (anti-hypertensive activity) ความดันโลหิตสูงเกิดจากความผิดปกติของหลอดเลือดจากหลาย ๆ สาเหตุ และมีกลไกการเกิดโรคที่แตกต่างกัน ได้มีการนำสารจากพริกไทยดำมาทดลองฤทธิ์ลดความดันโลหิตในสัตว์ทดลองทั้งในหนูและกระต่าย พบว่าสารสกัดสามารถลดความดันโลหิตได้โดยผ่านกลไกของ Ca^{2+} movement ซึ่งจะมีผลต่อการหดตัวของหลอดเลือด ในภาวะปกติ Ca^{2+} ภายนอกเซลล์จะเข้าสู่ภายในเซลล์โดยผ่านทาง L-type Ca^{2+} channels ที่อยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ และ Ca^{2+} ที่เข้าสู่เซลล์จะไปกระตุ้นให้มีการหลั่ง Ca^{2+} จากภายในเซลล์ (intracellular Ca^{2+}) ซึ่งจะถูกหลั่งออกมาจาก sarcoplasmic reticulum (SR) ในปริมาณที่เหมาะสม เมื่อมีตัวกระตุ้นต่าง ๆ มารบกวน Ca^{2+} movement ของเซลล์ อาจส่งผลให้ปริมาณของ Ca^{2+} ภายในเซลล์สูงขึ้น ทำให้เกิดการหดตัวของเซลล์กล้ามเนื้อเรียบที่หลอดเลือด จึงเกิดการหดตัวของหลอดเลือด (vasoconstriction) ซึ่งสารจากพริกไทยดำสามารถลดความดันโลหิตโดยการยับยั้งผ่าน

กลไกนี้ และในปัจจุบันได้มีการศึกษาวิจัยเพิ่มเติมเกี่ยวกับฤทธิ์ในการลดความดันโลหิตผ่านกลไกอื่น ๆ อีกมากมาย [30]

ฤทธิ์ในการลดไข้ (anti-pyretic activity) พบว่าสารสกัดหยาบจากพริกไทยดำซึ่งประกอบด้วยสารพฤกษเคมีหลายกลุ่ม เช่น อัลคาลอยด์ ฟลาโวนอยด์ และ สเตียรอยด์ เป็นต้น โดยเชื่อว่าสารในกลุ่มนี้มีฤทธิ์ลดอุณหภูมิร่างกาย (body temperature) [31], [32] โดยมีกลไกการออกฤทธิ์ คือ สารสกัดจะไปยับยั้งการหลั่งสารสื่อกลางที่ก่อให้เกิดการอักเสบ (inflammatory mediators) เช่น cytokines, interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) และ tumor necrosis factor (TNF) เป็นต้น รวมทั้งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ cyclooxygenase (COX-2) จึงมีการสร้าง PGE2 ลดลง ซึ่ง PGE2 จะมีผลต่อสมองส่วนไฮโปทาลามัส (hypothalamus) ที่เป็นศูนย์ควบคุมอุณหภูมิร่างกาย หากปริมาณ PGE2 เพิ่มขึ้นจะไปกระตุ้นไฮโปทาลามัสให้เพิ่ม set point ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดอาการไข้ [32]

ฤทธิ์ต้านอาการชัก (anti-convulsant activity) อาการชักเกิดจากความผิดปกติของคลื่นไฟฟ้า และสารสื่อประสาทต่าง ๆ (neurotransmitters) ภายในสมอง ปริมาณของ glutamate และ aspartate ซึ่งเป็นกรดอะมิโนชนิดกระตุ้น

(excitatory amino acids) ในสมองที่จะเหนี่ยวนำให้เกิดอาการชักหากได้รับการกระตุ้นมากเกินไป เมื่อกรดอะมิโนเหล่านี้ไปจับกับ NMDA-subtype of glutamate receptor จะเหนี่ยวนำให้ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ประสาท ส่งผลให้มีการทำงานของเอนไซม์ neuronal nitric oxide synthase (nNOS) การสร้าง nitric oxide (NO) จึงเพิ่มมากขึ้น และมีการส่งสัญญาณประสาทแบบกระตุ้นที่มากเกินไปจนเกิดอาการชัก ส่วนกรดอะมิโนชนิดยับยั้ง (inhibitory amino acids) ได้แก่ GABA และ glycine ซึ่ง GABA จะไปจับกับ GABA_A receptor ส่งผลให้ปริมาณ Cl^- เข้าสู่เซลล์ประสาทมากขึ้น เกิดการส่งสัญญาณแบบยับยั้ง หรือเกิดภาวะ hyperpolarization ซึ่งต้านอาการชักได้ [33] พบว่าสารพิเพอริดีนและพิเพอรินจากพริกไทยดำจะลดปริมาณของ glutamate และเพิ่มปริมาณของ GABA [33], [34] จึงทำให้อาการชักไม่เกิดขึ้น

บทสรุป

พริกไทยดำเป็นสมุนไพรพื้นบ้านที่หาได้ง่าย ราคาถูก และมีประโยชน์หลากหลาย จากการที่พริกไทยดำมีสารพฤกษเคมี และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาหลายอย่าง จึงจำเป็นที่จะต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเกี่ยวกับกลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลที่ละเอียดของสารต่าง ๆ เพื่อนำมาพัฒนาเป็นยาที่ใช้ในการรักษาโรคได้จริงในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

- [1] Damanhour, Z. A. (2014). A review on therapeutic potential of *Piper nigrum* L. (black pepper): the king of spices. *J Med Aromat Plants*. 3, 1-6.
- [2] Ahmad, N., Fazal, H., Abbasi, B. H., Farooq, S., Ali, M., Khan, M. A. (2012). Biological role of *Piper nigrum* L. (black pepper): A review. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2, S1945-53.
- [3] Parmar, V. S., Jain, C. S., Bisht, S. K., Jain, R., Taneja, P., Jha, A., et al. (1997). Phytochemistry of the genus *Piper*. *Phytochemistry*. 46, 597-673.
- [4] Shetty, S., Vijayalaxmi, K. K. (2017). Phytochemical investigation of extract/solvent fractions of *Piper nigrum* Linn. seeds and *Piper betle* Linn. leaves. *IJPBS*. 3, 344-349.
- [5] Gupta, A., Gupta, M., Gupta, S. (2013). Isolation of piperine and few sesquiterpenes from the cold petroleum ether extract of *Piper nigrum* (black pepper) and its antibacterial activity. *IJPPR*. 5, 101-105.

- [6] Orav, A., Stulova, I., Kailas, T., Müürisepp, M. (2004). Effect of storage on the essential oil composition of *Piper nigrum* L. fruits of different ripening states. *J Agric Food Chem.* 52, 2582-2586.
- [7] Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Alhadrami, H. A., Bhandarib, A. (2015). Quantification of total phenol, flavonoid content and pharmacognostical evaluation including HPTLC fingerprinting for the standardization of *Piper nigrum* Linn fruits. *Asian Pac J Trop Biomed.* 5, 101-107.
- [8] Rifai, Y., Aswad, M., Subehan. (2012). A new lignan from *Piper nigrum* fruit. *IJCAS.* 3, 1585-1586.
- [9] Tasleem, F., Azhar, I., Ali, S. N., Perveen, S., Mahmood, Z. A. (2014). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. *Asian Pac J Trop Med.* 7 (Suppl 1), S461-S468.
- [10] Bukhari, I. A., Alhumayyd, M. S., Mahesar, A. L., Gilani, A. H. (2013). The analgesic and anticonvulsant effects of piperine in mice. *J Physiol Pharmacol.* 6, 789-794.
- [11] Chonpathompikunlert, P., Wattanathorn, J., Muchimapura, S. (2010). Piperine, the main alkaloid of Thai black pepper, protects against neurodegeneration and cognitive impairment in animal model of cognitive deficit like condition of Alzheimer's disease. *Food Chem Toxicol.* 48, 798-802.
- [12] de Souza, G. V. M., Kwiecinski, M. R., Santos, M. N. S., Ourique, F., Porfirio, C. L. S., Andregueti, R. R., et al. (2016). *Piper nigrum* ethanolic extract rich in piperamides causes ROS overproduction, oxidative damage in DNA leading to cell cycle arrest and apoptosis in cancer cells. *J Ethnopharmacol.* 189, 139-47.
- [13] Moura, C. D. F., Amaral, A.C., Machado, G. M., Leon, L. L., Silva, J. R. (2012). Chemical and biological analyses of the essential oils and main constituents of *Piper* species. *Molecules.* 17, 1819-1829.

- [14] Zou, L., Hu, Y. Y., Chen, W. X. (2015). Antibacterial mechanism and activities of black pepper chloroform extract. *J Food Sci Technol.* 52, 8196–8203.
- [15] Kalunta, C. G. (2017). Antimicrobial effect of different seed extracts of *Piper nigrum* against *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Candida albican*. *Biotechnol Res.* 3, 71-76.
- [16] Nahak, G., Sahu, R.K. (2011). Phytochemical evaluation and antioxidant activity of *Piper cubeba* and *Piper nigrum*. *J. Appl. Pharm. Sci.* 8, 153-157.
- [17] Shamkuwar, P. B., Shahi, S. R., Jadhav, S. T. (2012). Evaluation of antidiarrhoeal effect of black pepper (*Piper nigrum* L.). *AJPSKY.* 2, 48-53.
- [18] Nelson, S. C., Cannon-Eger, K. T. (2011). Farm and forestry production and marketing profile for black pepper (*P. nigrum*). USA: Permanent Agriculture Resources.
- [19] Pradip, G., Vijay, C., Priya, S., Sujata, L., Mahendra, H., Harish, L., et al. (2014). Recent alkaloids from *Dalbergia sissoo* and various herbs as anticancer agents. *International Journal of Traditional System of Medicine.* 1, 28-33.
- [20] Souza, M. T., Almeida, J. R., Araujo, A. A., Duarte, M. C., Gelain, D. P., Moreira, J. C., et al. (2014). Structure activity relationship of terpenes with anti-inflammatory profile – a systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 115, 244-56.
- [21] Dubreuil, J. D. (2013). Antibacterial and antidiarrheal activities of plant products against enterotoxinogenic *Escherichia coli*. *Toxins.* 5, 2009-2041.
- [22] Pongkorsakol, P., Wongkrasat, P., Kum pun, S., Chatsudthipong, V., Muanprasat. C. (2015). Inhibition of intestinal chloride secretion by piperine as a cellular basis for the antisecretory effect of black peppers. *Pharmacol Res.* 100, 271-280.

- [23] Bang, J. S., Oh, D. H., Choi, H. M., Sur, B., Lim, S., Kim, J. Y., et al. (2009). Anti-inflammatory and antiarthritic effects of piperine in human interleukin-1 β -stimulated fibroblast-like synoviocytes and in rat arthritis models. *Arthritis Res Ther.* 11, R49.
- [24] Tasleem, F., Azhar, I., Ali, S. N., Perveen, S., Mahmood, Z. A. (2014). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. *Asian Pac J Trop Med.* 7 (Suppl 1), S461-8.
- [25] Samyikutty, A., Shetty, A., Dakshinamoorthy, G., Bartik, M., Johnson, G., et al. (2013). Piperine, a bioactive component of pepper spice exerts therapeutic effects on androgen dependent and androgen independent prostate cancer cells. *PLOS ONE.* 8, e65889.
- [26] Ouyang, D., Zeng, L., Pan, H., Xu, L., Wang, Y., Liu, K., et al. (2013). Piperine inhibits the proliferation of human prostate cancer cells via induction of cell cycle arrest and autophagy. *Food Chem Toxicol.* 60, 424-430.
- [27] Sruthi, D., Zachariah, T. (2017). In vitro antioxidant activity and cytotoxicity of sequential extracts from selected black pepper (*Piper nigrum* L.) varieties and *Piper* species. *IFRJ.* 24, 75-85.
- [28] Zhang, L. L., Xu, J. G. (2015). Comparative study on antioxidant activity of essential oil from white and black pepper. *EJFST.* 3, 10-16.
- [29] Rani, S. K., Neeti, S., Udaysree. (2013). Antimicrobial activity of black pepper (*Piper nigrum* L.). *GJP.* 7, 87-90.
- [30] Taqvi, S. I. H., Shah, A. J., Gilani, A. H. (2008). Blood pressure lowering and vaso modulator effects of piperine. *J Cardiovasc Pharmacol.* 52, 452-458.
- [31] Sabina, E. P., Nasreen, A., Vedi, M., Rasool, M. (2013). Analgesic, antipyretic and ulcerogenic effects of piperine: an active ingredient of pepper. *J. Pharm. Sci. & Res.* 5, 203-206.
- [32] Pavani, A. N., Somashekara, S. C., Jagannat, N., Govindadas, D., Shrivani, P. (2013). Anti-pyretic activity of *Piper nigrum* in *Wistar*



albino rats. Int J Pharm Biomed Res. 4, 167-169.

- [33] da Cruz, G. M., Felipe, C. F., Scorza, F. A., da Costa, M. A., Tavares, A. F., Menezes, M. L., et al. (2013). Piperine decreases pilocarpine-induced convulsions by GABAergic mechanisms. *Pharmacol Biochem Behav. 104*, 144-153.
- [34] Mishra, A., Punia, J. K., Bladen, C., Zamponi, G. W., Goel, R. K. (2015). Anti convulsant mechanisms of piperine, a piperidine alkaloid. *Channels. 5*, 317-323.