

สารพฤษเคมี และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรร ที่เป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูมิ

กมลลักษณ์ ลือเรือง¹, มีนา โรจนโพธิ์¹, สุภัทรา กลางประพันธ์²

¹นักศึกษาลัทธิการแพทย์แผนไทยบัณฑิต คณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก

มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี

²อาจารย์ประจำคณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก คณะแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก

มหาวิทยาลัยราชภัฏอุบลราชธานี

ผู้นิพนธ์ที่ให้การติดต่อ E-mail: supattra.kl@ubru.ac.th

Received date: October 9, 2019; Revised date: October 29, 2019; Accepted date: November 19, 2019

บทคัดย่อ

พิกัดยาตรีภูมิถูกใช้ในทางการแพทย์แผนไทยมาอย่างยาวนาน โดยใช้เป็นยาปรับธาตุหรือปรับระบบภูมิคุ้มกันที่เกี่ยวข้องกับโรคในฤดูฝน ซึ่งในพิกัดยาตรีภูมิจะประกอบด้วยสมุนไพรร 3 ชนิด คือ ขิง (*Zingiber officinale* Roscoe.) พริกไทย (*Piper nigrum* Linn.) และดีปลี (*Piper retrofractum* Vahl.) ในบทความปริทัศน์นี้เป็นการรวบรวมสารพฤษเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรรที่เป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูมิทั้ง 3 ชนิด โดยสารพฤษเคมีที่สำคัญที่พบในขิง ได้แก่ สารจินเจอรอล (gingerols) และสารโชกาออล (shogaols) สารพฤษเคมีที่สำคัญที่พบในพริกไทยและดีปลี คือสารเปปเปอร์รีน (piperine) ส่วนฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรรที่เป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูมิพบว่า ขิงมีฤทธิ์ในการบรรเทาอาการท้องอืดท้องเฟ้อ แก้อาเจียน ระบายท้อง แก้อักเสบ พริกไทยมีฤทธิ์ในการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปยังมดลูก ฤทธิ์ระงับปวด ระงับอาการชัก ต้านการอักเสบ และมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ ส่วนฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของดีปลีพบว่า มีฤทธิ์ในการลดไขมันสะสมที่ตับ ฤทธิ์ลดการอักเสบ ระงับปวด ต้านการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร และยังมีผลในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ยับยั้งเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว รวมทั้งมีฤทธิ์ในการต้านเชื้อไวรัสแดงก็เป็นสาเหตุของโรคไขข้ออักเสบได้อีกด้วย ซึ่งข้อมูลที่ได้จากการทบทวนวรรณกรรมนี้สามารถนำไปใช้เป็นข้อมูลพื้นฐานในการศึกษาสารพฤษเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพิกัดยาตรีภูมิต่อไป

คำสำคัญ : สารพฤษเคมี, ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา, พิกัดยาตรีภูมิ

Phytochemical composition and pharmacological activities of herbal ingredients in Trikatuk remedy.

Kamonlak Luerueang¹, Meena Rochanapo¹ and Supattra Klangprapun²

¹Student of Thai Traditional Program, Faculty of Thai Traditional and Alternative Medicine,
Ubon Ratchathani Rajabhat University.

²Lecturer of Faculty of Thai Traditional and Alternative Medicine,
Ubon Ratchathani Rajabhat University.

Corresponding Author E-mail: supattra.kl@ubru.ac.th

Abstract

Trikatuk remedy has long been used in Thai traditional medicine for adaptogen or immunomodulatory agent for the treatment of diseases in the rainy season. Trikatuk remedy composed of 3 herbs including ginger (*Zingiber officinale* Roscoe.), pepper (*Piper nigrum* Linn.) and long pepper (*Piper retrofractum* Vahl.). This review is focused on the phytochemical composition and pharmacological activities of three components in Trikatuk remedies. The major constituents of ginger are gingerols and shogaols while. piperine The major compound in pepper and long pepper. The reviews of pharmacological activity of herbs in Trikatuk remedies found that ginger has the effect of relieving flatulence nausea, vomiting pain and inflammation. Pepper can increase blood flow to the uterus, analgesic activity, seizure control, anti-inflammatory and inhibitory effect on nitric oxide. Long pepper showed the lipid-lowering effects in the liver, anti-inflammatory, analgesic activity, gastroprotective effects and antibacterial effect, inhibiting lymphoma cancer cells, leukemia cells as well as the action against the dengue virus. Data from this review can be used as the basic information for the study of phytochemicals composition and pharmacological activity of Trikatuk remedy.

Keyword: phytochemicals composition, pharmacological activities, Trikatuk remedy

บทนำ

ในทางการแพทย์แผนไทยจะมีการจัดหมวดหมู่ตัวยาดั้งแต่ 2 สิ่งขึ้นไปมารวมกัน โดยเรียกเป็นชื่อเดียวกัน มีวัตถุประสงค์เพื่อความสะดวกในการจดจำ ความสะดวกในการเขียนตำรา และเป็นภูมิรู้ของเภสัชกร ซึ่งการจำกัดจำนวนของตัวยาวัวเป็นหมวดหมู่นี้จะเรียกว่า พิกัดยา ส่วนการนำสมุนไพรรหรือตัวยาหลายๆ ตัวมารวมกันเป็นพิกัดยาเดียวกันจะต้องพิจารณาของตัวยาซึ่งจะต้องมีรสไม่ขัดกัน และสรรพคุณของตัวยาจะต้องเสมอกัน หรือช่วยเพิ่มสรรพคุณให้มีฤทธิ์ใช้รักษาโรคได้⁽¹⁾ ซึ่งในการการทบทวนวรรณกรรมครั้งนี้ได้มีการศึกษาสมุนไพรรเดี่ยวแต่ละตัวในพิกัดยาตรีภูก เพื่อใหทราบถึงสารพฤกษเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรรแต่ละตัวในพิกัดยาตรีภูก ส่วนตัวยาในมหาพิกัดยาตรีภูกถ้าจะใช้แก้สมุฏฐานต่างๆ จะใช้ส่วนของตัวยาในพิกัดแตกต่างกัน ซึ่งถ้าจะใช้แก้เสมหะสมุฏฐานจะใช้เหง้าขิงแห้ง 8 ส่วน (ปิตตะ) เมล็ดพริกไทย 4 ส่วน (วาตะ) ดอกดีปลี 12 ส่วน (เสมหะ) ถ้าจะใช้แก้ปิตตะสมุฏฐาน ใช้เหง้าขิงแห้ง 12 ส่วน (ปิตตะ) เมล็ดพริกไทย 8 ส่วน (วาตะ) ดอกดีปลี 4 ส่วน (เสมหะ) ถ้าจะแก้วาตะสมุฏฐาน ใช้เหง้าขิง 4 ส่วน (ปิตตะ) เมล็ดพริกไทย 12 ส่วน (วาตะ) ดอกดีปลี 8 ส่วน (เสมหะ) ในพิกัดยาตรีภูกเป็นการนำของที่มีรสเผ็ดร้อน 3 อย่างรวมกัน ประกอบด้วยสมุนไพรร 3 ชนิด ได้แก่ ขิงแห้ง พริกไทย และดีปลี เป็นยาประจำรสสันตฤดู เพื่อปรับสมดุลธาตุในร่างกาย จะช่วยเพิ่มการไหลเวียนเลือดในร่างกายและเพิ่มการทำงานของธาตุในร่างกายได้ดี⁽²⁾ แต่ในอดีตขิงแห้งที่ใช้ในพิกัดตรีภูกนั้นจะเป็นพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Zingiber ligulatum* Roxb. ซึ่งมีลักษณะส่วนเหง้าเป็นข้อๆ แบนในแนวนอน แตกแขนง รูปร่างเหมือนฝ่ามือ ประกอบด้วยแง่งเล็กๆ ผิวนอกสีน้ำตาลอ่อน ภายในมีสีขาวแกมม่วงอ่อนๆ เนื้อค่อนข้างเรียบ มีกลิ่นหอมเฉพาะเหง้าขิงแห้งมีรสเย็นกว่าเหง้าขิง และมีกลิ่นฉุนน้อยกว่า แต่ปัจจุบันใช้ขิงที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Zingiber officinale* Roscoe. แทน เพราะขิงแห้งหาได้ยาก⁽³⁾

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของสมุนไพรรที่เป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูก

ขิง มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Zingiber officinale* Roscoe. อยู่ในวงศ์ ZINGIBERACEAE เป็นไม้ล้มลุกหลายปี เหง้าแตกกิ่ง ผิวในสีเหลือง หนา อวบน้ำ มีกลิ่นหอมมาก มีลำต้นเทียมสูงถึง 2 เมตร ใบเดี่ยวยาว 10–30 เซนติเมตร กว้าง 1.5–3 เซนติเมตร ปลายใบยอดแหลม ฐานป้าน เรียงสลับ รูปใบหอก หรือรูปใบหอกแกมรูปแถบ ไร้ก้าน ลิ่นใบแยกเป็นสองแฉกเป็นเยื่อยาว 2–4 มิลลิเมตร ดอกช่อแบบช่อเชิงลด รูปคล้ายรูปไข่ยาว 4–9 เซนติเมตร กว้าง 2–3 เซนติเมตร ออกที่เหง้า ก้านช่อดอกยาวได้ถึง 25 เซนติเมตร ใบประดับรูปไข่แกมขอบขนาน สีเขียวแกมสีเทา ยาว 2.5–2.8 เซนติเมตร กว้าง 1–1.5 เซนติเมตร พบบ้างที่ปลายยอดสีแกมเหลือง ปลายยอดเป็นดิ่งหนาม ใบประดับย่อยคล้ายใบประดับ มีวงกลีบเลี้ยง วงกลีบดอกสีเขียวแกมสีเหลือง กลางพู่ของกลีบปากมีลายสีม่วงและเป็นแต้มสีครีม รูปไข่กลับแกมรูปขอบขนาน สั้นกว่าพู่กลีบดอก พู่ข้างรูปไข่ ออกแยกใกล้โคนกลีบ เกสรเพศผู้สีม่วงเข้ม^(4,5) ดังแสดงในภาพที่ 1

พริกไทย มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Piper nigrum* Linn. อยู่ในวงศ์ Piperaceae เป็นพืชไม้เลื้อย มีกลิ่นหอมแรง แข็งแรง เถาและรากจะเป็นปุ่ม ลำต้นมีความสูงประมาณ 4 เมตร ใบเป็นรูปไข่แกมรูปหัวใจ โคนใบใหญ่ ปลายใบแหลม ยาวประมาณ 7–15 เซนติเมตร กว้าง 5–12.5 เซนติเมตร ก้านใบยาวประมาณ 1.2–3.7 เซนติเมตร ลำต้นจะโตเป็นพุ่ม ดอกสมบูรณ์มีเกสรตัวผู้ 2 อับเรณู ผลของพริกไทยมีขนาดเล็กมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 3–4 มิลลิเมตร มีมากกว่า 1 เมล็ด ผลอ่อนจะมีสีเขียวเป็นพวง รูปร่างกลม ผิวเรียบ ส่วนผลสุกจะมีสีดำ ผิวขรุขระ^(6,7) ดังแสดงในภาพที่ 2

ตีปลิ มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Piper retrofractum* Vahl. อยู่ในวงศ์ Piperaceae เป็นไม้เถา เลื้อยพันไม้อื่น ลำต้นแตกกิ่งมาก รูปทรงกระบอก อวบน้ำ เกลี้ยง มีข้อป่องออกเป็นช่วงๆ รากจะออกตามข้อ ทั้งต้นมีกลิ่น ใบเป็นใบเดี่ยว เรียงสลับ กว้าง 3-6 เซนติเมตร ยาว 9-13 เซนติเมตร ใบรูปไข่ โคนรูปหัวใจ ใบัดขึ้นมาถึงปลายยอดรูปไข่ แกมรูปขอบขนานถึงรูปขอบขนานโคนเบี้ยว มน รูปหัวใจ หรือรูปกลม ดอกออกเป็นช่อ ตั้งขึ้นหรือกางออก ก้านดอกจะยาว 0.7-2 เซนติเมตร ใบประดับรูปวงรีหรือรูปไข่มีขนาด 1.5-2 มิลลิเมตร มีช่อดอกสมบูรณ์เพศ ช่อดอกเพศผู้ยาว 2.5-8.5 เซนติเมตร เกสรสั้นมาก ช่อดอกเพศเมียยาว 1.7-3 เซนติเมตร ยอดเกสรเพศเมียยาว 2-3 เซนติเมตร ผลเป็นช่ออวบ รูปทรงกระบอก ปลายมน ผลมีเนื้อหลายเมล็ด ผลอ่อนสีเขียวเข้ม ผลแก่จัดสีส้มแดง เมื่อสุกนิ่ม สีแดงเข้ม เมล็ดเส้นผ่านศูนย์กลาง 2-2 มิลลิเมตร^(8,9)

สารพฤษเคมีของสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูก

สารพฤษเคมี (Phytochemical) เป็นสารเคมีชนิดต่างๆ ที่พบในพืชสมุนไพร สามารถแบ่งกลุ่มสารเคมีในสมุนไพรตามสารตั้งต้น (Biosynthetic origin) ได้เป็น 2 กลุ่ม คือสารปฐมภูมิ (Primary metabolites) และสารทุติยภูมิ (Secondary metabolites) ซึ่งสารปฐมภูมิเป็นสารเคมีพื้นฐานที่พบในสมุนไพรชั้น สูงโดยทั่วไป พบได้ในสมุนไพรเกือบทุกชนิด ส่วนใหญ่เป็น สารที่ได้จากกระบวนการสังเคราะห์แสงของพืชและกระบวนการสังเคราะห์กรดอะมิโนบางชนิด เช่น คาร์โบไฮเดรต ไขมัน โปรตีน ส่วนสารทุติยภูมิเป็นสารประกอบที่พบแตกต่างกันในพืชแต่ละชนิด สารเหล่านี้เกิดจากกระบวนการชีวสังเคราะห์ในพืช มักจะแสดงฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาอย่างชัดเจน⁽¹⁰⁾ จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับสารพฤษเคมีของสมุนไพรที่เป็นองค์ประกอบในพิกัดยาตรีภูก พบว่า สารที่ทำให้เกิดกลิ่นที่เป็นลักษณะเฉพาะและพบมากที่สุดของขิงคือ สารประกอบกลุ่มฟีนอลิก ได้แก่ จินเจอร์อล (gingerols) และโชกาออล (shogaols) นอกจากนี้จินเจอร์อล (gingerols) ยังสามารถสลายตัวเป็นโชกาออล (shogaols) ได้ง่ายแต่จะมีกลิ่นฉุนมากกว่า และเมตาบอไลต์ของสารเหล่านี้จะทำให้ขิงมีกลิ่นเหม็น⁽¹¹⁾ นอกจากนี้ยังพบสาร 6-,8-,10-จินเจอร์อล (6-,8-,10-gingerol)⁽¹²⁾ สาร 8-จินเจอร์อล (8-gingerol)⁽¹³⁾ สารเฮกซะไฮโดรเคอร์คิวมิน (hexahydrocurcumin), สาร 1-ไดไฮโดร-6-จินเจอไดโอน (1-dehydro-[6]-gingerdione), สาร 6-ไดไฮโดรโชกาออล (6-dehydroshogaol)⁽¹⁴⁾ และสารซิงเจอโรน (zingeron)⁽¹⁵⁾ ส่วนในพริกไทยพบสารพฤษเคมีจำพวกพิเพอริน (piperine) ไดไฮโดรพิเพอโนนาลีน (dihydropipernonaline) นอกจากนี้ยังมีสารจำพวกไพโรฟิดีน เอไมด์ (pyrrolidine amides) เช่น ซาร์เมนทีน (sarmentine), ซาร์เมนโทซิน (sarmentosine) เป็นต้น สารจำพวก ไอโซบูทิล เอไมด์ (isobutyl amides) ได้แก่ พิเพอราไมด์ (piperamide), เรโทรแฟกตามิด เอ (retrofractamide A), เพลลิตอรีน (pellitorine) และพิเพอริไซด์ (pipericide) เป็นต้น สารจำพวกฟีนอลิก เอไมด์ (phenolic amides) เช่น เอ็น-ทรานส์-เฟรูลอยล์ไทรามิน (N-trans-feruloyltyramine) เป็นต้น^(16,17) อีกทั้งยังพบสารจำพวกโมโนเทอร์เพน (monoterpenes) เช่น เมอร์ซีน (myrcene), ลิโมนีน (limonene), เทอพิโนลีน (terpinolene) เป็นต้น และสารจำพวกเซสควิเทอร์เพน (sesquiterpenes) เช่น คาลาเมอนีน (calamenene), เบต้า-อี เลอมีน (β-e lemene) และแคร์โอฟิลลีน (caryophyllene)⁽⁶⁾ และในดีปลิจะพบสารกลุ่มแอลคาลอยด์ (alkaloids) เช่น พิเพอริน (piperine) พิเพอราโนน (piperanine) พิเพอโนนาลีน (pipernonaline) ดีไฮโดรพิเพอโนนาลีน (dehydropipernonaline) พิเพอลองกัมมินีน (piperlonguminine) สารกลุ่ม phenolic amides เช่น retrofractamide ทั้งยังพบน้ำมันหอมระเหยที่ประกอบด้วย เทอพิโนลีน (terpinolene), แคร์โอฟิลลีน (caryophyllene), พาราไซมิน (p-cymene), ทูจีน (thujene) และ ไดไฮโดรคาร์โวล (dihydrocarveol)⁽⁸⁾

จากการทบทวนวรรณกรรมสารพฤกษเคมีของสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูฏานทั้ง 3 ชนิดจะเห็นว่า ในขิงมีสารพฤกษเคมีที่สำคัญคือ จินเจอร์อล (gingerols) และโชกาออล (shogaols) ส่วนในพริกไทยพบสารพิเพอริน (piperine) ไดไฮโดรพิเพอโนนาลีน (dihydropipernonaline) และในดีปลิพจะพบว่ามีสารกลุ่มแอลคาลอยด์ (alkaloids) เช่น พิเพอริน (piperine) พิเพอรานิน (piperanine) พิเพอโนนาลีน (pipernonaline) ดีไฮโดรพิเพอโนนาลีน (dehydropipernonaline) พิเพอลองกัมมินิน (piperlonguminine) เป็นต้น

ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูฏาน

ในปัจจุบันการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรมีความสำคัญมาก เนื่องจากประเทศไทยยังมีความหลากหลายทางธรรมชาติ และความต้องการในการศึกษาฤทธิ์ทางชีวภาพโดยเฉพาะฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาเป็น การศึกษาคุณสมบัติของยา และศึกษาการออกฤทธิ์ของยา รวมไปถึงผลของยาที่มีผลต่อสิ่งมีชีวิต สำหรับสมุนไพรที่เป็นองค์ประกอบในพิกัดยาตรีภูฏานพบว่า สมุนไพรแต่ละชนิดได้มีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาไว้อย่างหลากหลาย จากการทบทวนวรรณกรรมเกี่ยวกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของขิงพบว่า

ฤทธิ์บรรเทาอาการท้องอืดท้องเฟ้อ

สารสกัดอะซิโตนของเหง้าขิง สามารถกระตุ้นการทำงานของกล้ามเนื้อที่ระบบทางเดินอาหารให้มีการบีบตัวมากขึ้น จึงเกิดการขับลมออกมา⁽¹⁸⁾

ฤทธิ์แก้ท้องเสียและฤทธิ์ลดการหดเกร็งของลำไส้

สารซิงเจอโรน (zingerone) เป็นสารที่มีรสเผ็ดร้อนโดยแยกได้จากน้ำมันหอมระเหยจากเหง้าขิง ซึ่งทำการทดลองให้หนูแรทเพศผู้สายพันธุ์ wistar บริเวณช่องว่างของลำไส้ เพื่อให้ซึมผ่านไปยังผนังลำไส้ ผลการทดลองพบว่าสารซิงเจอโรน (zingerone) สามารถยับยั้งการเคลื่อนไหวของลำไส้ใหญ่ โดยไม่มีผลต่อความดันเลือดและอัตราการเต้นของหัวใจ กลไกการยับยั้งของซิงเจอโรน zingerone ออกฤทธิ์โดยตรงต่อกล้ามเนื้อเรียบ จากการศึกษาขั้นสูงพบว่า สารสกัดจากขิงสามารถใช้เป็นยาแก้อาการท้องเสียที่เกิดจากการเคลื่อนไหวของลำไส้โดยสามารถลดอัตราการเคลื่อนไหวของลำไส้ได้⁽¹⁵⁾

ฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรียก่อโรคที่กระเพาะอาหาร

การศึกษาด้านเชื้อแบคทีเรีย *Helicobacter pylori* ซึ่งเป็นเชื้อที่มีความสัมพันธ์กับการเกิดอาการท้องอืดเฟ้อ แผลในกระเพาะอาหาร และอาการที่รุนแรงอาจทำให้เกิดมะเร็งในกระเพาะอาหารและลำไส้ โดยการทดสอบใช้เชื้อ *H. pylori* ทั้งหมด 19 สายพันธุ์ รวมทั้งสายพันธุ์ CagA⁺ 5 ซึ่ง Cag เป็นสายพันธุ์ที่มีความจำเพาะในการทำให้เกิดแผลแบบ premalignant และ malignant ที่สัมพันธ์กับการเกิดมะเร็งในกระเพาะอาหาร ใช้เหง้าขิงสกัดด้วยเมทานอล และทำการสกัดแยกสารบริสุทธิ์โดยใช้เทคนิค high performance liquid chromatography (HPLC) ได้สารสำคัญ 2 ชนิด คือ 6-,8-,10-gingerol และ 6-shogaol ซึ่งเป็นสารกลุ่มโพลีฟีนอล และทำการทดสอบฤทธิ์ยับยั้งเชื้อโดยใช้เทคนิค agar diffusion test เปรียบเทียบกับยามาตรฐาน amoxicillin ผลการทดลองพบว่าสารสกัดจากเหง้าขิงสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *H. pylori* ได้ 14 สายพันธุ์ และยังพบว่าสารสกัดขิง สามารถยับยั้งการเจริญของเชื้อ *H. pylori* ในทุกสายพันธุ์ และมีฤทธิ์ต้านเชื้อ *H. pylori* สายพันธุ์ CagA⁺ ได้สูงกว่าเชื้อ *H. pylori* สายพันธุ์อื่นด้วย⁽¹⁹⁾

ฤทธิ์ในการต้านเชื้อปรสิต *Toxoplasma gondii*

เชื้อปรสิต *Toxoplasma gondii* สามารถติดเชื้อทั้งในคนปกติและคนที่มีภูมิคุ้มกันบกพร่อง เป็นปรสิตเซลล์เดียวที่อาศัยอยู่ในสัตว์ตระกูลแมว ปล่อย่อยระยะโอโอซิสต์ (oocyst) ออกมากับอุจจาระสัตว์ เข้าสู่ร่างกายได้โดยการกินเนื้อสัตว์ที่มีซิสต์เนื้อเยื่อติดๆ สุกๆ เข้าไป นอกจากนี้เชื้อยังมีโอกาสผ่านรกไปยังตัวอ่อนในครรภ์ทำให้แท้งบุตรได้ เชื้อจะแพร่กระจายไปในสมองและทั่วร่างกาย แต่ส่วนใหญ่เชื้อจะไปที่สมอง ทำให้เกิดอาการสมองอักเสบ (toxoplasmic encephalitis) และเสียชีวิตได้ จากการทดสอบสารสกัดเมทานอลจากรากขิง และการแยกสารด้วยเทคนิค silica gel column chromatography ได้ส่วนสกัดย่อย ที่ 1(GE/F1) จากนั้นก็นำมาศึกษาในหลอดทดลอง โดยใช้เซลล์ C6 glioma cells ของหนูแรท ที่ถูกทำให้ติดเชื้อ *T. gondii* และให้สารสกัดขิง พบว่าเมื่อเซลล์ติดเชื้อจะไปกระตุ้นการสร้าง caspase-3, bax, p53 และ p21 ซึ่งเป็นโปรตีนเกี่ยวข้องในกระบวนการตายของเซลล์ (programmed cell death) ส่วนการศึกษาในสัตว์ทดลองทำในหนูถีบจักรทำให้ติดเชื้อ *T. gondii* และได้รับ GE/F1 ในขนาด 500 µg/ml เมื่อเวลาผ่านไป 24 ชั่วโมง พบว่าสามารถยับยั้งการหลั่งสารที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ ได้แก่ INF-g, IL-8 ได้ และทำให้หนูมีชีวิตรอด⁽¹⁹⁾

ฤทธิ์ต้านการอักเสบและฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระของขิง

จากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า เมื่อป้อนหนูขาวเพศผู้ สายพันธุ์ wistar ด้วยสารสกัดเอทานอลจากรากขิง ขนาด 100, 200 และ 400 mg/kg และยามาตรฐาน sulfasalazine ขนาด 500 mg/kg ก่อนเป็นเวลา 3 วัน ทำให้หนูเกิดการอักเสบและเป็นแผลที่ลำไส้ใหญ่ด้วยกรดอะซิติค 3% แล้วทำการศึกษาต่อไปอีก 7 วัน พบว่าสารสกัดจากรากขิงที่ขนาด 200 และ 400 mg/kg และยา sulfasalazine มีผลลดอาการบวมและอักเสบของลำไส้ โดยจะดูจากจำนวนและขนาดของแผลที่ลำไส้ใหญ่ที่ลดลง ซึ่งสารสกัดจากรากขิงที่ขนาด 400 mg/kg, ยา sulfasalazine สามารถลดการอักเสบได้ นอกจากนี้ยังมีผลต่อกระบวนการต้านอนุมูลอิสระ โดยสารสกัดที่ขนาด 400 mg/kg ทำให้ระดับเอนไซม์ต้านอนุมูลอิสระ ได้แก่ catalase, superoxide dismutase และ glutathione เพิ่มขึ้นจนกลับมาสู่ระดับปกติ และลดระดับของสาร malondehyde ที่เกิดขึ้นเมื่อมีการเกิดออกซิเดชันของไขมัน แสดงว่าผลในการรักษาลำไส้ใหญ่อักเสบของสารสกัดจากรากขิงมีฤทธิ์ในการลดการอักเสบ และฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ⁽²⁰⁾ และยังมีการศึกษาที่พบว่า สาร 6-shogaol สามารถยับยั้งการหลั่งสารก่อการอักเสบชนิดต่างๆ รวมทั้งลดระดับของ nitric oxide synthases (iNOS), cyclooxygenase-2 (COX-2) และ phospho-NF- κ B ที่เพิ่มขึ้นจากการเหนี่ยวนำด้วย lipopolysaccharide (LPS) เพิ่มการแสดงออกของ histone H3 acetylation และ heat-shock protein (HSP)70 รวมทั้งยับยั้งการแสดงออกของ histone deacetylase (HDAC)1 ได้ ซึ่งกระบวนการนี้เป็นกลไกสำคัญที่จะช่วยในการปกป้องเซลล์ในระบบประสาท เช่นเดียวกับยามาตรฐาน trichostatin A และ MS275 ซึ่งเป็น HDAC inhibitors⁽¹³⁾ นอกจากนี้ยังพบว่า การทดสอบในหลอดทดลองของสาร 4 ชนิด ได้แก่ hexahydrocurcumin, 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-dehydroshogaol และ 6-shogaol ที่แยกได้จากเหง้าขิง พบว่าเมื่อทดสอบฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระด้วยวิธี 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH) radical-scavenging และ trolox equivalent antioxidant capacity (TEAC) assays ลำดับความแรงของฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระเป็นดังนี้ 1-dehydro-[6]-gingerdione, hexahydrocurcumin > 6-shogaol > 6-dehydroshogaol นอกจากสารทุกตัวจะสามารถยับยั้งการเพิ่มขึ้นของ prostaglandin E₂ (PGE₂) ในเซลล์ murine macrophages (RAW 264.7) ที่ถูกเหนี่ยวนำให้อักเสบด้วย lipopolysaccharide (LPS) ได้ประสิทธิภาพในการยับยั้งจะขึ้นกับขนาดความเข้มข้น

ที่ให้ ยกเว้นสาร hexahydrocurcumin และ 6-shogaol ในขนาด 7 ไมโครโมลาร์ พบว่าไม่มีผลยับยั้งการสร้าง PGE_2 โดยที่สาร 6-dehydroshogaol และ 6-shogaol ขนาด 14 ไมโครโมลาร์ แสดงฤทธิ์แรงที่สุด โดยสามารถยับยั้งได้ 53.3% และ 48.9% ตามลำดับ นอกจากนี้ สาร 6-dehydroshogaol และ 1-dehydro-[6]-gingerdione ยังยับยั้งการแสดงออกของโปรตีน inducible nitric oxide synthase (iNOS) และ cyclooxygenase-2 (COX-2) ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ โดยความแรงของการออกฤทธิ์จะขึ้นกับขนาดที่⁽¹⁴⁾

ฤทธิ์ในการยับยั้งการหลั่งไนตริกออกไซด์ในหลอดทดลอง

สารสกัดเอทานอลของขิงด้วยวิธีการหมัก สามารถยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ (NO) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งหลังจาก macrophage ของหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide (LPS) พบว่าสารสกัดเอทานอลของเหง้าขิง และสารบริสุทธิ์ 6-gingerol ซึ่งเป็นองค์ประกอบทางเคมีหลักในขิงมีฤทธิ์ยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 11.93 ± 1.29 และ $44.57 \pm 1.32 \mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ⁽²¹⁾

ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว (myeloma) และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ (WiDr) ในหลอดทดลอง

ใช้เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาวที่แยกได้จากหนู และเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้จากคน ใช้สารสกัดเอทานอลที่ได้จากขิง, ดีปลี, และสารสกัดผสมระหว่างสารสกัดเอทานอลที่ได้จากขิงกับสารสกัดเอทานอลที่ได้จากดีปลีในอัตราส่วน 1:1 และใช้ยา doxorubicin เป็นสารมาตรฐาน ผลการทดสอบพบว่าขิง ดีปลี สารสกัดผสม และยา doxorubicin มีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 28, 36, 55 และ $2 \mu\text{g/ml}$ และมีความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็งลำไส้ใหญ่ โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 74, 158, 64 และ $1 \mu\text{g/ml}$ แสดงว่าสารทดสอบทั้งหมดมีฤทธิ์ต้านมะเร็งทั้งสองชนิด และการศึกษาความสามารถในการเหนี่ยวนำให้เกิด apoptosis เป็นขบวนการในการกำจัดเซลล์ผิดปกติ และเซลล์มะเร็งภายในร่างกาย พบว่าทั้งสารสกัดเอทานอลที่ได้จากดีปลี ขิง และสารสกัดผสม สามารถมีการเหนี่ยวนำขบวนการ apoptosis โดยการศึกษาภายใต้กล้องจุลทรรศน์ พบว่าทำให้เซลล์มะเร็งทั้งสองชนิดมีขนาดหดเล็กลง เยื่อหุ้มเซลล์บุดพองขึ้น นอกจากนั้น DNA และเซลล์มะเร็งแตกออกเป็นชิ้นซึ่งเป็นการเปลี่ยนแปลงอย่างชัดเจน⁽²²⁾

สำหรับในพริกไทยเป็นสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งที่มีการศึกษาฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาไว้อย่างหลากหลาย โดยจากการทบทวนวรรณกรรมพบว่า ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่พบในพริกไทยจะมาจากสาร piperine ซึ่งเป็นสารที่มีผลต่อการไหลเวียนของโลหิต และระบบการหายใจ

ฤทธิ์ต่อการไหลเวียนของเลือดที่ไปยังมดลูก (uterine blood flow)

การศึกษาในสัตว์ทดลองโดยใช้หนูขาว ทั้งในสภาวะปกติที่ไม่ตั้งท้อง และในสภาวะที่ตั้งท้องในระยะเวลาต่างๆ กัน โดยใช้หลักการของการเปลี่ยนแปลงของคลื่นเหนือเสียง (ultrasonic pulse doppler flowmeter) เป็นตัววัดการไหลเวียนของเลือดที่ไปยังมดลูก ผลจากการวิจัยพบว่าเมื่อให้ piperine เข้าทางเส้นเลือดแดงในขนาดตั้งแต่ 0.5 ถึง 2.0 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัวของหนูหนึ่งกิโลกรัม จะทำให้เกิดความดันโลหิตเพิ่มสูงขึ้นอย่างฉับพลัน และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงยังมดลูกเพิ่มขึ้นชั่วคราวตามความดันเลือด การเปลี่ยนแปลงความดันโลหิต และปริมาณเลือดที่ไปเลี้ยงยังมดลูกนี้จะสัมพันธ์กับขนาดของ piperine ที่สัตว์ทดลองได้รับเข้าไป และเมื่อให้ยาต่างๆ แก่สัตว์ทดลองพบว่า ยาที่สามารถป้องกันการเกิดความดันโลหิตสูงที่เกิดจาก piperine ได้ คือยา phentolamine หรือ isoptin ส่วนยาที่ไม่สามารถป้องกันได้ คือยา propranolol, atropine หรือ reserpine ดังนั้นจึงคาดว่ากลไกการออกฤทธิ์ของ piperine ที่ทำให้เกิดความดันโลหิตสูง น่าจะเกี่ยวข้องกับการกระตุ้นผ่าน adrenergic receptor

และการเพิ่มขึ้นของการขนส่งของแคลเซียม (Ca^{2+}) เข้าไปยังเซลล์ ส่วนกลไกการออกฤทธิ์ของ piperine ต่อการขยายตัวของเส้นเลือดที่ไปยังมดลูกอาจเกิดจากฤทธิ์โดยตรงของ piperine ต่อผนังเส้นเลือด เนื่องจาก piperine มีฤทธิ์เพิ่มปริมาณของเลือดที่ส่งผลไปยังมดลูก ในขณะที่หนูที่ตั้งท้อง และทั้งในหนูที่ไม่ตั้งท้อง⁽²³⁾

ฤทธิ์ระงับปวด

จากการศึกษาฤทธิ์ระงับปวดของพริกไทยด้วยวิธี tail immersion method โดยจุ่มหางหนูถีบจักรลงในน้ำอุณหภูมิ $45 \pm 1^\circ\text{C}$ แล้วจับเวลาที่หนูสามารถทนต่อความร้อนได้โดยไม่กระดกหางหนี (tail-flick latencies) ผลการศึกษาพบว่าสาร piperine ที่แยกได้จากผลพริกไทย ขนาด 5 mg/kg และสารสกัดพริกไทยด้วยเอทานอล ขนาด 15 mg/kg สามารถออกฤทธิ์ระงับความเจ็บปวดได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$) โดยจะออกฤทธิ์หลังจากให้สารทดสอบแล้ว 120 นาที และสารสกัดพริกไทยด้วยเฮกเซน ขนาด 10 mg/kg จะออกฤทธิ์หลังจากให้สารทดสอบแล้ว 60 นาที ($p < 0.05$) การทดสอบวิธี analgesy-meter โดยการเพิ่มแรงกดไปที่เท้าของหนูขาว บันทึกพฤติกรรมที่ทำให้หนูทดลองนำขาออกจากเครื่องมือ ผลการศึกษาพบว่า piperine ขนาด 10 และ 15 mg/kg จะออกฤทธิ์สูงสุดหลังให้สารทดสอบที่เวลา 30 นาที และออกฤทธิ์ต่อจนกระทั่งครบ 60 นาที สารสกัดเอทานอล และ เฮกเซน ขนาด 10 mg/kg จะออกฤทธิ์สูงสุดหลังเวลาผ่านไป 120 นาที⁽²⁴⁾ และยังมีการศึกษาฤทธิ์ระงับอาการปวดของสาร piperine จากเมล็ดของพริกไทยดำ ซึ่งจะทดสอบด้วยวิธี writhing test และด้วยวิธี Tail flick assay ซึ่งในวิธี writhing test ในหนูถีบจักรเพศผู้ โดยฉีด piperine ในขนาด 30, 50 และ 70 mg/kg เข้าทางช่องท้องของหนู หลังจากนั้น 30 นาที จึงฉีดกรดอะซิติคเพื่อเหนี่ยวนำการปวด บันทึกผลจากการบิดเกร็งของช่องท้องร่วมกับการยืดขาหลังอย่างน้อย 1 ข้างเป็นอาการแสดงถึงอาการปวด และใช้ยา indomethacin ฉีดเข้าช่องท้องเป็นสารมาตรฐาน ผลการทดสอบพบว่าสาร piperine (70 mg/kg) และ indomethacin (20 mg/kg) สามารถยับยั้งอาการปวดได้ 89% และ 67% ตามลำดับ ($p < 0.001$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) และฤทธิ์ระงับอาการปวดด้วยวิธี Tail flick assay ทดสอบโดยฉีดสาร piperine ในขนาด 30 และ 50 mg/kg หรือสารมาตรฐานมอร์ฟีน (5 mg/kg) แก่หนูแต่ละกลุ่ม หลังจากนั้น 50 นาที จึงนำหางหนูวางบนแผ่นรวมแสง แล้วจับเวลาเพื่อดูการยกหางหนีจากความร้อน ผลการทดสอบพบว่าสาร piperine ทั้งสองขนาดมีฤทธิ์ในการระงับความเจ็บปวดได้อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.01$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) โดย piperine ในขนาด 30 mg/kg ออกฤทธิ์ได้ใกล้เคียงกับมอร์ฟีน 5 mg/kg ระยะเวลาที่หนูทนความร้อนได้เมื่อได้รับ piperine (50 mg/kg) และกลุ่มควบคุม เท่ากับ 17.2 ± 0.5 และ 3.7 ± 0.3 วินาที ตามลำดับ เมื่อให้ naloxone ขนาด 5 mg/kg พบว่าฤทธิ์ระงับปวดของ piperine ถูกยับยั้งได้ด้วย naloxone (opioid antagonist) แสดงว่ากลไกการออกฤทธิ์ระงับปวดเกี่ยวข้องกับตัวรับ opioid⁽²⁵⁾

ฤทธิ์ระงับอาการชัก

ทดสอบโดยการฉีดสาร piperine ที่เป็นองค์ประกอบหลักของพริกไทยดำในขนาด 30, 50 และ 70 mg/kg เข้าทางช่องท้องของหนูถีบจักรเพศผู้ หลังจากนั้น 30 นาที จึงฉีด pentylenetetrazole (PTZ) ในขนาด 70 mg/kg เพื่อเหนี่ยวนำให้เกิดการชัก ผลการศึกษาพบว่าสาร piperine ขนาด 50 และ 70 mg/kg ทำให้ระยะเวลาก่อนเริ่มเกิดการชักหลังได้รับสารกระตุ้น (onset) ยาวนานขึ้น และมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) โดยออกฤทธิ์ได้ดีกว่าสารมาตรฐาน carbamazepine ขนาด 30 mg/kg และเมื่อใช้สารกระตุ้นการชักเป็น picrotoxin (15 mg/kg, ip) พบว่าการให้ piperine ขนาด 70 mg/kg และกลุ่มควบคุม ทำให้ระยะเวลาก่อนเริ่มเกิดการชักหลังได้รับสารกระตุ้นยาวนานมากขึ้นเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม เท่ากับ 878.5 ± 3.2 และ 358.4 ± 14.4 วินาที ตามลำดับ ($p < 0.001$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม) โดยสรุปสาร piperine ที่เป็น

ส่วนประกอบหลักในพริกไทยดำมีฤทธิ์ต้านอาการชักได้ โดยออกฤทธิ์ผ่าน GABA-ergic pathways จึงมีศักยภาพในการนำมาพัฒนาเพื่อใช้ในทางคลินิกในการรักษาอาการชักได้⁽²⁵⁾

ฤทธิ์ต้านการอักเสบ

สาร spathulenol จากเมล็ดพริกไทยดำ มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ COX ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในขบวนการอักเสบได้ในระดับปานกลาง สามารถยับยั้ง COX-2 receptor ได้ 54% ที่ความเข้มข้น 454 μM ในขณะที่สารบริสุทธิ์ piperine ที่แยกได้ ยับยั้งการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดินได้ 33.4% ที่ความเข้มข้น 37 μM สาร nonanal และ trans-2-nonenal สามารถลดกระบวนการสร้างสารที่ทำให้เกิดการอักเสบจากการใช้ arachidonic acid เป็นสารเริ่มต้นได้ 50% ที่ความเข้มข้น 0.25 μM ⁽²⁶⁾ และการศึกษาฤทธิ์ต้านการอักเสบของพริกไทยโดยแบ่งหนูออกเป็น 5 กลุ่ม ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ได้รับ diclofenac sodium เป็นยามาตรฐาน ขนาด 10 mg/kg กลุ่มที่ 2 ได้รับ saline water เป็นกลุ่มควบคุม กลุ่มที่ 3 ได้รับสาร piperine ขนาด 5, 10 และ 15 mg/kg กลุ่มที่ 4 ได้รับสารสกัดเฮกเซนจากพริกไทยขนาด 5, 10 และ 15 mg/kg กลุ่มที่ 5 ได้รับสารสกัดเอทานอลจากพริกไทย ขนาด 5, 10 และ 15 mg/kg หลังจากนั้น จึงกระตุ้นให้หนูเกิดการบวมโดยฉีด carrageenan ปริมาณ 0.1 mL เข้าที่อุ้งเท้า แล้วเปรียบเทียบค่าเฉลี่ยขนาดของเท้าหนูที่บวมขึ้น ที่เวลา 30, 60 และ 120 นาที พบว่า สาร piperine ทุกขนาด มีฤทธิ์ยับยั้งการบวม ขนาดที่ออกฤทธิ์สูงสุดคือ 15 mg/kg ที่เวลา 120 นาที สารสกัดเฮกเซนจากพริกไทย และสารสกัดเอทานอลจากพริกไทย ขนาด 10 mg/kg ออกฤทธิ์สูงสุดที่เวลา 60 นาที เช่นกัน สารทดสอบทุกชนิดออกฤทธิ์ได้ดีกว่ากลุ่มควบคุม แต่มีฤทธิ์น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับยามาตรฐาน⁽²⁴⁾

ฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งไนตริกออกไซด์ในหลอดทดลอง

สารสกัดเอทานอลจากพริกไทย ยับยั้งการสร้างไนตริก ออกไซด์ (NO) ซึ่งเป็นสารที่ทำให้เกิดการอักเสบ ซึ่งหลังจาก macrophage ของหนูที่ถูกกระตุ้นด้วย lipopolysaccharide (LPS) พบว่าสารสกัดเอทานอลของเมล็ดพริกไทย และสารบริสุทธิ์ piperine ซึ่งเป็นองค์ประกอบทางเคมีหลักในพริกไทย มีฤทธิ์ยับยั้งการสร้าง NO โดยมีค่า IC_{50} เท่ากับ 10.52 $\pm$ 0.68 และ 11.48 $\pm$ 1.58 $\mu\text{g/ml}$ ตามลำดับ โดยออกฤทธิ์ได้ดีกว่ายามาตรฐาน (ยามาตรฐาน Indomethacin IC_{50} เท่ากับ 20.32 $\pm$ 3.28 $\mu\text{g/ml}$)⁽²¹⁾

ส่วนในสมุนไพรที่เป็นส่วนประกอบสุดท้ายของพิกัดตรีกฏนั้นคือ ดีปลี พบว่าสารสกัด piperidine alkaloids จากผลดีปลี ซึ่งประกอบด้วย piperine, piperonaline และ dehydropiperonaline มีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่น่าสนใจดังนี้

ฤทธิ์ลดไขมัน

สารสกัดเอทานอลจากผลดีปลีในขนาด 50, 100 และ 300 mg/kg/day ที่ป้อนให้หนูทดลองเป็นเวลา 8 สัปดาห์ ผลการทดลองพบว่าการลดลงของน้ำหนักของหนูทดลอง เซลล์ไขมัน คอเลสเตอรอลรวม low-density lipoprotein (LDL), total lipid, leptin lipase และยังมีฤทธิ์ในการลดไขมันสะสมที่ตับ ทำให้ร่างกายมีปริมาณไขมันลดลง สามารถทำให้น้ำหนักของหนูทดลองลดลงได้ในขณะที่มีการให้อาหารในปริมาณเท่ากันในทุกวัน⁽²⁷⁾

ฤทธิ์ลดการอักเสบ

สารสกัดเอทานอลจากผลดีปลีที่หนูขาวเพศผู้ สายพันธุ์ Sprague-Dawley ขนาด 1 mg(20 μL) ต่อหนู 1 ข้าง ก่อนที่จะกระตุ้นให้หนูเกิดการบวมด้วยการทา ethyl-Phenylpropiolate (EPP) ในขนาด 1 mg/20 μL ต่อหนู 1 ข้าง จากการทดลองพบว่าสารสกัดจากผลดีปลี สามารถยับยั้งการบวมของใบหูหนูได้ โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม phenylbutazone 1 mg พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้งการบวมของหูหนูได้ไม่แตกต่างกัน ฤทธิ์

ด้านการอักเสบเมื่อเหนี่ยวนำให้อุ้งเท้าหนูบวมด้วยการฉีดคาราจีแนน (carrageenan-induced paw edema assay) ผลการทดสอบพบว่าเมื่อป้อนสารสกัดขนาด 1,200 mg/kg เป็นเวลา 1 ชั่วโมง ก่อนให้คาราจีแนน สามารถลดการบวมได้ตั้งแต่ชั่วโมงที่ 3 และ 5⁽²⁸⁾

ฤทธิ์ระงับปวด

ในหนูถีบจักรเพศผู้สายพันธุ์ ICR โดยแบ่งหนูเป็น 6 กลุ่ม กลุ่มละ 6 ตัว หนูแต่ละกลุ่มจะได้รับสารสกัดเอทานอลจากผลดิบปลี ในขนาด 300, 600 และ 1,200 mg/kg ตามลำดับ ซึ่งกลุ่มควบคุมจะได้รับ 5% และกลุ่มอ้างอิงจะได้รับ aspirin (300 mg/kg) และ morphine (10 mg/kg) วิธีทดสอบ Formalin Test แบ่งออกเป็น 2 phase คือ ระยะ early phase จะป้อนสารสกัดแก่หนูก่อน หลังจากนั้น 1 ชั่วโมง ฉีด 1% formalin, 20 μ L เข้าไปในชั้นใต้ผิวหนังบริเวณด้านหลังเท้าซ้ายของหนู แต่หากเป็น morphine จะฉีดเข้าช่องท้องหนูเป็นเวลา 30 นาที ก่อนฉีด formalin บันทึกระยะเวลาที่หนูยกเท้าขึ้นเลีย ภายในเวลา 5 นาที หลังฉีด formalin ระยะ late phase จะฉีด formalin หลังป้อนสารสกัดแล้ว 40 นาที หรือหลังจากฉีด morphine แล้ว 10 นาที บันทึกระยะเวลาที่หนูยกเท้าขึ้นเลีย ภายในเวลา 20-30 นาที หลังฉีด formalin ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดปลีทุกขนาด สามารถยับยั้งอาการปวดได้ โดยออกฤทธิ์ต่อระยะ late phase ได้ดีกว่าระยะ early phase เช่นเดียวกับยามาตรฐาน aspirin และ morphine⁽²⁸⁾

ฤทธิ์ลดอาการวิตกกังวล

สกัดสารจากผลดิบปลีนำมาป้อนให้แก่หนูเม้าส์ ในขนาด 300 mg/kg ติดต่อกันเป็นเวลา 21 วัน ประเมินผลการทำงานต่อระบบประสาทส่วนกลาง โดยการทดสอบด้วยวิธี cage crossing, head dips, swim test, light and dark test เพื่อให้หนูอยู่ในภาวะเครียดต่างๆ และดูพฤติกรรมของหนู ผลการศึกษาพบว่าสารสกัดจากปลี ทำให้หนูทดลองลดอาการวิตกกังวลลง ในระดับอ่อนมีผลต่อระบบประสาทส่วนกลาง และมีฤทธิ์ทำให้ง่วงนอน⁽²⁹⁾

ฤทธิ์ต้านเชื้อรา

สกัดสารจากผลดิบปลีแห้งเมื่อนำมาทดสอบการต้านเชื้อรา *C. cladosporioides* โดยใช้โดคลอโรมีเทนเป็นตัวทำลาย และทำการแยกสารสกัดหยาบ ด้วยโครมาโทกราฟีแผ่นบาง ทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อราของสารสกัดหยาบ โดยวิธี TLC-Bioassay พบว่าสารที่สามารถต้านเชื้อรา อยู่ในช่วง $R_f \sim 0.00-0.33$ จะประกอบด้วย piperine และ สารต้านเชื้อราจากช่วง $R_f \sim 0.40-0.47$ จะประกอบด้วย methyl piperate⁽³⁰⁾ และยังมีทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียโดยสารสกัดเอทานอลที่ได้จากผลดิบปลี ทำการศึกษาในหลอดทดลอง ตรวจสอบโดยใช้วิธี growth inhibition method เชื้อจุลินทรีย์ที่ใช้ทดสอบ ได้แก่ เชื้อ *Acinetobacter baumannii* ATCC 19606 ซึ่งเป็นเชื้อก่อโรคที่สำคัญของ nosocomial infection หรือการติดเชื้อในโรงพยาบาล ในผู้ที่ภูมิคุ้มกันบกพร่อง หรือเด็กแรกเกิด หรือในผู้ที่ใส่อุปกรณ์ทางการแพทย์ เชื้อจะสามารถเคลื่อนจากผิวหนังเข้าสู่ชั้นเนื้อเยื่อที่ลึก และเข้าสู่กระแสเลือด นอกจากนี้ยังเป็นเชื้อที่ดื้อต่อยาหลายชนิดอีกด้วย จึงได้ทำการทดสอบโดยใช้สารสกัดจากพืชร่วมกับยา novobiocin ซึ่งเป็นยาที่มีประสิทธิภาพในการต้านเชื้อแบคทีเรียแกรมบวกว่าจะสามารถเพิ่มผลการยับยั้งเชื้อให้ดีขึ้นหรือไม่ ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดเอทานอลจากผลดิบปลี ยา novobiocin และสารสกัดเอทานอล (250 μ g/ml) ร่วมกับยา novobiocin (1/8xMIC) มีค่าการยับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อได้เท่ากับ 44.02 ± 1.08 , 6.67 และ $49.80 \pm 4.19\%$ ตามลำดับ เมื่อเปรียบเทียบระหว่างการให้สารสกัดเอทานอลเพียงอย่างเดียว พบว่ายับยั้งเชื้อได้ดี แต่เมื่อให้สารสกัดเอทานอลร่วมกับยา novobiocin พบว่าไม่มีผลให้การออกฤทธิ์เพิ่มขึ้น⁽³¹⁾

ฤทธิ์ต้านเชื้อเดงกีไวรัส

การทดสอบฤทธิ์ต้านเชื้อเดงกีไวรัส (Dengue Virus) ซึ่งเป็นสาเหตุของโรคไข้เลือดออก โดยสารสกัดไดคลอโรมีเทน และสารสกัดเอทานอลที่ได้จากผลดิบลิ ทำการศึกษาในหลอดทดลอง ตรวจสอบโดยใช้วิธี MTT method ทำการทดสอบกับเซลล์เพาะเลี้ยงชนิด African green monkey kidney epithelial cells (vero cell) เชื้อไวรัสที่ทดสอบเป็นเชื้อเดงกีไวรัส Dengue virus type 2 strain 16681 โดยบ่มเพาะเซลล์กับเชื้อไวรัสก่อน หลังจากนั้นจึงใส่สารสกัด (Post treatment) เพื่อดูผลการยับยั้งการเพิ่มจำนวนของไวรัสภายในเซลล์ ใช้สารสกัดทั้งสองชนิดที่ความเข้มข้น 12.5 µg/ml ซึ่งเป็นขนาดที่ไม่เกิดพิษต่อเซลล์ ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดไดคลอโรมีเทน และสารสกัดเอทานอล มีความสามารถในการยับยั้งเชื้อเดงกีไวรัสภายในเซลล์ โดยมีร้อยละของการยับยั้งเท่ากับ 32.06 และ 53.53% ส่วนการทดสอบฤทธิ์ฆ่าเชื้อเดงกีไวรัสของสารสกัดไดคลอโรมีเทน และสารสกัดเอทานอลที่ได้จากผลดิบลิ ทำการศึกษาในหลอดทดลองโดยการผสมสารสกัดบ่มกับเชื้อไวรัสโดยตรง จากนั้นจึงตรวจสอบการติดเชื้อไวรัสในเซลล์เพาะเลี้ยง ซึ่งแสดงถึงผลการฆ่าเชื้อไวรัสโดยตรง (Inactivation assay) บันทึกผลจากการลดจำนวนกลุ่มเซลล์ที่ติดเชื้อ (Plaque reduction assay) ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดเอทานอล ขนาด 100 µg/ml มีร้อยละของการฆ่าเชื้อไวรัสได้เท่ากับ 84.93% ทำให้ไวรัสถูก inactivate และเสียความสามารถในการทำให้เซลล์ติดเชื้อ⁽³²⁾

การทดสอบความเป็นพิษ

การทดสอบความเป็นพิษต่อเซลล์ของสารสกัดไดคลอโรมีเทน และสารสกัดเอทานอลที่ได้จากผลดิบลิ ทำการศึกษาในหลอดทดลอง ตรวจสอบโดยใช้วิธี MTT method เพื่อหาค่าความเข้มข้นต่ำสุดที่ทำให้เกิดพิษต่อเซลล์ครั้งหนึ่ง (CC₅₀) ผลการทดสอบพบว่าสารสกัดไดคลอโรมีเทน และสารสกัดเอทานอล มีค่า CC₅₀ เท่ากับ 156.25 และ 625 µg/ml ตามลำดับ โดยสรุปสารสกัดเอทานอลในขนาดที่ไม่เกิดพิษต่อเซลล์ สามารถยับยั้งไวรัสเดงกีที่ติดเชื้อแล้วภายในเซลล์ได้ และยังสามารถยับยั้งเชื้อก่อนเข้าสู่เซลล์ได้อีกด้วย⁽³²⁾

บทสรุป

จากการทบทวนวรรณกรรมสารพฤกษเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพร พริกไทย และดิบลิซึ่งเป็นส่วนประกอบในพิกัดยาตรีภูก พบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับสารพฤกษเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยากันอย่างหลากหลาย โดยในเชิงพบสารออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ สารจินเจอร์อล (gingerols) และสารโชกาออล (shogaols) ซึ่งมีฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาในการบรรเทาอาการท้องอืดท้องเฟ้อ แก้อาการคลื่นไส้ อาเจียน ระบายปวด แก้อักเสบ ส่วนในพริกไทยและดิบลิพบสารที่ออกฤทธิ์ที่สำคัญคือ สารพิเพอริน (piperine) ซึ่งจากการทบทวนวรรณกรรมฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพริกไทย พบว่ามีฤทธิ์ในการเพิ่มการไหลเวียนของเลือดไปยังมดลูก ฤทธิ์ระงับปวด ระบายอาการชัก ด้านการอักเสบ ยับยั้งการบวม และมีฤทธิ์ในการยับยั้งการสร้างไนตริกออกไซด์ ส่วนการทบทวนวรรณกรรมที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของดิบลิ พบว่า ดิบลิมีฤทธิ์ในการลดไขมันสะสมที่ตับ ฤทธิ์ลดการอักเสบ ระบายปวด ด้านการเกิดแผลในกระเพาะอาหาร ทำให้วังงนอน และยังมีผลในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ยับยั้งเซลล์มะเร็งต่อมน้ำเหลือง เซลล์มะเร็งเม็ดเลือดขาว และยังพบว่ามีฤทธิ์ต้านเชื้อไวรัสเดงกีที่เป็นสาเหตุของโรคไข้เลือดออกได้อีกด้วย อย่างไรก็ตามถึงแม้ในปัจจุบันจะมีการศึกษาเกี่ยวกับสารพฤกษเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสมุนไพรที่เป็นองค์ประกอบในพิกัดยาตรีภูกไว้อย่างชัดเจน แต่เมื่อมีการนำสมุนไพรแต่ละชนิดมาใช้ในการรูปแบบของพิกัดยาจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเกี่ยวกับสารพฤกษเคมีและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพิกัดยาตรีภูก เพื่อแสดงให้เห็นถึงข้อมูลของ

สารพฤษเคมีที่เป็นสารออกฤทธิ์ในพิกัดยาและทราบถึงศักยภาพในการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของพิกัดยาตรีภูมิ
ซึ่งจะสามารถใช้เป็นข้อมูลสนับสนุนและส่งเสริมการใช้พิกัดยาตรีภูมิในทางการแพทย์แผนไทยให้มีข้อมูลทาง
วิทยาศาสตร์สนับสนุน เป็นที่ยอมรับของบุคลากรทางการแพทย์ และประชาชนทั่วไป

ตาราง ภาพ และแผนภาพ



1



2



3



4

ภาพที่ 1 ลักษณะของขิง : ลักษณะของต้นขิง (1 – 2), ลักษณะของเหง้าสด (3), ลักษณะเหง้าแห้ง (4)



1



2



3



4

ภาพที่ 2 ลักษณะของพริกไทย : ลักษณะของต้นพริกไทย (1 – 2), ลักษณะของผลสด (3), ลักษณะผลแห้ง (4)



1

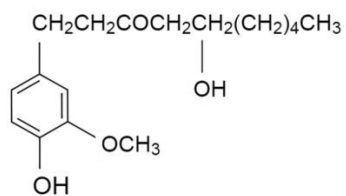


2

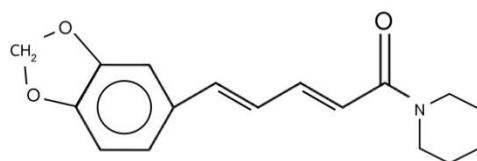


3

ภาพที่ 3 ลักษณะของดีปลี : ลักษณะของต้นพริกไทย (1), ลักษณะของผลสด (2), ลักษณะผลแห้ง (3)



1



2

ภาพที่ 4 สูตรโครงสร้างทางเคมีของสารออกฤทธิ์ที่สำคัญ : Gingerols สารออกฤทธิ์สำคัญที่พบในขิง (1),
Piperine สารออกฤทธิ์สำคัญที่พบในพริกไทยและติปลี (2)

เอกสารอ้างอิง

1. มูลนิธิฟื้นฟูส่งเสริมการแพทย์แผนไทยเดิมฯ โรงเรียนอายุรเวท (ชีวกโกมารภัจจ์). (2548). **ตำราเภสัชกรรมไทย**. พิมพ์ครั้งแรก. กรุงเทพฯ : พิมพ์เศศ พรินท์ติ้ง เซ็นเตอร์.
2. นภาพร พัฒนาเจริญชัย และอรุณพร อิฐรัตน์. (2560). ฤทธิ์ต้านการแพ้ของพิกัดยาตรีภูฏก ตรีผลา และตรีสาร. **ธรรมศาสตร์วารสาร**. ปีที่ 17 (ฉบับที่ 4), 548-549.
3. โชติกา เทียบคำ ศุภชัย ตียวรนนท์ และธนิสร ปทุมานนท์. (2018). “ชิงแห้ง” สมุนไพรที่ใช้ทางเภสัชกรรมไทยตามศาสตร์การแพทย์แผนไทย. **วารสารมนุษยศาสตร์และสังคมศาสตร์ มหาวิทยาลัยราชภัฏสุรินทร์**. ปีที่ 20 (ฉบับพิเศษ), 53-62.
4. นวลน้อย จุฑะพงษ์ และศจีรา คุปพิทยานันท์. (2557). **ฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของน้ำมันขิงต่อกล้ามเนื้อเรียบของหลอดลมที่แยกจากกายของหนูขาว**. รายงานการวิจัยสาขาวิชาสัตววิทยา สำนักวิชาวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี.
5. Department of Medical Sciences. (2019). **Thai Herbal Pharmacopoeia. Vol.1**. Nonthaburi : Ministry of Public Health.
6. อารยา ข้อคำ. (2017). สารพฤษเคมีจากพริกไทยดำและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา, **PKRU SciTech JOURNAL**. ปีที่ 1 (ฉบับที่ 2), 29-31.
7. Department of Medical Sciences. (2009). **Thai Herbal Pharmacopoeia. Vol.1**. Nonthaburi : Ministry of Public Health.
8. คณะอนุกรรมการจัดทำตำราอ้างอิงยาสมุนไพรไทย. (2560). ดีปลี (DI PLI). **วารสารการแพทย์แผนไทยและแพทย์ทางเลือก**. ปีที่ 15 (ฉบับที่ 3), 379-383.
9. Department of Medical Sciences. (2007). **Thai Herbal Pharmacopoeia. Vol.2**. Nonthaburi : Ministry of Public Health.
10. วันดี กฤษณพันธ์. พฤษเคมีเบื้องต้น. ใน นพมาศ สุนทรเจริญนนท์ (บรรณาธิการ). (2544). **เภสัชวินิจฉัยยาและผลิตภัณฑ์จากธรรมชาติ เล่มที่1**. กรุงเทพฯ : แสงเทียนการพิมพ์. 34-102.
11. ลักษณะ เจริญใจ, วิภาวี เสาหิน และปรีชา บุญจุง. (2556). การศึกษาองค์ประกอบของน้ำมันระเหยง่ายจากเหง้าขิงสดและแคปซูลขิงในประเทศไทย. **วารสาร เภสัชศาสตร์อีสาน**. ปีที่ 9 (ฉบับที่1), 52-63.
12. Johji Y, Keizo M, Takeshi C, Tokunosuke S, Hajime F, Toshiaki T, Kimiko N and Toshihiro N. (1985). Chologagic effect of ginger and its active constituents. **Journal of ethnopharmacology**. Vol.13 (No.2), 217-225.
13. Shim S, Kim S, Choi D-S, Kwon Y-B and Kwon J. (2011). Anti-inflammatory effects of [6]-shogaol: Potential roles of HDAC inhibition and HSP70 induction. **Food and chemical toxicology**. Vol.49 (No.11), 2734-40.

14. Li F, Nitteranon V, Tang X, Liang J, Zhang G, Parkin KL, Hu Q. (2012). In vitro antioxidant and anti-inflammatory activities of 1-dehydro-[6]-gingerdione, 6-shogaol, 6-dehydroshogaol and hexahydrocurcumin. **Food chemistry**. Vol.135 (No.2), 332-7.
15. Iwami M, Shiina T, Hirayama H, Shima T, Takewaki T, Shimizu Y. (2011). Inhibitory effects of zingerone, a pungent component of *Zingiber officinale* Roscoe, on colonic motility in rats. **Journal of natural medicines**. Vol.65 (No.1), 89-94.
16. Parmar VS, Jain SC, Bisht KS, Jain R, Taneja P, Jha A, Tyagi OD, Prasad AK, Wengel J, Olsen CE, Boll PM. (1997). Phyto chemistry of the genus Piper. **Phytochemistry**. Vol.46 (No.4), 597-673.
17. Pradip G, Vijay C, Priya S, Sujata L, Mahendra H, Harish L. (2014). Recent alkaloids from *Dalbergia sissoo* and various herbs as anticancer agents. **International Journal of Traditional System of Medicine**. Vol.1, 28-33.
18. ลักษณะ เจริญใจ. (2551). **ขิง สมุนไพรในครัวเรือน**. สืบค้นเมื่อวันที่ 4 กันยายน 2562 จาก URL. www.phargarden.com.
19. Choi WH, Jiang M and Chu J. (2013). Antiparasitic effects of *Zingiber officinale* (Ginger) extract against *Toxoplasma gondii*. **Journal of Applied Biomedicine**. Vol.11 (No.1), 15-26.
20. El-Abhar HS, Hammad LN and Gawad HS. (2008). Modulating effect of ginger extract on rats with ulcerative colitis. **Journal of ethnopharmacology**. Vol.118 (No.3), 367-372.
21. อินทซ์ ศักดิ์ภักดีเจริญ, สุนิตา มากชูชิต และอรุณพร อัฐรัตน์. (2557). การทดสอบฤทธิ์ยับยั้งการหลั่งไนตริกออกไซด์ของสารสกัดสมุนไพรผสม. **ธรรมศาสตร์เวชสาร**. ปีที่ 14 (ฉบับที่ 1), 7-11.
22. Ekowati H, Achmad A, Prasasti E, Wasito H, Sri K, Hidayati Z, Ekasari T. (2012). *Zingiber officinale*, *Piper retrofractum* and combination induced apoptosis and p53 expression in myeloma and WiDr cell lines. **HAYATI Journal of Biosciences**. Vol.19 (No.3), 137-140.
23. จงจินตน์ รัตนานันท์ชัย. (2530). **ผลของ piperine ต่อการไหลเวียนของเลือดที่ไปยังมดลูก** วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต สาขาวิชาสรีรวิทยา มหาวิทยาลัยมหิดล.
24. Tasleem F, Azhar I, Ali SN, Perveen S and Mahmood ZA. (2014). Analgesic and anti-inflammatory activities of *Piper nigrum* L. **Asian Pacific journal of tropical medicine**. Vol.7 (No.1), S461-S468.
25. Bukhari IA, Alhumayyd MS, Mahesar AL and Gilani AH. (2013). The analgesic and anticonvulsant effects of piperine in mice. **Journal of Physiology and Pharmacology**. Vol.64 (No.6), 789-794.

26. Tangyuenyongwatana P and Gritsanapan W. (2014). Prasapalai: An essential Thai traditional formulation for primary dysmenorrhea treatment. **TANG**. Vol.4 (No.2), 10-1.
27. Kim KJ, Lee MS, Jo K, Hwang JK. (2011). Piperidine alkaloids from *Piper retrofractum* Vahl. protect against high fat diet induced obesity by regulating lipid metabolism and activating AMP-activated protein kinase. **Biochemical and Biophysical Research Communications**. Vol.411 (No.1), 219–225.
28. Sireeratawong S, Itharat A, Lerdvuthisopon N, Piyabhan P, Khonsung P, Boonraeng S, Jaijoy K. (2012). Anti-Inflammatory, analgesic and antipyretic activities of the ethanol extract of *Piper interruptum* Opiz. and *Piper chaba* L. **ISRN pharmacology**. Vol.2012,1-6.
29. Sarfaraz S, Najam R and Sarfaraz A. (2014). CNS depressant, sedative and anxiolytic activity of ethanolic extract of fruit of *Piper chaba* revealed after neuropharmacological screening. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**. Vol.6 (No.11), 186-189.
30. เนตรนภา พรหมสุวรรณ. (1998). การศึกษาสารต้านเชื้อจากผลดิบปลี. โครงการพิเศษสาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่.
31. Phatthalung PN, Chusri S and Voravuthikunchai SP. (2012). Thai ethnomedicinal plants as resistant modifying agents for combating *Acinetobacter baumannii* infections. **BMC Complementary and Alternative Medicine**. Vol.12 (No.1), 1-8.
32. Klawikkan N, Nukoolkarn V, Jirakanjanakit N, Yoksan S, Wiwat C and Thirapanmethee K. (2011). Effect of Thai medicinal plant extracts against Dengue virus in vitro. **Mahidol University Journal of Pharmaceutical Science**. Vol.38 (No.1-2), 13-18.

สารพฤกษเคมีจากพริกไทยดำและฤทธิ์ทางเภสัชวิทยา

Phytochemicals from *Piper nigrum* and their pharmacological effects

อารยา ช่อคำ*

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. Pepperorns 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) สามารถเจริญเติบโตได้ดีในเขตร้อนชื้นผลของพริกไทยดำมีขนาดเล็กมีเส้นผ่านศูนย์กลางประมาณ 3-4 มิลลิเมตร ผลอ่อนจะมีสีเขียวเป็นพวง รูปร่างกลม ผิวเรียบ (ภาพที่ 2) ส่วนผลสุกจะมีสีดำ ผิวขรุขระ เมื่อนำผลสุกมากำจัดเปลือกออกจะได้พริกไทยขาว ซึ่งมีกลิ่นหอมน้อยกว่าเนื่องจากเปลือกสีดำซึ่งมีน้ำมันหอมระเหยถูกกำจัดออกไป (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 นอกจากนี้ยังพบว่ามีสารอื่น 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 กลุ่มพบว่ามียุทธียับยั้งการเจริญเติบโตของเชื้อ *Leishmania donovani* ซึ่งเป็นเชื้อจุลชีพที่ทำให้เกิดโรคไลชมาเนีย [13] มียุทธียับยั้งเชื้อแบคทีเรียชนิด *Escherichia coli* และ *Staphylococcus aureus* [14], [15] ด้านการเจริญเติบโตของเชื้อ *Candida albicans* ซึ่งเป็นสาเหตุของการเกิดเชื้อรา [15] ด้านการเกิดอนุมูลอิสระ [16] และด้านอาการท้องเสีย [17] ซึ่งจะเห็นได้ว่าการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสารประกอบต่าง ๆ ในพริกไทยดำ และฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารมาอย่างต่อเนื่องจนถึงปัจจุบัน ดังนั้นบทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมสารพฤษเคมีหลักที่พบมากในพริกไทยดำ และกลไกการออกฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาของสารต่าง ๆ เหล่านี้ เพื่อเป็นข้อมูลในการต่อยอดศึกษาวิจัยเพิ่มเติม

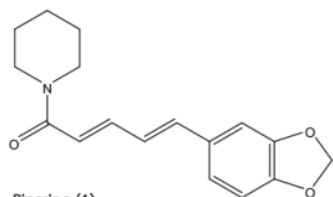


ภาพที่ 3 ผลสุกพริกไทยดำและผลสุกที่กำลังจัดเปลือกออก [2]

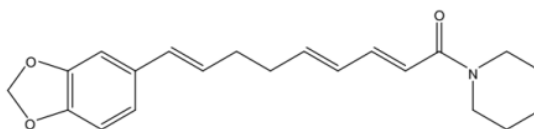
องค์ประกอบหลักและโครงสร้างทางเคมีของสารพฤษเคมีในพริกไทยดำ

พบว่าในพริกไทยดำแห้งน้ำหนัก 100 กรัม จะประกอบด้วยน้ำ 9.5-12.0 กรัม

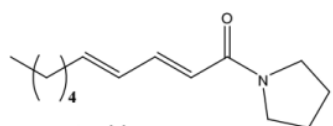
แป้ง (starch) 25.8-44.8 กรัม เส้นใย (fiber) 9.7-17.2 กรัม โปรตีน 10.9-12.7 กรัม ฟิเพอริน 4.9-7.7% น้ำมันหอมระเหย ซึ่งส่วนใหญ่เป็นสารกลุ่ม monoterpenes และ ses-qui-terpenes 1.0-1.8% [18] จากการศึกษาสาร พฤษเคมีในผลพริกไทยดำพบสารอัลคาลอยด์พวกเอไมด์ (amides) ชนิดต่าง ๆ เช่น พวก piperidine amides ได้แก่ ฟิเพอริน (piperine) (1) ไดไฮโดรฟิเพอโนนาลีน (dihydropiperonaline) (2) พวก pyrrolidine amides เช่น ซาร์เมนทีน (sarmentine) (3) ซาร์เมนโทซีน (sarmentosine) (4) พวก isobutyl amides ได้แก่ ฟิเพอราไมด์ (piperamide) (5) เรโทรแฟรคทาไมด์เอ (retrofractamide A) (6) เพลลิตอรีน (pellitorine) (7) และฟิเพอริไซด์ (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)



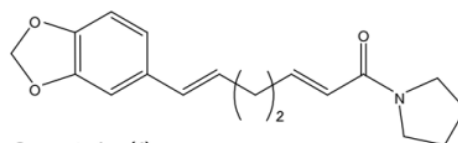
Piperine (1)



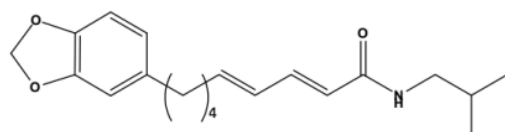
Dihydropiperonaline (2)



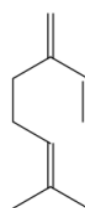
Sarmentine (3)



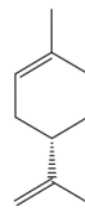
Sarmentosine (4)



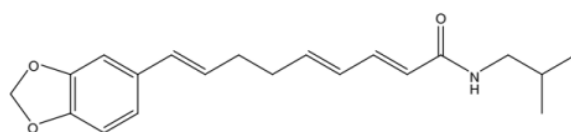
Piperamide (5)



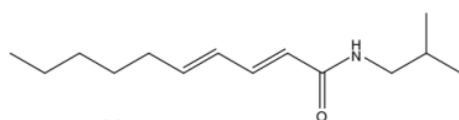
Myrcene (10)



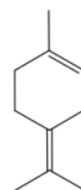
(-)-Limonene (11)



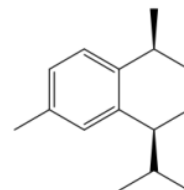
Retrofractamide A (6)



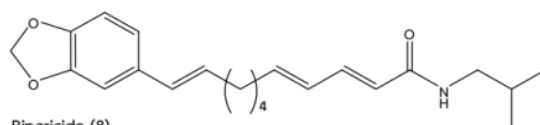
Pellitorine (7)



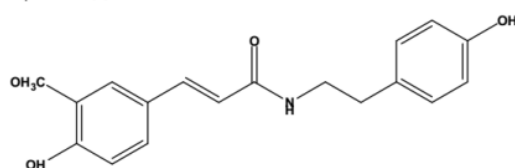
Terpinolene (12)



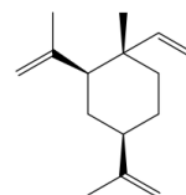
Calamenene (13)



Pipericide (8)



N-trans-feruloyl tyramine (9)



Beta-elemene (14)

ภาพที่ 4 โครงสร้างของสารประกอบที่พบในพริกไทยดำ

กลไก การออกฤทธิ์ ทางเภสัชวิทยา ของพฤษเคมีในพริกไทยดำ

ฤทธิ์ต้านอาการท้องเสีย (anti-diarrheal activity) อาการท้องเสียเกิดจากการบีบตัวของลำไส้ที่มากกว่าปกติและมีการหลั่งของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ออกมาสู่ภายในท่อลำไส้มากเกินไป ได้มีการศึกษาในหนูทดลองโดยเหนี่ยวนำให้หนูทดลองท้องเสียด้วยน้ำมันละหุ่ง (castor oil) และแมกนีเซียมซัลเฟต (magnesium sulphate; $MgSO_4$) จากนั้นจึงให้สารสกัดหยาบจากพริกไทยดำ พบว่าสารจากพริกไทยดำมีส่วนของอัลคาลอยด์เป็นหลักคาร์โบไฮเดรตบางชนิดและสารอื่น ๆ ซึ่งมีส่วนช่วยให้ลำไส้ลดการหลั่งน้ำและอิเล็กโทรไลต์ (antisecretory effect) และลดการบีบตัวของลำไส้ (antimotility effect) ในขณะเดียวกันสารในพริกไทยดำยังเพิ่มการดูดน้ำและอิเล็กโทรไลต์กลับเข้าสู่ร่างกาย นอกจากนี้ยังพบว่าสารมีการยับยั้งกระบวนการสังเคราะห์พรอสตาแกลนดิน (prostaglandin) ซึ่งเป็นอีกสาเหตุของการเกิดท้องเสียอีกด้วย [17], [21] ซึ่งกลไกอาจเกิดจากสารไปยับยั้งการทำงานของ cyclic adenosine mono phosphate (cAMP) ที่ผนังลำไส้ ส่งผลให้ Ca^{2+} เข้าสู่เซลล์ลำไส้ลดลง ดังนั้น Cl^- channels และ K^+ channels จึงปิดลง การหลั่งของน้ำและอิเล็กโทรไลต์ออกสู่ภายในลำไส้จึงลดลง [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 สารฟิเพอรินมีฤทธิ์ต้านมะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) จากการ ศึกษาในเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากเพาะเลี้ยง มีค่า IC_{50} ประมาณ 17.12 ไมโครกรัมต่อมิลลิลิตร กลไกการออกฤทธิ์ในระดับโมเลกุลของสารฟิเพอรินต่อการต้านมะเร็งต่อมลูกหมากคือ ยับยั้งการทำงานของ NF- κ B, STAT-3 และตัวรับฮอร์โมนแอนโดรเจน (androgen receptor, AR) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ต่อมลูกหมาก [25] และในปีเดียวกันมีการศึกษาของ Ouyang และคณะ ได้ศึกษาฤทธิ์ของสารฟิเพอรินจากพริกไทยดำต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งต่อมลูกหมากเพาะเลี้ยงชนิด DU145, PC-3 และ LNCaP พบว่าสารฟิเพอรินยับยั้งวัฏจักรเซลล์โดยเพิ่มระดับโปรตีน 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) แต่หากได้รับในปริมาณที่สูงจะมีฤทธิ์ฆ่าเชื้อรา (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 และสเตียรอยด์ 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] พบว่าสารพิเพอริดีนและพิเพอรีนจากพริกไทยดำจะลดปริมาณของ 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., Andreguetti, 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] Pongkorpsakol, 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] Samykutty, 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., Shravani, 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.