การใช้ประโยชน์ทางยาพื้นบ้าน สารพฤกษเคมี และฤทธิ์ทางชีวภาพของมะข่วง

Ethnomedical uses, Phytochemicals and Biological Activities of *Zanthoxylum rhetsa*

พิชิต สุดตา*

Pichit Sudta*

หน่วยวิจัยเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ สาขาวิชาเคมี คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยราชภัฏเพชรบุรี

Research Unit of Natural Product Chemistry, Division of Chemistry, Faculty of Science and Technology

Phetchaburi Rajabhat University

วันที่รับบทความ 24 ตุลาคม พ.ศ. 2557

วันที่ตอบรับตีพิมพ์ 15 กุมภาพันธ์ พ.ศ. 2558

บทคัดย่อ

มะข่วง (*Zanthoxylum rhetsa*, ชื่อพ้อง; *Z. budranga* Wall. Ex. DC., *Z. limonella*) เป็นไม้ยืนต้นขนาดกลาง ซึ่งมีเปลือกไม้สีอ่อน เจริญในพื้นที่เขตร้อนหรือพื้นที่เขตอบอุ่นของโลก สำหรับในประเทศไทยส่วนมากพบพืชชนิดนี้ในพื้นที่ทางภาคเหนือ มะข่วงถูกใช้เป็นยาแผนโบราณสำหรับรักษาโรคชนิดต่างๆ อย่างหลากหลาย จากการค้นข้อมูลแสดงให้เห็นว่ามีสารแอลคาลอยด์เป็นสารกลุ่มหลักและสารกลุ่มรอง คือ ลิกแนน คูมาริน เอไมด์ และเทอร์พีน มีข้อมูลจำนวนมากที่ชี้ให้เห็นถึงการมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่หลากหลายของสารพฤกษเคมีที่เป็นองค์ประกอบ โดยแสดงฤทธิ์ยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ต้านออกซิเดชัน ต้านการอักเสบ และฤทธิ์ต้านมะเร็ง จากข้อมูลที่มะข่วงมีความสำคัญทางด้านยาเป็นอย่างมาก บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมข้อมูลที่เป็นปัจจุบันเกี่ยวกับการใช้ประโยชน์ทางยาพื้นบ้าน สารพฤกษเคมี และฤทธิ์ทางชีวภาพของมะข่วง

คำสำคัญ : สารพฤกษเคมี ฤทธิ์ทางชีวภาพ มะข่วง

Abstract

Zanthoxylum rhetsa (syn. *Z. budranga* Wall. Ex. DC., *Z. limonella*) is a medium-sized tree with pale corky bark that is distributed in the tropical and temperate regions of the world. In Thailand, this plant is found mainly in the Northern area. *Z. rhetsa* has been widely used in folk medicine to treat various diseases. The review reveals that alkaloids are the major substances of *Z. rhetsa* and the minor are lignans, coumarins, amides, and terpenes. There are several data in the literature indicating a great variety of biological activities of the isolated phytochemicals, which exhibits antibacterial, antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities. In view of the enormous medicinal importance of *Z. rhetsa,* this review aimed to compile the currently available information on its ethnomedicinal uses, phytochemicals and biological activities.

Keywords : phytochemicals / biological activities / *Zanthoxylum rhetsa*

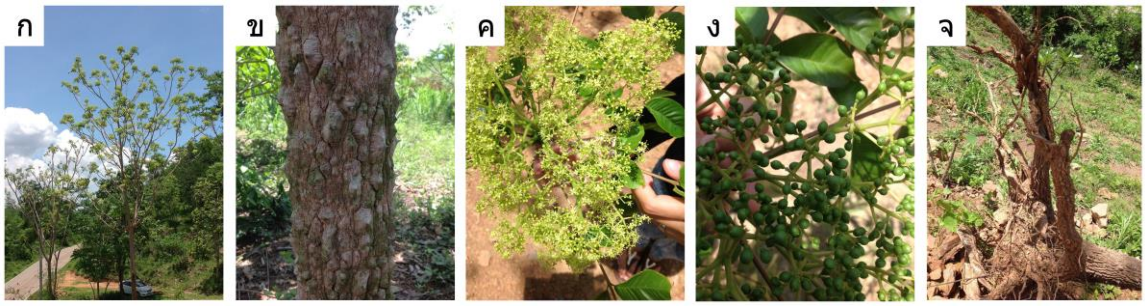
***Corresponding author. E-mail** : pichitsud@gmail.com

บทนำ

นับเป็นเวลาหลายพันปีมาแล้วที่มนุษย์มีการนำสารผลิตภัณฑ์จากพืชมาใช้ประโยชน์เพื่อสนองความต้องการทั้งทางด้านอาหาร เครื่องนุ่งห่ม เครื่องสำอาง วัสดุสิ่งก่อสร้าง โดยเฉพาะอย่างยิ่งการนำมาใช้เพื่อเป็นยารักษาโรค มีสารจากพืชหลายชนิดที่ถูกนำมาใช้ประโยชน์ทางยาในยุคแรกๆ เช่น ควินิน มอร์ฟีน แอสไพริน ไดจิทอ็กซิน เป็นต้น (Newman & Cragg., 2007) สืบเนื่องจากการค้นพบและการนำมาใช้ประโยชน์ทางยา ผนวกกับการอุบัติขึ้นของโรคร้ายบางชนิดที่ยากต่อการรักษาอันมีสาเหตุมาจากการติดเชื้อแบคทีเรีย เชื้อไวรัส เชื้อรา หรือโรคอื่นๆ เช่น โรคเอดส์ โรคความจำเสื่อม และโรคมะเร็ง เป็นต้น ทำให้งานวิจัยทางด้านสารผลิตภัณฑ์ธรรมชาติเริ่มมีบทบาทอย่างมากต่อการค้นหาโมเลกุลต้นแบบชนิดใหม่ที่อาจนำไปประยุกต์ใช้ในทางการแพทย์เพื่อบรรเทา บำบัดหรือรักษาโรคร้ายแรงชนิดใหม่ที่อาจเกิดขึ้นพร้อมๆกับการพัฒนาทางด้านเทคโนโลยีในยุคปัจจุบัน (Colegate & Molyneux., 2008) ประเด็นหลักของการที่นักวิทยาศาสตร์เล็งเห็นถึงคุณค่าในการนำมาใช้ประโยชน์เชิงการแพทย์ของพืชที่นอกเหนือจากความปลอดภัยในการใช้ประโยชน์แล้ว อาจเป็นเพราะการค้นพบว่า พืชเป็นสิ่งมีชีวิตที่สามารถผลิตสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิที่มีความหลากหลายทั้งทางด้านโครงสร้างทางเคมี และการแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพ ดังนั้นไม่ว่าจะมีการเกิดขึ้นของเชื้อโรคชนิดใหม่มากเพียงใดก็ตาม ความหลากหลายของพืชพรรณยังถือเป็นแหล่งสำคัญสำหรับการค้นพบโมเลกุลยาชนิดใหม่ที่มีประสิทธิภาพสูงในการรักษาเช่นเดียวกัน พืชในสกุล *Zanthoxylum* อยู่ในวงศ์ Rutaceae ซึ่งถูกค้นพบเมื่อปี ค.ศ. 1757 โดย Linnaeus คำว่า *Zanthoxylum* มาจากภาษากรีก “xanthan xylon” หมายถึง “Yellow Wood” ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของเปลือกและเนื้อไม้ของพืชในสกุลนี้ นับเป็นพืชอีกชนิดหนึ่งที่มีความหลากหลายทั้งทางด้านสปีชีส์โดยพบว่ามีมากถึง 549 สปีชีส์ (Global Biodiversity Information Facility, 2010) และมีความหลากหลายทางด้านโมเลกุลของสารออกฤทธิ์ทางชีวภาพ จึงเป็นเหตุให้พืชในกลุ่มนี้ถูกนำมาใช้ประโยชน์อย่างมากมาย เช่น ทางด้านอุตสาหกรรม เกษตรกรรม และทางด้านการแพทย์แผนโบราณ เป็นต้น (Seidemann, 2005) พบพืชสกุลนี้มากในแถบทวีปเอเชีย ออสเตรเลีย และทวีปแอฟริกา ซึ่งในประเทศไทยพบมากที่สุดในพื้นที่ภาคเหนือ พบบ้างในภาคกลาง ภาคตะวันออก ภาคตะวันตก ภาคตะวันออกเฉียงหนือ และภาคใต้ โดยที่มีรายงานการค้นพบในประเทศไทยทั้งหมด 4 ชนิด ได้แก่ มะมาด (*Zanthoxylum acanthopodium* DC.) ห่อเจียว (*Zanthoxylum armatum* DC.) มะแขว่น (*Zanthoxylum* Wall. Ex Hook. f.) และมะข่วง (*Zanthoxylum rhetsa* (Roxb.) DC.) (Suksathan *et al*., 2009)

มะข่วง (*Zanthoxylum rhetsa* (Roxb.) DC.) มีชื่อพ้องคือ *Z. limonella* และ *Z. budraga* Wall Ex. DC. (Somanabandhu *et al*., 1992; Suksathan *et al*., 2009) พบมากในภาคเหนือของประเทศไทย ซึ่งปลูกเพื่อใช้เป็นเครื่องเทศน์ชูรสอาหาร และปลูกเพื่อเป็นสินค้า จัดเป็นไม้ยืนต้นสูงประมาณ 10-20 เมตร มีหนามรอบลำต้นและกิ่ง ใบเป็นใบประกอบแบบขนนกปลายคี่หรือคู่เรียงสลับ ออกดอกตรงปลายกิ่งช่วงเดือนเมษายน เป็นดอกไม่สมบูรณ์เพศ แยกเพศคนละต้น ติดผลประมาณปลายเดือนเมษายนถึงเดือนสิงหาคม มีผลค่อนข้างกลม เมล็ดขนาดเล็กเป็นมันสีดำมีน้ำมันเป็นองค์ประกอบ (ภาพที่ 1) (Suksathan *et al*., 2009) นอกจากจะพบมะข่วงในพื้นที่ภาคเหนือแล้ว ยังสามารถพบมะข่วงในบางพื้นที่ของภาคตะวันตกที่มีสภาพภูมิอากาศหนาวเย็น และมีฝนตกชุกในช่วงฤดูฝน โดยเฉพาะอย่างยิ่งในบางพื้นที่ของจังหวัดเพชรบุรี เช่น อำเภอหนองหญ้าปล้อง อำเภอเขาย้อย และอำเภอแก่งกระจาน โดยมีกลุ่มชาติพันธุ์กระเหรี่ยงและลาวโซ่งที่อาศัยอยู่ในพื้นที่ได้ทำการเพาะปลูกสำหรับใช้เป็นอาหาร และนำมาใช้เป็นยาสมุนไพรโดยชนกลุ่มนี้เรียกพืชชนิดนี้ว่า “มะแข่น มะแขว่น พริกพราน หรือพริกนายพราน” จากการสืบค้นผ่านฐานข้อมูลวิจัย SciFinder เป็นหลัก โดยใช้คำสำคัญ *Zanthoxylum rhetsa* เพื่อสืบค้นข้อมูลงานวิจัยตั้งแต่ปี ค.ศ. 1959 ถึง ปี ค.ศ. 2014 พบว่ามีรายงานการวิจัยที่ศึกษาถึงประเด็นต่างๆ ของพืชชนิดนี้อยู่พอสมควร และเพื่อเป็นประโยชน์ต่อนักเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ ในการศึกษาวิจัยต่อยอดอันจะนำไปสู่การค้นพบโมเลกุลต้นแบบชนิดใหม่ที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพต่างจากที่มีรายงานการวิจัยอยู่เดิมแล้ว

ของมะข่วง โดยเน้นความสำคัญที่ว่า "*พืชชนิดเดิม ต่างภูมิประเทศ ต่างภูมิอากาศ ต่างโครงสร้างทางเคมี และต่างฤทธิ์ทางชีวภาพ*" บทความนี้จึงได้รวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับการใช้ประโยชน์ด้านการแพทย์พื้นบ้านของมะข่วง ตลอดจนการรวบรวมข้อมูลโครงสร้างสารพฤกษเคมี และปริมาณของสารที่พบซึ่งนำเสนอเป็นร้อยละโดยน้ำหนักของสารสกัดพืช ตลอดทั้งการให้ข้อมูลแหล่งที่มาที่แตกต่างกันของตัวอย่างพืชที่ใช้ในการวิจัยและนำเสนอข้อมูลฤทธิ์ทางชีวภาพของบางสารที่น่าสนใจ



ภาพที่ 1 ส่วนของพืชมะข่วง (*Zanthoxylum rhetsa*); **ก**) ต้นมะข่วง **ข**) หนามรอบลำต้น **ค**) ดอก **ง**) ใบและผล **จ**) ราก (*ที่มา*: ถ่ายภาพโดยผู้เขียน)

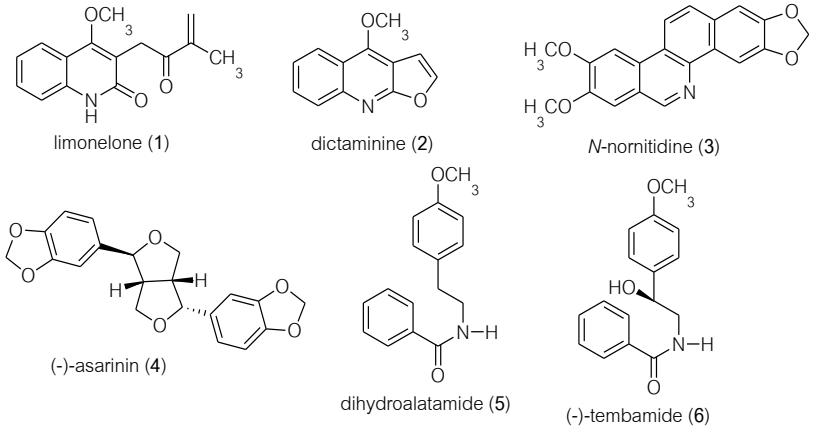
การใช้ประโยชน์ทางด้านยาพื้นบ้าน (Ethnomedical uses)

เนื่องจากมะข่วงเป็นพืชในวงศ์ส้มจึงมีน้ำมันหอมระเหยเป็นองค์ประกอบหลักที่ส่วนผลและใบ ทำให้ผลและใบของมะข่วงมีกลิ่นหอม และมีรสชาติเผ็ดร้อน ส่วนใหญ่จะนำส่วนนี้มาใช้ประกอบเป็นอาหาร หรือเป็นเครื่องเทศชูรส (Payum *et al*., 2013) นอกจากนี้ยังมีการนำส่วนต่างๆของมะข่วงมาใช้ในการบำบัดรักษาอาการของโรคต่างๆ ตามหลักของแพทย์แผนโบราณ โดยที่ส่วนต่างๆ ของมะข่วงมีสรรพคุณทางยาพื้นบ้านดังนี้ ***ลำต้น*** บรรเทาอาการท้องอืด โรคท้องร่วง โรคไขข้อ โรคทางเดินปัสสาวะ ***หนามลำต้น*** ใช้ละลายน้ำทาเพื่อบรรเทาอาการปวดเต้านมของหญิงวัยมีบุตร (Lalitharani *et al*., 2010) ***เปลือกราก*** ใช้ในการกระตุ้นเซลล์ประสาท รักษาสมดุลน้ำตาลในเลือด และใช้แก้อาการอักเสบของแผลต่างๆ ***ผล*** รักษาอหิวาตกโรค หลอดลมอักเสบ โรคหอบหืด บรรเทาอาการปวดฟัน และโรคหัวใจ ***น้ำมันหอมระเหยจากผล*** มีสมบัติต้านเชื้อจุลชีพ คลายกล้ามเนื้อเกร็ง ลดอาการอักเสบ และมีสมบัติเป็นยาชา (Ghani, 1998; Chowdhury *et al*., 1994; Reddy & Jose, 2011)

สารพฤกษเคมีที่เป็นองค์ประกอบของมะข่วง (Phytochemicals of *Z. rhetsa*)

ลำต้น (stem)

สารสกัดชั้นไดคลอโรมีเทนของส่วนต้นมะข่วง (*ข้อมูลแหล่งของพืช*; จังหวัดเชียงใหม่ ประเทศไทย) มีสารพฤกษเคมีที่เป็นองค์ประกอบในกลุ่มแอลคาลอยด์ ได้แก่ ควิโนโลนแอลคาลอยด์ คือ limonelone (**1**, 0.04%) ฟิวโรควิโนลีนแอลคาลอยด์ คือ dictaminine (**2**, 0.53%) เบนโซฟีแนนทรีดีนแอลคาลอยด์ คือ *N*-nornitidine (**3**, 0.02%) สารในกลุ่มลิกแนน คือ (-)-asarinin (**4**, 0.02%) และสารแอโรมาติกเอไมด์ ได้แก่ dihydroalatamide (**5**, 0.52%) และ (-)-tembamide (**6**, 0.17%) (Tangjitjaroenkun *et al*., 2012) ซึ่งโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบในลำต้นแสดงในภาพที่ 2



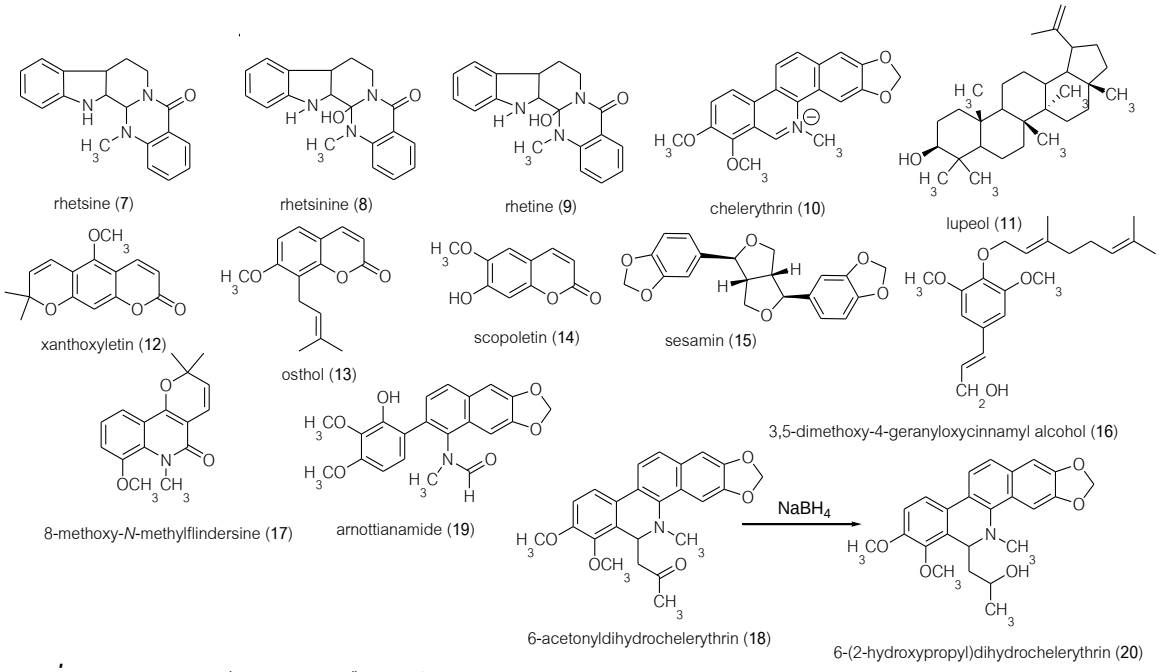
ภาพที่ 2 สารพฤกษเคมีจากส่วนลำต้น

เปลือกลำต้น (stem bark)

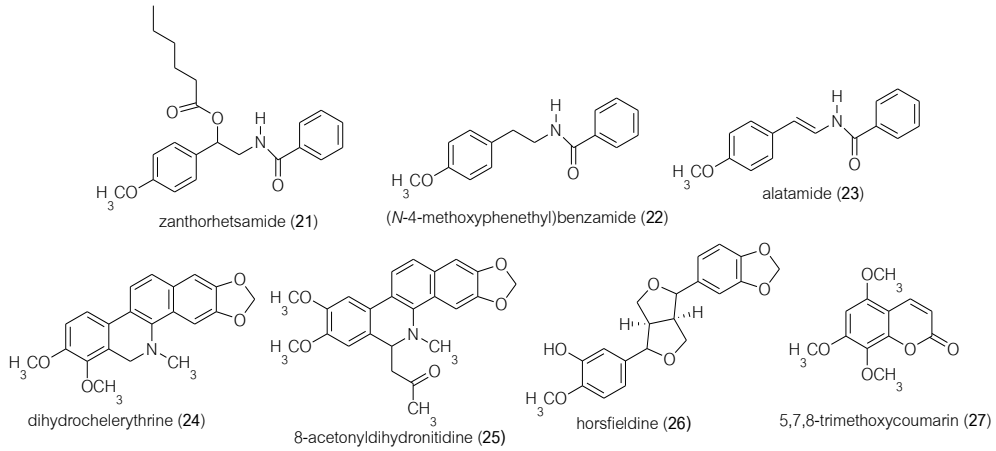
เมื่อปี ค.ศ. 1959 กลุ่มวิจัยของ Chatterjee พบว่าส่วนเปลือกของลำต้นมะข่วง (*ข้อมูลแหล่งของพืช*; เมือง Kerala และเมือง Assam ประเทศอินเดีย) มีสารควิโนลีนเป็นองค์ประกอบซึ่งได้แก่ rhetsine (**7**, 0.01%) rhetsinine (**8**, 0.05%) rhetine (**9**, 0.01%) และ chelerythine (**10**, 0.014%) และพบว่ามีสาร lupeol (**11**) เป็นสารหลักซึ่งมีมากถึง 0.7% (Chatterjee *et al*., 1959) นอกจากนี้กลุ่มวิจัยของ Somanabandhu ได้ทำการแยกสารองค์ประกอบจากส่วนเปลือกลำต้นมะข่วง (*ข้อมูลแหล่งของพืช*; อุทยานแห่งชาติรามคำแหง จังหวัดสุโขทัย ประเทศไทย) พบว่ามีสารพฤกษเคมีที่เป็นองค์ประกอบได้แก่ rhetine (**9**, 0.03%) lupeol (**11**, 52.8%) xanthoxyletin (**12**, 0.4%) osthol (**13**,0.28%) และ scopoletin (**14**, 0.37%) (Somanabandhu *et al*., 1992) และเมื่อปี ค.ศ. 2000 Ahsan และคณะ (Ahsan *et al*., 2000) ได้แยกสารองค์ประกอบจากสารสกัดชั้นปิโตรเลียมอีเทอร์ของเปลือกต้นมะข่วง (*ข้อมูลแหล่งของพืช*; เมือง Dhaka ประเทศบังกลาเทศ) โดยจากการวิจัยครั้งนี้พบว่ามีสารสำคัญที่สามารถแยกได้คือ สาร **12** (0.0006%) สาร sesamin (**15**, 0.0012%) 3,5-dimethoxy-4-geranyloxycinnamyl alcohol (**16**, 0.0014%) และ 8-methoxy-*N*-methylfrindersine (**17**, 0.0015%) จากข้อมูลการแยกสารของ Ahsan และคณะ จะเห็นได้ว่าปริมาณสารทุกชนิดที่แยกได้มีปริมาณค่อนข้างน้อย

การศึกษาองค์ประกอบทางเคมีจากเปลือกต้นของมะข่วงมีมาอย่างต่อเนื่องจนกระทั่ง Sreelekha และคณะ (2014) ได้ทำการแยกสารองค์ประกอบจากเฉพาะส่วนหนามของเปลือกลำต้น (prickles on the stem bark) พบสารไอโซควิโนลีนแอลคาลอยด์ 2 สารคือ 6-acetonyldihydrochelerythrin (**18**) และ arnottianamide (**19**) นอกจากนี้ยังได้สังเคราะห์สารอนุพันธ์ของสาร **18** ด้วยปฏิกิริยารีดักชันโดยใช้โซเดียมโบโรไฮไดรด์ (sodium borohydride, $NaBH_4$) ได้สารประกอบ 6-(2-hydroxypropyl)dihydrochelerythrine (**20**) เป็นสารผลิตภัณฑ์ ซึ่งโครงสร้างของสารพฤกษเคมีจากส่วนเปลือกต้นมะข่วง แสดงในภาพที่ 3 นอกจากพฤกษเคมีองค์ประกอบที่พบในส่วนเปลือกลำต้นที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น ยังมีรายงานการวิจัยของ Tantapakul และคณะ ที่ได้ทำการแยกสารพฤกษเคมีจากตัวอย่างพืชมะข่วงรวมกันทั้งส่วนเปลือกลำต้นและราก (*ข้อมูลแหล่งของพืช*; จังหวัดเชียงราย ประเทศไทย) ผลการวิจัยพบว่ามีสารองค์ประกอบชนิดใหม่คือ zanthorhetsamide (**21**, 0.004%) และสารที่เคยมีรายงานแล้ว ได้แก่ สารประกอบ **2** (0.021%) **4** (0.28%) **18** (0.03%) สาร *N*-(4-methoxyphenethyl)benzamide (**22**, 0.027%) alatamide (**23**, 0.002%) dihydrochelerythine (**24**, 0.004%) 8-acetonyldihydronitidine (**25**, 0.011%) horsfieldine (**26**, 0.037%)และ 5,7,8-trimethoxycoumarin

(**27**, 0.001%) (Tantapakul *et al*., 2012) จากข้อมูลที่ค้นพบนี้แสดงให้เห็นว่าสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบหลักคือสารประกอบ **4** และโครงสร้างทางเคมีของสารดังกล่าวนี้แสดงในภาพที่ 4



ภาพที่ 3 สารพฤกษเคมีจากส่วนเปลือกลำต้น

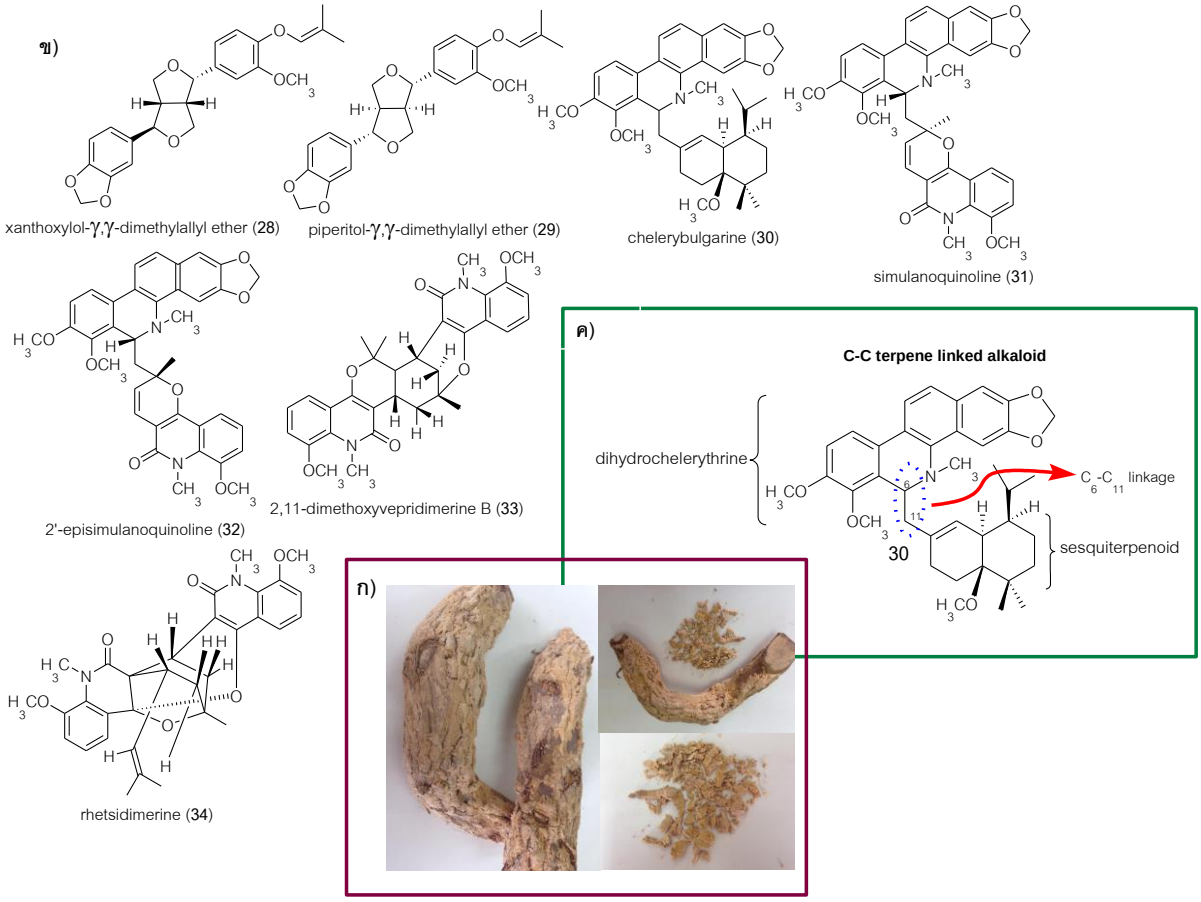


ภาพที่ 4 สารพฤกษเคมีจากส่วนเปลือกลำต้นรวมกับส่วนราก

ส่วนเปลือกราก (root bark)

ส่วนเปลือกรากของมะข่วงมีสีเหลืองเข้ม และหนากว่าส่วนเปลือกของลำต้น มีกลิ่นหอม และเมื่อทำให้แห้งเปลือกรากจะมีน้ำหนักเบาคล้ายฟองน้ำ (ภาพที่ 5ก) สืบเนื่องจากการมีสรรพคุณตามตำรับยาแผนโบราณทำให้ Ahsan และคณะ (2014) นำส่วนเปลือกราก (*ข้อมูลแหล่งของพืช*; เมือง Gazipur ประเทศบังกลาเทศ) มาทำการสกัดด้วยเมทานอลและแยกสารให้บริสุทธิ์ด้วยเทคนิคโครมาโทกราฟี พบสารที่มีรายงานถึงโครงสร้างทางเคมีแล้ว ได้แก่ สารประกอบ **7** (0.06%) **11** (0.08%) สารผสมของสาร **15** และสาร xanthoxylol-γ,γ-dimethylallyl ether (**28**) (0.06%) piperitol-γ,γ-dimethylallyl ether (**29**, 0.04%) และสารในกลุ่มไดเมอร์ควิโนโดน-เทอร์พีนแอลคาลอยด์ ซึ่งเป็นสารชนิดใหม่อีก 5 สาร

ได้แก่สาร chelerybulgarine (**30**, 0.07%) simulanoquinoline (**31**, 0.05%) 2'-episimulanoquinoline (**32**, 0.06%) 2,11-didemethoxyvepridimerine B (**33**, 0.06%) และ rhetsidimerine (**34**, 0.08%) (ภาพที่ 5ข)



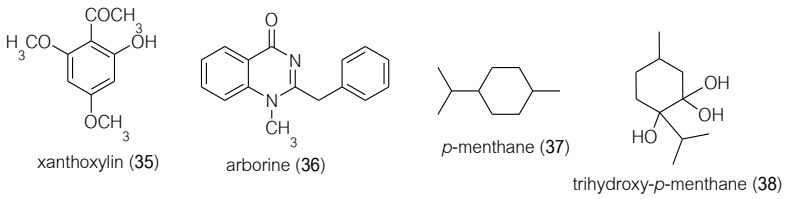
ภาพที่ 5 **ก**) รากและเปลือกรากมะข่วง (*ที่มา*: ถ่ายภาพโดยผู้เขียน) **ข**) สารพฤกษเคมีจากส่วนเปลือกราก **ค**) ตัวอย่างการเกิด C-C terpene linked alkaloid ตรงตำแหน่ง C-6 ของ dihydrocherythrine และ C-11 ของ sequiterpenoid ในโมเลกุลของสาร **30**

จากภาพที่ 5ข เมื่อพิจารณาโครงสร้างของสารใหม่ **30-34** ซึ่งเป็นไดเมอร์ควิโนโลน-เทอร์พีนแอลคาลอยด์ แสดงให้เห็นถึงการทำงานอย่างพิเศษสุดของเอนไซม์ต่างๆที่เป็นองค์ประกอบในมะข่วง ในการผลิตสารเคมีที่มีโครงสร้างซับซ้อนขึ้นด้วยการสร้างพันธะระหว่างคาร์บอนและคาร์บอนอย่างลงตัว เช่น สารประกอบ **30** ซึ่งเกิดจากการนำโมเลกุลของสาร dihydrochelerythrine อันเป็นสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิที่เดิมเป็นองค์ประกอบในมะข่วงอยู่แล้วให้เกิดการเชื่อมต่อกันเป็นโมเลกุลขนาดใหญ่ขึ้นด้วยพันธะระหว่าง C-6 ของ dihydrochelerythrine และ C-11 ของสาร sesquiterpenoid ที่อาจมาจากส่วนที่เป็นน้ำมันหอมระเหยในส่วนเปลือกราก ดังแสดงตำแหน่งการเกิด C-C linkage ในภาพที่ 5ค

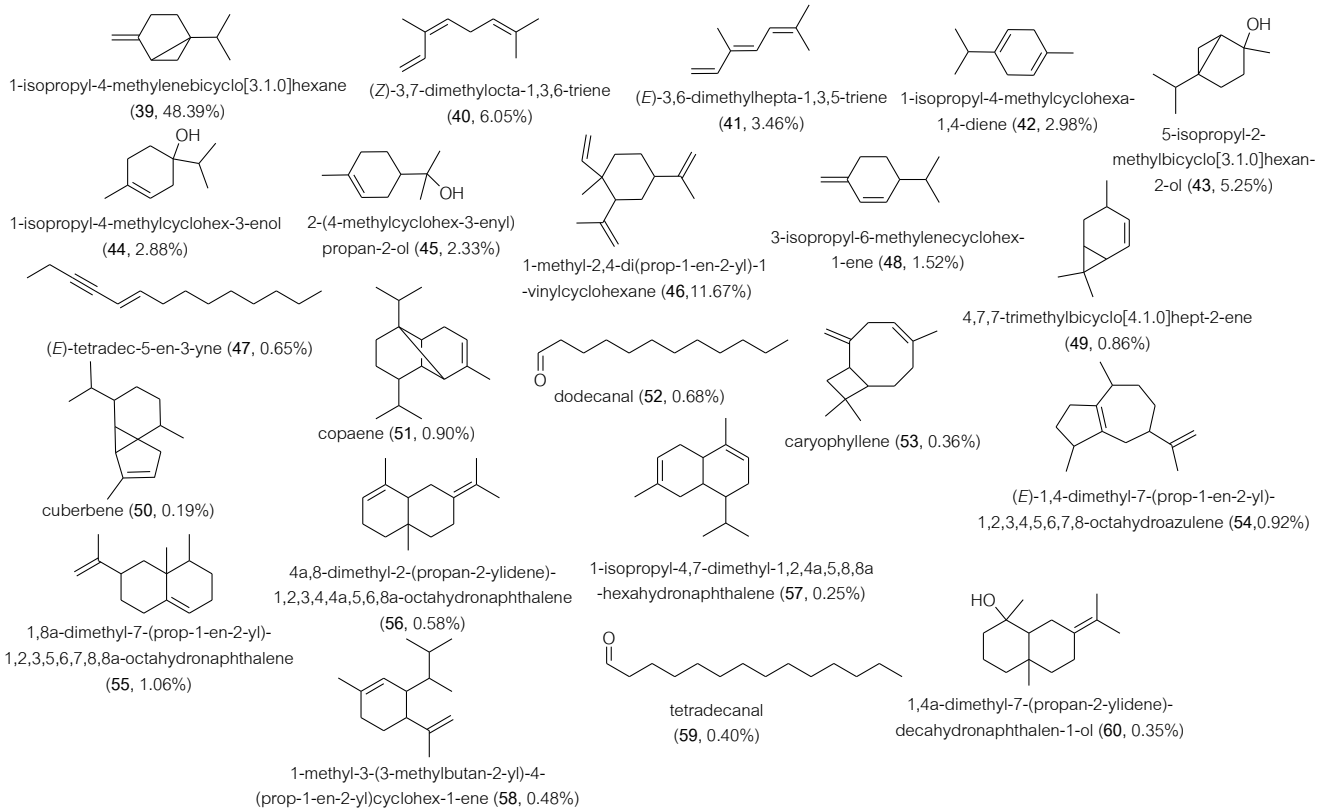
ส่วนใบและผล (leaves and fruits)

ส่วนใบของมะข่วงเป็นส่วนที่มีการนำมาใช้ประกอบเป็นอาหารประเภทผักจิ้ม ผักลวก หรือผักนึ่งเนื่องจากมีสารอาหารประเภทคาร์โบไฮเดรตและมีกลิ่นหอม รสชาติเผ็ดร้อนเล็กน้อยเนื่องจากมีน้ำมันหอมระเหยเป็นองค์ประกอบ

(Prabhash *et al*., 2014; Payum *et al*., 2013) มีรายงานสารพฤกษเคมีในส่วนผลของมะข่วง (*ข้อมูลแหล่งของพืช*; ตลาดทั่วไป กรุงเทพฯ ประเทศไทย) โดยกลุ่มวิจัยของ Ruangrunsi (1981) พบว่ามีสาร dictamnine (**2**, 0.04%) xanthoxylin (**35**, 0.4%) และสาร arborine (**36**, 0.001%) เป็นองค์ประกอบ โดยเฉพาะอย่างยิ่งมีรายงานการวิจัยที่พบว่าในน้ำมันจากเมล็ดของมะข่วงประกอบด้วยสาร *p*-menthane (**37**) trihydroxy-*p*-menthane (**38**) และวิตามินอี (Fish *et al*., 1975) ซึ่งแสดงโครงสร้างในภาพที่ 6 นอกจากนี้เมื่อปี ค.ศ. 2013 Arunkumark และ Paridhavi ได้ทำการศึกษาชนิดของสารพฤกษเคมีในน้ำมันหอมระเหยจากส่วนผลของมะข่วงซึ่งเก็บจากเมือง Mumbai เมือง Delhi และเมือง Kerala ประเทศอินเดีย โดยใช้เทคนิคแก๊สโครมาโตกราฟี-แมสสเปกโตรเมทรี (GC-MS) พบว่าในน้ำมันหอมระเหยหนัก 5.5 กรัม (ผลมะข่วงเริ่มต้นหนัก 300.0 g) ซึ่งได้จากการสกัดด้วยการกลั่นด้วยไอน้ำ มีสารประเภท monoterpenoids **39-60** เป็นองค์ประกอบโดยที่สาร 1-isopropyl-4-methylenebicyclo [3,1,0]hexane (**39**, 48.39%) เป็นสารหลัก (Arunkumark & Paridhavi., 2013) และโครงสร้างทางเคมีของสารเหล่านี้แสดงในภาพที่ 7



ภาพที่ 6 สารพฤกษเคมีที่พบในส่วนผลและน้ำมันจากเมล็ด



ภาพที่ 7 สารพฤกษเคมีในน้ำมันหอมระเหยจากส่วนผล

ฤทธิ์ทางชีวภาพของสารพฤกษเคมีบางชนิดจากมะข่วง (biological activities of some phytochemicals from *Z. rhetsa*)

จากการรวบรวมข้อมูลสารพฤกษเคมีที่เป็นองค์ประกอบของมะข่วงพบว่า มะข่วงเป็นพืชอีกชนิดหนึ่งในสกุล *Zanthoxylum* ที่ประกอบด้วยสารเคมีที่มีความหลากหลายทางด้านโครงสร้าง จากการค้นพบโมเลกุลของสารทั้งในส่วนของพืชส่วนเดียวกันแต่ต่างภูมิประเทศหรือจากพืชต่างส่วนกัน พบสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบอย่างหลากหลายทั้งในแง่ของโครงสร้างทางเคมีและในแง่ของปริมาณสาร และในเบื้องต้นสามารถสรุปได้ว่ากลุ่มสารที่พบในมะข่วงแบ่งเป็นกลุ่มสารสำคัญได้ดังนี้ กลุ่มแอลคาลอยด์ ได้แก่ ไอโซควิโนลีนแอลคาลอยด์ (isoquinoline alkaloids) และควิโนลีนแอลคาลอยด์ (quinoline alkaloids) กลุ่มไดเมอร์ควิโนโลน-เทอร์พีนแอลคาลอยด์ และแอลคาลอยด์ประเภทอื่น (other alkaloids) กลุ่มลิกแนน (lignans) กลุ่มคูมาริน (coumarins) กลุ่มเอไมด์ และสารกลุ่มเทอร์พีน โดยสารกลุ่มที่พบนี้ล้วนเป็นสารเมแทบอไลต์ทุติยภูมิที่มักจะแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพ จากการรวบรวมข้อมูลฤทธิ์ทางชีวภาพเบื้องต้นของสารพฤกษเคมีบางชนิดของมะข่วงสามารถสรุปเป็นประเด็นสำคัญได้ดังต่อไปนี้

แอลคาลอยด์ (alkaloids)

แอลคาลอยด์ถือเป็นสารที่พบมากที่สุดในพืชสกุล *Zanthoxylum* เมื่อเทียบกับสารกลุ่มอื่น และพบมากในส่วนเปลือกของลำต้นและเปลือกราก (Dieguez *et al*., 2004) โดยที่แอลคาลอยด์กลุ่มหลัก คือ ไอโซควิโนลีนแอลคาลอยด์และควิโนลีนแอลคาลอยด์ นอกจากนี้ยังพบแอลคาลอยด์ที่มีโครงสร้างซับซ้อนขึ้น ได้แก่ กลุ่มไดเมอร์ควิโนโลน-เทอร์พีนแอลคาลอยด์ ซึ่งแอลคาลอยด์เหล่านี้แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ เช่น แสดงฤทธิ์ต้านจุลชีพ และแสดงฤทธิ์ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง แสดงรายละเอียดโดยสรุปในตารางที่ 1

ลิกแนน (lignans)

ลิกแนนเป็นสารอีกชนิดหนึ่งที่พบมากในพืชชั้นสูงและมักแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่ดีและน่าสนใจ เช่น ฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย ต้านออกซิเดชัน ต้านมะเร็ง ต้านไวรัส ต้าณวัณโรค หรือแม้แต่การใช้เป็นสารกำจัดแมลง เป็นสารที่ถูกสร้างขึ้นจากปฏิกิริยาออกซิเดทีฟไดเมอร์ไรเซชัน (oxidative dimerization) ของสารฟีนิลโพรพานอยด์ (phenyl propanoids) 2 หน่วยย่อย พืชวงศ์ Rutaceae มีความหลากหลายของโครงสร้างทางเคมีของสารประกอบลิกแนนเป็นอย่างมาก แสดงให้เห็นถึงการทำงานของเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องในการเกิดปฏิกิริยาออกซิเดชันที่มีความซับซ้อน โดยที่พืชในสกุล *Zanthoxylum* พบลิกแนน 2 กลุ่ม คือ diarylbutirolactones และ 2,6-diaryl-3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octanes (Adesina, 2005) และในพืช *Zanthoxylum rhetsa* มีสารลิกแนนเป็นองค์ประกอบที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 1 แอลคาลอยด์บางชนิดจากมะข่วงและฤทธิ์ทางชีวภาพ

สารประกอบ	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
Isoquinoline alkaloids		
N-nornitidine (**3**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ต้านจุลชีพ	Sreelekha *et al*., 2014 Penali *et al*., 2007
chelerythrin (**10**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง	Platzbecker *et al*., 2003; Vrba *et al*., 2008
6-acetonyldihydrochelerythrin (**18**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ยับยั้งแบคทีเรีย	Sreelekha *et al*., 2014; Tantapakul *et al*., 2012; Yang *et al*., 2009
6-(2-hydroxypropyl)dihydrocherythrin (**20**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง	Sreelekha *et al*., 2014;
dihydrochelerythrine (**24**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ยับยั้งแบคทีเรีย	Vrba *et al*., 2008; Yang *et al*., 2009; Tantapakul *et al*., 2012
8-acetonyldihydronitidine (**25**)	ยับยั้งแบคทีเรีย	Nissanka *et al*., 2001; Tantapakul *et al*., 2012
Quinoline alkaloids		
limonelone (**1**)	ยับยั้งแบคทีเรีย	Tangjitjaoenkun, 2012
dictaminine (**2**)	ยับยั้งแบคทีเรีย ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง	Tangjitjaoenkun, 2012 Chen *et al*., 2008
8-methoxy-*N*-methylfindersine (**17**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง	Ahsan *et al*., 2000 Ahsan *et al*., 2014
Dimeric quinolone-terpene alkaloids		
chelerybulgarine (**30**) simulanoquinoline (**31**) 2'-episimulanoquinoline (**32**) 2,11-dimethoxyvepridimerine B (**33**) rhetsidimerine (**34**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง	Ahsan *et al*., 2014

ตารางที่ 2 ลิกแนนจากมะข่วงบางชนิดและฤทธิ์ทางชีวภาพ

สารประกอบลิกแนน	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
sesamine (**15**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์ ยับยั้งแบคทีเรีย ต้านการอักเสบ ต้านเชื้อรา	Ahsan *et al*., 2014; Yang *et al*., 2009; Tantapakul *et al*., 2012; Lima *et al*., 2009; He *et al*., 2002
horsfieldine (**26**)	ยับยั้งแบคทีเรีย	Tantapakul *et al*., 2012
xanthoxylol-γ, γ-dimethylallyl ether (**28**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์ ต้านการอักเสบ	Ahsan *et al*., 2014; Chen *et al*., 2008; Lima *et al*., 2009
piperitol-γ, γ-dimethylallyl ether (**29**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์ ต้านการอักเสบ ต้านเชื้อรา	Yang *et al*., 2009; Lima *et al*., 2009; He *et al*., 2002

คูมาริน (Coumarins)

สารประเภทคูมารินเป็นสารที่มีฤทธิ์ทางชีวภาพดีในการต้านเชื้อแบคทีเรีย ต้านมะเร็ง ลดการแข็งตัวของเลือด (anticoagulant) หรือ ฤทธิ์ในการขยายหลอดเลือด (vasodilatory) โดยที่ความพิเศษของการใช้สารกลุ่มคูมารินคือส่วนใหญ่สารกลุ่มนี้จะไม่มีผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย (Murray *et al*., 1982) ซึ่งพืชสกุล *Zanthoxylum* มักพบสารคูมารินประเภท ไดไฮโดรฟิวโรคูมาริน (dihydrofurocoumarins) ฟิวโรคูมาริน (furocoumarins) และ ไพราโนคูมาริน (pyranocoumarin) ตามที่ได้แสดงถึงสารพฤกษเคมีที่เป็นองค์ประกอบในมะข่วงพบว่า พบสารประเภทคูมาริน 4 สาร คือ xanthoxyletin (**12**) osthol (**13**) scopoletin (**14**) และ 5,7,8-trimethoxycoumarin (**27**) จากการสืบค้นข้อมูลฤทธิ์ทางชีวภาพที่เคยมีรายงานแล้วของสารดังกล่าว พอสรุปได้ดังตารางที่ 3

ตารางที่ 3 คูมารินบางชนิดจากมะข่วงและฤทธิ์ทางชีวภาพ

สารประกอบคูมาริน	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
xanthoxyletin (**12**)	ยับยั้งแบคทีเรีย ต้านเชื้อรา ต้านอักเสบ ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง	Tsassi *et al*., 2010; Nakamura *et al*., 2009; Rasul *et al*., 2011
osthol (**13**)	ความเป็นพิษต่อเซลล์มะเร็ง ลดอาการแพ้ ต้านการอักเสบ ยับยั้งภาวะกระดูกพรุน (antiosteoporotic) ต้านเชื้อรา	Chou *et al*., 2007; Matsuda *et al*., 2002; Liao *et al*., 1997; Ojala, 2001; Shukla *et al*., 1986
scopoletin (**14**)	ต้านออกซิเดชัน ต้านอักเสบ	Malik *et al*., 2011; Ding *et al*., 2008
5,7,8-trimethoxycoumarin (**27**)	ยับยั้งแบคทีเรีย	Tantapakul *et al*., 2012

เอไมด์ (Amides)

สารประกอบเอไมด์เป็นสารกลุ่มสำคัญอีกกลุ่มหนึ่งที่เป็นองค์ประกอบของพืชสกุล *Zanthoxylum* และมักพบในส่วนผล เปลือกผล ลำต้น หรือส่วนราก เมื่อพิจารณาจากโครงสร้างทางเคมีมักพบเอไมด์จำพวก olefinic alkamide ซึ่งเกิดจากการรวมตัวกันของกรดไขมัน เช่น กรดไลโนลินิก (linolenic acid) หรือ ไลโลลิอิก (linoleic acid) กับสารประกอบไอโซบิวทิลเอมีน (isobutyl amine) หรือแม้แต่การพบสารแอโรมาติกเอไมด์ประเภท *trans*-cinnamoylamide และอนุพันธ์ สำหรับในมะข่วงมีรายงานว่าประกอบด้วยสารประกอบเอไมด์เช่นเดียวกับพืช *Zanthoxylum* สปีชีส์อื่นๆ ได้แก่ สารประกอบ dihydroalatamide (**5**) (-)-tembamide (**6**) zanthorhetsamide (**21**) *N*-(4-methoxyphenethyl) benzamide (**22**) และ alatamide (**23**) ซึ่งล้วนเป็นสารที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจ ดังแสดงรายระเอียดในตารางที่ 4

ตารางที่ 4 เอไมด์บางชนิดจากมะข่วงและฤทธิ์ทางชีวภาพ

สารประกอบเอไมด์	ฤทธิ์ทางชีวภาพ	เอกสารอ้างอิง
dihydroalatamide (**5**)	ต้านออกซิเดชัน	Tangjitjaroenkun *et al*., 2010
(-)-tembamide (**6**)	ลดภาวะน้ำตาลในเลือดต่ำ (hypoglycemic)	Shoeb *et al*., 1973
zanthorhetsamide (**21**)	ยับยั้งแบคทีเรีย	Tantapakul *et al*., 2012
N-(4-methoxyphenethyl)benzamide (**22**)	ยับยั้งแบคทีเรีย	Tantapakul *et al*., 2012
alatamide (**23**)	ยับยั้งแบคทีเรีย	Tantapakul *et al*., 2012

และเนื่องจากมะข่วงมีสารในกลุ่มเทอร์พีนอยด์เป็นองค์ประกอบในปริมาณน้อย ส่วนมากพบในน้ำมันหอมระเหย ซึ่งเป็นส่วนที่ยังมีการนำไปประโยชน์ทางยาพื้นบ้านค่อนข้างน้อย และส่วนใหญ่มักมีการทดสอบฤทธิ์ทางชีวภาพในลักษณะของสารสกัด เช่น ฤทธิ์ยับยั้งแบคทีเรีย และฤทธิ์ต้านการอักเสบ เป็นต้น (Arunkumark & Paridhavi, 2013) ดังนั้นในบทความนี้จึงไม่ขอกล่าวถึงข้อมูลฤทธิ์ทางชีวภาพของสารบริสุทธิ์ในกลุ่มเทอร์พีนอยด์ที่เป็นองค์ประกอบในมะข่วง

สรุป

พืชในสกุล *Zanthoxylum* นับเป็นพืชที่มีคุณค่าอย่างยิ่งสำหรับการนำไปใช้ประโยชน์ทางด้านการแพทย์ (medicinal uses) สำหรับมะข่วง (*Zanthoxylum rhetsa*) เป็นพืชชนิดหนึ่งในสกุล *Zanthoxylum* ที่มีบทบาทสำคัญในการนำมาใช้ประโยชน์ในตำรับยาพื้นบ้านเพื่อบำบัด บรรเทา หรือรักษา อาการเจ็บป่วยต่างๆ ของมนุษย์ เช่น บรรเทาอาการท้องอืด ท้องร่วง รักษาอาการอักเสบ รักษาอาการติดเชื้อต่างๆ รักษาโรคไขข้อ โรคทางเดินปัสสาวะ และ โรคทางเดินหายใจ เป็นต้น การที่มะข่วงมีสรรพคุณที่หลากหลายเช่นนี้คงเนื่องมาจากการมีสารพฤกษเคมีที่ทรงคุณค่าในแง่ของการแสดงฤทธิ์ทางชีวภาพตามที่ได้กล่าวไปแล้วนั้น จากการรวบรวมข้อมูลในครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า มะข่วงในพื้นที่ที่มีความแตกต่างกันทั้งทางด้านภูมิประเทศ ภูมิอากาศ หรือแม้แต่ส่วนของพืชที่แตกต่างกันจะมีสารเคมีที่เป็นองค์ประกอบแตกต่างกัน ทั้งในแง่ความหลากหลายทางโครงสร้างเคมี และปริมาณของสารสำคัญ โดยพบว่าสารกลุ่มแอลคาลอยด์ ถือเป็นว่าองค์ประกอบหลักในมะข่วง ส่วนสารกลุ่มรอง ได้แก่ สารลิกแนน คูมาริน เอไมด์ และสารกลุ่มเทอร์พีนอยด์ ที่สำคัญยิ่งไปกว่านี้คือ สารเคมีที่เป็นองค์ประกอบส่วนมากเป็นสารที่แสดงฤทธิ์ทางชีวภาพดี และหลากหลาย เช่น การเป็นสารยับยั้งเชื้อแบคทีเรีย ต้านการอักเสบ ต้านเชื้อรา ต้านออกซิเดชัน หรือแม้แต่มีฤทธิ์ในการยับยั้งเซลล์มะเร็ง เป็นต้น

สำหรับในประเทศไทยถือได้ว่ายังขาดข้อมูลการสำรวจถึงความหลากหลายทางชีวภาพของพืชสกุลนี้ เห็นได้จากนักเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติให้ความสนใจพืชกลุ่มนี้เฉพาะในพื้นที่ภาคเหนือเท่านั้น ข้อมูลของมะข่วงทั้งสรรพคุณจากการใช้เป็นยาแผนโบราณ ข้อมูลสารพฤกษเคมีที่หลากหลาย และข้อมูลฤทธิ์ทางชีวภาพของสารองค์ประกอบในมะข่วงที่ได้นำเสนอในบทความนี้จะเป็นประโยชน์อย่างยิ่งต่อการศึกษาวิจัยของนักเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติในอนาคต อันจะนำไปสู่การค้นพบแหล่งของสารออกฤทธิ์ที่มีประสิทธิภาพสูงแหล่งใหม่จากความแตกต่างเพียงแค่การเป็นพืชต่างถิ่นของมะข่วง (*Z. rhetsa*) เท่านั้น

กิตติกรรมประกาศ

ขอกราบขอบพระคุณโครงการอนุรักษ์พันธุกรรมพืชอันเนื่องมาจากพระราชดำริ สมเด็จพระเทพรัตนราชสุดาฯ สยามบรมราชกุมารี ของมหาวิทยาลัยราชภัฏเพชรบุรี ขอบพระคุณนักวิชาการอุทยานแห่งชาติแก่งกระจาน และหน่วยวิจัยเคมีผลิตภัณฑ์ธรรมชาติ คณะวิทยาศาสตร์และเทคโนโลยี ที่ริเริ่มโครงการการลงพื้นที่เพื่อสำรวจความหลากหลายของพืชพรรณจังหวัดเพชรบุรี ทำให้เกิดแรงบันดาลใจในการค้นคว้าข้อมูลที่เป็นประโยชน์นี้ ขอบพระคุณหอพรรณไม้ กรมอุทยานแห่งชาติ สัตว์ป่า และพันธุ์พืช ที่ให้ความอนุเคราะห์การนำตัวอย่างมะข่วง (*Z. rhetsa*) เปรียบเทียบตัวอย่างพืชเพื่อความถูกต้องของข้อมูลในการสืบค้นเอกสารที่เกี่ยวข้อง

เอกสารอ้างอิง

Adesina, S.K. (2005). The Nigerian *Zanthoxylum*: Chemical and biological values. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative medicines*, *2*, 282-301.

Ahsan, M., Haque, M.R., Hossain, Md.B., Islam, S.N., Gray, A.I., Hasan, C.M. (2014). Cytotoxic dimeric quinolone-terpene alkaloids from the root bark of *Zanthoxylum rhetsa*. *Phytochemistry*, *103*, 8-12.

Ahsan, M., Zaman, T.A., Hasan, C.M., Ito, C., Islam, S.K.N. (2000). Constituents and cytotoxicity of *Zanthoxylum rhetsa* stem bark. *Fitoterapia*, *71*, 679-700.

Arunkumark, V., Paridhavi, M. (2013). Evauation of the components and antimicrobial activity of volatile oil from *Zanthoxylum limonella* fruit. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*, *4*(2), 777-787.

Chatterjee, A., Bose, S., Ghosh, C. (1959). Rhetsine and rhetsinine: the quinazoline alkaloids of *Xanthoxylum rhetsa*. *Tetrahedron*, *7*, 257-261.

Chen, J.J., Wang, T.Y., Hwang, T.L. (2008). Neolignans, a coumarinlignan, lignin derivatives, and a chromene: Anti-inflammatory constituents from *Zanthoxylum avicennae*. *Journal of Natural Product*, *71*, 212-217.

Chou, S.Y., Hsu, C.S., Wang, K.T., Wang, M.C., Wang, C.C. (2007). Antitumor effects of osthol from *Cnidium monnieri*: An *in vitro* and *in vivo* study. *Phytotherapy Research*, *21*, 226-230.

Chowdhury, Y.M., Wahab, M.A, Begum, J. (1994). Medicinal plants of Bangladesh. Dhaka: BCSIR, p.264.

Colegate, S.M., Molyneux, R.J. (2008). An introduction and overview in: bioactive natural product: detection, isolation, and structural determination (2^{ed} Edition). S.M. Colegate, R. J. Molyneux. pp.1-3. CRC Press. IBSN: 0849343720, New York.

Dieguez, R., Garrido, G., Prieto, S., Iznaga, Y., Gonzalez, L., Molina, J., Curini, M., Epifano, F., Marcotullio, M.C. (2003). Antifungal activity of soe Cuban *Zanthoxylum* species. *Fitoterpia*, *74*, 384-386.

Ding, Z., Dai, Y., Hao, H., Pan, R., Yao, X., Wang, Z. (2008). Anti-inflammatory effects of scopoletin and underlying mechanisms. *Pharmaceutical Biology*, *46*(12), 854-860.

Fish, F., gray, A.I., Waterman, P.G. (1975). Coumarins, alkaloids and flavonoid constituents from the root and stem barks of *Zanthoxylum avicennae*. *Phytochemistry*, *14*, 841-842.

Ghani, A. (1998). *Medicinal plants of Bangladesh-chemical constituents and uses*. Asiatic Society of Bangladesh, p. 325, ISBN: 9845123481.

Global Biodiversity Introduction facility: Biodiversity occurance data, In: *GBIF* Data Portal. March 20, 2010, Retrieved October, 24, 2014 from: http://data.gbif.org/species/.

He, W., Puyvelde, L.V., Kimpe, N.D., Verbruggen, L., Anthonissen, K., Flaas, M.V.D., Bosselaers, J., Mathenge, S.M., Mudida, F.P. (2002). Chemical constituents and biological activities *of Zanthoxylum usambarense*. *Phytoterapy Research*, *16*, 66-70.

Lalitharani, S., Mohan, V.R., Regini, G.S. (2010). GC-MS analysis of ethanolic extract of *Zanthoxylum rhetsa* (ROXB.) DC spines. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, *4*(1), 191-192.

Liao, J.M., Zhu, Q.A., Lu, H.J., Li, Q.N., Wu, T. Huang, L.F. (1997). Effects of total coumarins of Cnidium monnieri on bone density and biomechanics of glucocorticoids induced osteoporosis in rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, *18*, 519-521.

Lima, L.M., Perazzo, F.F., Carvalho, T.J.C., Bastos., J.K. (2009). Anti-inflammatory and analgesic activities of the ethanolic extracts from *Zanthoxylum riedelianum* (Rutaceae) leaves and stem bark. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, *59*, 1151-1158.

Malik, A., Kushnoor, A., Saini, V., Singhal, S., Kumar, S., Yadav, Y.C. (2011). *In vitro* antioxidant properties of scopoletin. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, *3*(3), 659-665.

Matsuda, H., Tomohiro, N., Ido, Y., Kubo, M. (2002). Anti-allergic effects of *Cnidii monnieri* fructus (dried fruits of *Cnidium monnierz*) and its major component, osthol. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *25*, 809-812.

Murray, R.D.H., Mendez, J., Brown, S.A. (1982). *The natural coumarins. Ocurrence, Chemistry and Biochemistry*. John Wiley & Sons LTD. pp. 343-345. ISBN: 0471280577, Chichester.

Nakamura, T., Kodama, N., Arai, Y. (2009). Inhibitory effect of oxycoumarins isolated from the Thai medicinal plant *Clausena guillauminii* on the inflammation mediators, iNOS, TNF-alpha, and COX-2 expression in mouse macrophage RAW 264.7. *Journal of Natural Medicines*, *63*, 21-27.

Newman, D.J., Cragg, G.M. (2007). Natural products as sources of new drug over the last 25 years. *Journal of Natural Products*, *70*, 461-477.

Nissanka, A.P.K., Karunaratne, V., Bandara, B.M.R., Kumar, V., Nakanishi, T., Nishi, M., Inada, A., Tillekeratne, L.M.V., Wijesundara, D.S.A., Gunatilaka, A.A. (2001). Antimicrobial alkaloids from *Zanthoxylum tetraspermum* and *caudatum*. *Phytochemistry*, *56*, 857-861.

Ojala, T. (2001). *Biological screening of plant coumarins*. Academic Dissertation; University of Helsinki: Helsinki, Finland; pp. 42-45.

Payum, T., Das, A.K., Shankar, R., Tamuly, C., Hazarika. (2013). Folk use and antioxidant potential determination of *Zanthoxylum rhetsa* DC. Shoot-A highly hot spice folk vegetable of Arunachal Pradesh, India. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and research*. *4*(2). 4597-4602.

Penali, L., Mulholland, D.A., Tano, K.D., Cheplogoi, P.K., Randrianariveloiosia, M. (2007). Low antiplasmodial activity of alkaloids and amide from the stem bark of *Zanthoxylum rubescens* (Rutaceae). *Parasite*. *14*(2), 161-164.

Platzbecker, U., Ward, J.L., Deeg, H.J. (2003). Chelerythrin activates caspase-8, downregulates FLIP long and short, and overcomes resistance to tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in KG1a cell. *British Journal of Haematology*, *122*(3), 489-497.

Prabhash, T., Alagendran, S., Arulbalachandran, D., Anthonisamy, A. (2014). Assessment of bioactive compound in *Zanthoxylum rhetsa* (Roxb)-A rare medicinal herb. *International Journal of Current Research*, *3*(2), 77-83.

Rasul, A., Khan, M., Yu, B., Ma., T., Yang, H. (2011). Xanthoxyletin, a coumarin induces S phase arrest and apoptosis in human gastric adenocarcinoma SGC-7901 cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, *12*, 1219-1223.

Reddy, L., Jose, B. (2011). Statistical analysis of the antibacterial activity of Zanthoxylum rhetsa seed essential oil. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, *3*(1), 440-444.

Ruangrungsi, N., Tantivatana, P., Rorris, R.P., Cordell, G.A. (1981). Traitional medicinal plants of Thailand.III. constituents of *Zanthoxylum budrunga* (Rutaceae). *Journal of The Science Society of Thailand*, *7*, 123-127.

Seidemann, J. (2005). *World Spice Plants: Economic Usage, Botany, Taxonomy*. Springer-Verlag, p. 399-402, ISBN: 3540222790, Berlin.

Shoeb, A., Kapil, R.S., Popli, S.P. (1973). Coumarins and alkaloids of *Aegle marmelos*. *Phytochemistry*, *12*, 2071-2072.

Shukla, Y.N., Srivatava, A. (1986). Phytotoxic and antimicrobial constituents of *Argyreia speciose* and *Oenothera biennes*. *Ethnopharmacology*. *67*, 241-245.

Somanabandhu, A-O., Ruangrungsi, N., Lang, G.L., Organ, M.G. (1992). Constituents of the stem bark of *Zanthoxylum limonella*. *Journal of the Science Society of Thailand*, *18*, 181-185.

Sreelekha, M., Anto, N.P., Anto, R.J., Shafi, P.M. (2014). Cytotoxicity of 6-acetonyldihydrochelerythrin, arnottianamide and 6-(2-hydroxypropyl)-dihydrocherythrine towards human cancer cell lines. *Indian Journal of Chemistry*, *53B*, 647-651.

Suksathan, R., Trisonthi, C., Trisonthi, P., Wangpakapattanawong, P. (2009). Note on spice plants in the genus *Zanthoxylum* (Rutaceae) in Northern Thailand. *Thai Forest Bulletin (Botany)*. The Flora Thailand Meeting.197-204.

Tangjitjaroenkun, J. (2010). Bioactive compounds from Ma-Khan. Academic Dissertation; Chulalongkorn University: Thailand, [Abstract].

Tangjitjaroenkun, J., Chantarasriwong, O., Chavasiri, W., (2012). Chemical constituents of the stems of *Zanthoxylum limonella* Alston. *Phytochemistry Letters*, *5*, 443-445.

Tantapakul, C., Phakhodee, W., Ritthiwigrom, T., Yossathera, K., Deachathai, S., Laphookhieo, Surat. (2012). Antibacterial compounds from *Zanthoxylum rhetsa*. *Archives of Pharmacal Research*, *35*(7), 1139-1142.

Tsassi, V.B., Hussain, H., Meffo, B.Y. (2010). Antimicrobial coumarins from the stem bark of *Afraegle paniculata*. *Natural Product Communication*, *5*, 559-561.

Vrba, J., Dolezel, P., Vicar, J., Modriansky, M., Ulrichova, J. (2008). Chelerythrine and dihydrochelerythrine induce G1 phase arrest and bimodal cell death in human leukemia HL-60 cells. *Toxicology in Vitro*, *22*, 1008-1017.

Yadav, J.S., Reddy, P.T., Nanda, S., Rao, A.B. (2002). Stereoselective synthesis of (*R*)-(-)-denopamine, (*R*)-(-)-tembamide and (*R*)-(-)-aegeline via asymmetric reduction of azidoketones by *Daucus carota* in aqueous medium. *Phytochemistry*, *12,* 3381-3385.

Yang, C.H., Cheng, M.J., Lee, S.J., Yang, C.W., Chang, H.S., Chen, I.S. (2009). Secondary metabolites and cytotoxic activities from the stem bark of *Zanthoxylum nitidum*. *Chemistry & Biodiversity*, *6*, 846-852.