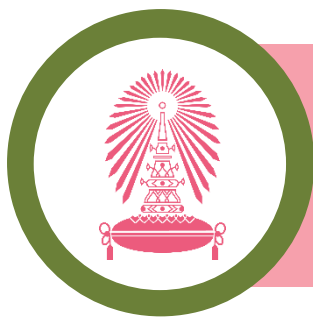




สารพฤษเคมีที่น่าสนใจในมะตูม

บทความวิชาการเพื่อการศึกษาต่อเนื่องทางเภสัชศาสตร์

หน่วยกิตการศึกษาต่อเนื่อง 2.50

รหัส 1001-1-000-001-10-2567

วันที่รับรอง 16/09/2567

วันที่หมดอายุ 15/09/2568

รองศาสตราจารย์ เกษักร ดร. รุทธ์ สุทธิศรี

ผู้ช่วยศาสตราจารย์ เกษักร ดร.นันทเลิศ เลิศนิติกุล

ภาควิชาเภสัชเวทและเภสัชพฤกษศาสตร์ คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

วัตถุประสงค์เชิงพฤติกรรม

เพื่อให้ผู้อ่านได้รับความรู้เรื่องมะตูม และสารพฤษเคมีกลุ่มแอลคาลอยด์กับคูมาริน 5 ชนิดในมะตูมซึ่งมีฤทธิ์ทางการรักษาที่น่าสนใจ

คำสำคัญ: มะตูม, aegeline, skimmianine, O-(3,3-dimethylallyl)-halfordinol, marmelosin,

บทนำ

มะตูม (bael หรือ Indian bael) เป็นพืชที่มีถิ่นกำเนิดในประเทศอินเดีย คนไทยรู้จักมะตูมกันดีในแง่ของการเป็นไม้มงคล หรือนำผลมะตูมไปใช้ทำขนมและเครื่องดื่ม ใบมะตูมมีใบย่อยรูปปลายแหลม 3 ใบ มีลักษณะคล้ายพระแสงตรีซึ่งเป็นอาวุธของพระนารายณ์ หรือบางตำราก็ระบุว่าใบย่อย 3 ใบของมะตูมเป็นตัวแทนของพระพรหม พระอิศวร และพระนารายณ์ จึงถือว่าเป็นใบไม้ศักดิ์สิทธิ์ เป็นสัญลักษณ์แห่งชัยชนะและความปิติยินดี นิยมใช้ประกอบพิธีมงคล เช่น ใช้ทัดหูของคู่บ่าวสาวที่ได้รับพระราชทานน้ำสังข์^[1] ผลมะตูมมีคุณค่าทางอาหารสูง หลายส่วนของต้นมะตูมมีสารพฤษเคมีที่มีประโยชน์ทางการรักษา หรือมีศักยภาพที่จะนำไปพัฒนาเป็นยาต่อไป

ลักษณะทางพฤกษศาสตร์ของมะตูม

มะตูม เป็นพืชที่มีชื่อวิทยาศาสตร์ว่า *Aegle marmelos* (L.) Corrêa อยู่ในวงศ์ Rutaceae (วงศ์เดียวกับส้ม มะนาว มะกรูด และไม้ประดับ เช่น แก้ว) พืชชนิดนี้เป็นไม้ยืนต้นขนาดกลาง สูงประมาณ 10-18 เมตร แตกกิ่งไม่เป็นระเบียบ เปลือกต้นเรียบหรือแตกเป็นร่องตื้น ๆ เนื้อไม้แข็งและมีกลิ่น บางครั้งอาจมีน้ำยาง

เหนียว ลำต้นมีหนามแข็งแหลม ใบเป็นใบประกอบซึ่งมีเพียง 3 ใบย่อย ออกเรียงสลับ ใบย่อยมีผิวเรียบ รูปรีหรือรูปขอบขนาน ปลายแหลม โคนสอบ มีขอบหยักมน ใบย่อยตรงกลางขนาดใหญ่กว่าใบย่อยคู่ข้าง ดอกออกเดี่ยวหรือออกเป็นช่อแบบกระจุกตามซอกใบและปลายกิ่ง ก้านดอกสั้น มีกลีบเลี้ยง 4-5 กลีบเชื่อมกันเป็นหลอดสั้น ปลายแยกเป็น 5 แฉก กลีบดอกแยก มี 5 กลีบ สีขาวอมเขียวและมีกลิ่นหอม เกสรเพศผู้มีจำนวนมาก ก้านชูอับเรณูสั้น รังไข่อยู่เหนือฐานรองดอก ผลอ่อนมีสีเขียวอ่อน เมื่อแก่จะเปลี่ยนเป็นสีเขียวอมส้มหรือสีเหลือง เปลือกผลแข็งและหนา เนื้อผลสีเหลือง มีน้ำยางเหนียวใส เมล็ดรูปแบนรี มีหลายเมล็ด ^[2] (รูปที่ 1)



A



B



C

รูปที่ 1 ลักษณะวิสัยของต้นมะตูม (A), ใบมะตูม (B) และผลมะตูมหั่นแฉลบแห้ง (C)

การใช้ประโยชน์

ผลอ่อนของมะตูมนำมาฝานเป็นแว่น ตากแดดให้แห้ง แล้วนำมาต้มกับน้ำใส่น้ำตาลเป็นเครื่องดื่ม ^[3-4] มะตูมเชื่อมเป็นขนมหวานชนิดหนึ่งที่หากินได้ยากขึ้นในปัจจุบัน เนื่องจากมีวิธีการทำที่ค่อนข้างพิถีพิถันและใช้เวลานาน โดยนำผลดิบมาแกะเอาเปลือกแข็งด้านนอกออก แล้วจึงนำผลมาหั่นและคว้านเอาเมล็ดซึ่งมีรสขมออกไป แต่ถ้าทำไม่ดีอาจจะทำให้มีรสขมหลงเหลืออยู่ เมล็ดมะตูมมียางเหนียวใสหุ้มอยู่ อย่างนี้เป็นที่มาของคำว่า “ไข่ม่มะตูม” เนื่องจากไข่มะตูมมีลักษณะชั้นเหนียวคล้ายยางดังกล่าวก่อนจะนำผลมะตูมไปเชื่อมจึงต้องล้างน้ำเพื่อกำจัดยางออก แล้วจึงเชื่อมกับน้ำตาล กินเป็นอาหารว่าง หรือนำไปแต่งหน้าขนมเค้ก

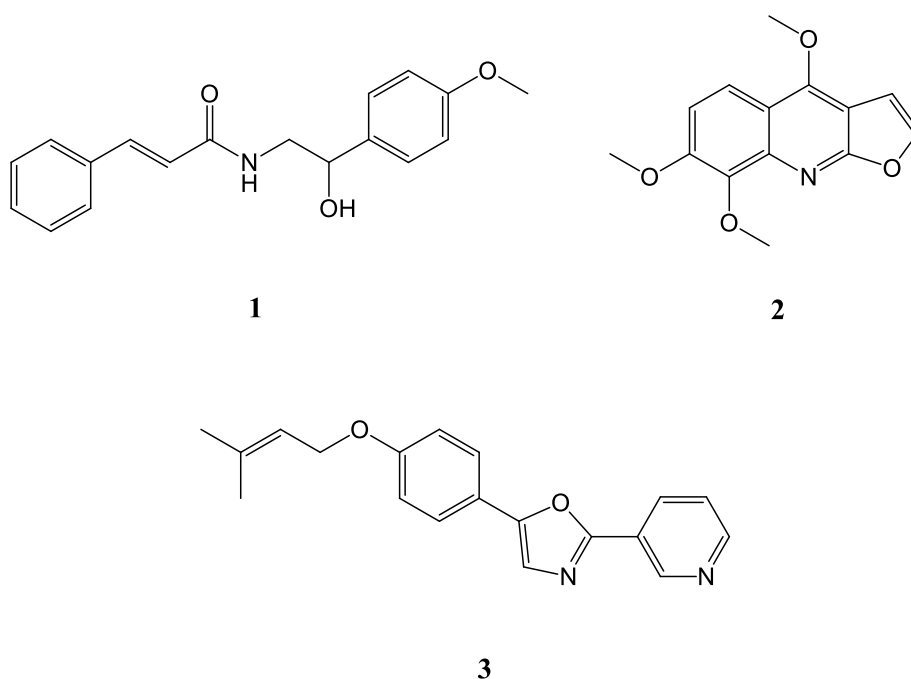
ในตำรายาพื้นบ้านใช้ส่วนต่าง ๆ ของมะตูม เช่น ราก แก่น เปลือกต้น ใบ และผล เพื่อขับเสมหะ ขับลม แก้อืดท้องเฟ้อ แก้ไข้ ช่วยเจริญอาหาร ^[2, 4] ในบัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร ผลมะตูมอ่อนเป็น

ส่วนผสมในยาผสมโคคลานสูตรตำรับที่ 1 และ 2 ซึ่งมีสรรพคุณแก้ปวดเมื่อย และในยาตรีเกสรมาศ ซึ่งช่วยปรับธาตุและแก้อ่อนเพลีย ^[5]

มะตูมเป็นผลไม้ชนิดหนึ่งที่มีคุณค่าทางอาหารสูงมาก โดยในผลสุกน้ำหนัก 100 กรัมมีน้ำเป็นส่วนประกอบอยู่ 61.5 กรัม, โปรตีน 1.8 กรัม, เกลือแร่ 1.7 กรัม, คาร์โบไฮเดรต 31.8 กรัม, วิตามินบีสอง 1.19 มก. เพกติน (pectin) ซึ่งเป็นคาร์โบไฮเดรตชนิดหนึ่งในผลมะตูม มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ ^[6] นอกจากนี้ยังมีแคโรทีนอยด์, วิตามินซี, แทนนิน, แอลคาลอยด์ เช่น อีจีลีน (aegeline), มาร์เมลีน (marmeline), คูมาริน เช่น มาร์เมโลซิน (marmelosin), แซนโทท็อกซอล (xanthotoxol), สารหอมระเหยกลุ่มมอโนเทอร์พีนอยด์กับเซสควิเทอร์พีนอยด์ เป็นต้น ^[7-8] เมล็ดมะตูมมีน้ำมันอยู่ประมาณร้อยละ 34.4 ของน้ำหนักแห้ง มีกรดไขมันหลายชนิดเป็นส่วนประกอบ ^[8]

ใบมะตูมมีสารพฤกษเคมีกลุ่มแอลคาลอยด์ เช่น อีจีลีน, กลุ่มอีจีลีนโนไซด์ (aegelinosides), โอ-(3,3-ไดเมทิลแอลลิล)-ฮาลฟอร์ดินอล [*O*-(3,3-dimethylallyl)-halfordinol], คูมาริน เช่น อัมเบลลิเฟอรอน (umbelliferone), มาร์เมซินิน (marmesinin), ฟลาโวนอยด์ เช่น รูทีน (rutin), ไทรเทอร์พีนอยด์ เช่น ลูปีออล (lupeol), น้ำมันหอมระเหยซึ่งมีองค์ประกอบ เช่น ลิโมนีน (limonene), เจอร์มาครีนบี (germacrene B), ลิเนโลอล (linalool) เป็นต้น เปลือกต้นและรากมะตูมมีสารกลุ่มแอลคาลอยด์ เช่น สกิมเมียนิน (skimmianine) และกลุ่มคูมารินหลายชนิด ^[7-9]

ในบทความนี้ ขอนำเสนอข้อมูลสารพฤกษเคมีจากมะตูมซึ่งมีผลการศึกษาวิจัยที่น่าสนใจในการนำไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์ โดยเป็นสารในกลุ่มแอลคาลอยด์ 3 ชนิด กับกลุ่มคูมาริน 2 ชนิด (รูปที่ 2 และ 3)



รูปที่ 2 โครงสร้างเคมีของแอลคาลอยด์อีจีลีน (1), สกิมเมียนิน (2) และโอ-(3,3-ไดเมทิลแอลลิล)-ฮาลฟอร์ดินอล (3)

สารพฤกษเคมีที่น่าสนใจในมะตูม

อีจีลีน (aegeline)

สารสกัดใบมะตูมด้วยแอลกอฮอล์และด้วยน้ำมีฤทธิ์ต้านเบาหวาน โดยช่วยลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูทดลองที่เป็นเบาหวาน ^[9] พืชหลายชนิดในวงศ์ Rutaceae มีองค์ประกอบเคมีในส่วนต่าง ๆ ของต้นพืชเป็นสารกลุ่มแอลคาลอยด์หลายชนิด โดยกลุ่มย่อยหนึ่งของแอลคาลอยด์ที่พบในมะตูม โดยเฉพาะที่พบในใบเป็นเอไมด์แอลคาลอยด์ (amide alkaloids หรือ alkaloidal amides) แอลคาลอยด์ที่พบในมะตูมกลุ่มนี้ ชนิดที่สำคัญ คือ อีจีลีน (aegeline) ซึ่งตั้งชื่อสารตามชื่อสกุล *Aegle* ของมะตูม แอลคาลอยด์ชนิดนี้มีโครงสร้างแกนเป็นเอไมด์ระหว่างกรดซินนามิก (cinnamic acid) กับฟีนิลเอทิลามีน (phenylethylamine) พบครั้งแรกในใบมะตูมตั้งแต่ปี ค.ศ. 1952 และหลังจากนั้น 7 ปีจึงได้มีการทดลองสังเคราะห์สารนี้ขึ้น ^[10] พบอีจีลีนในผลมะตูมได้ด้วยเช่นกัน ^[11] มีรายงานว่าอีจีลีนมีฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือดของหนูทดลองที่เป็นเบาหวาน และลดไขมันในเลือดของแฮมสเตอร์ที่มีระดับไขมันในเลือดผิดปกติ โดยสารนี้ออกฤทธิ์เป็น agonist ของตัวรับ beta 3 adrenergic ^[12] นอกจากนี้ยังพบว่าอีจีลีนและสารที่มีสูตรโครงสร้างใกล้เคียงกันอีกหลายชนิดที่พบในใบมะตูมมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟา-กลูโคซิเดส (α -glucosidase) ^[13] อีจีลีนสามารถกระตุ้นการนำกลูโคสเข้าสู่กล้ามเนื้อด้วยวิธีการส่งสัญญาณผ่าน AKT (protein kinase B) และ Rac1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) ทำให้เซลล์กล้ามเนื้อลายไวต่ออินซูลินยิ่งขึ้น ^[14] ลดภาวะเครียดเหตุออกซิเดชัน (oxidative stress) จึงลดการอักเสบในเซลล์ตับของหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้มีไขมันพอกตับจากการได้รับอาหารที่มีคอเลสเตอรอลสูง ^[15] ลดการเกิดพังผืด (fibrosis) ของเซลล์ไตจากภาวะน้ำตาลในเลือดสูง ^[16] ลดระดับไขมัน LDL ที่ถูกออกซิไดซ์ (oxidized low-density lipoprotein) และลดตัวรับ LOX-1 (lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1) ซึ่งเมื่อถูกกระตุ้นจะทำให้มีไขมันสะสมที่ผนังหลอดเลือด อีจีลีนจึงอาจมีฤทธิ์ต้านหลอดเลือดอุดตัน ^[17] นอกจากนี้ อีจีลีนยังมีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาท โดยกระตุ้นตัวรับ NMDA (N-methyl-D-aspartate) ที่ GluN1/2A subunits แล้วส่งผลช่วยลดการตายของเซลล์ประสาทสมองจากภาวะหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน (ischemic stroke) ลงได้ ^[18] ลดการหลั่งฮิสตามีนจาก mast cells ^[19] ต้านซึมเศร้า โดยลดการทำงานของเอนไซม์โมโนเอมีนออกซิเดส-เอ (monoamine oxidase-A) และบรรเทาอาการปวดโดยลดระดับ interleukin-6 ในซีรัมของหนูทดลอง ^[11] เป็นต้น

อย่างไรก็ตาม การนำอีจีลีนมาใช้ในคน มีประเด็นที่ควรต้องระมัดระวัง เพราะในสหรัฐอเมริกามีการนำสารนี้ไปใช้เป็นส่วนประกอบหนึ่งในผลิตภัณฑ์อาหารเสริม เพื่อหวังผลลดน้ำหนักหรือเสริมสร้างกล้ามเนื้อ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากอีจีลีนมีส่วนหนึ่งของสูตรโครงสร้างทางเคมีเป็นหมู่ฟีนิลเอทิลามีน คล้ายกับที่พบในสูตรโครงสร้างอนุพันธ์ของแอมเฟตามีนหลายชนิดซึ่งมีฤทธิ์ทำให้เบื่ออาหาร และใช้ลดความอ้วน ^[20] ในปี ค.ศ. 2013 ที่รัฐฮาวาย มีรายงานว่าผลิตภัณฑ์ชื่อ OxyELITE Pro ซึ่งมีสารจากมะตูมชนิดนี้เป็นส่วนผสม อาจเป็นสาเหตุให้ผู้ที่ใช้ผลิตภัณฑ์จำนวนประมาณ 40 รายเกิดอาการตับอักเสบเฉียบพลัน จนถึงตับวาย ^[21] แต่ก็มีงานวิจัยอื่นที่อาศัยการประเมินทางสถิติเปรียบเทียบอุบัติการณ์ของการเกิดโรคตับกับผลิตภัณฑ์ดังกล่าว ทั้งใน

รัฐฮาวายและในรัฐอื่น ๆ ของสหรัฐอเมริกาที่มีผลิตภัณฑ์เดียวกันนี้ในท้องตลาด ผู้วิจัยได้สรุปว่าข้อมูลการประเมินไม่สามารถเชื่อมโยงการเกิดพิษต่อกับสารอีจิสตินได้^[22] ในหนูทดลอง เมื่อให้กินอีจิสตินขนาด 30 และ 300 มก.ต่อน้ำหนักตัว 1 กก. พบว่าสารถูกกำจัดออกจากตับได้ค่อนข้างรวดเร็ว โดยมีค่าครึ่งชีวิตในตับ 1.2 ชม. และ 1.7 ชม. ตามลำดับ^[23]

สกินเมียนิน (skimmianine)

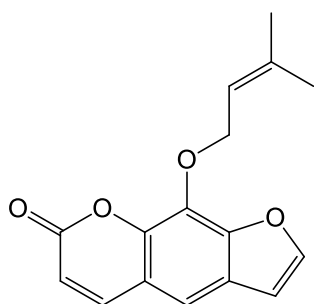
แอลคาลอยด์ในมะตูมอีกชนิดหนึ่งที่มีรายงานว่ามียฤทธิ์ต้านเบาหวาน คือ สกินเมียนิน ซึ่งพบในเปลือกต้น^[24-25] และรากมะตูม^[26-27] สารนี้จัดเป็นแอลคาลอยด์กลุ่ม furoquinoline คือ มีวงแหวน quinoline (คล้ายกับที่พบในแอลคาลอยด์ควินิน) ต่ออยู่กับวงแหวน furan รูปห้าเหลี่ยม สกินเมียนินพบได้ในพืชหลายชนิดในวงศ์เดียวกับมะตูม เช่น ในรากเครืองูเห่า (*Toddalia asiatica*)^[28], รากกำจัดต้น (*Zanthoxylum rhetsa*)^[29] โดยมีรายงานว่า ในหลอดทดลอง สารนี้มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอลฟา-อะไมเลส (α -amylase) และแอลฟา-กลูโคซิเดส^[30]

แอลคาลอยด์ในกลุ่ม furoquinoline นี้หลายชนิด รวมทั้งสกินเมียนิน มีฤทธิ์ต้านจุลชีพ ต้านโปรโตซัว^[31-32] มีฤทธิ์ต้านอักเสบ ซึ่งช่วยบำบัดโรคที่เกี่ยวกับการเสื่อมของระบบประสาท โดยสกินเมียนินสามารถยับยั้งวิถีส่งสัญญาณการอักเสบผ่าน NF- κ B (nuclear factor kappa B)^[31] ปกป้องเซลล์ประสาท โดยลดการหลั่งสารก่อการอักเสบได้หลายชนิด^[33] ทั้งยังมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอซีทิลโคลีนเอสเทอเรส (acetylcholinesterase) ได้ดี^[34] สกินเมียนินมีฤทธิ์ปกป้องตับ โดยช่วยลดความเสียหายต่อเซลล์ตับในภาวะขาดเลือดแล้วมีเลือดกลับไปเลี้ยง (ischemia/reperfusion) ด้วยการกระตุ้นวิถีส่งสัญญาณผ่าน phosphoinositide 3-kinase (PI3K)-AKT^[35] นอกจากนี้ สกินเมียนินยังมีฤทธิ์ต้านไวรัสในหลอดทดลอง โดยสามารถยับยั้งเอนไซม์นิวรามิเนเดส (neuraminidase) ของไวรัสไข้หวัดใหญ่ จึงขัดขวางกระบวนการเพิ่มจำนวนของไวรัส^[28] โครงสร้างโมเลกุลของสารนี้ซึ่งมีลักษณะเป็นแผ่นเชิงระนาบ (planar) ยังทำให้นักวิจัยสนใจศึกษาว่าสารน่าจะสามารถแทรกเข้าไปในเกลียวของดีเอ็นเอ (DNA intercalating) ขัดขวางการเพิ่มจำนวนไวรัสในเซลล์เจ้าบ้าน (host cell) และอาจพัฒนาสกินเมียนินหรืออนุพันธ์เป็นยาต้านไวรัสได้^[31]

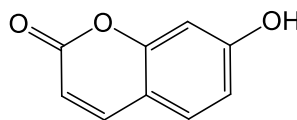
โอ-(3,3-ไดเมทิลแอลลิล)-ฮาลฟอร์ดินอล [O-(3,3-dimethylallyl)-halfordinol]

ฮาลฟอร์ดินอล (halfordinol) เป็นแอลคาลอยด์กลุ่ม oxazole ซึ่งพบในเปลือกต้น *Halfordia scleroxyla* ตั้งแต่ปี ค.ศ. 1964^[36] พืชที่พบสารนี้อยู่ในวงศ์ Rutaceae เช่นเดียวกับมะตูม แต่เป็นพืชในออสเตรเลีย และไม่มีการวิจัยเกี่ยวกับสารนี้อีกเลย จนหลังจากนั้นอีก 14 ปีจึงพบอนุพันธ์ของสารดังกล่าว คือ สารโอ-(3,3-ไดเมทิลแอลลิล)-ฮาลฟอร์ดินอล ในใบมะตูม^[37] และอีก 40 กว่าปีถัดมาก็พบสารเดียวกันนี้ในผลมะตูมด้วย^[38] สารในมะตูมชนิดนี้มีโครงสร้างโมเลกุลต่างจากฮาลฟอร์ดินอล คือ มีหมู่ไฮดรอกซิล (หรือ 3,3-ไดเมทิลแอลลิล) 1 หมู่ซึ่งเชื่อมต่อกับอะตอมออกซิเจนเพิ่มขึ้นจากโครงสร้างเดิม ในการทดลองกับเซลล์ไขมัน

สารโอ-(3,3-ไดเมทิลแอลลิล)-ฮาลฟอร์ดินอลมีฤทธิ์กระตุ้นการสลายไขมัน และลดการเปลี่ยนแปลงของเซลล์ไขมัน (adipocyte) ในหนูทดลองที่ได้รับอาหารไขมันสูง สารนี้แสดงฤทธิ์คล้ายอิจีลีน โดยช่วยลดระดับน้ำตาลและไตรกลีเซอไรด์ในพลาสมา รวมทั้งลดเนื้อเยื่อไขมัน^[39] มีการทดลองสังเคราะห์อนุพันธ์ในรูปเกลือโบรไมด์ของสารนี้หลายชนิด แล้วนำไปทดสอบฤทธิ์ลดไขมันกับเซลล์ไขมันชนิด 3T3-L1 และทดสอบกับแฮมสเตอร์ที่ได้รับอาหารที่มีแคลอรีสูง ก็พบว่าอนุพันธ์ oxazole เหล่านี้สามารถลดไขมัน โดยเพิ่มอัตราการใช้ออกซิเจนของไมโทคอนเดรียในช่วงต้นของการเปลี่ยนแปลงสภาพเซลล์ไขมันโดยอาศัยการกระตุ้นวิถี AMPK (AMP-activated protein kinase)^[40]



4



5

รูปที่ 3 โครงสร้างเคมีของคูมารินมาร์เมโลซิน (4) และอัมเบลลิเฟอริน (5)

มาร์เมโลซิน (marmelosin)

ลักษณะของโมเลกุลสารที่เป็นแผ่นเชิงระนาบ มีวงแหวนฟูแรนคล้ายในสารสคิมเมียนิน ทั้งยังมีหมู่ไฮโซพรีนซึ่งเชื่อมต่อกับโครงสร้างแกนผ่านอะตอมออกซิเจนคล้ายในสารโอ-(3,3-ไดเมทิลแอลลิล)-ฮาลฟอร์ดินอล พบได้ในสารกลุ่มฟูรานคูมาริน (furanocoumarin) บางชนิดจากผลมะตูม เช่น สารมาร์เมโลซิน, มาร์เมซิน (marmesin) สารกลุ่มฟูรานคูมารินนี้พบได้ในพืชหลายชนิดในวงศ์ Rutaceae (เช่น ในเปลือกผลมะกรูด มะนาว) กับในวงศ์ Apiaceae (เช่น ในรากและผลของสมุนไพรบางชนิด) ลักษณะโครงสร้างของสารทำให้สารกลุ่มนี้สามารถดูดซับรังสียูวีในแสงแดดได้ดี จึงเคยมีการนำสารบางชนิดในกลุ่มฟูรานคูมาริน เช่น ซอราเลน (psoralen) ไปใช้เป็นส่วนผสมในครีมทาผิว เพื่อเร่งให้ผิวที่สัมผัสกับแสงแดดเปลี่ยนเป็นสีน้ำตาลได้เร็วขึ้น แต่ก็อาจทำให้เกิดอันตรายจากการแพ้แสง และเกิดการกลายพันธุ์ของเซลล์ผิวหนังจนเกิดเป็นมะเร็งได้

มาร์เมโลซิน [หรือ อิมเพอราทอรีน (imperatorin)] พบได้ในผลมะตูม^[41] หรือในพืชสมุนไพรหลายชนิดในสกุล *Angelica* ของวงศ์ Apiaceae เช่น ในโกฐสอ (*Angelica dahurica*)^[42], ในรากและผลแองเจลิกา (*A. archangelica*)^[43] สารนี้ที่สกัดได้จากมะตูมแสดงฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ต้านอักเสบ^[44] ต้านเซลล์มะเร็งเต้านม โดยเข้าไปยับยั้งที่ตำแหน่งออกฤทธิ์ของโปรตีน HSULF-2 (heparan sulfatase-2) ของเซลล์มะเร็ง^[45] มาร์เมโลซินไม่มีฤทธิ์ลดน้ำตาลในเลือด แต่ในหนูทดลองที่เป็นเบาหวาน ฤทธิ์ต้านออกซิเดชันและต้านอักเสบ

ของสารช่วยลดการบาดเจ็บของไตลงได้^[46] ในทำนองเดียวกัน สารนี้ช่วยปกป้องตับของหนูทดลองจากพิษของยาพาราเซตามอลที่สูงเกินขนาด^[42] ช่วยป้องกันและบำบัดภาวะสมองเสื่อมจากโรคหลอดเลือดสมอง (vascular dementia) โดยลดภาวะเครียดเหตุออกซิเดชัน ปกป้องเซลล์ประสาทจากการอักเสบ โดยผ่านวิถีส่งสัญญาณ Nrf2 (NF-E2 p45-related factor 2)^[47] ยับยั้งเอนไซม์ MAPK (mitogen-activated protein kinase) รวมทั้งหลาย ๆ วิถีส่งสัญญาณในกระบวนการอักเสบที่เกี่ยวข้องกับ NF- κ B จึงช่วยบำบัดการอักเสบของเซลล์ประสาทในภาวะหลอดเลือดสมองตีบหรืออุดตัน^[48] ลดการสูญเสียเซลล์ประสาทโดพามีนอร์จิกในสมองส่วนกลางของหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้เป็นโรคพาร์กินสัน และช่วยบำบัดอาการของโรคโดยการควบคุมวิถีส่งสัญญาณ PI3K-AKT^[49] โครงสร้างทางเคมีของมาร์เมโลซิน ซึ่งเป็นฟูราโรคูมารินที่มีหมู่แทนที่ (ในกรณีของสารนี้เป็นหมู่ไอโซพรีน) ตรงตำแหน่งคาร์บอนที่ 8 ของโครงสร้างแกน และไม่มีหมู่แทนที่ตรงคาร์บอนตำแหน่งที่ 5 ทำให้สารมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์บิวทิลโคลิเนสเทอเรส (butyrylcholinesterase) ซึ่งอาจเป็นประโยชน์ในการนำไปใช้บำบัดโรคอัลไซเมอร์^[43] นอกจากนี้ ในงานวิจัยที่เกี่ยวข้องกับภาวะกระดูกพรุน (osteoporosis) ยังพบว่า มาร์เมโลซินสามารถกระตุ้นการสร้างกระดูก (osteogenesis) และยับยั้งการเปลี่ยนแปลงของเซลล์สลายกระดูก (osteoclast) จึงช่วยบำบัดโรคกระดูกพรุนในหนูทดลองได้^[50]

งานวิจัยเกี่ยวกับประโยชน์ทางการรักษาต่าง ๆ ของมาร์เมโลซิน (หรือ อิมเพอราทอรีน) ยังมีอีกมากมาย และมีผู้รวบรวมไว้เป็นระยะ ๆ^[51-52] ทั้งในลักษณะของการใช้สารชนิดนี้เพียงชนิดเดียว หรือใช้ร่วมกับสารหรือยาชนิดอื่นเพื่อเสริมฤทธิ์กัน โดยยังคงต้องมีการศึกษาวิจัยมากขึ้นในสัตว์ทดลอง รวมทั้งการศึกษาระดับความเข้มข้นของสารที่ให้ผลทางการรักษาต่าง ๆ กับที่ทำให้เกิดพิษ เพื่อลดโอกาสในการเกิดผลข้างเคียงเมื่อนำสารนี้ไปใช้เป็นยาในมนุษย์

อัมเบลลิเฟอโรน (umbelliferone)

นอกจากในมะตูมจะมีสารมาร์เมโลซินซึ่งมีศักยภาพในการนำไปใช้บำบัดโรคเกี่ยวกับสมองและประสาทส่วนกลาง เช่น ภาวะสมองเสื่อม พาร์กินสัน หรืออัลไซเมอร์แล้ว ยังมีรายงานว่าในหนูทดลอง สารสกัดใบมะตูมมีฤทธิ์ต้านซึมเศร้า^[53] บำบัดภาวะความจำเสื่อม^[54-55] ซึ่งเมื่อศึกษารวบรวมข้อมูลเกี่ยวกับสารพฤกษเคมีในมะตูม และฤทธิ์ทางการรักษา จะสังเกตเห็นความเชื่อมโยงระหว่างประโยชน์ทางยา เช่น ฤทธิ์ต้านซึมเศร้า กับสารกลุ่มคูมาริน^[56] คูมารินชนิดหนึ่งที่พบในหลายส่วนของต้นมะตูม เช่น ใบ^[57] ผล^[58] เปลือกต้น^[24] เปลือกราก^[27] คือ สารอัมเบลลิเฟอโรน ซึ่งมีโครงสร้างเคมีไม่ซับซ้อน โดยมีเพียงโครงสร้างแกนของคูมารินกับหมู่ไฮดรอกซี (OH) 1 หมู่ที่คาร์บอนตำแหน่งที่ 7 เท่านั้น นอกจากจะพบอัมเบลลิเฟอโรนได้บ่อยในพืชวงศ์ Apiaceae (หรือ Umbelliferae) แล้ว ยังพบคูมารินชนิดนี้ในพืชชั้นสูงอีกมากมายหลายชนิด อัมเบลลิเฟอโรนมีฤทธิ์ทางชีวภาพที่น่าสนใจหลายอย่าง รวมทั้งมีงานวิจัยเกี่ยวกับอนุพันธ์ที่ได้จากการสังเคราะห์เลียนแบบสารจากธรรมชาติ เพื่อนำไปใช้ประโยชน์ทางยา หรือเพื่อใช้เป็น probe เรืองแสงสำหรับติดตามกระบวนการระดับเซลล์ หรือการทำงานของโปรตีนต่าง ๆ ภายในเซลล์^[59-60]

อัมเบลลิเฟอโรนมีผลต่อประสาทส่วนกลาง โดยช่วยลดพฤติกรรมที่คล้ายอาการซึมเศร้าในหนูทดลองที่ถูกกระตุ้นให้มีภาวะเครียดอย่างไม่รุนแรงเป็นเวลานานมีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาทไม่ให้เกิดตาย (apoptosis) โดยลดระดับการส่งสัญญาณผ่าน Rho-associated protein kinase (ROCK) และเพิ่มระดับการส่งสัญญาณด้วย AKT ^[61] ในแบบจำลองภาวะเครียดซึมเศร้าหลังผ่านเหตุการณ์รุนแรง (post-traumatic stress disorder หรือ PTSD) โดยใช้หนูทดลอง สารนี้ก็สามารถลดอาการซึมเศร้าของสัตว์ทดลองได้เช่นกัน ^[62] ในด้านการบำบัดภาวะความจำเสื่อม อัมเบลลิเฟอโรนช่วยให้หนูทดลองที่ความจำเสื่อมหลังจากได้รับสารสกอปอลามีน (scopolamine) กลับฟื้นความสามารถในการเรียนรู้และความจำคืนมาได้ ^[63] ช่วยให้หนูที่ความจำเสื่อมมีการทำงานของสมองเพื่อรับข้อมูลและตัดสินใจ (cognitive functions) ได้ดีขึ้น ^[64] บรรเทาความผิดปกติในการทำงานของสมองหนูทดลองซึ่งใช้เป็นแบบจำลองสำหรับศึกษาโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดเป็นครั้งคราว (sporadic Alzheimer's disease) โดยประโยชน์ของอัมเบลลิเฟอโรนในแง่นี้อาจเกี่ยวข้องกับฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์แอสซิติลโคลีนเอสเทอเรส และฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาทของสาร ^[65]

นอกจากมะตูมจะมีแอลคาลอยด์หลายชนิดที่มีฤทธิ์ต้านเบาหวานแล้ว ยังพบว่าสารสกัดใบมะตูมด้วยแอลกอฮอล์ผสมน้ำ โดยที่ในสารสกัดไม่มีแอลคาลอยด์เป็นองค์ประกอบ ยังมีฤทธิ์บำบัดโรคเบาหวานได้ในหนูทดลอง ด้วยกลไกที่เกี่ยวข้องกับการต้านออกซิเดชันและต้านอักเสบ คาดว่าฤทธิ์นี้น่าจะเป็นผลจากสารกลุ่มพอลิฟีนอล (polyphenols) ในมะตูม ^[66] สารกลุ่มคูมารินก็จัดเป็นพอลิฟีนอลได้เช่นกัน มีรายงานว่าในเปลือกต้นมะตูมมีสาร umbelliferone β -D-galactopyranoside ซึ่งสามารถลดระดับกลูโคสในเลือด และเพิ่มระดับอินซูลินในพลาสมาของหนูทดลองที่เป็นเบาหวาน ^[67] สารชนิดนี้เป็นไกลโคไซด์ของอัมเบลลิเฟอโรน เมื่อกินเข้าไป กรดในกระเพาะอาหารจะทำให้สารสลายตัวให้อัมเบลลิเฟอโรนก่อนถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ก่อนหน้านั้นเคยมีการวิจัยพบว่า อัมเบลลิเฟอโรนมีฤทธิ์ลดระดับน้ำตาลในเลือดของหนูทดลองที่เป็นเบาหวาน ^[68] ด้านโรคอ้วนในหนูทดลองที่ได้รับอาหารที่มีไขมันสูง โดยทำให้น้ำหนักตัว ระดับไตรกลีเซอไรด์ และคอเลสเตอรอลในเลือดของหนูลดลง ^[69] บำบัดความผิดปกติของตับ ไต และกล้ามเนื้อหัวใจที่มีสาเหตุจากโรคเบาหวาน โดยมีกลไกที่เกี่ยวข้องกับฤทธิ์ต้านอักเสบของสาร ^[70-72] ในโรคอ้วนซึ่งส่งผลให้เกิดภาวะดัดแปลงไขมัน มีไขมันสะสมในเซลล์ตับ เซลล์ตับอักเสบเรื้อรังและตาย อัมเบลลิเฟอโรนสามารถช่วยปกป้องเซลล์ตับ โดยลดภาวะเครียดเหตุออกซิเดชัน และภาวะเครียดของ endoplasmic reticulum (ER stress) ลงได้ ^[73]

สรุป

มะตูมเป็นพืชสมุนไพรและไม้มงคลที่นอกจากจะนิยมนำผลมาทำขนมหรือเครื่องดื่มแล้ว ในส่วนต่าง ๆ ของพืชนี้ยังมีสารพฤกษเคมีหลายกลุ่มที่มีฤทธิ์ทางการรักษาที่น่าสนใจ เช่น กลุ่มแอลคาลอยด์ กลุ่มคูมาริน หลายชนิดมีฤทธิ์ต้านออกซิเดชัน ต้านอักเสบ หรือช่วยลดระดับน้ำตาลและไขมันในเลือด ช่วยปกป้องอวัยวะภายใน เช่น ตับ ไต หรือปกป้องเซลล์ประสาท มีศักยภาพที่จะช่วยบำบัดโรคจากความบกพร่องของเมแทบอลิซึม

ซึม หรือโรคเกี่ยวกับสมองและระบบประสาทส่วนกลาง โดยควรมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับสารเหล่านี้และ อนุพันธ์ให้มากขึ้น ทั้งในระดับสัตว์ทดลองและในทางคลินิก เพื่อเป็นข้อมูลสำหรับการนำสารเหล่านี้ไปใช้เป็น ยาในอนาคต

เอกสารอ้างอิง

1. คณะกรรมการฝ่ายประชาสัมพันธ์งานพระราชพิธีบรมราชาภิเษก. ใบมะตูม. [cited 8 กรกฎาคม 2567]. Available from: <http://phralan.in.th/Coronation/vocabdetail.php?id=147>
2. สำนักงานพัฒนาเศรษฐกิจจากฐานชีวภาพ. บัญชีรายการพืชสมุนไพรเพื่อการรักษาสุขภาพตามกลุ่มอาการปัญหาหลักแห่งชาติสำหรับผู้สูงวัย. กรุงเทพฯ: สหมิตรพรินต์ติ้งแอนด์พับลิชชิ่ง; พ.ศ. 2565; น. 216-217.
3. โครงการอนุรักษ์พันธุกรรมพืช. มะตูม. [cited 8 กรกฎาคม 2567]. Available from: https://www.rspg.or.th/plants_data/herbs/herbs_10_5.htm
4. เสี่ยม พงษ์บุญรอด. ไม้เทศ เมืองไทย. กรุงเทพฯ: เกษมบรรณกิจ; พ.ศ. 2514; น. 415-417.
5. กองผลิตภัณฑ์สมุนไพร สำนักงานคณะกรรมการอาหารและยา. บัญชียาหลักแห่งชาติด้านสมุนไพร พ.ศ. 2566. ปทุมธานี: มินนี่ กรุป; พ.ศ. 2566; น. 94-100.
6. Maskey B, Dhakal D, Pradhananga M, Shrestha NK. Extraction and process optimization of bael fruit pectin. Food Sci Nutr. 2018; 6(7): 1927-1932.
7. Pathirana CK, Madhujith T, Eeswara J. Bael (*Aegle marmelos* L. Correa), a medicinal tree with immense economic potentials. Adv Agric. 2020; article ID 8814018, 13 pages.
8. Venthodika A, Chhikara N, Mann S, Garg MK, Sofi SA, Panghal A. Bioactive compounds of *Aegle marmelos* L., medicinal values and its food applications: A critical review. Phytother Res. 2021; 35: 1887-1907.
9. Manandhar B, Paudel KR, Sharma B, Karki R. Phytochemical profile and pharmacological activity of *Aegle marmelos* Linn. J Integr Med. 2018; 16: 153-163.
10. Chatterjee A, Bose S, Srimany SK. Studies on the constitution, stereochemistry, and synthesis of aegeline, an alkaloidal-amide of *Aegle marmelos* Correa. J Org Chem. 1959; 24: 687-690.
11. Singh AP, Singh L, Singh P, Bhatti R. Biological evaluation of *Aegle marmelos* fruit extract and isolated aegeline in alleviating pain–depression dyad: *In silico* analysis of aegeline on MAO-A and iNOS. ACS Omega. 2021; 6(3): 2034–2044.

12. Narender T, Shweta S, Tiwari P, Reddy KP, Khaliq T, Prathipati P, Puri A, Srivastava AK, Chander R, Agarwal SC, Raj K. Antihyperglycemic and antidyslipidemic agent from *Aegle marmelos*. Bioorg Med Chem Lett. 2007; 17(6): 1808-1811.
13. Phuwapraisirisan P, Puksasook T, Jong-aramruang J, Kokpol U. Phenylethyl cinnamides: A new series of α -glucosidase inhibitors from the leaves of *Aegle marmelos*. Bioorg Med Chem Lett. 2008; 18(18): 4956-4958.
14. Gautam S, Ishrat N, Singh R, Narender T, Srivastava AK. Aegeline from *Aegle marmelos* stimulates glucose transport via Akt and Rac1 signaling, and contributes to a cytoskeletal rearrangement through PI3K/Rac1. Eur J Pharmacol. 2015; 762: 419-429.
15. Singh A, Gowtham S, Chakrapani LN, Ashokkumar S, Kumar SNK, Prema V, Bhavani RD, Mohan T, Sathyamoorthy YK. Aegeline vs statin in the treatment of hypercholesterolemia: A comprehensive study in rat model of liver steatosis. Funct Food Health Dis. 2018; 8(1) DOI: <https://doi.org/10.31989/ffhd.v8i1.381>.
16. Venkatesan S, Jayachandran I, Sundararajan S, Rajagopal A, Anjana RM, Viswanathan M, Manickam N. Aegeline mitigates high glucose induced renal cell fibrosis by alleviating ROS generation & augmenting hydrogen sulphide. Diabetes Res Clin Pract. 2022; 186(Suppl. 1): 109633.
17. Singh A, Srinivasan AK, Chakrapani LN, Kalaiselvi P. LOX-1, the common therapeutic target in hypercholesterolemia: A new perspective of antiatherosclerotic action of aegeline. Oxid Med Cell Longev. 2019; 2019: article ID 8285730.
18. Zhu H, Chen X, Zhang L, Liu X, Chen J, Zhang H-T, Dong M. Discovery of novel positive allosteric modulators targeting GluN1/2A NMDARs as anti-stroke therapeutic agents. RSC Med Chem. 2024; 15: 1307-1319.
19. Nugroho AE, Riyanto S, Sukari MA, Maeyama K. Effects of aegeline, a main alkaloid of *Aegle marmelos* Correa leaves, on the histamine release from mast cells. Pak J Pharm Sci. 2011; 24(3): 359-367.
20. Stăcescu S, Hancu G, Podar D, Todea S, Tero-Vescan A. A historical overview upon the use of amphetamine derivatives in the treatment of obesity. J Pharm Care. 2019; 7(3): 72-79.
21. Johnston DI, Chang A, Viray M, Chatham-Stephens K, He H, Taylor E, Wong LL, Schier J, Martin C, Fabricant D, Salter M, Lewis L, Park SY. Hepatotoxicity associated with the dietary supplement OxyELITE Pro™ — Hawaii, 2013. Drug Test Anal. 2016; 8(3-4): 319–327.

22. Gibbons RD. OxyELITE Pro and liver disease: Statistical assessment of an apparent association. *J Stat Theory Pract.* 2018; 12: 42–47.
23. Manda VK, Haron MH, Mir TM, Avula B, Ashfaq MK, Haider S, Chittiboyina AG, Khan IA, Khan SI. Pharmacokinetics and tissue distribution of aegeline after oral administration in mice. *Planta Med.* 2019; 85(06): 491-495.
24. Chatterjee A, Bhattacharya A. The isolation and constitution of marmin, a new coumarin from *Aegle marmelos* Correa. *J Chem Soc.* 1959, 1922-1924.
25. Aung HT, Zar T, Sein MM, Komori Y, Vidari G, Takaya Y. Constituents of *Aegle marmelos* from Myanmar. *J Asian Nat Prod Res.* 2021; 23(9): 844-850.
26. Riyanto S, Sukari MA, Rahmani M, Ee GCL, Taufiq-Yap YH, Aimi N, Kitajima M. Alkaloids from *Aegle marmelos* (Rutaceae). *Malays J Anal Sci.* 2001; 7(2): 463-465.
27. Gajbhiye NA, Makasana J, Thorat T. Simultaneous determination of marmin, skimmianine, umbelliferone, psoralene, and imperatorin in the root bark of *Aegle marmelos* by high-performance thin-layer chromatography. *JPC-J Planar Chromat.* 2012; 25: 306-313.
28. Cao C, Du P, Zhu X, Yan H, Song X, Zhu H, Geng Y, Wang D. Rapid screening and purification of potential alkaloid neuraminidase inhibitors from *Toddalia asiatica* (Linn.) Lam. roots via ultrafiltration liquid chromatography combined with stepwise flow rate counter-current chromatography. *J Sep Sci.* 2019; 42(16): 2621-2627.
29. Fatema-Tuz-Zohora, Muhit MA, Hasan CM, Ahsan M. Quinolone alkaloids along with other constituents from *Zanthoxylum rhetsa* and their chemotaxonomic significance. *Rec Nat Prod.* 2018; 12(6): 634-637.
30. Ochieng CO, Nyongesa DW, Yamo KO, Onyango JO, Langat MK, Manguro LAO. α -Amylase and α -glucosidase inhibitors from *Zanthoxylum chalybeum* Engl. root bark. *Fitoterapia.* 2020; 146: 104719.
31. Szewczyk A, Pęczek F. Furoquinoline alkaloids: insights into chemistry, occurrence, and biological properties. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(16): 12811.
32. The SN. Skimmianine: Natural occurrence, biosynthesis, synthesis, pharmacology and pharmacokinetics. *Med Chem.* 2023; 19(6): 556-569.
33. Ogunrinade FA, Iwuanyanwu VU, Sarker SD, Olajide OA. Neuroprotection by skimmianine in lipopolysaccharide-activated BV-2 microglia. *Molecules.* 2023; 28(3): 1317.

34. Yang Z-D, Zhang D-B, Ren J, Yang M-J. Skimmianine, a furoquinoline alkaloid from *Zanthoxylum nitidum* as a potential acetylcholinesterase inhibitor. *Med Chem Res.* 2012; 21 (6): 722-725.
35. Huo C-L, Wang B, Zhang X, Sun Z-G. Skimmianine attenuates liver ischemia/ reperfusion injury by regulating PI3K–AKT signaling pathway-mediated inflammation, apoptosis and oxidative stress. *Sci Rep.* 2023; 13: 18232.
36. Crow WD, Hodgkin JH. Alkaloids of the Australian Rutaceae: *Halfordia scleroxyla*. II. Isolation and structure of the alkaloids. *Aust J Chem.* 1964; 17(1): 119 – 129.
37. Manandhar MD, Shoeb A, Kapil RS, Popli SP. New alkaloids from *Aegle marmelos*. *Phytochemistry.* 1978; 17(10): 1814-1815.
38. Kim HJ, Seo YJ, Htwe KM, Yoon KD. Chemical constituents from *Aegle marmelos* fruits. *Nat Prod Sci.* 2021; 27(4): 240-244.
39. Saravanan M, Pandikumar P, Saravanan S, Toppo E, Pazhanivel N, Ignacimuthu S. Lipolytic and antiadipogenic effects of (3,3-dimethylallyl) halfordinol on 3T3-L1 adipocytes and high fat and fructose diet induced obese C57/BL6J mice. *Eur J Pharmacol.* 2014; 740: 714-721.
40. Mishra T, Gupta S, Rai P, Khandelwal N, Chourasiya M, Kushwaha V, Singh A, Varshney S, Gaikwad AN, Narender T. Anti-adipogenic action of a novel oxazole derivative through activation of AMPK pathway. *Eur J Med Chem.* 2023; 262: 115895.
41. ดวงเพ็ญ ปัทมดิลก, อภิรักษ์ ศักดิ์เพชร, พิรธรรม เทียมเทียบรัตน์, สิริกาญจน์ ธนอริยโรจน์, ศักดิ์วิชัย อ่อนทอง, ณัฐตรา จันทรสวานิชย์. การหาปริมาณ Imperatorin ในผลมะตูมด้วยวิธี Ultra Performance Liquid Chromatography (UPLC). *วารสารกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์.* พ.ศ. 2558; 54(4): หน้า 327-340.
42. Gao Z, Zhang J, Wei L, Yang X, Zhang Y, Cheng B, Yang Z, Gao W, Song C, Miao W, Williams K, Liu C, Xu Q, Chang Y, Gao Y. The protective effects of imperatorin on acetaminophen overdose-induced acute liver injury. *Oxid Med Cell Longev.* 2020; 8026838.
43. Wszelaki N, Paradowska K, Jamróz MK, Granica S, Kiss AK. Bioactivity-guided fractionation for the butyrylcholinesterase inhibitory activity of furanocoumarins from *Angelica archangelica* L. roots and fruits. *J Agric Food Chem.* 2011; 59(17): 9186–9193.
44. Hasitha P, Dharmesh SM. Antioxidant and anti-inflammatory properties of marmelosin from Bael (*Aegle marmelos* L.); Inhibition of TNF- α mediated inflammatory/tumor markers. *Biomed Pharmacother.* 2018; 106: 98-108.

45. Hemakumar C, Ravindranath BS, Ravishankar GA, Ramirez DC, Kiran SV. Marmesin and Marmelosin Interact with the Heparan Sulfatase-2 Active Site: Potential mechanism for phytochemicals from bael fruit extract as antitumor therapeutics. *Oxid Med Cell Longev*. 2023; 2023: article ID 9982194.
46. Kundu S, Ghosh A, Yadav KS, Mugale MN, Sahu BD. Imperatorin ameliorates kidney injury in diabetic mice by regulating the TGF- β /Smad2/3 signaling axis, epithelial-to-mesenchymal transition, and renal inflammation. *Eur J Pharmacol*. 2024; 963: 176250.
47. Liao X, Zhang Z, Ming M, Zhong S, Chen J, Huang Y. Imperatorin exerts antioxidant effects in vascular dementia via the Nrf2 signaling pathway. *Sci Rep*. 2023; 13: article no. 5595.
48. Ge J-W, Deng S-J, Xue Z-W, Liu P-Y, Yu L-J, Li J-N, Xia S-N, Gu Y, Bao X-Y, Lan Z, Xu Y, Zhu X-L. Imperatorin inhibits mitogen-activated protein kinase and nuclear factor kappa-B signaling pathways and alleviates neuroinflammation in ischemic stroke. *CNS Neurosci Ther*. 2022; 28(1): 116-125.
49. Liu L, Jiang L, Zhang J, Ma Y, Wan M, Hu X, Yang L. Imperatorin inhibits oxidative stress injury and neuroinflammation via the PI3K/AKT signaling pathway in the MPTP-induced Parkinson's disease mouse. *Neuroreport*. 2024; 35(3): 175-184.
50. Yan D-Y, Tang J, Chen L, Wang B, Weng S, Xie Z, Wu Z-Y, Shen Z, Bai B, Yang L. Imperatorin promotes osteogenesis and suppresses osteoclast by activating AKT/GSK3 β / β -catenin pathways. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(3): 2330-2341.
51. Koziół E, Skalicka-Woźniak K. Imperatorin—pharmacological meaning and analytical clues: Profound investigation. *Phytochem Rev*. 2016; 15: 627–649.
52. Deng M, Xie L, Zhong L, Liao Y, Liu L, Li X. Imperatorin: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics. *Eur J Pharmacol*. 2020; 879: 173124.
53. Sharma A, Singh T, Pathak D, Virmani T, Kumar G, Alhalmi A. Antidepressive-like effect of *Aegle marmelos* leaf extract in chronic unpredictable mild stress-induced depression-like behaviour in rats. *Biomed Res Int*. 2022; 2022: 6479953.
54. Raheja S, Girdhar A, Kamboj A, Lather V, Pandita D. *Aegle marmelos* leaf extract ameliorates the cognitive impairment and oxidative stress induced by intracerebroventricular streptozotocin in male rats. *Life Sci*. 2019; 221: 196-203.
55. Thongsopha C, Chaiwut T, Thaweekhotr P, Sudwan P, Phasukdee N, Quiggins R. *Aegle marmelos* (L.) leaf extract improves symptoms of memory loss induced by scopolamine in rats. *Foods*. 2024; 13(4): 627.

56. Akwu NA, Lekhooa M, Deqiang D, Aremu AO. Antidepressant effects of coumarins and their derivatives: A critical analysis of research advances. *Eur J Pharmacol.* 2023; 956: 175958.
57. Moh SM, Tojo S, Teruya T, Kato-Noguchi H. Allelopathy and identification of five allelochemicals in the leaves of the aromatic medicinal tree *Aegle marmelos* (L.) Correa. *Plants.* 2024; 13(4): 559.
58. Shinde PB, Katekhaye SD, Mulik MB, Laddha KS. Rapid simultaneous determination of marmelosin, umbelliferone and scopoletin from *Aegle marmelos* fruit by RP-HPLC. *J Food Sci Technol.* 2014; 51(9): 2251–2255.
59. Kornicka A, Balewski Ł, Lahutta M, Kokoszka J. Umbelliferone and its synthetic derivatives as suitable molecules for the development of agents with biological activities: A review of their pharmacological and therapeutic potential. *Pharmaceuticals.* 2023; 16(12): 1732.
60. Lin Z, Cheng X, Zheng H. Umbelliferone: A review of its pharmacology, toxicity and pharmacokinetics. *Inflammopharmacol.* 2023; 31: 1731–1750.
61. Qin T, Fang F, Song M, Li R, Ma Z, Ma S. Umbelliferone reverses depression-like behavior in chronic unpredictable mild stress-induced rats by attenuating neuronal apoptosis via regulating ROCK/Akt pathway. *Behav Brain Res.* 2017; 317: 147-156.
62. Lee B, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm D-H. Umbelliferone modulates depression-like symptoms by altering monoamines in a rat post-traumatic stress disorder model. *J Nat Med.* 2020; 74(2): 377-386.
63. Choi G-Y, Kim H-B, Cho J-M, Sreelatha I, Lee I-S, Kweon H-S, Sul S, Kim SA, Maeng S, Park J-H. Umbelliferone ameliorates memory impairment and enhances hippocampal synaptic plasticity in scopolamine-induced rat model. *Nutrients.* 2023; 15(10): 2351.
64. Kurach Ł, Kulczycka-Mamona S, Kowalczyk J, Skalicka-Woźniak K, Boguszevska-Czubara A, El Sayed N, Osmani M, Iwaniak K, Budzyńska B. Mechanisms of the procognitive effects of xanthotoxin and umbelliferone on LPS-induced amnesia in mice. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(4): 1779.
65. Hindam MO, Sayed RH, Skalicka-Woźniak K, Budzyńska B, El Sayed NS. Xanthotoxin and umbelliferone attenuate cognitive dysfunction in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease: The role of JAK2/STAT3 and Nrf2/HO-1 signalling pathway modulation. *Phytother Res.* 2020; 34(9): 2351-2365.

66. Ibrahim M, Parveen B, Zahiruddin S, Gautam G, Parveen R, Khan MA, Gupta A, Ahmad S. Analysis of polyphenols in *Aegle marmelos* leaf and ameliorative efficacy against diabetic mice through restoration of antioxidant and anti-inflammatory status. *J Food Biochem*. 2022; 46(4): e13852.
67. Kumar V, Ahmed D, Verma A, Anwar F, Ali M, Mujeeb M. Umbelliferone β -D-galactopyranoside from *Aegle marmelos* (L.) Corr., an ethnomedicinal plant with antidiabetic, antihyperlipidemic and antioxidative activity. *BMC Complement Altern Med*. 2013; 13: article no. 273.
68. Ramesh B, Pugalendi KV. Antihyperglycemic effect of umbelliferone in streptozotocin-diabetic rats. *J Med Food*. 2006; 9(4): 562-566.
69. Karmase A, Birari R, Bhutani KK. Evaluation of anti-obesity effect of *Aegle marmelos* leaves. *Phytomedicine*. 2013; 20(10): 805-812.
70. Yin J, Wang H, Lu G. Umbelliferone alleviates hepatic injury in diabetic db/db mice via inhibiting inflammatory response and activating Nrf2-mediated antioxidant. *Biosci Rep*. 2018; 38(4): BSR20180444.
71. Wang H-Q, Wang S-S, Chiufai K, Wang Q, Cheng X-L. Umbelliferone ameliorates renal function in diabetic nephropathy rats through regulating inflammation and TLR/NF- κ B pathway. *Chin J Nat Med*. 2019; 17(5): 346-354.
72. Khadrawy SM, El Sayed RA. Umbelliferone attenuates diabetic cardiomyopathy by suppression of JAK/STAT signaling pathway through amelioration of oxidative stress and inflammation in rats. *J Biochem Mol Toxicol*. 2023; 37(4): e23296.
73. Wu Z, Geng Y, Buist-Homan M, Moshag H. Scopoletin and umbelliferone protect hepatocytes against palmitate- and bile acid-induced cell death by reducing endoplasmic reticulum stress and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022; 436: 115858.