

ผลของ CBD และสารในกลุ่ม Terpene จากกัญชาสายพันธุ์ *Cannabis sativa* L. (Hang Kra Rog Phu Phan ST1) ต่อการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์ในการลดอัตราการตายของเซลล์ SH-SY5Y ที่เกิดจาก Amyloid- β_{1-42}

ปฐมพร เอมใจ¹, นันทชัย หาญประมุขกุล², ชัชวาล สิงหะพล^{1,3*}

¹ ภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10800 ประเทศไทย

² วิทยาลัยเกษตรศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต จังหวัดปทุมธานี 12000 ประเทศไทย

³ ศูนย์ปฏิบัติการเทคโนโลยีชีวภาพและเคมีชีวภาพ อุทยานเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ จังหวัดกรุงเทพมหานคร 10800 ประเทศไทย

* ผู้นิพนธ์ประสานงาน อีเมล: Chatchawan.s@sci.kmutnb.ac.th DOI: 10.14416/JASET.KMUTNB.2026.01.005

รับเมื่อ 23 กันยายน 2568 แก้ไขเมื่อ 11 เมษายน 2569 ตอบรับเมื่อ 21 เมษายน 2569

บทคัดย่อ

ภาวะสมองเสื่อมเป็นสภาวะที่พบได้บ่อยในผู้สูงอายุ โดยเฉพาะโรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's Disease) ซึ่งมีพยาธิสภาพหลักจากการสะสมของ Amyloid- β (A β) ที่เยื่อหุ้มเซลล์ประสาท และการเกิดการเติมหมู่ฟอสเฟตมากเกินไปบนโปรตีน Tau (Tau hyperphosphorylation) นำไปสู่การอักเสบและการตายของเซลล์สมอง ปัจจุบันมีการศึกษาสารสำคัญต่างๆ เพื่อนำมาพัฒนาเป็นยา หรือสารเสริมฤทธิ์ (Adjuvant) เพื่อช่วยลดการอักเสบหรือการตายของเซลล์ การศึกษานี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อประเมินประสิทธิภาพของสาร Cannabidiol (CBD) ร่วมกับเทอร์พีน 3 ชนิด ได้แก่ α -Pinene, Linalool และ β -Caryophyllene ในการเป็นสารเสริมฤทธิ์เพื่อลดผลกระทบจากการสะสมของ A β_{1-42} ซึ่งเป็นสาเหตุสำคัญหนึ่งของโรคอัลไซเมอร์ จากการทดสอบความเข้มข้นที่เหมาะสมด้วยวิธี MTT assay ในเซลล์ SH-SY5Y ที่เกิดการสะสมของ Amyloid- β พบว่าความเข้มข้นที่ไม่ก่อให้เกิดความเป็นพิษของ CBD, α -Pinene, Linalool อยู่ที่ 150 μ M และ β -Caryophyllene อยู่ที่ 100 μ M เมื่อทดสอบการเสริมฤทธิ์ในสภาวะจำลองโรคของสารต่อเซลล์ SH-SY5Y ทั้งในสภาวะก่อนและหลังเกิดการสะสมของ Amyloid- β_{1-42} พบว่า การใช้ CBD ร่วมกับ α -Pinene และ CBD ร่วมกับ Linalool มีประสิทธิภาพในการลดอัตราการตายของเซลล์อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.01$) เมื่อใช้ในสภาวะหลังการสะสมของ A β_{1-42} (Curative effect) แต่การใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีนทั้ง 3 ชนิด ก่อนเกิดการสะสมของ A β_{1-42} ไม่สามารถป้องกันหรือลดอัตราการตายของเซลล์ (Preventive effect) เมื่อเกิดการสะสมของ A β_{1-42} ได้ นอกจากนี้ การใช้ CBD ร่วมกับ β -Caryophyllene หรือการใช้สารเสริมมากกว่า 2 ชนิดร่วมกัน กลับเพิ่มความเป็นพิษต่อเซลล์ และทำให้อัตราการตายของเซลล์สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ดังนั้น การใช้สารสำคัญจากสารสกัดกัญชาเพื่อลดอัตราการตายของเซลล์สมองจากการสะสมของ Amyloid- β จึงอาจมีข้อจำกัดในการใช้ และควรศึกษาช่วงเวลาที่เหมาะสม รวมถึงชนิดของสารเสริมที่เหมาะสมเพื่อพัฒนาการใช้กัญชาเป็นทางเลือกในการรักษาโรคอัลไซเมอร์อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัยในอนาคต

คำสำคัญ: โรคอัลไซเมอร์, CBD, Terpene, การรักษาและป้องกัน, การตายของเซลล์จาก Amyloid- β_{1-42}

การอ้างอิงบทความ: ปฐมพร เอมใจ, นันทชัย หาญประมุขกุล และ ชัชวาล สิงหะพล, “ผลของ CBD และสารในกลุ่ม Terpene จากกัญชาสายพันธุ์ *Cannabis sativa* L. (Hang Kra Rog Phu Phan ST1) ต่อการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์ในการลดอัตราการตายของเซลล์ SH-SY5Y ที่เกิดจาก Amyloid- β_{1-42} ,” *Journal of Applied Science and Emerging Technology*, ปีที่ 25, ฉบับที่ 1, หน้า 1-11, เลขที่บทความ 264081, เมษายน 2569

Neuroprotective Potential of CBD and Terpenes from *Cannabis sativa* L. (Hang Kra Rog Phu Phan ST1) on the Potentiation or Antagonism of Amyloid- β_{1-42} -Induced Apoptosis in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells

Pathomporn Eamjai¹, Nuntachai Hanpramukkun², Chatchawan Singhapol^{1,3*}

¹ Department of Biotechnology, Faculty of Applied Science, King Mongkut's University of Technology North Bangkok, 10800, Thailand

² College of Pharmacy, Rangsit University, Pathum Thani, 12000, Thailand

³ Biotechnology and Biochemistry Center (BtBc), Technopark, King Mongkut's University of Technology North Bangkok, 10800, Thailand

*Corresponding Author, E-mail: Chatchawan.s@sci.kmutnb.ac.th DOI: 10.14416/JASET.KMUTNB.2026.01.005

Received 23 September 2025; Revised 11 April 2026; Accepted 21 April 2026

ABSTRACT

Dementia, particularly Alzheimer's Disease (AD), is characterized by the extracellular accumulation of Amyloid- β ($A\beta$) and intracellular Tau hyperphosphorylation, both of which trigger neuroinflammation and neuronal apoptosis. This study investigated the efficacy of Cannabidiol (CBD) combined with three terpenes including α -Pinene, Linalool, and β -Caryophyllene as potential adjuvants to mitigate $A\beta_{1-42}$ -induced neurotoxicity. Using the MTT assay on SH-SY5Y neuroblastoma cells, the optimal non-toxic concentrations were determined to be 150 μ M for CBD, α -Pinene, and Linalool, and 100 μ M for β -Caryophyllene. Synergistic testing revealed that the combination of CBD with α -Pinene and CBD with Linalool significantly reduced cell mortality ($p < 0.01$) when administered post- $A\beta_{1-42}$ accumulation, demonstrating a potential curative effect. However, pre-treatment with these combinations failed to provide a preventive effect against subsequent $A\beta_{1-42}$ insult. Notably, the combination of CBD with β -Caryophyllene, or the administration of more than two compounds simultaneously, resulted in increased cytotoxicity and significantly higher rates of cell death. These findings suggest that while certain cannabinoid-terpene combinations offer therapeutic potential, their application is limited by specific chemical interactions and timing. Further research into precise formulations and intervention windows is essential to develop safe and effective cannabis-based treatments for Alzheimer's Disease

KEYWORDS: Alzheimer, CBD, Terpenes, Prevention and Treatment, Cellular Apoptotic from amyloid- β_{1-42} .

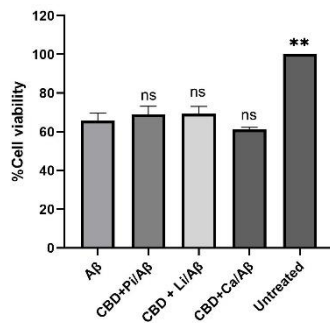
Please cite this article as: P. Eamjai, N. Hanpramukkun, C. Singhapol, "Neuroprotective Potential of CBD and Terpenes from Cannabis sativa L. (Hang Kra Rog Phu Phan ST1) on the Potentiation or Antagonism of Amyloid- β_{1-42} -Induced Apoptosis in SH-SY5Y Neuroblastoma Cells," *Journal of Applied Science and Emerging Technology*, vol 25, no 1, pp. 1-11, ID. 264081, April 2026 (in Thai).

1. บทนำ

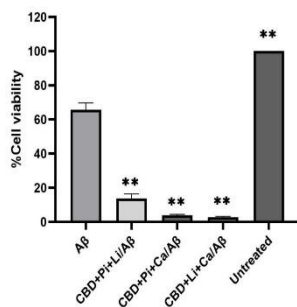
โรคอัลไซเมอร์เป็นโรคสมองเสื่อมที่พบได้บ่อยที่สุดถึง 60-70% ของผู้ป่วยสมองเสื่อมทั้งหมด (Greeley และคณะ, 2025) ซึ่งเกิดจากความเสื่อมของเซลล์ประสาทในสมอง มักพบในผู้สูงอายุซึ่งสาเหตุที่แน่ชัดยังไม่ทราบว่าจะเกิดขึ้นได้อย่างไร ผู้สูงอายุที่ไม่มีความบกพร่องทางสติปัญญาประมาณ 30% มีพยาธิสภาพของโรคอัลไซเมอร์และมีแนวโน้มที่จะเป็นโรคอัลไซเมอร์ภายใน 5-10 ปี (Ali et al., 2025) อาการของการเกิดโรคมักเริ่มจากอาการที่ไม่สามารถจดจำความทรงจำในระยะสั้นได้ สมาธิลดลง พูดคำซ้ำๆ ไม่สามารถจดจำเส้นทางได้ อารมณ์แปรปรวน เกิดภาวะซึมเศร้า วิดกกังวล ไม่สามารถจดจำบุคคลที่เคยรู้จักได้ จนถึงเกิดการสับสนเรื่องเวลาและมีปัญหาด้านการสื่อสาร เป็นต้น ปรากฏการณ์ที่สำคัญที่มักเกิดขึ้นของโรคนี้ คือ การสะสมของ Beta-Amyloid Protein เกิดจาก Amyloid precursor protein (APP) ซึ่งเป็นโปรตีนชนิดหนึ่งที่เซลล์ประสาทผลิต ถูกตัดโดยเอนไซม์ β -secretase และ γ -secretase กลายเป็นโปรตีนสายสั้นที่มีกรดอะมิโน 37-43 ตัว เรียกว่า Amyloid- β ($A\beta_{1-42}$) สะสมที่บริเวณชั้น lipid bilayer ของเยื่อหุ้มเซลล์ประสาท (Cell membrane) (Beltrami et al., 2025) ทำให้เกิดการอักเสบของเซลล์ และในระยะท้ายของโรคมักเกิดการสะสมของอนุโมลิอิสระ กระตุ้นให้โปรตีน Tau ถูกเติมหมู่ ฟอสเฟตมากเกินไป (Tau hyperphosphorylation) (Doering et al., 2024; Kim et al., 2025) ทำให้เกิดการตายของเซลล์สมอง นำไปสู่สถานะของโรคอัลไซเมอร์และเกิดการเสียชีวิตในที่สุด ทั้งนี้ยังมีปัจจัยสำคัญอื่นๆที่อาจร่วมส่งเสริมให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ เช่น ปัจจัยด้านอายุ โดยอายุที่มากขึ้นอาจส่งผลให้มีความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์สูงขึ้น ปัจจัยด้านพันธุกรรม โดยพบว่าหากมีประวัติในครอบครัวป่วยด้วยโรคอัลไซเมอร์ จะมีความเสี่ยงในการเกิดโรคสูงกว่า หรือ โรคอื่นๆที่อาจเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ เช่น โรคความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน โรคดาวน์ซินโดรม ในปัจจุบันการรักษาโรคอัลไซเมอร์ยังไม่สามารถรักษาให้หายขาดได้ ทำได้เพียงการชะลอการเกิดโรคเท่านั้น

กัญชา หรือ *Cannabis* เป็นพืชที่มีถิ่นกำเนิดอยู่ในบริเวณเอเชียกลาง เป็นพืชใบเลี้ยงคู่ ลำต้นสูงประมาณ 2-4 ฟุต ใบมีลักษณะเป็นแฉก ปลายใบมีลักษณะมน ที่ขอบใบเป็นรอยหยัก พบได้ทั่วไปในเขตอบอุ่นและเขตร้อน

มีความทนทานต่อสภาพแวดล้อมได้ดี กัญชาประกอบด้วย 3 สายพันธุ์หลักคือ Sativa, Indica และ Ruderalis (Tendwa et al., 2025) ซึ่งมีความต่างทั้งลักษณะลำต้น ใบ และดอก นอกจากนี้ยังพบองค์ประกอบทางเคมีมากกว่า 500 ชนิด โดยเฉพาะกลุ่มแคนนาบินอยด์ (Cannabinoids) เทอร์พีน (Terpenes) และฟลาโวนอยด์ (Flavonoids) (El-Hammadi et al., 2025) โดยที่สายพันธุ์ *Indica* จะพบ CBD ในปริมาณมากที่สุด ส่วนในสายพันธุ์ *Sativa* จะพบปริมาณ THC ที่มากที่สุด ส่วน *Ruderalis* จะพบปริมาณ CBD และ THC ที่น้อยจึงมักถูกใช้ในการนำมาสวมข้ามสายพันธุ์กับ *Indica* และ *Sativa* เพื่อปรับปรุงสายพันธุ์ สารสำคัญที่พบในกัญชานอกจาก THC และ CBD ที่มีคุณสมบัติในการฤทธิ์ด้านการอักเสบ ต้านอนุมูลอิสระ และด้านการตายของเซลล์อย่างมีประสิทธิภาพ (Yang et al., 2025) ยังมีสารในกลุ่มเทอร์พีน (Terpenes) ซึ่งเกี่ยวข้องกับกลิ่นในพืช พบได้มากในดอกกัญชา โดยพบเทอร์พีนได้มากกว่า 150 ชนิด เทอร์พีนที่พบได้มากในกัญชาได้แก่ ไมร์ซีน (Myrcene), ลิโมนีน (Limonene), ไพนีน (Pinene), ไลนาลูล (Linalool), คาริโอฟิลลีน (Caryophyllene), ฮิวมิลีน (Humulene) และ เทอร์ปีโนลีน (Terpinolene) กลิ่นจากเทอร์พีนมักถูกนำมาใช้เพื่อการผ่อนคลาย ความเครียด อีกทั้งเทอร์พีนหลายชนิดสามารถออกฤทธิ์ในด้านอื่น ๆ เช่น การลดการอักเสบ, ต้านอนุมูลอิสระ, ต้านมะเร็ง, ต้านแบคทีเรียและเชื้อรา และ เป็นสารขับไล่แมลง เป็นต้น (Levy et al., 2025) นอกจากนี้สารประกอบต่างๆ ในกัญชายังมีการทำงานร่วมกันในลักษณะฤทธิ์เสริม (Synergistic effect) หรือที่รู้จักกันในชื่อ "Entourage effect" ซึ่งช่วยเพิ่มประสิทธิภาพในการรักษาและลดผลข้างเคียงของสารเดี่ยว เช่น CBD สามารถออกฤทธิ์ต้าน (Antagonistic effect) เพื่อลดอาการไม่พึงประสงค์จาก THC ได้ ในขณะที่เทอร์พีนบางชนิดจะช่วยเสริมฤทธิ์การต้านอักเสบให้ดียิ่งขึ้น (Li et al., 2022) ดังนั้นในการศึกษานี้ จึงศึกษาการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์ของสารสกัดจากกัญชา ประกอบด้วย CBD, α -Pinene, Linalool และ β -Caryophyllene ต่อการลดอัตราการตายของเซลล์ (Cellular Apoptosis) และปริมาณการสะสมของ $A\beta$ ในเซลล์ SH-SY5Y (Neuroblastoma) ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดสถานะของโรคอัลไซเมอร์จากการสะสมของ $A\beta_{1-42}$ ทั้งในสถานะทั้งก่อนและหลังการสะสมของ $A\beta_{1-42}$



รูปที่ 1 กราฟแสดงผลของ CBD ร่วมกับ Terpene 1 ชนิดต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์จาก Aβ₁₋₄₂ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ และเซลล์ควบคุม Aβ : คือเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , CBD+Pi/Aβ : เซลล์ที่ได้รับ CBD และ α-pinene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , CBD+Li/Aβ : เซลล์ที่ได้รับ CBD และ Linalool แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , CBD+Ca/Aβ : เซลล์ที่ได้รับ CBD และ β-caryophyllene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)



รูปที่ 2 กราฟแสดงผลของ CBD ร่วมกับ Terpene 2 ชนิดต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์จาก Aβ₁₋₄₂ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ และเซลล์ควบคุม Aβ : คือเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , CBD+Pi+Li/Aβ : เซลล์ที่ได้รับ CBD, α-pinene และ Linalool แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , CBD+Pi+Ca/Aβ : เซลล์ที่ได้รับ CBD, α-pinene และ β-caryophyllene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , CBD+Li+Ca/Aβ : เซลล์ที่ได้รับ CBD, Linalool และ β-caryophyllene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ , Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)

2. วัสดุและวิธีการ

2.1 เพาะเลี้ยงเซลล์

ขั้นตอนการทดลองทั้งหมดได้รับการพิจารณาทบทวนโดยคณะกรรมการจริยธรรมการวิจัย ศูนย์ปฏิบัติการ

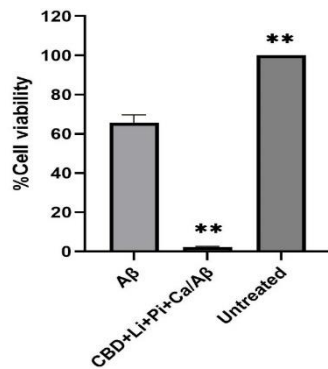
เทคโนโลยีชีวภาพและเคมีชีวภาพอุทยานเทคโนโลยีมหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ เซลล์ SH-SY5 Y human neuroblastoma cell lines (ATCCCL-2266) ที่ใช้ในการศึกษานี้ได้รับการสนับสนุนจากคลังเซลล์เพื่อการเรียนการสอนของภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ การดำเนินการเพาะเลี้ยงเซลล์ทั้งหมดเป็นไปตามแนวทางความปลอดภัยทางชีวภาพและโปรโตคอลสำหรับการวิจัยในหลอดทดลอง Cannabidiol (CBD) ที่ใช้ในการทดลองได้รับความสนับสนุนจากวิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต α-Pinene (P-450-1), Linalool (P-1120-1) และ β-Caryophyllene (P-610-1) จากบริษัท Agilent Technologies (Santa Clara, CA, USA) เซลล์ได้รับการเพาะเลี้ยงในอาหารเลี้ยงเซลล์ Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) ถูกเสริมด้วย fetal bovine serum (FBS) 10%, penicillin/streptomycin 100 U/ml 1%, และ L-Glutamine 1% เลี้ยงที่อุณหภูมิ 37°C ในบรรยากาศที่มีความชื้นและ CO₂ 5%

2.2 ทดสอบการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์ของสารสกัดจากกัญชาต่อการป้องกันเซลล์จากการตายโดยโปรตีน Aβ₁₋₄₂

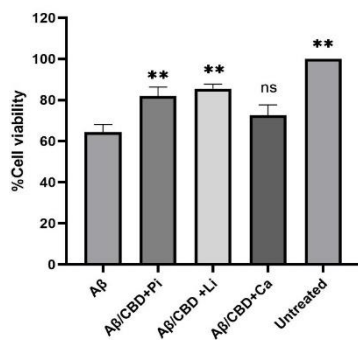
หลังจากเลี้ยงเซลล์จนความหนาแน่น 80-90% แล้วเซลล์จะถูก sub culture ลงใน 96 well plate จำนวน 20,000 เซลล์ต่อหลุม จากนั้นนำไปเลี้ยงที่อุณหภูมิ 37°C ในบรรยากาศที่มีความชื้นและ CO₂ 5% เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วจึงนำมาทดสอบโดยสารสกัดจากกัญชา (CBD 150 μM, α-Pinene 150 μM, Linalool 150 μM และ β-Caryophyllene 100 μM) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง เมื่อครบตามเวลาที่กำหนดแล้วจึงทดสอบโดย Aβ₁₋₄₂ 10 μM เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

2.3 ทดสอบการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์ของสารสกัดจากกัญชาต่อการรักษาเซลล์หลังจากการกระตุ้นการตายโดยโปรตีน Aβ₁₋₄₂

หลังจากเลี้ยงเซลล์จนความหนาแน่น 80-90% แล้วเซลล์จะถูก sub culture ลงใน 96 well plate จำนวน 20,000 เซลล์ต่อหลุม จากนั้นนำไปเลี้ยงที่อุณหภูมิ 37°C ในบรรยากาศที่มีความชื้นและ CO₂ 5% เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วจึงนำมาทดสอบโดยเติม Aβ₁₋₄₂ 10 μM เป็นเวลา 24 ชั่วโมง แล้วจึงทดสอบโดยสารสกัดจากกัญชา (CBD 150



รูปที่ 3 กราฟแสดงผลแสดงผลของ CBD ร่วมกับ Terpene 3 ชนิดต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์จาก Aβ₁₋₄₂ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ และเซลล์ควบคุม Aβ : คือเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂, CBD+Li+Pi+Ca/Aβ : เซลล์ที่ได้รับ CBD, Linalool, α-pinene และ β-caryophyllene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂, Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)



รูปที่ 4 กราฟแสดงผลของ CBD ร่วมกับ Terpene 1 ชนิดต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์จากการตายที่ถูกเหนี่ยวนำโดย Aβ₁₋₄₂ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ และเซลล์ควบคุม Aβ : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้แสดงสภาวะของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจาก Aβ₁₋₄₂, Aβ /CBD+Pi : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ แล้วจึงได้รับ CBD และ α-pinene, Aβ /CBD+Li : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ แล้วจึงได้รับ CBD และ Linalool, Aβ /CBD+Ca : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ แล้วจึงได้รับ CBD และ β-caryophyllene, Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)

μM, α-Pinene 150 μM, Linalool 150 μM และ β-Caryophyllene 100 μM) เป็นเวลา 24 ชั่วโมง

2.4 อัตราการรอดชีวิตของเซลล์

เมื่อครบตามเวลาที่ทดสอบในหัวข้อที่ 2.2 และ 2.3 แล้วจึงวัดอัตราการรอดชีวิตของเซลล์โดยวิธี MTT assay เริ่มต้น

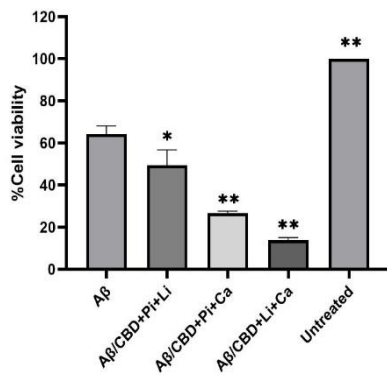
จากการดูดสารออกจาก 96 well plate แล้วใส่สารละลาย MTT 100 μl นำไปบ่มที่อุณหภูมิ 37°C ในบรรยากาศที่มีความชื้นและ CO₂ 5% ในที่มีดเป็นเวลา 3 ชั่วโมง เมื่อครบตามเวลาแล้วดูดสารละลาย MTT ออกแล้วละลายผลึก formazan ด้วย DMSO 100 μl จากนั้นจึงวัดค่าการดูดกลืนแสงที่ 570 nm ด้วยเครื่อง Microplate Reader (Molecular Devices SpectraMax iD5, USA) โดยข้อมูลจะถูกแสดงในรูปแบบเปอร์เซ็นต์อัตราการรอดชีวิตของเซลล์ (% Cell Viability) เมื่อเปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกกระตุ้นด้วย Aβ₁₋₄₂ ตามสูตรการคำนวณมาตรฐาน

2.5 วัดปริมาณ Amyloid-β ด้วยเทคนิค cytochemistry staining

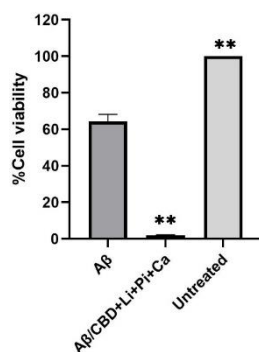
หลังจากการทดสอบอัตราการรอดชีวิตของเซลล์แล้วจึงทดสอบการสะสมของ Aβ โดยเลี้ยงเซลล์บน cover slide ใน 12 well plate ในปริมาณ 100,000 เซลล์ต่อหลุมตามระยะเวลาในหัวข้อที่ 2.2 และ 2.3 จากนั้นดูดสารออกแล้วตรึงเซลล์โดยเติม 1 ml ของ 4% Paraformaldehyde นำไปล้างบน shaker เพื่อให้ Paraformaldehyde สัมผัสกับเซลล์อย่างทั่วถึงเป็นเวลา 10 นาที จากนั้นล้างเซลล์ด้วย PBS 1 ml ทำซ้ำ 3 ครั้ง แล้วจึงย้อมสีเซลล์ด้วย Congo red 1 ml นำไปล้างบน shaker เพื่อให้ Congo red สัมผัสกับเซลล์อย่างทั่วถึงเป็นเวลา 3 นาที แล้วจึงหยด Immersion oil และย้อม DAPI ลงบนสไลด์ นำ cover slide ที่มีเซลล์ที่ย้อมสีแล้วมาวางบน slide แล้วจึงปิดขอบ slide แล้วนำไปทดสอบความเข้มของสีที่เกิดขึ้นด้วยกล้องจุลทรรศน์ (Nikon Eclipse Ci-L Plus, Japan) แล้วนำไปประมวลผลโดยโปรแกรม ImageJ (ImageJ 1.54p)

2.6 คำนวณทางสถิติ

การทดลองทั้งหมดได้ดำเนินการทำซ้ำ 3 ครั้ง (n=3) เพื่อให้มั่นใจในความน่าเชื่อถือของข้อมูล การวิเคราะห์ทางสถิติดำเนินการโดยใช้ one-way analysis of variance (ANOVA) ด้วยโปรแกรม SPSS version 16.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) เพื่อเปรียบเทียบความแตกต่างระหว่างกลุ่มทดสอบ การนำเสนอข้อมูลในรูปแบบกราฟแสดงค่าเฉลี่ย ± ส่วนเบี่ยงเบนมาตรฐาน (mean ± SD) และการสร้างแผนภูมิแท่งดำเนินการด้วยโปรแกรม GraphPad Prism version 10.0 (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA)



รูปที่ 5 กราฟแสดงผลของ CBD ร่วมกับ Terpene 2 ชนิดต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์จากการตายที่ถูกเหนี่ยวนำโดย Aβ₁₋₄₂ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ และเซลล์ควบคุม Aβ : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้แสดงสถานะของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจาก Aβ₁₋₄₂, Aβ/CBD+Pi+Li : เซลล์ที่เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ แล้วจึงได้รับ CBD, α-pinene และ Linalool, Aβ/CBD+Pi+Ca : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ แล้วจึงได้รับ CBD, α-pinene และ β-caryophyllene, Aβ/CBD+Li+Ca : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ แล้วจึงได้รับ CBD, Linalool และ β-caryophyllene, Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)



รูปที่ 6 กราฟแสดงผลของ CBD ร่วมกับ Terpene 3 ชนิดต่อการรักษาเซลล์จากการตายที่ถูกเหนี่ยวนำโดย Aβ₁₋₄₂ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย Aβ₁₋₄₂ และเซลล์ควบคุม Aβ : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้แสดงสถานะของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจาก Aβ₁₋₄₂, Aβ/CBD+Li+Pi+Ca : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้แสดงสถานะของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจาก Amyloid-β แล้วจึงได้รับ CBD, Linalool, α-pinene และ β-caryophyllene, Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)

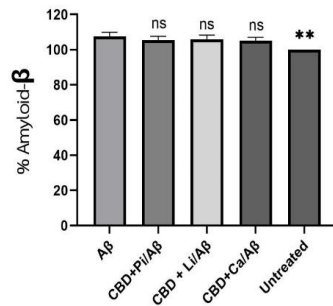
3. ผลลัพธ์

3.1 ผลของสารสกัดผสมระหว่าง CBD และ terpene ชนิดต่าง ๆ ต่อการป้องกันเซลล์จากการตายที่เหนี่ยวนำด้วยโปรตีน Aβ₁₋₄₂

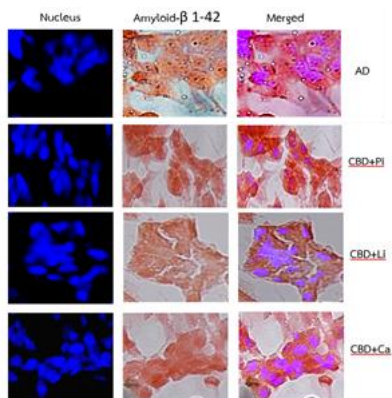
ในการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีน CBD, β-caryophyllene, α-pinene และ Linalool จะถูกทดสอบความเป็นพิษ (Cytotoxicity) ของสารสกัดต่อเซลล์ SH-SY5Y โดยในแต่ละสารสกัดจะทำการทดสอบที่ความเข้มข้น 0, 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350 และ 400 μM และใช้เวลาในการทดสอบ 0, 3, 12, 24 ชั่วโมงตามลำดับ พบว่า CBD ที่ความเข้มข้น 150 μM, α-Pinene ที่ความเข้มข้น 150 μM, Linalool ที่ความเข้มข้น 150 μM และ β-Caryophyllene ที่ความเข้มข้น 100 μM ในการทดสอบที่ 24 ชั่วโมง ไม่ส่งผลกระทบต่ออัตราการรอดชีวิตของเซลล์ SH-SY5Y อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$ จึงเลือกความเข้มข้นและระยะเวลาดังกล่าวเพื่อทำการศึกษาคืบต่อไป

ในการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 1 ชนิดต่อการป้องกันเซลล์ก่อนถูกเหนี่ยวนำให้เกิดสถานะอัลไซเมอร์จากโปรตีน Aβ₁₋₄₂ จากผลการทดสอบในภาพที่ 1 พบว่าการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีนทั้งสามชนิด เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ไม่แตกต่างจากเซลล์กลุ่มอัลไซเมอร์ควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$) โดยการใช้ CBD ร่วมกับ α-pinene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 68% การใช้ CBD ร่วมกับ Linalool เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 69% และการใช้ CBD ร่วมกับ β-caryophyllene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 60% ดังนั้นในการทดสอบนี้ การใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีนทั้งสามชนิดไม่แสดงความสามารถในการป้องกันเซลล์ หรือปกป้องเซลล์จากสถานะของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดการสะสมของ Aβ₁₋₄₂ ตามมาได้

ในการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 2 ชนิดต่อการป้องกันเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดยโปรตีน Aβ₁₋₄₂ ในภาพที่ 2 แสดงให้เห็นว่าในทุกการทดสอบพบว่าเซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าเซลล์ในกลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายโดยโปรตีน Aβ₁₋₄₂ เพียงอย่างเดียวอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p < 0.01$ โดยการใช้ CBD ร่วมกับ α-pinene และ Linalool เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 13% การใช้ CBD ร่วมกับ α-pinene และ β-caryophyllene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 3% การใช้ CBD ร่วมกับ Linalool และ β-caryophyllene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2% ดังนั้นจากการทดสอบการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 2 ชนิดในทุกการทดสอบไม่สามารถช่วยใน



รูปที่ 7 กราฟแสดงผลของ CBD ร่วมกับ Terpene 1 ชนิดต่อปริมาณโปรตีนที่เกิดขึ้นของการป้องกันเซลล์จากการตายที่ถูกเหนี่ยวนำโดย $A\beta_{1-42}$ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ และเซลล์ควบคุม $A\beta$: เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, CBD+Pi/ $A\beta$: เซลล์ที่ได้รับ CBD และ α -pinene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, CBD+Li/ $A\beta$: เซลล์ที่ได้รับ CBD และ Linalool แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, CBD+Ca/ $A\beta$: เซลล์ที่ได้รับ CBD และ β -caryophyllene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)



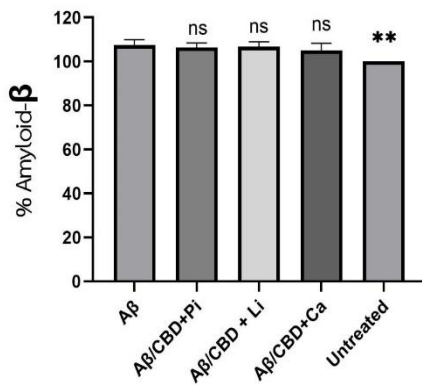
รูปที่ 8 ลักษณะของเซลล์และปริมาณโปรตีนที่เกิดขึ้นเมื่อทดสอบสารสกัด 2 ชนิดต่อปริมาณโปรตีนที่เกิดขึ้นของการป้องกันเซลล์จากการตายที่ถูกเหนี่ยวนำโดย $A\beta_{1-42}$ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ และเซลล์ควบคุม $A\beta_{1-42}$ $A\beta$: เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, CBD+Pi/ $A\beta$: เซลล์ที่ได้รับ CBD และ α -pinene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, CBD+Li/ $A\beta$: เซลล์ที่ได้รับ CBD และ Linalool แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, CBD+Ca/ $A\beta$: เซลล์ที่ได้รับ CBD และ β -caryophyllene แล้วจึงถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$, Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)

การป้องกันเซลล์ได้ อีกทั้งยังเพิ่มความเข้มข้นของเซลล์อีกด้วย

ในการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 3 ชนิดต่อการป้องกันเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายจากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ดังแสดงในภาพที่ 3 ไม่พบการเสริมฤทธิ์ของ CBD, Linalool, α -pinene และ β -caryophyllene ในการปกป้องเซลล์ทั้งยังพบว่าเซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 2% ต่ำกว่ากลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย $A\beta_{1-42}$ เพียงอย่างเดียว (65%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p \leq 0.01$ ซึ่งแสดงความเป็นพิษของสารสกัดต่อเซลล์มากขึ้น โดยเมื่อใช้สารสกัดร่วมกันทั้งสี่ชนิดส่งผลให้เซลล์มีอัตราการตายมากที่สุด สอดคล้องกับการทดลองของ Rasic และคณะ (2024) ที่พบอัตราการรอดชีวิตของเซลล์เมื่อใช้สาร CBD ร่วมกับ citrinin ในเซลล์ SH-SY5Y แต่ไม่พบลักษณะการรอดชีวิตที่ลดลงในเซลล์ HepG2 และ HEK293 แสดงให้เห็นลักษณะการแสดงออกของสาร CBD ที่แตกต่างในเซลล์ต่างชนิดกัน

3.2 ผลของสารสกัดผสมระหว่าง CBD และ terpene ชนิดต่าง ๆ ต่อการรักษาเซลล์หลังการเหนี่ยวนำด้วยโปรตีน $A\beta_{1-42}$

ในการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 1 ชนิดต่อการรักษาเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายจากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ จากผลการทดสอบในภาพที่ 4 เมื่อทดสอบการเสริมฤทธิ์ของ CBD กับ α -pinene และ CBD กับ Linalool พบว่าเซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่มากกว่าในกลุ่มเซลล์ควบคุมที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายจากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p \leq 0.01$ แต่เมื่อเปรียบเทียบกับการเสริมฤทธิ์ระหว่าง CBD กับ β -Caryophyllene พบว่าเซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ไม่แตกต่างกับเซลล์ที่ควบคุมอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p > 0.05$ โดยการใช้ CBD ร่วมกับ α -pinene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 81% การใช้ CBD ร่วมกับ Linalool เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 85% และ การใช้ CBD ร่วมกับ β -caryophyllene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 71% จึงแสดงให้เห็นผลของ CBD ร่วมกับ α -pinene และ CBD ร่วมกับ Linalool มีความสามารถในการลดอัตราการตายของเซลล์จากโปรตีนที่ทำให้เกิดอัลไซเมอร์หลังจากโปรตีนดังกล่าวเกิดการสะสมภายในเซลล์ได้ในขณะที่ผลของ CBD ร่วมกับ β -Caryophyllene ไม่แสดงผลการลดอัตราการตายของเซลล์ที่ถูกทำให้เกิดสภาวะอัลไซเมอร์จากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ได้ ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองของ Laws และ Smid (2024) ที่แสดงผลของ β -Caryophyllene ต่อเซลล์ PC12 ซึ่งมักถูกใช้เป็นแบบจำลอง



รูปที่ 9 กราฟแสดงผลของ สารสกัด 2 ชนิดต่อปริมาณโปรตีนที่เกิดขึ้นของการรักษาเซลล์จากการตายที่ถูกเหนี่ยวนำโดย $A\beta_{1-42}$ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ และเซลล์ควบคุม $A\beta$: เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้แสดงสถานะของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจาก $A\beta_{1-42}$, $A\beta$ /CBD+Pi : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ แล้วจึงได้รับ CBD และ α -pinene, $A\beta_{1-42}$ /CBD+Li : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ แล้วจึงได้รับ CBD และ Linalool, $A\beta$ /CBD+Ca : เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ แล้วจึงได้รับ CBD และ β -caryophyllene, Untreated : เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns : ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, * : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, ** : แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)

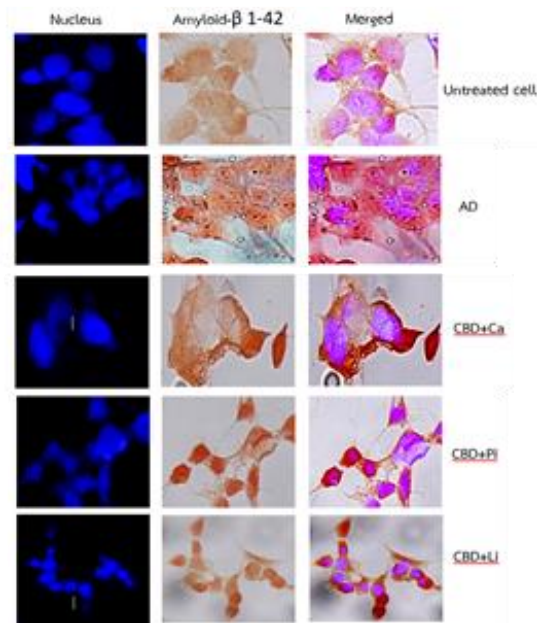
ในการศึกษาระบบประสาท โดยมีอัตราการรอดชีวิตของเซลล์ต่ำที่สุดเมื่อเทียบกับเทอร์พีนชนิดอื่นๆ

ในการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 2 ชนิดต่อการรักษาเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายจากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ดังแสดงในภาพที่ 5 ซึ่งทดสอบผลของ CBD, α -pinene และ Linalool ผลของ CBD, α -pinene และ β -caryophyllene และผลของ CBD, Linalool และ β -caryophyllene ร่วมกัน พบว่าเซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าเซลล์ในกลุ่มเซลล์ควบคุมที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายจากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p \leq 0.05$, $p \leq 0.01$ และ $p \leq 0.01$ ตามลำดับ โดยการใช้ CBD ร่วมกับ α -pinene และ Linalool เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 49% การใช้ CBD ร่วมกับ α -pinene และ β -caryophyllene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 26% การใช้ CBD ร่วมกับ Linalool และ β -caryophyllene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 13% ดังนั้นจากผลการทดสอบการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 2 ชนิด ไม่มีการทดสอบใดที่ช่วยในการปกป้องหรือรักษาเซลล์ในสภาวะหลังจากเกิดการกระตุ้นการตายของเซลล์จากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ อีกทั้งเซลล์ยังมีอัตราการตายเพิ่มขึ้นด้วย

ในการทดสอบผลของ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 3 ชนิดต่อการรักษาเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายจากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ดังแสดงในภาพที่ 6 พบว่า สารผสมระหว่าง CBD, Linalool, α -pinene และ β -caryophyllene แสดงอัตราการรอดชีวิตที่ต่ำกว่าเซลล์ในกลุ่มควบคุม อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p \leq 0.01$ ในการปกป้องเซลล์ ทั้งยังพบว่าเซลล์มีอัตราการรอดชีวิตเพียง 2-3% ซึ่งต่ำกว่ากลุ่มที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย $A\beta_{1-42}$ เพียงอย่างเดียว (65%) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ $p \leq 0.01$ โดยการใช้ CBD ร่วมกับ α -pinene, Linalool และ β -caryophyllene เซลล์มีอัตราการรอดชีวิตที่ 1% แสดงให้เห็นได้ว่าการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 3 ชนิดไม่สามารถช่วยในการปกป้องหรือรักษาเซลล์ในสภาวะหลังจากเกิดการกระตุ้นการตายของเซลล์จากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ซึ่งอาจเกิดจากความเป็นพิษของความเข้มข้นของสารสำคัญที่มากเกินไป อาจส่งผลกระตุ้นการตายของเซลล์ให้สูงขึ้น

3.3 ผลการวัดปริมาณโปรตีน A β ทั้งหมดต่อการเสริมฤทธิ์หรือต้านฤทธิ์ของสารสกัดจากกัญชาต่อการป้องกันเซลล์จากการตายโดยโปรตีน $A\beta_{1-42}$

จากผลการลดอัตราการตายของเซลล์หลังจากเกิดการสะสมและกระตุ้นการตายของเซลล์จากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ดังแสดงในการทดลองที่ 3.2 เซลล์ SH-SH5Y ถูกนำมาทำการทดสอบต่อเพื่อหาระดับของปริมาณโปรตีน $A\beta$ ทั้งหมดที่สะสมอยู่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ดังแสดงในรูปที่ 7 และ 8 พบว่าปริมาณโปรตีนที่พบไม่แตกต่างกันอย่างไม่มีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$ เมื่อเทียบกับกลุ่มเซลล์ควบคุมที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายจากโปรตีน $A\beta_{1-42}$ เพียงอย่างเดียว โดยการใช้ CBD ร่วมกับ α -pinene พบปริมาณโปรตีนสะสมที่ 104% การใช้ CBD ร่วมกับ Linalool พบปริมาณโปรตีนสะสมที่ 105%และการใช้ CBD ร่วมกับ β -caryophyllene พบปริมาณโปรตีนสะสมที่ 104% แสดงให้เห็นได้ว่าการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีน 1 ชนิดไม่สามารถช่วยลดอัตราการรวมตัวของโปรตีน $A\beta$ ทั้งหมดที่เยื่อหุ้มเซลล์ได้ทันที สอดคล้องกับการทดลองของ Sabogal-Guáqueta et al. (2016) ที่ทำการทดสอบการให้อาหารที่ผสม linalool ในหนูที่ถูกดัดแปลงพันธุกรรมให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งสามารถช่วยลดปริมาณของ $A\beta$ ภายนอกเซลล์และลดพฤติกรรมที่แสดงอาการของโรคได้ อย่างไรก็ตาม การทดลองดังกล่าวเป็นการทดสอบโดยการให้อาหารผสมเทอร์พีนในปริมาณ



รูปที่ 10 ลักษณะของเซลล์และปริมาณโปรตีนที่เกิดขึ้นเมื่อทดสอบสารสกัด 2 ชนิดต่อปริมาณโปรตีนที่เกิดขึ้นของการป้องกันเซลล์จากการตายที่ถูกเหนี่ยวนำโดย $A\beta_{1-42}$ เปรียบเทียบกับเซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ และเซลล์ควบคุม $A\beta$: เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้แสดงสถานะของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจาก $A\beta_{1-42}$, $A\beta$ /CBD+Pi: เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ แล้วจึงได้รับ CBD และ α -pinene, $A\beta$ /CBD+Li: เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ แล้วจึงได้รับ CBD และ Linalool, $A\beta$ /CBD+Ca: เซลล์ที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายของเซลล์โดย $A\beta_{1-42}$ แล้วจึงได้รับ CBD และ β -caryophyllene, Untreated: เซลล์ที่อยู่ในสภาวะปกติ (ns: ไม่แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ $p > 0.05$, *: แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.05$, **: แตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ $p \leq 0.01$)

25 mg/kg เป็นระยะเวลาสามเดือน ซึ่งอาจแสดงได้ว่าการใช้เทอร์พีนในการลดระดับ $A\beta$ ที่สะสมอยู่ภายนอกเซลล์อาจต้องใช้เวลายาวนานกว่าในการทดลองนี้

3.4 ผลการวัดปริมาณโปรตีน $A\beta$ ทั้งหมดต่อการรักษาเซลล์หลังเกิดการสะสมของโปรตีน $A\beta_{1-42}$

ปริมาณโปรตีน $A\beta$ ทั้งหมดที่สะสมภายนอกเซลล์ที่ทดสอบกับสาร CBD ร่วมกับเทอร์พีน 1 ชนิด ดังแสดงให้เห็นในรูปที่ 9 และ 10 ในทุกการทดลองพบว่าไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยยะสำคัญทางสถิติของการสะสมของโปรตีนที่เยื่อหุ้มเซลล์เปรียบเทียบกับกลุ่มเซลล์ควบคุมที่ถูกเหนี่ยวนำให้เกิดการตายโดย $A\beta_{1-42}$ ($p > 0.05$) โดยการใช้ CBD ร่วมกับ α -pinene พบปริมาณโปรตีนสะสมที่ 105% การใช้ CBD ร่วมกับ Linalool พบปริมาณโปรตีนสะสมที่ 106% และการใช้ CBD ร่วมกับ β -caryophyllene พบปริมาณโปรตีนสะสมที่ 104% แสดงให้เห็นว่าการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีน ไม่สามารถช่วยลดการรวมตัวของโปรตีน $A\beta$

ทั้งหมดที่เยื่อหุ้มเซลล์ได้ภายในระยะเวลา 24 ชั่วโมง สอดคล้องกับการทดลองที่ 3.3 โดยอาจต้องใช้ระยะเวลาทดสอบกับสารกลุ่มเทอร์พีนนานขึ้นจึงจะสามารถแสดงการลดอัตราการสะสมของโปรตีน $A\beta$ ได้ ซึ่งควรทำการทดลองเพื่อหาระยะเวลาที่แสดงสภาวะการลดลงดังกล่าวเพิ่มเติมในอนาคต

4. การอภิปราย

โรคอัลไซเมอร์เป็นภาวะสมองเสื่อมที่มีพยาธิกำเนิดหลายประการ โดยการสะสมของโปรตีน amyloid- β ($A\beta_{1-42}$) ถือเป็นหนึ่งในกลไกพยาธิวิทยาหลักของโรค ภาวะการอักเสบของระบบประสาท (neuroinflammation) ยังเป็นอีกหนึ่งปัจจัยสำคัญที่มีส่วนก่อให้เกิดการเสื่อมของเซลล์ประสาทในโรคอัลไซเมอร์ การศึกษานี้จึงได้ดำเนินการทดสอบสารสกัดจากัญชาสองกลุ่มคือ CBD และเทอร์พีน เพื่อประเมินศักยภาพในการป้องกันและบรรเทาการตายของเซลล์ประสาทชนิด SH-SY5Y จากผลการศึกษาพบว่าการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีนในลักษณะการป้องกัน ไม่สามารถยับยั้งการตายของเซลล์ SH-SY5Y ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วยโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ได้ ผลการทดลองนี้แตกต่างจากการศึกษาของ Chen และคณะ (2023) ที่ระบุว่า CBD มีฤทธิ์ในการป้องกันและลดอัตราการตายของเซลล์ อย่างไรก็ตามงานวิจัยดังกล่าวกำหนดสภาวะการทดลองที่ต่างออกไปโดยใช้ความเข้มข้นของ CBD ที่ต่ำกว่า คือ 5 μ M และใช้ระยะเวลาในการทดสอบที่สั้นกว่าที่ 12 ชั่วโมง ดังนั้นความแตกต่างของความเข้มข้นและระยะเวลานี้ อาจเป็นตัวแปรที่สำคัญที่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการปกป้องเซลล์เมื่อใช้สารสกัดจากัญชาในเชิงการป้องกันการตายของเซลล์ในสภาวะที่จะทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อระบุความเข้มข้นและระยะเวลาที่เหมาะสมที่สุด จึงมีความจำเป็นอย่างยิ่งก่อนจะนำสารสำคัญจากัญชาไปประยุกต์ใช้ในเชิงการป้องกันโรคอัลไซเมอร์

ในทางตรงกันข้าม ในการทดสอบการใช้สารสำคัญจากัญชาในการรักษาหรือฟื้นฟูเซลล์หลังจากการกระตุ้นการตายโดยโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ในการศึกษาพบว่า การใช้ CBD ร่วมกับ α -pinene และ CBD ร่วมกับ linalool สามารถลดอัตราการตายของเซลล์หลังจากเกิดการกระตุ้นการตายโดยโปรตีน $A\beta_{1-42}$ ได้ สอดคล้องกับการศึกษาก่อนหน้านี้ (Harvy et al. (2012); Janefjord et al. (2014); Kang et al.

(2021); Santos et al. (2024)) ที่แสดงให้เห็นว่าสารสกัดจากกัญชามีศักยภาพในการลดการตายของเซลล์และเสริมการฟื้นฟูสภาพของเซลล์ประสาทหลังได้รับความเสียหายจาก $A\beta_{1-42}$ ในการทดลองของ Zhang et al. (2022) พบว่าที่ความเข้มข้นของ CBD ที่ 100 μM จะส่งผลต่อโปรตีน Amyloid ลดค่าอนุโมลลิสและบรรเทาการลุกลามของโรคอัลไซเมอร์ที่เกิดจาก Amyloid เช่นเดียวกับการศึกษาของ Esposito et al. (2011) ที่รายงานว่า CBD สามารถลดการอักเสบของระบบประสาทที่เกิดจาก $A\beta_{1-42}$ และเสริมการสร้างเซลล์ประสาทใหม่ผ่านการกระตุ้นตัวรับ PPAR γ ใน astrocytes ได้ นอกจากนี้ในการทดลองของ Laws & Smid (2024) ยังพบว่า α - และ β -pinene สามารถลดอัตราการตายของเซลล์ PC12 ที่ถูกเหนี่ยวนำด้วย $A\beta_{1-42}$ และพบว่า α -pinene ยังช่วยลดการรวมตัวของ $A\beta$ ได้อย่างไรก็ตามในการทดลองนี้ เมื่อทดสอบการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีนมากกว่า 1 ชนิด กลับไม่พบการกระตุ้นการฟื้นฟูหรือการลดลงของปริมาณโปรตีน $A\beta$ ที่เยื่อหุ้มเซลล์ อีกทั้งการเพิ่มชนิดของสารสกัดยังส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์มากขึ้น แสดงให้เห็นว่าการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีนหลายชนิดอาจเกิดลักษณะการต้านฤทธิ์ระหว่าง CBD และสารในกลุ่มเทอร์พีน โดยอาจเกิดจากสัดส่วนหรือความเข้มข้นของสารที่ไม่เหมาะสม โดยสารอาจเข้าไปแย่งชิงตำแหน่งบนตัวรับหรือขัดขวางกลไกการส่งสัญญาณภายในเซลล์ของสารอีกชนิดหนึ่ง ส่งผลให้ประสิทธิภาพในการปกป้องเซลล์ลดลง ดังนั้นการศึกษาถึงชนิดของสารที่สามารถเสริมฤทธิ์และกระตุ้นการฟื้นฟูสภาพของเซลล์รวมถึงกลไกที่ตอบสนองต่อสารกลุ่มนั้นจึงเป็นปัจจัยที่สำคัญที่จำเป็นจะต้องมีการทดสอบก่อนนำสารสกัดจากกัญชาไปใช้ในเชิงการรักษาฟื้นฟูเซลล์ประสาทหลังได้รับความเสียหายจาก $A\beta_{1-42}$

ในการศึกษาผลของสารสกัดจากกัญชาต่อปริมาณ $A\beta_{1-42}$ จากการทดลองของ Janefjord และคณะ (2014) พบว่า CBD มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระและสามารถลดผลกระทบจาก $A\beta_{1-42}$ ในเซลล์ SH-SY5Y แต่ไม่ได้ส่งผลในการลดการรวมตัวของโปรตีน $A\beta$ สอดคล้องกับผลการศึกษาในที่พบว่า แม้การใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีนจะช่วยลดอัตราการตายของเซลล์แต่ไม่สามารถช่วยลดปริมาณโปรตีน $A\beta_{1-42}$ หรือลดการรวมตัวของโปรตีนดังกล่าวที่เยื่อหุ้มเซลล์ได้ ดังนั้นการศึกษาเพิ่มเติมถึงผลของสารสกัดจากกัญชาต่อปริมาณของ $A\beta_{1-42}$ และขบวนการการฟื้นฟูสภาพของเซลล์

ประสาทหลังได้รับความเสียหายจึงอาจเป็นอีกหนึ่งปัจจัยที่จะทำให้สามารถเข้าใจถึงการใช้สารสกัดจากกัญชาได้อย่างถูกต้องและเหมาะสมต่อการรักษาเซลล์เมื่อเกิดสภาวะอัลไซเมอร์ ดังนั้นการศึกษาการใช้ CBD ร่วมกับเทอร์พีนชนิดต่างๆในช่วงระยะเวลาก่อนและหลังการกระตุ้นการตายของเซลล์ด้วยโปรตีน $A\beta_{1-42}$ อาจชี้ให้เห็นถึงความเป็นไปได้และข้อจำกัดของการใช้กัญชาต่อการป้องกันและรักษาโรคอัลไซเมอร์ ซึ่งจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมและทำความเข้าใจกลไกการออกฤทธิ์ร่วมกันในระดับโมเลกุลก่อนที่จะนำสารสกัดจากกัญชาไปใช้เพื่อป้องกันหรือรักษาอาการเสื่อมของเซลล์ประสาทที่เกี่ยวข้องกับโรคอัลไซเมอร์ในอนาคต

5. บทสรุป

การศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าในการใช้สารสกัดจากกัญชาคือ CBD ร่วมกับสารกลุ่มเทอร์พีนเพื่อป้องกันและฟื้นฟูเซลล์ SH-SY5Y จากการตายโดยโปรตีน $A\beta_{1-42}$ แสดงผลที่แตกต่างกัน การใช้ CBD ร่วมกับ α -Pinene และ CBD ร่วมกับ Linalool ไม่สามารถช่วยในการป้องกันเซลล์จากการตายโดยการสะสมของ $A\beta_{1-42}$ ได้ แต่การใช้สารกลุ่มดังกล่าวสามารถช่วยในการลดอัตราการตายของเซลล์หลังเกิดการเพิ่มปริมาณขึ้นของโปรตีน $A\beta_{1-42}$ แตกต่างจากการใช้ CBD ร่วมกับ β -Caryophyllene ซึ่งไม่พบความสามารถในการป้องกันและรักษาเซลล์จากการตายโดยโปรตีน $A\beta_{1-42}$ นอกจากนี้เมื่อเพิ่มจำนวนของสารสกัดที่ใช้ร่วมกันกลับส่งผลให้เกิดความเป็นพิษต่อเซลล์มากขึ้นด้วย จากการทดลองแสดงให้เห็นข้อจำกัดของการใช้สารสกัดจากกัญชาร่วมกันและความจำเป็นที่จะต้องศึกษาชนิด ปริมาณ ระยะเวลา รวมถึงคุณสมบัติอื่นของสารสกัดให้เหมาะสม ก่อนนำสารสกัดจากกัญชาไปใช้ในทางการแพทย์ในอนาคต

กิตติกรรมประกาศ

คณะผู้วิจัยขอขอบพระคุณภาควิชาเทคโนโลยีชีวภาพ คณะวิทยาศาสตร์ประยุกต์ มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือที่ให้การสนับสนุนชนิดเซลล์ที่ใช้ในการทดลอง ขอขอบพระคุณศูนย์ปฏิบัติการเทคโนโลยีชีวภาพ และเคมีชีวภาพ อุทยานเทคโนโลยี มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าพระนครเหนือ ในการให้ความอนุเคราะห์ในการใช้อุปกรณ์ และสถานที่ในการทดลอง และขอขอบพระคุณ อาจารย์ ดร.ภก.นันทชัย หาญประมุขกุล

วิทยาลัยเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยรังสิต ที่ให้ความ อนุเคราะห์ในการสกัด CBD จากกัญชาที่ใช้ในการทดลอง

เอกสารอ้างอิง

- Ali, M., Timsina, J., Western, D., Liu, M., Beric, A., Budde, J., et al. (2025). Multi-cohort cerebrospinal fluid proteomics identifies robust molecular signatures across the Alzheimer disease continuum. *Neuron*, 113(9), 1363-1379.e1369. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2025.02.014>
- Beltrami, S., Rizzo, S., Schiuma, G., Cianci, G., Narducci, M., Baroni, M., et al. (2025). West Nile virus non-structural protein 1 promotes amyloid Beta deposition and neurodegeneration. *International Journal of Biological Macromolecules*, 305, 141032. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.141032>
- Chen, L., Sun, Y., Li, J., Liu, S., Ding, H., Wang, G., & Li, X. (2023). Assessing Cannabidiol as a Therapeutic Agent for Preventing and Alleviating Alzheimer's Disease Neurodegeneration. *Cells*, 12(23), 2672. <https://doi.org/10.3390/cells12232672>
- Doering, S., McCullough, A., Gordon, B. A., Chen, C. D., McKay, N., Hobbs, D., et al. (2024). Deconstructing pathological tau by biological process in early stages of Alzheimer disease: a method for quantifying tau spatial spread in neuroimaging. *eBioMedicine*, 103, 105080. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2024.105080>
- El-Hammadi, M. M., Small-Howard, A. L., Fernández-Arévalo, M., Turner, H., & Martin-Banderas, L. (2025). Effects of combined CBGA and cannabis-derived terpene nanoformulations on TRPV1 activation: Implications for enhanced pain management. *International Journal of Pharmaceutics*, 679, 125766. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125766>
- Esposito, G., Scuderi, C., Valenza, M., Togna, G. I., Latina, V., De Filippis, D., Cipriano, M., Carratù, M. R., Iuvone, T., & Steardo, L. (2011). Cannabidiol reduces A β -induced neuroinflammation and promotes hippocampal neurogenesis through PPAR γ involvement. *PLoS one*, 6(12), e28668. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0028668>
- Greeley, D., Nash, M., Herskowitz, B., Kim, F., Rock, J., Prins, N., et al. (2025). A phase 2 randomized, placebo-controlled study on the efficacy and safety of AR1001, a phosphodiesterase-5 inhibitor, in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 100337. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tpad.2025.100337>
- Harvey, B. S., Ohlsson, K. S., Mååg, J. L. V., Musgrave, I. F., & Smid, S. D. (2012). Contrasting protective effects of cannabinoids against oxidative stress and amyloid- β evoked neurotoxicity in vitro. *NeuroToxicology*, 33(1), 138-146. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2011.12.015>
- Janejford, E., Mååg, J. L., Harvey, B. S., & Smid, S. D. (2014). Cannabinoid effects on β amyloid fibril and aggregate formation, neuronal and microglia-activated neurotoxicity in vitro. *Cellular and molecular neurobiology*, 34(1), 31-42. <https://doi.org/10.1007/s10571-013-9984-x>
- Kang, S., Li, J., Yao, Z., & Liu, J. (2021). Cannabidiol Induces Autophagy to Protects Neural Cells From Mitochondrial Dysfunction by Upregulating SIRT1 to Inhibits NF- κ B and NOTCH Pathways. *Frontiers in cellular neuroscience*, 15, 654340. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.654340>
- Kim, H.-K., Park, S., Kim, S.-W., Jin, Y., Lee, H., Hong, J. Y., et al. (2025). Associations between traumatic brain injury and the prevalence of Alzheimer's disease dementia and behavioral and psychological symptoms of dementia: A retrospective cohort study. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, 100360. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tpad.2025.100360>
- Laws, J. S., & Smid, S. D. (2024). Characterizing cannabis-prevalent terpenes for neuroprotection reveal a role for α and β -pinenes in mitigating amyloid β -evoked neurotoxicity and aggregation in vitro. *NeuroToxicology*, 100, 16-24. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2023.12.004>
- Levy, C. M., Riederer, A. M., Simpson, C. D., Gasset, A. J., Gilbert, A. J., Paulsen, M. H., et al. (2025). Forest terpenes and stress: Examining the associations of filtered vs. non-filtered air in a real-life natural environment. *Environmental Research*, 276, 121482. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2025.121482>
- Li, D., Illynskyy, Y., Ghasemi Gojani, E., Kovalchuk, O., & Kovalchuk, I. (2022). Analysis of anti-cancer and anti-inflammatory properties of 25 high-THC cannabis extracts. *Molecules*, 27(18), 6057. doi:<https://doi.org/10.3390/molecules27186057>
- Sabogal-Guáqueta, A. M., Osorio, E., & Cardona-Gómez, G. P. (2016). Linalool reverses neuropathological and behavioral impairments in old triple transgenic Alzheimer's mice. *Neuropharmacology*, 102, 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2015.11.002>
- Santos, N. A., Martins, N. M., Sisti, F. M., Fernandes, L. S., Ferreira, R. S., Queiroz, R. H., & Santos, A. C. (2015). The neuroprotection of cannabidiol against MPP⁺-induced toxicity in PC12 cells involves trkA receptors, upregulation of axonal and synaptic proteins, neuriteogenesis, and might be relevant to Parkinson's disease. *Toxicology in vitro: an international journal published in association with BIBRA*, 30(1 Pt B), 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.11.004>
- Tendwa, M. B., Appidi, T., Chitsunge, B., Moreau, M., Okole, B., Kalombo, L., et al. (2025). From farm to bedside: Potential of medical cannabis in global health. *Complementary Therapies in Medicine*, 93, 103205. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctim.2025.103205>
- Yang, F., Duan, S., Liu, J., An, Z., Liu, W., Wang, X., et al. (2025). Antitumor effects of cannabidiol (CBD) on osteosarcoma by targeting TNF- α /NF- κ B/CCL5 signaling axis. *Phytomedicine*, 145, 157066. doi:<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2025.157066>
- Zhang, Y., Li, H., Jin, S., Lu, Y., Peng, Y., Zhao, L., & Wang, X. (2022). Cannabidiol protects against Alzheimer's disease in *C. elegans* via ROS scavenging activity of its phenolic hydroxyl groups. *European journal of pharmacology*, 919, 174829. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174829>