

บัวบก : ยาสมานแผลจากธรรมชาติ

อรัญญา ศรีบุศราคม
สำนักงานข้อมูลสมุนไพร
คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยมหิดล

บัวบก (*Centella asiatica* (L.) Urb.) เป็นสมุนไพรอีกหนึ่งชนิดที่มีประสิทธิภาพในการสมานแผล ทั้งแผลภายในและภายนอก ร่างกาย สรรพคุณแผนโบราณ มีการใช้บัวบกทั้งต้นรักษาแผลสด แผลหลุมฟกช้ำ แผลอักเสบวมเป็นหนอง ส่วนใบใช้แก่น้ำร้อนลวก ไฟลวก (1) บัวบกถูกบรรจุในบัญชียาหลักแห่งชาติใน รายการบัญชียาจากสมุนไพร ประเภทยารักษาอาการทางระบบผิวหนัง ในรูปแบบของยาครีมที่มีตัวยา สำคัญคือ สารสกัด 70% เอทานอลของใบบัวบกแห้ง ร้อยละ 7 โดยน้ำหนัก (w/w) มีข้อบ่งใช้คือ ใช้สมานแผล โดยทาบริเวณที่เป็นแผล วันละ 1-3 ครั้ง หรือตามแพทย์สั่ง (2) สารสำคัญที่ออกฤทธิ์สมานแผลในบัวบก คือ สารกลุ่ม pentacyclic triterpenes (หรือ centelloids) ได้แก่ asiaticoside, madecassoside, asiatic acid และ madecassic acid (3-6)

มีการนำสารสกัดหรือสารสำคัญจากบัวบกมาเป็นส่วนผสมในผลิตภัณฑ์สำหรับรักษาแผลเฉพาะที่ อย่างแพร่หลาย ทั้งรูปแบบที่รับประทานและเป็นยาทาภายนอก เช่น ครีม ซีฟิง เจล และแผ่นปิดแผล ซึ่ง ให้ผลในการรักษาแผลได้เทียบเท่าหรือดีกว่ายาแผนปัจจุบัน ข้อมูลรายงานการศึกษาวิจัยที่เกี่ยวกับการสมาน แผลของบัวบกในรูปแบบของการใช้ภายนอก มีดังนี้

ครีมที่มีส่วนผสมของสารสกัดคลอโรฟอร์มจากใบบัวบก 1% (สารสกัดประกอบด้วย asiaticoside 49%, madecassic acid 29% และ asiatic acid 22%) มีผลในการรักษาแผลอักเสบหลังการผ่าตัด (7) และ แผลเรื้อรัง เช่น แผลกดทับ แผลอุบัติเหตุติดเชื้อ แผลที่มีเนื้อเน่าตายจากการติดเชื้อ และแผลแยกจากการติดเชื้อ ได้ (8)

ครีมซึ่งมีสารสกัด 70% แอลกอฮอล์จากใบบัวบกเป็นส่วนประกอบ 7% (สารสกัดประกอบด้วย asiaticoside 5.12% และ madecassoside 5.1%) มีประสิทธิภาพในการป้องกันการเกิดแผลเป็นนูนได้ โดย ช่วยทำให้ระดับความข้มเม็ดสีของแผลลดลง (9) และครีมซึ่งมีส่วนผสมของสารสกัดบัวบก 1% (ไม่ระบุชนิด สารสกัด) มีผลทำให้การเกิดแผลเป็นและอาการปวดลดลง ป้องกันการกดเจ็บบริเวณแผลเป็น (scar tenderness) ในผู้ป่วยที่ได้รับการผ่าตัดเพื่อรักษาอาการเส้นประสาทถูกกดทับบริเวณข้อมือได้ (10)

ซีฟิงที่มีส่วนผสมด้วยบิวทานอลจากใบบัวบกเป็นส่วนประกอบ 3% สามารถรักษาแผลไฟไหม้ได้ดีกว่า ครีม silver sulfadiazine โดยไม่พบผลข้างเคียงที่เป็นอันตราย และการติดเชื้อ (11)

แผ่นปิดแผลที่เคลือบด้วยสารไฮโดรคอลลอยด์ซึ่งมีส่วนผสมของสารสกัดจากใบบัวบก 5% และสาร สกัดจากวุ้นว่านหางจระเข้ 2.5% (ไม่ระบุชนิดสารสกัด) ให้ผลรักษาแผลไฟไหม้ได้ดีกว่าแผ่นปิดแผลทั่วไป (12) และเมื่อใช้แผ่นปิดแผลนี้ร่วมกับครีม silver sulfadiazine พบว่าให้ผลในการรักษาแผลไฟไหม้ได้ดีกว่าและมี อาการปวดขณะทำแผลน้อยกว่าการใช้ครีม silver sulfadiazine เพียงอย่างเดียว โดยไม่พบอาการข้างเคียงที่ เป็นอันตราย (13)

เจลที่มีสารสกัดมาตรฐานจากใบบัวบก ECa 233 เป็นส่วนประกอบ 0.05% w/w (ECa 233 ประกอบด้วย asiaticoside 38% และ madecassoside 51%) มีผลทำให้แผลจากการทำเลเซอร์เพื่อรักษา รอยแผลเป็นจากสิ่วบนใบหน้าดีขึ้น (14) เจลซึ่งมีส่วนผสมของสารสกัดใบบัวบก (ไม่ระบุชนิดสารสกัด) (15) และยาป้ายปากที่มีสารสกัดมาตรฐาน ECa233 เป็นส่วนผสม 0.05% w/w (16) สามารถรักษาแผลในปากได้ ไกล่เคียงกับยา triamcinolone

ในรูปแบบของการใช้รับประทานพบว่าสารสกัดจากบัวบก (titrated extract of *Centella asiatica*; TECA: Madecassol®) มีผลช่วยรักษาแผลในกระเพาะอาหารและลำไส้ได้ (17-20) และการรับประทานสาร สกัดร่วมกับยาลดกรด (antacid) (17, 19, 20) และ cimetidine (17) จะให้ผลในการรักษาดีกว่าการ รับประทานสารสกัดอย่างเดียว แคปซูลสารสกัดบัวบก [ประกอบด้วยสารสกัดจากบัวบก (ไม่ระบุชนิดสารสกัด) 50 มก./แคปซูล] มีผลช่วยให้แผลที่เท้าของผู้ป่วยเบาหวานหายเร็วขึ้น และลดการเจริญเติบโตมากเกินไปของ เนื้อเยื่อ (tissue overgrowth) ซึ่งทำให้เกิดแผลเป็นนูนน้อยลง (21) การรับประทานยาเม็ดบัวบก (Centella complex® ประกอบด้วย triterpenic acids, asiaticoside) ร่วมกับการทาขี้ผึ้งบัวบก (Proctocella® ointment ประกอบด้วย *Centella asiatica*, arnica และ aloe) มีผลรักษาแผลปริศที่ขอบทวารหนักได้ ทำให้ แผลหายเร็วกว่าและลดอาการปวดได้ดีกว่าการรักษาแบบดั้งเดิม (22)

สำหรับรายงานวิจัยฤทธิ์ทางเภสัชวิทยาที่เกี่ยวข้องและสนับสนุนประสิทธิภาพในการสมานแผลของ บัวบก มีทั้งการศึกษาในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลอง โดยพบว่าสารสกัดจากใบและส่วนเหนือดินบัวบก, สารสำคัญ ได้แก่ asiaticoside, madecassoside, asiatic acid และ madecassic acid, น้ำคั้นบัวบก หรือ ผลิตภัณฑ์ที่มีสารสกัดจากบัวบกเป็นส่วนผสม มีฤทธิ์ในการรักษาแผล (23-31) ต้านการอักเสบ (4, 32-54) ป้องกันและรักษาแผลในกระเพาะอาหาร (49, 55-64) กระตุ้นการสร้างคอลลาเจน (65-72) ต้านเชื้อแบคทีเรีย *Staphylococcus aureus* ที่ทำให้เกิดแผลติดเชื้อ (73-82)

การศึกษาความเป็นพิษ

เมื่อป้อนหนูเมาส์ด้วยน้ำยาแขวนตะกอนผงบัวบก ความเข้มข้น 1:5 พบว่ามีค่า LD₅₀ มากกว่า 8 ก./ กก. และเมื่อป้อนหนูแรทด้วยผงบัวบก ขนาด 20, 200, 600 และ 1,200 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน พบว่าไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษต่อหนูแรท (83)

เมื่อป้อนหนูเมาส์ด้วยสารสกัดเอทานอลจากบัวบกทั้งต้นขนาด 300, 600, 1,200 และ 2,000 มก./ กก. พบว่าไม่ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลันและไม่ทำให้หนูตาย และการป้อนสารสกัดที่ขนาด 300, 600, 1,200 และ 2,000 มก./กก. เป็นเวลา 28 วัน พบว่าไม่ทำให้หนูตาย ไม่มีผลต่อค่าทางโลหิตวิทยา ค่าชีวเคมีในเลือด และไม่ ทำให้เกิดความผิดปกติของอวัยวะภายในของหนู (84)

การป้อนหนูเมาส์ด้วยสารสกัดคลอโรฟอร์มและสารสกัดเมทานอลจากส่วนเหนือดินและใบบัวบก ขนาด 250, 500 และ 1,000 มก./กก. (50) และการป้อนหรือฉีดสารสกัด 50% เอทานอลจากใบบัวบก ขนาด 10 ก./กก. เข้าใต้ผิวหนังของหนูเมาส์ (85) พบว่าไม่ทำให้เกิดพิษ

สารสกัดบับวก (ไม่ระบุชนิดของสารสกัด) เมื่อให้โดยการป้อนในขนาด 10 ก./กก. ไม่ก่อให้เกิดพิษเฉียบพลันและไม่ทำให้หนูเม้าส์ทั้ง 2 เพศตาย และเมื่อป้อนสารสกัดขนาด 10, 100 และ 1,000 มก./กก. เป็นเวลา 90 วัน พบว่าน้ำหนักตัว การกินอาหาร พฤติกรรม ค่าทางโลหิตวิทยา ค่าชีวเคมีในเลือด และลักษณะทางจุลพยาธิวิทยาของอวัยวะภายใน ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับน้ำกลั่น ยกเว้นหนูเพศเมียที่ได้รับสารสกัดขนาด 1,000 มก./กก. มีปริมาณเม็ดเลือดขาวสูงกว่ากลุ่มควบคุม และหนูเพศผู้ที่ได้รับสารสกัดขนาด 1,000 มก./กก. มีระดับโซเดียมสูงกว่ากลุ่มควบคุมแต่ยังอยู่ในเกณฑ์ปกติ (86)

เมื่อป้อนหนูแรทด้วยสารสกัดมาตรฐานจากใบบับวก (มีสาร asiaticoside 45.74%) ขนาด 2,000 มก./กก. พบว่าไม่ก่อให้เกิดพิษแบบเฉียบพลัน และไม่ทำให้หนูตาย โดยมีค่า LD₅₀ มากกว่า 2,000 มก./กก. และเมื่อป้อนสารสกัด ขนาด 250, 500 และ 1,000 มก./กก. เป็นเวลา 90 วัน พบว่าไม่ทำให้หนูตาย ไม่มีผลต่อการกินอาหาร น้ำหนักตัวของหนู ค่าทางโลหิตวิทยา และค่าชีวเคมีในเลือด และไม่พบความผิดปกติของอวัยวะภายในเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม โดยขนาดสูงสุดของสารสกัดที่ได้รับทุกวันแล้วไม่ทำให้เกิดความเป็นพิษหรือผลเสียใด ๆ ต่อร่างกาย (no observed adverse effect level; NOAEL) คือ 1,000 มก./กก. (87)

ข้อควรระวังของการใช้บับวก

- ควรหลีกเลี่ยงการใช้ติดต่อกันเป็นเวลานาน เนื่องจากมีรายงานการเกิดเนื้องอกที่ผิวหนังของหนูที่หาสาร asiaticoside 0.1% (88) หรือในรูปแบบรับประทานเพราะอาจทำให้เกิดพิษต่อตับในผู้ป่วยบางรายได้ (2)

- ควรระวังการใช้ร่วมกับยาที่มีผลต่อตับ ยาขับปัสสาวะ และยาที่มีผลข้างเคียงทำให้ง่วงนอน เพราะอาจเสริมฤทธิ์กันได้ บับวกอาจเพิ่มระดับน้ำตาลและคอเลสเตอรอลในเลือด และทำให้ประสิทธิภาพของยาลดน้ำตาลและยาลดคอเลสเตอรอลลดลง (2)

- ควรระวังการใช้ร่วมกับยาแผนปัจจุบันที่มีกระบวนการเมแทบอลิซึมผ่าน cytochrome P450 (CYP450) เนื่องจากบับวกมีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CY2C19, CYP1A2, CYP2A9, CYP2B6 และ CYP2B1/2B2 (2)

นอกจากนี้ยังพบการใช้บับวกสดหรือแห้ง (89, 90) หรือขี้ผึ้ง Madecassol® (91, 92) อาจทำให้เกิดอาการไม่พึงประสงค์ ได้แก่ การแพ้ ระคายเคือง และอักเสบต่อผิวหนังได้ และการใช้ในรูปแบบรับประทาน อาจทำให้ง่วงนอน คลื่นไส้ อาเจียน แสบท้อง มวนท้อง ท้องอืด และปัสสาวะบ่อย (2) ห้ามใช้บับวกในผู้ป่วยที่แพ้พืชในวงศ์ Apiaceae (Umbelliferae) ผู้ที่มีประวัติเป็นโรคมะเร็งผิวหนัง และห้ามใช้กับแผลเปิด (2)

จากรายงานวิจัยจะเห็นว่าบับวกและผลิตภัณฑ์ที่มีส่วนผสมของสารสกัดหรือสารสำคัญจากบับวก ทั้งในรูปแบบการใช้ภายนอกและการรับประทาน มีศักยภาพในการใช้สมานแผลได้ดี สามารถรักษาแผลได้หลายชนิด จึงนับว่าบับวกเป็นสมุนไพรอีกชนิดหนึ่งที่ควรมีการส่งเสริมและพัฒนาเพื่อเพิ่มมูลค่าของสมุนไพรและนำมาใช้ทดแทนยาแผนปัจจุบันต่อไป

สามารถอ่านรายละเอียดของบับวกเพิ่มเติมได้ใน จุลสารข้อมูลสมุนไพร ปีที่ 41(1) ตุลาคม 2566

เอกสารอ้างอิง

1. นันทวัน บุญยะประภัศร, อรุณช โขคชัยเจริญพร, บรรณาธิการ. สมุนไพร..ไม่พบบ้าน (2). กรุงเทพฯ: บริษัท ประชาชน จำกัด; 2541.
2. ประกาศคณะกรรมการพัฒนาระบบยาแห่งชาติ เรื่อง บัญชียาหลักแห่งชาติ พ.ศ. 2561 ประกาศ ณ วันที่ 4 มกราคม พ.ศ. 2561 คัดจากราชกิจจานุเบกษา เล่ม 135 ตอนพิเศษ 14 ง วันที่ 19 มกราคม 2561.
3. James JT, Dubery IA. Pentacyclic triterpenoids from the medicinal herb, *Centella asiatica* (L.) Urban. *Molecules*. 2009;14:3922-41. doi: 10.3390/molecules14103922.
4. Nhiem NX, Tai BH, Quang TH, Kiem PV, Minh CV, Nam NH, et al. A new ursane-type triterpenoid glycoside from *Centella asiatica* leaves modulates the production of nitric oxide and secretion of TNF- α in activated raw 264.7 cells. *Bioorg Med Chem Lett*. 2011; 21(6):1777-81. doi: 10.1016/j.bmcl.2011.01.066.
5. James J, Dubery I. Identification and quantification of triterpenoid centelloids in *Centella asiatica* (L.) Urban by densitometric TLC. *J Planar Chromatogr*. 2011;24:82-7.
6. Rachpirom M, Pichayakorn W, Puttarak P. Preparation, development, and scale-up of standardized pentacyclic triterpenoid-rich extract from *Centella asiatica* (L.) Urb. and study of its wound healing activity. *Heliyon*. 2023;9(7):e17807. doi: 10.1016/j.heliyon. 2023.e17807.
7. วีระสิงห์ เมืองมัน, กฤษฎา รัตนโอฬาร. การใช้ครีมใบบัวบกรักษาแผลอักเสบโดยการทาภายนอก. หนังสือรวบรวมผลงานการวิจัยโครงการพัฒนาการใช้สมุนไพรและยาไทยทางคลินิก (2525-2536). 2536:69-74.
8. ศิริรัตน์ โกศลวัฒน์, จันทรา ชัยพานิช, เกษียร ภัคนนท์. การใช้ครีมใบบัวบก 1% รักษาแผลเรื้อรัง. *สารศิริราช*. 2531;40(6):455-61.
9. Jenwitheesuk K, Rojsanga P, Chowchuen B, Surakunprapha P. A prospective randomized, controlled, double-blind trial of the efficacy using *Centella* cream for scar improvement. *Evid Based Complement Altern Med*. 2018;2018:9525624. doi: 10.1155/2018/9525624.
10. Balevi M, Balevi A. The effect of *Centella asiatica* cream on scar development in patients who underwent open carpal tunnel release surgery. *J Hand Ther*. 2023;36(4): 962-6. doi: 10.1016/j.jht.2022.11.001.
11. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment. A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine*. 2017;96:9(e6168). doi: 10.1097/MD.0000000000006168.
12. Muangman P, Praditsuktavorn B, Chinaroonchai K, Chuntrasakul C. Clinical efficacy test of polyester containing herbal extract dressings in burn wound healing. *Int J Low Extrem Wounds*. 2016;15(3):203-12. doi: 10.1177/1534734616652552.
13. Tianwattanatada S, Namviriyachote N, Chinaroonchai K, Owattanapanich N, Nair HKR, Muangman P. Clinical efficacy test of polyester dressing containing herbal extracts and silver sulfadiazine cream compared with silver sulfadiazine cream in healing burn wounds: A prospective randomized controlled trial. *Siriraj Med J*. 2021;73(11):752-7. doi: 10.33192/Smj.2021.97.

14. Damkerngsuntorn W, Rerknimitr P, Panchaprateep R, Tangkijngamvong N, Kumtornrut C, Kerr SJ, et al. The effects of a standardized extract of *Centella asiatica* on post-laser resurfacing wound healing on the face: A split-face, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2020;26(6):529-36. doi: 10.1089/acm.2019. 0325.
15. Prasertvithyakarn S, Chaichantipyuth C, Uruwannakul B. *Centella asiatica* oral muco- adhesive gel. *Thai J Pharm Sci*. 1998;22(3):S16.
16. มยุรี ตันตีสิริระ. การพัฒนายาป้ายปากสารสกัดมาตรฐานบัวบกอีซีเอ 233 ในการรักษาแผลร้อนในชนิดไม่รุนแรง. (อินเทอร์เน็ต). 2566 (เข้าถึงเมื่อ 6 กันยายน 2566). เข้าถึงได้จาก https://epms.arda.or.th/src/Research/OldSummaryProjectDetail_web.aspx?ID=4239.
17. Cho KH, Chung TJ, Kim SJ, Lee TH, Yoon CM. Clinical experiences of Madecassol[®] (*Centella asiatica*) in the treatment of peptic ulcer. *Korean J Gastroenterol*. 1981;13(1): 49-56.
18. Rhee JC, Choi KW. Clinical effect of the titrated extract of *Centella asiatica* (Madecassol[®]) on peptic ulcer. *Korean J Gastroenterol*. 1981;13(1):35-9.
19. Chung JM, Chun KS. Experience of application of *Centella asiatica* in patients of peptic ulcer. *Korean J Gastroenterol*. 1981;13(1):41-8.
20. Shin HS, Choi IG, Lee MH, Park KN. Clinical trials of Madecassol (*Centella asiatica*) on gastrointestinal ulcer patient. *Korean J Gastroenterol*. 1982;14(1):49-56.
21. Paocharoen V. The efficacy and side effects of oral *Centella asiatica* extract for wound healing promotion in diabetic wound patients. *J Med Assoc Thai*. 2010;93 (Suppl 7):S166-70.
22. Chiaretti M, Fegatelli DA, Ceccarelli G, Carru GA, Pappalardo G, Chiaretti AI. Comparison of flavonoids and *Centella asiatica* for the treatment of chronic anal fissure. A randomized clinical trial. *Ann Ital Chir*. 2018;89:330-6.
23. Somboonwong J, Kankaisre M, Tantisira B, Tantisira M. Wound healing activities of different extracts of *Centella asiatica* in incision and burn wound models: an experimental animal study. *BMC Complement Altern Med*. 2012;12:103. doi: 10.1186/ 1472-6882-12-103.
24. Hou Q, Li M, Lu YH, Liu DH, Li CC. Burn wound healing properties of asiaticoside and madecassoside. *Exp Ther Med*. 2016;12:1269-74. doi: 10.3892/etm.2016.3459.
25. Wu F, Bian D, Xia Y, Gong Z, Tan Q, Chen J, Dai Y. Identification of major active ingredients responsible for burn wound healing of *Centella asiatica* herbs. *Evid Based Complement Altern Med*. 2012;2012:848093. doi: 10.1155/2012/848093.
26. Liu M, Dai Y, Li Y, Luo Y, Huang F, Gong Z, et al. Madecassoside Isolated from *Centella asiatica* herbs facilitates burnwound healing in mice. *Planta Med*. 2008;74:809-15. doi 10.1055/s-2008-1074533.
27. ชารินี เจริญสันติธรรม. ฤทธิ์ของบัวบกต่ออัตราการไหลเวียนเลือดและการทำงานของเซลล์เอนโดทีเลียลในแบบจำลองแผลไหม้ระดับสองของหนูขาว. วิทยานิพนธ์ปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต. มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ; 2553.
28. ท้ายชนก ทันอินทรอาจ, มยุรี ตันตีสิริระ, บุญยงค์ ตันตีสิริระ. การศึกษาเบื้องต้นเกี่ยวกับฤทธิ์สมานแผลของสารสกัดมาตรฐานบัวบก อีซีเอ 233 ต่อแผลกรีดในหนูแรท. 35th Congress on science and technology of Thailand, Chonburi, 15-17 October 2009.

29. Sawatdee S, Choochuay K, Chanthorn W, Srichana T. Evaluation of the topical spray containing *Centella asiatica* extract and its efficacy on excision wounds in rats. *Acta Pharm.* 2016;66:233-44. doi: 10.1515/acph-2016-0018.
30. Ahmed AS, Taher M, Mandal UK, Jaffri JM, Susanti D, Mahmood S. Pharmacological properties of *Centella asiatica* hydrogel in accelerating wound healing in rabbits. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:213. doi: 10.1186/s12906-019-2625-2.
31. Hong SS, Kim JH, Li H, Shim CK. Advanced formulation and pharmacological activity of hydrogel of the titrated extract of *C. asiatica*. *Arch Pharm Res.* 2005;28(4):502-8. doi: 10.1007/BF02977683.
32. Punturee K, Wild CP, Vinitketkumneun U. Thai medicinal plants modulate nitric oxide and tumor necrosis factor- α in J774.2 mouse macrophages. *J Ethnopharmacol.* 2004;95: 183-9. doi: 10.1016/j.jep.2004.06.019.
33. Hafiz ZZ, Amin MAM, James RMJ, Teh LK, Salleh MZ, Adenan MI. Inhibitory effects of raw-extract *Centella asiatica* (RECA) on acetylcholinesterase, inflammations, and oxidative stress activities via *in vitro* and *in vivo*. *Molecules.* 2020;25,892. doi: 10.3390/molecules25040892.
34. Salim E, Kumolosasi E, Jantan I. Inhibitory effect of selected medicinal plants on the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated human peripheral blood mononuclear cells. *J Nat Med.* 2014;68(3):647-53. doi: 10.1007/s11418-014-0841-0.
35. Sakpakdeejaroen I, Makchuchit S, Arunporn Itharat. Nitric oxide inhibitory activity of herbal extract formulae for anti-inflammation. *Thammasat Med J.* 2014;14(1):7-12.
36. Cho YC, Vuong HL, Ha J, Lee S, Park J, Wibow AE, et al. Inhibition of inflammatory responses by *Centella asiatica* via suppression of IRAK1-TAK1 in mouse macrophages. *Am J Chin Med.* 2020;48(5):1103-20. doi: 10.1142/s0192415x20500548.
37. Mairuae N, Cheepsunthorn P, Buranrat B. Anti-Inflammatory and anti-oxidative effects of *Centella asiatica* extract in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglial cells. *Pharmacogn Mag.* 2019;15:140-6. doi: 10.4103/pm.pm_197_18.
38. Maramaldi G, Togni S, Franceschi F, Lati E. Anti-inflammaging and antiglycation activity of a novel botanical ingredient from African biodiversity (Centevita™). *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:1-9. doi: 10.2147/ccid.s49924.
39. Sukketsiri W, Tanasawet S, Moolsap F, Tantisira MH, Hutamekalin P, Tipmanee V. ECa 233 suppresses LPS-induced proinflammatory responses in macrophages via suppressing ERK1/2, p38 MAPK and Akt pathways. *Biol Pharm Bull.* 2019;42:1358-65. doi: 10.1248/bpb.b19-00248.
40. Shen X, Guo M, Yu H, Liu D, Lu Z, Lu Y. *Propionibacterium acnes* related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from *Centella asiatica*. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2019;83(3):561-8. doi: 10.1080/09168451.2018.1547627.
41. Won JH, Shin JS, Park HJ, Jung HJ, Koh DJ, Jo BG, et al. Anti-inflammatory effects of madecassic acid via the suppression of NF- κ B pathway in LPS-induced RAW 264.7 macrophage cells. *Planta Med.* 2010;76:251-7. doi: 10.1055/s-0029-1186142.

42. Yuyun X, Xi C, Qing Y, Lin X, Ke R, Bingwei S. Asiatic acid attenuates lipopolysaccharide-induced injury by suppressing activation of the Notch signaling pathway. *Oncotarget*. 2018;9:15036-46. doi: 10.18632/oncotarget.24542.
43. Fong LY, Ng CT, Cheok ZL, Moklas MAM, Hakim MN, Ahmad Z. Barrier protective effect of asiatic acid in TNF- α -induced activation of human aortic endothelial cells. *Phytomedicine*. 2016;23:191-9. doi: 10.1016/j.phymed.2015.11.019.
44. Hafiz ZZ, Amin MAM, James RMJ, Teh LK, Salleh MZ, Adenan MI. Inhibitory effects of raw-extract *Centella asiatica* (RECA) on acetylcholinesterase, inflammations, and oxidative stress activities via *in vitro* and *in vivo*. *Molecules*. 2020;25:892. doi: 10.3390/molecules25040892.
45. Sripindonnta PM, Fitriani FN, Thirza SQ, Pratiwi MD, Noviardi DEPP, Kalsum U, et al. The potential effects of *Centella asiatica* ethanolic extracts as an anti-inflammatory agent through decreasing TNF- α expression in indomethacin-induced gastric ulcer model rats. *AIP Conf Proc*. 2021;2353:030054-1-8. doi: 10.1063/5.0053018.
46. Guo JS, Cheng CL, Koo MW. Inhibitory effects of *Centella asiatica* water extract and asiaticoside on inducible nitric oxide synthase during gastric ulcer healing in rats. *Planta Med*. 2004;70(12):1150-4. doi: 10.1055/s-2004-835843.
47. อรัญญา มโนสร้อย, จริญญา จันทร์คำบัน, พิศิษฐ์ ใจนนถีย์, วรพกา มโนสร้อย, จีรเดช มโนสร้อย.ฤทธิ์ต้านการอักเสบของสารสกัดใบบัวบก (*Centella asiatica*, Linn.) ในสัตว์ทดลองหนูโดยวิธี hind paw edema. 35th Congress on science and technology of Thailand, Chonburi, 15-17 October, 2009.
48. George M, Joseph L, Ramaswamy. Anti-allergic, anti-pruritic, and anti-inflammatory activities of *Centella asiatica* extracts. *Afr J Trad CAM*. 2009;6(4):554-9.
49. Zheng HM, Choi MJ, Kim JM, Cha KH, Lee KW, Park YH, et al. *Centella asiatica* leaf extract protects against indomethacin-induced gastric mucosal injury in rats. *J Med Food*. 2016;19(1):38-46.
50. Saha S, Guria T, Singha T, KumarMaity T. Evaluation of analgesic and anti-inflammatory activity of chloroform and methanol extracts of *Centella asiatica* Linn. *ISRN Pharmacol*. 2013;2013:789613. doi: 10.1155/2013/789613.
51. Wan JY, Gong X, Jiang R, Zhang Z, Zhang L. Antipyretic and anti-inflammatory effects of asiaticoside in lipopolysaccharide-treated rat through up-regulation of heme oxygenase-1. *Phytother Res*. 2013;27:1136-42. doi: 10.1002/ptr.4838.
52. Li H, Gong X, Zhang L, Zhang Z, Luo F, Zhou Q, et al. Madecassoside attenuates inflammatory response on collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *Phytomedicine*. 2009;16:538-46. doi: 10.1016/j.phymed.2008.11.002.
53. Huang SS, Chiu CS, Chen HJ, Hou WC, Sheu MJ, Lin YC, et al. Antinociceptive activities and the mechanisms of anti-inflammation of asiatic acid in mice. *Evid Based Complement Altern Med*. 2011;2011:895857. doi: 10.1155/2011/895857.

54. Chen YJ, Dai YS, Chen BF, Chang A, Chen HC, Lin YC, et al. The effect of tetrandrine and extracts of *Centella asiatica* on acute radiation dermatitis in rats. *Biol Pharm Bull.* 1999; 22(7):703-6. doi: 10.1248/bpb.22.703.
55. Sairam K, Rao CV, Goel RK. Effect of *Centella asiatic* Linn on physical and chemical factors induced gastric ulceration and secretion in rats. *Indian J Exper Biol.* 2001;39(2): 137-42.
56. Cheng CL, Koo MWL. Effects of *Centella asiatica* on ethanol induced gastric mucosal lesions in rats. *Life Sci.* 2000;67(21):2647-53. doi: 10.1016/s0024-3205(00)00848-1.
57. Cheng CL, Guo JS, Luk J, Koo MWL et al. The healing effects of *Centella* extract and asiaticoside on acetic acid induced gastric ulcers in rats. *Life Sci.* 2004;74(18):2237-49. doi: 10.1016/j.lfs.2003.09.055.
58. Chuangcham S. Effects of expressed juice of fresh *Centella asiatica* (L.) Urban leaves on gastric secretion in rats. [dissertation]. Bangkok: Mahidol University, 2003.
59. Sripanidkulchai K, Techataweewan N, Tumsan Y, Pannangrong W, Sripanidkulchai B. Prevention of indomethacin - induced gastric ulcers in rats by extract from leaves of *Centella asiatica*. *Siriraj Med J.* 2007;59:122-4.
60. Tan PV, Njimi CK, Ayafor JF. Screening of some African medicinal plants for anti- ulcerogenic activity: Part 1. *Phytother Res.* 1997;11:45-7.
61. Abdulla M, Al-Bayaty FH, Younis LT, Abu-Hassan MI. Anti-ulcer activity of *Centella asiatica* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *J Med Plant Res.* 2010;4(13):1253-9.
62. Mariska E, Sitorus TD, Rachman JA. Effect of *Centella asiatica* leaves on gastric ulcer in rats. *Althea Med J.* 2015;2(1):114-8. doi: 10.15850/amj.v2n1.444.
63. Sarma DNK, Khosa RL, Chansauria JPN, Sahai M. Antiulcer activity of *Tinospora Cordifolia* Miers and *Centella asiatica* Linn extracts. *Phytother Res.* 1995;9(8):589-90.
64. Andriamalala SG, Rajaonarison JF, Randrianavony P, Nat Q, Fanantenanirainy R. Anti-ulcer property of madecassoside a triterpene isolated from *Centella asiatica* (Apiaceae). *Int J Pharm Pharm Res.* 2018;11(4):1-13.
65. Hashim P, Sidek H, Helan MHM, Sabery A, Palanisamy UD, Ilham M. Triterpene composition and bioactivities of *Centella asiatica*. *Molecules.* 2011;16:1310-1322. doi: 10.3390/ molecules16021310.
66. Hashim P. The effect of *Centella asiatica*, vitamins, glycolic acid and their mixtures preparations in stimulating collagen and fibronectin synthesis in cultured human skin fibroblast. *Pak J Pharm Sci.* 2014;27(2):233-7.
67. Maquart FX, Bellon G, Gillery P, Wegrowski Y, Borel JP. Stimulation of collagen synthesis in fibroblast cultures by a triterpene extracted from *Centella asiatica*. *Connect Tissue Res.* 1990;24(2):107-20. doi: 10.3109/03008209009152427.
68. Bonte F, Dumas M, Chaudagne C, Meybeck A. Influence of asiatic acid, madecassic acid, and asiaticoside on human collagen I synthesis. *Planta Med.* 1994;60:133-5. doi: 10.1055/ s-2006-959434.

69. Lee J, Jung E, Kim Y, Park J, Park J, Hong S, et al. Asiaticoside induces human collagen I synthesis through TGF β receptor I kinase (T β RI kinase) - independent Smad signaling. *Planta Med.* 2006;72:324-8. doi: 10.1055/s-2005-916227.
70. Lu L, Ying K, Wei S, Fang Y, Liu Y, Lin H, et al. Asiaticoside induction for cell-cycle progression, proliferation and collagen synthesis in human dermal fibroblasts. *Int J Dermatol.* 2004;43(11):801-7. doi: 10.1111/j.1365-4632.2004.02047.x.
71. Nowwarote N, Osathanon T, Jitjaturunt P, Manopattanasoontorn S, Pavasant P. Asiaticoside induces type I collagen synthesis and osteogenic differentiation in human periodontal ligament cells. *Phytother Res.* 2013;27(3):457-62. doi: 10.1002/ptr.4742.
72. (80) Wu F, Bian D, Xia Y, Gong Z, Tan Q, Chen J, Dai Y. Identification of major active ingredients responsible for burn wound healing of *Centella asiatica* herbs. *Evid Based Complement Altern Med.* 2012;2012:848093. doi: 10.1155/2012/848093.
73. ดวงกมล ตั้มช่วย, อีระ รักความสุข, ธวัชชัย ศักดิ์ภู่อาราม, นงลักษณ์ เรืองวิเศษ. การศึกษาฤทธิ์ต้านเชื้อของสารสกัดหยาบของบัวบกและแว่นแก้วต่อเชื้อ *Staphylococcus aureus*. 34th Congress on science and technology of Thailand, Bangkok, 31 October-2 November 2008.
74. Samy RP, Ignacimuthu S. Antibacterial activity of some folklore medicinal plants used by tribals in Western Ghats of India. *J Ethnopharmacol.* 2000;69:63-71. doi: 10.1016/s0378-8741 (98)00156-1.
75. Soyingbe OS, Mongalo NI, Makhafola TJ. *In vitro* antibacterial and cytotoxic activity of leaf extracts of *Centella asiatica* (L.) Urb, *Warburgia salutaris* (Bertol. F.) Chiov and *Curtisia dentata* (Burm. F.) C.A.Sm -medicinal plants used in South Africa. *BMC Complement Altern Med.* 2018;18:315. doi: 10.1186/s12906-018-2378-3.
76. Ondeko DA, Juma BF, Baraza LD, Nyongesa PK. LC-ESI/MS and GC-MS methanol extract analysis, phytochemical and antimicrobial activity studies of *Centella asiatica*. *Asian J Chem Sci.* 2020;8(3):32-51. doi: 10.9734/ajocs/2020/v8i319046.
77. Nasution MY, Restuati M, Pulungan ASS., Pratiwi N, Diningrat DS. Antimicrobial activities of *Centella asiatica* leaf and root extracts on selected pathogenic microorganisms. *J Med Sci.* 2018;18(4):198-204. doi: 10.3923/jms.2018.198.204.
78. Lyngdoh CJ, Wahlang JB, Langstieh AJ, Hadem KLH, Bora I, Lahon J, et al. Antimicrobial activity of *Aristolochia tagala* Cham. *Centella asiatica* Linn. *Houttuynia cordata* Thunb. on multi-drug resistant clinical isolates. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2020;4(2):76-81. doi: 10.47583/ijpsrr.2020.v64i02.013.
79. เผล็จ สั้งขไพทุรย์, ปียนันท์ สั้งขไพทุรย์, โสภภ คำมี. ศึกษาสารสกัดจากสมุนไพโร 15 ชนิด ในการต้านฤทธิ์แบคทีเรียที่เป็นสาเหตุของโรคเต้านมอักเสบในโคนม. การประชุมวิชาการ สมุนไพรไทยโอกาสและทางเลือกใหม่ของอุตสาหกรรมผลิตสัตว์, กรุงเทพฯ, 24-25 ตุลาคม 2545:298-308.
80. Restuati M, Diningrat DS. Antimicrobial profile of *Premna pubescens* Blume and *Centella asiatica* extracts against bacteria and fungi pathogens. *Int J Pharmacol.* 2018;14(2):271-5. doi: 10.3923/ijp.2018.271.275.

81. Panda SK, Mohanta YK, Laxmipriya P, Park YH, Mohanta TK, Bae H. Large scale screening of ethnomedicinal plants for identification of potential antibacterial compounds. *Molecules*. 2016;21(3):293. doi: 10.3390/molecules21030293.
82. อาริรัตน์ ลออบักษา, สุรัตนา อำนวยผล, วิเชียร จงบุญประเสริฐ. การศึกษาสมุนไพรที่มีฤทธิ์ต้านเชื้อแบคทีเรียที่ทำให้เกิดการติดเชื้อของระบบทางเดินหายใจ (ตอนที่ 1). *ไทยเภสัชสาร* 2531;13(1):23-35.
83. ทรงพล ชีวะพัฒน์, จารีย์ บันสิทธิ์, ปราณี ขวลิตอาร์ง, ทรงพล ผดุงพัฒน์, เอมมนัส อัดตวิชัย, สมเกียรติ ปัญญามัง และคณะ. การศึกษาความเป็นพิษของสมุนไพรบัวบก. *วารสารการแพทย์แผนไทยและการแพทย์ทางเลือก*. 2547;2(3):3-17.
84. Yadav MK, Singh SK, Singh M, Mishra SS, Singh AK, Tripathi JS. *In vivo* toxicity study of ethanolic extracts of *Evolvulus alsinoides* & *Centella asiatica* in Swiss albino mice. *Maced J Med Sci*. 2019;7(7):1071-6. doi: 10.3889/oamjms.2019.209.
85. มงคล โมกขะสมิต, กมล สวัสดิ์มงคล, ประยุทธ์ สาดรราวาหะ. การศึกษาพิษของสมุนไพรไทย. *วารสารของกรมวิทยาศาสตร์การแพทย์*. 2514;13(1):36-66.
86. Chivapat S, Chavalittumrong P, Tantisira MH. Acute and sub-chronic toxicity studies of a standardized extract of *Centella asiatica* ECa 233. *Thai J Pharm Sci*. 2011;35:55-64.
87. Deshpande PO, Mohan V, Thakurdesai P. Preclinical safety assessment of standardized extract of *Centella asiatica* (L.) Urban leaves. *Toxicol Int*. 2015;22(1):10-20. doi: 10.4103/0971-6580.172251.
88. Laerum OD, Iversen OH. Reticuloses and epidermal tumors in hairless mice after topical skin applications of cantharidin and asiaticoside. *Cancer Res*. 1972;32:1463-9.
89. Der Marderosian A (ed.). *The Review of Natural Products 2001*. Missouri: Facts and Comparisons, 2001:722 pp.
90. Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, et al. (eds.). *PDR for Herbal Medicines (2nd Edition)*. New Jersey: Medical Economic Company, 2000:858 pp.
91. Eun HC, Lee AY. Contact dermatitis due to medecassol. *Contact Dermatitis*. 1985;13(5): 310-3. doi: 10.1111/j.1600-0536.1985.tb02584.x.
92. Gomes J, Pereira T, Vilarinho C, da Luz Duarte M, Brito C. Contact dermatitis due to *Centella asiatica*. *Contact Dermatitis*. 2010;62:54-65. doi: 10.1111/j.1600-0536.2009.01651.x.