

# 槟榔及其活性物质的研究进展

蒋志, 陈其城, 曹立幸, 陈志强\*

(广东省中医院, 广东 广州 510120)

**摘要** 大量的临床实践及研究表明槟榔具有驱虫、消积、利气利水、利湿除疔等功效。槟榔碱是其从棕榈科植物槟榔中提取的最主要的保健和药理活性成分,对人体功能也有着广泛的影响。近年来国内外学者对槟榔及槟榔碱的药理、生理作用、免疫等方面进行了大量的研究,现将槟榔及其活性成分研究进展进行综述。

**关键词** 槟榔; 槟榔碱; 研究进展

槟榔<sup>[1]</sup>具有生物碱性,其主要活性成分为槟榔碱(arecoline),还含有槟榔次碱、去甲基槟榔碱和去甲基槟榔次碱。在后续相关研究中,还发现了异去甲基槟榔次碱和高槟榔碱等生物碱。以槟榔碱和槟榔次碱为主,含量最高。

## 1 生理、药理作用

**1.1 槟榔碱的胃肠道动力作用** 槟榔碱是一种类M受体激动剂,能兴奋胆碱M受体,一定剂量的槟榔碱能使胃肠平滑肌张力升高,增加胃肠蠕动,增强唾液分泌,促进消化。谢东平等<sup>[2]</sup>进行基础实验研究,将槟榔碱作用于兔离体远端小肠平滑肌肌条(环行肌、纵行肌)。结果发现不同剂量的槟榔碱放入离体肌条所在环境中后3 min内肌条便出现了收缩反应,同时还发现槟榔碱诱发的肠蠕动能被阿托品阻断。即槟榔碱是通过作用M<sub>3</sub>受体,促进兔远端小肠蠕动,这种收缩运动能被阿托品阻断。这与很多研究结果显示的情况一致:M<sub>3</sub>受体在调节胃肠收缩、运动方面起着重要的作用<sup>[3-4]</sup>。M<sub>2</sub>受体拮抗剂对槟榔碱诱发的结肠收缩没有作用,但Jin等<sup>[5]</sup>通过膜片钳技术研究,发现结肠平滑肌细胞通过M<sub>2</sub>受体耦合G蛋白及蛋白激酶活性来激活Ca<sup>2+</sup>通道,引发结肠平滑肌收缩。通常认为M<sub>2</sub>受体激活引发平滑肌收缩是通过激活非选择性阳离子通道来实现的;而胆碱能刺激引发的胃肠平滑肌收缩又需要激活由M<sub>2</sub>和M<sub>3</sub>受体调节的非选择性阳离子通道。谢东平等<sup>[2]</sup>做槟榔碱对离体老鼠远端结肠平滑肌肌条的作用研究,结果显示,槟榔碱的促收缩反应随剂量的增加而增强,这种收缩反应可被阿托品完全拮抗。槟榔碱诱发鼠平滑肌肌条收缩反应主要通过M<sub>3</sub>受体-胞外Ca<sup>2+</sup>内流-Ca<sup>2+</sup>

释放途径;槟榔碱刺激平滑肌收缩与缓解便秘可能有关。槟榔碱<sup>[6]</sup>为M受体激动剂,同红霉素作用相似,有较强的促胃肠运动作用,促进胃肠腺体分泌,以增强胃排空为显著。中药单体氢溴酸槟榔碱(ARE)<sup>[7]</sup>对糖尿病胃轻瘫(DGP)大鼠胃动力的影响及作用机制的研究,对槟榔碱的生理机制做了进一步的阐述。本研究通过SPECT检测技术测定GET<sub>1/2</sub>来定量胃排空情况,并同时测定血脂、血糖变化。结果显示槟榔碱组的胃排空情况优于红霉素组,槟榔碱和红霉素均可不同程度的降低高脂、高糖饮食诱发的高TC、GLU等。这可能与促进DGP胃肠动力,加速胃排空,降低肠腔pH,降低胆固醇,提高胰岛素细胞外周敏感性等相关<sup>[8]</sup>。槟榔是具有开发前景的促胃肠动力中药,其主要有效成分槟榔碱已证实对胃肠运动具有一定的促进作用。但有研究显示槟榔提取物有潜在致癌的可能性,进一步研究槟榔碱对胃肠运动的有效性和安全浓度对指导临床有着重要的现实意义。

**1.2 槟榔碱的抗肿瘤作用** 有研究报道槟榔碱能降低上皮肿瘤细胞白细胞介素-6(IL-6)的水平,IL-6的过度表达利于基底细胞癌(BCC)的发生。槟榔碱<sup>[9]</sup>能减少肿瘤细胞的IL-6水平,增加肿瘤抑制因子p53的水平,引起细胞周期阻滞,再次是细胞凋亡,从而防止BCC发生作用。

**1.3 槟榔及提取物的镇痛、消炎、抗氧化作用** 不同剂量槟榔水醇提取物口服后,通过小鼠热板反应试验及福尔马林实验评价其镇痛、消炎作用<sup>[10]</sup>。试验发现槟榔碱能最大限度的增加热板反应时间,减少小鼠的舔/咬行为;福尔马林试验显示槟榔碱有显著的镇痛作用。通过总酚含量(TPC)及过氧化氢检测槟榔碱的体外抗氧化活性。结果提示槟榔碱具有潜在的镇痛、消炎及抗氧化作用。类似研究<sup>[11]</sup>发现槟榔粗提取物对福尔马林诱发的小鼠疼痛及前列腺素E、花生四烯酸诱发的水肿分别起镇痛、抗炎的作用。槟榔的甲醇提取物能够显著对抗过氧化氢引起的仓鼠肺成纤维细胞V79-4氧化损伤,消除DPPH(1,1-二苯基-2-三硝基苯基)自由基,增强超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)及谷胱甘肽过氧化物酶(GPX)酶的活性。

稿件编号 20130305006

基金项目 国家“十一五”科技支撑计划项目(2008BAI53B031);广东省科技计划项目(粤科社字[2011]106-7);广东省财政厅项目(粤财工[2011]381号-2)

通信作者 \* 陈志强,教授,博士生导师,从事中西医结合围手术期研究,E-mail: zhi57@163.com

作者简介 蒋志, Tel: 15011937399, E-mail: 2000jiangzhi@163.com

• 1684 •

1.4 槟榔碱对心血管系统的作用 在中国台湾,印度,中国的大部分地区咀嚼槟榔<sup>[4]</sup>已成为高暴露性行为,咀嚼槟榔与抽烟一样,成为心血管疾病发生的高危因素。从临床实践观察到嚼食槟榔的国家和地区,心脑血管疾病的发生率较高,笔者怀疑槟榔与心脑血管疾病如中风之间有关联。嗜好嚼食槟榔者血压、心率有增高趋势,提示槟榔碱具有较强的拟胆碱兴奋胆碱M受体作用,同时血浆去甲肾上腺素和肾上腺素浓度明显升高,最终使心率加快、血压升高,出现身体发热、面色红润,出汗等。研究显示长期咀嚼槟榔对心肌、血管内皮细胞有损伤。有研究认为低密度脂蛋白(LDL)受体是目标,槟榔碱为配体,高密度脂蛋白(HDL)受体为另一个靶点。结果表明,槟榔碱与胆固醇有亲和力。因低密度脂蛋白主要功能是把胆固醇运输到全身各处细胞,运输到肝脏合成胆酸。所以通过抑制LDL内吞胆固醇,减少对HDL受体的干扰,防止动脉粥样硬化。研究结果提示了嗜好槟榔者体质指数明显增加而高密度脂蛋白胆固醇明显降低,甘油三酯明显增高<sup>[5]</sup>。同时咀嚼槟榔碱和心脑血管疾病呈正相关关系<sup>[6]</sup>。槟榔的心血管作用是复杂的,有待进一步客观、科学、深入研究。

## 2 槟榔的临床应用

槟榔碱可用于临床炎症性疾病(颞下颌关节滑膜以及关节囊内出现炎症反应,包括急、慢性滑膜炎、关节囊炎,可伴有颞下颌关节盘移位、骨关节炎以及关节炎)的治疗。有研究报道<sup>[7-8]</sup>槟榔是一种较强的胃肠动力中药,能促进胃肠运动,可用于FD的治疗<sup>[9]</sup>。四磨汤(槟榔、沉香、乌药、人参等)广泛用于治疗临床胃肠动力不足、术后胃肠功能障碍及胃瘫等,显示出较好的疗效和安全性<sup>[20-21]</sup>。槟榔碱在治疗细粒棘球绦虫已有半个世纪<sup>[22-23]</sup>。槟榔应用在临床驱虫方面也很普遍。槟榔碱还有其特殊的功效即治疗偏头痛。在印度的喀拉拉邦和泰米尔纳德邦州,民俗中流行用槟榔提取物治疗偏头痛<sup>[24]</sup>。槟榔提取物能抑制诱导型一氧化氮合酶(iNOS),这可能是其抗偏头痛的机制,在一定程度上为民俗使用槟榔治疗偏头痛提供了依据。

## 3 槟榔碱的特殊毒性作用

3.1 槟榔的致黏膜纤维化作用 口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)是一种癌前病变,主要发病部位在口腔、咽喉、食道,癌变率为7%~13%。流行病学表明OSF与咀嚼槟榔有密切相关。槟榔碱<sup>[25]</sup>是引起 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整合素表达的主要生物碱,其通过 $M_4$ (毒蕈碱型乙酰胆碱)受体的来调节,而80%的口腔黏膜下纤维化引起的口腔癌能发现高表达的 $\alpha\text{v}\beta 6$ 整合素。8-氧化鸟嘌呤DNA糖基化酶(hOGG1)与口腔癌的发生有密切关系,hOGG1基因密码子326的C等位基因可能与咀嚼槟榔对口腔癌的发展有相互作用<sup>[26]</sup>。人富含半胱氨酸蛋白61(Cyr61)与许多类型的肿瘤生长、进展有关,也是口腔癌预后不良的一个指标。研究发现槟榔碱<sup>[27]</sup>能刺激牙龈上皮SG细胞中Cyr61的合成,口腔上皮细胞Cyr61蛋白的过度表达可能与口腔癌的发病机制有关。

研究发现槟榔提取物或槟榔碱会破坏DNA,DNA双链断裂修复与ANE相关的人类恶性肿瘤有关<sup>[28]</sup>。MicroRNA(miRNA)是一类由内源基因编码的长度约为22个核苷酸的非编码单链RNA分子,而miR-23a与DNA双链断裂修复相关。咀嚼槟榔与炎症<sup>[29]</sup>及免疫破坏有关,髓源抑制性细胞在炎症及癌症病理情况下调节免疫,但槟榔提取物会促进髓源抑制性细胞发挥炎症及免疫下调作用。这可能是槟榔相关的口腔疾病甚至癌变的病理机制<sup>[30]</sup>。槟榔提取物能上调细胞间黏附分子-1(ICAM-1),从而刺激成纤维细胞增殖而诱发OSF<sup>[31-32]</sup>。槟榔及槟榔碱能通过诱导上皮细胞凋亡参与口腔黏膜下纤维性变的发生。

3.2 槟榔的其他毒性 有研究显示高剂量的的槟榔碱可引起*Salmonella typhimurium*菌株TA98,TA100,TA1535,TA1538及中国仓鼠V79细胞产生突变<sup>[33]</sup>。并可作用于小鼠的睾丸屏障影响小鼠精子的发育过程,对小鼠生殖细胞产生一定的遗传毒性。槟榔的主要3个生物碱槟榔碱、去甲槟榔次碱、槟榔碱对健康志愿者精子活度(SM)的影响研究显示<sup>[34]</sup>,槟榔碱有较强的降低人类精子活度、改变精子的运动速度及运动路径等作用,也表明了嚼食槟榔对性功能可能产生不利影响。1982年有报道称孕妇嚼食槟榔可致低平均体重初生儿、新生儿黄疸及早产,但致病机制还未完全清楚。也有槟榔碱的细胞毒性和遗传毒性的研究。对植入后的早期胚胎加以不同剂量的槟榔碱,结果显示加入槟榔碱的移植活胚胎数目减少,槟榔碱还会抑制囊胚滋养层细胞产物。这些结果提示槟榔碱对早期胚胎有毒性作用<sup>[35]</sup>。目前已发现4类诱发癫痫发作的中药,槟榔就是其中的一种<sup>[36]</sup>。槟榔碱能使得颊膜成纤维细胞内谷胱甘肽硫转移酶活性降低<sup>[37]</sup>。槟榔碱和槟榔次碱对鼠伤寒沙门氏菌有致突变作用;诱发培养的小鼠肾脏细胞的DNA链断裂。也有报道称槟榔及咀嚼槟榔能诱发神经系统病变,如诱发癫痫、诱导神经元凋亡、震颤等。对槟榔及槟榔碱的特殊毒理作用研究,为进一步开发利用槟榔提供了必要的指导。

## 4 槟榔的应用前景

槟榔的应用广泛,其是许多中药复方的组成成分,如四磨汤,槟榔四消丸,柴胡舒肝丸等,可以治疗多种疾病。槟榔在兽医临床上主要用于治疗绦虫等;消灭钉螺;还广泛用于围手术期术后胃肠功能紊乱、功能性消化不良患者及糖尿病胃瘫者,还可用于抗氧化,抗炎镇痛等。但其也会对健康造成一定的不良影响,如引起口腔黏膜下纤维化或口腔癌、引起心脑血管疾病、生殖腺损害等。在今后的研究工作中,要进一步阐述槟榔与人体健康的关系,明确其不良成分和作用机制和药理,为人类健康及疾病防治提供科学指导。另一方面要加大对槟榔及其生物碱的研究力度,拓展槟榔的新用途,如研制治疗老年痴呆症的新药,以提高槟榔的综合利用。

## 参考文献

- [1] Am M, K Ah, P Gs. Chemistry and pharmacology of betel nut

- areca catechu linu [J]. Int J Pathol Clinic Med, 2010, 30(2): 69.
- [2] Xie D P, Chen L B, Liu C Y, et al. Arecoline excites the colonic smooth muscle motility via  $M_3$  receptor in rabbits [J]. Chin J Physiol, 2004, 47(2): 89.
- [3] Matsui M, Motomura D, Karasawa H, et al. Multiple functional defects in peripheral autonomic organs in mice lacking muscarinic acetylcholine receptor gene for the  $M_3$  subtype [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2000, 97(17): 9579.
- [4] Sawyer G W, Ehlerl F J. Contractile roles of the  $M_2$  and  $M_3$  muscarinic receptors in the guinea pig colon [J]. J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 269.
- [5] Unno T, Kwon S C, Okamoto H, et al. Receptor signaling mechanisms underlying muscarinic agonist-evoked contraction in guinea-pig ileal longitudinal smooth muscle [J]. Br J Pharmacol, 2003, 139(2): 337.
- [6] Jin X, Morsy N, Shoeb F, et al. Coupling of  $M_2$  muscarinic receptor to L-type Ca channel via c-src kinase in rabbit colonic circular smooth muscle [J]. Gastroenterology, 2002, 123(3): 827.
- [7] Li C B, Yang X, Tang W B, et al. Arecoline excites the contraction of distal colonic smooth muscle strips in rats via the  $M_3$  receptor-extracellular  $Ca^{2+}$  influx- $Ca^{2+}$  store release pathway [J]. Can J Physiol Pharmacol, 2010, 88(4): 439.
- [8] Yang Y R, Chang K C, Chen C L, et al. Arecoline excites rat locus coeruleus neurons by activating the  $M_2$ -muscarinic receptor [J]. Chin J Physiol, 2000, 43(1): 23.
- [9] 张新华, 高峰, 严杨, 等. 中药单体氢溴酸槟榔碱对糖尿病胃轻瘫大鼠胃动力的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2010, 18(10): 975.
- [10] 郝金奇, 陈怡, 李世明, 等. 尿苷二磷酸葡萄糖醛酸转移酶 1A6 基因多态性与抗结核药致肝损害的相关性 [J]. 中华肝脏杂志, 2011, 19(3): 201.
- [11] Huang L W, Hsieh B S, Cheng H L, et al. Arecoline decreases interleukin-6 production and induces apoptosis and cell cycle arrest in human basal cell carcinoma cells [J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 258(2): 199.
- [12] Bhandare A M, Kshirsagar A D, Vyawahare N S, et al. Potential analgesic, anti-inflammatory and antioxidant activities of hydroalcoholic extract of *Areca catechu* L. nut [J]. Food Chem Toxicol, 2010, 48(12): 3412.
- [13] Khan S, Mehmood M H, Ali A N, et al. Studies on anti-inflammatory and analgesic activities of betel nut in rodents [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 135(3): 654.
- [14] Zhang L N, Yang Y M, Xu Z R, et al. Chewing substances with or without tobacco and risk of cardiovascular disease in Asia: a meta-analysis [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2010, 11(9): 681.
- [15] 兰念祖, 桑海强. 槟榔对心血管作用的研究进展 [J]. 中国保健营养, 2009, 18(12): 33.
- [16] Choudhury M D, Chetia P, Choudhury K D, et al. Atherogenic effect of arecoline: a computational study [J]. Bioinformation, 2012, 8(5): 229.
- [17] Jeng J H, Chang M C, Hahn L J. Role of areca nut in betel quid-associated chemical carcinogenesis: current awareness and future perspectives [J]. Oral Oncol, 2001, 37(6): 477.
- [18] Lee H C, Yin P H, Yu T N, et al. Accumulation of mitochondrial DNA deletions in human oral tissues—— effects of betel quid chewing and oral cancer [J]. Mutat Res, 2001, 493(1/2): 67.
- [19] 黄恒青, 黄建东. 四磨汤治疗功能性消化不良 30 例疗效观察 [J]. 福建中医药, 2003, 34(4): 5.
- [20] 戴迟兵, 刘娜, 钱伟, 等. 一氧化氮在四磨汤诱导大鼠胃窦平滑肌收缩中的作用 [J]. 胃肠病学, 2012, 17(2): 115.
- [21] 种涛, 金鸿宾, 张继东, 等. 四磨汤口服液治疗稳定性胸腰椎骨折后胃肠功能障碍的疗效观察 [J]. 中国骨伤, 2010, 23(8): 595.
- [22] Gemmell M A. Surveillance of *Echinococcus granulosus* in dogs with arecoline hydrobromide [J]. Bull World Health Organ, 1973, 48(6): 649.
- [23] Lahmar S, Lahmar S, Boufana B, et al. Screening for *Echinococcus granulosus* in dogs: comparison between arecoline purgation, coproELISA and coproPCR with necropsy in pre-patent infections [J]. Vet Parasitol, 2007, 144(3/4): 287.
- [24] Bhandare A, Kshirsagar A, Vyawahare N, et al. Evaluation of anti-migraine potential of *Areca catechu* to prevent nitroglycerin-induced delayed inflammation in rat meninges: possible involvement of NOS inhibition [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 136(1): 267.
- [25] Moutasim K A, Jenei V, Sapienza K, et al. Betel-derived alkaloid up-regulates keratinocyte alphavbeta 6 integrin expression and promotes oral submucous fibrosis [J]. J Pathol, 2011, 223(3): 366.
- [26] Tsou Y A, Hua C H, Tseng H C, et al. The joint effect of hOGG1 single nucleotide polymorphism and betel quid chewing on oral cancer in Taiwan [J]. Anticancer Res, 2010, 30(10): 4205.
- [27] Deng Y T, Chang J Z, Yeh C C, et al. Arecoline stimulated Cyr61 production in human gingival epithelial cells: inhibition by lovastatin [J]. Oral Oncol, 2011, 47(4): 256.
- [28] Tsai Y S, Lin C S, Chang S L, et al. Areca nut induces miR-23a and inhibits repair of DNA double-strand breaks by targeting FANCG [J]. Toxicol Sci, 2011, 123(2): 480.
- [29] Wang C C, Lin H L, Wey S P, et al. Areca-nut extract modulates antigen-specific immunity and augments inflammation in ovalbumin-sensitized mice [J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2011, 33(2): 315.
- [30] Wang C C, Lin H L, Liang H J, et al. Areca nut extracts enhance the development of CD11b(+) Gr-1(+) cells with the characteristics of myeloid-derived suppressor cells in antigen-stimulated mice [J]. J Oral Pathol Med, 2011, 40(10): 769.
- [31] 赵云霞, 于蕾, 季宇彬. 槟榔的毒理研究进展 [J]. 药品评价, 2006, 3(6): 457.

- [32] 冯云枝, 凌天骝. 槟榔提取物对口腔粘膜成纤维细胞表达细胞间粘附分子-1 的影响 [J]. 华西口腔医学杂志, 2002, 20(4): 241.
- [33] Panigrahi G B, Rao A R. Induction of *in vivo* sister chromatid exchanges by arecaidine, a betel nut alkaloid, in mouse bone-marrow cells [J]. Cancer Lett, 1984, 23(2): 189.
- [34] Yuan J, Yang D, Liang Y, et al. Alkaloids from areca (betel) nuts and their effects on human sperm motility *in vitro* [J]. J Food Sci, 2012, 77(4): T70.
- [35] Liu S T, Young G C, Lee Y C, et al. A preliminary report on the toxicity of arecoline on early pregnancy in mice [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(1): 144.
- [36] Wu M, Fang M, Hu Y, et al. Four types of traditional Chinese medicine inducing epileptic seizures [J]. Seizure, 2012, 21(5): 311.
- [37] Chang Y C, Hu C C, Tseng T H, et al. Synergistic effects of nicotine on arecoline-induced cytotoxicity in human buccal mucosal fibroblasts [J]. J Oral Pathol Med, 2001, 30(8): 458.

## Advance in studies on areca nuts and their active substances

JIANG Zhi, CHEN Qi-cheng, CAO Li-xing, CHEN Zhi-qiang\*  
(Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120, China)

**[Abstract]** A number of clinical practices and studies indicated that areca nuts showed such effects as anthelmintic, food retention removal, qi activation and diuresis, and elimination of wetness and jaundice. Arecoline is the most important pharmacological active ingredient for healthcare from areca plants with a wide influence on human functions. In recent years, a lot of studies have been made on areca nuts and arecoline's pharmacology, physiology and immunity. The article summarizes areca nuts and their active substances.

**[Key words]** areca nut; arecoline; advance in studies

doi: 10.4268/cjcmm20131108

责任编辑 陈瑜