

槟榔提取物的生物活性研究进展

易书瀚¹ 李珂^{1,2,3} 杨靖¹ 郭亦晨¹ 王远亮^{1,2,3,*}

(1. 湖南农业大学 食品科学技术学院 湖南 长沙 410128 2. 食品科学与生物技术湖南省重点实验室 湖南 长沙 410128 3. 国家植物功能成分利用工程技术研究中心 湖南 长沙 410128)

摘要 槟榔是我国重要的中药之一,其具有很高的生物活性功效。但近年来很多研究报道槟榔对人体的安全健康有一定的危害。现从槟榔生物活性成分、槟榔药理研究和槟榔毒理研究三个方面进行综述,探讨槟榔对健康的影响,为食用槟榔的开发与利用,以及病理研究提供部分理论支撑。

关键词 槟榔 生物活性 药理研究 毒理研究 口腔纤维化

Present Status of Research on Biological Activity of Areca Nut Extract

YI Shu-han¹, LI Ke^{1,2,3}, YANG Jing¹, GUO Yi-chen¹, WANG Yuan-liang^{1,2,3,*}

(1. College of Food Science and Technology, Hunan Agricultural University, Changsha 410128, Hunan, China;

2. Hunan Province Key Laboratory of Food Science and Biotechnology, Changsha 410128, Hunan, China;

3. National Engineering Center of Plant Functional Components Utilization, Changsha, Hunan 410128, China)

Abstract *Areca catechu* L is the most important one of four southern traditional Chinese medicines, and it has high biological activity. However, in recent years, many studies have reported that areca nut is harmful to human health. It was reviewed from the three aspects of bioactive ingredients, pharmacological research and toxicology research to explore the health effects of betel nut, providing some theoretical support for the development and utilization of edible areca nut and pathological research.

Key words: *Areca catechu* L, biological activity, pharmacological research, toxicology research, oral submucous fibrosis(OSF)

引文格式:

易书瀚,李珂,杨靖,等. 槟榔提取物的生物活性研究进展[J]. 食品研究与开发, 2019, 40(7): 207-212

YI Shuhan, LI Ke, YANG Jing, et al. Present Status of Research on Biological Activity of Areca Nut Extract [J]. Food Research and Development, 2019, 40(7): 207-212

槟榔(*Areca catechu* L)是一种重要的商业性种植作物,中国主要种植在海南、云南及台湾等地区。同时槟榔也是中药材中的一种,在南方将果实制作成一种咀嚼食品^[1]。槟榔有驱散腹腔内积液和去除体内寄生虫等作用^[2]。但是大量食用不但使人产生依赖性,还可能导致口腔黏膜下纤维化、口腔扁平苔藓、口腔白斑

以及口腔癌等疾病^[3]。并可能伴随有恶心、呕吐等症状。

大量嚼食槟榔之所以会引起不同的生理结果,主要是因为槟榔中含有多种活性成分和代谢产物。这些物质包括槟榔生物碱、鞣质、特异性亚硝胺、多酚类物质和活性氧等^[4]。近年来国内、外众多学者对槟榔的生理活性褒贬不一。因此本文就槟榔提取物的生理活性研究进展作一综述。

1 槟榔生物活性成分

槟榔中含有多种不同的生理活性成分,如槟榔生物碱、多酚类、鞣质、氨基酸、脂肪酸、槟榔红色素、多糖以及皂苷等^[5]。通过超高效液相色谱-串联四级杆质谱

基金项目:海南省重大科技计划项目(ZDKJ2016003),湖南省科技创新计划项目(2017SK2430)

作者简介:易书瀚(1994—),男(汉),硕士研究生,研究方向:食品生物技术。

*通信作者:王远亮(1977—),男,教授,博士,研究方向:食品生物技术。

(Ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry, UHPLC-MS/MS)检测槟榔水提液中的成分,共鉴定出13个化合物,其中包括了槟榔碱、槟榔次碱、槟榔副碱、去甲槟榔碱、去甲槟榔次碱、异去甲槟榔次碱和3-哌啶甲酸甲酯7个生物碱类成分,3个酚类成分为儿茶素、表儿茶素和原花青素B2和3个氨基酸类成分缬氨酸、酪氨酸和色氨酸^[6]。其中槟榔种子中含总生物碱0.3%~0.6%,含鞣质15%^[7],含脂肪约14%,主要为月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、亚油酸、辛酸、癸酸等。同时槟榔中含有一定量的微量元素,包括铁(Fe)、铜(Cu)、锰(Mn)、锌(Zn)和常量矿物质元素钾(K)、钙(Ca)、镁(Mg)^[8]。

2 槟榔的生物活性功效

槟榔的药理活性研究表明,槟榔具有抑制细菌真菌、抑制病毒蛋白活性、抗老化、清除自由基、抗抑郁、减少动脉粥样硬化、降低胆固醇、抗血栓等作用^[9-10]。表1总结了槟榔提取物的生物活性功效。

表1 槟榔主要生物活性功效

Table 1 Main biological activity of areca nut

| 生理活性 | 作用机理 | 参考文献 |
|----------|---|---------|
| 抗菌作用 | 抑制细菌生长 | [11-15] |
| 抗病毒 | 抑制蛋白活性 | [16] |
| 抗衰老 | 清除自由基 | [18-21] |
| 抗氧化 | 提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性 | [22] |
| 抗抑郁 | 调节神经递质 | [24-26] |
| 降低胆固醇 | 调节血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、血清甘油三酯(trilaurin, TG)和血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度 | [27-28] |
| 减少动脉粥样硬化 | 抑制表达因子 | [29] |
| 抗血栓 | 诱导内皮依赖性舒张反应 | [30-31] |

2.1 抗菌和抗病毒作用

黄玉林等采用索氏抽取法提取两种槟榔仁,通过圆形滤纸片法初步评价槟榔提取物的抑菌活性,同时用2倍稀释平板法确定20%为其最低抑菌浓度,且对大肠杆菌(*E. coli*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)有很好的抗菌作用^[11]。张兴等采用滤纸片琼脂扩散法测定了槟榔中的5个酚类成分抗菌活性,结果表明化合物5对耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(Methicillin-resistant *S. aureus*)和金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)均有明显抑制作用,且抑菌圈直径均为9 mm^[12]。刘文杰则发现槟榔壳提取物对金黄色葡萄球菌(*S. aureus*)、枯草芽孢杆

菌(*B. subtilis*)、蜡状芽孢杆菌(*B. cereus*)、大肠杆菌(*E. coli*)这4种细菌的最小抑菌浓度(MIC)分别为8.75、4.375、35、35 mg/mL^[13]。Arathi等开展了槟榔提取物对乳酸片球菌(*P. acidilactici*)的抑制,试验结果表明,槟榔提取物可有效抑制乳酸片球菌(*P. acidilactici*)^[14]。Aizad等通过槟榔提取物对芒果炭疽病菌(*C. gloeosporioides*)的抑制作用研究,表明槟榔提取物可抑制芒果炭疽病菌(*C. gloeosporioides*)^[15]。Kusumoto等采用高效液相色谱法测定酶活性,在槟榔提取物浓度为0.2 mg/mL时对HIV-1蛋白酶活性的抑制作用超过70%^[16]。

2.2 抗衰老、抗氧化作用

衰老是由多种因素造成的。其中自由基学说是最被认可的机理。活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)被细胞过多的产生后,其可以氧化生物分子(如蛋白、脂质、核酸等),也由此导致机体的衰老和死亡^[17]。槟榔提取物对DPPH自由基、ABST⁺自由基的清除能力和Fe³⁺还原能力均具有一定的浓度依赖性^[18-19]。张璐等对槟榔乙醇提取液的抗氧化能力的研究发现,槟榔籽乙醇提取物对DPPH自由基、羟基自由基、超氧根离子自由基都有较强的清除能力,且均高于食品中常用抗氧化剂BHT^[20]。唐敏敏等研究了槟榔多糖提取物的抗氧化能力和对人皮肤成纤维细胞内氧化损伤的抑制作用,结果表明槟榔多糖有良好的DPPH自由基清除能力、Fe³⁺还原力和Fe²⁺螯合能力,并且对细胞氧化损伤有一定的抑制作用^[21]。刘月丽等通过使用槟榔提取物喂食衰老模型鼠发现,槟榔提取物增强小鼠海马组织超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)活性、降低丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量,低剂量还能增强谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)的活性,改善衰老小鼠大脑皮质神经细胞的组织学变化。其得出结论槟榔提取物能改善衰老小鼠的学习能力、抗氧化能力和组织学改变,有抗衰老作用^[22]。

2.3 抗抑郁作用

一定剂量的槟榔碱可以刺激M受体,从而促进机体兴奋。何嘉泳等通过不同的方法提取出槟榔壳中的总酚类化合物以进行悬尾试验和小鼠强迫游泳实验。其结果显示槟榔碱能显著地缩短小鼠的不动时间,并且随着实验的进行发现,槟榔壳总酚类化合物在喂养第3天已表现出抗抑郁生理活性。在连续给药的同时,发现槟榔总酚类化合物能更加显著地缩短小鼠不动时间,说明槟榔酚类存在抗抑郁生理活性^[23]。单胺氧化酶A型(monoamine oxidase-A, MAO-A)会抑制神经递

质的产生。李亚军发现槟榔中的酚类化合物可以有效地与 MAO-A 受体结合,且发现酚类化合物比生物碱类化合物更容易结合^[24]。而去甲肾上腺素(NE)和多巴胺五羟色胺(5-HT)是两种受到 MAO-A 调节的神经递质,何嘉泳通过高效液相色谱电化学法(high performance liquid chromatography-electrochemical detection, HPLC-ECD)测定小鼠脑组织中 NE 和 5-HT 的含量。发现在实验组中 NE 含量均显著增加,5-HT 含量增加,进一步说明槟榔酚类物质有抗抑郁作用^[25]。Ghayur 等通过使用 70% 甲醇水溶液对槟榔进行粗提取。使用生物发光血小板凝集仪测定槟榔粗提取物的抗血小板聚集作用,使用分光光度计在试管内测定槟榔粗提取物对乙酰胆碱酯酶活性的抑制作用。发现槟榔中含有抗血小板聚集及抑制乙酰胆碱酯酶活性的有效成分^[26]。因此槟榔中酚类物质可能是抗抑郁的有效成分,其可能是通过降低 MAO-A 含量和降低乙酰胆碱酯酶活性来提高脑内神经递质含量,从而起到抗抑郁的作用。

2.4 降低胆固醇、减少动脉粥样硬化、抗血栓作用

此外槟榔还有降低胆固醇的作用。在袁列江等的研究中,槟榔的粗提取物显著性降低了血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、血清甘油三酯(trilaurin, TG)和血清低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)浓度以及动脉硬化指数(atherosclerosis, AI)^[27]。在欧阳新平等的实验中,槟榔碱可以显著性的降低细胞内 TC、游离胆固醇(free cholesterol, FC)和胆固醇酯(cholesteryl ester, CE)的水平,增加细胞胆固醇流出率^[28]。

动脉粥样硬化(AS)是很多心血管疾病的主要原因。同时它本身也是一种由多因素引发的疾病,涉及的发病机制复杂。山丽梅等通过大鼠动脉粥样硬化模型来研究槟榔碱抗 AS 作用,其结果显示一个在血管组织中有关表达因子被槟榔碱抑制表达,同时乙酰胆碱靶标在血管内皮细胞中被活化,从而证实槟榔碱有抗 AS 作用和防止心脑血管疾病^[29]。陈冬梅等指出槟榔碱在 0.1 mg/kg(ip)~4.0 mg/kg(ip)可剂量依赖性地对抗血栓形成,具有良好的阻止血栓形成的作用^[30]。石翠格研究发现,槟榔碱对氧化修饰的低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, OX-LDL)损伤内皮细胞具有保护作用,并诱导内皮依赖性舒张反应,可对抗高血脂诱发动脉粥样硬化的血栓形成^[31]。

3 槟榔的毒理学研究

槟榔的药理研究很多,但是槟榔对人体也存在危

害和不利的影 响。表 2 总结了槟榔提取物的主要毒性效应。

表 2 槟榔主要毒理性效应

Table 2 Main toxic effects of areca nut

| 毒理作用 | 作用机理 | 参考文献 |
|--------|------------|-------------|
| 致癌 | 诱导促炎因子的产生 | [34-36] |
| | 诱导促炎蛋白表达 | [40, 43-46] |
| 炎症 | 诱导蛋白激酶表达 | [47-48] |
| 致突变 | 损伤 DNA、RNA | [52-54] |
| 生殖遗传毒性 | 蛋白凋亡 | [55-57] |

3.1 致癌、致炎症作用

口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)的病因目前大部分研究认为是由多种因素共同造成的^[32],而食用槟榔已经是被作为 OSF 疾病表现的重要病原因素,因为在 OSF 中转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号的激活是增加胶原产生的主要原因,而槟榔碱就是诱导口腔上皮细胞中的 TGF- β ^[33]。同时,槟榔碱在口腔角质形成细胞中是通过 aVb6 整合蛋白来激活 TGF- β ,表明槟榔碱诱导产生 TGF- β 在 OSF 的发病机制中有重要作用^[34]。

环氧合酶 2(cyclooxygenase-2, COX-2)、前列腺素 E2(Prostaglandin E2, PGE2)和白介素 1 α (interleukin-1 α , IL-1 α)是炎症介质且常见于各种肿瘤的发生,包括口腔癌(oral squamous cell carcinoma, OSCC)^[35]。核转录因子- κ B(nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B)是一种转录因子蛋白,其在多种疾病的发病机制中扮演重要角色^[36]。而 COX-2 是一种受 NF- κ B 调节的酶,同时 PGE2 是环氧合酶代谢产物。Chang LY 等的实验表明经常嚼槟榔会使免疫细胞促进促炎症介质的表达,并且为癌症的发生提供了一个具有促炎功能的口腔微环境^[37]。同时槟榔碱已被证明在不同的细胞中都可以诱导出 ROS^[38],而 NF- κ B 的激活可能是 ROS 产生的基础^[39]。因此经常嚼槟榔可能会引起氧化应激反应、诱导炎症因子表达并且导致炎症的延长。

血红蛋白氧合酶-1(heme oxygenase, HO-1)是一种应激诱导蛋白,并作为抗氧化酶存在。Tsai 等研究发现,HO-1 在 OSF 标本中的表达显著增高($P < 0.05$),同时发现槟榔碱以剂量依赖性地提高 HO-1 mRNA 和蛋白质表达($P < 0.05$)^[40]。Thangiam 等发现,槟榔碱可诱导人角质形成细胞 G1/G0 期活性氧的产生和细胞周期停滞,并且亚致死浓度槟榔碱上调 HO-1、谷胱甘肽还原酶等应激反应因子从而引起细胞坏死^[41]。

口腔白斑(oral leukoplakia, OLK)和口腔扁平苔藓

(Oral lichen planus ,OLP)都是常见的口腔粘膜疾病。COX-2和血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor ,VEGF)在正常的口腔黏膜细胞中没有表达或低表达,在 OLP 中则有表达或过表达,在 OLK 中也是有表达或过表达^[42]。肿瘤蛋白 p53 和 p16 基因是一种抑癌基因。Sillarine 等的研究表明在非靶向细胞中,通过槟榔诱导产生的癌症,可以使用 p53 蛋白作为指示性参数^[43]。在卢子正等的研究中发现 p53 在正常黏膜细胞中不表达,而在 OLK 中表达率达到了 35 %^[44]。刘宏伟等发现在正常口腔黏膜、白斑单纯增生、白斑异常增生和口腔鳞状细胞癌的 p16 阳性率分别为 100 %、90 %、60 %和 35 %^[45]。陈胡杰发现不同浓度的槟榔碱处理人永生角质形成细胞(Human immortalized keratinocytes ,HaCaT)后,p16 的表达降低^[46]。

P38 是一类丝裂原活化蛋白激酶(Mitogen-activated protein kinase ,MAPKs),参与细胞分化、凋亡和自噬。在口腔癌细胞和口腔角质细胞中,槟榔提取物可以调节 MAPK 信号通路^[47]。P38 的激活和 MKP-1 磷酸酶的上调都可以由槟榔提取物处理后产生^[48]。

3.2 致突变作用

p21 和 p27 属于激酶抑制因子蛋白家族,并通过响应各种反应调节细胞周期,如 DNA 损伤、缺氧等^[49]。p21 和 p27 的合成和活性是受 mTORC1 调节^[50]。WT Ji 等的研究表明在 OSCC 细胞中的槟榔碱诱导的 p21 和 p27 的下调是通过一种新的 ROS / mTORC1 通路^[51]。

槟榔碱阻碍 DNA 修复和有丝分裂纺锤体组装^[52],槟榔碱是通过抑制 p53 活性来抑制 DNA 修复。Huang 等使用亚细胞毒素剂量的槟榔碱和苯并 a 芘(Benzo(a)pyrene ,BaP)处理人上皮 HEp-2 细胞,并检查了其对 DNA 损伤和修复的影响^[53]。他们发现经常暴露于槟榔碱和 BaP 中的 60 %细胞都引起了中度到重度的 DNA 损伤。季宇彬等研究发现,小鼠骨髓细胞被不同剂量槟榔碱刺激后,其细胞内 RNA/DNA 和细胞生长周期均有显著性的影响^[54]。

3.3 生殖遗传毒性

刘书伟等研究分析使用不同食用方式的槟榔水提液对小鼠毒副作用大小。结果显示不同食用方式的槟榔水提液均对小鼠产生了影响,并使小鼠精子畸形率提高^[55]。因为 Bcl-2 和 Bax 基因均与细胞凋亡有关,Bcl-2 基因具有抑制细胞凋亡的作用,而 Bax 是细胞凋亡促进基因,且 Bcl-2/Bax 值是细胞凋亡的重要指标。王燕等实验发现,槟榔对小鼠的生精细胞影响很大且差异显著,进一步说明槟榔存在遗传毒性^[56]。同时 Kafles 等研究发现嚼槟榔可以导致男性睾丸间质细胞

减少,曲精管直径增粗,影响精子的生长与成熟^[57]。同时还有研究发现怀孕期间嚼食槟榔的孕妇生下的婴儿体质不如正常孕妇生下的婴儿^[58]。

4 结束语

槟榔是我国重要的食品之一,其具有抑制细菌真菌、抑制病毒蛋白活性、抗老化、清除自由基、抗抑郁、减少动脉粥样硬化、降低胆固醇、抗血栓等作用,在我国一直有着较高的药用价值和经济价值。但近年来,随着咀嚼槟榔的人群扩增,且其日咀嚼槟榔数量的增加,槟榔的药用特征逐渐在这些嚼食人群中出现,导致的病理问题开始引起民众的关注,国内、外众多学者的研究结果,也发现了槟榔含有的一些物质确实对人体存在不利的影响。目前国内外对其研究更多地聚焦于其毒理作用上,如致癌、致炎症、遗传生殖毒性和致突变等毒理作用上。但是槟榔的药理效应还是存在的,国内外不但要关注其危害,亦需要正视槟榔的有益作用,取其利去其害,在加大对槟榔及其生物活性成分分析与研究的同时,拓展槟榔的有效用途,以此来进一步发展槟榔的潜在价值。本文的作用就是通过对槟榔提取物生理活性作用的总结,为食用槟榔的开发与利用,以及病理研究提供部分理论支撑。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 北京:中国医药科技出版社,2010:342-343
- [2] Peng W, Liu Y J, Wu N, et al. *Areca catechu* L.(Arecaceae): a review of its traditional uses, botany, phytochemistry, pharmacology and toxicology[J]. *Ethnopharmacol*,2015,164(22):340-356
- [3] 邵小钧,席庆. 食用槟榔及其与口腔癌间的关系[J]. *国际口腔医学杂志*,2015,42(6):668-672
- [4] 黄龙,翦新春. 槟榔致癌物质与口腔癌[J]. *国家口腔医学杂志*,2014,41(1):102-106
- [5] 戴好富,梅文莉. 海南药用植物现代研究[M]. 北京:中国科学技术出版社,2007:33-37
- [6] 王豪. 槟榔水提液和四磨汤口服液化学成分代谢研究[D]. 北京:北京中医药大学,2018:5-112
- [7] 南京中医药大学. 中药大辞典[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社,2012:3094
- [8] 曾琪. 槟榔化学成分的研究[D]. 长沙:中南林业科技大学,2007:1-89
- [9] 张渝渝,杨大坚,张毅. 槟榔的化学及药理研究概况[J]. *重庆中草药研究*,2014(1):37-41
- [10] Huang P L, Chi C H, Liu T Y. Effects of *Areca catechu* L. containing procyanidins on cyclooxygenase-2 expression in vitro and in vivo[J]. *Food and Chemical Toxicology*,2010,48(1):306-313
- [11] 黄玉林,袁腊梅,兰淑惠,等. 槟榔提取物抗菌活性的研究[J]. *食品*

- 科技,2009,34(1):202-204
- [12] 张兴,梅文莉,曾艳波,等. 槟榔果实的酚类化学成分与抗菌活性的初步研究[J]. 热带亚热带植物学报,2009,17(1):74-76
- [13] 刘文杰. 槟榔中生物碱的提取纯化及其抑菌性能研究[D]. 北京:北京林业大学,2012:1-54
- [14] Arathi G, Venkateshabu N, Deepthi M, et al. In vitro antimicrobial efficacy of aqueous extract of areca nut against *Enterococcus faecalis*[J]. Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology, 2015,3(2):147-150
- [15] Aizad I A R, Jugah K, Mahmud T M M, et al. Potential of the extract from the nut of *Areca catechu* to control mango anthracnose[J]. Peranakan Journal of Tropical Agricultural Science,2015,38(3):375-388
- [16] Kusumoto I T, Nakabayashi T, Kida H, et al. Screening of various plant extracts used in ayurvedic medicine for inhibitory effects on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease[J]. Phytotherapy Research,1995,9(3):180-184
- [17] FINKEL T, HOLBROOK N J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing[J]. Nature, 2000, 408(6809): 239-247
- [18] 龚茵茵,杨大伟. 槟榔鞣质水解条件的优化及其对多酚抗氧化活性的影响[J]. 包装与食品机械,2016,34(4):15-19
- [19] 田雪芬. 槟榔青果不同方法提取物生物活性研究[D]. 开封:河南大学,2015:1-64
- [20] 张璐,郑亚军,李艳,等. 槟榔籽乙醇提取物抗氧化性的研究[J]. 食品研究与开发,2016,37(8):1-4
- [21] 唐敏敏,宋菲,王辉,等. 槟榔多糖的抗氧化活性及其对细胞内氧化损伤抑制作用的研究[J]. 热带作物学报,2015,36(6):1136-1141
- [22] 刘月丽,徐汪伟,周丹,等. 海南槟榔提取物抗衰老作用研究[J]. 中国热带医学,2017,17(2):123-125
- [23] 何嘉泳,陈杰桃,辛志添,等. 槟榔壳总酚类提取物抗抑郁作用研究[J]. 中国药师,2012,15(8):1076-1078
- [24] 李亚军. 槟榔抗抑郁化学成分研究[D]. 广州:广州中医药大学,2011
- [25] 何嘉泳,陈杰桃,辛志添,等. 槟榔种子总酚类抗抑郁作用研究[J]. 中药材,2013,36(8):1331-1334
- [26] Muhammad N G, Syed F K, Huma R, et al. Identification of antiplatelet and acetylcholinesterase inhibitory constituents in betel nut[J]. Journal of Chinese Integrative Medicine,2011,9(6):619-625
- [27] 袁列江,李忠海,郑锦星. 槟榔提取物对大白鼠血脂调节作用的研究[J]. 食品科技,2009,34(2):188-192
- [28] 欧阳新平,周寿红,田绍文,等. 槟榔碱对泡沫细胞胆固醇流出和 ABCA1 表达的影响[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(4):289-294
- [29] 山丽梅,张锦超,赵艳玲,等. 槟榔碱抗动脉粥样硬化分子机制的研究[J]. 中国药理学通报,2004,20(2):146-151
- [30] 陈冬梅,慕邵峰,汪海. 激活血管内皮细胞乙酰胆碱作用靶标的抗血栓作用及其分子机制[J]. 中国药理学通报,2002,18(5):527-531
- [31] 石翠格,胡刚,汪海. 天然药物槟榔碱对氧化低密度脂蛋白致血管内皮细胞损伤的保护作用研究[J]. 科学技术与工程,2007,17(12):2780-2783
- [32] Saba K, Laxmikanth C, Shenai K P, et al. Pathogenesis of oral submucous fibrosis[J]. J Cancer Res Ther, 2012,8(2):199-203
- [33] Khan I, Kumar N, Pant I, et al. Activation of TGF- β Pathway by Areca Nut Constituents: A Possible Cause of Oral Submucous Fibrosis[J]. PLoS ONE,2012,7(12): e51806
- [34] Moutasim K A, Jenei V, Sapienza K, et al. Betel-derived alkaloid up-regulates keratinocyte alpha6beta6 integrin expression and promotes oral submucous fibrosis[J]. Pathol,2011, 223(3): 366-377
- [35] Husvik C, Khuu C, Bryne M, Halstensen TS. PGE2 production in oral cancer cell lines is COX-2-dependent[J]. Dent Res,2009,88(2): 164-169
- [36] 余太平,李勇,王涛. 核转录因子 κ B 在炎症相关癌症中的作用[J]. 国际口腔医学杂志,2007,34(6):418-420
- [37] Chang L Y, Wan H C, Lai Y L, et al. Areca nut extracts increased the expression of cyclooxygenase-2, prostaglandin E2 and interleukin-1a in human immune cells via oxidative stress[J]. Archives of Oral Biology,2013,58(10):1523-1531
- [38] Hung T C, Huang L W, Su S J, et al. Hemeoxygenase-1 expression in response to arecoline-induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells[J]. Int J Cardiol,2011,151(2):187-194
- [39] Lu H H, Kao S Y, Liu T Y, et al. Areca nut extract induced oxidative stress and upregulated hypoxia inducing factor leading to autophagy in oral cancer cells[J]. Autophagy,2010,6(6):725-737
- [40] Tsai C H, Yang S F, Lee S S, et al. Augmented heme oxygenase-1 expression in areca quid chewing associated oral submucous fibrosis [J]. Oral Dis,2009,15(4): 281-286
- [41] Thangiam G S, Kondaiah P. Regulation of oxidative stress responsive genes by arecoline in human keratinocytes[J]. J Periodont Res, 2009,44(5):673-682
- [42] 王永华,柳志文. COX-2、VEGF 在口腔扁平苔藓、口腔白斑及口腔鳞状细胞癌中的表达[J]. 口腔医学,2009,29(8):419-422
- [43] Sillarine K, Atanu B, Hughbert D, et al. Precocious anaphase and expression of Securin and p53 genes as candidate biomarkers for the early detection in areca nut-induced carcinogenesis[J]. Mutagenesis, 2014,30(3):381-389
- [44] 卢子正,姚小武,陈仕生,等. p53 和增殖细胞核抗原在口腔白斑和口腔鳞状细胞癌中的表达及意义[J]. 中华口腔医学研究杂志, 2011,5(5):477-482
- [45] 刘宏伟,胡碧琼,曹采方,等. p16 和 p53 蛋白在口腔白斑和鳞状细胞癌中表达的比较研究[J]. 现代口腔医学杂志,2005,19(6): 607-611
- [46] 陈胡杰. 槟榔碱对 HaCaT 细胞株 CyclinD1 及 P16 表达的影响研究[D]. 长沙:中南大学,2009:1-42
- [47] Lin S C, Lu S Y, Lee S Y, et al. Areca(betel) nut extract activates mitogen-activated protein kinases and NFkappaB in oral keratinocytes [J]. Int J Cancer ,2005,116(4):526-535
- [48] Lu S Y, Chang K W, Liu C J, et al. Ripe areca nut extract induces G1 phase arrests and senescence-associated phenotypes in normal human oral keratinocyte[J]. Carcinogenesis,2006, 27(6):1273-1284
- [49] Cuadrado M, Gutierrez-Martinez P, Swat A, et al. p27Kip1 stabilization is essential for the maintenance of cell cycle arrest in response

- to DNA damage[J]. *Cancer Res*,2009,69(22): 8726-8732
- [50] Lee M, Theodoropoulou M, Graw J, et al. Levels of p27 sensitize to dual PI3K/mTOR inhibition[J]. *Mol Cancer Ther*,2011, 10(8): 1450-1459
- [51] Ji W T, Yang S R, Chen J Y. Arecoline downregulates levels of p21 and p27 through the reactive oxygen species/mTOR complex 1 pathway and may contribute to oral squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Sci*,2012,103(7):1221-1229
- [52] Wang Y C, Tsai Y S, Huang J L, et al. Arecoline arrests cells at prometaphase by deregulating mitotic spindle assembly and spindle assembly checkpoint: implication for carcinogenesis[J]. *Oral Oncol*, 2010,46(4): 255-262
- [53] Huang J L, Lu H H, Lu Y N, et al. Enhancement of the genotoxicity of benzo[a]pyrene by arecoline through suppression of DNA repair in HEP-2 cells[J]. *Toxicology in Vitro*,2016,33(1):80-87
- [54] 季宇彬,李连闯,于蕾. 槟榔碱对骨髓细胞内 DNA 的影响[J]. *中草药*,2007,38(4):573-575
- [55] 刘书伟,王燕,胡劲召. 槟榔不同部位水提液对小鼠生理指标的影响[J]. *中国畜牧兽医*,2016,43(10):2648-2654
- [56] 刘书伟,王燕,都二霞,等. 石灰、萎叶处理槟榔对小鼠生殖毒性及体温的影响[J]. *河南农业科学*,2016,45(10):151-154
- [57] Kaffle S, Shanbhag T, Shenoy S, et al. Antinfertility effect of *Areca catechu* in male albino rats[J]. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review & Research*,2011,10(1):79-82
- [58] Senn M, Baiwog F, Winmai J, et al. Betelnut chewing during pregnancy, Madang province, Papua New Guinea[J]. *Drug Alcohol Depend*,2009,105(1/2):126-131

收稿日期 2018-12-25

欢迎订阅 2019 年《食品研究与开发》

《食品研究与开发》是由天津市食品研究所有限公司和天津市食品工业生产力促进中心主办,国内外公开发行的食品专业科技期刊,1980年创刊,半月刊,采用国际流行开本大16开。其专业突出,内容丰富,印刷精美,是一本既有基础理论研究,又包括实用技术的刊物。本刊已被“万方数据库”、“中文科技期刊数据库”、“乌利希期刊指南”、美国《化学文摘》、英国国际农业与生物科学研究中心(CABI)、英国《食品科技文摘》(FSTA)等知名媒体收录,并被列入“中文核心期刊”、“中国科技核心期刊”、RCCSE中国核心学术期刊(A)。主要栏目有:基础研究、应用技术、检测分析、生物工程、专题论述、食品机械等。

本刊国内统一刊号 CN 12-1231/TS;国际刊号 ISSN 1005-6521;邮发代号 6-197。全国各地邮局及本编辑部均可订阅。从本编辑部订阅全年刊物享八折优惠。2019年定价 30元/册,全年 720元。

本编辑部常年办理邮购,订阅办法如下:

(1) 邮局汇款。地址:天津市静海县静海经济开发区南区科技路9号;收款人:《食品研究与开发》编辑部;邮政编码:301600。

(2) 银行汇款。开户银行:工商银行静海支行;行号:102110000863

账号:0302095119300204171;单位:天津市食品研究所有限公司。

《食品研究与开发》编辑部

www.tjfrad.com.cn

E-mail: tjfood@vip.163.com

电话(传真): 022-59525671