

槟榔药理毒理研究进展

刘东林¹, 王小莹², 杨冰¹, 张晗^{1*}

(1. 天津中医药大学 中医药研究院, 天津 300193; 2. 天津中医药大学 中药学院, 天津 300193)

[摘要] 该文综述了槟榔的主要化学组成及对神经系统、消化系统、心血管系统、泌尿系统、生殖系统的药理作用及毒理作用。槟榔对多种寄生虫都有抑制或杀灭作用,能兴奋胆碱受体,促进小鼠胃肠推进运动,抑制幽门螺旋杆菌、许兰氏黄癣菌、流感病毒。嚼食槟榔可使口腔黏膜纤维化,具有致癌致突变作用,且有生殖和神经系统毒性。中药槟榔饮片配伍使用未见有不良反应报道。

[关键词] 槟榔; 药理; 毒理; 化学成分; 综述

槟榔(*Arecae Semen*)为棕榈科植物槟榔 *Areca catechu* L. 的干燥成熟种子。主产于海南、福建、云南、广西等地。春末至秋初采集成熟果实,用水煮后,干燥,剥去果皮取出种子,晒干。味苦、辛,性温。归脾、胃、大肠经^[1]。槟榔化学成分主要含生物碱0.3%~0.6%,缩合鞣质15%,脂肪14%及槟榔红色素(*areca red*)。生物碱中主要为槟榔碱^[2](*arecoline*),质量分数为0.1%~0.5%,为驱虫的主要有效成分,其余为槟榔次碱(*arecaine*),即 *arecaine*、去甲基槟榔次碱(*guvacine*)、去甲基槟榔碱(*guvacoline*)、槟榔副碱(*arecolidine*)、高槟榔碱(*homoarecoline*)。槟榔一般炮制成药片使用,炮制加工对槟榔有效成分影响较大,生槟榔片含生物碱较炮制后高,生槟榔子含0.4%~0.52%,生槟榔片含0.33%~0.36%,炒槟榔片含0.3%~0.33%,盐炒槟榔含0.22%~0.24%,枣玉槟榔可含0.23%~0.27%。槟榔含脂肪油14%,槟榔油的组成脂肪酸为:月桂酸19.5%,肉豆蔻酸46.2%,棕榈酸12.7%,硬脂酸1.6%,癸酸0.3%,十四碳烯酸7.2%。槟榔所含自由氨基酸中脯氨酸超过15%,酪氨酸、苯丙氨酸和精氨酸超过10%,槟榔成熟则非蛋白氮含量减少。槟榔内胚乳(*endosperm*)含儿茶精(*catechin*),花白素及其聚合物。

大量的临床实践表明:槟榔具有杀虫、破积、下气、行水、利湿、除疳截疟等功效,长期以来被广泛的应用于临床,用于绦虫、蛔虫、虫积腹痛、积滞泄痢、里急后重、水肿脚气、疟疾等的治疗。国内外众多学者对其进行了大量研究,现将有关槟榔的药理毒理研究综述如下。

1 药理作用

1.1 驱虫作用 槟榔碱是槟榔驱虫的有效成分。对猪带绦虫的全虫有麻痹作用,使其瘫痪^[3],但对神经无损伤^[4]。与

阿苯达唑对猪带绦虫的损伤作用明显不同。对牛肉绦虫仅能麻痹头节及未成熟的节片。对孕卵片仅能使之变软但不能麻痹。槟榔对钩口绦虫、无钩口绦虫及短小绦虫亦有较强作用。槟榔对肝吸虫也有明显的抑虫作用,其药理作用在于干扰肝吸虫的神经系统功能,属于外源性增强抑制性神经递质作用,仍属于拟胆碱作用^[5]。槟榔对猪蛔虫、蚯蚓与水蛭有显著的杀虫效力。槟榔碱对钉螺同样具有杀灭作用,不同浓度的槟榔碱对门静脉收缩力和心室肌钙通道电流作用都呈双相性,通过阻止钙通道电流使钉螺足平滑肌松弛,降低了钉螺上爬附壁率,使钉螺与灭螺药物接触时间延长,从而发挥灭螺增效作用^[6]。较低浓度的槟榔碱可增加钉螺足平滑肌的收缩活动,除了激动胆碱能受体外,这可能与直接开放单个心室肌细胞上的钙离子通道,促使钙离子浓度内流,加强兴奋-收缩耦联有关^[7]。

1.2 对神经系统及内分泌系统作用 槟榔碱刺激副交感神经的作用与乙酰胆碱相似,较毛果芸香碱、毒扁豆碱(*eserine*)作用强,嚼食适量的槟榔可使胃肠平滑肌张力升高,增加肠蠕动,使消化液分泌旺盛,食欲增加,腺体分泌增加,瞳孔缩小,支气管收缩,心率减慢,并可引起血管扩张,血压下降。猫静脉注射少量槟榔碱可引起大脑皮层惊醒反应,阿托品可减少或阻断这一作用。槟榔碱尚有中枢抑制作用,腹腔注射槟榔碱可对抗樟柳碱及东莨菪碱引起的动物行为兴奋并对脑电脱节现象有拮抗作用^[8]。槟榔碱能增强尼古丁对离体大鼠海马脑片诱发第2个群峰电位的作用,这一作用不能被M受体拮抗剂阿托品或N受体拮抗剂美卡拉巴拮抗,兼具中枢胆碱M和N受体拮抗作用的贝那替秦能较好地预防这一作用^[9]。槟榔碱可剂量依赖性的抑制小鼠的自主活动,但槟榔碱对酒精诱导的小鼠低活动性无影响。槟榔碱可以拮抗酒精诱导小鼠LORR的药理作用,提示槟榔碱可能具有一定的醒酒作用^[10]。小鼠静脉注射槟榔碱(28.5, 60 mg·kg⁻¹·d⁻¹)能够引起小鼠活动性的降低,同时增加了脑中乙酰胆碱的浓度^[11]。槟榔碱还可以通过激活下丘脑-垂体-

[收稿日期] 2013-06-21

[通信作者] * 张晗, Tel: (022) 59596171, E-mail: zhanghan0023@126.com

[作者简介] 刘东林, E-mail: 434398110@qq.com

肾上腺皮质轴而增加内源性促肾上腺皮质激素释放激素(CRH)的释放。国外新近的研究指出:槟榔碱能够通过激活胆碱能受体剂量依赖性地抑制大鼠外周儿茶酚胺的释放^[12]。槟榔次碱缺少槟榔碱具有的典型拟副交感神经作用^[13],亦能影响小鼠的行为,可以降低小鼠的自主活动和探究行为。有研究表明:槟榔次碱和去甲基槟榔次碱在大鼠脑切片上具有GABA重摄取抑制剂的活性。另一项研究采用猫脊髓切片指出槟榔次碱能够增强GABA和B-丙氨酸的抑制活性,而去甲基槟榔次碱能够增加GABA的抑制性而对甘氨酸的活性无影响。此研究还发现:静脉注射槟榔次碱后却对GABA的活性无影响,这说明槟榔次碱本身可能无法通过血脑屏障发生作用,而槟榔次碱对中枢神经的作用可能是通过GABA以外的递质系统发挥作用的。槟榔碱干预对于胰岛B细胞分泌功能具有直接保护作用,其可以通过上调PDX21和胰岛素基因表达,改善高糖环境下的B细胞的增殖与分化,增加胰岛素分泌^[14]。

1.3 对消化系统作用 槟榔提取物可以显著改善小白鼠的胃肠功能,促进小白鼠胃肠蠕动及增强其小肠吸收功能^[15]。槟榔有显著促进功能性消化不良模型大鼠胃平滑肌促收缩的作用,主要增强收缩振幅^[16]。灌服25%和100%槟榔煎剂5~30 min后可增加Wistar大鼠胃运动频率,尤以高浓度槟榔显著,同时可显著增强胃平滑肌收缩振幅指数^[17]。

1.4 抗病原微生物作用 有报道,槟榔提取液质量浓度低于或等于 $8.0\text{ g}\cdot\text{L}^{-1}$ 时,对粘性放线菌的生长有抑制作用^[18]。对内氏放线菌的产酸具有一定的抑制能力^[19],对血链球菌的生长和产酸都有一定的抑制作用^[20],对牙龈卟啉菌和福赛类杆菌也有明显的抑菌作用^[21]。

1.5 对泌尿生殖系统作用 有报道,槟榔在较低剂量时,可致昆明种雄性小鼠精子数量减少,精子畸形率增高,且以无钩、无定形与胖头增多为主,在较高剂量时可致精子活动率大大降低^[22]。

2 毒理作用

2.1 不良反应 常量配伍使用槟榔饮片很少不良反应报道,过量服用或身体虚弱之人有时会出现不良反应。常见为恶心呕吐(20%~30%)、腹痛、头昏与心慌,冷服可减少呕吐^[23]。极少出现“消化性溃疡”并发呕血^[23]。过量服用槟榔可引起流涎、呕吐、昏睡与惊厥。

2.2 致癌、致突变 医学专家们认为,常嚼食槟榔会造成口腔黏膜下纤维化,这是导致口腔癌病变的主因。而IARC认定槟榔为一级致癌物,其意义在于槟榔对人体致癌在流行病学上有了充分证据。实际上,早在20世纪60年代末期就已经证实槟榔会致癌。据报道,全球每年发生39万例口腔癌症(口腔癌或咽癌),其中22.8万例发生在南亚和东南亚地区,占58%。在印度部分地区,口腔癌已经成为最常见的癌症。而这些地区居民大都有咀嚼槟榔或槟榔子的习俗。一些研究者以动物为实验模型,将槟榔块或其萃取液放入或局

部涂抹口腔一处(颊部),证实能引起局部肿瘤变化。槟榔中含有多酚类化学物,在碱性(与红灰或白灰混合)环境下,会产生一些能致癌的含氧自由基。

槟榔的主要有效成分可以使DNA分子单链断裂,姐妹染色单体交换频率增高,基因突变,并且具有致癌作用。槟榔碱可导致小鼠骨髓细胞染色体畸变,增加姐妹染色单体交换频率;使鼠生殖细胞形态异常,DNA合成紊乱^[24]。Anupam^[25]等通过口腔给药和腹腔注射给药研究比较槟榔碱的遗传毒性,小鼠骨髓微核试验表明口腔给药癌变几率高于腹腔注射,细胞周期停滞在M₁期,姐妹染色单体交换频率升高,细胞周期变化和染色体畸变率与药物作用时间呈线性关系。

2.3 生殖毒性 有报道称槟榔对Swiss小白鼠具有胚胎毒性,在母鼠妊娠的6~15 d,经口服给予加工和未加工的成熟槟榔果实水提物,母鼠在分娩前处死,发现上述处理导致吸收胎和死胎增加,形态学改变。胎儿骨骼成熟推迟,尾椎骨化的胎儿减少,第五掌骨未骨化的胎儿数增多^[26]。槟榔对雄性小鼠具有生殖毒性,小鼠的精子数量明显减少,精子活动率明显降低,精子畸形率增高^[27]。

2.4 其他 药理毒理试验证实,槟榔碱等有M-胆碱反应和拟副交感神经作用作用和细胞毒性^[28]等几种毒副反应,并较毛果芸香碱、毒扁豆碱及蝇蕈为强剧。有报道称嚼食槟榔可导致无乙肝/丙肝感染患者的肝硬化和肝细胞癌风险增加^[29]。中国台湾专家发现槟榔所含成分不但会致癌,促癌,嚼食槟榔还会使机体整个免疫系统功能低下增加致癌机会。另外根据世界卫生组织定义的亚洲太平洋地区肥胖标准为BMI $\geq 25\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 以及中央肥胖WC $\geq 90\text{ cm}$,观察发现嗜好嚼食槟榔者肥胖比例升高,且高密度脂蛋白胆固醇明显降低,血压、心率和尿酸也有增高趋势。这或许是心血管病的新的危险因素。亦有学者通过口服给予SD大鼠不同剂量槟榔水悬浮液(30,60 mg),5周后称重并处死,检测结果显示 $30\text{ mg}\cdot\text{d}^{-1}$ 组大鼠总胆固醇浓度显著增加^[30]。

3 讨论

历代本草均未记载槟榔具有毒性,按药典记载临床剂量配伍使用槟榔饮片未见不良反应报道。但现代研究表明槟榔有一定的毒副作用。特别是近些年来发现槟榔碱、槟榔次碱有致突变作用,槟榔与白石灰加重黏膜刺激,长期食用易致口腔癌变,故嚼食槟榔的习惯应当舍弃。鉴于槟榔的多种药理活性及临床广泛应用,有必要从槟榔化学物质、药理、毒理及临床安全性评价等方面作进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] 本草纲目[M].北京:人民卫生出版社,2004:1829.
- [2] 王光. 槟榔碱的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(2):171.
- [3] 郑虎占. 中药现代研究与应用[M]. 北京:学苑出版社, 1999:4565.
- [4] 田喜凤,戴建军,董路,等. 槟榔南瓜子合剂对猪带绦虫作用的超微结构观察[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2002, 15(6):363.

- [5] 查传龙. 槟榔厚朴等对肝吸虫作用的体外观察[J]. 南京中医药大学学报, 1990, 6(4): 34.
- [6] 姚伟星, 夏国瑾, 李决, 等. 槟榔碱对大鼠门静脉和钙通道电流的剂量与效应关系[J]. 中国寄生虫病防治杂志, 2001, 14(2): 139.
- [7] 李决, 夏国瑾, 姚伟星, 等. 低浓度槟榔碱对钉螺足平滑肌收缩和对豚鼠心肌细胞钙内流作用的实验研究[J]. 中国血吸虫病防治杂志, 2001, 14(2): 94.
- [8] 吕秉森译. 对内脏寄生蠕移行病有效生药的研究[J]. 国外医学·中医中药分册, 1988, 10(6): 29.
- [9] 杨爱珍, 刘传绩. 槟榔碱增强尼古丁在大鼠海马脑片 CA1 锥体细胞诱发 PS2 的作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 1998, 12(4): 280.
- [10] 孙艳萍. 槟榔碱对小鼠酒精急性中枢抑制作用的影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2005, 14(5): 333.
- [11] Molinengo L, Fundaro A M, Cassone M C. Action of a chronic arecoline administration on mouse motility and on acetylcholine concentrations in the CNS[J]. J Pharm Pharmacol, 1988(40): 821.
- [12] Lim D Y, Kim I S. Arecoline inhibits catecholamine in release from perfused rat adrenal gland[J]. Acta Pharm Sin, 2006, 27(1): 71.
- [13] Chu N S. Effects of betel chewing on the central and autonomic nervous systems [J]. J Biomed Sci, 2001, 8(3): 229.
- [14] 元竹青, 姚起鑫. 槟榔碱对2型糖尿病大鼠胰腺β细胞 PDX-1 mRNA 表达的影响[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010, 30(1): 14.
- [15] 袁列江. 槟榔提取物对小白鼠胃肠功能的影响研究[J]. 中国食品学报, 2009, 9(4): 38.
- [16] 邹百仓, 魏兰福, 魏睦新. 槟榔对功能性消化不良模型大鼠胃运动的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2003, 11(1): 6.
- [17] 邹百仓, 魏兰福, 魏睦新. 槟榔对实验大鼠胃平滑肌运动影响的研究[J]. 湖南中医杂志, 2003, 19(2): 66.
- [18] 肖悦, 刘天佳, 黄正蔚, 等. 天然药物对粘性放线菌生长和产酸影响的体外研究[J]. 华西医科大学学报, 2002, 33(2): 253.
- [19] 黄正蔚, 周学东. 部分天然药物对内氏放线菌生长和产酸影响的体外研究[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2002, 12(1): 4.
- [20] 肖悦, 刘天佳, 黄正蔚, 等. 天然药物对血链球菌生长和产酸影响的体外研究[J]. 中国微生态学杂志, 2001, 13(5): 278.
- [21] 黄冰冰, 樊明文, 杨祥良, 等. 中草药对牙周病菌生长的影响[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(5): 424.
- [22] 胡怡秀, 臧雪冰, 丘丰, 等. 槟榔对小鼠精子的影响研究[J]. 癌变·畸变·突变, 1999, 11(1): 39.
- [23] 阴健. 中华临床中药学[M]. 北京: 学苑出版社, 1993: 667.
- [24] Ching H L, Ruey H L. Mutual interactions among ingredients of betel quia in inducing genotoxicity on Chinese hamster ovary cells [J]. Mutate Res, 1999(367): 99.
- [25] Anupam C, Shampa D E. Genotoxic effect of arecoline given either by the peritoneal or oral route in murine bone marrow cells and the influence of N-acetylcysteine [J]. Cancer Lett, 1999(139): 23.
- [26] Sinha A, Rao A R. Embryotoxicity of betel nuts in mice [J]. Toxicology, 1985, 37(3/4): 315.
- [27] 胡怡秀, 臧雪冰, 胡余明, 等. 槟榔对雄性小鼠生殖功能影响[J]. 中华预防医学杂志, 1999, 33(1): 59.
- [28] 吴娇, 王辉, 李小娜, 等. 槟榔果实中的细胞毒活性成分研究[J]. 河南大学学报: 自然科学版, 2011, 41(5): 511.
- [29] Grace Hui-Min Wu, Barbara J Boucher. Impact of chewing betel-nut (*Areca catechu*) on liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: a population-based study from an area with a high prevalence of hepatitis B and C infections [J]. Public Health Nutr, 2008, 12(1): 129.
- [30] Iqbal Mohammad Perwaiz, Mehboobali Naseema, Haider Ghulam, et al. Effects of betel nut on cardiovascular risk factors in a rat model [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2012, 12: 94.

Review of pharmacological effects and toxicological information of Arecae Semen

LIU Dong-lin¹, WANG Xiao-ying², YANG Bing¹, ZHNAG Han^{1*}

(1. Research Institute of Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. College of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] The main chemical composition of Arecae Semen has been summarized, which can bring the pharmacological action and toxicological action to the nervous system, digestive system, cardiovascular system, urinary and reproductive system. Arecae Semen has inhibition and killing effect to most parasite. It can also activate the cholinergic receptor, promote gastrointestinal propulsive motility in mice and inhibit helicobacter pylori, Xu Lang schoenleinii, influenza virus. Arecae Semen chewing results in oral mucositis fibrosis, which has not only carcinogenic mutagenic effect but also reproductive and nervous system toxicity. And Chinese medicine Yin-pian use Arecae Semen of compatibility has no adverse reaction reports.

[Key words] Arecae Semen; pharmacodynamics; toxicology; chemical constituents; review

doi: 10.4268/cjcm20131410

[责任编辑 张宁宁]

• 2275 •