

槟榔药用和食用安全性研究概况

吕俊辰², 弓 宝^{2*}, 孙佩文¹

1. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所, 北京 100193

2. 中国医学科学院 北京协和医学院药用植物研究所海南分所 海南省南药资源保护与开发利用重点实验室 国家南药基因资源库, 海南 海口 570311

摘要: 槟榔不仅为我国常用中药材, 还是东南亚和我国传统食品之一。近年来相关报道提出槟榔对人体安全具有一定的危害。现就槟榔的使用方法沿革和安全性进行综述, 探讨槟榔对人体健康的影响, 并针对槟榔安全性提出相关建议, 为槟榔药用和食用产业的健康发展提供参考。

关键词: 槟榔; 药用安全性; 食用安全性; 使用方法; 健康产品

中图分类号: R285.63 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2017)02-0384-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2017.02.028

Research progress in safety for medicinal and edible *Areca catechu*

LV Jun-chen², GONG Bao², SUN Pei-wen¹

1. Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing 100193, China

2. Hainan Branch, Institute of Medicinal Plant Development, Chinese Academy of Medicinal Sciences & Peking Union Medical College, Hainan Provincial Key Laboratory of Resources Conservation and Development of Southern Medicine, National Genome Resource Bank of South Medicines, Haikou 570311, China

Abstract: *Areca catechu* is not only Chinese medicinal material but also one of traditional foods in Southeast Asia and China. In this paper, the usage and security were reviewed to discuss the effect of *A. catechu* on human health. Meanwhile, we put forward suggestions for the security of *A. catechu* and they may contribute to the medicinal and edible industry of *A. catechu* in future.

Key words: *Areca catechu* L.; medicinal safety; edible safety; application method; health products

槟榔 *Areca catechu* L. 为我国常用的中药材和南方地区传统食品之一, 近年来国内外学者对世界各地的槟榔果及其制品的安全性进行了研究报道, 提出其对人体安全具有一定的危害。为了对我国槟榔安全性进行深入了解, 同时为槟榔产业的健康发展提供参考, 本文对槟榔的安全性研究报道进行综述。

1 槟榔的使用方法沿革

1.1 槟榔的药用记载

槟榔是我国著名南药, 《中国药典》2015年版一部收载了槟榔(包括槟榔和炒槟榔)、焦槟榔和大腹皮相关药材或饮片(图1)。(1) 槟榔: 为棕榈科



A-槟榔(饮片) B-炒槟榔 C-焦槟榔 D-大腹皮
A-*Arecae Semen* B-fried *Arecae Semen* C-scorched *Arecae Semen*
D-*Arecae Pericarpium*

图1 槟榔药材和饮片

Fig. 1 Crude medicines and slices of *A. catechu*

植物槟榔 *Areca catechu* L. 的干燥成熟种子, 春末至秋初采收成熟果实, 用水煮后, 干燥, 去除果皮,

收稿日期: 2016-08-19

基金项目: 海南省中药现代化专项(2011ZY008); 中国医学科学院药用植物研究所中央级公益性科研院所基本科研业务专项资助(150107)

作者简介: 吕俊辰(1990—), 女, 研究生, 研究实习员, 研究方向为中药质量控制及产品研发。Tel: (0898)31589000 E-mail: lyujunchen@163.com

*通信作者 弓 宝(1982—), 男, 研究生, 助理研究员, 中药药理药效研究及产品开发。Tel: (0898)31589000 E-mail: gongbao0112@aliyun.com

取出种子，干燥而得；具有杀虫、消积、行气、利水、截疟的功能。药材槟榔项下的饮片“槟榔”为槟榔药材除去杂质、浸泡、润透，切薄片，阴干而成；“炒槟榔”为槟榔片，照清炒法炒至微黄色。(2) 焦槟榔：为槟榔照清炒法，炒至焦黄色的炮制加工品，具有消食导滞的功能。(3) 大腹皮：为槟榔的干燥果皮。冬季至次春采收未成熟的果实，煮后干燥，纵剖两瓣，剥取果皮，习称“大腹皮”；春末至秋初采收成熟果实，煮后干燥，剥取果皮，打松，晒干，习称“大腹毛”；具有行气宽中，行水消肿的功能；用于湿阻气滞、脘腹胀闷、大便不爽、水肿胀满、脚气浮肿、小便不利^[1]。

槟榔原产于马来西亚，系马来语 Pinang 音译^[2-3]。槟榔药用历史距今已有 1 800 多年，最早记载于三国时期李当之《药录》^[2]。在西晋永兴年成书的《南方草木状》中对槟榔已有了详细记载^[3]。在古代医药学文献典籍中《药性论》(甄权·唐)、《新修本草》(苏敬·唐)、《海药本草》(李珣·唐)、《日华子》(日华子·唐)、《本草纲目》(李时珍·明)等也均有收载。槟榔在第 3 次中药资源普查后出版的《中国常用中药材》^[3]中为 138 种常用药材之一。在《中国药典》2015 年版一部中，收载了 60 种含有槟榔药材或饮片的成方制剂(表 1)。

表 1 《中国药典》2015 年版收载含槟榔的成方制剂

Table 1 Prescription preparations of *A. catechu* in *China Pharmacopoeia* (2015)

药材饮片	成方制剂
槟榔	一捻金、一捻金胶囊、小儿至宝丸、小儿消食片、小儿消积止咳口服液、化积口服液、肥儿丸、消食退热糖浆、木香分气丸、木香顺气丸、开胃山楂丸、开胸顺气丸、开胸顺气胶囊、木香槟榔丸、槟榔四消丸(大蜜丸)、槟榔四消丸(水丸)、越鞠保和丸、胃苏颗粒、九气拈痛丸、大黄清胃丸、金嗓利咽丸、小儿豉翘清热颗粒、庆余辟瘟丹、乌军治胆片、利胆排石片、利胆排石颗粒、复方益肝丸、黄疸肝炎丸、加味香连丸、泻痢消胶囊、六味香连胶囊、山楂化滞丸、清胃保安丸、复明片、蠲哮片、消癭丸、茴香橘核丸、国公酒、利膈丸、通幽润燥丸
炒槟榔	柴胡舒肝丸、香连化滞丸
焦槟榔	儿童清热导滞丸、小儿化食口服液、小儿化食丸、小儿止咳糖浆、舒肝平胃丸、舒肝和胃丸、脾胃舒丸、健胃片、达利通胶囊
大腹皮	加味藿香正气软胶囊、藿香正气口服液、藿香正气水、藿香正气软胶囊、藿香正气滴丸、肾炎解热片、暑湿感冒颗粒、肾炎消肿片
槟榔和大腹皮	四正丸

1.2 槟榔的药用方法

槟榔饮片均为单方或在方剂配伍中使用，如单独或与其他药材共同水煎煮。

槟榔四消丸的制法是将槟榔等 6 种中药材粉碎成细粉，过筛，混匀，加炼蜜制成大蜜丸或用水泛丸。

四磨汤口服液是将木香、枳壳、槟榔、乌药 4 味药材，提取挥发油；药渣加水煎煮提取清膏；将所述挥发油、清膏与添加剂混合，调节 pH，即得^[4]。

1.3 槟榔的食用记载

槟榔的食用在宋代苏颂所著的《图经本草》中就有记载：“岭南人啖之以果实，言南方地湿，不食此无以祛瘴疠也”。清代王士雄(1861)所撰写的著名中医食疗养生著作《随息居饮食谱》中记载槟榔：“制肥甘之毒。能坚齿，解口气”。

《英国大百科全书》在“Betel”项下记述“咀

嚼槟榔是约世界十分之一人口的习惯”，并指明在印度、斯里兰卡、马来西亚和菲律宾等国种植^[5]。但维基百科中记载槟榔在中国南部(广西、海南、云南、台湾)、印度、孟加拉国、马尔代夫、斯里兰卡、柬埔寨、老挝、泰国、越南、马来西亚、印度尼西亚、新几内亚、许多太平洋岛屿和西印度洋群岛均有种植^[6]，该记载更具有代表性。

1.4 槟榔的食用方法

国内外关于槟榔的食用方法基本以直接咀嚼为主，将槟榔果与蒌叶一起咀嚼，这种食用方法在东南亚至太平洋区域已有上千年的历史(图 2)。在巴基斯坦、马尔代夫、印度、尼泊尔、斯里兰卡、不丹、孟加拉国、缅甸、中国、老挝、泰国、马来西亚、印度尼西亚、柬埔寨、越南、菲律宾、帕劳群岛、雅浦群岛、关岛、巴布亚新几内亚、所罗门群



图 2 槟榔传统食用方法

Fig. 2 Traditional edible method of *A. catechu*

岛和瓦努阿图等国家和地区，食用槟榔是一种重要的流行文化风俗。槟榔果与蒺藜首次组合成为精神活性药物的时间并不明确，但泰国、印度尼西亚和菲律宾的考古证据表明至少有 4 000 多年组合食用的历史^[7]。各地食用槟榔的方法并不完全相同，会根据个人喜好或传统加入其他配料或香料。中国东汉和帝时议郎杨孚在《南裔异物志》（也称《交州异物志》）中记述槟榔食用为：“（槟榔）以扶留、古贲灰并食，下气及宿食、白虫、消穀。饮啖设为口实。”其中古贲灰为牡蛎灰，扶留为蒺藜。在缅甸槟榔的食用方法也是与蒺藜、石灰一起食用，但会加入小豆蔻、姜黄等各种香料。而印度的一些地方，槟榔里可能还会包着小豆蔻、食糖、磨碎的椰肉、小茴香籽、甘草、儿茶等一起食用^[8]。

现在我国槟榔的主要食用方法是将槟榔加工后咀嚼食用。槟榔加工品根据加工方法不同，可分为黑果槟榔和青果槟榔。槟榔用烟熏干，表皮因附着大量熏烟微粒而发黑，故又称烟果或者黑果槟榔。现今槟榔食品企业多使用未经烟熏处理的干制槟榔果（青果槟榔）作为原料。将槟榔干果清洗后，放入护色液中浸泡护色，再经切片、炮制、烘干、点卤等一系列工序，最后灭菌包装制成成品，可直接咀嚼食用。加工过程中加入由石灰乳、饴糖、甜味剂和香料等制成的卤水，其对食用槟榔的风味有重要影响，使口感和风味更多样化^[9]。部分市售的加工产品见图 3。



图 3 槟榔加工产品

Fig. 3 Processing products of *A. catechu*

综上，可以推测槟榔从最初引进中国就已有食用习惯，并逐渐在临床上广泛使用，但二者的使用方法不同。

2 槟榔安全性问题

2.1 槟榔安全性问题的争论

中国槟榔安全性问题开始受到关注是在 2013 年 4 月 25 日《每日经济新闻》报道了“汉森制药四磨汤含一级致癌物槟榔为婴幼儿广泛用药”，指出四磨汤的其中一味药槟榔，在 2003 年就被世界卫生组织的国际癌症研究中心认定为一级致癌物，从而引发了国内对槟榔致癌问题的高度关注。

针对该问题，引起了国家各部门的广泛关注。据《中国中医药报》2013 年 5 月 22 日报道，5 月初中国中药协会举办“槟榔入药”临床安全性研讨会，中医药临床、科研、管理和产业领域等多位知名专家讨论后认为，槟榔和含槟榔复方制剂作为我国的传统中药，具有良好的临床疗效，其安全性与长期“嚼槟榔”行为所带来的潜在健康风险，不可混为一谈。2013 年 5 月中旬，“槟榔入药”与“四磨汤”临床安全性专家研讨会在京召开，相关专家就槟榔及槟榔入药再次进行探讨^[10]。

随后，在《科技日报》2013 年 7 月 23 日报道中则援引国家食品风险评估中心风险交流部钟凯副研究员观点，认为“经常咀嚼槟榔容易增加口腔癌的风险”，该报道指出“咀嚼槟榔容易导致口腔癌，这主要与槟榔含有的化学物质经咀嚼后形成致癌化合物——硝胺类物质有关，研究者从嚼槟榔的人唾液检测到 3 种亚硝胺类物质。另外，槟榔质硬，易使口腔黏膜受损，特别是用蒺藜（或称为榔叶）和石灰包裹后对口腔的磨损更厉害，经常使用口腔黏膜处于受损状态，增加癌变几率。烟草（包括嚼食和吸烟）与槟榔共嚼共同促进口腔癌的形成^[11]。

2.2 中国槟榔的使用安全性与标准

实际应用中关于槟榔药用安全性的争议很小。槟榔不属于国家明令限制流通的 28 种毒麻中药材及中药饮片，其中毒性中药管理品种：砒石（红砒、白砒）、砒霜、水银、生马钱子、生川乌、生草乌、生白附子、生附子、生半夏、生南星、生巴豆、斑蝥、青娘虫、红娘虫、生甘遂、生狼毒、生藤黄、生千金子、生天仙子、闹羊花、雪上一枝蒿、白降丹、蟾酥、洋金花、红粉、轻粉、雄黄；麻醉药品：罂粟壳。槟榔在中国至少已有 1 800 多年的药用历史，在汉代的《名医别录》中被列为中品。根据国

家卫生和计划生育委员会发布的卫法监发 [2002] 51 号《卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知》^[12]和有关新食品原料、普通食品名单汇总公告^[13], 槟榔并不在该汇总名单中。但是槟榔作为食品, 在中国已有大量的上市产品。

市售食用槟榔产地多为湖南或海南。湖南省《食用槟榔》地方标准为 DB43/132-2004^[14], 海南省《食用槟榔》地方标准为 DB46/T75-2007^[15]。两地标准均引用了 NY/T 487-2002^[16]槟榔干果农业部门行业标准。产品的生产许可证号有 QS4303 2801 0008、QS4303 2801 0003、QS4600 2801 0099 等几种。

槟榔事件后, 2013 年湖南省修订了《食用槟榔》的地方标准, 提议食用槟榔外包装中应注明“敬告: 过量嚼食槟榔有害口腔健康”或关于食用安全的“温馨提示”, 但至今该修改的地方标准仍未颁布, 不过部分市售食用槟榔外包装上已开始注明警示语。

2.3 国内外关于槟榔安全性的报道

2.3.1 致癌性 早在 1992 年, Thomas 和 Mac Lennan 在《柳叶刀》中对槟榔果可能具有致癌性发表了研究报道^[17], 研究者调查了 169 例巴布亚新几内亚地区的口腔癌患者, 其中 77% 的患者有将涂抹石灰粉的蒟叶卷着槟榔食用的习惯, 且咀嚼的部位就在癌细胞的发病部位, 研究者同时还提到这可能与咀嚼部位 pH 值升高至 10 左右, 促使活性氧物质产生有关, 这种物质能够促使石灰粉诱导癌细胞增殖, 这为该地区口腔癌的发病机制研究提供了参考。Lin 等^[18]利用四氮唑盐酶还原法 (MTT), 考察了在不同浓度和不同作用时间下, 槟榔嚼块提取物对 JB6 细胞的影响, 发现给予 JB6 细胞不同浓度该提取物后, 短期内就可使细胞发生了致癌性的形态变化。多数情况下, 癌变的发生与前期炎症密切相关, 研究表明, 槟榔碱、多酚类物质可抑制细胞免疫和体液免疫^[19]; 槟榔碱和槟榔果提取物可激发炎症因子产生^[20-21]; 槟榔食用者血液中的高敏蛋白量明显升高, 且槟榔消费量与系统性炎症呈相关性, 提示嚼食槟榔能够引起人体炎症反应^[22]。Chatterjee 等^[23]发现槟榔碱口腔给药癌变几率高于腹腔注射, 且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。

2004 年世界卫生组织下属机构——国际癌症研究机构 (IARC) 就槟榔加工食品及槟榔果的致癌性发布了蒟叶与槟榔咀嚼食用和来源于槟榔的亚硝胺类物质对人类致癌风险评价专题报告 (图 4), 认为

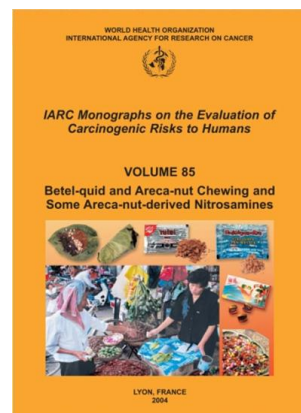


图 4 IARC 关于蒟叶与槟榔咀嚼食用和来源于槟榔的亚硝胺类物质对人类致癌风险评价专题报告 (法国里昂, 2004)

Fig. 4 IARC Monographs on evaluation of carcinogenic risks to humans about betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived nitrosamines (Lyon France, 2004)

槟榔对人体致癌在流行病学上有了充分证据, 并得出以下评价: 加入或不加入烟草的槟榔嚼块均可引起人体口腔癌症, 另外加入烟草的槟榔嚼块还可引起人体咽部和食管的癌症发生; 加入或不加入烟草的槟榔嚼块均对实验动物具有致癌性; 槟榔果或加入烟草的槟榔果均对实验动物具有致癌性; 槟榔碱对于实验动物的致癌性证据有限; 槟榔次碱对于实验动物的致癌性证据不足; 槟榔块的添加物荖藤叶和熟石灰对于实验动物的致癌性尚缺少证据。

IARC 的研究报告认为, 无论是槟榔嚼块或者是槟榔果均具有致癌性, 但这并不是癌症发生的必然条件; 报告中也多次提到, 不同的国家、不同的种植区域, 槟榔的主要成分和食用加工方式差异性较大, 且槟榔引发癌症与食用量及食用年限有一定的关系。因此有必要开展中国种植槟榔的主要成分及药理毒理研究, 从而有针对性地进行槟榔产品加工处理方式的优化升级^[24]。

2.3.2 致突变毒性 研究报道称槟榔提取物和生物碱均可以引发遗传变异^[25-28]。槟榔的主要成分可以使 DNA 分子单链断裂, 姐妹染色单体交换频率增高, 发生基因突变; 另外, 槟榔碱可导致小鼠骨髓细胞染色体畸变、生殖细胞形态异常、DNA 合成紊乱等^[29-30]; 还可影响细胞增殖周期^[31]、阻滞细胞前中期有丝分裂、抑制细胞增殖、导致染色体畸形^[32]。台湾产的槟榔未成熟果实、槟榔成熟果实、含有烟草的槟榔制品和不含烟草的槟榔制品均能够对 DNA 造成损伤^[33]。槟榔次碱能够在铜离子的作用下对 DNA 造成损害^[34]。

2.3.3 生殖毒性 槟榔碱能够诱发雄性小鼠精子畸形和精子内 DNA 不规则合成^[35]；槟榔果提取物可使雄性小鼠精子数量明显减少、活动率明显降低、畸形率增高^[36-37]，且作用强度为槟榔碱>槟榔次碱>去甲基槟榔次碱^[38]，可能是氧化应激反应^[39]或炎症反应^[40]导致的。实验表明，维生素 C 和维生素 E 能够缓解生殖毒性^[41]。

槟榔碱能够减少胚胎着床数量，并对胎儿后续生长产生毒副作用，且槟榔次碱能增强小鼠离体子宫平滑肌的收缩^[42]。孕妇食用干果制槟榔与小儿脑性瘫痪具有相关性，易出现胎儿早产、出生体质量低等情况^[43-44]。

2.3.4 其他毒性 长期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^[45]。台湾学者发现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^[46]，同时研究表明，在台湾食用槟榔已经成为引起肥胖^[47]和心血管系统疾病^[48-49]的一个独立因素。

从文献资料可以看出，关于槟榔的毒性研究多为国外或中国台湾地区的报道。在我国槟榔在临床及民间的应用广泛，历代本草均未记载槟榔具有毒性。不同种植地区槟榔主要成分的量差异较大，且不同地区槟榔食用方法及加工工艺区别较大，因此上述文献可作为参考，但不能完全作为中国槟榔食用安全性评价的依据。

3 槟榔安全性研究的建议

近年来，关于食用槟榔会对人体产生口腔疾病甚至致癌的报道引起了社会的广泛关注，槟榔的毒性报道主要集中在槟榔相关产品（槟榔果、干果槟榔、槟榔制品）的食用上，其主要成分是生物碱。在我国，槟榔已有上千年的使用历史，按《中国药典》记载的临床剂量配伍使用槟榔饮片未见不良反应报道。近代食用槟榔已形成较大产业，为了药品和食品产业的健康可持续发展的平稳发展，针对一些工作存在的脱节问题，就槟榔的安全性研究提出以下几点建议。

3.1 明确槟榔作为食品的地位

槟榔既是传统中药材，又是传统食品（嗜好食品）。但在国家卫计委公布的《药食同源名录》和《新食品原料名录》中均无槟榔。经调查了解在最初确定《药食同源名录》时，由于槟榔未在《食物原料名录》中明确，所以虽然其收录到《中国药典》，但并未列入《药食同源名录》，此后该问题一直没有协

调解决。槟榔作为嗜好性食品，已得到市场和社会的认可。某种程度上，槟榔也得到政策和法规的认可。槟榔作为药品的法律地位非常明确，但同时作为药品和食品却很模糊。在某种程度上嚼食槟榔的安全性问题引发了槟榔药用安全性的风波。虽然在现有环境下推进槟榔作为食品原料具有一定的难度，但仍需要明确槟榔作为食品的地位。

3.2 加强槟榔安全性、基础性和流行病学的研究

鉴于槟榔不同种植区域成分变化较大，不同槟榔加工工艺也可造成槟榔成分的区别，因此需加强我国种植槟榔及其加工品的化学成分进行系统研究。由于对槟榔安全性研究实验大多为国外报道，中国区域内种植的槟榔尚无系统、完整的药理、毒理学研究。按照国家对食品原料安全性评估的要求，针对中国种植区域内的槟榔开展系统药理、毒理学研究是非常必要的。另外，开展槟榔食用地区人口流行病学研究，收集不同产地、不同地区人群不良反应资料，通过综合分析，可为槟榔更好地被食用和药用提供依据和指导，这也是槟榔产业健康可持续发展的关键。

3.3 开展槟榔标准化研究

目前槟榔的标准尚不完善，我国食用槟榔还没有国家标准，只有湖南省地方标准（DB43/132-2004）和海南省地方标准（DB46/T75-2007），而且地方标准只是针对槟榔加工过程以及添加剂的一些标准进行规范，因此建议从种植、采收、加工、生产、销售等一系列环节和槟榔产品行业两方面开展国家标准的研究和制定。

3.4 完善槟榔深加工技术研究

目前槟榔的产品加工技术还比较落后，很多初加工仍停留在烟熏工艺等落后的水平，存在安全隐患和卫生问题。建议研究或引进先进的产品加工工艺，如使用新清洁能源技术等，增加槟榔加工的科技含量，保证槟榔加工产品安全质量，提高槟榔食用安全性。

3.5 政府加强政策扶持

在槟榔产业发展中，政府应积极引导企业开发先进槟榔绿色深加工技术，并给予大力的政策扶持，如在标准制定、加工设备优化升级、槟榔纤维软化加工技术升级、槟榔安全性研究等方面给予项目引导，鼓励中小企业进行加工设备优化升级和资源优化整合，淘汰一批产能低、污染严重的作坊企业，为槟榔的产业化科学发展指引道路。

参考文献

- [1] 中国药典 [S]. 一部. 2015.
- [2] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草 [M]. 上海: 上海科技出版社, 1999.
- [3] 中国药材公司. 中国常用中药材 [M]. 北京: 科技出版社, 1995.
- [4] 刘 炜. 四磨汤口服液和制法: 中国, CN 104083567A [P]. 2014-10-08.
- [5] Encyclopaedia Britannica. *The New Encyclopedia Britannica* [M]. Chicago: Encyclopedia Britannica Inc., 2007.
- [6] Wikipedia. *Areca catechu* [EB/OL]. [2015-08-02]. https://en.wikipedia.org/wiki/Areca_catechu.
- [7] Wikipedia. *Areca nut* [EB/OL]. [2015-08-28]. https://en.wikipedia.org/wiki/Areca_nut.
- [8] 廖建夏. 亚洲槟榔文化圈探析 [J]. 东南亚纵横, 2011(3): 84-90.
- [9] 陈 耕, 刘忠义. 食用青果槟榔加工工艺研究 [J]. 食品科技, 2009(8): 80-83.
- [10] 海 霞. 小槟榔缘何引发大波澜 [N]. 中国中医药报, 2013-05-22(3).
- [11] 项 铮. 嚼槟榔真能患口腔癌吗? [N]. 科技日报, 2013-07-23(4).
- [12] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 卫生部关于进一步规范保健食品原料管理的通知 [EB/OL]. [2002-03-11]. <http://www.moh.gov.cn/zhuzhan/wsbmgz/201304/e33435ce0d894051b15490aa3219cdc4.shtml>.
- [13] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 有关新食品原料、普通食品名单汇总 [EB/OL]. [2014-08-06]. <http://www.nhfpc.gov.cn/sps/spgg/201408/dc45891b39194f6d9-091fc38096e1d42.shtml>.
- [14] DB43/132-2004, 食用槟榔 [S]. 2004.
- [15] DB46/T75-2007, 食用槟榔 [S]. 2007.
- [16] NY/T487-2002, 槟榔干果 [S]. 2002.
- [17] Thomas S J, Mac Lennan R. Slaked lime and betel nut cancer in papua new guinea [J]. *Lancet*, 1992, 340(8819): 577-578.
- [18] Lin M H, Chou F P, Huang H P, *et al.* The tumor promoting effect of lime-piper betel quid in JB6 cells [J]. *Food Chem Toxicol*, 2003, 41(11): 1463-1471.
- [19] 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): 769-777.
- [20] Jeng J H, Wang Y J, Chiang B L, *et al.* Roles of keratinocyte inflammation in oral cancer: regulating the prostaglandin E₂, interleukin-6 and TNF- α production of oral epithelial cells by areca nut extract and arecoline [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(8): 1301-1315.
- [21] Lin S C, Lu S Y, Lee S Y, *et al.* Areca (betel) nut extract activates mitogen-activated protein kinases and NF- κ B in oral keratinocytes [J]. *Int J cancer*, 2005, 116(4): 526-535.
- [22] Shafique K, Mirza S S, Vart P, *et al.* Areca nut chewing and systemic inflammation: evidence of a common pathway for systemic diseases [J]. *J Inflamm*, 2012, doi: 10.1186/1476-9255-9-22.
- [23] Chatterjee A, Deb S. 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(1): 23-31.
- [24] World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Betel-quid and areca-nut chewing and some areca-nut-derived Nitrosamines [R]. France Lyon: WHO, 2004.
- [25] Lai K C, Lee T C. Genetic damage in cultured human keratinocytes stressed by long-term exposure to areca nut extracts [J]. *Mutat Res*, 2006, 599(1/2): 66-75.
- [26] Dave B J, Trivedi A H, Adhvaryu S G. *In vitro* genotoxic effects of areca nut extract and arecoline [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1992, 118(4): 283-288.
- [27] Kumpawat K, Deb S, Ray S, *et al.* Genotoxic effect of raw betel-nut extract in relation to endogenous glutathione levels and its mechanism of action in mammalian cells [J]. *Mutat Res*, 2003, 538(1/2): 1-12.
- [28] Wu M, Xing G, Qi X, *et al.* Assessment of the mutagenic potential of arecoline in *gpt* delta transgenic mice [J]. *Mutat Res*, 2012, 748(1/2): 65-69.
- [29] Lee C H, Lin R H, Liu S H, *et al.* Mutual interactions among ingredients of betel quid in inducing genotoxicity on Chinese hamster ovary cells [J]. *Mutat Res*, 1996, 367(2): 99-104.
- [30] Deb S, Chatterjee A. Influence of buthionine sulfoximine and reduced glutathione on arecoline-induced chromosomal damage and sister chromatid exchange in mouse bone marrow cells *in vivo* [J]. *Mutagenesis*, 1998, 13(3): 243-248.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] Hu C W, Chao M R. Direct-acting DNA alkylating agents

- present in aqueous extracts of areca nut and its products [J]. *Chem Res Toxicol*, 2012, 25(11): 2386-2392.
- [34] Chen W, Liu X, Shi J, *et al.* Mechanism of DNA damage induced by arecaidine: The role of Cu (II) and alkaline conditions [J]. *Food Chem*, 2010, 119(2): 433-436.
- [35] Sinha A, Rao A R. Induction of shape abnormality and unscheduled DNA synthesis by arecoline in the germ cells of mice [J]. *Mutat Res*, 1985, 158(3): 189-192.
- [36] 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): 59-60.
- [37] 胡怡秀, 臧雪冰, 丘 丰, 等. 槟榔对雄性小鼠精子的影响研究 [J]. 癌变·畸变·突变, 1999, 11(1): 39-41.
- [38] 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-T78.
- [39] Wu P F, Chiang T A, Chen M T, *et al.* A characterization of the antioxidant enzyme activity and reproductive toxicity in male rats following sub-chronic exposure to areca nut extracts [J]. *J Hazard Mater*, 2010, 178(1): 541-546.
- [40] Er T K, Tsai E M, Tsai L Y, *et al.* *In vitro* effects of arecoline on sperm motility and cyclooxygenase-2 expression [J]. *J Toxicol Sci*, 2006, 31(1): 75-82.
- [41] Zhou J, Sun Q, Yang Z, *et al.* The hepatotoxicity and testicular toxicity induced by arecoline in mice and protective effects of vitamins C and E [J]. *Korean J Physiol Pharmacol*, 2014, 18(2): 143-148.
- [42] 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): 144-148.
- [43] Chang Y F, Liu T Y, Liu S T, *et al.* Arecoline inhibits myogenic differentiation of C2C12 myoblasts by reducing STAT3 phosphorylation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2012, 50(10): 3433-3439.
- [44] Chang Y F, Liu T Y, Liu S T. Arecoline inhibits and destabilizes agrin-induced acetylcholine receptor cluster formation in C2C12 myotubes [J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 60(10): 391-396.
- [45] Wu G H M, Boucher B J, Chiu Y H, *et al.* 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*, 2009, 12(1): 129-135.
- [46] 胡怡秀, 臧雪冰. 市售槟榔亚慢性毒性研究 [J]. 中国公共卫生学报, 1999, 18(2): 112-113.
- [47] Lin W Y, Pi-Sunyer F X, Liu C S, *et al.* Betel nut chewing is strongly associated with general and central obesity in Chinese male middle-aged adults [J]. *Obesity*, 2009, 17(6): 1247-1254.
- [48] Lin W Y, Chiu T Y, Lee L T, *et al.* Betel nut chewing is associated with increased risk of cardiovascular disease and all-cause mortality in Taiwanese men [J]. *Am J Clin Nutr*, 2008, 87(5): 1204-1211.
- [49] Guh J Y, Chen H C, Tsai J F, *et al.* Betel-quid use is associated with heart disease in women [J]. *Am J Clin Nutr*, 2007, 85(5): 1229-1235.