

槟榔碱的研究进展

王光 综述 胡弼 审校

(南华大学医学院生理学教研室, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 槟榔碱是中药槟榔中最主要的生物碱。本文就槟榔碱对神经、内分泌系统、消化系统、口腔黏膜、血管及其他器官或系统的作用及其可能机制进行综述, 并对槟榔碱的发展前景作初步探讨, 为槟榔碱的深度开发与综合利用提供重要的参考依据。

[关键词] 槟榔碱; 生理作用; 机制

doi:10.3969/j.issn.1673-2588.2010.02.018

Research progress of arecoline

WANG Guang HU Bi

(Department of Physiology School of Medicine University of South China Hengyang Hunan 421001, China)

[Abstract] Arecoline is one of the most important alkaloid in the Chinese medicine betel nut. In this article, the effects of arecoline on nervous system, endocrine system, digestive system, oral mucosa, blood vessels and other organs or systems and the underlying mechanisms were reviewed. The prospects for arecoline development were also discussed. It may provide useful information for the further development and comprehensive utilization of arecoline in future.

[Key words] arecoline; physiological function; mechanism

[Int J Pathol Clin Med 2010; 30(2): 0171-05]

槟榔碱 (arecoline) 是从棕榈科植物槟榔 (*Areca catechu* L.) 中提取的一种生物碱。大量的临床实践表明: 槟榔具有驱虫、消积、行气利水、利湿除疸等功效, 而槟榔碱作为槟榔中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。近年来国内外众多学者对槟榔及槟榔碱药理、生理等方面进行了深入研究, 现将槟榔碱生理学作用及其可能机制综述如下。

1 槟榔生物碱的种类

Mujumdar等^[1]发现槟榔中至少含有 6 种生物碱, 并确定了包括槟榔碱 (arecoline)、槟榔次碱 (are-

caidine)、去甲基槟榔碱 (guavacoline) 和去甲基槟榔次碱 (guavacine) 在内的 4 种生物碱。其中槟榔次碱和次甲基槟榔次碱是槟榔碱和次甲基槟榔碱在碱性条件下水解产生的。随后人们又相继发现了异去甲基槟榔次碱 (isoguavacine)、高槟榔碱 (homoarecoline) 等多种生物碱。在众多生物碱中又以槟榔碱和槟榔次碱含量最高。且两者均可溶于水, 并且槟榔碱还可以溶于任何浓度的乙醇, 而槟榔次碱仅能在较低浓度的乙醇中溶解。Huang等^[2]用高效液相色谱测定新鲜槟榔果中的生物碱含量分别为槟榔碱 0.3% ~ 0.63%, 槟榔次碱 0.31% ~ 0.66%, 去甲基

收稿日期: 2010-01-05 修回日期: 2010-02-26

作者简介: 王光, 硕士研究生, 主要从事 2 型糖尿病的发病机制与药物防治的研究。

通信作者: 胡弼, Email: hubishengli@yahoo.com.cn

基金项目: 湖南省科学技术厅研究项目 (2006TP3016 2007TP4018)。The work was supported by Research Project of Department of Science and Technology Hunan Province, P. R. China (2006TP3016 2007TP4018).

槟榔碱 0.03% ~ 0.06%, 去甲基槟榔次碱 0.19% ~ 0.72%。

2 槟榔碱的生理学作用

2.1 槟榔碱对神经、内分泌系统的作用

在一定的剂量下, 槟榔碱能刺激 M 受体以补偿乙酰胆碱的不足, 促进机体兴奋, 提高学习和记忆能力。在熟石灰存在的条件下, 槟榔碱和去甲基槟榔碱分别水解为槟榔次碱和去甲基槟榔次碱, 且两种水解产物均能与脑部的 γ -氨基丁酸 (γ -aminobutyric acid, GABA) 受体结合, 发挥其抑制剂的生理活性, 从而阻止了 GABA 对神经传递的抑制作用, 令人产生愉快的感觉。孙艳萍等^[3]在研究槟榔碱对小鼠酒精急性中枢抑制机制的影响时发现, 在一定剂量下酒精和槟榔碱均可以剂量依赖性地抑制小鼠的自主活动, 同时槟榔碱还可以显著地缩短小鼠翻正反射消失 (loss of the righting reflex, LORR) 的持续时间。但槟榔碱对酒精诱导的小鼠低活动性和酒精诱导的小鼠 LORR 的潜伏期并无影响, 这提示槟榔碱可以拮抗酒精诱导的小鼠 LORR 的药理作用, 这对于醒酒或许有一定的作用。Sun 等^[4]研究也发现, 在对大鼠进行全身性施用槟榔碱时, 槟榔碱可以通过激活中枢神经系统中的 M 受体来降低乙醇诱导的催眠。大量实验研究表明, 作为类 M 受体激动剂的槟榔碱易通过血脑屏障, 对中枢 M 受体有激活作用。同时也有资料表明, 作为中枢性 M 受体拮抗剂的东莨菪碱可以拮抗槟榔碱对自主活动的抑制作用, 但这种抑制作用并不能被另外一种不能通过血脑屏障的 M 受体拮抗剂甲基东莨菪碱和烟碱受体 (N 受体) 拮抗剂所拮抗^[5]。这可以推测槟榔碱对小鼠自主活动的抑制作用可能是通过激活中枢神经系统中的 M 受体而实现的。Wang 等^[6]的研究表明, 槟榔碱可以直接作用于睾丸间质细胞而引起睾酮分泌的增加, 并指出这一过程是通过激活 L 型钙通道而引起 17β 羟基类固醇脱氢酶活性增加和类固醇急性调节蛋白 (steroidogenic acute regulatory, STAR) 表达量的增高而实现的。也有研究表明, 槟榔碱可以通过激活下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴而增加内源性促肾上腺皮质激素释放激素的释放^[7]。Lim 等^[8]的研究指出, 槟榔碱通过激活类胆碱能受体, 剂量依赖性地抑制大鼠离体肾上腺体中儿茶酚胺的释放。

槟榔碱作为经典的类 M 受体激动剂, 嚼食槟榔碱所产生的神经精神作用一直被认为与槟榔碱密切相关, 槟榔碱与吗啡共用, 可以增强行为敏化的形

成^[9]。在民间有嚼食槟榔可以增加记忆力的说法, Chandrase 等^[10]研究指出, 在对 Wistar 大鼠 AD 模型进行槟榔碱噻唑霉素干预后, 大鼠的记忆细胞增加且学习能力得到改善。Majese 等^[11]研究也指出, 临床注射槟榔碱能改善 AD 病人的认知能力和记忆力。Michiko 等^[12]通过建立的实验动物模型进一步证明, 槟榔碱可以作为一类胆碱能药物来削弱老龄鼠对时间知觉损伤的作用, 从而改善 AD 病人的症状。流行病学调查表明, 生活在尼泊尔的精神分裂症患者所表现出的症状与他们嚼食槟榔有密切关系^[13]。同时有研究表明: 槟榔中的生物碱可用于治疗精神分裂症和精神抑郁症, 并且治疗的效果与是否嚼食槟榔有关^[14]。

2.2 槟榔碱对消化系统的影响

槟榔碱是一种类 M 受体激动剂, 能兴奋胆碱 M 受体 (毒蕈碱受体), 刺激交感神经, 在一定剂量下有发汗、兴奋及增强唾液分泌的作用, 有利于消化。杜志敏等^[15]在研究槟榔碱对豚鼠离体肠自发性蠕动的发现, 槟榔碱可以剂量依赖性地促进豚鼠离体回肠自发性收缩作用, 且槟榔碱促进离体回肠收缩幅度作用明显。司春峰等^[16]研究表明: 氢溴酸槟榔碱能引起大鼠结肠平滑肌细胞收缩, 其作用机制是槟榔碱通过激活 M 受体引起细胞外 Ca^{2+} 的内流所致。周绪正等^[17]研究表明: 氢溴酸槟榔碱对小鼠在体肠自发性蠕动有明显的促进作用, 且呈剂量依赖性关系。倪依东等^[18]在观察槟榔水提物对整体动物小鼠胃肠运动和大鼠离体胃底平滑肌收缩作用的影响后发现, 槟榔水提物有促进小鼠胃肠运动和大鼠胃底肌条收缩的作用, 同时可拮抗阿托品和去甲肾上腺素对胃肠产生的抑制作用, 因此推测槟榔对胃肠运动的促进作用除与 M 胆碱受体有关外, 也有可能与 α 肾上腺素受体有关, 进而产生双重调节作用, 促进胃肠运动趋于正常化。

2.3 槟榔碱对口腔黏膜的影响

槟榔碱的毒副作用, 研究最多且最集中的是对口腔细胞的影响。研究表明咀嚼粗糙槟榔能引起口腔黏膜炎症、口腔黏膜下纤维性变、DNA 损伤和恶变。口腔黏膜下纤维性变 (oral submucous fibrosis, OSF) 是一种与咀嚼粗糙槟榔相关的慢性、隐匿性具有癌变可能的疾病, 其特征为口腔黏膜下固有层胶原堆积, 黏膜弹性降低, 导致病人渐进性张口受限和伸舌困难, 严重影响病人的生活质量。口腔黏膜下纤维性变发病机制尚不清楚, 目前主要认为与咀嚼

槟榔、胶原代谢紊乱等因素密切相关^[19]。研究表明槟榔碱可以干扰细胞外基质大分子(胶原、弹性蛋白等)的沉淀和降解过程^[20]。Tsa等^[21]研究表明:患有 OSF 的槟榔咀嚼者的血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)的表达是升高的,槟榔碱可能是引起 HO-1 表达增高的主要诱因。在人角质细胞中,槟榔碱调节一些氧化应激基因过度表达,从而导致角质细胞坏死^[22]。同时也有研究表明,槟榔碱可以和口腔角质细胞一起影响成纤维细胞中胶原的代谢^[23]。最新研究表明:槟榔碱可以通过调节成纤维细胞转谷氨酰胺酶-2 的过表达而引起 OSF 的发生。同时,槟榔碱能够使颊膜成纤维细胞中谷胱甘肽硫转移酶活性降低^[24]。

2.4 槟榔碱对血管的保护作用

槟榔碱能保护 α -LDL 诱导的血管内皮损伤,抑制高脂(或高糖)诱导的血管内皮细胞黏附分子的过度表达。陈冬梅等^[25]研究表明:槟榔碱可通过激活血管内皮细胞乙酰胆碱激靶标剂量依赖性地对抗血栓的形成,其可能的机制是通过促进内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA)和抑制内皮细胞合成并释放的纤溶酶原激活物抑制剂(plasminogen activator inhibitor, PAI)的活性,间接激活纤溶系统,发挥抗血栓作用。山丽梅等^[26]研究发现,槟榔碱能抑制血液及血管组织中重要的动脉粥样硬化相关因子的表达,可激活血管内皮细胞乙酰胆碱激靶标(endothelial target for acetylcholine, ETA),提高 eNOS 的基因表达,进而使 NO 的释放增加,以期达到延缓动脉粥样硬化进程的目的。张伟等^[27]研究发现,槟榔碱可以抑制 α -LDL 诱导的小鼠巨噬细胞炎症因子的表达,并指出槟榔碱通过上调巨噬细胞内胱硫醚- γ 裂解酶(cystathionine- γ -lyase, CSE)的表达促使内源性 H_2S 的生成增多,从而使槟榔碱具有抗炎症和抗氧化作用。也有大量文献表明,作为类 M 受体激动剂的槟榔碱可以直接激活内皮细胞表面得 M 受体,通过一系列的途径激活细胞内的一氧化氮合酶(NO synthase, NOS)而导致 NO 产量增加,增加的 NO 又可以通过 cGMP 引起血管舒张,从而改善血管功能。同时也有研究表明:槟榔碱可选择性作用于内皮细胞,诱导内皮依赖性的血管舒张反应,对高血脂诱发的大鼠早期和兔中晚期 AS 模型有保护作用。最新研究表明:用槟榔碱处理人的多形核白细胞(polymorphonuclear leucocytes, PMN)后,细胞内活性氧(reactive ox-

xygen, ROS)和髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)的水平均降低^[28]。

2.5 其他作用

段智变等^[29]在比较观察了槟榔碱、 α -氨基磷酸酯类衍生物 PPVP 和 DMHPPP 以及辛伐他汀对 D-葡萄糖诱导的牛主动脉内皮细胞单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)、细胞间黏附分子-1(intercellular adhesive molecule-1, ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesive molecule-1, VCAM-1)mRNA 表达水平的影响后发现,槟榔碱具有抗动脉粥样硬化的作用,且能显著抑制高糖所致的 MCP-1、ICAM-1 和 VCAM-1 mRNA 的过量表达,同时槟榔碱亦具有抗血栓形成的作用。姚起鑫等^[30]发现,在一定浓度范围内槟榔碱可以浓度依赖性地降低 2 型糖尿病模型大鼠的血糖水平,并且进一步指出这种降糖可能的分子机制为槟榔碱抑制糖尿病大鼠肝脏过氧化物酶体增植物激活受体- γ 辅激活因子(peroxisome proliferator activated receptor coactivator-1 α , PPAR γ -1 α)、异螺旋转录因子 O1(forkhead box O1, FoxO1)的过度表达,减少磷酸烯醇丙酮酸羧激酶(phosphoenolpyruvate carboxylase, PEPCK)、葡萄糖-6-磷酸酶(glucose-6-phosphatase, G6Pase)的转录,从而降低血糖。元竹青等^[31]发现,槟榔碱可以通过上调 HDX1 和胰岛素基因表达,改善高糖环境下的 β 细胞胰岛素合成和分泌功能的损伤。

大量药理毒理实验证实,槟榔碱具有 M 胆碱反应和拟副交感神经毒理作用等几种毒副作用,且较之毛果芸香碱、毒扁豆碱及蝇蕈更为强烈。Chang 等^[32]通过将转基因斑马鱼的胚胎置于不同浓度的槟榔碱中孵育,发现槟榔碱可以迟缓胚胎发育,并且指出这一过程是由于细胞内硫醇的损耗产生细胞毒素作用而引起的。经常咀嚼槟榔的孕妇,其新生儿的出生体质量要显著低于怀孕期间未咀嚼槟榔的孕妇^[33]。同时也有研究指出,嚼食过槟榔的孕妇所产的新生儿粪便中可检测出槟榔碱,且胎儿发育迟缓,新生儿体质量相对较轻,反射减退。研究表明槟榔碱不但可以致癌、促癌,而且还可以对整个机体免疫系统功能下降产生影响,从而增加致癌概率。Anupam 等^[34]在比较口腔和腹腔注射两种不同的给药方式对槟榔碱遗传毒性的影响时发现,在小鼠骨髓微核中,口腔给药所导致的癌变概率较腹腔注射要高,同时细胞周期停滞在 M₁ 期,姐妹染色单体交换

频率增高,且细胞周期变化和染色体畸变率均与药物作用时间呈线性关系。研究表明槟榔碱对哺乳动物细胞具有致突变作用(大于 50 mg/mL),能抑制细胞的生长和 DNA 的合成(大于 10 mg/mL)。尹晓敏等^[38]研究槟榔碱对人脐静脉内皮细胞凋亡时发现,一定浓度的槟榔碱能使内皮细胞凋亡。也有研究发现,槟榔碱可以降低胆固醇,对老年性痴呆症状具有一定的改善等作用。在对瑞士白化鼠的体内试验中,在饮水中给予槟榔碱或腹腔内注射槟榔碱,均可导致骨髓细胞染色体畸变、SCE 和染色体周期终止^[39]。槟榔碱也能诱发 CHO 细胞产生明显的染色体畸变和姐妹染色单体交换^[37]。最新研究^[38]表明,槟榔碱可以通过抑制 P53 调节的 B21 的表达与 P53 激活的 DNA 损伤修复,从而使上皮细胞中发生 DNA 损伤。槟榔碱具有烷化、羟化作用而导致 DNA 分子结构异常,使正常细胞转化为癌前细胞潜伏下来,且潜伏期不定。近年来,多国学者研究表明:槟榔碱可以使 DNA 分子单链断裂,姐妹染色单体交换频率增高,基因突变,从而引起癌变的发生。

3 展 望

目前国内外对槟榔碱的研究主要集中于驱虫、杀菌、抗血栓形成、抗动脉粥样硬化、口腔和神经系统等方面,而在槟榔碱对血管张力影响方面的报道则较少。因此,加强在槟榔碱对血管张力的影响的研究则具有重要的理论和现实意义,同时也为开发与槟榔碱和槟榔等相关产品方面提供新的线索。

参 考 文 献

- [1] Mujumdar AM, Kapadi AH, Pendse GS, Chemsu and Pham. Biology of betel nut *Areca catechu* Linu. J. Journal Plant Crops 1979 7(2): 69-92.
- [2] Huang JL, Michael J. High-performance liquid chromatographic determination of the alkaloids in betel nut. J. J Chromatogr 1989 475: 447-450.
- [3] 孙艳萍,韩容,罗娟,等. 槟榔碱对小鼠酒精急性中枢抑制作用的影响[J]. 中国药物依赖杂志, 2005 14(5): 333-337.
SUN Yanping, HAN Rong, LUO Juan, et al. Effect of arecoline on central suppression in mice treated acutely with ethanol[J]. Chinese Journal of Drug Dependence 2005 14(5): 333-337.
- [4] Sun YP, Liu Q, Luo J, et al. Systemic administration of arecoline reduces ethanol-induced sleeping through activation of central muscarinic receptor in mice[J]. Alcohol Clin Exp Res 2009 34(1): 150-157.
- [5] Molinengo L, Fundaro AM, Cassone MC. Action of a chronic arecoline administration on mouse motility and on acetylcholine concentrations in the CNS[J]. J Pharm Pharmacol 1988 40(11): 821-882.
- [6] Wang SW, Hwang GS, Chen TJ, et al. Effects of arecoline on testosterone release in rats[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab 2008 295(2): E497-504.
- [7] Calogero AE, Kamikaris TC, Gomez MT, et al. The muscarinic cholinergic agonist arecoline stimulates the hypothalamic pituitary-adrenal axis through a centrally mediated corticotrophin releasing hormone dependent mechanism[J]. Endocrinology 1989(125): 2445-2453.
- [8] Lim DY, Kim IS. Arecoline inhibits catecholamine release from perfused rat adrenal gland[J]. Acta Pharmacol Sin 2006 27(1): 71-79.
- [9] 韩容,孙艳萍,李俊旭,等. 槟榔碱对小鼠吗啡行为敏化的影响[J]. 中国药物依赖性杂志, 2005 14(3): 197-202.
HAN Rong, SUN Yanping, LI Junxu, et al. Effects of arecoline on morphine-induced behavioral sensitization in mice[J]. Chinese Journal of Drug Dependence 2005 14(3): 197-202.
- [10] Chandra N, Malviya M, Sadashiva CT, et al. Effect of novel arecoline thiazolidinones as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models[J]. Neurochem Res 2008 33(3): 376-383.
- [11] Majese K, Huklaway HH, Larson DM, et al. Effect of acute and chronic arecoline treatment on cerebral metabolism and blood flow in the conscious rat[J]. Brain Res 1994 641(1): 65-75.
- [12] Michiko O, Yoshitsugu M, Shigeharu S, et al. Attenuating effect of arecoline and phystosmine on an impairment of mealtime associated activity rhythm in OM rats[J]. Physiol Behav 1995 57(1): 89-191.
- [13] Bales A, Peterson MJ, Oja S, et al. Associations between betel nut (*areca catechu*) and symptoms of schizophrenia among patients in Nepal: A longitudinal study[J]. Psychiatry Res 2009 169(3): 203-11.
- [14] Gøger JS, John SA, Caleb Q, et al. Effects of chewing betel nut (*Areca catechu*) on the symptoms of people with schizophrenia in Palau, Micronesia[J]. B J Psych 2000 170(2): 74-78.
- [15] 杜志敏,万新祥,伍爱娣,等. 槟榔碱对离体肠自发性蠕动的影晌[J]. 解放军广州医高专学报, 1998 21(2): 98-99.
DU Zhimin, WAN Xinxiang, WU Aiding, et al. Effect of arecoline on spontaneous peristalsis of isolated ileum[J]. Journal of Guangzhou Medical College of the People's Liberation Army 1998 21(2): 98-99.
- [16] 司春峰,魏睦新,轩原清史. 氢溴酸槟榔碱对大鼠离体结肠平滑肌细胞作用的研究[J]. 上海中医药杂志, 2004 38(3): 48-50.
SI Chunfeng, WEI Muxin, KYOSHI Nobuhara. A study of the effect of arecoline hydrobromide on the dispersed colonic smooth muscle cells in rats[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine 2004 38(3): 48-50.
- [17] 周绪正,张继瑜,赵成莹,等. 氢溴酸槟榔碱对小鼠小肠推进的时效及量效关系的影响[J]. 中国兽药杂志, 2007 41(11): 28-

- 30
ZHOU Xuzheng ZHANG Jiyi ZHAO Chengying et al The study of arecoline hydrobromide's time effect and dose-effect relationship on propulsive ratio of mice's small intestine [J]. Chinese Journal of Veterinary Drug 2007 41(11): 28-30
- [18] 倪依东, 王建华, 王汝俊. 槟榔水提液对胃肠运动的影响 [J]. 中药药理与临床, 2003 19(5): 27-29.
NI Yidong WANG Jianhua WANG Rujun Effect of the semen arecae on animal gastrointestinal activity [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica 2003 19(5): 27-29.
- [19] Tilakrame WM Klinkowski MF Saku T et al Oral submucous fibrosis: Review on aetiology and pathogenesis [J]. Oral Oncol 2005 42(6): 561-568.
- [20] Utsunomiya H Tilakrame WM Oshiro K et al Extracellular matrix remodeling in oral submucous fibrosis: its stage-specific modes revealed by immunohistochemistry and in situ hybridization [J]. Oral Pathol Med 2005 34(8): 498-507.
- [21] Tsai CH Yang SF Lee SS et al Augmented heme oxygenase-1 expression in areca quid chewing associated oral submucous fibrosis [J]. Oral Dis 2009 15(4): 281-286
- [22] Thangjan GS Kondajah P Regulation of oxidative stress responsive genes by arecoline in human keratinocytes [J]. Journal of Periodontal Res 2009 44(5): 673-682
- [23] Xia L Tian You L Yi Jun G et al Arecoline and oral keratinocytes may affect the collagen metabolism of fibroblasts [J]. J Oral Pathol Med 2009 38(5): 422-426
- [24] Thangjan GS Agarwal P Khan L et al Transglutaminase2 regulation by arecoline in gingival fibroblasts [J]. J Dent Res 2009 88(2): 170-175
- [25] 陈冬梅, 慕邵峰, 汪海. 激活血管内皮细胞乙酰胆碱₂受体: 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
CHEN Dongmei MU Shaofeng WANG Hai Antithrombosis through activating endothelial target for acetylcholine and its molecular mechanism [J]. Chinese Pharmacological Bulletin 2002 18(5): 527
- [26] 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
SHAN Limei ZHANG Jinchao ZHAO Yanling et al Molecular mechanisms for arecoline against atherosclerosis [J]. Chinese Pharmacological Bulletin 2004 20(2): 146-151
- [27] 张伟, 周寿红, 凌红艳, 等. 槟榔碱抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的小鼠巨噬细胞炎症因子表达及其机制 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2009 17(4): 269-272
ZHANG Wei ZHOU Shouhong LING Hongyan et al Arecoline repressed inflammation factor expression of macrophages stimulated by oxidized low density lipoprotein and its mechanism [J]. Chinese Journal of Atherosclerosis 2009 17(4): 269-272
- [28] Lai YL Lin JC Yang SF et al Areca nut extracts reduce the intracellular reactive oxygen species and release of myeloperoxidase by human polymorphonuclear leukocytes [J]. J Periodont Res 2007 42(1): 69-76
- [29] 段智变, 汪海. 高糖致内皮细胞黏附分子基因的过度表达以及槟榔碱的调节作用 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2006 11(1): 27-32
DUAN Zhibian WANG Hai Regulation effect of arecoline on excess expression of adhesive molecules in endothelial cells injured with high concentration of D-glucose [J]. Chinese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2006 11(1): 27-32
- [30] 姚起鑫, 元竹青, 王光, 等. 槟榔碱改善 2 型糖尿病大鼠糖、脂代谢紊乱 [J]. 中国药理学通报, 2009 25(11): 1477-1481
YAO Qixin QI Zhuqing WANG Guang et al Arecoline improved glucose and lipid metabolism in TYPE 2 diabetic rats [J]. Chinese Pharmacological Bulletin 2009 25(11): 1177-1181.
- [31] 元竹青, 姚起鑫, 王光, 等. 槟榔碱对 2 型糖尿病大鼠胰腺 β 细胞 HDX-1 mRNA 表达的影响 [J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010 30(1): 14-19
QI Zhuqing YAO Qixin WANG Guang et al Effect of arecoline on HDX-1 mRNA expression in rats with Type 2 diabetes mellitus [J]. International Journal of Pathology and Clinical Medicine 2010 30(1): 14-19.
- [32] Chang BE Liao MH Kuo YP et al Developmental toxicity of arecoline: the major alkaloid in betel nuts in zebrafish embryos [J]. Birth Defects Res (Part A), 2004 70(1): 28-36
- [33] Senn M Baiwog F Wimalaj J et al Betel nut chewing during pregnancy Madang province Papua New Guinea [J]. Drug Alcohol Depend 2009 105(1-2): 126-131
- [34] Anupam C Shantha DE 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
- [35] 尹晓敏, 彭解英, 方广云, 等. 槟榔碱诱导体外培养的血管内皮细胞凋亡研究 [J]. 临床口腔医学, 2004 20(7): 396-398
YN Xiaomin PENG Jieying FANG Guangyun et al Experimental study on the apoptosis of vascular endothelial cells induced by arecoline [J]. Journal of Clinical Stomatology 2004 20(7): 396-398
- [36] 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
- [37] Ching HL Ruey HL Mutual interactions among ingredients of betel quia in inducing genotoxicity on Chinese hamster ovary cells [J]. Mutat Res 1999 367(2): 99
- [38] Chou WW Guh JY Tsai JF et al Arecoline induced phosphorylated p53 and p21 (WAF1) protein expression is dependent on ATM/ATR and phosphatidylinositol 3-kinase in clone-9 cells [J]. J Cell Biochem 2009 107(3): 408-417.