

中药槟榔及其制剂的安全性系统评价

孙露¹, 宋海波², 张力^{1*}, 黄举凯¹, 王景霞³, 杨晓晖¹,
孙桂波⁴, 高学敏³, 孙晓波⁴

(1. 北京中医药大学 东方医院, 北京 100078;

2. 国家食品药品监督管理总局 药品评价中心, 北京 100045;

3. 北京中医药大学, 北京 100029;

4. 中国医学科学院 药用植物研究所, 北京 100193)

[摘要] 该文通过全面查阅国内外文献,对槟榔的本草文献溯源及考证、古今文献毒性记载、临床不良事件案例、近年来相关性实验研究及食用与药用槟榔安全性风险差异等关键点,进行了系统回顾和分析,并对常用槟榔临床安全性病例报告进行了分析。初步总结了与槟榔及其制剂的安全性相关病例临床特点及潜在的风险因素,笔者提出药用槟榔的临床不良事件较少并具有可控性,但临床应用时仍应严格规范使用并合理配伍,同时加强安全性相关的基础与临床研究,以更好指导临床安全用药。

[关键词] 槟榔; 不良反应; 安全性评价; 风险控制

DOI:10.19540/j.cnki.cjcmm.20170919.014

Systematic evaluation for safety of traditional Chinese medicine

Areca catechu and its preparations

SUN Lu¹, SONG Hai-bo², ZHANG Li^{1*}, HUANG Ju-kai¹, WANG Jing-xia³,
YANG Xiao-hui¹, SUN Gui-bo⁴, GAO Xue-min³, SUN Xiao-bo⁴

(1. Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

2. Center for Drug Reevaluation, China Food and Drug Administration, Beijing 100045, China;

3. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

4. Institute of Medicinal Plants, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100193, China)

[Abstract] The authors systemically evaluated and analyzed the safety of *Areca catechu* from domestic and foreign literatures about the herbal origin, toxicity recorded in ancient/current documents, safety case reports of clinical *A. catechu*, experimental studies on toxicity in recent years, and differences of safety risk between edible and medicinal *A. catechu*. Subsequently, they proposed a preliminary summary about the clinical characteristics and potential risk factors of safety related cases of *A. catechu* and its preparations. According to the authors, although clinical adverse events of *A. catechu* were fewer and controllable, clinicians shall still strictly standardize its application and rationally combine it with other herbs, while strengthening fundamental and clinical studies related to safety, so as to give better guidance to safety application of *A. catechu* in clinic.

[Key words] *Areca catechu*; adverse reaction; safety evaluation; risk control

槟榔 *Areca catechu* L., 别名槟榔子、宾门、仁频等, 2015 年版《中国药典》记载中药槟榔为棕榈科植物槟榔的干燥成

熟种子, 春末至秋初采收成熟果实, 用水煮后, 干燥, 去除果皮, 取出种子后干燥即得。其味苦、辛, 性温。归胃、大肠经,

[收稿日期] 2017-08-19

[基金项目] 国家中医药管理局中医药行业科研专项(201507004-1)

[通信作者] * 张力, 研究员, 研究方向为药物警戒与临床评价, E-mail: yty0616@hotmail.com

[作者简介] 孙露, 硕士研究生, 研究方向为中医药基础与临床研究, E-mail: 673307349@qq.com



具有杀虫消积、行气、利水截疟的作用,可用于治疗肠道寄生虫病、食积气滞、泻痢后重、水肿脚气和疟疾。用法用量为 3~10 g;驱绦虫、姜片虫 30~60 g^[1]。目前该药及其成方制剂四磨汤广泛应用于临床,其有效性和安全性的研究也备受重视。本文从源流品种、古今文献记载和相关毒性等方面进行系统分析和评价,针对目前临床应用和存在的安全性研究问题现状,提出相关控制风险措施。

1 源流考证及古籍研究

槟榔首载于《上林赋》,名“仁频”。入药始载于李当之《药录》,时称为“宾门”。关于槟榔品种生源古代文献记载并无争议,考证其渊源多言其生于海南。《别录》列入中品,谓“味辛温,无毒,主消谷逐水,除痰癖,杀三虫,伏尸,疔寸白,生海南”;《本草经集注》载“此有三、四种:出交州,形小而味甘;广州以南者,形大而味涩;核亦有大者,名猪槟榔,作药皆用之。又小者,南人名蒟子,俗人呼为槟榔孙,亦可食”;《本草图经》谓“槟榔生南海,今岭外州郡皆有之”;《宝庆本草折衷》载“李当之云一名宾门。生南海,即广地。及东海、昆仑、岭外、交、夔州。味辛、甘、苦、涩,温,无毒”。槟榔命名以“槟榔”者居多,也有以“白槟榔”《药性论》、“橄榄子”《食疗本草》、“洗瘴丹”《药谱》、“槟榔仁”《外台秘要》、“槟榔子”《本草纲目》等为名。槟榔属于棕榈科槟榔属植物,目前我国槟榔属有 2 种,即槟榔 *A. catechu* 和三药槟榔 *A. triandra*。目前槟榔入药品种为第 1 种,三药槟榔植物常作为观叶植物。《中国药典》自 1953 年版即收载,至 2015 年版已历经 9 次修订,槟榔的临床标准已趋于成熟。

古代文献中未涉及槟榔毒性记载,普遍认为无毒,仅少数典籍提及“发热、伤元气、损真气”副作用,使用宜忌中有提及气虚体弱者不宜用、非其适应症者勿用之。如《食疗本草》:“多食发热”;《本草汇言》:“多用大伤元气”;《本草蒙筌》:“槟榔,久服则损真气,多服则泻至高之气”;《本草经疏》:“性能坠诸气至于下极,病属气虚者忌之,脾胃虚虽有积滞者不宜用,下利非后重者不宜用,心腹痛无留结及非虫攻咬者不宜用,疟疾非山岚瘴气者不宜用,凡病属阴阳两虚,中气不足,而非肠胃壅滞宿食胀满者,奚在所忌”;《得配本草》:“疴非瘴气,气虚下陷,似痢非痢者,禁用”;《本草分经审治(通行经络)》:“凡气虚下陷者宜慎用”。纵观古代医籍,槟榔相关的毒性论述并不多见。

2 临床安全性相关记载与病例报告分析

本文采用中国生物医学光盘数据库(CBMdisc)检索中文题录,以“槟榔”或“四磨汤”合并“副作用”、“不良反应”或“毒性”或“中毒”或“安全性”为主题检索词,系统全面检索 1987—2017 年医药期刊中有关槟榔及其制剂的安全性相关文献 284 篇,通过阅读题录及摘要,将所需文献通过中国知网、维普、万方数据库获取全文;英文文献利用 PubMed 进行检索,以“*Areca catechu*” or “*Areca*” or “*Simotang oral liquid*” or “*Simo Decoction*”为主题词,限定研究对象为人类,检索出

1946—2017 年共 1 559 篇文献,但未筛选到有关槟榔及其制剂的不良事件病例报告的文献。最终纳入明确使用药材槟榔及其制剂的临床报道文献,排除综述性文献、重复性病例报告,共检索到与中药槟榔相关的临床安全性病例报告仅 5 篇,由于均为个案的不良事件报道,临床表现各异,因而难以统计其不良反应所占比例。而目前国内外有关嚼食槟榔与口腔黏膜病变、口腔癌等口腔健康问题的流行病学研究则较为广泛,且已证实嚼食槟榔与口腔癌等口腔病变有着直接关联^[2-3],以及诱发如过敏反应、哮喘、帕金森等多种表现的个案病例报道。因嚼食槟榔与药用槟榔之间存在多方面显著差异,两者间的安全性问题应区别对待。

2.1 现代文献安全性相关病例报告

2013 年 4 月 25 日多家新闻媒体相继报道“汉森制药四磨汤含一级致癌物槟榔为婴幼儿广泛用药”^[4]事件,指出该药方中所含槟榔曾在 2003 年被世界卫生组织的国际癌症研究中心(IARC)认定为一级致癌物^[5],而引发了国内对槟榔致癌问题的高度关注。值得区别对待的是,IARC 认定的槟榔致癌性是基于多个国家和地区的槟榔研究报告,针对的是长期嚼食(暴露)槟榔条件下所致,从而使得医学界长期以来怀疑嚼食槟榔与致癌之间的因果关系得到确认。槟榔有食用与药用之分,早在 20 世纪 60 年代食用槟榔已被证实可诱发口腔病变、口腔癌^[6],此后关于槟榔“三致(致癌、致畸、致突变)”作用逐渐引起人们关注。但药用槟榔与食用槟榔在安全性风险因素的诸多方面存在较大差异,因而结局也不同。目前现代文献记载中未见中药槟榔临床使用有致癌等明显毒性作用,仅为几例临床不良事件个案报道,具体如下。

2.1.1 药材毒性

2.1.1.1 药材相关的临床不良反应病例报告 严国维等^[7]报道,患者女,15 岁,因严重贫血、心功能不全及钩虫感染,采用中药槟榔煎剂驱虫,首次空腹口服 60 g 槟榔煎剂约 300 mL 后,即出现上腹不适、恶心、呕吐、流涎、出汗、血压升高,肌注阿托品 0.5 mg 后症状缓解。5 d 后又空腹服 30 g 槟榔煎剂约 100 mL,随后腹痛、恶心、流涎、烦躁、呼吸急促、咳稀薄黏痰、尿急。予吸氧、地塞米松 10 mg、阿托品 0.5 mg 静脉注射后症状缓解。该中毒反应主要表现在消化、神经系统症状和腺体分泌增加,并以消化道症状突出。搜索国内外药材槟榔致不良反应的临床病例报告较少,仅检索到此 1 例因过量服用槟榔煎剂后出现明显恶心呕吐、流涎出汗、腹痛等中毒反应案例,说明槟榔临床应用毒副作用不明显。

2.1.1.2 槟榔有效成分的临床不良反应病例报告 目前槟榔有效成分槟榔碱在临床主要用于青光眼、急性白内障的滴眼治疗;槟榔的提取合成物氢溴酸槟榔碱性质稳定,主要用于治疗犬和家禽常见的绦虫病,其不良反应文献报道能使犬产生呕吐症状^[8]。但均未见槟榔有效成分的临床相关不良反应案例报告。

其他槟榔相关不良事件报道均与食用槟榔诱发有关,如过敏反应^[9-40]、口腔黏膜病变^[11]、诱发哮喘^[12]、癫痫^[13]、帕金森^[14]、脑梗死^[15]、血清 CEA 含量升高^[16]等,但这与药用槟榔需严格区分。

2.1.2 相关中成药的安全性问题

文献报道含槟榔相关制剂的不良反应案例,因不能完全排除槟榔安全性问题,现汇总如下。

2.1.2.1 四磨汤口服液 ①心悸胸闷:肖汉扬等^[17]报道,患者男,62岁,素有慢性阻塞性肺疾病、心功能不全病等病史,因4d未解大便服用四磨汤口服液10 mL bid口服,服药1h后出现心悸、胸闷,予吸氧处理后缓解。隔日患者再服该药后又出现相同症状,考虑因四磨汤口服液引起的不良反应,予停药、吸氧、休息处理后缓解。停用该药后未再出现不良反应。②皮疹:曾敏珍等^[18]报道,患者女,56岁,因盆腔占位行盆腔MRI检查考虑左附件良性肿瘤,卵巢囊肿可能,于麻醉下行腹腔镜全子宫切除+双侧附件切除术,术后予头孢替安1g bid联合奥硝唑0.5g静滴预防感染及肠外营养治疗,术后2d因患者进食后腹胀明显,给予四磨汤口服液10 mL口服对症治疗,服药2h后患者突发皮疹,双上肢为甚,伴瘙痒,迅速进展至全身,查体可见全身大片散在风团样皮疹,凸出皮肤表面。予地塞米松10mg静脉注射、氯雷他定10mg口服抗过敏治疗,好转2h后风团消退。停用四磨汤口服液,继续予头孢替安联合奥硝唑静滴预防感染及对症治疗,后未再出现皮疹现象。③国际标准化比值(INR)升高:荣春蕾等^[19]报道,患者女,53岁,素有风湿性心脏病、二尖瓣狭窄及房颤病史,因胸闷心慌20年,加重伴腹胀入院。该患者入院20d前开始服用华法林,服药4d后查INR为1.91;入院十余天前因腹胀而口服四磨汤口服液20 mL tid,服用3d后腹胀好转而停药。服用华法林1周后复查INR为7.11,入院后急查INR为7.07,予停用华法林,维生素K110mg肌内注射,第2天复查INR为4.79,第3天INR为1.82。由于四磨汤中去氢木香内酯、木香内酯和槟榔碱3种成分对凝血系统有一定的影响,而考虑患者INR的升高是由四磨汤口服液和华法林2种药物联用后引起。另外文献中也提及目前多种中药制剂及中药可影响华法林抗凝作用,建议临床医生抗凝治疗时要充分考虑多种中药成分对华法林抗凝作用的影响。

以上案例提示对于老幼孕妇及患有心功能不全等多种疾病的特殊人群,在服用四磨汤口服液时,应对其用药全程监护,密切观察,发生异常时及时停药并给以对症处理,确保临床用药安全。另外四磨汤等一系列可能影响凝血系统的中药制剂应尽量避免与华法林等抗凝药物同时使用,在无法避免情况下,密切监测INR,若出现INR升高等异常情况时及时处理。

2.1.2.2 槟榔四消丸 顾立文^[20]报道,患儿男,3岁,因便秘于2日内服用槟榔四消丸3丸,于第3日出现肉眼血尿,

呈洗肉水样。实验室检查:尿常规:高倍镜下白细胞0~2个,红细胞满视野,蛋白(+),潜血(++);大便潜血(++)。血常规:色素130g·L⁻¹,白血球10.9×10⁹个/L,中性粒细胞57%,淋巴细胞43%,血小板144×10⁹个/L,余结果正常。经止血治疗后第3日血尿消失,实验室化验结果正常。

已上市含槟榔的其他制剂还有木香槟榔丸(片),目前尚未检索到相关不良反应病例报道。

3 化学成分及相关毒性基础研究

3.1 化学成分

槟榔主要化学成分为生物碱、脂肪酸、鞣质和氨基酸,以及多糖^[21]、黄酮类、槟榔红色素及皂苷等成分^[22]。槟榔种子中含总生物碱0.3%~0.6%,主要为槟榔碱,其余为槟榔次碱、去甲基槟榔次碱、去甲基槟榔碱、槟榔副碱、高槟榔碱及异去甲基槟榔次碱等^[23],均与鞣酸结合的形式存在。含鞣质约15%,内有右旋儿茶素,左旋表儿茶素,原矢车菊素等^[24]。含脂肪约14%,主要脂肪酸有月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、棕榈酸、油酸、亚油酸、辛酸、癸酸等。槟榔中含有多种人体必需的微量元素铁(Fe)、铜(Cu)、锰(Mn)、锌(Zn)和常量矿物质元素钾(K)、钙(Ca)、镁(Mg)^[25]。中药志记载槟榔所含自由氨基酸中脯氨酸占15%以上、酪氨酸10%以上,并含苯丙氨酸、精氨酸及少量色氨酸和甲硫氨酸等^[26]。另外含甘露糖、半乳糖、无色花青素、皂苷^[22]等多种物质。

3.2 毒性成分

大量文献研究表明,槟榔中的生物碱是其主要的药理保健活性成分,有一定的药用价值,但同时也有一定的毒副作用^[27]。目前国内外研究槟榔毒性多集中于槟榔提取物槟榔碱及通过槟榔提取分离后合成的氢溴酸槟榔碱。由于槟榔中槟榔碱含量较低,且其性质不稳定,研究者采用乙醇、氯仿等溶剂将槟榔中的槟榔碱成分提取出来,再通过滴加氢溴酸合成槟榔碱氢溴酸盐结晶,其性质较为稳定,用于替代槟榔碱的实验研究较为方便^[28]。槟榔碱为胆碱受体激动剂,与毛果芸香碱相似,能兴奋M胆碱受体,对正常人体细胞有细胞毒性,可使细胞周期停滞,诱导内皮细胞凋亡、抑制生长^[29],造成DNA损伤、抑制其修复^[30],致突变^[31-32]等的作用。现代毒性研究显示槟榔碱可造成对口腔^[33]、肝脏^[34]、肾脏^[35]、免疫^[36]、神经^[37]、泌尿生殖系统^[38-39]等器官的损害及剂量过高情况下对实验动物的致死作用,并提示在槟榔碱过量或机体衰弱情况下使用,可导致多系统、器官组织、细胞相应的毒性反应。

3.3 毒性和机制研究

通过文献检索发现有关药材槟榔的毒性实验研究较少,据目前槟榔提取液的动物实验研究及槟榔毒理研究进展提示槟榔有致肝细胞^[40]毒性及促使腺体分泌增加、呼吸困难^[41]等中毒反应,尚未见其他靶器官的毒性研究。另外文献报道对口腔、生殖、免疫、肝脏、神经等组织的细胞毒性均与嚼食槟榔有关^[42-43]。有关槟榔碱或氢溴酸槟榔碱的毒性

研究较多,涉及损伤肝肾、生殖遗传、神经、免疫等组织器官的功能及导致胃肠道和肺脏出血、肝脾变色、肿大等急性毒性表现。此外,目前有关槟榔的毒性详细机制均尚未阐明。

3.3.1 药材毒性相关试验

邹霞辉等^[41]研究槟榔提取物(1 g 提取物相当于原药材的 20 g)予 SPF 级 NIH 小鼠禁食 16 h,自由饮水,按体质量随机分药品组 5 组,每组 10 只,分别予 2.41、3.02、3.70、4.73、5.91 g·kg⁻¹灌胃给药,给药体积为 40 mL·kg⁻¹及空白对照组 10 只予相同体积的生理盐水,给药 1 次后连续观察 14 d 内动物的反应情况,记录实验结果发现药品组动物给药后 30 min 出现出汗、流涎、全身颤抖和震颤、头朝上、呼吸困难、粪便不成形的中毒症状,并且呈现出剂量-效应关系,剂量越大,中毒症状越明显,LD₅₀ = 3.67 g·kg⁻¹,95% 置信区间为 3.28~4.12 g·kg⁻¹,实验结果表明槟榔对小鼠有明显的毒性,且剂量越大,毒性越明显,其毒性反应集中于腺体分泌增加及消化和呼吸系统症状。

3.3.2 毒性成分的相关实验

3.3.2.1 肝毒性 古桂花等^[40]按槟榔碱 5、20 mg·kg⁻¹及槟榔粗提取物 5、20 mg·kg⁻¹的剂量给 SPF 级昆明种小鼠连续灌胃 20 d。结果显示与正常组比较,实验组小鼠的血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)与碱性磷酸酶(ALP)均有显著性升高,升高程度呈现剂量依赖性,血清总胆红素(TBIL)和胆碱磷酸酶(ChE)没有显著变化。4 组实验组小鼠肝脏均呈现不同程度的肝组织受损,结构紊乱,炎细胞浸润等。纯槟榔碱组与粗提物组的细胞凋亡率均有显著性升高,并呈现剂量依赖性且同等剂量的槟榔碱比粗提物能更大程度的促进肝细胞凋亡。提示槟榔粗提物与槟榔碱对小鼠的肝脏都有损伤作用,都能促进肝细胞的凋亡,但纯槟榔碱比粗提物对肝脏的毒性可能更大。

肖润梅等^[44]按每日 4、20、100 mg·kg⁻¹的剂量给 SPF 级雄性健康 Wistar 大鼠连续灌胃 1 周氢溴酸槟榔碱(溶于生理盐水)。结果显示,与正常对照组相比,灌药组大鼠肝脏中过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性以及还原性谷胱甘肽(GSH)的量降低,且高剂量组肝脏中 CAT、GSH-Px 的活性明显下降,其中 GSH 量的降低呈现剂量性依赖。考虑氢溴酸槟榔碱使得肝脏中自由基增多,组织细胞受到自由基攻击的程度升高,而损伤肝脏。

3.3.2.2 生殖遗传毒性 Liu S T 等^[45]在雌性小鼠交配后 4.5 d 以 0、0.2、2、20、200 μg 槟榔碱置予 0.1 mL 生理盐水中,连续灌胃 3 d 后处死小鼠,观察小鼠子宫、记录植入胚胎数量。结果发现怀孕小鼠囊胚的大小随着槟榔碱剂量的增加而减小,剂量增加也明显减少怀孕小鼠中植入的胚胎数量。结果表明槟榔碱具有一定胚胎毒性和胚泡毒性,对小鼠胚胎早期发育不利。槟榔碱引起其细胞毒性和遗传毒性的作用机制目前未确定,推测槟榔碱可能通过 DNA 损伤、诱导细胞周期阻滞或细胞死亡引起。

• 4070 •

Tzer Min Kuo 等^[46]以 0、100、200、300、400 μmol·L⁻¹ 氢溴酸槟榔碱对小鼠睾丸 TM4 细胞进行处理,观察 10、60 min 和 6、12、24 h 后,对 TM4 细胞基因表达或信号激活通路以及肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor-α, TNF-α)和紧密连接蛋白-1(zonula occludens-1, ZO-1)的影响。结果显示经槟榔碱处理的 TM4 细胞通过激发 ERK1/2 MAPKs 信号通路,诱导 TNF-α 产生,致难溶性 ZO-1 减少、可溶性 ZO-1 增加而使 ZO-1 再分布。该研究基于槟榔碱可通过血脑屏障原理,类比于血睾屏障,进一步说明槟榔碱可损害生殖细胞、使精子质量和数量下降而导致生殖功能障碍。

邓洁等^[47]报道 40 mg·kg⁻¹ 槟榔碱小鼠灌胃 6~8 周能对胎鼠外周血 DNA 造成一定程度的损伤,提高畸形率,并对胎鼠的各项生长发育指标包括身长、体质量、尾长均有影响,提示槟榔碱在体内可以抑制胚胎的生长发育,具有胚胎发育毒性,推测可能是槟榔碱或其代谢产物对胚胎的毒性作用,或槟榔碱损伤胎盘所致。

3.3.2.3 肾毒性 曾薇等^[48]按每日 5、10、20 mg·kg⁻¹ 的氢溴酸槟榔碱(溶于生理盐水)给 SPF 级昆明种小鼠连续给药 28 d。检测小鼠血清中血尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)以及尿素氮/肌酐比值(BUN/Cr)含量的变化及观察肾脏形态、病理组织学、质量的改变。结果显示,相比正常对照组,实验组的 Cr、BUN 水平均显著升高,升高程度呈现剂量依赖性。BUN/Cr 在槟榔碱高剂量组中有显著升高。3 组实验组均可见肾小球呈退变萎缩性改变,肾小球旁血管扩张、充血或出血,肾髓质内集合管间扩张充血或出血,炎细胞浸润。提示槟榔碱能造成肾毒性,毒性机制尚不明确。

3.3.2.4 急性毒性 周绪正等^[49]按剂量 4、5、12、6、6、7、10、12.5 g·kg⁻¹ 的氢溴酸槟榔碱片剂给 SD 健康大白鼠经口一次性灌胃给药,观察到所有剂量组试验动物在给药后迅速出现皮肤青紫、全身颤抖、翘尾、腹部贴地的症状,后出现精神沉郁、呼吸短促等症状,对刺激无反应后逐渐衰竭而死,死前无明显的挣扎现象。氢溴酸槟榔碱片剂对小鼠的口服 LD₅₀ 为 6 545 mg·kg⁻¹,95% 可信区间为 5 534~7 740 mg·kg⁻¹,对大鼠最大耐受量大于 10 g·kg⁻¹,为临床推荐用量(1~5 mg·kg⁻¹)的数百倍,用于临床较安全。该实验显示氢溴酸槟榔碱中毒主要表现在胃肠道,死亡动物都有胃肠道充血、出血,肝脾变色和体积增大,肺脏出血,最终因呼吸器官麻痹死亡。

赵成莹等^[50]按 7 个不同剂量的槟榔碱组、6 个不同剂量的氢溴酸槟榔碱组给实验小鼠经口一次性灌胃给药,连续观察 7 d。观察到槟榔碱组小鼠随着剂量加大腹痛、流涎症状明显,腹泻症状出现的时间越短;氢溴酸槟榔碱组所有小鼠均有全身颤抖、翘尾、腹部贴地表现,亦有随着剂量加大腹痛症状明显、躁动等表现。所有死亡小鼠剖检,器官的主要病理变化有:肝脏色泽变为深褐色或土黄色,质脆易碎;脾脏色泽变深,体积增大;胃、十二指肠,甚至整个小肠充血、出血,

内容物呈煤焦油状;肺脏有的呈肺气肿样,有出血斑(点),有的甚至布满针尖状的出血点。结果表明槟榔碱的 LD_{50} 为 $174.71 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,其 95% 可信区间为 $145.22 \sim 210.14 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;氢溴酸槟榔碱的 LD_{50} 为 $691.83 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,其 95% 可信区间为 $642.92 \sim 744.47 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;槟榔碱的毒性为其氢溴酸盐的 4 倍。槟榔碱和氢溴酸槟榔碱中毒主要病理变化表现在胃肠道,死亡动物均胃肠道充血、出血,肝脾脏变色、体积增大,肺脏出血,最终因呼吸器官麻痹死亡。

肖冰梅等^[51]对 KM 小鼠以质量浓度为 1,0.5,0.25,0.125,0.0625 $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ 槟榔碱溶液(溶于生理盐水),参照《中华人民共和国国家标准·急性毒性试验 GB15193.3-2003》,以霍恩法进行急性毒性实验,试验结果显示 LD_0 $46.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, LD_{100} $1000 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,确定 LD_{50} 为 $430 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,95% 可信区间为 $295 \sim 626 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 。根据急性毒性剂量分级,应属于中等毒范畴。中毒死亡小鼠的肝脏比正常小鼠的肝脏红润、肿大,脾脏颜色变深、体积变大,肺部颜色略变深、有出血现象,肠内有空泡样。

3.3.2.5 免疫毒性 Wang C C 等^[52]以质量浓度为 40,60 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的槟榔提取液孵育小鼠脾细胞,发现槟榔提取液能抑制脾细胞代谢,具有免疫细胞毒性。其主要作用机制是通过抑制白细胞介素-2(IL-2)和干扰素- γ (IFN- γ)的生成,增高脾 T 淋巴细胞活性氧(ROS)水平,而 T 细胞抑制作用很有可能与诱导氧化应激有关。

Dasgupta R 等^[36]将 24 只 Swiss 小鼠随机分为 4 组,其中 3 组分别按 5,10,20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的剂量予氢溴酸槟榔碱(溶于生理盐水)腹腔注射,剩余 1 组予生理盐水作为对照组,连续注射 14 d。对脾细胞数量、周期、肝功、肝细胞结构及抗氧化系统进行监测,结果显示槟榔碱能减少脾单核细胞数量,阻滞细胞周期,且剂量越大细胞凋亡数量越多;槟榔碱处理组的小鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶和碱性磷酸酶含量明显上升,肝细胞超微结构被破坏,细胞核变小,内质网胀大,脂肪滴堆积;槟榔碱也导致超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶活性下降,谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽-S-转移酶(glutathione-S-transferase, GST)含量减少。这些监测指标的改变都与槟榔碱含量呈一定的剂量相关性,提示槟榔碱具有抑制细胞免疫和抗氧化系统及肝毒性作用。

3.4 配伍、炮制对疗效的影响和机制探讨

3.4.1 配伍

3.4.1.1 与南瓜子合用治疗绦虫病 李芹翠等^[53]以槟榔、南瓜子对比吡喹酮治疗绦虫病疗效,结果治疗组服药后 1 周内排含头节虫体 144 例,见虫率为 97.96%;对照组服药后 1 周内排含头节虫体 113 例,见虫率为 67.26%,且对照组副反应较明显。

3.4.1.2 与氯硝柳胺合用灭钉螺 徐叔军等^[54]研究氢溴酸槟榔碱与氯硝柳胺合用灭钉螺作用时在 0.1,0.2 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的氯硝柳胺溶液中分别加入 0.1 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 的槟榔碱,结果 24

h 钉螺的死亡率分别由 25%,40% 增加至 90%,100%。提示槟榔碱与氯硝柳胺联合灭钉螺,具有降低灭钉螺药的剂量、减少化学药物对水生生物毒性、增强灭钉螺效果的作用。

3.4.1.3 与青蒿配伍增毒 邹霞辉等^[41]以不同浓度的槟榔溶液、青蒿溶液、槟榔和青蒿的混合液,通过灌胃给药做小鼠的急性毒性实验,给药体积为 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,给药 1 次后连续观察 14 d。结果显示槟榔组对实验小鼠有明显的毒性作用;青蒿溶液组没有小鼠死亡;混合液组对实验小鼠呈明显的毒性作用,且两者配伍使用时其毒性比单独使用时显著增加,且呈正相关的量效关系,因而槟榔与青蒿配伍使用时其毒性会明显增强,且呈一定的量效关系。

3.4.2 炮制

槟榔的活性化学成分主要为生物碱,2015 年版《中国药典》中槟榔有生用、炒用和焦槟榔 3 种,规定干燥形态下的生槟榔、炒槟榔含有不少于 0.2% 以上的槟榔碱,焦槟榔含槟榔碱不得少于 0.1%,可见药典规定的药材槟榔比未经炮制的槟榔所含槟榔碱含量下降了 0.1%~0.5%。槟榔炮制后可缓和药性,减少药品活性成分而减毒,免于耗伤正气,减轻或祛除服药后恶心、腹泻、腹痛等副作用。槟榔生品作用较猛,用以杀虫降气,行水消肿,截疟力胜;焦槟榔与炒槟榔长于消积行滞,但炒槟榔的伐正气作用强于焦槟榔^[55]。因此槟榔的加工炮制既要符合国家药典标准,又不超出安全范围,根据临床用药不同需求,选择合适的炮制药材。研究显示随着炮制及煎煮时间延长和温度的升高,槟榔中有效活性成分槟榔碱的含量逐渐下降,毒性作用也逐渐降低。古桂花^[56]研究在不同烘烤、煮沸时间下的槟榔皮、核中生物碱含量的变化,结果显示经 100℃ 烘烤 8 h 后槟榔生物碱的损失率约 50%,煮沸 0.5 h 后损失率高达 80%,表明生物碱的含量随烘烤或煎煮时间的延长而降低。陈翠美^[57]对槟榔的 5 种炮制品进行了槟榔碱的含量测定,试验结果表明随着受热温度 and 时间的增加,槟榔碱含量逐渐降低。槟榔碱含量由高到低依次为槟榔颗粒<阴干品<曝晒品<焦槟榔<槟榔炭。何晓燕^[58]研究炒制槟榔缓和药性的毒性试验,发现随着槟榔炒制程度的加深,其毒性逐渐降低,槟榔饮片(生品) LD_{50} $65.69 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,炒黄后 LD_{50} $67.18 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,焦品的 LD_{50} $71.83 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,炭品未出现小鼠死亡。总结各品急性毒性大小依次为槟榔饮片(生品)>槟榔炒黄>焦槟榔>槟榔炒炭。

4 讨论

4.1 与槟榔安全性相关病例临床特点分析

结合目前文献涉及的病例报告及实验研究,与槟榔相关安全性问题主要表现为临床用药过量或素体体虚患者服用后出现恶心呕吐、流涎出汗、腹痛的消化道症状和腺体分泌增加以及嚼食槟榔诱发口腔黏膜病变、过敏等一系列表现;服用含槟榔的制剂后出现心慌胸闷、烦躁的神经系统症状、少见血尿及与华法林合用后出现 INR 明显升高等不良事件。槟榔及其活性成分引起的肝肾、生殖遗传及免疫毒性仅为动

物实验研究,目前文献中相关的病例报告甚少,建议临床应用过程中应注意加强不良反应监察,及时反馈。

4.2 风险因素分析

4.2.1 食用与药用槟榔安全性差异对比

嚼食槟榔不当可导致口腔黏膜病变,甚至口腔癌等不良后果,其在安全性风险因素等多方面与中药槟榔有着显著差异。食用槟榔多为新鲜幼果,经涂抹石灰或牡蛎粉、包裹蓼叶直接嚼食,或经烘干、切片、点卤及加入调味品等多道加工工艺制作而嚼食,易产生口腔黏膜机械性损伤,进食量因个人嗜好而异,食用时间多为长期,乃至终生;药用槟榔为干燥成熟种子,经过水浸,有生用、炒用和炒焦 3 种炮制品,饮片煎汤口服,或制为中成药,温水送服,服药时间短,有适应症则用之。据此食用与药用槟榔在使用部位、炮制、用法用量、疗程、适应症及槟榔碱含量等诸多方面存在显著差异,所致不良后果的表现也不同,故食用与药用槟榔的安全性风险应区别对待。

4.2.2 药用槟榔风险因素分析

患者体质和用药剂量:古代文献已记载中药槟榔于脾胃虚弱、气虚下陷者不宜用,若患者既往基础疾病较多,素体虚弱,五脏虚损,尤其剂量过大的情况下易出现不耐受的中毒反应。配伍:槟榔与青蒿的配伍使用可造成增毒效应;含槟榔制剂与抗凝药物合用可对抗凝效果和凝血系统产生一定影响。储存条件:储存不当易导致真菌等致病菌滋生。制备工艺:因不同地区槟榔饮片质量差别较大,炮制工艺、切制方法不一,使得生物碱含量差异较大,临床应用时难以保证药效均一性。

4.3 控制风险的相关政策

4.3.1 标准化种植及炮制工艺的确立

中药槟榔的产地分布于我国海南、福建、台湾等地,由于中草药及其制剂成分的复杂性,其饮片质量层次不一,因而需确立国际统一的中草药饮片质量控制标准及药用槟榔的标准化种植;同时有关部门加强药品质量等方面的监管。

4.3.2 临床医师合理用药

槟榔及其成方制剂需在医师指导下用药;临床用药时选用标准炮制后的药材,尽量避免配伍青蒿等可能加重毒性的药材,初次用药尽量小剂量、短疗程用药并加强用药监测;体弱及基础疾病较多者慎用;充分评估其成方制剂临床使用中的安全性,与抗凝药物(如华法林)等特殊类别药物合用时需谨慎使用。

4.3.3 加强基础和临床研究,充分发挥疗效规避用药风险

通过对槟榔安全性问题初步分析,发现槟榔及其制剂存在一定的安全隐患,尤其是临床剂量过量时易产生不良反应,与患者个体差异也有关系,总体来看其风险具有可控性。目前国内外有关槟榔种子毒性试验研究均较少,主要集中于鲜槟榔、槟榔提取物和槟榔碱细胞毒性研究,尤以对口腔黏膜细胞毒性研究居多,建议加强对中药槟榔的毒性靶器官研

究。槟榔所含化成分种类较多,但目前集中于槟榔碱的毒性机制研究,且诸多机制尚不明确,建议完善其他化学成分毒性及机制研究,以明确其毒性的物质基础、毒性机制和增效减毒措施。国内尚无关于药用槟榔的系统药代动力学数据及临床研究作用评价及其明显毒性靶器官报道,因而没有足够证据以解释槟榔的生物活性的具体化学机制,因此应进一步研究槟榔及其活性成分的药代动力学和功能研究。关于槟榔及其活性成分的遗传毒性研究较少,由于孕妇咀嚼槟榔可影响婴儿低出生体重、早产,国内外研究均显示槟榔碱对胚胎着床、子宫质量造成一定损害^[45,59],有必要进一步加强中药槟榔遗传毒性方面的研究,以进一步指导妊娠妇女临床安全用药。同时,建议临床用药过程中加强槟榔相关制剂的安全性监测与临床研究,进一步明确其不良反应的特点和规律,客观地评价其安全性问题。

【参考文献】

- [1] 中国药典. 一部[S]. 2015.
- [2] Hernandez B Y, Zhu X, Goodman M T, et al. Betel nut chewing, oral premalignant lesions, and the oral microbiome [J]. PLoS ONE, 2017, 12(2): e0172196.
- [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.
- [4] 新华新闻. 汉森制药四磨汤含一级致癌物为婴幼儿广泛用药 [EB/OL]. (2013-04-25) [2017-08-19]. http://news.xinhuanet.com/fortune/2013-04/25/c_124629106.htm.
- [5] IARC. IARC monographs programme finds betel-quid and areca-nut chewing carcinogenic to humans [EB/OL]. (2013-08-07) [2017-08-19]. <http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2003/pr149.html>.
- [6] Hirayama T. An epidemical study of oral and pharyngeal cancer in Central and Southeast Asia [J]. Bull Who, 1966, 34:4.
- [7] 严国维. 槟榔煎剂驱钩虫引起严重反应 1 例[J]. 中医杂志, 1980(9): 46.
- [8] 李春花, 蔡进忠, 三木腾, 等. 氢溴酸槟榔碱驱除犬绦虫的田间试验[J]. 青海畜牧兽医杂志, 2010, 40(3): 3.
- [9] 俸世林. 槟榔致严重过敏 2 例[J]. 中国医疗前沿, 2007, 2(8): 115.
- [10] 王建洪. 静脉滴注青霉素后进食槟榔出现过敏性休克 1 例[J]. 海军医学杂志, 2009, 30(3): 232.
- [11] 张洋. 咀嚼槟榔诱发口腔粘膜纤维性变 1 例[J]. 西南国防医药, 2008, 18(5): 649.
- [12] 向旭东. 长期咀嚼槟榔导致支气管哮喘发作二例[J]. 中华结核和呼吸杂志, 1999, 22(12): 738.
- [13] 黄志凌. 嚼槟榔过量致癫痫发作 1 例报告[J]. 临床神经病学杂志, 2003, 16(4): 198.
- [14] 刘云云, 刘中霖, 彭英. 槟榔所致帕金森综合征 1 例报告[J]. 中国神经精神疾病杂志, 2011, 37(12): 759.
- [15] 陶则伟. 槟榔诱发桥脑梗死 1 例[J]. 急诊医学, 1999, 8(6): 385.
- [16] 黄敏, 何云南. 槟榔对血清 CEA 含量影响 1 例报告[J]. 放

- 射免疫学杂志 2013 26(5):582.
- [17] 肖汉扬. 四磨汤口服液致不良反应 1 例[J]. 中国药师 2014 (12):2114.
- [18] 曾敏珍,林鹏锋,陈新苗. 四磨汤口服液致皮疹 1 例[J]. 中国药师 2016 19(12):2323.
- [19] 荣春蕾,管鸽,周鹏,等. 四磨汤和华法林联用致国际标准化比值升高[J]. 中国合理用药探索 2017(4):75.
- [20] 顾立文. 槟榔四消丸引起血尿 1 例[J]. 实用中医内科杂志, 2000 14(3):16.
- [21] 张稼楠. 槟榔化学成分和药理作用研究进展[J]. 生物技术世界,2012(7):9.
- [22] 徐国均. 中草药学. 下册[M]. 南京:江苏科技出版社, 1980:1246.
- [23] 中国医学科学院药物研究所. 中草药有效成分研究. 第 1 分册[M]. 北京:人民卫生出版社,1972:445.
- [24] 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.
- [25] 曾琪. 槟榔化学成分的研究[D]. 长沙:中南林业科技大学, 2007.
- [26] 肖培根. 新编中药志. 第 2 卷[M]. 北京:化学工业出版社, 2002.
- [27] 王光. 槟榔碱的研究进展[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2010 30(3):171.
- [28] 史载锋,吴亚弟,林小明,等. 槟榔碱提取分离工艺的研究[J]. 海南师范学院学报:自然科学版,2006 19(3):246.
- [29] Tseng S K, Chang M C, Su C Y, et al. Arecoline induced cell cycle arrest, apoptosis, and cytotoxicity to human endothelial cells [J]. Clin Oral Invest, 2012, 16:1267.
- [30] Tsai Y S, Lee K W, Huang J L, et al. Arecoline, a major alkaloid of areca nut, inhibits p53, represses DNA repair, and triggers DNA damage response in human epithelial cells [J]. Toxicology 2008 249(2/3):230.
- [31] Thangjam G S, Kondaiah P. Regulation of oxidative-stress responsive genes by arecoline in human keratinocytes [J]. Periodontol Res, 2009, 44:673.
- [32] 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 599:66.
- [33] 吴颖芳,彭解英,李明,等. 槟榔碱对血管内皮细胞增殖活动影响的实验研究[J]. 临床口腔医学杂志 2007 23(6):334.
- [34] Xiao R M, Wang J J, Chen J Y, et al. Effects of arecoline on hepatic cytochrome P450 activity and oxidative stress [J]. J Toxicol Sci 2014 39(4):609.
- [35] 古桂花. 槟榔及槟榔碱对小鼠的肝肾毒理研究[D]. 汕头:汕头大学 2013.
- [36] Dasgupta R, Sahaa L, Palb S, et al. Immunosuppression, hepatotoxicity and depression of antioxidant status by arecoline in albino mice [J]. Toxicology 2006 227(1/2):94.
- [37] Jiang J M, Wang L, Gu H F, et al. Arecoline induces neurotoxicity to PC12 cells: involvement in ER stress and disturbance of endogenous H₂S generation [J]. Neurochem Res, 2016, 41:2140.
- [38] Er T K, Tsai E M, Tsai L Y, et al. *In vitro* effects of arecoline on sperm motility and cyclooxygenase-2 expression [J]. Toxicol Sci, 2006, 31:75.
- [39] Yuan J, Yang D, Liang Y, et al. Alkaloids from areca (betel) nuts and their effects on human sperm motility *in vitro* [J]. Food Sci 2012, 77:T70.
- [40] 古桂花. 槟榔粗提物及槟榔碱对小鼠肝细胞凋亡的影响[J]. 中药药理与临床 2013 29(2):56.
- [41] 邹霞辉. 槟榔与青蒿配伍增毒的实验研究[J]. 时珍国医国药 2013 24(11):2608.
- [42] 古桂花,胡虹,曾薇,等. 槟榔的细胞毒理研究进展[J]. 中国药房 2013 24(19):1814.
- [43] 李习雄,胡冠英,张三印. 槟榔毒性机制的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志 2015 21(19):212.
- [44] 肖润梅,王俊俊,李德秀,等. 氢溴酸槟榔碱诱导大鼠肝脏氧化应激性损伤[J]. 中成药 2016 38(1):20.
- [45] 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.
- [46] Kuo T M, Luo S Y, Chiang S L, et al. Arecoline induces TNF- α production and zonula occludens-1 redistribution in mouse sertoli TM4 cells [J]. J Biomed Sci 2014, 21:93.
- [47] 邓洁,罗文奇,王玉佳,等. 槟榔碱对胎鼠外周血细胞 DNA 的影响[J]. 长沙医学院学报 2013 11(2):14.
- [48] 曾薇. 槟榔碱的肾毒性实验研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015 35(6):6.
- [49] 周绪正. 大鼠及小鼠口服氢溴酸槟榔碱片剂的急性毒性试验 [J]. 黑龙江畜牧兽医 2012(11):114.
- [50] 赵成莹,张继瑜,周绪正,等. 槟榔碱、氢溴酸槟榔碱的急性毒性研究[J]. 中医杂志 2007(1):33.
- [51] 肖冰梅. 槟榔碱提神效果及急性毒性作用研究[J]. 中国当代医药 2013 20(20):14.
- [52] Wang C C, Liu T Y, Wey S P, et al. Areca nut extract suppresses T-cell activation and interferon- γ production via the induction of oxidative stress [J]. Food Chem Toxicol 2007 45(8):1410.
- [53] 李芹翠,李素梅,黄明皓,等. 槟榔南瓜子治疗绦虫病 147 例疗效观察[J]. 云南中医中药杂志 2012 33(1):39.
- [54] 徐叔军. 氢溴酸槟榔碱与氯硝柳胺合用灭钉螺增效作用的研究[J]. 中华预防医学杂志 2006 40(4):253.
- [55] 金世元,王琦. 中药饮片炮制研究与临床应用[M]. 北京:化学工业出版社 2004:695.
- [56] 古桂花,胡虹,曾薇,等. 槟榔不同工艺处理品中 3 种生物碱的含量比较[J]. 中国实验方剂学杂志 2013 19(4):44.
- [57] 陈翠美. 槟榔的炮制研究[J]. 河北中医 2006 28(4):281.
- [58] 何晓燕. 槟榔炒制过程中物质基础与生物效应变化规律研究 [D]. 成都:成都中医药大学 2014.
- [59] 周建宏,王宗永,张矛宇,等. 槟榔碱对怀孕小鼠子宫 ER α 和 PR 的影响[J]. 四川动物 2014 33(4):535.

[责任编辑 张燕]