

中药槟榔及其主要成分的药理和毒理研究概述

孙娟, 曹立幸, 陈志强, 陈其城, 蒋志

(广州中医药大学第二临床医学院/广东省中医院, 广东广州 510120)

摘要: 综述槟榔及其主要成分槟榔碱对机体多系统的药理和毒理作用研究进展。槟榔及其主要成分槟榔碱对神经系统具有促智作用, 对消化系统具有促进胃肠运动的功能, 对心血管系统具有改善糖尿病糖、脂代谢紊乱及抗动脉粥样硬化的作用, 同时还具有消炎镇痛、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁等作用; 其毒理作用主要体现在长期大量“咀嚼槟榔”存在潜在健康风险, 表现为口腔黏膜下纤维化、泌尿生殖毒性, 成瘾性和细胞毒性等方面, 但是其致病的具体机制还不清楚。结果提示槟榔是一味对多系统疾病治疗具开发前景的中药。

关键词: 槟榔; 槟榔碱; 药理研究; 毒理研究; 综述

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2018)06-1143-04

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2018.06.040

Review of Pharmacological and Toxicological Studies on Semen Arecae and Its Main Component

SUN Juan, CAO Li-Xing, CHEN Zhi-Qiang, CHEN Qi-Cheng, JIANG Zhi

(The Second Clinical Medicine School, Guangzhou University of Chinese Medicine / Guangdong Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: The pharmacological and toxicological research progress of Semen Arecae and its main components were reviewed in this study. Semen Arecae and its main component arecoline have the pharmacological actions of improving mentality of nerve system, promoting the gastrointestinal movement, improving glucose and lipid metabolism in diabetic state, and counteracting atherosclerosis, inflammation, algnesia, oxidation, carcinogenesis and depression in multisystem diseases. The toxicological effects of Semen Arecae and its main component arecoline resulted from the long-term large-dose chewing of areca-nut, manifesting as oral submucous fibrosis, toxicity of urogenital system, dependency syndrome and cytotoxicity. The results indicated that Semen Arecae is the herb having the prospects in treating anti-multisystem diseases.

Key words: Semen Arecae; arecoline; pharmacological studies; toxicological studies; review

槟榔 (*Areca catechu* L.) 为棕榈科常绿乔木植物, 其主要成分为槟榔碱 (0.1%~0.5%)。我国引种地以海南生产的槟榔最为出色, 饮誉四海^[1]。植物槟榔的干燥成熟种子槟榔 (Semen Arecae), 是我国四大南药之一。槟榔又名仁频、宾门、橄榄子、大肚子、青仔、榔玉等, 味苦, 性辛、温, 归胃、大肠经, 具有杀虫消积、降气、行水、截

症、固齿杀菌等功效, 长期以来被广泛地应用于临床。

1 槟榔及槟榔碱的现代药理研究

1.1 对神经系统的作用 槟榔的主要成分槟榔碱是 M 受体激动剂, 具有与乙酰胆碱类似的刺激副交感神经的作用。槟榔碱在一定的剂量下能刺激 M

收稿日期: 2018-03-06

作者简介: 孙娟 (1981-), 女, 医学博士, 副研究员; E-mail: sunjuan614@163.com

通讯作者: 陈志强, 男, 教授, 博士研究生导师; E-mail: profchen7233@126.com。曹立幸, 女, 教授, 博士研究生导师; E-mail: lixingcao@126.com

基金项目: 广东省财政厅资助项目 (粤财工[2016]150-9); 广东省科技厅资助项目 (编号: 2014A020212278); 广东省中医药局资助项目 (编号: 20164021)

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。早在1995年,Ono等^[12]通过实验动物模型证明,槟榔碱可以作为胆碱能药物来削弱老龄鼠对时间知觉损伤的作用,从而改善阿尔茨海默病(AD)患者的症状。Chandra等^[13]的研究结果提示,在对Wistar大鼠AD模型进行槟榔碱干预后,大鼠的记忆细胞数量增加且学习能力得到改善。体外实验研究表明槟榔碱能够改善严重周围神经损伤的恢复^[14]。近年来发现海南槟榔提取物也可增强衰老小鼠的学习记忆能力,提高超氧化物歧化酶(SOD)、琥珀酸脱氢酶(SDH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性,减少丙二醛(MDA)产生并加快其在机体内的清除,从而减少过氧化损伤^[15]。

1.2 对消化系统的作用 多年来对单味槟榔的研究证实,槟榔能够显著提高胃动力低下大鼠的胃排空率和小肠推进率,提示其对胃肠运动有一定促进作用,尤其是对胃动力。但是,胃肠运动是复杂的由多方面协调的神经肌肉运动,中药槟榔的具体调节机制尚不清楚。槟榔碱是已知的槟榔组分,已被多项研究证实具有类似胆碱的平滑肌兴奋效应。早期研究^[16]发现结肠平滑肌细胞通过M2受体耦合G蛋白及蛋白激酶活性来激发Ca²⁺通道,引发结肠平滑肌收缩。近年来研究^[17]显示,槟榔碱对离体大鼠远端结肠平滑肌肌条具有收缩作用,且槟榔碱的促收缩反应随剂量的增加而增强。同时本团队近年来系统地研究了氢溴酸槟榔碱对大鼠胃不同部位纵行与环行平滑肌的作用,发现槟榔碱对胃不同部位肌条的反应有差异,但可以显著增加胃底、胃体对食物的推动力,并能加强胃窦部碾磨食糜的能力,促进胃各部位动力效应协调^[8]。而且本团队通过研究健康人口服槟榔颗粒后观察胃电图^[9],发现槟榔能够通过增强胃电活动促进胃动力。近期本团队还以外科腹腔镜结直肠癌根治术后及妇科腹腔镜良性病变全子宫切除术后患者为研究对象,以行业公认的胃肠功能评价指标进行评价,研究以槟榔为主的香槟方对术后患者胃肠功能恢复的疗效和机制^[10]。

1.3 对心血管系统的作用 近年来研究发现槟榔的主要成分槟榔碱能改善2型糖尿病糖、脂代谢紊乱^[11]。王佑权等^[12]通过实验研究表明,其机制可能是槟榔碱通过激动M受体,增加一氧化氮(NO)的释放,通过抑制氧化应激,起到抑制高糖诱导的血管内皮依赖性舒张功能损伤的作用。石翠格等^[13]将血管内皮细胞与不同浓度槟榔碱预孵育20h后给予氧化低密度脂蛋白损伤,内皮细胞经与槟榔

碱预孵育后,其单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)和细胞间黏附分子-1(ICAM-1)mRNA的表达水平明显低于与氧化低密度脂蛋白直接接触的细胞。说明槟榔碱有保护内皮细胞、抗动脉粥样硬化的作用。

1.4 其他作用 现代药理研究表明槟榔碱还具有消炎、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁等作用。Khan等^[14]发现槟榔提取物对福尔马林诱发的小鼠疼痛及前列腺素E、花生四烯酸诱发的水肿分别具有镇痛、抗炎的作用。袁列江等^[15]研究表明,槟榔粗提取物、乙酸乙酯萃取物和水溶出物3种组分在小白鼠体内都具有良好的抗氧化活性作用。Huang等^[16]发现槟榔有效成分能减少肿瘤细胞的白细胞介素6(IL-6)水平,增加肿瘤抑制因子p53的水平,引起肿瘤细胞凋亡,从而防止肿瘤发生。同时槟榔中的二氯甲烷馏分与抗抑郁作用具有一定的联系^[17]。

综上,随着国内外学者对中药槟榔及其有效成分的深入研究,发现槟榔是一味颇具开发前景的中药,成为近年来的研究热点之一。在神经系统方面,以槟榔碱为先导的新型莨菪碱类化合物具有促智作用,可用于研发治疗AD的新药;在消化系统方面,其主要成分槟榔碱具有促进胃肠运动的功能,将为促胃动力药的开发提供新途径;在心血管系统方面,槟榔碱能改善糖尿病糖、脂代谢紊乱,还具有抗动脉粥样硬化的作用;另外,槟榔还具有消炎镇痛、抗氧化、抗肿瘤、抗抑郁等作用。

槟榔果作为一种嗜好品,流行广泛却具有潜在毒性。基于此,更迫切需要对槟榔的有效成分进行更科学细致深入的研究,以明确其各方面的有效性和安全使用剂量范围,指导临床用药。

2 槟榔及槟榔碱的毒理研究

槟榔嚼块(槟榔果)因食后能产生欣快感和轻微兴奋性,使许多人痴迷而广泛流行于亚洲地区。目前槟榔果已成为仅次于烟草、酒精和咖啡因的嗜好品,是位居世界第四位广泛使用的嗜好品。国内调查结果显示,湖南居民槟榔咀嚼率达16.2%。长期咀嚼槟榔对身体带来一定的危害。近十几年来,国内外众多学者对槟榔毒理进行了大量的研究,现将有关槟榔的毒理研究结果综述如下。

2.1 致口腔黏膜下纤维的毒性作用 口腔黏膜下纤维化(oral submucous fibrosis, OSF)是一种主要表现为渐进性张口受限的慢性疾病,其特征是口腔黏膜下固有层胶原堆积,黏膜弹性降低。世界

卫生组织(WHO)已将OSF列入癌前状态。其主要发病部位在口腔、咽喉、食道,癌变率为7%~13%。流行病学表明OSF与长期咀嚼槟榔有密切相关。咀嚼槟榔与口腔潜在恶性病损的OSF、口腔黏膜白斑以及口腔癌关系密切^[18]。咀嚼槟榔致病、致癌的前提是槟榔中所含的生物碱(以槟榔碱为主)能顺利通过正常或已经发生病变的口腔黏膜上皮屏障。有研究初步探究了槟榔碱对口腔黏膜异常增生上皮屏障确有影响^[19]。机制方面的研究较多,从细胞学角度,槟榔碱可诱导人口腔黏膜角质形成细胞(KC)凋亡, KC 凋亡异常可能是OSF的重要发病机理之一^[20]。槟榔提取物还能刺激成纤维细胞增殖,从而诱发OSF^[21]。近期研究表明槟榔诱导HaCaT上皮细胞凋亡比诱导成纤维细胞凋亡更敏感^[22]。槟榔可诱导体外培养的人脐静脉内皮细胞(HUVECs)的 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达,说明槟榔碱可诱导内皮细胞发生内皮间充质转化^[23]。另外咀嚼槟榔与炎症及免疫破坏有关,槟榔提取物会促进髓源抑制性细胞发挥炎症及免疫下调作用,这可能是咀嚼槟榔发生口腔疾病癌变的病理机制^[24]。

2.2 泌尿生殖毒性 槟榔水煎剂可增加大鼠膀胱逼尿肌肌条的收缩活动,表现为增加张力和收缩波平均振幅,并呈剂量依赖性,但对频率无影响^[25]。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,在较高剂量时可致精子活动率明显降低,结果提示槟榔对雄性小鼠生殖功能可能造成一定影响^[26]。近期研究显示咀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^[27]。另有调查发现孕期嚼食槟榔的孕妇可能引起婴儿低体质量出生^[28]。槟榔碱延迟胚胎发育可能是由于细胞内硫醇的损耗产生细胞毒作用引起的^[29]。季宇彬等^[30]报道槟榔碱对小鼠骨髓细胞的DNA具有一定的损伤作用,有一定的遗传毒性。

2.3 神经毒性 槟榔嚼块对中枢和外周神经系统均有影响,在提高情绪、增加精力、兴奋心血管系统等方面与精神兴奋剂具有相似性。Winstock等^[31]调查尝试过戒除槟榔的受试者,结果显示,受试者在停止使用槟榔1~2 d后均出现戒断症状,包括沮丧、焦虑、注意力不集中、乏力等。根据“依赖性评估量表”对这些患者进行评分,发现这些受试者的依赖程度都较高,而且每天嚼食量与评分呈正相关。并且槟榔嚼块与吗啡合用可增强

吗啡的成瘾性,有形成多药滥用的危险。药理毒理试验证实,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反应和细胞毒活性,并较毛果芸香碱、毒扁豆碱及蝇蕈强烈^[32]。

2.4 其他毒性 咀嚼槟榔可诱发和加重支气管哮喘的发作。咀嚼槟榔时可导致支气管平滑肌收缩。长期咀嚼槟榔的人群主要是轻度的气道高反应性,其阳性率为18.7%,明显高于长期吸烟人群^[33]。嚼食槟榔者肥胖比例升高,甘油三酯增高,血压、心率也有增高趋势,这或许成为代谢综合征的危险因素^[34]。

自2003年WHO流行病学调查报告指出咀嚼槟榔与人类口腔癌等具相关性以来,许多国内外学者对“槟榔入药”提出质疑,并进行了相关的机制研究,但毒理研究方面尚有待深入。目前虽然有研究表明长期大量“咀嚼槟榔”的习惯行为确实存在潜在健康风险^[35],表现在OSF、泌尿生殖毒性、成瘾性和细胞毒性等方面,但是其致病的具体机制还不清楚。并且槟榔嚼块和药用槟榔在使用剂量、炮制方法、用药疗程等方面显著不同,不应混为一谈。

3 结语

综上,多年来依据含中药槟榔古方研发的方药如四磨汤、槟榔四消丸、调肠理气片等,临床疗效均得到认可,这些药物是近年来在促胃肠动力新药研发方面的重点研究对象,成为国内外学者的研究热点之一。但同时槟榔嚼块又有诸如致口腔癌、影响生殖功能等负面作用。所以在槟榔的药理研究方面,不仅要研究药材及有效部位,更需要对其有效成分、药效及安全用药剂量深入探讨,以形成国际公认的药用标准。同时在毒理研究方面,需要对槟榔嚼块的致病机理继续探讨,确定槟榔果的负面生理效应是由槟榔本身引起的还是由其他制作槟榔嚼块的添加成分引起的。

槟榔作为四大南药之一的宝贵中药材,其对人体的正面效应研究是一项重要的课题。从生理效应验证进入到机理探索以确定其药理活性或毒性的研究势在必行,通过有效措施减少和降低槟榔的负面效应,才可为槟榔的临床应用与新药研发打下基础。

参考文献:

[1] 陈锡沐. 南方名贵药材栽培与加工[J]. 广州: 广东科技出版

- 社, 2002: 96-115.
- [2] Ono M, Minamoto Y, Shibata S, et al. Attenuating effect of arecoline and physostigmine on an impairment of mealtime-associated activity rhythm in OM rats [J]. *Physiol Behav*, 1995, 57(1): 189.
- [3] Chandra J N, Malviya M, Sadashiva C T, et al. Effect of novel arecoline thiazolidinones as muscarinic receptor 1 agonist in Alzheimer's dementia models [J]. *Neurochem Int*, 2008, 52(3): 376.
- [4] Lee S C, Tsai C C, Yao C H, et al. Effect of arecoline on regeneration of injured peripheral nerves [J]. *Am J Chin Med*, 2013, 41(4): 865.
- [5] 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.
- [6] Jin X, Morsy N, Shoeb F, et al. Coupling of M2 muscarinic receptor to L-type Ca channel via C-SRC kinase in rabbit colonic circular smooth muscle [J]. *Gastroenterology*, 2002, 123(3): 827.
- [7] Li C B, Yang X, Tang W B, et al. Arecoline excites the contraction of distal colonic smooth muscle strips in rats via the M3 receptor-extracellular Ca²⁺ influx-Ca²⁺ store release pathway [J]. *J Physiol Pharmacol*, 2010, 88(4): 439.
- [8] 张骏鸿, 曹立幸, 邓时贵, 等. 氢溴酸槟榔碱对大鼠离体胃平滑肌条动力的作用[J]. *广东医学*, 2016, 37(19): 2881.
- [9] 孙娟, 曹立幸, 陈其城, 等. 槟榔对健康人胃电图及胃动素、促肾上腺皮质激素释放激素的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2016, 27(2): 281.
- [10] Gan H, Lin J, Jiang Z, et al. Xiangbin prescription for the recovery of gastrointestinal function after abdominal surgery (the XBPRS trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2018, 19(1): 146.
- [11] 姚起鑫, 亓竹青, 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.
- [12] 王佑权, 周寿红. 槟榔碱对高糖诱导血管内皮依赖性舒张功能损伤的保护作用[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(6): 461.
- [13] 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, 7(12): 2780.
- [14] Khan S, Mehmood M H, Ali A N, et al. Studies on anti-inflammatory and analgesic activities of betel nut in rodents [J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 135(3): 654.
- [15] 袁列江, 李忠海, 郑锦星. 槟榔提取物对小白鼠体内抗氧化作用的研究[J]. *食品科学*, 2009, 30(7): 225.
- [16] Huang L W, Hsieh B S, Cheng H L, et al. Arecoline decreases interleukin-6 production and induces apoptosis and cell cycle arrest in human basal cell carcinoma cells [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2012, 258(2): 199.
- [17] 李自才. 浅谈抗抑郁中草药[J]. *中国民族民间医药*, 2014, 23(2): 75.
- [18] Zhang S S, Li W H, Gao Y J, et al. Betel?quid and oral submucous fibrosis: a cross-sectional study in Hunan province, China [J]. *J Oral Pathol Med*, 2012, 41(10): 748.
- [19] 侯冬兰, 陈蓉, 高义军, 等. 槟榔碱和Ca²⁺对口腔黏膜异常增生上皮体外模型通透性的影响[J]. *口腔疾病防治*, 2017, 25(1): 21.
- [20] 高义军, 凌天牖, 尹晓敏, 等. 槟榔碱诱导口腔角质形成细胞凋亡研究[J]. *口腔医学研究*, 2007, 23(6): 624.
- [21] 冯云枝, 凌天牖. 槟榔提取物对口腔粘膜成纤维细胞表达细胞间粘附分子-1的影响[J]. *华西口腔医学杂志*, 2002, 20(4): 241.
- [22] Li M, Gao F, Zhou Z S, et al. Arecoline inhibits epithelial cell viability by upregulating the apoptosis pathway: implication for oral submucous fibrosis [J]. *Oncol Rep*, 2014, 31(5): 2422.
- [23] 周晔晔, 凌天牖. 槟榔碱诱导人脐静脉内皮细胞表达 α -SMA的实验研究[J]. *临床口腔医学杂志*, 2014, 30(10): 606.
- [24] Wang C C, Lin H L, Wey S P, et al. Areca-nut extract modulates antigen-specific immunity and augments inflammation in ovalbumin-sensitized mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2011, 33(2): 315.
- [25] 邱小青, 张英福, 瞿颂义, 等. 槟榔对大鼠逼尿肌肌条运动的影响[J]. *中成药*, 2000, 22(2): 155.
- [26] 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.
- [27] Kafle S, Shanbhag T, Shenoy S, et al. Antinfertility effect of Areca catechu in male albino rats [J]. *Int J Pharm Sci Rev Res*, 2011, 10(1): 79.
- [28] 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.
- [29] Chang B E, Liao M H, Kuo Y P, 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.
- [30] 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.
- [31] Winstock A R, Trivedy C R, Warnakulasuriya K A, et al. A dependency syndrome related to areca nut use: some medical and psychological aspects among areca nut users in the Gujarat community in the UK [J]. *Addict Biol*, 2000, 5(2): 173.
- [32] 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.
- [33] 向旭东, 邓平, 刘国平, 等. 长期咀嚼槟榔者气道高反应性的变化[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2001, 24(3): 179.
- [34] Javed F, Al-Hezaimi K, Warnakulasuriya S. Areca-nut chewing habit is a significant risk factor for metabolic syndrome: a systematic review [J]. *J Nutr Health Aging*, 2012, 16(5): 445.
- [35] 萧福元, 赵炜哲, 王非, 等. 食用槟榔对口腔黏膜健康影响的现况研究[J]. *实用预防医学*, 2014, 21(2): 155.

【责任编辑：贺小英】